의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020.09.28.	접수번호	20200204247
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국화이자제약(주)		
제 품 명		마일로탁주4.5밀리그램(겜투주맙오조가마이신)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		겜투주맙오조가마이신		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형 : 용액용동결건조분말주사제 함량 : 1 바이알 중 겜투주맙오조가마이신 5.0 밀리그램		
신청 사항	효능효과	새로이 진단된 CD33-양성의 급성골수성백혈병(AML) 성인환자의 치료		
	용법용량	1) 유도요법(induction) 이 약의 권장용량은 제1일, 제4일, 및 제7일에 3 mg/m^2/dose를 2시간 이상에 걸쳐 주입 (이하 상세내용 생략)		
최종 허가 사항	허가일자	2021.11.18.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		미국(FDA) : 2017.09.01./ 유럽(EMA) : 2018.04.19.		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사관, 남주선 연구관, 정현철 과장
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 권도연 주무관, 백대현 연구관, 정지원 과장 (기시) 김진아 주무관, 백대현 연구관, 정지원 과장
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김진수 심사관, 지영혜 사무관, 문은희 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

새로이 진단된 CD33-양성의 급성골수성백혈병(AML) 성인환자의 치료

○ 용법·용량

1. 예비투약 및 특별 고려사항 1) 성인에서 이 약 투여의 1 시간 전, 경구 아세트아미노펜 650 mg 및 디펜히드라민 50 mg을 경구 또는 정맥내로 예비투약하고, 이 약 투여의 30분전에 1 mg/kg 메틸프레드니솔론 또는 이와 동등한 용량의 대체 코르티코스테로이드를 예비투약한다. 최초 예비투약 후 4시간마다 아세트아미노펜과 디펜히드라민을 추가 투여할 수 있다. 주입 중 또는 주입 후 4시간이내에 발열, 오한, 저혈압 또는 호흡곤란 등의 주입반응 징후가 있으면, 동일한 용량의 메틸프레드니솔론 또는 이와 동등한 용량의 코르티코스테로이드를 반복 투여한다. 2) 종양용해증후군을 예방하기 위해 적절한 처치를 한다. 3) 백혈구증가증(백혈구 수 30 Gi/L 이상) 환자는 이 약을 투여하기 전에 세포감소요법이 권장된다. 2. 권장용량 1) 유도요법(induction) 이 약의 권장용량은 제1일, 제4일, 및 제7일에 3 mg/m^2/dose를 2시간 이상에 걸쳐 주입하는 것(최대 4.5 mg바이알 1개)으로, 제1일에서 제3일까지 다우노루비신(DNR) 60 mg/m^2/day을 병용하여 30분이상 주입하고, 제1일에서 제7일까지 시타라빈(AraC) 200 mg/m^2/day을 연속 주입한다. 두 번째 유도요법이 필요한 경우, 다우노루비신과 시타라빈만 다음의 권장용량으로 투여하고, 이 약은 투여하지 않는다. - 제1일과 제2일에 다우노루비신 35 mg/m^2/day 투여 및 제1일부터 제3일까지 12 시간마다 시타라빈 1g/m^2 투여. 2) 공고요법(consolidation)

유도 후 완전관해(CR)를 경험하는 환자의 경우, 이 약과 시타라빈 및 다우노루비신을 정맥투여한다.

이 약은 제1일에 최대 4.5mg 바이알 1개를 3 mg/m^2/dose로 2시간 이상에 걸쳐 주입하며, 시타라빈은 제1일부터 제4일까지 매 12 시간 마다 1 g/m^2을 2시간 이상에 걸쳐 주입한다. 다우노루비신은 60 mg/m^2 을 1일[첫번째 코스] 또는 2일[두번째 코스] 동안 투여할 수 있으며, 최대 두 번째 코스까지 투여할 수 있다.

유도후 완전관해는 정상세포 골수에서 모세포가 5% 미만이고, 수혈이 없을 때 말초혈액에서의 절대호중구수(ANC)가 1.0 × 10^9 cells/L이상 및 혈소판 수가 100 × 10^9/L이상으로 정의된다.

[표 1] 화학요법과 병용 시 이 약의 투여요법

투여요법	이 약	다우노루비신	시타라빈
유도요법 [a]	제 1 일, 제 4 일 및 제 7 일에 3 mg/m^2/dose 투여 (최대 4.5 mg 바이알 1 개)	제 1 일에서 제 3 일까지 60 mg/m^2/day 투여	제 1 일에서 제 7 일까지 200 mg/m^2/day 투여
두번째 유도요법 (필요 시)	투여하지 않는다.	제 1 일에서 제 2 일까지 35 mg/m^2/day 투여	제 1 일에서 제 3 일까지 매 12 시간마다 1 g/m^2 투여
공고요법 1 코스 [a,b]	제 1 일에 3 mg/m^2/dose 투여 (최대 4.5 mg 바이알 1 개)	제 1 일에 60 mg/m^2/day 투여	제 1 일에서 제 4 일까지 매 12 시간마다 1 g/m^2 투여
공고요법 2 코스 [a,b]	제 1 일에 3 mg/m^2/dose 투여 (최대 4.5 mg 바이알 1 개)	제 1 일에서 제 2 일까지 60 mg/m^2/day 투여	제 1 일에서 제 4 일까지 매 12 시간마다 1 g/m^2 투여

[a.] 표 2 의용량조절정보 참조.
[b.] 유도 후 완전관해(CR)를 경험하는 환자.

3. 독성에 따른 용량조절

혈구감소증이 회복될 때까지 혈구 수를 자주 모니터링한다. 투여관련 독성이 회복될 때까지 혈구수 및 화학수치를 최소 주 3회로 모니터링한다. 일부 이상반응 관리를 위해, 이 약의 일시적 또는 영구 투여중단이 필요할 수 있다. 표2에는 혈액학적 및 비혈액학적 독성에 따른 용량조절 지침이 제시되어 있다.

[표 2] 혈액학적 및 비혈액학적 독성에 따른 용량조절

혈액학적 및 비혈액학적 독성	권장조치
이 약을 병용요법으로 투여 받은 자	
혈소판 감소증의 지속	• 혈소판 수가 예정된 공고요법 주기의 시작 시점으로부터 14일 이내(이전 주기 투여 이후 혈액학적 회복 후 14일)에 100 Gi/L이상으로 회복되지 않으면, 이 약을 중단한다(이 약을 공고요법 주기에 투여하지 않는다.).
호중구 감소증의 지속	• 호중구 수가 예정된 공고요법 주기의 시작 시점으로부터 14일 이내(이전 주기 투여 이후 혈액학적 회복 후 14일)에 0.5 Gi/L 초과로 회복되지 않으면, 이 약을 중단한다(이 약을 공고요법 주기에 투여하지 않는다.).
정맥폐쇄질환 (VOD)	• 이 약을 투여중단 한다.
총 빌리루빈 2 x ULN 초과 또는 AST 및/또는 ALT가 2.5 x ULN 초과	• 매 용량 투여 전, 총 빌리루빈이 ULN(정상상한치)의 2배이하 및 AST(아스파르테이트 아미노전이효소) 및 ALT (알라닌 아미노전이효소)가 ULN의 2.5배 이하로 회복할 때까지 이 약 투여를 지연한다. • 예정된 투여일로부터 2일 이상 투여가 지연된 경우, 예정된 투여를 생략한다.
주입관련 반응	• 주입을 중단하고 적절한 의료적 처치를 시작한다. • 필요시, 아세트아미노펜, 디펜히드라민 및/또는 메틸프레드니솔론을 투여한다. • 필요시, 지지요법을 실시한다. • 경증, 중등도 또는 중증의 주입관련 반응의 경우, 증상 해소 후 재투여시 주입관련 반응을 보인 투여속도의 절반 이하 속도로 고려한다. 증상이 재발하는 경우, 위 과정을 반복한다. • 중증의 주입반응 또는 생명을 위협하는 주입반응이 나타날 경우, 이 약 투여를 영구 중단한다.
기타 중증의 또는 생명을 위협하는 비혈액학적 독성	• 경증 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 지연한다. • 예정된 투여일로부터 2일 이상 투여가 지연된 경우, 예정된 투여를 생략한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 간독성

중증의 또는 치명적인 간 정맥폐쇄질환(VOD, 굴혈관폐쇄증후군(SOS)으로도 알려져 있음)을 포함한 간독성이 이 약의 단독투여 및 병용요법의 일부 사례에서 이 약 투여와 관련성 있음이 보고되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분 또는 다른 구성성분에 과민증 및 그 병력이 있는 환자 (아나필락시스 포함).

3. 이상반응
이 약과 관련된 다음의 중대한 이상반응은 “4. 일반적 주의”에 자세히 기술되어 있다.
- 정맥폐쇄 간질환(VOD)을 포함한 간독성
- 주입관련 반응
- 출혈

1) 임상시험
• 새로이 진단된 신규 CD33-양성의 급성골수성백혈병(AML)에 병용투여
임상시험 ALFA-0701에서 이 약과 DA(다우노루비신 및 시타라빈)를 병용투여한 환자 131명과 DA만 투여한 환자 137명의 안전성 평가결과이다.
131명의 환자가 이 약과 함께 1차 유도요법을 완료하였으며, 이중 19명은 2차 유도요법을 투여받았다. 유도요법 중 투여된 총 용량의 평균은 14.51 mg(범위: 4.6-18.0)이었다. 공고요법 1주기 중 이 약 투여군의 91명(70%)과 공고요법 2주기 중 이 약 투여군의 64명(49%)에게 이 약이 투여되었다.
이상사례로 인한 투여중단은 이 약 + DA 투여군의 31%, DA 투여군의 7%에서 나타났다. 이 약 투여군에서 영구 투여중단으로 이어진 가장 흔한(1% 이상) 이상반응은 혈소판감소증(15%), VOD(3%) 및 패혈쇼크(2%)였다.
치명적인 이상반응은 이 약 투여군의 8명(6%), DA투여군의 3명(2%)에서 발생하였다. 이 약 투여군 중 3명이 VOD로 사망했고, 4명은 출혈관련 사례(CNS출혈, 출혈성 쇼크)로 사망했으며, 사망자 1명은 심장원인으로 의심되었다. DA 투여군에서는 3명의 환자가 패혈증으로 사망했다.
[표 3] 임상시험 ALFA-0701에서 새로이 진단된 신규 AML환자에서 선택된 3등급 이상의 약물이상반응

	이 약 + 다우노루비신 + 시타라빈 (n, %)	다우노루비신 + 시타라빈 (n, %)
유도요법	N = 131	N = 137
감염[a]	61 (47%)	53 (39%)
출혈[b]	24 (18%)	12 (9%)
정맥폐쇄 간질환[c]	3 (2%)	0
공고요법 1주기	N = 91	N = 103
감염[a]	50 (55%)	43 (42%)
출혈[b]	5 (5%)	0
정맥폐쇄 간질환[c]	0	0
공고요법 2주기	N = 64	N = 107
감염[a]	32 (50%)	54 (50%)
출혈[b]	4 (6%)	0
정맥폐쇄 간질환[c]	0	0

[a] 감염은 여러 개 선호용어에 대한 그룹용어이다.
[b] 출혈은 여러 개 선호용어에 대한 그룹용어이다.
[c] 정맥폐쇄 간질환은 보고된 다음의 선호용어들을 포함한다: 정맥폐쇄 간질환, 정맥폐쇄 질환

임상시험 ALFA-0701의 모든 환자에서 중증 호중구감소증, 혈소판감소증 및 빈혈이 나타났다. 활성 백혈병 없이 지속되는 3-4등급 혈소판감소증의 발생률은 이 약 투여군에서 더 높게 나타났다(표 4).

[표 4] 임상시험 ALFA-0701에서 혈구감소증의 지속[a]

	이 약 + 다우노루비신 + 시타라빈 (n/N, %)	다우노루비신 + 시타라빈 (n/N, %)
유도요법		
혈소판감소증의 지속	19/101 (19%)	7/97 (7%)
호중구감소증의 지속	3/106 (3%)	0/101 (0%)
공고요법 1주기		
혈소판감소증의 지속	21/87 (24%)	6/91 (7%)
호중구감소증의 지속	3/88 (3%)	1/97 (1%)
공고요법 2주기		
혈소판감소증의 지속	22/62 (35%)	25/103 (24%)
호중구감소증의 지속	1/62 (2%)	2/105 (2%)

[a] 제 42일에 활성 백혈병 없이, 50 Gi/L 미만의 혈소판 또는 0.5 Gi/L 미만의 호중구수가 지속.

임상시험 ALFA-0701에서 치료된 환자들의 투여군별 선택된 화학수치 이상의 변화는 표 5에 요약되어 있다.

[표 5] 임상시험 ALFA-0701 화학적 검사 수치: 베이스라인(2등급 이하)에서 3등급 이상으로 변화한 피험자

	이 약 + 다우노루비신 + 시타라빈	다우노루비신 + 시타라빈

검사 수치 이상	베이스라인에서 2등급 이하인 환자수 (n)	3등급 이상으로 진행한 환자수 (n, %)	베이스라인에서 2등급 이하인 환자수 (n)	3등급 이상으로 진행한 환자수 (n, %)
저인산혈증	117	75 (64%)	127	52 (41%)
저칼륨혈증	127	73 (57%)	133	41 (31%)
저나트륨혈증	129	57 (44%)	134	36 (27%)
알칼리인산분해효소 증가	120	16 (13%)	128	7 (5%)
아스파르테이트 아미노전이효소 증가	126	18 (14%)	132	11 (8%)
알라닌 아미노전이효소 증가	124	13 (10%)	132	20 (15%)
혈중 빌리루빈 증가	119	9 (8%)	126	5 (4%)

2) 시판 후 조사

다음의 이상사례는 이 약 허가 후 사용에서 보고된 사례로, 불특정한 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 발생 빈도를 확실히 추정하거나 이 약의 노출과 인과관계를 명확히 확립하기 어렵다.

위장관계: 호중구감소성 대장염*

감염: 폐진균증 및 사람폐포자충폐렴*을 포함하는 진균성 폐감염, 및 Stenotrophomonas감염을 포함하는 세균감염

신장 및 비뇨기계: 출혈방광염*

호흡기, 흉부 및 종격: 간질성 폐렴*

*치명적 사례 포함

3) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 면역원성의 가능성이 있다. 권장용량이 투여된 임상시험에서 이 약의 면역원성은 연구되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 정맥폐쇄 간질환(VOD)을 포함하는 간독성

생명을 위협하거나 때때로 치명적인 간 정맥폐쇄 사례를 포함한 간독성이 이 약을 단독요법 또는 병용 화학요법으로 투여한 환자에게서 보고되었다.

임상시험ALFA-0701에서, 이 약 투여 중, 투여 후, 또는 이후 자가조혈모세포이식(HSCT)을 받은 환자군에서 VOD가 6/131명(5%)으로 보고되었다. 이 약 투여 후 VOD 발생까지 시간의 중앙값은 9일(범위: 2-298일)이었고, 5건은 이 약 투여 28일 이내 발생, 1건은 이 약 마지막 투여 후 28일 이후에 발생하였다. 6건의 VOD 사례 중 3건은 치명적이었다. ALFA-0701 대조군의 2명의 환자에서도 재발성 AML에 이 약을 투여받은 후 VOD가 보고되었다.

MyloFrance-1 임상시험(제1일, 제4일, 및 제7일에 이 약 3 mg/m^2)에서, 57명 중

VOD 사례는 이 약을 투여 중이거나 투여 후, 또는 투여 완료 후 HSCT 시행 후에도 보고되지 않았다.
임상시험들의 분석에 근거하여, VOD의 위험성은 이 약 고용량을 단독요법으로 투여받은 성인환자, 이 약 투여 전 중등도 또는 중증의 간장애가 있었던 환자, HSCT후 이 약을 투여받은 환자, 그리고 이 약 투여 후 HSCT를 받은 환자에서 더 높았다. 이 약 투여 전 중등도 또는 중증의 간장애가 있었던 환자는, 베이스라인에서 중등도 또는 중증의 간장애가 없었던 환자보다 VOD발생 가능성이 8.7배 높았다. HSCT 후 재발로 이 약을 투여받은 환자는 이전에 HSCT을 받지않은 환자보다 VOD발생 가능성이 2.6배 높았다. 이 약 투여 후 HSCT을 받은 환자는 이 약 투여 후 HSCT을 받지 않은 환자보다 VOD발생 가능성이 2.9배 높았다. 높은 용량의 이 약 단독요법과 관련하여, HSCT 시점과 VOD의 연관성은 확인되지 않았지만, ALFA-0701 임상시험은 이 약 마지막 투여 후 및 HSCT 시행 간에 2개월의 간격을 두도록 권장했다. MyloFrance-1임상시험에서, 이 약 투여 후 3.5개월 이내에 HSCT을 받은 환자는 없었다.
이 약 매 용량 투여 전에, ALT, AST, 총빌리루빈 및 알칼리인산분해효소를 평가해야한다. 이 약 투여 후, VOD의 징후 및 증상을 자주 모니터링해야하며, 증상으로는 ALT, AST 및 총빌리루빈의 증가, 간 비대(통증이 있을 수 있다), 급격한 체중증가 및 복수가 포함될 수 있다. 총빌리루빈 만을 모니터링하면 VOD 위험성이 있는 모든 환자를 식별하지 못할 수 있다. 간 검사치 이상이 나타난 환자의 경우, 간 검사치와 간독성의 임상 징후 및 증상을 더 자주 모니터링하는 것을 권장한다. HSCT을 진행하는 환자에서, HSCT 후 일정 기간 동안 적절히 간 검사를 자주 모니터링한다.
이 약의 일시 중단 또는 영구 투여중단으로 간독성의 징후 및 증상을 관리한다. VOD가 발생한 환자들은, 이 약 투여를 중단하고 표준요법에 따라 처치한다.
2) 주입관련 반응(아나필락시스 포함)
생명을 위협하거나 치명적인 주입관련 반응이 이 약 주입 중 또는 주입 후 24시간 이내에 발생할 수 있다. 주입관련 반응의 징후 및 증상은 발열, 오한, 저혈압, 빈맥, 저산소증 및 호흡부전 등의 증상을 포함한다.
이 약을 주입하기 전에 예비투약 해야하며, 주입 중 활력 징후(vital sign)를 자주 모니터링해야 한다. 특히 호흡곤란, 기관지경련, 또는 저혈압의 주입반응 발생하는 경우 즉시 주입을 중단한다. 주입 중 또는 주입 완료 후 적어도 1시간 동안 또는 징후 및 증상이 완전히 사라질 때까지 환자를 모니터링해야 한다. 중증의 호흡기증상 또는 임상적으로 유의미한 저혈압 등의 아나필락시스 징후 및 증상이 나타나는 환자의 경우, 이 약 투여를 중단한다.
3) 출혈
이 약은 골수억제제로, 혈소판감소증 지속으로 인해, 치명적이거나 생명을 위협하는

출혈을 유발할 수 있다. ALFA-0701임상시험에서(화학요법과 이 약의 병용), 모든 등급 및 3/4등급의 출혈사례가 환자 118/131명(90%) 및 27/131명(21%)에서 각각 발생하였다. 치명적인 출혈사례(뇌혈종, 두개내혈종 및 경막하혈종 포함)는 환자 4/131명(3%)에서 발생하였다. 50 Gi/L 미만의 혈소판 수가 42일 이상 지속된 혈소판감소증이 유도요법 단계의 19명(19%) 환자에서 발생했다. 지속된 혈소판감소증 환자의 비율은 투여단계의 진행에 따라 증가했으며, 이 약과 화학요법을 병용한 환자에서 화학요법만 투여한 환자보다 더 높았다.
이 약의 매 용량 투여 전, 혈구 수를 평가하고, 이 약 투여 후 혈구감소증이 회복될 때까지 혈구 수를 자주 모니터링해야한다. 이 약 투여 중 출혈의 징후 및 증상을 자주 모니터링해야한다. 투여지연 또는 영구 투여중단을 통해 중증의 출혈, 출혈 또는 지속 혈소판감소증을 관리하고, 표준진료에 따른 지지요법을 제공한다.
4) QT간격 연장
칼리키아마이신을 함유하는 다른 약물을 투여받은 환자에서 QT간격 연장이 관찰되었다. QTc연장의 병력 또는 소인이 있는 환자, QT간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 복용 중인 환자, 전해질이상 환자에게 이 약을 투여 시, 투여를 시작하기 전 및 필요하면 투여 중, 심전도(ECGs) 및 전해질을 확인해야한다.
5) 세포유전학적 고위험군인 급성골수성백혈병(AML) 환자에서의 투여
ALFA-0701 하위그룹 분석결과, 표준 병용 화학요법에 이 약을 추가시 세포유전학적 고위험군인 하위환자군에서 무사건생존율이 개선되지 않았다(HR 1.11; 95% 신뢰구간: 0.63, 1.95). 새로이 진단된 신규 AML에 이 약과 다우노루비신 및 시타라빈을 병용투여 하는 환자는, 세포유전 시험결과 확인시, 개개의 환자에서 이 약의 계속투여로 인한 잠재적 유익성이 위험성을 상회하는지 고려해야한다.
6) 종양용해증후군(TLS)
임상시험에서 종양용해증후군이 보고되었다. 시판후 조사 결과, 급성 신부전을 함께 치명적인 종양증후군의 사례가 보고되었다. 종양용해 관련 고요산혈증으로 예방하기 위해 수분공급, 항요산억제제(예: 알로푸리놀) 및 고요산혈증치료제(예: 라스부리카제)와 같은 적절한 조치를 취한다.

5. 상호작용
사람을 대상으로 이 약의 임상적 약물-약물 상호작용 전문연구가 수행된 바 없다.
In vitro 약물상호작용 연구를 통해 이 약이 임상적으로 유의미한 농도에서 인간 간내 사이토크롬 P450에 직접적인 억제나 유도할 가능성이 낮을 것으로 예상된다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여
1) 임부

이 약은 임부에 대한 연구는 수행되지 않았다. 동물시험 결과, 사람에서 최대 노출 0.4배 이상 노출시 모체 독성 및 배·태자 유사산, 태자 골격기형등이 관찰되었다.
이 약을 임부에게 투여시 태아에 유해할 수 있으며, 임신 중 또는 임신 가능성이 있는 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려줘야 한다.
2) 수유부
이 약 또는 그 대사체 등이 사람 모유로 분비되는지 여부, 모유생성에 미치는 영향 및 모유 수유한 영아에게 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 모유 수유한 영아에서 이상사례 발생 가능성이 있으므로, 여성은 이 약 투여 중 및 마지막 용량 투여 후 최소 1개월 동안은 수유를 하지 않아야 한다.
3) 피임
• 여성: 가임여성은 이 약을 투여받는 동안 임신을 피하도록 권고한다. 가임 여성에게 이 약을 투여하는 동안과 마지막용량 투여 후 최소 6개월 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.
• 남성: 가임여성의 상대 남성에게 이 약을 투여하는 동안 및 마지막용량 투여 후 최소 3 개월 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다
4) 수태능
이 약이 남성 또는 여성의 수태능에 영향을 미치는지는 알려진 바 없다. 다만, 동물시험 결과 가임 여성 및 남성의 수태능을 손상시킬 수 있다.

7. 소아에 대한 투여
소아 및 청소년에 대한 안전성 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
고령자(만65세 이상)인 환자에서 전반적인 안전성 및 유효성의 차이는 관찰되지 않았다.

9. 적용상의 주의
재구성 및 희석과정에 적절한 무균기법을 사용한다. 이 약의 재구성용액 및 희석 용액은 차광보관한다. 용액은 즉시 사용해야 하며, 재구성 또는 희석 용액을 얼리지 않는다.
1) 재구성
- 이 약은 세포독성약물이다. 적절한 취급 및 폐기절차를 따른다.
- 필요한 투여량(mg)과 그에 따른 바이알 개수를 계산한다.
- 재구성 전, 약 5분 간 이 약 바이알의 온도가 실온(30℃ 미만)에 이를 때까지 둔다.

- 주사용 증류수 5 mL로 각 바이알을 재구성하여 4.5 mL (4.5mg)를 취할 수 있는 이 약 1 mg/mL 농도의 재구성 용액을 얻는다.
- 잘 용해되도록 바이알을 천천히 돌린다. 흔들지 않는다.
- 재구성된 용액은 미립자 및 변색을 검사한다. 재구성된 용액은 흰색 내지 회백색, 불투명에서 반투명, 무정형 내지 섬유형태의 입자를 포함할 수 있다.
- 이 약은 정균성 보존제를 함유하지 않는다.
- 재구성 용액을 즉시 사용하지 않을 경우, 원래 바이알에서 최대 16시간까지 냉장보관 할 수 있으며, 최대 3시간까지 실온(30° C 미만)에서 보관할 수 있다. 재구성 용액은 차광 보관하며, 얼리지 않는다.

2) 희석
- 환자 체표면적에 따른 적정 투여량 확보에 필요한 재구성용액의 양을 계산한다. 계산된 양을 시린지를 사용하여 바이알에서 빼낸다. 차광보관하며, 바이알에 남아 있는 미사용 재구성용액은 폐기한다.

<용량은 다음의 지침에 따라 0.075 mg/mL - 0.234 mg/mL의 농도로 혼합되어야 한다>
- 3.9 mg 미만의 용량의 경우, 반드시 시린지로 투여하도록 준비해야한다. 이 약의 재구성 용액을 0.9% 염화나트륨 주사용액 시린지에 첨가하여 최종 농도가 0.075 mg/mL - 0.234 mg/mL가 되도록 한다. 차광보관한다.
- 3.9 mg 이상의 용량의 경우, 적절한 양의 0.9% 염화나트륨 주사용액이 든 시린지 또는 정맥주사용 백(bag)에서 희석하여 최종농도가 0.075 mg/mL - 0.234 mg/mL가 되도록 한다. 차광보관한다.
- 주입용기를 조심스럽게 뒤집어 희석용액을 혼합한다. 흔들지 않는다.
- 0.9% 염화나트륨 주사용액에 희석한 후, 이 약 용액을 즉시 주입해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 희석용액은 최대 18시간까지 냉장보관 할 수 있으며, 최대 6시간까지 실온(30° C 미만)에서 보관할 수 있다. 실온(30° C 미만)에서 허용되는 시간에는 희석용액 준비, 평형화(필요한 경우) 및 환자에게 투여하는 시간이 포함된다. 희석 용액의 준비에서 투여까지의 최대 시간은 24시간을 초과해서는 안된다. 희석용액은 차광보관하며, 얼리지 않는다.
- 주사용 백(bag)은 DEHP가 함유된 폴리염화비닐(PVC), 에틸렌초산비닐(EVA) 또는 폴리올레핀(폴리프로필렌 및/또는 폴리에틸렌)으로 만든 것이 권장된다.

3) 투여
- 이 약 주입을 위해 인라인(in-line) 0.2 micron 폴리에테르설폰(PES) 필터를 사용한다.
- 주입 중 차광커버를 사용해 정맥주사용 백을 차광한다. 주입 라인을 차광할 필요는 없다.

- 희석된 용액을 2시간 동안 주입한다. 실온(30° C 미만)에서, 희석용액은 허용된 6시간의 보관이 끝나기 전에 주입을 완료해야 한다.
- 이 약은 다른 의약품과 혼합하거나 다른 의약품과 함께 주입하지 않는다.
- PVC(DEHP 함유 또는 비함유), 폴리우레탄 또는 폴리에틸렌으로 만든 주입라인이 권장된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.
3) 이 약은 세포독성약물이므로 적절한 취급 및 폐기 절차를 따른다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약은 CD33-표적 항체-약물 결합체(ADC)로, 연결자(linker)를 이용하여 세포독성제제인 N-아세틸-감마-칼리키아마이신이 사람의 CD33항원과 결합하는 항체 부분(hP67.6)과 연결되어있다.

이 약은 CD33발현 종양세포와 결합하여, 결합되 있던 세포독성제제를 가수분해 절단을 통하여 N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸 하이드라지드를 세포 내 방출시킨다. N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드의 활성화는 이중 가닥 DNA절단을 유도하여 세포주기정지 및 세포사멸을 유도한다.

이 약 2 mg/m^2 이상의 용량으로 투여한 후, 거의 최대치의 말초CD33포화도가 관찰되었다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

분할요법에 대한 임상 약동학자료는 없다. 이 약을 9 mg/m^2으로 투여 시(2회 용량, 14일 간격), 9 mg/m^2 이 약을 투여받은 환자의 첫번째 투여 후 Cmax는 3.0 mg/mL 이었고, 두 번째 투여 후에는 3.6 mg/mL로 증가하였다.

(2) 분포

In vitro에서, N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸 하이드라지드는 사람 혈장 단백질에 약 97%결합된다. 집단 약동학 분석에서 hP67.6 항체(V1[6.31L] 및 V2[15.1L]의 합계)의 환자에서 총 분포용적은 약 21.4L였다.

(3) 대사
In vitro시험에서, N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드는 주로 다이설파이드의 비효소적 환원을 통해 광범위하게 대사됨이 입증되었다.
(4) 배설
혈장으로부터 hP67.6의 청소율(clearance, CL)은 첫번째 용량 투여 후 0.35 L/h, 두 번째 용량 투여 후 0.15 L/h였으며, 약 60%정도 감소하였다. hP67.6의 최종 혈장 반감기(t½)는 첫번째 용량 투여 후 62시간이었고, 두 번째 용량 투여 후 90시간이었다.
(5) 특수집단
집단 약동학 분석에 따르면 연령, 인종 및 성별은 이 약의 특성에 유의미한 영향을 미치지 않았다.
<간장애>
간장애 환자를 대상으로 이 약의 약동학 연구는 수행되지 않았다.
집단 약동학 분석에 따르면, 이 약(hP67.6 항체 및 비접합칼리키아마이신)의 청소율은 National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group(NCI ODWG)에서 정의한 경증 간장애 상태의 영향을 받지 않을 것으로 예상된다. 분석에는 경증(B1, n = 58 및 B2, n = 19), 중등도(C, n = 6) 및 정상 간기능(n = 322)환자와 같은 NCI ODWG 장애상태 범주의 405명이 포함되었다.
<신장애>
신장애 환자를 대상으로 이 약의 약동학 연구는 수행되지 않았다.
406명의 환자를 대상으로 한 집단 약동학 분석에 따르면, 경증 신장애(CLcr 60-89 mL/min; n=149) 또는 중등도 신장애(CLcr 30-59 mL/min; n=47) 환자에서 이 약의 청소율은 정상 신기능(CLcr ≥90 mL/min; n=209) 환자에서와 유사하였다. 중증 신장애 환자에 대한 이 약의 약동학은 연구되지 않았다.
(6) In vitro 시험
임상적으로 유의미한 농도에서, 이 약은 다음과 같은 가능성이 낮았다.:
• CYP450효소 억제: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5
임상적으로 유의미한 농도에서, N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸 하이드라지드는 다음과 같은 가능성이 낮았다.:
• CYP450효소 억제: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5
• CYP450효소 유도: CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4
• UGT효소 억제: UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 및 UGT2B7
• 약물운반체 억제: P-gp, 유방암 저항 단백질(BCRP), 유기 음이온 운반체(OAT)1,

OAT3, 유기 양이온 운반체(OCT)2 및 유기 음이온 운반 폴리펩티드(OATP)1B1 및 OATP1B3

3) 임상시험

<새로이 진단된 CD33-양성 급성골수성백혈병(AML)>

임상시험 ALFA-0701

이 약과 항암화학요법제(DA)의 병용투여는 만50-70세의 새로이 진단된 신규 AML 환자 271명을 대상으로 다기관, 무작위배정, 공개라벨 제3상 임상시험 ALFA-0701(NCT00927498)에서 연구되었다. 환자들은 이 약과 다우노루비신+시타라빈(DA) 투여군(135명) 및 다우노루비신+시타라빈(DA) 투여군(136명)에 1:1로 무작위배정 되었다.

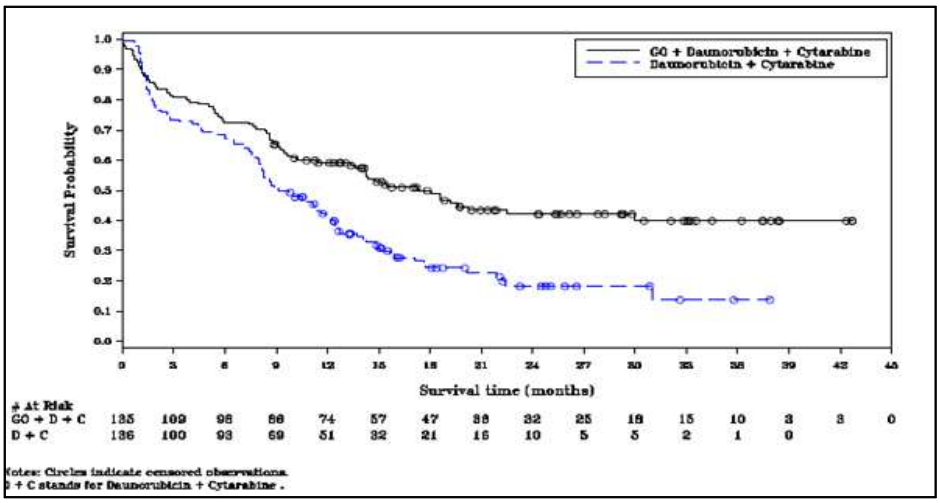
환자의 연령 중앙값은 62세(50-70세 범위)였고, 137명의 여성과 134명의 남성으로, 88%는 베이스라인에서 ECOG수행능력(ECOG PS)이 0 - 1점이었다. DA 투여군(44%)보다 이 약과 DA 투여군에 더 많은 남성이 등록되었던(55%) 점을 제외하고, 베이스라인에서의 특성은 치료군간 균형을 이루었다. NCCN(National Comprehensive Cancer Network), ELN(European LeukemiaNet) 및 세포유전학적 위험분류에 의하면, 전체 환자 중 저위험(favorable)/중등도(intermediate)인 환자는 59%, 65%, 70%이었으며, 고위험(Poor/unfavorable)인 환자는 각각 33%, 27%, 21%이었다. 현지 실험실 결과와 유동세포계수법에 따른 AML아세포의 CD33발현은 전체 194/271명(72%)의 환자에서 나타났다. 낮은 CD33발현 (아세포의 30% 미만)이 있었던 환자는 매우 적었고(14%)고, CD33발현이 안된 환자는 없었다.

이 약은 3 mg/m^2(최대 1바이알)을 제1일, 제4일, 제7일, 다우노루비신은 제 1-3일에 60 mg/m^2을 시타라빈은 제1-7일에 200 mg/m^2을 투여했다.

첫 번째 유도요법 후 반응을 얻지 못한 환자는 다우노루비신과 시타라빈(DA)으로 두 번째 유도요법을 받을 수 있었다(이 약 없이, 제1, 2일에 다우노루비신 35 mg/m^2/day 투여, 제1-3일에 시타라빈 1 g/m^2을 매 12시간마다 투여). 반응이 있는 환자는 무작위배정으로 DA와 이 약 투여 또는 이 약 없이 DA만 투여하는 2주기의 공고요법을 받았다(다우노루비신(공고요법 1주기의 제1일에 60 mg/m^2, 공고요법 2주기의 제1, 2일에 60 mg/m^2 투여) 및 시타라빈(제1-4일에 1 g/m^2을 매 12시간마다 투여), 이 약은 제1일에 3 mg/m2(최대 1 바이알)). 관해를 경험한 환자들은 동종이식도 가능했다. 이 약 마지막 용량 투여와 이식 간 최소 2개월의 간격이 권장되었다.

일차 유효성 평가지표는 무사건생존(EFS, 무작위배정일부터 유도실패, 재발 또는 모든원인에 의한 사망까지 측정된 기간)이었다. 유도실패는 유도에서 완전관해(CR) 또는 불완전 혈소판회복을 동반한 완전관해(CRp)의 실패로 정의되었다. 무사건생존기간의 중앙값은 이 약 투여군에서 17.3개월, 대조군에서 9.5개월이었고, 위험비(HR)는 0.56(95% CI: 0.42- 0.76)이었으며, 로그-순위 검정의 양측-p값은 0.001 미만이었다.

[Figure 1] 임상시험 ALFA-0701에서 무사건생존의 Kaplan-Meier 곡선 (mITT집단)



C=시타라빈, D=다우노루비신, GO=겜투주맙 오조가마이신.

4) 비임상 독성

(1) 반복투여독성시험

간, 골수, 림프기관, 혈액학적 수치(주로 림프구 감소, 적혈구 질량 감소 및 백혈구 수 감소), 신장, 눈 및 수컷과 암컷의 생식기관에서 주요한 독성이 발생했다. 사람에서의 노출[3 mg/m^2 세 번재 투여 후 노출(AUC_{168})]의 약 18배(랫트) 및 약 36배(원숭이)이상 노출시, 간, 신장, 수컷 생식기관(랫트) 및 림프조직(원숭이)은 비가역적이었다. 사람에서의 노출 193배 및 322배 노출시 원숭이 암컷 생식기관 및 눈에 유해한 영향이 관찰되었다. 이 약을 동물에게 투여했을 때는 신경계 영향은 관찰되지 않았으나, 다른 항체-칼리키아마이신 접합체를 가진 랫트에서 신경계 변화가 확인되었다.

(2) 발암성 시험

이 약에 대한 공식적인 발암성시험은 수행되지 않았다. 독성시험에서, 랫트에게 이 약을 주당 최대 7.2 mg/m^2/week로 6주 동안 투여한 결과, 랫드는 간에서 타원형세포 과다형성이 7.2 mg/m^2/week[최대권장용량에서 환자 노출(AUC)의 약 16배)에서 발생하였는데, 이는 잠재적인 전종양성 소견으로 간주된다. 랫드의 다른 항체-칼리키아마이신 결합체에서 관찰된 다른 전종양성 또는 신생물성 변화에는 호염기구 및/또는 호산구가 변경된 세포병소 및 간세포선종을 포함하였다.

(3) 유전독성 시험

이 약 22.1 mg/m^{2}이상의 용량을 단회투여 받은 마우스의 골수에서 체내(in vivo) 염색체이상이 나타났다. N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드(방출된 세포독성 물질)는 박테리아 복귀돌연변이시험에서 변이원성이 있었고, 사람 TK6 세포

의 체외(in vitro) 소핵시험에서는 염색체이상유발이 있었다.
(4) 생식 발생 독성시험
암컷 수태능 시험에서, 약물을 투여하지 않은 수컷 랫드와 교미 전 14일간 매일 암컷 랫트에게 최대 1.08 mg/m^2 용량으로 이 약을 정맥 투여한 결과, 1.08 mg/m^2에서 황체 및 착상수의 유의미한 감소가 관찰되었고, 시험된 용량(최대 권장용량에서 환자노출의 약 0.4배)에서 생존 및 사망 배자 수의 용량관련 감소 및 증가가 관찰되었다. 0.36 mg/m^2이상의 용량에서 모체독성(임신 중 체중감소 및 음식물섭취 감소를 포함)이 있는 경우, 배・태자 치사율 증가가 관찰되었다.
다른 항체-칼리키아마이신 결합체를 랫드와 원숭이 투여시 암컷 생식기관)에 대한 추가적이 독성(난소위축, 자궁/질/유선의 위축과 관련된 난포 수 감소)이 관찰되었다. 수컷 랫트에 28일동안 매일 이 약 0.12-1.08 mg/m^2을 정맥 투여 후 약물을 투여받지 않은 암컷과 교미시킨 결과, 0.12 mg/m^2이상의 용량(최대 권장용량에서 환자의 약 1.2배노출)에서 수태능 지수가 감소했다. 0.12 mg/m^2이상의 용량에서 정자 이상과 함께 고환과 부고환의 크기와 무게가 감소하였다.
일부 독성은 부분적으로 회복되었다. 반복투여독성시험 결과, 2.4 mg/m^2/week이상의 용량에서 랫드의 유선, 고환 및 부고환에 대한 독성과 21.6 mg/m^2/week에서 원숭이의 고환 및 부고환에 대한 독성이 관찰되었다.
랫드에 대한 배・태자 발생시험에서 기관 형성기 동안 최대 1.2 mg/m^2로 매일 정맥 투여한 결과, 0.15 mg/m^2 이상 용량에서 생존태자 체중감소, 파형늑골 및 골격 골화지연으로 인한 태자 성장지연이 관찰되었으며, 0.36 mg/m^2 이상 용량에서 배・태자 치사율 증가 및 태자의 형태학적 이상(발가락 기형, 대동맥궁 결실, 앞다리 장골의 이상, 어깨 기형, 척추 중심의 부재 및 융합된 가슴뼈) 증가가 관찰되었다. 랫드에서 배・태자 영향이 관찰된 최저용량(0.15mg/m^2/day)은 사람 최대 권장용량에서 환자노출의 0.4배였다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 60개월 저장방법 : 밀봉용기, 차광 냉장(2-8° C) 보관

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (위해성 관리계획) V1.3

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제11호 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2(위해성 관리 계획의 작성) 제1항제2호(희귀의약품)

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2020.09.28.	2020.09.29.	2020.09.29.	-	2020.10.20.	-
보완요청 일자	2020.07.08. 2021.03.11.	2021.04.05.	2020.12.29.	-	2020.12.29.	-
보완접수 일자	보완연장-1 ('21.06.07. → '21.08.06.) 보완연장-2 ('21.08.06. → '21.10.08.) 2021.10.07.	2021.10.07.	2021.02.26.	-	2021.10.15.	-
최종처리 일자	2021.11.18.	2021.11.12.	2021.02.26.	-	2021.11.12.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품

1) 신규품목 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | |

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 악성 세포의 표면에서 CD33 수용체에 결합 시, 표적 세포가 항체를 신속하게 내재화하고, 항체를 CD33 에 대항하도록 사용하여 특이적으로 백혈병 세포에 세포독성제를 전달하여 암세포를 자멸 유도 및 세포사를 야기한다.
  이 약은 새로 진단된 CD33 양성의 급성골수성백혈병 성인환자에 대한 치료로서 희귀의약품으로 신청되었다.
- 핵심 임상시험(ALFA-0701)에서 다우노루비신 및 시타라빈을 대조군으로 이 약과 다우노루비신 및 시타라빈의 병용투여를 비교한 결과, 일차 평가지표인 무진행생존에서 위험비 0.56(95%CI 0.42-0.76)으로 우월성을 입증하였다.
- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 대상환자군에서 발생한 이상반응은 용량 조절 등으로 관리가 가능하며, 이 약의 투여시 발생한 유익성이 위해성을 상회한다고 판단된다.
- 이상의 임상결과를 종합하여 평가한 결과, 신청한 적응증에 대한 용법용량, 사용상의 주의사항에 대한 타당성이 인정된다.

[약어 및 정의]

- AML(Acute Myeloid Leukemia): 급성 골수성 백혈병

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 마일로탁
- 겜투주맙 오조가마이신
- 성인에서 치료 이력이 없는 신생 급성골수성백혈병(acute myeloid leukaemia, AML) 성인 환자의 치료를 위해 다우노루비신(DNR) 및 시타라빈(AraC)과 병용
- 세포독성제 N-아세틸 감마 칼리키아마이신에 공유결합되는 인간화 CD33-표적 단클론 IgG항체의 결합체
- 겜투주맙 오조가마이신의 CD33-발현 종양 세포 결합 후 ADC-CD33 복합체의 내재화 및 연결자의 가수분해를 통한 N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드의 세포 내 방출하고, 방출된 칼리키아마이신 유도체는 DNA와 결합하고 이중 가닥 DNA의 절단을 유도하고, 이어서 세포 주기 정지 및 세포자멸사를 유도한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 겜투주맙 오조가마이신(CMA-676; CL-555,201; PF-05208747)은 AcBut 4-(4-아세틸페녹시)부탄산) 연결자를 통해 강력한 세포독성제인 N-아세틸(N-Ac)-γ-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드(Calicheamicin Dimethylhydrazide, DMH)에 공유 결합된 CD33 표적 사람화 면역글로불린 G, 아형 4(IgG4) 항체, hP67.6 으로 구성된 항체 약물 결합체(Antibody-Drug Conjugate,ADC)이다.
  악성 세포의 표면에서 CD33 수용체에 결합 시, 표적 세포가 항체를 신속하게 내재화하고, 항체를 CD33 에 대항하도록 사용하여 특이적으로 백혈병 세포에 세포독성제를 전달할 수 있다. 겜투주맙 오조가마이신은 세포 내 이입되며, 세포독성 페이로드인 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH 가 리소좀의 산성 환경에서 방출되는 산성 리소좀 소포 구획으로 이동합니다. 겜투주맙 오조가마이신의 세포

독성 페이로드인 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH 는 DNA 분화 시 작용하는 고유한 작용기전을 가진 디옥시리보핵산(Deoxyribonucleic Acid, DNA) 손상 세포독성 천연물의 매우 강력한 에네딘 계열 중 하나이다. N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH 는 이노주투맙 오조가마이신의 세포독성제다.
이 세포독소는 방출되어 세포 내 활성화된 후에 DNA로 삽입되면서 이중 가닥 DNA 손상을 유발하고 세포 자멸 유도 및 세포사를 야기합니다. 칼리키아마이신은 [redacted] DNA의 작은 홈(minor groove)과 결합하고 전사 개시 복합인자의 형성을 억제하는 것으로 보고되었다. DNA 절단은 환원제가 필요하며, 환원제가 없을 경우 칼리키아마이신은 파손 효과를 보이지 않고 DNA에 결합합니다(Myers 외, 1994). 세포질의 풍부한 성분인 글루타티온(GSH)은 세포 내에서 발견되는 농도에서 γ-칼리키아마이신과 쉽게 반응하는 것으로 나타났다. (■ 업체 요청으로 비공개)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

[치료요법]

치료 이력이 없는 AML

AML의 최초 치료는 AraC와 안트라사이클린(DNR 또는 아이다루비신[idarubicin, Ida])을 병용하는 기초 요법에 기반하며, 지난 30년 넘게 큰 변화를 나타내지 않았다. 표준 유도 요법은 1973년에 확립된 요법으로서 3일 연속 일 DNR 점적투여와 7일간 AraC 연속 점적 투여로 구성된 3+7 DNR 및 AraC이다. 관해율은 만 60세 미만의 성인 환자에서 60-85%, 만≥60세 환자에서 40-60%로 보고되었다. 역사적으로, DNR은 45-60mg/m2/day의 용량으로 가장 일반적으로 사용된 안트라사이클린계 약물이다. 45mg/m^2와 비교할 때 90mg/m^2의 DNR 사용은 청장년기 AML 환자의 완전 관해(complete remission, CR)(71% 대 57%, p<0.001)와 OS 중앙값(24개월 대 16개월, p=0.003 로그 순위법)을 크게 증가시키는 것으로 나타났으나, 16 및 90mg/m^2 용량의 유도 요법으로서의 DNR 사용도 비슷한 결과를 나타냅니다. 비등한 용량의 DNR 사용과 대체 안트라사이클린계 약물인 Ida 및 미톡산트론의 사용 간에 큰 차이는 나타나지 않다.

고용량 AraC(high-dose AraC, HiDAC) 치료는 청장년기 환자에 사용 가능한 옵션 중 하나로서, 한 연구에서는 만 46세 미만 환자에서 HiDAC는 AraC 표준 용량보다 높은 관해와 6년 생존율을 나타냈다(각각 CR 82.4% 및 75.6%, p=0.01, OS 51.9% 및 43.3%, p=0.009). 이와 대조적으로, AML로 최초 진단받은 만 18세-만 60세 환자(중앙값: 만 49세)를 대상으로 한 다른 연구에서 HiDAC는 치료 효과 없이 과도한 독성 효과를 나타냈다.21 안트라사이클린과 AraC를 병용하는 표준 기초 요법에 티오구아닌이나 에토포시드와 같은 세 번째 약물을 추가해도 생존율은 일관적으로 개선되지 않았다. 그러나, 만 60세 이하 환자를 대상으로 수행된 3상시험에서 3+7 DNR+AraC 요법에 클라드리빈을 추가했을 때 치료군 간 무백혈병 생존율은 비슷하였음에도 불구하고 생존율은 개선되는 것으로 관찰되었다(중앙값: 24개월 대 14개월, 3년 OS: 45% 대 33%, p=0.02). 미도스타우린은 AML로 최초 진단받은 FMS-like 티록신 키나아제 3 유전자(FMS-like tyrosine kinase 3 gene, FLT3) 돌연변이 양성 환자에서 표준 유도 요법에 추가하거나 유지 요법으로 사용했을 때 생존율을 개선하는 것으로 나타났다(OS 위험비[HR]=0.77, 단측 p=0.007). 미도스타우린을 DNR+AraC 표준 유도 요법과 HiDAC 공고 항암화학요법과 병용하는 방법(CR 환자의 경우, 이어서 단일 약물 미도스타우린 유지 요법 실시)은 AML로 최초 진단된 FLT3 돌연변이 양성 성인 환자의 치료법으로서 미국과 유럽연합에서 승인된 상태이다. FLT3 유전자 돌연변이는 AML을 새로 진단받은 환자의 약 30%에 존재합니다. 고정 분자비로 리포솜을 생성하는 AraC 및 DNR은 만 60세-만 75세의 속발성 AML 환자에서 표준 3+7 DNR 및 AraC 요법에 비해 생존율을 개선했다(OS HR=0.69, P=0.005, OS 중앙값 9.56개월 대 5.95개월). 기능 상태가 정상(미 동부 종양협회[Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG] PS 0-2)이고 동반질환이 최소인 만 61세 이상 환자는 표준 점적 투여식 AraC 및 안트라사이클린 요법이 효과적일 수 있다. 기능 상태가 저조하거나 동반질환이 있는 만 61세 이상 환자를 위한 치료 옵션으로

는 피하 저용량 AraC, 아자시티딘, 데시타빈과 같은 저강도 요법이 있다. VYXEOS는 미국에서 최초 진단된 치료 관련 급성골수성백혈병(therapy-related acute myeloid leukemia, t-AML) 또는 골수이형성 관련 변화를 동반한 AML 성인 환자의 치료제로서 1-2회의 유도 사이클과 최대 2회의 공고 사이클로 구성된 치료과정으로 승인되어 있다.28의 발생률은 꽤 낮지만(종래 요법 20년 후 0.8-6.3%)29는 전체 AML 증례 중 단 24-35%만을 차지합니다.
전반적으로, AML 성인 환자의 장기간 생존율은 만 ≤60세 환자에서 35-40%에 불과하며, 만 61세 이상 환자에서는 5-15%까지 감소합니다. 대다수의 AML 환자는 3년 내에 질병 재발을 겪게 된다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 오조가마이신에 의한 간, 신장, 조혈계 독성 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀지정('20.01.02)
- 표준 유도 화학요법이 가능한 새로 진단된 CD33 양성의 급성골수성 백혈병 성인 환자에서 시타라빈 및 다우노루비신과의 병용요법

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 겜투주맙 오조가마이신
- 일반명 : 겜투주맙 오조가마이신

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상(탁도/색도), 접합 특성, 총 약물 함량, 당 프로파일, 순도, 불순물, 미생물한도) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 백당, 덱스트란40, 염화나트륨, 인산이수소나트륨일수화물, 무수인산일수소나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성) ■기타(성상(탁도/색도), 용해시간, 삼투압, 접합 특성, 총 약물 함량, 순도, 불순물) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한 : 2~8 ℃, 제조일로부터 1주일

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 3주	[redacted]	기준에 적합함
가속시험	25±2℃/60±5%RH, 3/7일		

(■ 업체 요청으로 비공개)

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기한 : 밀봉용기, 차광, 냉장(2-8 ℃) 보관, 제조일로부터 60개월

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 60개월(상업용)	갈색바이알/유리	기준에 적합함
가속시험	25℃/60%RH, 6개월(상업용)		
가혹시험	40℃/75%RH, 1개월(상업용)		
동결-해동시험	3회 적용 후 장기보존(상업용)		
광안정성	Q1B 조건(상업용)		
사용 중 안정성시험	용해 후 안정성(상업용), 투여상황 시뮬레이션(상업용)		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 원료의약품 : 2~8 ℃, 제조일로부터 1주일
- 완제의약품 : 밀봉용기, 차광, 냉장(2-8 ℃) 보관, 제조일로부터 60개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

• 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제3호 및 제출된 장기안정성 자료 등에 따라, 신청한 사용기간은 타당함.

.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

◆ ADC

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/m^2)	결과	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험	mice	IV	1회	0, 15	모두 생존	Y	[redacted]
	rat	IV	1회	0, 2.4, 24, 72	NOAEL: 2.4mg/m^2 -간과 다수의 장기(심장, 폐)에서 황변 관찰	Y	[redacted]
	rat	IV	1회	4.8, 8.4, 12, 18	- 12mg/m^2이상에 폐사 -골수억제(혈소판, Hb감소) - ALT, AST 증가 및 간손상으로 인한 단백뇨, 혈뇨 빌리루빈 증가 - 간, 신장, 위 등 다수 조직 황변 NOAEL: 4.2mg/m^2	N	[redacted]
	원숭이	IV	1회	0, 36, 54, 72	- 54, 72mg/m^2 폐사 - 36mg/m^2 낮은 빈도의 구토 및 연변 - 간, 심장 폐, 위 등 다수의 장기의 적색 병소 MTD: 36mg/m^2	Y	[redacted]
	침팬지	IV	1회	0.5	0.5mg/m^2 내약성을 보임 WBC, ALT, AST 일시적 증가	N	[redacted]
반복투여 독성시험	랫드	IV	6주 반복 4주 회복	0, 7.2(항체대조) 0.6, 2.4, 7.2	-골수억제(혈소판, Hb감소), 비장 및 림프계 위축 -0.6mg/m^2이상에서 ALT, AST, 콜레스테롤 증가, 알부민수치 감소 및 단백뇨 -간손상(0.6mg/m^2이상), 신손상(2.4mg/m^2 이상) NOAEL: 0.6mg/m^2	Y	[redacted]
	토끼 군당 4마리	IV	13일 15일반복	0, 1.2, 3.6, 7.2	-7.2mg/m^2 군 안락사, 3.6mg/m^2 군 안락사 -폐엽의 변, 간의 황갈변 MTD: 1.2mg/m^2	N	[redacted]
	원숭이 군당 암수 각각 5마리	IV	6주반복 4주회복	0, 22(항체대조), 2.4, 7.2, 22	-7.2mg/m^2 군 경미 체중 감소 -7.2mg/m^2 군 경미 WBC, RBC, 림프구 감소 -2.4mg/m^2이상에서 높은 ALT, AST, 콜레스테롤 증가, 알부민수치 감소, 단백뇨(22mg/m^2) -신장, 간(7.2mg/m^2 이상, 2.4mg/m^2 1마리 경미한 변화), 흉선, 비장, 림프조	Y	[redacted]

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/m^2)	결과	GLP 준수	study #
						직 골수 변성 NOAEL: 2.4mg/m^2		
		원숭이 군당 수컷 3마리	IV	6주 비교 독성	0, 18(항체대조), 2.4, 6, 7.2, 18	-18mg/m^2 경미 WBC, RBC, 림프구감소 -2.4mg/m^{2}이상에서 높은 ALT, AST, 콜레스테롤 증가, 알부빈수치 감소, 단백뇨(22mg/m^2) -림프계 고환, 골수, 신장 간 현저한 변성 -수컷생식 기관 미성숙 -현재 상용주에서의 고환 및 부고환의 변성이 보고됨(18mg/m^2)	Y	[redacted]
		원숭이	IV	12주독성	0, 2.2, 6.6, 11	-시험약 투여군 모두 안락사(2.2mg/m^2 12회 투여후) -2.2mg/m^2 골수억제, 간, 림프계, 신장 생식기(수컷2.2mg/m^2 암컷 6.6mg/m^2) 등의 변성 -2.2mg/m^2 각막변성 현저함 최소유해용량(LOAEL)은 2.2mg/m^2	Y	[redacted]
유전독성 시험		Bone marrow mouse micronucleus	IV	Bone marrow mouse micronucleus	0, 22.1, 4.4, 88.5	≥22.1mg/m^{2}의 수컷 및 암컷 마우스에서 소핵을 유발 무독성량 산출 안됨	Y	[redacted]
		세균 돌연변이 유발성			N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH 0.0121, 0.0241, 0.0482, 0.0964, 0.193, 0.386, 0.771, 1.54, 3.09, 6.17, 12.3, 24.7, 49.4, 98.8, 198, 395 μg	대사활성화와 상관없이 E. coli 균주 WP2 uvrA pKM101과 이 분석 조건에서 대사활성화와 상관없이 S. typhimurium 균주 TA98, TA100, TA1535, 및 TA1537에서 돌연변이유발성 활성에 양성		
생식·발생독성 시험	Seg I	수컷 랫트	IV	매일 28일간(9주간 회복후 합사)	0, 0.36, 0.72, 1.08, 1.44	-낮은 부고환 정자수 및 정자운동성, 정자형태 이상 발생률 증가 최소유해용량(LOAEL) 0.12mg/m2/day	N	[redacted]
		암컷 랫트	IV	매일 14일간(6주간 회복후 합사)	0, 0.12, 0.36, 1.08	- 1.08mg/m^{2}에서 황체수 감소 -생존배자수:0.12, 0.36, 1.08mg/m^{2}에서 각각 14.33, 13.07, 11.86, 7.13, 폐사 배자 지수는 각각 6.52%, 7.98%, 15.74%, 47.95%임 NOAEL 0.12mg/m^2	Y	[redacted]
	Seg II	랫드	IV	매일(GD 6- 17)	0, 0.06, 0.15, 0.36	-모체: 낮은 자궁무게(0.15mg/m^{2}이상), -배태자: 배태자 치사율 증가 (0.36mg/m^2) 낮은 태자 체중, 골화 감	Y	[redacted]

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/m^2)	결과	GLP 준수	study #
						소(0.15mg/m^2이상), 기형발생(0.36mg/m^2 이상) NOAEL 0.06mg/m^2/day		
	Seg II	토끼	IV		0, 0.06, 0.15, 0.36		Y	[redacted]
기타독성		혈액적합성				사람 전혈 중 용혈 또는 사람 혈장 중 단백질 응집은 없었음		
		조직적합성				-비결합 hP67.6 항체: 원숭이 랫트조직에 특이적 염색은 없었음 -오조가마이신 겜투주맙: 원숭이 조직에 염색되지 않음 -사람: 백혈구, 대식세포, 단핵구 계열 세포에 국한됨		

(■ 업체 요청으로 비공개)

◆ Studies with N-Ac-γ-Calicheamicin DMH

Single-Dose Toxicity	투여용량	결과	시험번호	GLP 여부
마우스 단회 독성시험 (6주 관찰)	0, 50, 100, 300, 400, 500 μg/kg	- 사망은 관찰되지 않았다. 배변량은 9일에서 제27일 사이에 1일 이상 500μg/kg으로 감소했다. 500μg/kg에서 6일에서 41일 사이에 평균 체중이 낮아지고(6%에서 10%), 제-1일에서 27일 사이에 감소된 음식물 섭취량(8% ~ 13%)이 관찰되었다. 평균 절대 및 상대(체중 대비) 간 무게는 ≥300μg/kg에서 더 높았고(각각 10% ~ 18% 및 14% ~ 23%로), ≥400μg/kg에서의 거친 표면과 상관 관계가 있었다. 현미경적 변화는 주로 간세포 다형성과 결절성 재생으로 구성된 ≥300μg/kg의 간에서 발생했다. - NOAEL은 육안적 및 현미경적 간 변화를 기준으로 100μg/kg이었으며 ≥300μg/kg에서 더 높은 간 무게가 관찰되었다.	[redacted]	Non-GLP
랫트 단회 독성시험 (6주 관찰)	0, 10, 100, 300, 1000 μg/kg	- 임상적 증상: 300μg/kg과 1000μg/kg에서 사망(제 4일~6일), 사망한 개체는 체중이 감소하고 활동이 감소하였음, 생존개체에서는 100μg/kg에서 분변의 변화(연약한 액체, 극소량의 배설물)만 보였음 - 혈액학적 변화: 1000μg/kg에서 적혈구, 헤마토크릿, WBC, MCV, MCHC, 림프구의 감소가 보였음 - 육안적 소견: 300μg/kg이상에서 간, 신장, 비장, 흉선, 골수 및 위장에서 나타났음, - NOAEL:300μg/kg에서 관찰된 독성(간, 신장, 비장, 흉선, 골수)에서 독성을 보였으므로 100μg/kg으로 결정	[redacted]	GLPj

개 단회 독성시험 (6주 관찰)	0, 2.5, 25, 75, 250 μg/kg	- 임상적 증상:75와 250에서 사망. 25μg/kg이상에서 임상적 증상(대변, 구토, 활동성 감소) 등을 보였음 저체온증 체중감소를 보임 - 육안적 변화: 75μg/kg이상에서 작은 비장, 흉선, 창자 점막의 미만성 붉은 반점 - 현미경적 변화:25, 75μg/kg에서 신세뇨관의 변성 및 괴사 75μg/kg에서 비장, 흉선 및 림프절에서 림프계 고갈, 현저한 골수 세포 충실도 감소, 소장 및 대장에서의 괴사와 울혈 - 결론: NOAEL 2.5μg/kg임	[redacted]	GLPj
반복독성시험				
랫트에서 6주 반복독성시험	0, 1, 10, 30, 100	- 100μg/kg에서 사망, 임상소견은 30μg/kg이상에서 나타났음.(입과 코 주변 붉은 껍질, 지저분한 항문주의) 100에서 체중의 감소 - 혈액학적 변화: 30μg/kg이상에서 낮은 적혈구 매개변수, WBC와 높은 RBC지수 - 육안적 소견:100μg/kg에서 간과 비장의 무게가 높았음. - 현미경적 소견: 100μg/kg에서 신세뇨관의 변성 상피세포 거대세포핵의 증가, 비장의 위축, 유선의 위축도 보임 - 결론: NOAEL 10 μg/kg	[redacted]	GLP
개에서 6주 반복독성시험	0, 1, 5, 25, 50	- 임상적 증상:5μg/kg 이상에서 구토, 감소된 대변 ,50에서 체중의 감소 - 혈액학적 변화: 25μg/kg에서 감소된 RBC 매개변수 및 WBC, 높아진 혈소판 - 현미경적 소견: 25μg/kg이상에서 자궁 및 장간막 림프절과 흉선, 50μg/kg에서 편도선 회장, 비장에서 림프구성 결핍을 보임. 25μg/kg에서 고환의 상피세포 위축, 50μg/kg에서 난소발달의 정지 - 결론: NOAEL 5μg/kg	[redacted]	GLP
유전독성시험				
박테리아 돌연변이 시험	22.1, 44.4, 88.5mg/m^2	- 겜투주맙 오조가마이신 22.1mg/m^2 이상에서 수컷 및 암컷 마우스에서 소핵을 유발	[redacted]	GLP
기타독성				
광독성시험	0.17 to 9.5 μg/mL	- Balb/c 3T3, 클론 A31 마우스 섬유아세포를 0, 0.17, 0.3, 0.53, 0.95, 1.69, 3.00, 5.34, 9.5μg/mL 농도의 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH로 90분 도안 처리 - 결과: N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH는 UVA 및 UVB 조사 존재 또는 부재 하에서 최고 시험 용량인 9.5μg/mL(용해 한계)까지 세포독성 또는 광독성을 보이지 않았기 때문에 조사 또는 비조사 시 IC50은 계산할 수 없었다. N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH의 PIF는 1로 설	[redacted]	GLP

		정되었고(세포독성 또는 광독성이 없었으므로), MPE는 <0.02였다. PIF 및MPE 값은 프로메타진에 대해 예상된 값과 같았으며(PIF >5, MPE >0.15). 이는 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH의 시험관 내 광독성 가능성을 결정할 수 있는 시험 조건으로 적합함을 나타낸다.		

(■ 업체 요청으로 비공개)

◆ **N-Ac-γ-Calicheamicin DMH AcBut에 대한 연구**

* 산 불안정 AcBut 연결자 성분에 결합된 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH

단회 독성시험				
단회 독성시험 -랫트 -6주회복시험	0, 10, 100, 300, 1000 μg/kg	- 사망이 ≥300μg/kg에서 관찰 - N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH AcBut 관련 일차 독성은 골수, 림프 기관, 간, 신장 및 수컷 생식 기관에서 관찰	[redacted]	GLPj

(■ 업체 요청으로 비공개)

◆ **Studies with N-Ac-ε-Calicheamicin**

단회 독성시험				
렛트에서 단회 독성 (6주 관찰)	0, 10, 100, 300, 1000 μg/kg	- 관련 임상 소견이 없었다. - 평균 심장 무게가 약간 감소했으며 평균 흉선 무게는 약간 증가했다. 장기 무게 변화는 어떠한 육안 또는 현미경 소견과도 관련이 없었다. - 평가된 어떠한 조직에서도 N-Ac-ε-칼리키아마이신 관련 육안 또는 현미경 소견이 없었다.	[redacted]	GLPj
개에서 단회 독성 (6주 관찰)	0, 2.5, 25, 75, 250 μg/kg	- 체중, 음식물 섭취량 또는 임상 병리학, 장기 무게에 N-Ac-γ-칼리키아마이신 관련 임상 소견 또는 영향이 없었으며 육안 또는 현미경 소견이 없었다. -γ 형태의 에네딘 부분이 Bergman 환형방향족화를 거치므로, N-Ac-ε-칼리키아마이신으로 관찰된 독성이 부족하다는 사실은 ε 형태의 더 낮은 세포독성 가능성과 일치한다	[redacted]	GLP1

(■ 업체 요청으로 비공개)

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 겜투주맙 오조가마이신 항CD33 항체(hP67.6 항체) 성분은 이 비임상 종의 표적 항원 CD33과도 결합하지 않기 때문에, 랫드와 원숭이는 결합 및 비결합 칼리키아마이신 관련 잠재적 표적 비의존적 독성에 대해서만 관련이 있는 생물학적 종으로 판단된다.
- N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH(비결합 칼리키아마이신)는 마우스, 랫드 및 개를 대상으로 한 단회 투여 독성 시험 및 반복투여 독성 시험과 시험관 내 유전독성 시험에서 검사되었다.
- 랫드 및 개를 대상으로 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH AcBut(산 불안정 AcBut 연결자 성분에 결합된 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH) 및 N-Ac-ε-칼리키아마이신(랫드에서 관찰된 일차 배설 대사체

[담즙])을 이용한 단회 투여 독성 시험도 실시되었다.

- 칼리키아마이신과 관련된 간독성 및 혈소판 감소증의 기전을 모색하기 위해 칼리키아마이신에 결합시킨 비결합 항체를 사용해 원숭이에서 연구 시험을 실시했다.

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 마우스를 대상으로 한 단회 투여 내약성 시험
  - 암수, CD-1 마우스 IV 겜투주맙 오조가이마이신 15mg/m^2 용량이 되도록 각 마우스에게 설정 용량 0.1mL를 투여(용량 설정은 소핵시험에 기초하였음.
  - 예정된 시험종료일(투여수 2일)까지 모두 생존
- 랫드를 대상으로 한 단회 투여 내약성 시험
  - 수컷 및 암컷 Sprague-Dawley 랫드, 0mg/m^2(부형제), 2.4mg/m^2, 24mg/m^2 또는 72mg/m^2로 단회 IV

(결과)

  - 임상적 증상: 24mg/m^2, 72mg/m^2군에서 폐사하였다. 폐사한 동물에서 불내성의 임상 징후(체중감소, 빈호흡 등)가 관찰되었다.
  - 투여군 랫드에서 거친 간 표면, 간의 망상 패턴 증가, 다수 장기 및 조직의 황변, 위의 적색 병소, 심장, 폐, 흉선, 고환의 적색 부위의 육안상 변화가 관찰되었다.
  - 2.4mg/m^2 투여군 동물에서는 겜투주맙 오조가마이신 관련 육안상 소견이 없었다.
  - 랫드에서의 24 또는 72mg/m^2 겜투주맙 오조가마이신 단회 IV 투여는 내약성이 없었다. 2.4mg/m^2 단회 IV 투여는 내약성이 있었으며, 독성학적으로 중요한 어떠한 영향도 유발하지 않았다.
- 랫드를 대상으로 한 단회 투여 독성 시험
  - 수컷 및 암컷 Sprague-Dawley 랫드, IV, 4.8, 8.4, 12 또는 18mg/m^2(대조군없음)

(결과)

  - 12mg/m^2 및 18mg/m^2 투여군에서 폐사 및 안락사되었다. 폐사한 동물에서 간 및 신장변성이 확인되었다. 8.4mg/m^2 이하 투여군에서 관찰된 체중감소, 황달, 저활동 등은 독성학적으로 중요하지 않은 것으로 간주되었다.
  - 혈액학적 검사결과, 8.4mg/m^2 이상 투여군에서 혈소판수가 현저하게 감소하였으며, 헤마토크리트, 헤모글로빈, 망상적혈구 역시 감소하였다. 8.4mg/m^2 투여군에서 ALT (189배-763배) 및 AST (9.4배-306배)가 현저하게 증가하였다. 관찰되었다.
  - 12mg/m^2 투여군에서는 간 손상에 의한 단백뇨, 혈뇨, 뇨 유로빌리노겐 및 빌리루빈 증가가 관찰되었다.
  - 결론적으로, 랫드에 대한 12 또는 18mg/m^2 겜투주맙 오조가마이신 단회 IV 투여는 독성의 임상 징후, 체중 증가량 및 사료 섭취량 감소, 황달, 간 및 신장독성, 폐사를 유발했으므로 내약성이 없었다. 8.4mg/m^2 겜투주맙 오조가마이신 투여는 1마리에서 12mg/m^2 투여군과 같거나 그보다 높은 중증도의 간독성을 보였고 8.4mg/m^2 투여군에서는 신장독성이 관찰되었다. 랫드에 대한 겜투주맙 오조가마이신 단회 IV 투여 후 무독성량(no observed adverse effect level, NOAEL)은 4.8mg/m^2로 간주되었다.
- 원숭이를 대상으로 한 단회 투여 내약성 시험
  - 수컷 원숭이(4마리/투여군), 0(부형제), 36, 54 또는 72mg/m^2의 단회 IV

(결과)

  - 72mg/m^2 및 54mg/m^2 투여군에서 폐사 및 안락사되었다. 36mg/m^2 투여군에서도 구토 및 연변의 발생이 있었다. 폐사한 동물의 부검 소견은 은 거친 표면, 반점양 또는 망상 패턴의 간, 담낭 출혈, 혈액 섞인 복강 내 액체, 후복강, 심장(심낭막 포함), 폐(적색 포말성 내용물), 횡격막, 위, 회장(어두

운 부위만), 대장/맹장, 장간막, 신장 피막, 방광 및/또는 정낭 내 또는 표면상 적색 부위 또는 적색 병소로 이루어졌다.

- 원숭이에게 단회 IV 투여한 후 최대내성용량(maximum tolerated dose, MTD)은 36mg/m^{2}이었다.

• 침팬지를 대상으로 한 단회 투여 내약성 시험

- 수컷 침팬지 2마리 0.5mg/m^2 용량으로 점적 투여
- 모두에서 우수한 내약성을 보였다. 점적 투여 후 1일 및 3일에 총 백혈구수(white blood cell, WBC; 79%), ALT(2.2배), AST(3.8배)의 일시적인 증가가 관찰되었다. 총 칼리키아마이신 유도체의 혈장 농도는 점적 투여 직후 및 이후 2시간 동안 2-6ng/mL 범위였다. 그러나, 비결합 칼리키아마이신 유도체와 총 항체의 혈장 수치는 어느 타임 포인트에서도 정량할 수 없었다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

• 랫드에 대한 6주 독성 시험(MIRACL-26813)

- 투여군: 0(PBS 대조군), 7.2(hP67.6 항체 대조군), 0.6, 2.4 또는 7.2mg/m^2

(결과)

- 임상 징후: 0.6mg/m^2 투여군에서 보였으나 독성학적으로 유의하지 않다고 간주되었다. 2.4mg/m^2 투여군의 수컷(22%-34%)과 7.2mg/m^2 투여군의 암컷(19%)에서 경미하게 낮은 평균 체중을 유발했다. .
- 혈액학적 결과: 2.4mg/m^2 및 7.2mg/m^2 투여군에서 적혈구량(RBC, 헤모글로빈, 헤마토크리트)과 WBC가 감소하는 경향을 보였다. 또한, 0.6mg/m^2 이상 투여군 AST, ALT, 콜레스테롤, 알칼리성 인산분해효소, 알부민, 글로불린 치가 증가했다.
- 현미경적 소견: 신장, 간, 비장, 골수, 고환/부고환, 수컷 유선에서 변성 소견이 관찰되었다. 2.4mg/m^2 투여군에서 신장에서 신세뇨관 확장 및 원주, 호염기성이 관찰되었으며, 비장에서 변연부 림프계 위축이 관찰되었다. 7.2 mg/m^2 투여군에서 간세포 거대세포핵(미미-현저), 간세포 위축 및 간동양세포 확장(미미-중등도), 난원세포/담관 증식(미미-경미), 조혈작용(미미)이 관찰되었다.
  7.2mg/m^2 투여군에서 고환 정세관 위축(경미-현저)은 미미-경미한 정자부족증 및/또는 부고환 세포 탈락, 미미-경미한 고환 간질세포 과형성 및/또는 수컷 유선 위축 (미미-현저)(≥ 2.4mg/m^2/week)과 관련성을 보였다.
- 시험군 동물의 4주 회복기 기간 후 임상병리학 수치는 WBC, ALT, 글로불린, 단백뇨를 제외하고 대조 동물과 비슷했다. 신장, 간, 고환, 수컷 유선에서 겜투주맙 오조가마이신 관련 현미경 변화가 관찰되었다.
- 결론: NOAEL은 2.4mg/m^{2}에서의 수컷 생식 기관, 신장, 간, 골수, 비장에 대한 유해한 영향에 기초하여 0.6mg/m^{2}로 간주되었다.

• 토끼에 대한 13일 내약성 시험

- New Zealand White 암컷 토끼(군당 4마리), 일 1회 13일간 투여(15일 회복) 0(부형제 대조군), 1.2, 3.6, 또는 7.2mg/m2/day, IV(볼루스)
- 모든 동물이 생존했으나, 7.2mg/m^2 투여군 2마리는 유해한 임상 소견(눈물, 눈 주변 백색 분비물, 졸음증, 안검하수 등)으로 안락사하였다. 안구 이상은 원인을 규명할 수 없었으나, 나머지 소견은 겜투주맙 오조가마이신 투여에 기인했다.
  체중은 7.2mg/m^2 투여군에서는 회복 기간 중에도 계속 감소했으나, 3.6mg/m^2 투여군에서는 체중 감소로부터 일부 회복이 있었다.
- 7.2mg/m^2 투여군 동물에서 관찰된 육안 소견으로는 앞쪽 폐엽 변색(양측성) 1마리, 간의 다병소성 황갈변 1마리가 있었다.
- MTD는 이 투여군 동물 4마리 중 3마리에서 겜투주맙 오조가마이신 관련 변화가 없었다는 점,

7.2mg/m^2 투여군의 폐사, 3.6mg/m^2 투여군의 용량 관련 체중 및 사료 섭취량 감소에 기초할 때 1.2mg/m^2이었다.

• 원숭이에 대한 6주 독성 시험

- 사이노몰구스 원숭이(군당 암수 각각 5마리), 주1회(6주간, 총7회), 0(PBS 대조군), 22(hP67.6 항체 대조군), 2.4, 7.2, 또는 22mg/m^2 IV

(결과)

- 7.2mg/m^2 투여군에서 경미한 체중감소 외 임상징후, 안과 소견 등 이상소견을 보이지 않았다.
- 혈액학적 결과: 7.2mg/m^2 투여군에서 적혈구량, 백혈구, 다형핵세포 및 림프구가 감소하였다. 2.4mg/m^2 투여군에서 AST, 총 단백질, 글로불린, 나트륨, 낮은 알부민 및 알부민/글로불린 비(A/G)가 증가하였다. 22mg/m^2 투여군에서 신장의 현미경상 변화와 관련된 3+ 단백뇨를 보였다.
- 현미경 소견: 신장, 간, 흉선, 비장, 림프 조직, 골수에서 현저했다. 7.2mg/m^2 투여군에서 호염기성, 원주, 신사구체 토리의 공포형성 및/또는 적색 과립 축적이 신장에서 관찰되었으며, 간세포 위축을 동반한 경미-현저한 간동양혈관 확장 등이 관찰되었다. 또한 흉선 림프구의 미미-현저한 고갈, 비장, 경부 및 장간막 림프절, 편도의 종자중심 위축 및 림프계 고갈 및/또는 골수 세포충실도 감소가 있었다.
- 4주 회복기간 대부분 회복되었으나, 7.2mg/m^2 및 22mg/m^2투여군에서 림프구와 RBC 수치가 회복되지 않았다.
- 최초 투여 후 겜투주맙 오조가마이신 및 총 칼리키아마이신에 대한 전신 노출(C_{max} 및 AUC_{168}, 총 hP67.6 항체로 측정)은 용량 증가와 함께 증가했다. hP67.6 항체 및 총 칼리키아마이신 AUC_{168}의 증가는 용량 비례적이었다. 최초 투여 후 비결합 칼리키아마이신 노출은 22mg/m^2투여 후에만 측정 가능했다.
- NOAEL은 ≥7.2mg/m^2/week에서의 신장, 간, 림프조혈계 장기에 대한 표적 장기 독성에 기초하여 2.4mg/m^2/week로 간주되었다.

• 원숭이에 대한 6주 독성 및 동등성 시험

- 최초 세포주와 상용 세포주에서 생산된 hP67.6 항체로 제조된 겜투주맙 오조가마이신의 동등성, 독성, 관련 전신 노출과 ADA 반응을 평가
- 사이노몰구스원숭이(군당 수컷 3마리), 주1회 6주간(4주회복), 0(PBS 대조군), 18(hP67.6 항체 대조군), 2.4, 6, 또는 18mg/m^2, IV

(결과)

- 상용 세포주에서 생산된 hP67.6 항체로 제조된 겜투주맙 오조가마이신을 6주 동안 원숭이에게 투여할 경우 주로 경미-중등도 혈액학 및 임상화학 변화, 림프조혈계 조직, 고환, 골수에 대한 표적 장기 영향, 간 및 신장에 대한 경미한 영향이 유발되었다. 이러한 소견은 원숭이에게 최초 세포주에서 생산된 항체로 제조된 비슷한 용량의 겜투주맙 오조가마이신을 투여한 6주간의 겜투주맙 오조가마이신 시험에서 보고된 것과 비슷했다(MIRACL-26812). 현재 시험에서는 생물학적 및 독성학적 영향이 7.2mg/m^2(최초 세포주) 투여군과 6mg/m^2 투여군(상용 세포주)의 원숭이에서 비슷하게 나타나면서, 최초 세포주와 상용 세포주에서 생산된 항체로 제조된 겜투주맙 오조가마이신의 생물학적 동등성을 시사했다.

• 원숭이에 대한 12주 독성 시험

- 사이노몰구스원숭이, 주1회 11주(총12회) 0, 2.2, 6.6 또는 11mg/m^2, IV

(결과)

- 임상적 증상: 6.6mg/m^2 또는 11mg/m^2 투여한 모든 동물 조기 안락사(적혈구량 감소, 체중감소)하였다. 관찰된 진행성 임상적 쇠약은 주로 겜투주맙 오조가마이신 관련 간독성에 기인한 것이었으며, 일부 동물에서는 미미-현저한 적혈구량 감소에 의해 심화되었다.

2.2mg/m^2 투여군의 일부 동물에서 산발적으로 굽은 자세, 운동실조 등 겜투주맙 오조가마이신 관련 임상 소견이 관찰되었다. 안과 소견으로는 11mg/m^2 투여군에서 결막염, 각막 색소 침착등이 관찰되었으며 겜투주맙 오조가마이신 관련 소견으로 간주되었다.

- 임상병리학 변화: 2.2mg/m^2 투여군 주로 적혈구량, 혈소판수, WBC, 호산구, 림프구수, 알부민 및 A/G 비율 감소하였으며, AST, 총 빌리루빈, 글로불린 및/또는 감마 글루타밀 트랜스페라제(GGT), 피브리노겐 증가하였다. 유해한 영향으로 간주된 2.2mg/m^{2}에서의 적혈구량 감소는 골수의 세포충실도 감소 및 골수계/적혈구계 비율 증가와 관련성을 보였고, 6.6 또는 11mg/m^2 투여군 일부 동물의 빈사 상태에 기여했다.
- 현미경 소견: 2.2mg/m^{2}에서는 간, 림프계 장기, 수컷 생식 기관, 6.6mg/m^{2}에서는 흉골 골수와 암컷 생식 기관, 11mg/m2/week에서는 신장과 눈에서 현저했다. 간 현미경 소견은 미미-중등도 AST 증가 및/또는 알부민 감소와 이보다 덜한 빈도의 GGT와 총 빌리루빈의 증가와 일관된 관련성을 보였다. 미미-경미한 골수 세포충실도 감소 및/또는 적혈구계 세포 감소에 기인한 미미-중등도 골수계/적혈구계 비율 증가가 2.2mg/m^{2}에서 관찰되었고, 적혈구량 감소와 관련성을 보였다. 6.6mg/m^2 투여군의 신장 소견은 주로 미미-경미한 신사구체병증, 미미-중등도 신세뇨관 변성/재생으로 이루어졌다. 6.6mg/m^2 투여군 암컷 생식 기관의 현미경 소견은 난관, 자궁, 경부의 미미-중등도 상피 위축을 동반한 난소 위축(경미-현저한 난포 발달 및 배란 횟수 감소 또는 부재)으로 이루어졌다. 2.2mg/m2/week 투여군 암컷 1마리에서 미미한 난소 위축도 관찰되었으나, 중증도에 기초할 때 유해한 것으로 간주되지는 않았다.
- 전신 노출에서 일관된 성별 관련 차이는 관찰되지 않았다. 2.2mg/m^2 투여군에서 추가적인 축적이 관찰되지 않으면서, 제36일에 항정상태에 도달했다. 겜투주맙 오조가마이신에 대한 ADA 유도 발생률은 2.2, 6.6 또는 11mg/m^2 투여군 동물에서 각각 17%(1/6), 0%(0/6), 0%(0/6)였다.
- 2.2mg/m^2 투여군에서 체중 감소, 적혈구량 감소, 간, 골수, 림프계 조직, 신장, 수컷 및 암컷 생식 기관 및 눈의 현미경 소견을 보여 NOAEL을 확인하지 못하였다. 다만, 최소유해용량(LOAEL)은 2.2mg/m^{2}였다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

골수 세포에서의 생체 내 마우스 소핵 분석으로 겜투주맙 오조가마이신을 평가했다. 추가로, 비결합 유도체 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH를 이용한 시험관 내 미생물 역돌연변이 분석(WIL-655125) 및 시험관 내 소핵 분석(WIL-655124)이 수행되었다.

1) 겜투주맙 오조가마이신

① 소핵

- CD-1 마우스(15마리/성별/투여군)에게 0(멸균수), 22.1, 44.4, 또는 88.5mg/m2 단회 정맥, 양성 대조군(시클로포스파미드, 80mg/kg)
- 결론적으로, 겜투주맙 오조가마이신은 22.1mg/m^2 이상에서 수컷 및 암컷 마우스에서 소핵을 유발했다. 이 시험에서는 무작용량(NOEL)이 파악되지 않았다.

2) N-Ac-감마-칼리키아마이신 DMH를 이용한 시험

① 세균 돌연변이유발성

- 살모넬라티피무륨(S. typhimurium; 균주 TA98, TA100, TA1535 및 TA1537) 및 대장균(E. coli) 균주 WP2uvrA pKM101)을 사용하여 돌연변이화 가능성에 대해 검사
- N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH 0.0121, 0.0241, 0.0482, 0.0964, 0.193, 0.386, 0.771, 1.54, 3.09, 6.17, 12.3, 24.7, 49.4, 98.8, 198, 그리고 395μg 각 농도별로 3회 실시
- N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH는 대사활성화와 상관없이 E. coli 균주 WP2 uvrA pKM101과 이 분석

조건에서 대사활성화와 상관없이 S. typhimurium 균주 TA98, TA100, TA1535, 및 TA1537에서 돌연변이유발성 활성에 양성이었다.

② 소핵

- N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH는 외인성 대사활성화 시스템을 갖거나 가지지 않은 짧은(4시간) 및 긴(27시간) 배양 중 TK6 세포에서 소핵을 유도할 수 있는 가능성에 대해 시험관 내에서 평가
- N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH는 이 시험 시스템의 조건에서 대사활성화 유무에 관계없이 TK6 세포에서 시험관 내에서 소핵을 유도하는 데 양성이었다.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 수컷 수태능 시험
  - 수컷 Sprague-Dawley 랫드(32마리/투여군, 군당 16마리 9주간 회복기 후 합사), 매일 28일간, 0(부형제), 0.12, 0.36 또는 1.08mg/m^2 투여

(결과)

- 수컷 랫드에서 겜투주맙 오조가마이신 관련 임상 징후들은 없었다. 0.36mg/m^2 투여군은 사료 섭취량 및 체중 증가량이 낮았다.
- 수태율: 1.08mg/m^2 투여군의 수태율(81%)은 대조 수컷의 수태율(94%)에 비해 경미하게 낮았다. 그러나, 산자수 또는 태자 생존에 대한 겜투주맙 오조가마이신 투여로부터의 영향은 없었다. 회복 기간 종료 시 교미시킨 수컷의 경우, 수태율은 부형제 대조군, 0.12, 0.36, 1.08mg/m^2 투여군에서 각각 100%, 25%, 0%, 6%였고, 모든 겜투주맙 오조가마이신 투여군에서 유의하게 낮았다.
- 태자 생존률: 0.12mg/m^2에서 한배당 평균 생존 배자수는 22% 낮았고(대조군 대비), 이는 낮은 평균 착상수에 기인했다. 낮은 수컷 수태율은 투여 기간 중 고환, 정원세포, 정모세포에 대한 겜투주맙 오조가마이신 관련 영향에 기인했으며, 이는 뒤이은 정자 형성에 영향을 미쳤고, 칼리키아마이신이 이중 나선 DNA 절단을 형성하는 작용 기전과 일치했다. 정자 생성에 대한 장기적 영향은 정자 형성의 타임 코스로 인해 비투여 기간 이후에 가장 뚜렷했다.
- 현미경 소견: 0.12mg/m^2 투여군에서 용량 관련 중증도를 동반한 낮은 정원세포 및 정모세포 및 고환 정세포(원형 및 타원형) 및 부고환 정자 감소를 보였다. 대조군에 비해 1.08mg/m^2군에서 낮은 부고환 정자수(54%), 낮은 정자 운동성(8%), 높은 정자 형태 이상(92%)이 관찰되었다. 이 후자 영향은 투여 기간 종료 시 1.08mg/m2/day에서 관찰된 약간 낮은 수태율과 관련성을 보였다.
- 대부분 회복되었으나 0.36mg/m^2 투여군에서 고환 정세포 및 부고환 정자수가 적었으며, 0.12mg/m^2 이상 투여군의 정자의 운동성 감소 및 정자 형태 이상은 낮은 수태율과 산자수의 원인으로 간주되었다.
- 전체 겜투주맙 오조가마이신 투여군에서 관찰된 고환 독성과 낮은 수태능에 기초한 최소유해용량(LOAEL)은 0.12mg/m^2 이었다.

- 암컷 수태능 시험
  - 암컷 Sprague-Dawley 랫드,(32마리/투여군, 군당 16마리 6주간 회복기 후 합사), 매일 14일, 0(부형제), 0.12, 0.36 또는 1.08mg/m2/day, IV

(결과)

- 투여 또는 비투여 기간 종료 시 교미시킨 어느 암컷에서도 교미 및 수태 지수에 대한 겜투주맙 오조가마이신 관련 영향은 없었다. 그러나, 투여 기간 종료 시 1.08mg/m^2 암컷에서 황체수가 감소하며 배란에 대한 영향이 시사되었다. 이러한 황체수 감소는 1.08mg/m^2 투여군의 착상수 감소를 초

래했다. 투여 기간 종료 시 한배당 평균 생존 배자수는 0(부형제 대조군), 0.12, 0.36, 1.08mg/m^2에서 각각 14.33, 13.07, 11.86, 7.13, 폐사 배자 지수는 각각 6.52%, 7.98%, 15.74%, 47.95%였다. 0.36 및 1.08mg/m^2에서의 이러한 태자 폐사율 증가는 겜투주맙 오조가마이신 관련 영향으로 간주되었다. 투여 단계 종료 시 1.08mg/m^2 투여군의 낮은 황체수는 낮은 착상수를 초래했다. 회복 기간 종료 시 교미시킨 어미의 황체, 착상 또는 배자수에서 겜투주맙 오조가마이신의 영향은 관찰되지 않았다.

- 겜투주맙 오조가마이신 투여 단계 직후 교미시킨 암컷의 0.36mg/m^2 이상에서의 낮은 모체 체중, 모체 사료 섭취량, 암컷 수태능(낮은 황체수), 조기 배자 발달(배자 치사율)에 대한 영향에 기초할 때 일반 및 암컷 생식 독성에 대한 NOAEL은 0.12mg/m^2이었다. 6주 비투여 기간 종료 시 교미시킨 어미에서는 조기 배자 발달에 대한 겜투주맙 오조가마이신의 영향이 관찰되지 않았다.

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

• Sprague-Dawley 랫드 배태자 발생시험

- 임신한 Sprague-Dawley 랫드(25마리/투여군, 매일(GD 6- 17), 0(부형제), 0.06, 0.15, 또는 0.36mg/m^2, IV

(결과)

- 모체: 임상적 또는 육안적 소견은 없었다. 0.15 및 0.36mg/m^2 에서의 낮은 임신 자궁 무게(각각 17% 및 59%)는 0.15mg/m^2에서의 낮은 태자 체중과 0.36mg/m^2/day에서의 한배당 낮은 생존 태자수로 일부 반영되었다. 0.06mg/m^2에서 대조군에 비해 낮은 모체 체중 증가량 및 사료 섭취량은 겜투주맙 오조가마이신 관련 영향으로 간주되었으나, 차이 정도가 적었기 때문에 유해한 것으로 간주되지는 않았다.
- 배태자: 0.36mg/m^2에서 높은 겜투주맙 오조가마이신 관련 배태자 치사율(5.3배, 주로 조기 재흡수)과 그로 인한 낮은 생존 태자수(38%)가 관찰되었다. 또한, 0.36mg/m^2 암컷의 조기 유산은 투여 단계 초기의 겜투주맙 오조가마이신 투여와 관련된 것일 수 있다. 0.15mg/m^2의 용량 관련 태자 골격 골화 감소와 이에 관련된 높은 파상형 늑골 발생률은 낮은 태자 체중과 관련성을 보였다.
  0.15mg/m^2 투여군에서 겜투주맙 오조가마이신 관련 태자 형태학적 이상이 관찰되되었으며, 주로 0.36mg/m^2에서 일어났고 태자 발생률은 낮았다. 주요 이상소견은 한쪽 또는 양쪽 뒷발의 발가락 기형(가락결손증, 단지증), 대동맥궁 결손, 앞다리 장골 이상(짧은/굵은 상완골, 요골 기형, 척골 기형, 짧은/굵은 척골), 견갑골 기형, 척추체 결손, 흉골 유합이었다. 0.06mg/m^2에서 태자 체중(3%-4% 낮음)과 골격 골화상 대조군에 비해 경미한 차이가 관찰되었으나, 차이 정도가 적고 값이 과거 이 평가변수의 정상 편차에 속하는 것으로 간주되어 겜투주맙 오조가마이신과 관련된 것으로 간주되지는 않았다.
- 모체 독성에 대한 NOAEL은 ≥0.15mg/m^2에서 관찰된 통계적으로 유의미한 모체 체중 및 사료 섭취량 감소에 기초할 때 0.06mg/m^2이었다. 발달 NOAEL도 0.15mg/m^2에서의 태자 저체중, 0.36mg/m^2에서의 기형 및 배태자 치사율에 기초할 때 0.06mg/m^2이었다. NOAEL에서의 노출(AUC)은 알 수 없다. 그러나, 이 시험의 LOAEL 용량(0.15mg/m^2/day)에서의 노출은 해당 용량 범위 시험에서 구할 수 있다. LOAEL에서의 노출은 30,600ng•h/mL였다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 겜투주맙 오조가마이신을 이용한 출생전 및 출생후 발달독성 시험은 ICH S9에 따라 겜투주맙 오조가마이신의 치료 의도가 진행성 암환자라는 점을 고려하여 실시되지 않았다.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 겜투주맙 오조가마이신을 이용한 출생전 및 출생후 발달독성 시험은 ICH S9에 따라 겜투주맙 오조가마이신의 치료 의도가 진행성 암환자라는 점을 고려하여 실시되지 않았다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 치료 의도가 진행성 암환자라는 점을 고려하여, ICH S9에 따라 겜투주맙 오조가마이신을 이용한 발암성 시험은 실시되지 않았다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

1) 시험관 내 혈액적합성

- 시험관 내 GLP 시험의 목적은 겜투주맙 오조가마이신의 용혈성 및 단백질 침전 가능성을 평가였다.
- 시험한 농도의 겜투주맙 오조가마이신에서 사람 전혈 중 용혈 또는 사람 혈장 중 단백질 응집은 없었다. 따라서 겜투주맙 오조가마이신 정맥투여 제형은 사람에게 정맥주사로 투여할 때 용혈을 유발할 것으로 예상되지 않았다.

2) 조직교차반응 시험

- 랫드, 사이노몰구스 원숭이 또는 사람 동결 조직에서 겜투주맙 오조가마이신 및/또는 사람 hP67.6 항체(겜투주맙 오조가마이신의 비결합 항 CD33 사람화 IgG4 항체 부분)를 이용해 총 7건의 조직교차반응 시험이 수행되었다. 이 중 1건은 개발 초기에 사용되었던 최초 세포주와 상용 세포주에서 제조된 겜투주맙 오조가마이신 및 hP67.6 항체의 조직교차반응을 비교하는 시험
- 현재 겜투주맙 오조가마이신의 임상 로트를 평가하기 위한 2건(원숭이, 사람 대상)의 조직교차반응 시험이 추가로 수행되었다.

① 사이노몰구스 원숭이 및 랫드 조직과의 비결합 hP67.6 항체의조직교차반응성

- 이 GLP 시험에서는 1마리 또는 2마리의 공여 사이노몰구스 원숭이와 Sprague-Dawley 랫드에서 얻은 골수, 뇌, 유방, 심장, 신장, 위장관, 림프 조직, 간, 폐, 난소, 췌장, 피부, 고환, 자궁 및/또는 눈을 비롯한 다양한 조직 동결절편에서 hP67.6 항체의 잠재적 조직교차반응성을 평가했다.
- hP67.6 항체는 양성 대조 샘플의 동결절편에 특이적으로 염색되었다(세포 주변에서, 형질막에 대한 항원 국소화 시사). 시험 농도에서 hP67.6 항체를 통한 특이적 염색은 원숭이 또는 랫드 조직에서 관찰되지 않았다.

② 사이노몰구스 원숭이 조직과의 겜투주맙 오조가마이신의 조직교차반응성

- 이 시험은 현재 겜투주맙 오조가마이신 임상 로트로 실시되었다. 이 GLP 시험의 목적은 사이노몰구스 원숭이 조직의 동결절편과의 비오틴 결합 겜투주맙 오조가마이신의 잠재적 교차반응성을 평가하는 것이었다. 결합을 검출하기 위해, 2개 농도(2 및 10 μg/mL)의 비오틴 결합 겜투주맙 오조가마이신을 정상 사이노몰구스 원숭이 조직 동결절편(공여동물 2마리/조직; 총 36개 조직)에 적용했다.
- 조사한 어느 사이노몰구스 원숭이 조직에서도 비오틴 결합 겜투주맙 오조가마이신을 통한 염색은 관찰되지 않았다. 사이노몰구스 원숭이 조직에서의 비오틴 결합 겜투주맙 오조가마이신 염색 결여는 현재 로트의 임상 물질이 사이노몰구스 원숭이에서 겜투주맙 오조가마이신의 결합 프로파일을 변경시키지 않는다는 결론을 뒷받침합니다.

③ 사람 조직과의 비결합 hP67.6 항체의 조직교차반응성

- 사람 조직에서 hP67.6 항체의 잠재적 조직교차반응성을 평가하기 위해 2건의 GLP 시험이 실시되었다.

- 첫 번째 시험(GTR-35397)에서는 hP67.6 항체는 양성 대조 물질 HL-60 세포와 AML 양성 사람 혈액 샘플 중 백혈구(구체적인 세포 유형 미기재)의 세포막을 특이적으로 염색했다. hP67.6 항체는 음성 대조군인 횡문근 조직을 염색하지 않았다. hP67.6 항체의 양성 염색은 다양한 조직 중 염증 세포(조직구 또는 림프구)의 세포질과 혈관으로 국한되었고, 난소 황체 세포 염색 가능성도 보였다.
- 두 번째 시험(GTR-35399)은 첫 번째 시험(GTR-353970)의 확장 시험으로서, 공여자/조직 수를 늘리고 특이적 염색을 보인 세포 유형들을 좀 더 상세히 식별하기 위해 실시되었다.
  hP67.6 항체에 의한 특이적 염색은 CD68 염색과의 공동 국소화로 확인된 바와 같이 시험한 47개 조직 중 36개인 대식세포/단핵구 계열 세포로만 국한되었다. 주로 조직구가 염색되었으나, 혈관주위 대식세포 병소도 염색되었다. 모든 경우에서, 선택된 조직(위 참조)의 염색은 수용성 CD33 항원과의 공동-반응 이후 소멸되었으며, 다른 항-CD33 항체(MY9)와 유사한 염색 패턴을 보였다. 혈관주위 염색이 관찰된 경우는 양성 염색 조직구 병소일 수 있다. 다수 조직 샘플에 존재했던 내피의 염색은 이 시험에서 음성이었다. 다수 조직에서 비특이적 염색이 관찰되었고, 호중구 또는 때때로 콜라겐 및 색소와 관련성을 보였다.

④ 사람 조직과의 겜투주맙 오조가마이신의 조직교차반응성

- 겜투주맙 오조가마이신은 양성 대조 물질(HL-60 세포 도말)의 세포 표면을 특이적으로 염색했다. 특이적 염색은 18개 조직에서 관찰되었고, 거의 대식세포/단핵구 계열 세포인 조직구(부신, 대장, 폐, 부갑상선, 척수, 비장, 위, 흉선, 담낭), 혈관주위 대식구(소뇌, 췌장, 회장), 가염소체 대식세포(림프구), 비만세포(부갑상선)로 국한되었다. 회장, 소뇌, 췌장의 혈관주위 염색에서 뚜렷이 구분되는 영역이 관찰되었으며, 면밀한 조사에서 대식세포 병소로 인한 것으로 확인되었다.
- 결론적으로, 겜투주맙 오조가마이신은 비결합 hP67.6 항체에 대해 병행 시험에서 관찰된 것과 유사한 조직교차반응성을 보였다. 예상한 범위(대식세포/단핵구 계열 세포) 외의 조직 또는 세포에서는 염색이 관찰되지 않았다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 겜투주맙 오조가마이신을 이용한 수행된 비임상시험 결과, 간, 림프조혈계, 신장, 눈, 생식기관(암수 모두) 및 일차 독성이 관찰되었으며, 암수 수태능 및 배태자 영향도 관찰되었다.
  - 랫트 및 사이노몰구스 원숭이의 경우 CD33에 비특이적이기 때문에 제출한 독성시험의 결과는
  - 간독성 및 골수 독성: 랫트 6주 독성시험결과 무독성량 0.6mg/m^2 (AUC_{168} 90,600ng•h/mL)의 경우 사람에서의 노출(AUC_{168} 22,000ng•h/mL)의 4.1배의 안전역을 제공한다.
    * 사이노몰구스원숭이 12주 독성 LAOEL 03mg/m^2(3회차)에서 낮은독성을 보임
    임상시험결과 사람에서 역시 간독성 및 골수억제시 용량조절을 하고 있으며 사용상의주의사항에 반영되어있다.
  - 신장독성: 랫트 6주 독성시험결과 무독성량 0.6mg/m^2 (AUC_{168} 90,600ng•h/mL), 사이노몰구스원숭이 12주 독성 6.6mg/m^2((AUC_{168} 4,250,000 ng•h/mL, 3회차)의 경우 사람에서의 노출(AUC_{168} 22,000ng•h/mL)의 4.1배, 193배의 안전역을 제공한다.
  - 안구독성: 사이노몰구스원숭이 12주 독성 6.6mg/m^2((AUC_{168} 4,250,000 ng•h/mL, 3회차)의 경우 사람에서의 노출(AUC_{168} 22,000ng•h/mL)의 193배의 안전역을 제공한다.
  임상시험결과 사람에서 신장독성 및 안구독성은 보이지 않았다.
- 생식기계
  - 암컷 생식기관: 랫트 6주 독성시험결과 무독성량 7.2mg/m^2 (AUC_{168} 1,120,000ng•h/mL), 사이노몰구스원숭이 12주 독성 2.2mg/m^2((AUC_{168} 1,190,000 ng•h/mL))의 경우 사람에서의 노출(AUC_{168}

22,000ng•h/mL)의 4.1배, 51배의 안전역을 제공한다.

- 수컷 생식기관: 일 1회 투여 전체 겜투주맙 오조가마이신 투여군에서 관찰된 고환 독성과 낮은 수태능에 기초한 최소유해용량(LOAEL)은 0.12mg/m2/day 이었다.
- 암컷 수태능 및 초기 태자 독성: 모체 NOAEL 0.12mg/m^2 (배태자 발달 용량 범위 탐색 시험의 0.15mg/m^2 용량에서 AUC_{168} 30,600ng•h/mL임을 고려) 사람에서의 노출(AUC_{168} 22,000ng•h/mL)의 9.7배의 안전역을 제공한다. 태자 NOAEL 0.06mg/m^2

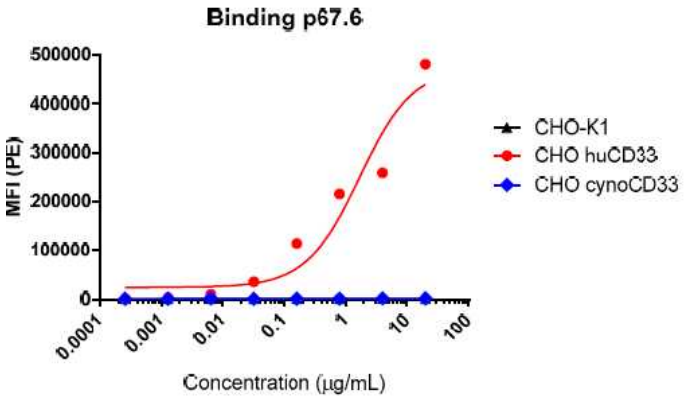
- 겜투주맙 오조가마이신 및 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH는 돌연변이원이며 염색체 이상 유발물질으로 규명되어있다.
- N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH를 이용한 단회 및 반복독성 시험결과, 랫트와 개에서 중요 표적 장기 독성은 없었으며, hP67.6항체는 랫트와 원숭이에서 관찰된 독성은 없었다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

수용성 CD33에 대한 결합 친화성 RPT-56053	플라즈몬 공명(SPR)	hP67.6 항체는 평균 KD 로 CD33에 대해 높은 친화성을 나타냈다(표 2.4.2-1). 이 높은 친화성은 AcBut 연결자를 통한 hP67.6 항체에 대한 N-Ac-γ-칼리키아마이신 연결에 의해 저해되지 않았고, 겜투주맙 오조가마이신의 KD는 0.082nM이었다. 0.073nM
CD33 양성 백혈병 세포주에 대한 결합	방사선 면역측정	CD33 양성 종양 세포주에 대한 겜투주맙 오조가마이신의 상대 결합 친화성은 HEL 92.1.7 적백혈병 세포(MIRACL-26754)를 사용한 경쟁적 방사면역측정법으로 구했다. 겜투주맙 오조가마이신은 hP67.6 Ab의 11.9nM(1.73μg/mL)과 비슷한 수준인 11.6nM(1.69μg/mL)의 EC값을 보였으며, hP67.6 항체에 대한 연결자-부하량 결합은 세포에 대한 결합 친화성을 변화시키지 않는 것으로 확인되었다.
정상 말초혈액 및 골수 세포에 대한 결합	유동세포계수법	전반적으로 겜투주맙 오조가마이신에 비해 hP67.6 항체에 대한 세포 특이성과 관련하여 결합 특성에 큰 차이는 나타나지 않았다. 따라서, hP67.6 항체에 대한 연결자-부하량 결합은 세포에 대한 결합 친화성을 변화시키지 않다.
종특이성		hP67.6이 사이노몰구스 원숭이와 Sprague-Dawley 랫드 조직에서 교차반응하는지를 확인하기 위해 조직교차반응 시험을 실시했다 원숭이 및 랫드 조직 동결절편에 hP67.6을 적용했다. hP67.6에 의한 특이적 염색은 두 동물종 조직 어디에도 존재하지 않았다. 사람 및 사이노몰구스 CD33을 형질주입한 중국 햄스터 난소(Chinese hamster ovary, CHO) 세포에 대한 hP67.6 항체 결합도 평가했다. hP67.6은 사람 CD33을 형질주입한 CHO 세포에 강력하게 결합했으나, 원숭이 CD33을 형질주입한 CHO 세포에는 결합하지 않았다. 마우스 CD33에 대한 결합

		은 직접적으로 테스트하지는 않았으나, 랫드 CD33과의 염기서열 상동성(Tchilian 외, 1994)에 근거할 때 hP67.6은 마우스 CD33과 반응하지 않을 가능성이 높다 
CD33 항체의 세포내함입		1) 2 개의 방사선 요오드화 항-사람 CD33 항체, hP67.6 및 M195 에 대한 결합 및 세포 내이입 분석 GTR-36629 CD33 양성 HL60 표적 세포를 [125I]hP67.6 또는 [125I]M195 의 포화량으로 배양했다. 첫 결합은 세포당 22,000 개 분자로 계산했다. 이는 315 개 백혈병 골수 샘플에 대해서 수행되어 평균 10,000, 그리고 700 - 55,000 의 세포당 복제수 범위로 AML 샘플의 가장 높은 CD33 농도를 제시한 발표된 시험과 일치합니다(Jilani 외, 2002). 결과는 hP67.6 첫 결합의 45 - 55%, 즉 대략적으로 세포당 11,000 분자, 그리고 M195 첫 결합의 32%, 즉 대략적으로 세포당 7,000 분자가 37° C 에서 22 시간 동안 세포 내 이입된 것으로 나타났다. 2) CD33 양성 HL60 세포로 전자 현미경 관찰(GTR-36630) 금과 결합한 항 CD33 항체, mP67 항체의 세포 흡수가 엔도솜/리소좀 경로를 통해 내포작용에 의해서 매개되는 것으로 나타났다. 30 분 시점에, 금 입자는 코팅된 막 함입부에서 볼 수 있었다. 60 분 시점에, 세포 표면 라벨링은 여전히 풍부했지만 엔도솜 내부에서도 금 라벨링을 분명하게 볼 수 있었다. 120 및 180 분 후, 군집된 금 입자는 여전히 세포 표면 및 엔도솜과 대형 세포질 액포에서 두드러졌으며,다소포체(리소좀)의 특징적인 형태학을 보였다. 종합하여, 이들 시험은 CD33 의 흡수 및 리소좀/엔도솜 구획으로 CD33 의 세포 내이동을 보여줍니다.
겜투주맙 오조가마이신으로부터 NAc-감마칼리키아마이신 DMH의 세포내 유리		겜투주맙 오조가마이신이 리소좀으로 이동되면 산성 환경에서 가수분해에 의해 칼리키아마이신 세포독소가 유리된다. N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH 의 가수분해 속도는 전반적인 pH 범위(4.5, 6.0, 7.4)에서 시험되었다(MIRACL-26756). pH 7.4 에서 겜투주맙 오조가마이신 샘플은 유의한 분해를 보이지 않았다. 그러나, ADC 는 리소좀의 pH 와 유사한 pH 4.5 에서 상대적으로 불안정했으며, 6 시간 동안 결합 N-Ac-γ 칼리키아마이신 DMH 의 약 50%가 방출되었다. 7.4 가 아닌 4.5 의 pH 값에서 페이로드가 방출되는 것은 치료적 근거와 일치합니다.
글루타티온		AcBut 연결자 내 히드라존 잔기의 가수분해 후 유리된 칼리키아마이신이

에 의한 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH 활성화		DNA를 손상시키기 위해서는 활성화가 필요합니다. 기존 연구에서 DNA 절단 반응에는 환원 물질이 필요하고 이러한 물질이 없는 경우 DNA에 대한 칼리키아마이신의 결합은 파괴 효과를 가지지 않다. 세포질에 풍부한 성분인 GSH는 세포 내에서 발견되는 농도에서 γ-칼리키아마이신과 쉽게 반응하여 활성 DNA 손상성 물질을 형성하는 것으로 나타났다. N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH는 이황화물 잔기의 안정성이 개선되도록 설계되었다. 활성화된 DNA 손상성 산물인 이중 라디칼 형태의 N-Ac-ε-칼리키아마이신은 GSH에 대한 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH의 노출 후에 형성된다. 시험의 반응 혼합물 중 N-Ac-ε-칼리키아마이신의 형성은 GSH의 농도에 정비례하는 것으로 나타났다.
겜투주맙 오조가마이신의 시험관 내 세포독성		CD33 양성(HL-60) 및 CD33 음성(Raji) 표적 세포에서 겜투주맙 오조가마이신 세포독성 활성의 특이성 및 효력을 평가했다. 1) 비결합 형태의 칼리키아마이신과 비교한 겜투주맙 오조가마이신의 세포독성 (MIRACL-26753) CD33 양성 세포에 대한 겜투주맙 오조가마이신 강력한 세포독성 활성(0.00032nM 칼리키아마이신 페이로드 또는 0.00046ng/mL 칼리키아마이신 동량의 IC50)을 확인하였다. 겜투주맙 오조가마이신은 CD33 양성 표적 세포에서 NAc-γ-칼리키아마이신 DMH 및 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH AcBut(각각 6.4 및 13.0nM 칼리키아마이신 페이로드 또는 9.2 및 18.6ng/mL 칼리키아마이신 동량의 IC50 값)와 비교했을 때 더 큰 역가를 보였으며, 이는 ADC 에 의해 매개되는 효율적인 약물 전달을 시사합니다. 2) 대조 ADC 와 비교한 겜투주맙 오조가마이신의 세포독성 겜투주맙 오조가마이신은 대조 ADC 보다 HL60 세포에 대한 세포독성이 10,500 배 더 높았다. N-Ac-γ-칼리키아마이신은 비특이적 세포독성을 나타냈다. 3) 다제내성 하위계통을 발현하는 P-당단백질을 겜투주맙 오조가마이신은 7μM 의 칼리키아마이신 페이로드 농도에서 P-gp 발현 CD33 양성 하위계통 MONO-1/ADR 및 NB4/MDR에서 세포 생존력에 영향을 보이지 않았다. 그러나, Pgp-발현 하위계통 세포 배양물에 상대적으로 높은 농도(10 μM)의 MDR 역제제, MS209 및 PSC833 을 추가했을 때 겜투주맙 오조가마이신의 세포독성 효과는 부분적으로 복구되었다(0.175 - 17.5nM 의 IC50 범위). 종합적으로, 이러한 소견은 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH 가 P-gp 의 기질임을 보여주는 시험관 내 데이터와 일치하고 있다
원발성 사람 백혈병 골수 샘플 중 겜투주맙 오조가마이신의 활성		겜투주맙 오조가마이신이 환자의 전구세포의 세포 성장을 억제하는 능력을 평가하기 위해, AML 환자와 건강한 정상 공여자로부터 얻은 진단용 혈액 또는 골수 샘플 중 집락 형성 세포 성장을 평가했다(MIRACL-26757). 7.0nM 겜투주맙 오조가마이신과 반응시킨 27개 샘플 중 15개는 25% 이상 억제(이 중 12개는 60% 이상억제)를 나타냈고, 1.4nM 겜투주맙 오조가마이신과 반응시킨 샘플 중 10개는 25% 이상 억제(이 중 4개는 60% 이상억제)

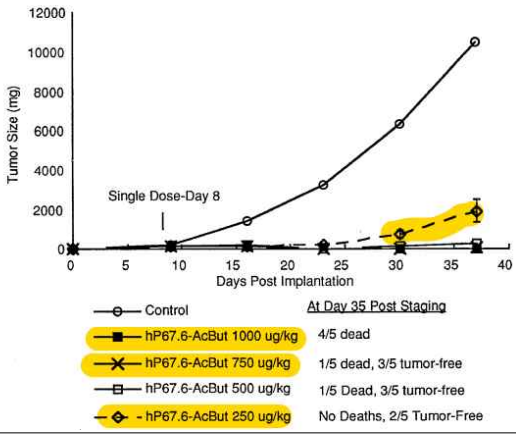
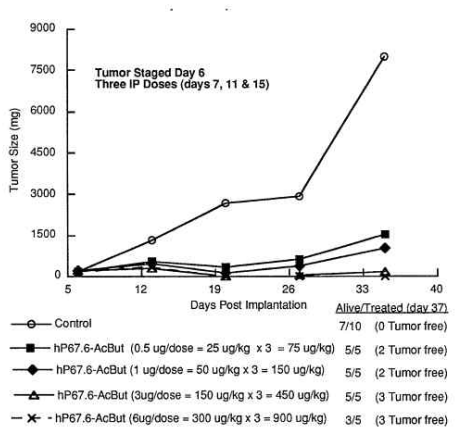
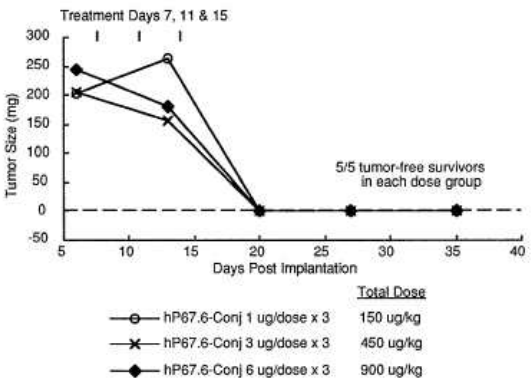
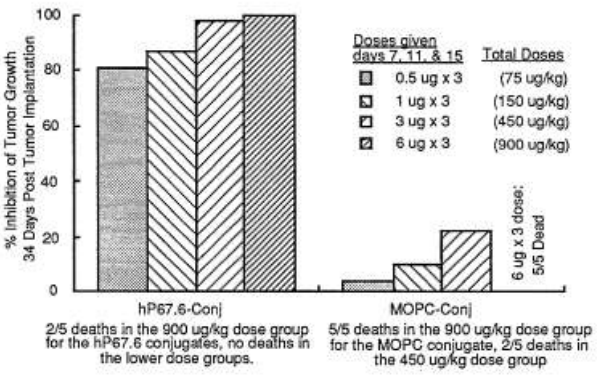
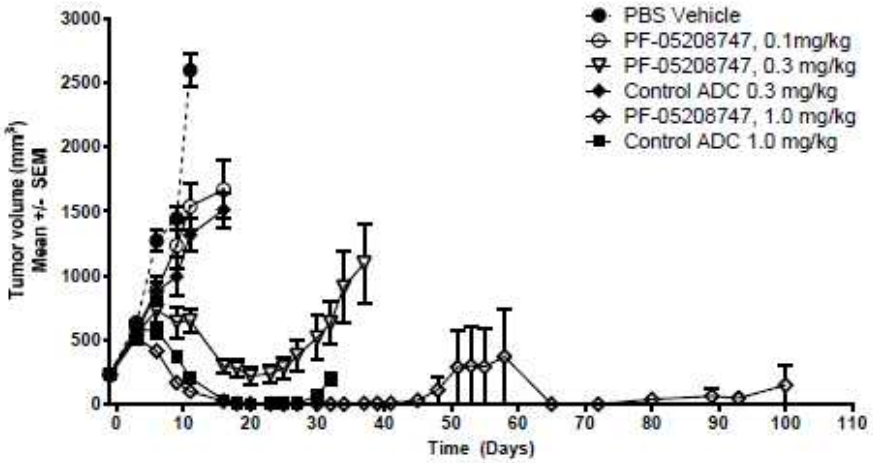
		를 나타냈다. 정상 골수 샘플(n=3)은 7-28nM 칼리키아마이신 부하량의 겜투주맙 오조가마이신에 노출시켰고, 집락 성장 억제는 나타나지 않았다. AML 환자의 골수 샘플에는 백혈병 세포와 정상 세포가 혼재했다. 따라서, 겜투주맙 오조가마이신 치료는 일부 정상 세포의 존재로 인해 모든 집락 형성을 완전히 억제하지 않을 가능성이 높다. 겜투주맙 오조가마이신의 선택적 CD33 표적 세포독성 효과를 뒷받침합니다.
In Vivo		
HL-60 이종이식 모델에서 단회 투여 겜투주맙 오조가마이신의 항종양 효과		CD33 양성 HL-60 이종이식 모델에서 단회 투여 겜투주맙 오조가마이신의 생체 내 항종양 효과를 연구 결과, 120mg/m^{2}겜투주맙 오조가마이신 단회 투여 시 생존율은 20%였다. 30mg/m^{2}투여 시 생존율은 100%, 무종양 마우스는 40%였고, 60mg/m^{2}및 90mg/m^{2}겜투주맙 오조가마이신 투여 시 생존율은 80%, 무종양 마우스는 60%였다. 그림 2.6.2-2. HL60 이종이식 모델에서 단회 투여 겜투주맙 오조가마이신의 활성 
HL60 이종이식 종양 모델에서 IP로 전달된 다회 투여 겜투주맙 오조가마이신의 항종양 효과		무흉선 마우스(시험군당 n=5; 식염수 대조군 n=10)에게 약 150mg까지 성장할 수 있는 HL-60 종양을 이식한 후 총 용량 9mg/m^{2}의 겜투주맙 오조가마이신d을 제7일, 제11일, 제15일의 4일 간격으로 3회(Q4Dx3) IP 투여했다(MIRACL-26749 및 개정 MIRACL-26900). 이식 후 37일 동안 생존과 종양 성장을 모니터링했다. 18mg/m^2, 54mg/m^2, 108mg/m^2 겜투주맙 오조가마이신으로 치료한 마우스 중 9mg/m^{2}에서 100% 생존율이 관찰되었다. 9mg/m^2 및 18mg/m^2 투여 후 40%의 실험동물에서 종양이 소멸했고, 시험 종료 시 54mg/m^2 용량군에서는 60%에서 종양이 소멸했다. 108mg/m^{2}의 겜투주맙 오조가마이신 투여 후 60%가 생존했고 제37일에는 무종양 상태가 되었다. 식염수 치료 대조군에서는 제37일경 항종양 활성이 없었다. 좀 더 큰 200mg HL-60 종양을 가진 마우스에서 Q4Dx3 투여 요법의 겜투주맙 오조가마이신으로 실시한 별도의 실험에서는 Q4Dx3으로 투여한 총 용량 18mg/m^{2}의 겜투주맙 오조가마이신에서 완전한 종양 퇴축과 100% 생존율을 얻었다.

		그림 2.6.2-3. 겜투주맙 오조가마이신 3 회 투여 이후 HL60 이종이식(150mg)의 종양 진정 
HL60 이종이식 종양 모델에서 IV로 투여된 저용량 겜투주맙 오조가마이신의 항종양 효과	면역 저하 NOD/SCID 마우스에서의 피하 HL60 이종이식 모델	총 용량 1.2mg/m^{2}의 겜투주맙 오조가마이신을 면역 저하 NOD/SCID 마우스에서의 피하 HL60 이종이식 모델에 투여했다. 병기가 결정된 종양(평균 체적 225mm3을 가진 마우스(n=10)에게 비결합 칼리키아마이신 결합 항체 대조물질 또는 겜투주맙 오조가마이신을 4일 간격으로 4회 IV 투여(Q4Dx4) 했다. 12mg/m^2 겜투주맙 오조가마이신 치료 시 지속적인 종양 퇴축이 유발되었고, 제45일과 제80일경 2마리에서만 종양 재발이 일어났다. 제100일까지 시험에 남아있던 10마리 중 6마리는 무종양 상태였다. 그림 2.6.2-4. 겜투주맙 오조가마이신 3 회 투여 이후 HL60 이종이식(200 mg)의 종양 진정  Gemtuzumab ozogamicin was administered IP as a single dose as calicheamicin equivalents on the basis o 그림 2.6.2-5. 대조 결합체와 비교한 겜투주맙 오조가마이신의 종양 억제  **③ HL60 이종이식 종양 모델에서 IV 투여한 저용량 겜투주맙 오조가마이**

		신의 항암 효과(PF 05208747_06Jul16_030406) 총 1.2, 3.6 및 12mg/m^2 단백질에 해당하는 4 개 겜투주맙 오조가마이신 용량을 면역 손상 NOD/SCID 마우스의 HL60 이종이식 모델에서 투여했다. 12mg/m^2 총 용량의 겜투주맙 오조가마이신 치료는 지속된 종양 진정을 유발했으며, 제 100 일에 10 마리 중 6 마리의 동물이 종양이 없었다. 3.6mg/m^2 총 용량의 겜투주맙 오조가마이신은 종양 성장을 유의하게 억제했으나 결국 모든 종양이 재발했으며 모든 동물이 제 37 일에 시험을 중단했다. 이와 대조적으로 비결합 ADC 대조군 동물의 종양은 3.6mg/m^2 의 총 용량에서 진행되었고 동물들은 제 16 일을 넘어 생존하지 못했다. 겜투주맙 오조가마이신의 1.2mg/m^2 총 용량을 투여받은 군에서는 유효성이 관찰되지 않았다. 이 시험의 결과는 HL60 모델에서 IV Q4Dx4 로 투여한 겜투주맙 오조가마이신이 3.6 - 12mg/m^2 총 용량 범위에서 유효했다는 것을 시사합니다. **그림 2.6.2-6. HL60 AML 피하 이종이식에서 비결합 대조 ADC 및 PBS 부형제와 비교한 겜투주맙 오조가마이신** 
백혈병 줄기세포 과성장을 동반한 AML 이종이식 모델에서 다우노루비신/시타라빈(DA) 화학요법과 병용투여한 겜투주맙 오조가마이신의 항종양 효과		1) MV4-11-Luc 모델 - 파종성 종양 마우스를 골수 CD33+CD45+ 아세포의 완전한 제거에 필요한 용량보다 낮은 용량의 겜투주맙 오조가마이신 용량(제1일 및 제8일 1회당 0.01mg/kg 또는 총 용량 0.06mg/m^{2}화학요법(5일간 15mg/kg 시타라빈 피하, 제1일, 제3일, 제5일 1.5mg/kg 다우노루비신), 두 요법의 조합으로 치료했다. 고용량 DA 화학요법은 말초혈액 중 사람 AML CD33+CD45+ 아세포 제거를 유발했으나, 골수 중 잔존질환은 남아 있었다. DA 화학요법과 GO 병용은 각 단독요법에 비해 거의 완전하게 말초혈액과 골수 중 사람 CD33+/CD45+ 종양 세포를 제거했다. MV4-11-Luc 파종성 모델에서도 GO/DA 병용은 DA나 GO 단독요법에 비해 생존율을 통계적으로 유의하게 증가시켰다 2) DA AML BM0407 PDX 파종성 모델 - DA(제1일-제5일 및 제22일-제26일 시타라빈 10mg/kg SC, 제1일, 제3일, 제5일, 제22일, 제24일, 제26일 다우노루비신 1mg/kg IV) 또는 겜투주맙 오조가마이신 단독요법(제1일 및 제22일 1회당 0.06mg/kg, 또는 총 용량

		0.36mg/m골수 CD33+CD45+ 아세포의 완전한 제거에 필요한 용량보다 낮은 용량)은 백혈병 성장의 부분적 억제를 유발했으나, 겜투주맙 오조가마이신과 DA의 병용은 골수에서 CD33+/CD45+ AML을 완전히 고갈시켰다.
세포 배양에서 사람 거핵세포 조혈에 대한 영향		2상 임상시험에서 일부 AML 환자는 지연된 혈소판 감소증과 지연된 혈소판 회복을 경험했다. 정상 사람 거핵세포 분화에 대한 겜투주맙 오조가마이신의 영향을 조사했고(GTR-37604) 섹션 2.6.2에 요약되어 있다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

Study Type and Duration[a]	Route of Administration	Test System	Compound Administered
In Vitro Studies			
Effect of N-Ac-γ-Calicheamicin DMH on the hERG Potassium Current Stably Expressed in HEK293 Cells	In Vitro	HEK293 cells stably expressing hERG	PF06649266-[b]
Effect of Gemtuzumab Ozogamicin on Autonomic Nervous System and Smooth Muscle	In Vitro	Freshly isolated guinea pig ileum	PF-05208747[c]
In Vivo Studies[d]			
Central Nervous System, General Activity and Behavior	IV	Mouse/ICR	PF-05208747[c]
Digestive System	IV	Mouse/ICR	PF-05208747[c]
Kidney Function	IV	Mouse/ICR	PF-05208747[c]
Hepatic Function	IV	Rat/ Sprague-Dawley	PF-05208747[c]
Cardiovascular – Conscious Dog	IV	Dog/ Beagle	PF-05208747[c]

DMH = Dimethylhydrazide; GLP = Good Laboratory Practice; HEK = Human embryonic kidney; hERG = Human ether-à-go-go-related gene; ICR = Imprinting control region; IV = Intravenous; N-Ac = NAcetyl-.
a. All studies were conducted non-GLP.
b. Also referred to as CL 184,538.
c. Also referred to as CMA676, CL- 555,201, or Mylotarg®.
d. Single-dose, IV.

- N-Ac-감마-칼리키아마이신-DMH 에 대한 hERG 평가
  - N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH 는 1, 3 및 6.77μM 의 농도에서 검사되었다. 평균 hERG 전류 진폭은 부형제 대조군에 비해 1% 미만의 억제가 관찰되었다. hERG 칼륨 채널에 대한 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH 의 억제 효과의 IC50 은 6.77μM(10,000 ng/mL) 이상이였다.
- 자율신경계 및 평활근에 대한 영향
  - 0.75μg/mL 칼리키아마이신 동량 농도의 겜투주맙 오조가마이신은 분리된 기니아피그 소장의 자발 운동성이나 아세틸콜린, 히스타민, 세로토닌 또는 염화바륨에 대한 수축 반응의 뚜렷한 변화를 유발하지 않았다.
- 생체 내 약물학적 안전성 시험

- 마우스, 랫트 및 개에서 단회 IV 투여 후 겜투주맙 오조가마이신을 평가했다.
- 중추신경계(마우스, 랫트), 소화계(마우스), 신 기능(마우스) 및 간 기능(랫트)에 대한 겜투주맙 오조가마이신의 잠재적 영향을 평가하였다. 잠재적 심혈관계 영향은 개에서 평가되었다. 인산염 완충 식염수(phosphate buffered saline, PBS)(마우스 및 랫트) 또는 PBS(개)에 수크로스, 덱스트란-40 및 염화나트륨이 포함된 제형으로,겜투주맙 오조가마이신을 각인 제어 영역(imprinting control region, ICR) 마우스, Sprague-Dawley 랫트 또는 비글 개에게 투여했다.

① 중추신경계, 마우스 및 랫트
- 펜틸린테트라졸 유도 경련의 자발운동성 또는 강화효과에 대한 영향이 없었고(10/군), 티오펜탈 유도 마취, 감전, 펜틸린테트라졸 및 스트리키닌 유도 경련에 대한 영향이 없었으며(5/군), 고온 플레이트 시험에서 통증 역치에 대한 영향이 없었다(7/군). 동일한 시험에서 겜투주맙 오조가마이신을 2.1, 7 또는 21mg/m^2 용량으로 수컷 랫트(6/군)에게 IV 투여했을 때 부형제 대조군과 비교 시 체온에 대한 영향은 없었다. 치료받지 않은 대조군과 비교했을 때, 부형제군에서 IV 투여 후 1 시간만에 유의한 저체온증이 관찰되었다.

② 소화계, 마우스
- 수컷 마우스(5/군)에서 3, 9 또는 30 mg/m^2 의 용량으로 IV 투여한 겜투주맙 오조가마이신은 위장관 이동에 뚜렷한 영향을 유발하지 않았다.

③ 신 기능, 마우스
- 수컷 마우스(20/군)에서 3, 9 또는 30mg protein/m^2 용량으로 겜투주맙 오조가마이신을 IV 투여한 후 5 시간 동안 각 사육장에서 통합 소변 샘플(5 마리 동물/사육장, 4 개 사육장/군)을 수집했다. 겜투주맙 오조가마이신은 소변량 또는 전해질 소변 배출에서 뚜렷한 변화를 유발하지 않았다.

④ 간 기능, 랫트
- 수컷 랫트(5/군)에서 2.1, 7 또는 21mg/m^2 로 IV 투여한 겜투주맙 오조가마이신은 브롬설프탈레인나트륨 배출에서 뚜렷한 변화를 유발하지 않았다.

⑤ 심혈관계, 개
- 겜투주맙 오조가마이신의 단회 IV 투여는13mg/m^2 이상 에서 평균 동맥 혈압의 감소와 심박수 증가에 관련이 있었다. 4mg/m^2 에서 혈류역학, 심장 기능 또는 ECG 매개변수에 대한 겜투주맙 오조가마이신의 영향은 없었다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

- 랫트 및 원숭이 혈장에서 총 hP67.6 항체의 정량
  - 분석 범위는 랫트 및 원숭이 혈장에서 100 - 100,000ng/mL였고 정량 하한(Lower Limit of Quantitation, LLOQ)은 100ng/mL였다.
- 랫트 및 원숭이 혈장에서 총 칼리키아마이신의 측정
  - 분석 범위는 랫트 및 원숭이 혈장에서 8.7 - 2600ng/mL였고 LLOQ는 8.7ng/mL였다.

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- Sprague-Dawley랫드, 비글 개, 사이노몰구스 원숭이(독성학 시험종)에서 IV 투여 후 겜투주맙 오조가마이신, hP67.6 항체, 선택된 칼리키아마이신 유도체(N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH, N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH AcBut, N-Ac-ε-칼리키아마이신)의 단회 투여 PK/TK를 분석했다.

• 겜투주맙 오조가마이신

① 랫트

- 총 겜투주맙 오조가마이신 관련 방사능 및 총 칼리키아마이신의 전신 CL은 유사하거나 낮았고 (0.03 - 0.042mL/min/kg), Vss는 혈장량보다 약간만 더 높았다. 이는 인체 조직에서 겜투주맙 오조가마이신 관련 방사능 또는 총 칼리키아마이신의 분포가 제한적임을 시사합니다. 총 방사능 및 총 칼리키아마이신의 혈장 농도는 이중지수적으로 감소했으며, t½ 값은 총 방사능에서 81 - 95시간, 총 칼리키아마이신에서 66시간이었다. 이러한 결과는 mAb 기반 치료의 예상 PK와 일치한다. (0.162 - 0.206L/kg)
- 비결합 칼리키아마이신 관련 방사능 농도는 혈장 내 총 방사능보다 크게 낮았고, 비결합 칼리키아마이신 관련 방사능은 총 방사능의 투여 후 120시간 AUC에서 2% 미만을 차지하였다. 이러한 소견은 순환에서 대다수의 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH가 단백질과 결합 상태를 유지한다는 것을 시사합니다.

② 원숭이

- 원숭이에서 총 겜투주맙 오조가마이신 관련 방사능 및 총 칼리키아마이신의 전신 CL은 낮았다 (0.016 - 0.023mL/min/kg). Vss는 혈장량보다 약간 더 높았으며, 이는 인체 조직에서 겜투주맙 오조가마이신 관련 방사능 또는 총 칼리키아마이신의 분포가 제한적임을 시사합니다. 총 방사능 및 총 칼리키아마이신의 혈장 농도는 이중지수적으로 감소했으며, t½ 값은 각각 119와 162시간이었다. 이러한 결과는 랫트에서 관찰된 결과, 그리고 mAb 기반 치료의 PK에서 예상된 바와 많이 일치했다. (0.088 - 0.196L/kg)
- 비결합 칼리키아마이신 관련 방사능 농도는 혈장 내 총 방사능보다 크게 낮았고, 비결합 칼리키아마이신 관련 방사능은 총 방사능의 투여 후 120시간 AUC에서 2%미만을 차지하였다. 이러한 소견은 순환에서 대다수의 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH가 단백질과 결합 상태를 유지한다는 것을 시사한다.

• hP67.6 항체(대조 PK)

- 수컷 원숭이에서 21.6mg/m^2 겜투주맙 오조가마이신의 IV 단회 투여 후 최초 세포주 및 상용 세포주에서 생산된 hP67.6 항체의 PK를 비교했다. 상용 세포주에서 유래한 hP67.6 항체의 노출(AUC_{240}은 최초 세포주 노출의 1.7x였다) GTR-27677에서 겜투주맙 오조가마이신의 반복 투여 후 관찰된 hP67.6 항체의 유사 PK 매개변수와 관련성이 있는 것으로 간주되지 않았다.

• N-Ac-감마-칼리키아마이신 DMH

- 랫트의 경우 최대 300μg/kg 및 개의 경우 최대 75μg/kg의 투여군에서 측정한 비결합 칼리키아마이신의 농도는 대부분 BLQ(<2.5ng/mL)였다. 랫트 또는 개를 대상으로 각각 1,000μg/kg 또는 250μg/kg N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH를 IV로 단회 투여한 후, 비결합 칼리키아마이신의 PK는 중등도의 전신 CL 및 높은 Vss로 특성화되었으며 평균 t½ 값이 길어졌다.

• N-Ac-감마-칼리키아마이신 DMH AcBut

- 10 및 100μg/kg 투여군에서 측정한 비결합 칼리키아마이신의 농도는 대부분 BLQ(<2.5ng/mL)였고 300μg/kg 투여군에서는 가변적이었다. 따라서 PK 매개변수는 해당 투여량에 대해서는 측정하지 않았다. 랫트를 대상으로 1,000μg/kg N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH AcBut를 IV로 단회 투여한 후, 비결합 칼리키아마이신의 PK는 낮은 CL 및 낮은 수준에서 중등도 수준까지의 Vss로 특성화되었으며 평균 t½ 값이 길어졌다.

• N-Ac-엡실론-칼리키아마이신

- 비결합 칼리키아마이신의 농도는 랫트의 경우 최대 300μg/kg, 수컷 개의 경우 최대 250μg/kg, 암컷 개의 경우 최대 75μg/kg을 투여한 후 2시간 내에 BLQ(<2.5ng/mL)였다. 랫트 또는 암컷 개를 대상으로 각각 1,000μg/kg 또는 250μg/kg N-Ac-ε-칼리키아마이신을 IV로 단회 투여한 후 비결합

칼리키아마이신의 농도는 랫트의 경우 투여 후 최대 2시간, 암컷 개의 경우 투여 후 최대 6시간까지 측정 가능하였다.

- 총 겜투주맙 오조가마이신 관련 방사능 및/또는 총 칼리키아마이신의 전신 CL은 비슷한 수준으로 낮았고(0.016-0.042mL/min/kg), Vss는 혈장용적보다 약간만 높았다는 점에서, 겜투주맙 오조가마이신 관련 방사능 또는 총 칼리키아마이신의 신체 조직 분포는 제한적임을 알 수 있다. 혈장 농도는 총 방사능에 대해 81-119시간, 총 칼리키아마이신에 대해 66-162시간의 겉보기 최종 단계 반감기(t½를 보이며 이중 지수식으로 감소했다. 이러한 결과는 mAb 기반 치료제에 대해 예상되었던 PK와 일치한다. (0.088-0.206L/kg))
- 단백질 침전으로 측정한 비결합 칼리키아마이신 관련 방사능 농도는 비결합 칼리키아마이신 관련 방사능이 투여 후 120시간에 걸쳐 총 방사능 AUC의 <2%를 차지하며 혈장 중 총 방사능보다 크게 낮았다. 이러한 결과는 전신순환 중 대부분의 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH가 단백질과 결합된 형태로 남아 있음을 시사합니다.

• 선택된 칼리키아마이신 유도체

- N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH AcBut를 랫드에 IV 투여한 후 칼리키아마이신 등가의 PK는 낮은 CL 값과 낮은 수준에서 중등도 수준까지의 V값에 따라 특성이 규명되었다. N-Ac-ε-칼리키아마이신을 투여받은 랫드 또는 개에서는 전신 칼리키아마이신 등가 농도가 BLQ(<2.5ng/mL)이거나 초기 타임 포인트에서만 정량 가능했기 때문에 PK 매개변수 확인이 불가능했다.

• 반복 투여 약동학(독성동태)

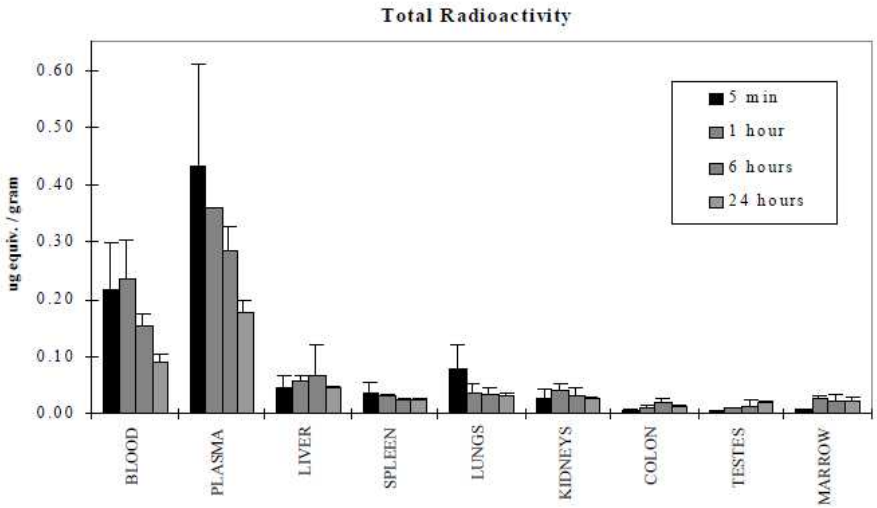
- 겜투주맙 오조가마이신 단회 투여 또는 반복 투여 후 hP67.6 항체, 총 칼리키아마이신, 결합 칼리키아마이신 또는 비결합 칼리키아마이신에 대한 노출에서 일관적인 성별 관련 차이는 관찰되지 않았다. 랫드 및 원숭이에서 겜투주맙 오조가마이신 단회 및/또는 반복 투여 후 hP67.6 항체, 총 칼리키아마이신 및/또는 결합 칼리키아마이신의 평균 AUC 노출은 용량 비례적으로 증가했다. 6주 독성 시험에서 비결합 칼리키아마이신의 혈장 농도는 전반적으로 BLQ였고, 각 종의 고용량군에서만 관찰되었다. 원숭이에서 실시된 12주 독성 시험에서 좀 더 특이적이고 민감한 방법을 사용해 구한 비결합 칼리키아마이신의 노출은 용량 비례적으로 증가했다. 실험동물 중 겜투주맙 오조가마이신의 반복 투여 후 ADA 양성의 총 발생률은 랫드에서 95%, 원숭이에서 5.6-33%였다. 6주 반복 투여 랫드 독성 시험에서는 랫드종의 높은 ADA 발생률로 인해 노출의 시간 의존적인 변화를 평가할 수 없었다.
- 원숭이를 대상으로 한 6주 반복 투여 비교 독성 시험에서, 겜투주맙 오조가마이신 또는 hP67.6 항체 반복 투여 후 hP67.6 항체 축적이 관찰되었고, AUC_{168} 축적 비율은 2.3에서 2.7 범위였다. hP67.6 항체에 대한 평균 용량 정규화 전신 노출은 최초 또는 상용 세포주에서 생성된 hP67.6 항체로 제조된 겜투주맙 오조가마이신을 투여받은 원숭이에서와 비슷했다. 원숭이를 대상으로 한 12주 반복 투여 비교 독성 시험에서, 겜투주맙 오조가마이신 반복 투여 후 hP67.6 항체 축적이 관찰되었고, AUC_{168} 축적 비율은 2.1에서 2.7 범위였다. 제78일까지 평가 가능한 유일한 용량 수준인 2.2mg/m^2용량 수준에서 hP67.6 항체의 추가적인 축적은 관찰되지 않았다. 수컷 및 암컷 랫드에서 겜투주맙 오조가마이신 반복 투여 후 결합 칼리키아마이신 또는 비결합 칼리키아마이신 축적은 hP67.6 항체에 비해 낮거나 없었고, AUC168 축적 범위는 결합 칼리키아마이신에서 1.3-1.8, 비결합 칼리키아마이신에서 1.1-1.7이었다.
- 암컷 Sprague-Dawley 랫드에서 실시된 EFD 시험의 일환으로 겜투주맙 오조가마이신을 IV 투여한 후 hP67.6 항체의 TK와 ADA의 존재를 평가했다(임신일[Gestational Day, GD] 제6일부터 제17일까지 일 1회 투여). hP67.6 항체에 대한 평균 전신 노출(AUC_{24}로 평가)은 투여량 증가에 따라 대략적인 용량 비례적으로 증가했다. 겜투주맙 오조가마이신을 투여받은 실험동물 중 항 hP67.6 항체 양성 또는 항 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH AcBut 항체 양성의 총 발생률은 각각 36%(13/36마리)

및 2.8%(1/36마리)였다. hP67.6 항체에 대한 모든 면역 반응은 낮은 역가 값을 나타냈고(≤1:80 희석), 항 hP67.6 항체의 존재는 겜투주맙 오조가마이신의 12일간 일 1회 IV 투여 후 hP67.6 항체의 PK에 영향을 미치지 않았다.

5.4.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 조직 분포 (GTR-30503)

- 조직에 대한 [3H]겜투주맙 오조가마이신 방사선 당량의 분포는 제한적이었다. 조직 대 혈장 AUCt 비율은 평가된 모든 조직에서 ≤0.54였고 조직 대 혈장의 경우 개별 타임 포인트에서 ≤1.0로 유지되었다. 이러한 소견은 랫트에서 관찰된 낮은 Vss와 일관되었으며, Vss는 대체로 혈장량으로 제한되었다. 가장 높은 조직 대 혈장 AUCt 비율은 혈액(0.54), 간(0.36), 신장(0.26), 비장(0.25) 및 폐(0.22)에서 관찰되었다. 뇌의 방사선 당량은 혈장의 <2%였고, 이는 혈액뇌장벽 전반에서 겜투주맙 오조가마이신 및 대사체의 분포가 제한되었음을 시사합니다. [H^3]겜투주맙 오조가마이신에서 파생된 방사능의 t½ 값은 혈장(81시간) 및 혈액(84시간) 모두에서 유사하였다. 그러나 [H^3]겜투주맙 오조가마이신 방사선 당량의 보유시간은 평가한 기타 모든 조직에서 혈장에 비해 더 긴 것으로 관찰되었다. t½ 값의 범위는 115시간(대장) - 281시간(비장)이었다. 투여 후 336시간에 [H^3]겜투주맙 오조가마이신에서 유도된 방사능 농도가 각 C_{max} 값의 10%를 초과한 조직에는 간, 비장, 신장, 골수, 대장 및 고환이 포함되었다. 조직 내 [H^3]겜투주맙 오조가마이신 방사선 당량의 겉보기 보유시간이 연장된 것은 시험 기간(336시간)에 비해 느린 배출 속도의 결과로서, 이에 따라 투여된 [H^3]겜투주맙 오조가마이신의 회수/질량 균형이 배설물에서 불완전하게 나타났을 가능성이 큽니다.



- 단백결합 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH의 시험관 내 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이 및 사람 혈장 단백 결합 수준은 평형투석을 이용하여 확인되었다. N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH는 평가된 모든 종에서 혈장 단백질에 대한 결합 수준이 높은 편이었으며, 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이 및 사람에서 평균 혈장 비결합 분획(f값은 각각 0.001, 0.007, 0.026, 0.031 및 0.028였다.

- 적혈구 분포

- 적혈구에서 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH 분포 범위는 랫드, 원숭이, 사람 전혈을 사용한 시험관 내 시험에서 1.0μM(1480ng/mL) 농도로 측정되었다. N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH는 랫드, 원숭이, 사람에서 각각 0.63, 0.84, 0.71의 혈액/혈장 분배 비로 제한적인 적혈구 분포를 나타냈다.

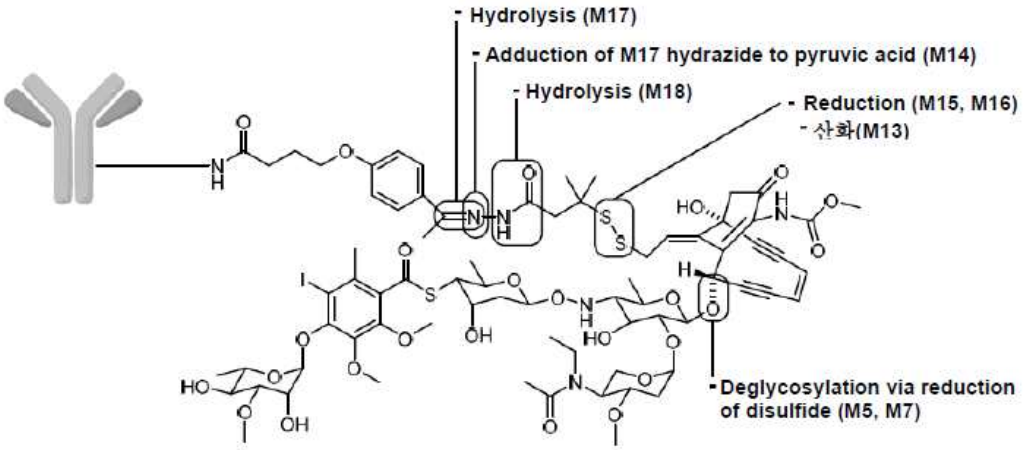
- 겜투주맙 오조가마이신을 이용한 시험관 내 적혈구 분배 시험은 실시되지 않았다. 겜투주맙 오조가마이신의 혈액/혈장 분배는 생체 내 조건 하에 [3]겜투주맙 오조가마이신 단회 IV 투여량을 투여받은 랫드에서 추정되었다. 랫드에서 혈액 내 [3]겜투주맙 오조가마이신 방사성 등가는 혈장에서보

다 낮았다(혈액/혈장 방사능 AUCt 비 0.54). 이는 [3]겜투주맙 오조가마이신 유래 방사능의 적혈구 내 분포가 제한적이라는 것을 보여 줍니다.

- 유출 전달체
  - N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH(10μM)가 P-gp 또는 BCRP 유출 전달체의 기질일 가능성은 다제내성 단백질 1(MDR1; 또는 P-gp로도 알려져 있음) 또는 BCRP 유전자로 형질주입된 MDCK 세포에서의 양방향 투과성 측정을 통해 평가되었다. P-gp를 발현하는 MDCK 유형 II 세포에서 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH의 자유/기저외측(apical-to-basolateral, A-B) 유출에 대한 기저외측/자유(basolateral-to-apical, B-A) 유출 비의 평균은 약 5였으며, 유출은 P-gp 억제제 PSC 833에 의해 억제되었다. 양성 대조군 P-gp 기질이었던 퀴니딘의 유출 비는 12였다. BCRP를 발현하는 MDCK 세포에서 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH의 A-B 대 B-A 유출 비는 1.2였던 반면에, 양성 대조군 BCRP 기질이었던 토포테칸과 피타바스타틴에 대한 유출 비는 각각 23 및 26이었다. 종합적으로 이러한 결과는 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH가 P-gp 유출 전달체의 기질이지만 BCRP 유출 전달체의 기질은 아니라는 점을 보여 줍니다. 이 시험관 내 결과는 P-gp 억제제가 P-gp를 발현하는 소세포주에서 겜투주맙 오조가마이신의 세포독성을 회복시킨 약리학 시험과 일치했다. [3]이노투주맙 오조가마이신을 IV 투여받은 랫드에서 담즙 및 소변으로의 정상 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH의 제한적 배설이 관찰되면서, P-gp가 겜투주맙 오조가마이신에서 유리된 후의 N-Ac-γ-칼리키아마이신의 제거에서 차지하는 역할은 미미할 것임을 시사했다.
- 간세포 흡수 전달체
  - N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH(0.3 μM)의 간 흡수 기전은 리파마이신 SV(간 흡수 전달체 OATP1B1 및 OATP1B3의 알려진 억제제)가 존재할 때 및 부재할 때 샌드위치 배양 사람 간세포에서 확인되었다. N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH의 간 흡수율은 리파마이신 SV에 의해 억제되지 않았다. 이와 대조적으로 로수바스타틴(양성 대조물질)의 간 흡수율은 리파마이신 SV에 의해 완전하게 억제되었다. 이러한 결과는 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH가 수동 확산을 통해 사람 간세포에 유입되며, N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH가 간 흡수 전달체 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질일 가능성이 낮다는 것을 보여 줍니다.
- 임신한 랫드에서의 태반 통과
  - 임신한 랫드에서 겜투주맙 오조가마이신 또는 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH의 태반 통과는 연구되지 않았다.

5.4.4. 대사 (CTD 4.2.2.4)

사람에서 비표지 겜투주맙 오조가마이신의 IV 투여 후 제한적인 생체 내 대사 시험을 실시했다. 비임상 독성학 시험종(랫드 또는 원숭이)에서는 겜투주맙 오조가마이신에 특정된 생체 내 대사 시험이 실시되지 않았다. 그러나, 겜투주맙 오조가마이신과 동일한 연결자-부하량을 공유하는 mAb IgG 아형 이노투주맙 오조가마이신의 생체 내 대사는 방사성 표지 이노투주맙 오조가마이신을 IV 투여한 랫드에서 평가되었다.



• 생체 내

① 랫드

- 수컷 및 암컷 랫드의 담즙(약물 관련 방사능의 주요 배설 경로)에서는 주요 방사 화학 피크가 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH의 환원 형태인 N-Ac-ε-칼리키아마이신이었으며, 투여량 중 ~8%를 차지했다. N-Ac-γ-칼리키아마이신 DM와 그 카르복실산 유도체 M18(하이드라지드 가수분해)은 수컷 및 암컷 랫드에서 각각 3% ~ 7% 및 4% ~ 2%를 차지했다. 투여량 중 < 3%의 비중을 차지했던 기타 대사체들로는 M14(M17의 피루브산 히드라존), M13(M17의 알릴형 알코올 형태), M12(M16의 산화 대사체), 그리고 사당류 관련 대사체 M1 및 M5가 포함되었다. 담즙에서는 그 외에도 투여량 중 각각 ≤1%의 비중을 차지했던 낮은 존재비의 수많은 대사체들이 확인되었다. 랫드 대변 추출물에서의 대사 프로파일은 담즙에서 확인된 것과 달랐다. N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH(M17)는 검출되지 않았다. 대변 추출물에서 약물 관련 방사능 중 대부분은 조기 용출되는 미확인 극성 성분(투여량 중 ~40%)이었으며, 이는 아마도 장관에서 세균 및/또는 소화 효소로 인해 칼리키아마이신의 아릴 사당류 잔기가 대사되었기 때문인 것으로 추정된다. 정상 동물의 소변에서 확인된 대사 프로파일에 따르면 이 기질에서 회수된 소량의 약물 관련 물질은 여러 대사체에 확산되어 투여량 중 각각 ≤1%의 비중을 차지했다. N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH(M17)는 수컷과 암컷 랫드 소변에서 투여량 중 각각 0.3% 및 0.1%를 차지했다.
- [3]칼리키아마이신 DMH는 [3]이노투주맙 오조가마이신으로부터 방출된 이후에 랫드에서 광범위하게 대사되었으며, 주된 대사경로는 이황화물 잔기의 환원이었다. 이는 추정되는 환원적 탈당화 기전을 통한 N-Ac-ε-칼리키아마이신(M16) 및 테트라사카리드 대사체(M1, M5)의 형성으로 이어졌다. 가수분해(하이드라지드 잔기), 산화 및 첨가(피루브산)는 부수적인 대사경로였다.

② 사람

- 환자 검체에서 검출된 소변 대사체에는 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH(M17), N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH의 카르복실산 유도체(M18; 하이드라지드의 가수분해), 환원 대사체 N-Ac-ε-칼리키아마이신(M16; PF-06691414) N-Ac-ε-칼리키아마이신의 단일- 산화 대사체(M8), N-Ac-ε-칼리키아마이신의 환원 대사체(M9; 아글리콘의 C-11 카보닐 그룹의 환원에 의해 형성된 추정되는 이차 알코올; RPT-39439), 데글리코실화된 칼리키아마이신의 사당류 산물(M5/M7; 아글리콘 소실)이 포함되었다. 칼리키아마이신 분자의 에네다인 부분이 온전하게 유지되었으므로 검출된 대사체 중 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH 및 M18만 활성(세포독성)입니다. 겜투주맙 오조가마이신을 투여한 환자의 소변에서 검출된 모든 대사체는 [3H]이노투주맙 오조가마이신을 투여한 랫트에서도 관찰되었다

• 시험관 내

1) 겜투주맙 오조가마이신

① pH 매개 가수분해

- 최대 8일간 pH 4.5, 6.0 또는 7.4에서 겜투주맙 오조가마이신의 히드라존 연결자의 가수분해 안정성에 대한 pH 영향을 평가한 결과, pH 7.4에서 가수분해 안정성을 가지지만, 리소좀 내에 존재하는 것과 유사한 pH 조건(pH 4.5)에서는 쉽게 가수분해를 일으키는 것으로 나타났다.

② 혈장내 안정성

- 랫드, 원숭이 또는 사람 혈장에서 겜투주맙 오조가마이신 및 $^{[3H]}$이노투주맙 오조가마이신의 시험관 내 안정성을 평가한 결과, 혈장 속에서 6시간 반응 후 비결합 칼리키아마이신 유도체는 총 칼리키아마이신의 <7%를 차지하면서, 혈장 중에서 일어나는 겜투주맙 오조가마이신으로부터의 칼리키아마이신 탈결합은 미미함을 시사했다.

2) N-Ac-감마-칼리키아마이신 DMH

① 글루타티온- 매개 환원

- N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH는 GSH가 존재할 때 혈장에서 발견되는 것과 유사한 농도(0.02mM)에서 안정적이었으나 세포 내 농도(2 - 30mM)에서 쉽게 환원되었다.

② 간 S9, 혈장 및 대변 내 대사

- 완전한 보조 인자 보체(글루타티온 포함)로 보완한 사람 간 S9에서 [H^3]칼리키아마이신 DMH는 주로 환원에 의한 대사를 거쳤다. 주요 방사 화학 피크는 N-Ac-ε-칼리키아마이신(M16; PF-06691414), 단일 산화 사당류(M1), 대사되지 않은 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH (M17; PF-06649266), 그리고 M17의 알릴형 알코올 형태(M13)였으며, 총 방사능 중 각각 20.3%, 11.4%, 7.1% 및 6.8%를 차지했다. 또한 총 방사능 중 각각 < 5%의 비중을 차지하는 추가 대사체가 관찰되었다.
- 전체 종(랫트, 원숭이 및 사람)에서 대사 프로파일은 유사하였고 완충액 대조군 배양은 간 S9 또는 혈장 등과 유사하였고, 이는 대부분의 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH 생체내변환이 비효소적으로 발생함을 시사합니다. 시험관 내에서 관찰된 [H^3]N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH의 대사 프로파일은 [H^3]이노투주맙 오조가마이신을 투여한 랫트에서 채취한 생체 내 검체에서 관찰된 것과 정성적으로 유사하였다.
- N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH는 주로 비효소적 환원을 통해 대사되는 것으로 나타납니다. 따라서 겜투주맙 오조가마이신과 CYP 또는 UGT 약물 대사 효소의 억제제 또는 유도제를 병용투여했을 때 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH에 대한 노출이 변경될 가능성은 없다.

③ 급성 골수성 백혈병 세포 중 대사

- AML 세포 배양에서 환원 대사체 N-Ac-ε-칼리키아마이신(M16; PF-06691414), N-Ac-ε-칼리키아마이신의 단일 산화 대사체(M8), 탈당화 칼리키아마이신의 사당류 산물(M7; 아글리콘 소실)의 3가지 대사체가 동정되었다. 이 AML 세포 배양 중 N-Ac-ε-칼리키아마이신(M16)의 동정은 반응성 이중 라디칼 ε-칼리키아마이신 종이 표적 세포 내에서 이황화물 결합 N-Ac-γ-칼리키아마이신의 GSH 의존적 환원을 통해 형성된다.

- 약물-약물상호작용(DDI)
  - 임상적으로 유의미한 농도에서 겜투주맙 오조가마이신의 다음 효고의 억제의 가능성이 낮았다.
    : CYP450효소 억제: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5
  - 임상적으로 유의미한 농도에서, N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸 하이드라지드는 다음과 같은 가능성이 낮았다.:
    : CYP450효소 억제: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5
    : CYP450효소 유도: CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4
    : UGT효소 억제: UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 및 UGT2B7

: 약물운반체 억제: P-gp, 유방암 저항 단백질(BCRP), 유기 음이온 운반체(OAT)1, OAT3, 유기 양이온 운반체(OCT)2 및 유기 음이온 운반 폴리펩티드(OATP)1B1 및 OATP1B3

5.4.5. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 7.8mg/m^2겜투주맙 오조가마이신을 단회 IV 투여한 Sprague-Dawley 랫드에서 겜투주맙 오조가마이신 유래 방사능의 배설을 시험했다. 방사능의 총 회수율은 투여한 용량의 71.2%였다. 방사능의 일차 소실 경로는 대변 배설이었으며, 투여량 중 58.6%가 대변에서 회수되었다. 소변 배설은 부차적인 소실 경로였으며, 투여량 중 12.6%가 소변에서 회수되었다. 방사능 배설 속도는 느렸고, 시험 종료 시점(제14일)에도 랫드의 대변 및 소변으로 배출되면서, 관찰된 불완전한 질량 수지의 원인이 되었다. 높은 대변 회수율은 간 청소 및 담도 배출이 IV 투여 후 [겜투주맙 오조가마이신에서 파생된 방사능에 대한 주요 소실경로이고 소변 배설은 미미한 소실경로임을 시사했다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험
  - in vitro시험 결과, CD33표적에 높은 친화력과 특이성을 갖고 있으며, 세포표면 결합 후 hP67.6항체는 엔도솜/리소좀 경로를 통한 내포작용을 통한 세포내 이입을 확인하였다. 또한 낮은 pH에서 N-Ac γ-칼리키아마이신 DMH 방출은 리소좀절단과 관련하여 제안된 작용기전과 일치하였다. GSH의 세포내 동도 존재시 DNA 손상성 이중 라디칼 형태의 N-Ac-ε-칼리키아마이신이 용이하게 생성되었음을 확인하였다.
  - 겜투주맙 오조가마이신이 비결합 칼리키아마이신, 비특이적 ADC 또는 hP67.6 항체에 비해서 CD33 양성 표적 세포의 선택적 사멸에 효과를 확인하였으며, 무흉선 마우스의 CD33 양성 HL-60 피하이종이식 모델에 대한 생체 내, 겜투주맙 오조가마이신의 IP 단회 및 다회투여 결과 다양한 용량에서 항종양효과를 확인하였다.
- 일반약리시험 또는 안전성약리시험
  - 개에서 4 mg/m2 의 겜투주맙 오조가마이신으로 수행한 시험의 약물학적 안전성 평가에서는 혈류역학, 심장 기능 또는 ECG 매개변수에 대한 유의한 영향을 나타나지 않았다.
  - 겜투주맙 오조가마이신은 마우스의 전반적인 활동성이나 행동에 뚜렷한 변화를 유발하지 않았고, 자발운동성, 티오펜탈 유도 마취, 감전, 펜틸린테트라졸 및 스트리키닌 유도 경련에도 뚜렷한 영향을 미치지 않았다.
  - 고온 플레이트 시험에서 마우스의 통증 역치, 분리된 기니아피그 소장의 자발운동성이나 아세틸콜린, 히스타민, 세로토닌 또는 염화바륨에 대한 수축 반응, 마우스의 위장관 이동의 추진운동성, 랫트의 체온 또는 브롬설프탈레인나트륨 배출에도 뚜렷한 영향을 미치지 않았음을 확인하였다.
- ADME
  - 겜투주맙 오조가마이신 방사선 표지 PK시험 결과, 대부분 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH가 단백질과 결합 상태를 유지한 것으로 나타내며, 순화시 겜투주맙 오조가마이신에서 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH의 가수분해 방출이 제한됨을 확인하였다.
  - N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH의 혈장 단백 결합은 마우스, 랫트, 토끼, 원숭이 및 사람혈장에서 높았으며, 전혈에서 적혈구의 분포는 제한적였다.
  - 방사선 표지 이노투주맙 오조가마이신을 통한 일차 대상경로가 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH를 방출하는 링커 하이드라존의 가수분해였으며, 이황화물 부분이 환원되면서 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH가 광범위 하게 대사되었다.

- 시험관내 시험을 통해 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH의 대사가 주로 비효적 환환을 통해 발행하며, CYP 또는 UGT 약물대사 효소의 억제제 또는 유도제와 병용투여 시 변경될 가능성이 낮음을 시사하였다.
- 방사선 표지 겜투주맙 오조가마이신의 주요 배출 경로는 대변이였으며 그 다음 소실 경로는 담도 소실이었다.
- CYP1A2, CYP2A6(겜투주맙 오조가마이신만 사용하여 평가), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 또는 CYP3A4/5에 대한 기질인 병용 약물의 대사 청소에서 겜투주맙 오조가마이신 또는 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH의 억제로 인한 임상 대사 DDI는 발생할 가능성이 없다.
- 유도 DDI 평가에서 겜투주맙 오조가마이신과 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH는 임상적으로 관련된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4 활성을 유도할 가능성이 없다. 임상적으로 관련된 농도에서 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH가 선택된 UGT 효소(UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 및 UGT2B7) 및 전달체(P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE1, MATE2K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT1, OAT3 및 OCT2)를 억제할 가능성은 낮다. 시험관 내 시험에서 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH가 유출 전달체인 P-gp의 기질이었지만 BCRP의 기질은 아닌 것으로 확인하였다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 허가당시 자료 제출 증명서(TOC) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 1상 2건, 1/2상 3건, 2상 3건, 3상 5건

6.3. 생물약제학시험

- 약동학

'샌드위치 ELISA가 다음 분석물의 혈장 농도를 측정하는 데 사용되었다.

- 총 항체(결합 + 비결합 hP67.6 항체)
- 총 칼리키아마이신(결합 + 비결합 칼리키아마이신)
- 비결합 칼리키아마이신
- Wyeth-Ayerst Research(WAR; Pearl River, NY, USA)에서 처음 밸리데이션되었으며, 이후 Pharmaceutical Product Development(PPD; Richmond, VA, USA)로 이전되어 밸리데이션되었다.

- 면역원성
  - 항-hP67.6 항체 ELISA에는 스크리닝 분석, 특이도 분석 및 적정 분석이 포함되었다. 특이도 분석에서 GO로 코팅되지 않은 플레이트에서 검사한 시료에 의해 생성된 신호의 결여를 통해 GO에 대한 시료의 특정 반응성이 확인되었다. 스크리닝 분석에 대한 절단점 요인은 음성 대조군 신호의 두 배로 정의되었다. 친화성 정제 항체를 사용하는 질량 기반 민감도는 224ng/mL로 추정되었다. 질병별 절단점 요인, 매트릭스 회복 수치, -70이하에서의 냉동-해동 안정성 및 특이도(약물 및 표적 간섭)는 평가하지 않았다.

6.4. 임상약리시험

임상시험 번호	임상시험 디자인 및 목적	Study Drug, Dose, Route, Duration	환자수	대상환자군	Study Day(s) of Dosing
0903A1-101-US	GO의 최대내성용량(maximum-tolerated dose, MTD)을 정의하고 약동학적 특성을 평가하기 위해 안전성을 평가하도록 설계된 단일군1상시험	GO: 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 5, 6, and 9 mg/m^2 단회, (>14 days apart); 최대 3회 투여	40	재발성 또는 치료 불응성 CD33양성 AML 환자	1, 15일
0903A1-102-US	GO의 안전성 평가를 위한 단일군 용량 증량 소아 1상	GO: 6, 7.5, 9 mg/m^2 최대 2회까지 (3세미만의 경우 체중기반 투여)	29	CD33-양성인 재발성 또는 치료 불응성 AML인 17세 이하 청소년 환자	1, 15일
0903A1-103-JA	Phase 1/2, 단일군, 용량 증량, 안전성 평가	Phase 1: GO: 6, 7.5, and 9 mg/m^2 단회, 최대 2회까지 Phase 2: GO; 9 mg/m^2 단회, 최대 2회까지	Phase 1: 20 Phase 2: 20	CD33-양성인 재발성 또는 치료 불응성 AML 환자 성인(18세-70세) 일본인	1, 15일
0903B1-201-US/CA	Phase 2, 단일군, 다회투여의 안전성 평가 및 유효성 탐색임상	GO; 9 mg/m^2 단회, 최대 2-3회까지	84	CD33-양성인 첫 번째 재발 성인 AML 환자	1, 15일
0903B1-202-EU	Phase 2, 단일군, 다회투여의 안전성 평가 및 유효성 탐색임상	GO; 9 mg/m^2 단회, 최대 2-3회까지	95	CD33-양성인 치료 후 CR을 달성한 최초 재발 성인 AML 환자	1, 15일
0903B1-203-US/EU	Phase 2, 단일군, 다회투여의 안전성 평가 및 유효성 탐색임상	GO; 9 mg/m^2 단회, 최대 2-3회까지	98	CD33-양성인 치료 후 CR을 달성한 최초 재발한 노령(60세이상) AML 환자	1, 15일
0903B1-205-US/EU/AU	Phase 1/2, 단일군, 다기관, AraC와의 병용시 안전성 및 MTD 확립	Phase 1: 4회 투여일정 (1a) 1일차, 15일차 6 mg/m^2 (2a) 1일차 6 mg/m^2, 8일차 4 mg/m^2 (3a) 1일차 6 mg/m^2 8일차 4 mg/m^2 D8, (4a) 1일차 9 mg/m^2 , 8일차 6 mg/m^2 GO투여시 AraC 100 mg/m2(1~7일까지)병용투여(1a군 제외) D1 to 7 Phase 2: 2a용법으로 투여	Phase 1: 21 Phase 2: 17	Phase 1: 재발성 또는 불응성 AML환자와 노령(60세이상) CD33-양성인 신생 AML 환자	1 군: 1, 15일 2군: 1, 8일 (Arms 1a, 2a, and 3a)

0903B1-206-US/•EU/AU	Phase 1/2, 단일군, 다기관, AraC 및 DNR과 병용시 안전성 및 유효성 평가	Phase 1: 3회 투여 a) AraC 100 mg/m^2 IV (1~7일); DNR 45 mg/m^2 IV, (1~3일); GO 6 mg/m^2 4일차 b) AraC 100 mg/m^2 IV (1~7일); DNR 45 mg/m^2 IV, (1~3일); GO 9 mg/m^2 4일차 c) AraC 200 mg/m^2 IV (1~7일); DNR 45 mg/m^2 IV, (1~3일); GO 9 mg/m^2 4일차 Phase 2: a용법으로 수행	Phase 1: 22 Phase 2: 49	Phase 1: 18-60세 CD33양성인 신생 AML환자 및 18세이하인 재발 또는 불응인 AML환자 Phase 2: 18-60세 CD33양성인 신생 AML환자	4일

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

[시험 0903A1-101-US] 재조합 항-CD33 단클론 항체(hP67.6 항체)-칼리키아마이신 약물 결합체(hP67.6 결합체)를 AML 환자 치료제로 사용한 공개라벨 1상 시험

- 시험목적: GO의 MTD를 정의하고 PK 특성을 연구하기 위해 급성 주입 관련 독성(실험용 약물의 점적 투여 시작 후 6시간 내에 발생하는 독성), 혈액학적 및 비혈액학적 독성의 안전성 평가
- 결과:
  - 약동학적 결과 39명의 환자에서 얻은 결과, 큰 변동성이 관찰되었으나, 용량에 보정된 노출은 용량이 증가함에 따라 증가하는 것으로 나타나면서, 대부분의 고분자 약물에서 관찰되는 표적 매개성 배치와 일치했다. 전반적으로, 노출은 초회투여 대비 2차 투여에 약 2배 증가했다.
- 약력학적 결과
  - 백혈병 아세포에 칼리키아미신을 최대로 전달하려면 CD33 항원 부위에서 높은 비율의 포화도가 요구되는 것으로 추정된다. 단순 최대 영향(Emax)모델을 데이터에 적합시킬 경우, 추정 중간유효량(ED_{50})은 약 0.2mg/m^{2}로, 1.6mg/m^{2}의 ED90과 3.3mg/m^{2}의 ED95에 해당하는 바, 투여된 용량 수준 대부분에서 높은 포화도에 이르는 것으로 나타났다. 9mg/m^2 용량 수준의 환자 7명 중 4명은 골수 아세포 소실(말초혈액 중 아세포 ≤ 5%)을 경험했고, CD33 포화도 데이터상 9mg/m^2 GO 투여는 백혈병 부담과 상관없이 모든 환자에서 말초 및 골수 CD33 부위를 효과적으로 포화시키는 것으로 확인되었으므로, 9mg/m^{2}를 향후 시험을 위한 용량으로 최초로 선정했다. 그러나, 2mg/m^2 이상의 모든 용량 수준에서도 높은 최대 말초 CD33 포화도가 관찰되었으며, CR은 1mg/m^2 및 4mg/m^{2}용량 수준의 환자 1명에서 달성되었다.
- 결론
  - GO는 9mg/m^2 용량 수준까지 대체로 양호한 내약성을 보였고, 이 용량은 2상 임상시험에 가장 적합한 용량으로 선정되었다.

[903A1-102-US] 치료 불응성 또는 재발성 AML 소아 환자를 대상으로 한 단독약물 치료제로서 GO의 안전성 평가를 위한 용량 증가요법 시험

- 일차 목적: CD33 양성 AML 소아 환자를 대상으로 GO의 안전성 평가 및 MTD 결정
  이차 목적: CR 또는 불완전한 혈소판 회복을 동반한 CR(CRp)을 달성한 소아 환자 수의 관점에서 GO의 유효성을 평가하고 소아 환자를 대상으로 GO의 PK 특성을 평가

• 환자군 및 투여 용법・용량
- CD33 양성 AML 환자(≤17세) 29명이 시험에 등록되었다. GO는 각 투여 간에 최소 14일의 간격을 두고 1회당 2시간 IV 점적 투여로 6mg/m^2, 7.5mg/m^2 또는 9mg/m^2 용량으로 최대 2회 투여했다. 3세 미만 환자에 대해서는 mg/kg 단위로 투여했다.
• 약동학 결과
- hP67.6 및 칼리키아마이신의 최고 농도는 모든 환자에서 2시간 점적 투여가 끝난 직후 관찰되었다. 일차 투여와 이차 투여 사이에 PK 농도의 일관된 증가가 관찰되었다. hP67.6 AUC_{inf}는 6mg/m^2 용량군에서 53%, 9mg/m^2 용량군에서 44% 증가했다. 이러한 결과는 성인 모집단에서 관찰된 것과 일치했다.
- 투여 기간 1에서 투여 기간 2 사이에 총 칼리키아마이신의 PK 매개변수는 이차 투여 기간 중 t½ 및 AUC 증가를 보이며 hP67.6과 비슷하게 변화했다.
- 비결합 칼리키아마이신의 혈장 농도는 낮았고 약물의 점적 투여 완료 후 비교적 짧은 기간 동안만 측정할 수 있었다.
• 약력학 결과
- 총 29명의 소아 환자(1-16세)가 등록되어 6mg/m^2, 7.5mg/m^2, 9mg/m^2의 3가지 상승 용량 수준에 배정되었다. 23명의 환자는 일차 투여 후 대개 14일차에 2차 GO를 투여받았다. 2개 용량 수준(6mg/m^2, 9mg/m^2)에서 투여 후 모든 타임 포인트에서 높은 말초 CD33 포화도가 관찰되었다. 또한, 제15일의 이차 투여 전까지도 CD33 포화가 일부 남아있는 것으로 나타났다. 투여 기간 1에 관찰된 hP67.6의 반감기는 63.7시간(2.7일)이므로, 일차 투여 후 5회 이상의 반감기에 해당되는 제15일에 유의미한 수준의 약물이 전신순환 중에 존재하지는 않을 예상된다.
- 총 3명의 환자가 임상시험계획서 정의에 따른 CR를 달성했고(CR PP, 6mg/m^2 1명, 7.5mg/m^2 1명, 9mg/m^2 1명), 1명의 환자는 임상시험계획서 정의에 따른 불완전한 혈소판 회복을 동반한 CR를 달성했다(CRpPP, 6mg/m^2). 임상시험계획서 정의에 따른 전체 반응(ORPP)율은 14%였다(29명의 환자들 중 4명).
• 결론
- 소아 환자에서의 GO 안전성 프로파일은 성인 환자에서의 안전성 프로파일과 비슷했다. 6mg/m2 용량이 권장되는 2상 용량으로 선정되었다.

[0903A1-103-JA] 급성 골수성 백혈병(Acute Myeloid Leukemia, AML) 환자 치료제 CMA-676에 대한 1/2상 임상시험

• 시험 설계: 20명의 환자를 6.0mg/m^2, 7.5mg/m^2, 9.0mg/m^2의 3개 용량 수준에 배정했다. 14일 간격으로 GO를 2회 투여
• 목적: GO의 안전성, 유효성, PK를 평가
• 약동학 결과
- 초기 치료 후 평균 $t_{½}$ 값은 50시간에서 63시간 범위였고 용량 수준과 무관하게 거의 일정했다. 6mg/m^2 및 7.5mg/m^2 투여군에서 이차 치료 후 AUC_{inf} 값은 일차 치료 후 관찰된 값보다 높았다. 일차 투여 기간에서 관찰된 반감기에 근거할 때(예: 50.9시간 또는 2.1일, 9mg/m^2 군의 경우), 14일 후에 발생하는 이차 투여 시점에는 약물이 거의 남아 있지 않을 것으로 예측된다.
- 전반적으로, 총 칼리키아마이신의 Cmax 및 AUCinf는 hP67.6에서 관찰된 바와 같이 용량이 증가함에 따라 증가했으며, 혈장 농도-시간 곡선은 hP67.6의 프로파일과 평행했다. 초기 치료 후 총 칼리키아마이신의 평균 t½ 값은 15시간에서 24시간 범위였다. 또한, hP67.6의 경우와 같이, 이차 치료 후 총 칼리키아마이신의 AUCinf는 일차 치료 후 관찰된 것보다 높았다.
- 비결합 칼리키아마이신의 혈장 농도-시간 프로파일은 hP67.6 및 총 칼리키아마이신과 평행했다.

6mg/m^2, 7.5mg/m^2, 9mg/m^{2}의 GO 초기 투여 후 Cmax 또는 AUCinf와 용량 수준 간에 명확한 관계는 관찰되지 않았다. 또한, 치료 횟수와 무관하게, 비결합 칼리키아마이신의 $t_{½}$은 변동성이 컸다.

- 약력학 결과
  - 시험한 모든 용량 수준(6mg/m^2, 7.5mg/m^2, 9mg/m^2)에서 투여 후 모든 타임 포인트에서 높은 말초 CD33 포화가 관찰되었다. 또한, 제15일의 이차 투여 전까지도 CD33 포화가 일부 남아있는 것으로 나타났다. 9mg/m^2 군의 투여 기간 1에 관찰된 hP67.6의 반감기는 50.9시간(2.1일)이므로, 일차 투여 후 5회 이상의 반감기에 해당되는 제15일에 유의미한 수준의 약물이 전신순환 중에 존재하지는 않을 예상된다.
- 결론
  - GO는 CD33 양성 재발성 또는 치료 불응성 AML 환자에서 최대 9.0mg/m2용량 수준까지 내약성을 보였다. 이 용량 수준은 MTD 및 2상 권장용량으로 결정되었다. 20명의 환자들 중 2명은 CR을 달성했다(PP 정의 기준 사용 시). 두 명 모두 9mg/m^2 MTD 용량 수준으로 치료받았다. 5명의 환자는 말초혈액 및 골수 중 아세포 소실이 있었다. 아세포 소실은 6mg/m^2 군에서 1건, 7.5mg/m^2 군에서 2건, 9mg/m^2 군에서 2건 있었다.

[0903B1-201-US/CA] 최초 재발 AML 환자에 대한 단독약물 치료제로서 GO의 유효성 및 안전성 시험

- 시험 설계 : 최초 재발 AMl 환자를 대상으로 GO의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 3개 부분, 공개라벨, 단일군, 다회투여 시험
- 일차 목적: CR을 달성한 환자 수 측면에서 GO의 유효성과 안전성을 평가
  이차 목적: CR 기간, 형태학적 관해(morphological remission, MR), GO의 PK 특성, 잠재적 GO 반응 예측 변수를 평가
- 약동학 결과
  - 각 투여 기간 내에서 환자 간 변동성은 대부분의 매개변수에서 컸다. hP67.6의 경우, AUCinf는 일차 투여 기간과 이차 투여 기간 사이에 CL의 감소량만큼 88% 증가했다. 일차 투여에서 이차 투여 사이 hP67.6의 PK 변화는 항원 부담의 감소에 기인하는 것으로 보인다.
  - 총 칼리키아마이신의 농도-시간 프로파일은 대부분의 환자에서 hP67.6의 프로파일의 형태와 비슷했다. 투여 기간 1에서 투여 기간 2 사이에 총 칼리키아마이신의 PK 매개변수는 이차 투여 기간 중 $t_{½}$ 및 AUC 증가를 보이며 hP67.6의 PK와 비슷하게 변화했다.
  - 비결합 칼리키아마이신의 농도-시간 프로파일은 대부분의 환자에서 hP67.6의 프로파일의 형태와 비슷했다.
- 약력학 결과
  - 투여 후 모든 타임 포인트에서 높은 말초 CD33 포화도가 관찰되었다. GO 칼리키아마이신 연결자 복합체에 대해 면역 반응을 일으킨 환자는 없었다.
- 결론
  - hP67.6 및 칼리키아마이신의 최고 농도는 모든 환자에서 2시간 IV 점적 투여가 끝난 직후 관찰되었다. hP67.6 노출은 투여 기간 1과 2 사이에 대체로 증가했다. 총 칼리키아마이신과 비결합 칼리키아마이신의 농도 프로파일은 hP67.6의 농도 프로파일과 동일한 타임 코스를 따랐다. ADA를 일으킨 환자는 없었다.

[0903B1-202-E]: 최초 재발 AML 환자에 대한 단독약물 치료제로서 GO(CMA-676)의 유효성 및 안전성 시험

- 시험 설계: 최초 재발 CD33 양성 AML 환자를 대상으로 IV 투여된 GO의 효과를 조사하기 위해 유럽 내 24개 임상시험 기관에서 실시된 3개 부분, 공개라벨, 단일군, 다회투여, 다기관 시험

• 임상시험 목적
  - 일차 목적: GO의 유효성(CR 또는 CRp를 나타낸 환자의 수) 및 안전성을 평가
  - 이차 목적은 CR 및 CRp 기간, GO의 PK 특성, 잠재적 GO 반응 예측 변수를 평가
• 약동학 결과
  - 결과는 시험 201에서 관찰된 것과 비슷하게 투여 기간 1에 비해 투여 기간 2에서 hP67.6 AUC_{inf}와 반감기는 증가하고 CL은 감소했다.
  - 총 칼리키아마이신의 농도-시간 프로파일은 대부분의 환자에서 hP67.6의 프로파일의 형태와 비슷했다. 투여 기간 1에서 투여 기간 2 사이에 총 칼리키아마이신의 PK 매개변수는 이차 투여 기간 중 $t_{½}$ 및 AUC 증가를 보이며 hP67.6과 비슷하게 변화했다.
  - 비결합 칼리키아마이신의 농도-시간 프로파일은 대부분의 환자에서 hP67.6의 프로파일의 형태와 비슷했다.
• 약력학 결과
  - 투여 후 모든 타임 포인트에서 높은 말초 CD33 포화도가 관찰되었다.
• 결론
  - hP67.6, 총 칼리키아마이신, 비결합 칼리키아마이신 PK 결과는 이전 시험에서 관찰된 것과 비슷했다. ADA를 일으킨 환자는 없었다.

[0903B1-203-US/EU] 최초 재발 노령 AML 환자에 대한 치료제로서 GO의 안전성 및 유효성 시험
• 시험 설계 :미국(US) 내 12개 임상시험 기관과 유럽(EU) 내 24개 임상시험 기관에서 60세 이상의 최초 재발 CD33-양성 AML 환자를 대상으로 GO의 효과를 연구하기 위해 실시한 3개 부분, 공개라벨, 단일군, 다회투여, 다기관 시험이
• 임상시험 목적
  - 일차 목적: 60세 이상의 최초 재발 AML 환자를 대상으로 GO의 유효성 및 안전성을 평가
  - 이차 목적: CR 및 CRp 기간, GO의 PK 특성, 잠재적 GO 반응 예측 변수를 평가
• 약동학 결과
  - 총 칼리키아마이신의 농도-시간 프로파일은 hP67.6의 프로파일의 형태와 비슷했다. 투여 기간 1에서 투여 기간 2 사이에 총 칼리키아마이신의 PK 매개변수는 이차 투여 기간 중 t½ 및 AUC 증가를 보이며 hP67.6과 비슷하게 변화했다.
  - 비결합 칼리키아마이신의 혈장 농도는 낮았고, 이전 시험에서 관찰된 것과 비슷했다. 비결합 칼리키아마이신의 농도-시간 프로파일은 hP67.6의 프로파일의 형태와 비슷했다.
• 약력학 결과
  - 투여 후 모든 타임 포인트에서 높은 말초 CD33 포화도가 관찰되었다.
• 결론
  - hP67.6, 총 및 비결합 칼리키아마이신 PK 매개변수는 이전에 보고된 것과 같았으며, 노출은 투여 기간 1과 2 사이에 증가했다. ADA를 일으킨 환자는 없었다.

[0903B1-205-AU/EU/US] 재발성 또는 치료 불응성 환자, 그리고 노령 신생 AML 환자를 대상으로 한 AraC와 병용투여된 GO의 안전성 및 유효성에 대한 용량 범위 시험
• 시험 설계: US, 호주(AU), EU 내 12개 임상시험 기관에서 실시된 공개라벨, 2상, 단일군, 다기관 시험
  - 재발성 또는 치료 불응성 AML 환자만 참여하도록 한 1a 단계를 제외한 각 단계에서 6명(재발성 또는 치료 불응성 3명과 신생 3명) 이상의 환자를 대상으로 4단계(1a-4a; 변형 1상) 또는 용량 코호트 시험을 실시하기로 했다.
  - 2상 시험은 2상에 권장된 용량 수준으로 GO와 AraC의 효과를 조사하기 위해 실시되었다(GO

6mg/m2[제1일], 4mg/m^2[제8일], AraC 100mg/m^2/day×7회[제1일-제7일]). 2상 시험에 환자가 등록되기 전에 발효된 임상시험계획서 개정 4(CSR, 모듈 5.3.5.2)에 따라, 치료 이력이 없는 노령 신생 CD33-양성 AML 환자만 등록되었다.

- 임상시험 목적
  - 일차 목적은 AraC와 병용투여된 GO의 MTD를 확립하고 AraC와 병용투여된 GO의 안전성을 평가
  - PK 및 PD에 관한 이차 목적은 AraC와 병용투여 시 GO의 PK를 평가
- 약동학 결과
  - 이 시험에서는 제한된 PK 샘플이 19명의 환자에서 채취되었다. 시험에서 AraC 샘플은 분석되지 않았다. 단회 GO 투여 후 최대 농도는 237-5674ng/mL였다. 이 결과는 과거 hP67.6 항체 관련 데이터와 비슷했다.
- 결론
  - 희소 샘플링 설계로 인해 이 조합에 대한 공식적인 PK 매개변수를 측정할 수 없었다. 그러나, 이 결과들은 모집단 PK 분석에 포함되었다.

[0903B1-206-AU/EU/US] 재발성 또는 치료 불응성 환자, 그리고 연령이 더 낮은 신생 AML 환자를 대상으로 한 AraC 및 DNR과 병용투여된 GO의 안전성 및 유효성에 대한 용량 범위 시험

- 시험 설계: US, EU, AU 내 17개 임상시험 기관에서 실시된 공개라벨, 단일군, 다기관, 1/2상시험
  - 시험의 1상은 재발성/치료 불응성 CD33 양성 AML 환자(≥18세), 또는 연령이 더 낮은 신생 CD33-양성 AML 환자(≥18세 및 <60세)를 대상으로 3단계의 상승 용량으로 AraC 및 DNR과 병용투여된 GO의 MTD를 결정하기 위해 실시되었다. AraC는 제1일부터 제7일까지 IV 투여되었고, DNR은 제1일부터 제3일까지 IV 볼루스 투여되었고, GO는 제4일에 2시간 IV 점적 투여로 투여되었다.

표 20. 1상 용량 단계 및 치료 요법

Dosage Step	Treatment Regimen		
	Days 1 through 7 AraC CIV infusion (in mg/m^2/day)	Days 1 through 3 DNR IV bolus (in mg/m^2)	Day 4 GO 2-hour IV infusion (in mg/m^2)
Step 1	100	45	6
Step 2	100	45	9
Step 3	200	45	9

Source: Study Module 5.3.5.2, 0903B1-206-AU/EU/US CSR – intext Table 6.4.1.1-1.
AraC=cytarabine; CIV=continuous intravenous; DNR=daunorubicin; GO=gemtuzumab ozogamicin;

- 임상시험 목적
  - 일차 목적: AraC 및 DNR과 병용투여된 GO의 MTD를 확립하고 AraC 및 DNR과 병용투여 시 GO의 안전성을 평가
  - 이차 목적은 AraC 및 DNR과 병용투여 시 GO의 PK를 평가
- 약동학 결과
  - AraC 혈장 농도는 짧은 3시간의 소실 반감기에 기초할 때 항정상태에 도달한 때로 간주되는 제3일과 제5일에 획득했다. 100mg/m^{2}의 AraC를 24시간 점적 투여받은 환자를 대상으로 제3일(AraC 단독)에 대해 제5일(AraC+GO) AraC의 항정상태 농도를 비교하기 위해 분산 분석을 실시했다. 분산 분석에 근거할 때, 제3일에 대한 제5일 항정상태 AraC 농도의 기하평균비는 0.83이었고 통계적 유의성은 없는 것으로 간주되었다(p=0.513). 그러므로, GO는 AraC의 PK에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.
  - 투여 후 DNR은 거의 검출되지 않았다. 그러나, 활성 대사체 다우노루비시놀은 약 27시간의 긴 반감기로 인해 정량이 가능했다. 이 시험은 항정상태 혈장 농도-시간 데이터는 제시하지 않지만, 다우노루비시놀의 혈장 농도(약 50ng/mL)와 농도 감소는 문헌에 보고된 것과 비슷했다. 또한, 집단 약동학

모델링은 보고된 PK 매개변수와 시험에서 보고된 값 간에 육안상 차이를 나타내지 않았다.

• 분포

- GO의 분포는 사람에서는 특성화되어 있지 않다. 그러나, 보고된 분포용적은 다양한 방사성 표지 항-CD33 항체를 사용한 문헌에 보고된 체내분포 시험으로부터 추정된 값과 일치했다. 이 방사성 표지 시험들은 골수 섭취량이나 비장이나 간과 같이 혈액 풀이 큰 장기에 대해서만 항체 분포를 보고했다. 분포용적은 GO가 말초구획을 넘어 광범위하게 분포되지 않음을 나타냅니다.
- NAc-γ-칼리키아마이신 DMH의 사람 혈장 중 혈장 단백 결합은 높았다. 랫드의 경우, 적혈구 및 조직에 대한 [H^3]GO 방사선 당량 분포는 제한적이었고, 혈장 대 혈액 AUC 비율은 0.54, 평가한 나머지 모든 조직의 혈장 대 조직 AUC 비율은 0.45 이하였다. [H^3]GO 방사선 당량의 분포는 높은 수치로 관류된 기관(간, 비장, 폐 및 신장)에서 가장 높았다. 뇌의 방사선 당량은 혈장의 2% 미만이었고, 이는 혈액-뇌장벽 전반에서 GO 및 대사체의 분포가 제한되었음을 시사합니다.
- 형질주입된 MDCK 세포를 사용한 시험관 내 시험은 NAc-γ--칼리키아마이신 DMH가 P-gp에 대한 기질이지만 BCRP 유출 전달체에 대한 기질은 아님을 입증하였다. 사람 간세포에서의 시험에서는 NAc-γ-칼리키아마이신 DMH가 유기 음이온 운반 폴리펩티드(organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1 및 OATP1B3과 같은 간 흡수 전달체에 대한 기질일 가능성은 없는 것으로 나타났다.

• 대사

- GO를 투여한 환자에서 채취된 소변에서 검출된 모든 대사체는 GO와 동일한 연결자 부하량 및 mAb IgG 아형을 공유하고 GO처럼 비임상 종의 표적 항원에는 결합하지 않는 [H^3]이노투주맙 오조가마이신을 투여한 랫드에서도 관찰되었다.
- 시험관내 시험결과, GO 또는 [H^3]이노투주맙 오조가마이신을 랫드, 원숭이 또는 사람 혈장에서 최대 96시간 동안 배양시키면 칼리키마이신의 미미한 탈결합(<10%)이 일어났다. NAc-γ-칼리키아마이신 DMH는 혈장에서 발견되는 것과 비슷한 농도와 글루타티온(glutathione, GSH) 존재 하에서 안정적이었으나, 세포내 농도에서는 쉽게 줄어들었다. GST의 분포는 GSH 단독적인 영향에 비해 미미했다.
- 대부분의 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH 생체내변환이 비효소적으로 발생하였으며, 순환 시 GO 또는 이노투주맙 오조가마이신에서 N-Ac-γ칼리키아마이신 DMH의 가수분해 방출이 제한되고 NAc-γ-칼리키아마이신 DMH의 대사가 주로 비효소적 환원을 통해 발생하는 것으로 나타났다.

• 배설

- 세포내 이입과 이에 이어지는 세포내 분해 후 CD33에 대한 결합은 혈장 중 GO의 주요 소실 기전으로 알려져 있다.
- 랫드에 [H^3]GO를 IV 투여한 이후 방사성 투여량 중 대부분은 대변에서 회수(59%)되었다. 소변 배설은 부차적인 소실 경로(13%)였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

● 체중

- hP67.6에 대한 성인 집단 약동학 분석에서는 V및 CL에 대한 BWT(baseline Weight)의 고정적 영향을 포함시켜야 했다. 비결합 칼리키아마이신에서도 마찬가지로 CL/F 및 V에 대한 BWT의 고정적 영향(상대성장 척도법)이 포함되었다.

● 연령

- 성인 집단 모델링에서 연령은 hP67.6의 PK에 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 연령은 성인 집단에서의 유효성 및 안전성 평가변수에 대한 노출-반응 모델링에서도 유의미한 공변량이 아니었다.

● 인종

- 성인 집단 모델링에서 인종은 hP67.6 또는 비결합 칼리키아마이신의 PK에 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 인종(아시아인 포함)은 성인 집단에서의 유효성 및 안전성 평가변수에 대한 노출-반응 모델링에서도 유의미한 공변량이 아니었다.

● 성별

- 성인 집단 모델링에서 성별은 hP67.6의 중앙구획의 분포용적(V1에 대한 유의미한 공변량으로 나타났다. 남성 환자에서의 일반적 값 6.31L에 비해 여성 환자의 V1은 16.2% 감소했다. 이로 인해 hP67.6의 PK에 임상적으로 유의미한 변화가 발생할 것으로는 예상되지 않다. 성별은 비결합 칼리키아마이신의 PK 매개변수에 대한 유의미한 공변량은 아니었다.

● 민족

- PK, 유효성 또는 안전성에 대한 민족의 영향은 집단 또는 노출-반응 모델에 의해 조사되지 않았다.

● 간장애

- GO 배치에 대한 간장애의 영향을 평가하기 위해, 베이스라인 AST, ALT, 총 빌리루빈의 베이스라인 측정치를 통합 집단 약동학 분석에 포함시켰다. 청소율에 대한 간기능의 영향은 BALT 및 BBIL의 베이스라인 실험실 수치를 연속 공변량으로 사용하여 평가했다. 분석에서, BALT 및 BBIL은 hP67.6 CL또는 k에 대한 유의미한 공변량이 아니었으므로, 간장애는 hP67.6의 PK에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.
- 각 환자의 마지막 샘플링 타임 포인트에 개인별 hP67.6 총 CL(CL사후 추정치를 질병에 따라 계층화하고 NCI ODWG 간장애 기준에 따라 범주화하여 요약한 결과, 경증 간장애(B1, N=58), 경증 간장애(B2, N=19), 중등도 간장애(C, N=6) 환자의 hP67.6 청소율이 정상 간기능(A, N=322)인 환자와 비슷함을 보여줍니다. 중등도 간장애(C) 환자 6명의 hP67.6 청소율 중앙값은 낮게 나타났다.
  * 추정된 총 CL 중앙값은 정상(A)군 0.113L/hour, 경증(B1)군 0.112L/hour, 경증 (B2)군 0.0889L/hour, 중등도(C)군 0.0670L/hour였고, 중증(D)군에 속하는 환자는 없었다.

● 신장애

- 최종 모델에서 얻은 개인별 hP67.6 총 CL(CL1t사후 추정치를 질병에 따라 계층화하고 BCCL을 기준으로 정상, 경증, 중등도, 중증, 말기 신질환(end-stage renal disease, ESRD)의 5가지 신기능 범주로 나누어 분석한 결과, 전반적으로, 결과는 경증 신장애(N=149) 및 중등도 신장애(N=47) 환자의 hP67.6 청소율은 정상 신기능(N=209) 환자의 hP67.6 청소율과 비슷하게 나타났다. 중증 신장애는 정보 부족으로 인해 평가할 수 없었다(N=1).
  * 추정 총 CL 중앙값은 정상군 0.124L/hour, 경증군 0.0989L/hour, 중등도군 0.102L/hour, 중증군 0.110L/hour였다. ESRD군에 속하는 환자는 없었다.

● 질병 관련 요인

- 세포유전학적 위험 요인은 현재 AML에서 치료 결과에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있지만, 노출-반응 분석에 포함된 대부분의 시험은 이 데이터를 수집하지 않았다.
- 비반응자는 반응자에 비해 MDR 유출, 유출비, 발현이 높은 경향을 보였다. 이러한 결론과 같이, MDR 데이터가 있는 환자 하위 집단에 대한 분석에 근거할 때 노출-반응 모델링에서도 MDR 유출은 CR/CRp를 달성할 확률과 높은 연관성을 보였다

● CD33 발현

- 집단 약동학 데이터세트의 환자 대부분(97%)은 베이스라인에서 CD33 양성 AML을 갖고 있었다(1%만 CD33 음성 AML 환자, 2%는 CD33 결손 상태의 환자). PK에 대한 CD33BG의 영향은 유의미하지 않았으며 이 PK 매개변수들에서 어떠한 추세가 관찰되지 않은 결과와도 일치했다.

- 노출-반응 모델링에서도 마찬가지로 베이스라인 CD33 발현(CD33 양성인 백혈구 아세포 백분율 또는 MFI)과 유효성(객관적 반응률[objective response rate, ORR] 또는 아세포 부재 상태 달성) 사이에 관계가 존재한다는 어떠한 증거도 나타나지 않았다. 분석 데이터세트를 구성하는 환자 대부분은 시험의 포함 기준과 AML의 생물학적 특성상 베이스라인 CD33 발현이 높았음(양성 >80%)에 유의해야 한다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물상호작용(DDI)

- 시험관내 시험 결과를 대체함

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

1) 성인 AML 환자의 집단 약동학

- 집단 약동학 모델링 개발

- 집단 모델링 분석 보고서 PMAR-EQDD-B176a-sNDA-493, 성인 AML 환자를 대상으로 한 1상 및 2상시험(시험 101, 103, 201, 202, 203, 205, 206)에서 얻어진 통합 데이터를 사용해 GO의 PK를 기술했다.
- 추가 집단 모델링 분석 보고서(PMAR-EQDD-B176a-sNDA-491)에서는 1상 및 2상 시험의 통합 데이터와 치료 이력이 없는 신생 AML 적응증에 관한 pivotal 시험인 3상시험 ALFA-0701의 데이터를 사용해 핵심 안전성(혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 호중구 감소증, VOD) 및 유효성(CR/CRp) 평가변수와 GO 노출(hP67.6)의 상관관계를 기술했다. 분할 투여 요법을 사용한 ALFA-0701에서는 PK 데이터가 수집되지 않았기 때문에, 집단 PK 모델 성인 AML 시험에 대한 집단 모델링을 사용해 PK 결과를 시뮬레이션했다.
- 이 집단 약동학 분석에서 선형 및 시간 의존적인 청소율 성분과 함께, V및 CL에 대한 베이스라인 체중(baseline body weight, BWT) 및 총 투여량의 고정적 영향을 적용한 2구획 PK 모델은 총 hP67.6 항체의 농도-타임 코스를 정확하게 기술하는 것으로 나타났다.
- 총 hP67.6 항체 CL1은 82.5% IIV에서 0.103L/hour로 추정되었고, 시간 의존적 청소 관련 청소율(CL2은 17.3% IIV에서 2.98L/hour로 추정되었고, kdes는 128% IIV에서 0.867/hour로 추정되었고, V1은 42.4% IIV에서 6.31L로 추정되었다.
- 인구통계 요인과 신장 및 간 기능의 측정은 hP67.6의 PK 매개변수 변동에 기여할 수 있는 가능한 공변량으로 평가했다. 검정한 공변량 중에서 베이스라인 알부민(baseline albumin, BALB)은 CL1 및 V1에 유의미했고, SEX(성별)는 V1에 유의미했고, 베이스라인 말초 아세포수(baseline peripheral blast count, BBC), 베이스라인 골수 아세포(baseline bone marrow blast, BMAR), AraC와의 조합요법(COMB1또는 AraC 및 DNR과의 조합요법(COMB2)은 kdes에 유의미했다.
- 연령, 인종, 수산화요소 병용요법, 신기능(베이스라인 크레아티닌 청소율[baseline creatinine clearance, BCCL]) 및 간기능(베이스라인 알라닌 아미노전이효소[baseline alanine aminotransferase, BALT], 베이스라인 총 빌리루빈[baseline total bilirubin, BBIL]) 측정치를 비롯한 시험한 다른 공변수 중 무엇도 hP67.6의 PK에 유의미한 영향을 미치지는 않는 것으로 확인되었다.

- 비결합 칼리키아마이신

- 집단 약동학 분석에서 소실되는 hP67.6의 양에 의존적인 생성 속도를 가지는 2-구획 PK 모델로 비결합 칼리키아마이신의 농도-타임 코스를 정확하게 기술하였다.
- 비결합 칼리키아마이신의 겉보기 청소율(CL/F)은 82.5% IIV에서 1.21L/hour로 추정되었고, 시간 대

비 전신순환 중에 출현하는 칼리키아마이신(Kf의 겉보기 분율은 0.013으로 추정되었고, V1는 49.4% IIV에서 96.9L로 추정되었다. 인구통계 요인과 신장 및 간 기능의 측정은 비결합 칼리키아마이신의 PK 매개변수 변동에 기여할 수 있는 가능한 공변량으로 평가했다. 연령, 인종, 성별, 신기능 및 간 기능 측정치를 비롯해 검정한 공변량 중 무엇도 비결합 칼리키아마이신의 PK에 유의미한 영향을 미치지는 않는 것으로 확인되었다

- PCL은 환자의 총 항체 소실량, HP는 총 hP67.6 항체 농도, 0.0228은 총 항체와 비결합 칼리키아마이신 간 화학량 변환 계수, 0.013은 소실된 총 hP67.6 항체(즉, 전신순환으로 유리되는 칼리키아마이신)의 겉보기 비율 (Kf이다. 비결합 칼리키아마이신과 총 hP67.6 항체 간의 이러한 관계는 비결합 칼리키아마이신이 형성률 제한 동역학을 가지면서 hP67.6 항체로부터의 방출에 의한 칼리키아마이신 생성에 의존적이라는 사실에 기반하였다.

2) 요법 간 약동학 비교

- 성인 AML 환자를 대상으로 hP67.6 및 비결합 칼리키아마이신의 약동학을 기술하기 위해 집단 모델을 개발했다. 모델에는 0.25-9mg/m2 범위의 GO 투여에 관한 PK 데이터가 통합되었고, 재발성, 치료 불응성, 신생 AMl 환자에 대한 GO 단독요법 및 병용투여 데이터가 포함되었다. 제1일, 제4일, 제7일에 3mg/m^2의 GO를 투여하는 분할 투여 요법은 원래의 투여 요법(제1일 및 제15일 9mg/m^2)에 비해 상당히 낮은 노출을 생성할 것으로 예상된다. 분할 투여 요법의 총 투여량은 원래 투여 요법의 절반이지만(9mg/m^2 대 18mg/m^2), 치료 과정 전체에 걸친 hP67.6의 AUC는 원래 투여 요법을 사용할 경우의 25%이고, Cmax는 그 24%이다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- GO 약동학과 약력학 및 유효성 평가변수의 상관관계
  - 0.25mg/m^2 - 9mg/m^2 용량 범위의 GO를 IV 투여한 초기 용량 증가요법 시험인 시험 101, 소아 AML 환자를 대상으로 6mg/m^2 - 9mg/m^2 용량 범위의 GO를 투여한 용량 증가요법 시험인 시험 102, 일본인 AML 환자를 대상으로 6mg/m^2 - 9mg/m^2 용량 범위의 GO를 투여한 용량 증가요법 시험인 시험 103, 9mg/m2 GO를 투여한 2상시험인 201, 202, 203을 비롯한 여러 단독약물 시험에서 재발성 또는 치료 불응성 AML 환자를 대상으로 GO 투여 후 표적(CD33) 포화도를 측정했다. 모든 시험 전반적으로, 2mg/m^2 이상의 모든 용량 수준에서 GO 투여 후 최대 말초 CD33 포화도에 가까운 포화도가 관찰되면서, 낮은 용량의 GO로도 모든 가용 CD33 부위에 충분히 결합할 수 있음을 확인하였다. 3mg/m^2 용량이 90-95%의 CD33 포화도를 도출함을 뜻하며, AML 아세포의 효율적인 사멸을 위해서는 90% 이상의 CD33 포화도가 필요하다고 한 문헌과도 일치한다.
  - 기존 8건의 Wyeth 시험에서 얻은 PK, PD, 유효성 데이터, 집단 약동학 모델을 사용해 분할 투여 요법에 관한 PK 데이터를 시뮬레이션한 시험 ALFA-0701의 데이터를 사용해 노출-반응 분석을 수행했다(모듈 5.3.3.5, PMAR-EQDD-B176a-sNDA-491 참조). hP67.6 항체의 누적 노출과 전체 반응률(CR+CRp, 국제 실무그룹[IWG] 기준 사용) 및 아세포 부재 상태 획득 간에 유의미한 노출-관계가 관찰되었다. 단독약물로서 GO를 2회 투여할 경우 관해율과 아세포 부재 상태 확률은 GO 1회 투여에 비해 크게 증가했다.
  - 3가지 약물의 병용요법(GO+DNR+AraC)이 가장 높은 반응 확률을 나타냈고, GO 단독요법에 비해 유효성에 대해 요구되는 노출(누적 AUC, 최대 관찰 Cmax)도 크게 낮아졌다. 이는 단독요법(9mg/m^2 2회 투여, 14일 간격)에 비해 병용요법 환경(제1일, 제4일, 제7일 3mg/m^2)에서 낮은 권장용량을 뒷받침합니다.
  - CD33 노출-반응 분석 데이터세트의 환자 대부분은 AML의 생물학적 특성과 시험 포함 기준상 높

은 베이스라인 CD33 양성을 나타냈다. 분석에 포함된 모든 시험들은 등록 요건으로 CD33 양성을 요구했고, 예외적으로 ALFA-0701과 시험 201, 202, 203은 등록 요건으로 80% 이상의 CD33 양성을 요구했다. 모델링 결과에 기초할 때, 베이스라인 CD33 발현(CD 33 양성인 백혈병 아세포 백분율 또는 평균 형광 강도[mean fluorescence intensity, MFI])와 유효성(ORR 또는 아세포 부재 상태 획득) 간에 통계적 유의성 있는 관계는 관찰되지 않았다. 이는 ALFA-0701과 개별 환자 데이터(individual patient data, IPD) 메타 분석의 결과와 일치하며, GO의 유익성은 CD33 발현 범위와 무관하게 AML 환자에서 관찰되는 것으로 나타납니다.

6.4.6. 노출-반응 분석

1) 노출-안전성 반응 분석 결과

- GO 치료 후 치료 관련 이상반응(treatment-related adverse event, AE)의 발생률 및 중증도에 기초하여, 호중구 감소증, 혈소판 감소증, AST 상승, 빌리루빈 상승, 저알부민혈증, 알칼리성 인산분해효소 상승, 간 VOD의 안전성 항 7가지를 노출-반응 분석의 관심 안전성 평가변수로 선택했다. 일차 GO 투여 후 발생한 hP67.6 항체 Cmax와 **빌리루빈 상승, 저알부민혈증, AST 상승 사이**에서 유의미한 노출-반응 관계가 관찰되었다.
- 줄기세포 이식 이력은 VOD의 주요 예측 변수였으며, GO 치료(단독약물로서 또는 화학요법과의 병용으로서)를 받은 후 환자에서 VOD가 발생할 위험을 증가시켰다. 베이스라인 당시 골수 중 아세포 백분율도 매우 좋은 예측 변수였다. 높은 베이스라인 아세포 백분율은 GO 투여 후(시점 무관) 28일 내 VOD 발생 확률의 감소와 관련성이 있었다. 이는 베이스라인 당시 골수 아세포수가 높은 환자에서 표적 매개성 청소가 증가한 것 때문일 수 있다. AraC 및 DNR과 GO의 병용은 VOD 발생률에 유의미한 영향을 미치지 않았다.
- 관해 또는 아세포 부재 상태에 도달한 대부분의 환자는 4등급 호중구 감소증, 4등급 혈소판 감소증, 4등급 백혈구 감소증을 경험했다. hP67.6 혈장 농도와 호중구 감소증 및 혈소판 감소증의 타임 코스 간 관계를 분석하기 위해 PK/PD 모델링을 실시했다. hP67.6 항체의 혈장 농도와 혈장 중 호중구 및 혈소판 수준 간에 역비례 관계가 존재했고, 높은 GO 투여량은 낮은 세포수와 관련성이 있었다.
- 전반적으로, 제시된 분석 결과는 hP67.6 노출(누적 AUC, Cmax은 유효성(ORR)과 직접적인 관련성을 가지고, Cmax는 주로 안전성 결과(예: 간 관련 AE)와 상관관계를 가짐을 시사했다. 병용요법은 유효성을 개선하는 중요한 공변량이었으며, hP67.6 노출이 15일 간격의 9mg/m^2 투여 요법에서 획득된 것과 비슷하다는 점을 고려할 때 안전성은 악화될 수 있었다.
- GO를 AraC 및 DNR과 병용하여 신생 AML의 일차 치료제로 투여할 경우, 분할 투여(예: 3/3/3mg/m^2)는 유효성을 얻기에 충분한 노출을 형성할 뿐 아니라, Cmax도 감소시키므로, 특정 AE(예: VOD, AST 상승)는 14일 간격의 9mg/m^2 투여 요법에 비해 감소할 것으로 예상된다. GO를 2회 투여 일정으로 9mg/m^2 용량의 GO를 투여받는 재발성/치료 불응성 AML 환자 모집단에게 단독요법으로 사용할 경우, 단회 투여에 비해 GO의 유효성이 개선되며, 이는 일차 투여 후 백혈병 세포 표면에 빠르게 재발현되는 CD33에 결합하며 백혈병 아세포로의 GO 흡수가 증가됨으로써 GO 활성이 증가될 것으로 예측된다. 이러한 결과는 치료 이력이 없는 신생 AML 환자 모집단의 경우 화학요법과 3mg/m^2 분할 요법(제1일, 제4일), 제7일)의 병용, 재발성/치료 불응성 AML 환자 모집단의 경우 14일 간격 2회 투여 일정의 9mg/m^2 단독요법을 뒷받침합니다.

• GO 약동학과 심전도 데이터와의 상관관계

- 최고 용량 수준에서 관찰된 평균 C_{max}는 hP67.6의 경우 35,700ng/mL, 비결합 칼리키아마이신의 경우 11.4ng/mL였다. 두드러지는 ECG 또는 기타 심혈관계 변화는 없었다. 임상시험에서 9mg/m^2 투여 후 비결합 칼리키아마이신의 최대 혈장 농도는 0.005㎛M이고 QT 간격 지연을 초래할 가능성은

없는 것으로 간주된다.

- QTc-농도 분석은 다회 투여주기의 단독약물 이노투주맙 오조가마이신으로 치료받은 재발성 또는 치료 불응성 B세포 ALL 환자(시험 B1931022 및 B1931010)와 재발성 또는 치료 불응성 NHL 환자(시험 B1931007)를 대상으로 한 3건의 임상시험의 통합 데이터에 근거하여 수행되었다. 투여량은 요법 및 투여주기에 따라 0.5mg/m^{2}에서 1.8mg/m^2 범위였다.

2) 노출-유효성 반응 분석

- 0.25mg/m^2 -9mg/m^2 용량 범위의 GO를 IV 투여한 초기 용량 증가요법 시험인 시험 101, 소아 AML 환자를 대상으로 6mg/m^2 -9mg/m^2 용량 범위의 GO를 투여한 용량 증가요법 시험인 시험 102, 일본인 AML 환자를 대상으로 6mg/m^2 -9mg/m^2 용량 범위의 GO를 투여한 용량 증가요법 시험인 시험 103, 9mg/m2 GO를 투여한 2상시험인 201, 202, 203을 비롯한 여러 단독약물 시험에서 재발성 또는 치료 불응성 AML 환자를 대상으로 GO 투여 후 표적(CD33) 포화도를 측정했다. 모든 시험 전반적으로, 2mg/m^2 이상의 모든 용량 수준에서 GO 투여 후 최대 말초 CD33 포화도에 가까운 포화도가 관찰되면서, 낮은 용량의 GO로도 모든 가용 CD33 부위에 충분히 결합할 수 있음을 시사했다. 이는 0.25mg/m^2 -9mg/m^2 범위의 GO 투여가 실시된 용량 증가요법 시험 101의 CD33 포화도 데이터에 대한 단순 E적합으로도 뒷받침된다. 이 모델을 사용할 경우 추정 ED값은 약 0.2mg/m2로, 1.6mg/m2의 ED의 ED에 해당합니다. 이는 3mg/m^2 용량이 90-95%의 CD33 포화도를 도출함을 뜻하며, AML 아세포의 효율적인 사멸을 위해서는 90% 이상의 CD33 포화도가 필요하다고 한 문헌과도 일치합니다.

- 관해율
  - 기존 8건의 Wyeth 시험에서 얻은 PK, PD, 유효성 데이터, 집단 약동학 모델을 사용해 분할 투여 요법에 관한 PK 데이터를 시뮬레이션한 시험 ALFA-0701의 데이터를 사용해 노출-반응 분석을 수행한 결과, hP67.6 항체의 누적 노출과 전체 반응률(IWG기준) 및 아세포 부재 상태 획득 간에 유의미한 노출-관계가 관찰되었다. 단독약물로서 GO를 2회 투여할 경우 관해율과 아세포 부재 상태 확률은 GO 1회 투여에 비해 크게 증가했다.
  - 3가지 약물의 병용요법(GO+DNR+AraC)이 가장 높은 반응 확률을 나타냈고, GO 단독요법에 비해 유효성에 대해 요구되는 노출(누적 AUC, 최대 관찰 Cmax)도 크게 낮아졌다. 이는 단독요법(9mg/m^2 2회 투여, 14일 간격)에 비해 병용요법 환경(제1일, 제4일, 제7일 3mg/m^2)에서 낮은 권장용량을 뒷받침합니다. 그러나, 분석에서 3 약물 요법을 받은 환자 대부분은 치료 이력이 없는 신생 AML 환자인 반면, GO 단독요법을 받은 환자 대부분은 재발성 또는 치료 불응성 AML 환자라는 점에 유의해야 한다.
- blast-free status
  - 다공변량 회귀분석을 통한 blast-free status와 분석한 결과, AUC 및 Cmax와 상관관계가 있었다.

6.4.7. 면역원성

- 1상시험 101과 2상시험 201, 202, 203에서 투여 전 및 마지막 투여 후 최대 28일까지 ADA 샘플을 채취하여 GO의 잠재적 면역원성을 조사했다. 전반적으로, 발생률은 매우 낮았다(<1%). 개별적인 역가 데이터는 없다.
- 2상 시험의 환자는 hP67.6 및 NAc-감마 칼리키아마이신 DMH AcBut에 대한 항체가 발생하지 않았으며, 1상 시험 중 2명만 이 항약물 항체가 발생했다. 이 1상시험 환자들 중 1명은 이차 GO 치료 과정으로 치료받았는데, hP67.6 농도가 현저히 감소했고, 칼리키아마이신 연결자 복합체에 대한 검출 가능한 항체 역가를 나타냈다. 그러나, 항약물 항체의 발생과 이차 치료 과정 간의 관계는 관찰되지 않았다. 이차 치료 과정을 받은 2상 환자의 hP67.6 혈장 농도는 일차 치료 과정과 일치했으며,

GO에 대한 항체가 발생하지 않았다. 양성 ADA 환자의 수가 제한적이어서 ADA의 존재 여부 및 PK 및 유효성/안전성 평가변수에 대한 잠재적 영향 사이에서 최종 결론은 도출될 수 없었다.

6.4.8 약동학적 결과 요약

(약동학적 특성)

- 용량 증량시 hP67.6노출은 용량 증가에 대해 정비례 이상의 비례성으로 증가하였다. 모든 시험에서 노출은 초회투여 대비 2차 투여시 노출도는 약 2배 증가한다.
- 혈장에서 hP67.6의 청소율(CL) 값은 첫 투여 후 0.35L/hour, 두 번째 투여 후 0.15L/hour였으며, 약 60% 감소하였다. CL의 환자 간 변동성은 100%를 초과했다.
- hP67.6의 t1/2는 첫 투여 후 62시간이었고 두 번째 투여 후 90시간이었다.
- 집단 모델링에 근거할 때 hP67.6에 대한 V_1은 6.31L로 추정되었다.
- 총 칼리키아마이신과 비결합 칼리키아마이신 유도체의 농도-시간 프로파일은 hP67.6의 프로파일의 형태와 비슷했다.
- 칼리키아마이신의 혈장 농도는 낮았다. 9mg/m^2 GO 투여 후 총 및 비결합 칼리키아마이신의 C_{max}값은 각각 84ng/mL 및 5.8ng/mL였다. 일차 투여 후 총 칼리키아마이신과 비결합 칼리키아마이신의 AUCinf 값은 각각 2994ng・hr/mL과 317ng・hr/mL로 비슷한 추이가 관찰되었다.
- 분할 투여요법(제1일, 제4일 및 제7일에 3mg/m^2 투여)에 관한 임상 PK데이터는 없으므로, 이 요법에 관한 PK 데이터는 없으므로, 이 요법에 관한 PK프로파일은 재발성 또는 치료 불응성 AML 환자자 신생 AML 환자를 대상으로 실시된 기존 임상시험에 기초하여 개발된 PK모델을 사용하여 시뮬레이션하였다. 모델링 결과, 총 투여량은 원래 투여 요법의 절반이지만(9mg/m^2 대 18 mg/m^2), 치료 과정 전체에 걸친 hP67.6의 AUC는 원래 투여 요법을 사용할 경우의 25%이고, C_{max}는 그 24%로 예상되었다.

(내인적 특성)

- 모델링 결과에 근거할 때 CD33베이스라인 발현의 영향은 현저하지 않다.
- hP67.6항체 및 비결합칼리키아마이신의 PK는 V_1 및 CL_1에 대한 BWT의 고정적 영향을 적용(상대성장척도법)할 때 가장 잘 분석된다.
- 중앙 분포용적(V1)에 대한 미미한 성별 영향이 관찰되었으나 임상적으로 유의한 차이를 유발한 가능성은 낮을 것으로 판단된다.
- hP67.6의 혈장 노출은 경증 또는 중등도 신장애 또는 간장애 상태의 영향을 받을 것으로는 예상되지 않다.
- BALB 수치는 hP67.6의 경우 V및 CL에 유의미한 영향을 미쳤으며, 이는 알부민과 항체가 청소율 기전이 동일하기 때문이다.

(외인적 특성)

- 집단 약동학 모델에서 AraC+DNR과 GO의 병용은 시간 의존적 hP67.6 청소율의 소실 계수 k_{des}에 유의미한 영향을 미쳤으나, 이로 인해 GO 노출에 임상적으로 유의미한 변화가 발생할 것으로는 예상되지 않는다.
- 투여 기간은 hP67.6, 총 및 비결합 칼리키아마이신에 대한 영향을 보였으며, 이와 동시에 이차 투여 기간 중 Cmax및 AUCinf는 최대 2배 증가했다.

• 시험관 내:

- GO를 시토크롬 P450(CYP) 또는 UDP-U글루쿠로닐 트랜스페라제(UDP-glucuronyl transferase, UGT) 약물 대사 효소의 억제제 또는 유도제와 병용투여할 경우에 NAc-감마 칼리키아마이신 DMH에 대한 노출이 변경될 가능성은 없었다.
- NAc-감마-칼리키아마이신 DMH는 BCRP의 기질이 아니라, P-gp의 기질이다. P-gp는 GO로부터 유출된

NAc-감마 칼리키아마이신 DMH의 소멸에서 미미한 역할을 수행하는 것으로 보이므로, P-gp 매개성 DDI가 일어날 확률은 낮을 것으로 예측한다.

- 임상적으로 유의미한 농도에서 GO 및/또는 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH가 주요 CYP 또는 UGT 효소나 약물 전달체를 억제할 가능성은 낮으며, 주요 CYP 활성을 유도할 가능성도 낮다.

(QT 간격 평가)

- 1/2상시험에서는 정량적 QT 간격 데이터가 보고되지 않아 농도-QTc 평가를 실시할 수 없었으나, 시험관 내 결과와 임상 경험에 비추어볼 때 GO 매개성 QT 간격 지연이 일어날 가능성은 낮다고 평가된다.
- 유사한 ADC인 이노투주맙 오조가마이신에 대해 집단 PK/PD 평가결과 를 실시한 결과, 권장 임상 용량의 이노투주맙 오조가마이신의 QT 간격 지연에 대한 안전성 우려사항이 아니였으므로, 겜투주맙 오조가마이신에서 역시 QT 간격 지연이 일어날 가능성이 낮다고 판단됨

(면역원성 특성)

- GO의 잠재적 면역원성은 1상시험(시험 101)과 2상시험(시험 201, 202, 203)에서 분석한 결과, GO 치료 후 ADA 발생률은 매우 낮았다(<1%). ADA 데이터가 있는 4건의 임상시험 전반적으로, 단 2명에서만 GO 치료 후 ADA가 발생했고, 1명은 감소한 hP67.6 혈장 농도를 보였다.
- 양성 ADA 환자의 수가 제한적이어서 ADA의 존재 여부와 PK 및 유효성/안전성 평가변수에 대한 잠재적 영향 사이에서 최종 결론은 도출될 수 없었다.

(노출- 반응)

- 일차 GO 투여 후 발생한 hP67.6 항체 Cmax와 빌리루빈 상승, 저알부민혈증, AST 상승 사이에서 유의미한 노출-반응 관계가 관찰되었다,
- 일차 GO 투여 후 발생한 hP67.6 항체 C_{max}와 GO 투여(시점 무관) 후 28일 내에 발생한 간 VOD 간에 유의미한 노출-반응 관계가 관찰되었다. 그러나, 전체 Cmax 또는 전체 AUC와 GO 투여 후 28일 이내에 일어난 VOD 간에는 어떠한 관계도 관찰되지 않았다.
- hP67.6의 누적 노출(전체 AUC 또는 Cmax은 유효성(CR+CRp, 아세포 소실)과 상관관계를 가진다.
- GO를 AraC 및 DNR과 병용하여 신생 AML의 일차 치료제로 투여할 경우, 분할 투여(제1일, 제4일, 제7일에 3mg/m2 GO)는 유효성을 얻기에 충분한 노출을 형성할 뿐 아니라, Cmax도 감소시킬 것으로 예상되므로, 특정 AE(예: VOD, 빌리루빈 상승, AST 상승)는 15일 간격의 9mg/m^2 투여 요법에 비해 감소할 것으로 예상된다,
- GO를 재발성/치료 불응성 AML 환자 모집단에 사용할 경우, 일정에 따라 9mg/m^2의 GO를 2회 모두 투여하면 9mg/m^2 단회 투여에 비해 GO의 유효성이 개선되는 것으로 나타났다.
- 전반적으로, 노출-반응 모델링의 결과는 치료 이력이 없는 신생 AML 환자 모집단에서는 분할 투여 요법(제1일, 제4일, 제7일에 화학요법과 병용하여 3mg/m^2 GO 3회 투여), 재발성/치료 불응성 AML 환자 모집단에서는 단독요법으로 14일 간격으로 9mg/m^2 GO 2회 투여하는 요법을 뒷받침한다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

시험 번호	시험 설계,	대상환자	환자 수	용량 및 요법	평가변수	임상시험결과
ALFA0701	신생 AML을 앓고 있는 환자에서 DNR 및	이전치료의 경험이 없는 50-70세	총 271명 GO 135명 비 GO 136명	유도 DNR 60mg/m^2 D1-3, AraC 200mg/m^2 D1-7	1차: EFS	EFS: HR 0.562(95% CI: 0.415-0.762); p=0.0002, GO 17.3 vs 대조군 9.5개월

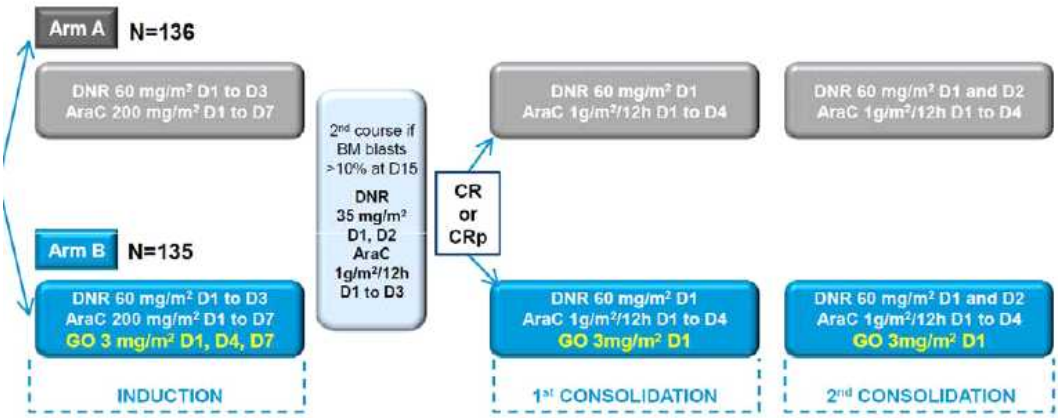
	AraC과 병용투여한 GO의 분할 용량에 대한 다기관, 무작위 배정, 공개라벨, 병행군, 3상 시험	AML 환자		± GO 3mg/m^2 D1, 4, 7 2차 유도: AraC+ DNR 공고 DNR 60mg/m^2 D1, AraC 1 g/m^2 D1-4 ± GO 3mg/m^2 D1		
SWOG S0106, WS936510	AML 환자에서 표준 유도 및 공고 후 요법에 추가된 GO의 잠재적 유익성을 평가하는 전향적 무작위배정 3상 임상시험	이전치료의 경험이 없는 18-60세 non-M3 AML 환자	총 1115명 GO군: 559명 비 GO 556명	유도 DNR 60mg/m^2 D1-3, AraC 100mg/m^2 D1-7 ± GO 6mg/m^2 D4	1차: DFS	DFS: 시험군 간에 큰 차이가 없었다(HR 1.48, 95% CI: 0.99-2.22, p=0.97) OS: 대조군에 비해 GO 투여군에서 더 낮았으나, 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(5년 OS 추정치, 각각 46% 및 50%; HR 1.13, 95% CI: 0.90-1.42, p=0.59)
MRC AML15	치료 이력이 없는 AML(APL 제외)을 앓고 있는 젊은 성인 환자에서 유도 및/또는 공고 항암화학요법에 추가된 GO의 평가하는 공개라벨, 무작위배정(1:1) 임상시험	60세 미만의 치료 경험이 없는 또는 재발 불응의 AML 환자	총 1099명 GO군: 548명 비 GO 551명	유도요법 a)**[FLAG-Ida]** 플루다라빈 30mg/m^2 D2-6, AraC 2 g/m^2 D2-6, 이다루비신, G-CSF ± GO 3mg/m^2 D1 b) **[DA]** DNR 50mg/m^2 D1, 3, 5 AraC 100mg/m^2 D1-10 ± GO 3mg/m^2 D1 c) **[ADE]** DNR 50mg/m^2 D1, 3, 5 AraC 100mg/m^2 D1-10, 엑토포시드 100mg/m^2 D1-10 ± GO 3mg/m^2 D1 공고요법 amsacrine 100 mg/m² D1-5, AraC 200 mg/m² D1-5, etoposide 100 mg/m² D1-5, followed by mitoxantrone 10 mg/m² /d D1-5, AraC 1.0 mg/m² /q12h D1-3, or AraC (3 or 1.5 g/m²) ± GO 3mg/m^2 D1	1차: OS, CRR 2차: CRR, RFS, CIR	CRR의 유의한 차이는 없었다(각각 85% 및 87%; OR, 1.16, 95% CI: 0.83, 1.63, p=0.4) OS(5년 추정치, 각각 43% 및 41%; HR, 0.92, 95% CI: 0.79, 1.08, p=0.3), RD(RD 8% 및 7%; OR, 1.18, 95% CI: 0.75, 1.85, p=0.5), 유도 중 사망(7% 및 6%; OR, 1.12, 95% CI: 0.70, 1.78, p=0.6), RFS(5년 추정치 39% 및 35%; HR 0.87, 95% CI: 0.73, 1.02, p=0.09), CIR(5년 추정치 46% 및 50%; 원인 특이적 HR 0.86, 95% CI: 0.71, 1.04, p=0.12) CIDCR(5년 추정치 14% 및 15%; 원인 특이적 HR 0.87, 95% CI: 0.62, 1.22, p=0.4).
MRC AML16	치료 이력이 없는 AML 또는 고위험 MDS 고령 성인 환자에서 유도 항암화학요법에 추가된 GO를 평가하는 무작위배	신생 또는 이차 AML 이나 고위험 MDS 환자	총 1115명 GO군: 559명 비 GO 556명	유도요법: 2회 a) DA: DNR 50mg/m^2 D1, 3, 5 AraC 100mg/m^2 D1-10 ± GO 3mg/m^2 D1 DClo: DNR 50mg/m^2 D1, 3, 5 Clofarabine 20mg/m^2 D1-5 ± GO 3mg/m^2 D1	1차: OS 2차: CRR, RFS, CIR	OS:각각 25% 및 20% 3년 추정치; HR, 0.87, 95% CI: 0.76-1.00, p=0.05 CRR(각각 62% 및 58%; OR, 0.84, 95% CI: 0.66-1.06, p=0.14) CRi(9% 및 10%)

	정, 공개라벨 시험					
GOELAMS AML2006IR	중간 위험군으로 분류된 이전에 치료 이력이 없는 AML을 앓고 있는 만 18-60세 환자에서 표준 3+7 DA 유도 요법에 추가된 GO를 평가하는 무작위배정(1:1), 공개라벨, 3상 임상시험	치료 이력이 없는 신생 CD33-양성 AML을 앓고 있고 골수 내 >20% 아세포, 세포유전 중간위험 환자, 만 18-60세 환자	총 251명 GO군: 126명 비 GO 125명	유도요법 DNR 60mg/m^2 D1-3, AraC 200mg/m^2 D1-7 ± GO 6mg/m^2 D4 구제요법 amsacrine 100 mg/m^2 D1-3, AraC 3 g/m^2 D1-7 공고요법: mitoxantrone 12 mg/m^2 D1-2, AraC 1 g/m^2 D1-5, ± GO 6mg/m^2 D4	1차: EFS 2차: 3년시점의 OS, CIR, CRR	3년 EFS 비율(51% 및 33%), CRR(각각 91.6% 및 86.5%), 조기 사망(10% 및 4.5%) 또는 OS 비율(53% 및 46%) 면에서 GO 투여군과 GO 비투여군 간 유의한 차이는 없었다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[WS936568, ALFA-0701] 이전에 치료 이력이 없는 신생 AML을 앓고 있는 만50세 이상 및 70세 이하 환자에서 DNR 및 AraC과 병용투여한 GO의 분할 용량에 대한 다기관, 무작위배정, 공개라벨, 병행군, 3상 시험

- **임상시험 디자인**



용량 및 치료 기간:

관해유도 요법:

대조군	GO군
· D1~3에 DNR 60mg/m^2/day를 30분동안 정맥 주사(IV) 주입 · D1~7에 AraC 200mg/m^2/day를 지속 주입	· D1~3에 DNR 60mg/m^2/day를 30분 동안 IV 주입 · D1~7에 AraC 200mg/m^2/day를 지속 주입 · D1, D4, D7에 GO 3mg/m^2/day를 2시간 동안 IV 주입. 각 주사 시 투여하는 총 GO 용량은 5mg을 초과할 수 없음

관해공고요법

- 관해유도 후 CR 또는 CRp를 달성한 환자(2차 관해유도 또는 구제요법 포함)는 초기 치료 무작위배정에 따라 2회의 관해공고 요법을 투여받았다. :

1차 관해공고 요법

대조군	GO군
1차 공고요법	
· D1에 DNR 60mg/m^2 을 30분 동안 IV 주입 · D1~4에 AraC 1g/m^2/12시간을 2시간 동안 주입	· D1에 DNR 60mg/m^2 을 30분 동안 IV 주입 · D1~4에 AraC 1g/m^2/12시간을 2시간 동안 주입 · D1에 GO 3mg/m^2/day를 2시간 동안 IV 주입 · 각 주사 시 투여하는 총 GO 용량은 5mg을 초과할 수 없음
2차 공고요법	
· D1, D2에 DNR 60mg/m^2을 30분 동안 IV 주입 · D1~4에 AraC 1g/m^2/12시간을 2시간 동안 주입	· D1, D2에 DNR 60mg/m^2을 30분 동안 IV 주입 · D1~4에 AraC 1g/m^2/12시간을 2시간 동안 주입 · D1에 GO 3mg/m^2/day를 2시간 동안 IV 주입

* 총 빌리루빈이 ≤2×ULN, AST 및 ALT가 ≤2.5×ULN이고 혈소판 수가 ≥100,000/mm^3인 경우에만 GO를 투여하였다. LFT가 비정상인 경우, 관해공고 요법을 연기하지는 않았으나 DNR+AraC만 투여하였다.

- **시험 목적**:
  - 일차 목적: 새로 진단된 AML 환자에서 다우노루비신(DNR) 및 시타라빈(AraC)+GO(GO군) 대 DNR+AraC(대조군)의 무사례 생존 기간(Event-Free Survival, EFS)으로 측정한 유효성을 비교
    * EFS: 무작위배정 날짜부터 관해유도 실패, 재발 또는 모든 원인에 의한 사망 날짜 중 빠른 날짜까지의 기간으로 정의
  - 이차 목적: GO군과 대조군 간의 다음에 대한 비교를 포함하였다: 완전 관해(Complete Remission, CR) 및 불완전한 혈소판 회복을 동반한 완전 관해(Complete Remission with Incomplete Platelet Recovery, CRp) 비율, 누적 재발률, 무재발 생존 기간(Relapse-Free Survival, RFS)으로 측정한 관해 지속기간, 전체 생존 기간(Overall Survival, OS), DNR+AraC±GO 병용의 안전성 프로파일.
  - 탐색적 목적: 반응 예후 요인(세포유전학적 위험, FLT3 유전자 발현여부, 다제내성 단백질 등)에 대한 분석:
- **진단 및 주요 선정 기준:**
  - 시험대상자는 이전에 치료 받지 않은 형태학적으로 진단된 AML을 동반한 만 50세 이상 및 만 70세 이하 남성 또는 여성이었다. 심광조영술 또는 심초음파로 조사한 결과 시험대상자의 심기능은 정상 기준 내에 있었다. 그 외 선정 기준은 베이스라인 미 동부 종양협회 수행능력상태(ECOG PS) 0-3 및 분자생물학적 평가가 가능한 혈액 및 골수 검체였다.
- **대상 환자군 수**
  - 주 평가지표인 대조군의 3년시점의 EFS가 25%라고 추정하였고, 시험군은 40%라고 가정하였다. 1종 오류 5%이며, 2종 오류는 25%이며, 검정력은 80%로 설정하였다. 그 결과 군당 140명 총 280명을 산출하였다.
- **통계분석방법**
  - 조정된 치료 의향(modified Intent-To-Treat , mITT) 모집단은 유효성 평가변수 및 환자 특성 평가를 위한 일차 모집단이었다. 치료 시작 전 동의를 철회하지 않는 한, mITT 모집단은 무작위배정된 모든 환자를 포함하였다. 환자가 무작위배정된 시험약 또는 다른 약을 받았는지에 관계없이, 최초 무작위배정군에 따라 mITT 모집단을 분석하였다. 어느 시점에서든 조혈모세포이식(Hematopoietic Stem Cell Transplant, HSCT)을 진행한 환자는 mITT 모집단에 포함되었다.
  - 사례발생까지 소요시간 평가변수는 카플란 마이어(Kaplan-Meier) 방법을 사용하여 요약했고 해당되는 경우 그래프로 나타내었다. 사건까지의 중간 시간값에 대한 양측 95% 신뢰 구간(Confidence Interval, CI)은 로그-로그 변환과 함께 Brookmeyer-Crowley 방법을 사용하여 추정했다.
  - 양측 로그 순위 검정으로 두 치료군 간의 사례발생까지 소요시간 평가변수를 비교했다. 일차 분석

에는 로그 순위 검정을 사용하였고 민감도 분석에는 층화된 로그 순위 검정을 사용하였다.

- 콕스 비례 위험 모형을 사용하여 위험비(Hazard Ratio, HR) 및 연관된 양측 95% CI를 추정했다. 민감도 분석을 위해, 주요 예후 요인으로 층화하고 기타 베이스라인 특성으로 보정한 콕스 비례 위험 모형을 사용하여 HR을 추정하였다.

• 대상환자군의 특성

Table 9. Summary of Hematopoietic Stem Cell Transplant – All Patients and by Subgroup ELN Risk (mITT Population)

	GO + Daunorubicin + Cytarabine	Daunorubicin + Cytarabine
All Patients, N	**135**	**136**
Patients receiving transplant, n (%)	**32 (23.7)**	**53 (39.0)**
Received transplant but did not receive GO	1 (0.7)	42 (30.9)
Received transplant and received GO[a]	31	8[b]
Time of transplant relative to last GO dose		
<2 months	0	1 (0.7)
≥2 months	31 (23.0)	7 (5.1)
Time of transplant relative to last dose of study treatment		
<2 months	1 (0.7)	2 (1.5)
≥2 months	30 (22.2)	51 (37.5)
Status at transplant relative to EFS event (by investigator)		
Before relapse	17 (12.6)	22 (16.2)
After relapse	13 (9.6)	22 (16.2)
After induction failure	2 (1.5)	9 (6.6)
Type of transplant		
Allogeneic	32 (23.7)	52 (38.2)
Autologous	0	1 (0.7)
by Favorable/Intermediate ELN Risk Subgroup		
Patients receiving transplant, n (%)	20 (23.3)	38 (41.8)
Status at transplant relative to EFS event (by investigator)		
Before relapse	10 (11.6)	15 (16.5)
After relapse	10 (11.6)	18 (19.8)
After induction failure	0	5 (5.5)
by Poor/Adverse ELN Risk Subgroup		
Patients receiving transplant, n (%)	9 (24.3)	13 (36.1)
Status at transplant relative to EFS event (by investigator)		
Before relapse	6 (16.2)	5 (13.9)
After relapse	1 (2.7)	4 (11.1)
After induction failure	2 (5.4)	4 (11.1)

	GO + Daunorubicin + Cytarabine (N=135)	Daunorubicin + Cytarabine (N=136)	Total (N=271)
	n (%)	n (%)	n (%)
Patients with at least 1 follow-up therapy	**96 (71.1)**	**109 (80.1)**	**205 (75.6)**
Patients receiving GO as a component of follow-up therapy	**2 (1.5)**	**30 (22.1)**	**32 (11.8)**
Number of follow-up regimens[a]			
1	38 (28.1)	35 (25.7)	73 (26.9)
2	26 (19.3)	35 (25.7)	61 (22.5)
3	21 (15.6)	19 (14.0)	40 (14.8)
>3	11 (8.1)	20 (14.7)	31 (11.4)
Number of follow-up induction regimens[b]			
1	56 (41.5)	61 (44.9)	117 (43.2)
2	13 (9.6)	17 (12.5)	30 (11.1)
3	5 (3.7)	9 (6.6)	14 (5.2)
>3	3 (2.2)	3 (2.2)	6 (2.2)
Number of follow-up consolidation regimens[c]			
1	42 (31.1)	35 (25.7)	77 (28.4)
2	20 (14.8)	24 (17.6)	44 (16.2)
3	2 (1.5)	7 (5.1)	9 (3.3)
>3	1 (0.7)	4 (2.9)	5 (1.8)
Follow-up therapy (>10%)[d]			
Cytarabine	65 (48.1)	77 (56.6)	142 (52.4)
Fludarabine	33 (24.4)	47 (34.6)	80 (29.5)
Azacitidine	25 (18.5)	36 (26.5)	61 (22.5)
Idarubicin	24 (17.8)	31 (22.8)	55 (20.3)
Busulfan	16 (11.9)	36 (26.5)	52 (19.2)
Amsacrine	18 (13.3)	22 (16.2)	40 (14.8)
Gemtuzumab ozogamicin	2 (1.5)	30 (22.1)	32 (11.8)
Etoposide	13 (9.6)	15 (11.0)	28 (10.3)

- 초기 WBC 범주 및 CD33 발현 양성을 비롯한 기타 인구학적 정보 및 베이스라인 특성은 치료군 간 균형을 이루었다. mITT 모집단 환자(N=271)의 연령 중앙값은 만 62.0세였고 치료군 간 유사했다. 대부분의 환자(87.8%)는 베이스라인 ECOG PS가 0-1이었다. 베이스라인 질병 특성에서 치료군 간 주요 차이는 없었다. 전반적으로, 환자의 59.0% 및 65.3%가 각각 NCCN 및 ELN 위험성 분류에 따라 예후양호/중간위험 질환을 가지고 있는 것으로 기록되었다. 현지 실험실 결과의 일치된 유동 세포계수법에 따른 AML 아세포의 CD33 발현은 전체적으로 194/271명(71.6%)의 환자에서 측정되었다. 소수의 환자(13.7%)에서 낮은 CD33 발현(아세포의 30% 미만)이 나타났다.

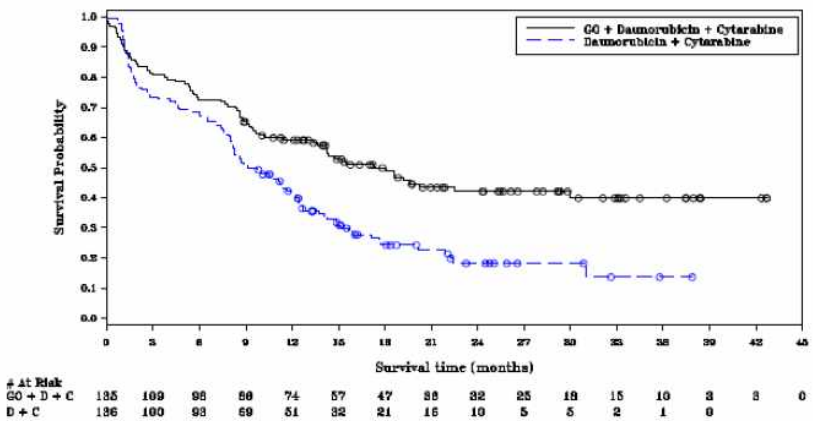
	GO+DNR+AraC (N=135)	DNR+AraC (N=136)	Total (N=271)
Gender, N (%)			
Male	74 (54.8)	60 (44.1)	134 (49.4)
Female	61 (45.2)	76 (55.9)	137 (50.6)
Age (years), N (%)			
<60	38 (28.1)	52 (38.2)	90 (33.2)
≥60	97 (71.9)	84 (61.8)	181 (66.8)
Age (years)			
Mean (Std Dev)	62.1 (5.02)	60.8 (5.39)	61.5 (5.24)
Median (Range)	62.0 (50-70)	61.0 (50-70)	62.0 (50-70)
BSA (m^2)[a], N	135	135	270
Mean (Std Dev)	1.83 (0.182)	1.83 (0.214)	1.83 (0.198)
Median (Range)	1.83 (1.5-2.3)	1.85 (1.3-2.4)	1.83 (1.3-2.4)
ECOG Performance StatusS, N (%)			
0-1	121 (89.6)	117 (86.0)	238 (87.8)
≥2	14 (10.4)	18 (13.2)	32 (11.8)
Missing	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Risk (ELN)			
Poor/Adverse	37 (27.4)	36 (26.5)	73 (26.9)
Favorable/Intermediate	86 (63.7)	91 (66.9)	177 (65.3)
Unknown	12 (8.9)	9 (6.6)	21 (7.7)
Risk (NCCN)			
Poor/Adverse	43 (31.9)	46 (33.8)	89 (32.8)
Favorable/Intermediate	80 (59.3)	80 (58.8)	160 (59.0)
Unknown	12 (8.9)	10 (7.4)	22 (8.1)
Cytogenetics[b]			
Favorable	3 (2.2)	6 (4.4)	9 (3.3)
Intermediate	91 (67.4)	89 (65.4)	180 (66.4)
Unfavorable	27 (20.0)	30 (22.1)	57 (21.0)
Unknown	14 (10.4)	11 (8.1)	25 (9.2)
Genotype[b]			
Favorable risk	27 (20.0)	24 (17.6)	51 (18.8)
Unfavorable risk	44 (32.6)	40 (29.4)	84 (31.0)
Unknown	2 (1.5)	11 (8.1)	13 (4.8)
Missing	62 (45.9)	61 (44.9)	123 (45.4)
WBC count categories (10^9/L)			
<30	108 (80.0)	114 (83.8)	222 (81.9)
≥30	26 (19.3)	21 (15.4)	47 (17.3)
CD33 expression (positivity)			
N	100	94	194
<30%	17 (12.6)	20 (14.7)	37 (13.7)
≥30%	83 (61.5)	74 (54.4)	157 (57.9)
<70%	37 (27.4)	31 (22.8)	68 (25.1)
≥70%	63 (46.7)	63 (46.3)	126 (46.5)

- **유효성 평가:**

일차 유효성 평가

- 이전에 치료 이력이 없는 신생 AML 환자에서 3+7 DNR + AraC에 추가되어 분할 용량으로 투여된 GO 3mg/m^2 는 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 EFS 개선을 나타냈다. EFS 중앙값은 GO 투여군에서 17.3개월(95% CI: 13.4-30.0), 대조군에서는 9.5개월(95% CI: 8.1-12.0)이었으며, HR이 0.562(95% CI: 0.415-0.762, 로그 순위 검정에 따른 p=0.0002)였다. 눈가림된 독립적인 검토는 시험자 평가에 따른 EFS결과를 뒷받침하였다.

	GO + Daunorubicin + Cytarabine (N=135)	Daunorubicin + Cytarabine (N=136)
Number of events, n (%)	73 (54.1)	102 (75.0)
Induction failure	17 (12.6)	29 (21.3)
Relapse	44 (32.6)	58 (42.6)
Death	12 (8.9)	15 (11.0)
Number of censored patients, n (%)	62 (45.9)	34 (25.0)
Reason for censoring, n (%)		
Event-free at reference date	62 (45.9)	34 (25.0)
Event-free at last assessment prior to reference date	0	0
No on-study disease assessment	0	0
Patient withdrew consent	0	0
Lost to follow-up	0	0
KM estimate of median time to event (months) [95% CI][a]	17.3 [13.4, 30.0]	9.5 [8.1, 12.0]
Probability of being event-free at 2 years [95% CI][b,c]	42.1 [32.9, 51.0]	18.2 [11.1, 26.7]
Probability of being event-free at 3 years [95% CI][b,c]	39.8 [30.2, 49.3]	13.6 [5.8, 24.8]
Versus daunorubicin + cytarabine – unstratified		
Hazard ratio[d] [95% CI]	0.562 [0.415, 0.762]	
p-Value[e]	0.0002	
Versus daunorubicin + cytarabine – stratified by risk (NCCN guideline)		
Hazard ratio[d] [95% CI]	0.575 [0.418, 0.790]	
p-Value[e]	0.0006	
Versus daunorubicin + cytarabine – stratified by risk (ELN guideline)		
Hazard ratio[d] [95% CI]	0.559 [0.408, 0.767]	
p-Value[e]	0.0003	

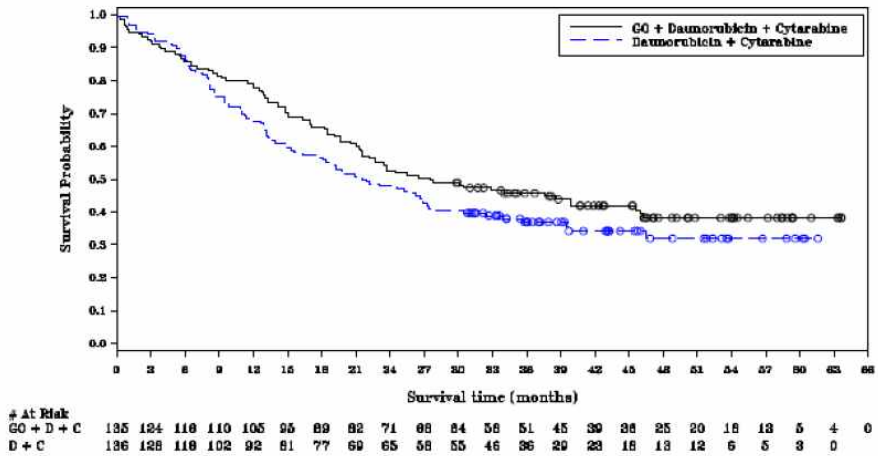


이차 유효성 평가

① 전체 생존 기간: OS는 GO 투여군에서 수치상 더 길었으나 이러한 차이는 통계적 유의성에 도달하지 않았다. OS 중앙값은 GO 투여군에서 27.5개월(95% CI: 21.4-45.6)이었고 대조군에서 21.8개월(95% CI: 15.5-27.4)이었다(HR 0.807 [95% CI: 0.596-1.093], p=0.1646).

	GO + Daunorubicin + Cytarabine (N=135)	Daunorubicin + Cytarabine (N=136)
Number of deaths, n (%)	80 (59.3)	88 (64.7)
Number of censored patients, n (%)	55 (40.7)	48 (35.3)
Reason for censoring, n (%)		
Alive at reference date	55 (40.7)	48 (35.3)
Patient withdrew consent	0	0
Lost to follow-up	0	0
Alive at last assessment or contact date prior to reference date	0	0
KM estimate of median time to event (months) [95% CI][a]	27.5 [21.4, 45.6]	21.8 [15.5, 27.4]
Survival probability at 2 years (95% CI) [b,c]	52.6 [43.8, 60.6]	47.8 [39.2, 55.9]
Survival probability at 3 years (95% CI) [b,c]	45.7 [37.2, 53.9]	37.0 [28.8, 45.1]
Versus daunorubicin + cytarabine - unstratified		
Hazard ratio[d] [95% CI]	0.807 [0.596, 1.093]	
p-value[e]	0.1646	
Versus daunorubicin + cytarabine – stratified by risk (NCCN guideline)		
Hazard ratio[d] [95% CI]	0.887 [0.647, 1.216]	
p-Value[e]	0.4547	
Versus daunorubicin + cytarabine – stratified by risk (ELN guideline)		
Hazard ratio[d] [95% CI]	0.869 [0.635, 1.190]	
p-Value[e]	0.3824	

Source: Table 14.2.5.1
Abbreviations: CI=confidence interval; ELN=European LeukemiaNet; GO=gemtuzumab ozogamicin; KM=Kaplan-Meier; mITT=modified intent-to-treat; n=number of patients; N=number of patients; NCCN=National Comprehensive Cancer Network.
a. Based on the Brookmeyer and Crowley Method with log-log transformation.
b. Estimated from the KM curve.
c. Calculated from the product-limit method/Calculated from the log[-log(x-<year,month> survival probability)] using a normal approximation and back transformation.
d. Based on the Cox Proportional Hazards Model.
e. 2-sided p-value from the log-rank test.



② 무재발 생존 기간

- GO 투여군 환자의 경우에 유의하게 더 길었으며, RFS 중앙값은 GO 투여군에서 28.0개월(95% CI: 16.3-NE)이었고 대조군에서 11.4개월(95% CI: 10.0-14.4)이었으며 HR이 0.526(95% CI: 0.362-0.764, p=0.0006)이었다.

	GO + Daunorubicin + Cytarabine (N=110)	Daunorubicin + Cytarabine (N=100)
Number of events, n (%)	49 (44.5)	66 (66.0)
Relapse, n (%)	44 (40.0)	58 (58.0)
Death, n (%)	5 (4.5)	8 (8.0)
Number of censored patients, n (%)	61 (55.5)	34 (34.0)
Reason for censoring, n (%)		
Event-free at reference date	61 (55.5)	34 (34.0)
Event-free at last assessment prior to reference date	0	0
No on-study disease assessment	0	0
Patient withdrew consent	0	0
Lost to follow-up	0	0
KM estimate of median time to event (months) [95% CI][a]	28.0 [16.3, NE]	11.4 [10.0, 14.4]
Versus daunorubicin + cytarabine - unstratified		
Hazard ratio[b] [95% CI]	0.526 [0.362, 0.764]	
p-Value[c]	0.0006	

③ 혈액학적 관해:

- 두 시험군 모두의 환자 대부분이 유도 요법에 반응했고, GO 투여군(81.5%)과 대조군(73.5%) 간 반응(CR/CRp)을 경험한 환자 비율의 차이 면에서 통계적 유의성에 도달하지 못했다(p=0.1457).

	GO + Daunorubicin + Cytarabine (N=135)	Daunorubicin + Cytarabine (N=136)	Total (N=271)
Investigator assessment			
Overall response[a], n (%)	110 (81.5)	100 (73.5)	210 (77.5)
95% CI[b]	[73.89, 87.64]	[65.28, 80.72]	[72.05, 82.32]
Risk difference [95% CI][c]			7.95 [-3.79, 19.85]
Odds ratio [95% CI][d]			1.58 [0.86, 2.96]
p-Value[e]			0.1457
CR	95 (70.4)	95 (69.9)	190 (70.1)
CRp	15 (11.1)	5 (3.7)	20 (7.4)
Independent review[f]			
Overall response[a], n (%)	100 (74.1)	96 (70.6)	196 (72.3)
95% CI[b]	[65.83, 81.23]	[62.17, 78.09]	[66.59, 77.57]
Risk difference [95% CI][c]			3.49 [-8.20, 15.50]
Odds ratio [95% CI][d]			1.19 [0.67, 2.10]
p-Value[e]			0.5875

Investigator Response Status	GO + Daunorubicin + Cytarabine (N=135) — Independent Review Response Status				Daunorubicin + Cytarabine (N=136) — Independent Review Response Status			
	CR/CRp n (%)	Induction Failure n (%)	Other[a] n (%)	Total n (%)	CR/CRp n (%)	Induction Failure n (%)	Other[a] n (%)	Total n (%)
CR/CRp	**99 (73.3)**	7 (5.2)	4 (3.0)	110 (81.5)	**93 (68.4)**	3 (2.2)	4 (2.9)	100 (73.5)
Induction failure	1 (0.7)	**16 (11.9)**	0	17 (12.6)	3 (2.2)	**26 (19.1)**	0	29 (21.3)
Other[a]	0	2 (1.5)	**6 (4.4)**	8 (5.9)	0	5 (3.7)	**2 (1.5)**	7 (5.1)
Total	100 (74.1)	25 (18.5)	10 (7.4)	**135 (100.0)**	96 (70.6)	34 (25.0)	6 (4.4)	**136 (100.0)**
Overall consistency[b]	99 (73.3)	16 (11.9)		115 (85.2)	93 (68.4)	26 (19.1)		119 (87.5)

- 안전성 평가:

노출정도

Duration (weeks)		GO + Daunorubicin + Cytarabine (N=131)	Daunorubicin + Cytarabine (N=137)
All patients			
Overall duration[a]	N	131	137
	Median (range)	12.14 (0.6, 22.1)	11.71 (0.3, 19.0)
Induction duration[b]	N	131	137
	Median (range)	6.00 (0.6, 13.9)	5.86 (0.3, 15.1)
Consolidation duration[c]	N	97	97
	Median (range)	6.57 (0.6, 13.6)	6.43 (0.6, 10.1)
CR/CRp patients (per investigator)			
Overall duration[a]	N	108	101
	Median (range)	12.71 (1.0, 22.1)	12.43 (0.7, 19.0)
Induction duration[b]	N	108	101
	Median (range)	6.29 (1.0, 13.9)	6.14 (0.7, 15.1)
Consolidation duration[c]	N	97	94
	Median (range)	6.57 (0.6, 13.6)	6.50 (0.7, 10.1)
NonCR/CRp patients (per investigator)			
Induction duration[b]	N	23	36
	Median (range)	1.14 (0.6, 6.6)	2.57 (0.3, 9.7)

① 이상사례

- GO 치료군에서 보고된 중증 감염의 발생률은 대조군에서 보고된 것과 비슷했다. 각각 환자 102 명(77.9%) vs. 106 명(77.4%)이었다.
- GO 치료군에서 대조군 대비 더 높은 발생률(5%가 넘는 차이)로 관찰된 이상사례는 후향적 데이터 수집을 바탕으로 출혈(각각 90.1% vs. 78.1%), CHV 사전 정의 CRF용어를 바탕으로 점막 독성(각각 16.0% vs. 6.6%), 통증(각각 14.5% vs. 3.6%), 오심, 구토, 설사 종합(각각 16.8% vs. 10.2%)이 있었다. 대조군에서 GO 치료군보다. 높은 발생률(5%가 넘는 차이)로 관찰된 이상사례는 피부 독성(각각 16.8% vs. 10.7%)이었다.
- 3 등급 이상 출혈은 대조군보다 GO 치료군에서 더 높은 비율로 발생했다. 각각 환자 30 명(22.9%) vs. 13 명(9.5%)이었다. 4 등급 출혈은 GO 치료군 환자 4 명(3.1%)에서 보고되었고, 대조군 환자에서는 보고되지 않았다. GO 치료군 환자 3 명(2.3%)이 5 등급 출혈(모두 CNS)을 경험한 반면 대조군에서 5 등급 출혈(CNS)을 경험한 환자는 1 명(0.7%)이었다. 간 VOD 는 8 명에서 보고되었다. GO 치료군 6 명(4.6%), 대조군 2 명에서 보고되었으며 후자의 두 명은 모두 AML 재발 후 GO 로 치료했을 때 VOD가 발생했다. GO 치료군에서 2 명(1.5%)이 VOD 로 인해 사망하였고, 5 명이 완전히 회복되었으며, 1 명은 VOD 이외의 사유로 사망할 당시 회복되지 않은 VOD 가 있었다.

② 중대한 이상사례(모든 인과관계)

- 대조군보다 GO 치료군에서 더 높은 비율로 발생했다. 각각 환자 88 명(67.2%) vs. 76 명(55.5%)이었다. 두 치료군 모두에서 SOC 에 따른 가장 흔한 SAE 는 감염과 혈액 및 림프계 장애였다. 혈소판 감소증은 GO 치료군에서 혈액 및 림프계 장애의 SOC 내에서 가장 빈번한 중대한 이상사례였다. GO 치료군에서 대조군보다 더 많은 환자가 혈소판 감소증 중대한 이상사례를 경험했다. 각각 환자 34명(26.0%) vs. 6명(4.4%)이었다. 감염은 GO 치료군 및 대조군에서 비슷한 발생률로 보고되었다. 각각 환자 54 명(41.2%) vs. 52 명(38.0%)이었다.

③ 시험약의 영구 중단과 관련된 이상사례

- GO 치료군에서 대조군보다 더 많이 보고되었다: 각각 환자 41 명(31.3%) vs. 10 명(7.3%)이었다. 이러한 차이의 주요 원인이 되는 GO 치료군의 이상사례는 GO 치료군 20 명(15.3%)에서 발생하고 대조군에서는 발생하지 않은 혈소판 감소증, GO 치료군에서는 8 명(6.1%)에서 발생하고 대조군에서는 1 명(0.7%)에서 발생한 간담도 장애였다. 이와 관련하여, 임상시험계획서는 예정된 관해공고 요법 날짜 이후 14 일 이상 지속되는 혈소판 감소증(<100,000/mm^3)의 경우 GO 치료를 보류할 것을 요구

하였다. 지속적인 혈소판 감소증으로 인해 시험약을 중단한 GO 치료군의 환자 20 명 중 3 명은 GO의 영구 중단 시점에 출혈 사례가 있었으며 중등도는 모두 2 등급 이하였다.

④ 사망

- 마지막 시험 치료 투여 후 28 일간의 안전성 보고 기간: GO 치료군에서 6 명(4.6%), 대조군에서 5 명(3.6%)
- 첫 번째 시험 치료 투여 후 첫 30 일 이내: GO 치료군 환자 5 명(3.8%), 대조군 환자 3 명(2.2%)
- 첫 번째 시험 치료 투여 후 첫 60 일 이내: GO 치료군 환자 7 명(5.3%), 대조군 환자 7 명(5.1%)
- 첫번째 시험 치료 투여 후 어느 시점에서든 치료 관련 사망이 발생: GO 치료군 환자 7 명(5.3%), 대조군 환자 5 명(3.6%)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

[SWOG S0106] AML 환자에서 표준 유도 및 공고 후 요법에 추가된 GO의 잠재적 유익성을 평가하는 전향적 무작위배정 3상 임상시험

- 임상시험디자인
- 목적: AML 환자에서 표준 유도 및 공고 후 요법에 추가된 GO의 잠재적 유익성을 평가하는 것이 목적
- 일차 평가변수: 유도 요법의 완전관해율(Complete Remission Rate, CRR)과 공고 후 요법의 무작위배정 이후 무질병 생존 기간(Disease-Free Survival, DFS)
- 대상 환자군
  - 만 18-60세 환자
  - 급성 전골수세포백혈병(Acute Promyelocytic Leukemia, APL), 불안정 심부정맥 또는 협심증, 또는 알려진 B형 간염 또는 활성 C형 간염 환자는 적합한 환자가 아니었다.
  - 이전 혈액암으로부터 발생한 AML을 앓고 있는 환자도 적합한 환자가 아니었다.
  - 급성 백혈병을 위한 경막내 항암화학요법의 1회 사전 투여가 허용되었으나 환자가 백혈병을 위해 사전 전신 항암화학요법을 받을 수는 없었다.
- 투여용법용량
  - 무작위배정 및 유도 요법: 환자는 처음에 2개 유도 요법 간 1:1로 무작위배정
  - DA + GO(제1, 2, 3일 DNR 45mg/m^2 /day, 연속 점적 투여를 통한 제1-7일 AraC 100mg/m^2 /day, 그리고 제4일 GO 6mg/m^2) 또는 DNR 60mg/m^2 /day를 사용한 3+7 DA 표준 유도 요법을 투여받았다. 유도 무작위배정은 환자 연령(만 ≥35세 대 만 <35세)별로 층화되었다.
  - 두 치료군 모두, 제14일에 >20% 세포충실성과 >40% 아세포, 또는 차후 검사에서 5% 이상의 아세포를 나타내는 골수 소견의 환자에게는 3+7 DA 요법(DNR 60mg/m^2 /day 사용)을 사용한 두 번째 과정이 허용되었다.
  - 유도 후 요법: CR을 달성한 환자는 적절한 기관 기능, 수행능력상태 및 CNS 발병 해소로 열과 감염이 없었고 제1, 3 및 5일에 12시간 간격의 3시간 연속 IV 점적 투여로 AraC 3g/m^2 를 이용한 공고 요법의 과정을 3회 받기에 적합했다. 공고 과정은 월 1회 실시되었다.
  - 공고 요법 완료 후, VOD를 경험하지 않은 환자는 GO(5mg/m^2 , 최소 28일 간격으로 3회 투여) 대 관찰 간 공고 후 무작위배정(1:1)되었다.
- 결과

유효성 결과

- 일차 유효성 평가변수는 유도 요법의 CRR과 공고 후 요법의 무작위배정 이후 DFS였다. 유도 치료 중, GO 투여군과 GO 비투여군 간 CRR(각각 69% 및 70%, p=0.59) 또는 CR + CRi 비율(76% and 74%, p=0.36)에서 관찰된 유의한 차이는 없었다. DFS는 시험군 간에 큰 차이가 없었다(HR 1.48, 95% CI: 0.99-2.22, p=0.97). OS는 대조군에 비해 GO 투여군에서 더 낮았으나, 차이는 통계적으로 유의하

지 않았다(5년 OS 추정치, 각각 46% 및 50%; HR 1.13, 95% CI: 0.90-1.42, p=0.59) GO 투여군과 대조군 간 RFS의 유의한 차이는 없었다(5년 추정치, 각각 43% 및 42%; HR 0.97, 95% CI: 0.75-1.26, p=0.40). OS에 대한 치료 효과는 세포유전 위험성 범주 간에 큰 차이가 없었다(p=0.45). 예후양호군은 GO에 따른 유익성을 시사했으나 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(HR 0.54, 95% CI: 0.19-1.55, p=0.12). 그러나, RFS는 세포유전학적 예후양호군 환자에서 GO 투여에 따라 더 개선되었다(HR 0.49, 95% CI: 0.21-1.18, p=0.043).

안전성 결과

- 총 295 명의 환자가 DA+GO 로 치료받았고 300 명의 환자가 DA 단독으로 치료받았다. 치명적인 관해유도 독성의 비율은 DA+GO 치료군에서 유의하게 더 높았다(5.5% vs. 1.4%, p=0.0062). DA+GO 치료군의 치명적인 관해유도 독성은 간기능 검사 이상 또는 굴혈관폐쇄 증후군이 있는 환자의 수가 증가하는 것으로 특성이 규명되지 않았다. 환자 5 명에서 사망 원인은 감염/열성 호중구 감소증이었다. DA+GO 치료군 환자 6 명은 출혈로 사망했다. 4 명은 CNS 출혈, 2 명은 폐 사례였다. 사망 한 건은 간 기능 장애가 원인이었다. 4 등급 혈소판 감소증(혈소판 수치 <25 × 10^9/L)은 DA+GO 치료군(140/292 명[48%])에서 DA치료군(125/294 명[43%]; p=0.21)보다 약간 더 빈번했다. 두 치료군 환자 중 약 80%가 3 등급 이상의 비혈액학적 독성을 1 건 이상 경험하였으나 전반적으로 4 등급 또는 치명적인 비혈액학적 관해유도 독성의 비율은 DA+GO 치료군에서 더 높았다(21% vs. 12%; p=0.0054).
- 관해공고 요법을 받은 환자 370 명의 독성을 평가했다. 환자 한 명은 치명적인 독성(관해공고 요법 2 주기 후 폐 감염)을 경험했으며 다른 55 명은 주로 감염(n=19) 및 발열성 호중구 감소증(n=31)이었던 4 등급 비혈액학적 독성을 경험했다. 관해공고 환자 중 3 등급 또는 4 등급 간 독성을 경험한 환자는 없었다.
- GO 유지요법에 무작위배정된 환자 85 명 중 78 명이 치료를 받았다. GO 유지요법을 투여받은 환자 78 명의 독성을 평가했다. 환자 4 명이 4 등급 감염 및/또는 발열성 호중구 감소증(환자 1 명은 4 등급 간독성 동반)을 경험하였고 다른 환자 한 명은 4 등급 고혈당증을 경험하였으나 치명적인 유지요법 독성은 없었다. 환자 39 명(50%)이 3 등급 또는 4 등급 혈소판 감소증을 경험했으며 이중 16 명(21%)은 4 등급 혈소판 감소증이었다.

• 결론: 이 시험은 중간 유효성 분석 결과를 바탕으로 SWOG DMC 의 권고에 따라 종료되었으며, 3 일 동안 하루 45mg/m2 의 DNR 과 AraC 로 구성된 표준 관해유도 요법에 GO 를 추가했을 때 3 일 동안 하루 60mg/m2 의 DNR 을 사용하는 고용량 관해유도 요법에 비해 유익한 효과가 발생하는 것을 확인하지 못했다.

[MRC AML15] 치료 이력이 없는 AML(APL 제외)을 앓고 있는 젊은 성인 환자에서 유도 및/또는 공고 항암화학요법에 추가된 GO의 평가하는 공개라벨, 무작위배정(1:1) 임상시험

• 임상시험 목적

- 3가지 유도 요법(AraC, DNR 및 에토포시드[ADE]; DNR + AraC[DA]; 그리고 플루다라빈, AraC, 과립구 집락자극인자 및 이다루비신[FLAG-Ida])을 비교하기 위함,

• 임상시험 목적

- 일차 평가변수: OS 및 ORR
- 이차 평가변수: CRR, 내성 질환(Resistant Disease, RD), RFS, 누적 재발률(Cumulative Incidence of Relapse, CIR) 및 최초 CR에서의 사망(Death in First CR, DCR1)

• 대상환자군

- 환자는 치료되지 않았어야 했고 음성 임신 검사 결과와 정상 범위 내 LFT 소견을 나타냈어야 했다. 백혈구(White Blood Cell, WBC) 수 >30 × 10^9/L을 나타내는 환자는 이러한 수치를 달성하기 위해 하

이드록시카르바미드를 이용한 전치료를 필요로 하거나 제4일까지 GO 투여를 연기했다. 2003년 3월에, 간 적합성 기준은 LFT <2 × ULN 소견 환자를 허용하도록 완화되었다

• 투여 용법・용량

- 무작위배정 및 유도 요법: 이 임상시험의 환자는 다음 3가지 유도 일정의 2가지 과정에 무작위배정되었다.
  (1) DA 3+10 및 과정 2의 3+8(제1, 3, 5일 DNR 50mg/m² ; 제1-10일 12시간 간격 및 유도 과정 2의 제1-8일 AraC 100mg/m²),
  (2) ADE(제1, 3, 5일 DNR 50mg/m² ; 제1-10일 12시간 간격 AraC 100mg/m² ; 제1-5일 1시간 간격 에토포시드 100mg/m²)
  (3) FLAG-Ida(제2-6일 플루다라빈 30mg/m² IV, 제2-6일 4시간에 걸친 사이토신 아라비노시드 2g/m² , 제1-7일G-CSF 피하(Subcutaneously, SC) 일일 투여).

• 결과

유효성 결과

- GO 투여군과 대조군 간 CRR의 유의한 차이는 없었다(각각 85% 및 87%; OR, 1.16, 95%CI: 0.83, 1.63, p=0.4). OS(5년 추정치, 각각 43% 및 41%; HR, 0.92, 95% CI: 0.79, 1.08, p=0.3), RD(RD 8% 및 7%; OR, 1.18, 95% CI: 0.75, 1.85, p=0.5), 유도 중 사망(7% 및 6%; OR, 1.12, 95% CI: 0.70, 1.78, p=0.6), RFS(5년 추정치 39% 및 35%; HR 0.87, 95% CI: 0.73, 1.02, p=0.09), CIR(5년 추정치 46% 및 50%; 원인 특이적 HR 0.86, 95% CI: 0.71, 1.04, p=0.12) 또는 CIDCR(5년 추정치 14% 및 15%; 원인 특이적 HR 0.87, 95% CI: 0.62, 1.22, p=0.4).
- 투여된 항암화학요법 유형과 GO 효과 간 유의한 상호작용은 없었다(OR, 0.92, 95% CI: CI: 0.79, 1.08, p=0.3). 그러나 사전 명시된 세포유전학별 분석 결과, 예후가 양호한 군은 대조군 대비 유익성(시험군 79% vs 대조군 51%, p=0.0003)을 보였으나, 예후가 불향한 군에서는 유익성이 낮았다(시험군 8% vs 대조군 11%, p=0.4).

안전성 결과

- 관해유도 사망 및 30 일 사망은 GO 치료군과 대조군 간 유사했다(각각 7% vs. 6% 및 11% vs. 10%). 과정 1 이후에 AST 가 약간 더 높았던 것(평균 등급 각각 0.6 vs. 0.4; p=0.005)을 제외하고는 과정 1 또는 2 이후 과도한 비혈액학적 독성은 없었다.
- GO 에 배정된 환자는 GO 에 배정되지 않은 환자에 비해 과정 1 이후 유의하게 더 많은 혈소판을 수혈받았으며(각각 평균 18.9 단위 vs. 13.7 단위; p<0.001) 항생제 사용일수가 더 많았다(각각 평균 20.4 일 vs. 19.0 일; p=0.02). 과정 2 이후의 자원 사용에는 유의성 있는 차이가 없었다. 조혈 회복은 GO 치료군과 GO 비치료군 간 유사했다(호중구: 과정 1 이후 회복 기간 중앙값 각각 20 일 vs. 21 일; p=0.3; 과정 2 이후 각각 23 일 vs. 24 일; p=0.2; 혈소판: 과정 1 이후 회복 기간 중앙값 각각 20 일 vs. 19 일; p=0.2; 과정 2 이후 각각 29 일 vs. 31 일; p=0.08).

• 결론

- 화학요법에 GO 를 추가하는 요법은 내약성이 양호했으며 독성이 유의하게 증가하지 않았다. 이 시험에 선정된 투여량에서 추가적인 혈액학적 독성 또는 비혈액학적 독성은 없었다. 또한 화학요법과 병용투여 시 독성 증가가 부족했기 때문에 더 높은 투여량의 GO를 사용할 수 있다. 특히 GO 수여자에서 간 독성은 유의하게 악화되지 않았다. 환자 전체 또는 120일 이내에 이식을 받은 환자에서 간독성이 증가하지 않았다. 이식 관련 이환률 또는 사망률의 증가는 관찰되지 않았다.

[NCRI AML16] 치료 이력이 없는 AML 또는 고위험 MDS 고령 성인 환자에서 유도 항암화학요법에 추가된 GO를 평가하는 무작위배정, 공개라벨 시험

• 임상시험 목적: 환자에서 유도 항암화학요법에 추가된 단회 투여 GO(3mg/m²)의 효과를 비교

• 평가변수
- 일차 평가변수: OS
- 이차 평가변수: CRR, RFS, 재발(CIR), DCR1 및 안전성
• 대상환자군
- 10% 초과하는 골수 아세포로 정의된 신생 또는 이차 AML이나 고위험 MDS를 앓고 있는 경우
- 만 60세 이상
- 만성 골수성 백혈병 또는 APL의 아세포 전환이 없으며 국소 정상 한계 내 혈청 크레아티닌인 경우
• 임상시험 설계
- 무작위배정 및 유도 요법: 환자는 과정 1의 DA 3+10과 과정 2의 3+8(제1, 3, 5일 DNR50 mg/m² /day + 제1-10일[과정 1] 및 제1-8일[과정 2] 12시간 간격 AraC 100mg/m²)로 구성된 2가지 항암화학요법 과정 또는 DClo(제1, 3, 5일 DNR 50mg/m² /day + 제1-5일 클로파라빈 20mg/m² /day)에 무작위배정되었다. 또한 환자는 GO 3mg/m² 를 투여받도록 무작위배정되거나 항암화학요법의 1차 과정 제1일을 제외하고 무작위배정되었다.
- 과정 1 이후에 CR이 소견되었거나 과정 1 이후 최소 1건의 부분 관해(Partial Remission, PR)(15% 골수 아세포)를 나타낸 뒤 과정 2 이후에 CR이 소견된 환자는 단축된 일정(2+5)으로 DA 항암화학요법의 세 번째 과정을 받거나 받지 않는 무작위배정 자격이 되었다. 항암화학요법의 마지막 과정 이후 Cr이 소견되었고 경감 강도 이식이 적용되지 않았던 환자는 아자시티딘을 이용한 유지요법을 받거나 받지 않도록 무작위배정될 수 있었다.
- 유도 후 요법: 과정 1 이후에 CR이 소견되었거나 과정 2 이후에 CR이 소견되어 과정 1 이후에 적어도 PR(< 15% 골수 아세포)을 나타낸 환자는 항암화학요법의 세 번째 과정 무작위배정 자격이 되었다: DA 2+5(12시간 간격으로 투여하는 제1일 및 제3일 DNR 50mg/m² /day + 제1-5일 AraC 100mg/m²). 그리고 나서 환자는 치료받지 않거나, 아니면 항암화학요법의 마지막 과정 후 CR이 소견된 환자와 경감 강도 이식이 적용되지 않았던 환자의 경우에는 9회 과정을 반복하고 6주 간격으로 투여되는 5일 동안 아자시티딘 75mg/m² /day를 투여받거나 투여받지 않도록 무작위배정될 수 있다.
• 결과

유효성 결과
- GO는 대조약에 비해 OS에 유의한 결과를 보였다.(각각 25% 및 20% 3년 추정치; HR, 0.87, 95% CI: 0.76-1.00, p=0.05). GO 투여군과 대조군 간 CRR(각각 62% 및 58%; OR, 0.84, 95% CI: 0.66-1.06, p=0.14) 또는 CRi(9% 및 10%)의 유의한 차이는 없었다. 전반적으로, 과정 1에서 환자의 52%, 과정 2에서 환자의 14%, 과정 ≥3에서 환자의 4%가 관해에 돌입했다.
- GO는 대조약에 비해 FRS에 대한 유의한 결과를 보였다.(각각 21% 및 16% 3년 추정치; HR 0.84, 95% CI: 0.71-0.99, p=0.04). GO 환자는 대조약에 비해 CR로부터 OS의 유의한 개선을 나타냈다(각각 35% 및 29% 3년 추정치; HR 0.81, 95% CI: 0.67-0.97, p=0.02). CIR은 대조약에 비해 GO 투여군에서 더 낮았다(각각 68% 및 76% 3년 추정치; HR 0.78, 95% CI: 0.66-0.93, p=0.007). (비교 수가 적었음에도 불구하고) 양호한 세포유전학, 연령(특히 만 60-64세) 또는 NPM1 상태와 관련된 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다.

안전성 결과
- 다른 임상시험과 유사한 결과를 보였다.

[GOELAMS AML2006IR] 중간 위험군으로 분류된 이전에 치료 이력이 없는 AML을 앓고 있는 만 18-60세 환자에서 표준 3+7 DA 유도 요법에 추가된 GO를 평가하는 무작위배정(1:1), 공개라벨, 3상 임상시험
• 목적: 일차 목적은 표준 동종이형 이식에 부적합한 환자를 위한 항암화학요법 단독 투여와 비교하여

GO + 유도 및 공고 항암화학요법의 우월성을 입증

• 평가변수

- 일차 평가변수: 3년 시점의 EFS
- 이차 평가변수: 모든 환자(이식 유형과 무관)에서 3년 시점의 OS, 3년 시점의 CIR, CR, 질병에 기인하지 않은 3년 시점의 누적 사망률, 유도 및 공고 중 호중구 감소증의 평균 지속기간, 그리고 중대한 이상반응(Serious Adverse Event, SAE)의 빈도

• 대상환자수

- 이전에 치료 이력이 없는 신생 CD33-양성 AML을 앓고 있고 골수 내 20% 아세포 초과, 세포유전 중간위험, WHO PS 3 미만 및 WBC 수 10 × 10^9/L미만
- 만 18-60세 환자

• 임상시험 설계

- 무작위배정 및 유도 요법: 세포유전학적 중간위험군 환자는 표준 3+7 DA 유도 요법(제1-3일 DNR 60mg/m^2 /day, 제1-7일 AraC 200 mg/m^2 /day 연속 점적 투여)과 동일 요법 + 제4일 GO 6g/m^2 간 진단 시 무작위배정되었다. BMA는 제15일에 수행되었다. >5% 아세포 또는 골수 내 아우어(Auer) 소체가 소견된 환자가 DA 유도 치료의 두 번째 과정(강화 유도 과정: 제17-18일 DNR 35mg/m^2 /day, 제17-19일 AraC 1 g/m^2 1일 2회(BID) IV, 제20일부터의 G-CSF 150 μg/m^2 /day)을 받았다.
- 유도 후 제45-62일에 CR을 달성하지 못한 환자는 구조 유도 요법(제1-3일 암사크린 100mg/m^2 IV, 제1-4일 AraC 3g/m^2 BID IV, 제5일부터의 G-CSF 150 μg/m^2 /day)을 받았다.
- 유도 요법(구조 과정 포함)에 반응하지 않았던 환자는 시험 치료를 영구 중단했다.
- 유도 후 요법: 유도 과정 후 제45-62일에 CR이 소견된 모든 환자는 DA의 단축된 공고 과정(제1일 및 제2일 DNR 60mg/m^2 /day, 제1-7일 AraC 50mg/m^2 BID SC)을 받았다.

• 결과

유효성 결과

- 결과일차 평가변수는 3년 시점의 EFS였다. 이차 평가변수는 3년 시점의 OS, 3년 시점의 CIR, 그리고 CRR이었다. 총 238명의 환자가 분석에 포함되었으며 추적관찰 기간 중앙값은 20개월이었다.
- 3년 EFS 비율(51% 및 33%), CRR(각각 91.6% 및 86.5%), 조기 사망(10% 및 4.5%) 또는 OS 비율(53% 및 46%) 면에서 GO 투여군과 GO 비투여군 간 유의한 차이는 없었다. 동종이형 SCT(임상시험의 일차 목적)를 투여받을 수 없었던 환자의 하위군을 대상으로 한 GO 투여군 대 GO 비투여군 비교에서, EFS는 대조군에 비해 GO 투여군에서 유의하게 더 높았던 반면(각각 53.7% 및 27%, p=0.0308), OS에 대한 차이는 없었다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

[시험 205] 미국, 호주 및 유럽에 소재한 12개 시험기관에서 수행된 공개라벨, 단일군, 환자내, 다기관 1/2상 시험

시험의 1상은 CD33-양성 AML 환자(만 ≥18세) 또는 신생 CD33-양성 AML이 소견된 고령의 신생 AML 환자(만 ≥60세)에서 재발성 또는 치료 불응성 MTD를 결정하고 연속 점적 투여로 AraC와 동시 투여된 GO(2시간 IV 점적 투여)의 효과를 평가하기 위해 수행되었다.

시험의 2상은 GO의 효과와 1상에서 결정된 권장 용량 수준 AraC의 효과를 조사하기 위해 수행되었다. 고령(만 ≥60세)의 치료 이력이 없는 신생 CD33-양성 AML 환자가 2상에 등록되었다.

• 목적:

- 일차 목적: AraC와 병용투여된 GO의 MTD를 확립하고 AraC와 병용투여된 GO의 안전성을 평가
- 이차 목적: CR 및 CRp, 관해 지속기간, 생존 기간, SCT 후 무진행 생존 기간, 반응의 가능한 예측

변수, 약동학(Pharmacokinetics, PK), 유전자 활성화와 요법에 대한 반응 간 관계, 그리고 MRD와 AML 재발 간 관계를 평가

• 대상환자군
- CD33-양성 AML의 형태학적 진단 및 0-2의 ECOG Ps인 자
- 재발성 또는 치료 불응성 이며 만 18세 이상(1상) 신생 AML 환자이며 60세 이상(1a상 이후)

• 임상시험 설계
- 유도 치료: 1단계 GO 6mg/m^2(1일, 15일) + AraC(100mg/m^2/day, 7일연속)의 AraC
2단계 GO 6+4 mg/m^2(1일, 15일), + AraC(100mg/m^2/day, 7일연속)의 AraC
- 유도 후 요법: 유도 후 요법은 담당의사의 결정에 따라 수행되었다.

• 결과

유효성 결과
- 48%의 ORR(95% CI: 26%-70%)에 대해 21명의 환자 중 9명(43%, 95% CI: 22%-66%)이 CR을 나타냈고 1명(5%, 95% CI: 0%-24%)이 CRp를 나타냈다. RFS 중앙값은 IWG에 의거하여 12개월(95% CI: 8-14개월)이었고 OS 중앙값은 13개월(95% CI: 3-18개월)이었다.

[시험 MyloFrance 2]

• 임상시험 목적: AML이 최초 재발한 만 50-70세 성인 환자에서 1차 치료 요법의 일환으로 안트라사이클린 및 AraC를 포함한 집중 요법의 안전성 유효성 평가
- 관해 상태, OS 및 RFS

• 임상시험 설계
- 안트라사이클린 및 AraC를 포함한 집중 요법

• 대상환자군
- 20명의 환자 모두가 1차 치료 요법의 일환으로 안트라사이클린 및 AraC를 포함한 집중 요법으로 치료받았다. SCT로 치료받은 환자는 없었다.

• 유효성 결과

유효성 평가변수는 관해 상태, OS 및 RFS였다.
- 1상에서 3가지 용량 수준 모두를 평가했고, 용량 수준 3으로 치료된 4명의 환자에서 DLT는 없었다. 용량 수준 3 연장 코호트 환자 8명 중 관찰된 반응은 4건의 CR, 2건의 CRp, 1건의 실패, 그리고 제25일에 폐혈증으로 인한 1건의 조기 사망이었다. DNR 60mg/m^2 × 3일 + AraC의 세 번째 용량 수준: 제1, 4 및 7일에 GO 3 mg/m^2 와 함께 투여된 200mg/m^2 × 7일이 내약 용량 수준으로 간주되어 추가 조사를 위해 선정되었다.
- 용량 점증 및 연장 코호트에 등록된 20명의 환자 중, 11명의 환자에서 CR, 2명의 환자에서 CRp, 1명의 환자에서 PR이 달성되었다. 14명의 반응자 환자에 대한 반응 지속기간 중앙값은 12개월이었다. OS 중앙값(전체 환자)은 15개월이었다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

• 5개의 임상시험의 메타분석
- 중추적 시험 ALFA-0701을 포함한 5건의 무작위배정, 공개라벨 시험이 확인되었다. 모든 5건의 시험이 최소 만 15세의 새로 진단된 AML(APL 제외) 또는 고위험 MDS 환자를 대상으로 한 집중 유도 항암화학요법 과정 1에서의 GO에 대한 교란인자 없는 비교를 비롯한 선정 기준을 충족시켰다. IPD 메타-분석의 목적은 이전에 치료 이력이 없는 AML 환자를 위한 GO + 집중 유도 화학요법 투여를 비롯한 공통 설계 특성을 나타내는 무작위배정 시험의 데이터에 근거하여, AML 및 MDS를

새로 진단받은 환자를 위한 유도 화학요법 단독 투여와 비교하여 유도 항암화학요법에 추가된 GO의 효과 및 최적 전달에 대한 증거를 평가하는 것이었다.

- 총 3331명의 환자를 대상으로 한 IPD로 메타-분석을 수행했다. 이 중 1663명(49.9%)이 GO 투여(3mg/m² 단회 투여, 3 × 3mg/m² 분할 투여, 또는 6mg/m² 단회 투여)에 무작위배정되었고, 1668명(50.1%)이 GO 비투여에 무작위배정되었다. 역 중도절단법을 사용한 추적관찰 기간 중앙값은 ALFA-0701 시험의 45.4개월부터 MRC AML 15 시험의 110.4개월에 이르렀다. 환자의 약 3분의 2는 만 50세 이상이었다.
- 메타 분석에 포함된 5건의 무작위배정 대조 임상시험의 인구학적 정보 및 베이스라인 특성이 표 9에 요약되어 있다. 총 3331명의 환자가 메타 분석이 이뤄진 5건의 시험에 포함되었다. 이 중, 1663명(49.9%)이 GO 투여군에 무작위배정된 반면 1668명(50.1%)이 GO 비투여군에 무작위배정되었다. 메타-분석에서 무작위배정 후 제외된 경우는 없었다. 연령 분포는 임상시험마다 달랐다. ALFA-0701 및 NCRI AML16 임상시험이 최소 만 50세 환자에서 수행된 반면, 그 외 3건의 임상시험은 유의한 비율의 젊은 환자를 등록시켰다. 전반적으로, 환자의 1/3(33.1%)이 만 60-69세였고 약 2/3이 최소 만 50세였다. 여성(44.6%)보다는 남성(55.4%) 환자 수가 더 많았다. 각 임상시험에서, 주로 GOELAMS AML2006IR 및 NCRI AML15 임상시험에서 남성 환자의 비율이 여성 환자보다 높았다. 환자의 대부분이 베이스라인에서 ECOG/WHO PS 0(1922명, 57.7%) 또는 PS 1(1177명, 35.3%)인 합당한 전반적 상태를 나타냈다. GO 투여군에서, 세포유전학적으로 평가된 1331명의 환자 중 1034명은 세포유전학적 예후양호군 또는 중간위험군이었다. GO 비투여군에서는 세포유전학적으로 평가된 1324명의 환자 중 1041명이 세포유전학적 예후양호군 또는 중간위험군이었다. CD33는 환자 대다수에서 대부분의 AML 아세포에 발현되었으며, 평가 가능 환자의 24.7% 및 47.1%만 각각 <30% 및 <70% CD33-양성인 백혈병성 아세포 소견이였다.

Parameter	Study					
	ALFA-0701	GOELAMS AML2006IR	MRC AML15	NCRI AML16	SWOG S0106	All Trials
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of patients	271	251	1099	1115	595	3331
Treatment arm						
GO	135 (49.8)	126 (50.2)	548 (49.9)	559 (50.1)	295 (49.6)	1663 (49.9)
No GO	136 (50.2)	125 (49.8)	551 (50.1)	556 (49.9)	300 (50.4)	1668 (50.1)
Age (years)						
15-29	0	25 (10.0)	150 (13.6)	0	80 (13.4)	255 (7.7)
30-39	0	31 (12.4)	156 (14.2)	0	95 (16)	282 (8.5)
40-49	0	65 (25.9)	242 (22.0)	0	166 (27.9)	473 (14.2)
50-59	90 (33.2)	121 (48.2)	397 (36.1)	19 (1.7)	235 (39.5)	862 (25.9)
60-69	169 (62.4)	9 (3.6)	151 (13.7)	755 (67.7)	19 (3.2)	1103 (33.1)
≥70	12 (4.4)	0	3 (0.3)	341 (30.6)	0	356 (10.7)
Sex						
Female	137 (50.6)	108 (43.0)	514 (46.8)	444 (39.8)	282 (47.4)	1485 (44.6)
Male	134 (49.4)	143 (57.0)	585 (53.2)	671 (60.2)	313 (52.6)	1846 (55.4)
Performance Status						
0	100 (36.9)	118 (47.0)	790 (71.9)	679 (60.9)	235 (39.5)	1922 (57.7)
1	138 (50.9)	119 (47.4)	262 (23.8)	375 (33.6)	283 (47.6)	1177 (35.3)
2	30 (11.1)	8 (3.2)	29 (2.6)	36 (3.2)	53 (8.9)	156 (4.7)
3	2 (0.7)	2 (0.8)	17 (1.5)	22 (2.0)	21 (3.5)	64 (1.9)
4	0	0	1 (0.1)	3 (0.3)	0	4 (0.1)
Unknown	1 (0.4)	4 (1.6)	0	0	3 (0.5)	8 (0.2)

- 메타 분석 모집단에서의 질병 및 항암화학요법 특성을 요약합니다. 선정된 임상시험 환자의 대다수가 신생 AML(88.1%)에 대해 치료받았다. MRC AML15 및 NCRI AML16 임상시험은 속발성 AML(각각 8.0% 및 17.7%) 또는 고위험 MDS(NCRI AML16 임상시험 환자의 10.1%) 환자 일부를 등록시켰다. 환자 676명(20.3%)의 경우, 세포유전학적 분류를 확립할 수 없었다. GO 투여군에서, 세포유전학적으로 평가된 1331명의 환자 중 1034명은 세포유전학적 예후양호군 또는 중간위험군이었다. GO 비투여군에서는 세포유전학적으로 평가된 1324명의 환자 중 1041명이 세포유전학적 예후양호군 또는 중간위험군이었다. GOELAMS AML2006IR시험은 불량 세포유전 위험성 범주에 속하는 어

면 환자도 등록시키지 않았다. 모든 임상시험에서, 평가된 환자의 대부분은 FLT3 또는 NPM1의 돌연변이를 나타내지 않았다. 돌연변이는 모든 환자의 각 10.5% 및 14.6%에서 확인되었다. CD33 막전위 수용체에 대한 아세포 양성 비율은 환자의 52.5%에서 이용할 수 있었다. 이들 환자에서 CD33 양성은 높았고, 환자의 단 24.7% 및 47.1%만 각각 <30% 및 <70% CD33-양성인 백혈병성 아세포가 소견되었다. 환자의 대부분(75.7%)이 유도 항암화학요법으로서 DA를 투여받았으며, 일부 환자에서는 에토포시드와 병용투여되었다: DNR은 NCRI-AML16시험 환자의 30.7%에서 클로파라빈과 병용투여되었고, AraC는 MRC-AML15 시험 환자의 42.7%에서 플루다라빈 및 이다루비신과 병용투여되었다.

(메타분석 유효성 결과)

일차 평가변수 OS 분석 결과

- OS는 치료 이력이 없는 AML 환자 3331명에서 평가했다(그림 6명은 유도 요법 중 GO에 무작위배정되었고 1668명은 항암화학요법 단독 투여(GO 비투여)에 무작위배정되었다. 메타 분석에서 각 임상시험의 추적관찰 마감 시점에, GO 투여군 환자 1101명과 GO 비투여군 환자 1153명이 사망했다. 각 임상시험에서 추적관찰 기간 중앙값은 최소 45개월이었다(데이터 수집 마감일 2013년 4월- 2015년 8월)
- GO 비투여군에 비해 GO 투여군에 무작위배정된 환자에서 OS가 유의하게 개선되었다. GO 비투여군 대비 GO 투여군의 OR은 0.91(95% CI: 0.84-0.99, 양측 층화 로그 순위 p=0.02)로, GO 투여군이 유리했다. 이러한 결과는 GO 투여군의 사망 위험이 약 9% 감소하는 것에 해당합니다. 전체 통합 OS 중앙값은 GO 투여군에서 23.62개월(95% CI: 21.22-27.33개월)이었고 GO 비투여군에서 21.49개월(95% CI: 19.42-23.20개월)이었다. 비투여군 대비 GO 투여군에서 OS의 생존 곡선은 1년차부터 첫 6년의 추적관찰에 걸친 곡선의 구분을 나타냈다. 6년차에, 3.2%가 GO 추가에 따라 OS의 절대 개선을 나타낸 것으로 추정되었다.
- OS 중앙값에 따라 메타-분석에서 OS 일차 비교를 요약하고 이 메타-분석을 위해 수집된 개별 환자 추적관찰 데이터를 사용하여 각 임상시험에서의 OS를 비교합니다. 5건의 임상시험 중 4건에서 OS의 OR은 GO가 유리했다. SWOG S0106 임상시험에서의 OR은 >1(즉, GO에 유리하지 않음)로, 최초 문헌에 보고된 결과와 일치합니다. 시험별 비균질성 분석에서는 시험 간 GO 투여군/GO 비투여군 결과에서 차이가 확인되지 않았다(p=0.5).

Trial	Trial Arm	N patients	Patient Deaths		Median OS (months) (95% CI)	Peto Odds ratio	CI[a]
			n	%			
Meta- analysis	GO	1663	1101	66.2	23.62 (21.22-27.33)[b]	0.91	0.84-0.99
	No GO	1668	1153	69.1	21.49 (19.42-23.20)[b]		
MRC AML15	GO	548	339	61.9	34.37 (28.98-46.36)	0.93	0.76-1.13
	No GO	551	357	64.8	27.50 (22.64-36.50)		
NCRI AML16	GO	559	472	84.4	14.00 (12.65-15.34)	0.87	0.74-1.03
	No GO	556	494	88.8	11.99 (10.58-13.11)		
ALFA-701	GO	135	80	59.3	27.43 (21.39-45.57)	0.81	0.54-1.20
	No GO	136	88	64.7	21.77 (15.51-27.37)		
GOELAMS AML2006IR	GO	126	56	44.4	NR (55.89-NE)	0.86	0.54-1.38
	No GO	125	63	50.4	67.35 (27.24-NE)		
SWOG S0106	GO	295	154	52.2	43.56 (26.09-110.4)	1.09	0.81-1.46
	No GO	300	151	30.3	60.98 (34.63-NE)		

이차 평가변수

① EFS (무사건 생존기간)

- 반응을 달성한 GO 투여 환자 1662명과 GO 비투여 환자 1666명에서 용량군에서 분석한 결과, GO 투여는 GO 비투여에 비해 EFS를 유의하게 연장시키는 것으로 나타났다(OR 0.85, 95% CI: 0.78-0.93, 양측 층화 로그 순위 p=0.0002). 이러한 결과는 GO 투여군에 대한 사망, 재발 또는 유도 실패 위험이 15% 감소하는 것을 의미한다. ALFA-0701의 EFS 결과(HR 0.562, 95% CI: 0.415-0.762, p=0.0002)

과는 다른 결과를 보였다. 데이터 마감일에 의한 차이와 CR의 정의의 차이에 의한 것으로 판단된다.

* CR의 정의
  - 메타분석: 60일 이내에 CR1을 달성하지 못한 환자 유도 실패
  - ALFA-0701: 마지막 유도 과정후 골수 반응 평가일

② 반응율

- ORR은 CR 또는 CRi(MRC AML15 및 NCRI AML16 시험) 또는 CRp(그 외 시험)를 달성한 환자 비율이다 전체 반응을 달성한 환자는 GO 투여군에서 1308명(78.7%)이었던 반면, GO 비투여군에서 1285명(77.1%)이었다. 전체 반응 달성의 승산비는 GO 투여군(OR 0.91, 95% CI: 0.77-1.08, p=0.3) 또는 어느 용량군에서도 유의하게 증가하지 않았다.

* 완전 관해율

- In the GO arm, 1189 patients (71.5%) achieved a CR compared to 1166 patients (70.0%) in the No GO arm. GO treatment did not significantly increase the odds of achieving CR (OR 0.93, 95% CI: 0.80-1.08, p=0.3)

③ 무재발 생존

- 반응을 달성한 GO 투여 환자 1307명과 GO 비투여 환자 1284명에서 수행된 용량군 및 시험별 RFS에 대한 분석 결과, GO 투여는 GO 비투여에 비해 RFS를 유의하게 연장시키는 것으로 나타났다(OR 0.84, 95% CI: 0.77-0.93, p=0.0004). GO 투여군 환자 868명과 GO 비투여군 환자 916명이 추적관찰 중에 재발하거나 사망했다. GO 투여군의 사망 또는 재발 위험성이 약 16% 감소하는 것을 의미한다. 6년차에, GO 추가 시 OS에서 4.8% 추정 절대 개선이 있었다.

(메타분석 안전성 결과)

- ALFA-0701 시험과 함께 4 건의 무작위배정 시험(SWOG S0106, MRC AML15, NCRI AML16, GOELAMS AML 2006IR)을 추가로 평가하였으며, 이들 시험이 DA 를 포함하는 관해유도 화학요법과 병용투여된 GO 의 전체 안전성 평가에 기여했다. 이 독립적으로 수행된 IPD 메타 분석을 위한 5 건의 무작위배정, 공개라벨 시험은 AML 을 새로 진단받았거나(급성 전골수성 백혈병 제외) 고위험 MDS 가 있는 15 세 이상 환자(범위: 15-84 세)에서 고용량 관해유도 화학요법의 1 회 과정을 화학요법 단독과 비교하는 것을 포함하는 선정기준을 충족했다.
- 총 3,331 명의 환자가 분석되었으며 대부분(88.1%) 신생 AML 에 대한 치료를 받고 있었다. 시험 5 건의 환자 대부분(76%)이 DNR+AraC를 투여받았으나 몇 가지 다른 관해유도 일정도 사용되었다. GO는 시험 2 건(MRC AML15 와 NCRI AML16)에서는 제 1 일에 3mg/m^2 단회 투여, 2 건(SWOG S0106과 GOELAMS AML 2006IR)에서는 제 4 일에 6mg/m^2 단회 투여, 1 건(ALFA-0701)에서는 제 1 일, 제 4 일, 제 7 일에 3mg/m^2 분할 투여(투여당 최대 5mg)되었다. IPD 메타 분석에 포함된 환자 3,331 명 중 1663 명(49.9%)이 GO 에 무작위배정되었으며(3mg/m^2 단회 투여, 3 × 3mg/m^2 분할 투여, 6mg/m^2 단회 투여), 1668 명(50.1%)은 GO 가 포함되지 않은 요법에 무작위배정되었다. 안전성 평가변수는 환자가 실제로 받은 치료와 무관하게 배정된 치료(GO 또는 비 GO)에 따라 분석했다.

① 흔한 이상사례

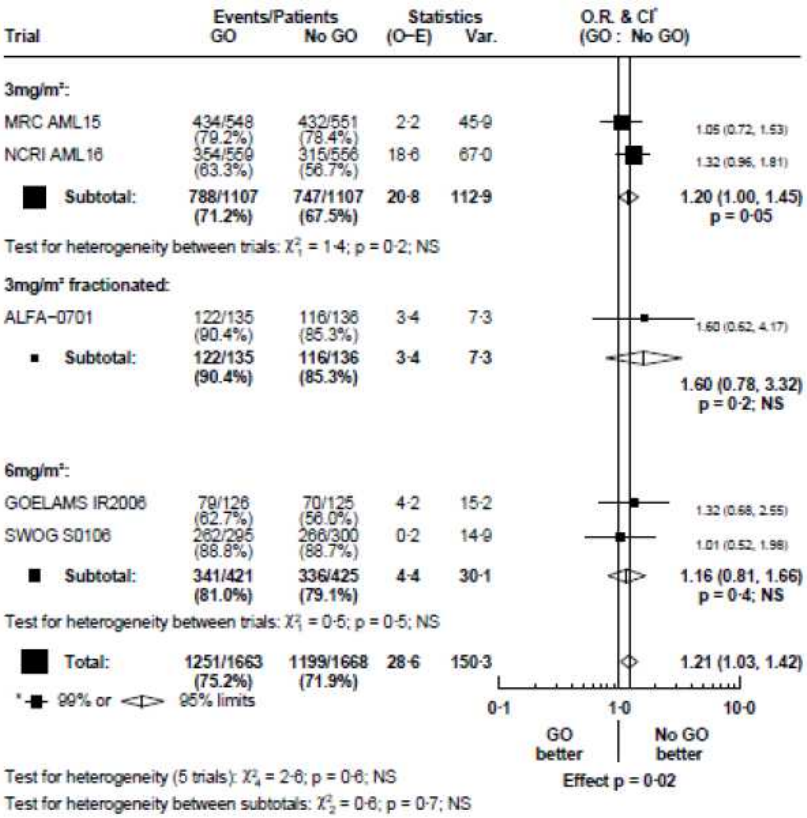
- IPD 메타 분석을 위해 정의된 안전성 평가변수는 오심/구토/설사로 구성된 종합 AE, 경구 독성/점막염, 출혈, 심장 독성, 신경독성, VOD, 감염, 아스파라진산 아미노전이효소(AST) 상승, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 상승, 빌리루빈 상승, 지속적인 호중구 감소증, 지속적인 혈소판 감소증 범주 내에서의 3-4 등급 독성으로 구성되었다. 이상사례는 보고 기간인 전체 안전성 기간(언제든 보고), 치료 기간(ALFA-0701 및 GOELAMS AML2006IR 의 추가 보고 기간을 제외한 기간 중 언제든 보고), 관해유도 안전성 기간(관해유도 또는 구제요법 기간 중에만 보고)에 따라 분석했다. 모든 SAE, 모든 3-4

등급 독성, 3-4 등급 AST 상승, 3-4 등급 ALT 상승, VOD, 출혈, 신경독성(여러 시험에서 사용된 여러 AE 용어로 구성됨), 오심/구토/설사 종합 독성에 대해 분석된 안전성 기간 전체 또는 일부에서 GO 비치료군에 무작위배정된 환자에 비해 GO 치료군에 무작위배정된 환자의 발생률이 더 높았다. IPD 메타 분석에서 연령이 증가할수록 3-4 등급 독성 발생률이 더 높은 것으로 나타났다(경향 검증 p=0.09). 이질성에 대한 검증으로 연령군 간의 3-4 등급 AST 및 ALT 상승 발생률 차이가 나타났으나 연령 증가에 따른 명백한 경향은 관찰되지 않았다. SAE, 출혈, 신경독성, 오심/구토/설사 또는 VOD 발생에 관해 연령 하위군 간 차이는 확인되지 않았다. 이들 독성의 발생에 관해 성별 차이는 관찰되지 않았다. IPD 메타 분석에는 하위군 분석의 베이스라인 공변량으로 인종 또는 민족이 포함되지 않았다.

	N patients (% of patients with an event)		Odds ratio	95% CI	2-sided p-value	Heterogeneity between trials (p-value)
	GO	No GO				
30day mortality	1663 (6.6)	1668 (5.1)	1.29	0.97-1.71	0.08	0.1
60day mortality	1663 (10.0)	1668 (8.5)	1.19	0.95-1.49	0.1	0.3
Any SAE (from SAE reports)	1663 (32.2)	1668 (26.4)	1.40	1.19-1.66	0.00006	0.01
Any toxicity type Grade 3-4 [a]	1663 (75.2)	1668 (71.9)	1.21	0.81-1.66	0.02	0.6
ALT Grade 3-4 [b]	1528 (12.1)	1533 (10.1)	1.22	0.97-1.53	0.08	0.2
AST Grade 3-4 [b]	1135 (12.0)	1114 (7.9)	1.59	1.21-2.10	0.001	0.8
Bilirubin Grade 3-4 [b]	1630 (8.8)	1630 (8.4)	1.05	0.82-1.35	0.7	0.7
Cardiac Grade 3-4 [b]	1617 (9.4)	1630 (8.9)	1.06	0.84-1.35	0.6	0.3
Hemorrhage Grade 3-4 [a]	1663 (6.9)	1668 (4.0)	1.81	1.33-2.47	0.0002	0.5
Infection Grade 3-4 [a, c]	1537 (31.6)	1543 (32.7)	0.93	0.75-1.14	0.5	0.2
Neurologic [a]	1663 (4.0)	1668 (2.8)	1.49	1.01-2.20	0.04	1.0
Nausea/ vomiting/ diarrhea Grade 3-4 [b]	1637 (24.2)	1639 (21.2)	1.20	1.01-1.43	0.04	0.02
Oral toxicity Grade 3-4 [b]	1633 (10.4)	1635 (9.2)	1.16	0.91-1.47	0.2	0.02
Persistent neutropenia Grade 3-4 [f, d]	965 (23.6)	960 (25.7)	0.89	0.72-1.10	0.3	0.04
Persistent thrombocytopenia Grade 3-4 [f, e]	1075 (40.3)	1070 (36.7)	1.18	0.99-1.42	0.07	0.00005
VOD [f]	1661 (1.1)	1667 (0.1)	5.12	2.12-12.38	0.0003	0.5

3-4등급의 독성

	GO Patients		No GO Patients		Odds Ratio (95% CI)	p-Value
	N	%	N	%		
Prelisted and Other Safety Sources						
All Safety Period	1663	1251 (75.2)	1668	1199 (71.9)	1.21 (1.03, 1.42)	0.02
Tt Safety Period	1663	1235 (74.3)	1668	1177 (70.6)	1.23 (1.05, 1.45)	0.01
Induct Safety Period	1663	1092 (65.7)	1668	1026 (61.5)	1.22 (1.05, 1.41)	0.009



② 사망

- GO 치료군 6.6%, GO 비치료군 5.1%였다. GO 치료군의 30 일 사망률 승산비(OR)는 전체적으로 GO 비치료군에 비해 높았으나 OR 1.29(95% 신뢰 구간[CI]: 0.97-1.71, 양측 계층화 로그 검정, p=0.08)로 통계적으로 유의하지 않았다. GO 3mg/m² 투여와 관련한 30 일 사망률(3mg/m2 단회 투여와 3mg/m2 분할 투여 모두 포함)은 비 GO 에 비해 유의하게 증가하지 않았다(OR 1.13, 95% CI: 0.83-1.53, p=0.4). 6mg/m² 투여군의 경우 GO 치료군의 30 일 이내 사망 위험이 GO 비치료군에 비해 유의하게 더 높았다(OR 2.78, 95% CI: 1.33-5.84, p=0.007). IPD 메타 분석의 이러한 후자 결과는 최근 출판된 NCRI AML17 시험의 데이터와 일치하며, 이 시험에서는 관해유도 화학요법과 병용투여하는 단회 투여 GO 3mg/m² (n=393) vs. 6mg/m² (n=395)를 비교했다.1 이 시험에서 30 일 사망률(3% vs. 7%; OR 2.07, 95% CI: 1.11-3.87, p=0.02) 및 60 일 사망률(5% vs. 9%; OR 1.99, 95% CI: 1.17-3.39, p=0.01)
- IPD 메타 분석 시 어떠한 하위군 계층화 분석에서도 GO 투여는 30 일 사망 위험의 통계적으로 유의성 있는 증가와 관련이 없었다. 성별 또는 연령에 따른 30 일 사망 위험의 이질성은 관찰되지 않았다. 그러나 GO 치료군에 무작위배정되었으며 유리한 MRC 세포유전학 위험군에 속했던 환자는 화학요법 단독에 무작위배정된 환자에 비해 30 일 사망 위험이 유의하게 낮았다(OR 0.16, 95% CI: 0.05-0.52, p=0.002). GO 치료군에 무작위배정된 중간 위험군 환자(OR 1.36, 95% CI: 0.88-2.10, p=0.2) 및 이상 세포유전학 위험군 환자(OR 1.51, 95% CI: 0.93-2.45, p=0.09)는 30 일 이내 사망 위험이 더 높은 경향이 있었으나 통계적 유의성에는 도달하지 않았다.
- 60 일 사망률은 GO 치료군 10.0%, GO 비치료군 8.5%였다. GO 치료군의 60 일 이내 사망 위험이 수치상 GO 비치료군보다 더 높았으나 위험은 통계적으로 유의하게 증가하지는 않았다. 유리한 MRC 위험 질환이 있으며 GO 치료군에 무작위배정된 환자는 GO 비치료군에 무작위배정된 환자보다 사망률이 통계적으로 유의하게 낮았다(OR 0.21, 95% CI: 0.07-0.66, p=0.0007).

③ 중대한 이상사례

- IPD 메타 분석을 구성하는 신생 AML 대상 무작위배정 시험 5 건의 SAE 분석은 SAE 를 경험할 가능성이 GO 치료군에서 GO 비치료군 보다 유의하게 더 높았음을 나타냈다(OR 1.40, 95% CI: 1.19-1.66, p=0.00006). 성별 또는 연령에 따른 이질성은 관찰되지 않았다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 용량 설정 근거
  - 2 상 임상시험(201, 202, 203)은 최적 투여량 연구 101 의 결과를 바탕으로 9mg/m2 의 GO 투여량을 사용하여 수행되었다. 이 후자 시험에서는 최대내성용량(MTD)에 도달하지 않았다. 그러나 이 투여량 수준에서 환자 7 명 중 4 명이 골수 아세포 청소율(≤5%)을 경험했으며, CD33 포화도 데이터가 백혈병 부담과 무관하게 모든 환자에서 GO 9mg/m^2 가 CD33 부위를 효과적으로 포화시킬 수 있음을 시사하였고, 9mg/m^2 에서 환자 2 명이 경험한 골수억제 기간이 용량 제한적이지 않으면서도 임상적으로 중요하다고 간주되었기 때문에 GO 투여량 9mg/m^2 가 선정되었다.
- 핵심이상시험(WS936568, ALFA-0701) 결과
  - 이전에 치료 받지 않은 새로 진단된 AML 환자에 대해 분할 투여(3mg/m^2×3)로 표준 관해유도 화학요법에 추가된 치료군이 일차 평가변수인 EFS를 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미하게 개선함을 입증했다. EFS 중앙값은 GO군에서 17.3개월(95% CI: 13.4-30.0) 대 대조군에서 9.5개월(95% CI: 8.1-12.0)이었다. HR 0.562(95% CI: 0.415-0.762); p=0.0002
  - 이차평가 목표로 설정된 전체 생존(OS)의 경우 HR 0.807(95% CI: 0.596-1.093, p=0.1646)으로 통계적 유의성을 입증하지 못하였다. 다만, OS결과 95% 신뢰구간 상한값이 1을 넘어섰지만 해당 임상시험이 EFS를 평가하기 위해 산출된 피험자 수로 OS의 결과를 정확하게 평가히기 위한 적합한 피험자 수가 아닌 점을 고려하였을 때 치료적 유익성이 부족하다고 판단할 수 없다.
  - RFS는 GO군에서 유의하게 더 길었으며, RFS 중앙값은 GO군에서 28.0개월(95% CI: 16.3-NE) 및 대조군에서 11.4개월(95% CI: 10.0-14.4)이었다. HR 0.526(95% CI: 0.362-0.764); p=0.0006.
- 메타분석 결과,
  - AML을 새로 진단받은 성인 환자에서 표준 집중적 일차 유도 항암화학요법에 GO를 추가했을 때 일차 유효성 평가변수인 OS가 유의성 있게 개선되었다(Peto 승산비[odds ratio, OR] 0.91, 95% CI: 0.84-0.99, p=0.02, 양측 층화 로그 순위 검증).
  - GO를 사용할 경우 GO를 사용하지 않을 때에 비해 EFS가 유의성 있게 연장되었다(OR 0.85, 95% CI: 0.78-0.93, p=0.0002, GO 치료군과 대조군의 EFS 중앙값은 각각 9.63개월(95% CI: 8.84-10.68개월) 및 7.59개월(95% CI: 6.54-8.57개월)이었다.
  - GO를 사용할 경우 GO를 사용하지 않을 때에 비해 RFS가 유의성 있게 연장되었다(OR 0.84, 95% CI: 0.77-0.93, p=0.0004, RFS 중앙값은 GO 치료군의 경우 18.10개월(95% CI: 16.20-20.67개월)이었고 GO 비치료군의 경우 14.49개월(95% CI: 13.44-16.10개월)이었다.
- 50세 미만에서의 적응증의 외삽
  - 제출된 핵심임상시험(ALFA-0701) 포함되지 않은 연령대의 경우, 연령에 관계없이 질환의 양상이 유사하고, 약동학적 차이가 없으며, 메타분석에 포함된 다른 임상시험의 결과에서 유사한 안전성 유효성의 양상을 보여 외삽이 가능하다고 판단된다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험(ALFA-0701 시험) 결과
  - GO군에서 보고된 중증(≥3등급) 감염의 발생률은 대조군에서 보고된 것과 비슷했다: 각각 102명(77.9%) 및 106명(77.4%)이었다.
  - 3등급 이상 출혈은 대조군보다 GO군에서 더 높은 빈도로 나타났다: 각각 30명(22.9%) 대 13명(9.5%). 4등급 출혈은 GO군에서는 4명(3.1%)에서 보고되었으며, 대조군에서는 보고되지 않았다. GO군에서는 3명(2.3%)에서 5등급 출혈이 있었으며, 대조군에서는 1명(0.7%)에서 5등급 출혈(CNS)이 있었다.
  - 8명에서 간 VOD가 보고되었으며(GO군에서 6명(4.6%)과 대조군에서 2명), 후자의 2명은 모두 AML 재발 후 GO로 치료했을 때 VOD가 발생하였다. GO군에서 2명(1.5%)이 VOD로 인해 사망하였고, 5명이 완전히 회복되었으며, 1명은 VOD 이외의 사유로 사망한 시점에서 회복되지 않은 VOD가 있었다.
  - 중대한 이상사례는 대조군보다 GO군에서 더 높은 빈도로 나타났다: 각각 88명(67.2%) 및 76명(55.5%). 두 치료군 모두에서, 가장 흔한 중대한 이상사례는 감염과 혈액 및 림프계 장애였다. 혈소판 감소증은 GO군에서 혈액 및 림프계 장애의 SOC 내에서 가장 빈번하게 나타난 이상사례였다. 대조군보다 GO군에서 각각 34명(26.0%) 및 6명(4.4%) 등 더 많은 환자가 혈소판 감소증 이상사례를 경험했다. 감염 SAE는 GO군 및 대조군에서 각각 54명(41.2%) 및 52명(38.0%) 등 비슷한 발생률로 보고되었다.
  - 시험약의 영구 중단과 관련된 이상사례는 각각 41명(31.3%) 대 10명(7.3%) 등 대조군보다 GO군에서 더 많이 보고되었다. 이러한 차이의 주요 원인이 되는 GO군의 TEAE는 20명(15.3%)에서 발생하고 대조군에서는 발생하지 않은 혈소판 감소증 및 GO군에서는 8명(6.1%)에서 발생하고 대조군에서는 1명(0.7%)에서 발생한 간담도 장애였다. 이와 관련하여, 임상시험계획서는 예정된 관해공고 요법 날짜 이후 14일 이상 지속되는 혈소판 감소증(<100,000/mm^3)의 경우 GO 치료를 보류할 것을 요구하였다. 지속적인 혈소판 감소증으로 인해 시험약을 중단한 GO군의 환자 20명 중 3명은 영구 GO 중단 시점에 출혈 사례를 경험했다. 중등도는 모두 2등급 이하였다.
- 메타분석 결과
  - 종합적 안전성 분석 결과, GO치료군에서의 종합적 독성 결과가 비치료군 대비 높았다.
  - 사망의 경우 GO 치료군 6.6%, GO 비치료군 5.1%였다. GO 치료군의 30 일 사망률 승산비(OR)는 전체적으로 GO 비치료군에 비해 높았으나 OR 1.29(95% 신뢰 구간[CI]: 0.97-1.71, 양측 계층화 로그 검정, p=0.08)로 통계적으로 유의하지 않았다.
  - 중대한 이상사례의 경우 SAE 를 경험할 가능성이 GO 치료군에서 GO 비치료군 보다 유의하게 더 높았음을 나타냈다(OR 1.40, 95% CI: 1.19-1.66, p=0.00006).

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로 면제됨

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이 약은 악성 세포의 표면에서 CD33 수용체에 결합 시, 표적 세포가 항체를 신속하게 내재화하고, 항체를 CD33 에 대항하도록 사용하여 특이적으로 백혈병 세포에 세포독성제를 전달하여 암세포를 자멸 유도 및 세포사를 야기한다.
  이 약은 새로 진단된 CD33 양성의 급성골수성백혈병 성인환자에 대한 치료로서 희귀의약품으로 신청되었다.
- 핵심 임상시험(ALFA-0701)으로 다우노루비신 및 시타라빈을 대조군으로 이 약과 다우노루비신 및

시타라빈을 병용투여를 비교한 결과, 일차 평가지표인 무진생생존에서 위험비 0.56(95%CI 0.42-0.76)으로 우월성을 입증하였다.

- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 대상환자군에서 발생한 이상반응은 용량 조절 등으로 관리가 가능하며, 이 약의 투여시 발생한 유익성이 위해성을 상회한다고 판단된다.
- 이상의 임상결과를 종합하여 평가한 결과, 신청한 적응증에 대한 용법용량, 사용상의 주의사항에 대한 타당성이 인정된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2017.09.01./ 유럽(EMA) : 2018.04.19.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	마일로탁주4.5밀리그램(겜투주맙오조가마이신)	싸이토사유주100밀리그람(시타라빈)	다우노신주(다우노루비신염산염)
업체명	한국화이자제약(주)	한국화이자제약(주)	한국유나이티드제약(주)
주성분	겜투주맙오조가마이신	시타라빈	다우노루비신염산염
허가일	-	2006-09-01	1998-02-10
효능·효과	새로이 진단된 CD33-양성의 급성골수성백혈병(AML) 성인환자의 치료	급성골수성백혈병, 급성림프성백혈병, 만성골수성백혈병(모세포 단계), 적백혈병, 수막성백혈병, 소아의 비호지킨 림프종	급성백혈병(만성골수성 백혈병 포함)
용법·용량	(중략) 2. 권장용량 1) 유도요법(induction) 이 약의 권장용량은 제1일, 제4일, 및 제7일에 3 mg/m^2/dose를 2시간 이상에 걸쳐 주입하는 것(최대 4.5 mg바이알 1개)으로, 제1일에서 제3일까지 다우노루비신(DNR) 60 mg/m^2/day을 병용하여 30분이상 주입하고, 제1일에서 제7일까지 시타라빈(AraC) 200 mg/m^2/day을 연속 주입한다. 두 번째 유도요법이 필요한 경우, 다우노루비신과 시타라빈만 다음의 권장용량으로 투여하고, 이 약은 투여하지 않는다.	1. 성인의 급성골수성백혈병에 대한 완화요법 1) 단독요법 : 시타라빈으로서 1일 200 ㎎/㎡을 5일간(120시간) 지속 정맥주사한다(총 1,000 mg/㎡). 2주마다 반복 투여하며, 혈액 반응에 따라 투여량을 변경한다. 2) 다른 화학요법제와의 병용투여 (1) 시타라빈, 독소루비신 - 시타라빈 : 1일 100 mg/㎡을 지속 정맥주사(제1일 ~ 제10일) - 독소루비신 : 1일 30 mg/㎡을 30분간 점적 정맥주사(제1일 ~ 제3일) (2) 시타라빈, 치오구아닌,	○ 성인 : 염산다우노루비신으로서 1일 체중 Kg당 0.4 ~ 1mg(역가)을 연일 또는 격일로 3 ~ 5회 정맥 또는 점적 정맥주사하고 약 1주일의 관찰기간을 가지고 투여를 반복한다. ○ 소아 : 1일 체중 Kg당 1mg(역가)을 연일 또는 격일로 3 ~ 5회 정맥 또는 점적 정맥주사하고 약 1주일의 관찰기간을 가지고 투여를 반복한다. 사용할 때 이 약 20mg(역가)을 생리식염주사액 10mL 또는 주사용수 4mL에 완전히 녹여 정맥주사한다.

	- 제1일과 제2일에 다우노루비신 35 mg/m^2/day 투여 및 제1일부터 제3일까지 12 시간마다 시타라빈 1g/m^2 투여. 2) 공고요법(consolidation) 유도 후 완전관해(CR)를 경험하는 환자의 경우, 이 약과 시타라빈 및 다우노루비신을 정맥투여한다. 이 약은 제1일에 최대 4.5mg 바이알 1개를 3 mg/m^2/dose로 2시간 이상에 걸쳐 주입하며, 시타라빈은 제1일부터 제4일까지 매 12시간 마다 1 g/m^{2}을 2시간 이상에 걸쳐 주입한다. 다우노루비신은 60 mg/m^2 을 1일[첫번째 코스] 또는 2일[두번째 코스]동안 투여할 수 있으며, 최대 두 번째 코스까지 투여할 수 있다. 유도후 완전관해는 정상세포 골수에서 모세포가 5% 미만이고, 수혈이 없을 때 말초혈액에서의 절대호중구수(ANC)가 1.0 × 10^9 cells/L이상 및 혈소판 수가 100 × 10^9/L이상으로 정의된다. (이하생략)	다우노루비신 - 시타라빈 : 1일 100 mg/㎡을 12시간마다 30분 이상에 걸쳐 점적 정맥주사(제1일 ~ 제7일) - 치오구아닌 : 1일 100 mg/㎡을 12시간마다 경구투여(제1일 ~ 제7일) - 다우노루비신 : 1일 60 mg/㎡을 점적 정맥주사(제5일 ~ 제7일) (이하생략)	연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	**허가일**	2021.11.18.
제품명	마일로탁주4.5밀리그램(겜투주맙오조가마이신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	(최종 ver1.3)
주성분 및 함량	겜투주맙 오조가마이신 5밀리그램		
효능·효과	새로이 진단된 CD33-양성의 급성골수성백혈병(AML) 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 모든 VOD(정맥폐쇄질환)/SOS(굴혈관 폐쇄 증후군)를 포함하는 중증(≥3 등급) 및/또는 중대한 간독성 • 골수억제 · 중증(≥3 등급) 및/또는 중대한 감염 · 출혈 • 종양 용해 증후군 • 주입 관련 반응	• 일반적인 의약품 감시 활동 • 추가적인 의약품 감시 활동	• 첨부문서 • 환자용 및 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 과민반응 • 비장파열 • 백혈구증가증	• 일반적인 의약품 감시 활동 • 추가적인 의약품 감시 활동	• 첨부문서 • 환자용 및 전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
• 임부수유부	• 일반적인 의약품 감시	• 첨부문서

	활동 • 추가적인 의약품 감시 활동	• 환자용 및 전문가용 설명자료