의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.09.14</td><td>접수번호</td><td>20200191852</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(미쓰비시다나베파마코리아주식회사</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">업리즈나주(이네빌리주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">이네빌리주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사제
함량 : 1 바이알(10밀리리터) 이네빌리주맙 100밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">항아쿠아포린-4(Aquaporin-4, AQP4) 항체 양성인 성인 환자에서의 시신경척수염범주질환의 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">- 부하용량: 첫 투여에 이 약 300 mg을 투여하고, 2주 후에 이 약 300 mg를 정맥 투여한다.
- 유지용량: 그 이후(첫 투여일을 기준으로 6개월 후)부터는 6개월 간격으로 이 약 300 mg을 정맥 투여한다.
(상세내용 생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2021.08.05.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) : 2020.06.11. 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사관, 남주선 연구관, 정현철 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 최민정 주무관, 도희정 연구관, 정지원 과장
(기시) 권오석 주무관, 도희정 연구관, 정지원 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>이정희 심사관, 지영혜 사무관, 문은희 과장</td></tr>
</table>

* 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

항아쿠아포린-4(Aquaporin-4, AQP4) 항체 양성인 성인 환자에서의 시신경척수염범주 질환의 치료

○ 용법·용량

1. 전처치

이 약의 매 투여 전에 주입 반응의 빈도 및 심각도를 감소시키기 위해 아래와 같은 전처치가 권장된다.(사용상의 주의사항 1. 경고 1)주입반응 항 참조)

전처치 종류	투약 방법	예시(또는 동등)	전처치 시기
코르티코스테로이드	정맥투여(IV)	메틸프레드니솔론 80~125 mg	투약 30분 전
항히스타민제	경구	디펜히드라민 25~50 mg	투약30-60분 전
해열제	경구	아세트아미노펜 500~650 mg	투약30-60분 전

2. 용법・용량

- 부하용량: 첫 투여에 이 약 300 mg을 투여하고, 2주 후에 이 약 300 mg를 정맥 투여한다.
- 유지용량: 그 이후(첫 투여일을 기준으로 6개월 후)부터는 6개월 간격으로 이 약 300 mg을 정맥 투여한다.

이 약은 약 90분간 아래 표1과 같이 주입속도를 증가시키며 정맥 내 점적 투여한다. 멸균된 저단백 결합 0.2 또는 0.22 미크론 인-라인(in-line) 필터를 포함한 정맥 라인을 통해 투여한다.

표1. 250 mL의 점적투여 백에 희석한 경우의 권장용법

경과 시간(분)	주입 속도(mL/hr)
0-30	42
31-60	125
61-투여 완료	333

이 약은 심각한 주입 반응과 같은 잠재적인 심각한 반응을 관리할 수 있는 환경에서 숙련된 의료 전문가의 면밀한 감독 하에 투여하여야 한다. 투여 중 및 투여완료 1시간 후까지 주입 반응에 대해 면밀히 관찰한다.(기타 조제방법 등은 사용상의 주의사항 8. 적용상의 주의 항 참조)

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 주입 반응

이 약은 두통, 오심, 졸림, 호흡곤란, 열, 근육통, 발진 또는 기타 증상을 비롯한 주입 반응을 유발할 수 있다. 이 약 임상시험에서 첫 투여 후 NMOSD 환자의 주입 반응의 발생률은 이 약 투여군에서 9.3%였다. 주입 반응은 첫 투여 시 가장 흔하게 발생하였으며 후속 투여 시, 보다 낮은 빈도로 발생하였다. 주입 반응의 위험과 정도를 줄이기 위해서 투약 전 전처치 약물을 투여해야 한다.

주입 반응 발생시 유형과 중증도에 따라 적절히 처치한다. 생명을 위협하거나 장애를 남길 수 있는 수준의 주입 반응이 나타날 경우, 이 약의 투여를 즉시 영구 중지한다. 심각도가 낮은 주입 반응의 경우, 이 약 투여를 일시적으로 중지하고, 주입속도를 줄이고 증상 관리를 위한 치료를 할 수 있다.

2) 감염

활성형 감염 환자의 경우, 감염이 회복될 때까지 이 약 투여를 미뤄야 한다. 이 약 치료 기간 혹은 이 약 치료 종료 후 B세포 수가 회복되지 않은 기간의 약독화 생백신 또는 생백신의 접종은 권장되지 않는다. (‘5. 일반적 주의’ 항 참조)

3) 면역글로불린 수치 저하

지속적인 이 약 치료 시 면역글로불린 G와 M(IgG 와 IgM)같은 개별 면역글로불린 수치 혹은 총 면역글로불린 수치가 점차 감소하거나 점진적이고 지속적인 저감마글로불린혈증이 발생할 수 있다. 이 약 치료 시작부터 치료 종료 후 B세포 수가 회복될 때까지 면역글로불린 수치는 모니터링되어야 한다. 기회감염 혹은 재발성 감염 가능성이 있는 환자의 경우 특히 모니터링이 필요하다. IgG와 IgM 수치가 낮은 환자에게서 심각한 기회감염 혹은 재발성 감염이 발생하거나, 지속적 저감마글로불린혈증에 대해 정맥글로불린 치료가 필요해진 경우 이 약의 치료 중단을 고려해야한다.

4) 태아 위해성

이 약의 동물실험에서 태아에 위해가 갈 가능성이 있다는 것을 확인되었다. 가임기 여성은 이 약 치료 기간 및 치료 중지 후 6개월 간 적절한 피임법을 통한 피임을 실시하는 것이 권고된다. (‘7. 임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 투여’ 항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약을 투여 받고 생명에 위협이 되는 주입 반응을 경험한 환자
2) 활성형 B형 간염 환자 ('5. 일반적 주의' 항 참조)
3) 활성형 결핵 혹은 비처치 잠복결핵 환자 ('5. 일반적 주의' 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) B형 간염 바이러스(HBV) 검사결과 만성HBV [HBsAg+] 보균 환자 ('5. 일반적 주의' 항 참조)
2) 면역억제제 치료를 하고 있는 환자 ('5. 일반적 주의' 항 참조)
3) 기타 감염증을 가진 환자 ('5. 일반적 주의' 항 참조)

4. 약물이상반응

이 약 투여 시 발생할 수 있는 임상적으로 중요한 이상반응은 다음과 같으며, '경고' 항 및 '5. 일반적 주의' 항에서 각 이상반응에 대한 자세한 내용을 확인할 수 있다.

- 주입 반응
- 감염
- 면역글로불린 감소

1) 임상시험에서의 이상반응

임상시험은 매우 다양한 조건에서 진행되므로 실제 임상 환경에서의 발생률과 상이하며, 다른 약물의 임상시험에서 확인된 발생률과 직접 비교하기 어렵다.

이 약의 안전성은 시험 1에서 평가되었다. 시험 1의 무작위배정, 대조 기간 동안 161명의 환자가 권장 용법•용량에 따라 이 약을 투여 받았으며, 52명의 환자가 위약을 투여 받았다. 이후 라벨 공개 기간 동안에는 198명의 환자가 이 약을 투여 받았다.

무작위 배정 기간 및 라벨공개 기간 동안에 208명의 환자가 참여하였으며, 이 약을 6개월 이상 투여 받은 환자가 165명, 1년 이상 투여 받은 환자가 128명으로 총 324인년(person-year)이 이 약에 노출되었다.

(1) 시신경척수염범주질환(NMOSD)의 치료적 확증임상시험(시험 1)에서 확인된 이상반응

NMOSD 치료적 확증임상시험의 무작위 배정 위약 대조 기간 동안 가장 흔하게 발생한 이상반응은 아래 표3과 같이 요로감염, 관절통, 등허리 통증, 두통이었고, 이 중 가장 흔한 이상반응(발생률이 10%이상이고, 위약보다 발생률이 높은 이상반응)은 요로감염과 관절통이었다.

표2. 시험 1에서 이 약 투여 환자의 5% 이상에서 발생하였으며 그 발생률이 위약 투여 환자보다 높은 성인 NMOSD 환자에서 보고된 이상반응

이상반응	이 약 (N=161) 단위: %	위약 (N=52) 단위: %
요로감염	11	10
관절통	10	4
두통	8	8
등허리 통증	7	4

치료적 확증임상시험의 전체 기간(무작위 위약 대조 기간과 라벨공개기간)에서 가장 흔하게(>10%) 발생한 이상반응은 요로감염(20%), 비인두염(13%), 주입 반응(12%), 관절통(11%), 두통(10%)이었다.

(2) NMOSD 임상시험에서 보고된 검사수치 이상

① 면역글로불린 감소

6.5 개월의 무작위 배정, 위약 대조 기간 종료시점에서 총 면역글로불린 수치는 이 약 투여군에서 8% 감소하였고, 위약군에서 6% 증가한 것이 확인되었다. 이 약 투여군 환자의 IgG와 IgM 수치는 평균 각각 약 4%와 32% 감소하였다. 반면 위약군에서는 각각 약 6%, 13% 증가하였다. 이 약 투여 환자군 중, IgG 수치가 정상하한치 미만인 환자의 비율은 1년차에 6.6%, 2년차에 13%였고, IgM 수치가 정상하한치 미만인 환자의 비율은 1년차 31%, 2년차 42%였다.

② 호중구수감소

호중구수가 1.0-1.5x10^9/L에 해당하는 환자의 비율은 이 약 투여군이 6.9%, 위약 투여군이 1.9%였다. 호중구수가 0.5-1.0x10^9/L에 해당하는 환자의 비율은 이 약 투여군이 1.7%, 위약 투여군이 0%였다. 6.5개월의 무작위 대조, 위약 대조 기간 종료시점에서 호중구 수가 정상하한치 미만인 환자의 비율은 이 약 투여군 12%, 위약군 4.2%였다.

③ 림프구수감소

위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 더 흔하게 림프구수의 감소가 관찰되었다. 6.5개월의 무작위 위약 대조 기간 종료시점에서 림프구 수가 정상하한치 미만인 환자의 비율은 이 약 투여군 5.3%, 위약군 4.2%였다.

2) 면역원성

모든 단백질 약물과 마찬가지로, 이 약도 면역원성 발생의 원인이 될 가능성이 있다. 항약물항체(ADA)의 검출은 분석법의 민감도와 특이도로 크게 좌우되며 면역원성의 발생은 분석 방법, 검체를 다루는 기술, 검체 수집 시점, 병용 약물, 기저 질환

을 비롯한 여러 요인의 영향을 받는다. 따라서 이 약에 대한 항체의 생성과 다른 약물에 대한 항체의 생성을 비교하는 것은 적절하지 않을 수 있다.

이 약의 치료적 확증임상시험(시험 1)에서 이 약을 투여 받은 환자 중 5.6%에서 치료발현 항체(베이스라인 대비 이 약 투여 후 새로 생성되거나 생성이 유의하게 증가한 항체)가 검출되었다. 이 데이터는 항 이네빌리주맙 항체 발생이 안전성과 유효성 평가에 뚜렷한 영향을 주지 않았지만, 완전한 결론을 내리기에는 제한적이다.

5. 일반적 주의

1) 감염

B세포 고갈 제제 치료에는 감염 가능성이 올라갈 수 있다. 이 약 임상시험의 무작위 배정, 라벨공개기간 동안 이 약 투여 NMOSD 환자에서 가장 흔하게 보고된 감염은 요로감염(20%), 비인두염(13%), 상기도감염(8%), 인플루엔자(7%)였다.)

(1) 다른 면역억제제와 병용사용으로 인한 면역억제효과 상승 가능성

이 약과 다른 면역억제제를 함께 투여하는 시험은 진행되지 않았다. 이 약을 다른 면역억제제와 병용하려는 경우 면역억제 효과의 상승 가능성을 고려해야 한다.

(2) B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화

HBV 재활성화의 위험은 다른 B세포 고갈 항체 약물에서 관찰된 바 있다. 이 약 투여 환자에서 HBV가 재활성화 된 사례는 없었으나 만성 HBV 환자는 이 임상시험에 포함되지 않았다. 이 약을 투여하기 전에 모든 환자를 대상으로 HBV 스크리닝을 실시해야 한다. HBsAg 또는 HbcAb 양성인 HBV 활성형 감염을 동반한 환자의 경우 이 약을 투여하지 않는다. 만성 HBV [HBsAg+] 보균자는 치료를 개시하기 전과 치료 도중에 간질환 전문의의 자문을 구한다.

(3) 진행성 다초점 백질뇌병증(PML)

PML은 뇌의 JC바이러스(JC polyomavirus) 기회 감염에 의한 질병으로, 보통 면역력이 약화된 환자에서 발병하여 주로 사망이나 중증 장애로 이어진다. 이 약 임상시험에서 JC바이러스 감염으로 인한 진행성 다초점 백질뇌병증(PML)이 확진 된 사례는 없었으나 다른 B 세포 고갈 제제를 투여한 환자에서 관찰된 바 있다. 이 약 임상시험에서 한 환자가 확정적 진단은 이루어지지 않았으나 감별 진단으로 진행성 다초점 백질뇌병증(PML), 급성 파종뇌척수염 또는 비정형 NMOSD 발병이 의심되는 뇌병변이 발생하여 사망한 사례가 발생하였다. PML의 초기 징후 또는 증상이 발생할 경우에는 이 약의 투약을 중지하고 적절한 진단적 평가를 해야한다. MRI 검사를 통해 확실한 임상 징후 또는 증상을 확인할 수 있다. PML과 관련된 전형적인 증상은 다양하며 며칠에서 몇 주에 걸쳐 진행되는데, 이 증상에는 신체 한쪽의 점진적 약

화, 서투른 사지 움직임, 시야 장애, 혼돈 및 인격 변화를 초래할 수 있는 사고와 기억력의 변화 등이 포함된다.

(4) 결핵

이 약 치료를 시작하기 전에 결핵 검사를 실시하여 잠복 결핵이 있지 않은지 확인해야한다. 결핵 보균자 혹은 검사에서 음성이 나왔지만 결핵 감염의 가능성을 가진 환자의 경우 이 약 치료 전에 감염증 전문가와 상담하여 항결핵 치료를 결정해야한다.

(5) 백신접종

백신 접종 지침에 따라 이 약 투여 개시 최소 4주 전에 모든 백신 접종을 완료한다. 이 약 투여 후의 생백신 또는 약독화 생백신 접종의 안전성에 대한 시험은 진행되지 않았으며, B세포 수가 회복될 때까지 약독화 생백신 또는 생백신 투여는 권장되지 않는다.

① 임신 기간 중 이 약 치료를 받은 산모에게서 태어난 영아의 예방접종

임신 기간 중 이 약에 노출된 산모에게서 태어난 영아의 경우 B세포 수의 회복이 확인되기 전에 약독화 생백신 또는 생백신을 접종해서는 안된다. 이 약에 노출된 영아는 B세포가 고갈되어 있어 약독화 생백신 혹은 생백신 접종 시 그 위해성이 높아질 가능성이 높다. 비생백신은 B세포와 면역 글로불린 수치가 회복되기 전에도 접종할 수 있지만 보호면역반응이 형성되었는지를 확인하기 위해 전문가와의 상담이 필요하다. (‘7. 임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 투여’ 항 참조)

6. 상호작용

사이토크롬 P450 효소 및 수송체는 이 약의 배설에 관여하지 않는다. 따라서 이 약과 사이토크롬 P450 효소와 수송체의 기질, 유도제, 억제제인 병용약물 간의 상호작용의 잠재적 위험성은 낮다.

다만, 전신 코르티코스테로이드와 같은 면역억제제와 이 약의 병용은 감염 위험을 높일 수 있으므로 이 약과 면역억제제를 병용할 때 나타날 수 있는 면역계에 대한 상가적인 영향을 고려한다.

7. 임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

이 약은 인간화 IgG1 단클론 항체이며, 면역글로불린은 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있다. 임신 도중 이 약 사용으로 인한 태아 발생 위해성에 대한 데이터는 없다. 다만, 임신 도중에 다른 B 세포 고갈 항체 약물에 노출된 산모가 출산한 신생아에서 일시적인 말초 B 세포 고갈과 림프구감소증이 발생한 사례가 있다. 이 약 임상시험에서 산모의 이 약 노출과 영아 B세포 수치에 대해서 연구된 바가 없으며,

이와 같은 영아의 잠재적 B세포 고갈 지속 기간과 그 기간 중의 백신 접종에 대한 안전성과 유효성에 대한 영향은 알려진 바가 없다.

동물실험 데이터에 따르면 이 약은 태아의 B세포 림프구감소증을 유발하거나, 혹은 B세포 수가 회복된 후에도 항체반응을 약화시킬 가능성이 있다. 다른 B세포 고갈 제제에 노출된 산모에게서 태어난 영아에서 일시적인 말초 B세포 고갈 및 림프구감소증이 보고된 바 있다. 따라서 가임기 여성이 이 약 치료를 받을 경우 치료 기간 및 치료 종료 6개월 간 효과적인 피임법을 사용한 피임이 권고된다.

(1) 동물실험데이터
암컷 및 수컷 huCD19 형질전환 마우스에 이 약을 0, 3 또는 30mg/kg로 정맥주사하였을 때, 짝짓기 전과 임신 15일까지 배아 발달에 이상반응은 일어나지 않았다. 그러나, 두 용량 투여 시 모두 태아의 혈액 및 간에서 B세포 수의 현저한 감소가 관찰되었다. 이는 이 약이 태반을 통과할 수 있으며 태자의 B세포를 고갈시키는 것을 보여준다.
기관형성 기간 및 수유 기간 동안 huCD19 형질전환 마우스에 이 약 0, 3 또는 30mg/kg을 3일 마다 정맥주사 했을 때, 두 시험 용량 모두에서 자손 마우스의 B세포 고갈 및 면역기능의 지속적 감소를 유발하는 것이 확인되었다(B세포의 재충전 후에도 성체까지 지속됨). 수유 기간이 끝날 때 자손 마우스의 이네빌리주맙 혈장 수치는 모체 마우스의 혈장 수치보다 약간 낮은 수준이었다. 자손의 면역 독성에 대한 무영향 수준은 확인된 것이 없다.

2) 수유부에 대한 투여
이 약의 모유 전이와 수유하는 영아에 대한 영향 또는 모유 생성에 대한 영향을 보여주는 데이터는 존재하지 않는다. 모유 수유중인 영아의 이 약 흡수 가능성은 알려진 것이 없으나 항체(IgG 등)를 비롯한 많은 약물이 모유에 전이되므로 수유 중인 여성은 영아에게 잠재적인 이상반응이 나타나는 것을 방지하기 위해 산모의 이 약 투여필요성과 모유수유의 이점(영아 발달 및 건강상 이점)을 고려하여 이 약을 투여하여야 한다.

3) 가임여성에 대한 투여
가임기 여성은 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 6개월 동안 임신을 피해야 한다.

4) 소아에 대한 투여

소아에 대한 약물의 안전성과 유효성은 확인되지 않았다.

5) 고령자에 대한 투여
이 약의 임상시험에는 젊은 환자와의 차이가 확인될 정도로 충분한 수의 65세 이상 환자가 포함되지 않았다.

8. 적용상의 주의
1) 이 약의 첫 투여 전, B형 간염 바이러스, 혈청 면역글로불린 및 결핵에 대한 검사를 실시한다. 또한 이 약 치료를 시작하기 최소 4주 전에 예방접종 지침에 따라 필요한 예방접종을 시행한다.
2) 이 약을 투여하기 전에는 매번 활성 감염이 있는지 확인한다. 만약 환자가 활성형 감염을 가지고 있다면 회복할 때까지 이 약의 투약을 미뤄야 한다.
3) 희석액의 조제
이 약은 투여 전 반드시 희석하여 사용한다.
이 약 용액에 입자 및 변색이 있는지 육안으로 확인한다. 용액이 탁하거나 변색된 경우 또는 입자가 있는 경우 사용하지 않는다. 바이알을 흔들지 않는다.
① 희석액으로는 250 mL의 0.9 % 생리식염주사액이 들어 있는 정맥주사용 백을 사용한다. 다른 희석액에 이 약을 희석하지 않는다.
② 3개의 바이알에서 이 약 30 mL를 취하여, 250 mL 정맥주사용 백에 넣어 희석한다. 희석된 용액을 부드럽게 뒤집어서 섞는다. 용액을 흔들지 않는다.
③ 정맥 내 점적투여를 시작하기 전에 희석된 용액은 실내온도가 되도록 둔다(가열하지 말 것).
④ 바이알에 남아 있는 사용하지 않은 약 액은 폐기한다.
⑤ 희석한 후에는 즉시 투여한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 직사광선을 피해 원래의 용기에 담긴 상태로 2-8 ℃에서 냉장 보관한다.
2) 얼리지 않는다.
3) 흔들지 않는다.
4) 바이알의 위아래를 확인하여 올바르게 보관한다.
5) 이 약을 희석한 후에는 즉시 투여한다. 즉시 투여하지 않을 경우 희석액은 2° C ~ 8° C에서 최대 24시간, 20° C~25° C에서 최대 4시간 보관할 수 있다.

10. 전문가를 위한 정보
(1) 약리작용

1) 이네빌리주맙은 CD-19-표적 인간화 단클론항체이다.
이 약의 정확한 작용기전은 알려지지 않았으나, pre-B 및 성숙 B 림프구에 발현되는 세포 표면 항원, CD19에의 결합과 관련 있을 것으로 추정된다. 이 약은 B 림프구 표면에 결합하여 항체 의존성 세포매개 세포독성(ADCC)을 일으킨다.
2) 이네빌리주맙은 CD19+ B 세포 분석에서 간섭작용을 나타낼 수 있으므로, CD20+ B 세포의 분석을 통해 약력학을 평가하였다. 이 약 치료는 투여 후 8일차까지 CD20+ B 세포 수를 감소시켰다. 시험 1(임상시험 정보 참조)에서 환자의 100%에서 4주차까지 B 세포 수가 정상하한치 미만으로 감소하였으며, 환자의 94 %에서 치료 개시 후 28주까지 B 세포 수가 정상하한치 미만으로 유지되었다.

(2) 약동학적 정보
시신경척수염범주질환 환자에게 이 약을 정맥주사한 후 나타나는 이 약의 약동학은 평균 소실 반감기가 18일이며, 이상성(biphasic)이었다. 평균 최고 농도는 108 μg/mL (300mg, Day 15에 2번째 투여)이었으며, 2주 간격으로 두 번의 정맥 투여를 받은 시신경척수염범주질환 환자에서 26주 치료 기간의 누적 AUC는 2980 μg•d/mL 이었다.
① 분포
집단약동학 분석 결과, 이 약의 전형적인 중심 및 말초 분포용적은 각각 2.95 L 및 2.57 L였다.
② 대사
이 약은 인간화 IgG1 단클론항체로 인체에 널리 분포되어 있는 단백질분해효소에 의해 분해된다.
③ 배설
집단약동학 분석 결과 이 약의 1차 배설 경로의 전신 청소율은 0.19 L/일이었다. 이 약은 낮은 노출 수준에서 수용체(CD19) 매개 경로로 소실되었으며, 그 정도는 시간이 지남에 따라 감소했다. 이는 이 약 치료로 B 세포가 고갈되었기 때문으로 추정된다.
④ 특수집단
· 성별, 인종, 연령(고령자)
집단약동학 분석 결과 이 약의 배설에 대해 성별, 인종, 연령의 유의한 영향이 확인되지 않았다.
· 신장애/간장애
이 약의 약동학적 파라미터에 대한 간장애 또는 신장애의 영향을 조사하기 위한 공식적인 임상시험은 수행되지 않았다.

(3) 임상시험 정보

시신경척수염범주질환 치료에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약 대조 임상시험인 시험 1에서 확립되었다. 시험에 등록된 시신경척수염범주질환 환자 중 213명은 항-AQP4 항체 양성 이었으며, 17명은 항-AQP4 항체 음성 환자였다.

시험대상자는 다음의 선정기준을 만족하였다.

1. 스크리닝 전 1년 이내에 구제요법(rescue therapy)이 필요한 1회 이상의 재발 또는 스크리닝 전 2년 이내에 구제요법이 필요한 2회 이상의 재발 이력이 있는 경우
2. 확장장애상태척도(EDSS) 점수 7.5점 이하, EDSS 점수가 8.0인 환자는 참여가 가능하다고 판단된 경우
3. 이전에 지정된 간격 내에서 면역억제제 치료를 받은 환자들은 제외되었다.

시험의 눈가림 단계에서는 면역억제제의 사용이 금지되었다.

시험의 눈가림 단계에서 경구 또는 정맥 코르티코스테로이드의 사용은 금지되었고, 단, 치료의 전처치 및 재발방지의 치료의 경우에는 예외로 하였다.

등록된 항-AQP4 항체 양성 환자 213명 중, 161명이 이 약 투여군에 배정되었으며, 52명은 위약군에 배정되었다.

베이스라인의 인구통계학적 특성과 질병 특성은 치료군 간에 균형을 이루었다. 여성이 시험대상자의 94%를 차지했다. 시험대상자 중, 52%가 백인, 21%가 아시아인, 9%가 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. 평균 연령은 43세(18 ~ 74세)이었으며, 평균 EDSS 점수는 4.0이었다. 무작위 배정 전 2년 동안 재발한 횟수는 시험대상자의 83%에서 2회 이상이었다.

이 약은 권장 용법•용량에 따라 투여 되었다.

모든 잠재적 재발은 눈가림되고, 독립적인 평가위원회가 평가했으며, 위원회는 재발이 프로토콜에 정의된 기준을 충족하는지 여부를 판정했다. 무작위 배정-대조기(RCP)에 판정된 재발을 경험했거나 197일 방문 일정을 재발 없이 완료한 환자는 RCP를 종료하였다.

일차 유효성 평가변수는 197일 또는 그 이전에 첫 번째 판정된 재발까지의 기간이었다.

첫 번째 판정된 재발까지의 시간은 이 약을 투여 바든 대상자에서 위약을 투여 받

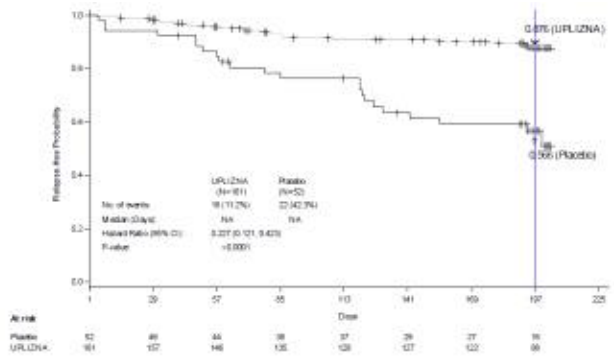
은 대상자에 비해 유의하게 길었다(상대위험감소 73%, 위험비: 0.272; p<0.0001). -AQP4 항체 양성 집단에서는 77.3 % 상대적 감소가 있었다(위험비: 0.227, p<0.0001). 항-AQP4 항체 음성 환자들에서는 유익성의 근거가 없었다.

표3. 시험 1의 유효성 결과: 항-AQP4 항체 양성 시신경척수염범주질환 환자

	치료군	
	이네빌리주맙 N=161	위약 N=52
평가위원회 판정 재발까지의 기간(주요 유효성 평가 변수)		
재발 환자 수 (%)	18 (11.2%)	22 (42.3%)
위험비(95% CI)[a]	0.227 (0.121, 0.423)	
p-value[a]	< 0.0001	

a Cox회귀분석, 위약군을 대조군으로 함.

그림1. 무작위 배정-대조기의 첫 번째 평가위원회 판정 시신경척수염범주질환 재발까지 기간의 Kaplan-Meier Plot(ITT 집단; 항-AQP4 항체 양성 환자)



비고: 각 시점 별로 위험이 있는 환자의 수를 나타냄.

항-AQP4 항체 양성인 환자에서 이 약 투여군은 위약 투여군에 비해 연간으로 환산한 입원율이 낮았다(이 약 0.11, 위약 0.50).

(4) 비임상 정보

① 발암성

이 약의 발암성 평가를 위한 시험은 수행되지 않았다.

② 돌연변이원성

이 약의 유전독성 평가를 위한 시험은 수행되지 않았다.

③ 수태능 장애

인간 CD19 형질전환 수컷 및 암컷 마우스에 교미 전과 교미 중 이약을 정맥투여(0, 3, 30 mg/kg/week)하였고, 암컷에게는 임신 15일째까지 지속 투여한 결과, 두 시험

용량 모두에서 수태능이 감소되었다. 수태능에 대한 무효과 용량은 확인되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 동결되지 않도록 냉장(2-8 ℃) 보관 바이알을 흔들지 않으며, 똑바로 세워 보관한다.

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (위해성 관리계획) V1.0

* 「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	2020.09.14	2020.09.15	2020.09.15.	-	2020.09.15.	-
보완요청 일자	2021.05.04. 2021.07.15.	2021.05.03. 2021.07.14.	2020.12.08.	-	2020.11.26.	-
보완접수 일자	(1차)2021.07.05. (2차)2021.07.26.	2021.07.06. 2021.07.26.	보완연장-1 ('21.02.05. → '21.03.05.) 2021.03.03.	-	2021.07.06.	-
최종처리 일자	2021.08.05.	2021.07.30.	2021.03.15.	-	2021.07.14.	-

[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

가. 단독투여독성시험자료

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]

- 이네빌리주맙은 CD19를 발현하는 B세포를 타겟으로 하며 ADCC를 통해 항체를 생산하는 B세포 고갈시키고 이로인해 항아쿠아포린 항체가 생성되지 못하게 하는 단일클론항체임. 국내 희귀의약품 지정된 뒤 품목허가를 신청하였음.
- 비임상시험자료 중 *in vitro* 시험에서는 인간 CD19발현 세포에 대한 결합력 및 다양한 림프구와 Fc 면역기능, ADCC활성, 비인간 영장류(사이몰거스 원숭이) 및 토끼 B세포와의 결합력을 보이지 않아 적절한 비임상 동물종은 없음. *in vivo* 시험에서 활용 가능한 동물모델로 MS 유발 마우스 모델 및 CD19 인간화 형질전환 마우스에서 B세포 고갈 및 자가면역항체 생성억제 효력을 확인함. CD19 인간화 형질전환 마우스에서 26회까지 반복투여 했을 때, 확증임상시험에 사용된 용량(300mg, 5mg/kg)의 6배의 용량(30mg/kg)에서 NOAEL이 결정되었으며, 다른 독성시험에서도 양호한 내약성 및 수용 가능한 독성학적 프로파일링을 보였음.
- 신청한 효능·효과에 대한 핵심임상시험은 위약대조로 설계된 NMOSD 환자 대상 2/3상 1건이며, 임상시험 결과, 1차 유효성 평가변수인 위약 투여군 대비 NMOSD 재발율을 77% 통계적으로 유의하게 감소시켰음. 또한 2차 유효성 평가변수인 확대장애상대척도(EDSS) 점수 및 활동성 MRI 병변 수, NMOSD 관련 누적 입원건수 또한 통계적으로 유의하게 낮춰 이 약의 임상적 유익성을 입증하였음. 안전성관련 수용 가능한 내약성을 보였고, 시험약군에서 흔히 발생된 이상반응은 주사부위반응, 요로감염, 비인두염, 관절통이었음.

[약어 및 정의]

- 업리즈나TM = 이네빌리주맙(=MEDI551 = MT-0551)
- Anti-AQP4(aquaporin-4) IgG : 아쿠아포린-4 항체 = NMO Ig
- NMO(neuromyelitis optica) : 시신경척수염
- NMOSD(neuromyelitis optica spectrum disorder) : 시신경 척수염 범주 질환
- ADCC (Antibody Dependent Cellular Cytoxicity) : 항체 의존성 세포매개 세포독성
- RCP(Randomized Controlled period) : 무작위 맹검시험 기간(197일)
- OLP(Open label period) : 197일 이후, 맹검 해제 후 장기 투여기간
- Safety Follow-up period : 안전성 평가기간
- AC(Adjudication Committee) 심사 위원회
- EDSS(Expanded Disability Status Scle) : 확장 장애 상태 척도. NMO 뿐만 아니라 다발성 경화증(MS) 환자의 재발 중증도 평가, 장애를 정량적으로 평가하는데 사용
- FSS(Functional System Score)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 이네빌리주맙은 B 세포 특이적 표면항원인 CD19에 결합할 수 있는 인간화, 고친화성, 탈푸코실화(afucosylated) IgG1 kappa (IgG1κ) 단클론항체(mAb)로, ADCC 기전을 통해 형질모세포 및 몇 가지 형질세포를 비롯한 B 세포의 현저한 고갈을 유발함. 이네빌리주맙은 푸코실전이효소결핍 Chinese hamster Ovary 세포주에 사람 CD19 특이적 항체 유전자를 발현시켜 향상된 ADCC를 가지도록 균일하게 탈푸코실화된 항체의약품임.

1.2. 기원 및 개발경위

- 이네빌리주맙은 대부분 시신경염과 세로방향으로 확장된 횡단척수염, 그리고 드물게는 뇌와 뇌간에 영향을 주는 발병을 특징으로 하는 중추신경계의 희귀, 만성, 자가면역, 염증성 질환인 항아쿠아포린-4(AQP4) 항체 양성인 성인 환자에서의 시신경척수염범주질환(NMOSD)을 치료하기 위해 개발되었음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 시신경 척수염
  - 시신경척수염(neuromyelitis optica, NMO)은 자가면역에 의한 탈수초화와 괴사가 시신경과 척수에 주로 발생하는 심각한 신경계 질환으로 전 세계적으로 발생하지만 주로 우리나라를 포함한 동아시아에서 특히 많이 발생함. 1990년도에 임상적 병리학적 연구를 통해 다발성경화증과는 다른 중추신경계의 자가면역질환으로 개념이 변화되었으며, 질환에 특이적인 IgG가 aquaporin 4에 대한 항체임이 밝혀지면서 진단기준이 확립과 함께 독립된 질환으로 진단과 치료에 대한 연구가 활발히 되고있음. 다발성 경화증에 비해 임상경과가 현저히 나빠서 많은 수의 환자에서 후유장애가 발생하므로, 조기진단과 치료 및 적절한 장기치료계획의 정립이 중요함.
  - 이 질환에서 흔하게 나타나는 증상은 눈의 통증, 실명으로 이어질 수도 있는 한쪽 눈 또는 양쪽 눈의 시력 손실, 감각상실, 쇠약증(하반신마비 등), 방광 및 장의 기능장애, 몸통과 사지의 발작성 긴장성 연축, 레르미트징후 등이다. 질환이 뇌간으로 퍼지면 오심, 난치성 구토, 딸꾹질 그리고 급성 신경성 호흡기능 상실이 발생할 수 있음.
- 시신경척수염 범주 질환
  - 시신경척수염과 연관되고 NMO-IgG가 관찰되는 여러 질환들을 NMOSD라 할 수 있으며 시신경척수염을 비롯한 LETM, 재발하는 시신경염 recurrent isolated optic neuritis(RION)/양쪽의 시신경염 bilateral optic neuritis (BON), 자가면역질환과 동반된 경우, NMO-IgG 양성인 시신경염이나 척수염 또는 뇌병변, 시신경척수염의 전형적인 뇌병변을 동반한 시신경염이나 척수염등이 있음. NMO-IgG 양성 즉, 아쿠아포린-4(aquaporin-4, AQP4)에 대한 혈청 자가항체이며, 이는 NMO/NMOSD 환자의 60-90%에서 발견.
  - 시신경척수염범주질환의 치료

1. 급성기치료

- NMO 환자는 다발성경화증(multiple sclerosis, MS)에 비해 급성발병증상이 심하고 재발로부터 불완전한 회복으로 인한 장애를 조기에 가지는 경우가 많으므로 초기부터 보다 적극적인 치료가 필요.
- NMO 급성 발병시 고용량의 steroid 주사치료(methylprednisolone 1g/day for 5 days)를 시행한다. 스테로이드 치료에 반응이 적거나 없는 경우(EDSS 5.0 이상, MRC 등급 3 이하, 교정시력 0.2 이하), 치료에도 불구하고 증상이 진행하는 경우에 치료적 혈장 교환술(5~7회, 격일)을 시행. 혈장교환술의 시행 시기는 경한 재발일 경우에는 스테로이드 치료 후 2주간 관찰 후 결정하며 심한 재발, 즉 1) 부축없이 혼자 보행 불가능 상태(EDSS 6.0 이상이거나 근력이 MRC 등급 2 이하), 2)호흡 부전 상태(기관지 삽관 또는 인공호흡기가 필요한 상태), 3)최소 한쪽 눈이 기능적으로 실명 상태(교정시력이 0.1 이하)일 경우에는 1주간 관찰 후 결정한다. 혈장 교환술의 임상적 효과는 초기에 시행(15~20일 이내)했을 경우 더 효과적임.

2. 장기적인 재발 방지치료

- 재발성 NMO 환자의 경우 MS 재발 방지를 위해 사용되는 일반적인 면역조정제의 효과는 불확실하여 면역억제제들을 재발 방지에 사용. 면역억제치료는 1)NMO로 확진되거나 2)재발성 척추 3분절 이상의 세로로 확장된 횡단척수염(longitudinally extensive transverse myelitis, LETM) 3)뇌 MRI가

MS를 시사하지 않는 재발성 시신경염 4)첫 발병이라도 시신경 척수염 항체(NMO-IgG)가 양성인 척수염 또는 시신경염 5)NMO에 특징적인 뇌병변을 동반한 재발성 척수염 또는 시신경염 환자를 대상으로 한다. 추가적인 재발이 없는 환자에서 최적의 면역억제 치료 기간은 명확하지 않음.

1) 치료제

(1) Azathioprine과 prednisone

처음 진단된 NMO나 NMO 스펙트럼 질환 환자 또는 경한 발병을 하거나 연평균 1회 미만으로 재발하는 환자를 대상으로 azathioprine(2-3mg/kg/day)과 prednisone(1mg/kg/day) 단독 혹은 병용요법을 우선 시행. Azathioprine은 효과를 나타내기까지 시간이 오래 걸리고, prednisone은 장기 사용 시 여러 부작용으로 인한 제한점이 있어 스테로이드는 azathioprine이 충분한 효과를 나타낼 때까지 일시적으로 병용하면서 재발이 없을 경우 서서히 감량함. Azathioprine은 간기능 장애와 백혈구감소증의 부작용이 흔하므로 정기적인 혈액검사가 필요함(첫 1개월, 3개월, 이후로는 매 3~6개월마다).

(2) Mycophenolate mofetil

Mycophenolate mofetil(1-3g/day)은 guanosinenucleotide 합성에 관여하는 inosine monophosphate dehydrogenase를 가역적으로 억제하여 T와 B형 백혈구의 증식을 억제하여 면역억제 효과를 나타내며, 다른 면역억제제들과 비교 시 부작용이 적음. 또한 B 세포에 작용하여 항체생성을 억제하는 작용도 있어 NMO에서 재발 방지 및 장애의 안정화에 효과를 보임. Azathioprine에 반응하지 않거나 간기능 이상이나 백혈구감소증과 같은 부작용으로 사용하지 못하는 경우, mycophenolatemofetil로 대체하여 치료하는 것을 고려할 수 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 당해 품목이 B세포 고갈로 인한 항체생성 억제라는 기전에서, HBV 재활성화, 결핵 감염, 진행성 다초점 백질뇌병증(PML) 등의 안전성 고려사항이 있으며 해당 사항을 사용상 주의사항과 RMP에 기반영함.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 이네빌리주맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 순도, 삼투압, 첨가제, 당함량, 전하 이질성) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, 염화나트륨, 트레할로스이수화물, 폴리소르베이트80

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(삼투압, 순도, 첨가제, 전하 이질성) **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 사용기간 : -45 ~ -35℃, 제조일로부터 42개월 또는 2~8℃, 제조일로부터 12개월

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존시험	-40±■℃, 42개월	백	기준에 적합함
장기보존시험	5±■℃, 12개월		
가속시험	25±■℃/60±■%RH, 6개월		
가혹시험	40±■℃/75±■%RH, 3개월		

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 차광하여 동결되지 않도록 냉장(2-8 ℃) 보관, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 36개월(상업용)	바이알/유리	기준에 적합함
가속시험	25±2℃/60±5%RH, 6개월(상업용)		
가혹시험	40±2℃/75±5%RH, 3개월(상업용)		
광안정성	Q1B 조건		

사용 중 안정성시험	투여상황 시뮬레이션		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 원료의약품 : -45 ~ -35℃, 제조일로부터 42개월 또는 2~8℃, 제조일로부터 12개월
- 완제의약품 : 밀봉용기, 차광하여 동결되지 않도록 냉장(2-8 ℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 사용(유효)기간을 원료의약품의 경우 42개월, 완제의약품의 경우 36개월로 신청하였으며,「생물학적 제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제3호 및 제출된 장기안정성 자료 등에 따라 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과요약
단회투여 독성시험	huCD19 Tg mouse	IV	단회	0, 2.5, 10, 40	N	▪ 체중은 대조군에 비해 이상 영향 없음 ▪ 조직병리학적 결과 비장의 적색속질이 증식하였으며 백색속질이 위축 되었는데 이는 이네빌리주맙의 약리학적 특징으로 예상되는 것과 동일 ▪ NOAEL : 40mg/kg
	huCD19 Tg mouse	IV	단회	0,0.5,10,50	N	▪ 폐사한 동물은 없으며 체중이나 신체 검사에서 관찰된 이상 변동 없음 ▪ 혈액 검사결과 림프구를 비롯한 백혈구가 감소하였는데 이는 이네빌리주맙의 약리학적 영향으로 예상되는 것 ▪ 조직병리 검사 결과 이네빌리주맙과 관련된 변화가 림프조직에서 관찰. 림프기관의 림프구 괴사는 B 림프구와 연관된 것으로 보임 ▪ NOAEL: 50 mg/kg
반복투여 독성시험	huCD19 Tg 마우스	IV	주 1회, 총 5회(5주)	0.675,3.71, 36.6	Y	▪ 폐사는 없었으며 0.675mg/kg 수컷 1마리와 암컷 2마리의 폐사는 이네빌리주맙 투여와 관련된 것이 아닌 우연한 폐사 ▪ 이상 임상징후, 체중 및 사료섭취량의 감소 또는 생화학검사결과 변동 없음 ▪ 약리학적 효과 관련 비장, 림프절 등 B세포 소실 관련 용량의존적 현미경적 소견 관찰 ▪ NOAEL : 36.6 mg/kg
		IV	주 1회, 총 13회(13주)	0, 0.5,3.0,30	Y	▪ 시험약과 연관된 폐사, 임상징후, 체중, 사료섭취량 등의 변동 없음(30mg/kg/week 투여군 수컷은 회복기간 중 평균 체중증가량과 사료섭취량이 약간 감소) ▪ 약리학적 효과 관련 비장, 림프절 등 B세포 소실 관련 용량의존적 현미경적 소견 관찰

						▪ 면역원성 - 0.5 mg/kg군에서 2/17마리가 관찰 ▪ NOAEL : 30mg/kg
		IV	주 1회, 총 26회 + 37주 회복기	0, 3, 30	Y	▪ 시험약과 연관된 폐사, 임상징후, 체중 등의 변동 없음(모든 용량에서 발생한 폐사 또는 이상징후는 B 림프구의 감소와 관련이 없음) ▪ 약리학적 효과 관련 비장, 림프절 등 B세포 소실 관련 용량의존적 현미경적 소견 관찰 ▪ 면역원성 - 대조군에서 2/14마리, 3 mg/kg 군에서 2/14 마리에서 관찰 ▪ NOAEL : 30mg/kg
		SC, IV	주1회, 총 13회, 3개월	(SC) 0, 3, 30 (IV) 30	Y	▪ 피부궤양으로 인한 안락사 관찰(3mg/kg/week SC 투여군 수컷 1마리, 30mg/kg/week SC 투여군 암컷 1마리, 회복기간동안 3 mg/kgweek 및 30mf/kg/week SC 투여군 각 2마리, 30mg/kg/week IV 투여군 1마리) : 투여경로 간 차이는 확인되지 않았음) ▪ 면역원성 - 항체생성이 관찰되지 않음(대조군 3마리 및 3mg/kg/week SC 투여군에서 투여전 1마리에서 관찰) ▪ NOAEL - 피부 궤양/감염으로 인해 폐사가 발생하였으므로 피부 영향에 대한 NOAEL 측정되지 않음 - 전신 효과 NOAEL은 IV 투여군 <30 mg/kg/week, SC 투여군 30mg/kg/week
유전독성 시험						▪ ICH S6에 따라 생명공학 유래 제품은 해당 사항이 없음.
생식·발생독성 시험	Seg I Seg II	huCD19 Tg 마우스	IV	수컷 9주간 투여 (1주 1회) 암컷 5주간 투여 (1주 1회)	0, 3, 30	Y	• **수태능 및 배태자발달 조합시험** • 수태능 지수 및 합사한 마우스 수당 임신한 마우스 수가 감소하므로 수태능에 영향이 있음 • 이네빌리주맙을 투여한 마우스 태자에서 B림프구의 고갈이 초래되었으므로 이네빌리주맙은 태반을 통과하나 배태자 발달에 대한 이네빌리주맙의 영향은 없었음
	Seg III	huCD19 Tg 마우스	IV	수태 6,9,12,15,18일차 포유 1,4,7,10,14,20일차	0, 3, 30	Y	• **출생전후 발달 시험** • 어느 용량 수준에서도 F0 어미, F1 성장, 생존, 생식발달 및 성능, F2 태자에 대한 이상 영향 없었음. • F0 모체 독성, F1 전신 및 생식 독성, F2 배태자 발달 독성에 대한 NOAEL: 30mg/kg • F1 세대의 수컷과 암컷에서 B 세포 아집단의 수는 회복되었으나 B 세포 기능 회복에 이상이 발생하였으므로 발달 및 면역 독성에 대한 NOAEL 결정할 수 없음
발암성						• 발암독성시험 면제

시험						
국소독성 시험						• 반복투여 독성시험의 일부로 평가 - 3개월 피하 및 정맥 반복투여 독성시험에서 주사부위 급성/아급성 염증 확인(회복 기간 이후 소멸)
조직교차 반응	인간, huCD19 마우스, Fischer -344 랫드	동결 조직	in vitro		Y	• **조직교차 반응시험** • 이네빌리주맙 염색물질은 사람과 huCD19 Tg 조직의 B 세포에서는 세포막에서만 표지되었으며, 이를 제외한 세포에서는 세포질과 세포질 과립에서 표지 • 랫드는 세포질과 세포질 과립에서만 표지
조직 분포 시험	Fischer -344 랫드	IV	단회	25	N	• **랫드 생체내 분포 시험** • 폐사하거나 체중이나 신체 검사에서 관찰된 이상 변동 없음 • 혈관계와 고환을 제외하고는, 검사된 조직 중 어디에서도 검출 되지 않음
고환독성 시험	Fischer -344 랫드	IV	주1회, 총 5회 + 8주 회복기	0, 2.5, 25	Y	• **랫드 고환독성 시험** • 특이소견이 관찰되지 않음

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성평가 모델은 평가 가능한 관련 동물종이 없는 가운데, 인간 CD19 형질전환(huCD19 Tg) 마우스의 선택이 최선이라고 판단됨.

※huCD19 Tg 마우스 모델 선정의 타당성

1) 이네빌리주맙은 영장류 및 설치류의 CD19에 결합하지 않음
   - 약리시험자료에서 토끼 및 설치류의 B세포에 결합하지 않음을 확인
   - 조직교차반응성(TCR)시험에서 이네빌리주맙은 cynomolgus monkey나 랫트, B 세포 영역에 결합하지 않음

2) 혈액과 조직의 CD19+ B 세포 고갈과 회복의 약리학적 영향을 예측할 수 있음. 또한 사람 세포와 비슷한 결합 및 조절인자 기능을 보임

- 전반적으로 이네빌리주맙은 예상한 약리작용인 B 세포의 고갈 외에 임상적으로 상관성이 있는 유의한 독성학적 소견은 관찰되지 않은 것으로 판단됨.
- 폐사한 동물은 없었으며, 임상징후, 안과소견 또는 체중 영향은 없었음.
- 정맥주사와 피하주사의 독성을 비교한 3개월 시험에서 다른 반복투여 독성시험에서처럼 전신 B 세포 고갈이 피하와 정맥 투여군에서 관찰되었으나, 양쪽 투여군에서 피부궤양/감염이 관찰되었으나 이네빌리주맙의 약리효과에 의한 면역억제와 연관 있는 것으로 보임.
- 30 mg/mkg 정맥 투여군의 수컷에서 세기관지폐포암종이 관찰되었으나 이보다 더 긴 6개월의 만성독성학시험에서는 세기관지폐포암종이 관찰되지 않았으며 이 시험에만 국한된 소견이고 전주기 시험에서 약물을 투여하지 않은 수컷 huCD19 Tg 마우스에서 3.4%~8.9%의 발생률로 나타난 background finding 이었으므로, 환자에 대한 위험성을 의미하지는 않는 것으로 보임.
- 태자가 이네빌리주맙에 충분히 노출되며, 이네빌리주맙은 태반을 통과하여 태자의 B 세포를 효과적으로 고갈 시키며 B 세포 고갈로 인한 부정적인 소견은 없는 것으로 보아 약물의 노출이 태자에 미치는 독성은 없는 것으로 보임.
- 어느 용량 수준에서도 F0 어미, F1 성장, 생존, 생식 발달 및 성능, F2 태자에 대한 이상 영향 없었

음. F0 모체 독성, F1 전신 및 생식독성, F2 배태자 발달 독성에 대한 NOAEL은 30mg/kg임.

- 그러나 F1 세대에서 정상적인 B 세포 기능 회복에 이상소견 발생함.
- 인간과 랫트, 마우스의 조직교차 반응성 시험에서 이네빌리주맙은 B 세포에서는 세포막에서 표지가 되었으나 그 이외의 기관에선 세포질에 표지가 되었는데 랫트를 이용하여 B 세포가 아닌 조직에서의 이네빌리주맙 분포를 본 결과 막 또는 세포 내 신호는 없었으나 고환에서 정세관 내 세포 수가 두드러지게 감소하는 시험결과가 관찰되었음. 랫트를 이용하여 1개월 정맥 반복투여 고환 독성시험 결과 고환에서 발견된 육안상의 또는 현미경적인 소견이 없었으므로 조기 종결 되었으며 고환 독성의 근거는 없는 것으로 보임.
- NOAEL는 6개월까지 반복투여 독성시험 결과, 평가한 최고용량인 30mg/kg이었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- In vitro 시험
  - 단클론 항체 3649의 친화성 최적화
  - Anti-CD19 항체의 결합특성
  - 다양한 림프아구성세포주에 대한 이네빌리주맙의 in vitro Fc 면역기능
  - in vitro FACS 기반 세포독성 검사
  - 사람 형질세포 CD19 및 CD20의 차등발현
  - 이네빌리주맙의 in vitro에서 사람 형질세포의 고갈 중재
  - NHP B세포에 대한 mAb 16C4 결합
  - 이네빌리주맙은 토끼의 말초 B 세포에 결합능 평가
  - 사람 및 설치류 CD19 유전자의 서열 상동성과 사람 CD19 형질전환 마우스 모델의 사용
- In Vivo 시험
  - 사람 CD19 형질전환 마우스의 이네빌리주맙으로 인한 **B 세포 고갈**에 대한 추적연구
  - 이네빌리주맙 투여는 Sle1-사람 CD19 형질전환 마우스의 설치류 B 세포 대부분을 고갈시키며 자가항체의 혈청 역가감소
- ADME
  - 1건의 단회 투여, 6번의 반복투여에서 측정
- 별도의 안전성 약리시험은 수행되지 않았으나 독성시험에서 확인된 중요 기관에 대한 이상 영향이나 조직병리학적 소견의 근거는 없었다. 임상적 관찰이나 신체검사에서 발견된 영향 또한 없었음.

5.2. 효력시험

<In vitro study>

study #	결과
단클론 항체 3649의 친화성 최적화	
mAb 16C4의 결합력 평가	▪ 세포 표면에 재조합 사람 CD 19를 발현하는 B4 세포 300개를 사용하여 항원과 결합친화력이 높은 상보적 결정 부위(CDR) 변이체를 스크리닝함. 친화력을 높이는 모든 단일 아미노산 변동을 암호화하는 조합도서관을 스크리닝하여 변이체 16C4를 찾아냄 . ▪ 이네빌리주맙의 전구체인 인간화, 고 친화성 단핵성 변이체(mAb 16C4)는 parental 설치류 항

study #	결과
	체에 비해 약 [redacted]선택적으로 사람 CD19에 결합함.
개선된 형태의 항체 특성 확인	
Anti-CD19 mAb 3649와 mAb 16C4 (이네빌리주맙)의 결합력평가	1) 친화도 증가(결합력 증가) ▪ FACS 분석과 공초점(confocal) 레이저 주사현미경을 사용하여 인간화 anti-CD19 mAb 3649와 그의 친화도 향상 형태인 mAb 16C4(이네빌리주맙의 푸코실화 된 형태)의 결합력을 평가함. ▪ Daudi 사람 버킷 림프종세포(Daudi 세포)를 모델 B 림프구로 사용하였다. Anti-CD19 mAb 16C4는 최적화 하지 않은 anti-CD19 mAb 3649 보다 더 강하게 Daudi 세포에 결합함. 2) 내재화 감소 ▪ mAb 16C4가 개선하지 않은 mAb보다 ADCC 작용에 유리한 특성인 높은 친화도, 느린 해리 및 느린 내재화를 갖는다는 것을 알 수 있음. ▪ BIAcore법을 사용하여 평형 결합 상수를 측정한 결과 푸코실화 된 형태에 비해 탈푸코실화 한 사람 IgG1-Fc가 사람 활성화 Fcγ 수용체, FcγRIIIA와 그의 설치류 상동체인 FcγRIV에 약 10배의 결합력을 보임.
다양한 림프아구성세포주에 대한 이네빌리주맙의 in vitro Fc 면역기능	
B 림프종 세포주를 표적으로 하여 젖산탈수소효소 방출검사를 통한 이네빌리주맙의 ADCC 유도능력 시험	▪ B 림프종 세포계를 표적으로, KC1333 세포(BioWa의 자연살해[NK] 세포계) 또는 건강한 공여자에서 분리한 NK 세포를 작동 세포로 사용한 젖산탈수소효소 방출 검사로 이네빌리주맙의 ADCC 유도능력을 시험함. B 세포 림프종 표적이 있을 때와 정상적인 사람 혈청에서 CDC를 촉진하는 이네빌리주맙의 능력 또한 검사함. ▪ 그 결과, 이네빌리주맙은 in vitro에서 강한 ADCC 활성이 있음. 리툭시맙과는 달리 이네빌리주맙은 CDC 활성을 중재하지 않음. ADCC 검사에서 탈푸코실화 항체 이네빌리주맙은 다양한 B 세포주에 대하여 시험했을 때 푸코실화된 anti-CD19 mAb 16C4 보다 유의하게 강력함. ADCC는 KC1333 NK 작동세포 또는 신선한 공여자 유래 NK 작동 세포 양쪽에서 모두 일어남. ▪ 이네빌리주맙과 리툭시맙 모두 몇 가지 세포계에 유사한 최대 백분율 세포독성 수치를 나타내었으나, mAb 농도가 낮은 환경에선 이네빌리주맙이 보다 효과적이었음(낮은EC50 값에 상응함)
in vitro FACS 기반 세포독성 검사	
B 세포에 대한 이네빌리주맙의 in vitro 효과기 기능	▪ in vitro FACS 기반 세포독성 검사에서 다음 세 가지 원천에서 유래된 말초혈액 단핵세포(PBMC) 샘플에서 B 세포를 사멸시키는 이네빌리주맙의 능력이 확인됨 1) 건강한 공여자에서 분리한 신선한 PBMC, 2) 만성 림프성 백혈병(CLL) 환자의 냉동 PBMC, 3) 급성 림프아구성 백혈병(ALL) 환자의 냉동 PBMC. 이네빌리주맙은 건강한 PBMC 공여자로부터 온 B 세포를 사멸 시키는데 효과적이었으며 CD20을 표적으로 하는 리툭시맙보다 EC50 값이 전반적으로 낮았음. ▪ 그러나 특정한 경우(시험한 가장 높은 항체 농도)에서는 리툭시맙이 이네빌리주맙보다 최대 세포독성이 높게 나타남. 그림4는 이네빌리주맙과 리툭시맙의 ADCC 데이터를 비교한 것. 전반적으로 CD19를 표적으로 하는 이네빌리주맙의 B 세포 고갈 효과가 리툭시맙에 비해 우세함.
이네빌리주맙이 표적세포의 식균작용 유도(Matlawska-Wasowska et al, 2013)	
현미경분석으	▪ 현미경 분석으로 이네빌리주맙의 사람 단핵구 유래 대식세포가 항체 표지 백혈병 세포를 포

study #	결과
로 이네빌리주맙의 사람 단핵구 유래 대식세포가항체 표지 백혈병세포 포식 유도 효과 평가	식하도록 유도하는 효과를 평가함. ▪ 표적세포를 형광이 표지된 이네빌리주맙으로 코팅하여 사람 대식세포와 배양하고 4시간 동안의 표적세포 포식을 가시화 함. 배양 첫 30분 동안 대식세포와 이네빌리주맙으로 코팅한 표적 세포의 초기결합을 관찰하고 표적세포의 포식을 관찰. ▪ 표적세포와 작동세포의 비율은 1:3이었으며 대부분의 세포가 3시간만에 완전히 포식되었다. 이는 이네빌리주맙이 강한 ADCP 활성을 유도한다는 것을 의미함.
사람 형질세포 CD19 및 CD20의 차등발현	
인간 혈장세포 표면에서 CD19, CD20의 발현	▪ 형질세포는 분화된 B 세포로 외부항원을 찾아내고 중화시키는 항체를 분비함으로써 체액 면역에서 주요한 역할을 하며 일반적으로 형질세포는 감염 또는 백신과 같은 면역 자극에 반응하여 발달함. 그러나 자가면역질환이 있으면 형질세포가 자신을 공격하는 항체를 분비하여 질환 발병기 전에 주된 역할을 함. ▪ 이 시험의 목적은 사람 혈액과 조직에서 유래된 형질모세포와 형질세포의 CD19 발현을 자세히 규명하고 각 조직의 형질세포 표현형과 항원-특이적 면역글로불린 생성 간의 상관관계를 확인. ▪ CD19는 사람의 혈액, 편도, 비장 그리고 골수에 있는 정상 형질세포에 발현됨. CD20는 편도의 형질세포를 제외한 형질세포에는 발현되지 않거나 발현되더라도 미미하게 발현됨. CD19- 형질세포는 비장과 골수에서 하나의 형질세포 아집단으로 존재함. 골수 CD19- 형질세포와 CD19+ 형질세포는 거의 동일한 형태, 면역형질, mRNA 발현 그리고 기능을 가짐(Groves et al, 2018). ▪ 또한 골수와 비장의 CD19- 및 CD19+ 형질세포는 소아마비, 파상풍/디프테리아독소와 인플루엔자 백신 항원에 특이적인 항체를 분비하는 것으로 보아 모두 장기면역을 보조하는 것으로 보임.
이네빌리주맙은 in vitro에서 사람 형질세포의 고갈 중재	
인간 혈장세포에 대한 MEDI-551의 ADCC	▪ 두 가지 원천의 사람 형질세포를 사용한 in vitro 시험에서는 이네빌리주맙이 CD19 양성 형질세포의 ADCC를 중재하는 능력을 평가함. ▪ 이네빌리주맙은 사람 PBMC에서 분화된 형질세포와 사람 골수에서 신선하게 분리된 형질세포의 고갈을 유의하게 유도
NHP B 세포에 대한 mAb 16C4 결합	
유세포분석으로 측정한 단핵성 항체 16C4의 사람이 아닌 유인원 B 세포와의 결합능력	▪ FACS 분석으로 anti-CD19 mAb 16C4(이네빌리주맙이 푸코실화된 형태)의 사람 및 사람이 아닌 영장류의 B 세포의 CD19에 대한 결합력을 평가함. 표지된 anti-CD19 mAb 16C4는 사람 전혈 샘플의 CD20+ B 세포에 결합한 반면, cynomolgus monkey의 B 세포에는 결합하지 않음. ▪ 결론적으로 이네빌리주맙이 푸코실화된 형태인 anti-CD19 mAb 16C4는 FACS 분석으로 확인한 결과 [redacted] cynomolgus monkey, [redacted]의 B 세포가 발현하는 CD19에 교차 반응성이 없거나 미미한 수준.

study #	결과
이네빌리주맙은 토끼의 말초 B 세포 결합 평가	
토끼 말초 B 세포에 대한 MEDI-551 결합평가	▪ 이네빌리주맙은 사람이 아닌 영장류의 CD19에 교차 반응성이 없거나 미미한 수준이므로 토끼 CD19의 교차 반응성을 평가함. ▪ 탐지되는 이네빌리주맙과 IgM+ 토끼 B 세포의 결합은 없었던 반면, 이네빌리주맙은 사람 혈액의 모든 CD20 + B 세포에 결합하는 것으로 나타남.
사람 및 설치류 CD19 유전자의 서열 상동성과 사람 CD19 형질전환 마우스 모델의 사용(ONC551-0009)	
huCD19 Tg 마우스에서 얻은 인간 B 세포 및 마우스 B 세포 표면에 발현된 huCD19에 대한 MEDI-551 결합	▪ 사람 CD19 형질전환(huCD19 Tg) 마우스는 이네빌리주맙의 약역학과 안전성을 시험하기에 적합한 동물모델로 선정됨. 이 모델에서는 사람 CD19는 인체 내에서와 같이 B 계열 세포에서만 발현되며 인체의 세포 표면발현 패턴이 재현됨. ▪ FACS 분석으로 사람 B 세포에 발현된 사람 CD19 및 huCD19 Tg 마우스에 발현된 사람 CD19에 대한 이네빌리주맙의 친화력을 확인함. 사람 B 세포에 발현된 CD19와 이네빌리주맙의 결합은 huCD19 Tg 마우스에 발현된 사람 CD19와 이네빌리주맙의 결합과 유사함. ▪ 이네빌리주맙(mAb 16C4)은 huCD19 Tg 마우스의 B 세포에 특이적이며 혈액, 비장, 골수 및 복막 안 B 세포에 결합함.

<In vivo study>

study #	결과
사람 CD19 형질전환 마우스의 이네빌리주맙으로 인한 B 세포 고갈에 대한 추적연구	
huCD19 Tg 마우스에서 MEDI-551에 의한 B 세포 고갈에 대한 종단 연구	▪ huCD19 Tg 마우스를 사용하여 이네빌리주맙이 정상혈액과 조직에 있는 B 세포의 고갈과 회복에 미치는 영향을 조사함. 이네빌리주맙은 in vivo에서 혈액과 조직에 있는 B 세포를 효과적으로 고갈시킴. B 세포 고갈의 지속기간은 용량 의존적이었으며 이네빌리주맙 250 μg를 단회 주사한 뒤 10주 이상까지 지속함 ▪ B 세포가 IgG 대조약을 투약받는 동물과 유사한 수와 성숙도로 회복될 때까지는 추가적으로 [redacted]주가 소요됨. ▪ IgM 혈청농도는 동물에 이네빌리주맙을 50 또는 250 μg 투여한 지 각각 13 및 21주 후에 기저수치로 돌아옴. 동물에 이네빌리주맙을 50 μg 또는 250 μg 투여한지 21주 후에 혈청 IgG1과 IgG2b 수치가 기저수치로 돌아옴. 원래 농도가 낮았던 혈청 IgG2c, IgA 및 IgG3는 이네빌리주맙으로 인한 변동이 없었음. ▪ huCD19 Tg 마우스에 이네빌리주맙을 투여한 결과, 혈액의 B 세포가 현저하게 고갈된 뒤 얼마간 유지되었으며, 그 뒤 B 세포가 정상수치와 성숙도로 회복됨. 이네빌리주맙으로 인한 B 세포의 고갈은 항체 반응 또한 저해함.
이네빌리주맙 투여는 Sle1-사람 CD19 형질전환 마우스의 설치류 B 세포 대부분을 고갈시키며 자가항체의 혈청 역가감소	

study #	결과
Sle-1 huCD19 Tg 마우스에 대한 MEDI-551의 효과	▪ 자가면역 질환 마우스 모델을 사용하여 이네빌리주맙이 혈액, 조직 B 세포, 형질세포 그리고 혈청 자가항체에 미치는 영향을 평가 ▪ B6.Sle1-huCD19 Tg 마우스는 사람과 마우스 모두에서 강력한 자가면역 감수성 유전자자리인 Sle1 유전자자리가 동형이며 사람 CD19 이식 유전자를 가짐. 이러한 마우스는 자가면역 고유의 특성(높은 IgM 및 IgG 자가항체 수치, 결손된 B 세포 아집단, 그리고 현저하게 활성화된 B 세포와 T 세포)을 나타내나, 조기에 폐사하거나 신장 장애 증상을 보이지 않음. ▪ 0주 차에 이네빌리주맙을 10 mg/kg로 투여한 후 2, 6, 8 그리고 10주 차에 유지용량으로 마우스 당 400 μg를 투여함. 이네빌리주맙은 Sle1-huCD19 Tg 마우스의 혈액과 조직 내에 있는 B 세포를 용량 의존적으로 고갈함. ▪ 이네빌리주맙 투여 후 비장의 배중심 B 세포 및 형질세포를 비롯한 활성 및 분화된 B 세포의 수가 [redacted]총 혈청 면역글로불린과 순환하는 자가항체 및 염증 표지자도 감소함.
이네빌리주맙은 효과적으로 B 세포와 형질세포를 고갈시키며 실험상의 자가 면역성 뇌척수염 발생을 억제 (Chen et al, 2014)	
	▪ EAE(Experimental autoimmune encephalomyelitis) 모델을 통해 이네빌리주맙이 CD19를 표적하여 일으키는 B 세포 고갈을 평가함. ▪ 이네빌리주맙의 B 세포 고갈 효과와 Ig 및 병리에 대한 영향을 확인하기 위해 재조합 사람 미엘린 희돌기교세포당단백질(rhMOG)로 면역화되기 전이나 질환이 확인된 후에 CD19+ B 세포를 고갈시키기 위해 huCD19 Tg 마우스에 이네빌리주맙을 단회투여함. ▪ rhMOG 면역화 뒤에 이네빌리주맙을 투여한 결과 비장 B 세포 수의 감소가 유지되었으며 질환의 발달이 방지됨. 이네빌리주맙 투여는 질병 중증도를 완화하고 질환기간을 단축시킴. 이네빌리주맙을 단회 투여한 마우스는 EAE 중증도가 계속적으로 완화되었으며 23일 차에는 발생률(대조군Ab 100% vs 이네빌리주맙 66.7%)과 중증도(대조군Ab 2.94±0.24 vs 이네빌리주맙 0.56±0.13, $p < 0.0001$)가 감소해 거의 완전히 회복됨. ▪ 이를 통해 이네빌리주맙이 EAE 마우스에서 중추신경계의 자가반응성 형질세포를 비롯한 순환 및 조직 투과 B 세포를 효과적으로 고갈시킨다는 것을 알 수 있다. 이네빌리주맙 투여 결과 자가항체가 감소하고 중추신경계의 Ig- 및 보체 매개 염증반응이 저해되었다. 따라서 이네빌리주맙은 전임상 신경염증 환경에서 변인성 B 세포를 아주 효과적으로 표적함.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 이네빌리주맙에 대하여 진행된 단독 안전성 약리학 시험은 없었으나 4 개의 반복투여 독성시험)의 일부로 huCD19 Tg 마우스에서 심혈관계, 호흡계 및 중추신경계를 비롯한 중요 기관에 대한 영향이 평가됨. 독성시험에서 확인된 중요 기관에 대한 이상 영향이나 조직병리학적 소견의 근거는 없었으며 임상적 관찰이나 신체 검사에서 발견된 영향 또한 없었음. 또한 사람 TCR 시험에서 이네빌리주맙이 심장, 폐, 콩팥, 뇌 그리고 위장관을 비롯한 중요 조직의 세포막에 의도치 않게 결합하는 사례

는 없었음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 1회의 단회 투여시험과 6회의 반복투여시험을 통해 흡수・분포・대사・배설을 평가
- 이네빌리주맙을 단회 정맥투여한 후 Cmax는 용량 비례적으로 증가함. 전신 노출(AUCinf)은 용량 비례적인 수준 보다 가파르게 증가하는데 이는 이네빌리주맙의 약리기전으로 인해 이네빌리주맙의 농도가 높아질수록 림프구가 고갈되어 항체와 결합하는 항원이 줄어드므로 이네빌리주맙 용량이 증가함에 따라 청소율이 감소하고 이네빌리주맙의 말단 반감기가 늘어남.
- 이네빌리주맙을 투여한 후 AUC0-7d는 용량 비례적 수준 이상의 노출증가가 관찰됨. 마지막 이네빌리주맙 투약 후, 중간용량(3.71 mg/kg)과 고용량(36.6 mg/kg)에서 CD19+ B 림프구가 고갈되었기에 비슷한 청소율과 반감기(t1/2)를 가진 평행한 종말기가 관찰됨.
- huCD19 Tg 마우스에 정맥 이네빌리주맙을 투여한 후 전신노출이 용량 비례적인 수준보다 가파르게 증가하였으며 이는 상기한 이네빌리주맙의 약리전 기전으로 인해 항원이 줄어든 결과임.
- 첫 번째 및 26번째 이네빌리주맙 정맥주사를 투여한 후 수컷과 암컷 huCD19 Tg 마우스의 두 투여군(3 및 30 mg/kg)에서 노출(Cmax와 AUC0-7d)이 용량 비례적으로 증가함.
- 첫 번째 이네빌리주맙 피하주사 후, 3과 30 mg/kg 투여군의 노출(Cmax 및 AUC0-7d)은 거의 용량 비례적임. 이네빌리주맙을 13번째로 피하투여한 후 겉보기 청소율(CL/F)과 반감기(T1/2)는 두 투여군에서 비슷하였으며, 3과 30 mg/kg 각각 평균 t1/2 값이 18.2 및 20.6 일이었으며 평균 CL/F가 3.49 및 4.63 mL/kg/d였음. 이네빌리주맙 30 mg/kg 정맥투여 후의 T1/2는 피하투여와 비슷했으며 20.9일로 예측됨. 청소율은 4.83 mL/kg/d로 추정되며 생체이용률은 30 mg/kg 피하주사 시 104%로 추정됨.
- 처음 및 마지막 이네빌리주맙 정맥 볼루스 투여 후, 전신 노출은 3~30 mg/kg 범위에서 대략 용량 비례적으로 증가함. 모체 대비 태자의 이네빌리주맙 농도 퍼센트비는 [redacted]태자가 이네빌리주맙에 충분히 노출되었음을 확인
- 이네빌리주맙을 3 및 30 mg/kg 정맥(볼루스) 주사한 후의 모체 혈청의 이네빌리주맙 농도는 포유 21 일차에 대략 용량 비례적이었음. 출생 후 21 일차 차산자의 평균 이네빌리주맙 농도는 같은 주기에 있는 어미 동물의 이네빌리주맙 농도보다 약간 낮았으며 평균농도는 암컷과 수컷이 비슷함. 대조군 어미 동물 또는 차산자의 이유 시 수집한 혈청 검체에서 이네빌리주맙이 검출되지 않음.

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서

- 마우스혈청의 이네빌리주맙 측정을 위한 약동학적 정량법의 적격성평가
  - 마우스 혈청의 이네빌리주맙을 정량하기 위한 샌드위치 ELISA 법을 개발함.
- 마우스 혈청의 이네빌리주맙 측정을 위한 독성 동태학적 정량법의 밸리데이션
  - MedImmune은 GLP 안전성 평가시험의 마우스 혈청 검체 안의 이네빌리주맙 농도를 측정하기 위한 Meso Scale Discovery(MSD) 기술을 적용한 [redacted]을 통해 밸리데이션
- 마우스 혈청의 항이네빌리주맙 항체 검출을 위한 정량법의 밸리데이션
  - MedImmune은 마우스 혈청내 이네빌리주맙의 항약물항체(ADA)를 탐지하고 적정하기 위한 기술을 적용한 [redacted] 밸리데이션함.

5.4.2. 흡수

1) [redacted]

[redacted]

2) (**반복투여 TK**)인간화 CD19 형질전환 마우스의 1개월, 정맥 반복투여(0.675, 3.71, 36.6 mg/kg) 후 독성, 면역원성 및 독성동태학 시험

- 평균 C_{max}는 대략 용량 비례적으로 증가함.
- AUC_{0-7d}에서 용량비례적 수준 이상의 노출증가가 관찰됨.
- 반감기는 용량이 증가할 때 1.23일에서 6.09일로 그리고 10.4일로 증가함.
- 약동학 지표의 비선형성은 CD19+ B 림프구가 고갈되기 전 CD19 매개 세포 내 이입의 제거경로가 포화 되어 나타나는 것임.
- 투여군의 축적비는 각각 4.36, 3.07 그리고 2.75 임. 3.71 및 36.6 mg/kg 투여군의 청소율은 서로 비슷하게 나타남. 3.71 및 36.6 mg/kg 투여 후 비슷한 반감기($T_{1/2}$)를 가진 평행한 종말기가 관찰됨.
- 중간 및 고용량 투여군의 청소율은 항원 싱크가 없는 마우스에서의 사람 IgG1 항체 청소율을 보여주는데, 이는 중간 내지 고용량 투여군에서 CD19+ B 림프구가 고갈로 인한 결과임.
- TK는 중간 내지 고용량 투여군에서 투약기간 동안 성별에 따른 차이가 없었음. 하지만 저용량 투여군의 마지막 투약 후의 AUC는 암컷이 더 작았음. 이는 저용량 투여군의 암컷이 수컷보다 면역원성 발생률이 높고 고갈이 보다 적게 일어나 생기는 차이일 수 있음. 회복기 동안 암컷의 혈청 이네빌리주맙 농도는 수컷보다 가파르게 감소함.
- 이네빌리주맙을 투여한 후 말초혈액의 B 세포가 암컷과 수컷 모두에서 용량 의존적으로 고갈됨.
- 0.675 mg/kg 투여군(6/13, 암컷 4, 수컷 2)에서만 검출 가능한 수준의 ADA가 생성됨. 시험 종료 시점의 역가는 [redacted] 나타남.

3) **(반복투여 TK) HuCD19 형질전환 마우스**를 사용한 MEDI-551의 **3 개월 정맥 반복투여(0.5, 3 또는 30 mg/kg)** 독성, 독성동태학 및 면역원성 시험

- 평균 C_{max}는 대략 용량 비례적으로 증가함.
- $AUC_{(0-7)}$는 0.5 와 3.0 mg/kg 사이에서 용량 비례적인 수준보다 더 큰 노출증가가 있음. 첫 투여 후 관찰된 약동학 지표의 비선형성은 CD19+ B 림프구가 고갈되기 전 CD19 매개 세포 내 이입의 제거경로가 포화 됨으로 인해 나타남.
- 이네빌리주맙을 투여한 후 말초혈액의 B 세포는 수컷과 암컷 모두에서 용량 의존적으로 회복

4) **(반복투여 TK) HuCD19 형질전환 마우스**를 사용한 MEDI-551의 **6개월 정맥 반복투여(0.5, 3 또는 30 mg/kg)** 독성, 독성동태학 및 면역원성시험(**GLP**)

- huCD19 Tg 마우스 총 144마리를 이네빌리주맙 독성시험을 위한 3개의 투여군(Groups 1, 2, 3)에 배정함.
- 두 투여군(3 및 30 mg/kg)의 암컷과 수컷 양쪽에서 노출(C_{max}와 AUC_{0-7d})이 용량 비례적으로 증가함.
- 반감기는 암컷이 7.74~12.0일, 수컷이 19.4~21.3일로 암컷이 더 짧았음.
- 청소율은 3 및 30 mg/kg 투여군의 암컷이 각각 4.04 그리고 4.73 mL/day/kg, 3 및 30 mg/kg 투여군의 수컷이 각각 2.59 그리고 3.37 mL/day/kg으로 암컷이 수컷보다 더 빨랐음.
- 축적비는 3.94~6.99배임.
- Group 1[redacted] 그리고 Group 2(3mg/kg) 14마리 중 2마리에서 ADA가 생성됨. TK 시험군에서 면역원성 시험을 위한 검체를 수집하지 않았기에 ADA가 TK 프로파일과 TK 지표에 주는 영향은 분석하지 않음.

5) **(반복투여 TK) HuCD19 형질전환 마우스**를 사용한 MEDI-551의 **3개월 피하 반복투여** 독성, 독성동태학 및 면역원성 시험

- 노출(C_{max} 및 AUC_{0-7d})은 대략적으로 용량 비례적임. 농도-시간 프로파일에 성별에 의한 차이는 없음.
- 피하투여한 후 겉보기 청소율(CL/F)과 반감기($T_{1/2}$)는 두 투여군에서 비슷하였으며, 3과 30 mg/kg 각각 평균 $T_{1/2}$ 값이 18.2 및 20.6일이었으며 평균 CL/F가 3.49 및 4.63 mL/kg/d임.
- 이네빌리주맙 30 mg/kg 정맥 투여후의 $T_{1/2}$는 피하투여와 비슷했으며 20.9일로 예측되었음. 청소율

은 4.83 mL/kg/d로 추정됨.

- 축적비(AUC_{0-7d}(13차)/AUC_{0-7d}(1차))는 피하 및 정맥 30 mg/kg 투여군에서 비슷했으며 그 범위는 4.01(30 mg/kg IV)에서 4.84(30 mg/kg SC)임. 축적비는 3 mg/kg 피하투여군이 7.05로 더 높음.

5.4.3. 분포

5.4.3.1 조직분포

1) (non-GLP 독성학시험)

- 암컷과 수컷 Fischer-344 랫드에게 이네빌리주맙 또는 대조군 탈푸코실화 항체(R347 afuc)를 25 mg/kg를 단회 정맥주사한 후 이들의 조직 분포양상을 비교함. 이 시험의 결과는 사람 및 랫드의 동결조직을 사용한 조직교차 반응성 시험에서 관찰된 조직표지와 관련 있는 in vivo 영향을 평가하는데 사용됨.

2) (고환 독성평가)

- Fischer-344 랫드에 최대 25 mg/kg/week 용량을 1주 1회로 5주 동안 정맥 볼루스 주사한 후 이네빌리주맙의 고환 독성을 평가함. 랫드의 고환에서 육안상 또는 현미경적인 소견이 관찰되지 않았으며 고환 독성에 대한 근거가 없었으므로 시험을 조기 종료함.

5.4.3.2 태반통과 시험

1) HuCD19 형질전환 마우스를 사용한 정맥투여(3 또는 30 mg/kg) MEDI-551의 암수컷 수태 및 배태자 발생시험

- AAO00141은 huCD19 Tg 암컷 및 수컷 마우스의 이네빌리주맙 투여로 인한 교미 전, 교미 중, 착상 및 단단입천장의 폐쇄과정에 대한 이상 영향을 시험하였으며, 또한 유세포분석을 통해 마우스의 B 세포를 확인함.
- 전신 노출이 3 - 30 mg/kg 범위에서 대략 용량 비례적으로 증가함.
- 암컷 마우스에 3 및 30 mg/kg으로 5차례 투여한 뒤의 축적비는 각각 1.41배 및 1.99배였으며 수컷 마우스는 3 및 30 mg/kg으로 9차례 투여한 뒤의 축적비가 약 5.50배 및 2.50배였음. 3 mg/kg 투여군의 예상보다 높은 축적비는 첫 투여 후 혈청 농도가 상당히 낮았던 outlier 마우스 3마리에 의한 것일 수 있음. 3 mg/kg의 축적비는 위 3마리의 첫 투여 후 측정치를 배제한 후에 2.17배로 줄어듬.
- 모체 대비 태자의 이네빌리주맙 농도 퍼센트 비는 3 및 30 mg/kg 투여군에서 각각 114%와 31.1%으로 태자가 이네빌리주맙에 충분히 노출되었음을 확인

2) 마우스를 사용한 정맥투여 MEDI-551의 출산 전 및 출산 후 영향평가

- 착상부터 이유기까지 어미 동물의 시험약 노출이 어미 동물의 수태, 출산 및 포유 그리고 F1 신생 마우스의 성장, 생존 그리고 발달에 미칠 수 있는 이상영향을 확인하고자함. F1 세대의 생식능도 평가함.
- 포유일/출생 후 21일 차의 단일시점에 어미 동물과 새끼를 추출하여 어미 동물의 직접 노출과 비교한 새끼의 자궁 내 노출과 젖을 통한 노출을 확인함. 따라서 데이터의 비구획모델링을 진행하지 않음.
- 이네빌리주맙의 모체 혈청 농도는 포유 21 일차에 대략 용량 비례적이었으며, 3 및 30 mg/kg/dose 투여군에서 평균농도 범위가 각각 46.70~520.95 μg/mL임.
- 출생 21일 차 차산자 혈청의 평균 이네빌리주맙 농도는 같은 주기의 모체혈청 농도보다 약간 낮았으며, 3 mg/kg/dose는 30.42~33.33 μg/mL, 30 mg/kg/dose는 390.81~413.87 μg/mL로 평균농도는 수컷 차산자와 암컷 차산자에서 비슷하게 나타났음.

▪ 대조군 어미 동물 또는 차산자의 이유 시점에 수집한 혈청검체에서 이네빌리주맙이 검출되지 않았음.

5.4.4. 대사

- 이네빌리주맙의 대사시험은 진행되지 않았다.

5.4.5. 배설

- 이네빌리주맙의 대사시험은 진행되지 않았다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 이네빌리주맙의 *in vitro, in vivo* 효력시험 자료는 전반적으로 적절히 평가되었음.
- 이네빌리주맙은 인간 CD19에 특이적으로 결합하고, NHP나 설치류, 토끼에는 교차 반응성이 없었음. 따라서 human CD19 형질전환 마우스(huCD19 Tg 마우스)가 약리효과 평가를 위해서 관련성 있는 적절한 모델로 간주되었음.
- 이네빌리주맙은 anti-CD19 mAb로서 탈푸코실화된 형태이며 강한 결합력과 느린 해리도, 느린 내재화의 장점을 지닌 것으로 판단됨.
- 다발성 골수종 세포계를 통해 이네빌리주맙은 CD19+CD138- 세포만을 고갈시켰으며, CD138+CD19- 세포에는 영향을 미치지 않음을 보았을 때 CD19 특이적인 결합을 하는 것으로 판단됨.
- 이네빌리주맙은 효과적으로 ADCC와 ADCP 활성을 유도하는 능력을 가졌으나 CDC를 중재하지는 않음.
- CD19 특이적인 결합을 하고 CD20을 표적으로 하는 리툭시맙보다 EC50 값이 전반적으로 낮으며 효과적으로 B 세포를 고갈시킴.
- CD19발현 유무와 상관없이 자가항체를 분비하는 형질세포를 이네빌리주맙은 효과적으로 고갈시킴.
- 이네빌리주맙은 hu CD19 Tg 마우스에서 B 세포를 효과적으로 고갈시키며 B 세포의 회복 기간은 용량 의존적이었음.
- 이네빌리주맙은 B 세포를 효과적으로 고갈시키며 B세포 고갈에 따른 항체생성을 저해하였음.
- 이네빌리주맙은 자가 면역성 뇌척수염 발생률과 질병 중증도를 완화하고 질환기간을 단축시키는 것으로 보임 또한 자가 항체의 빈도를 감소 시키며 조절 T 세포를 증가시킴.
- 약동학 평가 결과,
  - 노출(C_{max}와 AUC)은 용량 비례적인 수준보다 가파르게 증가하는 것은 항원싱크의 영향으로 예상되며, 이후에도 B 세포가 고갈됨에 따라 비선형성이 나타남.
  - 태자 및 출생후의 이 약의 노출도를 평가한 결과, 모체 대비 태자의 노출도가 어미보다 비슷하거나 초과하는 것으로 보아 태자가 이네빌리주맙에 충분히 노출됨. 또한 출생 후 차산자의 평균 이네빌리주맙 농도는 어미 동물의 이네빌리주맙 농도 보다 약간 낮았음.
  - 랫트의 고환에서 이네빌리주맙의 비정상적인 분포가 나타났으나 연관성이 없는 것으로 보임.
- 면역원성 발생과 이로 인한 약동학적 영향에 대한 고찰을 별도로 제시하지는 않았으나, 면역원성 발생으로 인한 명확한 독성학적 영향은 확인되지 않았고, 동물에서의 면역원성 영향이 사람에서의 결과와 직접 적으로 명백하게 연관되지는 않을 수 있음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 비임상, 임상 TOC 자료제출증명서 (미국 FDA): 공증받은 자료 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 1상 2건[전신 경화증 환자 대상 1건(SSc; MI-CP200 시험), 재발형 다발성경화증 환자 대상 1건 CD-IA-MEDI-551-1102 시험)
- 2/3상 1건[NMOSD 환자 대상 1건(CD-IA-MEDI-551-1155)]

6.3. 생물약제학시험

- 이네빌리주맙 제제의 생체이용률 또는 생물학적 동등성을 평가한 임상시험은 없었음.

6.4. 임상약리시험

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	결과
1상	MI-CP200	이네빌리주맙 정맥주사의 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 단회, 안전성 및 내약성 평가, 용량 탐색 시험	반복적인 생검을 받을 수 있는 최소한의 피부 비후가 있는 성인 전신경화증(SSc)환자 28명	Cohort 1: 0.1 mg/kg, iv Cohort 2: 0.3 mg, iv Cohort 3: 1.0 mg, iv 또는 위약 Cohort 4: 3.0 mg/kg iv 또는 위약 Cohort 5: 10.0 mg/kg iv 또는 위약 무작위 기간: 단회투여+84 일의 추적기간	▪ 1차 평가변수인 안전성 및 내약성 평가 결과, - 투여 용량 범위에서 전반적으로 양호한 내약성 보임. - 시험 중 관찰된 주입 관련 반응은 이 약 투여 전 예비 투여로 완화 - 위약과 전체 이네빌리주맙 투여군 모두 과민성, 면역복합체 질환 혈구감소증, 심각한 감염 또는 PML의 TEAE가 발생하지 않음. - 이네빌리주맙 0.3 및 1.0 mg/kg 투여군에서 연구자가 시험약과 관련 있는 것으로 판단한 TESAE가 2건(심실상빈맥, 쇄골하정맥혈전증)이 발생하였으나 달리 설명할 수 있는 원인이 있었음. - 연구자가 시험약과 관련된 것으로 판단되지 않는 사망 사례가 1건 발생 - 임상적으로 유의미한 혈액검사, 혈청화학검사 또는 요검사 결과, 활력징후, ECG 또는 Ig 수치의 경향성은 없었음. ▪ 약력학 - 모든 MEDI-551을 처치받은 시험대상자에게서 순환 B 세포 고갈되었으며, B세포 고갈 및 고갈 유지, 회복기간은 용량 의존적이었음. - 면역원성은 16.7%였고, ADA 양성 환자에서 약물 제거는 빨랐고, B세포 고갈에 대한 영향은 ADA 음성 환자 대비 뚜렷하지 않았음.
1상	CD-IA-MEDI-551-1102	다기관, 다국가, 무작위, 맹검, 위약-대조, 용량상승 시험	재발성 MS 환자 28명	(IV 코호트)Day 1, 15에 투여 Cohort 1: 30 mg IV 이네빌리주맙 또는 위약 Cohort 2: 100 mg IV 이네빌리주맙 또는 위약 Cohort 5: 600 mg IV 이네빌리주맙 또는 위약	▪ 재발 형태의 다발성 경화증이 있는 성인 시험대상자에서 상승용량으로 IV 또는 SC MEDI-551을 투여한 뒤 안전성과 내약성을 평가. 주입반응 최소화 위한 예비투약 실시 ▪ 안전성 - IV 30~600mg, SC 60~300mg에서 양호한 내약성 관찰 - 주사 관련 반응은 위약과 이네빌리주맙 양쪽에서 모두 발생 - 가장 흔한 TEAE는 비인두염, 상기도감염, 혈압상승, 발열, 요로감염 그리고 주입반응. - TEAE는 대부분 Grade 1 또는 2 - 시험약과 관련 없는 사망 사례 1건 발생 - 총 Ig와 모든 Ig 아형의 감소가 확인되었으며 그 중에서 IgM의 감소가 두드러지나 임상적 유의성 규명되지 않음. ▪ 유효성 - 24주차까지 이 약 투여군 57.1%, 위약군 14.3%에서 재발하

				(SC 코호트) Cohort 3: 60 mg sc 이네빌리주맙 또는 위약 Cohort 4: 300 mg sc 이네빌리주맙 또는 위약	지 않았고 새로운 Gd-유발 T1 또는 T2 뇌 병변이 없었으며 EDSS 진행도 없었음. ▪ 약력학 - :MEDI-551의 2회 IV 또는 단회 SC 투여 후 모든 시험대상자에서 순환 B 세포의 지속적인 고갈이 관찰되었음. 위약그룹의 시험대상자는 기준치 주변의 변동을 보였지만 일관된 B 세포 고갈은 관찰되지 않음. - 모든 MEDI-551 처치 그룹에서 완벽한 B 세포 고갈이 관찰됨 (>99%). - B 세포 고갈의 기간은 기준선에서 ≥ 90 % 이며 회복 징후를 나타내는 시간은 용량 의존적 - B 세포 회복 시간은 용량 코호트 별로 유사함. - 모든 용량에서 MEDI-551은 거의 완전한 PC 유전자 시그니쳐를 고갈시킴. 시간이 경과하여도 위약군에서는 형질세포 시그니쳐의 변화가 관찰되지 않음. - MEDI-551 치료 후 마지막 시점에서 평가했을 때, 저용량 코호트(30mg IV)는 PC 시그니쳐가 기준점으로 회복되는 증거를 보여줌. 반면에 최고용량 코호트(600 mg IV)는 여전히 고갈된 상태였으며, 이로 말미암아 MEDI-551의 용량과 PC 시그니쳐의 회복은 상관관계가 있을 것이다라는 것을 시사함. - MEDI-551 (30, 100 및 600 mg) IV 주입 후, 혈청 농도는 빠른 분포기 후에 느린 제거기가 특징적인 이항지수적 형태로 감소 - MEDI-551의 PK는 14일동안 2번의 IV 투여 또는 단회 SC 투여 후에 조사 된 용량 범위 (30-600 mg)에서 선형임 - CL과 $t_{1/2}$은 용량 비의존적임. IV로 투여받은 코호트의 평균 CL은 173 mL/day(범위: 120-254 mL/day)이며 평균 $t_{1/2}$은 18일(범위: 13-25일) - 피하 투여 (60 및 300 mg)군은 느린 흡수와 느린 제거 양상 - 2가지 피하 투여 코호트에서 평균 $t_{1/2}$는 14일이며 범위는 11-20일임. - MEDI-551 피하주사의 추정 생체 이용률은 52%임. - 위약군과 MEDI-551 투여군에서 24주에도 EDSS 또는 FSS의 특이적인 변화가 관찰되지 않음. - MEDI-551을 투여받은 시험대상자에 중 ADA가 발생한 시험대상자는 없음.
2/3상	CD-IA-MEDI-551-1155	다기관, 다국가, 무작위, 이중맹검, 위약 대조, 공개라벨연장	NMOSD환자	무작위 대조군 주기: Day 1과 Day 15에 300mg iv 이네빌리주맙 또는 위약 (3:1 비율) 라벨공개: 라벨공개 Day 1 이네빌리주맙 300mg iv 투여, 라벨공개 Day 15 이네빌리주맙 (또는 위약) 300mg iv 투여, 그러고 이네빌리주맙 300 mg iv 투여	▪ 1차 평가 변수 - AQP4-IgG 혈청반응 양성 집단과 전체 ITT 집단에서 위약 투여군에 비해 AC 정의에 따른 NMOSD 발병 위험성이 통계적으로 유의하게 감소 ▪ 2차 평가 변수 - 1차 평가 변수의 통계적으로 유의미한 개선은 위약대비 이네빌리주맙의 2차 평가 변수 4개 중 3개의 충족으로 입증됨: EDSS 악화, 활성 MRI 병변 수, 그리고 NMOSD 관련 입원 환자 수 - 이네빌리주맙 300 mg을 IV로 투여받은 NMOSD 시험대상자들은 내약성이 좋았으며, 예상한 약력학적 효과를 보였으며 안전성 프로필도 허용가능함. AQP4-IgG 양성 시험대상자와 AQP4-IgG 음성 시험대상자 간의 약동학적 차이는 없었음.

				Q26W RCP(무작위, 대조군주기): 197일 공개라벨(마지막 환자가 공개라벨 시작한 후부터 최소 1년 최대 3년) 231명 무작위 배정 이네빌리주맙 n= 175(174명 처치) 위약 (n=56)	

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

- 정맥 내 및 피하 투여 후 이네빌리주맙의 PK는 제1상 시험 2건에서 그리고 2/3상 1건에서 평가.
- 1상: MI-CP200, CD-IA-MEDI-551-1102, 2/3상: CD-IA-MEDI-551-1155

1) **MI-CP200 (전신경화증 환자, 1상)**

표 2 투여군 별 이네빌리주맙 PK 지표의 요약 통계(Study CP200)

Dose (mg/kg)	n	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg•d/mL)	AUC_{inf} (μg-d/mL)	CL (mL/kg/d)	$T_{1/2}$ (d)	V_{ss} (mL/kg)
0.1	1	2.73	13.0	16.1	6.23	6.79	53.7
0.3	3 [a]	8.01(1.79)	45.7(12.9)	50.6(13.2)	6.19(1.53)	7.11(1.84)	58.9(24.5)
1.0	5 [b]	22.5(7.07)	202(79.2)	211(77.0)	5.31(2.16)	11.3(3.65)	69.3(11.4)
3.0	4 [c]	83.6(10.6)	781(230)	789(230)	4.08(1.26)	11.3(1.03)	63.4(22.4)
10.0	6 [d]	227(43.0)	2,840(260)	2,890(267)	3.49(0.346)	13.5(1.08)	71.6(8.15)

- 이네빌리주맙을 단회 정맥투여(0.1-10.0 mg/kg)한 후 비선형 PK가 관찰됨.
- C_{max}, AUC
  - 최대 관찰 농도(C_{max})은 용량비례적으로 증가 하였으나, AUC_{last}과 AUC_{inf}은 모두 용량 비례적인 수준다 가파르게 증가하였음.
- 제거(청소율)
  - 용량이 0.1에서 10.0 mg/kg으로 상승할 때 평균 전신 청소율은 6.23에서 3.49 mL/kg/day로 감소하였으며, 이는 고용량에서 CD19 매개 제거 경로가 포화되었기 때문인 것으로 추정됨.
- - 반감기($T_{1/2}$)
  - 1.0 mg/kg 이상의 용량에서는 서로 평행인 종말기와 서로 비슷한 종말 제거 반감기($t_{1/2}$, 11.3-13.5 일)가 관찰되었음.
- Vss

* '8.01(1.79)' 와 같은 표의 수치가 의미하는 것이 mean(±standard deviation)임.

2) CD-IA-MEDI-551-1102 (재발성 다발성 경화증, 1상)

- 이네빌리주맙 **정맥투여**(30, 100, 600 mg)
  - 혈청농도는 빠른 분포기 후에 느린 제거기가 특징적인 이항지수적 형태로 감소함.
  - 이네빌리주맙의 PK는 30-600 mg 용량 범위에서 용량비례적임.
- 이네빌리주맙 피하투여(60, 300mg)
  - 두 피하 코호트의 혈관 외 투여의 겉보기 CL(CL/F)과 $T_{1/2}$은 비슷하였음.

3) CD-IA-MEDI-551-1155(NMOSD, 2/3상)

- 노출(AUC)
  - 이네빌리주맙 각 두 투여일 간 시간이 14일로 짧았으므로 투여 후 14일차의 농도-시간 곡선(AUC_{0-14d})은 2회차가 1회차보다 45% 높았음.
- 제거 및 분포
- 개인간 PK 변동성
- 반감기
  - 이네빌리주맙의 종말 PK 반감기는 성인 NMOSD 시험대상자에서 약 18일.
- (AQP4 양성/음성 여부에 따른 농도-시간 프로파일)
  - 평균 PK 노출(C_{max} 및 AUC) : AQP4-IgG 혈청반응 음성 환자가 양성 AQP4-IgG 혈청반응 양성 시험대상자보다 약간 높았음. AQP4-IgG 혈청반응 음성 환자는 단 13명이였으며, 그 차이는 임상적으로 유의하지 않았음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 임산부
  - 이네빌리주맙과 같은 단클론성항체는 태반을 통과
  - Study 1155에서 이네빌리주맙을 투여하는 NMOSD 시험대상자가 임신한 사례가 1건 있었음. 임신기간과 출산 동안 발생한 합병증은 없었으며 선천적 기형도 보고되지 않았음. 그러나 임산부의 약물 사용으로 인한 위험성에 대한 결론을 내리기에는 자료가 충분하지 않음.
- 소아
  - 이네빌리주맙은 청소년과 소아에 대해 시험이 진행된 바 없다.
- 고령자
  - Study 1155에서약물을 투여받은 성인 NMOSD 시험대상자 230명 중 10명이 65세 이상 현재의 임상데이터는 고령자에 대한 치료적 유효성 또는 안전성에 대한 결론을 내리기에 충분하지 않음.
- 신장애 환자
  - 신장애가 있는 환자에 대한 이네빌리주맙의 약동학을 평가하기 위해 진행된 시험은 없음.
- 간장애환자
  - 간장애가 이네빌리주맙에 주는 영향을 조사하기 위해 진행된 정식 임상시험은 없었음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물 상호작용
  - 이네빌리주맙의 약물 간 상호작용 시험은 진행되지 않았음. 시토크롬 P450효소, 유출 펌프 그리고 단백질 결합 메커니즘은 사람화 IgG1 κ mAb인 이네빌리주맙의 제거에 관여하지 않음. 이네빌리주맙의 일차 제거경로는 내인성 IgG와 같이 세망내피계를 통해 제거됨. 따라서, 이네빌리주맙은 다른 약물과 약동학적 상호작용을 일으킬 잠재적 위험성이 낮음.

- 다른 B 세포 고갈제제와 같이 이네빌리주맙과 다른 면역억제제의 병용은 감염위험을 높일 수 있음. 아바타셉트, 아나킨라 그리고 토클리주맙을 비롯한 anti-TNF 치료제와 같은 생물학적 면역억제제와 중대한 약물상호작용이 있을 수 있음. 이네빌리주맙과 중등도의 약물상호작용이 예상되는 면역억제제는 병용투여하는 동안 감염의 징후와 증상을 모니터링 해야 함.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 집단접근법을 사용하여 성인 NMOSD 환자를 대상으로 한 핵심시험(Study 1155)과 2개의 초기단계시험(각각 SSc 및 재발성 MS에 대한 Study CP200와 Study 1102)의 PK 분석 결과(정맥 투여 : 213명 검체), 연령, 성별, 인종, 간장애 또는 신장애는 이네빌리주맙의 청소율에 영향을 주지 않았음.
- 집단 약동학 모델
  - 집단 정맥 PK 분석은 시험대상자 213명의 PK 검체 1,617개를 기반으로 함. 이네빌리주맙의 관측 농도-시간 데이터는 병행하는 선형 및 비선형 제거경로가 관찰되는 2-구획 집단 PK 모델로 적절히 구현됨.
  - 표적 매개 약물분포 모델에 따르면 이네빌리주맙은 수용체(CD19)를 매개로 제거됨. 이네빌리주맙을 투여한 후 시험대상자의 총 체내표적(CD19) 양이 감소할 것이므로 표적 매개약물의 CL은 시간 경과에 따라 감소하므로 PK는 시간에 따라 달라짐. 비선형 제거 경로의 최대 속도감소는 실험적으로 확인된 시간에 대한 1차식으로 설명됨.
- 이네빌리주맙의 제거는 간기능, 신기능 또는 기저 B 세포수, 병용약물의 영향을 받지 않았음. 항약물항체가 존재는 집단 분석 결과, 약물의 제거에 통계학적으로 유의한 영향을 주지 않았음.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 이네빌리주맙을 이용한 1상 2건, 2/3상 1건은 대상 질환 및 임상시험 설계가 다르나, 정맥 및 피하투여 후 말초 혈액 B 세포가 99%를 초과하여 효과적으로 고갈됨. 이네빌리주맙의 농도가 검출 불가능한 수준으로 내려간 시점에도 B 세포의 고갈상태가 지속됨. 또한, 이네빌리주맙 치료는 MS 및 NMOSD 환자의 전혈 내 형질세포 유전자 시그니처의 거의 완전한 고갈을 초래함.
- 노출-반응 상관관계
  - 성인 NMOSD 시험대상자에 대한 시험(Study 1155) 결과 및 집단 모델링을 통한 개인별 PK 노출, AUC 자료를 기반으로 약물 노출과 반응간의 상관관계를 평가한 결과, 약물 노출(AUC0-140)과 일차 유효성 평가 변수(NMOSD 발병) 및 주요 이차 유효성 평가 결과 간의 뚜렷한 상관관계는 없었음. 집단분석에 의하면 체중은 PK에 영향이 있었으나, 약물의 유효성에는 영향을 미치지 않았음. 따라서 체중에 따른 용량 조절은 필요하지 않음.
  - 항약물항체는 이네빌리주맙에 의한 유효성에도 뚜렷한 영향을 주지 않았음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- NMOSD 환자 대상 2/3상시험(Study 1155)에서는 1일차와 15일차 2차례에 걸쳐 이네빌리주맙 또는 위약을 300 mg 정맥 주사함. 모든 시험대상자는 197일차 또는 AC 판정 발병의 발생시점까지 무작위, 대조군 주기(RCP)를 지속함. RCP를 완료한 시험대상자는 6개월 간격으로 이네빌리주맙 300 mg를 정맥 주사받는 OLP로의 진입여부를 선택함. 어떤 사유에 의해서든 RCP 또는 OLP를 중단하는 시험대상자는 마지막 IP 투여로부터 총 12개월 동안의 안전성 추적 주기(SFP)에 진입함.

• Study 1155는 NMOSD 환자에 대한 이네빌리주맙의 유효성을 평가한 최초의 그리고 유일한 시험임.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

NMOSD 시험대상자를 대상으로 한 제 2/3상 글로벌 무작위 전향적 위약 대조 시험(Study CD-IA-MEDI-551-1155 [Study 1155])

■ 목적 및 평가변수

	목적	평가변수
1 차 목적	이네빌리주맙이 NMOSD 시험대상자의 NMOSD 발병위험을 낮추는 유효성을 위약과 비교	▪ 1일차로부터 197일차 또는 그 전에 AC(Adjudication Committee)에서 결정하는 NMO/NMOSD 발작 시작까지의 시간(일수) ▪ 평가시점(197일) : 위약 노출 최소화, 치료효과 관찰 시간 충분히 확보 ▪ NMOSD 발병의 정의 - NMOSD 발병에 대한 프로토콜의 기준을 하나 이상 만족하는 NMOSD와 관련된 새로운 증상이나 기존 증상의 악화를 통칭 - NMOSD 전문가 패널의 도움을 받아 3개의 부위(시신경, 척수, 뇌/뇌간)의 NMOSD 발병을 진단하는 18개의 임상적으로 유의한 기준을 채택하여 사용 표 1 프로토콜의 NMOSD 발병 정의 Example Symptoms of an NMOSD Attack[a] / Attack Type[b] / Protocol-defined Attack Criteria Blurred vision Loss of vision Eye pain / ON / 11 criteria total: • 8 criteria representing meaningful clinical change • 3 criteria representing inconclusive clinical change + MRI lesion Deep or radicular pain Extremity paraesthesia Weakness Sphincter dysfunction Lhermitte's sign(not in isolation) / Myelitis / 4 criteria total: • 2 criteria representing meaningful clinical change • 2 criteria representing inconclusive clinical change + MRI lesion Nausea Intractable vomiting Intractable hiccups Other neurological signs(eg, double vision, dysarthria, dysphagia, vertigo, oculomotor palsy, weakness, nystagmus, other cranial nerve abnormality) / Brainstem / 2 criteria total: • 2 criteria representing inconclusive clinical change + MRI lesion Encephalopathy Hypothalamic dysfunction / Brain / 1 criterion total: • 1 criterion representing inconclusive clinical change + MRI lesion ▪ 1차 평가변수 설정 사유(연간 재발률 대신 NMOSD 발병까지의 시간) - NMOSD 발병은 MS보다 심각하고 대부분 불완전 회복되며 영구적 장애 초래. 따라서 시험대상자가 전형적으로 경증 발병과 악화를 경험하고 회복정도가 각각 다른 MS 시험에서 주로 사용한느 것과 같은 연간 재발률 적용 시 시험 노출 기간 길어지고, 시험대상자에 대한 허용불가능한 위해 발생 가능. - NMOSD 발병까지의 시간은 노출 제한 및 유효성을 완전하게 평가 가능
2 차 목적	주요 이차 목적은 4개의 질환척도(EDSS 점수, 저대비 시력점수, 누적 총 활동성 MRI 병변수, NMOSD로 인한 입원)로 위약과 이네빌리주맙의 유효성을 비교	**- 주요 이차 평가변수** 1. 시작점 대비 RCP 마지막 방문일의 EDSS 악화 정도는 치료약물과 베이스라인 EDSS를 확증적 변수로 사용한 로그회귀 모델을 사용하여 평가. 2. RCP 중 마지막 방문일의 저대비 Landolt C Broken Rings Chart로 측정한 저대비 양안시력점수의 시작점 대비 변동 3. RCP 중 누적 총 활동성 MRI 병변(가돌리늄증강 신규 또는 신규/확대 T2). 4. NMOSD으로 인한 입원 수(하룻밤 이상의 입원으로 정의) **- 기타 이차 평가변수**

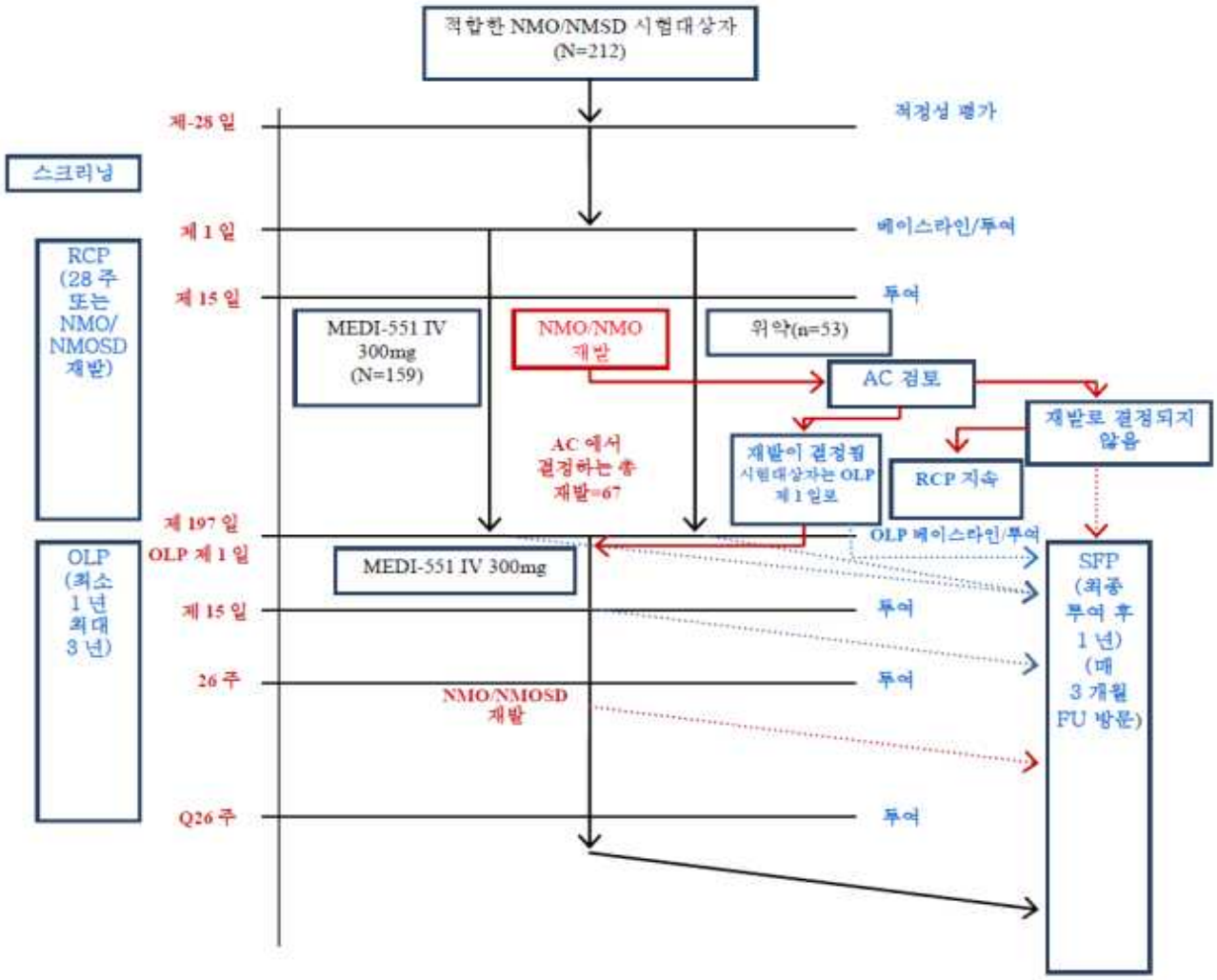
		5. 이네빌리주맙의 장기적 유효성을 연간 발병 발생률로 확인. 6. NMOSD 시험대상자에 대한 RCP 중 이네빌리주맙 1회 투여와 OLP 중 이네빌리주맙 반복투여의 안전성과 내약성 평가. 7. 이네빌리주맙의 NMOSD 시험대상자에 대한 면역원성과 PK 특성 분석.

■ **대상 환자 및 시험대상자수**

- AQP4-IgG 혈청반응 양성 또는 음성인 성인 NMOSD 시험대상자 231명, 유효성 분석 대상 230명
- ITT 230명/무작위배정 대조기간 완료 223명(97.0%), 공개라벨연장기 진입 213명

■ **시험방법**

- AQP4-IgG 혈청반응 양성 또는 음성인 성인 NMOSD 시험대상자에 대한 정맥 이네빌리주맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 라벨 공개확장 기간이 있는 다기관, 다국적, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조시험
- 위약 : 시험약 = 1:3 무작위배정
- 층화 : 스크리닝 당시 AQP4-IgG의 존재 여부로 층화, 일본 vs 비일본 지역 환자로 다시 층화
- 스크리닝(최대 28일) + 무작위배정기(28주(197일까지 추적) 또는 NMO/NMOSD 발작시까지) + 공개라벨기(1년 이상)
- 무작위배정 대조 기간 대상자 등록 기간 : 무작위배정 대조 기간 동안 AC 정의에 따른 NMOSD 발병이 총 67건 발생하는 시점, 또는 252명을 무작위 배정하여 약물을 투여받도록 하는 시점, 또는 독립적 데이터 모니터링 위원회(IDMC)가 등록을 중단하라고 권고하는 시점 중 가장 이른 시점에 대상자 등록 완료
- 공개 라벨기 참여
  - 무작위 맹검 기간(RCP) 동안 AC 판정 발병 경험 또는 발병 없이 197일차 방문 완료한 경우, 무작위배정기 종료하고, 공개라벨기 등록여부 선택하여 치료 개시 또는 지속 가능
  - 무작위배정 대조기간 동안 AC 가 발병이 아닌 것으로 확인한 경우 197일차까지 또는 AC가 NMOSD 발병으로 확인하는 다른 발병이 발생하는 시점까지 RCP를 지속



- 재발시 → rescue therapy → OLP
- 197일까지 재발없으면 → OLP

■ **용법・용량(정맥내 점적 투여, 90분간)**

▪ 스크리닝 및 무작위배정(-28일~1일)

- 3:1 비율, 무작위배정
- 층화

: AQP4-IgG(anti-aquaporin-4) 혈청검사 결과(양성 80 : 음성20), 지역(일본 및 일본 외)

▪ 무작위 대조 기간(RCP, Randomized -Controlled period 1일~197일, 28주)

- 치료군 1 : 제1일 및 제15일에 MEDI-551 300mg 정맥투여
  치료군 2 : 제1일 및 제15일에 위약 정맥투여
- 경구용 코르티코스테로이드 요법 병용(프레드니손 20mg 또는 등가 경구용 글루코코르티코이드)
  ・ 1일~14일 지속, 15일~21일까지 점감(21일까지 점감 완료)

▪ 라벨-공개 기간 (Open-label period)

- 무작위 대조 기간 완료 또는 NOM/NMOSD 발작 경험(AC에서 결정) 시험대상자 대상
- 최소 1년에서 최대 3년(마지막 시험대상자 시작 후) 또는 MEDI-551 허가 또는 개발 중단 중 먼저 발생하는 시점까지 매 26주마다 MEDI-551 300mg 정맥투여
  ・ 무작위 대조 기간 치료군 1(MEDI-551 투여군) : 1일 MEDI-551 300mg, 15일 위약 투여

· 무작위 대조 기간 치료군 2(위약 투여군) : 1일 및 15일 MEDI-551 300mg 투여

* 이후 매 26주마다 MEDI-551 300mg 정맥투여

▪ 안전성 추적관찰 기간(Safety Follow-up period)

- 조기중단 또는 라벨-공개 기간 종료 후(임상시험용의약품 최종 투여 시점) 52주 간

· 매 3개월마다 이상반응/중대한 이상반응, B 세포 수준, ADA 및 면역글로불린 수준 모니터링

■ **결과**

1) 인구통계 자료 및 베이스라인 특성

AQP4-IgG 혈청반응 음성	**AQP4-IgG 혈청반응 양성**
18명(7.8%)	**213명(92.2%)**

▪ 총 231명이 등록하여 무작위 배정

▪ 평균연령은 42.9세였으며 90.9%는 여성.

▪ AQP4-IgG 혈청반응 음성 시험대상자 중 남성 비율(47.1%)이 AQP4-IgG 혈청반응 양성 시험대상자 중의 남성 비율(6.1%)보다 더 높았음. 시험대상자의 52.2%는 백인.

▪ ITT 집단의 시험대상자 대부분(82.6%)은 시험 1일차를 기준으로 5년 이내에 NMOSD 진단을 받은 시험대상자였으며 시험 1일차 전의 평균 투병 기간은 2.49년. 시험대상자는 대부분(83.0%) 시험에 등록하기 전에 재발을 2회 이상 경험한 환자들이었다.

▪ 무작위 배정된 집단은 허가신청 적응증의 표적 집단을 적절히 대표함.

2) 유효성

① **일차평가변수: AC 판정 NMOSD 발병까지의 시간**

▪ 이네빌리주맙은 위약 대비 NMOSD 발병까지의 시간에 대한 위험을 통계적으로 유의하게 72.8% 감소시켰음. (HR : 0.272, 95% CI 0.1496, 0.4961 ; p <0.0001)

▪ 특히 유효성 분석 군의 대부분(약 92.2%)을 차지하고 있는 항 AQP-4 항체 양성 환자에서는 이네빌리주맙이 위약 대비 NMOSD 발병까지의 시간에 대한 위험을 통계적으로 유의하게 77.3% 감소시켰음. (HR : 0.227 95% CI 0.1214, 0.4232; p <0.0001)

▪ 항 AQP-4 항체 음성 환자는 17명/230명(7.4%)가 참여하였고, 위약 투여군이 없어, 위험비에 대한 평가를 할 수 없었음.

▪ AC 판정 NMOSD 발병의 특성

- AC 판정 발병 43건 중, 27건은 척수염, 20건은 시신경염, 2건은 뇌간 발병. 나머지 6건은 두 개 이상의 부위를 포함.
- 중증도는 지난 평가대비 신경학적 악화정도로서, 이네빌리주맙 투여군 중 28.6%는 major, 71.4%는 minor에 해당하였으며, 위약 투여군 중 45.5%는 major, 54.5%는 minor에 해당

② 주요 이차 평가 변수 (4개중 3개 통계적 유의하게 낮춤)

▪ 베이스라인 대비 EDSS 점수의 악화

- 시작점에 비해 RCP의 마지막 방문일에 EDSS 점수가 악화되는 시험대상자의 비율은 AQP4 IgG 혈청반응 양성 시험대상자 위약 투여군에 비해 낮았음.
- 항 AQP4 양성 환자 213명 중 이네빌리주맙은 위약 대비 EDSS 점수 악화 대상자 비율의 오즈비가 통계적으로 유의하게 낮았음(오즈비 0.371(95% CI: 0.1807, 0.7633; p = 0.0070). 이 결과는 전체 환자 230명을 대상으로 한 결과에서도 유사하게 관찰되었음. (오즈비 0.370(95% CI: 0.1850 0.7389; p = 0.0049)

▪ **저대비 시력점수**

- 베이스라인 대비 RCP 마지막 방문일의 저대비 시력점수 변동은 AQP4-IgG 혈청반응 양성 집단과 전체 ITT 집단 모두에서 이네빌리주맙 투여군과 위약 투여군이 서로 비슷했다. 투여군간 최소 제곱 평균차이는 AQP4-IgG 혈청반응 양성 시험대상자가 -0.038(95% CI: -2.3122, 2.2357; p = 0.9736), ITT 집단이 0.134(95% CI: -2.0254, 2.2941; p = 0.9026).

▪ **누적 총 활성 MRI 병변수(가돌리늄증강 신규 또는 신규/확대 T2)**
- 누적 활동성 MRI 병변수는 AQP4 IgG 혈청반응 양성 집단(비율비: 0.568, p = 0.0042)과 총 ITT 집단(비율비: 0.566, p = 0.0034) 양쪽의 이네빌리주맙 투여군에서 위약 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 적었음.

▪ **NMOSD로 인한 입원**
- NMOSD로 인한 누적 입원횟수는 AQP4 IgG 혈청반응 양성 집단(비율비: 0.258, p = 0.0115)과 ITT 집단(비율비: 0.286, p = 0.0100) 양쪽의 이네빌리주맙 투여군에서 위약 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 적었음.

3) 권장 용법・용량에 관련한 임상유효성

▪ NMOSD에 대한 이네빌리주맙 300mg 권장
- RCP의 일차 및 주요 이차 평가변수의 노출-반응분석과 OLP에서 확인된 말초 CD20+ B 세포의 지속적인 고갈을 통해 1일차와 15일차 그리고 이후 6개월 간격으로 300 mg로 정맥 주사하는 것이 NMOSD 치료에 적절한 이네빌리주맙의 용법이라는 것을 확인함.
- 300 mg 용량은 Study 1155에서 약동학 변동의 영향을 최소화하였으며 ADA 존재여부와 체중은 일차 유효성 평가변수에 뚜렷한 영향을 주지않았음.
- 집단약동학 및 유효성 분석에 따르면 용량조절을 필요로 하는 부분집단은 없었음.
- 성인 NMOSD 환자에 대한 이네빌리주맙의 권장용량은 다양한 결과를 통해 1일차와 15일차에 300 mg를 정맥주사한 이후 6개월마다 300 mg를 단회 투약하는 것으로 설정됨.

4) 안전성 결과

▪ RCP와 OLP에 걸쳐 시험대상자 225명이 이네빌리주맙을 1회 이상 투여받음. 전체 이네빌리주맙 집단의 환자 대부분은 이네빌리주맙을 365일을 초과하여 투여받음. 데이터 마감일 2018년 10월26일 기준으로 이네빌리주맙 노출의 총PY는 357.75년임. RCP 중 1회 및 OLP 중 반복 투여한 이네빌리주맙은 NMOSD 환자에서 내약성이 있었다. RCP에서 TEAE 발생률은 투여군에 걸쳐 비슷함(As-treated 집단의 이네빌리주맙 투여군 중 71.8%, 위약 투여군 중 73.2%).

▪ RCP와 OLP 중 이네빌리주맙을 투여받은 시험대상자에서 가장 흔히 보고된 우선 순위용어(PT) 별 TEAE는 요로감염, 비인두염, 주사관련반응 그리고 관절통.

▪ 관절통 발생률은 이네빌리주맙 투여군이 위약 투여군보다 수적으로 높았음(9.8% vs 3.6%) RCP에서가 OLP 보다 높았음(위약/이네빌리주맙 시험대상자 5.9%, 이네빌리주맙/이네빌리주맙 시험대상자 4.3%). 이네빌리주맙과 관련된 잠재적으로 높은 관절통 발생률의 원인이 될 수 있는 생물학적요인은 없음.

▪ TEAE 양상은 AQP4-IgG 혈청반응 양성 집단과 총 As-treated 집단에서 비슷하게 나타남.

▪ 모든 기타 임상실험실 결과에서 임상적으로 유의미한 경향이 확인되지 않았음.

▪ 이네빌리주맙 노출 시험대상자의 임신 사례가 1건. 임신 기간과 출산 동안 발생한 합병증은 없었으며 선천적 기형도 보고되지 않았음.

▪ 활력징후, ECG, 신체검사 결과 또는 자살 검사결과에서 이네빌리주맙 투여와 관련된 것으로 확인된 유의미한 경향은 없었음.

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- ISI 결과보고서 제출

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- AQP4-IgG 혈청반응 양성 또는 음성인 성인 NMOSD 시험대상자 231명이 등록한 핵심임상시험(1155) 시험에서 1차 유효성 평가변수인 1일차로부터 197일차 또는 그 전에 심사위원회(AC) 판정 NMOSD 발병이 발생하기 까지의 기간(일)에 대해 평가한 결과, 이 약은 위약 대비 통계적으로 유의하게 발병 위험을 72.8% 감소시켰음(HR : 0.272, 95% CI 0.1496, 0.4961 ; p <0.0001). 특히 유효성 분석 군의 대부분(약 93%)를 차지하고 있는 항 AQP-4 항체 양성 환자에서는 이네빌리주맙이 위약 대비 NMOSD 발병까지의 시간에 대한 위험을 통계적으로 유의하게 77.3% 감소시켰음.(HR : 0.227 95% CI 0.1214, 0.4232; p <0.0001)

약제	참여자수	위험비(95% CI)
이네빌리주맙	n=230(위약;56, 이네빌리주맙;174)	0.272(0.1496, 0.4961)

- 주요 이차 평가변수인 베이스라인 대비 EDSS 점수의 악화 대상자 비율도 항 AQP4 양성 환자 213명 중 이네빌리주맙은 위약 대비 EDSS 점수 악화 대상자 비율의 오즈비가 통계적으로 유의하게 낮았음(오즈비 0.371(95% CI: 0.1807, 0.7633; p = 0.0070). 누적 활동성 MRI 병변수 또한 AQP4 IgG 혈청반응 양성 집단(비율비: 0.568, p = 0.0042)과 총 ITT 집단(비율비: 0.566, p = 0.0034) 양쪽의 이네빌리주맙 투여군에서 위약 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 적었음. 그리고 NMOSD로 인한 누적 입원횟수는 AQP4 IgG 혈청반응 양성 집단(비율비: 0.258, p = 0.0115)과 ITT 집단(비율비: 0.286, p = 0.0100) 양쪽의 이네빌리주맙 투여군에서 위약 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 적었음. 다만, 베이스라인 대비 RCP 마지막 방문일의 저대비 시력점수 변동은 AQP4-IgG 혈청반응 양성 집단과 전체 ITT 집단 모두에서 이네빌리주맙 투여군과 위약 투여군이 서로 비슷하여 통계적으로 유의한 차이를 입증하지 못했음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

■ Study 1155 시험 (NMOSD 환자)

- 이네빌리주맙은 수용가능한 내약성을 보였음.
  - 총 이네빌리주맙투여 174명중 125명(72%)에서 AE가 발생했고, 위약투여 56명중 41명(73%)에서 AE가 발생, 약물투여군에에서 SAE는 8명(5%), 위약군에서 5명(9%)발생함)
- RCP와 OLP 중 이네빌리주맙을 투여받은 시험대상자에서 가장 흔히 보고된 우선 순위용어(PT) 별 TEAE는 요로감염, 비인두염, 주사 관련 반응 그리고 관절통이었음.

- 관절통 발생률은 이네빌리주맙 투여군이 위약 투여군보다 수적으로 높았음(9.8% vs 3.6%). RCP에서가 OLP 보다 높았음.
- TEAE 양상은 AQP4-IgG 혈청반응 양성집단과 총 As-treated 집단에서 비슷하게 나타남.
- OLP에서 2건의 사망이 발생함. 시험대상자 1명이 NMOSD 합병증으로 사망했음. 나머지 1건은 치명적인 치료발현 중대한 이상사례(TESAE)인 폐렴으로 인한 사망이었음. 이 사례는 OLP에서 보고된 "상당히 확실한 다촛점 진행성 백질뇌병증[PML]" 1건과 관련되며, 확정진단을 할 수 없는 새로운 뇌병변으로 선별진단은 PML, 급성파종뇌척수염, 또는 비정형 NMOSD 발병을 포함함.

▪ 2건의 1상 임상시험에서도 이네빌리주맙의 내약성은 양호하였음.
- 요로감염, 비인두염 및 주사관련반응 TEAE는 MS 환자를 대상으로 하는 1상 임상시험의 높은 빈도수의 TEAE와 유사함.
- 1상 임상시험에서 약물 과잉투여로 인한 사망자가 발생하였으나 이네빌리주맙과는 관련이 없었음.

▪ 2건의 1상 및 1건의 3상 임상시험에서 이네빌리주맙 투여 후 임상적으로 유의미한 혈액검사, 혈청화학 검사 또는 요검사결과, 활력징후, ECG 결과는 없었음.

6.6. 가교자료

- 가교시험 면제 증명서 제출(희귀의약품 지정)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심시험에서 이네빌리주맙은 위약 대비 NMOSD 발병까지의 시간에 대한 위험을 통계적으로 유의하게 72.8% 감소시켰으며 특히 유효성 분석 군의 대부분(약 93%)를 차지하고 있는 항 AQP-4 항체 양성 환자에서는 이네빌리주맙이 위약 대비 NMOSD 발병까지의 시간에 대한 위험을 통계적으로 유의하게 77.3% 감소시켰음. 다른 유효성 평가 변수에서도 시신경척수염 관련 개선효과를 보였음.
- 안전성 관련 이 약에 대한 순응도는 좋았으며, 양호한 내약성을 보였음. 다만 항체 생산 억제로 인한 감염관련 반응이 발생함.
- 안전성 측면에서는 임상적으로 상관성 있는 영향은 없었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가(2020.06.11.), 일본 허가(2021.03.23.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당 사항 없음(제출당시 국내 허가 받은 제품 없음)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	미쓰비시다나베파마코리아(주)	**허가일**	2021.08.05.
제품명	업리즈나주(이네빌리주맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.0
주성분 및 함량	1 바이알(10ml) 중 이네빌리주맙 100밀리그램		
효능·효과	항아쿠아포린-4(Aquaporin-4, AQP4) 항체 양성인 성인 환자에서의 시신경척수염범주질환의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
#1. 주입 반응 #2. 호중구감소증	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서 환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
#3. 과민반응(아나필락시스와 중증피부반응 포함) 및 면역복합질환 #4. 심각한 감염 (바이러스 재활성화와 기회감염 포함) #5. 진행성다초점백질뇌병증(PML)	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서 환자용 설명서
3. 중요한 부족정보		
#6. 임부 및 수유부에서의 안전성 #7. 18세 미만 청소년에서의 안전성 #8. 65세 초과 고령자에서의 안전성 #9. 장기안전성	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서 환자용 설명서