의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020.12.23	접수번호	20200277720
신청구분		신약(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국쿄와기린(주)		
제 품 명		포텔리지오주20밀리그램(모가물리주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		모가물리주맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형 : 용액 주사제 함량 : 1 바이알(5 밀리리터) 중 모가물리주맙 20 밀리그램		
신청 사항	효능효과	이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 경험이 있는 균상식육종 또는 시자리증후군 성인 환자의 치료		
	용법용량	1mg/kg으로 최소 60분 동안 정맥주사로 투여한다. 첫 주기(28일)에는 매 주에(1, 8, 15 및 22일) 투여하며, 이후 주기에는 질병의 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 각 28일 주기의 2주 마다(1, 15일) 투여한다 (이하 상세내용 생략)		
최종 허가 사항	허가일자	2022.09.22.		
	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) : 2018.11. 유럽(EMA) : 2018.08.		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사관, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 최경민 주무관, 오우용 (백대현) 연구관, 정지원 과장 (기시) 권오석 주무관, 오우용 (백대현) 연구관, 정지원 과장

			(RMP) 이진영(황유리) 주무관, 김영림(승호선) 연구관, 김은주(문은희) 과장
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	최유정 심사관, 이경욱 사무관, 김은주 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

이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 경험이 있는 균상식육종 또는 시자리증후군 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

1mg/kg으로 최소 60분 동안 정맥주사로 투여한다. 첫 주기(28일)에는 매 주에(1, 8, 15 및 22일) 투여하며, 이후 주기에는 질병의 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 각 28일 주기의 2주 마다(1, 15일) 투여한다. 이 약은 예정일로부터 2일 이내에 투여해야 한다. 이 약의 투여가 2일 이상 늦어진 경우, 가능한 한 빨리 다음 용량을 투여해야 하며, 이후 새로운 투여일을 기준으로 투약일정을 다시 계산해야 한다. 이 약을 처음 투여하는 경우, 해열제 및 항히스타민제의 사전 투약이 권장된다. 주입 관련 반응이 발생하는 경우, 이 약을 다음 투여할 때도 사전 투약을 실시한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 가. 이 약으로 치료받은 환자들에서 스티븐스-존슨 증후군(SJS)과 독성 표피 괴사 용해(TEN) 등 중대한 피부 반응이 보고된 적이 있다. 이 중 일부는 치명적인 결과의 보고였다. 스티븐스-존슨 증후군(SJS)과 독성 표피 괴사 용해(TEN)를 암시하는 증상이나 징후가 있는 환자들은 면밀하게 관찰해야 한다. 중대한 피부 반응이 발생할 경우, 스티븐스-존슨 증후군과 독성 표피 괴사 용해가 배제되고, 피부 반응이 1등급 이하로 해결되지 않는 한, 이 약을 중단하고 치료를 재개해서는 안 된다. 스티븐스-존슨 증후군과 독성 표피 괴사 용해가 발생한 경우 투약을 중단하고, 적절한 조치를 취해야 한다. 나. 치명적이거나 생명을 위협하는 급성 주입 관련 반응이 이 약을 투여한 환자에

서 관찰되었고, 대부분은 첫 번째 주입 동안 또는 직후에 발생하였다(투여 동안 또는 투여 후 24시간 이내). 주입하는 동안 및 주입 후 환자를 주의 깊게 관찰해야 한다. 주입관련 반응이 발생한 경우 투여를 중단하고 적절한 조치를 취해야 한다. 증상 해결 후, 느린 속도로 주입을 다시 시작할 수 있다. 아나필락시스 반응이 발생할 경우, 투여를 즉시, 영구적으로 중단하고 적절한 조치를 취해야 한다.

다. 이 약으로 치료받은 환자는 중대한 감염 및 바이러스 재활성화 위험이 증가한다. 감염 징후와 증상을 모니터링하고 신속하게 치료해야 한다.

라. 이 약을 투여한 환자에서 치명적이거나 생명을 위협하는 자가 면역 질환이 보고되었다. 면역 매개 이상반응 발생이 의심되는 경우 일시적 또는 영구적으로 투여를 중단하여야 한다. 자가면역 질병 이력이 있는 환자에게는 이 약물의 투여에 대한 유익성-위험성을 고려하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 성분에 대해 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

가. 이 약 투여 후에 동종 조혈모세포 이식을 받은 경우 중증의 이식편 대 숙주 질환을 포함한 합병증이 보고되었다. 이 약 투여 후에 단기간(약 50일) 내에 동종 조혈모세포 이식을 받을 경우, 이식 합병증의 위험이 더 높은 것으로 보고되었다. 이식 관련 합병증의 초기 증거를 위해 환자를 면밀히 관찰해야 한다. 자가 또는 동종 조혈모세포 이식 후 이 약 치료에 대한 안전성은 연구되지 않았다.

나. 종양 용해 증후군(TLS)이 이 약을 투여한 환자에서 관찰되었으며, 주로 치료 첫 달에 가장 빈번하게 관찰되었다. 종양이 급속도로 증식하거나, 종양 부하가 큰 환자에서 종양 용해 증후군 발생 위험성이 크다. 특히, 투여 첫 달에 적절한 실험실적, 임상적 검사를 통해 면밀히 증상을 관찰해야 하며, 적절히 관리해야 한다.

다. 균상식육종 또는 시자리증후군 환자를 대상으로 한 임상시험에서 1건의 급성 심근경색이 이 약을 투여한 환자에서 관찰되었다. 심장 질환과 관련이 있는 위험요인이 있는 환자는 반드시 관찰하여야 하며, 적절한 예방조치를 취해야 한다.

4. 약물이상반응

가. 안전성 프로파일 요약

최소 1회 이상 이전 전신치료를 받은 환자를 대상으로 한 임상시험0761-010에서 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상사례는 폐렴, 발열, 주입 관련 반응 및 연조직염이었다. 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 주입 관련 반응과 발진이었다. 중증 이상반응으로는 호흡 부전(1.1%), 다발 근육염과 패혈증(각 0.5%)이 보고되었다.

나. 약물이상반응 목록 표

임상시험 0760-010에서 이 약에 대해 보고된 약물이상반응을 체내 기관별로 분류하여 빈도별로 정리하였다. 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다;

매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 ~ <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100); 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000), 알 수 없음 (이용 가능한 데이터로부터 추정할 수 없음)

기관	빈도
혈액 및 림프계	
빈혈, 호중구 감소증, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증	흔하게
내분비계	
갑상선 기능 저하증	흔하게
위장관계	
변비, 설사, 구역, 구내염	매우 흔하게
구토	흔하게
전신장애 및 투여부위 상태	
피로, 말초 부종, 발열	매우 흔하게
간담도계	
급성 간염, 간염	흔하지 않게
감염	
감염[a]	매우 흔하게
상기도 감염	흔하게
손상, 중독 및 시술 합병증	
주입 관련 반응	매우 흔하게
검사 수치 이상	
알라닌아미노전이효소(ALT) 상승, 아스파테이트아미노전이효소(AST) 상승, 혈중 알칼리 인산분해효소(ALP) 상승, 림프구 수 감소	흔하게
대사 및 영양계	
종양 용해 증후군	흔하지 않게
신경계	
두통	매우 흔하게
피부 및 피하조직	
약물 발진(피부발진 포함)	매우 흔하게

감염[a]: 모낭염, 연조직염, 칸디다증, 폐렴, 패혈증, 피부 감염, 외이도염, 대상포진, 포도상구균성 피부 감염, 요로 감염, 단순포진 및 거대세포 바이러스

다. 특정 이상사례에 대한 기술

1) 피부반응

이 약을 투여한 환자들에게서 약물 발진이 나타났으며, 그 중 몇몇에서는 중증 및

/또는 중대한 약물 발진을 보였다. 이 약물 치료와 관련된 피부 반응의 대부분은 1등급 또는 2등급이었으며, 3등급 이상의 약물발진은 약 4.3%의 환자에서 관찰되었다. 약물 발진 증상 발현에 대한 잠복 경향은 관찰되지 않았다.

2) 주입관련반응

이 약을 투여한 환자 중 33%에서 주입관련반응이 관찰되었다. 이 약물 치료와 관련된 주입관련반응의 대부분은 1등급 또는 2등급이었으며, 최초 주입 동안 또는 직후에 발생하였다. 3등급의 중증 주입관련반응은 4%의 환자에서 발생하였다.

주입관련반응의 발생률은 최초 주입 후 가장 높았으며(28.8%), 2회 이상 주입 후 환자의 3.8% 이하로 감소하였다.

대략 6%의 환자에서 주입 중단이 발생하였으며, 이 중 대부분(약 90%)이 이 약 치료의 첫 번째 주기에서 발생하였다.

임상시험 0761-010에 참여한 환자 중, 1% 미만의 환자가 주입관련반응으로 인하여 치료를 중단하였다.

3) 중대한 감염

균상식육종 또는 시자리증후군 환자는 피부 질환으로 인한 진피 완전성의 붕괴뿐만 아니라, 피부 외 질환의 면역억제 효과로 인하여 중대한 감염 위험이 증가할 수 있으며, 이 약의 치료는 이 위험성을 증가 시킬 수 있다. 패혈증, 폐렴 및 피부 감염을 포함한 중대한 감염은 이 약을 투여 받은 환자 중, 14.3%가 경험하였다. 첫 번째 투여 후 증상 발병까지의 잠복기는 상당히 다양했다. 대부분의 환자는 감염 증상에서 회복하였다. 임상시험 0761-010 중, 이 약을 투여하기 시작한 후 9개월 이후에 중증의 폐렴이 발병한 환자에게서 호흡 부전으로 인한 치명적인 결과가 2건 보고되었다.

4) 면역원성

피부 T-세포 림프종 환자 또는 성인 T-세포 림프종/백혈병 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 이 약을 투여 후 대략 14%(44/313명)의 환자에서 항 모가물리주맙 항체 양성반응을 보였다. 중화 항체 반응은 없었다.

5. 일반적 주의

가. 피부반응

이 약과 관련한 중등증 또는 중증(2등급 또는 3등급)의 약물 발진이 있을 경우, 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 발진이 1등급 이하(경증)로 개선될 때까지 적절하게 치료한 후에, 이 약의 투여를 재개할 수 있다. 생명을 위협하는(4등급) 발진에 대해서는 이 약을 영구적으로 중단하여야 한다.

나. 주입관련반응

경증 내지 중증(1~3등급)의 주입 관련 반응에 대해서는 일시적으로 이 약의 주입을 중단하고 증상을 치료하여야 한다. 증상이 해결된 후 주입을 다시 시작할 때는 주입 속도를 최소 50% 이상 줄여야 한다. 주입 관련 반응이 반복될 경우, 주입 중단을 고려해야 한다. 생명을 위협하는(4등급) 주입 관련 반응에 대해서는 이 약을 영구적으로 중단하여야 한다.

다. 감염
이 약을 투여하기 전에, B형 간염 검사를 받아야 한다. 현재 또는 이전에 B형 간염 감염 양성 반응을 보이는 환자의 경우, B형 감염 재활성화에 대한 적절한 조치에 관하여 B형 간염 치료에 전문지식이 있는 의사와 상담하는 것이 권장된다.

라. 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향
이 약은 운전 및 기계사용 능력에 대해 약간의 영향을 미칠 수 있다. 이 약 투여로 인해 피로가 나타날 수 있다.

6. 상호작용
다른 의약품과의 상호작용은 연구되지 않았다.

7. 임부에 대한 투여
임부에서 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 동물시험에서 생식독성과 관련한 직·간접적인 유해한 효과를 나타내지 않았다. 임신 중에는 이 약의 투여를 피하는 것이 바람직하다.

8. 수유부에 대한 투여
이 약의 모유 이행 여부는 알려지지 않았다. 수유부에 투여 시 임상적 필요성과 수유부 및 모유 수유중인 영아에 미칠 수 있는 영향을 고려해야 한다.

9. 가임 여성에 대한 투여
임신 가능성이 있는 여성은 이 약의 투여를 피하는 것이 바람직하며, 이 약의 최초 투여 이전에 임신 검사를 하여야 한다. 이 약 치료기간 동안 및 치료 후 최소 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

10. 소아에 대한 투여
만 18세 미만 어린이, 청소년에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

11. 고령자에 대한 투여

고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

12. 과량 투여 시의 처치

이 약의 과량 투여에 관한 정보는 없다. 과량 투여한 경우, 활력징후를 포함하여 환자를 면밀히 모니터링(최소 1시간)하고, 필요한 경우 지지 요법을 실시해야 한다.

13. 적용상의 주의

1) 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않다. 개봉한 약은 희석하여 즉시 주입해야 한다.

2) 주입을 위한 조제 후, 화학적 및 물리적 안정성은 실내 조명 하의 실온(25° C)에서 24시간 동안 입증되었다. 이러한 제한 시간에는 주입 지속시간 내내 주입 백에 주입 용액을 보관하는 것이 포함된다. 미생물학적 관점에서는 제품을 즉시 사용해야 한다.

3) 즉시 사용하지 않을 경우, 검증된 무균 조건에서 희석이 이루어진 경우2-8° C에서 총 24시간을 초과해서는 안 된다.

4) 조제 시, 이 약의 필요 용량을 무균 조건에서 주사기에 넣고, 9 mg/mL(0.9%)의 주사용 염화 나트륨 용액이 함유된 주입 백에 옮긴다. 희석된 용액을 조심스럽게 뒤집어서 섞는다. 흔들지 않는다. 희석 용액의 최종 농도는 0.1 - 3.0 mg/mL이어야 한다.

5) 투여 시, 희석 용액은 폴리염화비닐(PVC) 또는 폴리올레핀(PO) 주입 백과 호환되며 이 약을 다른 의약품과 혼합하거나, 다른 의약품과 함께 주입(infusion) 투여해서는 안된다.

6) 이 약은 정맥주사만을 위한 것으로, 피하주사, 근육주사, 단회 정맥 주입(iv bolus) 또는 빠른 정맥주사로 투여해서는 안 된다.

7) 멸균된 저단백질 결합 0.22 micron(또는 동등한 것) 인라인 필터를 포함한 정맥라인을 통해 최소 60분 동안 주입액을 투여한다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 냉장 보관한다(2-8℃). 얼리지 말아야 한다.

2) 빛으로부터 보호하기 위해 외부 카톤 상자에 바이알을 보관한다.

3) 조제 시, 혼탁, 변색 또는 미립자가 관찰되면 그 바이알은 폐기한다.

4) 각 바이알은 일회용이며, 바이알에 사용하지 않고 남은 양은 폐기한다.

15. 전문가를 위한 정보

가. 약리작용 정보

모가물리주맙은 디푸코실화, 인간화된 IgG1 카파 면역글로불린으로, 피부를 포함한 다양한 기관으로의 림프구 수송에 관여하는 CC 케모카인에 대한 G단백질 결합 수용체인 CCR4에 선택적으로 결합하여 표적 세포가 고갈되게 한다. CCR4는 CCR4 발현이 내재된 MF 및 SS와 같은T-세포 악성종양을 포함한 일부 암세포의 표면에서 발현된다.

나. 약동학적 정보

모가물리주맙의 약동학(PK)은 성인 T-세포 림프종/백혈병(ATL)과 피부T-세포 림프종(CTCL)을 가진 성인 환자를 대상으로 0.01~1mg/kg의 용량으로 매주 또는 2주마다 투여하여 평가되었으며, 권장 용량(1.0 mg/kg) 및 요법(첫 번째 28일 주기 동안 1, 8, 15일째 및 22일째, 이후 28일 주기 동안 1일째 및 15일째)이 포함되었다. 집단 약동학 분석에는 6개 임상시험에서 모가물리주맙을 투여 받은 444명의 환자가 포함되었다. 모가물리주맙에 대한 노출은 0.1~1.0mg/kg의 용량 범위에서 비례적으로 증가했다.

흡수

모가물리주맙은 정맥주사 경로를 통해 투여되므로 즉시 완전하게 생체이용된다.

분포

집단약동학 PK 분석을 바탕으로, 기하 평균[% 변동 계수(CV%)] 중심구획 분포용적(Vc)은 3.57 L(20.1%)이었다.

생체 내 변환

모가물리주맙의 대사경로는 별도로 확인되지 않았다. 모가물리주맙은 내재성 IgG와 동일한 방식으로 이화작용 과정을 통해 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

제거

집단 약동학 분석을 바탕으로, 기하 평균(% 변동 계수[CV%]) 청소율(CL)은 12.0mL/h(83.7%), 기하 평균 제거 반감기(t1/2)는 17일(65.5%)이다.

직선성 및 축적

모가물리주맙은 0.01mg/kg ~ 1mg/kg의 용량 범위에서 선형 약동학을 나타낸다. 집단 약동학 분석에 따르면, 권장 요법을 사용하여 투여했을 때 모가물리주맙의 농도는 12주 동안 반복 투여 후 정상 상태에 도달하였고 전신축적은 1.7배였다. 검정력 모델 분석에서는 용량 비례성에 대한 편차는 분명하지 않았다.

신장애

신장애가 모가물리주맙의 청소율에 미치는 영향은 경증(크레아티닌 청소율[CrCL] 60

~ 89; n= 157), 중등증(CrCL 59 ~ 30; n= 80) 또는 증증(CrCL 30 mL/min 미만; n= 2) 신장애 환자의 집단 약동학 분석에 의해 평가되었다. 경증 내지 중증 신장애 환자와 신장 기능이 정상인 환자 간에 모가물리주맙의 청소율에서 임상적으로 중요한 차이는 발견되지 않았다.

간장애

간장애가 모가물리주맙의 청소율에 미치는 영향은 경증 간장애(총빌리루빈[TB]이 정상의 상한[ULN]보다 작거나 같으며, AST가 ULN 보다 큼, 또는 TB가 ULN의 1~1.5배 미만인 모든 AST 상태; n= 80) 또는 중등증 간장애(TB가 ULN의 1~3배 초과인 모든 AST 상태; n= 3) 환자의 집단 약동학 분석에 의해평가되었다. 경증 내지 중등증 간장애환자와 간 기능이 정상인 환자 간에 모가물리주맙의 청소율에서 임상적으로 중요한 차이는 발견되지 않았다. 모가물리주맙은 중증 간장애(TB가 ULN의 3배 초과인 모든 AST 상태) 환자에서는 연구되지 않았다.

기타 특수 집단

다음의 요인들은 모가물리주맙의 청소율에 임상적으로 중요한 영향을 미치지 않았다: 연령(범위: 22세~ 101세), 성별, 민족 (일본인 이외에, 다른 민족 집단에서는 제한된 데이터만 이용 가능), 신장애, 경증 또는 중등증 간장애, 질병 아형(균상식육종(MF) 또는 시자리증후군(SS)), CCR4 발현 또는 ECOG 수행상태(ECOG 수행상태≥2인 환자는 임상시험에서 제외되었다는 점에 유의해야 한다.)

약동학/약력학 관계

유효성

노출-반응 분석 결과 핵심 임상시험에서 모가물리주맙 노출과 유효성은 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 시험자 평가에 근거한 PFS의 개선으로 측정한 결과, 유효성은 모가물리주맙 노출 증가와는 관련이 없었다.

다. 임상시험 정보

이 약의 유효성은 이전에 한 가지 이상 전신 요법을 받은 균상식육종(MF) 또는 시자리증후군(ss) 성인 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개, 다기관 임상시험 0761-010에서 평가되었다. 372명의 환자는 이 약(186명; MF 56%, SS 44%) 또는 보리노스타트군(186명; MF 53%, SS 47%)에 1:1로 무작위 배정되었다. 이 약은 첫 번째 28일 주기(1, 8, 15, 22일) 동안 주 1회 1mg/kg의 용량으로 투여하였고, 이후 28일 주기는 1일과 15일에 투여하였다. 보리노스타트는 1일 1회 400mg의 용량으로 경구 투여하였다. 이 약은 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 발생하기 전까지 투여하였다. 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험한 보리노스타트군환자들은 이 약 치료로 교차할 수 있도록 하였다. 보리노스타트에 무작위 배정된 환자 중 136명(73.1%)이 연구기간동안 이 약으로 교차 투여되었다. 이 약으로 교차투

여한 이유는 질병 진행(109명) 및 치료 불내성(27명) 때문이었다. 이 임상시험에서는 활성 자가면역질환, 중추신경계 전이 및 전신 코르티코스테로이드 또는 기타 면역억제제가 필요한 질병, 또는 HIV, B형 또는 C형 간염을 포함한 치료가 필요한 활성 감염 환자를 제외하였다. ECOG 수행 상태가≥2인 환자도 제외하였다. 기저치에서 질병단계는 38%는 IB-2단계, 10%는3단계, 52%는 4단계였다. 본 연구에는 피부 생검 CCR4 발현 상태와 수준에 관계없이 등록되었다.

1차 유효성 평가변수는 잠재적으로 영향을 받을 수 있는 모든 질병 구획(피부, 혈액, 림프절 및 내장)을 고려한 글로벌 복합 반응 기준에 따른 시험자 평가에 근거한 무진행 생존(progression-free survival, PFS)이었다.

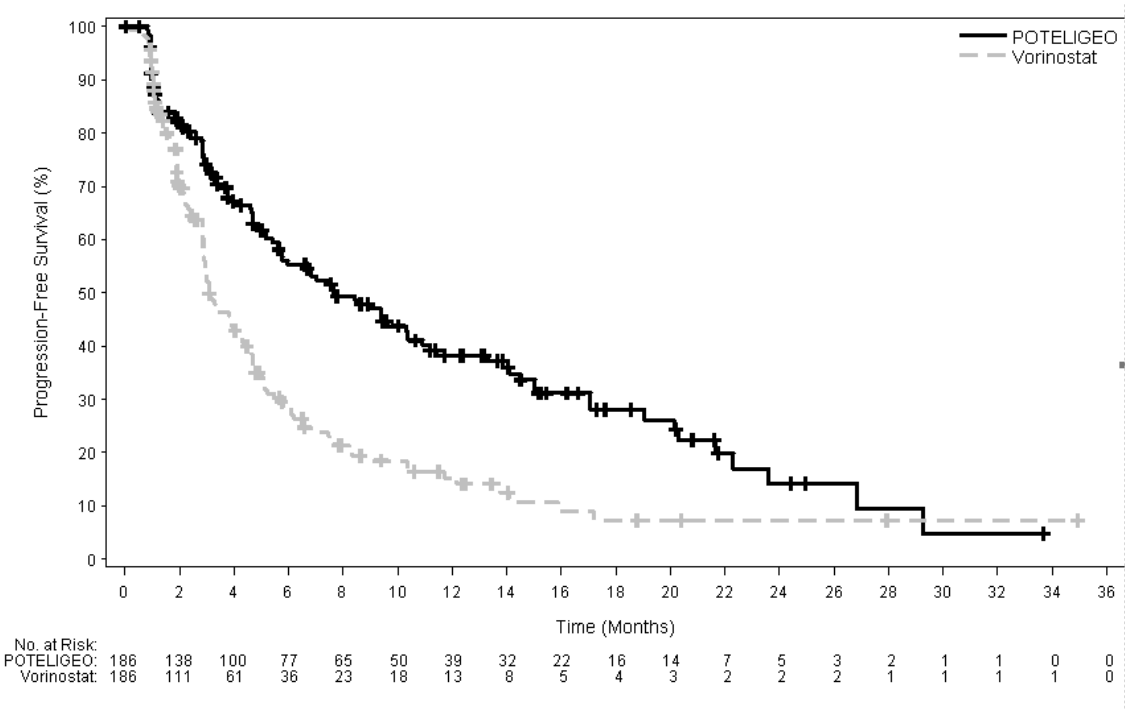
모가물리주맙에의 노출 지속시간의 중앙값은 5.6개월(범위: <1 ~ 45.3개월)이었다. 환자의 56%가 최소 6주기 동안 모가물리주맙을 투여 받았고, 환자의25%가 최소 12주기 동안 투여 받았다.

스크리닝 당시 환자의 중앙값 연령은 64세(25~101세)였으며, 49.5%가 65세 이상, 그리고 58.1%가 남성이었다.

이 약 투여군에 대한 PFS 중앙값은 7.70개월(95% CI: 5.67, 10.33), 보리노스타트군의 경우3.10개월(95% CI: 2.87, 4.07)이었으며, 위험비는 0.53(95% CI: 0.41, 0.69)이었다.

PFS에 대한 카플란 마이어 곡선(Kaplan-Meier curve)은 그림 1에 나타나 있다.

그림 1. 시험자 평가(ITT 분석) 무진행 생존에 대한 카플란-마이어 곡선 (Kaplan-Meier curve)



라. 비임상 정보

(1) 반복투여 독성시험

성숙한 원숭이에 주 1회씩, 최대 26주동안 이 약을 40 mg/kg까지 투여하였을 때, 약물투여로 인한 독성 변화는 관찰되지 않았다.

(2) 발암성 및 유전독성

발암성 및 유전독성 연구는 실시되지 않았다.

(3) 생식발생 독성

수태능에 미칠 잠재적 영향을 평가하기 위한 별도의 연구는 실시되지 않았다.

성숙한 원숭이를 대상으로 한 26주 반복 투여 독성 시험에서 수컷과 암컷 생식기에 대한 독성은 관찰되지 않았다.

생식발생독성 연구에서는 임신한 필리핀 원숭이를 대상으로 기관 형성기부터 분만 시까지 모가물리주맙을 투여한 결과 배태아 치사율, 최기형성 또는 태아 성장 지연에 대한 가능성은 나타나지 않았다. 일반적으로, IgG 분자는 태반 장벽을 횡단하는 것으로 알려져 있으며, 태아 혈장에서 모가물리주맙이 검출되었다. 태아에서 모가물리주맙의 약리학적 활성은CCR4 발현 림프구의 감소로 확인되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월
저장방법 : 밀봉용기, 냉장보관(2~8℃)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 6년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호가목(신약)

○ (위해성 관리계획)

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2(위해성 관리 계획의 작성)

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	2020.12.23.	2020.12.24.	2020.12.24.		2020.12.24.	-
보완요청 일자	2021.05.20.	2021.05.18.	(1차)2022.02.25. (2차)2022.08.26.		2021.04.02.	-
보완접수 일자	(1차)2022.01.24.	2022.01.24.	(1차)2022.08.25. (2차)2022.09.05.		2022.01.27.	
최종처리 일자	2022.09.22.	2022.03.08.	2022.09.07.		2022.03.04.	

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제 제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시) (별표 1), [희귀 신약] 제24조(제출자료의 면제) ② 희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1~3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있으며, 특히 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황 하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 치료적 탐색 임상시험자료를 치료적 확증 임상시험자료로 갈음할 수 있다.

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																			
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	x	○	x	○	x	○	x*	○	○
면제사유	*외국임상자료 중 희귀의약품이므로 가교면제대상임.																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 케모카인(C-C 모티프) 수용체 4에 특이적으로 결합하는 단클론항체로서 이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 경험이 있는 균상식육종 또는 시자리증후군 환자의 치료에 대한 품목허가를 신청하였음. (국내 희귀의약품 지정됨 269. 모가물리주맙)
- 이 약은 이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 경험이 있는 균상식육종 또는 시자리증후군 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상에서 대조약 보리노스타트와 무진행생존기간(PFS)을 비교한 결과, 위험비 0.53 (95% CI: 0.41, 0.69)로서 대조약에 대한 우월성을 입증 ($p<0.0001$)하였으며, 임상적 유익성을 입증하였음.
- 주요 이상반응을 평가한 결과, 모가물리주맙 투여군의 가장 흔한 치료관련 이상반응은 주입관련 반응, 약물발진, 설사, 피로였음. 이상반응 발생률은 두 군이 유사하였으나 약물관련 이상반응 및 3등급 이상 약물관련 이상반응 발생률은 대조군에 비해 낮았음. 중대한 이상반응 발생률은 모가물리주맙 투여군이 대조군에 비해 높았으나 치료관련 중대 이상반응 발생률은 유사하였음.
- 이상의 임상시험 결과를 종합하여 평가한 결과, 이 약 투여시 발생한 유익성이 위해성을 상회하였다고 판단되어 신청 적응증에 대한 타당성이 인정됨.

[약어 및 정의]

- MF : 균상식육종(mycosis fungoides)
- SS : 시자리 증후군(Sézary syndrome)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 포텔리지오(POTELIGEO®)(모가물리주맙, mogamulizumab)
- 작용기전 :

  - C-C 케모카인(chemokine)의 G 단백질 결합 수용체(G-protein coupled receptor)인 케모카인(C-C 모티프) 수용체 4(chemokine receptor 4, CCR4)에 선택적으로 결합하는 탈푸코실화된(defucosylated) 인간화 면역글로불린 G 아형 1(IgG_1) 카파 단일클론항체

  - 건강한 사람의 경우, CCR4는 제2형 보조 T세포(Type 2 T helper, Th2)와 조절 T 세포(regulatory T cells, Tregs)를 비롯한 T 세포의 아형에서 선택적으로 발현되는 것으로 알려져 있다. 피부 T세포 림프종(T-cell lymphoma, CTCL), 성인 T 세포 백혈병-림프종(adult T-cell leukemia-lymphoma, ATL), 말초 T 세포 림프종(peripheral T-cell lymphoma, PTCL)과 같은 T 세포 악성 종양의 경우, CCR4가 암세포 표면에서 과발현되거나 높은 빈도로 발현된다. 모가물리주맙은 탈푸코실화된 항체로서 CCR4 발현 표적 세포에 대해 기존의 푸코실화된 항체보다 더 큰 항체 의존성 세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)을 일으켜 항종양 활성을 유도한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- CCR4 발현 림프종을 이용한 비임상 체외 및 체내 시험들은 CCR4에 결합하는 모가물리주맙이 ADCC활성과 관련된 세포를 직접적인 표적으로 삼는다는 것을 보여주고 있다. 모가물리주맙은 종양세포의 CCR4에 선택적으로 결합하여 ADCC 활성에 의해 발현하고 Fc영역에 결합하는 당쇄 푸코오스(fucose) 함량을 저하시킴으로써 ADCC 활성을 높이는 기술을 이용하여, CTCL 임상시험 대상자 모집단의 모든 구획에서 CR (complete response)을 볼 수 있는 의미 있는 전체 반응률을 보여주었다. 모가물리주맙은 Fc 지역의 복합형 과당류로부터 푸코오스가 없기 때문에 ADCC 활동은 강화했지만, 보체 의존적 세포독성(CDC; complement dependent cytotoxicity)이나 CCR4(TARC) 리간드를 중화시키는 활동은 전혀 나타나지 않는다.

- 현재까지 이용할 수 있는 CTCL 치료제 중 CCR4 수용체를 대상으로 하는 것은 없기 때문에, 모가물리주맙은 재발 또는 불응성 CTCL 환자들의 치료를 위해 다른 의약품과 구별되는 작용 메커니즘을 가지고 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 피부 T세포 림프종(CTCL)은 희귀하지만 심각하고 잠재적으로 생명을 위협하는 비호지킨 림프종의 일종이며, 삶의 질에 영향을 미치는 병변 손상, 심신을 쇠약하게 만드는 가려움증 및 심리적 스트레스 등을 일으키는 만성질환이다. CTCL 전체의 약 65%를 차지하는 가장 일반적인 유형 2가지는 균상식육종 (mycosis fungoides, MF)과 시자리 증후군(Sézary syndrome, SS)이다. CTCL은 패치, 플라크, 종양 및/또는 홍피증으로 가장 많이 나타나며, 중증 가려움증과 관련이 있을 수 있다. 초기 단계의 질환이 있는 환자들은 국소 치료를 받지만 질환이 진행될수록 난치가 되면서 전신요법이 필요하게 되고 환자들은 질환 진행의 징후에 따라 치료법을 선택한다. 피부 외 질환의 유무 뿐만 아니라 피부 관련 유형도 이 환자 집단에서 중요한 예후 인자이다. 따라서, CTCL은 각각의 구획이 예후 중

요성을 가지기 때문에 질병에 의해 잠재적으로 영향을 받을 수 있는 4개의 해부학적 구획(피부, 림프절, 내장 및 혈액)을 사용하여 수행된다. 생존은 질병 유형뿐만 아니라 질병의 단계와도 관련이 있다. 혈액(백혈병) 및/또는 림프절/내장(림프종)에 위치한 질병의 존재는 CTCL환자의 전반적인 생존 감소와도 연관성이 있다. 현재의 표준 치료는 이용 가능한 CTCL 요법을 남김없이 사용하도록 요구하고 있으며, 환자들은 대개 이전에 실패했던 치료법을 다시 사용하고 있기 때문에, 모든 질환 구획(피부, 림프절, 내장, 혈액)을 표적으로 삼을 수 있는 새로운 치료법을 개발해야 할 상당한 의학적 필요성이 있다.

- 화학요법 후의 재발 및 치료 저항성의 CTCL 환자는 그 예후가 매우 나쁘고 유용한 치료법은 확립되어 있지 않다. CTCL병기 IV의 중간 생존값 (MST)은 2.5년, 종양세포가 형질 전환된 MF/SS의 MST는 3년(형질을 전환한 이후 MST는 1.6년)이며, 특히 예후가 좋지 않다.

- CTCL의 전신 치료를 위해 미국에서 승인되고 사용 가능한 제품은 4가지(메토트렉세이트, 벡사로텐, 보리노스타트, 로미뎁신)가 있다. EU에서 승인된 전신 약물은 2가지(일부 EU 국가에서만 승인된 인터페론 및 벡사로텐)가 있다. 이러한 CTCL 치료제는 인터페론을 제외하고 모든 피부 구획 대 총 질병 부담을 강조하는 반응률을 근거로 승인되었다(메토트렉세이트(2014), 타그레틴(2015), 졸린자(2011), 이스토닥스(2016), 인터페론(2008)). CTCL에 대하여 승인된 전신 약물은 거의 없으며, 상위 단계 치료 내성 질환 환자에 대한 표준 치료법도 없다. CTCL 또한 종종 치료 내성이 생기게 된다. 조혈모세포이식(HSCT)은 CTCL의 잠재적 치료이지만, 질병의 난치적 특성 및 이식 후 높은 이환율 때문에 일반적인 치료법의 목표는 아니다. 따라서, 모든 질병 구획(피부, 혈액, 림프절, 내장)을 표적으로 할 수 있고, 이 희귀질환 치료에 있어 장기간 효과를 지속할 수 있는 CTCL의 새로운 치료법을 개발할 상당한 의학적 필요성이 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항을 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 공고(제2020-115호, 2020.03.12.)

연번	성분(일반명)	대상질환
269	모가물리주맙(주사제)	이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 경험이 있는 균상식육종 또는 세자리증후군 환자의 치료

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 모가물리주맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 순도, 숙주유래펩티드, 당사슬 양상) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 시트르산수화물, 글리신, 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, 벤질알코올, 폴리소르베이트80) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : -70±10℃, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태 /재질	결과
장기보존시험	-70±10℃, 36개월	병/테플론	기준에 적합함
가속시험	5±3℃, 6개월 25±2℃/40±5%RH, 6개월		
가혹시험	40±2℃/35±5%RH, 3개월		
광안정성	Q1B 조건		

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 냉장(2~8°C) 보관, 제조일로부터 36개월

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

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 원료의약품 : -70±10 ℃에서 36개월 간 보관
- 완제의약품 : 밀봉용기, 냉장 보관(2~8℃), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 사용(유효)기간을 원료의약품의 경우 36개월, 완제의약품의 경우 36개월로 신청하였으며, 「생물학적 제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호 및 제출된 장기안정성 자료 등에 따라 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여 경로	투여 기간	용량(IU/kg)	GLP	결과
단회투여 독성	필리핀 원숭이	iv	단회	0.01, 0.5, 4, 20, 100	비-GLP	독성 관찰되지 않음
반복투여 독성	필리핀 원숭이	iv	4 주	0, 0.05, 1.2, 40	GLP	독성 관찰되지 않음 NOAEL = 40 mg/kg
	필리핀 원숭이	iv	13 주	0, 2.5, 10, 40	GLP	독성 관찰되지 않음 NOAEL = 40 mg/kg
	필리핀 원숭이	iv	26 주	0, 2.5, 10, 40	GLP	독성 관찰되지 않음 NOAEL = 40 mg/kg
생식 및 발생 독성	필리핀 원숭이	iv	17 주	0, 40	GLP	독성 관찰되지 않음 NOAEL = 40 mg/kg
신경 조직에 대한 영향	필리핀 원숭이	iv	4 주	1.2	비-GLP	신경조직에 영향 없음
나이 든 원숭이의 피부에 대한 영향	필리핀 원숭이	iv	8 주	10	비-GLP	일부 개체에서 경증의 홍반 발생
시험관내 (in vitro) 교차	인간	-	-	5, 25 μg/mL	GLP	염색 패턴은 원숭이와 사람조직에서 유사
	필리핀 원숭이	-	-	5, 25 μg/mL	GLP	

반응성						
단회 투여 iv/sc 가교 시험	필리핀 원숭이	iv/sc	단회	0, 1.2, 10	GLP	독성 관찰되지 않음
	필리핀 원숭이	iv/sc	단회	0, 10	GLP	

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- (일반독성) 단회 및 반복 투여 독성시험(4, 13, 26주 주 1회 정맥투여)을 원숭이에서 수행하였다.
  - 40mg/kg 까지 독성 관찰되지 않았다. CD3+CD4+CCR4+ 림프구 수 및 CD3+CD8+CCR4+ 림프수 감소가 관찰되으며 이는 모가물리주맙의 예상된 약리학적 활성이었다.
- (생식・발생독성시험) 수태능은 반복투여 독성시험에서 수컷 및 암컷의 생식 기관 평가하였고 시험약 관련 독성이 관찰되지 않았다. 배아 -태아 치사율(lethality), 최기성(teratogenicity) 또는 태아 성장 지연에 위험을 제기하지 않는다고 결론을 내렸다.
- (기타)
  - 신경조직에 독성 관찰되지 않았다.
  - 나이 든 원숭이에 반복투여 시 피부 홍반 발생하였으나 회복되었다.
  - 시험관내(in vitro) 교차 반응성은 원숭이와 사람 패턴이 유사하였다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

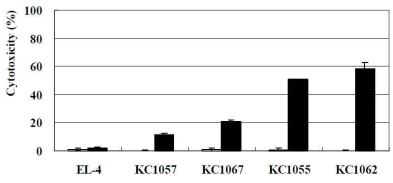
- 모가물리주맙 비임상 약리학 프로그램은 필리핀 원숭이뿐만 아니라 다양한 시험관내(in vitro) 검사 시스템 및 생체내(in vivo) 인간 이종 이식 마우스 모델에서 모가물리주맙의 1차 및 2차 약력학을 평가하였다. 안전성 약리학적 평가변수에 대한 모가물리주맙의 영향은 필리핀 원숭이에 대한 단회 및 반복 투여 독성 시험에서 평가되었다.

5.2. 효력시험

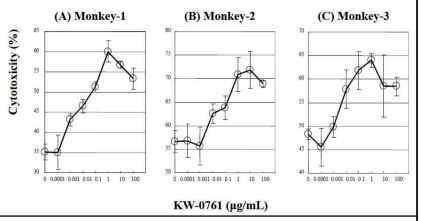
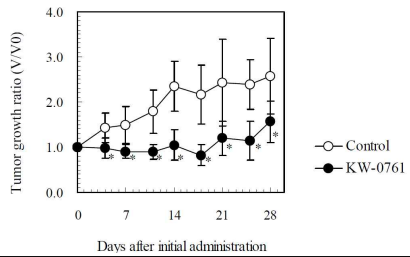
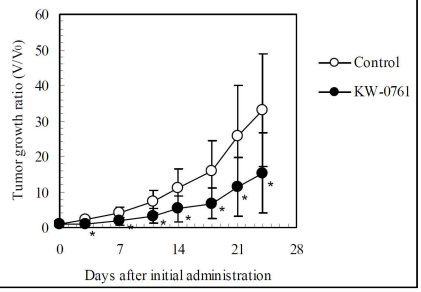
- 일차 약력학

평가 대상	종/출처	투여 방법	용량	주요 결과
바이오센서를 이용한 CCR4 펩타이드에 대한 모가물리주맙의 친화도 측정	인간 CCR4 펩타이드	*In vitro*	4.69-150 nmol/L	모가물리주맙 4 로트의 연관률 상수(ka)는 다음과 같다, 로트번호 / ka(mol/L)$^{-1}$s^{-1} TK0301 / 1.33x10^{5} KM8761-HTR01 / 1.38x10^{5} KM8761-HTR02 / 1.33x10^{5} CR-PL-040001 / 1.39x10^{5} *off-rate 반응이 너무 느려서 해리도 상수(kd)를 정확하게 계산할 수 없었다.
바이오센서를 이용한 Fc γ	인간 Fc γ	*In vitro*	(F):6.4-409.6	Fc γ RIIIa(F)와 Fc γ RIIIa(V)에 대

<table>
<tr><td>RIIIa 다형성 변형에 대한 모가물리주맙의 친화도 측정</td><td>RIIIA(F) 및 Fc γRIIIA(V) 재조합 단백질</td><td></td><td>μg/mL

(V): 0.8-51.2 μg/mL</td><td>한 해리 평형 상수(KD) 값은 각각 9.95×10^{-7}과 9.49×10^{-8} mol/L 이었다.</td></tr>
<tr><td>다양한 발현 수준의 CCR4 감염에 대한 모가물리주맙의 ADCC 활성</td><td>CCR4 감염 마우스 세포</td><td>In vitro</td><td>10 μg/mL</td><td>모가물리주맙에 의해 유도된 ADCC는 세포 표면에서 CCR4의 발현 수준에 따라 증가하였고 CCR4 발현 수준이 최소인 세포에서도 관찰되었다.

</td></tr>
<tr><td rowspan="2">인간 T 세포 림프종 및 T 세포 백혈병 세포에서의 CCR4 발현</td><td>인간 종양 세포주 (TL-Om1, CCRF-CEM, HuT78, HH)</td><td>In vitro</td><td>50 μg/mL</td><td>사람 T-세포 백혈병/림프종유래 세포주(TL-Om1, CCRF-CEM, HuT78 및 HH 세포)는 CCR4를 발현하였다.</td></tr>
<tr><td>인간 종양 세포주 (ATN-1, ATL102, MT-2)</td><td>In vitro</td><td>50 μg/mL</td><td>ATN-1, ATL102 및 MT-2 세포는CCR4를 발현하였다.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">인간 T 세포 림프종 및 T 세포 백혈병 세포에 대한 모가물리주맙의 ADCC 활성</td><td>인간 종양 세포주 (HH)</td><td>In vitro</td><td>0.0001-100 μg/mL</td><td>최대 세포독성 및 최대 세포독성 값을 유발하는 모가물리주맙의 농도는 아래와 같다.
<table><tr><td>세포독성</td><td>모가물리주맙</td></tr><tr><td>72-78%</td><td>0.1, 1, 10 μg/mL</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>인간 종양 세포주 (CCRF-CEM)</td><td>In vitro</td><td>0.0001-100 μg/mL</td><td>최대 세포독성 및 최대 세포독성 값을 유발하는 모가물리주맙의 농도는 아래와 같았다.
<table><tr><td>세포독성</td><td>모가물리주맙</td></tr><tr><td>53-75%</td><td>10 μg/mL</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>인간 종양 세포주 (HuT78)</td><td>In vitro</td><td>0.0001-100 μg/mL</td><td>최대 세포독성 및 최대 세포독성 값을 유발하는 모가물리주맙의 농도는 아래와 같았다.
<table><tr><td>세포독성</td><td>모가물리주맙</td></tr><tr><td>69-79%</td><td>10, 100 μg/mL</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>인간 종양 세포주 (TL-Om1)</td><td>In vitro</td><td>0.0001-100 μg/mL</td><td>최대 세포독성 및 최대 세포독성 값을 유발하는 모가물리주맙의 농도는 아래와 같았다.
<table><tr><td>세포독성</td><td>모가물리주맙</td></tr><tr><td>40-60%</td><td>10, 100 μg/mL</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>인간 종양 세포주 (ATN-1,</td><td>In vitro</td><td>0.001-100 μg/mL</td><td>최대 세포독성 및 최대 세포독성 값을 유발하는 모가물리주맙</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>ATL102, MT-2, HUT102)</td><td></td><td></td><td>의 농도는 아래와 같았다.<table><tr><td>세포주</td><td>세포독성</td><td>모가물리주맙</td></tr><tr><td>ATN-1</td><td>58%-61%</td><td>10 μg/mL</td></tr><tr><td>ATL102</td><td>52%-57%</td><td>0.1, 10, 100 μg/mL</td></tr><tr><td>MT-2</td><td>56%-57%</td><td>1, 100 μg/mL</td></tr><tr><td>HUT102</td><td>14%-23%</td><td>10, 100 μg/mL</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>ATL 환자들에서 얻은 종양 세포에 대한 모가물리주맙의 ADCC 활성</td><td>ATL 환자들에서 얻은 1차 종양 세포</td><td>In vitro</td><td>0.1, 1, 10 μg/mL</td><td>동종 환경에서 모가물리주맙(0.1~10 μg/mL)의 ADCC 활성이 획득한 12개 샘플 모두에서 검출되었다. 자가 환경에서는 12개 샘플 중 11개 샘플에서 모가물리 주맙의 ADCC활성이 검출되었으며, 모가물리주맙의 10 μg/mL에 의해 유발된 세포독성은 14% ~64%의 범위에 있었다. ADCC 활성 - 결핍 샘플은 CD16 양성도(positivity)가 가장 낮았다.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">HuT78 세포에 MDC 및 TARC(CCR4 리간드)가 결합하는 데 있어서 모가물리주맙이 미치는 영향</td><td>CCR4 양성 사람 T 세포주 (HuT78)</td><td>In vitro</td><td>0.01-2375 μg/mL</td><td>모가물리주맙(0.01~2375 μg/mL)은 HuT78 세포에 [^{125}I]-TARC가 결합하는 데 있어서 영향을 미치지 않았다.</td></tr>
<tr><td>CCR4 양성 사람 T 세포주 (HuT78)</td><td>In vitro</td><td>0.01-2375 μg/mL</td><td>모가물리주맙(0.01~2375 μg/mL)은 HuT78 세포에 [^{125}I]-MDC가 결합하는 데 있어 영향을 미치지 않았다.</td></tr>
<tr><td>CCR4 발현에 모가물리주맙이 미치는 영향</td><td>CCR4 양성 사람 CTCL 유래 세포주(HH)</td><td>In vitro</td><td>50 μg/mL</td><td>모가물리주맙을 배양한 지 0, 5, 15, 30, 60분 후 HH 세포의 CCR4 세포 표면 발현 수준은 각각 100.0%, 96.9%, 87.4%, 85.3%, 81.3%이었다.</td></tr>
<tr><td>인간 T 세포 림프종 세포에 대한 모가물리주맙의 CDC 활성</td><td>인간 T 세포 백혈병/림프종 유래 세포주 (TL-Om1, HH)</td><td>In vitro</td><td>0.0001-100 μg/mL</td><td>TL-Om1 및 HH 세포에 대한 모가물리주맙의 CDC 활성은 검출되지 않았다. 항-CD55 및 CD59 중화 항체가 존재해도 모가물리주맙은 TL-Om1 및 HH 세포에 대해 CDC 활성을 보이지 않았다.</td></tr>
<tr><td>인간, 필리핀 원숭이, 개, 랫트 및 마우스 백혈구에 대한 모가물리주맙의 반응성</td><td>마우스, 랫트, 인간, 필리핀 원숭이 및 개의 말초 혈액</td><td>In vitro</td><td>1 μg/시험 (시험량은 150-160 μL)[c]</td><td>모가물리주맙은 특히 인간과 필리핀 원숭이 림프구, 주로 CD4 양성 아형에 결합하였다. 단핵구 또는 과립구에는 결합하지 않았다.</td></tr>
</table>

	필리핀 원숭이의 말초 혈액	*In vitro*	-	모가물리주맙 결합 부위에서 CCR4의 아미노산 배열은 인간과 필리핀 원숭이 간에 동일하였다.
필리핀 원숭이 PBMC를 이용한 모가물리주맙의 ADCC 활성	인간 T 세포 백혈병/림프종 유래 세포주 (HH)	*In vitro*	0.0001-100 μg/mL	모가물리주맙 농도 의존적으로 ADCC 활성이 증가하였다. 최대 세포독성은 1 또는 10 μg/mL 모가물리주맙 농도에서 검출되었다. 
필리핀 원숭이 말초 혈액에서 CCR4 발현 세포에 모가물리주맙이 미치는 영향	필리핀 원숭이	IV	0.0000725-1mg/kg 수컷, 3마리/그룹	말초 혈액에서 CD4/CCR4 발현 림프구는 0.01, 0.1 및 1 mg/kg에서 모가물리주맙 투여에 의해 감소되었다.
SCID 마우스 모델에서 TL-Om1 및 HH 이종이식에 대한 모가물리주맙의 항암 효과 TL-Om1 : adult T-cell leukemia cell line HH : human lymphoma cell line	마우스	IV (주 1회, 4주)	20 mg/kg 수컷, 10 마리/그룹	모가물리주맙 투여는 TL-Om1로 이종 이식된 SCID 마우스 모델에서 종양 성장을 유의적으로 억제하였다. 
	마우스	IV (4주 동안 주1회)	20 mg/kg 수컷, 10 마리/그룹	모가물리주맙 투여는 HH로 이종 이식된 SCID 마우스 모델에서 종양 성장을 유의적으로 억제하였다. 

● 이차 약력학

평가 대상	종/출처a	투여	용량b	주목할 만한 결과

		방법		
사람 및 필리핀 원숭이 혈소판에 모가물리주맙의 결합	사람의 말초 혈액	*In vitro*	1 μg/시험 (시험량 120-140 μL)c	항-혈소판 마커 항체(항-CD41a 또는 CD41b 항체) 및 CCR4 항체(모가물리주맙 또는 1G1)로 인간 혈소판을 이중으로 염색한 결과 1G1은 인간 혈소판에 특정하게 결합된 것으로 나타났으나, 모가물리주맙은 그렇지 않았다.
	사람 및 필리핀 원숭이의 말초 혈액	*In vitro*	500 μg/mLc	모가물리주맙은 인간 또는 필리핀 원숭이의 혈소판에 유의적인 결합을 보이지 않았다.
사람 또는 필리핀 원숭이 혈소판 응집에 모가물리주맙이 미치는 영향	사람 및 필리핀 원숭이의 혈소판 풍부 혈장	*In vitro*	0.2, 20, 2000 μg/mL	인간 및 필리핀 원숭이 PRP에서, 모가물리주맙은 ADP나 콜라겐에 의해 유도된 혈소판 응집에는 아무런 영향을 보이지 않았다.
	사람의 혈소판 풍부 혈장	*In vitro*	100 μg/mL	모가물리주맙이나 1G1(100 μg/mL) 중 어느 것도 낮은 농도의 ADP 와 결합한 TARC에 의해 유도된 혈소판 응집에는 아무런 영향을 보이지 않았다.
사람 전혈의 혈소판 수에 모가물리주맙이 미치는 영향	사람의 혈소판 풍부 혈장	*In vitro*	10, 100 μg/mL	모가물리주맙은 사람의 전혈에서 혈소판 수에 아무런 영향을 보이지 않았다.
사람 전혈의 사이토카인 폭풍에 모가물리주맙이 미치는 영향	사람의 전혈	*In vitro*	1-10000 ng/mL, 4 시간, 수용상	· 모가물리주맙은 어떤 기증자에서도 TNF-α를 증가시키지 않았다. · 10000 ng/mL에서 모가물리주맙은 기증자 6명 중 1명에서 IFN-γ 증가. IFN-γ 수준은 양성 대조군 항체(항-CD52 항체)에 의해 유도된 수준과 비슷하였다.
사람 전혈 및 PBMC의 사이토카인 폭풍에 모가물리주맙이 미치는 영향	사람의 <u>전혈</u>	In vitro	1-500 μg/mL, 24 시간, 수용 상	대부분의 기증자에서 TNF-α, IFN-γ, IL-6 증가하였다..
	사람의 <u>PBMC</u>	In vitro	1-250 μg/mL, 48 시간, 수용 상	기증자 8명 모두에서 TNF-α 및 IL-6가 증가, IFN-γ는 대부분의 기증자에서 증가시켰다. 대부분의 기증자의 경우 TNF-α 및 IL-6 분비 수준은 양성 대조군 항체(항-CD3 항체 및 항-CD28 초작동제 항체)에 의해 유도된 것과 동등하였다.
사람 전혈 및 PBMC의 사이토카인 폭풍에 모가	사람의 전혈	In vitro	6, 50 μg/mL,	음성 대조군 항체 대비 6 μg/mL에서 TNF-α 및 IFN-γ 분

물리주맙이 미치는 영향			24 시간, 수용 상	비가, 그리고 50 μg/mL에서 IL-6 및 IFN-γ 분비가 통계적으로 유의적으로 증가하였다.
	사람의 PBMC	In vitro	10 μg/mL, 24 시간, 습식-코팅 상	음성 대조군 항체에 비해 IL-6, TNF-α 및 IFN-γ 분비가 통계적으로 유의적으로 증가하였다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 모가물리주맙의 바람직하지 않은 약리학적 활성에 대한 가능성은 수컷 및 암컷 필리핀 원숭이의 단회 및 4주, 13주, 26주의 반복 투여 독성 시험에서 조사되었다. 모가물리주맙이 심혈관, 호흡기, 신장 및 중추 신경계에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 분석법 및 밸리데이션 보고서 제출
  - 모가물리주맙 항체의 검출 시험법 밸리데이션 요약

종		필리핀 원숭이	필리핀 원숭이	필리핀 원숭이	필리핀 원숭이
분석물		모가물리주맙 (KW-0761)	모가물리주맙 (KW-0761)	모가물리주맙 (AMG 761)	모가물리주맙 (AMG 761)
매트릭스		헤파린 첨가 혈장	헤파린 첨가 혈장	헤파린 첨가 혈장	혈청
분석 유형		ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
적격성 평가 범위 (ng/mL)		25 ~ 1250	25 ~ 1250	100 ~ 2000	50 ~ 600
검사 내 정확도 및 정밀도	RE CV	-8.0% ~ -3.2% 2.4% ~ 4.0% (n=5)	-1.8% ~ 11.1% 0.4% ~ 10.2% (n=5)	평가되지 않음 평가되지 않음	평가되지 않음 평가되지 않음
검사 간 정확도 및 정밀도	RE CV	-8.5% ~ -2.1% 3.0% ~ 11.2% (n=15)	-0.8% ~ 9.8% 2.6% ~ 8.4% (n=15)	-1% ~ 2% 4% ~ 7% (n=36)	-1% ~ 5% 2% ~ 5% (n=36)
냉동-해동 stability		3 주기	평가되지 않음	5 주기	5 주기
실온에서 단기 안정성		24.4 시간	평가되지 않음	20.8 시간	43.8 시간
장기보관 안정성		6 개월 (-20° C, -80° C)	평가되지 않음	30 일 (-20° C) 54 일 (-70° C)	189 일 (-20° C, -70° C)

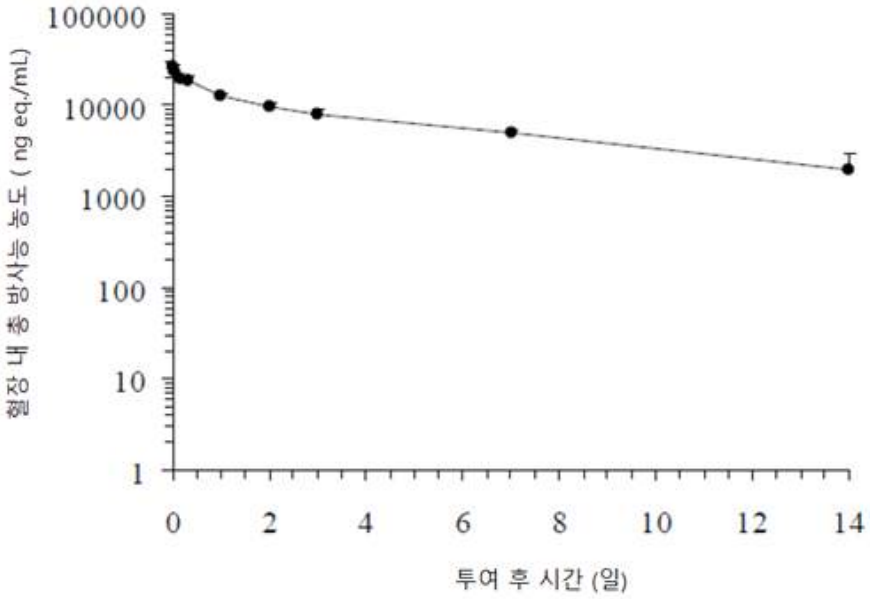
- 항-모가물리주맙 항체의 검출 시험법 밸리데이션 요약

종		필리핀원숭이	필리핀원숭이	필리핀원숭이	필리핀원숭이	필리핀원숭이
분석물		항-모가물리 주맙 항체	항-모가물리 주맙 항체	항-모가물리 주맙 항체	항-모가물리 주맙 중화 항체	항-모가물리 주맙 항체
양성 대조군 (PC)		항-모가물리 주맙 마우스 mAb	항-모가물리 주맙 마우스 mAb	항-모가물리 주맙 토끼 pAb	항-모가물리 주맙 토끼 pAb	항-모가물리 주맙 토끼 pAb
매트릭스		헤파린 첨가 혈장	헤파린 첨가 혈장	혈청	혈청	헤파린 첨가 혈장
분석 유형		ELISA	ELISA	ECLIA	ECLIA	ECLIA
분석 범위 또는 민감도 (ng/mL)		5 ~ 200	5 ~ 200	25	2006.56	34.1
모가물리주맙 농도로 표현되는 약물 내성 한계		평가되지 않음	0.01 pg/mL (PC에서 160 ng/mL)	50 pg/mL (PC 에서 200 ng/mL)	<0.1875 pg/mL (PC에서 2000 ng/mL)	31.3 pg/mL (PC에서 500 ng/mL)
검사 내 정확도 및 정밀도	RE CV	-8.5% ~ -2.41.8% ~ 4.7% (n=5)	-6.0% ~ 4.0% 2.1% ~ 8.4% (n=5)	해당 없음 2% ~ 5% (n=3)	해당 없음 7.6% ~ 25.5% (n=3)	해당 없음 1.7% ~ 2.9% (n=6)
검사 간 정확도 및 정밀도	RE CV	-11.8% ~ -2.3% 2.5% ~ 5.6% (n=15)	-8.0% ~ -2.0% 2.8% ~ 8.7% (n=15)	해당 없음 1% ~ 18% (n=9)	해당 없음 41.3% (n=18)	해당 없음 5.0% ~ 9.7% (n=12)
PC의 냉동-해동 안정성		평가되지 않음	평가되지 않음	4 주기	4 주기	평가되지 않음
매트릭스 내 PC의 안정성		24.5 시간 (RT)	평가되지 않음	5 시간 (RT) 26 시간 (냉장) 286 일 (냉동b)	18 시간 (RT) 23 시간 (냉장) 240 일 (냉동b)	평가되지 않음

• 흡수

- [125I]모가물리주맙의 단회 투여 약동학

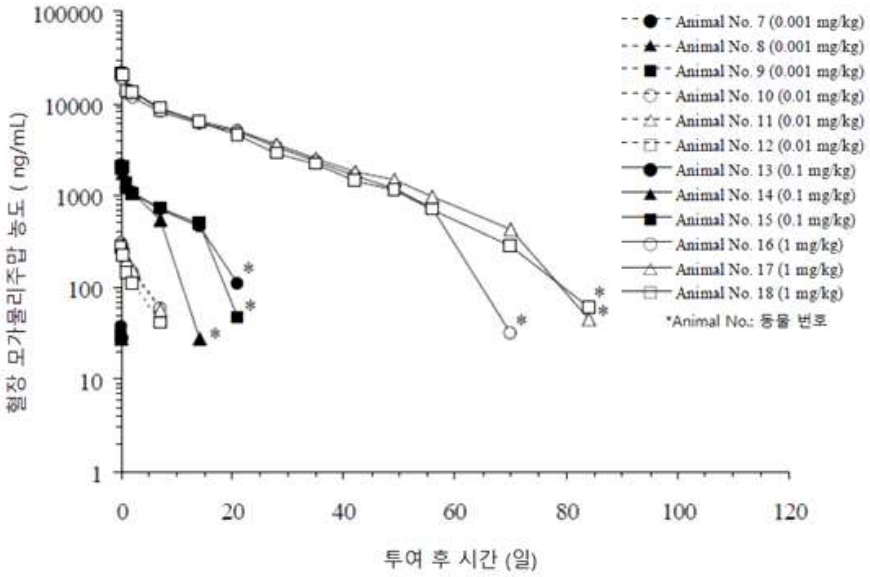
· 수컷 필리핀 원숭이에게 1mg/kg의 용량으로 [125I]모가물리주맙을 단회 iv 투여한 후 혈장 내 총 방사능 농도 측정 ([125I]모가물리주맙)



t1/2(일)	5.42 ± 1.67
AUC0-∞ (μg eq.・day/mL)	105 ± 22
CL (mL/day/kg)	9.86 ± 2.21
Vss(mL/kg)	67.6 ± 3.2

- 모가물리주맙 단회 투여 약동학

・수컷 필리핀 원숭이에게 0.0000725 ~ 1 mg/kg의 용량으로 모가물리주맙을 단회 iv 투여



* : 항-모가물리주맙 항체 검출

용량 (mg/kg)	0.0000725	0.001	0.01	0.1	1
t1/2 α (일)	NC	NC	0.355 ± 0.092	0.413 ± 0.197	0.418 ± 0.094
t1/2 β (일)	NC	NC	3.81 ± 0.33	9.49 ± 3.88	13.9 ± 1.0
AUC0-∞ (μg · day/mL)	NC	NC	1.094 ± 0.196	16.235 ± 4.981	268.359 ± 15.097
CL (mL/day/kg)	NC	NC	9.36 ± 1.86	6.65 ± 2.41	3.74 ± 0.21
Vss(mL/kg)	NC	NC	48.6 ± 6.7	79.3 ± 9.2	73.2 ± 3.7
항-모가물리주맙 항체의 생성 (동물 수)	1/3	1/3	3/3	3/3	3/3

- 모가물리주맙 단회 투여 약동학

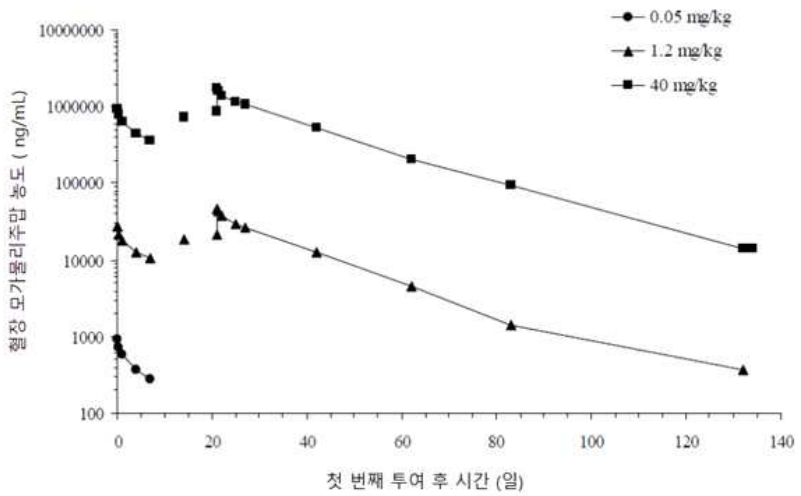
· 모가물리주맙을 수컷 및 암컷 필리핀 원숭이에 0.01~100mg/kg의 용량으로 단회 iv 투여

용량 (mg/kg)	0.01	0.5	4	20	100
$t_{1/2\alpha}$ (일)	0.334	0.513	0.282	0.367	0.352
$t_{1/2\beta}$ (일)	4.14	16.4	18.2	20.8	17.4
$AUC_{0-\infty}$ (μg · day/mL)	0.973	126	1310	8020	27000
CL (mL/day/kg)	10.3	3.99	3.09	2.60	3.98
V_{ss}(mL/kg)	58.1	90.8	78.6	73.4	90.2

- 4주 반복투여 약동학

· 수컷 및 암컷 필리핀 원숭이에게 0.05, 1.2 또는 40 mg/kg의 용량으로 4주 동안 주 1회 투여

· AUC는 1.2 및 40 mg/kg 사이의 용량-비례에 가까웠고 두 용량 수준에서 약동학적 파라미터의 성별 관련 차이는 관찰되지 않았다.



용량 (mg/kg)	0.05		1.2		40	
성별	수컷	암컷	수컷	암컷	수컷	암컷
t1/2 α (일)	0.310± 0.212	0.359± 0.311	0.811± 0.626	0.368± 0.152	0.557 ± 0.0942	0.647 ± 0.0978
t1/2 β (일)	7.18 ± 3.27	8.69 ± 7.10	12.7 ± 4.64	11.5 ± 4.59	16.5 ± 2.73	15.7 ± 3.20
Cmin, Day8(ng/mL)[a]	271 ± 34.5	282 ± 54.6	10500 ± 776	10800 ± 999	356000 ± 36900	375000 ± 36000
Cmin, Day28(ng/mL)[a]	ND	566b	24800 ± 9520	22500 ± 14100	1100000± 69600	1060000 ± 110000
Cmin, Day28 / Cmin, Day8[a]	NC	2.34b	2.34 ± 0.815	2.04 ± 1.19	3.12 ± 0.351	2.84 ± 0.315
AUC0-∞, Day 1 (μg・일/mL)[c]	5.10 ± 0.439	5.01 ± 0.619	203 ± 12.4	215 ± 50.8	7110±568	6960 ± 528
AUC0-6d, Day 22 (μg・일/mL)[c]	NC	5.44b	214 ± 54.9	210 ± 77.4	8630 ± 523	8620 ± 692
AUC0-6d, Day22 / AUC0-∞, Day 1[c]	NC	1.19b	1.06 ± 0.307	0.960 ± 0.236	1.22 ± 0.107	1.24 ± 0.0726
Vss(mL/kg)	84.7 ± 9.89	80.1 ± 15.2	76.0 ± 17.3	67.8 ± 5.13	76.8 ± 7.18	73.0 ± 7.66
항-모가물리주맙 항체 생성 (동물 수)	10/10		4/10		0/10	

값은 평균 ± SD (n=5)로 표현된다.

a: $C_{min,Day8}$및 $C_{min,Day28}$은 각각 첫 번째 투여 후 7일째와 네 번째 투여 후 6일째 최소 농도를 나타낸다.

b: n=1, 혈장 모가물리주맙 농도는 원숭이 5마리 중 1마리에서만 검출되었다.

c: AUC는 첫 번째 투여 후 7일 동안 또는 네 번째 투여 후 6일 동안 비-구획적 모델을 사용하여 모가물리주맙 농도로부터 계산되었다.

NC=계산되지 않음; ND=모든 원숭이에서 검출되지 않음.

- 13주 반복 투여 약동학

· 수컷 및 암컷 필리핀 원숭이에게 2.5, 10 또는 40 mg/kg의 용량으로 13주 동안 주 1회 모가물리주맙 iv 투여

· 투여 후 7일째(C7d)에 혈장 모가물리주맙 농도는 2.5 mg/kg 그룹의 경우 43일(6번째 투여) 후에, 10 및 40 mg/kg 그룹의 경우 71일(10번째 투여) 후에 안정 상태에 도달하였다. 모가물리주맙(1~ 85일째)의 AUC0-7d 값은 용량 수준이 증가함에 따라 증가하였다.

용량 (mg/kg)	2.5		10		40	
성별	수컷	암컷	수컷	암컷	수컷	암컷
C7d,Day8(ng/mL)	26870.6 ± 1953.0	23703.6 ± 3045.6	77857.0 ± 14530.7	73072.0 ± 8733.3	248740.0 ± 26375.4	237340.0 ± 42168.0
C7d,Day43(ng/mL)	79945.0 ± 9765.9	75262.8 ± 11270.5	186080.0 ± 72114.6	135816.4 ± 68111.4	871900.0 ± 331032.6	944400.0 ± 255597.1

C7d,Day71(ng/mL)	83757.8 ± 20789.4	78224.4 ± 21239.4	364100.0 ± 97854.1	254468.0 ± 143457.0	1339440.0 ± 542763.5	1333580.0 ± 314132.7
C7d,Day85(ng/mL)	80538.4 ± 14925.4	79669.0 ± 22947.8	356160.0 ± 80438.0	273740.0 ± 119289.2	1476000.0 ± 526242.3	1263300.0 ± 295879.5
C7d,Day92(ng/mL)	82140.6 ± 15976.4	78209.4 ± 14310.9	335480.0 ± 60144.7	264480.0 ± 97853.3	1497980.0 ± 444041.4	1263520.0 ± 282284.0
AUC0-7d,Day1 (㎍ · day/mL)	258.7069 ± 24.5790	227.8129 ± 26.8394	986.6328 ± 88.4475	906.6430 ± 52.7635	2825.4945 ± 296.0605	2664.0391 ± 340.8712
AUC0-7d,Day85 (㎍ · day/mL)	733.7836 ± 109.4619	715.7282 ± 106.3072	2859.9883 ± 420.9488	2268.7901 ± 630.9307	13528.8699 ± 3270.8586	10983.7644 ± 1762.7489
항-모가물리주맙 항체 생성 (동물 수)	0/10		0/10		0/10	

- 26주 반복투여 약동학

· 수컷 및 암컷 필리핀 원숭이에게 2.5, 10 또는 40 mg/kg의 용량으로 26주 동안 주 1회 모가물리주맙을 iv 투여

· 모가물리주맙의 평균 Cmax, AUC0-7d 및 AUC0-∞ 는 용량 수준이 증가함에 따라 증가하였다. 누적 비율(첫 번째 투여 후에 대한 13번째 또는 26번째 투여 후 AUC0-7d의 비율로 계산됨)은 모든 용량 그룹에서 2.6 ~ 8.2의 범위에 있었다.

용량 (mg/kg)	2.5		10		40	
성별	수컷	암컷	수컷	성별	수컷	암컷
Cmax, Day1(ng/mL)	52180± 2360	50570± 10650	175800± 11000	139600± 18000	713700± 158000	459500± 22400
Cmax, Day85(ng/mL)	142700± 44900	163900[a]	490500± 41500	342700± 50700	1508000± 96000	1117000± 258000
Cmax, Day176(ng/mL)	170900± 58800	166700a	714300 ± 97300	468700 ±26600	2359000 ±189000	2236000 ±694000
AUC0-7d, Day1 (㎍ · day/mL)	172±12	213±32	678± 39	582±39	2360±60	1490±250
AUC0-7d, Day85 (㎍ · day/mL)	767±300	933a	2730±120	1790±400	8360±840	5130±1670
AUC0-7d, Day176 (㎍ · day/mL)	936±369	874a	3950±520	2510±230	12500±600	9780±3460
AUC0-∞, Day 1 (㎍ · day/mL)	371±113	418±62	1420±450	1730±460	4550±800	3020±1180
항-모가물리주맙 항체 생성 (동물 수)	1/6		0/6		0/6	

값은 평균± SD (n=3)로 표현된다.

a: n=2, 혈장 내 모가물리주맙은 3마리의 원숭이 중 2마리에서 검출되었다.

- 임신한 필리핀 원숭이의 반복 투여 후 모가물리주맙의 약동학

· 임신 20일째부터 임신 139일째까지 주 1회(총 18회 용량) 40 mg/kg의 용량으로 임신한 필리핀 원숭이에게 모가물리주맙을 iv 투여

· 모가물리주맙의 첫 번째 투여 후 평균 AUC0-7d 값은 대략 3850 μg·day/mL이었다. 13주 및 26주 반복 투여 시험의 결과와 일관되게, 반복된 용량에 따라 혈장 모가물리주맙 농도가 증가하였다. 첫 번째 투여 후에 대한 17번째 투여 후 C7d 및 마지막 투여 후 C5min의 평균 비율은 각각 3.1과 2.2이었다.

C5min	투여 횟수(임신 후 일수)	1st (임신 20일째))	10th (임신 83일째)	18th (임신 139일째)
	(ng/mL)	948933.3 ± 96600.9	1789208.3 ± 545848.3	2091900.0 ± 319532.8
	첫 번째 투여에 대한 비율	NC	1.9 ± 0.6	2.2 ± 0.3
C7d	투여 횟수(임신 후 일수)	1st (임신 27일째)	9th (임신 83일째))	17th (임신 139일째)
	(ng/mL)	402291.7 ± 59449.2	1022536.4 ± 226852.5	1216980.0 ± 319440.0
	첫 번째 투여에 대한 비율	NC	2.6 ± 0.6	3.1 ± 0.8
AUC0-7d	투여 횟수(임신 후 일수)	1st (임신 27일째)	NA	NA
	(μg·day/mL)	3849.7289 ± 506.4899		
항-모가물리주맙 항체 생성 (동물 수)		0/12		

• 분포

- 필리핀 원숭이에서 단일 정맥주사 투여 후 [125I]모가물리주맙의 조직 분포(시험번호: AE-6231-G)

· 혈장 및 혈액을 제외한 장기중 비장에서 최대 분포 관찰(용량의 4.86%)

	모가물리주맙 농도 (ng eq./mL 또는 g)[a]			**혈장에 대한 조직의 비율 (T/P)[b]**		
조직/장기	**4 시간**	**24 시간**	**336 시간**	**4 시간**	**24 시간**	**336 시간**
혈장	18991.20 ± 2584.80	13918.23 ± 479.61	1777.85 ± 802.82	1.00	1.00	1.00
혈액	11720.96 ± 1377.65	8255.19 ± 113.60	1155.58 ± 518.65	0.62	0.59	0.65
대뇌	103.83 ± 25.12	133.51 ± 47.69	13.56 ± 6.43	0.01	0.01	0.01
소뇌	133.98 ± 46.76	134.26 ± 3.79	17.30 ± 7.88	0.01	0.01	0.01
뇌하수체	906.12 ± 397.41	848.97 ± 94.05	170.93 ± 112.71	0.05	0.06	0.10
안구	182.86 ± 32.78	318.61 ± 15.01	63.85 ± 24.77	0.01	0.02	0.04
턱밑샘	452.60 ± 195.69	741.94 ± 82.68	161.67 ± 73.66	0.02	0.05	0.09
갑상선	561.05 ± 393.40	495.84 ± 108.77	322.68 ± 15.65	0.03	0.04	0.18
흉선	333.57 ± 42.17	416.89 ± 168.92	84.62 ± 41.49	0.02	0.03	0.05
심장	1289.64 ±	1590.91 ±	211.51 ± 106.20	0.07	0.11	0.12

	126.11	245.72				
폐	2184.64 ± 344.20	2276.47 ± 72.52	340.14 ± 158.74	0.12	0.16	0.19
간	2279.63 ± 21.19	1587.87 ± 203.13	251.51 ± 73.30	0.12	0.11	0.14
쓸개	1689.44 ± 895.19	1977.80 ± 677.77	440.11 ± 149.28	0.09	0.14	0.25
신장	2292.28 ± 390.27	1711.77 ± 35.38	249.60 ± 112.15	0.12	0.12	0.14
부신	1925.90 ± 196.48	1554.91 ± 74.31	219.40 ± 109.07	0.10	0.11	0.12
비장	4198.70 ± 2668.35	2622.03 ± 859.05	458.64 ± 181.48	0.22	0.19	0.26
이자	464.38 ± 31.49	643.58 ± 72.16	87.42 ± 34.67	0.02	0.05	0.05
지방	141.65 ± 28.97	265.47 ± 60.11	39.89 ± 28.11	0.01	0.02	0.02
골격근	83.66 ± 20.03	108.27 ± 8.47	29.08 ± 6.26	0.00	0.01	0.02
피부	266.64 ± 119.29	538.34 ± 136.20	146.82 ± 61.27	0.01	0.04	0.08
골수	2412.17 ± 702.96	1505.27 ± 443.58	220.53 ± 80.02	0.13	0.11	0.12
대동맥	308.17 ± 95.76	413.22 ± 77.62	103.81 ± 44.90	0.02	0.03	0.06
림프절	1275.79 ± 241.53	1483.66 ± 123.63	248.77 ± 155.83	0.07	0.11	0.14
전립선	922.89 ± 545.04	1696.87 ± 347.39	203.66 ± 89.76	0.05	0.12	0.11
고환	2006.86 ± 897.71	1991.88 ± 390.70	156.19 ± 92.71	0.11	0.14	0.09
부고환	688.87 ± 392.70	1851.91 ± 555.17	235.43 ± 103.55	0.04	0.13	0.13
위	583.55 ± 88.41	1081.50 ± 127.10	182.46 ± 77.94	0.03	0.08	0.10
소장	825.72 ± 270.16	1131.00 ± 335.84	166.53 ± 68.93	0.04	0.08	0.09
대장	537.03 ± 105.19	973.95 ± 189.36	145.32 ± 73.24	0.03	0.07	0.08
방광	449.62 ± 199.92	893.67 ± 389.55	260.18 ± 124.95	0.02	0.06	0.15

a: 값은 평균 ± SD (n=3)로 표현된다.

b: 혈장에 대한 조직의 비율 (T/P): 조직 내 평균 방사능 농도/혈장 내 평균 방사능 농도.

- 임신한 필리핀 원숭이에서 반복 투여 후 모가물리주맙의 태반 통과 (시험번호: SBL303-049, GLP)

· 모가물리주맙은 임신한 필리핀 원숭이에게 임신 20일째 ~ 139일째(총 18회 투여)까지 주 1회 40 mg/kg의 용량으로 정맥주사로 투여

어미의 혈장 모가물리주맙 농도 (ng/mL)	1700200.0 ± 264560.3
태아의 혈장 모가물리주맙 농도 (ng/mL)	983340.0 ± 207912.0
어미에 대한 태아의 혈장 농도 비율	0.6 ± 0.2
태아에서 항-모가물리주맙 항체의 생성 (동물 수)	0/10

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험
  - 인간 T 세포 림프종 및 백혈병 세포에 대한 효력(ADCC)을 확인하였다.
  - 림프종 및 백혈병 이종이식 동물모델에서 종양 억제효과를 확인하였다.
  - 혈소판 수 및 응집에 모가무리주맙은 영향을 미치지 않음을 확인하였다.
  - 사람 전혈 및 PBMC에서 사이토카인이 증가하였다.
- 안전성 약리시험
  - 별도의 안전성약리시험은 미실시하였으나 작용기전 및 반복투여 독성시험 결과를 바탕으로 별도의 시험은 불필요한 것으로 판단되었다.
- 흡수분포대사배설
  - 용량 증가에 따라 노출도 증가, 암수 노출도에 차이 없었다.
  - 임신 및 비임신 원숭이에서 약동학 유사, 태반을 통해 태아로 노출되었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

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

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 총 9건
  - 1상 1건(0761-0501), 1/2상 1건(**KW-0761-001**), 2상 6건(0761-002, -US-002, -003, **-004**, -007, -009), 3상 1건(0761-010)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 0761-010 study, 비핵심 임상시험은 KW-0761-001, 0761-004이다.

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- **임상시험 요약**

시험번호 (단계)	목표	시험설계/방법	시험대상자	결과요약
KW-0761-001 (1/2상)	일차 목표: · 제1상: KW-0761의 안전성 프로파일, PK 프로파일과 이들이 달성된 경우 DLT를 입증 · 제2상: 과거에 PTCL 또는 CTCL 치료를 받은 시험대상자를 대상으로 정맥내 투여한 KW-0761의 안전성 및 예비 유효성을 결정 이차 목표: · 제1상: 다른 용량 레벨에서 KW-0761의 면역원성 및 예비 유효성을 기술 · 제2상: KW-0761 치료를 받은 시험대상자의 반응률, 반응 지속기간 및 진행까지 시간을 결정	과거에 치료를 받은 말초 T-세포 림프종 또는 피부 T-세포 림프종을 나타낸 시험대상자를 대상으로 한 항-CCR4 단일클론 항체 KW-0761의 공개, 다기관, 용량 증량 제1/2상 시험 KW-0761: 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1.0 mg/kg 4주 동안 주 1회 iv 투여 후 첫 치료 과정에 대한 2주 관찰 기간. PR, CR 또는 SD를 입증한 시험대상자들은 2주마다 1회 치료 과정을 추가로 투여 받도록 허용됨 다음이 나타날 때까지 치료: • 진행성 질병; • 약물 불내성; • 허용될 수 없는 독성; 시험 제외에 대한 기타 기준.	PTCL 및 CTCL 등록 n=42; CTCL n=41; PTCL n=1 안전성 세트 n=42 유효성 평가 가능 세트 n=39	· bOR은 CR 3명(7.9%), PR 11명(28.9%) SD 19명(50.0%) DCR 86.8%, ORR 36.8%. · 1 mg/kg까지 DLT 관찰되지 않음
0761-002	**일차 목표:** CCR4-양성 ATLL 환자를 대상으로 1.0	CCR4-양성 성인 T-세포 백혈병-림프종 환자를 대상으로 한 KW-0761의 제2상	ATLL 등록 n=28	· bOR 50.0%(29.9-70.1%)

	mg/kg 용량을 1주 간격으로 8회 투여한 KW-0761의 유효성, 안전성 및 PK를 평가.	임상시험 KW-0761: 1.0 mg/kg 8주 동안 주 1회 iv 투여	안전성 세트 n=27 - all ATLL 유효성 평가 가능 세트 n=26	
0761-003	**일차 목표:** • mLSG15에 대한 보조요법으로 사용된 KW-0761을 평가한 항종양 효과에 대한 최적의 전반적인 반응에서 완전 관해(CR 및 CRu)를 결정. **이차 목표:** • 항종양 효과에 대한 최적의 전반적인 반응 평가에서 반응(CR, CRu 및 PR)을 결정; 항종양 효과, PFS 및 OS에 대한 최적의 반응 평가에서 질병 병변에 따른 완전 관해(CR 및 CRu) 및 반응(CR, CRu 및 PR)을 결정. • 안전성 변수: 이상사례 및 항-모가물리주맙 항체 레벨. PK: 혈중 KW-0761 농도 및 PK 파라미터.	CCR4-양성 ATL(치료받지 않은 원발성 질병)을 나타낸 시험대상자를 대상으로 한 VCAP/AMP/VECP (mLSG15) 및 mLSG15+KW-0761의 무작위배정 후기 제2상 시험 mLSG15+KW-0761: VCAP의 시기와 mLSG15의 VECP 시작에 의해 가이드된 1.0 mg/kg iv KW-0761의 2주 간격 8회 투여 mLSG15: VCAP, AMP 및 VECP 4 주기(각 주기는 28일)	ATL (등록 n=54) 안전성 세트 n=53 (mLSG15+KW-0761 치료군 시험대상자 29명 및 mLSG15 치료군 시험대상자 24명) 유효성 평가 가능 세트 n=53 (mLSG15+KW-0761 치료군 시험대상자 29명 및 mLSG15 치료군 시험대상자 24명)	CR 비율이 mLSG15 + KW-0761군에서 mLSG15군에 비해 18.4% (8.9 -43.8%) 높았음 (기준 최소15%) bOR 비율은 mLSG15 + KW-0761군에서 mLSG15군에 비해 11.2% (15.9% - 36.9%) 높았음
0761-004 (2상)	**일차 목표:** • 항종양 효과(최적의 전반적인 반응). **이차 목표:** • 항종양 효과(질병	CCR4-양성 T/NK-세포 림프종을 나타낸 시험대상자를 대상으로 한 KW-0761의 후기 제2상 시험 KW-0761: 1.0 mg/kg	말초 T/NK-세포 림프종 등록 n=38 안전성 세트 n=37 CTCL = 8, PTCL = 29	유효성 분석 대상 37명 중, CR 4명, CRu 1명, PR 8명 (반응률 35.1%(95% C.I. 20.2-52.5)) PFS 92.0일(50.0-148.0) median OS 373.0일(64,

	병변에 따른 최적의 반응), PFS 및 OS 평가; • 이상사례 및 항-KW-0761 항체 레벨; 혈중 KW-0761 농도 및 약동학 파라미터.	8주 동안 주 1회 iv 투여. 다음이 나타날 때까지 치료: • 진행성 질병; • 약물 불내성; • 허용될 수 없는 독성; 시험 제외에 대한 기타 기준.		694) 안전성: 질병 진행으로 인한 사망 1건 주요 약물관련 TEAE (20% 이상) - 림프구 수 감소, 발열, ALT 및 ALP 증가
0761-007	**일차 목표:** 재발성 또는 불응성 PTCL을 나타낸 시험대상자의 치료를 위한 KW-0761의 ORR 결정 **이차 목표:** • KW-0761 치료를 받은 재발성 또는 불응성 PTCL 시험대상자의 반응 지속기간, PFS 및 OS를 결정; KW-0761의 안전성을 평가; KW-0761의 면역원성을 기술.	과거에 말초 T-세포 림프종(PTCL) 치료를 받은 시험대상자를 대상으로 한 항-CCR4 단일클론 항체 KW-0761(모가물리주맙)의 공개, 대기관, 제2상 시험 KW-0761: 1.0 mg/kg iv 4주 동안 주 1회 iv 투여 후 2주마다 1회 투여. 다음이 나타날 때까지 치료: • 진행성 질병; • 약물 불내성; • 허용될 수 없는 독성; 시험 제외에 대한 기타 기준	PTCL (등록 n=38) 안전성 세트 n=38 - all PTCL 유효성 평가 가능 세트 n=35	ORR 11.4% PFS 2.1 개월 TTR 1.8 개월 CBR(CR+PR+SD) 45.7%, median 2.8 개월 주요 약물관련 TEAE - 약물발진, 소양증, 발열, 설사, 주입관련반응, 혈소판 감소증
0761-009	**일차 목표:** • 재발성 또는 불응성 ATL을 나타낸 시험대상자를 대상으로 한 KW-0761의 ORR 추정	과거에 성인 T-세포 백혈병-림프종(ATL) 치료를 받은 시험대상자를 대상으로 항-CCR4 단일클론 항체 KW-0761 또는 시험자 선택에 대한 다기	ATL 등록 n=71 (All ATL) 안전성 세트 n=71 KW-0761: 47명;	독립적 평가에 따른 ORR; 시험군 10.6%, 대조군 0% 시험자 평가에 따른 ORR; 시험군 14.9%, 대조군 0% 독립적 평가에 따른 TTR

	이차 목표: • 시험의 KW-0761 치료군 및 시험자 선택 치료군에 대한 PFS와 OS 비율을 추정; • 시험의 KW-0761 치료군과 시험자 선택 치료군 간 전체 반응률을 비교; • 시험의 KW-0761 치료군과 시험자 선택 치료군 간 PFS 및 OS 중앙값 비교; • 치료에 반응한 재발성 또는 불응성 ATL를 나타낸 시험대상자에 대한 KW-0761 치료군 및 시험자 선택 치료군 모두의 반응 지속기간 중앙값을 추정; • 시험자 선택 치료 중 재발한 시험대상자들이 KW-0761 치료로 전환하여 반응을 달성할 수 있는지 여부를 결정; • KW-0761을 투여받은 시험대상자 및 시험자 선택을 투여받은 시험대상자에 대한 삶의 질 평가; • KW-0761의 안전성을 후속 평가; • KW-0761의 면역원성을 기술; KW-0761 노출-반응 인과관계의 탐색적 평가 실시.	관, 공개, 무작위배정 시험 KW-0761 또는 시험자 선택 KW-0761: 4주 동안 1.0 mg/kg iv 주 1회 투여 후 2주마다 1회 투여. 시험자 선택; 처방 정보에 따른 투여 다음이 나타날 때까지 치료: • 질병 진행; • 약물 불내성; • 허용될 수 없는 독성; 시험 제외에 대한 기타 기준	시험자 선택: 24명 유효성 평가 가능 세트 n=67 KW-0761: 43명 시험자 선택: 24명	1.10개월(시험자 평가 1.13개월) PFS 위험비 0.71(0.41, 1.21) OS : 시험군 4.9개월, 대조군 6.87개월 주요 약물관련 이상반응은 주입관련 반응, 약물 발진, 빈혈 이었음 모가물리주맙 투여중단을 유발한 주요 약물관련 이상반응은 고칼슘혈증, 폐렴, 주입관련반응 및 약물 발진 이었음
0761-010	**일차 목표:**	과거 피부 T-세포 림	CTCL;	PFS ; HR=0.53(0.41, 0.69)

	• 재발성 또는 불응성 CTCL을 나타낸 시험대상자에 대한 보리노스타트 대비 KW-0761의 무진행 생존기간을 비교.	프종 치료를 받은 시험대상자를 대상으로 한 보리노스타트(Vorinostat) 대비 항-CCR4 단일클론 항체인 KW-0761(모가물리주맙)의 공개, 다기관, 무작위배정 시험 **KW-0761**: 4주 동안 1.0 mg/kg iv 주 1회 투여 후 2주마다 1회 투여. **보리노스타트**: 400 mg 1일 1회 경구투여 다음이 나타날 때까지 치료: • 진행성 질병; • 약물 불내성; • 허용될 수 없는 독성; 시험 제외에 대한 기타 기준	(등록 n=372) 안전성 세트 n=370 KW-0761: 184; 보리노스타트: 186 유효성 평가 가능 세트 n=361 KW-0761: 180 보리노스타트: 181	median PFS; 모가물리주맙 7.70개월(5.67, 10.33), 보리노스타트 3.10개월(2.87, 4.07) ORR ; 모가물리주맙 28.0%, 보리노스타트 4.8% DoR ; 모가물리주맙 14.07(9.43, 19.17) 개월, 보리노스타트 9.13(4.67, -) 삶의 질 ; Skindex29, FACT-G에서 통계적으로 유의한 차이 나타냄. Pruritus 평가에서는 차이 없음 가장 흔하게 보고된 약물 관련 이상반응; 주입 관련 반응, 약물 발진, 설사, 피로. 가장 흔한 3등급 이상의 약물관련 이상반응; 약물 발진(4.3%), 고혈압(4.3%)

* KW-0761 : 모가물리주맙

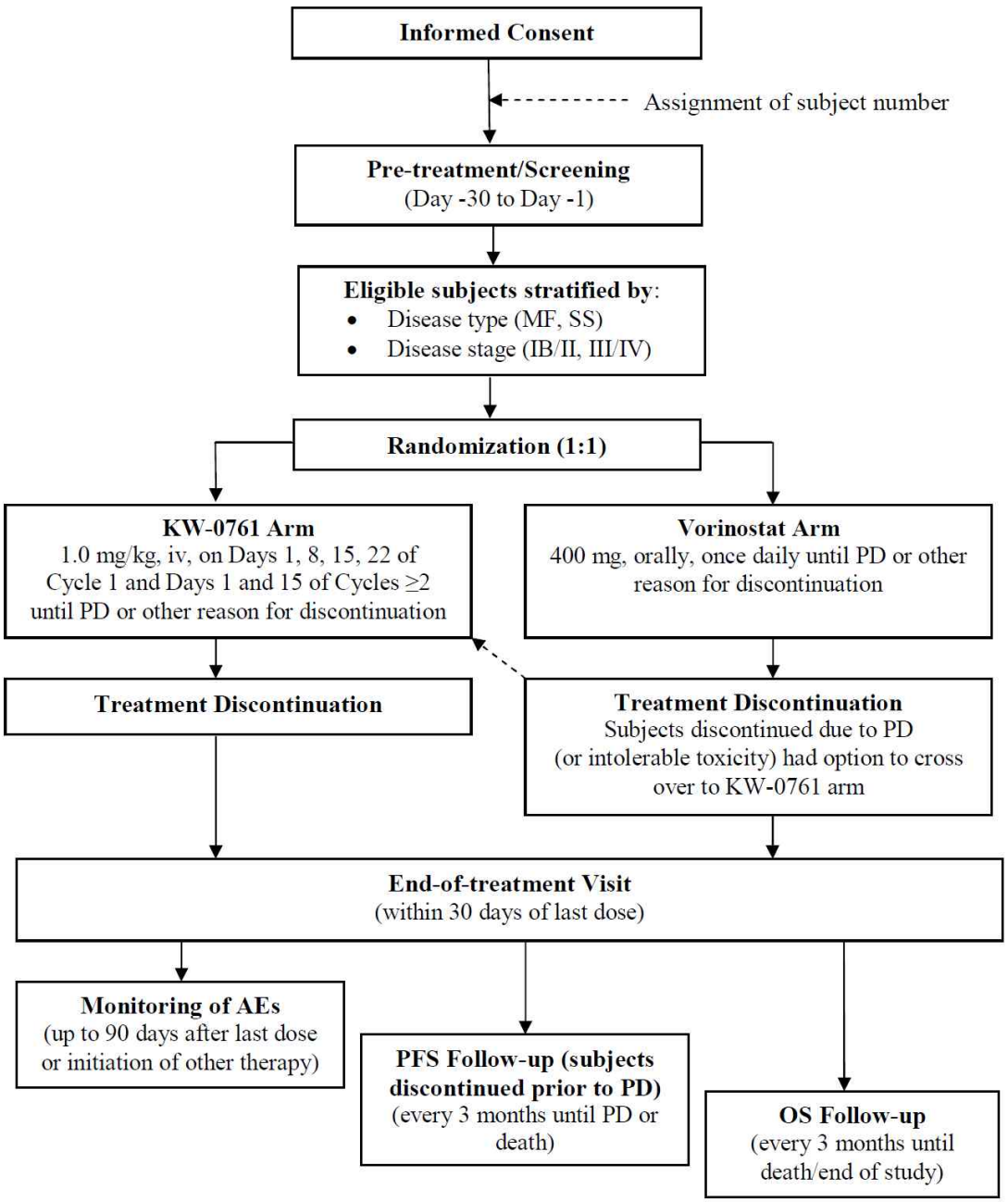
mLSG15 : VCAP/AMP/VECP : VCAP(Vincristine Sulfate, Cyclophosphamide Hydrate, Doxorubicin Hydrochloride, Prednisolone); AMP(Doxorubicin Hydrochloride, Ranimustine, Prednisolone); VECP(Vindesine Sulfate, Etoposide, Carboplatin, Prednisolone)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 0761-010

시 험 명	과거 최소 한 가지 전신 치료법 과정에 실패한 CTCL을 나타낸 시험대상자를 대상으로 모가물리주맙의 효과를 보리노스타트(vorinostat)와 비교하여 평가한 공개, 다기관, 무작위배정 제3상 시험		
임상단계	3상		
시험기관 기관명	호주, 덴마크, 프랑스, 독일, 이탈리아, 일본, 네덜란드, 스페인, 스위스, 영국(United Kingdom, UK) 및 미국의 59개 시험기관	연구책임자	-
		시험기간	2012년 12월 ~ 2016년 12월(임상 데이터 cutoff)
시험목적	일차 목표:		

	재발성 또는 불응성 CTCL을 나타낸 시험대상자에 대한 보리노스타트 대비 모가물리주맙의 무진행 생존기간을 비교 이차 목표: ・재발성 또는 불응성 CTCL을 나타낸 시험대상자에 대한 보리노스타트 대비 모가물리주맙의 전체 반응률을 비교 ・보리노스타트 대비 모가물리주맙을 투여 받은 시험대상자에 대한 QoL, 측정치, Skindex-29, FACT-G 및EQ-5D-3L의 향상을 평가하고 비교 ・보리노스타트 대비 모가물리주맙을 투여 받은 시험대상자에 대한 가려움증 평가(Likert 척도 및 가려움 QoL)의 향상을 평가하고 비교 ・치료에 반응한 재발성 또는 불응성 CTCL을 나타낸 시험대상자에 대한 모가물리주맙 치료군 및 보리노스타트 치료군 모두에 대한 반응의 지속기간을 측정 ・보리노스타트 치료 중 재발한 시험대상자가 모가물리주맙 치료로 전환하여 반응을 달성할 수 있는지 여부를 결정
대상질환 및 피험자 수	계획 : 317 등록 (무작위배정): 372 (모가물리주맙 186; 보리노스타트 186) 유효성 평가: 372 안전성 평가: 370
시험내용	첫 주기의 1, 8, 15 및 22일차에 그리고 후속 주기의 1일차 및 15일차에 최소 1시간 이상 iv 점적주입으로 모가물리주맙(1.0 mg/kg)을 투여한다. 1일차에 음식과 함께 1일 1회 경구로 보리노스타트(초기 용량 400 mg)를 투여한다. 각 치료 주기는 28일이었다. 시험약 투여는 질병진행, 약물 불내성 또는 받아들일 수 없는 독성이 나타나거나 시험 제외의 다른 어떠한 기준이 충족될 때까지 계속되었다.
선정제외 기준	적격인 시험대상자는 MF(mycosis fungoides) 또는 SS(Sezary syndrome)의 조직학적 확진, IB, II-A, II-B, III 또는 IV기의 병기를 나타냈고(Olsen, 2011), 과거 최소 한 가지 전신 치료 과정에 실패하였다. 현재 대세포 전환(large cell transformation, LCT)의 증거가 있는 시험대상자는 제외되었다. 적격인 시험대상자들은 질병 유형(MF 또는 SS) 및 질병 병기(IB/II 또는 III/IV)에 따라 층화되었고 모가물리주맙 치료군과 보리노스타트 치료군에 무작위배정(1:1) 되었다:

	Figure 9.1-1 Study Plan  MF=mycosis fungoides; SS=Sézary syndrome; PD=disease progression; AEs=adverse events; PFS=progression-free survival; OS=overall survival
평가변수 유효성 안전성	일차 유효성 평가변수 : 시험자에 의해 평가된 PFS 주요 이차 유효성 변수 시험자에 의해 평가된 ORR(확인된 CR 또는 PR), Skindex-29 점수, FACT-G 총점 및 EQ-5D-3L 인덱스 점수의 베이스라인부터 6개월까지 변화.

	기타 이차 유효성 변수 IR(indenpendent review)에 의해 평가된 PFS, IR에 의해 평가된 ORR 최적의 전반적인 반응(best overall response, BOR) 반응 지속기간(duration of response, DOR) 반응까지 시간(time to response, TTR) 탐색적 유효성 변수 전체 생존률 및 치료 실패까지 시간(time to treatment failure, TTF) 안전성 평가 임상 실험실 검사(혈액검사, 임상 화학분석 및 요분석), 체중, 동부종양학협력그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 신체활동도(performance status, PS), 이상사례(adverse event, AE), 활력징후 및 심전도(electrocardiogram, ECG)가 포함되었다. 시험대상자들은 동의서 제출부터 마지막 투여 후 90일 또는 다른 치료법 시작 중 먼저 도래한 시점까지 AE에 대한 모니터링을 받았다. 모가물리주맙 치료로 전환된 보리노스타트 치료군 시험대상자에 대해 보리노스타트 마지막 투여 후 30일 이내에 발생하였거나 보리노스타트와 관련된 것으로 간주된(마지막 투여 후 시간에 관계없음) AE는무작위배정 치료기간 동안 치료후 발생한 것으로 간주되었다.
통계분석	모가물리주맙과 보리노스타트 간의 PFS 비교는 ITT 군에 대해서 단측 2.5% 유의수준에서 층화 로그-순위 검정을 이용하여 수행한다. 일차평가변수인 PFS와 관련하여, 대조약인 보리노스타트의 median PFS는 169일로 가정되었다. 모가물리주맙의 median PFS는 254일을 목표로 하였고, 이는 보리노스타트의 중앙값보다 50% 개선된 것이다. 이러한 가정하에서 ITT군에서 총 258 PFS 사례는 90% 검정력을 제공한다. 치료군 간의 PFS를 비교하는 최종일차분석은 255개의 PFS 사례가 발생할 때까지 또는 마지막 무작위배정 대상자에게 투여된 후 최대 24개월 중 먼저 도래하는 시점까지 수행되지 않는다. 255 사례가 관찰되기 전에 연구가 중단되는 경우, 프로토콜의 표 10.3-1에 따라 90% 검정력 미만에서 일차 검정이 수행된다. 총 표본크기 288은 예상되는 36개월 이내에 필요한 255개의 PFS 사건이 발생하는 대략적인 피험자 수를 나타낸다. 질병 진행 이전에 추적관찰을 잃을 수 있는 10% (약 29명)를 고려하면, 255 PFS를 관찰하기 위해 총 317명의 등록된 피험자가 필요하다. 만약 등록 시작으로부터 36개월 이내에 255 PFS 사례가 발생하지 않는다면 연구는 마지막 대상자에게 투여된 후 약 24개월에 중단될 것이다.
결과 (도 표 화 자료 등)	시험대상자 총 372명(모가물리주맙 186명, 보리노스타트 186명)이 무작위배정 되었으며, 모가물리주맙에 무작위배정된 시험대상자 2명은 치료를 받지 않았다. 분석을 위한 자료 마감일(2016년 12월 31일) 기준으로 모가물리주맙 치료군에서 치료를 받은 시험대상자 184명 중 157명이 치료를 중단하였고 27명은 모가물리주맙 치료를 계속 받았다. 보리노스타트 치료를 받은 시험대상자 186명 중 40명이 치료를 중단하였고(전환 안함), 136명은 모가물리주맙으로

	전환되었으며, 10명은 보리노스타트를 계속 투여 받았다. 모가물리주맙 치료로 전환된 보리노스타트에 무작위배정된 시험대상자 136명의 전환 원인은 질병진행이 109명이고, 불내성이 27명인 것으로 나타났다. 무작위배정된 시험대상자는 모두(n=372) 치료의향(Intent-to-Treat, ITT) 분석군에 포함되었다. 치료군은 인구학적 특성 및 베이스라인 질병 특성이 비슷하였다; 남성 58.1%, 백인 69.9% 및 연령 중앙값 64세. 시험대상자의 약 절반(54.0%)은 미국 시험기관에 무작위배정 되었다; 37.6%는 유럽 시험기관에 무작위배정 되었고 8.3%는 일본과 호주 시험기관에 무작위배정 되었다.

Table 11.2.1-1 Baseline Demographic Characteristics (Intent-to-Treat Set)

Variable Statistic/Category	Vorinostat N=186 n (%)	Mogamulizumab N=186 n (%)	Total N=372 n (%)
Age (years) at Screening			
Mean (Std Dev)	63.3 (12.58)	62.8 (13.34)	63.0 (12.95)
Median	65.0	63.5	64.0
Min, Max	25, 89	25, 101	25, 101
Age Group (n, %)			
< 65 years	89 (47.8)	99 (53.2)	188 (50.5)
≥ 65 years	97 (52.2)	87 (46.8)	184 (49.5)
Gender (n, %)			
Male	107 (57.5)	109 (58.6)	216 (58.1)
Female	79 (42.5)	77 (41.4)	156 (41.9)
Race (n, %)			
White	135 (72.6)	125 (67.2)	260 (69.9)
Asian	7 (3.8)	12 (6.5)	19 (5.1)
Black or African American	13 (7.0)	24 (12.9)	37 (9.9)
Native American or Alaska Native	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Other	5 (2.7)	0	5 (1.3)
Not Applicable[a]	25 (13.4)	24 (12.9)	49 (13.2)
Ethnicity (n, %)			
Hispanic or Latino	9 (4.8)	6 (3.2)	15 (4.0)
Not Hispanic or Latino	152 (81.7)	155 (83.3)	307 (82.5)
Not Applicable[a]	25 (13.4)	23 (12.4)	48 (12.9)
Missing	0	2 (1.1)	2 (0.5)
Region (n, %)			
US	103 (55.4)	98 (52.7)	201 (54.0)
Japan	6 (3.2)	9 (4.8)	15 (4.0)
Rest of World (Europe/Australia)	77 (41.4)	79 (42.5)	156 (41.9)
Europe	70 (37.6)	70 (37.6)	140 (37.6)
Australia	7 (3.8)	9 (4.8)	16 (4.3)
Body weight (kg)			
n	184	186	370
Mean (Std Dev)	79.21 (16.949)	78.72 (17.686)	78.96 (17.302)
Median	78.75	78.00	78.44
Min, Max	43.5, 120.2	47.3, 149.7	43.5, 149.7

a: Not applicable = not reported for those countries that do not allow race/ethnicity to be collected.
Max=maximum; Min=minimum; Std Dev=standard deviation;
Source: Table 14.1.2.1 and Listing 16.2.4.1.

ITT 분석군에서 시험대상자의 54.8%가 MF를 나타냈고 45.2%는 SS를 나타냈다. 현재 CTCL의 임상 병기는 시험대상자의 62.4%에 대해 III/IV기였으며, 77.2%에 대해 IIB기 이상이었다. 혈액 침범(병기 B1기 또는 B2기)은 시험대상자의 65.6%에서 나타났다. 시험대상자 대부분이 과거에 전신요법을 세 가지 이상 받았다(중앙값 = 3.0, 범위: 0 ~ 18[보리노스타트 치료군 시험대상자 1명은 과거에 전신요법을 받지 않았다]).

Table 11.2.2-1 Baseline Disease Characteristics (Intent-to-Treat Set)

Variable Statistic/Category	Vorinostat N=186 n (%)	Mogamulizumab N=186 n (%)	Total N=372 n (%)
ECOG Performance Status[a] (n, %)			
0	104 (55.9)	106 (57.0)	210 (56.5)
1	82 (44.1)	78 (41.9)	160 (43.0)
2	0	2 (1.1)[b]	2 (0.5)
Time from Initial Diagnosis (months)[c]			
n	186	183	369
Mean (Std Dev)	53.92 (55.929)	62.12 (65.830)	57.99 (61.095)
Median	35.43	41.03	37.63
Min, Max	1.0, 306.4	1.2, 362.3	1.0, 362.3
Disease Type (n, %)			
Mycosis Fungoides (MF)	99 (53.2)	105 (56.5)	204 (54.8)
Sèzary Syndrome (SS)	87 (46.8)	81 (43.5)	168 (45.2)
Current Clinical Stage (n, %)			
IB	27 (14.5)	15 (8.1)	42 (11.3)
IIA	22 (11.8)	21 (11.3)	43 (11.6)
IIB	23 (12.4)	32 (17.2)	55 (14.8)
IIIA	9 (4.8)	9 (4.8)	18 (4.8)
IIIB	7 (3.8)	13 (7.0)	20 (5.4)
IVA1	82 (44.1)	73 (39.2)	155 (41.7)
IVA2	12 (6.5)	19 (10.2)	31 (8.3)
IVB	4 (2.2)	4 (2.2)	8 (2.2)
Stratification:			
IB or II	72 (38.7)	68 (36.6)	140 (37.6)
III or IV	114 (61.3)	118 (63.4)	232 (62.4)
Current Sites of Disease (n, %)			
Skin	186 (100.0)	186 (100.0)	372 (100.0)
Nodes	122 (65.6)	124 (66.7)	246 (66.1)
Viscera	3 (1.6)	3 (1.6)	6 (1.6)
Blood	122 (65.6)	122 (65.6)	244 (65.6)
Other (includes Bone Marrow)	7 (3.8)	13 (7.0)	20 (5.4)
CCR4 Expression Status (n, %)			
≥10% CCR4 expression	146 (78.5)	134 (72.0)	280 (75.3)
<10% CCR4 expression	4 (2.2)	6 (3.2)	10 (2.7)
Missing (no available sample or test failure)	36 (19.4)	46 (24.7)	82 (22.0)
LDH (U/L) at Baseline			
n	183	184	367
Mean (Std Dev)	302.2 (187.32)	341.2 (250.00)	321.7 (221.54)
Median	245.0	255.0	248.0
Min, Max	121, 1432	136, 1986	121, 1986

노출의 크기: 자료 마감일(2016년 12월 31일) 시점에 무작위배정 치료기간 동안 시작된 주기 수의 중앙값은 모가물리주맙 치료군에서 6.0회 및 보리노스타트 치료군에서 3.0회였다. 무작위배정 치료기간 동안 상대 용량 강도의 중앙값은 모가물리주맙에 대해 97.49% 및 보리노스타트에 대해 95.12%였다.

일차 유효성 평가변수:

모가물리주맙 치료에 의한 시험자 평가를 근거로 한 PFS는 보리노스타트에 비해 통계적으로 유의한 향상을 나타냈고, 위험비(hazard ratio, HR)는 0.53(95% CI: 0.41, 0.69), 양측 p값은 0.0001 미만이었다(층화된 로그 순위 검정). 모가물리주맙에 대한 PFS 중앙값은 7.70개월(95% CI: 5.67, 10.33)이었고 보리노스타트에 대해서는 3.10개월(2.87, 4.07)이었다. 모가물리주맙 및 보리노스타트에 대한 PFS의 Kaplan-Meier 곡선은 치료 두 번째 주기 안에 분리되기 시작하여 약 28개월에 걸쳐 유지되었다.

Table 11.4.1-1 Summary of Progression-Free Survival (PFS) Based on Investigator's Assessment (Intent-to-Treat Set)

	Vorinostat N=186	Mogamulizumab N=186
Number of Subjects with PFS Event (n, %)	131 (70.4)	110 (59.1)
Earliest Contributing Event:		
Progressive disease	128 (68.8)	104 (55.9)
Death	3 (1.6)	6 (3.2)
Number of Subjects Censored (n, %)	55 (29.6)	76 (40.9)
Progression-free Survival (Months)		
Kaplan-Meier Estimate of PFS		
Q1	1.9	2.9
Median (95% CI)[a]	3.10 (2.87, 4.07)	7.70 (5.67, 10.33)
Q3	6.6	20.1
Treatment Comparison (Mogamulizumab vs. Vorinostat)[b]		
Hazard ratio (95% CI)	0.53 (0.41, 0.69)	
Log rank p-value	<.0001	
Rate (%) of Being Alive without Progression for at Least[c]		
6 months (95% CI)	28.8 (21.6, 36.3)	55.3 (47.1, 62.6)
12 months (95% CI)	15.3 (9.5, 22.3)	38.3 (30.2, 46.4)
18 months (95% CI)	7.2 (2.7, 14.5)	28.0 (19.8, 36.8)
24 months (95% CI)	7.2 (2.7, 14.5)	14.1 (6.4, 24.8)
30 months (95% CI)	7.2 (2.7, 14.5)	4.7 (0.5, 17.7)

a: 95% CIs are obtained from SAS proc lifetest using loglog transformation.
b: Hazard ratio and 95% CI are based on Cox proportional hazards model with treatment, disease type, disease stage, and region as covariates. P-value (two-sided) was obtained from a stratified log rank test (one-sided test at 0.025 level or equivalently two-sided test at 0.05 level) with disease type, disease stage, and region as stratification factors.
c: Kaplan-Meier estimate.
CI=confidence interval; PFS=progression-free survival

PFS 민감도 분석

1. 민감도 분석 1 - 추적기간 동안의 질병진행을 event에서 제외

HR=0.52 [95% CI: 0.40, 0.68], p<0.0001

2. 민감도 분석 2 - 무작위배정 치료 최종시점에서의 질병진행을 event로 평가

HR=0.61 [95% CI: 0.47, 0.78], p<0.0001

3. 민감도 분석 3 - 연구자에 의해 보고되었으나 IR에 의해 확인되지 않은 질병 진행의 경우,

모가물리주맙 군의 질병진행일은 최종 종양평가일 + 1일로 설정, 보리노스타트군의 경우 중도절단

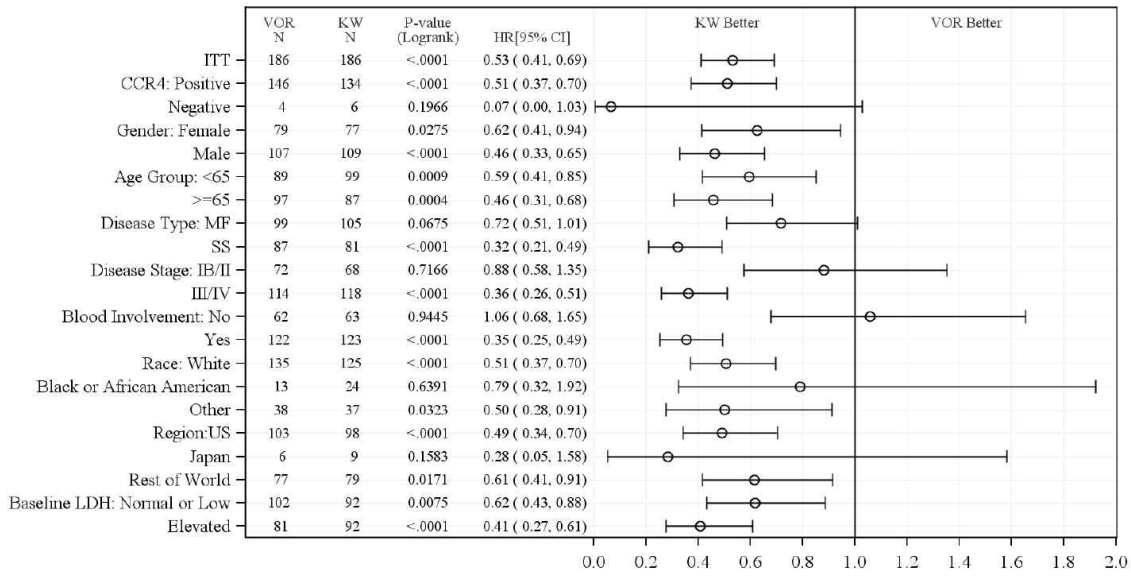
HR=0.72 [95% CI: 0.54, 0.96], p=0.0148

4. 민감도 분석 4 - 안전성 follow-up 기간 중의 사망 사건 포함

HR=0.52 [95% CI: 0.40, 0.68], p<0.0001

하위군 분석

Figure 11.4.1-3 Forest Plot of Hazard Ratios of PFS by Investigator's Assessment by Pre-defined Subgroups (Intent-to-Treat Set)



교차투여에 의한 영향

모가물리주맙 무작위 배정군의 median PFS는 7.70 개월 (95% CI: 5.67, 10.33), 교차투여환자를 포함한 모가물리주맙 투여군의 median PFS는 8.43 개월 (95% CI: 6.10, 10.30).

Table 14.2.1.6.2
Summary of Progression-Free Survival (PFS) Based on Investigator's Assessment
Intent-to-Treat Set
Any Exposure to KW-0761 vs. Vorinostat Only

		KW-0761#		
	Vorinostat Only N=50	Crossover N=133	Randomized to KW-0761 N=186	Any KW-0761 N=319
Number of Subjects with PFS Event (n, %)	23 (46.0)	64 (48.1)	110 (59.1)	174 (54.5)
Earliest Contributing Event:				
Progressive Disease	20 (40.0)	60 (45.1)	104 (55.9)	164 (51.4)
Death	3 (6.0)	4 (3.0)	6 (3.2)	10 (3.1)
Number of Subjects Censored (n, %)	27 (54.0)	69 (51.9)	76 (40.9)	145 (45.5)
Progression-Free Survival (months)				
Kaplan-Meier Estimate of PFS				
Q1	2.4	2.8	2.9	2.8
Median (95% CI)*	7.50 (3.17, -)	8.87 (5.37,14.77)	7.70 (5.67,10.33)	8.43 (6.10,10.30)
Q3	-	38.1	20.1	20.6
Mean	6.23	7.09	7.19	7.15
Std Dev	7.233	8.324	6.752	7.435
Median	3.03	4.47	4.70	4.63
Minimum	0.2	0.0	0.0	0.0
Maximum	34.9	38.5	33.7	38.5
------ Treatment Comparison ------				
Any KW-0761 vs. Vorinostat Only**				
Hazard Ratio (95% CI)				1.16 (0.74, 1.81)
Log rank p-value				0.6192

Note: Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator; - = not estimable or not applicable.
* 95% CIs are obtained from SAS proc lifetest using loglog transformation.
** Hazard ratio and 95% CI are based on Cox proportional hazards model with treatment, disease type, disease stage, and region as covariates. P-value (two-sided) is obtained from a stratified log rank test (one-sided test at 0.025 level or equivalently two-sided test at 0.05 level) with disease type, disease stage, and region as stratification factors.
*** Kaplan-Meier estimate.
# For subjects who had KW-0761 treatment, PFS is calculated from the first dose of KW-0761.

주요 이차 유효성 평가변수:

시험자 평가를 근거로 확인된 ORR은 보리노스타트(4.8%)보다 모가물리주맙(28.0%)에 대해 유의하게 더 높았다(위험 차이 =23.1, $p<0.0001$). 질병 유형별로 분석된 경우, 위험 차이는 SS를 나타낸 시험대상자에서 더 컸다(34.7, $p<0.0001$).

Table 11.4.2-1 Summary of Confirmed Overall Response Rate (ORR) Based on Investigator's Assessment During Randomized Treatment Period (Intent-to-Treat Set)

	Vorinostat N=186	Mogamulizumab N=186
All Subjects		
Overall response rate (confirmed CR + PR) (n, %)	9 (4.8)	52 (28.0)
95% CI[a]	(2.2, 9.0)	(21.6, 35.0)
Treatment Comparison (Mogamulizumab vs. Vorinostat)		
Risk Diff (95% CI)[a]	23.1 (12.8, 33.1)	
P-value[b]	<.0001	
Adjusted P-value[b]	<.0001	
Disease type = MF	n=99	n=105
Overall response rate (confirmed CR + PR) (n, %)	7 (7.1)	22 (21.0)
95% CI[a]	(2.9, 14.0)	(13.6, 30.0)
Treatment Comparison (Mogamulizumab vs. Vorinostat)		
Risk Diff (95% CI)[a]	13.9 (0.1, 27.4)	
P-value[b]	0.0042	
Disease type = SS	n=87	n=81
Overall response rate (confirmed CR + PR) (n, %)	2 (2.3)	30 (37.0)
95% CI[a]	(0.3, 8.1)	(26.6, 48.5)
Treatment Comparison (Mogamulizumab vs. Vorinostat)		
Risk Diff (95% CI)[a]	34.7 (19.9, 48.4)	
P-value[b]	<.0001	

Note: Overall response rate is based on Global Composite Response score.

a: 95% CIs for response rate is the exact 95% confidence interval. 95% CI for difference is the exact 95% unconditional confidence interval for the risk difference (mogamulizumab - vorinostat).

b: P-value was obtained from Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for disease type, disease stage, and region. Adjusted P-value was calculated using Sidak method.

CI=confidence interval; CR=complete response; MF=mycosis fungoides; PR=partial response; SS=Sézary syndrome

이전 전신치료 수에 따른 ORR

모가물리주맙의 반응률은 이전 전신치료 차수에 무관하게 보리노스타트에 비해 높았다.

Table 11.4.2-3 Confirmed Overall Response Rate by Number of Prior Systemic Therapies (Intent-to-Treat Set)

Number of Prior Systemic Therapies	Vorinostat ORR (95% CI[a])			Mogamulizumab ORR (95% CI[a])		
	n	Investigator Assessment	Independent Review	n	Investigator Assessment	Independent Review
0	1	100 (2.5, 100.0)	0 (0.0, 97.5)	0	-	-
1	40	5.0 (0.6, 16.9)	2.5 (0.1, 13.2)	28	25.0 (10.7, 44.9)	10.7 (2.3, 28.2)
2	38	5.3 (0.6, 17.7)	10.5 (2.9, 24.8)	40	17.5 (7.3, 32.8)	17.5 (7.3, 32.8)
3	37	5.4 (0.7, 18.2)	2.7 (0.1, 14.2)	40	35.0 (20.6, 51.7)	27.5 (14.6, 43.9)
4	18	0 (0.0, 18.5)	5.6 (0.1, 27.3)	22	40.9 (20.7, 63.6)	40.9 (20.7, 63.6)
5	21	4.8 (0.1, 23.8)	0 (0.0, 16.1)	12	16.7 (2.1, 48.4)	16.7 (2.1, 48.4)
≥ 6	31	3.2 (0.1, 16.7)	0 (0.0, 11.2)	44	29.5 (16.8, 45.2)	25.0 (13.2, 40.3)

a: 95% CI for response rate is the exact 95% confidence interval.

ORR = overall response rate; CI=confidence interval

질병 부위별 ORR의 분석에서 나타난 피부 반응률(확인됨)은 모가물리주맙에 대해 41.9% 및 보리노스타트에 대해 15.6%였다(p<0.0001). 확인된 피부 반응의 지속기간 중앙값은 모가물리주맙에 대해 20.57개월(95% CI: 17.77, -) 및 보리노스타트에 대해 10.67개월(95% CI: 4.77, -)이었다. 혈액 반응률은 모가물리주맙에 대해 66.9% 및 보리노스타트에 대해 18.4%였으며(p<0.0001), 림프절 반응률은 모가물리주맙에 대해 15.4% 및 보리노스타트에 대해 3.8%였다(p=0.0008).

Table 11.4.2-8 Summary of Confirmed Response Rate by Disease Compartment Based on Investigator's Assessment During Randomized Treatment Period (Intent-to-Treat Set)

	Vorinostat N=186	Mogamulizumab N=186
Overall Response Rate - All Subjects		
Overall response rate (confirmed CR + PR) (n, %)	9 (4.8)	52 (28.0)
95% CI[a]	(2.2, 9.0)	(21.6, 35.0)
Treatment Comparison (Mogamulizumab vs. Vorinostat)		
Risk Diff (95% CI)[a]	23.1 (12.8, 33.1)	
P-value[b]	<.0001	
Adjusted P-value[b]	<.0001	
Response by Compartment:		
Blood	n=125	n=124
Response rate (confirmed CR + PR) (n, %)	23 (18.4)	83 (66.9)
95% CI[a]	(12.0, 26.3)	(57.9, 75.1)
Treatment Comparison (Mogamulizumab vs. Vorinostat)		
Risk Diff (95% CI)[a]	48.5 (36.8, 58.8)	
P-value[b]	<0.0001	
Skin	n=186	n=186
Overall response rate (confirmed CR + PR) (n, %)	29 (15.6)	78 (41.9)
95% CI[a]	(10.7, 21.6)	(34.8, 49.4)
Treatment Comparison (Mogamulizumab vs. Vorinostat)		
Risk Diff (95% CI)[a]	26.3 (16.1, 36.2)	
P-value[b]	<.0001	
Lymph nodes	n=133	n=136
Overall response rate (confirmed CR + PR) (n, %)	5 (3.8)	21 (15.4)
95% CI[a]	(1.2, 8.6)	(9.8, 22.6)
Treatment Comparison (Mogamulizumab vs. Vorinostat)		
Risk Diff (95% CI)[a]	11.7 (-0.2, 23.6)	
P-value[b]	0.0008	
Viscera	n=4	n=6
Overall response rate (confirmed CR + PR) (n, %)	0	0
95% CI[a]	(0.0, 60.2)	(0.0, 45.9)

Note: Overall response rate is based on Global Composite Response score.

a: 95% CIs for response rate is the exact 95% confidence interval. 95% CI for difference is the exact 95% unconditional confidence interval for the risk difference (mogamulizumab - vorinostat).

b: P-value was obtained from Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for disease type, disease stage, and region. Adjusted P-value (for overall response rate) was calculated using Sidak method.

CI=confidence interval; CR=complete response; PR=partial response

주요 이차 유효성 평가변수로 규정된 삶의 질 측정치의 경우, 종적 혼합 모형을 사용한 치료군 간 비교는 물론 악화까지 유의미한 변화와 시간에 대한 시험자 내 평가에서 모가물리주맙

에 대해 보리노스타트 대비 유리한 결과가 입증되었다. 모가물리주맙 치료를 받은 시험대상자는 보리노스타트 치료를 받은 시험대상자에 비해 Skindex-29 증상 척도에서 제 3, 5 및 7주기 시점에 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다($p<0.05$). 비슷한 결과가 제 3, 5, 7, 9 및 11주기에 Skindex 기능 척도(Functional Scale)에 대해서($p<0.05$) 그리고 제 3, 5, 7 및 9주기에 암치료 기능적 건강 척도의 기능평가(Functional Assessment of Cancer Therapy Functional Well-being Scale)에 대해($p<0.05$) 관찰되었다.

기타 이차 유효성 평가변수: 독립적 검토를 근거로 한 PFS에 대한 결과도 HR 0.64(95% CI: 0.49, 0.84) 및 양측 p값 0.0007(층화된 로그 순위 검정)을 나타내며 모가물리주맙에 유리하였다. PFS 중앙값은 모가물리주맙에 대해 6.70개월(95% CI: 5.63, 9.37) 및 보리노스타트에 대해 3.83개월(95% CI: 3.00, 4.70)이었다. IR을 근거로 한 확인된 ORR은 모가물리주맙에 대해 23.1%(43명/186명)였으며, 이에 비해 보리노스타트에 대해서는 3.8%(7명/186명)였다.

Table 11.4.1-3 Summary of Progression-Free Survival (PFS) Based on Independent Review (Intent-to-Treat Set)

	Vorinostat N=186	**Mogamulizumab N=186**
Number of Subjects with PFS Event (n, %)	122 (65.6)	110 (59.1)
Earliest Contributing Event:		
Progressive disease	118 (63.4)	108 (58.1)
Death	4 (2.2)	2 (1.1)
Number of Subjects Censored (n, %)	64 (34.4)	76 (40.9)
Progression-free Survival (Months)		
Kaplan-Meier Estimate of PFS		
Q1	1.9	2.9
Median (95% CI)[a]	3.83 (3.00, 4.70)	6.70 (5.63, 9.37)
Q3	8.2	20.8
Treatment Comparison (Mogamulizumab vs. Vorinostat)[b]		
Hazard ratio (95% CI)	0.64 (0.49, 0.84)	
Log rank p-value	0.0007	
Rate (%) of Being Alive without Progression for at Least[c]		
6 months (95% CI)	35.1 (27.4, 42.9)	54.7 (46.6, 62.1)
12 months (95% CI)	22.1 (15.4, 29.7)	37.1 (29.3, 44.9)
18 months (95% CI)	13.8 (7.0, 22.8)	27.9 (20.1, 36.3)
24 months (95% CI)	13.8 (7.0, 22.8)	19.6 (11.5, 29.3)
30 months (95% CI)	10.3 (3.9, 20.4)	19.6 (11.5, 29.3)

a: 95% CIs are obtained from SAS proc lifetest using loglog transformation.
b: Hazard ratio and 95% CI are based on Cox proportional hazards model with treatment, disease type, disease stage, and region as covariates. P-value (two-sided) was obtained from a stratified log rank test (one-sided test at 0.025 level or equivalently two-sided test at 0.05 level) with disease type, disease stage, and region as stratification factors.
c: Kaplan-Meier estimate.
CI=confidence interval; PFS=progression-free survival

시험자 평가를 근거로 한 확인된 반응자에 대한 반응의 지속기간 중앙값은 모가물리주맙에 대해 14.07개월(95% CI: 9.43, 19.17)이고 보리노스타트에 대해 9.13개월(95% CI: 4.67, -)이었다. 독립적 검토를 근거로 한 반응의 지속기간 중앙값은 모가물리주맙에 대해 16.07개월이었

으며, 보리노스타트 치료군에 대한 지속기간 중앙값은 관측값 7개 중 6개가 중도절단되어 계산될 수 없었다.

보리노스타트에 무작위배정 되었고 모가물리주맙으로 전환된 시험대상자 136명 중 모가물리주맙에 대한 반응은 시험이 전환되는 동안 시험대상자 41명(30.1%)에서 관찰되었다.

탐색적 유효성 분석: 교차 설계에 의해 교란되었음에도, 보리노스타트 대비 모가물리주맙에 대한 생존 이익 또는 불이익의 근거는 없었다(HR=0.93). 치료 실패까지 시간의 중앙값은 모가물리주맙(5.80개월)이 보리노스타트(2.87개월)보다 더 길었다(p<0.0001).

안전성

Table 12.2.1-1 Overview of Adverse Events During Study (Safety Analysis Set)

	Pre-treatment and Randomized Treatment Period		Crossover Portion
Adverse Event Category	Vorinostat N=186 n (%)	Mogamulizumab N=184 n (%)	Mogamulizumab N=136 n (%)
Adverse Events (AEs)			
Any AEs	185 (99.5)	180 (97.8)	127 (93.4)
Any TEAEs	185 (99.5)	179 (97.3)	127 (93.4)
Drug-related TEAEs	178 (95.7)	156 (84.8)	99 (72.8)
NCI/CTCAE Grade 3, 4, 5 AEs			
Any Grade 3, 4, 5 AEs	86 (46.2)	84 (45.7)	48 (35.3)
Any Grade 3, 4, 5 TEAEs	85 (45.7)	78 (42.4)	47 (34.6)
Drug-related Grade 3, 4, 5 TEAEs	65 (34.9)	47 (25.5)	21 (15.4)
AEs with Outcome of Death	9 (4.8)[a]	5 (2.7)[b]	4 (2.9)[a]
Serious Adverse Events (SAEs)			
Any SAEs	46 (24.7)	73 (39.7)	38 (27.9)
Treatment-emergent SAEs	46 (24.7)	69 (37.5)	36 (26.5)
Drug-related Treatment-emergent SAEs	30 (16.1)	36 (19.6)	14 (10.3)
Discontinuation due to AEs			
Any AEs	43 (23.1)	35 (19.0)	30 (22.1)
Any TEAEs	43 (23.1)	35 (19.0)	30 (22.1)
Drug-related TEAEs	40 (21.5)	25 (13.6)	23 (16.9)

Note: AEs that occurred beyond 90 days after the last dose of study drug/after initiation of alternative therapy and were related to the randomized study drug, or after start of mogamulizumab during crossover portion and were related to vorinostat, are also included in the summary during randomized treatment period.

a: Includes 1 subject (115-001) with TEAE with outcome of death that occurred during crossover and >30 days after the last dose of vorinostat, but was related to vorinostat.

b: Includes 2 subjects with non treatment-emergent AEs with outcome of death (Subjects 161-001 and 801-014).

모가물리주맙 투여군의 가장 흔한 TEAE는 **주입관련 반응(33.2%), 약물발진(23.9%)**, 설사(23.4%), 피로(23.4%)이었다.

주입관련반응은 주로 최초 투여시 발생하였으며 심각한(serious) 반응은 3명(1.6%)에서 발생하

	였다. 약물발진은 대부분 1~2등급이었다. 2명(1.1%)에서 심각한 약물발진이 발생하였다. 가장 흔한 3등급 이상 TEAE는 약물발진(4.3%) 및 고혈압(4.3%)이었다. 보리노스타트 투여군의 가장 흔한 TEAE는 설사(61.8%), 오심(42.5%), 피로(37.6%), 혈소판감소증(30.6%), 미각장애(29.0%), 혈중 크레아티닌 증가(28.0%), 식욕감소(24.7%)이었다. 가장 흔한 3등급 이상의 TEAE는 혈소판감소증(7.0%), 고혈압(6.5%), 피로(5.9%), 설사(4.8%)이었다. 감염 관련 이상반응은 모가물리주맙군(64.1%)에서 보리노스타트 투여군(50.0%)보다 많았다. 다만, 노출 차이를 보정하면 모가물리주맙 투여군이 더 낮았다. 3등급 이상의 이상반응은 없었다.

Table 12.2.2-1 Treatment-emergent Adverse Events Reported by ≥ 5% of Subjects in Either Treatment Group During Randomized Treatment by System Organ Class and Preferred Term in (Safety Analysis Set)

	Vorinostat N=186		Mogamulizumab N=184	
System Organ Class Preferred Term[a]	**All Grades n (%)**	**Grades ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grades ≥3 n (%)**
Subjects with any TEAEs	185 (99.5)	85 (45.7)	179 (97.3)	78 (42.4)
Gastrointestinal Disorders	152 (81.7)	17 (9.1)	93 (50.5)	4 (2.2)
Diarrhoea	115 (61.8)	9 (4.8)	43 (23.4)	1 (0.5)
Nausea	79 (42.5)	3 (1.6)	28 (15.2)	1 (0.5)
Constipation	34 (18.3)	2 (1.1)	21 (11.4)	1 (0.5)
Vomiting	24 (12.9)	1 (0.5)	11 (6.0)	0
Abdominal pain	21 (11.3)	0	7 (3.8)	0
Dry mouth	17 (9.1)	0	4 (2.2)	0
Abdominal pain upper	11 (5.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Dyspepsia	11 (5.9)	0	1 (0.5)	0
General Disorders and Administration Site Conditions	126 (67.7)	17 (9.1)	106 (57.6)	8 (4.3)[b]
Fatigue	70 (37.6)	11 (5.9)	43 (23.4)	3 (1.6)
Oedema peripheral	27 (14.5)	1 (0.5)	27 (14.7)	0
Pyrexia	11 (5.9)	0	31 (16.8)	1 (0.5)
Asthenia	27 (14.5)	4 (2.2)	10 (5.4)	0
Chills	14 (7.5)	0	13 (7.1)	0
Infections and Infestations	93 (50.0)	19 (10.2)	118 (64.1)	32 (17.4)[c]
Skin infection	13 (7.0)	3 (1.6)	17 (9.2)	0
Upper respiratory tract infection	9 (4.8)	2 (1.1)	19 (10.3)	0
Nasopharyngitis	15 (8.1)	0	12 (6.5)	0
Urinary tract infection	15 (8.1)	0	12 (6.5)	0
Folliculitis	4 (2.2)	1 (0.5)	13 (7.1)	0
Cellulitis	10 (5.4)	4 (2.2)	6 (3.3)	4 (2.2)
Oral candidiasis	1 (0.5)	0	10 (5.4)	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	78 (41.9)	9 (4.8)	97 (52.7)	10 (5.4)
Alopecia	36 (19.4)	0	13 (7.1)	0
Drug eruption	1 (0.5)	0	44 (23.9)	8 (4.3)
Nervous System Disorders	101 (54.3)	7 (3.8)	65 (35.3)	2 (1.1)
Dysgeusia	54 (29.0)	1 (0.5)	6 (3.3)	0
Headache	29 (15.6)	1 (0.5)	23 (12.5)	0

	Vorinostat N=186		Mogamulizumab N=184	
System Organ Class Preferred Term[a]	**All Grades n (%)**	**Grades ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grades ≥3 n (%)**
Dizziness	19 (10.2)	0	12 (6.5)	0
Paraesthesia	14 (7.5)	0	5 (2.7)	0
Investigations	95 (51.1)	11 (5.9)	65 (35.3)	8 (4.3)
Blood creatinine increased	52 (28.0)	0	6 (3.3)	0
Weight decreased	33 (17.7)	2 (1.1)	11 (6.0)	1 (0.5)
Platelet count decreased	19 (10.2)	0	4 (2.2)	0
Aspartate aminotransferase increased	12 (6.5)	1 (0.5)	8 (4.3)	2 (1.1)
Alanine aminotransferase increased	9 (4.8)	1 (0.5)	10 (5.4)	0
Weight increased	2 (1.1)	0	14 (7.6)	1 (0.5)
Metabolism and Nutrition Disorders	77 (41.4)	15 (8.1)	59 (32.1)	13 (7.1)
Decreased appetite	46 (24.7)	2 (1.1)	14 (7.6)	2 (1.1)
Hyperglycaemia	14 (7.5)	2 (1.1)	15 (8.2)	2 (1.1)
Hypokalaemia	12 (6.5)	2 (1.1)	10 (5.4)	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	59 (31.7)	6 (3.2)	67 (36.4)	5 (2.7)[d]
Muscle spasm	29 (15.6)	2 (1.1)	9 (4.9)	0
Back pain	9 (4.8)	1 (0.5)	18 (9.8)	1 (0.5)
Arthralgia	11 (5.9)	0	13 (7.1)	1 (0.5)
Pain in extremity	9 (4.8)	1 (0.5)	12 (6.5)	0
Myalgia	8 (4.3)	2 (1.1)	11 (6.0)	0
Blood and Lymphatic System Disorders	76 (40.9)	18 (9.7)	47 (25.5)	3 (1.6)
Thrombocytopenia	57 (30.6)	13 (7.0)	21 (11.4)	0
Anemia	19 (10.2)	2 (1.1)	19 (10.3)	2 (1.1)
Neutropenia	10 (5.4)	3 (1.6)	5 (2.7)	1 (0.5)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	28 (15.1)	2 (1.1)	81 (44.0)	7 (3.8)
Infusion related reaction	1 (0.5)[e]	0	61 (33.2)	3 (1.6)
Fall	3 (1.6)	0	11 (6.0)	1 (0.5)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	42 (22.6)	7 (3.8)	56 (30.4)	7 (3.8)
Cough	15 (8.1)	0	18 (9.8)	0
Oropharyngeal pain	5 (2.7)	0	10 (5.4)	1 (0.5)

	Vorinostat N=186		Mogamulizumab N=184	
System Organ Class Preferred Term[a]	**All Grades n (%)**	**Grades ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grades ≥3 n (%)**
Vascular Disorders	38 (20.4)	13 (7.0)	29 (15.8)	12 (6.5)
Hypertension	25 (13.4)	12 (6.5)	17 (9.2)	8 (4.3)
Eye Disorders	32 (17.2)	0	34 (18.5)	3 (1.6)
Vision blurred	12 (6.5)	0	8 (4.3)	0
Dry eye	11 (5.9)	0	7 (3.8)	0
Psychiatric Disorders	28 (15.1)	2 (1.1)	32 (17.4)	2 (1.1)
Insomia	14 (7.5)	0	16 (8.7)	0
Depression	6 (3.2)	0	11 (6.0)	2 (1.1)

a: MedDRA Version 15.1 was used for coding.

b: Includes 1 Grade 5 TEAE (disease progression)

c: Grade ≥3 Infections and Infestations TEAEs reported for subjects in the mogamulizumab group but not shown in table (i.e., reported by <5.0% of subjects in either group) include pneumonia (n=4), sepsis (n=3; 1 Grade 5), bacteraemia (n=2), herpes simplex (n=2), osteomyolitis (n=2); all other events occurred in 1 subject each, including Grade 5 pneumonia pneumococcal.

d: Includes 1 Grade 5 TEAE (polymyositis)

e: Subject 402-003 had an infusion reaction on Day 1 of crossover to mogamulizumab treatment (17 days after the last dose of vorinostat) that was indicated as possibly related to vorinostat (and mogamulizumab).

Table 12.2.3-1 Treatment-related Treatment-emergent Adverse Events Reported by ≥ 5% of Subjects in Either Treatment Group During Randomized Treatment (Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term[a]	Vorinostat N=186 n (%)	Mogamulizumab N=184 n (%)
Subjects with any Treatment-related TEAEs	178 (95.7)	156 (84.8)
Gastrointestinal Disorders	137 (73.7)	44 (23.9)
Diarrhoea	103 (55.4)	19 (10.3)
Nausea	71 (38.2)	17 (9.2)
Vomiting	21 (11.3)	6 (3.3)
Constipation	17 (9.1)	7 (3.8)
Dry mouth	15 (8.1)	2 (1.1)
Abdominal pain	15 (8.1)	1 (0.5)
General Disorders and Administration Site Conditions	101 (54.3)	62 (33.7)
Fatigue	62 (33.3)	34 (18.5)
Asthenia	25 (13.4)	5 (2.7)
Pyrexia	1 (0.5)	17 (9.2)
Oedema peripheral	11 (5.9)	5 (2.7)
Nervous System Disorders	85 (45.7)	30 (16.3)
Dysgeusia	52 (28.0)	6 (3.3)
Headache	18 (9.7)	10 (5.4)
Paraesthesia	10 (5.4)	3 (1.6)
Dizziness	10 (5.4)	2 (1.1)
Investigations	80 (43.0)	32 (17.4)
Blood creatinine increased	45 (24.2)	1 (0.5)
Weight decreased	25 (13.4)	1 (0.5)
Platelet count decreased	19 (10.2)	4 (2.2)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	42 (22.6)	57 (31.0)
Drug eruption	1 (0.5)	42 (22.8)
Alopecia	31 (16.7)	8 (4.3)
Blood and Lymphatic System Disorders	68 (36.6)	28 (15.2)
Thrombocytopenia	56 (30.1)	14 (7.6)
Anemia	13 (7.0)	11 (6.0)

System Organ Class Preferred Term[a]	Vorinostat N=186 n (%)	Mogamulizumab N=184 n (%)
Metabolism and Nutrition Disorders	58 (31.2)	24 (13.0)
Decreased appetite	40 (21.5)	5 (2.7)
Hyperglycaemia	10 (5.4)	4 (2.2)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	36 (19.4)	31 (16.8)
Muscle spasms	19 (10.2)	5 (2.7)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	5 (2.7)	61 (33.2)
Infusion related reactions	1 (0.5)[b]	61 (33.2)

a: MedDRA Version 15.1 was used for coding.

b: Subject 402-003 had an infusion reaction on Day 1 of crossover to mogamulizumab treatment (17 days after the last dose of vorinostat) that was indicated as possibly related to vorinostat (and mogamulizumab).

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event

보리노스타트 투여군 환자 136명이 모가물리주맙 투여군으로 변경되었으며, 이 중, 133명이 모가물리주맙을 투여하였다. 모가물리주맙 무작위 배정군 환자와 치료관련 이상반응의 종류 및 발생빈도는 유사하였다.

Table 12.2.3-2 Treatment-related Treatment-emergent Adverse Events Reported by ≥ 5% of All Subjects Exposed to Mogamulizumab (Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term[a]	Initially Randomized to Mogamulizumab N=184 n (%)	Crossed Over to Mogamulizumab[b] N=136 n (%)	All Subjects Exposed to Mogamulizumab[b] N=320 n (%)
Subjects with any treatment-related TEAEs	156 (84.8)	99 (72.8)	255 (79.7)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	61 (33.2)	51 (37.5)	112 (35.0)
Infusion related reaction	61 (33.2)	50 (36.8)	111 (34.7)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	57 (31.0)	36 (26.5)	93 (29.1)
Drug eruption	42 (22.8)	31 (22.8)	73 (22.8)
General Disorders and Administration Site Conditions	62 (33.7)	28 (20.6)	90 (28.1)
Fatigue	34 (18.5)	9 (6.6)	43 (13.4)
Pyrexia	17 (9.2)	8 (5.9)	25 (7.8)
Gastrointestinal Disorders	44 (23.9)	17 (12.5)	61 (19.1)
Diarrhoea	19 (10.3)	7 (5.1)	26 (8.1)
Nausea	17 (9.2)	3 (2.2)	20 (6.3)
Investigations	32 (17.4)	26 (19.1)	58 (18.1)
Alanine aminotransferase increased	9 (4.9)	8 (5.9)	17 (5.3)
Aspartate aminotransferase increased	7 (3.8)	9 (6.6)	16 (5.0)
Nervous System Disorders	30 (16.3)	18 (13.2)	48 (15.0)
Headache	10 (5.4)	8 (5.9)	18 (5.6)
Blood and Lymphatic System Disorders	28 (15.2)	18 (13.2)	46 (14.4)
Thrombocytopenia	14 (7.6)	8 (5.9)	22 (6.9)

a: MedDRA Version 15.1 was used for coding.
b: For subjects who were randomized to vorinostat and crossed over to mogamulizumab, the TEAEs during the crossover portion are summarized.

1~2 등급 TEAE의 비율 : 모가물리주맙 100명(53.8%), 보리노스타트 101명(54.9%)

Table 12.2.3-3 Number (%) of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events During Randomized Treatment by Highest CTCAE Grade (Safety Analysis Set)

Highest CTCAE Grade	All TEAEs		Treatment-related TEAEs	
	Vorinostat N=186 n (%)	Mogamulizumab N=184 n (%)	Vorinostat N=186 n (%)	Mogamulizumab N=184 n (%)
Subjects with any TEAEs	185 (99.5)	179 (97.3)	178 (95.7)	156 (84.8)
Grade 1	22 (11.8)	15 (8.2)	44 (23.7)	37 (20.1)
Grade 2	78 (41.9)	86 (46.7)	69 (37.1)	72 (39.1)
Grade 3	68 (36.6)	65 (35.3)	54 (29.0)	39 (21.2)
Grade 4	8 (4.3)	10 (5.4)	8 (4.3)	6 (3.3)
Grade 5	9 (4.8)	3 (1.6)	3 (1.6)	2 (1.1)

모가물리주맙 투여군 4등급 TEAE : 호흡부전 2건, 폐렴, 고칼륨혈증, 악성흑색종, 난소암, 간세포 손상(각 1건, 약물과 관련), 기관지염, 저알부민혈증, 고칼슘혈증, 우울증, 악상흉막삼출(각 1건, 약물과 관련 없음)

모가물리주맙 투여 환자 317명과 보리노스타트 투여군 환자 186명 중 각각 2건의 치료 관련 사망이 발생하였다.

- 보리노스타트 : 폐 색전증, 폐렴 및 균상식육종
- 모가물리주맙 : **패혈증, 다발성근염**

치료 관련 SAE 발생 빈도는 두 군간 유사하였다. 투여 중단을 유발하는 이상반응 발생빈도는 두 군간 유사하였다.

Table 12.3.1-2 Treatment-emergent Serious Adverse Events Reported by ≥ 1% of Subjects in Either Treatment Group During Randomized Treatment (Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term[a]	Vorinostat N=186 n (%)	Mogamulizumab N=184 n (%)
Subjects with any Treatment-emergent SAEs	46 (24.7)	69 (37.5)
Infections and Infestations	20 (10.8)	30 (16.3)
Cellulitis	6 (3.2)	5 (2.7)
Sepsis	5 (2.7)	3 (1.6)
Pneumonia	2 (1.1)	4 (2.2)
Skin infection	3 (1.6)	0
Bacteraemia	0	2 (1.1)
Bronchitis	0	2 (1.1)
Herpes simplex	0	2 (1.1)
Osteomyelitis	0	2 (1.1)
Upper respiratory tract infection	2 (1.1)	0
General Disorders and Administration Site Conditions	8 (4.3)	15 (8.2)
Pyrexia	1 (0.5)	8 (4.3)
Disease progression	1 (0.5)	4 (2.2)
Asthenia	2 (1.1)	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	6 (3.2)	9 (4.9)
Pulmonary embolism	6 (3.2)	0
Respiratory failure	0	2 (1.1)
Metabolism and Nutrition Disorders	4 (2.2)	6 (3.3)
Hypercalcaemia	0	3 (1.6)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	2 (1.1)	6 (3.3)
Infusion related reaction	0	3 (1.6)
Fall	0	2 (1.1)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	2 (1.1)	6 (3.3)
Arthralgia	1 (0.5)	2 (1.1)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	3 (1.6)	4 (2.2)
Drug eruption	0	2 (1.1)
Blood and Lymphatic System Disorders	5 (2.7)	1 (0.5)
Thrombocytopenia	3 (1.6)	0
Neutropenia	2 (1.1)	0
Renal and Urinary Disorders	3 (1.6)	3 (1.6)
Renal failure acute	1 (0.5)	2 (1.1)
Vascular Disorders	1 (0.5)	4 (2.2)
Embolism	0	2 (1.1)
Investigations	1 (0.5)	2 (1.1)
Alanine aminotransferase increased	0	2 (1.1)
Aspartate aminotransferase increased	0	2 (1.1)

	<table><tr><th>System Organ Class Preferred Term[a]</th><th>Vorinostat N=186 n (%)</th><th>Mogamulizumab N=184 n (%)</th></tr><tr><td>Subjects with Any Drug-related Treatment-emergent SAEs</td><td>30 (16.1)</td><td>36 (19.6)</td></tr><tr><td>Infections and Infestations</td><td>6 (3.2)</td><td>16 (8.7)</td></tr><tr><td>Cellulitis</td><td>1 (0.5)</td><td>3 (1.6)</td></tr><tr><td>Pneumonia</td><td>0</td><td>4 (2.2)</td></tr><tr><td>Sepsis</td><td>1 (0.5)</td><td>2 (1.1)</td></tr><tr><td>General Disorders and Administration Site Conditions</td><td>4 (2.2)</td><td>5 (2.7)</td></tr><tr><td>Pyrexia</td><td>0</td><td>4 (2.2)</td></tr><tr><td>Asthenia</td><td>2 (1.1)</td><td>0</td></tr><tr><td>Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders</td><td>5 (2.7)</td><td>4 (2.2)</td></tr><tr><td>Pulmonary embolism</td><td>5 (2.7)</td><td>0</td></tr><tr><td>Respiratory failure</td><td>0</td><td>2 (1.1)</td></tr><tr><td>Blood and Lymphatic System Disorders</td><td>4 (2.2)</td><td>0</td></tr><tr><td>Thrombocytopenia</td><td>3 (1.6)</td><td>0</td></tr><tr><td>Injury, Poisoning and Procedural Complications</td><td>0</td><td>3 (1.6)</td></tr><tr><td>Infusion related reaction</td><td>0</td><td>3 (1.6)</td></tr><tr><td>Investigations</td><td>1 (0.5)</td><td>2 (1.1)</td></tr><tr><td>Alanine aminotransferase increased</td><td>0</td><td>2 (1.1)</td></tr><tr><td>Aspartate aminotransferase increased</td><td>0</td><td>2 (1.1)</td></tr><tr><td>Skin and Subcutaneous Tissue Disorders</td><td>1 (0.5)</td><td>2 (1.1)</td></tr><tr><td>Drug eruption</td><td>0</td><td>2 (1.1)</td></tr></table> 림프구 감소 이외에 평가된 모든 혈액학 및 임상화학적 파라미터에서 베이스라인 2등급 미만의 이상반응이 3등급 이상으로 변경된 비율은 낮았다. 실험실 파라미터의 변경 빈도는 혈소판 감소(보리노트타트 7.6%, 모가물리주맙 0%) 및 혈중 글루코스 증가(보리노트타트 9.3%, 모가물리주맙 4.3%)를 제외하고 보리노스타트에서 관찰된 것과 유사하였다.
결론	모가물리주맙은 CTCL 치료에 있어서 표준치료요법 대비 PFS 및 ORR 증가, 증상 조절 및 기능 상태에 대한 환자 보고에 있어서 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 유효성과 내약성은 최소 한 번의 전신요법을 투여받은 CTCL환자에 대해 타당한 이익-위험 균형을 입증하였다.
검토의견	‘B/II 질병단계 및 혈액소견이 없는 환자’에 있어서 시험군과 대조군의 PFS에 차이가 없으나, 해당 환자군에 대해 PFS 차이를 검증할 목적으로 환자수가 모집되지 않았으므로 결과 해석이 제한적이라는 점이 인정됨. 동일 환자군에 대한 skin compartment PFS에 있어서 시험군이 대조군에 비해 우월한 경향을 보이나 통계적인 유의성은 확인되지 않았다. 전반적으로 대조군 대비 동등 이상의 임상효과를 보이므로 신청 적응증의 경우 적절한 치료요법이 확립되지 않은 상황임을 고려하면 유효성이 인정되었다.

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

- 1/2상 1건(KW-0761-001

• KW-0761-001

시 험 명	과거에 PTCL 또는 CTCL 치료를 받은 시험대상자를 대상으로 미국에서 실시된 제1/2상 다기관, 용량 증량 시험		
임상단계	1/2상		
시험기관 기관명	미국 5개 기관	연구책임자	-
		시험기간	2009.6 - 2012.8
시험목적	모가물리주맙의 안전성, 약동학, 용량제한독성/최대내약용량 및 예비 유효성 평가		

대상질환 및 피험자 수	모집, 투여 : 42명 유효성 분석 : 39명 안전성 분석 : 42명
시험내용	용량 증량 단계(제1상)에서 안전성 및 DLT 검출을 위한 표준 3+3 코호트가 사용되었다. 모가물리주맙의 초기 용량은 4주 동안 주 1회 iv로 투여된 0.1 mg/kg이었으며, 첫 치료 과정에서 2주 관찰기간까지 추적조사를 받았다. 성공적인 용량 레벨에는 0.3 및 1.0 mg/kg이 포함되었다. 첫 치료 과정 후, 부분 반응 또는 안정 병변을 나타낸 시험대상자는 질병진행이 나타나거나 기타 중단 기준이 충족될 때까지 치료 과정을 추가로 받을 수 있었다. 모든 시험대상자 또는 시험대상자의 담당의사는 기록된 질병진행, 다른 요법의 시작 또는 1년 중 먼저 도래한 시점까지 3개월마다 연락이 되도록 예정되었다. 질병 상태는 시험자에 의해 치료 첫 과정 동안 4주차 시점과 후속 과정 동안 8주마다 시험자에 의해 평가되었다. 피부 질환은 사진과 함께 기록되었고 mSWAT를 사용하여 평가되었다. 림프절과 내장 질환은 양전자단층촬영술(positron emission tomography, PET) 또는 CT 스캔에 의해 평가되었다. 혈액 질환은 세포흐름측정법에 의해 평가되었다. CTCL을 나타낸 시험대상자 각각에 대한 전체 반응은 각 부위(피부, 림프절 및 내장)에 대한 전반적인 글로벌 반응점수(Olsen, 2011)는 물론 B1 이상 질병을 나타낸 시험대상자에 대한 혈액 반응을 근거로 하였다.
선정제외 기준	CTCL을 포함하나 ATL은 제외한 조직학적/세포학적으로 확인된 PTCL 진단을 받았으며, PTCL 또는 CTCL에 대해 과거 최소 한 가지 전신 요법에 실패한 환자
평가변수 유효성 안전성	유효성 평가변수에는 최적의 전반적인 반응, ORR(CR 또는 PR), TTR, 진행까지 시간(time to progression, TTP), PFS 및 DOR이 포함되었다. 안전성 평가에는 임상 실험실 검사(혈액검사, 임상 화학분석 및 요분석), 체중, ECOG PS, AE, 활력징후 및 ECG가 포함되었다. 시험대상자들은 첫 투여부터 마지막 투여 후 30일까지 AE에 대한 모니터링을 받았다.
결과 (도표화 자료 등)	시험대상자 총 9명이 제1상에서 모가물리주맙을 투여 받았고 용량제한독성은 관찰되지 않았다(시험대상자 3명은 0.1 mg/kg을, 3명은 0.3 mg/kg을, 3명은 1.0 mg/kg을 투여받음). 이로 인해, 추가 시험대상자 33명이 제2상에 등록되었고 1.0 mg/kg 용량으로 치료를 받았다. 안전성 분석군의 시험대상자 42명 중 24명(57.1%)은 남성이었고, 대부분(37명, 88.1%)은 백인이었으며, 평균 연령은 66.8세(범위 35 ~ 85)였다. CTCL을 나타낸 시험대상자 41명 중 22명이 MF(53.7%)였고 19명(46.3%)은 SS였다. 이들 시험대상자 대부분(63.4%, 26명/41명)의 질병 병기는 IV기였다. 시험대상자 1명(2.4%)은 병기 IIA기의 결절 PTCL을 나타냈다. 림프종에 대한 과거 전신 요법 수의 중앙값은 5가지(범위: 1 ~ 17가지 요법)였으며, 시험대상자 대부분(59.5%)이 과거에 방사선요법을 받았다. 노출의 크기: 시험대상자 총 39명이 유효성 평가 가능 분석군(Efficacy Evaluable Set)에 포함되었다(모가물리주맙을 최소 4회 투여받았고 반응에 대한 시험 중 평가를 최소 한 번 받은 시험대상자). 치료 지속기간 평균은 모든 시험대상자에 대해 5.9 과정(범위: 1 ~ 39)이었다. 유효성 평가변수: PTCL을 나타낸 시험대상자 1명에 대한 최적의 전반적인 반응은 안정 병변이었다. CTCL을 나타낸 시험대상자에서 최적의 전반적인 반응은 시험대상자 3명(7.9%)의 CR,

	11명(28.9%)의 PR 및 19명(50.0%)의 안정 병변이었다. ORR(CR 또는 PR)은 36.8%였다. TTR 중앙값은 31.5일이었다. DOR 중앙값은 312일이었다. SS를 나타낸 시험대상자(47.1%)가 MF를 나타낸 시험대상자(28.6%)보다 더 높은 반응률을 나타냈다. 반응은 시험대상자 19명 중 18명에 대한 혈액에서 관찰되었다(CR 11명 포함). 피부 반응은 시험대상자 38명 중 16명에서 관찰되었으며(CR 4명 포함), 림프절 반응은 28명 중 7명에서 관찰되었다(CR 4명 포함). 전체 반응(CR 또는 PR)은 병기 II기 질병을 나타낸 시험대상자 1명(11.1%), 병기 III기 질병을 나타낸 시험대상자 1명(50.0%) 및 병기 IV기 질병을 나타낸 시험대상자 12명(50.0%)에서 관찰되었다. PFS 및 TTR 중앙값은 341.0일이었다. 재치료에 대한 반응: Study KW-0761-001에서 CR을 경험한 시험대상자 1명은 재발 후 Study KW-0761-002에 등록되어 모가물리주맙 재치료(총 10회 과정)를 받았다. 재치료에 따른 시험대상자의 최적의 전반적인 반응은 PR이었으며, PFS 및 TTP는 260일이었고, DOR은 232일이었다. 안전성 · DLT는 1mg/kg까지 관찰되지 않았다. · 대부분의 환자가 TEAE를 경험하였다(97.6%). · 시험약물과 관련 가능성이 있다고 판단된 TEAE는 오한,(23.8%), 오심(23.8%), 주입관련반응(19.0%), 두통(16.7%), 약물발진(16.7%), 발열(14.3%) 이었다. · 1.0mg/kg 투여받은 9명의 환자에서 최소 1건 이상의 3등급 이상 TEAE를 경험하였다. · 1.0mg/kg 투여받은 두명의 환자(4.8%)가 약물발진 및 lipase 증가를 포함하여 약물과 관련 가능성이 있는 중증의 TEAE를 경험하였다. · 10명의 환자(1명 0.3mg/kg, 9명 1.0mg/kg)가 24건의 심각한(serious) TEAE를 경험하였다. 이 중 4건(저혈압, 복통, 악성종양(2건))은 약물과 관련가능성이 있었다. · 8명의 환자(1명 0.3mg/kg, 7명 1.0mg/kg)가 TEAE로 인해 약물투여가 중단되었다. 약물발진이 약물중단을 유발한 가장 흔한 TEAE 이었다.(5명) · 7명이 약물발진 TEAE를 경험하였다. · 8명이 주입관련반응 TEAE를 경험하였다. · 대부분의 환자(75%, 27/36)들이 투여 전에 비해 림프구가 감소하였다.
결론	DLT는 관찰되지 않았다. MTD 확립되지 않았다. 가장 흔한 약물관련 TEAE는 오한, 오심, 주입관련반응, 두통, 약물발진 및 발열이었다. 약물발진이 약물투여 중단을 유발하는 가장 흔한 TEAE 이었다. 최소 1번이상의 이전 치료에 실패한 CTCL환자에서의 ORR은 37% 이었다.

- 0761-004

시 험 명	A Late Phase II Study of KW-0761 in Subjects with CCR4-Positive Peripheral T/NK-Cell Lymphoma		
임상단계	2상		
시험기관 기관명	Stem Cell Transplantation Center, Hokkaido University Hospital 포함 15개 기관	연구책임자	Katsuya Fujimoto 등 총 17명
		시험기간	2010.9 - 2012.5
시험목적	모가물리주맙의 유효성, 안전성 및 약동학 평가		
대상질환 및 피험자 수	유효성, 안전성, 약동학 평가 : 37명		
시험내용	모든 시험대상자가 1주 간격으로 8회 1.0 mg/kg의 모가물리주맙을 iv로 투여 받았다. 모가물리주맙 초기 8회 투여에 반응을 나타낸(CR, [uncertified CR, CRu] 또는 PR) 후 재발을 나타낸 시험대상자는 모가물리주맙을 추가로 8회 투여 받을 수 있었다. 항종양 평가는 모가물리주맙 4차 및 8차 투여 후 그리고 치료 종료 후 2개월 및 4개월 시점에 실시되었다. 치료에 대한 반응은 비호지킨 림프종에 대한 국제실무그룹(International Working Group, IWG) 기준(Cheson, 1999)을 근거로 변경된 반응 기준에 따라 독립 유효성 평가 위원회에 의해 평가되었다. 피부 질환은 mSWAT를 사용하여 평가되었다.		
선정제외 기준	최소 한 가지 이상의 항암화학요법제를 투여 받았고, 과거 마지막 항암화학요법제에 반응을 나타낸 후 재발을 나타낸 CCR4-양성 말초 T/NK세포 림프종 환자		
평가변수 유효성 안전성	일차 유효성 평가변수는 최적의 전반적인 반응이었으며, 이차 유효성 평가변수에는 질병 부위(표적 병변, 말초 혈액 또는 피부 병변)별 최적의 반응, PFS 및 OS가 포함되었다. 안전성 평가에는 임상 실험실 검사(혈액검사, 임상 화학분석 및 요분석), 체중, PS, AE, 활력징후, 혈액 가스(SaO2 또는 PaO2), ECG 및 좌심실박출률(left ventricular ejection fraction, LVEF)이 포함되었다. 시험대상자는 첫 투여일부터 마지막 투여 후 28일 또는 다른 치료 시작까지 중 먼저 도래한 시점까지 AE에 대한 모니터링을 받았다.		
결과 (도표화 자료 등)	등록된 시험대상자 38명 중 37명(PTCL 29명; CTCL 8명[7명 MF, 1명 c-ALCL])이 시험 치료를 받았고 유효성 분석에 포함되었다. 시험대상자 1명은 등록 후 질환 악화로 인해 치료를 받지 않았다. 연령 중앙값은 64.0세(범위: 33 ~ 80)였으며, 남성 23명(62.2%) 및 여성 14명(37.8%)이었고, 참여 시 동부종양학협력그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 점수는 0점 24명(64.9%), 1점 12명(32.4%) 및 2점 1명(2.7%)이었다. 일차 유효성 평가변수: 최적의 전반적인 반응률은 시험대상자 4명의 CR, 1명의 Cru 및 8명의 PR로 35.1%(13명/37명; 95% CI: 20.2% ~ 52.5%)였다. 95% CI의 하한(20.2%)은 25%의 예상된 반응률을 기준으로 시험약의 유효성을 입증한 시험계획서에 명시된 역치 5%를 초과한 것이었다. 이차 유효성 평가변수: 질병 부위별 반응률은 다음과 같았다: 표적 병변에 대해 33.3%(11명/33명)(7명은 CR, 4명은 PR), 피부 병변에 대해 58.3%(7명/12명)(1명의 CR, 6명의 PR), 말초 혈액 병변에 대해 100%(1명/1명)(PR 반응). PTCL을 나타낸 시험대상자(10/29명, 34.5%; 95% CI: 17.9% ~ 54.3%)와 CTCL을 나타낸 시험대상자(3명/8명, 37.5%; 95% CI: 8.5% ~ 75.5%) 간 반응률의		

	현저한 차이는 없었다. 반응한 CTCL을 나타낸 시험대상자 3명에는 c-ALCL을 나타낸 시험대상자 1명이 포함되었고 모두 PR 반응을 나타냈다. PFS 중앙값은 92.0일(95% CI: 50.0 ~ 148.0)이었다. 생존 기간 중앙값은 평가 시점에 생존률이 50%를 초과하였기 때문에 추정될 수 없었다. OS에 대한 추적조사 기간 중앙값(최소, 최대)은 373.0일(64, 694)이었다. 재치료에 대한 반응: 모가물리주맙 초기 8회 투여에 반응을 달성한 시험대상자 6명(PTCL 4명, CTCL 2명)은 질병 재발 후 모가물리주맙을 재투여 받았다. 모가물리주맙 재치료에 대한 최적의 전반적인 반응은 시험대상자 4명에서 PR로 그리고 시험대상자 1명에서 안정병변으로 평가되었다. 안전성 · TEAE는 모든 환자에서 관찰되었다. · 약물관련 TEAE는 36명(97.3%)에서 관찰되었다. · 20% 이상(8명 이상)의 환자에서 발생한 약물관련 TEAE는 다음과 같다. : 림프구 수 감소(30명, 81.1%), 백혈구 수 감소 16명(43.2%), 혈소판 및 호중구 수 감소 각 14명(37.8%) 발열 11명(29.7%), ALT, APT 증가 각 8명(21.6%) · 최소 2명 이상의 환자에서 확인된 3등급 이상의 약물관련 TEAE는 다음과 같다. : 림프구 수 감소 (3등급 16명, 4등급 11명) 호중구 수 감소(3등급 4명, 4등급 3명) 백혈구 수 감소(3등급 3명, 4등급 2명), 빈혈(3등급 및 4등급 각 1명) · 최소 2명 이상에서 CRS/주입관련반응으로 간주된 TEAE는 발열(6명, 16.2%), 오한 및 발적(각 2명, 5.4%). 이는 모두 1~2등급이었다. · 질병진행에 따른 사망 1건(약물과의 관련성 없음) · 다른 심각한(serious) TEAE는 12명(32.4%) 에서 20건이 발생하였다. 이 중 8명(21.6)에서 발생한 15건이 약물관련 TEAE로 간주되었다. 모든 약물관련 TEAE는 회복되거나 약물로 치료되었다. · 약물 투여 중단을 유발한 TEAE는 없었다. 2명의 환자에서 약물투여 지연이 유발되었다.
결론	bORR은 35.1%(20.2%, 52.5%)이었다. 사망사례는 약물과 관련성 없었다. 심각한 또는 중증의 약물관련 TEAE는 적절한 조치로 관리 가능하였다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 0761-002

제목 : CCR4-양성 성인 T-세포 백혈병-림프종 환자에 대한 KW-0761 2상 임상시험

목적 : CCR4-양성 성인 T-세포 백혈병-림프종 환자에 1주 간격으로 8회 모가물리주맙 1.0mg/kg 투여 시의 유효성, 안전성 및 약동학 평가

방법 : 과거 최소 한 가지 항암화학요법 후 재발된 CCR4-양성 공격성 ATL(급성, 림프종성 또는 불리한 만성 유형)을 나타낸 시험대상자가 시험에 적격이었다. 모가물리주맙은 8주 동안 주 1회 1.0 mg/kg 용량이 정맥내로 투여되었다. 종양 반응 평가에는 말초 혈액, 피부 병변, 표적 병변(결절 및 결절외 병변) 및 비표적 병변이 포함되었다. 시험자/시험담당자에 의한 평가 외에 중앙 평가(Imaging Assessment Committee[영상 평가 위원회] 및 Efficacy Assessment Committee[유효성 평가 위원회]에 의함)가 이루어졌으며, 중앙 평가 결과는 본 시험에 대한 공식결과로 간주되었다. 항종양 효과는 모가물리주맙 4차 및 8차 점적주입 후 평가되었다. 추가 유효성 평가는 28일 관찰기간 후 1개월 및 3개월 시점에 입수되었다. 질병의 진행(PD)이 나타난 시험대상자, 새로운 항암 치료를 시작한 시험대상자 또는 투여 후 관찰기간 종료 후 3개월 이내에 생존이 기록되지 않은 시험대상자는 PD 및 생존에 대해 추적조사가 계속될 예정이었다. 모가물리주맙 8회 투여에 반응(CR, CRu 또는 PR)을 달성한 후 재발된 시험대상자에서, 모가물리주맙은 8주 동안 주 1회 1.0 mg/kg 용량이 정맥내로 다시 투여되었다.

일차 유효성 평가변수는 최적의 전반적인 반응이었다. 최적의 전반적인 반응률은 말초 혈액 종양세포의 최적의 반응 및 말초 혈액 이외의 병변(표적 병변, 피부 병변)에서 최적의 반응을 근거로 하였다. 반응률 역치 5%를 초과하는 ORR에 대한 정확 95% CI의 하한은 시험약의 효과를 입증한 것으로 간주되었다. 이차 평가변수에는 병변 부위별 ORR, PFS 및 OS가 포함되었다.

안전성 평가에는 임상 실험실 검사(혈액검사, 임상 화학분석 및 요분석), 체중, PS, AE, 활력징후, 혈액 가스(SaO2 또는 PaO2), ECG 및 LVEF가 포함되었다. 시험대상자는 첫 투여일부터 마지막 투여 후 28일 또는 다른 치료 시작까지 중 먼저 도래한 시점까지 AE에 대한 모니터링을 받았다.

결과 :

시험대상자 총 28명이 등록되었다. 시험대상자 1명은 모가물리주맙 투여 전 전신 질환 악화로 인해 중단하였다. 치료를 받은 시험대상자 27명 중 14명(51.8%)이 예정된 8회 점적주입 치료를 완료하였으며, 11명(40.7%)은 PD로 인해 치료를 중단하였고, 1명(3.7%)은 이상사례(피부 발진)로 인해 중단하였으며, 1명(3.7%)은 병발 대장암으로 인해 부적격(유효성 평가에서 제외됨)으로 결정되었다. 추가로 시험대상자 1명(동의 철회)이 투여 후 28일 관찰기간 동안 중단하였다. 유효성 분석군에 포함된 시험대상자 26명(남성 11명, 여성 15명)의 연령 중앙값은 65.4세(범위: 49-83)였다. 동의 시점에 ECOG 점수는 시험대상자 15명이 0점, 6명이 1점 그리고 5명이 2점이었다. ATL은 시험대상자 14명에서 급성 아형, 6명에서 림프종성 아형 그리고 6명에서 불량한 예후 인자를 나타낸 만성 아형이었다. 시험대상자 대부분(21명/26명)이 과거 한 가지 항암화학요법 치료를 받았다. 시험대상자 3명은 두 가지 과거 요법을 받았고 2명은 세 가지 이상의 과거 요법을 받았다. 과거의 마지막 항암화학요법제에 대한 반응은 시험대상자 9명에서 CR이었고 17명에서 PR이었다.

일차 유효성 평가변수: 최적의 전반적인 반응 평가(유효성 평가 위원회)에서 시험대상자 26명 중 13명이 50.0%의 ORR을 나타내며 반응하였다(CR 8건, PR 5건). 95% CI의 하한(29.9%)은 역치 반응률 5%를 초과하였다. 시험자 평가에 따른 ORR은 53.8%(95% CI: 33.4-73.4)였다. 재투여는 모가물리주맙 8회 투여로 반응을 달성한 후 약 6개월 뒤 질병이 재발한 시험대상자 1명에 대해 실시되었다. 이 시험대상자에서 재투여 동안 최적의 전반적인 반응은 PR이었다.

이차 유효성 평가변수: 질병 부위별 반응률은 말초 혈액에 대해 100%(13명/13명; 모두 CR), 피부 병변에 대해 62.5%(5명/8명; 3 CR, 2 PR) 및 표적 병변(결절 및 결절외)에 대해 25.0%(3명/12명; 2 CR, 1 CRu)였다. PFS 중앙값(Kaplan-Meier 추정)은 5.27개월이었다. CSR의 준비를 위한 자료 분석 시점에 시험대상자는 중앙값 176.5일(범위: 101-401일)(즉, 약 6개월) 동안 추적조사를 받았다. OS 중앙값(50% 백분위수)의 추정치는 시험대상자 대부분(73%)이 당시 생존했기 때문에 계산될 수 없었다.

안전성 : 안전성 분석 대상 환자(27명) 모두가 이상반응 경험하였다.. 사망 사례는 없었다.

50% 이상에서 발생한 이상반응은 림프구 감소(26명, 93.6%), 주입관련반응 (24명, 88.9%), 발열 (23명, 85.2%), 백혈구 수 감소(18명, 66.7%), 오한(16명, 59.3%), 호중구 감소(14명, 51.9%) 혈소판 수 감소(14명, 51.9%), 발적(14명, 51.9%) 이었다. 3등급 이상의 이상반응은 모두 일부 처치 후 회복되었다.

1명에서 3등급의 종양 용해 신드롬이 발생하였다.

24명에서 주입관련반응이 발생(1등급 1명, 2등급 22명, 3등급 1명)하였다. 주요 증상은 발열, 오한, 심박수 증가, 혈압 감소, 오심, 저산소증이었다.

- 0761-003

제목 : CCR4-양성 성인 T-세포 백혈병-림프종 환자(치료받지 않은 원발성 질병)에 대한 VCAP/AMP/VECP (mLSG15) 및 mLSG15 + KW-0761의 무작위 배정 후기 2상 시험

목적 : mLSG15와의 병용요법으로서 KW-0761의 항종양효과 평가

방법 : CCR4-양성 ATL(치료받지 않은 원발성 질병)을 나타낸 시험대상자는 항암화학요법제 단독 투여(mLSG15 치료군) 또는 모가물리주맙과 mLSG15 병용투여(mLSG15 + 모가물리주맙 치료군)를 받도록 무작위배정(1:1) 되었다. mLSG15 치료군에 배정된 시험대상자는 세 가지 항암화학요법제 치료를 총 4주기 투여 받았다(VCAP, AMP 및 VECP[1주기는 치료가 지연되지 않는 한 4주 또는 28일로 정의됨]). Ara-C, MTX 및 PSL은 제 2주기 및 4주기에 VCAP 시작 전(-2일차 및 1일차 사이)에 경막내로 주사되었다. mLSG15+모가물리주맙 치료군에 배정된 시험대상자는 모가물리주맙 1.0 mg/kg을 2주 간격으로 총 8회 iv 투여 받았는데, 이는 VCAP의 타이밍(1일차) 및 mLSG15의 VECP 시작(15일차)에 의해 정해진 것이었다. 계획된 전체 치료 지속기간은 16주였다. 항종양 평가는 제 2주기 후 및 제 4주기의 VECP 종료 28일 후에 실시되었다. 시험대상자는 투여 후 관찰기간 종료 후 추적조사 기간 동안 PD와 생존에 대해 추적조사를 계속 받았다. 각 시험대상자에 대한 반응은 변경된 ATL에 대한 반응 기준(Tsukasaki, 2009)에 따라 시험자 및 독립 유효성 평가 위원회에 의해 결정되었다. 독립 유효성 평가 위원회에 의한 평가는 본 시험에 대한 공식 결과로 간주되었다.

일차 유효성 평가변수는 완전반응(CR 및 CRu)에 대한 최적의 전반적인 반응률을 결정하기 위한 것이었다. 이차 유효성 평가변수는 최적의 전반적인 반응(CR, CRu 및 PR), 질병 부위별 반응, PFS 및 OS였다.

안전성 평가에는 임상 실험실 검사(혈액검사, 임상 화학분석 및 요분석), 체중, ECOG PS, AE, 활력징후, 혈액 가스(SaO2 또는 PaO2), ECG 및 LVEF가 포함되었다. 시험대상자는 첫 투여일부터 마지막 투여 후 28일 또는 다른 치료 시작까지 중 먼저 도래한 시점까지 AE에 대한 모니터링을 받았다.

결과: 총 54명의 시험대상자가 무작위배정 되었고, 이 중 53명(mLSG15+모가물리주맙 치료군 29명 및 mLSG15 치료군 24명)이 치료를 받았다(유효성 평가 가능 분석군). mLSG15 치료군에 배정된 시험대상자 1명은 “시험대상자의 질환 악화”로 인해 시험약을 투여 받지 않고 중단하였다. mLSG15+모가물리주맙

치료군 시험대상자 14명 및 mLSG15 치료군 시험대상자 11명이 치료를 완료하였다. mLSG15+모가물리주맙 치료군 및 mLSG15 치료군 시험대상자들은 연령 중앙값(각각 61.0세 및 63.5세), ATL 아형(급성: 각각 69.0% 및 70.8%, 림프종성: 각각 20.7% 및 29.2%, 만성: 각각 10.3% 및 0.0%) 및 ECOG 점수(0점: 각각 55.2% 및 54.2%, 1점: 각각 34.5% 및 37.5%, 2점: 각각 10.3% 및 8.3%)에 대해 비슷하였다. mLSG15+모가물리주맙 치료군 시험대상자 대부분은 여성(58.6%)이었으며, mLSG15 치료군 시험대상자 대부분은 남성(66.7%)이었다.

일차 유효성 평가변수: 완전반응(CR 또는 CRu)은 mLSG15+모가물리주맙 치료군 시험대상자 29명 중 15명(51.7%; 95% CI: 32.5% ~ 70.6%) 및 mLSG15 치료군 시험대상자 24명 중 8명(33.3%; 95% CI: 15.6% ~ 55.3%)에서 관찰되었다. 두 치료군 간 완전반응 비율의 차이는 18.4%였다(완전반응 비율의 임상적으로 유의한 증가로 시험계획서에 명시된 15%보다 더 높음).

기타 유효성 평가변수 : 이차 평가변수인 전체 반응률(CR, CRu 및 PR)은 mLSG15+모가물리주맙 치료군에서 86.2%(95% CI: 68.3% ~ 96.1%) 및 mLSG15 치료군에서 75.0%(95% CI: 53.3% ~ 90.2%)였다. 질병 부위별 최적의 전반적인 반응에 대한 말초 혈액 외에 부위의 치료군 간 현저한 차이는 없었다. 말초 혈액 병변의 완전반응 비율은 mLSG15+모가물리주맙 치료군에서 100%(14명/14명)였고 mLSG15 치료군에서 42.9%(3명/7명)였다. Kaplan-Meier 방법으로 계산된 PFS 중앙값은 mLSG15+모가물리주맙 치료군(259일)에서 mLSG15 치료군(192일)보다 더 길었다. OS 중앙값은 분석 시점의 생존률이 50% 이상이었기 때문에 두 치료군에 대해 계산될 수 없었다. OS에 대한 추적조사 기간 중앙값(최소, 최대)은 mLSG15+모가물리주맙 치료군에서 413일(63, 764) 및 mLSG15 치료군에서 502일(62, 794)이었다.

안전성

두 군에서 가장 흔하게 발생한 TEAE는 대부분 mLSG15 요법과 관련되었다.

시험군에서 대조군 보다 20% 이상 더 발생한 TEAE는 구진상 발진, 비인두 통증, 홍반 발진, 발열이었다.

시험군에서 대조군 보다 20% 이상 더 발생한 3등급 이상의 TEAE는 림프구수 감소 및 홍반 발진이었다.

시험군에서 대조군 보다 10% 이상 더 발생한 3등급 이상의 TEAE는 혈소판 감소, 빈혈, 식욕감소, 발열, 고혈당증, 백혈수 수 감소 및 간질성 폐 질환이었다.

시험군에서 대조군 보다 20% 이상 더 발생한 약물관련 TEAE는 구진상 발진, 발열, 비인두 통증, 홍반 발진이었다.

시험군에서 대조군 보다 20% 이상 더 발생한 3등급 이상의 약물관련 TEAE는 림프구수 감소 및 홍반 발진이었다.

시험군에서 대조군 보다 10% 이상 더 발생한 3등급 이상의 약물관련 TEAE는 혈소판 수 감소, 빈혈, 식욕감소, 백혈구 수 감소, 발열, 고혈당증 및 간질성 폐 질환이었다.

사망에 이르게 한 TEAE는 세균성 쇼크 및 질병진행이었으며 모두 시험군에서 발생하였다. 약물과의 관련성은 없었다.

사망이외의 중대한 TEAE는 시험군에서 11/29명(37.9%), 대조군에서 9/24명(37.5%) 이었다.

- 0761-007

제목 : 이전에 치료받은 적이 있는 말초 T-세포 림프종 환자에서 항-CCR4 단클론항체 KW-0761(모가물리주맙)에 대한 공개, 다기관, 임상 2상 시험

목적 : 일차 목적은 재발성 또는 불응성 PTCL환자에서의 모가물리주맙의 ORR 결정이었다.

방법 : 세계보건기구(World Health Organization) 분류에 따라 CCR4-양성을 나타냈고 과거 최소 한 가지 전신 항암 요법에 실패한 조직학적으로 확인된 PTCL을 나타낸 시험대상자들이 시험에 적격이었다. 시험대상자들은 모가물리주맙 1 mg/kg을 최소 1시간 동안 iv 점적주입으로 투여 받은 후 제 1주기의 1, 8, 15 및 22일차와 후속 28일 주기의 1일차와 15일차에 1시간 관찰기간이 이어졌다. 시험대상자는 질병진행, 약물 불내성 또는 허용될 수 없는 독성이 나타날 때까지 또는 어떠한 다른 시험 제외 기준이 충족된 때까지 시험 치료를 계속 받았다.

질병 반응은 림프절, 비장, 간 및 골수의 질병에 대한 IWG 반응 기준에 따라 그리고 피부 질환을 나타낸 시험대상자에 대해 mSWAT 변화에 의해 8주마다 평가되었다. 질병진행 없이 치료를 중단한 시험대상자의 경우, 시험대상자(또는 이들의 담당의사)는 질병진행, 다른 치료법 시작 또는 1년 중 먼저 도래한 시점까지 3개월마다 연락이 되었다.

일차 유효성 평가변수는 ORR이었다. 이차 유효성 평가변수에는 DOR, PFS, OS 및 임상 이익률(clinical benefit rate, CBR)(즉, CR + PR + SD)이 포함되었다. 주: OS 자료는 반응을 달성하였고 생존기간에 대한 적절한 추적조사를 받은 시험대상자 수로 인해 분석되지 않았다. 반응까지 시간도 요약되었다.

안전성 평가에는 임상 실험실 검사(혈액검사, 임상 화학분석 및 요분석), 체중, PS, AE, 활력징후 및 ECG가 포함되었다. 시험대상자들은 동의 시점부터 마지막 투여 후 90일까지 AE에 대해 모니터링을 받았다.

결과 : 시험대상자 총 59명이 등록되었다(동의서 서명). 치료 첫 주기를 완료하였고 베이스라인 및 최소 1회 시험 중 반응 평가를 나타냈거나 첫 반응 평가(8주차) 전 질병진행으로 인해 중단한 시험대상자 38명이 치료를 받았고(안전성 분석군) 35명은 유효성 평가 가능 분석군에 포함되었다. 시험대상자의 절반 이상(60.5%)은 남성이었고 평균 연령은 57.7세(범위 19-87)였다. 모든 시험대상자가 시험 참여 시점에 2점 이상의 ECOG PS 점수를 나타냈다(68.4%, 38명 중 26명이 1점 또는 2점을 나타냄). 가장 흔한 PTCL 유형에는 달리 명시되지 않은 PTCL(39.5%) 및 혈관면역모구(angioimmunoblastic) T세포 림프종(34.2%)이 포함되었다. 시험대상자 대부분(92.1%)이 최소 병기 Ⅲ기 질병을 나타냈다. 최초 진단부터 시간 평균은 25.7개월이었다. 과거 암 치료 수 중앙값은 2회였으며, 시험대상자의 47.7%가 마지막 과거 요법에 대해 반응을 나타냈다(CR 및 PR).

치료 주 수 평균은 약 14주였다. 시작된 치료 주기 수의 평균은 3.9회였다. 중단의 가장 흔한 원인은 질병진행이었다.

ORR(CR + PR)은 11.4%였다(95% CI [3.2, 26.7]). 최적의 전반적인 반응은 시험대상자 1명의 CR 및 3명의 PR이었다. 이들 시험대상자 4명의 DOR 범위는 1일(중도절단된 수치, 시험대상자는 다른 원인으로 시험을 중단) ~ 539일이었다. 질병 유형별로 평가된 경우, 최적의 전반적인 반응률은 PTCL(달리 명시되지 않음)을 나타낸 시험대상자에서 13.3% 및 혈관면역모구 T세포 림프종을 나타낸 시험대상자에서 16.7%였다. Kaplan-Meier 방법으로 추정된 PFS의 중앙값은 약 2.1개월이었다. TTR 중앙값은 1.8개월이었다. CBR(CR + PR + SD)은 45.7%(34.3%, 35명 중 12명이 SD를 나타냄)였으며, 임상 이익의 지속기간 중앙값은 2.8개월이었다.

안전성
대부분의 환자가 TEAE를 경험하였음(97.4%) 가장 흔하게 보고된 TEAE는 약물 발진(34.2%), 발열(23.7%), 설사 및 소양증(각 18.4%), 기침, 혈소판감소증 및 구토(각 15.8%), 무력증 및 저혈압(각 13.2%)이었다.
가증 흔하게 보고된 약물관련 TEAE는 약물 발진(34.2%), 소양증 및 발열(15.8%), 설사, 주입관련 반응 및 혈소판감소증(각 10.5%) 이었다.
14명(36.8%)이 총 20건의 3등급 이상 약물관련 이상반응을 경함하였다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈소판감소증 및 약물 발진이었다. (각 7.9%)
두명(5.3%)의 환자가 사망에 이르는 약물관련 TEAE를 경험하였다(세균성 쇼크 및 폐렴).
12명(31.6%)의 환자가 총 20건의 중대한 약물이상반응을 경험하였다. 가장 흔한 이상반응은 약물 발진(13.2%) 및 주입관련 반응 및 폐렴이었다(각 5.3%).

- 0761-009

제목 : 이전에 치료받은 적이 있는 성인 T-세포 림프종 환자에서 항-CCR4 단클론항체 KW-0761(모가물리주맙) 또는 시험자가 선택한 요법에 대한 공개, 다기관, 무작위배정 임상 2상 시험

목적 : 일차목적은 재발성 또는 불응성 ATL 환자에서의 모가물리주맙의 ORR 결정이었다.

방법 : 과거 최소 한 가지 전신 요법 후 재발성 또는 불응성인 ATL(스몰더링 아형 제외) 확진을 받은 시험대상자가 시험에 적격이었다. 모든 참여 기준을 충족한 시험대상자(18세 이상)는 모가물리주맙 또는 시험자 선택(Investigator’s Choice, IC) 요법 3개(프랄라트렉세이트[pralatrexate, EU 시험대상자에 대해 이용불가], 겜시타빈/옥살리플라틴[gemcitabine/oxaliplatin, GemOx] 또는 덱사메타손[dexamethasone]/시타라빈[cytarabine, 고용량 Ara-C]/시스플라틴[cisplatin, DHAP]) 중 1개에 무작위배정(2:1) 되었다. IC에 배정된 시험대상자는 과거에 받았던 것과 동일한 치료를 받을 수 없었다(예, 과거에 프랄라트렉세이트를 받은 시험대상자는 GemOx 또는 DHAP만을 받을 수 있음). 치료군 무작위배정은 임상 아형(즉, 급성, 만성 및 림프종)별로 층화되었다. 모가물리주맙 치료군에 무작위배정된 시험대상자는 치료 첫 주기(28일)의 1, 8, 15 및 22일차에 그리고 후속 28일 주기의 1일차 및 15일차에 최소 1시간 이상 iv 점적주입으로 모가물리주맙 1.0 mg/kg을 투여 받았다. 치료는 질병진행, 약물 불내성 또는 허용될 수 없는 독성이 나타나거나 다른 시험 제외 기준이 충족될 때까지 계속되었다. 최소 1회 치료 주기를 완전히 완료한 후 질병이 진행된 시험대상자는 모가물리주맙 치료로 전환될 수 있었다.

치료 반응은 치료 첫 주기 종료 시점(4주차)과 이후 8주마다(제 3주기, 제 5주기 등) 평가되었다. 각 시험대상자의 전체 반응(즉, CR, CRu, PR, SD 및 재발성 질병 또는 PD)은 Tsukasaki의 연구(2009)에 의해 제안된 기준에 따라 결정되었고, 해당되는 경우 모든 부위(림프절, 결절외 종괴, 비장, 간, 피부, 말초혈액 및 골수)의 반응을 기준으로 결정되었다. 반응은 시험자 및 독립 검토자(ATL 전문가)에 의해 각 시험대상자가 독립적으로 평가되었다. 말초 혈액 질환은 말초 순환계에서 신생물 세포의 존재를 결정하기 위해 세포흐름측정법을 사용하여 평가되었다. 피부 질환은 mSWAT를 사용하여 평가되었다. 림프절 및 결절외 종괴는 PET/CT 또는 CT에 의해 평가되었다. 질병진행 외에 다른 원인으로 치료를 중단한 시험대상자는 질병진행의 기록 또는 다른 요법이 시작 중 먼저 도래한 시점까지 매월 연락되었다. 모든 시험대상자 또는 이들의 담당의사는 생존 상태를 확인하기 위해 매월 연락되었다.

본 통계적 무비교 시험(statistically noncomparative study)의 일차 목표는 시험계획서에 기술된 바와 같이 재발성 또는 불응성 ATL을 나타낸 시험에 대한 모가물리주맙의 ORR을 추정하는 것이었다. 전체 반응률은 약 8주 간격의 2회 연속 방문에 걸쳐 CR, CRu 또는 PR 반응을 나타낸 시험대상자의 비율로 정의되었다. 이차 유효성 목표에는 시험의 모가물리주맙 및 IC 치료군에 대한 PFS와 OS 중앙값 추정, 두 치료군 간 ORR, PFS 및 OS의 중앙값의 비교, DOR 중앙값의 추정, IC 치료 중 진행된 시험대상자가 모

가물리주맙 치료로 전환에 따른 반응을 달성할 수 있는지 여부의 결정, 두 치료군 시험대상자에 대한 삶의 질 평가가 포함되었다.

안전성 평가에는 임상 실험실 검사(혈액검사, 임상 화학분석 및 요분석), 체중, PS, AE, 활력징후 및 ECG가 포함되었다. 시험대상자들은 동의 시점부터 마지막 투여 후 90일 또는 다른 요법 시작까지 AE에 대해 모니터링을 받았다.

결과 : 시험대상자 총 71명이 18개 시험기관에서 3년 기간 동안 무작위배정 되었다(모가물리주맙 47명 및 IC 24명). IC에 무작위배정된 시험대상자 24명 중 21명(87.5%)은 GemOx를, 2명은 프랄라트렉세이트를 그리고 1명은 DHAP를 투여 받았다. 시험대상자 24명 중 18명(75%)이 이후 모가물리주맙으로 전환되어 투여를 받았다. 자료 마감일 시점(2016년 3월 31일)에 모가물리주맙에 무작위배정된 시험대상자 47명 중 45명(95.7%), 시험자 선택에 무작위배정된 모든 시험대상자(24명/24명, 100%) 및 모가물리주맙으로 전환된 모든 시험대상자(18명/18명, 100%)가 객관적 또는 임상적 질병진행을 주 원인으로 치료를 중단하였으며, 16명은 치료 후 생존 추적조사 평가를 받았다.

ITT 분석군의 모든 시험대상자(무작위배정된 모든 시험대상자)의 평균 연령은 53.0세였으며, 시험대상자의 47.9%는 남성이었고 52.1%는 여성이었다. 시험대상자의 최소 66.2%가 흑인(시험대상자의 12,7%는 인종이 보고되지 않음)이었고 21.1%는 히스패닉/라티노였다. 절반 이상의 시험대상자(54.9%)가 북미의 시험기관에 등록되었다. 동의 시점에 ATL 아형은 급성이 시험대상자의 46.5%, 림프종성이 39.4% 그리고 만성이 14.1%였다. 과거 요법 수의 범위는 1 ~ 6회였다. 시험대상자의 91.5%가 조직/혈액에서 CCR4 발현을 나타냈다(4.2% 음성, 4.2% 검사 안됨). 알려진 예후 인자가 포함된 인구학적 특성 및 질병 특성에 대해 두 치료군 간 베이스라인의 몇몇 불균형이 관찰되었다. IC 치료군(29.2%)에서 모가물리주맙 치료군(12.8%)에 비해 40세 미만 시험대상자 비율이 더 높았으며, 모가물리주맙 치료군(23.4%)은 65세 초과 시험대상자 비율이 IC 치료군(4.2%)에 비해 더 높았다.

ECOG 점수 2점인 시험대상자의 비율은 모가물리주맙 치료군(40.4%)에서 IC 치료군(29.2%)보다 더 높았다. 골수 침범을 나타낸 시험대상자의 비율도 모가물리주맙 치료군(57.4%)에서 IC 치료군(33.3%)보다 더 높았다. 모가물리주맙 치료군 시험대상자의 25.5%만이 시험 전 마지막 ATL 치료법에 대해 반응했으며, 이에 비해 IC 치료군 시험대상자에서는 45.8%였다.

노출의 크기 : 두 치료군의 모든 시험대상자가 무작위배정된 치료를 최소 1주기를 시작하였다. 시작한 치료 주기 수의 중앙값은 모가물리주맙 치료군에서 1.0회(범위: 1 ~ 27) 및 IC 치료군에서 1.0회(범위: 1 ~ 4)였다. 시험이 전환되는 동안 모든 시험대상자(n=18)가 모가물리주맙 치료 주기를 최소 1회 받았다(범위: 1 ~ 13).

일차 유효성 평가변수: 모가물리주맙 치료군 시험대상자 47명 중 5명은 눈가림된 독립 검토(Independent Review, IR)에 의한 확인된 반응(CR 1건 포함)을 나타냈다(10.6%; 95% CI: 3.5-23.1). IC 치료군에서 확인된 반응은 없었다.

이차 유효성 평가변수: 시험자 평가(IA)에 따르면, 모가물리주맙 치료군 시험대상자 47명 중 7명(14.9%; 95% CI: 6.2-28.3)이 확인된 반응(CRu 1건 포함)을 나타냈으며, IC 치료군에서 확인된 반응은 없었다. 확인된 반응의 지속기간 중앙값(Kaplan-Meier 추정치)은 모가물리주맙 치료군에서 IR에 의해 5.0개월(95% CI: 3.77, 9.60) 및 IA에 의해 5.65개월(95% CI: 3.63, -)이었다.

확인된 반응 및 미확인된 반응(즉, 기록된 반응이 최소 8주 동안 유지되지 않음) 모두를 포함하여, 모가물리주맙 치료군의 ORR은 IR에 의해 27.7%(2 CR, 11 PR)였으며, IA에 의해 34.0%(1 CR, 2 CRu, 13 PR)

였다. IC 치료군에서 ORR(확인됨 + 미확인됨)은 IR에 의해 8.3%(2 PR) 및 IA에 의해 0%였다. IC 치료군 시험대상자 18명은 모가물리주맙 치료를 받도록 전환되었으며, 이 중 3명(16.8%)이 1건의 확인된 PR(전환 후, 반응은 시험자에 의해서만 평가됨)을 포함하는 반응(1 CRu 및 2 PR)을 나타냈다.

모가물리주맙 치료군에서 IR에 따른 질병 부위별 최적의 반응(확인됨 + 미확인됨)은 말초 혈액에서 53.8%(21명/39명; 모두 CR, 11건 확인됨), 피부(3 CR; 5 PR)에서 44.4%(8명/18명)였으며, 이 중 6건은 확인된 반응이었다. 림프절(2 CR; 3 PR)에서 12.2%(5명/41명)였고 이 중 2건은 확인된 반응이었다. 결절외 종괴에서 5.6%(1명/18명), 비장/간에서 28.6%(2명/7명) 및 골수에서 7.4%(2명/27명)였다.

시험자 평가에 따르면, Kaplan-Meier에 의한 PFS에 대한 위험비(95% CI)는 치료(모가물리주맙 대 IC)와 질병 아형을 요인으로 사용한 Cox 비례 위험 모형을 근거로 0.71(0.41, 1.21)이었다. 진행 없이 생존한 시험대상자의 비율은 IC 대비 모가물리주맙에 대해 모든 월 간격에서 더 높았으며, 여기에는 1개월(각각 38.2% 대 25.0%) 및 6개월(각각 13.7% 대 0%) 시점의 PFS 비율이 포함된다.

시험은 OS의 차이를 발견하는 검정력은 없었으며, OS 분석은 베이스라인에서 알려진 불량한 예후 인자의 불균형 존재는 물론 모가물리주맙으로 IC 시험대상자의 75%가 교차된 것에 의해 교란된다. OS 중앙값에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 모가물리주맙 치료군에 대해 4.90개월 및 IC 치료군에 대해 6.87개월이었다. 베이스라인 불균형과 일방 교차 설계의 교정 및 미교정에 따른 모가물리주맙 사용과 연관된 분명한 OS 이익 또는 불이익은 없었다.

안전성

모가물리주맙 군에서 가장 흔하게 보고된 TEAE는 주입관련반응(46.8%), 고칼슘혈증 및 빈혈(각각 21.3%), 약물 발진 (19.1%) 및 말초 부종(17.0%) 이었다. IC 군에서 가장 흔하게 보고된 TEAE는 오심(37.5%), 고칼슘혈증, 두통, 구토, 설사(각 29.2%), 발열(25.0%), 변비(20.8%) 및 식욕감소, 말초 부종, 피로, 중성구감소증, 중성구 수 감소(각 16.7%)였다. 모가물리주맙으로 전환된 시험대상자에서는 주입관련반응(44.4%), 빈혈(33.3%), 고칼슘혈증(27.8%), 저마그네슘혈증 및 약물발진 (각 22.2%)이 가장 흔하게 보고된 TEAE이었다.

IC 군보다 모가물리주맙군에서 더 흔하게 보고된 치료 관련 TEAE (2 치료군간 5%이상 차이)는 주입 관련 반응(46.8% 대 0%), 약물 발진(19.1% 대 0%), 백혈구 감소증(6.4% 대 0%), 빈혈(10.6% 대 4.2%)이었다. IC 군에서 더 흔하게 보고된 치료관련 TEAE는 중성구감소증, 오심, 설사(각 16.7%), 변비, 구토, 두통, 혈소판감소증, 발열(각 12.5%), transaminase 증가, 중성구 수 감소, 체중 감소, 점막염증(각 8.3%)이었다.

모가물리주맙군에서 가장 흔하게 보고된 TEAE인 주입관련반응(46.8%)은 8.5%의 시험대상자에서 3등급 이상으로 분류되었다. 고칼슘혈증과 빈혈(각 21.3%)은 각각 8.5% 및 6.4%의 시험대상자에서 3등급 이상으로 분류되었다. 모가물리주맙으로 치료를 전환한 시험대상자에서 가장 흔한 3등급 이상 TEAE는 빈혈(22.2%)이었다. 주입관련반응을 제외한 모든 치료 관련 3등급 이상 TEAE는 2명 이하의 시험대상자에서 보고되었다.
모가물리주맙군에서 중단을 초래한 가장 흔한 TEAE는 고칼슘혈증, 주입관련반응, 약물발진(각 4.3%)이었다.
치료 군간 감염률에서의 명백한 차이는 표본 크기(치료군에서 제한된 수의 시험대상자), 모가물리주맙군에서의 더 긴 치료 기간 및 이에 따라 더 긴 위험 기간(평균 노출 모가물리주맙 78.0±141.5일 대 IC 26.5±33.6일)과 관련이 있다.
거의 모든 사망은 질병 진행으로 인한 것으로 간주되었다. 모가물리주맙군에서 10명, IC군에서 1명의 시험대상자가 무작위배정 치료기간 동안 사망에 이른 TEAE로 보고되었다. Kaplan-Medier에 의한 전체 생

존 곡선의 차이가 없다는 점을 고려할 때, 이러한 불균형은 IC 군보다 모가물리주맙군의 더 긴 치료기간을 반영할 가능성이 높다. 모가물리주맙 치료 관련 사망 3건 중 2건이 감염 병인이었고, 다른 하나는 다장기부전에 의한 것이었다.
모가물리주맙군에서 가장 흔하게 보고된 SAEs는 고칼슘혈증(14.9%), 폐렴(6.4%)이었다. IC 군에서는 고칼슘혈증(16.7%), 혈소판 감소증(8.3%)이 가장 흔하게 보고된 SAEs이었다. 교차투여동안 가장 흔하게 보고된 SAE는 고칼슘혈증(11.1%)이었다.

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

- 안전성, 면역원성 통합분석 보고서 제출

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

- 미제출

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 경험이 있는 균상식육종 또는 시자리증후군 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상에서 대조약 보리노스타트과 무진행생존기간(PFS)을 비교한 결과, 위험비 0.53(95% CI: 0.41, 0.69)로서 대조약에 대한 우월성을 입증($p<0.0001$)하였으며, 임상적 유익성을 입증하였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 모가물리주맙 투여군의 가장 흔한 치료관련 이상반응은 주입관련 반응, 약물발진, 설사, 피로였음. 이상반응 발생률은 두 군이 유사하였으나 약물관련 이상반응 및 3등급 이상 약물관련 이상반응 발생률은 대조군에 비해 낮았음. 중대한 이상반응 발생률은 모가물리주맙 투여군이 대조군에 비해 높았으나 치료관련 중대 이상반응 발생률은 유사하였다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음(희귀의약품)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 경험이 있는 균상식육종 또는 시자리증후군 치료에 대해 보리노스타트 대비 임상적 유효성이 확인되었다.
- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 대상환자군에서 발생한 이상반응은 대부분 관리 가능하였으며 이 약 투여시 발생한 유익성이 위해성을 상회하였다고 판단된다.
- 이상의 임상결과를 종합하여 평가한 결과, 신청 적응증에 대한 타당성이 인정된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) 허가: 2018년 8월 8일
- 유럽(EMA) 허가: 2018년 11월 22일
- 일본(PMDA) 허가: 2014년 3월 17일

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국쿄와기린(주)	허가일	2022.09.22.
제품명	포텔리지오주20밀리그램(모가물리주맙)한국쿄와기린(주)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.3
주성분 및 함량	1 바이알(5 밀리리터) 중 모가물리주맙 20밀리그램		
효능·효과	이전에 한 가지 이상의 전신요법을 받은 경험이 있는 균상식육종 또는 시자리증후군 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
주입 관련 반응	· 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표 4의3]에 따라 ISCR 수집, 처리 및 평가 안전성정보의 신속보고, 정기적인 최신 안전성정보 보고 제출 (PBRER/PSUR) · 사용성적조사 (6년, 전수조사)	첨부문서 (환자용 사용설명서, 전문가용 설명자료)
2. 중요한 잠재적 위해성		
동종 조혈모세포이식 후 중증 GVHD(이식편대숙주질환)의 위해성 증가	· 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표 4의3]에 따라 ISCR 수집, 처리 및 평가 안전성정보의 신속보고, 정기적인 최신 안전성정보 보고 제출 (PBRER/PSUR) · 사용성적조사 (6년, 전수조사)	첨부문서 (환자용 사용설명서, 전문가용 설명자료)
B형 간염 재활성화		
3. 중요한 부족정보		
자가 또는 동종 이식 이력을 가진	· 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표 4의3]에 따라	첨부문서 (환자용 사용설명서, 전문가용 설명자료)

환자에서의 사용	ISCR 수집, 처리 및 평가 안전성정보의 신속보고, 정기적인 최신 안전성정보 보고 제출 (PBRER/PSUR) · 사용성적조사 (6년, 전수조사)	

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료(해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**