의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.04.17	접수번호	20170087479
신청구분		희귀신약(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국화이자제약(주)		
제 품 명		베스폰사주(이노투주맙오조가마이신)		
주성분명 (원료의약품등록번호)		이노투주맙오조가마이신		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액용동결건조분말주사제 함량 : 1 바이알 중 이노투주맙오조가마이신 1밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2019.01.03		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃)보관, 제조일로부터 48개월		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- FDA 허가 : 2017.08.17 - EMA 허가 : 2017.06.29		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	김미애, 남경탁, 최영주
심사부서		(안유,기시)유전자재조합의약품과, 종양약품과 (RMP)바이오의약품품질관리과	심사담당자	(유전자재조합의약품과) 송현, 김진아, 김지현, 김세은, 오호정 (종양약품과) 전설희, 하성진, 김지예, 윤경은, 김소희, 박창원 (RMP) 정수경, 김영림, 최승진
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	임나영, 김영림, 최승진

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 성인 환자의 치료 필라델피아 염색체 양성인 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 환자는 1가지 이상의 티로신 키나제 억제제(TKI)에 실패한 적이 있어야 한다.

○ 용법·용량

1. 권장 용량

1) 매 용량투여 전 예비투약한다('2. 권장 예비투약 및 세포수 감소' 참조)

2) 주기1에서, 이 약의 총 권장용량은 모든 환자에서 주기당 1.8 mg/m^2이며 총 3회로 나누어 제1일에 0.8 mg/m^2, 제8일에 0.5 mg/m^2,제15일에 0.5 mg/m^2를 투여한다. 주기1의 투여 기간은 3주이지만, 환자가 CR(완전관해) 또는 CRi(불완전한 혈액학적 회복을 동반한 완전관해)를 달성한 경우 및/또는 독성을 회복 할 수 있도록 4주로 연장될 수 있다.

3) 이후 주기에서,

- CR 또는 CRi를 달성한 환자의 경우, 이 약의 총 권장용량은 주기 당 1.5 mg/m^2으로써, 3회로 나누어 제1일, 제8일, 제15일에 각각 0.5 mg/m^2씩 투여한다. 이후 주기의 투여 기간은 4주이다.

또는

- CR 또는 CRi를 달성하지 않은 환자의 경우, 이 약의 총 권장용량은 주기 당 1.8 mg/m^2으로서, 3회로 나누어 제1일에 0.8 mg/m^2, 제8일에 0.5 mg/m^2, 제15일에 0.5 mg/m^2를 투여한다. 이후 주기의 투여 기간은 4주이다. 3주기 안에 CR 또는 CRi를 달성하지 못한 환자에서는 투여가 중단되어야 한다.

4) 조혈모세포이식(HSCT)을 시행하는 환자의 경우, 이 약의 권장 투여기간은 2주기이다. 2주기 투여 후 CR 또는 CRi를 달성하지 못하거나 MRD(미세잔존질환) 음성을 달성하지 못한 환자에서 세번째 주기가 고려될 수 있다.

5) HSCT를 시행하지 않는 환자의 경우, 추가적으로 최대 6주기까지 투여될 수 있다.

표 1에 권장 투여 요법이 제시되어 있다.

[표 1] 주기1 및 치료 반응에 따른 이후 주기의 투여 요법

	제1일	제8일[a]	제15일[a]
주기1의 투여 요법			
모든 환자			
투여량[b]	0.8 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2

주기 기간	21일[c]		
치료 반응에 따른 이후 주기의 투여 요법			
CR[d] 또는 CRi[e]를 달성한 환자:			
투여량[b]	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
주기 기간	28일[f]		
CR[d]또는 CRi[e]를 달성하지 못한 환자:			
투여량[b]	0.8 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
주기 기간	28 일[f]		

[a] +/- 2 일 (투여간격 최소 6일 유지).

[b] 투여량은 환자의 체표면적(m^2)에 기반한다.

[c] CR 또는 CRi를 달성한 환자의 경우 및/또는 독성을 회복할 수 있도록, 주기 기간은 최대 28일까지로 연장될 수 있다(즉, 제21일에 7일간의 무투약 기간 시작).

[d] CR은 골수 내 5% 미만의 모세포 및 말초 혈액 백혈병 모세포의 부재, 말초 혈액 수치 완전 회복(혈소판 100 x 10^9/L이상 및 절대호중구수[ANC] 1 x 10^9/L 이상) 및 골수외 질병의 소실로 정의된다.

[e] CRi는 골수 내 5% 미만의 모세포 및 말초 혈액 백혈병 모세포의 부재, 말초 혈액 수치의 불완전 회복(혈소판 100 x 10^9/L미만 및/또는 ANC 1 x 10^9/L 미만) 및 골수외 질병의 소실로 정의된다.

[f] 제21일에 7일간의 무투약 기간 시작함.

2. 권장 예비투약 및 세포수 감소

1) 투여 전 코르티코스테로이드, 해열제 및 항히스타민제로 예비 투약하는 것이 권장된다. 주입 중 및 주입 후 최소 1시간 동안, 환자에서 주입관련 반응의 증상을 관찰해야 한다.
2) 순환 림프모세포가 있는 환자의 경우, 첫 번째 투여 전 말초 모세포 수를 10,000/mm^{3}이하로 줄이기 위해 히드록시유레아, 스테로이드 및/또는 빈크리스틴 병용투여와 더불어 종양감축술을 실시하는 것이 권장된다.
3) 종양 부하가 높은 환자에서는 이 약 투여 전에 요산 수치의 감소를 위한 예비 투약 및 수액요법이 권고된다.

3. 용량 조절

독성에 따라 이 약 투여용량을 조절한다(표 2-4 참조). 치료 주기 동안(즉, 제8일 및/또는 제15일) 호중구감소증 또는 혈소판감소증으로 인해 이 약의 투여를 일시중단 할 필요는 없지만 비혈액학적 독성의 경우 주기 내 투여의 일시 중단이 권장된다. 이 약 관련 독성으로 인해 투여용량을 감소하는 경우, 이 투여용량을 다시 증량해서는 안된다.

[표 2] 혈액학적 독성에 따른 이 약의 투여용량 조절

기준	이 약의 투여용량 조절
이 약의 투여 전, ANC가 1 x 10^9/L 이상인 경우	ANC가 감소하는 경우, ANC가 1 x 10^9/L 이상으로 회복될 때까지 다음 투여 주기를 일시 중단한다. 낮은 ANC가 28일 이상 지속되고, 이 약과 관련이 있다고 의심되는 경우, 이 약 투여를 중단한다.
이 약의 투여 전, 혈소판	혈소판 수가 감소하는 경우, 혈소판 수가 50 x 10^9/L[a]

수가 50 x 10^9/L이상인 경우[a]	이상으로 회복될 때까지 다음 투여 주기를 일시 중단한다. 낮은 혈소판수가 28일 이상 지속되고, 이 약과 관련이 있다고 의심되는 경우, 이 약 투여를 중단한다.
이 약 투여 전, ANC가 1 x 10^9/L 미만 및/또는 혈소판 수가 50 x 10^9/L 미만인 경우[a]	ANC 또는 혈소판 수가 감소하는 경우, 다음 중 최소 한 가지가 발생할 때까지 다음 투여 주기를 일시 중단한다. - ANC 및 혈소판 수가 적어도 이전 주기의 베이스라인 수준까지 회복, 또는 - ANC가 1 x 10^9/L 이상으로 회복하고 혈소판 수가 50 x 10^9/L[a] 이상으로 회복, 또는 - 안정적 또는 개선된 질환(가장 최근 골수 평가를 기반으로 함) 및 ANC와 혈소판 수 감소가 기저질환으로 인한 것이라 간주된다(이 약과의 관련 독성으로 간주되지 않음).

a 용량 조절을 위해 측정된 혈소판 수치는 수혈과 별개이다.

[표 3] 비혈액학적 독성에 따른 이 약의 투여용량 조절

비혈액학적 독성	투여용량조절
VOD 또는 기타 중증 간 독성	투여의 영구 중단(사용상의 주의사항 중 '1. 경고' 항 참조)
총빌리루빈이 1.5 x ULN 초과 및 AST/ALT가 2.5 x ULN 초과	길버트 증후군 또는 용혈로 인한 경우를 제외하고, 각 용량 투여 전에 총빌리루빈치가 정상상한치의 1.5배 이하 및 AST/ALT가 정상상한치의 2.5배 이하로 회복 될 때까지 투여를 일시 중단한다. 총빌리루빈이 정상상한치의 1.5배 이하로 회복되지 않거나 AST/ALT가 정상상한치의 2.5배 이하로 회복되지 않는 경우 투여를 영구 중단한다(사용상의 주의사항 중 '1. 경고' 항 참조).
주입 관련 반응	주입을 일시 중단하고 적절한 의료적 처치를 시작한다. 주입 관련 반응의 중증도에 따라, 스테로이드 및 항히스타민제의 주입 또는 투여중단을 고려한다. 중증 또는 생명을 위협하는 주입 관련 반응의 경우, 투여를 영구 중단한다(사용상의 주의사항 중 '4. 일반적 주의' 항 참조).
2[a]등급 이상의 비혈액학적 독성	각 용량 투여 전 1 등급 또는 치료 전 등급 수준으로 회복될 때까지 투여를 일시 중단한다.

ALT=알라닌 아미노전달효소, AST=아스파르테이트 아미노전달효소, ULN=정상상한치, VOD (Venoocclusive disease)=정맥폐쇄간질환

[a] NCI CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 버전 3.0에 따른 중증도 등급.

[표 4] 독성으로 인한 투여 일시 중단 기간에 따른 이 약의 투여용량 조절

독성으로 인한 투여의	투여용량 조절

일시 중단 기간	
7일 미만 (주기 내)	일시적으로 다음 투여를 중단한다(투여 간격 최소 6일 유지).
7 일 이상	해당 주기 내 다음 투여를 생략한다.
14 일 이상	충분한 회복 후, 이후 주기에 대한 총 투여량은 25% 감량한다. 추가로 용량조절이 필요한 경우, 이후 주기의 투여 횟수를 주기 당 2회로 줄인다. 총 투여량을 25% 감량하고 주기 당 투여 횟수를 2회로 줄였을 때에도 내약성이 없는 경우, 투여를 영구 중단한다.
28 일 초과	투여의 영구 중단을 고려한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 간독성(정맥폐쇄간질환/굴혈관폐쇄증후군(VOD/SOS) 포함)

이 약을 투여받은 재발성 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 환자에서 치명적이고 생명을 위협하는 정맥폐쇄 간질환/굴혈관폐쇄증후군(VOD/SOS)을 포함하는 간독성이 발생하였다.

이 약 투여 후 HSCT를 받은 환자에서 VOD 위험성이 더 높았다; 2개의 알킬화 약물을 포함한 HSCT 전처치(conditioning) 요법의 사용 및 HSCT 이전의 마지막 총빌리루빈 수치가 정상상한치 이상인 환자가 VOD 위험성 증가와 유의한 관련이 있었다.

이 약을 투여받은 환자에서 VOD의 기타 위험요인은 진행중인 간질환 또는 간질환병력, 이전에 HSCT를 받은 경험, 연령 증가, 후기 구제요법 및 더 많은 이 약 투여 주기횟수를 포함했다.

간 수치 평가결과 이 약의 일시 중단, 감량, 영구적인 중단이 필요할 수 있다. VOD가 발생하였다면 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다. 중증 VOD가 발생하였다면 표준의료행위에 따라 치료해야 한다.

2) 조혈모세포이식(HSCT) 후 비재발성 사망률의 위험 증가

이 약을 투여받은 환자가 조혈모세포이식 후 100일째 사망률을 평가했을 때 비재발성 사망률이 더 높았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 구성성분에 과민증인 환자

2) 이전에 중증의 정맥폐쇄 간질환/굴혈관폐쇄증후군(VOD/SOS)를 경험했거나 진행중인 환자

3) 심각한 간질환이 진행중인 환자(예, 간경변, 결절 재생 과다형성, 활성 간염)

3. 약물이상반응

1) 임상시험 경험

임상시험은 다양한 조건에서 수행되므로, 특정 약물의 임상시험에서 관찰된 이상사례율은 다른 약의 임상시험에서 관찰된 이상사례율과 직접적으로 비교될 수 없고 실제 임상에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

아래에 기술된 이상사례는 이 약 대비 연구자 선택 화학요법(플루다라빈+시타라빈+과립구집락자극인자[FLAG], 미톡산트론 + 시타라빈[MXN/Ara-C] 또는 고용량 시타라빈

[HIDAC])의 무작위 배정 임상시험(INO-VATE ALL 임상시험[NCT01564784])에 참여한 재발 또는 불응성 ALL 환자 164명에서 이 약에 대한 노출을 반영한다.
이 약을 투여받은 환자 164명의 연령 중앙값은 만 47세(범위 : 만 18-78세)였고, 56%가 남성이었으며, 68%가 ALL에 대해 이전에 1가지 치료요법을 받았으며, 31%가 ALL에 대해 이전에 2가지 치료요법을 받았고, 68%는 백인, 19%는 아시아인, 2%는 흑인이었다.
이 약을 투여받은 환자에서, 각 환자에서 투여 주기 중앙값은 3이었고, 투여기간의 중앙값은 8.9주(범위 : 0.1-26.4주)였다. 연구자 선택 화학요법을 받은 각 환자에서 투여 주기 중앙값은 1이었고, 투여기간의 중앙값은 0.9주(범위 : 0.1-15.6주)였다.
이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔한(20% 이상) 이상사례는 혈소판감소증, 호중구감소증, 감염, 빈혈, 백혈구감소증, 피로, 출혈, 발열, 구역, 두통, 발열성 호중구감소증, 트랜스아미나제 증가, 복통, 감마-글루타밀전달효소 증가 및 고빌리루빈혈증이 있었다.
이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔한(2% 이상) 중대한 이상사례는 감염, 발열성 호중구감소증, 출혈, 복통, 발열, VOD 및 피로였다.
이 약을 투여받은 환자에서 영구 투여 중단의 이유로 보고된 가장 흔한(2% 이상) 이상사례는 감염(6%), 혈소판감소증(2%), 고빌리루빈혈증(2%), 트랜스아미나제 증가(2%) 및 출혈(2%)이었으며, 투여 일시 투여 중단의 이유로 보고된 가장 흔한(5% 이상) 이상사례는 호중구감소증(17%), 감염(10%), 혈소판감소증(10%), 트랜스아미나제 증가(6%) 및 발열성 호중구감소증(5%)이었고, 투여용량 감소의 이유로 보고된 가장 흔한(1% 이상) 이상사례는 호중구감소증(1%), 혈소판감소증(1%) 및 트랜스아미나제 증가(1%)가 있었다.
이 약 투여 중이거나 투여 후 또는 투여 완료 후 HSCT를 받은 환자 23/164명(14%)에서 VOD가 보고되었다.
표 5는 이 약 또는 연구자 선택 화학요법을 받은 재발 또는 불응성 ALL 환자에서 10% 이상 보고된 이상사례를 보여준다.

[표 5] 이 약 또는 연구자 선택 화학요법(FLAG, MXN/Ara-C 또는 HIDAC)을 받은 재발 또는 불응성 전구 B세포 ALL 환자에서 10% 이상 발생한 이상사례[a]

기관계 이상반응	이 약 (N=164)		FLAG, MXN/Ara-C 또는 HIDAC (N=143b)	
	모든 등급	3등급 이상	모든 등급	3등급 이상
	%	%	%	%
감염				
감염[c]	48	28	76	54
혈액 및 림프계				
혈소판감소증[d]	51	42	61	59
호중구감소증[e]	49	48	45	43
빈혈[f]	36	24	59	47
백혈구감소증[g]	35	33	43	42
발열성 호중구감소증	26	26	53	53
림프구감소증[h]	18	16	27	26
대사 및 영양				
식욕 감소	12	1	13	2
신경계				
두통[i]	28	2	27	1

혈관계				
출혈[j]	33	5	28	5
위장관				
구역	31	2	46	0
복통[k]	23	3	23	1
설사	17	1	38	1
변비	16	0	24	0
구토	15	1	24	0
구내염[l]	13	2	26	3
간•담도				
고빌리루빈혈증	21	5	17	6
전신 및 투여부위				
피로[m]	35	5	25	3
발열	32	3	42	6
오한	11	0	11	0
검사				
트랜스아미나제 증가[n]	26	7	13	5
감마-글루타밀전달효소 증가	21	10	8	4
알칼리성 인산분해효소 증가	13	2	7	0

이상사례에는 이 약 주기1의 1일차부터 이 약 마지막 용량투여 후 42일 이내에 발생한(그러나, 새로운 항암 치료(HSCT 포함)를 시작하기 전), 인과관계와 관계없이 투여후 발생한 모든 사례가 포함되었다.
선호용어(PT)는 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 18.1를 사용하여 검색되었다.
이상사례의 중증도 등급은 NCI CTCAE 3.0에 따른다.
[a] 이 약 투여군에서 10% 이상 발생한 이상사례만을 포함한다.
[b] FLAG, MXN/Ara-C 또는 HIDAC에 무작위 배정된 19명의 환자는 약물을 투여받지 않았다.
[c] 감염에는 기관계 감염 및 감염증에서 검색된 이 약에서 보고된 모든 PT를 포함한다.
[d] 혈소판감소증은 다음의 보고된 PT를 포함한다: 혈소판 수 감소, 혈소판감소증.
[e] 호중구감소증은 다음의 보고된 PT를 포함한다: 호중구감소증, 호중구 수 감소.
[f] 빈혈은 다음의 보고된 PT를 포함한다: 빈혈, 헤모글로빈 감소.
[g] 백혈구감소증은 다음의 보고된 PT를 포함한다: 백혈구감소증, 단핵구감소증, 백혈구 수 감소.
[h] 림프구 감소증은 다음의 보고된 PT를 포함한다: B 림프구 수 감소, 림프구 수 감소, 림프구감소증.
[i] 두통은 다음의 보고된 PT를 포함한다: 두통, 편두통, 부비강 두통.
[j] 출혈은 출혈 용어(실험실 용어 제외)에 대한 Standard MedDRA Query (narrow)를 적용하여 검색된 이 약에 대해 보고된 모든 PT를 포함하며 다음과 같다: 결막 출혈, 타박상, 반상출혈, 코피, 눈꺼풀 출혈, 위장관 출혈, 출혈성 위염, 잇몸 출혈, 토혈, 혈변, 혈액고실, 혈뇨, 두개내출혈, 피하 출혈, 출혈성 치질, 복강내 출혈, 입술 출혈, 하부 위장관 출혈, 장간막 출혈, 자궁출혈, 구강 출혈, 근육 출혈, 구강 점막 혈종, 점상출혈, 시술 후 혈종, 직장 출혈, 쇼크성 출혈, 피하 출혈, 경막하혈종, 상부 위장관 출혈, 질 출혈.
[k] 복통은 다음의 보고된 PT를 포함한다: 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통, 식도 통증, 간 통증.
[l] 구내염은 다음의 보고된 PT를 포함한다: 아프타성 궤양, 점막 염증, 구강 궤양, 구강 통증, 인두 통증, 구내염.
[m] 피로는 다음의 보고된 PT를 포함한다: 무력증, 피로.
[n] 트랜스아미나제 증가는 다음의 보고된 PT를 포함한다: 아스파르테이트 아미노전달효소 증가, 알라닌 아미노전달효소 증가, 간세포 손상, 고아미노전달효소혈증.

이 약을 투여한 환자 10% 미만에서 보고되었던 추가 이상사례(모든 등급)에는 다음이 포함된다: 지질분해효소 증가(9%), 복부 팽창(6%), 아밀라아제 증가(5%), 고요산혈증(4%), 복수(4%), 주입관련 반응(2%; 과민증 및 주입관련 반응 포함), 범혈구감소증(2%;

골수 부전, 발열성 골수 무형성증, 범혈구감소증 포함), 종양 용해 증후군(2%) 및 심전도 QT 연장(1%).

표 6은 이 약 또는 연구자 선택 화학요법을 받은 재발 또는 불응성 ALL 환자에서 보고된 임상적으로 중요한 실험실 검사 이상을 보여준다.

[표 6] 이 약 또는 연구자 선택 화학요법(FLAG, MXN/Ara-C 또는 HIDAC)을 받은 재발 또는 불응성 전구 B세포 ALL 환자의 실험실 검사 이상

실험실 검사 이상 a	N	이 약		N	FLAG, MXN/Ara-C 또는 HIDAC	
		모든 등급	3 등급/4 등급		모든 등급	3 등급/4 등급
		%	%		%	%
혈액학						
혈소판 수 감소	161	98	76	142	100	99
헤모글로빈 감소	161	94	40	142	100	70
백혈구 감소	161	95	82	142	99	98
호중구 수 감소	160	94	86	130	93	88
림프구 (절대) 감소	160	93	71	127	97	91
화학						
GGT 증가	148	67	18	111	68	17
AST 증가	160	71	4	134	38	4
ALP 증가	158	57	1	133	52	3
ALT 증가	161	49	4	137	46	4
혈중 빌리루빈 증가	161	36	5	138	35	6
지질분해효소 증가	139	32	13	90	20	2
고요산혈증	158	16	3	122	11	0
아밀라아제 증가	143	15	2	102	9	1

실험실 검사 이상의 중증도 등급은 NCI CTCAE 3.0에 따름
ALP=알칼리성 인산분해효소, GGT=감마-글루타밀전달효소
[a] 실험실검사 이상은 투여 종료후 +42일까지, 그러나 새로운 항암치료 시작 전까지만 요약되었다.

2) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 면역원성 가능성이 있다. 항체 형성 검출은 분석법의 민감도와 특이성에 크게 의존적이다. 또한, 분석법에서 항체 양성 발생률(중화항체 포함)은 분석방법, 샘플취급, 샘플채취 시기, 병용약물 및 기저 질환 등의 여러가지 요인에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로, 아래에 기술된 시험에서 이노투주맙 오조가마이신에 대한 항체 발생률을 다른 시험 또는 다른 약물의 항체 발생률과 비교하는 것은 적절치 않다.

재발 또는 불응성 ALL 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에서, 이 약의 면역원성은 전기화학발광(ECL) 기반 면역분석법을 이용한 항-이노투주맙 오조가마이신 항체 검사로 평가되었다. 혈청 항-이노투주맙 오조가마이신 항체 양성인 환자에서, 중화항체를 검출하기 위해 세포 기반 발광분석법이 수행되었다.

재발 또는 불응성 ALL 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에서, 환자 7/236명(3%)이 항-이노투주맙 오조가마이신 항체 양성이었다. 항-이노투주맙 오조가마이신 중화항체 양성인 환자는 없었다. 항-이노투주맙 오조가마이신 항체 양성인 환자에서, 항-이노투주맙 오조가마이신 항체는 이 약 투여 후 청소율에 영향을 주지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 정맥폐쇄간질환(VOD)을 포함한 간독성(굴혈관폐쇄증후군(SOS)으로도 알려져 있음)

재발 또는 불응성 ALL 환자를 대상으로 한 이 약의 무작위배정 임상시험(INO-VATE ALL)에서, 중증의, 생명을 위협하는, 때로는 치명적인 간 VOD를 포함한 간독성이 약물투여 중이거나 투여 후 또는 투여 완료 후 HSCT를 받은 이 약 투여군 23/164명(14%)에서 관찰되었다. HSCT 없이 투여 중 또는 추적관찰 중에서 마지막 투여 후 최대 56일까지 VOD가 보고되었다. 후속 HSCT로부터 VOD 발생까지의 기간 중앙값은 15일이었다(범위 : 3-57일). 이 약 투여군에서, 후속 HSCT를 진행한 환자 79명 중, 18/79명(23%)에서 VOD가 보고되었고, 이 약을 투여받은 전체 164명 중, HSCT없이 투여 중 또는 추적관찰 시점의 환자 5/164명(3%)에서 VOD가 보고되었다.

이 약 투여 후 HSCT를 받은 환자에서 VOD 위험성이 더 높았다; 2개의 알킬화 약물(예, 다른 알킬화약물과 부설판의 병용)을 포함한 HSCT 전처치(conditioning) 요법의 사용 및 HSCT 이전의 마지막 총빌리루빈 수치가 정상상한치 이상인 환자가 VOD 위험성 증가와 유의한 관련이 있다. 이 약을 투여받은 환자에서 VOD의 기타 위험요인은 진행중인 간질환 또는 간질환병력, 이전에 HSCT를 받은 경험, 연령 증가, 후기 구제요법 및 더 많은 이 약 투여 주기횟수를 포함한다.

VOD의 징후와 증상을 면밀히 모니터링하며, 여기에는 총빌리루빈 증가, 간 비대(통증이 있을 수 있다), 급격한 체중증가 및 복수가 포함될 수 있다. VOD 위험성으로 인해, HSCT를 진행하는 환자에서 권장되는 이 약 투여기간은 2주기이다. 2주기 투여 후 CR 또는 CRi와 MRD-음성을 달성하지 못한 환자에서 세번째 주기가 고려될 수 있다. HSCT를 진행하는 환자에서, 표준의료행위에 따라 HSCT 후 첫 한달 동안은 간 검사를 면밀히 모니터링하고 그 이후에는 더 적은 빈도로 모니터링한다.

INO-VATE ALL 임상시험에서, 간 검사치의 증가가 보고되었다. 3등급/4등급의 AST, ALT 및 총빌리루빈 이상이 환자 7/160명(4%), 7/161명(4%) 및 8/161명(5%)에서 각각 발생하였다.

모든 환자에서, 이 약 각용량의 투여 전과 후에 ALT, AST, 총빌리루빈 및 ALP를 포함한 간검사치를 모니터링한다. 간 검사치 증가로 이 약 투여의 일시중단, 투여용량 감소 또는 영구 중단이 필요할 수 있다.('용법.용량 중 3. 용량 조절' 항 참조)

2) 이식 후 비재발성 사망률의 위험 증가

INO-VATE ALL 임상시험에서, 연구자선택 화학요법군보다 이 약 투여군에서 HSCT 후 비재발성 사망률이 더 높게 관찰되었으며, 이는 더 높은 HSCT 후 100일 시점 사망률을 야기했다.

전반적으로 이 약 투여군 79/164명(48%) 및 연구자선택 화학요법군 35/162명(22%)은 후속 HSCT를 받았다. HSCT 후 비재발성 사망률은 연구자 선택 화학요법군과 이 약 투여군에서 각각 8/35명(23%) 및 31/79명(39%)이었다.

이 약 투여군에서 HSCT 후 비재발 사망의 가장 흔한 원인은 VOD와 감염을 포함한다. HSCT 후 발생한 18건의 VOD 사례 중 5건은 치명적이었다. 이 약 투여군에서 사망 시 VOD가 진행 중이었던 환자 중 6명이 다기관 기능 부전(MOF) 또는 감염으로 인해 사망했다.(3명의 환자가 MOF로 사망, 2명은 감염으로 사망, 1명은 MOF와 감염으로 사망)

감염과 VOD의 징후 및 증상을 포함한 HSCT 이후 독성을 면밀히 모니터링하도록 한다.

3) 골수억제

INO-VATE ALL 임상시험의 이 약 투여군에서 골수억제가 관찰되었다.

혈소판감소증 및 호중구감소증이 환자 83/164명(51%) 및 81/164명(49%)에서 각각 보고되었다. 3등급의 혈소판감소증 및 호중구감소증이 환자 23/164명(14%) 및 33/164명(20%)에서 각각 보고되었다. 4등급의 혈소판감소증 및 호중구감소증이 환자 46/164명(28%) 및 45/164명(27%)에서 각각 보고되었다. 생명을 위협할 수도 있는 발열성 호중구감소증은 환자 43/164명(26%)에서 보고되었다. 투여종료 시점에 CR 또는 CRi에 도달한 환자의 경우, 50,000/mm^3초과로의 혈소판수 회복은 이 약 투여군 15/164명(9%) 및 연구자선택 화학요법 투여군 3/162명(2%)에서 마지막 투여로부터 45일 이후에 나타났다.
골수억제와 관련된 합병증(감염 및 출혈사례 포함)이 이 약을 투여받은 환자에서 관찰되었다.
중대한 감염을 포함한 감염은 환자 79/164명(48%)에서 보고되었으며, 이 중 일부는 생명에 위협적이거나 치명적이었다. 폐렴, 호중구감소성 패혈증, 패혈증, 패혈성 쇼크 및 녹농균성 패혈증을 포함한 치명적인 감염이 환자 8/164명(5%)에서 보고되었다. 세균, 바이러스, 진균 감염이 보고되었다.
출혈 사례는 환자 54/164명(33%)에서 보고되었다. 3등급 또는 4등급의 출혈 사례는 환자 8/164명(5%)에서 보고되었다. 5등급(치명적) 출혈 사례(복강내 출혈)가 환자 1/164명(1%)에서 보고되었다. 가장 흔한 출혈 사례는 코피였으며, 환자 24/164명(15%)에서 보고되었다.
이 약 각 용량의 투여 전 전혈구 수를 모니터링하고 이 약 투여 중 감염, 출혈 또는 골수억제의 그 외 영향의 징후 및 증상을 모니터링한다. 적절한 경우, 이 약 투여 중 및 투여 후 예방적 항감염제를 투여하고 감시 검사를 실시한다. 중증의 호중구감소증이나 혈소판감소증을 포함한 중증의 감염, 출혈 또는 골수억제의 그 외 영향에 대한 관리로 이 약의 투여 일시 중단, 투여용량 감소 또는 영구 투여 중단이 필요할 수도 있다.

4) 주입 관련 반응
INO-VATE ALL 임상시험의 이 약 투여군에서 주입관련 반응이 관찰되었다.
주입 관련 반응(모두 2등급)이 환자 4/164명(2%)에서 보고되었다. 이러한 주입 관련 반응은 일반적으로 이 약의 주기1에서 주입 완료 후 바로 발생했으며 자연적으로 또는 의료적 처치로 소멸되었다.
이 약 투여 전 코르티코스테로이드, 해열제 및 항히스타민제로 예비투약한다.
주입 동안과 주입이 끝난 후 최소 1시간 동안, 환자에서 발열, 오한, 발진 또는 호흡장애와 같은 증상을 포함한 주입관련 반응의 발생 가능성에 대해 면밀히 모니터링한다. 주입 관련 반응이 발생하면, 주입을 일시 중단하고 적절히 의료 적처치를 한다. 주입 관련 반응의 중증도에 따라, 주입을 중단하거나 스테로이드 및 항히스타민제 투여를 고려한다. 중증 또는 생명을 위협하는 주입 반응의 경우, 이 약 투여를 영구 중단한다.

5) 종양용해증후군
INO-VATE ALL 임상시험에서, 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 종양용해증후군이 환자 4/164명(2%)에서 보고되었다. 3등급/4등급의 종양 용해 증후군은 환자 3/164명(2%)에서 보고되었다. 종양용해증후군은 이 약의 주입이 끝난 후 바로 발생했으며 의료적 처치로 소멸되었다.
종양용해증후군의 징후 및 증상을 모니터링하고 표준의료행위에 따라 처치한다.

6) QT 간격 연장
INO-VATE ALL 임상시험에서, Fridericia 식을 이용한 심박수보정 QT 간격 (QTcF)의

베이스라인으로부터 60 msec 이상 증가가 환자 4/162명(3%)에서 측정되었다. QTcF가 500 msec 초과인 환자는 없었다. 2등급의 QT 연장이 환자 2/164명(1%)에서 보고되었다. 3등급 이상의 QT 연장 또는 염전성 심실빈맥(Torsade de Pointes) 사례는 보고되지 않았다.
이 약은 QTc 연장의 병력 또는 소인이 있는 환자, QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 복용중인 환자, 전해질이상 환자에게 투여시 주의해야 한다. 심전도(ECGs) 및 전해질은 이 약 투여 시작 전과 QTc를 연장시키는 것으로 알려진 약물투여 이후에 확인하며, 투여 중 임상적으로 필요한 경우 정기적으로 모니터링해야 한다.

7) 배태자 독성
이 약의 작용기전과 동물시험 결과에 근거하면, 이 약을 임부에 투여시 배태자에 유해할 수 있다. 동물시험에서 이 약은 AUC 기준 최대권장용량에서 사람노출의 약 0.4배인 용량에서 시작시 배태자 독성을 유발했다. 가임여성에게 이 약 투여 중 및 마지막용량 투여 후 최소 8개월 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다. 가임여성의 배우자 남성에게는 이 약 투여 중 및 마지막용량 투여 후 최소 5개월 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.
임부에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준다. 이 약을 투여받는 동안 임신하거나 임신이 의심되는 여성은 의료전문가와 상의하도록 권고한다.

8) 간장애
집단 약동학 분석에 근거하면, 경증 간장애(총빌리루빈이 정상상한치 이하이고 AST가 정상상한치 초과, 또는 총빌리루빈이 정상상한치 1.0-1.5배 초과이고 모든 수준의 AST; n=150) 환자의 이 약의 청소율은 정상 간기능(총빌리루빈/AST가 정상상한치 이하; n=611) 환자와 유사했다. 중등도(총빌리루빈이 정상상한치 1.5-3배 초과 및 모든 수준의 AST; n=3) 및 중증(총빌리루빈이 정상상한치 3배 초과 및 모든 수준의 AST; n=1)간장애 환자에서 이 약의 청소율은 저하되지 않았다.

총빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배 이하이고 AST/ALT가 정상상한치의 2.5배 이하인 간장애 환자에서 이 약 투여 시 시작 용량 조절은 필요하지 않다.
약물 투여전 총빌리루빈이 정상상한치의 1.5배 초과이며 AST/ALT가 정상상한치의 2.5배 초과인 간장애 환자에 대한 안전성 정보는 제한적이다. 길버트증후군 또는 용혈로 인한 경우를 제외하고 각용량 투여 전 총빌리루빈이 정상상한치의 1.5배 이하와 AST/ALT가 정상상한치의 2.5배 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단한다. 총빌리루빈이 정상상한치의 1.5배 이하거나 AST/ALT가 정상상한치의 2.5배 이하로 회복되지 않는 경우 영구적으로 투여를 중단한다.

9) 중요한 잠재적 위험성
중요한 잠재적 위험성이란 이 약과 연관 가능성이 있지만, 이를 인과관계로 결론내리기에는 현재 증거가 충분하지 않은 경우를 말한다.
이 약 투여 환자에서 중요한 잠재적 위험성은 간질성 폐질환, 염증성 위장관 증례, 췌장염, 신경독성, 신독성, 2차 원발성 암과 생식・발생독성을 포함한다.

5. 상호작용
1) QT 간격을 연장시키는 약물
QT 간격을 연장시키거나 염전성 심실빈맥(Torsades de Pointes)를 유도하는 것으로

알려진 약물과 이 약의 병용 투여는 QTc간격 연장의 위험을 임상적으로 유의하게 증가시킬 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 환자는 QT/QTc 간격을 연장시키지 않는 대체 약물을 사용하거나 투여를 중단한다. QT/QTc를 연장시키는 것으로 알려진 약물을 병용투여 해야하는 경우, 해당약물의 투여시작 전 및 투여 후 ECG와 전해질을 확인하며, 임상적으로 필요한 경우 투여중에 정기적으로 모니터링한다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

(1) 이 약의 작용기전 및 동물시험 결과에 근거하면, 이 약은 임부에게 투여 시 배아와 태아에게 유해할 수 있다. 임부에서 약물관련 주요 선천적기형 및 유산 위험성에 대한 이 약의 자료는 없다. 랫드의 배태자 발생 시험에서, 이 약은 AUC기준 최대권장용량에서 사람노출의 0.4배 이상인 모체 전신노출에서 배태자 독성을 유발했다. 임부에게 이 약을 투여하거나 이 약을 투여받는 동안 임신한 경우, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준다. 임신 중 유해한 결과는 산모의 건강상태나 약물투여와 관계없이 발생한다. 특정 모집단에 대해 주요 선천적기형 및 유산의 산정(estimated) 배경 위험성은 알려져 있지 않다. 미국내 일반 모집단에서, 임상적으로 인정된 임부의 주요 선천적 기형 및 유산에 대해 추정되는 배경 위험성은 각각 2%-4% 및 15%-20%이다.

(2) 동물 자료

랫드에 대한 배태자 발생시험에서, 임신 중 동물에게 기관형성기 동안 이 약을 0.36 mg/m2까지 매일 정맥주사로 투여했다. 흡수증가 및 생존 태자 체중감소와 골격 골화지연으로 입증된 태자 성장지연을 포함한 배□태자 독성은 0.11 mg/m2이상(AUC 기준 최대권장용량에서 사람노출의 약 2배)에서 관찰되었다. 또한 태자 성장지연이 0.04 mg/m2(AUC기준 최대권장용량에서 사람노출의 약 0.4배)에서 발생했다.

토끼에 대한 배□태자 발생시험에서, 임신중 동물에게 기관형성기 동안 0.15 mg/m2(AUC기준 최대권장용량에서 사람노출의 약 3배)까지의 용량을 매일 정맥주사했다. 0.15 mg/m2용량에서, 배태자 발생에 영향을 미치지 않는 경미한 모체독성이 관찰되었다.

2) 수유부

사람 모유에서 이 약 또는 그 대사체의 존재 여부, 이 약이 수유한 영아 또는 모유생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 수유한 영아에서 이상사례 발생의 가능성이 있으므로, 여성이 이 약 투여 중 및 마지막 용량 투여 후 최소 2개월 동안은 수유하지 않도록 권고한다.

3) 가임여성 및 남성 [12. 전문가를 위한 정보, 4) 비임상 정보 참조]

(1) 임신 검사

이 약의 작용기전 및 동물시험 결과에 근거하면, 이 약을 임부에 투여 시 배아와 태아에게 유해할 수 있다. 이 약 투여 시작 전 임신여부를 확인한다.

(2) 피임(여성)

가임여성은 이 약을 투여받는 동안 임신을 피하도록 권고한다. 가임여성에게 이 약을 투여하는 동안과 마지막 용량 투여 후 최소 8개월 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

(3) 피임(남성)

가임 여성의 파트너인 남성에게 이 약을 투여하는 동안 및 마지막 용량 투여 후 최

소 5개월 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

(4) 불임(여성)
동물시험 결과에 근거하면, 이 약 투여로 가임여성의 수태능이 손상될 수 있다.

(5) 불임(남성)
동물시험 결과에 근거하면, 이 약 투여로 남성의 수태능이 손상될 수 있다.

7. 소아에 대한 투여
소아(만 18세 미만)에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
INO-VATE ALL 임상시험에서, 이 약을 투여한 만 65세 이상 환자는 30/164명(18%)이었다. 고령자 및 젊은 환자간 반응의 차이는 관찰되지 않았다. 환자 765명에 대한 집단 약동학 분석에 근거하면, 연령에 따른 시작용량 조절은 필요치 않다.

9. 과량투여시의 처치
재발 또는 불응성 ALL 임상시험에서 각 주기당 이 약의 최대 단회 및 반복투여 용량은 각각 0.8 mg/m2및 1.8 mg/m2(총 3회로 나누어 제1일에 0.8 mg/m2, 제8일에 0.5 mg/m2, 제15일에 0.5 mg/m2)이었다. 과량 투여시 권고 치료용량을 투여했을 때, 관찰된 것과 같은 이상사례가 발생할 수 있다.
과량 투여 시 주입을 일시적으로 중단해야 하며, 환자의 간 및 혈액학적 독성에 대해 모니터링해야 한다. 정정된 치료용량으로 이 약 투여를 다시 시작하는 것은 모든 독성이 해결되었을 때 고려해야 한다.

10. 적용상의 주의
이 약의 재구성액 및 희석용액은 차광보관한다. 재구성액 및 희석용액은 얼리지 않는다.
재구성부터 투여 종료 시점까지의 최대 시간은 8시간 이하여야 하며, 재구성과 희석 사이의 간격은 4시간 이하여야 한다.

1) 재구성
(1) 이 약은 세포독성약물이다. 적절한 취급 및 폐기 절차를 따른다.
(2) 필요한 이 약의 투여량(mg)과 바이알 개수를 계산한다.
(3) 주사용 증류수 4 mL로 각 바이알을 재구성하여 0.25 mg/mL가 되도록 한다(재구성 용액). 희석시에는 재구성 용액 1바이알에서 3.6 mL(0.9 mg)을 취할 수 있다.
(4) 잘 용해되도록 바이알을 천천히 돌린다. 흔들지 않는다.
(5) 재구성한 용액에 미립자 및 변색을 검사한다. 재구성한 용액은 투명 내지 유백색이며, 무색 내지 연한 황갈색이고 기본적으로 눈에 보이는 이물질이 없어야 한다.
(6) 재구성 용액의 보관 시간 및 조건은 표 7을 참조한다.

2) 희석

(1) 환자 체표면적에 따른 적정투여량 확보에 필요한 재구성 용액의 양을 계산한다. 계산된 양을 시린지를 사용하여 바이알에서 빼낸다. 바이알에 남아있는 이 약의 미사용 재구성 용액은 폐기한다.
(2) 주입 용기에 재구성 용액을 넣고, 0.9% 염화나트륨 주사액을 총 용량 50 mL가 되도록 추가한다. 폴리염화비닐(PVC)(di(2-ethylhexyl)phthalate [DEHP]- 또는 non-DEHP 함유), 폴리올레핀(폴리프로필렌 및/또는 폴리에틸렌) 또는 에틸렌비닐아세테이트(EVA)로 만들어진 주입 용기가 권장된다.
(3) 주입 용기를 천천히 뒤집어 희석 용액을 혼합한다. 흔들지 않는다.
(4) 희석 용액의 보관시간 및 조건은 표 7을 참조한다.

3) 투여
(1) 희석 용액 투여 전과 투여 중 보관시간 및 조건은 표 7을 참조한다.
(2) 희석 용액의 여과는 필요하지 않다. 그러나, 희석 용액을 여과할 경우, 폴리에테르설폰(PES), 폴리비닐리덴플루오라이드(PVDF) 또는 친수성 폴리설폰(HPS) 기반의 필터가 권장된다. 나일론 또는 혼합셀룰로스에스테르 (MCE)로 만들어진 필터는 사용하지 않는다.
(3) 희석용액은 실온(20° C-25° C)에서 50 mL/h의 속도로 1시간 동안 주입한다. PVC(DEHP- 또는 non-DEHP 함유), 폴리올레핀(폴리프로필렌 및/또는 폴리에틸렌) 또는 폴리부타디엔으로 만들어진 주입 라인이 권장된다.
이 약은 다른 의약품과 혼합하거나 다른 의약품과 함께 주입하지 않는다.
표 7은 이 약의 재구성용액, 희석용액, 투여시의 보관 시간 및 조건을 제시한다.

[표 7] 이 약 재구성 및 희석용액의 보관 시간 및 조건

재구성부터 투여 종료 시점까지 최대시간은 8시간 이하[a]		
재구성 용액		이 약은 정균성 보존제를 함유하지 않는다. 재구성 용액은 즉시 사용하거나 4시간까지 냉장보관(2° C-8° C)하여 사용한다. 차광보관. 얼리지 않는다.
희석 용액	**희석 시작 후**	희석 용액은 즉시 사용하거나 4시간까지 실온보관(20° C-25° C) 또는 3시간까지 냉장보관(2° C-8° C)하여 사용한다. 차광보관. 얼리지 않는다.
	투여 방법	희석 용액이 냉장보관(2° C-8° C)된 경우, 투여 전 약 1시간 동안 실온(20° C-25° C)에 둔다. 재구성 시점부터 8시간내에 희석 용액을 실온(20° C-25° C) 에서 50 mL/h의 속도로 1시간동안 주입투여한다. 차광보관한다.

[a] 재구성과 희석 사이의 간격은 4시간 이하이다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.
3) 이 약 바이알을 원래 상자에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
(1) 작용 기전

이노투주맙 오조가마이신은 CD22-표적(CD22-directed) 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugation; ADC)이다. 이노투주맙은 사람의 CD22를 인식한다. 저분자인 N-아세틸-감마-칼리키아마이신은 세포독성 제제로, 연결자(linker)를 통해 항체와 공유 결합한다. 비임상 자료에 따르면, 이노투주맙 오조가마이신의 항암 활성은 ADC가 CD22 발현 종양 세포에 결합한 후 ADC-CD22 복합체의 내재화 및 연결자의 가수분해성 절단(hydrolytic cleavage)을 통한 N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드의 세포 내 방출로 인한 것임을 시사한다. N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드의 활성화는 이중 가닥 DNA의 절단을 유도하고 이어서 세포 주기정지 및 세포사멸기작을 유도한다.

(2) 약력학

투여 기간 중, 이 약에 대한 약력학적 반응은 CD22-양성 백혈병 모세포 고갈이 그 특징이었다.

<심장 전기생리학>

재발 또는 불응성 ALL 환자를 대상으로 한 이 약의 무작위배정 임상시험에서, 이 약 투여군 환자 4/162명(3%) 및 연구자 선택 화학요법 투여군 환자 3/124명(2%)에서 베이스라인으로부터 60 msec 이상의 QTcF 증가가 관찰되었다. 500 msec 초과 증가의 QTcF는 이 약 투여군에서는 없었고, 연구자 선택 화학요법 투여군에서는 환자 1/124명(1%)에서 관찰되었다.

베이스라인으로부터 QTcF 간격 변화의 중심화 경향분석은 QTcF에 대한 최고 평균(양측 90% 신뢰구간의 상한계)은 이 약 투여군에서 15.3(21.1) msec이었고, 이는 주기 4/제1일/1시간차에 관찰되었다.

2) 약동학적 정보

이 약의 평균 Cmax는 308 ng/mL이었다. 주기 당 시뮬레이션된 평균 총 AUC는 100,000 ng・h/mL였다. 재발 또는 불응성 ALL 환자에서, 항정상태 약물 농도는 주기 4에 달성되었다. 반복투여 후, 이 약의 5.3배 축적은 주기 4까지에서 예측되었다.

<분포>

In vitro (시험관 내)에서, N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드와 사람 혈장 단백질의 결합은 약 97%이다. 사람에서, 이 약의 총 분포용적은 약 12 L였다.

<대사>

*In vitro*에서, N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드는 주로 비효소적 환원을 통해 대사되었다. 사람에서, N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드 혈청 수치는 일반적으로 정량 한계 이하였다.

<배설>

이 약의 약동학은 선형 및 시간 의존적 청소율 구성의 2-compartment 모델에 의해 잘 특징지어졌다. 재발 또는 불응성 ALL 환자 234명에서, 항정상태에서 이노투주맙 오조가마이신 청소율은 0.0333 L/h였으며 말단제거반감기(t½)는 12.3 일이었다. 다회 투여 후, 이노투주맙 오조가마이신의 5.3배 축적은 주기4까지에서 예측되었다.

환자 765명의 집단 약동학 분석을 기반으로 했을 때, 체표면적이 이 약의 분해에 유의미한 영향을 미치는 것으로 확인되었다. 이 약의 투여량은 체표면적을 토대로 투여된다.(용법・용량 참조)

<특정 모집단>

이 약의 약동학에 대한 내인성 인자의 영향은 별도로 명시되어있지 않는 한, 집단 약동학 분석을 통해 평가되었다. 연령(만 18-92세), 성별 및 인종(아시아인 vs. 비아시아인[백인, 흑인 및 불특정인])은 이 약의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. 체표면적이 이 약의 기질에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이 약은 체표면적을 기준으로 투여된다.

<신장애 환자>
경증 신장애(크레아티닌 청소율[CLcr: Cockcroft-Gault formula 기준] 60-89 mL/min, n=237), 중등도 신장애(CLcr 30-59 mL/min, n=122) 또는 중증 신장애(CLcr 15-29 mL/min, n=4) 환자에서 이 약의 청소율은 정상 신기능(CLcr ≥90 mL/min, n=402) 환자와 유사했다. 말기 신질환(혈액투석을 받거나 받지 않는)환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 알려진 바 없다.

<간장애 환자>
경증 간장애(총빌리루빈이 정상상한치 이하이고 AST가 정상상한치 초과, 또는 총빌리루빈이 정상상한치 1.0-1.5배 초과이고 모든 수준의 AST; n=150) 환자에서 이 약의 청소율은 정상 간기능(총빌리루빈/AST가 정상상한치 이하; n=611) 환자와 유사했다. 중등도 및 중증 간장애(총빌리루빈이 정상상한치 1.5배 초과)환자에 대한 자료는 충분치않다.

<약물 상호작용>
In vitro
- 대사경로 및 운반체 시스템이 이 약에 미치는 영향
  N-아세틸-감마-칼리키아미신 디메틸하이드라지드는 P-당단백질(P-gp)의 기질이다.
- 이 약이 대사경로 및 운반체 시스템에 미치는 영향
  임상적으로 유의미한 농도에서, N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드는 다음의 가능성이 낮았다.:
- 시토크롬 P450 (CYP450) 효소 억제: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5
- CYP450 효소 유도: CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4
- UGT 효소 억제: UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 및 UGT2B7
- 약물 운반체 억제: P-gp, 유방암 저항 단백질(BCRP), 유기 음이온 운반체(OAT)1, OAT3, 유기 양이온 운반체(OCT)2 및 유기 음이온 운반 폴리펩티드(OATP)1B1 및 OATP1B3

임상적으로 유의미한 농도에서, 이 약은 다음의 가능성이 낮았다.:
- CYP450 효소 억제: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5
- CYP450 효소 유도: CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4

3) 임상시험 정보
(1) 재발 또는 불응성 ALL 환자 - INO-VATE ALL
재발 또는 불응성 ALL 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성이 INO-VATE ALL(NCT01564784) 무작위배정(1:1), 공개라벨, 국제, 다기관시험에서 평가되었다.
환자는 무작위배정시, 첫번째 관해기간(12개월 미만 또는 12개월 이상),
구제요법(구제요법 1 또는 구제요법 2) 및 연령(만 55세 미만 또는 만 55세 이상)에 따라 층화되었다.

적격 환자는 필라델피아 염색체 음성 또는 필라델피아 염색체 양성인 재발 또는 불응성 전구 B세포 ALL인 만 18세 이상의 환자였다. 모든 환자는 5% 이상의 골수모세포를 가지고 있어야 했으며 ALL에 대해 이전에 1가지 또는 2가지의 유도 화학요법을 받았어야 했다. 필라델피아 염색체 양성 전구 B세포 ALL 환자의 경우 티로신키나아제 억제제 및 표준 화학치료에 최소 1회 실패한 질병이 있어야 했다. 표 1은 환자를 치료하는 데 사용된 투여 요법을 나타낸다.
이 약 (N=164) 또는 연구자 선택 화학요법 투여군(N=162)에 무작위 배정된 총 326명의 환자 중, 환자 215명(66%)은 ALL에 대해 이전에 1가지 치료요법을 받았고, 환자 108명(33%)은 ALL에 대해 이전에 2가지 치료요법을 받았다. 연령 중앙값은 만 47세(범위: 만 18-79세)였으며, 환자 276명(85%)은 필라델피아 염색체 음성 ALL이었고, 환자 206명(63%)은 첫번째 관해기간이 12개월 미만이었으며, 환자 55명(17%)은 이 약 또는 연구자 선택 화학요법을 받기 전에 HSCT를 받았다. 두 치료군은 베이스라인에서의 인구학적 정보 및 질환특성 면에서 전체적으로 균형을 이루었다.
중앙 검사실에서 유동세포계수법으로 평가시 평가 가능한 모든 환자는 CD22 발현 전구 B 세포 ALL이 있었으며, 평가 가능한 환자의 90% 이상에서 약물투여 전 CD22 양성 백혈병 모세포가 70% 이상이었다.
이 약의 유효성은 무작위배정된 초기 218명의 환자를 대상으로 CR, CR기간 및 MRD-음성 CR 비율(유동세포계산법에 의해 골수 유핵세포의 1 x 10-4미만)을 토대로 확립되었다. 초기에 무작위배정된 환자 218명에서 CR, 관해 기간(Duration of Remission, DoR) 및 MRD 결과는 무작위 배정된 전체 환자 326명에서의 결과와 일치하였다.
초기에 무작위배정된 환자 218명 중, 이 약 투여군 64/88명(73%) 및 21/88명(24%)이 각각 주기 1과 주기 2에서 EAC(평가변수 심사위원회)에 따른 CR/CRi 를 달성하였고, 연구자 선택 화학요법 투여군 29/32명(91%) 및 1/32명(3%)이 각각 주기 1과 주기2에서 EAC에 따른 CR/CRi를 달성하였다.

표 8은 이 임상시험의 유효성 결과를 보여준다.

[표 8] 이 약 또는 연구자 선택 화학요법(FLAG, MXN/Ara-C 또는 HIDAC)을 받은 재발 또는 불응성 전구 B세포 ALL 환자에서의 유효성 결과

	CR[a]		CRi[b]		CR/CRi[a,b]	
	이 약 (N=109)	HIDAC, FLAG 또는 MXN/Ara-C (N=109)	이 약 (N=109)	HIDAC, FLAG 또는 MXN/Ara-C (N=109)	이 약 (N=109)	HIDAC, FLAG 또는 MXN/Ara-C (N=109)
반응 (CR/CRi) 환자						
환 자 수 (%) [95% CI]	39 (35.8) [26.8-45.5]	19 (17.4) [10.8-25.9]	49 (45.0) [35.4-54.8]	13 (11.9) [6.5-19.5]	88 (80.7) [72.1-87.7]	32 (29.4) [21.0-38.8]
p-value[c]					<0.0001	
DoR[d]						
환자수	39	18	45	14	84	32
중 앙 값 , 개월 [95% CI]	8.0 [4.9-10.4]	4.9 [2.9-7.2]	4.6 [3.7-5.7]	2.9 [0.6-5.7]	5.4 [4.2-8.0]	3.5 [2.9-6.6]
MRD-음성[e]						
환자수	35	6	34	3	69	9

비율[f] (%) [95% CI]	35/39 (89.7) [75.8-97.1]	6/19 (31.6) [12.6-56.6]	34/49 (69.4) [54.6-81.7]	3/13 (23.1) [5.0-53.8]	69/88 (78.4) [68.4-86.5]	9/32 (28.1) [13.7-46.7]

HR=위험비

[a] EAC에 따라 CR은 골수 내 5% 미만의 모세포 및 말초혈액 백혈병모세포의 부재, 말초혈액 수치 완전회복(혈소판 100 x 10^9/L이상 및 절대호중구수[ANC] 1 x 10^9/L이상) 및 골수외 질병의 소실로 정의된다.

[b] EAC에 따라 CRi는 골수 내 5% 미만의 모세포 및 말 혈액 백혈병모세포의 부재, 말초혈액수치의 불완전회복(혈소판 100 x 10^9/L미만 및/또는 ANC 1 x 10^9/L미만) 및 골수외 질병의 소실로 정의된다.

[c] 카이 제곱 검정을 사용한 편측 p-value.

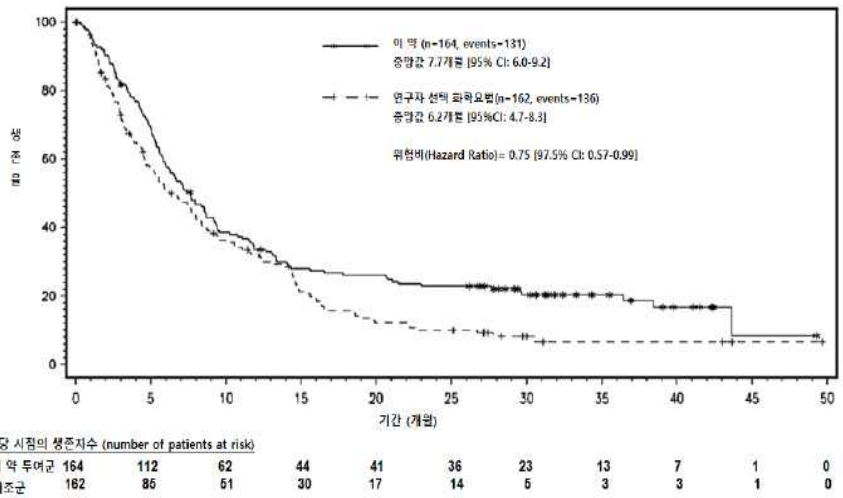
[d] 연구자의 평가에 따라 CR/CRi를 달성한 환자에 대한 DoR은 CR/CRi보다 이후의 기준 날짜(cutoff date)를 근거로, 연구자의 평가에 따른 CR[a] 또는 CRi[b] 최초 반응부터 PFS 사례 날짜(또는 PFS 사례가 기록되지 않은 경우 중도절단 날짜(censoring date))까지로 정의되었다.

[e] MRD-음성은 유동세포계산법에 의해 골수 유핵세포의 1 x 10^{-4}(0.01%) 미만을 차지하고 있는 백혈병 세포로 정의된다.

[f] 비율은 EAC에 따라 MRD-음성을 달성한 환자수를 CR/CRi를 달성한 전체 환자수로 나눈 값으로 정의된다.

EAC 평가에 따른 초기 환자 218명 중, 부분적인 혈액학적 회복 수치를 동반한 완전관해(CRh : 골수 내 5% 미만의 모세포, ANC 0.5 x 109/L 초과 및 혈소판수 50 x 109/L 초과이지만, 말초혈액수치 완전 회복을 충족하지는 않는 것으로 정의됨) 달성은 이 약 투여군 32/109명(29%) 대비 연구자선택 화학요법 투여군 6/109명(6%) 및 CR/CRh 달성은 이 약 투여군 71/109명(65%) 대비 연구자선택 화학요법 투여군 25/109명(23%)이었다.
전반적으로 이 약 투여군 79/164명(48%) 및 연구자 선택 화학요법 투여군 35/162명(22%)은 후속 HSCT를 받았다.
그림1은 전체생존 분석을 나타낸다. 전체생존 분석은 사전에 정의된 통계적 유의성을 충족하지 못했다.

[그림 1] 전체 생존에 대한 Kaplan-Meier 곡선(ITT 모집단)



4) 비임상 정보
(1) 발암성, 돌연변이 유발, 수태능 장애

이 약에 대한 정식 발암성 시험은 수행되지 않았다. 독성 시험에서, 랫드에게 이 약을 4주 또는 26주 동안 각각 최대 4.1 mg/m^{2}및 0.73 mg/m^{2}를 매주 투여했다. 26주 투여 후, 0.73 mg/m^2(AUC기준 최대권장용량에서 사람노출의 약 2배)에서 랫드의 간에 간세포 선종이 발생했다.
이 약을 단회투여로 1.1 mg/m^{2}이상 용량을 투여받은 수컷 마우스의 골수에서 생체 내 염색체이상을 유발했다. 이는 칼리키아마이신에 의해 알려진 DNA 절단 유도와 일치한다.

N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드(이노투주맙 오조가마이신에서 방출된 세포독성 물질)는 시험관 내 Ames 분석에서 돌연변이를 유발했다.
암컷 수태능 및 조기배아 발달 시험에서, 암컷 랫드에게 교미 2주 전부터 임신 제 7일까지 매일 이노투주맙 오조가마이신을 최대 0.11 mg/m^2 용량으로 정맥내투여했다. 0.11 mg/m^2 용량수준(AUC 기준 최대권장용량에서 사람노출의 약 2배)에서 흡수비율 증가와 생존가능 태아의 수 및 임신자궁의 무게 감소가 관찰되었다.
반복투여독성시험에서 여성 생식기관에 대한 추가 결과가 나왔고, 여기에는 난소 및 자궁무게 감소와 난소 및 자궁 위축이 포함되었다. 반복투여독성시험에서 남성 생식기관에 대한 결과가 나왔고, 여기에는 고환무게감소, 고환변성, 정액저하증, 전립선 및 정낭 위축이 포함되었다. 고환변성 및 정액저하증은 4주의 비투약 이후에도 비가역적이었다. 26주의 만성독성시험에서 수컷 랫드와 암컷 원숭이의 0.07 mg/m^{2}이상 및 0.73 mg/m^{2}용량에서 생식기관에 대한 이상사례가 각각 발생하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃)보관
- 사용(유효)기간 : 제조일로부터 48개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료	제조및품질 관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'17.4.17					
보완요청 일자	(1차)'18.6.27 (2차)'18.12.6	(1차)'18.6.21 (2차)'18.12.4	'17.11.29	-	(1차)'17.9.22 (2차)'18.12.3	-
보완접수 일자	(1차)'18.11.12 (2차)'18.12.18	(1차)'18.11.12 (2차)'18.12.18	'18.5.30	-	(1차)'18.11.12 (2차)'18.12.18	-
최종처리 일자	'19.1.3	'18.12.26	'18.6.1	-	'18.12.20	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약

제출자료 / 구분	자료번호 주1)																																			
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○
면제사유	· 제4호라목 발암성시험 자료는 ICH S9 가이드라인에 따라 면제 · 제6호나목 가교자료는 희귀의약품이므로 면제(근거 : 동규정 [별표 9])																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 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 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 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

다. 유전독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이노투주맙 오조가마이신은 1) 특정적으로 사람 CD22를 인식하는 사람화 면역글로불린 유형 G 아형 4(IgG4) 항체, 2)저분자인 N-아세틸-감마-칼리키아마이신은 세포독성 반합성 천연물 3) 2가지 구조를 연결하는 링커를 통해 공유 결합되어 있는 약물 항체 결합체(ADC : antibody-drug-conjugate)임

  이 약은 CD22 발현 종양 세포에 결합한 후 ADC-CD22 복합체의 내재화 및 링커의 가수분해(hydrolytic cleavage)를 통한 N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드의 세포 내 방출로 인한 것임. N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드의 활성화는 이중 가닥 DNA의 절단을 유도하고 이어서 세포 주기 정지 및 세포자멸사를 유도하는 작용 기전을 가지고 있음.

- ADC 구조 중 ‘링커 및 칼리시아마이신’ 에 대한 검토 결과, 비임상시험 중 칼리시아마이신 단독투여와 ADC 투여 시 표적 장기가 간, 신장 등으로 일치하는 것으로 보아, 독성 나타내는 주요 물질은 칼리시아마이신에 의한 것으로 파악되며, 링커로 인한 독성은 유발되지 않는 것으로 판단됨. 효력 시험 중 칼리시아마이신의 기전 및 ADC 작용 기전을 확인하였음.

- 이노투주맙 오조가마이신은 재발성 또는 불응성 급성 림프구성 백혈병 (ALL)을 가진 성인 환자에서 연구자 선택 화학요법에 비해 임상적으로 유의한 혈액학적 관해(CR/CRi)의 반응 비율을 입증하였음. 공동 1차 평가변수인 전체 생존의 경우 사전 정의된 기준은 만족하지 못했으나, 임상적으로 의미있는 1개월 개선을 보였고 CR/CRi 도달 환자에서 미세 잔존 질환 (MRD) 음성 달성 환자 비율이 높았음. 조혈모세포이식 비율도 대조군에 비해 높았음.

  따라서 CD22-양성 급성 림프구성 백혈병 (ALL)을 가진 성인 환자에서 이노투주맙의 유효성 및 안전성이 입증되었음. 필라델피아 염색체 양성인 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 성인 환자는 이전에 1가지 이상의 TKI 치료에 실패한 경우 이 약을 투여받을 수 있음.

[약어 및 정의]

- 이노투주맙 오조가마이신(=CMC-544 = PF-05208773)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류 : 항체 약물 결합체(ADC). 421 항악성종양제
- 약리작용 기전 : 이 약은 사람 CD22를 인식하는 사람화 면역글로불린 유형 G 아형 4(IgG4) 항체 구조와 저분자인 N-아세틸-감마-칼리키아마이신은 세포독성 물질이 링커를 통해 공유 결합되어 있음. 이노투주맙 오조가마이신의 항암 작용은 ADC가 CD22 발현 종양 세포에 결합한 후 ADC-CD22 복합체의 내재화 및 링커의 가수분해(hydrolytic cleavage)를 통한 N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드의 세포 내 방출로 인한 것임. N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드의 활성화는 이중 가닥 DNA의 절단을 유도하고 이어서 세포 주기 정지 및 세포자멸사를 유도함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 급성림프구성 백혈병(ALL)은 골수, 말초혈액 및 기타 기관에서 미성숙 림프계 세포의 증식을 특징으로 하는 이질성 혈액질환이며, 성인 백혈병 중 약 20% 및 소아 급성 백혈병 중 약 80%에 해당함.
- 신청사는 대다수 환자의 (>90%) B 세포 ALL 아세포 표면을 포함한, 대부분 B-림프구 악성 종양의 악성 종양 세포에서 발현되는 CD22에 대한 표적 ADC인 베스폰사(이노투주맙 오조가마이신)을 개발하여 재발성 또는 치료 불응성 B 세포 급성 림프구성 백혈병의 치료제로 적용하고자 하였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 필라델피아 염색체 음성 ALL 환자에 대한 치료법으로 단일 표준 치료법은 없고 복합 화학요법제를 투여함. 최근 허가된 블리나투모맙(블린사이토주)와 CART 면역세포 치료제가 있음
- 필라델피아 염색체 양성 ALL 환자는 1차 요법으로 Tyrosine kinase 저해제(이마티닙, 다사티닙, 포나티닙)을 화학요법과 함께 투여

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 간독성, 혈소판 감소증, 생식기관에 대한 영향, 배태자 독성, 염색체 이상 유발 물질

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 이노투주맙 오조가마이신
- 일반명 : 이노투주맙 오조가마이신

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타([redacted])
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 트로메타민, 백당, 폴리소르베이트80, 염화나트륨

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([redacted]) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 주성분 이노투주맙 오조가마이신은 사람 CD22를 타겟으로 하는 항체-약물 중합체 (antibody-drug conjugate, ADC)로서, N-아세틸 칼리키아마이신이 링커와 혼합 및 디설피드 결합하여 활성화 칼리키아마이신 유도체 (Activated Calicheamicin Derivatives, ozogamicin)가 되고, 이것이 이노투주맙 1몰 당 2~8몰(평균 6몰)의 비율로 접합 (아미드 결합) 되어 있음
- 완제의약품인 베스폰사는 주성분 이노투주맙 오조가마이신과 첨가제가 혼합된 농축 주입용 동결건조 분말 주사제 제형으로, 1 바이알 당 주성분 1.0 mg이 충전되어 있으며, 재구성 후 환자에게 투여 가능한 용량은 1 바이알 당 주성분 0.9 mg 이다.
- 신약으로서 요구되는 전체 품질심사자료(국제공통기술문서 모듈 3)를 제출하였으며, 중요 출발물질(이노투주맙, 링커-활성약물인 활성화 칼리키아마이신 유도체) 및 원료의약품·완제의약품의 조성 및 제형적 특성, 제조 공정 및 그 관리, 품질특성을 고려한 출하·안정성 규격, 안정성 프로파일에 대한 규명이 적절히 이루어졌으며, 의도된 적응증 및 제형에 적합한 품질이 유지되고 있는 것으로 판단됨

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-55±10℃, 60개월	시판용 제품과 동일 재질	상업용 규모 PV 3배치 36개월 결과 제출 : 안정
가속시험	-20±5℃, 4주		상업용 규모 PV 3배치 완료 : 일관성 있는 프로파일 확인

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존 시험	5±3℃, 60개월	시판용 제품과 동일	상업용 규모 PV 3배치 48개월 결과 제출 : 안정
가속시험	25±2℃/60±5% RH, 12개월		상업용 규모 PV 3배치 완료 : 안정
광안정성	Q1B 조건		상업용 규모 PV 1배치 완료 - 노출 시 분해 경향 관찰, 2차 포장은 안정
온도 일탈 시험	-20±5℃ 1개월 및 25±2℃/60±5RH 12개월 보관		상업용 규모 PV 1배치 완료 : 안정
용해 후 안정성	장기보관 샘플, 용해 후 5±3℃, 16시간		상업용 규모 PV 3배치 24개월 결과 제출 : 안정
사용 중 안정성시험	1) 물리화학적 안정성 평가 : 재구성 후 보관(즉시,냉장,25℃), 이후 희석하여 보관(실온,25℃), 보관 후 투여상황 시뮬레이션, 다양한 재질의 주입세트 2) 미생물학적 안정성 평가(20-25℃)		물리화학적, 미생물학적 안정성 평가 수행

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 : 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '-55±10℃에서 제조일로부터 36개월' 인정
- 완제의약품 : 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 2-8℃에서 차광보관, 제조일로부터 48개월' 인정
  - 사용 중 안정성 : 신청한 사용상의 주의사항 인정

[표 7] 이 약 재구성 및 희석용액의 보관 시간 및 조건

재구성 용액		재구성 용액은 즉시 사용하거나 4시간까지 냉장보관(2℃-8℃)하여 사용한다. 차광보관. 얼리지 않는다.
희석 용액	**희석 시작 후**	희석 용액은 즉시 사용하거나 3시간까지 실온보관(20℃-25℃) 또는 냉장보관(2℃-8℃)하여 사용한다. 차광보관. 얼리지 않는다.
	투여 방법	희석 용액이 냉장보관(2℃-8℃)된 경우, 투여 전 약 1시간 동안 실온(20℃-25℃)에 둔다. 희석 용액을 실온(20℃-25℃) 에서 50 mL/h의 속도로 1시간동안 주입투여한다. 차광보관한다.
재구성부터 투여 완료까지의 최대 시간		8 시간

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 독성시험 중 이노투주맙 오조가마이신의 약물-항체 결합 비율(drug-antibody ratios, ADRs)은 평균 6.
- 이노투주맙 오조가마이신의 독성학적 평가를 위해 단회 및 26주까지의 반복투여독성시험, 유전독성시험, 수태능 및 초기배발생, 배태자발달 시험을 실시하였음. 또한 랫드, 원숭이 및 인간에서의 혈액적합성을 평가하였음.
- 임상경로인 정맥투여로 독성시험을 실시. ALL 성인 환자 대상 매주 투여 regimen을 적용하여 랫드와 원숭이에서도 매주 반복투여독성시험을 실시하였음.
  비임상시험 동물종 중 랫드와 원숭이에서 이노투주맙 오조가마이신이 CD22와의 결합을 보이지 않고 conjugated 또는 unconjugated 칼리시아마이신과 관련된 타켓 비의존적 독성만 관찰되었기 때문에 랫드와 원숭이는 표적 비의존적 독성 관련 비임상 평가 종으로 선택.

- 이노투주맙 오조가마이신의 항체 구조인 G544의 독성을 랫드와 원숭이 반복투여독성시험, 다양한 동물종에서의 교차반응성 시험을 통해 평가하였음.
- 세포독성구조인 unconjugated 칼리시아마이신 자체로 단회, 반복투여독성시험 및 유전독성시험을 실시한 결과, AcBut linker component와 담즙을 통한 1차적 배설 대사체도 단회투여독성시험을 실시하였음. 이노투주맙 오조가마이신 투여 관련 혈소판감소증에 재조합 IL-1 투여(Neumega) 효과도 평가하였고, conjugated, unconjugated 칼리시아마이신 관련 간독성과 혈소판감소증의 기전을 탐색하기 위한 시험도 수행되었음.

* 요약표

시험종류		종	투여방법	투여기간	용량 (μg/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험		랫드	IV	단회	이노투주맙 오조가마이신 0,10,35,50,100	Y
		랫드	IV	단회	이노투주맙 오조가마이신 100,200	Y
		원숭이	IV	단회	이노투주맙 오조가마이신 25,50,100	Y
반복투여 독성시험		랫드	IV	주1회, 4주 +4주 회복기	이노투주맙 오조가마이신 5, 15, 50 μg/kg	Y
		랫드	IV	주1회, 26주	이노투주맙 오조가마이신 1,3,10μg/kg	Y
		원숭이	IV	주1회, 4주기 +4주 회복기	이노투주맙 오조가마이신 2.5, 8, 25 μg/kg	Y
		원숭이	IV	주1회, 26주기	이노투주맙 오조가마이신 0.5, 1.5, 5.0 μg/kg	Y
유전 독성 시험	복귀돌연변이	in vitro (*S. typhimurium, E. coli*)			이노투주맙 오조가마이신 0.073~7.3μg/plate	Y
	소핵	마우스			이노투주맙 오조가마이신 0~450μg/kg	Y
생식 · 발생 독성시험	수태능 및 초기배 발생	암컷 랫드	IV	수컷 합사 2주전 ~ GD7 (약 3~5주, 매일 투여)	이노투주맙 오조가마이신 0, 0.15, 0.5, 1.5 μg/kg/day	Y
		암컷 랫드	IV	수컷 합사 2주전 ~ GD7 (약 3~6주, 매일 투여)	이노투주맙 오조가마이신 0, 0.15, 0.5, 1.5 μg/kg/day	Y
	배태자 발달	랫드	IV	GD6~GD17 12일간,매일	이노투주맙 오조가마이신 0, 0.5, 1.5, 5 μg/kg/day	Y
		랫드	IV	GD6~GD17 12일간,매일	이노투주맙 오조가마이신 0, 0.5, 1.5, 5 μg/kg/day	Y
		토끼	IV	GD6~GD19 매일, 14일간	이노투주맙 오조가마이신 0, 0.1, 0.3, 1, 3 g/kg/day	Y
		토끼	IV	GD6~GD19 매일, 14일간	이노투주맙 오조가마이신 0, 0.1, 0.3, 1 μg/kg/day	Y
발암성시험		-				
의존성시험		-				
기타 독성시험						
혈액적합성		랫드, 원숭이, 인간	*(in vitro)* CMC-544		이노투주맙 오조가마이신	Y

	혈액				
Neumega(rhuIL-11)와의 병용투여 시험	암컷 원숭이	IV, SC		G544 단회(IV) 25.0 μg/kg 또는 5일 반복(SC) 25.0 μg/kg CMC-544 단독 투여 또는 재조합IL-11(Neumega) 125 μg/kg/day + CMC-544	N
G544 항체를 이용한 시험					
교차반응성	정상 Rhesus monkey 조직	-		G544 항체	Y
	정상 인간, C. monkey, 개, 토끼, 랫드, 마우스 조직	-		G544 항체	Y
	정상 인간조직	-		G544 항체	Y
unconjugated Caliciamicin Derivative를 이용한 기타 독성시험					
유전독성시험	복귀돌연변이 시험	*S. typhimurium* *E. coli*		PF-06649266 (=N-Ac-γ-Calicheamicin DMH)	Y
	소핵 유도 평가	in vitro		PF-06649266 (=N-Ac-γ-Calicheamicin DMH)	Y
단회투여독성시험	마우스	IV	단회	N-Ac-g-Calicheamicin DMH 또는 alpha3 Calicheamicin DMH 0, 50~1000 μg/kg	Y
	랫드	IV	단회	N-Ac -ε derivatives of Calicheamicin 0, 10~1000 μg/kg	Y
	랫드	IV	단회	N-Ac -ε derivatives of Calicheamicin 0, 2.5~,250 μg/kg	Y
	랫드	IV	단회	N-Ac-g-Calicheamicin DMH 0, 10~1000 μg/kg	Y
	개	IV	단회	N-Ac-g-Calicheamicin DMH 0, 2.5~250 μg/kg	Y
반복투여독성시험	랫드	IV	주1회, 6주	N-Ac-g-Calicheamicin DMH 0, 1~100 μg/kg	Y
	랫드	IV	주1회, 6주	N-Ac-g-Calicheamicin DMH 0, 1~50 μg/kg	Y
	랫드	IV	단회	N-Ac-g-Calicheamicin DMH 0, 1~1000 μg/kg	Y
칼리시아마이신을 포함한 ADC 구조를 이용한 독성시험					
반복투여 독성시험	원숭이	IV bolus	Q3W, 9주 (3회 투여)	PF-06647259 (칼리시아마이신 비결합 항체) 0 or 20 μg/kg (6 mg/m2 ADC equivalents)	N

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 이노투주맙 오조가마이신의 랫드와 원숭이에 대한 단회, 반복투여독성시험결과 주요 기관 독성은 간, 조혈조직, 암컷과 수컷의 생식기관에서 발생하였음. 다수의 기관에서 관찰되는 이노투주맙 오조가마이신의 영향은 칼리시아마이신의 비특이적 독성 결과에 해당됨. 이는 평가한 동물종인 랫드와 원숭이에서 CD22 특이적 결합이 부족했기 때문임. 단회 및 반복투여독성시험 후 N-Ac-γ-Calicheamicin DMH이나 기타 칼리시아마이신 유도체에 의한 새로운 타켓 기관 독성은 관찰되지 않았음. 타겟 기관 독성은 랫드에서 관찰된 고환과 부고환 변화 및 axon 퇴화를 제외하고는 부분 또는 전부 회복되었음.
- 유전독성시험 결과, 이노투주맙 오조가마이신은 돌연변이 유도능이 없었지만, N-Ac-γ-Calicheamicin DMH는 돌연변이 유발능이 있었음. 이는 칼리시아마이신이 세포독성의약품으로 예상 가능함.
- 랫드에서 생식발생독성시험 결과 이노투주맙 오조가마이신은 암컷의 수태능에 영향을 미치지 않았고, 랫드와 토끼에서 실시한 수태능 및 배태자발달 시험에서 생존 배아수 감소, 재흡수 증가, 태자 체중 감소 등의 태자 독성을 유도했음. 이노투주맙 오조가마이신은 랫드와 토끼에서 최기형성을 유도하지 않았음.
  - 해당 결과를 반영하여 사용상의 주의사항 중 '임부, 수유부에 대한 투여' 항에 임부에게 투여 시 배태자에게 유해할 수 있음과 유전독성 등 비임상시험 결과 내용을 전반적으로 기술하였음.
- 혈액적합성 평가결과 이노투주맙 오조가마이신은은 랫드, 원숭이, 인간에서 용혈을 일으키지 않았음. 조직교차반응성 평가 결과, G544 항체는 마우스, 랫드, 원숭이 어떤 종에서도 특이적 염색을 보이지 않았음. 인간 조직에서는 G544가 CD22 발현 세포와 반응하였으며, 문헌상으로 알려진 CD22 발현 세포가 분포하는 곳에서 염색(IHC) 되었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 이노투주맙 오조가마이신 및 G544 항체는 사람 CD22에 높은 친화성으로 유사하게 결합하며, 칼리키아마이신와 G544 결합으로 인한 CD22 결합능에는 영향을 주지 않으며, G544 항체당 칼리키아마이신의 양도 G544와 유사함 결합력을 가짐.
- G544 항체는 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이 B세포의 CD22에는 결합하지 않음
- 이 약의 세포내 내재화, 리소좀으로의 수송, 칼리키아마이신의 dsDNA break에 반응하는 53BP1 병소형성 결과를 통해 ADC 작용기전 확인하였음.
- IgG4 항체인 G544의 특성을 확인하기 위해 ADCC, CDC 활성 평가한 결과, 대조군인 리툭시맙(CD20 항체)과 달리 ADCC, CDC 활성을 매개하지 않았음. 또한 CD22 양성 세포주에서 이노투주맙 오조가마이신의 세포독성 민감도가 증가하였음.
- 생체 내 시험에서 이종이식 종양 모델에서 이노투주맙 오조가마이신의 내약성 및 항종양활성을 확인하였음. 파종성 B-ALL 모델에서 백혈병 세포의 생착을 통계적으로 유의하게 저해하였음. 이노투주맙 오조가마이신은 작은 크기는 물론 큰 크기의 B 세포 림프종을 퇴행시키는 효과를 보였음. 이노투주맙 오조가마이신의 항암 화학요법 후 재발된 B세포 림프종에서 항종양활성 및 항암화학요법과 병용 투여시의 항종양활성도 관찰하였음.

5.2. 효력시험

시험항목	시험결과
1차 약력학	
종양세포주와 마우스, 랫드, 원숭이, 인간전혈에서 얻은 정상 B세포에 대한 humanized anti-CD22 Ab G544의 결합	• 인간 전혈 중의 B세포와 CD22 항체의 결합 평가한 결과, 세포주별로 다양한 CD22 수용체 수가 존재함을 확인. • G544와 마우스, 랫드, 토끼, 원숭이의 전혈의 교차반응성을 평가한 결과, 이들 동물종의 B세포에는 G544가 결합하지 않았으며, 평가한 모든 종의 과립세포, 단핵세포 및 T 세포에도 G544가 결합하지 않았음.
CD22 에피토프 매핑 및 전신	• G544 결합 도메인 분석 결과 G544는 epitope A / Ig-like domain 1 of CD22에 결

미만성 B 림프종에 대한 *in vivo* 항종양 활성	합하여 저해. • 세포독성 : CMC-544와 리툭시맙 병용 투여시 B 림프종 세포에서 CMC-544의 세포독성이 유의하게 증가. 미만성 B 림프종과 피하 xenograft model 모두에서 CMC-544+리툭시맙 병용 투여했을 때 상호작용의 증거 없었음. • SCID 마우스에서 리툭시맙을 미만성 질환 초기에 투여했을 때는 좋은 효과 보였으나, 후반부에 투여 시에는 효과가 떨어졌음. CMC-544의 경우 리툭시맙과 반대로 초기보다는 estabilshed phase에서 더 좋은 결과를 보였음. 또한 저용량이 고용량보다 생존연장 면에서 더 좋은 활성을 보였음. • 림프종 피하 이종이식 모델에서 CHOP 치료 시 유의한 종양 저해 효과 관찰하였으나 다시 종양 성장. CMC-544 투여 시 완전하고, 장기적인 종양 퇴행 관찰
NHL에 대하여 Calicheamicin의 CD22 targeted immunoconjugate : 비임상 항종양 유효성 평가	• CMC-544는 2가지 종류의 B-cell 림프종을 이식하고 최근 치료에 저항성을 가진 누드 마우스에서 지속적이고 완전한 종양 관해를 입증. ① CMC-544의 결합능 평가 : calicheamicin/mAb을 먼저 투여하는 것은 항체인 G544가 항원에 결합하는 것에 영향을 미치지 못함. : CMC-544와 CD22 항체 부분인 G5/44의 친화력은 유사 ② *in vitro* 세포독성 : 다양한 CD22+ B 림프종 세포주들의 성장을 저해하는 효과 평가(IC50) 결과, CD22+ 세포에 대한 CD22매개 calicheamicin 전달의 범위는 unconjuated drug에 비해 등가이거나 37배 더 효과적이었음. unconjugated G5/44는 B림프종 세포주들에서 성장 저해에 대한 영향 없었음 ③ *in vivo* 약리학 • Small Staged Tumors에 대한 CMC-544의 항종양 활성 - B-cell lymphoma xenografts에서 종양 퇴행을 유도하는 CMC-544의 능력 관찰. CMC-544는 효과적으로, 용량의존적으로 항종양 활성 보임. calicheamicin conjugate인 경우 최저용량에서도 유의한 B-cell lymphoma xenograft의 유의한 성장 저해 입증했으나, unconjugated G5/44는 고용량에서도 종양 성장에 대한 영향 없었음. • Large CMC-544의 항종양 활성 - >1.5g tumor mass를 가지는 큰 종양에서 CMC-544는 160㎍/kg calicheamicin/kg에서 활성을 가졌음. 항종양 활성은 G5/44 항체에 대한 calicheamicin의 부하량에 의존적이지 않았음. - CMC-544는 IP 또는 IV투여시 같은 활성을 보였으며 anti-CD20 항체인 Rituxan에 실패한 종양을 저해할 수 있었음. - LD10 = 256 ㎍/kg(95% CI: 164 - 300).
항종양 효과 및 병리학적 분석 평가	1) SCID 마우스에서 미만성 B cell lymphoma에 대한 CMC-544 및 CMA-676의 영향 - CMC -544 투여시 고용량군에서 생존 약간 증가. 용량을 중간용량으로 감량 시 관찰기간 동안 100% 생존 관찰. CMA-676은 같은 용량에서 유의한 효과는 보이지 못했음, calicheamicin conjugates (CMC-544 or CMA-676) - G544를 미만성 림프종 모델에 초기 및 후기에 투여했을 때 생존에 유의한 영향을 미치는 용량군 없었음. 반대로 CMC-544는 40㎍/kg 3회 투여시 유의한 생존 연장 효과 보였음. 2) 피하 B 림프종의 성장에 대한 CMC-544 및 CMA-676의 영향 - CMC-544 및 CMA-676 IP(Q4Dx3) 투여 시 CMC-544는 종양성장을 완전히 억제. CMA-676은 종양 성장에 영향 없었음. 피하 종양이 자라고 있거나 MRD 상태인 모델에서 리툭시맙 CMC-544는 각각 종양 성장을 감소시켰고 병용 투여 시 개별 투여보다 더 유의한 종양 성장 보였음. 3) 누드 마우스, 방사선조사 누드 마우스, SCID 마우스에서 CMC-544 MTD 평가

	4) 현미경적 분석 결과 - CMC-544 투여 후 뇌, 척수, 신장, 골수의 종양 침습 발견되지 않았음. 5) G544와 CMC544의 CDC, ADCC 활성 - CMC-544와 G544는 Ramos B cell에서 CDC 활성, ADCC 활성을 보이지 못함
항종양 효과 및 병리학적 분석 평가	1) *(in vitro)* CHOP 또는 CVP와 병용투여한 이노투주맙 오조가마이신의 항종양 효과 - 다양한 B 세포 림프종 세포주(BCL)에서 CMC-544는 CalichDMH나 화학요법제(프레드니손, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 덱사메타손 각각 또는 병용요법)보다 성장 저해 효과가 더 컸음. 2) *(in vivo)* BCL 이식모델에서 CHOP 또는 CVP는 BCL이 재발한 후 40일까지 종양 성장을 억제. CMC-544는 CHOP 또는 CVP 만 투여했을 때 보다 종양 성장 억제 효과가 더 길게 지속 CHOP 또는 CVP 투여 후 재발한 BCL 이종이식 모델은 CHOP 또는 CVP 재 투여에 훨씬 반응이 덜했으나, CMC-544에 대한 감수성이 존재하였음. CVP와 CMC-544의 suboptimal 용량 병용투여 또는 CMC-544과 다른 날짜에 CHOP 투여는 BCL 모델에서 종양 퇴행을 증가시킴.
종양세포주와 정상 인간 B 세포에서 G544 의 internalization kinetics	CD22 항체(G544) 결합과 세포 내 내재화는 동시에 일어났으며 초기에는 비선형 유도기(lag phase)를 나타냈음.
anti CD22 ADC (PF-05208773)의 약리학(*in vitro*)	- 이노투주맙 오조가마이신은 CD22+ ALL 세포주에 결합하여 이들 세포주의 성장을 억제함을 입증. 이노투주맙 오조가마이신은 CD22+ 세포주의 성장 저해에 있어 비-결합체보다 16~63배 더 효능이 있음. 칼리키아마이신의 작용 기전와 일치하게, 이노투주맙 오조가마이신의 단기 노출은 ds DNA break를 유발하여 53BP1 foci formation을 보임. 이를 통해 ADC의 작용기전을 확인.
anti CD22 ADC (PF-05208773)의 약리학(*in vivo*) 누드 마우스, SCID 마우스, SC Reh ALL 이종이식 모델(마우스) 파종성 Reh ALL 모델	• 이노투주맙 오조가마이신은 conjugated calicheamicin 최고용량인 160㎍/kg에서 용량의존적이고 특이적인 완전한 종양 퇴행 및 완치 효과를 유도. • ALL의 파종성(disseminated) 모델에서 이노투주맙 오조가마이신은 마우스의 종양 성장을 효과적으로 억제 • 파종성 질환의 vehicle 투여 마우스의 골수 흡입 샘플에서는 human CD45+ leukemic cells이 있었으나, 이노투주맙 오조가마이신은 human leukemic cells의 생착을 강하게 저해함

5.3. 안전성약리시험

- 이노투주맙 오조가마이신의 생체 내 심혈관계, 호흡기 및 중추신경계(CNS)에 대한 영향 가능성 평가 및 N-Ac-γ-칼리키아마이신 DMH의 hERG 분석결과, 독성학적으로 유의한 영향을 미치지 않았음.

동물종, 투여경로	투여기간	투여량 (μg/kg)	GLP	시험결과
랫드	단회 IV	0,10, 30,105.75	Y	**(CMC-544) 호흡기계에 대한 영향 평가** - CMC-544는 단회 정맥 투여시 호흡 기능에 대한 독성학적으로 유의한 영향을 보이지 않았음.
랫드	단회 IV	0,10, 30,105.75	Y	**(CMC-544) CNS에 대한 영향 평가** - CMC-544는 단회 정맥 투여 시 CNS에 대한 독성학적으로 유의한 영향은 없었음.
원숭이	단회 IV	10,50	Y	**(CMC-544) 심혈관계에 대한 영향 평가** - 심박수와 혈압에 대해 독성학적으로 유의한 변화는 없었음.
hERG Potassium current stably expressedHEK293 cell	N-acetyl-gamma-calicheamicin-DMH 1 μM, 3 μM, 6.77 μM			**hERG 칼륨 current에 대한 N-acetyl-gamma-calicheamicin-DMH의 영향 평가** - IC50 >6.77 μM. 평가한 어떤 농도에서도 통계학적으로 유의한 저해는 관찰되지 않았음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 흡수

종	투여 방법	투여 기간	용량 (μg/kg)	결과
이종이식 누드 마우스	IP	단회	160	단회 IP CMC-544 투여 후 혈청 내 CMC-544, G544 AUC0-36은 비종양 마우스보다 종양 이식 마우스에서 뚜렷이 감소. 이는 누드 마우스 내에서 conjugate가 잘 분포되었을 가능성을 시사함
랫드	IV	단회	0.152 mg protein/kg (17.6 μg calicheamicin/kg).	[^{3}H]PF-05208773(이노투주맙 오조가마이신)의 약동학 평가 - 성별간 PF-05208773의 일관된 차이는 관찰되지 않았음. - IV bolus 투여 후 혈장의 ADC 농도는 bi-exponential manner로 감소하였고 겉보기 말단 제거 반감기는 55.2hrs. - ADC는 낮은 전신제거을 보였고 낮은 분포 용적을 보였음. 이는 단클론항체 기반 치료제들의 PK에서 예상되는 결과와 일관됨.
랫드	IV	단회	35, 100	TK 평가 단회 투여 후 CMC-544와 G-544는 용량이 증가함에 따라 노출 증가. G-544 AUC는 평가한 두 용량 모두에서 CMC-544 AUC보다 정성적으로 높았음.
원숭이	IV	단회	0, 25,50,100 (칼리시아마이신 DMH AcBut 등가량)	TK 평가
랫드	IV	4주	0,5~50	TK 평가
랫드	IV	26주	0,1~10	TK 평가
원숭이	IV	4주	0,2~25	TK 평가
원숭이	IV	26주	0,0.5~5	TK 평가
랫드	IV	수태능 시험	0,0.15~1.5	TK 평가
랫드	IV	발달시험	0,0.15~1.5	TK 평가
토끼	IV	발달 시험	0,0.1~1	TK 평가
랫드	IV	N-Ac-γ-Calicheamicin DMH AcBut 10~1000		TK 평가
랫드	IV	N-Ac-γ-Calicheamicin DMH 10~1000		
랫드	IV	N-Ac-ε-Calicheamicin 10~1000		
개	IV	N-Ac-γ-Calicheamicin DMH 0,2.5~250		
개	IV	N-Ac-ε-Calicheamicin 0,2.5~250		TK 평가

• 분포

종	투여 방법	투여 기간	용량 (μg/kg)	결과
마우스, 랫드, 토끼, 원숭이 및 사람 혈장 내에서 PF-06649266의 단백질 결합 평가 - 평균 결합(fraction unbound로 표현); 각각 0.000942, 0.0145, 0.00679, 0.0263, 0.0310 and 0.0279				

• 대사

종	투여방법	투여기간	용량 μg/kg	결과
Ex vivo 랫드, 원숭이, 인간 혈장				혈장 내 [3H]이노투주맙 오조가마이신의 특성 - 랫드, 원숭이, 인간 혈장에서 약물 관련 방사능의 [3H] 이노투주맙 오조가마이신과 96시간 동안 배양 후에 >90%가 acetonitrile precipitate로 존재하였으며, 이는 칼리시아마이신 관련 방사능의 대부분이 단백질과 함께 남아있다는 것을 의미. *ex vivo* incubation 된 랫드와 인간 혈장 내의 단백질 대사체 프로파일은 유사(원숭이는 시험하지 않았음). 혈장내에서 이노투주맙 오조가마이신으로부터 N-Ac-γ-calicheamicin DMH의 가수분해성 유리는 제한적임.

<약물 상호작용>

- CMC-544은 CYP450 동종 효소 또는 UGT 효소가 관여하지 않는 비 효소 적 환원을 통해 대사됨
  in vitro(시험관 내) 연구 결과, CMC-544 및 비 접합 된 N-AC-γ-calicheamicin이 예상되는 임상 CMAX보다 수십 배 높은 농도에서 CYP450 isozyme 및 UGT 효소를 억제함을 보였음.
  비접합 calicheamicin은 in vitro 연구 결과, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 및 OCT2를 억제 할 가능성이 낮다는 것을 입증

• 배설

종	투여방법	투여기간	용량 μg/kg	결과
랫드	IV bolus	단회	15μg/kg calicheamicin (0.129 mg protein/kg	[3H]이노투주맙 오조가마이신의 배설, 대사, 약동학 - 담관 삽관으로부터 나온 담관에서의 방사능 양은 간 제거와 담도계 제거가 정맥투여 후 [3H]이노투주맙 오조가마이신 유래 방사능의 제거에 중요한 역할을 함을 시사. - 혈장 PK와 제거 자료를 통해 노출과 [3H] 노투주맙 오조가마이신 유도 방사능 제거에 있어 성별간 차이가 없음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 이 약은 희귀의약품이므로 약리시험 자료 중 효력시험자료만 제출 대상임
- 이노투주맙 오조가마이신은 결합평가, in vitro B 림프종 세포주 및 in vivo ALL 및 NHL 이종이식 모델에서의 항종양활성 평가 등을 통해 이 약물이 CD22 양성 종양을 타켓으로 하는 특이적인 ADC임을 입증하였음. 안전성 약리 평가 결과, 심혈관계, 호흡기계, 중추신경계에 유의한 영향을 미치지 않음을 입증하였음.
- 이노투주맙 오조가마이신, 세포독성 성분인 N-Ac-g-칼리키아마이신 DMH의 PK/TK, 분포, 대사 및 배출 시험

결과, 이노투주맙 오조가마이신의 약동학은 약리학 및 독성학 평가를 위해 IV 투여 후 충분한 노출이 발생한 전체 종에서 유사하였음. 세포독성 성분인 N-Ac-g-칼리키아마이신은 혈장 단백과 대부분 결합하여 비결합 형태로는 혈장 내에 거의 존재하지 않는 것으로 나타났음. 칼리키아마이신은 간 효소에 영향을 주지 않으며, 대사 경로에서 간 효소의 변화에 영향을 받지 않는 것으로 나타났음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 이노투주맙 오조가마이신 임상시험은 총 11건 수행, 집단 약동학 분석 1건, 약력학 분석 4건 수행
- 이노투주맙 오조가마이신 단독요법(총 5건)
  - NHL 대상 1상 2건, 2상 1건,
  - ALL 대상 1/2상 1건, 3상 1건,
- 이노투주맙 오조가마이신 +리툭시맙 병용요법(총 5건)
  - NHL 대상 1상 1건, 1/2상 2건, 2상 1건, 3상 2건
- 이노투주맙 오조가마이신+리툭시맙+화학요법(총 1건)
  - NHL 대상 1상 1건

6.2. 임상약리시험

- 재발성 또는 불응성 ALL 및 NHL 환자에 대한 임상시험의 집단 약동학 평가 실시 결과, 이노투주맙 오조가마이신의 1차 대사 기전은 가수분해임. 유리된 N-N-Ac-γ-calicheamicin DMH에 대한 1차 대사 기전은 비효소성 환원이며 가수분해, 산화 및 부가물 생성이 부차적인 대사 기전임. 이노투주맙 오조가마이신의 약동학은 선형 및 시간 의존적인 제거 component로 이루어진 2-구획 모델의 특징이 있었음.
- R/R(재발성/불응성) ALL 환자 234명의 항정상태 제거 속도는 0.0333 L/hr, 말단 반감기는 약 12일이었음. 반복투여 후 4주기째 이노투주맙 오조마가이신의 노출 수준은 1주기째에 비해 5.3배 많았음.
- 765명의 R/R ALL 또는 NHL 환자에서 체표면적(BSA)이 증가하면 이노투주맙 오조가마이신의 제거 및 중심 분포 용적이 유의하게 증가하였음. 따라서 이노투주맙 오조가마이신의 용량은 체표면적에 기반하여 투여

단계	시험 번호	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
집단 약동학 분석(population PK)							
	PAMAR EQDD-B193a -DP4 -202	R/R ALL 시험 2건, R/R NHL 시험 9건		• R/R ALL 환자에 대한 단일요법 : B1931022 시험(3상),B1931010 시험(1/2상) • R/R NHL 환자에서 단일요법 : B1931002(1상), B1931016(2상) • R/R NHL 환자에서 이노투주맙+리툭시맙 병용요법 : B1931004(1/2상),B1931005(1상) : B1931001(2상), B1931006(3상) : B1931008(3상) • R/R NHL 환자에서 리툭시맙+화학요법과 이노투주맙 오조가마이신 병용요법 : B1931003(1상)			
약력학 분석(pooled analysis)							
	(PMAR-EQDD-B193a-DP	R/R ALL 시험 2건		B1931022(3상). B1931010(1/2상)			

	4-205)						
	PMAR-EQDD-B193c-Other-331	여포성 NHL 임상1건	B1931006(3상)				
	PMAR-EQDD-B193c-DP4-533	R/R ALL 시험 2건, R/R NHL 시험 1건	R/R B-cell ALL (Study B1931022, Study B1931010), R/R NHL (Study B1931007)/				
	PMAR-EQDD-B193a-Regulatory Response-628	R/R ALL 시험 2건,	B1931010(1/2상), B1931022(3상)				
이노투주맙 오조가마이신 단독요법							
1	B193 1002	공개 라벨	CD22양성 B-Cell NHL 79명 이 중 diffuse large B-cell NHL 26명, 여포성 NHL 22명 MCL 1명	이노투주맙 오조가마이신 1상(n=30) 0.4 mg/m^2/3주 주기 0.8 mg/m^2/3주 주기 1.34 mg/m^2/3주 주기 1.8 mg/m^2/3주 주기 2.4 mg/m^2/3주 주기 2상(n=49) (여포형 림프종 15명과 DLBCL 15명 포함) 1.8 mg/m^2/4주 주기 ※처음에는 3주 주기였으나, 이후에 4주 주기로 4회 투여로 변경되었음.	질병 진행 또는 허용 불가 독성 발생이 없 다면 4회투여 SD 또는 반응을 경함하였다면 >4회 투여가능	DLT ORR, DOR(CR, CRu, PR) TTP, PFS, OS	약과 대사체의 PK 평가 결과, 비선형의 분포, 투여량과 횟수가 증가함에 따라 약물 노출 증가. 미만성 거대 B세포 NHL과 여포성 NHL 환자에서의 ORR은 각각 25.0%, 73.0%. median PFS는 여포성 NHL 환자에서 339일, DLBCL 환자에서 105일. median OS은 DLBCL은 273일
1	B193 1016 (일본인)	공개 라벨	B-Cell NHL 13명(모두 여포형 림프종)	이노투주맙 오조가마이신 1.3 mg/m^2/4주 주기 1.8 mg/m^2/4주 주기	SD 이상 및 내약성 보이는 경우 4회 이상 투여 가능	AE ORR (CR, CRu, PR), PFS, OS	이전 B1931002 시험 결과와 안전성 및 약동학 프로파일 유사 ORR은 1.3mg/m2군 100%, 1.8mg/m2군은 80.0%
2	B193 1007	다기관, 단일군, 공개 라벨	리툭시맙+화학요법 또는 방사선면역요법 이후에 재발 또는 불응인 CD22 양성 indolent NHL 81명	이노투주맙 오조가마이신 1.8 mg/m^2/4주 주기 (AE 발생에 따라 용량 감량 가능)	기본 4회 추가 4회까지 가능	best reponse (CR or PR) PFS. OS. DR AE 등	1차 평가변수인 ORR은 전체 환자 집단에서 66.7% (95% CI: 55.32%, 76.76%). 이노투주맙 오조가마이신과 관련된, 이상사례는 혈액학적, 위장관, 간 독성.
리툭시맙+ 이노투주맙 오조가마이신 병용요법							
1	B193 1005	공개 라벨	B-cell NHL (일본인)	이노투주맙 오조가마이신 1.8mg/m2 on Day 2 of a 4-week cycle,	기본 4회 추가	AE ORR	일본인에서 리툭시맙+이노투주맙 오조가마이신 투여

			10명	+ 리툭시맙 375 mg/m2 on Day 1 of a 4-week cycle	4회까지 가능 (PD 없는 한)	TTP, PFS, OS	는 내약성 있음. 평가가능 8명 중 ORR 87.5%(95% CI 47.3%, 99.7%)(7명/8명)
1/2	B193 1004		여포성 또는 미만성 거대 B세포 NHL 환자 119명	이노투주맙 오조가마이신 0.8 mg/m2 on Day 2 of a 4-week cycle , 1.3 mg/m2 on Day 2 of a 4-week cycle 1.8 mg/m2 on Day 2 of a 4-week cycle + 리툭시맙 375 mg/m2 on Day 1 of a 4-week cycle	질병진행 또는 수용 불가능한 독성, 환자의 투여 거부시까지 최대 8주기까지 투여	AE, ORR, PFS, OS	리툭시맙과 병용투여하는 이노투주맙 오조가마이신의 MTD 1.8mg/m2 이노투누주맙 오조가마이신 단독요법과 안전성 프로파일 유사
2	B193 1001	공개 라벨, 단일군	재발/불응성 CD22양성 미만성 거대 B세포 림포종 64명	고용량 화학 공고요법 및 자가조혈모세포 이식 전에 유도요법으로 리툭시맙과 이노투주맙 오조가마이신 병용 시의 유효성 및 안전성 평가 유도요법 - 21일 주기, 이노투주맙 오조가마이신+리툭시맙 1.8mg/m2(최대 2.2m2) - 최소 3주기, 최대 6주기 - 유도 3주기 이후 SD 또는 PD인 환자는 추가로 3주기 투여가능	약 6개월 (약3개월 유도요법 후 공고요법)	1차 평가변수 : 3주기 후 ORR 2차 평가변수 6개월째 및 2년째 PFS, mobilization -adjusted ORR 등	3주기 후 ORR 28.6% (95% CI: 17.9, 41.4) 이 중 CR 12.7%; 95% CI: 5.7, 23.5)
[리툭시맙+ 화학요법] + 이노투주맙 오조가마이신 병용요법/재발성 또는 불응성 NHL							
1	B1931003	공개 라벨	CD22 양성 NHL 103명	• Arm 1 (n=48) : 이노투주맙 오조가마이신 (0.8 and 1.3 mg/m2) + R-CVP • Arm 2 (n=55): : 이노투주맙 오조가마이신 (0.8 mg/m2) + R-GDP		ORR PK parameter	Arm1의 ORR은 확증 및 확장 유효성 코호트(파트 2, 3) 32명 대상으로 평가 시 81.3%, Arm2의 ORR은 확증 및 확장 유효성 코호트(파트 2, 3) 28명 대상으로 평가 시 53.6%. 이노투주맙 오조가마이신 0.8mg/m2는 R-CVP 과 병용 투여시 관리가능한 안전성 및 내약성을 보여, 이 regimen이 2상 용량으로 권장.

<내인성 인자에 대한 PK>

- 집단 약동학 평가 결과, 연령, 성별, 인종, 신장애, 간장애가 이노투주맙 오조가마이신의 특성에 유의한 영향을 미치지 않았음
- 체표면적은 이노투주맙 오조가마이신 제거에 유의한 공변량임이 확인되었기 때문에 투여 용량 결정 시 체표면적을 고려함. 종양 타입 또한 이 약 제거의 유의한 공변량임. 말초 혈액의 전구세포(blast)의 비율도 이 약의 특

성에 통계적으로 유의한 인자로서 확인되었으나, 임상적으로 유의한 수준은 아니었음. 베이스라인에서 말초 천구 세포의 비율은 시간 의존적인 제거에 대한 통계적으로 유의한 공변량이었으나, CD22 양성인 leukemic blast의 비율은 유의한 공변량은 아님.

<외인성 인자에 대한 PK>

- 약물-약물상호작용(DDI)

① 이노투주맙 오조가마이신에 대한 다른 약물의 영향

- 시험관 내 평가 결과에서 N-Ac-γ-calicheamicin DMH는 비효소 환원을 통해 1차적으로 대사됨. 따라서 이노투주맙 오조가마이신과 cytochrome P450의 저해제 또는 유도제, uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 약물 대사 효소는 N-Ac-γ-calicheamicin DMH의 노출에 영향을 줄 가능성이 적음.

② 다른 약물에 대한 이노투주맙 오조가마이신의 영향

- 시험관 내 시험에서 N-Ac-γ-calicheamicin DMH은 CYP 활성을 저해하거나 활성화시킬 잠재능력이 적었기 때문에, CYP 효소들의 약물 기질과 상호작용할 가능성이 거의 없음. 또한 UGT 효소, P-gp, breast cancer resistance protein(BCRP), organic anion transporter(OAT)1 and OAT3, organic cation transporter(OCT)2, and organic anion transporting polypeptide(OATP)1B1 and OATP1B3의 활성을 저해할 잠재능이 적음을 시험과 내 시험을 통해 평가하였으므로, 이들 효소의 약물 기질과 상호작용이 일어날 가능성이 거의 없음.

6.3. 유효성 및 안전성

<유효성・안전성시험 개요>

단계	시험번호	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
controlled study							
3	B1931022	공개 라벨, 무작위배정	재발 또는 불응성 CD22 양성 ALL 환자 326명	21일 1주기 : 매주 요법을 이용한 분할 용량 전략 – (제 1 주: 0.8 mg/m2, 제 2 주 및 제 3 주: 0.5 mg/m2), 1주기의 길이는 CR 또는 CRi를 달성한 환자에서 또는 독성 회복을 위한 목적으로 최대 28일로 연장(즉, 제21일부터 1주간 무치료 기간 시작). CR 또는 CRi를 달성한 환자들은 제1주에 투여된 이노투주맙 오조가마이신 투여량이 제2주기~제6주기(최대 허용 주기 수) 0.5mg/m2 수준으로 감소(총 사이클 투여량은 1.5mg/m2/사이클). 2주기부터 6주기까지는 주기 길이가 모든 환자에서 28일로 일정(관해 상태 무관). 대조군: 시험자 선택에 따라 FLAG 또는 cytarabine Mitoxantrone;또는 HIDAC	이노투주맙 오조가마이신 최대 6주기 화학요법 최대 2주기 또는 4주기	유효성 :CR 및 CRi OS, DoR, PFS, HSCT rate 등 안전성 : 이상사례 등	1차 평가변수인 첫218명을 대상으로 한 CR/CRi 비율은 이노투주맙 오조가마이신 군이 80.7%(88/109명), 대조군이 29.4%(32/109명)으로 통계적으로 유의한 개선을 입증하였음(두 군간 차이 : 51.4%(p<0.0001). 공동 1차 평가변수인 OS는 OS HR = 0.770 (97.5% CI: 0.578-1.026; 1-sided p=0.0203). 이노투주맙 오조가마이신의 OS 중간값은 7.7개월(95% CI 6.0-9.2), 대조군은 6.7개월(95% CI 4.9-8.3)으로 1개월 개선되었음. 이노투주맙 오조가마이신 투여군은 대조군과 유사한 안전성 프로파일을 보였으나, VOD를 포함한 간독성에 대한 고려 필요함.

uncontrolled study							
1/2	B193 1010	공개 라벨	재발 또는 불 응 성 CD22 양성 ALL 환자 72명	1상 1.2mg/m2/28일 주기-3회 분할 1.6mg/m2/28일 주기-3회 분할 1.8mg/m2/28일 주기-3회 분할 2상 1.8mg/m2/28일 주기-3회 분할 관해 도달 환자는 이후 투여용량 감소 1.6mg/m2/28일 주기	질병 진행, 환자 거절, 허용 불가 독성 발생 또는 최대 6주기 중 더 이른 시점까지	1상 DLT, CR/CRi, 2상 CR/CRi, AE	1상 :최고용량 1.8mg/m2인 RP2D로 선정 2상 :이노투주맙 오조가마이신은 빠른 관해와 높은 MRD 음성결과를 유도
기타 시험							
리툭시맙+ 이노투주맙 오조가마이신 병용요법							
3	B193 1006	공개 라벨, 무작위배정	재발성 또는 불응성 CD22 양성 여포성 B-cell NHL 29명	Arm1 이노투주맙 오조가마이신 1.8 mg/m2 on Day 2 of a 4-week cycle + 리툭시맙 375 mg/m2 on Day 2 of a 4-week cycle Arm2 연구자 선택 요법 R-CVP 또는 R-FND R-CVP rituximab [375 mg/m2], cyclophosphamide[750 mg/m2], vincristine [1.4 mg/m2], oral prednisone [40 mg/m2]) or R-FND rituximab [375 mg/m2], mitoxantrone [10 mg/m2], fludarabine 25 mg/m2], and oral dexamethasone [20 mg/day]). The sequence for Arm 2 was repeated every 21 days.		PFS, ORR, OS, AE	(조기종료)
3	B19310 08	공개 라벨, 무작위배정	재발성 또는 불응성 CD22 양성 aggressive NHL으로서 집중적인 고용량 화학요법을 받을 수 없는 사람 338명	Arm1 이노투주맙 오조가마이신 1.8 mg/m2 on Day 2 of a 4-week cycle + 리툭시맙 375 mg/m2 on Day 1 of a 4-week cycle Arm 2 리툭시맙+벤다무스틴 또는 리툭시맙+젬시타빈		OS ORR, PFS, DR	OS 중간값(95 %CI)(시험군) 9.5 개월(7.0, 14.5) vs. (대조군)9.5 개월 (7.7, 14.1)으로 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았음 TEAE 발생빈도, SAE 발생빈도는 시험군과 대조군간 유사. VOD/SOS는 시험군 3명, 대조군 0명. 이노투주맙 오조가마이신 투여 환자에서 관찰된 AE는 이전 1,2상 시험들에서 관찰된 것과 유사

6.3.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(B1931022) 재발성 또는 불응성 CD22-양성 급성 림프구성 백혈병 (ALL)을 가진 성인 환자에서 지정된 시험자의 선택 요법과 이노투주맙 오조가마이신 (Inotuzumab Ozogamicin)을 비교하는 공개형, 무작위배정 제 3 상 임상시험(INO-VATE)

- 목적

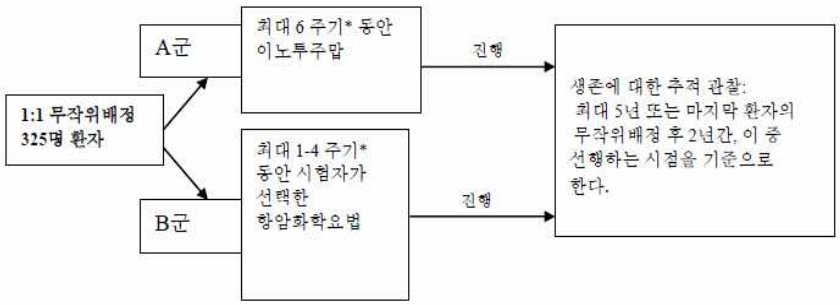
- 일차 목적 : 이노투주맙 오조가마이신 (A 군) vs. 활성 대조약 (B 군) 치료에 무작위 배정된 재발성/불응성 ALL 환자에서 외부 독립 평가변수 판정위원회에 의해 보고된 CR (CR 및 CRi)로 정의되는 혈액학적 관해 및 OS를 비교

- 대상질환 및 시험대상자 수

- 구제 1 또는 2 요법을 투여 받기로 예정된, 18 세 이상의 재발성 또는 불응성 B 세포 급성림프구성 백혈병 (ALL) 환자. 구제 2 요법을 제공받도록 무작위로 배정된 총 환자 수는 전체 시험 모집단의 <33% 수준으로 제한되었으며, 필라델피아 염색체 양성(Ph+) ALL이 있는 총 환자 수는 전체 시험 모집단의 약 20%로 제한
- 분석 시점 당시 시험약 141명, 대조약 138명, 총 279명 무작위배정. 이 중 처음 모집된 218명은 최종 일차 CR/CRi 분석에 대한 일차 모집단

- 설계 : 다기관, 글로벌, 공개형, 2-군 무작위배정(1:1) 제 3 상 임상시험.

그림 4. 임상시험 흐름도



* 조혈모세포 이식을 받을 수 있는 A 군으로 무작위 배정된 환자의 경우, 2 주기의 도입 또는 CR/CRi 달성에 필요한 최소한의 주기(2 주기 후 CR/CRi 가 달성되지 않은 경우)로 이노투주맙 오조가마이신 치료를 제한하도록 권장된다. B 군에 무작위 배정된 환자의 경우 모든 주기에서, 시험자의 판단에 따라, 치료 반응 (CR 또는 CRi)에 이른 환자는 조혈모세포 이식을 거칠 수 있다. 이들 환자는 VOD/SOS 의 증거, 질환 진행 및 생존 여부에 대해 추적된다.

- 투여기간

이노투주맙 오조가마이신 최대 6주기, 시험자 지정 선택 치료 FLAG 또는 MXN/Ara-C 최대 4주기, HIDAC 최대 2주기(모두 치료기준 요법) 치료 가능. 시험약은 새로운 항암 치료(즉, HSCT에 대한 전처치), 질환 진행, 환자 거절 또는 허용할 수 없는 독성 중 어느 사항이라도 먼저 발생할 경우에 어느 주기에서든 중단될 수 있었음.

- 용법·용량

- 시험약 투여

· A 군 : 최대 6 주기 동안 이노투주맙 오조가마이신 투여

이노투주맙 오조가마이신
· 21일 1주기 : 매주 요법을 이용한 분할 용량 전략 - (제 1 주: 0.8 mg/m2, 제 2 주 및 제 3 주: 0.5 mg/m2), 1주기의 길이는 CR 또는 CRi를 달성한 환자에서 또는 독성 회복을 위한 목적으로 최대 28일로 연장(즉, 제21일부터 1주간 무치료 기간 시작).

CR 또는 CRi를 달성한 환자들은 제1주에 투여된 이노투주맙 오조가마이신 투여량이 제2주기~제6주기 (최대 허용 사이클 수) 0.5mg/m2 수준으로 감소(총 사이클 투여량은 1.5mg/m2/사이클).

2주기부터 6주기까지는 사이클 길이가 모든 환자에서 28일로 일정(관해 상태 무관).

· B 군 : 시험자의 선택에 따라 다음 한 가지 치료

• FLAG: 최대 4 주기(1주기 : 28일)까지 플루다라빈 (fludarabine), 시타라빈 (cytarabine) 및 G-CSF;
또는
• 최대 4 주기(1주기 : 15~20일) 시타라빈 (cytarabine) 및 미토산트론 (Mitoxantrone);
(초기 미토산트론은 환자 연령, comorbidites, 이전 안트라싸이클린 사용에 따라 8mg/m2까지 감량 가능
또는
• HIDAC: 최대 12 회 고용량의 시타라빈 (cytarabine)
(2번째 코스는 혈액학적 회복후에 허용됨. 55세 이상 환자의 경우 시타라빈은 1.5g/m2까지 감량, >60세인 경우 1.5g/m2까지 감량. 간 또는 신장애 환자에서는 표준 clinical practice에 따른 감량 허용

• 평가변수
- 1차 평가변수 : CR 및 CRi, OS
- 2차 평가변수 : DoR, PFS,이식 횟수,이상반응 및 실험실 이상치(CTCAE v3.0 grade, 시점, 중대성 및 관련성), 반응 환자에서의 MRD 및 세포유전학, PK, EORTC QLQ-C30 및 EQ-5D.

• 결과
가. 인구학적 특성
- 모든 평가 가능한 참여자가 CD22을 발현하는 B세포 전구체 ALL로서 90% 이상의 평가가능 환자가 투여전에 CD22양성인 leukemic blast가 70% 이상 존재하였음.
- 총 326명 중 필라델피아 염색체 양성인 환자는 전체 환자수의 15.3%(50명)으로 이노투주맙 오조가마이신 (n=164) 군 중 22명(13.4%), 대조군 28명(17.3%) 였음.

나. 유효성
- 처음 무작위배정된 218명을 대상으로 1차 평가변수인 CR 및 CRi, 2차 평가변수인 DoR, MRD 음성 CR(중앙 실험실 분석을 기준으로 유세포 분석기로 측정 시 104 의 단핵 세포 중 비정상 세포가 1 개 미만))을 평가하였음
- 1차 평가변수 결과(CR/CRi 반응자 비율 및 OS)
① CR/CRi
• 첫 218명 대상으로 평가한 CR/CRi 비율은 이노투주맙 오조가마이신군이 80.7%(88/109명), 대조군이 29.4%(32/109명)로 통계적으로 유의한 개선을 입증하였음(두 군간 차이 : 51.4%(p<0.0001). EAC 대신 연구자가 평가한 결과도 일관되게 통계적으로 유의한 차이를 입증하였음.
전체 326명의 무작위배정 시험대상자의 결과도 첫 218명의 결과와 일관되었음.

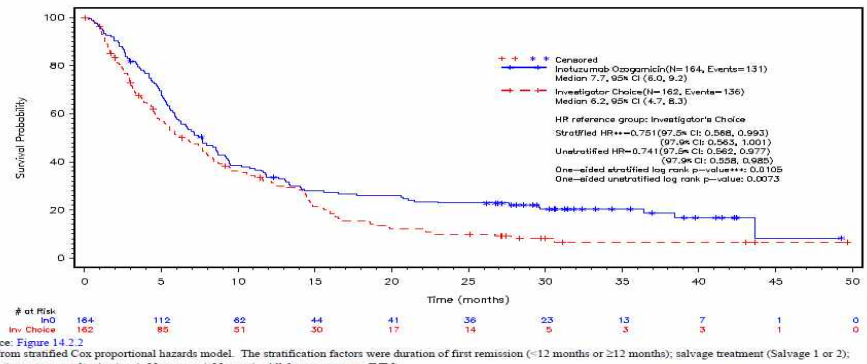
② OS
• (최초 보고서 제출 관련 Data cuttoff data 2014.10.02./추가 OS 분석 결과 2016.3.8.)
• OS HR = 0.770 (97.5% CI: 0.578-1.026; 1-sided p=0.0203)(계층화분석). 이노투주맙 오조가마이신의 OS 중간값은 7.7개월(95% CI 6.0-9.2), 대조군은 6.7개월(95% CI 4.9-8.3)으로 1개월 개선되었음. 미계층화(unstratified analysis) 분석을 토대로 추정한 HR은 0.748(97.5% CI : 0.563~0.993, 1-sided p=0.0104)로 이는 이노투주맙 오조가마이신에서 사망위험이 대조군보다 우세하게 25%감소됨

• 2회 중간분석 결과, 조정된 사전 정의된 단측 P-Value boundary 0.0104을 넘어서서 통계적으로 유의한 차이

입증하지는 못했으나 임상적으로 의미가 있는 긍정적인 결과임(23%개선).
2차 중간 분석 시 OS가 cutoff level인 1-sided p<0.0205를 만족하지 못하였으나, 원래의 분석 계획 자체가 매우 보수적(over-conservative)인 경향이 있었음. 생존 곡선은 후반기에 곡선이 분리됨.

• 2017년 1월 4일 마지막 피험자 마지막 방문(LSLV)을 바탕으로 갱신된 OS 분석에서, OS에 대하여 추정된 위험비(HR, 이노투주맙 오조가마이신 vs. 대조군)는 층화 분석을 기반으로 0.751(97.5% CI: 0.568-0.993, 단측 p=0.0105)이었으며, 이노투주맙 오조가마이신 치료군에서 사망 위험성이 전체적으로 25% 감소한 것으로 나타났음. 중앙값 OS는 이노투주맙 오조가마이신 치료군에서는 7.7개월(95% CI: 6.0-9.2)이었고 대조군에서 6.2개월(95% CI: 4.7-8.3)이었음. 24개월차의 생존 가능성은 이노투주맙 오조가마이신 치료군에서 22.8%(95% CI: 16.7-29.6)였고 대조군에서 10.0%(95% CI: 5.7-15.5)였음.

Figure 1. Kaplan–Meier Plot of Overall Survival - ITT Population



Source: Figure 14.2.2
** From stratified Cox proportional hazards model. The stratification factors were duration of first remission (<12 months or ≥12 months); salvage treatment (Salvage 1 or 2); patient age at randomization (<55 years or ≥55 years). All factors were per IVRS.

*** From 1-sided stratified log-rank test. The stratification factors were duration of first remission (<12 months or ≥12 months); Salvage treatment (Salvage 1 or 2); Patient age at randomization (<55 years or ≥55 years). All factors were per IVRS.
Defined Investigator's choice of chemotherapy (control arm) was 1 of the defined chemotherapy regimens (FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC).
Abbreviations: # at risk=number of patients at risk; CI=confidence interval; FLAG=fludarabine + cytarabine + G-CSF; G-CSF=granulocyte-colony stimulating factor; HIDAC=high-dose cytarabine; HR=hazard ratio; InO=inotuzumab ozogamicin; Inv Choice=Investigator's choice of chemotherapy; ITT=intent-to-treat; IVRS=interactive voice response system; MXN/Ara-C=mitoxantrone + cytarabine; N=number of patients.

• OS 결과는 후속 HSCT 및 시험 후 전신 ALL 요법을 포함하여 치료군 간 후속 요법의 불균형에 의해 교란될 가능성이 있음. 대조군 환자(84명[51.9%])는 이노투주맙 오조가마이신 치료군 환자(49명[29.9%])보다 새로운 요법(예: 블리나투모맙, 이노투주맙 오조가마이신, TKI)을 포함하여 더 적극적인 시험 후 전신 요법을 받았으며, 이는 대조군에서 CR/CRi 비율이 유의하게 더 낮았기 때문임.

- 2차 평가변수

① 관해 기간 (DoR): ITT218 모집단에서 CR/CRi(시험자의 평가에 따름)를 달성 환자들 가운데 이노투주맙 오조가마이신 치료군 환자들의 DoR 중간값(시험자 평가에 따름)은 4.6개월(95% CI: 3.9, 5.4)이었으며, 이에 비해 대조군 환자들의 중간값은 3.1개월(95% CI: 1.4, 4.9). 관찰된 위험비(HR) = 0.546(95% CI: 0.309, 0.962)였으며, 단측 계층화 로그 검정 p = 0.0169

② 무진행 생존 (PFS) : 이조투주맙 오조가마이신은 대조군에 비해 유의한 PFS 개선을 보였음.(median PFS 5.0개월(95% CI 3.7,5.6) vs. 1.8 개월(95% CI 1.5,2.2) HR =0.452(97.5% CI : 0.336-0.609)

③ VOD (간정맥폐색성 질환)/SOS (굴모양혈관폐쇄증후군)의 보고빈도는 이노투주맙 오조가마이신 치료군이 대조군보다 더 높았음.

④ CR/CRi 도달 환자에서 미세 잔존 질환 (MRD) 수준과 세포유전학 : CR/CRi(EAC에 따름)를 달성한 환자들 가운데 MRD 음성을 달성한 환자들은 이노투주맙 오조가마이신 치료군 69/88명(78.4%)이었으며 대조군에서 9/32명(28.1%)(단측 p < 0.0001).

⑤ 환자 보고 건강 관련 삶의 질 (HRQOL)과 환자 보고 건강 상태 : QoL, 기능, 징후는 일반적으로 대조군에 비해 이노투주맙 오조가마이신 투여군에 더 좋은 결과였음. 신체적 기능, 역할 기능은 통계적으로 유의하게 좋은 결과였음. EQ-5D index 및 EQ-VAS는 투여군간에 임상적으로 유의한 차이는 없었음.

다. 약동학/약력학

- 이노투주맙 오조가마이신에 대한 노출은 투여 간격 내내 유지. 평균 최고 농도는 4주기 제1일 주입 종료 시에

달성되었으며, 평균 최저 농도는 3주기 종료 시에 달성되었음. 비결합 칼리키아마이신 농도는 주로 정량 하한 미만이었음

마. 안전성

- 이노투주맙 오조가마이신 치료군에서 대조군에 비해 가장 일반적으로 발생한(≥ 5%의 차이) 모든 인과관계의 TEAE로는 피로(22.3% vs. 14.2%), AST 증가(20.1% vs. 10.0%), GGT 증가(17.3% vs. 7.5%), 비출혈(15.1% vs. 9.2%), 고빌리루빈혈증(15.1% vs. 10.0%), 혈중 알칼리성 인산분해효소 증가(11.5% vs. 5.8%), 리파제 증가(10.1% vs. 0%), VOD/SOS(10.8% vs. 0.8%) 및 복수(5.0% vs. 0%)
- 전반적으로 이노투주맙 오조가마이신의 안전성 프로파일은 대조군과 유사한 편이지만, VOD를 포함하여 HSCT 이후의 독성에 대한 위험성에 대한 고려가 필요함. VOD는 이에 대한 위험인자 확인 및 관리를 통해 위해성 완화 조치.

6.3.2 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

(1) (B1931010) 재발성 또는 불응성 CD22-양성 ALL 환자에서 이노투주맙 오조가마이신에 대한 공개라벨, 1/2상 시험

• **설계** : 공개라벨, 1/2상, 단일군

- 1상 파트(n=37)이노투주맙 오조가마이신

용량 증량	1.2 mg/m^2 /28일 주기	1.6 mg/m^2 /28일 주기	1.8 mg/m^2 /28일 주기	dose expansion : 1.8 mg/m^2/28일 주기
n	3	12	9	13

- 2상 파트(n=35)

: 1.8 mg/m2/28일 주기(제1일 0.8mg/m2-제8일 0.5mg/m2 -제15일 0.5mg/m2)

: 관해 도달 환자에서 이후 투여 용량 감소 1.6 mg/m2/28일 주기(제1일 0.8mg/m2-제8일 0.4mg/m2 -제15일 0.4mg/m2)(2상 및 용량 확장군의 환자수는 제한 n=48)

- 질병 진행, 환자 거절, 허용 불가 독성 발생 또는 최대 6주기 중 더 이른 시점까지 이노투주맙 오조가마이신 치료를 계속 함.

• **목적(1차)**

- 파트 1: 최적 투여량 조사
  - 2상 권장 용량(RP2D)/일정을 선택하기 위해 분화 클러스터 22(CD22) 양성 재발 또는 치료 불응성 급성 림프성 백혈병(ALL)이 있는 성인 환자를 대상으로 이노투주맙 오조가마이신의 용량 수준 증가에 따른 안전성, 내약성 및 예비 유효성을 평가
- 파트 2: 용량 확장 코호트
  - RP2D 일정에서의 안전성 및 유효성을 추가로 평가
- 파트 3: 2상
  - 이차 또는 이후의 구제요법 환경에서 환자의 혈액학적 관해율(CR/CRi)로 측정된 이노투주맙 오조가마이신의 유효성을 평가

• **대상질환 및 시험대상자 수** : 재발성 또는 불응성 CD22-양성 ALL 72명

• **평가변수**

- 1차 평가변수
  - 파트 1(용량 탐색) : 1주기의 DLT, 1주기 후 non-PD를 포함한 예비 유효성
  - 파트 2(확장 코호트) : 혈액학적 관해(CR 및 CRi)를 포함한 장기 안전성 및 유효성
  - 파트 3(2상) : 혈액학적 관해(CR 및 CRi)

- 2차 평가변수 : AE, 실험실적 이상, 활력징후, 면역반응, QTc, 혈액학적 반응(CR, CRi, PR), 혈액학적 관해 달성한 시험대상자의 미세잔존질환(MRD)와 세포유전형 분석, 이노투주맙 오조가마이신 투여 후 HSCT 실시 환자 수, 반응 기간(DOR), 관해 기간(DOR1), PFS, OS, 집단 약동학, 약력학, 약리유전체학 평가변수

• 결과

가. 유효성

- 전반적으로 이노투주맙 오조가마이신은 빠른 관해와 높은 MRD 음성 결과를 유도하였음.

	2상
CR/CRi rate	68.6% [95% CI: 50.7-83.2] 1-sided p-value<0.0001
CR	
CRi	
median time to CR/CRi	(n=24) 25.5일(범위 : 15~91일)
CR 또는 CRi 달성 환자 중 MRD음성 달성 환자 (41/49명)	18/24명 75%
median time to MRD 음성	25.5일(범위 21-80일)
median DoR1	16.6 weeks (95% CI: 9.4, 25.1)
median PFS	16.0 weeks (95% CI: 11.3-20.6)
median OS	27.9 weeks (95% CI: 19.6-34.3)
시험 후 HSCT 또는 이후 유도 요법 실시 환자	22.9%(8/35)

나. 안전성

- 최고 용량인 1.8mg/m^2이 RP2D로 결정됨. 이 시험에서 MTD에 도달하지 않았음.
- 전체 시험 모집단(N=72)에서 가장 흔한 모든 인과관계의 투여 후 발생한 이상사례(TEAE)(≥20%)은 혈소판 감소증(36.1%), 오심(34.7%), 열성 호중구 감소증(30.6%), 구토(27.8%), 아스파라진산 아미노전이효소(AST) 증가(26.4%), 변비 및 발열(각 23.6%), 호중구 감소증(20.8%).
- 가장 흔한 TEAE는 이노투주맙 오조가마이신을 평가한 이전 시험에서도 관찰되었음. 환자 중 79.2%에서 발생한 3등급 또는 4등급 모든 인과관계의 TEAE는 주로 혈액학적 사례였고, 이들은 치료 불응 및 재발한 성인 ALL 모집단에서 예상되는 사례였음.
- VOD/SOS 중대한 이상반응(SAE)은 4명(5.5%)의 환자에서 보고되었고 이중 2건(2/24[8.3%])의 사례는 HSCT 후 발생. 한 명의 환자가 잠재적 또는 진성 Hy의 법칙(Hy's Law) 사례 기준을 충족하였으나, 간 기능 검사 시 간수치 증가는 질환이 빠르게 진행되는 상황에서 간에 백혈병 세포가 침윤된 것이 원인이었음. 다른 환자는 잠재적 또는 진성 Hy의 법칙 사례 기준을 충족하지 않았음.

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이노투주맙 오조가마이신은 재발성 또는 불응성 급성 림프구성 백혈병 (ALL)을 가진 성인 환자에서 평가한 핵심시험 결과(B1931022), 연구자 선택 화학요법에 비해 임상적으로 유의한 혈액학적 관해(CR/CRi)의 반응 비율을 입증하였음. 전체생존의 경우도 사전 정의된 기준은 만족하지 못했으나, 임상적으로 의미있는 1개월 개선을 보였고 CR/CRi 도달 환자에서 미세 잔존 질환 (MRD) 음성 달성 환자 비율이 높았음. 조혈모세포이식 비율도 대조군에 비해 높았음. 따라서 CD22-양성 급성 림프구성 백혈병 (ALL)을 가진 성인 환자에서 이노투주맙의 유효성 및 안전성이 입증되었음. 필라델피아 염색체 양성인 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 성인 환자는 이전에 1가지 이상의 TKI 치료에 실패한 경우 이 약을 투여받을 수 있음.
- 재발성 또는 불응성 CD22-양성 ALL 환자에서 이노투주맙 오조가마이신에 대한 공개라벨, 1/2상 시험(B1931010)에서 재발성 또는 불응성 성인 ALL 환자에서 이노투주맙 오조가마이신은 1.8mg/m2까지 투여했을 때 허용가능하고 관리가능한 안전성 프로파일 보였으며 빠른 관해 및 높은 비율의 MRD 음성도를 보였음.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 베스폰사를 투여받은 환자에서 가장 흔한 이상사례는 혈소판감소증, 호중구감소증, 감염, 빈혈 등이었음. 간정

맥폐쇄질환/굴혈관폐쇄증후군(VOD/SOS)를 포함한 간독성이 보고되었으며, 이 약 투여 후 HSCT 받은 환자에서 VOD/SOS 위험이 더 높았음. 간독성과 관련한 면밀한 모니터링이 요구됨.

- 전반적으로 이 약의 안전성 프로파일은 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 성인 환자의 치료를 위해 수용가능한 수준이라고 판단됨

6.4. 가교자료

- 해당없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 이노투주맙 오조가마이신은 재발성 또는 불응성 급성 림프구성 백혈병 (ALL)을 가진 성인 환자에서 연구자 선택 화학요법에 비해 임상적으로 유의한 혈액학적 관해(CR/CRi)의 반응 비율을 입증하였음.
- 전체생존의 경우도 사전 정의된 기준은 만족하지 못했으나, 임상적으로 의미 있는 1개월 개선을 보였고 CR/CRi 도달 환자에서 미세 잔존 질환 (MRD) 음성 달성 환자 비율이 높았음. 추가적인 장기 투여 관찰 결과 및 OS 결과에 대한 고찰 검토 결과 전반적인 유익성에 대한 인정 가능함. 조혈모세포이식 비율도 대조군에 비해 높았음.
- 따라서 CD22-양성 급성 림프구성 백혈병 (ALL)을 가진 성인 환자에서 이노투주맙의 유효성 및 안전성이 입증되었음. 필라델피아 염색체 양성인 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 성인 환자는 이전에 1가지 이상의 TKI 치료에 실패한 경우 이 약을 투여받을 수 있음.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

• 미국 허가(2017.8.17.)	• 유럽 허가(2017.6.29.)
the treatment of adults with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL).	monotherapy for the treatment of adults with relapsed or refractory CD22-positive B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Adult patients with Philadelphia chromosome positive (Ph+) relapsed or refractory B cell precursor ALL should have failed treatment with at least 1 tyrosine kinase inhibitor (TKI).

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

- 국내 유사품목 없음

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	**허가일**	2019.01.03.
제품명	베스폰사주(이노투주맙오조가마이신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v3.0(2018.11.30.)
주성분 및 함량	이노투주맙오조가마이신 1밀리그램		
효능·효과	재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 성인 환자의 치료 필라델피아 염색체 양성인 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 환자는 1가지 이상의 티로신 키나제 억제제(TKI)에 실패한 적이 있어야 한다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
모든 정맥폐색간질환(VOD, Veno-Occlusion Disease)/굴혈관폐쇄증후군(SOS, Sinusoidal Obstruction Syndrome)을 포함한 ≥ 3등급 및/또는 중대한 간독성	일반적인 의약품 감시	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: - 첨부문서 '용법용량' 중 권장용량, 용량조절 등 '사용상의 주의사항' 중 1. 경고, 3. 약물이상반응, 4. 일반적 주의 - 환자용 사용설명서
골수억제/혈구감소증	일반적인 의약품 감시	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: - 첨부문서 '용법용량' 중 용량조절 등 '사용상의 주의사항' 중 3. 약물이상반응, 4. 일반적 주의 - 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
간질성 폐질환	일반적인 의약품 감시	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: - 첨부문서 '사용상의 주의사항' 중 4. 일반적 주의
염증성 GI 사례	일반적인 의약품 감시	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: - 첨부문서 '사용상의 주의사항' 중 4. 일반적 주의

췌장염	일반적인 의약품 감시	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: - 첨부문서 '사용상의 주의사항' 중 4. 일반적 주의
2차 원발성암	일반적인 의약품 감시	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: - 첨부문서 '사용상의 주의사항' 중 4. 일반적 주의
생식 및 발달독성(임신 중 및 수유 노출 후)	일반적인 의약품 감시	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: - 첨부문서 '사용상의 주의사항' 중 4. 일반적 주의, 6. 임부, 수유부에 대한 투여, 12. 전문가를 위한 정보 - 환자용 사용설명서
신경독성	일반적인 의약품 감시	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: - 첨부문서 '사용상의 주의사항' 중 4. 일반적 주의
신독성	일반적인 의약품 감시	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: - 첨부문서 '사용상의 주의사항' 중 4. 일반적 주의
3. 중요한 부족정보		
중등도 또는 중증 간장애 환자에서의 사용	일반적인 의약품 감시	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: - 첨부문서 '사용상의 주의사항' 중 4. 일반적 주의, 12. 전문가를 위한 정보 - 환자용 사용설명서
중증 신장애 환자에서의 사용	일반적인 의약품 감시	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: - 첨부문서 '사용상의 주의사항' 중 12. 전문가를 위한 정보
히스패닉계 및 흑인 환자에서의 사용	일반적인 의약품 감시	· 일반적인 위해성 완화 조치방법: - 첨부문서 '사용상의 주의사항' 중 12. 전문가를 위한 정보