의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2025.10.02.	**접수번호**	20250173835
변경신청사항	효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 허가조건		
신 청 인 (회사명)	(주)한국로슈		
제 품 명	가싸이바주(오비누투주맙, 유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	오비누투주맙		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	제형 : 용액주사제 함량 : 1바이알 (40밀리리터) 중 오비누투주맙 1000 밀리그램		

기 허가 사항	**허가일자**	2014.09.22.
	효능·효과	○ 만성 림프구성 백혈병 - 동반질환이 있으며 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병에서 클로람부실과 병용투여 ○ 여포형 림프종 - 이전에 치료받은 적이 없는 stage II(bulky), III 또는 IV 여포형 림프종에서 화학요법과 병용투여 후 유지요법으로 단독 투여 - 리툭시맙 단독요법 또는 리툭시맙이 포함된 병용요법에 반응하지 않거나, 투여 중또는 투여 후에 질병이 진행된 여포형 림프종에서 벤다무스틴과 병용투여 후 유지요법으로 단독 투여
	용법·용량	소생술이 즉시 가능한 환경에서 경험이 있는 의사의 면밀한 감독 하에 전용 라인을 통하여 정맥 점적주입(i.v. infusion)으로 투약하여야 한다. 이 약을 급속 정맥주입(i.v. push) 또는 정맥주사(i.v. bolus)로 투여해서는 안 된다. 등장성의 0.9% 생리식염주사액을 희석액으로 사용한다('사용상의주의사항'의 '8.적용상의 주의'항을 참고한다). 종양용해증후군(TLS)의 예방 및 전처치 종양 부하가 높고/또는 순환 림프구 수치가 높은(> 25 X 10^9/L)/또는 신장애(CrCl < 70mL/min) 환자는 종양용해증후군의 위험성이 높은 것으로 간주되어 예방조치를 받아야 한다. 표준 요법에 따라 이 약 투여를 시작하기 전에, 충분한 수분공급과 요산증치료제(예, 알로푸리놀) 또는 요산 산화효소(예, 라스부리카제)와 같은 적절한 대체제의 투여가 예방법으로 구성되어야 한다. 적절하다고 판단되면, 다음 약물을 투여하기 전, 예방조치를 계속 반복한다. 주입관련반응(IRR)에 대한 예방 및 전처치 주입관련반응의 위험을 감소시키기 위한 전처치('사용상의주의사항'의 '1. 경고'항 참고)를 표1에 요약하였다. 여포형 림프종 환자(FL)에 대한 코르티코스테로

이드 전처치가 권장되며, 만성 림프구성 백혈병 환자(CLL)의 첫 점적주입 시에는 필수적이다. 아래에 설명된 대로 후속 주입 시의 전처치나 기타 전처치를 해야 한다.

표1. 주입관련반응의 위험을 감소시키기 위한 목적으로, 이 약 주입 전에 투여되는 전처치

<table>
<tr><th>치료 주기 일자</th><th>전처치가 필요한 환자</th><th>전처치</th><th>투여</th></tr>
<tr><td rowspan="3">1주기:
CLL
Day 1, 2
FL
Day 1</td><td rowspan="3">모든 환자</td><td>정맥 코르티코스테로이드[1,2]</td><td>이 약 주입 1시 이전에 완료</td></tr>
<tr><td>경구 진통제/해열제[3]</td><td rowspan="2">이 약 주입 30 이전에 투여</td></tr>
<tr><td>항히스타민제[4]</td></tr>
<tr><td rowspan="5">모든 후속 주입:
CLL 및 FL</td><td>이전 주입시 IRR이 발생하지 않은 환자</td><td>경구 진통제/해열제[3]</td><td>이 약 주입 30 이전에 투여</td></tr>
<tr><td rowspan="2">이전 주입시 IRR이 발생한 환자 (1또는 2등급)</td><td>경구 진통제/해열제[3]</td><td rowspan="2">이 약 주입 30 이전에 투여</td></tr>
<tr><td>항히스타민제[4]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">이전 주입시 3등급 IRR이 발생한 환자 또는 후속 치료 전 림프구수가 25x10^9/L을 초과하는 환자</td><td>정맥 코르티코스테로이드[1]</td><td>이 약 주입 1시 이전에 완료</td></tr>
<tr><td>경구 진통제/해열제[3]
항히스타민제[4]</td><td>이 약 주입 30 이전에 투여</td></tr>
</table>

[1]100mg 프리드니손/프레드니솔론, 20mg 덱사메타손, 80mg 메칠프레드니솔론.
히드로코르티손은 주입관련반응(IRR) 감소에 유효하지 않았으므로 사용하면 안 된다.
[2]이 약과 같은 날에 코르티코스테로이드를 포함하는 화학요법제를 투여한다면, 경구용 코르티코스테로이드를 이 약 투여 최소 60분 전에 투여해야 한다. 이러한 경우 전처리로서 추가적인 정맥 코르티코스테로이드는 필요하지 않다.
[3]예, 1000mg 아세트아미노펜/파라세타몰
[4]예, 50mg 디펜히드라민
주입관련반응의 증상으로 정맥 점적주입시 저혈압이 나타날 수 있다. 따라서 이 약 투여 12시간 전과 투여 중 그리고 투여 후 1시간동안 항고혈압제 투여 보류를 고려해야 한다.

● 표준 권장 용량
만성 림프구성 백혈병 (클로람부실과 병용투여)
1주기
이 약의 권장 용량은 첫 번째 28일 투여 주기에서 Day 1-2, Day 8과 Day 15에 1000밀리그램을 표 2와 같이 투여하는 것이다.

점적주입시 주입용 백을 두 개 준비한다(첫 번째 주입용 100밀리그램, 두 번째 주입용 900밀리그램). 100mg 용량을 점적주입 속도 변화나 중단 없이 투여한 경우, 점적주입동안 적절한 시간, 조건, 의학적 감독이 가능하다면 900mg 용량을 같은 날 투여할 수 있다(투약 지연 없이). 첫 번째 100밀리그램 투여시 점적주입 속도 변화나 중단이 있었다면, 900mg 용량은 반드시 다음날에 투여해야 한다(표2 참고).

2-6주기
이 약의 권장 용량은 28일 투여 주기에서 매 Day 1에 1000밀리그램을 표2와 같이 투여하는 것이다.

표2. 만성 림프구성 백혈병 환자에 대한 이 약의 투여 용량 및 주입 속도

<table>
<tr><th colspan="2">투약 일자</th><th>이 약의 용량</th><th>주입속도
(주입 시에 나타나는 주입관련반응 관리는 표4 참고)</th></tr>
<tr><td rowspan="4">1주기</td><td>Day 1</td><td>100 mg</td><td>4시간동안 25mg/hr 속도로 투여. 주입 속도를 높이지 않음</td></tr>
<tr><td>Day 2 또는 Day 1(연속)</td><td>900 mg</td><td>이전 투여시 주입관련반응이 없었던 경우, 50mg/hr 속도로 투여. 주입 속도는 매 30분마다 50mg/hr 씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr
이전 투여시에 주입관련반응이 있었던 환자는, 25mg/hr 속도로 투여를 시작. 주입 속도는 매 30분마다 50mg/hr 씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr.</td></tr>
<tr><td>Day 8</td><td>1000 mg</td><td rowspan="3">이전에 최종 주입속도 100mg/hr 이상에서도 주입관련반응이 없었던 경우, 주입은 100mg/hr 속도로 시작하고 매 30분마다 100mg/hr 씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr.
이전 투여시에 주입관련반응이 있었던 환자는, 50mg/hr 속도로 투여를 시작. 주입 속도는 매 30분마다 50mg/hr 씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr.</td></tr>
<tr><td>Day 15</td><td>1000 mg</td></tr>
<tr><td>2-6주기</td><td>Day 1</td><td>1000 mg</td></tr>
</table>

투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우(만성 림프구성 백혈병)
이 약의 투약을 놓친 경우에는 다음 계획된 투여까지 기다리지 말고, 가능한 빨리 투여해야 한다. 이 약의 계획된 치료 간격이 투여 간에 유지되어야 한다.

여포형 림프종
이 약의 권장 용량은 1000mg을 표3과 같이 정맥으로 투여하는 것이다.

이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종
이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종_환자에게 유도요법으로 이 약을 다

음과 같이 화학요법제와 병용투여한다.

• 28일 투여주기의 벤다무스틴과 병용투여 6주기 또는,
• 21일 투여주기의 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손(CHOP)과 병용투여 6주기, 이후에 이 약 단독 투여 2주기 또는,
• 21일 투여주기의 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손(CVP)와 병용투여 8주기

이 약과 화학요법의 병용으로 완전 반응(complete response) 또는 부분 반응(partial response)을 보인 이전에 치료받은 적이 없는 환자는 유지요법으로서 2달에 한 번씩 이 약(1000mg)을 단독으로 질병 진행시까지 또는 최대 2년까지 지속한다.

재발성/불응성 여포형 림프종
리툭시맙이나 리툭시맙을 포함하는 요법 후에 재발하거나 불응한 여포형 림프종 환자들은 유도요법으로 이 약을 벤다무스틴과 병용하여 28일 투여주기로 6주기 동안 투여한다.
완전 반응 또는 부분 반응, 또는 안정된 질환상태인 환자는 유지요법으로서 2달에 한 번씩 이 약 1000mg을 단독으로 질병 진행시까지 또는 최대 2년까지 지속한다.
이 약은 1주기에서 표준 주입 속도로 투여 해야 한다(표3 참고). 1주기 동안 3등급 이상의 주입 관련 반응(IRR)을 경험하지 않은 환자에서, 이 약을 2주기부터 단기간(약 90분) 주입(SDI)으로 투여할 수 있다(표4 참고).

표3. 여포형 림프종 환자에 대한 이 약의 투여 용량 및 주입 속도

<table>
<tr><th colspan="2">투약 일자</th><th>이 약의 용량</th><th>주입속도
(주입 시에 나타나는 주입관련반응 관리는 표5 참고)</th></tr>
<tr><td rowspan="3">1주기</td><td>Day 1</td><td>1000 mg</td><td>50mg/hr 속도로 투여. 주입 속도는 매 30분마다 50mg/hr씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr.</td></tr>
<tr><td>Day 8</td><td>1000 mg</td><td rowspan="3">이전에 최종 주입속도 100mg/hr 이상에서도 주입관련반응이 없었거나 1등급인 경우, 주입은 100mg/hr 속도로 시작하고 매 30분마다 100mg/hr씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr.

이전에 2등급이상의 주입관련반응이 있었던 환자는, 50mg/hr로 주입. 주입 속도는 매 30분마다 50mg/hr씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr.</td></tr>
<tr><td>Day 15</td><td>1000 mg</td></tr>
<tr><td>2-6주기 또는 2-8주기</td><td>Day 1</td><td>1000 mg</td></tr>
<tr><td>유지요법</td><td>질병 진행 또는 최대 2년까지 매 2달마다</td><td>1000 mg</td><td></td></tr>
</table>

표4. 단기간 주입. 여포형 림프종 환자에 대한 이 약의 투여 용량 및 주입 속도

투약 일자		이 약의 용량	주입속도 (주입 시에 나타나는 주입관련반응 관리는 표5 참고)
2-6주기 또는 2-8주기	Day 1	1000 mg	1주기 동안 3등급 이상의 주입 관련 반응을 경험하지 않은 경우: 30분동안 100mg/hr, 그 다음 약 60분 동안 900mg/hr
유지요법	질병 진행 또는 최대 2년까지 매 2달마다	1000 mg	진행중인 증상이 있는 1-2 등급의 주입관련반응 또는 3등급 주입관련반응이 이전 단기간 주입 동안 발생한 경우, 표준 주입 속도로 이 약을 투여한다 (표 3 참고).

투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우(여포형 림프종)
이 약의 투약을 놓친 경우에는 생략하거나 다음 계획된 투여까지 기다리지 말고, 가능한 빨리 투여해야 한다.
이 약과 화학요법의 투여 동안, 화학요법 주기 사이의 간격을 유지하도록 투여 일정을 조정해야 한다. 유지 요법 동안 원래의 투여 일정을 후속 투여에서도 지켜야 한다.

● 치료 중 용량조절 (모든 적응증)
이 약의 감량은 권장되지 않는다.
증후성 이상사례(주입관련반응 포함)의 관리는 아래 표4와, '사용상의주의사항'의 '1.경고'항을 참고한다.
표5. 주입관련 반응 시 주입 속도 조절 가이드라인 주입 속도 조절 가이드라인 ('사용상의주의사항'의 '1. 경고'항 참고)

4등급(치명적)	주입을 멈추고, 치료를 영구적으로 중단한다.
3등급(중증)	• 일시적으로 휴약하고 증상을 치료한다. - 표준 주입 동안 3등급의 주입관련반응을 경험한 환자의 경우, 증상이 완화되면, 이전 속도(주입관련반응이 발생한 시점의 주입속도)의 절반 이하 속도로 주입을 재개할 수 있다. 주입관련반응 증상이 더 이상 나타나지 않는 경우에는, 치료 용량에 적절한 단위 및 주기로 주입 속도를 다시 증가시킬 수 있다(표2, 3 참조). - 단기간 주입 동안 3등급의 주입관련반응을 경험한 여포형 림프종환자의 경우, 증상이 완화되면, 이전 속도(주입관련반응이 발생한 시점의 주입속도)의 절반 이하 및 400mg/hr 이하로 주입을 재개할 수 있다. 더 이상의 3등급 주입관련반응 없이 주입을 완료할 수 있는 경우, 다음

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="3"><table>
<tr><td></td><td>주입은 표준 속도로 진행되어야 한다.
- 만성 림프구성 백혈병 환자가 1주기의 Day 1 용량을 2일에 걸쳐 나눠 투여한다면, Day1 주입속도는 1시간 후 25mg/hr까지 늘릴 수 있지만 그 이상 늘리지 않는다.
•만약 환자가 3등급 주입관련 반응을 두 번째 겪는 경우 주입을 멈추고, 치료를 영구적으로 중단한다.</td></tr>
<tr><td>1-2등급(경증-중등도)</td><td>•주입속도를 줄이고, 증상을 치료한다.
•증상이 완화되면, 주입을 지속한다.
•주입반응 증상이 나타나지 않는 경우에는, 치료 용량에 적절한 단위 및 주기로 주입속도를 다시 증가시킬 수 있다(표2, 3, 4 참조).
- 만성 림프구성 백혈병 환자가 1주기의 Day 1 용량을 2일에 걸쳐 나눠 투여한다면, Day 1 주입속도는 1시간 후 25mg/hr까지 늘릴 수 있지만 그 이상 늘리지 않는다.</td></tr>
</table>
● 특수 환자군
신장애 환자
이 약은 주요 임상시험(pivotal trial)에서 크레아티닌 청소율이 70mL/min 미만인 환자에서 연구되었다. 경증 또는 중등도의 신장애 환자는 용량 조절이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만의 환자에서는 이 약은 연구되지 않았다.('사용상주의사항'의 '6. 5)신장애 환자'항 참고)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경 허가 사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2026.06.11.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">[최초 허가] 미국(FDA) : 2013.11.1., 유럽(EMA) : 2014.7.22.
[루푸스 신장염 추가] 미국(FDA) : 2025.10.17., 유럽(EMA) : 2025.12.4.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>방재석 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유) 유전자재조합의약품과
(위해성관리계획) 바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 민아름 주무관, 김영은 연구관, 배창준 연구관, 김호정 과장
(위해성관리계획) 신용관 주무관, 최찬웅 연구관, 성윤선 사무관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>해당없음</td><td>GMP 담당자</td><td>해당없음</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

○ 만성 림프구성 백혈병(Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)
- 동반질환이 있으며 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병에서 클로람부실과 병용투여

○ 소포성 림프종(Follicular Lymphoma, FL)
- 이전에 치료받은 적이 없는 stage II(bulky), III 또는 IV 소포성 림프종에서 화학요법과 병용투여 후 유지요법으로 단독 투여
- 리툭시맙 단독요법 또는 리툭시맙이 포함된 병용요법에 반응하지 않거나, 투여 중 또는 투여 후에 질병이 진행된 소포성 림프종에서 벤다무스틴과 병용투여 후 유지요법으로 단독 투여

○ 루푸스 신장염(Lupus Nephritis, LN)
- 표준요법으로 치료 중인 활동성 루푸스 신장염 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

소생술이 즉시 가능한 환경에서 경험이 있는 의사의 면밀한 감독 하에 전용 라인을 통하여 정맥 점적 주입(i.v. infusion)으로 투약하여야 한다. 이 약을 급속 정맥주입(i.v. push) 또는 정맥주사(i.v. bolus)로 투여해서는 안 된다. 등장성의 0.9% 생리식염주사액을 희석액으로 사용한다('사용상의 주의사항'의 '8.적용상의 주의'항을 참고한다).

종양용해증후군(TLS)의 예방 및 전처치
종양 부하가 높고/또는 순환 림프구 수치가 높은(> 25 X 109/L)/또는 신장애(CrCl < 70mL/min) 환자는 종양용해증후군의 위험성이 높은 것으로 간주되어 예방조치를 받아야 한다. 표준요법에 따라 이 약 투여를 시작하기 전에, 충분한 수분공급과 요산증치료제(예, 알로푸리놀) 또는 요산 산화효소(예, 라스부리카제)와 같은 적절한 대체제를 포함한 예방조치를 시행해야 한다. 필요하다고 판단되는 경우, 이후 각 투여 전에도 이러한 예방조치를 반복적으로 시행한다.

주입관련반응(IRR)에 대한 예방 및 전처치
주입관련반응의 위험을 감소시키기 위한 전처치('사용상의 주의사항'의 '1.경고'항 참고)를 표1에 요약하였다. 소포성 림프종 환자에게는 코르티코스테로이드 전처치가 권장되며, 만성 림프구성 백혈병 환자의 첫 점적주입 시 및 루푸스 신장염 환자에게는 필수적이다. 아래에 설명된 대로 후속 주입 시의 전처치나 기타 전처치를 해야 한다.

표1. 주입관련반응의 위험을 감소시키기 위한 목적으로, 이 약 주입 전에 투여되는 전처치

치료 주기 일자	전처치가 필요한 환자	전처치	투여
1주기: CLL	모든 환자	정맥 내 코르티코스테로이드[1,2]	이 약 주입 1시간 이전에 완료

Day 1, 2 FL Day 1		경구용 진통제/해열제[3] 항히스타민제[4]	이 약 주입 30분 이전에 투여
모든 후속 주입: CLL 및 FL	이전 주입시 IRR이 발생하지 않은 환자	경구용 진통제/해열제[3]	이 약 주입 30분 이전에 투여
	이전 주입시 IRR이 발생한 환자 (1 또는 2 등급)	경구용 진통제/해열제[3] 항히스타민제[4]	이 약 주입 30분 이전에 투여
	이전 주입시 3등급 IRR이 발생한 환자 또는 후속 치료 전 림프구 수가 25×109/L을 초과하는 환자	정맥 내 코르티코스테로이드[1]	이 약 주입 1시간 이전에 완료
		경구용 진통제/해열제[3] 항히스타민제[4]	이 약 주입 30분 이전에 투여
루푸스 신장염	모든 환자	정맥 내 코르티코스테로이드[5]	이 약 주입 30-60분 이전에 완료
		경구용 진통제/해열제[6]	
		항히스타민제[4]	6차 투여부터는 이전 주입 시 IRR을 경험한 환자에 한해 정맥 내 코르티코스테로이드를 투여해야 함

[1] 100mg 정맥 내 프레드니손/프레드니솔론, 20mg 정맥 내 덱사메타손, 80mg 정맥 내 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손은 주입관련반응(IRR) 감소에 유효하지 않았으므로 사용하면 안 된다.
[2] 이 약과 같은 날에 코르티코스테로이드를 포함하는 화학요법제를 투여한다면, 경구용 코르티코스테로이드를 이 약 투여 최소 60분 전에 투여해야 한다. 이러한 경우 전처리로서 추가적인 정맥 내 코르티코스테로이드는 필요하지 않다.
[3] 예, 1000mg 아세트아미노펜/파라세타몰
[4] 예, 50mg 디펜히드라민
[5] 80mg 정맥 내 메틸프레드니솔론
[6] 650-1000mg 아세트아미노펜/파라세타몰

이 약의 주입관련반응의 증상으로 정맥 점적주입시 저혈압이 나타날 수 있다. 따라서 이 약 투여 12시간 전과 투여 중 그리고 투여 후 1시간동안 항고혈압제 투여 보류를 고려해야 한다.

● 표준 권장 용량
만성 림프구성 백혈병 (클로람부실과 병용투여)
1주기
이 약의 권장 용량은 첫 번째 28일 투여 주기에서 Day 1-2, Day 8과 Day 15에 표 2에 따라 1000mg을 투여하는 것이다.
점적주입시 주입용 백을 두 개 준비한다(첫 번째 주입용 100mg, 두 번째 주입용 900mg). 100mg 용량을 점적주입 속도 변화나 중단 없이 투여한 경우, 점적주입동안 적절한 시간, 조건, 의학적 감독이 가능하다면 900mg 용량을 같은 날 투여할 수 있다(투약 지연 없이). 첫 번째 100mg 투여시 점적주입

속도 변화나 중단이 있었다면, 900mg 용량은 반드시 다음날에 투여해야 한다(표2 참고).
2-6주기
이 약의 권장 용량은 28일 투여 주기에서 매 Day 1에 표2에 따라 1000mg을 투여하는 것이다.

표2. 만성 림프구성 백혈병 환자에 대한 이 약의 투여 용량 및 주입 속도

<table>
<tr><th colspan="2">투약 일자</th><th>이 약의 용량</th><th>주입 속도
(주입 시에 나타나는 주입관련반응 관리는 표4 참고)</th></tr>
<tr><td rowspan="3">1주기</td><td>Day 1</td><td>100 mg</td><td>4시간동안 25mg/hr 속도로 투여한다. 주입 속도를 높이지 않는다.</td></tr>
<tr><td>Day 2 또는
Day 1(연속)</td><td>900 mg</td><td>이전 투여 시 주입관련반응이 없었던 경우, 50mg/hr 속도로 투여한다. 주입 속도는 매 30분마다 50mg/hr씩 증가시켜 최대 400mg/hr로 주입할 수 있다.
이전 투여시에 주입관련반응이 있었던 환자는 25mg/hr 속도로 투여를 시작한다. 주입 속도는 매 30분마다 50mg/hr씩 증가시켜 최대 400mg/hr로 주입할 수 있다.</td></tr>
<tr><td>Day 8</td><td>1000 mg</td><td rowspan="3">이전에 최종 주입속도 100mg/hr 이상에서도 주입관련반응이 없었던 경우, 주입은 100mg/hr 속도로 시작하고 매 30분마다 100mg/hr씩 증가시켜 최대 400mg/hr로 주입할 수 있다.
이전 투여 시에 주입관련반응이 있었던 환자는 50mg/hr 속도로 투여를 시작한다. 주입 속도는 매 30분마다 50mg/hr씩 증가시켜 최대 400mg/hr로 주입할 수 있다.</td></tr>
<tr><td>Day 15</td><td>1000 mg</td></tr>
<tr><td>2-6 주기</td><td>Day 1</td><td>1000 mg</td></tr>
</table>

투여 지연 또는 누락 시(만성 림프구성 백혈병)
이 약의 투여 누락 시 다음 계획된 투여일까지 기다리지 말고, 가능한 빨리 투여해야 한다. 이 약의 투여 간격은 계획대로 유지해야 한다.

소포성 림프종
이 약의 권장 용량은 표3에 따라 1000mg을 정맥 점적 주입한다.

이전에 치료받은 적이 없는 소포성 림프종
이전에 치료받은 적이 없는 소포성 림프종 환자에게 유도요법으로 이 약을 다음과 같이 화학요법제와 병용투여한다.
• 28일 투여주기의 벤다무스틴과 병용투여 6주기 또는,
• 21일 투여주기의 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손(CHOP)과 병용투여 6주기,
이후에 이 약 단독 투여 2주기 또는,
• 21일 투여주기의 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손(CVP)과 병용투여 8주기
이 약과 화학요법의 병용으로 완전 관해(complete response) 또는 부분 관해(partial response)를 보인 이전에 치료받은 적이 없는 환자는 유지요법으로서 2개월에 한 번씩 이 약(1000mg)을 단독으로 질병 진행시까지 또는 최대 2년까지 지속한다.

재발성/불응성 소포성 림프종
리툭시맙이나 리툭시맙을 포함하는 요법 후에 재발하거나 불응한 소포성 림프종 환자들은 유도요법으

로 이 약을 벤다무스틴과 병용하여 28일 투여주기로 6주기 동안 투여한다.

완전 관해, 부분 관해, 또는 안정병변인 환자는 유지요법으로서 2개월에 한 번씩 이 약 1000mg을 단독으로 질병 진행시까지 또는 최대 2년까지 지속한다.
이 약은 1주기에서 표준 주입 속도로 투여해야 한다(표3 참고). 1주기 동안 3등급 이상의 주입관련반응(IRR)을 경험하지 않은 환자에서, 이 약을 2주기부터 단기간(약 90분) 주입(SDI)으로 투여할 수 있다(표4 참고).

표3. 소포성 림프종 환자에 대한 이 약의 투여 용량 및 주입 속도

<table>
<tr><th colspan="2">투약 일자</th><th>이 약의 용량</th><th>주입 속도
(주입 시에 나타나는 주입관련반응 관리는 표7 참고)</th></tr>
<tr><td rowspan="3">1주기</td><td>Day 1</td><td>1000 mg</td><td>50mg/hr 속도로 투여한다. 주입 속도는 매 30분마다 50mg/hr씩 증가시켜 최대 400mg/hr로 주입할 수 있다.</td></tr>
<tr><td>Day 8</td><td>1000 mg</td><td rowspan="4">이전에 최종 주입속도 100mg/hr 이상에서도 주입관련반응이 없었거나 1등급인 경우, 주입은 100mg/hr 속도로 시작하고 매 30분마다 100mg/hr씩 증가시켜 최대 400mg/hr로 주입할 수 있다.

이전에 2등급 이상의 주입관련반응이 있었던 환자는 50mg/hr로 주입. 주입속도는 매 30분마다 50mg/hr씩 증가시켜 최대 400mg/hr로 주입할 수 있다.</td></tr>
<tr><td>Day 15</td><td>1000 mg</td></tr>
<tr><td>2-6 주기 또는 2-8 주기</td><td>Day 1</td><td>1000 mg</td></tr>
<tr><td>유지요법</td><td>질병 진행 시까지 또는 최대 2년까지 매 2개월마다</td><td>1000mg</td></tr>
</table>

표4. 단기간 주입(SDI). 소포성 림프종 환자에 대한 이 약의 투여 용량 및 주입 속도

<table>
<tr><th colspan="2">투약 일자</th><th>이 약의 용량</th><th>주입 속도
(주입 시에 나타나는 주입관련반응 관리는 표7 참고)</th></tr>
<tr><td>2-6주기 또는 2-8주기</td><td>Day 1</td><td>1000 mg</td><td rowspan="2">1주기 동안 3등급 이상의 주입관련반응이 발생하지 않은 경우:
30분간 100mg/hr로 투여 후 약 60분간 900mg/hr로 투여한다.

이전 단기간 주입 동안, 1-2 등급의 주입관련반응이 지속적으로 있거나 3등급 주입관련반응이 발생한 경우, 표준 주입 속도로 이 약을 투여한다 (표7 참고).</td></tr>
<tr><td>유지요법</td><td>질병 진행 시까지 또는 최대 2년까지 매 2개월 마다</td><td>1000 mg</td></tr>
</table>

투여 지연 또는 누락 시(소포성 림프종)
이 약의 투여 누락 시 생략하거나 다음 계획된 투여일까지 기다리지 말고, 가능한 빨리 투여해야 한다. 이 약과 화학요법의 투여 동안, 화학요법 주기 사이의 간격을 유지하도록 투여 일정을 조정해야 한다. 유지 요법 동안 원래의 투여 일정을 후속 투여에서도 지켜야 한다.

루푸스 신장염
이 약의 권장 용량은 표5에 따라 1000mg을 정맥 점적 주입한다.

표5. 루푸스 신장염 환자에 대한 이 약의 투여 용량 및 주입 속도

투여 차수	투여 시점	이 약의 용량	주입 속도
1차	초회 주입	1000mg	50mg/hr 속도로 투여한다. 주입 속도는 매 30분마다 50mg/hr씩 증가시켜 최대 400 mg/hr로 주입할 수 있다. 주입 시에 나타나는 주입관련반응 관리는 표8을 참고한다.
2차	Week 2 (1차 투여 2주 후)	1000mg	100mg/hr 속도로 투여한다. 주입 속도는 매 30분마다 100 mg/hr씩 증가시켜 최대 400mg/hr로 주입할 수 있다.
3차	Week 24	1000mg	
4차	Week 26 (3차 투여 2주 후)	1000mg	
5차* 및 이후	매 6개월마다	1000mg	

* 5차 투여는 4차 투여 후 6개월이 지난 후에 투여해야 한다.

이전 주입 시 3등급 이상의 주입관련반응이 발생하지 않은 환자는 2차 투여부터는 전처치를 유지하면서 이 약을 단기간(약 90분) 주입으로 투여할 수 있다(표 6 참고).

표6. 단기간 주입(SDI). 루푸스 신장염 환자에 대한 이 약의 투여 용량 및 주입 속도

투여 차수	주입 속도
1차	표5 참고
2차 및 이후 (이전 주입 시 3등급 이상의 주입관련반응이 발생하지 않은 경우)	30분 동안 100mg/hr, 그 다음 약 60분 동안 900mg/hr. 진행중인 증상이 있는 1-2 등급의 주입관련반응 또는 3등급 이상의 주입관련반응이 이전 단기간 주입 동안 발생한 경우, 표준 주입 속도로 이 약을 투여한다 (표5 참고).

투여 지연 또는 누락 시
이 약의 투여 누락 시 다음 계획된 투여일까지 기다리지 말고, 가능한 빨리 투여해야 한다. 적절한 투여 간격을 유지하기 위해 투여 일정을 조정해야 한다.

● 치료 중 용량조절 (모든 적응증)
이 약의 감량은 권장되지 않는다.
증후성 이상사례(주입관련반응 포함)의 관리는 아래 표7,8 및 '사용상의 주의사항'의 '1.경고'항을 참고한다.

표7. 만성 림프구성 백혈병 및 소포성 림프종에 대한 주입관련반응 시 주입 속도 조절 가이드라인 ('사용상의 주의사항'의 '1. 경고'항 참고)

4등급(치명적)	주입을 멈추고, 치료를 영구적으로 중단한다.
3등급(중증)	• 일시적으로 휴약하고 증상을 치료한다. - 표준 주입 동안 3등급의 주입관련반응을 경험한 환자의 경우, 증상이 완화되면, 이전 속도(주입관련반응이 발생한 시점의 주입속도)의 절반 이하 속도로 주입을 재개할 수 있다. 주입관련반응 증상이 더 이상 나타나지 않는 경우에는 치료 용량에 적절한 단위 및 주기로 주입 속도를 다시 증

	가시킬 수 있다(표2, 3 참고). - 단기간 주입 동안 3등급의 주입관련반응을 경험한 소포성 림프종 환자의 경우, 증상이 완화되면, 이전 속도(주입관련반응이 발생한 시점의 주입속도)의 절반 이하 및 400mg/hr 이하로 주입을 재개할 수 있다. 더 이상의 3등급 주입관련반응 없이 주입을 완료할 수 있는 경우, 다음 주입은 표준 속도로 진행되어야 한다. - 만성 림프구성 백혈병 환자가 1주기의 Day 1 용량을 2일에 걸쳐 나눠 투여한다면, Day1 주입속도는 1시간 후 25mg/hr까지 증가시킬 수 있지만 그 이상 증가시키지 않는다. • 만약 환자가 3등급 주입관련반응을 두 번째 겪는 경우 주입을 멈추고, 치료를 영구적으로 중단한다.
1-2등급(경증-증등도)	• 주입속도를 줄이고, 증상을 치료한다. • 증상이 완화되면, 주입을 지속한다. • 주입관련반응 증상이 나타나지 않는 경우에는, 치료 용량에 적절한 단위 및 주기로 주입속도를 다시 증가시킬 수 있다(표2, 3, 4 참고). - 만성 림프구성 백혈병 환자가 1주기의 Day 1 용량을 2일에 걸쳐 나눠 투여한다면, Day 1 주입속도는 1시간 후 25mg/hr까지 증가시킬 수 있지만 그 이상 증가시키지 않는다.

표8. 루푸스 신장염에 대한 주입관련반응 시 주입 속도 조절 가이드라인 (‘사용상의 주의사항’의 ‘1. 경고’항 참고)

4등급(치명적)	주입을 멈추고, 치료를 영구적으로 중단한다.
3등급(중증)	• 일시적으로 휴약하고 증상을 치료한다. - 표준 주입 동안 3등급의 주입관련반응을 경험한 환자의 경우, 증상이 완화되면, 이전 속도(주입관련반응이 발생한 시점의 주입속도)의 절반 이하 속도로 주입을 재개할 수 있다. 주입관련반응 증상이 더 이상 나타나지 않는 경우에는 치료 용량에 적절한 단위 및 주기로 주입 속도를 다시 증가시킬 수 있다. - 만약 환자가 3등급 주입관련반응을 두 번째 겪는 경우 주입을 멈추고, 치료를 영구적으로 중단한다.
1-2등급(경증-중등도)	• 주입관련반응이 발생한 시점의 주입속도의 절반으로 주입속도를 감속하고, 증상을 치료한다. • 증상이 완화되면, 감속한 속도로 주입을 30분 동안 추가로 유지해야 한다. • 주입관련반응 증상이 더 이상 나타나지 않는 경우에는 치료 용량에 적절한 단위 및 주기로 주입속도를 다시 증가시킬 수 있다.

● 특수 환자군

신장애 환자

이 약은 주요 임상시험(pivotal trial)에서 크레아티닌 청소율이 70mL/min 미만인 환자에서 연구되었다. 경증 또는 중등도의 신장애 환자는 용량 조절이 필요하지 않다. 만성 림프구성 백혈병, 소포성 림프종 및 루푸스 신장염에서 중증 신장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 공식적으로 연구되지 않았다(‘사용상의 주의사항’의 ‘6. 5) 신장애 환자’항 참고).

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

○ 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 소포성 림프종(FL)

1) 주입관련반응 (IRR)

이 약을 투여받은 환자에서 가장 빈번하게 관찰된 약물이상반응(ADRs)은 대부분 최초 1000mg 주입시에 발생한 주입관련반응(IRR)이었다. 주입관련반응을 예방하기 위한 조치(적절한 코르티코스테로이드, 경구 진통제/항히스타민제 투여, 항고혈압 약물 치료제 보류)를 취한 만성 림프구성 백혈병 환자는 모든 등급의 주입관련반응 발생률 감소가 관찰되었다.

3-4등급 주입관련반응의 비율(상대적으로 적은 수의 환자에 근거한)은 완화조치를 시행하기 전과 후에 있어서 비슷하였다. 주입관련반응을 감소시키기 위해 완화조치를 따라야 한다('용법용량' 참고). 주입관련 증상의 발생률과 중증도가 최초 주입 이후 대체적으로 감소하였으며, 대부분의 환자는 추후 투여기간 동안 주입관련반응이 없었다('3. 약물이상반응'항 참고).

적응증과 상관없이 대부분의 환자에서는 주입관련반응이 경증 및 중등도였으며 1차 주입을 일시적으로 중단하거나 감속함으로써 조절이 가능하였다. 그러나 증상치료가 필요한 중증 및 치명적인 주입관련반응도 보고되었다. 주입관련반응은 면역글로불린E 매개성 알레르기반응(예, 아나필락시스)과 임상적으로 구분하기 어려울 수 있다. 종양부하가 높은 환자(예, 만성림프구성백혈병에서 말초혈액림프구 수치가 높은 환자(>25x109/L))는 중증 주입관련반응의 위험이 증가될 수 있다. 예방에 관한 정보는 '용법용량'을 참고하고, 반응 등급에 따라 주입관련반응을 조절하는 방법은 '용법용량' 표7. 만성 림프구성 백혈병 및 소포성 림프종에 대한 주입관련반응 시 주입 속도 조절 가이드라인을 참고한다.

다음의 경우에는 이 약의 추가 주입을 중단해야 한다.

● 급성 치명적 호흡기 증상

● 4등급 (예, 치명적) 주입관련반응 또는,

● (1차 주입을 재개한 이후 또는 다음 주입기간 동안) 3등급 주입관련반응이 2차로 발생한 경우(지속적/재발성)

기존에 심장 또는 폐 질환이 있는 환자는 주입기간 전체와 주입 이후에도 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 저혈압이 이 약 투여 중에 일어날 수 있다. 그러므로 이 약의 매 주입 12시간 전부터 주입 내내, 그리고 주입 완료 후 첫 1시간까지 고혈압 치료 보류를 고려해야 한다. 고혈압위기의 급성 위험이 있는 환자는 고혈압 치료제 투여 보류에 따른 유익성과 위해성을 평가해야 한다.

2) 과민반응

즉시성(예, 아나필락시스) 및 후발성(예, 혈청병) 과민반응이 이 약을 투여한 환자에서 보고되었다. 주입하는 동안이나 주입 후에 과민반응이 의심되면(예, 전형적으로 이전에 노출된 후에 발생하고, 최초주입시에는 매우 드물게 나타남), 주입을 멈추고 치료를 영구적으로 중단해야 한다. 이 약에 대한 알려진 과민반응이 있는 환자에는 이 약을 투여하지 말아야 한다. 과민반응은 주입관련반응과 임상적으로 구분하기 어려울 수 있다.

3) 종양용해증후군(TLS)

이 약을 투여한 환자에서 종양용해증후군이 보고되었다. 종양용해증후군의 위험이 있을 것으로 판단되는 환자(예, 종양 부하가 높고/또는 순환 림프구수치가 높은(>25x109/L)/또는 신장애(CrCl < 70mL/min) 환자)는 예방조치를 받아야 한다. '용법용량'항에 따라 이 약 주입 전에 충분한 수분공급과 요산증치료제(예, 알로푸리놀) 또는 요산 산화효소(예, 라스부리카제)와 같은 적절한 대체제의 투여

가 예방법으로 구성되어야 한다. 위험하다고 판단되는 모든 환자는 투여 첫째 날에 신장 기능, 칼륨, 요산 수치에 특별히 집중하여 신중히 모니터링 한다. 표준 요법에 따른 추가 가이드라인이 있다면 따라야 한다. 종양용해증후군을 치료하기 위해서는, 전해질 이상을 바로잡고, 신기능 및 체액 평형을 모니터링하며, 투석을 포함한 지지요법을 투여한다.

4) 호중구감소증

열성 호중구감소증을 포함하는 중증이고 생명을 위협하는 호중구감소증이 이 약 치료기간동안 보고되었다. 호중구감소증을 경험한 환자는 소실될 때까지 정기적인 실험실 검사로 면밀히 모니터링 해야 한다. 치료가 필요하면 가이드라인에 따라 투여하고, 과립구집락 자극인자(granulocytes colony stimulating factors, G-CSF) 투여를 고려해야 한다. 동반 감염 징후는 적절하게 처치해야 한다. 후발성 호중구감소증 (late onset, 치료가 끝난 후 28일 후에 발생) 또는 지속적 호중구감소증(치료 완료/중단 후 28일 이상 지속)이 보고되었다.

5) 혈소판감소증

이 약의 치료기간 동안 급성 혈소판감소증(주입 후 24시간 이내 발생)을 포함해 중증이고 생명을 위협하는 혈소판감소증이 관찰되었다. 치명적인 출혈이 이 약을 투여하는 동안 1주기에서 보고되었다. 혈소판감소증과 출혈 사이에 명확한 인과관계는 확립되지 않았다.

특히 1주기 투여 동안, 혈소판감소증에 대해 환자를 면밀히 모니터한다. 정기적 실험실 검사를 경과가 소실될 때까지 실행하고, 중증이거나 치명적인 혈소판감소증의 경우 투여 연기를 고려한다. 관리체계에 따른 혈액제제 수혈(예, 혈소판 수혈)은 치료담당 의사의 재량에 따른다. 혈소판 억제제와 항응고제와 같이 혈소판감소증을 악화시킬 수 있는 모든 병용 요법의 투여는 특히 1주기에서 신중히 고려해야 한다.

6) 파종 혈관 내 응고(DIC)를 포함한 혈액 응고 이상

치명적인 사건을 포함하는 파종 혈관 내 응고가 이 약을 투여 받은 환자의 임상 시험 및 시판 후 조사에서 보고되었다. 대부분의 사례는 비현성 DIC와 관련이 있으며, 첫번째 주입 후 1-2일 이내에 혈소판 및 실험실 응고 매개변수에서 무증상 변화가 발생했으며 일반적으로 1-2주 이내에 자발적으로 해결되었고, 약물 중단이나 특정 개입이 필요하지 않았다. 어떤 경우에서는, 사건은 주입관련반응(IRR) 및/또는 종양용해증후군(TLS)과 연관되었다. DIC에 대한 특정한 베이스라인 위험 인자들은 확인되지 않았다. 비현성 DIC가 의심되는 환자는 혈소판을 포함한 응고 매개변수와 현성 DIC의 징후 또는 증상에 대한 임상 관찰을 면밀히 모니터링 해야 한다. 의심되는 현성 DIC가 처음 나타났을 때는 이 약을 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

7) 기존 심장상태의 악화

기저 심장 질환이 있는 환자에서 이 약으로 치료 시, 부정맥(심방세동 및 부정빈맥과 같은), 협심증, 급성 관상동맥증후군, 심근경색증, 심장기능상실이 발생하였다. 주입관련반응의 일부로 발생하고 치명적일 수 있으므로, 심장질환 병력이 있는 환자는 면밀히 모니터링 해야 한다. 또한, 이러한 환자에서는 잠재적인 체액과부하를 방지하기 위해 주의하여 수분공급을 해야 한다.

8) 감염

활성 감염이 있는 경우에는 이 약을 투여해서는 안 된다. 재발 또는 만성 감염의 병력이 있는 환자에게 이 약 투여를 고려할 경우에는 주의가 필요하다. 이 약 치료 기간과 치료완료 후에 중대한 박테리아성, 진균성, 신규 또는 재활성 바이러스감염이 발생할 수 있다. 치명적인 감염이 보고되었다.

소포성 림프종 연구에서, 추적 방문을 포함한 모든 단계의 연구에서 높은 빈도로 감염이 관찰되었으며, 유지요법에서 가장 높은 빈도를 보였다. 추적 방문 단계에서, 유도요법으로 벤다무스틴과 이 약을 투여한 환자에서 3-5등급의 감염이 더 많이 관찰되었다.

9) B형 간염 재활성화

몇몇 경우에 전격감염을 일으키는 B형 간염 바이러스 재활성화, 간부전 그리고 사망이 이 약을 포함해

항CD20 항체를 투여받은 환자에서 발생할 수 있다.
이 약의 투여를 시작하기 전에 모든 환자들에 대해 B형 간염 바이러스 스크리닝 검사를 실시해야 한다. 최소한, HBsAg와 HBcAb 검사를 실시한다. 이는 가이드라인에 따라 적절한 표지자로 보완될 수 있다. 활성 B형 간염 질환이 있는 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 혈청검사 결과 B형 간염 양성인 환자는 이 약을 투여하기 전에 간질환 전문가의 자문을 구하고, 간염 재활성화를 예방하기 위해 국내 치료표준지침에 따라 모니터링 및 관리한다.
10) 진행성 다초점 백색질뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)
이 약을 투여한 환자에서 진행성 다초점 백색질뇌증(PML)이 보고되었다. 신경학적 증상이 새롭게 나타난 환자는 PML의 진단을 고려해야 한다. PML의 증상은 특징적이지 않고, 영향 받은 뇌 부분에 따라 다양할 수 있다. 흔한 증상으로는 피질척수로 소견(예, 근육 약화, 마비 및 감각장애), 감각이상, 소뇌성 증상, 시야결손이 있는 운동증상이다. '피질'로 간주되는 일부 징후/증상 (예, 언어상실증 또는 시공간 혼동)이 발생할 수 있다. PML 평가에는 신경전문의 자문, 뇌 MRI(magnetic resonance imaging), 요추천자(JC viral DNA에 대한 CSF testing) 등을 포함한다. 병용 화학요법 또는 면역억제치료의 중단 또는 감량도 고려해야 한다. PML의 평가와 치료를 위해서는 신경전문의의 자문을 받아야 한다.
11) 예방접종
이 약 투여 후 생백신 또는 약독화 바이러스 백신 사용의 안전성은 연구되지 않았다. 이 약의 치료기간과 B-세포 회복까지 생바이러스 백신의 접종은 권장되지 않는다.
이 약의 자궁 내 노출 및 영아에 대한 생바이러스 백신 접종: 임신 중 이 약에 노출된 모체의 영아에서 B 세포가 고갈될 가능성이 있으므로, 생바이러스 백신 접종의 안전성과 시점을 소아 의료전문가와 논의해야 한다. 임신 중에 이 약에 노출된 여성의 영아는 B 세포 농도가 정상 범위에 들어올 때까지 생백신 접종을 미루는 것을 고려해야 한다('6. 임부에 대한 투여'항 참고).

○ 루푸스 신장염
1) 감염
활성 감염이 있는 경우에는 이 약을 투여해서는 안 된다. 재발 또는 만성 감염의 병력이 있는 환자에게 이 약 투여를 고려할 경우에는 주의가 필요하다. 이 약 치료 기간과 치료완료 후에 중대한 박테리아성, 진균성, 신규 또는 재활성 바이러스감염이 발생할 수 있다. 루푸스 신장염에 이 약을 투여한 환자에서 치명적인 감염이 보고되었다.
이 약의 투여를 시작하기 전에 모든 환자들에 대해 B형 간염 바이러스 스크리닝 검사를 실시해야 한다. 최소한, HBsAg와 HBcAb 검사를 실시한다. 이는 가이드라인에 따라 적절한 표지자로 보완될 수 있다. 활성 B형 간염 질환이 있는 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 혈청검사 결과 B형 간염 양성인 환자는 이 약을 투여하기 전에 간염 재활성화를 예방하기 위해 국내 치료표준지침에 따라 모니터링 및 관리한다.
2) 호중구감소증
루푸스 신장염 치료를 위해 이 약을 투여한 환자에서 열성 호중구감소증을 포함하는 중증이고 치명적인 호중구감소증이 보고되었다. 호중구감소증을 경험한 환자는 소실될 때까지 정기적인 실험실 검사로 면밀히 모니터링 해야 한다. 치료가 필요하면 가이드라인에 따라 투여하고, 과립구집락 자극인자(granulocytes colony stimulating factors, G-CSF) 투여를 고려해야 한다. 동반 감염 징후는 적절하게 처치해야 한다.
3) 주입관련반응 (IRR)
루푸스 신장염 환자에서 주입관련반응(IRR)이 이 약의 최초 1000mg 주입 중 빈번하게 발생하였다. 주입관련반응은 대부분 경증(1등급) 내지 중등도(2등급)이었으며, 주입을 일시적으로 중단하거나 감속함으로써 조절이 가능하였다(표 8 참고). 그러나 증상치료가 필요한 중증(3등급) 및 치명적(4등급) 주입관련

반응도 보고되었다. 예방에 관한 정보는 '용법용량'을 참고한다.
다음의 경우에는 이 약의 추가 주입을 중단해야 한다.
● 급성 치명적 호흡기 증상
● 4등급 (예, 치명적) 주입관련반응 또는,
● (1차 주입을 재개한 이후 또는 다음 주입기간 동안) 3등급 주입관련반응이 2차로 발생한 경우(지속적/재발성)
기존에 심장 또는 폐 질환이 있는 환자는 주입기간 전체와 주입 이후에도 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 저혈압이 이 약 투여 중에 일어날 수 있다. 그러므로 이 약의 매 주입 12시간 전부터 투여 내내, 그리고 주입 완료 후 첫 1시간까지 고혈압 치료 보류를 고려해야 한다. 고혈압위기의 급성 위험이 있는 환자는 고혈압 치료제 투여 보류에 따른 유익성과 위해성을 평가해야 한다.
4) 진행성 다초점 백색질뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)
만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 소포성 림프종(FL) 치료를 위해 이 약을 투여한 환자에서는 진행성 다초점 백질뇌병증(PML)이 보고된 바 있으나, 루푸스 신장염(LN) 환자를 대상으로 한 통합(pooled) 위약대조 임상시험에서는 보고되지 않았다. PML 가능성에 대한 조사 기간 동안에는 이 약 투여를 중단해야 하며, PML이 확진된 경우에는 영구 중단해야 한다. 병용 면역억제치료의 중단 또는 감량도 고려해야 한다. PML의 평가와 치료를 위해서는 신경전문의의 자문을 받아야 한다.
5) 예방접종
이 약 투여 후 생백신 또는 약독화 바이러스 백신 사용의 안전성은 연구되지 않았다. 이 약의 치료기간과 B-세포 회복까지 생바이러스 백신의 접종은 권장되지 않는다.
이 약의 자궁 내 노출 및 영아에 대한 생바이러스 백신 접종: 임신 중 이 약에 노출된 모체의 영아에서 B 세포가 고갈될 가능성이 있으므로, 생바이러스 백신 접종의 안전성과 시점을 소아 의료전문가와 논의해야 한다. 임신 중에 이 약에 노출된 여성의 영아는 B 세포 농도가 정상 범위에 들어올 때까지 생백신 접종을 미루는 것을 고려해야 한다('6. 임부에 대한 투여'항 참고).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약 또는 구성성분에 대한 알려진 과민반응이 있는 환자

3. 이상사례
○ 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 소포성 림프종(FL)
이 약은 다양한 혈액암(예.만성림프구성백혈병 및 저위험군 비호지킨림프종) 환자를 대상으로 주로 화학요법(CHOP, CVP, 클로람부실 혹은 벤다무스틴)과 병용요법에 대해 임상시험이 진행되었다. 약 4900명의 임상시험에 참여한 환자의 안전성 정보를 기재하였다.
가장 심각한 부작용은 다음과 같았다.
- 주입 관련 반응은 만성림프구성백혈병 환자에서 좀 더 일반적으로 나타났다.
- 종양용해증후군은 종양 부담이 더 크거나 순환 림프구 수가 더 많은 환자 혹은 신장애 환자에서 좀 더 일반적으로 나타났다.
- 혈소판감소증은 1주기에서 치명적일 수 있다.
이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔하게 관찰된 부작용은 주입관련반응, 호중구감소증, 설사, 변비, 기침이었다.
다양한 적응증에서 다른 화학 요법과 병용요법으로 사용된 이 약의 약물이상반응은 아래 표와 같다. 각 약물이상반응에 대한 빈도는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100)로 분류하였다. 약물이상반응의 빈도는 주요 임상시험에서 관찰 된 가장 높은 빈도(각 관련 대조군과 비교하여 차이가 2% 이상 발생한 약물이상반응)에 따른다.

표9. 만성 림프구성 백혈병(CLL) 및 비호지킨림프종(NHL)에서 이 약의 약물이상반응

약물이상반응 (MedDRA) 기관계 대분류	3-5 등급 %	모든 등급 %	빈도 (모든 등급)
손상, 중독 및 시술 합병증			
주입관련반응‡	21.2	71.6	매우 흔하게
혈액 및 림프계 장애			
호중구감소증	46.8	50.7	매우 흔하게
혈소판감소증	11.2	15.4	매우 흔하게
빈혈	6.9	12.4	매우 흔하게
백혈구감소증	8.7	12.5	매우 흔하게
발열성 호중구감소증	6.6	7.0	흔하게
파종 혈관 내 응고#	0.1	0.3	흔하지 않게
감염 및 기생충 감염			
상기도감염	2.0	22.1	매우 흔하게
부비동염	1.0	12.3	매우 흔하게
대상포진	1.6	11.0	매우 흔하게
폐렴	5.4	10.9	매우 흔하게
요로 감염	2.9	11.8	매우 흔하게
비염	<1	8.3	흔하게
코인두염	<1	10.8	매우 흔하게
인두염	0	4.3	흔하게
구강 헤르페스	<1	6.3	흔하게
인플루엔자	<1	5.2	흔하게
폐 감염	2.5	4.4	흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태			
발열	2.4	20.3	매우 흔하게
무력증	1.0	11.8	매우 흔하게
가슴통증	<1	5.4	흔하게
피로	2.5	34.0	매우 흔하게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
기침	<1	30.8	매우 흔하게
구강인두 통증	<1	9.6	흔하게
비충혈	0	7.4	흔하게
콧물	0	3.9	흔하게
대사 및 영양 장애			
저칼륨혈증	1.0	7.4	흔하게
종양용해증후군	1.8	4.2	흔하게
고요산혈증	<1	3.7	흔하게
근골격 및 결합 조직 장애			
관절통	<1	15.9	매우 흔하게
허리통증	<1	13.5	매우 흔하게
사지통증	1.0	10.3	흔하게
뼈통증	<1	5.3	흔하게
근골격 흉부 통증	<1	2.5	흔하게
각종 정신 장애			

불면증	<1	14.3	매우 흔하게
불안증	<1	6.2	흔하게
우울증	<1	4.7	흔하게
신장 및 요로 장애			
배뇨장애	<1	2.7	흔하게
요실금	<1	2.9	흔하게
각종 혈관 장애			
고혈압	1.47	6.2	흔하게
임상검사			
호중구수 감소	2.1	2.1	흔하게
체중 증가	0	2.1	흔하게
백혈구수 감소	2.1	2.1	흔하게
심장			
심방세동	1.1	2.6	흔하게
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)			
피부의 편평세포암종	1.2	2.1	흔하게
기저 세포 암종	1.0	2.9	흔하게
각종 위장관 장애			
변비	<1	32.4	매우 흔하게
설사	2.5	28.4	매우 흔하게
소화불량	0	8.6	흔하게
치질	<1	2.5	흔하게
피부 및 피하 조직 장애			
탈모증	0	12.6	매우 흔하게
가려움	<1	10.6	매우 흔하게
습진	0	2.9	흔하게
각종 신경계 장애			
두통	<1	16.8	매우 흔하게

‡ 주입 도중 혹은 주입 후 24시간 내에 발생한 모든 이상사례로 정의됨

치명적인 사건을 포함하는 파종 혈관 내 응고(DIC)가 이 약을 투여 받는 환자의 임상시험 및 시판 후 조사에서 보고되었음

저위험성비호지킨림프종 환자의 유지요법:

GAO4753g에서, 벤다무스틴 단독투여군 환자들은 6개월간 유도요법으로만 투여한 반면, 이 약과 벤다무스틴 병용투여군 환자들은 유도요법 이후 이 약 유지요법을 지속하였다. 이 약의 유지요법 기간 동안 가장 흔한 약물이상반응은 기침(20.3%), 호중구감소증(12.7%), 상기도감염(12.0%), 설사(10.1%), 기관지염(9.5%), 동염(9.5%), 구역(8.9%), 피로(8.9%), 주입관련반응(8.2%), 요로감염(7.0%), 코인두염(7.0%), 발열(7.0%), 관절통(6.3%), 구토(5.7%), 발진(5.7%), 폐렴(5.1%), 호흡곤란(5.1%) 사지통증(5.1%)이었다. 가장 흔한 3-5등급 약물이상반응은 호중구감소증(10.8%), 열성 호중구감소증(1.9%), 빈혈, 저혈소판증, 폐렴, 패혈증, 상기도감염 및 요로감염(모두 1.3%)이었다.

1) 선택된 약물이상반응에 대한 설명

① 주입관련반응(IRRs) : 주입관련반응과 연관되어 가장 빈번하게 보고된(5% 이상) 증상은 구역, 구토, 설사, 두통, 어지러움, 피로, 오한, 발열, 저혈압, 홍조, 고혈압, 빈맥, 호흡곤란, 그리고 가슴불편함 이었다. 기관지연축, 후두 및 인후 자극, 천명, 후두 부종과 같은 호흡기 증상과 심방세동과 같은 심장 증상도 보고되었다.

(1) 만성 림프구성 백혈병
주입관련반응의 빈도는 최초 이 약 1000mg 주입시에 65%였다(3-4등급 주입관련반응을 겪은 환자는 20%). 7%의 시험대상자가 투여 중단을 초래하는 주입관련반응을 경험하였다. 두 번째 1000mg 주입시 주입관련반응의 발생률은 3%이었고, 그 다음 투여시에 1%이었다. 1주기의 첫 번째 1000mg 투여 후 3-5등급의 주입관련반응은 보고되지 않았다.
주입관련반응을 예방하기 위해 권장받은 조치(적절한 코르티코스테로이드, 경구 진통제/항히스타민제, 첫 번째 투여시 오전 항고혈압약물의 생략, 1주기 첫 번째 용량을 2일에 걸쳐 투여)를 취한 환자는 모든 등급의 주입관련반응 발생률이 감소되었다. 3-4등급 주입관련반응의 비율(상대적으로 적은 숫자의 환자에 근거한)은 완화 조치를 취하기 전과 후에 있어 비슷하였다.
(2) 비호지킨림프종
1주기에서 전체 주입관련반응 발생률은 대조군의 환자와 비교할 때 이 약과 화학요법을 투여받은 환자에서 더 높았다. 이 약과 화학요법을 투여받은 환자에서 주입관련반응의 발생률은 제 1일에 가장 높았고 이후 주입 시에 점차 감소되었다. 감소하는 경향은 이 약의 유지요법에서도 지속되었다.
전체적으로 이 약 중단으로 이어진 주입관련반응을 경험한 환자는 4%였다.
이전에 치료를 받은 적이 없는 소포성 림프종 환자에서 1주기 후 이 약의 단기간(약 90분) 주입의 안전성 프로파일을 확인하기 위해 설계된 연구 MO40597에서, 주입관련반응의 발생률, 중증도 및 증상 유형은 표준 주입 속도로 투여된 주입을 받은 환자에서 관찰된 것과 유사했다.
② 호중구감소증 및 감염 :
(1) 만성 림프구성 백혈병
호중구감소증의 빈도는 리툭시맙과 클로람부실을 병용투여한 군보다 이 약과 클로람부실을 병용투여한 군이 더 높았고, 호중구감소증은 자발적으로 회복되거나 과립구집락자극인자(granulocyte colony-stimulating factors) 투여 시에 회복되었다. 감염의 빈도는 이 약과 클로람부실을 병용투여한 군에서 38%, 리툭시맙과 클로람부실을 병용투여한 군에서 37%이었다(3-5등급 반응은 각각 12%와 14%로 보고되었고, 모든 투여군에서 치명적인 경우는 1%미만으로 보고되었다). 지속성 호중구감소증(이 약과 클로람부실 병용투여군 2%, 리툭시맙과 클로람부실 병용투여군 4%)과 후발성 호중구감소증(이 약과 클로람부실 병용투여군 16%, 리툭시맙과 클로람부실 병용투여군 12%)도 보고되었다.
(2) 비호지킨림프종
이 약과 화학요법을 투여받은 군에서, 호중구감소증의 발생률은 유도요법동안 위험률이 증가하였고 대조군과 비교할 때 더 높았다. 지속성 호중구감소증과 후발성 호중구감소증의 발생률은 이 약과 화학요법을 투여받은 군에서 각각 3%, 7%이었다. 감염 발생률은 이 약과 화학요법을 투여받은 군에서 81%이었다(3-5등급 이상사례는 23%, 치명적인 경우는 2%). G-CSF 예방요법을 받은 환자에서 3-5등급 감염의 비율은 낮았다.
③ 혈소판감소증 및 출혈:
(1) 만성 림프구성 백혈병
혈소판감소증의 빈도는 리툭시맙과 클로람부실을 병용투여한 군보다 이 약과 클로람부실을 병용투여한 군에서 특히 1주기 동안, 더 높았다. 이 약과 클로람부실을 병용투여한 환자의 4%가 급성 혈소판감소증을 경험하였다(이 약 투여후 24시간 이내에 발생). 전반적인 출혈의 발생 빈도는 이 약을 투여한 군과 리툭시맙을 투여한 군이 비슷하였다. 치명적인 출혈의 발생 숫자는 두 투여군이 동일하였다; 그러나, 이 약을 투여한 환자에서 모든 이상사례는 1주기에서 보고되었다. 저혈소판증과 출혈 사이에 명확한 인과관계는 밝혀지지 않았다.
(2) 비호지킨림프종
혈소판 감소증은 이 약과 화학요법을 투여받은 군의 1주기에서 더 빈번하게 발생했다. 주입중 또는 주입이 끝난 후 24시간 이내에 발생한 혈소판 감소증(급성 혈소판감소증)은 대조군보다 이 약과 화학요

법을 투여받은 환자에서 더 빈번하게 관찰되었다. 출혈성 이상사례 발생률은 모든 치료군에서 유사하였다. 출혈과 3-5등급 출혈은 각각 환자의 12%, 4%에서 발생하였다. 1%미만의 환자에서 치명적 출혈이 발생하였지만 1주기에서 이러한 치명적 이상사례는 발생하지 않았다.

④ 근골격계

(1) 만성 림프구성 백혈병

근골격계와 관련하여 통증을 포함한 이상사례(System Organ class에 따른 모든 사례)는 이 약을 투여한 군의 발생률이 리툭시맙을 투여한 군보다 더 높았다.(18% vs. 15%)

(2) 비호지킨림프종

근골격계와 관련하여 통증을 포함한 이상사례(System Organ class에 따른 모든 사례)는 G+B군의 발생률이 B단독투여군보다 더 높았다.(41% vs. 29%)

2) 임상시험에서의 추가적인 안전성 정보

① 진행성 다초점 백색질뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) : 비호지킨림프종에 이 약을 투여한 환자에서 진행성 다초점 백색질뇌증(PML)이 보고되었다.

② B형 간염 재활성화 : 이 약을 투여한 경우에 B형 간염 재활성화가 보고되었다.

③ 기존 심장상태의 악화 : 이 약을 투여받은 시험대상자에서 치명적인 심장 반응이 보고되었다.

④ 위-장 천공: 이 약을 투여한 환자들(주로 비호지킨림프종)에서 위-장 천공 사례가 보고되었다.

3) 실험실적 이상

일시적인 간효소(AST, ALT, ALP) 증가가 이 약의 첫 번째 투여 후 짧게 관찰되었다.

추가 정보는, '1) 선택된 약물이상반응에 대한 설명' 중 '② 호중구감소증, ③ 혈소판감소증'을 참고한다.

○ 루푸스 신장염

REGENCY 연구에서 ISP/RPS 2003 기준 Class III 또는 IV 루푸스 신장염(Class V가 동반되거나 동반되지 않은 경우 모두 포함: Class III, IV, III+V, IV+V) 환자를 대상으로 이 약의 안전성과 유효성이 평가되었으며, NOBILITY 연구에서도 Week 76까지의 임상적 근거가 뒷받침되었다.

REGENCY(CA41705) 연구는 이 약과 미코페놀레이트 모페틸(MMF) 및 코르티코스테로이드로 구성된 표준요법을 병용 투여받은 136명의 환자를 포함한 제3상 임상시험이다('9. 전문가를 위한 정보' 참고).

NOBILITY(WA29748) 연구는 이 약과 MMF/미코페놀산(MPA), 코르티코스테로이드로 구성된 표준요법을 병용 투여받은 64명의 환자를 포함한 제2상 임상시험이다.

루푸스 신장염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약 투여 시 가장 흔하게 관찰된 약물이상반응은 상기도 감염, COVID-19, 요로 감염이었다.

표준요법과 병용요법으로 사용된 이 약의 약물이상반응은 아래 표와 같다. 각 약물이상반응에 대한 빈도는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, <1/100)로 분류하였다.

표10. 루푸스 신장염에서 이 약의 약물이상반응

약물이상반응 (MedDRA) 기관계 대분류	3-5 등급 %	모든 등급 %	빈도 (모든 등급)
감염 및 기생충 감염			
상기도 감염	0	29	매우 흔하게
COVID-19	5.0	22.5	매우 흔하게
요로 감염	3.0	21.0	매우 흔하게
기관지염	0	14.0	매우 흔하게
폐렴	2.0	9.5	흔하게
단순 포진	0	2.5	흔하게
손상, 중독 및 시술 합병증			

주입관련반응	1.5	13.5	매우 흔하게
혈액 및 림프계 장애			
중성구 감소증	7	14	매우 흔하게

1) 선택된 약물이상반응에 대한 설명

① 감염

감염은 이 약 투여군 환자의 72.0%, 위약군 환자의 61.7%에서 보고되었다. 가장 흔히 보고된 감염은 상기도 및 하기도 감염이었다. 3-5등급 감염은 이 약 투여군 환자의 11.5%, 위약군 환자의 9.8%에서 보고되었으며, 사망에 이른 감염은 이 약 투여군 환자의 1%, 위약군 환자의 0.5%에서 보고되었다('1. 경고'항 참고).

② 호중구감소증

호중구감소증 및 관련 사례는 이 약 투여군 환자의 14.0%, 위약군 환자의 6.2%에서 보고되었다. 3-4등급 호중구감소증은 이 약 투여군 환자의 7%, 위약군 환자의 0.5%에서 보고되었다. 대부분의 호중구감소증 및 관련 사례는 자발적으로 또는 과립구 집락 자극 인자(G-CSF) 투여로 회복되거나 호전되었다('1. 경고'항 참고).

③ 주입관련반응

주입관련반응은 이 약 투여군 환자의 13.5%, 위약군 환자의 10.4%에서 보고되었다. 두 군 모두에서 주입관련반응은 대부분 1-2등급이었으며, 1차 주입 중 또는 이후에 발생하였다. 3-4등급 주입관련반응은 이 약 투여군 환자의 1.5%, 위약군 환자의 0.5%에서 보고되었으며, 모든 3-4등급 사례는 1차 또는 2차 주입 중 또는 이후에 발생하였다. 주입관련반응의 발생률 및 중증도는 후속 주입에서 감소하였다. 5등급 주입관련반응은 보고되지 않았다('1. 경고'항 참고).

REGENCY 연구에서는 가장 흔한 주입관련반응 징후/증상으로 두통, 오심 및 구토가 보고되었다. NOBILITY 연구에서는 발열 및 빈맥이 가장 흔한 주입관련반응 증상이었다.

<재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과>

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 53명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 64.15%(34/53명, 총 135건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 5.66% (3/53명, 3건)	예상하지 못한 약물이상반응 28.30% (15/53명, 22건)
흔하게 (≥1/100, <1/10)	임상 검사	혈소판 수 감소	혈액 빌리루빈 증가
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물	대장암	대장암
	혈액 및 림프계 장애	-	혈구 감소증
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	안면 부종, 통증
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	저산소증, 빈호흡
	피부 및 피하 조직 장애	-	식은땀, 두드러기
	근골격 및 결합 조직 장애	-	근육통, 관절 종창
	각종 신경계 장애	-	감각 저하, 지각 이상
	각종 심장 장애	-	두근거림
	대사 및 영양 장애	-	섭식 저하

4. 일반적주의

1) 생물의약품등의 추적가능성을 개선하기 위하여, 투여된 이 약의 제품명과 배치 번호를 명확하게 기

록해두어야 한다. 이 약을 다른 생물의약품으로 대체하는 것은 처방의사의 동의를 필요로 한다.
2) 운전이나 기계조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았다. 주입관련 증상을 경험한 환자는 증상이 완화될 때까지 운전이나 기계조작을 하지 않는 것이 권장된다.

5. 상호작용
약물-약물 상호작용에 관한 공식적인 연구는 실시되지 않았다.

6. 임부, 수유부, 가임여성, 소아, 고령자, 신장애, 간장애 환자에 대한 투여
1) 임부 : 이 약은 산모의 유익이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하지 않는 한 임신기간 중 투여해서는 안 된다. 가임여성은 이 약 투여기간과 치료 종료 후 18개월까지 효과적인 피임을 해야 한다. 임신 중에 이 약에 노출된 여성의 영아는 B세포 농도가 정상 범위에 들어올 때까지 생백신 접종을 미루는 것을 고려해야 한다.
임부에서의 연구는 실시되지 않았다. Cynomolgus 원숭이를 대상으로 한 생식·발생 독성시험에서 배태자 독성 또는 최기형성의 증거는 없었으나, 출생자의 B 림프구는 완전히 고갈되는 현상을 보였다. 그러나 출생 6개월 이내에 B 세포수 및 면역기능은 정상적으로 회복되었다. 뿐만 아니라, 출생자의 오비누투주맙 혈청 농도는 출산 후 28일 째 모체의 혈청 농도와 유사하였으므로, 이 약이 태반을 통과함을 암시한다.
2) 수유부 : 사람 면역글로불린G는 모유 중으로 분비되며 영아에 대한 위해 가능성 및 흡수 가능성이 알려져 있지 않기 때문에, 이 약 치료기간과 마지막 투여 후 18개월까지 수유 중단이 권장된다. 동물연구에서 이 약의 모유분비가 나타났다.
3) 소아 : 18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
4) 고령자 :
(1) 만성 림프구성 백혈병
만성 림프구성 백혈병에 대한 주요 임상시험(pivotal trial)에서, 이 약과 클로람부실을 병용투여한 만성 림프구성 백혈병 시험대상자의 46%(336명중 156명)가 75세 이상이었다(연령 중앙값 74세). 75세 이상의 시험대상자는 75세 미만의 시험대상자보다 중대한 이상사례 및 사망에 이른 이상사례를 더 많이 경험하였다. 75세 이상 시험대상자와 75세 미만 시험대상자 간에 유의한 유효성 차이는 관찰되지 않았다. 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다.
(2) 비호지킨림프종
iNHL에 대한 주요 임상시험에서 65세 이상의 환자는 중대한 이상사례 및 치료중단이나 사망에 이른 이상사례가 65세 미만의 환자보다 더 많았다. 65세 이상 환자의 63%가 중대한 이상사례를 경험하였고, 26%가 치료중단에 이른 이상사례를 경험한 반면에, 65세 미만 환자에서는 중대한 이상사례와 치료 중단에 이른 이상사례를 각각 43%, 13%에서 경험하였다. 임상적으로 의미 있는 유효성 차이는 관찰되지 않았다.
(3) 루푸스 신장염
65세 이상 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
5) 신장애 환자 :
(1) 만성 림프구성 백혈병
만성 림프구성 백혈병에 대한 주요 임상시험(pivotal trial)은 크레아티닌 청소율이 70mL/min 미만인 환자를 대상으로 하였으며 이 약과 클로람부실을 병용투여한 만성 림프구성 백혈병 시험대상자의 27%(336명중 90명)가 중등도 신장애(크레아티닌 청소율 <50mL/min)였다. 이러한 시험대상자는 크레아티닌 청소율이 50mL/min 이상인 시험대상자보다 중대한 이상사례 및 사망에 이른 이상사례를 더 많이 경험하였다. 크레아티닌 청소율이 50mL/min미만인 환자와 50mL/min이상인 시험대상자 간에

유의한 유효성 차이는 관찰되지 않았다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자는 이 임상시험에서 제외되었다.
(2) 비호지킨림프종
iNHL에 대한 주요 임상시험에서, 환자의 7.7%(GAO4753g: 204명 중 14명)와 5%(BO21223: 698명 중 35명)가 중등도 신장애(크레아티닌 청소율 <50mL/min)였다. 이러한 시험대상자는 크레아티닌 청소율이 50mL/min 이상인 시험대상자보다 중대한 이상사례, 3~5등급 이상사례 및 치료중단에 이른 이상사례(연구BO21223에 한함) 를 더 많이 경험하였다. 크레아티닌 청소율이 40mL/min 미만인 환자는 이 임상시험에서 제외되었다.
(3) 루푸스 신장염
이 약의 집단 약동학 분석 결과, 루푸스 신장염 환자에서 크레아티닌 청소율은 오비누투주맙의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 경증 또는 중등도 신장애 환자에서 오비누투주맙의 약동학은 정상 신기능을 가진 환자와 유사하였다. 중증 신장애 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 공식적으로 연구되지 않았다('용법용량' 참고).
6) 간장애 환자 : 간장애 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

7. 과량투여시의 처치
사람을 대상으로 한 임상연구에서 과량 투여 경험이 없다. 이 약에 대한 임상연구에서, 주입 당 50mg부터 2000mg까지 범위의 용량이 투여되었다. 이러한 연구에서 보고된 이상사례의 빈도와 강도는 용량의존적이지 않았다.
과량 투여시에는 즉시 주입을 휴약하거나 감량하고 면밀히 감독해야 한다. 혈구수에 대한 정기적인 모니터링의 필요, B-세포가 고갈된 환자에서의 감염 위험성 증가에 대해 고려해야 한다.

8. 적용상의 주의
1) 바이알의 보관조건 : 2-8℃에서 보관하고, 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않는다. 빛으로부터 보호하기 위하여 바이알은 원포장 그대로 보관한다. 얼리지 말고, 흔들어 사용하지 않는다.
2) 조제된 주입액의 보관조건
① 2-8℃에서 24시간 보관 후 실온(30℃ 이하)에서 48시간(주입시간 포함)까지 물리화학적으로 안정함이 입증되었다.
② 그러나 미생물학적 측면을 고려하여, 조제된 주입액은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 주입액의 보관시간 및 조건에 대한 책임은 사용자에게 있으며 무균으로 관리 및 검증된 조건하에서 희석하지 않는 한 일반적으로 2-8℃ 에서 24시간을 초과하여 보관하지 않는다.
③ 이 약은 항균 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 주입액의 조제 과정에서 주입액이 미생물학적으로 취약한 상태임을 고려해야 한다.
3) 희석액 조제
① 이 약은 무균 조작이 가능한 전문가가 조제해야 한다. 멸균 주사침과 주사기를 사용하여 이 약을 준비한다.
② 만성 림프구성 백혈병 2-6주기, 소포성 림프종 전체 주기 및 루푸스 신장염 치료 전체 기간: 바이알에서 이 약을 40mL 취하여 폴리염화비닐(PVC) 또는 non-PVC 폴리올레핀백에 든 0.9% 생리식염주사액에 넣어 희석한다.
③ 만성 림프구성 백혈병의 경우에만 1주기, Day1 용량을 이틀에 걸쳐 투여하기 위한 주입용 백 준비 : 최초 1000mg 용량 투여시 2개의 주입용 백을 구분하기 위해, 1주기 Day 1 용량 100mg과 1주기 Day 1 또는 Day 2 용량 900mg에 대하여 각각 다른 용량의 백을 사용하는 것이 권장된다. 2개의 주입용 백을 조제하기 위해, 바이알에서 이 약을 40mL 취하여 무균, 비발열성의 0.9% 생리식염주사액이

포함된 100mL 주입용 백에 4mL를 희석하고 남아있는 36mL를 250mL PVC 혹은 non-PVC 폴리올레핀 주입용 백에 희석한다. 각각의 주입용 백에 명확히 라벨을 표시한다.

투여할 오비누투주맙의 양	이 약의 필요량	PVC 혹은 non-PVC폴리올레핀 주입용 백의 크기
100 mg	4 mL	100mL
900 mg	36 mL	250mL
1,000 mg	40 mL	250mL

④ 덱스트로스(5%) 용액과 같은 다른 희석제를 사용해서는 안된다.
⑤ 거품이 생기는 것을 막기 위하여 이 백을 서서히 거꾸로 하여 혼합한다.
⑥ 주사제는 투여 전 이물질 유무 및 변색여부를 육안으로 검사해야 한다.
4) 부적합성
① 이 약과 폴리염화비닐백, 폴리에틸렌백, 폴리프로필렌백, 폴리올레핀백, 폴리염화비닐(PVC), 폴리우레탄(PUR), 폴리에틸렌(PE) 주입세트, 제품 표면과 접촉하는 폴리에테르설폰(PES) 인라인 필터, 폴리카보네이트(PC)로 만들어진 주입 보조 3-way stopcock, 폴리에테르우레탄(PEU)으로 만들어진 카테터 간의 부적합성은 이 약을 0.9% 생리식염수와 희석한 후 0.4 mg/mL에서 20.0 mg/mL 농도 범위에서 나타나지 않았다. 희석된 주입액은 흔들거나 얼려서는 안 된다.
② 덱스트로스(5%)용액과 같은 다른 희석제는 시험된 적이 없으므로 희석에 사용해서는 안 된다.

9. 전문가를 위한 정보
임상시험 정보
루푸스 신장염ISN/RPS 2003 기준 Class III 또는 IV 루푸스 신장염(Class V가 동반되거나 동반되지 않은 경우 모두 포함: Class III, IV, III+V, IV+V) 환자를 대상으로, MMF 및 코르티코스테로이드로 구성된 표준요법과 병용투여된 이 약과 위약의 유효성과 안전성을 비교 평가하는 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관 임상시험(CA41705/REGENCY)이 수행되었다.
환자들은 신장 생검을 통해 진단된 활동성 또는 활동성/만성 ISN/RPS 2003 기준 Class III 또는 IV 증식성 루푸스 신장염(Class V가 동반되거나 동반되지 않은 경우 모두 포함: Class III, IV, III+V, IV+V) 환자였으며, 현재 또는 과거 항핵항체(ANA) 양성이고, 요중 단백질/크레아티닌 비율(UPCR)이 1 g/g 이상, 그리고 스크리닝 전 6개월 이내 또는 스크리닝 기간 중 정맥 메틸프레드니솔론(≥ 250 mg) 펄스 요법 또는 이에 상응하는 루푸스 신장염 치료를 최소 1회 이상 받은 이력이 있었다.
추정 사구체 여과율(eGFR)이 30 mL/min/1.73 m^2 미만이거나 투석 또는 이식이 필요한 환자, 신장 생검에서 50% 이상의 사구체 경화 소견이 있는 환자, 급속 진행성 사구체 신염이 있는 환자, 활동성 감염 증거가 있는 환자, 스크리닝 전 9개월 이내 또는 스크리닝 기간 중 항-CD20 치료를 받은 환자, 또는 스크리닝 전 2개월 이내 또는 스크리닝 기간 중 사이클로포스파미드, 타크로리무스, 사이클로스포린 또는 보클로스포린을 투여 받은 환자는 제외되었다.
총 271명의 환자가 1:1 비율로 무작위 배정되어, MMF 2-2.5 g/day 및 코르티코스테로이드 감량요법과 병용하여 이 약 1000 mg 또는 위약을 정맥 내 투여받았으며, 76주 동안 평가되었다. 이 약 투여군은 다시 1:1 비율로 무작위 배정되어, Day 1, Week 2, 24, 26, 50, 52에 이 약 1000 mg (Arm 1) 또는 Day 1, Week 2, 24, 26, 52에 이 약 1000 mg (Arm 2)을 정맥 내 투여받았다. 두 군을 통합한 이 약의 유효성 결과는 표 11에 제시되어 있다.
모든 환자는 경구용 프레드니손 0.5 mg/kg/day (최대 60 mg/day)을 투여받았으며, 이 용량은 Week 2까지 유지되었다. 프레드니손은 Day 15부터 감량을 시작하여, Week 24까지 5 mg/day의 목표 용량에 도달하도록 하였다. 프레드니손은 Week 24부터 Week 80까지 저용량 (5 mg/day)으로 유지되었다.
환자의 연령 중앙값은 31세였으며, 84.5%가 여성, 57.6%가 히스패닉 또는 라티노, 47.6%가 백인,

14.8%가 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. 신장 생검 분류에 따른 분포는 Class III 39.5%, Class IV 60.5%였으며, Class V가 동반된 경우는 31.4%였다. 기저 eGFR의 평균값 (SD)은 102.3 (±30.8) mL/min/1.73 m²였다. 기저 UPCR의 평균값 (SD)은 3.34 (±2.87) mg/mg이었으며, 환자의 42.2%에서 기저 UPCR이 3 mg/mg 이상이었다. 1차 평가변수는 Week 76에 완전 신장 반응(CRR)을 달성한 환자의 비율이었으며, 이는 다음 모든 기준을 충족한 경우로 정의되었다: UPCR < 0.5 g/g, 2009년도 만성 신장 질환 역학 협력(CKD-EPI) 방정식을 사용하여 산출한 eGFR이 기저치의 ≥ 85% 유지, 다음과 같은 병발성 사례(intercurrent events)가 발생하지 않음: 구제요법, 치료 실패, 사망 또는 조기 시험 중단.

주요 2차 평가변수에는 다음이 포함되었다: Week 76에 성공적인 프레드니손 감량과 함께 CRR을 달성한 환자의 비율(정의: Week 64부터 Week 76까지 프레드니손 > 7.5 mg/day 또는 이와 동등한 용량을 투여받지 않고, Week 76에 CRR 달성), Week 76에 단백뇨 반응을 달성한 환자의 비율(정의: UPCR < 0.8 g/g 달성 및 다음과 같은 병발성 사례가 발생하지 않음: 구제요법, 치료 실패, 사망 또는 조기 시험 중단), 그리고 Week 76까지 사망 또는 신장 관련 사건이 발생한 환자의 비율 (정의: 사망, 치료 실패, UPCR이 3 이상으로 50% 이상 증가한 경우 및/또는 eGFR이 60 미만으로 30% 이상 감소)

Week 76에 CRR을 달성한 환자의 비율은 위약과 표준요법을 병용투여한 환자(33.1%)에 비해 이 약과 표준요법을 병용투여한 환자(46.4%)에서 유의하게 높게 나타났다(표 11 참고).

이 약과 표준요법을 병용투여한 환자의 42.7%가 Week 64부터 Week 76까지 프레드니손을 7.5 mg/day 이하 또는 이와 동등한 용량으로 감량한 상태에서 Week 76에 CRR에 도달한 반면, 위약군에서는 환자의 30.9%가 이에 도달하였다 (표 11 참고).

표11. REGENCY 연구에서 루푸스 신장염 성인 환자의 유효성 결과 요약

	위약 + 표준요법 (N=136)	**이 약 + 표준요법 (N=135)**
1차 평가변수		
Week 76 완전 신장 반응(CRR) (%) 치료군 간 차이 (95% CI) p-값	33.1 (25.18, 41.00) 13.40 (1.95, 24.84) 0.0232	46.4 (37.95, 54.86)
CRR 구성 인자: UPCR < 0.5 g/g 기저 eGFR ≥ 85% 병발성 사례 발생하지 않음	 49 (36.0%) 103 (75.7%) 102 (75.0%)	 64 (47.4%) 113 (83.7%) 120 (88.9%)
주요 2차 평가변수 [a]		
Week 76 프레드니손 감량 성공 동반 CRR (%) 치료군 간 차이 (95% CI) p-값	30.9 (23.12, 38.65) 11.88 (0.57, 23.18) 0.0421	42.7 (34.32, 51.09)
Week 76 단백뇨 반응 (%) 치료군 간 차이 (95% CI) p-값	41.9 (33.62, 50.20) 13.68 (2.01, 25.36), 0.0227[b]	55.5 (47.09, 63.95)
기저치로부터 Week 76 까지 eGFR 평균값 변화 치료군 간 차이 (95% CI) p-값	2.31 (2.713) 3.84 (-1.83, 9.51) 0.1842	-1.54 (2.706)
기저치로부터 Week 76까지 사망 또는 신장 관련 사건 발생 치료군 간 차이 (95% CI) p-값	18.9 (12.11, 25.61) - 16.83 (- 27.42, - 6.23) 0.0026[c]	35.6 (27.50, 43.78)
Week 50 객관적 반응률(ORR) 치료군 간 차이 (95% CI) p-값	59.1 (50.80, 67.43) 8.36 (- 3.41, 20.12) 0.1670	50.7 (42.16, 59.22)
기저치로부터 Week 76 까지 FACIT-F 점수 평균값 변화 치료군 간 차이 (95% CI) p-값	1.76 (1.223) - 1.35 (- 3.89, 1.20) 0.2991	3.11 (1.212)

eGFR = 추정 사구체 여과율; FACIT-F = 만성질환 치료제 기능적 평가-피로

[a] 전반적인 제1종 오류(Type I error)를 통제하기 위해, 검정의 고정된 순서를 유지하는 폴백(fallback) 방법을 적용하였다.
[b] 다중성(multiplicity)을 고려하여, 통계적 유의성 검정은 유의수준 4%에서 수행하였다.
[c] p-값이 0.0026임에도 불구하고, 계층(hierarchy)에서 선행 주요 2차 평가변수가 충족되지 않았으므로 통계적 유의성을 주장할 수 없다.

이 약과 표준요법을 병용투여한 환자(18.9%)에서 사망 또는 신장 관련 사건 발생률은 위약과 표준요법을 병용투여한 환자(35.6%)에 비해 임상적으로 의미 있는 감소를 보였으나, 통계학적으로 유의하지 않았다(-16.83% 차이, [95% CI -27.42 ~ -6.23]).
하위군 분석
사전 정의된 1차 평가변수 분석 결과, 질병 활성도 하위군 전반에서 이 약의 일관된 치료 유익성이 확인되었다. REGENCY 연구는 개별 하위군에서 유효성을 평가할 수 있는 통계적 검정력은 없었다.
기저 UPCR이 3 g/g 이상인 환자 (n=114) 중에서는 이 약 투여군의 36.5%, 위약군의 17.7%가 CRR을 달성하였고(17.78% 차이 [95% CI 1.63 ~ 33.93%]), 기저 UPCR이 3 g/g 미만인 환자 (n=156) 중에서는 이 약 투여군의 52.0%, 위약군의 45.9%가 CRR을 달성하였다(7.77% 차이 [95% CI -7.71 ~ 23.25%]).
기저 생검 결과 Class IV 루푸스 신장염인 환자 (n=164) 중에서는 이 약 투여군의 44.2%, 위약군의 28.2%가 CRR을 달성하였고(15.17% 차이 [95% CI 0.80 ~ 29.54%]),기저 생검 결과 Class III 루푸스 신장염인 환자 (n=107) 중에서는 이 약 투여군의 49.5%, 위약군의 41.2%가 CRR을 달성하였다(7.05% 차이 [95% CI -11.52 ~ 25.63%]).
Class V 루푸스 신장염이 동반된 환자 (n=85) 에서는 이 약 투여군의 49.1%, 위약군의 23.7%가 CRR을 달성하였고(25.53% 차이 [95% CI 6.33 ~ 44.73%]), Class V 루푸스 신장염이 동반되지 않은 환자 (n=186)에서는 이 약 투여군의 45.0%, 위약군의 36.7%가 CRR을 달성하였다(8.82% 차이 [95% CI -5.16 ~ 22.80%]).

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(위해성 관리계획)** 「약사법」 제32조의 2, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제23조의2, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성 관리 계획 자료
신청일자	2025.10.02.	2025.10.02.	2025.10.02.
보완요청일자	2025.12.08.	2025.12.08.	2025.12.08.
보완접수일자	2026.05.07.	2026.05.07.	2026.05.07.
최종처리일자	2026.06.11.	2026.06.08.	2026.06.09.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

※ [붙임1] 및 [붙임2]는 '[별지 1] 의약품 품목허가 보고서'를 준용하여 해당사항을 작성하고, 조건부 허가 품목의 허가조건 변경은 작성 불필요

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시)

[별표1] 제2부 Ⅲ. 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과, 2. 새로운 용법용량

제출자료 / 구분	자료번호																					
	1	2		3				4						5				6		7	8	RMP
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
1. 새로운 효능효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
2. 새로운 용법·용량	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	○

*독성에 관한 자료(기타) 및 약리자료(ADME)의 경우, 신청한 적응증의 투여방법 및 용법용량이 기허가 적응증의 범위 내 포함됨에 따라 기허가 자료로 갈음 가능함.

*약리자료(효력)의 경우, 신청 효능효과에서의 오비누투주맙의 약리기전이 기허가 적응증과 동일함을 고려하여 기허가 자료로 갈음 가능함

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 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 및 행정사항]

- 오비누투주맙은 B 세포의 CD20에 결합하는 단클론항체로 효율적인 B 세포 고갈을 유도하며 만성 림프구성 백혈병 및 소포성 림프종 치료로 국내 허가되었음. 표준요법으로 치료 중인 활동성 루푸스 신장염 성인 환자를 대상으로 수행된 제3상 치료적 확증 임상시험(REGENCY)을 근거로 루푸스 신장염에 대한 효능효과 추가를 신청하였음. 신청 효능효과는 2025년 10월 17일에 미국에서 허가되었으며 2025년 12월 4일 유럽에서 승인되었음.
- 최초 허가 시 제출된 약리시험 자료에서 오비누투주맙의 B 세포 고갈 효과가 충분히 입증되었으며 신청 효능효과인 루푸스 신장염에서의 오비누투주맙의 약리기전은 B 세포 고갈로 기허가 적응증과 동일함을 고려 시 기허가 자료로 갈음 가능함.
- 본 변경신청은 활동성 루푸스 신장염 환자에서 표준 속도로 주입한 오비누투주맙의 유효성을 평가한 핵심 제3상 임상시험(REGENCY)와 제2상 NOBILITY 시험을 근거로 표준요법을 받고 있는 활동성 루푸스 신장염 성인 환자의 치료에 대한 오비누투주맙의 효능효과 추가를 진행하고자 함. 신청 용법용량은 2주마다 정맥 내에 실시되는 1000mg 2회 주입(최초 주입 및 제2주와 이후 제24주 및 26주)과 이후 6개월마다 1000mg 단회 주입이며, 오비누투주맙 투여를 표준 주입 속도에서 완료하고 3~5등급 IRR을 경험하지 않은 루푸스 신장염 환자에 대한 두 번째 주입 이후 약 90분의 오비누투주맙 SDI 투여를 포함한 용법용량을 추가 신청함.
- 루푸스 신장염 환자 대상으로 오비누투주맙 SDI 사용에 대한 임상시험 자료는 제출되지 않았으나, 오비누투주맙의 루푸스 신장염 임상시험들(REGENCY 및 NOBILITY)에서 개발된 통합 popPK 모델

을 사용하여 시뮬레이션한 PK 자료는 SDI 이후 오비누투주맙 노출 비율 및 범위가 표준 주입 이후 노출 비율 및 범위와 유사함이 확인되었으며, 표준 주입속도에서의 오비누투주맙 투여 이후 노출-안전성 관계의 탐색적 그래프 분석 및 로지스틱 회귀분석은 노출과 안전성 이상사례(IRR) 발생 간에 관계가 존재하지 않음을 보여주었음. 표준 주입속도와 SDI 시 노출의 유사성을 고려 시 루푸스 신장염 환자에서 SDI 사용 시 IRR 위험의 증가는 없을 것으로 기대됨. 또한 소포성 림프종 환자 대상 임상시험인 GAZELLE과 GALLIUM에서 투여속도 차이는 안전성 프로파일에 미치는 영향이 없음이 확인되었음. 루푸스 신장염 환자에서 SDI 사용은 오비누투주맙 투여 시 소요되는 시간을 줄일 수 있다는 유익성을 고려 시 루푸스 신장염 환자에서 SDI 투여는 타당함.

- 오비누투주맙 투여 시 C_{max}는 각 주입 종료 시점에 관찰되어 천천히 감소하는 양상을 보였으며 평균 C_{max}와 C_{trough}는 모두 52주차에 1000mg 투여 후 항정상태에 도달하였음. 체중, 알부민, 성별은 오비누투주맙 PK 매개변수에 영향을 주는 공변량으로 확인되었으나 약한 노출-반응으로 인해 별도의 용량 조정은 요구되지 않음. 오비누투주맙의 2-2-2 요법과 2-2-1 요법 간의 노출은 유사하였으며 오비누투주맙 투여군은 투여 초기인 4주차부터 99% 이상의 환자에서 B-세포 고갈이 발생했으며, 76주차까지 95% 내외의 높은 고갈률을 유지하였음.
- 활동성 루푸스 신장염 환자에서 오비누투주맙의 유효성은 1건의 핵심 3상 임상시험(REGENCY)와 1건의 보조적 제2상 임상시험(NOBILITY)로부터 76주차까지의 치료기간의 자료를 분석하여 입증하였으며, 근거 임상시험의 대상자는 신청 효능효과인 활성 루푸스 신장염 성인 환자를 적절히 대표하고 있으며 임상시험 설계는 활동 루푸스 신장염 환자에서 오비누투주맙의 치료 유효성 및 안전성을 평가하기에 적절히 설정되었음.
- 표준요법을 받고 있는 활동성 루푸스 신장염 성인 환자에서 오비누투주맙 치료는 76주차의 일차 평가변수인 CRR 달성률에서 위약 대비 통계적으로 유의미하고 임상적으로 의미있는 CRR 개선을 입증하였으며 민감도 분석 및 보조 분석, 하위군 분석에서 모두 일차 분석과 일관된 결과를 보였음.
- 오비누투주맙은 루푸스 신장염 환자에게 내약성이 우수했으며, 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았고 안전성 데이터는 오비누투주맙의 알려진 안전성 프로파일 및/또는 환자 모집단의 기저 질환과 일관성을 보였음. 오비누투주맙 투여는 위약군과 비교하여 전반적으로 환자-년으로 조정한 AE 발생률은 비슷했지만, SAE, 중대한 감염 SAE, 그리고 AESI에 대해서는 더 높은 발생률이 관찰되었으며 이는 COVID-19 관련 AE에 기인하였으며 오비누투주맙 기전 및 기허가 적응증에서의 안전성 프로파일을 고려 시 예상된 위험이었음.
- 2-2-2 및 2-2-1 오비누투주맙 요법 간에서는 일차 평가 변수 및 주요 이차 평가변수에서 유의미한 차이가 없었으며, 76주 이후 눈가림 치료 기간에서 오비누투주맙 치료는 184주차까지 지속적인 치료 이익을 보였음. 또한 안전성 측면에서 두 투여 요법 간에 전체 AE 발생률은 유사하였으나 SAE, 중대한 감염, 3~5등급 AE, 치명적인 결과를 동반한 AE 및 특별관심 이상사례는 2-2-1 요법에서 더 높게 나타났으나 투여 요법 차이에 의한 것이 아닌 것으로 확인되었음.
- 오비누투주맙 치료 환자에서 ADA는 매우 낮은 비율로 관찰되었으며, 확인된 단일 ADA 양성 사례는 약동학에 영향을 미치지 않았고, 주입 관련 반응이나 과민반응과도 관련이 없었음.

[약어 및 정의]

- ADCC antibody-dependent cellular cytotoxicity, 항체 의존성 세포독성
- ADCP antibody-dependent cellular phagocytosis, 항체 의존성 세포 포식
- CCOD clinical cutoff date, 임상 마감일
- CHMP Committee for Human Medicinal Products, 인체용 의약품 위원회
- CHOP cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손
- CNI calcineurin inhibitor, 칼시뉴린 억제제
- CRR complete renal response, 완전 신장 반응
- ESKD end-stage kidney disease, 말기 신장병
- FL follicular lymphoma, 소포성 림프종
- IRR infusion-related reactions, 주입 관련 반응
- INS idiopathic nephrotic syndrome, 특발성 신장 증후군
- ISN International Society of Nephrology, 국제 신장학회
- LN lupus nephritis, 루푸스 신장염
- MMF mycophenolate mofetil, 미코페놀레이트 모페틸
- MN membranous nephropathy, 막성 신장병증
- NHL non-Hodgkin's lymphoma, 비-호지킨 림프종
- RPS Renal Pathology Society, 신장병리학회
- SDI short-duration infusion, 단기간 주입
- SLE systemic lupus erythematosus, 전신 홍반성 루푸스
- UPCR urine protein-to-creatinine ratio, 소변 단백질 대 크레아티닌 비

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 명칭 : 가싸이바주(오비누투주맙)
- **작용기전** : IgG1 isotype의 CD20 항체 (*Type II, glycoengineered* 유전자재조합의약품)
  - 가싸이바주의 주성분 오비누투주맙은 IgG1 아형의 당변형된 재조합 인간화 제II형 항-CD20 단클론항체로, B 세포에서 유래하는 대부분의 악성 및 양성 세포에서 발견되는 CD20을 표적으로 작용함.
  - 오비누투주맙은 리툭시맙과 비교하여 다음 특성을 나타내며, 유효성 향상, 유사한 독성을 보임
    - Fc region에 glycoengineered 된 항체로써 자연살해세포와 대식세포의 FcγRIII 수용체 결합력이 증가하여 항체의존성 세포독성(ADCC) 및 항체의존성 식세포작용(ADCP)이 증가하였음.
    - CD20 항원에 대한 Type II 항체로써 직접적인 B세포 사멸(캐스파제 비의존적) 유도능이 증가하였음
    - CD20 항원에 대한 Type II 항체로써 보체의존성 세포독성(CDC)을 감소시켜, CD20 내재화를 최소화하여 효율적인 B 세포 고갈이 가능함.
- 신청 효능효과는 표준요법으로 치료 중인 활동성 루푸스 신장염 성인 환자의 치료이며 신청 용량은 2주 간격으로 정맥 내에 실시되는 1000 mg 2회 주입(최초 주입 및 제2주와 이후 제24주 및 제26주)과 이후 6개월 간격의 1000 mg 단회 주입임.

1.2. 기원 및 개발경위

- 오비누투주맙은 이전에 치료 받지 않은 만성 림프구성 백혈병(CLL) 치료를 위한 클로람부실과의 병용으로 최초 허가되었고, 이후 리툭시맙 또는 리툭시맙 포함 요법으로 치료를 받는 동안 또는 치료를 받은 후 6 개월까지 반응하지 않거나 진행된 소포성 림프종(FL) 환자의 치료에서 오비누투주맙과 벤다무스틴의 병용 후 오비누투주맙 유지요법, 이전에 치료 받지 않은 진행성 FL 환자의 치료시 오비누투주맙과 화학요법의 병용 후 오비누투주맙 유지요법으로 허가를 받았음
- 약 4.25시간(첫 번째 주입) 또는 약 3.25 시간(후속 주입)의 표준 주입 속도에서 오비누투주맙 1주기를 완료하고 3~5등급 주입 관련 반응(IRR)을 경험하지 않은 FL 환자의 경우, 오비누투주맙은 단기 주입한 제4상 임상시험 MP40597(GAZELLE) 및 표준 주입 속도에서 투여한 제3상 임상시험 BO21223(GALLIUM)을 근거로 오비누투주맙은 제2주기 이후에는 약 90분의 단기간 주입(SDI)으로 투여하도록 승인되었음.
- 이번 허가신청은 활동성 루푸스 신장염 환자에서 표준 속도로 주입한 오비누투주맙의 유효성을 평가한 핵심 제3상 임상시험(REGENCY)와 제2상 NOBILITY 시험을 근거로 표준요법을 받고 있는 활동성 루푸신 신염 성인 환자의 치료에 대한 오비누투주맙의 효능효과 추가를 진행하고자 함. 신청 용법용량은 2주마다 정맥 내에 실시되는 1000mg 2회 주입(최초 주입 및 제2주와 이후 제24주 및 26주)과 이후 6개월마다 1000mg 단회 주입이며, 오비누투주맙 투여를 표준 주입 속도에서 완료하고 3~5등급 IRR을 경험하지 않은 루푸스 신장염 환자에 대한 두 번째 주입 이후 약 90분의 오비누투주맙 SDI 투여를 포함한 용법용량을 추가 신청함.
- 신청 효능효과는 2025년 10월 17일 FDA에 표준치료를 받고 있는 활동성 루푸스 신장염 성인 환자의 치료로 허가되었으며, 2025년 12월 4일에 EMA로부터는 '마이코페놀레이트 모페틸(MMF)과의 병용요법으로 활동성 class III 또는 IV(Class V의 동반 유무와 관계없이) 루푸스 신장염을 앓는 성인

환자의 치료’ 로 승인받았음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 질환 개요

- 전신 홍반성 루푸스(SLE)는 주로 가임기 연령의 여성에서 발생하는 자가면역 류마티스성 질환으로 자가반응 B 세포가 핵심적인 역할을 수행하며, 자가항체를 생성하고 면역복합체 침착이 신장 조직에서 발생하여 염증 및 파괴로 이어지는 루푸스 신장염은 SLE의 장기를 위협하는 가장 흔한 증상이며 사망의 주요 원인임. 루푸스 신장염의 가장 흔한 임상적 특징은 단백뇨이며, 혈압, 고혈압, 혈량 과잉, 대사성 이상 및 신장 기능의 진행성 손상이 수반될 수 있음. 국제 신장학회(ISN)/신장병리학회(RPS) 2003 Class III 또는 IV 정의에 따른 신장 생검으로 입증되는 증식성 신장염의 존재로 확진함.
- 루푸스 신장염의 발생률은 전 세계에서 수행된 다수의 집단 기반 역학 연구에 따른 서로 다른 추정치에서 다양하며, 전체 연간 발생률은 두 성별에서 모두 연간 100,000명당 약 0.45 ~ 6.85명의 범위이며, 전체 유병률은 두 성별에서 모두 전 세계적으로 100,000명당 4.4 ~ 30.92명의 범위였음. 루푸스 신장염은 미국에서 유병률이 가장 높은 것으로 추정되었고, 영국에서 가장 낮은 유병률이 보고되었음.
- 루푸스 신장염은 면역복합체(IgG, IgA, IgM, C3, C1q 등)의 침착 위치와 염증 정도에 따라 ISN/RPS 분류에 따라 6가지 class로 구분되며, Class III/IV는 중증 루푸스 신장염으로 분류되며, 면역억제제(시클로포스파미드, 미코페놀산 모페틸 등) 치료가 필요하며, Class V는 소구체 기저막의 두께 증가가 특징이며, Class III/IV와 동반되면 중증으로 간주됨. 또한 Class VI는 이미 말기 신장병에 이른 경우로, 신장 기능 회복이 불가능함.

클래스	주요 특징	임상적 의미
I (최소 병변)	- 면역 복합체 침착이 있지만, 염증이 거의 없음	- 경미한 단백뇨 또는 혈뇨
II (증식성 병변)	- 면역 복합체가 신장 혈관의 중막에 침착	- 경미한 증상, 치료 필요성 낮음
III (소구체성 병변)	- 면역 복합체가 소구체에 침착, 염증 세포 침윤	- IIIa (경증): 소구체 내 염증 <50% IIIb (중증): 소구체 내 염증 ≥50%
IV (소구체 내 염증성 병변)	- IV-S (분절적): 일부 소구체에만 염증 IV-G (전구체성): 대부분의 소구체에 염증	- 중증 루푸스 신염, 면역억제제 치료 필요
V (막성 병변)	- 면역 복합체가 소구체 기저막에 침착, 소구체 내 염증이 동반될 수 있음	- V + III/IV: 중증 병변과 동반 시 치료 필요
VI (기능적 소실)	- 신장 기능이 완전히 상실된 상태 (말기 신장병)	- 투석 또는 신장 이식 필요

- 증식성 신장염(ISN/RPS Class III 또는 IV)은 말기 신장병(ESKD) 진행 위험이 높으며, 루푸스 신염 진단 후 10년 이내 환자의 약 10%에서 ESKD로 진행되며, 노르웨이 연구에서 모든 원인에 의한 사망의 표준화 사망률은 5.6으로 보고되었음.

- 루푸스 신장염의 치료법 및 한계점

- 활성 루푸스 신장염 치료의 일차 목표는 질병 과정을 중단시켜 신장 기능보존 및 ESKD 예방으로, 일반적 치료 원칙은 루푸스 신장염이 의심될 경우, 생검 결과를 기다리는 동안 신속하게 글루코코르티코이드 치료를 시작하여 급성 염증을 억제하며, 치료 시작 시점 및 질병 경과 중 사구체 여과율(GFR)이 감소한 환자는 LN 약물 용량을 조절해야함. 또한, 루푸스 신장염 환자 중 혈전증의 중대한 위험인자(심한 단백뇨 상황에서 낮은 혈청 알부민)가 있는 경우 전신 항응고 치료를 고려해야

함

- 루푸스 신장염의 표준치료는 항말라리아제 및 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS) 억제제, 하이드록시클로로퀸, 글루코코르티코이드이며, 최근 B-림프구 자극인자 억제제인 벨리무맙과 2세대 칼시뉴린 억제제인 보클로스포린이 승인되었음.
  · 하이드록시클로로퀸: 루푸스 신장염 치료지침 상 SLE 전체 관리에 필수적이며, 사망률 감소에 기여하나, 높은 독성으로 인해 낮은 GFR 시 용량 조절을 고려해야 함.
  · RAAS 억제제: 단백뇨성 LN 및 만성 신장병(CKD)에서 신장 보호 효과를 기반으로 하여 활동성, 새로 발병 또는 재발 환자 중 단백뇨가 조금이라도 증가한 경우 추가를 권고함
  · 글루코코르티코이드: 완전 신장 반응을 최대화하고 독성을 최소화하는 용법을 바탕으로 활동성, 새로 발병 또는 재발 LN 환자에게 정맥 글루코코르티코이드(1-3일) 후 경구 글루코코르티코이드(≤0.5 mg/kg/일)로 시작하여 6개월까지 ≤5 mg/일로 점진적으로 감량할 것을 조건부로 권고함.
  · 벨리무맙: 활동성 루푸스 신장염 환자에 대해 주 1회 피하 또는 월 1회 정맥 내(IV) 투여
  · 보클로스포린: 다수의 캡슐을 통하여 1일 2회 경구 투여
- class Ⅲ/Ⅳ 루푸스 신장염 치료
  · 초기 요법: 삼중 면역억제 요법(정맥 스테로이드+경구 스테로이드+MPAA+벨리무맙 또는 칼시뉴린 억제제)

  *중등도에서 중증의 신장 외 활동성이 있는 경우 칼시뉴린 억제제 보다 벨리무맙 요법 권고
  · CRR 달성 시: 동일한 삼중 면역억제 요법 지속
  · PRR 달성 시: 호전 중이라면 초기 요법 유지 및 스테로이드 감량 지속, 악화 시 치료 변경



- 치료 모니터링 및 추적 관찰: 단백뇨 측정과 혈청 보체 및 anti-dsDNA 항체 측정을 통해 새로운 발생 또는 재발 여부 평가
- 현재 치료의 한계점: 기존 요법 및 최근 승인된 요법(벨리무맙, 보클로스포린)을 사용해도 첫 1~2년 이내 CRR을 달성하는 환자는 소수이며, ESKD 진행 비율이 지속적으로 증가함. 또한 기존 치료법의 독성으로 인해 이차적 질병의 위험이 증가하며, 잦은 치료 빈도(벨리무맙 월 1회 IV 또는 주 1회 SC, 보클로스포린 1일 2회 경구)는 환자의 삶의 질과 순응도에 영향을 미칠 수 있음.

• **활동성 루푸스 신장염에 대한 오비누투주맙 치료 근거**

- B세포는 루푸스 신장염에서 핵심적인 역할을 하며 자가항체, 면역복합체, 그리고 적응 면역반응의 활성화 증폭을 통해 질병 발생에서 여러 기능을 수행함. 오비누투주맙은 인간화 제2형 항-CD20 단클론항체로, 직접적인 B 세포 사멸을 유도함. 오비누투주맙은 영장류 및 루푸스에 취약한 마우스 모델에서 리툭시맙보다 더 심하게 말초 및 조직 B 세포를 고갈시켰으며, 류마티스 관절염 및 SLE 환자의 혈액 검체에서 리툭시맙보다 더 큰 체외 B 세포 세포독성 및 NK 세포의 활성화를 나타냈음.
- 제2상 NOBILITY study에서 1000 mg 용량으로 투여한 오비누투주맙은 신속하고 완전한 말초 B세포의 고갈을 초래했음.

• **루푸스 신장염 치료 시 오비누투주맙의 단기간 주입(SDI)에 대한 근거**

- 오비누투주맙은 현재 함량 25 mg/mL인 단회 투여용 1000 mg 농축액으로 제공되고, IV 주입으로 투여되며, 일반적인 IV 주입 기간은 첫 번째 주입 시에는 약 4.25시간이며, 후속 주입 시에는 약 3.25시간으로 오비누투주맙을 표준 주입 기간에 투여하는 데 필요한 시간을 고려 시 환자 및 보건의료 제공자 모두에게 상당한 유익성을 제공할 수 있고 순응도 개선으로 이어질 수 있음.
- 소포성 림프종(FL) 환자 대상 제4상 GAZELLE 임상시험에서 표준 주입속도에서 오비누투주맙 1주기를 완료하고 3~5등급 IRR을 경험하지 않은 환자에 대해 제2주기 이후에 SDI로 투여된 오비누투주맙이 우수한 내약성을 보였다는 점과 이전에 치료받은 적이 없는 진행성 FL 환자에서 새로운 안전성 실마리정보가 발생하지 않았으며, GAZELLE에서 IRR 증상의 발생률, 강도 및 유형은 이전에 치료받은 적이 없는 비-호지킨 림프종(NHL) 환자에 대해 표준 주입 속도에서 오비누투주맙을 투여한 제3상 GALLIUM 임상시험에서 관찰된 발생률, 중증도 및 유형과 유사하였음. 또한 GAZELLE에서 유도요법 종료 시 객관적 반응률(86.7%)은 GALLIUM에서 보고된 객관적 반응률(88.5%)과 일치하였으며, 이는 오비누투주맙 SDI 투여 이후의 유효성 반응이 표준 속도 주입과 본질적으로 동일하였음을 보여줌. 이러한 결과를 근거로 미국과 유럽에서는 표준 주입 속도에서 오비누투주맙 1주기를 완료하고 3~5등급 IRR을 경험하지 않은 FL 환자에 대해 오비누투주맙을 제2주기 이후 약 90분의 SDI로 투여할 수 있도록 승인하였음.
- 루푸스 신장염 환자에 대해 오비누투주맙을 SDI로 투여할 경우 주입 시간이 두 번째 주입 이후 약 90분으로 단축될 것으로 루푸스 신장염에서의 오비누투주맙 SDI의 개발은 루푸스 신장염 환자 및 보건의료 제공자를 위하여 중요함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• 주입관련반응, 과민반응, 종양 용해 증후군(Tumor Lysis Syndrome, TLS), 호중구감소증, 혈소판감소증, 파종 혈관 내 응고(DIC)를 포함한 혈액 응고 이상, 기존 심장상태의 악화, 감염, B형 간염 재활성화, 진행성 다초점 백색질뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML), 예방접종

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• 해당사항 없음

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

• 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

• 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

• 신청한 효능효과의 용법용량이 기허가 효능효과의 범위 내에 포함됨에 따라 최초 허가 시 제출한

자료로 신청 효능효과의 충분한 안전역이 확인됨에 따라 기허가 자료로 갈음 가능함.

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

- 최초 허가 시 제출된 약리시험 자료에서 오비누투주맙의 B 세포 고갈 효과가 충분히 입증되었으며, 제출한 인간 CD20을 발현하는 루푸스 동물 모델(hCD20 MRL/lpr mice)을 이용한 비임상시험 결과에 대한 문헌은 루푸스 마우스 모델에서 리툭시맙 대비 오비누투주맙이 B 세포를 보다 더 효과적으로 고갈시키며, 신장염 감소, 항-RNA 자가항체 역가 감소, 활성화된 CD4 T 세포 감소의 효과를 보임을 입증하였으며, 진행된 질병 상태에서도 지속적인 치료로 생존 기간 연장의 효과를 가져옴이 확인되었음. 따라서 신청 효능효과인 루푸스 신염에서의 오비누투주맙의 약리기전은 B 세포 고갈로 기허가 적응증과 동일함을 고려 시 기허가 자료로 갈음 가능함.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2025년 10월 17일 FDA에 표준치료를 받고 있는 활동성 루푸스 신장염 성인 환자의 치료로 허가되었으며 FDA 허가 시 제출한 자료제출증명서를 제출하였음.

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 신청 적응증에 대한 임상시험성적 자료(3상 임상시험 1건, 2상 임상시험 1건)
  - 핵심 임상시험: ISN/RPS 2003 Class III 또는 IV 루푸스 신장염 환자를 대상으로 오비누투주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 임상시험(REGENCY, CCOD 2024.08.15.)
  - 보조적 임상시험: ISN/RPS 2003 Class III 또는 IV 루푸스 신장염 환자 126명을 대상으로 오비누투주맙의 안전성 및 유효성을 평가하는 제2상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 시험(NOBILITY, Final analysis 2023.08.02.)
- 오비누투주맙 단기간 주입 사용에 대한 근거 임상시험성적 자료(4상 1건, 3상 1건)
  - 단기간 주입: 소포성 림프종환자 대상으로 오비누투주맙 SDI(약 90분)의 안전성을 주로 조사하도록 설계된 공개, 국제, 다기관, 단일군 제4상 시험(GAZELLE, CCOD 2020.12.03.)
  - 표준속도 주입: 이전에 치료받은 적이 없는 진행성 지연성 비-호지킨 림프종(NHL) 환자를 대상으로 오비누투주맙 + 화학요법 병용요법(벤다무스틴/시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손[CHOP]/또는 시클로포스파미드, 빈크리스틴 및 프레드니솔론[CVP]) 및 반응자(완전 관해 또는 부분 관해)에 대한 오비누투주맙 유지 요법을 리툭시맙 + 화학요법 병용요법 및 반응자에 대한 리툭시맙 유지 요법과 비교한 제3상, 무작위배정, 공개, 활성 대조 시험(GALLIUM, CCOD 2016.09.10.)

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 별도 시험 미수행

[생체시료 분석법]

- 생체시료 분석법의 밸리데이션 보고서가 제출되었음(ICD 353 및 ICDIM 115).
- 오비누투주맙 농도 분석법
  - PPD Inc., Richmond에서 확립되고 밸리데이션된 표적 결합 경쟁적 샌드위치 ELISA를 사용하여 REGENCY 및 NOBILITY 임상시험에서 사람 혈청 검체 내 오비누투주맙의 농도가 측정되었으며, LLOQ는 4.05ng/mL 였음.

Analyte	PK Assay Validation and Sample Analysis Site/Method No.	Validation Report No.	Standard Curve Reporting Range	LLOQ	Accuracy (% Recovery)	Intra-Assay Precision (% CV)	Inter-Assay Precision (% CV)	Clinical Study No.
Obinutuzumab	PPD Inc. ICD 353.01	1048588	4.05-400 ng/mL	4.05 ng /mL	Intra: 89.2% to 104.01% Inter: 97.28% to 103.58%	1.70%-3.75%	3.55%-12.4%	WA29748 (NOBILITY) CA41705 (REGENCY)

CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; PK = pharmacokinetic.

- ADA 분석법
  - 사람 혈청 내 오비누투주맙의 항-약물 항체는 미국 PPD에서 밸리데이션된 가교 ELISA를사용하여 측정하였으며 스크리닝 민감도는 18.4ng/mL, 약물내성인자는 95.6이었음.

Method	Laboratory	Screening sensitivity	Screening cut point factor)	Confirmatory cut point	Drug tolerance factor	Validation Report No.
ICDIM 115.02	PPD, US	18.4 ng/mL	0.092 (additive)	85.7%	95.6	1050193

- 중화항체 분석법
  - 종양 시험에서 관찰된 ADA 반응의 발생률은 낮았고, 환자에 대한 오비누투주맙의 면역원성 위험은 B세포 고갈로 이어지지 않는 항체보다 더 낮을 것으로 예상되기 때문에, 중화 항체 분석은 필요하지 않은 것으로 간주되었음.

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- Class V 루푸스 신장염을 동반하거나 동반하지 않는 ISN/RPS 2003 Class III 또는 IV가 있는 18 ~ 75세 환자로 배경 표준치료(SoC) 요법을 받은 대상자에서 평가되었음.

시험디자인	시험명	용법용량	대상자 수
안전성·유효성	REGENCY	위약 IV 단회	136명
		제1일, 제2, 24, 26, **50** 및 52주에 1000 mg 오비누투주맙 IV 단회	69명
		제1일, 제2, 24, 26 및 52주에 1000 mg 오비누투주맙 IV 단회	66명
	NOBILITY	위약 IV 단회	62명
		제1일, 제2, 24 및 26주에 1000 mg 오비누투주맙 IV 단회	64명
집단 약동학	1133943	REGENCY 및 NOBILITY 시험 결과	196명(REGENCY 134명, NOBILITY 62명) 3326개 샘플

※ 오비누투주맙 단기간 주입(SDI) 사용 근거

- **약동학적 유사성 및 주입 속도와 IRR 확률과의 무관성**

- REGENCY 및 NOBILITY 루푸스 신장염 환자 데이터를 기반으로 한 popPK 모델 시뮬레이션 결과, 오비누투주맙을 SDI로 투여했을 때의 노출은 표준 주입 속도로 투여했을 때의 노출과 유사하였으며 루푸스 신장염 환자의 오비누투주맙 투여 후 IRR 발생 확률은 주입 종료 시의 최고 농도나 주입 속도와 관련이 없는 것으로 나타났음. 또한 표준 속도로 주입한 REGENCY 및 NOBILITY 임상시험에서 IRR은 첫 번째 주입 시점에 가장 흔하였으며, 각 후속 주입 시 빈도가 감소하였고 후속 주입 시점에 IRR 중증도가 감소하는 경향도 관찰되었음.

• 소포성 림프종 임상시험 안전성 데이터의 외삽 가능성

- 루푸스 신장염 환자의 경우 CD20 양성 표적 세포 수가 종양 환자보다 적으며, 코르티코스테로이드를 배경요법으로 지속적 사용함을 고려 시, 루푸스 신장염의 IRR 위험성은 종양 환자보다 낮을 것으로 기대됨. NOBILITY 및 REGENCY 루푸스 신장염 임상시험에서 IRR 발생률은 종양 임상시험보다 현저히 낮게 발생했음(표준속도로 오비누투주맙을 투여한 종양 임상시험에서 IRR 발생률이 60.1%인데 반해 루푸스 신장염 임상시험에서는 10.5%로 IRR 위험이 낮음)

Table 11 오비누투주맙으로 치료받고 **IRR**(모든 등급 및 **3~5**등급)을 경험한 환자의 주입 별 비율(루푸스 신염 임상시험, 안전성 평가 가능 모집단)

Study	IRR	Infusion 1 (Day 1)	Infusion 2 (Week 2)	Infusion 3 (Week 24)	Infusion 4 (Week 26)	Infusion 5 [a] (Week 50)	Infusion 6 [a,b] (Week 52)
REGENCY	All grades	14/136 (10.3%)	5/133 (3.8%)	3/128 (2.3%)	2/127 (1.6%)	0	1/117 (0.9%)
	Grade 3-5	2/136 (1.5%)	0	0	0	0	0
NOBILITY [a]	All grades	7/64 (10.9%)	1/64 (1.6%)	0	1/58 (1.7%)	N/A	N/A
	Grade 3-5	0	1/64 (1.6%)	0	0	N/A	N/A
Pooled LN SE Population at Week 76 [a]	All grades	21/200 (10.5%)	6/197 (3.0%)	3/186 (1.6%)	3/184 (1.6%)	0	1/118 (0.8%)
	Grade 3-5	2/200 (1.0%)	1/197 (0.5%)	0	0	0	0

- 소포성 림프종환자 대상 임상시험인 GAZELLE과 GALLIUM의 대상자의 베이스라인 특성 및 질병 특성을 유사하였음. 표준 주입을 사용한 GALLIUM 연구와 표준 주입으로 3~5등급 IRR을 경험하지 않은 환자에게 2주기 이후 SDI(약90분)를 계속 투여한 GAZELLE 연구를 비교 시, SDI 투여에도 불구하고 안전성 및 내약성이 유지되었고 IRR 프로파일이 유사하였으며 새로운 안전성 정보나 중증의 IRR 증가가 발생하지 않았음.

Table 12 유도요법 기간에 오비누투주맙으로 치료받고 **IRR**(모든 등급 및 **3~5** 등급)을 경험한 환자의 주입 별 및 주기 별 비율(종양[소포림프종] 임상시험, 안전성 평가 가능 모집단)

Study	IRR	Cycle 1 All Infusions	Cycle 1 by Day				Single Infusion on Day 1						
			Day 1	Day 2	Day 8	Day 15	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8
GAZELLE [a] (6-8 cycles)	All grades	65/113 (57.5%)	57/113 (50.4%)	4/51 [b] (7.8%)	6/112 (5.4%)	5/111 (4.5%)	10/99 (10.1%)	8/97 (8.2%)	5/97 (5.2%)	5/96 (5.2%)	4/94 (4.3%)	2/49 [c] (4.1%)	0/47 [c] (0%)
	Grade 3-5	6/113 (5.3%)	5/113 (4.4%)	1/51 [b] (2.0%)	0	0	0	0	0	1/96 (1.0%)	0	0	0
GALLIUM [d] (8 cycles)	All grades	357/594 [e] (60.1%)	342/594 (57.6%)	N/A	55/587 (9.4%)	35/585 (6.0%)	23/529 (4.3%)	30/526 (5.7%)	30/521 (5.8%)	23/516 (4.5%)	18/511 (3.5%)	2/211 [c] (0.9%)	4/208 [c] (1.9%)
	Grade 3-5	60/594 [e] (10.1%)	52/594 (8.8%)	N/A	8/587 (1.4%)	1/585 (0.2%)	3/529 (0.6%)	0	0	1/516 (0.2%)	0	1/211 (0.5%)	0

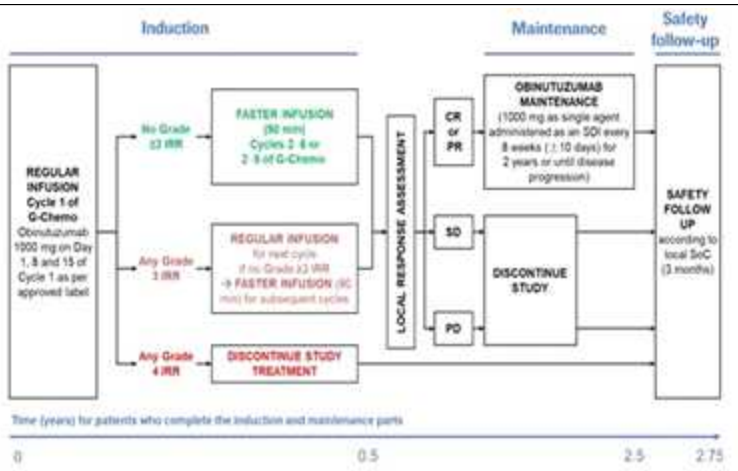
IRR = infusion-related reaction; N/A = not applicable; SDI = short duration infusion

Table 14 유도요법 기간 중 이상사례의 종합적인 요약(종양[소포림프종] 임상시험, 안전성 평가 가능 모집단)

	GAZELLE (N = 113)	GALLIUM (N = 595)
No. of patients with at least one event	112 (99.1%)	581 (97.6%)
No. of events	1208	7023
No. of deaths	0	4 (0.7%)
Patients with at least one:		
AE with fatal outcome	0	4 (0.7%)
Grade 3-5 AE	78 (69.0%)	358 (60.2%)
SAE	21 (18.6%)	168 (28.2%)
AE leading to withdrawal from any treatment	6 (5.3%)	47 (7.9%)
AE leading to any dose interruption/modification or infusion rate reduction	83 (73.5%)	382 (64.2%)
Related AE	110 (97.3%)	551 (92.6%)
Selected adverse events:		
IRRs [a]	71 (62.8%)	345 (58.0%)
Neutropenia [b]	69 (61.1%)	247 (41.5%)
All infections	45 (39.8%)	284 (47.7%)
TLS [c]	0	6 (1.0%)
Thrombocytopenia [b]	21 (18.6%)	63 (10.6%)
Acute thrombocytopenia [d]	1 (0.9%)	7 (1.2%)
Gastrointestinal perforation	1 (0.9%)	1 (0.2%)
Cardiac events	5 (4.4%)	57 (9.6%)
Hepatitis B reactivation	0	1 (0.2%)
Second malignancies	2 (1.8%)	1 (0.2%)

• GAZELLE 임상시험: 이전에 치료받은 적이 없는 진행성 소포성 림프종환자에서 SDI 요법으로 진행되는 오비누투주맙과 화학요법(벤다무스틴, CHOP 또는 CVP)의 병용요법, 제4상, 공개라벨, 다기관, 단일군 연구

- 조직검사를 통하여 증명되고 이전에 치료받은 적이 없는 Stage III 또는 IV FL 또는 Stage II bulky 질환이 있고 기대 수명이 >12개월인(미국 동부협력종양학회 전신활동도가 0~2점인) 18세 이상의 진행성 FL 환자 114명을 대상으로 1주기는 표준 주입속도로 투여하고 3~5등급 IRR이 발생하지 않은 환자는 제2주기 이후 90분 SDI(또는 110분 미만)로 오비누투주맙을 투여하고 유효성 및 안전성을 평가함
- 주입이 중단되고 주입 기간이 110분 이하였거나 주입 시작시간 또는 종료시간이 누락되었을 경우에는 예정된 주입 속도를 사용하였다. 두 번째 3등급 IRR이 발생하였거나 1회의 4등급 IRR이 발생한 환자는 오비누투주맙을 중단하였음. 유도요법 종료 시점에 반응을 보인 환자는 오비누투주맙 유지 요법(1000 mg)을 2년간 또는 질병 진행 시점까지 SDI로 투여받았음.



- IRR의 위해성을 감소시키는 예비투약은 첫 번째 오비누투주맙 표준 주입(제1주기 제1일) 및 SDI로 제공되는 첫 번째 오비누투주맙 주입 시에 필수로 투여하였으며, 주입 횟수 및 이전의 주입 시 이상사례의 발생 여부에 따라 IV 코르티코스테로이드, 경구 진통제/해열제 및 항히스타민제가 포함되었음.
- 주입 기간의 중앙값은 첫 번째 투여 시(제1주기 제1일)의 가장 긴 주입 기간에는 >260분이었고 제8일과 제15일의 주입 시점에는 >200분으로 감소하였다. 제2주기 제1일에 환자들이 SDI와 모든 후속 주입을 투여받기에 적합하였을 경우, 주입 기간의 중앙값은 101분 미만이었으며, 환자의 >92%가 제2주기 이후 SDI를 받았음.

Table 7 GAZELLE에서 오비누투주맙을 SDI로 투여받은 환자의 유도요법 치료 주기 별 비율(종양[소포림프종] 임상시험, 안전성 평가 가능 모집단)

	N = 113		
	Actual Infusion Duration		
	N	≤ 110 minutes (SDI) [a]	> 110 minutes (standard)
Cycle 1 Day 1	113	0	113 (100%)
Cycle 1 Day 8	112	4 (3.6%)	108 (96.4%)
Cycle 1 Day 15	111	2 (1.8%)	109 (98.2%)
Cycle 2	110	106 (96.4%) [b]	4 (3.6%)
Cycle 3	108	105 (97.2%)	3 (2.8%)
Cycle 4	108	102 (94.4%)	6 (5.6%)
Cycle 5	107	101 (94.4%)	6 (5.6%)
Cycle 6	105	98 (93.3%)	7 (6.7%)
Cycle 7	55	51 (92.7%)	4 (7.3%)
Cycle 8	52	52 (100%)	0

• GALLIUM 임상시험: 이전에 치료받지 않은 진행된 비호지킨 림프종 환자에서 오비누투주맙과 화학요법(벤다무스틴, CHOP, CVP)을 리툭시맙과 화학요법과 비교

- 이전에 치료받은 적이 없는 18세 이상의 1~3a등급, Stage III/IV 또는 Stage II bulky 질환 [7 cm 이상] FL 환자의 하위 집합을 포함한 이전에 치료받은 적이 없는 진행성 지연성 비-호지킨 림프종(NHL) 환자 595명을 대상으로 오비누투주맙은 제1주기 제1, 8 및 15일과 후속 주기의 제1일에 표준 주입 속도에서 투여하고 리툭시맙+화학요법 병용요법 및 반응자에 대한 리툭시맙 유지요법과 비교 평가함.
- 오비누투주맙을 제1주기 제1, 8 및 제15일에 1000 mg의 용량에서, 후속 주기(수반되는 화학

요법에 따라 제2~6주기 또는 제2~8주기)의 제1일에 1000 mg의 용량에서 표준 주입 속도로 IV 주입을 통하여 투여하였으며 모든 오비누투주맙 주입은 각 주입 시작 30~60분 전의 경구 아세트아미노펜/파라세타몰 및 항히스타민제 예비투약 이후에 실시하였음.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
핵심임상시험						
(CA41705) ISN/RPS 2003 등급 III 또는 IV 루푸스 신장염 환자에서 오비누투주맙의 효능과 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관 연구(REGENCY)						
3상	CA41705 (REGENCY)	무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조	동반된 등급 V (Class V)의 유무와 관계없이, SoC (표준 치료) 요법인 MMF (마이코페놀레이트 모페틸)와 코르티코스테로이드로 치료받은 ISN/RPS 2003 등급 III 또는 IV (Class III 또는 IV)에 해당하는 루푸스 신장염 환자 눈가림 치료 위약: 136명 오비누투주맙: 135명 (2-2-2 용법:69명; 2-2-1 용법: 66명) *76주차 이후 눈가림 치료 유효성 평가 가능 환자 위약: 58명 오비누투주맙: 71명	**<u>눈가림 치료(76주 방문까지)</u>** • 오비누투주맙군 1 (2-2-2 요법): 제1일 및 제2, 24, 26, 50 및 52주 1000 mg 정맥 내(IV) 주입의 절대(고정) 용량 • 오비누투주맙군 2 (2-2-1 요법): 제1일 및 제2, 24, 26 및 52주 1000 mg IV 주입의 절대(고정) 용량 • 위약: 제1일, 2, 24 ,26, 50, 52주에 위약 투여 **<u>76주차 이후 눈가림 치료</u>** • 76주차에 반응을 보인 경우 80주부터 6개월마다 오비누투주맙 1000mg 또는 위약 주입 • 제76주에 치료 반응이 불충분한 환자에게 오비누투주맙 1000 mg의 공개치료 - 초기 오비누투주맙 치료 일정을 따르며, OLT 제1일 및 OLT 제2, 24, 26, 52주, 그리고 이후 6개월마다 1회 주입	<u>일차</u> • 76주차 CRR 달성 환자 비율 <u>주요 이차</u> • 76주차에 프레드니손 점차 감량에 성공하며 CRR 달성 비율 • 76주차 단백뇨 반응 달성 비율 • 76주차 eGFR 평균 변화 • 76주까지 사망 또는 신장 관련 사건 경험 환자 비율	오비누투주맙 치료는 76주차에 위약 대비 완전 신장 반응률 (Complete Renal Response, CRR)에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 입증하였으며, 민감도 분석, 대체 추정량을 사용한 보조분석, CRR 대체 정의를 사용한 탐색적 분석 모두 일차 분석과 일치하게 유효성을 보였음. 주요 이차 평가변수에서도 오비누투주맙의 치료 이점이 확인되었음
(WA29748) ISN/RPS 2003 등급 III 또는 IV 루푸스 신장염 환자를 대상으로 오비누투주맙의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관 연구(NOBILITY)						
2상	WA29748 (NOBILITY)	무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조,	동반된 등급 V의 유무와 관계없이, MMF/MPA와	**<u>눈가림 치료(52주 방문까지)</u>** • 오비누투주맙군): 제1일	<u>일차</u> • 52주차 CRR 달성	오비누투주맙은 52주차에 위약 대비 완전 신장 반응률(CRR)에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
		다기관 연구	코르티코스테로이드를 포함한 SoC (표준 치료) 요법으로 치료받은 ISN/RPS 2003 등급 Ⅲ 또는 Ⅳ 루푸스 신장염 환자	및 제2, 24, 26주 1000 mg 정맥 내(IV) 주입의 절대(고정) 용량 • 위약: 제1일, 2, 24, 26주에 위약 투여 52주차 이후 • 위약 또는 오비누투주맙의 추가 투여 없이 표준치료만 받음	환자 비율	미있는 개선을 입증하였음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[(CA41705) ISN/RPS 2003 등급 Ⅲ 또는 Ⅳ 루푸스 신장염 환자에서 오비누투주맙의 효능과 안전성을 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관 연구(REGENCY)]

- 시험기간 : 2020.08.10. ~ CCOD 2024.08.15
- 시험목적

- 일차목적

· 루푸스 신장염 환자에서 오비누투주맙의 위약 대비 유효성 평가

- 이차목적

· 오비누투주맙(병용 치료군)과 위약을 비교하여 유효성 평가

· 오비누투주맙(병용 치료군)과 위약을 비교하여 안전성 평가

· 오비누투주맙의 약동학 프로파일, 면역원성, ADA 영향 평가

· 오비누투주맙이 유도한 순환 B세포 변화의 특성을 규명

- 대상질환 및 환자수

- 계획: 252명

- 무작위 배정 환자수: 271명(위약 136명, 오비누투주맙 135명)

*513명의 스크리닝 환자 중 242명이 포함기준 미충족 등의 이유로 스크리닝 탈락하여 271명이 총 무작위배정되었음.

· 유효성 평가 가능 집단: 271명

· 안전성 평가 가능 집단: 1회 이상 시험약 용량을 투여받은 환자 268명

· 오비누투주맙 안전성 평가 가능 집단: 1회 이상 오비누투주맙 용량을 투여받은 환자 136명.

· 약동학 평가 가능 집단: 오비누투주맙은 어느 용량이라도 투여받고, 투여 후 최소 1개 이상의 평가 가능한 약동학 데이터가 있는 환자 134명

Table 12 Analysis Populations (All Patients)

Analysis Populations, All Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab	Placebo	All Patients
Randomized Patients	135	136	271
Safety Evaluable Population	136	132	268
Efficacy Evaluable Population	135	136	271
Pharmacokinetic Evaluable Population	134	0	134

- 76주 이전 오비누투주맙 투여군의 13명과 위약군 16명이 조기 연구 중단하였으며 눈가림 치료 중단 환자는 오비누투주맙 투여군 29명(21.3%) 및 위약군 38명(28.8%)였음. 76주차 반응자인 오비누투주맙 투여군 71명(52.6%)와 위약군 58명(42.6%)은 76주차 이후에도 눈가림 치료를 지속했으며 위약군의 39명은 76주차 이후 공개라벨치료 기간 동안 오비누투주맙 치료로 전환하였음.

Figure 3 Patient Disposition at CCOD (Randomized Patients)

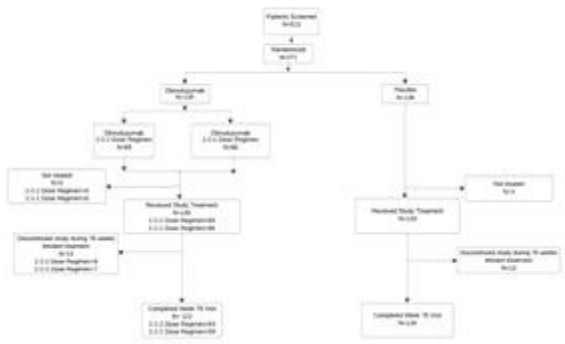


Table 7 Patient Disposition at CCOD (Randomized Patients)

Patient Disposition at CCOD, Randomized Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)	All Patients (N=271)
Completed study	0	0	0
Discontinued study	19 (14.1%)	34 (25.0%)	53 (19.6%)
Adverse event	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Death	5 (3.7%)	4 (2.9%)	9 (3.3%)
Lack of efficacy	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
Lost to follow-up	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
Non-compliance with study drug	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Other	0	5 (3.7%)	5 (1.8%)
Physician decision	0	6 (4.4%)	6 (2.2%)
Withdrawal by subject	10 (7.4%)	14 (10.3%)	24 (8.9%)
Ongoing study	116 (85.9%)	102 (75.0%)	218 (80.4%)
Ongoing in blinded treatment after Week 76 period	67 (49.6%)	49 (36.0%)	116 (42.8%)
Ongoing in open label treatment period	26 (19.3%)	35 (25.7%)	61 (22.5%)
Ongoing in study follow-up period	23 (17.0%)	18 (13.2%)	41 (15.1%)

CCOD = Clinical Cut-Off Date

주요 선정 기준

· 18~75세

· 최근 6개월 이내 시행된 신장 생검을 통해 확인된 활성 또는 활성/만성 ISN/RPS 2003 등급 III 또는 IV 증식성 루푸스 신장염(LN)를 진단받은 경우(대상자는 등급 V를 동반할 수 있음)

주요 제외 기준

· 임신 또는 모유 수유

· 표면적 1.73㎡당 eGFR이 30 mL/min 미만으로 정의되는 중증 신부전 또는 투석이나 신장 이식이 필요한 말기 신장질환(ESKD)

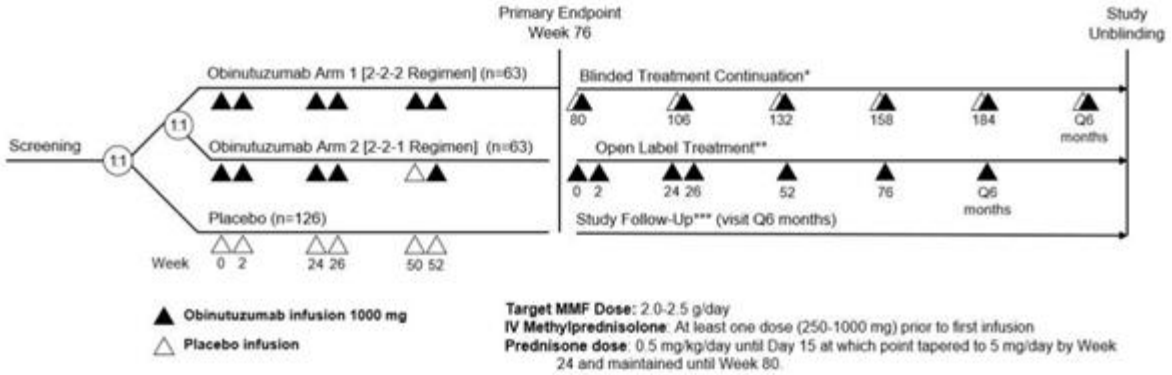
· 스크리닝 전 9개월 이내 또는 스크리닝 중 시행된 항-CD20 치료를 포함한 제외 치료 경험; 또는 스크리닝 전 2개월 이내 또는 스크리닝 중 시행된 시클로포스파미드, 타크로리무스, 시클로스포린, 복클로스포린

· 알려진 활성 감염, 또는 최근 주요 감염 경험이 있는 경우

• 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

- 스크리닝, 눈가림 치료, 공개 치료(OLT) 및 시험 추적관찰(SFU)의 시험 기간으로 구성됨

Figure 1 CA41705(REGENCY) 시험 도식



- 눈가림 치료(76주 방문까지)

· 스크리닝 후, 적합한 환자는 1:1 비율로 무작위배정되어 오비누투주맙 또는 위약을 투여받으며 오비누투주맙을 투여받도록 무작위배정된 환자는 추가로 1:1 비율로 무작위배정되었으며, 다음의 두 가지 투여 일정 중 하나에 따라 오비누투주맙을 투여받았음

① 오비누투주맙군 1(2-2-2 요법): 제1일 및 제2, 24, 26, 50 및 52주 1000 mg 정맥 내(IV) 주입의 절대(고정) 용량

② 오비누투주맙군 2(2-2-1 요법): 제1일 및 제2, 24, 26 및 52주 1000 mg IV 주입의 절대(고정) 용량

· 오비누투주맙 또는 위약 주입 전 30 ~ 60분 동안, 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 80 mg IV, 아세트아미노펜(acetaminophen)(650－1000 mg) 경구(PO) 및 디펜히드라민(diphenhydramine) 50 mg PO 또는 IV (또는 유사 제제의 동등 용량) 투여로 예비투약 실시

· 오비누투주맙 또는 위약에 추가로, 모든 환자는 항고혈압 요법, 항말라리아 요법, MMF 및 코르티코스테로이드를 투여

- 76주 방문 이후

① 눈가림 치료 지속

· 제76주에 충분한 반응*을 보인 치료군의 환자는 제80주부터 시험 눈가림 해제까지 6개월마다 눈가림된 오비누투주맙 1000 mg 또는 위약 주입 지속하며, 80주부터 시험자 재량에 따라 배경요법은 조정될 수 있음.

*소변 단백질 대 크레아티닌 비(UPCR) < 0.8g/g 또는 신장 이하 농도(3 g/g)까지 UPCR의 베이스라인 대비 ≥ 50% 감소, 신장 기능의 베이스라인 대비 악화 없음(추정 사구체여과율[eGFR] ≥ 베이스라인의 85%), 고용량 코르티코스테로이드 불필요, 그리고 구조 요법의 투여 또는 치료 실패 없음의 모든 기준이 충족된 경우

② 공개치료

· 76주차에 불충분한 치료반응, 신장 매개변수의 임상적으로 유의미한 베이스라인 대비 개선 또는 이전의 임상적으로 유의미한 베이스라인 대비 개선 후 악화, 요법강화의 필요성, 관리할 수 없는 치료 후 발생 이상사례 없음, 구조요법(코르티코스테로이드 단독 외) 또는 치료 실패가 없는 76주차에 치료반응이 불충분한 환자는 오비누투주맙 공개치료에 포함되어 오비누투주맙 1000mg을 제1일 및 OLT

제2, 24, 26, 52주, 그리고 이후 6개월마다 1회 주입함.

· 제80주 후 눈가림 치료 동안, 요법 강화가 필요한 충분한 반응의 상실을 경험하고 관리할 수 없는 치료 후 발생 이상사례가 없는 환자는 가장 최근의 오비누투주맙 또는 위약을 주입받은 시점에서 60일이 경과한 후 공개치료를 받을 수 있음.

· 공개치료의 제1일부터 시험자 재량에 따라 배경요법은 조정될 수 있음.

③ 시험추적관찰

· 모든 환자는 제76주까지 그리고 오비누투주맙 또는 위약의 마지막 투여 후 최소 12개월 동안 추적관찰을 받으며 추적관찰 기간 동안 눈가림은 유지됨. 첫 번째 SFU 방문은 이전 시험 방문 후 약 6개월에 예정되어 있으며(즉, 제76주 후 6개월), 환자는 6개월마다 정기 평가되며 시험자 재량에 따라 배경요법은 조정될 수 있음.

• 평가변수

- 일차 유효성 평가변수:

· **76주차 CRR 달성* 환자 비율**

*UPCR<0.5g/g, CKD-EPI 방정식을 사용하여 계산한 기준치의 eGFR ≥ 85%, 구조 요법, 치료 실패, 사망 또는 조기 연구 탈락 또는 중단 사건 미발생

- 주요 이차 유효성 평가변수

· **76주차에 프레드니손 감량에 성공*하며 CRR 달성 비율**

*64주차부터 76주차까지 프레드니손 용량(또는 동등 용량)을 일일 7.5mg을 초과하여 투여받지 않음

· **76주차 단백뇨 반응* 달성 비율**

*구조 요법, 치료실패, 사망 도는 조기 연구 중단 사건이 발생하지 않으며 UPCR<0.8g/g

· **베이스라인 대비 76주차까지의 평균 eGFR 변화량**

· **76주차까지 사망 또는 신장 관련 사건*을 경험한 환자의 비율.**

*확정된 30% 이상의 eGFR 감소와 동시에 eGFR 수치가 < 60 미만

· **50주차 CRR 또는 PRR* 달성 비율**

*베이스라인 대비 UPCR ≥50% 감소, UPCR<1g/g(또는 베이스라인 UPCR ≥3g/g인 경우 <3g/g), eGFR이 베이스라인의 ≥85%, 구조 요법, 치료 실패, 사망 또는 조기 연구 중단 사건 미발생

· **베이스라인 대비 76주차 FACIT-F 척도의 평균 변화량**

- 기타 이차 유효성 평가변수

· CRR 관련 평가변수: 76주차 혈청 크레아티닌 기준 CRR 비율(6주차에 UPCR < 0.5g/g, 혈청 크레아티닌 ≤정상 상한치(ULN)이면서 기저치 대비 25% 초과 증가가 없으며, 중간 사건이 발생하지 않은 환자의 비), 76주차 CRR 개별 구성요소 달성 비율, 76주차 동안 CRR 달성 시점

· 12주차부터 76주차까지 eGFR 경사도 변화

· 신장 예후 악화까지의 시간(치료 실패, 혈청 크레아티닌 2배 증가, 또는 사망 중 첫 번째 사건이 발생할 때까지 걸린 시간)

· 24주차부터 루푸스 신장염 재발까지의 시간(24주차를 기준으로 루푸스 신장염 재발(구조 치료, eGFR 악화, UPCR 증가 등 복합 기준)이 진단될 때까지 걸린 시간)

· 76주차까지 구조 요법 또는 치료 실패 경험 비율
· 생체지표 평가: 베이스라인 대비 Anti-dsDNA 역가, C3 수치, C4 수치, UPCR 변화
· 기능평가: 베이스라인 대비 SLEDAI-2K 변화, 베이스라인 대비 FACIT-F 척도 변화
· 장기추적 관찰 반응률: 106, 132, 158, 184, 210주차 CRR 달성 비율, 단백뇨 반응 달성 비율, ORR 달성 비율 및 24, 50, 76주차 의료진 및 환자 전반적 평가 변화

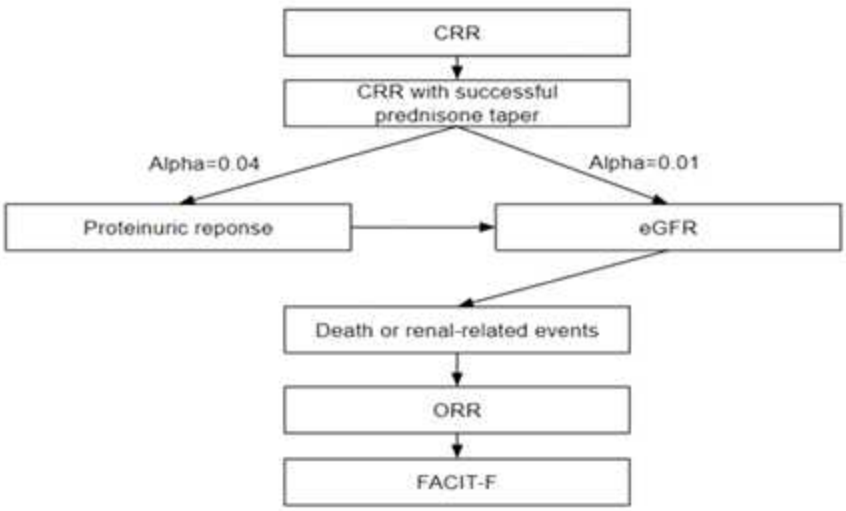
• 통계분석

시험대상자 수 결정

- 일차 유효성 평가변수: CRR 달성 환자 비율
- 대상자 수 산출 근거: 2상 임상시험은 NOBILITY 시험에서 MMF를 투여받는 증식성 루푸스 신장염 환자의 76주차 CRR은 약 30%로 예상되었으며 MMF에 오비누투주맙을 추가할 경우 총 CRR은 50%로 예상되었음. 이러한 가정을 바탕으로, 지역과 인종에 따라 층화하여 1:1 비율로 오비누투주맙군과 위약군에 무작위 배정된 총 252명의 환자(오비누투주맙군과 위약군 각각 126명)는 층별 CRR 비율이 동일하다고 가정할 때, Cochrane-Mantel-Haenszel(CMH) 검정을 사용하여 양측 α = 0.05 유의수준에서 오비누투주맙 치료군과 위약군을 비교할 때 약 90%의 검정력을 제공할 수 있음.

유효성 분석 방법

- 오비누투주맙과 위약군의 CRR 달성비율을 지역과 인종을 층화요인으로 하여 CMH 검정을 사용하여 비교하며, 구조요법, 치료 실패, 사망, 조기 연구 중단 같은 결측치는 비반응자로 처리됨.
- 결측치 처리는 다중대체(MI)로 민감도 분석 시 76주 eGFR 결측치는 64주차 eGFR로 대체되며, 76주차 24시간 UPCR 결측치는 76주차 Spot UPCR, 그래도 결측이면 64주차 UPCR 순서로 대체되며 그럼에도 불구하고 여전히 결측이면 해당 환자는 비반응자로 처리함.
- 보충분석은 조기연구 중단처리 변경과 치료정책전략, 티핑포인트 분석으로 수행되었음.
- 전체적인 제1종 오류(α) 발생률을 통제하고자 오비누투주맙(통합 치료군)과 위약군을 비교하는 2차 평가변수들을 검정할 때, 고정된 순서를 유지하는 폴백 방식(fallback method)이 사용됨



• **결과**

인구학적 특성

- 민족 범주에서 일부 차이가 관찰되었지만, 두 치료군은 유효성 평가 가능 모집단의 인구학적 특성(성별, 연령 및 인종)에서 전체적으로 적절히 균형을 이루었으며, eGFR, 24시간 UPCR, 베이스라인 루푸스 신장염 클래스 등 베이스라인 질병 특성도 군간 유사하였음.

· 연령 중앙값은 오비누투주맙군이 30.0세(범위: 18－64세)였고 위약군이 31.0세(범위: 18－72세)였다. 65세를 초과하는 위약군의 환자 1명을 제외하고, 모든 환자는 18－65세 연령군에 속했음. 다수의 환자는 히스패닉 또는 라틴계 민족이었으며, 오비누투주맙군에서 52.6%, 위약군에서 62.5%였다. 전체적으로, 환자의 47.6%가 백인이였고 여성이 84.5%였음.

· 베이스라인에서, 평균 24시간 UPCR은 오비누투주맙군이 3.14 g/g(표준편차[SD]: 2.99), 위약군이 3.53 g/g(SD: 2.76)으로 치료군 간에 유사했으며, 오비누투주맙군의 총 52명 환자(38.8%)와 위약군의 62명 환자(45.6%)가 UPCR ≥ 3 g/g이었음. 베이스라인 시 평균 eGFR도 치료군 간에 유사했으며, 두 군에서 70% 이상의 대상자가 ≥90 mL/min/1.73m2 eGFR 범주에 속했음. 베이스라인에서, 오비누투주맙군 58.5% 및 위약군 62.5%의 환자는 Class IV 루푸스 신장염이었고 동반 Class V 루푸스 신장염은 오비누투주맙군 및 위약군 환자의 각각 34.8% 및 27.9%에서 보고되었음. 루푸스 신장염 기간 중앙값은 오비누투주맙군이 36.6개월, 위약군이 34.3개월이었고 루푸스 신장염의 이전 과거력이 없는 환자 중에서, 생검 시점부터 계산된 루푸스 신장염 기간 중앙값은 두 군에서 모두 0.9개월이었으며, 혈청 크레아티닌, 혈청 알부민, 혈청학적 표지자와 전신 홍반성 루푸스 질환 활성 지수 2000(SLEDAI-2K) 점수 등의 베이스라인 특성은 치료군 간에 유사하였음.

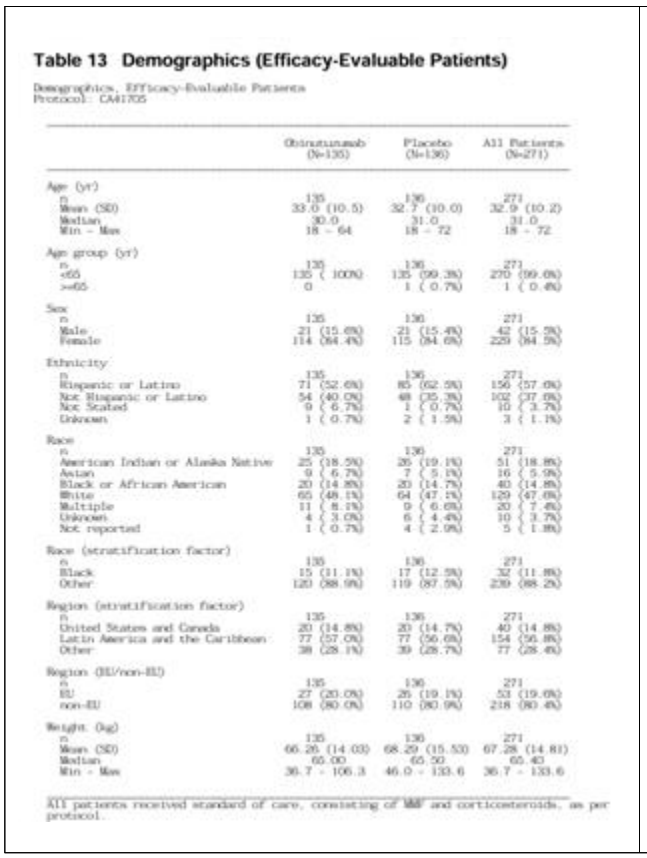


Table 13 Demographics (Efficacy-Evaluable Patients)

Demographics, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)	All Patients (N=271)
Age (yr)			
n	135	136	271
Mean (SD)	33.0 (10.5)	32.7 (10.0)	32.9 (10.2)
Median	30.0	31.0	31.0
Min - Max	18 - 64	18 - 72	18 - 72
Age group (yr)			
n	135	136	271
<65	135 (100%)	135 (99.3%)	270 (99.6%)
>=65	0	1 (0.7%)	1 (0.4%)
Sex			
n	135	136	271
Male	21 (15.6%)	21 (15.4%)	42 (15.5%)
Female	114 (84.4%)	115 (84.6%)	229 (84.5%)
Ethnicity			
n	135	136	271
Hispanic or Latino	71 (52.6%)	85 (62.5%)	156 (57.6%)
Not Hispanic or Latino	54 (40.0%)	48 (35.3%)	102 (37.6%)
Not Stated	9 (6.7%)	1 (0.7%)	10 (3.7%)
Unknown	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
Race			
n	135	136	271
American Indian or Alaska Native	25 (18.5%)	26 (19.1%)	51 (18.8%)
Asian	9 (6.7%)	7 (5.1%)	16 (5.9%)
Black or African American	20 (14.8%)	20 (14.7%)	40 (14.8%)
White	65 (48.1%)	64 (47.1%)	129 (47.6%)
Multiple	11 (8.1%)	9 (6.6%)	20 (7.4%)
Unknown	4 (3.0%)	6 (4.4%)	10 (3.7%)
Not reported	1 (0.7%)	4 (2.9%)	5 (1.8%)
Race (stratification factor)			
n	135	136	271
Black	15 (11.1%)	17 (12.5%)	32 (11.8%)
Other	120 (88.9%)	119 (87.5%)	239 (88.2%)
Region (stratification factor)			
n	135	136	271
United States and Canada	20 (14.8%)	20 (14.7%)	40 (14.8%)
Latin America and the Caribbean	77 (57.0%)	77 (56.6%)	154 (56.8%)
Other	38 (28.1%)	39 (28.7%)	77 (28.4%)
Region (EU/non-EU)			
n	135	136	271
EU	27 (20.0%)	26 (19.1%)	53 (19.6%)
non-EU	108 (80.0%)	110 (80.9%)	218 (80.4%)
Weight (kg)			
n	135	136	271
Mean (SD)	66.26 (14.03)	68.29 (15.53)	67.28 (14.81)
Median	65.00	65.50	65.40
Min - Max	36.7 - 106.3	46.0 - 133.6	36.7 - 133.6

All patients received standard of care, consisting of MMF and corticosteroids, as per protocol.

Table 14 Baseline Disease Characteristics (Efficacy-Evaluable Patients)

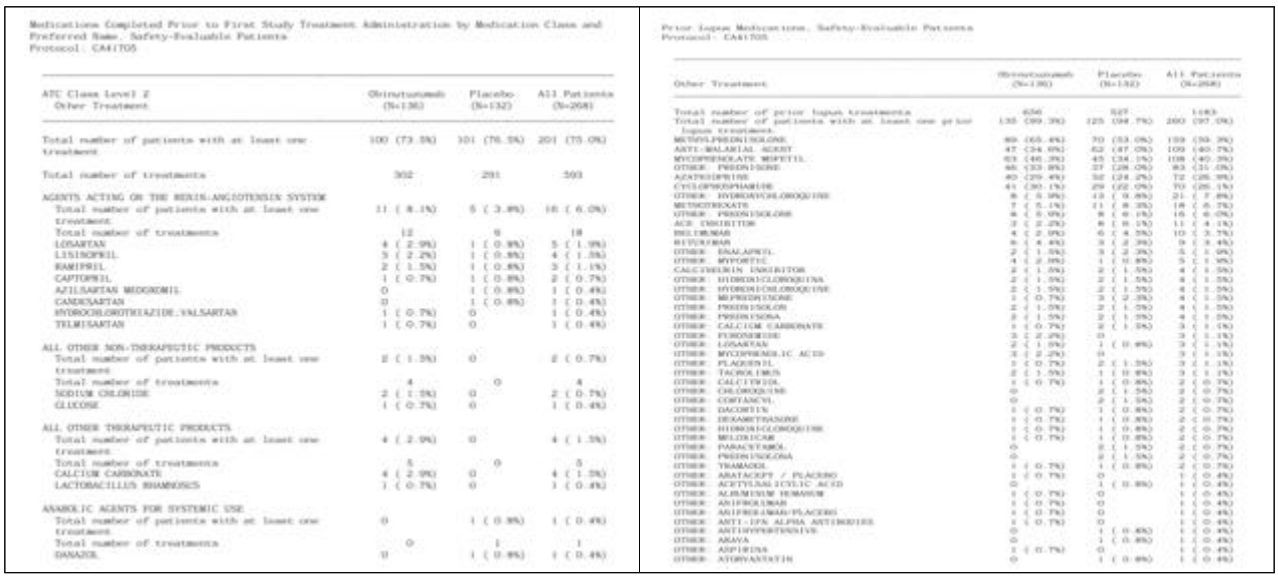
Baseline Disease Characteristics, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)	All Patients (N=271)
Serum Creatinine (umol/L)			
n	135	136	271
Mean (SD)	73.8 (34.1)	77.2 (42.2)	75.5 (38.4)
Median	70.0	66.0	68.0
Min - Max	30 - 332	24 - 368	24 - 368
eGFR (mL/min/1.73m2)			
n	135	136	271
Mean (SD)	102.8 (29.3)	101.0 (32.2)	102.3 (30.8)
Median	107.0	100.0	106.0
Min - Max	15 - 164	13 - 166	13 - 166
eGFR (mL/min/1.73m2) category			
n	135	136	271
<30	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
30 - <60	16 (11.9%)	22 (16.2%)	38 (14.0%)
60 - <90	32 (23.7%)	37 (27.2%)	69 (25.5%)
>=90	86 (63.7%)	76 (55.9%)	162 (59.8%)
24-hour Urine Protein/Creatinine Ratio (mg/mg)			
n	134	136	270
Mean (SD)	3.14 (2.99)	3.53 (2.76)	3.34 (2.87)
Median	2.53	2.76	2.64
Min - Max	0.2 - 23.6	0.1 - 13.3	0.1 - 23.6
24-hour Urine Protein/Creatinine Ratio (mg/mg) category			
n	134	136	270
<3	82 (61.2%)	74 (54.4%)	156 (57.8%)
>=3	52 (38.8%)	62 (45.6%)	114 (42.2%)
anti-dsDNA category*			
n	135	136	271
Negative	78 (57.8%)	75 (55.1%)	153 (56.5%)
Positive	57 (42.2%)	61 (44.9%)	118 (43.5%)
C3 Complement (g/L) category			
n	135	136	271
<0.9	77 (57.0%)	76 (55.9%)	153 (56.5%)
>=0.9	58 (43.0%)	60 (44.1%)	118 (43.5%)
C4 Complement (g/L) category			
n	135	135	270
<0.1	32 (23.7%)	42 (31.1%)	74 (27.4%)
>=0.1	103 (76.3%)	93 (68.9%)	196 (72.6%)
Serum Albumin (g/L)			
n	135	136	271
Mean (SD)	34.2 (6.2)	34.0 (6.3)	34.1 (6.2)
Median	35.0	35.0	35.0
Min - Max	10 - 46	15 - 46	10 - 46
Baseline Lupus Nephritis (LN) class			
n	135	136	271
Class III	56 (41.5%)	51 (37.5%)	107 (39.5%)
Class IV	79 (58.5%)	85 (62.5%)	164 (60.5%)
Baseline LN concomitant class V			
n	135	136	271
Yes	47 (34.8%)	38 (27.9%)	85 (31.4%)
No	88 (65.2%)	98 (72.1%)	186 (68.6%)
Prior history of LN			
n	135	136	271
Yes	81 (60.0%)	75 (55.1%)	156 (57.6%)
No	54 (40.0%)	61 (44.9%)	115 (42.4%)
Duration of LN for patients who had prior history of LN (months)			
n	81	76	157
Mean (SD)	65.62 (78.64)	59.33 (64.70)	62.58 (72.07)
Median	36.60	34.20	36.50
Min - Max	0.4 - 330.4	0.8 - 217.8	0.4 - 330.4
Duration of LN calculated from time to biopsy for patients who did not have prior history of LN (months)			
n	54	60	114
Mean (SD)	1.61 (1.65)	1.36 (1.18)	1.49 (1.42)
Median	0.90	0.90	0.90
Min - Max	0.2 - 6.8	0.2 - 5.0	0.2 - 6.8
SLEDAI-2K			
n	135	133	268
Mean (SD)	12.1 (8.1)	12.4 (6.7)	12.2 (7.4)
Median	10.0	12.0	10.0
Min - Max	4 - 83	2 - 35	2 - 83

- 오비누투주맙 투여군과 위약군 간에 병력 및 약물 사용 이력은 균형을 이뤘음.

· 거의 모든 환자(97.0%)가 최소 하나의 과거력 소견을 가지고 있었으며, 오비누투주맙군(95.6%)과 위약군(98.5%) 간에 유사했으며, 가장 흔한 과거력은 근골격계 및 결합조직 장애 SOC로 위약군의 87.5%, 오비누투주맙 투여군의 79.3%에서 보고되었음. 안전성 평가 가능 환자 중 75.0%가 최소 하나이상의 선행 약물을 투여받았으며, 가장 빈번하게 사용된 약물은 백신(56.3%)과 면역억제제(28.7%)였음. 루푸스 신장염 관련 선행 약물을 투여받은 환자 비율은 오비누투주맙군(99.3%)이 위약군(94.7%)보다 조금 높았으며, 벨리무맙 투여 이력(전체 3.7%)과 리툭시맙 투여 이력(전체 3.4%)은 군 간에 유사하게 낮았음.

· 연구 치료 시작 시점 또는 그 이후에 투여된 병용 약물은 76주차까지 전반적으로 치료군 간에 균형을 이루고 있었음.



Medications Completed Prior to First Study Treatment Administration by Medication Class and Preferred Name, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

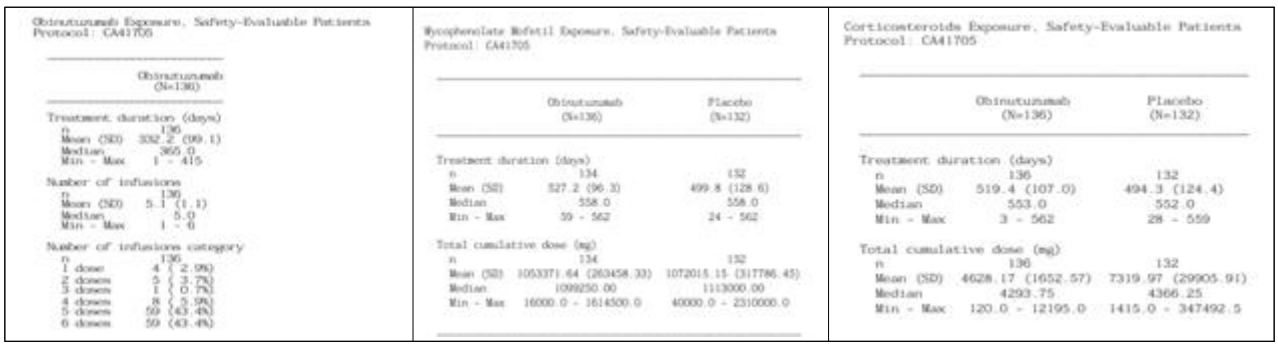
ATC Class Level 2 Other Treatment	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)	All Patients (N=268)
Total number of patients with at least one treatment	100 (73.5%)	101 (76.5%)	201 (75.0%)
Total number of treatments	302	291	593
AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM			
Total number of patients with at least one treatment	11 (8.1%)	5 (3.8%)	16 (6.0%)
Total number of treatments	12	6	18
LOSARTAN	4 (2.9%)	1 (0.8%)	5 (1.9%)
LISINOPRIL	3 (2.2%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)
RAMIPRIL	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
CAPTOPRIL	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)
AZILSARTAN MEDOXOMIL	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
CANDESARTAN	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
HYDROCHLOROTHIAZIDE;VALSARTAN	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
TELMISARTAN	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS			
Total number of patients with at least one treatment	2 (1.5%)	0	2 (0.7%)
Total number of treatments	4	0	4
SODIUM CHLORIDE	2 (1.5%)	0	2 (0.7%)
GLUCOSE	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS			
Total number of patients with at least one treatment	4 (2.9%)	0	4 (1.5%)
Total number of treatments	5	0	5
CALCIUM CARBONATE	4 (2.9%)	0	4 (1.5%)
LACTOBACILLUS RHAMNOSUS	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
ANABOLIC AGENTS FOR SYSTEMIC USE			
Total number of patients with at least one treatment	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Total number of treatments	0	1	1
DANAZOL	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

Prior Lupus Medications, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

Other Treatment	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)	All Patients (N=268)
Total number of prior lupus treatments	656	527	1183
Total number of patients with at least one prior lupus treatment	135 (99.3%)	125 (94.7%)	260 (97.0%)
METHYLPREDNISOLONE	89 (65.4%)	70 (53.0%)	159 (59.3%)
ANTI-MALARIAL AGENT	47 (34.6%)	82 (87.0%)	109 (40.7%)
MYCOPHENOLATE MOFETIL	63 (46.3%)	45 (34.1%)	108 (40.3%)
OTHER: PREDNISONE	46 (33.8%)	37 (28.0%)	83 (31.0%)
AZATHIOPRINE	40 (29.4%)	32 (24.2%)	72 (26.9%)
CYCLOPHOSPHAMIDE	41 (30.1%)	29 (22.0%)	70 (26.1%)
OTHER: HYDROXYCHLOROQUINE	8 (5.9%)	13 (9.8%)	21 (7.8%)
METHOTREXATE	7 (5.1%)	11 (8.3%)	18 (6.7%)
OTHER: PREDNISOLONE	8 (5.9%)	8 (6.1%)	16 (6.0%)
ACE INHIBITOR	3 (2.2%)	8 (6.1%)	11 (4.1%)
BELIMUMAB	4 (2.9%)	6 (4.5%)	10 (3.7%)
RITUXIMAB	6 (4.4%)	3 (2.3%)	9 (3.4%)
OTHER: ENALAPRIL	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)
OTHER: MYFORTIC	4 (2.9%)	1 (0.8%)	5 (1.9%)
CALCINEURIN INHIBITOR	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
OTHER: HYDROXYCHLOROQUINA	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
OTHER: HYDROXYCHLOROQUINE	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
OTHER: MEPREDNISONE	1 (0.7%)	3 (2.3%)	4 (1.5%)
OTHER: PREDNISOLON	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
OTHER: PREDNISONA	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
OTHER: CALCIUM CARBONATE	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
OTHER: FUROSEMIDE	3 (2.2%)	0	3 (1.1%)
OTHER: LOSARTAN	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
OTHER: MYCOPHENOLIC ACID	3 (2.2%)	0	3 (1.1%)
OTHER: PLAQUENIL	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
OTHER: TACROLIMUS	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
OTHER: CALCITRIOL	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)
OTHER: CHLOROQUINE	0	2 (1.5%)	2 (0.7%)
OTHER: CORTANCYL	0	2 (1.5%)	2 (0.7%)
OTHER: DACORTIN	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)
OTHER: DEXAMETHASONE	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)
OTHER: HIDROXICLOROQUINA	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)
OTHER: MELOXICAM	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)
OTHER: PARACETAMOL	0	2 (1.5%)	2 (0.7%)
OTHER: PREDNISOLONA	0	2 (1.5%)	2 (0.7%)
OTHER: TRAMADOL	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)
OTHER: ABATACEPT / PLACEBO	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
OTHER: ACETYLSALICYLIC ACID	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
OTHER: ALEMTUZUMAB HUMANISE	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
OTHER: ANIFROLUMAB	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
OTHER: ANIFROLUMAB/PLACEBO	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
OTHER: ANTI-IFN ALPHA ANTIBODIES	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
OTHER: ANTIHYPERTENSIVE	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
OTHER: ARAVA	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
OTHER: ASPIRINA	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
OTHER: ATORVASTATIN	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

노출

- CCOD에서, 59명(43.4%)의 환자가 오비누투주맙의 5회 주입을 받았고 59명(43.4%)의 환자는 오비누투주맙의 6회 주입을 받았으며, 코르티코스테로이드 및 MMF에 대한 노출 기간 중앙값은 치료군 간에 균형을 이뤘음.



Obinutuzumab Exposure, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab (N=136)
Treatment duration (days)	
n	136
Mean (SD)	332.2 (89.1)
Median	365.0
Min - Max	1 - 415
Number of infusions	
n	136
Mean (SD)	5.1 (1.1)
Median	5.0
Min - Max	1 - 6
Number of infusions category	
n	136
1 dose	4 (2.9%)
2 doses	5 (3.7%)
3 doses	1 (0.7%)
4 doses	8 (5.9%)
5 doses	59 (43.4%)
6 doses	59 (43.4%)

Mycophenolate Mofetil Exposure, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)
Treatment duration (days)		
n	134	132
Mean (SD)	527.2 (96.3)	499.8 (128.6)
Median	558.0	558.0
Min - Max	59 - 562	24 - 562
Total cumulative dose (mg)		
n	134	132
Mean (SD)	1053371.64 (263458.33)	1072015.15 (317786.45)
Median	1099250.00	1113000.00
Min - Max	16000.0 - 1614500.0	40000.0 - 2310000.0

Corticosteroids Exposure, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)
Treatment duration (days)		
n	136	132
Mean (SD)	519.4 (107.0)	494.3 (124.4)
Median	553.0	552.0
Min - Max	3 - 562	28 - 559
Total cumulative dose (mg)		
n	136	132
Mean (SD)	4628.17 (1652.57)	7319.97 (29905.91)
Median	4293.75	4366.25
Min - Max	120.0 - 12195.0	1415.0 - 347492.5

유효성 결과

- 오비누투주맙은 1차 평가변수인 76주차에 위약 대비 CRR을 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있게 개선하였으며 주요 2차 평가변수인 코르티코스테로이드를 감량하며 CRR 달성 비율 및 단백뇨 반

응 달성 비율에서 통계적으로 유의하게 위약 대비 유효성을 보였음. 다만, 나머지 주요 2차 평가변수에서 통계적 유의성을 입증하지 못하였음.

of Primary and Key Secondary Efficacy Endpoints up 76, Efficacy Evaluable Population

	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)
I)	46.4 (37.95, 54.86)	33.1 (25.18, 41.00)
	13.40 (1.95, 24.84)	
)	0.0232	
ints[a]		
rednisone Taper at Week 76		
I)	42.7 (34.32, 51.09)	30.9 (23.12, 38.65)
	11.88 (0.57, 23.18)	
)	0.0421	
at Week 76		
I)	55.5 (47.09, 63.95)	41.9 (33.62, 50.20)
	13.68 (2.01, 25.36)	
)	0.0227[b]	
From Baseline to Week 76		
	2.31 (2.713)	−1.54 (2.706)
leans	3.84 (−1.83, 9.51)	
	0.1842	
76		
	18.9 (12.11, 25.61)	35.6 (27.50, 43.78)
	−16.83 (−27.42, −6.23)	
)	0.0026[c]	
I)	59.1 (50.80, 67.43)	50.7 (42.16, 59.22)
	8.36 (−3.41, 20.12)	
)	0.1670	
Scale from Baseline to Week 76		
	1.76 (1.223)	3.11 (1.212)
ins	−1.35 (−3.89, 1.20)	
	0.2991	

① **1차 평가변수**: 제76주에 CRR을 달성한 환자의 비율은 오비누투주맙군(46.4%[95% CI: 37.95, 54.86])이 위약군(33.1%[95% CI: 25.18, 41.00])보다 더 컸으며, 보정 차이는 13.40%(95% CI: 1.95, 24.84; p-값 = 0.0232)로 통계적으로 유의한 개선을 보였음.

Difference in Proportion of Patients in Complete Renal Response at Week 76, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)
Observed Data		
n	131	135
Responders	60 (45.8%)	45 (33.3%)
Non-Responders	71 (54.2%)	90 (66.7%)
Main Analytical Approach (Multiple Imputations)		
Responders(%) (95% CI)	46.4 (37.95, 54.86)	33.1 (25.18, 41.00)
Adjusted Difference (95% CI)	13.40 (1.95, 24.84)	
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel)	0.0232	

- MI에 따라 제76주 누락 eGFR은 제64주 eGFR로부터 대체되었고, 제76주 누락 24시간 UPCR은 제76주 임의 UPCR 또는 해당 순서의 제64주 임의 UPCR을 사용하여 대체하여 민감도 분석을 수행한 결과 일차 분석과 일관되게 오비누투주맙 투여군에서 위약군 대비 통계적으로 유의하게 높은 CRR 달성을 보였음.

Table 19 Sensitivity Analysis: Difference in Proportion of Patients in Complete Renal Response at Week 76, Efficacy-Evaluable Patients

Protocol: CA41705

	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)
Responders	62 (45.9%)	45 (33.1%)
95% CI	(37.15, 54.70)	(24.81, 41.36)
Adjusted Difference (95% CI)	12.92 (1.28, 24.09)	
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel)	0.0292	

- 오비누투주맙군의 환자 8명과 위약군의 환자 6명의 조기 시험 중단이 병발 사례로 간주되지 않고 누락 자료로 취급하여 수행한 보조적 분석과 치료 정책 전략을 사용하여 일차 평가변수를 분석한 결과 모두에서 일차 분석과 일관되게 오비누투주맙 투여군에서 위약군 대비 통계적으로 유의하게 높은 CRR 달성을 보였음. 티핑포인트 분석의 결과에서, 위약과 비교했을 때 오비누투주맙의 추가 환자 2명이 추정 반응자인 경우, 분석이 통계적으로 유의한 결과로 기울어질 것으로 나타났다(p-값 < 0.05)

Supplementary Analysis (Early Study Withdrawals Being Handled as Missing Data): Difference in Proportion of Patients in Complete Renal Response at Week 76, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

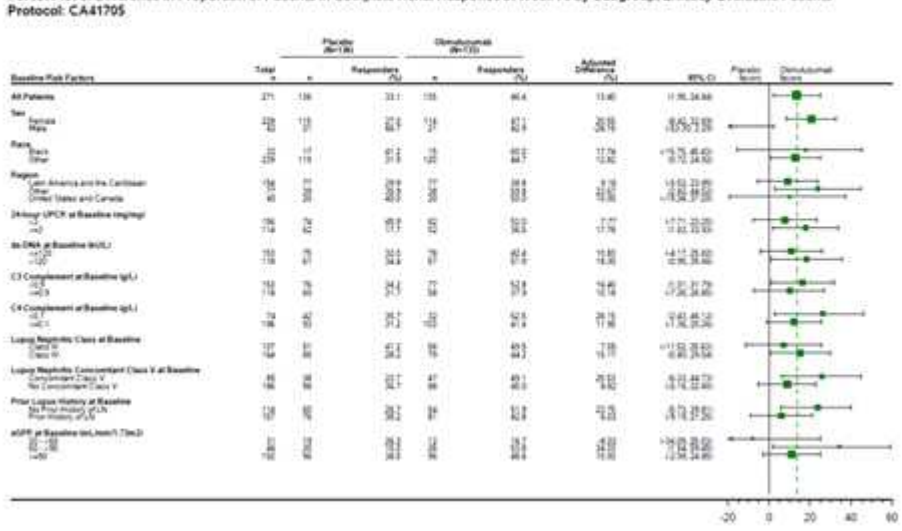
	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)
Observed Data		
n	127	130
Responders	60 (47.2%)	45 (34.6%)
Non-Responders	67 (52.8%)	85 (65.4%)
Main Analytical Approach (Multiple Imputations)		
Responders(%) (95% CI)	47.7 (39.06, 56.26)	34.5 (26.41, 42.68)
Adjusted Difference (95% CI)	13.18 (1.47, 24.88)	
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel)	0.0292	

Supplementary Analysis (Treatment Policy Strategy): Difference in Proportion of Patients in Complete Renal Response at Week 76, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)
Observed Data		
n	125	122
Responders	61 (48.8%)	47 (38.5%)
Non-Responders	64 (51.2%)	75 (61.5%)
Main Analytical Approach (Multiple Imputations)		
Responders(%) (95% CI)	48.4 (39.81, 57.05)	36.0 (27.80, 44.20)
Adjusted Difference (95% CI)	12.68 (0.95, 24.42)	
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel)	0.0352	

- 24시간 UPCR ≥ 3 g/g, 항-dsDNA > 120 kU/L, C3 < 0.9 g/L, C4 < 0.1 g/L 및 동반 Class V 루푸스 신장염의 존재를 포함한 하위군 분석 결과 전체적으로 일관되게 오비누투주맙에 긍정적인 치료 유익성이 나타났음.

Figure 5 Forest Plot of Difference in Proportion of Patients in Complete Renal Response at Week 76 by Subgroup, Efficacy-Evaluable Patients



② 주요 이차 평가변수

- 76주차에 프레드니손 감량에 성공하며 CRR 달성 비율

· 제76주에 성공적인 프레드니손 점감을 포함하는 CRR을 달성한 환자의 비율은 오비누투주맙군(42.7%[95% CI: 34.32, 51.09])이 위약군(30.9%[95% CI: 23.12, 38.65])보다 더 높았고, 보정 차이는 11.88%(95% CI: 0.57, 23.18; p-값 = 0.0421)로 통계적으로 유의한(5% 유의성) 개선을 입증하였음.

Table 24 Difference in Proportion of Patients in Complete Renal Response with Successful Prednisone Taper at Week 76 (No Receipt of Prednisone >7.5 mg/day from Week 64 through Week 76), Efficacy-Evaluable Patients

Difference in Proportion of Patients in Complete Renal Response with Successful Prednisone Taper at Week 76 (No Receipt of Prednisone >7.5 mg/day From Week 64 Through Week 76), Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)
Observed Data		
n	131	135
Responders	55 (42.0%)	42 (31.1%)
Non-Responders	76 (58.0%)	93 (68.9%)
Main Analytical Approach (Multiple Imputations)		
Responders(%) (95% CI)	42.7 (34.32, 51.09)	30.9 (23.12, 38.65)
Adjusted Difference (95% CI)	11.88 (0.57, 23.18)	
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel)	0.0421	

- 76주차 단백뇨 반응 달성 비율

· 제76주에 단백뇨 반응을 달성한 환자의 비율은 오비누투주맙군(55.5%[95% CI: 47.09, 63.95])이 위약군(41.9%[95% CI: 33.62, 50.20])보다 더 높았으며, 보정 차이는 13.68%(95% CI: 2.01, 25.36; p-값 = 0.0227)로 통계적으로 유의한(4% 유의성) 개선을 입증하였음.

Difference in Proportion of Patients in Proteinuric Response at Week 76, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)
Observed Data		
n	131	134
Responders	72 (55.0%)	56 (41.8%)
Non-Responders	59 (45.0%)	78 (58.2%)
Main Analytical Approach (Multiple Imputations)		
Responders(%) (95% CI)	55.5 (47.09, 63.95)	41.9 (33.62, 50.20)
Adjusted Difference (95% CI)	13.68 (2.01, 25.36)	
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel)	0.0227	

- 베이스라인 대비 76주차까지의 평균 eGFR 변화량

· 베이스라인부터 76주차까지 eGFT의 평균 변화에서 위약군의 경우 베이스라인 대비 감소되었으나 오비누투주맙군 베이스라인 대비 개선되어 3.84 mL/min/1.73 m^2(95% CI: −1.83, 9.51; p-값 = 0.1842)의 보정 평균의 차이가 확인되었음.

Difference in Mean Change in eGFR From Baseline to Week 76, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)
n	135	136
Adjusted Mean (SE)	2.31 (2.713)	-1.54 (2.706)
Difference in Adjusted Means (95% CI)	3.84 (-1.83, 9.51)	
p-value	0.1842	

- 76주차까지 사망 또는 신장 관련 사건을 경험한 환자의 비율.

· 제76주까지 오비누투주맙군에서 사망 또는 신장 관련 사례를 경험한 환자의 비율(18.9% [95% CI: 12.11, 25.61])은 위약군(35.6%[95% CI: 27.50, 43.78])과 비교했을 때 오비누투주맙군에서 높은 개선을 보였음.

Difference in Proportion of Patients in Death or Renal Related Events Through Week 76, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)	
Observed Data			
n	135	136	
Patients with events	24 (17.8%)	46 (33.8%)	
Patients without events	111 (82.2%)	90 (66.2%)	
Main Analytical Approach (Multiple Imputations)			
Patients with events(%) (95% CI)	18.9 (12.11, 25.61)	35.6 (27.50, 43.78)	
Adjusted Difference (95% CI)	-16.83 (-27.42, -6.23)		
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel)	0.0026		

- 50주차 CRR 또는 PRR 달성 비율

· 제50주에 ORR을 달성한 환자의 비율은 오비누투주맙군(59.1%[95% CI: 50.80, 67.43])의 수치가 위약군(50.7%[95% CI: 42.16, 59.22])보다 더 높았음.

Difference in Proportion of Patients in Overall Renal Response at Week 50, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)	
Observed Data			
n	124	119	
Responders	68 (54.8%)	56 (47.1%)	
Non-Responders	56 (45.2%)	63 (52.9%)	
Main Analytical Approach (Multiple Imputations)			
Responders(%) (95% CI)	59.1 (50.80, 67.43)	50.7 (42.16, 59.22)	
Adjusted Difference (95% CI)	8.36 (-3.41, 20.12)		
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel)	0.1670		

- 베이스라인 대비 76주차 FACIT-F 척도의 평균 변화량

· 베이스라인부터 제76주까지 FACIT-F 척도의 보정 평균 변화는 오비누투주맙군(1.76[SE: 1.223])이 위약군(3.11[SE: 1.212])과 유사했음.

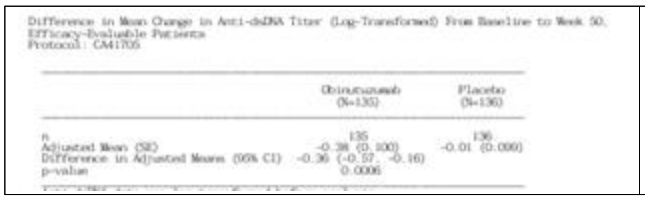
Difference in Mean Change in FACIT-F Scale From Baseline to Week 76, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)
n	135	136
Adjusted Mean (SE)	1.76 (1.223)	3.11 (1.212)
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-1.35 (-3.89, 1.20)	
p-value	0.2991	

③ 보조적 이차 평가변수

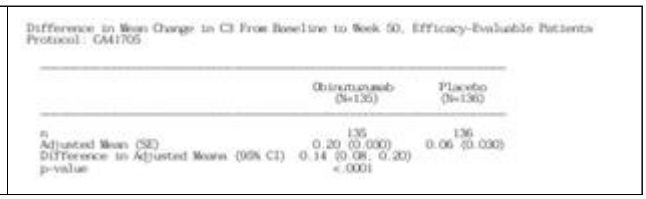
- 베이스라인부터 제50주까지 항-dsDNA 역가 및 C3의 변화

· 베이스라인부터 제50주까지 로그 항-dsDNA 역가의 보정 평균 변화는 오비누투주맙군(−0.38[SE: 0.100])이 위약군(−0.01[SE: 0.099])보다 더 컸고, 베이스라인부터 제50주까지 C3의 보정 평균 변화는 오비누투주맙군이 0.20 g/L(SE: 0.030)이었고, 위약군이 0.06 g/L(SE: 0.030)로 오비누투주맙 치료 시 위약 대비 임상적으로 유의미한 치료 효과를 보였음.



Difference in Mean Change in Anti-dsDNA Titer (Log-Transformed) From Baseline to Week 50, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol : CA41705

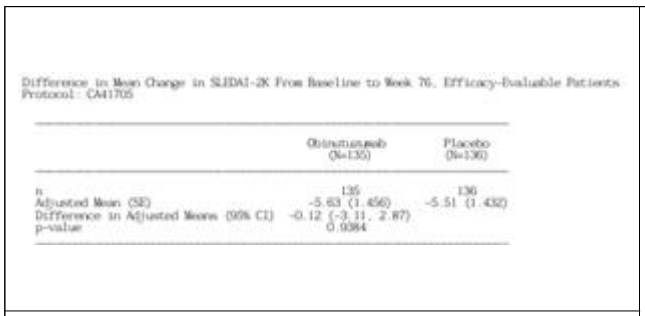
	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)
n	135	136
Adjusted Mean (SE)	-0.38 (0.100)	-0.01 (0.000)
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-0.36 (-0.57, -0.16)	
p-value	0.0006	



Difference in Mean Change in C3 From Baseline to Week 50, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol : CA41705

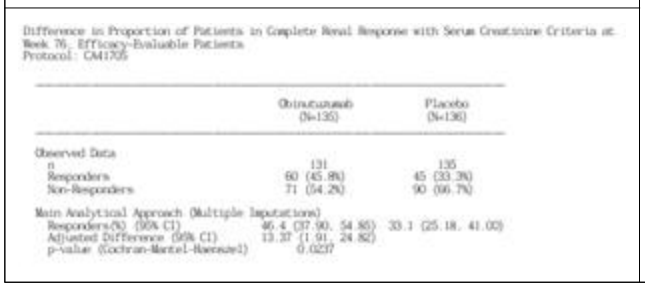
	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)
n	135	136
Adjusted Mean (SE)	0.20 (0.030)	0.06 (0.030)
Difference in Adjusted Means (95% CI)	0.14 (0.06, 0.20)	
p-value	<.0001	

- 베이스라인 대비 SLEDAI-2K 변화, 76주차까지 CRR 달성 시점까지의 중간 시간은 오비누투주맙 투여군과 위약군 간 유사하였으며, 76주차에 혈청 크레아티닌 기준으로 CRR을 달성한 환자 비율은 오비누투주맙 투여군에서 위약군 대비 13.37% 더 높았음.



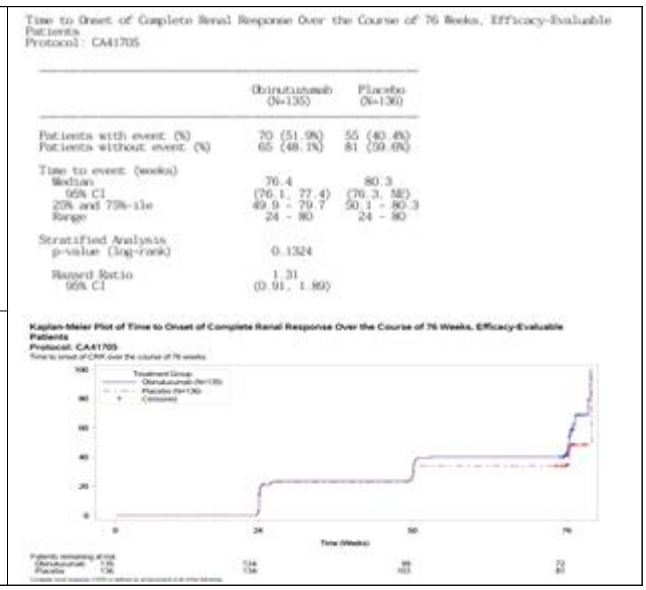
Difference in Mean Change in SLEDAI-2K From Baseline to Week 76, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol : CA41705

	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)
n	135	136
Adjusted Mean (SE)	-5.63 (1.456)	-5.51 (1.432)
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-0.12 (-3.11, 2.87)	
p-value	0.9384	



Difference in Proportion of Patients in Complete Renal Response with Serum Creatinine Criteria at Week 76, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol : CA41705

	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)
Observed Data		
n	131	135
Responders	60 (45.8%)	45 (33.3%)
Non-Responders	71 (54.2%)	90 (66.7%)
Main Analytical Approach (Multiple Imputations)		
Responders(%) (95% CI)	46.4 (37.90, 54.85)	33.1 (25.18, 41.03)
Adjusted Difference (95% CI)	13.37 (1.91, 24.82)	
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel)	0.0237	



Time to Onset of Complete Renal Response Over the Course of 76 Weeks, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol : CA41705

	Obinutuzumab (N=135)	Placebo (N=136)
Patients with event (%)	70 (51.9%)	55 (40.4%)
Patients without event (%)	65 (48.1%)	81 (59.6%)
Time to event (weeks)		
Median	76.4	80.3
95% CI	(76.1, 77.4)	(76.3, NE)
25% and 75%-ile	49.9 - 79.7	50.1 - 80.3
Range	24 - 80	24 - 80
Stratified Analysis		
p-value (log-rank)	0.1324	
Hazard Ratio	1.31	
95% CI	(0.91, 1.89)	

Kaplan-Meier Plot of Time to Onset of Complete Renal Response Over the Course of 76 Weeks, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

Patients remaining at risk
Obinutuzumab 135 114 89 72
Placebo 136 114 103 81

④ 탐색적 평가변수

- 오비누투주맙이 CRR 구성 요소 달성, 장기 신장 예후(악화 및 재발 방지), 그리고 루푸스 활성도 생체 지표(C3, C4, Anti-dsDNA) 에 있어 위약 대비 더 큰 개선을 보였으나 UPCR의 절대적인 평균 변화량이나 의료진 및 EQ-5D-5L를 통한 건강 상태 평가는 두 군 간에 유사했음

분류	평가 변수	오비누투주맙군	위약군	차이 / 통계적 비교
CRR 개별 구 성 요 소 (Week 76)	UPCR < 0.5 g/g 달성률	**47.4%**	36.0%	11.4 % 차이
	베이스라인 대비 eGFR ≥ 85% 달성률	**83.7%**	75.7%	8.0 % 차이
	구조 요법 또는 치료 실패 경험이 없는 비율	**88.9%**	75.0%	13.9% 차이
수정된 CRR (Week 76)	CRR 달성 비율 (수정 eGFR 기준)	**48.7%**	33.8%	보정 차이 15.04%
신장 기능	연간 eGFR 경사도	-0.71(SE: 1.454)	-4.39(SE: 1.454)	차이 3.68(SE: 2.055)

	(Week 12~76)			
신장 예후	불리한 신장 예후 발생률 (Week 76)	**8.1%**	21.3%	**HR=0.37**
	LN 재발 발생률 (Week 24~76)	**11.1%**	23.5%	**HR=0.44**
생체 지표	UPCR 평균 변화량 (Week 76)	-1.89(SD: 2.92)	-1.68(SD: 2.79)	유사함
환자 평가	환자 전반적 평가 변화 (Week 76)	-18.25 (25.55)	-13.52 (27.90)	오비누투주맙 투여군이 수치적으로 더 큼
	의료진 전반적 평가 변화 (Week 76)	-29.77 (24.45)	-25.69 (27.78)	유사함
	EQ-5D-5L VAS 점수 변화 (Week 76)	11.63 (22.75)	8.63 (22.96)	유사함

⑤ 2-2-2 및 2-2-1 오비누투주맙 요법의 제76주 일차 및 주요 이차 유효성 평가변수 분석

- 오비누투주맙 2-2-2 및 2-2-1 요법의 기술적 분석에서, 일차 평가변수(제76주 CRR)의 위약 대비 차이에 대한 점 추정치는 2-2-2 요법의 수치가 2-2-1 요법보다 약간 더 높았으나, 두 요법 모두에서 임상적으로 유의미한 개선을 보였음.

Difference in Proportion of Patients in Complete Renal Response at Week 76 by Obinutuzumab Dose Regimen, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: GA41705

	Obinutuzumab Arm 1 (2-2-2 Regimen) (N=69)	Obinutuzumab Arm 2 (2-2-1 Regimen) (N=66)	Placebo (N=136)
Observed Data			
n	66	65	135
Responders	31 (47.0%)	29 (44.6%)	45 (33.3%)
Non-Responders	35 (53.0%)	36 (55.4%)	90 (66.7%)
Main Analytical Approach (Multiple Imputations)			
Responders(%) (95% CI)	46.9 (35.02, 58.83)	45.5 (33.44, 57.47)	33.1 (25.18, 41.00)
Adjusted Difference (95% CI)	13.95 (-0.06, 27.96)	12.67 (-1.49, 26.72)	

- 제76주 성공적인 프레드니손 점감을 포함하는 CRR 및 단백뇨 반응의 반응자 비율의 차이에 대한 점 추정치는 2-2-1 요법의 수치가 위약보다 더 높았으나, 나머지 주요 이차 평가변수(FACIT-F 제외)에서는 2-2-2 요법의 수치가 위약보다 더 높았음.

Difference in Proportion of Patients in Complete Renal Response with Successful Prednisone Taper at Week 76 by Obinutuzumab Dose Regimen, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab Arm 1 (2-2-2 Regimen) (N=69)	Obinutuzumab Arm 2 (2-2-1 Regimen) (N=66)	Placebo (N=136)
Observed Data			
n	66	65	135
Responders	27 (40.9%)	28 (43.1%)	42 (31.1%)
Non-Responders	39 (59.1%)	37 (56.9%)	93 (68.9%)
Main Analytical Approach (Multiple Imputations)			
Responders(%) (95% CI)	41.1 (29.39, 52.87)	43.9 (31.97, 55.91)	30.9 (23.12, 38.65)
Adjusted Difference (95% CI)	10.30 (-3.52, 24.12)	13.34 (-0.69, 27.31)	

Difference in Proportion of Patients in Proteinuric Response at Week 76 by Obinutuzumab Dose Regimen, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab Arm 1 (2-2-2 Regimen) (N=69)	Obinutuzumab Arm 2 (2-2-1 Regimen) (N=66)	Placebo (N=136)
Observed Data			
n	66	65	134
Responders	35 (53.0%)	37 (56.9%)	56 (41.8%)
Non-Responders	31 (47.0%)	28 (43.1%)	78 (58.2%)
Main Analytical Approach (Multiple Imputations)			
Responders(%) (95% CI)	53.0 (41.08, 64.89)	57.6 (45.65, 69.50)	41.9 (33.62, 50.20)
Adjusted Difference (95% CI)	11.16 (-3.05, 25.36)	15.97 (1.28, 29.78)	

Difference in Proportion of Patients in Death or Renal Related Events Through Week 76 by Obinutuzumab Dose Regimen, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab Arm 1 (2-2-2 Regimen) (N=69)	Obinutuzumab Arm 2 (2-2-1 Regimen) (N=66)	Placebo (N=136)
Observed Data			
n	69	66	136
Patients with events	11 (15.9%)	13 (19.7%)	46 (33.8%)
Patients without events	58 (84.1%)	53 (80.3%)	90 (66.2%)
Main Analytical Approach (Multiple Imputations)			
Patients with events(%) (95% CI)	17.2 (8.11, 26.38)	21.1 (10.91, 31.30)	35.6 (27.50, 43.78)
Adjusted Difference (95% CI)	-18.41 (-30.73, -6.10)	-14.38 (-27.48, -1.28)	

Difference in Mean Change in eGFR From Baseline to Week 76 by Obinutuzumab Dose Regimen, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab Arm 1 (2-2-2 Regimen) (N=69)	Obinutuzumab Arm 2 (2-2-1 Regimen) (N=66)	Placebo (N=136)
n	69	66	136
Adjusted Mean (SE)	3.20 (3.370)	1.75 (3.406)	-1.54 (2.709)
Difference in Adjusted Means (95% CI)	4.74 (-2.09, 11.58)	3.30 (-3.63, 10.23)	

Difference in Mean Change in FACIT-F Scale From Baseline to Week 76 by Obinutuzumab Dose Regimen, Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab Arm 1 (2-2-2 Regimen) (N=69)	Obinutuzumab Arm 2 (2-2-1 Regimen) (N=66)	Placebo (N=136)
n	69	66	136
Adjusted Mean (SE)	4.12 (1.509)	-0.79 (1.525)	3.07 (1.204)
Difference in Adjusted Means (95% CI)	1.04 (-2.05, 4.14)	-3.86 (-6.95, -0.77)	

⑥ 제76주 이후 눈가림 치료 기간의 유효성 분석

- 오비누투주맙군의 환자 135명 중 71명(52.6%)과 위약군의 환자 136명 중 58명(42.6%)이 제76주에 충분한 반응자로 평가되었고 제76주 후 눈가림 치료 기간을 지속했으며 오비누투주맙군의 환자 50명(70.4%)과 위약군의 환자 39명(67.2%)이 제76주에 CRR을 달성했음.
- 제106, 132, 158 및 184주에 오비누투주맙군의 총 57, 47, 27 및 18명 환자가 제76주 후 분석 모집단에 각각 포함되었으며 CRR을 달성한 환자의 비율은 제76주에 70.4%(50/71명), 제106주에 66.7%(38/57명), 제132주에 70.2%(33/47명), 제158주에 59.3%(16/27명), 제184주에 72.2%(13/18명)로 일관되게 유지되었음.

Table 39 Complete Renal Response by Visit in Blinded Treatment After Week 76 Period

Difference in Proportion of Patients in Complete Renal Response by Visit in Blinded Treatment After Week 76 Period, Post Week 76 Blinded Treatment Efficacy-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

Visit	Obinutuzumab (N=71)	Placebo (N=58)
Week 76		
n	71	58
Responders	50 (70.4%)	39 (67.2%)
95% CI	(58.98, 79.77)	(54.42, 77.92)
Adjusted Difference (95% CI)	3.58 (-12.32, 19.69)	
Blinded Treatment Week 106		
n	57	49
Responders	38 (66.7%)	30 (61.2%)
95% CI	(53.72, 77.51)	(47.25, 73.57)
Adjusted Difference (95% CI)	7.68 (-10.53, 25.46)	
Blinded Treatment Week 132		
n	47	43
Responders	33 (70.2%)	23 (53.5%)
95% CI	(56.02, 81.35)	(38.92, 67.49)
Adjusted Difference (95% CI)	18.37 (-1.93, 36.91)	
Blinded Treatment Week 158		
n	27	30
Responders	16 (59.3%)	18 (60.0%)
95% CI	(40.73, 75.49)	(42.32, 75.41)
Adjusted Difference (95% CI)	-0.29 (-24.93, 23.96)	
Blinded Treatment Week 184		
n	18	13
Responders	13 (72.2%)	6 (46.2%)
95% CI	(49.13, 87.50)	(23.21, 70.86)
Adjusted Difference (95% CI)	20.89 (-13.37, 50.54)	

안전성 결과

- **안전성 분석 대상**: 안전성 분석군
  - 무작위 배정된 대상자 중 최소 1번 이상 투약받은 대상자 268명(오비누투주맙 투여군 136명, 위약군 132명)
- **이상사례(AE)**: 루푸스 신장염 환자에서 제76주까지의 안전성 데이터는 오비누투주맙의 알려진 안전성 프로파일 및/또는 환자 모집단의 기저 질환과 일치했으며, 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았음. 최소 1건의 AE를 경험한 환자의 발생률은 오비누투주맙군(92.6%)과 위약군(88.6%)에서 유사하였으며, 1건 이상의 SAE를 경험한 환자 비율은 오비누투주맙군(32.4%)이 위약군(18.2%)보다 더 높았고 3-5등급 AE를 경험한 환자의 비율도 오비누투주맙군(32.4%)이 위약군(16.7%)보다 높았음. 사망사건은 오비누투주맙군에서 3명(2.2%), 위약군에서 1명(0.8%) 발생하였음. 전반적으로 환자-년으로 조정한 AE 발생률은 두 치료군 간에 비슷했지만, SAE, 중대한 감염 SAE, 그리고 AESI에 대해서는 오비누투주맙군에서 위약군 대비 더 높은 발생률이 관찰되었음.

Table 40 Overview of Deaths and Adverse Events, Safety-Evaluable Patients

Overview of Deaths and Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)	All Patients (N=268)
Total number of patients with at least one AE	126 (92.6%)	117 (88.6%)	243 (90.7%)
Total number of AEs	748	665	1413
Total number of deaths	3 (2.2%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0
Total number of patients with at least one			
AE with fatal outcome	3 (2.2%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
Serious AE	44 (32.4%)	24 (18.2%)	68 (25.4%)
Serious infection AE	23 (16.9%)	10 (7.6%)	33 (12.3%)
Serious AE leading to discontinuation from blinded Obi	8 (5.9%)	4 (3.0%)	12 (4.5%)
Serious AE leading to discontinuation from MMF	2 (1.5%)	0	2 (0.7%)
Serious AE leading to discontinuation from blinded Obi or MMF	9 (6.6%)	4 (3.0%)	13 (4.9%)
Serious AE leading to blinded Obi dose interruption	4 (2.9%)	2 (1.5%)	6 (2.2%)
Serious AE leading to MMF dose modification/interruption	32 (23.5%)	9 (6.8%)	41 (15.3%)
Serious AE leading to blinded Obi or MMF dose modification/interruption	32 (23.5%)	9 (6.8%)	41 (15.3%)
Serious AE related to blinded Obi	18 (13.2%)	7 (5.3%)	25 (9.3%)
Serious AE related to MMF	15 (11.0%)	8 (6.1%)	23 (8.6%)
Serious AE related to blinded Obi or MMF	19 (14.0%)	8 (6.1%)	27 (10.1%)
Infection AE	98 (72.1%)	81 (61.4%)	179 (66.8%)
AE leading to discontinuation from blinded Obi	10 (7.4%)	5 (3.8%)	15 (5.6%)
AE leading to discontinuation from MMF	3 (2.2%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)
AE leading to discontinuation from blinded Obi or MMF	12 (8.8%)	5 (3.8%)	17 (6.3%)
AE leading to blinded Obi dose interruption	21 (15.4%)	13 (9.8%)	34 (12.7%)
AE leading to MMF dose modification/interruption	70 (51.5%)	46 (34.8%)	116 (43.3%)
AE leading to blinded Obi or MMF dose modification/interruption	75 (55.1%)	50 (37.9%)	125 (46.6%)
AE related to blinded Obi	69 (50.7%)	41 (31.1%)	110 (41.0%)
AE related to MMF	69 (50.7%)	51 (38.6%)	120 (44.8%)
AE related to blinded Obi or MMF	84 (61.8%)	61 (46.2%)	145 (54.1%)
Grade 3-5 AE	44 (32.4%)	22 (16.7%)	66 (24.6%)

- 최소 1건의 AE를 경험한 환자 비율은 오비누투주맙군(92.6%)과 위약군(88.6%)에서 비슷했으며 보고된 대다수의 AE는 경증 또는 중등증이었음. 가장 흔하게 보고된 TEAE는 감염 및 기생충 감염 SOC로 오비누투주맙 투여군 72.1% 위약군 61.4%로 오비누투주맙 투여군에서 더 높았으며, 근골격계 및 결합 조직 장애 SOC의 경우 위약군이 24.2%로 오비누투주맙 투여군 18.4%보다 더 높은 수준으로 보고되었음. PT 수준에서는 호중구 감소증이 오비누투주맙군(11.0%)이 위약군(3.0%)보다 높게 보고되었으며, COVID-19 폐렴은 위약군에서는 보고되지 않았지만 오비누투주맙 투여군의 5.1%에서 보고되었음.

Table 41 Adverse Events by SOC (≥20% of Patients in Either Arm), Safety-Evaluable Patients

Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)	All Patients (N=268)
Total number of patients with at least one adverse event	126 (92.6%)	117 (88.6%)	243 (90.7%)
Overall total number of events	748	665	1413
Infections and infestations			
Total number of patients with at least one adverse event	98 (72.1%)	81 (61.4%)	179 (66.8%)
Total number of events	264	206	470
Gastrointestinal disorders			
Total number of patients with at least one adverse event	48 (35.3%)	49 (37.1%)	97 (36.2%)
Total number of events	96	109	205
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Total number of patients with at least one adverse event	25 (18.4%)	32 (24.2%)	57 (21.3%)
Total number of events	38	57	95
Injury, poisoning and procedural complications			
Total number of patients with at least one adverse event	33 (24.3%)	22 (16.7%)	55 (20.5%)
Total number of events	45	28	73
Nervous system disorders			
Total number of patients with at least one adverse event	30 (22.1%)	23 (17.4%)	53 (19.8%)
Total number of events	40	34	74

Table 42 Adverse Events by Preferred Term (≥10% of Patients in Either Arm), Safety-Evaluable Patients

Adverse Events by Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

MedDRA Preferred Term	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)	All Patients (N=268)
Total number of patients with at least one adverse event	126 (92.6%)	117 (88.6%)	243 (90.7%)
Total number of events	748	665	1413
COVID-19	38 (27.9%)	31 (23.5%)	69 (25.7%)
Diarrhoea	27 (19.9%)	21 (15.9%)	48 (17.9%)
Urinary tract infection	21 (15.4%)	16 (12.1%)	37 (13.8%)
Infusion related reaction	20 (14.7%)	14 (10.6%)	34 (12.7%)
Upper respiratory tract infection	15 (11.0%)	13 (9.8%)	28 (10.4%)
Neutropenia	15 (11.0%)	4 (3.0%)	19 (7.1%)

- 오비누투주맙 또는 MMF 관련으로 평가된 AE를 경험한 환자 비율은 오비누투주맙군(61.8%)이 위약군(46.2%)보다 높았으며 오비누투주맙 단독 관련으로 평가된 AE 비율 역시 오비누투주맙군(50.7%)이 위약군(31.1%)보다 높았음. 감염 및 기생충 감염 SOC의 치료 관련 AE는 오비누투주맙군(30.9%)이 위약군(18.2%)보다 높았으며 오비누투주맙 투여군의 7.4%와 위약군 2.3%에서 호중구 감소증이 보고되었음.

Table 43 Adverse Events Related to Blinded Obinutuzumab, Safety-Evaluable Patients

Adverse Events Related to Blinded Obinutuzumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)	All Patients (N=268)
Total number of patients with at least one adverse event	69 (50.7%)	41 (31.1%)	110 (41.0%)
Overall total number of events	173	102	275
Infections and infestations			
Total number of patients with at least one adverse event	42 (30.9%)	24 (18.2%)	66 (24.6%)
Total number of events	91	48	139
Urinary tract infection	11 (8.1%)	8 (6.1%)	19 (7.1%)
COVID-19	7 (5.1%)	5 (3.8%)	12 (4.5%)
Upper respiratory tract infection	8 (5.9%)	4 (3.0%)	12 (4.5%)
Herpes zoster	7 (5.1%)	4 (3.0%)	11 (4.1%)
Injury, poisoning and procedural complications			
Total number of patients with at least one adverse event	21 (15.4%)	14 (10.6%)	35 (13.1%)
Total number of events	24	18	42
Infusion related reaction	20 (14.7%)	14 (10.6%)	34 (12.7%)
Blood and lymphatic system disorders			
Total number of patients with at least one adverse event	12 (8.8%)	6 (4.5%)	18 (6.7%)
Total number of events	24	10	34
Neutropenia	10 (7.4%)	3 (2.3%)	13 (4.9%)

- 오비누투주맙 투여군 60.3% 및 위약군 72.0%에서 보고된 AE는 CTCAE 1~2등급의 강도를 가졌으며 3-5등급 AE를 경험한 환자 비율은 오비누투주맙군(32.4%)이 위약군(16.7%)보다 높았음. 주요 3-5등급 PT는 COVID-19 폐렴 (오비누투주맙군 4.4% vs. 위약군 0%)과 호중구 감소증 (오비누투주맙군 4.4% vs. 위약군 0%)이었음.

Table 44 Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, Safety-Evaluable Patients

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)	All Patients (N=268)
- Any adverse events -	- Any Grade -	126 (92.6%)	117 (88.6%)	243 (90.7%)
	Grade 1-2	82 (60.3%)	95 (72.0%)	177 (66.0%)
	1	35 (25.7%)	39 (29.5%)	74 (27.6%)
	2	47 (34.6%)	56 (42.4%)	103 (38.4%)
	Grade 3-4	41 (30.1%)	20 (15.2%)	61 (22.8%)
	3	32 (23.5%)	16 (12.1%)	48 (17.9%)
	4	9 (6.6%)	4 (3.0%)	13 (4.9%)
	Grade 5	3 (2.2%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
Infections and infestations - Overall -	- Any Grade -	98 (72.1%)	81 (61.4%)	179 (66.8%)
	Grade 1-2	78 (57.4%)	72 (54.5%)	150 (56.0%)
	1	34 (25.0%)	28 (21.2%)	62 (23.1%)
	2	44 (32.4%)	44 (33.3%)	88 (32.8%)
	Grade 3-4	18 (13.2%)	9 (6.1%)	26 (9.7%)
	3	17 (12.5%)	7 (5.3%)	24 (9.0%)
	4	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)
	Grade 5	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
COVID-19	- Any Grade -	38 (27.9%)	31 (23.5%)	69 (25.7%)
	Grade 1-2	34 (25.0%)	30 (22.7%)	64 (23.9%)
	1	18 (13.2%)	17 (12.9%)	35 (13.1%)
	2	16 (11.8%)	13 (9.8%)	29 (10.8%)
	Grade 3-4	4 (2.9%)	0	4 (1.5%)
	3	3 (2.2%)	0	3 (1.1%)
	4	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
	Grade 5	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Urinary tract infection	- Any Grade -	21 (15.4%)	16 (12.1%)	37 (13.8%)
	Grade 1-2	16 (11.8%)	13 (9.8%)	29 (10.8%)
	1	7 (5.1%)	4 (3.0%)	11 (4.1%)
	2	9 (6.6%)	9 (6.8%)	18 (6.7%)
	Grade 3-4	5 (3.7%)	3 (2.3%)	8 (3.0%)
	3	5 (3.7%)	3 (2.3%)	8 (3.0%)
	4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0
Gastroenteritis	- Any Grade -	8 (5.9%)	12 (9.1%)	20 (7.5%)
	Grade 1-2	4 (2.9%)	9 (6.8%)	13 (4.9%)
	1	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
	2	3 (2.2%)	9 (6.8%)	12 (4.5%)
	Grade 3-4	4 (2.9%)	3 (2.3%)	7 (2.6%)
	3	4 (2.9%)	3 (2.3%)	7 (2.6%)
	4	0	0	0
	Grade 5	0	0	0

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)	All Patients (N=268)
Pneumonia	- Any Grade -	8 (5.9%)	5 (3.8%)	13 (4.9%)
	Grade 1-2	6 (4.4%)	2 (1.5%)	8 (3.0%)
	1	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
	2	6 (4.4%)	1 (0.8%)	7 (2.6%)
	Grade 3-4	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)
	3	2 (1.5%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
	4	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
	Grade 5	0	0	0
COVID-19 pneumonia	- Any Grade -	7 (5.1%)	0	7 (2.6%)
	Grade 1-2	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
	1	0	0	0
	2	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
	Grade 3-4	4 (2.9%)	0	4 (1.5%)
	3	4 (2.9%)	0	4 (1.5%)
	4	0	0	0
	Grade 5	2 (1.5%)	0	2 (0.7%)
Blood and lymphatic system disorders - Overall -	- Any Grade -	24 (17.6%)	20 (15.2%)	44 (16.4%)
	Grade 1-2	15 (11.0%)	19 (14.4%)	34 (12.7%)
	1	7 (5.1%)	5 (3.8%)	12 (4.5%)
	2	8 (5.9%)	14 (10.6%)	22 (8.2%)
	Grade 3-4	9 (6.6%)	1 (0.8%)	10 (3.7%)
	3	5 (3.7%)	1 (0.8%)	6 (2.2%)
	4	4 (2.9%)	0	4 (1.5%)
	Grade 5	0	0	0
Neutropenia	- Any Grade -	15 (11.0%)	4 (3.0%)	19 (7.1%)
	Grade 1-2	9 (6.6%)	4 (3.0%)	13 (4.9%)
	1	5 (3.7%)	0	5 (1.9%)
	2	4 (2.9%)	4 (3.0%)	8 (3.0%)
	Grade 3-4	6 (4.4%)	0	6 (2.2%)
	3	3 (2.2%)	0	3 (1.1%)
	4	3 (2.2%)	0	3 (1.1%)
	Grade 5	0	0	0

- 최소 1건의 SAE를 경험한 환자 비율은 오비누투주맙군(32.4%)이 위약군(18.2%)보다 높았으며 이는 주로 COVID-19 관련 중대한 감염에 의해 발생되었음. 100 환자-년당 SAE 발생률(34.47 vs. 19.15) 및 감염 SAE 발생률(17.18 vs. 7.66) 모두 오비누투주맙군에서 더 높았음. 오비누투주맙 관련으로 평가된 SAE를 경험한 환자 비율은 오비누투주맙군(13.2%)이 위약군(5.3%)보다 높았으며, 주로 감염 및 기생충 감염 및 혈액 및 림프계 장애 SOC에서 차이를 보였음

Table 47 Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients

Serious Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)	All Patients (N=268)
Total number of patients with at least one adverse event	44 (32.4%)	24 (18.2%)	68 (25.4%)
Overall total number of events	68	35	103
Infections and infestations			
Total number of patients with at least one adverse event	22 (16.2%)	10 (7.6%)	32 (11.9%)
Total number of events	33	14	47
COVID-19 pneumonia	7 (5.1%)	0	7 (2.6%)
Pneumonia	4 (2.9%)	3 (2.3%)	7 (2.6%)
Urinary tract infection	4 (2.9%)	2 (1.5%)	6 (2.2%)
COVID-19	4 (2.9%)	1 (0.8%)	5 (1.9%)
Gastroenteritis	3 (2.2%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
Influenza	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)
Bacterial diarrhoea	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Bacterial infection	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Device related bacteraemia	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Gastroenteritis viral	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Herpes zoster	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Peritonsillar abscess	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Pneumonia bacterial	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Post-acute COVID-19 syndrome	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Pyelonephritis	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Pyelonephritis acute	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Respiratory tract infection	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Tooth abscess	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Urethritis	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Urosepsis	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Renal and urinary disorders			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (2.9%)	5 (3.8%)	9 (3.4%)
Total number of events	5	5	10
Acute kidney injury	3 (2.2%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
Nephrotic syndrome	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
Proteinuria	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Blood and lymphatic system disorders			
Total number of patients with at least one adverse event	5 (3.7%)	0	5 (1.9%)
Total number of events	9	0	9
Neutropenia	4 (2.9%)	0	4 (1.5%)
Febrile neutropenia	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Thrombocytopenia	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

Table 48 Serious Adverse Events Related to Blinded Obinutuzumab, Safety-Evaluable Patients

Serious Adverse Events Related to Blinded Obinutuzumab, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)	All Patients (N=268)
Total number of patients with at least one adverse event	18 (13.2%)	7 (5.3%)	25 (9.3%)
Overall total number of events	27	9	36
Infections and infestations			
Total number of patients with at least one adverse event	11 (8.1%)	6 (4.5%)	17 (6.3%)
Total number of events	15	7	22
COVID-19	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
COVID-19 pneumonia	3 (2.2%)	0	3 (1.1%)
Gastroenteritis	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
Pneumonia	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
Urinary tract infection	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
Herpes zoster	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Influenza	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Peritonsillar abscess	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Post-acute COVID-19 syndrome	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Pyelonephritis	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Pyelonephritis acute	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Urethritis	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Blood and lymphatic system disorders			
Total number of patients with at least one adverse event	5 (3.7%)	0	5 (1.9%)
Total number of events	9	0	9
Neutropenia	4 (2.9%)	0	4 (1.5%)
Febrile neutropenia	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Thrombocytopenia	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)
Total number of events	1	1	2
B-cell lymphoma	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Vulvovaginal warts	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)
Total number of events	1	1	2
Organising pneumonia	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Pleural effusion	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Total number of events	1	0	1
Infusion related reaction	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

- 76주 동안 총 4명의 환자가(오비누투주맙군 3명 [2.2%], 위약군 1명 [0.8%]) 사망하였으며, 치명적인 AE 환자는 오비누투주맙군 3명(COVID-19 폐렴 2명, 신증후군 1명) 및 위약군 2명(COVID-19 1명, B-세포 림프종 1명)이었음.

Table 45 Deaths, Safety-Evaluable Patients

Deaths, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)	All Patients (N=268)
Total number of deaths	3 (2.2%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)
Primary cause of death			
n	3	1	4
Adverse event	3 (100%)	1 (100%)	4 (100%)

Table 46 Adverse Events with Fatal Outcome, Safety-Evaluable Patients

Adverse Events Resulting in Death, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)	All Patients (N=268)
Total number of patients with at least one adverse event	3 (2.2%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
Overall total number of events	3	2	5
Infections and infestations			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
Total number of events	2	1	3
COVID-19 pneumonia	2 (1.5%)	0	2 (0.7%)
COVID-19	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Total number of events	0	1	1
B-cell lymphoma	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Renal and urinary disorders			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Total number of events	1	0	1
Nephrotic syndrome	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

- AE로 인한 연구 중단 환자는 오비누투주맙군(0.7%)과 위약군(2.3%) 모두에서 낮았으며 치료 중단으로 이어진 AE 중 가장 흔한 것은 감염 및 기생충 감염 SOC와 호중구 감소증 PT였음. 오비누투주맙 또는 MMF의 용량 변경/중단으로 이어진 AE를 경험한 환자 비율은 오비누투주맙군(55.1%)이 위약군(37.9%)보다 높았으나 대부분 MMF 용량 변경/중단에 기인한 것으로 판단되며 오비누투주맙 단독의 용량 중단을 초래한 주요 AE는 주입 관련 반응이었음(오비누투주맙군 5.1% vs. 위약군 0.8%).

Table 50 Adverse Events Leading to Study Discontinuation, Safety-Evaluable Patients

Adverse Events Leading to Study Discontinuation, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)	All Patients (N=268)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.7%)	3 (2.3%)	4 (1.5%)
Overall total number of events	1	3	4
Renal and urinary disorders			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)
Total number of events	1	1	2
Acute kidney injury	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Nephrotic syndrome	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Infections and infestations			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Total number of events	0	1	1
COVID-19	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Total number of events	0	1	1
B-cell lymphoma	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

Table 51 Adverse Events Leading to Blinded Obinutuzumab Dose Interruption, Safety-Evaluable Patients

Adverse Events Leading to Blinded Obinutuzumab Dose Interruption, Safety-Evaluable Patients
Protocol: CA41705

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Obinutuzumab (N=136)	Placebo (N=132)	All Patients (N=268)
Total number of patients with at least one adverse event	21 (15.4%)	13 (9.8%)	34 (12.7%)
Overall total number of events	25	24	49
Infections and infestations			
Total number of patients with at least one adverse event	10 (7.4%)	11 (8.3%)	21 (7.8%)
Total number of events	11	14	25
COVID-19	1 (0.7%)	5 (3.8%)	6 (2.2%)
Urinary tract infection	2 (1.5%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
Herpes zoster	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)
Pneumonia	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)
COVID-19 pneumonia	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Cellulitis	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Device related bacteraemia	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Epstein-Barr virus infection	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Infectious mononucleosis	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Influenza	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Lower respiratory tract infection	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Oral herpes	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Pharyngitis	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Rash pustular	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Skin infection	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Upper respiratory tract infection	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications			
Total number of patients with at least one adverse event	7 (5.1%)	1 (0.8%)	8 (3.0%)
Total number of events	7	1	8
Infusion related reaction	7 (5.1%)	1 (0.8%)	8 (3.0%)
Blood and lymphatic system disorders			
Total number of patients with at least one adverse event	2 (1.5%)	0	2 (0.7%)
Total number of events	2	0	2
Neutropenia	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Thrombocytopenia	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Nervous system disorders			
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (1.5%)	2 (0.7%)
Total number of events	0	2	2
Headache	0	2 (1.5%)	2 (0.7%)

- **특별관심 이상사례(AESIs)**: 오비누투주맙 치료와 관련된 특별 관심 이상사례(AESI)는 주입 관련 반응(IRR), 3-5등급 감염, 약물 관련 호중구 감소증 등 오비누투주맙에서 예상되는 위험과 일치했으며 B형 간염 재활성화, 진행성 다초점 백질뇌병증(PML), 위장관 천공 등은 관찰되지 않았음.
  - 주입관련 반응(IRR)은 오비누투주맙군(15.4%, 21명)이 위약군(11.4%, 15명)보다 높았으며, 모든 IRR은 오비누투주맙과 관련이 있는 것으로 평가되었고 대부분 경증 또는 중등도의 AE였으며 3~5등급 IRR은 오비누투주맙 투여군의 2명에서 발생했으며 그 중 1명은 4등급 중대한 IRR로 치료를 중단했음. 발생률과 중증도는 첫 번째 주입 시 가장 높았으며, 이후 주입 시 감소하는 경향을 보였음.
  - 3~5등급 감염은 오비누투주맙군(15.4%, 21명)이 위약군(6.8%, 9명)보다 더 높았으며 오비누투주맙군에서 COVID-19 폐렴 (4.4% vs. 0%), COVID-19 (2.9% vs. 0.8%) 등 COVID-19 관련 사건이 주요 차이를 유발했음. 오비누투주맙군에서 중대한 3-5등급 감염 환자 비율(13.2%)이 위약군(6.1%)보다 높았고 오비누투주맙 군 2명과 위약군 1명에서 COVID-19 관련 5등급 치명적 감염이 발생하여 사망으로 이어졌음. 오비누투주맙군에서 3명(2.2%)이 3-5등급 감염으로 인해 치료를 중단하였으며 위약군에서는 치료 중단으로 이어진 3~5등급 감염 AE는 없었음.
  - 약물 관련 호중구 감소증은 오비누투주맙군(12.5%, 17명)이 위약군(3.8%, 5명)보다 더 높았으며 오비누투주맙군에서 7명(4.1%)이 3-4등급 약물 관련 호중구 감소증(발열성 호중구 감소증 포함)을 경험한 반면, 위약군에서는 0명이었고 오비누투주맙군에서 5명이 중대한 약물 관련 호중구 감소증을 경험하였고 2명(발열성 호중구 감소증 및 호중구 감소증 각 1명)이 치료를 중단하였음.
  - 약물 관련 혈소판 감소증은 오비누투주맙 투여군의 1명의 환자에서 4등급 중대한 사건이 발생하여 치료 일시 중단 후 해결되었음.
  - 기존 심장 질환 악화는 위약군에서만 2명 보고되었으며 중등증 사례로 모두 해결되었음.
  - B형 감염 재활성화, 진행성 다초점 백질뇌병증, 위장관 천공, Hy's Law 사례, 연구 약물에 의한 감염원 전파 의심 사례는 보고되지 않았음.
- **오비누투주맙의 두 가지 투여 요법인 2-2-2 요법과 2-2-1 요법 간의 안전성 분석**
  - 전체 AE 발생률은 2-2-2 요법이 92.8%, 2-2-1 요법이 92.5%로 유사하였으나 SAE(중대한 이상반

응), 중대한 감염, 3-5등급 AE, 치명적인 결과를 동반한 AE 및 보고된 대부분의 특별 관심 이상 사례(AESI)는 2-2-1 요법에서 더 높게 나타났음. 제50주 이전(두 요법의 투여 일정이 동일했던 시점)의 AE를 분석한 결과, 이 두 환자군 간의 안전성 사건 발생률 차이는 이미 제50주 이전에 존재했던 것으로 확인되었음. 따라서 제76주까지 2-2-1 요법 환자에게서 관찰된 더 높은 수의 안전성 사건은 제50주에 추가 용량이 투여되지 않은 것에 의해 유발된 것이 아니라, 무작위배정 시점부터 존재했던 환자 집단의 기저 특성이나 우발적 요인에 의한 것일 수 있음을 시사함.

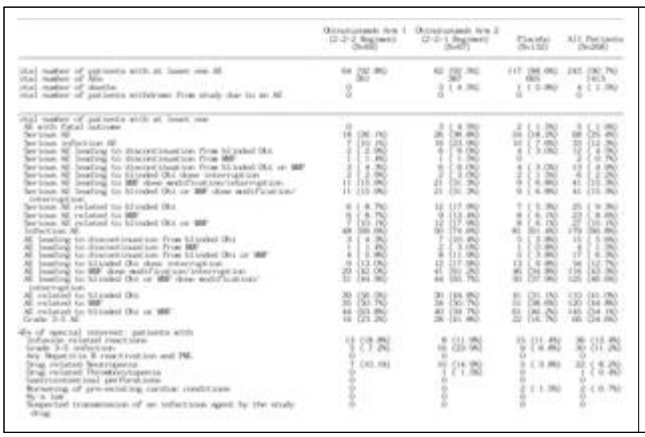


Table 59 Overview of Key Adverse Events Reported in Obinutuzumab 2-2-2 and 2-2-1 Regimens (Up to Week 50 vs. Up to Week 76), Safety-Evaluable Patients

	Up to Week 50		Up To Week 76	
	Obinutuzumab Arm 1 (2-2-2 Regimen) N=69	Obinutuzumab Arm 2 (2-2-1 Regimen) N=67	Obinutuzumab Arm 1 (2-2-2 Regimen) N=69	Obinutuzumab Arm 2 (2-2-1 Regimen) N=67
Total number of patients with at least one				
AE	59 (85.5%)	59 (85.5%)	64 (92.8%)	62 (92.5%)
Infection AE	37 (53.6%)	37 (55.2%)	48 (69.6%)	50 (74.6%)
Serious AE	10 (14.5%)	17 (25.4%)	18 (26.1%)	26 (38.8%)
Serious infection AE	2 (2.9%)	8 (11.9%)	7 (10.1%)	16 (23.9%)
Grade 3-5 AE	12 (17.4%)	20 (29.9%)	16 (23.2%)	28 (41.8%)
AE with fatal outcome	0	2 (3.0%)	0	3 (4.5%)
AESI*: patients with				
Infusion related reactions	13 (18.8%)	7 (10.4%)	13 (18.8%)	8 (11.9%)
Grade 3-5 infection	2 (2.9%)	9 (13.4%)	5 (7.2%)	16 (23.9%)
Drug related Neutropenia	5 (7.2%)	6 (9.0%)	7 (10.1%)	10 (14.9%)

- **임상검사 평가**
  - 전반적으로 연구 치료 중 어떤 임상 실험실 안전성 평가 항목에서도 베이스라인에서 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았음.

면역원성

- 안전성 평가 가능 환자 136명 중 133명의 오비누투주맙 투여군 환자에서 ADA 분석을 수행한 결과, 베이스라인에서 ADA 음성이다가 치료 후 ADA 양성으로 전환된 대상자는 단 1명이었음. 해당 환자는 연구 기간 동안 주입 관련 반응(IRR) 또는 아나필락시스/과민반응을 경험하지 않았으며, 해당 환자의 혈청 농도-시간 프로파일은 양성 ADA 반응에 의해 영향을 받지 않은 것으로 확인되었음.

임상시험 결론

- 표준요법을 받고 있는 활동성 루푸스 신장염 성인 환자에서 오비누투주맙 치료는 76주차의 일차 평가변수인 CCR 달성률에서 위약 대비 통계적으로 유의미하고 임상적으로 의미있는 CRR 개선을 입증하였으며 민감도 분석 및 보조 분석, 하위군 분석에서 모두 일차 분석과 일관된 결과를 보였음.
- 오비누투주맙은 프레드니손 감량을 포함한 CRR 및 단백뇨 반응 등 주요 이차 평가변수에서 위약 대비 유의미한 치료 유익성을 보였음.
- 2-2-2 및 2-2-1 오비누투주맙 요법 간에서는 일차 평가 변수 및 주요 이차 평가변수에서 유의미한 차이가 없었으며, 76주 이후 눈가림 치료 기간에서 오비누투주맙 치료는 184주차까지 지속적인 치료 이익을 보였음.
- 오비누투주맙은 루푸스 신장염 환자에게 내약성이 우수했으며, 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았고 안전성 데이터는 오비누투주맙의 알려진 안전성 프로파일 및/또는 환자 모집단의 기저 질환과 일관성을 보였음.
- 오비누투주맙 투여는 위약군과 비교하여 전반적으로 환자-년으로 조정한 AE 발생률은 비슷했지만, SAE, 중대한 감염 SAE, 그리고 AESI에 대해서는 더 높은 발생률이 관찰되었으며 이는 COVID-19 관련 AE에 기인하였으며 오비누투주맙 기전 및 기허가 적응증에서의 안전성 프로파일을 고려 시 예상

된 위험이었음.

- 오비누투주맙의 2-2-2 요법과 2-2-1 요법을 비교 시 전체 AE 발생률은 유사하였으나 SAE, 중대한 감염, 3~5등급 AE, 치명적인 결과를 동반한 AE 및 특별관심 이상사례는 2-2-1 요법에서 더 높게 나타났으나 해당 차이는 50주 이전에 발생한 것으로 무작위 배정 시점부터 존재했던 환자 집단의 기저 특성이나 우발적 요인에 의한 것일 수 있음을 시사함.
- 오비누투주맙 투여 시 C_{max}는 각 주입 종료 시점에 관찰되어 천천히 감소하는 양상을 보였으며 평균 C_{max}와 C_{trough}는 모두 52주차에 1000mg 투여 후 항정상태에 도달하였음. 오비누투주맙의 2-2-2 요법과 2-2-1 요법 간의 노출은 6개월 마다 2주 간격으로 1000mg 두 번씩 주입한 후 C_{max}는 비슷하였으며, AUC는 두 투여요법 모두 시간이 지남에 따라 증가하였고 2-2-2 요법의 76주까지 누적 AUC가 2-2-1 요법 대비 19% 더 높았으나 전신 노출 범위는 상당히 중첩되었음. 오비누투주맙 투여군은 투여 초기인 4주차부터 99% 이상의 환자에서 B-세포 고갈이 발생했으며, 76주차까지 95% 내외의 높은 고갈률을 유지했음.
- 오비누투주맙 치료 환자에서 ADA는 매우 낮은 비율로 관찰되었으며, 확인된 단일 ADA 양성 사례는 약동학에 영향을 미치지 않았고, 주입 관련 반응이나 과민반응과도 관련이 없었음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 1건의 핵심 3상 임상시험(REGENCY)와 1건의 보조적 제2상 임상시험(NOBILITY)로부터 76주차까지의 치료기간의 자료를 분석하여 활동성 루푸스 신장염 환자 치료에 있어 위약과 비교해 오비누투주맙 투여의 유효성을 입증하였음.

- REGENCY 및 NOBILITY 임상시험은 표준요법으로 치료를 받고 있는 ISN/RPS 2003 등급 III 또는 IV 루푸스 신장염 성인 환자 대상으로 수행되었으며 이는 신청 효능효과인 활성 루푸스 신장염 성인 환자를 적절히 대표하고 있으며 76주의 치료기간과 최소 12개월의 추적관찰기간 동안 오비누투주맙의 안전성 및 유효성을 평가하였으며 이는 유효성의 지속성 및 안전성을 평가하기에 타당함. 또한 오비누투주맙의 유효성은 위약과 비교하여 루푸스 신장염의 질병 개선을 평가할 수 있는 신장 기능 평가할 수 있는 완전 신장 반응을 일차 평가변수로 하였으며 단백뇨 및 신장 기능의 변화를 평가할 수 있는 평가변수 및 환자의 삶의 질에 미치는 영향을 평가할 수 있는 변수를 포함하여 적절히 설정하였음.

- 표준요법을 받고 있는 활동성 루푸스 신장염 성인 환자에서 오비누투주맙 치료는 76주차의 일차 평가변수인 CCR 달성률에서 위약 대비 통계적으로 유의미하고 임상적으로 의미있는 CRR 개선을 입증하였으며 민감도 분석 및 보조 분석, 하위군 분석에서 모두 일차 분석과 일관된 결과를 보였으며 전반적인 주요 이차 평가변수에서 위약 대비 오비누투주맙 투여 시 유의미한 개선을 보였음.
- 2-2-2 및 2-2-1 오비누투주맙 요법 간에서는 일차 평가 변수 및 주요 이차 평가변수에서 유의미한 차이가 없었으며, 76주 이후 눈가림 치료 기간에서 오비누투주맙 치료는 184주차까지 지속적인 치료 이익을 보였음
- 오비누투주맙 치료 환자에서 ADA는 매우 낮은 비율로 관찰되었으며, 확인된 단일 ADA 양성 사례는 약동학에 영향을 미치지 않았고, 주입 관련 반응이나 과민반응과도 관련이 없었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 오비누투주맙은 루푸스 신장염 환자에게 내약성이 우수했으며, 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았고 안전성 데이터는 오비누투주맙의 알려진 안전성 프로파일 및/또는 환자 모집단의 기저 질환과 일관성을 보였음.
- 오비누투주맙 투여는 위약군과 비교하여 전반적으로 환자-년으로 조정한 AE 발생률은 비슷했지만, SAE, 중대한 감염 SAE, 그리고 AESI에 대해서는 더 높은 발생률이 관찰되었으며 이는 COVID-19 관련 AE에 기인하였으며 오비누투주맙 기전 및 기허가 적응증에서의 안전성 프로파일을 고려 시 예상된 위험이었음.
- 오비누투주맙의 2-2-2 요법과 2-2-1 요법을 비교 시 전체 AE 발생률은 유사하였으나 SAE, 중대한 감염, 3~5등급 AE, 치명적인 결과를 동반한 AE 및 특별관심 이상사례는 2-2-1 요법에서 더 높게 나타났으나 투여 요법 차이에 의한 것이 아닌 것으로 확인되었음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 본 변경신청은 활동성 루푸스 신장염 환자에서 표준 속도로 주입한 오비누투주맙의 유효성을 평가한 핵심 제3상 임상시험(REGENCY)와 제2상 NOBILITY 시험을 근거로 표준요법을 받고 있는 활동성 루푸신 신염 성인 환자의 치료에 대한 오비누투주맙의 효능효과 추가를 진행하고자 함. 신청 용법용량은 2주마다 정맥 내에 실시되는 1000mg 2회 주입(최초 주입 및 제2주와 이후 제24주 및 26주)과 이후 6개월마다 1000mg 단회 주입이며, 오비누투주맙 투여를 표준 주입 속도에서 완료하고 3~5등급 IRR을 경험하지 않은 루푸스 신장염 환자에 대한 두 번째 주입 이후 약 90분의 오비누투주맙 SDI 투여를 포함한 용법용량을 추가 신청함.
- 루푸스 신장염 환자 대상으로 오비누투주맙 SDI 사용에 대한 임상시험 자료는 제출되지 않았으나, 오비누투주맙의 루푸스 신장염 임상시험들(REGENCY 및 NOBILITY)에서 개발된 통합 popPK 모델을 사용하여 시뮬레이션한 PK 자료는 SDI 이후 오비누투주맙 노출 비율 및 범위가 표준 주입 이후 노출 비율 및 범위와 유사함이 확인되었으며, 표준 주입속도에서의 오비누투주맙 투여 이후 노출-안전성 관계의 탐색적 그래프 분석 및 로지스틱 회귀분석은 노출과 안전성 이상사례(IRR) 발생 간에 관계가 존재하지 않음을 보여주었음. 표준 주입속도와 SDI 시 노출의 유사성을 고려 시 루푸스 신장염 환자에서 SDI 사용 시 IRR 위험의 증가는 없을 것으로 기대됨. 또한 소포성 림프종환자 대상 임

상시험인 GAZELLE과 GALLIUM에서 투여속도 차이는 안전성 프로파일에 미치는 영향이 없음이 확인되었음. 루푸스 신장염 환자에서 SDI 사용은 오비누투주맙 투여 시 소요되는 시간을 줄일 수 있다는 유익성을 고려 시 루푸스 신장염 환자에서 SDI 투여는 타당함.

- 오비누투주맙 투여 시 C_{max}는 각 주입 종료 시점에 관찰되어 천천히 감소하는 양상을 보였으며 평균 C_{max}와 C_{trough}는 모두 52주차에 1000mg 투여 후 항정상태에 도달하였음. 체중, 알부민, 성별은 오비누투주맙 PK 매개변수에 영향을 주는 공변량으로 확인되었으나 약한 노출-반응으로 인해 별도의 용량 조정은 요구되지 않음. 오비누투주맙의 2-2-2 요법과 2-2-1 요법 간의 노출은 유사하였으며 오비누투주맙 투여군은 투여 초기인 4주차부터 99% 이상의 환자에서 B-세포 고갈이 발생했으며, 76주차까지 95% 내외의 높은 고갈률을 유지하였음.
- 활동성 루푸스 신장염 환자에서 오비누투주맙의 유효성은 1건의 핵심 3상 임상시험(REGENCY)와 1건의 보조적 제2상 임상시험(NOBILITY)로부터 76주차까지의 치료기간의 자료를 분석하여 입증하였으며, 근거 임상시험의 대상자는 신청 효능효과인 활성 루푸스 신장염 성인 환자를 적절히 대표하고 있으며 임상시험 설계는 활동 루푸스 신장염 환자에서 오비누투주맙의 치료 유효성 및 안전성을 평가하기에 적절히 설정되었음.
- 표준요법을 받고 있는 활동성 루푸스 신장염 성인 환자에서 오비누투주맙 치료는 76주차의 일차 평가변수인 CCR 달성률에서 위약 대비 통계적으로 유의미하고 임상적으로 의미있는 CRR 개선을 입증하였으며 민감도 분석 및 보조 분석, 하위군 분석에서 모두 일차 분석과 일관된 결과를 보였으며 전반적인 주요 이차 평가변수에서 위약 대비 오비누투주맙 투여 시 유의미한 개선을 보였음.
- 오비누투주맙은 루푸스 신장염 환자에게 내약성이 우수했으며, 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았고 안전성 데이터는 오비누투주맙의 알려진 안전성 프로파일 및/또는 환자 모집단의 기저 질환과 일관성을 보였음. 오비누투주맙 투여는 위약군과 비교하여 전반적으로 환자-년으로 조정한 AE 발생률은 비슷했지만, SAE, 중대한 감염 SAE, 그리고 AESI에 대해서는 더 높은 발생률이 관찰되었으며 이는 COVID-19 관련 AE에 기인하였으며 오비누투주맙 기전 및 기허가 적응증에서의 안전성 프로파일을 고려 시 예상된 위험이었음.
- 2-2-2 및 2-2-1 오비누투주맙 요법 간에서는 일차 평가 변수 및 주요 이차 평가변수에서 유의미한 차이가 없었으며, 76주 이후 눈가림 치료 기간에서 오비누투주맙 치료는 184주차까지 지속적인 치료 이익을 보였음. 또한 안전성 측면에서 두 투여 요법 간에 전체 AE 발생률은 유사하였으나 SAE, 중대한 감염, 3~5등급 AE, 치명적인 결과를 동반한 AE 및 특별관심 이상사례는 2-2-1 요법에서 더 높게 나타났으나 투여 요법 차이에 의한 것이 아닌 것으로 확인되었음.
- 오비누투주맙 치료 환자에서 ADA는 매우 낮은 비율로 관찰되었으며, 확인된 단일 ADA 양성 사례는 약동학에 영향을 미치지 않았고, 주입 관련 반응이나 과민반응과도 관련이 없었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 적응증 허가일
  - 미국: 2025년 10월 17일 승인
  - 유럽: 2025년 12월 4일 승인

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 벤리스타주(벨리무맙)과의 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국로슈	**허가일**	2014.09.22.
제품명	가싸이바주(오비누투주맙, 유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v9.0.2
주성분 및 함량	1 바이알 (40 밀리리터) 중 오비누투주맙 1000 밀리그램		
효능·효과	○ 만성 림프구성 백혈병(Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) - 동반질환이 있으며 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병에서 클로람부실과 병용투여 ○ 소포성 림프종(Follicular Lymphoma, FL) - 이전에 치료받은 적이 없는 stage II(bulky), III 또는 IV 소포성 림프종에서 화학요법과 병용투여 후 유지요법으로 단독 투여 - 리툭시맙 단독요법 또는 리툭시맙이 포함된 병용요법에 반응하지 않거나, 투여 중 또는 투여 후에 질병이 진행된 소포성 림프종에서 벤다무스틴과 병용투여 후 유지요법으로 단독 투여 ○ 루푸스 신장염(Lupus Nephritis, LN) - 표준요법으로 치료 중인 활동성 루푸스 신장염 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
주입 관련 반응*	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료
감염*		
혈소판 감소증**		
호중구 감소증***		
기존 심장 상태의 악화**		
파종 혈관 내 응고(DIC)를 포함한 혈액 응고 이상**	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
이차 종양**	- 일반적인 의약품 감시활동	-
3. 중요한 부족정보		
소아에 대한 투여*	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명자료
임부·수유부에 대한 투여*		

*모든 적응증, **종양학 적응증, ***루푸스 신장염 적응증

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