의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.12.02.</td><td>접수번호</td><td>20220232889</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜한국로슈</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">룬수미오주(모수네투주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">모수네투주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액주사제
1바이알(1밀리리터) 중 모수네투주맙 1밀리그램
1바이알(30밀리리터) 중 모수네투주맙 30밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.11.3.</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>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</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">미국('22.12.22.), 유럽('22.6.3.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>김미애 주무관, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유, 기시) 혁신제품심사팀
(위해성관리계획)바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유, 기시) 김용국 전문관, 엄소영 주무관, 김지현 연구관, 박재현 과장
(위해성관리계획) 김보라 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>최유정 심사원, 한연해 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약은 사이토카인 방출 증후군과 같은 중증 반응을 관리하기 위해 자격을 갖춘 의료 전문가의 감독 하에 정맥 내 점적 주입하여야 하며, 정맥으로 직접 주입 및 급속 주입해서는 안 된다.

주입 전 처치
이 약은 수분이 충분히 공급된 환자에게 투여되어야 한다. 표1은 사이토카인 방출 증후군 및 주입 관련 반응에 대해 권장되는 전처치약물 및 투여방법에 대한 세부정보를 제시한다.

표1: 주입 전 처치약물 및 투여방법

전처치가 필요한 환자	전처치	용량	투여
1주기 및 2주기: 모든 환자 3주기 이상: 이전 용량에서 모든 등급의 사이토카인 방출 증후군을 경험한 환자	코르티코스테로이드	덱사메타손 20 mg 정맥 투여 또는 메틸프레드니솔론 80 mg 정맥 투여	주입 최소 1시간 이전에 완료
	항히스타민	디펜히드라민 염산염 50-100mg 또는 이와 동등한 항히스타민제 경구 또는 정맥 투여	주입 최소 30분 이전
	해열제	아세트아미노펜 혹은 파라세타몰(500-1000 mg) 경구 투여	주입 최소 30분 이전

권장용량

이 약은 표2와 같이 다음의 투여 일정에 따라 정맥 내 점적 투여하며, 각 주기는 21일로 한다. 허용 불가한 독성 혹은 질병의 진행을 경험하지 않는 한 이 약은 8 주기 동안 투여되어야 한다. 완전 반응을 달성한 환자의 경우, 8주기를 초과한 추가 치료는 필요하지 않다. 8주기 후에 이 약 치료에 반응하여 부분 반응을 달성하거나 질병이 안정화된 환자의 경우, 환자가 허용 불가한 독성 혹은 질병 진행을 경험하지 않는 한 9주기(총 17주기)를 추가로 투여하도록 한다.

표2: 소포성 림프종 환자에서 이 약의 권장용량

<table>
<tr><th colspan="2">치료일</th><th>이 약의
용량</th><th>주입 속도</th></tr>
<tr><td rowspan="3">1 주기</td><td>1일차</td><td>1 mg</td><td rowspan="3">1주기에서 이 약은 최소 4시간 이상 주입되어야 한다.</td></tr>
<tr><td>8일차</td><td>2 mg</td></tr>
<tr><td>15일차</td><td>60 mg</td></tr>
<tr><td>2 주기</td><td>1일차</td><td>60 mg</td><td rowspan="2">1주기에서 주입 내약성이 좋을 경우, 이 약의 후속 주입은 2시간 이상이어야 한다.</td></tr>
<tr><td>3 주기 이상</td><td>1일차</td><td>30 mg</td></tr>
</table>

투약이 지연되거나 투약을 놓친 경우

1주기에서 어떠한 용량이라도 7일 넘게 지연된 경우, 계획된 치료 일정을 재개하기 전에 이전의 내약성을 보인 용량으로 투여를 반복해야 한다.

1주기 및 2주기 사이에서 투여 중단이 발생하여 치료하지 않은 기간이 6주 이상 발생한 경우, 이 약 1mg을 1일차에, 2mg을 8일차에 투여한 후, 15일차에서 60mg를 투여하여 계획된 2주기 치료를 재개한다.

3주기 이후의 모든 주기 사이에서 투여 중단이 발생하여 치료하지 않은 기간이 6주 이상 발생할 경우, 이 약 1mg을 1일차에, 2mg을 8일차에 투여한 후, 15일차에서 30 mg을 투여하여 계획된 치료 일정을 재개한다.

용량 조절

면역 효과기 세포 관련 신경독성(ICANS)을 포함한 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 신경학적 독성 이상반응에 대한 권장 용량 조절, 이 약 투여 후 기타 이상반응에 대한 권장 용량 조절은 아래 표와 같다.

사이토카인 방출 증후군

임상 증상에 근거하여 사이토카인 방출 증후군을 확인한다. 감염 및 패혈증과 같은 발열, 저산소증, 저혈압의 기타 다른 원인에 대해 평가하고 치료하여야 한다. 주입

관련 반응은 임상적으로 사이토카인 방출 증후군의 징후와 구분하기 어려울 수 있다. 만일 사이토카인 방출 증후군 혹은 주입 관련 반응이 의심되는 경우, 표3의 권장사항과 현재 진료지침에 따라 관리한다.
사이토카인 방출 증후군이 의심되는 경우 사이토카인 방출 증후군이 해결될 때까지 이 약 투약을 보류하고, 중증 또는 생명을 위협하는 사이토카인 방출 증후군인 경우 집중 치료를 포함하는 대증 요법을 제공한다.

표 3: 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 관리 지침

CRS 등급[1]	CRS 관리[2]	이 약의 다음 주입
1 등급 38℃ 이상의 발열	주입 중에 사이토카인 방출 증후군이 발생하는 경우: • 주입을 중지하고, 증상을 치료한다. • 증상이 해결되면, 동일한 속도로 주입을 재시작한다. • 재투여 시 증상이 재발하는 경우, 현재 주입을 중단한다. 주입 후 사이토카인 방출 증후군이 발생하는 경우: • 증상을 치료한다. 대증 요법 후에도 사이토카인 방출 증후군이 48시간 이상 지속되는 경우: • 덱사메타손[3] 및/또는 토실리주맙[4]을 고려한다.	다음 주입 전 최소 72시간 전에 증상이 해결되었는지 확인한다. 환자를 더욱 자주 모니터링한다.
2 등급 38℃ 이상의 발열 및/또는 혈압상승제를 요하지 않는 저혈압/또는 비강캐뉼라(nasal cannula) 또는 blow-by에 의한 저-유량 산소[5] 공급을 요하는 저산소증	주입 중에 사이토카인 방출 증후군이 발생할 경우: • 주입을 중지하고, 증상을 치료한다. • 증상이 해결되면, 50%의 속도로 주입을 재시작한다. • 재투여 시 증상이 재발하는 경우, 현재 주입을 중단한다. 주입 후 사이토카인 방출 증후군이 발생하는 경우: • 증상을 치료한다.	다음 주입 전 최소 72시간 전에 증상이 해결되었는지 확인한다. 적절한 경우 전처치를 최대로 한다.[6] 다음 용량에서 50%의 주입 속도를 고려하고, 더욱 자주 모니터링한다.[7]

	대증 요법 후에도 개선이 없는 경우: • 덱사메타손[3] 및/또는 토실리주맙[4]을 고려한다.	
3 등급 38℃ 이상의 발열 및/또는 혈압상승제(바소프레신 포함 또는 불포함)를 요하는 저혈압 및/또는 비강캐뉼라(nasal cannula), 안면 마스크(face mask), 비-재호흡마스크(non-rebreather mask), 벤츄리마스크(venturi mask)에 의한 고-유량 산소[7]공급을 요하는 저산소증	주입 중에 사이토카인 방출 증후군이 발생하는 경우: • 현재 주입을 중단한다. • 증상을 치료한다. • 덱사메타손[3] 및 토실리주맙[4]을 투여한다. 주입 후 사이토카인 방출 증후군이 발생하는 경우: • 증상을 치료한다. • 덱사메타손[3] 및 토실리주맙[4] 을 투여한다. 사이토카인 방출 증후군이 덱사메타손[3] 및 토실리주맙[4] 투여에 불응성인 경우[5]: • 임상적 개선을 보일 때까지 대체 면역억제제 및 메틸프레드니솔론 1000 mg/day 정맥 투여를 고려한다.	다음 주입 전 최소 72시간 전에 증상이 해결되었는지 확인한다. 다음 주입을 위해 입원한다. 적절한 경우 전처치를 최대로 한다.[6] 다음 용량에서 50%의 주입속도로 투여한다.
4 등급 38℃ 이상의 발열 및/또는 다수의 혈압상승제 (바소프레신 제외)를 요하는 저혈압 및/또는 양압 산소 공급(예를 들어, CPAP(기도양압기), BiPAP(기도이중양압기), 기관내삽관 및 기계적 환기)을 요하는 저산소증	주입 중 또는 주입 후에 사이토카인 방출 증후군이 발생한 경우: • 이 약의 치료를 영구중단한다. • 증상을 치료한다. • 덱사메타손[3] 및 토실리주맙[4]을 투여한다. 사이토카인 방출 증후군이 덱사메타손 및 토실리주맙 투여에 불응성인 경우: • 대체 면역억제제 및 메틸프레드니솔론 1000 mg/day 정맥 투여를 고려한다.	

1. 2019년 미국 이식 및 세포 치료 학회(American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) 등급 기준에 따른다. 전처치가 발열 증상을 가릴 수 있으므로 임상 증상이 사이토카인 방출 증후군과 일치하는 경우 관리 지침을 따라야 한다.
2. 관리에도 사이토카인 방출 증후군이 불응성인 경우, 혈구탐식성 림프조직구증식증을 포함한 다른 원인을 고려해야 한다.
3. 덱사메타손은 임상적 개선을 보일 때까지 6시간마다 10 mg(혹은 이와 동등한 용량)을 정맥 투여 해야 한다.

4. 임상시험(GO29781)에서 토실리주맙은 8 mg/kg의 용량으로 정맥 투여(주입 당 최대 800 mg 미만)되었다.
5. 저-유량 산소는 6 L/분 미만으로 전달되는 산소로 정의한다.
6. 추가적인 정보는 표1을 참조한다.
7. 고-유량 산소는 6 L/분 이상으로 전달되는 산소로 정의한다.

면역 효과 세포 관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 독성

면역 효과 세포 관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 독성은 표4와 같이 관리한다.

신경학적 독성의 첫 번째 징후가 나타나면 이 약의 투약을 보류하고 신경학적 평가를 고려한다. 신경학적 증상의 다른 원인을 배제한다. 집중 치료를 포함하는 대증 요법을 제공한다.

표 4. 신경학적 독성(ICANS 포함)의 관리 지침

이상반응	이상반응 등급	관리 지침
신경학적 독성[1] (ICANS 포함[2])	2등급	신경학적 독성 증상이 1등급 또는 기저 상태로 개선될 때까지 이 약의 투여를 72시간 이상 보류한다.[3] 대증 요법을 투여한다. ICANS인 경우, 현재 진료 지침에 따라 관리한다.
	3등급	신경학적 독성 증상이 1등급 또는 기저 상태로 개선될 때까지 이 약을 72시간 이상 보류한다.[3] 집중 치료를 포함한 대증 요법을 투여하고 신경학 평가를 고려한다. 만약 ICANS인 경우, 현재 진료 지침에 따라 관리한다. 재발하는 경우 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.
	4등급	이 약을 영구적으로 중단한다. 집중 치료를 포함한 대증 요법을 투여하고 신경학 평가를 고려한다. 만약 ICANS인 경우, 현재 진료 지침에 따라 관리한다.

1. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI CTCAE) 버전 4.0 기준
2. ICANS에 대한 2019년 미국 이식 및 세포 치료 학회(American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) 등급 기준
3. 이 약의 투약 지연 후 재개방법은 용법용량 참조

기타 임상적으로 유의한 약물이상반응에 대한 용량 조절

표5. 기타 이상반응의 관리 지침

이상반응[1]	이상반응 등급[1]	관리 지침
감염	1-4등급	활동성 감염 환자에서 감염이 해결될 때까지 이 약 투여를 보류한다. 4등급의 경우 이 약을 영구적으로 중단하는 것을 고려한다.
중성구감소증	절대 중성구 수 0.5×10^9/L 미만	절대 중성구 수가 0.5×10^9/L 이상이 될 때까지 이 약 투여를 보류한다.
다른 이상반응	3등급 이상	1등급 또는 기저 상태까지 해결될 때까지 이 약 투여를 보류한다.

1. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI CTCAE) 버전 4.0 기준
2. 이 약의 투약 지연 후 재개방법은 용법용량 참조

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)

이 약을 투여 받은 환자에서 생명을 위협하는 반응을 포함한 사이토카인 방출 증후군이 발생하였다. 증상 및 징후에는 발열, 오한, 저혈압, 빈맥, 저산소증, 및 두통을 포함한다. 사이토카인 방출 증후군은 1주기에서 우세하게 발생하였고, 대부분 1일차 및 15일차의 용량 투여와 관련이 있었다.

최소 2주기까지는 환자에게 코르티코스테로이드, 해열제 및 항히스타민제를 전처치한다. 이 약 투여 전에 환자에게 충분한 수분을 공급하여야 한다. 사이토카인 방출 증후군의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 사이토카인 방출 증후군의 징후 및 증상이 발생하면 즉각적인 의료 조치를 받도록 환자에게 미리 권고하여야 한다. 용법·용량에 따라 보조 요법, 토실리주맙 및/또는 코르티코스테로이드로 치료를 시작한다.

2) 신경학적 독성

이 약은 면역 효과 세포 관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 심각한 신경학적 독성을 일으킬 수 있다. 이 약을 어지러움이나 정신 상태 변화를 유발하는 다른 의약품과 병용투여하면 신경학적 독성의 위험이 증가할 수 있다. 치료 중 신경학적 독성의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링한다. ICANS를 포함한 신경학적 독성의 첫 번째 징후가 나타나면 즉시 적절한 신경학적 평가로 환자를 평가하고, 중증도에 따라 이 약 투약을 보류하거나 영구적으로 중단하거나 관리 지침을 준수한다.

떨림, 어지러움, 불면증, 중증 신경학적 독성 또는 의식 장애를 초래하는 기타 부작용과 같은 신경학적 독성을 경험하는 환자에 대해서는 잠재적인 신경학적 평가를 포함하여 평가해야 하며, 신경학적 독성 위험이 높은 환자에 대해서는 증상이 해소될 때까지 운전하거나, 중장비 또는 잠재적으로 위함한 기계를 조작하지 않도록 권고하여야 한다.

3) 중대한 감염
이 약을 투여 받은 환자에서 폐렴, 균혈증, 및 패혈증 또는 패혈성 쇼크와 같은 중대한 감염이 발생하였고, 이 중 일부는 생명을 위협하거나 치명적인 감염이었다. 이 약 주입 후 환자에서 발열성 중성구감소증이 관찰되었다.
이 약은 활성 감염을 보유한 환자에게 투여해서는 안 된다. 재발성 또는 만성 감염력이 있는 환자(예, 만성 및 활성 엡스타인-바(Epstein-Barr) 바이러스), 감염에 취약할 수 있는 기저 조건을 가진 환자, 또는 사전에 상당한 면역억제 치료를 받은 환자에게 이 약의 사용을 고려할 때는 주의를 기울여야 한다. 예방적 항생제, 항바이러스제 및/또는 항진균제를 적절히 투여한다. 이 약 투여 전후에 환자의 감염 징후 및 증상을 모니터링하고, 적절한 치료를 하여야 한다. 발열성 중성구감소증이 발생한 경우 감염에 대해 평가하고 항생제, 수액 및 기타 보조 요법으로 관리한다.

4) 혈구감소증
이 약은 중성구감소증, 빈혈, 혈소판감소증을 포함한 심각한 혈구감소증을 유발할 수 있다. 치료 기간 내내 전체 혈구수를 모니터링해야 한다. 혈구감소증의 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시적으로 중단하거나 영구적으로 중단한다. 예방적인 G-CSF 투여를 고려한다.

5) 종양 발적
이 약으로 치료받은 환자에서 종양 발적이 보고되었다. 징후로는 새로운 또는 악화된 흉막 삼출, 림프종 병변 부위 및 종양 염증 부위에서의 국소 통증 및 부종을 포함하였다. 이 약의 작용기전에서 이 약 투여 시 T세포가 종양 부위로 유입되며, 이에 따라 종양 발적이 발생할 가능성이 있다.
종양 발적과 관련한 확인된 특정 위험 요소는 없으나, 기도 및/또는 중요 기관에서 가까운 곳에 위치한 부피가 큰 종양을 가진 환자에서 종양 발적에 대한 이차적인 질량 효과로 인해 손상 및 이환률이 높아질 위험이 있다. 이 약을 투여 받는 환자에서 해부학적상 중요한 부위에서의 종양 발적에 대해서는 모니터링과 평가가 권장된다.

6) 종양 용해 증후군(TLS)

이 약을 투여 받은 환자에서 종양 용해 증후군이 보고되었다. 이 약의 투여 전에 환자에게 충분한 수분을 공급해야 한다. 예방적 항고요산혈증 치료제(예를 들어, 알로푸리놀, 라스부리카제)를 적절히 투여한다. 종양 용해 증후군의 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링해야 하며, 특히 종양 부하가 높거나 빠르게 증식되는 종양이 있는 환자 및 신기능이 감소한 환자를 모니터링 한다. 혈액 수치를 모니터링하고 비정상치는 즉각 관리한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자

3. 이상사례
1) 안전성 프로파일 요약
이 약의 안전성은 재발성 또는 불응성 B세포 비호지킨 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병 환자를 대상으로 한 공개, 다기관, 다중 코호트 연구인 제1/2상 임상시험(GO29781)에서, 권장용량으로 치료 받은 재발성/불응성 비호지킨림프종 환자 218명의 하위집단을 근거로 평가되었으며, 이는 항-CD20 단클론항체 및 알킬화제를 포함하여 이전에 최소 두 번의 전신 치료를 받은 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 환자 90명을 포함한다.
가장 흔하게 보고된 이상반응은 218명 중 86명(39%)에서 보고된 사이토카인 방출 증후군이었다. 가장 흔한 중대한 이상반응은 중성구감소증 53명(24.3%)이었다. 약물이상반응으로 인해 환자의 9명(4.1%)은 치료 중단하였고 용량조절/투여 일시 중지는 73명(33.5%)에서 발생하였으며 호중구감소증/호중구 수 감소 25명(11.5%) 및 사이토카인 방출 증후군 17명(7.8%)이었다.
이 약의 사용과 관련하여 임상시험에서 권장용량으로 치료 받은 환자 218명으로부터 확인된 약물이상반응을 표1에 요약하였으며 각각의 약물이상반응에 해당하는 발생 빈도는 CIOMS Ⅲ 이상반응 빈도 범주에 따라 다음과 같이 표기하였다: 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100. <1/10), 흔하지 않음(≥1/1,000, <1/100), 드묾(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드묾<1/10,000)

표1: 이 약의 권장용량으로 치료 받은 재발성/불응성 비호지킨림프종 환자에서 발생한 약물이상반응

이상반응	모든 등급 N (%)	3~4 등급 N (%)
혈액 및 림프계 장애		
중성구감소증[1]	60 (27.5)	53 (24.3)
빈혈	33 (15.1)	18 (8.3)

혈소판감소증[2]	25 (11.5)	15 (6.9)
발열성 중성구감소증	5 (2.3)	5 (2.3)
위장관 장애		
설사	38 (17.4)	0
전신 장애 및 투여 부위 병태		
발열	53 (24.3)	4 (1.8)
오한	23 (10.6)	1 (0.5)
면역계 장애		
사이토카인 방출 증후군[3]	86 (39.4)	6 (2.8)
감염 및 기생충 감염		
상기도 감염	21 (9.6)	3 (1.4)
요로 감염	15 (6.9)	3 (1.4)
폐렴	12 (5.5)	5 (2.3)
검사		
알라닌 아미노 전이 효소 증가	23 (10.6)	10 (4.6)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	15 (6.9)	7 (3.2)
대사 및 영양 장애		
저인산혈증	49 (22.5)	32 (14.7)
저칼륨혈증	34 (15.6)	4 (1.8)
저마그네슘혈증	29 (13.3)	0
종양 용해 증후군	2 (0.9)	2 (0.9)
악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)		
종양 발적	9 (4.1)	5 (2.3)
신경계 장애		
두통	44 (20.2)	1 (0.5)
피부 및 피하 조직 장애		
발진	42 (19.3)	2 (0.9)
소양증	31 (14.2)	0
피부 건조	27 (12.4)	0

1. 중성구 감소증은 중성구 감소증 및 중성구 수 감소를 포함한다.
2. 혈소판감소증은 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소를 포함한다.
3. 미국 이식 및 세포치료학회(American Society for Transplant and Cellular Therapy)

3) 특정 약물이상반응 설명

(1) 사이토카인 방출 증후군

이 약의 권장용량으로 치료 받은 218명 환자 중 86명(39%)에서 모든 등급의 사이토카인 방출 증후군이 발생하였으며, 이 중 2등급 환자는 31명(14%), 3등급 환자는 5명(2.3%), 4등급 환자는 1명(0.5%)이었다. 4등급 사건이 발생한 한 명의 환자는 백혈병 단계의 소포성 림프종 환자였으며 동시에 종양 용해 증후군을 경험하였다. 치명적인 사이토카인 방출 증후군을 경험한 환자는 없었다.

투여 시점에 따라 1주기 1일차 투여 후 33명(15%), 1주기 8일차 투여 후 10명(5%), 1주기 15일차 투여 후 67명(33%), 2주기 투여 후 9명(5%), 및 3주기 이후 투여에서는 2명(1%)이 발생했다. 최초 발현 시간의 중앙값은 1주기 1일차에서 5시간(범위: 1~73시간), 1주기 8일차에서 28시간(범위: 5~81시간), 1주기 15일차에서 25시간(범위: 0.1~391시

간), 및 2주기 1일차에서 46시간(범위: 12~82시간)이었다. 모든 환자에서 해결되었고, 발생지속시간 중앙값은 3일(범위: 1~29일)이었다.
86명의 환자 중, 가장 흔한 징후 및 증상은 발열(84명, 98%), 오한(31명, 36%), 저혈압(30명, 35%), 빈맥(21명, 24%), 저산소증(19명, 22%) 및 두통(14명, 16%)이었다.
3등급 또는 4등급 환자는 토실리주맙, 코르티코스테로이드, 혈압강하제 및/또는 산소 보충을 받았다.
입원이 필요한 환자는 44명(20%)이었으며, 입원 기간의 중앙값은 5일(범위: 0~30일)이었다.

(2) 신경학적 이상반응
이 약의 권장용량으로 치료 받은 218명 환자 중 122명(56.0%)에서 244건의 신경학적 이상반응이 발생하였다. 가장 흔한 증상은 두통(44명, 20.2%), 불면증(23명, 10.6%), 어지러움(21명, 9.6%)이었고 최대 중증도는 1~2등급이었다. 3등급 환자는 11명(5.0%)이었으며 경막하 혈종(2명)이외에는 모두 1명씩 보고되었고 전실신, 뇌병증, 뇌혈관 사고, 근력약화는 이 약과 관련 있는 것으로 평가되었다.
최초 발현 시간의 중앙값은 15일(범위: 1~518일)이었으며, 발생기간 중앙값은 5일(범위: 1~344일)이었다. 대다수 신경학적 이상반응(244건 중 188건(77.0%))은 해결되었다.

(3) 중대한 감염
이 약의 권장용량으로 치료 받은 218명 환자 중 37명(17%)에서 모든 등급의 중대한 감염이 발생하였다. 4명(1.8%)의 환자에서 중대한 감염과 동시에 3~4등급 중성구감소증이 발생하였다. 중대한 감염의 최초 발현 시간 중앙값은 50 일(범위: 1~561일)이었고, 기간 중앙값은 12일(범위: 2~174일)이었다. 2명(0.9%)에서 5등급 사건이 발생하였으며, 이는 폐렴 및 패혈증을 포함하였다.

(4) 혈구감소증
이 약의 권장용량으로 치료 받은 218명 환자 중 60명(28%)에서 모든 등급의 중성구감소증(중성구감소증 및 중성구 수 감소 포함)이 발생하였으며, 33명(15.1%)에서 빈혈이 발생하였고, 25명(11.5%)에서 혈소판감소증, 5명(2.3%)에서 발열성 중성구감소증이 발생하였다. 특히 중성구감소증 및 중성구 수 감소의 최초 발현 시간 중앙값은 48일(범위: 1~280일)이었고, 발생기간 중앙값은 8일(범위: 1~314일)이었다. 41명(68%)은 해당 증상을 치료하기 위해 G-CSF를 투여받았다.

(5) 종양 발적
이 약의 권장용량으로 치료 받은 218명 환자 중 9명(4%)에서 종양 발적(흉막 삼출

및 종양 염증 포함)이 발생하였으며, 2등급 환자는 4명(1.8%), 3등급 환자는 5명(2.3%)이었다. 최초 발현 시간의 중앙값은 13일(범위: 5~84일)이었고, 발생기간 중앙값은 10일(범위: 1~77일)이었다.

(6) 종양 용해 증후군(TLS)
이 약의 권장용량으로 치료 받은 218명 환자 중 2명(0.9%)에서 종양 용해 증후군이 사이토카인 방출 증후군과 동시에 발생하였다. 한 명의 환자는 백혈병 단계의 소포성 림프종 환자였으며, 4등급 종양 용해 증후군을 경험하였다. 종양 용해 증후군은 2일차 및 24일차에 발현하였고, 각각 3일 및 6일 이내에 해결되었다.

4. 상호작용
이 약과의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았다.
이 약은 CYP450 효소의 억제를 유발할 수 있는 사이토카인의 일시적인 증가를 야기하므로, 치료영역이 좁은 민감한 CYP450 기질(예: 와파린, 보리코나졸, 사이클로스포린 등)에 대한 임상적 약물상호작용 관련 효과를 배제할 수 없다. 치료영역이 좁은 민감한 CYP3A 기질의 병용 약물을 투여받고 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우, 약물 농도 모니터링을 고려하도록 하며, 필요한 경우 CYP3A 기질의 용량을 적절히 조절해야 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임신 가능성이 있는 여성
임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 치료받는 동안 그리고 치료 종료 후 최소 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.

2) 임부
이 약에 대한 생식발생독성 시험은 수행되지 않았다.
임부에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위해성보다 크지 않는 한 임신 중에 이 약의 사용은 피해야 한다. 이 약은 임신 중 권장되지 않으며 피임법을 사용하지 않는 가임여성에서는 권장되지 않는다.
임신 중인 여성에서 이 약의 사용에 대한 데이터는 없다. 이 약의 분만 중 사용에 대한 안전성은 연구되지 않았다.

3) 수유부
이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 모유수유 여성에서 이 약의 사용에 대한 데이터가 없으며, 모유수유를 받는 아이에 대한 위험을 배제할 수 없

다. 이 약의 치료기간 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 3개월 동안 수유를 하지 않는 것이 권장된다.

6. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아 및 청소년을 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
이 약의 권장용량으로 치료 받은 218명의 환자 중 94명(43%)은 65세 이상이었다. 65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 신장애 환자에 대한 투여
경증 또는 중등증 신장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에서의 이 약의 권장용량은 결정되지 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
경증 간장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다. 중등증 또는 중증 간장애 환자에서의 이 약의 권장용량은 결정되지 않았다.

10. 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향
이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다. 하지만 이 약을 투여하는 환자에서 신경학적 독성이 보고되었으며, 이는 운전 또는 기계 사용 시 고려해야 한다. 신경학적 독성의 위험이 높은 환자는 평가되어야 하며, 증상이 해소될 때까지 운전하거나, 중장비 또는 잠재적으로 위험한 기계를 조작하지 않도록 권고하여야 한다.

11. 과량투여시의 처치
과량투여의 경우 환자의 약물이상반응의 징후 또는 증상을 면밀히 관찰해야 하며 적절한 치료를 시행해야 한다.

12. 적용상의 주의
이 약은 투여 전 의료 전문가에 의해 무균 기술을 사용하여 0.9% 또는 0.45% 염화나트륨 용액이 포함된 주입용 백에 희석되어야 한다. 멸균 주사침과 주사기를 사용하여 이 약을 조제한다. 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으며, 오직 일회용으로만 사용해야 한다. 사용하지 않은 분량은 폐기한다.

정맥 투여 시 전용 주입 라인(dedicated infusion line)을 사용하여야 한다. 이 약 투여 시 인 라인 필터(in-line filter)를 사용하지 않는다. 이 약 투여 시 드립 챔버 필터(drip chamber filer) 를 사용할 수 있다.

1) 희석

(1) 환자에게 필요한 이 약의 용량과 동일한 부피의 0.9% 또는 0.45% 염화나트륨 용액을 아래 표2에 따라 주입용 백에서 추출하고 폐기한다.

(2) 멸균 주사침과 주사기를 사용하여 이 약의 바이알에서 필요한 부피를 추출하고 주입용 백에 희석한다. 바이알 내 사용하지 않은 분량은 폐기한다.

표2: 이 약의 희석

치료일		이 약의 용량	0.9% 또는 0.45% 염화나트륨 용액 내 이 약의 부피	주입용 백의 크기
1주기	1일차	1 mg	1 mL	50 mL 혹은 100 mL
	8일차	2 mg	2 mL	50 mL 혹은 100 mL
	15일차	60 mg	60 mL	250 mL
2주기	1일차	60 mg	60 mL	250 mL
3주기 이상	1일차	30 mg	30 mL	100 mL 혹은 250 mL

(3) 주입용 백을 천천히 뒤집어서 부드럽게 섞는다. 흔들어서는 안된다.

(4) 주입용 백에 미립자가 있는지 확인하고, 이물이 있는 경우 폐기한다.

(5) 설명서의 필-오프 라벨(peel-off label)을 주입용 백에 붙인다.

2) 적합성

(1) 이 약을 다른 의약품과 혼합하거나, 동일한 주입 라인을 통해 투여하지 않는다.

(2) 다른 희석액에 대해서는 시험되지 않았기 때문에, 이 약의 희석에는 0.9% 또는 0.45% 염화나트륨 용액만 사용하여야 한다.

(3) 이 약과 폴리염화비닐(PVC), 또는 폴리에틸렌(PE) 및 폴리프로필렌(PP)과 같은 폴리올레핀(PO)으로 구성된 정맥 주입용 백 간의 비적합성은 관찰되지 않았다.

또한, 폴리염화비닐(PVC), 폴리에틸렌(PE), 폴리우레탄(PUR), 폴리부타디엔(PBD), 실리콘, 아크릴로니트릴부타디엔스티렌(ABS), 폴리카보네이트(PC), 폴리에테르우레탄(PEU), 플루오르화에틸렌프로필렌(FEP), 또는 폴리테트라플루오르에틸렌(PTFE)으로 구성된 주입 세트 또는 주입 보조제, 또는 폴리아마이드(PA)로 구성된 드립 챔버 필터 멤브레인과의 비적합성이 관찰되지 않았다.

3) 미사용/유효기간이 만료된 의약품의 폐기

환경으로 의약품을 배출하는 것을 최소화 해야 한다. 의약품은 폐수를 통해 폐기해서

는 안되며 가정용 쓰레기로 폐기해서는 안된다.
의료용 주사기 등 날카로운 의료용품의 사용과 폐기 시에는 다음 사항을 엄격히 준수해야 한다:
(1) 주사침과 주사기는 절대로 재사용 해서는 안 된다.
(2) 사용한 모든 주사침과 주사기는 샤프 컨테이너(뚫림 방지 일회용 수거함)에 버린다.
미사용 의약품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 바이알
2~8℃에서 보관한다.
빛으로부터 보호하기 위해 바이알은 외부 상자 안에 보관한다.
얼리거나 흔들지 않는다.
2) 이 약이 희석된 주입액의 사용 기간
준비된 주입액은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 주입액은 투여 전 2~8℃에서 최대 24시간 냉장보관할 수 있고, 9~30℃에서 최대 24시간 동안 보관할 수 있다.
이 약은 항균 보존제를 포함하지 않는다. 따라서, 주입액 준비 시 미생물학적 오염이 발생하지 않도록 각별히 주의하여야 한다.

14. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
이 약은 항-CD20/CD3 이중 특이성 인간화 IgG1 항체이다. B세포의 CD20과 T세포의 CD3에 동시에 결합하여 T세포 활성화로 이어지게 되며, 활성화된 T세포에서 염증성 사이토카인이 방출되어 B세포 용해를 유도한다.

2) 약동학적 정보
흡수, 분포, 생체내변환, 배설을 집단 약동학 분석에 기반하여 문서화하였다.

(1) 흡수
이 약의 최초 2주기(즉, 42일) 투여에서 이 약의 2주기 1일차 용량의 정맥 내 점적 주입 종료시 최고혈중농도(C_{max}) 평균값은 17.9 μg/mL, 변동계수(%CV)는 49.6%였다. 2주기 전체에서 이 약의 혈중농도 시간곡선하면적(AUC)값은 126 day•mg/mL, 변동계수(%CV)는 44.4%였다.
(2) 분포

이 약의 정맥 내 점적 주입 시 중심 분포 용적의 집단 추정치는 5.49 L였다.
(3) 생체내 변환
이 약이 대사되는 정확한 경로는 규명되지 않았다.
(4) 배설
항정상태 청소율(CL_{ss})및 기저 청소율($CL_{baseline}$)의 평균값은 각각 1.08L/일 및 0.584L/일로 추정되었다. 말단 반감기(terminal half-life)는 정상상태에서 16.1일로 추정되었다.
(5) 특정 집단
신장애
신장애 환자를 대상으로 별도의 임상시험은 수행되지 않았다. 하지만 경증 및 중등증 신장애에서 이 약의 약동학과 관련하여 임상적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았다. 중증 신장애 환자에서의 약동학 자료는 제한적이며(n=1), 말기 신장애 환자 및/또는 투석 중인 환자에 대한 영향은 평가되지 않았다.

간장애
간장애 환자를 대상으로 별도의 임상시험은 수행되지 않았다. 하지만 경증 간장애에서 이 약의 약동학과 관련된 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다. 중등증 간장애 환자에서의 약동학 자료는 제한적이며(n=2), 중증 간장애에 대한 영향은 평가되지 않았다.

3) 임상시험 정보
재발성 또는 불응성 B세포 비호지킨 림프종 환자를 대상으로 이 약을 평가하기 위해 공개, 다기관, 다중 코호트 연구인 제1/2상 임상시험(GO29781)이 수행되었다. 권장용량으로 치료 받은 소포성 림프종(FL) 코호트(n=90)에서는, 항-CD20 단클론항체 및 알킬화제를 포함하여 이전에 최소 두 번의 전신 치료를 받은 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 환자에 대해 수행되었다.
투여 주기의 중앙값은 8이었으며, 8주기 투여가 80명(37%), 8주기에서 최대 17주기 투여가 33명(15%)이었다. 연령 중앙값은 60세(범위: 29~90세)로, 남성이 61%, 백인이 82%이었다.
일차 유효성 평가변수는 독립적인 검토 기관에 의해 평가된 완전 반응(CR)이었다. 유효성 결과는 표3에 요약되어 있다.

표3. 이 약의 권장용량으로 치료 받은 소포성 림프종 환자를 대상으로 한 유효성 결과

유효성 평가변수	이 약 N=90
완전 반응(CR), n (%)	54 (60.0)

(95% CI)	(49.1, 70.2)
객관적 반응률(ORR), n (%)	72 (80.0) (70.3, 87.7)
부분 반응(PR), n (%) (95% CI)	18 (20.0) (12.3, 29.8)
반응 기간 (DOR)[1]	
중앙값, 개월 (95% CI)	22.8 (9.7, NR)
카플란-마이어 무사건 비율	
12 개월 (95% CI)	61.8 (50.0, 73.7)
18 개월 (95% CI)	56.9 (44.1, 69.6)

CI = 신뢰 구간; NR = 달성하지 않음

1. 반응기간(DOR)은 문서화된 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR)의 초기 발생 시점부터 문서화된 질병 진행 또는 모든 사유에 의한 사망 중 먼저 발생한 시점까지의 시간으로 정의한다.

※ 해당 적응증은 완전 반응에 근거하여 신속심사하였음

4) 면역원성

이 약 단일제제로 정맥 투여받은 418명 환자에서 치료 후 나타나거나 치료 후 증강된 항모수네투주맙 항체는 관찰되지 않았다. 이용가능한 정보에 근거하여, 이 약에 대한 항-약물 항체의 임상적 관련성은 평가할 수 없다.

5) 비임상 정보

(1) 유전독성/발암성

이 약으로 유전독성 및 발암성 시험은 수행되지 않았다.

(2) 생식발생독성

이 약으로 생식발생독성시험 및 생식능력에 대한 영향을 평가하는 시험은 수행되지 않았다. 사이노몰거스 원숭이 26주 반복투여독성시험 결과, 인체노출도와 유사한 AUC 노출에서 암컷 및 수컷의 생식 기관에 대한 유해한 영향은 관찰되지 않았다. 임신하지 않은 동물에게 이 약을 투여한 연구에서 장기간의 B세포 고갈은 감염의 증가로 이어지고, 이는 유산을 유발할 가능성이 있다. 이 약 투여와 관련된 일시적인 사이토카인 방출 증후군 또한 임신에 부정적인 영향을 줄 수 있다.

(3) 기타

단회 및 반복투여독성시험 결과, 주로 첫번째 용량에 국한된 일시적인 투여 후 발생한 사이토카인 방출 증후군, 일차적으로 중추신경계에서 발생하지만 드물게 사이토카인 방출 및 면역세포 활성화로 인하여 파생된 다른 기관에서 발생한 혈관/혈관주위 염증

세포 침윤, 그리고 만성 투여 시 지속적인 B세포 고갈로 인한 감염의 위험 증가가 있었다. 0.2/0.8/1.0mg/kg 단계별 증량 용량으로 4주 반복투여한 결과 한 마리에서 단회 경련이 나타났으나, 이는 인체노출도 대비 각각 3.3배 및 1.8배 높은 C_{max} 및 AUC 노출에 해당되고, 다른 신경학적 이상은 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간: 제조일로부터 24개월까지
저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2～8℃) 보관

○ 제조원

수입(수입자) : ㈜한국로슈, 서울특별시 서초구 서초대로 411 17층(서초동,지티타워(이스트)
전공정위탁제조(제조의뢰자) : Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germany
일부공정위탁제조(제조자) : Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA
일부공정위탁제조(제조자) : F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것

2. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	RMP 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료
신청일자	‘22.12.2.	‘22.12.5.	‘22.12.5.	‘22.12.5.	‘22.12.5.
보완요청 일자	(1차) ‘23.2.23. (2차) ‘23.10.6.	(1차) ‘23.2.21. (2차) ‘23.9.27.	(1차) ‘23.2.21. (2차) ‘23.9.27.	(1차) ‘23.2.22. (2차) ‘23.9.27.	‘23.2.10.
보완접수 일자	(1차) ‘23.8.23. (2차) ‘23.10.16.	(1차) ‘23.8.24. (2차) ‘23.10.17.	(1차) ‘23.8.24. (2차) ‘23.10.17.	(1차) ‘23.8.24. (2차) ‘23.10.17.	‘23.7.31.
최종처리 일자	‘23.11.3.	‘23.10.24.	‘23.10.24.	‘23.10.23.	‘23.8.17.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가 · 심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1]에 따른 구분 > 제2부 > 10.기타

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
10. 기타	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																																			
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	○	○	○	x	x	○	x	○	○
면제사유	제4호다목 유전독성시험자료, 라목 발암성시험자료, 마목 생식발생독성시험자료는 제24조제2항(희귀의약품)에 따라 단회투여 및 반복투여독성시험자료로 갈음 가능(또한 ICH S6, S9에 따라 면제 가능) 제24조제2항(희귀의약품)에 따라 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료로 갈음 가능 제6호나목 가교자료는 희귀의약품이므로 면제 가능																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 질환은 '두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자의 치료'임
- 현재 DLBCL 치료는 R-CHOP 치료가 1차 치료이며, 1차 요법에 재발/불응인 경우 고용량화학치료법(HDC)와 자가조혈모세포이식(ASCT)를 실시하며, ASCT가 불가능한 환자의 경우 벤다무스틴과 리툭시맙 병용요법(BR)과 리툭시맙, 젬시타빈, 옥살리플라틴(R-GemOx) 병용요법이 사용되고 있었으며, 최근 폴라투주맙베도틴(폴라이비주)과 BR의 병용요법(POLA-BR)이 ASCT 치료가 불가능한 R/R DLBCL 환자에 대한 치료제로 허가되어 사용되고 있음.
- 현재 소포성 림프종(FL) 치료는 항-CD20 단클론항체(리툭시맙 또는 오비누투주맙)와 CHOP; CVP; 플루다라빈; 또는 벤다무스틴을 포함하는 항암화학요법의 병용과 그 후 리툭시맙 유지 요법이 흔한 일차 요법임. 2차 치료의 경우 표준치료로 간주되는 치료는 없으며 리툭시맙, 벤다무스틴, 레날리도마이드와 리툭시맙의 병용요법이 사용되고 있음. 현재 두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자의 치료를 위해 NCCN 가이드라인에 따르면 PI2K 억제제인 Copanlisib과 EZH2 억제제인 Tazemetostat가 미국에서 희귀의약품으로 허가되어 있으나, 국내에서 허가받은 의약품은 없음. 따라서 국내에서 재발성/불응성 소포성 림프종은 미충족 의료수요가 있는 질병으로 남아 있으며 3차 치료로서 신청 시점에서 허가받은 기존 치료제는 없었음.
- 핵심임상시험인 GO29781은 재발성 또는 불응성 B-세포 비호지킨 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병이 있는 환자에서 단일제제로 그리고 아테졸리주맙과 병용한 모수네투주맙 증량 용량의 안전성, 유효성, PK를 평가한 라벨 공개, 다기관, 제1/2상 임상시험으로 중간분석 결과보고서 제출됨(CCOD 2021.3.15. / 2021.8.27.). 신청 용법용량(RP2D)과 적응증(R/R FL)에 해당하는 코호트는 B11 FL RP2D 코호트임
- 해당 시험은 2상 임상시험으로 대조군을 미설정함. RP2D에서 1/2/60/30 mg 일정으로 모수네투주맙 IV 단독요법을 투여받은 R/R FL 환자의 B11 FL RP2D 코호트에서 ≥2가지 이전 요법을 받은 R/R FL 환자 집단에서 IRF-평가 CR률은 57.8%(자료마감일 21.3.15), 60.0%(자료마감일 21.8.27)이었으며, 이는 과거 대조군의 CR률(14%) 보다 통계적으로 유의하게 높았음.
- 비임상시험은 본 품목허가를 위하여 적합함. 독성 및 약력학적 효과는 모수네투주맙의 약리학적 작용기전에 따른 T 세포 활성화에 따른 B 세포 고갈과 관련된 것이었으며 가역적이었으며 내약성이 우수하였음.
- 안전성과 관련하여, B11 RP2D 코호트 218명 환자에서 투여받은 거의 모든 환자(98.2%)가 1건 이상의 AE를 경험함. CRS는 가장 흔히 관찰된 AE였음(Lee 2014 등급분류 기준에 따라 환자의 42.7% 및 ASTCT 2019 등급분류 기준에 따라 39.4%). CRS 사건은 대부분 1 또는 2등급이었고 주로 제1주기에 한정되었으며 관리 가능했고 가역적이었음. 모든 CRS 사건은 해소되었음
- B11 RP2D 코호트에서 기타 흔한 AE(PT별 ≥ 20% 발생률)는 피로, 호중구감소증/호중구 수 감소, 발열, 저인산혈증, 두통이었음. 대부분의 AE는 1등급 또는 2등급 중증도였음.
- B11 RP2D 코호트의 145명(66.5%)에서 3-4등급 AE가 보고되었음. 가장 빈번한 3-4등급 사건(≥ 5% 발생률)은 혈구감소증(호중구감소증/호중구 수 감소, 혈소판감소증/혈소판 수 감소, 빈혈/헤모글로빈 감소), 저인산혈증, 고혈당증이었음
- 위해성관리계획은 '사이토카인 방출 증후군', '종양 발적', '종양 용해 증후군', '중대한 감염'을 규명된 위해성으로 설정함. 또한 장기간 안전성, 중증 및 말기 신장애 환자, 중등증 및 중증 간장애 환자에 대해 부족정보로 설정함. 위해성 완화조치 방법으로 첨부문서, 전문가용 안내서, 환자용 사용설명서를 제출함.
- 신청품목의 안전성 및 유효성은 인정 가능할 것으로 사료됨.

[약어 및 정의]

ASTCT American Society for Transplantation and Cellular Therapy

C1D1 Cycle 1 Day 1

CAR chimeric antigen receptor
CAR-T chimeric antigen receptor modified T-cell therapy
CR complete response
CRS cytokine release syndrome
DOCR duration of complete response
DOR duration of response
FL follicular lymphoma
IRF Independent Review Facility
NAE neurologic adverse events
NHL non-Hodgkin's lymphoma
ORR objective response rate
OS overall survival
PD progressive disease
PFS progression free survival
POD progression of disease
PR partial response
R/R relapsed/refractory
RP2D recommended Phase II dose
SD stable disease

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 약리작용 기전 : 모수네투주맙(RO7030816 및 BTCT4465A로도 알려짐)은 CD3(T 세포 표면) 및 CD20(B 세포 표면) 모두를 표적으로 하는 전장(full-length), 인간화 면역글로불린(IgG1) 항-CD20/CD3 T 세포 의존성 이중특이항체임. 항체의 한 분절 항원-결합(Fab) 부위는 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 CD3 subunit의 세포외 영역을 표적으로 하며 다른 Fab 부위는 CD20의 세포외 영역을 표적으로 함. 모수네투주맙에는 Fc 부위에서 N297G 아미노산 치환이 포함되며, 이 치환으로 인해 Fc-γ수용체에 대한 결합을 최소로 하여 Fc 효과기 기능이 유의하게 감소함. CD20 발현 B 세포를 표적으로 하는 T 세포 동원 이중 특이적 항체로서, 모수네투주맙은 조건부 작용제(conditional agonist)로, 표적 B 세포 살해는 B 세포의 CD20과 T 세포의 CD3에 대한 동시 결합 시에만 관찰됨. 모수네투주맙의 두 팔 모두의 결합은 표적 B 세포와 세포독성 T 세포 사이에 면역학적 시냅스 형성을 초래하며, 표적 및 용량 의존적으로 T 세포 활성화를 일으킴. T 세포 활성화는 활성화 관련 표면 표지(예, CD69 및 CD25) 발현, 사이토카인(예, IFN-γ, TNF-α IL-2, 6 및 13)의 일시적 방출, 그리고 견고한(robust) T 세포 증식으로 나타난다. 이후의 면역학적 시냅스를 통한 T 세포로부터의 페르포린 및 단백질 분해효소 혼합물의 표적 방출은 B 세포 용해를 초래함.

1.2. 기원 및 개발경위

- CD20은 B-세포 악성종양의 치료에 있어 임상적으로-검증된 표적임. 리툭시맙과 같은 CD20을 표적하는 단일클론 항체는 특히 화학요법과 병용 시 무-진행 생존 및 전체 생존 기간을 유의하게 연장시키는 결과를 보였음. 최근의 개발은 B-세포 악성종양의 치료에 있어 T 세포를 활용하는 요법의 효과를 뒷받침해 왔음. 혈액학적 악성 종양에서, 이 접근 방식은 CD19 및 CD3을 인지하는 2개의 단일-사슬 펩타이드에서 유래한 55-kDa 융합 단백질인, 이중특이적 T-세포 결합체 (BiTE) 분자인, 블리나투모맙으로 입증됨
- 모수네투주맙은 CD20 및 CD3을 인지하는 Fab 영역을 포함하는 인간화 전장 이중특이적 항체임. 블리나투모맙과 유사하게, 모수네투주맙의 작용 기전은 CD3을 통해 T 세포를 CD20+ 세포와 결합시켜, T-세포 활성화 및 CD20+ 세포의 T-세포 매개 세포용해로 이어지는 것을 수반함. 전장 항체로서의 구조 및 비임상 및 임상 데이터에 근거한, 모수네투주맙의 약동학적 (PK) 특성은 다른 단일클론 항체와 유사하게, 임상 환경에서 간헐적 투여를 가능하게 하며, 모수네투주맙의 기전 및 PK 특성은 지속적으로 상당한 미충족 수요를 갖는 CD20+ 악성종양에서 단독으로 혹은 다른 요법과 병용하여 효과적인 치료 옵션을 제공할 수 있음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- (1차 치료) 항 CD20 단클론 항체(리툭시맙 또는 오비누투주맙)를 이용한 면역화학요법은 전신 치료의 개시가 필요한 1차 FL 환자(예, 종양 부담이 높은 환자)의 표준 치료임. 리툭시맙 또는 오비누투주맙과 벤다무스틴, 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손(CHOP) 또는 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손(CVP. 1차 면역화학요법에 반응을 나타낸 환자들을 위한 방안은 최대 2년간 리툭시맙 또는 오비누투주맙 단일요법(2개월마다)으로 유지요법을 장기간 투여하는 것임. 1차 화학요법에 반응하는 환자에서 리툭시맙 유지요법을 평가한 PRIMA 시험의 장기 추적관찰은 리툭시맙 유지요법을 받는 환자에서 PFS 중앙값이 10.5년임을 입증하였음. 오비누투주맙 기반 면역화학요법에 이은 오비누투주맙 유지요법은 리툭시맙 기반 면역화학요법에 이은 리툭시맙 유지요법보다 유의하게 더 긴 PFS를 나타내었음. 면역화학요법을 1차 치료로 이용하면서 유의한 치료적 진전이 있음에도 불구하고, 대부분의 환자는 결국 재발을 겪으며, 재발 시에는 후속 차수의 치료에 대한 불응성이 증가하고 DOR이 감소하는 특징이 있으며, FL은 고령 환자에서 빈번하게 진단되므로, 세포독성 화학요법에 대한 내약성은 치료 성공에 있어서 큰 걸림돌임
- (2차 치료) 최초 치료 후에 재발했거나 최초 치료에 불응성을 나타내는 FL 환자의 경우, 표준치료로 간주되는 치료는 없으며 치료 방안이 매우 다양함. R/R FL 환자에서 리툭시맙, 벤다무스틴, 레날리도마이드와 리툭시맙 의약품의 병용은 모두 FDA 및 EMA로부터 전체 승인을 받았음. 리툭시맙 또는 리툭시맙 포함 요법을 투여하는 동안 또는 투여 후 6개월까지 반응하지 않거나 진행된 FL 환자의 치료에 대해 오비누투주맙과 벤다무스틴의 병용 후 오비누투주맙 유지요법이 승인되었음. 특히 리툭시맙 의약품과 레날리도마이드의 병용은 FL 환자에서 화학요법을 포함하지 않는 치료 방안에 해당하며 이전에 치료 받은 FL 환자에 대해 승인되었음. 종양 부담이 높은 R/R 3/4기 질병 환자의 2차 치료 방안에는 1차 치료에 이용되는 면역화학요법, 예를 들어, 리툭시맙 또는 오비누투주맙과 벤다무스틴, CVP 또는 CHOP의 병용이나 레날리도마이드와 리툭시맙의 병용이 포함됨. 1차 치료 상황과 마찬가지로, 2차 또는 그 이후의 치료에 대해 반응을 달성하는 환자들은 리툭시맙 또는 오비누투주맙 유지요법의 장기 투여로 치료를 받을 수 있음.
- (3차 치료) 1차 및/또는 2차 FL에 대해 승인된 치료 방안은 3차 환자에서 이용 가능한 치료 방안이나, 항 CD20 표적 요법 또는 알킬화제에 불응성을 갖게 된 환자에서는 이러한 요법을 다시 이용함으로써 치료 유익성이 도출될 가능성이 낮을 것임.

- 소포성 림프종(FL)은 처음에 지연성 및 화학요법 감수성을 나타내는 질병이지만, 임상적 진행과정은 일련의 관해와 재발을 거치며 대체로 불응성이 증가하고 치료에 대한 DOR이 감소하는 특징이 있음. 몇몇 요법을 반복할 수 있지만, 질병이 항 CD20 단클론항체 및 화학요법에 점차 저항성을 나타내게 되고 불치 상태로 남는 것이 일반적임. 감수성이 감소함에 따라, 각각의 후속 치료 시에 관해의 지속기간이 점점 짧아지는 경향이 있으며, FL 환자에서 연간 약 2-3%의 비율로, FL은 조직학적 변형을 거쳐 임상적으로 더 공격적이고 결과가 불량한 고등급 NHL이 될 수 있음. 따라서 ≥2가지 이전 치료를 받은 재발성/불응성 소포성 림프종 환자, 특히, 여러 계열의 약물에 대해 R/R을 나타내고 있으며 안전성 프로필 측면에서 문제의 소지가 존재할 수 있는 제한적인 치료 방안이 남아 있는 환자에서 충족되지 않은 요구가 큼. 허용 가능한 안전성 및 내약성을 나타내면서도 관해 지속기간을 유의하게 연장시키고 기존 치료에 대한 저항성을 극복할 수 있는 새로운 치료 방안이 필요함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 경고항으로 사이토카인 방출 증후군, 신경학적 독성, 중대한 감염, 혈구감소증, 종양 발적, 종양 용해 증후군을 설정함.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 공고('22.7.8.)
- 신속심사 대상 지정('22.11.29.) : 생명을 위협하거나 중대한 질환 치료제

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 모수네투주맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 삼투압, 순도, 함량, 동종이량체 함량, 폴리소르베이트20 함량, L-메티오닌함량, 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘, 아세트산무수물, L-메티오닌, 백당, 폴리소르베이트20, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 함량, 폴리소르베이트20 함량)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호에 따라 품질 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-20±5°C	탱크/스테인리스 스틸	적합
가속	5±3°C		
가혹	25±2°C/60%RH±5%RH		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5±3°C	바이알/유리	적합
가속	25±2°C/60%RH±5%RH		
가혹	40±2°C/75%RH±5%RH 광안정성(ICH Q1B)		

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

4. 독성에 관한 자료

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	GLP 준수	용량 (mg/kg) 및 결과
단회 투여 독성시험		원숭이 (사이노몰구스)	정맥	단회	×	1mg/kg (수컷 n=3) : 7일에 안락사
					×	1mg/kg (수컷 n=3) : 3, 14, 28일에 안락사
			정맥 및 피하		○	IV (0, 0.01, 0.1[1)] , 1mg/kg), n=5~7 SC (0, 1[1)] mg/kg) n=5~7
반복 투여 독성 시험		원숭이 (사이노몰구스)	정맥	1, 8, 15, 22일	×	0, 0.01, 0.1, 1mg/kg/dose(회복군 0, 1mg/kg/dose) (암수컷 각각 n=2) : 1mg/kg에서 투여 이후 구토 및 식욕감소, 모든 투여군에서 B세포 고갈 및 사이토카인 방출
			정맥 및 피하	1, 8, 15, 22일	×	[덱사메소손 및 리투시맙 병용 투여] IV (0, 1mg/kg), 수컷 n=4(control n=3) SC (1 mg/kg) 수컷 n=4 : B세포 고갈에 부정적인 영향 미치지 않음.
			정맥	1, 8, 15, 22일	×	[MIR] 1mg/kg/day(수컷 n=3) : 변화 없음
			정맥	1, 8, 15, 22일	×	[단계적 증량 투여] 0.2mg/kg(제1일), 0.8mg/kg(제2일), 0.3, 1, 3mg/kg(제8일, 제15일, 제22일)(수컷 n=2, 암컷 n=1) : 1mg/kg에서 1마리 안락사, ≥0.3mg/kg에서 구토 및 과소활동, 염증세포가 관찰됨
			정맥	26주	○	[단계적 증량 투여] 0.2mg/kg(제1일), 0.8mg/kg(제2일), 0.1, 0.5(제2주~26까지 매주)(암수컷 각각 n=4) : ≥0.1mg/kg에서 각 1마리 안락사, 급성기 사이토카인 방출과 관련된 변화, 전신 혈관계통에서의 미미한 혈관/혈관주위 염증성 침윤물, 말초혈액 및 림프계 조직에서 지속된 B세포 고갈, 상행 요로와 장관 및 신장 및 장의 염증이 관찰됨
기타 독성시험	조직교차	인간 및 원숭이 조직	ex vivo		○	시약의 제약으로 검사 불가
	사이토카인 방출	인간	in vitro		×	• 인간 PBMC에서 시험관내 T세포 활성화 및 사이토카인 방출 검사 • 인간 PBMC 가운데 제품 변이체인 항-CD3 동종이합체의 생물학적 특성 규명 및 위험성 평가 : B세포 사멸을 억제하지 않음

[1)] NOAEL 값

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.1.1. 원숭이에 단회 정맥투여 독성시험(용량결정시험)

• 4주간의 용량설정시험 가운데 관찰된 CNS에서의 혈관염/혈관주위염이 단회 정맥 투여한 이후 계속 관찰되는지 확인하고 해당 소견이 잠재적인 중재법을 연구하기 위한 양성대조로서 사용 여부를 확인하기 위해, 수컷 사이노

몰구스 원숭이에 2H7v16/40G5c 1mg/kg의 용량으로 정맥투여로 느린 급속 주사(30초~1분 가량)한 후 제 7일까지 관찰함. 그 결과, 사망례는 없으며, 7일 이내에 말초 및 림프계 조직에서 빠르고 완전한 T세포 고갈을 유발함. 급성 독성은 일시적이었으며 사이토카인 방출 및 급성기 반응과 일관됨. 뇌에 혈관/혈관주위 염증성 세포침윤이 존재했지만, 해당 소견은 미미했거나 경증이었으며 개체 간 차이가 있음.

4.2.1.2. 원숭이에 단회 정맥투여 독성시험

- 수컷 사이노몰구스 원숭이에 2H7v16/40G5c 1mg/kg의 용량으로 정맥투여로 느린 급속 주사(30초~1분 가량)한 후 제 3, 14, 28일까지 관찰한 결과, 사망례는 없고, 투여일의 구토, 묽은 대변, 과소활동과 첫 번째 주 동안의 식욕 감퇴가 관찰됨. 1마리는 제1일에 과소활동 및 저체온증을 나타냈고 이는 치료로 해소되었지만 제4일에 이차적인 위장관 감염과 첫 번째 주 동안에 18%의 체중 손실을 나타냄. 모든 증상은 지지적 치료와 항생제 치료로 해소되었음. 제14일 및 제28일에 예정된 안락사한 3/6마리에서 ADA가 발견됨. ADA가 양성인 1마리 및 ADA가 음성인 모든 동물 가운데 혈액 및 림프계 조직에서의 지속된 B세포 고갈이 관찰됨.

4.2.1.3. 원숭이에 단회 정맥 및 피하투여 독성시험

- 암수컷 사이노몰구스 원숭이에 2H7v16/40G5c 0, 0.01, 0.1, 1mg/kg의 용량으로 1시간 동안 정맥투여 및 0, 1mg/kg의 용량으로 피하 주사 후 57일까지 관찰한 결과, 사망례는 없고, 1mg/kg IV의 독성은 사이토카인 방출에 기인했으며 여기에는 투여 후 임상적 징후, 저혈압, 심박수 및 체온 증가, 급성기 단백질 반응과 일관되었던 혈청 화학 및 응고 파라미터에서의 변화가 포함됨. IV 투여에서 HNSTD는 1mg/kg이며, IV 및 SC에서 NOAEL은 각각 0.1mg/kg 및 1mg/kg임.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2.1. 원숭이에서 4주간 정맥 투여한 독성 시험

- 암수컷 사이노몰구스 원숭이에 2H7v16/40G5c 0, 0.01, 0.1, 1mg/kg의 용량으로 1, 8, 15, 22일(총 4회)에 정맥투여로 느린 급속 주사한 후 8주의 회복기(0, 1mg/kg)를 갖음(제79일에 안락사함). 사망례는 없으며, 1mg/kg에서 첫 번째 투여 이후의 구토 및 식욕 감소와 제15일 및 제22일의 피부 박리가 관찰됨. 체중, 신체검사 파라미터, 활력징후(체온, 심박수, 호흡률), 산소포화도, 일반적인 신경계 검사, 응고, 소변검사의 변화 없음. 모든 투여군에서 용량 의존적인 B세포 고갈 및 상관적인 혈청 BAFF 농도 증가, T세포 활성화, 사이토카인 방출, 림프구 변연화/재분포가 포함됨. ≥0.01mg/kg에서 중등도~현저하게 감소한 림프구, 단핵구, 호산구, ≥0.1mg/kg에서 중등도 감소한 혈소판 및 미미하게 감소한 망상적혈구, 1mg/kg에서 미미하게 감소한 호중구 수가 관찰됨. 이는 제4일 및 제8일에 회복하였으며, 이 변화는 주로 첫 번째 투여에 국한됨. ≥0.01mg/kg에서 9, 23, 29일에 미미하게~중등도 증가한 CRP와 1mg/kg으로 수컷에서 약간 감소한 알부민(관련된 총 단백질 및 알부민 대 글로불린 비 감소 포함)이 관찰됨. 이 소견은 사이토카인 방출로 유발된 변연화에 뒤따른 T세포 및 다른 백혈구 집단의 재분포와 증식 및 급성기 반응과 일관됨. 제29일의 최종 부검 시 이상소견 없음. ADA가 음성 및 양성인 동물의 비장 및 림프절)서의 거의 완전한 B세포 고갈이 관찰됨. 하지만 첫 2주 동안 2H7v16/40G5c에의 노출을 상실했던 ADA가 양성인 동물에서는 B세포 충만이 관찰됨. T림프구 활성화 및 변연화/재분포는 주로 첫 번째 투여에서 관찰되었으며, 두 번째 투여에서는 정도가 약하며, 후속 투여에서 확인되지 않았음. 이는 장기 중량 감소 및 현미경적 관찰이 일관됨. ≥0.1mg/kg에서 림프절의 림프계 소포 내부에 용량 의존적인 림프계 고갈과 비장 내 배중심의 수/크기 감소나 상실이 확인됨. 이는 CD20 IHC 분석으로 나타난 완전하거나 거의 완전한 B세포 고갈

과 부합됨. 1mg/kg으로 GALT 감소와 흉선 내의 약물 관련 림프계 세포감소 가능성이 있음. ≥0.1mg/kg 골수에서의 조혈 증가가 관찰됨. 이는 제79일의 회복 부검 시에 대부분 부분 회복의 현미경적 증거가 존재했지만, 혈중 약물 농도가 주목할 만했던 암컷 1마리(1mg/kg)는 여전히 림프절 및 비장에서 유의한 림프구 감소가 관찰됨. 뇌 및 척수의 1 및 0.1mg/kg의 1마리(ADA 음성)에서 백색질에서 혈관벽 내부나 주위에 산발적인 경증 혼합형 세포침윤의 병소가 관찰됨. 침윤한 세포는 대부분 단핵세포 및 호산구임. IHC 분석을 통해 이러한 소견은 별아교세포 반응이나 신경세포 손상의 증거가 없는 몇몇 동물에서의 미미한 미세아교 반응을 동반이 확인됨. 제79일의 회복 시에 회복됨. 사이토카인 방출은 주로 첫 번째 투여와 연관되었고 그 농도는 2~6시간째 최고조에 달했으며 1~2일 이내에 베이스라인 시 값으로 회복됨. 약물에 대한 노출은 용량에 따라 증가함. 암수컷 차이 없음. 청소율 값의 경우 더 낮은 용량 수준에 따라 증가함. 0.01, 0.1, 1mg/kg에서 각각 4/4마리, 3/4마리, 2/8마리에서 높은 역가의 ADA 반응이 관찰됨. 그 결과 1mg/kg을 투여한 7/8마리 대비 ≤0.1mg/kg의 1/8마리만이 투여기 내내 약물 노출을 유지함. 회복기 동안 1mg/kg을 투여한 그 밖의 3마리는 높은 역가의 ADA와 관련하여 양성 반응을 보였으며 약물 노출 감소 및 B세포 회복과 상관관계가 있음. 따라서, 4주 동안 주 1회 1mg/kg까지 IV 투여한 것은 사이노몰거스 원숭이에서 대개 내약성이 우수함.

4.2.2.2. SC 투여 및 스테로이드와 리툭시맙에 따른 전처치를 연구하기 위한 4주간의 시험

- 약물 관련 CNS 혈관/혈관주위 침윤물을 줄이기 위한 서로 다른 방법의 능력을 평가함. CNS 소견의 유발요인일 가능성이 있다고 여겨졌던 T세포 활성화 및 사이토카인 방출을 줄이기 위한 방법을 시험함. 그 결과, 체중, 사료 섭취량, 응고 및 소변검사, 육안병리는 변화 없음. 제1일의 구토 및 과소활동이 관찰됨. 첫 번째 투여한 후에 중등증~현저한 절대 림프구, 단핵구, 호산구 및 호염기구 세포 수 감소, 미미한~경증 혈소판 수가 감소됨. 제2~4군의 각 2/4마리에서 ADA 반응이 발견되었으며, 그 결과 각 군의 1/4마리에서 2H7v16/40G5c에 대한 노출이 감소됨. 그에 반해 제5군(리툭시맙 전처치)의 4마리 모두에서 높은 역가의 ADA가 발견되었으며 그 결과 두 번째 주까지 3/4마리에서 2H7v16/40G5c 노출이 상실되었음. 말초혈액 및 림프기관에서의 B세포 고갈, 일시적이며 첫 번째 투여와 관련된 사이토카인 방출 및 T세포 활성화와 재분포가 포함됨. 제2군의 4마리 모두 뇌의 백색질과 아울러 1/4마리가 수막 및 좌골신경에서 미미한~경증 다발성 혈관/혈관주위 침윤물이 관찰됨. 소견은 별아교세포 반응이나 신경세포 손상의 증거가 없는 동물에서의 미미한 미세아교세포증을 동반한 혈관벽 내부 및 주위에 대부분 단핵세포와 더 적은 호산구 침윤물로 그 특성이 규명됨. IV와 비교하여 SC는 C_{max}를 80%만큼 낮췄고 AUC를 35~40%가량만큼 줄였으며 T_{max}를 미룸. SC는 사이토카인 및 케모카인 중 대부분의 혈장 농도를 낮췄으며 사이토카인의 하위 집합, 예컨대 IL-6, IFN-ɣ, MCP와 관련된 최고치를 약간 미룸. SC 투여는 약물과 관련된 임상적 징후가 없었기 때문에 내약성을 개선했으며 뇌에서의 혈관/혈관주위 침윤물 발생률을 낮춘다고 여겨짐(제3군의 1/4마리 대 제2군의 4/4마리). 덱사메타손 및 리툭시맙의 전처치에 대한 결과는 2H7v16/40G5c의 IV 투여와 관련된 내약성을 개선했을 수 있는데 임상적 징후가 구토에만 국한됨. 그에 반해 2H7v16/40G5c의 단독 IV는 구토 및 과소활동으로 귀결됨. 덱사메타손 전처치는 IL-6의 감소가 관찰되었으나, CNS 혈관/혈관주위 침윤물에 명확한 영향을 미치지 않았음(제4군의 3마리 대 제2군의 4마리). 덱사메타손으로 전처치한 동물의 경우 제2군의 동물과 비교하여 30%가량 더 높은 약물 노출을 나타냈으며, 이는 덱사메타손으로 전처치한 동물 가운데 줄어든 T세포 수 및 감소한 표적 매개 2H7v16/40G5c 제거 때문이었을 가능성이 있음. 치료용량보다 저용량의 리툭시맙에 따른 전처치는 혈중 B세포를 효과적으로 고갈하도록 했고 여러 사이토카인(예컨대 IL-2)의 평균 최고값을 낮췄으며 투여 후 과소활동과 연관되지 않았음. 하지만 이들 동물의 경우 빠르게 높은 역가의 ADA를 나타냈고 두 번째 주까지 3/4마리에서 2H7v16/40G5c 노출을 상실함. 약물 노출을 유지했던 1마리에서

CNS에서의 현미경적 소견이 관찰됨. 독성을 줄일 수 있는 리툭시맙에 따른 전처치의 능력은 ADA로 인한 2H7v16/40G5c 노출이 빠른 상실로 교란됨. 중요한 점은 2H7v16/40G5c 노출을 유지했던 모든 동물에서 B세포 고갈의 규모가 유사했다는 것이며, 이를 통해 SC 투여 또는 덱사메타손이나 리툭시맙에 따른 전처치가 2H7v16/40G5c로 유발된 B세포 고갈에 부정적인 영향을 미치지 않았음이 시사되었음.

4.2.2.3. 원숭이에서 자가공명영상을 사용하는 4주간의 예비 독성시험

- 원숭이에서 약물을 반복 정맥투여한 후 CNS 혈관 변화와 염증 발생 및 모니터링하기 위한 뇌자가공명영상(MRI)로 평가하기 위해 수컷 사이노몰구스 원숭이에 2H7v16/40G5c 1mg/kg을 1회/주로 4회 정맥투여후 28일에 뇌 MRI를 수행함. 사망례는 없으며, 체중, 사료 섭취량 및 신경계 평가는 변화 없음. 제1일에 투여 후 구토가 관찰됨. 3마리 모두 투여기 내내 약물 노출을 유지함. 1/3마리는 ADA와 관련하여 양성 반응을 보였으며 ADA가 음성인 2마리보다 더 낮은 약물 노출을 나타냄. 현미경적 평가는 뇌, 좌골신경, 척수에 변화가 관찰됨. 2마리에서 뇌 및 척수의 백색질에서 미미한 다발성 혈관주위 단핵세포 침윤 및 1마리에서 뇌의 백색질에서 미미한 혈관 염증이 관찰됨. MRI 스캔 결과, 명확한 약물 관련 변화가 밝혀지지 않음. 조영 전후 T2 강조 고속스핀에코(TSE) 영상이나 T1 강조 TSE 영상에 명백한 실질 병변이 없었음. 자화율 강조 영상(SWI) 및 전파시간 혈관조영상을 통해 치료하는 동안 3마리 모두에서 대뇌 동맥 및 정맥 혈관상의 명백한 전반적인 확장이 나타남. 하지만 정량적이지 않은 이들 영상 판독의 성질로 인해 이렇게 관찰된 변화를 2H7v16/40G5c 또는 임의의 잠재적인 기저 혈관병리 때문이라고 여길 수 없었음. 일관된 영상 변화가 확산 MRI 스캔에 보이지 않았음. 종합적으로 이 경우에 있어서 전통적인 T1 및 T2 강조 MRI와 정성적인 자기공명 혈관조영술 및 SWI는 2H7v16/40G5c 처치로 인해 관찰되었던 미미한 현미경적 뇌 변화의 생체 내 모니터링용인 완건한 방법을 제공한다고 여겨지지 않았음.

4.2.2.4. 단계적 증량 투여 접근법을 연구하기 위한 원숭이에서의 4주간 독성시험

- 1시간 동안의 정맥을 통해 단계적 증량 투여를 실시한 이후 원숭이에서의 약물에 관한 독성 및 TK를 조사하기 위해 암수컷 사이노몰구스 원숭이에 2H7v16/40G5c 0.2mg/kg(제1일), 0.8mg/kg(제2일), 0.3, 1, 3mg/kg(제8일, 제15일, 제22일) 용량으로 1시간 동안의 정맥투여후 25일에 안락사함. 제3군의 1마리는 제11일에 경련이 관찰되어 안락사하였으며, 나머지 동물은 시험 제25일에 예정된 부검까지 생존함. 사이토카인과 관련된 급성 임상적 징후 및 저혈압을 최소화하는 동시에 조직 B세포의 빠른 고갈과 ADA 발생의 경감을 이루기 위한 첫 이틀 이내의 1mg/kg 전달을 가능하게 하였음. 중추신경계에서의 혈관/혈관주위 혼합형 세포 염증성 침윤물인 현미경적 소견은 단계적 증량 투여가 아닌 이전의 시험에서 발견된 것과 유사하였음. 경련은 제25일에 평가한 나머지 동물보다 뇌에서 더 광범위한 혈관/혈관주위 염증성 침윤물을 나타냈던 제3군의 1마리에서 관찰되었으며 이를 통해 경련의 임상적 징후에 대한 현미경적 소견의 인과관계가 시사됨. 따라서, 최고내약용량은 0.2/0.8/0.3mg/kg임.

4.2.2.5. 원숭이에서 26주간의 독성시험

- 26주 동안 원숭이에게 2일 동안 매일 단계적 증량 투여에 뒤따른 주 1회 투여로 1시간 동안의 정맥을 통해 약물에 관한 독성 및 TK를 조사하기 위해 암수컷 사이노몰구스 원숭이에 2H7v16/40G5c 0.2mg/kg(제1일), 0.8mg/kg(제2일), 0.1, 0.5mg/kg(제2주~26주까지 매주) 용량으로 정맥투여후 186일에 안락사함. 설사(0.5mg/kg군)와 체중 손실(0.1mg/kg(-26%) 및 0.5mg/kg(‑14%))에 의한 빈사상태로 인해 96일에 0.1mg/kg군의 1마리,

158일에 0.5mg/kg군의 1마리는 안락사함. 안락사 당시의 모수네투주맙 관련 소견은 염증(여러 장기에서의 혈관/혈관주위 염증성 세포침윤 및 신장, 방광, 장에서 염증)과 기아쇠약, 탈수 및 지질 파라미터 증가에 기인함. 사망한 2마리에서 미심쩍은 상행 요로와 장관의 기회감염이 관찰되었으며, 이는 B세포 고갈 때문인 모수네투주맙으로 유발된 면역억제에 속발한다고 여겨짐. 급성기 사이토카인 방출과 관련된 변화, 전신 혈관계통에서의 미미한 혈관/혈관주위 염증성 침윤물, 말초혈액 및 림프계 조직에서 지속된 B세포 고갈, 상행 요로와 장관 및 신장 및 장의 염증이 관찰됨. 상행 요로 및 장관 감염이 관찰된 2마리(0.1 및 0.5mg/kg군의 각각 1마리)는 안락사함. 이는 약물 관련 B세포 고갈로 면역억제로 인한 것임.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- (미수행) 현행 ICH 지침(ICH S6(R1) 2011)대로 모수네투주맙에 대한 유전독성시험은 실시하지 않았는데 생명공학제품, 특히 고분자량 단클론 항체가 친전자성 반응을 통해 체세포나 생식세포에서 DNA 손상을 끌어낼 가능성은 낮기 때문임.

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

- (미수행) 성적으로 성숙한 사이노몰거스 원숭이 대상인 26주간 만성독성시험으로 암수컷 생식평가를 실시함. 평가에는 암수컷 생식기의 장기 중량, 육안평가 및 현미경적 평가(수컷의 경우 정성적인 정자발생 진행 및 암컷의 경우 월경주기의 일반적인 단계 포함)가 포함됨. 암수컷 생식평가에서 발견된 모수네투주맙 관련 영향은 없었음.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- (미수행) 업계용 지침 S6R1에 따라 의도되는 종양학 적응증과 관련하여 계획되어 있지 않음.

4.2.6. 국소내성

- (미수행) 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 GLP를 준수한 단회 및 반복투여 독성시험으로 대체함. IV 및 SC 주사 부위에서 육안적인 변화나 현미경적 변화는 관찰되지 않았음.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.2.7.1. 인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직에 대한 모수네투주맙의 조직교차 반응성

- 인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직에서 모수네투주맙의 교차 반응 가능성을 알아내기 위해 시험하였으나 IHC 시약으로서 시험용 물질의 제약으로 인해 이뤄질 수 없음. 모수네투주맙이 IHC 시약으로서 좋지 않은 분석 감도 및 특이성 모두를 보인다는 결론임. 이러한 제약을 근거로 모수네투주맙의 특이적인 조직 결합을 평가하고 잠재적인 표적 외 결합을 선별하기 위한 완건하며 재현 가능하고 정확한 IHC 검사를 개발할 수 없었음.

4.2.7.2. 인간 PBMC에서의 시험관 내 T 세포 활성화 및 사이토카인 방출 검사

- 사람에서 모수네투주맙을 첫 번째 투여하고 사이토카인이 매개하는 독성의 위험을 평가하고 사람에서의 안전한 시작용량 선택에 영향을 미치기 위해 인간 PBMC에서의 시험관내 검사를 함. 건강한 사람 제공자 9명에서 나온 PBMC에서 1.6ng/ml~25μg/ml의 농도로 검사함. 임상용량에서의 최고 용량인 60mg으로 관찰된 C_{max}는 2배가량이며, 24시간 동안 배양한 후 T세포 활성화(CD69+CD25+) 및 사이토카인 방출을 측정함. EC_{20} 값은 CD8+ T세

포 활성화와 관련하여 25.9ng/ml였고, IL-2, IL-6, IFN-ɣ, TNF-α의 사이토카인 방출은 46.3~165ng/ml의 범위임.

4.2.7.2. 인간 PBMC 가운데 제품 변이체인 항-CD3 동종이합체의 생물학적 특성 규명 및 위험평가

- 항-CD3 동종이합체와 관련된 위험 평가 및 허용농도 측정에 영향을 미치기 위해, 인간 PBMC를 사용하여 그 생리활성의 특성을 규명했고, 시험관내에서 모수네투주맙 활성의 영향을 평가함. 인간 PBMC에서 항-CD3 동종이합체와 모수네투주맙의 T세포 활성화 활성을 비교한 결과, 두 분자 모두 용량 의존적인 방식으로 T세포 활성화를 유발함. 하지만 항-CD3 동종이합체의 효능은 모수네투주맙보다 상당히 더 낮음. 항-CD3 동종이합체가 모수네투주맙 완제의약품에 저농도로 존재하기 때문에 시험관 내에서 혼합물로 존재했을 때 항-CD3 동종이합체가 모수네투주맙의 활성에 미치는 영향을 평가하였음. 구체적으로 다양한 농도(1.6ng/mL~25μg/mL) 전반에 걸쳐 인간 PBMC(n=6)를 사용하는 시험관 내 검사에서 모수네투주맙 단독 및 정제된 항-CD3 동종이합체 2.5% 아니면 5%를 첨가한 모수네투주맙을 검사한 결과, 첫 번째 세트의 검사에서는 전체 PBMC를 사용했으며, 여기에서 모수네투주맙과 항-CD3 동종이합체는 모두 활성을 나타냄. 주로 항-CD3 동종이합체에 의해 유발되지만 모수네투주맙에 의해서는 유발되지 않으리라 예상되었던 T세포 활성화 및 사이토카인 방출로 측정된 CD20와 무관한 임의의 활성을 평가하기 위해 B세포가 고갈된 PBMC에서 두 번째 세트의 검사를 실행한 결과, 5%까지의 농도로 항-CD3 동종이합체는 용량-반응 곡선에 나타난 것처럼 모수네투주맙 매개 B세포 사멸을 억제하지 않음. IL-6, TNF-α, IL-2, INF-ɣ에 대해 유사한 결과가 관찰되었으며, IL-6 및 TNF-α에 대한 결과가 나타남. 전체 PBMC를 사용한 검사에서 2.5% 및 5%의 항-CD3 동종이합체를 첨가한 결과 모수네투주맙 단독을 넘어 T세포 활성화나 사이토카인 방출 수준이 높아지지 않음. B세포가 고갈된 PBMC를 사용한 검사에서 T세포 활성화 및 사이토카인 방출은 아마 CD20와 무관한 활성 수준을 나타낼 것임. 모수네투주맙 단독으로 관찰된 낮은 수준의 T세포 활성화 및 사이토카인 방출은 해당 배양에 존재하는 잔여 B세포 때문이었을 가능성이 있음. 25μg/mL까지의 농도로 5%까지의 항-CD3 동종이합체를 포함한 모수네투주맙은 B세포가 고갈된 PBMC에서 모수네투주맙 단독과 비교하여 동등하거나 미미하게만 높아진 활성을 나타냄. 또한 5%까지의 항-CD3 동종이합체와 관련되어 관찰된 CD20와 무관한 활성은 전체 PBMC 가운데 CD20에 의존적인 모수네투주맙의 효과보다 상당히 덜함. 이러한 결과를 통해 5%까지의 농도로 항-CD3 동종이합체가 존재한 것은 미미한 생리활성을 나타냈으며 사람에서 예상되는 유효용량으로도 모수네투주맙 활성에 미미한 영향이 시사됨. 5%까지의 항-CD3 동종이합체 농도가 T세포 활성화 및 사이토카인 방출과 관련된 잠재적인 임상에서의 독성 가능성은 매우 낮음이 뒷받침됨. 더욱이 모수네투주맙으로 유발된 B세포 고갈은 이러한 농도의 항-CD3 동종이합체에 영향을 받지 않음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 1mg/kg으로 수컷 원숭이에 단회투여시험을 하였으며, 각각 7일 및 3, 14, 28일에 안락사하였음. 이는 반복투여 용량설정시험에서 CNS에서의 혈관염/혈관주위염의 관찰 여부를 확인하기 위함임. 특이사항은 7일 이내 말초 및 림프계 조직에서 빠르고 완전한 T세포 고갈을 유발하였으며, 급성 독성은 일시적이며, 사이토카인 방출 및 급성기 반응과 일관됨. 뇌에 혈관/혈관주위 염증성 세포침윤이 관찰되었지만, 이는 미미했거나 경증임. 간효소 및 간세포 괴사가 관찰되었음.
- 원숭이에 정맥(0.01, 0.1, 1mg/kg) 및 피하(1mg/kg)로 주사한 결과, 정맥보다 피하투여가 내약성이 더 좋았으며, 정맥으로 1mg/kg으로 정맥투여는 사이토카인 방출에 기인한 임상적 징후, 저혈압, 심박수 및 체온 증가, 급성기 단백질 반응과 일관된 혈청화학 및 응고 파라미터의 변화가 관찰됨.

- CNS 혈관/혈관주위 침윤물을 줄이기 위한 실험으로 덱사메타손 및 리툭시맙의 전처리한 결과, SC 투여 또는 덱사메타손이나 리툭시맙에 따른 전처치가 2H7v16/40G5c로 유발된 B세포 고갈에 부정적인 영향은 없음.
- 원숭이에 4주 동안 0.2(1일), 0.8(2일), 0.3, 1, 3mg/kg/week(8, 15, 22일)의 용량으로 정맥 투여한 결과, 제 11일에 1mg/kg의 1마리가 경련으로 안락사하였으며, 종합적으로 ≥0.3mg/kg군에서 구토 및 과소활동, 염증세포의 변화 등 다양한 관찰이 관찰됨에 따라 최고내약용량은 0.2/0.8/0.3mg/kg임.
- 원숭이에 26주 동안 반복 투여한 결과, 체중감소 및 사이토카인 방출 관련 다양한 임상증상(붉은/부어오른 얼굴, 부어오른 눈/눈꺼풀, 과소활동, 곤두선 털, 콧물, 구토, 침분비)이 관찰되었으며, 급성 사이토카인 방출, 전신 혈관계통의 혈관 및 혈관주의 염증, B세포 고갈 및 상행 요로와 신장 및 장의 염증이 관찰되었음.
- 생식발생 독성시험은 26주 GLP 시험으로 대체하였으며, 시험 결과 암수컷의 생식평가에는 약물관련 영향을 미치지 않음. 하지만, '사용상의주의사항 전문가용'에 따르면, 임신하지 않은 동물에게 이 약을 투여한 연구에서 장기간의 세포고갈은 기회 감염의 위험증가로 이어지고, 이는 유산을 유발할 가능성이 있음이 증명되었다고 기술되어 있음. 또한, 이 약 투여와 관련된 일시적인 사이토카인 방출 증후군 또한 임신에 부정적인 영향을 줄 수 있다고 명시되어 있음.
- 항-CD3 동종이합체와 관련된 위험 평가 및 허용농도 측정에 영향을 미치기 위해 인간 PBMC를 사용하여 그 생리활성의 특성을 규명했고, 시험관내에서 모수네투주맙 활성에 미칠수 있는 영향을 평가한 결과, T세포 활성화 및 사이토카인 방출과 관련된 잠재적인 임상에서의 독성을 늘릴 가능성은 매우 낮음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.6.2)

(1) 1차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
In vitro				
모수네투주맙 결합력	인간 BAJAB 및 Jurrkat 세포	in vitro	·인간 CD20 및 CD3에 대해 각각 평균 Kd=68nM, Kd=40nM로 결합	×
	인간 및 사이노몰거스 원숭이 PBMC	in vitro	·인간 및 사이노몰거스 원숭이 CD3εγ에 각각 평균 Kd=12.0nM, Kd=14.2nM로 결합 ·인간 및 사이노몰거스 원숭이 PBMC에서 B-세포 사멸에 대한 EC90 값은 각각 0.07~1.1nM, 0.026~0.078nM 범위	×
인간 및 사이노몰거스 원숭이 B 세포 및 T 세포에 대한 모수네투주맙 완제의약품(v1 및 v2)의 활성 평가	인간 및 사이노몰거스 원숭이 PBMC	in vitro	·인간 및 사이노몰거스 원숭이의 B 및 T 세포의 CD20 및 CD3ε 모두에 대해 동등한 결합 활성 보임	×
인간 Fc 감마 수용체 결합 활성에 대한 모수네투주맙 결합 활성 평가	인간 Fc 감마 수용체	in vitro	·모수네투주맙 인간 Fc 감마 수용체 FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIIA에 대해 최소한의 결합을 보임. 대조군 트라스트주맙은 완건한 결합을 보임 (EC50=0.234~9.11μg/mL)	×
인간 보체 단백질에 대한 모수네투주맙 결합 활성 평가	인간 보체 단백질 C1q	in vitro	·모수네투주맙은 인간 C1q에 대해 최소한의 결합 친화도를 보임(NA 수준). 대조군 트라스트주맙 및 오크렐리주맙은 완건한 결합을 보임(각각 EC50=0.902μg/mL, 0.903μg/mL)	×
2H7v16/UCHT1v9를 사용한 작용기전 및 활성화 특성 평가	BAJAB 세포	in vitro	·Fc 영역이 결여된 2H7v16/UCHT1v9와 Full 2H7v16/UCHT1v9의 세포사멸 능력은 유사하였음 ·CD3가 결여된 PBMC는 2H7v16/UCHT1v9에 의해 세포사멸이 일어나지 않음 ·B 세포(BJAB)는 CD4+ 또는 CD8+ T 세포 모두 존재하에	×

			2H7v16/UCHT1v9 매개 세포사멸이 활성화됨. ·T 세포와 B 세포의 존재 비율이 1:1 대비 3:1 비율로 존재시 세포활성화가 증가되었으며, CD8+ T 세포가 BJAB 세포 사멸에 있어 더욱 강력한 것으로 나타남 ·다양한 수준으로 표면에 CD20을 발현하는 7개 B-림프종 세포주에서 2H7v16/UCHT1v9의 세포사멸 EC50값은 0.22~11 ng/mL 범위로 강력했으나, CD20을 발현하지 않는 SU-DHL-1 세포주에서는 활성이 없었음. 다만, CD20 발현이 적은 B-림프종 세포주(Nalm-6, SC-1, OCl-Ly19)에 사멸은 리툭시맙대비 강력했음 ·만성 림프구성 백혈병(CLL) 환자 2명의 PBMC(각각 E:T 비율 1:8, 1:18)에서 0.01~1000 ng/mL 농도의 2H7v16/UCHT1v9는 용량 의존적 T 세포 활성화를 시키고 B 세포 사멸을 유도함	
항CD-3 팔이 다른 2H7v16/UCHT1v9과 2H7v16/40G5c의 생물학적 활성 비교	인간 및 사이노몰거스 원숭이 PBMC	in vitro	·2H7v16/UCHT1v9는 인간에서만 활성이며, 2H7v16/40G5c는 인간 및 영장류 모두에서 활성화를 보임 ·사이노몰거스 원숭이 PBMC에서 2H7v16/40G5c 항체만이 T 세포 활성화 및 B 세포 사멸 활성화를 보임 ·인간 PBMC에서 2H7v16/UCHT1v9 및 2H7v16/40G5c 두 항체 모두 유사한 T 세포 활성화, B 세포 사멸 및 사이토카인 생성을 유도함 ·다만, 2H7v16/40G5c 항체가 약간 낮은 CD8+ T 세포 활성화 및 사이토카인 생성 정도가 낮게 나타났으나 통계적으로 유의할 정도는 아님	×
모수네투주맙과 2H7v16/40G5c의 생물학적 활성 비교	인간 PBMC	in vitro	·인간 CD3에 대한 모수네투주맙과 2H7v16/40G5c의 결합은 평균 Kd=40nM로 동등했으며, 인간 CD20에 대해 각각 평균 68nM, 83 nM로 유사하게 결합하였음 ·모수네투주맙과 2H7v16/40G5c의 인간 CD8+ T 세포 활성화에 대한각각 EC50 값은 111 ng/mL, 104 ng/mL, B 세포 사멸에 대한 각각 EC50 값은 99 ng/mL, 37 ng/mL로 유사한 활성이 나타났으며, 사이토카인 생산 역가에 대한 차이는 없었음	×
리툭시맙 변이체(R-DANA) 및 덱사메타손 존재하에 2H7v16/40G5c의 약리활성 평가	인간 PBMC	in vitro	·리툭시맙-DANA 고농도 5000 ng/mL 존재 하에 2H7v16/40G5c의 B 세포 사멸 활성이 있음(EC50=327ng/mL) ·인간 PBMC에 1 μM 덱사메타손으로 전처리 후 2H7v16/40G5c 0.1~10000 ng/mL 농도로 처리시 용량 의존적 B 세포 사멸이 관찰됨	×
In vivo				
인간 CD20/CD3 이중형질 전환 마우스에서 2H7v16/UCHT1v9의 용량 설정 및 약력학적 활성 평가	인간 CD20/CD3 이중 형질 전환 마우스	리툭시맙, 2H7v16/UCHT1v9, 항-HER2-TDB IV, 단회	·0.00005mg/kg~0.5mg/kg 범위의 단회 IV 용량 후 15일 동안 혈액에서 B 세포 고갈을 유지하기 위해 요구되는 2H7v16/UCHT1v9의 용량은 최소 0.5 mg/kg 이었음 ·0.5mg/kg 2H7v16/UCHT1v9가 투여된 마우스 비장에서 B 세포의 고갈은 1일차에 관찰되었고 14일에 B 세포의 회복이 약간 관찰되었으며, CD8+ T 세포 및 CD4+ T 세포의 활성화는 1일차에 검출되었으며 2일차에 거의 기저수준으로 회복 및 서서히 감소됨	×
인간 CD20/CD3 이중형질 전환 마우스에서 2H7v16/40G5c의 약력학적 활성 평가	인간 CD20/CD3 이중 형질 전환 마우스	모수네투주맙 2H7v16/40G5c IV, 단회	·0.5mg/kg 모수네투주맙 또는 2H7v16/40G5c 모두 혈액 및 비장에서 B 세포 감소 및 T 세포의 활성화가 동등하게 관찰됨	×
원숭이에 단회 투여 후 약력학 적 평가	사이노 몰거스 원숭이	모수네투주맙 IV, SC	(B 세포 고갈) ·말초혈액에서 모수네투주맙 0.01 mg/kg 이상 용량 수준에서 2시간 이내 B 세포 고갈 관찰 ·비장 및 림프절에서 용량 의존적 B 세포 고갈 나타났으며, 투여 후 8일까지 0.1 mg/kg 이상 용량에서 거의 완전히 고갈 ·혈액 및 조직에서 1 mg/kg IV 및 SC 투여에서 B 세포 고갈 수준이 유사 (T 세포 활성화) ·0.1 mg/kg 이상 용량 그룹에서 투여 후 2시간 시점에서 T 세포 활성화 검출 ·1 mg/kg IV 및 SC 투여군은 유사한 T 세포 동력학을 보였으며, 전반적으로 IV 투여군 대비 SC 투여군이 약간 감소된 활성화가 관찰됨	○

			(사이토카인 활성화) ·0.1 mg/kg 이상의 모수네투주맙 투여 후 사이토카인(IL-2, IL-6, IFN-γ, 및 TNF-α)에 일시적이고 용량 의존적으로 증가됨 ·1 mg/kg IV군 대비 SC 군에서 사이토카인 방출이 더 낮고 지연된 동력학을 보임 (BAFF 수준) ·BAFF 수준은 B 세포가 고갈됨에 따라 증가 ·0.01, 0.1, 1 mg/kg IV 및 1 mg/kg SC 군은 1.6배, 3.3배, 6.3배, 8.4배 증가	
원숭이에 4주 반복 투여 후 약력학적 평가	사이노 몰거스 원숭이	모수네투주맙 IV	(B 세포 및 BAFF 수준) ·말초 혈액에서 B 림프구(CD20+ CD40+) 고갈은 모든 투여 그룹(0.01, 0.1, 1 mg/kg)에서 2일째 관찰되며, 1 mg/kg 그룹은 연구 기간 28일 동안 유지되었음 ·1 mg/kg IV 투여 그룹에서 29일째 말기 부검에서 모든 동물의 비장과 림프절에서 완전하거나 거의 B 림프구 고갈이 관찰됨 (T 세포 활성화) ·CD4+ T 세포 및 CD8+ 발현 T 세포 감소는 2일 이내에 관찰됨 ·CD69+ 발현은 치료 기간 동안 CD8+ T 세포에서 관찰되었고 주기 1차에 가장 높은 비율로 관찰 ·CD69+ 및 CD69+CD25+ 발현에 의해 측정되는 T 세포 활성화는 1 mg/kg 1차 투여 후 2시간 이내에 관찰 및 용량 의존적 방식으로 증가하였고, 4일차에 기저 수준으로 회복 (사이토카인 활성화) ·1mg/kg 투여 그룹에서 대부분의 사이토카인에 대해 증가가 관찰됨 ·사이토카인은 첫 번째 투여 후 증가하였으며, 후속 투여에서 사이토카인 증가의 증거는 없음 (BAFF 수준) ·BAFF 수준의 용량 의존적 증가는 모수네투주맙 투여 이후 용량이 증가함에 따라 검출 ·투여 전 대비 0.01, 0.1, 1 mg/kg 용량은 각각 4.4배, 11.1배, 20.2배의 BAFF 수준 증가	×
원숭이에 단계적 증량 투여 후 주 1회 투여로 26주 반복 투여 후 약력학적 평가	사이노 몰거스 원숭이	모수네투주맙 IV	(투여방법) ·2일 동안 단계적 증량(1일 0.2 mg/kg, 2일 0.8 mg/kg) 투여 후 0.1 또는 0.5 mg/kg 주 1회 매주 투여 (B 세포 및 BAFF 수준) ·말초혈액 및 림프구 조직에서 모두 B 세포 고갈이 관찰됨 ·ADA가 발생한 0.1 mg/kg 3 마리를 제외하면, 0.1 mg/kg에서 생존한 동물 7마리 중 나머지 4마리와 0.5 mg/kg에서 생존한 7마리 모두 6개월 투여 기간 동안 B 세포 고갈 유지 ·BAFF 수준은 모수네투주맙 투여 후 B 세포 고갈을 보이는 동물에서 높게 관찰됨	○
원숭이에 단계적 증량 투여 후 주 1회 투여로 3주 반복 투여 후 사이토카인 수준 평가	사이노 몰거스 원숭이	모수네투주맙 IV	(투여방법) ·2일 동안 단계적 증량(1일 0.2 mg/kg, 2일 0.8 mg/kg) 투여 후 0.3, 1, 3 mg/kg 주 1회 매주 투여 (사이토카인 수준) ·사이토카인의 일시적 증가는 첫 투여 후 (0.2 mg/kg) 후 관찰되었고, 2-6 시간에서 최고치를 보임. 일반적으로 투여 후 24시간에 기저치로 회복됨 ·2일차에서 두 번째 투여 후(0.8 mg/kg) 또는 이후 용량 수준에 관계 없이 매주 투여 후 경미한 증가가 있거나 변화 없음	×
원숭이에 4주간 예비 반복 투여 독성시험에서 사이토카인 수준 평가	사이노 몰거스 원숭이	모수네투주맙 IV	(사이토카인 수준) ·용량 의존적 증가가 첫 투여 후에 관찰됨 ·투여 후 2 시간 혹은 6시간에서 최고치 관찰, 투여 후 24 시간까지 투여 전 수준으로 회복	×
(2) 2차 약력학				

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
- 미수행				
(3) 안전성 약리학				
시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
심혈관계	사이노 몰거스 원숭이	모수네투주맙	·사이노 몰거스 원숭이에 0.01, 0.1, 1 mg/kg IV 단회 투여 및 1 mg/kg SC 단회 투여 - 0.1 mg/kg(IV) 및 1 mg/kg(IV, SC) 투여 후 1일차에 심박수 증가, 체온 증가 및 혈압감소하였으며, 수축기 및 이완기 값이 시험 전 및 대조군보다 낮게 관찰됨 - 1 mg/kg IV 혹은 SC 투여 그룹에서 PR 및 QT 간격이 심박수 의존적으로 감소되었으나 심실 재분극에 대한 영향은 없었음 - ECG, 혈액학적 매개변수 및 체온변화 모두 7일차까지 가역적이었으며, 이러한 반응은 모수네투주맙에 유도된 사이토카인 방출 및 관련 급성기 단백질 반응에 이차적인 것으로 보임	○
			·사이노 몰거스 원숭이에 1 mg/kg 단계적 증량(1일차 0.2 mg/kg+2일차 0.8 mg/kg) IV 투여 후, 이어서 매주 1 회 0.3, 1, 3 mg/kg 투여 - 전신 혈압에 있어 약물 관련 변화 없었음 - 1일 및 2일차에 모든 투여 그룹에서 심박수 증가 관찰되엇으며, 이러한 반응은 사이토카인 방출에 기인한 변화로 관찰됨	×
중추신경계			·사이노 몰거스 원숭이에 1 mg/kg 단계적 증량(1일차 0.2 mg/kg+2일차 0.8 mg/kg) IV 투여 후, 이어서 매주 1 회 0.3, 1, 3 mg/kg 투여 - 신경학적 이상은 11일차에 한 동물에서 경련이 관찰되었음	× 16-2088
			·사이노 몰거스 원숭이에 0.01, 0.1, 1 mg/kg IV 단회 투여 및 1 mg/kg SC 단회 투여 - 제8일에 1 mg/kg(IV)의 암컷 2마리와 1 ng/kg(SC) 암수컷 각 1마리에 경미한~미미한 호산구의 혈관주위 침윤물과 관련된 미아교세포증 관찰	○ 14-1246
			·사이노 몰거스 원숭이에 1 mg/kg 단계적 증량(1일차 0.2 mg/kg+2일차 0.8 mg/kg) IV 투여 후 0.3, 1, 3 mg/kg 3주 투여 - 급성 사이토카인 방출과 관련된 전신 혈관계통에서의 미미한 혈관/혈관주위 염증성 침윤물 관찰되었음	○ 16-1815
호흡기계			·사이노몰구스 원숭이에 0.01, 0.1, 1 mg/kg IV 단회 투여 및 1 mg/kg SC 투여 - 모수네투주맙 혹은 2H7v16/40G5c 관련 호흡수 및 산소측정 변화 없음 - 모수네투주맙 및 2H7v16/40G5c의 NOAEL은 1 mg/kg	○ 14-1246
(4) 약력학적 약물간 상호작용				
시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
- 별도의 시험 미수행				

5.2. 효력시험 (CTD 2.6.2)

5.2.1. 1차 약력학 (CTD 2.6.2)

5.2.1.1. *In Vitro* (CTD 2.6.2.2.2)

- 모수네투주맙은 인간 CD20 및 CD3에 대해 Kd값 각각 68 nM 및 40 nM 수준으로 결합함
- 모수네투주맙은 인간 및 사이노몰거스 원숭이의 CD3εγ에 Kd값 각각 12.0 nM 및 14.2 nM 수준으로 결합함
- 모수네투주맙은 인간 및 사이노몰거스 원숭이의 PBMC에서 B-세포사멸은 각각 0.07~1.1 nM 및 0.026~0.078 nM 수준의 EC90 값을 보임
- 인간 및 사이노몰거스 원숭이 B 세포 및 T 세포에 대한 모수네투주맙 v0.1 및 v0.2 완제의약품 모두 CD20 및

C3ε에 대해 동등한 결합 활성을 보임

- 모수네투주맙은 인간 Fc 감마 수용체(FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIIA)및 인간 보체단백질 C1q에 대해 최소한의 결합을 보임
- FC 영역이 결여된 항-CD20/CD3 TDB 항체(2H7v16/UCH1v9)-매개 B 세포 사멸이 나타나지 않음
- CD8+ T 세포 및 CD4+ T 세포 활성화는 CD20+ B 세포 존재하에 모수네투주맙-매개 활성화가 나타났으며, 단독 존재시 활성화되지 않음. CD8+ T 세포의 존재는 동등한 수의 CD4+ T 세포 대비 더 큰 정도의 세포 사멸을 유도하며, 세포 내 그랜자임 B 상향 조절 및 더 높은 수준의 퍼포린이 방출됨
- 다양한 수준으로 CD20이 발현된 7개 B 림프종 세포주와 건강한 인간 PBMC와 공동 배양시 EC50 값은 0.22 ng/mL ~ 11 ng/mL 범위로 세포 사멸이 나타났으나, CD20을 발현하지 않는 SU-DHL1 세포에 대해 활성이 없었음. 다만, CD20 저발현 세포(NALM-6, SC-1, OCI-LY19)에 대해 강력한 사멸이 나타남
- 8명의 건강한 공여자로부터의 내인성 B 세포 사멸 및 30명의 건강한 공여자로부터의 PBMC의 세포 사멸 EC50 값은 3 ng/mL 이하의 낮은 수준에서 100%에 가까운 세포 사멸을 보임
- 인간 및 사이노몰거스 원숭이에 활성화를 나타내는 항-CD20/CD3 TDB 항체(2H7v16/40G5C)는 인간 및 사이노몰거스 원숭이 PBMC에서 CD8+ T 세포를 활성화 및 B 세포 사멸(인간 PBMC에서 EC50값: 0.07~1.1 nM, 원숭이 PBMC에서 EC50값: 0.026~0.078 nM)을 유도하였으며, 2H7v16/UCH1v9는 사이노몰거스 원숭이 PBMC에서 활성이 없었음
- 2H7v16/40G5C는 2H7v16/UCH1v9 인간 PBMC에서 약간 낮은 CD8+ T 세포 활성화 및 낮은 사이토카인 생성(IL-2, IL-6, IFN-ɣ, TNF-α)이 나타났지만 통계적으로 유의하지 않은 정도임
- 동일한 항원 CD20을 겨냥하는 리툭시맙 존재(50 ~ 250 µg/mL) 및 스테로이드 전처치(1 µM 덱사메타손)로 인한 모수네투주맙의 활성평가 결과, 리툭시맙-DANA 고농도로 존재 및 덱사메타손 존재시에도 B 세포 사멸에 활성화가 나타남

5.2.1.2. *In Vivo* (CTD 2.6.2.2.3)

- 인간 CD20 단일-형질전환 마우스 및 인간 CD20/CD3ε 이중-형질전환 마우스에 항-CD20/CD3 TDB 항체(2H7v16/UCHT1v9) 0.5 mg/kg IV 단회 투여 후, 이중-현질전환 마우스에서 높은 활성을 보였고 리툭시맙 보다 20배 낮은 용량임에도 불구하고 비장 B 세포의 더 큰 고갈이 나타남(p=0.0012). 단일-형질전환 마우스에서 2H7v16/UCHT1v9의 B 세포 고갈 활성은 음성 대조군과 유사한 활성으로 비장 B 세포의 고갈을 유도하지 않음
- 인간 CD20/CD3ε 이중-형질전환 마우스에 0.00005 mg/kg ~ 0.5 mg/kg 범위의 항-CD20/CD3 TDB 항체(2H7v16/UCHT1v9) IV 단회 투여 후, 15일 동안 혈액에서 B 세포의 고갈을 유지하기 위해 요구되는 최소 용량은 0.5 mg/kg 용량이었음
- 인간 CD20/CD3ε 이중-형질전환 마우스에 0.5 mg/kg 항-CD20/CD3 TDB 항체(2H7v16/UCHT1v9) IV 단회 투여 후, 비장 B-세포 고갈은 1일차부터 3일차에 점차 고갈되었으며, 14일차까지 비장 B-세포 고갈이 유지되었으며, CD69 발현에 근거한 비장 내 CD8+ T 세포 및 CD4+ T 세포 모두 활성화는 투여 후 1일차에 최대 수준이 검출되었고, 2일차에 거의 기저 수준으로 회복되었음
- 인간화 NSG 마우스에 0.5 mg/kg 항-CD20/CD3 TDB 항체(2H7v16/UCHT1v9 및 2H7v16/40G5c) 3주 동안 매주 IV 투여 후, 7일 동안 혈액내 매우 적은 수의 B 세포가 검출되었으며 14일 및 21일에도 적은 수의 B 세포가 관찰 및 21일차 비장세포에서는 한 마리 제외한 나머지 동물에서 사실상 B 세포가 고갈되었음
- 인간 CD20/CD3ε 이중-형질전환 마우스에 모수네투주맙 및 2H7v16/40G5c 0.5 mg/kg IV 단회 투여 후 말초 혈

액, 비장 및 림프절에서 B 세포수 및 T 세포활성화 평가 결과, 투여 후 2일차에 매우 적은 수의 B 세포 관찰 및 투여 후 24시간에 T 세포 활성화가 관찰되었으며 7일차에 감소됨. 모수네투주맙 및 2H7v16/40G5c 항체는 유사한 약리학적 활성을 보임

- 사이노몰거스 원숭이에 모수네투주맙 0.01, 0.1, 1 mg/kg 1시간 IV 점적 투여 및 1 mg/kg SC 단회 투여 후, 말초혈액에서 0.01 mg/kg 이상의 용량에서 2시간 이내에 B 세포 고갈이 관찰되었으며, 비장 및 림프절에서 용량 의존적 B 세포 고갈이 나타났음. 1 mg/kg IV 및 SC 투여군은 투여 후 2시간 시점에서 T 세포 활성화가 나타났으며, 용량 의존적인 사이토카인 증가가 나타남. B 세포 활성인자(BAFF)는 B 세포 고갈됨에 따라 증가되었음 (0.01, 0.1, 1 mg/kg IV 그룹은 1.6배, 3.3배, 6.3배, 1 mg/kg SC 그룹은 8.4배 증가)
- 4주 동안 사이노몰거스 원숭이에 모수네투주맙 0.01, 0.1, 1 mg/kg 1시간 IV 점적 투여 후, 말초혈액에서 B 세포 고갈은 2일차에 관찰되며 연구기간동안 유지되며, 1 mg/kg 투여 그룹에서 29일차 말기 부검에서 모든 동물의 비장과 림프절에서 완전하거나 거의 B 림프 고갈이 관찰되었으며, 용량 의존적 BAFF 수준 증가가 관찰됨. CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포 감소는 2일 이내에 관찰되었으며, CD69+ 및 CD69+CD25+ 발현에 의한 T 세포 활성화는 1 mg/kg 1차 투여 후 2시간 이내에 용량 의존적 방식으로 증가하였고, 4일차에 기저 수준으로 회복됨. 대부분 사이토카인 및 케모카인 증가는 1차 투여 후 용량 의존적 즉가가 관찰되었고, 후속 투여에서 사이토카인 증가는 관찰되지 않음
- 26주 동안 사이노몰거스 원숭이에 2일 동안 모수네투주맙 매일 단계적 증량(1일차에 0.2 mg/kg 투여 및 2일차에 0.8 mg/kg 투여) 후 0.1 mg/kg 또는 0.5 mg/kg 모수네투주맙 주 1회 매주 IV 투여 후, 말초혈액 및 림프구 조직 모두에서 B 세포 고갈 및 BAFF 수준이 증가가 관찰되었음
- 3주 동안 사이노몰거스 원숭이에 단계적 증량 투여 후 0.3, 1, 3 mg/kg 모수네투주맙 주 1회 매주 IV 투여 후, 4일차에 모든 동물에서 BAFF 수준이 증가하였으며(투여 전 대비 10-15배 증가), 순환 사이토카인의 일시적 증가는 1일차 0.2 mg/kg 투여 후 일시적 증가가 나타났으며, 2~6시간에 최고치를 보였으며 24시간에 기저치로 회복됨. 2일차 0.8 mg/kg 투여시 경미한 증가가 있거나 변화가 없었음. ADA 발생률은 0.3 mg/kg 투여 그룹에서 14일, 21일, 24일에 약 66%, 66%, 33% 발생하였으며 1 mg/kg 및 3 mg/kg 그룹에서 ADA 발생은 나타나지 않음
- 4주 동안 사이노몰거스 원숭이에 모수네투주맙 1 mg/kg 주 1회 매주 IV 투여 후, 말초혈액에서 2시간 이내에 빠른 B 세포 고갈이 관찰되었으며, 29일차 부검에서 비장과 림프절에서 B 세포 고갈이 관찰됨. BAFF 수준은 투여 후 10배 이상 증가되었음(3일~8일에 최대 수준으로 증가). CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포는 투여 후 24시간 이내에 말초 혈액에서 빠르게 감소되었으며, 후속 투여 후 변화는 거의 없었음. 사이토카인 증가는 용량 의존적 증가가 관찰되었으며, 투여 후 2시간 혹은 6시간에 최고치관찰 및 24시간에 투여 전 수준으로 회복되었음. ADA 발생률은 약 33% 관찰됨

5.2.2. 2차 약력학 (CTD 2.6.2.3.)

- 수행하지 않음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

core battery	시험	내용 및 결과	GLP 준수
심혈관계	in vivo	·사이노 몰거스 원숭이에 0.01, 0.1, 1 mg/kg IV 단회 투여 및 1 mg/kg SC 단회 투여 - 0.1 mg/kg(IV) 및 1 mg/kg(IV, SC) 투여 후 1일차에 심박수 증가, 체온증가 및 혈압감소하였으며,	○

		수축기 및 이완기 값이 시험 전 및 대조군 보다 낮게 관찰됨 - 1 mg/kg IV 혹은 SC 투여 그룹에서 PR 및 QT 간격이 심박수 의존적으로 감소되었으나 심실 재분극에 대한 영향은 없었음 - ECG, 혈액학적 매개변수 및 체온변화 모두 7일차까지 가역적이었으며, 이러한 반응은 모수네투주맙에 유도된 사이토카인 방출 및 관련 급성기 단백질 반응에 이차적인 것으로 보임	
		·사이노 몰거스 원숭이에 1 mg/kg 단계적 증량(1일차 0.2 mg/kg+2일차 0.8 mg/kg) IV 투여 후, 이어서 매주 1 회 0.3, 1, 3 mg/kg 투여 - 전신 혈압에 있어 약물 관련 변화 없었음 - 1일 및 2일차에 모든 투여 그룹에서 심박수 증가 관찰되엇으며, 이러한 반응은 사이토카인 방출에 기인한 변화로 관찰됨	×
중추신경계	in vivo	·사이노 몰거스 원숭이에 1 mg/kg 단계적 증량(1일차 0.2 mg/kg+2일차 0.8 mg/kg) IV 투여 후, 이어서 매주 1 회 0.3, 1, 3 mg/kg 투여 - 신경학적 이상은 11일차에 한 동물에서 경련이 관찰되었음	×
		·사이노 몰거스 원숭이에 0.01, 0.1, 1 mg/kg IV 단회 투여 및 1 mg/kg SC 단회 투여 - 제8일에 1 mg/kg(IV)의 암컷 2마리와 1 ng/kg(SC) 암수컷 각 1마리에 경미한~미미한 호산구의 혈관주위 침윤물과 관련된 미아교세포증 관찰	○
		·사이노 몰거스 원숭이에 1 mg/kg 단계적 증량(1일차 0.2 mg/kg+2일차 0.8 mg/kg) IV 투여 후 0.3, 1, 3 mg/kg 3주 투여 - 급성 사이토카인 방출과 관련된 전신 혈관계통에서의 미미한 혈관/혈관주위 염증성 침윤물 관찰되었음	○
호흡기계	in vivo	·사이노몰구스 원숭이에 0.01, 0.1, 1 mg/kg IV 단회 투여 및 1 mg/kg SC 투여 - 모수네투주맙 혹은 2H7v16/40G5c 관련 호흡수 및 산소측정 변화 없음 - 모수네투주맙 및 2H7v16/40G5c의 NOAEL은 1 mg/kg	○

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 수행하지 않음

5.5. 약동학적 약물 상호작용

- 수행하지 않음

5.6. 기타 약동학 시험

- 인간 CD20/CD3 이중-형질전환 마우스에 모수네투주맙 및 2H7v16/40G5c 0.5 mg/kg IV 단회 투여시 유사한 약동학 및 혈청 농도 관찰됨
- 수컷 사이노몰거스 원숭이에 모수네투주맙 1 mg/kg IV 단회 투여 후 7일간 노출이 유지되었으며(AUClast 46.5±14.9 day·μg/mL, AUCinf 56.0±17.5 day·μg/mL), 총 청소율은 18.9±5.36 mL/day/kg
- 수컷 사이노몰거스 원숭이에 모수네투주맙 1 mg/kg IV 단회 투여 후 3일, 14일, 28일간 혈청 농도-시간은 모두 유사 하였으나 14일 및 28일에 ADA 발생률은 각각 약66%, 33%이었으며, 해당 동물에서 빠른 혈청 감소가 관찰됨. AUClast 83.3±6.19 day·μg/mL, AUCinf 88.9 day·μg/mL
- 수컷 사이노몰거스 원숭이에 모수네투주맙 0.1, 0.01, 0.001 mg/kg IV 단회 투여 후, 2일, 8일, 15일, 30일에 평균 AUClast 값은 0.001 mg/kg n여 군과 0.01 mg/kg 투여군 사이에 용량 비례적이지 않지만, 0.01 mg/kg 투여군과 0.1 mg/kg 투여군 사이에 용량 비례적이었음. 총 청소율은 각각 37.3±8.83 mL/day/kg, 30.2±5.12 mL/day/kg, 50.9±15.9 mL/day/kg, 평균 반감기는 3.75±1.49일, 4.21±0.891일, 1.80±0.702일. 평균 항정 상태 시의 분포용적(Vss) 값은 160±22.2 mL/kg, 169±24.9 mL/kg, 120±6.70 mL/kg. 15일에 12마리 중 12마리가 ADA 양성 반응을

임

- 7주간의 회복기를 갖는 암/수 사이노몰거스 원숭이에 모수네투주맙 1, 0.1, 0.01 mg/kg IV 단회 투여 및 1 mg/kg SC 단회 투여 후, 8일, 22일, 57일에 혈청 시료 채취 및 부검실시하였음. 단회 IV 투여 후 평균 Cmax는 용량 비례적인 방식으로 증가하였으며, AUC0-7일은 각각 0.385 day·μg/mL, 2.52 day·μg/mL, 32.1 day·μg/mL, AUC0-t는 각각 0.420 day·μg/mL, 2.69 day·μg/mL, 40.4 day·μg/mL이었음. SC 단회 투여 후 Cmax는 4.93 μg/mL, Tmax1stdose 대략 24시간 이후, AUC0-7일 및 AUC0-t는 각각 24.1 day·μg/mL, 28.5 day·μg/mL. 생체이용률은 75%. ADA 양성률은 IV 투여 후 최소 약 40%, SC 투여 후 약 30% 관찰됨
- 4주 동안 암/수 사이노몰거스 원숭이에 모수네투주맙 0.01, 0.1, 1 mg/kg 주 1회 매주 투여(제 1일, 8일, 15일, 22일) 후, AUC 노출은 0.01 mg/kg 내지 1 mg/kg 범위에서 용량 비례적이지 않은 것으로 관찰되었음. 총 CL은 12.4±7.79mL/day/kg(1mg/kg)부터 51.9±5.74mL/day/kg(0.01mg/kg)까지의 범위에 이르렀고 용량 의존적인 것으로 관찰되었음. 0.01 mg/kg, 0.1 mg/kg, 1 mg/kg 군에서 ADA 발생률은 약 100%, 75%, 63% 관찰됨. 모수네투주맙은 비선형적이고 용량 의존적인 약동학 파라미터 결과를 보임
- 스테로이드(덱사메타손) 또는 리툭산(리툭시맙)을 전처치하거나 전처치 하지 않은 수컷 사이노몰거스 원숭이에 모수네투주맙 1 mg/kg IV(제2군), 모수네투주맙 1 mg/kg SC(제3군), 모수네투주맙 1 mg/kg IV+덱사메타손(제4군), 모수네투주맙 1 mg/kg IV+리툭시맙(제5군)을 1일, 8일, 15일, 22일에 투여 후, SC 투여한 그룹의 Cmax1stdose는 IV 투여 대비 80% 가량 감소했으며, Cmax의 Tmax도 1일 까지 지연됨. 제2군보다 제4군의 경우 AUClast값은 30%가량 더 컸으며, 덱사메타손으로 전처치한 이후 더 낮은 T 세포 수 때문일 가능성이 있음. SC 투여 후 생체이용률은 60.5%. ADA 양성반응은 10/16마리에서 관찰되었으며, 대부분 동물에서 시험 전반에 걸쳐 노출이 유지되었으며, 모든 투여군에서 축적비는 2배~2.7배내지였음
- 자기공명영상으로 사이노몰구스 원숭이에 모수네투주맙 1 mg/kg IV 다회 투여(제 1일, 8일, 15일, 22일) 후, Cmax는 58.9±12.4 μg/mL, AUC0-7, AUC21-28 및 AUClast은 각각 74.1±41.5 day·μg/mL, 237±63.4 day·μg/mL, 644±162 day·μg/mL. 축적비는 3.57±1.11, 청소율은 6.24±1.95 mL/day/kg. 4주에 걸처 모수네투주맙 노출은 유지되지만, 한 마리 동물에서 ADA 양성 발생이 관찰되었으며, 노출 감소와 연관되었음
- 25일간 사이노몰구스 원숭이에 모수네투주맙 단계적 증량 투여 후 제 8일, 15일, 22일에 0.3, 1, 3 mg/kg의 모수네투주맙 IV 투여 후, 평균 농도는 용량 증가에 따라 증가하였으며, 3 mg/kg 다회 투여시 가장 높았음. 대체로 모수네투주맙 평균 Cmax 및 AUC 값의 성별 차이는 2배 미만이었음. 0.3, 1, 3 mg/kg 투여 후 14일에 각각 ADA 발생률은 약 66%, 0%, 33%로 관찰되었음
- 26주 동안 사이노몰구스 원숭이에 모수네투주맙 단계적 증량 투여 후 매주 모수네투주맙 0.1, 0.5 mg/kg IV 투여 후, Cmax 및 AUC는 용량 증가에 따라 증가함. 노출은 시험 전반에 걸처 유지되었으며, 모든 용량 수준에서 성별 차이는 없었음. 모수네투주맙 0.1, 0.5 mg/kg 투여 후 ADA 발생률은 각각 약 63%, 50%로 관찰되었으며, ADA 양성 관련하여 노출에 영향을 받지 않음
- 11일간 관찰기를 포함하여 사이노몰구스 원숭이에 모수네투주맙 v0.1 및 v0.2 완제의약품 IV 단회 투여 후, 각각 평균 제거 반감기는 5.26일, 5.95일, 평균 CL 값은 각각 35.8 mL/day/kg 및 35.1 mL/day/kg, Vss은 210 mL/kg 및 225 mL/kg, 평균 Cmax, AUC0-7, AUC0-t은 두 완제의약품간 유사하였음. 말초 혈액 및 림프절 면역 포현형 검사, 사이토카인, BAFF 농도에 대한 두 완제의약품간 차이 없음. 모수네투주맙 v0.1 및 v0.2 투여 그룹에서 ADA 발생률은 약 75%, 92%로 관찰되었으나, 제7일까지 PK 파라미터에 주목할 만한 영향을 미치지 않음

5.7. 약리에 대한 심사자 의견

- 모수네투주맙은 인간 B 림프종 세포주(Kd= 68 nM, 40 nM) 및 원숭이 PBMC에서 EC90값 14.2 nM 수준으로 CD20 및 CD3 항원에 결합(인간 PBMC에서 12.1 nM)하는 것을 확인하였으며, CD20 발현정도가 다른 임상 세포주에서 모수네투주맙의 세포 사멸 능력을 확인하였음. 리툭시맙대비 저발현 CD20 세포주에서도 EC50값 0.222~11 ng/mL 범위의 수준으로 강력한 세포사멸 능력을 보여줌
- 모수네투주맙은 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포를 활성화시키, 특히 CD8+ T 세포 활성화를 통한 강력한 B 세포 고갈 및 더 높은 수준의 퍼포린을 유도함
- 항-CD3 팔이 다른 2개의 2H7v16/UCHT1v9 항체 및 2H7v16/40G5c 항체의 약리학적 활성(B-세포 사멸, T-세포 활성화 및 사이토카인 생성)은 유사하였음
- 덱사메타손 및 리툭시맙 전처리 후 모수네투주맙의 활성을 평가하였으며, 두 약물에 노출되도 강력하게 B 세포를 고갈 시키며, 리툭시맙과 동일한 항원을 타겟하지만 약리학적 활성에 영향이 없음을 보여주며 치료적 효과를 제시하였음
- 또한, 단일(huCD20) 또는 이중(huCD20/huCD3) 형질전환 마우스에서 리툭시맙대비 20배 낮은 용량에서 B 세포 고갈능력을 보여주며 15일 동안 B 세포를 고갈시키기 위해서 최소 0.5 mg/kg 모수네투주맙이 필요함
- 마우스 및 원숭이에서 모수네투주맙 단일 또는 반복 IV 투여 후 전반적으로 빠른 B세포 고갈이 관찰되며, 동시에 BAFF 수준이 증가함
- 사이노몰거스 원숭이에 단계적 증량 투여(1일차 0.2 mg/kg+2일차 0.8 mg/kg)는 ADA 반응 감소 및 급성 사이토카인 관련 독성을 최소화하기 위함임. 다만, 단계적 증량 투여 후 모수네투주맙 반복 투여시 ADA 양성이 관찰되나 ADA 존재에 의한 혈청 농도 및 TK 파라미터 영향은 관찰되지 않음. 원숭이에 SC 단회 투여 후 생체이용률은 75%이며, 반복 투여 후 생체이용률은 60.5%
- 완제의약품 v0.1 및 v0.2의 모수네투주맙은 약력학적 동등성 및 약동학적 동등성 평가에 있어서 두 제품 모두 유사한 결과를 확인하였음
- 사이노몰거스 원숭이 대상으로 모수네투주맙 투여에 의한 심혈관계, 중추신경계, 호흡기계 평가 결과, 한 마리 동물에서 단회 경련이 확인되었으므로 추후 임상에서 신경학적 관련 이상반응 모니터링이 필요할 것으로 보임

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험결과보고서 GCP 준수함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 2상 1건

- (2상) 재발성 또는 불응성 B-세포 비호지킨 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병이 있는 환자에서 단일제제로 그리고 아테졸리주맙과 병용한 모수네투주맙 증량 용량의 안전성, 유효성, PK를 평가한 라벨 공개, 다기관, 제1/2상 임상시험(GO29781)

- 신청 용법용량(RP2D)과 적응증(R/R FL)에 해당하는 코호트는 B11 FL RP2D 코호트임

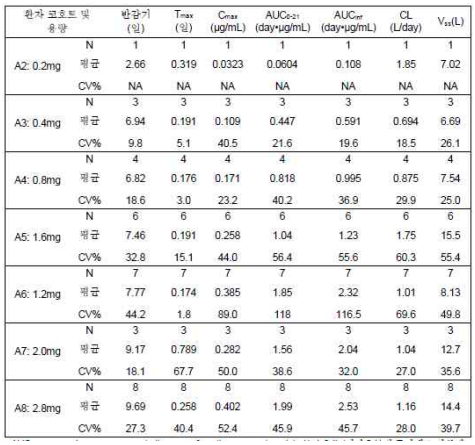
6.3. 생물약제학시험

- 임상개발 프로그램에서 분석법은 밸리데이션되었음.
- 모수네투주맙은 정맥으로 주입으로 투여되기 때문에, 별도의 생물약제학 시험은 수행하지 않았음
- 제품 개발 중 사용된 제형에 차이가 있음. 개발 과정에서 모수네투주맙에 대해 상이한 제조 공정 차이에 대한 비교동등성은 품질 및 사이노몰거스 원숭이에서의 PK 특성 비교를 통해 입증하였음

6.4. 임상약리시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>평가변수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="7">1. [GO29781] 재발성 또는 불응성 B-세포 비호지킨 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병이 있는 환자에서 단일제제로 그리고 아테졸리주맙과 병용한 모수네투주맙(BTCT4465A) 증량 용량의 안전성, 유효성, PK를 평가한 라벨 공개, 다기관, 제1/2상 임상시험</td></tr>
<tr><td>1/2상</td><td>R/R B-세포 NHL 또는 CLL 환자 443명
• Group A: 33명
• Group B: 414명</td><td>Group A:
(용량 증량)
모수네투주맙, IV
0.05-2.8 mg q3w

Group B:
(용량 증량)
모수네투주맙, IV
0.4/1/2.8-1/2/60 mg
(용량 확장)
모수네투주맙, IV
1/2/60/30 mg (RP2D)
• 용량 증량 및 중간 확장 (코호트 B1-B11): 196명
• RP2D의 용량 확장(B11 RP2D 코호트): 218명(FL 90명, DLBCL/trFL 88명, MCL 25명, 리히터 14명)</td><td>고정 치료 기간: 종양 반응에 따른 8 또는 17주기</td><td>안전성, 내약성, DLT/MTD 결정, 유효성, PK</td><td>안전성:
DLTAE,SAE 등

PK: AUC, Cmax, Cmin, CL, Vd</td><td>(PK)
-Group A : 등록환자 33명 중 32명이 분석됨. 0.05~2.8mg인 모수네투주맙 IV q3w 치료를 받았으며 0.05mg 용량군 환자 1명은 10 ng/mL LLOQ보다 낮게 나옴.
겉보기 반감기 t1/2은 3일~10일 가량으로 추산됨. 용량 범위(제A군에서 q3w로 고정된 투여 일정에 따른 0.2~2.8mg)에 걸쳐 용량 비례적인 방식으로 증가함. 중등도 내지 높은 PK 파라미터 변동성이 관찰됨(첫 번째 주기의 AUC 및 Cmax에 대한 % 변동 계수 [%CV]는 20%부터 120%가량까지의 범위에 이르렀음).

<table>
<tr><th>환자 코호트 및 용량</th><th></th><th>반감기 (일)</th><th>Tmax (일)</th><th>Cmax (μg/mL)</th><th>AUC0-21 (day•μg/mL)</th><th>AUCinf (day•μg/mL)</th><th>CL (L/day)</th><th>Vss(L)</th></tr>
<tr><td>A2: 0.2mg</td><td>N</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td></td><td>평균</td><td>2.66</td><td>0.319</td><td>0.0323</td><td>0.0604</td><td>0.108</td><td>1.85</td><td>7.02</td></tr>
<tr><td></td><td>CV%</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>A3: 0.4mg</td><td>N</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td></tr>
<tr><td></td><td>평균</td><td>6.94</td><td>0.191</td><td>0.109</td><td>0.447</td><td>0.591</td><td>0.694</td><td>6.69</td></tr>
<tr><td></td><td>CV%</td><td>9.8</td><td>5.1</td><td>40.5</td><td>21.6</td><td>19.6</td><td>18.5</td><td>26.1</td></tr>
<tr><td>A4: 0.8mg</td><td>N</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td><td>4</td></tr>
<tr><td></td><td>평균</td><td>6.82</td><td>0.176</td><td>0.171</td><td>0.818</td><td>0.995</td><td>0.875</td><td>7.54</td></tr>
<tr><td></td><td>CV%</td><td>18.6</td><td>3.0</td><td>23.2</td><td>40.2</td><td>36.9</td><td>29.9</td><td>25.0</td></tr>
<tr><td>A5: 1.6mg</td><td>N</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td></tr>
<tr><td></td><td>평균</td><td>7.46</td><td>0.191</td><td>0.258</td><td>1.04</td><td>1.23</td><td>1.75</td><td>15.5</td></tr>
<tr><td></td><td>CV%</td><td>32.8</td><td>15.1</td><td>44.0</td><td>56.4</td><td>55.6</td><td>60.3</td><td>55.4</td></tr>
<tr><td>A6: 1.2mg</td><td>N</td><td>7</td><td>7</td><td>7</td><td>7</td><td>7</td><td>7</td><td>7</td></tr>
<tr><td></td><td>평균</td><td>7.77</td><td>0.174</td><td>0.385</td><td>1.85</td><td>2.32</td><td>1.01</td><td>8.13</td></tr>
<tr><td></td><td>CV%</td><td>44.2</td><td>1.8</td><td>89.0</td><td>118</td><td>116.5</td><td>69.6</td><td>49.8</td></tr>
<tr><td>A7: 2.0mg</td><td>N</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td></tr>
<tr><td></td><td>평균</td><td>9.17</td><td>0.789</td><td>0.282</td><td>1.56</td><td>2.04</td><td>1.04</td><td>12.7</td></tr>
<tr><td></td><td>CV%</td><td>18.1</td><td>67.7</td><td>50.0</td><td>38.6</td><td>32.0</td><td>27.0</td><td>35.6</td></tr>
<tr><td>A8: 2.8mg</td><td>N</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td></tr>
<tr><td></td><td>평균</td><td>9.69</td><td>0.258</td><td>0.402</td><td>1.99</td><td>2.53</td><td>1.16</td><td>14.4</td></tr>
<tr><td></td><td>CV%</td><td>27.3</td><td>40.4</td><td>52.4</td><td>45.9</td><td>45.7</td><td>28.0</td><td>39.7</td></tr>
</table>

-Group B: 제2상 권장용량(RP2D)으로 치료를 받은 환자를 제외하고 PK 평가가능한 환자 총 196명이 분석됨. 제1주기에서 단계적 증량 투여를 3회 한 이후 모수네투주맙 혈청 농도는 세 번째 모수네투주맙 IV 주입(제1주기 제15일) 종료 시 Cmax에 이르며 0.565 μg/mL~14.1μg/mL임. 총 제1주기 모수네투주맙 노출인 AUC0-21은 각 투여군에서 제1주기 동안 모수네투주맙 3회 투여의 총량이 늘어남에 따라 증가했으며, 그 범위는 2.8day • μg/mL~50.2day • μg/mL까지 증가함</td></tr>
</table>

단계	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	평가변수	결과
						환자 코호트 및 용량 / 반감기(일) / T_{max}(일) / C_{max}(μg/mL) / AUC_{0-21}(day·μg/mL) B1(0.4/1.0/2.8mg): N 6 6 6 6; 평균 4.37 14.2 0.565 2.80; CV% 16.1 0.3 23.9 29.0 B2(0.8/2.0/4.2mg): N 14 15 15 14; 평균 7.23 14.8 0.871 5.27; CV% 137.7 21.7 47.0 39.8 B3(1.0/1.0/3.0mg): N 1 1 1 1; 평균 4.74 14.1 0.622 3.74; CV% 0.00 0.00 0.00 0.00 B4(1.0/2.0/6.0mg): N 5 6 6 5; 평균 4.99 16.6 1.43 8.57; CV% 7.6 22.9 53.4 28.1 B5(0.8/2.0/6.0mg): N 25 27 27 25; 평균 4.81 14.3 1.43 8.04; CV% 28.8 14.0 64.6 76.0 B6(1.0/2.0/9.0mg): N 5 5 5 5; 평균 3.56 14.5 2.03 8.11; CV% 27.5 2.0 18.1 24.2 B7 DE 및 확장 (1.0/2.0/13.5mg): N 66 73 73 68; 평균 3.78 15.1 2.54 12.4; CV% 32.4 17.3 36.1 42.5 B8(1.0/2.0/20.0mg): N 9 10 10 9; 평균 4.09 14.2 4.09 17.6; CV% 28.2 5.5 29.4 27.3 B9(1.0/2.0/27.0mg): N 23 24 24 23; 평균 3.98 14.7 5.35 24.4; CV% 46.1 11.6 25.5 43.1 B10(1.0/2.0/40.5mg): N 15 15 15 15; 평균 3.73 14.2 9.32 32.0; CV% 20.2 2.7 29.5 24.8 B11 DE (1.0/2.0/60mg): N 2 3 3 2; 평균 5.12 14.2 14.1 50.2; CV% 3.3 0.5 20.7 9.3 -Group B(RP2D) : B11 RP2D 코호트(1mg/2mg/60mg/30mg 투여) 등록된 214명 중 211명의 PK 평가. 이중 B11 FL RP2D 코호트 환자 90명 포함됨. 두 주기(즉 42일) 투여 후 Cmax에 이르며 평균 17.9μg/mL이고 %CV는 49.6%임. 평균 총 두 주기(42일) AUC는 246day•μg/mL였으며 그 %CV는 46.9%였음. B11 FL RP2D 코호트 환자 혈청 농도 프로파일은 B11 RP2D 코호트 전체 환자 프로파일과 거의 유사하였음 환자 코호트 및 용량* / 반감기(일) / T_{max}(일) / C_{max}(μg/mL) / AUC_{0-42} (day·μg/mL) 모든 환자(N=211): N 153 191 191 155; 평균 8.58 22.3 17.9 246; CV% 43.8 41.0 49.6 46.9 R/R FL 환자(N=90): N 81 86 86 81; 평균 8.38 22.1 17.9 256; CV% 32.3 38.9 39.3 43.1

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

- 핵심임상시험(GO29781)에서 PK 평가 가능한 439명 R/R NHL 환자를 대상으로 집단약동학 분석을 실시함
- PK 평가는 평가시점(2020.12.4.)까지 PK 시료가 적어도 1개 있었던 A군(32명) 및 B군(407명)에 등록된 모든 환자였음
- 비구획 분석(NCA)을 통해 모수네투주맙 혈청 농도는 주입 종료 시 최고 농도(혈청에서의 최고 혈청 농도 [Cmax])에 이르고 이중 지수함수 방식으로 감소하며 그 겉보기 반감기(t1/2)는 3~10일 가량으로 예상됨. popPK 모델 시뮬레이션에 근거한 항정상태 시의 최종 반감기 추산치는 16.1일임
- 해당 혈청 농도-시간 자료는 2구획 및 시간 의존적인 청소율(CL)을 포함한 popPK 모델로 잘 설명되었으며, 초기 베이스라인 시 청소율(1.08L/day가량의 CLbase), 이행 반감기(HLtrans) 16.3일, 항정상태 청소율(0.584L/day가량의 CLSS)로 나타남
- 중심 분포용적(V1)은 5.49L, 말초 분포용적(V2)은 6.17L였음.

- 모수네투주맙의 경우 연구 용량 범위(0.2mg~60mg) 및 임상에서 활성이 있는 용량 범위(1.2mg 이상)에서 선형적이고 용량 비례적인 약동학을 보임
- 모수네투주맙 약동학과 관련하여 용량 조절을 요하는 임상에서 유의미한 베이스라인 시 공변량이 발견되지 않았음. 모수네투주맙의 핵심적인 PK 파라미터와 관련하여 중등도 내지 높은 개체 간 변동성(IIV)이 관찰되었음(18%~86%). 베이스라인 공변량 평가에는 CLss, V1 및 V2에 대한 체중, CLbase 및 V1에 대한 알부민, sex on CLss 및 V1에 대한 성별, CLSS에 대한 종양 부담, 그리고 CLbase에 대한 베이스라인 시 항-CD20(aCD20) 약물 농도가 있었으나, 이러한 공변량 중 아무것도 모수네투주맙의 약동학 노출(AUC0-42)에 있어 20%를 넘는 변화는 없었음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 성별, 인종, 연령, 신기능 및 간기능에 따른 모수네투주맙의 PK 영향은 집단약동학 모델링과 시뮬레이션을 통해 평가됨.
- 집단약동학 모형은 모수네투주맙의 약물동태에 영향을 미치는 다양한 공변량을 포함하였으며, 이러한 공변량에 따른 모수네투주맙 노출량에 유의한 영향을 미치는 것으로 간주되지 않기 때문에, 해당 요인들(성별, 인종, 연령, 신장애, 간장애)을 이유로 용량 조절을 할 필요는 없음.
- (신장애) 신장애가 모수네투주맙 PK에 미치는 영향을 위한 임상시험은 미실시함. 집단약동학 분석을 통한 경증 내지 중등증의 신장애(Cockcroft-Gault 공식으로 추정한 CrCL가 30 mL/min 이상 90 mL/min 미만)는 모수네투주맙 PK에 영향을 미치지 않았음. 중증 신장애 환자에서의 약동학 자료는 제한적이며(n=1), 말기 신장애 환자 및/또는 투석 중인 환자는 연구하지 않았음.
- (간장애) 간장애가 모수네투주맙 PK에 미치는 영향을 위한 임상시험은 미실시함. 집단약동학 분석을 통한 경증 간장애 환자에서의 모수네투주맙 노출은 간기능이 정상인 환자와 비교하여 유의미하게 다르지 않았음. 중등증 간장애 환자 수가 제한적(n=2)이고 중증 간장애 환자는 연구하지 않았음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물상호작용 평가를 위한 임상시험은 실시되지 않았음. IL-6 및 CYP3A4 상호작용에 근거한 생체기반 약동학(PBPK) 모델링 및 시뮬레이션을 통해 사이토크롬 P450(CYP) 효소 발현이나 활성에 대한 모수네투주맙의 사이토카인 매개 약물간 상호작용(DDI) 가능성이 낮을 것으로 나타남. 따라서 모수네투주맙을 CYP3A 기질인 저분자 약물과 함께 투여할 때 모수네투주맙에 대한 용량 조절이 권장되지 않음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 핵심임상시험(GO29781)의 PK 평가 가능한 환자 439명, 즉, 제A군 코호트(32명) 및 제B군 단계적 증량 투여 코호트(407명)으로부터 나온 PK 결과로 집단약동학 분석을 수행함.
- popPK는 시간 의존적인 청소율(CL)을 포함한 2구획 모델로 잘 설명되었으며, 청소율은 초기 베이스라인 시 청소율(CLbase)로 파라미터화되었고 이는 이행 반감기(HLtrans)를 따라서 시간의 경과에 따라 항정상태 청소율(CLSS)로 이행함
- 이렇게 추산된 대표적인 CLbase 및 CLss는 각각 1.08L/day 및 0.584L/day였으며 HLtrans는 16.3일이었음. 해당 구획 간 청소율(Q)은 1.4L/day였음. 해당 중심 분포용적(V1)은 5.49L였으며 말초 분포용적(V2)은 6.17L였음. 항정상태 시의 최종 반감기는 popPK 모델 파라미터를 근거로 16.1일이었음. CLbase(CV=63%) 및

HLtrans(CV=86%)와 관련하여 CLss(CV=18%), V1(CV=31%) 및 V2(CV=25%) 대비 비교적 더 높은 개체 간 변동성이 관찰되었음

- 표적매개 약물분포(TMDD)가 모수네투주맙의 청소율과 관련된 중요한 메커니즘이지만, 모수네투주맙이 임상에서 활성을 나타내는 임상에서의 용량 범위에서 약동학은 선형적임.
- 모수네투주맙 PK 파라미터에 대해 베이스라인 공변량으로, V1(체중, 성별, 알부민), V2(체중), CLbase(알부민, 베이스라인 시 항-CD20(aCD20) 약물 농도), CLss(체중, 성별, 종양 부담)을 규명함
- 체중은 체중 범위가 37.1kg부터 163kg까지며 중앙값 체중이 77.9kg인 환자를 비롯한 자료 집합을 근거로 CLSS, V1 및 V2에 대해 통계적으로 유의한 공변량이라고 규명되었음. 대표적인 환자와 비교하여 체중의 극값(각각 50kg 및 112kg인 제5백분위수 및 제95백분위수)으로 AUC0-42에서의 변화는 18% 미만이며 임상에서 유의미하다고 여겨지지 않음
- 성별은 남성 284명(64.7%) 및 여성 155명(35.3%)을 비롯한 자료 집합을 근거로 CLSS 및 V1 모두에 대해 통계적으로 유의한 공변량이라고 규명되었음. 여성에서의 CLSS 및 V1은 각각 남성보다 12.8% 및 12.6% 더 낮으며, 대표적인 여성 환자(체중 78kg)와 관련한 AUC0-42는 대표적인 남성 환자보다 6%가량 더 높으며 임상에서 유의미하다고 여겨지지 않음
- 알부민은 베이스라인 시 알부민 값이 19g/L ~ 53g/L인 환자를 비롯한 자료 집합을 근거로 V1 및 CLbase 모두에 대해 통계적으로 유의한 공변량이라고 규명되었음. 대표적인 환자와 비교하여 베이스라인 시 알부민의 극값(각각 28g/L 및 46g/L인 제5백분위수 및 제95백분위수)으로 AUC0-42에서의 변화는 20% 미만이며 임상에서 유의미하다고 여겨지지 않음
- 이전 aCD20의 농도 및 종양 부담은 각각 CLbase 및 CLss에 대해 통계적으로 유의한 공변량이라고 규명되었으며 AUC0-42에 미치는 전반적인 영향은 미미하였음
- 노출-반응 관계

- 유효성에 대한 노출-반응(ER) 관계는 시험 GO29781에서 모수네투주맙의 IV 투여를 받은 앞선 요법이 두 번 이상인 R/R FL 환자 159명으로부터 나온 시험자(INV) 평가 객관적 반응 자료를 근거로 그 특성을 규명함. 여기에는 A군 코호트 7명과 B군 단계적 증량 투여 코호트 152명이 포함되었음. 서로 다른 노출 척도에 따른 유효성에 대한 일관된 ER 관계가 나타남. INV 평가와 IRF 평가가 반응 간에 일치하는 것이 많았으며 각각의 평가변수로 추산된 ER 관계가 유사함. CCOD(2021.3.15.) 당시 IRF가 평가한 반응은 두 확장 코호트(B7 및 B11)에서의 환자 대상만 가능하여 더 낮은 용량 코호트에 대한 자료가 없어, 자료가 더 많은 INV가 평가한 ER 자료로 E-R 평가함. INV가 평가한 임상에서의 객관적 반응(CR 또는 OR)과 popPK 모델로 추산된 모수네투주맙 노출(AUC0‑42) 간 관계는 Emax 로지스틱 회귀 모델로 확인함. ER 분석 결과, 임상에서의 반응(CRR 및 ORR)은 모수네투주맙 노출(AUC0-42)이 증가함에 따라 늘어나며 해당 모델로 각각 CRR 및 ORR과 관련하여 임상에서의 최대 반응이 63.7% 및 81.4%라고 추산되었음. 또한 1mg/2mg/60mg/30mg을 1mg/2mg/30mg으로 시뮬레이션된 요법과 비교할 때 모델에 기반한 시뮬레이션을 통해 60mg 부하가 임상에서의 최대 유효성을 이룰 것으로 나타남
- 안전성에 대한 노출-반응 관계는 시험 GO29781에서 모수네투주맙의 IV 투여를 받은 439명(A군 고정된 용법·용량 코호트 32명, B군 단계적 증량 투여 코호트 407명)을 근거로 평가함. 2등급 이상의 CRS는 노출 및 요법 의존적인 AE라고 규명되었으며, 단계적 증량 용법·용량에 따른 모수네투주맙의 투여는 제15일에 60mg 용량을 투여한 이후 제1주기 동안 일시적으로 빈도가 낮지만 ROmax에 의존적으로 늘어난 2등급 이상의 CRS와 연관되나, 3등급 이상의 CRS 발생빈도는 매우 낮았음(3% 미만). 장기간에 걸친 안전상의 관점에서 모수네투주맙은 3등급 이상의 호중구감소증, 3등급 이상의 감염 또는 기생충 감염이나 모든 3등급 이상의 AE와 관련한 노출 의존적인 증가로 이어지지 않으며, 더 높은 모수네투주맙 노출로 인해 3등급 이상의 호중구감소증, 3등급 이상

의 감염 또는 기생충 감염이나 모든 3등급 이상의 AE가 더 일찍 시작되지 않음. 또한 해당 ER 결과를 통해 평가한 노출 척도와 평가한 모든 시간대 이내 NAE의 빈도나 시작 가운데 명백한 관계는 없었음. 운전에 영향을 미치는 인지나 의식 NAE(DI-CCNAE)에 대한 ER 관계도 관찰되지 않았음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- PBPK
  - 모수네투주맙 치료 중 IL-6 상승으로 인한 CYP3A 매개 DDI를 평가하기 위한 IL-6 PBPK 모델을 구성하여 PK 및 DDI 시뮬레이션을 수행함. 다양한 환자 집단의 IL-6 청소율(CL)은 PK 모델링의 기반이며 0.6~24 L/hr 였음. 본 모델에서 IL-6 CL값은 2.8 L/hr로 결정되었으며 여기에서 모수네투주맙의 IV 주입 후 관찰된 IL-6 농도 프로파일을 확인함. 정상상태에서의 추정 Vss는 0.43 L/kg 이고 Vsac는 0.05L/kg 이었음.
  - 시험 GO29781에서는 모수네투주맙으로 치료한 결과 사람에서의 CYP 효소 억제와 관련한 핵심적인 사이토카인인 IL-6를 비롯하여 사이토카인이 일시적으로 상승하게 된다고 나타났음. 이는 모수네투주맙 치료와 관련된 전신 상승은 주로 첫 번째 주기 영향이라고 여겨지며, IL-6 농도는 제1주기 제1일 및 제15일 투여에 따라 최고치에 달하고 이후 주기에서의 베이스라인 시 대비 변화는 없었음. 또한 이러한 사이토카인 상승이 제B군에, 1mg/2mg/60mg/30mg과 관련하여 적용된 제1주기 단계적 증량 용법·용량 사용 시 줄어들었음. 제1주기 제1일, 제8일, 제15일에 1mg, 2mg, 60mg을 투여받았던 환자의 n=212를 근거로 C1D1, C1D8, C1D15에 관찰되는 평균 IL-6 최고 농도가 각각 152pg/mL, 52.7pg/mL, 160pg/mL이었음
  - 일시적인 IL-6 상승 때문인 모수네투주맙에 대한 DDI 위험 가능성을 평가하기 위해 PBPK 모델을 개발하였으며, 해당 PBPK 모델에 기반한 평가를 통해 임상에서의 모수네투주맙 용량(1mg/2mg/60mg/30mg)은 민감한 CYP3A 기질과의 약물 상호작용 가능성이 미미하다고 나타났음. 민감한 CYP3A 기질인 미다졸람과 관련하여 예측된 AUC 및 Cmax 비(모수네투주맙을 함께 투여함/모수네투주맙을 함께 투여하지 않음)는 C1D15에 각각 1.37 및 1.17이었음.
- 약물상호작용
  - 이전 요법이 두 번 이상인 R/R FL 환자 집단 중 거의 대부분은 오비누투주맙(G)이나 리툭시맙(R)을 포함한 앞선 요법을 받았을 가능성이 있음. G와 R 모두 모수네투주맙과 중첩되는 CD20의 항원결정인자에 결합하므로, 모수네투주맙 투여 시 앞선 요법으로부터 R/R FL 환자에 남은 G 또는 R의 농도가 이론상 CD20 표적 결합과 관련하여 모수네투주맙과 경쟁할 수도 있고 일시적으로 표적 관여 수준을 낮출 수도 있음. 이러한 결합 경쟁의 영향은 오직 일시적이리라 예상되며 항체에 대한 대표적인 제거 과정을 통해 R이나 G가 제거될수록 시간의 경과에 따라 줄어듬
  - R/R FL 환자와 관련하여 시험 GO29781에서 나온 현재까지의 임상자료에 따르면 베이스라인 시 G 또는 R의 남은 농도가 낮으며(중앙값은 정량한계 미만, R BQL=0.5μg/mL 및 G BQL=0.00405μg/mL), 환자 중 대부분(62%가량)은 베이스라인 시에 농도 미검출. 이러한 저농도는 R/R FL 환자의 치료 중재 차수 간의 긴 휴약 시간과 일관됨. 해당 집단 PK 및 ER 모델로 베이스라인 시 G 또는 R 농도가 모수네투주맙의 임상에서 유의미한 공변량이 아니었음. 이러한 전체 자료를 고려해 볼 때 앞선 항-CD20 요법을 근거로 하는 모수네투주맙에 대한 용량 조절이 권장되지 않음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				

1. 핵심임상시험 [GO29781] 재발성 또는 불응성 B-세포 비호지킨 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병이 있는 환자에서 단일제제로 그리고 아테졸리주맙과 병용한 모수네투주맙(BTCT4465A) 증량 용량의 안전성, 유효성, PK를 평가한 라벨 공개, 다기관, 제1/2상 임상시험 (1차 자료마감일 2021.3.15. / 2차 자료마감일 2021.8.27.)				
1 / 2상	R/R B-세포 NHL 또는 CLL 환자 443명 • Group A: 33명 • Group B: 414명	Group A: (용량 증량) 모수네투주맙, IV 0.05-2.8 mg q3w Group B: (용량 증량) 모수네투주맙, IV 0.4/1/2.8-1/2/60 mg (용량 확장) 모수네투주맙, IV 1/2/60/30 mg (RP2D) • 용량 증량 및 중간 확장 (코호트 B1-B11): 196명 • RP2D의 용량 확장(B11 RP2D 코호트): 218명(FL 90명, DLBCL/trFL 88명, MCL 25명, 리히터 14명)	(유효성) (1차) IRF 평가 CR률 (2차)INV 평가 CR, ORR, DoCR, DoR, PFS, OS (안전성) 안전성, 내약성, PK	* 자료마감일 1차 21.3.15/ 2차 21.8.27 * 핵심 B11 FL RP2D 코호트 90명 (유효성) -(1차) CR인 환자 비율(IRF 평가) CR 57.8%(자료마감일 21.3.15), 60.0%(자료마감일 21.8.27) -(2차) (자료마감일 21.8.27) (IRF 평가) : ORR 80.0% : DOCR 중앙값 미추정. 12, 18개월 시 71.45, 63.7% : DOR 22.8개월(95% CI: 9.7, NE). 12개월 및 18개월의 무사건 비율은 각각 61.8%, 56.9% : DORC 22.8개월(95% CI: 18.7, NE), 12, 18개월 시 무사건 비율은 각각 76.4%, 70.2% : PFS 17.9개월(95%CI: 10.1, NE). 12개월 시 PFS 무사건 비율은 59.7%(95% CI: 48.2, 71.2) : OS 8/90명(8.9%) 사망. K-M-추정 12개월 시 93.0%(95% CI: 87.6, 98.4) (안전성) B11 RP2D 코호트 218명 -AE(≥20%): CRS(Lee 2014 등급분류 기준 42.7% 및 ASTCT 2019 등급분류 기준 39.4%), 피로(32.1%), 호중구감소증/호중구 수 감소(27.5%), 발열(24.3%), 저인산혈증(22.5%), 두통(20.2%)이었음. -약물관련AE(≥10%): CRS(Lee 2014 등급분류 기준 42.7%, ASTCT 2019 등급분류 기준 39.4%), 호중구감소증/호중구 수 감소(21.6%), 피로(16.1%), 발진(14.2%), 발열(4.2%), 저인산혈증(13.8%)이었음. -AE(3등급이상)(≥10%): 호중구감소증/호중구 수 감소(24.3%), 저인산혈증(14.7%) (모두 3 또는 4등급), 악성 신생물 진행(12.8%) (5등급) -사망: B11 RP2D 코호트 82/218명(37.6%) 사망(B11 FL RP2D 코호트 8명 사망) -시험약중단초래: 9/218명(4.1%). SAE 7명(3.2%)이었으며 4명(1.8%)은 약물관련. -용량변경,투여일시중지 초래: 73/218명(33.5%). ≥2%에서 발생한 AE는 호중구감소증/호중구 수 감소(11.5%) 및 CRS(Lee 2014 등급분류 기준에 따라 8.7%; ASTCT 2019 등급분류 기준에 따라 7.8%)이었음. 3명(1.4%)에서 모수네투주맙 용량 변경을 초래했고 32명(14.7%)에서 투여 일시 중지를 초래함. 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 16일(범위: 1-184일) -AESI: 사이토카인 방출 증후군, 신경계 이상반응, 혈액학 이상반응(호중구감소증/호중구 수 감소, 열성 호중구감소증, 혈소판감소증/혈소판 수 감소, 빈혈/헤모글로빈 감소, 혈구 탐식성 림프조직구증, 종양 용해 증후군, 종양 발적), 간 이상반응, 간염, 폐장염/간질성 폐질환 -ADA: 자료 마감일(2020.12.4.) 기준으로 ADA는 검출되지 않았음	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 핵심임상시험: 2상 1건[GO29781]

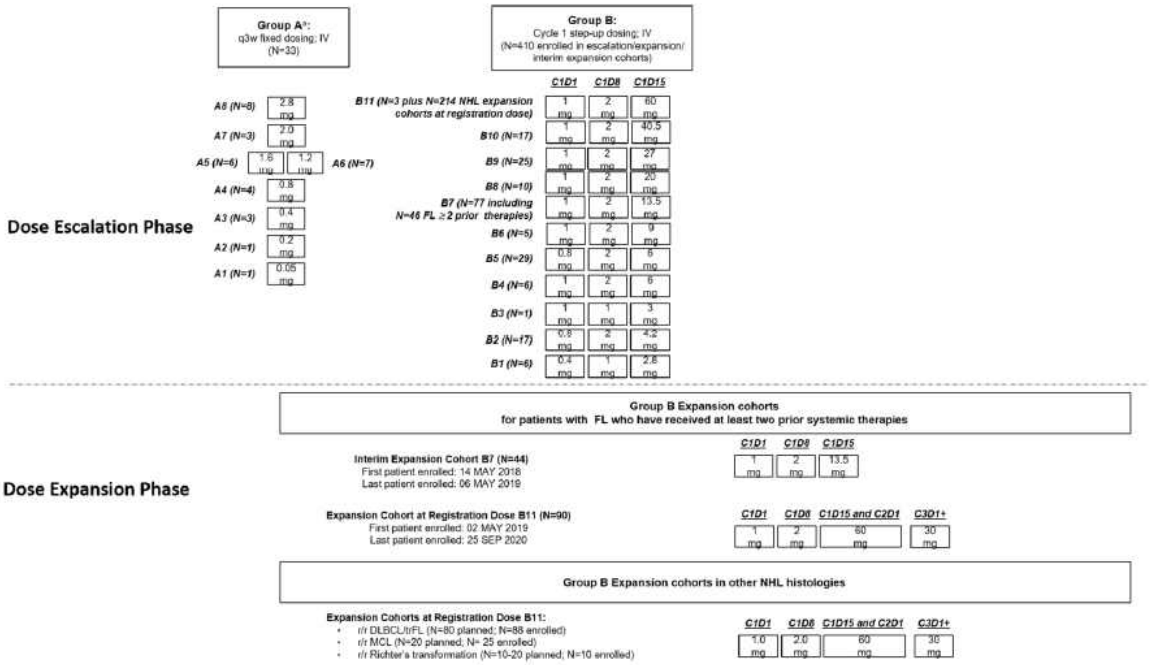
  (1차 자료마감일 2018.11.30. 2차 자료마감일 2019.11.30. 3차 자료마감일 2020.10.30)

• 시험디자인

- 공개, 단일군, 다기관, 2상
- A군: 제1주기에 모수네투주맙 단일 약물의 비분할(non-fractionated) 증량, IV 주입(A군에서 평가한 최고 용량인 2.8 mg 이상에서 용량 증량군 A의 등록을 중단하여, 모수네투주맙 투여의 다른 투여 일정 및 경로에 대한 평가를 우선으로 함)
- B군: 제1주기에 모수네투주맙 단일 약물의 단계적 증량, IV 주입
- D군: 제1주기에 모수네투주맙 단일 약물의 비분할 증량, SC 주사
- E군: 제1주기에 모수네투주맙 단일 약물의 단계적 증량 및 제2주기부터 아테졸리주맙의 병용 투여, IV 주입
- F군: 제1주기에 모수네투주맙 단일 약물의 단계적 증량, SC 주사

: 신청용법용량과 관련있는 군은 A군과 B군임

그림 1 **R/R B 세포의 NHL 환자 대상인 모수네투주맙 IV 단독요법과 관련한 안전성 및 유효성 자료에 기여하는 시험 GO29781 에서의 시험 설계와 단계적 용량 증량 및 용량 확장 코호트(제 A 군 및 제 B 군에 한함)**



• 목적

· (1차 유효성) NHL에 대한 표준 기준(Cheson et al. 2007)을 이용한 IRF 평가에 기반한 CR인 환자 비율(IRF 평가 CR률)

· (2차 유효성)

: 시험자 평가에 기반한 CR 비율(시험자 평가 CR률).

: ORR(IRF 및 시험자 평가)

: DoCR(Duration of complete response, 완전 반응 지속기간)(IRF 및 시험자 평가)

: DoR(Duration of response, 반응 지속기간)(IRF 및 시험자 평가)

: PFS(IRF 및 시험자 평가)

: OS

· (환자 보고 결과)

: EORTC QLQ-C30에 기반한 HRQoL의 요약 통계 및 베이스라인 대비 변화
: FACT-Lym 하위척도에 기반한 질병 관련 증상의 요약 통계 및 베이스라인 대비 변화
: EQ-5D-5L 자료의 기술적 결과
· (안전성 평가)
: (1차) DLT의 발생률
: (2차) AE의 발생률, 중증도, CRS 발생률 및 중재, 용량 변경을 초래한 AE 발생률, 활력징후 및 임상 실험실 수치상 변화, ECG 이상 발생률
· (PK 평가) AUC, Cmax, Cmin, CL, Vss
· (ADA 평가) ADA 발생률과 임상결과와의 관련성 평가

• 평가변수
- 1차 평가변수: IRF 평가 CR률
- 주요 2차 평가변수
: CR(시험자 평가), ORR, DoCR, DoR, PFS, OS
- 하위군 분석
: CR(시험자 평가), ORR, DoCR, DoR, PFS, OS

• 통계분석방법
- 1차 유효성 평가: 표준 NHL 반응 기준(Cheson et al. 2007)에 따른 IRF-평가 CR률
: 95%CI(클로퍼-피어슨 정확 검정으로 산출)
: 민감도 분석에서는 INV으로 평가함

• 시험대상자
- 주요선정기준 (R/R B-세포 NHL 환자)
(장기 기능)
: 간 기능: (1) AST 및 ALT ≤3× 정상 상한(ULN) 및 (2) 총 빌리루빈(TB) ≤1.5× ULN
: 혈액학 기능: (1) 첫 용량 투여 전 14일 이내 수혈없이 혈소판 수 ≥75,000/mm3; (2) 절대 호중구 수(ANC) ≥ 1000/mm3; (3) 첫 용량 투여 전 21일 이내 수혈없이 총 헤모글로빈 ≥10 g/dL. 질병 관련 혈구감소증이 있는 환자 등록 가능
: 혈청 크레아티닌 ≤ ULN 또는 추정 크레아티닌 청소율(CL) ≥ 60 mL/min
(수행능력 상태) ECOG 0 또는 1
- 주요 제외기준
(이전 병태)
: 자가면역 질환 병력. 자가면역 질환 병력이 오래 되었거나 잘 조절되는 환자
: 대식세포 활성화 증후군/혈구 탐식성 림프조직구증(HLH) 병력
: 확인된 진행다초점 백색질뇌증 병력
: 단클론항체 요법에 중증 알레르기 또는 아나필락시스 반응 이력
: 임상시험계획서 순응도 또는 결과 해석에 영향을 미칠 수 있는 기타 악성종양 병력
: 현재의 중추신경계(CNS) 림프종 또는 그 과거력 / 현재의 CNS 질환 또는 그 과거력
: 유의한 심혈관 질환 / 유의한 활성 폐 질환
: 시험 등록 시 알려진 활성 세균, 바이러스, 진균, 미코박테리아, 기생충 또는 기타 감염(손톱바닥 진균 감염은 제외), 또는 모수네투주맙의 첫 용량 투여 전 4주 이내에 IV 항생제 치료 또는 입원(항생제 과정 완료와 관련)

이 필요한 중대한 감염 에피소드
: 알려지거나 의심되는 만성 활성 엡스타인-바 바이러스 감염(CAEBV)
: 급성 또는 만성 HBV / 급성 또는 만성 HCV 감염
: HIV에 대한 혈청학 검사 결과 양성
(이전 치료)
: 모수네투주맙의 첫 용량 투여 전 4주 이내 단클론 항체, 방사면역접합체 또는 항체-약물 접합체의 모든 이전 사용
: 모수네투주맙의 첫 용량 투여 전 12주 이내 또는 약물의 5배 반감기 중 더 짧은 기간을 기준으로 T세포와 연관된 작용 기전을 갖는 전신 면역치료제를 이용한 이전 치료
: 모수네투주맙의 첫 용량 투여 전 4주 이내 또는 약물의 5배 반감기 중 더 짧은 기간을 기준으로 모든 화학요법제의 치료 또는 기타 모든 항암제(임상시험용 또는 그 외)의 치료
: 모수네투주맙의 첫 용량 투여 전 2주 이내 방사선요법 치료
: 모수네투주맙의 첫 용량 투여 전 100일 이내 자가 줄기세포 이식(SCT)
: 모수네투주맙의 첫 용량 투여 전 30일 이내 키메라 항원 수용체(CAR)-T 요법의 이전 치료
: 이전 동종 SCT
: 이전 고형 장기 이식
: 시험약의 첫 용량 투여 전 4주 이내 약독화 생백신 접종
: 임상시험계획서에 따른 필수 절차를 제외하고 모수네투주맙의 첫 용량 투여 전 4주 이내 최근 대수술

- 시험용량, 투여방법

- (Group A) q3w 주기마다 제1일에 IV 주입을 통해 0.05 mg - 2.8 mg 범위의 고정 용량으로 모수네투주맙 단독요법
- (Group B) IV 주입을 통한 모수네투주맙 단독요법은 제1주기에 단계별 상향 투여 일정으로 투여
: 용량 증량 및 중간 확장 코호트(코호트 B1-B11) : 0.4/1/2.8 mg - 1/2/60 mg 범위의 용량으로 투여. 단계별 상향 용량은 제1주기 제1일, 제8일, 제15일에 투여. 제1주기 제15일에 투여 용량은 후속 q3w 주기의 제1일에 투여
: 용량 확장 코호트(B11 RP2D 코호트) : 1/2/60/30 mg이 RP2D/계획된 등록 용량 및 일정으로 투여. 제1주기에 단계별 상향 용량(제1일에 1 mg, 제8일에 2 mg, 제15일에 60 mg), 제2주기 제1일에 60 mg, 제3주기 제1일 및 후속 q3w 주기에 30 mg
- 종양 반응에 근거해 최대 8 또는 17주기까지 계속하여 21일마다 투여에 적합함
- (재치료) 초기 모수네투주맙 치료 완료 후 초기 완전 반응을 달성했으나 이후에 재발한 환자에게 여러 차례의 재치료가 허용됨
- (전처치 약물)
: 사이토카인 방출 증후군(CRS)- 코르티코스테로이드, 해열제, 항히스타민제
: 종양용해증후군(TLS)- 수액공급 및 알로푸리놀 또는 라스부리카제

<유효성 분석>

시험결과

- 인구학적 및 베이스라인 특성

<≥2가지 이전 전신요법을 받은 R/R FL 환자 대상의 Group B (제1주기 단계별 상향 투여) 용량 증량 및 확장

코호트에 대한 주요 인구통계 자료, 베이스라인 질병 특성 및 예후 인자(CCOD 2021년 8월 27일)>

	Group/코호트 환자수		FL B7 중간용량 증량및확장 N=46	FL B11 확장 N=90
	용량(mg) 환자집단 환자소속		C1 단계별상향투여, 모수네투주맙IV 1/2/13.5 mga(중간용량) ≥2가지이전요법을받은R/R FL Group B: B7 중간확장코호트및B7 용량증량	C1 단계별상향투여, 모수네투주맙IV 1/2/60/30 mgb(RP2D/계획된등록용량과일정) ≥2가지이전요법을받은R/R FL Group B: B11 확장(R/R FL 코호트)
인구통계 및 베이스라인특성	연령 n(%)	중앙값(범위), 세 18-65세 >65세	61.0 (27-85) 31 (67.4) 15 (32.6)	60.0 (29-90) 62 (68.9) 28 (31.1)
	Sex, n (%)	남성 여성	30 (65.2) 16 (34.8)	55 (61.1) 35 (38.9)
	인종, n (%)	백인 아시아인 흑인/아프리카계미국인 아메리칸인디언/알래스카원주민 다인종 알수없음	36 (78.3) 7 (15.2) 3 (6.5) 0 0 0	74 (82.2) 8 (8.9) 4 (4.4) 1 (1.1) 0 3 (3.3)
	ECOG PS, n (%)	0 1 2	28 (60.9) 18 (39.1) 0	53 (58.9) 37 (41.1) 0
시험참여 시암병력	최초진단에서시험참여까지의시간 중앙값(범위), 개월		62.8 (11-380)	82.2 (11-292)
	진단, n (%)	FL	46 (100)	90 (100)
	Ann Arbor 병기, n (%)	I II III IV	1 (2.2) 8 (17.4) 13 (28.3) 24 (52.2)	5 (5.6) 16 (17.8) 25 (27.8) 44 (48.9)
	거대종양(>6 cm)		20 (43.5)	31 (34.4)
	INV가측정한SPD (mm2), 중앙값(범위)		3922 (320-22167)	3014 (234-15799)
예후인자	FLIPI 위험군 n (%)	low (0,1) intermediate (2) high (3-5) 알수없음	12 (26.1) 12 (26.1) 21 (45.6) 1 (2.2)	26 (28.9) 24 (26.7) 40 (44.4) 0
이전암치료	항-림프종요법의이전 차수n (%)	중앙값(범위) 1 2 3 >3	3.0 (2 - 9) 0 17 (37.0) 13 (28.3) 16 (34.8)	3.0 (2-10) 0 34 (37.8) 28 (31.1) 28 (31.1)
	이전암요법, n (%)	항-CD20 알킬화제 자가-SCT CAR-T PI3K	46 (100) 46 (100) 8 (17.4) 2 (4.3) 6 (13.0)	90 (100) 90 (100) 19 (21.1) 3 (3.3) 17 (18.9)
	다음에대한불응성:	마지막이전요법	36 (78.3)	62 (68.9)

	모든이전항-CD20	40 (87.0)	71 (78.9)
	이전항-CD20 및알킬화제에 대한이중불응성	27 (58.7)	48 (53.3)
	첫전신요법시작에서PD까지 <24개월	21 (45.7)	47 (52.2)

- 유효성

- 분석 대상자군

· (Group B1-B6 용량 증량 R/R FL 환자 16명) B1 0.4/1.0/2.8 mg(n=1), B2 0.8/2.0/4.2 mg(n=3), B4 1.0/2.0/6.0 mg(n=1), B5 0.8/2.0/6.0 mg(n=9), B6 1.0/2.0/9.0 mg(n=2)

· (B11 FL RP2D 코호트 90명)

: (자료마감일 21.3.15) 투여받은 주기 수 중앙값 8.0(범위: 1-17), 53명(58.9%)는 8주기 동안 투여받음. 상대 용량 강도 중앙값은 98.7%, 치료 기간 중앙값은 4.9개월(범위 0.0-12.0)

: (자료마감일 21.8.27) 투여받은 주기 수 중앙값 8.0(범위: 1-17), 53명(58.9%)는 8주기 동안 투여받음. 상대 용량 강도 중앙값은 98.7%, 치료 기간 중앙값은 4.9개월(범위 0.0-13.2)

· (B7 FL 중간용량 코호트 46명)

: (자료마감일 21.3.15) 주기 수의 중앙값 8.0(범위: 1-17), 23명(50.0%)는 8주기 동안 투여받음. 상대 용량 강도 중앙값 99.3%, 치료 기간 중앙값 4.9개월(범위: 0.0-11.8)

: (자료마감일 21.8.27) 주기 수의 중앙값 8.0(범위: 1-17), 23명(50.0%)는 8주기 동안 투여받음. 상대 용량 강도 중앙값 99.3%, 치료 기간 중앙값 4.9개월(범위: 0.03-11.8)

- 1차 유효성 평가변수

· CR인 환자 비율(IRF 평가) : 57.8%(자료마감일 21.3.15), 60.0%(자료마감일 21.8.27)

· CR률 결과(자료마감일 21.3.15)와 14%의 과거 대조군 CR률을 통계적으로 비교했을 때, 유의하게 더 컸으므로 (사전 지정된 α-수준 0.05 미만), SAP에 명시된 일차 유효성 평가변수를 충족하였음

<≥2가지 이전 요법을 받은 R/R FL이 있는 B1-B6 환자에서 모수네투주맙 IV 단독요법에 대한 가장 우수한 전체 반응(INV 평가에 따름), 유효성 평가 가능 환자>

Group B 모수네투주맙제1주기단계별상향투여		
반응평가:	B1-B6 (N=16)	
	CCOD: 2021년 3월 15일	CCOD: 2021년 8월 27일
시험자에 따른 가장 우수한 전체반응- PET 스캔사용 또는 미사용(NHL)		
반응자	12 (75.0%)	12 (75.0%)
비-반응자	4 (25.0%)	4 (25.0%)
95% CI	(47.62, 92.73)	(47.62, 92.73)
완전반응(CR)	8 (50.0%)	8 (50.0%)
95% CI	(24.65, 75.35)	(24.65, 75.35)
부분반응(PR)	4 (25.0%)	4 (25.0%)
95% CI	(7.27, 52.38)	(7.27, 52.38)
안정병변(SD)	3 (18.8%)	3 (18.8%)
95% CI	(4.05, 45.65)	(4.05, 45.65)
질병진행(PD)	1 (6.3%)	1 (6.3%)
95% CI	(0.16, 30.23)	(0.16, 30.23)
평가할수없음(NE)	0	0
누락 또는 미수행	0	0

<≥2가지 이전 전신요법을 받은 R/R FL 환자에서 모수네투주맙 IV 단독요법의 유효성 개요 (CCOD 2021년

3월 15일), 유효성 평가 가능 환자>

	Group B 모수네투주맙 IV 제1주기 단계별 상향 투여			
코호트	B7 R/R FL ≥2가지 이전요법		B11 R/R FL ≥2가지 이전요법	
환자수	N=46		N=90	
용량	1.0/2.0/13.5 mg		1/2/60/30 mg	
	INV-평가	IRF-평가	INV-평가	IRF-평가
가장 우수한 전체반응(±PET)				
반응자(CR 또는 PR), n (%),	29 (63.0%)	31 (67.4%)	70 (77.8%)	71 (78.9%)
(95% CI)	(47.6, 76.8)	(52.0, 80.5)	(67.8, 85.9)	(69.0, 86.8)
완전반응, n (%),	22 (47.8%)	20 (43.5%)	51 (56.7%)	52 (57.8%)
(95% CI)	(32.9, 63.1)	(28.9, 58.9)	(45.8, 67.1)	(46.9, 68.1)
부분반응, n (%)	7 (15.2%)	11 (23.9%)	19 (21.1%)	19 (21.1%)
안정병변, n (%)	5 (10.9%)	6 (13.0%)	8 (8.9%)	8 (8.9%)
질병진행, n (%)	11 (23.9%)	6 (13.0%)	10 (11.1%)	9 (10.0%)
평가할수없음(NE), n (%)	0	0	1 (1.1%)	0
누락 또는 미수행, n (%)	1 (2.2%)	3 (6.5%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)
완전반응 지속기간 (±PET)				
사건/확인된 CR이 있는 환자(%)	8/22 (36.4%)	6/20 (30.0%)	4/51 (7.8%)	8/52 (15.4%)
중앙값, 개월(95% CI)	NE (13.8, NE)	NE (18.2, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
K-M 12개월시 무사건비율, %	71.40%	72.20%	87.70%	76.90%
(95% CI)	(52.1, 90.8)	(51.5, 92.9)	(76.1, 99.3)	(62.2, 91.7)
반응지속기간(±PET)				
사건/확인된CR 또는 PR이 있는환자(%)	12/29 (41.4%)	14/31 (45.2%)	19/70 (27.1%)	20/71 (28.2%)
중앙값, 개월(95% CI)	NE (11.5, NE)	18.2 (9.7, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
K-M 무사건비율, % (95% CI)				
12개월시	64.60% (46.9, 82.2)	57.60% (39.3, 75.8)	64.90% (51.1, 78.6)	65.40% (52.6, 78.1)
9개월시	71.70% (55.1, 88.3)	68.40% (51.2, 85.5)	73.50% (62.2, 84.8)	72.30% (60.9, 83.7)
6개월시	89.70% (78.6, 100)	82.80% (69.0, 96.5)	79.50% (69.4, 89.5)	78.40% (68.4, 88.5)
CR을 달성한 환자에서 반응지속기간(±PET)				
사건/확인된 CR이 있는 환자(%)	8/22 (36.4%)	6/20 (30.0%)	4/51 (7.8%)	8/52 (15.4%)
중앙값, 개월(95% CI)	NE (13.8, NE)	NE (18.2, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
K-M 무사건비율, % (95% CI)				
12개월시	71.60% (52.3, 90.9)	72.20% (51.5, 92.9)	89.90% (80.4, 99.4)	80.10% (67.4, 92.7)
9개월시	81.10% (64.5, 97.8)	88.90% (74.4, 100)	89.90% (80.4, 99.4)	88.90% (79.6, 98.2)
6개월시	95.50% (86.8, 100)	100% (100.0, 100)	95.40% (89.2, 100)	91.60% (83.7, 99.5)
무진행생존(±PET)				
사건이 발생한 환자, n (%)	27 (58.7%)	24 (52.2%)	33 (36.7%)	33 (36.7%)
중앙값, 개월(95% CI)	11.8 (8.4, NE)	11.2 (5.9, NE)	17.9 (11.6, NE)	17.9 (12.0, NE)
K-M 12개월시무사건비율, % (95% CI)	48.3 (33.6, 63.1)	49.8 (34.0, 65.5)	58.6 (46.8. 70.3)	59.7 (48.2, 71.2)
전체생존				
사건이 발생한 환자, n (%)	8 (17.4%)		6 (6.7%)	
중앙값, 개월(95% CI)	NE (NE, NE)		NE (NE, NE)	
K-M 12개월시 무사건비율, % (95% CI)	85.50% (74.7, 96.3)		91.60% (85.0, 98.2)	

<≥2가지 이전 전신요법을 받은 R/R FL 환자에서 모수네투주맙 IV 단독요법의 유효성 개요 (CCOD 2021년 8월 27일), 유효성 평가 가능 환자>

	Group B 모수네투주맙 IV 제1주기 단계별 상향투여

코호트	B7 FL interim dose		B11 FL RP2D	
환자수	N=46		N=90	
용량	1.0/2.0/13.5 mg		1/2/60/30 mg	
tumor assessed by:	INV-평가	IRF-평가	INV-평가	IRF-평가
가장 우수한 전체반응(ORR)(±PET)				
반응자(CR 또는PR), n (%),	29 (63.0%)	31 (67.4%)	70 (77.8%)	72 (80.0%)
(95% CI)	(47.6, 76.8)	(52.0, 80.5)	(67.8, 85.9)	(70.3, 87.7)
완전반응, n (%),	22 (47.8%)	21 (45.7%)	54 (60.0%)	54 (60.0%)
(95% CI)	(32.9, 63.1)	(30.9, 61.0)	(49.1, 70.2)	(49.1, 70.2)
부분반응, n (%)	7 (15.2%)	10 (21.7%)	16 (17.8%)	18 (20.0%)
안정병변, n (%)	5 (10.9%)	6 (13.0%)	8 (8.9%)	7 (7.8%)
질병진행, n (%)	11 (23.9%)	6 (13.0%)	10 (11.1%)	9 (10.0%)
평가할수없음(NE), n (%)	0	0	1 (1.1%)	0
누락 또는 미수행, n (%)	1 (2.2%)	3 (6.5%)	1 (1.1%)	2 (2.2%)
완전반응 지속기간(DOCR) (±PET)				
사건/확인된 CR이 있는환자(%)	9/22 (40.9%)	5/21 (23.8%)	12/54 (22.2%)	16/54 (29.6%)
중앙값, 개월(95% CI)	NE (13.8, NE)	NE (NE, NE)	NE (17.8, NE)	NE (14.6, NE)
K-M 12개월시 무사건비율, % (95% CI)	72.40% (53.6, 91.3)	73.70% (53.9, 93.5)	80.40% (68.8, 92.0)	71.40% (57.9, 84.9)
K-M 18개월시 무사건비율, % (95% CI)	67.60% (47.8, 87.4)	73.70% (53.9, 93.5)	66.60% (45.5, 87.8)	63.70% (48.0, 79.4)
반응지속기간(DOR)(±PET)				
사건/확인된 CR 또는 PR이 있는 환자(%)	14/29 (48.3%)	13/31 (41.9%)	27/70 (38.6%)	29/72 (40.3%)
중앙값, 개월(95% CI)e	28.6 (11.5, NE)	NE (9.7, NE)	22.8 (18.7, NE)	22.8 (9.7, NE)
K-M 무사건비율, % (95% CI)				
12개월시	65.50% (48.2, 82.8)	57.60% (39.3, 75.8)	64.80% 53.1, 76.5)	61.80% (50.0, 73.7)
18개월시	62.10% (44.4, 79.7)	54.00% (35.5, 72.4)	62.50% (50.4, 74.7)	56.90% (44.1, 69.6)
CR을 달성한 환자에서 반응지속기간(DORC) (±PET)				
사건/확인된 CR이 있는 환자(%)	9/22 (40.9%)	5/21 (23.8%)	12/54 (22.2%)	16/54(29.6%)
중앙값, 개월(95% CI)	NE (13.8, NE)	NE (NE, NE)	22.8 (19.9, NE)	22.8 (18.7, NE)
K-M 무사건비율, % (95% CI)				
12개월시	72.70% (54.1, 91.3)	73.70% (53.9, 93.5)	84.30% (74.3, 94.3)	76.40% (64.6, 88.1)
18개월시	68.20% (48.7, 87.6)	73.70% (53.9, 93.5)	81.30% (70.0, 92.5)	70.20% (56.7, 83.8)
무진행생존(PFS)(±PET)				
사건이 발생한 환자, n (%)	29 (63.0%)	23 (50.0%)	41 (45.6%)	42 (46.7%)
중앙값, 개월(95% CI)e	11.8 (8.4, 31.1)	11.2 (5.9, NE)	21.1 (11.8, NE)	17.9 (10.1, NE)
K-M 12개월시 무사건비율, % (95% CI)	48.7 (34.0, 63.4)	49.8 (34.0, 65.5)	57.6 46.8. 68.4)	57.7 (46.9, 68.4)
전체생존(OS)				
사건이 발생한 환자, n (%)	8 (17.4%)		8 (8.9%)	
중앙값, 개월(95% CI)	NE (NE, NE)		NE (NE, NE)	
K-M 12개월시 무사건비율, % (95% CI)	85.6% (74.9, 96.3)		93.0% (87.6, 98.4)	

- 하위군 분석

: IRF 평가에 따른 CR률 및 ORR의 하위군 분석은 인구통계(성별, 연령 범위 범주, 인종/민족, ECOG PS), 베이스라인 질병(거대 종양), 이전 치료(이전 전신요법 수, 및 이러한 이전 치료에 대한 불응성 상태), 예후 인자(FLIPI 위험인자)에 따라 하위군 전반에서 치료 효과의 일관성을 나타냄

: 모든 하위군에 대한 CR률 및 ORR은 코호트 전체 비율과 일치함. 하위군 간 중대한 차이는 관찰되지 않았음

<B11 R/R FL 확장 코호트 환자에 대한 ORR 및 CR률(IRF 평가)의 하위군 분석 (CCOD: 2021년 8월 27일)>

	환자 수(%)	CR (95% CI)	ORR (95% CI)
Overall	90 (100%)	60% (49%, 70%)	80% (70%, 88%)
Sex			
Female	35 (39%)	71% (54%, 85%)	86% (70%, 95%)
Male	55 (61%)	53% (39%, 66%)	76% (63%, 87%)
Age Group			
< 65	60 (67%)	55% (42%, 68%)	77% (64%, 87%)
>= 65	30 (33%)	70% (51%, 85%)	87% (69%, 96%)
Ethnicity	n=90		
HISPANIC OR LATINO	7 (8%)	43% (10%, 82%)	71% (29%, 96%)
NOT HISPANIC OR LATINO	77 (86%)	60% (48%, 71%)	81% (70%, 89%)
Not Stated or Unknown	6 (7%)	83% (36%, 100%)	83% (36%, 100%)
Race			
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	1 (1%)	0%	100%
ASIAN	8 (9%)	75% (19%, 99%)	75% (35%, 97%)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	4 (4%)	75% (35%, 97%)	100% (40%, 100%)
WHITE	74 (82%)	58% (46%, 69%)	80% (69%, 88%)
UNKNOWN	3 (3%)	67% (9%, 99%)	67% (9%, 99%)
Baseline BMI (kg/m2)	n=82		
< Median	41 (50%)	63% (47%, 78%)	83% (68%, 93%)
>= Median	41 (50%)	59% (42%, 74%)	78% (62%, 89%)
Baseline ECOG			
0	53 (59%)	58% (44%, 72%)	79% (66%, 89%)
>=1	37 (41%)	62% (45%, 78%)	81% (65%, 92%)
No.of Prior Systemic Therapies			
2	34 (38%)	74% (56%, 87%)	85% (69%, 95%)
3+	56 (62%)	52% (38%, 65%)	77% (64%, 87%)
Baseline CD20	n=68		
Positive	68 (100%)	56% (43%, 68%)	78% (66%, 87%)
Relapse or Refractory to Last Prior Therapy	n=90		
Refractory	62 (69%)	52% (39%, 65%)	77% (65%, 87%)
Non-Refractory	28 (31%) n	79% (59%, 92%)	86% (67%, 96%)
Received prior CAR-T therapy	90		
Yes	3 (3%)	33% (1%, 91%)	100% (29%, 100%)
No	87 (97%)	61% (50%, 71%)	79% (69%, 87%)
Relapse or Refr. to Any Prior Anti-CD20 Therapy	n=90		
Refractory	71 (79%)	55% (43%, 67%)	77% (66%, 87%)
Non-Refractory	19 (21%)	79% (54%, 94%)	89% (67%, 99%)
Time Since Last CD20 (Days)	n=90		
3 months or less	23 (26%)	35% (16%, 57%)	70% (47%, 87%)
More than 3 months	67 (74%)	69% (56%, 79%)	84% (73%, 92%)
FL IPI 1 Risk Factors	n=90		
Low (0-1)	26 (29%)	58% (37%, 77%)	81% (61%, 93%)
Intermediate (2)	24 (27%)	63% (41%, 81%)	75% (53%, 90%)
High (3-5)	40 (44%)	60% (43%, 75%)	83% (67%, 93%)
Bulky Disease (>6cm)	n=90		
Yes	31 (34%)	61% (42%, 78%)	74% (55%, 88%)
No	59 (66%)	59% (46%, 72%)	83% (71%, 92%)
Start Systemic Therapy < 24 months to PD	n=90		
Yes	47 (52%)	57% (42%, 72%)	85% (72%, 94%)
No	43 (48%)	63% (47%, 77%)	74% (59%, 86%)
Received Prior Rituximab & Lenalidomide Therapy	n=90		
Yes	8 (9%)	25% (3%, 65%)	75% (35%, 97%)
No	82 (91%)	63% (52%, 74%)	80% (70%, 88%)
Double Refractory	n=90		
Yes	48 (53%)	50% (35%, 65%)	71% (56%, 83%)
No	42 (47%)	71% (55%, 84%)	90% (77%, 97%)

Relapse or Refractory to Any Prior ALKY Therapy	n=90		
Refractory	51 (57%)	51% (37%, 65%)	71% (56%, 83%)
Non-Refractory	39 (43%)	72% (55%, 85%)	92% (79%, 98%)
Relapse or Refractory to Any Prior PI3K Therapy	n=90		
Refractory	12 (13%)	50% (21%, 79%)	75% (43%, 95%)
Non-Refractory	5 (6%)	80% (28%, 99%)	100% (48%, 100%)
No Prior Pi3K Therapy	73 (81%)	60% (48%, 72%)	79% (68%, 88%)
EZH2 mutation	n=51		
Mutant	8 (16%)	38% (9%, 76%)	75% (35%, 97%)
Wild-type	43 (84%)	60% (44%, 75%)	79% (64%, 90%)

- 안전성

- 안전성 분석군(Safety Analysis Set, SAS): 시험약을 1회 이상 투여받은 모든 시험대상자
- 안전성 결과는 권장용량으로 치료받은 B11 RP2D 코호트 218명으로 분석함

· 1차 자료마감일 2021.3.15. / 2차 자료마감일 2021.8.27.

· 이상반응 개요

: (B11 RP2D 코호트) B11 RP2D 코호트의 218명 환자 중 214명 환자(98.2%)가 어느 등급이든 1건 이상의 AE를 경험함. B11 RP2D 코호트의 ≥ 20% 환자에서 발생한 이상반응(PT별)은 CRS(Lee 2014 등급분류 기준에 따라 93명[42.7%] 및 ASTCT 2019 등급분류 기준에 따라 86명[39.4%]), 피로(70명[32.1%]), 호중구감소증/호중구 수 감소(60명[27.5%]), 발열(53명[24.3%]), 저인산혈증(49명[22.5%]), 두통(44명[20.2%])이었음. 시험자에 의해 모수네투주맙과 관련 있는 것으로 평가된 AE는 188명(86.2%)에서 보고됨. PT별로 시험자에 의해 모수네투주맙과 관련 있는 것으로 평가된 가장 빈번히 보고된 AE(≥ 10%)는 CRS(Lee 2014 등급분류 기준에 따라 93명[42.7%]; ASTCT 2019 등급분류 기준에 따라 86명[39.4%]), 호중구감소증/호중구 수 감소(47명[21.6%]), 피로(35명[16.1%]), 발진(31명[14.2%]), 발열(31명[14.2%]), 저인산혈증(30명[13.8%])이었음

: (Group B) Group B에서 가장 흔히 보고된 AE는 B11 RP2D 코호트와 유사했음. Group B의 408/414명(98.6%)가 어느 등급이든 1건 이상의 AE를 경험함. Group B 전체 ≥ 20% 환자에서 발생한 이상반응(PT별)은 CRS(Lee 2014 등급분류 기준에 따라 148명[35.7%] 및 ASTCT 2019 등급분류 기준에 따라 133명[32.1%]), 피로(113명[27.3%]), 저인산혈증(92명[22.2%]), 호중구감소증/호중구 수 감소(114명[27.5%]), 발열(83명[20.0%]), 두통(78명[18.8%])이었음. Group B에서 모수네투주맙과 관련 있는 것으로 평가된 가장 빈번히 보고된 AE는 B11 RP2D 코호트와 유사했음

: (B11 FL RP2D 코호트) 전체적으로 B11 FL RP2D 코호트에서 가장 흔히 보고된 AE, CRS 빈도, 모수네투주맙과 관련 있는 것으로 평가된 AE는 B11 RP2D 코호트 및 Group B와 일치했음. B11 FL RP2D 코호트의 모든 환자는 어느 등급이든 1건 이상의 AE를 경험했음

<Group A 및 Group B의 이상반응 요약, 안전성 평가 가능 환자> (CCOD: 2021년 8월 27일)

	Group A 모수네투주맙 제1주기 비분할 (N=33)	Group B 모수네투주맙 제1주기 단계별 상향투여 (N=414)		
	소계 (N=33)	소계 (N=414)	B11 Exp (N=218)	B11 Exp 3L FL (N=90)
1건 이상의 이상반응이 발생한 총 환자수	32(97%)	408 (98.6%)	214 (98.2%)	90 (100%)
총 사건수	274	4321	2467	1191
총 사망건수	17(51.5%)	174 (42.0%)	82 (37.6%)	8 (8.9%)
AE 또는 사망으로 인해 초기의 치료를 중단한 총환자수	1(3%)	19 (4.6%)	9 (4.1%)	4 (4.4%)
치명적 AE				

치명적 AE (PD 제외)	1(3%)	6 (1.4%)	4 (1.8%)	1 (1.1%)
치명적 AE, Mosun 관련(PD 제외)	1(3%)	2 (0.5%)	1 (0.5%)	0
중대한 AE	8(24.2%)	197 (47.6%)	114 (52.3%)	42 (46.7%)
3-5등급의 중대한 AE (5등급 PD 제외)	5(15.2%)	113 (27.3%)	60 (27.5%)	26 (28.9%)
1건 이상 다음이 발생한 총 환자수				
중대한 AE (5등급 PD 제외)	6 (18.2%)	166 (40.1%)	100 (45.9%)	42 (46.7%)
Mosun 관련 중대한 AE (5등급 제외)	2 (6.1%)	108 (26.1%)	74 (33.9%)	30 (33.3%)
Mosun 관련 3-5등급 중대한 AE (5등급 PD 제외)	1 (3.0%)	53 (12.8%)	30 (13.8%)	12 (13.3%)
Mosun 관련 중대한 AE (5등급PD 제외)	3 (9.1%)	110 (26.6%)	75 (34.4%)	30 (33.3%)
Mosun 치료중단을 초래한 중대한 AE	1 (3.0%)	13 (3.1%)	7 (3.2%)	3 (3.3%)
Mosun 용량변경을 초래한 중대한 AE	1 (3.0%)	4 (1.0%)	3 (1.4%)	2 (2.2%)
Mosun 투여일시중지를 초래한 중대한 AE	1 (3.0%)	63 (15.2%)	32 (14.7%)	11 (12.2%)
Mosun 관련 중대한 AE	3 (9.1%)	110 (26.6%)	75 (34.4%)	30 (33.3%)
3-4등급 AE	15 (45.5%)	273 (65.9%)	145 (66.5%)	63 (70.0%)
3-5등급 AE (5등급 PD 제외)	15 (45.5%)	273 (65.9%)	145 (66.5%)	63 (70.0%)
1건 이상 다음이 발생한 총환자수				
Mosun 관련 3-5등급 AE (5등급 PD 제외)	7 (21.2%)	177 (42.8%)	103 (47.2%)	46 (51.1%)
Mosun 치료중단을 초래한 AE	1 (3.0%)	19 (4.6%)	9 (4.1%)	4 (4.4%)
Mosun 용량변경을 초래한 AE	6 (18.2%)	11 (2.7%)	7 (3.2%)	5 (5.6%)
Mosun 투여일시중지를 초래한 AE	3 (9.1%)	135 (32.6%)	72 (33.0%)	33 (36.7%)
Mosun 치료중단을 초래한 mosun 관련 SAE	1 (3.0%)	7 (1.7%)	4 (1.8%)	2 (2.2%)
Mosun 관련 AE	24 (72.7%)	335 (80.9%)	188 (86.2%)	83 (92.2%)
Mosun 관련 3-4등급 AE	6 (18.2%)	177 (42.8%)	103 (47.2%)	46 (51.1%)
Mosun 치료중단을 초래한 mosun 관련AE	1 (3.0%)	10 (2.4%)	4 (1.8%)	2 (2.2%)
Mosun 용량변경/투여일시중지를 초래한 mosun 관련AE	6 (18.2%)	97 (23.4%)	54 (24.8%)	25 (27.8%)
Mosun 용량변경/투여일시중지를 초래한 mosun 관련SAE	1 (3.0%)	38 (9.2%)	24 (11.0%)	9 (10.0%)
LEE 등급에 따른 CRS	7 (21.2%)	148 (35.7%)	93 (42.7%)	41 (45.6%)
ASTCT 등급에 따른 CRS	6 (18.2%)	133 (32.1%)	86 (39.4%)	40 (44.4%)
LEE 등급에 따른 3-4등급 CRS	0	7 (1.7%)	4 (1.8%)	3 (3.3%)
ASTCT 등급에 따른 3-4등급 CRS	0	7 (1.7%)	6 (2.8%)	2 (2.2%)

· 가장 흔한 AE(≥10%)

<Group A 및 Group B의 대표 용어별 흔한(≥ 10%) 이상반응 요약, 안전성 평가 가능 환자> (CCOD: 2021년 8월 27일)

MedDRA대표용어	Group A 모수네투주맙 제1주기 비분할 (N=33)	Group B 모수네투주맙 제1주기 단계별 상향투여 (N=414)		
	소계 (N=33)	소계 (N=414)	B11 Exp (N=218)	B11 Exp 3L FL (N=90)
사이토카인방출증후군	7 (21.2%)	148 (35.7%)	93 (42.7%)	41 (45.6%)
피로	11 (33.3%)	113 (27.3%)	70 (32.1%)	33 (36.7%)
저인산혈증	5 (15.2%)	92 (22.2%)	49 (22.5%)	24 (26.7%)
발열	6 (18.2%)	83 (20.0%)	53 (24.3%)	26 (28.9%)
두통	6 (18.2%)	78 (18.8%)	44 (20.2%)	28 (31.1%)
호중구감소증	4 (12.1%)	84 (20.3%)	40 (18.3%)	18 (20.0%)
설사	10 (30.3%)	78 (18.8%)	38 (17.4%)	15 (16.7%)
오심	5 (15.2%)	69 (16.7%)	38 (17.4%)	15 (16.7%)
변비	4 (12.1%)	69 (16.7%)	36 (16.5%)	16 (17.8%)
발진	0	64 (15.5%)	42 (19.3%)	14 (15.6%)
빈혈	6 (18.2%)	68 (16.4%)	33 (15.1%)	12 (13.3%)
저칼륨혈증	4 (12.1%)	62 (15.0%)	34 (15.6%)	17 (18.9%)
기침	4 (12.1%)	61 (14.7%)	33 (15.1%)	16 (17.8%)
말초부종	5 (15.2%)	52 (12.6%)	30 (13.8%)	10 (11.1%)

소양증	1 (3.0%)	46 (11.1%)	31 (14.2%)	19 (21.1%)
저마그네슘혈증	4 (12.1%)	51 (12.3%)	29 (13.3%)	11 (12.2%)
악성신생물진행	4 (12.1%)	53 (12.8%)	28 (12.8%)	1 (1.1%)
불면증	5 (15.2%)	44 (10.6%)	23 (10.6%)	11 (12.2%)
복통	4 (12.1%)	42 (10.1%)	25 (11.5%)	9 (10.0%)
등통증	5 (15.2%)	49 (11.8%)	17 (7.8%)	9 (10.0%)
상기도감염	2 (6.1%)	49 (11.8%)	21 (9.6%)	8 (8.9%)
오한	1 (3.0%)	41 (9.9%)	23 (10.6%)	12 (13.3%)
어지러움	5 (15.2%)	41 (9.9%)	21 (9.6%)	9 (10.0%)
피부건조	0	32 (7.7%)	27 (12.4%)	14 (15.6%)
알라닌아미노전이효소증가	1 (3.0%)	36 (8.7%)	23 (10.6%)	11 (12.2%)
호중구수감소	1 (3.0%)	33 (8.0%)	22 (10.1%)	8 (8.9%)
식욕감퇴	6 (18.2%)	35 (8.5%)	16 (7.3%)	6 (6.7%)
구토	5 (15.2%)	33 (8.0%)	15 (6.9%)	8 (8.9%)
요로감염	2 (6.1%)	30 (7.2%)	15 (6.9%)	9 (10.0%)
관절통	2 (6.1%)	28 (6.8%)	15 (6.9%)	10 (11.1%)
무력증	5 (15.2%)	21 (5.1%)	8 (3.7%)	4 (4.4%)
피부박리	0	16 (3.9%)	13 (6.0%)	9 (10.0%)
저알부민혈증	4 (12.1%)	6 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (1.1%)
구내염	4 (12.1%)	3 (0.7%)	2 (0.9%)	2 (2.2%)

· 3등급 이상 AE(≥10%)

: (B11 RP2D 코호트) B11 RP2D 코호트의 총 157명(72.0%)이 1건 이상 3-5등급 강도의 사건을 보고함. 가장 빈번하게 보고된 PT별 3-5등급 사건(≥ 10%)은 호중구감소증/호중구 수 감소(53명[24.3%]), 저인산혈증(32명[14.7%]) (모두 3 또는 4등급), 악성 신생물 진행(28명[12.8%]) (5등급)이었음

: (Group B) Group B 전체에서 3-5등급 빈도는 전반적으로 B11 RP2D 코호트와 유사했음. Group B의 총 296명(71.5%)이 1건 이상 3-5등급 강도의 사건을 보고함. 가장 빈번하게 보고된 PT별 3-5등급 사건(≥ 10%)은 호중구감소증/호중구 수 감소(102명[24.6%]), 저인산혈증(60명[14.5%]) 및 악성 신생물 진행(53명[12.8%])이었음. Group B 환자 중 5명에서 6건의 DLT가 보고되었음. 3등급 간성 뇌병증 및 4등급 간 기능 검사 증가(B2 0.8/2.0/4.2 mg에서 1명); 4등급 호중구 수 감소, 4등급 호중구감소증, 3등급 빈혈(B4 1.0/2.0/6.0 mg에서 각 1명); 3등급 저인산혈증(B8 1.0/2.0/20.0 mg에서 1명).

: (B11 FL RP2D 코호트) B11 FL RP2D 코호트에서 3-5등급 빈도는 전반적으로 Group B 전체 및 B11 RP2D 코호트와 유사했음. B11 FL RP2D 코호트의 총 63명(70.0%)가 1건 이상 3-5등급 강도의 사건을 보고함. 가장 빈번하게 보고된 PT별 3-5등급 사건(≥ 10%)은 호중구감소증/호중구 수 감소(24명[26.7%]) 및 저인산혈증(15명[16.7%]) (모두 3 또는 4등급)이었음

<Group A 및 Group B의 대표 용어별 혼한(≥ 10%) 3-5등급 이상반응 요약, 안전성 평가 가능 환자> (CCOD: 2021년 8월 27일)

MedDRA 대표용어	Group A 모수네투주맙 제1주기 비분할 (N=33)	Group B 모수네투주맙 제1주기 단계별 상향투여 (N=414)		
	소계 (N=33)	소계 (N=414)	B11 Exp (N=218)	B11 Exp 3L FL (N=90)
호중구감소증	2 (6.1%)	75 (18.1%)	35 (16.1%)	17 (18.9%)
저인산혈증	2 (6.1%)	60 (14.5%)	32 (14.7%)	15 (16.7%)
악성신생물진행	4 (12.1%)	53 (12.8%)	28 (12.8%)	1 (1.1%)

· 사망

: AE 보고 기간(즉, 마지막 시험약 투여 후 90일 이내 또는 다른 항암 치료 개시까지 중 먼저 발생하는 시점 기준) 동안 발생했던 암 진행에 기인한 사망은 치명적 결과가 발생한 AE(5등급 AE; PT 악성 신생물 진행)가 보고됨. 기술된 모든 사망에는 치료 시작부터 CCOD까지 발생한 사망이 포함됨

: (B11 RP2D 코호트 및 B11 FL RP2D 코호트) B11 RP2D 코호트 82/218명(37.6%)이 사망했으며, 이 중 B11 FL RP2D 코호트 8명이 사망함. B11 RP2D 코호트에서 68건 사망[31.2%]. 40명은 시험 완료/조기 중단, 28명은 AE 발생한 질병 진행이었음. 이 중 B11 FL RP2D 코호트에서 6건 사망. 5건은 시험 완료/조기 중단, 다른 사망은 악성 신생물 진행이었음. B11 RP2D 코호트에서 14건 사망 중 10건(4.6%)은 모두 모수네투주맙 치료 중단 환자에서 AE 보고 기간 외에 발생으로, 원인 미상(5명 환자) 및 폐렴, 심장정지, 폐암과 관련된 건강 악화, 뇌졸중, 패혈증(원인 불명)(각각 1명 환자)이었음. 이 중 B11 FL RP2D 코호트에서 패혈증(원인 불명)으로 인한 사망 보고됨. B11 RP2D 코호트에서 4건(1.8%)은 치명적(5등급) AE(악성 신생물 진행 외)로 보고됨. 이 중 1건은 B11 FL RP2D 코호트에서 보고됨

: (Group B) Group B(B11 RP2D 코호트 포함)에서 174/414명(42.0%)이 사망함. 질병 진행으로 대부분 사망함(148건 사망[35.7%]). 93명은 시험 완료/조기 중단, 55명은 악성 신생물 진행으로 보고됨. 55건의 악성 신생물 진행 5등급 사건 중 2건은 아테졸리주맙과 병용한 모수네투주맙의 재치료 기간 동안 초기 치료 중 B7 중간 용량 코호트에 등록되었던 DLBCL 환자 2명에서 보고되었음. 나머지 26건의 사망 중 20건(4.8%)은 모두 모수네투주맙 치료 중단 환자에서 AE 보고 기간 외에 발생함. RP2D에서 4건을 포함해 6건(1.4%)은 치명적(5등급) AE(악성 신생물 진행 외)로 보고되었음

· 초기 치료 중 5등급 이상반응

: (B11 RP2D 코호트 및 B11 FL RP2D 코호트) B11 RP2D 코호트에서 초기 치료 중 5등급 AE는 32/218명(14.7%)에서 모수네투주맙의 초기 치료 중 보고되었으며, 28건(B11 FL RP2D 코호트에서의 1건 포함)은 AE 보고 기간 중 발생한 질병 진행(PT 악성 신생물 진행)이었음. B11 RP2D의 4명(1.8%)은 패혈증, 담관염, 폐렴, '달리 명시되지 않은' 사망(사망 PT로 보고됨)의 비-PD 5등급 AE로 인해 사망(B11 FL RP2D 코호트에서 보고됨). B11 FL RP2D 코호트의 1명 환자는 2주기의 모수네투주맙 치료를 받았고(마지막 시험약은 시험 제22일에 투여됨) 시험 제60일에 침대에서 무반응 상태로 발견되었음. 시험자에 의해 모수네투주맙과 관련 없고 기타 상세불명 원인(사망 원인은 알려지지 않음)과 관련 있는 것으로 평가되었음

: (Group B) Group B의 59/414명(14.3%)(B11 RP2D 코호트 32명 포함)에서 보고됨. 대다수였던 53/59건은 PT 악성 신생물 진행이었음. 나머지 6건은 악성 신생물 진행이 아닌 AE에 기인하였음. B11 RP2D 코호트에서 패혈증, 담관염, 폐렴, '달리 명시되지 않은' 사망(사망 PT로 보고됨)의 4건의 치명적 사건 외, 폐렴과 패혈증의 추가 2건의 치명적 사건이 보고됨

<Group A 및 Group B에서 모수네투주맙의 초기 치료 후 5등급 이상반응, 안전성 평가 가능 환자> (CCOD: 2021년 8월 27일)

	GroupA 모수네투주맙 제1주기 비분할 (N=33)	Group B 모수네투주맙 제1주기 단계별 상향 투여 (N=414)		
MedDRA 대표용어	소계 (N=33)	소계 (N=414)	B11 Exp (N=218)	B11 Exp 3L FL (N=90)
1건이상의이상반응이발생한총환자수	5 (15.2%)	59 (14.3%)	32 (14.7%)	2 (2.2%)
총사건수	5	59	32	2
악성신생물진행	4 (12.1%)	53 (12.8%)	28 (12.8%)	1 (1.1%)
사망	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	1 (1.1%)
폐렴	0	2 (0.5%)	1 (0.5%)	0

패혈증	0	2 (0.5%)	1 (0.5%)	0
담관염	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0
혈구탐식성림프조직구증	1 (3.0%)	0	0	0

· 그 밖에 중대한 이상반응(≥1%)

: (B11 RP2D 코호트) 전체적으로 B11 RP2D 코호트의 114/218명(52.3%)이 SAE를 경험했음(≥ 3등급 78명, 5/32명 5등급, 초기 치료 기간 중 악성 신생물 진행을 보고한 28명 포함). 5등급 PD 사건을 제외한 SAE는 100명(45.9%)에서 보고됨. B11 RP2D 코호트 환자의 ≥ 2%에서 발생한 중대한 AE는 CRS, 악성 신생물 진행, 발열, 폐렴이었음. 총 75명(34.4%)는 시험자에 의해 모수네투주맙과 관련 있는 것으로 평가된 1건 이상의 SAE가 있었음. 총 7명(3.2%)는 SAE로 인해 모수네투주맙 치료를 중단함

: (Group B) Group B에서 가장 흔히 보고된 SAE, 모수네투주맙과 관련 있는 것으로 평가된 SAE, 모수네투주맙 치료 중단을 초래한 SAE는 B11 RP2D 코호트에서 보고된 바와 유사했음

: (B11 FL RP2D 코호트) 전체적으로 B11 FL RP2D 코호트에서 가장 흔히 보고된 SAE, 모수네투주맙과 관련 있는 SAE, 모수네투주맙 치료 중단을 초래한 SAE는 B11 RP2D 코호트 및 Group B에서 보고된 바와 유사했음. B11 RP2D 코호트 환자의 ≥2%에서만 발생한 기타 SAE는 급성 신손상 및 요로감염(각각 3.3%), 종양 발적, COVID-19, 엡스타인-바 바이러스혈증, 패혈성 쇼크(각각 2.2%)였음.

· 투여 중단 유도 AE

: (B11 RP2D 코호트) 전체적으로 B11 RP2D 코호트에서 9/218명(4.1%)은 AE로 인해 모수네투주맙을 중단함. SAE는 7명(3.2%)이었으며 4명(1.8%)에서 1건 이상의 AE는 약물관련 있는 것으로 평가되었음. 사이토카인 방출증후군은 1명을 초과한 환자에서 모수네투주맙 중단을 초래한 유일한 AE였음(2명[0.9%]; 1명은 중대한 4등급 CRS(ASTCT에 따르면 3등급), 다른 1명은 중대한 2등급 CRS).

: (Group B) 전체적으로 Group B에서 19/414명(4.6%)은 AE로 인해 모수네투주맙을 중단함. SAE는 13명(3.1%)이었으며 10명(2.4%)에서 1건 이상의 AE는 약물관련 있는 것으로 평가되었음. 패혈증(3명[0.7%]) 및 CRS(Lee 2014 및 ASTCT 2019 등급분류 기준)는 1명을 초과한 환자에서 모수네투주맙 중단을 초래한 유일한 AE였음

: (B11 FL RP2D 코호트) 전체적으로 B11 FL RP2D 코호트에서 4/90명(4.4%)은 AE로 인해 모수네투주맙을 중단함. SAE는 3명(3.3%)이었으며 2명(2.2%)에서 1건 이상의 AE는 약물관련 있는 것으로 평가되었음. CRS(2명[2.2%]; 1명은 중대한 4등급 CRS(ASTCT에 따르면 3등급), 다른 1명은 중대한 2등급 CRS), 엡스타인-바 바이러스혈증 및 호지킨병(각각 1명[1.1%]; 두 사건 약물관련 없음)은 모수네투주맙 중단을 초래한 유일한 AE였음.

· 용량 변경/투여 일시 중지를 초래한 이상반응

: (B11 RP2D 코호트) 전체적으로 B11 RP2D 코호트에서 73/218명(33.5%)은 AE로 인해 모수네투주맙의 투여를 일시 중지하거나 용량을 변경함. 모수네투주맙의 투여 일시 중지 또는 용량 변경을 초래하고 B11 RP2D 코호트 환자의 ≥2%에서 발생한 AE(PT별)는 호중구감소증/호중구 수 감소(25명[11.5%]) 및 CRS(Lee 2014 등급분류 기준에 따라 19명[8.7%]; ASTCT 2019 등급분류 기준에 따라 17명[7.8%])였음. 모수네투주맙의 투여 일시 중지 또는 용량 변경을 초래한 가장 흔히 보고된 AE는 Group B 전체와 유사함. 중대한 이상반응은 B11 RP2D 코호트의 3명(1.4%)에서 모수네투주맙 용량 변경을 초래했고 32명(14.7%)에서 투여 일시 중지를 초래함. 용량 변경 또는 투여 일시 중지를 초래한 첫 AE의 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 16일(범위: 1-184일)이었음

: (Group B) Group B에서 모수네투주맙의 용량 변경 또는 투여 일시 중지를 초래한 가장 흔히 보고된 AE는 B11 RP2D 코호트와 유사했음. 전체적으로 Group B에서 139/414명(33.6%)은 AE로 인해 모수네투주맙의 투여를 일시 중지하거나 용량을 변경함. 모수네투주맙의 투여 일시 중지 또는 용량 변경을 초래하고 Group B 환자의 ≥2%에서 발생한 AE(PT별)는 호중구감소증/호중구 수 감소(50명[12.1%]), CRS(Lee 2014 등급분류 기준에 따라 26명[6.3%]; ASTCT 2019 등급분류 기준에 따라 23명[5.6%]), 상기도 감염(9명[2.2%])이었음. 중대한 이상반응은 Group B의 4명(1.0%)에서 모수네투주맙 용량 변경을 초래했고 63명(15.2%)에서 투여 일시 중지를 초래함.

용량 변경 또는 투여 일시 중지를 초래한 첫 AE의 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 22일(범위: 1-305일)이었음.

: (B11 FL RP2D 코호트) 모수네투주맙의 용량 변경 또는 투여 일시 중지를 초래한 가장 흔히 보고된 AE는 B11 RP2D 코호트 및 Group B 전체와 유사했음. 34/90명(37.8%)은 모수네투주맙의 투여 일시 중지 또는 용량 변경을 초래한 AE를 경험함. 모수네투주맙의 투여 일시 중지 또는 용량 변경을 초래하고 ≥3명 환자에서 발생한 AE(PT별)는 호중구감소증/호중구 수 감소(15명[16.7%]) 및 CRS(Lee 2014 등급분류 기준에 따라 8명[8.9%]; ASTCT 2019 등급분류 기준에 따라 7명[7.8%])였음. 중대한 이상반응은 B11 RP2D 코호트의 2명(2.2%)에서 모수네투주맙 용량 변경을 초래했고 11명 (12.2%)에서 투여 일시 중지를 초래함. 용량 변경 또는 투여 일시 중지를 초래한 첫 AE의 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 48.5일(범위: 1-184일)이었음

· 특별 관심대상 이상사례(AESI)

: 각 AESI 의학적 개념의 빈도 및 중증도는 전반적으로 B11 RP2D 코호트, B11 FL RP2D 코호트, 및 Group B 전체 간 유사했음

: 2등급 이상 CRS, 2등급 이상 주사부위반응, 2등급 이상 신경이상사례, 의심되는 HLH, 3등급 이상 종양용해증후군, 3등급 이상 발열성 중성구 감소증, 2등급 이상 파종 혈관 내 응고, 2등급 이상 AST, ALT, or total bilirubin 증가, 2등급 이상 종양 염증/종양 발적, 폐염증 또는 간질성 폐 질환(감염으로 인한 폐렴 제외)

· 실험실수치 이상

(혈액학)

: (B11 RP2D 코호트) B11 RP2D 코호트 환자 중에서 가장 빈번하게 치료 후 발생한 ≥ 3등급 혈액학 실험실 매개변수 변화(베이스라인 시 < 3등급에서 치료 중 ≥ 3등급으로 변화 또는 베이스라인 시 3등급에서 치료 중 4등급으로 변화)는 림프구, 호중구, 백혈구, 헤모글로빈, 혈소판의 감소였고, 전반적으로 보고된 빈혈/헤모글로빈 감소, 호중구감소증/호중구 수 감소, 혈소판감소증/혈소판 수 감소 AE와 일치함. B11 RP2D 코호트의 평가 가능한 152명 환자 중에서 베이스라인 시 및 모수네투주맙 치료 후 낮은 B-세포 수가 관찰되었음. B11 RP2D 코호트의 평가 가능한 105명 환자 중에서 베이스라인 시 및 모수네투주맙 치료 후 낮은 IgG 수가 관찰되었음

: (Group B) Group B에서 치료 후 발생한 혈액학 실험실 매개변수 변화는 B11 RP2D 코호트에서 보고된 바와 유사했음

: (B11 FL RP2D 코호트) B11 FL RP2D 코호트에서 치료 후 발생한 혈액학 실험실 매개변수 변화는 B11 RP2D 코호트 및 Group B에서 보고된 바와 유사했음

(임상화학)

: (B11 RP2D 코호트) B11 RP2D 코호트 환자 중에서 가장 빈번하게 치료 후 발생한 ≥3등급의 임상화학 실험실 매개변수 악화 변화는 포도당 증가 및 인산염 감소였고 3-4등급 AE로 보고된 고혈당증(5.5%) 및 저인산혈증(14.7%)과 일치했음. 저인산혈증의 1건을 제외한 모든 사건은 인산염 보충제를 사용 또는 사용하지 않고 해소되었음. B11 RP2D 코호트 환자의 ≥ 5%에서 측정된 기타 ≥3등급의 치료 후 발생한 임상화학 실험실 매개변수의 변화는 요산염, 감마 글루타밀 전이효소(GGT) 및 ALT의 증가, 나트륨의 감소였음

: (Group B) Group B에서 치료 후 발생한 임상화학 실험실 매개변수 변화는 B11 RP2D 코호트에서 보고된 바와 유사했음

: ((B11 FL RP2D 코호트) B11 FL RP2D 코호트에서 치료 후 발생한 임상화학 실험실 매개변수 변화는 B11 RP2D 코호트 및 Group B에서 보고된 바와 유사했음

(심전도) B11 RP2D 코호트, Group B, B11 FL RP2D 코호트, 또는 Group A에서 심장 기능에 대해 임상적으로 관련 있는 모수네투주맙의 효과는 관찰된 바 없음

(활력징후) 전체적으로 B11 RP2D 코호트, Group B, B11 FL RP2D 코호트, Group A의 활력징후 변화는 보고된

AE와 일치했음. 전체 안전성 집단에서 활력징후의 절대 수치 또는 베이스라인 수치 대비 변화에 대해 임상적으로 관련 있는 모수네투주맙의 영향은 관찰되지 않았음

· 면역원성

: 항약물항체(ADA) 자료 마감일(2020.12.4.) 기준으로 시험 GO29781에서 모수네투주맙 IV 단독요법 치료를 받은 ADA 평가가능한 418명에서 어느 평가 시점이든 수집된 혈청 샘플에서 ADA는 검출되지 않았음

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 질환은 '두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자의 치료'임
- 현재 DLBCL 치료는 R-CHOP 치료가 1차 치료이며, 1차 요법에 재발/불응인 경우 고용량화학치료법(HDC)와 자가 조혈모세포이식(ASCT)를 실시하며, ASCT가 불가능한 환자의 경우 벤다무스틴과 리툭시맙 병용요법(BR)과 리툭시맙, 젬시타빈, 옥살리플라틴(R-GemOx) 병용요법이 사용되고 있었으며, 최근 폴라투주맙베도틴(폴라이비)과 BR의 병용요법(POLA-BR)이 ASCT 치료가 불가능한 R/R DLBCL 환자에 대한 치료제로 허가되어 사용되고 있음.
- 현재 소포성 림프종(FL) 치료는 항-CD20 단클론항체(리툭시맙 또는 오비누투주맙)와 CHOP; CVP; 플루다라빈; 또는 벤다무스틴을 포함하는 항암화학요법의 병용과 그 후 리툭시맙 유지 요법이 흔한 일차 요법임. 2차 치료의 경우 표준치료로 간주되는 치료는 없으며 리툭시맙, 벤다무스틴, 레날리도마이드와 리툭시맙의 병용요법이 사용되고 있음. 현재 두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자의 치료를 위해 NCCN 가이드라인에 따르면 PI2K 억제제인 Copanlisib과 EZH2 억제제인 Tazemetostat가 미국에서 희귀의약품으로 허가되어 있으나, 국내에서 허가받은 의약품은 없음. 따라서 국내에서 재발성/불응성 소포성 림프종은 미충족 의료수요가 있는 질병으로 남아 있으며 3차 치료로서 신청 시점에서 허가받은 기존 치료제는 없었음.
- 핵심임상시험인 GO29781은 재발성 또는 불응성 B-세포 비호지킨 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병이 있는 환자에서 단일제제로 그리고 아테졸리주맙과 병용한 모수네투주맙 증량 용량의 안전성, 유효성, PK를 평가한 라벨 공개, 다기관, 제1/2상 임상시험으로 중간분석 결과보고서 제출됨(CCOD 2021.3.15. / 2021.8.27.). 신청 용법용량(RP2D)과 적응증(R/R FL)에 해당하는 코호트는 B11 FL RP2D 코호트임

- 해당 시험은 2상 임상시험으로 대조군을 미설정함. RP2D에서 1/2/60/30 mg 일정으로 모수네투주맙 IV 단독요법을 투여받은 R/R FL 환자의 B11 FL RP2D 코호트에서 ≥2가지 이전 요법을 받은 R/R FL 환자 집단에서 IRF-평가 CR률은 57.8%(자료마감일 21.3.15), 60.0%(자료마감일 21.8.27)이었으며, 이는 과거 대조군의 CR률(14%) 보다 통계적으로 유의하게 높았음.
- 핵심 B11 FL RP2D 코호트에서 환자는 연령 중앙값은 60세(범위: 29–90세), 남성(61.1%), 백인(82.2%), ECOG 수행능력 상태(PS)는 0(58.9%)이었음. 시험 참여 시 대부분의 환자가 진행성(Ann Arbor Stage III/IV) 질병을 갖고 있었음(76.7%).
- 임상시험계획서에 따라, B11 FL RP2D 코호트의 모든 환자는 2가지 이상의 이전 전신요법 후 재발했거나 이러한 치료 요법에 대해 반응을 보이지 않았으며 항-CD20-표적 요법 및 알킬화제를 이용한 이전 치료를 받았어야 했음. 투여받은 이전 차수의 항-림프종 요법 수 중앙값은 3(범위: 2-10)이었음
- CCOD가 업데이트됨에 따라 IRF에 의해 평가된 DOR의 추적관찰 지속기간 중앙값은 10.3개월(95% CI: 8.9, 12.1)에서 14.9개월(95% CI: 13.4, 16.6)로 4.6개월 연장되었음. 핵심 B11 FL RP2D 코호트에서 최초 반응 발생까지의 시간 중앙값은 1.4개월(범위: 1.1-8.9개월), 최초 CR 발생까지의 시간 중앙값은 3.0개월(범위: 1.1-18.9개월)이었음. 투여받은 주기 수 중앙값은 8.0(범위: 1-17)이었고, 치료 기간 중앙값은 4.9개월(범위 0.0.-13.2)이었음.
- B11 FL RP2D 코호트 환자의 IRF-평가 DOR의 추적관찰 기간 중앙값은 10.3개월(95% CI: 8.9, 12.1)(자료마감일 21.3.15), 14.9개월(95% CI: 13.4, 16.6)(자료마감일 21.8.27)이었음.
- 일차 평가변수는 IRF-평가 CR률로, 57.8%(자료마감일 21.3.15), 60.0%(자료마감일 21.8.27)이었음.
- IRF 평가에 따른 ORR은 ORR 78.9%(71/90명; 95% CI: 69.0, 86.8)(자료마감일 21.3.15), 80.0%(72/90명; 95% CI: 70.3, 87.7)(자료마감일 21.8.27)이었음. 반응 상태에서 IRF와 시험자 간의 일치도는 높았음
- B11 RP2D 코호트의 R/R FL 환자에서 IRF 평가에 따른 CR률 및 ORR의 하위군 분석에 따르면 인구통계, 베이스라인 질병, 이전 치료, 예후 인자별로 정의된 관련 하위군 전반에서 치료 효과의 일관성을 나타냄.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이상반응은 자료마감일 2021.8.27. 기준으로 검토함
- B11 RP2D 코호트 218명 환자에서 투여받은 주기 수 중앙값은 8.0(범위: 1-17)이었고, 80명(36.7%)이 8주기를 투여받았으며, 치료 기간 중앙값은 4.9개월(범위: 0.03-13.8)이었음.
- B11 RP2D 코호트의 환자 대다수는 남성(66.5%), 백인(82.1%)이었고 ECOG 수행능력 상태(PS)가 1(54.1%)이었음. 연령 중앙값은 64.0세(범위: 24- 96)고 43.1%는 >65세였음
- B11 RP2D 코호트에서 단계별 상향 투여에 따라 모수네투주맙 IV 단독요법을 투여받은 거의 모든 환자(98.2%)가 1건 이상의 AE를 경험함. CRS는 가장 흔히 관찰된 AE였음(Lee 2014 등급분류 기준에 따라 환자의 42.7% 및 ASTCT 2019 등급분류 기준에 따라 39.4%). CRS 사건은 대부분 1 또는 2등급이었고 주로 제1주기에 한정되었으며 관리가능했고 가역적이었음. 모든 CRS 사건은 해소되었음
- B11 RP2D 코호트에서 기타 흔한 AE(PT별 ≥ 20% 발생률)는 피로, 호중구감소증/호중구 수 감소, 발열, 저인산혈증, 두통이었음. 대부분의 AE는 1등급 또는 2등급 중증도였음.
- B11 RP2D 코호트의 145명(66.5%)에서 3-4등급 AE가 보고되었음. 가장 빈번한 3-4등급 사건(≥ 5% 발생률)은 혈구감소증(호중구감소증/호중구 수 감소, 혈소판감소증/혈소판 수 감소, 빈혈/헤모글로빈 감소), 저인산혈증, 고혈당증이었음
- B11 RP2D 코호트에서 32명(14.7%)이 모수네투주맙의 초기 치료 후 5등급 AE를 경험함. 5등급 AE 대부분은

28명(12.8%)에서 보고된 질병 진행(PT 악성 신생물 진행)이었음. 4명(1.8%)은 폐렴, 패혈증, 담관염, '달리 명시되지 않은' 사망의 비-질병 진행(PD) AE로 인해 사망함(각각 1명 환자)

- B11 RP2D 코호트의 114명(52.3%)은 중대한 AE를 보고했으며, CRS(Lee 2014 등급분류 기준에 따라 환자의 21.6% 및 ASTCT 2019 등급분류 기준에 따라 20.6%, 대부분 1-2등급 사건으로 입원이 필요했음)가 가장 빈번했음. 그 외 ≥ 2% 빈도에서 보고된 SAE는 악성 신생물 진행(12.8%), 발열(4.6%, 대부분 1-2등급이며 CRS와 동시에 발생하지 않음), 폐렴(3.2%)이었음
- 치료 중단(9명[4.1%]) 또는 용량 감량(7명[3.2%])을 초래한 이상반응은 드물었음. B11 RP2D 코호트에서 72명(33.0%)이 투여 일시 중지를 초래한 AE를 경험하였으며, 이는 호중구감소증/호중구 수 감소 및 CRS에 대해 가장 빈번히 발생함. 대부분의 증례에서 AE는 투여 보류 후 추가 치료/지지요법을 사용하여 해소되었고 환자는 계속하여 모수네투주맙을 투여받을 수 있었으며 이러한 투여 일시 중지는 전체 시험약 노출에 중대한 영향을 미치지 않았음
- B11 RP2D 코호트 환자에서 모수네투주맙 투여 후 B-세포 고갈 및 낮은 IgG 수준이 관찰되었음
- 모수네투주맙에 대한 ADA는 검출되지 않았음
- B11 RP2D 코호트에서 RP2D로 모수네투주맙을 투여받은 환자에 의해 보고된 AE의 속성, 중증도, 빈도는 전체 B군과 유사했음
- 안전성 결과는 작용 기전과 일치했으며 모수네투주맙 IV 단독요법의 관리가능한 안전성 프로파일을 나타냄

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 신청인은 Study GO29781의 확증적 B11 FL RP2D 코호트에서 얻은 모수네투주맙 IV 단독요법에 대한 유효성 결과가 질병 상황, 허가된 치료 옵션 및 의도한 환자 집단에 대한 높은 미충족 의학적 요구를 고려할 때 설득력 있다고 생각함. 모수네투주맙 IV 단독요법은 이전에 항-CD20 및 알킬화제 치료에 불응성인 환자와 좋지 못한 예후인자를 보유한 환자를 포함하여 이전에 두 가지 이상 치료를 받은 R/R FL 환자의 높은 비율에서 깊은 지속가능한 질병 관해를 유도함
- 이전에 2가지 또는 3가지 전신요법을 받은 R/R FL 환자를 치료하도록 허가된 치료제와 비교하여, 모수네투주맙에 의해 달성된 IRF가 평가한 CR 비율(60.0% [95% CI: 49.1, 70.2]) 및 ORR 80.0% (95% CI: 70.3, 87.7)은 PI3K 억제제인 이델라리십, 코판리십, 두벨리십, 움브랄리십과 EZH2 억제제인 타제메토스타트보다 높으며, CAR-T 치료에서 관찰된 유효성에 근접하고 있음. 1차 유효성 분석 시점에 모수네투주맙 IV 단독요법에 따른 IRF가 평가한 CR 비율은 코판리십 투여 시 확인된 CR 비율보다 통계적으로 유의하게 더 높았음. 또한, 확증적 B11 FL RP2D 코호트에서 K-M으로 추정한 중앙값 DOR은 22.8개월이었고, 반응자의 56.9%가 18개월에 관해 상태로 유지되었으며, 이는 허가된 제제에 대한 중앙값 DORs 10-13개월과 비교하여 긍정적임. 악시캅타진 실로류셀과 비교하여, 모수네투주맙에 대해 보고된 CRS 사례는 빈도와 중증도가 보다 낮았음. 또한, 모수네투주맙은 악시캅타진 실로류셀에 비해 환자가 즉시 사용가능하며, 생체외 T세포 조작과 그로 인해 빠르게 진행되는 질병이 있는 환자에게 사용 제한을 유발할 수 있는 치료 지연을 피할 수 있다는 점에서 다른 이점이 있음
- RP2D/계획된 등록 용량에서 모수네투주맙의 전반적인 안전성 프로파일은 시험 대상 질병의 진행성 특징과 이전에 여러 차례 치료를 받은 환자 집단을 고려할 때, 관리 가능한 것으로 판단되며 예상하지 못한 안전성 실마리정보는 없었음. AE 프로파일은 CRS (대부분 1-2등급이었고, 제1주기로 제한되었으며, 관리가능하였고, 모두 소실됨), 혈액학적 및 관련된 실험실 검사치 이상 (임상적 유의성이 제한적이며, 관리가능하였고, 가역적이었음), 낮은 치료중단 발생률로 구성되었음. 모수네투주맙의 내약성은 B11 RP2D 코호트에서 AEs로 인해 모

수네투주맙을 중단한 환자 비율이 낮다는 사실로 입증됨. 중재를 필요로 한 AEs는 대부분 적절하게 관리가능하였고, 투여 일시중지(투여 보류), 드물게 용량 감량 및/또는 지지요법 후 소실되었음. 투여 일시중지는 대체로 환자들이 대부분의 치료기간동안 계획된 모수네투주맙 용량을 계속해서 투여받는 것을 방해하지 않았음

- 결론적으로, Study GO29781로부터 얻은 결과에 근거하여 이전에 두 가지 이상 치료를 받은 R/R FL 환자를 위한 모수네투주맙의 전반적인 유익성-위해성 평가 결과가 긍정적이라고 생각함

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로 가교 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 질환은 '두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자의 치료'임
- 현재 소포성 림프종(FL) 치료는 항-CD20 단클론항체(리툭시맙 또는 오비누투주맙)와 CHOP; CVP; 플루다라빈; 또는 벤다무스틴을 포함하는 항암화학요법의 병용과 그 후 리툭시맙 유지 요법이 흔한 일차 요법임. 2차 치료의 경우 표준치료로 간주되는 치료는 없으며 리툭시맙, 벤다무스틴, 레날리도마이드와 리툭시맙의 병용요법이 사용되고 있음. 현재 두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자의 치료를 위해 NCCN 가이드라인에 따르면 PI2K 억제제인 Copanlisib과 EZH2 억제제인 Tazemetostat가 미국에서 희귀의약품으로 허가되어 있으나, 국내에서 허가받은 의약품은 없음. 따라서 국내에서 재발성/불응성 소포성 림프종은 미충족 의료수요가 있는 질병으로 남아 있으며 3차 치료로서 신청 시점에서 허가받은 기존 치료제는 없었음.
- 핵심임상시험인 GO29781은 재발성 또는 불응성 B-세포 비호지킨 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병이 있는 환자에서 단일제제로 그리고 아테졸리주맙과 병용한 모수네투주맙 증량 용량의 안전성, 유효성, PK를 평가한 라벨 공개, 다기관, 제1/2상 임상시험으로 중간분석 결과보고서 제출됨(CCOD 2021.3.15. / 2021.8.27.). 신청 용법용량(RP2D)과 적응증(R/R FL)에 해당하는 코호트는 B11 FL RP2D 코호트임
- 해당 시험은 2상 임상시험으로 대조군을 미설정함. RP2D에서 1/2/60/30 mg 일정으로 모수네투주맙 IV 단독요법을 투여받은 R/R FL 환자의 B11 FL RP2D 코호트에서 ≥2가지 이전 요법을 받은 R/R FL 환자 집단에서 IRF-평가 CR률은 57.8%(자료마감일 21.3.15), 60.0%(자료마감일 21.8.27)이었으며, 이는 과거 대조군의 CR률(14%) 보다 통계적으로 유의하게 높았음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 유럽 허가되어 있음.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국로슈	허가일	2023.11.3.
제품명	룬수미오주(모수네투주맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	V2.0.4 (2023.10.17)
주성분 및 함량	1 바이알(1 mL) 중, 모수네투주맙 1 mg 1 바이알(30 mL) 중, 모수네투주맙 30 mg		
효능·효과	두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 사이토카인 방출 증후군	·일반적인 의약품 감시활동 ·추가적 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	·첨부문서 ·전문가용 안내서 ·환자용 안내서
· 종양 발적		
· 종양 용해 증후군(TLS)		
· 중대한 감염		
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 없음	-	-
3. 중요한 부족정보		
· 장기간 안전성	·일반적인 의약품 감시활동 ·추가적 의약품 감시활동 - GO42909 연구	-
· 중증 및 말기 신장애 환자	·일반적인 의약품 감시활동	·첨부문서
· 중등증 및 중증 간장애 환자		