의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024.07.22.	접수번호	20240143713
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)한국로슈		
제 품 명		오크레부스피하주사(오크렐리주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		오크렐리주맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		용액주사제 1 바이알(23 밀리리터) 중 오크렐리주맙 920 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.12.16.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국 : 2024.09.13. / 유럽 : 2024.06.20.		
허가부서		바이오의약품정책과 바이오허가TF	허가담당자	박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 팀장
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 민아름 주무관, 배창준 연구관, 김호정 과장 (기시) (박혜원 주무관), 배창준 연구관, 김호정 과장 (기시) 김성민 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	인경실 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 임상적 독립증후군, 재발 완화형 다발성 경화증 및 활성 이차 진행형 다발성 경화증을 포함한 성인의 재발형 다발성 경화증(RMS, relapsing forms of multiple sclerosis)의 치료 2. 성인의 일차 진행형 다발성 경화증(PPMS, primary progressive multiple sclerosis)의 치료

○ 용법·용량

약의 라벨을 확인하여 올바른 제형(오크레부스주 또는 오크레부스피하주사)이 처방된 대로 올바른 경로로 환자에게 투여되고 있는지 확인하는 것이 중요하다. 오크레부스주 또는 오크레부스피하주사를 사용하여 오크레부스 치료를 시작할 수 있으며, 오크레부스주를 투여 중인 환자들은 오크레부스주 또는 오크레부스피하주사를 사용하여 치료를 지속할 수 있다. 1. 주사 반응에 대한 전처치 국소 및 전신 주사 반응의 위험을 줄이기 위해 이 약의 매 투여 직전에 덱사메타손 20mg(또는 이와 동등한 제제)과 항히스타민제(예: 로라타딘)를 경구 투여한다('3. 일반적 주의' 항 참조). 이 약의 매 투여 직전에 해열제(예: 아세트아미노펜) 투여를 고려할 수 있다. 2. 이 약의 투여 이 약은 정맥 주사용이 아니다. 이 약은 숙련된 의료전문가의 감독 하에 피하주사로만 투여한다('11. 적용상의 주의' 참조). 투여 전에 이 약을 냉장고에서 꺼내 실온이 되도록 한다. 초회 투여의 경우 중증 주사 반응 관리를 위해 주사 후 최소 한시간 동안 적절한 의료 지원이 가능한 환경에서 환자 모니터링을 권장한다. 후속 투여에서는 적절한 투여 환경(예: 병원 또는 가정)과 주사 후 모니터링은 치료담당 의사의 재량에 따라 결정한다.

이 약 23mL(920mg)를 약 10분 내에 복부에 피하 주사로 투여한다. 피하주사 주입 세트(예: 날개형/나비형) 사용을 권장한다. 피하주사 주입 세트에 남아 있는 잔량은 환자에게 투여하지 않는다.
배꼽 주변 5cm를 제외한 복부에 주사해야 한다. 이 약은 피부가 붉거나, 멍이나 압통이 있거나 딱딱한 부위, 혹은 모반 또는 흉터 등이 있는 부위에 주사하면 안 된다.

3. 용량 및 투여 일정
이 약은 6개월마다 920 mg을 피하주사한다.
초회 투여나 후속 투여에 대해 별도로 투여량을 나누지 않아도 된다.
이 약의 각 투여 사이에 최소 5개월 간격을 유지해야 한다.

4. 투여 지연 또는 누락
오크레부스가 계획대로 투여되지 않은 경우에는 가능한 빨리 투여하며, 다음 예정된 투여까지 기다리지 않는다. 오크레부스의 투여 간격은 6개월(최소 5개월)로 일정하게 유지되어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 활동성 감염이 있는 환자

2. 이상사례
1) 임상시험
오크렐리주맙의 안전성 프로파일은 오크렐리주맙을 정맥 또는 피하로 투여받은 재발형 다발성 경화증(RMS) 및 일차 진행형 다발성 경화증(PPMS) 환자 데이터를 기반으로 한다.
오크레부스의 안전성은 오크레부스주로 진행된 다발성 경화증 핵심 임상연구에 참여한 총 1311명의 환자들로부터 평가되었으며, 활성대조(RMS) 시험에 참여한 825명의 환자 및 위약대조(PPMS) 시험에 참여한 486명의 환자가 포함되었다. 임상시험에서 오크레부스주의 사용과 관련하여 보고된 약물이상반응을 표 1에 요약하였다. 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 주입 관련 반응과 기도 감염이다.
(1) 재발형 다발성 경화증
이 항에 기술된 약물이상반응은 재발형 다발성 경화증(RMS) 성인 환자에서 오크레부스의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 수행된 동일한 설계의 두 활성대조연구

WA21092, WA21093의 데이터에 기반하여 확인되었다. 두 시험에서 환자들은 6개월마다 오크레부스주 600mg (n=825)을 투여받거나(초회 투여는 300mg 씩 2주 간격으로 분할하여 정맥 주입, 후속 투여는 단회 600mg 정맥 주입), 인터페론 베타-1a (IFN) 44mcg (n=826)을 피하주사로 1주에 3회씩 투여받았다. 대조 연구 기간은 96주였다(이 약 4회 투여).

(2) 일차 진행형 다발성 경화증

이 항에 기술된 약물이상반응은 일차 진행형 다발성 경화증(PPMS) 성인 환자에서 오크레부스주 유효성과 안전성을 평가하기 위해 수행된 위약대조연구 WA25046의 데이터에 기반하여 확인되었다. 시험에 참여한 환자들은 6개월마다 오크레부스주 600mg (n=486) 또는 위약 (n=239)을 투여 받았다(전체 연구기간 동안 300 mg 씩 2주 간격으로 분할하여 정맥 주입).

약물이상반응의 빈도는 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100에서 <1/10) 로 정의되었다. 이상반응은 빈도 감소 순으로 나열되었다.

표 1. 오크레부스주 관련 이상반응

기관계 대분류 (MedDRA)	매우 흔하게	흔하게
감염 및 기생충 감염	상기도 감염, 비인두염, 인플루엔자	부비동염, 기관지염, 구강 헤르페스, 위장염, 기도 감염, 바이러스 감염, 대상포진, 결막염, 연조직염
혈액 및 림프계 장애		중성구 감소증
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		기침, 카타르
임상 검사	혈액 면역 글로불린 M 감소	혈액 면역 글로불린 G 감소
손상, 중독 및 시술 합병증		주입 관련 반응

이 약의 안전성은 이 약으로 진행된 다발성 경화증 임상연구에 참여한 총 312명의 환자들로부터 평가되었으며, 핵심 연구인 OCARINA II와 OCARINA I 환자가 포함되었다. 312명의 환자 중, OCARINA II 환자 181명과 OCARINA I 환자 118명이 이 약 920mg을 최소 1회 이상 투여 받았다.

이 약에서 관찰된 안전성은 피하 주사 투여로 관찰된 매우 흔한 약물이상반응인 주사 반응을 제외하고, 표 1에 요약된 오크레부스주의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였다.

(3) 임상시험에서 보고된 특정 약물 이상반응

① 주사 반응

관찰된 증상에 기반해 주사 반응(IR)은 전신 주사 반응과 국소 주사 반응으로 분류된다.

OCARINA II(오크렐리주맙 미경험 환자)에서 전신 주사 반응 및 국소 주사 반응과

함께 보고된 가장 흔한 증상은 두통, 오심, 주사 부위 홍반, 주사 부위 통증, 주사 부위 부종, 주사부위 소양증 등이었다. 118명이 첫 투여를 받았다. 이 환자 중 48.3%에서 주사 반응이 발생하였다. 118명의 환자 중, 11.0%와 45.8%의 환자가 각각 전신 주사 반응과 국소 주사 반응을 한 번 이상 경험했다. 주사 반응을 경험한 환자 중 대부분의 환자(82.5%)에서 주사 중이 아닌 주사 종료 후 24시간 이내에 주사 반응이 발생했다. 모든 주사 반응은 중대하지 않았으며 경증(71.9%) 내지 중등증(28.1%)이었다. 주사 반응의 지속기간 중앙값은 전신 주사 반응은 3일, 국소 주사 반응은 4일이었다. 모든 환자가 주사 반응에서 회복되었고, 이 중 26.3%는 대증적 치료가 필요하였다.

OCARINA I에서 125명의 환자가 이 약 1200mg을 1회 이상 투여받았다. 첫 투여를 받은 125명의 환자 중 16.0%의 환자가 한 번 이상의 전신 주사 반응, 64.0%의 환자가 한 번 이상의 국소 주사 반응을 경험했다. 두 번째 투여를 받은 104명의 환자의 전신 주사 반응과 국소 주사 반응 발생률은 각각 7.7%, 37.5%로 감소했다. 첫 번째 투여에서 모든 주사 반응은 중대하지 않았으며, 이 중 1건의 주사 반응을 제외한 모든 주사 반응은 경증 내지 중등증이었다. 두 번째 투여에서 모든 주사 반응은 중대하지 않았고 경증 내지 중등증이었다. 주사 반응을 경험한 환자의 21.2%, 17.9%는 각각 첫 번째 투여, 두 번째 투여 후 대증적 치료가 필요했다.

② 감염

오크레부스 치료와 관련된 중대한 감염 증가는 발생하지 않았다 (RMS 환자에서 중대한 감염 발생률은 인터페론 베타-1a에 비해 낮았고, PPMS 환자에서 중대한 감염 발생률은 위약과 유사하였다).

오크레부스주로 수행한 활성대조(RMS) 및 위약대조(PPMS) 임상시험에서 기도 감염 및 헤르페스 감염 (두 가지 감염 모두 주로 경증 내지 중등증)은 오크레부스 투여군에서 더 빈번하게 보고되었다.

활성대조(RMS) 임상시험에서 감염은 오크레부스주 투여군의 58.5%, 인터페론 베타-1a 투여군의 52.5%에서 발생했다. 심각한 감염은 오크레부스주 투여군의 1.3%, 인터페론 베타-1a 투여군의 2.9%에서 발생했다. 위약대조(PPMS) 임상시험에서 감염은 오크레부스주 투여군의 72.2%, 위약 투여군의 69.9%에서 발생했다. 심각한 감염은 오크레부스주 투여군의 6.2%, 위약 투여군의 6.7%에서 발생했다. RMS 및 PPMS 임상시험의 모든 환자들은 공개-라벨 단계에서 오크레부스주를 투여하였다. 심각한 감염의 발생률은 RMS 임상시험에서 2년차에서 3년차 사이에 증가가 관찰되었지만, 그 이후에는 관찰되지 않았다. PPMS 임상시험에서는 관찰되지 않았다.

③ 기도 감염

기도 감염 비율은 인터페론 및 위약과 비교하여 이 약으로 치료받은 환자에서 더 높았다. 감염은 주로 경증 내지 중등증이었고, 대부분 상기도 감염 (비인두염 포함)

과 기관지염(표 1 참조)이었다.
RMS 임상시험에서 오크레부스주 투여군의 39.9%, 인터페론 베타-1a 투여군의 33.2%가 상기도 감염을 경험하였으며, 오크레부스주 투여군의 7.5%, 인터페론 베타-1a 투여군의 5.2%가 하기도 감염을 경험하였다. PPMS 임상시험에서 오크레부스주 투여군의 48.8%, 위약 투여군의 42.7%가 상기도 감염을 경험하였으며, 오크레부스주 투여군의 9.9%, 인터페론 베타-1a 투여군의 9.2%가 하기도 감염을 경험하였다. 오크레부스주를 투여한 환자들에서 보고된 기도 감염은 주로 경증 내지 중등증이었다(80-90%).
④ 헤르페스
활성대조(RMS) 임상시험에서 헤르페스 감염은 인터페론 베타-1a 투여군에 비해 오크레부스주 투여군에서 더 빈번하게 보고되었으며, 대상 포진 (2.1% vs 1.0%), 단순 포진, (0.7% vs 0.1%) 및 구강 헤르페스 (3.0% vs 2.2%), 생식기 헤르페스 (0.1% vs 0%), 헤르페스 바이러스 감염 (0.1% vs 0%)이 포함되었다. 감염의 중증도는 주로 경증 내지 중등증이었고, 환자들은 표준요법으로 치료 시 회복되었다. 파종 헤르페스에 대한 보고는 없었다. 위약대조(PPMS) 임상시험에서 구강 헤르페스 환자 비율은 오크레부스주 투여군에서 더 높은 것으로 관찰되었다(2.7% vs 0.8%).
(4) 다발성 경화증 이외 자가면역 질환 임상시험에서 보고된 중대한 감염
오크레부스와 면역억제제(예: 장기 복용 스테로이드제, 비생물학적 및 생물학적 항류마티스 질병조절제 [DMARDS], 미코페놀레이트모페틸, 시클로포스파미드, 아자티오프린)의 병용은 다른 자가면역질환에서 연구되었다.
사용 가능한 데이터는 대부분 류마티스 관절염(RA) 환자를 대상으로 수행한 임상시험에서 수집되었으며, 오크레부스-면역억제제 투여군에서 비정형 폐렴, 사람 폐포자충 폐렴, 수두 폐렴, 결핵, 히스토플라스마증을 포함하며 이에 국한되지 않는 중대한 감염의 불균형이 관찰되었다. 이러한 감염 중 일부는 드물게 치명적이었다. 중대한 감염은 400mg 용량 투여군 또는 면역억제제-위약 투여군 대비 1000mg 용량 투여군에서 더 빈번하게 보고되었다.
이러한 임상시험에서 중대한 감염의 위험요인은 다른 동반질환, 면역억제제/스테로이드제 장기 복용 및 아시아 지역의 환자였다.
(5) 실험실 검사치 이상
① 면역글로불린
오크레부스주로 치료 시 임상연구의 대조기간 동안 총 면역글로불린 수치 감소가 발생하였고, 이는 주로 IgM 감소에 기인하였다.
활성대조(RMS) 임상시험에서, 오크레부스주 투여군에서 베이스라인에서 IgG, IgA 및 IgM이 정상하한치 미만으로 보고된 환자 비율은 각각 0.5%, 1.5% 및 0.1%였다. 치료 후 96주차에 오크레부스주 투여군에서 IgG, IgA 및 IgM이 정상하한치 미만으로 보고

된 환자 비율은 각각 1.5%, 2.4% 및 16.5%였다.
위약대조(PPMS) 시험에서, 오크레부스주 투여군에서 베이스라인에서 IgG, IgA 및 IgM이 정상하한치 미만으로 보고된 환자 비율은 각각 0.0%, 0.2% 및 0.2%였다. 치료 후 120주차에 오크레부스주 투여군에서 IgG, IgA 및 IgM이 정상하한치 미만으로 보고된 환자 비율은 각각 1.1%, 0.5% 및 15.5%였다.
오크레부스주의 핵심 임상시험(RMS 및 PPMS) 및 라벨-공개 연장시험(최대 노출기간 약 7년)으로부터 얻은 데이터를 통합한 결과, 면역글로불린 수치 감소와 중대한 감염 간에 명백한 연관성을 보였고, IgG에 대해 가장 뚜렷하게 나타난 것으로 확인되었다 (IgG가 정상하한치 미만인 기간 동안 0.5%의 환자가 중대한 감염을 경험하였다). 면역글로불린이 정상하한치 미만인 사례가 발생한 기간 동안 관찰된 중대한 감염과 이 약으로 치료받은 환자에서 관찰된 전체 중대한 감염의 유형, 중증도, 잠복기, 지속기간 및 결과는 일치하였다.
② 호중구
활성대조(RMS) 치료기간 동안 오크레부스주 투여군의 14.7%, 인터페론 베타-1a 투여군의 40.9%에서 호중구 감소가 관찰되었다. 위약대조(PPMS) 임상시험에서 호중구 감소를 나타낸 환자의 비율은 오크레부스 투여군(12.9%)이 위약 투여군(10.0%)보다 약간 높았다.
대부분의 호중구 감소는 일시적이었으며 (오크레부스주를 투여받은 특정 환자에서 환자당 한번만 관찰됨), 중증도는 1등급 및 2등급이었다.
전반적으로 오크레부스 투여군에서 약 1%가 3등급 또는 4등급 호중구 감소증을 경험하였고 감염과 시간적으로 연관되지 않았다.

3. 일반적 주의
1) 주입 관련 반응(IRR)과 주사 반응(IR)
주입 관련 반응은 오크레부스주와 관련이 있고 주사 반응은 이 약과 관련이 있다. 주입 관련 반응과 주사 반응은 사이토카인 방출 및/또는 기타 화학적 매개체와 관련이 있을 수 있다. 의사는 주입 관련 반응과 주사 반응이 투여 중 또는 투여 24시간 이내에 발생할 수 있음을 환자들에게 알려야 한다.
과민 반응(약에 대한 급성 알레르기 반응)도 발생할 수 있다. 주입 관련 반응과 주사 반응은 제1형(IgE-매개) 급성 과민 반응과 임상적으로 구별이 어려울 수 있다 (‘3. 일반적 주의’ 중 ‘2) 과민 반응’ 참조).
주사 반응의 위험을 줄이기 위한 전처치는 ‘용법용량’을 참조한다.
주사 반응의 증상은 주입 중이나 주입 후 24시간 이내에 발생할 수 있다. 최초 주입에서 보고 빈도가 더 높았다. 주사 반응은 국소 또는 전신 주사 반응일 수 있다.
국소 주사 반응의 일반적인 증상은 홍반, 통증, 부기 및 소양증 등이 있다. 전신 주

사 반응의 일반적인 증상은 두통 및 메스꺼움 등이 있다(‘2. 이상사례’ 참조). 이 약을 투여한 환자는 주입 완료 후 최소 한시간 동안 중증 주사 반응 이 나타나는지 관찰 되어야 한다. 후속 투여에서는, 적절한 투여 환경(예: 병원 또는 가정)과 주사 후 모니터링은 치료 의료진의 재량에 따라 결정한다. 만약 주사 반응이 나타나면 대증치료가 권장된다.
생명을 위협하는 주사 반응의 징후가 있으면 즉시 이 약 사용을 중지하고 지지 요법을 받아야 한다. 이 환자들은 오크레부스 사용을 영구적으로 중단한다.
중증 주사 반응 을 경험한 경우 즉시 주입을 중단하고 대증치료를 받아야 한다. 주사는 모든 증상이 해소된 후에만 완료되어야 한다.
2) 과민 반응
과민증은 주사 반응과 증상으로 구분하기 어려울 수 있다. 과민 반응은 모든 투여 중 나타날 수 있지만 일반적으로 첫 투여 중에는 나타나지 않는다. 후속 투여에서 이전에 경험한 것보다 중증의 증상 또는 새로운 중증의 증상을 경험하는 경우, 잠재적인 과민 반응을 즉시 고려해야 한다. 과민반응이 의심되는 경우 즉시 투여 및 치료를 영구 중단해야 한다. 오크렐리주맙 또는 어떠한 첨가제에 대해 IgE-매개 과민성이 알려진 환자에게는 투여하지 않는다(‘1. 다음 환자에는 투여하지 말 것’ 참조).
3) 감염
활성 감염이 있는 환자는 감염이 해소될 때까지 오크레부스의 투여를 보류한다.
(1) 진행 다초점 백색질 뇌증 (PML)
오크레부스를 포함한 항-CD20 항체를 투여한 환자들에서 PML을 유발하는 존커닝햄(JC) 바이러스 감염이 관찰되었으며, 대부분 위험 인자(예: 환자군, 면역억제제와 복합치료)와 연관되었다. 오크레부스에 대한 보고율은 약 100,000 명 중 1건이다.
PML의 위해성을 배제할 수 없기 때문에 의사는 다발성 경화증의 재발과 유사할 수 있는 신경학적 신호나 증상의 발병 또는 악화를 포함하는 PML의 조기 징후 및 증상에 주의를 기울여야 한다.
PML이 의심될 경우 오크레부스의 투여를 보류한다. PML을 평가하기 위하여 가급적 조영제를 사용한 MRI (투여 전 MRI와 비교), JC 바이러스 DNA 검출을 위한 뇌척수액 확증 검사 및 반복적 신경학적 평가를 포함하는 것을 고려한다.
PML이 확진되면, 치료를 영구 중단한다.
(2) B형 간염 재활성화
전격성 감염, 간부전 및 사망을 초래하기도 하는 B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화가 항-CD20 항체로 치료한 환자들에서 보고된 바 있다.
오크레부스로 치료를 시작하기에 앞서 국내 가이드라인에 따라 모든 환자에게 HBV 스크리닝이 시행되어야 한다. 활성 B형 간염 바이러스(HBV)를 보유한 환자(즉,

HBsAg 및 항 HB 검사 결과 양성으로 확인된 활동성 감염)는 오크레부스를 투여하지 말아야 한다.
혈청검사 시 양성(즉, HBsAg 음성 및 HBcAb 양성 [HBcAb+]; HBV 보균자 [표면 항원 양성, HBsAg+])인 환자는 치료 시작 전에 간질환 전문의와 상의하며, B형 간염 재활성화를 예방하는 국내 진료 기준에 따라 모니터링 및 관리되어야 한다.
4) 투여 중 또는 투여 전후 면역억제제의 사용
면역억제제 치료 후 이 약의 투여를 시작하거나 또는 오크레부스의 투여 후 면역억제제 치료를 시작하는 경우 약력학적 효과 중첩의 잠재적인 가능성을 고려해야 한다(‘13. 전문가를 위한 정보’ 중 ‘1) 약리작용 정보’ ‘(1) 작용기전’ 참조). 오크레부스를 처방할 때 다른 다발성 경화증 질병조절 치료제의 약력학을 고려해야 한다. 오크레부스와 다른 다발성 경화증 질병조절 치료제의 병용에 대해서는 연구되지 않았다.
5) 백신 접종
오크레부스 투여 후 생백신 또는 약독화 생백신을 사용한 예방 접종의 안전성에 대하여 연구되지 않았으며, 오크레부스로 치료하는 동안 및 B 세포가 충분해질 때까지 생백신 또는 약독화 생백신을 사용한 예방 접종은 권장되지 않는다. 임상시험에서 B 세포가 충분해질 때까지 걸린 시간의 중앙값은 72주였다.
오크레부스주로 2년 이상 치료한 후 폐렴구균(S. pneumoniae), 볼거리, 풍진, 수두에 대해 항체 역가가 양성인 환자의 비율은 베이스라인에서의 비율과 대체로 유사했다. 무작위 라벨-공개 연구에서 오크레부스주로 치료 받은 재발형 다발성 경화증 환자는 파상풍 톡소이드, 23가 폐렴구균 다당체, 키홀 림펫 헤모시아닌(KLH) 신생항원 및 계절성 인플루엔자 백신에 대해 감소된 수준이기는 하지만 체액성 반응을 나타낼 수 있었다. 그렇지만 오크레부스로 치료받는 환자는 불활화 계절성 독감 백신으로 접종하는 것이 권장된다.
오크레부스로 치료를 시작하기 전에 의사는 환자들의 예방 접종 상태를 검토해야 한다. 백신 접종이 필요한 환자는 오크레부스 투여를 시작하기 최소 6주 전에 예방 접종을 완료해야 한다.
■ 오크렐리주맙 자궁 내 노출 및 신생아와 유아에서 생백신 또는 약독화 생백신 예방 접종
모체가 임신 중 오크레부스에 노출된 신생아 및 유아는 B 세포 고갈 가능성이 있으므로 B 세포 수치가 회복될 때까지 생백신 또는 약독화-생백신을 사용한 예방 접종을 연기하는 것이 권장된다. 따라서, 신생아와 유아의 예방 접종 전 CD19 양성 B세포 수치 측정이 권장된다. 생백신 또는 약독화 생백신을 제외한 모든 백신 접종은 국내 예방 접종 일정을 따르며, 백신 접종의 효능이 감소될 수 있으므로 개인이 방어적 면역 반응을 일으킬 수 있는지 여부를 확인하기 위해 백신 유도 반응 역가 측

정을 고려하는 것이 권장된다.
6) 남용 및 의존
이 약의 남용 및 의존과 관련한 연구는 수행되지 않았다.
7) 운전 및 기계 조작
오크레부스가 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향은 없거나 경미하다.
8) 악성 종양
임상시험에서 오크레부스주를 투여한 환자들에서 대조군 대비 악성 종양이 증가하는 것으로 관찰되었다. 발생률은 다발성 경화증 환자군에서 예상되는 범위(background rate) 이내였다. 활성 악성 종양을 갖는 것으로 확인된 환자는 오크레부스주를 투여하지 말아야 한다. 악성 종양의 위험인자가 확인된 환자와 악성 종양 재발 여부를 적극적으로 모니터링하고 있는 환자는 개인의 유익성 위험을 고려해야 한다. 환자는 지침에 따라 표준 유방암 검진을 받아야 한다.
임상시험 기간 중 비흑색종 피부암의 발생률은 낮았고 치료군 간 불균형은 없었다. 치료 3년과 4년 사이에 기저 세포암으로 인해 발생률의 증가가 관찰되었으며, 그 이후에는 관찰되지 않았다. 발생률은 다발성 경화증 환자군에서 예상되는 범위 이내였다.

4. 상호작용
CYP 및 다른 대사 효소 또는 수송체를 통한 약물 상호작용이 예상되지 않기 때문에 공식적인 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

5. 가임여성 및 남성, 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 피임 및 수태능
임신 가능성이 있는 여성은 오크레부스투여기간 동안 및 오크레부스의 마지막 용량 후 6개월 동안 피임법을 사용해야 한다. (‘13. 전문가를 위한 정보’ 중 ‘2) 약동학적 정보’ ‘(4) 배설’ 및 ‘4) 비임상 정보’ ‘(3) 수태능 장애’ 참조).
2) 임부
오크레부스는 면역글로불린 G1 아형의 인간화 단클론 항체이며 면역글로불린은 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있다. 모체에 대한 치료의 잠재적인 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위해성을 상회하는 경우가 아니라면, 임신 중 오크레부스 투여를 피해야 한다.
임부에 대한 임상시험에서의 잘 통제된 충분한 자료는 없으나, 일시적인 말초 B 세포 고갈과 림프구 감소증이 임신 중 다른 항-CD20 항체에 노출된 모체에서 태어난 영아에서 보고되었다(‘13. 전문가를 위한 정보’ 중 ‘4) 비임상 정보’ ‘(4) 생식독성’ 참조).

임신 중 모체 자궁이 오크레부스에 노출된 신생아 및 영아는 생백신 또는 약독화-생백신을 사용한 예방 접종을 연기하는 것이 권장된다. 모체가 오크레부스에 노출된 신생아 또는 영아의 B 세포 수치에 대한 연구는 수행되지 않았으며, 잠재적인 B 세포 고갈 기간은 알려지지 않았다(‘3. 일반적 주의’ 중 ‘5) 백신 접종’ 참조).

3) 분만 및 출산

오크레부스의 분만 및 진통 시의 안전성은 확립되지 않았다.

4) 수유부

이 약이 인간의 모유로 이행되는지 여부 또는 이 약이 모유를 수유 받는 소아와 모유 생성에 미치는 영향는 알려져 있지 않다. 동물 시험에서 이 약이 모유로 이행됨이 확인되었다(’13. 전문가를 위한 정보’ 중 ‘4) 비임상 정보’ ‘(4) 생식독성’ 참조). 인간 IgG는 인간의 모유로 이행되며, 오크렐리주맙의 흡수가 B 세포를 고갈시킬 가능성과 관련하여 알려진 바가 없으므로 여성은 오크레부스로 치료받는 동안 수유를 중단하도록 권고되어야 한다.

6. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성에 대한 연구는 수행되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 고령자에서의 안전성 및 유효성에 대한 연구는 수행되지 않았다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에 대한 오크레부스의 안전성과 유효성은 공식적으로 연구되지 않았다. 임상시험에 경증 신장애 환자가 포함되었다. 오크레부스는 단클론 항체로 신장 배설보다는 이화작용을 통해 소실되므로 신장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않을 것으로 예상된다(‘13. 전문가를 위한 정보’ 중 ‘2) 약동학적 정보’ ‘(5) 특수집단에서의 약동학’ 참조).

9. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에 대한 오크레부스의 안전성과 유효성은 공식적으로 연구되지 않았다. 임상시험에 경증 간장애 환자가 포함되었다. 오크레부스는 단클론 항체로 간 대사보다는 이화작용을 통해 소실되므로 간장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않을 것으로 예상된다(‘13. 전문가를 위한 정보’ 중 ‘2) 약동학적 정보’ ‘(5) 특수집단에서의 약동학’ 참조).

10. 과량 투여

오크레부스의 허가된 정맥 주입 용량보다 고용량에 대한 임상시험에서의 경험은 제한적이다. 현재까지 다발성 경화증 환자에 최대로 투여된 용량은 2000mg이며, 2주 간격으로 1000mg씩 정맥 주입으로 분할투여(재발 완화형 다발성 경화증에 대한 2상 용량탐색시험) 및 1200mg으로 피하주사(1b상 용량 탐색시험) 되었다. 약물이상반응은 오크레부스의 핵심임상시험에서 확인된 안전성 프로파일과 일치하였다.

과량투여 시 특별한 해독제는 없다. 즉시 주입 또는 주사를 중지하고 주입 관련 반응 또는 주사 반응에 대해 환자를 관찰한다('3. 일반적 주의' 중 '1) 주입 관련 반응(IRR)과 주사 반응(IR)' 참조).

11. 적용상의 주의

이 약은 의료전문가에 의해 무균 조제되어야 한다.

이 약은 피하 주사 전용, 단회 투여의 바로 사용 가능한 용액으로, 다른 약물과 희석하거나 혼합해서는 안 된다.

이 약은 육안으로 검사하여 이물이나 변색이 없는지 확인해야 한다. 변색되었거나 용액에 다른 이물질이 포함된 경우 용액을 사용하지 않는다.

1) 주사 준비

사용 전, 냉장 보관된 약을 실온에 꺼내 실온이 되도록 한다.

이 약액을 바이알로부터 주사기와 이동용 주사침 (21G 권장)으로 모두 빼낸다.

이동용 주사침을 제거하고 24-26G 주사침을 포함하는 피하주사 주입 세트(예: 날개형/나비형)를 부착한다. 투여 시 잔량이 0.8 mL을 넘지 않도록 하는 피하주사 주입 세트를 사용한다.

피하주사 주입 라인을 이 약 용액으로 채워 주입 라인에서 공기를 제거하고 주사침에 용액이 도달하기 전에 중지한다.

주입 라인을 채우고 주사기에서 과량의 양을 배출한 후 주사기에 정확히 23 mL의 용액이 들어있는지 확인한다.

주사침이 막히지 않도록 즉시 투여한다.

이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으므로 즉시 투여할 것을 권장한다. 즉시 투여하지 않을 경우, 아래 '2) 주사기 보관'을 참고한다. 이미 피하주사 주입 세트에 부착하여 준비했던 주사기는 보관하지 않는다.

2) 주사기 보관

- 투여량을 즉시 투여하지 않을 경우, 무균 기법을 이용하여 바이알에서 이 약의 전체 용량을 주사기로 취한다(피하주사 주입세트의 초기 배출 용량을 고려). 이동용 주사침을 주사기 잠금 캡으로 교체한다. 보관을 위해서는 피하주사 주입 세트를 부착하지 않는다.

• 즉시 사용하지 않는 경우, 캡을 닫은 주사기는 2° C ~ 8° C에서 최대 72시간(3일) 동안 냉장 보관할 수 있으며, 이후 25° C 이하의 주변 온도에서 확산주광(diffuse daylight) 하에서 8시간 보관할 수 있다.
• 준비된 주사기가 2° C ~ 8° C에서 보관되었다면, 투여 전 실온이 되도록 해야 한다.

3) 배합적합성

이 약과 폴리프로필렌(PP), 폴리카보네이트(PC), 폴리에틸렌(PE), 폴리염화비닐(PVC), 폴리우레탄(PUR) 및 스테인리스 스틸 간의 부적합성은 관찰되지 않았다.

4) 사용하지 않은 제품 및 사용기한이 지난 제품의 폐기

의약품의 환경 누출을 최소화하여야 한다. 의약품은 폐수를 통해 버리지 않아야 하며, 가정 폐수를 통한 폐기를 피해야 한다. “폐의약품 수거 시스템”이 있는 지역은 이를 활용한다.

주사기 및 다른 날카로운 의료 제품의 사용 및 폐기와 관련하여 다음 사항을 엄격히 준수해야 한다:

• 주사침과 주사기는 절대 재사용하지 않는다.
• 사용한 주사침 및 주사기는 모두 샤프 컨테이너(뚫림 방지 일회용 수거함)에 버린다.

사용하지 않은 제품이나 폐기물은 관련 규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 바이알을 2-8° C에서, 차광을 위해 원래 포장된 상자에 넣어서 보관한다.
2) 얼리거나 흔들지 않는다.
3) 필요한 경우, 개봉하지 않은 바이알을 25° C 이하에서 12시간까지 보관할 수 있다. 즉, 개봉하지 않은 바이알은 냉장고에서 꺼내 25° C 이하에서 보관한 총 시간이 12시간을 초과하지 않는 선에서 냉장고에 다시 넣을 수 있다.
4) 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않는다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

(1) 작용기전

오크렐리주맙은 CD20 발현 B세포를 선택적으로 표적으로 하는 재조합 인간화 단클론 항체이다.

CD20은 전구 B세포, 성숙 및 기억 B세포에는 나타나지만, 림프구성 줄기세포 및 형질 세포에는 발현되지 않는 세포 표면 항원이다.

오크렐리주맙의 다발성 경화증에 대한 임상적 치료 효과의 정확한 기전이 완전히

밝혀지지 않았지만 CD20을 발현하는 B세포 수와 기능 감소를 통한 면역조절과 관련된 것으로 추정된다. 오크렐리주맙은 세포 표면에 결합한 후, 항체 의존성 세포 매개 식균작용(ADCP), 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC), 보체 의존성 세포독성(CDC) 및 세포 자멸사를 통해 CD20 발현 B세포를 선택적으로 고갈시킨다. B세포 재구성 및 체액 면역 능력은 유지된다. 또한, 선천 면역과 총 T세포수는 영향을 받지 않는다.

■ 약력학적 효과

오크레부스 치료 시 예상되는 약리학적 효과로 치료 후 14일차에 (첫 번째 평가 시점) 혈액 내 CD19 양성 B세포의 빠른 고갈을 유발한다. 이는 치료기간 내내 지속되었다. 오크레부스주는 CD20 인식을 방해하기 때문에 B세포 수 분석에 CD19를 사용하여 분석한다(’13.전문가를 위한 정보’ 중 ‘1) 약리작용 정보 (1) 작용기전’ 참조).

3상 시험에서 최대 5%의 환자가 오크레부스주 투여 사이 적어도 한 시점에서 B 세포 과다(정상하한치(LLN) 초과 또는 베이스라인)가 나타났다. B세포 고갈 정도와 지속기간은 일차 진행형 다발성 경화증 및 재발형 다발성 경화증 시험에서 일관되게 나타났다.

오크레부스주의 마지막 주입 후 최장 추적관찰 기간(2상 WA21493, N=51)에 따르면 B세포 과다 시간(베이스라인/정상하한치로 회복 중 먼저 도래한 시점)의 중앙값은 72주였다(범위 27-175주). 전체 환자의 90%가 마지막 주입 후 약 2.5년 내에 B세포가 정상하한치 또는 베이스라인으로 회복되었다.

(2) 면역원성

면역원성 데이터는 검사 감도와 특이성에 많은 영향을 받는다. 또한, 검사에서 관찰된 양성 발생률은 검체 취급, 검체 채취 시기, 약물 간섭, 병용 약물 및 기저 질환 등의 여러 요인에 의해 영향을 받을 수 있다. 따라서, 이 약의 항체 발생률을 다른 제품의 항체 발생률과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

임상시험 OCARINA Ⅱ 및 OCARINA Ⅰ에서 오크렐리주맙에 대한 치료 후 항약물 항체(ADA)가 발생한 환자는 없었다. OCARINA Ⅰ에서 이 약으로 치료받은 환자에서 치료 후 발생한 항-rHuPH20(히알루로니다제) 항체 발생률은 2.3%(3/132)였다. OCARINA Ⅱ의 환자 중 치료 후 항-rHuPH20 항체가 발생한 환자는 없었다.

2) 약동학적 특성

다발성 경화증 연구에서 오크레부스의 약동학은 시간 의존적인 청소율을 보이는 2-구획 모델로 기술되었으며, IgG1 단일클론 항체에서의 전형적인 PK 변수를 보였다. 청소율과 중심 분포용적은 0.17 L/day 및 2.78 L로 추정되었고, 말초 분포용적과 구획간 청소율은 2.68 L 및 0.294 L/day로 추정되었으며, 초기 시간 의존적인 청소율은 0.0489 L/day였고 33주 반감기로 감소되었다.

이 약 920mg 투여 후 추정 평균 노출(24주 투여 간격 동안 AUC)은 3730μg/mL・day였다. OCARINA Ⅱ 시험에서 이 약 920mg 투여 후에 일차 PK 평가변수 AUCW1-12는 오크레부스주에 비열등한 것으로 나타났다. AUCW1-12에 대한 기하 평균 비(GMR)는 1.29(90% CI: 1.23-1.35)였다.

(1) 흡수

이 약 920mg 투여 후 추정 생체이용률은 81%였으며, 평균 Cmax는 132μg/mL였고, 약 4일(범위 2 - 13일) 후 Tmax에 도달하였다.

(2) 분포

집단 약동학에서 중심분포용적은 2.78L로 추정되었다. 말초 분포용적 및 구획간 청소율은 2.68 L 및 0.294 L/day로 추정되었다.

(3) 대사

항체는 주로 이화작용을 통해 소실되므로 오크레부스의 대사와 관련하여 직접적으로 수행한 연구는 없다.

(4) 배설

일정 청소율은 0.17 L/day로 추정되었으며, 초기 시간-의존적 청소율은 0.0489 L/day로 33주 반감기로 감소되었다. 최종 반감기는 26일이었다.

(5) 특수집단에서의 약동학

① 소아 집단

소아 및 18세 미만 청소년에서 오크레부스의 약동학 관련 연구는 수행되지 않았다.

② 고령자 집단

65세 이상 고령자에서 오크레부스의 약동학 관련 연구는 수행되지 않았다.

③ 신장애 환자

신장애 환자를 대상으로 한 공식적인 약동학 시험은 수행되지 않았다. 임상시험에 경증 신장애 환자가 포함되었으나, 해당 환자들에서 오크레부스의 약동학 변화는 관찰되지 않았다.

④ 간장애 환자

간장애 환자를 대상으로 한 공식적인 약동학 시험은 수행되지 않았다. 임상시험에 경증 간장애 환자가 포함되었으나, 해당 환자들에서 오크레부스의 약동학 변화는 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

오크레부스주

① 재발형 다발성 경화증

오크레부스의 유효성 및 안전성은 재발형 다발성 경화증 환자(McDonald 진단기준 2010에 따름)를 대상으로 수행한 동일한 설계의 두 개의 무작위배정, 이중눈가림, 이중위약, 활성대조시험에서 평가되었다. 시험의 설계와 환자군 베이스라인 특성은

표 2에 요약되었다.

인구통계학적 및 베이스라인 특성은 두 치료군 간에 균형을 이루었다. 오크레부스 투여군(A군)은 6개월마다 600 mg을 투여 받았으며(초회 투여는 2주 간격으로 300 mg 씩 2회 분할 정맥 주입), 후속 투여는 단회 600 mg 정맥 주입으로 투여되었다. B군 환자들은 인터페론 베타-1a(레비프®) 44 mcg을 피하주사(s.c.)로 1주에 3회 투여받았다.

핵심 임상 및 MRI 유효성 결과는 표 3 및 그림 1에 기술하였다.

표 2. 시험 설계 및 인구통계학적 특성

	Study 1		Study 2	
시험 제목	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
시험 설계				
대상 환자군	재발형 다발성 경화증 환자			
스크리닝 시 질병 병력	이전 2년 동안 최소 2회 재발 또는 이전 1년 동안 1회 재발; EDSS 0 이상 5.5 이하			
시험기간	2년 (96주)			
중재군	A군: 오크레부스 600 mg B군: 인터페론 베타-1A (레비프®), 44 mcg s.c. (IFN)			
베이스라인 특성	이 약 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	이 약 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
평균 연령 (세)	37.1	36.9	37.2	37.4
성별 분포 (남성 %/여성 %)	34.1/65.9	33.8/66.2	35.0/65.0	33.0/67.0
다발성 경화증 증상 발현 이후 기간의 평균/중앙값 (년)	6.74/4.88	6.25/4.62	6.72/5.16	6.68/5.07
진단 후 유병기간의 평균/중앙값 (년)	3.82/1.53	3.71/1.57	4.15/2.10	4.13/1.84
지난 1년 동안 평균 재발 횟수	1.31	1.33	1.32	1.34
평균 Gd 조영증강 T1 병변 수	1.69	1.87	1.82	1.95
평균 T2 병변 수	51.04	51.06	49.26	51.01
Gd 조영증강 T1 병변을 갖는 환자 비율	42.5	38.1	39.0	41.4
평균 EDSS	2.82	2.71	2.73	2.79

표 3. WA21092 및 WA2109시험에서 핵심 임상 및 MRI 평가변수

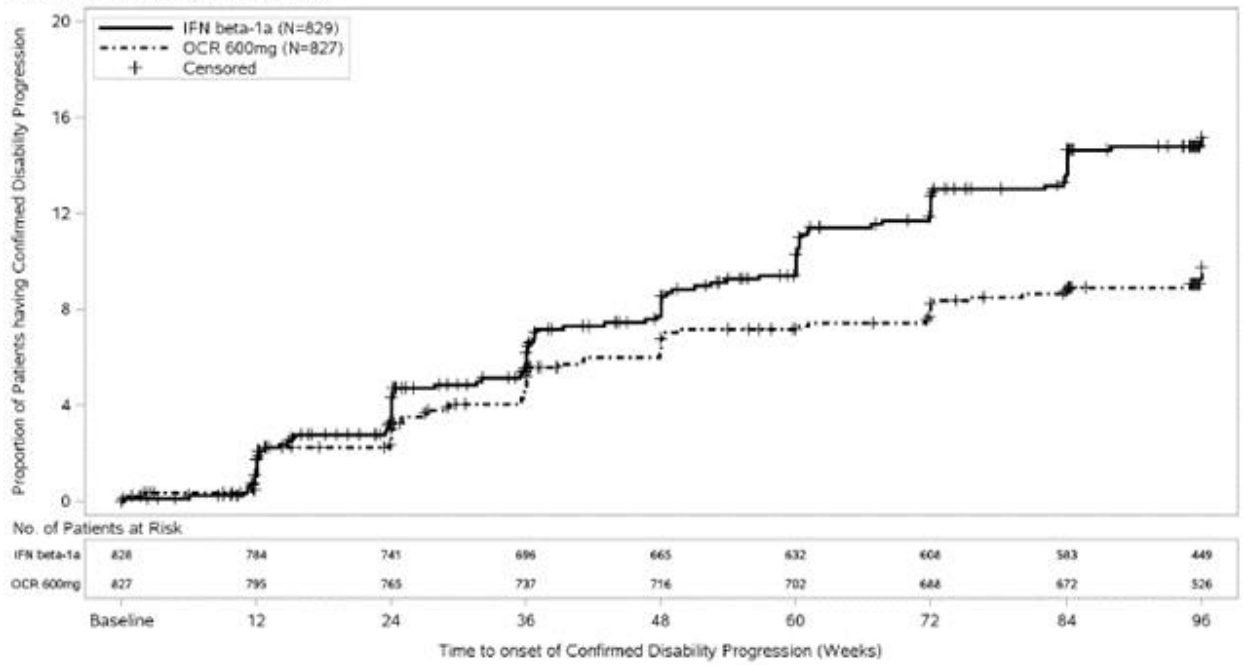
	Study 1: WA21092	Study 2: WA21093

평가변수	(OPERA I)		(OPERA II)	
	오크레부스 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	오크레부스 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
임상적 평가변수				
연간 재발률 (일차 평가변수)	0.156	0.292	0.155	0.290
상대적 감소	46% (p<0.0001)		47% (p<0.0001)	
12주 동안 확인된 장애 진행을 보인 환자 비율[2]	오크레부스 9.8% vs IFN 15.2% 40%			
위험 감소 (통합 분석[1])	(p=0.0006)			
MRI 평가변수				
MRI 스캔 당 T1 Gd 조영 증강 병변의 평균 개수	0.016	0.286	0.021	0.416
상대 감소	94% (p<0.0001)		95% (p<0.0001)	
MRI 스캔 당 새로운 및/또는 크기가 증가된 T2 고신호강도 병변의 평균 개수	0.323	1.413	0.325	1.904
상대 감소	77% (p<0.0001)		83% (p<0.0001)	

[1] Study 1 및 2로부터 전향적으로 통합된 데이터

[2] 베이스라인 점수가 5.5 이하인 환자의 경우 베이스라인 확장형 장애상태척도(EDSS) 점수로부터 최소 1.0점 또는 베이스라인 점수가 5.5초과인 경우 최소 0.5점 증가로 정의됨; 96주차에 Kaplan-Meier 추정치

그림 1. 이중눈가림 치료 기간 동안 발생한 신경학적 악화의 초기 사례를 동반한 최소 12주 동안 지속된 확인된 장애 진행(CDP) 발생 시점까지의 Kaplan-Meier Plot(통합 ITT 환자군)*



일차 평가변수는 연간 재발률로 오크레부스 600mg 투여 시 인터페론 베타-1a 44㎍ SC와 비교하여 임상시험 WA21092, WA21093에서 각각 46% 및 47%의 감소를 보였다(모두 p<0.0001). 또한 12주 동안 확인된 장애 진행을 보인 환자 비율(12주 CDP)은 WA21092/WA21093 통합분석에서 40% 위험 감소를 입증하였으며, WA21092에서 43%(P=0.0139) 및 WA21093에서 37%(P=0.0169)로 각각의 임상시험에서도 유의한 위험 감소가 확인되었다. 12주 CDP 결과와 일관되게 24주 동안 확인된 장애 진행을 보인 환자 비율(24주 CDP)도 통합분석에서 40% 위험 감소가 확인되었으며, WA21092에서 43%(P=0.0278), WA21093에서 37%(P=0.0370)로 각각의 임상시험에서도 유의한 위험 감소가 확인되었다.

WA21092/WA21093 통합분석 시 오크레부스의 투여는 인터페론 베타-1a 대비 최소 12주 동안 확인된 장애 개선을 보인 환자 비율(12주 CDI)의 33% 증가와 관련된다(P=0.0194). 12주 CDI는 WA21092에서 61%(p=0.0106) 상대 증가가 확인되었으나, WA21093에서는 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(14% 상대 증가, P=0.4019).

* 사전에 지정된 OPERA Ⅰ & Ⅱ 통합분석

최소 12주 동안 지속된 확인된 장애 진행(CDP)까지 걸리는 시간에 대한 사전 지정된 통합 분석 결과(오크레부스는 인터페론 베타-1a에 비해 40% 위험 감소, p=0.0006)는 최소 24주 동안 지속된 결과와 매우 일치하였다(오크레부스는 인터페론 베타-1a에 비해 40% 위험 감소, p=0.0025).

② 일차 진행형 다발성 경화증

오크레부스의 유효성 및 안전성은 일차 진행형 다발성 경화증 환자를 대상으로 수행한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조시험(WA25046)에서 평가되었다. 연구의 설계와 환자군 베이스라인 특성은 표 4에 기술하였다.

인구통계학적 및 베이스라인 특성은 두 치료군 간에 균형을 이루었다.

오크레부스 투여군(A군)은 6개월마다 600mg을 투여받았으며 (2주 간격으로 300 mg씩 2회 정맥 주입), B군은 위약을 투여받았다. 3상 PPMS 시험에서 환자들에게 치료기간 동안 600mg을 300mg씩 2회에 걸쳐 정맥 주입하였다. RMS에서 600mg 주입과 PPMS에서 300mg씩 2회 분할주입은 일관된 약동학/약력학적 프로파일을 입증하였다. 600mg 단회주입 또는 300mg씩 2회 분할주입과 무관하게 주입 당 IRR 프로파일은 유사하였지만('2. 이상사례' 및 '13. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 정보' 참조), 300mg씩 2회 분할주입 용법이 전체적으로 주입 횟수가 더 많기 때문에 총 IRR수가 더 많았다. 따라서, 오크레부스 초회 투여 이후에는 총 주입 횟수(예방적 메틸프레드니솔론 노출을 동반) 및 주입 관련 반응을 위해 줄이기 위해 600mg 단회주입이 권장된다.

표 4. WA25046 시험 설계 및 베이스라인 특성

시험 제목	Study WA25046 ORATORIO (n=732)	
연구 설계		
대상환자군	일차 진행형 다발성 경화증 환자	
시험기간	사례 기반 (최소 120주 및 확인된 장애 진행 사례 253건) 추적관찰 기간 중앙값: 이 약 3.0년, 위약 2.8년	
스크리닝 시 질병 병력	연령 18-55세, EDSS 3.0 - 6.5	
치료군	Group A: 이 약 600 mg Group B: 위약, 2:1 무작위배정	
베이스라인 특성	이 약 600 mg (n=488)	위약 (n=244)
평균 연령 (세)	44.7	44.4
성별 분포 (남성 %/여성 %)	51.4/48.6	49.2/50.8
다발성 경화증 증상 발현 후 기간의 평균/중앙값 (년)	6.7/6.0	6.1/5.5
PPMS 진단 후 유병기간의 평균/중앙값 (년)	2.9/1.6	2.8/1.3
평균 EDSS	4.7	4.7

핵심 임상 및 MRI 유효성 결과는 표 5 및 그림 2에 기술하였다.

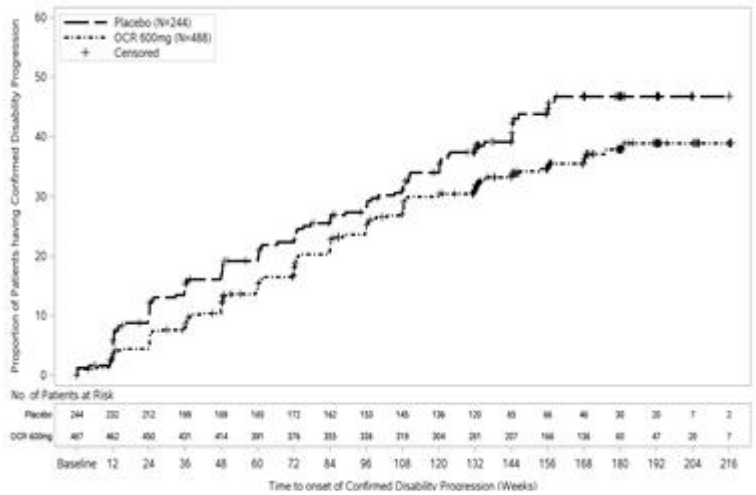
표 5. 시험 WA25046(PPMS) 핵심 임상 및 MRI 평가변수

	Study 3 WA25046 (Oratorio)

평가변수	오크레부스 600 mg (n=488)	위약 (n=244)
임상적 평가변수		
일차 유효성 평가변수	30.2%	34.0%
12주 동안 확인된 장애 진행을 보인 환자 비율[1] (일차 평가변수)	24% (p=0.0321)	
위험 감소		
MRI 평가변수		
베이스라인 대비 120주차 T2 고신호강도 병변 용적 변화율	-3.4 (p< 0.0001)	7.4

[1] 베이스라인 점수가 5.5 이하인 환자의 경우 베이스라인 EDSS 점수로부터 최소 1.0점 증가, 또는 베이스라인 점수가 5.5인 초과인 경우 최소 0.5점 증가로 정의됨. 120주차 Kaplan-Meier 추정치

그림 2. 이중눈가림 치료 기간 동안 발생한 신경학적 악화의 초기 사례를 동반한 최소 12주 동안 지속된 확인된 장애 진행(CDP) 발생 시점까지의 Kaplan-Meier Plot (통합 ITT 환자군)*



* 분석에 포함된 모든 환자들은 최소 120주 동안 추적관찰되었다. 일차 분석은 사례 기반으로 수행되었다.

일차 평가변수는 12주 동안 확인된 장애 진행을 보인 환자 비율(12주 CDP)로 오크레부스 투여 시 위약 대비 24%의 유의한 위험 감소가 확인되었다(P=0.0321). 이차 평가변수인 24주 동안 확인된 장애 진행을 보인 환자 비율(24주 CDP)의 25% 위험 감소(P=0.0365) 및 베이스라인 대비 120주차 Timed 25-Foot Walk 변화율의 29% 상대 감소(P=0.0404)는 표 5의 일차 평가변수를 뒷받침한다. 또한, 오크레부스 투여 시 위약 대비 T2 고신호강도 병변 용적 변화율이 3.4% 감소하였으며(P=0.0001), 뇌용적은 17.5% 감소하였다(24주차-120주차, P=0.0206). SF-36 신체요인 요약의 베이스라인

대비 평균 변화에서는 위약 대비 유의한 차이를 보이지 않았다.
사후분석은 연장된 대조 기간(ECP) 동안 수행되었으며, 이 기간은 이중눈가림 치료 및 라벨-공개 연장(OLE)으로 진행 또는 시험 치료 중단 시까지 대조 추적관찰 기간 약 9개월이 포함되었다. EDSS≥7.0의 24주 확인된 장애 진행(24W-CDP의 EDSS≥7.0, 휠체어 사용까지의 시간)을 보인 환자 비율은 144주차에 위약군에서 9.1% 대비 오크레부스 투여군에서 4.8%였으며, ECP 동안 휠체어 사용까지의 시간의 위험이 47% 감소되었다(HR 0.53, [0.31, 0.92]). 이러한 결과는 본질적으로 탐색적이었으며 눈가림 해제 후 데이터를 포함하였다.
오크레부스 피하주사
① OCARINA Ⅱ
임상시험 CN42097(OCARINA Ⅱ)은 RMS 또는 PPMS 환자를 대상으로 오크레부스주와 오크레부스피하주사의 약동학, 약력학, 안전성, 면역원성, 방사선학적 및 임상적 효과를 평가하기 위해 수행된 다기관, 무작위 배정, 공개 라벨, 평행군 시험이다. OCARINA Ⅱ는 주사/주입 후 최대 12주까지의 농도 시간 곡선하 면적(AUCW1-12)에 대한 일차 PK 평가변수를 기반으로 오크레부스주에 비해 오크레부스피하주사 치료의 비열등성을 입증하도록 설계되었다.
RMS 또는 PPMS 환자 총 236명(RMS 환자 213명, PPMS 환자 23명)이 피하주사군 또는 정맥주사군에 1:1 비율로 무작위 배정되었다. 통제된 기간(0일차~24주차) 동안 환자들은 연구 1일차에 920mg 피하주사를 1회 투여받거나 1일차와 14일차에 300mg 정맥주사를 2회 투여받았다. 통제된 기간이 끝난 후, 모든 환자는 24주차 및 48주차(투여 2 및 3)에 920mg 피하주사를 추가로 투여받았다. 24개월 이내에 오크렐리주맙을 포함한 항-CD20 항체로 치료를 받은 환자는 제외되었다.
환자는 스크리닝 당시 EDSS가 0~6.5인 18~65세였다. 인구통계학적 특성은 비슷했고 두 치료군에서 베이스라인 특성은 균형이 잘 맞았다. 평균 연령은 피하주사군에서 39.9세, 정맥주사군에서 40.0세였다. 피하주사군에서는 환자의 34.7%가 남성이었고, 정맥주사군에서는 40.7%의 환자가 남성이었다. 다발성경화증 진단 받은 후 기간의 평균/중앙값은 피하주사군 및 정맥주사군에서 각각 5.70/3.10년, 4.78/2.35년이었다.
오크레부스주 600mg과 비교하여 이 약 920mg 투여 후 오크렐리주맙 노출의 비열등성은 PK 1차 평가변수인 주사 후 최대 12주차의 AUC(AUCW1-12)를 기준으로 입증되었다(‘13. 전문가를 위한 정보’ 중 ‘2) 약동학적 정보’ 참조). 관찰된 PK 비열등성은 비슷한 유익성-위해성 프로파일을 보일 것으로 예상된다.
② OCARINA Ⅰ
임상시험 CN41144(OCARINA Ⅰ)는 RMS 또는 PPMS 환자를 대상으로 오크레부스주와 비교하여 오크레부스피하주사의 약동학, 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가하기 위해 수행된 다기관, 무작위 배정, 공개 라벨, 평행군 시험이다. 연구의 주요 목표는

후속 3상 연구인 CN42097(OCARINA II)을 위한 피하주사 용량을 선택하기 위해 이 약의 생체이용률을 결정하는 것이었다. 이는 농도 시간 곡선하 면적(AUC)을 기준으로 이 약과 오크레부스주 사이의 약동학 프로파일을 비교하여 수행되었다. 이 연구는 반복적인 피하주사 투여를 뒷받침할 안전성, 내약성 및 면역원성 데이터를 제공한다(‘13. 전문가를 위한 정보’ 중 ‘1) 약리작용 정보 (2) 면역원성’ 참조).

4) 비임상 정보

(1) 발암성

발암성시험은 수행되지 않았다.

(2) 유전독성

이 약의 돌연변이 유발 가능성을 확인하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 항체이기 때문에 DNA 또는 다른 염색체 물질과 직접적으로 상호작용할 것으로 예상되지 않는다.

(3) 수태능 장애

사이노몰거스 원숭이에 대한 수컷 및 암컷 수태능 연구에 따르면 비임상 데이터에서 인간에 대한 특수한 위해요인은 확인되지 않았다.

(4) 생식독성

이 약을 임부에게 투여할 경우 태아에 대한 손상을 유발할 수 있는지 또는 이 약이 생식 능력에 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다. 사이노몰거스 원숭이에 이 약 75/100 mg/kg(부하용량/시험용량)을 투여한 배태자 발생시험에서 모체 독성, 최기형성 또는 배자독성의 근거는 없었다. IgG 분자가 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으므로, 이 약으로 치료받은 사이노몰거스 원숭이의 태자에서 B 세포 고갈을 유발한다.

사이노몰거스 원숭이에 대한 출생 전후 발생 시험에서, 이 약(각각 인간등가용량 약 3000 mg(임상용량의 약 5배) 및 15000 mg(임상용량의 약 25배)에 해당되는 15/20 및 75/100 mg/kg의 부하용량/시험용량으로)을 투여하였을 때, 사구체병증(7/24마리), 골수에 림프 소포 형성(9/24마리), 신장에 림프형질세포 염증(2/24마리)이 확인되었다. 신생자의 고환 무게는 대조군에 비해 75/100 mg/kg 투여군에서 유의하게 감소되었다. 시험에서 빈사상태 2건이 발생하였고(2/24), 1건은 기회감염이 동반된 조산으로 인한 쇠약에 기인하였고, 다른 1건은 활동성 감염(유선염)이 있는 모체 어미로부터 출생한 새끼의 소뇌에 침범한 감염성 뇌수막염에 기인하였다. 이러한 신생자 감염 2건은 모두 B 세포 고갈에 잠재적으로 영향을 받았을 수 있다. 이 약에 노출된 모체 동물의 신생자 새끼는 출생 후 단계에서 B 세포 군집이 고갈된 것으로 확인되었다. 이 약이 측정 가능한 수준으로 수유 기간 동안 모유에서 검출되었다(항정상태 최저 혈청 농도의 약 0.2%)(‘5. 가임 여성, 임부 및 수유부에 대한 투여’ 중 ‘4)수유부’ 항 참조).

(5) 기타
보편적인 안전성 약리시험 및 반복투여 독성시험에 근거하여, 비임상 데이터에서 인간에 대한 특수한 위해 요인은 확인되지 않았다.
오크렐리주맙과 히알루로니다제를 함께 투여하는 것은 쥐와 미니피그를 대상으로 한 국소내성시험에서 내약성이 좋았다.
재조합 인간 히알루로니다제에 대한 발암성, 유전독성 또는 수태능 연구는 수행되지 않았다. rHuPH20을 사용한 생식 독성 연구에서는 마우스에서 배태자 손실이 나타났으나, 제안된 임상 용량보다 1,100배 높은 용량이었으며 최기형성의 증거는 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

• 사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월
• 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃)보관

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Roche Registration GmbH	독일	Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Genentech Inc.	미국	1000 New Horizons Way, Vacaville, CA, 95688, USA
일부공정위탁제조(제조자)	Roche Diagnostics GmbH	독일	Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	F. Hoffmann-La Roche Ltd	스위스	Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland
수입(수입자)	(주)한국로슈	대한민국	서울특별시 서초구 서초대로 411 지티타워(이스트) 17층

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** 「생물학적 제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (통계)
신청일자	2024.07.22.	2024.07.22.	2024.07.22.		2024.07.22.	
보완요청 일자	2024.11.11. 2025.09.16.	2024.11.07. 2025.09.12.	2025.05.30. 2025.11.25.		2024.11.05.	
보완접수 일자	2025.05.12. 2025.09.26.	2025.05.12. 2025.09.29.	2025.10.23. 2025.12.05.		025.05.12.	
최종처리 일자	2025.12.16.	2025.12.09.	2025.12.11.		2025.06.18.	

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목 오크레부스피하주사(오크렐리주맙)는 CD20을 표적으로 하여 CD20을 발현하는 B 세포를 선택적으로 고갈시키는 재조합 인간화 단클론항체로 신청 적응증인 성인의 재발형 다발성 경화증 및 일차 진행형 다발성 경화증 대상으로 허가되어있는 오크레부스주에 인간 재조합 히알루로니다제를 포함하여 피하주사로 개발하여 품목허가 받고자 신청하였음. 신청품목의 주성분인 오크렐리주맙은 다발성 경화증 대상으로 2023년 3월 28일 국내 희귀의약품으로 지정되었음.

(비임상)

- 오크레부스피하주사 제제에 대한 PK/PD 및 반복투여 독성시험은 수행되지 않았으며, 오크렐리주맙 감수성 동물 종인 사이노몰거스 원숭이에서 기허가 IV 제제의 SC 투여와 IV 투여 경로 간의 PK 프로파일이 유사함을 제시하였음. 오크렐리주맙 IV 제제 최초 허가 시 SC 제제 용량을 상회하는 용량에 대해 IV 투여하여 평가된 독성시험이 기제출되었으므로 오크렐리주맙 IV 최초 허가 시 제출한 자료로 반복투여독성시험 등 독성시험 자료는 갈음가능함.
- 임상 오크레부스피하주사 제제(rHuPH20과 함께 제형화된 오크렐리주맙 40mg/mL)를 뒷받침하는 비임상시험은 랫트(GLP) 및 미니돼지(non-GLP)를 대상으로 오크렐리주맙 40~125mg/mL와 함께 1000U/mL rHuPH20을 병용투여하는 SC 국소 내약성 시험만 수행되었음. 랫트와 미니돼지에서 수행된 국소 내약성 연구 결과 NOAEL은 40mg/mL로 품목허가를 위해 제안된 용량인 920mg에 대해 랫트에서 5.22배와 미니돼지에서 1.57배의 안전력을 확보하나, 일부 개체에서 경증의 주사부위 반응이 확인되었으며 이는 다발성 경화증 환자 대상 임상시험에서 관련 이상사례가 관찰되어 국소 및 전신 주사반응의 위험을 줄이기 위한 전처리 방안 및 이상사례 발생 시 조치 방안에 대해 용법·용량 및 사용상의 주의사항에 명시하여 관리함.

(임상)

- 제출된 핵심 임상시험의 목적은 기허가 오크레부스주와 비교하여 오크레부스피하주사의 약리학적 비열등성을 입증하기 위함으로, 600mg 오크렐리주맙 IV와 비교하여 920mg 오크렐리주맙 SC의 AUC_{w1-12} 비교 시 GMR>0.8로 비열등함을 입증하였음.
- 유효성과 관련하여 오크레부스피하주사는 1건의 3상 임상시험에서 RMS 및 PPMS 환자에 대하여 MRI 평가변수에서 MRI 질병 활성의 억제 및 연간 재발률에서 유의한 개선을 나타냈으며 기허가 오크레부스주와 비교하여 차이가 없었음.
- SC 주사 및 IV 투여에 대한 환자 만족도와 편이성에 대한 탐색적 환자 보고 결과 오크렐리주맙 SC 군이 오크렐리주맙 IV 군보다 더 높은 만족도를 보였음.
- 오크렐리주맙 SC의 안전성 프로파일은 오크렐리주맙 IV의 안전성 프로파일과 유사하였으며 오크렐리주맙 SC와 IV 모두 우수한 내약성을 보였으며 오크렐리주맙이나 새로운 투여 경로와 관련된 알려진 위험 외에 새로운 안전성 우려사항은 보고되지 않았음.
  - 오크렐리주맙 IV 제제에 비해 오크렐리주맙 SC 제제에서 더 높은 빈도의 이상사례가 보고되었으며, 이는 주사관련 반응의 높은 발생율에 기인한 것으로 판단됨. 주사 관련 반응의 빈도 및 강도를 낮추기 위한 전처치 대한 사항이 용법·용량에 반영되어 있으며, 사용상의 주의사항에서도 주사반응에 대한 내용이 2. 이상사례, 3. 일반적 주의 항에 반영되어 있음.
  - OCARINA II에서 보고된 악성종양 사례는 없었으나 OCARINA I 시험에서 2명의 환자에서 악성종양(기저세포암종(2등급 AE), 유두양 갑상선암(3등급 AE)이 보고되었으며, 사용상의 주의사항 3. 일반적

주의 항에 기재함이 타당함.

- 면역원성과 관련하여 치료 후 항약물항체 발생은 낮은 편으로 OCARINA Ⅱ시험에서는 보고되지 않았으며, OCARINA Ⅰ 시험에서 132명 중 3명(2.3%)에서 치료 후 항-rHuPH20 항체가 형성되었으나 해당 대상자에서 3등급 이상의 이상사례는 보고되지 않았으며, 안전성 및 유효성에 미치는 영향은 낮을 것으로 사료됨.

- 신청 용법·용량은 '6개월마다 920mg을 피하주사' 하는 것으로 피하주사의 생체이용률을 고려하여 낮은 노출의 SC 환자에 대한 치료 유익성 확보를 위해 오크레부스주 600mg 보다 약간 더 높은 평균 노출을 가질 수 있도록 선정하였으며 유효성에서 오크레부스주와 차이가 없음을 입증함으로써 용법·용량 설정은 타당함. 핵심임상시험(OCARINA Ⅱ)에서 오크레부스주 투여 후 오크레부스피하주사를 투여받은 대상자(63명)의 안전성 프로파일이 오크레부스피하주사만 투여받은 대상자와 차이가 없음이 확인됨에 따라 교차투여에 대한 추가적인 안전성 또는 유효성 관련 우려는 없는 것으로 판단됨.
- 희귀의약품으로 가교자료가 면제되었음.

[약어 및 정의]

ARR	annualized relapse rate
CDI	confirmed disability improvement
CDP	confirmed disability progression
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CSF	cerebro-spinal fluid
DAS	disease activity score
DIC	disseminated intravascular coagulation
DMT	disease modifying therapy
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EULAR	European League Against Rheumatism
FS	function systems
FSS	Function Systems Score
Gd	gadolinium
IDP	initial disability progression
IFN	interferon beta-1a
IRR	infusion related reaction
LLN	lower limit of normal
MCS	mental component summary
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measures
MS	multiple sclerosis
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
NEDA	no evidence of disease activity
OCR	ocrelizumab
OLE	open-label extension

PPMS	primary progressive multiple sclerosis
RMS	relapsing forms of multiple sclerosis
RR	relative risk
RRMS	relapsing-remitting multiple sclerosis
SFU	safety follow-up
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SJC	swollen joint count
SPMS	secondary-progressive multiple sclerosis

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 오크레부스피하주사(오크렐리주맙)
- 신청 적응증 : 재발성 다발성 경화증 및 일차성 진행 다발성 경화증인 성인 환자의 치료
- 작용기전 : 오크렐리주맙은 선택적으로 CD20 발현 B세포를 표적으로 한다. CD20은 pre-B세포, 성숙 및 기억 B세포에서 발견되지만 림프구 줄기세포 및 형질세포에서는 발현되지 않는 세포 표면 항원이다. 오크렐리주맙은 선택적으로 CD20 발현 B세포에 결합한 후 항체의존적 세포 매개 포식작용(ADCP), 항체의존적 세포 매개 세포독성(CDC) 및 세포자멸사를 통해 CD20 발현 B 세포를 선택적으로 고갈시키지만 B 세포 재구성 능력 및 기존 체액 면역은 보존되며 선천 면역 및 총 T 세포 수에는 영향을 미치지 않는다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 오크렐리주맙은 중쇄 VHIII와 경쇄 VκI 하위군 서열을 포함하는 인간면역글로불린(Ig) G1 체계를 기반으로 하며, 중국 햄스터 난소 세포에서 생산된다. 화학구조는 이황화 결합을 통해 함께 유지되는 2개의 경쇄와 2개의 중쇄로 구성된 H2L2 폴리펩티드 구조이다. 각각의 경쇄와 중쇄는 각각 213개와 452개의 아미노산으로 이루어져 있다. 분자량은 대략 148 kDa이다.
- 오크렐리주맙이 다발성 경화증(MS)에서 치료적 임상 효과를 발휘하는 정확한 기전은 충분히 설명되지는 않지만, CD20 발현 B세포 수와 기능의 감소를 통한 면역조절에 관여하여 결과적으로 다발성 경화증 질병 과정이 개선되는 것으로 생각된다.
  - B세포는 다음에 의해 다발성 경화증 발병기전에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.
  - T세포를 활성화하기 위해 자가항원 및 공동 자극 신호를 제시(Constant 1999; Crawford et al. 2006)
  - 방어적인 사이토카인보다 비교적 큰 비율로 염증유발 사이토카인을 분비(Bar-Or et al. 2010; Duddy et al. 2007)
  - 조직 손상을 유발하고 대식세포 및 자연살해 세포를 활성화할 수 있는 자가 항체를 생성(Genain et al. 1999; Storch et al. 1998)
  - 미세아교세포 활성화, 국소 염증 및 인근 피질에서의 신경 손실과 연계된, 수막 림프 여포 유사 구조를 생성(Serafini et al. 2004; Magliozzi et al. 2010)
  - 오크렐리주맙의 임상적 유익성은 재발성 다발성 경화증 환자 대상으로 완료된 2건의 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 이중 위약 글로벌 시험을 통해 입증되었으며(WA21092 및 WA21093), 대규모 제3상 임상시

험(WA25046)을 통해 일차 진행성 다발성 경화증 환자에서의 유효성이 입증되었다.

- 재발성 다발성 경화증 환자 대상 임상시험에서 일차 평가변수인 제96주 시점에 연간 환산 재발율을 각각 46.4%, 46.8%로 유의하고 일관되게 감소시켰으며, 재발과 장애에 대한 효과가 이차 평가변수, 하위군 분석 및 민감도 분석에서 일관되게 활성 대조군인 인터페론 베타-1a 44㎍ 피하(Rebif®) 대비 오크렐리주맙(6개월마다 600mg IV 투여)의 우월성이 입증되었다.
- 일차 진행성 다발성 경화증 환자 대상 임상시험에서 일차 및 주요 이차 평가변수인 휠체어 필요 위험을 위약 대비 유의하게 47% 감소시켰으며, 휠체어 필요까지 시간의 중앙값을 위약 대비 7.1년 지연시키는 등 위약 대비 통계적으로 우월한 유효성을 보였다.

- 오크렐리주맙 IV 600mg은 2017년 3월 28일 미국에서 최초로 시판 승인받았으며, 국내에서는 2024년 5월 13일 6개월마다 정맥 투여하는 것으로 승인되었다. 오크렐리주맙 SC는 SC 주입액의 분산을 개선시키는 인간재조합히알루로니다제(rHuPH20)과 함께 제형화되었으며 승인된 정맥내 투여 요법과 동일한 투여 빈도로 동일한 적응증에 대해 사용되도록 개발되었다.
  - 오크렐리주맙 IC 제제는 2~3.5시간 동안 IV를 통해 투여되며 주입 완료 후 최소 1시간 동안 환자 관찰이 요구되는데 반해, SC 제제는 약 10분 내 투여로 투여 시간이 단축되었다. 투여 시간의 단축은 환자 치료 부담의 감소, 자원 사용의 개선, 환자 편의성 증대를 통해 임상적 유익을 제공할 수 있으며, 주입 능력의 부족이나 불충분으로 제한될 수 있는 접근성이 개선될 수 있다.
- 오크렐리주맙 SC 완제의약품에 사용된 원료의약품은 IV 완제의약품에 대해 승인된 원료의약품과 동일하며 완제의약품 제조 공정 중에 희석 완충액 및 rHuPH20 원료의약품(히알루론산 분해효소, 완제의약품은 ENHANZE® drug product, EDP)를 첨가하여 피하 공간 내에서 국소적으로 및 일시적으로 작용하여 주사된 약물 및 유체의 조직의 확산과 흡수를 증가시킨다. 오크렐리주맙 SC 제제에 사용되는 rHuPH20은 다잘렉스피하주사(다라투무맙), 페스코피하주사, 맙테라피하주사, 허셉틴피하주사에 대해 허가된 제제와 동일하다.
- 오크렐리주맙 SC 개발 프로그램은 기존 IV 제제와 유사한 유효성 및 안전성을 입증하기 위해 PK 가교 원칙을 따랐다. 즉, SC 주사 후 전신 약물 노출이 IV 주사 후 노출과 유사하다면 유효성 및 안전성에서도 유사하다는 입장으로 재발성 다발성 경화증 및 일차성 진행 다발성 경화증인 성인 환자를 대상으로 한 개의 핵심 3상 임상시험(OCARINA Ⅱ) 및 지지적 1b상 임상시험(OCARINA Ⅰ)의 데이터를 토대로 승인된 오크렐리주맙 IV 적응증에 대한 오크렐리주맙 SC 제제의 허가를 신청하였다.
  - 제1b상 임상시험인 OCARINA Ⅰ에서 얻은 PK 및 안전성 데이터에 근거하여 SC 용량으로 920mg을 선택하여 제3상 시험인 OCARINA Ⅱ를 수행하였으며, OCARINA Ⅱ의 1차 평가변수는 PK 매개변수 AUC_{W1-12}로, 허가된 600mg IV 용량과 비교하여 920mg SC 용량의 오크렐리주맙 노출의 비열등성이 충족되었다. 또한 SC 투여경로로 투여 시 IV에서 나타난 것과 일치하게 B 세포 고갈이 빠르고 지속적으로 나타났다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **제안된 적응증은 오크레부스주(오크렐리주맙)와 동일**
- **다발성 경화증**

다발성 경화증은 전 세계적으로 약 230만 명의 사람들에게 영향을 주는 중추신경계(CNS)의 만성 염증성 탈수초 질환이다. MS는 전 세계적인 질병이지만, 유병률은 적도로부터 멀어질수록 증가되며 대

개 20-40세에 시작된다. 전반적으로 여성에서 남성보다 대략 2배로 발생하며, 예외적으로 일차 진행형 질병 환자의 경우에는 남녀 간의 유병률 차이가 없다.

다발성 경화증은 장애를 유발하는 심각한 질환으로, 젊은 성인에서 후천성 신경학적 장애의 주된 의학적 원인이다. MS의 임상 징후는 단독으로 발생하거나 복합적으로 발생할 수 있으며, 쇠약, 강직, 보행 및 협응 불균형, 감각 기능이상, 시각 상실, 성적 기능이상, 피로, 우울증, 만성 통증, 수면 장애, 인지 장애를 포함할 수 있다.

MS는 임상적 관찰, 신경학적 검사, 뇌와 척수의 자기 공명 영상(MRI) 스캔 및 경우에 따른 유발 전위 검사, 뇌척수액(CSF) 검사에 의존하는 구조화된 진단 기준 적용에 근거하여 진단한다.

예후는 편차가 크며 치료하지 않은 상태로 두면 MS 환자의 절반에서 질병 발현 후 15년 내에 보행 보조가 요구된다(Expanded Disability Status Scale [EDSS]. 고용에 미치는 영향(근무시간 감소 또는 조기 퇴직 등)과 주요 장비 투자(휠체어, 주택 개조 등)를 포함한 MS의 비용은 질병의 중증도가 낮은 환자(EDSS<4.0)와 비교하여 중증 질환자(EDSS>7.0)에서 3배 또는 4배 이상 증가하는 것으로 나타났다.

지난 20년간, MS는 질병 발현 및 장애의 진행과 관련된 일시적인 신경학적 결손 에피소드의 발생 및 시점에 따라 구별하는 4가지 질병 표현형 양상의 임상적 하위 범주로 분류되어 왔다: 재발-완화형 MS(RRMS), 이차 진행형 MS(SPMS), 일차 진행형 MS(PPMS), 진행성 재발형 MS(PRMS). 이 분류에 대해 최근에 제안된 개정에서는 PRMS라는 용어가 모호한 것으로 생각되고 다른 질병 과정 아형과 중복되므로 둘 다 활성이 있거나 없는 PPMS로 그 특징을 설명하도록 권고하고 있다.

- **재발성 다발성 경화증(RMS)**

  약 85%의 환자에서, MS는 완전하거나 불완전한 점진적 회복을 동반하는 재발성의 에피소드성 질환(RRMS)으로 시작된다. 치료하지 않은 상태로 두면 이러한 환자들의 대다수에서 경우에 따라 재발의 중첩을 동반하거나 동반하지 않는 신경학적 장애의 악화를 특징으로 하는 진행형으로의 전환이 나타난다(재발성 또는 비재발성 이차 진행형 MS). 재발형 MS(RMS)는 재발을 계속 경험하는 RRMS 또는 SPMS 환자를 기술하는 데에 이용된다.

- **일차 진행형 다발성 경화증(PPMS)**

  일차 진행형 MS는 모든 증례의 약 10%를 차지한다(미국에서 대략 40,000명). 질병 발현 후에 진행 과정이 나타나는 특징이 있으며, 별개의 임상적 발병 또는 재발이 중첩되는 경우는 드물다. PPMS 발현의 평균 연령은 약 40세이며, 남녀 간의 유병률 차이가 없다. PPMS의 경우, 진단 기준은 첫 증상 이후 최소 1년 동안 질병 진행의 증거가 있는 것과 뇌 또는 척수 병변의 조합 및/또는 CSF에서 올리고클론띠가 존재하거나 면역글로불린(Ig)G 지수가 증가하는 것을 요구한다.

- **현재의 치료법 및 한계**

  - **재발성 다발성 경화증(RMS)**

    준임상적 염증 활성 및 신경퇴행성 변화는 초기에 발생하고 RMS의 과정 내내 지속되는 특징으로 첫 번째 임상적 증거가 출현한 시점까지 인지 및 행동 변화를 동반한 뇌 용적 손실이 명백하게 관찰된다. 첫 번째 임상적 발병 후에 거의 모든 RMS 환자에서 추가적인 질병 진행이 발생하며 임상적으로 증상이 없는 뇌 부위 내 국소 염증 병변과 국소 및 전체 뇌 위축 형태의 준임상적 질병 활성이 계속 나타나 치료하지 않은 채로 두거나 적절히 치료하지 않으면, CNS 조직 손상, 장애의 축적, 삶의 질 저하가 초래된다.

질병 활성 및 장애의 진행을 가능한 한 신속하게 억제하는 것은 여전히 MS에서 중요한 치료 목표이다. 현재 RMS에 대해 승인된 몇 가지 치료가 존재하지만, 일부는 장애 진행을 효과적으로 감소시키는 충분한 유효성을 나타내지 못하며, 그보다 효과적인 치료들은 중대한 위해성과 연관이 있다는 이유로 나중에 사용하기 위해 남겨두는 경우가 많다.

- 인터페론 베타 계통(인터페론 베타-1a 근육 내[IM], 인터페론 베타-1a 피하[SC], 인터페론 베타-1b SC): 대체로 안전한 것으로 간주되지만 질병의 장기적 진행과정에 영향을 주기에 충분한 유효성은 없다. 실제 상황에서, 부작용으로 인해 최적에 미치지 못하는 순응도, 주사에 대한 불안, 유효성이 자각되지 않는다는 점도 문제로 인식되어 있다.
- 테리플루노마이드(오바지오®) 및 디메틸 푸마르산염(텍피데라®): 임상시험에서 위약에 비해 우월성이 확립되었으나, 주사용 질병 조절 치료(DMT)보다 더 유효한 것으로 간주되지는 않는다. 테리플루노마이드는 재발까지 걸리는 시간 측면에서 인터페론 베타-1a에 비해 우월하지 않았고 디메틸 푸마르산염의 자료에서는 고활동성 환자에 대한 효과가 확실하게 확립되지 않았다(3개월의 지속적인 장애 진행). 따라서 Scientific Advisory Group(SAG)은 이를 경미한 활동성 RRMS 환자의 치료에 있어서 인터페론 베타의 대체 치료로 간주하였다(디메틸 푸마르산염 EPAR). 따라서 이러한 치료들은 주사용 DMT에 비해 개선된 유효성을 제공하지 않으며, 이들의 주된 유익성으로 간주될 수 있는 것은 편의성이다. 대체로 안전하고 내약성이 우수한 것으로 여겨지지만, 테리플로노마이드에 최기형성이 있다는 점(테리플루노마이드 SmPC)과 디메틸 푸마르산염을 투여받은 환자에서 장기적인 중증 림프구 감소증이 발생할 수 있다는 점이 주목할 만한 경고에 포함되어 있다. 또한, 약물 이용 시에 진행성 다초점 백질뇌병증(PML)의 보고가 있었다(디메틸 푸마르산염 SmPC).
- 나탈리주맙(티사브리®), 핀골리모드(길레냐®), 알렘투주맙(렘트라다®): 활성 대조약과 대조한 경우를 포함하여 재발 및 장애 진행의 더 실질적인 감소를 나타냈으나, 안전성 이슈가 있다. 핀골리모드의 경우 심장 부작용(서맥성 부정맥, QT 연장 및 방실 차단), 황반 부종, PML(확진 증례 3건), 기저세포암종을 포함하여(단, 이에 국한되지 않음) 위해성 완화 활동을 필요로 하는 중요한 규명된 위해성이 존재하며, 나탈리주맙은 환자 1000명당 0.1 – 10건 범위의 PML 위해성과 연관이 있고, 알렘투주맙은 이차성 자가면역 질환(갑상선 질환, 면역성 혈소판감소성 자반증, 신병증)과 연관이 있다. 이러한 치료는 이용 가능한 DMT 중에서 최고 수준의 질병 조절을 일부 제공할 수 있지만, 대체로 MS 과정의 초기에는 이용되지 않는다.

- 일차 진행형 다발성 경화증(PPMS)

RMS 치료에 대해 승인된 요법을 포함하여, PPMS 환자에서 장애의 진행을 유의하게 늦추는 것으로 입증된 치료는 오크렐리주맙 600mg IV가 유일하다. 글라티라머 아세트산염에 대한 대규모의 제3상, 무작위배정, 대조 시험 및 그보다 적은 규모로 미톡산트란, 인터페론-1a IM, 인터페론 베타-1b를 평가한 무작위배정, 대조 임상시험은 PPMS 집단에서 임상적 진행에 대한 유의한 영향을 입증하지 못했다. 리툭시맙을 평가하는 제2/3상 무작위배정, 위약 대조 임상시험에서, 일차 평가변수에 대해 통계적으로 유의한 치료 효과가 충족되지 않았다. 뿐만 아니라, 가장 최근에는 PPMS 환자를 대상으로 한 핀골리모드의 제3상 위약 대조 시험이 일차 평가변수를 충족하는 데에 실패하였다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정(식품의약품안전처 공고 제2023-166호, 2023.4.3.)

연번	성분(제형)	대상질환
341	오크렐리주맙(주사제)	다발성 경화증

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 오크렐리주맙(Ocrelizumab)
- 분자식 : $C_{6482}H_{9952}N_{1712}O_{2014}S_{46}$
- CAS No. : 637334-45-3

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 순도, 미생물한도, 삼투압, 폴리소르베이트20)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 아세트산나트륨수화물, 아세트산, 트레할로스이수화물, 폴리소르베이트20, L-메티오닌, 재조합인간히알루로니다제, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(순도, 삼투압, 폴리소르베이트20, 재조합인간히알루로니다제 활성, 용기 마개 완전성)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 기허가 품목인 오크레부스주와 동일한 원료의약품으로 오크레부스주 품목 허가 시 제출자료로 갈음함.

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃	유리 바이알	공정을 대표할 수 있는 배치의 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25℃	유리 바이알	공정을 대표할 수 있는 배치의 가속시험 결과 기준 내 적합하였음
	30℃	유리 바이알	공정을 대표할 수 있는 배치의 가속시험 결과 기준 내 적합하였음
가혹시험	40℃	유리 바이알	공정을 대표할 수 있는 배치의 가혹시험 결과 기준 내 적합하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 검토한 결과, 신청한 보관 조건 및 사용기간 '밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 24개월'은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 오크렐리주맙 원료의약품이 동일함에 따라 오크렐리주맙 IV 제제에 대한 초기 시판 허가 신청서에 제출된 비임상시험 결과를 오크렐리주맙 SC에 적용할 수 있다. 또한 Hylenex 재조합 인간 히알루론산 분해효소제(BLA 021859)의 비임상시험 결과가 오크렐리주맙 SC에 적용될 수 있으며 이는 허셉틴 피하주사, 맙테라피하주사, 페스코피하주사에 사용된 것과 동일한 사양으로 rHuPH20은 랫트 및 원숭이에서 평가된 독성학 프로파일이 BLA 021859에 잘 제시되었기에 rHuPH20 독성학에 대한 자료는 제출하지 않았다.
- 오크렐리주맙이 인간 및 비인간 영장류 CD20에만 결합한다고 알려져 있으며 조직 교차 반응 시험에서 인간 및 사이노몰거스 원숭이에서 오크렐리주맙의 특이적 결합이 관찰됨에 따라 사이노몰거스 원숭이가 독성시험에 적절한 동물 종으로 결정되었다. 국소 내약성 평가는 인간 피부에 대한 형태학적, 기능적 유사성을 토대로 미니돼지가 국소 내약성 평가에 적절한 종으로 선택되었으며, 국소 내약성 시험을 뒷받침하기 위해 랫트에서 추가 국소 내약성 시험을 진행하였다.
- 오크렐리주맙 SC 노출을 승인된 IV 용량으로 확립된 오크렐리주맙 노출과 비교하기 위해, 사이노몰구스 원숭이에게 오크렐리주맙 155.3mg을 SC 또는 IV 투여 후 PK/PD 프로파일을 비교한 시험(study 05-0025-1466)에서 SC제제는 승인된 IV 제제와 C_{max} 및 T_{max}가 유사하였다. 사이노몰구스 원숭이 대상의 시험에 사용된 SC 제제는 승인된 IV 제제와 유사하였다(pH 5.3, 30mM 아세트산 나트륨, 7% 트레할로스, 0.03% 폴리소르베이트 20 내 오크렐리주맙 150mg/mL). 임상 SC 제제(rHuPH20(1000U/mL)와 함께 제형화된 오크렐리주맙 40mg/mL)를 뒷받침하는 비임상시험은 랫트(study 18-1377, 18-1665) 및 미니돼지(study 18-1979)를 대상으로 오크렐리주맙 40~125mg/mL와 함께 1000U/mL rHuPH20(EDP)를 병용투여하는 SC 국소 내약성 시험만 수행되었다.
- 오크렐리주맙 IV 제제 최초 허가 시 수행된 모든 핵심 독성시험은 IV 투여를 이용하여 수행되었다. 반복투여 독성시험은 주1회 × 2, Q2W ×2, 2주기 동안 Q2W× 2주기 = Q2W 2], 주1회 4, Q3W×8을

포함한 다양한 투여 요법을 시험하였다(02-182-0352, 03-0113-0349, 03-0114-0349, 03-0684-0134, 04-0192-0134 시험). 생식 및 발생 독성 시험에서, 오크렐리주맙이 수컷과 암컷 수태능에 미치는 영향(12-0524 및 12-0525 시험), 배태자 발생에 미치는 영향(04-1272-1342 시험), 출생 전후 발생에 미치는 영향(06-1260 시험)을 IV 투여로 평가하였다. 인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직과 오크렐리주맙의 교차 반응성을 평가하고(03-0216-0349 시험), 오크렐리주맙의 용혈 가능성 및 혈액 호환성을 평가하는(03-0236-0349 시험) in vitro 시험도 수행되었으며, SC 제제로는 국소내약성 시험 외 추가로 수행된 시험은 없다.

- **요약표**

- 오크렐리주맙 SC 제제에 대하여 수행된 시험 요약표

구분	종 및 계통	투여경로	투여기간	투여량	GLP	Study#	시험결과
국소독성	사이노몰거스 원숭이	SC 및 IV	SC: 단회 또는 2회 분할 투여 IV: 단회	1mL 오크렐리주맙(0, 155.3 mg/mL)	○	05-0025-1466	오크렐리주맙 투여 군에서 말초혈액$CD3^{-}CD40^{+}$ B 세포는 제3일까지 고갈되었으며, 시험 종료 시점의 노출 손실과의 상관관계로 제36일~제126일까지는 베이스라인의 >25%, 제134일까지는 베이스라인의 100%로 복구되었다. B 세포의 고갈 정도는 SC 투여군(단회 또는 분할 주사)과 IV 투여군 간에 유사하였다. 오크렐리주맙 SC 투여군에서 주사부위의 종창 및 발적이 관찰되었고, 종창은 1mL 단회 투여군은 8일에, 0.5mL 씩 분할 투여군은 6일에 해소되었다. 제8일에 SC 단회 투여군에서 주사부위 생검의 피하 심층 내 경증 내지 중등증 단핵 세포 또는 대식세포 침윤물이 관찰되었으며 오크렐리주맙 관련으로 간주되었고, 제15일에 부분적으로 해소되었으나 미미한 단핵세포/대식세포 침윤물이 관찰되었다.
	SD 랫트	SC	단회	0.5mL 오크렐리주맙(0, 40mg/mL)+1000U/mL rHyPH20(EDP) 대조군 0.5mL 맙테라 40mg/mL)	○	18-1665	오크렐리주맙 또는 맙테라 관련 임상 관찰 소견, 피부 관찰 소견 또는 체중 변화는 관찰되지 않았다. 제3일에 오크렐리주맙 투여받은 동물 3마리 중 2마리에서 SC 주사부위의 최소 혼합 세포 침윤이 발견되었으며, 제8일에 주사부위 최소 혼합 세포 침윤 발생률은 rHuPH20(EDP)로 제형화된 부형제 대조물질 또는 맙테라를 투여받은 동물의 경우 (둘다 6마리 중 1마리)에 비해 오크렐리주맙을 투여받은 동물의 경우(6마리 중 4마리)에서 증가되었다. 모든 투여군 간 비-이상 조직학적 소견이 유사하다는 점을 근거로 40mg/mL을 NOAEL로 간주했다.
	SD 랫트	SC	단회	0.25 mL 오크렐리주맙(0, 30mg/mL,	×	06-0367	오크렐리주맙 농도에 따라 국소 발적 및 또는 국소 종창이 발생했으며, 중등증 내지 중증 염증의 조직 현미경적 소견과 일치하였으며, 주사

				75mg/mL, 100mg/mL, 150mg/mL)			후 72시간까지 지속되었다.
	SD 랫트	SC	단회	0.5mL 오크렐리주맙(0, 50, 75, 100, 125mg/mL) + 1000U/mL rHyPH20(EDP), 대조약 맙테라	×	18-1377	72시간 후 SC 주사부위에서 단핵구성 염증, 혼합세포성 염증, 부종 및 섬유증의 현미경적 증거가 농도 의존적으로 증가했다. • 단핵구성 염증(각각 대조항체 120mg/mL 및 오크렐리주맙 50mg/mL이 투여된 랫트의 3마리 중 1마리 및 3마리 중 2마리에서 관찰됨), • 혼합 세포성 염증(각각 75, 100, 125 mg/mL의 오크렐리주맙이 투여된 랫트의 3마리 중 2마리, 3마리 중 3마리, 3마리 중 3마리에서 관찰됨), • 부종(각각 75, 100, 125 mg/mL의 오크렐리주맙이 투여된 랫트의 3마리 중 2마리, 3마리 중 2마리, 3마리 중 3마리에서 관찰됨), • 72시간 후 SC 주사부위의 섬유증(각각 오크렐리주맙 50 및 75mg/mL이 투여된 랫트의 3마리 중 1마리, 3마리 중 1마리에서 관찰됨). 가장 낮은 투여 용량(50mg/mL)에서의 발생은 최소 단핵구성 염증으로 국한(2/3)되었고 대조군 항체에서도 발생함(1/3)에 따라 NOAEL은 50mg/mL으로 간주되었다.
	Göttingen 미니 돼지	SC	단회	오크렐리주맙 6mL(40mg/mL) + 1000U/mL rHyPH20(EDP), 6mL 맙테라 (40mg/mL)+ 1000U/mL rHyPH20(EDP)	×	18-1979	맙테라 또는 오크렐리주맙의 SC 투여와 관련된 사망률, 임상징후, 체중변화 또는 육안변화는 없었다. 오크렐리주맙이 투여된 주사부위에서 SC 혈관주위 림프구 침윤물과 SC 섬유증식증으로 구성된 현미경적 변화의 발생률이 약간 더 높은 것은 오크렐리주맙 투여 관련일 수 있지만, 주사부위의 현미경적 변화가 이상으로 간주되지는 않았다.

- 오크렐리주맙 IV 제제에 대해 수행된 시험 요약표(최초 허가 시 제출자료)

구분	종 및 계통	투여 경로	투여 기간	투여량 (mg/kg)	GLP	Study#	시험결과
단회	단회투여독성시험은 수행하지 않았다.						
반복	사이노몰거스 원숭이	IV	2주 동안 주1회 간격 투여	0.05, 10mg/kg	×	02-182-0352	두 용량 모두 임상적 관찰, 체중, 사료 섭취에 미치는 영향은 없었다. 말초 혈액 B 세포($CD3^-CD40^+$)의 고갈이 항-CD20 항체를 투여한 모든 동물에서 관찰되었다.
	사이노몰거스	IV	2주 간격으로	0, 10, 50 및 100 mg/kg	○	03-0113-0349	오크렐리주맙은 시험된 모든 용량 수준에서 내약성이 있었다. 제2일까지

	원숭이		2회 투여				절대 림프구 수는 기저값의 60%-70%로 감소했다. 이차 투여 전 B 세포의 현저한 감소로 인해, 제15일에 2차 용량을 투여한 이후 절대 림프구 수에서 제한된 추가적 약물 관련 감소가 있었다. 제29일에, B 세포는 각각 10, 50, 및 100 mg/kg에서 기저값의 5%, 3% 및 2%로 고갈되었다. B 세포의 고갈이 또한 IHC에 의해 관찰되었다. 비장 및 LN의 림프 여포 위축이 나타났다. 이러한 변화는 세 가지 용량 수준 모두에서 유사했다. 제113일에(100mg/kg 코호트), 말초 혈액 B 세포는 기저치의 평균 19%로 회복했다. 또한 대조 코호트와 비교 시 골수에서 76%, 비장에서 25% 그리고 LN에서 28% - 30% 수준으로 림프 조직 내 부분적 B 세포 충만의 증거가 있었고, 림프 조직의 약물과 관련된 현미경적 변화는 없었다.
	사이노몰거스 원숭이	IV	(1주기)2주 간격으로 2회 투여 (2주기) 14주의 회복기간 후 2주 간격으로 2회 투여	0, 10, 50 및 100 mg/kg	○	03-0114-0349	임상적 관찰, 체중, 사료 섭취, 혈압, 심박수, 호흡수, 체온, ECG, 혈청화학, 요검사, 안과학 등에서 오크렐리주맙과 관련된 변화는 없었다. 1주기 투여 후 B세포가 감소하였으나 43주에는 B세포 및 림프기관은 거의 회복되었다. 2주기의 오크렐리주맙은 주로 예상되는 약리학적 활성에 국한된 약물-관련 효과를 가지고 내약성이 있었으며, 약리학적 활성에는 말초 혈액 및 림프 조직 B 세포의 실질적인 감소가 포함되었다. 영향은 가역적이었고 1주기 또는 2주기 이후, 말초 혈액 B 세포의 재구성율은 유사했다.
	사이노몰거스 원숭이	IV	1주 간격 4회 투여	0, 50 및 100 mg/kg	○	03-0684-0134	임상적 관찰, 체중, 사료 섭취, 신체 검진, 혈압, 심박수, 호흡수, 체온, ECG, 혈청화학, 요검사, 안과학, 장기무게 등에서 오크렐리주맙과 관련된 변화는 없었다. 오크렐리주맙 투여군에서 총 림프구수 및 B세포가 감소함을 확인하였으며 말기 부검에서 50 및 100 mg/kg 코호트의 동물은 비장과 LN 각각에서 현저하고 경미한 내

							지 매우 경미한 림프여포위축이 나타났다. 32주의 회복기간 이후, 비장 및 LN을 포함한 말초 혈액 및 조직의 B 세포는 순환 오크렐리주맙의 제거와 동시에 부분적 혹은 전체적으로 대조군 수준으로 회복했다.
	사이노몰거스 원숭이	IV	3주 간격 8회 투여	0, 50, 및 100 mg/kg	○	04-0192-0134	오크렐리주맙은 모든 용량 수준에서 내약성이 있었다. 최대 100 mg/kg의 용량으로 최대 Q3W×8(22주)의 기간동안 오크렐리주맙 투여에 기인한 호흡수, 심박수, 체온, 혈압 또는 ECG의 변화는 없었다. 혈액학적 검사에서 두 가지 용량 수준에서 여러 시점에 절대 림프구 수의 유의한 감소가 있었다. 모든 조혈 세포 계통의 증가로 인한 골수 고세포충실도가 명확한 용량 의존성 없이, 오크렐리주맙 50 mg/kg 또는 100 mg/kg을 Q3W ×8로 투여받은 일부 동물에서 관찰되었다.
	발육기 시노몰거스 원숭이		1주 간격 9회 투여(8주), 9개월 회복기	0, 20, 100 mg/kg	○	15-3109	Ocrevus의 소아 개발을 뒷받침하기 위해 발육기 시노몰구스 원숭이(9~10개월령)를 대상으로 9개월 회복기를 둔 8주 면역독성 시험이 수행되었다. 시험 결과가 EMA와 공유되었고 전반적 결론은 Ocrevus의 유익성-위해성 균형이 긍정적으로 유지되었다.
유전	ICH S6 지침에 따라, 유전독성 시험은 수행하지 않았다.						
발암	ICH S6 지침에 따라, 발암성 시험은 시행하지 않았다.						
생식 발생	사이노몰거스 원숭이	IV	8주 동안 주 1회 투여 (총 9회)	0, 20, 또는 100 mg/kg	○	12-0524	<수컷 수태능에 미치는 영향 평가> 체중, 신체 및 신경학적 검사, 임상화학, 혈액학, 응고 또는 장기 중량에 대한 오크렐리주맙 투여의 일관된 또는 용량과 관련된 효과는 없었다. 고환 크기, 정액 평가(사정 중량, 정자의 수, 정자 운동성 및 형태), 부고환 정자 운동성 또는 정자생성 진행 등 수컷 생식 평가변수에서 오크렐리주맙의 영향은 관찰되지 않았다. NOAEL은 100 mg/kg/week이었다.
	사이노몰거스	IV	3회 생리주기	0, 20, 또는 100 mg/kg	○	12-0525	<암컷 수태능에 미치는 영향 평가> 생리 주기에 대한 오크렐리주맙의 영향은

	원숭이		동안 또는 예상되는 3주기 기간(즉, 최대 105일) 동안 매주 1회 투여				관찰되지 않았다. 1 마리의 저용량 암컷 동물에서 비강 암종이 확인되었으나 시험물질과 관련있는 것으로 간주되지 않았다. NOAEL은 100 mg/kg/week이었다.
	임신한 사이노몰거스 원숭이	IV	GD 20, 21 및 22에 LD 투여 후, GD 29, 36, 43 및 50에 매주 1회 SD 투여	0 (대조군), 15/20 (LD/SD) 및 75/100 mg/kg	○	04-1272-1342	오크렐리주맙을 매일 3일 연속 LD로 그리고4주에 한번 SD로 투여한 후, 어미의 독성 또는 태자의 최기형성 또는 배자독성의 증거는 없었다. 예상되는 약리학적 효과가 어미 및 태자 모두에게서 관찰되었다.
	임신한 사이노몰거스 원숭이	IV	교배 후 20, 21 및 22일 투여, 이후 0주 1회 산후 제 28일(약 25주 투여)까지 투여	교배 후20, 21 및 22일에 0, 15, 또는 75 mg/kg의 LD로 1일 1회, 그 이후 0, 20, 또는 100 mg/kg 용량으로 주 1회 산후 제 28일(약 25주 투여)까지	○	06-1260	<출생 전후 발생에 미치는 영향> 오크렐리주맙은 모든 용량에서 모체의 사이노몰거스 원숭이에게 내약성이 있었다. 모체 동물에서, 사망률, 임상적 관찰, 사료섭취, 체중, 분만(사산율), 혈액학, 응고 또는 유세포분석에서 시험 물질과 관련된 변화는 관찰되지 않았다. 오크렐리주맙으로 처리한 그룹(6.7%-20.0%)의 배태자 손실 발생율이 시험 시설의 과거 통제 범위 내에 있고 대조군(2/15) 과 오크렐리주맙 처리 그룹(저용량 및 고용량 각각 1/15 및 3/15) 사이에 배태자 손실율에 통계적 유의성이 없었다. 신생자에서 임상적 관찰, 생존, 체중 증가 또는 기능적 그리고 형태학적 발달 매개변수 또는 출생 후 약 7개월까지의 응고에서 시험 물질과 관련된 변화는 발견되지 않았다. 오크렐리주맙 노출로 인한 B 세포 고갈 정도는 모체 동물 및 신생자 모두에서 용량이 증가함에 따라 증가했다.

	임신/수유 중 사이노몰거스 원숭이	IV	임신21일부터 분만 시점까지(최대 23주) 주 1회 투여	0, 20 mg/kg	○	17-1133	오크렐리주맙이 시노몰구스 원숭이의 배태자 및 출생전후 발생에 미치는 영향을 평가했다. Ocrevus에 노출된 임신한 시노몰구스 원숭이에서 일반 독성은 관찰되지 않았다. 출생자에서 출생 시 외부 특징, 체중, 골격 형태, 형태학적 발달, 기능적 발달, 모동물-출생자 상호작용, 학습 및 기억, 안과학, 심전도, 신경학적 반응, 혈액학 또는 응고에 Ocrevus 관련 유해한 변화가 없었다. PND 360에 최종 부검 시, Ocrevus 투여군의 어떤 출생자에서도 Ocrevus와 관련된 육안, 장기 무게, 또는 현미경 소견이 관찰되지 않았다. 제2삼분기에 유산 및 태자 사망 발생률이 증가했으나, 제1삼분기 또는 제3삼분기에 불균형이 없었다. 두 마리의 출생자가 PND 10 및 13에 사망한 채 발견되었으며, 한 마리의 출생자가 PND 12에 안락사되었다. 이러한 동물은 바이러스 병인이 의심되었으며, 의심되는 기회 바이러스 감염은 Ocrevus로 유도된 B 세포 고갈 및 결과적인 면역억제와 관련이 있는 것으로 추정되었다. 출생자에서, Ocrevus의 약리학적 효과와 일관되게 Ocrevus에 노출된 모든 동물에서 $CD3^{-}CD40^{+}$ 림프구(B 세포) 순환 수치가 PND 63 및/또는 126에 감소했으며, PND 180까지 완전히 회복되었다.
국소 내성	사이노몰거스 원숭이	IV 및 SC	-	1-mL 양의 오크렐리주맙 155 mg 2회의 0.5-mL 주사를 투여받았다(총 155 mg)	○	05-0025-1466	SC 주사로 오크렐리주맙을 투여받는 코호트에서, 주사 부위에 종창과 발적이 관찰되었고 종창 중증도와 기간은 투여량과 상관관계가 있었다. 오크렐리주맙 1 mL(SC)로 주사를 투여받은 원숭이에서, 종창은 대체로 제8일까지 해결되었던 반면, 0.5-mL 주사 투여 시 종창은 대체로 제6일까지 해결되었다. 오크렐리주맙(0.5 mL 및 1 mL 양)을 투여받은 두 투여군의 일부 원숭이에서 제4일까지 염증에 기인한 발적이 관찰되었다. 제8일차에 주사 부위 생검의 심부 SC 층에서 현미경상 경미한 내지 중간 정도의 단핵세포 또는 대식세포

							침윤물이 관찰되었고, 제15일차에 오크렐리주맙 1 mL SC 주사를 투여받은 동물의 주사 부위 생검 심부 SC 층에서 미미한 단핵세포/대식세포 침윤물이 관찰되었다. 유해한 주사 부위 반응은 SC 투여를 받은 코호트에 국한되었고 IV 대조약 투여군에서는 유해한 반응이 보고되지 않았다. SC 투여 경로를 위한 국소 내성 소견을 고려하여, 이 제제를 더 이상 연구하지 않았다.
조직교차반응	정상 인간 조직	-	-	1 및 5 μg/mL	○	03-0216-0349	인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직의 동결 절편에 적용했을 때 비오틴화 오크렐리주맙의 교차 반응성을 평가하는 시험을 수행하였다. 조직화된 림프 조직(즉, 림프절, 비장, 편도) 중 림프 여포의 B세포 부위와 인간 및 사이노몰거스 원숭이 둘 다의 다른 기관(즉, 위장관, 폐, 췌장) 림프 연관 조직의 B세포 부위와 흉선(사이노몰거스 원숭이만) 내 산발적인 세포에서 오크렐리주맙의 특이적 결합이 관찰되었다. 양성 림프 여포 세포의 분포는 30.0 μg/mL 또는 150.0 μg/mL 비오틴화 오크렐리주맙으로 표지된 인간과 사이노몰거스 원숭이 조직 둘 다에서 유사하였다.
용혈성 잠재력 및 혈액 동등성 평가	in vitro 인간 전혈 및 혈장	-	-	1~10 mg/mL	×	03-0236-0349	인간 또는 원숭이 전혈, 혈청 또는 혈장을 같은 양의 1 mg/mL, 5 mg/mL 또는 10 mg/mL 오크렐리주맙과 혼합했을 때 용혈, 침전 또는 응고는 관찰되지 않았다.
제조공정 변경을 뒷받침 하기 위한 시험 (v0.1→v0.2)	사이노몰거스 원숭이	IV	2회 투여 (1일 및 15일)	부형제(vehicle) 또는 50 mg/kg	○	07-0171	클론33 및 클론24-635을 50 mg/kg 투여시 임상적 관찰, 체중, 사료 섭취, 체중, 변검사, 신체 검사, ECG, 안과학, 요검사에서 두 물질 모두 유의한 영향은 없었다. 림프 조직의 B 세포 감소 정도 뿐 아니라, 역학과 말초 B- 세포 감소 및 재구성의 정도는 두 클론간 유사했다. 두 클론 모두에 대해, 말초 혈액 B 세포 ($CD3^-$ $CD40^+$ 및 $CD3^-$ $CD21^+$)는 첫 번째 투여 후 급속히 감소했으며 두 번째 투여 이후 기저값의 약 2%로 계속 감소했습니다. 127일에 회복 동물의 B 세포는 기저값의 최소 25%로 회복했으며 B-세포 고갈 및 충만 양상은 두 클론에 대해 유사했다.

※ 재조합 인간 히알루로니다제(rHuPH20)에 대해 수행된 시험 요약표

구분		종 및 계통	투여 경로	투여 기간	투여량 (mg/kg)	GLP	Study#	시험결과
단회		PK시험에서 IV 및 SC로 단회 투여시 30mg/kg까지 내약성을 나타내어 별도의 단회투여독성시험을 수행하지 않았다						
반복		사이노몰거스원숭이	IV SC	7일 QD	5mg/kg	○	1034926	시험물질관련 변화는 없었다. 일부 동물(SC군 1마리, IV군 1마리)에서 ALT, AST, CK가 증가 SC군 2마리 모두에서 Minimal, focal hepatocytic vacuolation이 관찰되었다. NOAEL: 5mg/kg
		사이노몰거스원숭이	SC	13주 QW (17주 회복기)	0.25mL/kg 허셉틴 (0, 30mg/kg) + 3,000 U rHuPH20	○	1027259	약물 관련 변화는 없었다. NOAEL: 30mg/kg
		사이노몰거스원숭이	SC	39주 QW (4주 회복기)	0, 0.02, 0.2, 2mg/kg	○	1017117	부검개체 중 0.2mg/kg 암컷 및 2.0mg/kg 수컷 1/4마리에서 주입 부위에서 경미한 SC 혈관 주위 림프 형질 세포성 침투가 나타났으나 2.0mg/kg 1마리를 제외하고는 회복기간 동안 다 회복되었다. NOAEL: 2mg/kg
유전		일반적으로 요구되지 않는다(ICH S6(R1)).						
발암		동물 유래 히알루로니다제의 사용 경험 및 낮은 전신 노출도 등에 근거하여 별도의 시험을 수행하지 않았다.						
생식발생	수태능 및 초기배발생	수행되지 않았다.						
	배태자발생시험	마우스	SC	임신 기간 6~15일 QD	0,1,3,10,30mg/kg/day	×	1037039	용량 결정을 위한 DRF 시험 10mg/kg 용량에서 7마리 중 1마리에서 산자 일부 흡수, 모체에서 비장비대가 관찰되었으며, 30mg/kg 용량에서 모체, 태자 체중이 감소하고 모체에서 비장비대가 관찰되었음. 8마리 중 4마리에서 산자가 완전히 흡수되었다.
		마우스	SC	임신 기간 6~15	0,3,9,18mg/kg/day	○	1034927	9mg/kg 용량에서 2마리, 18mg/kg 용량에서 1마리 사망이 발생하였다. 다만, 독성

				일 QD				징후가 없고 용량 의존적이지 않기 때문에 시험약과 관련된 것으로 간주되지 않았다. 모체: 약물 관련 독성은 관찰되지 않았다. → 모체 NOAEL: 18mg/kg 배태자: 9mg/kg 이상 용량에서 한배새끼 수의 감소(late resorption 수 증가)하였고 태아 체중이 감소하였다. 단, 기형 발생은 관찰되지 않았다. → 배태자 NOAEL: 3mg/kg
	출생전후발생시험	마우스	SC	임신 6일~22일 또는 수유 20일까지	0,3,6,9mg/kg	○	1034928	모체에서 약물 관련 독성은 관찰되지 않았다. 모체의 생식, 성 성숙, 학습, 기억력을 포함한 후세대의 생존력 및 성장, F2 세대를 생산할 수 있는 능력에 미치는 영향은 없었다. → NOAEL: 9mg/kg

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 오크렐리주맙 SC를 사용한 약리학시험은 실시되지 않았다. rHuPH20의 약리시험자료가 제출되었으며 오클레리주맙의 약리학에 대한 비임상적 특성 규명은 오클레리주맙 IV 제제의 최초 허가 시 제출되었다.
- 사이노몰거스 원숭이에서 오크렐리주맙 155.3mg을 단회 또는 분할(1/2)하여 피하투여하거나 단회 IV 투여한 후 독성, TK, PD 프로파일을 평가한 study 05-0025-1466에서 IV 및 SC 용량 투여 간의 약리학이 유사함이 확인되었다.
  - CD3-CD40+ B 세포는 제3일까지 최대수준(기준선의 약 1.5%)까지 고갈되었으며 시험 종료 시점의 노출 손실과의 상관관계로 제36일～제126일까지는 베이스라인의 >25%, 제134일까지는 베이스라인의 100%로 복구되었다. B세포 고갈의 정도는 SC 투여군(단회[2군] 또는 분할[3군] 주사)과 IV 투여군(4군) 간에 유사했다.
  - CD3-CD16- NK 세포, CD3+CD8+ T 세포독성 세포, CD3+CD4+ T 보조세포 및 CD3+ T 세포는 크기 및 지속시간에서 일반적으로 더 작게 감소되었다. 모든 투여군에서 오크렐리주맙과 관련되어 총 백혈구 수의 감소와 함께 평균 절대 림프구 수가 투여 전 베이스라인에 상대적으로 29～37% 정도 감소되었으며, 평균 절대 림프구 수는 제57일까지 시험전 베이스라인 수준으로 회복되었다.
- SC 주사 후 오크렐리주맙의 평균 생체이용률은 28～30%였으며, 관찰된 최대 농도까지의 시간은 약

2.3일이었다. 사이노몰거스 원숭이에서 조사된 SC 용량의 오크렐리주맙에 대한 전신 노출(무한대까지 곡선하 면적[area under the curve to infinity, AUC_{inf}]으로 2640 ± 444 day ・μg/mL)은 IV 투여에 대해 승인된 용량 수준의 오크렐리주맙에 대한 임상적 전신 노출(투여 간격에 대한 곡선하 면적[area under the curve for the dosing interval, AUC_{τ}] 3510 ± 955 day・μg/mL)에 상대적으로 0.75였다.

- IV 투여 후 CL 및 V_z는 각각 16.5mL/일 및 253mL이며 반감기는 10.6일로 추정되었다. 단일 SC 투여 후 평균 t_{max} 및 C_{max}는 각각 2.39일 및 274 ∝g/mL, 반감기는 7.82일로 추정되었다.

- 오크렐리주맙에 대한 항약물 항체(ADA)는 SC 또는 IV로 오크렐리주맙을 투여받은 26마리 사이노몰거스 원숭이 중 16마리(62%)에서 검출되었다. SC 투여군과 IV 투여군 간에는 차이가 유의미한 차이가 없었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가(2024.06.20.) 시 제출한 자료와 동일 자료임을 입증하는 자료제출증명서를 제출하였다.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 성적 자료: 오크렐리주맙 IV 적응증에 대한 오크렐리주맙 SC 제제 허가신청
  - 핵심임상시험: study CN42097(OCARINA II)
  - 지지적 1b 임상시험: study CN41144(OCARINA I)

단계	임상시험 번호	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	비고
1b상	CN41144	무작위배정, 공개, 용량증량, 다기관 시험	다발성 경화증(재발형 다발성 경화증, 일차 진행형 다발성 경화증)	용량증량 단계: 40, 200, 600, 1200mg 용량 지속 단계: 600mg (24주 간격 3년간)	초기 안전성 및 내약성 평가
3상	CN42097	무작위배정, 공개, 평행군, 다기관 시험	다발성 경화증(재발형 다발성 경화증, 일차 진행성 다발성 경화증)	group 1: 920mg SC투여(24주 간격 3회 투여) group 2: 600mg IV 투여 24주 후 920mg SC 투여(24주 간격 2회 투여)	승인된 IV 용량 대비 제안되는 SC 용량의 오크렐리주맙 노출의 비열등성 입증 목적

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 안전성과 내약성, PK, PD 및 면역원성은 재발형 다발성 경화증 및 일차 진행성 다발성 경화증 환자를 대상으로 두 파트로 나누어 진행된 용량 증량 시험인 CN41144(OCARINA I)에서 평가되었다.
- OCARINA I에서 얻은 데이터를 기반으로 선택된 SC 용량은 핵심 임상시험인 OCARINA II시험에서 평가되었다.

단계	시험번호	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
환자에서 PK					
1b상	**CN41144** (OCARINA I)	무작위배정, 공개, 다기관 두 파트 (용량 증량/용량 유지)	재발형 다발성 경화증 또는 일차 진행성 다발성 경화증 환자 (A) 최소 1년이상 오크렐리주맙 IV 투여를 받은 환자(88명) (B) 오크렐리주맙 치료 경험이 없는 환자(46명)	시험약: 오크렐리주맙 SC (40, 200, 600, 920, 1200 mg) 대조약: 오크렐리주맙 IV 600mg	안전성: 오크렐리주맙 920mg 및 1200mg SC 용량은 600mg IV 안전성 프로파일과 일치하였으며 내약성을 보였음. 면역원성: 오크렐리주맙에 대한 ADA는 관찰되지 않았으며 2.3%에서 항-rHuPH20 항체를 보유하였으나 안전성 우려는 없었음. 약동학: 오크렐리주맙 920mg SC는 600mg IV에 비열등하였음.
3상	**CN42097** (OCARINA II)	무작위배정, 공개, 평행군, 다기관 시험	최근 2년 이상 항-CD20 치료를 받지 않은 재발형 다발성 경화증 또는 일차 진행형 진행 다발성 경화증 환자	시험약: 오크렐리주맙 SC 920mg (118명) 대조약: 오크렐리주맙 IV 600mg (118명)	약동학: 오크렐리주맙 SC 920mg 용량에 대한 노출은 오크렐리주맙 IV 600mg 용량의 노출과 유사하다. 면역원성: 오크렐리주맙 및 항-rHuPH20에 대해 치료 후 발생한 ADA는 보고되지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 다발성 경화증 환자를 대상으로 오크렐리주맙 SC는 한 개의 핵심 임상시험(CN42097)과 한 개의 지지적 제1b상 임상시험(CN41144)에서 평가되었다.
  - 핵심 임상시험(CN42097(OCARINA II))에서 오크렐리주맙 SC의 유효성 및 안전성을 확인하였다.
  - 지지적 제1b상 임상시험(CN41144(OCARINA I))에서는 유효성은 평가되지 않았다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

- 시험명 : 다발성 경화중 환자에서 오크렐리주맙의 IV 투여와 비교하여 오크렐리주맙 SC투여의 약동학, 약력학, 안전성 및 방사선학적 및 임상적 효과를 평가하는 제3상 비열등성, 무작위배정, 공개, 평행군, 다기관 시험(Phase III, Non-Inferiority, Randomized, Open-Label, Parallel Group, Multicenter Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Radiological and Clinical Effects of Subcutaneous Ocrelizumab Versus Intravenous Ocrelizumab in Patients with Multiple Sclerosis)
- 시험 기관

- 8개국 37기관

● 시험목적

- 재발성 다발성 경화증(RMS) 또는 일차 진행형 다발성 경화증(PPMS) 환자에서 오크렐리주맙의 SC 투여와 IV 투여의 약동학, 약력학, 안전성, 면역원성, 방사선 및 임상적 효과를 평가
- PK 가교 원칙에 따라 PK 비열등성은 비열등한 유효성 및 안전성으로 해석

* **일차 목적 : 오크렐리주맙 IV와 비교하여 오크렐리주맙 SC의 비열등성 확립**

(평가변수: IV 투여과 비교하여 SC 투여 후 혈청 오크렐리주맙 AUC_{W1-12})

※ 비열등성(양측 90% CI의 하한이 >0.8인 경우로 확립) 비열등성 한계인 0.8은 SC 투여 시 AUC가 IV에 비해 최대 20% 손실되는 것과 일치하며, PK 가교를 위한 생물학적 동등성 입증을 위한 규제 지침 문서에서 권장하는 표준 하한에 의존함

● 대상질환 및 시험대상자 수

- 재발형 다발성 경화증 또는 일차 진행형 다발성 경화증 성인(18-65세) 환자
- 주요 선정기준
  - 동의서에 서명한 18세-65세 성인
  - McDonald 2017 기준에 따라 재발형 다발성 경화증 또는 일차 진행형 다발성 경화증으로 진단된 환자
  - 스크리닝 시점에 EDSS 점수가 0-6.5점인 환자
  - 스크리닝 및 베이스라인 전 30일 이상 신경학적 안정성을 보이는 환자
  - 스크리닝 시 EDSS 점수가 2.0 미만인 환자의 경우 다발성 경화증 증상 발병부터 질병 기간이 15년 미만인 경우
- 주요 제외기준
  - 스크리닝 또는 베이스라인에서 알려진 또는 위심되는 활성 감염(손톱 밑 감염 제외) 또는 입원 또는 스크리닝 전 8주 이내 또는 스크리닝 기간 동안 정맥 항생제 치료가 요구되거나 스크리닝 전 2주 이내 또는 스크리닝 기간 동안 경구용 항생체 치료가 필요한 주요 감염 사례
  - 확인 또는 의심되는 진행성 다초점 백질뇌병증 병력
  - 면역 저하 상태
  - 무작위배정 전 6주 이내 생 약독화 백신 접종
  - MRI 검사를 완료할 수 없거나 가돌리늄 투여에 대한 금기사항
  - 의무적 전처치(예: 코르티코스테로이드 및 항히스타민제)에 대한 금기사항
  - MS 진단 또는 연구 중 효능 및/또는 안전성 평가를 방해할 수 있는 다른 신경계 질환의 알려진 존재
  - 시험 기간 동안 면역억제제 또는 전신 코르티코스테로이드의 만성 치료가 필요할 수 있는 수반 질환
  - 스크리닝 4주 전 전신 코르티코스테로이드 요법
- 시험대상자 수
  - 계획 : 232명
  - 무작위 배정 : 236명(SC 118명, IV 118명)

● **시험내용** (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

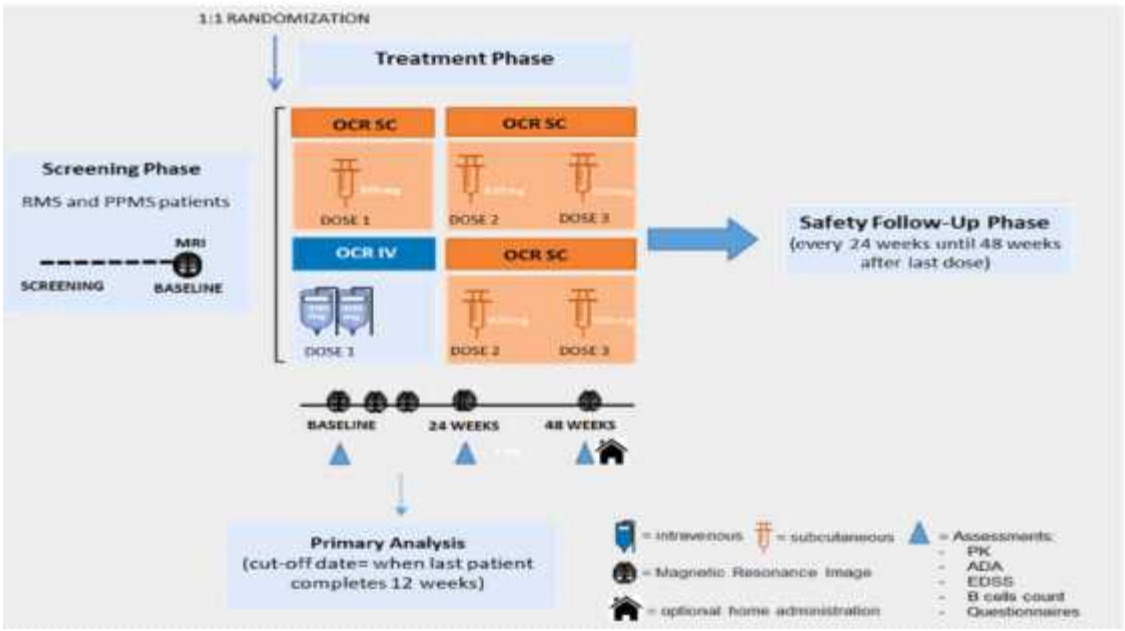
- 시험대상자는 오크렐리주맙 SC 군과 IV군으로 1:1 무작위배정되어 총 3번의 오크렐리주맙을 투여 받도록 설계

• 대조기간(오크렐리주맙 두 번째 투여시점(24주)까지) 동안

① SC군: 제1주/제1일에 920mg 단회 SC주사로 오크렐리주맙 1차 투여

② IV군: 2주로 분리된 제1주/제1일과 제2주/제14일에 두 번의 300mg IV로 오크렐리주맙 1차 투여

- **오크렐리주맙 SC 투여기간(제24주 및 제48주)** 동안 SC군은 24주, 48주 920mg SC를 추가 투여받고, IV군은 24주 및 48주에 920mg SC로 전환되어 투여받음
- **안전성 추적관찰(SFU) 기간**동안, 마지막 오크렐리주맙 투여 후 최대 48주 동안 안전성 추적 관찰을 진행함



- 시험약물
  - 대상약물: 오크렐리주맙 SC 920mg(오크렐리주맙 SC(40mg/mL)는 rHuPH20(1000U/mL)와 함께 제형화되었음
  - 대조약물: 오크렐리주맙 IV 300mg
- 투여방법
  - 오크렐리주맙 SC: 1일, 24주, 48주차에 오크렐리주맙 SC(23mL) 920mg을 단회 투여(Q24W)
  - 오크렐리주맙 IV: 300mg IV 오크렐리주맙은 2주간격으로 2회 투여

- **평가변수**

- 평가변수

	목표	평가변수/변수	통계 분석
1차 약동학	다발성 경화증 환자에서 오크렐리주맙 SC제형의 비열등성 입증	SC 투여 후 AUC_{w1-12}를 IV 투여와 비교	• 선형 회귀 분석을 사용하여 SC와 IV의 GMR 추정
2차 약동학	다발성 경화증 환자에서 오크렐리주맙의 C_{max} 결정	C_{max}	• 기술 통계를 사용하여 요약(가설검정은 수행되지 않았음)
2차 방사선학적 유효성	다발성 경화증 환자에서 오크렐리주맙 IV와 비교하여 SC의 방사선학적 유효성 평가	• 8주차와 24주차에 뇌 MRI에서 검출된 T1Gd+ 병변의 총수 • 12주차 및 24주차에 이전 검사와	• 음이항 또는 포아송 회귀를 사용하여 조정된 병변 비율을

		비교하여 뇌 MRI에 검출된 새롭거나 확대된 T2 병변의 총 수	추정하며 조정되지 않은 병변 비율도 보고함(가설검정은 수행되지 않았음)
탐색적 방사선학적 및 임상적 유효성	다발성 경화증 환자에서 오크렐리주맙 SC와 IV의 방사선학적 및 임상적 유효성 평가	• 48주차 뇌 MRI에서 검출된 T1Gd+ 병변의 총 수 • 8주차와 48주차에 이전 검사와 비교하여 뇌 MRI에 검출된 새롭거나 확대된 T2 병변의 총 수 • 재발형 다발성 경화증 환자에서 24주 및 48주차에 재발률 • 48주차에 베이스라인 대비 EDSS 변화	• 각 방문시점에 기술통계를 사용하여 요약 • MRI 종료점의 경우, 음이항 또는 포아송 회귀를 사용하여 조정된 병변 비율 추정 및 조정되지 않은 병변 비율 보고 • 48주 종료점은 현 보고서에는 제시되지 않았음.
탐색적 환자 보고 결과	연구 참여 이전에 복용한 다른 질환 조절약제와 관련하여 오크렐리주맙 SC와 IV에 대한 환자 선호도 및 만족도 평가 • SC 및 IV 투여 에 대한 환자 투여 만족도 경험 점수 • 연구 참여 이전에 복용한 다른 질환 조절약제와 비교하여 오크렐리주맙 SC 투여에 대한 환자 만족도와 선호도 • SC 또는 IV 투여 경로에 대한 환자 선호도	• 첫 번째 치료 투여 후 IV 주입에 대한 TASQ를 사용하여 계산 • SC 주입에 대한 TASQ를 사용하여 계산 • 연구 이전에 다발성 경화증 치료를 받은 환자의 전반적인 치료 만족도 점수 평가 • 오크렐리주맙 투여에 대한 전반적 만족도 평가를 위한 치료 선호도 점수 • 이전에 받은 다발성경화증 치료와 비교하여 오크렐리주맙 SC를 선호하는 환자 비율 보고를 위한 치료 선호도 점수 • PPQ를 사용하여 SC 또는 IV 투여 경로를 선호하는 환자 비율	• 기술통계를 사용하여 요약 • 기술통계를 사용하여 요약 • 현 보고서에는 제시되지 않았음 • 현 보고서에는 제시되지 않았음 • 현 보고서에는 제시되지 않았음
안전성	오크렐리주맙 SC투여 후의 안전성 프로파일을 평가하고 오크렐리주맙 IV와 비교하여 다발성 경화증 환자에서 오크렐리주맙 SC의 선택된 용량의 안전성 평가 오크렐리주맙 SC와 IV 그리고 rHuPH20의 면역반응 평가	• NCI CTCAE 버전 5.0에 따라 결정된 심각도와 함께 부작용의 발생 및 심각도 • 베이스라인 대비 목표 임상 징후 변화 • 베이스라인 대비 임상실험실 검사 결과의 변화 • SC 또는 IV 투여 후 베이스라인에서의 ADA 존재 대비 오크렐리주맙에 대한 치료적 ADA의 발생률 • ADA 상태와 약동학, 약력학 및 안전성 간의 관계 • 베이스라인에서의 존재 대비 SC 투여 후 rHuPH20에 대한 치료적 항체의 발생률 및 rHuPH20에 대한 치료적항체와 안전성 간의 관계	• 기술통계를 사용하여 요약 • 기술통계를 사용하여 요약 • 현 보고서에는 제시되지 않았음 • 기술통계를 사용하여 요약

약력학	SC오크렐리주맙의 효과를 평가하기 위해 오크렐리주맙의 작용 기전의 PD 마커에대해 오크렐리주맙 IV와 비교 평가	12주와 24주에 CD19+ B-세포 수≤5cells/㎕에 도달한 환자의 비율	• 기술통계를 사용하여 요약

- 유효성 분석 대상자군: 모든 분석 대상자군
  - 임상 마감일 기준으로 최소한 1회 이상의 오크렐리주맙을 투여받은 236명의 환자가 포함되었으며 SC군과 IV 군 각 118명으로 1:1 무작위배정되었다. 236명의 환자 중 126명의 환자가 24주 대조 기간을 완료하고 SC 오크렐리주맙 투여 기간에 들어갔다(OCR SC 63명, OCR IV 63명). 투여 기간 동안(대조기간+오크렐리주맙 SC투여기간) 5명의 시험대상자가 투여를 중단하였다.
  - 동의 철회율은 낮았고 SC군과 IV 군간에 비슷하였다.



※ 분석집단

	오크렐리주맙 IV 군 (N=118)	오크렐리주맙 SC 군 (N=118)	모든 대상자 (N=236)
PK 분석군			
Included	116 (98.3%)	116 (98.3%)	232(98.3%)
Excluded	2 (1.7%)	2 (1.7%)	4 (1.7%)
안전성 분석군-전체			
Included	118 (100%)	118 (100%)	236 (100%)
안전성 분석군-SC			
Included	63 (53.4%)	118 (100%)	181 (76.7%)
Excluded	55 (46.6%)	0	55 (23.3%)
유효성 분석군-MRI			
Included	118 (100%)	118 (100%)	236 (100%)
전체 분석 set	118 (100%)	118 (100%)	236 (100%)
면역원성 분석			
Included	116 (98.3%)	118 (100%)	234(99.2%)
Excluded	2 (1.7%)	0	2 (0.8%)
기타 평가변수			
Included	118 (100%)	118 (100%)	236 (100%)

- 통계분석방법
  - 1차 약동학분석: 선형 회귀 분석을 사용
  - 가설검정: 유효성에 대해 가설검정은 수행되지 않았다
  - 이차 및 탐색적 평가변수의 통계분석: 기술통계를 이용하여 수행

2) 등록된 환자군 정보

- 인구학적 특성
  - 1:1 무작위배정을 진행하였으며, 오크렐리주맙 SC군과 IV 군간의 인구학적 특성은 유사하였다.

	OCR IV (N=118)	OCR SC (N=118)	All Patients (N=236)
Age (years)			
n	118	118	236
Mean (SD)	40.0 (11.9)	39.9 (11.4)	39.9 (11.6)
Median	40.0	40.0	40.0
Min - Max	18 - 64	17 - 65	17 - 65
Weight (kg)			
n	118	118	236
Mean (SD)	76.11 (22.67)	75.43 (16.59)	75.77 (19.82)
Median	72.00	75.00	73.00
Min - Max	42.0 - 194.1	47.0 - 132.0	42.0 - 194.1
Weight Group (kg)			
< 70	49 (41.5%)	48 (40.7%)	97 (41.1%)
>=70	69 (58.5%)	70 (59.3%)	139 (58.9%)
Sex			
n	118	118	236
Male	48 (40.7%)	41 (34.7%)	89 (37.7%)
Female	70 (59.3%)	77 (65.3%)	147 (62.3%)
Race			
n	118	118	236
Asian	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Black or African American	1 (0.8%)	7 (5.9%)	8 (3.4%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
White	109 (92.4%)	102 (86.4%)	211 (89.4%)
Multiple	1 (0.8%)	3 (2.5%)	4 (1.7%)
Unknown	5 (4.2%)	6 (5.1%)	11 (4.7%)
Ethnicity			
n	118	118	236
Hispanic or Latino	8 (6.8%)	7 (5.9%)	15 (6.4%)
Not Hispanic or Latino	93 (78.8%)	95 (80.5%)	188 (79.7%)
Not Stated	15 (12.7%)	14 (11.9%)	29 (12.3%)
Unknown	2 (1.7%)	2 (1.7%)	4 (1.7%)

- 시험대상자 대부분은 재발형 다발성 경화증 환자(90.7%(SC군) 및 89.8%(IV군))이며, 일차 진행형 다발성 경화증 환자는 SC군에서 9.3%, IV군에서 10.2%였다.
- 증상 발생 이후 기간의 중앙값은 SC군에서 4.20년(범위: 0.3~41.8)이었고 IV군에서 4.38년(범위: 0.2~38.7)

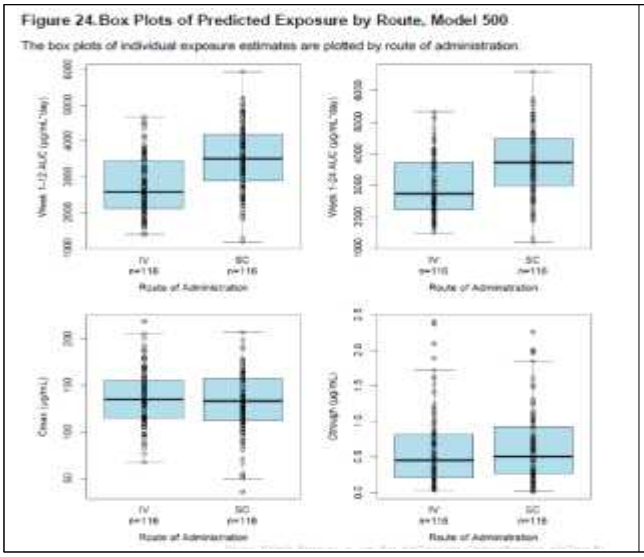
였다.

- 다발성 경화증 진단 후 기간의 중앙값은 SC군이 3.10년(범위:0.1~41.8), IV 군이 2.35년(범위: 0.1 ~ 28.7)이었으며, 시험 전 재발을 보고한 시험대상자(SC군 85명, IV군 89명)에서 마지막 재발 보고 이후 시간의 중앙값은 SC군에서 0.59년(범위:0.1~11.2), IV군에서 0.59년(0.1~10.6)였다.
- T1Gd+ 병변 수에 대한 변동은 IV 군에서 더 컸음(SC에서 0.54(SD; 1.66), IV군에서 0.98(SD; 2.52))에도 불구하고 베이스라인 MRI 특성은 투여군 전체에서 균형(Gd증강 T1 병변수가 0개인 환자 비율이 SC군 69.5%, IV군 66.1%)을 이뤘다.
- 다발성 경화증 외 질병 특성의 경우 SC 군의 81.4%와 IV 군의 66.9%에서 최소 하나 이상의 질병을 진단받았으며, SC군의 91.5% 및 IV 군의 83.1%에서 적어도 하나이상 선행 약물을 투여받았다. 국소용 코르티코스테로이드는 SC군의 12.7%, IV 군의 8.5%가 투여받았고, 전신용 코르티코스테로이드는 SC군의 11.9%와 IV 군의 7.6%가 연구 참여 전 투여받았었다.
- 연구에 참여하기 전 SC군의 55.1%, IV 군의 50.0%가 최소 하나이상의 다발성 경화증 치료를 받았으며, 면역조절제는 SC군의 38.1%가 IV 군의 32.2%가 투여받았고 면역자극제를 투여 받은 환자는 SC군의 32.2%, IV군의 27.1%였다. SC군과 IV군간에 다발성 경화증에 대한 이전 약물 사용에 큰 차이는 없었다.
- 오크렐리주맙 SC군과 IV 군의 환자 간에 COVID-19 백신 사용에는 큰 차이가 없었다(7.6%(SC군), 8.5%(IV군)).
- SC군과 IV 군간에 병용약물 사용에는 큰 차이가 없었으며, SC군의 88.1% 및 IV군의 73.7%가 하나이상의 병용약물을 사용하였다.

3) 약동학 결과

- 비열등성 평가에서 결정된 바에 따라, 오크렐리주맙 SC 920mg 용량에 대한 노출은 오크렐리주맙 IV 600mg 용량의 노출과 유사하다.

- 235명의 환자로부터 얻은 정량 가능한 혈청 시료 2050개를 대상으로 집단 PK 분석을 수행하였다. 2050개의 혈청 중 827개는 오크렐리주맙 IV 투여 환자군에서 얻었고 1223개는 SC 투여 환자군으로부터 얻었다 SC 투여군 중 3명의 환자의 경우 SC 주사 후 여러 지점에서 현저히 낮은 농도를 보여 AUC 후속 계산에 편향이 발생하여 제외하였으나, 민감도 분석에서는 포함하여 분석하였다. 모델 500을 이용하여 PK 분석을 진행하였다.
  - 구획 간 청소율은 0.545L/일(95% CI: 0.485 – 0.604L/일)로 추정되었으며 오크렐리주맙의 추정 피하 생체이용률은 81.4%(95% CI: 78.3 – 84.5%)였다.
  - SC 투여군 환자의 AUC_{W1-12} 및 AUC_{W1-24}에서 더 큰 변동성이 관찰되었는데, 노출 매개변수의 중앙값은 SC 투여군에서 더 높았고, SC 환자의 대부분의 AUC 값은 IV 환자의 AUC 값 범위 내에 있거나 더 높은 것으로 비열등함이 확인되었다.
  - C_{max}는 SC 투여군과 IV 투여군에서 비슷했고 SC 투여 후 최고 농도는 약 4일(중앙값 3.75일, 범위 1.75-13.2) 후에 도달하였다.



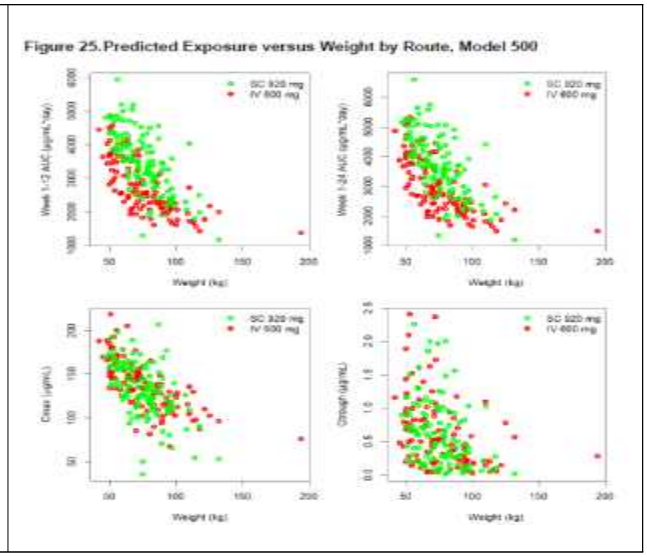


Table 11 OCARINA II: 비열등성 분석 AUC(제1-12주)

Estimated Ratios of Geometric Means and 90% Confidence Intervals for AUC from Week 1 to Week 12 of OCR SC in Comparison with OCR IV, PK-evaluable Set
Protocol: CN42097 (Clinical Cut-off Date: 10MAR2023)

PK Parameter	Comparison	n	Geometric Mean Ratio [1]	90% CI Lower Bound	90% CI Upper Bound
AUC over the first 12 weeks (day*mcg/mL)	OCR SC vs OCR IV	116 vs 116	1.2851	1.2258	1.3473

OCR IV N=116 and OCR SC N=116
n represents the number of patients in the analysis model.
Estimates are from a linear regression model: log(PK parameter) = Treatment + baseline body weight (<70kg vs >=70kg) + disease subtype (RMS vs PPMS) + region (United States vs Rest of the world).
[1] Geometric Mean Ratio of test treatment group (SC arm) to reference treatment group (IV arm).
AUC = area under the concentration-time curve
CI = confidence interval

Program: root/clinical_studies/RO4964913/CDT30233/CN42097/data_analysis/CSR/prod/program/t_pk_est.sas
Output: root/clinical_studies/RO4964913/CDT30233/CN42097/data_analysis/CSR/prod/output/t_pk_est_AUCW12_PK_PES.out

4) 유효성 결과

- 일차 유효성 평가 결과
  - OCARINA II의 일차 평가변수는 약동학 매개변수(AUC_{w1-12})로 해당사항 없음.
- 이차 유효성 평가

① 제8주 및 제24주 시점의 T1Gd+ 병변의 총 수 : 투여기간 동안 재발형 다발성 경화증 및 일차 진행형 다발성 경화증 환자에서 SC 투여군과 IV 투여 군간 제 8주와 제24주 시점에 T1Gd+ 병변 수 및 병변 발생률에 대한 주요한 차이는 관찰되지 않았으며 두 투여군과 모집단 모두에서 T1Gd+ 병변 수는 낮았다.

T1Gd+ 병변	재발형 다발성 경화증		일차 진행형 다발성 경화증		다발성 경화증	
	OCR IV (N=106)	OCR SC (N=107)	OCR IV (N=12)	OCR SC (N=11)	OCR IV (N=118)	OCR SC (N=118)

투여기간 또는 추적관찰 (제8주)	MRI 평가 대상자 수	101	101	11	11	112	112
	총 병변 수	24	17	0	0	24	17
	병변 발생률 (비보정)	0.24	0.17	0.00	0.00	0.21	0.15
	95% CI	(0.15, 0.35)	(0.10, 0.27)	(0.00, 0.34)	(0.00, 0.34)	(0.14, 0.32)	(0.09, 0.24)
	보정 대상자 수	88	88	NA	NA	98	98
	병변 발생률 (보정)	0.14	0.12	NA	NA	0.12	0.11
	95% CI	(0.06, 0.31)	(0.05, 0.26)	NA	NA	(0.04, 0.32)	(0.04, 0.33)
투여기간 또는 추적관찰 (제24주)	MRI 평가 대상자 수	59	56	6	5	65	61
	총 병변 수	0	2	0	0	0	2
	병변 발생률 (비보정)	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.03
	95% CI	(0.00, 0.06)	(0.00, 0.13)	(0.00, 0.61)	(0.00, 0.74)	(0.00, 0.06)	(0.00, 0.12)
	보정 대상자 수	47	44	NA	NA	52	49
	병변 발생률 (보정)	0.00	0.00	NA	NA	0.00	0.00
	95% CI	(0.00, 0.00)	(0.00, 0.00)	NA	NA	(0.00, 0.00)	(0.00, 0.00)
대조기간	MRI 평가 대상자 수	36	32	2	2	38	34
	총 병변 수	0	1	0	0	0	1
	병변 발생률 (비보정)	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.03
	95% CI	(0.00, 0.10)	(0.00, 0.17)	(0.00, 1.84)	(0.00, 1.84)	(0.00, 0.10)	(0.00, 0.16)

② 제12주 및 제24주 시점의 T2 병변의 총 수 : 투여기간 및 추적관찰기간 동안, 제12주 및 제24주에 재발형 다발성 경화증 및 일차 진행형 다발성 경화증 환자의 SC군 및 IV군에서 모두 새로운 또는 확대된 T2 병변의 수와 병변율의 큰 차이는 관찰되지 않았으며 새로운 또는 확대된 T2 병변의 개수와 병변율은 두군에서 모두 낮았다.

T2 병변		재발형 다발성 경화증		일차 진행형 다발성 경화증		다발성 경화증	
		OCR IV (N=106)	OCR SC (N=107)	OCR IV (N=12)	OCR SC (N=11)	OCR IV (N=118)	OCR SC (N=118)
투여기간 또는 추적관찰 (제12주)	MRI 평가 대상자 수	104	105	12	11	116	116
	총 병변 수	7	6	0	0	7	6
	병변 발생률 (비보정)	0.07	0.06	0.00	0.00	0.06	0.05
	95% CI	(0.03, 0.14)	(0.02, 0.12)	(0.00, 0.31)	(0.00, 0.34)	(0.02, 0.12)	(0.02, 0.11)
	보정 대상자 수	104	105	NA	NA	116	116
	병변 발생률 (보정)	0.05	0.05	NA	NA	0.05	0.04
	95% CI	(0.01, 0.25)	(0.01, 0.20)	NA	NA	(0.01, 0.23)	(0.01, 0.18)
투여기간	MRI 평가 대상자 수	59	56	6	5	65	61
	총 병변 수	0	2	0	0	0	2

또 는 추 적 관 찰 (제24주)	병변 발생률 (비보정)	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.03
	95% CI	(0.00, 0.06)	(0.00, 0.13)	(0.00, 0.61)	(0.00, 0.74)	(0.00, 0.06)	(0.00, 0.12)
	보정 대상자 수	56	56	NA	NA	65	61
	병변 발생률 (보정)	0.00	0.00	NA	NA	0.00	0.00
	95% CI	(0.00, 0.00)	(0.00, 0.00)	NA	NA	(0.00, 0.00)	(0.00, 0.00)

• 탐색적 유효성 평가

① 탐색적 방사선학 유효성 : 제8주 시점의 T2 병변

- 제 8주 방문 시점 및 이전의 예정된 MRI 방문 시점에 판독 가능한 MRI 평가가 있는 시험대상자에서 검출된 새롭거나 확대된 T2 병변은 SC 군에서 87개, IV 군에서 159개 였으며 대부분 재발형 다발성 경화증 대상자에서 검출되었다.

② 탐색적 임상 평가 : 재발형 다발성 경화증 시험대상자의 연간 재발률

- 재발형 다발성 경화증 시험대상자에서 제24주까지 대조기간 동안 재발을 경험한 시험대상자는 거의 없었다. SC 군의 총 추적관찰 시간 43.33 PY 당 1명(0.9%), IV 군의 총 추적관찰 시간 42.53 PY 당 1명(0.9%)만이 재발을 경험하여 각 투여군의 조정되지 않은 재발률은 0.02였다.

※민감도 분석

- 재발형 다발성 경화증과 일차 진행형 다발성 경화증 시험대상자 집단에서 MRI 검사 시점을 벗어난 환자는 거의 없었다. 투여기간 또는 추적관찰 기간(제24주) 동안 MRI 검사 시점을 벗어난 대상자는 SC군에서 6명의 대상자(5.1%)와 IV 군에서 6명의 대상자(5.1%)였으며 해당 대상자에서 T1Gd+ 병변은 검출되지 않았고, SC 투여군 6명 중 1명에서 새롭거나 비대해진 T2 병변이 검출되었다. 이러한 변수는 SC 및 IV 군의 병변 수와 병변 비율에 대한 전반적인 분석에 영향을 미치지 않았다.

• 탐색적 환자 보고 결과

OCARINA Ⅱ 및 OCARINA Ⅰ에서 SC 주사 및 IV 투여에 대한 환자 만족도와 편이성을 나타내는 환자 경험 데이터에서 SC 주사에 대한 만족도와 편이성이 더 높게 보고되었다.

- TASQ-SC 및 TASC-IV를 완료한 시험대상자의 보고 결과,
  - 제1일의 SC 주사/IV 주입은 ‘매우 만족’ 또는 ‘만족’ 했다: OCR SC 군에서 94.9%, OCR IV 군에서 89.5%.
  - SC 주사/IV 주입에 필요한 시간은 ‘적당하다’고 느꼈다: OCR SC 군에서 91.5%, OCR IV 군에서 61.4%.
  - 약물 투여부위의 부작용으로 인한 물리적 제한은 전혀 느끼지못했다: OCR SC 군에서 81.2%, OCR IV 군에서 86.0%.
  - SC 주사/IV 주입을 받는 것은 ‘매우 편리’(OCR SC 군에서 56.4%, OCR IV 군에서 29.8%) 또는 ‘편리’(OCR SC 군에서 31.6%, OCR IV 군에서 50.0%)했다.

5) 안전성 결과

• 노출

- 대조기간 동안 오크렐리주맙 SC 군의 치료기간 중앙값은 23.50주(범위: 12.3-27.7주), IV 군은 23.43주(범위: 0.1-34.7주)였고 대조기간 동안 SC 군의 총 관찰 시간은 47.52PY, IV 군의 총 관찰 시간은 47.17PY로 치료기간, 환자 수, 투여량이 모두 유사하였다.
- SC 전체 노출 분석은 SC 전체 군(181명 환자)에 대해 총 관찰 시간은 70.46PY이었고 SC 주사를 최소 1회 투여받은 대상자의 치료기간 중앙값은 17.71주(범위:0.1-44.6주)로 총 181명 중 63명은 오크렐리주맙 SC를 2회 투여 받았고, 118명은 1회 투여받았다.
- 교차분석은 SC 전체 노출 기간 동안 수집된 데이터를 기반으로하며, 오크렐리주맙 IV/SC 그룹(처음 IV 투여 후 SC 1회 투여 받도록 전환된 환자 63명(총 118명 중)에 대해 총 11.72 PY 관찰)과 오크렐리주맙 SC/SC그룹(처음 SC 투여 후 SC 재투여로 총 2회 투여 받은 63명(총 118명 중)에 대해 총 58.74PY 관찰)을 비교하였다.

● 이상사례

- 대조기간

• 최소 1건 이상의 이상사례가 있는 시험대상자의 비율은 IV군(45.8%)보다 SC군(73.7%)에서 더 높았다. 이러한 차이는 SOC 손상, 중독 및 시술합병증(SC 군 46.6%, IV군 19.5%) 내 중대하지 않은, 경증 및 중등증 주사 관련 반응의 이상사례 발생률 차이에 의해 기인되었다.

• IV군의 16.9%에서 최소 1건 이상의 주입 관련 반응을 경험한데 반해, SC 군의 48.3% 대상자에서 최소 1건 이상의 주사반응 이상사례를, 45.8%가 1건 이상의 국소 주사반응, 11.0% 대상자에서 1건 이상의 전신성 주사반응을 경험하였다.

• 이상사례의 중증도는 두 군 모두에서 대부분 1등급 또는 2등급 이상사례로 SC군과 IV 군 사이에 불균형이 관찰되지 않았다. 3등급 이상의 주사 부위 반응의 경우 특별관심 이상사례로 간주하여 즉각적으로 보고하도록 하였으나 SC 군 및 IV 군 모두에서 3등급 이상의 주사부위 반응을 경험한 시험대상자는 없었으며 3등급 이상사례를 경험한 시험대상자의 비율은 SC군에서 3.4%, IV 군에서 5.9%였다.

• 두 투여군간 중대한 감염을 경험한 시험대상자의 비율 또는 특별 관심 이상사례(잠재적인 약물-유발 간 손상의 증례, 시험약에 의한 감염원 전파 의심의 증례 또는 3등급 이상의 주사 부위 반응) 발생률은 차이가 나지 않았으며, 사망 및 투여 중단으로 이어진 이상사례는 없었다. 과민성 또는 아나필락시스 반응 사례는 확인되지 않았다.

• 가장 빈번한 이상사례

Table 26 Adverse Events Profile during Controlled Period

Adverse Events Profile during Controlled Period (Controlled Period Analysis), Safety-evaluable - All Set
Protocol: CN42097 (Clinical Cut-off Date: 10MAR2023)

	OCR IV (N=118)	OCR SC (N=118)
Total number of adverse events	196	226
Total number of IRR	27	0
Total number of IR	0	57
Total number of local IR	0	54
Total number of systemic IR	0	13
Total number of patients with at least one adverse event	54 (45.8%)	87 (73.7%)
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	0	0
Serious AE	4 (3.4%)	3 (2.5%)
Serious Infection (a)	4 (3.4%)	0
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	1 (0.8%)	0
Adverse Events of Special Interest (b)	0	0
AE leading to withdrawal from treatment	0	0
AE leading to dose modification/interruption	8 (6.8%)	0
IRR	20 (16.9%)	0
IR	0	57 (48.3%)
local IR	0	54 (45.8%)
systemic IR	0	13 (11.0%)
IR leading to withdrawal from treatment	0	0
IRR leading to withdrawal from treatment	0	0
Medical concepts: patients with		
Malignancies (c)	0	0
Anaphylactic reactions (d)	3 (2.5%)	5 (4.2%)
Hypersensitivity (e)	23 (19.5%)	58 (49.2%)

		OCR SC 군 (N=118)	OCR IV 군 (N=118)
SOC (≥10%)	손상, 중독 및 시술 합병증	46.6%	19.5%
	감염 및 기생충 감염	34.7%	28.0%
	각종 신경계 장애	16.9%	9.3%
PT (≥3%)	주사 관련 반응	46.6%	0
	주입관련 반응	0	16.9%
	상기도 감염	6.8%	7.6%
	두통	10.2%	2.5%
	COVID-19	6.8%	4.2%
	기관지염	1.7%	5.1%
	요로감염	2.5%	4.2%
	관절통	1.7%	4.2%
	비인두염	4.2%	1.7%
	어지럼증	1.7%	3.4%
	낙상	1.7%	3.4%
	구강 헤르페스	3.4%	0.8%

- **SC 전체 노출 분석(대조기간+SC 투여기간)**

  • SC 전체 군에서 최소 1건의 이상사례가 발생한 대상자의 비율은 63.5%였고 가장 빈번한 이상사례는 주사관련 반응으로 모두 중대하지 않고, 경증 및 중등도였다.

  • SC 전체 군에서 47.5%의 환자가 최소 1건 이상의 주사반응 이상사례을 경험했고, 44.8% 환자가 최소 1건의 국소 주사반응, 12.2% 대상자에서 1건 이상의 전신성 주사반응을 경험하였다.

  • SC 전체 군에서 보고된 이상사례는 대부분 중등도가 1등급 또는 2등급이었으며, 4 또는 5등급의 이상사례는 보고되지 않았다. SC 전체 군에서 3등급의 이상사례를 경험한 대상자는 2.2%였고 1건 이상의 중대한 이상사례를 경험한 대상자 비율은 1.7%였다. 중대한 감염이나 사망, 치료 중단으로 이어지는 이상사례는 보고되지 않았다. 과민성 또는 아나필락시스 반응 사례는 확인되지 않았다.

  • 가장 빈번한 이상사례

		OCR SC 전체 (N=181)
SOC (≥10%)	손상, 중독 및 시술 합병증	44.8%
	감염 및 기생충 감염	26.0%
	각종 신경계 장애	11.6%
PT (≥3%)	주사 관련 반응	44.8%
	두통	6.6%
	COVID-19	5.0%
	상기도 감염	5.0%
	비인두염	3.3%

- **치료 관련 이상사례**
  - **대조기간 동안** 치료 관련 이상사례 발생률을 SC군에서 52.5%, IV 군에서 24.6%로 SC 군이 더 높았으며, 가장 빈번하게 보고된 치료관련 이상사례 SOC는 손상, 중독 및 시술 합병증으로 SC 군에서 46.6%, IV군에서 16.9%였다. PT 기준으로는 주사 관련 반응(SC군에서 46.6%)과 주입관련 반응(IV 군에서 16.9%)으로 모두 치료와 관련이 있는 것으로 보고되었다. 상기도 감염(SC 군에서 1.7%, IV 군에서 2.5%), 주사부위 홍반(SC 군 2.5%, IV 군 0%), 두통(SC군 2.5%, IV 군 0%)이었다.
  - **SC 전체 치료기간** 동안 보고된 치료관련 이상사례 발생률은 50.8%로 SOC 기준 손상, 중독 및 시술 합병증 SOC가 44.8%로 가장 빈번하게 보고되었고 전신 장애 및 투여 부위 상태가 각 5.0%로 보고되었다. PT 기준으로는 주사관련 반응이 44.8%로 가장 높게 보고되었다.

- 사망
  - 해당사항 없음

- 중대한 이상사례
  - **대조기간**
    - 최소 1건의 중대한 이상사례를 경험한 환자의 비율은 SC 군(2.5%)과 IV 군(3.4%) 간에 유사하였다.
    - SC 군에서 보고된 중대한 이상사례는 다발성 경화증 가성 재발, 다발성 경화증 재발, 눈 통증 및 불안으로 각 1회(0.8%) 보고되었고, 모든 SAE는 치료와 관련없는 것으로 간주되었고 투여 일정 변경 또는 치료 중단으로 이어지지 않았으며 모두 회복되었다.
    - IV 군에서 보고된 중대한 이상사례는 충수염, 포도상 구균 연조직염, 폐렴, 피하농양, 상기도 감염 및 당뇨병으로 각 1회(0.8%) 보고되었고, 당뇨병을 제외한 나머지 SAE는 모두 회복되었고, 투여일정 변경, 치료중단으로 이어지지 않았다. 보고된 SAE 중 상기도 감염은 치료와 관련있는 것으로 간주되었다.
  - **SC 전체 노출 분석**
    - 1건 이상의 SAE를 경험한 환자 비율은 1.7%였고, 다발성 경화증 가성 재발, 다발성 경화증 재발, 눈통증 및 불안으로 대조기간동안 보고된 것 이외에 새로운 SAE는 없었다.

- 치료 중단으로 이어진 이상사례
  - 해당사항 없음

• 오크렐리주맙 주입, 주사 또는 투여 일정 변경으로 이어진 이상사례

- 오크렐리주맙 주입 변경으로 이어진 이상사례(대조기간)
  • Ⅳ 군의 대상자 4명(3.4%)에서 주입관련 반응(홍반, 소양증, 인두부종, 저혈압 및 발진)의 이상사례 발현을 통해 주입 속도를 감소하였으나 모든 환자가 전체 용량을 투여받았다.
- 투여일정 변경으로 이어진 이상사례
  • 대조기간 동안, Ⅳ 투여 군 4명(3.4%)에서 상기도감염(2명), 당뇨병(1명), 다발성 경화증(1명)의 이상사례로 인해 투여 일정이 지연되었다. SC 군에서는 투여일정 변경은 없었다.
  • SC 전체 노출 군에서 대상자 1명(0.6%)이 주사관련반응(통증)의 1등급 이상사례를 경험하여 약 8분간 ‘약물 일시 중지’ 후 나머지 주사량을 투여받았다. 해당 건은 투여 일정 변경으로 고려되지 않아 SC 전체 노출군에서의 투여일정 변경은 없었다.

• 특별 관심 이상사례

- 대조기간 및 SC 전체 노출 기간에서 특별관심대상 이상사례(잠재적인 약물-유발 간 손상 사례, 시험약을 통한 감염원 전파 의심 사례 또는 3등급 이상의 주사 부위 반응 사례)는 보고되지 않았다.

• 선별된 이상사례

- 주사반응
  • 오크렐리주맙 SC에 대해 관찰된 주사반응(국소, 전신 주사반응 포함)은 중증도가 1등급 또는 2등급이었으며 주사반응 지속 시간은 전신반응은 3일, 국소반응은 2일로 1건을 제외하고 모두 회복되었으며 대부분 별도의 치료나 처치를 요구하지 않았다. 주사반응 중 치료 중단으로 이어진 사례는 없었다. 오크렐리주맙 SC에 반복 노출 시 주사반응 발생률이 감소하고 치료가 필요한 환자가 줄어들었다.

선별된 이상사례			대조기간	교차분석		전체 노출
			OCR SC	Ⅳ/SC	SC/SC	SC 전체 군
주사 반응	1건 이상 발현율		48.3%	36.5%	41.3%	47.5%
	중증도	1등급	71.9%	87.0%	88.5%	76.7%
		2등급	28.1%	13.0%	11.5%	23.3%
		3등급이상	0	0	0	0
	주사 투여 종료시점부터 발현까지 경과 시간 중앙값(범위)		0.265 (-0.15~14.85)	-	-	0.020 (-0.17~18.35)
	조치(이상사례 치료)		28.1%	8.7%	11.5%	20.9%
	경과		회복(100%)	-	-	회복(98.8%) 회복중(1.2%)
국소 주사반응	1건 이상 발현율		45.8%	34.9%	36.5%	44.8%
	빈번한 증상(≥3%)		홍반(29.7%) 통증(14.4%) 종창(8.5%) 소양증(6.8%)	-	-	홍반(32.6%) 통증(14.9%) 종창(8.3%) 소양증(5.0%)
	중증도	1등급	72.2%	86.4%	95.7%	77.8%
		2등급	27.8%	13.6%	4.3%	22.2%

		3등급이상	0	0	0	0
	주사 투여 종료시점부터 발현까지 경과 시간 중앙값(범위)		0.265 (-0.15~14.85)	-	-	-0.020 (-0.17~18.35)
	조치(이상사례 치료)		27.8%	9.1%	4.3%	21.0%
	지속 기간 중앙값(범위)		4일(1-171일)	-	-	2일(1~171일)
전신주사 반응	1건 이상 발현율		11.0%	9.5%	6.3%	12.2%
	증상(≥1명)		두통(2.5%) 오심(1.7%)	-	-	두통(1.7%) 발열, 홍조, 오심, 통증(1.1%)
	중증도	1등급	46.2%	50.0%	50.0%	45.5%
		2등급	53.8%	50.0%	50.0%	54.5%
		3등급이상	0	0	0	0
	주사 투여 종료시점부터 발현까지 경과 시간 중앙값(범위)		0.010 (-0.15~10.85)	-	-	0.010 (-0.15~18.35)
	조치(이상사례 치료)		38.5%	33.3%	25.0%	36.4%
	지속 기간		3일(1~16일)	-	-	3일(1~16일)

- 주입 관련 반응

• 오크렐리주맙 IV 군에서 최소 1회 이상 주입관련반응을 경험한 대상자 비율은 16.9%였으며 두통 2.5%, 홍반, 빈맥, 인후자극 각 1.7% 보고되었다. 보고된 주입 관련 반응의 중증도는 1등급(45.0%) 및 2등급(55.0%)이었으며 대부분 주입 후 1시간 이내 발생(주입 종료 시점부터 발현까지 경과시간의 중앙값이 0.975시간(-2.60~20.48)이었다. 주입 관련 반응을 경험한 대상자의 45.0%에게 코르티코스테로이드 또는 항히스타민제의 치료를 제공하였으며 모든 환자에서 회복되었다.

- 감염

• 오크렐리주맙 SC 투여 시 중대한 감염을 겪은 환자는 없었고 4주를 초과하여 지속된 환자는 없었으나, SC 투여 시 IV 투여보다 높은 감염 발생률을 보임

	대조기간		전체 노출
	OCR SC 군	OCR IV 군	SC 전체
감염 발생률	34.7%	28.0%	26.0%
상기도 감염	6.8%	7.6%	5.0%
COVID-19	6.8%	4.2%	5.0%
중대한 감염	0	3.4%	0

- 과민반응 및 아나필락시스 반응 사례

• 이상사례 중 과민반응 또는 아나필락시스 반응으로 확인된 사례는 없었다.

- 악성 종양

• 보고되지 않았음.

• 기타 안전성 평가

- 베이스라인, 제12주 및 제22주에 실시된 임상실험실 평가에서 오크렐리주맙 SC와 IV 간에 임상 실

험실 매개 변수 관련 차이는 관찰되지 않았으며 임상적으로 유의한 새로운 경향은 확인되지 않았다.

- 투여 전, 주입/주사 종료 1시간 후에 측정한 활력징후에서 SC와 IV간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다.
- 베이스라인, 제22주에 면역글로불린 수치 평가에서 베이스라인 대비 평균 IgA 및 IgN 수치가 SC군 및 IV 군 모두에서 약간 감소하였으며 IgG 수치는 변화가 없었다.

- 임신
  - 연구 진행 도중 IV군 대상자 중 1명에서 임신이 보고되었으며, 해당 대상자는 임신 전 오크렐리주맙 300mg을 IV로 2회 분할 투여 받았으며 임신 후 오크렐리주맙을 중단하고 추적관찰기간에 포함되었다.

6) 면역원성 결과

베이스라인 시점에 항오크렐리주맙 항체의 유병률은 SC군과 IV군 모두 각 1에서 발생하여 0.9%였으며, 항rHuPH20 항체의 유병률은 SC 군에서 5.8%(3/52명), IV 군에서 6.5%(4/62명)이었으나, 오크렐리주맙 및 항rHuPH20에 대해 치료 후 발생한 ADA는 보고되지 않았다.

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

- 오크레부스피하주사는 이차 및 탐색적 평가변수인 MRI 평가변수에서 MRI 질병 활성의 유의한 억제를 보였으며 오크레부스주와 유의한 차이가 없었다.
  - 투여기간 또는 추적관찰기간에 걸쳐 8주차와 24주차에 재발형 다발성 경화증 환자와 원발성 진행 다발성 경화증 환자 모두에서 T1Gd+ 병변수 및 병변 발생률의 차이가 발견되지 않았으며, 제12주 및 24주에 새로운 또는 확대된 T2 병변 수 및 병변 비율의 차이가 발견되지 않았다.
  - 제8주차에 발견된 새롭거나 확대된 T2 병변은 오크레부스피하주사 군에서 87개인데 반해 오크레부스주 군에서 159개였으며, 재발형 다발성 경화증 시험대상자의 연간 재발률은 0.02로 매우 낮았고 IV와 SC 군간에 차이가 없었으며 탐색적 환자 보고 결과 SC 주사 및 IV 투여에 대한 환자 만

족도와 편이성은 SC 군이 IV 군 보다 더 높게 보고되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 대조기간 동안 오크레부스피하주사의 치료기간 중앙값은 23.5주, 오크레부스주는 23.43주였으며 총 관찰 시간은 47.52PY와 47.17로 치료기간, 환자 수, 투여량이 모두 유사하였다.
- 대조기간 동안 IV 투여군(45.8%)에 비해 SC군(73.7%)에서 더 높은 빈도의 이상사례가 보고되었으나, 사망 및 투여 중단으로 이어진 이상사례는 없었으며, 3등급 이상의 이상사례를 경험한 시험대상자의 비율은 SC군(3.4%)보다 IV군(5.9%)에서 더 높았다.
  - 오크렐리주맙 IV 군의 16.9%에서 최소 한건 이상의 주입 관련 반응을 경험한데 반해, SC 군의 48.3% 대상자에서 최소 한건 이상의 주사반응을 경험하였으며, IV 군에 비해 SC 군에서 더 빈번하게 보고된 이상사례는 주사관련 반응, 두통, COVID-19, 비인두염, 구강 헤르페스 등이었다.
- 최소 1건의 중대한 이상사례를 경험한 환자 비율은 SC군(2.5%), IV군 (3.4%)로 유사하였으며 SC군에서 보고된 SAE는 다발성 경화증 가성 재발, 다발성 경화증 재발, 눈 통증, 불안으로 각 1회 보고되었으며 모두 치료와 관련없는 것으로 간주되었다.
- 대조기간 및 SC 전체 노출 기간에 특별 관심 대상 이상사례는 보고되지 않았다.
  - OCARINA II 시험에서 SC 투여 시 중대한 감염을 경험한 환자는 없으나 34.7%가 감염(상기도감염, COVID-19, 기관지염 등)을 경험했고 IV 치료군에서는 28.0%가 경험하는 등 SC군에서 더 높은 빈도로 감염이 보고되었으나, COVID-19 감염에 기인한 것으로 판단되었고 오크렐리주맙 SC 투여에 따른 유의한 안전성 우려로 판단되지 않았다.
- OCARINA II에서는 오크렐리주맙 및 항rHuPH20에 대해 치료 후 발생한 ADA는 보고되지 않았으나 OCARINA I시험 2.3%(3명/132명)에서 치료 후 항-rHuPH20 항체가 형성되었으나 해당 환자에서 3등급 이상의 이상사례는 발현되지 않았다.

6.6. 가교자료

- 희귀의약품이므로 생물학적제제 등의 품목허가 심사 규정 [별표 9] I. 2.가에 따라 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 기허가 오크레부스주 대비 오크레부스피하주사의 노출 비열등성에 따라 유효성 결과가 유사하다는 전략으로 PK 비열등성을 입증하고자 기허가 오크레부스주와 동일 적응증 대상으로 한 개의 핵심임상시험(OCARINA II)에서 평가되었고, 제1b상인 OCARINA I이 지지적 임상시험 자료를 제출하였다.
  - OCARINA I에서 오크렐리주맙 치료 경험이 있는 또는 없는 다발성 경화증 환자 대상으로 오크레부스피하주사 40, 200, 600, 920, 1200mg의 PK, 면역원성 안전성 프로파일을 오크레부스주 600mg과 비교하였으며, 오크레부스피하주사 추정 생체이용률 71.7% 기준으로 낮은 노출의 SC 환자에 치료 유익성 확보를 위해 오크레부스주 600mg 보다 약간 더 높은 평균 노출을 가질 수 있도록 920mg Q24W 용량을 선정하였다.
  - OCARINA II에서 920mg SC 와 600mg IV 의 AUCw1-12 비교 시 GMR >0.8로 비열등하였으며, PD 마커인 혈중 B 세포 수는 920mg 오크레부스피하주사와 오크레부스주 600mg 간 유사하였다.
- 오크렐리주맙의 IV 및 SC 투여는 모두 민감한 MRI 측정(Gd 병변 및 T1Gd+의 수 및 새롭거나 확대

된 T2 병변)에 대한 영향이 유사했으며, 매우 낮은 병변 수로 효과적으로 질병 활성을 억제함을 확인하였다.

- 연간재발율은 오크렐리주맙 IV 및 SC 투여 모두에서 0.02로 매우 낮았으며, 투여 편리함과 용이성에 대한 환자 만족도는 SC 투여에서 더 높게 보고되었다.

- 오크렐리주맙 SC와 IV 모두 우수한 내약성을 보였으며 오크렐리주맙이나 새로운 투여 경로와 관련된 알려진 위험 외에 새로운 안전성 우려사항은 보고되지 않았다.
  - SC 투여에 따른 높은 빈도의 주사관련반응 관리를 위해 전처리 방법을 용법·용량에 기재하였으며 관련 이상사례 정보를 사용상의주의사항에 기재하였다.
- 면역원성 분석 결과, 치료 후 오크렐리주맙에 대한 항-약물항체의 발생률은 0으로 IV 제제에 대한 낮은 발생률(~1%)와 일치하였으며, rHuPH20에 대한 치료 후 항-약물항체 발생률은 2.3%였으나 경증 또는 중등증의 이상사례 발생 외에 유의한 안전성 우려사항이 보고되지 않았다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 오크레부스피하주사는 2024. 06. 20 일자로 유럽에서 허가되었다.
- 신청 품목 오크레부스피하주사와 동일 성분인 오크레부스주는 2017. 03. 28 일자로 미국에서 최초 허가된 이후 현재 유럽, 캐나다, 호주를 포함한 전세계 100여개국 이상에서 허가되어 시판되고 있다.

제형	국가	품목허가일	효능·효과
IV	미국	2017.03.28	• 재발형 다발성 경화증의 치료 - 임상적 독립증후군(clinically isolated syndrome; CIS), 재발 완화형 다발성 경화증(RRMS) 및 활성 이차 진행형 다발성 경화증(SPMS)을 포함한다. • 일차 진행형 다발성 경화증의 치료
	유럽	2018.01.08.	• 임상적 또는 영상학적으로 정의되는 활성 재발형 다발성 경화증의 치료 • 질병 기간, 장애 정도 및 염증 활성에 대한 영상학적 특징에 따른 초기 일차 진행형 다발성 경화증의 치료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 오크레부스주와의 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국로슈	허가일	2025.12.16.
제품명	오크레부스피하주사(오크렐리주맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v8.0.4
주성분 및 함량	1 바이알(23 밀리리터) 중 오크렐리주맙 920 밀리그램		
효능·효과	1. 임상적 독립증후군, 재발 완화형 다발성 경화증 및 활성 이차 진행형 다발성 경화증을 포함한 성인의 재발형 다발성 경화증(RMS, relapsing forms of multiple sclerosis)의 치료 2. 성인의 일차 진행형 다발성 경화증(PPMS, primary progressive multiple sclerosis)의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 주입 관련 반응 (IV 제형으로 관찰) 및 주사 반응 (SC 제형으로 관찰) - 감염	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시 활동	- 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 유방암을 포함한 악성 종양 - 진행 다초점 백색질 뇌증	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시 활동	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 임신 및 수유 시 안전성 - 소아 집단에서의 안전성	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시 활동	- 첨부문서
- 오크렐리주맙 치료의 장기 안전성	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품 감시 활동	-

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