의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024.12.31.	접수번호	20240234387
신청구분		희귀의약품, 신약		
신 청 인 (회사명)		주식회사 큐로셀		
제 품 명		림카토주(안발캅타젠오토류셀)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		안발캅타젠오토류셀		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1백(1회 용량) 중 안발캅타젠오토류셀 2 × 10^6 CAR-양성 생존 T 세포/kg		
최종 허가 사항	허가일자	2026.4.29.		
	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		해당 없음		
허가부서		바이오의약품허가과	허가담당자	안난영 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장
심사부서		(안유기시)세포유전자치료제과 (위해성관리계획)바이오의약품정책과(첨단바이오의약품TF)	심사담당자	(안유기시) 홍영기 심사전문관, 박동현 주무관, 백정희 연구관, 강진욱 연구관, 왕소영 과장 (위해성관리계획) 조현영 주무관, 남주선 연구관, 임상우 팀장
GMP* 평가부서		대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	안수진 심사원, 문현주 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

두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 및 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종(PMBCL) 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약은 치료에 적합한 의료기관에서만 투여되어야 한다.
이 약은 혈액암의 치료에 경험이 있고 이 약의 투여 및 치료, 환자 관리에 대해 교육을 받은 의사의 지시하에 투여가 시작되고 감독되어야 한다. 사이토카인 방출 증후군이 발생할 경우 사용하기 위한 환자당 최소 2회 용량의 토실리주맙 및 응급 장비가 이 약의 주입 전에 현장에 반드시 준비되어 있어야 한다. 치료센터는 토실리주맙 추가 용량을 적시에 구비할 수 있어야 한다.
- 반드시 환자 본인에게만 사용해야 한다.
- 정맥 내 투여만 가능하다. 백혈구 제거 필터는 사용되지 않아야 한다.
- 단회 치료이다.

이 약은 제조 및 출하에 보통 3~4주 정도 소요된다.

1. 투여 용량

이 약은 단회 치료로서 제공된다.
- 투여 용량: 체중(kg) 당 $2x10^6$ CAR-양성 생존 T 세포

2. 치료 전 전처치(림프구 제거 화학요법)

림프구 제거 화학요법을 시작하기 전에, 이 약을 투여하는 것이 가능한지 반드시 확인해야 한다.
림프구 제거 화학요법을 완료하고 2~5일 후에 이 약을 주입하는 것이 권장된다.
주입 전 5일 이내에 백혈구 수가 1,000 cell/μL 미만을 보이는 등 환자가 혈구감소증을 경험하는 경우 림프구 제거 화학요법이 생략될 수 있다.
만일 림프구 제거 화학요법 완료와 이 약의 주입 사이의 간격에 2주 이상의 지연이 있다면 림프

구 제거 화학요법 재시행을 고려해야 한다.
림프구 제거 화학요법의 권장 요법은 다음과 같다.

- 플루다라빈(30 mg/m^2 3일간 매일 정맥 내 투여) 및 시클로포스파미드(500 mg/m^2 3일간 매일 정맥 내 투여)

3. 투여 전 안전성 모니터링

이 약의 치료와 관련된 위험으로 인해, 환자가 주입 전 다음의 상태일 경우, 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류해야 한다.

- 선행 화학요법에서 해소되지 않은 중대한 약물이상반응(특히, 폐 반응, 심장 반응, 또는 저혈압)
- 조절되지 않은 활동성 감염
- 활동성 이식편 대 숙주 질환(GVHD)
- 림프구 제거 화학요법 실시 후, 림프종의 급격한 진행

4. 투여 방법

1) 투여 전처치
아세트아미노펜 및 H1 항히스타민제를 이 약 주입으로부터 30~60분 전에 환자에게 투여한다.
잠재적 위험성과 유익성을 고려하여 환자에게 예방적 코르티코스테로이드 사용을 고려한다.

2) 주입 준비

- 주입 전 확인 사항: 최소 2회 이상 투여 가능한 용량의 토실리주맙을 24시간 이내 이용 가능한지 확인한다. 크기가 큰 종양을 보이는 환자일수록 이 약에 따른 종양용해증후군(Tumor lysis syndrome) 발생의 위험이 있으므로 면밀한 모니터링이 요구된다.
- 이 약의 주입 시점에 따른 해동 시점이 중요하기 때문에 주입 시작 시간을 먼저 확정하고, 환자가 준비되었을 때 이 약을 주입할 수 있도록 해동 시간을 조절해야 한다.
- 환자 신원을 확인한다. 이 약의 조제 전에 환자의 신원과 캐니스터(3차 포장) 라벨의 환자 정보를 대조한다. 캐니스터 라벨의 환자 정보와 해당 환자 신원이 일치하지 않을 경우 캐니스터에서 오버랩 백(2차 포장)을 꺼내지 않는다.
- 환자 신원이 확인되면 캐니스터에서 오버랩 백을 꺼내고 캐니스터 라벨의 환자 정보와 오버랩 백 라벨이 일치하는지 확인한다.
- 주입 백의 약액 누출 시 외부로의 유출을 방지하고, 해동 중 포트 오염을 막기 위해 주입 백은 오버랩 백 안에 넣어져 있어야 한다.
- 해동 전에 주입 백들이 깨지거나 균열이 있는지 점검한다. 이 약은 수조를 이용하여 주입 백 안에 얼려져 있는 상태가 보이지 않을 때까지 37℃에서 해동해야 한다.

- 해동이 완료된 후 주입 백을 해동 장치에서 즉시 꺼내야 하며 해동이 완료된 이후에는 37℃에 보관하면 안 된다.
- 만약 눈에 보이는 세포 덩어리가 있는 경우 주입 백을 부드럽게 흔들어 작은 세포 덩어리들이 흩어지게 한다. 만약 덩어리가 흩어지지 않거나 주입 백의 손상 또는 내용물이 새는 등 이상이 있는 경우 이를 주입해서는 안 된다.
- 이 약은 해동된 이후 상온(20~25℃)에 보관해야 하나, 제품의 생존율(viability)을 최대로 유지하기 위하여 주입 도중 중지 시간을 포함하여 30분 이내에 주입해야 한다.

3) 투여

- 이 약은 조작(manipulation)해서는 안 된다. 예를 들어, 주입 전에 이 약을 세척(원심분리하고 새로운 매체에 재현탁)해서는 안 된다.
- 환자의 신원이 주입 백의 환자 정보와 일치하는지 확인한다.
- 주입 전에 튜브를 생리식염수로 채운다.
- 이 약은 백혈구 제거 필터가 없는 라텍스-불포함 튜브를 통해 정맥 내 주입으로 중력 흐름(gravity flow)에 따라 대략 분당 10~20 mL의 속도로 30분 이내에 모두 투여한다. 이 약은 해동 후 상온에서 최대 1.5시간 동안 안정적이다.
- 주입 백과 생리식염수 주머니를 Y자 IV 세트로 연결하여 주입관 내 약액이 모두 투여되게 한다.
- 주입 백의 내용물을 모두 주입한 후 남아 있는 내용물이 투여되도록 동일한 주입 속도로 생리식염수를 사용하여 튜브를 헹군다.
- 이 약의 부피가 적을 경우, 주사기를 사용하여 투여 용량만큼 정맥 내 주입한다.
- 폐기에 관한 주의사항은 사용상의 주의사항을 참조한다.

4) 이 약의 취급 또는 투여 시 주의

이 약은 유전적으로 조작된 인간 혈액 세포를 포함한다. 따라서 모든 인체 유래 물질과 마찬가지로 이 약을 취급하는 의료전문가는 감염성 질환의 잠재적 전파를 방지하기 위해 적절한 주의 조치(장갑 및 보안경 착용)를 취해야 한다.

5) 투여 후 모니터링

이 약 투여 후 적어도 2주 동안은 이 약을 치료받은 치료센터로부터 2시간 이내 방문 가능한 거리에 머물러 있어야 하며 투여 후 사이토카인 방출 증후군(CRS), 신경독성의 징후와 증상 등 이상사례를 면밀하게 모니터링하며 필요한 처치를 신속하게 받을 수 있도록 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 사이토카인 방출 증후군(Cytokine Release Syndrome, CRS)
이 약 투여 후 생명을 위협하거나 중대한 이상사례를 포함하여 사이토카인 방출 증후군이 빈번히 발생하였다. 보고된 CRS의 최초 발생 시점은 이 약 투여 후 0 ~ 20일(중앙값 1일) 사이였고, 지속 기간은 1 ~ 57일(중앙값 6일)이었다. CRS 발생 시 발열, 저혈압, 빈맥, 저산소증, 두통, 근육통, 오한, 설사, 오심 등의 증상이 흔하게 나타났다. 발열을 포함하여 CRS 관련 징후와 증상에 대해 면밀히 모니터링해야 한다.
2등급 이상의 CRS(예: 수액에 반응하지 않는 저혈압 또는 산소 보충이 필요한 저산소증)를 경험하는 환자는 지속적으로 심전도, 산소포화도를 모니터링해야 한다. 중증 CRS를 경험하는 환자의 경우 심기능 평가를 위해 심초음파 검사를 고려한다. 또한, 중증 또는 생명을 위협하는 CRS의 경우 (집중) 지지 요법 치료를 고려한다.
임상 증상 발현에 따라 CRS 등급을 식별하고 중증도 및 증상 지속기간을 고려하여 토실리주맙 또는 코르티코스테로이드 투여를 결정한다. 보고된 CRS는 가장 최신의 적절한 가이드라인에 따라 관리한다.

2) 신경독성(Neurotoxicity)
이 약 투여 후 치명적인 혹은 생명을 위협하는 신경독성이 발생하였다. 신경독성 발생 시 면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군(Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)으로서 혼동 상태, 섬망, 졸림 및 의식 수준 저하 등의 증상이 나타났다. 보고된 신경독성의 최초 발생 시점은 이 약 주입 후 0 ~ 10일(중앙값 7일) 사이였고, 지속 기간은 1 ~ 78일(중앙값 11일)이었다.
이 약을 투여받은 이후 CRS와 동시에 경험하거나, CRS 해소 후에 경험하거나, CRS 없이도 치명적인 혹은 생명을 위협하는 ICANS를 경험할 수 있다.
ICANS를 평가하기 위하여 immune effector cell-associated encephalopathy(ICE) scoring 및 의식 수준, 경련, 운동능력 등의 신경학적 검사를 실시한다.
이 약을 투여받은 이후 ICANS 관련 징후와 증상에 대해 면밀하게 모니터링한다. ICANS의 첫 징후 발생 즉시 환자의 입원 필요 여부를 평가하고 지지요법을 시행한다. ICANS를 포함하는 신경독성은 가장 최신의 적절한 가이드라인에 따라 관리한다.

3) 이차 악성 종양
CD19 또는 BCMA 표적 CAR-T 치료 후 수주 이내부터 수년에 걸쳐 CAR 양성 악성 종양을 포함한 T 세포 악성 종양이 발생했으며, 이 중 치명적인 결과를 초래한 사례가 보고된 바 있다. 환자

의 이차 악성 종양 발생 여부를 평생에 걸쳐 모니터링해야 한다. 이차 악성종양이 발생한 경우, 담당 의사에게 알려 검사를 위한 검체 수집 등 안내를 받아야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분(디메틸설폭사이드)에 과민반응이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염 및 발열성 중성구 감소증
이 약의 투여 후 생명을 위협하거나 치명적인 감염이 발생하였다. 감염의 징후와 증상에 대해 모니터링해야 하며, 이 약 투여 전 잠재적 감염 또는 염증 상태를 감별하기 위한 감염 검사를 수행하고 적절하게 환자를 치료한다. 표준 진료지침에 따라 예방적 항생제 투여를 고려하여야 한다.
감염은 동시에 발생한 CRS의 경과 및 관리를 복잡하게 하는 것으로 알려져 있다. 임상적으로 유의한 활동성 감염을 보이는 환자인 경우 감염이 해소될 때까지 이 약의 치료를 시작해서는 안 된다.
또한, 이 약 투여 후 발열성 중성구 감소증이 발생하였다. 이러한 증상은 CRS와 동시에 발생할 수 있다. 발열성 중성구 감소증이 발생한 경우, 감염을 평가하고 의학적으로 권고되는 바에 따라 광범위 항생제, 수액 및 기타 보조 치료로 적절히 관리해야 한다.
일반적으로 다양한 원인에 의한 B 세포 무형성증(B cell aplasia) 및 저감마글로불린혈증(Hypogammaglobulinemia)은 감염률 증가로 이어질 수 있다. 따라서 중증 감염 발생 시 면역글로불린 수준을 확인한 후 필요시 면역글로불린 보충 치료가 요구될 수 있다. 이러한 감염은 일반적으로 부비동-폐(Sinopulmonary)에서 발생하나 다른 부위에서도 나타날 수 있으며, 해당 의료기관의 관리 지침에 따라 감염 원인을 평가하고 적절히 치료한다.
해당 이상사례가 해결되거나 더 이상의 추적관찰이 의미 없다고 판단할 수 있을 때까지 추적관찰을 실시한다.

2) 지연 발생한 혈구감소증
림프구 제거 화학요법 및 이 약 투여 후 몇 주 동안 혈구감소증이 지속 발생할 수 있다. 이 약 투여 후 혈구 수치를 모니터링해야 한다. 지연 발생한 혈구감소증 발생 시 표준 진료지침에 따라 관리한다.

3) 저감마글로불린혈증
이 약 투여 후 저감마글로불린혈증이 발생할 수 있으므로 면역글로불린 수준을 모니터링해야 한다. 면역글로불린 수준이 낮은 환자는 감염 예방 조치, 항생제 예방 치료 및 면역글로불린 보충을

포함하여 표준 진료지침에 따라 관리한다.

4) 바이러스 재활성화
B 세포를 표적으로 하는 약물로 치료받은 환자에서 전격성 간염, 간부전 및 사망을 초래할 수 있는 B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화가 발생할 수 있다.
다른 CAR-T 치료를 받은 환자 중 이전에 면역억제제를 투여받은 이력이 있는 경우 John Cunningham(JC) 바이러스의 재활성화로 인한 진행성 다초점 백질 뇌병증(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)이 보고된 바 있다.
HIV 검사 양성, 활성형 HBV 또는 활성형 HCV 환자에 대해 이 약을 제조한 경험은 없다. 제조를 위한 세포를 수집하기 전에 HBV, HCV 및 HIV 스크리닝을 수행하고, 결과가 음성 또는 비활성형일 경우 제조를 위해 세포를 채취한다.

5) 생백신
이 약의 치료 도중 또는 이후 생백신 면역접종의 안전성은 연구된 바 없다.
이 약 투여 후 B 세포가 감소하여 전신 감염의 위험이 있으므로 림프구 제거 화학요법 시작 전 적어도 12주 동안, 이 약의 치료 도중, 그리고 이 약 투여 후 면역 회복 전까지는 생백신 접종이 권장되지 않는다.

6) 선행 조혈모세포이식
이 약이 이식편 대 숙주반응을 악화시킬 잠재적 위험이 있기 때문에 이 약 투여 전 4개월 이내에 동종 조혈모세포이식을 받는 것은 권장되지 않는다.

7) 선행 항-CD19 치료
이전에 다른 항 CD19 치료제 투여력이 있는 환자에서 이 약의 사용 경험은 없다.

4. 약물이상반응

1) 임상시험에서 보고된 약물이상반응
이 약의 안전성 정보는 재발성 또는 불응성의 거대 B 세포 림포종 성인 환자를 대상으로 한 다기관 핵심 임상시험(CRC01-01)에서 이 약을 투여받은 제1/2상 임상 총 90명의 환자에 기반하여 평가되었다.
이 약에서 가장 흔한 약물이상반응(50% 이상)은 중성구 감소증(74%)과 사이토카인 방출 증후군(CRS)(56%)이었다.
이 약 투여 이후 중대한 약물이상반응의 발생률은 23%이었다. 임상시험에서 발생한 중대한 약물이상반응은 사이토카인 방출 증후군(12%), 진균성 폐렴(2%), ICANS(2%), 대상포진(1%), 패혈증(1%)

이었다. 치명적인 이상사례는 9%에서 발생했다.
3등급 이상의 약물이상반응이 환자의 82%에서 보고되었다.
가장 흔한 3등급 이상의 비-혈액학적 약물이상반응(10% 이상)은 사이토카인 방출 증후군(10%)이었다.
가장 흔한 3등급 이상의 혈액학적 약물이상반응(10% 이상)은 중성구 감소증(74%), 혈소판 감소증(32%), 빈혈(21%)로 확인되었다.
임상시험 CRC01-01에서 이 약에 대해 보고된 약물이상반응을 기관별로 분류하여 빈도별로 정리하였다(표 1). 빈도는 다음 기준에 의해 높은 이상반응부터 나열하였다: 매우 흔하게(10% 이상), 흔하게(1% 이상, 10% 미만), 흔하지 않게(0.1% 이상, 1% 미만), 드물게(0.01% 이상, 0.1% 미만), 매우 드물게(0.01% 미만), 빈도 불명(이용 가능한 데이터로부터 추정 불가함).

표 1. 이 약을 투여받은 거대 B 세포 림프종 환자에서 발생한 약물이상반응 (N=90)

약물이상반응 (*기관계, SOC* /선호 용어, PT)	발생 환자 수 (n (%))		빈도 (모든 등급)
	모든 등급	3등급 이상	
혈액 및 림프계 장애			
중성구 감소증	67 (74%)	67 (74%)	매우 흔하게
혈소판 감소증	31 (34%)	29 (32%)	매우 흔하게
빈혈	19 (21%)	19 (21%)	매우 흔하게
저섬유소원 혈증	2 (2%)	1 (1%)	흔하게
파종 혈관 내 응고	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
각종 면역계 장애			
사이토카인 방출 증후군	50 (56%)	9 (10%)	매우 흔하게
저감마 글로불린 혈증	5 (6%)	3 (3%)	흔하게
대사 및 영양 장애			
식욕 감소	18 (20%)	1 (1%)	매우 흔하게
저마그네슘 혈증	3 (3%)	0 (0%)	흔하게
저칼륨 혈증	3 (3%)	0 (0%)	흔하게
저인산 혈증	2 (2%)	0 (0%)	흔하게
저알부민 혈증	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
저페리틴 혈증	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
저나트륨 혈증	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
각종 신경계 장애			
ICANS	10 (11%)	2 (2%)	매우 흔하게
두통	2 (2%)	0 (0%)	흔하게

의식 수준 저하	1 (1%)	1 (1%)	흔하게
시신경염	1 (1%)	1 (1%)	흔하게
어지러움	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
신경염	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
지각 이상	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
각종 위장관 장애			
오심	9 (10%)	0 (0%)	매우 흔하게
구내염	9 (10%)	0 (0%)	매우 흔하게
구토	3 (3%)	0 (0%)	흔하게
설사	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태			
피로	6 (7%)	0 (0%)	흔하게
발열성 중성구 감소증	2 (2%)	2 (2%)	흔하게
무력증	2 (2%)	0 (0%)	흔하게
흉부 불편감	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
발열	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
사망	1 (1%)	1 (1%)	흔하게
인플루엔자 유사 질병	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
임상 검사			
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	6 (7%)	0 (0%)	흔하게
알라닌 아미노 전이 효소 증가	5 (6%)	0 (0%)	흔하게
혈액 빌리루빈 증가	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
피부 및 피하 조직 장애			
발진	4 (4%)	0 (0%)	흔하게
소양증	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
감염 및 기생충 감염			
진균성 폐렴	2 (2%)	2 (2%)	흔하게
후두개염	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
대상 포진	1 (1%)	1 (1%)	흔하게
패혈증	1 (1%)	1 (1%)	흔하게
COVID-19	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
방광염	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
감염성 소장 결장염	1 (1%)	1 (1%)	흔하게
폐렴	1 (1%)	1 (1%)	흔하게

근골격 및 결합 조직 장애			
근육통	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
폐염증	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
각종 심장 장애			
심방세동	1 (1%)	1 (1%)	흔하게
손상, 중독 및 시술 합병증			
주입 관련 반응	1 (1%)	0 (0%)	흔하게
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)			
골수 형성 이상 증후군	1 (1%)	1 (1%)	흔하게

- 중성구 감소증에 포함된 PT: 중성구 감소증, 중성구 수 감소
- 혈소판 감소증에 포함된 PT: 혈소판 감소증, 혈소판 수 감소
- 저섬유소원 혈증에 포함된 PT: 저섬유소원 혈증, 혈액 섬유소원 감소
- 발진에 포함된 PT: 발진, 홍반성 발진, 반상-구진 발진

약물이상반응명은 MedDRA 버전 26.0을 사용하여 작성되었다.

2) 특별 관심 이상사례

(1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)

CRS를 경험한 대상자 비율은 56%(50/90명)이었으며 이 중 3등급 이상의 CRS는 10%(9/90명) 발생하였다. 1등급 또는 2등급에 해당하는 CRS 하위 이상사례 중 가장 흔한 이상사례로 발열(54%)과 저혈압(24%), 빈맥(20%) 등이 보고되었고, 3등급 CRS의 하위 이상사례로 저혈압(5명), 저산소증, 복수, 발열성 중성구 감소증, 설사(각각 1명 또는 2명) 등이 보고되었다. 4등급 또는 5등급에 해당하는 CRS 이상사례는 발생하지 않았다. CRS가 발생한 대상자들은 대부분 투여 초기(중앙값 1일)에 CRS를 경험하였고, 발생 후 CRS는 6일(중앙값) 동안 지속되었으며 구제요법으로 증상이 해결되었다.

(2) 신경독성(Neurotoxicity)

신경독성을 경험한 대상자 비율은 13%(12/90명)이었으며, 가장 흔한 신경독성 이상사례로 면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군(ICANS)이 대다수 보고되었다(11%, 10/90명). 이 중 3등급 이상의 신경독성은 4명(5%)에서 관찰되었고, 3등급의 ICANS(2.2%)와 시신경염(1.1%), 4등급의 의식 저하(1.1%)가 보고되었다. 치명적인(5등급) 신경독성은 발생하지 않았다. 이 약 투여 후 신경독성이 발생하기까지 소요된 시간은 7일(중앙값)이었고, 신경독성이 해결될 때까지 걸린 시간은 11일(중앙값)이었다.

(3) 지연 발생한 혈구감소증(Prolonged Cytopenia)
지연 발생한 혈구감소증은 이 약 투여 이후 28일 시점까지 지속되는 3등급 이상인 혈구감소증으로 정의하였다. 지연 발생한 혈구감소증을 경험한 대상자 비율은 47%(42/90명)이었으며, 주로 3등급 또는 4등급에 해당하는 중성구 감소증(37%)과 혈소판 감소증(29%)이었다. 이 약 투여 후 지연 발생한 혈구감소증이 발생하기까지 소요 시간은 21일(중앙값)이었고, 혈구감소증이 해결될 때까지 걸린 시간은 32일(중앙값)이었다.
(4) 중증 감염(Serious Infection)
중증 감염을 경험한 대상자 비율은 23%(21/90명)이었으며, 대부분의 중증 감염은 3등급에 해당하였다. 치명적인 중증 감염 총 4건(패혈증, COVID-19, 흡인성 폐렴, 세균성 소장 결장염 각 1건)이 5등급에 해당하였으며 모두 중대한 이상사례로 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 환자는 이 약 투여 전 환자용 사용 설명서 정보를 읽어야 한다. 특히, 이 약 투여 후 사이토카인 방출 증후군, 신경계 증상 또는 기타 독성이 발생할 경우 즉시 의사에게 알리도록 교육받아야 한다.

2) 이 약 투여 후 적어도 2주 동안은 이 약을 치료받은 치료센터로부터 2시간 이내 방문 가능한 거리에 머물러 있어야 하며, 투여 후 이상사례 등을 면밀하게 모니터링하고 필요한 처치를 신속하게 받을 수 있도록 한다.

3) 이 약을 투여받은 환자는 혈액, 장기, 조직, 정자, 난자 및 기타 세포를 기증해서는 안된다.

4) B 세포 무형성증과 관련하여 진행성 다초점 백질뇌병증(PML) 및 B형 간염 바이러스 재활성화와 같은 합병증이 발생할 수 있다.

5) 이 약 투여 후 적어도 2주 동안은 운전 또는 위험한 직업이나 활동(중장비 또는 잠재적으로 위험한 기계류 조작)을 피하는 것이 권고된다.

6. 상호작용

1) 이 약의 약동학적 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았다. 또한, T 세포 기능을 억제 또는 자극하는 것으로 알려진 약물과의 병용 투여에 대해 연구되지 않았다.

2) 사이토카인 방출 증후군 치료 알고리즘에 따른 토실리주맙 및 스테로이드 투여는 CAR-T 세포

의 확장 및 지속성에 영향을 미치지 않는다.

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

이 약을 임부에게 사용한 자료는 없다. 이 약의 동물 생식발생 독성시험은 수행되지 않았으며, 태아에게 전달될 가능성이 있는지에 대해서도 알려진 바는 없다. 작용기전에 따르면 형질 도입된 세포가 태반을 통과할 경우 B 세포 림프구 감소증을 포함한 태아 독성을 유발할 수 있다. 따라서 이 약은 임부에게 권장되지 않으며, 이 약 투여 후 임신에 대해서는 담당 의사와 상의해야 한다. 태아에게 생기는 잠재적 위험에 대해 임부에게 안내하여야 한다.

이 약을 투여받은 임부는 저감마글로불린혈증을 경험할 수 있다. 이 약으로 치료받은 산모의 신생아는 면역글로불린 수치를 평가해야 한다.

2) 수유부

이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 모유 수유 시 영아에게 생기는 위험을 배제할 수 없다. 모유 수유를 한 영아에게 생기는 잠재적 위험에 대해 수유부에게 안내하여야 한다. 이 약 투여 후 모유 수유 여부는 담당 의사와 상의해야 한다.

3) 가임여성 및 남성

가임여성은 이 약의 치료(림프구 제거 화학요법 포함)를 시작하기 전에 임신 검사를 받아야 하며, 이 약 투여 후 효과적인 피임법(즉, 임신 확률이 1% 미만인 방법)을 사용해야 한다. 또한, 이 약을 투여받은 남성의 경우 가임여성과 성관계 시 콘돔을 사용해야 한다. 이 약 투여 후 피임 기간에 대해 권장사항을 제시하기 위한 자료는 충분하지 않다.

이 약이 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

8. 소아에 대한 투여

18세 이하 소아에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에서 이 약의 안전성 또는 유효성의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 고령자에서의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약의 투여 전 전저치, 투여 전 모니터링, 투여 방법, 투여 후 모니터링 등은 반드시 용법·용량 항을 따라야 한다.

2) 환자들이 이 약 제조 과정에서의 실패 가능성을 이해할 수 있도록 한다.

3) 제조 실패가 발생할 경우 이 약의 추가적인 제조를 시도할 수 있다.

4) 환자가 제품 투여를 기다리는 동안 가교 요법이 필요할 수 있으며, 이로 인해 이 약 주입 이전 이상사례 발생 위험이 증가할 수 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 보관상 주의사항
이 약은 무색 내지 노란색의 세포 현탁액이 반투명한 냉동백에 동결되어 있는 형태이며, 오버랩백에 2차 포장 후, 금속재질인 캐니스터로 3차 포장된다. 이 약은 영하 150℃ 이하의 액체 질소탱크에 보관된다. 제품을 사용할 준비가 될 때까지 해동하지 않는다(용법・용량 참조).

2) 폐기 시 주의사항
이 약은 밀폐되고, 부서지지 않고, 새지 않는 용기에 넣어 운송되어야 한다.
사용되지 않은 제품 또는 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기되어야 한다. 이 약과 접촉한 모든 물질(고체 및 액체 폐기물)은 국내 규정에 따라 잠재적으로 감염성이 있는 폐기물로 취급 및 폐기되어야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보
이 약은 CD19를 표적하는 자가 유래 T 세포 면역항암제로, CAR-T 세포 외부의 인간화 항체 절편(scFv)이 암세포 표면의 CD19를 항원으로 인식하여 CAR의 보조자극 도메인 CD137(4-1BB)과 신호전달 도메인 CD3-zeta를 통하여 CAR-T 세포로 신호전달을 한다. 이후 CAR-T 세포의 증식이 일어나고, CAR-T 세포가 사이토카인들을 분비해 염증반응을 유발시키며 세포 독성을 활성화시켜 암세포 사멸을 유도한다. 이 약은 면역관문 신호전달에 의해 T 세포가 고갈되는 것을 줄이고자 PD-1과 TIGIT의 발현을 낮추도록 개발된 CAR-T 치료제이다.
이 약은 in vitro 시험에서 CD19에 특이적으로 결합하여 사이토카인 IFN-γ 등을 분비하고, 직접적인 세포독성 반응을 통해 암세포를 사멸시켰다.

또한 2종 면역관문 발현 억제에 대한 작용기전을 in vitro 시험으로 확인한 결과, PD-1 발현 억제는 세포독성 기능 향상에, TIGIT 발현 억제는 분화 및 탈진이 덜 된 형질 확보에 기여하는 것으로 나타났다.

2) 약동학적 정보

이 약의 약동학적 정보는 이 약을 투여 받은 83명의 거대 B세포 림프종(LBCL) 성인 환자를 대상으로 평가되었다.

이 약은 투여 후 초기에 빠른 증식을 보였으며 약 2주 시점에 qPCR로 측정한 전이유전자 수준이 최고 농도(C_{max})에 도달한 후 평균적으로 5 ~ 6개월간 검출한계(LLOQ) 이상으로 농도가 유지되었다. 총 세 용량(2×10^5 cells/kg, 7×10^5 cells/kg, 2×10^6 cells/kg)을 투여한 제1상 임상시험에서는 용량에 비례하여 C_{max}와 AUC가 증가하였다.

목표 용량(2×10^6 cells/kg)을 투여한 제2상 임상시험에서는 제14일(D14)까지 증가 후(T_{max} = 13.48일) 3개월 시점(M3)까지 검출한계 이상의 농도로 유지되었다.

표 2. 세포 동학 파라미터 (제1상 및 제2상 임상시험)

	Phase 1 ($2x10^5$ cells/kg) (N=4)	Phase 1 ($7x10^5$ cells/kg) (N=3)	Phase 1 ($2x10^6$ cells/kg) (N=4)	Phase 2 ($2x10^6$ cells/kg) (N=72)
C_{max} (10^3 copy/μg)	17.17 (±15.03)	73.68 (±86.05)	102.98 (±71.83)	39.20 (±50.93)
T_{max} (days)	15.43 (±0.57)	14.57 (±4.15)	13.74 (±5.93)	13.48 (±10.60)
C_{last} (10^3 copy/μg)	0.11 (±0.06)	6.98 (±11.98)	1.27 (±2.16)	1.20 (±3.49)
T_{last} (days)	205.17 (±209.90)	217.94 (±256.62)	201.04 (±125.99)	159.07 (±119.50)
AUC_{0-28d} (day*10^3 copy/μg)	210.03 (±199.06)	837.66 (±1,102.14)	1,073.55 (±1,031.41)	446.77 (±744.98)
AUC_{0-3M} (day*10^3 copy/μg)	389.13 (±288.85)	NC	2,303.21 (±2,772.09)	864.63 (±1,845.19)

C_{max}: 측정된 최고 농도, C_{last}: T_{last}에 측정가능한 농도, T_{max}: C_{max}에 도달하기까지 걸린 시간, T_{last}: C_{last}에 이르기까지 걸린 시간, AUC_{0-28d}: 제0일(투여일) ~ 제28일 시점 구간의 곡선하면적, AUC_{0-3M}: 제0일(투여일) ~ 제3개월 시점 구간의 곡선하면적. NC: Not Calculated. 평균 (±SD)로 기재

· 특정 집단에서의 세포 동학

(1) 고령자(65세 이상): 65세 미만이 65세 이상에 비해 AUC 및 Cmax가 높은 경향을 보였다. 이러한 차이는 개인별 높은 변동성으로 인해 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되지는 않는다.

(2) 신장애 및 간장애: 이 약의 신장애 및 간장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다.

3) 임상시험 정보

성인 거대 B 세포 림프종 핵심 임상시험(CRC01-01)

이 약의 안전성 및 유효성은 총 90명의 재발성 또는 불응성 거대 B세포 림프종 성인 환자를 대상으로 공개, 다기관, 단일군 제1/2상 임상시험을 통해 평가하였다.

인구통계학적 및 베이스라인 특성은 다음과 같았다.

2상 임상시험에서 이 약을 투여받은 79명의 환자 중 DLBCL 환자가 75명(95%)이었으며, PMBCL 환자는 3명(4%), FL3B 환자는 1명(1%)이었다. 이 중 일부 환자(DLBCL 5명, FL3B 1명)는 이 약 투여 전 베이스라인 시점에 측정 가능한 병변이 없거나 목표 용량 미달 투여로 유효성 분석에 포함되지 않았다.

환자의 연령 중앙값은 65세(범위: 22 ~ 85세)였고, 65세 미만은 47%, 65세 이상은 53%였으며 남성은 62%, 여성은 38%였다. ECOG 수행 능력 평가 결과는 0(72%) 또는 1(28%)이었다. 세포의 기원은 Germinal center B-cell(GCB)가 26%, non-GCB가 72%였으며,

Double expressor는 62%였고, 환자의 49%는 제3~4기였다. 이전 항-림프종 치료 횟수는 2회(71%), 3회(14%), 4회 이상(15%)이었으며, 22%의 환자는 이전에 자가 조혈모세포이식을 받았다. 1차 치료에 불응한 환자는 44%였고, 마지막 치료에 재발한 환자는 37%, 불응한 환자는 63%였다. 이 약의 치료를 기다리는 동안 65%의 환자가 가교 치료를 받았다.

이 약의 유효성은 이 약을 투여받은 79명 중 73명의 환자에서 평가되었다(베이스라인 시점에 측정 가능한 병변이 없었던 환자 및 목표 용량의 50% 미만 용량 투여 환자 각각 3명 제외).

일차 유효성 평가변수인 독립적 평가자가 평가한 객관적 반응률(ORR)은 75.3%이었고, 완전 반응(CR) 대상자 비율은 67.1%이었다.

이차 유효성 평가변수로 반응까지의 시간(TTR), 반응지속기간(DOR), 무사건 생존(EFS), 무진행 생존(PFS), 전체 생존(OS)에 대해 평가하였으며, 그 결과는 아래 표 3과 같다.

표 3. 유효성 분석 결과

일차 평가변수	N=73
객관적 반응률(ORR), n (%) [95% CI]	55 (75.3) [63.9, 84.7] p<0.0001
완전 반응(CR), n (%)	49 (67.1)
부분 반응(PR), n (%)	6 (8.2)
주요 이차 평가변수	
반응까지의 시간(TTR) 중앙값, 개월 (최소, 최대)	1.0 (0.8, 5.6)
반응지속기간(DOR) 중앙값, 개월 [95% CI]	15.6 [3.9, NA]
무사건 생존(EFS) 중앙값, 개월 [95% CI]	4.9 [3.4, 8.1]
12개월에 무사건 생존 확률, %	36.4
무진행 생존(PFS) 중앙값, 개월 [95% CI]	5.5

	[4.0, NA]
12개월에 무진행 생존 확률, %	40.7
전체 생존(OS) 중앙값, 개월 [95% CI]	NA [14.6, NA]
12개월에 전체 생존 확률, %	80.9

* NA: not available

면역원성

임상시험에서 이 약의 체액성(ADA) 및 세포성(ELISPOT) 면역원성을 평가하였다. 제1상 임상시험 저용량군(2 x 10^5 cells/kg)에서 ADA 양성이 25.0%(1/4명)이었고, ELISPOT 결과는 모두 음성이었으며, 중용량군(7 x 10^5 cells/kg) 및 고용량군(2 x 10^6 cells/kg)의 모든 항목은 음성으로 확인되었다. 제2상 임상시험에서 ADA 양성이 2.7%(2/79명)이었고, ELISPOT 결과는 모두 음성이었다.

4) 비임상 정보

이 약에 대한 단회투여 독성시험, 발암성(종양원성)시험, 기타 독성시험을 수행하였다.

면역결핍마우스에 이 약을 단회로 정맥 투여한 후 13주간 관찰한 결과, 투여물질로 인해 시험 동물의 다수 개체가 사망하여 무독성량(NOAEL)을 평가할 수 없었다. 이는 면역 관문 수용체의 발현 억제로 인한 이 약의 활성 증가로 인해 이식편 대 숙주병(GvHD)이 발생하여 사망이 유발되었음을 확인하였다.

발암성(종양원성) 및 기타 독성

렌티바이러스 벡터에 의한 무작위 유전자 삽입에 따른 종양 형성 가능성을 평가하였다. 3명의 환자로부터 제조된 이 약에 대하여 차세대 시퀀싱(NGS) 분석법으로 게놈내 삽입된 유전자의 부위와 그 부위에 삽입된 빈도를 확인한 결과, 단백질 코딩 유전자에 렌티바이러스 벡터 유전자 삽입 비율이 가장 높았으며, 종양 발생 가능성을 높이는 비정상적인 삽입 경향은 관찰되지 않았다. 특정 유전체 및 유전자에 대한 삽입 편향성이 관찰되지 않았다. 또한, 이 약의 비정상적 세포 성장 발생 여부를 평가한 결과, 조절되지 않는 세포 성장은 관찰되지 않았다.

인간 세포 표면 단백질에 대한 결합 프로파일 분석 및 항원결합부위의 인간 조직에 대한 조직 독성 평가를 수행한 결과, CD19 이외의 다른 비특이적인 결합은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, -150℃ 이하에서 보관
사용기간: 제조일로부터 6개월

○ 제조원

자사제조: 주식회사 큐로셀, 대한민국, 대전광역시 유성구 국제과학16로 11	
일부공정위탁제조(제조의뢰자): 주식회사 큐로셀, 대한민국, 대전광역시 유성구 국제과학16로 11	
일부공정위탁제조(제조자):	Zhenjiang ProBio Biotech Co., Ltd., 중국, 51#, 99 Chuqiao Road, Ding Mao Subdistrict, Zhenjiang New District, Jiangsu Province, China

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제23조제2항

○ **(장기추적조사)** 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제30조제1항, 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률 시행령」 제29조제1항제3호 및 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제9조제1항제2호

- 장기추적조사 기간 : 15년

○ **(기타)** 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」 제37조제3항제3호 및 제4호

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 제출된 임상자료를 근거로 동 품목을 허가하는 것은 타당하며, 3차 요법의 림프종 치료제로 사용되는 신규 CAR-T 제제임을 감안 시 3상 임상시험 대신 시판 후 조사 등을 통해 안전성·유효성을 확인하는 것이 바람직함

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	‘24.12.31.				
보완요청 일자	(1차) ‘25.4.4. (2차) ‘26.3.16.	(1차) ‘25.3.26. (2차) ’26.3.4.	(1차) ‘25.3.26. (2차) ’26.3.4.	‘25.3.27.	(1차) ‘25.3.27. (2차) ’26.3.12.
보완접수 일자	(1차) ‘26.1.30. (2차) ’26.3.26.	(1차) ‘26.2.2. (2차) ’26.3.27.	(1차) ‘26.2.2. (2차) ’26.3.27	‘26.2.27.	(1차) ‘26.2.2. (2차) ’26.3.27
최종처리 일자	‘26.4.29.	‘26.4.23.	‘26.4.23.	‘26.2.27.	‘26.4.22.

[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

○ 관련규정: 「첨단바이오의약품의 품목허가・심사 규정」(식품의약품안전처고시)

○ 제출자료 목록

제1부 신청내용 및 행정정보 등

제2부 국제공통기술문서의 자료개요 및 요약

제3부 품질평가자료

3.2.S 원료의약품

3.2.S.1 일반정보

3.2.S.2 제조

3.2.S.3. 특성

3.2.S.4 원료의약품의 관리

3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질

3.2.S.6 용기 및 포장

3.2.S.7 안정성

3.2.P. 완제의약품

3.2.P.1 임상시험용 의약품의 개요와 조성

3.2.P.2 개발경위

3.2.P.3 제조

3.2.P.4 첨가제

3.2.P.5 완제의약품의 관리

3.2.P.6 표준품 또는 표준물질

3.2.P.7 용기 및 표장

3.2.P.8 안정성

3.2.A 부록

제4부 비임상시험자료

4.1 목차

4.2 시험자료

4.2.1 약리 시험

4.2.1.1 1차 효력시험

4.2.2 약동학 시험

4.2.2.1 분석방법과 밸리데이션 보고서

4.2.2.3 분포

4.2.3 독성시험

4.2.3.1 단회투여독성

4.2.3.4 발암성시험

4.2.3.7 기타 독성시험
제5부 임상시험자료
5.1 목차
5.2 임상시험 일람표
5.3 임상시험자료
5.3.5 유효성과 안전성 시험 보고서
5.3.5.2 비대조 임상시험의 보고서
5.3.7 증례기록서와 개별 환자 목록
5.4 참고문헌

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 신속처리 대상으로 지정된 첨단바이오의약품으로, 두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 거대 B 세포 림프종 치료제로 품목허가를 신청하였음
- 이 약은 CD19를 표적하여 B세포 관련 혈액암 세포에 대한 항암효과를 나타냈으며, PD-1, TIGIT의 발현을 저해하여 T 세포의 분화 및 탈진 상태 개선, 전반적인 효능을 향상시켰음
- 질환모델(종양이식 마우스)에서 분포시험 수행 결과, 주로 비장, 림프절 및 혈액에 분포하였고 4~6주째 검출량이 현저히 증가하다가 6~10주째 체내 잔존량이 크게 감소하였음. 독성시험 결과, 표적 외 다른 조직에서 독성 및 렌티바이러스의 삽입에 의한 종양형성 가능성은 낮을 것으로 판단됨
- 제출한 임상시험 자료는 신청 적응증에 대해 유효성 및 안전성을 확인하기 위한 1/2상 임상시험임
- 핵심 제2상 임상시험에서 일차 유효성 평가변수인 독립적 평가자에 의해 평가된 객관적 반응률이 75.3%(55/73명)로 목표 효과 크기(ORR 20%)를 상회하였고, 기허가된 유사 품목인 티사젠렉류셀과 비교했을 때 동등 이상의 효과를 나타냈으며, 안전성 결과 보고된 이상사례 종류 및 빈도 등은 다른 CAR-T 치료제와 유사한 수준이었음
- 제조변경에 따른 동등성 평가를 위해 추가 코호트 임상시험을 수행한 결과, 변경 전·후 유효성 및 안전성 결과에 유의한 차이가 없어 동등성이 인정됨
- 종합하면 신청 적응증에 대한 이 약의 효과를 입증하였고, 발생한 이상사례의 관리 가능성을 고려했을 때 유익성이 위해성을 상회한다고 볼 수 있음

[약어 및 정의]

약어	용어	정의
19BBz	-	CD19 항원결합부위, 4-1BB 보조자극 도메인, CD3ζ활성화 도메인을 가진 CAR 구조
19PBBz	-	19BBz에 PD-1 억제 관련 요소를 추가한 형태
19TBBz	-	19BBz에 TIGIT 억제 관련 요소를 추가한 형태
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor T-cell	키메라 항원 수용체 T 세포
CD112	Cluster of Differentiation 112	TIGIT의 리간드 단백질
CD155	Cluster of Differentiation 155	TIGIT의 리간드 단백질
CD19	Cluster of Differentiation 19	B 세포 표면 항원
CRC01	-	안발캅타젠오토류셀의 코드명
CRS	Cytokine Release Syndrome	사이토카인 방출 증후군
FMC63	FMC63	CD19를 인식하는 단일클론항체 유래 클론 명칭
ICANS	Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome	면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1	면역관문 수용체의 일종
PD-L1	Programmed Cell Death Protein Ligand 1	PD-1의 리간드 단백질
RCL	Replication Competent Lentivirus	복제 가능 렌티바이러스
scFv	Single-Chain Variable Fragment	단일사슬 항체 가변 파편
shRNA	short hairpin RNA	특정 유전자의 발현을 억제(Silencing)하는 RNA
TIGIT	T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains	면역 관문 수용체의 일종

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명(성분명): 림카토주(안발캅타젠오토류셀)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 421(항악성종양제)
- 약리작용 기전: 이 약은 2종의 면역관문(immune checkpoint) 수용체(PD-1, TIGIT)에 대한 shRNA(short hairpin RNA)가 발현되도록 설계된 항-CD19 CAR(chimeric antigen receptor)-T 치료제로 CD19를 발현하는 종양세포를 표적하여 사멸시키는 기전으로 작용하며, 면역관문 수용체 단백질의 발현을 저해함으로써 T 세포의 작용기능 향상과 고갈(exhaustion)을 방지하여 항암 효과를 증가시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약은 기존 항-CD19 CAR-T 치료제가 미세 종양환경에서 T 세포의 면역관문 신호전달에 의해 T 세포가 고갈되는 것을 줄이고자 PD-1과 TIGIT의 발현을 낮추도록 개발되어 기존 CD19만을 표적하는 CAR-T 치료제보다 더 높은 항종양 효능을 기대할 수 있음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 국내에서는 2018년 5,515건의 비호지킨 림프종이 발생하였고 전체 암 발생률의 2.3%를 차지하며, 이 중 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)이 전체 B 세포 비호지킨 림프종의 50%를 차지함. 같은 해 비호지킨 림프종으로 인한 사망률은 2.6%로, 국내에서 8번째로 사망률이 높은 암이었음. World Health Organization(WHO)에 따르면 세계적으로 비호지킨 림프종은 12번째로 발생률이 높은 암으로, 연간 약 50만명 이상이 비호지킨 림프종을 새로 진단받았으며 약 25만명이 사망한 것으로 보고됨 (2020년 기준).
- 림프종의 경우, 공격형 B 세포 비호지킨 림프종 환자의 약 절반은 1차 표준치료인 R-CHOP에도 재발성/불응성 질환이며, 치료하지 않은 공격성 B 세포 림프종의 중앙 생존기간은 약 3~4개월에 불과한 것으로 알려져 있음
- 이처럼 1차 표준치료에 불응하거나 재발성인 경우 고용량 항암화학요법과 자가 조혈모세포 이식(autologous hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)을 진행할 수 있으나, 이 환자군의 대다수는 고령, 동반질환 등의 사유로 자가 HSCT 등의 기존 치료법에 적합하지 않고, 자가 HSCT가 동반되지 않는 화학요법 단독만으로는 단기간 질병 조절만이 가능하므로 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있음. 또한 HSCT가 가능한 환자에서도 2차 구제요법(salvage therapy)에 실패하거나, HSCT 후 재발한 환자에서의 예후는 더욱 불량함
- 신청 적응증에 대한 높은 미충족 의학적 요구로 인해 CD19 항원을 표적으로 하는 CAR-T 치료제가 개발되어 현재 3종의 CAR-T 치료제가 미국 및 유럽 등에서 허가를 획득하고 시판되고 있음. 국내에서는 상기 CAR-T 치료제 중 티사젠렉류셀과 악시캅타젠실로류셀이 허가되었음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 약을 포함한 CAR-T 치료에 있어서 가장 우려되는 안전성 문제는 사이토카인 방출 증후군(cytokine release syndrome, CRS)과 신경독성(neurotoxicity)임. CRS는 암세포를 사멸시키는 과정에서 짧은 시간 내에 면역세포에서 많은 양의 사이토카인이 방출되면서 발생하는 염증성 질환으로, 고열에서부터 장기 부전에 이르기까지 다양하고 광범위한 증상을 촉발할 수 있음

- 유전자치료제로 사용되는 바이러스 벡터는 투여받는 환자의 안전을 위해 복제가 불가능하도록 만들어져야 하나, 바이러스 벡터의 생산과정에서 재조합(homologous recombination)에 의해 복제 가능한 바이러스가 만들어질 가능성을 배제할 수 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 2021.02.18. 임상시험계획 승인
  - 임상시험 제목: 재발성 또는 불응성의 거대 B 세포 림프종 성인 환자와 B 세포 급성 림프모구성 성인 백혈병 환자를 대상으로 CRC01의 내약성, 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 공개, 다기관, 단일군, 제1/2상 임상시험
- 2024.08.06. 신속처리 대상 지정

두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성의 거대 B 세포 림프종(large B-cell lymphoma, LBCL) 성인 환자의 치료로 아래 아형을 포함한다. · 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) · 3B 등급의 소포림프종(Grade 3B follicular lymphoma, FL3B) · 고도 B 세포 림프종(high-grade B-cell lymphoma, HGBL) · 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종(primary mediastinal large B cell lymphoma, PMBCL)

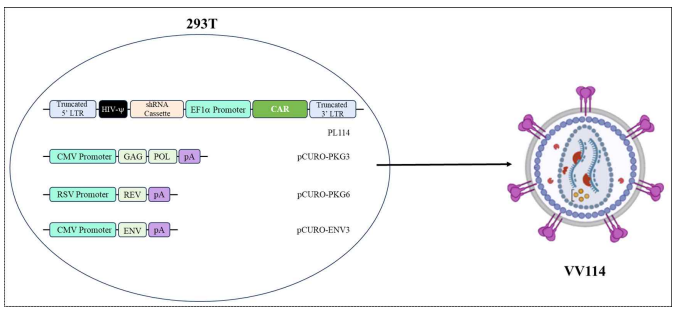
- 2024.12.24. 개발단계 희귀의약품 지정(신속 적응증과 동일)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance) #1

2.1.1. 일반정보

- 명칭(INN): VV114
- 아래 모식도에 해당하는 염기서열을 포함하는 렌티바이러스 벡터



2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 ■무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가(Transduction Titer, Viable CAR-T 세포 비율 확인시험, 면역관문수용체 Knockdown 측정시험, Cytotoxicity 분석시험) ■확인 ■기타(성상, 벡터 순도, 숙주세포 단백질 함량, 숙주세포 DNA 함량, 잔류 숙주세포 DNA 절편 크기, 잔류 플라스미드 함량, 잔류 BSA 함량, 잔류 Nuclease 함량, 잔류 SV40 함량 및 잔류 E1A 함량, 복제가능바이러스, 마이코플라스마, 외래성바이러스, 함

량시험, 삼투압, 불용성 이물시험, 불용성 미립자 시험) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 원료의약품(Drug substance) #2

2.2.1. 일반정보

- 명칭(INN): 안발캅타젠오토류셀(anbalcabtagene autoleucel)
- CD19를 표적으로 하는 CAR 단백질 유전자와 PD-1 및 TIGIT에 대한 shRNA 유전자를 암호화하는 렌티바이러스 벡터로 형질전환한 자가혈액유래 CD19 표적 CAR-T 세포

2.2.2 원료의약품 시험항목

□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 □기타 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

세포배양부터 완제의약품 제조까지 연속공정으로 진행되며 원료의약품에 대한 별도의 시험은 수행되지 않음

2.3. 완제의약품(Drug product)

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

- 생리식염 주사액
- 디메틸설폭사이드
- 20% 사람혈청알부민
- 주사용수

2.3.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 □pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가(Interferon-ɣ 분비시험, 면역관문수용체 Knockdown 측정시험) □이상독성부정 □함습도 ■확인(Viable CAR-T 세포 비율, CAR 유전자 카피수) ■주사제 관련 시험(□불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 □제제균일성) ■기타(Viable CAR-T 총세포수, 세포 생존율, T세포 비율(순도), 마이코플라스마, 복제가능바이러스, B세포 검출 시험) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.4. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제11조, 제15조에 따라 제출한 자료를 토대로, 전반적인 제조공정, 원료 렌티바이러스 벡터와 CAR-T 완제의약품의 출하 규격 및 시험방법 등 품질관리 사항, 사용기간 설정 등의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

원료 렌티바이러스 벡터의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-80℃	렌티바이러스 벡터의 1차 포장용기와 동일 용기	배치에 따라 최대 36개월까지 결과가 확보되고 시험기준에 적합함
가속시험	-60℃		배치에 따라 최대 4주까지 결과가 확보되고 시험기준에 적합함
가혹시험	5±2℃		배치에 따라 최대 3일까지 시험이 완료되고 결과가 확보됨
	22.5±2.5℃		
	37±1℃		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	≤-150°C	시판용 제품과 동일한 재질, 축소 용기	배치에 따라 최대 6개월까지 결과가 확보되고 시험기준에 적합함, 완제의약품의 6개월 사용기간을 뒷받침함
사용 중 안정성	해동 후 상온	시판용 제품과 동일 용기	해동 후 1.5시간 동안 상온에서 안정적 시험결과가 확보됨

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 원료 벡터 저장방법 및 사용기간: -80℃에서 보관, 제조일로부터 36개월까지
- 완제의약품 저장방법 및 사용기간: ≤-150℃에서 보관, 제조일로부터 6개월까지

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 의약품 등의 안정성시험 기준(식약처 고시)에 적합한 원료의약품 및 완제의약품에 관한 안정성시험자료가 제출됨

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량	GLP 준수	결과
단회투여독성		면역결핍 마우스	정맥	단회	2.4×10^7 cells/head	Y	이식편대숙주질환(GvHD)으로 인한 사망 및 이상소견이 관찰되어 NOAEL을 평가하지 못함
발암성	바이러스 삽입위치 분석	*in vitro*	-	-	-	N	제조공정 중 사용되는 렌티바이러스 벡터는 종양 관련 유전자를 포함하여 삽입 편향성을 보이지 않았음 바이러스 벡터 변경 전·후 물질(VV034 및 VV114) 간 삽입 편향성 차이는 없었음

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량	GLP 준수	결과
	비정상세포 성장 분석	*in vitro*	-	-	-	N	장기간 동안 CAR-T를 배양하여도 비정상적인 세포 성장은 발생하지 않음 렌티바이러스 벡터 변경에 따른 세포 증식 양상의 차이는 없었음
기타독성	표적 결합특이성	*in vitro*	-	-	-	N	CAR-T 세포가 인간 세포 표면 단백질 5,484개 가운데 CD19 단백질에 특이적으로 결합함
	조직교차 반응성	*in vitro*	-	-	-	Y	이 약의 항원결합부위는 B 세포가 존재하는 조직 및 부위(림프절, 편도, 소포, 비장의 백색 골수, 흉선 수질 등)에만 특이적으로 결합함

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 이 약의 독성 반응과 안전성을 평가하기 위해 면역결핍마우스에 동물 당 $2.4x10^7$ 세포, 단회, 정맥 투여 후 13주간 관찰하였음
- 관찰기간 동안 시험군의 다수 개체에서 사망 및 이상소견*이 관찰되었고, 이는 이식편대숙주질환(GvHD)으로 인한 것으로 판단되며 무독성량(NOAEL)을 평가하지 못함
  * 일반증상(체중 감소 등), 혈액학적 검사 결과(중성구 및 혈소판 수 감소 등), 혈액생화학적 검사 결과(알라닌 아미노기전이효소(ALT), 아스파테이트 아미노기전이효소(AST) 증가 등)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 신청 품목은 단회투여 제제로 반복투여독성시험은 수행되지 않았음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 별도의 유전독성시험은 수행되지 않았으며, 발암성시험에서 유전자 삽입에 따른 종양형성 가능성을 평가하였음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 별도의 생식·발생독성시험은 수행되지 않았으며, 단회투여 독성시험 및 분포시험 결과에서 이 약은 생식선 및 생식기관에서 빠른 소실 양상을 나타내었으며, 이상소견이 관찰되지 않았음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

4.2.5.1. 렌티바이러스 벡터 유래 유전자의 게놈 내 삽입 양상 평가

- 이 약의 제조 과정에서 사용되는 렌티바이러스 벡터는 T 세포의 유전체 내에 무작위로 삽입할 수 있으며, 이러한 삽입은 원종양유전자(proto-oncogene)를 활성화하거나 종양억제 유전자(tumor suppressor gene)를 억제해 종양 발생 가능성을 높일 수 있기 때문에 LISA(Lentivirus Integration Site Analysis) 기법을 활용하여 삽입된 유전자의 위치와 빈도를 평가하였음
- 3명의 환자 혈액으로 각각 생산한 시험물질의 LISA 분석을 수행한 결과, 종양 발생 가능성을 높이는 비정상적인

삽입 경향은 관찰되지 않았고, 렌티바이러스 벡터 변경(VV034 → VV114)에 따른 유전자 삽입 양상 비교 결과 특이적인 경향성은 나타나지 않았음

4.2.5.2. 배양 공정에서의 비정상적 세포 성장 발생 여부 연구

- 시험에 사용된 세포는 림프종 환자와 건강한 공여자의 혈액에서 유래되었고, 배양 34일까지 세포수와 생존율을 측정한 결과, 배양 과정에서의 비정상적인 세포 성장은 관찰되지 않았음
- 이 약 제조에 사용되는 렌티바이러스 벡터 변경에 따라 새로운 벡터(VV114)로 제조된 이 약의 비정상적 세포 성장 여부를 확인한 결과, 변경 전 벡터(VV034)와 동일하게 특정 시점 이후 세포 성장이 멈추고 감소하는 경향성을 보여 비정상적인 세포 증식은 발생하지 않았음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

4.2.6.1. 세포 표면 단백질 결합 프로파일 분석을 통한 이 약의 항원 특이적 결합 여부 평가

- 5,484개의 인간 세포 표면 단백질을 대상으로 한 이 약(CAR-T 세포)의 결합 프로파일 분석 결과, CD19 이외의 다른 항원과 결합하지 않으며, 반응의 가능성이 매우 낮음을 확인하였음

4.2.6.2. 인간 조직에 대한 FMC63-scFv의 조직교차반응성 평가

- FMC63(항-CD19 단클론항체)-scFv(single-chain variable fragment)의 정상 인간 조직에 대한 조직 교차 반응성을 평가한 결과, 인간 조직 내 특정 세포들과 제한된 교차 반응성을 보였으며, 특히 B 세포가 존재하는 조직 및 부위(림프절, 편도 소포, 비장의 백색 골수, 흉선 수질 등)에만 결합하는 것을 확인하였음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회투여독성시험에서 이 약에 의해 시험동물의 이식편대숙주질환(GvHD) 및 사망이 유발되어 무독성량(NOAEL)을 평가하지 못하였음
- 발암성(종양원성)시험을 통해 비정상적인 세포 증식과 종양형성 가능성을 높이는 비정상적인 유전자 삽입 경향이 관찰되지 않았음
- 기타 독성시험에서 표적 결합 특이성을 평가하여 표적인 CD19 외에 다른 인간 세포 표면 단백질과 결합하지 않음을 확인하였고, 인간 정상 조직 중 B 세포가 존재하는 조직에서만 결합하는 것이 확인되어 표적 외 결합 가능성은 매우 낮을 것으로 판단됨
- 종합하면, 이 약의 표적인 CD19를 발현하는 B 세포를 제외한 다른 조직에서 독성을 나타낼 가능성은 낮을 것으로 판단되며, 제조 과정에서 렌티바이러스의 삽입에 의한 종양형성 가능성도 낮을 것으로 판단됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 시험관 내 시험을 통해 이 약의 약리기전을 설명하고, 신청 적응증과 관련된 B 세포 림프종 질환모델을 이용하여 2종의 면역관문 수용체 발현 양상에 따른 생체 내 항암 효능 차이를 확인하였음

5.2. 효력시험

(1) 항원 특이성 및 세포독성능					
시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여 기간	투여량, 농도	시험성적
항원 특이성 및 세포독성능	인간 T 림프구	*in vitro*	-	-	이 약을 CD19 양성 세포주와 공동 배양한 경우에만 사이토카인(IFN-ɣ) 분비 및 세포독성능을 나타냄
제조공정 변경에 따른 효력 확인	인간 T 림프구	*in vitro*	-	-	제조 변경에 따른 CD19 양성 세포주에 대한 사이토카인(IFN-ɣ) 분비 및 세포독성능의 유의미한 차이가 없었음
(2) 효력기전					
시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여 기간	투여량, 농도	시험성적
효력기전	인간 T 림프구	*in vitro*	-	-	일반적인 CD19 CAR-T(19BBz) 대비 PD-1의 발현 억제 시험군(19PBBz 및 CRC01)에서 우위한 세포독성능을 나타냈으며, TIGIT의 발현 억제 시험군(19TBBz 및 CRC01)은 분화 및 탈진이 덜 된 형질을 나타내었음
(3) 생체 내 항암 효력					
시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여 기간	투여량, 농도	시험성적
백혈병 모델에서의 항암 효력	백혈병 세포주 (Nalm-6)를 이식한 면역결핍 마우스	마우스, 정맥 내	단회	$0.25\sim1\times10^6$ cells/head	PD-1, TIGIT 발현을 억제하지 않은 CAR-T 대비 CRC01의 지속성 및 항암효과(종양제거, 생존율)가 더 우수하였음
림프종 모델에서의 항암 효력	림프종 세포주 (Raji)를 이식한 면역결핍 마우스	마우스, 정맥 내	단회	$1\sim4\times10^6$ cells/head	

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 제제 특성상 적절한 동물종이 없어 별도의 안전성약리시험은 수행되지 않았음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 해당사항 없음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

5.4.2.1. CRC01 단회 정맥투여 후 체내 분포

- 인간 B 림프종 유래 암세포주인 Raji 세포를 피하로 이식한 면역결핍마우스에 이 약(CRC01)을 단회 정맥투여

후 종양조직을 포함한 여러 장기에서의 분포 양상을 73일간 평가하였음

- 이 약의 체내 분포를 qRT-PCR 분석법으로 평가한 결과, 투여 후 2시간째부터 폐에서 검출되기 시작하여 1주째에는 간 및 골수 등 주요 장기에서 분포되기 시작하면서 표적 부위인 종양에서 다량으로 검출되었음
- 2주째에는 면역 반응에 관여하는 장기들에서 검출량이 크게 증가하였으며, 4주 ~ 6주째 사이에는 비장, 림프절 및 혈액에서 검출량이 현저히 증가하다가, 6주 ~ 10주째 때에는 체내 잔존량이 크게 감소하여 일부 장기에서는 거의 검출되지 않았음
- 이러한 양상은 성별에 따라 차이를 보이지 않았으며, 시험 기간 동안 정상 대조군에서는 이상 증상이나 사망 사례가 없었으나, CRC01 투여군에서는 4주째 이후 대부분의 개체에서 이식편대숙주질환으로 인한 빈사 상태가 관찰되었으며, 체중 역시 4주째 이후 눈에 띄게 감소하는 양상을 보였음

5.4.2.2. CRC01 단회 정맥투여 후 Pharmacokinetics(PK) 평가

- 이 약의 시간에 따른 체내 분포를 평가하기 위해 종양세포를 이식하지 않은 면역결핍마우스에 이 약을 단회, 정맥 투여한 후 혈액, 비장 및 골수에서 총 인간 세포 수와 CAR-T 세포수를 분석하기 위해 각 장기에서 인간 유전자와 CAR 유전자 양을 측정하였음
- 혈액에서의 분석 결과, 시험물질 투여 후 2주째 시점에서 시험군은 Mock-T 대조군에 비해 총 인간 세포 수와 CAR-T 세포수가 더 높게 나타났으며, 4주 이후 시점에서는 대부분의 마우스가 이식편대숙주질환(GvHD)으로 사망하여 평가가 불가하였음
- 또한, 골수와 비장에서도 비슷한 경향성이 나타났으며, 8주째 시점(8주 이전에 사망 개체의 경우 사망일)에서는 골수와 비장에서 시험군이 Mock-T 대조군보다 높은 수준의 총 인간 세포 수와 CAR-T 세포수가 관찰되었음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 해당사항 없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 이 약은 CD19를 표적하여 B세포 관련 혈액암 세포에 대한 항암효과를 나타내며, PD-1, TIGIT을 억제하여 T 세포의 분화 및 탈진 상태를 개선하여 전반적인 항암효과를 증가시키는 기전을 가지고 있음. 이러한 약리작용은 *in vitro* 및 *in vivo* 시험에서 제시된 항암효과를 통해 뒷받침되었음
- 이 약의 분포는 질환모델(인간 림프종을 이식한 면역결핍(NOG)마우스)에서 평가하였으며, 주로 비장, 림프절 및 혈액에 분포하였고, 4~6주째 검출량이 현저히 증가하다가 6~10주째 체내 잔존량이 크게 감소하여 일부 장기에서는 거의 검출되지 않았음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험자료의 신뢰성 확인을 위해 임상시험 실태조사를 실시하였으며, 임상시험 대상자의 안전이나 임상시험 자료의 품질에 영향을 미치는 중대한 위반사항 없었음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건(1/2상 1건)
  - 1상 시험에서 용량 결정 후 2상 시험을 통해 유효성과 안전성을 확인함
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 2상 임상시험은 CRC01-01 study임

6.3. 생물약제학시험

- CRC01은 자가 CAR-T 치료제로 저분자 합성의약품에서 흔히 수행하는 생체이용률(BA) 시험, 용출 시험, 생물학적 동등성 시험과 같은 일반적인 생물약제학시험은 수행하지 않음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[CRC01-01] 재발성 또는 불응성의 거대 B 세포 림프종 성인 환자와 B 세포 급성 림프모구성 성인 백혈병 환자를 대상으로 CRC01의 내약성, 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 공개, 다기관, 단일군, 제 1/2 상 임상시험								
1/2상	CRC01-01	혈액에서의 세포동학과 혈액 및 종양 조직 내 약력학적 지표 평가	공개, 단일군	(1상) 11명 (2상) 72명	(1상) 용량증량: 0.2, 0.7, 2.0×10^6 cells/kg (2상) 2.0×10^6 cells/kg 정맥 내 투여	단회	**<약동학>** · 혈중 DNA μg 당 CAR 유전자 copy 수(qPCR) **<약력학>** · 혈중 사이토카인 (IL-6, IFN-ɣ, TNF-α) · 혈중 림프구 아형 · 종양 내 생체표지자	**<약동학>** · (1상) C_{max} 평균 102,979 copies/μg, T_{max} 평균 13.7일, T_{last} 평균 201.0일 · (2상) C_{max} 평균 39,202 copies/μg, T_{max} 평균 13.5일, T_{last} 평균 159.1일 **<약력학>** · 혈중 사이토카인 증가는 CRS, 신경독성 또는 혈구감소증 발생 간 관련성을 보였음 · 시험약 투여 후 28일 시점 이내 B세포 무형성증 100% 발생(9~12개월 시점에는 70% 이상) · PD-L1, CD112 및 CD155 발현 정도가 반응 그룹(CR 또는 PR 반응자)에 비해 비반응 그룹에서 더 높았음

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

- 1/2상 임상시험에서의 약동학
  - 이 약은 환자의 체내에 주입된 후 체내 증식이 활발히 진행되어 약 2주 시점에 CRC01 전이유전자 level이 최고 농도(C_{max})에 도달했으며, 평균적으로 5~6개월간 검출한계(LLOQ) 이상으로 농도가 유지되었음
  - 총 세 용량($2x10^5$ cells/kg, $7x10^5$ cells/kg, $2x10^6$ cells/kg)을 투여한 제1상 임상시험에서는 용량에 비례하여 C_{max}와 곡선 하 면적(AUC)이 증가하였음

- C_{max}에 도달하기까지 걸린 시간(T_{max})과 마지막으로 측정 가능한 농도(C_{last})에 이르기까지 걸린 시간(T_{last})은 용량에 상관없이 각각 약 14 ~ 15일, 약 200여일 이상으로 확인되었음
- 목표 용량($2x10^6$ cells/kg)을 주입한 제2상 임상시험에서의 세포 약동학 결과는 제1상 임상시험의 동일 용량에서 확인한 결과 대비 C_{max}와 AUC_{0-28d}, AUC_{0-3m} 모두 더 낮은 값을 보였으나, T_{max}, C_{last}, T_{last}는 유사하였음

<혈액 약동학 변수별 평균(표준편차)_제1상 및 제2상 임상시험>

	Phase 1			Phase 2
	$2x10^5$ cells/kg (N=4)	$7x10^5$ cells/kg (N=3)	$2x10^6$ cells/kg (N=4)	$2x10^6$ cells/kg (N=72)
C_{max} (10^3 copies/μg)	17.17 (±15.03)	73.68 (±86.05)	102.98 (±71.83)	39.20 (±50.93)
T_{max} (days)	15.43 (±0.57)	14.57 (±4.15)	13.74 (±5.93)	13.48 (±10.60)
C_{last} (10^3 copies/μg)	0.11 (±0.06)	6.98 (±11.98)	1.27 (±2.16)	1.20 (±3.49)
T_{last} (days)	205.17 (±209.90)	217.94 (±256.62)	201.04 (±125.99)	159.07 (±119.50)
AUC_{0-28d} (day*10^3 copies/μg)	210.03 (±199.06)	837.66 (±1,102.14)	1,073.56 (±1,031.41)	446.77 (±744.98)
AUC_{0-3M} (day*10^3 copies/μg)	389.13 (±288.85)	NC	2,303.21 (±2,772.09)	864.63 (±1,845.19)

* C_{max}: 측정된 최고 농도, C_{last}: 마지막으로 측정가능한 농도, T_{max}: C_{max}에 도달하기까지 걸린 시간, T_{last}: C_{last}에 이르기까지 걸린 시간, AUC_{0-28d}: 제0일(이 약 투여일) ~ 제28일 시점 구간의 곡선하면적, AUC_{0-3M}: 제0일(이 약 투여일) ~ 제3개월 시점 구간의 곡선하면적, NC: Not Calculated. 평균(±SD)로 기재

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 1/2상 임상시험에서의 약력학
  - 혈중 사이토카인: 대부분의 대상자에서 IL-6와 IFN-ɣ, TNF-α의 일시적인 증가가 확인되었고, 전반적으로 이 약 투여 후 7일째 가장 큰 증가를 보였음. 증가된 IL-6는 사이토카인 방출증후군(CRS), 신경독성 및 지연 발생한 혈구감소증 발생과 모두 관련이 있었고, 증가된 INF-ɣ는 CRS와 신경독성의 발현과 관련성을 보였으며, TNF-α의 증가는 CRS의 발현과 관련성을 보였음

- B 세포 무형성증: 기저시점의 B 세포 무형성증 존재 여부와 상관없이 이 약 투여 후 28일 이내에 대상자 모두에서 B 세포 무형성증이 관찰되었으며, 28일 이후는 약 70% 이상의 대상자에서 이 약 투여 후 9개월(제1상 임상시험) ~ 1년(제2상 임상시험) 시점까지 B 세포 무형성증이 관찰되었음
- 종양 조직 내 CD19 및 리간드 발현 정도와 ORR과의 상관관계: CD19 발현 정도는 반응 그룹(CR 또는 PR 반응자)과 비반응 그룹 간 유사하였으며, 리간드 발현의 경우 반응 그룹보다 비반응 그룹에서 PD-L1, CD112 및 CD155의 발현 정도가 더 높은 경향을 보였음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 안전성·유효성 임상시험 일람표

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본 요법	평가항목	결과
[CRC01-01] 재발성 또는 불응성의 거대 B 세포 림프종 성인 환자와 B 세포 급성 림프모구성 성인 백혈병 환자를 대상으로 CRC01의 내약성, 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 공개, 다기관, 단일군, 제 1/2 상 임상시험								
1/2상	CRC01-01	공개, 단일군	(1상) 11명 (2상) 72명	(1상) 용량증량: 0.2, 0.7, 2.0×10^6 cells/kg (2상) 2.0×10^6 cells/kg 정맥 내 투여	단회	림프고갈요법	(1상) MTD, RP2D 결정 (2상) 유효성(ORR, TTR, DOR, EFS, PFS, OS), 안전성(이상반응, 면역원성 등), 약동학	(1상) RP2D 2.0×10^6 cells/kg으로 결정 (2상-유효성) - ORR: 75.3%(55/73명) - CR: 67.1%(49/73명) - mDOR: 15.6m[3.9, NA] - DOR at 12m: 56.5.% - mPFS: 5.5m[4.0, NA] - PFS at 12m: 40.7% (2상-안전성) - CRS(≥gr3): 8.9%(7/79명) - 신경독성(≥gr3): 3.8%(3/79명) - 심각한 감염: 22.8%(18/79명)

6.5.2. 핵심 임상시험(Pivotal studies)

- 임상시험 제목: 재발성 또는 불응성의 거대 B 세포 림프종 성인 환자와 B 세포 급성 림프모구성 성인 백혈병 환자를 대상으로 CRC01의 내약성, 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 공개, 다기관, 단일군, 제1/2상 임상시험
- 시험대상자 수: 1상 11명, 2상 79명
- 주요 선정기준
  - 19세 이상
  - WHO classification 2017 기준에 따라 조직학적으로 확진된 B 세포 림프종 환자로, 다음 중 하나에 해당하는 환자
    · 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)
      ▷ DLBCL로 전환된 소포림프종(transformed follicular lymphoma, TFL) 포함
    · 3B 등급의 소포림프종(FL3B)
    · 고도 B 세포 림프종(HGBL)
      ▷ High grade B-cell lymphoma, NOS

▷ High grade B-cell lymphoma, Double-hit/Triple-hit

· 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종(PMBCL)

- 2개 차수 이상의 항암화학요법(rituximab과 anthracycline을 포함하는)에 재발성/불응성 질환 또는 자가 조혈모세포 이식에 실패한 환자. 단, TFL 및 FL3B 대상자의 경우에는 선행 항암화학요법에 anthracycline이 포함되지 않았더라도 등록 가능

• 임상시험용의약품 투여

- 림프구 제거요법(lymphodepletion, LD): 이 약 투여 전 아래와 같이 림프구 제거요법 실시

· Cyclophosphamide 500 mg/m^2을 day -5, day -4, day -3에 연속 3일간 1일 1회 60분간 정맥 주사

· Fludarabine 30 mg/m^2을 day -5, day -4, day -3에 연속 3일간 1일 1회 30분간 정맥 주사

- 시험약: 단회, 정맥 내 투여, (1상) 0.2, 0.7, 2.0×10^6 cells/kg, (2상) 2.0×10^6 cells/kg

• 인구학적 정보(주 코호트)

- 안전성 분석군에 포함된 시험대상자의 연령(mean±SD)은 63.0±12.9세로, 65세 이상이 53.2%(42/79명)이었다.

- 성별은 남성이 62.0%(49/79명), 여성이 38.0%(30/79명)이었고, ECOG 수행 능력 점수가 '1'점이었던 시험대상자가 27.8%(22/79명)로 확인되었다.

• 대상질환 기초정보(주 코호트)

- 림프종의 하위 유형은 안전성 분석군 79명 중 DLBCL이 75명(94.9%)으로 가장 많았고, 그 외 PMBCL이 3명, FL3B가 1명이었다. 이 중 일부 환자(DLBCL 5명, FL3B 1명)는 이 약 투여 전 베이스라인 시점에 측정 가능한 병변이 없거나 목표 용량 미달 투여로 유효성 분석에 포함되지 않았다.

- 세포 기원(cell of origin)을 확인한 결과, non-GCB의 세포유형을 가진 시험대상자가 72.4%(55/76명), GCB 세포유형을 가진 시험대상자가 26.3%(20/76명), 세포유형이 확인되지 않은 시험대상자가 1.3%(1/76명)이었다.

- Double expressor가 확인된 시험대상자는 61.8%(47/76명)이었고, 질병의 위험도가 높은 Stage III, Stage IV에 해당된 시험대상자는 49.4%(39/79명, Stage III: 15명, Stage IV: 24명), IPI risk 상 High-intermediate와 High로 평가된 시험대상자는 43.1%(34/79명, High-intermediate: 27명, High: 7명)이었다.

- 2상 임상시험 참여 전, 2차 항암화학요법 치료를 받은 시험대상자가 70.9%(56/79명)로 가장 많았고, 3차 치료를 받은 시험대상자는 13.9%(11/79명)이었으며, 4차 이상의 치료를 받은 시험대상자는 15.1%(12/79명)이었다. 이전 방사선요법 치료를 받은 시험대상자와 이전 조혈모세포 이식(HSCT)을 받은 시험대상자는 각각 21.5%(17/79명)로, 이식받은 조혈모세포는 모두 자가 조혈모세포였다. 조혈모세포 이식(HSCT) 후 12개월 이내에 재발한 시험대상자는 17.6%(3/17명)이었다.

- 가교 항암화학요법을 받은 시험대상자는 60.8%(48/79명)이었고, 가교 방사선요법을 받은 시험대상자는 8.9%(7/79명)이었다.

• 유효성 결과

- (일차 유효성 평가변수) 투여 후 3개월 방문이 완료된 시점의 독립적 평가자에 의해 평가된 객관적 반응률(Objective response rate, ORR)

· 독립적 평가자에 의해 평가된 객관적 반응률(ORR)은 75.3%(55/73명, 95% Exact CI [63.9, 84.7]), 완전 반응(CR) 67.1%(49/73명), 부분 반응(PR) 8.2%(6/73명)로 확인되었다.

· 시험대상자 73명을 대상으로 유효성(efficacy)을 확인하기 위한 유의수준(boundary)을 재산출한 결과 z >1.9863인 경우 이 약의 유효성을 입증한 것으로 가정되었고, 실제 분석 결과 z값은 11.8212(p-value <0.0001)로 이 약의 유효성을 입증하였다.

- (이차 유효성 평가변수) 투여 후 반응까지의 시간(Time to response, TTR)
  · 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)이 확인된 시험대상자는 55명으로, 첫 반응까지의 평균 시간(±SD)은 1.1개월(±0.7)로 확인되었다.
- (이차 유효성 평가변수) 반응 지속 기간(Duration of response, DOR)
  · 반응지속기간(DOR) 중앙값은 15.6개월(95% CI [3.9, NA])이고, 6개월과 12개월 시점의 반응 지속률은 각각 60.0%, 56.5%였다.
- (이차 유효성 평가변수) 무사건 생존(Event-free survival, EFS)
  · 무사건 생존(EFS) 중앙값은 4.9개월(95% CI [3.4, 8.1]) 이고, 6개월과 12개월 시점의 무사건 생존율은 각각 45.8%, 36.4%로 확인되었다.
- (이차 유효성 평가변수) 무진행 생존(Progression-free survival, PFS)
  · 무진행 생존(PFS) 중앙값은 5.5개월(95% CI [4.0, NA]) 이고, 6개월과 12개월 시점의 무진행 생존율은 각각 49.1%, 40.7%로 확인되었다.
- (이차 유효성 평가변수) 전체 생존(Overall survival, OS)
  · 전체 생존(OS)의 경우 중앙값은 도달하지 않았고, 12개월 시점 전체 생존율은 80.9%로 확인되었다.

• 안전성 결과
- 이상사례 요약
  · CRC01 투여 이후에는 모든 대상자가 1건 이상의 이상사례(TEAE)를 경험하였으며, 제1상 임상시험(11명)에서 총 138건, 제2상 임상시험(79명)에서 총 662건이 발생하였다. TEAE 중 CRC01과 관련성이 있다고 평가된 약물이상반응(ADR) 발생률은 제1상 임상시험에서 63.6%(7/11명, 31건), 제2상 임상시험에서 91.1%(72/79명, 368건)이었다.
  · 가장 흔한 약물이상반응(ADR)은 Neutrophil count decreased(제1상 : 36.4%[4/11명], 제2상 : 79.7%[63/79명])와 Cytokine release syndrome(제1상 : 45.5%[5/11명], 제2상 : 57.0%[45/79명])이었다.
  · 대부분의 대상자가 Grade 3 이상의 TEAE를 경험하였다(제1상 : 100.0%[11/11명], 제2상 : 97.5%[77/79명]). 발생한 TEAE 사례 중 과반수 이상은 Grade 1 또는 Grade 2로 평가되었고, Grade 3 이상으로 평가된 TEAE 비율은 제1상 및 제2상에서 각각 41.3%(57/138건), 45.5%(301/662건)이었다.
  · Grade 3 이상의 이상사례(TEAE) 중 Neutrophil count decreased가 가장 발생률이 높았으며(제1상 : 81.8%[9/11명], 제2상 : 93.7%[74/79명]), 보고된 Neutrophil count decreased는 대부분 Grade 3 이상(제1상 : 18/18건, 제2상 : 142/143건)이었다. 그 외 Platelet count decreased(제1상 : 45.5%[5/11명], 제2상 : 41.8%[33/79명]), Anaemia(제1상 : 63.6%[7/11명], 제2상 : 29.1%[23/79명]), Cytokine release syndrome(제1상 : 18.2%[2/11명], 제2상 : 8.9%[7/79명])을 비롯하여 발생률은 낮았으나 다양한 감염 사례들이 Grade 3 이상의 TEAE로 확인되었다.
  · Grade 3 이상의 TEAE 중 CRC01과 관련된 Grade 3 이상의 약물이상반응(ADR) 발생률은 제1상에서 36.4%(4/11명, 19건), 제2상에서 88.6%(70/79명, 212건)이었다.
  · Grade 3 이상의 가장 흔한 약물이상반응(ADR)으로 Neutrophil count decreased(제1상 : 36.4%[4/11명], 제2상 : 79.7%[63/79명]), Platelet count decreased(제1상 : 27.3%[3/11명], 제2상 : 32.9%[26/79명]), Anaemia(제1상 : 27.3%[3/11명], 제2상 : 20.3%[16/79명])이 보고되었다.
- 특별관심 이상사례
  · 사이토카인 방출 증후군(CRS): CRS를 경험한 대상자 비율은 제1상 및 제2상 임상시험 각각 45.5%(5/11명), 57.0%(45/79명)이었으며 이 중 Grade 3 이상의 CRS는 제1상에서 18.2%(2/11명), 제2상에서 8.9%(7/79명) 발생하였다. Grade 1 또는 2에 해당하는 CRS 하위 이상사례는 대부분 pyrexia와 tachycardia 및 hypotension으로

확인되었다. Grade 3의 CRS 하위 이상사례로서 hypotension이 가장 흔하게 발생하였고(제1상 : 9.1%[1/11명], 제2상 : 5.1%[4/79명]), 그 외 hypoxia, ascites, febrile neutropenia, diarrhoea가 1명 또는 2명의 대상자에서 발생하였다. Grade 4 또는 Grade 5에 해당하는 CRS 이상사례는 발생하지 않았다. CRS가 발생한 대상자들은 대부분 투여 초기(2상 79명 기준 중앙값 1.0일(범위 0~20일))에 CRS를 경험하였고, tocilizumab, vasopressors, corticosteroid 등의 구제약을 투여받았으며, 발생 후 약 일주일 후 증상이 해결(중앙값 6일(범위 1~57일))되었다.

· 신경독성(neurotoxicity): 신경독성을 경험한 대상자 비율은 제1상 및 제2상 임상시험 각각 9.1%(1/11명), 13.9%(11/79명)이었으며, 가장 흔한 신경독성 이상사례는 immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome(ICANS, 제1상 : 9.1%, 제2상 : 11.4%)였으며, 이 중 Grade 3 이상의 신경독성은 제2상 시험에서만 관찰되었고, Grade 3의 ICANS(2.8%)와 optic neuritis(1.3%), Grade 4의 depressed level of consciousness(1.3%)가 확인되었다. 치명적인(Grade 5) 신경독성은 발생하지 않았다. 제2상 임상시험에서 CRC01 투여 후 신경독성이 발생하기까지 소요된 시간의 중앙값은 6일(범위 0~10일)이었고, 신경독성이 해결될 때까지 걸린 시간의 중앙값은 10일(범위 1~78일)이었다. 대부분의 대상자(제1상 : 1/1명, 제2상 : 8/11명)가 corticosteroid, anti-epileptics 등의 구제약을 투여받았다.

· 지연 발생한 혈구감소증(prolonged cytopenia): 지연 발생한 혈구감소증은 CRC01 투여 이후 28일 시점에 CTCAE Grade가 3 이상인 혈구감소증으로 정의하였다. 지연 발생한 혈구감소증을 경험한 대상자 비율은 제1상 및 제2상 임상시험 각각 63.6%(7/11명), 44.3%(35/79명)이었으며, 모두 Grade 3 또는 Grade 4에 해당하였다. 치명적인(Grade 5) 사례는 발생하지 않았다. 주로 중성구와 혈소판이 영향을 받았고, neutrophil count decreased와 platelet count decreased의 발생률은 각각 32.9%(26/79명), 26.6%(21/79명)이었다. 제2상 임상시험 자료를 기준으로, CRC01 투여 후 지연 발생한 혈구감소증이 발생하기까지 소요 시간의 중앙값은 21일(범위 11~28일)이었고, 징후가 해결될 때까지 걸린 시간의 중앙값은 32일(범위 2~232일)이었다.

· 중증 감염(serious infection): 중증 감염을 경험한 대상자 비율은 제1상 및 제2상 임상시험 각각 27.3%(3/11명), 22.8%(18/79명)이었으며, 대부분의 중증 감염은 Grade 3에 해당하였다(제1상 : 18.2%, 제2상 : 20.3%). Grade 4에 해당하는 중증 감염은 없었으나 Grade 5에 해당하는 총 4례의 치명적인 중증 감염이 발생하였다(제1상 : 9.1%[1/11명], 제2상 : 3.8%[3/79명]). 치명적인 중증 감염은 모두 중대한 이상사례로 보고되었다(sepsis, COVID-19, pneumonia aspiration, enterocolitis bacterial 각 1건).

- 치명적인 이상사례(사망)

· 제1상 및 제2상 임상시험에서 모두 이 약 투여 이전에 발생한 사망례는 없었다. 두 시험에서 CRC01 투여 후 치명적인 이상사례는 총 8명(제1상 : 3명, 제2상 : 5명)에서 발생하였다. 이 약 투여 후 치명적인 이상사례가 발생한 시점까지의 기간은 5일 ~ 477일로 투여와 이상사례 발생 시점 간 특정 경향성은 없었다.

· 총 8례 중 2례(sepsis, death)는 사망 원인에 대한 정보가 충분하지 않았으며, 시험자와 의뢰자의 평가에서 모두 관련성이 있는 것으로 평가되었다. 나머지 6례(pneumonia aspiration, COVID-19, gastric cancer, acute myeloid leukaemia, enterocolitis bacterial, death)에 대해 시험자는 이 약과의 관련성이 없는 것으로 보고하였으나, 이 중 enterocolitis bacterial과 death는 의뢰자의 평가에서 이 약과의 관련성을 배제할 수 없어 관련성이 있는 것으로 최종 평가하였다.

- 기타 안전성 평가 결과

· 면역원성: 제1상 임상시험 저용량군(2×10^5 cells/kg)에서 ADA 양성이 25.0%(1/4명)이었고, ELISPOT IFN-γ는 모두 음성이었으며, 중용량군(7×10^5 cells/kg) 및 고용량군(2×10^6 cells/kg)의 모든 항목은 음성으로 확인되었다. 제2상 임상시험에서 ADA 양성이 2.7%(2/79명)이었고, ELISPOT IFN-γ는 모두 음성이었다.

· 복제 가능한 렌티바이러스(RCL)에의 노출: 이 약의 제1상 임상시험과 제2상 임상시험 모든 시점, 모든 코호트에서 복제 가능한 렌티바이러스(RCL)는 검출되지 않았다.

· 이차 악성질환: 제1상 임상시험에서 2건의 이차 악성질환(acute myeloid leukaemia, gastric cancer)이 발생하였으나, 두 경우 모두 CRC01과의 관련성은 없었다. 제2상 임상시험에서 1건의 이차 악성질환(myelodysplastic syndrome)이 발생하였고 CRC01과 관련성 있음으로 보고되었으나, 해당 대상자의 골수에서 CAR gene이 검출되지 않은 점과 기저시점에 돌연변이 유전자를 이미 존재했던 점을 고려하여 CRC01로 유발된 이차 악성질환이 아닌 것으로 최종 평가되었다.

· B 세포 무형성증: 이 약 투여 후 28일 시점까지 모든 대상자에서 B 세포 무형성증이 보고되었으며, 투여 28일 이후 약 1년 시점까지 약 70% 이상의 대상자에서 B 세포 무형성증이 보고되었다. 대부분의 대상자에서 장기간 B 세포 무형성증이 관찰되었으나 중증 감염의 발생률은 제1상 임상시험과 제2상 임상시험 각각 27.3%(3/11명), 22.8%(18/79명)로 대부분은 감염에 대한 관리가 이루어진다면 치명적인 감염은 예방할 수 있는 것으로 평가되었다.

· 임상실험실적 검사 수치의 이상: 임상적으로 비정상적인 모든 실험실 검사 결과는 이상사례로 보고되었으며, 기타 특이한 경향은 확인되지 않았다.

· 신체수행 점수의 악화: 신체수행 기능을 ECOG-PS로 평가한 결과, 제1상과 제2상 임상시험에서 각각 63.6%(7/11명), 72.2%(57/79명)의 대상자가 0점으로 평가되었고 나머지 대상자는 1점에 해당하였다. 제1상과 제2상 임상시험을 통틀어 기저시점 대비 ECOG-PS가 증가한 대상자는 제1상 임상시험 코호트 3에 등록된 1명이었고, 그 외 소수의 대상자에서 일시적인 신체수행 점수의 악화가 관찰되었으나 모두 기저시점의 수준으로 회복되었다. 기저시점 대비 신체수행 기능이 악화된 1명의 대상자의 경우, ECOG PS가 1점에서 3점으로 증가하였으나, 해당 대상자는 완전 반응(CR)을 획득하였고, ECOG-PS의 악화는 이상사례와 관련이 있는 것으로 판단되었다.

- 제조변경에 따른 동등성 평가

  - 변경 전 제품을 투여받은 주 코호트(n=79)와 변경 후 제품을 투여받은 코호트(n=18) 사이의 일차 유효성 평가변수인 ORR 및 주요 이상사례 발생빈도를 비교했을 때 유사한 수준이었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험에서 독립적 평가자에 의해 평가된 객관적 반응률(ORR)이 75.3%, 완전 반응(CR)이 67.1%로 확인되었고, 반응 지속 기간(DOR) 중앙값은 15.6개월 및 무진행 생존기간(PFS) 중앙값은 5.5개월로 두 가지 이상의 이전 치료에 재발성 또는 불응성이거나 자가 HSCT가 부적합한 림프종 환자에서 효과적인 치료적 대안이 될 수 있을 것으로 사료됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이 약 투여 후 발생한 이상사례는 CAR-T 치료 시 예상되는 이상사례 범주 내에 있었으며, 가장 흔히 발생한 이상사례들은 혈구세포 감소와 관련되었음. 그 외 투여 초기에 발생가능한 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 흔하게 발생하였으나 이는 tocilizumab 등의 사용으로 관리가 가능하였음. 그 외 발생률은 낮았으나 치명적인 사례를 초래했던 중증 감염은 CAR-T 치료 후 감염에 대한 사전 예방과 위험 요인(환자의 연령, 이전 치료 및 기저질환 등)의 사전 평가 및 관리가 중요할 것으로 사료됨. 그 외 이 약과의 관련성을 명확히 확인할 수는 없었던 이차 악성질환의 발생 등에 대해서는 추후 장기적으로 안전성 자료의 수집이 필요할 것으로 판단됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 이 약은 75% 이상의 대상자에서 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 나타냈으며 이 중 완전 반응(CR)을 획득한 대상자의 비율은 67%로 그 효과의 지속기간의 중앙값은 15.6개월이었음. 이는 이 약의 약리기전 상 면역세포의 기능 저하를 유발하는 PD-1과 TIGIT의 발현을 낮추어 생체 내 활성 및 지속성을 향상시켜 CD19 만을 표적으로 하는 기존의 CAR-T 치료제보다 동등 이상의 항종양 효능을 보여준다는 것을 입증하였음. 이 약 투여 시 발생한 이상사례는 대부분 투여 초기에 발생하였고, 특별관심 이상사례인 사이토카인 방출 증후군(CRS)이나 신경독성 및 혈구감소증의 발생률은 높지 않았으며 구제약 등으로 관리가 가능함을 고려할 때 이 약의 유익성은 위험성을 상회하는 것으로 판단됨

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심 임상시험 자료에서 독립적 평가자에 의해 평가된 객관적 반응률이 75.3%, 완전 반응률이 67.1%로 목표 효과크기(ORR 20%)를 상회하였고, 기허가 유사품목인 티사젠렉류셀와 비교했을 때 동등 이상의 효과를 나타냈음. 안전성 측면에서 이 약 투여 후 보고된 이상사례 종류 및 빈도 등은 다른 CAR-T 치료제와 유사한 수준으로 관리 가능함을 감안 시 이 약의 유익성이 위해성을 상회하는 것으로 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가된 유사제품(티사젠렉류셀)의 주성분, 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 비교한 요약표를 제출함

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	주식회사 큐로셀	**허가일**	2026.04.29.
제품명	림카토주 (안발캅타젠오토류셀)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	RQT-RMP01 (1.2, 2026.04.24.)
주성분 및 함량	1팩 당 자가혈액유래 CD19 표적 CAR-T 세포 2 × 10^6 CAR-양성 생존 T 세포/kg		
효능·효과	두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 및 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종(PMBCL) 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
사이토카인 방출 증후군	· 일반적인 약물감시 · 시판 후 장기추적조사 (RQT-LTFU01)	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 환자 교육 · 전문가용 설명자료 · 의료 전문인 교육 프로그램
신경 독성		
지연 발생한 혈구감소증		
중증 감염		
B-세포 무형성/ 저감마글로불린혈증		
2. 중요한 잠재적 위해성		
이차 악성 종양	· 일반적인 약물감시 · 시판 후 장기추적조사 (RQT-LTFU01)	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 전문가용 설명자료
복제 가능한 렌티바이러스의 생성	· 일반적인 약물감시	-
제품의 부적절한 취급으로 인한 세포 생존율 감소	-	· 첨부문서 · 전문가용 설명자료 · 유통 관리 시스템
3. 중요한 부족정보		
임신 및 수유 중 사용	· 일반적인 약물감시 · 시판 후 장기추적조사 (RQT-LTFU01)	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 전문가용 설명자료
소아 환자에서의 사용		
HBV/HCV/HIV 환자에서의 사용		
장기 안전성		-
면역원성	· 일반적인 약물감시	· 첨부문서