의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.05.12.	접수번호	20160097310
신청구분		*신약, 전문*		
신 청 인 (회사명)		㈜한국로슈		
제 품 명		티쎈트릭주(아테졸리주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아테졸리주맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		*1 바이알(20ml)중 아테졸리주맙 1200mg*		
최종 허가 사항	허가일자	2017-01-12		
	효능·효과	붙임. 참조		
	용법·용량	붙임. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임. 참조		
	허가조건	붙임. 참조		
국외 허가현황		*미국 허가 2016.05.18.*		
허가부서		유전자재조합의약품과	허가담당자	*정용주 임상심사위원, 백대현 주무관, 김광제 주무관, 오일웅 연구관, 박윤주 과장*
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	*(안유) 정용주 임상심사위원, 백대현 주무관* *(품질) 김광제 주무관* *오일웅 연구관, 박윤주 과장*
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	*윤지상*

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자로서 다음 중 하나에 해당함 ● 백금 함유 화학요법 치료 중 또는 치료 후 질병 진행이 있는 환자 ● 수술 전후 선행 또는 보조요법으로 백금 함유 화학요법 후 12개월 이내에 질병 진행이 있는 환자

○ 용법·용량

이 약의 권장용량은 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 매 3주마다 1200mg을 60분간 정맥내 점적주입 하는 것이다. 첫 주입에 내약성을 보일 경우 이후 모든 주입은 30분 동안 투여할 수 있다. 이 약을 급속 정맥주입(IV push 또는 IV bolus)으로 투여해서는 안 된다. <u>용량 조절</u> 이 약의 용량 감량은 권장되지 않는다. 다음과 같은 경우에 이 약의 투여를 보류한다. ● 2등급 폐렴 ● 정상상한치(ULN)의 3~5배를 초과하는 AST 또는 ALT 상승 또는 정상상한치(ULN)의 1.5~3배를 초과하는 총빌리루빈 상승 ● 2등급 또는 3등급의 설사 또는 대장염 ● 증상성 뇌하수체염, 부신기능부전, 갑상선기능저하증, 갑상선기능항진증 또는 3등급 또는 4등급의 고혈당증 ● 2등급의 안구염독성 ● 2등급 또는 3등급의 췌장염, 3등급 또는 4등급의 혈청 아밀라아제 또는 지질분해효소 증가(>2.0 ULN) ● 3등급 또는 4등급의 감염 ● 2등급 주입관련반응 ● 3등급 발진 이상반응이 1등급 이하로 회복되면 이 약을 재개할 수 있다. 다음과 같은 경우에 이 약의 투여를 영구중단한다. ● 3등급 또는 4등급의 폐렴 ● 정상상한치(ULN)의 5배를 초과하는 AST 또는 ALT 상승 또는 정상상한치(ULN)의 3배를 초과하는 총빌리루빈 상승 ● 4등급 설사 또는 대장염 ● 4등급 뇌하수체염 ● 근육무력증후근, 중증근육무력증, 길랑바레증후군, 수막뇌염 (모든 등급)

- 3등급 또는 4등급의 안구염독성
- 4등급 또는 모든 등급의 재발성 췌장염
- 3등급 또는 4등급의 주입관련반응
- 4등급 발진

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 면역관련폐렴

코르티코스테로이드 사용이 필요하고 명확한 다른 병인이 없는 면역매개폐렴 또는 간질성폐질환이 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 임상시험에서 2.6%(51/1978)의 환자에서 폐렴이 발생하였고 치명적인 폐렴이 2명의 환자에서 발생하였다. 이 약을 투여한 요로상피암환자 523명 중 6명(1.1%)에서 폐렴이 발생했고 이 중 한 명이 치명적인 폐렴이었고, 한 명은 3등급, 3명은 2등급, 1명은 1등급의 폐렴을 경험하였다. 모든 경우에서 이 약은 일시중단되었고, 5명의 환자가 코르티코스테로이드로 치료를 받았다. 3명의 환자에서 폐렴이 해소되었다. 이상반응 발생 시간 중앙값은 2.6개월(범위: 15일~4.2개월)이었고 지속기간중앙값은 15일(6일~3.1개월 이상)이었다.

방사선학적 영상 및 폐렴의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 해야 한다. 2등급 또는 그 이상의 폐렴일 경우 1일 1~2mg/kg 프레드니손에 상응하는 양의 스테로이드를 투여하고 점점 코르티코스테로이드를 줄인다. 2등급 폐렴이 해소될 때까지 이 약의 투여를 보류해야한다. 3등급 또는 4등급 폐렴의 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

2) 면역관련간염

코르티코스테로이드 사용이 필요하고 명확한 다른 병인이 없는 면역매개간염이 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 간 검사 이상이 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다.

임상시험(1978명)에서 3등급 또는 4등급의 ALT 상승(2.5%), AST 상승(2.3%), 총 빌리루빈 상승(1.6%)이 발생하였다. 요로상피암환자(523명)에서 3등급 또는 4등급의 ALT 상승(2.5%), AST 상승(2.5%), 총 빌리루빈 상승(2.1%)이 발생하였다. 면역매개간염이 1.3%의 환자에서 발생하였다. 이 중 1명의 환자가 간염으로 사망하였고, 5명의 환자가 3등급, 1명의 환자가 2등급의 간염을 경험하였다. 이상반응 발생 시간 중앙값은 1.1개월(0.4개월~7.7개월)이었다. 면역매개간염환자 7명 중 4명의 환자가 이 약을 일시중단하였고 이 중 이 약을 다시 투여하여 간염이 재발된 환자는 없었다.

간염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 이 약의 투여 전 및 투여 기간 동안 정기적으로 AST, ALT, 빌리루빈을 모니터링 한다. 총 빌리루빈 동반 상승 여부와 상관없이 2등급 또는 그 이상의 아미노전이효소 상승일 경우 1일 1~2mg/kg 프레드니손에 상응하는 양의 코르티코스테로이드를 투여하고 점점 코르티코스테로이드를 줄인다. 2등급의 면역매개간염의 경우 이 약의 투여를 보류해야한다. 3등급 또는 4등급의 면역매개간염의 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

3) 면역관련대장염

코르티코스테로이드 사용이 필요하고 명확한 다른 병인이 없는 면역매개대장염 또는 설사가 이 약을 투여한 환자에서 발생했다. 임상시험에서 모든 환자의 19.7%(389/1978)와 요로상피암 환자의 18.7%(98/523)에서 대장염 또는 설사가 발생하였다. 10명의 환자(1.9%)가 3등급 또는 4등급의 설사를 경험하였다. 4명(0.8%)의 환자가 면역매개대장염 또는 설사를 경험하였고 이상반응 발생시간 중앙값은 1.7개월(1.1개월~3.1개월)이었다. 이 중 3명의 환자가 코르티코스테로이드 투여 후 면역매개대장염이 해소되었으나 다른 한명은 신부전과 연관된 설사 형태의 대장염이 해소되지 않고 사망하였다.

대장염 또는 설사의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 2등급의 설사 또는 대장염의 경우 이 약의 투여를 보류한다. 증상이 5일을 초과하여 지속되거나 재발한다면 1일 1~2mg/kg 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 투여를 시작한다. 3등급의 설사 또는 대장염의 경우 이 약의 투여를

보류한다. 정맥용 메틸프레드니솔론 1-2 mg/kg/day로 치료하고 환자가 개선된 후 경구 스테로이드로 바꾼다. 2-3등급 설사 또는 대장염의 경우 증상이 1등급 이하로 개선되면 1달 이상 동안 점점 코르티코스테로이드를 줄인다. 12주 이내에 1등급 이하로 개선되고 코르티코스테로이드가 1일 ≤ 10 mg 경구 프레드니손에 상응하는 양으로 감량되면 이 약의 투여를 다시 시작한다. 4등급 설사 또는 대장염의 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

4) 면역관련내분비병증

갑상선기능이상 및 부신기능부전, 뇌하수체염, 당뇨병성 케톤산증을 포함한 제1형 당뇨병이 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 내분비병증의 임상적 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다.

뇌하수체염

이 약을 투여한 요로상피암 환자 중 0.2%(1/523)에서 뇌하수체염이 발생하였다. 뇌하수체염의 증상과 징후를 모니터링 한다. 임상적으로 필요한 경우 코르티코스테로이드와 호르몬대체요법을 투여한다. 2등급 또는 3등급의 뇌하수체염의 경우 이 약의 투여를 보류하고 4등급의 뇌하수체염의 경우 이 약의 투여를 영구중단한다.

갑상선기능이상

베이스라인 및 시험 종료 시 갑상선기능을 평가하였다. 임상시험에서 환자의 3.9% (77/1978), 요로상피암 환자의 2.5%(13/523)에서 갑상선기능저하증이 발생하였다. 1명의 환자가 3등급, 12명의 환자가 1-2등급의 갑상선기능저하증을 경험하였다. 이상반응 발생시간 중앙값은 5.4개월(21일~11.3개월)이었다. 추가 측정 시 16%(21/131)의 환자에서 베이스라인 대비 갑상선자극호르몬(TSH)이 상승하였다.

임상시험에서 환자의 1.0%(20/1978), 요로상피암환자의 0.6%(3/523)에서 갑상선기능항진증이 발생하였다. 3명의 요로상피암 환자 중 1명의 환자가 2등급, 2명의 환자가 1등급의 갑상선기능항진증을 경험하였다. 이상반응 발생시간 중앙값은 3.2개월(1.4개월~5.8개월)이었다. 추가 측정 시 3.8%(5/131)의 환자에서 베이스라인 대비 갑상선자극호르몬(TSH)이 감소하였다.

이 약의 투여 전 및 투여기간 동안 정기적으로 갑상선 기능을 모니터링 한다. 갑상선 기능 이상을 보이지만 증상이 없는 환자들은 이 약을 투여할 수 있다. 증상을 보이는 갑상선기능저하증의 경우 이 약의 투여를 보류하고 필요한 경우 갑상선 호르몬 대체요법을 시작해야 한다. 고립성 갑상선기능저하증은 코르티코스테로이드 없이 대체요법으로 관리한다. 증상을 보이는 갑상선기능항진증의 경우 이 약의 투여를 보류하고 필요한 경우 항갑상선 약물 투여를 시작한다. 갑상선기능저하증 또는 항진증의 증상이 조절되고 갑상선 기능이 개선됐을 때 이 약의 투여를 다시 시작한다.

부신기능부전

임상시험에서 0.4%(7/1978)의 환자에서 부신기능부전이 발생하였다. 2명의 환자가 3등급, 4명의 환자가 2등급, 1명의 환자가 1등급의 부신기능부전을 경험했고 2명의 환자에서 부신기능부전이 해소되었다.

증상을 보이는 부신기능부전의 경우 이 약의 투여를 보류하고 1일 1~2mg/kg 정맥용 메틸프레드니솔론으로 투여하고 증상이 개선되었을 경우 1일 1~2mg/kg 경구 프레드니손 또는 그에 상응하는 양을 투여한다. 증상이 1등급 이하로 개선되면 스테로이드 감량을 시작하여 1달 이상 동안 감량을 지속한다. 12주 이내에 1등급 이하로 개선되고 코르티코스테로이드가 1일 ≤ 10 mg 경구 프레드니손에 상응하는 양으로 감량되고 환자가 대체요법에 안정적이면 필요한 경우 이 약의 투여를 다시 시작한다.

당뇨병

케톤산증을 동반한 당뇨병이 새로이 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 다른 병인이 없는 당뇨병이 요로상피암환자 1명(0.2%)에서 발생하였다. 제1형 당뇨병의 경우 인슐린 치료를 시작한다. 3등급 이상의 고혈당증(공복혈당>250-500mg/dL)의 경우 이 약의 투여를 보류하고 인슐린대체요법으로 대사조절이 달성될 경우 이 약의 투여를 재개한다.

5) 기타 면역관련이상반응

수막뇌염, 근육무력증후근/중증근육무력증, 길랑바레증후군, 안구염, 혈청 아밀라아제 및 지질분해효소 수치 상승을 포함한 췌장염을 포함하여 기타 면역관련이상반응이 이 약을 투여한 환자의 1.0% 이하에서 발생했다.

수막염/뇌염

수막염 또는 뇌염의 임상적 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다.

모든 등급의 수막염 및 뇌염이 발생할 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다. 정맥주사용 스테로이드(1일 1~2mg/kg 메틸프레드니솔론 또는 이에 상응하는 양)로 치료하고 환자가 개선되었을 경우 경구 스테로이드(1일 프레드니손 60mg 또는 이에 상응하는 양)으로 바꾼다. 증상이 1등급 이하로 개선되면 1달 이상 동안 점점 스테로이드를 줄인다.

운동 및 감감신경병증

운동 및 감각신경병증의 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 모든 등급의 근육무력증후근, 중증근육무력증 또는 길랑바레증후군의 경우 이 약의 투여를 영구 중단 하고 적절히 의학적 조치를 취한다. 1일 1~2mg/kg 경구 프레드니손 용량으로 전신 코르티코스테로이드 투여 시작을 고려한다.

췌장염

임상시험에서 0.1%(2/1978)의 환자에서 다른 병인이 없는 증상성 췌장염이 발생하였다. 급성췌장염의 증상과 징후에 대해 환자를 모니터링한다. 3등급 이상 혈청 아밀라아제 또는 지질분해효소 증가(>2.0 ULN) 또는 2등급 또는 3등급 췌장염의 경우 이 약의 투여를 보류하고 1일 1~2mg/kg 정맥용 메틸프레드니솔론 또는 이에 상응하는 양으로 투여를 시작해야 한다. 증상이 개선되면 1일 1~2mg/kg 경구 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 투여한다. 혈청 아밀라아제 및 지질분해효소 수치가 12주 이내에 1등급 이하로 개선되고 췌장염 증상이 해결되고 코르티코스테로이드가 1일 ≤ 10 mg 경구 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 감량되면 이 약의 투여를 다시 시작한다. 4등급 췌장염 또는 모든 등급의 재발성 췌장염의 경우 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다.

6) 감염

패혈증, 헤르페스뇌염, 후복막출혈을 초래하는 마이크로박테리아성 감염을 포함한 중증 감염이 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 임상시험에서 38.4%(759/1978)의 환자에서 감염이 발생하였다. 이 약을 투여한 요로상피암 환자 523명중 197명(37.7%)의 환자에서 감염이 발생하였다. 60명(11.5%)의 환자에서 3등급 또는 4등급의 감염이 발생하였고, 3명의 환자가 감염으로 사망하였다. 요로감염이 가장 흔한 3등급 이상의 감염이었고 37명(7.1%)의 환자에서 발생하였다.

비소세포폐암환자의 무작위 임상시험에서 도세탁셀을 투여한 군(33%)에 비해 이 약을 투여한 환자군(42%)에서 감염이 더 흔하게 발생하였다. 3등급 또는 4등급의 감염이 이 약을 투여한 환자군의 9.2%, 도세탁셀을 투여한 군의 2.2%에서 발생하였다. 이 약을 투여한 1명(0.7%)의 환자가 감염으로 사망하였고 도세탁셀을 투여한 2명(1.5%)의 환자가 사망하였다. 폐렴이 3등급 이상 감염의 가장 흔한 이유였고 이 약을 투여한 환자의 6.3%에서 발생하였다.

감염의 증상과 징후에 대해 환자를 모니터링하고 추정되거나 확진된 세균성감염에 대해 항생제로 치료한다. 3등급 이상의 감염에 대해 이 약의 투여를 보류한다.

7) 주입관련반응

이 약의 임상시험에서 중증 주입반응이 발생하였다. 임상시험에서 1.3%(25/1978), 요로상피암 환자에서 1.7%(9/523)에서 주입관련반응이 발생하였다. 경증 또는 중등도 주입반응의 경우 주입을 일시중단하거나 속도를 늦춘다. 3등급 또는 4등급 주입반응의 경우 이 약의 투여를 영구중단한다.

8) 태아 독성

작용기전에 따르면 이 약을 임부에 투여 시 치명적인 위험을 초래할 수 있다. 동물 연구에서 PD-L1/PD-1 경로 억제가 태아 사망을 초래하는 태아 발달의 면역관련거부의 위험증가를 야기할 수 있다고 보였다. 임신 기간 이 약을 투여하는 경우 또는 이 약을 투여 중 환자가 임신한 경우 환자에게 태아에 대한 잠재적인 위험을 알려야 한다. 가임여성에게 이 약 투여기간과 마지막 용량 투여 후 적어도 5개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

2. 다음 환자에는 사용하지 말 것

이 약 또는 구성성분에 알려진 과민증이 있는 환자

3. 이상반응

1) 표 1에 기술된 이상반응은 GO29293임상 코호트2에서 이 약에 노출된 환자에 근거한다. 이 코호트는 최소 하나의 백금 함유 화학요법 치료 중 및 치료 후 질병진행이 있거나 수술 전후 선행 또는 보조요법으로 백금 함유 화학요법 후 12개월 이내에 질병 진행이 있는 국소진행성 또는 전이성 요로상피암환자의 단일군 임상시험으로 310명의 환자가 등록되었다. 환자는 수용할 수 없는 독성이나 방사선학적 또는 임상적 진행이 있을 때까지 매 3주 이 약 1200mg을 정맥투여 받았다. 노출기간 중앙값은 12.3주(0.1~46주)이다.

가장 흔한 이상반응(≥20%)은 피로(52%), 식욕감소(26%), 오심(25%), 요로감염(22%), 발열(21%), 변비(21%)였다. 가장 흔한 3-4등급 이상반응(≥2%)은 요로감염, 빈혈, 피로, 탈수, 장폐쇄, 요도폐쇄, 혈뇨, 호흡곤란, 급성신손상, 복통, 정맥혈전색전증, 패혈증, 폐렴이었다.

이 약으로 치료한 3명의 환자(0.9%)가 패혈증, 폐렴, 장폐쇄로 사망하였다. 310명의 환자 중 3.2%(10/310)가 이상반응으로 이 약을 중단하였다. 패혈증으로 0.6%(2/310)의 환자가 이 약을 중단하였다. 이 약의 일시중단을 초래한 이상반응이 27%의 환자에서 발생하였다. 이 중 가장 흔한 이상반응(>1%)은 간효소상승, 요로감염, 설사, 피로, 착란상태, 요도폐쇄, 발열, 호흡곤란, 정맥혈전색전증, 폐렴이었다. 중대한 이상반응은 45%의 환자에서 발생하였다. 가장 빈번한 중대한 이상반응(>2%)은 요로감염, 혈뇨, 급성신손상, 장폐쇄, 발열, 정맥혈전색전증, 요도폐쇄, 폐렴, 호흡곤란, 복통, 패혈증, 착란상태였다.

표1은 GO29293 임상시험 코호트2에서 10% 이상의 환자에서 발생한 이상반응을 요약하였고 표2는 이 약으로 치료한 1% 이상의 환자에서 발생한 3-4등급의 실험실적 이상을 요약하였다.

표1: 10%이상의 요로상피세포암환자에서 발생한 모든 등급의 이상반응

	이 약 (N=310)	
이상반응	모든 등급(%)	3-4등급(%)
모든 이상반응	96	50
위장관계이상		
오심	25	2
변비	21	0.3
설사	18	1
복통	17	4
구토	17	1
전신 이상 및 투여		
피로	52	6
발열	21	1
말초부종	18	1
감염		
요로감염	22	9
대사 및 영양 이상		
식욕감소	26	1
근골격 및 결합조직 이상		
허리/목 통증	15	2
관절통	14	1
신장 및 비뇨기 질환		
혈뇨	14	3
호흡기, 흉곽 및 종격 이상		
호흡곤란	16	4
기침	14	0.3

피부 및 피하조직 이상		
발진	15	0.3
소양증	13	0.3

표2: 1% 이상의 요로상피암 환자에서 발생한 3-4등급의 실험실적 이상반응

실험실적 이상	3-4등급(%)
림프구감소증	10
저나트륨혈증	10
빈혈	8
고혈당증	5
알칼리 인산분해효소 상승	4
크레아티닌 상승	3
ALT 상승	2
AST 상승	2
저알부민혈증	1

2) 면역원성
다른 단백질 치료제와 마찬가지로 잠재적인 면역원성이 있을 수 있다. GO29293 임상시험의 275명의 환자 중 114명(41.5%)의 환자에서 치료로 유도되거나 치료로 향상된 치료발현 항 치료 항체(ATA)가 투약 후 적어도 한 시점 이상에서 검출되었다. GO29293 임상시험에서 항치료항체 발현은 약동학, 안전성, 유효성에 임상적으로 의미 있는 영향을 보이지 않았다. 면역원성 검사 결과는 검사의 민감도, 특이성, 검사방법, 검체 처리, 검체 채취시점, 병용약제 및 기저질환 등 여러 가지 요소에 매우 의존적이므로 이 약에 대한 항치료항체의 발생과 다른 약에 대한 항체 발생을 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

4. 일반적 주의
1) 바이오의약품의 추적가능성을 개선하기 위하여 환자 기록서에 이 약의 제품명 및 배치번호를 명확하게 기록해두어야 한다.
2) 운전이나 기계조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았다.

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

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
1) 임부에 대한 이 약의 임상연구는 없다. 산모의 유익이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하지 않는 한 임신기간 중 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 가임여성은 이 약 투여기간과 마지막 용량 투여 후 적어도 5개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하고 피임을 하기 위해 적극적인 조치를 취해야 한다.
2) 분만 중 이 약의 사용은 확립되지 않았다.
3) 이 약이 모유를 통해 배설되는지는 알려지지 않았다. 이 약이 모유 생산에 미치는 영향 또는 모유에 이 약이 존재하는지에 대한 평가는 실시되지 않았다. 수유중인 유아에 대한 잠재적인 위험이 알려지지 않았기 때문에 수유를 중단하거나 이 약의 투여를 중단해야 한다.

7. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아 및 청소년 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상 환자와 젊은 환자들 사이에 안전성 또는 유효성의 전반적인 차이는 없었다.

9. 신장애 환자에 대한 투여
집단 약동학 분석에 따르면 신장애 환자에서 이약의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 간장애 환자에 대한 투여
집단 약동학 분석에 따르면 경증 간장애 환자에서 이약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도 또는 중증 간장애 환자에 대한 자료는 없다.

11. 과량투여시의 처치
이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다.

12. 적용상의 주의
1) 희석액 조제
이 약은 무균 조작이 가능한 전문가가 조제해야 한다. 바이알에서 이 약 20mL를 취하고 필요한 투여용량만큼 0.9% 생리식염수로 희석한다. 0.9% 생리식염주사액으로만 희석한다.
이 약에는 보존제가 사용되지 않았기 때문에 각 바이알은 단회투여만 한다.
2) 부적합성
제품 표면과 접촉하는 폴리염화비닐(PVC), 폴리에틸렌(PE) IV 백 또는 폴리올레핀 백과 이 약의 부적합성은 나타나지 않았다. 폴리에테르설폰 또는 폴리설폰으로 구성된 인라인 필터 멤브레인, PVC, PE, 폴리부타디엔 또는 폴리에테르우레탄으로 구성된 주입 세트 및 다른 주입 보조기구와의 부적합성도 나타나지 않았다.

13. 보관 및 취급상의 주의
1) 바이알은 2~8°C 에서 보관한다. 빛으로부터 보호해야 한다. 얼리지 않고 흔들지 않는다.
2) 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않는다. 주입을 위해 희석된 용액은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우 2~8°C에서 24시간 또는 실온(≤ 30°C)에서 8시간 까지 보관할 수 있다.

○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 36개월, 밀봉용기 2-8℃에서 보관

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1.「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약 등의 재심사기준」(식품의약품안전처 고시 제2015-79호, 2015.10.30.)을 준수할 것.

- 재심사 기간 : 2017. 1. 12. ~ 2023. 1. 11.
- 재심사 신청기간 : 2023. 1. 12. ~ 2023. 4. 11.

<붙임 1-2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1]
의약외품의 경우, 의약외품 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2																3						4						5				6		7	8
		가								나								가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	×	○	×	×	×	○	○	×	○	×	○	○	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   나. 반복투여독성시험자료
   바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
   나. 가교자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- ORR에 근거한 유효성 자료 및 안전성 자료 검토하였으며 타당하다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 티쎈트릭주(아테졸리주맙)
- 항 PD-L1 단클론항체
- PD-L1은 PD-1 및 B7.1과 결합하여 면역반응 억제
  - PD-1은 T cells에 발현하는 억제성 수용체
  - PD-L1이 PD-1에 결합하면 T-cell 증식, 사이토카인 분비, 세포독성 활성을 억제하여 T cells의 기능적인 비활성화 유도
  - PD-L1이 B7.1과 결합하면 T-cell 활성 및 사이토카인 생산을 포함한 면역반응 억제
  - PD-L1/PD-1 경로 차단은 PD-L1 발현으로 인해 억제된 종양-특이적 T cells 면역을 재활성화

1.2. 기원 및 개발경위

- 티쎈트릭주의 주성분 아테졸리주맙은 인간화 면역글로불린(Ig) G1 단클론 항체(mAb)로 종양 침윤 면역세포(ICs)와 종양 세포(TCs)의 사람 PD-L1을 목표로 하여, T세포에 저해 신호를 보낼 수 있는 예정사-1(PD-1) 및 B7.1 수용체와의 상호작용을 저해한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **질환 개요: 요로상피암**

요로상피암(요로상피세포암, 요로의 이행세포암 또는 요로상피방광암으로도 알려짐)은 대부분(약 90%) 방광에서 발생하며 나머지(약 10%)는 신우, 요도 또는 요관에서 발생한다. 또한 방광암의 조직학적 하위유형을 살펴보았을 때 약 90%가 요로상피암이며 나머지는 편평상피암, 선암 등이다.

2012년에 세계적으로 요로상피암 신규 사례는 약 429,793건, 사망은 165,084건이 발생하였다(GLOBOCAN 2012). 유럽에서만 2012년에 요로상피암 신규 사례 약 151,297건과 사망 52,411건이, 28개의 유럽연합(EU) 회원국에서 신규 사례 124,188건과 사망 40,635건이 발생하였다. 2015년에는 미국에서 요로상피암 신규 사례 74,000건과 사망 16,000건이 발생한 것으로 추정하였다(미 암학회 2015). 2012년 국가암등록사업 연례보고서에 따르면 2012년 국내 방광암 발생자수는 3,438명(1.6%)이다. 요로상피암의 5년 총 생존률은 약 5.5%이다(SEER 2015).

요로상피암은 비근침윤성, 근침윤성 또는 전이성 질병으로 나타난다. 진단 시 50~60% 환자는 비근침윤성, 25~35% 환자는 근침윤성, 15% 환자는 전이성 질병이다.

1) 비근침윤성 요로상피암의 최신 표준 치료법은 방광 종양의 경요도 제거(TURBT)로 보조적으로 방광 내 BCG를 병용 투여하거나 하지 않을 수 있다. 최초 5년 이내에 90% 환자에서 질병이 재발하고 50%의 환자가 근침윤성 요로상피암으로 진행한다.
2) 근침윤성 요로상피암의 표준 치료법은 근치적 방광절제술(필요한 경우 요로우회술 포함)이다. 하지만 상당한 초기 및 장기 합병증을 수반한다. 약 50%의 환자가 방광 절제술 후 2년 이내에 질병의 전이성 재발이 발생하며 결국 그 질병으로 사망한다. 고 위험 특성을 가진 사람의 경우 5년 총 생존율은 10~40%로 이런 환자에서 예후를 개선하기 위해 근치적 절제술과 함께 선행 및 보조요법을 사용한다. 수술 전후 시스플라틴을 기반으로 한 화학요법을 선행 및 보조요법으로 광범위하게 사용한다.
3) 전이성 질병에서는 백금 기반 병용 화학요법이 보통 이차요법으로 보류하는 단일 화학요법과 함께 일차요법으로 선호된다. 하지만 전이성 질병에서 화학요법 사용 시 높은 독성, 낮은 반응률, 나쁜 총생존율(OS)과 같은 특성이 나타나 미충족 의료수요가 높은 치명적인 질환이다.

4) 요로상피암의 이차치료제로 미국에서는 현재 허가받은 약제가 없다. 유럽에서는 유일하게 허가 받은 1가지 약물 vinflunine이 있다. 지난 20여 년간 이차요법으로 사용할 몇 가지 화학요법제를 연구하였으나, 총 반응률이 낮고 반응 지속기간(DOR) 중앙값이 짧으며 상당한 독성을 수반하였다. 미국의 임상시험 지침에서는 일시적 완화를 위해 단일제로 taxane 또는 gemcitabine을 사용하는 임상시험이나 치료에 참여하도록 권장한다(NCCN 2015).

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
반복투여 독성시험	원숭이	정맥, 피하	8주(9회)	0, 5, 15, 50	○	08-1148
		정맥	26주(27회)	0, 5, 15, 50	○	13-3278
기타	시험관내 사이토카인 분비	-	-	0.25-250 μg/mL	○	08-1827
	용혈 가능성	-	-	125 mg/mL	○	08-1172
	조직교차반응시험	-	-	-	○	08-1174

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 주요 독성은 다양한 기관에서의 동맥염/동맥주위염
- 생식발생독성 관련 리스크가 사용상의 주의사항에 적절히 반영되었는지 확인 필요하며, 이를 확인함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

- in vitro

- 사람, 원숭이, 설치류 활성 T세포에 대한 결합능 유사
- PD-L1의 PD-1 및 B7-1 결합 억제

- in vivo

- MC38.OVA colorectal Model in C57BL/6 Mice에서의 항종양 효과
- CT26 Coloreactal Balb/c Mice에서의 항종양 효과
- Cloudman S91 Melanoma Model(DBA/2 Mice)에서 항종양효과 평가

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 미실시 - 반복투여 독성시험에서 약리지표 평가

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 대체로 용량 의존적으로 노출도 증가, 암수간 노출도 유사

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- in vitro 및 in vivo 효력시험에서 신청 적응증에 적합한 효력 확인

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 성적자료: 총 2건, 1상 1건, 2상 1건
  - 1상 시험(PCD4989g) : 고형암 환자에서 안전성·내약성 평가, 최대 허용량 결정, 용량-제한 독성 평가 및 임상 상 권장 용량 확인
  - 2상 시험(IMvigor 210) : 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자에서 안전성 유효성 평가

6.2. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	치료적 확증 임상시험							
2상	IMvigor 210	국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자를 대상으로 아테졸리주맙의 유효성 평가	다기관, 단일군 시험	국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자 316명	1200 mg / IV / q3w.	-	일차평가변수 IRF-assessed ORR Investigator-assessed ORR	IRF assessed RECIST에 의한 ORR 개선 : IC 2/3 27.0%(95% CI: 18.61, 36.80), IC 1/2/3 18.3%(95% CI: 13.26, 24.20), 모든 환자 15.1%(95% CI: 11.32, 19.58) Investigator-assessed mRECIST에 의한 ORR 개선 : IC 2/3 26.0% (95% CI: 17.74, 35.73), IC 1/2/3 21.2% (95% CI: 15.81, 27.34), 모든 환자 18.3% (95% CI: 14.19, 23.08) · 코호트 2에서 가장 흔한 3~4등급 이상반응은 빈혈(7.4%), 요로감염(6.8%) 및 피로(5.5%) · 5등급 이상반응은 2명에서 발생했으며 치료와 무관함. · 치료 관련 SAE는 코호트 전체 환자의

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								10.6%, 1명 이상에서 보고된 치료관련 SAE는 폐렴(3명), 발열(2명)

- 시험 제목 : phase II, multicenter, single-arm study of MPDL3280A in patients with locally advanced or metastatic urothelial bladder cancer
- 일차 목적: 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자를 대상으로 아테졸리주맙의 유효성 평가
  RECISTS 1.1에 따라 IRF-평가 ORR
  modified ORR에 따라 시험자-평가 ORR
- 이차 목적: RECISTS 1.1에 따라 IRF에 의한 PFS 및 DOR 평가
  modified RECIST에 따라 시험자에 의한 PFS 및 DOR 평가
  RECISTS 1.1에 따라 시험자에 의한 ORR, DOR, and PFS
  OS 및 OS 1년 평가
  안전성 및 내약성 평가
  약동학 평가
  항체 생성 평가
- 탐색적 목적: IHC 분류에 따른 항 종양 활성 평가
  종양 바이오마커 간 관계 평가
  종양조직 및 혈액에서 예측, 예후 및 약력학적 바이오마커 평가
  질병 진행 시점에서 면역조절효과와 관련된 종양 부피 증가와 구분하기 위한 생검의 유용성 평가
  RECIST v1.1에 따른 시험자-평가 time in response (TIR) 평가
  modified RECIST에 따른 시험자-평가 TIR 평가
  DCR 평가
- 대상질환 및 시험대상자 수 :316명
- 디자인: 임상 2상, 다기관, 단일군 시험
- 유효성: IRF assessed RECIST에 의한 ORR 개선 :
  IC 2/3 27.0%(95% CI: 18.61, 36.80), IC 1/2/3 18.3%(95% CI: 13.26, 24.20), 모든 환자 15.1%(95% CI: 11.32, 19.58) (기존 화학요법 반응률 10%)
  Investigator-assessed mRECIST에 의한 ORR 개선 :
  IC 2/3 26.0% (95% CI: 17.74, 35.73), IC 1/2/3 21.2% (95% CI: 15.81, 27.34), 모든 환자 18.3% (95% CI: 14.19, 23.08)
  IC0 및 IC1 군의 ORR은 기존 화학요법 반응률과 유사 :
  각각 8.7%(95% CI: 4.07, 15.94), 10.2%(95% CI: 5.20, 17.49)

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 공동 1차 평가변수 만족함, 통계적 유의미한 유효성 입증

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 감염(요로계 감염, 패혈증) 발생률이 높으며, 면역매개 이상반응(폐렴, 간염, 설사/대장염 등) 경향은 국내 기허가 면역항암제와 유사함

6.4. 가교자료

- 면제

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA 허가 2016