의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025-12-24</td><td>접수번호</td><td>20250231586</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 허가조건</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)보령</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">젭젤카주(러비넥테딘)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">러비넥테딘</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1바이알 831.2 밀리그램 중 러비넥테딘 4.0 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022. 9. 22.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">1차 백금기반 화학요법에 실패한 전이성 소세포폐암
이 약의 효능효과는 반응율과 반응기간에 근거했으며 생존기간을 입증한 자료는 없다.</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">1. 권장용량
이 약의 권장용량은 3.2 mg/m^{2}이며 매 21일마다 60분 동안 정맥주입한다. 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 발생할 때까지 투여를 지속한다.
중성구 수 (ANC)가 최소 1,500 cells/mm^{3}이고 혈소판 수가 최소 100,000/mm^{3}인 경우에만 이 약으로 치료를 시작한다.

2. 이상반응에 대한 용량 조절
이상반응에 대해 권장되는 용량감량은 표 1에 기술되어 있다. 2 mg/m^{2}에 내약성이 없거나 2주 이상 투여 지연이 요구되는 환자에 대해서는 이 약을 영구 중단한다.
표 1: 이상반응에 대한 이 약의 용량감량
<table>
<tr><td>용량감량</td><td>총 용량</td></tr>
<tr><td>1차
2차</td><td>매 21일마다 2.6 mg/m^2
매 21일마다 2 mg/m^2</td></tr>
</table>
이상반응에 대한 용량 변경은 표 2에 제시되어 있다.
표 2: 이상반응에 대한 용량 조절
<table>
<tr><td>이상반응</td><td>중증도[a]</td><td>용량 조절</td></tr>
<tr><td>중성구 감소증[b]</td><td>Grade 4 또는
모든 등급의 발열성 중성구 감소증</td><td>Grade 1 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지 한다.
감량된 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.</td></tr>
<tr><td>혈소판 감소증</td><td>출혈 동반 Grade 3 또는</td><td>혈소판이 100,000/mm^{3}이상이 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지 한다.</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	Grade 4	감량된 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
간 독성 및 기타 이상반응	Grade 2	Grade 1 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지 한다. 동일한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	Grade 3 이상	Grade 1 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지 한다. 감량된 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
횡문근융해	Grade 2	Grade 1 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지한다. 동일한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	Grade 3	이 약의 투여를 중단한다.

[a]미국국립암연구소 이상반응 공통용어기준 (NCI CTCAE) 버전 4.0.
[b]단독 Grade 4 중성구 감소증 (중성구 수 < 500 cells/mm^3)이 있는 환자는 이 약의 용량 감량을 실시하기보다는 G-CSF 예방요법으로 치료받을 수 있다

3. 전처치 약물
구토 예방을 위해 다음과 같은 주입 전 투여약물의 사용을 고려한다.
[이상반응 참조]:
▪ 코르티코스테로이드 (덱사메타손 8 mg 정맥투여 또는 당량)
▪ 세로토닌 길항제 (온단세트론 8 mg 정맥투여또는 당량)

4. 조제, 투여 및 보관방법
조제 및 투여
▪ 바이알에 멸균 주사용수 8 mL를 주입하여, 0.5 mg/mL 농도로 이 약이 함유된 용액을 얻는다. 완전히 용해될 때까지 바이알을 잘 흔들어 섞는다.
▪ 육안으로 입자 확인 및 변색 여부를 관찰한다. 재용해한 용액은 투명하고 무색 또는 약간 황색을 띠는 용액이며 본질적으로 눈에 보이는 입자가 없어야 한다.
▪ 재용해된 용액의 필요한 용량은 다음과 같이 계산한다:
용량 (ml) = 체표면적 (m^2) x 개별 용량(mg/m^2) / 0.5 mg/ml
▪ 중심정맥관을 통해 투여하는 경우, 적절한 양의 재용해된 용액을 바이알에서 취한 후 최소 100mL 희석액(0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 주사액)이 들어 있는 주입 용기에 가한다.
▪ 말초정맥관을 통해 투여하는 경우, 적절한 양의 재용해된 용액을 바이알에서 취한 후 최소 250mL 희석액(0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 주사액)이 들어 있는 주입 용기에 가한다.
▪ 비경구 의약품은 용액 및 용기에 대해 적용 가능한 경우에는 항상, 투여 전에 입자 확인 및 변색 여부를 육안으로 검사해야 한다. 입자가 관찰된 경우, 투여해서는 안 된다.

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="3">주입액 보관
▪ 이 약을 재용해 또는 희석 직후 사용하지 않을 경우, 용액은 재용해 후 투여 전까지 최대 24시간 (주입시간 포함) 동안 실온/ 주변 조명에서 또는 2°C-8°C에서 냉장 조건 하에서 보관 가능하다.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2026.7.28.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>이은희 주무관, 우나리 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과

의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 이승현 심사원, 송현 연구관, 안미령 과장
(RMP) 김보라 심사원, 김지애 사무관, 강영아 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당없음</td><td>GMP
담당자</td><td>해당없음</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1) 1차 백금기반 화학요법에 실패한 전이성 소세포폐암
이 약의 효능효과는 반응율과 반응기간에 근거했으며 생존기간을 입증한 자료는 없다.

2) 아테졸리주맙, 카보플라틴 및 에토포시드로 구성된 1차 유도치료 후 질병이 진행되지 않은 확장병기 소세포폐암 성인 환자의 유지치료로서 아테졸리주맙과의 병용요법

○ 용법·용량

1. 권장용량
이 약의 단일요법 또는 아테졸리주맙과 병용요법으로 투여 시 권장용량은 3.2 mg/m^2이며 매 21일마다 60분 동안 정맥주입한다. 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 발생할 때까지 투여를 지속한다.
중성구 수 (ANC)가 최소 1,500 cells/mm^3이고 혈소판 수가 최소 100,000/mm^3인 경우에만 이 약으로 치료를 시작한다.

2. 병용요법
이 약과 아테졸리주맙을 같은 날 투여하는 경우, 아테졸리주맙을 우선 투여한다.
면역 관련 중증 이상반응으로 인해 아테졸리주맙을 중단해야 하는 경우, 이 약의 권장용량으로 치료를 계속할 수 있다. 아테졸리주맙 투여를 중단했는데도 면역 독성이 해소되지 않거나 재발하는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.

3. 이상반응에 대한 용량 조절
이상반응에 대해 권장되는 용량감량은 표1에 기술되어 있다. 2주 이상의 투여 중단이 요구되는 환자 또는 매 21일마다 2 mg/m^2에 내약성이 없는 환자에 대해서는 이 약을 영구 중단한다.

표 1: 이상반응에 대한 이 약의 용량감량

용량감량	총 용량
1차	매 21일마다 2.6 mg/m^2
2차	매 21일마다 2 mg/m^2

이상반응에 대한 용량 변경은 표 2에 제시되어 있다.

표 2: 이상반응에 대한 용량 조절

이상반응	중증도[a]	용량 조절
중성구 감소증b	Grade 4 또는 모든 등급의 발열성 중성구 감소증	절대 중성구 수(ANC)가 1,500/mm^3 이상이 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지 한다. 감량된 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
혈소판 감소증	출혈 동반 Grade 3	혈소판이 100,000/mm^3 이상이 될 때까지

	또는 Grade 4	이 약의 투여를 일시중지 한다. 감량된 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
간 독성	Grade 2	Grade 1 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지 한다. 동일한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	Grade 3 이상	Grade 1 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지 한다. 감량된 용량으로 이 약의 투여를 재개하거나 이약의 투여를 중단한다.
횡문근융해	Grade 2	Grade 1 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지한다. 동일한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	Grade 3 이상	이 약의 투여를 중단한다.
기타 이상반응	Grade 2	Grade 1 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지 한다. 동일한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	Grade 3 이상	Grade 1 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 일시중지 한다. 감량된 용량으로 이 약의 투여를 재개하거나 이약의 투여를 중단한다.

[a]미국국립암연구소 이상반응 공통용어기준(NCI CTCAE) 버전 4.0.
[b]1차 예방요법으로 G-CSF를 투여받지 않은 환자에서 Grade 4 중성구 감소증(중성구 수< 500 cells/mm^3) 발생 시, 이 약의 용량 감량을 실시하기 보다는 G-CSF 예방요법으로 치료받을 수 있다.

4. 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제와 병용 투여시 용량 조절
이 약과 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제의 병용 투여를 피한다. 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제와 이 약의 병용 투여가 불가피한 경우 이 약의 용량을 50% 감량한다. 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제의 투여를 해당 억제제의 반감기의 5배 기간 동안 중단한 후 이 약의 용량을 억제제 투여 전 용량으로 증가시킨다.

5. 중증 및 중등도 간 장애 환자에서의 용량 조절
중증 간장애(총 빌리루빈> 3 × ULN) 환자에서는 이 약의 투여를 피한다. 이 약의 투여가 불가피한 경우 권장용량은 1.6 mg/m^2이며 매 21일마다 60분 동안 정맥 투여한다. 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 투여를 지속한다.
중등도 간장애(1.5 < 총 빌리루빈 ≤3 × ULN 및 모든 수치의 AST) 환자에 대한 이 약의 권장용량은 1.6 mg/m^2이며 매 21일마다 60분 동안 정맥 투여한다. 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 투여를 지속한다.

6. 전처치 약물
단일요법
구토 예방을 위해 다음과 같은 주입 전 투여약물의 사용을 고려한다.
- 코르티코스테로이드 (덱사메타손 8 mg 정맥투여 또는 당량)
- 세로토닌 길항제 (온단세트론 8 mg 정맥투여 또는 당량)

병용요법
아테졸리주맙과 이 약을 병용요법으로 치료받는 동안 발열성 중성구 감소증의 위험을 줄이기 위해 G-CSF를 투여한다.
구역의 위험을 줄이려면 1주기 전에 다음과 같은 구토 예방을 위한 약물을 투여하고 이후 주기에 맞

게 투여를 고려한다.
▪ 코르티코스테로이드(덱사메타손 8 mg 정맥투여 또는 당량)
▪ 세로토닌 길항제(온단세트론 8 mg 정맥투여 또는 당량)

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 골수억제
이 약은 발열성 중성구 감소증 및 패혈증, 혈소판 감소증 및 빈혈을 포함한 중증 및 치명적인 골수억제를 유발할 수 있다.
기저치 중성구 수가 최소 1,500cells/mm^3이고 혈소판 수가 최소 100,000/mm^3인 환자에게만 이 약을 투여한다. 아테졸리주맙과 이 약을 병용요법으로 치료받는 동안 발열성 중성구 감소증의 위험을 줄이려면 G-CSF를 투여한다.
이 약을 투여 전에 중성구, 적혈구 및 혈소판을 포함한 혈구 수를 각각 모니터링한다. 중성구 수가 500 cells/mm^3 미만이거나 정상 하한 미만인 경우 G-CSF를 투여한다. 중증도에 따라 이 약의 투여를 보류하고, 용량을 감량하거나 중증도에 따라 이 약을 영구 중단한다[용법용량 참조].

이 약과 아테졸리주맙의 병용요법
IMforte 연구에서[3. 이상반응항 참조] 환자의 84%가 1차 예방요법으로 G-CSF를 투여받았다. 실험실 수치에 근거하여 이 약과 아테졸리주맙의 병용요법으로 치료받은 환자에서 중성구 수 감소는 36%에서 발생하였고, 이 중 18%는 Grade 3 또는 Grade 4이었다. Grade 3 또는 Grade 4 중성구 수 감소에 대해 발현시간(중앙값)은 31일이었고 지속기간(중앙값)은 10일이었다. 발열성 중성구 감소증은 1.7%에서 발생하였다. 패혈증은 1%에서 발생하였다. 7건의 치명적인 감염(폐렴(n=3), 패혈증(n=3), 발열성 중성구 감소증(n=1))이 발생하였다.
이 약과 아테졸리주맙의 병용요법으로 치료받은 환자에서 실험실 수치에 근거한 혈소판 수 감소는 54%에서 발생하였고, 이 중 15%는 Grade 3 또는 Grade 4였다. Grade 3 또는 Grade 4 혈소판 수 감소에 대해 발현시간(중앙값)은 31일이었고 지속기간(중앙값)은 12일이었다.
이 약과 아테졸리주맙의 병용요법으로 치료받은 환자에서 실험실 수치에 근거한 헤모글로빈 감소는 51%에서 발생하였고, 이 중 13%는 Grade 3 또는 Grade 4였다. Grade 3 또는 Grade 4 헤모글로빈 감소에 대해 발현시간(중앙값)은 64일이었고 지속기간(중앙값)은 8일이었다.

이 약의 단일요법
이 약을 단일요법으로 투여 받은 진행성 고형 종양 환자 554명에 대한 임상시험에서[3. 이상반응항 참조], Grade 3 또는 4의 중성구 감소증이 환자의 41%에서 발생하였고, 발현시간(중앙값)은 15일이었으며 지속기간(중앙값)은 7일이었다. 발열성 중성구 감소증은 환자의 7%에서 발생하였다. 패혈증은 환자의 2%에서 발생하였고 1%는 치명적이었다. (모든 증례는 소세포폐암 환자가 아닌 고형 종양 환자에서 발생하였다). Grade 3 또는 4의 혈소판 감소증은 10%에서 발생하였으며, 발현시간(중앙값)은 10일이었고 지속기간(중앙값)은 7일이었다. Grade 3 또는 4의 빈혈은 환자의 17%에서 발생하였다.

2) 간 독성
이 약은 중증 간 독성을 유발할 수 있다.
이 약을 시작하기 전 및 치료 중 그리고 임상적으로 필요한 경우, 주기적으로 간기능검사 결과를 모니터한다. 이 약의 투여를 일시중지하고, 용량을 감량하거나 중증도에 따라 영구 중단한다[용법용량 참조].
이 약과 아테졸리주맙의 병용요법
IMforte 연구에서[3. 이상반응항 참조] 실험실 수치에 근거한 알라닌 아미노 전이효소(ALT) 증가는

환자의 25%에서 발생하였고, 이 중 3%는 Grade 3 또는 Grade 4였다. 아스파르트산 아미노 전이효소(AST) 증가는 24%에서 발생하였고, 이 중 3%는 Grade 3 또는 Grade 4였다. Grade 3 이상인 아미노 전이효소 증가에 대해 발현시간(중앙값)은 52일이었다(범위: 6 ~ 337일).
이 약의 단일요법
이 약을 단일요법[3. 이상반응항 참조]으로 투여 받은 진행성 고형종양 환자 554명을 대상으로 한 임상시험에서 Grade 3의 아미노 전이효소(ALT) 및 아스파르트산 아미노 전이효소(AST) 증가는 환자의 각각 6%와 3%에서 관찰되었고, Grade 4의 ALT 및 AST 증가는 환자의 각각 0.4% 및 0.5%에서 관찰되었다. Grade 3 이상의 아미노 전이효소의 발현 시간(중앙값)은 8일(범위: 3~49일)이었고, 지속기간(중앙값)은 7일이었다.

3) 조직 괴사를 초래하는 혈관 외 유출
이 약의 혈관 외 유출로 인하여 변연절제술이 필요한 괴사를 포함한 피부 및 연조직 손상이 발생할 수 있다. 특히, 정맥 접근이 제한적인 환자의 경우 혈관 외 유출의 위험을 줄이기 위해 중심정맥관 사용을 고려한다. 이 약의 주입 중 혈관 외 유출의 징후 및 증상을 모니터링한다. 혈관 외 유출이 발생하면 즉시 주입을 중단하고 주입용 관을 제거한 후 조직 괴사의 징후 및 증상을 모니터링한다. 혈관 외 유출 후 괴사 발생까지의 시간은 다양하게 나타날 수 있다.
이 약과 아테졸리주맙의 병용요법
IMforte 연구[3. 이상반응항 참조]에서 이 약과 아테졸리주맙과 병용요법으로 치료받은 환자 1명에게서 피부 괴사를 초래하는 혈관 외 유출이 발생하였다. 혈관 외 유출의 징후 및 증상에 대해 지지요법을 제공하고, 필요한 경우 적절한 의료 전문가와 논의한다. 후속 주입은 혈관 외 유출이 발생하지 않은 부위에 투여한다.

4) 횡문근융해
이 약으로 치료받은 환자에서 횡문근융해가 보고되었다. 이 약 치료 시작 전 및 치료 중 임상적으로 필요한 경우 크레아틴 인산 활성 효소(CPK)를 모니터링한다. 중증도에 따라 투여를 보류하거나 용량을 감량한다.
이 약과 아테졸리주맙의 병용요법
IMforte 연구[3. 이상반응항 참조]에서 크레아틴 인산화효소의 실험실 검사치에 대한 평가를 받은 235명의 환자 중 이 약과 아테졸리주맙의 병용요법으로 치료받은 환자의 9%에서 크레아틴 인산 활성 효소(CPK) 증가가 발생하였다.

5) 배아 태아 독성
동물 자료와 그 작용기전에 근거하여, 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 유발할 수 있다. 기관형성 기간 동안 임신한 랫드에게 단일 용량(임상용량 3.2 mg/m^2의 약 0.2배)의 러비넥테딘을 정맥내 투여하였을 때 100% 배자치사성(embryolethality)이 발생되었다. 임부에게 태아에 대한 잠재적인 위험 발생 가능성을 알린다. 가임 여성에게 이 약으로 치료받는 동안 그리고 최종 투여 후 7개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 한다. 가임 여성을 배우자로 둔 남성 환자에게 이 약으로 치료받는 동안 그리고 최종 투여 후 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 한다[6. 임부, 수유부 및 가임여성 및 남성에 대한 투여항 참조].

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응을 보인 병력이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 이상반응
1) 임상시험이 매우 다양한 질병에 대해 실시되고 있으므로, 어떤 약물의 임상시험에서 관찰된

이상반응 발생률을 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 발생률과 직접 비교할 수 없으며, 실제로 관찰된 발생률을 반영하지 못할 수 있다.

이 약의 안전성 정보는 아테졸리주맙, 카보플라틴 및 에토포시드를 사용한 초기 치료 후 질병이 진행되지 않은 확장병기 소세포폐암(ES-SCLC) 환자를 대상으로 한 임상시험(IMforte 연구)의 결과 및 진행성 고형 종양 환자를 대상으로 한 임상시험 2건(PM1183-B-005-14, PM1183-C-004-14)의 통합 안전성 분석군 결과를 근거로 한다.
IMforte 연구에서 환자들은 매 21일마다 아테졸리주맙 1200mg 정맥 내 투여(IV)와 젬젤카주 3.2 mg/m^2를 IV로 투여받았으며, 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 투여가 지속되었다.
이 약과 아테졸리주맙을 병용요법으로 치료받은 환자 242명 중 이 약에 노출 기간(중앙값)은 4.1개월이었으며, 34%는 6개월 이상 이 약에 노출되었고 8%는 1년 이상 노출되었다. 이 약과 아테졸리주맙을 병용요법으로 치료받은 환자에서 실험실 검사치 이상을 포함하여 가장 흔하게 발생한 이상반응(≥ 30%)은 림프구 수 감소, 혈소판 수 감소, 헤모글로빈 감소, 중성구 수 감소, 구역, 피로/무기력이다.
진행성 고형 종양 통합 안전성 분석군에서 환자들은 단일요법으로 이 약을 매 21일마다 3.2mg/m^2 정맥 내 투여받았다. 이 약을 단일요법으로 치료받은 환자 554명 중 24%는 6개월 이상 이 약에 노출되었고 5%는 1년 이상 노출되었다. 554명에는 PM1183-B-005-14 (B-005 연구)에서 소세포폐암 (SCLC) 환자 105명이 포함되었다. 단일요법으로서 이 약에 대해 실험실 검사치 이상을 포함하여 가장 흔하게 발생한 이상반응(20% 이상)은 백혈구감소증, 림프구감소증, 피로, 빈혈, 중성구 감소증, 혈액 크레아티닌 증가, 알라닌 아미노 전이효소 증가, 혈당 증가, 혈소판 감소증, 오심, 식욕 감소, 근골격 통증, 혈액 알부민 감소, 변비, 호흡 곤란, 혈액 나트륨 감소, 아스파르트산 아미노 전이효소 증가, 구토, 기침, 혈액 마그네슘 감소 및 설사이다.

확장병기 소세포폐암(IMforte 연구)
이 약과 아테졸리주맙 IV의 안전성은 IMforte 연구에서 평가하였다.
이 약과 아테졸리주맙을 병용 투여받은 환자의 31%에서 중대한 이상반응이 발생하였다. 2%를 초과한 환자에서 발생한 중대한 이상반응은 폐렴(2.5%), 기도 감염(2.1%), 호흡곤란(2.1%), 혈소판 수 감소(2.1%)였다. 이 약과 아테졸리주맙을 병용 투여받은 환자의 5%에서 치명적인 이상반응이 발생하였으며, 여기에는 폐렴(3명), 패혈증(3명), 심폐정지(2명), 심근경색(2명), 발열성 중성구 감소증(1명)이 포함되었다.
환자의 5%에서 이상반응으로 인해 이 약의 투여가 영구적으로 중단되었다. 영구 중단을 초래한 중성구 수 감소의 이상반응은 이 약을 투여받은 환자의 1% 이상에서 발생하였다.
환자의 25%에서 이상반응으로 인해 이 약의 투여가 일시중단되었다. 투여 일시중단이 요구된 이상반응은 환자의 2% 이상에서 발생하였고, 여기에는 빈혈, 피로, 중성구 수 감소, 혈소판 수 감소가 포함되었다.
환자의 15%에서 이상반응으로 인해 이 약의 용량이 감량되었다. 용량 감량이 요구된 이상반응은 환자의 2% 이상에서 발생하였고, 여기에는 혈소판 수 감소, 피로, 구토 및 오심이 포함되었다.

표3에 IMforte 연구에서 보고된 이상반응이 요약되었다.

표3: IMforte 연구에서 이 약과 아테졸리주맙 IV을 병용요법으로 투여 받은 ES-SCLC 환자에서 보고된 이상반응(10% 이상)

이상반응	이 약과 아테졸리주맙 병용요법 (N = 242)	아테졸리주맙 (N = 240)

	모든 등급(%)	Grade 3 - 4 (%)	모든 등급(%)	Grade 3 - 4 (%)
각종 위장관 장애				
오심	36	3	4	1
설사[1]	15	0	8	0
구토	14	1	3	0
변비	12	0	6	1
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[2]	32	5	13	2
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[3]	19	2	16	1
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	17	0	7	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침[4]	12	0	8	0
호흡곤란[5]	11	2	10	2

이상반응 용어는 MedDRA version 27.0을 기반으로 하였다.
미국국립암연구소 이상반응 공통용어기준(NCI CTCAE 5.0)에 의거한 등급
[1]설사 및 결장염이 포함된다.
[2]피로 및 무력증이 포함된다.
[3]관절통, 관절염, 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근골격 통증, 근육통, 경부 통증, 비- 심장 흉통, 사지 통증이 포함된다.
[4]기침, 습성 기침 및 상기도 기침 증후군이 포함된다.
[5]호흡 곤란 및 노작성 호흡 곤란이 포함된다.
이 약과 아테졸리주맙 IV의 병용요법을 투여받은 환자의 10% 미만에서 임상적으로 유의한 이상반응이 발생하였고, 여기에는 폐렴, 정맥염, 피부 괴사를 초래한 혈관 외 유출, 과민증 및 크레아틴 인산활성 효소 증가가 포함되었다.

표4에 IMforte 연구에서 보고된 실험실 검사치 이상반응이 요약되었다.

표4: IMforte 연구에서 이 약과 아테졸리주맙 IV을 병용요법으로 투여 받은 ES-SCLC 환자에서 기저치로부터 악화된 실험실 시험 이상 (20% 이상)

이상반응	이 약과 아테졸리주맙 병용요법 (N=242)		아테졸리주맙 단일요법 (N=240)	
	모든 등급(%)	Grades 3-4(%)	모든 등급(%)	Grades 3-4(%)
혈액학검사				
림프구 수 감소	55	17	31	11
혈소판 수 감소	54	15	15	3
헤모글로빈 감소	51	13	12	3
중성구 수 감소	36	18	7	4
혈액화학검사				
혈액 알칼리 인산분해 효소 증가	29	1	14	0
혈액 나트륨 감소	27	4	30	5
알라닌 아미노	25	3	18	2

전이효소 증가				
아스파르트산 아미노 전이효소 증가	24	3	22	1
혈액 칼슘 감소	24	3	8	1
혈액 크레아티닌 증가	21	3	14	0

이상반응 용어는 MedDRA version 27.0을 기반으로 하였다.
미국국립암연구소 이상반응 공통용어기준(NCI CTCAE 5.0)에 의거한 등급

전이성 소세포폐암 (Metastatic SCLC)
이 약의 안전성은 B-005 연구에서 이전에 치료받은 적이 있는 소세포폐암 환자 105명으로 구성된 코호트에서 평가하였다. 환자들은 매 21일마다 이 약 3.2 mg/m^2를 정맥 내 투여받았다. 이 시험에서 모든 환자는 코르티코스테로이드와 세로토닌 길항제로 구성된 사전에 지정된 항구토요법으로 치료받았다. 환자들은 2차 예방요법으로 (즉, 환자들이 백혈구 수 초기 감소를 경험한 후) G-CSF를 투여 받을 수 있었으나, 1차 예방요법은 허용되지 않았다. 이 약을 투여 받은 환자들에서, 29%는 6개월 이상 노출되었고, 6%는 1년 이상 노출되었다.

중대한 이상반응은 이 약을 투여 받은 환자의 34%에서 발생하였다. 환자의 3% 이상에서 발생한 중대한 이상반응은 폐렴, 발열성 중성구 감소증, 중성구 감소증, 기도감염, 빈혈, 호흡곤란 및 혈소판 감소증이었다.

이상반응으로 인한 영구적인 치료중단은 이 약을 투여 받은 환자 2명 (1.9%)에서 발생하였다. 영구 중단을 발생시킨 이상반응은 이 약을 투여 받은 환자의 1% 이상에서 발생하였고 말초 신경병증과 골수억제를 포함한다.

이상반응으로 인한 투여 일시중지는 이 약을 투여 받은 환자의 30.5%에서 발생하였다. 이 약을 투여 받은 환자의 3% 이상에서 발생한 투여 일시중지가 요구된 이상반응은 중성구 감소증과 저알부민혈증이었다.

이상반응으로 인한 용량감량은 이 약을 투여 받은 환자의 25%에서 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 3% 이상에서 발생한 용량감량이 요구된 이상반응은 중성구 감소증, 발열성 중성구 감소증 및 피로였다.

실험실 검사치 이상을 포함하여 가장 흔하게 보고된 이상반응 (20% 이상)은 백혈구감소증, 림프구감소증, 피로, 빈혈, 중성구 감소증, 혈액 크레아티닌 증가, 알라닌 아미노 전이효소 증가, 혈당 증가, 혈소판 감소증, 오심, 식욕 감소, 근골격통증, 혈액 알부민 감소, 변비, 호흡곤란, 혈액 나트륨 감소, 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 구토, 기침, 혈액 마그네슘 감소 및 설사였다.

표 5에 B-005 연구의 소세포폐암 코호트에서 발생한 이상반응이 요약되어 있다.

표 5: B-005 연구에서 이 약을 투여 받은 SCLC 환자에서 보고된 이상반응 (10% 이상)

이상반응	이 약 (n=105)	
	모든 등급[a,b] (%)	Grades 3-4(%)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
피로	77	12

발열	13	0
흉통	10	0
각종 위장관 장애		
오심	37	0
변비	31	0
구토	22	0
설사	20	4
복통[c]	11	1
근골격 및 결합 조직 장애		
근골격 통증[d]	33	4
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	33	1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
호흡곤란	31	6
기침[e]	20	0
감염 및 기생충 감염		
기도감염[f]	18	5
폐렴[g]	10	7
각종 신경계 장애		
말초 신경 병증[h]	11	1
두통	10	1

[a] 미국국립암연구소 이상반응 공통용어기준(NCI CTCAE 4.0)에 의거한 등급.

[b] Grade 5 이상반응은 보고되지 않았다.

[c] 복통, 상복부 통증 및 복부 불편감이 포함된다.

[d] 근골격 통증, 등허리 통증, 관절통, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증, 경부 통증, 뼈 통증 및 근육통이 포함된다.

[e] 기침 및 습성 기침이 포함된다.

[f] 상기도감염, 바이러스 상기도 감염, 기도감염 및 기관지염이 포함된다.

[g] 폐렴 및 폐 감염이 포함된다.

[h] 말초 신경 병증, 신경통, 지각 이상, 말초 감각 신경 병증, 감각 저하 및 감각 과민이 포함된다.

이 약을 투여받은 환자의 10% 이하에서 발생한 임상적으로 관련 있는 이상반응은 미각 이상, 발열성 중성구 감소증 및 폐염증이다.

표 6에는 B-005 연구에서 보고된 실험실 검사치 이상이 요약되어 있다.

표 6: B-005 연구에서 이 약을 투여 받은 소세포폐암 환자에서 기저치로부터 악화된 실험실 시험 이상 (20% 이상)

실험실 시험 이상	이 약[a] (n=105)	
	모든 등급[b] (%)	Grades 3-4 (%)
혈액학검사		
백혈구 수 감소	79	29
림프구 수 감소	79	43
헤모글로빈 감소	74	10
중성구 수 감소	71	46
혈소판 수 감소	37	7
혈액화학검사		
혈액 크레아티닌 증가	69	0
알라닌 아미노 전이효소 증가	66	4
혈당 증가	52	5

혈액 알부민 감소	32	1
혈액 나트륨 감소	31	7
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	26	2
혈액 마그네슘 감소	22	0

[a] 발생률 계산에 사용된 분모는 기저치 값과 최소 1개 이상의 치료 후 값을 제공한 환자 수에 근거하여 95 - 105였다.
[b] 미국국립암연구소 이상반응 공통용어기준(NCI CTCAE 4.0)에 의거한 등급.

2) 국외 시판 후 경험
이 약의 승인 후 사용 중에 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 이러한 반응은 불확실한 규모의 인구에서 자발적으로 보고되었기 때문에 빈도를 확실하게 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확인하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.
· 전신 장애 및 투여 부위 병태: 변연절제술이 필요한 조직 괴사를 초래하는 혈관 외 유출
· 근골격계 및 결합조직 장애: 횡문근융해
· 대사 및 영양 장애: 종양용해증후군

4. 일반적 주의
1) 근골격계
이 약으로 치료받은 환자에서 횡문근 융해가 보고되었다.
횡문근 융해가 발생하면 지시된 대로 비경구 수분 공급, 소변 알칼리화 및 투석과 같은 보조 조치를 즉시 수립해야 한다. 횡문근 융해와 관련된 것으로 알려진 약물(예: 스타틴)을 러비넥테딘과 병용 투여하는 경우 횡문근 융해의 위험이 증가할 수 있으므로 주의해야 한다.
혈장 크레아틴 활성 효소(CK) 또는 소변 미오글로빈 수치를 통해 횡문근 융해의 징후와 증상을 모니터링한다.
중증도에 따라 용량을 보류하거나 줄인다[용법용량 - 표2: 이상반응에 대한 용량 조절 참조].

5. 상호작용
1) 강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제
강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와 병용 투여 시, 러비넥테딘의 전신 노출량이 증가되며, 이 약에 대한 이상반응 발생률과 중증도가 증가될 수 있다. 이 약 투여 중 자몽과 세빌오렌지를 피한다. 자몽과 세빌오렌지는 CYP3A의 강력한 또는 중등도의 억제제를 함유하고 있기 때문이다.
강력한 및 중등도의 CYP3A 억제제와 병용투여를 피한다. 병용투여가 불가피한 경우, 이 약의 용량을 감량한다[용법용량 참조]
2) 강력한 CYP3A 유도제
강력한 CYP3A 유도제와 병용투여를 피한다. 강력한 CYP3A 유도제와 병용 투여 시, 러비넥테딘의 전신 노출량이 감소되며, 이 약의 유효성이 감소될 수 있다.

6. 임부, 수유부 및 가임여성 및 남성에 대한 투여
1) 임부 :
위험성 요약
임부에의 노출에 대한 충분한 임상적 데이터는 얻을 수 없다. 그러나 알려진 동물 자료와 그 작용기전에 근거하여, 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 유발할 수 있다. 기관형성 기간 동안 임신한 랫드에게 단일 용량 (임상용량 3.2 mg/m^2의 약 0.2배)의 러비넥테딘을 정맥 내 투여하였을 때 배자치사성(embryolethality)이 발생되었다.
이 약으로 치료 중 임신할 경우, 태아에게 미칠 수 있는 잠재적인 위험을 환자가 알아야 한다.
대상 환자군에 대한 주요 선천성 기형 및 유산의 추정된 기저 위험은 알려져 있지 않다. 모든 임신

은 선천성 기형, 손실 또는 기타 유해한 결과가 발생할 수 있는 기저 위험이 있다. 미국(U.S) 일반인에서, 임상적으로 인정된 임신에서 주요 선천성 기형 및 유산의 추정된 기저 위험은 각각 2-4% 및 15-20%이다.
자료
동물 자료
생식독성시험에서, 단일용량 0.6 mg/m2(인체 적용용량 3.2 mg/m2의 약 0.2배)의 러비넥테딘을 임신 10일차 랫드에게 투여하였을 때, 100% 착상 후 손실이 발생하였다.

2) 수유부:
위험성 요약
사람의 모유에 러비네테딘이 존재하거나, 모유를 먹은 아이 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. 모유를 먹은 아이에게 이 약으로 인한 심각한 부작용 가능성이 있기 때문에, 이 약을 투약하는 기간 동안 및 최종 투약 후 2주 동안 모유 수유를 하지 않도록 한다.

3) 가임 여성 및 남성 :
이 약은 인체 적용용량 3.2 mg/m^2보다 낮은 용량에서 배자치사성을 나타낼 수 있다

임신검사
이 약 치료를 시작하기 전에 가임 여성의 임신 상태를 확인한다.

피임
여성
가임 여성 환자에게 이 약으로 치료받는 동안 그리고 최종 투여 후 7개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

남성
가임 여성을 배우자로 둔 남성 환자에게 이 약으로 치료받는 동안 그리고 최종 투여 후 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

7. 소아 등에 대한 투여
소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
이 약과 아테졸리주맙의 병용요법
Imforte 임상시험에서 이 약과 아테졸리주맙을 병용요법으로 투여받은 확장병기 소세포 폐암 환자(ES-SCLE) 242명 중, 124명(51%)은 65세 이상이었고, 30명(12%)은 75세 이상이었다. 65세 이상 환자와 65세 미만 환자 간에 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.
65세 미만 환자와 65세 이상 환자 간에 중대한 이상반응의 발생률에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다 (각각 29% vs. 33%). 65세 이상 환자에서 Grade 3 또는 Grade 4 이상반응의 발생률은 65세 미만 환자에 비해 더 높았다(각각 45% vs. 31%).
이 약의 단일요법
B-005 임상시험에서 이 약을 투여 받은 소세포폐암 환자 105명 중, 37명 (35%)이 65세 이상이었고, 9명 (9%)이 75세 이상이었다. 65세 이상 환자와 65세 미만 환자 간에 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

65세 미만 환자에 비해 65세 이상 환자에서 중대한 이상반응 발생률이 더 높았다 (각각 26% vs.

49%). 65세 이상 환자에서 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상반응은 골수억제와 관련이 있었고, 발열성 중성구 감소증 (11%), 중성구 감소증 (11%), 혈소판 감소증 (8%) 및 빈혈 (8%)로 나타났다. [3. 이상반응항 참조].
65세 이상 환자에서 Grade 3 또는 Grade 4 이상반응의 발생률은 65세 미만 환자에 비해 더 높았다(각각 76% vs. 50%).

9. 간장애 환자에 대한 투여

중증 간장애(총 빌리루빈> 3 × ULN) 환자에서는 이 약의 투여를 피한다. 투여가 불가피한 경우, 용량을 감량한다[용법용량 참조]. 중증 간장애 환자에서 이상반응 증가를 모니터링한다. 중등도 간장애(총 빌리루빈> 1.5 ~ 3 × ULN 및 모든 수치의 AST) 환자에서는 이 약의 용량을 감량한다[용법용량 참조]. 중등도 간장애 환자에서 이상반응 증가를 모니터링한다.
경증 간장애(총 빌리루빈≤ ULN 및 AST > ULN, 또는 총 빌리루빈 1.0 ~ 1.5 × ULN 및 모든 수치의 AST) 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다.

10. 적용상의 주의

조제

▪ 바이알에 멸균 주사용수 8 mL를 주입하여, 0.5 mg/mL 농도로 이 약이 함유된 용액을 얻는다. 완전히 용해될 때까지 바이알을 잘 흔들어 섞는다.
▪ 육안으로 입자 확인 및 변색 여부를 관찰한다. 재용해한 용액은 투명하고 무색 또는 약간 황색을 띠는 용액이며 본질적으로 눈에 보이는 입자가 없어야 한다.
▪ 재용해된 용액의 필요한 용량은 다음과 같이 계산한다:
용량 (ml) = 체표면적 (m2) x 개별 용량(mg/m2) / 0.5 mg/ml
▪ 중심정맥관을 통해 투여하는 경우, 적절한 양의 재용해된 용액을 바이알에서 취한 후 최소 100mL 희석액(0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 주사액)이 들어 있는 주입 용기에 가한다.
▪ 말초정맥관을 통해 투여하는 경우, 적절한 양의 재용해된 용액을 바이알에서 취한 후 최소 250mL 희석액(0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 주사액)이 들어 있는 주입 용기에 가한다.

투여

▪조직 괴사를 초래할 수 있는 혈관 외 유출의 위험을 줄이기 위해 중심정맥관을 통한 투여가 권장된다.
▪ 비경구 의약품은 용액 및 용기에 대해 적용 가능한 경우에는 항상, 투여 전에 입자 확인 및 변색 여부를 육안으로 검사해야 한다. 입자가 관찰된 경우, 투여해서는 안 된다.
▪이 약은 인라인 필터의 유무와 상관없이 투여할 수 있다. 이 약을 투여 시 인라인 필터가 장착된 주입 라인을 사용할 경우, 0.22 마이크론 기공 크기의 폴리에테르설폰(PES) 인라인 필터가 권장된다.
• 재용해된 이 약의 용액을 0.9% 염화나트륨 주사액을 사용하여 희석할 경우 나일론 멤브레인 인라인 필터를 사용해서는 안 된다. 0.9% 염화나트륨 주사액을 희석액으로 사용할 경우 이 약이 나일론 멤브레인 필터에 흡착되는 현상이 관찰되었다.
▪희석된 이 약의 용액과 다른 정맥 투여 물질 간의 적합성은 다음과 같은 물질 내에서 입증되었다:
• 용기: 폴리올레핀 용기(폴리에틸렌, 폴리프로필렌 및 혼합물)
• 주입 세트: 폴리염화비닐(PVC)(DEHP 무첨가), 폴리우레탄 및 폴리올레핀 주입 세트(폴리에틸렌, 폴리프로필렌 및 폴리부타디엔).
• 이식형 정맥 접근 장치: 티타늄 및 플라스틱 수지 포트와 폴리우레탄 또는 실리콘 정맥 카테터가 있는 이식형 정맥 접근 장치.
▪이 약과 다른 정맥 투여 약물을 동일한 정맥 라인에서 동시에 투여해서는 안 된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 2°C ~ 8°C에서 냉장 보관한다.
2) 이 약을 재용해 또는 희석 직후 사용하지 않을 경우, 용액은 재용해 후 투여 전까지 최대 24시간 (주입시간 포함) 동안 실온/주변 조명에서 또는 2°C-8°C에서 냉장 조건 하에서 보관 가능하다.
3) 이 약은 위해 약물이다. 해당되는 특수한 취급 및 폐기 절차를 준수해야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

작용기전

러비넥테딘은 DNA의 좁은 홈에 있는 구아닌 잔기에 결합하여, 부가체를 형성하고 그에 따라, DNA 이중 나선구조가 넓은 홈 방향으로 구부러지게 만드는 알킬화제이다. 부가체가 형성되면 일부 전사 인자를 포함하여 DNA 결합 단백질의 후속 활성과 DNA 수복 경로에 영향을 미칠 수 있는 사건들이 연쇄반응으로 나타나며 그에 따라, 세포 주기 섭동이 발생되고 결과적으로 세포사멸이 발생한다.
러비넥테딘은 in vitro에서 인체 단핵구 활성을 억제하였고 마우스에게 이식한 종양에서 대식세포 침윤을 감소시켰다.

약력학적 효과

러비넥테딘 노출-반응 관계와 유효성에 대한 약력학적 시간 과정은 아직 완전히 확립되지 않았다.
러비넥테딘 노출 증가에 따라 Grade 4 중성구 감소증 및 Grade ≥ 3 이상의 혈소판감소증 발생률 증가가 관찰되었다.

심장 전기생리학

이 약의 권장용량인 3.2 mg/m^2로 치료한 후 QTc의 큰폭의 평균 증가 (즉, > 20 ms)는 확인되지 않았다.

2) 약동학적 정보

허가된 권장용량 투여 후, 혈장 C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}inf}$의 기하평균 (%CV)은 각각 107 µg/L (79%) 및 551 µg • h/L (94%)였다. 매 3주마다 반복 투여하였을 때, 혈장에서의 러비넥테딘 축적은 관찰되지 않았다.

분포

항정상태에서 러비넥테딘의 분포용적은 504 L (39%)이다. 혈장 단백질 결합율은 알부민과 α-1-산 당단백질에 대해 모두 약 99%이다.

제거

러비넥테딘의 말기 반감기는 51시간이다. 러비넥테딘의 총 혈장 청소율은 11 L/h (50%)이다.

대사

러비넥테딘은 in vitro에서 CYP3A4에 의해 대사된다.

배설

방사성 동위원소 표지 러비넥테딘을 단회 투여한 후, 방사능의 89%가 대변에서 회수되었고 (< 0.2% 미변화체) 6%는 소변에서 회수되었다 (1% 미변화체).

특수 환자군

연령 (18-85세), 성별, 체중 (39-154 kg), 경증 내지 중등도 신장애 (CLcr 30 ~ 89 mL/min) 또는 경증 간장애 (총 빌리루빈 ≤ ULN 및 AST > ULN, 또는 총 빌리루빈 1.0 – 1.5 × ULN 및 AST)에 근거하여, 러비넥테딘의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다. 러비넥테딘의 약동학에 대한 중증 신장애 (CLcr < 30 mL/min)에서 영향은 연구되지 않았다.

간장애

경증 간장애(총 빌리루빈≤ ULN 및 AST > ULN, 또는 총 빌리루빈 1 ~ 1.5 × ULN 및 모든 수치의 AST)가 있는 환자와 간 기능이 정상인 환자 간에 러비넥테딘의 약동학에 대해 임상적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다.
러비넥테딘 1.6 mg/m^2 용량을 투여받은 중등도 간장애(총 빌리루빈> 1.5 ~ 3 × ULN 및 모든 수치의 AST) 환자와 러비넥테딘 3.2 mg/m^2 용량을 투여받은 경증 간장애 환자 간에 러비넥테딘의 약동

학에 대해 임상적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다.
러비넥테딘 1.6 mg/m^2 용량을 투여받은 중증 간장애(총 빌리루빈> 3 × ULN) 환자와 러비넥테딘 3.2 mg/m^2 용량을 투여받은 경증 간장애 환자 간에 러비넥테딘의 약동학에 대해 임상적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다.
약물 상호작용 시험
임상시험 및 모델 정보에 기반한 접근법
CYP3A 억제제가 러비넥테딘에 미치는 영향
강력한 CYP3A 억제제 : 이트라코나졸(200mg, 1일 1회)과의 병용 투여는 총 러비넥테딘의 전신 노출(AUC)을 2.7배, 비결합 러비넥테딘을 2.4배 증가시켰다.
중등도 CYP3A 억제제 : 베라파밀(80 mg, 매 8시간마다) 및 에리스로마이신(500 mg, 매 6시간마다)과의 병용 투여는 러비넥테딘의 전신 노출(AUC)을 각각 2.3배, 2.1배 증가시킬 것으로 예상된다.
약한 CYP3A 억제제: 플루복사민(150 mg 매 12시간마다)과의 병용 투여는 러비넥테딘의 전신 노출(AUC)를 1.3배 증가시킬 것으로 예상된다.

CYP3A 유도제가 러비넥테딘에 미치는 영향
보센탄(중등도 CYP3A 유도제)과의 병용 투여는 총 러비넥테딘의 전신 노출(AUC)을 20%, 비결합 러비넥테딘을 19% 감소시켰다. 이러한 변화는 임상적으로 유의미하지 않은 것으로 판단된다.
In vitro 시험
시토크롬 P450 (CYP) 효소: 러비넥테딘은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 또는 CYP3A4의 억제제가 아니다. 러비넥테딘은 CYP1A2 또는 CYP3A4의 유도제가 아니다.
수송 시스템: 러비넥테딘은 MDR1의 기질이지만 OATB1P1, OATP1B3, OCT1, 또는 MATE1의 기질은 아니다. 러비넥테딘은 MDR1, OATP1B1, OATP1B3, 및 OCT1을 억제하지만 BCRP, BSEP, MATE1, OAT1, OAT3, 또는 OCT2는 억제하지 않는다.

3) 임상시험 정보
확장병기 소세포 폐암
이 약과 아테졸리주맙 IV의 병용요법에 대한 유효성은 1차 확장병기 소세포폐암(ES-SCLC) 환자를 대상으로 평가한 무작위, 다기관, 공개 임상시험인 IMforte (NCT05091567)에서 평가되었다. 이 임상시험의 참여할 수 있는 환자들은 아테졸리주맙, 카보플라틴 및 에토포시드로 구성된 4주기 유도요법 후 질병이 진행되지 않았으며 동부 종양학 공동연구 그룹 (ECOG) 신체 활동도가 0 또는 1인 환자들이었다. CNS 전이, 자가면역 질환 병력 또는 등록 전 1주 이내에 전신 면역억제제 투여 이력이 있는 환자는 이 임상시험에서 제외되었다.
이 약과 아테졸리주맙의 병용요법 치료군에 배정된 환자는 G-CSF 사용이 금기가 아니라면, 1차 예방요법으로 G-CSF 사용이 필수적이었다. 이 임상시험에서 아테졸리주맙과 카보플라틴 및 에토포시드로 구성된 4주기 치료를 완료한 후 질병이 진행되지 않은 환자 483명은 다음 두 치료군 중 하나에 1:1 비율로 무작위 배정되었다:
▪ 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약 3.2 mg/m2 IV와 아테졸리주맙 1200 mg IV를 매 3주마다 1회 투여 또는
▪ 질병 진행 또는 허용되지 않는 독성이 발생할 때까지 아테졸리주맙 1200 mg IV를 매 3주마다 1회 투여
무작위배정은 다음을 기준으로 층화되었다: 무작위배정 전 ECOG 신체 활동도(0 vs. 1), 무작위배정 전 젖산 탈수소효소(LDH)(≤ ULN vs. > ULN), 최초 임상시험 등록 전 간 전이의 존재(예 vs. 아니요), 예방적 두개 방사선 치료 이력(예 vs. 아니요).
주요 유효성 결과 척도는 RECIST v1.1에 따라 독립검토 위원회(IRF)가 평가한 전체 생존기간(OS) 및 무진행 생존기간(PFS)이었다.
총 483명의 환자가 무작위배정되었으며, 이 중 242명은 이 약과 아테졸리주맙의 병용요법 투여군,

241명은 아테졸리주맙 투여군에 배정되었다. 평균 연령은 66세(범위 35 ~ 85세)이었고, 남성 63%, 백인 82%, 아시아인 13%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 0.8%, 히스패닉 또는 라틴계 인종 7%였으며, 98%는 현재 또는 과거 흡연자였다. 기저치 ECOG 신체 활동도는 0(43%) 또는 1(57%)이었다.

유효성 결과는 표7과 그림 1 및 2에 제시되어 있다.

표7: IMforte에서 확인된 유효성 결과

	이 약과 아테졸리주맙의 병용 요법 N=242	아테졸리주맙 N=241
전체 생존기간[1]		
사망 (%)	113 (47%)	136 (56%)
중앙값(개월)	13.2	10.6
95% CI	(11.9, 16.4)	(9.5, 12.2)
위험비(HR)[2](95% CI)	0.73 (0.57, 0.95)	
p- value[3,6]	0.0174	
무진행 생존기간[1,4,5]		
발생 사건 수 (%)	174 (72%)	202 (84%)
중앙값(개월)	5.4	2.1
95% CI	(4.2, 5.8)	(1.6, 2.7)
위험비(HR)2(95% CI)	0.54 (0.43, 0.67)	
p- value3,7	< 0.0001	

[1] 무작위배정 시점부터 측정.
[2] ECOG 신체활동도, LDH 수치, 간 전이 유무 및 예방적 두개 방사선 치료 이력에 따라 층화
[3] 양측 층화 로그-순위 검정에 기반
[4] IRF 결정
[5] RECIST v1.1(고형종양 반응 평가 기준 v1.1)에 따름
[6] 이 OS 중간분석의 경우 α=0.0313(양측) 비교
[7] 이 PFS 최종 분석의 경우 α=0.001(양측) 비교
CI=신뢰구간

그림1. IMforte에서 무진행 생존 기간 곡선

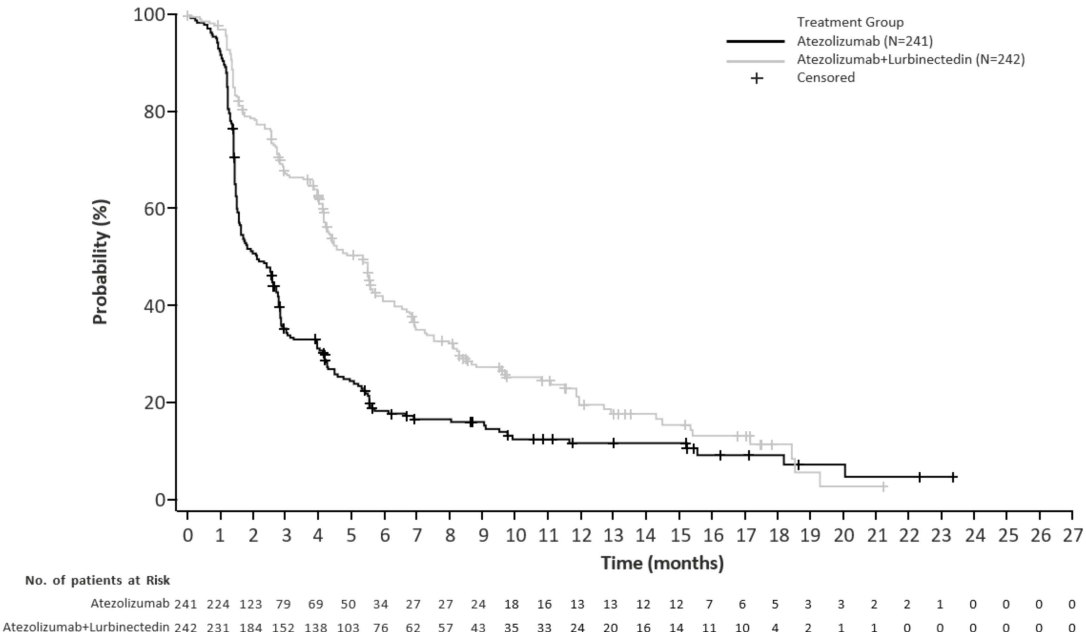
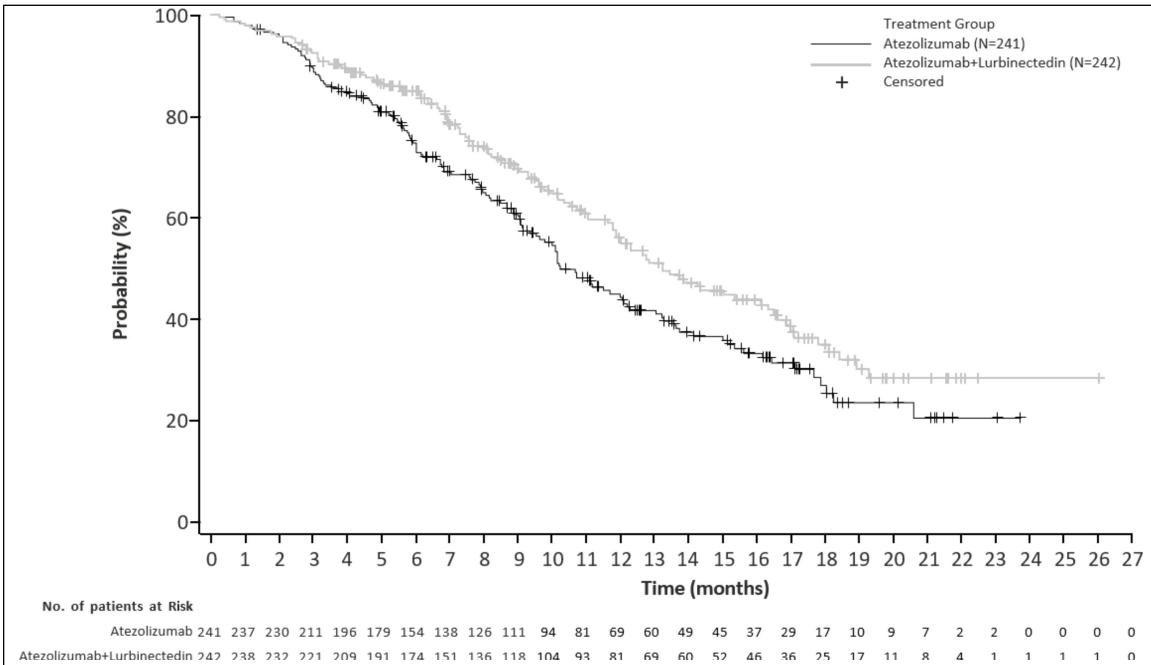


그림2. IMforte에서 전체 생존 기간의 Kaplan-Meier Plot



전이성 소세포폐암

PM1183-B-005-14 (B-005 연구)는 진행성 또는 전이성 고형종양 환자에서 단일제로서 이 약을 평가한 다기관, 공개, 다중 코호트 시험이다. 백금기반 항암화학요법 도중 또는 이후 질병진행을 보인 소세포폐암 (SCLC) 환자 코호트가 매 21일 (1주기)마다 이 약 3.2 mg/m^{2}를 정맥내 주입으로 투여받았다. 환자들은 중앙값 4주기 (범위 1-24주기) 동안 이 약을 투여받았다. 이 시험에서, 중추신경계 (CNS) 침범, Grade 3 이상의 호흡곤란, 매일 간헐적 산소투여 요구, 간염 또는 간경변이 있는 환자와 면역기능이 저하된 환자는 제외되었다. 종양 평가는 처음 18주 동안은 매 6주마다, 그 후에는 매 9주마다 실시하였다. 주요 유효성 결과 평가변수는 확인된 연구자가 평가한 객관적 반응률 (ORR)이었다. 추가적인 유효성 결과 평가변수는 반응지속기간 (DoR)과 고형종양 반응 평가 기준 (RECIST v1.1)을 이용한 독립검토 위원회 (IRC)가 평가한 ORR이었다.

백금기반 항암화학요법 도중 또는 이후 질병이 진행된 총 105명의 소세포폐암 환자가 등록되었다. 중앙값 연령은 60세 (범위: 40 – 83세)였고, 환자의 65%는 65세 미만이였고 환자의 35%는 65세 이상이였으며, 60%가 남성이었다. 환자들은 대부분 (75%) 백인이었고, 1%는 아시아인이었고, 1%가 흑인이었으며, 23%는 인종이 보고되지 않았다. 기저치 ECOG 신체활동도는 환자의 92%에서 0 또는 1이었고, 92%가 과거/현재 흡연자였다. 모든 환자는 최소 1차 이상 백금기반 항암화학요법으로 치료받았고 (범위 1-2차), 환자의 71%가 이전에 방사선치료를 받았다. 8명 (8%)은 백금기반 항암화학요법에 추가하여 이전에 면역치료를 받았다. 60명 (57%)은 백금민감성 소세포폐암이 있었다. 백금민감성 소세포폐암은 백금포함 치료제 최종 투여 후 90일 이상 경과된 후 재발 또는 진행을 보인 것으로 정의되었다 (항암화학요법 무치료 기간 [CTFI] ≥ 90일). 나머지 45명은 백금저항성 소세포폐암이 있었다. 백금저항성 소세포폐암은 백금포함 치료제 최종 투여 후 90일 미만에서 재발 또는 진행이 발생한 것으로 정의된다 (CTFI < 90일).

표 8에는 모든 환자와 백금저항성 및 백금민감성 하위군에서 연구자 및 독립검토 위원회가 평가한 주요 유효성 평가변수가 요약되어 있다.

표 8: Study B-005의 SCLC 코호트에서 확인된 유효성 결과

연구자가 평가한 반응[a]	모든 환자 (n=105)	CTFI <90일 (n=45)	CTFI ≥90일

			(n=60)
전체 반응률 (95% CI)	35% (26%, 45%)	22% (11%, 37%)	45% (32%, 58%)
완전반응	0%	0%	0%
부분반응	35%	22%	45%
반응지속기간			
중앙값 (개월) (95% CI)	5.3 (4.1, 6.4)	4.7 (2.6, 5.6)	6.2 (3.5, 7.3)
6개월 이상인 비율[b]	35%	10%	44%
독립 검토 위원회가 평가한 반응[a]	모든 환자 (n=105)	CTFI <90일 (n=45)	CTFI ≥90일 (n=60)
전체 반응률 (95% CI)	30% (22%, 40%)	13% (5%, 27%)	43% (31%, 57%)
완전반응	0%	0%	0%
부분반응	30%	13%	43%
반응지속기간			
중앙값 (개월) (95% CI)	5.1 (4.9, 6.4)	4.8 (2.4, 5.3)	5.3 (4.9, 7.0)
6개월 이상인 비율[b]	25%	0%	31%

CI: 신뢰구간, CTFI: 항암화학요법 무치료 기간.

[a] 확인된 전체 반응률.

[b] 관찰된 반응지속기간에 근거함.

4) 독성시험 정보

발암, 돌연변이 유발, 수태능 손상

러비넥테딘의 발암성 시험은 실시되지 않았다. 러비넥테딘은 대사 활성화 존재 및 부재 시 포유동물 세포에 대해 유전독성이 있다. 러비넥테딘은 세균 복귀돌연변이 (Ames) 시험에서 in vitro 조건에서 돌연변이를 유발하지 않았다.

러비넥테딘을 사용하여 실시된 수태능 시험은 없었다. 랫드, 개, 또는 원숭이에 대한 일반독성시험에서 생식기관 장기에서 확인된 소견은 없었다. 그러나, 이러한 시험에서 최대 용량 및 노출은 모두 인체 투여용량 3.2 mg/m^{2}보다 낮은 레벨이었다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(희귀의약품)**

○ **(시판 후 임상시험)** 「약사법」 제35조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제40조에 따라 치료적확증임상시험자료(임상시험번호 PM1183-C-008-21) 결과보고서를 2027.6.30.까지 제출할 것

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2 제1항제2호

<붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2025-12-24	
보완요청일자	2026-03-03	2026-02-27
보완접수일자	2026-06-25	
최종처리일자	2026-07-28	2026-07-27

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과
[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																				비고
	1	2																	3				4						5			6		7	8		
		가								나									가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나				
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)			1)	2)	1)	2)																
제출자료	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x	x	○	x	x	x	x	x	x	△	○	△	△	○	x	○	○		
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○		
면제사유	적응증 추가에 따른 약리작용에 관한 자료는 동 규정 제7조5호나목에 따라 임상시험 자료로 갈음																																				

○ 제출자료 목록

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

2) 가혹시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 1차 백금기반 화학요법에 실패한 전이성 소세포폐암 치료제로서 국내 기허가 된 의약품 '젭젤카주(러비넥테딘)'의 새로운 효능·효과 추가를 위한 변경허가 신청 건임
- 새로운 적응증에 대한 임상시험 자료로서 3상 1건(GO43104, IMforte) 결과를 제출하였음

시험번호	시험제목	시험목적
GO43104 (IMforte)	아테졸리주맙, 카보플라틴 및 에토포시드로 구성된 1차 유도치료 후 질병이 진행되지 않은 확장병기 소세포폐암 성인 환자를 대상으로 유지치료로서 러비넥테딘과 아테졸리주맙의 병용요법을 평가하기 위한 제3상, 무작위배정, 공개, 다기관 임상시험	효능·효과 추가

- 제출된 'IMforte(3상)'의 결과보고서를 검토한 결과,

- 동 시험은 2단계의 시험 설계를 갖는 3상 공개 임상시험으로, 유도기에는 같은 약물을 투여한 후 SD 이상의 반응을 보인 환자를 무작위배정하여 유지기의 아테졸리주맙 단독요법 대비 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용요법의 PFS, OS 측면에서 우월성을 확인하였음

1) (유효성) 아테졸리주맙 단독 투여군(대조군) 대비 병용군(시험군)에서 IRF 기반의 PFS 및 OS가 통계적으로 유의하게 개선된 것이 관찰되었으며, 이와 같은 결과는 하위군 분석 결과에서도 전반적으로 유사하게 시험군에 유리한 경향이 일관되게 관찰되었음

- 1차 유효성 평가변수인 IRF가 평가한 PFS 중앙값은 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용군이 5.36개월(95% CI: 4.24, 5.75), 아테졸리주맙 단독 투여군이 2.14개월(95% CI: 1.64, 2.73)로 대조군 대비 시험군에서 무진행 생존 기간이 약 3.22개월 연장되는 결과가 관찰됨. 이와 같은 PFS 개선은 통계적으로 유의하며 계획된 통계적 차이를 초과하는 결과였음(HR=0.54(95% CI: 0.43, 0.67; p-value <0.0001)).
- 공동 1차 유효성 평가변수인 OS 중앙값은 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용군이 13.24개월(95% CI: 11.89, 16.36), 아테졸리주맙 단독 투여군이 10.64개월(95% CI: 9.49, 12.16)로 대조군 대비 시험군에서 전체 생존 기간이 약 2.6개월 연장되는 결과가 관찰됨. 이와 같은 OS 중간 분석 결과는 통계적으로 유의하며 사전 정의된 통계적 기준을 충족하였음(HR=0.73(95% CI: 0.57, 0.95; p-value =0.0174)).
- 2차 평가변수인 시험자가 평가한 PFS도 IRF가 평가한 PFS와 동일한 경향이 확인됨: 시험군 5.36개월 vs. 대조군 2.73개월(HR=0.55(95% CI: 0.45, 0.68; p-value <0.0001). 또한, IRF가 평가한 confirmed ORR 및 DOR은 시험군에 우호적이었음.

2) (안전성) 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용요법의 안전성 정보는 각 개별 치료의 확립된 안전성 정보 및 알려진 위험과 전반적으로 일치하였음. 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용요법에 대한 새로운 또는 예상하지 못한 안전성 사례는 확인되지 않았음. 대다수의 사례는 등급이 낮고 중대하지 않았으며, 이상사례로 인해 치료를 중단한 빈도가 낮았으므로 이상사례는 전반적으로 관리가 가능한 수준으로 판단되었음. 다만, 러비네테딘과 관련성이 있다고 판단된 중대한 특별관심이상사례(AESI) 중 병용요법 군에서 4등급 급성 골수성 백혈병 사례가 1건(0.4%) 보고됨. 이러한 급성 골수성 백혈병 사례는 동 시험에서 처음 보고된 것 아니며, 러비넥테딘 선행 임상시험의 단독요법 통합 모집단에서도 0.2%의 빈도로 관찰된 바 있으므로, 위해성 관리계획에서 추가적인 평가가 필요한 중요한 잠재적 위해성 항목으로 추가하여 관리하고자 함.

[약어 및 정의]

- CCOD/Clinical cutoff date, 임상 마감일
- CPK/Creatine phosphokinase, 크레아틴 인산 활성 효소
- CR/Complete Response, 완전 반응
- CSR/Clinical study report, 임상시험 결과 보고서
- DOR/Duration of response, 반응 지속 기간
- ES-SCLC/Extensive-stage small cell lung cancer, 확장병기 소세포폐암
- IRF/Independent review facility, 독립 검토 기관
- IxRS/Interactive voice or Web-based response system, 대화형 음성 또는 웹 기반 응답 시스템
- LDH/Lactate dehydrogenase, 젖산 탈수소 효소
- NPT/Non-protocol anti-cancer therapy, 시험계획서 외 항암요법
- ORR/Objective Response Rate, 객관적 반응률
- OS/Overall Survival, 전체 생존율
- PCI/Prophylactic cranial irradiation, 예방적 두개 방사선 조사
- PD/Progressive Disease, 질병의 진행
- PFS/Progression-Free Survival, 무진행 생존율
- PR/Partial Response, 부분 반응
- PRO/Patient-reported outcome, 환자 보고 결과
- SD/Stable disease, 안정 병변
- TTCD/Time to confirmed deterioration, 확인된 악화까지 시간

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 젭젤카주
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제 (421)
- 약리작용 기전: DNA에 결합해 종양 세포주에서 활발히 작용하는 전사 RNA 중합효소 II의 활성 억제 및 분해를 유도하여 종양 세포의 S기 지연/정지 및 세포사멸을 유도

1.2. 기원 및 개발경위

- 확장병기 소세포폐암의 1차 치료에서 유지치료 적응증 추가

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 폐암은 주요 암 사망 원인이며, 전 세계적으로 180만명이 폐암으로 인해 사망하는 것으로 추정됨. 2022년에 북미는 모든 신규 폐암의 약 10.4%를 차지하였으며, 260,000건의 신규 증례 및 150,000건의 사망이 발생한 것으로 추정됨. SCLC는 모든 폐암의 약 15%를 차지하는 매우 공격적인 질환이며, 빠른 성장 속도 및 전이성 병변의 조기 발생을 특징으로 한다는 점에서 NSCLC (비소세포폐암)와 구별됨. 대다수의 SCLC(약 70%) 환자는 처

음에 확장기 질환으로 진단을 받아 생존 전망이 좋지 않음

- ES-SCLC 환자에 대한 표준 1차 치료는 4회 유도 주기 동안 면역요법(아테졸리주맙 또는 더발루맙)과 백금 기반 항암화학요법을 병용투여한 다음, 유지 면역요법을 진행하는 것임. 하지만 대부분의 ES-SCLC 환자는 병변 진행을 경험하며 질병의 공격성과 재발 시 불량한 예후를 경험하였음. 아울러, ES-SCLC는 1차 치료를 받은 환자들 중 2차 치료로 넘어가지 못하는 비율이 높게 관찰되어, 유의한 독성을 더하지 않고 삶의 질에 유의한 영향을 주지 않으면서 더 나은 생존 결과를 제공하는 1차 치료 환경의 필요성이 강조되었음. 이를 달성하기 위한 가능한 접근법으로 1차 치료의 기존 요법에 보완적인 작용기전을 가진 활성 제제를 추가하는 것이 제안됨.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 골수억제, 간 효소 증가, 횡문근 융해를 포함한 CPK 상승, 조직 괴사를 초래하는 혈관 외 유출 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

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

- 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 동 규정 제7조5호나목에 따라 임상시험 자료로 갈음함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 3상 임상시험 1건(IMforte)이 제출됨

- 간장애의 영향을 평가한 임상시험 1건이 제출됨
- 약물상호작용시험 2건이 제출됨

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 임상시험성적자료 요약표

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
	간장애 영향 평가			
[PM1183-A-017-20] 진행성 고형암 및 다양한 정도의 간 장애를 동반한 환자에서 러비넥테딘의 약동학적 평가를 위한 오픈라벨, 다기관 임상시험				
1b상	정상 간기능, 경증, 중등도 또는 중증 간장애 진행성 고형암 성인 환자 32명	**·Control Cohort** -Group A (n=6): 정상 간 기능 대조군 3.2mg/m^2 q3wk 최대 2주기 **·HI Cohort** -Group B (n=9): 경증 간장애군 3.2mg/m^2 q3wk 최대 2주기 -Group C (n=8): 중등도 간장애군 1.6mg/m^2 q3wk 최대 2주기 -Group D (n=6): 중증 간장애군 1.6mg/m^2 q3wk 최대 2주기 (약동학 채혈은 Cycle 1에만)	PK 프로파일, 안전성 및 내약성	<약동학> -약동학 매개변수의 상당한 개인 간 변동성이 모든 간장애 환자군에서 관찰됨 -러비넥테딘의 과거 데이터와 비교했을 때, 정상 간 기능 대조군에서 예상보다 낮은 총 혈장 청소율(CL)이 확인됨에 따라, 통계 분석 시 경증 간장애 환자군을 기준으로 중등도 및 중증 간장애 환자군과도 비교하였음 -총 러비넥테딘 혈장 약동학: 정상 간기능 대비 : 중증 간장애 환자군에서는 정상 간 기능 대조군에 비해 약 11% 높은 전신 노출량(용량으로 정규화된 AUC)과 약 34% 감소한 CL이 관찰됨 : 중등도 간장애 환자군에서는 정상 간 기능 대조군에 비해 약 26% 낮은 전신 노출량(용량으로 정규화된 AUC)과 약 34% 증가한 CL이 관찰됨 -총 러비넥테딘 혈장 약동학: 경증 간장애 대비 : 중증 간장애 환자군에서는 경증 간장애 환자군에 비해 약 16% 높은 전신 노출량(용량으로 정규화된 AUC)과 약 37% 감소한 CL이 관찰됨 : 중등도 간장애 환자군에서는 경증 간장애 환자군에 비해 약 23% 낮은 전신 노출량(용량으로 정규화된 AUC)과 약 29% 증가한 CL이 관찰됨 : 중등도 간장애 환자들에게 1.6mg/m^2의 감량된 용량을 투여했을 때, 3.2mg/m^2의 전체 용량을 투여받은 경증 간장애 환자들과 비교하여 더 높은 노출량을 보이지 않았음 -비결합-러비넥테딘 혈장 약동학: 경증 간장애 대비 : 중증 간장애 환자군에서는 경증 간장애 환자군에 비해 CL이 28% 감소했으나 노출량은 유사했음. 중등도 간장애 환자군에서는 경증 간장애 환자군과 비교해 유사한 수준의 전신 노출량과 CL을 나타냈음. <안전성> -중등도 및 중증 간장애 환자에 1.6mg/m^2 q3wk 투여 시 대체로 내약성이 양호하였음 -치료와 관련된 사망은 없었으며, 대부분의 TEAEs는 1-2등급이었음 -전체 코호트 통틀어 가장 흔한 TEAEs는 피로, 식욕 감소, 구역, 말초 부종, 발열, 그리고 구토였음

단계	디자인	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	결과
	약물 상호작용 시험				
[PM1183-A-018-20] 진행성 고형암 환자에서 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코타졸(ITZ)과 러비넥테딘(LRB)의 병용투여 시 약동학적 평가를 위한 오픈라벨, 다기관 임상시험					
1b상	공개라벨, 2-방향 교차	진행성 고형암 성인 환자 14명	Part A와 B로 나누어 진행 ·Part A (n=3) -Cycle 1: ITZ + LRB 병용 -Cycle 2: LRB 단독 -(선택적)Cycle 3: LRB 단독 ·Part B (n=11): 두 개 시퀀스에 1:1 무작위배정 ·시퀀스 1(TR) -Cycle 1: ITZ + LRB 병용 -Cycle 2: LRB 단독 -(선택적)Cycle 3: LRB 단독 ·시퀀스 2(RT) -Cycle 1: LRB 단독 -Cycle 2: ITZ + LRB 병용 -(선택적)Cycle 3: LRB 단독 <공통> -ITZ: 200mg QD 12일 연속 (Day －4~ Day 8) -LRB: ITZ와 병용 시, 0.8mg/m^2 q3wk / 단독투여 시, 3.2mg/m^2 q3wk	PK 프로파일, 안전성 및 내약성	<총 혈장 러비넥테딘 노출도> ·강력한 CYP3A4 억제제인 ITZ는 총 혈장 러비넥테딘의 C_{max}를 15%, AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$를 각각 2.4배 및 2.7배 증가시킴. ·강력한 CYP3A4 억제제인 ITZ는 총 러비넥테딘의 혈장 청소율을 약 63% 감소시킴 <비결합 혈장 러비넥테딘 노출도> ·강력한 CYP3A4 억제제인 ITZ는 비결합 혈장 러비넥테딘의 AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$를 각각 2.2배 및 2.4배 증가시킴. ·강력한 CYP3A4 억제제인 ITZ는 비결합 러비넥테딘의 혈장 청소율을 약 58% 감소시킴 <안전성> ·총 14명 중 13명의 환자가 ITZ와 러비넥테딘을 병용 투여하였고, 병용투여 시 전반적인 안전성 프로파일은 러비넥테딘 단독투여와 유사하였음. - Part A: 대부분의 TEAE는 개별 환자에서 나타났고, 1-2등급에 해당했음. ITZ+LRB 병용군에서 ≥3등급 TEAE는 3등급 실신 1건이었음. - Part B: ITZ+LRB 병용군에서 관찰된 3등급의 장폐색 1건을 제외하고 대부분의 TEAE는 1-2등급이었음.
	약물 상호작용 시험				
[PM1183-A-019-20] 진행성 고형암 환자에서 중등도 CYP3A4 유도제인 보센탄(BOS)과 러비넥테딘의 병용투여 시 약동학적 평가를 위한 오픈라벨, 다기관 임상시험					
1b상	공개라벨, 2-방향 교차	진행성 고형암 성인 환자 11명	두 개 시퀀스에 1:1 무작위배정 ·시퀀스 1(TR) -Cycle 1: BOS + LRB 병용 -Cycle 2: LRB 단독 -(선택적)Cycle 3: LRB 단독 ·시퀀스 2(RT) -Cycle 1: LRB 단독 -Cycle 2: BOS + LRB 병용 -(선택적)Cycle 3: LRB 단독 <공통> -BOS: 125mg BID 5일	PK 프로파일, 안전성 및 내약성	<총 혈장 러비넥테딘 노출도> ·중등도 CYP3A4 유도제인 BOS는 총 혈장 러비넥테딘의 AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$를 각각 21% 및 20% 감소시킴. ·중등도 CYP3A4 유도제인 BOS는 총 러비넥테딘의 혈장 청소율을 약 25% 증가시킴 <비결합 혈장 러비넥테딘 노출도> ·중등도 CYP3A4 유도제인 BOS는 비결합 혈장 러비넥테딘의 AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$를 각각 20% 및 19% 감소시킴. ·중등도 CYP3A4 유도제인 BOS는 비결합 러비넥테딘의 혈장 청소율을 약 23% 증가시킴. <안전성>

			연속(Day -5~ Day -1) 후 125mg QD (Day 1) -LRB: BOS와 병용 여부 관계없이, 3.2mg/m^2 q3wk		·치료와 관련된 SAE나 사망 사례는 없었으며, 치료와 관련된 AE 때문에 러비넥테딘을 중단한 사례도 발생하지 않았고, 전반적으로 내약성이 좋았음.
Physiologically-Based Pharmacokinetic 모델링 예측 결과(CLPH-23-001-R, version 2.0)					
- 중등도 CYP3A 억제제인 베라파밀 또는 에리스로마이신과 병용 시, 이 약의 혈장 청소율을 53~56% 정도 감소시킬 것으로 PBPK 모델링을 통해 예측되었음.					

6.4.1. 집단 약동학시험

- 3.2 mg/m^2 Q3W IV 투여 후 러비넥테딘의 PK는 러비넥테딘 단일요법(PM1183-B-005-14)과 러비넥테딘+아테졸리주맙 병용요법(IMforte Arm A) 간에 유사하여 ES-SCLC에서 아테졸리주맙과 병용 투여는 러비넥테딘 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 IMforte (GO43104)임

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목
[GO43104 (IMforte)] A Phase III, randomized, open-label, multicenter study of lurbinectedin in combination with atezolizumab compared with atezolizumab as maintenance therapy in participants with extensive-stage small cell lung cancer (ES SCLC) following first-line induction therapy with carboplatin, etoposide and atezolizumab (Clinical cut-off date (CCOD) 2024.7.29.)					
3상	아테졸리주맙 및 러비넥테딘 병용투여시 유효성 평가 - 유지요법 단계에 무작위배정된 환자에서 4주기 유도요법 후 고형종양 반응 평가 기준(RECIST v1.1)을 이용한 독립 검토 위원회(IRF)이 평가한 전체 생존기간(OS), 무진행 생존기간(PFS)	무작위배정, 공개, 다기관	치료경험이 없는 (treatment naive) 확장병기 소세포폐암 (ES-SCLC) 성인 환자 유도기 Enrollment phase: 600명 유지기 Randomized phase: 483명	▪ Enrollment phase(Cycle 1-4) 아테졸리주맙 1200mg Q3W, 카보플라틴 및 에토포사이드 병용 (현지 허가사항에 따라 투여) ▪ Randomized phase (1:1) *4주기 유도요법 완료 후 RECIST v1.1에 따라 ongoing CR, PR, 또는 SD 포함 *층화요인 유지요법의 베이스라인 시점의 ECOG(0 vs 1), LDH(≤ULN, >ULN), 유도요법의 베이스라인 시점의 간 전이 유무, 예방적 뇌 방사선 요법(prophylactic cranial irradiation, PCI) 치료력 유무 Arm A: 아테졸리주맙 1200mg IV,	[유효성] ▪ 일차 : - IRF가 평가한 PFS - OS (interim) ▪ 이차 : - 시험자가 평가한 PFS - Confirmed ORR - DOR - 6, 12개월 시점의 PFS - 12, 24개월 시점 OS - TTCD [안전성]

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목
				러비넥테딘 3.2mg/m^2 IV Q3W Arm B: 아테졸리주맙 1200mg IV Q3W	

[시험설계] ES-SCLC 환자를 대상으로 carboplatin과 etoposide, atezolizumab을 이용한 1차 유도요법 후에 유지요법으로서 lurbinectedin과의 병합요법으로 투여되는 atezolizumab을 단독으로 투여되는 atezolizumab과 비교하는 3상, 무작위배정, 라벨 공개, 다기관 임상시험임. 참가자가 유지기에 대한 적합성 스크리닝에 대해 고려되기 위해서는 carboplatin과 etoposide, atezolizumab을 이용한 4주기의 유도 치료 완료 후 고형종양반응평가기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, RECIST) v1.1에 따른 반응이나 SD가 계속되는 상태가 요구되었음.

A) 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용요법 또는 B) 아테졸리주맙.

무작위배정은 각 치료군(A 또는 B)에 균형 잡힌 배정을 보장하기 위해 순열화 블록 무작위배정 방식을 통해 1:1 비율로 이루어졌음. 무작위배정은 다음에 따라 층화되었음:

- 유지치료 베이스라인에서 미국 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행능력 상태(PS) (0 vs. 1)
- 현지 실험실 검사를 통한 유지치료 베이스라인에서 LDH (≤정상상한[ULN] vs. > ULN)
- 유도치료 베이스라인에서 간 전이의 존재(예 vs. 아니오)
- 선행 예방적 두개 방사선 조사(PCI) 치료 여부(예 vs. 아니오)

[시험목적]

▪ 일차목적 : 아테졸리주맙 및 러비넥테딘 병용투여 시 유효성 평가

- 고형종양 반응 평가 기준(RECIST v1.1)에 따라 독립 검토 위원회(IRF)에서 평가한 무작위배정 후 무진행 생존기간(PFS)
  : 무작위배정 시점부터 (RECIST v1.1에 따른 IRF의 평가에서 나타난) 문서화된 첫 번째 질병진행일이나 사망일 중 선행하는 날짜까지의 기간으로 정의됨
- 무작위배정 후 전체 생존기간(OS)
  : 무작위배정 시점부터 원인을 불문한 사망일까지의 기간으로 정의됨

▪ 이차목적 :

- 반응 지속 기간 (DoR), 객관적 반응률(ORR), 연구자 평가에 의한 무진행 생존 (PFS), 6개월 및 12개월 시점에서 무진행 생존 비율 (PFS rates), 12개월 및 24개월 시점에서 전체 생존기간 비율(OS) : 러비넥테딘 아테졸리주맙 병용투여 시 유효성 평가
- 미국국립암연구소 이상반응 공통용어기준(NCI CTCAE 5.0)에 의거에 따라 강력한 이상반응 및 중등도 이상반응 발생률 : 러비넥테딘 아테졸리주맙 병용투여 시 안전성 평가
- TTCD : 러비넥테딘 및 아테졸리주맙 병용요법과 아테졸리주맙 단일요법의 삶의 질 비교 평가

[통계적 분석 계획]

- 무작위배정 비율이 1:1임.
- PFS 중앙값이 atezolizumab군에서는 2.6개월이고 atezolizumab+lurbinectedin군에서는 5.2개월임(목표 위험비 0.5에 상응함).
- PFS에 대한 12개월에 걸친 탈락률이 5%임.
- PFS에 대한 중간분석이 이루어지지 않음.

이러한 가정 하에 FAS에서 HR의 감지 가능한 최소한의 차이는 IRF에서 평가한 PFS 분석에 대해 약 0.72

[시험대상자 수]

▪ 계획된 시험대상자 수 : 총 600명

▪ 등록 시험대상자 : 660명

▪ FAS 시험대상자 : 483명(아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용요법 242명, 아테졸리주맙 단일요법 241명)

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목

- CCOD(2024.07.29.): 시험 중단율 낮았음(아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용요법 47.9%, 아테졸리주맙 단독 57.5%); 가장 흔한 시험 중단 사유는 사망이었음

[대상환자군] 아테졸리주맙, 카보플라틴 및 에토포시드 병용요법으로 1차 유도요법 후 질병이 진행되지 않은 확장병기 소세포폐암 성인 환자

[주요 선정기준]

- 18세 이상
- ECOG PS 0 또는 1
- 충분한 혈액학 및 종말-기관 기능
- (유도기 스크리닝 시) 확장병기 소세포폐암 (ES-SCLC)의 병리학적으로 입증된 진단이 있고, 이전 확장병기 소세포폐암 치료 이력이 없는 환자
- (유지기 스크리닝 시) 카보플라틴, 에토포시드 및 아테졸리주맙으로 4주기의 1차 유도치료를 받았고 유도요법 완료 후 RECIST v1.1에 따른 진행 중인 완전 반응(CR), 부분 반응(PR) 또는 SD를 보여야 함. 마지막 용량의 아테졸리주맙, 카보플라틴 또는 에토포시드 투여(어떤 것이든 먼저 발생한) 당일로부터 5주(35일) 이내에 무작위배정되었음. PCI를 받은 시험참가자는 마지막 용량의 유도치료로부터 9주(63일) 이내에 무작위배정되었어야 함
- CNS 전이 있는 경우 제외

[임상시험용의약품 투여 방법]

▪ 등록 단계 : 아테졸리주맙(각 주기(21일) 1일차 1200mg iv), 화학요법(카보플라틴 및 에토포시드)(전문가 의견에 따라 결정) 투여 받음

▪ 무작위배정 단계 :

1) Arm A: 아테졸리주맙 1200mg과 러비넥테딘 3.2 mg/m^2 병용 투여
   - 러비넥테딘 최대 2회 용량감량 허용됨(첫 번째 용량 감소: 2.6 mg/m^2, 두 번째 용량 감소: 2 mg/m^2)
   - 예방 약물로서 투약 전 항구토제 및 러비넥테딘 주입 후 24-48시간 범위 내 예방적 과립구 집락 자극 인자(G-CSF) 투여
2) Arm B: 아테졸리주맙 1200mg 단독 투여
   - 예방적 항구토제 및 과립구 집락 자극 인자(G-CSF) 투여는 필수로 요구되지 않았음

[종양 반응 평가]

▪ 유지요법 단계에서 48주 동안 매 6주마다, 그 이후 매 9주마다 평가
유지요법 단계 Cycle 1, D1부터 2년 이후 방사선학적 질병 진행이 없는 대상자는 3개월마다(또는 그보다 더 빈번하게) 종양 반응 평가를 받을 수 있음
RECIST v1.1에 따라 방사선학적 질병 진행, 동의철회, 사망 또는 의뢰자에 의한 시험종료까지 평가

[분석군]

- FAS : 할당된 시험치료를 받았는지 여부와 무관하게 유지기로 무작위배정된 모든 참가자
- SAS : 유지기로 무작위배정되어 아테졸리주맙이나 러비넥테딘을 최소 한 번 이상 투여받은 모든 참가자

[인구통계학적 특성]

▪ FAS 분석군(483명)에서 65세 이상 고령자(51.2% vs 62.7%)를 제외하고 군 간 인구통계학적 특성은 유사하였음

- 연령 중앙값 66세(35-85세)
- 대부분 남성(62.5%), 백인계(81.6%), ECOG PS 1(57.1%)였음. 대부분의 환자(471명, 97.5%)는 현재 흡연자거나 흡연 과거력이 있었음

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목

[베이스라인 시점 질병 특성]

▪ 베이스라인 시점의 질병 특성은 군간 유사함. 유지요법 치료로 무작위배정된 시험대상자 대다수가 초기에 ES-SCLC(91.5%)로 진단됨. ES-SCLC 진단으로부터 시험 등록까지 걸린 시간(중앙값) 0.7개월이었음

[노출도]

- 러비넥테딘: 러비넥테딘 치료 기간 중앙값과 투여받은 횟수 중앙값은 각각 4.1개월과 6.5회였음. 참여자 대다수(60.4%)는 >3개월 동안 러비넥테딘을 투여받았음. 용량 강도 중앙값은 97.6%였음. 병용군에서 치료 기간 중앙값과 투여받은 횟수 중앙값은 아테졸리주맙 및 러비넥테딘에서 유사하였음
- 아테졸리주맙: 아테졸리주맙 치료기간 중앙값과 투여받은 횟수 중앙값은 아테졸리주맙 단독군(2.1개월 및 4.0회)보다 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용군(4.2개월 및 7.0회)에서 더 높았음. 아테졸리주맙 치료를 받은 기간이 >3개월인 참여자의 비율은 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용군이 아테졸리주맙 단독군보다 더 높았음(61.2% vs. 33.8%). 아테졸리주맙 용량 강도 중앙값은 두 군 간에 유사하였음(병용군: 99.4%; 아테졸리주맙 단독군: 100.0%).

[일차 유효성 평가결과]

▪ 일차 평가변수 : 무작위배정 후 독립 검토 위원회(IRF)에서 고형종양 반응 평가 기준(RECIST v1.1)에 따라 평가한 PFS 및 OS

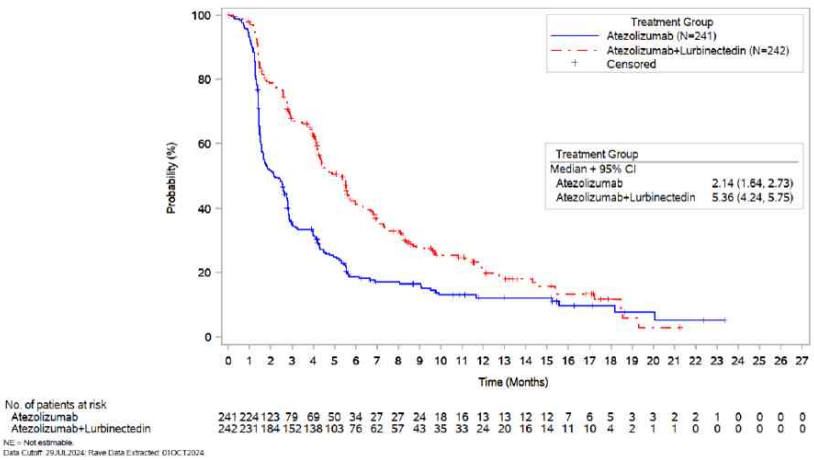
- PFS : 아테졸리주맙 단독 2.14개월 vs. 러비넥테딘+아테졸리주맙 병용 5.36개월 △ 3.2개월 증가
  HR 0.54[95%CI 0.43, 0.67], p<0.0001 (최종 PFS 분석 stopping boundary α = 0.001 비교)
- OS : 아테졸리주맙 단독 10.64개월 vs. 러비넥테딘+아테졸리주맙 병용 13.24개월 △ 2.6개월 증가
  HR 0.73[95%CI 0.57, 0.95], p=0.0174 (중간 OS 분석 stopping boundary α = 0.0313 비교)

FAS의 두 군에서 통합된 생존기간 추적관찰(중앙값) 14.95개월(0.2-26.1개월)로, 두 군간 유사하였음 (아테졸리주맙 단독군 15.18개월 vs. 러비넥테딘+아테졸리주맙 병용군 14.78개월)

▪ IRF 평가 PFS

- FAS의 경우 CCOD 시점을 기준으로, IRF가 평가한 병변 진행 또는 사망(PFS 사건)을 경험한 참여자의 비율은 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용군(71.9%)이 아테졸리주맙군(83.8%)보다 더 낮았음. 층화 HR은 0.54(95% CI: 0.43 ~ 0.67)였으며, 중단 경계 0.001 대비 층화 p-값이<0.0001이었는데, 이는 아테졸리주맙 단독투여와 비교해 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여 시에 통계적으로 유의하게 개선됨을 시사함. PFS 기간 중앙값은 아테졸리주맙군(2.14개월) 보다 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용군(5.36개월)에서 더 길었음

<Kaplan-Meier Plot for IRF-assessed PFS(Full Analysis Set)>



- 민감도 분석(Sensitivity Analysis) :

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목
	IRF에 기반한 PFS 평가 이전에 2회 이상 연속된 종양 평가방문이 누락된 경우, 누락된 방문 이전 마지막으로 종양 평가를 한 시점에 중도절단하는 민감도 분석 결과, 일차 분석결과와 동일함(HR 0.50 [95%CI 0.40, 0.63]. p<0.0001) - 보충 분석(Supplementary Analyses) : IRF에 기반한 PFS 평가 이전에 NPT(non-protocol systemic anti-cancer therapy)를 시작한 시험대상자는 NPT 시작 이전에 마지막으로 종양 평가를 한 시점에 중도절단하는 보충 분석결과, 일차 분석결과와 동일함(HR 0.52 [95%CI 0.42, 0.65]. p<0.0001) - 하위군 분석: 인구통계학적 및 질병 특성에 따른 하위분석 결과 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용요법에 좀 더 유리한 효과를 보였음. 일부 하위군의 경우, 대상자 수가 적어 신뢰구간이 넓게 나타나 해석이 제한적임 ▪ OS - FAS의 경우 CCOD 시점을 기준으로 사망한 참여자의 비율은 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용군(46.7%)이 아테졸리주맙군(56.4%)보다 더 낮았음. 층화 HR은 0.73(95% CI: 0.57~0.95)이었고 사전 정의된 Hwang-Shih-DeCani 중단 경계 0.0313 대비 층화 p-값이 0.0174였는데, 이는 아테졸리주맙 단독투여와 비교해 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여 시에 통계적으로 유의하게 개선됨을 시사함. Kaplan-Meier 추정 OS 중앙값은 아테졸리주맙군(10.64개월)보다 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용군(13.24개월)에서 더 길었음 - 보충 분석(Supplementary Analyses): OS 사건 또는 중도절단까지 참여자가 NPT를 받은 시간 간격을 10%, 20% 및 30% 할인함으로써 NPT를 이용할 수 없는 경우 OS 결과가 어떠한 영향을 받을 수 있었는지를 조사하기 위해 수행하였음. 보충 분석 결과는 일차 분석 결과와 일치하였음 - 하위군 분석: 인구통계학적 특성 및 베이스라인 질병 특성에 기반한 사전 정의된 하위군 분석의 결과는 대다수 하위군에서 아테졸리주맙 대비 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여의 OS 유익성을 보여주었음. [이차 유효성 평가결과] ▪ 시험자가 평가한 PFS : IRF가 평가한 PFS와 동일한 경향을 보였음 - PFS : 아테졸리주맙 단독 2.73개월 vs. 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여 5.36개월 층화 HR 0.55[95%CI 0.45, 0.68], p<0.0001 [안전성 평가결과] 1) 노출도 - FAS에서, 생존 추적관찰 기간 중앙값은 통합된 두 군 모두에 대해 14.95개월(범위: 0.2-26.1개월, 최소 범위는 중도절단된 관찰임)이었으며, 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군에서 14.78개월 및 아테졸리주맙군에서 15.18개월로 두 군 간에 유사했음. 아테졸리주맙 치료 기간 중앙값 및 투여받은 횟수 중앙값은 아테졸리주맙군(2.1개월 및 4.0회)보다 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군(4.2개월 및 7.0회)에서 더 높았음. 아테졸리주맙군보다 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군에서 더 많은 시험참가자가 >3개월의 아테졸리주맙 치료를 받았음(61.2% vs. 33.8%). 아테졸리주맙의 용량 강도 중앙값은 두 군 간에 유사했음(아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여: 99.4%; 아테졸리주맙: 100.0%). 러비넥테딘 치료 기간 중앙값 및 투여받은 횟수 중앙값은 각각 4.1개월 및 6.5회였음. 시험참가자의 대다수(60.4%)는 러비넥테딘을 > 3개월 동안 투여받았음. 용량 강도 중앙값은 97.6%였음. 치료 기간 중앙값 및 투여받은 횟수는 시험군에서 아테졸리주맙과 러비넥테딘에 대해 유사했음.				

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목

2) 이상사례

- IMforte: 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군에서 보고된 전체 안전성 프로파일은 개별 치료의 확립된 안전성 프로파일과 일치하며, 병용요법과 관련된 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았음. 모든 범주의 AE 발생률은 병용요법군에서 더 높았지만 안전상의 이유로 치료를 중단한 빈도가 낮은 것으로 확인된 바와 같이 사례는 전반적으로 관리가 가능하였음. 참고로, 5등급 AE의 비율은 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군에서 더 높았지만 치료 관련 5등급 사례는 거의 없었으며 빈도는 군 간에 유사하였음
- IMforte에서 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여의 안전성 프로파일은 아테졸리주맙 단독요법 통합에서 아테졸리주맙의 안전성 프로파일 및 러비넥테딘 단독요법 집단에서 러비넥테딘의 안전성 프로파일과 대체로 일치했음. 대부분의 AE 범주의 발생률은 아테졸리주맙 단독요법 및 러비넥테딘 단독요법 집단과 비교해 IMforte의 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군에서 유사하거나 더 낮았음. 5등급 AE의 발생률은 아테졸리주맙 단독요법(3.7%) 및 러비넥테딘 단독요법(3.2%) 집단에 비해 IMforte의 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여(5.0%)에서 더 높게 관찰되었음.

▪ 흔하게 발생한 이상사례

- 적어도 1건의 AE를 경험한 시험참가자의 비율은 아테졸리주맙군(80.8%)보다 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군(97.1%)에서 더 높았음.
- SOC별 가장 빈번한(어느 군에서든 시험참가자의≥20%) AE는 다음과 같았음:
  · 각종 위장관 장애 (57.9% 및 25.0%)
  · 전신 장애 및 투여 부위 병태 (46.7% 및 26.7%)
  · 감염 및 기생충 감염 (37.6% 및 25.4%)
  · 대사 및 영양 장애 (35.1% 및 23.3%)
  · 임상 검사 (36.0% 및 20.0%)
  · 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 (30.2% 및 23.8%)
  · 혈액 및 림프계 장애 (41.7% 및 9.2%)
  · 근골격 및 결합 조직 장애 (22.3% 및 19.2%)
  · 각종 신경계 장애 (24.4% 및 15.4%)
- 두 단독요법 집단보다 IMforte의 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군에서 더 높은 비율(≥5% 차이)을 보인 AE는 빈혈, 혈소판 수 감소, 혈소판 감소증, 중성구 수 감소, 백혈구 수 감소 및 COVID-19였음.

▪ 치료와 관련된 이상사례

- 시험자가 시험 치료와 관련 있는 것으로 간주한 AE를 경험한 시험참가자의 비율은 아테졸리주맙군(40.0%)보다 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군(83.5%)에서 더 높았음.
- 아테졸리주맙군보다 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군에서 더 높은 비율(≥5% 차이)의 시험참가자가 경험한 시험 치료와 관련된 PT별 AE는 다음과 같았음: 구역 (30.6% 및 2.1%), 설사 (9.9% vs. 4.2%), 구토 (11.6% 및 0.4%), 빈혈 (28.9% 및 2.1%), 혈소판 감소증 (12.4% 및 0.8%), 중성구 감소증 (9.9% 및 0.8%), 피로 (14.5% 및 3.3%), 무력증 (11.2% 및 3.3%), 혈소판 수 감소 (14.5% 및 2.1%), 중성구 수 감소 (12.4% 및 0.4%), 백혈구 수 감소 (6.6% 및 0.4%) 및 식욕 감소 (12.0% 및 3.8%)

■ 3-4등급 이상사례

- 전체적으로, 시험참가자의 대다수(55.2%)는 최대 중증도 1-2 등급의 AE를 경험하였음. 3-4등급 AE를 경험한 시험참가자의 비율은 아테졸리주맙군(22.1%)보다 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군(38.0%)에서 더 높았음.
- IMforte의 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군과 IMforte의 아테졸리주맙군 또는 아테졸리주맙 단독요법 또는 러비넥테딘 단독요법 집단 간에 ≥2% 발생률 차이로 보고된 PT별 3-4등급 AE는 두 단독요법 대비 IMforte의 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군에서 ≥2% 더 높은 비율로 관찰된 3-4등급 AE는

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목
	혈소판 수 감소와 중성구 수 감소였음. IMforte의 병용요법군에서 관찰된 3~4등급 골수억제 장애의 발생률(예: 빈혈[8.3%], 중성구 감소증[4.5%], 발열성 중성구 감소증[1.2%] 및 백혈구감소증[0.8%])은 통합 러비넥테딘 단독요법 모집단(빈혈: 17.0%, 중성구감소증: 22.0%, 발열성 중성구 감소증: 6.7% 및 백혈구감소증: 2.5%)보다 더 낮았는데, 이는 IMforte의 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군에 의무적으로 적용한 예방적 G-CSF 투여의 결과라고 판단하였음 ▪ 사망 - 아테졸리주맙군 (56.3%)보다 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군(46.7%)에서 사망한 시험참가자의 비율이 더 낮았음. 가장 흔한 사망 원인은 진행성 병변이었음. IMforte에서 주요 사망 원인이 기타로 분류된 사망(아테졸리주맙군에서 n = 12 및 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군에서 n = 11)은 임상시험계획서에 정의된 AE 보고 기간 외에 발생한 사망이고, 질병 진행 또는 시험 치료와 관련 없는 것으로 간주되었음. - 5등급 AE는 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군에서 12명(5.0%)의 시험참가자와 아테졸리주맙군에서 6명(2.5%)의 시험참가자에서 보고되었음. SOC별로 두 군 모두에서 보고된 5등급 AE의 대다수는 감염 및 기생충 감염이었음. 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군에서 2건의 5등급 AE(패혈증 및 발열성 중성구 감소증)는 러비넥테딘과 관련된 것으로 간주되었음. 아테졸리주맙군에서 1건의 5등급 패혈증 AE는 아테졸리주맙과 관련된 것으로 간주되었음. ▪ 중대한 이상사례 - SAE의 전체 빈도는 IMforte 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군(31.0%)이 통합 아테졸리주맙(41.2%) 또는 통합 러비넥테딘(40.6%) 단독요법 모집단보다 더 낮았음. - IMforte에서 SAE 및 치료 관련 SAE의 발생률은 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군(31.0% 및 11.6%)이 아테졸리주맙군(17.1% 및 3.8%)보다 더 높았음. PT 수준에서 치료군 간 ≥2% 발생률 차이로 보고된 SAE는 혈소판 수 감소뿐이었음(아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군에서 2.1% vs. 아테졸리주맙군에서 0). ▪ 치료 중단으로 이어진 이상사례 - 어떤 시험 치료든 중단으로 이어진 AE를 경험한 참여자의 비율은 두 군 모두에서 전반적으로 낮았으며(아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군: 6.2% vs. 아테졸리주맙: 3.3%), 가장 흔한 사례는 병용투여군에서 빈혈, 중성구 수 감소, 혈소판 수 감소, 면역-매개 신장염 및 정맥염을 제외하고 주로 단일 증례였음. 시험 치료 중단으로 이어진 AE는 개별 시험 치료 및 기저 질환의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였음. AE로 인해 치료를 중단한 환자의 비율은 IMforte의 병용투여군(6.2%)과 통합 아테졸리주맙 단독요법 모집단(7.1%) 간에 유사하였으며, 통합 러비넥테딘 단독요법 모집단(9.4%)보다 더 낮았음. ▪ 투여 변경/일시 중지로 이어진 이상사례 - 러비넥테딘과 달리 아테졸리주맙의 투여 변경(용량 감소)은 허용되지 않았음. 약물 투여의 일시 중지 또는 지연은 두 약물 모두에서 허용되었음. 시험 치료 변경 또는 일시중지로 이어진 AE를 경험한 참여자의 비율은 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군(38.0%)이 아테졸리주맙군(13.8%)보다 더 높았음. 치료 변경 또는 일시중지로 이어진 AE를 경험한 참여자의 비율은 IMforte의 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군이 통합 아테졸리주맙 단독요법 모집단(27.7%)보다 더 높았으며, 통합 러비넥테딘 단독요법 모집단(39.5%)과 유사하였음. ▪ 특별 관심 대상 이상사례 - 러비넥테딘과의 관련성이 명확한 AESI는 아테졸리주맙군(25.8%)보다 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군(38.4%)에서 더 높은 빈도로 발생하였음. 대다수의 AESI는 중증도가 1~2등급이었으며, 가장 흔히 보고된 의학적 개념은 중성구 감소증을 동반하거나 동반하지 않은 감염이었음. 그러나, 러비넥테딘과 관련성이				

단계	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목
	있다고 판단된 중대한 AESI 중 병용요법 군에서 4등급으로 보고된 급성 골수성 백혈병/골수이형성증후군 사례가 한 건 있었음. 러비넥테딘에 대한 AESI는 전반적으로 (예를 들어, 투여변경/일시중지 및/또는 적절한 치료를 통해) 관리가 가능하였으며, 병용요법군에서 러비넥테딘에 대한 AESI로 인해 러비넥테딘 치료를 영구적으로 중단한 참여자는 없었음. IMforte의 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용투여군에서 러비넥테딘 AESI 프로파일은 통합 러비넥테딘 단독요법 모집단의 자료와 일치하였음 ▪ 하위군 안전성 - 인종, 연령, 성별 및 베이스라인 ECOG 수행 능력 상태에 따른 하위군의 안전성 프로파일은 IMforte에서 관찰된 전체 안전성 프로파일과 전반적으로 일치하였음				

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

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

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

- 해당 없음

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

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이전 치료 경험이 없는 확장병기 소세포폐암 성인 환자를 대상으로 아테졸리주맙, 카보플라틴 및 에토포시드로 구성된 1차 유도치료 후 질병이 진행되지 않은 환자에 유지치료로서 러비넥테딘과 아테졸리주맙을 병용하여 투여한 후 평가한 무작위배정, 공개, 다기관, 3상 시험인 IMforte 시험에서 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용요법의 치료 효과는 아테졸리주맙 단독 투여군 대비 유의하게 개선된 PFS 및 OS로 입증되었음
  [IRF에서 평가한 PFS: HR=0.54(95% CI 0.43, 0.67), p <0.0001; OS: HR=0.73(95% CI 0.57, 0.95), p =0.0174]

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용요법의 안전성 프로파일은 각 개별 치료의 확립된 안전성 프로파일 및 알려진 위험과 전반적으로 일치하였음. 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용요법에 대한 새로운 또는 예상하지 못한 안전성 사례는 확인되지 않았음. 대다수의 사례는 등급이 낮고 중대하지 않았으며, 이상사례로 인해 치료를 중단한 빈도가 낮았으므로 AE는 전반적으로 관리가 가능한 수준으로 판단되었음. 다만, 러비네테딘과 관련성이 있다고 판단된 중대한 AESI 중 병용요법 군에서 4등급 급성 골수성 백혈병 사례가 1건(0.4%) 보고됨. 이러한 급성 골수성 백혈병 사례는 동 시험에서 처음 보고된 것 아니며, 러비넥테딘 선행 임상시험의 단독요법 통합 모집단에서도 0.2%의 빈도로 관찰된 바 있으므로, 위해성 관리계획에서 추가적인 평가가 필요한 중요한 잠재적 위해성 항목으로 추가하여 관리하고자 함.

6.6. 가교자료 (신약만 해당)

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

[GO43104(IMforte)]

- 아테졸리주맙, 카보플라틴 및 에토포시드로 구성된 1차 유도치료 후 질병이 진행하지 않은, 확장병기 소세포폐암 성인 환자를 대상으로 유지치료로서 러비넥테딘과 아테졸리주맙 병용요법을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 공개, 다기관 임상시험이 제출되었음

- 제출된 자료를 검토한 결과, 해당 모집단에서 무진행 생존 기간 및 전체 생존 기간은 대조군 대비 시험군에서 유의한 개선이 확인됨
- 동 시험에서 관찰된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 러비넥테딘의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사한 경향이 확인됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜보령	허가일	2022. 9. 22.
제품명	젭젤카주 (러비넥테딘)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v6.3 (2026.07.15.)
주성분 및 함량	이 약 1바이알 중 주성분 '러비넥테딘'(별규) 4.0mg		
효능·효과 (추가)	아테졸리주맙, 카보플라틴 및 에토포시드로 구성된 1차 유도치료 후 질병이 진행되지 않은 확장병기 소세포폐암 성인 환자의 유지치료로서 아테졸리주맙과의 병용요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 골수억제 • 간 효소 증가	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동 - 관찰 연구 - 관찰 연구(병용투여 유지요법 추가)	·첨부문서
• 횡문근 융해를 포함한 CPK 상승	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동 - 관찰 연구(특정 이상반응 설문지 포함) - 관찰 연구(병용투여 유지요법 추가)	·첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 급성 골수성 백혈병	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동 - 관찰 연구(병용투여 유지요법 추가)	-
3. 중요한 부족정보		
• 생식 및 발생 독성을 포함한 임부에 대한 투여	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동 - 관찰 연구 - 관찰 연구(병용투여 유지요법 추가)	·첨부문서

• 간장애 환자에 대한 투여	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동 - 관찰 연구(특정 이상반응 설문지 포함) - 관찰 연구(병용투여 유지요법 추가) - 다양한 정도의 간장애 PK 연구	·첨부문서
• 강한 CYP3A4 억제제 또는 유도제와의 약물 상호작용	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동 - 관찰 연구 - 관찰 연구(병용투여 유지요법 추가) - 강력한 CYP3A4 억제제와의 약물상호작용 연구 - 강력한 CYP3A4 유도제와의 약물상호작용 연구	·첨부문서

*** 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)**