의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.5.27.</td><td>접수번호</td><td>1) 20240028743
2) 20240028760</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">암젠코리아유한회사</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">1) 임델트라주1mg(탈라타맙)
2) 임델트라주10mg(탈라타맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">탈라타맙</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">1) 1바이알(29.24밀리그램) 중 탈라타맙 1밀리그램
2) 1바이알(185.4밀리그램) 중 탈라타맙 10밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.5.30.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">FDA: 2024.5.16. 허가
영국: 2024.12.31. 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과(바이오허가TF)</td><td>허가담당자</td><td>김미애 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유기시)신속심사과
(위해성관리계획)바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유기시) 김지예 주무관, 임지윤 실무관, 김용국 전문관, 임숙 연구관, 박송희 연구관, 박재현 과장
(위해성관리계획) 안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>이광배 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이전에 백금-기반 화학요법을 포함한 2차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 확장기 소세포폐암 성인 환자의 치료 이 약의 유효성을 치료적확증시험에서 입증한 자료는 없다.

○ 용법·용량

1. 중요 투여 정보 • 이 약의 투여는 소세포폐암 치료 경험이 있는 의사가 시작 및 감독해야 한다. • 이 약은 사이토카인 방출 증후군(CRS, cytokine release syndrome) 및 면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군 (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)을 포함한 신경독성과 같은 중대한 이상반응을 관리하기 위하여 자격을 갖춘 전문의료인과 적절한 의료 장비가 사용 가능한 의료기관에서 투여되어야 한다. • 이 약은 CRS의 발생 및 중증도를 줄이기 위해 표 1의 이 약의 권장 용량 및 투여 일정에 따라 투여한다. • 제1주기의 경우, CRS 반응의 위험을 줄이기 위해 제1주기의 이 약 주입 전후에 표 2의 권장 병용 약물을 투여한다. • CRS 및 ICANS를 포함한 신경독성 위험이 있으므로, 환자에게 제1주기 제1일 및 제1주기 제8일에 이 약 주입 시작부터 22~24시간 동안 의료시설에 머물 것을 지시하고 증상 및 징후를 모니터링한다. • 환자에게 제1주기 제1일 및 제1주기 제8일 투여 후 이 약의 주입 시작부터 총 48 시간 동안 의료시설 근처에 간병인과 함께 머물도록 한다. • 이 약을 투여하기 전과 임상적으로 필요한 경우 전혈구 수, 간 효소 및 빌리루빈을 평가한다. • 이 약을 투여하기 전에 환자에게 충분한 수분이 공급되었는지 확인한다.

2. 권장 용량 및 투여 일정

- 이 약은 1시간에 걸쳐 정맥 주입으로 투여한다.
- 이 약의 권장 용량 및 투여 일정은 표 1에 제시되어 있다. CRS의 발생과 중증도를 줄이기 위해 표 1의 투여 일정에 따라 이 약을 투여한다.
- 초기용량 단계 이후, 이 약을 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 2주마다 1회 투여한다.

표 1. 이 약의 권장 용량 및 투여 일정

투여 일정	일	이 약의 용량	투여 지침	권장 모니터링
초기 용량 단계 제1주기	제1일[a]	초기 용량[a] 1 mg	이 약은 의료시설에서 1시간 정맥주입으로 투여한다.	제1주기 제1일 및 제1주기 제8일에 이 약 주입 시작부터 22~24시간 동안 의료시설에서 환자를 모니터링한다. 환자에게 이 약의 주입 시작부터 총 48시간 동안 의료시설 근처에 간병인과 함께 머물도록 한다.
	제8일[a]	10 mg[a]		
	제15일	10 mg		이 약 주입 후 6~8시간 동안 환자를 관찰한다[b].
유지용량 단계 제2주기	제1일 및 제15일	10 mg		이 약 주입 후 6~8시간 동안 환자를 관찰한다[b].
유지용량 단계 제3주기 및 제4주기	제1일 및 제15일	10 mg		이 약 주입 후 3~4시간 동안 환자를 관찰한다[b].
유지용량 단계 제5주기 및 후속 주입	제1일 및 제15일	10 mg		이 약 주입 후 2시간 동안 환자를 관찰한다[b].

[a] 표 2에 기술된 대로 제1주기의 이 약 주입 전후에 권장하는 병용 약물을 투여한다.

[b] 이전 치료 중 환자가 2등급 이상의 CRS, ICANS 또는 신경독성을 경험하지 않는 한 의료시설에서의 연장 모니터링은 필요하지 않다. 모니터링 권장 사항은 표 4 및 5를 참조한다.

참고: 투여 지연 후 이 약의 재개에 대한 권장 사항은 표 3을 참조한다.

3. 제1주기 동안 이 약 투여 시 권장되는 병용 약물

CRS의 위험을 줄이기 위해, 제1주기 동안 이 약의 각 투여 시점에 표 2의 병용 약물을 투여한다.

표 2. 제1주기 동안 이 약 투여 시 권장되는 병용 약물

투여일	약물	투여
제1일 및 제8일	덱사메타손 8 mg 정맥 투여(또는 이와 동등한 약물)	이 약 투여 전 1시간 이내
제1일, 제8일 및 제15일	생리식염수 1리터를 4~5시간에 걸쳐 정맥으로 투여	이 약 주입 완료 후 즉시

4. 투여 지연 후 이 약의 재개

이 약의 투여가 지연되는 경우 표 3의 권장 사항에 따라 치료를 재개한다. 3항에 명시된 대로 권장되는 병용 약물을 투여한다.

표 3. 투여 지연 후 이 약의 투여 재개에 대한 권장 사항

마지막 투여 용량	마지막 투여 후 경과(지연)된 기간	이 약의 투여 재개 권장 사항[a]
제1주기 제1일에 1 mg	2주 이하(≤ 14일)	이 약 10 mg을 투여한 후 계획된 투여 일정으로 재개한다.
	2주 초과(> 14일)	이 약의 초기 용량 1 mg을 투여한다. 내약성이 있으면 1주 후 10 mg으로 증량한다. 그런 다음 계획된 투여 일정으로 재개한다.
제1주기 제8일에 10 mg	3주 이하(≤ 21일)	이 약 10 mg을 투여한 후 계획된 투여 일정으로 재개한다.
	3주 초과(> 21일)	이 약의 초기 용량 1 mg을 투여한다. 내약성이 있으면 1주 후 10 mg으로 증량한다. 그런 다음 계획된 투여 일정으로 재개한다.
제1주기 제15일 및 후속 주기, 이후 2주마다 10 mg	4주 이하(≤ 28일)	이 약 10 mg을 투여한 후 계획된 투여 일정으로 재개한다.
	4주 초과(> 28일)	이 약의 초기 용량 1 mg을 투여한다. 내약성이 있으면 1주 후 10 mg으로 증량한다. 그런 다음 계획된 투여 일정으로 재개한다.

[a] 제1주기 이 약 주입 전후에 권장되는 병용 약물을 투여하고 그에 따라 환자를 모니터링한다.

5. 이상반응 관리를 위한 투여 조절

이 약의 용량 감소는 권장되지 않는다.
이 약과 관련된 이상반응을 관리하기 위해 투여 지연이 필요할 수 있다(사용상의 주의사항 중 '1. 경고' 항 참고). 투여 지연 이후 이 약의 투여 재개에 대한 권장 사항은 표 3을 참고한다. CRS 및 ICANS를 포함한 신경독성의 이상반응 관리는 표 4와 표 5를 참고한다. 이 약의 투여에 따른 혈구감소증, 감염 및 기타 이상반응에 대한 투여 조절은 표 6을 참고한다.

1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)
임상 증상을 기반으로 CRS를 진단한다. 발열, 저산소증, 저혈압의 다른 원인을 평가하고 치료한다.
CRS가 의심되면 표 4의 권장 사항에 따라 관리한다. 2등급 이상의 CRS(예: 수액에 반응하지 않는 저혈압 또는 보조산소(요법)가 필요한 저산소증)를 경험하는 환자는 지속적인 심장 원격 측정과 맥박 산소 측정을 통해 모니터링한다.
중증 또는 생명을 위협하는 CRS의 경우, 토실리주맙 또는 이와 동등한 요법과 지지요법을 위한 집중 모니터링(예: ICU)이 권장된다. 실험실 검사를 실시하여 파종혈관내응고(DIC, disseminated intravascular coagulation), 혈액학 매개변수와 폐, 심장, 신장 및 간 기능을 모니터링한다.
CRS의 등급 및 투여 조절과 관리는 표 4를 참고한다.

표 4. CRS 등급 및 투여 조절과 관리에 대한 권장사항[a]

CRS 등급	증상의 정의	이 약의 투여 조절	관리
1등급	대증치료만 필요한 증상 • 저혈압이나 저산소증을 동반하지 않는 38℃ 이상의 체온	증상이 해소될 때까지 이 약 투여를 보류한 후, 다음 예정된 용량으로 이 약 재개[b]	• 대증요법(예: 아세트아미노펜) 투여
2등급	중등도 중재가 필요하고 이에 반응하는 증상 • 체온이 38℃ 이상이면서, 다음 중 하나 이상을 동반 - 수액에 반응하면서 혈압상승제가	증상이 해소될 때까지 이 약 투여를 보류한 후, 다음 예정된 용량으로 이 약 재개[b].	• 최소 24시간 동안 입원 및 심장원격측정기 및 맥박산소측정기 사용 권장. • 대증요법(예: 아세트아미노펜) 투여 • 필요한 경우 보조산소(요법) 및 정맥 수액

	필요하지 않은 저혈압 및/또는 - 저유량 비강 캐뉼라[d] 또는 블로바이(blow-by)를 통한 산소공급이 필요한 저산소증		투여 • 덱사메타손[c] (또는 이와 동등한 약물) 8 mg 정맥 주입 고려 • 토실리주맙(또는 이와 동등한 약물) 고려. 다음 계획된 용량으로 투여를 재개하는 경우, 이 약 주입 시작 후 22~24 시간 동안 의료시설에서 환자를 모니터링한다.
3등급	체온이 38℃ 이상이면서, 다음 중 하나를 동반하는 중증 증상: - 바소프레신과 함께 혹은 단독으로 한 가지의 혈압상승제가 필요한 혈역학적 불안정, 또는 - 고유량 비강 캐뉼라[d] 또는 안면 마스크, 비재호흡마스크 또는 벤츄리마스크를 통한 산소 공급이 필요한 저산소증 또는 호흡곤란의 악화	증상이 해소될 때까지 이 약 투여를 보류한 후, 다음 예정된 용량으로 이 약 재개[b]. 3등급 CRS가 재발하는 경우, 이 약 영구 중단.	2등급 치료에 더하여: • 집중 모니터링(예: ICU 치료) 권장 • 덱사메타손[c] (또는 이와 동등한 약물) 8 mg 8시간마다 최대 3회까지 정맥투여 • 필요에 따라 혈압상승제 지지(요법). • 필요에 따라 고유량 산소 지지[d](요법) • 토실리주맙(또는 이와 동등한 약물) 권장 • 다음 투여 전, 제1주기에 권장되는 병용 약물 투여(표 2 참조). 다음 계획된 용량으로 투여를 재개하는 경우, 이 약 주입 시작 후 22~24 시간 동안 의료시설에서 환자를 모니터링한다.
4등급	체온이 38℃ 이상이면서 다음을 동반하는 생명을 위협하는 증상: - 다수의 혈압상승제	이 약 영구 중단.	• ICU 치료. • 3등급 치료에 따름 • 토실리주맙(또는 이와 동등한 약물) 권장.

	(바소프레신 제외)가 필요한 혈역학적 불안정 - 양압의 산소 공급에도 불구하고 저산소증 또는 호흡곤란의 악화		

[a] CRS에 대한 미국 이식 및 세포치료학회(American Society for Transplatation and cellular Therapy, ASTCT) 등급 기준을 따른다.

[b] 투여 지연 후 이 약의 재개에 대한 권장 사항은 표 3을 참조한다.

[c] 표준 치료 지침에 따라 스테로이드를 점차 감량한다.

[d] 저유량 비강 캐뉼라는 6 L/nin 이하, 그리고 고유량 비강 캐뉼라는 6 L/min 초과인 경우이다.

2) 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경독성

ICANS를 포함한 신경독성의 첫 징후가 나타나면 이 약의 투여를 보류하고 신경과 평가를 고려한다. 신경학적 증상의 다른 원인을 배제한다. ICANS를 포함한 중증 또는 생명을 위협하는 신경독성의 경우 집중 치료 및 보조요법을 제공한다. 표 5에 따라 ICANS 및 신경독성을 관리하고 현행 진료 지침에 따라 추가 관리를 고려한다.

표 5. ICANS를 포함한 신경독성 관리에 대한 권장사항[a]

ICANS 등급[a]	증상의 정의	이 약의 투여 조절	관리
1등급[a]	ICE 점수 7 ~ 9점[b] 이면서 의식 수준 저하가 없는 상태.	• ICANS가 해소될 때까지 이 약 투여를 보류한 후, 다음 예정된 용량으로 이 약 재개[c]	• 보조요법
2등급[a]	ICE 점수 3~6점[b] 및/또는 음성을 들으면 깨어나는 경증 기면	• ICANS가 해소될 때까지 이 약 투여를 보류한 후, 다음 예정된 용량으로 이 약 재개[c]	• 보조요법 • 덱사메타손[d](또는 이와 동등한 약물) 10 mg 정맥 주입. 증상이 악화될 경우, 6시간마다 덱사메타손 10 mg 정맥 주입을 반복하거나 12시간마다 메틸프레드니솔론 1 mg/kg 정맥 주입을

			반복할 수 있음 • 신경학적 증상을 모니터링하고 추가 평가 및 관리를 위해 신경과 전문의 및 기타 전문가와의 협진 고려 • 이 약의 다음 용량 투여 후 22~24시간 동안 의료 시설에서 환자 모니터링.
3등급[a]	ICE 점수 0~2점[b] 및/또는 촉각 자극에만 깨어나는 의식 수준 저하 및/또는 빠르게 해소되는 국소 또는 전신성 임상 발작 또는 중재를 통해 해소되는 뇌파검사(EEG) 상의 비경련성 발작 및/또는 신경영상 상의 초점 또는 국소/국지적 부종	• ICANS가 해소될 때까지 이 약 투여를 보류한 후, 다음 예정된 용량으로 이 약 재개[c] • 7일 이내에 1등급 이하로 개선되지 않거나 재투여 후 7일 이내에 3등급 독성이 재발하는 경우, 이 약 영구 중단 • 3등급 사례가 재발하는 경우, 이 약 영구 중단.	• 집중 모니터링(예: ICU 치료) 권장 • 기도 보호를 위해 기계적 환기 고려. 6시간마다 덱사메타손[d] (또는 이와 동등한 약물) 10 mg 정맥 주입 또는 12시간마다 메틸프레드니솔론 1 mg/kg 정맥 주입 • 대상 환자에게 3등급 이상의 신경독성이 지속되는 경우 2 ~ 3일 마다 신경영상(CT 또는 MRI)의 반복 촬영 고려 • 이 약의 다음 용량 투여 후 22~24시간 동안 의료시설에서 환자 모니터링
4등급[a]	ICE 점수 0점[b] (환자가 깨어나지 못하고 ICE를 수행할 수 없음) 및/ 또는 혼미 또는 혼수 및/또는 생명을 위협하는 지속 발작(> 5분) 또는 발작 간 기저상태로의 회복이 없는 반복적인 임상적	• 이 약 영구 중단	• ICU 치료. • 기도 보호를 위해 기계적 환기 고려 • 고용량 코르티코스테로이드[d]. • 대상 환자에게 3등급 이상의 신경독성이 지속되는 경우 2~3일마다 신경영상(CT 또는 MRI)의 반복 촬영 고려 • 기관의 지침에 따라 경련성 뇌전증 지속상태

	또는 전기적 발작 및/또는 신경영상 상의 미만성 뇌부종, 제뇌 또는 피질제거 자세 또는 시신경 유두부종, 6번 뇌신경 마비 또는 쿠싱세징후(Cushing's triad).		치료

a ICANS에 대한 미국 이식 및 세포치료 학회(ASTCT) 등급 기준을 따른다.

b 환자가 깨어날 수 있고 면역 효과 세포-관련 뇌병증(ICE, Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) 평가를 수행할 수 있는 경우 다음을 평가한다: 지남력(연도, 월, 도시, 병원 기억 = 4점), 명명하기(3개의 사물 이름[예: 시계, 펜, 버튼] 명명하기 = 3점), 지시 따르기(예: "손가락 2개를 보여주세요" 또는 "눈 감고 혀를 내밀어주세요" = 1점), 쓰기(표준 문장 쓰기 능력 = 1점), 주의력(100부터 10까지 거꾸로 세기 = 1점). 환자가 의식이 없어 ICE 평가를 수행할 수 없는 경우(ICANS 4등급) = 0점.

c 투여 지연 후 이 약의 재개에 대한 권장 사항은 표 3을 참조한다.

d 표준 치료 지침에 따라 스테로이드를 점차 감량한다.

3) 그 외 이상반응

혈구감소증, 감염 및 기타 이상반응의 중증도 및 투여 조절은 표 6을 참고한다.

표 6. 혈구감소증, 감염 및 기타 이상반응 관리에 대한 권장사항

이상반응	**중증도** [D]	**이 약의 투여 조절** [a]
혈구감소증	3 등급 또는 4 등급 호중구감소증	2 등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여 보류. 과립구 집락 자극인자 (G-CSF, granulocyte colony stimulating factor) 투여 고려. 3 주 이내에 2 등급 이하로 회복되지 않으면 영구 중단.
	재발성 4 등급 호중구감소증	이 약 영구 중단
	열성 호중구감소증	호중구감소증이 2 등급 이하로 회복되고 발열이 해소될 때까지 이 약 투여 보류.

	헤모글로빈 8 g/dL 미만	헤모글로빈 8 g/dL 이상이 될 때까지 이 약 투여 보류.
	3 등급 또는 4 등급 혈소판 수 감소	혈소판 수가 2등급 이하이고 출혈 증거가 없을 때까지 이 약 투여 보류. 3 주 이내에 2 등급 이하로 회복되지 않으면 영구 중단.
	재발성 4 등급 혈소판 수 감소	이 약 영구 중단.
감염	모든 등급	초기용량 단계에서 감염이 해소될 때까지 이 약 투여 보류.
	3 등급	유지용량 단계에서 감염이 1 등급 이하로 개선될 때까지 이 약 투여 보류[a].
	4 등급	이 약 영구 중단.
간독성	3 등급 ALT 또는 AST 또는 빌라루빈 증가	이상반응이 1 등급 이하로 개선될 때까지 이 약 투여 보류.
	4등급 ALT 또는 AST 또는 빌리루빈 증가	이 약 영구 중단
	대체 원인이 없는 상황에서 AST 또는 ALT > 3 x ULN과 함께 총 빌리루빈 > 2 x ULN	이 약 영구 중단
기타 이상반응	3 또는 4 등급	1등급 이하 또는 기저 상태로 이상반응이 회복될 때까지 이 약 투여 보류. 28일 이내에 이상반응이 해소되지 않을 경우 영구 중단 고려. 4등급 사례의 경우 영구 중단 고려.

a 투여 지연 이후 이 약 투여 재개에 대한 권장사항은 표 3을 참조한다.

b 중증도는 미국 국립암연구소 이상반응 공통 용어 기준(NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 버전 5.0에 기초한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)

이 약은 중증 또는 생명을 위협하는 반응을 포함한 CRS를 유발할 수 있다.

통합 안전성 모집단에서 이 약을 투여받은 환자의 55%에서 CRS가 발생했으며, 1등급 34%, 2등급 19%, 3등급 1.1%, 4등급 0.5%가 포함되었다. 이 약을 투여받은 환자의 24%에서 재발성 CRS가 발생했으며, 1등급 18%, 2등급 6%가 포함되었다.

대부분의 CRS 사례(43%)는 이 약 첫 번째 투여 후에 발생했으며, 29%의 환자는 두 번째 투여 후에, 9%의 환자는 세 번째 투여 이후에 CRS를 경험했다. 제1일, 8일, 15일 주입 후 각각 16%, 4.3%, 2.1%의 환자가 2등급 이상의 CRS를 경험했다. 이 약 첫 투여 후 CRS 발현까지의 시간 중앙값은 13.5시간(범위: 1~268시간)이었다. 이 약 첫 투여 후 2등급 이상의 CRS 발현까지의 시간 중앙값은 14.6시간(범위: 2~566시간)이었다.

CRS의 임상 징후 및 증상에는 발열, 저혈압, 피로, 빈맥, 두통, 저산소증, 오심, 구토가 포함되었다. CRS의 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 합병증으로는 심장기능장애, 급성 호흡곤란 증후군, 신경독성, 신부전 및/또는 간부전, 파종 혈관내응고(DIC)가 있을 수 있다.

CRS의 위험을 줄이기 위해 권장된 초기용량 단계의 투여 일자와 투여량으로 이 약의 치료를 시작하고, 표 2와 같이 초기용량 단계인 제1주기 동안 이 약 주입 전후에 병용 약물을 투여한다. 이 약은 CRS를 모니터링하고 관리할 수 있는 적절한 의료 시설에서 투여한다. 이 약을 투여하기 전에 환자에게 충분한 수분이 공급되었는지 확인한다.

이 약을 투여하는 동안 CRS의 징후 및 증상에 대해 환자를 면밀히 모니터링한다. CRS의 첫 징후가 나타나면 즉시 이 약 주입을 중단하고 환자의 입원 여부를 평가한 후 중증도에 따라 지지치료를 실시한다. 중증도에 따라 이 약의 투여를 보류하거나 영구적으로 중단한다. 환자에게 CRS 증상이 나타나면 의사의 진료를 받도록 조언한다.

2) 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경독성

이 약은 ICANS를 포함하여 중대하거나 생명을 위협하는 신경독성을 유발할 수 있다.

통합 안전성 모집단에서 이 약을 투여받은 환자의 47%에서 ICANS를 포함한 신경독성이 발생했으며, 이 중 12%가 3등급이었다. 가장 빈번한 신경독성은 두통(14%), 말초 신경병증(7.5%), 현기증(7.5%), 불면증(6.4%), 근육 쇠약(3.7%), 섬망(2.1%), 실신(1.6%) 및

신경독성(1.1%)이었다.

ICANS 및 관련 신경 사례는 이 약을 투여받은 환자의 9%에서 발생했다. 재발성 ICANS 및 관련 신경 사례는 1.6%의 환자에서 발생했다. 대부분의 환자들은 제2주기 제1일(24%) 이후에 ICANS 및 관련 신경 사례를 경험했다. 제1일, 8일 및 15일 주입 후 각각 0.5%, 0.5% 및 3.7%의 환자가 2등급 이상의 ICANS 및 관련 신경 사례를 경험했다. 이 약의 첫 투여 후 ICANS 및 관련 신경 사례 발현까지의 시간 중앙값은 29.5일(범위: 1~154일)이었다. ICANS 및 관련 신경 사례는 이 약 투여 후 몇 주 후에 발생할 수 있다. ICANS 및 관련 신경 사례 해소까지의 시간 중앙값은 33일(범위: 1~93일)이었다.

ICANS의 발현은 CRS와 동시에, CRS가 해소된 후 또는 CRS가 없는 상태에서 발생할 수 있다. ICANS의 임상 징후 및 증상에는 혼돈 상태, 의식 수준 저하, 지남력 장애, 졸림, 기면, 정신활동둔화가 포함될 수 있지만 이에 국한되지 않는다.

이 약을 투여받는 환자는 신경학적 이상반응 및 의식 수준 저하를 초래하는 ICANS의 위험이 있다. 환자에게 신경학적 증상이 나타날 경우 증상이 해소될 때까지 운전이나 중장비 또는 잠재적으로 위험한 기계 조작과 같은 위험한 직업이나 활동에 참여하는 것을 자제하도록 조언한다.
치료 중 신경독성 및 ICANS의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 모니터링한다. ICANS의 첫 징후가 나타나면 즉시 환자를 평가하고 중증도에 따라 지지요법을 제공한다. 중증도에 따라 이 약의 투여를 보류하거나 영구적으로 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 자

3. 이상사례
이 약의 안전성은 DeLLphi-300 임상시험과 DeLLphi-301 임상시험에서 평가되었으며, 이 약의 권장 용량(제1주기 제1일에 1 mg, 제8일과 제15일에 10 mg, 이후 질병 진행 또는 견딜 수 없는 독성이 발생할 때까지 2주마다 단일 제제로서 투여)으로 투여받은 재발 또는 불응성 확장기 소세포폐암 환자 187명이 포함되었다. 치료 기간은 187명의 환자 중 31%가 6개월 이상이었고 14%가 1년을 초과하였다.

이 약을 투여받은 환자의 인구통계학적 특성은 연령 중앙값 66세(범위: 35 ~ 82세), 남성 65%, 백인 70%, 아시아인 26%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 2.1%, 히스패닉 또는 라틴계 2.1%였다.

가장 흔한(> 20%) 이상반응은 CRS(55%), 피로(51%), 발열(36%), 미각 이상(36%), 식욕 저하(34%), 근골격계 통증(30%), 변비(30%), 빈혈(27%) 및 구역(22%)이었다. 가장 흔한(≥2%)

3등급 또는 4등급 실험실 검사 수치 이상은 림프구 감소(57%), 나트륨 감소(16%), 요산 증가(10%), 총 호중구 감소(6%), 헤모글로빈 감소(5%), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 증가(5%), 칼륨 감소(5%), 아스파르트산 아미노전이효소 증가 (3.2%), 백혈구 감소(3.8%), 혈소판 감소(3.2%), 알라닌 아미노전이효소 증가(2.1%)였다.

DeLLphi-300 및 DeLLphi-301 임상시험에서 관찰된 이상반응은 표 7 및 표 8과 같다.

이 약을 투여받은 환자의 58%에서 중대한 이상반응이 발생했다. 환자의 >3%에서 나타난 중대한 이상반응에는 CRS(24%), 폐렴(6%), 발열(3.7%), 저나트륨혈증(3.6%)이 포함되었다. 이 약을 투여받은 환자의 2.7%에서 폐렴(0.5%), 흡인(0.5%), 폐색전증(0.5%), 호흡산증(0.5%), 호흡부전(0.5%)을 포함한 치명적인 이상반응이 발생했다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구적 중단은 환자의 7%에서 발생했다. 환자의 >1%에서 이 약의 영구적 중단을 초래한 이상반응에는 CRS(1.6%) 및 종양 용해 증후군(1.1%)이 포함되었다.

이상반응으로 인한 이 약의 투여 일시 중단은 환자의 27%에서 발생했다. 환자의 ≥ 2%에서 투여 일시 중단이 필요한 이상반응에는 피로(3.2%), CRS(2.7%) 및 호흡기 감염(2.1%)가 포함되었다.

표 7. DeLLphi-300 및 DeLLphi-301 임상시험에서 보고된 이상반응 (≥ 15%)

이상반응	**이 약[a] (N = 187)**	
	모든 등급 (%)	**3등급 또는 4등급 (%)**
면역계 장애		
사이토카인방출증후군(CRS)[b]	55	1.6
전신 장애 및 투여 부위 병태		
피로c	51	10
발열	36	0
각종 신경계 장애		
미각 이상	36	0
대사 및 영양 장애		
식욕 저하	34	2.7
오심	22	1.6
각종 위장관 장애		
변비	30	0.5
근골격 및 결합조직 장애		
근골격 통증[d]	30	1.1

혈액 및 림프계 장애		
빈혈	27	6
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
호흡곤란[e]	17	2.1
기침[f]	17	0

a CTCAE 버전 4.0 및 버전 5.0을 사용한 등급 결정.

b 미국 이식및세포치료학회(ASTCT) 2019 기준.

c 피로 및 무력증 포함.

d 근육통, 관절통, 등허리 통증, 사지 통증, 목 통증, 근골격계 흉부 통증, 비심장성 흉통 및 골 통증 포함.

e 호흡곤란 및 노작성 호흡곤란 포함.

f 기침, 습성 기침 및 상기도 기침 증후군 포함.

표 8. DeLLphi-300 및 DeLLphi-301 임상시험에서 보고된 기저값 대비 악화된 실험실 검사수치 이상(≥ 20%)

실험실 검사수치 이상	이 약[a]	
	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
혈액학		
림프구 감소	84	57
헤모글로빈 감소	58	5
백혈구 감소	44	3.8
혈소판 감소	33	3.2
호중구 감소[b]	12	6
화학		
나트륨 감소	68	16
칼륨 감소	50	5
아스파르트산 아미노전이효소 증가	44	3.2
알라닌 아미노전이효소 증가	42	2.1
마그네슘 감소	33	1.6
크레아티닌 증가	29	0.5
나트륨 증가	26	0.0
알칼리성 인산분해효소 증가	22	0.0

[a] 비율 계산에 사용된 분모는 베이스라인 값과 투여 후 값이 하나 이상인 환자 수를 기준으로 41~187명까지 다양했다.

[b] 20% 미만의 빈도로 발생하는 모든 등급의 실험실 검사수치 이상에는 호중구 감소가 포함되었다.

4. 일반적 주의

1) 이 약과 다른 항암제와의 병용에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

2) 혈구감소증

이 약은 호중구감소증, 혈소판감소증 및 빈혈을 포함한 혈구감소증을 유발할 수 있다.

통합 안전성 모집단에서 이 약을 투여받은 환자 중 6%의 3등급 또는 4등급을 포함하여 12%에서 2등급 이상의 호중구 감소가 발생했다. 3등급 또는 4등급 호중구감소증의 발현까지의 시간 중앙값은 29.5일(범위: 2~213일)이었다. 혈소판 감소는 3.2%의 3등급 또는 4등급을 포함하여 33%에서 발생했다. 3등급 또는 4등급 혈소판 감소의 발현까지의 기간 중앙값은 50일(범위: 3 ~ 420일)이었다. 헤모글로빈 감소는 5%의 3등급 또는 4등급을 포함하여 58%에서 발생했다. 이 약을 투여받은 환자의 0.5%에서 열성 호중구감소증이 발생했다.

혈구감소증의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 이 약을 투여하기 전 및 각 투여 전 및 임상적 필요 시에 전혈구 수 검사를 실시한다. 혈구감소증의 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시적으로 보류하거나 영구적으로 중단한다.

3) 감염

이 약은 생명을 위협하고 치명적인 감염을 포함한 중대한 감염을 유발할 수 있다.

통합 안전성 모집단에서 이 약을 투여받은 환자의 41%에서 기회 감염을 포함한 감염이 발생했다. 환자의 13%에서 3등급 또는 4등급 감염이 발생했다. 가장 빈번한 감염은 COVID-19(9%, 대부분 COVID-19 팬데믹 기간 중), 요로 감염(10%), 폐렴(9%), 호흡기 감염(3.2%), 칸디다 감염(3.2%)이었다. 이 약을 투여하기 전 및 투여하는 동안 감염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 임상적 필요에 따라 치료한다. 중증도에 따라 이 약을 보류하거나 영구적으로 중단한다.

4) 간독성

이 약은 간독성을 유발할 수 있다.

통합 안전성 모집단에서 이 약을 투여받은 환자의 42%에서 ALT 상승이 발생했으며 2.1%에서 3등급 또는 4등급 ALT 상승이 발생했다. 환자의 44%에서 AST 상승이 발생했으며, 3.2%에서 3등급 또는 4등급 AST 상승이 발생했다. 환자의 15%에서 빌리루빈 상승이 발생했으며, 환자의 1.6%에서 3등급 또는 4등급 총 빌리루빈 상승이 발생했다. 간 효소 상승은 CRS와 동시에 또는 따로 발생할 수 있다. 이 약을 투여하기 전 및 각 투여 전 및 임상적 필요 시에 간 효소 및 빌리루빈을 모니터링한다. 중증도에 따라 이 약을 보류하거나 영구적으로

중단한다.

5) 과민증

이 약은 중증 과민 반응을 유발할 수 있다.

과민증의 임상 징후 및 증상에는 발진 및 기관지연축이 포함될 수 있지만 이에 국한되지 않는다. 이 약을 투여 하는 동안 과민증의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 임상적 필요에 따라 관리한다. 중증도에 따라 이 약을 보류하거나 영구 중단을 고려한다.

6) 배태자 독성

이 약을 임부에게 투여할 경우 태아에게 해를 줄 수 있다. 태아에 대한 잠재적 위험을 환자에게 알려주어야 한다. 가임기 여성에게 이 약의 투여 기간 및 투여 종료 후 최소 2개월 동안 효과적인 피임법을 사용할 것을 권장한다.

7) 이 약을 멸균 주사용수로 재구성할 때 정맥내 주입용 용액 안정화제(IVSS, IV Solution Stabilizer)를 사용해서는 안된다. IVSS는 이 약이 정맥내 주입용 백 및 정맥내 주입용 튜브에 흡착되는 것을 방지하기 위해 백을 코팅하는데 사용한다.

5. 상호작용

이 약의 약물상호작용 연구는 수행되지 않았다. 이 약은 CYP450 효소를 억제할 수 있는 사이토카인의 일시적 방출을 유발하며 사이토카인 방출 증후군(CRS) 발생 중 및 발생 후 최대 14일까지 수반되는 CYP 기질의 노출을 증가시킬 수 있다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

위험 요약

이 약의 작용기전에 따르면, 이 약을 임부에게 투여 시 태아가 위험할 수 있다. 임부에서 이 약의 안전성을 평가한 자료는 없다.

동물 생식 시험에서 임신한 마우스에 정맥으로 투여한 뮤린 대리 분자가 태반 장벽을 통과했다.

이 약은 T세포 활성화와 사이토카인 방출을 유발하며, 면역 활성화는 임신 유지를 저하시킬 수 있다.

인간 면역글로불린 G(IgG, immunoglobulin G)와 인간 면역글로불린 G(IgG) 유래 단편 결정화 가능(Fc, fragment crystallizable) 영역을 포함하는 단백질은 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으며, 따라서 이 약은 모체에서 태아로 전달될 가능성이 있다. 태아에 대한 잠재적 위험을 임부에게 알려주어야 한다.

2) 수유

위험 요약

이 약의 사람 모유에서의 존재 여부, 모유 수유아 및 모유 생성에 미치는 영향에 관한 자료는 없다. 모체 인간 면역글로불린 G(IgG)는 모유에 존재하는 것으로 알려져 있다. 이 약에 대한 모유 수유아에서의 국소 위장관 노출 및 제한적 전신 노출의 영향은 알려져 있지 않다. 모유 수유아에서 중대한 이상반응이 나타날 잠재적 가능성이 있으므로, 환자에게 이 약 투여 기간 및 투여 종류 후 최소 2개월 동안 모유 수유 하지 않을 것을 권고한다.

3) 가임 여성 및 남성

임부에게 이 약 투여 시 태아에 위해를 유발할 수 있다.

이 약 치료를 시작하기에 전에 가임기 여성의 임신 여부를 확인해야 한다.

여성

가임기 여성은 이 약의 투여 기간 및 투여 종류 후 최소 2개월 동안 효과적인 피임법을 사용할 것이 권장된다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약 권장 용량을 투여받은 187명의 확장기 소세포폐암(SCLC) 환자 중 54%는 65세 이상, 12%는 75세 이상이었다. 고령 환자(≥ 65세)와 젊은 환자 간에 이 약의 약동학 또는 안전성에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다. 젊은 환자와 다르게 반응하는지 결정하기에는 이 약의 임상시험에 참여한 65세 이상의 환자 수가 충분하지 않았다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 신장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 신장애 및 말기 신장 질환 환자에 대해 연구되지 않았다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중등증 또는 중증의 간장애 환자에 대해 연구되지 않았다.

11. 적용상의 주의

이 약은 정맥으로 주입한다.

1) 물질 적합성 정보

- 에틸비닐아세테이트(EVA, ethyl vinyl acetate), 폴리올레핀 및 폴리염화비닐(PVC, polyvinyl chloride) 로 구성된 정맥내 주입용 백은 지정된 투여 조건에서 이 약에 적합한 것으로 나타났다.
- 정맥내 주입용 튜브 재료(폴리에틸렌, PVC) 및 카테터 재료(폴리우레탄)는 지정된 투여 조건에서 이 약에 적합한 것으로 나타났다.

- 잠재적인 잘못된 용량의 투약 오류 위험으로 인해 폐쇄형 약물 전달 장치 (CSTD, Closed System Transfer Device)의 사용은 권장되지 않는다. 바이알 어댑터 CSTD와 이 약의 적합성 시험은 수행되지 않았다.

2) 이 약의 조제 방법

1단계: 멸균 주사용수를 사용한 이 약의 재구성

- 이 약 1 mg 및 10 mg 바이알을 재구성하는데 필요한 멸균 주사용수의 양은 표 9를 참고한다.
- 이 약을 재구성할 때 정맥내 주입용 용액 안정화제(IVSS, IV Solution Stabilizer)를 사용하지 않는다. IVSS는 재구성된 이 약을 첨가하기 전에 정맥내 주입용 백을 코팅하여 이 약이 정맥내 주입용 백 및 정맥내 주입용 튜브에 흡착되는 것을 방지하는 데 사용된다.

표 9. 이 약을 재구성하는 데 필요한 멸균 주사용수의 양[a]

이 약 바이알 함량	이 약을 재구성하는 데 필요한 멸균 주사용수의 양	최종 농도
1 mg	1.3 mL	0.9 mg/mL
10 mg	4.4 mL	2.4 mg/mL

a 각 바이알에는 재구성 후 1.1 mL(1 mg 바이알) 또는 4.2 mL(10 mg 바이알)를 추출하여 표시 기재된 바이알 함량을 명시된 농도로 전달할 수 있도록 과충진량이 포함되어 있다.

- 필요한 양의 멸균수를 채운 바늘과 주사기를 사용하여 유리 바이알에 멸균수를 주입한다. 기포가 생기지 않도록 분말에 직접 멸균수를 주입하지 않는다.
- 내용물을 부드럽게 돌려 섞어준다. 흔들지 않는다.
- 비경구 완제의약품을 투여 전 미립자 및 변색에 대해 검사한다. 용액이 투명 내지 유백색, 무색 내지 엷은 황색인지 검사한다. 용액이 탁하거나 미립자가 있으면 사용하지 않는다.
- 재구성된 이 약을 더 희석한다.
- 재구성된 이 약은 재구성 후 4시간 이내에 추가로 희석하거나 폐기해야 한다.

주입백 준비: 2~5단계

2단계: 0.9% 염화나트륨 주사액 추출

- 0.9% 염화나트륨 주사액이 사전 충전된 250 mL 백을 사용하여 표 10에 명시된 양의 염화나트륨을 추출한 후 폐기한다.

표 10. 250mL 정맥내 주입용 백에서 추출할 0.9% 염화나트륨 필요량

이 약 바이알 함량	이 약 용량	250 mL 정맥내 주입용 백에서 추출할 0.9% 염화나트륨의 부피
1 mg	1 mg	14 mL
10 mg	10 mg	17 mL

3단계: 주입 백에 정맥내 주입용 용액 안정화제(IVSS) 첨가

- 0.9% 염화나트륨 250 mL 주입 백에 IVSS 13 mL를 주입한다(표 11 참조).
- 기포가 생기지 않도록 주입 백의 내용물을 부드럽게 섞는다. 흔들지 않는다.

표 11. 정맥내 주입용 백에 첨가할 IVSS 필요량

이 약 바이알 함량	이 약 용량	정맥내 주입용 백에 첨가할 IVSS의 부피
1 mg	1 mg	13 mL
10 mg	10 mg	13 mL

4단계: 정맥내 주입용 백에서 재구성된 이 약의 희석

- 표 12를 참고하여 1단계에서 재구성된 이 약을 정맥내 주입용 백(IVSS 포함)에 첨가한다.

참고: 재구성 및 추가 희석 후 다른 함량 바이알에 대한 최종 농도는 동일하지 않다.

표 12. 250 mL 정맥내 주입용 백에 첨가할 재구성된 이 약의 필요량

이 약 바이알 함량	이 약 용량	250mL 정맥내 주입용 백에 첨가할 재구성된 이 약의 부피
1 mg	1 mg	1.1 mL
10 mg	10 mg	4.2 mL

- 정맥내 주입용 백의 내용물을 부드럽게 섞는다. 흔들지 않는다.

5단계: 정맥내 주입용 백에서 공기(기포) 제거

기포가 생기지 않도록 빈 주사기를 사용하여 준비된 정맥내 주입용 백에서 공기를 제거한다.

6단계: 정맥내 주입용 튜브 프라이밍

- 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 최종 조제 의약품으로 정맥내 주입용 튜브를 프라이밍한다.
- 조제된 이 약 주입액의 최대 보관 시간은 표 13을 참조한다.

조제된 이 약 주입백의 보관 요건

- 재구성 및 희석된 이 약은 즉시 투여한다.
- 표 13에는 조제된 이 약 주입 백의 최대 보관 시간이 제시되어 있다.
- 최대 보관 시간은 이 약 바이알을 재구성한 시점부터 주입 종료까지의 총 시간을 포함한다.

표 13. 최대 보관 시간

	실온 20° C~25° C	냉장 2° C~8° C
조제된 이 약 정맥내 주입용 백	8시간*	7일

* 보관 시간은 바이알을 재구성한 시점부터 주입 종료까지 허용되는 총 시간을 포함한다. 즉시 주입하지 않는 경우, 표 13에 명시된 대로 희석된 이 약 용액을 냉장 보관한다. 냉장고에서 꺼낸 후 정맥내 주입용 백을 실온으로 맞추고 8 시간(주입 시간 포함) 이내에 희석된 이 약 용액의 주입을 완료한다. 조제된 이 약 정맥내 주입용 백을 명시된 시간 범위 및 온도 내에 주입하지 않는 경우 폐기해야 하며, 다시 냉장해서는 안 된다. 재구성 및 희석은 통제되고 검증된 무균 조건에서 이루어져야 한다.

3) 이 약의 투여

- 병용 약물 투여를 위한 정맥내 카테터를 이 약의 주입 투여에 사용할 수 있다.
- 개방성을 보장하기 위해 0.9% 염화나트륨 주사액을 사용하여 3 ~ 5분에 걸쳐 정맥 내 카테터를 관류한다.
- 재구성 및 희석된 이 약을 주입 펌프를 사용하여 일정한 유량으로 정맥 주입으로 투여한다. 펌프는 프로그래밍이 가능하고, 잠글 수 있으며, 비탄성이고, 알람이 있어야 한다.
- 이 약의 주입 시간과 속도는 표 14에 있다.

표 14. 이 약의 주입 시간 및 속도

250 mL IV 제제의 주입 시간	주입 속도
1시간	250 mL/시간

12. 보관 및 취급 시 주의사항

1) 이 약과 정맥내 주입용 용액 안정화제(IVSS) 바이알은 원 포장 상태로 2 ~ 8° C에서 냉장 보관하고 사용 시까지 차광한다. 얼리지 않는다.

2) 이 약과 IVSS 바이알은 실온[20 ~ 25℃]에서 최대 24시간 동안 원 포장 상태로 차광하여 보관할 수 있다.

13, 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약은 종양 세포를 포함한 세포 표면에 발현된 DLL3와 T세포 표면에 발현된 CD3에 결

합하는 이중 특이적 T세포 결합체이다. 이 약은 T세포 활성화, 염증성 사이토카인의 방출, DLL3 발현 세포의 용해를 유발한다. 이 약은 SCLC 마우스 모델에서 항종양 활성을 보였다.

2) 약력학적 정보

노출-반응 관계

이 약 10 mg ~ 100 mg 용량 범위에서 임상적으로 유의한 유효성의 노출-반응 관계는 없다.

호중구감소증 또는 ICANS를 포함한 신경독성 위험은 이 약의 노출에 비례하여 증가하였다.

혈청 사이토카인

이 약 0.3 mg 이상의 용량에서 혈청 사이토카인 IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 및 IFN-γ의 일시적 상승이 관찰되었다. 사이토카인의 최고 상승은 일반적으로 제1주기 제1 일에 이 약을 1 mg을 처음 투여하고 24시간 후에 관찰되었으며 일반적으로 제1주기 제8 일의 다음 주입 전에 베이스라인 수준으로 회복되었다.

3) 약동학적 정보

이 약의 약동학 매개변수는 달리 명시되지 않는 한 기하평균(CV%)으로 표시된다. 이 약은 1 mg ~ 100 mg 용량 범위에서 2주마다 정맥 투여 시 용량 비례적 약물 동태를 보였다. 제2주기 제15일에 이 약의 정상 상태에 도달하였다. 이 약의 권장 용량에 대한 약동학적 매개변수는 표 15에 요약되어 있다.

표 15. 이 약의 약동학적 매개변수

	매개변수[a]		
	Cavg (ng/mL)	Cmax (ng/mL)	Ctrough (ng/mL)
(제1주기 제1일) 초기용량 1 mg	102 (29%)	285 (41%)	47 (38%)
(제1주기 제8일) 최초 치료용량 10 mg	1050 (29%)	2900 (41%)	502 (39%)
정상 상태 2주마다 10 mg	1040 (44%)	3400 (40%)	495 (73%)

a 매개변수는 기하평균(CV%)으로 보고됨.

(1) 분포

이 약의 정상 상태 분포 용적은 8.6 L(18.3%)이다.

(2) 대사

이 약은 이화 작용 경로를 통해 작은 펩타이드로 대사될 것으로 예상된다.

(3) 소실

이 약의 말단 소실 반감기 중앙값(최소, 최대)은 11.2일(4.3~26.5일)이며 소세포폐암(SCLC) 환자에서 추정 전신 청소율은 0.65 L/day(44%)이다.

(4) 특정 집단에 대한 정보

이 약의 약동학은 연령(32~82세), 체중(35~149kg), 성별, 인종(백인 및 아시아인)에 따른 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

4) 면역원성에 대한 정보

관찰된 항약물 항체(ADA, antidrug antibodies) 발생률은 분석의 민감도와 특이도에 따라 크게 달라진다. 분석 방법의 차이로 인해 아래에 설명된 시험에서의 ADA 발생률과 이 약 또는 이 약을 포함한 다른 제품의 시험에서 ADA 발생률의 유의미한 비교는 불가능하다.

DeLLphi-301 임상시험에서 이 약의 초기용량 단계 및 유지용량 단계 용량을 투여받고 이 약에 대한 ADA의 존재 여부를 평가할 수 있었던 환자 중 3.2%(4/124)가 항-탈라타맙 항체 양성 반응을 보였다. 세포 기반 생체시료분석에서 이 약에 중화 항체가 발생한 환자는 없었다. ADA의 발생률이 낮아, 항체가 이 약의 약동학, 약력학, 안전성 및 유효성에 미치는 영향은 확인되지 않았다.

5) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 공개, 다기관 다중 코호트 임상시험인 DeLLphi-301 임상시험에서 평가되었다. 적합한 환자는 이전에 백금 기반 화학요법에 더하여 최소 일차 이상의 다른 이전 요법을 투여받은 후 질병이 진행된 재발성/불응성 소세포폐암(SCLC) 환자로, ECOG 수행 상태 0 또는 1, 고형암 반응 평가 기준(RECIST v1.1)에 정의된 최소 1개의 측정 가능한 병변이 있어야 했다. 이 임상시험에서 증상성 뇌 전이, 간질성 폐 질환 또는 비감염성 폐염증의 증거, 활성 면역 결핍 환자는 제외되었다.

총 99명의 환자에게 제1주기 제1일에 이 약의 초기용량 1 mg을 정맥 투여한 후 제8일, 제15일 및 그 후 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 2주마다 10 mg을 투여했다.

시험 모집단 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 64세(범위: 35~82세), ≥ 65세 환자 48%, ≥ 75세 환자 10%, 남성 72%, 백인 58%, 아시아인 41%, ECOG 1 74%.

환자의 97%는 베이스라인에 전이성 질환이 있었고 22%는 베이스라인에 뇌 전이가 있었으며 92%는 과거/현재 흡연자였다. 모든 환자는 이전에 백금-기반 화학요법(중앙값 2차)을 받았으며, 74%는 이전에 항 PD-(L)1 요법을 받았으며 (1차 환경에서 백금-기반 화학요법과 항 PD-(L)1 요법 병용 59% 포함), 51%는 이전에 국소이성화효소 I 억제제(토포테칸을 투여받은 환자 20% 포함)를 투여받은 경험이 있었다. 1차 백금-기반 화학요법 후 질병 진행까지의 시간으로 정의되는 백금 민감성 상태는 69/99명의 환자에게서 확인되었다. 27명의 환자(27%)는 1차 백금-기반 화학요법 후 질병 진행까지 걸린 시간이 < 90일로 정의되는 백금 저항성 소세포폐암(SCLC)이었으며, 42명의 환자(42%)는 백금 민감성 소세포폐암(SCLC)이었다.

종양 평가는 처음 48주 동안은 6주마다, 그 이후에는 12주마다 실시했다. 주요 유효성 결과 측정치는 RECIST v1.1에 따라 눈가림 독립 위원회 검토 (BICR, Blinded Independent Committee Review)에서 평가한 전체 반응률(ORR, overall response rate)과 반응 지속기간(DOR, duration of response)이었다.
유효성 결과는 표 16에 제시되어 있다.

표 16. DeLLphi-301 임상시험의 유효성 결과

유효성 매개변수	이 약(N=99)
전체 반응률(ORR)	
ORR, % (95% CI)[a]	40 (31, 51)
완전 반응, n (%)	2 (2)
부분 반응, n (%)	38 (38)
반응 지속기간(DOR)[a]	
중앙값 , 개월(범위)[b]	9.7 (2.7, 20.7+)
기간 ≥ 6개월[c], %	68
기간 ≥ 12개월[c], %	40

a 눈가림 독립 중앙 검토로 평가, CI= Confidence Interval(신뢰 구간)
b 카플란-마이어 추정치 기준 중앙값.
c 관찰된 반응 지속기간 기준.
d. ORR 자료마감일 2023.6.27, DOR 자료마감일 2024.1.12

백금 민감성 상태에 대한 자료가 있는 69명의 환자 중 백금 저항성 소세포폐암 (SCLC) 환자 27명에서 전체 반응률(ORR)은 52% (95% CI 32, 71), 백금 민감성 소세포폐암(SCLC) 환자 42명에서 31%(95% CI 18, 47)였다.

6) 비임상 시험 정보

(1) 발암성 및 유전독성

이 약의 발암성 또는 유전독성 시험은 수행되지 않았다.

(2) 수태능

이 약의 수태능에 미치는 영향을 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았다.

배태자 발생 독성 시험에서 기관 형성 기간 동안 임신한 마우스에 뮤린 대리 분자를 정맥으로 투여했다. 대리 분자는 태반 장벽을 통과하여 모체 독성, 배태자 독성 또는 최기형성을 유발하지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃)
사용기간: 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입자 : 암젠코리아유한회사, 대한민국, 서울특별시 중구 을지로5길 19 20층
일부공정위탁제조(제조의뢰자) : Amgen Inc., 미국, One Amgen Center Drive Thousand Oaks, CA 91320

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(시판 후 임상시험)** 「약사법」 제35조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제40조 및 '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제24조제3항에 따른 치료적 확증 임상시험 결과보고서 제출

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제7조의2 해당하는 희귀의약품 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 「약사법」 제35조(조건부 허가 등)제2항에 따른 중앙약사심의위원회 자문

- 안건명: 소세포폐암 치료제 관련 품목 조건부 허가 타당성 자문
- 결과: 현재 제출된 임상시험자료를 토대로 3상 조건부 품목 허가함이 타당함

(기타 추가 의견) 3상 임상시험 시 이상반응 등 주의 깊은 모니터링 필요

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 사전검토(기타)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	'24.5.27.				
보완요청 일자	(1차)'24.9.25. (2차)'25.4.25.	(1차)'24.9.20. (2차)'25.4.4.	(1차)'24.9.20. (2차)'25.4.4.	'24.9.10.	(1차)'24.9.24. (2차)'25.4.8.
보완접수 일자	(1차)'25.3.24. (2차)'25.5.7.	(1차)'25.4.4. (2차)'25.5.8.	(1차)'25.4.4. (2차)'25.5.8.	'24.11.8.	(1차)'25.3.25. (2차)'25.5.8.
최종처리 일자	'25.5.30.	'25.5.9.	'25.5.9.	'24.11.18.	'25.5.22.

[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

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : '생물학적제 제제 등의 품목허가·심사 규정'(식품의약품안전처 고시) 제6조 [별표1] 제2부 II. 자료제출의약품(유전자재조합의약품 및 세포배양의약품) - 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목 (희귀의약품)

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 신속심사대상 지정 시 적응증은 2차 이상의 이전 치료 중 또는 후 질병이 진행된 진행성 소세포폐암(SCLC) 성인 환자의 치료로 지정되었음

* 희귀의약품 지정: 연번 360 (2023.12.20.)
* 신속심사 지정: GIFT25호(2024.1.16.), 지정분류: 희귀의약품(기존치료법 없음)
* 발생자수: 신규 소세포폐암 매년 약 2,000 - 3,000건 진단(2020 국가암등록통계 기준)

- 탈라타맙은 암세포 표면에 발현하는 DLL3(Delta-like ligand 3) 단백질과 CD3 T 세포 표면에 나타나는 단백질에 동시에 결합하는 이중특이적 항체로, T 세포를 활성화하여 면역반응을 강화해 DLL3+ 암세포를 사멸시키도록 설계되었음. 이전에 백금-기반 화학요법을 포함한 2차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 확장기 소세포폐암 성인 환자의 치료로써 희귀의약품 허가를 위해 총 6건(핵심 2상 1건, 진행 중인 3상 1건, 1상 4건)의 임상시험자료를 제출하였음

- 신청 적응증을 뒷받침하기 위한 임상자료는 2상 임상시험(20200491, DeLLphi-301) 1편으로, 한국을 포함하여 다국가에서 수행 중인 공개, 단일군 시험으로, 1차 유효성 평가변수는 독립적인 평가위원회(IRC)에 의해 평가된 객관적 반응율(ORR, PR+VGPR+CR+sCR) 이며, 2023.6.27.(1차), 2023.10.2.(2차) 자료 마감 시점에 분석한 중간 분석 결과를 제출하였음
  - 금 번 품목허가를 위한 제출 핵심 임상시험은 신청 적응증에 대한 환자를 대상으로 객관적 반응율(ORR)을 1차 유효성 평가 변수로 평가하였으며, 반응 지속기간(DOR), 질병 조절 비율 및 기간, 무진행 생존기간(PFS), 전체 생존기간(OS)을 2차 평가변수로 평가하였으며, 대상 환자에서 임상적 유익성이 확인되므로 치료적 탐색 임상시험으로 볼 수 있음. 유효성 및 안전성 평가 결과는 아래와 같음

- 유효성 평가 결과,
  - 1차 유효성 평가변수인 ORR(By IRC)은 10mg 투여군(C1D1 1mg, C1D8, C1D15 및 그 이후 매 2주마다 10mg IV, 99명, 권장용량)에서 40.4%(97.5% CI: 29.4, 52.2)로 미리 정한 판정기준을 만족하였음

    * 1차 평가변수 판정기준: 권장용량 군에서 양측 97.5% CI의 하한값이 15% 초과
  - 2차 평가변수인 반응 지속기간(DoR)에서 IRC 평가 시 9.7개월(95% CI: 2.7, 20.7+)로 12개월에서 반응이 유지될 확률의 카플란-마이어 추정치는 49.5%(95% CI: 33.2, 63.8)이었음
  - 권장용량의 10배에 해당하는 100mg 투여군에서는 ORR이 31.4%로 10mg 투여군 대비 투여용량의 증가에도 임상적 유익성이 없음을 확인하였음

- 안전성 평가 결과,
  - 핵심 2상 임상시험(20200491, DeLLphi-301) 및 1상 임상시험(20160323, DeLLphi-300) 에서 탈라타맙 10mg을 1회 이상 투여받은 소세포폐암 환자 187명을 대상으로 통합 안전성분석을 진행하였음
  - 이 약 투여 환자의 99.5%(186명)가 이상사례를 보고했으며 가장 흔한 치료 관련 이상사례에는 사이토카인 방출 증후군 55.1%, 피로 50.8%, 발열 36.4%, 미각이상 35.8% 등이었음
  - 이 약 투여 환자의 63.1%에서 3/4등급 이상반응이 발생하였고, 피로 10.2%, 림프구 감소증 8.0%, 빈혈 6.4%, 저나트륨 혈증 6.4%, 림프구 수 감소 6.4%, 폐렴 5.8% 순이었음. 치료 관련 3/4등급 이상반응은 33.7%였으며 주로 림프구 감소증 및 림프구 수 감소였음

- 이 약 투여 환자의 58%에서 중대한 이상반응 발생하였고, 치료관련 중대한 이상반응은 33.2%이었음. 3% 이상 보고된 중대한 이상반응에는 CRS 23.5%, 폐렴 6%, 발열 3.7%, 저나트륨혈증 3.6% 포함됨
- 이 약을 투여받은 환자의 3.7%(7명)에서 치명적인 이상반응으로 인한 사망이 발생함 (폐렴 1.1%, 흡인, 호흡부전, 심근 경색, 폐 색전증, 호흡성 산증 각 0.5%)
- 이상반응으로 인한 영구 시험 중단은 환자의 7.0%에서 발생하였으며, 이 약의 영구적 중단을 초래한 이상반응(> 1%)은 CRS(1.6%)와 종양융해증후군(1.1%)이 포함되었음
- 투여 일시 중지 및 투여 중단으로 주요 이상반응이 관리되었으며, 이에 대한 내용이 허가사항의 용법용량 및 사용상주의사항에 반영되어 있음을 확인하였음

- 안전성·유효성 심사 결과 2차 보완자료에서 시험설계 및 시험에 참여한 환자의 특성을 반영하여 변경신청한 적응증"이전에 백금-기반 화학요법을 포함한 2차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 확장기 소세포폐암 성인 환자의 치료"는 타당함

- 신청 적응증에 대한 핵심임상시험자료로 객관적반응률(ORR) 대리평가변수로 평가한 2상 치료적탐색 임상시험의 안전성유효성 결과를 바탕으로 3상 조건부 품목허가 타당성에 대하여 중앙약사심의위원회 자문(2025.4.14. - 18서면)하였으며, 자문 결과 및 의학적 미충족 등을 고려하여 치료적 확증 임상시험(DeLLphi-304) 결과보고서를 제출하는 조건의 3상 조건부 품목허가가 타당하다고 판단함
- 아울러, 3상 임상시험 진행 시 이 약의 주요 이상반응인 CRS, ICANS에 대해 면밀한 모니터링 필요하다는 추가 의견과 관련하여, DeLLphi-304 시험은 현재 국내에서 임상시험이 진행 중이며 CRS, ICANS에 대한 지침 및 증상 등급에 따른 관리 기준 등이 임상시험계획서에 반영되어 있음을 확인함

[약어 및 정의]

약어	정의
ADA	antidrug antibody
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
BICR	blinded independent central review
Cavg	average concentration
CD	cluster of differentiation
CRS	cytokine release syndrome
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP450	cytochrome P450
DCR	disease control rate
DLL3	delta-like ligand 3
DoDC	duration of disease control
DOR	duration of response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EOI	event of interest

FIH	first-in-human
GCSF	granulocyte-colony stimulating factor
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
ICH	International Council for Harmonisation
ISS	Integrated Summary of Safety
IV	intravenous
ORR	objective response rate
OS	overall survival
PD-1	programmed cell death 1
PD-L1	programmed death ligand 1
PFS	progression-free survival
PK	pharmacokinetics
ΔQTcF	change from baseline in the corrected QT interval by Fridericia
Q2W	every 2 weeks
Q3W	every 3 weeks
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RP2D	recommended phase 2 dose
scFv	single-chain variable fragment
SCLC	small cell lung cancer
ULN	upper limit of normal

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 약리작용 기전 : 종양세포에 발현된 DLL3와 T세포 표면에 발현된 CD3에 결합하는 이중 특이적 T세포 결합체로 T세포 활성화, 사이토카인 방출, DLL발현 종양세포 용해

1.2. 기원 및 개발경위

- 탈라타맙은 종양세포에 발현된 DLL3와 T세포 표면에 발현된 CD3에 결합하는 이중 특이적 T세포 결합체로써 T세포 활성화, 사이토카인 방출, DLL발현 종양세포 용해를 통하여 소세포폐암 치료약물로 개발하였으며, 비임상 자료 및 임상 자료를 통해 안전성과 유효성을 확보하였음
- 미국에서 2024.5.16.에, 영국에서 2024.12.31.에 허가를 득하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- (개요) 폐암 중 약 15%를 차지하고, 폐 중심부 기관지 내부와 기관지 부변에서 흔히 발생하며, 빠른 성장과 전이 특성을 지님. 병기는 진행양상에 따라 종양이 한쪽 폐에 국한된 '제한병기'와 종양이 반대편 폐나 다른 장기로 전이된 '확장기'로 구분함
  - 신규 소세포폐암 매년 약 2,000~3,000건 진단(2020 국가암등록통계 기준)

- (치료) 1차 요법으로 백금기반 화학요법(에토포시드와 시스플라틴 또는 카보플라틴 병용)하고 제한병기의 경우 방사선 추가하며, 확장기의 경우 PD-L1 면역관문억제제(아테졸리주맙 또는 더발루맙) 추가

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 탈라타맙을 투여받은 환자에서 발생하는 가장 흔하게 보고된 TEAE(빈도가 감소하는 순으로)는 다음과 같음: CRS, 피로, 발열, 미각이상, 식욕저하, 변비, 근골격 통증, 빈혈, 오심, 호흡곤란, 기침 등이 있음

- 중요한 규명된 위해성으로 CRS, ICANS를 포함한 신경독성이 있으며, 중요한 잠재적 위해성으로 간독성, 혈구감소증, 감염이 있음. 부족 정보에는 임신부 또는 수유부, CYP450 억제로 인한 약물상호작용, 장기 안전성이 있음. 이와 관련하여 중요한 규명된 위해성 및 잠재적 위해성은 RMP 또는 사용상 주의사항에 반영하도록 하였음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정(연번 360, 2023.12.20.)
- 우선심사 대상 지정(GIFT 25호, 2024.1.16.)

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

2.1.1. 일반정보

- 주성분: 탈라타맙(숙주: CS9 CHO, 벡터: pDC323 AMG757, pDC324 AMG757)

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 백당, L-글루탐산, 폴리소르베이트80, 수산화나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

동결건조 주사제 □pH ■성상 □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제 □엔도톡신 □역가 ■함습도 □확인 □기타
재구성한 주사제 □pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험(■불용성미립자 □불용성이물 □실용량 ■제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 폴리소르베이트80)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : -30℃±10℃, 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-30±10℃	EVA	적합
가속	5℃		제출
가혹	25℃		제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관, 차광보관, 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	5±3℃	바이알/유리	적합
가속	25±2℃		제출
가혹	40℃		제출
	광안정성		제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 저장방법과 사용기간이 근거자료에 따라 적절히 제출되었음

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 및 결과 (mg/kg/주)	GLP 준수
반복투여 독성시험	암컷 사이노몰거스 원숭이 (n=2/group)	IV (slow blous)	10일 (주1회)	- AMG 757(lot.042016KP) 100, 1000 μg/kg 투여 - (결론) AMG 757 IV 투여시 약물관련 독성 관찰되지 않음	×
	암/수 사이노몰거스 원숭이 (n=3/sex/ group)	IV (slow bolus, 4분)	28일 (주1회)	- AMG 757(lot 0010293357) 0, 50, 500, 4500 μg/kg 투여 - (결론) 28일간 IV 반복 투여시 약물관련 독성 관찰되지 않음	○
	암/수 사이노몰거스 원숭이 (n=4/sex/ group)	IV (slow bolus)	3개월 (주1회)	- AMG 757(lot.0010352681) 0, 50, 4500 μg/kg 투여 - (결론) 3개월간 IV 반복 투여시 내약성 우수했으며, AMG 757 관련 변화의 정도/강도는 최소~경미하여 유해하지 않은 것으로 간주	○
	BALB/c 마우스 (n=10/sex/group)	IV (bolus)	1개월 (주1회)	- AMG 757(lot.29735-2) 0, 50, 500, 4500 μg/kg 투여 - (결론) 마우스 대상으로 muS757 1개월 반복 투여시 내약성 우수. NOAEL 4500 μg/kg	×
생식발생독성시험 배태자 발달 (SegII)	암컷 ICR 마우스 (n=22/group)	IV (bolus)	GD 6, 8	- muS757(lot. 0010616331) 500, 4500 μg/kg 투여 - (결론) 어떤 용량 수준에서도 muS757 관련 모체 독성 관찰되지 않음. 배태자 생존력 또는 성장에 미치는 영향 및 기형 관찰되지 않음	○
국소내성	암컷 사이노몰거스 원숭이 (n=3/group)	SC, IV	단회	- 사이노몰거스 원숭이 대상 28일 및 3개월 독성에서 일부 수행시, IV 투여 부위 자극이나 기타 국소 효과 증거 관찰되지 않음(시험 121424, 122516) - AMG 351 SC (1.5mg/kg) 및 IV (0.75mg/kg) 투여 - AMG 757 IV (1mg/kg) 투여 (결론) AMG 757을 인체에 안전하게 투여 할 수 있고, 약물관련 국소 변화 가능이 낮음	×

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 별도의 단회투여독성시험 미수행. 10일, 28일, 3개월 사이노몰거스 원숭이 독성시험에서 AMG 757의 급성 효과를 평가하였으며, 최대 실행 가능 용량인 4500 μg/kg까지 용량 수준에서 급성유해 효과는 관찰되지 않음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

4.2.2.1. 암컷 사이노몰거스 원숭이에 10일 정맥 투여

- 암컷 사이노몰거스 원숭이(n=2/group, 암컷)에 제1일과 제8일에 100 또는 1,000 μg/kg 용량으로 정맥내 주사(slow bolus) 투여 후 임상 징후, 체중, 안과 검사에서 AMG 757 관련 변화 없음. 부검 결과 약물 관련 육안 조직 관찰사항 없음. 폐, 간, 뇌하수체의 최소 및 경증 복합 염증성 세포 침윤으로 국한됨. 어떤 조직에서도 세포 손상 징후는 없음.

4.2.2.2. 암/수 사이노몰거스 원숭이에 28일 반복 투여 후 28일 회복 기간

- 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=3/sex/group)에 0, 50, 500, 4500 µg/kg 용량으로 주 1회 IV(slow bolus, 4분) 투여 후 0, 500 µg/kg 투여받은 2마리/sex/group를 28일 회복 단계 이후 부검 실시. 사망례 없음. 임상 징후, 체중, 사료 섭취, 안과 검사, 호흡수, 체온, 신경학적 검사, 임상 병리 매개변수, 사이토카인, 장기 무게 또는 육안 관찰시 약물 관련 변화 없음. 모든 동물 CSF에서 AMG 757 농도 측정 결과, 혈청에서 검출된 노출 수준의 약 0.05%에 해당되며, 회복 기간 종료시 정량 가능한 AMG 757 없었음

4.2.2.3. 암/수 사이노몰거스 원숭이에 3개월 반복 투여

- 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=4/sex/group)에 주 1회 IV(slow bolus) 3개월간 0, 50, 4500 µg/kg 투여 후 부검 실시. 사망례 없음. 임상징후, 체중, 사료섭취, 신체검사, 안과학, 심전도, 체온, 신경학적 변화, 호흡수, 임상병리학매개변수(혈액학, 응고, 임상 화학, 소변검사, 육안관찰 및 장기 무게)에서 약물 관련 변화 없음.

4.2.2.4. 암/수 BALB/c 마우스에 1개월 반복 투여

- 암/수 BALB/c 마우스(n=10/sex/group)에 0, 50, 500, 4500 µg/kg 1개월간 주 1회 IV 투여(bolus) 후 마지막 투여(제 29일) 후 7일 시점에 부검 실시. 사망례 없음. 임상징후, 체중, 사료 섬취, 인과 검사, 신경행동, 장기 무게 변화, 육안적 또는 현미경적 소견에서 약물 관련 변화 없음. 혈액학 파라미터에서 9일차 ≥500 µg/kg 용량에서 암/수 모두 총 백혈구가 감소(최소)가 관찰됨. 수컷에서 림프구 및 호중구 감소와 연관이 있었음. 수컷에서만 트리글리세라이드가 최소한으로 감소함. muS757 노출은 용량 비례적이었고 성별 차이 없었음. NOAEL 4500 µg/kg

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 미수행

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 배·태자 발달

- 암컷 ICR 마우스(n=22/group) 임신일(GD) 6일과 13일에 muS757 500 또는 4500 µg/kg 용량으로 IV(bolus) 투여 후 체 체중 또는 모체 매개변수에 미치는 muS757 관련 영향 없으며, 육안적 소견, 난소, 자궁, 한배새끼 매개변수에 미치는 영향 없음. 태자의 외부, 내장, 골격 기형 변화 관찰되지 않음. muS757 노출은 임신 암컷 마우스에서 용량에 비례하여 증가. 태자 혈청 농도는 모체 혈청 농도보다 22.6~29.5배 더 높았음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 미수행

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

4.2.7.1. 국소내성

- 사이노몰거스 원숭이 대상 28일 반복 투여 독성시험에서 IV 투여 부위 자극이나 기타 국소 효과 증거 관찰되지 않음. 동물 2마리에서 투여부위에 광학현미경적 변화(출혈 및 혈전) 보였으나 약물과 관련 없는 주입 절차에 기인함. 사이노몰거스 원숭이 대상 3개월 반복 투여 독성시험에서 대조물질 및 AMG 757 IV 투여 후 투여 부위에서 약물과

관련 없는 것으로 간주된 단핵세포 침윤물, 괴사, 섬유형성이 관찰됨

- 암컷 사이노몰거스 원숭이(n=3/group)에 AMG 757 1.5 mg/kg 용량으로 SC 투여, 0.75 mg/kg 용량으로 IV 투여 및 AMG 757 1 mg/kg 용량으로 IV 투여 후 주사부위 관찰. 사망례 없음. 약물관련 임상징후, 사료 섭취, 체중 변화 없음. SC 투여 그룹에서 망상적혈구 최소 증가, 적혈구양 최소 감소, 림프구 및 호산구 최소 증가, C-반응 단백질 및 포도당 최소한으로 증가.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 별도의 단회 투여 시험은 미수행하였으나, 반복시험에서 투여 후 급성 독성은 관찰되지 않음
- 사이노몰거스 원숭이 대상으로 10일(slow bolus), 28일(slow bolus, 4분), 3개월(slow bolus) IV 반복투여 독성 시험 및 BALB/c 마우스 대상으로 1개월 IV(bolus) 반복투여 독성시험 수행하였음. 비임상 시험에서 수행시 AMG 757은 인간 또는 원숭이 CD3에 결합하는 특성으로 마우스 대상 반복시험 수행을 위해 별도의 대리분자인 muS757을 개발하여 수행하였음
- 사이노몰거스 원숭이 및 마우스 대상으로 최대 투여 용량은 4500 µg/kg 용량으로 사이노몰거스 원숭이 대상으로 심각하고 비가역적인 독성이 발생하지 않는 최대 용량인 HNSTD는 4500 µg/kg으로 확인되었으며, 마우스 대상으로 NOAEL은 4500 µg/kg으로 확인되었음. 따라서, 사이노몰거스 원숭이 및 마우스 대상으로 최대 4500 µg/kg 용량으로 반복투여시 내약성이 우수하였으며, 심각한 독성이 관찰되지 않았음
- 사이노몰거스 원숭이 반복시험에서 공통적으로 저용량 투여 그룹(50 및 500 µg/kg)의 뇌하수체에서 최소~경미한 혼합 세포 침윤이 관찰되었으나 회복기간에 침윤 부위 감소로 인해 가역적 특성으로 확인되었으며, 2차 약력학 시험에서 정상 인간 및 사이노몰거스 조직에서 DLL3 발현을 조사한 결과 모두 전방 뇌하수체, 췌장 섬세포의 호염기구뇌하수체 세포에서 일반적으로 약하고, 경미한 강도로 DLL3 단백질이 검출되었음을 추가로 확인하였음. 다만, 해당 조직에서 관찰된 DLL3 발현 결과는 주로 세포질에서의 결과이므로, 105kD 크기의 분자인 탈라타맙은 세포질 내부로 들어갈 가능성이 없음. 따라서, 탈라타맙 투여 후 실제로 인간 체내에서 세포질에 결합할 것으로 예상되지 않음
- BALB/c 마우스 대상으로 최대 4500 µg/kg 용량으로 임신(GD) 6일 및 13일차에 IV 투여 하였으며, 용량 비례적으로 노출이 증가하였으며, GD13일 120시간 이후 태자 혈청 농도는 암컷 혈청 농도대비 22.6~29.5배 높게 관찰되었으므로, 해당 약물은 임신기간에 투여시 태아로의 이행되는 것으로 보여짐. 해당 시험결과를 바탕으로, 사용상 주의사항 5. 특정 모집단에서의 사용항에 적절히 반영되어 있음을 확인하였음
- 사이노몰거스 원숭이 및 마우스 대상 반복독성 시험에서 투여된 AMG 757 및 muS757 용량은 사람에 투여시 관찰되는 AUC 대비 최소 125.5배 이상으로 높은 안전역을 보임
- 또한, 사이노몰거스 원숭이 대상으로 SC 및 IV 투여시 대조군보다 투여부위 병변에 대한 내약성이 우수하였으므로 투여경로는 적절함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학				
시험 항목	**시험계**	**투여 경로 및 기간**	**시험성적**	**GLP 준수**
In vitro				

<table>
<tr>
<td>AMG 757의
결합 친화도</td>
<td>인간 및
원숭이 DLL3
및 CD3
발현된 CHO
세포</td>
<td>in vitro</td>
<td>・인간 또는 사이노몰거스 원숭이의 DLL3 및 CD3가 발현된 세포에대한 AMG 757의 Kd 값
<table>
<tr><td></td><td>인간</td><td>원숭이</td></tr>
<tr><td>DLL3</td><td>0.64 nM</td><td>0.50 nM</td></tr>
<tr><td>CD3</td><td>14.9 nM</td><td>12.0 nM</td></tr>
</table>
</td>
<td>×</td>
</tr>
<tr>
<td>AMG 757의 scFc
영역의 결합 특성</td>
<td>인간 Fc γ RI,
RIIA, RIIIA
receptor,
FcRn, C1q</td>
<td>in vitro</td>
<td>・FcRn, Fc γ R 및 보체(C1q)에 대한 결합 특성
- Fc γ RI 및 FcRn에 대해 각각 297 nM 및 444 nM 수준으로 결합함
- Fc γ RIIA, Fc γ RIIIA, C1q에 결합하지 않으므로 세포독성(ADCC) 및 보체 의존적 세포독성(CDC) 기능을 매개하지 않음</td>
<td>×</td>
</tr>
<tr>
<td>AMG 757 매개
종양 표적 용해</td>
<td>DLL3 발현
인간 SCLC
세포주</td>
<td>in vitro</td>
<td>・인간 또는 사이노몰거스 원숭이 PBMC와 인간 SCLC 세포주 공동배양
- 두 종간 유사한 EC50값으로 세포독성 유도

・DLL3 발현 유무에 따른 세포용해
- 용량 의존적 및 DLL3 발현 인간 세포주에 대해 세포용해를 매개함

・시간의존적 세포용해
- 72시간까지 시간 및 용량 의존 방식으로 DMS 79 또는 SHP-77 세포 용해가 매개됨
- 48시간 후 최대 세포 용해 달성

・CD4+ 및 CD8 T 세포에 의한 세포용해
- CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포는 AMG 757 의존적으로 세포 용해를 유도함

・AMG 757에 유도되는 T 세포 마커 분석
- AMG 757은 CD69, CD25, PD-1 및 PD-L1 T 세포 활성화 표지자를 용량 의존적으로 상향 조절을 유도함

・인간 또는 사이노몰거스 PBMC와 인간 IgG 동시 배양 후 T 세포 활성화
- 인간 IgG 존재시 AMG 757에 의한 T 세포 활성화는 무효화됨

・Anti-CD64 존재시 AMG 757 매개 인간 T 세포 활성화
- Fc γ RI 차단 항체(항-CD64)가 존재하면 AMG 757매개 표적 T 세포 활성화가 완전히 억제됨

・AMG 757에 유도되는 사이토카인 방출
- DLL3 양성인 SHP-77 세포와 인간 PBMC 공동배양 후 용량 의존적으로 IL-2, IFN-γ, IL-6, IL-10, TNF가 방출됨
- DLL3 음성인 HCT-116 세포에서는 사이토카인 미검출

・인간 IgG 존재시 AMG 757 매개 DLL3 의존적 사이토카인 방출 평가
- 인간 IgG 존재시 표적 세포에 대한 사이토카인 방출을 완전히 방해함</td>
<td>×</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><td>마우스
대리분자(muS757)
특성 평가</td><td>DLL3 발현
인간 SCLC
세포주</td><td>in vitro</td><td>・DLL3 및 CD3에 대한 muS757 결합 친화도
<table><tr><td></td><td>인간</td><td>마우스</td></tr><tr><td>DLL3</td><td>1.08 nM</td><td>0.51 nM</td></tr><tr><td>CD3</td><td>NA</td><td>19.58 nM</td></tr></table>
・마우스 Fc 감마 수용체, 마우스 FcRn에 대한 결합
- Fc γ RI, Fc γ RIV에 대해 결합하지 않음
- Fc γ RIIB, Fc γ RIII, FcRn에 대해 각각 18.2 μM, 34.4 μM, 45.3 μM로 결합함

・muS757 매개 세포용해, T 세포 활성화, 사이토카인 생성
① 세포용해
- 마우스 및 인간 DLL3 발현 세포에대해 용량 의존적으로 세포 용해 매개함
② T 세포 활성화
- 마우스 DLL3 발현 CHO 세포와 마우스 T 세포 공동배양 후 CD25 및 CD69 활성화를 용량 의존적으로 유도함
③ 사이토카인 방출
- 용량 의존적으로 주로 IFN-γ, IL-2, TN F 및 IL-10 생성을 유도하였음</td><td>×</td></tr>
<tr><td colspan="5">In Vivo</td></tr>
<tr><td>SHP-77 세포주가 이식된 마우스 모델에서 AMG 757의 항종양 효과</td><td>NSG 마우스
(n=10/group)</td><td>IV
(QW×3;
16, 23,
30일)</td><td>・0.1, 0.5, 3 mg/kg 용량의 AMG 757을 꼬리 정맥 주사 후 종양 성장 모니터링
- 0.1, 0.5, 3mg/kg AMG 757 투여 마우스는 각각 53%, 69%, 57% 종양 퇴행 나타남</td><td>×</td></tr>
<tr><td>SHP-77 세포주가 이식된 마우스 모델에서 AMG 757의 약력학적 및 유효성 평가</td><td>NSG 마우스
(n=4-10/group)</td><td>(시험1)
IV
(QW×2;
8, 14일)

(시험2)
IP, 단회</td><td>・(시험1) 3 mg/kg 용량의 AMG 757을 꼬리 정맥 주사 후 종양 성장 모니터링
- AMG 757 투여 마우스에서 76.1% 종양 성장 억제가 관찰됨(P<0.05)

・(시험2) 3 mg/kg 용량의 AMG 757을 복강 주사 투여 후 T 세포 분석
- 폐 조직에서 T 세포 유세포 분석 결과, AMG 757 투여 마우스에서 CD4+ 및 CD8+T 세포가 유의하게 많았음</td><td>×</td></tr>
<tr><td>NCI-H82 세포주가 이식된 마우스 모델에서 AMG 757의 약력학적 및 항종양 활성 평가</td><td>NSG 마우스
(n=6-10/group)</td><td>(시험1)
IP
(QW×3;
88, 15,
22일)
(시험2)
IP, 단회</td><td>・(시험1) 3 mg/kg 용량의 AMG 757을 복강 투여 후 종양 성장 모니터링
- AMG 757 투여 마우스에서 32% 종양 퇴행 관찰됨. 육안으로 간 병변 평가시 완전한 제거가 관찰됨(P<0.0001)

・(시험2) 3 mg/kg 용량의 AMG 757을 복강 투여 후 T 세포 분석
- 간 검체에서 T 세포 유세포 분석 결과, AMG 757 투여 마우스에서 T 세포 활성화 표지자인 CD25, PD-1 및 4-1BB의 유의한 증가 관찰</td><td>×</td></tr>
<tr><td>기타 신경내분비 종양
세포주(NEPC)가 이식된 마우스 모델에서 AMG 757의 항종양 활성 평가</td><td>NSG 마우스
(n=10/group)</td><td>IV
(QW×3;
21, 28,
35일)</td><td>・0.03, 0.3, 3 mg/kg 용량의 AMG 757을 꼬리 정맥 투여 후 종양 크기 및 체중 측정
- 투여용량 각각 88%, 97%, 100% 종양 퇴행
- 모든 투여 그룹에서 체중 감소 없음</td><td>×</td></tr>
<tr><td>기타 신경내분비</td><td>NSG 마우스</td><td>IV, 단회</td><td>・3 mg/kg 용량의 AMG 757을 꼬리 정맥 투여 후 T 세포 활성화 및</td><td>×</td></tr>
</table>

종양 세포주 NEPC)가 이식된 마우스 모델에서 AMG 757의 력학적 활성 평가	(n=5group)		T 세포 활성화 표지자 발현도 - AMG 757 투여 마우스에서 CD4+ 및 CD8+ T 세포가 유의하게 증가함(P<0.001) - T 세포 활성 표지자인 D25, PD-1, 4-1BB 발현이 유의하게 증가함(P<0.05, P<0.0001)	

(2) 2차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
정상 인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직에서의 DLL3 발현	인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직	in vitro	・인간과 사이노몰거스 원숭이 조직 모두 전방 뇌하수체, 췌장 섬 세포의 호염기구뇌하수체세포에서 일반적으로 약하고(1+), 경미한(2+) 강도로 DLL3 단백질이 검출됨	×
혈소판의 비표적 활성화 잠재력	인간 및 사이노몰거스 원숭이 전혈	in vitro	・인간 또는 사이노몰거스 원숭이 전혈에서 혈소판 활성화가 관찰되지 않음	×

(3) 안전성 약리학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
중추신경계, 심혈관계. 호흡기계	사이노몰거스 (n=2/group, M)	IV (slow bolus)	・사이노몰거스 원숭이에 100, 1000 μg/kg 용량으로 10일간 반복 투여 - 내약성 양호 - 한 마리 동물이 두 번째 고용량 투여 후 이틀만에 체온 상승 관찰	×
	사이노몰거스 (n=3/sex/group)	IV (4분 infusion)	・암/수 사이노몰거스 원숭이에 50, 500, 4,500 μg/kg 용량으로 28일간 반복 투여 - 제 2일에 ≥500 μg/kg 투여시 AMG 757 관련 약간의 심박수 증가 관찰. 다음 측정 시점에서 ADA 상관 없이 불분명하였음. 시험 종료시 까지 효과가 미비함을 고려하여 해당 소견은 유해한 것으로 간주되지 않음 - 약물관련 신경학적 변화, 체중 또는 호흡수 변화 없음	○
	사이노몰거스 (n=4/sex/group)	IV (slow bolus)	・암/수 사이노몰거스 원숭이에 50, 4,500 μg/kg 용량으로 3개월간 반복 투여 - 내약성 양호 - 심전도 체온, 호흡수, 신경학적 매개변수에서 약물관련 변화 없음 - 심각한 독성이 발생하지 않는 최고 용량(HNSTD)은 4,500 μg	○
	BALB/c 마우스 (n=10/sex/group)	IV (bolus injction)	・암/수 BALB/c 마우스에 50, 500, 4,500 μg/kg 용량으로 1개월간 반복 투여 - 내약성 양호 - 약물관련 신경행동 변화 없음 - NOAEL 4,500 μg/kg	×

(4) 약력학적 약물간 상호작용

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
AMG 757 생체활성에	SCLC 세포주 (DMS 79, SHP	in vitro	・덱사메타손은 용량 의존적으로 AMG 757 유도 사이토카인 방출을 감소시킴	×

미치는 덱사메타손의 영향	77)		・덱사메타손이 존재할 때 세포용해 EC50값은 약 3~7배 증가 ・덱사메타손이 존재할 때 T 세포 활성화에 대한 EC50값은 약 3~4배 증가됨	
AMG 757매개 세포독성 활성에 미치는 항PD-L1 영향	SCLC 세포주 (SHP 77)	in vitro	・DLL3+ SHP 77 세포주에서 AMG 757 처리시 CD8+ 및 CD4+ T 세포에서 PD-1 발현을 용량 의존적으로 증가시킴 ・DLL3+/PD-L1+ SHP 세포주에서 AMG 757과 항PD-L1(AMG 404) 공동 처리시 세포독성 활성을 강화시킴	×
AMG 757 매개 세포독성 활성에 미치는 화학요법의 영향	DLL3 발현 세포주 (COR-L279, DM S79, SHP-77)	in vitro	・COR-L279 및 SHP-77 세포주는 카보플라틴, 시스플라틴, 에토포시드 처리시 용량 의존적으로 세포 사멸이 나타남 ・인간 T 세포와 SCLC 세포주 공동배양에서 카보플라틴, 시스플라틴, 에토포사이드와 AMG 757과 병용처리시 세포 용해를 증가시킴 - COR-L279 및 SHP-77 세포주에서 더 높은 세포 용해율과 낮은 EC50 값이 나타남	×

5.2. 효력시험

5.2.1. 1차 약력학

5.2.1.1. In Vitro

(원숭이)

- 인간 및 원숭이의 DLL3 단백질이 발현된 CHO 세포에 AMG 757 10 μg/mL 처리 후 결합 친화도(Kd) 각각 0.64 nM, 0.50 nM. 인간 및 원숭이 CD3 단백질을 CM5 센서 칩에 고정 후 0. 6.25, 12.5, 25, 50, 100 nM 농도로 AMG 757 처리 후 Kd 값은 각각 14.9 nM, 12.0 nM로 유사함. 사이노몰거스 원숭이가 적합한 종으로 간주
- 재조합 인간 FcγRI/CD64, FcγRIIA/CD32a(H167), FcγRIIIA/CD16a(V176) 단백질을 각각 CD64, CD32a(H167), CD16a(V176)으로 정제하여 protein A Chip에 고정, 재조합 인간 FcRn/B2M 단백질은 C1 Sensor Chip에 고정, 인간 C1q 단백질은 CM3 Sensor Chip에 고정 후 후 AMG 757 10μL/min 수준으로 처리 후 결합 특성 평가. FcγRIIA/CD32a(H167), FcγRIIIA/CD16a(V176), C1q 단백질에 비결합. FcγRI/CD64 및 FcRn에 대해 각각 2.97 E-07M, 4.44 E-07M 수준으로 결합함
- 인간 및 사이노몰거스 원숭이의 PBMC 또는 분리된 CD3+ T 세포를 효과기 세포로 사용하고. DLL3 단백질을 발현하는 인간 세포주를 표적세포로 하여 E:T 세포 비율을 5:1로 공동배양 후 세포독성 평가. COR-L279 세포에서 인간 및 원숭이 PBMC와 배양시 EC50값 57pM, 67pM 수준, DMS79 세포에서 33 pM, 52pM 수준, H-2171 세포에서 161 pM, 603 pM 수준, SHP-77 세포에서 32 pM, 231 pM 수준, NCI-H82 및 NCI-H889 세포에서 인간 PBMC와 배양시 EC50 값 각각 37 pM, 447pM 수준으로 두 종간 유사했음
- DLL3 음성 세포주 HCT-116 및 DLL3 양성 세포주 SHP-77를 인간 또는 사이노몰거스 원숭이 PBMC와 5:1 비율로 공동 배양시 용량 의존적으로 DLL3 발현 세포주에 대해 세포용해를 매개(최대 2000 pM 까지)
- CHO 세포에 CLL3 단백질을 발현시켜 사이노몰거스 원숭이 PBMC와 5:1 비율로 공동 배양시 EC50 값 296~591 pM 수준으로 세포용해 매개
- 인간 SHP-77 세포와 인간 CD4+ 또는 CD8+ T 세포와 5:1 비율로 공동 배양시 시간 및 용량 의존적으로 DSM 79 또는 SHP-77 세포 용해가 매개되었으며, CD4+ 또는 CD8+ T 세포에 대해 48시간에 각각 EC50 값 29.7 pM, 13.8 pM 수준으로 세포용해 매개(최대 48시간 후에 최대 세포 용해가 달성)
- DLL3 발현 SHP-77 세포주와 인간 T 세포 공동배양시 AMG 757은 CD69, CD25, PD-1, PD-L1 T 세포 활성화 표지자를 용량 의존적으로 상향조절을 유도함

- FcγRI 차단 항체(항-CD64)가 존재하면 AMG 757매개 표적 T 세포 활성화가 완전히 억제되며, PBMC 및 DLL3 음성 HCT-116 세포에서도 유사한 결과가 나타남. 즉, AMG 757의 scFc 영역이 FcγRI와 저친화도 결합으로인해 표적 세포에 대해 독립적인 T 세포 활성화를 유도함
- DLL3 양성인 SHP-77 세포와 인간 PBMC 공동배양 후 AMG 757은 IL-2, IFN-γ, IL-6, IL-10, TNF를 용량 의존적으로 방출하였으며, DLL3 음성인 HCT-116 세포와 공동 배양시 사이토카인 불검출
- 인간 IgG(10 mg/mL) 존재는 AMG 757의 FcγR 결합을 차단하고 표적 세포에 대한 사이토카인 방출을 완전히 방해함

(마우스)

- 인간 또는 마우스의 DLL3 단백질이 발현된 CHO 세포에서 muS757의 결합 친화도(Kd) 분석 결과 각각 1.08 nM, 0.51 nM로 결합 친화도가 유사함
- muS757은 FcγRI/CD64 또는 뮤린 FcγRIV/CD16-2에 결합하지 않음. FcγRIIB/CD32b 및 FcγRIII/CD16에 1.82E-05M, 3.43E-05M 수준으로 낮은 친화도를 보임
- 마우스 또는 인간 DLL3 발현 CHO 세포와 muS757은 용량 의존적으로 세포 용해를 배개함(0~5000 pM)
- 마우스 DLL3 발현 CHO 세포에 마우스 T 세포 존재시 CD25 및 CD69의 활성화를 용량 의존적으로 유도함(0~5000 pM)
- 마우스 CD3+ T 세포와 마우스 DLL3 발현 CHO 세포를 5:1로 배양 72시간 후 배양 상청액에서 용량 의존적으로 사이토카인 생성을 유도함. 주로 IFN-γ, IL-2, TN F 및 IL-10

5.2.1.2. In Vivo

- 암컷 NOD/SCID IL-2rγ(NSG) 마우스(n=10/group)에 SHP-77-Luc 세포주(1×10^5) 꼬리 정맥 후 15일차에 CD3+ 인간 T 세포(2×10^7)를 복강 주사 후 16일차에 AMG 757(0.1, 0.5, 3 mg/kg)을 16, 23, 30일(주에 1회, 총 3회)에 복강 투여 진행. 제 34일에 약물 투여 마우스에서 폐부위 BLI 측정시 용량 각각 53%, 69%, 57% 종양 퇴행 관찰됨
- 암컷 NOD/SCID IL-2rg 마우스(11주령, n=10/group)에 SHP-77-Luc(10×10^6) 세포주 IV 투여, 7일차에 인간 CD3+ T 세포(2×10^7) IV 투여, 8일 및 14일에 AMG 757 3 mg/kg IV 투여 후 폐부위 BLI 측정시 76.1%의 종양 억제 관찰
- 암컷 NOD/SCID IL-2rg 마우스(9주령, n=4/group)에 SHP-77-Luc(10×10^6) 세포주 IV 투여, 32일차에 인간 CD3+ T 세포(2×10^7) IV 투여, 33일에 AMG 757 3 mg/kg IP 투여 후 42일차에 폐 조직 채취하여, T 세포 표현형 분석함. 결과, AMG 757 투여 마우스 폐에서 T 세포가 유의하게 더 많았음. 이는 SCLC 마우스 모델에서 약물이 종양에 대해 T 세포 침윤을 증가시키고 항종양 활성을 나타냄
- 암컷 NOD/SCID IL-2rg 마우스(9주령, n=10/group)에 NCI-H82-Luc(5×10^4) 세포주 IV 투여, 7일차에 인간 CD3+ T 세포(2×10^7) IV 투여, 8일, 15일, 22일에 AMG 757 3 mg/kg IP 투여 후 시험 종료시 마우스 간을 육안 검사시 완전한 간 병변 제거 관찰($P<0.0001$)
- 암컷 NOD/SCID IL-2rg 마우스(9주령, n=6/group)에 NCI-H82-Luc(5×10^4) 세포주 IV 투여, 19일차에 인간 CD3+ T 세포(2×10^7) IV 투여, 8일, 15일, 22일에 AMG 757 3 mg/kg IP 투여. 약물 투여된 마우스의 간 검체에서 유의한 CD4+, CD8+ T 세포 수 관찰($P<0.0001$) 및 T 세포 활성화 표지자인 CD25, PD-1, 4-1BB의 유의한 증가($P<0.001$) 관찰
- 수컷 NOD/SCID IL-2rg 마우스(10주령, n=10/group))에 NCI-H660(3×10^6) 세포주 오른쪽 옆구리에 SC 투여 후 종양 크기가 110mm3(L×W×H)에 도달하면 그룹 분리, 20일차에 인간 CD3+ T 세포(2×10^7) IV 투여, 21일, 28일, 35일에 AMG 757 0.03, 0.3, 3 mg/kg 3 mg/kg IV 투여시 각각 88%, 97%, 100% 종양 퇴행 관찰($P<0.0001$) 및 모든 그룹에서 체중 감소 관찰되지 않음
- 수컷 NOD/SCID IL-2rg 마우스(7주령, n=5/group))에 NCI-H660(5×10^6) 세포주 오른쪽 옆구리에 SC 투여 후 종양 크기가 110mm3(L×W×H)에 도달하면 그룹 분리, 39일차에 인간 CD3+ T 세포(2×10^7) IV 투여, 41일차에 AMG 757

3 mg/kg IV 투여시 약물 투여 그룹에서 종양 침윤 T 세포의 수가 유의하게 증가(P<0.001) 및 T 세포 활성화 표지자인 CD25, PD-1, 4-1BB 발현이 T 세포에서 유의하게 증가함(P<0.05, P<0.0001, P<0.0001)

5.2.2. 2차 약력학

5.2.2.1. 정상 인간 및 사이노몰거스 원숭이 조직에서의 DLL3 발현 평가

- 인간 및 사이노몰거스 조직 microarray(TAMs)와 FFPE 조직 절편을 이용하여 IHC 방법으로 DLL3 발현 평가 결과, 인간 대뇌, 소뇌, 시상하부 및 해마의 뉴런에 국한되어 발현됨. 인간과 사이노몰거스 원숭이 조직 모두 전방 뇌하수체와 췌장 섬세포의 호염기구뇌하수체세포에서 일반적으로 약하고(1+), 경미한(2+) 강도로 DLL3 단백질이 검출되었으나 세포질에 국한되어 관찰됨

5.2.2.2. 잠재적 혈소판 활성 평가

- 인간 및 사이노몰거스 원숭이의 혈액을 수집하여 96웰 플레이트(10 µL/well)에 AMG 757을 125, 41.7, 13.9, 4.6, 1.5, 0.5 µg/mL 농로 첨가하여 실온(RT)에서 20분 동안 배양 후 12.5 µL 염색 항체 칵테일(CD41a-APC + 7.5 µL CD62-PE)를 각 웰에 첨가하여 추가 20분 배양 후 모든 농도 범위에서 인간 또는 원숭이 전혈에서 혈소판 활성화가 관찰되지 않음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부 항목	내용 및 결과	GLP 여부
중추신경계 심혈관계 호흡기계	in vivo	(사이노몰거스원숭이 대상 독성시험) 1. 10일 탐색 독성시험 - 암컷 사이노몰거스(n=2/group)에서 AMG 757(lot. 042016 KP) 100 및 1,000 μg/kg 주 1회 용량으로 IV(slow bolus 2-4분) 투여 ✓ 내약성 양호 ✓ 한 마리 동물이 두 번째 고용량 투여 후 이틀만에 체온 상승 관찰됨	×
		(사이노몰거스원숭이 대상 독성시험) 2. 28일 반복시험 - 암/수 사이노몰거스(n=3/sex/group)에 AMG 757(lot. 0010293357) 50, 500, 4,500 μg/kg IV (4분 infusion) 투여 ✓ 제 2일에 ≥500 μg/kg 투여시 AMG 757 관련 약간의 심박수 증가 관찰. 이는 PR, RR 및 QT 간격 감소와 연관이 있었음. 대조군 대비 최소 10% 높았음. 다음 측정 시점인 제 23일에 ADA 상관없이 어떤 동물에서도 불분명하였음. 심박수 증가 정도가 낮고 지속된 투여에도 불구하고 시험 종료시까지 효과가 미비함을 고려할 때 해당 소견은 유해한 것으로 간주되지 않음 ✓ 약물관련 신경학적 변화, 체중 또는 호흡수 변화 없음	○
		(사이노몰거스원숭이 대상 독성시험) 3. 3개월 반복시험 - 암/수 사이노몰거스원숭이(n=4/sex/group)에 AMG 757(lot. 0010352681) 50, 4,500 μg/kg IV(slow bolus) 투여 ✓ 내약성 양호 ✓ 심전도 체온, 호흡수, 신경학적 매개변수에서 약물관련 변화 없음	○
		(마우스 대상 독성시험)	×

		1. 1개월 반복시험 - 암/수 BALB/c 마우스(n=10/sex/gropu)에 AMG 757(lot. 29735-2) 50, 500, 4,500 μg/kg IV(bolus injection) 투여 ✓ 내약성 양호 ✓ 약물관련 신경행동 변화 없음 ✓ NOAEL 4,500 μg/kg	

5.4. 약력학적 약물 상호작용

5.4.1. AMG 757 생체활성에 미치는 덱사메타손의 영향

- 덱사메타손 존재 유무에 따른 AMG 757 유도 사이토카인 방출, 표적세포 용해 및 T 세포 활성 표지자인 CD69 및 CD25 상향 조절 평가. 덱사메타손은 용량 의존적으로 AMG 757 유도 사이토카인 방출을 감소시킴. 세포용해 EC50 값은 덱사메타손 존재시 약 3~7배 증가 및 T 세포 활성에 대한 EC50 값은 약 3~4배 증가시킴. 즉, 덱사메타손이 AMG 757 유도 사이토카인 방출을 억제하여 세포독성 활성이 약간 감소됨

5.4.2. AMG 757에의해 매개되는 사이토카인 활성과 면역관문차단(항PD-L1) 영향

- DLL3 발현 SCLC 세포와 AMG 757를 공동배양시 T 세포에서 PD-1 발현이 유도되는지 항 PD-1 항체인 AMG 404와의 조합이 DLL3 발현 SCLC 세포주 사별에 영향 있는지 평가. AMG 757은 PD-1 발현을 용량 의존적으로 증가시킴

5.4.3. 에토포사이드, 카르보플라틴, 시스플라틴과 병용시 AMG 757 매개 세포독성 영향

- DLL3 발현 세포주(COR-L279, DM S79, SHP-77)와 인간 CD3+ T 세포에 카보플라틴, 시스플라틴, 에토포시드를 단독으로 최대 1000 μM 배양 후 T 세포 활성화 및 세포 사멸 측정. 고농도 시스플라틴 또는 에토포사이드에서만 용량 의존적 SHP-77 및 COR-L279 세포독성과 DMS 79 세포 사멸을 야기함.
- 인간 T 세포와 SCLC 세포를 2:1(COR-L279 및 DM S79) 또는 1:1(SHP-77)로 공동 배양하여 0, 1, 100 mM 화학요법(카보플라틴, 시스플라틴, 에토포시드)과 AMG 757(최대 30000pM)의 병용시 COR-L279 및 SHP-77 세포주에서 더 높은 세포 용해율과 낮은 EC50 값 관찰

5.4.4. NCI-H82 세포주가 이식된 SCLC 마우스 모델에서 AMG 757과 병용요법시 항종양 평가

- 10주령 암컷 NOD/SCID IL2rg 마우스(n=10/group)에 H82-Luc(5×10^6) 피하주사 후 7일차에 종양 부피 확인하여 그룹 설정 후 카보플라틴(60 mg/kg) 또는 에토포시드(10 mg/kg) IP 투여. 8일차 오전에 CD3+ T 세포 꼬리 IV 주사. 8일차 오후에 AMG 757 0.05 mg/kg 꼬리 IV 주사. 18일차까지 2주마다 종양 부피 측정시 화학요법 단독 요법 마우스에서 61% 종양 성장 억제, AMG 757 단독 투여 마우스에서 69% 종양 성장 억제, 병용요법 마우스에서 103% 종양 성장 억제 관찰

5.5. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

5.5.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

(단회투여)

- 수컷 사이노몰거스 원숭이(n=2/group)에 AMG 757(PL-45242, PL-45244, PL-45246) 12 μg/kg 용량으로 IV bolus 단회 투여 후 336시간 동안 혈청 AMG 757 농도는 이상성 방식으로 감소. 평균 CL 값은 0.487 mL/hr/kg, 항정상태

분포용적(Vss)은 146 mL/kg, 평균 t1/2 값은 234 시간

- 암컷 사이노몰거스 원숭이(n=3/group)에 AMG 757 1000 µg/kg 단회 SC 투여 후 336시간 후 급속한 혈청 농도 감소 관찰. 이는 ADA 생성을 시사함. Cmax 10700 ng/mL, Tmax 80 시간, AUC0-336 2190000 ng·hr/mL

(반복투여)

- 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=3/sex/group)에 28일간 AMG 757 0, 50, 500, 4500 µg/kg 용량으로주 1회 IV(4분 주입) 투여시, ACUlast 및 C0 노출은 모든 투여 그룹에서 암/수 모두 유사(단, 50 µg/kg 투여 그룹 수컷은 암컷보다 4배 높음). 노출은 용량 증가에 따라 증가되었으며, 50 및 500 µg/kg 그룹에서 약물 축적 관찰됨
- 암/수 사이노몰거스 원숭이(n=4/sex/group)에 3개월간 AMG 757 0, 50, 4500 µg/kg 용량으로 주 1회 IV 투여(slow bolus) 후 ACUlast 및 C0 노출은 용량 및 반복 투여에 따라 증가 및 성별 차이 없음(2배 미만)
- 암컷 BALB/c 마우스(n=12/group)에 4주간(1, 8, 15, 22일) muS757 0.5 mg/kg 용량으로 주 1회 IV(4분 infusion) 투여시 마지막 투여 후 축적률은 1.2였음. t1/2는 첫 번째 투여 후 119시간(4.95일), 네 번째 투여 후 140시간(5.83일)이었음. 혈청 muS757 수치에 근거하여 ADA 형성에 대한 증거 없음
- 암/수 BALB/c 마우스(n=6/sex/group)에 1개월간(1, 8, 15, 22일) muS757 0, 50, 500, 4500 µg/kg 용량으로 IV 투여시 노출은 용량 비례적이었으며, 성별 차이 없음
- 임신한 BALB/c 마우스(n=3/group)에 GD6일 및 GD13일에 muS757 0, 500, 4500 µg/kg 용량으로 IV(bolus) 투여시 노출은 암컷과 태자 모두 대략 용량 비례적으로 증가. 임신일 GD13 120시간 시점에 태자 혈청 농도는 암컷 혈청 농도보다 22.6~29.5배 더 높았음

5.5.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 미수행

5.5.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 미수행

5.5.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 미수행

5.5.5. 약동학적 약물간 상호작용

- 미수행

5.6. 약리에 대한 심사자 의견

(in vitro, in vivo)

- 탈라타맙 AMG 757은 인간 및 사이노몰거스 원숭이의 DLL3 단백질 및 CD3에 결합하도록 설계된 이중 특이적 T 세포 결합체(BiTE) 분자로서 결합 친화도 및 결합 특성을 in vitro 시험으로 수행하였음
- 탈라타맙 AMG 757은 인간 DLL3 및 CD3에 대해 0.64 nM, 14.9 nM의 Kd 값이 산출되었으며, 원숭이 DLL3 및 CD3에 대해 0.50 nM, 12.0 nM로 인간과 유사한 Kd 값이 산출되었으므로, 비임상 시험에 사이노몰거스 원숭이로 수행한 것은 적절함
- -DLL3 및 CD3가 결합하는 부위 외에 해당 약물의 반감기를 연장시키는 Fc 부위(scFc)에 대한 결합 특성을 인간 FcRn, FcγR 및 보체(C1q)에 대해 Kd 값을 산출하였으며, FcγRI 및 FcRn에 대해 각각 297 nM 및 444 nM 수준으로 결합하였으며 FcγRIIA, FcγRIIIA, C1q에 결합하지 않아 세포독성(ADCC) 및 보체 의존적 세포독성(CDC) 기능을 매개하지 않을것으로

사료됨

- AMG 757은 SCLC 종양 세포의 표면에 발현되어있는 DLL3 단백질을 표적으로하는 원리로 DLL3 단백질이 발현된 인간 SCLC 세포주 대상으로 AMG 757의 특성을 평가하였음. 인간 SCLC 세포주와 인간 또는 원숭이 PBMC와 5:1로 공동 배양 후 세포용해 평가 결과, 인간 PBMC와 공동배양시 32~447pM, 원숭이 PBMC와 공동배양시 52~603pM 수준의 EC50값으로 세포용해를 유도하였음. 또한 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포 존재시 SHP-77 세포주에 대해 시간 의존적 세포용해가 나타났으며, T 세포 활성화 마커인 CD69, CD25, PD-1 및 PD-L1 T 세포 활성화 표지자를 용량 의존적으로 상향조절을 유도 및 AMG 757은 IL-2, IFN-ɣ, IL-6, IL-10, TNF를 용량 의존적으로 방출한 결과를 통해 AMG 757은 T 세포 활성화를 통해 사이토카인을 방출하여 표적 세포를 용해하는 기전임을 알 수 있음
- AMG 757은 인간 및 원숭이 대상 분자로 마우스에 적합한 대리분자인 muS757을 개발하였으며, 해당 분자에 대한 특성을 평가하였음. 마우스 DLL3 단백질 및 CD3에 대해 각각 0.51 nM, 19.58 nM 수준으로 AMG 757의 결과와 유사하였으며, muS757 분자 또한 마우스 FcɣRI/CD64 또는 FcɣRIV/CD16-2에 결합하지 않고, FcɣRIIB/CD32b 및 FcɣRIII/CD16에 대해 각각 1.82 nM, 3.43 nM 수준으로 낮은 친화도로 결합이 나타남을 확인하였음. 또한, SCLC 세포와 인간 T 세포의 비율을 5:1로하여 muS757 매게 세포용해를 평가하였으며, 용량 의존적 및 시간의존적으로 T 세포를 활성화(CD25 및 CD69 활성화)하고, 사이토카인(IFN-ɣ, IL-2, TN F 및 IL-10)을 방출시켜 세포 용해를 유도함을 확인하였음. 따라서, AMG 757 분자와 동일 기전으로 표적세포 용해를 유도하는 것을 확인하였으므로, 대리분자 설정에 대해 적절함
- SCLC 세포주가 이식된 마우스 동물모델에서 muS757의 생체내 활성 및 항종양 활성을 평가하였음
- SHP-77 세포주가 이식된 폐 종양 모델에 0.1, 0.5, 3 mg/kg 용량으로 주 1회 꼬리 정맥 투여 후 각각 53%, 69%, 57%의 종양퇴행이 관찰되었으며, 3 mg/kg 용량으로 단회 복강 투여 후 마우스의 폐 검체에서 CD4+ 및 CD8+ T 세포가 유의하게 증가시켰음($p<0.05$)
- NCI-H82 세포주가 이식된 간 종양 동물모델에서 3 mg/kg 용량으로 주 1회 3주간 복강 투여 후 간 종양 성정이 완전히($p<0.0001$) 제거 및 폐 조직에서 T 세포 활성화 분석 결과 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 활성화가 유의하게 증가($p<0.0001$)되었으며, T 세포 활성화 마커인 CD25, PD-1 및 4-1BB의 유의한 수치가 증가($P<0.001$)되었음
- 기타 신경내분비 종양세포주(NEPC)인 NCI-H660이 이식된 동물 모델에 0.03, 0.3, 3 mg/kg 용량으로 주 1회 3주간 IV 투여 후 종양 성장은 각각 88%, 975. 100%로 유의한 수준으로 종양 퇴행을 보임($p<0.0001$). 종양 세포에서 T 세포수 확인결과, CD4+ 및 CD8+ T 세포가 유의하게 증가되었으며($p<0.002$), 면역조직화학법으로도 입증되었으며, T 세포 활성 마커인 CD25, PD-1, 4-1BB 발현이 유의하게 증가되었음($p<0.05$, $p<0.0001$)을 확인하였음
- 2차 약력학 시험으로 인간 및 사이노몰거스 원숭이의 정상조직에서의 DLL3 발현을 평가하였으며, 그 결과 인간과 원숭이 조직 공통적으로 뇌하수체와 췌장 섬세포의 호염기구뇌하수체세포에서 일반적으로 약하고(1+), 경미한(2+) 강도로 DLL3 단백질이 검출되었으나, 세포질에 국한된 양상이었음. 탈라타납은 105kD 크기의 분자로 실제 인체내에서 세포질 내부로 들어갈 가능성이 없고, 해당시험 결과는 독성시험에서도 유사한 결과가 관찰되었음. 또한, AMG 757은 인간 또는 사이노몰거스 원숭이 전혈에서 혈소판 활성이 관찰되지 않았으므로, 혈소판 표적 가능성이 없을 것으로 사료됨
- AMG 757의 별도의 안정성시험은 미수행하였으나 사이노몰거스 원숭이 및 마우스 대상 반복 독성시험에서 일부 수행하였음. 사이노몰거스 원숭이에 10일, 28일, 3개월 반복투여 및 마우스에 1개월 반복투여시 내약성이 모두 우수하였으며, 약물관련 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계 독성이 관찰되지 않음
- 수행된 독성시험에서, 사이노몰거스원숭이 대상 HNSTD 4500 µg/kg 및 마우스 대상 NOAEL 4500 µg/kg 용량에 대한 안전역은 임상투여시 관찰되는 AUC대비 각각 162.5배, 686.8배로 높은 안전역을 보임
- 탈라타맙에 제안된 적응증은 백금 기반 화학요법 중 또는 이후에 질병 진행이 있는 진행성 SCLC 성인 환자이므로, AMG 757 매개 세포독성 활성에 미치는 덱사메타손, 면역관문 차단 및 화학요법(카보플라틴, 시스플라틴, 에토포시드)의 영향을 평가하였음
- 덱사메타손은 용량 의존적으로 AMG 757 매개 사이토카인 방출을 감소시켰음

- 면역관문차단은 암 면역 요법의 한 형태로 대표적으로 PD-1/PD-L1 억제경로가있으며, PD-L1 차단하는 anti-PD-L1을 처리시 DLL3+/PD-L1+ SHP-77 세포에서 세포독성활성이 강화되었고, 면역관문차단(anti-PD-L1)은 AMG 757 매개 세포독성 활성을 증가시킬 수 있는 방법임을 알 수 있음
- 카보플라틴, 시스플라틴, 에토포시드와 같은 화학요법과 AMG 757 상호작용 평가한 결과, SCLC 세포주에서 단독처리대비 병용처리시 세포용해가 증가되는 것을 확인하였음

(흡수·분포·대사·배설)

- 수컷 사이노몰거스 원숭이에 AMG 757 12 µg/kg 용량으로 IV 단회 투여 후 혈청 농도는 이상성 방식으로 감소하였으며, 평균 균 CL 값은 0.487 mL/hr/kg, 항정상태 분포용적(Vss)은 146 mL/kg, 평균 t1/2 값은 234 시간이었음.
- 암컷 사이노몰거스 원숭이에 AMG 757 1000 µg/kg 용량으로 SC 단회 투여 후 Camx는 10700 ng/mL, Tmax 80hr, AUC0-336 2190000 ng·hr/mL이었으며, 336 시간 이후에 급속한 혈청 농도가 감소되었음
- 사이노몰거스 원숭이에 28일, 3개월 반복투여 및 BALB/c 마우스에 4주, 1개월 반복투여시 모두 용량 증가에 따른 노출(AUClast 및 C0)이 증가하였으며, 암/수 성별에 따른 노출차이 발견되지 않았음
- 마우스에 4주 반복투여 후 마지막 IV 투여 후, 축적률은 2.1이었으며, ADA 형성에 대한 증거가 없었음. 다만, 사이노몰거스 원숭이 28일 반복투여 후 50, 500, 4500 µg/kg 용량에서 각각 16.7%, 60%, 100% 발생되었으며, 3개월 반복 투여시 50 및 4500 µg/kg 용량에서 각각 75%, 87.55의 ADA가 발생하였음
- 임신한 마우스의 임신일 6일 및 8일에 5000 및 4500 µg/kg 용량으로 IV 투여시, 태아로의 노출이 확인되었으나 배태자 생존력 및 성장/기형에 미치는 독성은 관찰되지 않았음
- AMG 757 관련 별도의 분포, 대사, 배설 시험은 미수행하였으나, AMG 757은 종양세포 표면에 발현되어 있는 DLL3를 표적으로 하며, 개별 아미노산으로의 이화분해가 예상되고, 105KD에 해당하는 큰 분자로 신장으로 배설이 예상되지 않음. 따라서, AMG 757의 별도의 분포, 대사, 배설 시험 미수행은 인정 가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국(FDA)에서 품목 허가되었으며, 미국(FDA)에 제출한 것과 동일 자료가 제출되었음을 입증하는 자료 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 6건, 2상 1건, 3상 1건(진행 중), 1상 4건
- 신청 적응증 입증 핵심 임상시험: 2상 1건으로 DeLLphi-301임

6.3. 생물약제학시험

- 개발 초기 단계의 제조공정(DS 및 DP: 공정 1)으로 생산한 DP를 해당 적응증에 대한 1상과 2상 임상시험에 사용하였으며, 개발 후기 단계의 제조공정(DS 및 DP: 공정 2)으로 생산한 DP 역시 동일 임상에 사용되었음
- 실생산 제조방법은 개발 후기 단계의 제조공정(DS 및 DP: 공정 2)을 일부 변경한 사항으로, 공정 변경에 대하여 품질 동등성을 입증하였음

6.4. 임상약리시험

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
환자대상 PK						
1상	20160323 (IND 134859) (진행중) * '17.12.26. 시작 * 일본, 폴란드, 미국, 오스트레일리아, 호주, 프랑스, 독일, 네덜란드, 스페인, 스위스, 영국 참여	• 안전성 • 내약성 • PK • antitumor activity	• FIH • 비무작위 • 용량 증량 • 용량 확장 • 라벨-공개 • 다기관 • 시험기간: 약 4년	• 적어도 1개의 백금 기반 치료를 받은 후 재발 또는 병이 진행한 R/R SCLC 환자 (18세 이상) • 208/392 ('23.3.28. 기준) - (Part A1, dose exploration) n=101 - (Part A2, dose expansion) n=53 - (Part C) n=10 - (Part D) n=16 - (Part E) n=13 - (Part G) n=15	• (Part A1) 탈라타맙 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 mg IV Q2W - 3 mg 이상부터는 단계적 용량으로 투여(C1D1 1mg + C1D8 & D8 및 이후 목표 용량) • (Part A2) 10 mg 또는 100 mg Q2W • (Part C) 펨블로리주맙 200 mg IV Q3W와의 병용 (탈라타맙 0.1 – 0.3 mg Q2W) • (Part D & E) 100 mg Q2W • (Part G) 1주기/21일의 D1/D8 100 mg, 이후 200 mg Q3W • (Part A1 및 A2 확장) 72시간 동안 30 mg 투여 후 100 mg Q2W & 72시간 동안 100 mg 투여 후 100 mg Q2W • 주기 : Part A – E: 1주기 28일 : Part G: 1주기 21일	(하단 참조)
2상	2020 0491 (IND 134859) (진행중)	• (Part 1 & 2) - 안전성 - 유효성 • (Part 3) - 선택한 탈라타맙 용량에서 1주기의 필수 모니터링 기간 감소에 대한 안전성 평가	• 무작위 용량 평가 • 비무작위 용량 확장 • 라벨-공개 (BICR 평가변수) • 다기관 • 시험기간: 약 24개월	• 1개의 백금 기반 치료 외에 적어도 추가 1차 치료를 받은 18세 이상의 R/R SCLC 성인 환자 • 222/220 (23.6.27. 기준) - (Part 1) 176/180 - (Part 2) 12/10 - (Part 3) 34/30	• (Part 1) 탈라타맙 D1 1 mg, D8 & D15 10 mg or 100 mg, 이후 Q2W IV • (Part 2) 탈라타맙 D1 1 mg, D8 10 mg, D15 10 mg, 이후 Q2W IV (Part 1의 중간분석에 따라) • (Part 3) 탈라타맙 D1 1mg, D8 10 mg, D15 10 mg, 이후 Q2W IV	(하단 참조)

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

[1상, 자료마감일 2023.3.28.]

- 203명 환자에서 5851개 혈청 검체를 채취하였으며, 분석에 202명의 4571개 검체가 사용되었음
- IV 투여 후, 혈청 탈라타맙 농도는 biphasic manner로 시간이 지남에 따라 감소하였음
- 평가 용량범위(0.003 – 100 mg Q2W 및 200 mg Q3W)에서 혈청 탈라타맙 노출은 용량 비례적으로 증가하였으며, terminal phase에서의 제거 반감기 평균(SD)는 5.5(1.6)일이었음
- 항정 상태는 2주기 15일에 도달하였음
- 펨브로리주맙과 병용 시(Part C), 8명에서 확보한 탈라타맙 PK는 단독투여시와 유사하였음

[2상, 자료마감일 2023.6.27.]

- 217명의 환자에게서 3169 혈청 검체를 채취하였으며, 분석에 2860개의 검체가 사용되었음
- 단계적 용량을 포함한 10 mg 또는 100 mg Q2W 요법에서의 항정상태에서의 탈라타맙 최고 혈청 농도 (peak serum concentrations) (ug/mL)

Geometric Mean (% CV) [N]			
	C2D15	C3D1	C4D1
10 mg	4.24 (38%) [N=84]	4.34 (37%) [N=74]	4.37 (36%) [N=62]
100 mg	41.7 (33%) [N=44]	45.9 (50%) [N=39]	44.8 (29%) [N=39]

- 단계적 용량을 포함한 10 mg 또는 100 mg Q2W 요법에서의 항정상태에서의 탈라타맙 최저 혈청 농도 (Trough serum concentrations) (ug/mL)

Geometric Mean (% CV) [N]					
	C2D15	C3D1	C4D1	C5D1	C6D1
10 mg	0.469 (43%) [N=87]	0.447 (51%) [N=75]	0.544 (47%) [N=64]	0.547 (50%) [N=50]	0.600 (54%) [N=46]
100 mg	6.16 (60%) [N=44]	5.18 (70%) [N=42]	6.70 (53%) [N=41]	6.43 (45%) [N=34]	6.62 (55%) [N=28]

→ 탈라타맙의 혈청 노출은 용량 비례적으로 증가하였음
→ 혈청 탈라타맙의 노출의 항정상태는 대략 C2D15에 도달하였음
→ 항정상태(C2D15 predose)에 Ctrough 기화학적 평균값은 10 mg 및 100 mg Q2W 요법 후에 각각 0.47, 6.2 ug/mL이었음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- pop-PK 분석에서 연령, 성별, 인종, 민족, 알부민, 선행 항암치료 수, ECOG 점수, 종양 부담, 신기능, 간 장애는 탈라타맙 PK에 유의적 영향을 보이지 않았음
  - 신 기능 (eGFR에 근거한 만성 신장병(CKD) 단계): (정상) 224명, (경증 신 장애) 156명, (중등증 신 장애) 37명,
  - 간 장애 (총 빌리루빈과 AST에 근거한 NCI 기준): (정상) 308명, (경증) 111명, (중등증) 1명

- (체중) 탈라타맙의 CL과 V1에 유의적 연관성이 확인되었음
  - 체중 중앙값 73 kg 대비, 99 kg(관찰값의 90%) 환자에서 평균 혈청 농도가 ~16% 감소, 54 kg 환자(관찰값의 10%)는 ~16% 증가 → 임상적으로 관련 있을 것으로 예상되지 않음

- (결합 ADA 양성) 탈라타맙의 CL에 유의한 시간 종속 공변량으로 확인되었음
  - 결합 ADA 양성 환자에서 약 21% 높은 청소율이 예측되었으며, 이는 혈청 trough 농도가 약 24% 감소하는 것을 의미함
  - 제2상 임상시험에서 ADA 양성과 음성 환자에서의 유효성 평가변수 하위분석 결과에서 ADA가 노출에 미치는 영향이 임상적으로 의미있지 않음을 확인하였음

- (인종) 백인/코카시안 대비 아시아 환자에서 약 15% 낮은 V1이 예측됨 = 14% 높은 혈청 농도
  - 14% 높은 혈청 농도로 해석되나, 아시아 환자와 백인/코카시안 환자 간에 유사한 Cavg와 Ctrough 농도(±3%)를 보였음

- 일본, 한국/대만, 동아시아, 아시아로 구분하여 비교하였을 때, 첫 번째 주기 이후 Cavg와 Cmax 중앙값은 백인/코카시안 환자 대비 약간 높았으며(각각 +13 - +18%, +29 - +30%), Ctrough 중앙값은 유사하였음. 백인/코카시아인과 동아시아인 사이의 차이가 작으므로 안전성에 임상적 영향이 예상되지 않음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 약물상호작용 연구되지 않음

  * RMP에 부족정보로써 CYP450 억제로 인한 약물상호작용 설정

6.4.4. 집단 약동학시험

○ 방법

- 20160323(1상), 20200491(2상) 시험 포함 (자료마감일: 2023.3.28일, 2023.6.27일)
- SCLC 환자 대상
- 투여 용량: (20160323 시험) 0.003 - 100 mg Q2W & 200 mg Q3W IV 투여, (20200491 시험) 10 mg 또는 100 mg Q2W
- 고정 효과와 임의 효과 측정을 위한 nonlinear mixed effects modelling approach 적용 (NONMEN 이용)
- 모델링 개발 시, 체중, 연령, 성별, 인종, 민족, 알부민(ALB), 만성 신질환 단계(CKD), 간장애 점수, ECOG 점수, 선행 항암치료 수, 기저치에서의 표적 병변 크기 합, ADA 유무에 대하여 공변량 평가

○ PK 결과

- 420명으로부터 8509개의 정량가능한 검체를 이용
  - 남성(64%), 연령 중앙값 63세(범위: 32 - 82세), 체중 중앙값 73 kg(범위: 35 - 149 kg)
- 탈라타맙의 농도-시간 프로파일은 1차 제거를 적용한 two-compartment disposition PK model로 설명되었음
- 공변량 평가 결과, 탈라타맙 CL과 체중, 탈라타맙 항체의 출현(emergence), V1과 체중 및 인종이 관련 있었음
  - 체중이 높을수록, 탈라타맙 항체가 있을수록 높은 CL, 낮은 노출을 보였음
  - 아시아인에게서 낮은 V1을 보였으나, 탈라타맙 혈청 노출에 임상적 영향을 줄 정도는 아니었음
- 최종 모델에서 73 kg 백인/코카시안에서의 탈라타맙 CL이 기하학적 평균(%CV)과 항정 상태에서의 분포용적(Vss)은 0.67 L/day(45.2%)와 8.6 L(18.3%)로 추정되었음
  - 첫 주기 이후의 평균 농도, 첫 주기 이후의 최고 혈청 농도, C1D28의 trough 혈청 농도 중앙값(5%, 95%)는 각각 850 (399.2, 1180) ng/mL, 3540 (1799, 5404) ng/mL, 535 (160.1, 894.4) ng/mL이었음
  - 항정상태에서의 평균 혈청 농도, 최고 혈청 농도와 trough 혈청 농도 중앙값(5%, 95%)는 각각 1100 (462.2, 1666) ng/mL, 3580 (1760, 5478) ng/mL, 539 (145.3, 976) ng/mL이었음

○ 노출-반응 결과

- 최소 1회 이상 탈라타맙 단독투여를 받았으며, 1개 이상의 PK 검체가 확보된 412명의 SCLC 환자 자료를 분석하였음 (2상 20200491 시험의 Part 3는 미포함)
- Exploratory graphical analyses를 수행하여 ER 관계를 평가하였음

- (연속 평가변수) scatter plot, (이항 평가변수) exposore quartile plot, (사건-시간 평가변수) 카플란-마이어 생존곡선을 이용

• ER 관계 규명에 다음의 통계 모델이 사용되었음

- (연속 유효성 평가변수[BTSR]) log-linear effect mooel & Imax model, (ORR & DCR) log-linear logistic mooel & Emax model, (사건-시간 평가변수[PFS, OS, DOR]) Cox proportional hazard regression model, (안전성 평가변수) log linear logistic regression model

• 0.003 – 100 mg Q2W, 200 mg Q3W 용량 범위에서의 ER 관계 결과는 아래와 같았음

[유효성 결과]

• ORR, DCR, BTSR, PFS, OS와 유의미한 ER 관계가 확인되었음

- 탈라타맙 노출이 클수록 유효성(ORR, DCR, BTSR) 개선되었음

* 2nd exposure quartile 이후로는 개선 증가가 관찰되지 않았음

> 2nd exposure quartile Cavg, first cycle 중앙값 (0.88 ug/mL) ≒ D1 1 mg, D8, D15 10 mg, Q2W Cavg, first cycle 중앙값 (0.773 ug/mL)

- 탈라타맙 노출이 증가할수록 PFS와 OS 사건의 위험(hazard)가 낮았음

- 기저치에서의 종양 병변 크기의 합(TSBB)이 클수록 OS의 위험이 유의미하게 높아지는 것을 확인하였음. TSBB가 높은 환자에서 탈라타맙 용량을 증가하여도 OS가 개선되지 않았음

- DOR과 탈라타맙 노출 간에 명확한 경향성을 관찰되지 않았음

→ 제안한 10 mg Q2W 임상 처방에서 유효성에 대한 ER 관계가 plateau에 도달하였음

• ORR, DCR, PFS, BTSR의 의약품 효과 파라미터에 유의미한 영향을 주는 공변량이 확인되지 않았음

[안전성 결과]

• 3등급 이상의 TEAE, 3등급 이상의 TRAE, 3등급 이상의 관심대상 이상반응(신경학적 사례, ICANS, CRS)에서 명확한 ER 관계가 확인되지 않았음

- 3등급 이상의 호중구감소증을 경험한 환자에서 높은 비율로 탈라타맙 노출이 높았으나, 얕은 ER 관계를 보였음

• 안전성 평가변수에 유의미한 영향을 줄 수 있는 공변량은 확인되지 않았음

• 탈라타맙 농도와 QTcF 간에도 얕은 유의미한 경향성이 관찰되었으나(slope = 7.03e-05, p-value = 0.0131), 10 mg Q2W 제안 임상 처방에서 모델을 통해 예측한 항정상태에서의 Cmax(3580 ng/mL)에서 모델을 통해 예측한 QTcF 평균 변화는 +0.252 ms(90% CI: 0.0851, 0.418)로 탈라타맙 노출은 QTc 간격 증가에 임상적으로 유의미한 관계가 없는 것으로 보였음

[결론]

• 10 mg Q2W 제안 임상 처방은 유효성에서 plateau에 도달하였으며, 호중구 감소증에 제한적 영향을 주었으나 환자 집단에서 이익-위해에서 합리적인 균형을 제공함. 의약품의 유효성에 임상적으로 의미있는 변화를 줄만한 공변량이 확인되지 않았으므로 용량 조절은 보증할 수 없음

※ 보완을 통해 다음의 자료 추가 제출함

• 용량 지연 시나리오에 대한 탈라타맙의 집단 약동학(PKJ) 시뮬레이션 결과

- 1,000명의 환자를 대체하는 개별 베이지안 추정치를 샘플링하여 최종 모델을 사용한 시뮬레이션을 수행하였음 (보고서 번호 157688). 각 환자에 대한 농도-시간 프로파일은 D1에 1mg, D8, D15 및 이후 Q2W 10mg의 제안된 임상 요법 후 시뮬레이션했고, PK 매개변수는 첫 번째 단계적 상승 용량 후, 첫 번째 투여 용량 후 및 항정 상태에서 요약하였음

	AUCtau (ng · h/mL)	Cmax (ng/mL)	Ctrough (ng/mL)	Cavg (ng/mL)
	Geomean (CV%)	Geomean (CV%)	Geomean (CV%)	Geomean (CV%)
(제1주기 제1일) 초기용량 1 mg	711 (28.7%)	285 (41.1%)	47.3 (38.2%)	102 (28.7%)
(제1주기 제8일) 최초 유지용량 10 mg	7370 (29%)	2900 (40.7%)	502 (39%)	1050 (29%)
정상 상태 2주마다 10 mg	14600 (44.5%)	3400 (40.5%)	495 (73.3%)	1040 (44.5%)

- 집단약동학(PK) 모델링을 통해 산출된 최종반감기(terminal half-life)
  - 중앙값(범위): 11.2일(4.33 – 26.5일)
  - 419명의 개별 환자 데이터를 기반으로 계산하였으며, 하나의 이상값(outlier)으로 확인되어 요약 통계에서 제외하였음

6.4.5. 약력학시험(PD)

[1상, 자료마감일 2023.3.28.]

- PD 분석군은 205명이었으며, 면역원성 프로파일은 191명, 싸이토카인 자료는 195명에서 얻을 수 있었음
- 첫 투여 후, 말초 T cell 감소가 24시간 이내에 관찰되었으며, 후속 목표 용량 투여 전에 8일까지 baseline 값으로 점차 회복하였음
- 순환하고 있는 T cells의 과도한 활성을 유도하였음
  - T-cell 활성 마커인 C69의 상향 조절이 각 투여 후 24시간 이내에 관찰되었으며, 탈라타맙 첫 투여 후 24 – 48시간 이내에 혈청 IFN-ɣ, TNF-α, IL-6의 과도한 분비가 관찰되었음

[2상, 자료마감일 2023.6.27.]

- PD 분석군은 222명이었으며, 면역원성 프로파일은 203명, 싸이토카인 자료는 201명에서 얻을 수 있었음
- 말초 T cell 감소가 모든 환자에서 1 mg 초기 투입 후 24시간 이내에 감소가 관찰되었으며, C1D8에 후속 목표 용량 투여 전에 8일까지 baseline 값으로 점차 회복하였음
- C1D8 투여 및 후속 투여에서 100 mg 투여군에서 10 mg 투여군보다 T-cell 재분비에 대한 더 충분한 반응이 관찰되었음
- 10 mg 투여군에서 Tcell 수치가 C1D15 전에 베이스라인 수치에 가깝게 회복되었으며, 후속 투여에서 적은 PD activity를 보였음
- 이와 유사하게 100 mg 투여군에서 CD8 T cell activation의 증가가 관찰되었으며, 이와 더불어 대부분의 환자에서 탈라타맙 첫 투여 후 24 – 48시간 이내에 IFN-ɣ, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10을 포함한 혈청 사이토카인의 일시적 분비가 관찰되었음. C1D1 이후 탈라타맙 후속 투여에서는 사이토카인이 더 이상 증가하지 않았음

6.4.6. 면역원성

[1상, 자료마감일 2023.3.28.]

- 6.6%(12/183명)의 환자가 treatment-emergent binding antibodies를 갖고 있었음
  - 12명(6.6%)는 치료 유도 binding antibodies였으며, treatment-boosted binding antibodies를 갖고 있는 환자는 없었음
  - 12명중 5명(41.7%)은 마지막 연구 평가 시점에 항체 음성으로 전환하였음
  - 1.6%(3/191명)의 환자가 탈라타맙 투여 전 베이스라인에서 결합 항체가 있었음
- 10 mg 단독투여군(코호트 8과 32)에서 12.0%(3/25명)이 treatment-emergent binding antibodies를 갖고 있었음
  - 3명 모두 마지막 연구 평가 시점에 항체 음성으로 전환하였으며, 4.0%(1/25명)의 환자가 탈라타맙 투여 전 베이스라인에서 결합 항체가 있었음
- 100 mg 단독투여군(코호트 10, 11, 30과 34)에서 3.0%(2/67명)이 treatment-emergent binding antibodies를 갖고 있었음
  - 2명 모두 치료 유도 binding antibodies였으며, treatment-boosted binding antibodies를 갖고 있는 환자는 없었음
- 활용 가능한 자료에 의하면, 탈라타맙 항체는 혈중 노출 평균과 효과, AE 발생에 영향을 주지 않는 것으로 보였음

[2상, 자료마감일 2023.6.27.]

- ADA 평가가 가능한 환자의 3.5%(7/199명)에서 탈라타맙에 대하여 치료 관련 binding antibody response를 보였고, 이 7명 중 4명은 10 mg 목표 용량 투여군, 3명은 100 mg 목표 용량 투여군이었음. 항체 생성률은 낮았으며, 이 중 3명은 마지막 시험 평가에서 음성 상태를 보였음
- Treatment-boosted binding antibedy response를 보인 환자는 없었으며, antitarlatamab 중화 항체를 생성한 환자도 없었음
- PK에 대한 antitarlatamab antibodies의 영향

: 2주기 및 이후에 시간에 따라 항체 양성인 환자와 음성인 환자에서의 탈라타맙 trough 혈청 농도의 분포를 확인한 결과 유사함을 확인하였음

- 유효성에 대한 antitarlatamab antibodies의 영향

: 항체 양성인 환자와 음성인 환자에서의 ORR, DCR, DOR 결과가 유사하였음. 그러나, 항체 양성인 환자의 수가 제한적이므로 유효성에 대한 명확한 영향을 평가하는데 제한적임

- 안전성에 대한 antitarlatamab antibodies의 영향

: 항체 양성인 환자와 음성인 환자에서의 안전성 프로파일이 일관되었음. 탈라타맙 항체가 TEAE와 관련있음을 보이는 증거 없었음

[1상 및 2상 통합, 10 mg 목표 용량]

- 159명 중 항탈라타맙 항체 양성인 환자는 18명이었음 (11명은 기존 항탈라타맙 항체가 있었으며, 7명은 약물 유도 항탈라타맙 항체 양성이었음)
- 안전성에 대한 antitarlatamab antibodies의 영향

: 항체 양성인 환자와 음성인 환자에서의 안전성 프로파일이 일관되었음. 탈라타맙 항체가 TEAE와 관련있음을 보이는 증거 없었음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

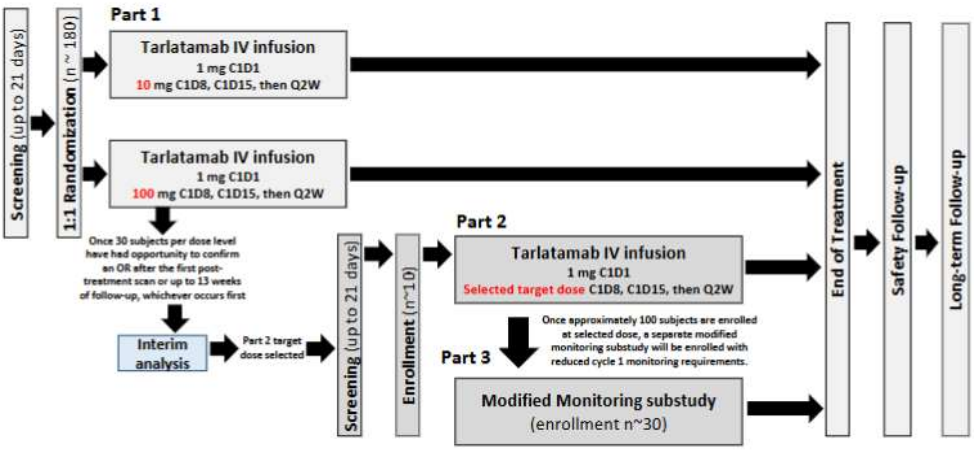
단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
핵심 임상시험						
2상	20200491 (IND134859) (진행중) 2021.12.1. - 2023.7.27. 56개 기관 (호주, 벨기에, 덴마크, 프랑스, 독일, 그리스, 이탈리아, 일본, 네덜란드, 폴란드, 포르투칼, 한국, 스페인, 스위스, 태국, 영국, 미국)	• (Part 1 & 2) - 안전성 - 유효성 • (Part 3) - 선택한 탈라타맙 용량에서 1주기의 필수 모니터링 기간 감소에 대한 안전성 평가	• 무작위 용량 평가 • 비무작위 용량 확장 • 라벨-공개 (BICR 평가변수) • 다기관 • 시험기간: 약 24개월	• 1개의 백금 기반 치료 외에 적어도 추가 1차 치료를 받은 18세 이상의 R/R SCLC 성인 환자 • 222/220 (23.6.27. 기준) - (Part 1) 176/180 - (Part 2) 12/10 - (Part 3) 34/30	• (Part 1) 탈라타맙 D1 1 mg, D8 & D15 10 mg or 100 mg, 이후 Q2W IV • (Part 2) 탈라타맙 D1 1 mg, D8 10 mg, D15 10 mg, 이후 Q2W IV (Part 1의 중간분석에 따라) • (Part 3) 탈라타맙 D1 1mg, D8 10 mg, D15 10 mg, 이후 Q2W IV	• 1차 유효성 평가변수, ORR: 40.4% • 이외 상세 결과는 하단 참고

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1. 임상시험 개요

○ 2차 이상의 선행 치료 후 재발/불응성 확장기 소세포폐암 환자 대상 탈라타맙 단독요법의 유효성, 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하는 공개라벨, 제2상 임상시험(20200491, DeLLphi-301)

○ (시험설계)



<Part 1> 1:1 무작위배정

- (10mg군) 1주기 제1일 1mg, 제8일, 제15일 및 그 이후 매 2주마다 10mg
- (100mg군) 1주기 제1일 1mg, 제8일, 제15일 및 그 이후 매 2주마다 100mg

※ 각 군당 30명에 대한 객관적 반응율 등 중간 분석 결과를 토대로 10mg 용량 선정

<Part 2> 10mg 용량군에 12명 추가

※ (1차분석) 10mg 용량군(part1,2) 100명 객관적반응율 97.5% CI 하한 15% 초과

<Part 3> 10mg 용량군에 34명 추가 등록하여 수정된 모니터링 기준 적용

○ (시험대상자) 백금-기반 화학요법을 포함한 2차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 확장기 소세포암 환자 220명

(Part 1&2) 10mg 99명, 100mg 87명, (Part 3) 10mg 34명

○ (투여용량 및 방법)

- (10mg군) 1주기 제1일 1mg, 제8일, 제15일 및 그 이후 매 2주마다 10mg IV
- (100mg군) 1주기 제1일 1mg, 제8일, 제15일 및 그 이후 매 2주마다 100mg IV

○ (분석대상)

분석군	설명	10mg군	100mg군	10m군(Part 3)
ITT Analysis Set	무작위 배정(Part 1) 또는 등록(Part 2)된 모든 시험대상자	100명	88명	34명
BICR FAS (BICR Full Analysis Set) * 유효성 분석군	무작위 배정(Part 1) 또는 등록(Part 2) 후 최소 1회 이상 탈라타맙을 투여받고, 베이스라인에서 RECIST 1.1 기준에 따라 연구자에 의해 평가된 적어도 1개 이상의 측정가능한 병변이 있는 모든 시험대상자	99명	86명	-
SAS (Safety Analysis Set)	최소 1회 이상 탈라타맙을 투여받은 모든 시험대상자	99명	87명	34명

○ (시험대상자군 특성)

	1- >10 mg (N = 99) n (%)	1- >100 mg (N = 87) n (%)	1- >10 mg Modified Safety Monitoring (N = 34) n (%)	Overall (N = 220) n (%)
Sex - n (%)				
Male	71 (71.7)	61 (70.1)	24 (70.6)	156 (70.9)
Female	28 (28.3)	26 (29.9)	10 (29.4)	64 (29.1)
Race - n (%)				
Asian	41 (41.4)	36 (41.4)	2 (5.9)	79 (35.9)
White	57 (57.6)	50 (57.5)	31 (91.2)	138 (62.7)
Age (years)				

Median	64.0	62.0	65.5	64.0
Min, Max	35, 82	34, 80	49, 80	34, 82
ECOG status at baselinea - n (%)				
0	26 (26.3)	24 (27.6)	10 (29.4)	60 (27.3)
1	73 (73.7)	63 (72.4)	24 (70.6)	160 (72.7)
Prior lines of therapy - n (%)				
1	2 (2.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	4 (1.8)
2	65 (65.7)	47 (54.0)	22 (64.7)	134 (60.9)
3	18 (18.2)	22 (25.3)	6 (17.6)	46 (20.9)
> 3	14 (14.1)	16 (18.4)	6 (17.6)	36 (16.4)
Prior PD-1 or PD-L1 - n (%)				
Yes	72 (72.7)	62 (71.3)	28 (82.4)	162 (73.6)
No	27 (27.3)	25 (28.7)	6 (17.6)	58 (26.4)
Disease stage at screening - n (%)				
Stage II	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	3 (1.4)
Stage III	5 (5.1)	11 (12.6)	1 (2.9)	17 (7.7)
Stage IV	87 (87.9)	72 (82.8)	28 (82.4)	187 (85.0)
Unknown/Missing	6 (6.1)	4 (4.6)	3 (8.8)	13 (5.9)
Metastatic at baseline - n (%)				
Yes	97 (98.0)	81 (93.1)	32 (94.1)	210 (95.5)
No	2 (2.0)	6 (6.9)	2 (5.9)	10 (4.5)
Platinum sensitivityb - n (%)				
< 90 days	27 (27.3)	17 (19.5)	7 (20.6)	51 (23.2)
≥ 90 and < 180 days	22 (22.2)	18 (20.7)	7 (20.6)	47 (21.4)
≥ 180 days	20 (20.2)	18 (20.7)	9 (26.5)	47 (21.4)
Unknown	30 (30.3)	34 (39.1)	11 (32.4)	75 (34.1)
Brain metastases at baseline - n (%)				
Yes	22 (22.2)	32 (36.8)	4 (11.8)	58 (26.4)
No	77 (77.8)	55 (63.2)	30 (88.2)	162 (73.6)
Liver metastases at baseline - n (%)				
Yes	38 (38.4)	29 (33.3)	12 (35.3)	79 (35.9)
No	61 (61.6)	58 (66.7)	22 (64.7)	141 (64.1)

○ (유효성 결과) 1차 평가변수인 독립검토위원회(IRC) 평가에 따른 객관적 반응률(ORR)에서 40.4%(97.5% CI: 29.4, 52.2)로, 미리 정한 판정기준*을 만족함

* 가설: 권장용량 군에서 양측 97.5% CI의 하한값이 15% 초과

- 2차 평가변수인 반응 지속기간(DoR)에서 IRC 평가 시 9.7개월(95% CI: 2.7, 20.7+)로 12개월에서 반응이 유지될 확률의 카플란-마이어 추정치는 49.5%(95% CI: 33.2, 63.8)이었음

<표1> 독립검토위원회(IRC)에 따른 SCLC 환자에서의 유효성 결과(FAS)

	10 mg 투여군 (N=99)
ORR, n(%) (97.5% CI)	40 (40.4%) (29.4, 52.2)
CR	1 (1.0%)
PR	39 (39.4%)
DoR의 중앙값(개월) (95% CI)	9.7 (2.7, 20.7+)
카플란-마이어 추정값(%) (95% CI)	
6개월	67.5 (50.7, 79.7)
12개월	49.5 (33.2, 63.8)
PFS의 중앙값(개월) (95% CI)	4.9 (3.0, 6.7)
카플란-마이어 추정값(%) (95% CI)	
6개월	40.8 (30.6, 50.7)
12개월	26.1 (17.3, 35.7)
OS의 중앙값(개월) (95% CI)	15.2 (10.8, NE)
카플란-마이어 추정값(%) (95% CI)	
6개월	73.4 (63.2, 81.2)
12개월	56.6 (45.6, 66.3)

비고: N을 기준으로 한 비율
ORR: 전체 반응률(overall response rate) * 자료마감일 2023.6.27.
CR: 완전반응(complete response)
PR: 부분반응(partial response)
DoR: 반응지속기간(duration of response) * 자료마감일 2024.1.12.
PFS: 무진행 생존기간(progression free survival) * 자료 마감일 2023.10.2.
OS: 전체 생존(overall survival) * 자료 마감일 2023.10.2.
† Kaplan-Meier법으로 추정

※ 허가사항에는 1차 유효성 평가변수 결과를 95% CI를 적용하여 작성하였음

2. 안전성 통합 분석 결과

○ (안전성 분석군) 이 약 10 mg을 1회 이상 투여받은 SCLC 환자 대상 통합 안전성 분석군 187명임(자료 마감일 '23.6.27)

○ (이상사례) 이 약 투여 환자의 99.5%(186명)가 이상사례를 보고했으며 가장 흔한 치료 관련 이상사례 사이토카인 방출 증후군 55.1%, 피로 50.8%, 발열 36.4%, 미각이상 35.8% 등이었음

○ (3/4등급 이상사례) 이 약 투여 환자의 63.1%에서 3/4등급 이상반응이 발생하였고, 피로 10.2%, 림프구 감소증 8.0%, 빈혈 6.4%, 저나트륨 혈증 6.4%, 림프구 수 감소 6.4%, 폐렴 5.8% 순이었음. 치료 관련 3/4등급 이상반응은 33.7%였으며 주로 림프구 감소증 및 림프구 수 감소이었음

○ (중대한 이상반응) 이 약 투여 환자의 58%에서 중대한 이상반응 발생하였고, 치료관련 중대한 이상반응은 33.2%이었음. 3% 이상 보고된 중대한 이상반응에는 CRS 23.5%, 폐렴 6%, 발열 3.7%, 저나트륨혈증 3.6% 포함됨.

○ (사망) 이 약을 투여받은 환자의 3.7%(7명)에서 치명적인 이상반응으로 인한 사망이 발생함(폐렴 1.1%, 흡인, 호흡부전, 심근 경색, 폐 색전증, 호흡성 산증 각 0.5%)

○ (시험중단) 이상반응으로 인한 영구 시험 중단은 환자의 7.0%에서 발생하였으며, 이 약의 영구적 중단을 초래한 이상반응(> 1%)은 CRS(1.6%)와 종양융해증후군(1.1%)이 포함되었음

<표2> 통합 안전성 분석군에서 이 약을 투여받은 환자 중 15% 이상 발생한 약물이상반응

이상반응	이 약[a] (N = 187)	
	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급 (%)
면역계 장애		
사이토카인방출증후군[b]	55	1.6
전신 장애 및 투여 부위 병태		
피로[c]	51	10
발열	36	0
각종 신경계 장애		
미각 이상	36	0
대사 및 영양 장애		
식욕 저하	34	2.7
각종 위장관 장애		
변비	30	0.5
구역	22	1.6
근골격 및 결합조직 장애		
근골격 통증[d]	30	1.1
혈액 및 림프계 장애		
빈혈	27	6
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
호흡곤란[e]	17	2.1
기침[f]	17	0

a CTCAE 버전 4.0 및 버전 5.0을 사용한 등급 결정.
b 미국 이식및세포치료학회(ASTCT) 2019 기준.
c 피로 및 무력증 포함.
d 근육통, 관절통, 등허리 통증, 사지 통증, 목 통증, 근골격계 흉부 통증, 비심장성 흉통 및 골 통증 포함.
e 호흡곤란 및 노작성 호흡곤란 포함.
f 기침, 습성 기침 및 상기도 기침 증후군 포함.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

[First-in-human Study 20160323]

- 최소 1개의 백금 기반 치료를 받은 후 재발 또는 불응의 SCLC 환자에서의 탈라타맙 안전성, 내약성, FIH, 라벨 공개, 용량증량, 다회투여 진행중인 제 1상 임상시험
- 탈라타맙 단독(Part A, D, E, F, G)와 펨브롤리주맙과의 병용(Part C)에 대한 안전성 및 내약성 평가로 구성
- 최대 내약성있는 용량 또는 RP2D 결정을 위한 단독(Part A1), 병용(Part C) 연구로 구성

- (1차 자료마감일) 2023.3.28. (2차 자료마감일) 2023.10.2.

1) 분석 대상

- 최소 1회 탈라타맙 또는 펨브로리주맙을 투여 받은 환자 (221명, C1D1 이후 최소 9주 치료 받았음)

2) 시험 참여

- (등록) 238명, (치료) 232명
- (치료 중단) 194명(81.5%), (치료 완료) 59명(24.8%), (연구 중단) 127명(53.4%)

- 주요원인: (치료 중단) PD (64.3%), (연구 중단) 사망 96명(40.3%), 동의 철회 21명(8.8%), 계획서에 명시된 기준 8명(3.4%), F/U 놓침 2명(0.9%)

3) 유효성 결과

- (Confirmed ORR[95% CI]) 22.2% (16.9%, 28.2%) - 49명 confirmed response, 1명 unconfirmed partial response

* 참고 (용량 코호트별 ORR, '23.5.22일 자료마감일 기준)

	≤3mg (N=35)	1->10 mg (N=24)	1->30 mg (N=8)	1->100 mg (N=76)	eIV (N=32)	Alternative (N=19)	combination (N=8)	Overall (N=202)
ORR								
Confirmed	6(17.1)	8(33.3)	1(12.5)	15(19.7)	12(37.5)	4(21.1)	0(0.0)	46(22.8)
95% CI	(6.6, 33.6)	(15.6, 55.3)	(0.3, 52.7)	(11.5, 30.5)	(21.1, 56.3)	(6.1, 45.6)	(0.0, 36.9)	(17.2, 29.2)

- (DCR[95% CI]) 52.5% (45.7%, 59.2%)
- (DOR[95% CI]) 중앙값 11.2(6.6, 14.9)개월
- (PFS[95% CI]) K-M 추정 중앙값 3.3(2.0, 3.7개월)

* 참고 (용량 코호트별 PFS, '23.5.22일 자료마감일 기준)

	≤3mg (N=35)	1->10 mg (N=24)	1->30 mg (N=8)	1->100 mg (N=76)	eIV (N=32)	Alternative (N=19)	combination (N=8)	Overall (N=202)
PFS, 개월								
중앙값(95% CI)	1.9(1.6, 5.3)	3.5(1.9, 11.0)	1.8(1.1, NE)	3.7(1.9, 4.5)	3.8(1.7, 5.7)	2.8(2.1, 3.5)	1.7(1.1, NE)	3.4(2.1, 3.7)

- (OS[95% CI]) K-M 추정 중앙값 12.8(10.9, 20.3개월)

* 참고 (용량 코호트별 OS, '23.5.22일 자료마감일 기준)

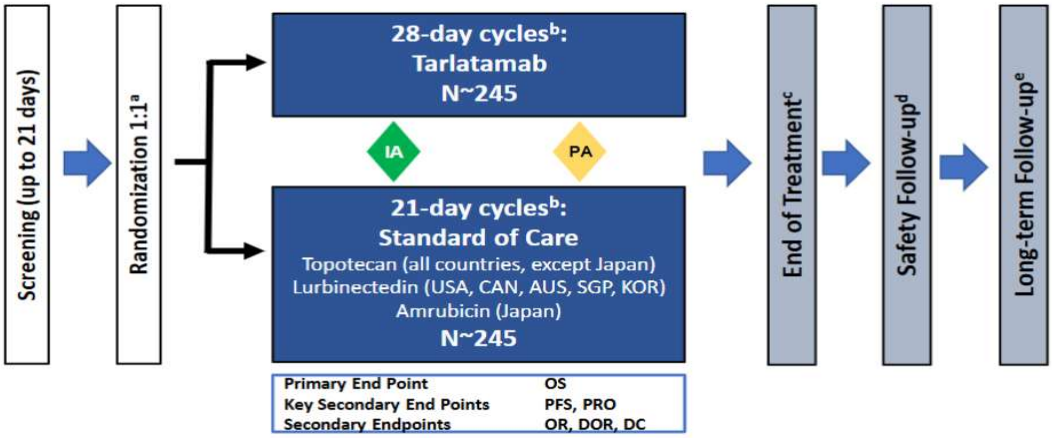
	≤3mg (N=35)	1->10 mg (N=24)	1->30 mg (N=8)	1->100 mg (N=76)	eIV (N=32)	Alternative (N=19)	combination (N=8)	Overall (N=202)
OS, 개월								
중앙값	8.5	20.3	7.2	NE	12.6	9.9	11.8	12.8
(95% CI)	(3.0, 13.2)	(5.1, NE)	(1.5, NE)	(11.0, NE)	(7.9, NE)	(6.0, NE)	(3.3, NE)	(10.9, 20.3)

→ 1차 자료마감일 결과와 유사하여, 핵심 임상시험 결과와도 일치함

[Study 20210004m DeLLphi-304]

- 1차 백금 기반 화학요법 후 재발성 소세포폐암(SCLC) 환자 대상 탈라타맙과 표준요법의 안전성, 유효성을 비교하는 공개 라벨, 무작위배정, 제3상 임상시험
- 자료 마감일(중간분석): 2023.10.2일 (진행중)

1) 시험 설계



- 시험대상자: 1차 백금기반 화학요법 후 진행 또는 재발산 소세포폐암 환자 약 490명
- 시험군 및 투여방법

  (탈라타맙, 2345명) 1주기 제1일 1mg, 제8일, 재15일 및 매주 2주마다 10 mg IV (60분동안 투여)

  (표준요법, 245명) ① **러비넥테딘** 각 21일 주기 제1일에 3.2mg/m^2 IV, ② **토포테칸** 각 21일 주기 제1~5일에 1.5mg/m^2 IV(중국: 1.2 mg/m^2 또는 현지 승인 투여량) 또는 2.3 mg/m^2/일 경구, ③**(일본만 해당) 암브루비신** 각 21일 제1~3일에 40 mg/m^2 IV
- 1차 평가변수: 전체 생존(OS)

  (가설) 345건 OS에서 HR 0.7로 양측 유의수준 0.05에서 우월성 입증 위한 91% 검정력

  - 2차 평가변수: ORR, PFS, DOR 등

2) 결과

- 임상시험 결과는 회사 요청에 따라 비공개

※ 2023.10.2.일 자료 마감일 기준, 무작위 배정된 39명의 환자 중 탈라타맙 투여 환자 8명을 포함하여 13명에서 심각한 이상반응(SAE)이 발생하였으며, 탈라타맙 SAE에는 CRS(2명), ICANS, 발열, 호흡 곤란, 척수 압박, 저나트륨혈증이 보고되었음(모두 약물로 인한 발생 가능성 있음)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 핵심임상시험의 안전성 결과 참고

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험(20200491, DeLLphi-301)에서 백금-기반 화학 요법을 포함하여 이전 2차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 확장기 소세포폐암 환자 99명에서 1차 평가변수인 IRC 평가 ORR은 40.4%(97.5% CI: 29.4, 52.2)로 미리 설정한 가설[ORR의 97.5% 신뢰구간 하한치 29.4%가 임계점(15%)을 초과]을 충족하여, 이 약의 임상적 효과가 확인됨. 반응지속기간은 9.7개월(범위 2.7~20.7개월 이상)이었음
- 2상 임상시험 결과에 따라 해당 의약품의 효과가 확인되며, 백금-기반 화학 요법을 포함한 2차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 확장기 소세포암 환자에게 새로운 치료 선택지가 절실히 필요한 점을 고려하여 2상 임상시험 결과에 근거하여 동 품목 허가는 바람직함. 다만, 2상 임상시험의 평가변수가 대리변수임을 고려하여 최종 임상적 결과변수인 전체 생존기간(OS)을 유효성 평가변수로 설정한 치료적 확증 임상시험 계획을 근거로 조건부 허가하고자 함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성통합분석군 187명에서 보고된 가장 흔한(>20%) 이상반응은 사이토카인 방출 증후군(CRS)(55%), 피로(51%), 발열(36%), 미각 이상(36%), 식욕 저하(34%) 등이었음. 이 약의 주요 관심대상 이상반응인 CRS는 55%, ICANS를 포함한 신경독성은 47%였음. 이상반응으로 인한 사망은 3.7%(7명)으로 중대한 이상반응은 55.6%(104명)였음. 3등급 이상의 이상반응은 63.1% (118명)이었으며, 이 중 약물 관련 이상반응은 33.7%로 주로 림프구 감소증 및 림프구 수 감소이었음. 이상반응은 투여 일시 중지, 용량 감량 및/또는 중단으로 대부분 관리 가능하였음
- 안전성 프로파일이 수용 가능하며, 투여 일시 중지, 투여 중단으로 이상반응이 관리가능하므로 동 품목의 허가는 바람직함. 장기간 안전성에 대하여 RMP 부족정보로 설정하여 관리하므로 이를 통해 장기 투여 시의 안전성을 확인할 수 있을 것이라고 기대됨

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 이전에 백금-기반 화합요법을 포함하여 2차 치료를 받은 적이 있는 재발 또는 불응성 확장기 소세포폐암 치료제로 국내 허가된 품목은 없으므로 의학적 미충족 수요가 있음

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이전에 백금-기반 화학요법을 포함한 2차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 확장기 소세포폐암 성인 환자를 대상으로 한 탈라타맙의 단계적 투여에 대한 핵심 2상 임상시험의 1차 유효성 평가변수 등이 미리 설정한 가설에 부합하였으며, 안전성 프로파일이 수용 가능하며, 투여 조절을 통해 관리가능하므로 동 품목의 허가는 바람직함
- 핵심 2상 임상시험 시험 대상자 및 시험설계, 시험 결과 등을 고려하여 최종적으로 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 설정하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국에서 2024.5.16.에, 영국에서 2024.12.31.에 허가를 득하였음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	암젠코리아유한회사	**허가일**	2025.5.30.
제품명	임델트라주1mg(탈라타맙) 임델트라주10mg(탈라타맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v5.0
주성분 및 함량	1바이알(29.24밀리그램) 중 탈라타맙 1밀리그램 1바이알(185.4밀리그램) 중 탈라타맙 10밀리그램		
효능·효과	이전에 백금-기반 화학요법을 포함한 2차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 확장기 소세포폐암 성인 환자의 치료 이 약의 유효성을 치료적확증시험에서 입증한 자료는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
사이토카인 방출 증후군	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동	· 첨부문서 · 시판후조사 · 환자카드 · 전문가용 설명자료
면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경 독성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동	· 첨부문서 · 시판후조사 · 환자카드 · 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
간독성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동	· 첨부문서 · 시판후조사
혈구감소증	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동	· 첨부문서 · 시판후조사
감염	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동	· 첨부문서 · 시판후조사
3. 중요한 부족정보		
장기 안전성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동	-
임신부 또는 수유부에서의 사용	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동	· 첨부문서 · 시판후조사
CYP450 억제로 인한 약물상호작용	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동	· 첨부문서 · 시판후조사