의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2017.02.01.</td><td>접수번호</td><td>20170019926</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약(□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국로슈</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">티쎈트릭주(아테졸리주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록
번호)</td><td colspan="3">아테졸리주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액 주사
함량 : 1 바이알(20ml) 중 아테졸리주맙 1200밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2017.01.12.</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>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">- 미국 허가 : 2016.5.18. (요로상피암)
2016.10.18. (비소세포폐암)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>김미애, 남경탁, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 송현, 오일웅, 서수경
(기시) 해당사항 없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당사항 없음</td><td>GMP 담당자</td><td>해당사항 없음</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자로서 다음 중 하나에 해당함
 가. 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 질병 진행
 나. 백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병 진행
2. 백금 기반 화학요법제 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자. 다만 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우여야 한다.

○ 용법·용량

(기허가사항과 동일)

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 그 구성 성분에 과민증인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

자가면역질환이 있거나 만성적 혹은 재발성 자가면역질환의 기왕력이 있는 환자

3. 이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상반응

이 약의 안전성은 요로상피암 및 비소세포폐암환자 2160명의 통합된 자료 및 다양한 암종에 대한 모든 임상시험에 걸쳐 누적 노출된 약 6000명 환자에 대한 추가 자료에 근거한다. 표 1은 이 약의 사용과 관련 있는 것으로 보고된 약물이상반응(ADR)을 요약하였다. 빈도 분류는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1000), 매우 드물게(< 1/10,000)로 구분하였다.

표 1. 임상시험에서 이 약으로 치료한 환자에서 발생한 이상반응 요약

이상반응	이 약 (2160명)	

신체기관계	모든 등급 (%)	3~4 등급 (%)	5 등급 (%)	빈도 (모든 등급)
혈액 및 림프계 이상				
혈소판감소증	52 (2.4%)	11 (0.5%)	0 (0%)	흔하게
내분비 이상				
갑상선기능저하증[a]	101 (4.7%)	4 (0.2%)	0 (0%)	흔하게
갑상선기능항진증[b]	36 (1.7%)	0 (0%)	0 (0%)	흔하게
부신기능부전[c]	7 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	흔하지 않게
당뇨병[d]	6 (0.3%)	4 (0.2%)	0 (0%)	흔하지 않게
위장관계 이상				
설사	402 (18.6%)	21 (1.0%)	0 (0%)	매우 흔하게
연하장애	57 (2.6%)	11 (0.5%)	0 (0%)	흔하게
대장염[e]	23 (1.1%)	11 (0.5%)	0 (0%)	흔하게
오심	494 (22.9%)	25 (1.2%)	0 (0%)	매우 흔하게
구토	324 (15.0%)	19 (0.9%)	0 (0%)	매우 흔하게
복통	154 (7.1%)	15 (0.7%)	0 (0%)	흔하게
췌장염[f]	4 (0.2%)	3 (0.1%)	0 (0%)	흔하지 않게
아밀라아제 증가	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0 (0%)	드물게
지질분해효소증가	4 (0.2%)	3 (0.1%)	0 (0%)	흔하지 않게
전신 및 투여부위 이상				
오한	125 (5.8%)	2 (<0.1%)	0 (0%)	흔하게
피로	764 (35.4%)	76 (3.5%)	0 (0%)	매우 흔하게
무력증	298 (13.8%)	31 (1.4%)	0 (0%)	매우 흔하게
인플루엔자 유사 질병	120 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0%)	흔하게
발열	396 (18.3%)	11 (0.5%)	0 (0%)	매우 흔하게
주입관련반응	25 (1.2%)	5 (0.2%)	0 (0%)	흔하게
간담도계 이상				
ALT 증가	105 (4.9%)	26 (1.2%)	0 (0%)	흔하게
AST 증가	114 (5.3%)	27 (1.3%)	0 (0%)	흔하게
간염[g]	7 (0.3%)	6 (0.3%)	0 (0%)	흔하지 않게
면역계 이상				
과민반응	24 (1.1%)	2 (<0.1%)	0 (0%)	흔하게
대사 및 영양 이상				
식욕 감소	551 (25.5%)	21 (1.0%)	0 (0%)	매우 흔하게
저칼륨혈증	104 (4.8%)	23 (1.1%)	0 (0%)	흔하게
저나트륨혈증	110 (5.1%)	62 (2.9%)	0 (0%)	흔하게
근골격계 및 결합조직 이상				
관절통	307 (14.2%)	15 (0.7%)	0 (0%)	매우 흔하게
근골격통	190 (8.8%)	10 (0.5%)	0 (0%)	흔하게
신경계 이상				
길랑바레증후군[h]	5 (0.2%)	4 (0.2%)	0 (0%)	흔하지 않게
비감염성 뇌염[i]	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0 (0%)	드물게

비감염성 수막염[j]	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0 (0%)	흔하지 않게
근무력증후군[k]	-	-	-	드물게
호흡기, 흉곽 및 종격동 이상				
호흡곤란	479 (21.8%)	82 (3.8%)	1 (<0.1%)	매우 흔하게
저산소증	53 (2.5%)	25 (1.6%)	0 (0%)	흔하게
비 충혈	62 (2.9%)	0 (0%)	0 (0%)	흔하게
폐렴[l]	68 (3.1%)	21 (1.0)	1 (<0.1%)	흔하게
피부 및 피하조직 이상				
발진[m]	401 (18.6%)	19 (0.9%)	0 (0%)	매우 흔하게
가려움증	244 (11.3%)	5 (0.2%)	0 (0%)	매우 흔하게
혈관 이상				
저혈압	77 (3.6%)	13 (0.6%)	0 (0%)	흔하게

a 갑상선기능저하증, 혈중 갑상선자극호르몬 증가, 갑상선염, 혈중 갑상선 자극호르몬 감소, 점액부종, 갑상선 기능 검사 이상, 급성갑상선염, 티록신 감소를 포함한다

b 갑상선기능항진증, 혈중 갑상선자극호르몬 증가, 갑상선염, 혈중 갑상선 자극호르몬 감소, 내분비성 안구질환, 안구돌출증, 갑상선 기능 검사 이상, 급성갑상선염, 티록신 감소를 포함한다

c 부신기능이상, 일차 부신기능이상, 애디슨병을 포함한다

d 당뇨병 및 제1형당뇨병을 포함한다

e 대장염, 자가면역 대장염, 허혈성대장염, 미세대장염을 포함한다

f 췌장염 및 급성췌장염을 포함한다

g 자가면역 간염, 간염, 급성간염을 포함한다

h 길랑바레증후군, 탈수초성 다발성 신경병증을 포함한다

i 뇌염을 포함한다

j 수막염을 포함한다

k 통합된 자료 외 시험에서 보고되었다. 빈도는 program-wide 노출에 근거한다

l 폐렴, 폐침윤, 세기관지염, 간질성폐질환, 방사선 폐렴을 포함한다

m 반점구진발진, 홍반, 가려운 발진, 여드름성피부염, 습진, 구진발진, 반점발진, 피부염, 홍반성발진, 여드름, 농포성발진, 피부탈락, 피부궤양, 지루성피부염, 다형홍반, 수포성피부염, 전신발진, 피부독성, 박탈성 발진, 알레르기피부염, 약물발진, 탈락피부염, 손바닥-발바닥홍반감각이상증후군, 구진비늘발진, 독성피부발진, 눈꺼풀홍반, 눈꺼풀발진, 모낭염, 종기, 발진을 포함한다

2) 면역-매개 이상반응

① 면역관련 폐렴

코르티코스테로이드 사용이 필요하고 명확한 다른 병인이 없는 면역매개폐렴 또는 간질성폐질환이 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 이 약을 투여한 전이성 요로상피암 및 비소세포폐암 환자의 3.1%(68/2160)에서 폐렴이 발생했다. 68명 환자 중 1건은 치명적이었다. 이상반응 발생시간 중앙값은 3.5개월(범위:

3일~20.5개월)이다. 지속기간 중앙값은 1.5개월(범위 0일~15.1+개월; +는 검열된 값을 나타낸다)이다. 10명(0.5%)의 환자가 폐렴으로 인해 이 약 투여를 중단했다. 이 약을 투여한 환자 중 1.6%(34/2160)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 폐렴이 발생했다.

② 면역관련 간염

코르티코스테로이드 사용이 필요하고 명확한 다른 병인이 없는 면역매개간염이 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 간기능 검사 이상이 이 약을 투여한 환자들에서 관찰되었다. 이 약을 투여한 전이성 요로상피암 및 비소세포폐암 환자의 0.3%(7/2160)에서 간염이 발생했다. 이상반응 발생시간 중앙값은 1.1개월(범위 9일~7.9개월)이다. 지속기간 중앙값은 1개월(범위: 9일~1.9+개월; +는 검열된 값을 나타낸다)이다. 2명(<0.1%)의 환자가 간염으로 이 약 투여를 중단하였다. 이 약을 투여한 환자 중 0.2%(5/2160)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 간염이 발생했다.

③ 면역관련 대장염

코르티코스테로이드 사용이 필요하고 명확한 다른 병인이 없는 면역매개대장염 또는 설사가 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 이 약을 투여한 전이성 요로상피암 및 비소세포폐암 환자의 1.1% (23/2160) 에서 대장염이 발생했다. 이상반응 발생시간 중앙값은 4개월(범위 15일~15.2개월)이다. 지속기간 중앙값은 1.4개월(범위: 3일~17.8+개월; +는 검열된 값을 나타낸다)이다. 5명(0.2%)의 환자가 대장염으로 인해 이 약 투여를 중단했다. 이 약을 투여한 환자 중 0.5%(10/2160)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 대장염이 발생했다.

④ 면역관련 내분비병증

이 약을 투여한 환자들에게 면역관련 갑상선질환, 부신기능부전, 뇌하수체염, 당뇨병성 케톤산증을 포함한 제1형 당뇨병이 발생하였다.

(1) 뇌하수체염

이 약을 투여받은 요로상피암 환자의 0.2%(1/523)에서 뇌하수체염이 발생하였다.

(2) 갑상선질환

베이스라인 및 시험 종료 시에만 정기적으로 갑상선기능을 평가하였다. 이 약을 투여한 전이성 요로상피암 및 비소세포폐암 환자의 4.7%(101/2160)에서 갑상선기능저하증이 발생했다. 이상반응 발생시간 중앙값은 5.5개월(범위: 15일~31.3개월)이다. 이 약을 투여한 전이성 요로상피암 및 비소세포폐암 환자의 1.7%(36/2160)에서 갑상선기능항진증이 발생했다. 이상반응 발생시간 중앙값은 3.5개월(범위: 21일~31.3개월)이다.

(3) 부신기능부전

이 약을 투여한 전이성 요로상피암 및 비소세포폐암 환자의 0.3%(7/2160)에서 부신기능부전이 발생했다. 이상반응 발생시간 중앙값은 5.7개월(범위: 3일~19개월)이었다. 이 약을 투여한 환자 중 0.3%(6/2160)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 부신기능부전이 발생했다.

(4) 당뇨병

이 약을 투여한 환자에서 케톤산증을 동반한 당뇨병이 새로이 발생하였다. 이 약을 투여한 전이성 요로상피암 및 비소세포폐암 환자의 0.3%(6/2160)에서 당뇨병이 발생했다. 이상반응 발생시간은 3일~6.5개월이다. 당뇨병으로 인해 1명(<0.1%)의 환자가 이 약을 중단했다.

⑤ 기타 면역관련 이상반응

이 약을 투여한 전이성 요로상피암 및 비소세포폐암 환자의 0.1%(3/2160)에서 수막염이 발생했다. 이상반응 발생시간은 15~16일이다. 3명의 환자 모두 코르티코스테로이드 사용이 필요했고 이 약을 중단하였다. 환자의 0.1%(2/2160) 미만에서 뇌염이 발생했다. 이상반응 발생시간은 각각 14일과 16일이었다. 이 중 1명의 환자에서 코르티코스테로이드 사용이 필요했고 1명의 환자(<0.1%)가 이 약 투여를 중단했다.

이 약을 투여한 전이성 요로상피암 및 비소세포폐암 환자의 0.2%(5/2160)에서 길랑바레증후군 및 탈수초성 다발성 신경병증을 포함하는 신경병증이 발생했다. 이상반응 발생시간 중앙값은 7개월(범위: 18일~ 8.1개월)이고, 지속기간 중앙값은 4.6개월(0일~8.3개월+; +는 검열된 값을 나타낸다). 1명(<0.1%)의 환자가 길랑바레증후군으로 이 약 투여를 중단했고, 0.1% 미만(2/2160)의 환자에서 코르티코스테로이드 사용이 필요했다.

이 약을 투여한 전이성 요로상피암 및 비소세포폐암 환자의 0.5%(10/2160)에서 아밀라아제 증가 및 리파제 증가를 포함한 췌장염이 발생했다. 이상반응 발생시간 중앙값은 5.5개월(범위: 9일~16.9개월)이다. 지속기간 중앙값은 18일(범위: 3일~11.2+개월; +는 검열된 값을 나타낸다)이다. 이 약을 투여한 0.1% 미만(2/2160)의 환자에서 코르티코스테로이드 사용이 필요한 췌장염이 발생했다.

3) 감염

이 약을 투여한 환자들에게 패혈증, 헤르페스뇌염, 후복막 출혈을 초래하는 마이코박테리아 감염 등의 중증 감염이 발생하였다.

임상시험 환자의 38.4%(759/1978)에서 감염이 발생하였다. 이 약을 투여한 요로상피암

환자 523명중 197명(37.7%)의 환자에서 감염이 발생하였다. 60명(11.5%)의 환자에서 3등급 또는 4등급의 감염이 발생하였고, 3명의 환자가 감염으로 사망하였다. 가장 흔한 3등급 이상의 감염은 요로감염으로, 37명(7.1%)의 환자에서 발생하였다.
비소세포폐암환자의 무작위배정 임상시험에서 도세탁셀을 투여한 군(33%)에 비해 이 약을 투여한 환자군(42%)에서 감염이 더 흔하게 발생하였다. 3등급 또는 4등급의 감염이 이 약을 투여한 환자군의 9.2%, 도세탁셀을 투여한 군의 2.2%에서 발생하였다. 이 약을 투여한 1명(0.7%)의 환자가 감염으로 사망하였고 도세탁셀을 투여한 2명(1.5%)의 환자가 사망하였다. 폐렴이 3등급 이상 감염의 가장 흔한 이유였고 이 약을 투여한 환자의 6.3%에서 발생하였다.

4) 주입관련반응
이 약의 임상시험에서 중증 주입반응이 발생하였다. 임상시험 환자의 1.3%(25/1978), 요로상피암 환자의 1.7%(9/523)에서 주입관련반응이 발생하였다.

5) 면역원성
모든 치료용 단백질과 마찬가지로 이 약은 면역원성을 유발할 수 있는 잠재적 가능성이 있다. 임상시험 1의 환자 275명중 114명(41.5%)에서 치료발현(치료로 유도되거나 치료로 증가된) 항치료항체(ATA)가 투약 후 적어도 한 시점 이상에서 검출되었다. 임상시험 1에서 항치료항체 발현은 약동학, 안전성 및 유효성에 임상적으로 의미 있는 영향을 보이지 않았다.

4. 일반적 주의
1) 면역-매개 이상반응
① 면역관련 폐렴
폐렴의 방사선학적 영상의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 2등급 또는 그 이상의 폐렴일 경우 1일 1～2mg/kg 프레드니손 혹은 이에 상응하는 양으로 투여 후, 코르티코스테로이드를 점감한다. 2등급 폐렴의 경우 해소될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 3등급 또는 4등급 폐렴의 경우 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다.

② 면역관련 간염
간염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 이 약의 투여 전 및 투여기간 동안 정기적으로 AST, ALT, 빌리루빈을 모니터링 한다. 총 빌리루빈 동반 상승 여부와 상관없이 2등급 또는 그 이상의 아미노전이효소 상승일 경우 1일 1～2mg/kg 프레드니손 혹은 이에 상응하는 양으로 투여 후, 코르티코스테로이드를 점감한다. 2등급의 면역매개간염의 경우 이 약의 투여를 보류해야한다. 3등급 또는 4등급의 면역매개간염의 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

③ 면역관련 대장염
설사 또는 대장염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 2등급의 설사 또는 대장염의 경우 이 약의 투여를 보류한다. 증상이 5일 초과하여 지속되거나 재발한다면 1일 1~2mg/kg 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 투여를 시작한다. 3등급의 설사 또는 대장염의 경우 이 약의 투여를 보류한다. 정맥주사용 메틸프레드니솔론 1-2mg/kg/day로 치료하고 환자가 개선된 후 경구 스테로이드로 전환한다. 2등급 및 3등급 설사 또는 대장염의 증상이 1등급 이하로 개선되면 1개월 이상에 걸쳐 스테로이드를 점감한다. 12주 이내에 1등급 이하로 개선되고 코르티코스테로이드가 1일 ≤ 10 mg 경구 프레드니손에 상응하는 양으로 감량되면 이 약의 투여를 재개한다. 4등급 설사 또는 대장염의 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

④ 면역관련 내분비병증
이 약을 투여한 환자들에게 면역관련 갑상선질환, 부신기능부전, 뇌하수체염, 당뇨병성 케톤산증을 포함한 제1형 당뇨병이 발생하였다. 내분비병증의 임상적 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다.

(1) 뇌하수체염
뇌하수체염의 증상과 징후를 모니터링 해야 한다. 임상적으로 필요한 경우 코르티코스테로이드와 호르몬대체요법을 투여한다. 2등급 또는 3등급 뇌하수체염의 경우 이 약의 투여를 보류하고, 4등급의 뇌하수체염 발생 시 이 약의 투여를 영구 중단한다.

(2) 갑상선질환
이 약의 투여 전 및 투여기간 동안 정기적으로 갑상선 기능을 모니터링 한다. 갑상선 기능 검사 이상을 보이나 증상이 없는 환자들은 이 약을 투여할 수 있다. 증상을 보이는 갑상선기능저하증의 경우 이 약의 투여를 보류하고 필요한 경우 갑상선 호르몬 대체요법을 시작해야 한다. 고립성 갑상선기능저하증은 코르티코스테로이드 없이 대체요법으로 관리한다. 증상을 보이는 갑상선기능항진증의 경우 이 약의 투여를 보류하고 필요 시 항갑상선 약물 투여를 시작한다. 갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증의 증상이 조절되고 갑상선 기능이 개선되면 이 약의 투여를 재개한다.

(3) 부신기능부전
증상을 보이는 부신기능부전의 경우 이 약의 투여를 보류하고 1일 1~2mg/kg 정맥주사용 메틸프레드니솔론을 투여한다. 증상이 개선되면 1일 1~2mg/kg 경구 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 투여한다. 증상이 1등급 이하로 개선되면 1개월 이상에 걸쳐 스테로이드를 점감한다. 12주 이내에 1등급 이하로 개선되고 코르티코스테로이드가 1일 ≤ 10mg 경구 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 감량되었으며,

환자가 대체요법에 안정적이면 이 약의 투여를 재개한다.

(4) 당뇨병
제1형 당뇨병 시 인슐린으로 치료를 시작한다. 3등급 이상의 고혈당증(공복혈당 > 250～500 mg/dL)의 경우 이 약의 투여를 보류한다. 인슐린 대체요법으로 대사조절이 달성되면 이 약의 투여를 재개한다.

⑤ 기타 면역관련 이상반응
(1) 수막염/뇌염
수막염 또는 뇌염의 임상적 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 모든 등급의 수막염 또는 뇌염 발생 시 이 약의 투여를 영구 중단한다. 정맥주사용 스테로이드(1일 1～2mg/kg의 메틸프레드니솔론 또는 이에 상응하는 용량)로 치료 후 환자가 개선되면 경구 스테로이드(1일 60 mg의 프레드니손 또는 이에 상응하는 용량)로 전환한다. 증상이 1등급 이하로 개선되면 1개월 이상에 걸쳐 스테로이드를 점감한다.

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

(3) 췌장염
급성췌장염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 3등급 이상의 혈청 아밀라아제 또는 리파제 증가(> 2.0 ULN), 2등급 또는 3등급 췌장염의 경우 이 약의 투여를 보류하고 1일 1～2 mg/kg 정맥주사용 메틸프레드니솔론 또는 이에 상응하는 양으로 치료한다. 증상이 개선되면 1일 1～2mg/kg 경구 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 투여한다. 혈청 아밀라아제 및 리파제 수치가 12주 이내에 1등급 이하로 개선되고, 췌장염 증상이 소실되었으며, 코르티코스테로이드가 1일 ≤ 10 mg 경구 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 감량되면 이 약의 투여를 재개한다. 4등급 췌장염 또는 모든 등급의 재발성 췌장염의 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

2) 감염
감염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링 하고, 세균성 감염이 의심되거나 확인된 경우 항생제로 치료한다. 3등급 이상의 감염 시 이 약의 투여를 보류한다.

3) 주입관련반응
1등급 또는 2등급의 주입반응 시 주입 속도를 낮추거나 투여를 중단한다. 3등급 또는

4등급의 주입반응이 발생한 환자에게 이 약의 투여를 영구 중단한다. 1등급 또는 2등급의 주입반응 시 면밀한 모니터링 하에 이 약의 투여를 지속할 수 있다. 해열제 및 항히스타민제와 같은 전처치를 고려할 수 있다.

5. 상호작용

약물-약물 상호작용에 관한 공식적인 약동학 연구는 실시되지 않았다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부 및 가임여성: 작용기전에 따르면, 이 약을 임부에게 투여할 경우 태아에게 위험을 초래할 수 있다. 임부에 대한 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 동물실험 결과, PD-L1/PD-1 경로 억제가 발생 중인 태아에 대한 면역관련 거부 위험을 증가시켜 태아 사망을 초래할 수 있다. 만약 이 약이 임신기간 동안 사용되거나 이 약 투여 중 임신할 경우, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려야 한다. 가임여성에게 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 5개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용할 것을 알려야 한다.
2) 수유부: 이 약의 사람 모유 내 존재 여부, 수유 중인 유아에 대한 영향 또는 모유 생산에 미치는 영향에 관한 정보는 없다. 인간 IgG는 모유 중으로 분비되며, 유아에서의 흡수 및 유해 가능성에 대해서는 알려지지 않았다. 이 약의 수유 중인 유아에 대한 중증 이상반응 가능성 때문에 수유부에게 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 5개월 동안 수유를 중단할 것을 알려야 한다.

7. 소아 등에 대한 투여

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

8 고령자에 대한 투여

임상시험 1에서 이 약으로 치료받은 요로상피암 환자 310명 중 59%가 65세 이상이었다. 전반적으로 고령자(65세 이상)와 65세 미만 성인 간에 안전성 또는 유효성의 차이는 보고되지 않았다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석 결과 신장애 환자에게 용량 조절은 권장되지 않는다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석 결과 경증의 간장애 환자에게 용량 조절은 권장되지 않는다.
중등증 또는 중증의 간장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다.

11. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 정보는 없다.

12. 적용상의 주의

1) 조제 시

-투여 전에 이 약 바이알을 육안으로 검사하여 이물과 변색 여부를 확인한다. 이 약은 무색 내지 연한 노란색의 액체이다. 육안으로 용액의 혼탁, 변색, 또는 이물이 확인되면 바이알을 폐기한다.

-이 약 바이알을 흔들지 않는다.

-바이알에서 이 약 20 mL를 취한 후, 이를 0.9 % 생리식염수를 함유한 250 mL 폴리염화비닐(PVC), 폴리에틸렌(PE), 또는 폴리올레핀(PO) 정맥수액백에 희석한다.

-0.9 % 생리식염주사액으로만 희석한다.

-희석된 용액을 천천히 위아래로 뒤집어서 잘 섞으며, 흔들지 않는다.

-부분적으로 사용되거나 빈 바이알은 폐기한다.

2) 점적주입액의 저장

-이 약에는 보존제가 함유되지 않았다.

-주입을 위해 희석된 용액은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 2~8 ° C에서 최대 24시간 또는 실온에서 조제 시부터 최대 6 시간(정맥수액백 내 점적주입액의 실온 저장 및 실온에서의 투여 시간을 포함)까지 보관할 수 있다.

-점적주입액을 얼리지 않으며, 흔들지 않는다.

3) 투여 시

-이 약의 첫 용량을 60분 동안 점적 정맥주입한다.

-첫 주입에 내약성을 보일 경우 이후 모든 주입은 30분 동안 투여할 수 있다.

-이 약은 0.2-0.22 μm 크기의 멸균, 비발열성, 저단백결합 인라인 필터를 사용하거나 또는 사용하지 않고 점적주입 라인을 통해 투여한다.

-같은 점적주입 라인으로 다른 약물을 함께 투여하지 않는다.

13. 보관 및 취급상의 주의

1) 바이알은 2~8 ° C 에서 보관한다. 빛으로부터 보호해야 한다. 얼리지 않고 흔들지 않는다.

2) 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않는다.

○ 저장방법 및 사용기간

(기허가사항과 동일)

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1.「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약 등의 재심사기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.
<요로상피암, 비소세포폐암>
- 재심사 기간 : 2017. 1. 12. ~ 2023. 1. 11.
- 재심사 신청기간 : 2023. 1. 12. ~ 2023. 4. 11.
2. 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」 제24조제3항에 따라 치료적 확증 임상시험(임상시험계획서 GO29294) 완료 후 최종 결과보고서를 2018.6.30.까지 제출할 것. 동 결과에 따라 허가사항이 변경될 수 있음.
3. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.4)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'17.02.01.	'17.03.06.	-	-	'17.04.05.	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-	-
최종처리 일자	'17.05.02.	'17.05.01.	-	-	'17.04.27.	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·신고·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과

제출자료 / 구분	자 료 번 호 주1)																																			
	1	2																3						4						5				6		7	8
		가								나								가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
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	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	x	○	x	○	○
면제사유	* 5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료로 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 백금함유 화학요법에 실패한 비소세포폐암 환자에서 실시한 3상 시험에서 아테졸리주맙은 도세탁셀에 비해 OS의 개선(HR=0.74(95%CI 0.63,0.87) 등 임상적 잇점을 보여주었음. 모집단에 포함된 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자의 경우에는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우 이 약을 투여해야 하므로 해당 내용을 구체적으로 포함하여 효능·효과 승인

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

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

1.2. 기원 및 개발경위

- 티쎈트릭주(아테졸리주맙)는 2017년 1월 12일 '국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료'에 대해 품목허가를 득했음
- 금번 의약품 품목허가변경신청을 통해 추가하고자 하는 적응증은 '이전의 화학요법 치료 후 국소 진행성 또

는 전이성 비소세포폐암의 치료'

: 뒷받침하는 자료는 1건의 주요 임상시험, 비소세포폐암 환자를 대상으로 실시한 주요 Ⅲ상 시험 OAK(GO28915)과 4건의 보조임상시험 POPLAR(GO28753), FIR(GO28625), BIRCH(GO28754) 및 여러 고형암(요로상피암 포함)과 혈액암 환자를 대상으로 실시한 보조 Ia상 시험(PCD4989g)으로부터 얻음.

또한 안전성 자료는 위의 4건의 임상시험 및 요로상피암 환자에 대한 주요 임상시험 IMvigor 210 자료를 포함하고 있음

: 3상 주요임상시험 및 보조 임상시험 결과를 통해 티쎈트릭주가 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에서 표준 화학요법과 비교하여 PD-L1 발현여부와 상관없이 일관되고 유의한 임상적 이익을 보여주였음.

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료로 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 OAK(GO28915)시험임
- 미국 허가 당시 자료 제출 증명서 및 OAK 임상 CSR, POPLAR 임상 전체생존율 자료 추가 제출

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 성적자료: 총 6건(1상 1건, 2상 3건, 3상 1건)

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험 OAK(GO28915)

임상 시험	시험디자인	모집단	시험대상자수	용법용량
주요임상				
OAK (GO28915)	3상, 공개 라벨, 다기관, 무작위배정	이전 화학요법(2차 이상)에 실패한 국소진행성, 전이성 또는 재발성 비편평 , 편평 비소세포폐암 환자. 층화: PD-L1 상태 (IC0/1/2/3), 이전 화학요법 차수 (1차 대 2차), 조직학적	ITT : 850명 (425명/군)	아테졸리주맙 1200 mg IV q3w vs. 도세탁셀 75 mg/m^2 q3w

		상태(비 편평 대 편평)		
보조임상				
BIRCH (GO28754)	2상, 다기관, 3-코호트, 단일군 임상	이전에 치료받은 경험이 없거나 이전 백금기반요법 치료에 진행한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자(PD-L1 선별,TC2/3 또는IC2/3).	총 환자수: 659 Cohort 1 (1L) = 139 Cohort 2 (2L) = 268 Cohort 3 (3L+) = 252	아테졸리주맙 1200 mg IV q3w
POPLAR (GO28753)	2상, 다기관, 공개라벨, 무작위, 통제된 임상시험	이전 백금 기반 요법에 실패한 국소진행성, 전이성 또는 재발성 비평편 및 편평 비소세포폐암 환자. 층화 : PD-L1 상태 (IC0/1/2/3), 이전 화학요법 차수 (1차 대 2차), 조직학적 상태(비 편평 대 편평)	ITT : 287명	아테졸리주맙 1200 mg IV q3w vs. 도세탁셀 75 mg/m^2 q3w
FIR (GO28625)	2상, 다기관, 단일군 임상	이전에 치료받은 경험이 없거나 이전 백금기반요법 치료에 진행한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자(PD-L1 선별, TC2/3 또는IC2/3).	총 환자수: 137명 Cohort1(1L) : 31명 Cohort2(2L+) :93명 Cohort 3(2L+, 뇌전이) : 13명	아테졸리주맙 1200 mg IV q3w
PCD4989g (GO27831)	1상, 공개라벨, 용량 증량 및 확대	국소 진행성 또는 전이성 고형암 및 혈액암 환자	요로상피암: 95명 비소세포폐암 : 89명	UC 코호트 : 15 mg/kg and fixed 1200 mg NSCLC 코호트 ≤ 1, 10, 15, 20 mg/kg

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심임상시험에서 아테졸리주맙 120 mg q3W 또는 도세탁셀 75 mg/m^2 투여 후 1차 평가변수인 OS를 비교한 결과 아테졸리주맙 투여군은 PD-L1 발현 여부에 상관없이 ITT 집단, TC1/2/3 또는 IC1/2/3, TC0 또는 IC0 하위 집단에서 도세탁셀 투여군과 비교하였을 때 통계학적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선을 보였음

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 아테졸리주맙의 통합 분석군에 대한 안전성 프로파일은 전체 요로상피암 집단 및 전체 비소세포폐암 집단과 일관됨
- 중요한 약물이상반응을 경험한 환자 대다수가 중증도에 있어 경증 내지 중등도였고, 가장 흔한 중요한 약물이상반응은 면역-관련 갑상선 저하증과 면역-관련 폐렴이었고, 이러한 사건은 아테졸리주맙의 보류 및/또는 적절한 치료 (필요한 경우, 코르티코스테로이드 투여 포함)로 관리 가능하였음

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 백금함유 화학요법에 실패한 비소세포폐암 환자에서 실시한 3상 시험에서 아테졸리주맙은 도세탁셀에 비해 OS의 개선(HR=0.74(95%CI 0.63,0.87)) 등 임상적 잇점을 입증하였음.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 미국 허가현황 제출

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

- 유사 적응증에 대한 국내 허가제품과의 비교표 제출