# 의약품 품목허가 보고서

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 접수일자 | | 2017.07.10. | 접수번호 | 20170156601 |
| 신청구분 | | 신약(□ 최초, ■ 변경) | | |
| 신 청 인 (회사명) | | (주)한국로슈 | | |
| 제 품 명 | | 티쎈트릭주(아테졸리주맙) | | |
| 주성분명<br>(원료의약품등록번호) | | 아테졸리주맙 | | |
| 제조/수입 품목 | | 수입 | | |
| 제형/함량 | | 제형 : 용액 주사<br>함량 : 이 약 1바이알(20mL) 중 아테졸리주맙 1200밀리그램 | | |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | 2017.01.12. 최초 허가(요로상피암 2차)<br>2017.05.02. 효능효과 추가(비소세포폐암) | | |
| | 효능·효과 | 붙임 참조 | | |
| | 용법·용량 | 붙임 참조 | | |
| | 사용상의 주의사항 | 붙임 참조 | | |
| | 저장방법 및 사용기간 | 붙임 참조 | | |
| | 허가조건 | 붙임 참조 | | |
| 국외 허가현황 | | - 미국 허가 : 2016.05.18. (요로상피암 2차)<br>2016.10.18. (비소세포폐암)<br>2017.04.17. (요로상피암 1차)<br>유럽 허가 : 2017.09.21. (요로상피암 1/2차, 비소세포폐암) | | |
| 허가부서 | | 바이오심사조정과 | 심사담당자 | 김미애, 남경탁, 최영주 |
| 심사부서 | | ·(안유·기시)<br>유전자재조합의약품과<br>·(RMP 중 의약품감시계획 등)<br>바이오의약품품질관리과 | 심사담당자 | ·(유전자재조합의약품과)<br>김지영, 김종원, 오호정<br>·(바이오의약품품질관리과)<br>정수경, 김영림, 최승진 |
| GMP* 평가부서 | | 해당사항 없음 | GMP 담당자 | 해당사항 없음 |

* 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

요로상피암
1. 시스플라틴 기반 화학요법제 치료에 적합하지 않은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료
2. 백금 기반 화학요법제 치료 중 또는 이후에 질병이 진행되었거나, 백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병이 진행한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료

비소세포폐암
백금 기반 화학요법제 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료. 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

**권장용량**
이 약 1200mg을 3주 간격으로 60분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

첫 주입에 내약성을 보일 경우, 이후 모든 주입은 30분 동안 투여할 수 있다.이 약을 급속 정맥주입(IV push 또는 IV bolus)으로 투여해서는 안 된다.

이 약은 긴급 상황에 대응 가능한 의료시설에서 항암화학요법에 대한 지식과 경험이 충분한 의사에 의해 투여되어야 한다.

**용량조절**
이 약의 용량 감량은 권장되지 않는다.

다음의 경우에는 이 약의 투여를 보류한다.
- 2등급의 폐렴
- 아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상상한치보다 3~5배까지 높은 경우 또는 총 빌리루빈이 정상상한치보다 1.5~3배까지 높은 경우
- 2등급 또는 3등급의 설사 또는 대장염
- 증후성 뇌하수체염, 부신기능부전, 갑상선기능저하증, 갑상선기능항진증, 또는 3등급 또는 4등급의 고혈당증
- 2등급의 안구염증성 독성
- 2등급 또는 3등급의 췌장염, 또는 3등급 또는 4등급의 아밀라아제 혹은 리파제 수치 상승 (정상상한치보다 2배 초과)
- 3등급 또는 4등급의 감염
- 2등급의 주입관련 반응
- 2등급의 심근염
- 3등급의 발진

이상사례가 1등급 이하로 회복된 환자는 이 약의 투여를 재개할 수 있다.

다음의 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단한다.
- 3등급 또는 4등급의 폐렴
- AST 또는 ALT가 정상상한치보다 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상상한치 보다 3배를 초과하는 경우
- 4등급의 설사 또는 대장염
- 4등급의 뇌하수체염
- 모든 등급의 근육무력증후근/중증근육무력증, 길랑바레증후군 또는 수막뇌염
- 3등급 또는 4등급의 안구염증성 독성
- 4등급의 췌장염 또는 모든 등급의 재발성 췌장염
- 3등급 또는 4등급의 주입관련반응
- 3등급 또는 4등급의 심근염
- 4등급의 발진

○ 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. 약물이상반응**

1) 임상시험에서 보고된 약물이상반응

이 약의 안전성은 요로상피암 및 비소세포폐암환자 2160명의 통합된 자료 및 다양한 암종에 대한 모든 임상시험에 걸쳐 누적 노출된 약 8000명 환자에 대한 추가 자료에 근거한다. 표 1은 이 약의 사용과 관련 있는 것으로 보고된 약물이상반응(ADR)을 요약하였다. 각 약물이상반응에 대한 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)와 같은 규칙에 근거하였다.

표 1. 임상시험에서 이 약으로 치료한 환자에서 발생한 약물이상반응 요약

| 약물이상반응 | 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 |
| **심장 이상** | | | | |
| 심근염[a] | - | - | - | 드물게 |
| **내분비 이상** | | | | |
| 갑상선기능저하증[b] | 101 (4.7%) | 4 (0.2%) | 0 (0%) | 흔하게 |
| 갑상선기능항진증[c] | 36 (1.7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 흔하게 |
| 부신기능부전[d] | 7 (0.3%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 흔하지 않게 |
| 뇌하수체염 | 1 (<0.1%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 드물게 |
| 당뇨병[e] | 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[f] | 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[g] | 4 (0.2%) | 3 (0.1%) | 0 (0%) | 흔하지 않게 |
| 아밀라아제 증가 | 2 (<0.1%) | 1 (<0.1%) | 0 (0%) | 드물게 |
| 지질분해효소 증 | 4 (0.2%) | 3 (0.1%) | 0 (0%) | 흔하지 않게 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 가 | | | | |
| **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[h] | 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[i] | 5 (0.2%) | 4 (0.2%) | 0 (0%) | 흔하지 않게 |
| 비감염성 뇌염[j] | 2 (<0.1%) | 2 (<0.1%) | 0 (0%) | 드물게 |
| 비감염성 수막염[k] | 3 (0.1%) | 2 (<0.1%) | 0 (0%) | 흔하지 않게 |
| 근무력증후군[a] | - | - | - | 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] 통합된 자료(pooled dataset)외 시험에서 보고되었다. 빈도는 전체 프로그램 노출에 근거한다

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

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

[d] 부신기능이상, 일차 부신기능이상, 애디슨병을 포함한다
[e] 당뇨병 및 제1형당뇨병을 포함한다
[f] 대장염, 자가면역 대장염, 허혈성대장염, 미세대장염을 포함한다
[g] 췌장염 및 급성췌장염을 포함한다
[h] 자가면역 간염, 간염, 급성간염을 포함한다
[i] 길랑바레증후군, 탈수초성 다발성 신경병증을 포함한다
[j] 뇌염을 포함한다
[k] 수막염을 포함한다
[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 약물이상반응
① 면역 관련 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. 약물이상반응 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 면역 관련 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. 약물이상반응 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 면역 관련 대장염
코르티코스테로이드 사용이 필요하고 명확한 다른 병인이 없는 면역매개대장염 또는 설사가 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 이 약을 투여한 전이성 요로상피암 및 비소

세포폐암 환자의 1.1% (23/2160) 에서 대장염이 발생했다. 약물이상반응 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 면역 관련 내분비병증
이 약을 투여한 환자들에게 면역관련 갑상선질환, 부신기능부전, 뇌하수체염, 당뇨병성 케톤산증을 포함한 제1형 당뇨병이 발생하였다.

(1) 뇌하수체염
이 약을 투여한 전이성 요로상피암 및 비소세포폐암 환자의 0.1%(1/2160) 미만에서 뇌하수체염이 발생하였다. 약물이상반응 발생시간은 13.7개월이다.

(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. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 5.5개월(범위: 15일~31.3개월)이다. 이 약을 투여한 전이성 요로상피암 및 비소세포폐암 환자의 1.7%(36/2160)에서 갑상선기능항진증이 발생했다. 약물이상반응 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. 약물이상반응 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. 약물이상반응 발생시간은 3일~6.5개월이다. 당뇨병으로 인해 1명(<0.1%)의 환자가 이 약을 중단했다.

⑤ 기타 면역 관련 약물이상반응
이 약을 투여한 전이성 요로상피암 및 비소세포폐암 환자의 0.1%(3/2160)에서 수막염이 발생했다. 약물이상반응 발생시간은 15~16일이다. 3명의 환자 모두 코르티코스테로이드 사용이 필요했고 이 약을 중단하였다. 환자의 0.1%(2/2160) 미만에서 뇌염이 발생했다.

약물이상반응 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. 약물이상반응 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. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 5.5개월(범위: 9일~16.9개월)이다. 지속기간 중앙값은 19일(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 이상사례

① 면역 관련 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 면역 관련 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 면역 관련 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 면역 관련 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 징후와 증상을 모니터링 해야 한다. 2등급 또는 3등급 뇌하수체염의 경우

이 약의 투여를 보류하고, 1일 1~2mg/kg 정맥주사용 메틸프레드니솔론 또는 이에 상응하는 양으로 치료를 시작해야 한다. 필요한 경우 호르몬대체요법을 시작해야 한다. 증상이 개선되면 1일 1~2mg/kg 경구 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 전환한다. 증상이 1등급 이하로 개선되면 1개월 이상에 걸쳐 코르티코스테로이드를 점감한다. 12주 이내에 1등급 이하로 개선되고 코르티코스테로이드가 1일 10mg 이하의 경구 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 감량되었으며, 환자가 대체요법에 안정적이면 이 약의 투여를 재개한다. 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 호르몬대체요법을 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 mg/dL)의 경우 이 약의 투여를 보류한다. 인슐린 대체요법으로 대사조절이 달성되면 이 약의 투여를 재개한다.

⑤ 기타 면역 관련 이상사례
(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 중단 하고 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.

(4) 심근염
심근염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 2등급의 심근염의 경우 이 약의 투여를 보류한다. 3등급 또는 4등급의 심근염의 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다. 전신 코르티코스테로이드 치료 시작을 고려한다.

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 위험

을 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 약물이상반응 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 폴리염

화비닐(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 ℃에서 보관한다. 빛으로부터 보호해야 한다. 얼리지 않고 흔들지 않는다.
2) 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않는다.

## 1.3 허가조건

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. 「생물학적제제 등의 품목허가・심사규정」 제24조제3항에 따라 치료적 확증

| |
|---|
| 임상시험(임상시험계획서 WO30070) 완료 후 최종 결과보고서를 2022.3.31.까지 제출할 것. 동 결과에 따라 허가사항이 변경될 수 있음.<br>4. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.6)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.<br>5. 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 | '17.07.10. | '17.07.11. | - | - | '17.07.18. | - |
| 보완요청 일자 | '17.10.13. | '17.10.13. | - | - | - | - |
| 보완접수 일자 | '18.03.12 | '18.03.12 | - | - | - | - |
| 최종처리 일자 | '18.03.14 | '18.03.12 | - | - | '17.09.28. | - |

# <붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

**○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시)**

**[별표1] Ⅱ.자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과**

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | 3 | | | | 4 | | | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 | 비고 |
| | | 가 | 나 | 가 | | 나 | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | | | |
| | | | | 1) | 2) | 1) | 2) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 제출범위 | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | △ | × | ○ | × | ○ | ○ | |
| 제출여부 | ○ | - | - | - | - | - | - | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | ○ | × | |

면제여부 : 5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료 - 적응증 확대를 위한 허가변경으로, 기제출한 자료로 갈음
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료 - 적응증 확대를 위한 허가변경으로, 기제출한 자료로 갈음

○ 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]

- 기허가된 효능효과 확대(요로상피암 2차 요법 → 1차 요법)를 위한 허가변경 건으로, 별도의 비임상시험 자료는 제출 불필요함
- 신청 효능효과는 미국 및 유럽에서 허가됨
- 유효성
  - 핵심 임상시험 (GO29293(= IMvigor210) 2상 임상시험의 코호트 1)에서, 아테졸리주맙 투여시 ORR 및 DOR은 설정한 기준을 초과하는 개선을 보였음
  - 다만, 2상 임상시험에서의 대리변수(ORR, DOR)에 근거한 유효성은 추후 3상 치료적 확증 임상시험에서 임상적 평가변수에 의해 그 유효성이 확인되어야 함.
- 안전성
  - 안전성 평가 집단 및 그 자료의 타당성 확인함.

[약어 및 정의]

- DOR : Duration of response(반응기간, 재발 또는 진행까지의 시간)
- IC : tumor-infiltrating immune cells(종양 침윤 면역 세포)

- IRF : Independent Review Facility(독립 검토 기관)
- ORR : Overall response rate(객관적 반응률)
- OS : Overall survival(전체 생존)

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 분류 : (421) 항악성종양제
- 약리작용 기전 : 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

- 기허가된 효능효과 확대(요로상피암 2차 요법 → 1차 요법)를 위한 허가변경

| | 기허가사항 | (최초)변경신청사항 |
|---|---|---|
| 효능효과 | 1. 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자로서 다음 중 하나에 해당함<br>〈신설〉<br>가. 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 질병 진행<br>나. 백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병 진행<br><br>2. (기허가사항과 동일) | 1. 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자로서 다음 중 하나에 해당함<br>가. 시스플라틴 기반 화학요법제 치료에 적합하지 않음<br>나. 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 질병 진행 또는 백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병 진행<br><br>2. (좌동) |

## 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 적응증 개요

  요로상피암은 전세계적으로 가장 흔한 악성 종양 중의 하나이며, 2012년에 세계적으로 요로상피암 신규 사례는 약 429,793건, 사망은 165,084건이 발생함. 전이성 요로상피암으로 진단된 환자의 5년 생존율은 약 5.2%임.

- 요로상피암 환자 1차 치료
  - 진단 시 약 10-15%의 환자가 전이성 요로상피암으로, 선호되는 1차 치료는 시스플라틴 기반 화학

요법제임. 시스플라틴 단독요법 또는 젬시타빈과 병용용법이 1차 치료로 허가되었으나, 약 1/3의 환자만이 실제로 시스플라틴 기반 화학요법을 받고 있으며, 만성 신질환, 말초신경병증, 청력 손실, 심질환 등의 동반질환으로 인해 시스플라틴 기반 화학요법 치료에 부적절하게 됨.

- 현재 시스플라틴에 금기이거나 의학적으로 시스플라틴 기반 요법에 부적합한 환자에 대한 허가된 1차 치료제는 부재함.

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기허가사항 참고

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

## 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

- 허가(변경)시 기제출한 자료로 갈음

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 2상 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 IMvigor 210(GO29293)(코호트 1)임.

### 6.2. 임상약리시험

- 해당사항 없음

### 6.3. 유효성 및 안전성

### 6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

| 단계 | 시험 (번호/저널명) | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | IMvigor 210 (GO29293) | (1차) 유효성 (2차) 안전성 및 내약성 등 | 단일군, 다기관 | 재발성 및 전이성 요로상피암(N=439)<br><br>**①코호트 1: 1차요법**<br>**②코호트 2: 2차요법** | 1200mg, iv, q3w | 질병 진행, 부적합한 독성 또는 기타 사유로 인한 시험중단시까지 | -1차 평가변수: ORR (IRF 평가)<br>-안전성 | <유효성><br>-ORR(IRF 평가):<br>• All comers: 22.7% (27/119; 95% CI: 15.5, 31.3)<br>• IC2/3: 28.1% (9/32; 95% CI: 13.8, 46.8)<br>• IC1/2/3: 23.8% (19/80; 95% CI: 15.0, 34.6)<br>• IC0: 20.5% (8/39; 95% CI: 9.3, 36.5)<br>• IC1: 20.8% (10/48; 95% CI: 10.5, 35.0).<br>-DOR: NE<br>-OS: 15.9개월(10.4, +)<br><br><안전성><br>-1년 이상의 추적기간에 새로운 안전성 정보는 확인되지 않았고, 이 약의 다른 임상시험의 결과와 일치 |

**※ 국소 진행성 및 전이성 요로상피암의 IHC 점수 알고리즘**

| IHC 점수 알고리즘 | PD-L1 발현 수준 |
|---|---|
| 식별할 수 있는 PD-L1 염색 부재<br>또는<br>종양 세포가 차지하는 종양 면적의 1% 미만에 이르는 IC에 종양 세포가 식별할 수 있는 PD-L1 염색 존재, 종양 내 및 인접한 종양 주변의 결합조직형성 기질 수반 | IC0 |
| 종양 세포가 차지하는 종양 면적의 1% 이상 및 5% 미만에 이르는 IC에 종양 세포가 식별할 수 있는 PD-L1 염색 존재, 종양 내 및 인접한 종양 주변의 결합조직형성 기질 수반 | IC1 |
| 종양 세포가 차지하는 종양 면적의 5% 이상에 이르는 IC에 종양 세포가 식별할 수 있는 PD-L1 염색 존재, 종양 내 및 인접한 종양 주변의 결합조직형성 기질 수반 | IC2/3 |

### 6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

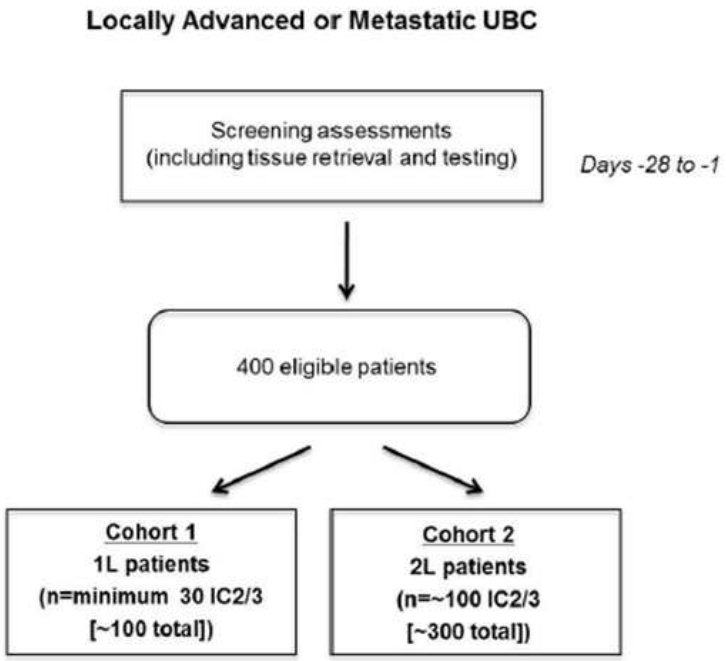
- 제목 : [IMvigor 210(GO29293)] 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자에서 아테졸리주맙(MPDL3280A)의 2상, 다기관, 단일군 임상시험
- 목적
  - 1차 평가변수 : IRF-assessed ORR (per RECIST v1.1)
  - 2차 평가변수 :

- PFS and DOR according to RECIST v1.1 as assessed by an IRF
- PFS and DOR according to modified RECIST as assessed by the investigator (applicable only to Cohort 2)
- ORR, DOR, and PFS according to RECIST v1.1 as assessed by the investigator
- OS and 1-year OS
- 안전성 및 내약성
- 약동학
- the incidence and titers of anti-tumor antibodies (ATAs) against atezolizumab and to explore the potential relationship of this immune response with PK, safety, and efficacy.

• 설계

- 투여 용량 : 1200mg, iv, q3w

(질병 진행, 부적합한 독성 또는 기타 사유로 인한 시험 중단시까지)




- 1a 시험의 요로상피암 코호트에서 나타난 안정적이고 지속적인 반응과 더불어 이 환자군에서 허가된 효과적이고 내약성이 좋은 표준치료법이 부재하고, 기존 화학요법제의 유효성 및 독성이 이미 잘 확립되어 적절한 과거 대조군을 제공한다는 점에서 단일군으로 설계
- 시험대상자 주요 선정기준
  - 18세 이상
  - 조직학적 또는 세포학적으로 입증된 국소 진행성(T4b, any N; or any T, N 2－3) 또는 전이성(M1, Stage IV) 요로상피(신우, 요관, 방광, 요도 포함)의 이행상피암(요로상피세포암이라고도 함)

[코호트 1 - specific]

· 수술 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 또는 재발성 요로상피암에 대해 이전에 화학요법을 받지 않음
· (사전 정의된) ‘시스플라틴 기반 화학요법’에 적절하지 않음

- 결과

(유효성)
- 1차 평가변수인 RECIST v1.1에 따른 IRF-평가 ORR은 모든 군에서 임상적으로 유의(10% 초과)한 반응을 나타냄
- DOR 중앙값은 모든 군에서 도달하지 않음(현재 전체 반응자의 70.4%(19/27)이 지속적인 반응을 보임).
- 15개월 F/U에서 73.9%(88/119)가 질병 진행 또는 사망함.
- OS 중앙값은 not mature

(안전성)
- 2015.09.14. 분석과 유사한 안전성 프로파일을 나타냄
- 10% 이상 보고된 AE는 피로, 식욕 감소, 오심, 설사, 빈혈, 소양증, 혈청 크레아티닌 상승, 구토, 변비, 말초 부종, 요로감염, 등 통증, 발열, 관절통, 기침, 발진 등
- 3/4등급 AE: 45.4%(54/119). 주로 피로, 빈혈, 저나트륨혈증, 혈청 크레아티닌 상승, 무기력, 신부전, 소장 폐색, 등 통증, 요로감염, 식욕 감소, 설사, ALT/AST 상승, 요로성패혈증 및 저혈압 등

(면역원성)
- 코호트 1의 2.5%, 코호트 2의 4.2%가 baseline ADA를 가지고 있었으며, 아테졸리주맙 치료 환자의 47.7%(코호트 1) 및 42.4%(코호트 2)에서 치료관련 ADA를 나타냄.

## 6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

## 6.5. 임상에 대한 심사자의견

- mUC의 1차 표준요법은 시스플라틴 기반 화학요법이다. 신청 대상군은 시스플라틴 요법이 적절하지 않은 환자이므로, 대상 환자에서 명확한 표준요법은 존재하지 않아, 단독군으로 시험하고 과거 대조군과 비교하였다. 과거 대조군의 반응율은 “Previously Untreated Cisplatin-Ineligible Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma” 에서의 여러 결과 중, 가장 well-controlled된 대규모 3상 임상시험의 대조군 ORR과 화학요법 사용이 불가능한 환자 비율을 고려하여 설정되었다. 1차 평가변수인 RECIST v1.1에 따른 IRF-평가 ORR은 임상적으로 유의(10% 초과)하고 지속적인 반응을 나타냈다.
- ORR은 UC 환자에서 OS의 예측인자로 사용가능하며, 제출 임상에서 대리결과변수(ORR)의 임상적 유효성을 확인하였다. 생물학적제제등의 품목허가・심사 규정 제24조제3항에 따라, 추후 최종 임상적 결과변수(OS, PFS)를 이용한 치료적 확증 임상시험자료의 제출이 필요하다.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가 : 2016.05.18. (요로상피암 2차)
  2016.10.18. (비소세포폐암)
  2017.04.17. (요로상피암 1차)
- 유럽 허가 : 2017.09.21. (요로상피암 1/2차, 비소세포폐암)

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 허가(변경)시 기제출한 자료로 갈음

# <붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

## □ 품목 개요

| | | | |
|---|---|---|---|
| **회사명** | ㈜한국로슈 | **허가일** | (최초 허가) 17.1.12.<br>(금번 변경허가) 18.3.14. |
| **제품명** | 티쎈트릭주(아테졸리주맙) | **위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)** | v1.6(17.7.10.) |
| **주성분 및 함량** | 아테졸리주맙 1200밀리그램 | | |
| **효능·효과** | **요로상피암**<br>1. 시스플라틴 기반 화학요법제 치료에 적합하지 않은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료<br>2. 백금 기반 화학요법제 치료 중 또는 이후에 질병이 진행되었거나, 백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병이 진행한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료<br><br>**비소세포폐암**<br>백금 기반 화학요법제 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료. 다만 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우여야 한다. | | |

## □ 안전성 검토항목 및 조치계획 (기허가사항과 동일)

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법* |
|---|---|---|
| **1. 중요한 규명된 위해성** | | |
| · 면역 관련 간염<br>· 면역 관련 폐렴<br>· 면역 관련 대장염 | 일반적인 의약품 감시 활동 | |

| | | |
|---|---|---|
| · 면역 관련 췌장염<br>· 면역 관련 당뇨병<br>· 면역 관련 갑상선기능저하증<br>· 면역 관련 갑상선기능항진증<br>· 면역 관련 부신기능부전<br>· 면역 관련 길랑바레증후군<br>· 면역 관련 근육무력증후군/중증근무력증<br>· 면역 관련 수막뇌염<br>· 주입 관련 반응 | | |
| **2. 중요한 잠재적 위해성** | | |
| 태아 독성 | 일반적인 의약품 감시 활동 | |
| 항-치료 항체 | GO28915(OAK), GO29294(IMvigor211) : 발생률 및 결과에 대한 평가를 위한 후향적 자료 수집<br>OAK, IMvigor211 : 아테졸리주맙에 대한 ATAs 발생률에 대한 평가 및 약물동력학, 안전성 및 유효성과 면역원성 반응의 관계에 대한 탐구 | |
| **3. 중요한 부족정보** | | |
| 1. 활성 자가면역 질환의 기왕력이 있는 환자에서의 사용 | 일반적인 의약품 감시 활동 | |
| 2. 면역 관문 저해제에 대한 중증 반응의 기왕력이 있는 환자에서의 사용 | 일반적인 의약품 감시 활동 | |
| 3. 다른 면역조절 약물들의 병용 | 1) 일반적인 의약품 감시 활동<br>2) GO29322 : 국소 진행성 또는 전이성 고형암 환자들을 대상으로 이필리무맙 또는 인터페론 알파와 함께 아테졸리주맙이 투여된 임상시험 | |

| | | |
|---|---|---|
| 4. 코르티코스테로이드를 포함한 전신 면역억제제와의 잠재적 약력학적 상호작용 | 일반적인 의약품 감시 활동 | |
| 5. 약독화 생백신의 동시 투여 | 1) 일반적인 의약품 감시 활동<br>2) WO29635 : 비근육 침윤성 방광암 환자들을 대상으로 BCG와 병용하여 아테졸리주맙의 안전성 평가 | |
| 6. 중증 기관장애 환자에서의 사용 | 일반적인 의약품 감시 활동 | |
| 7. 소아 환자에서의 사용 | 1) 일반적인 의약품 감시 활동<br>2) GO29664 : 이전에 치료를 받은 고형암이 있는 소아(<18세) 및 젊은 청년들을 대상으로 아테졸리주맙의 안전성 평가 | |
| 8. 임신 및 수유 중의 사용 | 일반적인 의약품 감시 활동 | |
| 9. 장기간 사용 | 일반적인 의약품 감시 활동 | |

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료**