의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024.12.30.	접수번호	20240232585
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		비원메디슨코리아(유)		
제 품 명		지헤라주300mg(자니다타맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		자니다타맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1바이알 중 자니다타맙 300밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2026.3.19.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		FDA: '24.11.20. EMA: '25.6.27.		
허가부서		바이오의약품허가과	허가담당자	김미애 주무관, 도희정 연구관, 박현정 과장
심사부서		(안유기시)신속심사과 (위해성관리계획)바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유기시) 정경아 주무관, 정아영 심사원, 황혜정 심사원(보완전), 홍지희 주무관(보완후), 임숙 연구관, 박송희 연구관, 박재현 과장 (위해성관리계획) 김성민 주무관(보완전) 신용관 주무관(보완후), 김영림 연구관(보완전), 성윤선 사무관(보완후), 안광수 과장
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과 의약품품질과	GMP 담당자	김해인 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장

* 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 적어도 1회 이상 전신요법 치료를 받은 적이 있는 절제 불가능, 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성(IHC 3+) 담도암 성인 환자에서의 단독요법 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 이 약의 유효성을 치료적 확증 시험에서 입증한 자료는 없다.

○ 용법·용량

이 약은 담도암 환자의 진단 및 치료에 숙련된 전문의료인이 시작하고 감독해야 한다. 이 약 투여를 시작하기 전에 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법으로 HER2 양성(IHC 3+)을 확인해야 한다. 1. 전처치 이 약과 관련한 잠재적인 주입 관련 반응의 위험성을 감소시키기 위해 이 약 매 투여 30-60분 전에 전처치 약물을 투여한다. 전처치 약물로는 코르티코스테로이드(예, 하이드로코르티손), 항히스타민제(예, 디펜히드라민) 및 해열제(예, 아세트아미노펜)를 포함하도록 권장한다(사용상의 주의사항 '3. 일반적 주의' 항 참조). 2. 투여 용량 및 주입 시간 이 약의 권장 용량은 20 mg/kg을 2주(14일)마다 정맥 주입으로 투여한다. 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 이 약의 투여를 지속한다. 주입 시간은 아래 표 1을 참고한다. 표 1: 권장 주입 시간

투약 차수	주입 시간
1 차 및 2 차	120-150 분
3 차 및 4 차	이전 차수 투여 시 내약성이 확인된 경우, 90분
이후	이전 차수 투여 시 내약성이 확인된 경우, 60분

3. 용량 조절

이상반응 발생 시 표 2에 따라 이 약의 투여를 조절하고, 필요시 권장 용량을 15mg/kg으로 감량한다. 용량 감량 후에도 내약성이 없는 환자는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

표 2. 이상반응 관련 용량 조절

이상반응	중증도[a]	치료 조절
좌심실 기능 이상 (사용상의 주의사항 '3. 일반적 주의' 항 참조)	좌심실 박출률[LVEF]이 투여 전 베이스라인 대비 16% 포인트 이상 절대 감소한 경우	· 최소 4주 동안 이 약 투여를 일시 중단한다. · 4주 이내에 LVEF 평가를 반복시행한다. · LVEF가 정상 한계치로 회복되고 절대 감소 수준이 베이스라인 대비 15% 포인트 이하인 경우에는 4-8주 이내에 이 약 투여를 재개한다. · LVEF가 베이스라인 대비 15% 포인트 이내로 회복되지 않으면 이 약 투여를 영구 중단한다.
	LVEF 값이 정상 한계치보다 낮고 투여 전 베이스라인 대비 10% 포인트 이상 절대 감소한 경우	
	증상성 울혈성 심부전	· 이 약의 투여를 영구 중단한다.
주입 관련 반응 (사용상의 주의사항 '2. 이상사례' 및 '3. 일반적 주의' 항 참조)	경증(1등급)	· 이 약의 주입 속도를 50% 줄인다. · 증상이 해결되면 이전 주입 속도보다 50% 낮추어 주입을 재개한다.
	중등도(2등급)	· 즉시 주입을 중단한다. · 증상에 대해 적절한 치료법으로 치료한다. · 증상이 해결되면 이전 주입 속도보다 50% 낮추어 주입을 재개한다.
	중증(3등급)	· 즉시 주입을 중단한다.

		· 증상에 대해 즉시 적절한 치료법으로 치료한다. 증상이 해결되더라도 동일한 주기 내에 이 약 투여를 재개해서는 안 된다. · 증상이 해소되면 다음의 예정된 투여 시 이전 주입 속도보다 50% 낮추어 주입을 재개한다. · 3등급 반응이 재발한 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	생명을 위협함(4등급)	· 즉시 주입을 중단하고 이 약의 투여를 영구 중단한다. · 증상에 대해 즉시 적절한 치료법으로 치료한다.
설사 (사용상의 주의사항 '2. 이상사례' 및 '3. 일반적 주의' 항 참조)	경증/중등도(1등급 또는 2등급)	· 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. · 증상에 대해 적절한 의학적 치료법을 시작하고 임상적으로 필요한 경우 모니터링한다.
	중증(3등급)	· 중증도가 경증(1등급) 이하로 호전되기까지 이 약을 중단한다. · 증상에 대해 적절한 의학적 치료를 시작하거나 강화하고 모니터링한다. · 이후 이 약 투여는 동일한 용량으로 재개하거나 15mg/kg으로 감량을 고려한다. · 3등급 증상이 재발한 경우. 이 약의 투여를 중단하고 의학적 관리가 최적화되었는지 확인한다. - 중증도가 경증(1등급) 이하로 호전된 후, 이 약의 투여를 15mg/kg으로 감량하여 재개한다. - 최적화된 의학적 관리에도 불구하고, 재발한 3등급 증상이 3일간 지속되는 경우 이 약을 영구적으로 중단한다.
	생명을 위협함(4등급)	· 이 약의 투여를 영구 중단한다.
폐렴	확인된 2등급 이	· 이 약의 투여를 영구 중단한다.

(사용상의 주의사항 '2. 이상사례' 항 참조)	상	
기타 이상사례 (LDV, IRR, 설사, 및 폐렴 제외) (사용상의 주의사항 '2. 이상사례' 항 참조)	경증/중등도(1등급/2등급)	· 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. · 증상에 대해 적절한 의학적 치료법을 시작하고 모니터링한다.
	중증(3등급)	· 중증도가 경증(1등급) 이하로 호전되기까지 이 약을 중단한다. · 증상에 대해 적절한 의학적 치료를 시작하거나 강화하고 모니터링한다. · 이후 이 약 투여는 동일한 용량으로 재개한다. 3등급 증상이 재발한 경우 15mg/kg으로 감량을 고려한다.
	생명을 위협함(4등급)	· 아래의 명시된 경우를 제외하고 이 약의 투여를 영구 중단한다. · 증상에 대해 적절한 의학적 치료법을 시작하고 모니터링한다. · 4등급 전해질 불균형 또는 실험실적 이상이 발생한 후 3일 이내에 교정된 경우에는 동일한 용량으로 재개할 수 있다. 증상이 경증(1등급) 이하로 호전되기 전까지 재개하지 않는다. · 4등급 전해질 불균형 또는 실험실적 이상이 재발하는 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

[a] 이상사례의 중증도 등급은 미국 국립암연구소의 Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)에 따른다.

4. 투여를 누락한 경우

이 약의 투여를 누락한 경우, 가능한 한 빨리 예정된 용량을 투여한다. 투여 사이의 간격이 2주가 유지되도록 투여 일정을 조정한다.

5. 투여방법

이 약은 정맥 주입으로 투여한다. 급속 정맥주사(IV push) 또는 일시 정맥주사

(IV bolus injection)로 투여해서는 안 된다.
이 약의 정맥 주입을 위한 최종 희석 농도는 0.4-6mg/mL이다 (사용상 주의사항의 '11. 적용상의 주의' 항 참조).

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 이상사례

1) 안전성 프로파일 요약

임상시험(연구 203 및 연구 101)에서 담도암 환자 109명을 대상으로 이 약 20mg/kg을 2주마다 정맥 주입으로 투여하였다. 투여 기간 중앙값은 5.03개월(0.2개월, 27.6개월)이었다. 가장 흔하게(≥20%) 보고된 이상사례는 설사(45.9%), 주입 관련 반응(33.0%) 및 빈혈(25.7%)이었다. 중대한 이상사례는 47.7% 발생하였다.

2) 임상시험

이 약의 안전성은 이전에 치료받은 적이 있는 절제 불가능, 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 담도암 대상 임상시험(연구 203의 코호트 1)에서 평가하였다. 시험대상자 80명을 대상으로 이 약 20mg/kg을 2주마다 정맥 주입으로 투여하였다. 이 약의 노출 기간 중앙값은 5.6개월(0.5-27.2개월)이었다.

이 약 투여 후 중대한 이상사례는 52.5% 발생하였다. 2% 이상 보고된 중대한 이상사례는 담즙 정체성 황달(6.3%), 담관폐색(5.0%), 폐렴(5.0%), 패혈증(5.0%), 담관염(3.8%), 위 폐쇄(3.8%), 무력증(2.5%), 균혈증(2.5%), 설사(2.5%) 및 황달(2.5%)이었다.

가장 흔한 이상사례(≥10%)는 아래 표 1과 같다.

이상사례 빈도의 정의는 다음과 같다; 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 - <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 - <1/100); 드물게(≥1/10,000 - <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000).

표 1. 연구 203(코호트 1)에서 발생한 이상사례(≥10%)

기관계 대분류	빈도	이상사례
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게	빈혈
각종 위장관 장애	매우 흔하게	설사
		복통[a]

		구역
		구토
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	피로[b]
손상, 중독 및 시술 합병증	매우 흔하게	주입 관련 반응
대사 및 영양 장애	매우 흔하게	식욕 감소
피부 및 피하 조직 장애	매우 흔하게	발진[c]
심장 장애	흔하게	박출률 감소

[a] 복통은 복통과 상복부 통증을 포함한다.

[b] 피로는 무력증과 피로를 포함한다.

[c] 발진은 여드름양 피부염, 발진, 반상 구진 발진 및 두드러기를 포함한다.

연구 203(코호트 1)에서의 실험실적 이상은 아래 표 2와 같다.

표 2. 연구 203(코호트 1)에서 베이스라인 대비 악화한 실험실적 이상(≥30% 모든 등급)

실험실적 이상	모든 등급(%)	3 또는 4등급(%)
혈액학 검사		
헤모글로빈 감소	88	14
림프구 감소	44	8
화학 검사		
젖산 탈수소 효소 증가	54	0
알부민 감소	53	0
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	46	10
알라닌 아미노 전이 효소 증가	45	8
알칼리 인산 분해 효소 증가	40	5
나트륨 감소	35	10
칼륨 감소	34	5

* 비율 계산을 위한 분모는 베이스라인 수치와 최소 1회 투여 후 수치가 있는 환자 수에 따라 78-80으로 계산되었다.

3) 특정 이상사례

설사

연구 203(코호트 1)에서 설사가 50%(40/80) 보고되었으며, 이 중 1, 2등급이 41.2%(33/80)이었고, 3등급이 8.8%(7/80)였다. 이 약의 첫 번째 주입 시작부터 설사 시작까지 소요된 시간 중앙값은 16일(범위: 2 - 518)이었다. 대부분의 사례는 해소되었다. 이 약의 용량 감량을 초래한 사례는 2.5%(2/80)였고, 투여 보류 또는 지연을 초래한 사례는 2.5%(2/80)였다. 투여 중단을 초래한 사례는 없었다(‘3. 일반적 주

의’ 항 참조).

주입 관련 반응

연구 203(코호트 1)에서 주입 관련 반응이 35%(28/80) 보고되었으며, 이 중 1, 2등급 33.8%(27/80)이었고, 3등급은 1.3%(1/80)였다. 첫 번째 주입 시작부터 주입 관련 반응 시작까지 소요된 시간 중앙값은 1일(범위: 1 – 130)이었다. 모든 사례는 해소되었다. 이 약의 용량 감량 또는 투여 중단을 초래한 사례는 없었으며, 환자의 26.3%(21/80)에서 투여가 일시 중단되었다(‘3. 일반적 주의’ 항 참조).

좌심실 박출률 감소

연구 203(코호트 1)에서 좌심실 박출률 감소가 6.3%(5/80) 보고되었으며, 이 중 1, 2등급 2.5%(2/80)이었고, 3등급은 3.8%(3/80)였다. 첫 번째 주입 시작부터 좌심실 박출률 감소 시작까지 소요된 시간 중앙값은 58일(범위: 50 – 305)이었다. 발생한 사례의 50%는 해소되었다. 이 약의 용량 감량 및 일시 중단을 초래한 사례는 없었으며, 3.8%(3/80)에서 투여 보류 또는 투여 지연되었고, 1.3%(1/80)에서 투여 중단되었다(‘3. 일반적 주의’ 항 참조).

4) 면역원성

연구 203에서 평가 가능한 시험대상자(85명) 중 1명(1.2%, 코호트 1)에서 치료 유발 항-약물항체(ADA, anti-drug antibody) 양성이 관찰되었다. 이 약의 약동학, 임상적 유효성 및 안전성에 대한 ADA의 영향을 판단하기에는 자료가 충분하지 않다.

3. 일반적 주의

1) HER2 발현 검사는 시험절차가 검증될 수 있는 실험실에서 숙련된 병리 전문의가 정확하게 실시해야 한다.

2) 배태자 독성

임신 중이거나 임신 4개월 전부터 이 약 노출 시 태아에게 해를 끼칠 수 있으므로, 임부 및 가임기 여성에게 이를 알려야 한다. 이 약의 치료 시작 전 임신 검사를 시행하고, 이 약을 투여하는 동안 임신을 피하도록 환자에게 권고해야 한다(‘5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여’ 항 참조).

3) 좌심실 기능 이상

이 약 투여 시 좌심실 박출률(LVEF) 감소가 보고되었다. 이 약의 투여 시작 전 및 투여 중에 정기적으로 LVEF를 평가하여 정상 한계 범위 내에 있는지 확인해야 한다. LVEF가 감소하고 개선되지 않거나 후속 LVEF 평가에서 추가로 감소한 경우에는 이 약의 중단을 고려해야 한다(용법・용량 참조).

다음의 심질환 환자에서 이 약의 안전성은 규명되지 않았다.

- 치료 전 LVEF가 50% 미만인 환자, 지난 6개월 이내에 심근경색 또는 불안정 협심증 병력이 있는 환자, 심근경색을 시사하는 트로포닌 수치를 나타내는 환자, 치료가 필요한 심실성 부정맥과 같은 임상적으로 유의한 심질환, 조절되지 않은 고혈압, 또는 증상성 울혈성 심부전 병력이 있는 환자

4) 주입 관련 반응

이 약은 주입 관련 반응(IRRs)을 유발할 수 있다(‘2. 이상사례’ 항 참조).

잠재적인 IRRs를 예방하기 위해서 매번 이 약을 투여하기 전에, 전처치 약물을 투여한다(용법・용량 참조).

이 약을 투여하는 동안 그리고 투여 완료 후 임상적으로 필요한 경우 IRRs의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링한다. IRRs 발생 시 즉시 사용할 수 있도록 치료 약물과 응급 장비를 구비하고 IRRs 중증도에 따라 이 약의 투여를 관리한다(용법・용량 참조). 심각한 또는 생명을 위협하는 주입 관련 반응이 반복적으로 발생하는 경우에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

5) 설사

이 약은 심한 설사를 유발할 수 있다(‘2. 이상사례’ 항 참조). 설사가 나타날 경우 필요시 지사제를 투여한다. 설사의 다른 원인을 배제하기 위해 필요한 경우 진단 검사를 시행한다. 중증도에 따라 이 약의 투여를 보류하거나 영구적으로 중단한다(용법・용량 참조).

6) 폐염증

이 약 투여 중인 환자에서 폐염증 증상 및 징후를 주의깊게 모니터링해야 한다. 2등급 이상의 폐염증으로 확진된 경우 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다(용법・용량 참조).

7) 운전 및 기계 조작에의 영향

이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 미미한 영향을 미칠 수 있다. 이 약의 투여 시

피로가 보고되었으므로 운전 또는 기계 조작 시 주의를 기울여야 한다.

4. 상호작용

이 약에 대한 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

1) 임부

이 약은 임신 중 사용이 권장되지 않는다. 환자에게 이 약의 태아에 대한 잠재적인 위해성에 대해 알려야 한다.

이 약의 작용기전을 고려할 때 임부에게 투여할 경우 태아에게 위해를 유발할 수 있다. 이 약의 임부 투여에 대한 활용 가능한 데이터는 없다. 다른 HER2 표적 항체에 대한 시판 후 보고에서, 임신 중 투여 시 양수 과소증과 폐 형성 저하증, 골격 이상, 신생아 사망을 초래하는 양수 과소증 증후군이 나타났다.

임신 중 또는 임신 전 4개월 이내에 이 약을 투여받은 여성에 대해 양수 과소증을 모니터링해야 한다. 양수 과소증이 발생한 경우, 임신 주수에 적합한 표준적인 태아 검사를 시행한다.

2) 수유부

이 약이 사람의 모유로 분비되는지와 수유받는 영아 혹은 모유 생성에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다.

사람 IgG는 모유 중으로 이행하며, 신생아에 대한 위해 가능성은 알려져 있지 않기 때문에 이 약의 투여 기간 및 마지막 투여 후 최소 4개월 동안은 수유를 피해야 한다.

3) 가임여성 및 남성

가임여성은 이 약의 투여를 시작하기 전에 임신 검사를 시행해야 한다.

작용기전을 고려할 때 이 약을 임신 중 투여할 경우 배아-태아 손상을 유발할 수 있다. 가임여성을 파트너로 둔 남성과 임신 가능성이 있는 여성 모두 이 약으로 치료받는 동안 및 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

4) 수태능

이 약의 수태능에 관한 연구는 수행되지 않았다.

6. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에서 이 약의 약동학은 임상적으로 유의한 차이를 보이지 않으므로 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다('13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 항 참조).

8. 신장애 환자에 대한 투여

이 약은 경증 또는 중등도 신장애(eGFR 30-89mL/min) 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약은 중증 신장애 및 말기 신장 질환 환자에서 연구되지 않았다('13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 항 참조).

9. 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 경증 간장애(총 빌리루빈 ≤정상상한(ULN) 및 AST >ULN 또는 총 빌리루빈 1-1.5 x ULN 및 모든 수치의 AST) 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중등도(총 빌리루빈 >1.5 - ≤3 x ULN 및 모든 수치의 AST) 내지 중증(총 빌리루빈 >3 x ULN 및 모든 수치의 AST) 간장애 환자에서 연구되지 않았다('13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 항 참조).

10. 과량투여시의 처치

과량투여가 발생한 경우 이상사례의 징후 및 증상에 대해 면밀하게 모니터링하고 필요시 적절한 치료를 시작해야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약은 반드시 멸균 주사용수로 재구성한 후 주입을 위해 0.9% 염화나트륨 또는 5% 포도당 용액으로 희석해야 한다. 다른 의약품과 혼합해서는 안된다.

2) 이 약의 바이알은 일회용이다.

3) 이 약의 재구성 및 희석에는 무균 기법을 사용해야 한다.

4) 이 약의 재구성은 다음과 같이 한다.

- 필요한 바이알 수를 결정하기 위해 환자의 체중에 근거하여 이 약의 권장 용량을 계산한다.

- 바이알을 냉장 보관에서 꺼내서 실온으로 만든다.
- 멸균 주사기를 사용하여 각각의 바이알에 멸균 주사용수 5.7mL를 용기 내 벽면에 서서히 흘려 넣어 재구성한다. 재구성 용액 6.0mL에서 최종 농도는 50mg/mL이다.
- 이 약이 완전히 녹을 때까지 바이알을 부드럽게 회전시킨다. 흔들거나 과격하게 회전시키지 않는다. 이 약의 재구성에 10분 이상 소요되어서는 안 된다.
- 재구성한 바이알에서 기포가 사라질 때까지 기다린다.
- 재구성한 용액에 입자 및 변색이 있는지 육안으로 검사한다. 재구성한 용액은 입자가 없으며, 무색에서 연한 노란색이며, 투명 또는 약간 유백광을 띤다. 변색 또는 입자가 관찰되면 재구성한 바이알을 폐기해야 한다.

5) 이 약의 희석은 다음과 같이 한다.

- 계산된 용량에 따라 필요한 부피의 재구성 용액을 각 바이알에서 추출한다.
- 필요한 재구성 용액을 0.9% 염화나트륨 또는 5% 포도당이 들어 있는 적절한 크기의 주입백에 천천히 추가한다. 희석한 용액의 최종 농도는 0.4-6.0mg/mL이어야 한다.
- 희석한 용액이 담긴 주입백을 부드럽게 거꾸로 뒤집으면서 혼합한다. 흔들어서는 안 된다.
- 주입용액은 가시적인 입자가 없으며, 무색 투명한 용액이어야 한다. 입자 또는 변색이 확인되는 경우, 주입 용액을 폐기해야 한다.
- 정맥 투여 도구와 이 약 희석액 간의 적합성은 다음과 같다:
  - IV 백: 폴리염화비닐(PVC), 폴리올레핀/폴리프로필렌(PO/PP), 에틸 비닐 아세테이트(EVA) 및 에틸렌-프로필렌 공중합체
  - 주입 세트: 폴리염화비닐(PVC), 폴리우레탄(PUR), 폴리에틸렌 라인(PE-lined), 아크릴로니트릴-부타디엔-스티렌(ABS)
  - 인라인 필터: 폴리에테르설폰 용액 필터(PES), 폴리비닐리덴 플루오라이드 에어 필터(PVDF)
  - 밀폐 시스템 운송 장치: 아크릴로니트릴-부타디엔-스티렌(ABS), 아크릴 공중합체(copolymer), 폴리카보네이트(PC), 폴리이소프렌(PI), 폴리에스테르, 폴리프로필렌(PP), 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE), 실리콘 및 스테인리스 스틸(SS).

6) 투여

- 주입 용액을 0.2 또는 0.22 마이크론 필터를 사용하여 정맥 주입으로 투여한다.
- 이 약과 다른 약물을 혼합하거나, 동일한 라인에 이 약과 다른 정맥 주입 약물을 함께 투여해서는 안 된다.

7) 폐기

사용하지 않고 남은 재구성 용액은 폐기한다. 미사용 의약품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 냉장 보관(2-8℃)한다.
2) 재구성한 용액은 즉시 사용해야 한다. 재구성한 용액의 화학적 및 물리적 사용 중 안정성은 실온(18-24℃)에서 최대 6시간 및 냉장 보관(2-8℃)에서 최대 24시간 동안 입증되었다. 미생물학적 관점에서 재구성한 용액은 즉시 사용해야 한다.
3) 이 약은 보존제가 포함되어 있지 않으므로 희석한 용액은 즉시 사용해야 한다. 0.9% 염화나트륨 또는 5% 포도당에 희석한 용액의 화학적 및 물리적 사용 중 안정성은 실온(18-24℃)에서 12시간 또는 냉장 보관(2-8℃)에서 24시간 동안 입증되었다. 희석한 용액을 즉시 사용하지 않는 경우에 재구성 시작 후 투여 완료까지의 최대 시간은 실온(18-24℃)에서 12시간 또는 냉장 보관(2-8℃)에서 최대 24시간을 초과해서는 안 된다.
4) 얼리지 않는다.
5) 원래의 포장 박스에 바이알을 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약은 인간화된 HER2 표적 이중특이적 IgG 유사 항체로, HER2의 막근접 세포외 도메인(juxtamembrane extracellular domain, ECD4)과 이량체화 도메인(dimerisation domain, ECD2)에 트랜스 형태로 동시에 결합한다. 이 약은 HER2와 결합한 후 내재화되어 그 결과 세포 표면의 수용체 수가 감소하게 된다. 이 약은 보체 의존성 세포독성, 항체 의존성 세포독성과 항체 의존성 세포 식균작용을 유도하여 종양 성장 억제 및 종양 세포 사멸을 초래한다.

(2) 약력학적 효과

이 약의 노출-반응 관계 및 약력학적 반응의 시간적 경과는 알려지지 않았다.

절제 불가능한 국소 진행성 및/또는 전이성 HER2 발현 암 환자 대상 임상 시험에서 이 약 20mg/kg을 2주마다 투여 시 QTc 간격에는 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.

2) 약동학적 정보

이 약은 5-30mg/kg 범위에서 비선형 약동학을 보인다. 투여 용량 증가에 따라 C_{max}의 기하평균은 용량 비례적으로 증가했으나 $AUC_{0-\infty}$의 기하평균은 용량 비례보다 높게 증가하였다.

이 약 20mg/kg을 2주마다 투여 시 4주기 이후 항정 상태에서의 C_{max}의 기하평균은 600(22.2% CV)μg/mL이었고, C_{trough}의 기하평균은 178(29.6% CV)μg/mL였다. AUC_{0-tau}의 기하평균은 3975.5(22.48% CV)일·μg/mL로 나타났다. 20mg/kg을 2주마다 투여 시 항정 상태에서 C_{trough}에 근거한 기하평균 축적 지수는 약 2.7이었다.

(1) 흡수

이 약은 정맥 주입으로 투여한다.

(2) 분포

집단약동학 분석에서 권장 용법용량 투여 후 예측되는 이 약의 중심 분포용적(Vc)은 3.51L, 말초 분포용적(Vp)은 3.95L였다.

(3) 대사

이 약은 이화경로에 의해 작은 펩타이드로 분해될 것으로 예상된다.

(4) 제거

집단약동학 분석에서 권장 용법용량 투여 후 예측되는 이 약의 청소율(CL)은 0.0115L/h이었고, 추정 $t_{1/2}$은 약 21일이었다.

(5) 특수집단

연령, 성별, 인종, 체중

이 약의 약동학은 연령, 성별, 인종 및 체중에 따른 임상적으로 유의한 차이가

없었다.

신장애

신장애 환자를 대상으로 한 약동학 연구는 별도로 수행되지 않았다. 집단 약동학 분석에서 경증 및 중등도 신장애(eGFR 30-89mL/min) 환자에서는 임상적으로 유의한 차이가 없었다.

간장애

간장애 환자를 대상으로 한 약동학 연구는 별도로 수행되지 않았다. 집단 약동학 분석에서 경증 간장애(총 빌리루빈 ≤정상상한(ULN) 및 AST >ULN 또는 총 빌리루빈 1-1.5 x ULN 및 모든 수치의 AST) 환자에서는 임상적으로 유의한 차이가 없었다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 담도암 환자 대상의 공개, 다기관, 단일군 임상시험(연구 203) 중 코호트 1(80명)에서 HER2 양성(IHC 3+)이 확인된 환자 62명을 대상으로 평가하였다.

이 약은 20mg/kg 용량으로 2주마다 정맥 주입 투여하고 질병 진행 또는 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 투여를 지속하였다.

주요 유효성 평가 항목은 고형 종양에 대한 반응평가 기준(RECIST v1.1)에 따라 독립 중앙 검토위원회(ICR)에서 평가한 확인된 객관적 반응률(cORR) 및 반응 지속기간(DoR)이었다.

중앙값 연령은 64세(범위: 38-79세)였고, 65세 이상이 47%였다. 여성이 55%이었고, 아시아인이 61%, 백인이 31%였다. 모든 환자는 베이스라인 ECOG 전신 수행 상태(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)가 0(32%) 또는 1(68%)이었고, 심장 기능에서 LVEF가 50% 이상이었다. 담도암 유형은 담낭암 53%, 간내 담관암종 27%, 간외 담관 암종 19%였다. 모든 환자는 최소 한 번의 젬시타빈 기반 치료를 받았고, 젬시타빈과 시스플라틴 병용 76%, 플루오로피리미딘 기반 요법 32%, PD-1/PD-L1 억제제 26%였다.

유효성 결과는 아래 표 3과 같다.

표 3. 연구 203(코호트 1) 중 HER2 양성(IHC 3+) 담도암 환자 대상 유효성 결과

유효성 평가 변수*	N=62
확인된 객관적 반응률(cORR)(95% CI)	52%(39, 65)

완전 반응, n(%)	2(3.2)
부분 반응, n(%)	30(48)
반응 지속기간(DOR) †	N=32
중앙값†, 개월(95% CI)	14.9(7.4, NE)
반응 지속 확률%	
DOR ≥6 months, n(%)‡	19(59)
DOR ≥12 months, n(%)‡	14(44)

* 독립 중앙 검토위원회에서 평가
† 카플란-마이어 추정치에 근거함
‡ 관찰된 반응 지속 기간에 근거함
NE = 추정 불가

4) 비임상 정보

사이노몰거스 원숭이 대상 13주 반복투여 독성시험에서 이 약을 주 1회 정맥 내 투여 시 임상시험에서의 노출량 대비 최소 10배 이상의 노출 범위에서 내약성을 나타냈다. 임상적으로 유의미한 노출량에서 일시적이며 용량 의존적이지 않은 치료 관련 연변 및 묽은 변이 관찰되었다.

이 약을 사용한 생식발생 독성시험은 시행되지 않았다. 그러나 HER2에 결합하는 항체는 심각한 배태자 독성을 유발할 수 있는 것으로 관찰되었다. 사이노몰거스 원숭이 대상 13주 반복투여 독성시험에서 임상시험에서의 노출량 대비 최소 10배 이상의 노출도에서 수컷과 암컷의 생식 기관에 영향을 미치지 않았다.

이 약의 돌연변이 유발성과 발암성을 평가하기 위한 시험은 시행되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기한: 제조일로부터 36개월

저장방법: 밀봉용기, 차광, 냉장(2~8℃)에서 보관

○ 제조원

수입자 : 비원메디슨코리아(유), 대한민국, 서울특별시 서초구 서초대로 396, 14층 1404호
위탁제조 : WuXi Biologics Co., Ltd., 중국, 108 Meiliang Road, Mashan, Binhu District, Wuxi, Jiangsu 214092

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(시판 후 임상시험)** 「약사법」 제35조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제40조에 따라 치료적확증임상시험자료 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)

○ 자문 안건 및 심의결과

- 안건: 담도암 치료제 품목 관련 제3상 임상시험 조건부 품목허가 타당성 자문
- 심의결과: 제3상 임상시험 조건부 허가의 적정성이 인정됨

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	'24.12.30.				
보완요청 일자	'25.4.11.	'25.3.28.	'25.3.28.	'25.8.25.	'25.4.8.
보완접수 일자	'25.12.8.	'25.12.9.	'25.12.9.	'26.2.11.	'25.12.9.
최종처리 일자	'26.3.19.	'26.1.22.	'26.3.6.	'26.2.25.	'26.2.10.

[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

I. 신약(유전자재조합의약품 및 세포배양의약품) - 1. 유전자재조합의약품(희귀의약품)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																				
	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)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
I. 신약 1. 유전자재조합의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	○	○	X	○	○	
면제사유	「생물학적 제제 등의 품목허가・신고・심사 규정」 제24조제2호 ‘희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있음. ISH S6(R1)에 따라 유전독성시험과 ISH S9에 따라발암성시험 미실시됨 희귀의약품으로 제6호나목에 따라 가교자료 면제되었음																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

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]

- 신청 품목 지헤라주300밀리그램(자니다타맙)은 이전에 적어도 1회 이상 전신요법 치료를 받은 적이 있는 절제 불가능, 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성(IHC 3+) 담도암(BTC) 성인 환자에서의 단독요법으로서 희귀의약품 품목허가 신청함.
- 이 약은 인간화된 HER2 표적 이중특이적 IgG 유사 항체로, HER2의 막근접 세포외 도메인(juxtamembrane extracellular domain, ECD4)과 이량체화 도메인(dimerisation domain, ECD2)에 트랜스 형태로 동시에 결합함. 이 약은 HER2와 결합한 후 내재화되어 그 결과 세포 표면의 수용체 수가 감소하게 됨. 이 약은 보체 의존성 세포독성, 항체 의존성 세포독성과 항체 의존성 세포 식균작용을 유도하여 종양 성장 억제 및 종양 세포 사멸을 초래하는 약리작용으로서 HER 양성 담도암 치료약물로 개발되었음.
- 이 약은 권장 용량으로 20mg/kg를 2주(14일)마다 정맥 주입 투여하며, 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 이 약의 투여를 지속함. 최초 권장 주입시간은 120-150분으로 이후 내약성에 따라 주입시간을 조절함. 이 약의 주요 이상반응(좌심실 기능 이상, 주입 관련 반응, 설사, 폐렴 등)에 따라 용량조절 및 투여중단이 설정되어 있으며, 특히 주입 관련 반응을 예방하기 위해 이 약 투여 전 전처치 과정이 있음. 이 약은 동결건조분말이 든 바이알로 제공되는 정맥 주입 제제이며, 멸균 주사용수로 재구성한 후 주입을 위해 0.9% 염화나트륨 또는 5% 포도당 용액으로 희석한 후 즉시 사용해야 함. 재구성 및 희석한 용액은 일회용으로 남은 용액은 규정에 따라 폐기해야 함.
- 독성 및 약리에 관한 자료는 신청 품목의 허가사항을 뒷받침하기에 적합함.

- 본 약물은 희귀의약품으로, 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적 장기독성 소견 포함)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있음.
- 단회 및 1개월 반복투여독성시험은 Non-GLP에서 수행되었음. 비임상시험관리기준(식품의약품안전처고시)에 적합함을 확인할 수 있는 자료 또는 이를 갈음할 수 있는 자료를 요구하여 보완자료로 제출되었고, 인정 가능함
- 본 자료는 독성시험자료 최대 3개월 반복독성시험 및 사람 조직의 조직교차시험을 제출하였음. 독성시험의 경우, 사이노몰구스 원숭이에 단회투여로 10 및 30mg/kg, 반복투여로 최대 3개월 시험으로 최대 150mg/kg의 용량까지 주1회 정맥 주사하였음. 그 결과, 내약성은 좋았으며, NOAEL은 최고 농도 150mg/kg임. 특이사항은 관찰되지 않았음. 본 약물은 희귀의약품으로 최대 3개월 반복투여독성시험이 인정 가능함. TK 자료를 통한 노출을 통하여 안전역 마진을 확인하였을 때 임상용량과 비교한 결과, 마지막 투여후 혈액내 C_{max} 및 AUC 값을 비교함. AUC_{0-168h} 값의 안전역 마진은 3개월의 원숭이의 5, 50, 150mg/kg에서 각각 0.32, 2.78, 7.3배의 안전역에 해당하며, 대략 용량 비례적으로 증가함. 또한 본 반복투여독성시험의 투여 기간은 주1회로 임상(2주마다 1회)의 투여기간보다 더 가혹하게 투여되었음. 유전독성시험은 ICH S6(R1) 및 ICH S9에 따라 미실시하였음. 생식발생독성시험은 미수행하였으며, 제출된 문헌으로 면제가 인정 가능함. 제출된 다양한 문헌에서는 HER2 녹아웃 마우스에서 발생하는 초기 배자 치사가 관찰되었으며, 임상시험 결과 보고서에서는 폐 형성 저하증, 골격 이상 및 신생아 사망으로 나타나는 양수 과소증 및 양수 과소증 후유증에 대한 몇몇 증례가 관찰되었음. 따라서, HER2 약물은 태아에 해를 끼칠 가능성이 있으며, 이로 인한 추가적인 비임상 생식발생독성연구는 필요하지 않을 것으로 사료됨. 이에 따라, 신청된 사용상의주의사항의 가임 남성 및 여성 환자에게 피임법을 사용하여 임신을 피하도록 권고하고 있음.
- 사람 조직을 이용하여 자니다타맙에 대한 발현은 HER2가 발현되는 부분으로 예상 가능한 조직이였으나, 특이적으로는 척수에서 막 염색이 관찰되었는데, 이는 제시된 문헌에서 혈액-척수 장벽(BSCB, Blood-spinal cord barrier)이 약물의 노출에 제한적인 것을 확인하였음. 또한, 임상학적으로 관찰하였을 때 특이사항이 관찰되지 않았기에 위험성이 높아 보이지 않음.

- 자니다타맙은 HER2와 결합하며, 특히 사람과 원숭이에서 유사한 결합친화도를 보이며, 이 결과를 근거로 비임상 시험은 원숭이가 가장 적합하다고 보임. 그 외의 결과로 개는 사람 및 원숭이에 비해 낮은 결합을 보이며, 랫드 및 마우스는 결합하지 않음.
- 자니다타맙은 HER2 ECD에 trans 형태로 안정적으로 결합함. 자니다타맙의 B_{max}는 트라스투주맙에 비해 높은 결합수를 보임. K_D는 자니다타맙 및 트라스트주맙에서 높은 결합을 보임.
- 또한, 자니다타맙은 HER2 발현세포에서 트라스주맙보다 2배 높은 내재화가 관찰되었고 암세포주에서 HER2를 하향 조절하였음. 자니다타맙은 암 세포주에서 세포 내 인 신호(pHER2, pHER3, pEGFR, pAKT, pERK) 전달을 억제하는 것을 확인함.
- 자니다타맙은 Fcγ 수용체 및 보체 단백질과 결합하며 HER2 발현 세포주에서 용량 의존적인 CDC, ADCC, 및 ADCP를 유도함. 자니다타맙 치료는 동형 대조군에 비해 HER2 3+ SKOV-3 난소암 이종 이식 및 GXA-3054 위암 환자 유래 이종 이식 모델의 종양 성장을 억제함.
- 자니다타맙의 IV 용량이 5~150mg/kg으로 증가함에 따라, 혈청 노출량은 사이노몰구스 원숭이에서 대략 용량 비례적으로 증가함. 3개월 반복투여독성시험에서 50일째, 5, 50, 150mg/kg에서 반감기는 각각 112h, 99.7h, 175h이며, C_{max} 및 AUC는 용량비례적으로 증가함. 85일째, 5, 50, 150mg/kg에서 반감기는 각각 117h, 130h, 215h이며, C_{max} 및 AUC는 용량비례적으로 증가함. 따라서, 긴 반감기와 매주 투여에 따라 축적이 있음.
- 제출된 효력시험은 중 in vitro 시험은 HER2가 특이적으로 발현하는 유방암, 난소암, 위암 세포주에서 진행되었으며, In vivo 시험(이종 이식 모델)은 유방암 및 난소암 모델에서 수행하였음. 신청된 적응증인 담도암에 대해서는 직접적인 담도암 모델을 사용한 시험결과는 없음. 다만, 항암제 비임상시험 가이드라인의 '표적 및 작용 기전을 토대로 적절한 모델을 선정해야 하나, 임상 평가하려고 하는 동일한 유형의 종양으로 시험할 필요는 없음' 을 기반하여 별도 보완요구는 하지 않으나, 자니다타맙의 임상적 유효성 입증 인정 필요함.

- 핵심임상시험을 포함한 제출된 임상시험자료는 신청 허가사항을 뒷받침함.
  - 핵심 임상시험(ZWI-ZW25-203)은 진행성 또는 전이성 HER2-증폭 BTC가 있는 시험대상자에서 자니다타맙(ZW25) 단독 요법의 제 2b 상, 공개, 단일군 시험에서 젬시타빈을 포함한 최소 1가지 이상의 전신 화학요법을 받았던 이력이 있는 진행성 또는 전이성 HER2-양성 담도암 환자를 대상으로 수행함.
    - 유효성 측면에서 HER2 양성 발현 수준이 IHC 3+ 및 IHC2+인 담도안 환자로 구성된 코호트 1에서 독립중앙평가(ICR) 객관적 반응률(ORR)이 41.3%(95%CI 30.4, 52.8)로 유효성 확인함.
      IHC 발현에 따른 하위분석에서 IHC3+군의 반응률(51.6%)이 IHC2+군(5.6%)보다 현저히 높음에 근거하여 적응증 범위(HER2 양성 IHC3+)를 제한하여 설정한 것은 타당함.
      이차 평가변수(IHC3+군)로서 반응지속기간(DoR) 14.9개월, 반응지속(16주 이상)환자 비율 84.4%, 무진행 생존기간(PFS) 7.16개월, 전체 생존(OS) 18.07개월이었음.
    - 안전성 측면에서 코호트 1에서의 담도암 환자 80명을 대상으로 분석 시, 이 약 투여 환자의 97.5%(78명)가 이상사례를 보고했으며, 가장 흔한 치료 관련 이상사례는 설사 50.0%, 주입 관련 반응 35.0%, 빈혈 23.8%, 복부 통증, ALT 증가 및 AST 증가(각각 20.0%) 등이 있음. 이 약 투여 시 3등급 이상사례가 61.3%였고, 빈혈, 설사, 고혈압, 담즙정체성 황달, ALT 증가, AST 증가, 담관 폐색, 저칼륨혈증, 폐렴 및 패혈증이 포함됨. 4등급 이상사례는 5.0%이고, 5등급 이상사례는 2.5%이었음. 자니다타맙과 관련된 치료 관련 이상사례(≥3등급)는 21.3%으로 대부분 3등급(20.0%)이었으며, 설사(5.0%), 빈혈(3.8%), 박출률 감소(3.8%), AST 증가(2.5%)순이었음.
      이 약 투여 환자에서 중대한 이상사례는 52.5%(42명) 였고, 10%에서 이 약과 관련있는 것으로 간주됨. 2% 이상 보고된 중대한 이상사례는 담즙 정체성 황달(6.3%), 담관 폐색, 폐렴 및 패혈증(각각 5.0%), 담관염 및 위 폐쇄(각각 3.8%), 무력증, 균혈증, 설사 및 황달(각각 2.5%)이었음. 이 약 투여 환자에서

사망은 총 52건(65.0%)이었음. 안전성 보고 기간 동안(마지막 자니다타맙 투여 후 30일 이내) 사망 발생은 4건(5.0%)으로 모두 자니다타맙과의 연관성이 없는 것으로 간주됨. 이 약의 투여중단을 초래한 이상사례는 2.5%(2명)로 3등급 폐염증(1.3%)과 2등급 박출률 감소(1.3%)였고, 연구자에 의해 이 약과 관련있는 것으로 간주됨.

이 약의 임부 투여에 대한 데이터는 없으나, 작용 기전을 고려 시 임부에게 투여할 경우 태아에게 위해를 유발할 가능성이 있으므로 사용상주의사항에서 임부에서 사용이 권장되지 않으며, 태아에 대한 잠재적인 위해 가능성이 있으므로 주의사항을 설정하였음.

전반적으로 핵심임상시험 분석군, 담도암 환자 대상-안전성 통합 분석군(109명), 이 약 20mg/kg 투여한 다양한 암 환자-통합분석군 및 이 약을 투여받은 모든 시험대험자 대상 통합분석군에서도 유사한 안전성 결과를 나타냈으며, HER2 억제제로서 예상되는 안전성 프로파일을 나타내었음. 이 약의 투여 일시중지, 용량 감량 또는 중단으로 관리가 가능했음에 따라, 이 약의 내약성 및 안전성은 인정 가능함.

면역원성은 해당 임상시험의 모든 코호트 대상자에서 평가가능한 85명 중 1명(코호트 1)에서 항-약물항체(ADA) 양성이 발생함. 이 약의 약동학, 임상적 유효성 및 안전성에 대한 ADA 영향을 판단하기에는 자료가 충분하지 않은 것으로 판단됨.

- 약동학적 측면에서, 이 약은 5-30mg/kg 범위에서 비선형 약동학을 보이며, 투여 용량 증가에 따라 Cmax의 기하평균은 용량 비례적으로 증가했으나 AUC0-∞의 기하평균은 용량 비례보다 높게 증가함.
  - 집단약동학 분석에서 권장 용법용량 투여 후 예측되는 이 약의 중심 분포용적(Vc)은 3.51L, 말초 분포용적(Vp)은 3.95L였음. 이 약은 이화경로에 의해 작은 펩타이드로 분해될 것으로 예상됨. 집단약동학 분석에서 권장 용법용량 투여 후 예측되는 이 약의 청소율(CL)은 0.0115L/h이었고, 추정 t1/2은 약 21일이었음.
  - 이 약의 약동학은 연령, 성별, 인종 및 체중에 따른 임상적으로 유의한 차이가 없었음.
  - 이 약의 신장애 환자를 대상으로 한 약동학 연구는 별도로 수행되지 않았음. 집단 약동학 분석에서 경증 및 중등도 신장애(eGFR 30-89mL/min) 환자에서는 임상적으로 유의한 차이가 없었음.
  - 이 약의 간장애 환자를 대상으로 한 약동학 연구는 별도로 수행되지 않았음. 집단 약동학 분석에서 경증 간장애(총 빌리루빈 ≤정상상한(ULN) 및 AST >ULN 또는 총 빌리루빈 1-1.5 x ULN 및 모든 수치의 AST) 환자에서는 임상적으로 유의한 차이가 없었음.

- 유익성-위해성 평가
  - ‘이전에 적어도 1회 이상 전신요법 치료를 받은 적이 있는 절제 불가능, 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성(IHC 3+) 담도암 성인 환자에서의 단독요법’으로서 항암제로 생명을 위협하는 질환에 해당됨. 국내에는 이러한 적응증에 대해 허가된 치료제가 없음에 따라 의학적 미충적 수요가 있음.
  - 핵심 임상시험 결과는 젬시타빈을 포함한 최소 1가지 이상의 전신 화학요법을 받았던 이력이 있는 진행성 또는 전이성 HER2-양성 담도암 단독요법 치료에 있어 이 약의 치료 효과가 확인되었으며, HER2 억제제로서 예상되는 안전성 프로파일을 나타내었으며, 모두 조절가능함. 따라서, 이 약의 유익성은 위해성을 상회하는 것으로 판단됨.
  - 다만, 제출된 핵심임상시험은 치료적 탐색 임상시험(2b상)이며, 일차 평가변수인 확인된 객관적 반응률(confirmed ORR)은 항암제의 특성상 타당한 대리결과 변수임. 또한, 단일군 임상시험을 구성하는 코호트 중 IHC 발현 수준에 따른 하위군 분석결과에 따라 적응증을 제한하여 설정함. 이에, 치료적 확증 3상 임상시험 자료(최종 임상적 결과변수 PFS) 제출을 조건으로 하는 조건부 허가 타당성에 대한 중앙약사심의위원회 자문(서면 심의 2026.1.28.~2026.2.3.) 결과, 그 적정성이 인정됨 (바이오의약품허가과-685호, 2026.2.23.).

- 이 약의 안전성 프로파일을 고려하여 위해성관리계획(시판 후 조사 포함)를 설정하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 지헤라주(자니다타맙)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): [421] 항악성종양제
- 신청 효능·효과:

  이전에 치료받은 적이 있는 절제 불가능, 국소 진행성 또는 전이성 HER2-양성(IHC 3+) 담도암(BTC) 성인 환자에서의 단독요법
- 신청 용법·용량: (일부 발췌)

  이 약의 권장 용량은 20 mg/kg으로, 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 매 2주마다 (14일마다) 정맥 주입으로 투여한다. 주입 시간은 표 1을 참고한다.

  표 1: 권장 주입 시간

투약 차수	주입 시간
1차 및 2차	120-150분
3차 및 4차	이전의 주입을 잘 견딘 경우, 90분
이후	이전의 주입을 잘 견딘 경우, 60분

  - 전처치 (주입 반응 예방)
  - 좌심실 기능 이상(좌심실박출률, LVEF)에 대한 용량 조절
  - 주입 관련 반응에 대한 용량 조절
  - 환자가 이 약의 투여를 누락한 경우, 가능한 한 빨리 예정된 용량을 투여한다. 투여 사이의 간격이 2주가 유지되도록 투여 일정을 조정한다.
  - 특수 집단 (신장애 환자, 간장애 환자, 고령자, 소아집단)
  - 투여 전 의약품 재구성 및 희석
- 약리작용 기전:

  자니다타맙은 HER2의 막곁 세포 외 영역과 이량체화 영역 2에 대한 인간화, 이중특이성, IgG1-유사 항체임. HER2와 자니다타맙의 결합은 수용체 군집의 형성 및 수용체 내재화를 유도하여 HER2의 발현을 감소시킴. 자니다타맙은 리간드 의존적 및 비의존적 종양 세포 성장을 억제함. 자니다타맙은 또한 ADCC, ADCP 및 CDC를 강력하게 활성화함.

  * 막곁 세포 외 영역 (juxtamembrane extracellular domain)
  * 이량체화 영역 2 (dimerization domain 2)

1.2. 기원 및 개발경위

- 자니다타맙(JZP598; ZW25)은 HER2를 인식하는 유전자재조합 이중 특이적 항체(bispecific Ab)로서 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2) 항원의 세포 외 영역의 겹치지 않는 2 개의 항원결정기를 인식함.

  * HER2(Human epidermal growth factor receptor 2) (상세사항 하단 참조)
- 자니다타맙은 이전에 치료받은 적이 있는 절제 불가능, 국소 진행성 또는 전이성 HER2-양성(IHC3+) 담도암 성인 환자에서 임상시험을 수행하였고, 약리 및 독성 비임상시험을 수행하였음. 위의 환자군에 대한 치료로서 우리 처 신속심사대상 지정을 받은 이력 있음.
- 국외 허가현황 : 미국 승인 (2024.11.20.)

  미국 : 희귀의약품 지정 (2019.12.18.) - Treatment of Biliary Tract Cancer
  Breakthrough Therapy Designation 지정 (20.)
  Fast track 지정 (20.)

  유럽 : 희귀의약품 지정
  (2020.11.13.) Treatment of Gastric Cancer
  (2021.07.19.) Treatment of Biliary Tract Cancer

Table 2: 담도암 치료를 위한 자니다타맙 개발 중 주요 사건

설명	서신 일자	보건 당국	참조번호
패스트 트랙 지정	2019년 12월 12일	FDA	IND142519
희귀의약품 지정	2019년 12월 18일	FDA	IND142519
혁신치료제 지정	2020년 11월 27일	FDA	IND142519
소아 대상 임상시험계획서 동의(BTC 적응증)	2022년 9월 1일	FDA	IND 142519
희귀의약품 지정	2021년 7월 19일	EU	EU/3/21/2458
BTC 적응증에 대해 소아 임상시험계획 면제 승인	2023년 9월 8일	EU	EMEA-003450-PIP01-23
혁신치료제 지정	2022년 2월 25일	CDE, NMPA	IND JXSL2000150

약어: BTC = 담도암; CDE= 의약품평가센터(중국); EU = 유럽연합; FDA = 식품의약국(미국); IND = 임상시험계획승인신청; N/A = 해당사항 없음; NMPA = 국가약품감독관리국(중국).

Draft

- Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited (이하 Jazz Pharmaceuticals)는 Zymeworks BC Inc (이하 Zymeworks)로부터 US, 유럽 및 일본을 포함한 특정 지역에서 자니다타맙에 대한 개발 및 상업화 권리를 획득하였음(2022년 10월)
  업체는 자니다타맙을 단독요법으로서 또는 다른 항신생물 치료제와 병용하도록 BTC를 포함한 HER2 발현 및/또는 유전자 증폭 암 환자의 다양한 적응증에 대해 개발 중임.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **담도암 개요**
  - **담도암 (Biliary Tract Cancer; BTC)**은 드물게, 종종 치명적인 위장관 암을 통칭하는 용어로 담관암종(CC) 및 담낭암(GBC)을 포함하며, 전체 성인 암의 약 1%를 차지함(Valle, 2017).
  - **담관 암종 (Cholangiocarcinoma, CC)은** 원발성 간암의 10 - 15%를 차지함 (Vogel, 2023). 일반적으로 해부학적 위치를 기준으로 간 내(즉 ICC) 또는 간 외(즉 ECC)로 분류되며, CC의 약 5 - 10%가 ICC이며 간 실질 내 말초 담관에서 발생함(Kodali, 2021). ECC의 대다수(60 - 70%)는 간관분기를 침범한 간문주변부 또는 "클라츠킨" 종양이며, 나머지 ECC는 원위부 총담관을 침범함.
  - **담낭암 (Gallbladder cancer, GBC)은** 담도의 가장 흔한 악성 종양으로 전 세계적으로 BTC의 80 - 95%를 차지하며, 공격적인 특성으로 예후가 좋지않음(Roa, 2014). 담낭암의 대다수는 담낭의 내부 표면에 줄지어 있는 선 세포에서 시작되는 선암종임. 담낭암의 특징은 국소 및 혈관 침습, 광범위 국소 림프절 전이, 혈관 포위 및 원위부 전이가 나타남(Zhu, 2010; Hundal, 2014; Benavides, 2015; Kanthan, 2015).
  - (발생률) 서로 다른 성별, 지역, 국가(n = 204) 및 연령(0-≥70세)에 걸친 세계질병부담 데이터베이스의 분석을 토대로 2019년 GBC 및 BTC (국제질병분류 버전 10에 따라 지정된 암 유형)의 세계 연령 표준화 발생률은 100,000당 2.49였음(Lin, 2021). GBC의 역학을 평가했을 때, 2020년에 전 세계적으로 115,949건의 GBC 증례가 있었고, 185개 국가 또는 영토에서의 GBC 발생률의 GLOBOCAN 추정치를 토대로 연령 표준화 발생률은 100,000당 1.2였음(Sung, 2021). 담도암은 다인성 과정으로 인해 발생할 가능성이 높은 이질적 질병군을 대표하며 가족성 유전적 소인 및 환경적 요인에 달려 있음(Ishiguro, 2008; Bridgewater, 2014; Marcano-Bonilla, 2016).
  - (위험인자, 분자 특성 등) CC와 GBC는 관련된 위험 인자, 분자 특성 및 발현 시점의 증상이 모두 상이함.
    · 위험인자
      - ICC 및 ECC : 간흡충인 타이간흡충(Opisthorchis viverrine) 감염.

- GBC : 담석증(담석)은 대표적인 연관 위험인자임. GBC 환자는 ICC 또는 ECC 환자에 비해 황달과 함께 나타날 가능성이 더 낮음(Valle, 2017).

· 분자 특성

- ICC 및 ECC : IDH1/2와 FGFR2의 돌연변이는 ICC 환자에서 더 흔하게 나타남(Valle, 2017; Arai, 2014). 최근 연구에서 IDH1 또는 FGFR2의 저분자 억제제의 각각의 유전자 돌연변이를 포함한 진행성 CC 환자에 대한 임상적 활성을 입증했음(Vogel, 2019; Abou-Alfa, 2019).
- GBC : HER2 증폭은 GBC에서 더욱 빈번하며, 다른 잠재적 분자 치료 표적을 나타냄(Valle, 2017). 많은 유전적 변화가 HER2를 암호화하는 유전자인 ERBB2의 증폭을 포함한 BTC와 연관이 있었음. BTC에서 가장 빈번한 변화는 표적화가 불가능한 예후 표지자(예: KRAS, p53)인 반면에 BRAF, FGFR2 및 HER2에서 발견되는 변화와 같이 덜 흔한 다른 유전적 변화는 표적화가 가능함(Benavides, 2015; Lendavi, 2020).

· BTC의 발생률 및 사망률은 증가 추세이며, 이는 주로 ICC의 발생률 증가에 기인함 (Lowery, 2018; Nakamura, 2015).

• 담도암에서 HER2 발현

- HER2는 EGFR/ErbB 계열의 일원임.
- HER 수용체 활성화는 수용체 동종 이량체 및 이종 이량체의 형성을 허용하는 입체구조적 변화를 일으켜 세포 내 신호 전달 경로의 활성화를 유발함. 이러한 경로의 과발현 및 증폭이 종양 형성의 동인이 되어 활성화된 발암성 하부 신호 전달을 일으킴.
- **HER2는 유방암 및 위암에서 잘 알려진 항-HER2 요법의 예측 생체 표지자이**며, 많은 다른 고형암도 HER2 유전자 증폭 또는 과발현을 나타냄. 중간/강한 염색의 존재로 정의되는, IHC에 따른 HER2 과발현의 유병률은 아형들 간에 차이가 있음. 평균 유병률은 **GBC** (약 19 - 25%)에서 가장 높았고, 다음으로 ECC (약 17%) 및 ICC (약 5%)였음.
- BTC 관련 많은 연구 결과에서 HER2 과발현 또는 유전자 증폭이 생물학적 중요성 또는 임상적 관련성이 있음을 제시함.

· 담관 암종 세포주에서 높은 HER2 발현은 HER2 과발현이 없는 세포주에 비해 AKT/p70S6K 경로 활성화를 통한 침습성, 운동성, 및 증식 강화를 초래했음. 또한, 형질 전환 마우스의 담낭 상피에서 HER2의 구성적 발현은 선암종의 발생으로 이어졌음.

· 잠재적 근치적 절제술을 받은 시험대상자(100명)에 대한 후향적 분석에서 HER2 양성 BTC 환자의 무진행 생존기간은 HER2 음성 환자에 비해 유의하게 더 짧았음(각각 10.6 vs 20.9개월). **높은 HER2 단백질 발현은 FISH 양성과 연관된 IHC 3+ 또는 IHC 2+로 정의되었음.** HER2 양성 환자와 HER2 음성 환자 간에 OS 중앙값에서 주목할 만하지만 통계적으로 유의하지 않은 차이가 있었지만 23.4개월 vs 55.2개월(P = 0.068)이었다.

• 담도암의 글로벌 역학

- BTC의 비율은 지리적 지역에 따라 다양하며, BTC의 발생률은 북아메리카 및 서유럽에 비해 아시아, 동유럽 및 남아메리카에서 몇 배 더 높은 것으로 알려져 있음.
  최대 38개국에서 얻은 지역 및 국가 암 등록 데이터의 분석에서 아시아, 특히 한국(ICC= 2.80, ECC=2.24), 태국(ICC=2.19, ECC=0.71) 및 일본(ICC=0.95, ECC=0.83)이 2008년부터 2012년까지 ICC 및 ECC의 100,000인년당 연령 표준화 발생률이 가장 높았음 (Florio, 2020).
- HER2 과발현/유전자 증폭의 비율은 지리적 지역에 따라 다르지 않으며 (Galdy, 2017), 표준치료에 대한 반응은 전 지역에 걸쳐 유지되는 것으로 나타남.
- BTC에서 IHC에 따른 HER2 상태를 보고한 출판 자료에 대한 공개된 체계적 문헌 고찰 및 메타분석이 38건의 연구(총 3839명의 시험대상자)에서 HER2 과발현의 평균 유병률이 26.5% (95% CI: 18.9,

34.1)으로 나타남(Galdy, 2017).

- (성별) 미국에서 2000년부터 2018년까지 보고된 성별에 따른 서로 다른 형태의 BTC 간 발생률을 비교 시, GBC 발생률은 여성에서 더 높았음(남성:여성=1:1.556). 반면에 ICC 및 ECC의 발생률은 남성에서 더 높았음 (ICC의 경우 1:0.727, ECC의 경우 1:0.667) (Jiang, 2022). 2018년 최고 BTC 발생률 및 사망률은 ICC는 남성에서, GBC는 여성에서 나타남.
- 연령 표준화 비율(Age Standardized Rate; ASR)은 유럽이 100,000당 1.8의 높은 연령 표준화 발생률과 100,000당 1.2의 연령 표준화 사망률을 보이며, 동유럽 국가들에서 더 높은 비율이 서유럽에서 더 낮은 비율로 나타남(Minicozzi, 2018; Baria, 2022).

  2019년 일본에서 BTC의 연령 표준화 발생률은 100,000당 4.1이었고, 남성이 여성보다 더 높은 발생률을 보였음(각각 100,000당 5.3 및 3.1) (Cancer Statistics, 2019). 2021년에 일본에서 전체 BTC 사망 건수는 18,172이었고 ASR 사망률은 100,000당 2.8이었음(남성의 경우 증례의 52.9%였음)(Cancer Statistics, 2021). 일본에서 환자 예후는 암 부위에 따라 다양하며, 5년 생존율이 GBC의 경우 39.8%, 간문주변부 CC의 경우 24.2%, 그리고 원위부 CC의 경우 39.1%이다. 일본에서는 새로운 증례의 > 45%가 >80세의 환자에서 진단됨(Sasaki, 2021).

• 담도암의 치료 요법

- (현재 치료방법) BTC에 관한 ESMO 및 NCCN 가이드라인에 기술된 바와 같이 림프절 절제술을 포함한 근치적(curative) 수술이 BTC의 유일한 근치적 치료 방법임.
  · 절제 후 CC 또는 GBC가 있는 환자는 카페시타빈(capecitabine)을 이용한 보조 화학요법이 고려되어야 함.
  · GBC, 간문주변부 CC, 또는 원위부 CC의 R1 절제를 받는 환자와 같이 엄선된 환자에서는 카페시타빈 보조요법 완료 후 방사선 요법이 고려될 수 있음.
  · 새로 진단된 환자의 약 15 - 40%는 근치적 목적으로 외과적 중재를 받을 수 있으며, 이러한 환자 중 다수는 질병이 재발함(Jansen, 2020). 나머지 60 - 85%의 환자는 절제 불가능한 질환이 있으며, 수술 후 질병 재발이 있는 환자는 체계적인 중재가 필요함.
  · 잠재적으로 근치적 절제술을 받는 환자들 사이에서도 재발률은 높으며, 5년 생존율이 매우 낮음. 5년 생존율이 미국암연합위원회 분류에 따라 III기 질환 환자에서 약 10%, IV기 질환 환자에서 0%로 나타나면서 진행성 또는 전이성 BTC가 특히 심각한 예후와 연관있음. OS 중앙값은 진단 시점부터 10-12개월을 거의 넘지 않음. 2차 화학요법 연구에 대한 체계적 문헌 고찰에서 제한적인 유효성(6-7개월의 OS 중앙값, 3개월의 PFS 중앙값 및 7-10%의 ORR)이 확인되었음.

- (1차 치료요법)

· BTC의 1차 전신 표준치료는 **젬시타빈과 시스플라틴(CisGem)**으로, 2건의 2상 임상시험(영국 ABC-02시험과 일본 BT22시험)에서의 젬시타빈 단독요법 대비 병용요법의 입증된 OS 유익성을 근거함. 최근 연구에서 CisGem에 PD-1 또는 PD-L1 면역 체크포인트 억제제의 추가 시, 해당 집단에서 유효성을 개선할 수 있다는 증거를 제공하였음.

· 미국 및 유럽의 현행 가이드라인(NCCN 2023, Vogel 2023)에 따라 **수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 질환이 있는 환자**에게 권장되는 1차 전신요법은 젬시타빈과 시스플라틴(CisGem)요법 또는 **CisGem요법에 PD-L1 억제제인 더발루맙을 추가하는 요법(CisGemDurva)임**. 이는 CisGem에 더발루맙의 추가로 OS 중앙값(12.8개월 vs 11.5개월), PFS 중앙값(7.2개월 vs 5.7개월), 그리고 ORR(26.7% vs 18.7%)의 개선을 입증한 제3상, TOPAZ-1 시험에서 얻은 자료에 근거함.

KEYNOTE-966 무작위배정 제3상 시험은 CisGem에 PD-1 억제제 **펨브롤리주맙의 추가**가 CisGemDurva와 유사한 생존 유익성을 제공함을 입증했음. 동 시험 결과에 따라 2023년 말에 US 및 EU에서 이 요법이 표준치료 옵션으로 승인되었음 (NCCN 2023).

- **(2차 치료요법)**

· BTC에 대한 2차 치료의 추가 차수에서 유의한 미충족 수요가 존재함. 어떤 치료법도 아직 표준_2차 치료로 확립되지 않았으며, 어떤 화학치료 요법도 우월한 것으로 입증되지 않았음. 역사적으로 화학요법들은 2차 또는 후속 치료 환경에서 그리 크지 않은 임상적 유익성을 보여 왔으며 이러한 환자들에게 유의한 독성 부담과 연관이 있음.

· EU 및 US에서 FOLFOX (폴리닌산, 플루오로우라실 및 옥살리플라틴의 화학치료 요법)는 5.3개월 대비 6.2개월로 적극적인 증상 조절 대비 그리 크지 않은 OS 중앙값 우위를 토대로 2차 환경에서 선호되는 치료임(Lamarca, 2021; Vogel, 2023; NCCN, 2023). FOLFOX는 5%의 ORR을 보인다 (Lamarca, 2014). US에서 권장되는 BTC의 2차 치료를 위한 추가 치료 옵션은 플루오로우라실과 이리노테칸(FOLFIRI), 레고라페닙, 및 리포좀 이리노테칸 + 5-플루오로우라실 + 류코보린임 (NCCN, 2023).

· 이전에 젬시타빈 및 시스플라틴으로 치료받은 경험이 있는 국소 진행성 또는 전이성 BTC가 있는 시험대상자에서의 무작위배정 제2상 시험은 mFOLFOX와 mFOLFIRI 치료 간에 유사한 유효성를 보고했음(Caparica, 2019). mFOLFOX군의 OS 중앙값은 mFOLFIRI군에서 5.7개월(95% CI: 4.7, 6.7; P = 0.677) 대비 6.3개월(95% CI: 4.4, 8.2개월)이었음. PFS는 mFOLFOX군에서 2.8개월 (95% CI: 2.3, 3.3개월), mFOLFIRI군에서 2.1개월(95% CI: 1.1, 3.1; P = 0.974)이었음. mFOLFOX군과 mFOLFIRI군에서 각각 5.9%와 4.0% (P = 0.663)의 ORR이 달성되었으며, DCR은 각각 66.7%와 64.0% (P = 0.778)였음.· 1차수 이상의 전신 화학요법에 실패한 진행성/절제 불가능한 또는 전이성 BTC가 있는 시험대상자에서의 레고라페닙 제2상 시험에서 얻은 결과를 토대로 레고라페닙이 권장됨(Sun, 2019). 이 시험은 종양 반응에 대해 평가 가능한 34명의 시험대상자를 포함했음. PFS 중앙값은 15.6주(90% CI: 12.9, 24.7)였고, OS 중앙값은 31.8주(90% CI, 13.3 – 74.3주)였으며, DCR은 56%였음. 아시아인 시험대상자만 등록시킨 한국에서 실시된 무작위배정, 공개, 제2b상 시험인 NIFTY 시험 결과 리포좀 이리노테칸 + 5-플루오로우라실 + 류코보린이 1차 CisGem 후 질병이 진행된 전이성 BTC 환자에서 PFS 중앙값을 유의하게 개선시킨 것으로 관찰되었음(Yoo, 2021; Hyung, 2023). 11.8개월의 중앙값 추적관찰 시점에 리포좀 이리노테칸 + 5-플루오로우라실 + 류코보린을 투여받은 시험대상자의 PFS 중앙값은 5-플루오로우라실 + 류코보린 단독에서 1.4개월 대비 7.1개월이었으며(HR, 0.56; P = 0.0019), 그 결과 질병 진행 위험이 44% 감소하고 HR이 0.56 (95% CI: 0.39, 0.81)인 것으로 확인되었음(Yoo, 2021). ORR은 리포좀 이리노테칸 + 5-플루오로우라실 + 류코보린을 투여받은 시험대상자에서 14.8%였음. 일본에서 플루오로피리미딘과 펨브롤리주맙은 일본 가이드라인 제3판을 기준으로 2차 치료 옵션이지만 둘 다 권고 등급 2 (등급 체계에 따라 약함; 근거 수준 C)임(Nagino, 2021).

전체적으로, 이 치료요법들은 특정 요법에 따라 약 3 - 15%의 반응률, 약 3 – 7개월의 PFS율 중앙값 및 약 6 - 9개월의 OS 중앙값과 연관이 있었음(Ayasun, 2023; Brieau, 2015; Fornaro, 2015; Lamarca, 2014; Lamarca, 2021; Valle, 2017; Yoo, 2021).

진행성 BTC의 2차 치료에 US 및 EU에서 선호되는 요법은 여전히 FOLFOX이며, 이 요법은 5%의 ORR, 32.1%에 그친 6개월 PFS율 및 6.3개월의 OS 중앙값을 나타냄.

정밀의약품

BTC의 특정 분자 아형을 표적화하는 정밀의약품은 엄선된 환자에게 유익함. IDH1 억제제인 이보시데닙(팁소보(Tibsovo))을 포함하여 승인된 정밀의약품은 질병 조절 연장(12개월째 22% PFS)을 보인 IDH1-돌연변이 BTC 환자의 비율에도 불구하고 2.4%의 낮은 ORR과 2 - 7개월의 짧은 PFS 중앙값을 제공함(Abou-Alfa, 2020a). 다수 FGFR2 억제제는 FGFR2 융합 또는 재배열 종양에서 반응률이 23 - 42%, DOR 중앙값이 7.5 - 9.7개월, 그리고 PFS 중앙값이 6.9 - 9.0개월로 임상적 유익성을 보였음(Abou-Alfa, 2020b; Goyal, 2023). 이러한 치료적 진전에도 불구하고, 암에 적절한 IDH1 또는 FGFR2 유전자 변화가 없는 BTC 환자는 치료 옵션으로서 일차적으로 화학요법 또는 지

지 요법을 받음. 이러한 환자에는 암이 HER2 발현을 보이는 환자(BTC 환자의 약 19.7 - 28.4%)가 포함되는데(Ayasun, 2023), 그 이유는 HER2와 FGFR2 또는 IDH1 이상 간에 보고된 중첩이 극히 적거나 없기 때문임(Lowery, 2018). 따라서, 이전 전신 요법에서 진행된 진행성/전이성 HER2 양성 BTC가 있는 환자에게 효과적인 치료 옵션에 대해 유의하고 긴급한 미충족 의료수요가 존재함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 지헤라주300mg(자니다타맙)의 신청 사용상주의사항 참조
  - 임신 중 이 약 사용에 관한 사람 또는 동물 데이터는 없으나, 작용 기전을 고려 시 임부에 투여할 경우 태아 손상을 유발할 수 있음. 유사계열인 다른 HER2 표적 항체에 대한 시판 후 보고에서 임신 중 투여시 양수 과소증과 폐형성 저하증, 골격 이상, 신생아 사망으로 나타나는 양수 과소증 결과로 나타나는 증례가 발생하였음.
  - 가장 흔하게 보고된 이상반응은 설사, 주입반응, 빈혈, 복통 및 피로였음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 한국인 대상 임상시험 7건 있음.
- 희귀의약품 지정 및 신속심사 지정 있음.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분: 자니타다맙(숙주: CHO DG44 유래, 벡터: PBGGPEx2.0m_ZW25_chainA_HC, PBGGPEx2.0m_ZW25_chainB_SC, PBGGPEx2.0p_ZW25_chainA’_LC)

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 숙신산디나트륨, 숙신산, 백당, 폴리소르베이트20

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 ■제제균일성)

■기타(순도, 재구성 시간, 삼투압, 수분, 폴리소르베이트20 함량)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : -70℃ ±10℃, 48개월, 차광보관

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존	-70±10℃	EVA bag	적합
가속	25±2℃/60±5%RH		제출
가혹	40±2℃/75±5%RH		제출

3.2. 완제의약품의 안정성

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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8℃	바이알, 고무마개/ 유리, 브로모부틸 고무	적합
가속시험	25±2℃/60±5%RH		제출
가혹시험	40±2℃/75±5%RH 광안정성(ICH)		제출

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 저장방법과 사용기한이 근거자료에 따라 적절히 설정되었음

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회 투여 독성 시험	사이노몰구스 원숭이	정맥 (5분 동안)	단회	0, 10, 30 (암컷, n=1~2) - 변화 없음. 전신 노출이 확인됨	×
반복 투여 독성 시험	사이노몰구스 원숭이	정맥 (1시간 동안)	28일 (주 1회, 총 4회)	0, 5, 50, 150 (암수컷, n=2) - 변화 없음.	×
			13주(8주 포함)	0, 5, 50, 150 (암수컷, n=3~7) - 변화 없음. - NOAEL 150	○
유전독성시험	ICH S6(R1)에 따라 미실시				
생식발생독성시험	미실시 사유 제출(태아에 해를 끼칠 가능성이 충분함)				
발암성	ICH S9에 따라 미실시				
기타독성시험	조직교차		in vitro	5, 20μg/ml(34개의 정상 사람 조직) - 난관(내벽), 신장(세뇨관), 췌장(샘 꽈리), 부갑상선(으뜸 세포), 태반(합포체 영양막 세포), 타액선(세관 및 샘 꽈리),	×

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
				위, 갑상선(소포 세포), 편도, 요관, 요로 방광, 및 자궁(자궁 내막) ⇒ HER2의 예상된 발현과 대체로 일치	
				1, 10μg/ml(36개의 정상사람 조직) - (10μg) 유방(선 상피), 결장(선 상피), 눈(중층 편평 결막 상피), 난관(점막 상피), 신장(세뇨관 상피), 폐(II형 폐포 세포), 부갑상선 으뜸 세포(선 상피), 이하선의 타액선(선포 상피), 뇌하수체(중간부 선 상피), 피부(표피 가시층, 모낭 외모근초 상피), 및 피지선(기저층 상피), 갑상선(여포 상피), 및 자궁(자궁 경부, 중층 편평 점막 상피) ⇒ 특이적으로 척수에 염색	○

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.1.1. 원숭이에 단회 정맥 투여후 자니다타맙의 일반 내약성 시험

- 군당 1~2마리의 암컷 사이노몰구스 원숭이에 지니다타맙을 0, 10, 30mg/kg 용량으로 단회 정맥주사(5분에 걸쳐 느린 볼루스)한 결과, 사망례 없으며, 독성 변화는 관찰되지 않아 우수한 내약성을 보이며, 전신 노출이 확인됨.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.2.1. 원숭이에 선행 4주 정맥투여 독성시험

- 군당 2마리의 암수컷 사이노몰구스 원숭이에 자니다타맙을 0, 5, 50, 150mg/kg QW로 4주(주1회) 1시간 정맥 주입으로 투여한 결과, 독성은 관찰되지 않았으며, 내약성이 우수함.

4.2.2.2. 원숭이에 8주 중간 종료를 포함한 13주 정맥내 주입 독성시험 및 8주 회복기간

- 군당 3~7마리의 암수컷 사이노몰구스 원숭이에 자니다타맙을 0, 5, 50, 150mg/kg QW로 8주(중간 부검) 및 13주(주 1회) 1시간 정맥 주입으로 투여한 결과, 특이 사항은 없으며, 무독성량(NOAEL) 및 심각한 독성이 발생하지 않는 최고 용량(HNSTD)은 150mg/kg QW임.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- (미수행) 생명공학의약품에는 적용되지 않으며(ICH S6[R1]), 일반적으로 진행성 암 환자에 사용하도록 의도된 제품에는 수행되지 않음(ICH S9) (ICH, 2009b; ICH, 2011).

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 이는 ICH S9 가이드라인(진행성 암 환자를 대상으로 한 항암제의 비임상 평가)에 의해 생식독성 및 발달 독성시험은 수행되지 않았음

(문헌 조사)

✓ (Fock, 2015; Press, 1990),) 사람 표피 성장 인자 수용체 2는 태반(Fock, 2015)을 포함한 발생 태자 및 기도(Press, 1990), 뇌 및 심장을 포함한 생명 유지 기관 내 상피 조직에서 광범위하게 발현됨.

✓ (Lee, 1995; Erickson, 1997; Chan, 2002) erbB2 유전자(HER2 단백질에 대해 암호화)의 키나아제 영역의 결손 또는 돌연변이에 동형 접합인 마우스에서 배자 발생 시험 결과 이러한 변화가 심장 및 뇌 기형으로 인해 9.5일째

에 배자 치사를 유발하는 것으로 나타남.

- ✓ (Zeng, 2009) 신장의 발생에서 HER2의 역할이 심장 및 신경계의 이상 발생으로 인해 HER2 녹아웃 마우스에서 발생하는 초기 배자 치사 때문에 광범위하게 연구되지 못함.
- ✓ (Xia, 2021; Yildirim, 2018) 공개적으로 입수 가능한 임상시험 결과보고서에 대한 문헌 검색 결과 폐 형성 저하증, 골격 이상, 및 신생아 사망으로 나타나는 양수 과소증 및 양수 과소증 후유증 증례를 초래하는 임신 중기 내지 후기 중 HER2 기능 차단 항체의 활성에 대한 몇몇 증례 보고서가 확인됨.
- ✓ (Fock, 2015; Zeng, 2009)사람 표피 성장 인자 수용체 2는 태반(Fock, 2015)과 신장(Zeng, 2009)의 발생에서 모두 대단히 중요한 것으로 나타남. 발생 태자로 모체 항체의 이행은 사람에서 임신 13주차 이후에만 발생하기 시작하며, 이는 태자가 임신 초기에 투여된 항-HER2 항체의 매우 제한된 양에만 노출될 것임을 의미함.
- ✓ (결론) 전체적으로, 관련 문헌은 태자 발생 중 HER2 기능 차단 항체의 잠재적 계열 효과를 강력하게 뒷받침하며, 따라서, Jazz는 배태자 독성이 이 약물 계열과 연관이 있다고 생각함(Module 4.2.3.5.2).
- ✓ FDA 지침 "종양 의약품: 업계용 생식독성시험 및 표시기재 권고사항 지침" (FDA, 2019)에 약술된 대로, 그리고 ICH S5 (R3) Section 1.2.2 (ICH, 2020)에 따라 실시된 이 배태자 독성 위험의 증거 가중치 평가에 근거하여, Jazz는 자니다타맙에 배태자 독성시험은 필요하지 않다고 결론을 내림.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- (미수행) 자니다타맙의 작용기전에 근거하여 자니다타맙은 발암성이 있을 것으로 예상되지 않음. 또한, 자니다타맙은 성장 인자도 면역 억제제도 아님. 따라서, 의도한 환자 집단 및 기전적 우려의 부재를 고려하여 발암성 시험은 계획되어 있지 않음(ICH S9) (ICH, 2009b).

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.2.6.1. 국소내성

- (미수행) 13주 GLP 반복투여독성시험에서, 주사 부위에서 약물 관련 영향의 증거(임상적 관찰, 육안 및 현미경적 소견)는 없었고, 따라서 국소 불내성은 없음.

4.2.6.2. 면역독성

- (미수행) GLP 독성시험에서 자니다타맙을 투여받은 원숭이는 면역 독성의 증거가 관찰되지 않음. 특히, 면역 독성에 대한 우려를 제기하는 혈액학 또는 조직 병리학 평가변수의 변화는 관찰되지 않음. 또한, 자니다타맙은 사람 말초 혈액 단핵 세포의 증식에 영향을 미치지 않았고, 이는 자니다타맙이 낮은 면역원성을 보임

4.2.6.3. 면역원성

- (미수행) 항암의약품의 비임상시험에 관한 ICH S9 지침(ICH, 2009b)에 약술된 대로 자니다타맙에 대해 일반 면역원성 시험은 수행되지 않음. 그러나, GLP 독성시험은 생명공학의약품에 관한 ICH S6(R1) 지침(ICH, 2011)에서 권고하는 대로 자니다타맙 반복투여 후 ADA 평가를 포함함. GLP 독성시험의 모든 투여 코호트에서 얻은 총 292개의 검체가 ADA에 대해 스크리닝됨. 확증적/면역 고갈 분석에서 2개의 검체가 양성임. 두 검체 모두 자니다타맙 첫 투여를 받기 전 동물에서 채취되었지만 투여 후 자니다타맙 농도는 그 각각의 군 내 다른 동물들과 동등하였으며, 이는 기존의 면역 고갈 항체가 자니다타맙에 대한 전신 노출량에 영향을 미치지 않았음을 제시함. 항-자니다타맙 항체는 스크리닝 분석에서 29 및 57일째에 5mg/kg QW 8주 투여 코호트의 수컷 1마리에서 투여 후 검출되었으나 확증적 분석에서는 그렇지 않았음. 이러한 소견은 29일째부터 50일째까지 정량한계

미만이었던 자니다타맙 농도와 상관관계가 있었음. 자니다타맙으로 치료받은 동물의 대다수가 분석의 특정 내성 수준(31.1μg/mL 자니다타맙)을 초과하는 혈청 농도를 보였다는 점에 주목해야 함; 따라서, ADA는 존재했을 수 있지만 높은 자니다타맙 농도로 인해 검출이 불가능함.

4.2.6.3. 광독성

- (미수행) ICH S9 내 지침은 단클론 항체에만 국한된 것이 아니므로 자니다타맙(단클론 항체)의 광안전성 평가의 필요성은 ICH S10 (ICH, 2012)을 토대로 평가됨. ICH S10은 광민감성이 일반적으로 저분자에 적용됨을 시사하며, 일반적으로 펩타이드 및 단백질에는 적용되지 않는다고 명시함.

4.2.6.4. 조직교차시험

4.2.6.4.1. 시험관 내에서 사람 조직을 이용한 자니다타맙의 조직 교차 반응성 시험

- 난관(내벽), 신장(세뇨관), 췌장(샘 꽈리), 부갑상선(으뜸 세포), 태반(합포체 영양막 세포), 타액선(세관 및 샘 꽈리), 위, 갑상선(소포 세포), 편도, 요관, 요로 방광, 및 자궁(자궁 내막). 염색 강도는 최소 내지 중등도(1~3)임. 자니다타맙 특이적 염색은 HER2의 예상된 발현과 대체로 일치함(Press, 1990). 공개된 문헌에서 HER2를 발현하는 것으로 확인되지 않은 양성 조직(갑상선)이 세포질 염색을 보였는데, 이는 비특이적 염색 가능성이 있음을 시사함.

4.2.6.4.2. 시험관 내에서 사람 조직을 이용한 자니다타맙의 조직 교차 반응성 시험

- 1.0 및 10.0μg/mL에서 모두 흔한 자니다타맙 특이적 염색에는 방광(요로 상피), 위(표면 점액 세포), 폐(세기관지 상피), 췌장(세관 상피), 이하선의 타액선(세관 상피), 태반(융모막 및 융모 상피), 전립선(선 상피), 피부(아포크린 한선 상피), 척수(뇌실막 상피), 편도(중층 편평 점막 및 점막하 선 상피), 요관(요로 상피), 및 자궁(자궁 경부, 선 상피와 자궁 내막, 선 상피)의 세포질 및 막 염색이 포함됨. 10.0μg/mL에서만의 자니다타맙 특이적 염색으로는 유방(선 상피), 결장(선 상피), 눈(중층 편평 결막 상피), 난관(점막 상피), 신장(세뇨관 상피), 폐(II형 폐포 세포), 부갑상선 으뜸 세포(선 상피), 이하선의 타액선(선포 상피), 뇌하수체(중간부 선 상피), 피부(표피 가시층, 모낭 외모근초 상피), 및 피지선(기저층 상피), 갑상선(여포 상피), 및 자궁(자궁 경부, 중층 편평 점막 상피)의 세포질 및 막 염색이 관찰됨. 자니다타맙 염색 양상은 다음을 제외하고 사람 조직에 대한 공개된 문헌에서 보고된 HER2의 발현과 대체로 일치함(Press, 1990; Liu, 2001): 폐(II형 폐포 세포), 뇌하수체부(중간 선 상피), 척수(뇌실막 상피), 및 갑상선(여포 상피). 척수에서 막 염색을 보였지만 혈액-척수 장벽의 존재가 자니다타맙에 대한 이러한 조직의 생체 내 노출을 제한할 것임(Rossi, 2013).

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 본 약물은 자니다타맙(ZW25)은 HER2의 막외 세포 도메인(ECD4)과 이량체화 도메인(ECD2)를 표적하는 인간화, 이중특이적, IgG1-유사항체로, HER2 유전자가 발현되는 담도암의 치료제로 허가 신청하였음.
- 본 약물은 희귀의약품으로, 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적 장기독성 소견 포함)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있음.
- 본 자료는 독성시험자료 최대 3개월 반복독성시험 및 사람 조직의 조직교차시험을 제출하였음.
- 비설치류 및 설치류로 수행해야하지만 약리학적 결과를 토대로 친화도가 높은 원숭이로만 수행한 것은 타당함.

랫드 및 마우스에서는 결합하지 않음.

- 독성시험의 경우, 사이노몰구스 원숭이에 단회투여로 10 및 30mg/kg, 반복투여로 최대 3개월 시험으로 최대 150mg/kg의 용량까지 주1회 정맥 주사함. 그 결과, 내약성은 좋았으며, NOAEL은 최고 농도 150mg/kg임. 특이사항은 관찰되지 않았음. 본 약물은 희귀의약품으로 최대 3개월 반복투여독성시험이 인정 가능함. TK 자료를 통한 노출을 통하여 안전역 마진을 확인하였을 때 임상용량과 비교한 결과, 마지막 투여후 혈액내 C_{max} 및 AUC 값을 비교함. $AUC_{0\text{-}168h}$ 값의 안전역 마진은 3개월의 원숭이의 5, 50, 150mg/kg에서 각각 0.32, 2.78, 7.3배의 안전역에 해당하며, 대략 용량 비례적으로 증가함. 또한 본 반복투여독성시험의 투여 기간은 주1회로 임상(2주마다 1회)의 투여기간보다 더 가혹하게 투여되었음.
- 유전독성시험은 ICH S6(R1) 및 ICH S9에 따라 미실시하였음.
- 생식발생독성시험은 미수행하였으며, 제출된 문헌으로 면제가 인정 가능함. 제출된 다양한 문헌에서는 HER2 녹아웃 마우스에서 발생하는 초기 배자 치사가 관찰되었으며, 임상시험 결과 보고서에서는 폐 형성 저하증, 골격 이상 및 신생아 사망으로 나타나는 양수 과소증 및 양수 과소증 후유증에 대한 몇몇 증례가 관찰되었음. 따라서, HER2 약물은 태아에 해를 끼칠 가능성이 있으며, 이로 인한 추가적인 비임상 생식발생독성연구는 필요하지 않을 것으로 사료됨. 이에 따라, 신청된 사용상의주의사항의 가임 남성 및 여성 환자에게 피임법을 사용하여 임신을 피하도록 권고하고 있음.
- 사람 조직을 이용하여 자니다타맙에 대한 발현은 HER2가 발현되는 부분으로 예상 가능한 조직이였으나, 특이적으로는 척수에서 막 염색이 관찰되었는데, 이는 제시된 문헌에서 혈액-척수 장벽(BSCB, Blood- spinal cord barrier)이 약물의 노출에 제한적인 것을 확인하였음. 또한, 임상학적으로 관찰하였을 때 특이 사항이 관찰되지 않았기에 위험성이 높아 보이지 않음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수
In vitro				
SPR에 의한 재조합 HER2 ECD에 ZW25의 종 교차 반응성 결합	재조합 사람 HER2 ECD	In Vitro	- 자니다타맙은 사람 HER2 ECD와 결합하였고 평형해리상수(K_D)는 0.74 nM임	×
분석적 초원심 분리에 의한 자니다타맙 HER2 ECD 결합 및 군집 형성 평가	재조합 사람 HER2 ECD	In Vitro	- 자니다타맙이 HER2 ECD에 trans 형태로 결합함	×
표면 플라스몬 공명에 의한 HER2 세포 외 영역에 자니다타맙의 Cis 및 Trans 결합 기전의 평가	재조합 사람 HER2 ECD	In Vitro	- 포획된 자니다타맙의 밀도 증가에 따라 관찰된 k_{off}의 감소는 자니다타맙이 trans-배열로 HER2 ECD를 결합시킴을 뒷받침함	×
흐름 세포 측정법에 의한 다양한 HER2 발현 세포주에 ZW25의 결합	사람 암 및 정상 세포주	In Vitro	- 자니다타맙은 HER2를 발현하는 사람 암세포와 결합하였고 K_D는 0.9-16.1nM임	×
흐름 세포 측정법에 의한 HER2-발현 세포주 내 ZW25의 표면 결합 및 내재화	사람 암 세포주	In Vitro	- 트라스투주맙 대비 HER2 발현 세포로 2배 더 높은 수준의 자니다타맙 내재화가 관찰됨	×
사람 암 세포주에서 자니다타맙 매개 HER2 하향 조절	사람 암 세포주	In Vitro	- 자니다타맙 치료는 시험된 모든 HER2 발현 암 세포주에서 농도 의존적으로 세포 표면 HER2의 하향 조절을 매개하였고, IC_{50}값은 0.22-3.8nM임.	×
암 세포주에서 자니다타맙 매개 세포 내 포스포-신호 전달의 억제와 총 사람 표피 성장 인자 수용체-2 하향 조절	사람 암 세포주	In Vitro	- 자니다타맙 치료는 HER2 발현 SK-BR-3 및 JIMT-1 유방암 세포에서 총 HER2, pHER3, 및 pAKT 수치가 감소되고 NCIN87 위암 세포에서 HER2, pHER2, pHER3 pEGFR,	×

			pAKT 및 pERK가 감소됨	
HER2 발현 사람 암 세포주의 자니다타맙 매개 리간드 비의존성 성장 억제	사람 암 세포주	In Vitro	- 자니다타맙은 평균 IC_{50} 값이 0.18-2.0nM로 농도 의존적인 성장 억제를 매개하였고 HER2 발현 유방(HCC2218, HCC1419, ZR-75-30, AU565, BT-474, SK-BR-3, MDA-MB-175-VII), 위(NCI-N87), 식도(OE-19) 및 폐(NCI-H2170, Calu-3) 암세포에서 생존 가능 세포를 20~66% 감소시킴	×
비임상 시험관 내 시험에서 얻은 자니다타맙 EC_{90}/IC_{90} 값	사람 암 세포주	In Vitro	- 리간드 비의존적인 성장 억제에 대한 IC_{90} 값은 0.42-24.02nM임 - EGF 의존적인 IC_{90} 값은 0.67-355.3nM임	×
HER2 발현 사람 암 세포주에서 EGF 의존성 세포 성장의 자니다타맙 매개 억제	사람 암 세포주	In Vitro	- EGF 및 자니다타맙 치료로 배양 후 세포생존율은 ZR-75-30에서 33-38%, NCI-H2170에서 43%, OE-19에서 61-66%, BT-474에서 48-76%, NCI-N87에서 91-113%로 감소함	×
사람 표피 성장 인자 수용체 2-발현 암 세포에 C1q 및 C3의 자니다타맙 매개 침착	사람 암 세포주	In Vitro	- 자니다타맙은 HER2 3 + NCI-N87 암 세포 치료 후 C1q 및 C3 침착을 촉진함	×
HER2 양성 사람 암 세포주에서 자니다타맙 매개 보체 의존성 세포독성	사람 암 세포주	In Vitro	- 자니다타맙은 평균 IC_{50} 값이 8.05-12.9nM, IC_{90} 값이 12.37-25.09nM (JZP598-IR-1535)로 농도 의존적인 CDC를 매개하였고(Figure 10 및 Table 5), HCC1954, AU565, BT-474 SK-BR-3, NCI-H2170, OE-19, 및 NCI-N87을 포함한 HER2 양성(HER2 3 +) 암 세포주에서 세포 생존율을 9~60% 감소시킴	×
표면 플라스몬 공명에 의한 사람 Fcγ 수용체에 ZW25의 결합	사람 FcγR	In Vitro	- 자니다타맙은 Fcγ 수용체와 결합함	×
HER2 발현 사람 암 세포주에서 자니다타맙 매개 항체 의존성 세포성 세포독성	사람 암 세포주	In Vitro	- 자니다타맙이 ADCC를 포함한 면역 매개 효과기 기전을 보임	×
HER2 발현 사람 암 세포주에서 자니다타맙 매개 항체 의존성 세포성 포식작용	사람 암 세포주	In Vitro	- 자니다타맙이 PBMC에서 ADCP를 매개함	×
In vivo				
SKOV-3 사람 난소 선암종 누드 마우스 이종 이식 모델에서 ZW25의 평가	암컷 무흉선 누드 마우스 (CD-1)	IV	- 자니다타맙은 1, 3, 10mg/kg에서 각각 6%, 53% 및 78%만큼 SKOV-3 이종 이식의 용량 의존적 종양 성장 억제를 매개함.	×
아시아 위암 PDX 모델 GXA 3054에서 ZW25의 생체 내 유효성	암컷 무흉선 누드 마우스 (NMRI-Foxn1^{nu})	IV	- 자니다타맙 치료는 평균 종양 용적을 베이스라인에 144mm^{3}에서 35일째에 7.8mm^{3}로 감소시킴	×
사람 췌장암 모델 ST803에서 ZW25의 평가	암컷 무흉선 누드 마우스 (Crl:NU(NCr)-Foxn1^n, START)	IV	- 자니다타맙은 HER2 음성 이종이식모델에서 효과를 입증하지 못함.	×
(2) 2차 약력학				
시험 항목	**시험계**	**투여 경로 및 기간**	**시험성적**	**GLP 준수**
- 미수행				

5.2. 효력시험

5.2.1.1. HER2 ECD에 대한 자니다타맙의 친화도

- 자니다타맙은 HER2와 결합하며, 특히 사람과 원숭이에서 유사한 결합 친화도를 보이며, 이 결과를 근거로 비임상 시험은 원숭이가 가장 적합하다고 보임. 그 외의 결과로 개는 사람 및 원숭이에 비해 낮은 결합을 보이며, 랫드 및 마우스는 결합하지 않음.

5.2.1.2. 혼합물에서 형성된 HER2 Ab 복합체의 크기와 분포 분석

- 자니다타맙은 HER2 ECD와 혼합하여 초원심분리로 분석한 결과 큰 HER2 ECD:zani 다중복합체(2:2, 3:3, 4:4 복

합체)를 형성함. 2:1보다 큰 다중체 복합체 형성은 자니다타맙이 HER2 ECD에 trans 형태로 결합한다는 것을 보여줌.

5.2.1.3. 자니다타맙은 Trans 배열로 HER2 ECD를 결합

- PR 분석 결과는 k_{off}가 포획된 자니다타맙의 밀도 증가 및 자니다타맙 전구체 Ab (8배 더 낮은 친화도의 항-ECD2 결합팔이 있음)에 따라 감소한 반면, 트라스투주맙의 수용체에서의 해리 상수 k_{off}는 시험된 모든 표면 밀도에서 일정하게 유지됨을 보여줌. 자니다타맙 및 자니다타맙 전구체에서는 Ab 포획 농도의 증가에 따른 k_{off} 감소의 결과로서 겉보기 K_D의 감소(결합 친화도 증가)가 관찰되었지만 트라스투주맙에서는 그렇지 않음. 트라스투주맙, 자니다타맙, 또는 자니다타맙 전구체에서 수용체와 약물 결합의 속도 상수(k_{on}) 변화는 관찰되지 않음

5.2.1.4. 자니다타맙은 HER2 발현 세포와 결합

- 자니다타맙은 HER2를 발현하는 사람 암세포와 결합하였고 K_D는 0.9-16.1nM임. 자니다타맙의 최대 결합(B_{max})은 트라스투주맙보다 1.4-1.7배 더 높음.

5.2.1.5. 자니다타맙은 HER2 발현세포에서 내재화

- 트라스투주맙 대비 HER2 발현 세포로 2배 더 높은 수준의 자니다타맙 내재화가 관찰됨. 세포에 대한 자니다타맙 결합은 트라스투주맙보다 2배 더 높았고, 이는 결합 실험과 유사함.

5.2.1.6. 자니다타맙은 암세포주에서 HER2 하향 조절을 매개

- 자니다타맙 치료는 시험된 모든 HER2 발현 암 세포주에서 농도 의존적으로 세포 표면 HER2의 하향 조절을 매개하였고, 반응/결합이 50% 감소하는 억제제의 평균 농도(IC_{50})값은 0.22-3.8nM임. 자니다타맙 치료 후 세포 표면 HER2 하향 조절은 시험된 모든 HER2 발현 암 세포주에서 Ab 치료가 없는 대조군 대비 27‑79%임. 트라스투주맙+퍼투주맙 치료 후 세포 표면 HER2 하향 조절은 Ab 치료가 없는 대조군 대비 25-75%였고 IC_{50} 값은 시험된 모든 HER2 발현 암 세포주에서 0.09~4.0nM임. 트라스투주맙+퍼투주맙 치료는 SK-BR-3 및 BT-474에서 자니다타맙보다 세포 표면 HER2가 더 많이 감소함. 트라스투주맙+퍼투주맙은 JIMT-1, ZR-75-1, MCF7 및 MDA-MB-175-VII 세포에서 자니다타맙 치료 대비 유사한 수준으로 세포 표면 HER2가 감소함. 자니다타맙 치료는 높은 내지 낮은 수준의 HER2를 발현하는 암 세포주에서 세포 표면 HER2의 하향 조절됨. 자니다타맙 치료 후 HER2의 하향 조절은 세포 표면 HER2의 자니다타맙 매개 내재화와 일치함.

5.2.1.7. 자니다타맙은 암 세포주에서 세포 내 인 신호 전달을 억제하고 총 HER2 수치를 하향 조절함

- 자니다타맙 치료는 HER2 발현 SK-BR-3 및 JIMT-1 유방암 세포에서 총 HER2, pHER3, 및 pAKT 수치가 감소되고 NCIN87 위암 세포에서 HER2, pHER2, pHER3 pEGFR, pAKT 및 pERK가 감소됨.

5.2.1.8. 자니다타맙은 HER2 발현 세포에서 세포 성장을 억제함

- 자니다타맙은 HER2 발현 유방, 위, 식도, 및 폐암 세포주의 리간드 비의존적인 성장 억제를 매개함.

5.2.1.9. 자니다타맙은 HER2 발현 세포에서 표피 성장 인자 의존적 세포 성장을 억제함

- 자니다타맙은 HER2 발현 암 세포주의 EGF 의존적 세포 성장을 억제함.

5.2.1.10. 자니다타맙 치료는 HER2 양성(HER2 3+) 암 세포주에서 보체 의존성 세포독성(CDC)을 매개함

- HER2가 발현하는 수준(3+, 2+, 1+, 0)이 다른 암세포주에 각 자니다타맙, 트라스투주맙, 퍼투주맙, 트라스투주맙+퍼투주맙, 팔리비주맙(대조군))을 첨가한 후 배양된 후 보체(25% Human serum complement)를 첨가하여 CDC 기전을 매개하는지 확인하고 IC_{50} 및 세포성장율을 확인하였음. HER2 발현 암세포주에서 IC_{50}값은 8.05~12.9nM 이며, 세포생존율은 9.45~59.7%로 관찰되었으며, HER2 3+에서만 관찰되었음. 또한 자니다타맙은 C1q의 결합이 고전적인 보체 경로를 개시하고 결국 CDC로 이어짐. 팔리비주맙, 퍼투주맙, 트라스투주맙 및 트라스투주맙+퍼스트주맙(병용요법)에서는 CDC를 유도하지 않음.

5.2.1.11. 자니다타맙 치료는 HER2 발현 암 세포주에서 항체 의존성 세포성 세포독성(ADCC)을 매개함

- 자니다타맙은 NCI-N87 (HER2 3+) 세포에서 최대 반응의 50%를 나타내는 유효 농도(EC_{50}) 범위가 0.097-0.89nM, 최대 반응의 90%를 나타내는 유효 농도(EC_{90}) 범위가 0.77-14.81nM이며 최대 백분율 세포 세포독성 범위가 18-32%로 농도 의존적인 ADCC를 매개함. 자니다타맙은 0.059-0.24nM의 EC_{50} 범위와 0.73-1.23nM의 EC_{90}으로 ADCC를 매개하였고, 최대 세포 세포독성은 SK-BR-3(HER2 3 +) 세포에서 29-40%임. 자니다타맙은 JIMT-1(HER2 2 +/증폭) 세포에서 3명의 PBMC 공여자 중 2명에서 농도 의존적인 ADCC를 매개함. 자니다타맙에 허용 가능한 곡선 적합도는 1명의 공여자에서만 JIMT-1 (HER2 2 +/증폭)에서 0.098nM의 EC_{50}, 95% 신뢰구간(CI) (0.029, 0.21) 및 1.17nM의 EC_{90} (JZP598-IR-1535), 21%의 최대 세포 세포독성, 95% CI (19, 23)를 산출함. HER2 음성 MDA-MB-468 세포주에서 자니다타맙 또는 어떤 시험물질에 의해서도 ADCC는 관찰되지 않음. 자니다타맙 치료는 사람 PBMC 효과기 세포의 존재 하에 HER2 발현 암세포의 ADCC를 매개함.

5.2.1.12. 자니다타맙 매개 항체 의존성 세포성 포식작용(ADCP) 암세포

- 자니다타맙은 NCI-N87(HER2 3+), SK-BR-3 세포(HER2 3+) 및 JIMT-1 세포(HER2 2+)의 농도 의존적인 ADCP를 입증함. 자니다타맙은 NCI-N87 세포에서 0.023-0.35nM의 EC_{50} 범위와 0.08-3.05nM의 EC_{90} 범위, 5-18%의 최대 포식작용 범위로 ADCP를 매개함. 자니다타맙은 3번의 별도 실험에서 JIMT-1 세포의 ADCP를 매개하였지만, 3번의 실험 중 2번만 0.26-0.28 nM의 EC_{50} 범위와 0.71-5.99nM의 EC_{90} 범위, 3-6%의 최대 포식작용 범위로 허용 가능한 곡선 적합도를 산출함. 트라스투주맙, 퍼투주맙, 트라스투주맙과 퍼투주맙의 병용은 NCI-N87 및 SK-BR-3 세포에서 자니다타맙과 유사한 농도 의존적인 ADCP를 입증함. 트라스투주맙과 퍼투주맙의 병용은 JIMT-1 세포에서 자니다타맙과 유사한 농도 의존적인 ADCP를 입증함. HER2 음성 MDA-MB-468 세포에서 어느 시험물질에 의해서도 ADCP는 관찰되지 않았음. 자니다타맙 치료는 사람 PBMC 유래 대식 세포 효과기 세포의 존재 하에 HER2 발현 암세포의 ADCP를 매개함.

5.2.1.13. 누드 마우스에 대한 HER2 3+ SKOV-3 난소암 세포주 이종 이식모델에서 자니다타맙의 용량 반응

- 난소암 세포주 이종 이식모델에서 자니다타맙을 0.1~10mg/kg까지 4주 동안 주2회 정맥 투여한 결과, 난소 암세포주 이종 이식모델에서 용량 의존적으로 종양 성장을 억제함.

5.2.1.14. 누드 마우스에 대한 HER2 3+ GXA 3054 위암 환자 유래 이종 이식모델에서 자니다타맙의 유효성

- 위암 세포주 이종 이식모델에서 자니다타맙, 트라수투주맙 및 hIgG을 30mg/kg으로 5주 동안 주 2회 정맥투여한 결과, 자니다타맙을 처리한 군이 트라스트주맙에 비해 높게 종양 성장을 억제함.

5.2.1.15. 누드 마우스에 대한 HER2 0 췌장암 환자 유래 이종 이식모델에서 자니다타맙의 유효성

- 자니다타맙 단독요법은 이 모델에서 사람 IgG 대조군 대비 종양 성장을 약화시키거나 숙주 생존을 연장시키는 유의한 능력을 입증하지 못했으며, 이는 자니다타맙의 유효성이 HER2 특이적임을 제시함.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

안전성 약리학					
시험 항목	**시험계**	**투여 경로 및 기간**	**시험성적**	**GLP 준수**	**study #**
ZW25 또는 대조 항체에 의해 유도된 사람 말초 혈액 단핵 세포의 증식	사람 말초 혈액 단핵 세포	Ex Vivo	– 자니다타맙의 자극 지수는 사람 혈청 알부민과 통계적으로 비슷함	×	ZW25-34

5.3.1. 자니다타맙이 말초 혈액 단핵 세포의 증식에 미치는 영향

- ex vivo 실험으로 자니다타맙에 대한 사람 PBMC의 증식 반응을 측정하여 잠재적인 면역원성을 측정하고 음성 대조군 및 항-HER2 항체와 비교한 결과, 자니다타맙은 사람 혈청알부민과 비슷한 수치로 보이며, 낮은 면역성을 확인하였음.

5.3.2. 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계, 신장/비뇨계

- 사이노몰구스 원숭이에서의 GLP 독성시험에 적절한 안전성 약리 평가 변수가 포함됨. 치료 관련 변화는 명백하지 않음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

5.4.1.1. 단회 정맥 내 주사 후 암컷 사이노몰구스 원숭이에서 자니다타맙의 약동학 및 일반 내약성 시험

- 자니다타맙이 0, 10, 30mg/kg의 용량으로 IV 주사(5분에 걸쳐 느린 볼루스)로 투여한 결과, 반감기는 각각 65.5h, 114h, C_{max} 및 AUC는 용량비례적보다 더 크게 증가함.

5.4.1.2. 자니다타맙: 사이노몰구스 원숭이에서의 선행 4주 정맥 내 주입 독성시험

- 자니다타맙은 0 (용매 대조군), 5, 50 150mg/kg의 용량으로 4주(1, 8, 15 및 22일째) 동안 주 1회 1시간 IV 주입으로 투여한 결과, T_{max}는 투여군에서 1.5시간, 반감기는 각각 94.2h, 207h, 169h, C_{max} 및 AUC는 용량비례적보다 더 크게 증가함.

5.4.1.3. 사이노몰구스 원숭이에서 8주 중간 종료를 포함한 13주 정맥 내 주입 독성시험 및 8주 회복 기간

- 이 시험은 두 단계로 나뉘어 1단계(8주 투여 코호트 [중간 부검/종료]; 군 1 – 4)에는 원숭이가 8주 치료를 받고, 2단계(13주; 군 5-8)에는 원숭이가 13주 치료를 받음. 8 또는 13주 단계 모두 투여 7일 후에 종료된 실험동물(주요 실험동물)과 8주 무치료 기간 후에 종료된 회복 동물을 포함함. 50일째, 5, 50, 150mg/kg에서 반감기는 각각 112h, 99.7h, 175h이며, C_{max} 및 AUC는 용량비례적으로 증가함. 85일째, 5, 50, 150mg/kg에서 반감기는 각각 117h, 130h, 215h이며, C_{max} 및 AUC는 용량비례적으로 증가함. 따라서, 긴 반감기와 매주 투여에 따라 축적이 있음.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- (미수행) 원숭이는 유일한 관련 비임상 반응자 종임. PK 및 자니다타맙과 사이노몰구스 원숭이 및 사람 조직으로 실시한 GLP 생체 외 조직 교차 반응성 시험의 결과에 근거하여 자니다타맙의 생체 내 분포를 조사하기 위한 별도의 시험은 필요하지 않은 것으로 판단됨.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- (미수행) CL은 분해 대사 경로, 예를 들어 작은 펩타이드 및 아미노산으로 분할을 통해 매개되는 것으로 나타났기 때문에 단클론 항체의 생체 내 대사를 조사하기 위한 별도의 대사 시험은 필요하지 않은 것으로 판단됨 (Tabrizi, 2006). 생체 내 변환 시험은 ICH S6(R1) (ICH, 2011)에 따라 생물의약품에 요구되지 않음. 자니다타맙의 활성 대사체는 이 분자 계열의 생물학적 분류 및 예상되는 대사 경로로 인해 예상되지 않음. 따라서, 자니다타맙에 대해 사람 대사체에 대한 시험은 실시하지 않음.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- (미수행)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 자니다타맙은 HER2와 결합하며, 특히 사람과 원숭이에서 유사한 결합친화도를 보이며, 이 결과를 근거로 비임상 시험은 원숭이가 가장 적합하다고 보임. 그 외의 결과로 개는 사람 및 원숭이에 비해 낮은 결합을 보이며, 랫드 및 마우스는 결합하지 않음.
- 자니다타맙은 HER2 ECD에 trans 형태로 안정적으로 결합함.
- 자니다타맙의 B_{max}는 트라스투주맙에 비해 높은 결합수를 보임. KD는 자니다타맙 및 트라스트주맙에서 높은 결합을 보임.
- 또한, 자니다타맙은 HER2 발현세포에서 트라스주맙보다 2배 높은 내재화가 관찰되었고 암세포주에서 HER2를 하향 조절하였음.
- 자니다타맙은 암 세포주에서 세포 내 인 신호(pHER2, pHER3, pEGFR, pAKT, pERK) 전달을 억제하는 것을 확인함.
- 자니다타맙은 Fcγ 수용체 및 보체 단백질과 결합하며 HER2 발현 세포주에서 용량 의존적인 CDC, ADCC, 및 ADCP를 유도함.
- 자니다타맙 치료는 동형 대조군에 비해 HER2 3+ SKOV-3 난소암 이종 이식 및 GXA-3054 위암 환자 유래 이종 이식 모델의 종양 성장을 억제함.
- 자니다타맙의 IV 용량이 5~150mg/kg으로 증가함에 따라, 혈청 노출량은 사이노몰구스 원숭이에서 대략 용량 비례적으로 증가함. 3개월 반복투여독성시험에서 50일째, 5, 50, 150mg/kg에서 반감기는 각각 112h, 99.7h, 175h 이며, C_{max} 및 AUC는 용량비례적으로 증가함. 85일째, 5, 50, 150mg/kg에서 반감기는 각각 117h, 130h, 215h이며, C_{max} 및 AUC는 용량비례적으로 증가함. 따라서, 긴 반감기와 매주 투여에 따라 축적이 있음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

• 국외 허가 당시 제출 자료임을 입증할 수 있는 자료 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

• 임상 개발 프로그램 (1상 2건, 2b상 1건, 3상 1건 및 EAP)

ZANIDATAMAB STUDY ABBREVIATIONS

Full study #	Abbreviations	NCT#	Phase
ZWI-ZW25-101	Study 101	NCT02892123	Phase 1
ZWI-ZW25-102	Study 102	N/A[a]	Phase 1
ZWI-ZW25-203	Study 203	NCT04466891	Phase 2b, pivotal
ZWI-ZW25-EAP	EAP	NCT04578444	N/A[b]
JZP598-302	Study 302	NCT06282575	Phase 3

Abbreviations: EAP = expanded access protocol; N/A = not applicable; NCT = National Clinical Trial number (United States).
[a] Conducted in Japan only.
[b] Compassionate use protocol.

- 안전성·유효성 핵심 임상시험 : ZWI-ZW25-203 (Study 203)
- 안전성·유효성 보조적 시험 : ZWI-ZW25-101 (Study 101)
- 제한된 단독요법 안전성 자료를 제공하는 보조적 시험 : ZWI-ZW25-102 (Study 102)

• **해외 임상자료 특징 : 등록 아시아인 비율 높음**

- 핵심 Study 203는 시험대상자 구성 비율이 가장 큰 지리적 지역은 **아시아(62.5%)** 및 북아메리카(22.5%)로 미국, 캐나다, 스페인, 프랑스, 영국, 이탈리아, 칠레, 중국 및 한국의 시험기관에서 시험대상자 등록됨. Study 101은 미국, 캐나다 및 한국에서 시험대상자 등록됨. 두 시험에서 모두 관심대상 코호트들에서 대부분의 시험대상자는 여성(Study 203 Cohort 1에서 56% 및 Study 101 BTC Cohort에서 64%) 및 **아시아인** (Study 203 Cohort 1에서 **65%** 및 Study 101 BTC Cohort에서 **68%**)이었음. 이러한 인구통계학적 특성은 목표 적응증 BTC 환자 집단을 대표하며, BTC는 아시아인 집단에서 더 높은 유병률을 나타냄.
- 전 세계적으로 다기관에 등록된 시험대상자들은 대체로 계획서의 지시에 따라 US 및 EU와 유사한 지지 요법을 받았음. 시험대상자가 받은 선행 및 후속 암 치료에 대한 검토 결과는 일반적으로 BTC, 그리고 특히 HER2 양성 BTC를 치료하는 데 사용되는 치료와 매우 유사했음. 아시아와 기타 지역 간 결과를 비교 시, 유효성 결과 및 안전성 프로파일은 유사함. 다만, 병합 단독요법 안전성 집단에서 아시아인 하위군에 비해 백인 하위군에서 설사 발생률이 더 높았음.
  전체적인 지지 요법은 한국에서 예비 투약으로 쓰이는 H1 차단제와 중국에서 사용되는 더 많은 자연 요법 치료제의 선택을 제외하고 거의 동일했음. 따라서, Study 203은 아시아인 시험대상자들이 많이 참여했지만, 결과는 다른 인종 집단들에도 일반적으로 적용되어야 함.
- 자니다타맙의 PK는 다른 치료 항체에서 관찰된 특성과 일치함. PopPK 분석 결과, 인종은 자니다타맙의 PK에 영향을 주는 공변량으로 확인되지 않았음.

6.3. 생물약제학시험

• 시판용 지헤라주는 자니다타맙 300mg을 포함한 멸균, 동결건조, 일회용, 보존제 불포함한 무색 투명한 바이알임. 동결 건조 완제품은 흰 색 분말로 멸균 주사용수로 재용해(reconstituted)하며, 재용해 용액은 무색에서 미황색의 투명 내지 약간 유백광을 띄는 액체로 가시적인 미립자 물질은 포함되지

않으며 실용량은 6.0 mL임. (2.3.P.1 참조)

- 자니다타맙 제제는 개발 중 2개의 다른 제제로 사용되었음. 임상시험의 PK 및 면역원성 비교 분석과 포괄적 비교 동등성시험을 통해 2세대 완제 의약품과 1세대 완제 의약품이 동등함을 입증하였음.
  - 1세대 : 액상 제제, 비임상 개발 프로그램 및 초기 임상시험 (Study 101)
  - 2세대 : 동결건조 제제, 후기 단계 임상 개발 프로그램 (Study 203 포함), 상업용으로 사용
- 1세대와 2세대 제제 간 비교 동등성은 Study 101 및 Study 203에서의 PK 및 ADA 평가 결과에 근거함. (안유 자료; 2.7.2.)
- 자니다타맙 정맥주입 주사는 핵심 2상 임상에서 50mg/mL 자니다타맙 동결건조 바이알 제제 (300mg, 6mL) 주사제로 재용해 후 희석하여 사용됨. 허가 신청 제형은 50mg/mL 자니다타맙 동결건조 바이알 주사제로 핵심 2상 임상시험에서 사용된 제형과 동일함.
- BTC 환자에서의 자니다타맙의 약동학 프로파일은 2건의 임상시험 (Study 101 및 Study 203)에 근거함. 분석 결과, 2건의 임상시험에서 동일한 용법용량으로 투여된 2가지 자니다타맙 제제의 전체 PK 및 면역원성 프로파일은 동등하였음. (각각의 PK 프로파일 및 면역원성 결과는 임상약리시험 파트 참조)
- 전체 시험을 통한 결과의 비교 분석
  - PK 및 면역원성의 비교는 20 mg/kg Q2W 자니다타맙 1세대(Study 101의 Part 2에서 비-GEA 암이 있는 자) 또는 2세대(Study 203)를 투여받은 시험대상자에서 이루어짐.
  - 자니다타맙 노출(AUC0-t)이 비-GEA 암이 있는 시험대상자보다 GEA가 있는 시험대상자에서 19.8% 더 낮게 관찰되었기 때문에, 비교는 Study 101에서 비-GEA 암 환자의 자료만 포함하였음.
  - Study 101 및 203에서 자니다타맙 첫 IV 투여 후 자니다타맙의 PK(Cmax, AUC 및 t1/2)를 평가 시, 1세대(Study 101)와 2세대(Study 203) 간 시간에 따른 자니다타맙 농도는 유사하였음.
  - 면역원성 분석 결과, 자니다타맙 1세대(Study 101)과 2세대(Study 203) 간의 ADA 양성이 나타난 환자 비율에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았음.
    자니다타맙 1세대(Study 101)의 시험대상자 183명 중 투여 후 ADA 양성은 3명 (1.64%)
    자니다타맙 2세대(Study 203)의 시험대상자 85명 중 투여 후 ADA 양성은 1명 (1.18%)

6.4. 임상약리시험

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

- Study ZWI-ZW25-101(Study 101) 및 Study ZWI-ZW25-203(Study 203) 기반

시험	단계	시험대상자	투여용법/투여기간	시험결과
보조 임상시험 **(1세대 제제)**				
ZWI-ZW25-101	1	임상적 이익이 있는 것으로 알려진 모든 치료를 받은 후 진행한 국소 진행성(절제 불가능) 및/또는 전이성 HER2 발현 암 Part 2 BTC Cohort :	단일요법 20 mg/kg IV Q2W 0.9% 식염수에 IV 주입을 통해 투여 Part 1:	**(PK 분석군) ; 파트 1 46명, 파트 2 146명** DCO 날짜가 임상 데이터베이스에 대해 2022년 1월 14일 및 PK/ADA 자료에 대해 2021년 11월 1일로, 중간 CSR에 결과가 보고 **1) 파트 (용량 증량)** 평균 t½은 용량 수준이 5 mg/kg에서 30 mg/kg으로 증가함에 따라 증가했으며, 이는 자니다타맙의 TMDD로 인한 것일 수 있다. 첫 투여 후, 자니다타맙 Cmax의 기하 평균은 용량이 증가함에 따라 용

		HER2 IHC 3+ 또는 IHC 2+/ FISH+	단독요법 • 5, 10 및 15 mg/kg IV QW • 20, 25 및 30 mg/kg IV Q2W • 30 mg/kg IV Q3W Part 2b: 단독요법 • 10 mg/kg IV QW • 20 mg/kg IV Q2W Part 3a:병용요법 • 20 및 25 mg/kg IV Q2W • 30 mg/kg IV Q3W	량에 비례했으나, 총 전신 노출(AUC0-∞)은 용량이 증가함에 따라 용량에 비례하는 수준보다 컸다. 기하 평균 전신 노출(AUC0-t)은 낮은(5 mg/kg QW) 용량에서 용량에 비례하는 수준보다 작았는데, 이는 TMDD로 인한 것일 수 있다(5 mg/kg 용량의 자료는 이 코호트에 시험대상자가 3명뿐이므로 주의하여 해석해야 한다). 시험한 모든 용량 및 투여 용법에 대해 기하 평균 Ctrough가 시간에 따라 증가했다. 항정상태에서 10 mg/kg QW, 20 mg/kg Q2W, 30 mg/kg Q3W 투여 용법은 비슷한 평균 Ctrough를 보였다. 20 mg/kg Q2W에 대해 항정상태에서 축적 지수는 **2.7**이었다. **2) 파트 (용량 확장)** 첫 투여 후 자니다타맙 평균 농도-시간 프로파일 및 평균 t½, CL, Cmax, AUC0-t, AUC0-∞는 암 유형 전반에서 비슷했으나, GEA는 예외로, 더 낮은 노출이 관찰되었다. Q2W 투여된 20 mg/kg에서 자니다타맙의 첫 투여 후 t½은 NCA 분석에 기반할 때 적응증에 걸쳐 6.8~10.2일 범위였다. 모든 적응증에 대해 Ctrough가 시간에 따라 증가했다. 항정상태에서, 각 암 유형 코호트에서 시험대상자의 자료가 비슷한 Ctrough를 보였다. 자니다타맙 20 mg/kg Q2W 투여 후, 항정상태에서 축적 지수는 적응증에 걸쳐 1.7~3.3 범위였다. **파트 1** **Table 2: Study 101 파트 1: 첫 투여 후 자니다타맙 약동학 매개변수(기하 평균[%CV]) (PK 분석군)** 자니다타맙 투여 용법 | N | C_{max} (μg/mL) | C_{trough} (μg/mL) | AUC_{0-t} (day*μg/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (day*μg/mL) | $t_{½}$ (day) | V_z (mL/kg) | CL (mL/h/kg) 5 mg/kg QW | 3 | 105.3 (6.9) | 15.3 (67.9) | 348.0 (9.6) | 443.4 (22.2) | 3.6 (32.3) | 59.2 (9.7) | 0.5 (22.2) 10 mg/kg QW | 5 | 223.6 (16.9) | 73.4 (18.1) | 854.5 (14.7) | 1502.9 (20.6) | 6.0 (23.7) | 58.0 (18.7) | 0.3 (20.6) 15 mg/kg QW | 7 | 275.7 (35.6) | 86.9 (40.1) | 1044.6 (43.8) | 1776.7 (47.3) | 5.5 (38.5) | 67.4 (47.8) | 0.4 (47.3) 20 mg/kg Q2W | 6 | 439.4 (15.5) | 54.3 (40.6) | 2182.7 (20.1) | 2733.5 (20.7) | 6.1 (29.4) | 64.6 (33.2) | 0.3 (20.7) 25 mg/kg Q2W | 3 | 438.2 (2.4) | 74.8 (14.7) | 2319.7 (4.0) | 3183.5 (10.9) | 7.6 (29.0) | 86.1 (18.5) | 0.3 (10.9) 30 mg/kg Q2W | 4[a] | 541.5 (13.4) | 116.8 (11.6) | 2970.8 (15.1) | 4639.2 (11.2) | 9.6 (18.0) | 89.5 (16.0) | 0.3 (11.2) 30 mg/kg Q3W | 10[b] | 629.9 (19.9) | 108.1 (15.7) | 4932.5 (19.6) | 6707.0 (16.2) | 11.1 (14.5) | 71.4 (23.1) | 0.2 (16.2) **Table 3: Study 101 파트 1: 자니다타맙 축적 지수(PK 분석군)** 자니다타맙 투여 용법 | N | $R_{Ctrough3\_1}$ | $R_{Ctrough3\_1}$ | $R_{Ctrough6\_1}$ 5 mg/kg QW | 3 | 2.2 (16.3) | 3.2 (25.0) | 3.8 (22.8) 10 mg/kg QW | 6 | 2.0 (34.6) | 2.6 (47.0) | 3.9 (54.5) 15 mg/kg QW | 6 | 1.6 (14.6) | 2.1 (15.3) | 2.7 (17.7) 20 mg/kg Q2W | 6 | 1.8 (65.3) | 1.8 (58.0) | 2.7 (88.5) 25 mg/kg Q2W | 3 | 1.6 (15.8) | 1.4 (33.8) | 2.2 (60.6) 30 mg/kg Q2W | 4 | 1.5 (10.2) | 1.7 (16.2) | 1.8 (41.8) 30 mg/kg Q3W | 각주 참조[a] | 1.3 (21.0) | 1.5 (24.2) | – **파트 2**

				Table 4: Study 101 파트 2: 적응증별로 20 mg/kg Q2W 첫 투여 후 자니다타맙 약동학 매개변수(기하 평균[%CV])(PK 분석군) 암 유형 / N / C_{max} (μg/mL) / C_{trough} (μg/mL) / AUC_{0-t} (day*mg/mL) / $AUC_{0-\infty}$ (day*mg/mL) / $t_{½}$ (day) / V_z (mL/kg) / CL (mL/h/kg) GEA / 5 / 364.5 (21.1) / 50.3 (28.5) / 1801.6 (14.2) / 2331.8 (13.0) / 6.8 (15.6) / 84.6 (16.8) / 0.4 (13.0) GEA 외 / 21 유방 / 16 / 416.4 (20.8) / 71.4 (35.0) / 2336.2 (18.9) / 3120.7 (23.9) / 7.1 (23.7) / 65.4 (19.3) / 0.3 (23.9) CRC / 2 / 397.7 (24.2) / 79.0 (25.6) / 2380.2 (38.9) / 3331.3 (25.8) / 8.1 (31.6) / 69.9 (61.0) / 0.3 (25.8) BTC / 1 / 467.6 (NE) / 104.2 (NE) / 2362.5 (NE) / 3744.9 (NE) / 9.2 (NE) / 70.9 (NE) / 0.2 (NE) 기타 모든 유형 / 2 / 480.3 (49.4) / 115.2 (30.3) / 2688.8 (40.2) / 4440.4 (20.7) / 10.2 (39.5) / 66.2 (63.9) / 0.2 (20.7) **Table 5: Study 101 파트 2: 적응증별로 자니다타맙(20 mg/kg Q2W) 축적 지수(기하 평균[%CV])(PK 분석군)** 질병 유형 / N / $R_{Ctrough2\_1}$ / $R_{Ctrough6\_1}$ 유방 / 15 / 1.3 (48.3) / 1.7 (33.4) GEA / 15 / 1.3 (84.5) / 2.3 (48.7) CRC / 19 / 1.9 (60.1) / 3.3 (69.8) 담도 / 11 / 1.7 (37.1) / 2.9 (53.2) 기타 모든 유형 / 26 / 1.4 (38.4) / 2.1 (39.5)
핵심 임상시험 **(2세대 제제)**				
ZWI-ZW25-203 (코호트 1) (N=80) (코호트 2) (N=7)	2b	HER2 유전자 증폭, 수술 불가능, 진행성 또는 전이성 BTC (ICC, ECC, GBC 포함) 만 18세 이상 Cohort 1: **HER2 발현 IHC 2+ 또는 3+ 및 ISH+** 목표 100명 코호트 1: 75명 코호트 2: 25명 등록, 분석 87명 코호트 1: 80명 코호트 2: 7명	단일요법 20 mg/kg IV Q2W (1주기: 28일) 허용되지 않는 독성, 질병 진행, 사망, 추적조사불참, 임신, 의료진의 결정 또는 동의철회가 있을 때까지	**(PK 분석군) ; 87 명** PK 및 ADA 자료의 평가 및 기타 분석 중간 DCO (2022년 10월 10일) 제1주기에서 자니다타맙 20 mg/kg Q2W 첫 투여 후 자니다타맙의 혈청 농도-시간 프로파일은 다중 지수적 감소를 보이는 것으로 나타났으며, 제4주기에 평균 반감기가 13.8일이었다. 제1주기에서 평균 반감기가 6.5일로 더 짧고 CL 추정치가 제1주기에 6.6 mL/day/kg에서 제4주기에 2.6 mL/day/kg으로 변한 것을 볼 때, TMDD(표적매개 약물동태)가 자니다타맙의 제거에 기여할 수 있다. 관찰된 자료에 기반할 때, 자니다타맙에 대한 Ctrough는 시간에 따라 증가하여 **제4주에** 항정상태에 근접했다 **Table 6: Study 203: 제1주기 및 이후 주기에서 20 mg/kg Q2W 자니다타맙 첫 투여 후 자니다타맙 약동학 매개변수(PK 분석군)** 전체 / 코호트 1 / 코호트 2 / 총 제1주기 / N = 16 / N = 3 / N = 19 C_{max} (μg/mL) / 457.6 (15.44) / 443.6 (24.10) / 455.3 (16.25) C_{trough} (μg/mL) / 73.4 (42.10) / 46.5 (18.66) / 68.3 (42.93) AUC_{0-tau} (days*μg/mL) / 2326.9 (21.78) / 2026.2 (28.86) / 2276.6 (22.69) $t_{½}$ (days) / 6.5 (0.96) / 6.9 (2.32) / 6.6 (1.18) V_z (mL/kg) / 61.4 (19.34) / 77.3 (11.23) / 63.6 (20.08) CL (mL/day/kg) / 6.6 (25.02) / 8.0 (28.39) / 6.8 (25.92) 제4주기 또는 그 이후 / N = 8 / N = 0 / N = 8 C_{max} (μg/mL) / 600.0 (22.18) / – / 600.0 (22.18) C_{trough} (μg/mL) / 177.7 (29.57) / – / 177.7 (29.57) AUC_{0-tau} (days*μg/mL) / 3975.5 (22.48) / – / 3975.5 (22.48) $t_{½}$ (days) / 13.8 (8.60) / – / 13.8 (8.60) V_z (mL/kg) / 45.0 (26.83) / – / 45.0 (26.83) CL (mL/day/kg) / 2.6 (38.27) / – / 2.6 (38.27)
(전체 시험을 통한 자니다타맙 약동학) ⇒ 1세대 및 2세대 제제 투여시 약동학적 프로파일은 유사함				

Table 7: 2주마다 1회 20 mg/kg으로 정맥내 투여된 자니다타맙의 첫 투여 후 약동학 매개변수

완제의 약품 시험	암 유형	PK 평가 가능 시험대상자(N)	기하 평균(%CV)					
			C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (day*μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (day*μg/mL)	$t_{½}$ (day)	V_z (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
Gen 1 ZWI-ZW25-101 (파트 1 및 2)	전체	32	416.0 (21.23)	2237.8 (21.82)	3002.7 (25.72)	7.1 (26.29)	68.4 (26.61)	0.3 (25.72)
	GEA	8	377.1 (17.65)	1896.7 (16.36)	2492.4 (18.11)	7.0 (13.83)	81.3 (16.46)	0.3 (18.11)
	GEA 외	24	429.8 (21.61)	2364.6 (20.70)	3195.0 (24.96)	7.2 (29.65)	64.6 (26.99)	0.3 (24.96)
Gen 2 ZWI-ZW25-203	BTC	19	455.3 (16.25)	2276.6 (22.69)	2952.6 (25.91)	6.5 (17.36)	63.6 (20.08)	0.3 (25.92)

Draft

- **흡수, 분포, 대사, 배설 (약동학 개요)**

- 제1상 용량 증량 시험(Study 101)에서, 자니다타맙 PK는 비선형 동학을 보였으며, 낮은 용량에서 보다 빠른 CL이 나타났는데, 이는 TMDD로 인한 것일 가능성이 높았음. 첫 투여 후, 자니다타맙 Cmax의 기하 평균은 용량이 증가함에 따라 용량에 비례했으나, 총 전신 노출(AUC0-∞)은 용량이 증가함에 따라 용량에 비례하는 수준보다 컸음. 노출은 5 mg/kg QW 용량에서 용량에 비례하는 수준보다 적은 것으로 보였는데, 이는 TMDD로 인한 것일 수 있음. 모든 투여 용법에 대해 기하 평균 Ctrough(관찰된 자료)는 시간에 따라 증가했음.
- 항정상태에서, 10 mg/kg QW 및 20 mg/kg Q2W 투여 용법은 비슷한 기하 평균 최저 농도를 나타냈다. 항정상태에서 Ctrough에 기반한 기하 평균 축적 지수는 20 mg/kg Q2W 자니다타맙 용량 수준에 대해 약 2.7이었음.
  - BTC 및 다양한 암 유형이 있는 시험대상자에서 IV 주입 후 자니다타맙의 PK는 평행한 선형 및 비선형 CL 경로를 갖는 2구획 모델에 의해 잘 규명되었음.
  - PopPK 분석에서, BTC 시험대상자의 전형적 CL은 0.0115 L/h, 전형적 Vc는 3.51 L, 전형적 Vp는 3.95 L, 추정 t½은 약 21일로 예측되었음. 추정 t½에 기반할 때, 자니다타맙 다회 용량 투여 후 항정상태에 도달하는 데 약 3.5개월(즉, 반감기의 5배)이 소요됨.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

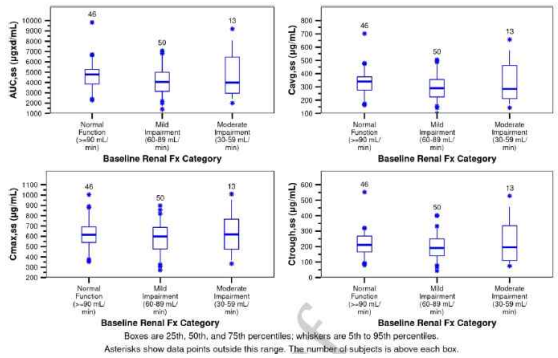
: Pop PK 분석자료 근거

1) 연령(범위 24-88세)은 자니다타맙의 PK 매개변수(CL, Vc, Vp)에 대한 유의한 공병인 아님. 또한, 자니다타맙 PK 노출에 임상적으로 관련 있는 영향이 없었음.
2) 인종(백인, 흑인 또는 아프리카계 미국인, 아시아인, 기타)이 자니다타맙의 PK 매개변수(CL, Vc, Vp)에 대한 유의한 공병인 아님. 또한, 자니다타맙 PK 노출에 임상적으로 관련 있는 영향이 없었음.
3) 체중 : 베이스라인 체중은 자니다타맙의 CL 및 Vc에 대한 유의한 공병인으로 확인됨.
   - 집단 분석에서 관찰된 연속형 공변인의 대략적 5번째 및 95번째 백분위수를 대표하는 값을 사용할 때, 47~104 kg 체중에 대해 전형적 CL이 각각 0.00886~0.0154 L/h 범위로 예측된다(ALB 및 병변 수 중앙값 가정). 전형적 Vc 값은 체중이 증가함에 따라 증가하는 것으로 예측되며, 47~104 kg 체중에 대해 각각 2.79~4.52 L 범위로 예측됨.
   - 자니다타맙 용량은 kg을 기준으로 하므로, 체중은 자니다타맙 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨. 체중(35.4~128 kg)의 모든 사분위군에 대해 AUCss, Cavg,ss , Cmax,ss, Ctrough,ss의 GMR 값이 0.8~1.25 경계 내에 유지되었으며, 최고 체중 사분위(80.3 ~ 128 kg)에 대해 90% CI만이 1.25 경계와 중첩됨.

4) 신장애 : 자니다타맙의 PK에 통계적으로 유의한 영향이 없는 것으로 나타났음.

- 신기능 범주별로 모델 예측 항정상태 자니다타맙 노출은 BTC 환자에 대해 어떠한 뚜렷한 경향도 없었으며 신기능 그룹(정상, 경증, 중등증) 전반에서 자니다타맙 노출이 상당히 중첩되었음을 보여주었음.
- 중증 신장애 또는 혈액투석을 받거나 받지 않는 말기 신장 질환이 자니다타맙의 PK에 미치는 영향은 연구되지 않았음.

Figure 6: 신기능 범주별로 가설적 20 mg/kg Q2W 투여 후 항정상태에서 자니다타맙 노출 박스 도표



5) **간장애** : 경증 간장애는 자니다타맙의 PK에 통계적으로 유의한 영향이 없음

- 간기능 범주별로 모델 예측 항정상태 자니다타맙 노출은 BTC 환자에 대해 어떠한 뚜렷한 경향도 없었으며 간기능 그룹 전반에서 자니다타맙 노출이 상당히 중첩되었음을 보여주었음.
- 이용 가능한 자료는 중등증 간장애(N = 1)가 자니다타맙의 PK에 미치는 영향에 대해 확실한 결론을 내리기에 충분하지 않다. 중증 간장애가 자니다타맙의 PK에 미치는 영향은 연구되지 않았음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 자니다타맙은 정맥내 투여되는 항체이므로, 외인적 요인(예: 음식물, 흡연, 병용 약물)은 PK에 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨. 따라서 외인적 요인이 PK에 미치는 영향은 전문 시험에서 또는 PopPK 분석에서 평가되지 않았음.

6.4.4. 집단 약동학시험

: 2건의 임상시험(Study 101 및 Study 203)에 등록된 시험대상자의 통합 자료를 사용하여 PopPK 분석

-(대상) 279명의 시험대상자(Study 101의 192명 및 Study 203의 87명)로부터 입수된 총 3711개의 자니

다타맙 혈청 농도가 PopPK 모델의 개발에 사용

-(목적) 연령, 인종, 성별, 체중, 혈청 ALB, 신장 기능(eGFR 및 신기능 범주 포함), 간기능(TBIL, ALT, AST 포함), 암 유형, 병변 수, 종양 크기, HER2 발현, sHER2 ECG 농도를 비롯한 시험대상자 공변인이 니다타맙의 PK에 미치는 영향이 조사

- (결과)

・연령, 성별, 인종, AST, ALT, TBIL, NCI 간기능 그룹, eGFR, 신기능 범주, 종양 크기, HER2 발현, sHER2 ECD 농도를 비롯하여 검사한 베이스라인 공변인은 자니다타맙의 PK에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었음.

・공변인 분석에서 베이스라인 체중, 베이스라인 ALB, 베이스라인 병변 수, 암 유형이 CL의 유의한 예측인자인 것으로 확인되었음. 베이스라인 체중 및 암 유형은 Vc의 유의한 예측인자였고, 암 유형은 Vp의 유의한 예측인자였음. CL, Vc, Vp의 개인간 변동성은 각각 27.9%, 21.9%, 66.1%.

・PopPK 분석에 기반 시, BTC 시험대상자의 전형적 CL은 0.0115 L/h, 전형적 Vc는 3.51 L, 전형적 Vp는 3.95 L, 추정 t½은 약 21일로 예측되었음. t½ 추정치는 Study 101의 파트 1 및 Study 203의 코호트 1로부터 얻은 기하 평균 축적 지수 2.7에 기반하여 약 21일로 추정된 유효 반감기에 의해 뒷받침됨.

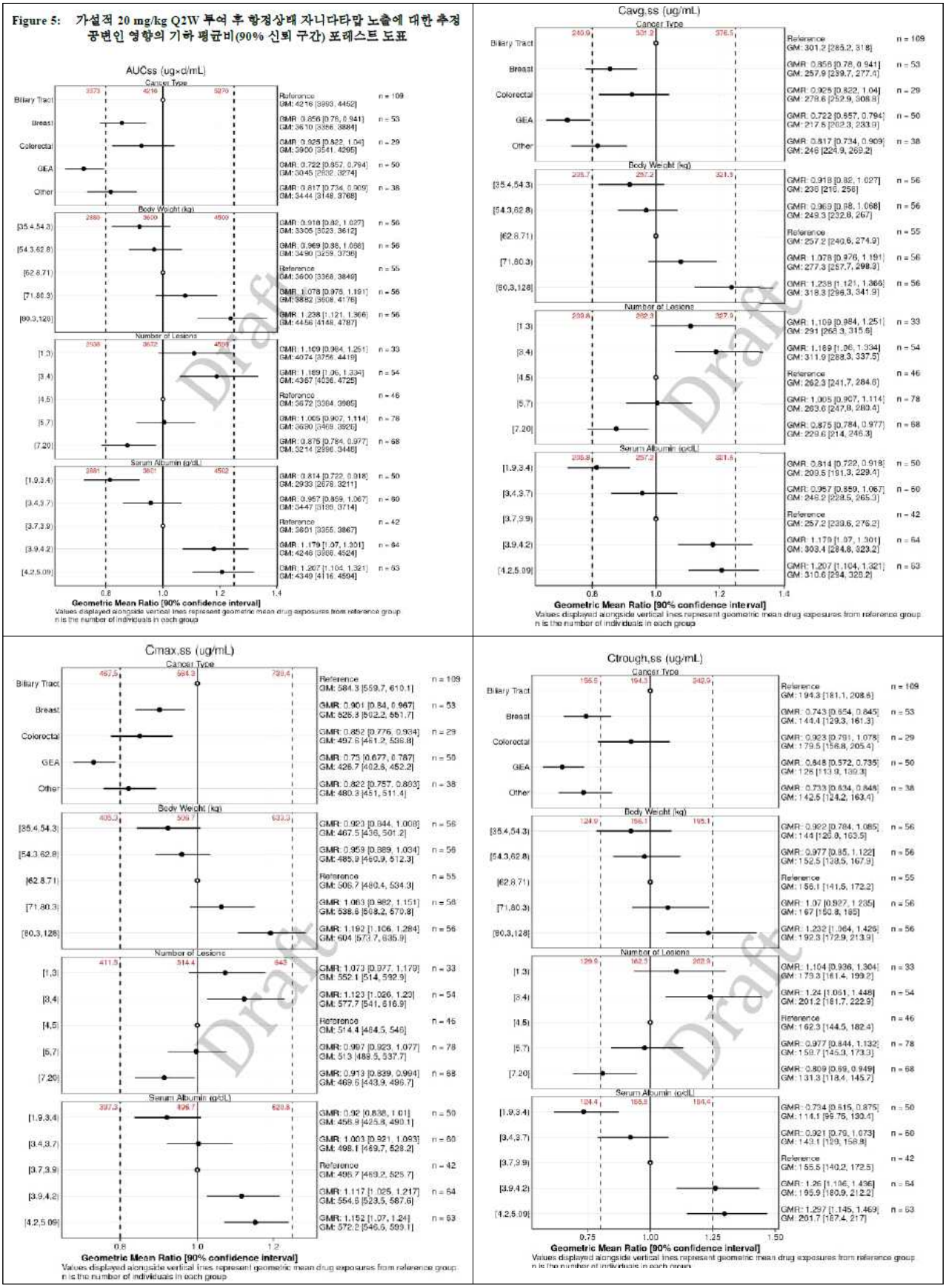
・모델에 의해 기술된 각 공변인이 미치는 영향의 정도를 평가한 결과, 체중, ALB, 병변 수의 영향은 20 mg/kg Q2W 투여 후 항정상태 자니다타맙 노출에 임상적으로 관련 있는 차이를 초래할 가능성이 낮음.

・통계적으로 유의한 공변인(체중, ALB, 병변 수, 암 유형)이 미치는 영향의 결과로서 AUCss, Cavg,ss, Cmax,ss, Ctrough,ss 노출에 있어 상대적 차이(GMR 및 90% CI로 나타냄)를 시각적으로 보여주기 위한 포레스트 도표에서와 같이, 모든 공변인 군에 대한 GMR 값이 0.8~1.25 경계 내에 유지되었고 특정 공변인 하위군에 대해 90% CI만 이러한 경계와 중첩되었으므로, 체중, ALB, 병변 수의 영향은 자니다타맙 AUCss, Cavg,ss, Cmax,ss 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미칠 가능성이 낮음.

・체중이 PK에 대한 공변인이므로, 체중 비례 투여 용법이 고체중 및 저체중에 걸쳐 보다 비슷한 노출을 가능하게 함.

・모델에 따르면 GEA가 낮은 항정상태 약물 농도를 보인 유일한 암 유형이었으며 (BTC 시험대상자와 비교하여 항정상태에서 평균 Ctrough가 약 35% 더 낮음), 이는 이 암 군에서 추정된 CL 및 Vc 증가가 가장 높았던 것을 반영함. GEA 환자에서 예측된 노출의 감소는 베바시주맙, 트라스투주맙, 퍼투주맙, 아도트라스투주맙 엠탄신 등 다른 항체 및 항체-약물 접합체에서도 관찰되었음.

Figure 5: 가설적 20 mg/kg Q2W 투여 후 항정상태 자니다타맙 노출에 대한 추정 공변인 영향의 기하 평균비(90% 신뢰 구간) 포레스트 도표

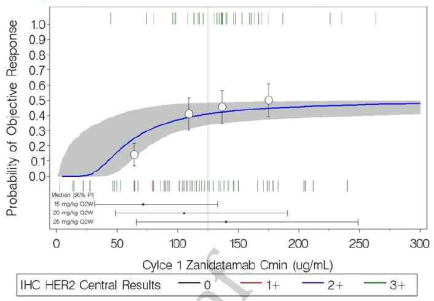


- **노출-반응 관계**
  - (평가 방법) 예측된 자니다타맙 PK 노출과 각기 다른 용법으로 투여된 Study 203(유효성 및 안전성)

및 Study 101(안전성)의 유효성 및 안전성 자료에 기반하여, 유효성 및 안전성 평가변수에 대한 E-R 관계 평가함

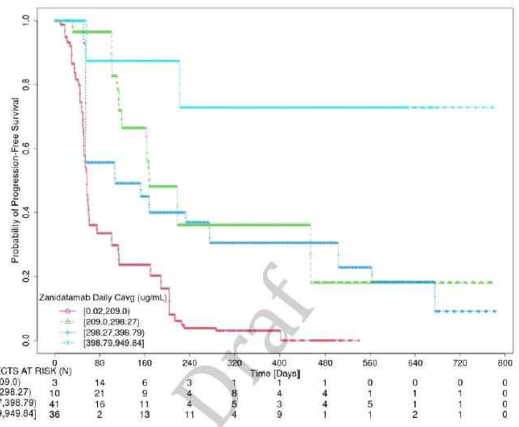
- (유효성에 대한 노출 반응관계)
  - Study 203에서 ICR이 평가한 확인된 OR의 확률에 대해 HER2 증폭 BTC가 있고(N = 87) PopPK 모델을 이용하여 노출 지표가 도출된 시험대상자에서 평가
    87명의 시험대상자 중, HER2 IHC 0에서 0/4명(0%); IHC 1+에서 0/3명(0%); IHC 2+에서 1/18명(5.56%); IHC 3+에서 32/62명(51.6%)이 반응자였음. 제1주기에 Cmin이 최종 모델에 사용됨.
  - 확인된 OR의 확률에 대해 E-R 관계가 관찰되었음. 자니다타맙 노출(제1주기 Cmin)이 증가함에 따라, OR 확률은 제2사분위 이상에서 고평부에 근접했으며, 이는 노출/용량이 더 높더라도(즉, 25 mg/kg Q2W) 확인된 OR의 확률이 증가하지 않을 것으로 예상됨을 의미함. 반대로, 낮은 용량(즉, 15 mg/kg Q2W) 투여 후 대다수의 환자의 노출이 낮은 사분위에 있을 것으로 예상되며, 이는 낮은 OR 확률을 초래할 수 있다. 20 mg/kg Q2W 투여 후 항정상태에서, 환자의 85.8%가 확인된 OR 41%와 관련된 최저 수치를 보일 것임(Module 5.3.3.5/ E-R Report/Section 4.4.1). 중요한 점으로, 제1사분위에서 IHC 3+ 시험대상자의 비교적 낮은 백분율이 이 사분위에서 외견상 낮은 확인된 OR에 기여하고(제1, 2, 3, 4사분위에서 IHC 3+ 시험대상자 백분율 각각 52.4%, 68.2%, 90.9%, 72.7%)(Module 5.3.3.5/E-R Report/Table 16) E-R 평가를 교란시켰을 수 있음. HER2 IHC 상태 또는 다른 측정되지 않은 요인의 잠재적 교란 효과 및 분석이 단일 용량 수준에서 실시되었다는 사실로 인해, 노출-반응 분석은 주의하여 해석해야 함.
- PFS에 대한 자니다타맙의 노출-유효성 관계는 Study 203(N = 87)의 유효성 집단에서 HER2 증폭 BTC 시험대상자를 대상으로 분석되었음. 최종 E-R PFS 모델은 자니다타맙일일 Cavg의 영향 및 HER2 상태(3+ 대 2+/1+/0)의 공변인 영향을 포함한 Cox 비례 위험 모델이었음. Figure 9에 제시된 바와 같이, 이용 가능한 제한된 자료에 기반할 때, PFS 및 노출(일일 Cavg 기준) 간에 연관성이 있을 수 있는 것으로 보이지만, 노출 사분위에 걸쳐 비일관성으로 인해 확실한 결론을 내릴 수 없음. 특히 IHC 상태가 노출-PFS 분석에서 공변인으로 확인되었으므로, E-R 결과는 주의하여 해석해야함.

Figure 8: 노출-반응 기본(최종) 로지스틱 회귀 모델에 대해 제1주기 자니다타맙 C_{min} 중앙값에 따른 관찰 및 모델 예측 확인된 객관적 반응 확률



약어: C_{min} = minimum concentration, 최소 농도; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, 인간 표피성장인자 수용체 2; IHC = immunohistochemistry, 면역조직화학.
참고: 선은 객관적 반응의 모델 기반 예측 확률을 나타낸다. 음영은 모델 예측에 대한 90% 예측 구간을 나타낸다. 원은 관찰된 객관적 반응 ± 1 표준 편차를 나타내며 각 사분위에 대한 제1주기 C_{min} 중앙값으로 도표화되었다. 제1주기 C_{min}은 주기 내 최소 노출 수준으로 정의된다. 그림 상단 및 하단에 해시 마크는 각각 객관적 반응 예 및 아니요에 대한 개별 제1주기 C_{min}을 나타내며, HER2 IHC 상태에 따라 색깔이 다르다. 수직선은 제1주기 C_{min} 중앙값을 나타낸다. 도표 하단의 수평 점 및 오차 막대는 각각 15, 20, 25 mg/kg 용량을 2주마다 1회 투여받은 1000명의 시뮬레이션된 환자에 대해 시뮬레이션된 제1주기 C_{min}의 중앙값 및 5번째 ~ 95번째 백분위수를 나타낸다.
출처: Module 5.3.3.5/E-R Report/Figure 11.

Figure 9: 모델 예측 자니다타맙 일일 C_{avg} 사분위에 따라 층화된 일별 무진행 생존 시뮬레이션 백분위수 도표



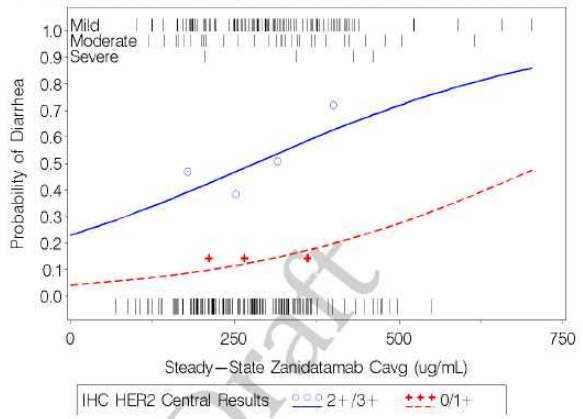
약어: C_{avg} = average concentration, 평균 농도; PI = prediction interval, 예측 구간.
참고: [또는]은 해당 종료점이 구간에 포함되는 것을 의미하고 (또는)은 해당 종료점이 구간에 포함되지 않는 것을 의미한다.
출처: Module 5.3.3.5/E-R Report/Figure 15.

- (안전성에 대한 노출 반응관계)
  - HER2 발현 암이 있는 시험대상자에 대한 Study 101의 자료 및 HER2 증폭 BTC가 있는 시험대상자에 대한 Study 203의 자료가 E-R 분석(N = 279)에 사용되었음.
  - 검토한 어떤 안전성 평가변수(≥ 3등급 설사, ≥ 3등급 TEAE 또는 IRR 포함)에 대해서도 통계적으로

유의한 노출-안전성 관계가 발견되지 않았으나, 설사는 예외로, 높은 자니다타맙 노출이 설사 확률 증가와 관련이 있었음.

- HER2 IHC 상태는 유의한 공변인이었으며. HER2 IHC 0 또는 1+ 시험대상자의 설사 확률이 IHC 2+ 또는 3+ 시험대상자에 비해 낮았음. 설사 확률에 대해 외견상 E-R 경향에도 불구하고, ≥ 3등급 설사에 대해서는 통계적으로 유의한 E-R 관계가 없었음. 자니다타맙과 관련 있는 SAE 사례를 경험한 시험대상자는 제한적이었으므로(n = SAE를 경험한 총 85명 중 10명), 의미 있는 분석이 요약되지 않았음.

Figure 10: Study 101 및 Study 203에서 설사 발생에 대한 최종 노출-반응 모델에 대해 자니다타맙 항정상태 C_{avg}에 따른 관찰 및 모델 예측 설사 확률



Draft

약어: C_{avg} = average concentration, 평균 농도; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, 인간 표피성장인자 수용체 2; IHC = immunohistochemistry, 면역조직화학.
참고: 선은 HER2 범주에 기반한 모델 기반 예측 설사 확률을 나타낸다. 기호는 항정상태 C_{avg} 중앙값 및 이와 관련된 관찰된 확률을 나타낸다. 그림 하단의 해시 마크는 설사가 없는 시험대상자에 대한 개별 항정상태 C_{avg}를 나타낸다. 그림 상단의 해시 마크는 표준 독성 등급에 따른 설사가 있는 시험대상자에 대한 개별 항정상태 C_{avg}를 나타낸다.
출처: Module 5.3.3.5/E-R Report/Figure 26.

6.4.5. 약력학시험(PD)

- **통합 면역원성** : Study 101 및 중추적 Study 203 모두에서 면역원성 평가

- 평가 가능한 시험대상자는 베이스라인 ADA 검체 및 약물 투여 후 투여 또는 추적관찰 기간 동안 채취한 최소 1개의 ADA 검체가 있는 시험대상자로 정의되었으며, 검체는 ADA 검사에 적절했으며 보고 가능한 결과가 있는 것이어야 했음. 또한, ADA(투여 후 발생 ADA로도 지칭) 발생 시험대상자는 시험 집단 중 시험 기간 동안 혈청 반응 전환을 보였거나 기존 ADA가 증가한 것으로 확인된 일부로 정의됨.

- (ADA 및 Nab가 약동학에 미치는 영향)
  : ADA 발생률은 낮았으며 항-자니다타맙 항체가 자니다타맙 PK에 미치는 뚜렷한 영향은 없었음. 투여 후 발생 ADA가 있는 시험대상자 1명의 Ctrough(75.4 μg/mL)는 코호트 1에서 투여 후 발생 ADA가 있는 시험대상자 74명에 대한 기하 평균 Ctrough(73.7 μg/mL, %CV 58.26)와 유사했음.

- (ADA 및 Nab가 유효성에 미치는 영향)
  : 투여 후 발생 ADA 및 NAb 있는 시험대상자 1명으로 제한적으로 판단 불가함.

- (ADA 및 Nab가 안전성에 미치는 영향)
  : ADA 발생률은 낮았으며 항-자니다타맙 항체가 자니다타맙의 안전성에 미치는 뚜렷한 영향은 없었음. Study 203에서 투여 후 발생 ADA가 있는 시험대상자는 1명뿐이었으므로, 군 간 ADA 발생률 비교는 유용하지 않음. 투여 후 발생 ADA가 있는 시험대상자가 SAE를 경험했지만(무력증, 급성 신장 손상, 위 폐쇄, 패혈증 포함; 모두 3등급이었고 시험자 평가에 따라 자니다타맙과 관련이 있는 것으로 간주되지 않음), 시험대상자는 자니다타맙 투여와 관련하여 일반적으로 가장 빈번하게 보고된 TEAE인 IRR 또는 설사를 경험하지 않았음.

(결론) 면역원성 위험 인자 평가 및 현재까지 임상시험 전반에서 관찰된 낮은 ADA 발생률에 근거할 때

Table 8: 자니다타맙에 대한 면역원성 결과 요약

시험	평가 가능 시험대상자[a] N	투여 후 발생 ADA[b] n (%)	투여 후 증가 ADA[c] n (%)	투여 유도 ADA[d] n (%)	지속적 ADA[e] n (%)	일시적 ADA[f] n (%)	NAb 양성 n (%)[g]
ZWI-ZW25-101	183	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	NA
5 mg/kg QW	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
10 mg/kg QW	13	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
15 mg/kg QW	7	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
20 mg/kg Q2W	138	3 (2.2)	2 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	NA
25 mg/kg Q2W	6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
30 mg/kg Q2W	6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
30 mg/kg Q3W	10	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
ZWI-ZW25-203	85	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)[h]
20 mg/kg Q2W	85	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)[h]
20 mg/kg Q2W 소계	223	4 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	NA
Total	268	4 (1.5)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	NA

약어: ADA = antidrug antibody, 항약물 항체; NAb = neutralizing antibody, 중화 항체; NA = not applicable, 해당 없음; QW = once every week, 주 1회; Q2W = once every 2 weeks, 2주마다 1회; Q3W = once every 3 weeks, 3주마다 1회.

[a] 평가 가능한 시험대상자는 베이스라인 ADA 검체 및 약물 투여 후 투여 또는 추적관찰 기간 동안 채취한 최소 1개의 ADA 검체가 있는 시험대상자로 정의되었으며, 검체는 ADA 검사에 적절했으며 보고 가능한 결과가 있어야 했다.

[b] 시험 집단 중 시험 기간 동안 혈청 반응 전환을 보였거나 기존 ADA가 증가한 것으로 확인된 일부. ADA 발생 시험대상자는 평가 가능 시험대상자 집단의 일부로서, 투여로 유도된 ADA 양성 시험대상자 및 투여로 증가된 ADA 양성 시험대상자를 합한 것이다. "ADA 상태"는 "투여 후 발생 ADA 상태"와 같은 의미로 사용된다.

[c] 기존 ADA가 단백질 치료제 투여 후 더 높은 농도(4배 이상의 수준)로 증가한 경우로 정의된다.

[d] 검출 가능한 기존 ADA가 없었던 시험대상자에서 단백질 치료제 투여 후 ADA가 새로 발생한 경우(혈청 반응 전환)로 정의된다.

[e] 마지막 베이스라인 후 검체 채취 시점에서 또는 투여 중 ≥ 2개 시점에서(첫 번째 및 마지막 ADA 양성 검체 사이에 ≥ 16주 간격이 있고, 중간에 음성 검체는 관계없음) ADA 양성 결과가 검출된 경우로 정의된다.

[f] 1개의 베이스라인 후 검체 채취 시점에서만(마지막 시점 제외) 또는 투여 중 ≥ 2개 시점에서(첫 번째 및 마지막 ADA 양성 검체 사이에 < 16주 간격이 있고, 중간에 음성 검체는 관계없음) ADA 양성 결과가 검출된 경우로 정의된다.

[g] 참고로, Study 101에서는 NAb 분석이 실시되지 않았다.

[h] 85명의 시험대상자 중 2명이 NAb 검사 양성이었으나, 베이스라인 후 ADA 검사 양성이었고 NAb 평가의 명시된 생분석 규칙(즉, 스크리닝 및 확인 분석에 기반하여 ADA 양성 검체에서 NAb 검사)에 기반하여 자니다타맙에 대한 NAb 추가 검사 결과가 양성이었던 1명은 투여 후 발생 ADA 기준을 충족하지 않았으므로 이 표에 포함되지 않았다.

참고: 통합 단일요법 집단은 Study 101 및 Study 203의 시험대상자를 포함한다(모든 적응증 및 용량 수준).

출처: Appendix Table 2.

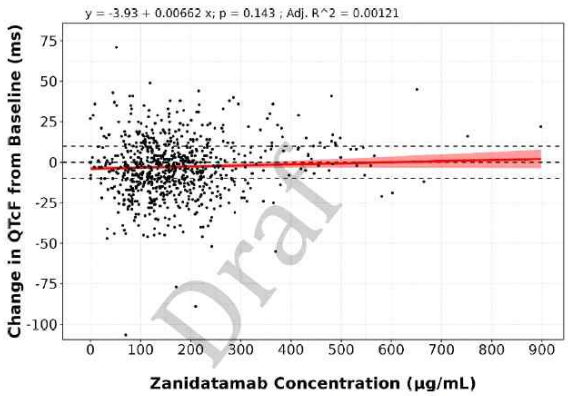
(전체 1.5%[평가 가능 시험대상자 268명 중 4명]; Study 101에서 1.6%[평가 가능 시험대상자 183명 중 3명]; Study 203에서 1.2%[평가 가능 시험대상자 85명 중 1명]), 자니다타맙은 면역 반응을 일으키는 데 저위험 분자로 분류된다. Study 203에서 투여 후 발생 ADA 양성이었던 시험대상자 1명은 NAb 또한 양성이었음(1.2%). 이용 가능한 자료에 기반할 때, ADA가 PK 또는 안전성에 미치는 뚜렷한 영향은 없음.

⇒ ADA의 영향을 판단하기에는 근거 데이터 부족함.

- **QT 간격에 미치는 영향** : 전용 TQT 시험 미수행.
  - Study 101에서 시험대상자로부터 12-유도 ECG가 스크리닝 도중, 제1주기 제1일에 투여 전 및 투여 후 4시간, 후속 주기 제1일에 투여 전 및 투여 종료 시 기록되었음. 분석을 위해 Fridericia 방법을 통해 QT 간격이 심박수에 대해 보정되었음(QTcF).
  - C-QT 분석 데이터세트는 Study 101에 등록된 192명의 시험대상자 중 179명으로부터 948개의 시간 일치 자니다타맙 농도 및 QTcF 측정을 포함함.
  - 보정 R2 및 p 값이 각각 0.00121 및 0.143이었으며, 이는 ΔQTcF 및 자니다타맙 혈청 농도 간에 통계적으로 유의한 관계가 없음을 의미함.
  - QTcF 간격에 미치는 영향에 대해 양측 90% CI의 상한(또는 단측 95% CI의 상한)은 규제적 우려 역치 수준에 해당하는 10 ms를 초과하지 않았음.
  - PopPK 모델에서 예측한 20 mg/kg Q2W 및 30 mg/kg Q3W 자니다타맙 항정상태 노출(Cmax)에 기반할 때, 베이스라인 대비 QTcF 변화에 대한 평균 또는 양측 90% CI 상한 모두 규제적 우려 수준인 10 ms를 초과하지 않음.

- **용량설정 근거**
  - 제1상 시험(Study 101)의 파트 1에서, 자니다타맙에 대해 3가지 투여 일정(QW, Q2W, Q3W)이 5 ~ 30 mg/kg 범위의 용량으로 평가되었음.. 단일요법으로서 자니다타맙의 MTD는 도달되지 않았고 평가된 모든 투여 용법이 서로 다른 정도의 항종양 활성을 보였음. Study 101에서 5 mg/kg QW 용량 수준(N = 3)에서 cORR이 관찰되지 않았기 때문에, 이 투여 용법은 추가로 평가되지 않았음. 이는 자니다타맙 5 mg/kg QW 첫 투여 후 Ctrough 값이 리간드 의존적 세포 성장 억제에 대한 IC90(25.0 μg/mL)보다 낮았다는 사실과 일치함(Module 4.2.1.1/JZP598-IR-1535)(Figure 12). 한편, 10

Figure 11: ΔQTcF 대 관찰된 시간 일치 자니다타맙 혈청 농도의 관계



약어: ΔQTcF = change from baseline in the QTcF, QTcF의 베이스라인 대비 변화; QTcF = QT interval corrected for heart rate according to the Fridericia formula, Fridericia 공식에 따라 심박수에 대해 보정된 QT 간격.
빨간색 실선은 추정된 선형 회귀를 나타내고, 빨간색 음영은 관련 90% CI를 나타낸다. 수평 점선은 -10 ~ 10 msec 범위를 나타낸다. 검은색 점은 ΔQTcF 대 시간 일치 자니다타맙 혈청 농도의 자료를 나타낸다.
출처: Module 5.3.3.5/Concentration-QTc Report/Figure 3A.

mg/kg QW 및 20 mg/kg Q2W 용법 첫 투여 후 최저 수치는 목표 IC90보다 높았으며 두 용량 수준은 각각 cORR 25%(N = 4) 및 28.6%(N = 7)를 보였음. 항정상태에서 최저 자니다타맙 농도(평균 [SD])는 10 mg/kg QW(189 [72] µg/mL) 및 20 mg/kg Q2W(172 [74] µg/mL) 투여 용법에서 유사했음 추가 용량 증가(즉, 25 mg/kg Q2W 및 30 mg/kg Q2W)는 항종양 활성을 증가시키지 않았음. 따라서, RD로 10 mg/kg QW 및 20 mg/kg Q2W가 시험의 파트 2에서 추가 평가에 선정되었다.
10 mg/kg QW 및 20 mg/kg Q2W가 비슷한 노출을 보이므로, 환자 및 의료서비스 제공자에게 덜 빈번한 투여 옵션을 제공하기 위해 20 mg/kg Q2W가 중추적 Study 203에서 평가에 선정되었음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성.안전성시험 개요

- 안전성·유효성과 관련하여 미국 허가신청 시 제출 임상시험은 총 2건으로,
  핵심 임상시험제2b상 1건(ZWI-ZW-25-203), 보조적 제1상 1건(ZWI-ZW-25-101)임.
- 국내 한국인이 참여한 임상시험 있음.

시험	단계	시험대상자	투여용법/ 투여기간	유효성 평가변수	자료마감일
핵심 임상시험					
ZWI-ZW25-203 (코호트 1) (N=80)	2b	HER2 유전자 증폭, 수술 불가능, 진행성 또는 전이성 BTC (ICC, ECC, GBC 포함)만 18세 이상 Cohort 1: **HER2 발현 IHC 2+ 또는 3+ 및 ISH+** 목표 100명 코호트 1: 75명 코호트 2: 25명 등록, 분석 87명 코호트 1: 80명 코호트 2: 7명	단일요법 20 mg/kg IV Q2W (1주기: 28일) 허용되지 않는 독성, 질병 진행, 사망, 추적조사불참, 임신, 의료진의 결정 또는 동의철회가 있을 때까지	일차 : ICR이 평가한 RECIST v1.1에 따른 확인된 ORR 주요 이차: ICR 및 시험자가 평가한 RECIST v1.1에 따른 DOR, PFS, DCR, CBR, 시험자가 평가한 ORR, OS	2023년 7월 28일
보조 임상시험					

ZWI-ZW25-101 (파트 2 BTC 코호트) (N=22)	1	임상적 이익이 있는 것으로 알려진 모든 치료를 받은 후 진행한 국소 진행성(절제 불가능) 및/또는 전이성 HER2 발현 암 Part 2 BTC Cohort : HER2 IHC 3+ 또는 IHC 2+/ FISH+	단일요법 20 mg/kg IV Q2W	Part 2: 일차: 안전성·내약성 유효성 관련 주요 이차: 시험자가 평가한 RECIST v1.1 기준에 따른 ORR 시험자가 평가한 RECIST v1.1에 따른 DCR, PFS	2022년 1월 14일

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• 미국 허가 시 안전성·유효성을 평가한 핵심임상시험 제2b상 임상시험 1건

- **ZWI-ZW-25-203** : 다국가, ICC, ECC 및 GBC를 포함한 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 HER2 유전자 증폭 BTC가 있는 시험대상자에서 자니다타맙 단독요법의 항종양 활성을 평가한 제2b상, 공개, 단일군 시험.
- 자니다타맙 ; "ZW25" 또는 "JZP598"

[ZWI-ZW-25-203] 진행성 또는 전이성 HER2-증폭 BTC가 있는 시험대상자에서 자니다타맙(ZW25) 단독 요법의 제 2b 상, 공개, 단일군 시험

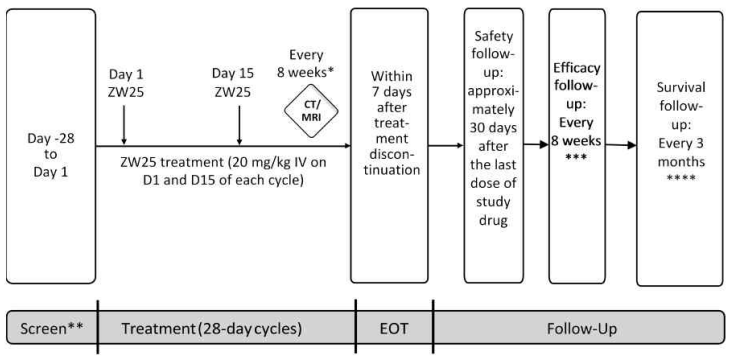
- CSR ver 2.0 (2023.12.14.) 제출; 자료마감일(2023.07.28.),
  CSR ver 1.0 미제출; 자료마감일(2022.10.10.), 최초 자료마감일 이후 새로운 등록 환자 없음.

• 시험목적

- (일차) 진행성 또는 전이성 HER2-증폭 담관암(biliary tract cancer, BTC)이 있는 시험대상자에서 자니다타맙 단독 요법의 항종양 활성을 평가함

• 시험설계

Figure 1: Study Design



CT = computed tomography; EOT = end of treatment; IV = intravenous; MRI = magnetic resonance imaging; ZW25 = zanidatamab
* Timed from Cycle 1 Day 1.
** Participants could be tested for HER2 status any time after diagnosis of advanced or metastatic disease and before study enrollment. Participants who elected to be prescreened for HER2 status must have signed a separate informed consent for collection, storage, and analysis of the tumor tissue.
*** Every 8 weeks until disease progression or start of subsequent anticancer therapy.
**** Every 3 months until death, lost to follow-up, withdrawal of consent, study completion, or study termination by sponsor.

• (시험대상자) 만 18세 이상의 HER2-증폭 진행성 또는 전이성 BTC 환자로 절제(curative rescetion)가 불가능한 ICC, ECC 및 GBC를 포함함. 시험대상자는 진행 질환에 대해 최소 1개 이상의 선행요법으로 젬시타빈을 포함한 전신 화학요법을 받았고, 가장 최근의 선행 요법에 대해 내성이 발생하거나

가장 최근의 선행 요법 이후 질병 진행을 경험한 환자임.

- 환자의 새로운 또는 archival 종양 조직으로부터 HER2 유전자 증폭 및 HER2 단백질 과발현을 중앙 실험실에서 각각 in situ hybridization(ISH) 및 immunohistochemistry(IHC)를 이용하여 검사함.

• (투여군) 단일군 시험으로 EHR2 유전자 증폭 BTC 환자는 무작위 배정이 아닌 HER2 발현 수준에 따라 2개의 코호트에 배정됨.

· **코호트 1** : ISH 측정 시 HER2 증폭 및 IHC 측정 시 **HER2 과발현: IHC 2+ 또는 3+**

· 코호트 2 : ISH 측정 시 HER2 증폭 및 IHC 측정 시 HER2 과발현: IHC 0 또는 1+

• (선정기준 및 제외기준)

- 선정기준

- 만 18세 이상 남녀
- 조직학적으로 또는 세포학적으로 **BTC (ICC, ECC 또는 GBC 포함) 확인**된 자
- **국소 진행성 또는 전이성 BTC 이며, 치료적 절제(curative resection), 이식 또는 절제 요법(ablative therapies)가 가능하지 않은 자**
- **진행성 질환에 대해 최소 1가지 이상의 젬시타빈을 포함한 전신 화학요법을 받았고, 가장 최근의 선행 요법 후에도 질환이 진행되거나 선행요법에 내성이 발생한 자**. 보조요법 또는 신보조요법 이전에 젬시타빈을 투여받은 환자의 경우, 질환 진행이 최초 수술 절제 또는 젬시타빈을 포함한 보조요법 종료 이후 6개월 미만에서 나타나면, 진행성 질환에 대한 1개의 이전 차수 치료를 받은 것으로 판단함.
- RECIST v1.1로 측정 가능한 목표 부위가 최소 1개 이상인 환자. 이전에 국소 치료(색전술, 혈액색전술, 고주파 절제술 또는 방사선 치료)를 받은 참가자는 측정 가능한 질환이 치료 영역 밖에 있거나 치료 영역 내에 있고 치료 후 평가 이후 크기가 20% 이상 증가한 경우
- 시험대상자는 **중앙실험실에서 새로운 생검 또는 보관 조직(archive tissue)에 대한 ISH 검사에서 HER2 증폭에 대해 양성 반응**을 보여야 함. 미세 바늘 흡인물(룸; 세포학 검체) 및 뼈 전이 부위의 생검은 허용되지 않음. 검사는 진행성 또는 전이성 질환 진단 후 및 연구 등록 전에 언제든지 수행될 수 있음
- ECOG PS ≤ 1
- **적절한 혈액 기능**은 ANC ≥ 1.5 × 10^9/L, 혈소판 수 ≥ 75 × 10^9/L(수혈 지원이 필요하지 않음), 헤모글로빈 ≥ 9 g/dL(간헐적 RBC 수혈로 지원되는 만성 빈혈이 있는 참가자가 적격)로 정의
- **간 기능:** 혈청 빌리루빈 ≤ 1.5 × ULN 또는 길버트 질환이 있는 참가자의 경우 ≤ 3 × ULN, AST ≤ 3 × ULN 및 ALT ≤ 3 × ULN. 간이 영향을 받은 참가자의 경우 AST 및 ALT ≤ 5.0 × ULN이 허용 가능
- **LVEF ≥ 50%로** 정의한 적절한 심장 기능.
- **신장 기능:** 신장 질환 식단 조정 방정식으로 추정한 GFR ≥ 30 mL/min.
- 임신 가능성이 있는 여성은 zanidatamab의 첫 번째 복용량 이전 3일 이내에 혈청 또는 소변 β-hCG 임신 검사 결과가 **음성**이어야 함. 소변 검사 결과가 거짓 양성인 여성은 후속 혈청 검사 결과가 음성인 경우 등록할 수 있음.
- 임신 가능성이 있는 여성 참가자와 임신 가능성이 있는 파트너가 있는 남성 참가자의 경우, 연구 기간 동안과 **마지막 자니다타맙 투여 후 12개월 동안** 연간 실패율이 1% 미만인 2가지 **피임 방법을 사용할 의향**이 있는 부부.
- 남성 참가자는 정자를 기증하지 않기로 동의해야 하며, 여성 참가자는 스크리닝 시작 시와 연구 기간 내내, 그리고 마지막 자니다타맙 투여 후 최소 12개월 동안 난자를 기증하지 않기로 동의해야 함.
- 참가자 또는 참가자의 법적으로 허용되는 대리인이 서면 동의서를 제출해야 함. HER2 상태에 대한 사전 스크리닝을 선택한 참가자는 종양 조직의 수집, 보관 및 분석을 위한 별도의 서면 동의서에 서명해야 함.

- 제외기준

- **자니다타맙의 첫 번째 투여 후 3주 이내에 전신 항암 치료를 받은 자. 자니다타맙의 첫 번째 투여 후 2주 이내에 방사선 치료를 받은 자.**
- **자니다타맙의 첫 번째 투여 후 4주 이내에 대수술을 받은 자**
- **HER2 표적제로 이전에 치료를 받은 자.**
- 치료되지 않은 중추신경계 전이, 증상이 있는 중추신경계 전이 또는 연구 치료 시작 후 4주 이내에 중추신경계 전이에 대한 방사선 치료를 받은 자. 안정적이고 치료된 뇌 전이는 허용되었음(스테로이드와 항경련제를 사용하지 않고 스크리닝 시점에 최소 4주 동안 방사선학적 진행의 증거가 없는 신경학적으로 안정된 참가자로 정의).
- **알려진 LMD.** 기준 MRI에서 방사선학적으로 LMD가 보고되었지만 연구자가 임상적으로 의심하지 않은 경우 참가자는 LMD의 신경학적 증상이 없어야 함. * leptomeningeal disease (연수막병)
- 복강경 수술이나 스텐트 삽입 후 동반되는 통제되지 않거나 활동성 간담도계 질환 또는 치료되지 않거나 진행 중인

합병증(활동성 담관염, 해결되지 않은 담관 폐쇄, 감염된 담관종 또는 농양을 포함하되 이에 국한되지 않음). 모든 합병증은 zanidatamab의 첫 번째 투여 2주 전에 해결되어야 함.
- 조사자 또는 의료 모니터의 의견에 따라 자연적 병력 또는 치료가 조사 요법의 안전성 또는 효능 평가를 방해할 가능성이 있는 이전 또는 동시 악성 종양.
- 치료로 안정화되지 않은 심각한 **급성 감염 또는 만성 감염.**
- 다음 기준을 포함한 **활성 간염**:
  a. 급성 또는 만성 B형 간염(예외: B형 간염 표면 항원 양성인 참가자는 HBV DNA가 500 IU/mL 미만인 경우 적격)
  b. C형 간염 감염(예외 [i] 치료적 바이러스 치료의 병력이 없고 바이러스 부하가 음성으로 기록된 참가자; [ii] 등록하기 ≥ 12주 전에 치료적 바이러스 요법을 완료했고 바이러스 부하가 음성인 참가자)
- HIV-1 또는 HIV-2 감염(예외: 잘 조절된 HIV[예: CD4 > 350/mm3 및 검출 불가 바이러스 부하]가 있는 참가자)
- **모유 수유 중이거나 임신 중인 여성, 임신을 계획 중인 여성 및 남성.**
- 자니다타맙 약물 제형의 단일 클론 항체 또는 재조합 단백질 또는 부형제에 대한 생명을 위협하는 **과민증** 병력.
- 자니다타맙의 **첫 번째 투여 전 90일 이내에 안트라사이클린으로 치료한 경우** 및/또는 총 평생 부하가 360mg/m^2 아드리아마이신® 또는 이와 동등한 양을 초과하는 경우.
- 의료 모니터의 별도 승인을 받지 않는 한, **첫 번째 자니다타맙 투여 후 2주 이내에 프레드니손 1일 15mg 이상에 해당하는 용량으로 투여된 코르티코스테로이드 사용.** 국소, 안구, 관절 내, 비강 및/또는 흡입 코르티코스테로이드는 허용됨.
- 이전 암 치료와 관련된 지속적이고 임상적으로 유의한 독성(2등급 이상). 다음은 제외함:
  a. 탈모
  b. CHF, 발생 당시 ≤ 1등급이었고 완전히 해소되어야 함
  c. 2등급 말초 감각 신경병
- QTcF > 470ms
- 등록 전 6개월 이내에 심근경색 또는 불안정 협심증 병력, 심근경색과 일치하는 트로포닌 수치, 또는 치료가 필요한 심실성 부정맥, 조절되지 않는 고혈압 또는 증상이 있는 CHF 병력과 같은 **임상적으로 중요한 심장 질환.**
- **급성 또는 만성 조절되지 않는 췌장염 또는 Child-Pugh Class C 간 질환.**
- 연구자의 의견에 따라 연구 절차의 안전성 또는 준수에 영향을 미칠 수 있는 기타 의학적, 사회적 또는 심리사회적 요인.

• (임상시험약) 자니다타맙은 멸균, 단회, 보존제 무포함, 동결 건조 분말. 유리 바이알 포장
각 바이알은 동결건조 자니다타맙 300mg을 포함함. 완제의약품에 10mM 숙신산, 9%(w/v) 수크로스, 0.01%(w/w) 폴리소르베이트 20가 포함되며 pH 4.6임.

• (투여방법)
- 등록된 시험대상자에게 자니다타맙을 매 2주마다 20 mg/kg씩 정맥 주입(IV infusion)을 통해 투여함. 매 28일 주기에서 Day 1 및 Day15에 투여함.
- 자니다타맙은 첫번째 주기에 정맥 주입 시(0.9% saline 사용), 대략 120 분 ~ 150 분 동안 투여함. 환자에 최초 2번 투여 후 내약성이 있다면 해당 환자에서 주입 시간(infusion duration)은 90분으로 감소시킬 수 있음. 그 다음 2번의 투여에서도 내약성이 있다면 주입 시간은 90분 미만으로 감소시킬 수 있음. 그러나, 주입 속도(infusion rate)는 250mL/hour을 초과할 수 없음. 또한, 정맥 주사(IV push 또는 bolus)로 투여해선 안되며, 다른 약물과 혼합해서는 안됨.
- 허용되지 않는 독성, 질병 진행(RECIST v1.1의 방사성적 진행 또는 명확한 임상적 진행), 사망, 추적 조사 불참, 임신, 의료진 결정 또는 동의 철회가 발생할 때까지 투여함

• (투여 용량 조절)
- 자니다타맙 관련 독성 및 그 중증도 등급(CTCAE)에 따른 용량 조절 및 관리를 위한 가이드라인 설정됨 : 구역, 구토, 설사, 발진, 기타 관련 AE, 좌심실 부전, 폐 독성, 주입반응 증상,
- 투여 간격은 최소 12일이 필요하며, 주기는 건너뛸 수 없음.
- 주기가 지연된 경우 치료를 재개하면 다음 투여되는 복용량은 지연된 주기의 1일 차로 간주함. 주기

의 15일차 복용량이 12일 이상 지연된 경우에는 해당 복용량은 건너뛴 것으로 간주됨. 다음에 투여되는 복용량은 다음 주기의 1일차가 됨.

• (선행 요법) 최초 진단받은 후부터 선행된 전신 항암요법 모두 기재됨. 시험 등록 시점의 약물 치료가 제외기준에 속하지 않고, 환자에게 필수적이고 투여용량 및 빈도가 안정적인 경우에는 시험기간 동안 지속할 수 있음.

• (예비 투약) 모든 시험대상자는 잠재적인 주입 반응에 대하여 자니다타맙 투여마다 투여 시작 30분 ~ 60분 이전에 필수적으로 예방 처치를 받았음. 예방적 예비 투약으로 아래와 같이 코르티코스테로이드, 항히스타민제 및 아세트아미노펜이 포함됨.
  · 코르티코스테로이드-하이드로코르티손 100mg IV 또는 덱사메타손 10mg IV 또는 동등품 또는 기관 지침에 따름
  · 항히스타민제 – 디펜히드라민 50mg 경구 또는 IV 또는 기관 지침에 따름
  · 아세트아미노펜 또는 파라세타몰 – 650 ~ 1000mg 경구 또는 기관 지침에 따름
  예비 투약을 받았음에도 주입 반응이 나타난 경우, 의무적 예비 투약 외에도 시험조사자 또는 기관 기준에 따라 H2 차단제를 포함한 다른 약물을 투여할 수 있었음.

• (병용 요법) 모든 병용요법은 Day 1~안전성 보고기간(시험약 최종투여 후 30일)까지 기록됨.
  ① 허용 병용요법
  - 수혈 및 시브포스포네이트를 포함한 지지요법
  - 성장 인자 및 집락 자극 인자를 포함한 지지요법
  - 다음과 같은 코르코스테로이드 치료
  · 국소, 안구, 관절 내, 비강 및/또는 흡입 코르티코스테로이드
  · 전신 코르티코스테로이드의 생리학적 대체 용량(예: < 15mg/일 프레드니손)
  · 자니다타맙에 대한 사전 투약의 일부로서.
  · 예방(예: 대조 염료 알레르기) 또는 비자가면역 상태(예: 접촉 알레르겐으로 인한 지연된 과민 반응) 치료
  · 급성 질환(의료 모니터의 승인을 받으면 더 높은 용량이 허용되지만 4주를 초과하지 않음)
  - 예방을 위한 백신, COVID-19 백신 포함 (단, 생백신 금지)
  - 제외기준이나 금지된 요법에 구체적으로 나열되지 않은 다른 요법
  ② 금지 병용요법
  - 시험기간 동안의 암 관련 수술, 다른 연구 요법 또는 전신 항암요법
  - 암 치료를 위한 중국 또는 기타 한약
  - 방사선 요법 (단, sponser 승인을 받으면 특정 상황(예: 비표적 부위에 대한 완화적 방사선 요법)에서 사용 가능)
  - 대체 보충요법은 권장되지 않으며, 사용 시 기록됨.

• (유효성 평가방법)
  - 질병성 질환이나 후속 항암 치료 시작이 아닌 다른 이유로 자니다타맙 치료를 중단한 시험대상자는 질병이 진행되거나 후속 항암 치료를 시작할 때까지 이전 검사 후 약 8주마다 질병 평가를 통해 추적 관찰을 지속하였음.
  - 이 추적기간 동안 처음 관찰된 반응은 최소 4주 후에 질병 평가를 통해 확인함. 후속 항암 요법의 진행 또는 시작 후 질병 평가는 중단되었고, 시험대상자의 생존 상태에 대한 장기 추적 조사에 도입하였음.

- 생존에 대한 데이터는 시험기관 방문(가능한 경우) 또는 마지막 추적 방문 후 3개월 마다 전화 통화를 통해 수집되었음. 시험대상자는 사망, 추적 조사 불참, 동의철회 또는 후원자에 의한 연구 종료로 인해 연구에서 중단될 수 있음.
- CT 또는 MRI scan은 베이스라인 및 질병 진행 또는 후속 항암 치료 시작까지 8주마다 수행되었음.
- 일차 유효성 평가변수는 눈가림된 ICR이 평가한 RECIST v1.1에 따른 **cORR**이었음.
  이차 유효성 평가변수는 ICR 및 시험자가 평가한 RECIST v1.1에 따른 DOR, DCR, CBR, PFS, 및 OS였음. 반응은 객관적 반응의 초기 문서화 이후 최소 4주 후에 확인되었음.
- 삶의 질 및 질환 관련 통증 평가
  · EQ-5D-5L 설문 (평가 0-100; 클수록 건강한 상태)
  · BPI short form (통증 평가 0-10; 클수록 중증) : 지난 24시간 동안의 통증 평가
- 일차 유효성 분석은 코호트 1 유효성 분석군을 근거하였음. 추가적으로 코호트 1, 2를 통합 분석하였음. 또한 반응 평가 분석군에서도 추가적으로 평가됨.

• (안전성 평가방법) 투여 시작(Day 1)~마지막 투여 후 30일까지 수집, IDMC에 의해 모니터.
- NCI-CTCAE ver 5.0(2017.11.27.)을 이용하여 AE의 유형, 빈도 및 중증도를 모니터링하고, SAE, AESI 및 선택된 사례(설사, 배태자 독성), 사망, 임상실험실 수치, 신체 검사, 심장 기능, 활력징후, 체중 및 ECOG PS를 평가함.
  * AESI
  · 주입 반응(IRR)
  · 비감염성 폐 독성(non-infectious pumonary toxicities)
  · 잠재적 심장 사례 (Broad Cardiac Failure SMQ 또는 ECHO/MUGA 스캔 결과에서 2등급 이상의 AE로 정의되며, 이는 베이스라인 이후에서 LVEF가 ≥ 10% 포인트 감소하고 절대값이 < 50%임)
  · 확인된 심장 사례 (치료 전 베이스라인에서 LVEF의 절대적 감소가 ≥10% 포인트이고 절대값이 < 50% 이거나 2등급 이상의 심부전)

• (PK 및 ADA 평가방법)
- 혈액 검체는 계획서의 시점에 따라 채취하여 자니다타맙의 PK 및 ADA(ELISA 사용)를 평가함. 혈액과 종양 조직 검체는 탐색적 바이오마커의 평가에도 사용됨. 바이오마커는 ctDNA뿐만아니라 종양 조직 DNA 및 RNA, HER2 ECD, CA19-9, 및 HER2 종양 치료 후 수준을 포함함.
  → 정상상태의 PK는 30명에서 분석될 예정이었으나, 실제 8명 근거함.
- 모든 시험대상자의 종양 생검은 스크리닝 이전 또는 스크리닝 시점에서 채취되고, FFPE 조직으로서 처리되어 HER2 증폭, 단백질 발현, 탐색적 바이오마커의 반응을 평가.
  → 반응에 대한 탐색적 바이오마커 평가를 계획하였으나, 수행되지 않음.
- 면역원성 검사는 세 단계(스크리닝 시험, 확인 시험 및 적정 시험)로 수행됨. 스크리닝 시험에서 양성 반응인 검체만 확인 시험 단계로 넘어가며, 확인 시험에서 양성 검체만 적정 시험을 수행함. ADA 양성 확인된 검체는 도메인 선택성과 잠재적인 중화 활성을 규명함. ADA 시험에 대한 soluble human epidermal growth factor 2 extracellular domain tolerance는 낮은 수준(~10 to 15 ng/mL)으로 관찰됨

• (시험대상자 수)
- 시험대상자 수 산출을 위한 공식 계산은 수행되지 않았음. 목표 등록자 수는 대략 100명(코호트 1에서 75명, 코호트 2에서 25명)으로 설정함.
- 코호트 1에서 1차 유효성 평가변수(확인된 ORR) 평가를 위해 약 75명 등록됨.
  이러한 표본 크기에서 관찰할 수 있는 양측, exact Clopper-Pearson binomial 95% CI는 아래의 표에

서 확인됨. 75명의 표본 크기에서 객관적 반응이 확인된 참여자가 최소 23명인 경우 양측, exact Clopper-Pearson binomial 95% CI의 하한이 20% 포인트를 초과하게 됨.

- 코호트 2에서 1차 유효성 평가변수(확인된 ORR) 평가를 위해 약 25명 등록.
  25명의 표본 크기로 관찰할 수 있는 양측 exact Clopper-Pearson binomial 95% CI는 다음과 같음.
  → IHC 0 및 IHC 1+ 환자의 비율이 낮아서 조기 종료됨. 실제 등록은 7명.
- 100명의 참여자(코호트 1과 2 결합)의 표본 크기를 기준으로, 이 모집단에서 다양한 발생 빈도에 따른 1개 이상의 TEAE를 감지할 확률을 다음의 표에서 확인됨

• (통계방법) SAP (v2.0)은 데이터잠금 이전에 일차 분석을 위해 완료됨. 중간 분석 없었음.
CSR 1의 일차 분석(DCO 2022.10.10.)/ CSR 2 차후 분석(DCO 2023.7.28.)

• (분석군)

분석군	정의	인원 수
안전성	자니다타맙을 어떠한 용량이든 투여받은 모든 시험대상자 (코호트 1, 2)	코호트 1 (80명)
유효성	· 코호트 1 (일차 유효성 분석): 코호트 1에 등록된 안전성 평가가 가능한 모든 시험대상자 · 코호트 2: 코호트 2에 등록된 안전성 평가가 가능한 모든 시험대상자	코호트 1 (80명)
반응 평가 가능	안전성 분석군에서 베이스라인 시 측정 가능한 질병이 있고 최소 1개의 평가 가능한 베이스라인 후 질병 평가(RECIST v1.1에 따름)가 있거나 사망 또는 명백한 임상적 진행으로 인해 시험약 투여를 중단한 모든 시험대상자	코호트 1 (79명)*
약동학	자니다타맙을 어떠한 용량이라도 투여받았고 최소 1개 이상의 베이스라인 이후 PK 평가가 있는 모든 시험대상자	
면역원성	자니다타맙을 어떠한 용량이라도 투여받았고 베이스라인 ADA와 최소 1개 이상의 베이스라인 이후 ADA 결과가 있는 모든 시험대상자	

* 1명은 첫 번째 베이스라인 이후 질병 평가 전에 시험약 투여에 대한 동의철회로 제외됨.

• 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성 (데이터 컷오프 기준: 2023.7.28.)

- 9개 국가(한국 포함), 32개 기관; 스크리닝 131명, 등록 87명(코호트 1 80명, 코호트 2 7명)
- 투여 지속 환자는 10명(11.5%; 코호트 1 9명, 코호트 2 1명)이었음.
  투여 중단 환자는 77명(88.5%)으로 대부분 방사선학적 진행(71명; 81.6%)으로 인함. 이중 11명의 환자(12.6%)는 생존 추적을 위해 연구에 남았으며, 방사선 추적은 지속하지 않음. 나머지 66명의 환자(75.9%)는 사망(57명; 65.5%) 또는 동의 철회(9명; 10.3%)로 시험 중단하였음. 시험 추적기간의 중앙값(범위)은 21.9개월임(16~34개월)
- 등록된 87명에서 20명(23.0%)가 분석이 완료되기 전에 1개 이상의 중요한 계획서 위반을 하였으며, 분석 완료 이후 1명이 중요한 계획서 위반을 하여 총 21명(24.1%)에 해당함. 코호트 1에서는 19명(80명 중 23.8%)으로 기타 치료 준수 측면(10%)이 다수를 차지함.
  * 잘못된 주입 속도 또는 주입 기간 (7명), 예비 투약 미수행 (4명; 이중 1명은 분석 완료 후 위반)

- 분석대상군

분석대상	코호트 1 (N=80)	코호트 2 (N=7)	총 (N=87)
등록	80 (100%)	7 (100%)	87 (100%)
안전성	80 (100%)	7 (100%)	87 (100%)

유효성	80 (100%)	7 (100%)	87 (100%)
ICR 반응 평가	79 (98.8%)	5 (71.4%)	84 (96.6%)
조사자 반응 평가	79 (98.8%)	7 (100%)	86 (98.9%)
약동학	80 (100%)	7 (100%)	87 (100%)
면역성	78 (97.5%)	7 (100%)	85 (97.7%)

ICR = Independent Central Review.
[a] Response Evaluable = Participants in the safety analysis set with measurable disease and at least 1 evaluable postbaseline disease assessment (per RECIST v1.1) or who discontinued study treatment due to death or unequivocal clinical progression.

- **(코호트 1)**

· 주로 여성(56.3%)이고 연령 중앙값은 64.0세(32-79세)로 대략 절반(51.3%)이 베이스라인에서 65세 미만이었음(65세 이상 48.8%). 대부분의 환자는 아시아인(65.0%)이고 다음으로 백인(28.8%) 등이었음. 가장 많이 분포한 지역은 아시아(62.5%) 및 북아메리카(22.5%)이었음. 시험 등록 시 대부분 ECOG PS 1으로 평가됨(58명; 72.5%).

· 질환 베이스라인 특성:

BTC 아형은 GBC(51.3%), ICC(28.8%), ECC(20.0%)였음. 등록 시시험대상자 대부분(88.8%)이 4기(33.8%) 또는 4B기(55.0%)였고, 11.3%가 3기에 해당함.

최초 진단부터 전이성 또는 국소 진행성 질병까지 평균 시간은 4.68 개월(0~72개월)이었음. 이전 뇌 전이 병력은 1명(1.3%)에서 보고됨.

베이스라인의 HER2 증폭 수준(중앙실험실 평가)은 시험대상자의 대부분이(77.5%) IHC 3+ BTC 였고, 나머지 22.5%는 IHC 2+ BTC 였음. 대부분의 환자(90%)가 가장 최근의 이전 요법 중에 질환이 진행했으며, 10%의 시험대상자는 가장 최근의 이전 요법에 불내성 있는 것으로 간주되었음. 표적 병변인 종양 직경의 합계 중앙값은 ICR 평가(68.5 mm)와 조사자 평가(67.5 mm)간 유사하였음.

베이스라인의 간 장애는 없음 55.0%, 경증 43.8% 및 중등증 1.3%였고 중증은 없었음. 또한, 신장 장애는 없음 33.8%, 경증~중등증이 66.3%였음.

· 이전 항암요법: 80명의 모든 시험대상자(100%)가 해당 시험 등록 전에 전신 항암요법 경험이 있음(평균 1.8개[범위:1~8]). 전이성 또는 국소 진행성 질환에 대해 최소 1가지 의 젬시타빈 포함 요법을 투여받았고, 이전 요법 갯수의 중앙값은 1개(범위: 1~7가지) 였음. 2가지 이상의 치료요법을 받은 환자는 33명(41.3%)였고, 2가지 미만은 58.8%였음.

가장 흔한 이전 요법은 젬시타빈/시스플라틴(61명; 76.3%)이었으며, 다음으로 플루오로피리미딘 기반 요법(27명; 33.8%) 및 PD1/PDL1 억제제(21명; 26.3%)이었음. 이전 방사선요법 및 근치적 목적의 이전 수술 이력이 있는 시험대상자는 각각 13명(16.3%) 및 25명(31.3%)이었음. Cohort 1에서 총 이전 수술 횟수의 중앙값은 1.0(범위: 1~4)이었음.

· 참고로 전체 집단의 베이스라인 특성은 Cohort 1(전체 집단 인원의 92%)과 유사하였음.

Table 12: Prior Anticancer Therapies (Safety Analysis Set)

	Cohort 1 (N=80)	Cohort 2 (N=7)	Total (N=87)
Prior systemic cancer therapy, n (%)			
Yes	80 (100)	7 (100)	87 (100)
Number of regimens			
n	80	7	87
Mean (StD)	1.8 (1.18)	1.7 (0.76)	1.8 (1.15)
Median	1.0	2.0	1.0
Min, Max	1, 8	1, 3	1, 8
Prior therapy for metastatic or locally advanced disease, n (%)[a]			
Yes	80 (100)	7 (100)	87 (100)
Number of regimens[b]			
n	80	7	87
Mean (StD)	1.7 (1.06)	1.7 (0.76)	1.7 (1.04)
Median	1.0	2.0	1.0
Min, Max	1, 7	1, 3	1, 7
Number of regimens[b]			
Less than 2	47 (58.8)	3 (42.9)	50 (57.5)
2 or more	33 (41.3)	4 (57.1)	37 (42.5)
Received gemcitabine			
Yes	80 (100)	7 (100)	87 (100)
Regimen Received[c]			
Gemcitabine / Oxaliplatin	12 (15.0)	3 (42.9)	15 (17.2)
Gemcitabine / Cisplatin	61 (76.3)	4 (57.1)	65 (74.7)
Gemcitabine / Fluoropyrimidine	5 (6.3)	0	5 (5.7)
Gemcitabine / Other	2 (2.5)	0	2 (2.3)
Gemcitabine monotherapy	4 (5.0)	0	4 (4.6)
Fluoropyrimidine-based[d]	27 (33.8)	4 (57.1)	31 (35.6)
PD1 / PDL1 inhibitor	21 (26.3)	1 (14.3)	22 (25.3)
Prior radiotherapy, n (%)			
Yes	13 (16.3)	1 (14.3)	14 (16.1)
No	67 (83.8)	6 (85.7)	73 (83.9)
Prior surgeries with curative intent, n (%)			
Yes	25 (31.3)	2 (28.6)	27 (31.0)
No	55 (68.8)	5 (71.4)	60 (69.0)

Max = maximum; Min = minimum; PD1 = programmed cell death protein 1; PDL1 = programmed death ligand 1; StD = standard deviation.

[a] Includes gemcitabine-based therapies received in the adjuvant/neoadjuvant setting if progression occurred within 6 months of completion or surgery.

[b] Total regimens as designated by the investigator.

[c] Participants are counted at most once under each regimen type received and may be counted in multiple categories.

[d] Excludes regimens in combination with gemcitabine.

Source: Table 14.1.4.2

- (노출도) 87명의 모든 환자가 자니다타맙을 투여받았음.
  · 코호트 1(80명)에서, 자니다타맙 투여기간의 중앙값은 5.55개월(0.5~27.2+) 였으며, 주기 수의 중앙값은 6.0 (1~30+) 였음. 10번 이상의 주기로 투여받은 시험대상자는 24명(30.0%)이었음. 대부분의 환자(88.8%)가 의도한 자니다타맙 용량의 최소 90%를 투여받았으며, RDI의 중앙값은 100% 였음.
  코호트 2의 자니다타맙 투여기간의 중앙값음 1.84개월(1~19.4+)이었고, 모든 시험대상자가 의도한 자니다타맙 용량의 100%를 투여받았음.
  전체 집단의 자니다타맙 투여기간의 중앙값은 5.06개월(0.5~27.2+), 주기 수는 6.0(1~30+) 였음.

• **1차 유효성 평가 결과** (SAP 1차 유효성 분석)
  - (유효성 분석군_코호트1)
    · ICR의 RECIST 1.1에 따라 평가한 **cORR(confirmed ORR)**은 41.3% [95%CI: 30.4, 52.8]였음.
  - 참고로, 코호트 2는 반응자(CR 및 PR) 없었음.

Table 13: Disease Response as Assessed by ICR Using RECIST v1.1 (Efficacy Analysis Set)

Endpoint	Cohort 1 (N=80)	Cohort 2 (N=7)	Total (N=87)
Confirmed ORR[a]			
n (%)	33 (41.3)	0	33 (37.9)
95% CI	(30.4, 52.8)	(0.0, 41.0)	(27.7, 49.0)
Confirmed BOR, n (%)			
CR	2 (2.5)	0	2 (2.3)
PR	31 (38.8)	0	31 (35.6)
SD	22 (27.5)	1 (14.3)	23 (26.4)
Non-CR / Non-PD	0	2 (28.6)[b]	2 (2.3)
PD	24 (30.0)	3 (42.9)	27 (31.0)
NE[c]	1 (1.3)	1 (14.3)	2 (2.3)
Death	1 (1.3)[d]	0	1 (1.1)
Unevaluable scans	0	1 (14.3)[e]	1 (1.1)
CBR[f]			
n (%)	38 (47.5)	1 (14.3)	39 (44.8)
95% CI	(36.2, 59.0)	(0.4, 57.9)	(34.1, 55.9)
DCR[g]			
n (%)	55 (68.8)	3 (42.9)	58 (66.7)
95% CI	(57.4, 78.7)	(9.9, 81.6)	(55.7, 76.4)

BOR = Best overall response; CBR = clinical benefit rate; CI = Clopper-Pearson binomial confidence interval; CR = complete response; DCR=Disease control rate; ICR = independent central review; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease.
[a] Includes only confirmed CRs and PRs.
[b] Participants did not have measurable disease by ICR assessment.
[c] No evaluable post-baseline response assessments.
[d] Participant died prior to first post-baseline tumor assessment.
[e] First scan was not evaluable and participant died prior to second scan.
[f] SD or non-CR/non-PD ≥ 24 weeks or confirmed best overall response of CR or PR.
[g] Best overall response of SD, non-CR/non-PD, or confirmed CR or PR.
Source: Table 14.2.1.1.1.1

Table 17: Disease Response as Assessed by Investigator Using RECIST v1.1 (Efficacy Analysis Set)

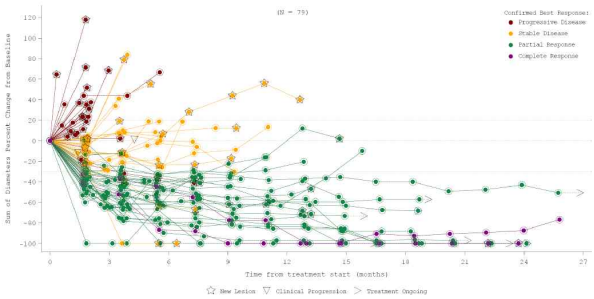
Endpoint	Cohort 1 (N=80)	Cohort 2 (N=7)	Total (N=87)
Confirmed ORR[a]			
n (%)	34 (42.5)	0	34 (39.1)
95% CI	(31.5, 54.1)	(0.0, 41.0)	(28.8, 50.1)
Confirmed BOR			
CR	4 (5.0)	0	4 (4.6)
PR	30 (37.5)	0	30 (34.5)
SD	20 (25.0)	1 (14.3)	21 (24.1)
PD	25 (31.3)	6 (85.7)	31 (35.6)
NE[b]	1 (1.3)	0	1 (1.1)
Death	1 (1.3)	0	1 (1.1)
CBR[c]			
n (%)	38 (47.5)	1 (14.3)	39 (44.8)
95% CI	(36.2, 59.0)	(0.4, 57.9)	(34.1, 55.9)
DCR[d]			
n (%)	54 (67.5)	1 (14.3)	55 (63.2)
95% CI	(56.1, 77.6)	(0.4, 57.9)	(52.2, 73.3)

BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CI = Clopper-Pearson binomial confidence interval; CR = complete response; DCR=disease control rate; ORR = objective response rate (CR or PR); NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease.
[a] Includes only confirmed CRs and PRs.
[b] No evaluable post-baseline response assessments.
[c] SD or non-CR/non-PD ≥ 24 weeks or confirmed best overall response of CR or PR.
[d] Best overall response of SD, non-CR/non-PD, or confirmed CR or PR.
Source: Table 14.2.1.1.2.1

• **2차 유효성 평가 결과**

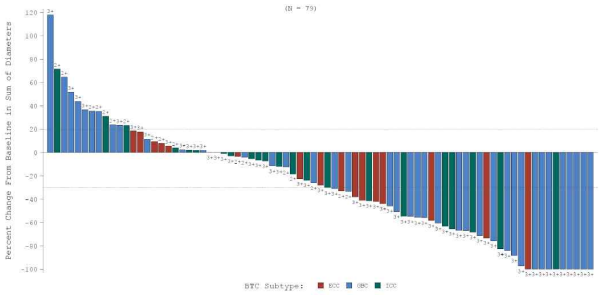
① ICR 평가에 의한 질병 반응 (Disease Response)_상단 표 13 참조
- 코호트 1: CBR 47.5% (95%CI: 36.2, 59.0), DCR 68.8% (95%CI: 57.4, 78.7)
- 코호트 2: CBR 14.3% (95%CI: 0.4, 57.9), DCR 42.9% (95%CI: 9.9, 81.6)

Figure 3: Treatment Duration and Tumor Response for Cohort 1 as Assessed by ICR (Response Evaluable Set per ICR)



ICR = independent central review.
Source: Figure 14.2.1.1.11

Figure 4: Target Lesion Reduction in Cohort 1 as Assessed by ICR (Response Evaluable Set per ICR)



BTC = biliary tract cancer; ECC = extrahepatic cholangiocarcinoma; GBC = gallbladder cancer; ICC = intrahepatic cholangiocarcinoma; ICR = independent central review; IHC = immunohistochemistry.
Note: Participant IHC status is displayed with each bar. Only participants with measurable disease at baseline and at least 1 post-baseline assessments are included in the figure.
Source: Figure 14.2.1.1.9.1

② ICR 평가에 의한 반응 기간 (Duration of Response; DOR)

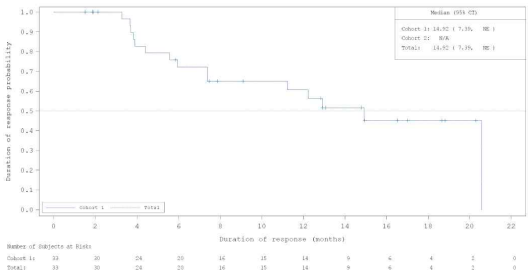
- 코호트 1의 반응자 33명(확인된 CR 또는 확인된 PR)에서의 DOR 중앙값은 14.92개월(95%CI: 7.39, NE)으로 나타남. 33명 중 28명(84.8%)은 반응 기간이 최소 16주였음.
  8명의 환자는 DCO 시점까지 반응이 지속되었고, 방사선 추적 관찰 지속하였음.
  DCO 시점에서 가장 긴 반응 기간은 20.3 개월이었음.
  사건이 없던 9명은 차후 항암요법을 시작하여 영구 절단되었음.

Table 14: Duration of Response as Assessed by ICR Using RECIST v1.1 (Response Evaluable Set per ICR – Participants with Confirmed Response)

	Cohort 1 (N=33)	Cohort 2 (N=0)	Total (N=33)
Participants included in analysis, n (%)			
Had event	15 (45.5)	–	15 (45.5)
Radiographic progression	15 (45.5)	–	15 (45.5)
Censored	18 (54.5)	–	18 (54.5)
Ongoing radiographic follow-up	8 (24.2)	–	8 (24.2)
Subsequent anticancer therapy initiated	9 (27.3)	–	9 (27.3)
2 or more consecutive missed/unevaluable response assessments	1 (3.0)	–	1 (3.0)
Duration of response[a] (months)			
Min, Max	1.5, 20.6	–	1.5, 20.6
Median (95% CI)	14.92 (7.39, NE)	–	14.92 (7.39, NE)
Kaplan-Meier estimate at Week 16			
Probability (95% CI)[b]	93.10 (75.14, 98.23)	–	93.10 (75.14, 98.23)
Participants with DOR ≥ 16 weeks[c]			
n (%)	28 (84.8)	–	28 (84.8)
95% CI[d]	(68.1, 94.9)	–	(68.1, 94.9)

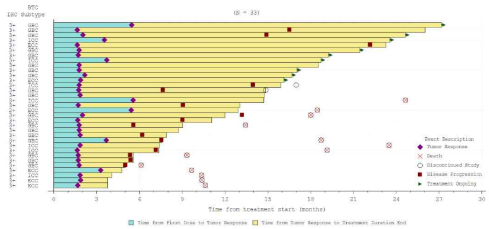
CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; ICR = independent central review; Max = maximum; Min = minimum; NE = not estimable; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
[a] Duration of response defined as time from the first objective response (CR or PR) that is subsequently confirmed until disease progression or death from any cause; estimates per Kaplan-Meier method, CIs based on the Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.
[b] CI based on Greenwood method.
[c] Percentages are based on the actual number of responders.
[d] Clopper-Pearson, exact, binomial confidence interval.
Source: Table 14.2.1.2.1

Figure 5: Duration of Response as Assessed by ICR for Cohort 1 (Response Evaluable Set per ICR)



CI = confidence interval; ICR = independent central review; NE = not estimable.
Source: Figure 14.2.1.2.1.1

Figure 6: Treatment Duration for Cohort 1 Confirmed Responders per ICR (Efficacy Analysis Set – Participants with Confirmed Response)



BTC = biliary tract cancer; ECC = extrahepatic cholangiocarcinoma; GBC = gallbladder cancer; ICC = intrahepatic cholangiocarcinoma; IHC = immunohistochemistry.
Note: Treatment duration is calculated as: [minimum of ([treatment end date + 14 days], death date, data cut-off date, start of new anti-cancer therapy) - [treatment start date]+1]/30.4375.
Source: Figure 14.2.1.1.16

③ ICR 평가에 의한 최초 반응까지의 시간 (Time to First Response)

- 코호트 1의 확인된 반응은 전반적으로 투여 초기에 나타났으며, 75.8%가 베이스라인 이후 첫 번째 종양 평가에서 나타남. 최초 확인된 반응까지의 시간 중앙값은 7.71 주이며, 이는 계획서에서 베이스라인 이후 첫 번째 평가에 해당함. 반응자들은 25주에 모두 반응하였음.

④ ICR 평가에 의한 무진행 생존 (PFS; Progression-Free Survival)_카플란마이어

- 코호트 1의 PFS 분석은 58 사례를 포함함. 55례(72.5%)는 방사선적 진행, 사망 3례.
  22명은 중도절단되었고, 이중 8명은 방사선적 추적 조사 지속하였고, 12명은 차후 항암 요법을 시작하였음. 2명은 2가지 이상 반응 평가가 누락되거나 평가 어려움.

Table 15: Time to First Confirmed Objective Response as Assessed by ICR Using RECIST v1.1 (Response Evaluable Set per ICR)

First Confirmed Response[a,b]	Cohort 1 (N=79)	Cohort 2 (N=7)	Total (N=86)
Time observed (week)			
N	33	0	33
Median	7.71	–	7.71
Min, Max	7.1, 24.1	–	7.1, 24.1
Percentage of participants responding by time point[c], n (%)			
Week 9	25 (75.8)	–	25 (75.8)
Week 17	30 (90.9)	–	30 (90.9)
Week 25	33 (100)	–	33 (100)
Week 33	33 (100)	–	33 (100)
Week 41	33 (100)	–	33 (100)
>Week 41	33 (100)	–	33 (100)

C1D1 = Cycle 1 Day 1; CR = complete response; ICR = independent central review; Max = maximum; Min = minimum; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
[a] Confirmed best overall response of PR or CR.
[b] Per the study protocol, radiographic scans occurred within ±7-day window every 8 weeks from C1D1.
[c] Cumulative percentage of participants whose first confirmed response occurred on or before the timepoint (week).
Source: Table 14.2.1.2.3

코호트 1의 PFS 중앙값은 5.49 개월(95%CI: 3.65, 7.29)이며, 최대 25.7개월로 DCO 시점에 진행 중이었음.

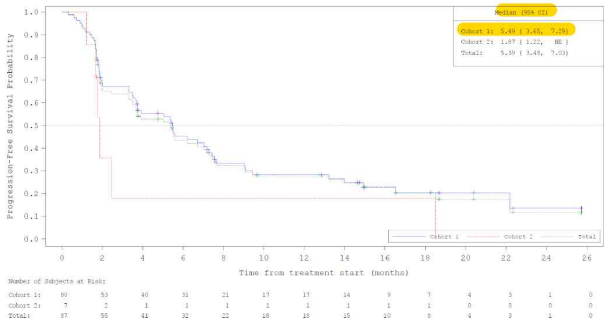
- 참고로, 코호트 2의 PFS 중앙값은 1.87 개월(95%CI: 1.22, NE)였음.

Table 16: Progression-Free Survival as Assessed by ICR Using RECIST v1.1 (Efficacy Analysis Set)

	Cohort 1 (N=80)	Cohort 2 (N=7)	Total (N=87)
Events, n (%)	58 (72.5)	6 (85.7)	64 (73.6)
Radiographic progression	55 (68.8)	4 (57.1)	59 (67.8)
Death	3 (3.8)	2 (28.6)	5 (5.7)
Censored, n (%)	22 (27.5)	1 (14.3)	23 (26.4)
Ongoing radiographic follow-up	8 (10.0)	0	8 (9.2)
Subsequent anticancer therapy initiated	12 (15.0)	1 (14.3)	13 (14.9)
2 or more consecutive missed/unevaluable response assessments	2 (2.5)	0	2 (2.3)
PFS time (months)[a,b]			
Min, Max	0.3, 25.7+	1.2, 18.5	0.3, 25.7+
Median (95% CI)	5.49 (3.65, 7.29)	1.87 (1.22, NE)	5.39 (3.48, 7.03)
Kaplan-Meier probabilities (95% CI)[d]			
3 months	67.2 (55.7, 76.4)	17.9 (0.8, 53.8)	63.9 (52.7, 73.0)
6 months	45.3 (33.8, 56.1)	17.9 (0.8, 53.8)	43.4 (32.5, 53.9)
9 months	33.3 (22.7, 44.3)	17.9 (0.8, 53.8)	32.3 (22.2, 42.8)
12 months	28.6 (18.5, 39.4)	17.9 (0.8, 53.8)	27.9 (18.3, 38.3)

CI = confidence interval; ICR = independent central review; Max = maximum; Min = minimum; NE = not estimable; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
[a] PFS defined as the time from first dose of study treatment to the date of documented disease progression (per RECIST v1.1) or death from any cause, whichever occurs first.
[b] Estimates per the Kaplan-Meier method; CIs based on the Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.
[d] Confidence intervals based on the Greenwood method.
Note: "+" indicates ongoing radiographic follow-up.
Source: Table 14.2.1.3.1; Appendix 16.2.6.4.1

Figure 7: Progression-Free Survival as Assessed by ICR (Efficacy Analysis Set)



CI = confidence interval; ICR = independent central review; NE = not estimable.
Source: Figure 14.2.1.3.6

⑤ 시험자 평가에 의한 질병 반응 : ICR 결과와 유사한 경향

- 코호트 1: ICR 평가와 유사한 결과가 나타남 (상단 표 17 등 참조)

cORR 42.5% (95%CI: 31.5, 54.1), CR 4명(5.0%), PR 30명(37.5%), SD 20명(25.0%)

CBR 47.5% (95%CI: 36.2, 59.0), DCR 67.5% (95%CI: 56.1, 77.6)

- 코호트 2: 반응자 없음

cORR 0%, CR 및 PR 없음, SD 1명

CBR 및 DCR은 각각 14.3% (95%CI: 0.4, 57.9)

⑥ 시험자 평가에 의한 반응 기간 (DOR) : ICR 결과와 유사한 경향

- 코호트 1의 시험자에 의해 평가된 반응자 34명(확인된 CR 또는 확인된 PR)에서의 DOR 중앙값은 11.10개월(95%CI: 7.46, 16.53)으로 나타남. 34명 중 30명(88.2%)은 반응 기간이 최소 16주였음. DCO 시점에서 가장 긴 반응 기간은 22.1개월이었음.
- 시험자 평가에 의한 최초 확인된 반응까지의 시간 중앙값은 7.86 주(7.1~103.9)였고, 대부분의 환자(97.1%)가 최초 확인된 반응이 17주째에 나타남.

⑦ 시험자 평가에 의한 무진행 생존 (PFS) : ICR 결과와 유사한 경향

- 코호트 1의 PFS 분석은 70례를 포함함. 68례(87.5%)는 방사선적 진행, 사망 2례. 10명 중도절단.

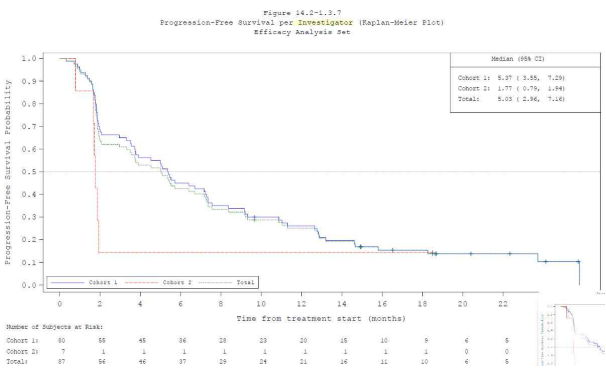
코호트 1의 PFS 중앙값은 5.37 개월(95%CI: 3.55, 7.29)이며, 최대 25.8개월로 DCO 시점에 진행 중이었음.

- 참고로, 코호트 2의 PFS 중앙값은 1.77 개월(95%CI: 0.79, 1.94)였음.

Table 19: Progression-Free Survival as Assessed by Investigator Using RECIST v1.1 (Efficacy Analysis Set)

	Cohort 1 (N=80)	Cohort 2 (N=7)	Total (N=87)
Participants included in analysis, n (%)			
Had events	70 (87.5)	6 (85.7)	76 (87.4)
Radiographic progression	68 (85.0)	6 (85.7)	74 (85.1)
Death	2 (2.5)	0	2 (2.3)
Censored	10 (12.5)	1 (14.3)	11 (12.6)
Ongoing radiographic follow-up	9 (11.3)	1 (14.3)	10 (11.5)
Subsequent anticancer therapy initiated	1 (1.3)	0	1 (1.1)
PFS time[a,b] (months)			
Min, Max	0.3, 25.8+	0.8, 18.5+	0.3, 25.8+
Median (95% CI)	5.37 (3.55, 7.29)	1.77 (0.79, 1.94)	5.03 (2.96, 7.16)
Kaplan-Meier probabilities (95% CI)[c]			
3 months	65.0 (53.5, 74.3)	14.3 (0.7, 46.5)	60.9 (49.9, 70.3)
6 months	45.0 (33.9, 55.5)	14.3 (0.7, 46.5)	42.5 (32.1, 52.6)
9 months	33.8 (23.7, 44.1)	14.3 (0.7, 46.5)	32.2 (22.7, 42.1)
12 months	26.1 (17.0, 36.1)	14.3 (0.7, 46.5)	25.1 (16.6, 34.6)

CI = confidence interval; Min = minimum; Max = maximum; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
[a] PFS defined as the time from first dose of study treatment to the date of documented disease progression (per RECIST v1.1) or death from any cause, whichever occurs first.
[b] Estimates per Kaplan-Meier method; confidence intervals based on the Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.
[c] Confidence intervals based on Greenwood method.
Note: "+" indicates ongoing PFS.
Source: Table 14.2.1.3.2; Appendix 16.2.6.4.2



⑧ 전체 생존 (Overall survival)

- 코호트 1에서 OS 분석은 사망 52례(65.0%), 중도절단 28례(35.0%)를 포함함. 중도 절단 중 20례(25.0%)는 DCO 시점까지 지속되었음.

  코호트 1에서 OS 중앙값은 15.54 개월(95%CI: 10.38, 18.46)이었음. DCO 기준 OS 최대값은 31.8 개월이 진행중이었음. 6개월 및 12개월 생존확률이 각각 80.3%(95% CI: 69.4, 87.6) 및 56.2%(95% CI: 44.3, 66.5)였음.

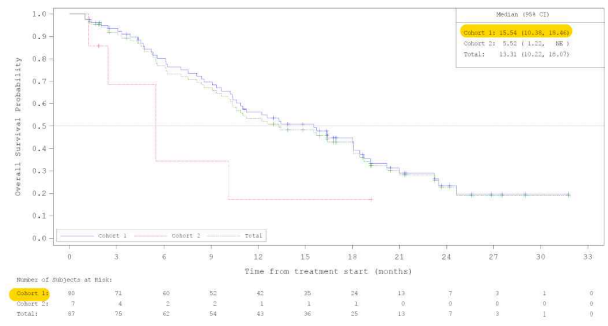
- 코호트 2에서의 OS 중앙값은 5.52 개월(95%CI: 1.22, NE)였고, DCO 기준 최대 OS는 19.2개월이었음.

Table 20: Overall Survival (Efficacy Analysis Set)

	Cohort 1 (N=80)	Cohort 2 (N=7)	Total (N=87)
Events[a], n (%)	52 (65.0)	5 (71.4)	57 (65.5)
Censored, n (%)	28 (35.0)	2 (28.6)	30 (34.5)
Alive as of DCO	20 (25.0)	1 (14.3)	21 (24.1)
Withdrawal of consent	8 (10.0)	1 (14.3)	9 (10.3)
Total, n (%)	80 (100)	7 (100)	87 (100)
OS Time (months)[b,c]			
Min, Max	1.0, 31.8+	1.2, 19.2+	1.0, 31.8+
Median (95% CI)	15.54 (10.38, 18.46)	5.52 (1.22, NE)	13.31 (10.22, 18.07)
Kaplan-Meier probabilities (95% CI)[d]			
3 months	93.6 (85.4, 97.3)	68.6 (21.3, 91.2)	91.8 (83.5, 96.0)
6 months	80.3 (69.4, 87.6)	34.3 (4.8, 68.5)	76.9 (66.2, 84.6)
9 months	69.6 (57.9, 78.6)	34.3 (4.8, 68.5)	67.0 (55.6, 76.0)
12 months	56.2 (44.3, 66.5)	17.1 (0.8, 52.6)	53.3 (41.9, 63.5)

CI = confidence interval; DCO = data cut-off; Max = maximum; Min = minimum; OS = overall survival.
[a] All-cause mortalities.
[b] Overall survival defined as the time from first dose of study treatment to the date of death.
[c] Estimates per the Kaplan-Meier method; confidence intervals based on the Brookmeyer and Crowley method with log-log transformation.
[d] Confidence intervals based on the Greenwood method.
Note: "+" indicates participant with ongoing survival at data cutoff.
Source: Table 14.2.1.4.1; Appendix 16.2.6.5.1

Figure 8: Overall Survival (Efficacy Analysis Set)



CI = confidence interval.
Source: Figure 14.2.1.4.2

- **탐색적 평가 결과**
  - BTC 해부학적 하위유형에 따른 ORR은 평가되었으나, DOR은 적은 인원으로 평가 못함
  - 삶의 질, 질환 관련 통증 및 오피오이드 사용에 대한 자니다타맙의 영향 평가됨
    - · EQ-5D-5L 시각 아날로그 점수로 평가한 삶의 질 결과는 BOR이 PD인 시험대상자에 비해 BOR이 확인된 PR인 시험대상자에서 자니다타맙 투여 후 보통 정도의 개선을 보이는 경향이 있었음.
    - · 간이 통증 지수로 평가한 질병 관련 통증은 BOR이 PD인 시험대상자에 비해 BOR이 확인된 PR인 시험대상자에서 대체로 더 낮았음.
    - · 확인된 PR 또는 SD인 시험대상자는 BOR이 PD인 시험대상자에 비해 시험 중 오피오이드 사용 증가를 보일 가능성이 더 낮았음.

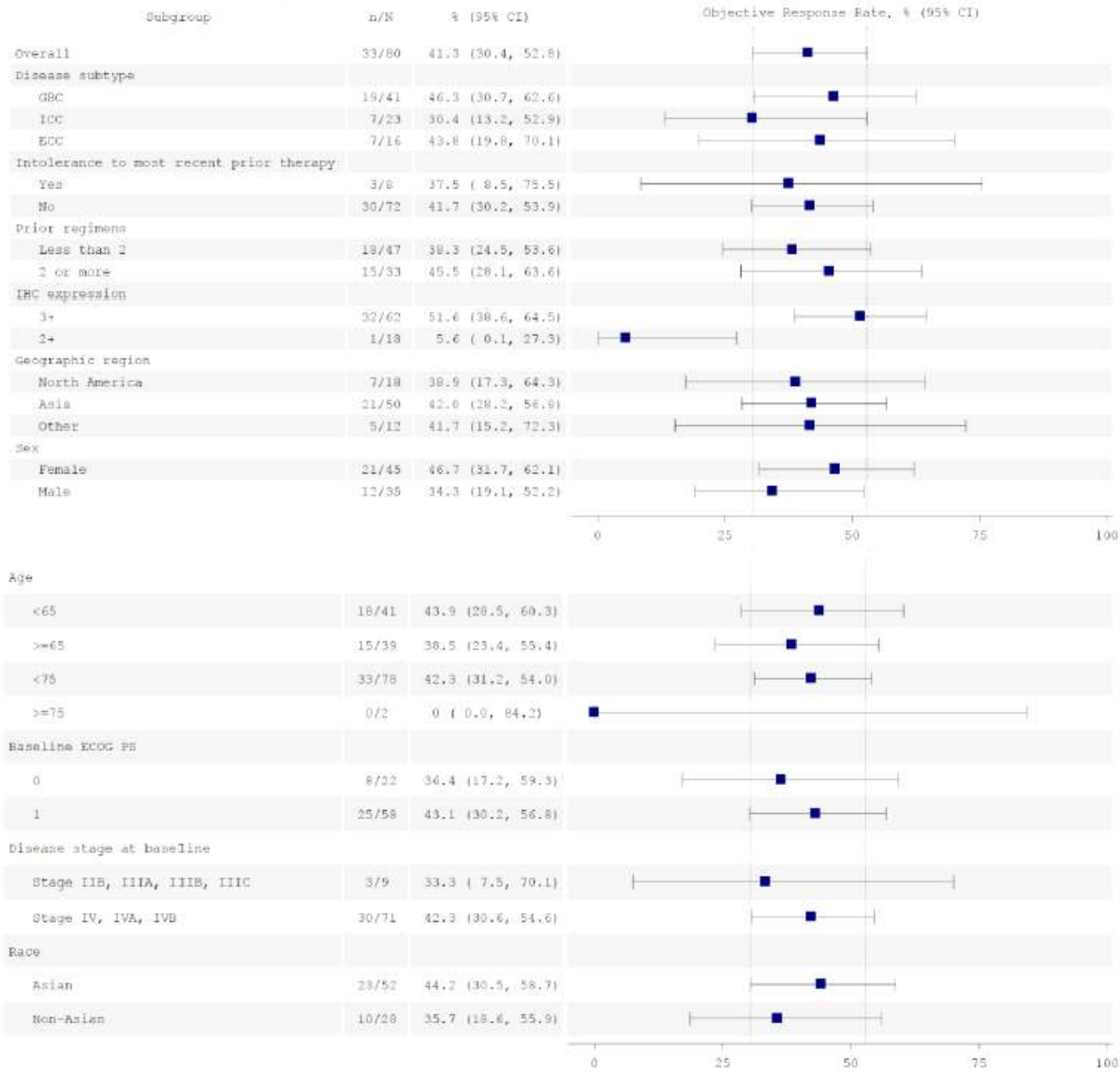
- 반응의 표지자로서 혈청 및 종양 병변에서의 바이오마커는 해당 보고에서 평가되지 않음.

• **하위군 분석** : cORR에 대한 하위분석은 유효성 분석군으로 실시됨

- 코호트 1에서의 ICR 평가에 의한 **cORR 및 PFS**에 대한 사전정의된 하위 분석 결과, 대부분의 하위군은 전체 집단의 cORR과 유사하였고 95%CI가 중복되었음.

  - 질병 아형: GBC, ICC, ECC
  - 가장 최근의 이전 요법에 대한 불내성: 예, 아니요(가장 최근 요법 중에 진행)
  - 전이성 질병의 치료를 위한 이전 요법 수: 2가지 미만, 2가지 이상
  - HER2 발현: (Cohort 1) IHC 3+, IHC 2+ // (Cohort 2) IHC 1+, IHC 0; IHC 사용불가
  - 지역: 북미, 아시아, 기타
  - 성별: 남성, 여성
  - 연령: < 65세, ≥ 65세; < 75세, ≥ 75세
  - 베이스라인 ECOG PS: 0, 1
  - 베이스라인 시 병기: Stage IIb 및 Stage III, Stage IV
  - 인종: 아시아인, 비아시아인

Figure 9: Confirmed Objective Response Rate in Cohort 1 as Assessed by ICR by Subgroups (Efficacy Analysis Set)



- 다만, HER2 수준이 IHC 하위군 분석 (cORR)에서 HER2 수준에 따라 상이한 결과 나타남

  IHC 3+ : 51.6% (95%CI: 38.6, 64.5%)

  IHC 2+ : 5.6% (95%CI: 0.1, 27.3) 였음.

  ☞ 효능효과 적응증 범위(IHC 3+)에 반영됨.

- 연령군에서 75세 이상 환자는 75세 미만보다 cORR이 낮았음. 단, 가장 높은 연령군의 시험대상자는 2명으로 제한적임. 65세 미만과 65세 이상에서의 cORR은 유사하였음.

Table 21: PFS Subgroup Analyses as Assessed by ICR Using RECIST v1.1 for Cohort 1 (Efficacy Analysis Set)

			PFS (months)		
Category	**Group**	**n**	**Median**	**Range**	**95% CI**
All participants		80	5.49	0.3, 25.7	3.65, 7.29
Disease subtype	Gallbladder cancer	41	5.49	0.3, 25.7	3.48, 7.29
	ICC	23	5.52	0.9, 22.3	1.87, 9.43
	ECC	16	5.52	0.6, 22.2	1.38, NE
Intolerance to most recent prior therapy	Yes	8	3.73	0.6, 25.7	0.59, NE
	No	72	5.52	0.3, 22.3	3.52, 7.43
Prior regimens in metastatic/locally advanced disease	< 2	47	5.39	0.3, 25.7	2.00, 7.03
	2 or more	33	5.52	0.7, 22.2	3.32, 9.43
IHC expression	IHC 3+	62	7.16	0.6, 25.7	5.36, 9.43
	IHC 2+	18	1.72	0.3, 12.8	1.05, 3.32
Geographic region	North America	18	3.65	0.3, 22.2	1.71, 13.96
	Asia	50	5.49	0.6, 25.7	3.32, 7.16
	Other	12	14.92	0.9, 22.3	1.81, NE
Sex	Female	45	5.36	0.3, 25.7	1.87, 7.03
	Male	35	6.21	0.6, 22.2	3.32, 13.96
Age group	< 65 years	41	6.21	0.3, 22.3	3.52, 9.03
	≥ 65 years	39	3.75	0.7, 25.7	1.97, 7.29
	< 75 years	78	5.52	0.3, 25.7	3.52, 7.43
	≥ 75 years	2	3.70	3.6, 3.7	3.65, NE
ECOG PS	0	22	3.91	1.7, 22.2	1.94, 7.56
	1	58	5.59	0.3, 25.7	3.52, 7.66
Disease stage at baseline	IIB or III	9	3.91	1.6, 18.7	1.64, NE
	IV	71	5.52	0.3, 25.7	3.65, 7.43
Race	Asian	52	5.52	0.6, 25.7	3.52, 7.29
	Non-Asian	28	5.03	0.3, 22.3	1.87, 13.96

CI = confidence interval; ECC = extrahepatic cholangiocarcinoma; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ICC = intrahepatic cholangiocarcinoma; ICR = independent central review; IHC = immunohistochemistry; NE = not estimable; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
Source: Table 14.2.1.3.1

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

[ZWI-ZW25-101] HER2-발현 국소 진행성(절제 불가능) 및/또는 전이성 암 환자에서 ZW25에 대한 제1상 시험 (공개 임상)

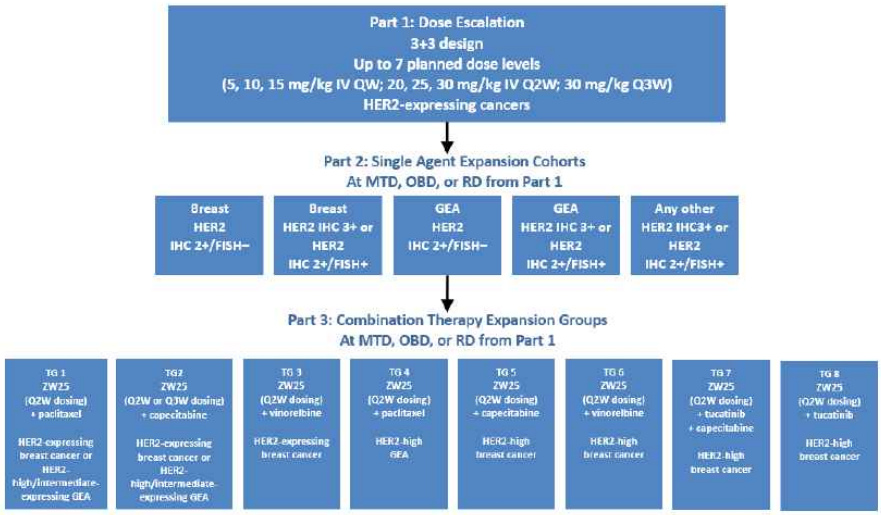
- CSR (2016.09.06.시작~2022.01.14. interim report용 DCO)(PK/ADA DCO 2021.11.01.)

• 시험목적

- HER2 발현 국소 진행성(절제 불가능) 및/또는 전이성 암이 있는 시험대상자에서 단일 요법(Part 1 및 2) 그리고 선택된 화학요법과의 병용요법(Part 3)으로서 자니다타맙의 **안전성, 내약성, PK,** 예비 항종양 활성을 조사한 최초 인체 적용, 3개 파트 시험

• 시험설계

Figure 1: Overall Study Design



FISH = fluorescence in situ hybridization; GEA = gastroesophageal adenocarcinoma; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; IV = intravenously; MTD = maximum tolerated dose; OBD = optimum biological dose; QW = weekly; Q2W = once every 2 weeks; Q3W = once every 3 weeks; RD = recommended dose; TG = treatment group; ZW25 = zanidatamab.
Note: HER2 high-expressing = IHC 3+ or IHC 2+/FISH+; HER2 intermediate-expressing = IHC 2+/FISH–.

- 파트 1: 국소 진행성(절제 불가능) 및/또는 전이성 HER2 발현 암에 대한 자니다타맙의 단독요법 사용 시의 MTD, OBD 또는 RD를 규명하기 위한 표준 3+3 용량 증량(**BTC 미등록**)

  ***** maximum tolerated dose, optimal biological dose, recommended doses

  · 코호트 1-3 : 국소 진행성(절제 불가능) 및 /또는 전이성으로 HER2 발현(IHC HER2 1+, 2+ 또는 3+; 암 종에 제한 없음)되고 임상적 이점이 있는 것으로 알려진 모든 치료법을 받은 후 진행된 암

  · 코호트 4 : HER2 IHC 2+/FISH-음성인 유방암 또는 위식도선암(GEA)
  HER2 IHC 3+ 또는 HER2 IHC 2+/FISH인 유방암 또는 위식도선암
  EHR2 IHC 3+ 또는 FISH-양성인 기타 암종

  · 코호트 5 및 6 : HER2 IHC 3+ 또는 HER2 IHC 2+/FISH+인 GEA

  · 코호트 7(선택 기관만): HER2 IHC 3+, HER2 IHC 2+/FISH+, 또는 HER2 IHC 2+/FISH-음성인 유방암

- **파트 2** : 파트 1에서 확인된 MTD, OBD 또는 RD에서 투여된 자니다타맙 단일 요법의 안전성, 내약성 및 예비 항종양 활성을 더욱 특성화하고 임상안전모니터링위원회(SMC)에서 권장하는 일정을 종양 특이적 확장 코호트(그림 1)에서 더욱 특성화하도록 설계됨. **'기타 모든' 암 코호트 5**에 **담관암(BTC)** 및 대장암(CRC) 환자 포함됨.

- 파트 3 : 파트 1에서 확인된 MTD, OBD 또는 RD에서 투여된 zanidatamab의 안전성, 내약성 및 예비적 항종양 활성을 국소 진행성 및/또는 전이성 HER2 발현 유방암 또는 GEA 환자에서 선택된 항암제와 함께 투여한 경우의 안전성, 내약성 및 예비적 항종양 활성을 평가하도록 설계됨. 각 조합 요법은 별도의 치료 그룹(TG, 그림 1)으로 평가됨. 특정 질환이 있는 환자를 위한 파트 3에서 병용 요법 조합 선택은 해당 치료그룹의 사용 가능한 치료 슬롯과 환자의 이전 치료 이력에 따라 달라짐.
- 모든 파트에서 가능한 등록 6개월 이내에 고정된 FFPE 종양 검체에서 HER2 수준을 탐색적으로 평가함. 이때 HER2-표적 치료는 받지 않았어야 함. HER2 수준은 FDA 승인 HER2 시험 방법과 ASCO/CAP 가이드라인을 따름. 위암을 제외한 모든 종양 유형에는 HER2 발현에 대한 유방암 점수 시스템을 사용해야 함.
- **유효성 평가** 시, 항종양 활동 측정은 RECIST v1.1를 기반하여 평가하였음. CR, PR, SD 또는 PD

Table 1: Part 2: Expansion Cohorts

Cohorts	Indication	HER2 Status[a]	
		High	Intermediate
Cohort 1	Breast cancer		x
Cohort 2	Breast cancer	x	
Cohort 3	GEA		x
Cohort 4	GEA	x	
Cohort 5	Any other HER2 cancer • GI cancers other than GEA (5a)[b] • Any other HER2-amplified solid tumor types that were not breast or GI cancers (5b)	x	

BTC = biliary tract cancer; CRC = colorectal cancer; FISH = fluorescence in situ hybridization; GEA = gastroesophageal adenocarcinoma; GI =gastrointestinal; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry.
a HER2 high: IHC 3+ or IHC 2+/FISH+; HER2 intermediate: IHC 2+/FISH–. HER2 status for eligibility was by central assessment for all Part 2 cohorts except for Cohort 2.
b Including BTC and CRC.

의 임상적 반응은 **시험연구자가 평가**하였음. 진행성 질환에는 RECIST v1.1에 따른 PD와 연구자에 따른 임상적 질병 진행이 포함되었음.

* 임상적 진행 정의: 기저 암과 관련된 기존 증상의 악화 또는 재발 또는 연구 약물 독성이나 대체 원인에 기인할 수 없는 새로운 증상의 출현

종양 반응은 흉부, 복부 및 골반의 CT 및/또는 MRI 스캔(동일한 피험자의 각 스캔에 대해 동일한 방법 사용)과 알려진 또는 의심되는 종양이 있는 추가 영역(예: 뇌, 사지)을 기반으로 평가했음. 방사선학적 평가는 베이스라인, 치료 중 8주마다, EOT 및 EOS에서 수행했음. 객관적 반응과 종양 진행은 국소적으로 평가했음. 모든 치료 관련 결정에는 지역적 평가가 사용되었음.

- 안전성은 연구조사자, SMC가 연구기간 동안 모니터링함. 평가는 NCI-CTCAE v4.03 기준

• 주요 선정기준 및 제외기준 (part 1 및 part2만 발췌)

선정기준

1. HER2 발현 암 환자

<Part 1>

코호트 1-3 : 국소적으로 진행된(절제 불가능한) 및/또는 전이성 HER2 발현 (IHC에 의한 HER2 1+, 2+ 또는 3+) 암(유방, 위, 난소, 대장 및 비소세포폐암을 포함하되 이에 국한되지 않음)이 임상적 이점을 제공하는 것으로 알려진 모든 치료법을 받은 후 진행된 경우

코호트 4

o HER2 IHC 2+/FISH– 유방암 또는 GEA
o HER2 IHC 3+ 또는 HER2 IHC 2+/FISH+ 유방암 또는 GEA
o 기타 HER2 IHC 3+ 또는 FISH+ 암:
- HER2-과발현(IHC에 의한 3+) 또는 HER2-2+ 및 FISH+ 유방암은 트라스투주맙, 페르투주맙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)으로 사전 치료한 후 진행되어야 함
- HER2-과발현(IHC에 의한 3+) 또는 HER2-2+ 및 FISH+ GEA는 트라스투주맙으로 사전 치료한 후 진행되어야 함
- CRC가 있는 대상은 Kirsten 쥐 육종(KRAS) 야생형이어야 함
- NSCLC가 있는 대상은 이형성 림프종 키나제(ALK) 야생형, EGFR 야생형 및 수용체 티로신 키나제를 가져야 함 (ROS1) 표준 방법에 따라 결정된 융합 음성

코호트 5 및 6

o HER2 IHC 3+ 또는 HER2 IHC 2+/FISH+ GEA는 트라스투주맙으로 사전 치료한 후 진행되어야 함

코호트 7(선택된 부위에서만):

o HER2 IHC 3+ 또는 HER2 IHC 2+/FISH+ 유방암

<Part 2> 임상적 이점이 있는 것으로 알려진 모든 치료를 받은 후 진행된 국소 진행성(절제 불가능) 및/또는 전이성 암(특정 치료를 받을 자격이 없는 경우 제외)으로 다음과 같음.

코호트 1 HER2 IHC 2+/FISH– 유방암

코호트 2 HER2 IHC 3+ 또는 HER2 IHC 2+/FISH+ 유방암

코호트 3 HER2 IHC 2+/FISH- GEA
코호트 4 HER2 IHC 3+ 또는 HER2 IHC 2+/FISH+ GEA
코호트 5 다음을 포함한 기타 HER2 IHC 3+ 또는 FISH+ 암:
o **코호트 5a:** GEA가 아닌 HER2 IHC 3+ 또는 IHC 2+/FISH+ GI 암 → (파트 2 BTC 코호트)
• CRC 환자는 KRAS 야생형이어야 함
o 코호트 5b: 유방암 또는 GI 암이 아닌 기타 HER2 IHC 3+ 또는 IHC 2+/FISH+ 고형 종양 유형
• NSCLC 환자는 ALK 야생형, EGFR 야생형이어야 함 유형, 그리고 표준 방법에 따라 결정된 ROS1 융합 음성. 난소암이 있는 대상은 KRAS 야생형이어야 함
2. 18세 이상 남녀 (동의시점)
3. EOCG PS 0또는 1
4. 기대 여명이 시험자의 판단 시에 최소한 3개월 이상인자
5. 적절한 간 기능
• AST ≤ 2.5 × ULN(기관 값당)(간 또는 뼈 전이가 있는 경우 ≤ 5 × ULN)
• ALT ≤ 2.5 × ULN(기관 값당)(간 또는 뼈 전이가 있는 경우 ≤ 5 × ULN)
• 총 빌리루빈 ≤ 1.5 × ULN(기관 값당)
6. 적절한 신 기능 (혈청 크레아티닌 ≤ 1.5 × ULN 또는 계산된 사구체 여과율 > 50 mL/분)
7. 혈액학적 기능
• ANC ≥ 1.5 × 10^9/L
• Platelet count ≥ 75 × 109/L (Parts 1 and 2), ≥ 100 × 10^9/L (Part 3)
• Hemoglobin ≥ 9 g/dL
• Prothrombin time and partial thromboplastin time (PTT) < 1.5 × ULN
8. LVEF ≥ 기관 기준 정상으로 정의한 적절한 심장 좌심실 기능
9. 파트 1(코호트 1~3): 평가 가능한 질환(RECIST v1.1에 따른 표적 또는 비표적 병변); 파트 1(코호트 4~7): 측정 가능한 질환(RECIST v1.1에 따른 표적 병변)
파트 2 및 3: 측정 가능한 질환(RECIST v1.1에 따른 표적 병변).
10. HER2 상태에 대한 중앙 평가를 위해 HER2 표적 치료 없이 등록하기 6개월 전에 채취한 FFPE 종양 샘플을 제공할 수 있음
11. 수술적 불임이 아니거나 폐경이 아닌 여성 피험자와 임신 가능성이 있는 파트너가 있는 남성 피험자의 경우, 연구 기간 동안과 아니다타맙의 마지막 복용 후 12개월 동안 피임 의향이 있어야 함. 여기에는 경구, 이식 또는 주사 호르몬 피임약의 확립된 사용, 자궁 내 장치 또는 자궁 내 시스템 삽입, 또는 콘돔이나 다이어프램과 같은 차단 방법과 정자살생제 제품을 함께 사용하는 것이 포함되지만 이에 국한되지 않음. (이하 생략)

제외기준

1. 첫 번째 자니다타맙 투여 전 **4주 이내에 실험적 요법**으로 치료
2. 자니다타맙 투여 전 4주 이내에 **달리 명시되지 않은 다른 암 요법**으로 치료
3. 첫 번째 자니다타맙 투여 전 90일 이내에 **안트라사이클린**으로 치료하거나 총 평생 복용량이 300mg/m2 Adriamycin® 또는 이와 동등한 약물을 초과하는 경우
4. 첫 번째 자니다타맙 투여 전 3주 이내에 **트라스투주맙, 페르투주맙, 라파티닙 또는 T-DM1**로 치료
(파트 3 관련 생략)
8. 임상적으로 평가된 뇌막 질환(LMD). 기준 MRI에서 LMD가 방사선학적으로 보고되었지만 조사자가 임상적으로 의심하지 않는 경우, 조사자가 기록한 대로 LMD의 신경학적 증상이 없는 경우 적합
9. 첫 번째 자니다타맙 투여 전 3주 이내에 **대수술 또는 방사선 치료**를 받은 경우. 첫 번째 자니다타맙 투여 전 4주 이내에 **수술적 절제가 필요한 뇌 병변.**
10. **임신 또는 모유 수유 중인 여성**
11. 모노클로날 항체 또는 약물 제형의 재조합 단백질 또는 부형제에 대한 생명을 위협하는 과민증의 병력
12. **첫 번째 자니다타맙 투여 전 3년 이내에 발생한 기타 암**(대측 유방암, 적절히 치료된 자궁 경부 상피암, 적절히 치료된 피부 기저세포암 또는 편평세포암, 또는 스폰서의 의료 모니터의 승인을 받아 치료적 치료를 받은 기타 암 제외)
13. **급성 또는 만성적으로 통제되지 않는 신장 질환, 췌장염 또는 간 질환**(연구자 평가에 따라 길버트 증후군, 무증상 담석, 간 전이 또는 안정된 만성 간 질환이 있는 대상자는 제외)
14. **말초 신경병: 2등급 이상** NCI-CTCAE v4.03
15. 임상적으로 중요한 **간질성 폐 질환**
18. 알려진 활성 B형 또는 C형 간염 또는 알려진 **인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 감염**
19. 연구 의료 모니터가 달리 승인하지 않는 한, 첫 번째 자니다타맙 투여 후 2주 이내에 프레드니손 1일 15mg 이상

에 해당하는 용량으로 투여된 **코르티코스테로이드 사용**.(파트 3 생략)
20. Fridericia에 의한 교정된 QT 간격(QTcF) > 450ms
21. **이전 암 치료와 관련된 독성이 등급 ≤ 1로 해소되지 않은 경우, 다음의 예외:**. 탈모, 신경병증(등급 ≤ 2로 해소되어야 함), 울혈성 심부전(CHF)은 발생 시 심각도가 등급 ≤ 1이었고 완전히 해소되어야 함.
22. 치료가 필요한 심실성 부정맥, 조절되지 않는 고혈압 또는 증상이 있는 CHF의 병력과 같은 **임상적으로 중요한 심장 질환이 있는 경우.**
23. 첫 번째 zanidatamab 투여 전 6개월 이내에 **심근 경색 또는 불안정 협심증**을 경험한 경우.
(이하 생략)

• 투여약물 및 투여용량
- 파트 1은 등록시점 기준으로 용량 수준에 배정, 파트 2는 종양 조직학 기준으로 배정
- 임상시험용 자니다타맙은 바이알 제제로 생체적합성 수용성 완충액에서 15mg/mL로 제형화되었고, 20mL 완충액에 자니다타맙 300mg 포함됨.
- 파트 1 및 파트 2는 단일제제 자니다타맙 IV 투여
  파트 1: 5mg/kg QW, 10mg/kg QW, 15mg/kg QW, 20mg/kg Q2W, 25mg/kg Q2W, 30mg/kg Q2W 또는 30mg/kg Q3W
  파트 2: 10mg/kg QW 또는 20mg/kg Q2W

• 투여용량 및 투여시점 근거 (최초 임상시험)
① 파트 1
- 파트 1의 시작용량은 5mg/kg로 매주 1회 투여함. 이는 비임상 시노몰구스 원숭이에서 수행된 독성시험 및 PK 결과를 기반함. 예상되는 사람에서의 노출(5mg/kg)은 원숭이의 NOAEL 150mg/kg에서 자니다타맙 수치가 AUC0-168h 기준 최소 20배, AUClast 기준 최소 30배의 안전역을 제공함. HNSTD의 1/6을 기준으로 안전한 시작용량인 25 mg/kg보다 5배 적은 용량으로 시작함.
- 자니다타맙 용량은 1주기 1일차 시험대상자 체중 기준으로 계산함. 1주기 1일차에서 체중이 ≥ 10% 변한 경우에만 용량을 재계산함.
- 0.9% 생리식염수에 120~150분 동안 정맥 주입으로 투여. 특정 피험자의 경우 처음 2회 투여한 용량이 잘 견디면 해당 피험자의 주입 시간을 90분으로 줄일 수 있음. 다음 2회 투여한 용량이 잘 견디면 주입 시간을 60분으로 줄일 수 있음. 그러나 주입 속도는 250mL/시간을 초과해서는 안됨.
- 코호트 또는 치료군에 따라 QW, Q2W 또는 Q3W로 투여함. 치료 주기는 투여 일정(각각 Q3W 투여 또는 QW 및 Q2W 투여)에 따라 3주 또는 4주 기간이었음. 첫 번째 2주기를 넘어선 지속적인 치료는 임상적 이점이 있거나 방사선학적으로 확인된 질병 진행의 증거가 없는 피험자의 경우 허용됨.

② 파트 2
- 파트 1에서 평가한 투여방법 모두에서 MTD에 도달하지 않았고, OBD가 결정되지 않음. 이에 단일제 자니다타맙의 PK, 안전성 및 효능 지표를 기반으로 결정하였음.
- 안전성 측면에서 RD 10mg/kg QW 및 20mg/kg Q2W에서 가장 높은 인체 노출 수준(Cmax)은 각각 31배 및 12배(파일 데이터)였으며, GLP 독성 연구에서 정의한 안전 한계인 8,680µg/mL(150mg/kg; NOAEL)(IB 버전 9.0의 섹션 4.3)보다 낮았음.
- 효능 측면에서 정상 상태 최저(trough) 자니다타맙 농도(평균±표준편차[SD])는 10mg/kg QW(189 ± 72µg/mL) 및 20mg/kg Q2W**(172 ± 74µg/mL)**으로 유사했음. 이는 항암제 트라스투주맙의 정상 상태 최저 수준보다 높았음 (Baselga 2005; Leyland-Jones 2003).
  또한, 정상 상태에서 자니다타맙에 대한 노출은 비임상 연구에서 관찰된 자니다타맙 관련된 각 작용기전(종양성장억제, ADCC, ADCP 및 CDC)에 대해 90% 최대 반응(EC90)을 유도하는 농도를 초과함 (Weisser 2017; Weisser 2021).
- 따라서, SMC는 10mg/kg QW 및 20mg/kg Q2W요법을 Part 2의 용량 확장으로 특정 암 유형 코

호트에서 zanidatamab 단일 요법을 평가할 것을 권장함. 10mg/kg QW 용량 요법은 먼저 Part 2로 진행되었고, 7명의 피험자가 10mg/kg QW 용량 요법으로 치료에 등록되었음. 20mg/kg Q2W에 대한 충분한 데이터가 사용 가능해지자, 추가 평가를 위해 Part 2로 진행되었고 10mg/kg QW와 유사한 것으로 간주되었음. 10mg/kg QW 요법은 편리성이 더 적은 것으로 여겨져 시험대상자의 준수를 극대화하기 위해 Part 2에 등록된 모든 후속 피험자는 zanidatamab 20mg/kg Q2W로 치료를 받았음.

• 필수 및 권장 요법
- 모든 시험대상자는 자니다타맙 주입 30~60분 전에 주입 반응에 대한 예방 치료(아세트아미노펜 경구, 디펜히드라민(또는 동등 약물) 경구 또는 IV, 코르티코스테로이드로 구성)를 받아야 함. 권장 사항은 아세트아미노펜 650mg 경구, 디펜히드라민 50mg 경구 또는 IV, 히드로코르티손 100mg IV 또는 덱사메타손 10mg IV 또는 지역 기관에 따른 처방이었음.
- 초기 전처치에도 불구하고 주입 반응을 경험한 경우, 기관 선호도에 따라 H2 차단제 및 구토제를 포함하여 후속 복용 전에 추가 예방치료를 수행해야 했음.

• 설사 조절
- 시험대상자는 베이스라인 대비 설사가 악화되고, 24시간 이상 지속 시 보고하도록 함. 설사 증상에 대한 치료받을 수 있음.
- 설사는 자니다타맙, tucatinib 및 capecitabine과 연관된 흔한 독성임. 치료주기 동안 2등급 이상의 설사가 발생 시 항암제의 투여 용량 조절해야 할 수 있음.

• 허용 요법
- 수혈 및 비스포스포네이트(예: Zometa®)를 포함한 지지 요법
- 주입 반응을 관리 또는 예방하기 위한 코르티코스테로이드 또는 표준 화학 요법 예방의 일부로 허용되었습니다. 다른 AE를 관리하기 위한 단기 코르티코스테로이드(예: ≤ 4주)도 허용
- 제외 기준 또는 금지 요법에 구체적으로 나열되지 않은 다른 모든 요법은 허용
- 등록 전에 방사선 치료를 받은 경우, 베이스라인 방사선 평가 전에 완료되어야 함. 표적 또는 새로운 병변에 대한 방사선 치료는 연구 의료 모니터의 승인을 받아야 함.

• 금지 요법
- 시험기간 동안 위의 다른 실험적 요법이나 항암제를 사용한 치료는 허용되지 않았음.
대체 보충 요법의 사용은 권장되지 않았으며 그러한 제품의 사용은 기록되어야 했음.
- 파트 3의 TG 7 및 8의 피험자에게만 강력한 CYP3A 또는 중간 CYP2C8 유도제와 강력하거나 중간 CYP2C8 억제제의 사용은 엄격히 금지됨. CYP3A 기질과 P-글리코단백(P-gp) 기질의 사용은 일반적으로 금지되었지만 사용을 피할 수 없는 경우 의료 모니터의 승인을 받으면 허용되었을 수 있음.

• 시험대상자 수
- 목표 총 시험대상자 수: 대략 파트 1 (51명), **파트 2 (221명)** 및 파트 3(146명)
- 시험대상자 수는 향후 시험에서 추가 탐색을 위해 자니다타맙 단독 또는 병용에 대한 안전성, MTD/OBD/RD, PK 및 면역원성 정보를 수집하고 확인해야 할 필요성에 따라 선택되었음. 통계적 고려사항보다는 임상적 고려 사항에 따라 결정되었음.(SAP의 섹션 3.5를 참조)

• 분석대상군
① 파트 1 : 스크리닝 57명, 등록 46명, 자니다타맙 투여 46명, 치료중단 44명, 시험 중단 44명, 시험

Table 5: Parts 1 and 2: Sample Sizes

Study Part	Cohorts		
	Indication	**Number**	**Sample Size**
1	Locally advanced (unresectable) and/or metastatic HER2-expressing cancers	1	3 – 6
		2	3 – 6
		3	3 – 6
		4	3 – 6
		5	3 – 6
		6	3 – 6
	Breast cancer–- HER2 high or intermediate	7	3 – 15
2	Breast cancer – HER2 intermediate	1	6 – 15
	Breast cancer–- HER2 high	2	6 – 25
	GEA – HER2 intermediate	3	6 – 15
	GEA – HER2 high	4	6 – 46
	GI cancers other than GEA – HER2 high	5a	6 – 85
	Any other solid tumor types that were not breast or GI cancers–- HER2 high	5b	6 – 35

GEA = gastroesophageal adenocarcinoma; GI = gastrointestinal; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2.

Table 8: Part 1: Analysis Sets Evaluated

Analysis Set, n (%)	5 mg/kg QW (N=3)	10 mg/kg QW (N=6)	15 mg/kg QW (N=7)	20 mg/kg Q2W (N=7)	25 mg/kg Q2W (N=6)	30 mg/kg Q2W (N=6)	30 mg/kg Q3W (N=11)	Total (N=46)
Safety Analysis Set	3 (100)	6 (100)	7 (100)	7 (100)	6 (100)	6 (100)	11 (100)	46 (100)
Measurable Disease Analysis Set	3 (100)	4 (67)	5 (71)	7 (100)	6 (100)	6 (100)	11 (100)	42 (91)
Response Evaluable Analysis Set	3 (100)	4 (67)	4 (57)	7 (100)	6 (100)	6 (100)	10 (91)	40 (87)
Nonmeasurable Disease Analysis Set	0	2 (33)	2 (29)	0	0	0	0	4 (9)
Pharmacokinetics Analysis Set	3 (100)	6 (100)	7 (100)	7 (100)	6 (100)	6 (100)	11 (100)	46 (100)

QW = weekly; Q2W = once every 2 weeks; Q3W = once every 3 weeks.
Source: Part 1 Table 14.1.2.1

The **safety analysis set** will include all subjects who received at least one dose of ZW25.

The **measureable disease analysis set** will include all subjects in the safety analysis set who had at least one measureable target lesion (per RECIST 1.1) at baseline.

The **response evaluable set** will include all subjects in the measurable disease analysis set who had at least one evaluable, post-baseline disease assessment (per RECIST 1.1) or discontinued study treatment due to death or clinical progression.

The **pharmacokinetic analysis set** will include all subjects who received at least one dose of ZW25 and who have sufficient post-dose samples collected to allow estimation of the PK parameters.

지속 2명 (한국, 미국 시험기관)

② **파트 2** : 10mg/kg QW(1명은 이후 20mg/kg로 변경), 20mg/kg Q2W환자 대상
스크리닝 250명, 등록 146명, 자니다타맙 투여 146명, 치료중단 136명, 시험 중단 135명, 시험 지속 11명(한국, 미국 17개 시험기관)

Table 32: Part 2: Subject Disposition (Safety Analysis Set)

Reason for Discontinuation	Breast (N=31)	GEA (N=29)	CRC (N=28)	Biliary (N=22)	All Other (N=36)	Total (N=146)
Subjects with treatment ongoing, n/N (%)	2/31 (6)	0	2/28 (7)	0	6/36 (17)	10/146 (7)
Subjects who have discontinued treatment [a], n (%)	29 (94)	29 (100)	26 (93)	22 (100)	30 (83)	136 (93)
Radiographic progression	21/29 (72)	20/29 (69)	20/26 (77)	18/22 (82)	23/30 (77)	102/136 (75)
Clinical progression	5/29 (17)	5/29 (17)	4/26 (15)	1/22 (5)	3/30 (10)	18/136 (13)
Death	1/29 (3)	3/29 (10)	0/26	1/22 (5)	1/30 (3)	6/136 (4)
Withdrawal of consent	2/29 (7)	1/29 (3)	1/26 (4)	1/22 (5)	1/30 (3)	6/136 (4)
Adverse event	0/29	0/29	1/26 (4)	0/22	2/30 (7)	3/136 (2)
Physician decision	0/29	0/29	0/26	1/22 (5)	0/30	1/136 (1)
Subjects who have discontinued the study [a], n (%)	29 (94)	28 (97)	26 (93)	22 (100)	30 (83)	135 (92)
Disease progression [b]	23/29 (79)	20/28 (71)	16/26 (62)	16/22 (73)	25/30 (83)	100/135 (74)
Withdrawal of consent	2/29 (7)	4/28 (14)	8/26 (31)	4/22 (18)	2/30 (7)	20/135 (15)
Death	4/29 (14)	4/28 (14)	1/26 (4)	1/22 (5)	1/30 (3)	11/135 (8)
Adverse event	0/29	0/28	1/26 (4)	0/22	1/30 (3)	2/135 (1)
Lost to follow-up	0/29	0/28	0/26	0/22	1/30 (3)	1/135 (1)
Physician decision	0/29	0/28	0/26	1/22 (5)	0/30	1/135 (1)

CRC = colorectal cancer; GEA = gastroesophageal adenocarcinoma.

a Incidences in the subcategories that follow are subject count per reason over the subset of subjects who have discontinued treatment or discontinued the study.

b Includes both radiographic and clinical progression.

Source: Part 2 Table 14.1.2.2, Part 2 Table 14.1.2.3

Table 33: Part 2: Analysis Sets Evaluated

Analysis Set, n (%)	Breast (N=31)	GEA (N=29)	CRC (N=28)	Biliary (N=22)	All Other (N=36)	Total (N=146)
Safety Analysis Set	31 (100)	29 (100)	28 (100)	22 (100)	36 (100)	146 (100)
Measurable Disease Analysis Set	30 (97)	29 (100)	28 (100)	22 (100)	36 (100)	145 (99)
Response Evaluable Analysis Set	30 (97)	28 (97)	26 (93)	21 (95)	36 (100)	141 (97)
Nonmeasurable Disease Analysis Set	1 (3)	0	0	0	0	1 (1)
Pharmacokinetics Analysis Set	31 (100)	29 (100)	28 (100)	22 (100)	36 (100)	146 (100)

CRC = colorectal cancer; GEA = gastroesophageal adenocarcinoma.

Source: Part 2 Table 14.1.2.1

• 인구통계학적 특성

① 파트 1: 연령 중앙값 61.5세(27세-88세), 여성 24명(52%), 백인 36명(78%), ECOG 1 (61%)

② 파트 2: 연령 중앙값 60세(24세~86세), 여성 79명(54%), 백인 72명(49%), 아시아인 63명(43%), ECOG PS 1

* BTC 코호트는 연령 중앙값 62.5세(42-78세), 주로 아시아인 68%, 여성 64%였음.

• 질환 특성의 베이스라인

① 파트 1

- 대부분 유방암(22명; 48%) 또는 GEA(21명; 46%)임. 나머지는 CRC, 피부암, 자궁경부암
- GEA 환자만 25 또는 30mg/kg Q2W 용량 코호트(12명), 유방암 환자만 30mg/kg Q3W 용량(11명)이었음. 대부분이 병기 4기(21명; 46%)이며, HER2 발현 수준은 대부분은 IHC 3+ 또는 IHC2+/FISH 였음(34명; 74%). 기존 뇌 전이는 30mg/kgQ2W 1명에서만 보고됨.
- 환자 대부분 이전 치료 노출 수준은 높았으며 평균 중앙값은 4개(1~11)임. 모든 시험자는 이전에 최소한 1개 이상의 HER2 표적 치료를 받았음(HER2 표적 치료 중앙값: 2개(1~6)).

가장 흔한 이전 HER2 표적 요법은 트라스투주맙(46명, 100%), T-DM1(23명, 50%), 페르투주맙(21

명, 46%)이었음. 전이성 질환에 대한 가장 흔한 이전 항암요법은 플루오로우라실(5-FU) 및 카페시타빈(34명, 74%)과 같은 플루오로피리미딘 기반 요법, 탁산 기반 요법(29명, 63%), 시스플라틴, 옥살리플라틴 또는 다른 플래티넘 기반 요법(23명, 50%)과 같은 플래티넘 기반 요법이었음.

② 파트 2

- 암 유형은 유방암 31명(21%), GEA 29명(20%), CRC 28명(19%), BTC 22명(15%) 및 기타 암 36명(25%) 였음. 기타 암에는 침샘암(7명), 비소세포폐암(5명), 팽대부암(4명), 방광암 및 자궁내막암(각각 3명); 십이지장암, 난소암, 췌장암 및 소장암(각각 2명); 나팔관암, 간세포암, 눈물샘암, 이하선암 및 외음암, 원인 불명의 암(각각 1명)이 포함됨.
- 암 유형에 따른 인구학적 특성은 전반적인 특성과 상이함. 유방암 코호트는 여성이 97%, 백인 81%이며 아시아인은 포함되지 않았음. GEA 코호트는 남성이 79% 였음. BTC 코호트는 아시아인(68%)이 백인(23%)보다 높았음.
- 대부분 병기 4기(84명/164명; 58%)였고, HER2 발현 수준은 대부분 IHC 3+ 또는 IHC2+/FISH 였음(136명; 93%).

  * BTC 코호트는 모든 시험대상자가 국소 진행성 절제 불가능 또는 전이성 HER2 양성
- 이전 치료요법의 중앙값은 3개(0~18)임. 146명 중 84명(58%)이 이전에 HER2 표적 치료를 받았던 이력이 있음. 유방암 31명(100%)와 GEA가 있는 거의 모든 대상자(29명 중 27명, 93%)는 이전에 HER2 표적 치료를 받았음. 이전 HER2 표적 전이성 요법의 중간값은 1개였음(범위, 0~14). 가장 흔히 받은 이전 HER2 표적 치료는 트라스투주맙(80명, 55%), 페르투주맙(33명, 23%), T-DM1(32명, 22%)이었음. 암 유형 코호트 중에서 유방암 코호트는 중간값 6개의 이전 전신 암 요법과 중간값 4개의 이전 전이성 HER2 표적 요법으로 더 많이 전치료를 받았음. 대부분의 대상자는 이미 트라스투주맙(100%), T-DM1(94%), 페르투주맙(81%)으로 이전 치료를 받았음.
- 전이성 질환에 대한 가장 흔한 이전 항암 요법은 시스플라틴, 옥살리플라틴 또는 다른 플래티넘 기반 요법(106명; 73%)과 같은 플래티넘 기반 요법, 5-FU 및 카페시타빈 또는 다른 플루오로피리미딘(102명; 70%)과 같은 플루오로피리미딘 기반 요법, 탁산 기반 요법(54명; 37%), 이리노테칸(47명; 32%) 및 베바시주맙 및 라무시루맙(44명; 30%)과 같은 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 억제제였음.

  * BTC 코호트는 이전 치료요법 중앙값은 2개, HER2 표적치료는 6명(27%), 트라스트주맙 5명(23%)임.

Table 36: Part 2: Prior Anticancer Therapies (Safety Analysis Set)

Characteristic	Breast (N=31)	GEA (N=29)	CRC (N=28)	Biliary (N=22)	All Other (N=36)	Total (N=146)
Prior systemic cancer therapy, n (%)						
Yes	31 (100)	28 (97)	28 (100)	22 (100)	34 (94)	143 (98)
Number of prior regimens [a]						
Median	6.0	2.0	4.0	2.0	2.0	3.0
Min, Max	2, 18	0, 7	2, 10	1, 8	0, 7	0, 18
Number of prior metastatic regimens [a]						
Median	5.0	2.0	3.5	2.0	2.0	3.0
Min, Max	1, 18	0, 7	2, 10	0, 8	0, 6	0, 18
Prior HER2-targeted therapy, n (%)						
Yes	31 (100)	27 (93)	8 (29)	6 (27)	12 (33)	84 (58)
Total unique HER2-targeted therapies [b]						
Median	3.0	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0
Min, Max	2, 4	0, 3	0, 3	0, 1	0, 5	0, 5
Number of prior metastatic HER2-targeted therapies [b]						
Median	4.0	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0
Min, Max	0, 14	0, 3	0, 4	0, 7	0, 4	0, 14
Prior HER2-targeted therapies received, n (%)						
Trastuzumab	31 (100)	27 (93)	5 (18)	5 (23)	12 (33)	80 (55)
Pertuzumab	25 (81)	0	2 (7)	0	6 (17)	33 (23)
T-DM1	29 (94)	0	1 (4)	0	2 (6)	32 (22)
Lapatinib	12 (39)	0	1 (4)	0	1 (3)	14 (10)
Tucatinib/Placebo [c]	5 (16)	0	0	0	0	5 (3)
Investigational HER2	0	0	2 (7)	1 (5)	1 (3)	4 (3)
T-DXd	1 (3)	1 (3)	2 (7)	0	0	4 (3)
Margetuximab	0	2 (7)	0	0	0	2 (1)
Pyrotinib	1 (3)	0	0	0	0	1 (1)
Tucatinib	1 (3)	0	0	0	0	1 (1)

CRC = colorectal cancer; GEA = gastroesophageal adenocarcinoma; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; Max = maximum; Min = minimum; T-DM1 = ado-trastuzumab emtansine; T-DXd = trastuzumab deruxtecan.

a Regimens as designated by the investigator.

b Amongst trastuzumab, T-DM1, T-DXd, pertuzumab, lapatinib, neratinib, tucatinib, pyrotinib, margetuximab, and Investigational.

c Subjects enrolled in a placebo-controlled randomized tucatinib trial and actual drug received is unknown.

Source: Part 2 Table 14.1.4.2, Part 2 Table 14.1.4.2.1

• 노출도

① 파트 1:

- 각 투여군당 6~7명으로 30mg/kg Q3W은 11명이 노출됨. 모든 투여용량에서의 전반적인 노출기간의 중앙값은 1.9개월(0.3~24.9개월), 투여주기 수의 중앙값은 3주기(1~37주기)임. 10번 이상의 주기로 투여받은 환자는 7명(46명 중 15%)이었음.
- RDI 중앙값은 98.9%(9.7%~106.3%)으로 용량군 간 유사하였음. 용량 감량은 1명(2%), 투여 누락 6명(13%), 중지(interrupted) 18명, 중단(discontinue; 투여시작했으나 미완료)는 4명(9%)이었음.

② 파트 2:

- 모든 암종에서 전반적인 노출기간의 중앙값은 3.8개월(0.03~44.2개월)이며, CRC와 기타 암종이 5개월 이상 노출되었음. 투여주기 수의 중앙값은 4주기(1~47주기)임. 10번 이상의 주기로 투여받은 환자는 32명(22%)이었음.
- RDI 중앙값은 98.9%(4.7%~109%)으로 용량군 간 유사하였음. 용량 감량은 2명(1%), 투여 누락 15명(10%), 중지(interrupted) 43명(29%), 중단(discontinue; 투여시작했으나 미완료)는 7명(5%)이었음.

* BTC 시험대상자는 모두 20mg/kg로 자니다타맙을 투여받았으며, 추적관찰 기간 중앙값은 3.75개월(0.2~28.2개월) 이었음. 노출기간 중앙값은 3.0개월, 투여 주기수 중앙값은 4.0 주기(1~28)이고, RDI 중앙값은 97.4%(91.0%~107.5%)이었음. 파트 2의 전반적인 경향과 유사하였음.

Table 38: Part 2: Summary of Zanidatamab Exposure (Safety Analysis Set)

	Breast (N=31)	GEA (N=29)	CRC (N=28)	Biliary (N=22)	All Other (N=36)	Total (N=146)
Duration of exposure (months)						
Median	3.0	3.5	6.3	3.0	5.1	3.8
Min, Max	0.03, 44.2	0.03, 22.5	0.03, 33.8	0.03, 27.2	0.03, 29.7	0.03, 44.2
Number of treatment cycles initiated [a]						
Median	4.0	4.0	7.5	4.0	6.0	4.0
Min, Max	1, 47	1, 24	1, 37	1, 28	1, 32	1, 47
Total number of infusions received						
Median	8.0	8.0	15.0	7.5	12.0	9.0
Min, Max	1, 92	1, 47	1, 73	1, 56	1, 62	1, 92
Relative dose intensity (%) [b]						
Median	98.6	99.0	99.1	97.4	99.5	98.8
Min, Max [c]	51.4, 106.3	18.7, 104.9	4.7, 106.1	91.0, 107.5	81.7, 109.0	4.7, 109.0

CRC = colorectal cancer; GEA = gastroesophageal adenocarcinoma; Max = maximum; Min = minimum; RDI = relative dose intensity.

a If at least 1 dose of study treatment was administered for a treatment cycle.

b RDI (%) = 100% × actual dose intensity (mg/kg/week)/standard dose intensity (mg/kg/week).

c RDI for some subjects may exceed 100% if they had weight decreases that did not meet the protocol criteria (≥ 10% change) requiring recalculation of the dose.

Source: Part 2 Table 14.3.3.1.2.1

Table 39: Part 2: Summary of Zanidatamab Administration (Safety Analysis Set)

Dose Modification			Breast (N=31)	GEA (N=29)	CRC (N=28)	Biliary (N=22)	All Other (N=36)	Total (N=146)
Dose reduction, n (%)	Subjects with number of events [a]	0	30 (97)	28 (97)	28 (100)	22 (100)	36 (100)	144 (99)
		1	1 (3)	1 (3)	0	0	0	2 (1)
	Total occurrences [b]		1	1	0	0	0	2
	Reasons [c]	AE	1/1 (100)	1/1 (100)	0/0	0/0	0/0	2/2 (100)
Missed infusion, n (%)	Subjects with number of events [a]	0	26 (84)	25 (86)	26 (93)	21 (95)	33 (92)	131 (90)
		1	5 (16)	3 (10)	1 (4)	1 (5)	2 (6)	12 (8)
		2	0	1 (3)	1 (4)	0	1 (3)	3 (2)
	Total occurrences [b]		5	5	3	1	4	18
	Reasons [c]	AE	4/5 (80)	2/5 (40)	3/3 (100)	1/1 (100)	1/4 (25)	11/18 (61)
		Other [d]	1/5 (20)	3/5 (60)	0/3	0/1	3/4 (75)	7/18 (39)
Infusion interruption, n (%)	Subjects with number of events [a]	0	27 (87)	20 (69)	18 (64)	16 (73)	22 (61)	103 (71)
		1	4 (13)	9 (31)	10 (36)	6 (27)	14 (39)	43 (29)
	Total occurrences [b]		4	9	10	6	14	43
	Reasons [c]	AE	4/4 (100)	8/9 (89)	10/10 (100)	6/6 (100)	14/14 (100)	42/43 (98)
		Other [e]	0/4	1/9 (11)	0/10	0/6	0/14	1/43 (2)
Infusion discontinuation [f], n (%)	Subjects with number of events [a]	0	29 (94)	28 (97)	25 (89)	22 (100)	35 (97)	139 (95)
		1	2 (6)	1 (3)	3 (11)	0	1 (3)	7 (5)
	Total occurrences [b]		2	1	3	0	1	7
	Reasons [c]	AE	2/2 (100)	0/1	3/3 (100)	0/0	0/1	5/7 (71)
		Other [g]	0/2	1/1 (100)	0/3	0/0	1/1 (100)	2/7 (29)

AE= adverse event; CRC = colorectal cancer; GEA = gastroesophageal adenocarcinoma.

a Subject incidence.

b Event count.

c Summarizes reasons for each occurrence. Incidence is event count over total number of events/occurrences.

d Other non-AE reasons for 7 missed infusions: disease progression (3 instances), radiation therapy (2 instances), surgical follow-up (hernia repair), and visit pre-empted for early staging (Listing 16.2.5.1).

• **유효성 평가 결과**

① 파트 1:

종양 크기 감소에 따른 반응 분석은 measurabledisease analysis set (N=42; 2명은 베이스라인 이후 평가가능한 측정치 없음), PFS는 safety analysis set (N=46)를 기반으로 함.

객관적 반응은 시험연구자가 RECIST v1.1을 기반하여 모든 투여군을 평가하였음.

DCO 기준으로 시험 추적 관찰 기간의 중앙값은 2.9개월 (0.3 ~ 24.9)이었음.

- cORR은 14.3% (95% CI: 5.4, 28.5)였으며, cPR은 42명 중 6명(14.3%) 관찰됨.

· 이러한 이전 치료를 많이 받은 시험대상자 모두 HER2 표적 요법으로 최소 1회 이상 사전 치료를 받았으며, 평가된 모든 용량 요법에서 종양 크기 감소가 관찰되었음(그림3).

또한, 표적 병변 감소가 있는 시험대상자는 zanidatamab 연구 치료를 더 오랜 기간 동안 지속할 수 있었음(그림 4).

- DOR 중앙값은 4.7개월(범위: 1.1~8.2개월)이었음.
- SD는 16명으로 DCR은 52.4%(95% CI: 36.4, 68.0)였음. CBR(SD≥24주 또는 confirmed BOR of CR or PR)은 33.3% (95% CI: 19.6, 49.5)였음.
- cPR을 나타낸 6명의 피험자 중 4명은 두 번째 베이스라인 이후 반응평가(범위: C1D1 후 1.9~3.8개월)까지 나타냈고, 2명은 세 번째(C1D1 후 4.7개월 및 5.5개월)까지 나타냈음.
- Safety set에서 연구자 평가에 따른 PFS 중앙값은 2.4개월(95% CI: 1.9, 4.1)이었음.
- 7명의 피험자(7/46; 15%)가 10회 이상의 자니다타맙 치료를 받을 수 있었음.
- DCO 시점에, 2명의 피험자는 임상적 이점을 위해 진행을 넘어 zanidatamab을 계속 투여받고 있었으며 치료의 12주기와 37주기에 있었음

Table 28: Part 1: Disease Response Endpoints per Investigator Assessment Using RECIST v1.1 (Measurable Disease Analysis Set)

Endpoint	5 mg/kg ZW25 QW (N=3)	10 mg/kg ZW25 QW (N=4)	15 mg/kg ZW25 QW (N=5)	20 mg/kg ZW25 Q2W (N=7)	25 mg/kg ZW25 Q2W (N=6)	30 mg/kg ZW25 Q2W (N=6)	30 mg/kg ZW25 Q3W (N=11)	Total (N=42)
Confirmed BOR [a,b], n (%)								
Partial response (PR)	0	1 (25.0)	1 (20.0)	2 (28.6)	1 (16.7)	0	1 (9.1)	6 (14.3)
Stable disease (SD)	1 (33.3)	2 (50.0)	0	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (45.5)	16 (38.1)
Progressive disease (PD)	2 (66.7)	1 (25.0)	3 (60.0)	3 (42.9)	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (36.4)	18 (42.9)
Radiographic progression	2 (66.7)	1 (25.0)	3 (60.0)	2 (28.6)	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (36.4)	17 (40.5)
Clinical progression	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (2.4)
Not Evaluable (NE)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (9.1)	2 (4.8)
Confirmed ORR [b]								
n (%)	0	1 (25.0)	1 (20.0)	2 (28.6)	1 (16.7)	0	1 (9.1)	6 (14.3)
95% CI	(0.0, 70.8)	(0.6, 80.6)	(0.5, 71.6)	(3.7, 71.0)	(0.4, 64.1)	(0.0, 45.9)	(0.2, 41.3)	(5.4, 28.5)
ORR								
n (%)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (20.0)	3 (42.9)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (9.1)	10 (23.8)
95% CI	(0.8, 90.6)	(6.8, 93.2)	(0.5, 71.6)	(9.9, 81.6)	(0.4, 64.1)	(0.4, 64.1)	(0.2, 41.3)	(12.1, 39.5)
CBR [c]								
n (%)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (20.0)	3 (42.9)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (27.3)	14 (33.3)
95% CI	(0.8, 90.6)	(6.8, 93.2)	(0.5, 71.6)	(9.9, 81.6)	(4.3, 77.7)	(4.3, 77.7)	(6.0, 61.0)	(19.6, 49.5)
DCR [d]								
n (%)	1 (33.3)	3 (75.0)	1 (20.0)	4 (57.1)	3 (50.0)	4 (66.7)	6 (54.5)	22 (52.4)
95% CI	(0.8, 90.6)	(19.4, 99.4)	(0.5, 71.6)	(18.4, 90.1)	(11.8, 88.2)	(22.3, 95.7)	(23.4, 83.3)	(36.4, 68.0)

BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; QW = weekly; Q2W = once every 2 weeks; Q3W = once every 3 weeks; RECIST v1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1; SD = stable disease; ZW25 = zanidatamab.

a By RECIST v1.1 or clinical progression.

b Only CR and PR are confirmed.

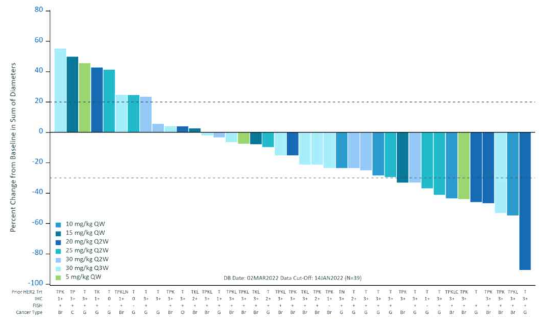
c SD ≥ 24 weeks or confirmed BOR of CR or PR.

d Best overall response of CR, PR, or SD.

Note: Subjects who died or who had clinical progression before radiographic progression was observed are imputed as PD.

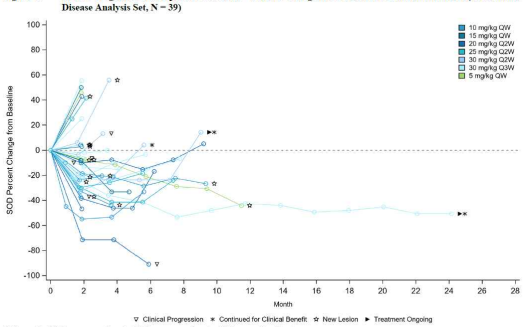
Source: Part 1 Table 14.2.2.1.1.1.1

Figure 3: Part 1: Best Percent Change in Sum of Diameters (Measurable Disease Analysis Set, N = 39)



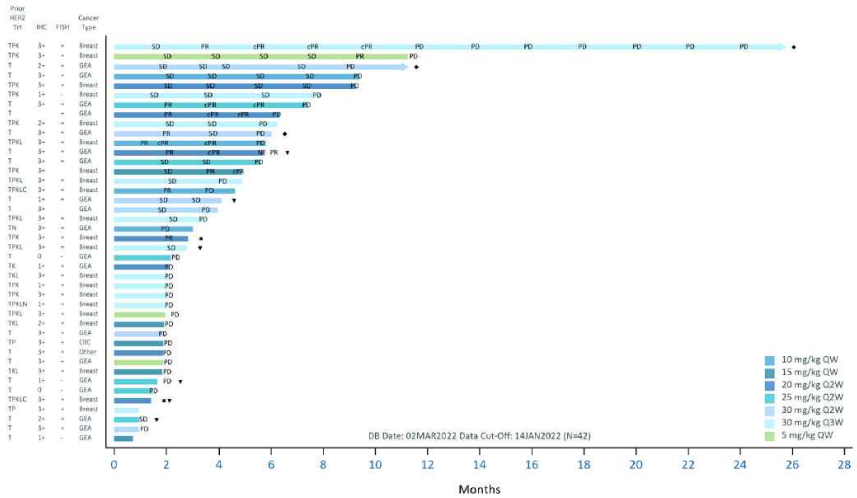
Br = breast; C (cancer type) = colorectal; C (prior HER2 treatment) = tucatinib; FISH = fluorescence in situ hybridization; G = gastroesophageal adenocarcinoma; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; K = T-DM1; L = lapatinib; N = neratinib; O = other, cervical; P = pertuzumab; QW = weekly; Q2W = once every 2 weeks; Q3W = once every 3 weeks; T = trastuzumab; Trt = treatment.
Note: Three subjects are excluded from the plot: Subject 1001-006 (Breast cancer, 20 mg/kg Q2W) died prior to postbaseline response assessment; and Subject 1003-009 (GEA, 15 mg/kg QW) and Subject 1004-704 (Breast cancer, 30 mg/kg Q3W) discontinued from the study without postbaseline response assessments.
Source: Figure 14.2.1.1.a, Figure 14.2.1.1.b (with subject numbers)

Figure 4: Part 1: Target Lesion Response Over Time – Percent Change from Baseline in Sum of Diameters (Measurable Disease Analysis Set, N = 39)



QW = weekly; Q2W = once every 2 weeks; Q3W = once every 3 weeks; SOD = sum of the diameters.
Note: Three subjects are excluded from the plot: Subject 1001-006 (Breast cancer, 20 mg/kg Q2W) died prior to postbaseline response assessment; and Subject 1003-009 (GEA, 15 mg/kg QW) and Subject 1004-704 (Breast cancer, 30 mg/kg Q3W) discontinued from the study without postbaseline response assessments.
Source: Figure 14.2.2.1

Figure 5: Part 1: Treatment Duration (Measurable Disease Analysis Set, N = 42)



CRC = colorectal; C = tucatinib; cPR = confirmed partial response; FISH = fluorescence in situ hybridization; GEA = gastroesophageal adenocarcinoma; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; K = T-DM1; L = lapatinib; N = neratinib; NE = not evaluable; Other = other cancer type, cervical; P = pertuzumab; PD = progressive disease; PR = partial response; QW = weekly; Q2W = once every 2 weeks; Q3W = once every 3 weeks; SD = stable disease; T = trastuzumab; Trt = treatment.
Notes: ▼ Clinical progression, ✱ Death, ◆ Continued study treatment beyond PD based on investigator determination of clinical benefit.
Source: Figure 14.2.3.1.1.a, Figure 14.2.3.1.1.b (with subject numbers)

Table 29: Part 1: Progression-free Survival per Investigator Assessment Using RECIST v1.1 (Safety Analysis Set)

Endpoint	5 mg/kg ZW25 QW (N=3)	10 mg/kg ZW25 QW (N=6)	15 mg/kg ZW25 QW (N=7)	20 mg/kg ZW25 Q2W (N=7)	25 mg/kg ZW25 Q2W (N=6)	30 mg/kg ZW25 Q2W (N=6)	30 mg/kg ZW25 Q3W (N=11)	Total (N=46)
Subjects with event, n/N (%)	3/3 (100)	6/6 (100)	4/7 (57)	7/7 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)	10/11 (91)	42/46 (91)
Radiographic progression	3/3 (100)	6/6 (100)	4/7 (57)	4/7 (57)	5/6 (83)	5/6 (83)	9/11 (82)	36/46 (78)
Clinical progression	0/3	0/6	0/7	2/7 (29)	1/6 (17)	1/6 (17)	1/11 (9)	5/46 (11)
Death	0/3	0/6	0/7	1/7 (14)	0/6	0/6	0/11	1/46 (2)
Subjects censored, n/N (%)	0/3	0/6	3/7 (43)	0/7	0/6	0/6	1/11 (9)	4/46 (9)
Off treatment [a]	0/3	0/6	3/7 (43)	0/7	0/6	0/6	1/11 (9)	4/46 (9)
Total, n/N (%)	3/3 (100)	6/6 (100)	7/7 (100)	7/7 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)	11/11 (100)	46/46 (100)
PFS time (months)								
Median (95% CI)	2.1 (1.8, NE)	2.8 (1.7, NE)	1.9 (1.8, NE)	3.0 (1.7, 6.2)	2.0 (1.2, NE)	3.8 (0.9, NE)	3.1 (1.9, 5.7)	2.4 (1.9, 4.1)
Min, Max	1.8, 11.5	1.7, 9.3	0.03, 4.7	1.7, 9.2	1.2, 7.4	0.9, 9.0	0.03, 11.7	0.03, 11.7

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; PFS = progression-free survival; QW = weekly; Q2W = once every 2 weeks; Q3W = once every 3 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1; ZW25 = zanidatamab.
a Subjects are no longer followed beyond the safety reporting period once treatment has been discontinued.
Notes: Progression-free survival defined as time from 1st dose of study treatment to the date of documented disease progression, death, or clinical progression.
Source: Part 1 Table 14.2.2.1.3

② 파트 2:

반응분석은 measurabledisease analysis set (N=145; 1명은 미포함)을 기반함.

PFS는 safety analysis set (N=46)를 기반으로 함.

선택 유효성 분석은 response-evaluable analysis set(N=141)에 근거함

객관적 반응은 시험연구자가 RECIST v1.1을 기반하여 모든 투여군을 평가하였음.

- DCO 기준으로 시험 추적 관찰 기간의 중앙값은 5.0개월 (0-44.2개월)이었고, 그중 CRC 코호트에

서 7.3개월(0-33.8개월) 가장 길었고, BTC 코호트에서 3.7개월(0.2 – 28.2개월)로 가장 짧았음.

- 파트 2 **cORR은 29.0%**(95% CI: 21.7, 37.1)였으며, cPR은 42명(29.0%)이었음. CR은 없음.
  SD는 55명으로 DCR은 66.9%(95% CI: 58.6, 74.5)였음. CBR(SD≥24주 또는 confirmed BOR of CR or PR)은 39.3% (95% CI: 31.3, 47.8)이었음.
  cORR 및 CBR은 암 유형에 걸쳐 유사하였음. 다만, 유방암 코호트에서 낮게 나타남.
  DCR은 모든 암 유형에서 걸쳐 유사하였음.
- DOR 중앙값은 7.47개월(범위: 5.6, 12.1개월)이었음.
- cPR을 나타낸 42명 중 29명은 두 번째 베이스라인 이후 반응평가(범위: C1D1 후 2.9~4.1개월)까지 나타냈고, 2명은 네 번째(C1D1 후 7.3개월 및 7.4개월)까지 나타냈음.
- Safety set에서 연구자 평가에 따른 PFS 중앙값은 4.6개월(95% CI: 3.6, 5.5)이었음.
- 32명(22%)가 10회 이상의 자니다타맙 치료를 받을 수 있었음.
- DCO 시점에, 10명은 여전히 자니다타맙 치료를 받고 있었음 (유방암 2명은 47회와 43회 치료 주기; CRC 2명은 37회와 14회 주기; 침샘암 3명 27회, 13회, 12회 주기; NSCLC 2명 12회 주기; 유두암 1명 32회 주기)
- 암 유형별 평가 시,
  (유방암) cORR은 6.7%였음. 30명의 집중적으로 사전 치료한 대상자 중 2명이 cPR을 달성했고, DOR은 각각 37개월과 41.4개월이었음. 두 대상자 모두 HR 양성이었음. PFS 중앙값은 3.6개월이었음. 이전 전이성 요법의 중앙값은 5개였고, 모든 대상자가 트라스투주맙을 투여받았고 2명을 제외한 모든 대상자가 T-DM1을 투여받았음.
  HR 상태에 따른 하위군 분석에서 HR 양성 하위군(cORR 12.5%)에서 반응 발생했고, HR 음성 하위군에서는 반응이 발생하지 않았지만, 유방암 대상자의 전체 반응 수가 적었기 때문에 이 하위군 분석에서 결론을 도출할 수 없음.
  (GEA) cORR은 31.0%였음. DOR 중앙값은 6.7개월, PFS 중앙값은 3.6개월이었음. 이전 HER2 표적 치료로서 트라스투주맙을 투여받은 시험자는 93% 였음.
  (CRC) 이전에 많은 치료를 받은 환자에서 cORR은 35.7%였고, DOR 중앙값은 5.6개월, PFS 중앙값은 6.8개월이었음. 이전 HER2 표적 치료를 받은 환자는 8명(29%)이 포함됨.
  (BTC) cORR은 36.4%였으며, DOR 중앙값은 8.5개월, PFS 중앙값은 3.5개월이었음.
  (기타 모든 암) cORR은 36%였으며, DOR 중앙값은 9.7개월, PFS 중앙값은 5.5개월이었음. 항종양 활성은 NSCLC, 침샘암, 난소암을 포함한 9가지 다른 암 지표에서 관찰됨.

Table 53: Part 2: Disease Response Endpoints per Investigator Assessment Using RECIST v1.1 (Measurable Disease Analysis Set)

Endpoint	Breast (N=30)	GEA (N=29)	CRC (N=28)	Biliary (N=22)	All Other (N=36)	Total (N=145)
Confirmed BOR, n (%)						
Partial response (PR)	2 (6.7)	9 (31.0)	10 (35.7)	8 (36.4)	13 (36.1)	42 (29.0)
Stable disease (SD)	16 (53.3)	8 (27.6)	10 (35.7)	5 (22.7)	16 (44.4)	55 (37.9)
Progressive disease (PD)[a]	12 (40.0)	11 (37.9)	6 (21.4)	8 (36.4)	7 (19.4)	44 (30.3)
Radiographic progression	10 (33.3)	9 (31.0)	4 (14.3)	7 (31.8)	6 (16.7)	36 (24.8)
Clinical progression	1 (3.3)	1 (3.4)	2 (7.1)	0	1 (2.8)	5 (3.4)
Death	1 (3.3)	1 (3.4)	0	1 (4.5)	0	3 (2.1)
Not Evaluable (NE)	0	1 (3.4)	2 (7.1)	1 (4.5)	0	4 (2.8)
Confirmed ORR [b]						
n (%)	2 (6.7)	9 (31.0)	10 (35.7)	8 (36.4)	13 (36.1)	42 (29.0)
95% CI	(0.8, 22.1)	(15.3, 50.8)	(18.6, 55.9)	(17.2, 59.3)	(20.8, 53.8)	(21.7, 37.1)
ORR						
n (%)	4 (13.3)	11 (37.9)	13 (46.4)	8 (36.4)	14 (38.9)	50 (34.5)
95% CI	(3.8, 30.7)	(20.7, 57.7)	(27.5, 66.1)	(17.2, 59.3)	(23.1, 56.5)	(26.8, 42.8)
CBR [c]						
n (%)	4 (13.3)	11 (37.9)	15 (53.6)	8 (36.4)	19 (52.8)	57 (39.3)
95% CI	(3.8, 30.7)	(20.7, 57.7)	(33.9, 72.5)	(17.2, 59.3)	(35.5, 69.6)	(31.3, 47.8)
DCR [d]						
n (%)	18 (60.0)	17 (58.6)	20 (71.4)	13 (59.1)	29 (80.6)	97 (66.9)
95% CI	(40.6, 77.3)	(38.9, 76.5)	(51.3, 86.8)	(36.4, 79.3)	(64.0, 91.8)	(58.6, 74.5)

BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; CR = complete response; CRC = colorectal cancer; DCR = disease control rate; GEA = gastroesophageal adenocarcinoma; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease.

a Subjects who died or who had clinical progression before radiographic progression was observed are imputed as PD.

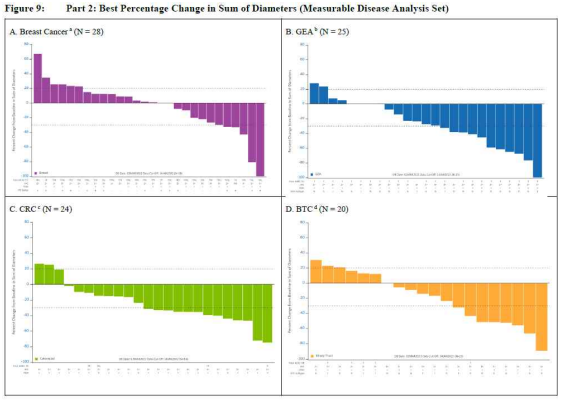
b Only CR and PR are confirmed.

c SD ≥ 24 weeks or confirmed BOR of CR or PR.

d Best overall response of CR, PR, or SD.

Source: Part 2 Table 14.2.2.1.1.1.1

Figure 9: Part 2: Best Percentage Change in Sum of Diameters (Measurable Disease Analysis Set)



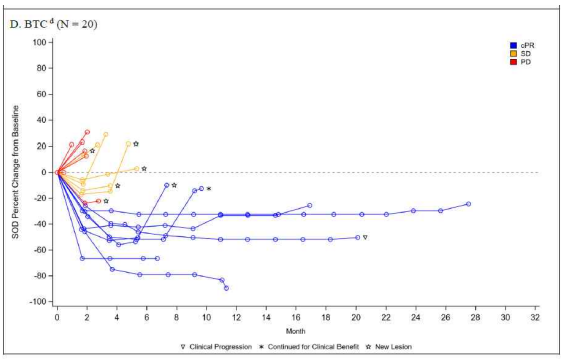
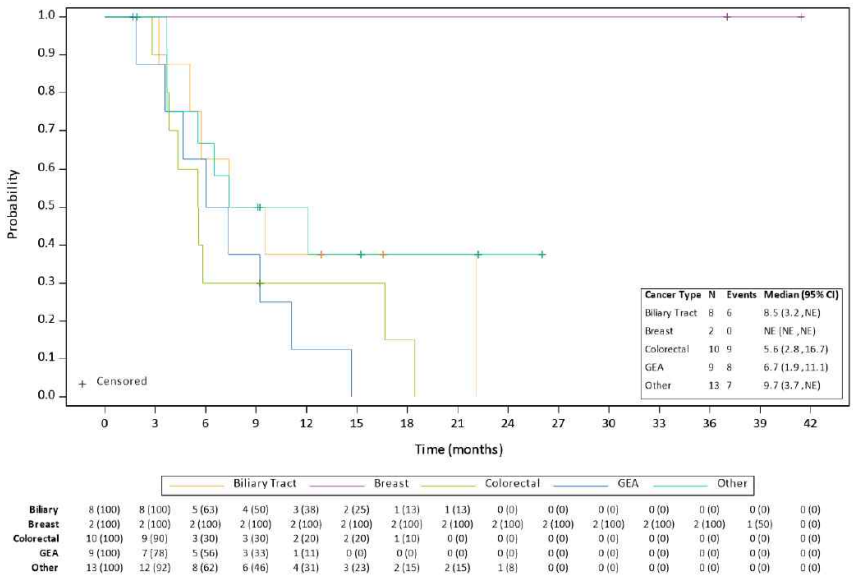


Table 54: Part 2: Duration of Response per Investigator Assessment Using RECIST v1.1 (Response Evaluable Analysis Set)

Endpoint	Breast (N=2)	GEA (N=9)	CRC (N=10)	Biliary (N=8)	All Other (N=13)	Total (N=42)
Subjects with event, n/N (%)	0/2	8/9 (89)	9/10 (90)	6/8 (75)	7/13 (54)	30/42 (71)
Radiographic progression	0/2	6/9 (67)	9/10 (90)	6/8 (75)	7/13 (54)	28/42 (67)
Clinical progression	0/2	2/9 (22)	0/10	0/8	0/13	2/42 (5)
Death	0/2	0/9	0/10	0/8	0/13	0/42
Subjects censored, n/N (%)	2/2 (100)	1/9 (11)	1/10 (10)	2/8 (25)	6/13 (46)	12/42 (29)
On treatment	2/2 (100)	0/9	1/10 (10)	0/8	4/13 (31)	7/42 (17)
Ended treatment	0/2	1/9 (11)	0/10	2/8 (25)	2/13 (15)	5/42 (12)
Total, n/N (%)	2/2 (100)	9/9 (100)	10/10 (100)	8/8 (100)	13/13 (100)	42/42 (100)
Duration of response (months)						
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	6.7 (1.9, 11.1)	5.6 (2.8, 16.7)	8.5 (3.2, NE)	9.7 (3.7, NE)	7.4 (5.6, 12.1)
Min, Max	37.0+, 41.4+	1.7, 14.7	2.8, 18.4	3.2, 22.1	1.9, 26.0+	1.7, 41.4+

CI = confidence interval; CR = complete response; CRC = colorectal cancer; GEA = gastroesophageal adenocarcinoma; Max = maximum; Min = minimum; NE = not estimable; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1.
+ censored, subject still on treatment.
Notes: Duration of response defined as time from 1st objective response (CR or PR) that is subsequently confirmed, until disease progression or death.
Only subjects who had a confirmed objective response included in the analysis.
Subjects are no longer followed beyond the safety reporting period once treatment has been discontinued.
Source: Part 2 Table 14.2.2.1.2

Figure 12: Part 2: Duration of Response per Investigator Assessment Using RECIST v1.1 (Response Evaluable Subjects with a Confirmed Response)



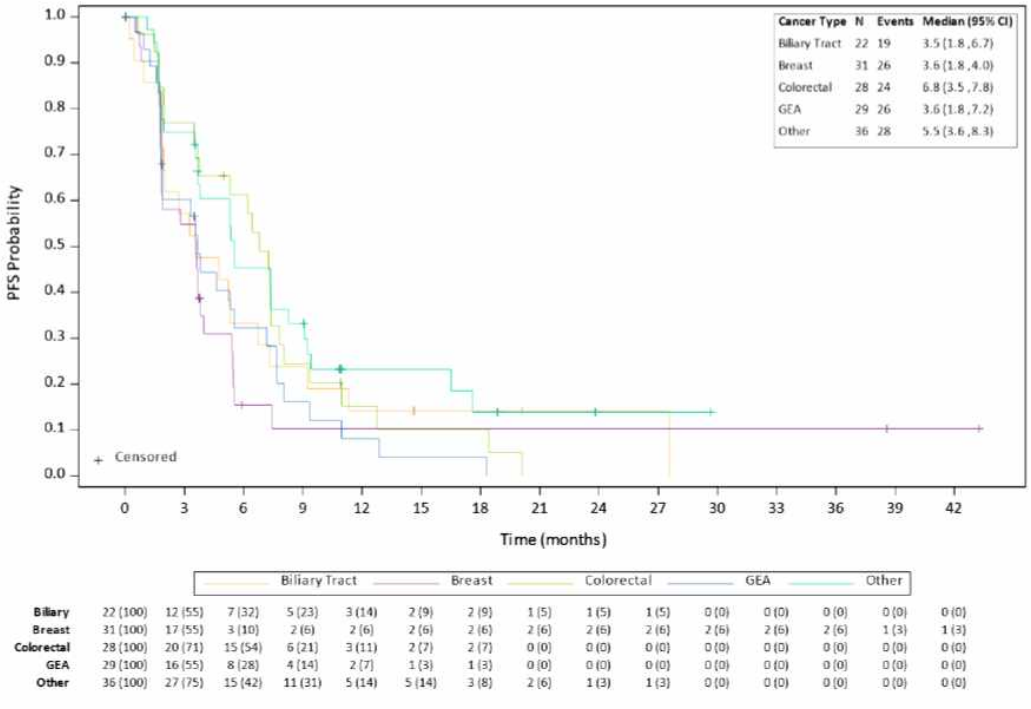
CI = confidence interval; GEA = gastroesophageal adenocarcinoma; NE = not estimable; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1.
Source: Figure 14.2.4.3

Table 55: Part 2: Progression-free Survival per Investigator Assessment Using RECIST v1.1 (Safety Analysis Set)

Endpoint	Breast (N=31)	GEA (N=29)	CRC (N=28)	Biliary (N=22)	All Other (N=36)	Total (N=146)
Subjects with event, n/N (%)	26/31 (84)	26/29 (90)	24/28 (86)	19/22 (86)	28/36 (78)	123/146 (84)
Radiographic progression	21/31 (68)	21/29 (72)	20/28 (71)	18/22 (82)	24/36 (67)	104/146 (71)
Clinical progression	4/31 (13)	4/29 (14)	4/28 (14)	0/22	3/36 (8)	15/146 (10)
Death	1/31 (3)	1/29 (3)	0/28	1/22 (5)	1/36 (3)	4/146 (3)
Subjects censored, n/N (%)	5/31 (16)	3/29 (10)	4/28 (14)	3/22 (14)	8/36 (22)	23/146 (16)
On treatment	2/31 (6)	0/29	2/28 (7)	0/22	5/36 (14)	9/146 (6)
Ended treatment [a]	3/31 (10)	3/29 (10)	2/28 (7)	3/22 (14)	3/36 (8)	14/146 (10)
Total, n/N (%)	31/31 (100)	29/29 (100)	28/28 (100)	22/22 (100)	36/36 (100)	146/146 (100)
PFS time (months)						
Median (95% CI)	3.6 (1.8, 4.0)	3.6 (1.8, 7.2)	6.8 (3.5, 7.8)	3.5 (1.8, 6.7)	5.5 (3.6, 8.3)	4.6 (3.6, 5.5)
Min, Max	0.5, 43.2+	0.03, 18.3	0.03, 20.1	0.03, 27.5	1.1, 29.7+	0.03, 43.2+

CI = confidence interval; CRC = colorectal cancer; GEA = gastroesophageal adenocarcinoma; Max = maximum; Min = minimum; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1.
+ censored, subject still on treatment
Notes: PFS defined as time from 1st dose of study treatment to the date of documented disease progression, death, or clinical progression. Subjects are no longer followed beyond the safety reporting period once treatment has been discontinued.
Source: Part 2 Table 14.2.2.1.3

Figure 13: Part 2: Progression-free Survival by Disease Type (Safety Analysis Set)



CI = confidence interval; GEA = gastroesophageal adenocarcinoma; PFS = progression-free survival.
Source: Figure 14.2.4.4

• **하위군 분석**

파트 2에서 암 유형 내 HER2 수준에 따른 잠재적 하위군 분석이 사전계획되어 있었으나, 암 유형 코호트의 각 시험대상자 수가 의미있는 분석을 하기에는 너무 적은 규모인 바 수행되지 않았음.

• **약동학 (상세사항 임상약리 파트 참조)**

① 파트 1: 평균 반감기는 투여 용량 증가에 따라 증가함. Cmax는 복용량이 증가함에 따라 대략 복용량에 비례했지만, 총 전신 노출(AUC0-∞)은 복용량이 증가함에 따라 복용량에 비례하지 않게 증가함. 모든 용량 및 용량 요법에 대한 최저 농도(Ctrough)는 시간이 지남에 따라 증가하여 약 7주 만에 정상 상태에 도달함. 정상 상태에서 10mg/kg QW, 20mg/kg Q2W 및 30mg/kg Q3W의 용량 요법은 약 175μg/mL의 유사한 최저 농도를 보였음. 정상 상태에서의 축적 지수는 용량 요법 전반에 걸쳐 1.4 ~ 3.9 범위였음.

② 파트 2 (2021.11.1. 기준): 파트 2에 등록된 환자에게 체중 기반 20mg/kg Q2W를 투여 후 PK 분석은 적응증(암 유형)에 따라 계층화하였음. 자니다타맙의 첫 투여 후 평균 반감기, Cmax, AUC0-∞는 암 유형 전반적으로 대략 유사하였음. 다만, GEA의 노출도는 비-GEA의 AUCtau,ss 보다 4.8% 낮았음. 최종 말단 반감기는 6.8~10.2일이었음. Ctrough는 시간이 지날수록 모든 암 유형에서 증가하였고, 대략 7-8주에 정상상태에 도달하였음. 정상상태에서 암 유형에 따른 최저 농도는 대략 150 g/mL의 유사한 최저 농도를 보였고, 축적 지수는 암 유형에 걸쳐 1.7 ~ 3.3 범위였음. 파트 1 및 파트 2 통합 시, Cmax는 용량 비례적 증가, 전신 노출도는 용량 비례적으로 증가하지 않았음.

Table 57: Part 2: First Dose Pharmacokinetic Parameters of Zanidatamab dosed at 20 mg/kg Q2W by Indication (PK Analysis Set)

Cancer Type	N	C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)	AUC_{0-t} (day*μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (day*μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)	V_z (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
Breast	16	416.4 (20.8)	71.4 (35.0)	2336.2 (18.9)	3120.7 (23.9)	7.1 (23.7)	65.4 (19.3)	0.3 (23.9)
GEA	5	364.5 (21.1)	50.3 (28.5)	1801.6 (14.2)	2331.8 (13.0)	6.8 (15.6)	84.6 (16.8)	0.4 (13.0)
CRC	2	397.7 (24.2)	79.0 (25.6)	2380.2 (38.9)	3331.3 (25.8)	8.1 (31.6)	69.9 (61.0)	0.3 (25.8)
Biliary	1	467.6 (0)	104.2 (0)	2362.5 (0)	3744.9 (0)	9.2 (0)	70.9 (0)	0.2 (0)
All Other	2	480.3 (49.4)	115.2 (30.3)	2688.8 (40.2)	4440.4 (20.7)	10.2 (39.5)	66.2 (63.9)	0.2 (20.7)

$AUC_{0-\infty}$ = area under the serum concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = AUC from time zero to last measurable concentration; CL = serum clearance; C_{max} = maximum observed concentration of drug in the serum; CRC = colorectal cancer; C_{trough} = minimum observed serum concentration; GEA = gastroesophageal adenocarcinoma; $t_{1/2}$ = an estimate of the terminal half-life of the drug in serum calculated by dividing the natural log of 2 by the terminal elimination rate constant (λ_z); V_z = volume of distribution in the terminal elimination phase.
Note: N denotes the lowest number of subjects used to calculate the parameters across each row. Values are geometric means (with % CV).
Source: Part 2 Table 14.2.2.2.2.1

• **Study 101 요약**

① 파트 1:

- 총 46명이 자니다타맙 단독요법으로 용량 증량 5, 10, and 15 mg/kg QW; 20, 25, 및 30 mg/kg Q2W, 그리고 30 mg/kg Q3W으로 투여받았음. 환자의 대부분은 유방암과 GEA로 74%는 IHC3 3+ 또는 IHC2+/FISH+ 였고 기존 치료 수가 높은 편으로 HER2 표적 치료제를 2가지 정도 받은 이력이 있음. DLT는 관찰되지 않았으며 TEAE로 인한 투여 중단 또는 용량 감소는 매우 낮았음. 가장 흔한 TEAE는 설사, IRR, 피로, 구역, 식욕 부진이었음. 보고된 좌심실 박출률 감소는 자니다타맙과는 관련 없는 것으로 판단되었음. 임부 노출 사례 없었음. 예비적 유효성 평가 시, 자니다타맙의 전반적 cORR은 14.3%이고(cPR과 동일한 비율), DOR 중앙값은 4.7개월, PFS 중앙값은 2.4개월이었음. 투여량이 증가함에 따라 PK 노출도 증가하며, 대략 투여 7주차에 정상상태(Ctrough)에 도달함. 투여요법 10mg/kg QW, 20mg/kg Q2W alc 30mg/kg Q3W 간의 정상상태 노출은 대략 175μg/mL로 유사하였음. 정상상태에서 축적비는 1.4~3.9에 해당함.

② 파트 2 (BTC 코호트만) : BTC 포함한 암 유형별 예비적 유효성 프로파일은 유사하였음

- Study 101 CSR은 시험자 평가에 기반한 질병 반응, DOR, 또는 PFS에 대해 유효성 결과를 분석하였음(각 평가변수별 분석군 상이함)

- BTC 코호트의 22명에서 자니다타맙 20 mg/kg Q2W 투여로 확인된 객관적 반응을 나타낸 시험대상자는 8명으로 cORR은 36.4%[95% CI: 17.2, 59.3])였음.
  시험자 평가에 의한 확인된 BOR은 8명(36.4%)에서 PR, 5명(22.7%)에서 SD, 8명(36.4%)에서 PD였음. DCR은 59.1%(95% CI: 36.4, 79.3)였고 CBR은 36.4%(95% CI: 17.2, 59.3)임.
- BTC 코호트에서, 8명의 확인된 반응자가 있었으며, 6명(75%)은 방사선학적 질병 사례를 경험했고 2명은 투여를 마쳤기 때문에 영구 중도절단되었음. DOR 중앙값은 8.5개월이었으며(95% CI: 3.2, NE), 최장 DOR은 22.1개월이었음.
- 전체적으로, 방사선학적 진행(18건[81.8%]) 및 사망(1건[4.5%])으로 인해 19건(86.4%)의 PFS(무진행생존)가 있었고, 3명(13.6%)이 영구 중도절단되었음. Study 101에서 자니다타맙 20 mg/kg Q2W를 투여받은 BTC 시험대상자에서 PFS 중앙값은 3.5개월(95% CI: 1.8, 6.7)이었음.
- Study 101에서 BTC 코호트의 유효성 결과에 대한 하위군 분석은 CSR에서 미실시됨.
- 결론적으로 자니다타맙 단일요법은 이전에 치료받은 BTC 시험대상자에서 cORR 36.4% 및 DOR 중앙값 8.5개월을 나타냈으며, 이는 표준 치료에 대한 과거 자료에 비해 유리했음(Lamarca 2014). 이는 핵심 Study 203에서 HER2 발현 BTC의 치료에 대한 자니다타맙의 향후 시험을 뒷받침함.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

• 일본 지역 임상시험

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

6.5.5.1. Pop-PD Modeling and Simulation Report

- 6.4.4. 집단 약동학시험 기술 참조

6.5.5.2. Integrated Summary of Immunogenicity

6.5.5.3. 약력학시험(PD) 기술 참조

6.5.5.4. 유효성 통합 비교 분석

: 적합성 기준 및 기타 시험설계와 분석에서 상이하여 통합 유효성 분석은 미수행, 병행비교함

1) 근거 자료: 핵심 Study 203의 코호트 1(일차 유효성 모집단 80명) 및 Study 101의 파트 2 중 BTC 코호트(보조 유효성 모집단 22명)
2) 시험 간 설계 및 인구학적 특성 비교
- (시험 설계) HER2 발현/증폭 확인 분석법, 이전 요법과 관련된 제외 기준(이전 HER2 표적 치료 포함), 유효성 평가 방법(ICR 대 시험자 검토)이 포함되었음.

Table 4: 임상 유효성 요약에 포함된 시험의 비교

항목	ZWI-ZW25-203	ZWI-ZW25-101, Part 2
단계	제2b상	제1상
모집 국가/지역	미국, 캐나다, 스페인, 프랑스, 영국, 이탈리아, 칠레, 중국, 한국	미국, 캐나다, 한국
눈가림	공개	공개
SCE 유효성 모집단	Cohort 1: 80명	Cohort 5a, BTC: 22명
자니다타맙 용법	20 mg/kg Q2W	20 mg/kg Q2W
측정 가능한 질병에 대한 등록 요건	시험대상자에게 측정 가능한 질병이 있어야 했다(시험자가 결정함).	시험대상자가 측정 가능한 질병 또는 측정 불가능한 질병이 있을 수 있었다.
HER2 상태	ISH+; IHC 2+, IHC 3+, 또는 IHC 이용 불가	IHC 2+/FISH+ 또는 IHC 3+
HER2 검사	제안된 동반 진단 적합성에 대한 중앙 검사	적합성에 대한 현지 또는 중앙 실험실 진단 검사 HER2 하위군 상태에 대한 중앙 검토
이전 HER2 표적 치료	허용되지 않음	허용됨
반응 평가	ICR 및 시험자에 의해 RECIST v1.1	시험자에 의해 RECIST v1.1
결측 베이스라인 후 반응 평가의 처리	평가 가능한 베이스라인 후 반응 평가가 없고 사망했거나 임상적 진행이 있는 시험대상자는 최상의 전체 반응에 대해 NE로 간주되었다.	평가 가능한 베이스라인 후 스캔이 없고 사망했거나 임상적 진행이 있는 시험대상자는 최상의 전체 반응에 대해 PD로 간주되었다.
유효성 분석군	유효성 분석군 = 모든 투여받은 시험대상자(안전성 분석군과 동일함) 반응 평가 가능 자료 분석군 = 안전성 분석군에서 베이스라인 시 측정 가능한 질병이 있고 최소 1개의 평가 가능한 베이스라인 후 질병 평가(RECIST v1.1에 따름)가 있거나 사망 또는 명백한 임상적 진행으로 인해 시험약 투여를 중단한 모든 시험대상자	측정 가능한 질병 분석군 = 최소 1회 용량의 자니다타맙을 투여받았고 베이스라인 시 RECIST 버전 1.1에 따라 최소 1개의 측정 가능한 표적 병변이 있었던 모든 시험대상자 반응 평가 가능 자료 분석군 = 측정 가능한 질병 분석군에서 최소 1개의 평가 가능한 베이스라인 후 질병 평가(RECIST v1.1에 따름)가 있거나 사망 또는 명백한 임상적 진행으로 인해 시험약 투여를 중단한 시험대상자
투여 종료 후 DOR 및 PFS에 대한 추적관찰	PD 또는 새로운 치료 시작 시까지 유효성 추적관찰 지속	마지막 시험약 투여 후 30일 시점에 최종 안전성 추적관찰 방문에서 추적관찰 종료
생존 추적관찰	사망, 추적관찰 실패, 동의 철회, 시험 완료, 또는 시험 종료 시까지 3개월(±14일)마다 또는 의뢰자의 지시에 따라	해당 없음
시험 기간의 정의	자료 마감일 및 최초 투여일 사이의 시간 차이	마지막 연락일 또는 사망일 및 최초 투여일 사이의 시간 차이

- (전체 모집단) 두 시험간 시험대상자의 참여 상태는 대체로 유사하였으나, 주요 차이는 시험설계 및 정의 차이에 따라 Study 203에 비해 Study 101에서 시험 추적관찰기간이 짧았고(중앙값 3.7개월 vs

21.9개월), 사망으로 인해 시험중단 시험대상자 수 적었음(1명 vs 52명).

- (인구학적 특성) Study 203 및 Study 101 두 시험 코호트는 BTC 환자 대상 적응증 집단으로 대부분 여성, 아시아인으로 연령 중앙값은 각각 64.1세, 62.5세였고, 대부분은 ECOG PS가 1이었음. 시험대상자의 참여 상태는 대체로 유사하였으나, 주요 차이는 시험설계 및 정의 차이에 따라 Study 203에 비해 Study 101에서 시험 추적관찰기간이 짧았고(중앙값 3.7개월 vs 21.9개월), 사망으로 인해 시험중단한 시험대상자 수가 적었음(1명 vs 52명).
- (베이스라인 질병 특성) Study 203 및 Study 101 에서 BTC 아형의 분포는 유사하였음. GBC 환자가 가장 높은 비율(51% vs 59%)였고, 다음이 ICC, ECC 였음.

  두 시험의 유효성 모집단에 포함된 모든 시험대상자가 IHC 3+ 또는 IHC 2+ 였고, 각 시험에서 대부분이 IHC 3+ 발현하였음(77.5% vs 64%).
- (이전 항암치료) Study 203 및 Study 101 두 시험 코호트는 모두 최소 1가지 이전 요법을 받았으며, Study 101시험에서 이전 요법 수의 중앙값이 더 높았음(1.0 vs 2.0). 핵심 임상시험에서는 이전 젬시타빈 포함 요법을 투여받았어야 했으며 HER2 투여자는 제외되었음. Study 101에서는 유형은 명시되지 않았으나, 시험대상자의 이익을 제공하는 알려진 모든 요법을 받았어야 했으며 HER2 표적 요법이 포함됨.

3) 유효성 결과 비교

- (질병 반응) 각 유효성 분석 관련 모집단

· Study 203(코호트 1)에서 ICR 또는 시험자가 평가한 cORR은 유사하였음(41.3% vs 42.5%). Study 101(파트 2 BTC 코호트)에서 시험자가 평가한 cORR은 36.4%였음. Study 203시험은 CR 및 PR이 모두 나타났으나, Study 101은 PR만 나타남.

· DCR 및 CBR에 대하여 두 임상시험 간에 유사함

- (반응 지속기간) SCE 유효성 모집단

· Study 203(코호트 1)에서 ICR 또는 시험자 평가로 확인된 DOR 중앙값은 각각 14.92개월, 11.10 개월이었음. Study 101(파트 2 BTC 코호트)에서 DOR은 8.5개월로 더 짧았으며, 이는 해당 임상시험 설계에서 추적관찰기간 및 표본크기 제한점으로 인한 것으로 추측함.

- (무진행 생존) SCE 유효성 모집단

· Study 203(코호트 1)에서 ICR 또는 시험자 평가로 확인된 PFS 시간 중앙값은 각각 5.4개월, 5.37개월로 유사하였음. Study 101(파트 2 BTC 코호트)에서 PFS 시간 중앙값은 3.5개월로 조금 낮았음. 최대 PFS 시간은 Study 203(코호트 1)에서 25.8개월도 Study 101의 해당 코호트 27.5개월로 유사하였음.

- (전체 생존)

· Study 101에서 안전성 추적관찰 종류 후 생존에 대하 추적관찰 미실시.

Table 19: 담도암 시험대상자에 대한 자니다타맙 임상시험의 유효성 결과 전체 요약

시험	등록된 /DCO 시 투여를 진행 중인 시험대상자 수	cORR % (95% CI)	확인된 BOR n, %	DCR % (95% CI)	CBR % (95% CI)	DOR 중앙값 (95% CI)	PFS 중앙값 (95% CI)	OS 중앙값 (95% CI)
ZWI-ZW25-203 (Cohort 1)[a]	80/9	41.3% (30.4, 52.8)	CR: 2 (2.5) PR: 31 (38.8) SD: 22 (27.5) PD: 24 (30.0) NE: 1 (1.3)	68.8% (57.4, 78.7)	47.5% (36.2, 59.0)	14.92개월 (7.39, NE)	5.49개월 (3.65, 7.29)	15.54개월 (10.38, 18.46)
ZWI-ZW25-101 (Part 2 BTC Cohort)[b]	22/0	36.4% (17.2, 59.3)	CR: 0 PR: 8 (36.4) SD: 5 (22.7) PD: 8 (36.4) NE: 1 (4.5)	59.1% (36.4, 79.3)	36.4% (17.2, 59.3)	8.5개월 (3.2, NE)	3.5개월 (1.8, 6.7)	해당 없음

약어: BOR = best overall response, 최상의 전체 반응; BTC = biliary tract cancer, 담도암; CBR = clinical benefit rate, 임상적 이익률; CI = confidence interval, 신뢰구간; cORR = confirmed objective response rate, 확인된 객관적 반응률; DCO = data cutoff, 자료 마감; DCR = disease control rate, 질병 조절률; DOR = duration of response, 반응 지속기간; ICR = independent central review, 독립 중앙 검토; NE = not evaluable, 평가 불가; OS = overall survival, 전체 생존; PFS = progression-free survival, 무진행 생존.

[a] ICR이 평가한 반응.

[b] 시험자가 평가한 반응.

Table 11: ICR 및 시험자 평가에 따른 질병 반응(ZWI-ZW25-203 유효성 분석군 및 ZWI-ZW25-101 측정 가능한 질병 분석군)

평가변수		ICR 평가	시험자 평가	
		ZWI-ZW25-203	ZWI-ZW25-203	ZWI-ZW25-101, Part 2
		Cohort 1 (N = 80)	Cohort 1 (N = 80)	BTC Cohort (N = 22)
확인된 ORR	n (%)	33 (41.3)	34 (42.5)	8 (36.4)
	95% CI	(30.4, 52.8)	(31.5, 54.1)	(17.2, 59.3)
확인된 BOR	CR	2 (2.5)	4 (5.0)	0
	PR	31 (38.8)	30 (37.5)	8 (36.4)
	SD	22 (27.5)	20 (25.0)	5 (22.7)
	PD[a]	24 (30.0)	25 (31.3)	8 (36.4)
	방사선학적 진행	24 (30.0)	25 (31.3)	7 (31.8)
	사망	0	0	1 (4.5)
	NE[a]	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (4.5)
	사망	1 (1.3)	1 (1.3)	0
	평가 불가능한 스캔	0	0	1 (4.5)
DCR[b]	n (%)	55 (68.8)	54 (67.5)	13 (59.1)
	95% CI	(57.4, 78.7)	(56.1, 77.6)	(36.4, 79.3)
CBR[c]	n (%)	38 (47.5)	38 (47.5)	8 (36.4)
	95% CI	(36.2, 59.0)	(36.2, 59.0)	(17.2, 59.3)

Table 12: ICR 및 시험자 평가에 따른 반응 지속기간(반응 평가 가능 데이터세트)

평가변수	ICR 평가	시험자 평가	
	ZWI-ZW25-203	ZWI-ZW25-203	ZWI-ZW25-101, Part 2
	Cohort 1 (N = 33)	Cohort 1 (N = 34)	BTC Cohort (N = 8)
사례 경험, n (%)	15 (45.5)	24 (70.6)	6 (75.0)
방사선학적 진행	15 (45.5)	24 (70.6)	6 (75.0)
임상적 진행	0	0	0
사망	0	0	0
중도절단, n (%)	18 (54.5)	10 (29.4)	2 (25.0)
방사선학적 추적관찰 진행 중	8 (24.2)	9 (26.5)	0
후속 항암요법 시작	9 (27.3)	1 (2.9)	0
연속 2회 이상 반응 평가 누락/평가 불가	1 (3.0)	0	0
투여 중단	해당 없음	해당 없음	2 (25.0)
반응 지속기간(개월)			
중앙값(95% CI)	14.92 (7.39, NE)	11.10 (7.46, 16.53)	8.5 (3.2, NE)
Min, Max	1.5, 20.6	1.9, 24.2	3.2, 22.1

약어: BTC = biliary tract cancer, 담도암; CI = confidence interval, 신뢰구간; CR = complete response, 완전반응; ICR = independent central review, 독립 중앙 검토; Max = maximum, 최대값; Min = minimum, 최소값; NE = not evaluable, 평가 불가; PR = partial review, 부분 검토.

참고: 반응 지속기간은 나중에 확인된 첫 번째 객관적 반응(CR 또는 PR)부터 질병 진행 또는 사망까지의 시간으로 정의되었다. 확인된 객관적 반응이 있는 시험대상자만 분석에 포함되었다.

출처: Module 5.3.5.2/ZWI-ZW25-203 CSR Version 02/Table 14 및 Table 18; Module 5.3.5.2/ZWI-ZW25-101 CSR/Table 54.

Figure 3: Study 203 Cohort 1에서 투여 기간 및 ICR에 의한 질병 반응(유효성 분석군)

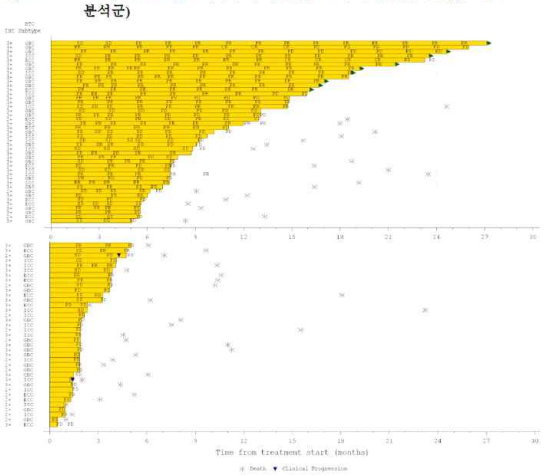


Figure 4: Study 101 Part 2 BTC Cohort에서 투여 기간 및 시험자에 의한 질병 반응(측정 가능한 질병 분석군)

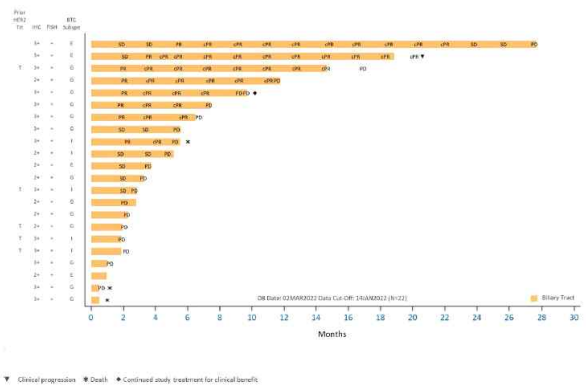
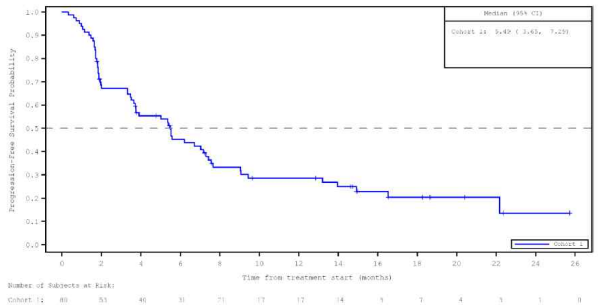


Table 13. ICR 및 시험자 평가에 따른 무진행 생존(ZWI-ZW25-203 유효성 분석군 및 ZWI-ZW25-101 안전성 분석군)

평가변수	ICR 평가	시험자 평가	
	ZWI-ZW25-203	ZWI-ZW25-203	ZWI-ZW25-101, Part 2
	Cohort 1 (N = 80)	Cohort 1 (N = 80)	BTC Cohort (N = 22)
포함된 총 시험대상자, n/N (%)	80/80 (100)	80/80 (100)	22/22 (100)
사례, n (%)	58 (72.5)	70 (87.5)	19 (86)
방사선학적 진행	55 (68.8)	68 (85.0)	18 (82)
사망	3 (3.8)	2 (2.5)	1 (5)
중도절단, n (%)	22 (27.5)	10 (12.5)	3 (14)
방사선학적 추적관찰 진행 중	8 (10.0)	9 (11.3)	0
후속 항암요법 시작	12 (15.0)	1 (1.3)	0
연속 2회 이상 반응 평가 누락/평가 불가	2 (2.5)	0	0
투여 중단	해당 없음	해당 없음	3 (14)
PFS 시간(개월)			
중앙값(95% CI)	5.49 (3.65, 7.29)	5.37 (3.55, 7.29)	3.5 (1.8, 6.7)
Min, Max	0.3, 25.7+	0.3, 25.8+	0.03, 27.5

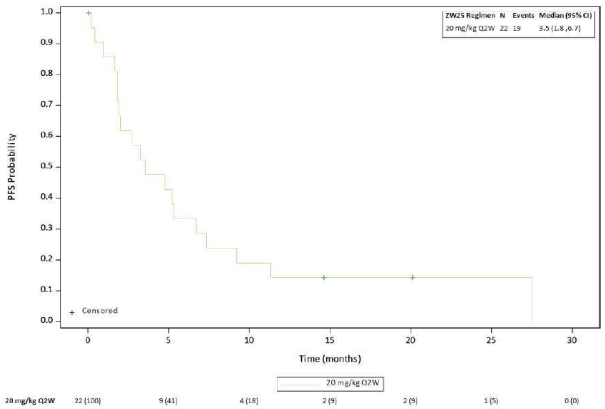
약어: BTC = biliary tract cancer, 담도암; CI = confidence interval, 신뢰구간; ICR = independent central review, 독립 중앙 검토; Max = maximum, 최대값; Min = minimum, 최소값; PFS = progression-free survival, 무진행 생존.

Figure 5: SCE 일차 모집단에서 ICR에 따른 무진행 생존(ZWI- ZW25-203 유효성 분석군)



약어: CI = confidence interval, 신뢰구간; ICR = independent central review, 독립 중앙 검토; SCE = Summary of Clinical Efficacy, 임상 유효성 요약.
출처: Appendix/ZWI-ZW25-203 Ad hoc Analysis Figures/Figure 14.2.1.3.6.1.

Figure 6: SCE 보조 모집단에서 시험자 평가에 따른 무진행 생존(ZWI-ZW25-101 안전성 분석군)



약어: CI = confidence interval, 신뢰구간; PFS = progression-free survival, 무진행 생존; Q2W = once every 2 weeks, 2주마다 1회; SCE = Summary of Clinical Efficacy, 임상 유효성 요약.
출처: Appendix/ZWI-ZW25-101 Ad hoc Analysis Figures/Figure 14.2.4.1.

4) 유효성 하위집단 분석

- (하위분석 방법) Study 203에서 IHC 발현 수준에 따라 cORR 및 PFS을 하위분석하였으나, Study 101에서 IHC 발현 수준에 따른 하위군 분석은 시험대상자 수의 제한으로 미실시.
  IHC 상태(2+ 또는 3+)에 따른 특별 하위 분석을 실시함 (두 코호트에서 질병반응 및 반응 지속기간; Study 203 코호트 1에서 첫번째 반응까지의 시간 및 전체 생존). 특별 하위군 분석은 각 평가변수에 대한 해당 시험 통계분석계획에 기술된 것과 동일한 방법 및 자료 관행을 사용하여 실시되었음 (출처: 각 임상시험 사후 분석)

- (질병반응) Study 203(코호트 1) 및 Study 101(BTC 코호트) 모두 cORR은 IHC 3+ 시험대상자에서 IHC 2+ 시험대상자 보다 높았음(51.6% vs 5.6%; 50.0% vs 12.5%).
  두 시험간 PD 평가에서 차이 있으나 큰 영향은 없었음. 또한, 두 시험의 각 코호트에서 DCR 및 CBR은 HC 3+ 시험대상자에서 IHC 2+ 시험대상자보다 더 높았음.

- (반응 지속시간) Study 203(코호트 1)에서 DOR 중앙값은 IHC 3+ 시험대상자(n=32)에서 14.92개월 (95% CI: 7.39, NE)이었음. IHC 2+ 시험대상자에서 DOR에 대한 하위군 분석은 1명만 포함했으며, 후속 항암요법 시작으로 인해 7.5개월 후 중도절단되었음. Study 101 BTC 코호트에서 DOR 중앙값은 IHC 3+ 시험대상자(n=7)에서 7.4개월(95% CI: 3.2, NE)이었고, IHC 2+ 시험대상자에서 DOR에 대한 하위군 분석은 방사선학적 진행 사례를 경험한 1명의 시험대상자만 포함했으며, 이 시험대상자에서 DOR은 9.5개월이었음.

- (무진행 생존) Study 203(코호트 1)에서 PFS 시간 중앙값은 IHC 3+ 시험대상자에서 7.16개월(95% CI: 5.36, 9.43)이었고, IHC 2+ 시험대상자에서 1.72개월(95% CI: 1.05, 3.32)이었음.
  Study 101 BTC 코호트에서, PFS 시간 중앙값은 IHC 3+ 시험대상자에서 5.3개월(95% CI: 1.0, 9.2)이었고, IHC 2+ 시험대상자에서 3.3개월(95% CI: 1.8, 4.8)이었음.

- (첫 번째 확인된 객관적 반응까지의 시간) Study 101은 미계획
  Study 203(코호트 1)의 반응 평가 가능 분석군에서 첫 번째 확인된 객관적 반응까지의 시간 중앙값은 IHC 3+ 및 ICR 반응 평가가 있는 시험대상자에서 7.71주였고, 확인된 32명 중 24명(78.1%)에서 제9주까지 달성되었고, 모든 대상자가 25주까지 확인된 반응을 보임.
  확인된 반응을 보인 IHC 2+ 시험대상자(1명)에서는 23.57주 였음.
  시험자 반응 평가에서 첫 번째 확인된 반응까지 시간중앙값은 IHC 3+ 환자에서 7.86주, IHC 2+ 환자 2명에서 각각 8.7주, 15.6주 였음.

- (전체 생존) Study 101은 미계획
  Study 203(코호트 1)에서 OS 중앙값 분석 시, IHC 3+ 시험대상자에서 18.07 개월이었고, IHC 2+ 시험대상자(1명)에서는 5.22 개월 이었음.
  12개월 시점에서 생존 확률은 IHC 3+ 시험대상자에서 65.0%, IHC 2+ 시험대상자에서 20.8%였음.
  생존 추적관찰 기간 중앙값은 IHC 3+ 시험대상자(16.13 개월)가 IHC 2+ 시험대상자(4.29개월)보다 더 길었음.

Table 14: IHC 하위군에 따른 질병 반응 평가(ZWI-ZW25-203 유효성 분석군 및 ZWI-ZW25-101 측정 가능한 질병 분석군)

평가변수		ZWI-ZW25-203 Cohort 1 (ICR 평가)		ZWI-ZW25-101, Part 2 BTC Cohort (시험자 평가)	
		IHC 3+ (N = 62)	IHC 2+ (N = 18)	IHC 3+ (N = 14)	IHC 2+ (N = 8)
평가 가능한 시험대상자	n/N (%)	62 (100)	17 (94.4)	14 (100)	8 (100)
확인된 ORR	n (%)	32 (51.6)	1 (5.6)	7 (50.0)	1 (12.5)
	95% CI	(38.6, 64.5)	(0.1, 27.3)	(23.0, 77.0)	(0.3, 52.7)
확인된 BOR	CR	2 (3.2)	0	0	0
	PR	30 (48.4)	1 (5.6)	7 (50.0)	1 (12.5)
	SD	17 (27.4)	5 (27.8)	2 (14.3)	3 (37.5)
	PD[a]	13 (21.0)	11 (61.1)	5 (35.7)	3 (37.5)
	방사선학적 진행	해당 없음	해당 없음	4 (28.6)	3 (37.5)
	사망	해당 없음	해당 없음	1 (7.1)	0
	NE[a]	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)
	사망	0	1 (5.6)	0	0
DCR[b]	n (%)	49 (79.0)	6 (33.3)	9 (64.3)	4 (50.0)
	95% CI	(66.8, 88.3)	(13.3, 59.0)	(35.1, 87.2)	(15.7, 84.3)
CBR[c]	n (%)	36 (58.1)	2 (11.1)	7 (50.0)	1 (12.5)
	95% CI	(44.8, 70.5)	(1.4, 34.7)	(23.0, 77.0)	(0.3, 52.7)

약어: BOR = best overall response, 최상의 전체 반응; BTC = biliary tract cancer, 담도암; CBR = clinical benefit rate, 임상적 이익률; CI = confidence interval, 신뢰구간; CR = complete response, 완전반응; DCR = disease control rate, 질병 조절률; ICR = independent central review, 독립 중앙 검토; IHC = immunohistochemistry, 면역조직화학; NE = not evaluable, 평가 불가; ORR = objective response rate, 객관적 반응률; PD = progressive disease, 질병 진행; PR = partial response, 부분반응; SD = stable disease, 안정병변.
a Study 101에서, 임상적 진행 및 사망은 질병 평가가 없을 때 PD로 대체되었고, 평가 불가능한 스캔이 있을 경우 NE로 계수된다. Study 203에서는 임상적 진행 및 사망을 PD로 대체하지 않았으므로, 방사선학적 평가가 없는 경우 시험대상자는 NE로 계수된다.
b 최상의 전체 반응이 SD 또는 확인된 CR 또는 PR인 경우.
c 안정병변 ≥ 24주 또는 확인된 BOR이 CR 또는 PR인 경우.
출처: Appendix/ZWI-ZW25-203 Ad hoc Analysis Tables/ZWI-ZW25-203 Ad hoc Analysis Tables/Table 14.2.1.1.1.1; Appendix/ZWI-ZW25-101 Ad hoc Analysis Tables/Table 14.2.2.1.1.1.2.

Table 15: IHC 하위군별 반응 지속기간(ZWI-ZW25-203 및 ZWI-ZW25-101 반응 평가 가능 데이터세트, 확인된 반응이 있는 시험대상자)

평가변수	ZWI-ZW25-203 Cohort 1 (ICR 평가)		ZWI-ZW25-101, Part 2 BTC Cohort (시험자 평가)	
	IHC 3+ (n = 32)	IHC 2+ (n = 1)	IHC 3+ (n = 7)	IHC 2+ (n = 1)
포함된 총 시험대상자, n/N (%)	32 (100)	1 (100)	7 (100)	1 (100)
사례 경험, n (%)	15 (46.9)	0	5 (71)	1 (100)
방사선학적 진행	15 (46.9)	0	5 (71)	1 (100)
중도절단, n (%)	17 (53.1)	1 (100)	2 (29)	0
방사선학적 추적관찰 진행 중	8 (25.0)	0	0	0
후속 항암요법 시작	8 (25.0)	1 (100)	0	0
연속 2회 이상 반응 평가 누락/평가 불가	1 (3.1)	0	0	0
투여 중단	해당 없음	해당 없음	2 (29)	0
DOR(개월)[a]				
Min, Max	1.5, 20.6	7.5, 7.5	3.2, 22.1	9.5, 9.5
중앙값(95% CI)	14.92 (7.39, NE)	NE (NE, NE)	7.4 (3.2, NE)	9.5 (NE, NE)
제16주에 Kaplan-Meier 추정치				
확률(95% CI)[b]	92.86 (74.35, 98.16)	100 (100, 100)	계산되지 않음	계산되지 않음
DOR ≥ 16주인 시험대상자				
n (%)	27 (84.4)	1 (100)	계산되지 않음	계산되지 않음
95% CI[c]	(67.2, 94.7)	(2.5, 100)	계산되지 않음	계산되지 않음

약어: BTC = biliary tract cancer, 담도암; CI = confidence interval, 신뢰구간; CR = complete response, 완전반응; DOR = duration of response, 반응 지속기간; ICR = independent central review, 독립 중앙 검토; IHC = immunohistochemistry, 면역조직화학; Max = maximum, 최대값; Min = minimum, 최소값; NE = not evaluable, 평가 불가; PR = partial response, 부분반응.
a Kaplan-Meier 방법에 기반하여 추정, Brookmeyer and Crowley 방법에 기반하여 로그-로그 변환을 이용한 신뢰구간.
b Greenwood 방법에 기반한 신뢰구간.
c Clopper-Pearson, 정확, 이항 방법에 기반한 신뢰구간.
참고: 두 시험 모두에서 DOR은 나중에 확인된 첫 번째 객관적 반응(CR 또는 PR)부터 질병 진행 또는 사망까지의 시간으로 정의되었다.

Table 16: IHC 하위군에 따른 무진행 생존(ZWI-ZW25-203 유효성 분석군 및 ZWI-ZW25-101 안전성 분석군)

평가변수	ZWI-ZW25-203 Cohort 1 (ICR 평가)		ZWI-ZW25-101, Part 2 BTC Cohort (시험자 평가)	
	IHC 3+ (N = 62)	IHC 2+ (N = 18)	IHC 3+ (N = 14)	IHC 2+ (N = 8)
포함된 총 시험대상자, n/N (%)	62 (100)	18 (100)	14/14 (100)	8/8 (100)
사례	41 (66.1)	17 (94.4)	12/14 (86)	7/8 (88)
방사선학적 진행	40 (64.5)	15 (83.3)	11/14 (79)	7/8 (88)
임상적 진행	0	0	0	0
사망	1 (1.6)	2 (11.1)	1/14 (7)	0
중도절단	21 (33.9)	1 (5.6)	2/14 (14)	1/8 (13)
방사선학적 추적관찰 진행 중	8 (12.9)	0	0	0
후속 항암요법 시작	11 (17.7)	1 (5.6)	0	0
2회 반응 평가 누락/평가 불가	2 (3.2)	0	0	0
투여 중단	해당 없음	해당 없음	2/14 (14)	1/8 (13)
PFS 시간(개월)[a]				
평가변수	ZWI-ZW25-203 Cohort 1 (ICR 평가)		ZWI-ZW25-101, Part 2 BTC Cohort (시험자 평가)	
	IHC 3+ (N = 62)	IHC 2+ (N = 18)	IHC 3+ (N = 14)	IHC 2+ (N = 8)
중앙값(95% CI)	7.16 (5.36, 9.43)	1.72 (1.05, 3.32)	5.3 (1.0, 9.2)	3.3 (1.8, 4.8)
Min, Max	0.6, 25.7	0.3, 12.8	0.20, 27.53	0.03, 11.33
Kaplan-Meier 확률 (95% CI)[b]				
3개월	77.2 (64.5, 85.8)	33.3 (13.7, 54.5)	계산되지 않음	계산되지 않음
6개월	55.6 (41.8, 67.3)	11.1 (1.9, 29.8)	계산되지 않음	계산되지 않음
9개월	41.8 (28.6, 54.4)	5.6 (0.4, 22.4)	계산되지 않음	계산되지 않음
12개월	35.5 (22.9, 48.3)	5.6 (0.4, 22.4)	계산되지 않음	계산되지 않음
PFS 추적관찰 기간(개월)[c]				
중앙값	5.50	1.72	계산되지 않음	계산되지 않음
Min, Max	0.6, 25.7	0.3, 12.8	계산되지 않음	계산되지 않음

약어: BTC = biliary tract cancer, 담도암; CI = confidence interval, 신뢰구간; ICR = independent central review, 독립 중앙 검토; IHC = immunohistochemistry, 면역조직화학; Max = maximum, 최대값; Min = minimum, 최소값; PFS = progression-free survival, 무진행 생존.
[a] Kaplan-Meier 방법에 기반하여 추정, Brookmeyer and Crowley 방법에 기반하여 로그-로그 변환을 이용한 신뢰구간.
[b] Greenwood 방법에 기반한 신뢰구간.
[c] 자니다타맙 첫 투여부터 PFS 사례 또는 중도절단까지의 시간으로 정의됨.

Table 17: IHC 하위군에 따른 첫 번째 확인된 객관적 반응까지의 시간 (ZWI-ZW25-203 반응 평가 가능 분석군)

		ZWI-ZW25-203 Cohort 1	
평가자	첫 번째 확인된 반응[a,b]	IHC 3+ (N = 62)	IHC 2+ (N = 17)
ICR	관찰된 시간(주)		
	N	32	1
	평균(StD)	9.76 (4.551)	23.57 (NA)
	중앙값	7.71	23.57
	25번째, 75번째 백분위수	7.43, 8.79	23.57, 23.57
	Min, Max	7.1, 24.1	23.6, 23.6
	시점까지 반응을 보인 시험대상자 백분율[c], n (%)		
	제9주	25 (78.1)	0
	제17주	30 (93.8)	0
	제25주	32 (100)	1 (100)
시험자	관찰된 시간(주)		
	N	32	2
	평균(StD)	12.06 (17.007)	12.14 (4.849)
	중앙값	7.86	12.14
	25번째, 75번째 백분위수	7.64, 8.79	8.71, 15.57
	Min, Max	7.1, 103.9	8.7, 15.6
	시점까지 반응을 보인 시험대상자 백분율[c], n (%)		
	제9주	25 (78.1)	1 (50.0)
	제17주	31 (96.9)	2 (100)
	제25주	31 (96.9)	2 (100)
	제33주	31 (96.9)	2 (100)
	제41주	31 (96.9)	2 (100)
	> 제41주	32 (100)	2 (100)

약어: ICR = independent central review, 독립 중앙 검토; IHC = immunohistochemistry, 면역조직화학; Max = maximum, 최대값; Min = minimum, 최소값; NA = not applicable, 해당 없음; StD = standard deviation, 표준 편차.
[a] 확인된 BOR PR 또는 CR.
[b] 임상시험 계획서에 따라, 방사선학적 스캔은 제1주기 제1일로부터 8주마다 ± 7일 허용기간 내에 실시되어야 한다.
[c] 첫 번째 확인된 반응이 해당 시점(주) 또는 그 전에 발생한 시험대상자의 누적 백분율.
출처: Appendix/ZWI-ZW25-203 Ad hoc Analysis Tables/Table 14.2.1.2.3.

Table 18: IHC 하위군에 따른 전체 생존(ZWI-ZW25-203 유효성 분석군)

평가변수	ZWI-ZW25-203 Cohort 1 (ICR 평가)	
	IHC 3+ (N = 62)	IHC 2+ (N = 18)
포함된 총 시험대상자, n (%)	62 (100)	18 (100)
사례, n (%)[a]	37 (59.7)	15 (83.3)
중도절단, n (%)	25 (40.3)	3 (16.7)
DCO 기준으로 생존	20 (32.3)	0
동의 철회	5 (8.1)	3 (16.7)
OS 시간(개월)[b]		
중앙값(95% CI)	18.07 (12.22, 23.23)	5.22 (3.09, 10.22)
Min, Max	1.3, 31.8	1.0, 18.5
Kaplan-Meier 확률(95% CI)[c]		
3개월	96.7 (87.5, 99.2)	83.3 (56.8, 94.3)
6개월	90.1 (79.2, 95.4)	41.7 (17.5, 64.4)
9개월	78.4 (65.7, 86.8)	34.7 (12.9, 58.0)
12개월	65.0 (51.6, 75.6)	20.8 (5.1, 43.7)
OS 추적관찰 기간(개월)		
중앙값	16.13	4.29
Min, Max	1.3, 31.8	1.0, 18.5

약어: CI = confidence interval, 신뢰구간; DCO = data cutoff, 자료 마감; ICR = independent central review, 독립 중앙 검토; IHC = immunohistochemistry, 면역조직화학; Max = maximum, 최대값; Min = minimum, 최소값; OS = overall survival, 전체 생존.
[a] 모든 원인으로 인한 사망.
[b] Kaplan-Meier 방법에 따른 추정치, Brookmeyer and Crowley 방법에 기반하여 로그-로그 변환을 이용한 신뢰구간.
[c] Greenwood 방법에 기반한 신뢰구간.
참고: OS는 시험약 첫 투여부터 사망일까지의 시간으로 정의된다. 출처: Appendix/ZWI-ZW25-203 Ad hoc Analysis Tables/Table 14.2.1.4.1.

• 유효성 결과 요약

- 제2b상 핵심 임상시험에서 최소 1가지 이전 치료요법(젬시타빈 등 1차 치료요법)을 받은 HER2 양성 BTC 시험대상자에서 자니다타맙 단일요법으로 20mg/kg Q2W IV 주입하여 ICR 평가에 의한 객관적 반응율을 근거하여 항암 활성을 입증하고자 함.
  - Cohort 1에서 ICR에 따른 cORR은 41.3%(95% CI: 30.4, 52.8)였음.
  - 첫 번째 확인된 반응까지의 시간 중앙값이 약 8주였고, Cohort 1 반응자의 84.8%가 DOR ≥ 16주를 보였음. ICR에 따른 DOR 중앙값은 14.92개월(95% CI: 7.39, NE)이었음.
  - 일차 평가변수를 뒷받침하는 PFS 및 OS에 대한 결과에서 Cohort 1에서 관찰된 자니다타맙 치료 효과의 지속성을 입증함.
- 자니다타맙을 최초 인체 투여한 제1상 임상시험에서 용량 증량이후 수행된 part 2에서의 BTC 코호트는 핵심 임상시험 보다 적은 인원 수(22명)에서 평가되었음. 최소 1가지 이전 치료요법(HER2 표적치료 포함)을 받은 HER2 양성 BTC 시험대상자에서 자니다타맙 단일요법으로 20mg/kg Q2W IV 주입하여 시험자가 예비적 유효성을 평가하였음.

• cORR은 36.4%(95% CI: 17.2% ~ 59.3%)였음.
• DOR 중앙값은 8.5개월(95% CI: 3.2 ~ NE 개월)이었음.
• PFS 중앙값은 3.5개월(95% CI: 1.8 ~ 6.7개월)이었음.

- Study 203 Cohort 1에서 PFS 및 OS 결과에 의하면, 자니다타맙은 HER2 양성 BTC 시험대상자에게 지속적인 임상적 이익을 제공함. 이와 비교하여, 이용 가능한 2차 이상의 요법은 약 3~15%의 과거 반응률, 약 3~6개월의 PFS 중앙값, 약 6~9개월의 OS 중앙값과 관련있음(Brieau, 2015; Fornaro, 2015; Lamarca, 2014; Lamarca, 2021; Yoo, 2021). Study 203 및 Study 101의 자료는 BTC 환자에 대한 권장 용량으로 정맥 내 Q2W 투여되는 20 mg/kg 자니다타맙을 뒷받침하며, 평가된 내인적 또는 외인적 요인에 기반한 용량 조절은 필요하지 않음.
  전반적으로, 자니다타맙 단일요법은 중추적 Study 203에서 임상적으로 의미 있고, 신속하고, 지속성 있는 반응을 입증했으며, 이는 이전에 치료받은 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 BTC가 있는 성인에서 이용 가능한 요법(표준 치료) 대비 상당한 개선이고, 이는 Study 101 BTC Cohort의 일관된 유효성 자료에 의해 뒷받침됨.

6.5.5.3. 안전성 통합분석

- 전체 안전성 데이터 (326명) : 통합 안전성 정보(279명), 제한적 안전성 정보(47명)으로 4회의 단독요법 시험에 참여하였으며, 다양한 용량의 자니다타맙에 노출됨
- **통합 안전성 분석 (279명)** : Study ZWI-ZW25-203, Study ZWI-ZW25-101(파트 1 및 2)
  ① 1차 안전성 모집단 (n=80): Study 203 코호트 1에서 BTC 있는 모든 시험대상자
  ② Study 203 안전성 모집단 (n=87): Study 203 코호트 1 및 2에서 자니다타맙 투여받은 BTC가 있는 모든 시험대상자
  ③ 20 mg/kg Q2W 모집단 (n=233): 종양 유형에 관계없이 Study 203의 코호트 1 또는 코호트 2 또는 Study 101의 파트 1 또는 파트 2에서 자니다타맙 20mg/kg Q2W로 투여받은 모든 시험대상자
  ④ 통합 단독요법 안전성 모집단 (n=279): 용량·용법이나 종양 유형에 관계없이 Study 203의 코호트 1 또는 코호트 2 또는 Study 101의 파트 1 또는 파트 2에서 자니다타맙 단독요법으로 투여받은 모든 시험대상자.
  * Study 203 (87명) 및 Study 101(22명)의 BTC 시험대상자에 중점을 둔 **별도 모집단(n=109)**이 프로그래밍된 요약표에 포함되지만, 2.7 안전성 요약에서 고찰되지 않음. 더 큰 표본크기를 가진 **20 mg/kg Q2W 모집단 (n=233)**에서 자니다타맙 단독요법의 의도된 용량에서안전성 프로파일을 더 많이 제공함을 제시함.
  * 추가 제한적 단독요법 안전성 정보: 제한적 보조적 단독요법 안전성 정보도 Study ZWI-ZW25-102 및 Study ZWI-ZW25-EAP에서 제공됨(이하 각각 Study 102 및 EAP). Study 102의 안전성 데이터는 이 BLA에 대한 DCO 시점의 시험 상태(즉, 능동적으로 등록 중)로 인해 통합되지 않았으며, EAP는 자니다타맙 임상시험에 적합하지 않은 환자를 위한 동정적 사용에 해당함. Study 102(n=21) 및 EAP(n=26)의 보조적 안전성 데이터는 별도로 제시되며 안전성 설명, 일련 목록 및 환자 프로파일로 제한됨.

Table 1: 안전성 데이터를 제공하는 시험 개요

시험 (단계)	지역 (기관 수)	시험 모집단	설계 시험 목표 안전성 평가변수	자니다타맙 치료요법	성별 M/F (%) 연령 중앙값, 세 (범위)	등록번호 / 중단 [a]/ 지속 [b] 시험시작/ DCO
종추적 시험– 통합 안전성 분석						
ZWI-ZW25-203 (종추적 제2b상) CSR Version 02	N Am (17) S Am (2) 유럽 (20) 아시아 (32)	HER2 유전자 증폭된, 수술불가한, 진행성 또는 전이성 BTC **코호트 1:** HER2 발현 IHC 2+ 또는 3+ 및 ISH+ **코호트 2:** HER2 발현 IHC 0 또는 1+ 및 ISH+	설계: 공개, 2-코호트, 단일군 목표: 항종양 활성, 안전성, PK, 면역원성 안전성 평가변수: AE, 임상 실험실적 시험의 변화, 병용 약물, 신체검사 소견, ECOG 수행능력 상태, 활력징후, ECG, 및 ECHO/MUGA 스캔	단독요법 20 mg/kg IV Q2W	**코호트 1:** M/F: 44/56 연령: 64.0 (32, 79) **코호트 2:** M/F: 71/29 연령: 62.0 (56, 77)	**코호트 1:** 80/71/20 **코호트 2:** 7/6/1 시작: 2020 년 9 월 DCO: 2023년 7월 28일
보조적 시험 – 통합 안전성 분석						
ZWI-ZW25-101 (제1상) 중간 CSR (파트 1 & 2)	N Am (12) 한국 (5)	국소진행성 (절제불가능) 및/또는 전이성 HER2 발현 암 (파트 2 BTC 코호트: HER2 발현 IHC 3+ 또는 IHC 2+ 및 ISH+)	설계: 공개, 3-파트, 단일군 • 파트 1: 단독요법, 3+3 용량 증량, DLT 평가 • 파트 2: MTD, OBD, 또는 RD의 단독요법 확장 코호트 • 파트 3: 자니다타맙 MTD, OBD, 또는 RD의 치료와 선택된 다른 항신생물제의 병용요법 확장 코호트 목표: 안전성 및 내약성, PK, 면역원성, 항종양 활성 안전성 평가변수: DLTs, AEs, 임상 실험실 값, ECG, ECOG PS, ECHO/MUGA 스캔, 용량 감소	**파트 1:** 단독요법 • 5, 10, 및 15 mg/kg IV QW • 20, 25, 및 30 mg/kg IV Q2W • 30 mg/kg IV Q3W **파트 2:** 단독요법 • 10 mg/kg IV QW • 20 mg/kg IV Q2W **파트 3:** 병용 • 20 mg/kg IV Q2W • 25 mg/kg IV Q2W • 30 mg/kg IV Q3W	**파트 1:** M/F: 48/52 연령: 61.5 (27, 88) **파트 2:** M/F: 46/54 연령: 60.0 (24, 86)	**파트 1:** 46/44/2 **파트 2:** 146/135/11 시작: 2016년 9월 DCO: 2022년 1월 14일
보조적 시험 – 제한된 보조적 단독요법 안전성 데이터를 제공하는 시험						
Study ZWI-ZW25-102 (제1상) 등록 중	일본 (4)	국소 진행성(절제 불가능) 및/또는 전이성 HER2 발현 암을 앓고 있는 일본 참가자	설계: 공개, 2-파트, 단일군 목표: 안전성 및 내약성, PK, 면역원성, 항종양 활성 안전성 평가변수: DLTs, AEs, 임상 실험실 값, ECG, LVEF, ECOG PS, 용량 감소, ADAs 및 NAbs	체중 기반 용량: • 20 mg/kg IV Q2W • 30 mg/kg IV Q3W • 15 mg/kg IV Q2W (용량 감소가 필요한 경우) 시험대상자 체중별 고정 용량: • 70 kg 미만: 1800 mg IV Q3W • 70 kg 이상: 2400 mg IV Q3W	해당사항 없음	21/해당사항 없음/해당사항 없음 시작: 2021년 8월 DCO: 2023년 2월 1일
Study ZWI-ZW25-EAP (단계 해당사항 없음) 등록 중	N Am (4) EU (14)	HER2-양성 진행성 고형 종양	설계: 공개, 단일군, 동정적 사용 목표: 안전성 안전성 평가변수: AEs	단독요법 20 mg/kg IV Q2W	해당사항 없음	26/해당사항 없음/해당사항 없음 시작: 2021년 6월 DCO: 2023년 2월 1일

약어: AE = 이상사례; BTC = 담도암; CSR = 임상시험 결과보고서; DCO = 자료 마감; DLT = 용량제한 독성반응; EAP = 접근성 확대 프로토콜; ECG = 심전도; ECHO = 심초음파 검사; ECOG PS = 동부 종양학 협력 그룹 수행능력 상태; EU = 유럽연합; HER2 = 사람 표피 성장 인자 수용체2; ICR = 독립적 중앙 검토; IHC = 면역조직화학; ISH = 제자리 부합법; IV = 정맥 내; LVEF = 좌심실 박출률; M/F = 남성/여성; MTD = 최대 허용 용량; MUGA = 다중 개폐 획득; N Am = 북미; NA = 해당사항 없음; no = 숫자; OBD = 최적 생물학적 용량; PK = 약동학적; Q2W = 2주 1회; Q3W = 3주 1회; QW = 주 1회; RD = 권장 용량; S Am = 남미; S Korea = 한국; yrs = 세.

[a] 시험 치료 중단.

[b] DCO시점에 시험 진행 중.

출처: Module 5.3.5.2/ZWI-ZW25-101 CSR/Section 8, Section 9, Section 10, 및 Section 11; Module 5.3.5.2/ZWI-ZW25-203 CSR Version 02/Section 8, Section 9, 및 Section 10; Module 5.3.5.3/SCS Tables/Table 14.1.1.1; Module 5.3.5.3/ZWI-ZW25-102/Protocol/Section 2, Section 3, 및 Section 7.5; Module 5.3.5.3/ZWI-ZW25-EAP/Protocol/Section 2, Section 3, Section 4, 및 Section 8.3.

Draf

(1) 전체 노출도 :

- 자니다타맙 노출은 4가지 분석 집단에서 유사하였음. 노출 지속기간 중앙값은 4개의 집단 간 유사하였음(4.07~5.55 개월). 주기 횟수의 중앙값도 4.0~6.0으로 유사하였음.
- 시험자의 참여상태는 Study 203에서는 사망이 예상 결과였고, Study 101은 질병 진행이 예상 결과였음. 시험 중단의 주요 원인에 차이가 있는 것을 제외하면, 4가지 안전성 분석 집단에서 참여상태 양상은 일반적으로 유사했음. 추적 조사에서 Study 203과 101의 차이를 기반으로, BTC 시험대상자에서 시험 중단의 가장 흔한 이유는 사망이었고(1차 안전성 모집단에서 65.0%, Study 203 안전성 모집단에서 65.5%), 이는 통합 모집단에서 진행성 질병(통합 단독요법 안전성 모집단에서 49.1%, 20 mg/kg Q2W 모집단에서 43.8%)과 비교되었음.

Table 2: 자니다타맙 노출 요약 (안전성 분석군)

	통계	20 mg/kg Q2W 용량 요법			
		BTC		전체 적응증	
		1차 안전성 모집단 (N = 80)	Study 203 (N = 87)	20 mg/kg Q2W (N = 233)	통합 단독요법 (N = 279)
ZW25 치료 기간(개월)	평균 (StD)	7.79 (6.922)	7.51 (6.934)	6.99 (7.142)	6.58 (6.894)
	중앙값	5.55	5.06	4.70	4.07
	25, 75 백분위수	1.89, 11.53	1.87, 11.07	1.87, 9.03	1.87, 7.92
	min, max	0.5, 27.2	0.5, 27.2	0.2, 44.6	0.2, 44.6
시작된 ZW25 주기 수[a]	평균 (StD)	8.4 (7.32)	8.1 (7.36)	7.6 (7.61)	7.2 (7.46)
	중앙값	6.0	6.0	5.0	4.0
	25, 75 백분위수	2.0, 13.0	2.0, 12.0	2.0, 9.0	2.0, 9.0
	min, max	1, 30	1, 30	1, 47	1, 47
시작된 주기 수, 횟수, n(%)	1	5 (6.3)	6 (6.9)	19 (8.2)	25 (9.0)
	2	17 (21.3)	21 (24.1)	51 (21.9)	65 (23.3)
	3	3 (3.8)	4 (4.6)	13 (5.6)	17 (6.1)
	4	9 (11.3)	9 (10.3)	30 (12.9)	34 (12.2)
	5	2 (2.5)	2 (2.3)	6 (2.6)	9 (3.2)
	6	7 (8.8)	7 (8.0)	23 (9.9)	26 (9.3)
	7	3 (3.8)	3 (3.4)	8 (3.4)	11 (3.9)
	8	7 (8.8)	7 (8.0)	18 (7.7)	20 (7.2)
	9	3 (3.8)	3 (3.4)	7 (3.0)	8 (2.9)
	10 이상	24 (30.0)	25 (28.7)	58 (24.9)	64 (22.9)
상대 용량 강도[b] (%)	평균 (StD)	97.420 (6.3902)	97.627 (6.1652)	96.798 (10.4428)	96.530 (11.1418)
	중앙값	100.000	100.000	100.000	100.000
	25, 75 백분위수	100.000, 100.000	100.000, 100.000	96.237, 100.000	95.667, 100.000
	min, max	67.23, 100.01	67.23, 100.01	4.67, 109.00	4.67, 109.00

약어: BTC = 담도암; max = 최대; min = 최소; Q2W = 2주 1회; StD = 표준 편차; ZW25 = 자니다타맙.
[a] 한 주기에서 자니다타맙 주입량이 투여된 경우.
[b] 상대 용량 강도(%) = 100%*실제 용량 강도(mg/kg/week)/의도한 용량 강도(mg/kg/week).
출처: Module 5.3.5.3/SCS Tables/Table 14.3.1.1

Table 3: 시험대상자 참여상태 및 중단 원인 (안전성 분석군)

	20 mg/kg Q2W 용량 요법			
	BTC		전체 적응증	
	1차 안전성 모집단 (N = 80)	Study 203 (N = 87)	20 mg/kg Q2W (N = 233)	통합 단독요법 (N = 279)
데이터 마감 시점에 시험 치료를 받는 시험대상자, n (%)	9 (11.3)	10 (11.5)	20 (8.6)	22 (7.9)
시험 치료를 중단한 시험대상자, n (%)	71 (88.8)	77 (88.5)	213 (91.4)	257 (92.1)
질병 진행 - 방사선학적	65 (81.3)	71 (81.6)	173 (74.2)	206 (73.8)
질병 진행 - 임상적	2 (2.5)	2 (2.3)	19 (8.2)	26 (9.3)
이상사례	2 (2.5)	2 (2.3)	5 (2.1)	6 (2.2)
사망	0	0	6 (2.6)	6 (2.2)
동의 철회	1 (1.3)	1 (1.1)	7 (3.0)	9 (3.2)
의사의 결정	1 (1.3)	1 (1.1)	3 (1.3)	4 (1.4)
데이터 차단 시점의 시험 시험대상자, n (%)	20 (25.0)	21 (24.1)	32 (13.7)	34 (12.2)
시험을 중단한 시험대상자, n (%)	60 (75.0)	66 (75.9)	201 (86.3)	245 (87.8)
사망	52 (65.0)	57 (65.5)	65 (27.9)	68 (24.4)
이상사례	0	0	2 (0.9)	3 (1.1)
동의 철회	8 (10.0)	9 (10.3)	29 (12.4)	32 (11.5)
진행성 질병	0	0	102 (43.8)	137 (49.1)
의사 결정	0	0	2 (0.9)	3 (1.1)
추적 조사 실패	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)
시험 추적 조사기간(개월)[a]				
중앙값	21.9	21.9	27.2	27.9
Min, max	(16, 34)	(16, 34)	(9, 56)	(9, 64)

약어: BTC = 담도암; max = 최대; min = 최소; Q2W = 2주 1회.
[a] 각 시험참여자의 시험 추적 기간은 첫 번째 투여 날짜부터 데이터 마감 날짜까지의 시간으로 정의된다([{데이터 마감 날짜} - {첫 번째 투여 날짜} + 1]/30.4375).
출처: Module 5.3.5.3/SCS Tables/Table 14.1.2.1

Draft

(2) 인구통계분석 및 베이스라인 질병특성/이력

- 4개의 안전성 분석 모집단에서 인구통계학적 및 베이스라인 특성 유사함.

1) 1차 안전성 모집단 (n=80): 연령 중앙값은 64.0세(범위: 32~79세). 여성 비율이 더 높았고(여성 56.3%, 남성 43.8%), 대부분 아시아인(65.0%)이었음). 베이스라인에서 시험대상자의 72.5%는 ECOG 수행능력 상태 점수가 1이었고, 시험대상자의 45.0%는 경증/중등증의 간 장애(중등증 1명; 나머지 모두 경증), 시험대상자의 66.3%는 경증/중등증의 신 장애였음
2) Study 203 안전성 모집단 (n=87): 1차 안전성 모집단과 유사함; 아시아인의 비율 높음
3) 20 mg/kg Q2W 모집단 (n=233): 연령 중앙값은 62.0세(범위: 24~86세)였음. 여성 비율이 더 높았고 (여성 53.6% 대 남성 46.4%), 시험대상자의 51.5%가 아시아인이었음. 베이스라인에서 시험대상자의 76.4%가 ECOG 수행 상태 점수가 1이었고, 시험대상자의 39.5%가 경증/중등증의 간 장애가 있었고 (중등증 3명; 나머지 모두 경증), 시험대상자의 58.4%가 경증/중등증 신 장애가 있었음.
4) 통합 단독요법 안전성 모집단 (n=279): 연령 중앙값은 62.0세(범위: 24~88세)였고, 여성 비율이 더 높았음(여성 53.8%, 남성 46.2%). 백인(47.7%) 또는 아시아인(44.8%)의 비율이 유사하였음. 시험대상자의 73.8%는 ECOG 수행 상태 점수가 1이었고, 시험대상자의 38.4%는 경증/중등증 간 기능 장애가 있었으며(중등증 장애 3명; 나머지 모두 경증), 시험대상자의 58.1%는 경증/중등증 신 장애가 있었음.

Table 4: 인구통계 및 베이스라인 특성 (안전성 분석군)

	20 mg/kg Q2W 용량 요법			
	BTC		전체 적응증	
	1차 안전성 모집단 (N = 80)	Study 203 (N = 87)	20 mg/kg Q2W (N = 233)	통합 단독요법 (N = 279)
정보 동의 시 연령(세)				
평균 (StD)	62.5 (9.56)	62.7 (9.48)	60.4 (11.26)	60.3 (11.23)
중앙값	64.0	64.0	62.0	62.0
25, 75 백분위수	57.5, 70.0	58.0, 70.0	54.0, 69.0	53.0, 69.0
Min, Max	32, 79	32, 79	24, 86	24, 88

인종[a], n (%)				
아메리카 인디언 또는 알래스카 원주민	1 (1.3)	1 (1.1)	2 (0.9)	2 (0.7)
아시아인	52 (65.0)	57 (65.5)	120 (51.5)	125 (44.8)
흑인 또는 아프리카 미국인	0	0	5 (2.1)	7 (2.5)
하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬 주민	0	0	0	2 (0.7)
백인	23 (28.8)	25 (28.7)	98 (42.1)	133 (47.7)
기타[b]	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)
보고 불가[c]	2 (2.5)	2 (2.3)	2 (0.9)	2 (0.7)
알 수 없음	2 (2.5)	2 (2.3)	7 (3.0)	8 (2.9)
베이스라인 간 기능 장애[d], n (%)				
없음	44 (55.0)	47 (54.0)	141 (60.5)	172 (61.6)
경증	35 (43.8)	39 (44.8)	89 (38.2)	104 (37.3)
중등증	1 (1.3)	1 (1.1)	3 (1.3)	3 (1.1)
중증	0	0	0	0
베이스라인 신 기능 장애[e], n (%)				
정상	27 (33.8)	28 (32.2)	97 (41.6)	117 (41.9)
경증~중등증	53 (66.3)	59 (67.8)	136 (58.4)	162 (58.1)

- Study 203과 101 사이의 질병 지표와 치료 라인의 차이로 인해 4개 분석 집단(예: 이전 방사선 치료 비율, 암 수술 비율, 이전 전신 항암 치료 비율)에서 치료 프로파일이 상이함.
  다만, 초기 진단 시 IV기 질병이 있는 시험대상자의 비율은 4개 분석 집단에서 유사했음.

1) 1차 안전성 모집단 (n=80):
- 모든 80명(100%)는 BTC 진단을 받았으며, 그 중 53.8%는 초기 진단 시 IV기 였음.
- 모든 시험대상자는 IHC 3+(77.5%) 또는 IHC 2+(22.5%) 단백질 발현과 함께 HER2 ISH+ 증폭을 보였음.
- 초기 진단에서 국소 진행성 또는 전이성 질병까지의 시간은 0~72개월임.
- 모든 시험대상자는 국소 진행성 또는 전이성 질병에 대한 이전 전신 치료를 받았으며, 중앙값은 1가지 요법(범위: 1~7가지 요법)이었음; 47명(58.8%)은 이전 전신 치료를 1회, 20명(25.0%)은 2회, 9명(11.3%)은 3회를 받았음.
- 모든 시험대상자는 이전에 젬시타빈에 노출되었고, 92.5%는 시스플라틴 또는 옥살리플라틴에 노출되었음. 다른 이전 항암 치료의 경우, 시험대상자의 16.3%는 이전 방사선 치료를 받았고, 31.3%는 이전 암 수술을 받았음.

2) Study 203 안전성 모집단 (n=87): 1차 안전성 모집단과 유사함.
  다만, 코호트 2의 모든 7명도 HER2 ISH+ 증폭이 있으나 IHC 1+(3명의 시험대상자, 3.4%) 또는 IHC 0(4명의 시험대상자, 4.6%)이었음.

3) 20 mg/kg Q2W 모집단 (n=233):
- 가장 흔히 나타나는 원발성 종양 유형은 BTC(시험대상자의 46.8%), 유방암과 GEA(각각 12.9%), 대장암(11.6%)이었음. 시험대상자 54.9%가 초기 진단 시 IV기 였음.
- 시험대상자의 46.8%가 HER2 ISH+ 증폭을 보였지만, HER2 단백질 발현은 IHC 3+(69.5%), IHC 2+(23.6%), IHC 1+(3.0%), IHC 0(1.7%)이었음. IHC 1+ 또는 IHC 0 HER2 단백질 발현을 보이는 시험대상자는 프로토콜에 따라 ISH+ HER2 증폭도 있어야 했음.
- 초기 진단에서 국소 진행성 또는 전이성 질병까지의 시간 중앙값은 4.0개월(범위: 0~192개월).
- 총 227명(97.4%)의 시험대상자가 국소 진행성 또는 전이성 질병에 대해 이전 전신 치료를 받았으며, 중앙값은 2가지 요법(범위: 1~12가지 요법)이었음; 74명(31.8%)의 시험대상자가 이전 전신 치료를 1회 받았고, 63명(27.0%)은 2회 받았고, 34명(14.6%)은 3회 받았음.

- 233명의 시험대상자 중 54.5%는 젬시타빈에 노출되었었고, 76.4%는 시스플라틴 또는 옥살리플라틴에 노출되었었음. 다른 이전 항암 치료의 경우 시험대상자의 34.3%는 이전 방사선 치료를 받았고 53.2%는 이전 암 수술을 받았음.

4) 통합 단독요법 안전성 모집단 (n=279):

- 가장 흔한 1차 질병 적응증은 BTC(39.1%), 유방암(19.0%), GEA(17.9%), 대장암(10.4%). 시험대상자의 54.1%가 초기 진단 시 4기 였음
- 시험대상자의 47.0%가 HER2 ISH+ 증폭을 보였고, HER2 단백질 발현은 IHC 3+(68.1%), IHC 2+(21.1%), IHC 1+(5.4%), IHC 0(2.2%)이었으며, IHC 1+ 또는 IHC 0 단백질 발현을 보인 시험대상자는 ISH+ 증폭도 있어야 했음.
- 초기 진단에서 국소 진행성 또는 전이성 질병까지의 시간 중앙값은 5.2개월(범위: 0~192개월).
- 총 272명(97.5%)의 시험대상자가 국소 진행성 또는 전이성 질병에 대한 이전 전신 치료를 받았으며, 중앙값은 2가지 요법(범위: 1~18가지 요법)이었음; 시험대상자 중 77명(27.6%)은 1가지 이전 전신 치료를 받았고, 69명(24.7%)은 2가지 이전 치료를 받았고, 43명(15.4%)은 3가지 이전 치료를 받았음.
- 279명의 시험대상자 중 47.3%는 젬시타빈에 노출되었었, 71.3%는 시스플라틴 또는 옥살리플라틴에 노출되었었음. 시험대상자의 39.8%는 이전 방사선 치료를 받았고 49.5%는 이전 암 수술을 받았음.

Table 5: 베이스라인 질병 특성 및 질병 이력 (안전성 분석군)

특성	20 mg/kg Q2W 용량 요법			
	BTC		전체 적응증	
	1차 안전성 모집단 (N = 80)	Study 203 (N = 87)	20 mg/kg Q2W (N = 233)	통합 단독요법 (N = 279)
질병 적응증, n (%)				
BTC	80 (100)	87 (100)	109 (46.8)	109 (39.1)
담낭	41 (51.3)	45 (51.7)	58 (24.9)	58 (20.8)
간 내 담관 암종	23 (28.8)	26 (29.9)	26 (11.2)	26 (9.3)
간 외 담관 암종	16 (20.0)	16 (18.4)	16 (6.9)	16 (5.7)
기타	0	0	9 (3.9)	9 (3.2)
유방	0	0	30 (12.9)	53 (19.0)
GEA	0	0	30 (12.9)	50 (17.9)
위	0	0	18 (7.7)	29 (10.4)
GEJ	0	0	9 (3.9)	14 (5.0)
초기 진단에서 질병 단계, n (%)				
I	2 (2.5)	2 (2.3)	9 (3.9)	11 (3.9)
II	9 (11.3)	11 (12.6)	35 (15.0)	41 (14.7)
III	24 (30.0)	26 (29.9)	52 (22.3)	64 (22.9)
IV	43 (53.8)	46 (52.9)	128 (54.9)	151 (54.1)
알 수 없음	2 (2.5)	2 (2.3)	9 (3.9)	12 (4.3)
초기 진단에서 전이성/국소진행성 질병까지의 시간 (개월)				
n[a]	80	87	231	275
평균 (StD)	4.7 (9.76)	4.7 (9.49)	12.5 (24.80)	13.0 (24.24)
중앙값	0.0	0.0	4.0	5.2
25, 75 백분위수	0.0, 8.9	0.0, 9.2	0.0, 12.9	0.0, 13.9
Min, max	0, 72	0, 72	0, 192	0, 192

Draft

IHC 결과[b, c], n (%)				
3+	62 (77.5)	62 (71.3)	162 (69.5)	190 (68.1)
2+	18 (22.5)	18 (20.7)	55 (23.6)	59 (21.1)
1+	0	3 (3.4)	7 (3.0)	15 (5.4)
0	0	4 (4.6)	4 (1.7)	6 (2.2)
누락[d]	0	0	5 (2.1)	9 (3.2)
HER2 증폭 상태, n (%)				
그렇다	80 (100)	87 (100)	109 (46.8)	131 (47.0)
아니다[e]	0	0	124 (53.2)	148 (53.0)

약어: BTC = 담도암; FISH = 형광 제자리 부합법; GEA = 위식도 선암종; GEJ = 위식도 접합부; HER2 = 사람 표피 성장 인자 수용체 2; IHC = 면역 조직 화학; ISH = 제자리 부합법; max = 최대; min = 최소; NSCLC = 비-소세포 폐암; Q2W = 2주 1회; StD = 표준 편차.

[a] 초기 진단 시 질병 단계 I, II, III, IV인 시험대상자를 포함한다. 여기서 초기 진단은 시간 = 0이다.

[b] 중앙 실험실 동반 진단 검사를 기준으로 한다.

[c] 시험에 등록한 모든 시험대상자는 중앙 실험실 동반 진단 검사를 기준으로 스크리닝 시 ISH+였다.

[d] Study 203에서 IHC 결과가 없는 시험대상자는 코호트 1에 배정되었다.

[e] Study 101에서 여러 시험 코호트에 대한 적격성을 위해서는 시험대상자가 FISH- HER2 증폭 상태를 가져야 하거나 시험대상자가 IHC 3+ HER2 발현을 보이는 경우 ISH에 의한 추가 증폭 검사를 필요로 하지 않아야 했다 (Module 5.3.5.2/ZWI-ZW25-101 CSR/Section 9.3.1).

출처: Module 5.3.5.3/SCS Tables/Table 14.1.4.1

Table 6: 이전 항암 치료 (안전성 분석군)

특성	20 mg/kg Q2W 용량 요법			
	BTC		전체 적응증	
	1차 안전성 모집단 (N = 80)	Study 203 (N = 87)	20 mg/kg Q2W (N = 233)	통합 단독요법 (N = 279)
전이성/국소 진행성 질병환에 대한 이전 전신 치료[a]				
총 요법 수[b], n (%)	80 (100)	87 (100)	227 (97.4)	272 (97.5)
평균 (StD)	1.7 (1.06)	1.7 (1.04)	2.7 (2.04)	3.0 (2.30)
중앙값	1.0	1.0	2.0	2.0
25, 75 백분위수	1.0, 2.0	1.0, 2.0	1.0, 3.0	1.0, 4.0
Min, max	1, 7	1, 7	1, 12	1, 18
총 치료요법 횟수[b], 횟수별, n (%)				
0	0	0	6 (2.6)	7 (2.5)
1	47 (58.8)	50 (57.5)	74 (31.8)	77 (27.6)
2	20 (25.0)	23 (26.4)	63 (27.0)	69 (24.7)
3	9 (11.3)	10 (11.5)	34 (14.6)	43 (15.4)
4	2 (2.5)	2 (2.3)	18 (7.7)	29 (10.4)
5	1 (1.3)	1 (1.1)	11 (4.7)	14 (5.0)
6	0	0	11 (4.7)	15 (5.4)
7	1 (1.3)	1 (1.1)	10 (4.3)	16 (5.7)
8 이상	0	0	6 (2.6)	9 (3.2)
겜시타빈에 대한 이전 노출, n (%)	80 (100)	87 (100)	127 (54.5)	132 (47.3)
시스플라틴/옥살리플라틴에 대한 이전 노출, n (%)	74 (92.5)	81 (93.1)	178 (76.4)	199 (71.3)
이전 방사선치료, n (%)	13 (16.3)	14 (16.1)	80 (34.3)	111 (39.8)
이전 암 수술				
총 수술 횟수[c], n (%)	25 (31.3)	27 (31.0)	124 (53.2)	138 (49.5)
평균 (StD)	1.7 (0.94)	1.7 (0.92)	2.1 (1.61)	2.2 (1.62)
중앙값	1.0	1.0	2.0	2.0
25, 75 백분위수	1.0, 2.0	1.0, 2.0	1.0, 3.0	1.0, 3.0
Min, max	1, 4	1, 4	1, 10	1, 10

약어: BTC = 담도암; max = 최대; min = 최소; Q2W = 2주 1회; StD = 표준 편차.

[a] Study 101에서는 전이성 환경에서만 시행한 요법을 포함한다. Study 203에서는 치료요법 또는 수술 완료 후 6개월 이내에 진행이 발생한 경우 보조/신보조 환경에서 시행한 겜시타빈 기반 요법을 포함한다.

[b] 시험자가 지정한 총 치료요법

[c] Study 101에서는 모든 수술을 포함한다. Study 203에서는 완치 수술을 포함한다.

출처: Module 5.3.5.3/SCS Tables/Table 14.1.4.2.

Draft

(3) 이상사례(AEs)

- TEAE, 시험자가 자니다타맙과 관련이 있다고 평가한 TEAE, 3등급 이상의 TEAE, 중대한 TEAE, 사망

을 초래한 치료 후 발현된 이상사례(모든 사망 요약 포함), 자니다타맙 중단 또는 용량 변경을 초래한 TEAE, AESI 및 special AE로 분석. 달리 명시되지 않는 한 "이상사례"라는 용어는 "치료 후 발현된 이상사례"를 의미함.

- 일반적으로 4개 분석 모집단 전체에서 AE 발생률 유사하였음.
- 안전성에 대한 추가 E-R 분석은 HER2 발현 암 시험대상자의 Study 101에서 설사(모든 등급 및 3등급 이상), IRR(모든 등급 및 3등급 이상), 3등급 이상 AE 및 SAE에 대해 자니다타맙의 안전성에 대한 E-R 관계를 평가하고 HER2 증폭 BTC가 있는 시험대상자의 Study 203에서 통합 단독요법 데이터 세트로 평가했음. 검사한 안전성 평가변수(3등급 이상 설사, 3등급 이상 AE 또는 IRR 포함)에 대해 통계적으로 유의미한 노출-안전성 관계가 발견되지 않았지만, 설사의 경우 자니다타맙 노출이 높을수록 설사 가능성이 높아졌음. 모든 등급에서 설사에 대한 명백한 E-R 추세에도 불구하고 3등급 이상 설사에 대한 통계적으로 유의미한 E-R 관계는 없었음. 제한된 시험대상자는 자니다타맙과 관련된 SAE 사례를 보였음.
- **통합 모집단(20 mg/kg Q2W 모집단 및 통합 단독요법 안전성 모집단)의 AE 프로파일은 일반적으로 1차 안전성 모집단 및 Study 203 안전성 모집단 내 BTC가 있는 시험대상자에서 관찰된 AE 프로파일과 유사하였음. 설사 및 IRR의 가장 흔한 PT를 반영하여 관련 AE가 있는 시험대상자의 발생률이 가장 높은 SOC는 위장관 장애였음.**

  예외적으로(10% 이상 차이)는 1차 안전성 모집단 및 Study 203 안전성 모집단 내 BTC 집단과 비교 시, 통합 모집단에서 3등급 이상의 AE 및 SAE의 발생률이 낮았음. 또한, 간담도 장애 SOC의 사례는 모든 시험대상자가 BTC를 가진 1차 안전성 모집단 및 Study 203 안전성 모집단에서 다른 질병 적응증이 있는 시험대상자를 포함한 통합 모집단과 비교하여 더 자주 발생했음. 근골격계 및 결합 조직 질병 SOC의 사례는 1차 안전성 모집단 및 Study 203 안전성 모집단과 비교했을 때 통합된 모집단에서 더 자주 발생했음.
- BTC 시험대상자의 **SAE**는 일반적으로 기저 질병(담관염, 담즙 정체성 황달, 담관 폐색 및 위 폐쇄 등) 또는 동반 질병이나 상태(폐렴, 패혈증 및 고혈압 등)와 관련이 있었음. BTC 시험대상자에서 간담관 장애, 위장관 장애 및 감염 및 기생충의 감염 SOC의 SAE가 높은 발생률로 관찰되었음. SAE의 발생률은 일반적으로 4개 분석 모집단에서 유사했음.
- 자니다타맙에서 관찰된 AESI와 선별된 AE의 전체 발생률은 일반적으로 4개의 모든 분석 모집단에서 유사했음.

1) 1차 안전성 모집단 (n=80):

- 대부분의 시험대상자(97.5%)에서 최소 1건의 AE가 보고됨. 가장 흔한 AE(20% 이상)는 설사(50.0%), IRR(35.0%), 빈혈(23.8%), 복통, ALT 증가, AST 증가(각각 20.0%)였음. 가장 높은 발생률을 보인 SOC는 위장관 장애 SOC(78.8%)였고, 그 다음으로 검사(47.5%), 전신 장애 및 투여 부위 병태, 감염 및 기생충 감염, 대사 및 영양 장애(각각 40.0%), 손상, 중독 및 시술 합병증(35.0%), 피부 및 피하 조직 장애(30.0%)였음.
- 시험대상자의 76.3%는 시험자가 자니타맙 치료와 관련이 있다고 간주되는 AE를 보고함. 설사(40.0%)와 IRR(35.0%)이 가장 자주 보고된 자니다타맙 관련 AE였으며, 다른 모든 자니다타맙 관련 AE는 Study 203의 코호트 1에서 BTC가 있는 시험대상자의 15% 미만에서 보고되었음.
- 3등급 이상의 AE는 49명(61.3%)에서 보고되었고, 시험자는 시험대상자 17명(21.3%)에서 자니다타맙 치료와 관련이 있다고 평가함. 3등급 이상 이상사례는 빈혈, 설사, 고혈압, 담증 정체성 황달, ALT 증가, AST 증가, 담관 폐색, 저칼륨혈증, 폐렴 및 폐혈증이 포함됨. 4등급 AE는 4명(5.0%)에서 보고되었고, 5등급 AE는 2명(2.5%) 였음. 가장 자주 보고된 자니다타맙 관련 3등급 이상 AE는 설사, 빈혈, 박출률감소, AST 증가 였음. AST 증가에서 4등급 1명 있었음. 다른 3등급 사례는 각각 1명이었고 5등급 사례는 모두 관련없음으로 평가됨.

3등급 이상 AE에서 발생율이 가장 높은 기관계는 위장관 장애, 간담도 장애였음.

- 중대한 이상사례는 42명(52.5%)에서 보고되었고, 시험자는 시험대상자의 10%에서 자니다타맙과 관련이 있다고 평가함. 중대한 이상사례는 시험대상자의 2%이상에서 담즙 정체성 황달(6.3%), 담관 폐색, 폐렴 및 패혈증(각각 5.0%), 담관염 및 위 폐쇄(각각 3.8%), 무력증, 균혈증, 설사 및 황달(각각 2.5%)이었음. 자니다타맙과 관련있는 것으로 간주되는 중대한 이상사례는 ALT 증가, 빈혈, AST 증가, 설사, 박출률 감소, 장염, IRR, 구강 칸디다증 및 폐염증을 포함한 9가지 사건이 각각 1명의 시험대상자에서 발생했음. 폐 염증 발생으로 인해 자니다타맙 투여 중단이 발생했으며 AESI로 간주되었음. SAE가 있는 시험대상자의 발생률이 가장 높은 SOC는 간담도 장애(21.3%)였으며, 그 다음으로 위장관 장애(18.8%)과 감염 및 기생충 감염(17.5%) 순이었음.
- 사망으로 이어진 이상사례는 시험대상자 2명(2.5%)에서 보고됨(간 부전 및 담관의 암종). 두 사례 모두 시험자가 자니다타맙 치료와 관련이 있다고 평가되지 않았음.
- 자니다타맙 투여 중단으로 이어진 AE는 2명(2.5%)에서 보고되었고, 2명 모두 시험자가 자니다타맙 치료와 관련이 있다고 평가하였고 치료를 중단하였음(폐 염증, 박출률 감소). 폐염증의 사례는 비-감염성 폐 독성의 AESI로 간주되었고), 박출률 감소의 사례는 확인된 심장 사건의 AESI로 간주되었음.
- 자니다타맙 용량 조절로 이어진 AE는 43명(53.8%)에서 보고되었고, 이중 26명(32.5%)은 자니다다타맙 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었음. **주입 관련 반응**은 용량 조절을 초래한 가장 자주 보고된 AE(26.3%)였으며, 이는 모두 시험자에 의해 자니다타맙 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었음. 설사는 6.3%에서 보고됨
- AESI 또는 선별된 AE에서 설사(50.0%)와 IRR(35.0%)이 가장 자주 보고된 사례였음.

2) Study 203 안전성 모집단 (n=87): 1차 안전성 모집단에서 관찰된 것과 유사함.
가장 흔한 AE(시험대상자의 20% 이상)는 설사(48.5%), IRR(30.5%), 빈혈(21.9%), 피로(21.0%) 였음. 설사(36.8%)와 IRR(33.3%)이 가장 자주 보고된 자니다타맙 관련 AE였음.
3등급 이상의 AE 발생률(63.2%)은 1차 안전성 모집단에서 보고된 것과 유사했으며 시험대상자의 10% 이상에서 보고된 3등급 이상의 AE는 빈혈이었음.
사망으로 이어진 이상사례는 간부전 및 담관의 암종 사례 외에도 다발성 장기 기능 부전 증후군 사건이 있었음.
87명의 시험대상자 중 45명(51.7%)에서 중대한 이상사례가 보고되었고, 1차 안전성 모집단 프로파일에 추가적으로 폐렴, 담관염 및 흉박 삼출이 각각 1건씩 보고됨.

3) 20 mg/kg Q2W 모집단 (n=233): 대체로 1차 안전성 모집단에서 관찰된 것과 유사

- 대부분의 시험대상자(97.9%)에서 최소 1건의 AE가 보고됨. 가장 흔한 AE(20% 이상)는 설사(46.0%), IRR(33.3%), 빈혈(25.3%).
- 172명(73.8%)은 시험자가 자니타맙 치료와 관련이 있다고 간주되는 AE를 보고하였고, 설사(40.8%)와 IRR(30.5%)가 가장 자주 보고된 자니다타맙 관련 AE 였음.
- 3등급 이상의 AE는 시험대상자의 49.8%, 시험자는 시험대상자의 11.2% 자니다타맙 치료와 관련이 있다고 평가함. 1차 안전성 모집단에서 보고된 비율보다 낮았음. 빈혈(10.3%)이 3등급 이상의 유일한 AE 였고, 10% 이상에서 보고됨(4등급 1명). 기타 3등급 이상 AE(5% 이상)는 설사와 고혈압이었고, 4등급 사례는 AST 증가, 패혈증 등이었음. 자니다타맙 관련 3등급 이상 AE는 4등급의 AST 증가 1명을 제외하고 모두 3등급이었음. 설사, 빈혈, 좌심실박출률감소, 피로, AST 증가, 구내염이 있음. 가장 발생률이 높은 기관계는 위장관 및 검사 였음.
- 중대한 이상사례는 시험대상자의 33.5%에서 보고됨. 시험자는 시험대상자의 4.3%에서 자니다타맙과 관련이 있다고 평가함. 1차 안전성 모집단에서 보고된 비율보다 낮았음. 가장 자주 보고된 SAE(시험대상자의 2% 이상)는 폐렴(4.7%), 패혈증 및 담관염(각각 2.6%), 담즙 정체성 황달(2.1%)이었음.

- 사망으로 이어진 이상사례는 시험대상자 6명(2.6%)에서 보고됨. 모두 자니다타맙 치료와 관련 없음으로 평가됨. 상단의 안전성 모집단 외에 추가된 Study 101의 유방암 및 간세포 암종 각각 1명씩 급사, BTC 환자에서 심부전 나타남.
- 자니다타맙 투여 중단으로 이어진 AE는 7명(3.0%)에서 보고되었고, 4명(1.7%)에서 시험자가 자니다타맙 치료와 관련이 있다고 평가하여 치료 중단하였음(2명의 좌심실 박출률 감소, 1명의 폐 염증 및 IRR).
- 자니다타맙 용량 조절로 이어진 AE는 106명(45.5%)에서 보고되었고, 이중 72명(30.9%)은 자니다다타맙 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었음.
- AESI 또는 선별된 AE에서 설사(48.5%)와 IRR(30.5%)이 가장 자주 보고된 사례였음.

4) 통합 단독요법 안전성 모집단 (n=279): AE 프로파일은 20 mg/kg Q2W 모집단에서 관찰된 것과 유사했음.
- 대부분의 시험대상자(98.2%)에서 최소 1건의 AE가 보고됨. 가장 흔한 AE(시험대상자의 20% 이상)는 설사(49.1%), IRR(32.3%), 피로(24.0%), 구역(20.8%), 빈혈(20.4%)이었음.
- 시험대상자 210명(75.3%)에서 시험자가 자니타맙 치료와 관련이 있다고 간주되는 AE를 보고됨. 가장 자주 보고된 자니다타맙 관련 AE(시험대상자의 10% 이상)는 설사(41.6%), IRR(32.3%), 구역(12.2%), 피로(11.8%)였음.
- 3등급 이상의 AE는 시험대상자의 47.0%에서 보고되었고, 시험자는 시험대상자의 10.4%에서 자니다타맙 치료와 관련이 있다고 평가함.
- 중대한 이상사례는 시험대상자의 30.5%에서 보고됨. 시험자는 시험대상자의 3.6%에서 자니다타맙과 관련이 있다고 평가함. 가장 자주 보고된 SAE는 폐렴(4.3%), 패혈증 및 담관염(각각 2.2%)이었음.
- 사망으로 이어진 이상사례는 시험대상자 6명(2.2%)에서 보고됨. 모두 자니다타맙 치료와 관련 없음으로 평가됨. 암 유형별로 추세가 관찰되지 않았음.
- 자니다타맙 투여 중단으로 이어진 AE는 9명(3.2%)에서 보고되었고, 4명(1.4%)에서 시험자가 자니다타맙 치료와 관련이 있다고 평가하여 치료 중단하였음.
- 자니다타맙 용량 조절로 이어진 AE는 128명(45.9%)에서 보고되었고, 이중 90명(32.3%)은 자니다다타맙 치료와 관련이 있는 것으로 간주되었음.
- AESI 또는 선별된 AE에서 설사(49.1%)와 IRR(32.3%)이 가장 자주 보고된 사례였음.

※ 특별관심이상사례 및 선택된 이상사례 (1차 안전성 모집단 기준)
- 주입 관련 반응(IRR) : 안전성 모집단 간 발생율 유사함. 모든 건 자니다타맙과 관련성 있음으로 평가되었음. 대부분 1~2등급이었음. 해당 반응으로 인한 용량조절(모두 일시 중단)이 26%.3였고, 주입이 재개된 후 IRR이 해결되면 주입 속도를 줄여서 다시 시작하였음.
- 심장관련사례 : 잠재적 심장 사건 11명(13.8%)으로 2등급 이상도 있음. 잠재적 심장 사건은 5명(6.3%)에서 총 6건으로 모두 좌심실 박출률 감소 사건으로 3건은 2등급, 3건은 3등급이었음. 이중 5건은 자니다타맙과 관련 있는 것으로 간주되었음. 4명이 용량조절로 이어졌음(보류 및 지연 3명, 중단 1명)
- 비-감염성 폐독성 : 1명(1.3%)에서 발생하였고, 젬시타빈 치료병력이 있었음.
- 설사: HER2 억제제 사용과 관련된 흔한 AE로 알려져 있고, 자니다타맙 투여에서 가장 흔하게 보고됨. 총 40명(50.0%)가 106 건의 설사 사례를 경험하였고, 자니다타맙과 관련 있따고 평가된 것은 32명(40.0%)였음. 18명은 여러 차례 설사를 경험했음. 대부분 중등도는 1등급 또는 2등급이었고, 3등급은 7명(8.8%)에서 발생함. 용량 조절에는 용량 감량 2.5%, 용량 보류/지연 2.5%가 있었으며, 투여 중단한 시험대상자는 없었음. 다른 모집단에서의 설사 발생율에서도 현저한 차이는 없었음.
- 배태자 독성 : 시험에서 임신 발생하지 않아 사례 관찰되지 않았음.

Table 8: 모든 모집단에서 발생률≥ 10%인 SOC 및 PT에 따른 치료 유발 이상사례 (안전성 분석군)

기관계 대분류, n (%) 대표 용어	20 mg/kg Q2W 용량 요법			통합 단독요법 (N = 279)
	BTC		전체 적용증	
	1차 안전성 모집단 (N = 80)	Study 203 (N = 87)	20 mg/kg Q2W (N = 233)	
전체 AE	78 (97.5)	84 (96.6)	228 (97.9)	274 (98.2)
위장관 장애	**63 (78.8)**	**65 (74.7)**	**174 (74.7)**	**207 (74.2)**
설사	40 (50.0)	40 (46.0)	113 (48.5)	137 (49.1)
복통	16 (20.0)	16 (18.4)	36 (15.5)	39 (14.0)
구역	14 (17.5)	14 (16.1)	45 (19.3)	58 (20.8)
구토	12 (15.0)	13 (14.9)	32 (13.7)	40 (14.3)
검사	**38 (47.5)**	**42 (48.3)**	**99 (42.5)**	**109 (39.1)**
알라닌 아미노 전이효소 증가	16 (20.0)	17 (19.5)	29 (12.4)	31 (11.1)
아스파르트산 아미노 전이효소 증가	16 (20.0)	17 (19.5)	27 (11.6)	29 (10.4)
박출률 감소	11 (13.8)	11 (12.6)	17 (7.3)	19 (6.8)
체중 감소	11 (13.8)	12 (13.8)	25 (10.7)	29 (10.4)
혈액 빌리루빈 증가	9 (11.3)	9 (10.3)	17 (7.3)	18 (6.5)
혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가	7 (8.8)	9 (10.3)	16 (6.9)	19 (6.8)
전신 장애 및 투여 부위 병태	**32 (40.0)**	**34 (39.1)**	**98 (42.1)**	**121 (43.4)**
발열	13 (16.3)	13 (14.9)	25 (10.7)	27 (9.7)
피로	11 (13.8)	11 (12.6)	49 (21.0)	67 (24.0)
무력증	8 (10.0)	9 (10.3)	11 (4.7)	11 (3.9)
감염 및 기생충 감염	**32 (40.0)**	**36 (41.4)**	**86 (36.9)**	**98 (35.1)**
대사 및 영양 장애	**32 (40.0)**	**33 (37.9)**	**86 (36.9)**	**101 (36.2)**
식욕 감소	13 (16.3)	13 (14.9)	37 (15.9)	45 (16.1)
저칼륨 혈증	11 (13.8)	11 (12.6)	30 (12.9)	33 (11.8)
손상, 중독 및 시술 합병증	**28 (35.0)**	**31 (35.6)**	**82 (35.2)**	**103 (36.9)**
주입 관련 반응	28 (35.0)	29 (33.3)	71 (30.5)	90 (32.3)
피부 및 피하 조직 장애	**24 (30.0)**	**24 (27.6)**	**75 (32.2)**	**87 (31.2)**
소양증	11 (13.8)	11 (12.6)	22 (9.4)	26 (9.3)
혈액 및 림프계 장애	**23 (28.8)**	**26 (29.9)**	**56 (24.0)**	**62 (22.2)**
빈혈	19 (23.8)	22 (25.3)	51 (21.9)	57 (20.4)
간담도 장애	**20 (25.0)**	**22 (25.3)**	**31 (13.3)**	**31 (11.1)**
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	**20 (25.0)**	**22 (25.3)**	**67 (28.8)**	**84 (30.1)**
신경계 장애	**18 (22.5)**	**18 (20.7)**	**58 (24.9)**	**69 (24.7)**
혈관 장애	**17 (21.3)**	**17 (19.5)**	**37 (15.9)**	**41 (14.7)**
고혈압	10 (12.5)	10 (11.5)	25 (10.7)	28 (10.0)
근골격계 및 결합 조직 질병	**11 (13.8)**	**11 (12.6)**	**56 (24.0)**	**72 (25.8)**
심장 장애	**9 (11.3)**	**10 (11.5)**	**18 (7.7)**	**18 (6.5)**
신장 및 요로 장애	**7 (8.8)**	**9 (10.3)**	**27 (11.6)**	**30 (10.8)**

약어: AE = 이상사례; BTC = 담도암; MedDRA = 국제의약용어; PT = 대표용어; Q2W = 2주 1회; SOC = 기관계 대분류.

주: 사례는 1차 안전성 모집단 열을 기준으로 SOC, 그 다음 SOC 내의 PT의 내림차순으로 표시한다. 시험대상자 내에서 사례가 여러 번 발생하는 경우 한 번만 계산된다.

MedDRA version 25.0을 사용하여 코딩된 AE.

출처: Module 5.3.5.3/SCS Tables/Table 14.3.3.2.1 (SOC 및 PT), Module 5.3.5.3/SCS Tables/Table 14.3.3.2.2 (PT)

Draft

Table 9: 전체 모집단에서 발생률 2% 이상인 SOC 및 PT에 따른 자니다타맙 관련 치료 후 발현된 이상사례 (안전성 분석군)

기관계 대분류, n (%) 대표 용어	20 mg/kg Q2W 용량 요법			
	BTC		전체 적응증	
	1차 안전성 모집단 (N = 80)	Study 203 (N = 87)	20 mg/kg Q2W (N = 233)	풀합 단독요법 (N = 279)
전체 AE	61 (76.3)	63 (72.4)	172 (73.8)	210 (75.3)
위장관 장애	**36 (45.0)**	**36 (41.4)**	**108 (46.4)**	**135 (48.4)**
설사	32 (40.0)	32 (36.8)	95 (40.8)	116 (41.6)
구역	8 (10.0)	8 (9.2)	24 (10.3)	34 (12.2)
구토	6 (7.5)	6 (6.9)	15 (6.4)	20 (7.2)
소화 불량	1 (1.3)	1 (1.1)	5 (2.1)	5 (1.8)
구내염	1 (1.3)	1 (1.1)	8 (3.4)	11 (3.9)
손상, 중독 및 시술 합병증	**28 (35.0)**	**29 (33.3)**	**71 (30.5)**	**90 (32.3)**
주입 관련 반응	28 (35.0)	29 (33.3)	71 (30.5)	90 (32.3)
검사	**18 (22.5)**	**19 (21.8)**	**29 (12.4)**	**32 (11.5)**
박출률 감소	9 (11.3)	9 (10.3)	14 (6.0)	15 (5.4)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	6 (7.5)	6 (6.9)	6 (2.6)	6 (2.2)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	6 (7.5)	6 (6.9)	6 (2.6)	6 (2.2)
혈액 빌리루빈 증가	2 (2.5)	2 (2.3)	2 (0.9)	2 (0.7)
혈액 크레아티닌 증가	2 (2.5)	2 (2.3)	3 (1.3)	3 (1.1)
체중 감소	2 (2.5)	2 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.1)
혈소판 수 감소	1 (1.3)	2 (2.3)	3 (1.3)	3 (1.1)
피부 및 피하 조직 장애	**14 (17.5)**	**14 (16.1)**	**52 (22.3)**	**61 (21.9)**
소양증	4 (5.0)	4 (4.6)	14 (6.0)	18 (6.5)
발진	3 (3.8)	3 (3.4)	12 (5.2)	14 (5.0)
여드름양 피부염	2 (2.5)	2 (2.3)	9 (3.9)	12 (4.3)
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군	2 (2.5)	2 (2.3)	3 (1.3)	3 (1.1)
건성 피부	1 (1.3)	1 (1.1)	8 (3.4)	8 (2.9)
반상-구진 발진	1 (1.3)	1 (1.1)	10 (4.3)	10 (3.6)
전신 장애 및 투여 부위 병태	**10 (12.5)**	**10 (11.5)**	**35 (15.0)**	**47 (16.8)**
피로	5 (6.3)	5 (5.7)	24 (10.3)	33 (11.8)
무력증	3 (3.8)	3 (3.4)	3 (1.3)	3 (1.1)
오한	1 (1.3)	1 (1.1)	3 (1.3)	6 (2.2)
신경계 장애	**10 (12.5)**	**10 (11.5)**	**19 (8.2)**	**22 (7.9)**
말초 감각 신경 병증	4 (5.0)	4 (4.6)	4 (1.7)	4 (1.4)
어지러움	3 (3.8)	3 (3.4)	4 (1.7)	5 (1.8)
두통	2 (2.5)	2 (2.3)	7 (3.0)	8 (2.9)
대사 및 영양 장애	**9 (11.3)**	**9 (10.3)**	**19 (8.2)**	**21 (7.5)**
식욕 감소	4 (5.0)	4 (4.6)	10 (4.3)	11 (3.9)
저칼륨 혈증	2 (2.5)	2 (2.3)	6 (2.6)	6 (2.2)
저마그네슘 혈증	2 (2.5)	2 (2.3)	3 (1.3)	3 (1.1)
혈액 및 림프계 장애	**5 (6.3)**	**5 (5.7)**	**7 (3.0)**	**8 (2.9)**
빈혈	4 (5.0)	4 (4.6)	6 (2.6)	7 (2.5)
근골격계 및 결합 조직 장애	**4 (5.0)**	**4 (4.6)**	**12 (5.2)**	**14 (5.0)**
관절통	1 (1.3)	1 (1.1)	4 (1.7)	6 (2.2)
근육통	0	0	4 (1.7)	6 (2.2)
심장 장애	**3 (3.8)**	**3 (3.4)**	**5 (2.1)**	**5 (1.8)**
감염 및 기생충 감염	**1 (1.3)**	**1 (1.1)**	**7 (3.0)**	**8 (2.9)**
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	**1 (1.3)**	**1 (1.1)**	**7 (3.0)**	**8 (2.9)**

약어: AE = 이상사례; BTC = 담도암; MedDRA = 국제의학용어; PT = 대표 용어; Q2W = 2주 1회; SOC = 기관계 대분류.

주: 사례는 1차 안전성 모집단 열을 기준으로 SOC, 그 다음 SOC 내의 PT의 내림차순으로 표시한다. 시험대상자 내에서 사건이 여러 번 발생하는 경우 한 번만 계산한다.
시험자가 평가한 자니다타맙 치료와의 관련성

MedDRA version 25.0을 사용하여 코딩된 AE.

출처: Module 5.3.5.3/SCS Tables/Table 14.3.3.9.1 (SOC 및 PT), Module 5.3.5.3/SCS Tables/Table 14.3.3.9.2 (PT)

Draft

Table 11: 전체 사망에 대한 요약 (안전성 분석군)

	20 mg/kg Q2W 용량 요법			
	BTC		전체 적응증	
	1차 안전성 모집단 (N = 80) n (%)	Study 203 (N = 87) n (%)	20 mg/kg Q2W (N = 233) n (%)	통합 단독요법 (N = 279) n (%)
전체	52 (65.0)	57 (65.5)	66 (28.3)	68 (24.4)
마지막 투여 후 30일 이내	4 (5.0)	5 (5.7)	14 (6.0)	16 (5.7)
질병 진행	2 (2.5)	3 (3.4)	8 (3.4)	10 (3.6)
이상사례	2 (2.5)	2 (2.3)	5 (2.1)	5 (1.8)
기타	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
마지막 투여 후 30일 이후	48 (60.0)	52 (59.8)	52 (22.3)	52 (18.6)
질병 진행	32 (40.0)	35 (40.2)	35 (15.0)	35 (12.5)
이상사례	0	1 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
기타[a]	3 (3.8)	3 (3.4)	3 (1.3)	3 (1.1)
알 수 없음[b]	13 (16.3)	13 (14.9)	13 (5.6)	13 (4.7)

약어: BTC = 담도암; Q2W = 2주 1회.
[a] 모든 "기타" 사망 사례는 담낭 암종으로 보고되었다(Module 5.3.5.2/ZWI-ZW25-203 CSR Version 02/ Section 12.3.1).
[b] 시험 기관에서 사망 원인을 알 수 없었다 (Module 5.3.5.2/ZWI-ZW25-203 CSR Version 02/Section 12.3.1).
출처: Module 5.3.5.3/SCS Tables/Table 14.3.5.3

Table 12: 대표 용어에 따른 치료 유발 이상사례의 발생률 (안전성 분석군)

	20 mg/kg Q2W 용량 요법			
	BTC		전체 적응증	
MedDRA 대표 용어, n (%)	1차 안전성 모집단 (N = 80)	Study 203 (N = 87)	20 mg/kg Q2W (N = 233)	통합 단독요법 (N = 279)
전체 AE	2 (2.5)	3 (3.4)	6 (2.6)	6 (2.2)
담관의 암종	1 (1.3)	1 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
간 부전	1 (1.3)	1 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
심정지	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
다발성 장기 부전 증후군	0	1 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
급사	0	0	2 (0.9)	2 (0.7)

약어: AE = 이상사례; BTC = 담도암; MedDRA = 국제의약용어; Q2W = 2주 1회.
MedDRA version 25.0을 사용하여 코딩된 AE
출처: Module 5.3.5.3/SCS Tables/Table 14.3.5.1

Table 13: 전체 모집단에서 발생률 2% 이상인 SOC 및 PT에 따른 중대한 치료 후 발현된 이상사례 (안전성 분석군)

	20 mg/kg Q2W 용량 요법			
	BTC		전체 적응증	
기관계 대분류, n (%) Preferred Term	1차 안전성 모집단 (N = 80)	Study 203 (N = 87)	20 mg/kg Q2W (N = 233)	통합 단독요법 (N = 279)
전체 AE	42 (52.5)	45 (51.7)	78 (33.5)	85 (30.5)
간담도 장애	**17 (21.3)**	**19 (21.8)**	**24 (10.3)**	**24 (8.6)**
담즙 정체성 황달	5 (6.3)	5 (5.7)	5 (2.1)	5 (1.8)
담관 폐색	4 (5.0)	4 (4.6)	4 (1.7)	4 (1.4)
담관염	3 (3.8)	4 (4.6)	6 (2.6)	6 (2.2)
황달	2 (2.5)	2 (2.3)	2 (0.9)	2 (0.7)
위장관 장애	**15 (18.8)**	**16 (18.4)**	**25 (10.7)**	**27 (9.7)**
위 폐쇄	3 (3.8)	3 (3.4)	4 (1.7)	4 (1.4)
설사	2 (2.5)	2 (2.3)	4 (1.7)	4 (1.4)
감염 및 기생충 감염	**14 (17.5)**	**17 (19.5)**	**29 (12.4)**	**31 (11.1)**
폐렴	4 (5.0)	5 (5.7)	11 (4.7)	12 (4.3)
패혈증	4 (5.0)	4 (4.6)	6 (2.6)	6 (2.2)
균혈증	2 (2.5)	2 (2.3)	2 (0.9)	2 (0.7)
전신 장애 및 투여 부위 병태	**3 (3.8)**	**4 (4.6)**	**7 (3.0)**	**7 (2.5)**
무력증	2 (2.5)	2 (2.3)	2 (0.9)	2 (0.7)
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	**3 (3.8)**	**3 (3.4)**	**3 (1.3)**	**3 (1.1)**
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	**3 (3.8)**	**4 (4.6)**	**7 (3.0)**	**8 (2.9)**
흉막 삼출	1 (1.3)	2 (2.3)	3 (1.3)	3 (1.1)
혈액 및 림프계 장애	**2 (2.5)**	**2 (2.3)**	**2 (0.9)**	**2 (0.7)**
검사	**2 (2.5)**	**2 (2.3)**	**4 (1.7)**	**4 (1.4)**
신경계 장애	**2 (2.5)**	**2 (2.3)**	**4 (1.7)**	**6 (2.2)**

Draft

Table 16: 대표 용어에 따른 치료 후 발현된 특별 관심 대상 이상사례 및 선별된 이상사례의 전체적인 요약 (안전성 분석군)

AESI/선별된 AE, n (%) 매개변수 또는 대표 용어	20 mg/kg Q2W 용량 요법			
	BTC		전체 적응증	
	1차 안전성 모집단 (N = 80)	Study 203 (N = 87)	20 mg/kg Q2W (N = 233)	통합 단독요법 (N = 279)
주입 관련 반응[a]	28 (35.0)	29 (33.3)	71 (30.5)	90 (32.3)
잠재적인 심장 사건[b]	11 (13.8)	11 (12.6)	23 (9.9)	25 (9.0)
ECHO/MUGA에 따른 LVEF 감소	5 (6.3)	5 (5.7)	9 (3.9)	10 (3.6)
2등급 광범위한 심부전 SMQ	11 (13.8)	11 (12.6)	23 (9.9)	25 (9.0)
박출률 감소	11 (13.8)	11 (12.6)	17 (7.3)	18 (6.5)
부종	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
말초 부종	0	0	5 (2.1)	6 (2.2)
확인된 심장 사건[a,c]	5 (6.3)	5 (5.7)	10 (4.3)	11 (3.9)
ECHO/MUGA에 따른 LVEF 감소[b]	5 (6.3)	5 (5.7)	10 (4.3)[d]	11 (3.9)[d]
박출률 감소	5 (6.3)	5 (5.7)	10 (4.3)	11 (3.9)
비-감염성 폐 독성[a]	1 (1.3)	1 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)
폐염증	1 (1.3)	1 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)
설사[e]	40 (50.0)	40 (46.0)	113 (48.5)	137 (49.1)
배아-태아 독성[e]	0	0	0	0

약어: AE = 이상사례; AESI = adverse event of special interest; BTC = 담도암; ECHO = 심초음파 검사; LVEF = 좌심실 박출률; MedDRA = 국제의약용어; MUGA = 다중 개폐 획득; Q2W = 2주 1회; SMQ = 표준 검색어 목록.

[a] 특별 관심 대상 이상사례.

[b] 잠재적 심장 사건은 LVEF가 50% 미만인 LVEF 감소가 이전 치료 베이스라인에서 10 퍼센트포인트 이상인 광범위한 심부전 SMQ 또는 ECHO 또는 MUGA 스캔 결과를 충족하는 2등급이상의 치료 후 발현된 이상사례로 정의한다. 전체 행의 경우 LVEF 감소는 해당 AE가 기록되지 않은 경우에만 계산된다.

[c] 확인된 심장 사건은 의뢰자가 임상적으로 검토하고 치료 전 베이스라인에서 LVEF가 10 퍼센트포인트 이상 절대 감소하고 절대값이 50% 미만인 심장 사건 및/또는 2등급 이상의 심부전과 일치하는 것으로 결정된 잠재적 심장 사건의 하위 집합이다. 이러한 기준을 충족하지 않는 잠재적 심장 사건은 확인된 것으로 간주되지 않는다.

[d] Study 101의 1명의 시험대상자를 포함한다. 2등급 AE의 박출률 감소(의뢰자 임상 검토에서 확인) 및 ECHO 또는 MUGA 스캔 결과가 아닌 CTCAE 4.03의 박출률 감소 정의를 기반으로 한다.

[e] 선별된 이상사례.

주: 시험대상자 내에서 여러 번 발생한 사건은 한 번만 계산한다. 대표 용어는 전체 빈도 내림차순으로 표시된다.

MedDRA version 25.0을 사용하여 코딩된 AE.

출처: Module 5.3.5.3/SCS Tables/Table 14.3.6.1.1

Table 23: 치료 후 발현된 설사의 전체적인 요약, 시험대상자 발생률 (안전성 분석군)

	20 mg/kg Q2W 용량 요법			
	BTC		전체 적응증	
	1차 안전성 모집단 (N = 80)	Study 203 (N = 87)	20 mg/kg Q2W (N = 233)	통합 단독요법 (N = 279)
치료 후 발현[a], n (%)	40 (50.0)	40 (46.0)	113 (48.5)	137 (49.1)
1등급	16 (20.0)	16 (18.4)	61 (26.2)	79 (28.3)
2등급	17 (21.3)	17 (19.5)	40 (17.2)	46 (16.5)
3등급	7 (8.8)	7 (8.0)	12 (5.2)	12 (4.3)
시험대상자별 사례 수, n (%)				
1건만	22 (27.5)	22 (25.3)	72 (30.9)	89 (31.9)
2 건만	6 (7.5)	6 (6.9)	16 (6.9)	21 (7.5)
3건만	2 (2.5)	2 (2.3)	7 (3.0)	7 (2.5)
4건만	3 (3.8)	3 (3.4)	6 (2.6)	8 (2.9)
5건 이상	7 (8.8)	7 (8.0)	12 (5.2)	12 (4.3)
ZW25 관련[b], n (%)	32 (40.0)	32 (36.8)	95 (40.8)	116 (41.6)
1등급	15 (18.8)	15 (17.2)	54 (23.2)	70 (25.1)
2등급	13 (16.3)	13 (14.9)	33 (14.2)	38 (13.6)
3등급	4 (5.0)	4 (4.6)	8 (3.4)	8 (2.9)
ZW25에 대한 조치	2 (2.5)	2 (2.3)	5 (2.1)	6 (2.2)
용량 감량	2 (2.5)	2 (2.3)	3 (1.3)	3 (1.1)
주입 일시 중단	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
용량 보류/지연	2 (2.5)	2 (2.3)	3 (1.3)	4 (1.4)
ZW25에 대한 조치 없음	30 (37.5)	30 (34.5)	90 (38.6)	110 (39.4)
중대한, n (%)	2 (2.5)	2 (2.3)	4 (1.7)	4 (1.4)
첫 발병까지의 시간[c] (days)				
n	40	40	113	137
평균 (StD)	52.6 (95.21)	52.6 (95.21)	40.0 (78.82)	37.0 (72.67)
중앙값	16.0	16.0	10.0	10.0
25, 75 백분위수	5.5, 45.0	5.5, 45.0	3.0, 32.0	3.0, 32.0
Min, max	2, 518	2, 518	1, 518	1, 518

Draft

(4) 임상실험실 평가

Table 24: 모든 모집단에서 발병률 10% 이상인 치료 후 발현된 실험실 이상, 시험대상자 발병률 (안전성 분석군)

실험실 매개변수, n (%)	방향성	20 mg/kg Q2W 용량 요법			
		BTC		전체 적응증	
		1차 안전성 모집단 (N = 80)	Study 203 (N = 87)	20 mg/kg Q2W (N = 233)	통합 단독요법 (N = 279)
전체 검사		79 (98.8)	86 (98.9)	227 (97.4)	273 (97.8)
혈액학, 전체		77 (96.3)	84 (96.6)	208 (89.3)	253 (90.7)
헤모글로빈	낮음	70 (87.5)	77 (88.5)	193 (82.8)	232 (83.2)
림프구	낮음	35 (43.8)	39 (44.8)	99 (42.5)	123 (44.1)
혈소판	낮음	23 (28.8)	25 (28.7)	51 (21.9)	59 (21.1)
백혈구	낮음	20 (25.0)	21 (24.1)	52 (22.3)	69 (24.7)
중성구	낮음	19 (23.8)	19 (21.8)	40 (17.2)	45 (16.1)
화학, 전체		76 (95.0)	83 (95.4)	222 (95.3)	268 (96.1)
젖산 탈수소 효소	높음	43 (53.8)	45 (51.7)	45 (19.3)	45 (16.1)
알부민	낮음	42 (52.5)	47 (54.0)	119 (51.1)	141 (50.5)
아스파르트산 아미노 전이 효소	높음	37 (46.3)	40 (46.0)	98 (42.1)	122 (43.7)
알라닌 아미노 전이 효소	높음	36 (45.0)	39 (44.8)	78 (33.5)	86 (30.8)
알칼리 인산 분해 효소	높음	32 (40.0)	35 (40.2)	122 (52.4)	149 (53.4)
나트륨	낮음	28 (35.0)	32 (36.8)	62 (26.6)	75 (26.9)
칼륨	낮음	27 (33.8)	28 (32.2)	60 (25.8)	76 (27.2)
빌리루빈	높음	19 (23.8)	21 (24.1)	41 (17.6)	44 (15.8)
보고된 칼슘	낮음	18 (22.5)	19 (21.8)	33 (14.2)	37 (13.3)
화학, 전체 (계속)					
요산염	높음	16 (20.0)	19 (21.8)	43 (18.5)	47 (16.8)
마그네슘	낮음	15 (18.8)	15 (17.2)	15 (6.4)	15 (5.4)
크레아티닌	높음	14 (17.5)	18 (20.7)	38 (16.3)	42 (15.1)
마그네슘	높음	11 (13.8)	12 (13.8)	12 (5.2)	12 (4.3)
보고된 칼슘	높음	4 (5.0)	5 (5.7)	24 (10.3)	28 (10.0)
포도당[a]	높음	0	0	96 (41.2)	126 (45.2)
감마-글루타밀 전이 효소[a]	높음	0	0	81 (34.8)	104 (37.3)
콜레스테롤[a]	높음	0	0	47 (20.2)	65 (23.3)
중성 지방[a]	높음	0	0	40 (17.2)	54 (19.4)
인산염[a]	낮음	0	0	23 (9.9)	32 (11.5)

약어: BTC = 담도암; CTCAE = 이상사례 공통용어기준; Q2W = 2주 1회.
[a] Study 203 에서는 평가되지 않음.
주: 이상결과는 1차 안전성 모집단 열 이후 통합 단독요법 안전성 모집단 열을 기준으로 빈도 내림차순으로 표시한다.
시험대상자 내에서 독성이 여러 번 발생하는 경우 가장 높은 독성 등급을 사용하여 한 번만 계산한다.
실험실 검사 결과는 Study 203의 경우 CTCAE version 5.0 등급 기준을 사용하고 Study 101의 경우 CTCAE version 4.03을 사용하여 의뢰자가 등급을 결정한다.
출처: Module 5.3.5.3/SCS Tables/Table 14.3.7.1

Draft

1) 1차 안전성 모집단 (n=80):

- 베이스라인 대비 자니다타맙 투여 후 2등급 이상 악화된 가장 자주 보고된(10% 이상) 실험실 이상은 저칼륨(33.8%), 고빌리루빈, 저헤모글로빈 및 저림프구(각각 18.8%), 고AST(16.3%), 고ALT(13.8%), 저알부민 및 고알칼리 인산 분해 효소(각각 11.3%) 및 저나트륨(10%)이었음.
- 잠재적인 Hy의 법칙 기준을 충족하는 7명에서 잠재적인 간 독성에 대한 추가분석 시, 이러한 사례 중 어느 것도 원발성 질병, 병용 약물 또는 동반 질병에 의해 간이 연관되어 발생한 자니다타맙 관련 DILI로 확인되지 않았음.

2) Study 203 안전성 모집단 (n=87): 1차 안전성 모집단의 프로파일과 유사함.
- 베이스라인 대비 자니다타맙 투여 후 2등급 이상 악화된 가장 자주 보고된(10% 이상) 실험실 이상은 저칼륨(32.2%), 저헤모글로빈(20.7%), 고빌리루빈 및 저림프구(각각 18.4%), 고AST(16.1%), 고ALT(12.6%), 고알칼리 인산 분해 효소 및 저나트륨(각각 11.5%), 저알부민(10.3%)이었음.

3) 20 mg/kg Q2W 모집단 (n=233): 1차 안전성 모집단의 프로파일과 유사함.
- 베이스라인 대비 자니다타맙 투여 후 2등급 이상 악화된 가장 자주 보고된(10% 이상) 실험실 이상은 저칼륨(23.6%), 저림프구(13.7%), 저헤모글로빈(12.0%), 저알부민(10.7%)이었음.

4) 통합 단독요법 안전성 모집단 (n=279): 1차 안전성 모집단 및 Study 203 안전성 모집단 모두의 BTC 가 있는 시험대상자에서 관찰된 것과 유사하였음
- 베이스라인 대비 자니다타맙 투여 후 2등급 이상 악화된 가장 자주 보고된(10% 이상) 실험실 이상은 저칼륨(24.7%), 저림프구(14.3%), 저헤모글로빈(10.4%)이었음.
- 잠재적인 Hy의 법칙 생화학 기준을 충족했으며, 이 분석 모집단에서 전체적으로 기준을 충족하는 시험대상자는 총 13명(4.7%)이었음. 이러한 사례 중 어느 것도 자니다타맙과 관련된 DILI로 확인되지 않았음.

(5) 활력징후, 신체검사 소견 및 기타 안전성 관련

(5-1) 활력징후 및 신체검사 소견
- Study 203 및 study 101의 활력징후 및 신체검사 결과분석은 통합되지 않았고, 별도로 수행된 추가분석은 없었음
- 자니다타맙 투여와 관련된 활력징후 및 신체 검사 결과의 임상적 관련 있는 변화와 실질적인 중재를 초래한 변화는 '이상사례'로 보고되었음.

(5-2) 심장 기능

: HER2 억제제는 약물 계역 효과로서 LVEF 감소와 관련 있으며, AESI로 간주됨. 시험대상자의 잠재적 위험을 최소화하기 위해 시험 기증 변화를 모니터링하였음(LVEF 및 QTcF)

(5.2.1.) LVEF

1) 1차 안전성 모집단 (n=80):
- study 203dml 계획서에 따라 모든 시험대상자는 시험 적격성 기준은 베이스라인 LVEF가 50%이상이었음.
- 베이스라인 이후, 5명(6.3%)의 시험대상자는 최소 LVEF가 50% 미만이었고, 18명(22.5%)의 시험대상자는 베이스라인 대비 LVEF가 10% 이상 감소했음.

2) Study 203 안전성 모집단 (n=87):
- 1차 안전성 모집단과 유사하였음. 코호트 2에 있는 추가 시험대상자는 베이스라인 이후 LVEF 결과가 50% 미만이고 베이스라인에서 0% 이상 감소하지 않았음.

3) 20 mg/kg Q2W 모집단 (n=233):
- Study 101에서 적절한 좌심실 기능의 적격성은 LVEF가 임상시험 기관 기준 정상 이상이었음. 1차 안전성 모집단에서 관찰된 프로파일과 유사함.
- 베이스라인 이후, 9명(3.9%)이 최소 LVEF가 50% 미만이었음. 29명(12.4%)은 베이스라인 대비 LVEF가 10% 이상 감소했음. 이들 중 9명(3.9%)은 베이스라인 이후 LVEF가 50% 미만이고 베이스라인에서 10% 이상 감소했음.

4) 통합 단독요법 안전성 모집단 (n=279):
- 베이스라인 후 11명(3.9%)은 최소 LVEF가 50% 미만, 30명(10.8%)은 베이스라인 대비 LVEF가 10% 이상 감소했음. 이 중 10명(3.6%)은 베이스라인 후 LVEF가 50% 미만이면서 베이스라인 대비 10% 이상 감소했음.
- 1차 안전성 모집단과 Study 203 안전성 모집단 모두에서 BTC가 있는 시험대상자와 비교했을 때, 통합 단독요법 안전성 모집단과 20 mg/kg Q2W 모집단의 LVEF 측정값에 있어서 눈에 띄는 차이

는 관찰되지 않았음.

(5.2.2.) QTcF

: 계획서에서의 시험 적격성은 Study 203의 경우 스크리닝 QTcF가 ≤470 miliseconds 이하, Study 101의 경우 450 miliseconds 이하여야 함.

1) 1차 안전성 모집단 (n=80):

- 4명(5.0%)은 베이스라인에서 최대 QTcF가 30~60 miliseconds 증가했고, 1명(1.3%)은 베이스라인에서 최대 QTcF가 60 miliseconds 초과 증가했음. 베이스라인 후, 2명(2.5%)은 최대 QTcF가 450~480 miliseconds, 2명(2.5%)은 최대 QTcF가 480 miliseconds 초과했으나, 최대 QTcF가 500 miliseconds 초과 사례는 없었음
- 심전도 QT 연장 AE는 없었음.

2) Study 203 안전성 모집단 (n=87):

- 1차 안전성 모집단과 유사하였음. 코호트 2에서 최대 QTcF가 450 miliseconds 이상인 사례는 없었고, QTcF 연장의 추가 사례는 없었음.

3) 20 mg/kg Q2W 모집단 (n=233):

- 233명의 시험대상자 중 24명(10.3%)은 베이스라인에서 최대 QTcF가 30~60 miliseconds 증가했고, 5명(2.1%)은 베이스라인에서 최대 QTcF가 60 miliseconds 초과 증가
- 베이스라인 이후, 24명(10.3%)은 최대 QTcF가 450~480 miliseconds였고 7명(3.0%)은 최대 QTcF가 480 miliseconds 초과이지만 500 miliseconds를 넘지 않았음. 최대 QTcF가 500 miliseconds 초과인 시험대상자는 1명(0.4%)이었음.
- Study 101에서 20mg/kg Q2W으로 자니다타맙 투여받은 5명(2.1%)에서 심전도 QT 연장으로 1등급 또는 2등급 AE(각각 3건)가 6건 발생함. 이중 5건은 자니다타맙의 용량을 조절하지 않고 해소되었음. 진행 중인 사례는 자니다타맙 치료를 시작하기 전에 QT 간격이 연장된 팽대부 암이 있는 시험대상자에서 심전도 QT가 연장된 두 번째 사례였음. 두 사례 모두 시험자에 의해 자니다타맙과 관련이 없는 것으로 평가되었음. 이 5명의 시험대상자 중 누구도 연장된 QT 간격과 동시에 심정지나 급사와 같은 중대한 심혈관 사례는 없었음.

4) 통합 단독요법 안전성 모집단 (n=279):

- 279명의 시험대상자 중 31명(11.1%)은 베이스라인에서 최대 QTcF가 30~60 miliseconds 증가했고 6명(2.2%)은 베이스라인에서 최대 QTcF가 60 miliseconds 초과 증가했음. 베이스라인 이후, 30명(10.8%)의 시험대상자는 최대 QTcF가 450~480 miliseconds였고, 7명(2.5%)의 시험대상자는 최대 QTcF가 480 miliseconds를 초과했지만 500 miliseconds를 초과하지 않았으며, **2명(0.7%)**의 시험대상자는 최대 QTcF가 500 miliseconds를 초과했음.
- Study 101의 6명(2.2%)은 심전도 QT 연장의 1등급 또는 2등급 AE이 보고됨. 베이스라인 이후, 30명(10.8%)은 최대 QTcF가 450~480 miliseconds였고, 7명(2.5%)은 최대 QTcF가 480 miliseconds를 초과했지만 500 miliseconds를 초과하지 않았으며, 2명(0.7%)은 최대 QTcF가 500 miliseconds를 초과했음.
- 1명의 추가 시험대상자(GEA, 30mg/kg Q2W)는 심전도 QT 연장 1등급이었고, 이는 자니다타맙과 관련 없는 것으로 평가되었으며, 투여 용량 변경없이도 해소되었음.
- QT 간격 연장이 있는 시험대상자의 수가 적다는 점을 감안할 때, 안전성 분석 모집단 간의 발병률 비교에서 결론을 도출할 수 없음.
- 시간적으로 일치하는 자니다타맙 혈청 농도와 ΔQTcF 측정값 간의 관계는 Study 101의 시험대상자로부터 자니다타맙 치료 중에 얻은 데이터를 기반으로 선형 회귀 분석을 사용하여 평가했음. ΔQTcF와 자니다타맙 혈청 농도 간에는 통계적으로 유의미한 관계가 없었음.

(5-3) 면역원성

- 자니다타맙의 면역원성 가능성은 단계적 접근 방식으로 평가됨. 최초는 스크리닝 분석하여 혈청 샘플에서 잠재적 ADA 평가하고, 이때 양성 확인된 샘플은 확인 분석을 통해 ADA 존재를 확인하고 역가 확인함. 중화항체 분석을 ADA 양성 샘플에 적용하여 특성화함.
- 임상시험에서 평가가능한 시험대상자 268명중 4명(전체 1.5%)가 ADA 발생하였음.
  · Study 101에서 평가가능한 시험대상자 183명 중 3명 (1.6%)
  · Study 203에서 평가가능한 시험대상자 85명 중 1명 (1.2%)
- 중화항체 분석 시, study 203에서 치료 후 발현된 ADA에 대해 양성반응을 보인 1명의 시험대상자는 NAb(1.2%)에서 양성 반응을 나타남. Study 101은 중화항체 분석을 수행하지 않았음.
- 이용 가능한 데이터에서 낮은 ADA 발생율을 토대로 PK 또는 안전성에 미치는 영향은 명백하지 않은 것으로 제시함. ☞ 평가하기 불충분함

(6) 내인성 인자

- 연령, 성별, 인종, 민족, 베이스라인 신장 및 간 장애 요인에 따른 평가 시, 안전성 프로파일에 영향을 미치는 요인은 없었음. (상세사항 비공개)
- 전반적으로, 통합 단독요법 안전성 모집단과 20 mg/kg Q2W 모집단의 하위군별 관찰은 일반적으로 1차 안전성 모집단 및 Study 203 안전성 모집단의 BTC가 있는 시험대상자의 분석과 일관적임.

(7) 외인성 인자

- 전체 AE 및 AESI와 모든 시험 모집단의 선별된 AE 측면에서 등록 지역(아시아 vs ROW)의 영향을 평가하기 위해 분석됨.
- 모든 4개 분석 모집단에서 ROW 하위군에서 설사 발생률이 더 높았다는 점을 제외하면 등록 지역을 기준으로 하위군 간에 자니다타맙의 안전성 프로파일 차이에 대한 명확한 추세는 없었음. (상세사항 비공개)

(8) 약물상호작용

- 약물상호작용(DDI) 임상 시험 미수행.
- 자니다타맙은 시토크롬 CYP 효소에 영향을 미치지 않는 항체임.

(9) 임부 및 수유부 사용

- 자니다타맙으로 배태자 독성 시험은 수행하지 않았음.
- 신청 사용상주의사항의 '일반적 주의' 항에 배아-태아 독성, 피임 및 임신에 대한 주의사항과 '가임여성, 임부 및 수유부에 대한 투여' 항에서 임신 시 투여를 배제하기 위한 피임법(가임여성 및 남성 4개월), 임신부 사용을 권장하지 않는 설정, 수유부 및 가임력에 대한 정보를 제공함. 또한 전문가용 사용상주의사항에서 '비임상 정보' 항의 '발생 및 생식 독성'에 관한 정보에서 생식 및 발생 독성시험에서 원숭이 13주 반복투여시험 결과를 제시함.
- 대표적인 HER2 표적 치료제인 트라스트주맙의 시판 후 조사에서 관찰된 태아에 대한 치명적인 독성 정보 및 주의사항을 신청 품목 사용상주의사항에 반영하였음.

(10) 과량투여

- 과량 투여는 발생하지 않았음

(11) 약물 남용, 금단 증상/반동 현상 및 운전 또는 기계조적 능력 또는 정신 능력 장애

- 자니다타맙이 약물 남용 가능성이 있다는 비임상적 또는 임상적 증거는 없으며 남용 가능성을 평가하는 특정 임상 시험은 수행되지 않았음.
- 어떤 임상 시험에서도 자니다타맙의 중단과 관련된 금단 현상이나 반동 현상의 증거는 없었음.
- 자니다타맙은 운전 및 기계 사용 능력에 미미한 영향을 미칠 수 있음. 자니다타맙 사용으로 인해 피로가 보고됨에 따라 운전이나 기계조작 시에는 주의가 필요함.

(12) 약물이상반응 통합 분석

- 안전성 분석 모집단을 사용하여 Study 203 및 Study 101에서 식별된 자니다타맙 관련 치료 후 발현된 AE를 평가하여 ADR을 보이는지 확인.
- (ADR 선정 기준) 1차 안전성 모집단의 TEAE는 시험대상자의 **15% 이상에서 보고되**고, 시험자 또는 의뢰자가 1차 안전성 모집단(Study 203 [코호트 1], N = 80), Study 203 안전성 모집단(N = 87) 또는 BTC 적응증 모집단(N = 109)의 최소 1명의 시험대상자에서 자니다타맙 치료와 인과 관계가 있는 것으로 평가한 경우 ADR로 포함되었음.
- 20mg/kg Q2W 모집단(N = 233) 및 통합 단독요법 안전성 모집단(N = 279)에서 **보고 빈도가 15% 이상인 추가 TEAE도 검토하여 생물학적 타당성**에 따라 TEAE를 ADR로 간주해야 하는지 평가함.
- 시험대상자의 15% 미만에서 보고되고 더 높은 등급의 중증도(4등급 및 5등급)를 가진 치료 후 발현된 AE도 사례에 대한 의학적 평가에 따라 자니다타맙과의 강력한 인과 관계를 시사하는지 평가함.
- 마지막으로, 발진, 피로 및 발진에 대한 FDA 검색어 목록은 유사한 의학적 개념을 결합한 군 사례에 적용했음.
- 1차 안전성 모집단(N = 80)의 시험대상자 11명(13.8%)에서 중대한 이상반응이 관찰. 가장 빈번한 중대한 ADR(2% 초과)에는 설사(2.5%)와 피로(2.5%)가 포함되었음.

Table 38: Study 203에서 시험대상자의 15% 이상에서의 이상반응 (코호트 1), (N = 80)

기관계 대분류	대표 용어
혈액 및 림프계 장애	빈혈 (23.8%)
위장관 장애	설사 (50.0%)
	복통[a] (28.8%)
	구역 (17.5%)
	구토 (15.0%)
전신 장애 및 투여 부위 병태	피로[b] (23.8%)
손상, 중독 및 시술 합병증	주입 관련 반응 (35.0%)
검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가 (20.0%)
	아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 (20.0%)
대사 및 영양 장애	Decreased appetite (16.3%)
피부 및 피하 조직 장애	Rash[c] (17.5%)

[a] 복통에는 복통과 상복부 통증이 포함된다
[b] 피로에는 무력증과 피로가 포함된다
[c] 발진에는 여드름양 피부염, 발진, 반상-구진 발진 및 두드러기가 포함된다.
출처: Module 2.7.4/Appendix Table 1

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당 없음 (최초 미국 허가 2024년)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 자니다타맙은 인간화, 면역글로불린 G 동종형 1(IgG1) 유사, HER2 표적 이중특이적 항체로 HER2의 고유한 2개 부위인 막근접 세포외 도메인(juxtamembrane extracellular domain, ECD4)과 이량체화 도메인(dimerisation domain, ECD2)에 트랜스 형태로 동시에 결합함.
  트랜스 결합으로 인한 HER2 교차결합(crosslinking)으로 인해 수용체 군집화가 나타나고 보체-의존성 세포독성(CDC)이 강력하게 활성화됨. 또한, 자니다타맙은 세포 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC)과 항체- 의존성 세포성 식균작용(ADCP)을 매개함.
- PK 프로파일 및 환자 편의성을 고려하여 체중 기반 투여용량 및 투여간격이 설정되었음.
- 최소 1가지 이전 요법을 받은 HER2 양성 BTC 시험대상자에서 20mg/kg Q2W IV 용량으로 임상적으로 의미있는 항암활성을 확인하고자 하였음. 핵심 임상시험은 제2b상 단일군 임상시험(Study 203_Cohort 1)이며, 보조적으로 자니다타맙의 FIH, 용량증량 제1상 단일군시험에서의 BTC 코호트(Study 101 Part 2 BTC Cohort) 결과를 제시하였음.
  - Study 203 Cohort 1의 전반적 결과는 Cohort 1에서 ICR에 따른 cORR은 41.3%(95% CI: 30.4, 52.8)였음.
  - Study 101 Part 2 BTC Cohort에서 cORR은 36.4%(95% CI: 17.2% ~ 59.3%)였음.
- 치료적 확증임상시험 자료또는 제출계획에 대한 보완자료를 제출하였으며, 치료적 확증 임상시험(연구 302) 제출을 조건으로 한 조건부 허가 타당성에 대한 중앙약사심의위원회 자문결과에서 인정됨.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상시험 1건, 보조적 임상시험 1상 1건에서 BTC 시험대상자 집단 및 다른 암종 환자를 모두 포함하여 임상시험용의약품을 1회 이상 투여받은 총 시험대상자 집단 등 4가지 안전성 모집단에서 자니다타맙 단독요법에 대한 안전성 분석이 수행되었음.
  - 전반적으로 모든 안전성 모집단에서의 이상사례를 포함한 전반적인 안전성 프로파일은 유사하였음. HER2 억제제에서 알려진 심장 독성과 관련하여, 이 약의 잠재적 심장사건의 박출률 감소에 대한 인종 및 지역 영향(아시아인 또는 아시아 지역에서 더 높이 관찰됨)에 대한 고찰을 제출하였으며, 통합된 더 큰 규모의 집단에서는 인종 또는 지역간 유사한 경향이었음.
  - 주요 이상사례로로서 주사 부위 반응 및 설사가 보고되었음. 주사부위반응 및 좌심실 박축률에 대한 투여조절은 설정되었으나, 설사에 대한 조절사항은 미설정되어 주의사항 추가를 보완자료로 제출하였음. 전반적으로 일반적주의사항을 적절히 반영됨.
  - 약물이상반응은 빈혈, 설사, 복통, 구역, 구토, 피로, 주입 관련 반응, AST 증가, ALT 증가, 식욕감소, 발진으로 보고되었음. 신청 허가사항의 이상반응 설정 근거에 대한 보완자료로서 이 약의 이상반응 및 실험실 이상반응을 추가 반영하여 제출하였음.
  - 자니다타맙 투여로 인해 ADA 발현 수준으로 낮았으며, ADA 양성이 PK, 유효성 및 안전성에 미치는 영향을 판단하기에는 정보가 부족함. 또한, ADA 발현 수준이 유효성 또는 PD에 미치는 영향에 대한 고찰을 보완요구하였나, 제출된 자료에서도 충분히 입증되지 않아 이를 허가사항에 반영함.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 유익성
  - Study 203 및 101의 단일군 시험결과에서 진행성 BTC에서 이전에 치료 경험이 있는 국소 진행성, 절제 불가능한, 또는 전이성 HER2 양성 BTC 환자에서 자니다타맙 단일요법 투여 시, cORR 측면에서 약 35%~41%의 반응율을 나타냄. IHC 수준에 따른 하위군 분석에서 IHC 3+ 수준의 시험대상자에서 긍정적 자니다타맙의 반응이 확인됨. DOR 중앙값은 14.92개월 정도로 지속적인 효과를 나타냄.

- 국내에서 HER2 양성 담도암에 대해 허가된 치료제가 없음에 따라, 미충족 의료 수요에 대한 대안이 될 수 있을 것으로 사료됨.

• 위해성
- 희귀 질환 대상이며, 유효성을 뒷받침하는 임상시험이 모두 단일군 설계임에 따라 위약 대비 효과성 입증 측면에서 한계가 있음.
- HER2 수용체 길항제의 계열 효과에 따른 안전성 프로파일과 유사하였음. 심부전, LVEF 감소를 특별 관심이상사례로 설정하여 모니터링 하였음. 임상시험 안전성 모집단에서 LVEF 감소 및 심부전 발생이 보고됨.
  다만, 자니다타맙은 치료 전 LVEF 값이 < 50%이고, 자니다타맙 치료 전 6개월 이내에 심근 경색 또는 불안정 협심증의 병력, 심근 경색과 일치하는 트로포닌 수치, 임상적으로 유의한 심장 질환(치료가 필요한 심실성 부정맥, 조절되지 않은 고혈압, 또는 증상성 울혈성 심부전의 병력과 같은)이 있는 환자에서는 연구되지 않았음.
- HER2 억제제와 관련된 비감염성 폐 독성은 자니다타맙 투여 시 발생률이 덜 흔하였음.다만, 간질성 폐질환, 금성 감염, 또는 만성 감염 환자는 자니다타맙 임상시험에서 제외됨.
- 다른 HER2 표적 항체에서 임신부 투여 시의 배태자 위해성을 유발한 수 있다는 근거가 있으며, 특히 트라스트주맙의 경우 시판 후 조사에서 임신 중 사용이 폐형성 저하증, 골격 이상 및 신생아 사망으로 나타나는 양수 과소증 등을 보고하였음.
  자니다타맙은 이러한 HER2 표적 치료제의 정보를 기반하여 별도 생식발생독성은 수행하지 않았으며, 13주 반복투여독성시험에서도 유의한 생식 독성은 보고되지 않았음.
  따라서, 허가사항에 가임여성, 임부 및 수유부 그리고 남성에 대한 주의사항 설정하였으며, 환자 및 가족에게 적절한 교육이 이루어져야 함.
- 면역원성 및 그로인한 PK, PD, 안전성 및 유효성에 대한 영향 평가는 부족함.
  참고로 해당 임상시험에서 전처치 투약 과정이 있음에도 주요 이상반응으로 주입 관련 반응이 흔하게 보고됨.

• 유익성-위해성에 대한 고찰
- ‘이전에 적어도 1회 이상 전신요법 치료를 받은 적이 있는 절제 불가능, 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성(IHC 3+) 담도암 성인 환자에서의 단독요법’으로서 항암제로 생명을 위협하는 질환에 해당됨. 국내에는 이러한 적응증에 대해 허가된 치료제가 없음에 따라 의학적 미충적 수요가 있음.
- 핵심 임상시험 결과는 젬시타빈을 포함한 최소 1가지 이상의 전신 화학요법을 받았던 이력이 있는 진행성 또는 전이성 HER2-양성 담도암 단독요법 치료에 있어 이 약의 치료 효과가 확인되었으며, HER2 억제제로서 예상되는 안전성 프로파일을 나타내었으며, 모두 조절가능함. 따라서, 이 약의 유익성은 위해성을 상회하는 것으로 판단됨.

6.6. 가교자료
• 미제출, 의약품 등의 품목허가심사규정 제7조제6호가목[별표 6]<별첨 1>에 따라 희귀의약품은 가교자료 제출 면제에 해당함.

6.7. 임상에 대한 심사자의견
• 신청 허가사항에 대해 제출된 임상시험 자료에서 안전성・유효성이 확인됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(2024.11.20.) ZIIHERA(zanidatamab-hrii) for injection, for intravenous use.
- 유럽(2025.6.27.) Ziihera 300 mg powder for concentrate for solution for infusion.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기존 담도암 치료제 : 시타라빈, 젬시타빈, 펨브롤리주맙, 더발루맙, 페미가티닙 및 이보데시닙

	국내 기허가					
	시타라빈	**젬시타빈염산염**	**펨브롤리주맙**	**더발루맙**	**페미가티닙**	**이보데시닙**
제품명	타빈주20mg/ml 타빈주50mg/ml	젬타빈주	키트루다주 (펨브롤리주맙,유전자재조합)	임핀지주 (더발루맙)	페마자이레정 4.5밀리그램 9밀리그램 13.5밀리그램 (페미가티닙)	팁소보정(이보시데닙)
업체명	한국유나이티드제약(주)	한국유나이티드제약(주)	한국엠에스디(주)	한국아스트라제네카(주)	(주)한독	한국세르비에(주)
효능효과 '담도암' 만 발췌	암종 : 위암, 담낭암, 담도암, 췌장암, 간암, 결장암, 직장암 등의 소화기암, 폐암, 유방암, 자궁암, 난소암 등 (단, 다른 항암제 즉 플루오로우라실, 미토마이신 C, 시클로포스파마이드, 크로모마이신, 메토트렉세이트, 빈크리스틴, 빈블라스틴 등과 병용 시에 한함)	6. 담도암 화학요법 치료를 받은 경험이 없는 수술이 불가능한 국소진행성 또는 전이성 담도암에 시스플라틴과 병용	담도암 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 담도암 환자의 1차 치료로서 젬시타빈 및 시스플라틴과의 병용요법	담도암 국소 진행성 또는 전이성 담도암 환자의 1차 치료로서 젬시타빈 및 시스플라틴과의 병용요법	1회 이상의 전신치료를 받은 성인에서 FGFR2(fibroblast growth factor receptor 2, 섬유아세포 성장인자 수용체2) 융합 또는 재배열이 존재하는 국소진행성 또는 전이성 담관암	2. IDH1 변이 양성인 이전 치료 경험이 있는 국소 진행성 또는 전이성 담관암 성인 환자에서의 단독요법

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	비원메디슨코리아 유한회사	**허가일**	2026.3.19.
제품명	지헤라주300mg(자니다타맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.0(2026.1.19.)
주성분 및 함량	1 바이알 중 자니다타맙 300 밀리그램		
효능·효과	이전에 적어도 1회 이상 전신요법 치료를 받은 적이 있는 절제 불가능, 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성(IHC 3+) 담도암 성인 환자에서의 단독요법 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 이 약의 유효성을 치료적 확증 시험에서 입증한 자료는 없다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 좌심실 기능 이상 • 배아-태아 독성	- 일반적인 의약품감시활동 - 추가적인 의약품감시활동 :시판 후 조사(사용성적조사)	- 일반적인 위해성 완화조치 : 첨부문서 - 추가적인 위해성 완화조치 : 환자용 사용 설명서
3. 중요한 부족정보		
없음	-	-