의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2025-10-02	**접수번호**	1) 20250173739 2) 20250174081
변경신청사항	효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 제조원, 허가조건		
신 청 인 (회사명)	암젠코리아유한회사		
제 품 명	1) 임델트라주1mg(탈라타맙) 2) 임델트라주1mg(탈라타맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	탈라타맙		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	제형 : 분말주사제 함량 : 1) 1바이알 (29.24 밀리그램) 중 탈라타맙 1 밀리그램 2) 1바이알 (185.4 밀리그램) 중 탈라타맙 10 밀리그램		
기 허가 사항	**허가일자**	2025.05.30.	
	효능·효과	이전에 백금-기반 화학요법을 포함한 2차 이상의 치료를 받은 재발 또는 불응성 확장기 소세포폐암 성인 환자의 치료 이 약의 유효성을 치료적확증시험에서 입증한 자료는 없다.	
	용법·용량	1. 중요 투여 정보 • 이 약의 투여는 소세포폐암 치료 경험이 있는 의사가 시작 및 감독해야 한다. • 이 약은 사이토카인 방출 증후군(CRS, cytokine release syndrome) 및 면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군 (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)을 포함한 신경독성과 같은 중대한 이상반응을 관리하기 위하여 자격을 갖춘 전문의료인과 적절한 의료 장비가 사용 가능한 의료기관에서 투여되어야 한다. • 이 약은 CRS의 발생 및 중증도를 줄이기 위해 표 1의 이 약의 권장 용량 및 투여 일정에 따라 투여한다. • 제1주기의 경우, CRS 반응의 위험을 줄이기 위해 제1주기의 이 약 주입 전후에 표 2의 권장 병용 약물을 투여한다. • CRS 및 ICANS를 포함한 신경독성 위험이 있으므로, 환자에게 제1주기 제1일 및 제1주기 제8일에 이 약 주입 시작부터 22~24시간 동안 의료시설에 머물 것을 지시하고 증상 및 징후를 모니터링한다. • 환자에게 제1주기 제1일 및 제1주기 제8일 투여 후 이 약의 주입 시작부터 총 48 시간 동안 의료시설 근처에 간병인과 함께 머물도록 한다. • 이 약을 투여하기 전과 임상적으로 필요한 경우 전혈구 수, 간 효소 및 빌리루빈을 평가한다. • 이 약을 투여하기 전에 환자에게 충분한 수분이 공급되었는지 확인한다.	

2. 권장 용량 및 투여 일정

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

표 1. 이 약의 권장 용량 및 투여 일정

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

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

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

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

3. 제1주기 동안 이 약 투여 시 권장되는 병용 약물

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

표 2. 제1주기 동안 이 약 투여 시 권장되는 병용 약물

투여일	약물	투여
제1일 및 제8일	덱사메타손 8 mg 정맥 투여(또는 이와 동등한 약물)	이 약 투여 전 1시간 이내

제1일, 제8일 및 제15일	생리식염수 1리터를 4~5시간에 걸쳐 정맥으로 투여	이 약 주입 완료 후 즉시

4. 투여 지연 후 이 약의 재개

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

표 3. 투여 지연 후 이 약의 투여 재개에 대한 권장 사항

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

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

5. 이상반응 관리를 위한 투여 조절

이 약의 용량 감소는 권장되지 않는다.

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

1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)

임상 증상을 기반으로 CRS를 진단한다. 발열, 저산소증, 저혈압의 다른 원인을 평가하고 치료한다.

CRS가 의심되면 표 4의 권장 사항에 따라 관리한다. 2등급 이상의 CRS(예: 수액에 반응하지 않는 저혈압 또는 보조산소(요법)가 필요한 저산소증)를

경험하는 환자는 지속적인 심장 원격 측정과 맥박 산소 측정을 통해 모니터링한다.

중증 또는 생명을 위협하는 CRS의 경우, 토실리주맙 또는 이와 동등한 요법과 지지요법을 위한 집중 모니터링(예: ICU)이 권장된다. 실험실 검사를 실시하여 파종혈관내응고(DIC, disseminated intravascular coagulation), 혈액학 매개변수와 폐, 심장, 신장 및 간 기능을 모니터링한다.

CRS의 등급 및 투여 조절과 관리는 표 4를 참고한다.

표 4. CRS 등급 및 투여 조절과 관리에 대한 권장사항[a]

CRS 등급	증상의 정의	이 약의 투여 조절	관리
1등급	대증치료만 필요한 증상 • 저혈압이나 저산소증을 동반하지 않는 38℃ 이상의 체온	증상이 해소될 때까지 이 약 투여를 보류한 후, 다음 예정된 용량으로 이 약 재개[b]	• 대증요법(예: 아세트아미노펜) 투여
2등급	중등도 중재가 필요하고 이에 반응하는 증상 • 체온이 38℃ 이상이면서, 다음 중 하나 이상을 동반 - 수액에 반응하면서 혈압상승제가 필요하지 않은 저혈압 및/또는 - 저유량 비강 캐뉼라[d] 또는 블로바이(blow-by)를 통한 산소공급이 필요한 저산소증	증상이 해소될 때까지 이 약 투여를 보류한 후, 다음 예정된 용량으로 이 약 재개[b].	• 최소 24시간 동안 입원 및 심장원격측정기 및 맥박산소측정기 사용 권장. • 대증요법(예: 아세트아미노펜) 투여 • 필요한 경우 보조산소(요법) 및 정맥 수액 투여 • 덱사메타손[c] (또는 이와 동등한 약물) 8 mg 정맥 주입 고려 • 토실리주맙(또는 이와 동등한 약물) 고려. 다음 계획된 용량으로 투여를 재개하는 경우, 이 약 주입 시작 후 22~24 시간 동안 의료시설에서 환자를 모니터링한다.
3등급	체온이 38℃ 이상이면서, 다음 중 하나를 동반하는 중증 증상: - 바소프레신과 함께 혹은 단독으로 한 가지의 혈압상승제가 필요한 혈역학적 불안정, 또는 - 고유량 비강 캐뉼라[d] 또는 안면 마스크, 비재호흡마스크 또는 벤츄리마스크를 통한 산소 공급이 필요한 저산소증 또는 호흡곤란의 악화	증상이 해소될 때까지 이 약 투여를 보류한 후, 다음 예정된 용량으로 이 약 재개[b]. 3등급 CRS가 재발하는 경우, 이 약 영구 중단.	2등급 치료에 더하여: • 집중 모니터링(예: ICU 치료) 권장 • 덱사메타손[c] (또는 이와 동등한 약물) 8 mg 8시간마다 최대 3회까지 정맥투여 • 필요에 따라 혈압상승제 지지(요법). • 필요에 따라 고유량 산소 지지[d](요법) • 토실리주맙(또는 이와 동등한 약물) 권장 • 다음 투여 전, 제1주기에 권장되는 병용 약물 투여(표 2 참조).

			다음 계획된 용량으로 투여를 재개하는 경우, 이 약 주입 시작 후 22~24 시간 동안 의료시설에서 환자를 모니터링한다.
4등급	체온이 38℃ 이상이면서 다음을 동반하는 생명을 위협하는 증상: - 다수의 혈압상승제 (바소프레신 제외)가 필요한 혈역학적 불안정 - 양압의 산소 공급에도 불구하고 저산소증 또는 호흡곤란의 악화	이 약 영구 중단.	• ICU 치료. • 3등급 치료에 따름 • 토실리주맙(또는 이와 동등한 약물) 권장.

[a] CRS에 대한 미국 이식 및 세포치료학회(American Society for Transplatation and cellular Therapy, ASTCT) 등급 기준을 따른다.
[b] 투여 지연 후 이 약의 재개에 대한 권장 사항은 표 3을 참조한다.
[c] 표준 치료 지침에 따라 스테로이드를 점차 감량한다.
[d] 저유량 비강 캐뉼라는 6 L/nin 이하, 그리고 고유량 비강 캐뉼라는 6 L/min 초과인 경우이다.

2) 면역 효과 세포-관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경독성
ICANS를 포함한 신경독성의 첫 징후가 나타나면 이 약의 투여를 보류하고 신경과 평가를 고려한다. 신경학적 증상의 다른 원인을 배제한다. ICANS를 포함한 중증 또는 생명을 위협하는 신경독성의 경우 집중 치료 및 보조요법을 제공한다. 표 5에 따라 ICANS 및 신경독성을 관리하고 현행 진료 지침에 따라 추가 관리를 고려한다.

표 5. ICANS를 포함한 신경독성 관리에 대한 권장사항[a]

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

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

	마비 또는 쿠싱세징후(Cushing's triad).		

a ICANS에 대한 미국 이식 및 세포치료 학회(ASTCT) 등급 기준을 따른다.
b 환자가 깨어날 수 있고 면역 효과 세포-관련 뇌병증(ICE, Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) 평가를 수행할 수 있는 경우 다음을 평가한다: 지남력(연도, 월, 도시, 병원 기억 = 4점), 명명하기(3개의 사물 이름[예: 시계, 펜, 버튼] 명명하기 = 3점), 지시 따르기(예: "손가락 2개를 보여주세요" 또는 "눈 감고 혀를 내밀어주세요" = 1점), 쓰기(표준 문장 쓰기 능력 = 1점), 주의력(100부터 10까지 거꾸로 세기 = 1점). 환자가 의식이 없어 ICE 평가를 수행할 수 없는 경우(ICANS 4등급) = 0점.
c 투여 지연 후 이 약의 재개에 대한 권장 사항은 표 3을 참조한다.
d 표준 치료 지침에 따라 스테로이드를 점차 감량한다.

3) 그 외 이상반응
혈구감소증, 감염 및 기타 이상반응의 중증도 및 투여 조절은 표 6을 참고한다.

표 6. 혈구감소증, 감염 및 기타 이상반응 관리에 대한 권장사항

이상반응	**중증도** [b]	**이 약의 투여 조절** [a]
혈구감소증	3 등급 또는 4 등급 호중구감소증	2 등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여 보류. 과립구 집락 자극인자 (G-CSF, granulocyte colony stimulating factor) 투여 고려. 3 주 이내에 2 등급 이하로 회복되지 않으면 영구 중단.
	재발성 4 등급 호중구감소증	이 약 영구 중단
	열성 호중구감소증	호중구감소증이 2 등급 이하로 회복되고 열이 해소될 때까지 이 약 투여 보류.
	헤모글로빈 8 g/dL 미만	헤모글로빈 8 g/dL 이상이 될 때까지 이 약 투여 보류.
	3 등급 또는 4 등급 혈소판 수 감소	혈소판 수가 2등급 이하이고 출혈 증거가 없을 때까지 이 약 투여 보류. 3 주 이내에 2 등급 이하로 회복되지 않으면 영구 중단.
	재발성 4 등급 혈소판 수 감소	이 약 영구 중단.
감염	모든 등급	초기용량 단계에서 감염이 해소될 때까지 이 약 투여 보류.
	3 등급	유지용량 단계에서 감염이 1 등급 이하로 개선될 때까지 이 약 투여 보류[a].
	4 등급	이 약 영구 중단.
간독성	3 등급 ALT 또는 AST 또는 빌리루빈 증가	이상반응이 1 등급 이하로 개선될 때까지 이 약 투여 보류.

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>4등급 ALT 또는 AST 또는 빌리루빈 증가</td><td>이 약 영구 중단</td></tr>
<tr><td></td><td>대체 원인이 없는 상황에서 AST 또는 ALT > 3 x ULN과 함께 총 빌리루빈 > 2 x ULN</td><td>이 약 영구 중단</td></tr>
<tr><td>기타 이상반응</td><td>3 또는 4 등급</td><td>1등급 이하 또는 기저 상태로 이상반응이 회복될 때까지 이 약 투여 보류.

28일 이내에 이상반응이 해소되지 않을 경우 영구 중단 고려.

4등급 사례의 경우 영구 중단 고려.</td></tr>
</table>
a 투여 지연 이후 이 약 투여 재개에 대한 권장사항은 표 3을 참조한다.
b 중증도는 미국 국립암연구소 이상반응 공통 용어 기준(NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 버전 5.0에 기초한다.
</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경 허가 사항</td><td>변경허가일자</td><td>2026.07.15.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="2">[최초 허가] 미국(FDA) : 2024.05.16., 유럽(EMA) : 2026.05.29.
[소세포폐암 2차 추가] 미국(FDA) : 2025.11.19., 유럽(EMA) : 2026.06.01.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>방재석 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유) 유전자재조합의약품과
(위해성관리계획) 바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 박지영 주무관, 이소영 연구관, 김호정 과장
(위해성관리계획) 안새롬 심사원, 최찬웅 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>해당없음</td><td>GMP 담당자</td><td>해당없음</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

백금-기반 화학요법 중 또는 이후 질병이 진행된 재발 또는 불응성 확장병기 소세포폐암(extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

1. 중요 용법용량 투여 정보

- 이 약의 투여는 소세포폐암 치료 경험이 있는 의사가 시작 및 감독해야 한다.
- 이 약은 사이토카인 방출 증후군(CRS, cytokine release syndrome) 및 면역 효과 세포- 관련 신경독성 증후군 (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)을 포함한 신경독성과 같은 중대한 이상반응을 관리하기 위하여 자격을 갖춘 전문의료인과 적절한 의료 장비가 사용 가능한 의료기관에서만 투여되어야 한다.
- 이 약은 CRS의 발생 및 중증도를 줄이기 위해 표 1의 이 약의 권장 용량 및 투여 일정에 따라 투여한다.
- 제1주기의 경우, CRS 반응의 위험을 줄이기 위해 제1주기 제1일 및 제1주기 제8일의 이 약 주입 전후에 표 2의 권장 병용 약물을 투여한다.
- CRS 및 ICANS를 포함한 신경독성 위험이 있으므로, 환자에게 제1주기 제1일 및 제1주기 제8일에 이 약 주입 시작부터 22~24시간 동안 의료시설에 머물 것을 지시하고 증상 및 징후를 모니터링한다.
- 환자에게 제1주기 제1일 및 제1주기 제8일 투여 후 이 약의 주입 시작부터 총 48시간 동안 의료시설 근처에 간병인과 함께 머물도록 한다.
- 제5주기 제15일까지 이 약의 모든 용량 투여 전, 그리고 이후 제6주기부터는 각 주기의 제1일에 이 약을 투여하기 전에 전혈구 수, 간 효소 및 빌리루빈을 평가한다. 임상적 필요에 따라 더 빈번한 평가가 필요할 수 있다.
- 이 약을 투여하기 전에 환자에게 충분한 수분이 공급되었는지 확인한다.
- 퇴원 전 환자와 간병인 모두에게 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군(ICANS)의 징후 및 증상에 대해 알린다.

2. 권장 용량 및 투여일정

- 이 약은 1시간 동안 정맥 주입으로 투여한다.
- 이 약의 권장 초기용량 및 일정은 표 1에 제시되어 있다. CRS의 발생과 중증도를 줄이기 위해 제1주기에 초기용량 및 일정으로 이 약을 투여한다.
- 제1주기 제1일에 초기용량 및 일정으로 투여 후, 이 약을 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 2주마다 1회 투여한다.

표 1. 이 약의 권장 용량 및 투여 일정

투여 일정	일	이 약의 용량	투여 지침	권장 모니터링
초기용량 단계 제1주기	제1일[a]	초기용량[a] 1 mg	이 약은 의료시설에서 1시간 정맥 주입으로 투여한다.	제1주기 제1일및 제1주기 제8일에 이 약 주입 시작부터 22~24시간 동안 의료 시설에서 환자를 모니터링한다. 환자에게 이 약 주입 시작부터 총 48시간 동안 의료시설 근처에 간병인과 함께 머물도록 한다.
	제8일[a]	10 mg[a]		
	제15일	10 mg		이 약 주입 후 6~8시간 동안 환자를 관찰한다 [b].
유지용량 단계 제2주기	제1일 및 제15일	10 mg		이 약 주입 후 6~8시간 동안 환자를 관찰한다 [b].
유지용량 단계 제3주기 및 제4주기	제1일 및 제15일	10 mg		이 약 주입 후 3~4시간 동안 환자를 관찰한다 [b].
유지용량 단계 제5주기 및 후속주입	제1일 및 제15일	10 mg		이 약 주입 후 2시간 동안 환자를 관찰한다 [b].

[a] 표 2에 기술된 대로 제1주기 제1일 및 제1주기 제8일의 이 약 주입 전후에 권장하는 병용 약물을 투여한다.
[b] 이전 치료 중 환자가 2등급 이상의 CRS, ICANS 또는 신경독성을 경험하지 않는 한 의료시설에서의 연장 모니터링은 필요하지 않다. 모니터링 권장 사항은 표 4 및 5를 참조한다.
참고: 투여 지연 후 이 약의 재개에 대한 권장 사항은 표 3을 참조한다.

3. 제1주기 제1일 및 제1주기 제8일 동안 이 약 투여 시 권장되는 병용 약물

CRS의 위험을 줄이기 위해, 제1주기 제1일 및 제1주기 제8일 동안 표 2의 병용 약물을 투여한다.

표 2. 제1주기 제1일 및 제1주기 제8일 동안 이 약 투여 시 권장되는 병용 약물

투여일	약물	투여
제1주기 제1일 및 제1주기 제8일	덱사메타손 8 mg 정맥 투여 (또는 이와 동등한 약물)	이 약 투여 전 1시간 이내
	생리식염수 1리터를 2~4시간에 걸쳐 정맥으로 투여	이 약 주입 완료 후 즉시

4. 투여 지연 후 이 약의 재개

이 약의 투여가 지연되는 경우 표 3의 권장 사항에 따라 재개하고 그에 따른 용량 및 일정으로 재개한다. 표 2에 명시된 대로 권장되는 병용 약물을 투여한다.

표 3. 투여 지연 후 이 약의 투여 재개에 대한 권장 사항

마지막 투여 용량	마지막 투여 후 경과(지연)된 기간	이 약의 투여 재개 권장 사항[a]
제1주기	2주 이하 (≤ 14	이 약 10 mg을 투여한 후 계획된 용량 및 일정으로 재개한다.

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

[a] 제1주기 제1일 및 제1주기 제8일 이 약 주입 전후에 권장되는 병용 약물을 투여하고 그에 따라 환자를 모니터링한다.

5. 이상반응 관리를 위한 투여 조절

이 약의 용량 감소는 권장되지 않는다.

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

1) 사이토카인방출증후군(CRS)

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

CRS의 등급 및 투여 조절과 관리는 표4를 참고한다.

표 4. CRS 등급 및 투여 조절과 관리에 대한 권장사항[a]

CRS 등급	증상의 정의	이 약의 투여 조절	관리
1등급	대증치료만 필요한 증상 •저혈압이나 저산소증을 동반하지 않는 38℃ 이상의 체	증상이 해소될 때까지 이 약 투여를 보류한 후, 다음 예정된 용량으로 이 약 재	•대증요법(예: 아세트아미노펜) 투여 •덱사메타손 4 mg ~ 10 mg 경구투여 또는 정맥주입(또는 이와 동등한 약물)을

	온	개[b]	고려[c]
2등급	중등도 중재가 필요하고 이에 반응하는 증상 •체온이 38˚C 이상이면서, 다음 중 하나 이상을 동반: -수액에 반응하면서 혈압상승제가 필요하지 않은 저혈압 및/또는 -저유량 비강 캐뉼라[d] 또는 블로바이(blow-by) 를 통한 산소공급이 필요한 저산소증	증상이 해소될 때까지 이 약 투여를 보류한 후, 다음 예정된 용량으로 이 약 재개[b]	•최소 24시간 동안 입원과 심장원격측정기 및 맥박산소측정기 사용 권장 •대증요법(예: 아세트아미노펜) 투여 •필요한 경우 보조산소(요법) 및 정맥 수액 투여 •덱사메타손[c](또는 이와 동등한 약물) 8 mg 경구투여 또는 정맥주입 고려 •토실리주맙(또는 이와 동등한 약물) 고려 다음 계획된 용량으로 재개하는 경우, 이 약 주입 시작 후 22~24시간 동안 의료시설에서 환자를 모니터링한다[b].
3등급	체온이 38℃ 이상이면서, 다음 중 하나를 동반하는 중증 증상: •바소프레신과 함께 혹은 단독으로 한 가지의 혈압상승제가 필요한 혈역학적 불안정 및/또는 •고유량 비강 캐뉼라[d] 또는 안면 마스크, 비재호흡마스크 또는 벤츄리마스크를 통한 산소 공급이 필요한 저산소증 또는 호흡곤란의 악화	증상이 해소될 때까지 이 약 투여를 보류한 후, 다음 예정된 용량으로 이 약 재개[b] 3등급 CRS가 재발하는 경우, 이 약 영구 중단	2등급 치료에 더하여: •집중 모니터링(예: ICU 치료) 권장 •덱사메타손[c] (또는 이와 동등한 약물) 8˚mg 8시간마다 최대 3회까지 정맥투여 •필요에 따라 혈압상승제 지지(요법) •필요에 따라 고유량 산소 지지[d](요법) •토실리주맙(또는 이와 동등한 약물) 권장 •다음 투여 전, 제1주기 제1일 및 제1주기 제8일에 권장되는 병용 약물 투여(표 2 참조) 다음 계획된 용량으로 재개하는 경우, 이 약 주입 시작 후 22~24시간 동안 적절한 의료 시설에서 환자를 모니터링한다[b].
4등급	체온이 38˚C이상이면서 다음을 동반하는 생명을 위협하는 증상: •다수의 혈압상승제(바소프레신 제외)가 필요한 혈역학적 불안정 및/또는 •양압의 산소 공급에도 불구하고 저산소증 또는 호흡곤란의 악화	이 약 영구 중단	•ICU 치료 •3등급 치료에 따름 •토실리주맙(또는 이와 동등한 약물) 권장

[a] CRS에 대한 미국 이식 및 세포 치료 학회(American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) 등급 기준을 따른다.
[b] 투여 지연 후 이 약의 재개에 대한 권장 사항은 표 3을 참조한다.
[c] 표준 치료 지침에 따라 스테로이드를 점차 감량한다.
[d] 저유량 비강 캐뉼라는 6L/min 이하, 그리고 고유량 비강 캐뉼라는 6L/min 초과인 경우이다.

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

ICANS를 포함한 신경독성의 첫 징후가 나타나면 이 약의 투여를 보류하고 신경과 평가를 고려한다.

신경학적 증상의 다른 원인을 배제한다. ICANS를 포함한 중증 또는 생명을 위협하는 신경독성의 경우 집중 치료 및 보조요법을 제공한다. 표 5에 따라 ICANS 및 신경독성을 관리하고 현행 진료 지침에 따라 추가 관리를 고려한다.

표 5. ICANS를 포함한 신경독성 관리에 대한 권장 사항[a]

ICANS 등급[a]	증상의 정의	이 약의 투여조절	관리
1등급	ICE 점수 7~9점[b]이면서, 의식 수준 저하가 없는 상태	•ICANS가 해소될 때까지 이 약 투여를 보류한 후, 다음 예정된 용량으로 이 약 재개[c]	•보조요법
2등급	ICE 점수 3~6점[b] 및/또는 음성을 들으면 깨어나는 경증 기면	•ICANS가 해소될 때까지 이 약 투여를 보류한 후, 다음 예정된 용량으로 이 약 재개[c]	•보조요법 •덱사메타손[d] (또는 이와 동등한 약물) 8~10 mg 경구투여 또는 정맥주입. 증상이 악화될 경우, 12시간마다 덱사메타손 10 mg 정맥주입을 반복하거나 12시간마다 메틸프레드니솔론[d] (또는 이와 동등한 약물) 1 mg/kg 정맥주입을 반복할 수 있음 •신경학적 증상을 모니터링하고 추가 평가 및 관리를 위해 신경과 전문의 및 기타 전문가와의 협진 고려 •이 약의 다음 용량 투여 후 이 약 주입 시작으로부터 22~24시간 동안 의료 시설에서 환자 모니터링
3등급	ICE 점수 0~2점[b] 및/또는 촉각 자극에만 깨어나는 의식 수준 저하 및/또는 빠르게 해소되는 국소 또는 전신성 임상 발작 또는 중재를 통해 해소되는 뇌파검사(EEG) 상의 비경련성 발작 및/또는 신경영상 상의 초점 또는 국소/국지적 부종	•ICANS가 해소될 때까지 이 약 투여를 보류한 후, 다음 예정된 용량으로 이 약 재개[c] •7일 이내에 1등급 이하로 개선되지 않는 경우, 이 약 영구 중단 •3등급 사례가 재발하는 경우, 이 약 영구 중단	•집중 모니터링(예: ICU 치료) 권장 •기도 보호를 위해 기계적 환기 고려 •6시간마다 덱사메타손 [d] (또는 이와 동등한 약물) 10 mg 정맥주입 또는 12시간마다 메틸프레드니솔론[d] (또는 이와 동등한 약물) 1 mg/kg 정맥주입 •대상환자에게 3등급 이상의 신경독성이 지속되는 경우 2~3일마다 신경영상(CT 또는 MRI)의 반복 촬영 고려 •이 약의 다음 용량 투여 후 이 약 주입 시작으로부터 22~24시간 동안 의료시설에서 환자 모니터링
4등급	ICE 점수 0점[b](환자가 깨어나지 못하고 ICE를 수행할 수 없음) 및/또는 혼미 또는 혼수 및/또는 생명을 위협하는 지속 발작(> 5분) 또는 발작 간 기저상태로의 회복이 없는 반복적인 임상적 또는 전기적 발작 및/또는 신경영상 상의 미만성 뇌부종, 제뇌	•이 약 영구 중단	•ICU 치료 •기도 보호를 위해 기계적 환기 고려 •고용량 코르티코스테로이드(예: 3일간 메틸프레드니솔론[d] 1000 mg/day 정맥주입 분할 투여) •대상환자에게 3등급 이상의 신경독성이 지속되는 경우 2~3일마다 신경영상(CT 또는 MRI)의 반복 촬영 고려 •기관의 지침에 따라 경련성 뇌전증 지속상태 치료

	또는 피질제거 자세 또는 시신경 유두부종, 6번뇌신경마비 또는 쿠싱 세징후(Cushing's triad)		

[a] ICANS에 대한 미국 이식및세포치료학회(ASTCT) 등급 기준을 따른다.
[b] 환자가 깨어날 수 있고 면역효과세포관련뇌병증(ICE, Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) 평가를 수행할 수 있는 경우 다음을 평가한다: 지남력(연도, 월, 도시, 병원 기억 = 4점), 명명하기(3개의 사물 이름[예: 시계, 펜, 버튼] 명명하기 = 3점), 지시 따르기(예: "손가락 2개를 보여주세요" 또는 "눈 감고 혀를 내밀어주세요" = 1점), 쓰기(표준 문장 쓰기 능력 = 1점), 주의력(100부터 10까지 거꾸로 세기 = 1점). 환자가 의식이 없어 ICE 평가를 수행할 수 없는 경우(ICANS 4등급) = 0점
[c] 투여 지연 후 이 약의 재개에 대한 권장 사항은 표 3을 참조한다.
[d] 표준 치료 지침에 따라 스테로이드를 점차 감량한다.

3) 그 외 이상반응
혈구감소증, 감염 및 기타 이상반응의 중증도 및 투여 조절은 표 6을 참고한다.

표 6. 혈구감소증, 감염 및 기타 이상반응 관리에 대한 권장 사항

이상반응	중증도[b]	이 약의 투여 조절[a]
혈구감소증	3등급 중성구감소증	2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여 보류 과립구 집락 자극인자(G-CSF, granulocyte colony stimulating factor) 투여 고려 3주 이내에 2 등급 이하로 회복되지 않으면 영구 중단
	4등급 중성구감소증	2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여 보류 과립구 집락 자극인자(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 투여 고려 1주 이내에 2등급 이하로 회복되지 않으면 영구 중단
	재발성 4등급 중성구감소증	이 약 영구 중단
	열성 중성구감소증	중성구감소증이 2등급 이하로 회복되고 발열이 해소될 때까지 이 약 투여 보류
	헤모글로빈 8 g/dL 미만	헤모글로빈 8 g/dL이상이 될 때까지 이 약 투여 보류
	3등급 또는 4등급 혈소판 수 감소	혈소판 수가 2등급 이하이고 출혈 증거가 없을 때까지 이 약 투여 보류 3주 이내에 2 등급 이하로 회복되지 않으면 영구 중단
	재발성 4등급 혈소판 수 감소	이 약 영구 중단
감염	모든 등급	초기용량 단계에서 감염이 해소될 때까지 이 약 투여 보류
	3등급	유지용량 단계에서 감염이 1등급 이하로 개선될 때까지 이 약 투여 보류[a]
	4등급	이 약 영구 중단

간독성	3등급 ALT 또는 AST 또는 빌리루빈 증가	1등급 이하로 개선될 때까지 이 약 투여 보류
	4등급 ALT 또는 AST 또는 빌리루빈 증가	이 약 영구 중단
	대체 원인이 없는 상황에서 AST 또는 ALT > 3 × ULN과 함께 총 빌리루빈 > 2 × ULN	이 약 영구 중단
기타 이상반응	3 또는 4등급	1등급 이하 또는 기저상태로 이상반응이 회복될 때까지 이 약 투여 보류 28일 이내에 이상반응이 해소되지 않을 경우 영구 중단 고려 4등급 사례의 경우 영구 중단 고려

[a] 투여 지연 이후 이 약 투여 재개에 대한 권장사항은 표 3을 참조한다.
[b] 중증도는 미국 국립암연구소 이상반응 공통용어기준(NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 버전 5.0에 기초한다.

○ 사용상의 주의사항

1.경고

1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)
이 약은 생명을 위협하는 또는 치명적 반응을 포함한 CRS를 유발할 수 있다.

통합 안전성 모집단에서 이 약을 투여받은 환자의 57%(268/473)에서 CRS가 발생했으며, 1등급 39%, 2등급 15%, 3등급 1.7%, 4등급 0.2%가 포함되었다. 이 약을 투여받은 환자의 24%에서 재발성 CRS가 발생했으며, 1등급 20%, 2등급 3.4%가 포함되었고, 1명의 환자는 재발성 3등급을 경험했다.

CRS를 경험한 환자 268명 중, 73%가 첫 번째 투여 후 CRS를 경험했으며, 60%는 두 번째 투여 후 CRS를 경험했고, 15%는 세 번째 이상 투여 이후에 CRS를 경험했다. 제1주기 제1일, 제8일, 제15일 주입 후 각각 24%, 8%, 1%의 환자가 2등급 이상의 CRS를 경험했다. 제2주기 이후부터, 환자의 1.5%가 2등급 이상의 CRS를 경험했다. CRS를 경험한 환자들 중, 31%가 스테로이드를 투여받았고 10%는 토실리주맙 투여가 요구되었다. 이 약의 가장 최근 투여 후 CRS 발현까지의 시간 중앙값은 16시간(범위: 주입 시작~15일)이었다. 이 약의 가장 최근 투여 후 2등급 이상의 CRS 발현까지의 시간 중앙값은 15시간(범위: 주입 시작~15일)이었다.

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

CRS의 위험을 줄이기 위해 권장된 초기 용량 단계의 투여 일자와 투여량으로 이 약의 치료를 시작하고, 표 2와 같이 제1주기 제1일 및 제1주기 제8일의 이 약 주입 전후에 병용 약물을 투여한다. 이 약은 CRS를 모니터링하고 관리할 수 있는 적절한 의료 시설에서 투여한다. 이 약을 투여하기 전에 환자에게 충분한 수분이 공급되었는지 확인한다.

이 약을 투여하는 동안 CRS의 징후 및 증상에 대해 환자를 면밀히 모니터링한다. CRS의 첫 징후가 나

타나면 즉시 이 약 주입을 중단하고 환자의 입원 여부를 평가한 후 중증도에 따라 지지치료를 실시한다. 중증도에 따라 이 약의 투여를 보류하거나 영구적으로 중단한다. 환자 및 간병인에게 CRS의 징후 또는 증상이 나타나면 의사의 진료를 받도록 조언한다.

2) 면역 효과 세포-관련 신경독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경독성
이 약은 ICANS를 포함하여 생명을 위협하거나 치명적인 신경독성을 유발할 수 있다.
통합 안전성 모집단에서 이 약을 투여받은 환자의 65%에서 신경독성이 발생했으며, 환자의 7%에서는 3등급 이상 사례였다(치명적 사례 0.2% 포함). 가장 빈번한 신경독성은 미각 이상(34%), 두통(17%), 말초신경병증(9%), 어지러움(9%), 불면증(8%)이었다.

ICANS와 일치하는 징후 및 증상의 발생률은 이 약을 투여한 환자에서 10%였으며, 여기에는 다음과 같은 대표 용어의 사례가 포함되었다: ICANS(4.7%), 근육 쇠약(3.2%), 인지 장애(0.6%), 실어증(0.6%), 의식 수준 저하(0.4%), 발작(0.4%), 뇌병증(0.4%) 및 백질뇌병증(0.2%). ICANS의 치명적 반응이 1건 있었다. 재발성 ICANS 및 관련 신경 사례는 1.5%의 환자에서 발생했다. ICANS 및 관련 신경 사례를 경험한 환자들 중, 대부분이 제1주기 제1일(2.5%) 및 제1주기 제8일(3.6%) 이후에 해당 사례를 경험했다. 제1일, 제8일 및 제15일 주입 후 각각 1.3%, 1.3% 및 0.4%의 환자가 2등급 이상의 ICANS 및 관련 신경 사례를 경험했다. ICANS는 이 약 투여 후 수주 후에 발생할 수 있다. 이 약의 첫 투여 후 ICANS 발현까지의 시간 중앙값은 16일(범위: 1~862일)이었다. ICANS 해소까지의 시간 중앙값은 4일(범위: 1~40일)이었다.

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

이 약을 투여받는 환자는 신경학적 이상반응 및 의식 수준 저하를 초래하는 ICANS의 위험이 있다. 환자에게 신경학적 증상이 해소될 때까지 운전이나 중장비 또는 잠재적으로 위험한 기계 조작과 같은 위험한 직업이나 활동에 참여하는 것을 자제하도록 조언한다.

이 약 투여 중 신경독성 및 ICANS의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 모니터링한다. ICANS의 첫 징후가 나타나면 즉시 주입을 중단하고, 환자를 평가하고, 중증도에 따라 지지요법을 제공한다. 중증도에 따라 이 약의 투여를 보류하거나 영구적으로 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 자

3. 이상사례

이 약의 안전성은 3건의 임상시험 DeLLphi-300, DeLLphi-301 및 DeLLphi-304에서 평가되었으며, 이 약의 권장 용량(제1주기 제1일에 1 mg, 제8일과 제15일에 10 mg, 이후 질병 진행 또는 견딜 수 없는 독성이 발생할 때까지 2주마다 단일 제제로서 투여)으로 투여받은 소세포폐암 환자 473명이 포함되었다. 473명의 환자 중 40%는 6개월 이상 노출되었고 19%는 1년을 초과하여 노출되었다. 가장 흔한(≥ 20%) 이상반응은 CRS(57%), 피로(48%), 식욕 저하(38%), 미각이상(34%), 발열(33%), 변비(31%), 근골격 통증(31%) 및 오심(25%)이었다. 가장 흔한(≥ 5%) 3등급 또는 4등급 실험실 검사수치 이상은 림프구 감소(43%), 나트륨 감소(12%), 총 중성구 감소(9%) 및 요산 증가(6%)였다.

DeLLphi-304

이 약의 안전성은 임상시험 DeLLphi-304(항-PD-(L)1을 포함하거나 포함하지 않는 백금 기반 화학요법 투여 중 또는 이후 질병이 진행된 확장병기 소세포폐암[ES-SCLC] 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위 배정, 공개 임상시험)의 환자 252명에서 평가되었다. 환자들은 이 약(n = 252) 또는 시험자가 선택한 표준치료 약물(토포테칸[n = 176], 러비넥테딘[n = 45] 또는 암루비신[n = 23])을 투여받았다.

이 약을 투여받은 환자들 중, 41%는 6개월 이상 노출되었으며 18%는 1년을 초과하여 노출되었다.

이 약을 투여받은 환자의 인구통계학적 특성은 연령 중앙값 64세(범위: 20~86세), 남성 71%, 백인 60%, 아시아인 38%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 0.8% 및 히스패닉 또는 라틴계 민족 4.8%였다.

이 약을 투여받은 환자의 52%에서 중대한 이상반응이 발생했다. 환자의 > 3%에서 나타난 중대한 이상반응에는 CRS(17%), 발열(6%), 폐렴(5%) 및 ICANS(3.6%)가 포함되었다. 1건의 ICANS(0.4%)의 치명적 이상반응을 포함하여, 이 약을 투여받은 환자의 8%에서 치명적인 이상반응이 발생했다. 1명을 초과하여 발생한 치명적 이상반응에는 폐렴(1.6%), 심장 호흡 정지(1.6%) 및 패혈증(0.8%)이 포함되었다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구적 중단은 환자의 6%에서 발생했다. 환자의 > 1%에서 이 약의 영구적 중단을 초래한 이상반응에는 폐렴 (1.2%) 이 포함되었다.

이상반응으로 인한 이 약의 투여 일시 중단은 환자의 38%에서 발생했다. 환자의 ≥ 2%에서 투여 일시 중단이 필요한 이상반응에는 중성구감소증 (5%), 피로(4.4%), 폐렴(4%), 식욕 저하(2.8%), COVID-19(2%)가 포함되었다.

표 7은 DeLLphi-304에서 관찰된 이상반응을 요약한 것이다.

표 7. DeLLphi-304에서 ES-SCLC 환자에 대한 이상반응(≥15%)

이 상 반 응	이 약[a] (N = 252)		표준 치료 (N = 244)	
	모든 등급(%)	3등급 또는 4등급 (%)	모든 등급(%)	3등급 또는 4등급(%)
면역계장애				
사이토카인방출증후군(CRS)[b]	56	1.2	1.2	0
전신장애및투여부위병태				
피로[c]	39	6	43	10
발열[d]	29	1.2	11	1.2
대사및영양장애				
식욕저하	37	2	23	1.6
각종위장관장애				
변비	30	0.4	22	0
구역	25	0.4	32	0
각종신경계장애				
미각이상[e]	28	0	2.5	0
두통[f]	16	0	9	0
근골격및결합조직장애				
근골격통증[g]	27	1.6	21	2.5
호흡기, 흉곽및종격장애				
기침[h]	17	0	17	0

[a] CTCAE 버전 4.0 및 버전 5.0을 사용한 등급 결정
[b] 미국 이식 및 세포 치료 학회(American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) 2019 기준
[c] 피로 및 무력증 포함

[d] 체온상승, 고체온증, 발열 포함
[e] 무미각증, 미각이상, 미각감퇴 포함
[f] 두통 및 긴장성 두통 포함
[g] 관절통, 등허리 통증, 골통증, 근골격 통증, 근육통, 목 통증, 비심장성 흉통, 사지 통증, 척추 통증 포함
[h] 기침 및 습성 기침 포함

이 약을 투여받은 환자의 <15%에서 발생하는 임상적으로 관련된 이상반응은 면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군, 신경독성, 떨림, 발작, 운동실조, 혼돈상태, 섬망, 호흡곤란, 뇌병증 및 체중 감소였다.

표 8은 DeLLphi-304에서의 실험실 검사수치 이상을 요약한 것이다.

표 8. DeLLphi-304에서 ES-SCLC 환자에 대한 베이스라인 대비 악화된 실험실 검사수치 이상(≥ 20%)

실험실 검사수치 이상	이 약 [a] N=252		표준치료 [a] N=244	
	모든 등급(%)	3등급 또는 4 등급 (%)	모든 등급(%)	3등급 또는 4등급(%)
혈액학				
림프구 감소	65	27	62	27
헤모글로빈 감소	51	4.5	86	29
백혈구 감소	50	7	70	29
혈소판 감소	25	0.4	55	20
중성구 감소[b]	15	10	44	36
화학				
나트륨 감소	57	8	38	7
칼륨 감소	41	4.8	34	4
아스파르트산 아미노전이효소 증가	40	2.8	29	0.4
나트륨 증가	35	0.4	27	0
알라닌 아미노전이효소 증가	32	2	25	0.9
활성화 부분 트롬보플라스틴시간 (sec) 증가	26	1.3	16	0.9
크레아티닌 증가	23	0.8	19	0.4
알칼리성 인산분해효소 증가	22	0.4	26	1.4
마그네슘 감소	21	0.8	15	1.8
칼륨 증가	21	0.8	12	1.8
크레아틴 인산활성효소 증가	21	1.7	11	0

[a] 비율 계산에 사용된 분모는 베이스라인 값과 투여 후 값이 하나 이상인 환자 수를 기준으로 이 약(범위: 229~250) 및 표준 치료(범위: 205~226)에 따라 다양했다.
[b] 20% 미만의 빈도로 발생한 모든 등급의 실험실 검사수치 이상에는 중성구 감소가 포함되었다.

DeLLphi-300 및 DeLLphi-301
권장 용량에서 단일 제제로서 이 약의 안전성이 DeLLphi-300 및 DeLLphi-301에 등록된 재발 또는 불응성 확장병기 소세포폐암 환자를 대상으로 평가되었다. 이 약을 투여받은 환자 187명 중 31%는 6개월 이상 동안 노출되었고 14%는 1년을 초과하여 노출되었다.

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

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

치명적인 이상반응이 발생했다.

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

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

표 9와 표 10은 각각 DeLLphi-300과 DeLLphi-301 임상시험에서 관찰된 이상반응을 요약한 것이다.

표 9. DeLLphi-300 및 DeLLphi-301에서 이 약을 투여받은 ES-SCLC 환자에 대한 이상반응(≥15%)

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

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

표 10. DeLLphi-300 및 DeLLphi-301에서 ES-SCLC 환자에 대한 베이스라인 대비 악화된 실험실 검사수치 이상(≥ 20%)

실험실 검사수치 이상	이 약[a]	
	모든 등급(%)	3등급 또는 4등급(%)
혈액학		
림프구 감소	84	57
헤모글로빈 감소	58	5
백혈구 감소	44	3.8

혈소판 감소	33	3.2
중성구 감소[b]	12	6
화학		
나트륨 감소	68	16
칼륨 감소	50	5
아스파르트산 아미노전이효소 증가	44	3.2
알라닌 아미노전이효소 증가	42	2.1
마그네슘 감소	33	1.6
크레아티닌 증가	29	0.5
나트륨 증가	26	0.0
알칼리성 인산분해효소 증가	22	0.0

[a] 비율 계산에 사용된 분모는 베이스라인 값과 투여 후 값이 하나 이상인 환자 수를 기준으로 41~187로 다양했다.
[b] 20% 미만의 빈도로 발생한 모든 등급의 실험실 검사수치 이상에는 중성구 감소가 포함되었다.

4. 일반적 주의

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

2) 혈구감소증
이 약은 중성구감소증, 혈소판감소증 및 빈혈을 포함한 혈구감소증을 유발할 수 있다.
통합 안전성 모집단에서, 실험실 검사수치 자료를 기반으로, 중성구 감소는 3등급 또는 4등급 9%를 포함하여 환자의 16%에서 발생했다. 3등급 또는 4등급 중성구 수 감소의 발현까지의 시간 중앙값은 41일(범위: 2~306일)이었다. 혈소판 감소는 2.2%의 3등급 또는 4등급을 포함하여 30%에서 발생했다. 3등급 또는 4등급 혈소판 감소의 발현까지의 기간 중앙값은 67일(범위: 3~420일)이었다. 헤모글로빈 감소는 3등급 또는 4등급 4.7%를 포함하여 환자의 56%에서 발생했다. 이 약을 투여받은 환자의 1.5%에서 열성 중성구감소증이 이상사례로 보고되었다.

혈구감소증의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 제5주기 제15일까지 이 약의 모든 용량을 투여하기 전, 그리고 이후 제6주기부터 각 주기의 제1일에 이 약을 투여하기 전에 전혈구 수 검사를 실시한다. 혈구감소증의 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시적으로 보류하거나 영구적으로 중단한다.

3) 감염
이 약은 생명을 위협하고 치명적인 감염을 포함한 중대한 감염을 유발할 수 있다.
통합 안전성 모집단에서 3등급 또는 4등급 14%를 포함하여, 이 약을 투여받은 환자의 43%에서 기회 감염을 포함한 감염이 발생했다. 가장 빈번한 감염은 폐렴(11%), 요로 감염(9%), COVID-19(6%), 상기도 감염(4.7%), 호흡기 감염(4%), 칸디다 감염(2.1%), 구강 칸디다증(2.1%) 및 비인두염(2.1%)이었다.
이 약을 투여하기 전 및 투여하는 동안 감염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 임상적 필요에 따라 치료한다. 중증도에 따라 이 약을 보류하거나 영구적으로 중단한다.

4) 간독성
이 약은 간독성을 유발할 수 있다.
통합 안전성 모집단에서 실험실 검사수치 자료를 기반으로 3등급 또는 4등급 ALT 상승 2.5%를 포함하여 이 약을 투여받은 환자의 39%에서 ALT 상승이 발생했다. 3등급 또는 4등급 3.2%를 포함하여, 환자의 43%에서 AST 상승이 발생했다. 3등급 또는 4등급 1.3%를 포함하여, 환자의 16%에서 빌리루빈 상승이 발생했다. 간 효소 상승은 CRS와 동시에 또는 따로 발생할 수 있다. 이 약을 투여하기 전, 임상적 필요에 따라 간 효소 및 빌리루빈을 모니터링한다. 중증도에 따라 이 약을 보류하거나 영구적

으로 중단한다.

5) 과민증
이 약은 중증 과민 반응을 유발할 수 있다.
과민증의 임상 징후 및 증상에는 발진 및 기관지연축이 포함될 수 있지만 이에 국한되지 않는다. 이 약을 투여하는 동안 과민증의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 임상적 필요에 따라 관리한다. 중증도에 따라 이 약을 보류하거나 영구 중단을 고려한다.

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

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

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

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부
위험 요약
이 약의 작용기전에 따르면, 이 약을 임부에게 투여 시 태아가 위험할 수 있다. 임부에서 이 약의 안전성을 평가한 자료는 없다.
동물 생식 시험에서 임신한 마우스에 정맥으로 투여한 뮤린 대리 분자가 태반 장벽을 통과했다.
이 약은 T세포 활성화와 사이토카인 방출을 유발하며, 면역 활성화는 임신 유지를 저하시킬 수 있다.
인간 면역글로불린 G(IgG, immunoglobulin G)와 인간 면역글로불린 G (IgG) 유래 단편 결정화 가능(Fc, fragment crystallizable) 영역을 포함하는 단백질은 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으며, 따라서 이 약은 모체에서 태아로 전달될 가능성이 있다. 태아에 대한 잠재적 위험을 임부에게 알려주어야 한다.

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

3) 가임 여성 및 남성
임부에게 이 약 투여 시 태아에 위해를 유발할 수 있다.
이 약 치료를 시작하기에 전에 가임기 여성의 임신 여부를 확인해야 한다.

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

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

8. 고령자에 대한 투여
이 약 권장 용량을 투여받은 473명의 확장기 소세포폐암(SCLC) 환자 중 51%는 65세 이상, 11%는 75세 이상이었다. 고령 환자(≥ 65세)와 젊은 환자 간에 이 약의 약동학, 안전성 또는 유효성에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

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

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

11. 적용상의 주의
이 약은 정맥으로 주입한다.

1) 물질 적합성 정보
- 에틸 비닐 아세테이트(EVA, ethyl vinyl acetate), 폴리올레핀 및 폴리염화비닐(PVC, polyvinyl chloride)로 구성된 정맥내 주입용 백은 지정된 투여 조건에서 이 약에 적합한 것으로 나타났다.
- 정맥내 주입용 튜브 재료(폴리에틸렌, PVC) 및 카테터 재료(폴리우레탄)는 지정된 투여 조건에서 이 약에 적합한 것으로 나타났다.
- 잠재적인 잘못된 용량의 투약 오류 위험으로 인해 폐쇄형 약물 전달 장치(CSTD, Closed System Transfer Device)의 사용은 권장되지 않는다. 바이알 어댑터 CSTD와 이 약의 적합성 시험은 수행되지 않았다.

2) 이 약의 조제 방법
1단계: 멸균 주사용수를 사용한 이 약의 재구성
- 이 약 1 mg 및 10 mg 바이알을 재구성하는 데 필요한 멸균 주사용수의 양은 표 11를 참고한다.
- 이 약을 재구성할 때 정맥내 주입용 용액 안정화제(IVSS, IV Solution Stabilizer)를 사용하지 않는다. IVSS는 재구성된 이 약을 첨가하기 전에 정맥내 주입용 백을 코팅하여 이 약이 정맥내 주입용 백 및 정맥내 주입용 튜브에 흡착되는 것을 방지하는 데 사용된다.

표 11. 이 약을 재구성하는 데 필요한 멸균 주사용수의 양[a]

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

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

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

주입백 준비: 2~5단계

2단계: 0.9% 염화나트륨 주사액 추출
- 0.9% 염화나트륨 주사액이 사전 충전된 250 mL 백을 사용하여 표 12에 명시된 양의 염화나트륨을 추출한 후 폐기한다.

표 12. 250 mL 정맥내 주입용 백에서 추출할 0.9% 염화나트륨 필요량

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

3단계: 주입 백에 정맥내 주입용 용액 안정화제 (IVSS) 첨가
- 0.9% 염화나트륨 250 mL 주입 백에 IVSS 13 mL를 주입한다(표 13 참조).
- 기포가 생기지 않도록 주입 백의 내용물을 부드럽게 섞는다. 흔들지 않는다.

표 13. 정맥내 주입용 백에 첨가할 IVSS 필요량

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

4단계: 정맥내 주입용 백에서 재구성된 이 약의 희석
- 표 14를 참고하여 1단계에서 재구성된 이 약을 정맥내 주입용 백(IVSS 포함)에 첨가한다.

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

표 14. 250 mL 정맥내 주입용 백에 첨가할 재구성된 이 약의 필요량

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

- **정맥내 주입용 백의 내용물을 부드럽게 섞는다. 흔들지 않는다.**

5단계: 정맥내 주입용 백에서 공기(기포) 제거
기포가 생기지 않도록 빈 주사기를 사용하여 준비된 정맥내 주입용 백에서 공기를 제거한다.

6단계: 정맥내 주입용 튜브 프라이밍
- 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 최종 조제 의약품으로 정맥내 주입용 튜브를 프라이밍한다.

• 조제된 이 약 주입액의 최대 보관 시간은 표 15을 참조한다.

조제된 이 약 주입백의 보관 요건

• 재구성 및 희석된 이 약은 즉시 투여한다.
• 표 15에는 조제된 이 약 주입 백의 최대 보관 시간이 제시되어 있다.
• 최대 보관 시간은 이 약 바이알을 재구성한 시점부터 주입 종료까지의 총 시간을 포함한다.

표 15. 조제된 이 약 주입백의 최대 보관 시간

	실온 20℃~25℃	냉장 2℃~8℃
조제된 이 약 정맥내 주입용 백	8시간*	7일
* 보관 시간은 바이알을 재구성한 시점부터 주입 종료까지 허용되는 총 시간을 포함한다. 즉시 주입하지 않는 경우, 표 15에 명시된 대로 희석된 이 약 용액을 냉장 보관한다. 냉장고에서 꺼낸 후 정맥내 주입용 백을 실온으로 맞추고 8시간(준비 및 주입 시간 포함) 이내에 희석된 이 약 용액의 주입을 완료한다. 조제된 이 약 정맥내 주입용 백을 명시된 시간 범위 및 온도 내에 주입하지 않는 경우 폐기해야 하며, 다시 냉장해서는 안 된다. 재구성 및 희석은 통제되고 검증된 무균 조건에서 이루어져야 한다.		

3) 이 약의 투여

- 병용 약물 투여를 위한 정맥내 카테터를 이 약의 주입 투여에 사용할 수 있다.
- 개방성을 보장하기 위해 0.9% 염화나트륨 주사액을 사용하여 3~5분에 걸쳐 정맥내 카테터를 관류한다.
- 재구성 및 희석된 이 약을 주입 펌프를 사용하여 일정한 유량으로 1시간 정맥 주입으로 투여한다. 펌프는 프로그래밍이 가능하고, 잠글 수 있으며, 비탄성이고, 알람이 있어야 한다. 이 약 주입 완료 시, IV 라인을 관류한다.
- 주입 시간과 속도는 표 16에 있다.

표 16. 이 약의 주입 시간 및 속도

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

12. 보관 및 취급 시 주의사항

1) 이 약과 정맥내 주입용 용액 안정화제(IVSS) 바이알은 원 포장 상태로 2℃~8℃에서 냉장 보관하고 사용 시까지 차광한다. 얼리지 않는다.
2) 이 약과 IVSS 바이알은 실온[20℃~25℃]에서 최대 24시간 동안 원 포장 상태로 차광하여 보관할 수 있다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약은 종양 세포를 포함한 세포 표면에 발현된 DLL3와 T세포 표면에 발현된 CD3에 결합하는 이중특이적 T세포 결합체이다. 이 약은 T세포 활성화, 염증성 사이토카인의 방출, DLL3 발현 세포의 용해를 유발한다. 이 약은 SCLC 마우스 모델에서 항종양 활성을 보였다.

2) 약력학적 정보

노출-반응 관계

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

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

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

3) 약동학적 정보
달리 명시되지 않는 한, 이 약의 승인된 권장 용량에서 SCLC 환자의 약동학 자료는 평균(CV%)으로 제시된다. 이 약은 1 mg ~ 100 mg 용량 범위에서 2주마다 정맥 투여 시 용량 비례적 방식의 약물 동태를 보였다. 제2주기 제15일에 이 약은 정상 상태에 도달한다. 이 약의 권장 용량에 대한 약동학적 매개변수는 표 17에 요약되어 있다.

표 17. 이 약의 약동학적 매개변수

	매개변수		
	C_{avg} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)
(제1주기 제1일) 초기용량 1 mg	106 (26%)	314 (35%)	49 (35%)
(제1주기 제8일) 최초 치료용량 10 mg	1,100 (26%)	3,190 (35%)	517 (36%)
정상 상태 2주마다 10 mg	1,040 (37%)	3,640 (35%)	472 (62%)

(1) 분포
이 약의 정상 상태 분포 용적은 8.5 L(33%)이다.
(2) 대사
이 약은 이화 작용 경로를 통해 작은 펩타이드로 대사될 것으로 예상된다.
(3) 소실
이 약의 말단 소실 반감기(CV%)는 11일(31%)이며, 추정 전신 청소율은 0.7L/day (34%)이다.
(4) 특정 집단에 대한 정보
이 약의 약동학은 연령(20~86세), 체중(35~149 kg), 성별, 인종(백인 68% 및 아시아인 27%)에 따른 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

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

DeLLphi-300, DeLLphi-301 및 DeLLphi-304에서 ADA 존재에 대해 평가한 최대 3년의 투여 기간 동안, 이 약의 권장 초기 용량 및 전체 용량을 투여받은 환자의 8%(36/445)에서 투여 후 발생한 ADA가 생성되었다. 중화 항체 평가가 포함된 DeLLphi-301 및 DeLLphi-304에서, 투여 후 발생한 ADA가 생성된 환자의 38%(11/29)에서는 중화항체도 생성되었다. ADA는 이 약의 청소율을 14% 증가시켰다. ADA의 발생률이 낮아, 항체가 이 약의 약동학, 약력학, 안전성 및 유효성에 미치는 영향은 확인되지 않았다.

5) 임상시험 정보

임상시험 DeLLphi-304

이 약의 유효성은 다기관, 무작위 배정, 공개 임상시험 DeLLphi-304에서 평가되었다. 적합한 환자는 항-PD-(L)1 항체 유무와 관계없이 백금 기반 화학요법 투여 중 또는 이후 질병이 진행된 확장병기 소세포폐암(ES-SCLC) 환자여야 했다. 또한, 환자는 ECOG 전신 수행상태가 0 또는 1이어야 했으며, 고형암 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST v1.1)에 따른 측정 가능한 병변이 1개 이상이어야 했다. 증상성 뇌 전이 또는 활성 면역결핍 환자는 부적합했다.

총 509명의 환자가 제1주기 제1일에 초기 용량 1 mg 이후 제8일, 제15일 및 이후 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 2주마다 10 mg의 이 약(n = 254) 투여 또는 허용할 수 없는 독성 또는 질병 진행까지 시험자가 선택한 표준 치료(standard of care, SOC) 화학요법(n = 255)(토포테칸[73%], 러비넥테딘[18%] 또는 암루비신[9%])의 투여에 1:1로 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 이전 항-PD-(L)1 노출(있음 대 없음), 백금 민감성 상태(화학요법 휴약 기간(chemotherapy-free interval, CFI) ≥ 180일, ≥ 90일 ~ < 180일 또는 < 90일), 뇌 전이 존재(이전 또는 현재)(있음 대 없음) 및 시험자가 선택한 표준 치료(토포테칸/암루비신 대 러비넥테딘)에 따라 층화되었다.

연령 중앙값은 65세(범위: 20~86세)였고, 65세 이상 52%; 남성 69%; 백인 57%, 아시아인 40%였으며 1.4%는 기타 인종이거나 인종이 보고되지 않았고, 흑인 또는 아프리카계 미국인 1%, 아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민 0.4%였다. ECOG PS 0은 32%, ECOG PS 1은 67%였다. 100%가 베이스라인 시점에 확장기 질병이 있었고, 이들 중 91%는 전이성 질병이 있었으며, 45%는 베이스라인 시점에 뇌 전이가 있었다. 35%는 베이스라인 시점에 간 전이가 있었다. 환자의 69%는 과거 흡연자였고, 21%는 현재 흡연자였으며, 11%는 비흡연자였다. 모든 환자가 이전에 백금 요법을 투여받았으며, 71%는 이전에 항 PD-(L)1 요법을 투여받았다. 223명의 환자(44%)는 1차 백금 요법 종료 후 화학요법 휴약 기간이 <90일이었던 반면, 286명의 환자(56%)는 화학요법 휴약 기간이 ≥ 90일이었다.

주요 유효성 결과 척도는 전체 생존(overall survival, OS)이었다. 주요 2차 유효성 결과 척도에는 고형암 반응평가 기준 버전 1.1(RECIST 1.1)에 따른 시험자 평가에 기반한 무진행 생존(progression-free survival, PFS)과 선택된 환자보고결과가 포함되었다.

유효성 결과는 표 18과 그림 1에 요약되어 있다.

표 18. DeLLphi-304 에서 ES-SCLC 환자에 대한 유효성 결과

유효성 매개변수	이 약(N = 254)	표준 치료(N = 255)
전체 생존(OS)		
사망(%)	111 (43.7)	152 (59.6)
개월 단위 중앙값[a](95% CI)	13.6 (11.1, NE)	8.3 (7.0, 10.2)
위험비[b](95% CI)	0.60 (0.47, 0.77)	
p-값[c]	< 0.001	
무진행 생존(PFS)[d]		
사례(%)	191 (75.2)	205 (80.4)
중앙값[a], 개월(95% CI)	4.2 (3.0, 4.4)	3.2 (2.9, 4.2)
위험비[b](95% CI)	0.72 (0.59, 0.88)	
p-값 [c]	< 0.001	

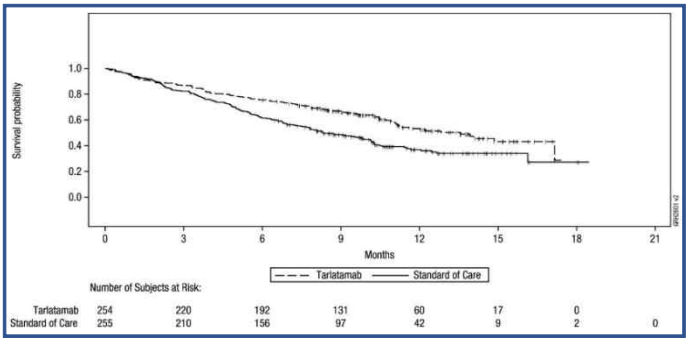
[a] Kaplan-Meier 추정치에 따름

[b] 층화 Cox 비례 위험 모델 기준 위험비

[c] 층화 로그 순위 검정에 기반한 p-값
[d] RECIST 1.1에 따른 시험자 평가에 기초한 PFS

사전에 명시된 탐색적 하위군 분석에서, OS에 대한 HR은 화학요법 휴약기간(CFI) < 90일 환자(n = 223)와 CFI ≥ 90일 환자(n = 286) 간에 유사했으며, HR은 각각 0.60(95% CI: 0.43, 0.84)과 0.65(95% CI: 0.45, 0.93)였다.

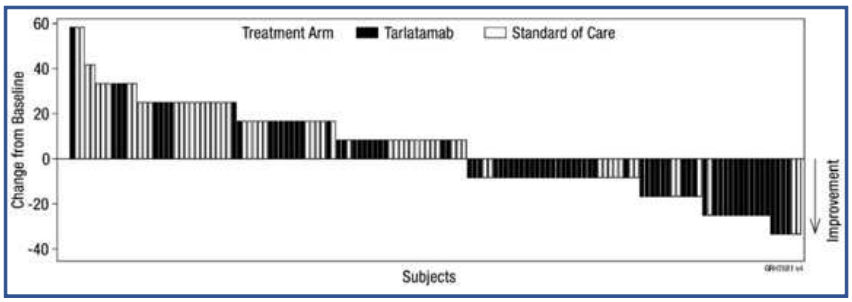
그림1: DeLLphi-304에서 ITT의 전체 생존에 대한 Kaplan-Meier 플롯



제18주에 건강 관련 삶의 질 설문(EORTC QLQ-C30 및 EORTC QLQ-LC13)을 사용하여 평가한 호흡곤란의 베이스라인 대비 평균 변화 분석에서 SOC 대비 이 약에 무작위 배정된 환자에서 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다. 제18주에 이 약에 무작위 배정된 환자 149명(59%)과 SOC에 무작위 배정된 환자 116명(45%)이 여전히 투여 중이었고, 해당 시점에서의 순응도 비율은 각각 79%와 76%였다.

그림 2는 제18주에 베이스라인 대비 점수 변화가 있었던 환자(이 약 n = 116, SOC n = 88)에서 제18주 시점의 베이스라인 대비 호흡곤란의 변화를 나타낸 것이다. 베이스라인 값이 누락된 2명의 환자(둘 모두 이 약 투여군)는 워터폴 플롯에 포함되지 않는다. 호흡곤란 점수 변화가 없는 환자(이 약 n = 38, SOC n = 26)는 그림 2에서 그래프로 제시되지 않는다.

그림 2: 제18주에 호흡곤란(복합 점수)의 베이스라인 대비 변화에 대한 워터폴 플롯



임상시험 DeLLphi-301

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

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

시험 모집단 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값64세(범위: 35~82세), ≥ 65세 환자 48%, ≥ 75세 환자 10%, 남성 72%, 백인 58%, 아시아인 41%, 히스패닉 또는 라틴계 1%, ECOG 1 74%.

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

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

유효성 결과는 표 19에 제시되어 있다.

표 19. DeLLphi-301에서 ES-SCLC 환자에 대한 유효성 결과

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

[a] 눈가림 독립 중앙 검토로 평가, CI= Confidence Interval(신뢰 구간)
[b] 카플란-마이어 추정치 기준 중앙값
[c] 관찰된 반응 지속기간 기준
[d] ORR 자료마감일 2023.06.27. DOR 자료 마감일 2024.1.12.

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

6) 비임상 시험 정보
(1) 발암성 및 유전독성
이 약의 발암성 또는 유전독성 시험은 수행되지 않았다.
(2) 수태능
이 약의 수태능에 미치는 영향을 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았다.

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

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(위해성 관리계획)** 「약사법」 제32조의 2, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제23조의2, 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성 관리 계획 자료
신청일자	2025.10.02.	2025.10.02.	2025.10.02.
보완요청일자	2025.11.07.	2025.10.16.	2026.11.03.
보완접수일자	2025.05.12.	2026.05.12.	2026.05.12.
최종처리일자	2026.07.15.	2026.07.10.	2026.07.09.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

※ [붙임1] 및 [붙임2]는 '[별지 1] 의약품 품목허가 보고서'를 준용하여 해당사항을 작성하고, 조건부 허가 품목의 허가조건 변경은 작성 불필요

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시)

[별표1] 제2부 Ⅲ. 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과, 2. 새로운 용법용량

제출자료 / 구분	자료번호																					
	1	2		3				4						5				6		7	8	RMP
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
1. 새로운 효능·효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
2. 새로운 용법·용량	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	○

* 면제사유 : 기허가된 적응증과 유사한 효능효과 및 용법·용량으로 기허가 시 제출 자료로 갈음 가능

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 신청 적응증을 뒷받침하기 위해 핵심 임상시험자료로 DeLLphi-304(20210004) 1건으로, 2025.01.29 자료 마감 시점에 분석한 중간분석 결과를 제출하였음.

- 용량 설정의 타당성

  - 2주 1회 10 mg은 임상 3상 임상시험에서 사용한 용량이며 현재 허가사항과 동일함.

- 유효성의 타당성

  - SOC 화학요법군 대비 탈라타맙군의 유효성을 입증하는 우월성을 입증하는 설계이며, SOC 화학요법군은 러비넥테딘 또는 토포테칸으로 국내 허가사항과 진료지침 상 SOC 화학요법군으로 타당함.
  - 1차 평가변수는 OS로 중앙값은 탈라타맙군에서 13.6개월(95% CI 11.1, NE), SOC 화학요법군에서 8.3개월(95%CI 7.0, 10.2)이었고, 위험비는 HR 0.599(0.468, 0.768)로 통계적 우월성을 입증하였음, 하위군 분석 시 연령, 이전 항-PD-(L) 1 노출여부, 백금기반 화학요법 이후 기간 등 상관없이 대부분 SOC 화학요법군에 비해 좋은 경향을 보였음.
  - 2차 평가변수인 PFS, 환자보고결과(호흡관란, 기침)에서 탈라타맙군에 통계적으로 유의한 개선을 보였으며, 그 외 ORR, DOR에서도 일관되게 탈라타맙군에 유리한 경향이 나타남.

- 안전성의 타당성

  - 탈라타맙군은 18.2주(0.1~74.6), SOC 화학요법군은 10.9주(0.1~64.0)의 노출 중앙값을 가지며, 탈라타맙군은 대상자의 98.8%에서, SOC 화학요법군은 99.6% 이상사례가 보고되었음.
  - 가장 흔하게 발생한 이상사례(>20%)는 탈라타맙군에서 빈혈, 피로, CRS, 식욕 감소, 오심, 변비, 발열, 이상미각이었고, SOC 화학요법군에서 빈혈, 피로, 식욕 감소, 오심, 변비, 중성구 감소증, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증이었음.
  - 치명적 이상사례는 탈라타맙군에서 7.9%, SOC 화학요법군에서 8.6% 보고되었고, 탈라타맙 관련 치명적 이상사례(>1%)는 폐렴(1.6%) 및 심호흡정지(1.2%)이었음.
  - 탈라타맙군의 안전성 프로파일은 기존 안전성 프로파일과 유사하였음.

[약어 및 정의]

Abbreviation or Term	Definition/Explanation
AMQ	Amgen MedDRA Query
CD	cluster of differentiation
CRS	cytokine release syndrome
CSR	clinical study report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLL3	delta-like ligand 3
DOR	duration of response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDA	Food and Drug Administration
FIH	first-in-human
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
ITT	Intent-to-treat
IV	intravenous
LS	least square
MAA	Marketing Authorization Application
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ORR	objective response rate
OS	overall survival
PD-1	programmed cell death 1
PD-L1	programmed death ligand 1
PFS	progression-free survival
PK	pharmacokinetics
PRO	patient-reported outcome
Q2W	every 2 weeks
Q3W	every 3 weeks
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
scFc HLE	single-chain fragment crystallizable half-life extension
scFv	single-chain variable fragment
SCLC	small cell lung cancer
SOC	standard of care

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 명칭 : 임델트라주(탈라타맙)
- 제안 적응증 : 백금-기반 화학요법 중 또는 이후 질병이 진행된 재발 또는 불응성 확장병기 소세포폐암(extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) 성인 환자의 치료
- **작용기전** : 종양 항원 DLL3 및 T 세포에서 T 세포 수용체 관련 복합 분화 군집(CD)3에 특이적인 2개의 단사슬 가변 단편(scFv) 결합 도메인으로 구성된 이중특이성 항체

1.2. 기원 및 개발경위

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

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 현재 SCLC의 일차 치료는 일반적으로 에토포시드 및 시스플라틴 또는 카보플라틴과의 병용요법으로 구성된다. 제한병기 SCLC의 경우, 이 요법에 방사선요법을 병용한 후 더발루맙 유지요법을 수행한다. 핵심 ADRIATIC 임상시험에 따르면 표준 동시 화학방사선요법 후 더발루맙을 추가했을 때 사망 위험이 27%(HR 0.73; 95% CI: 0.57, 0.93) 감소했고, 전체 생존(OS) 중앙값이 55.9개월로 위약 33.4개월 대비 개선된 것으로 나타났다. 확장기 SCLC의 경우에는 대신에 에토포시드-백금 요법을 일차 치료의 일환으로 아테졸리주맙 또는 더발루맙 중 하나의 세포예정사 리간드 1(PD-L1) 면역 관문 억제제와 병용한다.
  - SCLC에서 일차 요법은 비교적 높은 반응률(제한기의 경우 80%~90%, 확장기의 경우 60%~70%)을 보이지만, 내성과 재발은 거의 항상 발생하는데 보통 제한기 환자의 절반 이상과 확장기 SCLC의 거의 모든 환자에서 치료 후 1년 이내에 발생한다. OS 중앙값은 제한기 SCLC의 경우 약 30개월, 확장기 SCLC의 경우 12~13개월이다.
- 재발성 SCLC 환자를 위한 치료 옵션은 제한적이며, 현재 이용 가능한 치료법에 대한 예후는 여전히 불량하다. 백금 요법 재개 또는 임상시험 참여를 고려하는 것 외에도 재발성 또는 불응성 상황에서 권장되는 기타 요법으로는 토포테칸, 일본에서 암루비신, 기타 화학요법제(예: 시클로포스파미드/독소루비신/빈크리스틴, 도세탁셀, 에토포시드, 젬시타빈, 테모졸로마이드) 또는 면역요법제(예: 니볼루맙, 펨브롤리주맙)가 포함된다.
  - 최근 미국 전역의 비식별화 전자 건강 기록 데이터베이스를 사용한 대규모 실사용 시험에 따르면 이차 전신요법을 개시한 SCLC 환자에 대한 OS 중앙값은 4.8개월(95% CI: 4.2, 4.9)로 나타났다. 이는 2011년부터 2021년까지 진행된 이차 전신요법의 이전 실사용 시험에서 보고된 생존율과 일치한다(OS 중앙값 4.2~7.0개월).
  - 항-PD-L1 제제로 치료받은 환자에서 이차 요법 개시 후 실사용 OS 중앙값(95% CI)은 5.6(4.9, 6.3)개월이었고 일차 상황에서 항-PD-L1 제제로 치료받지 않은 환자에서는 4.5(4.2, 4.9)개월이었다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- CRS, ICANS

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정

연번	지정 사항
360	1. 이전에 받은 2차 이상 치료에도 질병이 진행된 진행성 소세포 폐암 성인 환자의 치료 2. 성인 환자에서 백금기반 화학요법 도중 또는 이후에 질병이 재발 또는 불응성 소세포폐암의 치료

- 우선심사 대상 지정 (GIFT 25호, 2024.01.16.)
- 임상시험계획서 승인

일련번호	승인 일자	임상시험 제목
202300301	2023.04.10.	백금 기반 1차 화학요법 후 재발성 소세포폐암이 있는 시험대상자에서 탈라타맙과 표준 요법을 비교하는 무작위 배정, 라벨 공개, 제3상 임상시험 (DeLLphi-304)

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 FDA에서 동일한 임상시험으로 변경 사항이 반영되어 정식 승인으로 변경 허가됨에 따라 자료 제출 증명서(ToC)를 제출함(2025.11.19.).

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 1건, 임상 2상 1건, 핵심 임상 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 20210004(DeLLphi-304)임.

임상시험 계획서 번호	임상시험명	내용
20210004	DeLLphi-304 (핵심)	백금 기반 1차 화학요법 후 재발성 소세포폐암이 있는 시험대상자, 탈라타맙과 표준 요법, 유효성, 안전성, 내약성 및 PK 비교, 무작위 배정, 제3상, 무작위, 공개라벨
20200491	DeLLphi-301	한 가지 백금 기반 요법(관문 억제제 병용 또는 미병용) 및 일차 이상의 다른 요법 이후 질병이 진행되거나 재발한 대상자, 탈라타맙 단독요법, 유효성, 안전성, 내약성, PK 평가, 진행 중, 제2상, 공개라벨

20160323	DeLLphi-300	한 가지 이상의 백금 기반 요법 후 질병이 진행되거나 재발한 SCLC 대상자, 여러 용량 탈라타맙, 병용요법(+pembrolizumab), 안전성, 내약성, 예비 항종양 활성, PK, 면역원성 평가, 제1상, 최초인체대상(First-in-human, FIH), 공개 라벨

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
제3상 20210004	이전에 1 차 백금-함유 요법을 받은 후 질병이 진행된 SCLC 대상자 치료를 위해 표준 치료(SOC) 화학요법 대비 탈라타맙의 유효성 및 안전성을 평가한 진행 중인 공개, 무작위배정, 다기관, 제3상 시험	(시험군) 탈라타맙 1 mg을 제1주기 제1일에 단계 용량으로 투여, 목표 용량 10 mg을 제1주기 제8일과 제15일 그리고 이후부터는 2주 마다(Q2W) 투여, 60분 동안 IV 주입으로 투여 후 느린 볼루스 관류를 실시 (SOC 화학요법군) 러비넥테딘(미국, 캐나다, 호주, 싱가포르 및 한국), 각 21일 주기 제1일에 3.2 mg/m^2 을 60분 동안 IV 주입으로 투여 토포테칸(일본을 제외한 모든 국가), 30분 동안 1.5 mg/m^{2}를 IV로 투여. 각 21일 주기의 제1, 2, 3, 4, 5일에 1.2 mg/m^2 IV 또는 기타 현지에서 승인된 용량 암루비신(일본) 각 21주기로 제1일, 2, 3일에 5분에서 15분 동안 40 mg/m^{2}를 IV 주입으로 투여	1차: OS 2차: PFS, PRO

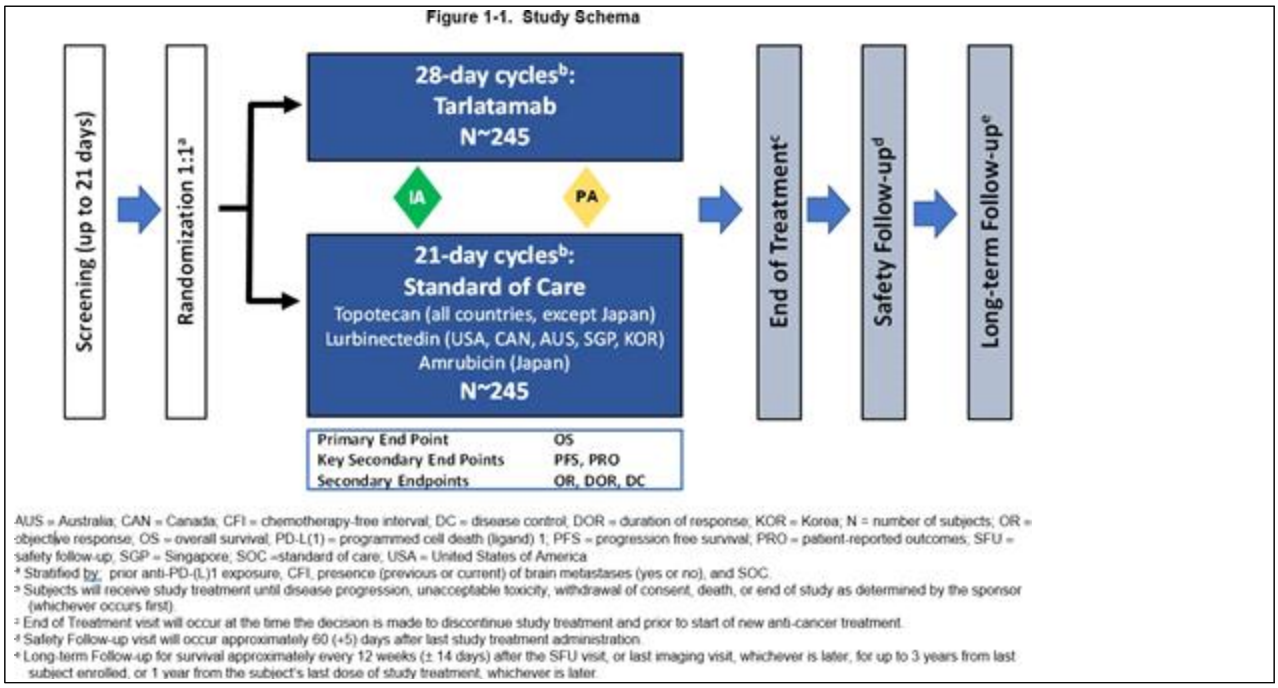
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

시험 20210004는 이전의 1차 백금 함유 요법 후 질병이 진행된 SCLC 시험대상자의 치료에 대해 SOC 화학요법 대비 탈라타맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 진행 중인 제3상 공개, 무작위 배정, 핵심 임상시험이다. (그림 1).

그림 1. Study 20210004 Schema



무작위배정은 다음 기준에 따라 층화되었다.

- 이전 세포예정사 1(PD-1) 또는 이전 항 PD-L1 노출(예 대 아니요)
- 화학요법 휴약 기간(≥ 80 일, < 180 ~ ≥ 90 일, < 90 일)
- 뇌 전이의(이전 또는 현재) 존재(예 또는 아니요)
- 표준 치료(토포테칸/암루비신 vs 러비넥테딘)

(2) 통계적 방법

① 시험대상자 수 산출

계획된 등록 시험대상자는 약 490명(군당 245명)이었다. 총 345건의 OS 사례는 1회의 중간 분석 및 1회의 일차 OS 분석을 포함한 집단 축차 설계에서 양측 전체 제1종 오류 0.05를 사용한 로그 순위 검정으로 0.7의 대체 HR에서 우월성을 입증하는 91%의 검정력을 제공한다. 지수 가정 하에 SOC 의 OS 중앙값이 8.5개월이라고 가정할 때(Spigel et al, 2021), 0.7의 HR은 SOC 화학요법군에 비해 탈라타맙군의 OS 가 3.6개월 개선되었음을 나타낸다. 중간 분석은 75%(259)건의 OS 사례가 발생한 시점에 실시되었다. 중간 분석 시점에 실제 사망은 263건이었다(자료 마감일 2025년 1월 29일).

② 분석 방법

일차 유효성 평가변수, OS, 주요 이차 유효성 평가변수, PFS 및 주요 이차 PRO 평가변수에 대한 가설을 순차적으로 검정했다. OS 평가변수를 양측 전체 제1종 오류(알파) 0.05로 먼저 검정했다. OS가 유의한 경우 PFS의 주요 이차 유효성 평가변수를 검정한다. 두 가지 모두 통계적으로 유의한 경우, 주요 이차 PRO 평가변수를 Holm의 절차를 사용하여 순차적으로 검정한다. 즉, 호흡곤란(복합), 기침, 흉통에서 제18주 이후 베이스라인 대비 변화를 먼저 검정하고, 환자가 보고한 3가지 증상이 모두 유의한 경우, 신체 기능 및 전반적인 건강 상태에서 제18주 이후 베이스라인 대비 변화를 후속적으로 검정한다.

중간 분석에서 OS 검정은 O'Brien-Fleming 접근법과 함께 LAN-DeMets 알파 분배 함수를 사용하여 조정되었다. Table 5 에는 유효성 경계가 나와 있으며, OS 유효성 경계를 넘으면 OS 유효성 주장이 가능하다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 주요 선정・제외기준

(선정기준)

- 조직학적 세포학적으로 확인된 진행성 또는 재발성 소세포폐암(SCLC) 환자
- 치료이력: 백금 기반 요법 후 질병 진행 또는 재발 환자 (확장 병기(ES) 또는 제한 병기(LS) 환자, 수술 후 보조 백금-에토포시드(EP)를 받고 재발한 환자, 1차 치료로 PD-(L)1억제제 병용요법을 받은 후 실패했거나 부적합한 환자)
- 뇌전이 환자: 치료된 경우 증상이 없으며 국소 치료 완료 후 일정 기간(7~14일)이 경과하고 스테로이드/항전간제 용량이 안정적인 환자 또는 치료되지 않은 경우 증상이 없고 표준 진료 기준상 즉각적인 국소 치료나 스테로이드 투여가 필요 없는 환자 중 하나에 해당하며 임상적으로 안정적인 환자

(제외기준)

- 전신요법 횟수: 1차가 넘는 선행 전신요법을 받은 시험대상자 (EP/항-PD-[L]1 요법 후 항-PD-[L]1 유지 요법은 1차의 요법으로 간주)
- 항암 요법 휴약 기간: 이전 항암 요법 종료 후 21일 미경과자 제외 (예외: 모든 투여 관련 독성이 ≤ 1등급으로 해소된 경우, 최소 14일 경과 시 참여 가능. 단, 30일 동안 지속된 안정적 비가역적 독성은 제외)
- 방사선 요법 휴약 기간: 선행 완화적 방사선요법 종료 후 7일 미경과된 환자

(2) 인구통계

총 509명의 시험대상자가 등록, 무작위배정되고 치료 의향(ITT) 분석군에 포함되었다. 총 254명의 시험대상자가 탈라타맙 10 mg 을 투여 받도록 무작위배정되었고 255명의 시험대상자가 SOC 화학요법을 받도록 무작위 배정되었다(208명은 암루비신/토포테칸 그리고 47명은 루비넥테딘). ITT 분석군에서 유효성 평가변수가 분석된다.

전체적으로, 496명의 시험대상자(탈라타맙군 252명, SOC 화학요법군 244명)가 최소 1회 임상시험용 의약품을 투여받았고 안전성 분석군(SAS)에 포함되었다. 안전성 평가변수는 SAS에 요약되어 있다.

자료 마감일 현재, 탈라타맙군에서 183명(72.0%), SOC 화학요법군에서 225명(88.2%)이 임상시험용 의약품을 중단했는데, 가장 빈번한 원인은 질병 진행이었다(탈라타맙군 59.8% 그리고 SOC 화학요법군 62.4%).

베이스라인 인구학적 특성 및 질병 특성은 대체로 군 간에 차이가 없었다. 전체적으로, 시험대상자의 연령 중앙값은 65.0세였고(범위: 20에서 86) 69.0%가 남성이었다. 전반적으로, 백인이 57.2%로 가장 많았으며 이들 대부분은 히스패닉이나 라틴계가 아니었다. 다음으로는 아시아인이 40.1%를 차지했다.

전반적으로, 67.2%의 시험대상자가 ECOG 1 이었고 44.8%가 베이스라인에서 뇌 전이를 보였으며; 35.2%가 베이스라인에서 간 전이를 보였고; 70.7%가 이전에 PD-1 또는 PD-(L)1 억제제 요법을 받았으며 43.8%가 일차 백금 요법 이후 백금-저항성이었고 56.2%가 백금-민감성이었다.

3) 유효성 결과

표 1. 유효성 결과 요약

	Standard of Care (N = 255)	Tarlatamab (N = 254)	Treatment Difference
Overall survival (OS)			
Number of subjects who died – n (%)	152 (59.6)	111 (43.7)	
Median (months) (95% CI)[a]	8.3 (7.0, 10.2)	13.6 (11.1, NE)	

Hazard ratio (95% CI)[b]			0.599 (0.468, 0.768)
P-value (2-sided) [c]			< 0.001
Progression-free survival (PFS) per investigator			
Number of subjects with a PFS event – n (%)	205 (80.4)	191 (75.2)	
Median (months) (95% CI)[a]	3.2 (2.9, 4.2)	4.2 (3.0, 4.4)	
Hazard ratio (95% CI)[b]			0.716 (0.586, 0.875)
P-value (2-sided) [c]			< 0.001



ITT = intent to treat; [redacted]; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with observed data; OS = overall survival; [redacted] PFS = progression-free survival; [redacted] RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

The ITT analysis set includes all randomized subjects and enrolled according to randomized treatment group during randomization of the study.

[redacted]

Progression-free survival is defined as the interval from the randomization date to the earlier of progressive disease per RECIST 1.1 or death due to any cause, whichever occurs first.

Overall survival is defined as the interval from the randomization date to the event of death due to any cause. Subjects still alive is censored at the date last known to be alive. If the date last known to be alive is after the date that triggered the analysis (ie, the data cutoff date), the subject is censored at the analysis trigger date.

The randomization stratification factors includes chemotherapy-free interval (< 90 days, ≥ 90 days), and presence (previous or current) of brain metastases (yes or no).

[a] Medians are estimated using the Kaplan-Meier method and their 95% CIs are estimated using log-log transformation of KM survival estimate by Brookmeyer and Crowley (1982) method.

[b] Hazard ratios and 95% CIs are estimated using a stratified Cox proportional hazards model. A hazard ratio < 1.0 indicates better OS/PFS for tarlatamab relative to standard of care.

[c] P-value is calculated using a stratified log-rank test.

[redacted]

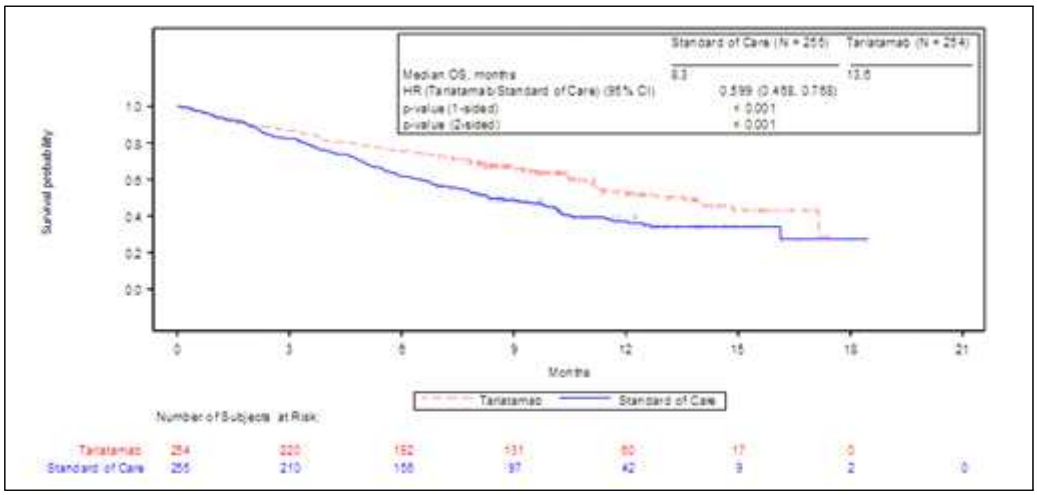
(1) OS

자료 마감일 현재, 총 263건의 사망 (탈라타맙군 111건, SOC 화학요법군 152건)이 보고되었다. OS에 대한 추적-조사 기간 중앙값은 탈라타맙군 및 SOC 화학요법군에서 각각 11.2개월 및 11.7개월이었다.

OS 중앙값은 탈라타맙군에서 13.6개월(95% CI: 11.1, 추정할 수 없음 [NE])이고 SOC 화학요법군에서 8.3개월(95% CI: 7.0, 10.2)이다(표 1).

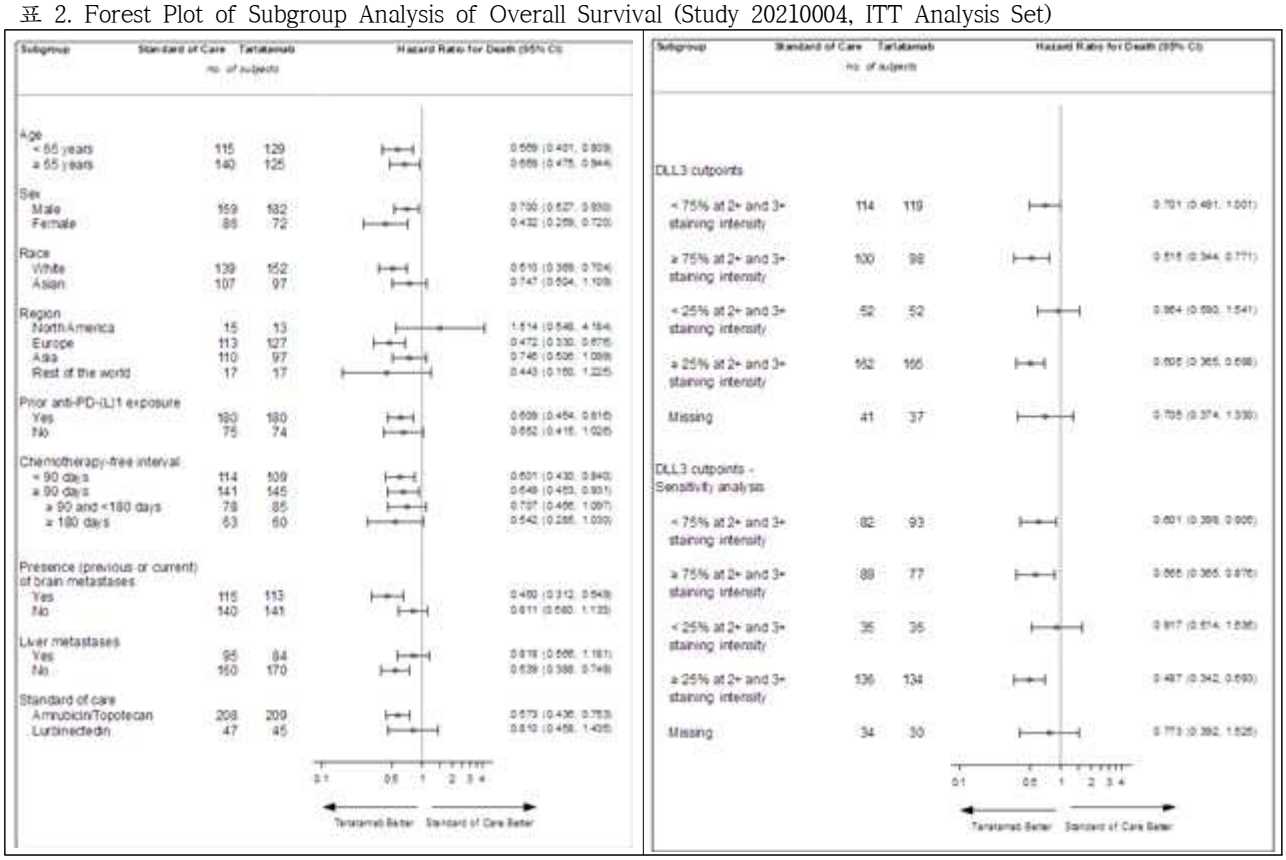
탈라타맙군 대 SOC 화학요법군의 OS에 대한 HR은 0.599(95% CI: 0.468, 0.768)이다. 층화 로그 순위 검정을 통해 산출된 OS에 대한 양측 p-값은 <0.001으로, 이는 사전에 명시된 중간 분석 유효성 경계값인 0.02를 넘어 통계학적으로 유의한 결과를 나타냈다(그림 2).

그림 2. 전체 생존에 대한 카플란-마이어 도표 (ITT 분석군)



• 하위군 분석

표 2. Forest Plot of Subgroup Analysis of Overall Survival (Study 20210004, ITT Analysis Set)



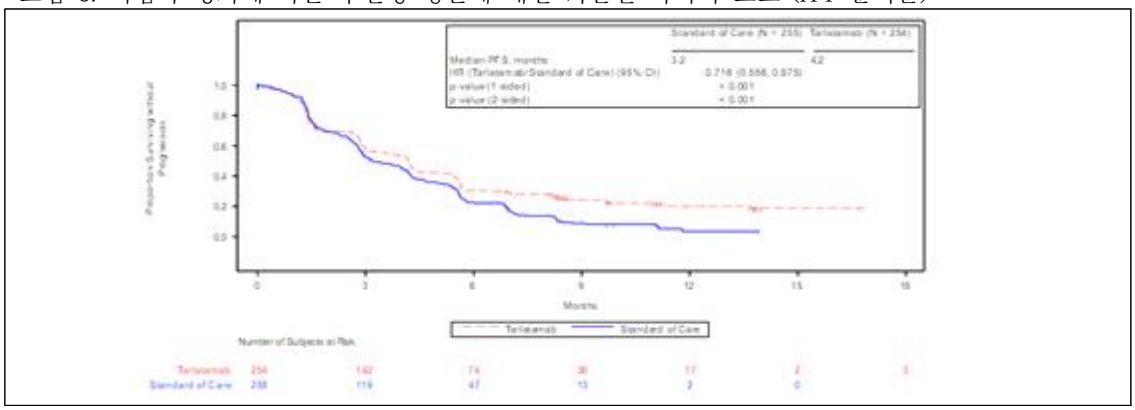
(2) PFS

시험은 PFS에 대한 이차 평가변수를 충족하였으며, 탈라타맙은 SOC 화학요법에 비해 통계학적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 PFS 개선효과를 입증했다.

자료 마감일 현재, 총 396건의 PFS사건 (탈라타맙군 191명, SOC 화학요법군 205명)이 보고되었다. PFS 중앙값은 탈라타맙군에서 4.2개월(95% CI: 3.0, 4.4)이고 SOC 화학요법군에서 3.2개월(95% CI: 2.9, 4.2) 이다(표 1). 탈라타맙군 대 SOC 화학요법군의 질병 진행에 대한 PFS의 HR은 0.716(95% CI: 0.586, 0.875)이다. 층화

로그 순위 검정에서 PFS에 대한 양측 p-값은 < 0.001 이었고, 이는 통계학적으로 유의하다(그림 3).

그림 3. 시험자 평가에 따른 무진행 생존에 대한 카플란-마이어 도표 (ITT 분석군)



(3) 환자보고결과(PRO)

① 호흡곤란(복합), 기침 및 흉통의 18주 후 베이스라인 대비 변화

베이스라인으로부터 18주 후, 탈라타맙군과 SOC 화학요법군 간의 호흡곤란(복합) 최소 제곱(LS, least squares) 평균 치료 차이는 -9.1(95% CI: -12.6, -5.6; p < 0.001)이었다. 이는 SOC 화학요법 대비 탈라타맙에 유리한 통계적으로 유의한 개선을 나타낸다.

② 18주 후 신체 기능 및 전반적 건강 상태의 베이스라인 대비 변화

계층 검정 전략으로 인해 신체 기능(평균 차이 10.4, 95% CI: 6.0, 14.7)과 전반적 건강 상태(평균 차이 8.9, 95% CI: 5.0, 12.8)는 공식적으로 검정되지 않았지만, 탈라타맙에 유리한 경향이 있었다.

(4) 기타 이차평가변수

① ORR

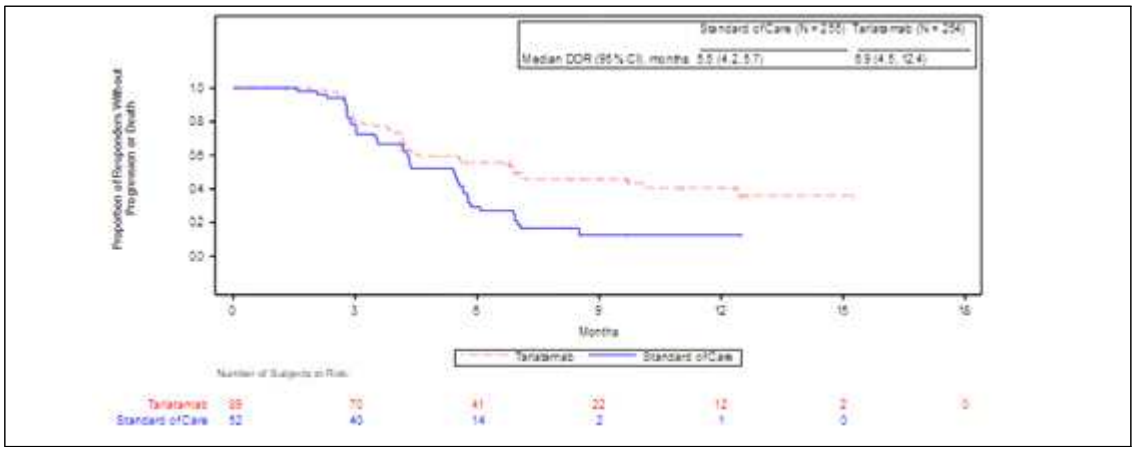
탈라타맙군에 89명의 반응자(완전반응[CR] 3명, 부분 반응 [PR] 86명) 대 SOC 화학요법군에 52명(CR 없음, PR 52명)이 있었다. ORR 은 탈라타맙군 35.0%(95% CI: 29.2, 41.3) 대 SOC 화학요법군 20.4% (95% CI: 15.6, 25.9)였다(오즈비[odds ratio]: 2.128; 95% CI: 1.425, 3.178).

② DOR

DOR 중앙값은 탈라타맙군에서 6.9개월(95% CI: 4.5, 12.4) 대 SOC 화학요법군에서 5.5개월(95% CI: 4.2, 5.7)이었다(그림 4).

카플란-마이어 12개월 반응 기간은 SOC 화학요법군의 12.5%와 비교하여 탈라타맙군에서 40.6%이었다.

그림 4. 시험자 평가에 따른 확인된 반응자의 반응 기간에 대한 카플란-마이어 도표 (ITT분석군)



4) 안전성 결과

(1) 노출정도

시험대상자는 탈라라맙을 중앙값 18.21주(범위: 0.1, 74.6) 동안 투여받았으며, SOC 화학요법은 중앙값 10.86주(범위:0.1, 64.0) 동안 투여되었다. 이는 각각 중앙값 5.0 주기(범위: 1, 19) 및 4.0 주기(범위: 1, 21)에 해당한다. 전반적으로, 탈라타맙군에서 41.3%의 시험대상자 그리고 SOC 화학요법군에서 18.9%가 ≥6 개월의 치료를 받았다.

탈라타맙군 8명(3.2%), SOC 화학요법군 81명 (33.2%)이 용량을 변경했고, 가장 빈번한 이유는 이상사례였다(탈라타맙군 1.2%, SOC 화학요법군 30.3%). 탈라타맙군 77명(30.6%). SOC 화학요법군 93명(38.1%)이 투여를 보류했는데 가장 빈번한 이유는 이상사례 (탈라타맙군, 13.1% 그리고 SOC 화학요법군, 17.2%)였고 기타 이유 (탈라타맙군 13.5%, SOC 화학요법군 20.9%)가 뒤따랐다.

(2) 이상사례

탈라타맙군에서 총 249명(98.8%), SOC 화학요법군에서 243명(99.6%)이 치료 후 발생한 이상사례를 보였다(탈라타맙군 235명 [93.3%], SOC 화학요법군 223명 [91.4%]이 시험자에 의해 치료와 관련된 것으로 간주된 이상사례를 보였다)(표 3).

표 3. 안전성 결과 요약

	Standard of Care (N = 244)	Tarlatamab (N = 252)
All TEAE	243(99.6)	249 (98.8)
Grade ≥ 3	195 (79.9)	136 (54.0)
Serious	125 (51.2)	129 (51.2)
Leading to discontinuation of IP	30 (12.3)	13 (5.2)
Fatal	21 (8.6)	20 (7.9)
All treatment-related TEAE	223 (91.4)	235 (93.3)
Grade ≥ 3	152 (62.3)	67 (26.6)
Serious	75 (30.7)	70 (27.8)
Leading to discontinuation of IP	15 (6.1)	7 (2.8)
Fatal	4 (1.6)	1 (0.4)
Cytokine Release Syndrome [a]	3 (1.2)[b]	142 (56.3)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	3 (1.2)
Serious	1 (0.4)	43 (17.1)
Leading to discontinuation of IP	0 (0.0)	1 (0.4)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)

ICANS [a]	2 (0.8)[b]	15 (6.0)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	1 (0.4)
Serious	0 (0.0)	9 (3.6)
Leading to discontinuation of IP	0 (0.0)	1 (0.4)
Fatal	0 (0.0)	1 (0.4)
Neurological Events [a]	86 (35.2)	140 (55.6)
Grade ≥ 3	14 (5.7)	9 (3.6)
Serious	10 (4.1)	16 (6.3)
Leading to discontinuation of IP	4 (1.6)	3 (1.2)
Fatal	0 (0.0)	1 (0.4)
Neutropenia [a]	124 (50.8)	52 (20.6)
Grade ≥ 3	96 (39.3)	30 (11.9)
Serious	32 (13.1)	7 (2.8)
Leading to discontinuation of IP	2 (0.8)	0 (0.0)
Fatal	1 (0.4)	0 (0.0)
Hypersensitivity [a]	28 (11.5)	36 (14.3)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	1 (0.4)
Serious	0 (0.0)	2 (0.8)
Leading to discontinuation of IP	0 (0.0)	2 (0.8)
Fatal	0 (0.0)	1 (0.4)[c]

AMQ = Amgen MedDRA Query; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome;

SMQ = Standardized MedDRA Query; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event; Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.

[a] Cytokine Release Syndrome based on AMQ narrow search, which includes Cytokine abnormal, Cytokine release syndrome, Cytokine storm, Cytokine test. ICANS includes the preferred term of ICANS. Neutropenia based on AMQ narrow search. Neurological events are identified using at least one of the criteria - 1) Nervous System Disorders (SOC), and 2) Psychiatric Disorders (SOC). Hypersensitivity is combined preferred term based on hypersensitivity SMQ narrow and anaphylactic reactions SMQ narrow search.

[b] These ICANS and CRS events occurred during the safety follow-up period and after subjects began receiving treatment post-trial.

[c] One Grade 5 event of "circulatory collapse" was captured under hypersensitivity SMQ; investigator considered the event unrelated to IP and considered the death event more likely to be a cardiovascular event (eg, stroke).

(3) 흔하게 발생한 이상사례

전반적으로, 탈라타맙군에서 249명(98.8%), SOC 화학요법군에서 243명(99.6%)이 치료 후 발생한 이상사례를 보였다. 가장 흔한 치료 후 발생한 이상사례(탈라타맙군 또는 SOC 화학요법군에서 > 20%의 시험대상자에서 발생[탈라타맙 대 SOC 화학요법])는 빈혈(31.0% 대 63.9%), 피로(28.6% 대 30.3%), CRS(56.3% 대 1.2%), 식욕 감소(35.3% 대 22.1%), 오심(24.2% 대 32.0%), 변비(28.6% 대 22.1%), 호중구 감소증(10.7% 대 31.1%), 발열(27.4% 대 11.1%), 백혈구 감소증(9.5% 대 22.1%), 혈소판 감소증(5.6% 대 25.4%) 및 이상미각(24.2% 대 1.6%)이었다.

(4) 3, 4등급 이상사례

탈라타맙군에서 총 136명(54.0%), SOC 화학요법군에서 195명(79.9%)이 Grade ≥ 3 의 이상사례를 보였다; 탈라타맙군 67명(26.6%), SOC 화학요법군 152명(62.3%)이 임상시험용 의약품과 관련된 것으로 간주되었다.

탈라타맙군에서 가장 흔한 Grade ≥ 3 이상사례는(탈라타맙 또는 SOC 화학요법군에서 ≥ 5%의 시험대상자에서 발생 [탈라타맙 대 SOC 화학요법])(3.6% 대 7.0%), 빈혈(4.4% 대 28.7), 호중구 감소증(6.0% 대 23.4%), 폐렴(5.6% 대 8.2%), 저나트륨혈증(4.8% 대 5.3%), 빈혈(4.4% 대 28.7%), 호중구 수치 감소(4.0% 대 11.5%), 발열성 호중구 감소증(2.0% 대 11.5%), 백혈구 감소증(1.6% 대 13.9%), 및 혈소판 감소증(0.8% 대 11.5%)이었다.

어느 한 군에서 ≥ 5%의 시험대상자에서 발생하고 시험자에 의해 치료와 관련된 것으로 평가된 치료 후 발생한 Grade ≥ 3 의 이상사례(탈라타맙 대 SOC 화학요법)는 호중구 감소증(4.4% 대 22.1%), 림프구 감소증(3.6% 대 1.2%), 빈혈(2.0% 대 29.9%), 백혈구 감소증(1.2% 대 13.5%), 혈소판 감소증(0.4% 대 11.5%), 발열성 호중구 감소증(0.0% 대 11.5%), 피로(2.4% 대 6.6%), 무력증(1.2% 대 2.0%), 폐렴(0.4% 대 3.7%), 림프구 수치 증가(2.8% 대 2.9%), 호중구 수치 감소(2.4% 대 11.1%) 및 저나트륨혈증(2.4% 대 0.4%)을 포함했다.

(5) 사망

치명적 이상사례는 탈라타맙군 시험대상자 20명(7.9%)과 SOC 화학요법군 시험대상자 21명(8.6%)에서 보고되었다. 탈라타맙에 대해 가장 빈번하게 보고된 치명적 이상사례(어느 한 군에서 시험대상자 >1%)는 다음과 같다: 폐렴(4명, 1.6%) 및 심호흡정지(3명, 1.2%); SOC 화학요법의 경우 다음을 포함한다: 폐렴(6명, 2.5%), 심정지(3명, 1.2%).

투여 관련 치명적 이상사례는 탈라타맙군 시험대상자 1명(0.4%)과 SOC 화학요법군 시험대상자 4명(1.6%)에서 보고되었다. 투여 관련 이상사례는 탈라타맙 군에서 ICANS(시험대상자 1명, 0.4%)였으며 SOC 화학요법군에서 전반적 신체 건강 악화, 폐렴, 호흡기 감염 및 종양 용해 증후군(각각 시험대상자 1명, 0.4%)이었다).

(6) 특별 관심대상 이상사례

① 사이토카인 방출 증후군(CRS)

탈라타맙군에서 CRS 발생률(56.3%, 142명)이 SOC 화학요법군(1.2%, 3명)보다 현저히 높았으며, ≥2등급 중증 CRS도 탈라타맙군 13.9%(35명)로 SOC군 0.4%(1명)보다 많이 보고되었다. 6~8시간 외래 모니터링시 모든 등급의 CRS 발생률과 중대한 사례가 각 37.2%, 7.0%, 48시간 모니터링 기준 각 59.8%, 18.7%로 관찰되었다. 탈라타맙 중단을 초래한 사례는 없었다. 치명적 CRS 사례는 두 군 모두에서 보고되지 않았으며, 결과는 기존 탈라타맙의 CRS 프로파일과 일치하였다.

② ICANS

탈라타맙 투여 후 3등급 이상 ICANS 사례는 2.7%, 4등급 이상 ICANS 및 관련 신경학적 사례는 0.5%로 관찰되었으며 1명의 시험대상자에서 ICANS 및 발작 사례가 있었지만 의학적 검토결과 교란에 의한 것으로 확인하였다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- **OS 및 PFS 개선**: 시험 20210004에서 백금 기반 화학요법 중 또는 이후에 질병이 진행된 SCLC 환자 치료에 있어 탈라타맙은 SOC 화학요법 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 OS 유익성을 나타냈으며(OS 중앙값 13.6개월 vs 8.3개월, HR=0.599[95% CI: 0.468, 0.768], p-값 < 0.001), 사망 위험은 40.1% 감소했다. 탈라타맙 투여 시 SOC 화학요법 대비 주요 이차 평가변수 PFS에 대한 통계적으로 유의한 유익성(PFS 중앙값 4.2개월 vs 3.2개월, HR=0.716([95% CI: 0.586, 0.875], p-값 < 0.001)도 검증되었으며, 그 결과 질병 진행 또는 사망 위험이 28.4% 감소했다. 하위군 분석은 대체로 탈라타맙에 유리한 일차 분석과 일치했다.
- **환자 보고 결과(PRO)의 유의한 개선**: 탈라타맙은 SOC 화학요법 대비 환자 보고 결과를 개선했는데, 베이스라인 대비 18주 후 호흡곤란 및 기침에서 유의한 개선이 관찰되었다:

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

전체적으로 핵심 임상시험의 안전성 자료 평가에 기반하여 탈라타맙에 대한 새로운 안전 위해성은 확인되지 않았다.

- **사이토카인 방출 증후군(CRS)**

- 시험 전반에 걸쳐 CRS 사례가 탈라타맙 10 mg 용량을 투여받은 대상자의 56.7%에서 보고되었다. 대부분 낮은 등급이었고 치명적 사례는 보고되지 않았다. CRS 사례는 거의 전적으로 처음 2회의 탈라타맙 주입 후에 발생하며, 제1주기 15일 이후에 보고된 2등급 이상의 사례는 13.9%였다. 6~8시간 모니터링과 48시간 모니터링의 종합적인 분석 결과, 모니터링 기간은 중재까지 걸린 시간 및 해결까지 걸린 시간을 포함하여 CRS 사례의 발생률, 중증도, 중대성 또는 결과에 영향을 미치지 않는 것으로 보이며 단계적 투여, 병용 약물(예: 주입 전 덱사메타손 및 주입 후 IV 수액) 사용과 경구 해열제, 코르티코스테로이드, 산소 보충 등을 통한 증상 치료를 통해 관리 가능했다.

- **면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군(ICANS)**

- 시험 전반에 걸쳐 ICANS 및 관련 신경학적 사례가 탈라타맙 10 mg 용량을 투여받은 대상자의 10.3%에서 보고되었으며 2등급 및 3등급 이상은 각 8.8, 2.7%에서 발생했고 치료 중단이나 투여 일시 중지는 거의 필요하지 않았다. 이 위해성은 탈라타맙 주입 후 ICANS의 징후와 증상에 대한 환자 모니터링, 증상 관리를 위한 코르티코스테로이드 투여, 사례의 중증도에 따른 일시 중지 또는 중단을 통해 적절히 완화될 수 있다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

이 약은 백금-기반 화학요법 중 또는 이후 질병이 진행된 재발 또는 불응성 확장병기 소세포폐암(ES-SCLC) 성인 환자의 치료에 대한 임상적 유익성을 입증하였다.
제출 임상시험은 신청 적응증에 대한 환자를 대상으로 OS를 1차 유효성 평가 변수로, PFS를 2차

평가변수로 평가하였으며, 대상 환자에서 임상적 유익성을 확인하였음. 안전성 측면에서 가장 흔하게 발생한 이상사례는 빈혈(31.0%)과 피로(28.6%), CRS(56.3%) 등이며, 사망으로 이어진 이상사례는 이 약 투여군에서 7.9% 발생하였으며 폐렴(1.6%), 심호흡정지(1.2%)에 의한 것이었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해외허가 현황

	미국 (25.11.19.)	유럽 (26.05.29.)
최초허가	2024.05.16.	2026.05.29.
신청 적응증 허가	2025.11.19.	2026.05.29.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 젭젤카주(러비넥테딘)과의 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	암젠코리아유한회사	**허가일**	2025.05.30.
제품명	1) 임델트라주1mg(탈라타맙) 2) 임델트라주10mg(탈라타맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v7.0
주성분 및 함량	1) 1바이알 (29.24 밀리그램) 중 탈라타맙 1 밀리그램 2) 1바이알 (185.4 밀리그램) 중 탈라타맙 10 밀리그램		
효능·효과	백금-기반 화학요법 중 또는 이후 질병이 진행된 재발 또는 불응성 확장병기 소세포폐암(extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치
1. 중요한 규명된 위해성		
사이토카인 방출 증후군	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 안전사용보장조치 - 환자카드 - 전문가용 설명자료
면역 효과 세포 관련 신경독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경독성		
2. 중요한 잠재적 위해성		
간독성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 안전사용보장조치
혈구감소증		
감염		
3. 중요한 부족정보		
장기 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동	-
임산부 또는 수유부에서의 사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서 - 안전사용보장조치
CYP450 억제로 인한 약물 상호 작용		

※ 경고 항 : 사이토카인 방출 증후군(CRS), ICANS를 포함한 신경독성