의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025.04.29.</td><td>접수번호</td><td>20250075789</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국아스텔라스제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">빌로이주300밀리그램(졸베툭시맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">졸베툭시맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액용동결건조분말주사제
1 바이알(1421.19 밀리그램) 졸베툭시맙 300 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026.02.27.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">- 미국 : 2024.10.18. (100mg) / 2025.03.24. (300mg 추가)
- 유럽 : 2024.09.19. (100mg) / 2025.02.13. (300mg 추가)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 전설희 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장
(기시) 강소영 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장
(RMP) 김성민 주무관, 성윤선 사무관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>최유정 심사원, 성윤선 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

CLDN18.2(Claudin 18.2) 양성, HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein) 음성의 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성인 위선암 또는 위식도 접합부 선암 환자에 대한 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법

○ 용법·용량

용량 환자 선정 이 약을 CLDN18.2 양성(CLDN18 면역조직화학 염색 시 75% 이상의 종양 세포가 중등도 내지 강한 막성 염색강도를 보인 경우로 정의됨), HER2 음성의 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성인 위선암 또는 위식도 접합부 선암 환자에게 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 투여할 때, 환자 종양의 CLDN18.2 양성 진단은 식약처에서 승인한 동반 진단 의료기기를 이용하여 평가한다(‘전문가를 위한 정보’ 항 참조). 투여 전 이 약을 투여하기 전에 환자가 오심 및/또는 구토를 경험하고 있는 경우, 첫 번째 주입 전에 증상이 1등급 이하로 해소되어야 한다. 권장 예비투약 매번 이 약을 주입하기 전에, 오심 및 구토를 예방하기 위해 항구토제를 조합하여(예: NK-1 수용체 차단제 및/또는 5-HT3 수용체 차단제 및 필요에 따라 기타 약물) 환자에게 예비투약한다(‘경고’ 항 참조). • 정맥주사용 항구토제 예비투약은 치료 전에 시작해야 하며 또는 • 경구용 항구토제 예비투약은 치료 최소 30분 전에 시작해야 한다. 권장 용량

표 1. 체표면적에 따른 권장 용량

단회 부하 용량	유지 용량	치료 기간
800 mg/m^{2}정맥내, 제1주기, 제1일[a] 이 약을 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 투여한다 (‘전문가를 위한 정보’ 항 참조).[b]	3주마다 600 mg/m^{2}정맥내 또는 2주마다 400 mg/m^{2}정맥내 이 약을 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 투여한다 (‘전문가를 위한 정보’ 항 참조).[b]	질병 진행 또는 허용할 수 없는 수준의 독성이 나타날 때까지.

a. 이 약의 주기 기간은 해당 기본 화학요법에 따라 결정된다(‘전문가를 위한 정보’ 항 참조).

b. 화학요법 투여 정보에 관해서는 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 처방 정보를 참조한다.

용량 조절

이 약에 대한 용량 감량은 권장되지 않는다. 이 약에 대한 약물이상반응은 표 2에 제시된 바와 같이 주입 속도 감소, 일시중지 및/또는 중단으로 관리한다.

표 2. 용량 조절

약물이상반응	중증도[a]	용량 조절
과민반응 (‘경고’ 항 참조)	아나필락시스 반응, 의심되는 아나필락시스, 3등급 또는 4등급	주입을 즉시 중지하고 영구 중단한다.
	2등급	• 1등급 이하로 개선될 때까지 주입을 일시중지한 후, 남은 주입은 감소된 주입 속도로 재개한다. • 다음 주입 시 예비투약을 실시하고 표 3의 주입 속도에 따라 투여한다.
주입 관련 반응 (‘경고’ 항 참조)	3등급 또는 4등급	주입을 즉시 중지하고 영구 중단한다.
	2등급	• 1등급 이하로 개선될 때까지 주입을 일시중지한 후, 남은 주입은 감소된 주입 속도로 재개한다. • 다음 주입 시 예비투약을 실시하고 표 3의 주입 속도에 따라 투여한다.
오심 (‘경고’ 항 참조)	2등급 또는 3등급	• 1등급 이하로 개선될 때까지 주입을 일시중지한 후, 남은 주입은 감소된 주입 속도로 재개한다

		• 다음 주입 시 표 3의 주입 속도에 따라 투여한다.
구토 (‘경고’ 항 참조)	4등급	영구 중단한다.
	2등급 또는 3등급	• 1등급 이하로 개선될 때까지 주입을 일시중지한 후, 남은 주입은 감소된 주입 속도로 재개한다. • 다음 주입 시 표 3의 주입 속도에 따라 투여한다.

a. 독성은 미국 국립암연구소 이상사례 공통용어기준 버전 4.03(NCI-CTCAE v4.03)에 따라 등급이 분류되었으며, 1등급은 경증, 2등급은 중등증, 3등급은 중증, 4등급은 생명을 위협하는 독성이다.

투여 방법

이 약은 정맥내 사용한다. 이 약의 권장 용량은 최소 2시간 동안 정맥내 주입으로 투여한다. 이 약을 급속 정맥 주입 또는 정맥 단회 주사(IV push 또는 bolus injection) 방식으로 투여해서는 안 된다.

이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법을 같은 날에 투여하는 경우, 이 약을 먼저 투여해야 한다.

잠재적 약물이상반응을 최소화하기 위해, 각 주입 시 최초 계산된 전체 주입 속도보다 느린 속도로 시작하고, 주입 과정 중에 내약성에 따라 점차 증가시키는 것이 권장된다 (표 3 참조).

권장되는 실온 보관 시간(주입 용액 조제가 끝난 후 12시간) 보다 주입 시간이 초과되는 경우, 주입용 백을 폐기하고 새로운 주입용 백을 준비하여 주입을 계속해야 한다(‘적용상의 주의’ 항 참조).

표 3. 각 주입에 권장되는 주입 속도

이 약의 용량		주입 속도	
		첫 30~60분	이후 주입 속도[b]
단회 부하 용량 (제1주기, 제1일)[a]	800 mg/m^2	100 mg/m^2/hr	200~400 mg/m^2/hr
유지 용량	3주마다 600 mg/m^2 또는 2주마다 400 mg/m^2	75 mg/m^2/hr 또는 50 mg/m^2/hr	150~300 mg/m^2/hr 또는 100~200 mg/m^2/hr

a. 이 약의 주기 기간은 해당 기본 화학요법에 따라 결정된다(‘전문가를 위한 정보’ 항 참조).

b. 30~60분 후 약물이상반응이 없으면, 내약성에 따라 주입 속도를 증가시킬 수 있다.

투여 전 의약품 재구성 및 희석에 대한 지침은 ‘적용상의 주의’ 항을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 과민반응

임상시험 중 이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법을 투여받은 환자에서 발생한 과민반응은 아나필락시스 반응 또는 약물 과민성을 특징으로 했다(‘이상사례’ 항 참조).

이 약을 주입하는 동안과 주입한 후(최소 2시간, 임상적으로 필요한 경우 더 긴 시간) 아나필락시스를 강력히 암시하는 증상과 징후(예를 들어, 두드러기, 반복적 기침, 천명, 말할 때 인후 긴장/음성 변화)와 함께 과민반응에 대해 환자를 모니터링한다.

아나필락시스 반응이 발생하는 경우, 이 약의 투여를 즉시 영구 중단하고 적절한 의학적 치료를 제공해야 한다.

3등급 또는 4등급 과민반응 또는 아나필락시스의 특징을 동반하는 과민반응이 발생하는 경우, 이 약의 투여를 즉시 영구 중단하고 반응의 유형에 따라 적절한 의학적 치료를 제공해야 한다.

2등급 과민반응의 경우, 1등급 이하로 개선될 때까지 이 약의 주입을 일시중지한 후, 남은 주입은 감소된 주입 속도로 주입을 재개한다. 다음 주입 시 환자에게 항히스타민제를 예비투약하고, 표 3의 주입 속도에 따라 투여하고, 과민반응의 증상과 징후에 대해 환자를 면밀히 모니터링한다. 내약성에 따라 주입 속도를 점차 증가시킬 수 있다(‘용법・용량’ 항 참조).

2) 주입 관련 반응

이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법을 이용한 임상시험에서 주입 관련 반응(Infusion-related reaction, IRR)이 발생했다(‘이상사례’ 항 참조).

오심, 구토, 복통, 타액 과다 분비, 발열, 흉부 불편감, 오한, 등허리 통증, 기침, 고혈압을 포함한 주입 관련 반응의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 이러한 징후와 증상은 주입 일시중지 시 대개 회복된다.

3등급 또는 4등급 주입 관련 반응의 경우, 이 약의 투여를 즉시 영구 중단하고 적절한 의학적 치료를 제공해야 한다.

2등급 주입 관련 반응의 경우, 1등급 이하로 개선될 때까지 이 약의 주입을 일시중지한 후, 남은 주입은 감소된 주입 속도로 주입을 재개한다. 다음 주입 시 환자에게 항히스타민제를 예비투약하고, 표 3의 주입 속도에 따라 투여하고, 주입 관련 반응의 증상과 징후에 대해 환자를 면밀히 모니터링한다. 내약성에 따라 주입 속도를 점차 증가시킬 수 있다(‘용법・용량’ 항 참조).

3) 오심 및 구토
임상시험 중 이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법에서 가장 빈번히 관찰된 위장관 약물이상반응은 오심 및 구토였다(‘이상사례’ 항 참조).
오심 및 구토는 투여 첫 주기 동안 더 흔히 발생했고, 후속 투여 주기에 발생률이 감소했다.
오심 및 구토를 예방하기 위해, 매번 이 약을 주입하기 전에 항구토제 병용 예비투약이 권장된다(‘용법·용량’ 항 참조).
주입 동안과 주입 후 환자를 모니터링하고 임상적 필요에 따라 항구토제 또는 수액 보충을 비롯한 표준 치료를 이용하여 관리해야 한다.
4등급 구토의 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
2등급 또는 3등급 오심 또는 구토의 경우, 1등급 이하로 개선될 때까지 이 약의 주입을 일시중지한 후, 남은 주입은 감소된 주입 속도로 재개한다. 다음 주입 시 표 3의 주입 속도에 따라 투여하고, 오심 또는 구토의 증상과 징후에 대해 환자를 면밀히 모니터링한다. 내약성에 따라 주입 속도를 점차 증가시킬 수 있다(‘용법·용량’ 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
졸베툭시맙 또는 이 약의 다른 구성성분에 과민반응을 나타내는 환자

3. 이상사례
1) 졸베툭시맙의 안전성은 2건의 제2상 시험(FAST, ILUSTRO)와 2건의 제3상 시험(SPOTLIGHT, GLOW)의 통합 안전성 집단에서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 최소 1회 용량의 졸베툭시맙 800 mg/m^2 부하 용량 투여 후 유지 용량 600 mg/m^2를 3주마다 투여받은 631명의 환자를 대상으로 평가되었다. 졸베툭시맙 노출 기간 중앙값은 174일(범위: 1~1791일)이었다.

중대한 이상사례는 졸베툭시맙 및/또는 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법을 투여받은 환자의 45%에서 발생했다. 가장 흔한 중대한 약물이상반응(≥2%)은 구토(6.8%) 및 오심(4.9%)이었다. 37%의 환자가 이상사례로 인해 졸베툭시맙 및/또는 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법을 영구 중단했으며, 투여 중단을 초래한 가장 흔한 약물이상반응(≥2%)은 구토(5.4%) 및 오심(4.3%)이었다.

졸베툭시맙 및/또는 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 투여 일시중지를 초래한 이상사례는 73%의 환자에서 발생했으며, 투여 일시중지를 초래한 가장 흔한 약물이상반응(≥2%)은 구토(29.3%), 오심(28.4%) 및 식욕 감소 (3.6%)이었다.

졸베툭시맙 및/또는 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 주입의 투여 속도 감소를 초래한 가장 흔한 약물이상반응(≥2%)은 오심(9.7%) 및 구토(7.8%)였다.

2) 임상시험에서 관찰된 약물이상반응이 표 4에 빈도 범주별로 제시되어 있다. 빈도는 다음 기준에 따라 정의하였다: 매우 흔하게(10% 이상); 흔하게(1% 이상 10% 미만); 흔하지 않게(0.1%이상 1% 미만); 드물게(0.01% 이상 0.1% 미만); 매우 드물게(0.01% 미만); 알려지지 않음(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음). 각 빈도 그룹 내에서 약물이상반응은 중대성이 감소하는 순서대로 제시하였다.

표 4. 약물이상반응

면역계 장애	
흔하게	약물 과민성
흔하지 않게	아나필락시스 반응
대사 및 영양 장애	
매우 흔하게	저알부민혈증, 식욕 감소
위장관 장애	
매우 흔하게	구토, 오심
흔하게	타액 과다 분비
일반 장애 및 투여 부위 상태	
매우 흔하게	말초 부종
손상, 중독, 시술 합병증	
흔하게	주입 관련 반응

3) 특정 약물이상반응

(1) 과민반응

통합 안전성 분석에서, 모든 등급의 아나필락시스 반응 또는 약물 과민증은 위약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법군[0.8% (5/611), 1.6% (10/611)]에 비해 이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법군[0.5% (3/631), 1.6% (10/631)]에서 덜 빈번하게 발생했다. 중증(3등급) 아나필락시스 반응 또는 약물 과민증은 위약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법군[0.3% (2/611), 0.2% (1/611)]과 비교해 이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법 군[0.5% (3/631), 0.2% (1/631)]에서 유사한 빈도로 발생했다. 이 약 및/또는 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법을 투여했을 때 아나필락시스 반응 또는 약물 과민증이 시작되기까지 걸린 시간의 중앙값은 각각 22일 또는 113일이었다.

3명(0.5%)의 환자가 아나필락시스 반응으로 인해 이 약 및/또는 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법의 투여를 영구 중단했다. 6명(1.0%)의 환자가 약물 과민증으로 인해 이 약 및/또는 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법의 투여를 일시중지 했다. 1명(0.2%)의 환자가 약물 과민증으로 인해 이 약 및/또는 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법의 주입 속도를 줄였다.

(2) 주입 관련 반응
통합 안전성 분석에서, 모든 등급의 주입 관련 반응 발생률은 이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법군에서 3.2% (20/631)였고 위약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법군에서 1.1% (7/611)였다. 중증 (3등급) 주입 관련 반응은 위약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법군[0% (0/611)]과 비교하여 이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법군[0.5% (3/631)]에서 빈번하게 발생했다. 이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법을 병용했을 때 주입 관련 반응이 시작되기까지 걸린 시간의 중앙값은 22일이었다.
주입 관련 반응은 4명 (0.6%)에서 이 약 및/또는 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 투여의 영구 중단, 10명 (1.6%)에서 이 약 투여의 일시중지를 초래했다. 2명 (0.3%)의 환자가 주입 관련 반응으로 인해 이 약 및/또는 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법의 주입 속도를 줄였다.
(3) 오심 및 구토
통합 안전성 분석에서, 모든 등급의 오심 또는 구토는 위약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법군[58.9% (360/611), 36.8% (225/611)]에 비해 이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법군[77.2% (487/631), 66.9% (422/631)]에서 빈번하게 발생했다. 중증 (3등급) 오심 또는 구토는 이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법군 및 위약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법군에서 다음과 같은 빈도로 발생했다: 오심(11.6%; 73/631 및 4.7%; 29/611) 또는 구토(13.6%; 86/631 및 4.7%; 29/611). 이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법을 병용했을 때 오심 또는 구토가 시작되기까지 걸린 시간의 중앙값은 각각 1일 또는 1일이었다.

오심은 27명(4.3%)에서 이 약 및/또는 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 투여의 영구 중단, 179명(28.4%)에서 일시중지를 초래했다. 구토는 34명(5.4%)에서 이 약 및/또는 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 투여의 영구 중단, 185명(29.3%)에서 일시중지를 초래했다. 61명(9.7%)이 오심으로 인해, 49명(7.8%)이 구토로 인해 이 약 및/또는 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법의 주입 속도를 줄였다.

4. 일반적 주의
1) 운전 및 기계 조작에 미치는 영향
이 약이 운전 또는 기계 조작에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다.

5. 상호작용

졸베툭시맙은 사이토카인 조절제가 아니며 그 작용기전이 사이토크롬 P450 또는 약물 수송체에 미치는 영향은 알려져 있지 않으므로, 시험관 내 또는 생체 내 약물-약물 상호작용 시험 또는 수송체 시험은 수행되지 않았다.
졸베툭시맙과 mFOLFOX6 의 병용 투여는 졸베툭시맙, 옥살리플라틴 또는 5-플루오로우라실(5-FU) 약물 노출에 임상적으로 의미 있는 변화를 보이지 않았다. 따라서 졸베툭시맙 및 mFOLFOX6를 병용할 때 용량 조절은 필요하지 않다.
이러한 결과는 옥살리플라틴 및 카페시타빈(5-FU 전구약물)을 함유하는 CAPOX 에도 적용될 것으로 예상되므로, 졸베툭시맙 및 CAPOX 를 병용할 때 용량 조절은 필요하지 않다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 임신한 마우스에게 기관 형성 기간 동안 이 약을 정맥내 투여한 동물 생식 및 발생 시험에서 유해한 영향이 관찰되지 않았다. AUC 기준으로, 이 시험에서 투여된 용량은 권장 치료 용량 600 mg/m^{2}에서의 사람 노출보다 약 1.8배 높았다('전문가를 위한 정보' 항 참조). 이 약은 유익성이 잠재적 위해성을 상회하는 경우에만 임부에게 투여해야 한다.

2) 수유부

모유 내 이 약의 유무, 모유 수유중인 아이나 모유 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 항체를 포함하여 많은 약물이 사람의 모유로 분비되고 모유 수유중인 아이에게 중대한 약물이상반응이 발생할 가능성이 있기 때문에, 이 약의 치료기간 중 모유 수유는 권장되지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 제한된 수의 중증 신장애 환자에서만 평가되었다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 제한된 수의 중등증 간

장애 환자에서만 평가되었고 중증 간장애 환자에서 평가되지 않았다.

11. 과량 투여시의 처치

과량투여가 발생하는 경우, 약물이상반응에 대해 환자를 면밀히 모니터링해야 하며 적절한 지지요법을 시행해야 한다.

12. 적용상의 주의

조제 및 투여 지침

단회 용량 바이알 재구성

1) 항암제의 올바른 취급 및 폐기를 위한 절차를 따른다.

2) 투약액의 재구성 및 희석 시 적절한 무균 기법을 사용한다.

3) 환자의 체표면적을 기준으로 권장 용량을 계산하여 필요한 바이알 수를 결정한다.

4) 다음과 같이 각 바이알을 재구성한다. 가능하면 바이알 벽을 따라 멸균 주사용수가 흘러 들어가게 하고 동결건조 분말에 직접 가하지 않는다.

가. 100mg 바이알: 멸균 주사용수 5.0 mL를 천천히 가하여, 졸베툭시맙 20 mg/mL 가 되도록 한다.

나. 300mg 바이알: 멸균 주사용수 15.0mL를 천천히 가하여, 졸베툭시맙 20 mg/mL 가 되도록 한다.

5) 약물이 완전히 용해될 때까지 바이알을 천천히 돌려가며 섞는다. 재구성된 바이알을 정치시킨다. 거품이 사라질 때까지 용액을 육안 점검한다. 바이알을 흔들면 안 된다.

6) 용액을 육안으로 검사하여 이물 및 변색 여부를 확인한다. 재구성 용액은 무색 내지 미황색이고 투명하거나 약간의 유백색을 띄며 눈에 보이는 입자가 없어야 한다. 육안 검사에서 이물이나 변색이 확인된 용액의 바이알은 폐기한다.

7) 계산된 용량에 따라 바이알의 재구성 용액을 취하여 즉시 주입용 백에 넣어야 한다. 이 제품은 보존제를 함유하지 않는다. 즉시 사용하지 않을 경우, 권장 보관 시간이 지난 재구성 용액이 담긴 미사용 바이알은 폐기한다. 재구성된 바이알은 실온에서 최대 6시간 동안 보관할 수 있다. 냉동하면 안 된다. 햇빛에 직접 노출되면 안 된다.

주입용 백에서 희석

8) 바이알로부터 재구성 용액을 계산된 용량만큼 취하여 주입용 백으로 옮긴다.

9) 이 약을 0.9% 염화나트륨 주사액으로 희석한다. 주입용 백의 크기는 충분한 희석액을 가하여 이 약의 최종 농도를 2 mg/mL 로 만들 수 있을 만큼 커야 한다.

이 약의 희석된 투여 용액은 폴리에틸렌(PE), 폴리프로필렌(PP), 가소제[디-(2-에틸헥

실) 프탈레이트(DEHP) 또는 트리옥틸 트리멜리테이트(TOTM)] 함유 폴리염화비닐(PVC), 에틸렌 프로필렌 공중합체, 에틸렌비닐 아세테이트(EVA) 공중합체, PP 및 스티렌-에틸렌-부틸렌-스티렌 공중합체 재질의 정맥내 주입용 백 또는 유리(투여용병) 및 폴리에테르설폰(PES) 또는 폴리설폰 재질의 인라인 필터막(공경 0.2 μm)이 있는 PE, 가소제[DEHP, TOTM, 또는 디(2-에틸헥실) 테레프탈레이트] 함유 PVC, 폴리부타디엔(PB), 또는 탄성중합체 변형 PP 재질의 주입 튜브와 호환된다.

10) 희석된 용액을 부드럽게 뒤집어 섞는다. 백을 흔들면 안 된다.

11) 사용하기 전에 주입용 백에 입자성 물질이 있는지 육안으로 검사한다. 희석된 용액은 눈에 보이는 입자가 없어야 한다. 입자성 물질이 관찰되면 주입용 백을 사용하지 않는다.

12) 단회 용량 바이알에 남은 미사용 약액은 폐기한다.

투여

13) 같은 주입 라인을 통해 다른 약물을 동시에 투여해서는 안 된다.

14) 정맥내 라인을 통해 최소 2시간에 걸쳐 주입액을 즉시 투여한다. 급속 정맥 주입 또는 정맥 단회 주사(IV push 또는 bolus injection) 방식으로 투여하면 안 된다.

PP, PE, 스테인리스 스틸, 실리콘(고무/오일/레진), 폴리이소프렌, 가소제[TOTM] 함유 PVC, 아크릴로니트릴-부타디엔-스티렌(ABS) 공중합체, 메틸 메타크릴레이트-ABS 공중합체, 열성형 탄성중합체, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리카보네이트, PES, 아크릴 공중합체, 폴리부틸렌 테레프탈레이트, PB 또는 EVA 공중합체 재질의 밀폐형 전달 기구와의 비호환성은 관찰되지 않았다. 실리콘 고무, 티타늄 합금, 또는 가소제[TOTM] 함유 PVC 재질의 중심 포트와의 비호환성은 관찰되지 않았다. 투여 중 인라인 필터(상기 재질의 공경 0.2 μm)를 사용하는 것이 권장된다.

15) 즉시 투여하지 않는 경우, 조제한 주입용 백을 보관해야 한다.

- 2~8° C에 냉장에서는 주입 시간을 포함하여 주입용 백 조제 종료 후부터 24시간 이하로 보관한다. 냉동하면 안 된다.
- 실온에서는 주입 시간을 포함하여 조제된 주입용 백을 냉장고에서 꺼낸 시간부터 12시간 이하로 보관한다. 햇빛에 직접 노출되면 안 된다.

조제된 미사용 주입용 백은 권장 보관 시간이 지나면 폐기한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 동결을 피하여 2 ~ 8 ℃에서 보관할 것
2) 동일한 주입 라인을 통해 다른 약물들을 병용 투여하지 말 것
3) 재구성 시 바이알을 흔들지 말 것. 주입용 백을 흔들지 말 것

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

(1) 약력학적 특성

① 작용기전

졸베툭시맙은 밀착 연접(tight junction) 분자 CLDN18.2를 표적으로 하는 유전자 조작된 고도로 정제된 키메라(마우스/인간 IgG1) 단클론 항체이다. 비임상 자료는 졸베툭시맙이 CLDN18.2를 형질주입한 세포주 또는 CLDN18.2를 내인적으로 발현하는 세포주에 선택적으로 결합하는 것을 제시한다. 졸베툭시맙은 항체 의존적 세포성 세포독성(ADCC) 및 보체 의존적 세포독성(CDC)을 통해 CLDN18.2 양성 세포를 고갈시킨다. 세포독성 약물은 인간 암세포에서 CLDN18.2 발현을 증가시키고 졸베툭시맙으로 유도된 ADCC 및 CDC 활성을 개선하는 것으로 나타났다. 마우스 종양 모델에서 졸베툭시맙을 피하 주사하였을 때 CLDN18.2 발현 종양에 대해 항종양 효과가 입증되었으며, 졸베툭시맙과 화학요법의 병용요법은 졸베툭시맙 또는 화학요법의 단일요법보다 강력한 효과를 보였다.

② 대체 투여 용법

CLDN18.2 양성, HER2 음성의 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성인 위선암 또는 위식도 접합부 선암인 환자에서 유효성 및 안전성의 노출-반응 분석에 기반할 때, 졸베툭시맙 용량 2주 주기 800/400 mg/m^2및 3주 주기 800/600 mg/m^2간에 임상적으로 유의한 유효성 또는 안전성 차이는 예상되지 않는다. 3주 주기 800/600 mg/m^2의 졸베툭시맙 용량은 임상 시험에서 평가하였고 2주 주기 800/400 mg/m^2용량은 모델링 및 시뮬레이션을 사용하여 평가하였다.

(2) 약동학적 특성

정맥내 투여 후 졸베툭시맙은 33 mg/m^2~ 1000 mg/m^2범위의 용량에서 용량 비례적 약동학을 보였다. 3주마다 800/600 mg/m^2로 투여 시, 항정상태는 18주에 달성되었으며 평균 C_{max}및 AUC_{tau}는 각각 425 (91) μg/mL 및 3359 (1254) day•μg/mL였다.

① 분포

졸베툭시맙의 추정된 평균 항정상태 분포용적은 16.4 L였다.

② 대사

졸베툭시맙은 작은 단백 및 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

③ 배설

졸베툭시맙의 추정된 평균 청소율(CL) 및 $t_{1/2}$은 각각 0.0150 L/h 및 43.6일이었다.

특수 집단

고령자

집단 약동학 분석에 의하면, 연령 [범위: 22~83세; 65세 초과: 32.2% (230/714), 75세 초과 5.0% (36/714)]은 졸베툭시맙의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.

신장애
위선암 또는 위식도 접합부 선암 환자를 대상으로 한 임상시험의 자료를 이용한 집단 약동학 분석에 기반할 때, Cockcroft-Gault(C-G) 공식으로 추정한 크레아티닌 청소율(CrCl)에 기반한 경증[CrCl ≥60 내지 <90 mL/min; n=298] 내지 중등증(CrCL ≥ 30 내지 <60 mL/min; n=109) 신장애 환자에서 임상적으로 유의한 졸베툭시맙 약동학 차이가 확인되지 않았다. 졸베툭시맙은 제한된 수의 중증 신장애(CrCL ≥15 내지 <30 mL/min; n=1) 환자에서만 평가되었다.
간장애
위선암 또는 위식도 접합부 선암 환자를 대상으로 한 임상시험의 자료를 이용한 집단 약동학 분석에 기반할 때, 총 빌리루빈(TB) 및 아스파르트산 아미노전이효소(AST)로 측정한 경증 간장애(TB ≤ 정상 상한(ULN) 및 AST > ULN, 또는 TB > 1 ~ 1.5 x ULN 및 임의 AST; n=108) 환자에서 임상적으로 유의한 졸베툭시맙 약동학 차이가 확인되지 않았다. 졸베툭시맙은 제한된 수의 중등증 간장애(TB > 1.5 ~ 3 x ULN 및 임의 AST; n=4) 환자에서만 평가되었고 중증 간장애(TB > 3 ~ 10 x ULN 및 임의 AST) 환자에서 평가되지 않았다.
면역원성
CLDN18.2 양성, HER2 음성의 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성인 위선암 또는 위식도 접합부 선암인 환자를 대상으로 3주마다 졸베툭시맙 800/600 mg/m^2및 mFOLFOX6/CAPOX를 병용한 2건의 임상시험에서 약 30개월 투여 기간에, 투여 후 발생한 항-졸베툭시맙 항체 형성 발생률은 4.4%였다[항약물 항체(ADA) 검사를 받은 졸베툭시맙 투여 환자 총 479명 중 21명]. ADA 발생이 낮았기 때문에, 이러한 항체가 졸베툭시맙의 약동학, 안전성 및/또는 효과에 미치는 영향은 알 수 없다.
2) 임상시험 정보
위선암 또는 위식도 접합부 선암
SPOTLIGHT(8951-CL-0301) 및 GLOW(8951-CL-0302) 통합
화학요법과 병용한 졸베툭시맙의 안전성 및 유효성은 CLDN18.2 양성, HER2 음성의 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성인 위선암 또는 위식도 접합부 선암이 있는 1072명의 환자가 등록된 2건의 제3상, 이중눈가림, 무작위배정, 다기관 시험에서 평가되었다. CLDN18.2 양성 진단(CLDN18 염색 시, 75% 이상의 종양 세포가 중등도 내지 강한 막성 염색강도를 보인 경우로 정의됨)은 모든 환자로부터 채취한 위 또는 위식도 접합부 종양 조직 검체에서 면역조직화학법으로 중앙 실험실에서 실시된 VENTANA CLDN18(43-14A) RxDx 분석을 통해 확인되었다.
각 제3상 시험에서 환자는 졸베툭시맙과 화학요법의 병용요법(n=537) 또는 위약과 화학요법의 병용요법(n=535)을 투여받도록 1:1 무작위배정되었다. 졸베툭시맙은 mFOLFOX6(SPOTLIGHT) 또는 CAPOX(GLOW)와 병용하여 800 mg/m^2 부하 용량(제1

주기 제1일) 투여 후 3주마다 600 mg/m^2 유지 용량으로 정맥내 투여되었다.
완전 또는 부분 위 배출 증후군, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염 양성 검사 결과 또는 알려진 활동성 B형 또는 C형 간염, 유의한 심혈관 질환(예: 뉴욕심장학회 울혈성 심부전 Class III 또는 IV, 유의한 심실 부정맥 병력, QTc 간격 >450 msec[남성] 또는 >470 msec[여성]), 또는 중추신경계 전이 병력이 있는 환자는 시험에서 제외되었다.
SPOTLIGHT 시험의 환자는 mFOLFOX6(옥살리플라틴 85 mg/m^2, 폴린산(류코보린 또는 이와 동등한 현지 약물) 400 mg/m^2, 플루오로우라실 400 mg/m^{2}볼루스 주입 및 플루오로우라실 2400 mg/m^2 연속 주입)를 42일 주기의 제1일, 15일, 29일에 투여하여 최대 12회(4주기) 투여받았다. 12회 투여 후 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 시험자 재량에 따라 졸베툭시맙, 5-플루오로우라실, 폴린산(류코보린 또는 이와 동등한 현지 약물)으로 투여를 계속하는 것이 허용되었다.
GLOW 시험의 환자는 CAPOX를 21일 주기의 제1일(옥살리플라틴 130 mg/m^2) 및 제1~14일(카페시타빈 1000 mg/m^2)에 투여하여 최대 8회(8주기) 투여받았다. 옥살리플라틴 8회 투여 후 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 시험자 재량에 따라 졸베툭시맙 및 카페시타빈으로 투여를 계속하는 것이 허용되었다. 일차 유효성 결과는 IRC가 RECIST v1.1에 따라 평가한 무진행 생존(PFS)이었다. 주요 이차 유효성 결과는 전체 생존(OS) 및 확인된 악화까지 시간(TTCD)이었다. 기타 이차 유효성 결과는 IRC가 RECIST v1.1에 따라 평가한 객관적 반응률(ORR) 및 반응 지속기간(DOR)이었다. 일차 분석 (최종 PFS, 중간 OS)에서 베이스라인 특성은 각 연구에서 아시아인 환자와 비아시아인 환자의 비율을 제외하고 일반적으로 연구 간에 유사했다.
SPOTLIGHT 연구에서 연령 중앙값은 62세 (범위: 27~83); 62%는 남성; 54%는 백인, 37%는 아시아인이었다. 환자의 ECOG 전신 수행 상태 기저치는 0 (45%) 또는 1 (55%)이었다. 환자의 평균 체표면적은 1.7m^2 (범위: 1.2~2.4)이었다. 진단 후 경과한 시간의 중앙값은 56일 (범위: 2~3010); 종양 유형의 29%가 미만형이었고 25%는 장형이었다.
GLOW 연구에서 연령 중앙값은 61세 (범위: 22~82); 63%는 남성; 37%는 백인, 63%는 아시아인이었다. 환자의 ECOG 전신 수행 상태 기저치는 0 (43%) 또는 1 (57%)이었다. 환자의 평균 체표면적은 1.7m^2 (범위: 1.2~2.3)이었다. 진단 후 경과한 시간의 중앙값은 44일 (범위: 12~2396); 종양 유형의 34%는 미만형이었고 14%는 장형이었다.
일차 분석을 위한 자료 마감일 기준으로, SPOTLIGHT 및 GLOW의 통합 유효성 분석에서 중간 OS는 졸베툭시맙과 mFOLFOX6/CAPOX의 병용요법이 위약과 mFOLFOX6/CAPOX의 병용요법에 비해 사망 위해성을 24% 감소시켜 OS 유익성을

나타냈다(HR = 0.760, 95% CI: 0.649, 0.890) (표 5 참조).

18개월 시점에 OS 비율은 졸베툭시맙과 mFOLFOX6/CAPOX의 병용요법에서 44.7%였으며, 위약과 mFOLFOX6/CAPOX의 병용요법에서 33.3%였다.

SPOTLIGHT 및 GLOW의 통합 유효성 분석의 일차 분석에서 최종 PFS는 졸베툭시맙과 mFOLFOX6/CAPOX의 병용요법이 위약과 mFOLFOX6/CAPOX의 병용요법와 비교하여 환자의 PFS 이벤트 (IRC 평가에 따름) 발생 위험이 28% 감소하는 유익성을 입증했다 (HR = 0.719, 95% CI: 0.611, 0.846) (표 5 참조). 전반적으로, PFS 중앙값은 위약과 mFOLFOX6/CAPOX의 병용요법(8.2개월, 95% CI: 7.4, 8.3)에 비해 졸베툭시맙과 mFOLFOX6/CAPOX의 병용요법(8.9개월, 95% CI: 8.4, 10.4)에서 약 0.8개월 길었다.

12개월 시점에 PFS 비율은 졸베툭시맙과 mFOLFOX6/CAPOX의 병용요법에서 42.6%였으며, 위약과 mFOLFOX6/CAPOX의 병용요법에서 27.7%였다. 18개월 시점에 PFS 유익성이 유지되었으며, PFS 비율은 졸베툭시맙과 mFOLFOX6/CAPOX의 병용요법에서 27.7%였고 위약과 mFOLFOX6/CAPOX의 병용요법에서 16.2%였다.

표 5. SPOTLIGHT, GLOW의 유효성 결과 (일차 분석)

	SPOTLIGHT		GLOW	
평가변수	이 약과 mFOLFOX6 n=283	위약과 mFOLFOX6 n=282	이 약과 CAPOX n=254	위약과 CAPOX n=253
전체 생존				
사례를 보인 환자 수 (%)	149 (52.7)	177 (62.8)	144 (56.7)	174 (68.8)
중앙값, 개월 (95% CI)[a]	18.2 (16.4, 22.9)	15.5 (13.5, 16.5)	14.4 (12.3, 16.5)	12.2 (10.3, 13.7)
위험비(95% CI)[b,c]	0.750 (0.601, 0.936)		0.771 (0.615, 0.965)	
단측 p 값[b,d]	0.0053		0.0118	
12개월 OS(%) (95% CI)	67.7 (61.5, 73.1)	60.0 (53.6, 65.7)	57.5 (50.7, 63.8)	50.8 (44.1, 57.1)
18개월 OS(%) (95% CI)	50.5 (43.5, 57.0)	38.1 (31.5, 44.5)	38.1 (31.0, 45.2)	28.1 (22.0, 34.7)
24개월 OS(%) (95% CI)	38.8 (31.6, 45.9)	28.4 (22.1, 35.0)	28.9 (21.8, 36.5)	17.4 (11.6, 24.1)
무진행 생존				
사례를 보인 환자 수 (%)	146 (51.6)	167 (59.2)	137 (53.9)	172 (68.0)
중앙값, 개월 (95% CI)[a]	10.6 (8.9, 12.5)	8.7 (8.2, 10.3)	8.2 (7.5, 8.8)	6.8 (6.1, 8.1)
위험비(95% CI)[b,c]	0.751 (0.598, 0.942)		0.687 (0.544, 0.866)	
단측 p 값[b,d]	0.0066		0.0007	

12개월 PFS(%) (95% CI)	48.9 (41.9, 55.4)	35.0 (28.5, 41.7)	34.9 (27.8, 42.1)	19.1 (13.5, 25.5)
18개월 PFS(%) (95% CI)	30.9 (23.8, 38.3)	20.8 (14.5, 28.0)	23.9 (17.1, 31.4)	10.6 (5.7, 17.3)
24개월 PFS(%) (95% CI)	24.4 (17.4, 32.1)	14.9 (8.8, 22.5)	14.5 (6.2, 26.2)	7.3 (3.0, 14.2)

a. Kaplan-Meier 추정치에 기반한다.

b. 층화인자는 상호반응기술 (Interactive Response Technology)의 지역, 전이 부위 수, 이전 위절제술 및 시험 ID(SPOTLIGHT/GLOW)였다.

c. 탐색적 변수로 치료, 지역, 전이 부위가 있는 장기 수, 이전 위절제술 및 시험 ID(SPOTLIGHT/GLOW)를 포함하는 Cox 비례 위험 모델에 기반한다.

d. 단측 로그 순위 검정에 기반한다.

그림 1. 전체 생존에 대한 Kaplan Meier 도표, SPOTLIGHT (일차 분석)

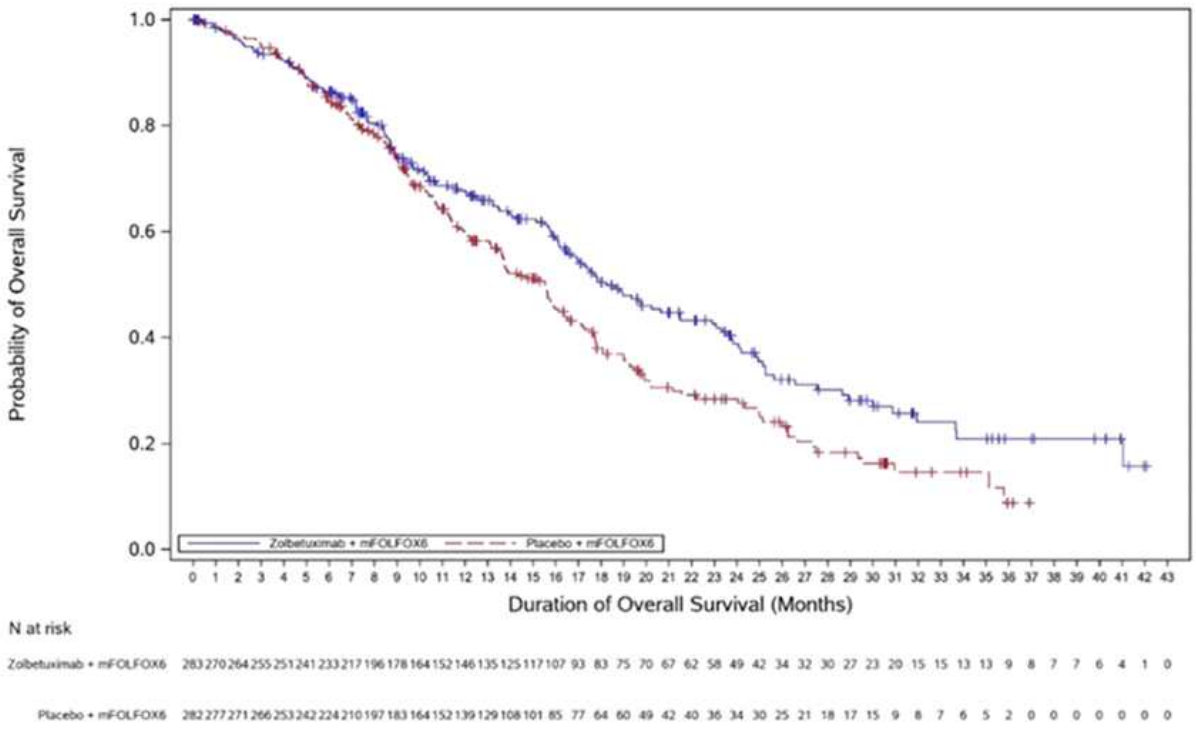


그림 2. 전체 생존에 대한 Kaplan Meier 도표, GLOW (일차 분석)

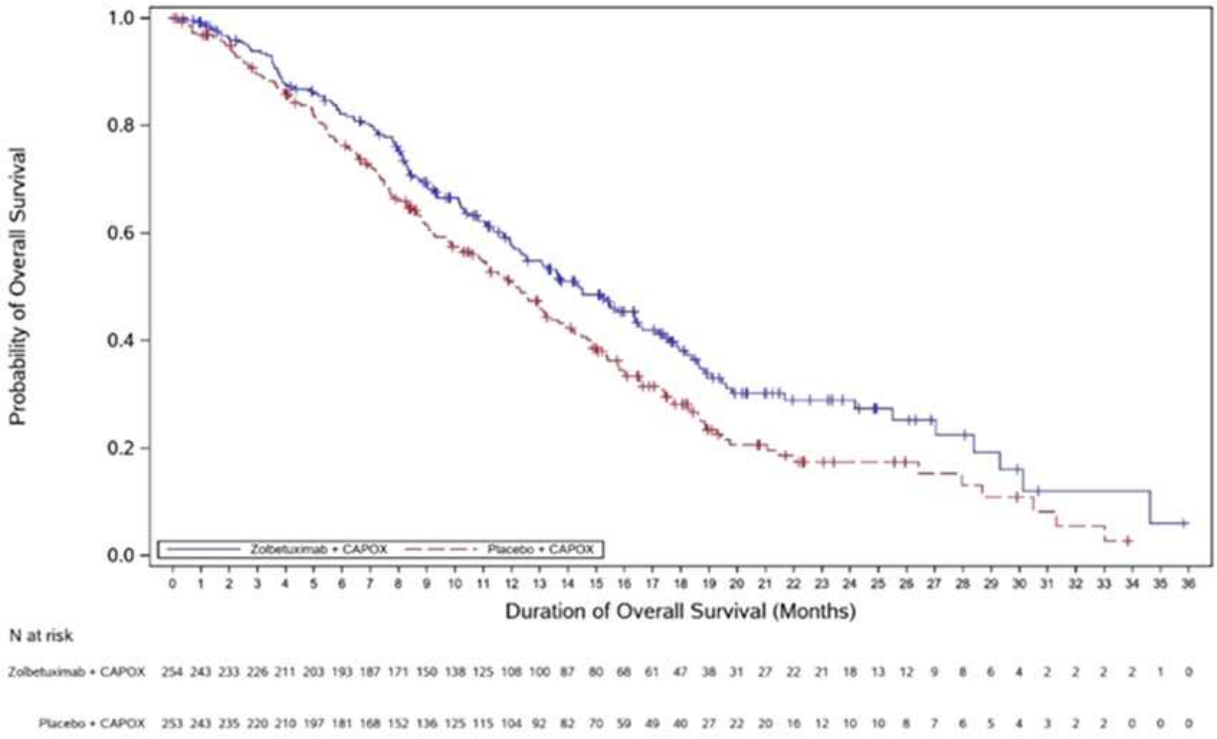


그림 3. 무진행 생존에 대한 Kaplan Meier 도표, SPOTLIGHT (일차 분석)

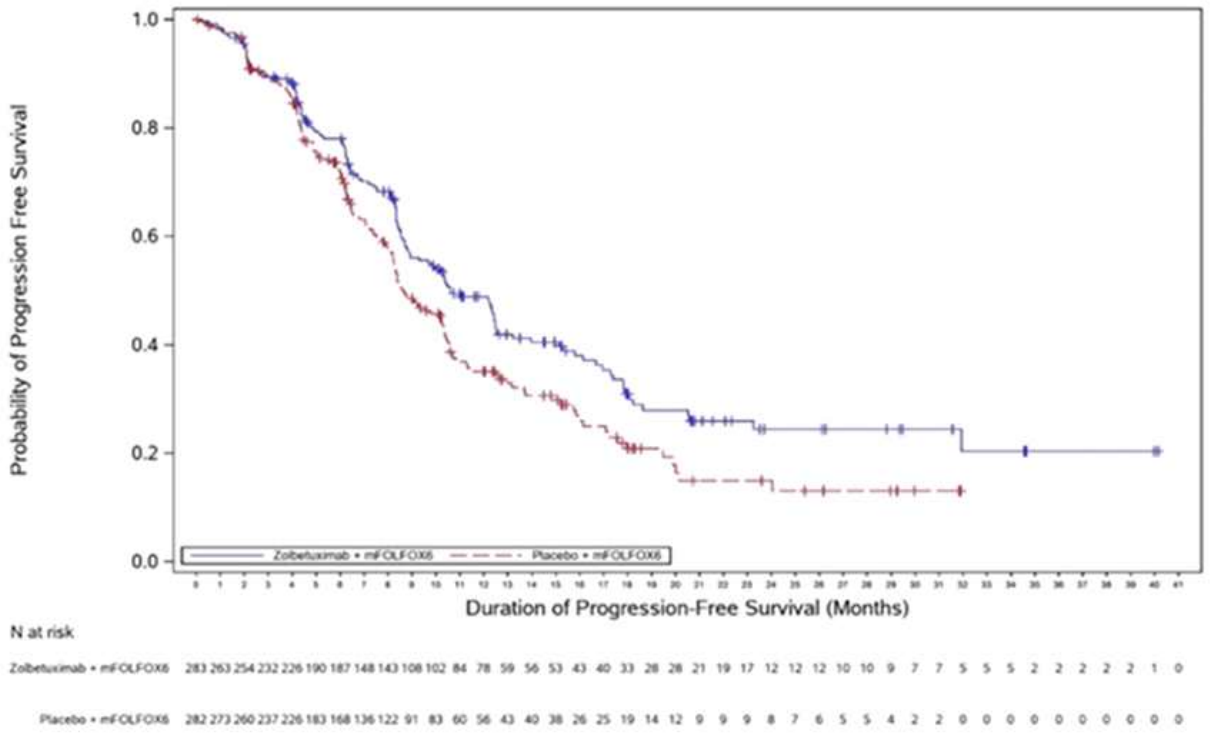
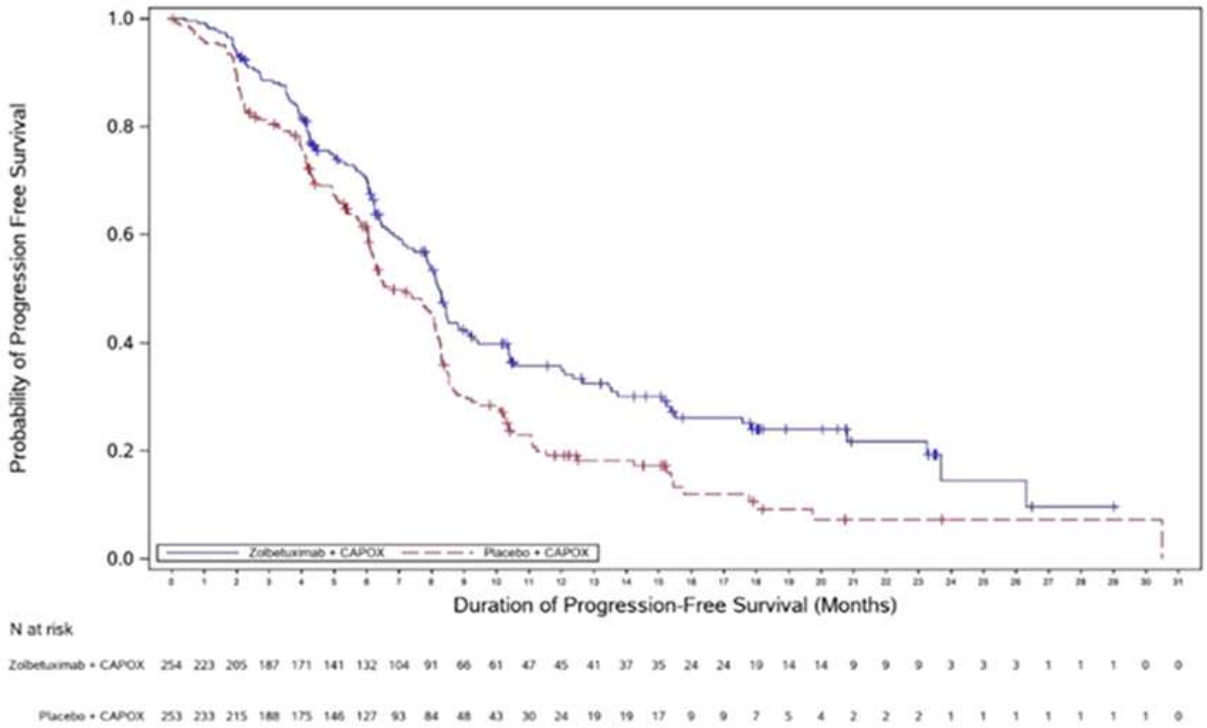


그림 4. 무진행 생존에 대한 Kaplan Meier 도표, GLOW (일차 분석)



SPOTLIGHT 및 GLOW의 통합 유효성 분석에서, 졸베툭시맙과 mFOLFOX6/CAPOX의 병용요법을 투여받은 환자의 ORR은 45.3% (243/537)(95% CI: 41.0, 49.6)였고, 이에 비해 위약과 mFOLFOX6/CAPOX의 병용요법은 ORR이 44.1% (236/535)(95% CI: 39.9, 48.4)였다.

SPOTLIGHT 및 GLOW 시험의 통합 유효성 최종 분석(업데이트된 PFS, 최종 OS)에서 PFS (IRC에 의해 평가) 중앙 값은 위약과 mFOLFOX6/CAPOX 병용 요법군에서 8.2개월인 반면 졸베툭시맙과 mFOLFOX6/CAPOX 병용 요법군에서 9.2개월 [HR 0.712, 95% CI: 0.610, 0.831)인 것으로 나타났다. 그리고 OS 중앙 값은 위약과 mFOLFOX6/CAPOX 병용 요법 군에서 13.7개월인 반면 졸베툭시맙과 mFOLFOX6/CAPOX 병용 요법군에서 16.4개월 [HR 0.774, 95% CI: 0.672, 0.892]이었다.

3) 비임상 안전성 정보

발암성 또는 변이원성을 평가하기 위한 동물 시험은 수행되지 않았다. 졸베툭시맙은 진행성 암 환자를 치료하기 위한 항체이며 DNA와 상호작용하지 않을 것으로 예상된다.

졸베툭시맙의 안전성 약리학 및 독성은 마우스 및 시노몰구스 원숭이에서 평가되었다. 마우스에서 졸베툭시맙은 13주 동안 0, 100, 200, 300 mg/kg/week 용량으로 투여되었다(AUC 기준으로 권장 인간 용량 600 mg/m^{2}의 최대 8.6배). 시노몰구스 원숭이에서 졸베툭시맙은 4주 동안 0, 10, 30, 100 mg/kg/week 용량으로 투여되었다

(AUC 기준으로 권장 인간 용량 600 mg/m^{2}의 최대 7.5배). 심혈관, 호흡기 또는 중추신경계에 대한 독성 또는 기타 졸베툭시맙 관련 유해 효과는 관찰되지 않았다.
배·태자 발생 독성 시험에서, 임신한 마우스에게 기관형성 기간 동안 졸베툭시맙을 최대 300 mg/kg(AUC 기준으로 권장 인간 용량 600 mg/m^{2}의 최대 1.8배) 용량으로 투여했을 때 졸베툭시맙은 태반 장벽을 통과했다. 이로 인해 임신 제18일에 태자 혈청 내 졸베툭시맙 농도는 임신 제16일에 모동물 혈청 내 농도보다 높았다. 태자 혈청 내 졸베툭시맙 농도 증가는 외부 또는 내장 태자 이상(기형 또는 변이)을 초래하지 않았다.
졸베툭시맙에 대한 수태능 시험은 수행되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

◯ 저장방법 : 밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2～8℃) 보관
◯ 사용(유효)기간 : 제조일로부터 48개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Astellas Pharma Inc.	일본	5-1, Nihonbash-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan
일부공정위탁제조(제조자)	Patheon Biologics LLC	미국	4766 LaGuardia Drive, Saint Louis, Missouri, 63134-3116, USA
일부공정위탁제조(제조자)	Baxter Oncology GmbH	독일	Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Astellas Ireland Co. Ltd.	아일랜드	Killorglin, Co. Kerry, V93 FC86, Ireland
수입(수입자)	한국아스텔라스제약(주)	대한민국	서울특별시 강남구 테헤란로 521, 7층(삼성동, 파르나스타워)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (통계)
신청일자	2025.04.29.	2025.04.30.	2025.04.30.	-	2025.04.30.	-
보완요청 일자	-	-	2025.08.27.	-	-	-
보완접수 일자	-	-	2026.02.12.	-	-	-
최종처리 일자	2026.02.25.	2025.08.11.	2026.02.13.	-	2025.09.10.	-

[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 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1] > 제2부 > Ⅱ. 자료제출의약품 > 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						
	1	2														3						4							5					6		7	8
		가								나							가			나																		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																																						
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	○	○	○	○	○	x	○	x	○	○		
면제사유																																							

○ 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(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
      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. 기타 독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

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(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 빌로이주100밀리그램과 동일한 자료가 제출되었으며, 안전성・유효성의 타당성을 확인함

[약어 및 정의]

- GEJ gastroesophageal junction (위식도접합부)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 졸베툭시맙((Zolbetuximab, IMAB362)
- 작용기전 : 밀착 접합부 분자 CLDN18.2를 표적으로 하는 키메라(마우스/사람) IgG1 항체

1.2. 기원 및 개발경위

- 졸베툭시맙
  - CLDN18.2를 표적으로 하는 키메라(마우스/사람) IgG1 항체이다. CLDN18.2는 상피 및 내피에서 밀착 접합부 형성에 관여하는 20개 이상의 구조적으로 관련된 단백질의 클라우딘 패밀리 멤버인 CLDN18의 동형이다.
  - 졸베툭시맙은 재조합 DNA 기술 및 유전자 합성을 통해 CLDN18.2 특이적 쥐과 하이브리도마 클론에서 얻은 마우스 가변 영역을 사람 항체 카파 경쇄 및 IgG1 중쇄 불변 영역에 결합시킴으로써 만들어졌다.
  - CLDN18.2에 매우 특이적인 임상시험용 키메릭 IgG1 항체로서, CLDN18.2에 결합하여 항체 의존적 세포독성 및 보체 의존적 세포독성을 활성화하는 세포성 및 용해성 면역 작용을 자극한다. CLDN18.2는 건강한 조직 내 위 상피 세포에만 발현되는 막관통 단백질로, 악성 변환 과정에서 유지되고, 인간 위암 세포 표면에 자주 나타난다 [Sahin et al, 2008]. 뿐만 아니라, CLDN18.2는 식도선암, 췌장 선암 및 폐선암에서 비정상적으로 발현된다 [Micke et al, 2014; Lee et al, 2011].

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- HER2 음성 전이성 위선암 또는 위식도접합부 선암
  - HER2 음성의 국소 진행성 또는 전이성 위선암 또는 위식도 접합부 선암에 대해 전반적으로 적용되는 현재의 1차 요법은 단독으로 사용되거나 니볼루맙과 병용되는(PD-L1 CPS ≥ 5인 경우) 플루오로피리미딘계 (플루오로우라실 또는 카페시타빈) 및 백금 (옥살리플라틴 또는 시스플라틴) 화학요법으로 구성된다 ([CSCO 2021; NCCN 2021]. 최근 글로벌 3상 시험의 중국 하위군 분석에 따르면, HER2 음성 위암 또는 위식도 접합부 암에서 화학요법에 대한 참여자의 생존률 중앙값은 10.3개월이고 PFS 중앙값은 5.6개월이다 [Shen L et al, AACR presentation]. 니볼루맙을 플루오로피리미딘/옥살리플라틴 화학요법에 추가하여 PD-L1 CPS ≥ 5 인 환자의 생존률을 개선할 수 있다고 해도, 환자 중 40%는 여전히 병용요법에 반응하지 않으며 반응자들 사이에서도 재발이 많이 발생하고 있다 [CSCO 2021; NCCN 2021].
  - 한국에서 완화 1차 치료로 사용되는 백금/플루오로피리미딘 병용요법은 환자의 전신 수행 상태와 주요 장기 기능이 유지되는 경우 국소 진행성 절제 불능 또는 전이성 위암 환자에서 권장된다 [KGCA 2019]. ATTRACTION-4 시험에서는 일본, 한국 및 대만에서 HER2 음성, 절제 불가능한 진

행성 또는 재발성 위암 또는 위식도 접합부 암이 있는 환자에 대한 1차 치료로서 위약 + 옥살리플라틴 기반 화학요법(N = 362) 대비 니볼루맙 + 옥살리플라틴 기반 화학요법(N = 362)의 유효성을 연구했다. 연구 결과, 니볼루맙과 옥살리플라틴 기반 화학요법의 병용요법으로 PFS가 유의하게 개선되었으나 OS는 개선되지 않았다. 사전 지정된 중간 분석 시 PFS 중앙값은 니볼루맙 + 화학요법 병용군에서 10.45개월(95% CI: 8.44, 14.75)이었으며 위약 + 화학요법 병용군에서는 8.34개월(6.97, 9.40)이었다 (HR 0.68; 98.51% CI: 0.51, 0.90; P = 0.0007). 최종 분석 시 OS 중앙값은 니볼루맙 + 화학요법 병용군에서 17.45개월(95% CI: 15.67, 20.83)이었으며 위약 + 화학요법 병용군에서는 17.15개월(15.18, 19.65)이었다 (HR 0.90; 95% CI: 0.75, 1.08; P = 0.26)[Kang et al, 2022].

- 한국에는 HER2 음성 및 CLDN18.2 양성 위암의 승인된 치료법이 없다. CLDN18.2 양성 종양이 있는 환자에서 니볼루맙 + 화학요법의 유효성은 알려지지 않았다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 오심, 구토, 주입 관련 반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 신청 결과 회신: 의약품정책과-3899호(2022.08.26.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 졸베툭시맙
- 일반명 : 졸베툭시맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 아르기닌, 인산, 백당, 폴리소르베이트80

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)

완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성) ■기타(순도, 삼투압, 잔류수분, 재구성 시간)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : -60℃ 이하, 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70±10℃	Bag/원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 48개월 장기보존시험 결과 제출
가속시험	5±3℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료 제출
가혹시험	25 ± 2 ℃/60 ± 5%		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가혹시험 자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	바이알/ 완제의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 48개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃/ 60±5 % RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	온도(40±2 ℃/ 75±5%), 빛		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음(상세 내용은 빌로이주100밀리그램(졸베툭시맙) 허가검토서 참고)

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음(상세 내용은 빌로이주100밀리그램(졸베툭시맙) 허가검토서 참고)

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 해당사항 없음(상세 내용은 빌로이주100밀리그램(졸베툭시맙) 허가검토서 참고)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : 2024.10.18. (100mg) / 2025.03.24. (300mg 추가)
- 유럽 : 2024.09.19. (100mg) / 2025.02.13. (300mg 추가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(빌로이주100밀리그램(졸베툭시맙))과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스텔라스제약(주)	**허가일**	2026.02.27.
제품명	빌로이주300밀리그램(졸베툭시맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.1
주성분 및 함량	1 바이알(1421.19 밀리그램) 졸베툭시맙 300 밀리그램		
효능·효과	CLDN18.2(Claudin 18.2) 양성, HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein) 음성의 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성인 위선암 또는 위식도 접합부 선암 환자에 대한 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 과민 반응	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동 - 시판후 조사	• 첨부문서 • 환자용 사용 설명서 • 안전사용보장조치 - 전수조사
• 주입 관련 반응	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동 - 시판후 조사	• 첨부문서 • 환자용 사용 설명서 • 안전사용보장조치 - 전수조사
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
-	-	-

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)