

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2025.08.11	접수번호	20250142025
변경신청사항	효능·효과 추가(소세포폐암 1차 치료(병용) 후 유지요법(병용)) 등		
신청인 (회사명)	(주)한국로슈		
제품명	티센트릭주(아테졸리주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	아테졸리주맙		
제조/수입 품목	☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량	용액주사제 1 바이알(14 밀리리터) 중 아테졸리주맙 840 밀리그램 1 바이알(20 밀리리터) 중 아테졸리주맙 1200 밀리그램		
기 허가 사항	허가일자	2017.01.12.	
	효능·효과	초기 병기 비소세포폐암, 전이성 비소세포폐암, 삼중음성유방암, 간세포암 (중략) 소세포폐암 확장병기의 소세포폐암 환자의 1차 치료로서 카보플라틴, 에토포시드와의 병용요법 (중략)	
	용법·용량	1) 단독요법 ■ 전이성 비소세포폐암의 2차 치료 이 약 1200mg을 3주 간격으로 정맥 점적 주입한다. ■ 초기 병기 비소세포폐암, 전이성 비소세포폐암의 1차 치료 이 약 1200mg을 3주 간격으로 정맥 점적 주입한다. 식품의약품안전처에서 허가 받은 체외진단용 의료기기를 사용하여 PD-L1 발현 상태를 확인하여 환자를 선별해야 한다. (이하생략)	
변경 허가 사항	변경허가일자	2026.03.12.	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	
국외 허가현황		미국(FDA) : 2016.10.1. 최초허가 / 2025.10.02. 적응증 추가 유럽(EMA) : 2017.09.21. 최초허가 / -	

허가부서	바이오의약품허가과	허가담당자	박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장
심사부서	유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 전설희 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장 (RMP) 안새롬 심사원, 성윤선 사무관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 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

초기 병기 비소세포폐암

PD-L1 발현 비율이 중앙세포(TC)의 50% 이상인 병기 II-III A 비소세포폐암 환자에 대해 절제 및 백금 기반 화학요법 후에 수술 후 보조요법(adjuvant)

전이성 비소세포폐암

1. 백금 기반 화학요법제 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료. 다만 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우여야 한다.
2. 전이성 비편평 비소세포폐암 환자의 1차 치료로서 베바시주맙, 파클리탁셀, 카보플라틴과의 병용요법. EGFR 또는 ALK 유전자 변이가 있는 환자는 이 약을 투여하기 전에 표적치료제로 치료를 해야 한다.
3. EGFR 또는 ALK 유전자 변이가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자의 1차 치료로서 알부민 결합 파클리탁셀, 카보플라틴과의 병용요법
4. PD-L1 발현 비율 $\geq 50\%$ 중앙세포(TC) 또는 $\geq 10\%$ 중앙침윤면역세포(IC)으로서, EGFR 또는 ALK 유전자 변이가 없는 전이성 비소세포폐암 환자의 1차 치료

소세포폐암

1. 확장병기의 소세포폐암 환자의 1차 치료로서 카보플라틴, 에토포시드와의 병용요법
2. 이 약과 카보플라틴, 에토포시드 병용요법으로 1차 유도치료를 받은 후 질병이 진행되지 않은 확장병기 소세포폐암 성인 환자의 유지치료로서 러비넥테딘과의 병용요법

삼중음성유방암

전이 단계에서 이전에 화학요법을 받지 않은 PD-L1 발현 비율(중앙침윤면역세포(IC)에서 염색된 PD-L1 비율) 1% 이상의 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자의 치료로서 알부민 결합 파클리탁셀과의 병용요법

간세포암

이전에 전신 치료를 받지 않은 절제 불가능한 간세포암 환자의 치료로서 베바시주맙과의 병용요법

○ 용법·용량

1. 권장용량

이 약은 자격을 갖춘 의료전문가의 관리 하에 투여되어야 한다. 이 약은 피하주사용이 아니며, 정맥주사로만 투여되어야 한다. 이 약을 급속 정맥주입(IV push 또는 IV bolus)으로 투여해서는 안 된다. 동일한 주입 라인을 통해 다른 의약품을 동시에 투여하지 않는다.

이 약의 초회 용량을 60분에 걸쳐 주입한다. 첫 주입에 내약성을 보일 경우, 이후 모든 주입은 30분 동안 투여할 수 있다.

1) 단독요법

■ 전이성 비소세포폐암의 2차 치료

이 약 1200mg을 3주 간격으로 정맥 점적 주입한다.

■ 초기 병기 비소세포폐암, 전이성 비소세포폐암의 1차 치료

이 약 1200mg을 3주 간격으로 정맥 점적 주입한다.

식품의약품안전처에서 허가 받은 체외진단용 의료기기를 사용하여 PD-L1 발현 상태를 확인하여 환자를 선별해야 한다.

2) 병용요법

병용요법 시 이 약의 투여를 위해 병용약제의 처방 정보를 확인한다. 같은 날에 병용약제를 정맥주사로 투여 시 이 약을 먼저 투여한다.

■ 전이성 비편평 비소세포폐암의 1차 치료

● 이 약과 베바시주맙, 파클리탁셀, 카보플라틴 병용요법

-유도기: 3주 간격으로 4주기 또는 6주기 동안 이 약 1200mg을 정맥 점적 주입 후 베바시주맙, 파클리탁셀을 투여 후 카보플라틴을 투여한다.

-유지기: 3주 간격으로 화학요법제 없이 이 약 1200mg을 정맥 점적 주입 후 베바시주맙을 투여한다.

● 이 약과 알부민 결합 파클리탁셀, 카보플라틴 병용요법

-유도기: 3주 간격으로 4주기 또는 6주기 동안 이 약 1200mg을 정맥 점적 주입 후 알부민 결합 파클리탁셀, 카보플라틴을 투여한다. 매 21일 간격의 주기 동안 이 약, 알부민 결합 파클리탁셀, 카보플라틴을 제 1일에 투여한다. 추가로 알부민 결합 파클리탁셀은 제 8일, 15일에 투여한다.

-유지기: 3주 간격으로 화학요법제 없이 이 약 1200mg을 정맥 점적 주입한다.

■ 확장병기 소세포폐암의 1차 치료

● 이 약과 카보플라틴, 에토포시드와의 병용요법

-유도기: 3주 간격으로 4주기 동안 치료한다. 제 1일에 이 약 1200mg을 정맥 점적 주입 후 카보플라틴, 에토포시드를 투여한다. 제 2일, 3일에 에토포시드를 점적 주입한다.

-유지기: 3주 간격으로 화학요법제 없이 이 약 1200mg을 정맥 점적 주입한다.

● 이 약과 러비넥테딘 병용요법 (유지치료)

3주 간격으로 이 약 1200mg을 정맥 점적 주입 후 러비넥테딘 3.2 mg/m²을 점적 주입한다.

■ 삼중음성유방암의 1차 치료

이 약 840mg을 점적 주입 후 100mg/m² 알부민 결합 파클리탁셀을 투여한다. 매 28일 간격의 주기 동안 이 약을 제 1일, 15일에 투여하고 알부민 결합 파클리탁셀은 제 1일, 8일, 15일에 투여한다.

식품의약품안전처에서 허가 받은 체외진단용 의료기기를 사용하여 종양침윤면역세포의 PD-L1 발현 상태를 확인하여 환자를 선별해야 한다.

■ 간세포암

이 약과 베바시주맙 병용요법

3주 간격으로 이 약 1200mg을 정맥 점적 주입 후 베바시주맙 15mg/kg를 투여한다.

2. 치료기간

이 약은 임상적 이점이 없거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

■ 삼중음성유방암의 1차 치료

이 약을 질병 진행 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

■ 초기 병기 비소세포폐암

이 약은 질병 재발 또는 허용 불가능한 독성이 발생하지 않는 한 1년 동안 투여한다.

3. 투여 지연 또는 누락

이 약의 계획된 투여를 놓친 경우에는 가능한 빨리 투여해야 한다. 투여 일정은 적절한 투여 간격을 유지하도록 조정해야 한다.

4. 용량조절

이 약의 용량 감량은 권장되지 않는다.

특정 약물이상반응에 대한 권고 사항은 표 1을 참고한다.

표 1. 약물이상반응에 대한 용량 조절 지침

약물이상반응	중증도	용량 조절
면역 매개 폐렴	2등급 3등급 또는 4등급	투여 보류 ¹ 영구 중단
면역 매개 심장막 장애	1등급 심장막염 2등급 이상 2등급	투여 보류 ³ 영구 중단
면역 매개 간염 (간세포암 환자가 아닌 경우)	(5-7일을 초과하여 ALT 또는 AST가 정상상한치의 3배를 초과하거나 혈중 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배를 초과하는 경우) 3등급 또는 4등급	투여 보류 ¹
면역 매개 간염 (간세포암 환자인 경우)	(ALT 또는 AST가 정상상한치의 5배를 초과하거나 혈중 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우) AST/ALT가 기저치(baseline)에서 정상수치 이내이고 정상 상한치의 3배 초과, 10배 이하로 증가한 경우 AST/ALT가 기저치(baseline)에서 정상 상한치의 1배 초과, 3배 이하이고, 정상 상한치의 5배 초과, 10배 이하로 증가한 경우 AST/ALT가 기저치(baseline)에서 정상 상한치의 3배 초과, 5배 이하이고, 정상 상한치의 8배 초과, 10배 이하로 증가한 경우 AST/ALT가 정상 상한치의 10배를 초과하여 증가하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하여 증가하는 경우 2등급 설사 또는 대장염	영구 중단
면역 매개 대장염	3등급 설사 또는 대장염 4등급 설사 또는 대장염	투여 보류 ¹ 투여 보류 ¹ 정맥주사용 코르티코스테로이드를 시작하고, 증상이 개선되면 경구용 코르티코스테로이드로 전환한다 영구 중단 투여 보류 ²
면역 매개 갑상선 기능 저하증	증상성	갑상선 호르몬 대체 요법을 시작한다 투여 보류 ²
면역 매개 갑상선 기능 항진증	증상성	필요 시 항갑상선 요법을 시작한다
면역 매개 부신 기능 부전	증상성	투여 보류 ¹
면역 매개 뇌하수체염	2등급 또는 3등급 4등급	투여 보류 ¹ 영구 중단
면역 매개 제 1형 당뇨병	3등급 이상의 고혈당증 (공복 혈당이 250mg/dL를 초과하는 경우)	투여 보류 ² 인슐린 치료를 시작한다
면역 매개 수막염, 뇌염, 근육력 증후군, 중증 근육 모든 등급 무력증, 길랑바레 증후군		영구 중단

면역 매개 척수염	2 등급, 3 등급 또는 4 등급	영구 중단
면역 매개 안면	1등급 또는 2등급	투여 보류 ¹
불완전 마비	3등급 또는 4등급	영구 중단
	2등급 또는 3등급	
면역 매개 췌장염	3등급 이상의 혈청 아밀라아제 또는 리파제 증	투여 보류 ¹
	가(정상 상한치의 2배 초과)	
	4등급 또는 모든 등급의 재발성 췌장염	영구 중단
면역 매개 심근염	2등급 이상	영구 중단
면역 매개 근염	2등급 또는 3등급	투여 보류 ¹
	4등급 또는 3등급의 재발성 근염	영구 중단
	2등급 (크레아티닌 수치가 기저치 또는 정상상	투여 보류 ¹
	한치의 1.5~3배를 초과하는 경우)	
면역 매개 신장염	3등급 (크레아티닌 수치가 기저치의 3배를 초과	
	하거나 정상 상한치의 3~6배를 초과하는 경우)	영구 중단
	또는 4등급 (크레아티닌 수치가 정상 상한치의	
	6배를 초과하는 경우)	
		주사 속도를 낮추거나 투여
		를 일시적으로 중단한다.
주입 관련 반응	1등급 또는 2등급	후속 투여 시 해열제와 항
		히스타민제로 전처치를 고
		려할 수 있다.
		영구 중단
혈구탐식성	3등급 또는 4등급	
	혈구탐식성	
림프조직구증	림프조직구증이	영구 중단
	의심되는 경우 ⁴	
	3등급 발진/중증피부이상반응 또는 스티븐스-존	
	슨증후군(SJS)이나 독성표피괴사용해(TEN) ³ 이	투여 보류 ¹
발진/중증피부이상반응	심되는 경우	
	4등급 발진/중증피부이상반응 또는 스티븐스-존	
	슨증후군(SJS)이나 독성표피괴사용해(TEN) ³ 이	확 영구 중단
	인된 경우	

¹ 코르티코스테로이드 요법(1일 1~2 mg/kg 프레드니손 또는 이에 상응하는 양) 치료를 시작해야 한다. 12주 이내에 약물이상반응이 부분 또는 완전 해소(0-1등급)되고, 코르티코스테로이드가 1일 10 mg 경구 프레드니손 이하 또는 이에 상응하는 양으로 감량된 환자는 이 약을 재개할 수 있다.

² 증상이 조절되고 환자가 임상적으로 안정되면 이 약을 재개할 수 있다.

³ 자세한 심장 평가를 수행하여 원인을 파악하고 적절하게 관리한다.

⁴ 중증도에 무관하다.

기타 면역 매개 반응은 반응의 유형과 중증도에 따라 2등급 또는 3등급의 면역 매개 약물이상반응의 경우 이 약의 투여를 보류하고, 코르티코스테로이드 요법(1일 1~2 mg/kg 프레드니손 또는 이에 상응하는 양)을 시작해야 한다.

증상이 1등급 이하로 개선되면, 임상적으로 필요 시 코르티코스테로이드를 서서히 감량한다. 12주 이내에 1등급 이하로 개선되고 코르티코스테로이드가 1일 10 mg 경구 프레드니손 이하 또는 이에 상응하는 양으로 감량되면 이 약의 투여를 재개할 수 있다.

4등급의 면역 매개 약물이상반응의 경우 또는 반응 발생 시점부터 12주 이내에 코르티코스테로이드 용량을 1일 10 mg 경구 프레드니손 이하 또는 이에 상응하는 양으로 감량할 수 없는 환자는 이 약을 영구 중단해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 그 구성 성분에 과민증인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

자가면역질환이 있거나 만성적 혹은 재발성 자가면역질환의 기왕력이 있는 환자

3. 이상사례

1) 임상시험에서 보고된 약물이상반응

각 약물이상반응에 대한 빈도 분류는 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $<1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $<1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$), 매우 드물게($<1/10,000$)와 같은 규칙에 근거하였다.

■ 단독요법

이 약 단독요법의 안전성은 다양한 암종의 환자 3,178명의 통합된 자료 및 모든 임상시험에 걸쳐 누적 노출된 것으로 추정되는 약 13,000명 이상의 환자에 대한 추가 자료에 근거한다. 표 2는 이 약의 사용과 관련 있는 것으로 보고된 약물이상반응(ADR)을 요약하였다.

표 2. 임상시험에서 아테졸리주맙 단독요법으로 정맥주사 또는 피하주사를 투여받은 환자에서 발생한 약물이상반응 요약

약물이상반응 (MedDRA) 신체기관계	이 약 (3,178명)			빈도 (모든 등급)
	모든 등급 (%)	3~4 등급 (%)	5 등급 (%)	
혈액 및 림프계 이상				
혈소판감소증 ⁿ	116 (3.7%)	27 (0.8%)	0 (0%)	흔하게
혈구탐식성 림프조직구증 ^{ff}	1 ($<0.1\%$)	0 (0%)	1 ($<0.1\%$)	드물게
중성구 감소증 ^{ll}	49 (1.5 %)	21 (0.7%)	1 ($<0.1\%$)	흔하게
심장 이상				
심근염 ^a	-	-	-	드물게
심장막 장애 ^{ee, ff}	45 (1.4%)	22 (0.7 %)	2 ($<0.1\%$)	흔하게
내분비계 이상				

갑상선저하증 ^b	164 (5.2%)	6 (0.2%)	0 (0%)	혼하게
갑상선기능항진증 ^c	30 (0.9%)	1 (<0.1%)	0 (0%)	혼하지 않게
부신기능부전 ^d	11 (0.3%)	2 (<0.1%)	0 (0%)	혼하지 않게
뇌하수체염 ^y	2 (<0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	드물게
당뇨병 ^e	10 (0.3%)	6 (0.2%)	0 (0%)	혼하지 않게
각종 눈 장애				
포도막염	3 (<0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	드물게
위장관계 이상				
설사 ^o	626 (19.7%)	36 (1.1%)	0 (0%)	매우 혼하게
연하장애	82 (2.6%)	16 (0.5%)	0 (0%)	혼하게
결장염 ^f	34 (1.1%)	18 (0.6%)	0 (0%)	혼하게
오심	747 (23.5%)	35 (1.1%)	0 (0%)	매우 혼하게
구토	477 (15.0%)	26 (0.8%)	0 (0%)	매우 혼하게
복통	268 (8.4%)	34 (1.1%)	0 (0%)	혼하게
췌장염 ^g	18 (0.6%)	13 (0.4%)	0 (0%)	혼하지 않게
구인두통 ^q	131 (4.1%)	0 (0%)	0 (0%)	혼하게
구강건조	154 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)	혼하게
전신 이상 및 투여부위 상태				
오한	207 (6.5%)	2 (<0.1%)	0 (0%)	혼하게
피로	1,142 (35.9%)	109 (3.4%)	0 (0%)	매우 혼하게
무력증	461 (14.5%)	63 (2.0%)	0 (0%)	매우 혼하게
인플루엔자 유사 질병	186 (5.9%)	1 (<0.1%)	0 (0%)	혼하게
발열	638 (20.1%)	17 (0.5%)	0 (0%)	매우 혼하게
간담도계 이상				
ALT 증가	167 (5.3%)	46 (1.4%)	0 (0%)	혼하게
AST 증가	180 (5.7%)	46 (1.4%)	0 (0%)	혼하게
간염 ⁱ	62 (2.0%)	25 (0.8%)	2 (<0.1%)	혼하게
면역계 이상				
주입 관련 반응 ^h	32 (1.0%)	4 (0.1%)	0 (0%)	혼하게
과민반응	36 (1.1%)	3 (<0.1%)	0 (0%)	혼하게
사르코이드증 ⁱⁱ	-	-	-	매우 드물게
감염 및 감염증				
요로감염 ^p	368 (11.6%)	86 (2.7%)	0 (0%)	매우 혼하게
거대세포바이러스감염	1 (<0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	드물게
임상 검사				
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 ⁶	6 (0.2%)	3 (<0.1%)	0 (0%)	혼하지 않게
증가				
대사 및 영양 이상				
식욕 감소	810 (25.5%)	35 (1.1%)	0 (0%)	매우 혼하게
저칼륨혈증 ^v	142 (4.5%)	33 (1.0%)	0 (0%)	혼하게
저나트륨혈증 ^w	171 (5.4%)	98 (3.1%)	0 (0%)	혼하게
고혈당증	103 (3.2%)	32 (1.0%)	0 (0%)	혼하게
근골격계 및 결합조직 이상				
관절통	441 (13.9%)	23 (0.7%)	0 (0%)	매우 혼하게
등허리 통증	487 (15.3%)	52 (1.6%)	0 (0%)	매우 혼하게
근골격 통증 ^r	489 (15.4%)	36 (1.1%)	0 (0%)	매우 혼하게
관절염 ^{kk}	64 (2.0%)	8 (0.3%)	0 (0%)	혼하게
근육염 ^{t,u}	13 (0.4%)	5 (0.2%)	0 (0%)	혼하지 않게
건초염 ^{jj}	10 (0.3%)	1 (<0.1%)	0 (0%)	혼하게
신경계 이상				
두통	352 (11.1%)	10 (0.3%)	0 (0%)	매우 혼하게
말초 신경 병증 ^{hh}	156 (4.9%)	5 (0.2%)	0 (0%)	혼하게
길랑바레증후군 ^j	5 (0.2%)	4 (0.1%)	0 (0%)	혼하지 않게
수막뇌염 ^k	14 (0.4%)	6 (0.2%)	0 (0%)	혼하지 않게
근무력증후군 ^z	1 (<0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	드물게
안면 불안전 마비 ^{ff}	1 (<0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	드물게
척수염 ^{ff}	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0 (0%)	드물게
신장 및 비뇨기계 이상				

혈중 크레아티닌 증가 ^{aa}	171 (5.4%)	14 (0.4%)	0 (0%)	혼하게
신장염 ^s	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0 (0%)	드물게
호흡기, 흉곽 및 종격동 이상				
기침	660 (20.8%)	9 (0.3%)	0 (0%)	매우 흔하게
호흡곤란	651 (20.5%)	117 (3.7%)	1 (<0.1%)	매우 흔하게
저산소증 ^x	75 (2.4%)	36 (1.1%)	0 (0%)	흔하게
폐렴 ^l	87 (2.7%)	27 (0.8%)	1 (<0.1%)	흔하게
비인두염 ^{bb}	280 (8.8%)	0 (0%)	0 (0%)	흔하게
피부 및 피하조직 이상				
발진 ^m	613 (19.3%)	33 (1.0%)	0 (0%)	매우 흔하게
가려움증	400 (12.6%)	7 (0.2%)	0 (0%)	매우 흔하게
건성 피부 ^{gg}	199 (6.3%)	2 (<0.1%)	0 (0%)	흔하게
건선 상태 ^{cc}	19 (0.6%)	2 (<0.1%)	0 (0%)	흔하지 않게
중증피부이상반응 ^{dd}	22 (0.7%)	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	흔하지 않게
혈관 이상				
저혈압	102 (3.2%)	20 (0.6%)	0 (0%)	흔하게
^a 통합된 자료(pooled dataset)의 시험에서 보고되었다. 빈도는 프로그램 전반의 노출에 근거한다. 자가면역 심근염, 면역-매개 심근염을 포함한다.				
^b 갑상선 저하증, 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, 혈액 갑상선 자극 호르몬 감소, 자가 면역성 갑상선염(통합된 자료(pooled dataset) 외 임상시험에서 보고되었다), 갑상선염, 자가 면역성 갑상선 저하증, 정상 갑상선 기능 증후군, 점액 부종, 갑상선 기능 시험 이상, 급성 갑상선염, 티록신 감소를 포함한다.				
^c 갑상선기능항진증, 바세도우병, 내분비성 안구질환, 안구돌출증을 포함한다.				
^d 부신기능부전, 일차 부신기능부전을 포함한다.				
^e 당뇨병 및 제1형당뇨병, 당뇨병 케톤산증, 케톤산증을 포함한다.				
^f 결장염, 자가 면역성 결장염, 허혈성 결장염, 현미경적 결장염, 궤양성 결장염, 면역-매개 소장 결장염(통합된 자료(pooled dataset) 외 임상시험에서 보고되었다)을 포함한다.				
^g 췌장염 및 자가면역 췌장염, 급성췌장염, 지질분해효소 증가, 아밀라아제 증가를 포함한다.				
^h 주입관련반응, 사이토카인 방출 증후군, 아나필락시스(아나필락시스 반응, 아나필락시스성 쇼크, 아나필락시스양 반응, 아나필락시스양 쇼크)를 포함하며, 아나필락시스는 통합된 자료(pooled dataset) 외에서 보고되었다.				
ⁱ 복수, 자가면역 간염, 간세포성 손상, 간염, 급성간염, 간독성, 간질환, 약물유도성 간손상, 간부전, 간지방증, 간병변, 식도정맥 출혈, 식도 정맥류를 포함한다.				
^j 길랑바레증후군, 탈수초성 다발성 신경병증을 포함한다.				
^k 뇌염, 수막염, 광선기피증을 포함한다.				
^l 폐렴, 폐침윤, 세기관지염, 간질성폐질환, 방사선 폐렴을 포함한다.				
^m 발진, 반점구진발진, 홍반, 가려운 발진, 여드름성피부염, 습진, 피부염, 홍반성 발진, 구진발진, 반점발진, 피부궤양, 모낭염, 피부탈락, 농포성발진, 여드름, 종기, 손발바닥홍반감각이상증후군, 지루성피부염, 알레르기피부염, 약물발진, 눈꺼풀홍				

반, 피부독성, 눈꺼풀발진, 고정발진, 구진비늘발진, 소포성발진, 수포, 입술 수포, 유사천포창, 구강 소혈증, 음낭 피부염 (통합된 자료 외 시험에서 음낭 피부염 사례가 보고되었다)을 포함한다.

ⁿ 면역 혈소판 감소증 (통합된 자료(pooled dataset)외 시험에서 보고되었다), 혈소판 감소증, 혈소판수 감소를 포함한다.

^o 설사, 잦은 대장운동, 과운동성 위장관을 포함한다.

^p 요로감염, 방광염, 신우신염, 대장균성 요로감염, 세균성 요로감염, 신장감염, 급성 신우신염, 진균성 요로감염, 녹농균성 요로감염을 포함한다.

^q 구인두통, 구인두불편감, 인후 자극을 포함한다.

^r 근골격통 및 근육통, 뼈통증을 포함한다.

^s 신장염 및 헤노흐-쑤라인자색반신장염을 포함한다.

^t 근염, 횡문근융해, 류마티스성 다발근육통, 피부근염, 근육 농양, 미오글로빈 뇨 출현

^u 생명을 위협하는 사례가 통합된 자료(pooled dataset)외 시험에서 보고되었다.

^v 저칼륨혈증, 혈중칼륨 감소를 포함한다.

^w 저나트륨혈증, 혈중 나트륨 감소를 포함한다.

^x 저산소혈증, 포화산소 감소, PO₂ 감소를 포함한다.

^y 뇌하수체염, 온도조절장애를 포함한다.

^z 근무력증후군을 포함한다.

^{aa} 혈중 크레아티닌 증가, 고크레아티닌혈증을 포함한다.

^{bb} 비인두염, 비 충혈, 콧물을 포함한다.

^{cc} 건선양 피부염, 건선을 포함한다.

^{dd} 물집피부염, 박탈성 발진, 다형홍반, 전신성 탈락피부염, 독성피부발진, 독성표피 괴사용해를 포함한다.

^{ee} 심장막염, 심장막 삼출, 심장 압전, 협착성 심장막염을 포함한다.

^{ff} 통합된 자료(pooled dataset)외 시판 후 경험에서 보고되었다. 빈도는 프로그램 전반의 노출에 근거한다.

^{gg} 건성 피부, 건조증을 포함한다.

^{hh} 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증, 다발 신경증, 운동 말초 신경 병증, 독성 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증, 자가 면역 신경 병증, 축삭 신경 병증, 팔 신경얼기병, 요천골 신경얼기병, 신경성 근육 위축증, 신경염을 포함한다.

ⁱⁱ 통합된 자료(pooled dataset)외 시험에서 보고되었다. 빈도는 프로그램 전반의 노출에 근거한다.

^{jj} 건초염,건염,건 통증, 활액막염을 포함한다.

^{kk} 관절 종창, 골관절염, 척추 골관절염, 다발 관절염, 류마티스 관절염, 관절 삼출,

척추염, 자가 면역 관절염, 관절 병증, 면역-매개 관절염, 류마티스 장애를 포함한다.

II 중성구 감소증, 발열성 중성구 감소증, 중성구 수 감소, 호중구 감소성 패혈증을 포함한다.

■ 병용요법

다양한 적응증에 대한 병용요법에서 이 약의 사용과 관련 있는 것으로 추가적으로 확인된, 단독요법 임상시험에서 보고되지 않은 약물이상반응을 표3에 요약하였다. 또한 단독요법과 비교하여 임상적으로 유의한 차이를 보이는 약물이상반응을 표시하였다.

표 3. 임상시험에서 아테졸리주맙 병용요법으로 치료한 환자에서 발생한 약물이상반응 요약

약물이상반응 (MedDRA)	이 약과 병용요법 치료(4,371명)			빈도
	모든 등급(%)	3-4등급 (%)	5등급 (%)	(모든 등급)
신체기관계				
혈액 및 림프계 이상				
빈혈*	1,608 (36.8%)	631 (14.4%)	0 (0%)	매우 흔하게
림프구감소증 ^{*,k}	145 (3.3%)	63 (1.4%)	0 (0%)	흔하게
호중구감소증 ^{*,a}	1,565(35.8%)	1,070 (24.5%)	6 (0.1%)	매우 흔하게
혈소판감소증 ^{*,†, b}	1,211 (27.7%)	479 (11.0%)	1 (<0.1%)	매우 흔하게
백혈구감소증 ^{*, i}	571 (13.1%)	245 (5.6%)	0 (0%)	매우 흔하게
내분비계 이상				
갑상선기능저하증 ^{*,†,c}	586 (13.4)	9 (0.2%)	0 (0%)	매우 흔하게
갑상선기능항진증 [†]	193 (4.4%)	7 (0.2%)	0 (0%)	흔하게
부신기능부전 ^{†,d}	40 (0.9%)	8(0.2%)	1 (<0.1%)	흔하지 않게
뇌하수체염 ^{†,e}	13 (0.3%)	5 (0.1%)	0 (0%)	흔하지 않게
각종 눈 장애				
포도막염 ^q	2 (<0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	드물게
위장관계 이상				
변비 [*]	1,123 (25.7%)	24 (0.5%)	0 (0%)	매우 흔하게
구내염 [*]	351 (8.0%)	23(0.5%)	0 (0%)	흔하게
전신 이상 및 투여 부위 상태				
말초부종 [*]	451 (10.3%)	11 (0.3%)	0 (0%)	매우 흔하게
감염 및 감염증				
폐 감염 ^{*,h}	564 (12.9%)	226 (5.2%)	26 (0.6%)	매우 흔하게
조사 (Investigations)				
혈중 알칼리성 포스파타아제	200 (4.6%)	26 (0.6%)	0 (0%)	흔하게
증가				
대사 및 영양 이상				
저마그네슘혈증 ^{*, j}	403 (9.2%)	22 (0.5%)	0 (0%)	흔하게
신경계 이상				
어지럼증 [*]	408 (9.3%)	9 (0.2%)	0 (0%)	흔하게
미각장애 [*]	269 (6.2%)	0 (0.0%)	0 (0%)	흔하게
말초신경병증 ^{*,f}	976 (22.3%)	104 (2.4%)	0 (0%)	매우 흔하게
실신 [*]	68 (1.6%)	36 (0.8%)	0 (0%)	흔하게
신장 및 비뇨기계 이상				
신장염 ^{†,l}	23 (0.5%)	15 (0.3%)	0 (0%)	흔하지 않게
단백뇨 ^{*,g}	359 (8.2%)	61 (1.4%)	0 (0%)	흔하게
호흡기, 흉곽 및 종격동 이상				
발성장애 [*]	236 (5.4%)	4 (<0.1%)	0 (0%)	흔하게
비인두염 ^o	442 (10.1%)	1 (<0.1%)	0 (0%)	매우 흔하게
피부 및 피하 조직 이상				

탈모 ⁿ	1,152 (26.4%)	3 (< 0.1%)	0 (0%)	매우 흔하게
중증피부이상반응 ^p	27 (0.6 %)	8 (0.2 %)	0 (0%)	흔하지 않게
혈관 질환 고혈압 ^{*,m}	611 (14.0%)	258 (5.9%)	0 (0%)	매우 흔하게
* 해당 약물이상반응은 대조군과 비교했을 때 모든 등급에서 5% 이상 또는 3-4등급에서 2% 이상의 빈도 차이로 발생하였다.				
† 병용요법에서 관찰된 약물이상반응의 발생률은 이 약의 단독요법과 비교했을 때 임상적으로 연관된 차이를 보였다.				
^a 호중구 감소증, 호중구수 감소, 열성 호중구감소증, 호중구감소성 패혈증, 과립구 감소증 보고를 포함한다.				
^b 면역 혈소판 감소증(통합된 자료(pooled dataset) 외 시험에서 보고되었다), 혈소판 감소증, 혈소판수 감소 보고를 포함한다.				
^c 갑상선기능저하증, 혈중 갑상선 자극 호르몬 증가, 혈중 갑상선 자극 호르몬 감소, 자가면역 갑상선염, 갑상선종, 갑상선염, 유리 티록신 감소, 유리 T3 감소, 갑상선 질환, 유리 티록신 증가, 티록신 증가, T3 감소, 유리 T3 증가, 혈중 갑상선 자극 호르몬 이상, euthyroid sick syndrome, 점액부종 혼수, 갑상선 기능 검사 이상, 티록신 감소, T3 이상, 무증상갑상선염, 만성갑상선염 보고를 포함한다.				
^d 부신기능부전, 코티솔 감소, 급성부신피질부전, 이차부신피질부전, 부신피질자극호르몬 자극 검사 이상, 애디슨병, 부신염, 부신피질자극호르몬 결핍 보고를 포함한다.				
^e 뇌하수체염, 뇌하수체 저하증, 온도조절장애 보고를 포함한다.				
^f 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증, 다발 신경증, 운동 말초 신경 병증, 독성 신경 병증, 자가 면역 신경 병증, 신경성 근육 위축증, 감각 운동 말초 신경 병증, 축삭 신경 병증, 팔 신경얼기병, 요천골 신경얼기병, 신경염 보고를 포함한다.				
^g 단백뇨, 단백질 뇨출현, 헤모글로빈뇨, 신증후군, 뇨 이상 보고, 알부민 뇨를 포함한다.				
^h 폐렴, 기관지염, 하기도 감염, 기관기관지염, 만성폐쇄성 기도질환의 감염성 악화, 감염성 흉막삼출, 암 주위 폐렴, 비정형 폐렴, 폐 농양, 흉막감염, 농기흉 보고를 포함한다.				
ⁱ 백혈수 구 감소, 백혈구감소증을 포함한다.				
^j 저마그네슘혈증, 혈중 마그네슘 감소를 포함한다.				
^k 림프구감소증, 림프구 수 감소를 포함한다.				
^l 신장염, 세뇨관간질신염, 자가면역신염, 알레르기성신염, 사구체신염, 신염성증후군, 사구체간질 증식성 사구체신염을 포함한다.				
^m 고혈압, 혈압 증가, 고혈압성 발작, 수축기 혈압 증가, 확장기 고혈압, 불충분한 혈압조절, 고혈압성 망막병증을 포함한다.				
ⁿ 탈모, 눈썹탈락증, 원형탈모, 전체탈모, 소모증을 포함한다.				

^o 비인두염, 비 충혈, 콧물을 포함한다.

^p 물집피부염, 박탈성 발진, 다형홍반, 전신성 탈락피부염, 독성피부발진, 스티븐스-존슨증후군(SJS), 호산구증가증과 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS), 독성표피괴사용해(TEN), 피부혈관염을 포함한다(SJS 및 DRESS 사례가 통합된 자료(pooled dataset)의 시험에서 보고되었다).

^q 포도막염, 홍채염을 포함한다.

2) 특정 약물이상반응에 대한 기술

다음은 이 약 단독요법의 유의미한 약물이상반응에 대한 정보이다. 이 약의 병용요법 시 유의미한 약물이상반응에 대한 상세 내용은 이 약의 단독요법과 비교하여 임상적으로 관련된 차이가 관찰된 경우에 제시되었다(‘4. 일반적 주의’ 항 참조).

① 혈구탐식성 림프조직구증

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.1% 미만(1/3,178)에서 혈구탐식성 림프조직구증(HLH)이 발생하였다. 약물이상반응 발생시간은 1.6개월이었으며, 지속기간은 1.4개월이었다. 1명(<0.1%)의 환자가 혈구탐식성 림프조직구증(HLH)으로 인해 이 약의 투여를 중단했으며, 코르티코스테로이드의 사용은 필요하지 않았다.

② 면역 매개 폐렴

코르티코스테로이드 사용이 필요하고 명확한 다른 병인이 없는 면역 매개 폐렴 또는 간질성폐질환이 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 이 약을 단독으로 투여한 환자의 2.7% (87/3,178)에서 폐렴이 발생했다. 87명 환자 중 1건은 치명적이었다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 3.4개월(범위: 0.1 ~24.8개월)이다. 지속기간 중앙값은 1.4개월(범위: 0~21.2+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이다. 12명(0.4%)의 환자가 폐렴으로 인해 이 약 투여를 중단했다. 이 약을 투여한 환자 중 1.6% (51/3,178)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 폐렴이 발생했다.

③ 면역 매개 간염

코르티코스테로이드 사용이 필요하고 명확한 다른 병인이 없는 면역 매개 간염이 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 간기능 검사 이상이 이 약을 투여한 환자들에서 관찰되었다. 이 약을 단독으로 투여한 환자의 2.0% (62/3,178)에서 간염이 발생했다. 62명 환자 중 2 건은 치명적이었다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 1.5개월(범위: 0.2~18.8개월)이다. 지속기간 중앙값은 2.1개월(범위: 0~22.0+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이다. 6명 (0.2%)의 환자가 간염으로 이 약 투여를 중단하였다. 이 약을 투여한 환자 중 0.6% (18/3,178)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 간염이 발생했다.

④ 면역 매개 대장염

코르티코스테로이드 사용이 필요하고 명확한 다른 병인이 없는 면역 매개 대장염 또는 설사가 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다. 이 약을 단독으로 투여한 환자의

1.1% (34/3,178)에서 대장염이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 4.7개월(범위: 0.5~17.2개월)이다. 지속기간 중앙값은 1.2개월(범위: 0.1~17.8+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이다. 8명(0.3%)의 환자가 대장염으로 인해 이 약 투여를 중단했다. 이 약을 투여한 환자 중 0.6%(19/3,178)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 대장염이 발생했다.

⑤ 면역 매개 내분비병증

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

가. 뇌하수체염

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.1%(2/3,178) 미만에서 뇌하수체염이 발생하였다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 7.2개월(범위: 0.8~13.7개월)이었다. 1명의 환자가 코르티코스테로이드의 사용이 필요하였고 이 약의 치료를 중단하였다.

이 약과 베바시주맙, 파클리탁셀, 카보플라틴을 병용한 환자의 0.8%(3/393)에서 뇌하수체염이 발생하였다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 7.7개월(범위: 5.0~8.8개월)이었다. 2명의 환자가 코르티코스테로이드의 사용이 필요하였다. 뇌하수체염은 한 환자에서 치료 중단으로 이어졌다.

나. 갑상선질환

이 약을 단독으로 투여한 환자의 5.2% (164/3,178)에서 갑상선기능저하증이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 4.9개월(범위: 0~31.3개월)이다. 이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.9% (30/3,178)에서 갑상선기능항진증이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 2.1개월(범위: 0.7~15.7개월)이다. 지속시간 중앙값은 2.6개월(범위: 0+~17.1+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이다. 이 약과 카보플라틴 및 알부민 결합 파클리탁셀을 병용한 환자의 4.9%(23/473)에서 갑상선기능항진증이 발생하였다. 이 중 1명(0.2%)의 환자가 갑상선기능항진증으로 치료를 중단하였다.

다. 부신기능부전

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.3% (11/3,178) 에서 부신기능부전이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 5.5개월(범위: 0.1~19.0개월)이었다. 반응지속기간 중앙값은 16.8개월(범위: 0~16.8개월)이었다. 이 중 1명(<0.1%)의 환자가 부신기능부전으로 치료를 중단하였다. 이 약을 투여한 환자 중 0.3%(9/3,178) 에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 부신기능부전이 발생했다. 이 약과 카보플라틴 및 알부민 결합 파클리탁셀을 병용한 환자의 1.5% (7/473)에서 부신기능부전이 발생하였다. 이 약과 카보플라틴 및 알부민 결합 파클리탁셀을 병용한 환자 중 0.8%(4/473)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 부신기능부전이 발생했다.

라. 당뇨병

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.3%(10/3,178)에서 당뇨병이 발생했다. 약물이상반

응 발생시간 중앙값은 4.2개월(범위: 0.1~9.9개월)이었다. 반응지속기간 중앙값은 1.6개월(범위: 0.1~15.2+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이었다. 당뇨병으로 인해 3명(<0.1%)의 환자가 이 약을 중단했다.

⑥ 면역 매개 수막뇌염

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.4% (14/3,178)에서 수막뇌염이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 0.5개월(범위: 0~12.5개월)이었다. 반응지속기간 중앙값은 0.7개월(범위: 0.2~14.5+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이었다. 이 약을 투여한 환자 중 0.2% (6/3,178)에서 코르티코스테로이드의 투여가 필요한 수막뇌염이 발생했고 4명(0.1%)의 환자가 이 약을 중단하였다.

⑦ 면역 매개 신경병증

가. 길랑바레증후군 및 탈수초성 다발성 신경병증

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.2% (5/3,178)에서 길랑바레증후군 및 탈수초성 다발성 신경병증이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 7.0개월(범위: 0.6~ 8.1개월)이고, 지속기간 중앙값은 8.0개월(0.6일~8.3개월+; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이었다. 1명(<0.1%)의 환자가 길랑바레증후군으로 이 약 투여를 중단했고, 0.1% 미만(2/3,178)의 환자에서 코르티코스테로이드 사용이 필요했다.

나. 면역 매개 안면 불완전 마비

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.1% 미만(1/3,178)에서 안면 불완전 마비가 발생했다. 약물이상반응 발생시간은 0.95개월이고, 지속기간은 1.1개월이었다. 안면 불완전 마비로 인해 코르티코스테로이드 사용이 필요하지 않았고 이 약의 중단으로 이어지지 않았다.

⑧ 면역 매개 철회장염

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.6%(18/3,178)에서 아밀라아제 증가 및 리파제 증가를 포함한 철회장염이 발생했다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 5.0개월(범위: 0.3~16.9개월) 이다. 지속기간 중앙값은 0.8개월(범위: 0.1~12.0+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이다. 3명(<0.1%)의 환자가 철회장염으로 이 약의 투여를 중단했다. 이 약을 투여한 0.1%(4/3,178)의 환자에서 코르티코스테로이드 사용이 필요한 철회장염이 발생했다.

⑨ 면역 매개 근염

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.4%(13/3,178)에서 근염이 발생하였다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 5.1개월(범위: 0.7~11.0개월) 이다. 지속기간 중앙값은 5.0개월(범위: 0.7~22.6+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이다. 1명(<0.1%)의 환자가 근염으로 이 약의 투여를 중단했다. 이 약을 투여한 0.2%(7/3,178)의 환자에서 코르티코스테로이드 사용이 필요한 근염이 발생했다.

⑩ 면역 매개 신장염

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.1% 미만(3/3,178)에서 신장염이 발생하였다. 약물 이상반응 발생시간 중앙값은 13.1개월(범위: 9.0~17.5개월)이다. 지속기간 중앙값은 2.8개월(범위: 0.5~9.5+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이다. 2명(<0.1%)의 환자가 신장염으로 이 약의 투여를 중단했다. 1명의 환자가 코르티코스테로이드 사용이 필요했다.

⑪ 면역 매개 중증피부이상반응

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.7%(22/3,178)에서 중증피부이상반응(SCARs)이 발생하였다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 5.9개월(범위: 0.1~15.5개월)이다. 지속기간 중앙값은 1.6개월(범위: 0~22.1+개월; +는 중도절단된 값을 나타낸다)이다. 3명(<0.1%)의 환자가 중증피부이상반응으로 이 약의 투여를 중단했다. 이 약을 단독으로 투여한 0.2%(6/3,178)의 환자에서 코르티코스테로이드 사용이 필요한 중증피부이상반응이 발생했다.

⑫ 면역 매개 심장막 장애

이 약을 단독으로 투여한 환자의 1.4%(45/3,178)에서 심장막 장애가 발생하였다. 약물이상반응 발생시간 중앙값은 1.4개월(범위: 0.2~17.5개월)이다. 지속기간 중앙값은 1.4개월(범위: 0~19.3개월)이다. 3명(<0.1%)의 환자가 심장막 장애로 이 약의 투여를 중단했다. 0.2%(7/3,178)의 환자에서 코르티코스테로이드 사용이 필요한 심장막 장애가 발생했다.

⑬ 면역 매개 척수염

이 약을 단독으로 투여한 환자의 0.1% 미만 (1/3,178)에서 척수염이 발생했다. 약물 이상반응 발생시간은 0.76개월이었다. 척수염으로 인해 코르티코스테로이드 사용이 필요하였으나 이 약의 중단으로 이어지지 않았다.

3) 감염

이 약을 투여한 환자들에게 패혈증, 헤르페스뇌염, 후복막 출혈을 초래하는 마이코 박테리아 감염 등의 중증 감염이 발생하였다. 임상시험 환자의 38.4%(759/1,978)에서 감염이 발생하였다. 비소세포폐암환자의 무작위배정 임상시험에서 도세탁셀을 투여한 군(33%)에 비해 이 약을 투여한 환자군(42%)에서 감염이 더 흔하게 발생하였다. 3등급 또는 4등급의 감염이 이 약을 투여한 환자군의 9.2%, 도세탁셀을 투여한 군의 2.2%에서 발생하였다. 이 약을 투여한 1명(0.7%)의 환자가 감염으로 사망하였고 도세탁셀을 투여한 2명(1.5%)의 환자가 사망하였다. 폐렴이 3등급 이상 감염의 가장 흔한 이유였고 이 약을 투여한 환자의 6.3%에서 발생하였다.

4) 시판 후 이상반응

이 약의 시판 후 사용 중 혈구탐식성 림프조직구증, 심장막 장애, 안면 불완전 마비, 척수염이 보고되었다.

5) 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석·평가 결과 확인된 이상사례는 다음

과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

신장 및 요로 장애 : 급성 신 손상

6) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1,334명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 50.90%(679/1,334명, 총 1,617건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 7.27%(97/1,334명, 115건)	예상하지 못한 약물이상반응 11.09%(148/1,334명, 225건)
드물게 (0.01~0.1% 미만)	각종 위장관 장애	복통, 상복부 통증, 복부 팽창, 흑색변, 혈변 배설, 연하통, 위염, 허혈성 결장염, 소장 결장염, 직장염	연하통, 치통, 구강 점막 발진, 설통, 소장 결장염, 위 용종, 입건조, 직장염
	전신 장애 및 투여 부위 병태	사망	전신 부종, 사망, 흉부 불편감, 비-심장성 흉통, 국소 부종
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기흉, 간질성 폐 질환	객혈, 기흉, 폐 색전증, 기관지 확장증, 성대 위축
	대사 및 영양 장애	식욕 감소, 당뇨병 케톤산증	섭식 저하
	감염 및 기생충 감염	간 농양, 거대 세포 바이러스 결장염, 비정형 폐렴, 수막염, 전립선 감염	치주염, 흡인성 폐렴, 간 농양, 식도 칸디다증, 거대 세포 바이러스 결장염, 단순 포진, 전립선 감염, 침선염, 항문 농양
	피부 및 피하 조직 장애	알레르기성 피부염, 피부미란	접촉 피부염, 두드러기성 피부염, 만성 색소 침착 자색반, 식은땀, 피부 미란
	임상 검사	혈소판 수 감소, 혈액 빌리루빈 증가, 소변 배출량 감소, 백혈구 수 감소	혈액 요소 증가, 혈액 알부민 감소, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가, 백혈구 수 증가, 혈액 젖산 탈수소 효소 증가
	근골격 및 결합 조직 장애	근육 쇠약, 병적 골절	병적 골절, 관절염, 근골격 불편감
	각종 신경계 장애	실신, 뇌 병증	뇌 병증, 성대 마비, 졸림, 진전, 감각 저하, 기면
	혈액 및 림프계 장애	중성구 감소증, 혈소판 감소증	혈전성 혈소판 감소성 자색반
	신장 및 요로장애	만성 신장병	만성 신장병, 질소 혈증
	각종 정신 장애		섬망, 불안, 양극성 장애
	각종 혈관 장애	저혈압	심부 정맥 혈전증, 경색
	손상, 중독 및 시술 합병증	혈관 통로 부위 통증	혈관 통로 부위 통증
	각종 심장 장애	심정지	심정지, 협심증
	간담도 장애	담관염, 간 독성, 간 부전, 약물-유발 간 손상, 자가	담관염, 황달

혼하지 않게 (0.1~1% 미만)	면역성 간염, 황달	
	생식계 및 유방 장애	유방 부종, 음낭의 종창
	각종 눈 장애	망막 정맥 폐색
	귀 및 미로 장애	이명, 난청
	각종 위장관 장애	상복부 통증, 위 식도 역류 질
		설사, 구토, 복수, 결장염, 환, 복부 팽창, 치핵, 흑색변, 식도 정맥류, 위 궤양, 토혈 위 궤양, 토혈, 혈변 배설, 십이
	전신 장애 및 투여 부위 병태	지장 궤양, 위염 홍통, 통증, 안면 부종, 전신 건
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	무력증 강 상대 악화 홍막 삼출, 비출혈, 딸꾹질, 알
	대사 및 영양 장애	레르기성 비염 고칼륨 혈증, 고지혈증, 고칼슘
	감염 및 기생충 감염	혈증
혼하게 (1~10% 미만)	피부 및 피하 조직 장애	비염 두드러기, 피부 병변
	임상 검사	아스파르트산 아미노 전이 C-반응 단백질 증가, 혈액 빌리
	근골격 및 결합 조직 장애	효소 증가, 알라닌 아미노 루빈 증가, 체중 감소, 헤모글
		전이 효소 증가 로빈 감소, 소변 배출량 감소
	각종 신경계 장애	근육 쇠약, 사지 통증, 경부 통
	혈액 및 림프계 장애	증 지각 이상, 신경통
	신장 및 요로 장애	백혈구증
	각종 정신 장애	급성 신 손상 급성 신 손상, 배뇨 곤란
	각종 내분비 장애	불면, 주요 우울증
	손상, 중독 및 시술 합병증	부신 부전
	각종 위장관 장애	소화 불량
	전신 장애 및 투여 부위 병태	발열
대사 및 영양 장애		저알부민 혈증

4. 일반적 주의

1) 혈구탐식성 림프조직구증

이 약을 투여한 환자에서 치명적인 사례를 포함하는 혈구탐식성 림프조직구증(HLH)이 보고되었다. 혈구탐식성 림프조직구증(HLH)은 사이토카인 방출 증후군의 발현이 비전형적이거나 장기간 지속될 때 고려되어야 한다. 혈구탐식성 림프조직구증(HLH)의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

2) 면역 매개 폐렴

폐렴의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

3) 면역 매개 간염

간염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 이 약의 투여 전 및 투여 기간 정기적으로 AST, ALT, 빌리루빈을 모니터링 한다. 베이스라인에서 간기능 검사 이상을 보인 환자에게 적절한 관리를 고려한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

4) 면역 매개 대장염

설사 또는 대장염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

5) 면역 매개 내분비병증

내분비병증의 임상적 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 이 약의 투여 전, 투여 기간 동안 정기적으로 갑상선 기능을 모니터링 한다. 베이스라인에서 갑상선 기능 검사 이상을 보인 환자에게 적절한 관리를 고려한다. 갑상선 기능 검사 이상을 보이거나 증상이 없는 환자들은 이 약을 투여할 수 있다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

6) 면역 매개 수막뇌염

수막염 또는 뇌염의 임상적 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

7) 면역 매개 신경병증

생명을 위협할 수 있는 근무력 증후군/중증 근무력증 또는 길랑바레증후군 및 안면 불완전 마비가 이 약을 투여받은 환자에서 관찰되었다. 운동 및 감각신경병증의 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

8) 면역 매개 췌장염

급성췌장염을 암시하는 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

9) 면역 매개 심근염

심근염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 심근염은 또한 근염의 임상증상일 수 있으므로 그에 따라 관리해야 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

10) 면역 매개 근염

근염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 근염 가능성이 있는 환자는 심근염의 징후가 있는지 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

11) 면역 매개 신장염

신기능 변화에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

12) 면역 매개 중증피부이상반응

스티븐스-존슨증후군(SJS)과 독성표피괴사용해(TEN)의 사례를 포함하는 면역 매개 중증피부이상반응(SCARs)이 이 약을 투여한 환자에서 보고되었다. 의심되는 중증 피부 반응이 있는지 환자를 모니터링 해야하며 다른 원인은 배제해야한다. 이상반응의

중증도에 따라 3등급 피부 반응에 대해서는 1 등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류 해야하며, 4등급 피부 반응에 대해서는 이 약을 영구 중단하고 코르티코스테로이드를 투여 해야한다.

중증피부이상반응이 의심되는 경우, 환자를 전문의에게 의뢰하여 추가 진단 및 관리를 받아야 한다. 스티븐스-존슨증후군(SJS)이나 독성표피괴사용해(TEN)이 의심되는 경우 이 약의 투여를 보류한다. 스티븐스-존슨증후군(SJS)이나 독성표피괴사용해(TEN)이 확인된 경우 이 약을 영구 중단해야 한다.

이전에 다른 면역 자극성 항암제로 치료했을 때 중증 또는 생명을 위협하는 피부 이상반응을 경험한 환자에게 이 약 투여를 고려할 때는 주의를 기울여야 한다.

13) 면역 매개 심장막 장애

심장막염, 심장막 삼출, 심장 압전을 포함하는 심장막 장애(일부는 치명적인 결과를 초래함)가 이 약의 임상시험에서 관찰되었다. 심장막 장애의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링 한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

14) 면역 매개 척수염

척수염이 이 약의 임상시험에서 관찰되었다. 척수염을 암시하는 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 용량조절은 용법용량 항을 참고한다.

15) 감염

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

16) 주입 관련 반응

이 약의 임상시험에서 아나필락시스를 포함한 주입 관련 반응이 관찰되었다(‘3. 이상사례’ 항 참조). 용량조절은 ‘용법용량’ 항을 참고한다.

17) 기타 면역 매개 이상반응

다음의 추가적인 임상적으로 유의한 면역 매개 이상반응이 이 약의 임상시험에서 관찰되었다: 포도막염(‘3. 이상사례’ 항의 ‘1) 임상시험에서 보고된 약물이상반응’ 참조). 용량조절은 ‘용법용량’항을 참고한다.

18) 특수 환자군

자가면역질환이 있는 환자는 이 약의 임상시험에서 배제되었다. 자료가 불충분하므로 자가면역질환이 있는 환자는 잠재적인 위해성-유익성을 평가하여 이 약을 주의하여 투여해야 한다.

19) PD-L1 발현 양성 검사

삼중음성유방암의 1차 치료를 위해서 PD-L1 발현 양성 검사가 필요하다. 임상시험 IMpassion 130에서 VENTANA사의 PD-L1(SP 142) 진단기기를 이용하여 종양침윤면역세포(IC)에서 PD-L1 발현 상태를 확인하였다.

5. 상호작용

약물-약물 상호작용에 관한 공식적인 약동학 연구는 실시되지 않았다. 이 약은 이화작용을 통해 혈류에서 소실되므로 대사성 약물-약물 상호작용은 예상되지 않는다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부 및 가임여성: 작용기전에 따르면, 이 약을 임부에게 투여할 경우 태아에게 위험을 초래할 수 있다. 임부에 대한 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 동물실험 결과, PD-L1/PD-1 경로 억제가 발생 중인 태아에 대한 면역 매개 거부 위험을 증가시켜 태아 사망을 초래할 수 있다. 만약 이 약이 임신기간 동안 사용되거나 이 약 투여 중 임신할 경우, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려야 한다. 가임여성에게 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 5개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용할 것을 알려야 한다.

2) 수유부: 이 약의 사람 모유 내 존재 여부, 수유 중인 유아에 대한 영향 또는 모유 생산에 미치는 영향에 관한 정보는 없다. 인간 IgG는 모유 중으로 분비되며, 유아에서의 흡수 및 유해 가능성에 대해서는 알려지지 않았다. 이 약의 수유 중인 유아에 대한 중증 약물이상반응 가능성 때문에 수유부에게 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 5개월 동안 수유를 중단할 것을 알려야 한다.

7. 소아 등에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

전반적으로 고령자(만65세 이상)와 만65세 미만 성인 간에 안전성 또는 유효성의 차이는 보고되지 않았다. 집단 약동학 분석 결과 만65세 이상의 환자에게 용량 조절은 권장되지 않는다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석 결과 신장애 환자에게 용량 조절은 권장되지 않는다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

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

11. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 정보는 없다.

12. 적용상의 주의

1) 조제 시

- 투여 전에 이 약 바이알을 육안으로 검사하여 이물과 변색 여부를 확인한다. 이 약은 무색 내지 연한 노란색의 액체이다. 육안으로 용액의 혼탁, 변색, 또는 이물이 확인되면 바이알을 폐기한다.
- 이 약 바이알을 흔들지 않는다.
- 멸균 주사침과 주사기를 사용하여 이 약을 조제한다.
- 바이알에서 필요한 양을 취한 후, 이를 생리식염 주사액으로 필요한 투여용량까지 희석한다.
- 생리식염 주사액으로만 희석한다.
- 희석 후 희석된 용액의 최종 농도는 3.2~16.8mg/mL이어야 한다.
- 희석된 용액을 천천히 위아래로 뒤집어서 잘 섞으며, 흔들지 않는다.
- 부분적으로 사용되거나 빈 바이알은 폐기한다.
- 이 약과 폴리염화비닐(PVC), 폴리올레핀(PO), 폴리에틸렌(PE) 또는 폴리프로필렌(PP) 성분의 제품 접촉면을 가진 수액백 간에 부적합성은 관찰되지 않았다. 또한 폴리에테르설폰이나 폴리설폰 성분의 내재 멤브레인 필터(In-line Membrane filter), 그리고 PVC, PE, 폴리부타디엔 또는 폴리에테르우테탄 성분의 주입 세트 및 기타 주입 보조물과 부적합성이 관찰되지 않았다.

2) 점적주입액의 저장

- 이 약에는 보존제가 함유되지 않아 모든 바이알은 단회 사용 목적이다.
- 주입을 위해 희석된 용액은 2~8 ° C에서 최대 30일 및 실온에서 24시간 동안 물리·화학적으로 안정하나, 미생물학적인 측면을 고려하여 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 2~8 ° C에서 최대 24시간 또는 실온($\leq 25^{\circ}\text{C}$)에서 최대 8시간을 초과하여 보관하지 않는다.
- 점적주입액을 얼리지 않으며, 흔들지 않는다.

3) 투여 시

- 이 약의 첫 용량을 60분 동안 점적 정맥주입한다.
- 첫 주입에 내약성을 보일 경우 이후 모든 주입은 30분 동안 투여할 수 있다.
- 이 약은 0.2-0.22 μm 크기의 멸균, 비발열성, 저단백결합 인라인 필터를 사용하거나 또는 사용하지 않고 점적주입 라인을 통해 투여한다.
- 같은 점적주입 라인으로 다른 약물을 함께 투여하지 않는다.

13. 보관 및 취급상의 주의

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

2) 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않는다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

(1) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로 이 약은 면역원성을 유발할 수 있는 잠재적 가능성이 있다. 아테졸리주맙 정맥주사로 수행된 여러 3상 임상시험에서 7.9-36.4%의 환자에서 치료 발현 항약물항체(ADA), 4.3-22.2%의 환자에서 중화항체(NAb)가 나타났다. 항약물항체(ADA)와 중화항체 상태는 아테졸리주맙의 약동학, 유효성 및 안전성에 임상적으로 연관된 영향을 주지 않는 것으로 보인다.

2) 임상시험 정보

(1) 초기 병기 비소세포폐암

▪ IMpower010

제3상, 공개, 다기관, 무작위배정 임상시험, GO29527(IMpower010)이 병기 IB(종양 $\geq$ 4cm) - IIIA (제7판 UICC/AJCC 기준) 비소세포폐암 환자의 수술 후 보조요법(adjuvant)에 대한 이 약의 효능과 안전성을 평가하기 위해 수행되었다. 총 1280명의 등록 환자가 완전한 종양 절제를 받았고 최대 4주기의 시스플라틴 기반 화학요법을 받을 수 있었다. 시스플라틴 기반 화학요법은 다음 표 4에 서술하였다.

표 4. IMpower010 연구에서 보조 화학요법

수술 후 보조요법으로 시스플라틴 기반 화학요법
요법: 비노렐빈 30 mg/m² IV, 제1일 및 8일
도세탁셀 75 mg/m² IV, 제1일
젬시타빈 1250 mg/m² IV, 제1일 및 8일

다음 치료 요법 중 하나와 함께 매 21일 주기 페메트렉시드 500 mg/m² IV, 제1일(비편평 비소세포폐암)
의 제1일에 시스플라틴 75 mg/m² IV

시스플라틴 기반 화학요법(최대 4주기) 완료 후 총 1005명의 환자가 1:1 비율로 무작위 배정되어 이 약(A군) 또는 BSC(최적지지요법)(B군)을 받았다. 이 약은 질병 재발 또는 허용 불가능한 독성이 발생하지 않는 한 16주기 동안 매 3주마다 IV 주입으로 1200mg의 고정 용량으로 투여했다. 무작위 배정은 성별, 병기, 조직학 및 PD-L1 발현에 따라 층화되었다.

자가면역 질환의 병력이 있는 환자, 무작위배정 전 28일 이내에 약독화 생백신 투여 환자, 무작위배정 전 4주 이내 전신 면역자극제 또는 2주 이내 전신 면역억제제 투여 환자는 제외되었다.

인구학적 정보 및 베이스라인 질병 특성은 치료 군 간에 균형이 잘 맞았다. 연령 중 양값은 62세(범위: 26~84세)였으며 환자의 67%가 남성이었다. 환자의 대다수는 백인(73%)이었고, 24%는 아시아인이었다. 대부분의 환자는 현재 또는 과거 흡연자(78%)였으며 환자의 베이스라인 ECOG 수행능력 상태는 0(55%) 또는 1(44%)이었다. 전반

적으로 환자의 12%가 IB기, 47%가 II기, 41%가 IIIA기였다. VENTANA PD-L1(SP263) 분석으로 측정된 종양세포(TC)에서 PD-L1 발현이 1% 이상 및 50% 이상인 종양이 있는 환자의 비율은 각각 55% 및 26%였다.

PD-L1 발현 비율이 종양 세포의 50% 이상인 병기 II - IIIA 환자 집단(229명)에서 유효성 분석 결과, 이 약 투여군에서 DFS 중앙값은 도달하지 않았고(95% CI: 42.3개월, NE), BSC군에서 DFS 중앙값은 35.7개월(95% CI: 29.7, NE)이었으며, 위험비는 0.43(95% CI: 0.27, 0.68)이었다.

(2) 확장병기 소세포폐암 1차 치료

▪ IMforte (GO43104)

이 약과 러비넥테딘의 유지치료로서의 유효성은 확장병기 소세포폐암 1차 치료 환자 483명을 대상으로 수행한 무작위배정, 다기관, 공개-라벨 임상시험 IMforte (GO43104)에서 평가되었다.

무작위배정은 이 약과 카보플라틴, 에토포사이드를 유도치료로서 4주기 동안 투여 후 질병이 진행되지 않았으며, ECOG 수행능력 점수가 0 또는 1인 환자들을 대상으로 하였다. 선정된 환자들은 유지치료를 위해 아테졸리주맙과 러비넥테딘 투여군 또는 아테졸리주맙 단독투여군으로 1:1 무작위배정되었다. 금기사항이 없는 한, 아테졸리주맙과 러비넥테딘 투여군 환자에게는 일차예방요법으로 과립구 집락 자극인자(G-CSF)가 필수로 투여되었다.

중추신경계 전이, 자가면역질환 이력 또는 등록 전 1주일 이내에 전신 면역억제제 투여 이력이 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다. 무작위 배정은 ECOG 수행상태 (0 vs. 1), LDH($\leq$ ULN vs. $>$ ULN), 간 전이 유무, 이전에 예방적 전뇌 방사선 조사를 받았는지(유 vs. 무)에 따라 층화되었다.

표 5. IMforte 임상시험의 정맥 투여요법

투여요법	유지요법 (21일 주기)
A	21일을 주기로 각 주기의 1일차에 아테졸리주맙 IV (1200 mg) + 러비넥테딘 3.2 mg/m ² IV
B	21일을 주기로 각 주기의 1일차에 아테졸리주맙 IV (1200mg)

일차 평가변수는 무작위 배정된 환자의 전체 생존기간(OS)과 RECIST v1.1에 따라 독립 검토 시설(IRF)이 평가한 무진행 생존기간(PFS)이었다. 총 483명의 환자가 무작위 배정되었으며, 이 중 242명은 이 약과 러비넥테딘 병용투여군에, 241명은 이 약 단독투여군에 배정되었다. 연령 중앙값은 66세(범위: 35세-85세)이었다. 대부분의 환자는 백인(81.6%)이었고, 12.8%는 아시아인, 6.6%는 히스패닉 또는 라틴계였으며, 흑인 또는 아프리카계 미국인은 1% 미만이었다. 대부분의 환자는 남성(62.5%)이었고, 97.5%는 현재 흡연자 또는 흡연 이력이 있었다. 베이스라인의 ECOG 수행능력 점수는 0(42.9%) 또는 1(57.1%)이었다.

일차 분석 시점에서 추적관찰기간의 중앙값은 15개월이었다. 임상시험의 주요 결과

는 표 6에 요약되었다. OS 및 IRF가 평가한 PFS에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 그림 1 및 2에 제시되었다.

표 6. IMforte 임상시험의 유효성 결과 요약

주요 평가변수	A 군 (아테졸리주맙과 러비넥테딘) N=242	B 군 (아테졸리주맙) N=241
일차 평가변수		
전체 생존기간(OS) 분석 ^{1,2}		
사망 사건 수 (%)	113 (46.7)	136 (56.4)
OS 중앙값 (개월)	13.2	10.6
95% CI	(11.9, 16.4)	(9.5, 12.2)
층화 HR [†] (95% CI)		0.73 (0.57, 0.95)
p-값 ^{3,4}		0.0174
IRF가 평가한 무진행 생존기간(PFS) (RECIST v1.1) ²		
발생 사건 수 (%)	174 (71.9)	202 (83.8)
PFS 중앙값 (개월)	5.4	2.1
95% CI	(4.2, 5.8)	(1.6, 2.7)
층화 HR [†] (95% CI)		0.54 (0.43, 0.67)
p-값 ^{3,5}		<0.0001

¹OS(전체 생존기간) 중간 분석에 기반함

²무작위배정 시점으로부터 측정됨

³양측 층화 로그 순위 검정(log-rank test)에 기반함

⁴OS 중간분석에 할당된 유의수준 알파 0.0313 (양측)과 비교됨

⁵최종 PFS 분석에 할당된 유의수준 알파 0.001 (양측)과 비교됨

PFS=progression-free survival; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CI=confidence interval; OS=overall survival

그림 1. 전체 생존기간(OS) Kaplan-Meier 곡선

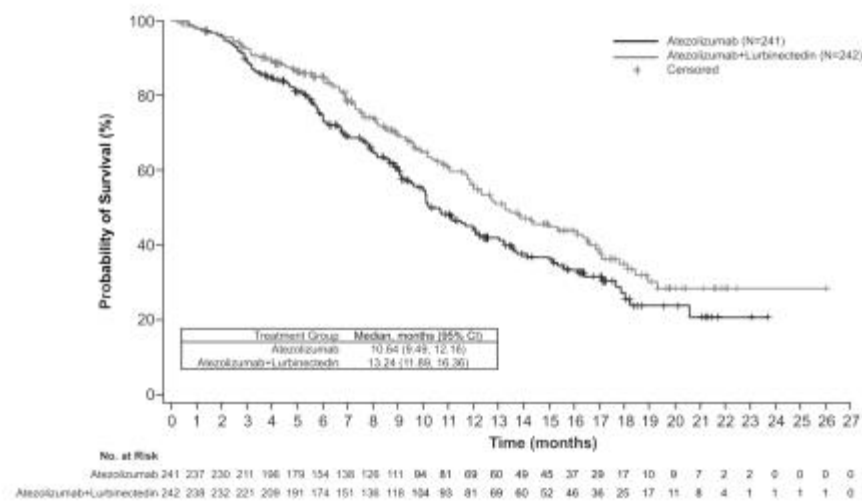
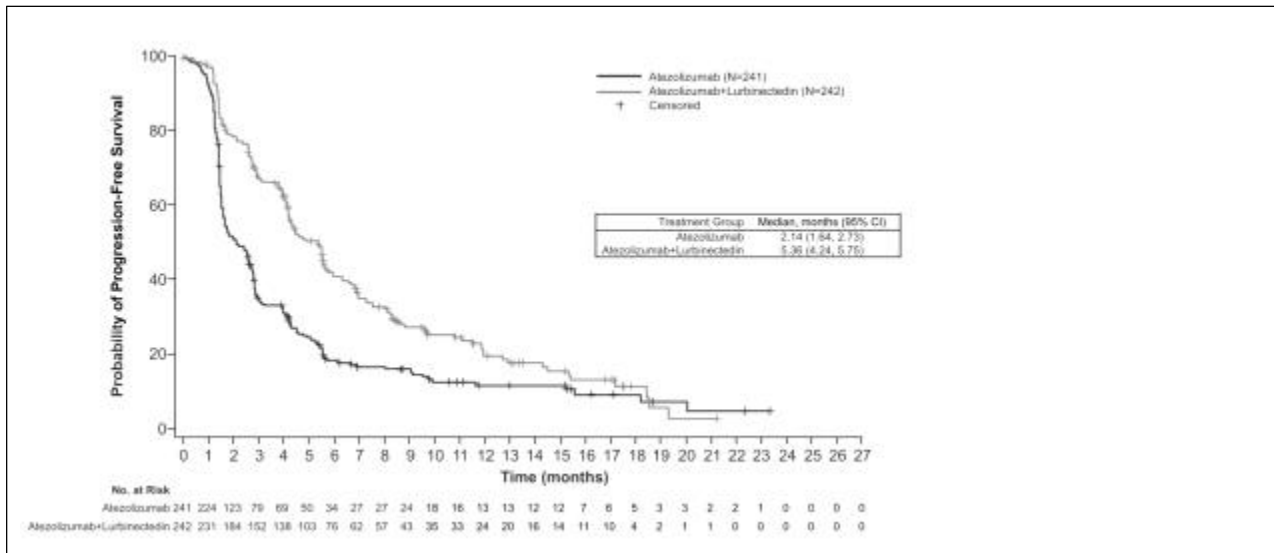


그림 2. IRF가 평가한 무진행 생존기간(PFS) Kaplan-Meier 곡선



1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

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

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당
 - 관련 : 유전자재조합의약품과-211호, 2024.02.14. : 사용상의 주의사항
 - 관련 : 유전자재조합의약품과-96호, 2025.01.17. : 사용상의 주의사항
 - 관련 : 유전자재조합의약품과-767호, 2025.05.20. : 사용상의 주의사항

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2025.08.11.	2025.08.11.	2025.08.11.
보완요청일자	2025.09.19.	2025.08.14.	2025.09.15.
보완접수일자	2026.01.15.	2026.01.16.	2026.01.16.
최종처리일자	2026.03.12.	2026.01.21.	2026.02.03.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량

제출자료 구분		자 료 번 호																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
		1	2														3						4				5				6		7	8	비 고																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
			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)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 용량 설정의 타당성
 - 임상 3상 임상시험에서 사용한 용량으로 집단약동학 시험 시, 아테졸리주맙과 러비넥테딘의 병용은 각각의 약동학 변수에 영향을 미치지 않는 것으로 나타남
 - 1200 mg, 3주 1회 투여는 다른 허가된 적응증에서 안전성과 유효성이 검증되었음
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 특성 등에서 비교적 균등하게 배정되었으나 일부 시험군에 유리한 배정의 불균형이 관찰되었음
 - 아테졸리주맙군에 원발암의 진단병기가 높은 환자(4기 58.8% vs 50.8%), 원위 전이 상태가 나쁜 환자(M1C 58.9% vs 47.5%)가 더 높은 비율로 배정되었으나 이를 보정하여 사후분석 했을 때, 결과에 영향이 없었음
- 유효성의 타당성
 - 2단계의 시험설계를 갖는 3상 공개 임상시험으로 유도기에는 같은 약물을 투여한 후 SD 이상의 반응을 보인 환자를 무작위 배정하여 유지기의 아테졸리주맙 단독 대비 아테졸리주맙과 러비넥테딘 병용의 PFS, OS 측면에서 우월성을 확인하고자 함
 - PFS 결과, HR 0.54(0.43, 0.67)로 단독투여 대비 우월성이 확인되었으며 대부분의 하위군에서 중앙값이 시험군에 유리한 결과가 도출되었음
 - OS 결과, HR 0.73(0.57, 0.95)로 단독투여 대비 우월성이 확인되었음
 - 2차 평가변수인 독립적으로 평가한 ORR, DOR은 시험군에 유리한 결과가 도출되었음
 - 2차 평가변수인 시험자가 평가한 반응 지속기간은 아테졸리주맙+러비넥테딘군에서 더 짧게 나타났는데 시험자가 평가한 PFS 결과는 시험군에 유리한 결과가 나타났으므로 임상적 의의는 없을 것으로 생각됨
 - 삶의질 평가변수에서 전반적으로 시험군에 좋지 않은 결과가 나타났으나 시험군에서 수집된 사례가 많은 불균형이 있었으며 편향을 최소화한 사후분석에서 군간 차이를 보이지 않았음
- 안전성의 타당성
 - 혈소판 감소증 등 혈액학적 독성이 러비넥테딘 단독 및 아테졸리주맙 단독 대비 크게 상승하였으나 중증 이상사례 빈도는 러비넥테딘 단독군 대비 높지 않았고 이상사례로 인한 사망도 증가했으나 시험약물과 관련이 있을 가능성이 높은 사례는 유사한 수준이었음

[약어 및 정의]

ADA	anti-drug antibody
ADR	adverse drug reaction
AE	adverse events
AESI	adverse events of special interest
AUC ₀	unbound area under the concentration vs time curve
CCOD	clinical cutoff date
CE	carboplatin and etoposide
CR	complete response
CTCAE	common terminology criteria for adverse events
CYP	cytochrome
DOR	duration of response

ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score
E-R	exposure-response
ES-SCLC	extensive-stage small cell lung cancer
FAS	full analysis set
GCP	good clinical practice
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
HCC	hepatocellular carcinoma
HR	hazard ratio
HSD	Hwang-Shih-DeCani
IRF	independent review facility
IV	intravenous
KM	Kaplan-Meier
LDH	lactate dehydrogenase
mUC	metastatic urothelial carcinoma
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NPT	non-protocol anti-cancer therapy
NSCLC	non-small cell lung cancer
ORR	overall response rate
OS	overall survival
PCI	prophylactic cranial irradiation
PD-1	programmed death protein 1
PD-L1	programmed death-ligand 1
PFS	progression-free survival
PK	pharmacokinetic
popPK	population pharmacokinetic
PR	partial response
PRO	patient-reported outcome
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
Q2W	every 2 weeks
Q3W	every 3 weeks
Q4W	every 4 weeks
SAE	serious adverse events
SAS	safety analysis set
sBLA	supplemental biologics license application
SCE	summary of clinical efficacy

SCLC	small cell lung cancer
SCP	summary of clinical pharmacology
SCS	summary of clinical safety
SD	stable disease
SOC	system organ class
TAM	tumor associated macrophage
TTCD	time to confirmed deterioration
ULN	upper limit of normal

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 아테졸리주맵
- 제안 적응증 : 소세포폐암
이 약과 카보플라틴, 에토포시드 병용요법으로 1차 유도치료를 받은 후 질병이 진행되지 않은 확장 병기 소세포폐암 성인 환자의 유지치료로서 러비넥테딘과의 병용요법
- 작용기전 : 아테졸리주맵은 PD-L1을 표적으로 하고 PD-L1과 그 수용체인 PD-1 및 B7-1 (CD80라고도 알려진)(이는 모두 T 세포상에 발현되는 억제 수용체로서 기능) 간의 상호작용을 억제하는 인간 화 Ig G1 단일클론 항체이다. 아테졸리주맵에 의한 PD-L1 결합의 치료목적 차단은 종양 특이적 T 세포 반응의 크기와 질을 강화하여 항종양 활성을 개선시키는 것으로 나타났다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 아테졸리주맵
 - 프로그램화된 사멸 리간드 1(PD-L1) 차단 단클론항체인 아테졸리주맵은 소세포폐암(SCLC), 비소세포폐암(NSCLC), 요로 상피암(UC), 삼중 음성 유방암(TNBC), 흑색종, 간세포 암종(HCC)을 포함한 다양한 암에 대한 단일요법 또는 다른 약제와의 병용요법으로서 다양한 차수의 치료를 위한 치료제로 전 세계적으로 승인되었다.
- 러비넥테딘
 - 알킬화 약물인 러비넥테딘은 미국 식품의약국(FDA)으로부터 선행 백금 기반 화학요법 치료 중 또는 이후에 질병이 진행된 전이성 SCLC 치료제로서 가속 승인을 받았다. 러비넥테딘은 전 세계 여러 국가에서도 이 적응증에 대해 승인되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 현재 ES-SCLC 환자의 표준 1차 치료는 면역요법(아테졸리주맵 또는 더발루맵)과 백금 기반 화학요법을 병용하여 4번의 유도 주기에 걸쳐 투여한 후 유지 면역요법을 시행하는 것이다(NCCN v4 2025; ESMO 2021). 그러나 대부분의 ES-SCLC 환자는 PFS 중앙값이 약 5개월, 중앙값 생존기간이 약 1년으로 질병의 공격적인 특성과 재발 시 불량한 예후를 보여준다(Socinski et al. 2009; Horn et al. 2018; Paz-Ares et al. 2019). 또한, ES-SCLC 는 1차 치료에서 2차 치료까지 매우 높은 소실률을 보이기 때문에(Armstrong and Liu 2019), 일선 환경에서 심각한 독성을 추가하지 않고 삶의 질에 큰

영향을 주지 않으면서 더 나은 생존 결과를 제공하는 새로운 치료제의 필요성이 강조되고 있다. 이를 달성하기 위한 한 가지 가능한 접근 방식은 일선 환경에서 기존 치료 요법에 상호 보완적인 작용 기전을 가진 활성 약제를 추가하는 것이다.

- 전임상시험에서 러비넥테딘은 종양 미세 환경에서 사이토카인 생성을 하향 조절하고 종양 관련 대식세포 기능을 억제했으며(Belgiovine et al. 2017), 면역관문억제제와 시너지 효과를 나타냈다(Xie et al. 2019). 초기 전향적 임상시험에서 러비넥테딘과 아테졸리주맙 병용요법(Aix et al. 2021) 또는 항 프로그램 사멸 단백질 1(PD-1) 억제제인 펌브롤리주맙과의 병용요법(Calles Blanco et al. 2023)은 재발성 SCLC 환자에서 유망한 항종양 활성과 관리가능한 안전성 프로파일을 입증했다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역 매개 이상반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 일련번호 202101307, 최초 승인일 2021.12.27., [GO43104] 확장기 소세포 폐암(EXTENSIVE-STAGE SMALL-CELL LUNG CANCER, ES-SCLC) 환자를 대상으로 카보플라틴(CARBOPLATIN)과 에토포시드(ETOPOSIDE), 아테졸리주맙(ATEZOLIZUMAB)을 이용한 1차 유도요법 이후 유지요법으로서 아테졸리주맙(ATEZOLIZUMAB)과의 병합요법으로 투여되는 러비넥테딘(LURBINECTEDIN)을 아테졸리주맙(ATEZOLIZUMAB)과 비교하는 제Ⅲ상, 무작위배정, 라벨 공개, 다기관 임상시험
- 유전자재조합의약품과-211호, 2024.02.14., 사용상의주의사항 변경 신청 사전검토, 적합
- 유전자재조합의약품과-96호, 2025.01.17., 사용상의주의사항 변경 신청 사전검토, 적합
- 유전자재조합의약품과-767호, 2025.05.20., 사용상의주의사항 변경 신청 사전검토, 적합

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

- 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- TOC 제출(허가국 : 미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 GO43104임

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

6.4.4. 집단 약동학시험

1) 모델 분석 전략

아테졸리주맙의 popPK는 먼저 2건의 임상시험(“제1상 popPK 모델”)의 제1상 자료를 기반으로 평가되었다: 시험 PCD4989g 및 시험 JO28944.

최종 popPK 매개변수는 Table 7에 제시되어 있다.

최종 popPK 모델에서 체중, ALB, 종양 부담, ADA는 CL에 대해 통계적으로 유의한 공변인이고, 체중, ALB, 성별은 V1에 대해 통계적으로 유의한 공변인이며, 성별은 V2에 대해 통계적으로 유의한 공변인이다. popPK 분석 결과에 따르면 설명되지 않은 IIV는 CL(즉, 29%), V1(즉, 18%), V2(즉, 34%)에 대해 중등도였다.

Table 7 PCD4989g 및 JO28944에 기반한 아테졸리주맙의 최종 제1상 집단 약동학 모델 매개변수 추정치

매개변수	추정치	RSE(%)	축소(%)	잔차 또는 IIV(%)
CL (L/day)	0.200	2	—	—
V ₁ (L)	3.28	2	—	—
V ₂ (L)	3.63	4	—	—
Q (L/day)	0.546	8	—	—
CL에 대한 알부민	- 1.12	10	—	—
CL에 대한 ADA	0.159	25	—	—
CL에 대한 종양 부담	0.125	17	—	—
CL에 대한 체중	0.808	8	—	—
V ₁ 에 대한 알부민	- 0.350	21	—	—
V ₁ 에 대한 체중	0.559	8	—	—
V ₁ 에 대한 성별(여성)	- 0.129	16	—	—
V ₂ 에 대한 성별(여성)	- 0.272	16	—	—
σ^2 비례잔여오차	0.0433	7	9	21%
σ^2 가산잔여오차	16.6	39	9	4 $\mu\text{g/mL}$
ω^2 CL	0.0867	9	9	29%
ω^2 V ₁	0.0328	18	17	18%
ω^2 V ₂	0.114	25	33	34%
CL.V ₁ 상관	0.341	—	—	—
CL.V ₂ 상관	- 0.236	—	—	—
V ₁ .V ₂ 상관	0.434	—	—	—

매개변수	추정치	RSE(%)	축소(%)	잔차 또는 IIV(%)
목적 함수	40748	—	—	—

Table 8 아테졸리주맙 + 러비넥테딘군 및 아테졸리주맙군에서 제1상 PopPK 모델을 사용하여 예측한 IMforte 시험의 제1주기 및 항정상태에서의 아테졸리주맙 노출 지표 요약 통계(기하평균 [기하평균 CV%])

노출 지표	아테졸리주맙 + 러비넥테딘군 N = 242	아테졸리주맙군 N = 239
C _{max,Cycle1} (µg/mL)	373 [15.5]	377 [16.4]
C _{min,Cycle1} (µg/mL)	71.6 [26.6]	72.2 [29.9]
AUC _{0-21d} (µg*day/mL)	2785 [16.1]	2807 [17.8]
t _{1/2 beta} ^a (day)	21.5 [25.2]	21.6 [26.0]
C _{max,ss} (µg/mL)	524 [18.5]	531 [20.0]
C _{min,ss} (µg/mL)	146 [40.4]	148 [44.3]
AUC _{ss} (µg*day/mL)	5059 [26.6]	5127 [29.0]
AUC 축적율	1.82 [13.9]	1.83 [14.4]

모형진단(pcVPC, 적합도 플롯)에 따르면, 제1상 아테졸리주맙 단일요법 popPK 모델은 IMforte 시험참가자에서 아테졸리주맙 PK(단일요법 및 러비넥테딘 병용요법 모두)를 예측하고 노출-반응 분석을 수행하기 위한 개인 노출 매개변수를 추정하는 데 적절했다.

아테졸리주맙 단일요법의 과거 자료와 비교 시 러비넥테딘의 병용 투여는 ES-SCLC에서 아테졸리주맙 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

IMforte PK 자료의 공변인 효과(즉, 체중, 성별, ADA 상태, 알부민 수치 및 종양 부담)는 대체로 제1상 popPK 모델에서 확인된 것과 일치했으며, 새롭거나 예상치 못한 공변인 효과는 확인되지 않았다.

2) 공변량 영향

IMforte 아테졸리주맙 popPK 분석에서 연령, 인종, 민족, 성별, 체중, 신장 및 간 장애에 따른 개인별 아테졸리주맙 예측 노출 지표를 비교하여 추가 평가를 실시했다.

예상대로 여성(Figure 7)과 저체중 시험참가자(Figure 8)에서 더 높은 노출 지표가 관찰되었으며, 이는 popPK 모델에서 성별과 체중의 유의한 영향과 일치한다.

신기능에서도 이러한 경향이 관찰되었는데, 신기능이 정상인 시험참가자가 경증 또는 중등증 장애가 있는 시험참가자보다 노출 지표가 낮은 경향을 보였다(Figure 9). 신기능이 정상인 시험참가자는 신기능 장애가 있는 시험참가자에 비해 크레아티닌 청소율이 더 높았다. 마찬가지로 체중이 높을수록 크레아티닌 청소율도 높아진다. 체중은 아테졸리주맙 청소율과 용적에 대한 공변인으로 알려져 있으므로 체중이 높을수록 아테졸리주맙 노출이 낮아질 수 있다. 체중은 크레아티닌 청소율(및 신기능)과도 상관관계가 있으며 이러한 경향을 잠재적으로 설명할 수 있다.

Figure 7 모든 시험참가자(N = 647)의 성별에 따른 제1주기 아테졸리주맙 1200 mg Q3W 노출 지표

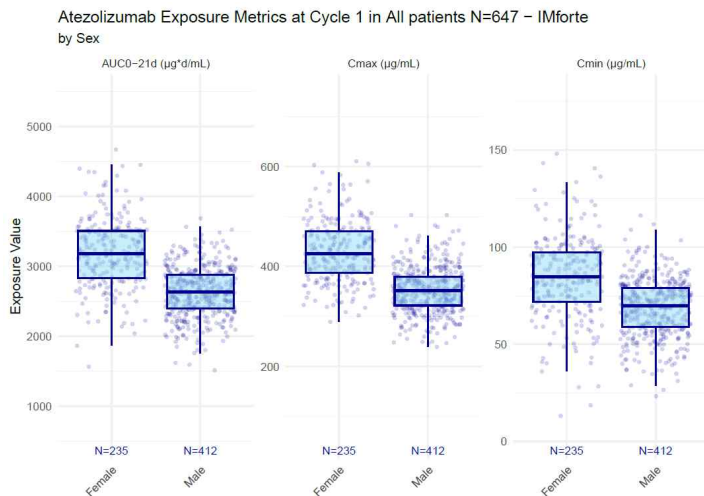


Figure 8 모든 시험참가자(N = 647)의 체중 사분위수에 따른 제1주기 아테졸리주맙 1200 mg Q3W 노출 지표

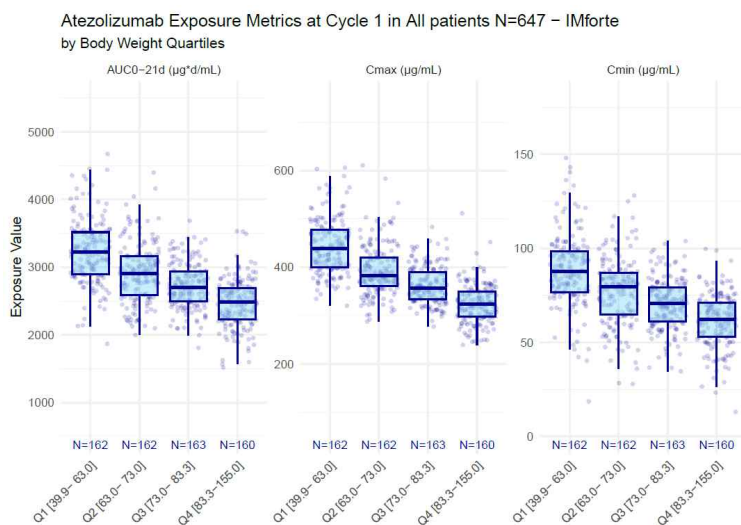
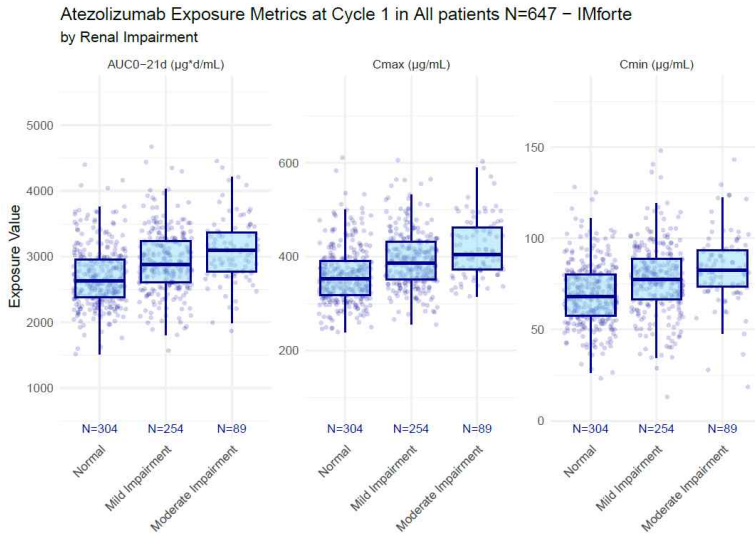


Figure 9 모든 시험참가자(N = 647)의 신기능에 따른 제1주기 아테졸리주맙 1200 mg Q3W 노출 지표



3) 시험간 비교

시험 간 PK 비교에 따르면, IMforte의 아테졸리주맙 PK는 아테졸리주맙 SC PK를 포함한 과거 아테졸리주맙 PK와 동등한 수준이다.

다양한 적응증에 대한 다양한 단일요법 및 병용요법 시험을 기반으로 아테졸리주맙 1200 mg Q3W의 제1주기 AUC를 예측한 모델은 Figure 12 및 Figure 13에 제시되어 있다. 참고로, IMforte의 경우 제1주기 유도치료가 무작위배정 전이기 때문에 아테졸리주맙 + 러비넥테딘군과 아테졸리주맙군의 시험참가자 수가 함께 제시되어 있다. 또한 참고로, IMscin001 파트 2에서 사용된 아테졸리주맙 SC 용량은 1875 mg Q3W이다. 그림에서 보는 바와 같이, IMforte에서 모델로 예측한 아테졸리주맙 1200 mg Q3W의 제1주기 AUC 및 제1주기 Cmin은 단일요법 및 병용요법 시험 모두에서 다른 적응증에 대해 예측한 결과와 일치한다.

Figure 12 모델로 예측한 아테졸리주맙 1200 mg Q3W 제1주기 AUC의 시험 간 비교

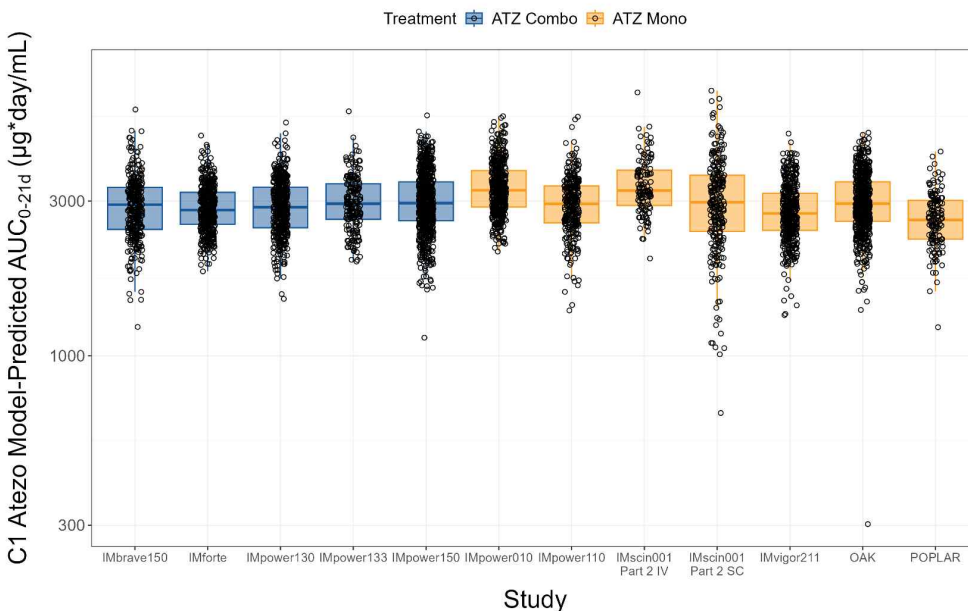
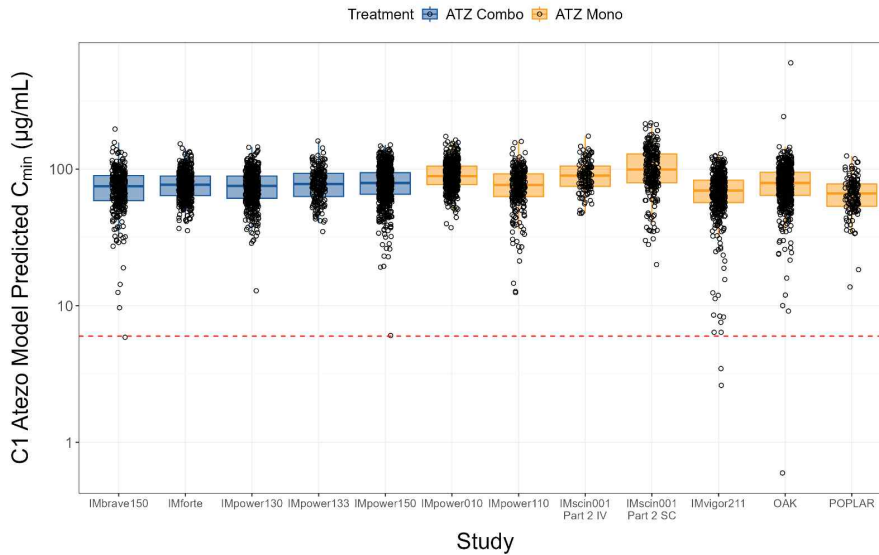


Figure 13 모델로 예측한 아테졸리주맙 1200 mg Q3W 제1주기 C_{min}의 시험 간 비교



4) 노출-유효성

유효성 평가가 가능한 모집단은 노출 자료가 있고 아테졸리주맙 + 러비넥테딘군에서 아테졸리주맙으로 치료받은 시험참가자 242명(아테졸리주맙 + 러비넥테딘군에 등록된 환자의 100%)으로 구성되었다. 참고로, 아래에 보고된 IRF가 평가한 PFS 중앙값과 OS 중앙값은 이 모집단 데이터세트를 기반으로 한다.

IRF가 평가한 PFS 중앙값은 아테졸리주맙 + 러비넥테딘군에서 5.36개월(95%CI[4.30-5.78])이다. IRF가 평가한 PFS에 대한 카플란-마이어(KM) 플롯은 아테졸리주맙 + 러비넥테딘군 시험참가자들에 대해 AUC0-21d의 사분위수별로 층화되었다(Figure 16). KM 플롯에서 노출 사분위수 간에 명확하게 겹치는 PFS 분포가 나타나며, PFS와 노출 간에는 아무런 관계가 없다.

OS 중앙값은 아테졸리주맙 + 러비넥테딘군에서 13.2개월(95%CI[11.9-16.5])이다. OS에 대한 KM 플롯은 아테졸리주맙 + 러비넥테딘군 시험참가자들에 대해 AUC0-21d의 사분위수별로 층화되었다(Figure 17). KM 플롯은 OS 분포가 노출 사분위수 간에 대부분 겹치는 것을 보여준다. KM 플롯에서 OS와 노출 간에 뚜렷한 추세는 확인할 수 없었다.

Figure 16 IMforte A군 환자의 아테졸리주맙 1200 mg Q3W IV 제1주기 AUC0-21d의 사분위수에 따른 IRF 평가 무진행 생존

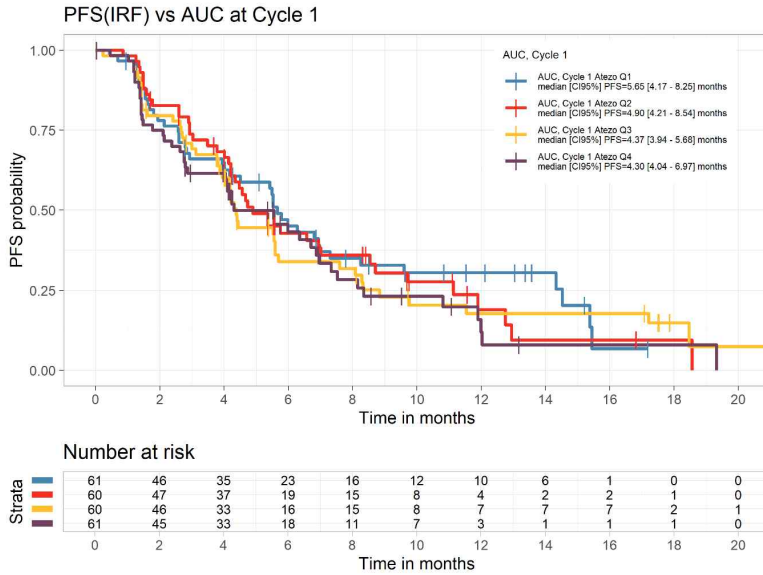
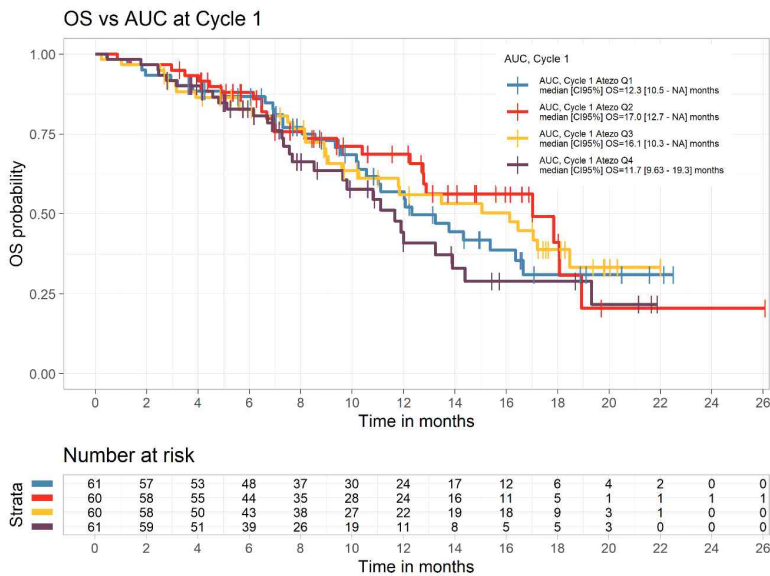


Figure 17 IMforte A군 환자의 아테졸리주맙 1200 mg Q3W IV 제1주기 AUC0-21d의 사분위수에 따른 전체 생존



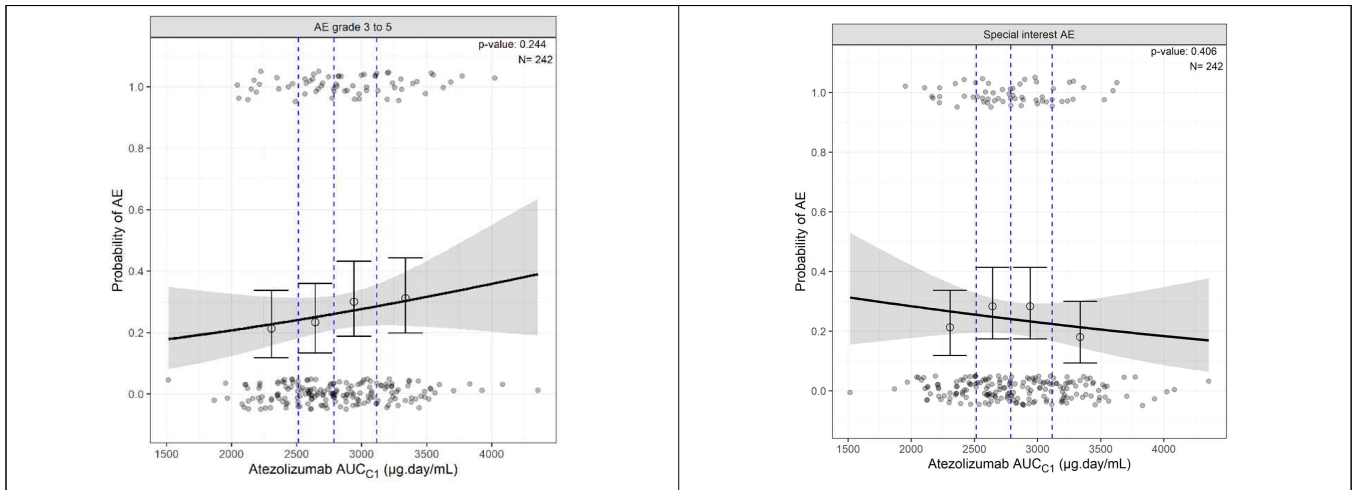
5) 노출-안전성

아테졸리주맙 노출-안전성 분석은 IMforte의 아테졸리주맙 + 리비넥테딘군에서 시험 유지단계 중에 실시되었다. 데이터세트는 노출 자료가 있는 242명의 시험참가자들로 구성되었다.

AEG35 발생률(26.4%)을 분석한 결과, 조사된 노출 지표 중 어느 것에서도 통계적으로 유의한 증가($p = 0.244$)가 나타나지 않았다(AUC0-21d 제1주기[왼쪽 패널 Figure 18] 참조). 다변량 분석에서 Cmin을 포함한 후 모든 베이스라인 공변인을 선별한 결과, 통계적으로 유의한 공변인은 없었다($p < 0.01$).

AESI 발생률(24.0%)을 분석한 결과, AUC0-21d 제1주기(오른쪽 패널 Figure 18 참조) 또는 조사된 다른 노출 지표와 통계적으로 유의한($p = 0.406$) 노출-반응 관계가 나타나지 않았다. 다변량 분석에서 Cmax를 포함한 후 모든 베이스라인 공변인을 선별한 결과, 성별만이 통계적으로 유의했다($p < 0.01$). 성별이 전체 모델에 포함된 경우, 성별은 최종 모델에 포함되지 않았으며 유의 임계값인 $p < 0.001$ 에서 통계적으로 유의하지 않았다.

Figure 18 IMforte 아테졸리주맙 + 러비넥테딘군 시험참가자의 AE 발생률 대 아테졸리주맙 1200 mg q3w IV 제1주기 AUC_{0-21d}



6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
3상 [GO43104] [IMforte]	확장기 소세포 폐암 (EXTENSIVE-STAGE SMALL-CELL LUNG CANCER, ES-SCLC) 환자를 대상으로 카보플라틴(CARBOPLATIN)과 에토포시드(ETOPOSIDE), 아테졸리주맙(ATEZOLIZUMAB)을 이용한 1차 유도요법 이후 유지요법으로서 아테졸리주맙(ATEZOLIZUMAB)과의 병합요법으로 투여되는 러비넥테딘(LURBINECTEDIN)을 아테졸리주맙(ATEZOLIZUMAB)과 비교하는 제Ⅲ상, 무작위배정, 라벨공개, 다기관 임상시험	<유도기> carboplatin과 etoposide, atezolizumab을 이용한 표준치료를 4주기 동안 투여, 각 주기의 길이는 3주(21일) 각 21일 주기의 제1일에 정맥 주입을 통해 atezolizumab 고정용량 1200 mg을 투여 <유지기> A군: Atezolizumab + Lurbinectedin Atezolizumab → Lurbinectedin 각 21일 주기의 제1일에 Atezolizumab 1200 mg IV + Lurbinectedin 3.2 mg/m² IV B군: Atezolizumab 각 21일 주기의 제1일에 Atezolizumab 1200 mg IV	1차 : IRF가 평가한 PFS 전체 생존 2차 : 시험자가 평가한 PFS ORR DOR QoL

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항(국문 임상시험계획서 중 발췌)

임상시험 GO43104는 ES-SCLC 환자를 대상으로 carboplatin과 etoposide, atezolizumab을 이용한 1차 유도요법 후에 유지요법으로서 atezolizumab과의 병합요법으로 투여되는 lurbinectedin을 단독으로 투여되

는 atezolizumab과 비교하는 제III상, 무작위배정, 라벨 공개, 다기관 임상시험이다. 참가자가 유지기에 대한 적합성 스크리닝에 대해 고려되기 위해서는 carboplatin과 etoposide, atezolizumab을 이용한 4주기의 유도 치료 완료 후 고형종양반응평가기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, RECIST) v1.1에 따른 반응이나 SD가 계속되는 상태가 요구된다.

A) 아테졸리주맙 + 리비넥테딘 또는 B) 아테졸리주맙. 무작위배정은 각 치료군에 균형 잡힌 배정을 보장하기 위해 순열화 블록 무작위배정 방식을 통해 1:1 비율로 이루어졌다. 무작위배정은 다음에 따라 층화되었다:

- 유지치료 베이스라인에서 미국 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행능력 상태(PS) (0 vs. 1)
- 현지 실험실 검사를 통한 유지치료 베이스라인에서 LDH ($\leq$ 정상상한[ULN] vs $>$ ULN)
- 유도치료 베이스라인에서 간 전이의 존재 (예 vs. 아니오)
- 선행 예방적 두개 방사선 조사(PCI) 치료 여부 (예 vs. 아니오)

(2) 통계적 방법(국문 임상시험계획서 중 발췌)

이 시험에서는 IRF에서 평가한 PFS에 대한 중간 분석이 계획되어 있지 않다. OS에 대해서는 한 차례의 중간 분석과 한 차례의 최종 분석을 실시하게 된다(표 11 참고).

OS 중간 분석은 FAS에서 사망이 약 219건(FAS의 참가자 450명 중 48.7%; FAS에서 OS 최종분석을 위해 요구되는 사망 수의 약 68%) 관찰된 시점 또는 최소한의 추적관찰이 완료된 시점 중 후행하는 시점으로 계획되어 있다. 최소 추적관찰은 목표 표본크기인 450명의 참가자가 무작위배정된 후 5개월, 또는 최종 표본크기가 450명 미만인 경우 마지막 참가자가 무작위배정된 후 5개월로 정의된다.

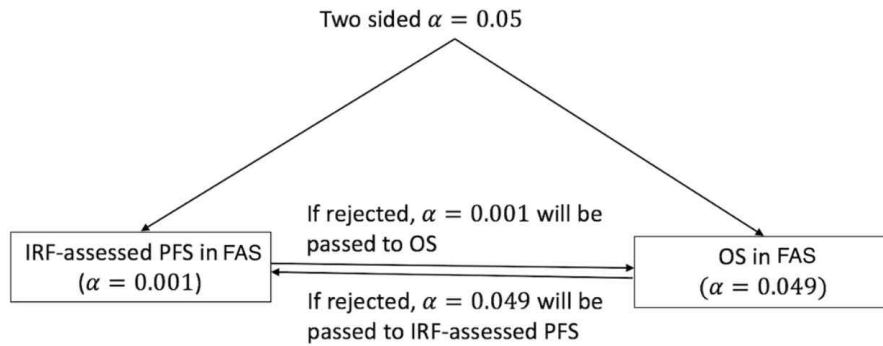
중간 분석과 최종 분석에서의 통계적 유의성에 대한 경계는 OS에 대한 전체 제I종 오류율을 0.049 또는 0.05 수준에서 유지하기 위해 감마 파라미터가 -1.5인 황-시-데카니 알파 소비 함수 (Hwang et al. 1990)를 바탕으로 결정될 것이다. OS 중간 분석과 최종 분석에 대한 중단 경계를 표 11에 나타냈다. 경계는 관찰된 OS 사건 수를 바탕으로 조정될 것이다.

표 11 전체생존기간의 중간 분석과 최종 분석에 대한 분석 시점과 중지 경계

분석	FPI로부터의 경과 기간 추정치(개월)	정보비 (사건 수)	양측 p값에서의 중지 경계(HR)	
			IRF에서 평가한 PFS가 통계적으로 유의하지 않은 경우	IRF에서 평가한 PFS가 통계적으로 유의한 경우
OS IA	27	68% (219)	$p \leq 0.0248$ (HR ≤ 0.738)	$p \leq 0.0253$ (HR ≤ 0.739)
OS FA	41	100% (323)	$p \leq 0.0372$ (HR ≤ 0.793)	$p \leq 0.0380$ (HR ≤ 0.794)

FA=최종 분석(final analysis); FPI=유지기의 첫 번째 참가자 등록(first participant in the maintenance phase); HR=위험비(hazard ratio); IA=중간 분석(interim analysis); IRF에서 평가한 PFS=독립적 검토 시설에서 평가한 무진행생존기간(Independent Review Facility-assessed progression-free survival); OS=전체생존기간(overall survival).

Figure 11중 오류율 통제 전략



2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정기준

- ◆ ECOG PS 0 또는 1
- ◆ 카보플라틴, 에토포시드 및 아테졸리주맙으로 4주기의 1차 유도치료를 받았고 유도요법 완료 후 RECIST v1.1에 따른 진행 중인 완전 반응(CR), 부분 반응(PR) 또는 SD를 보여야 한다.
- ◆ 마지막 용량의 아테졸리주맙, 카보플라틴 또는 에토포시드 투여(어떤 것이든 먼저 발생한) 당일로부터 5주(35일) 이내에 무작위배정되었다. PCI를 받은 시험참가자는 마지막 용량의 유도치료로부터 9주(63일) 이내에 무작위배정되었어야 한다.
- ◆ 충분한 혈액학 및 종말-기관 기능

(2) 인구통계

FAS에는 483명의 시험참가자가 포함되었다(아테졸리주맙+러비넥테딘군에서 242명 및 아테졸리주맙군에서 241명). 임상자료마감일(CCOD; 2024년 7월 29일) 시점에 FAS에서, 아테졸리주맙군(57.7%)보다 아테졸리주맙+러비넥테딘군(47.9%)에서 더 낮은 비율의 시험참가자가 시험을 중단하였으며, 아테졸리주맙군에서의 더 많은 사망이 그 관찰된 차이를 설명한다.

전체적으로, 인구통계학적 특성은 아테졸리주맙군에서 고령(≥ 65 세) 시험참가자의 비율이 더 높은 것(51.2% vs. 62.7%)을 제외하고, 두 시험군 간에 대체로 유사했다.

	IMFORTE		통합 집단	
	아테졸리주맙 (N = 240)	아테졸리주맙 + 러비넥테딘 (N = 242)	아테졸리주맙 단독요법 (N = 3178)	러비넥테딘 단독요법 (N = 554)
연령 (세)				
평균 (SD)	66.0 (8.0)	65.1 (7.6)	63.3 (10.8)	59.0 (12.9)
중앙값	67	65	64	61
최소값 - 최대값	35 - 85	38 - 85	20 - 92	18.0 - 85.0
연령군 (세)				
<65	90 (37.5%)	118 (48.8%)	1595 (50.2%)	347 (62.6%)
≥ 65	150 (62.5%)	124 (51.2%)	1583 (49.8%)	207 (37.4%)
연령군 (세)				
< 65	90 (37.5%)	118 (48.8%)	1595 (50.2%)	347 (62.6%)
65 - 74	117 (48.8%)	94 (38.8%)	1105 (34.8%)	169 (30.5%)
75 - 84	32 (13.3%)	29 (12.0%)	458 (14.4%)	36 (6.5%)
≥ 85	1 (0.4%)	1 (0.4%)	20 (0.6%)	2 (0.4%)
성별				
여성	90 (37.5%)	91 (37.6%)	1146 (36.1%)	408 (73.6%)
남성	150 (62.5%)	151 (62.4%)	2032 (63.9%)	146 (26.4%)

	IMFORTE		통합 집단	
	아테졸리주맙 (N = 240)	아테졸리주맙 + 러비넥테딘 (N = 242)	아테졸리주맙 단독요법 (N = 3178)	러비넥테딘 단독요법 (N = 554)
인종				
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	0	1 (0.4%)	4 (0.1%)	1 (0.2%)
아시아인	30 (12.5%)	31 (12.8%)	320 (10.1%)	8 (1.4%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	1 (0.4%)	3 (1.2%)	73 (2.3%)	12 (2.2%)
하와이 원주민 또는 기타 태평양 섬주민	0	0	7 (0.2%)	N/A
백인	199 (82.9%)	195 (80.6%)	2533 (79.7%)	433 (78.2%)
기타	0	0	121 (3.8%)	5 (0.9%)
다중	0	0	6 (0.2%)	N/A
보고되지 않음	10 (4.2%)	12 (5.0%)	0	95 (17.1%)
미상	0	0	114 (3.6%)	N/A
통합 인종군				
아시아인	30 (12.5%)	31 (12.8%)	320 (10.1%)	8 (1.4%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	1 (0.4%)	3 (1.2%)	73 (2.3%)	12 (2.2%)
백인	199 (82.9%)	195 (80.6%)	2533 (79.7%)	433 (78.2%)
기타	10 (4.2%)	13 (5.4%)	252 (7.9%)	101 (18.2%)
민족				
환자의 수	240	242	3178	N/A
히스패닉계 또는 라틴계	16 (6.7%)	16 (6.6%)	117 (3.7%)	N/A
히스패닉계 또는 라틴계 아님	209 (87.1%)	206 (85.1%)	2774 (87.3%)	N/A
보고되지 않음	15 (6.3%)	20 (8.3%)	200 (6.3%)	N/A
미상	0	0	87 (2.7%)	N/A
지역				
아시아-태평양	30 (12.5%)	30 (12.4%)	240 (7.6%)	0
오스트레일리아	0	0	42 (1.3%)	0
중앙 및 남아메리카	3 (1.3%)	4 (1.7%)	14 (0.4%)	0
유럽과 중동	190 (79.2%)	194 (80.2%)	1367 (43.0%)	439 (79.2%)
북아메리카	17 (7.1%)	14 (5.8%)	1515 (47.7%)	115 (20.8%)
베이스라인 체중 (kg)				
환자의 수	239	239	3125	554
평균 (SD)	74.61 (16.36)	75.81 (16.84)	75.62 (18.08)	71.7 (17.4)
중앙값	72.7	74.2	74	69
최소값 - 최대값	42.0 - 155.0	41.0 - 169.1	34.3 - 175.8	37.0 - 140.8
베이스라인 ECOG 수행능력 점수				
환자의 수	240	242	3069	554
0	102 (42.5%)	105 (43.4%)	1201 (39.1%)	251 (45.3%)
1	138 (57.5%)	137 (56.6%)	1832 (59.7%)	275 (49.6%)
2	0	0	36 (1.2%)	28 (5.1%)

	IMFORTE		통합 집단	
	아테졸리주맵 (N = 240)	아테졸리주맵 + 러비넥테딘 (N = 242)	아테졸리주맵 단독요법 (N = 3178)	러비넥테딘 단독요법 (N = 554)
흡연 이력				
환자의 수	240	242	3072	N/A
전혀 없음	5 (2.1%)	7 (2.9%)	842 (27.4%)	N/A
현재	72 (30.0%)	88 (36.4%)	344 (11.2%)	N/A
이전	163 (67.9%)	147 (60.7%)	1886 (61.4%)	N/A

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, 미국 동부 종양학 협력 그룹; N/A = not available, 해당사항 없음; SD = standard deviation, 표준편차.

인종 및 흡연 이력은 러비넥테딘 단독요법 통합에 대해서는 수집되지 않았다.

FAS는 주로 백인(81.6%) 및 남성 시험참가자(62.5%)로 구성되었다. 나이 중앙값은 66세(범위: 35-85세)였다. 시험참가자의 대다수는 유럽과 중동(79.5%) 출신이었고 흡연 과거력(97.5%)이 있었다. 임상시험계획서 요건에 따라, 모든 시험참가자는 높은 기능 상태(ECOG PS 0 또는 1)를 보였다.

베이스라인 질병 특성은 군 간에 균형을 이루었다.

유지치료를 받도록 무작위배정된 시험참가자의 대다수는 처음에 ES-SCLC 진단을 받았다(91.5%). ES-SCLC 진단부터 시험 등록까지의 시간 중앙값은 0.7개월이었다.

Table 13 Summary of Baseline Disease Characteristics (Full Analysis Set)

	Atezolizumab (N=241)	Atezolizumab+ Lurbinectedin (N=242)	All Patients (N=483)				
Initially diagnosed with LS-SCLC prior to progressing to ES-SCLC				Time to Enroll from LS-SCLC Dx (months)			
n	241	242	483	n	12	6	18
Yes	17 (7.1%)	15 (6.2%)	32 (6.6%)	Mean (SD)	13.8 (7.2)	17.0 (9.0)	14.9 (7.7)
No	222 (92.1%)	220 (90.9%)	442 (91.5%)	Median	14.8	16.3	14.8
Unknown	2 (0.8%)	7 (2.9%)	9 (1.9%)	Min - Max	2 - 24	4 - 30	2 - 30
Staging Type at Time of ES-SCLC				Time to Enroll from ES-SCLC Dx (months)			
n	241	242	483	n	229	237	466
Clinical	98 (40.7%)	107 (44.2%)	205 (42.4%)	Mean (SD)	0.8 (0.6)	0.8 (0.6)	0.8 (0.6)
Pathological	143 (59.3%)	135 (55.8%)	278 (57.6%)	Median	0.6	0.7	0.7
Primary Tumor Stage at Enrollment				Min - Max	0 - 5	0 - 3	0 - 5
n	238	242	480	Time to Rand from LS-SCLC Dx (months)			
TX	14 (5.9%)	11 (4.5%)	25 (5.2%)	n	12	6	18
T1	21 (8.8%)	19 (7.9%)	40 (8.3%)	Mean (SD)	17.1 (7.3)	20.0 (9.1)	18.1 (7.8)
T2	31 (13.0%)	31 (12.8%)	62 (12.9%)	Median	18.1	19.3	18.1
T3	32 (13.4%)	58 (24.0%)	90 (18.8%)	Min - Max	4 - 27	7 - 34	4 - 34
T4	140 (58.8%)	123 (50.8%)	263 (54.8%)	Time to Rand from ES-SCLC Dx (months)			
Regional Lymph Node				n	229	237	466
n	239	242	481	Mean (SD)	4.0 (0.8)	4.0 (0.7)	4.0 (0.7)
NX	10 (4.2%)	6 (2.5%)	16 (3.3%)	Median	3.9	3.9	3.9
N0	9 (3.8%)	8 (3.3%)	17 (3.5%)	Min - Max	3 - 8	3 - 6	3 - 8
N1	15 (6.3%)	12 (5.0%)	27 (5.6%)	Lung Metastases at Enrollment			
N2	96 (40.2%)	103 (42.6%)	199 (41.4%)	n	241	242	483
N3	109 (45.6%)	113 (46.7%)	222 (46.2%)	Yes	224 (92.9%)	221 (91.3%)	445 (92.1%)
Distant Metastases				No	17 (7.1%)	21 (8.7%)	38 (7.9%)
n	241	242	483	Response to induction treatment			
M0	16 (6.6%)	12 (5.0%)	28 (5.8%)	n	240	236	476
M1A	45 (18.7%)	69 (28.5%)	114 (23.6%)	CR/PR	213 (88.8%)	206 (87.3%)	419 (88.0%)
M1B	38 (15.8%)	46 (19.0%)	84 (17.4%)	SD	25 (10.4%)	29 (11.9%)	53 (11.1%)
M1C	142 (58.9%)	115 (47.5%)	257 (53.2%)	PD	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)

3) 유효성 결과

(1) 유효성 요약

Table 4 유효성에 대한 요약

	아테졸리주맵	아테졸리주맵 + 러비넥테딘
1 차 평가변수		
IRF 가 평가한 PFS	N = 241	N = 242
사건의 경험한 시험참가자 (%)	202 (83.8%)	174 (71.9%)
중앙값, 개월	2.14	5.36
층화 HR (95% CI)	0.54 (0.43, 0.67)	

p-값 (층화 로그-순위)	< 0.0001	
OS	N = 241	N = 242
사망 수 (%)	136 (56.4%)	113 (46.7%)
중앙값, 개월	10.64	13.24
층화 HR (95% CI)	0.73 (0.57, 0.95)	
p-값 (층화 로그-순위)	0.0174	

(2) 공동 1차 유효성 평가변수 : IRF가 평가한 PFS

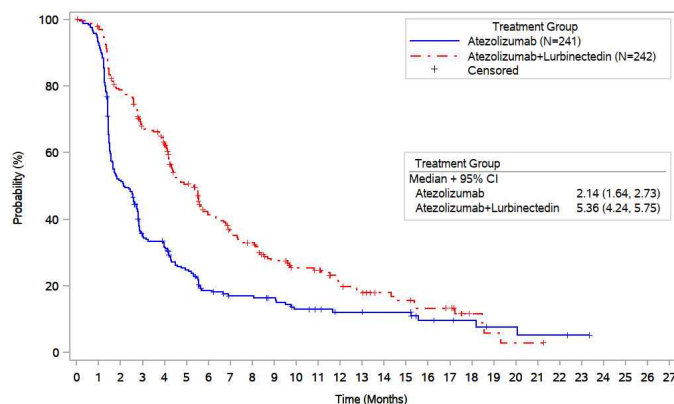
CCOD 당시에 FAS에서, 아테졸리주맙군(83.8%)과 비교해 아테졸리주맙+러비넥테딘군(71.9%)에서 더 낮은 비율의 시험참가자가 IRF가 평가한 질병 진행 또는 사망(PFS 사건)을 경험하였다(Table 5). 층화 HR은 0.54 (95% CI: 0.43 ~ 0.67)였고 층화 p-값은<0.0001이었으며 이에 비해 중단 경계는 0.001이었는데, 이는 아테졸리주맙 단독 투여와 비교해 아테졸리주맙+러비넥테딘 병용 투여 시 통계적으로 유의한 개선을 나타낸다. PFS 기간 중앙값은 아테졸리주맙군(2.14개월)과 비교해 아테졸리주맙+러비넥테딘군(5.36개월)에서 더 길었다.

Table 5 IRF가 평가한 무진행 생존에 대한 사건까지의 시간 요약 (전체분석대상군)

	Atezolizumab (N=241)	Atezolizumab+ Lurbinectedin (N=242)
Patients with event (%)	202 (83.8%)	174 (71.9%)
Earliest contributing event		
Death	19	31
Disease Progression	183	143
Patients without event (%)	39 (16.2%)	68 (28.1%)
Time to event (months)		
Median	2.14	5.36
95% CI	(1.64, 2.73)	(4.24, 5.75)
25% and 75%-ile	1.41, 4.96	2.60, 10.81
Range	0.13 to 23.36*	0.03* to 21.26*
Unstratified Analysis		
p-value (log-rank)	<.0001	
Hazard Ratio	0.56	
95% CI	(0.46, 0.69)	
Stratified Analysis		
p-value (log-rank)	<.0001	
Hazard Ratio	0.54	
95% CI	(0.43, 0.67)	
Time Point Analysis		
6 Months		
Patients remaining at risk	34	76
Event Free Rate (%)	18.66	41.22
95% CI	(13.45, 23.87)	(34.58, 47.86)
Difference in Event Free Rate	22.56	
95% CI	(14.12, 31.00)	
12 Months		
Patients remaining at risk	13	24
Event Free Rate (%)	12.03	20.54
95% CI	(7.27, 16.80)	(14.37, 26.72)
Difference in Event Free Rate	8.51	
95% CI	(0.72, 16.31)	

Figure 2 IRF가 평가한 PFS에 대한 카플란-마이어 플롯 (전체분석대상군)

Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival per IRF, Full Analysis Set
Protocol: GO43104



No. of patients at risk
Atezolizumab 241 224 123 79 69 50 34 27 27 24 18 16 13 13 12 12 7 6 5 3 3 2 2 1 0 0 0 0
Atezolizumab+Lurbinectedin 242 231 184 152 138 103 76 62 57 43 35 33 24 20 16 14 11 10 4 2 1 1 0 0 0 0 0 0
NE = Not estimable.
Data Cutoff: 29 JUL 2024; Raw Data Extracted: 01 OCT 2024
Program: /builds/studies/clinicalreporting/GO43104_CSRPrimary_IA_2024_3740449/programs/figig_ef_km.sas
Output: /ocsan/harbour/CDT30386/GO43104/CSRPrimary_IA_2024/prod/output/figig_ef_km_PFS_FAS.pdf
12 DEC 2024 19:19

민감도 분석

IRF가 평가한 PFS에 대한 민감도 분석은 FAS에서 IRF가 평가한 PFS 사건 전에 연속 2회 이상 누락된 종양 평가 방문의 영향을 평가하기 위해 수행되었다. 민감도 분석의 결과(층화 HR: 0.50; Table 6)는 1차 분석 결과(층화 HR: 0.54; Table 5)와 일치했다.

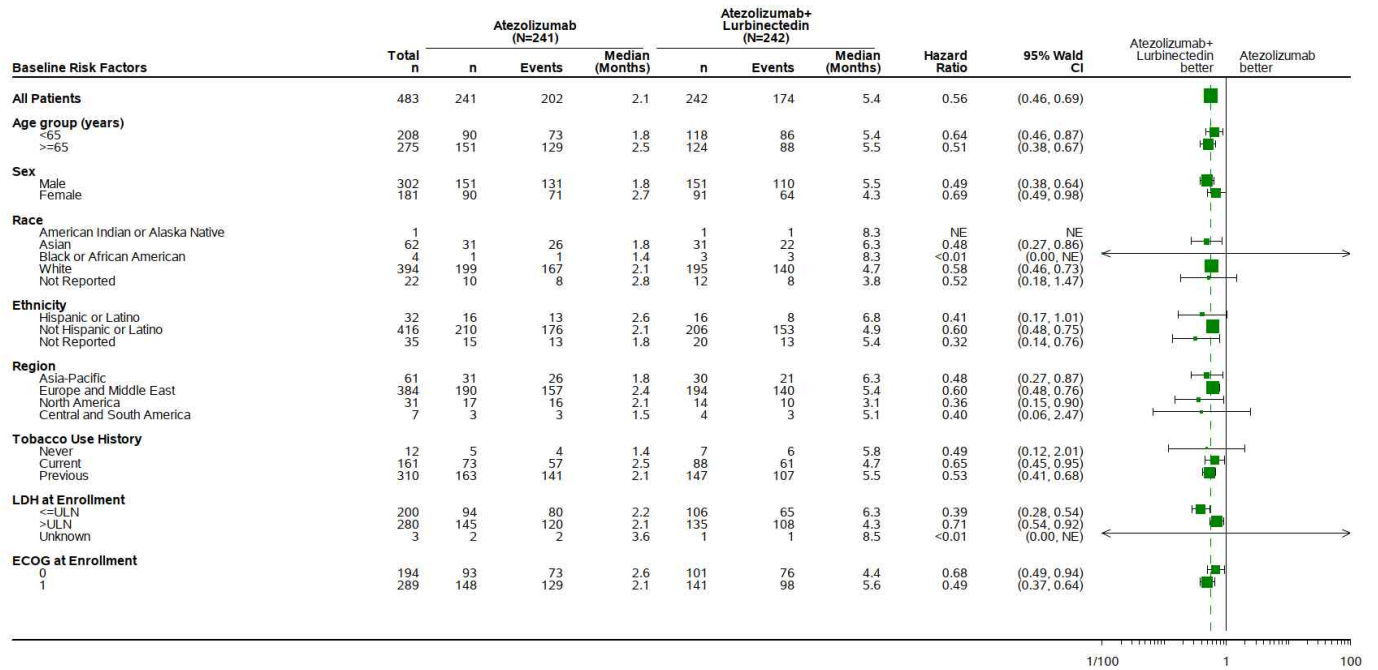
Table 6 IRF가 평가한 PFS 사건 전에 연속 2회 이상 누락된 예정된 종양 평가의 영향 (전체분석대상군)

	Atezolizumab (N=241)	Atezolizumab+ Lurbinectedin (N=242)
Patients with event (%)	194 (80.5%)	158 (65.3%)
Earliest contributing event		
Death	11	16
Disease Progression	183	142
Patients without event (%)	47 (19.5%)	84 (34.7%)
Time to event (months)		
Median	2.14	4.73
95% CI	(1.64, 2.73)	(4.24, 5.68)
25% and 75%-ile	1.41, 4.50	2.60, 9.76
Range	0.03* to 23.36*	0.03* to 21.26*
Unstratified Analysis		
p-value (log-rank)	<.0001	
Hazard Ratio	0.53	
95% CI	(0.43, 0.66)	
Stratified Analysis		
p-value (log-rank)	<.0001	
Hazard Ratio	0.50	
95% CI	(0.40, 0.63)	
Time Point Analysis		
6 Months		
Patients remaining at risk	28	66
Event Free Rate (%)	17.21	40.14
95% CI	(11.98, 22.45)	(33.27, 47.02)
Difference in Event Free Rate	22.93	
95% CI	(14.29, 31.58)	
12 Months		
Patients remaining at risk	11	20
Event Free Rate (%)	12.74	21.20
95% CI	(7.77, 17.72)	(14.65, 27.74)
Difference in Event Free Rate	8.46	
95% CI	(0.24, 16.68)	

IRF가 평가한 PFS의 보충 분석은 FAS에서 IRF가 평가한 PFS 사건 전에 전신 NPT 시작의 영향을 평가하기 위해 수행되었다. 보충 분석의 결과(층화 HR: 0.52; Table 7)는 1차 분석 결과(층화 HR: 0.54; Table 5)와 일치했다.

Table 7 IRF가 평가한 PFS 사건 전 비-임상시험계획서 요법의 영향 (전체분석대상군)

Forest Plot of Progression-Free Survival per IRF by Subgroups, Full Analysis Set
Protocol: GO43104



Hazard ratios and the associated Wald confidence intervals were estimated using unstratified Cox regression.

The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.

The size of the symbol is proportional to the size of the population in the subgroup.

Data Cutoff: 29JUL2024; Rave Data Extracted: 01OCT2024.

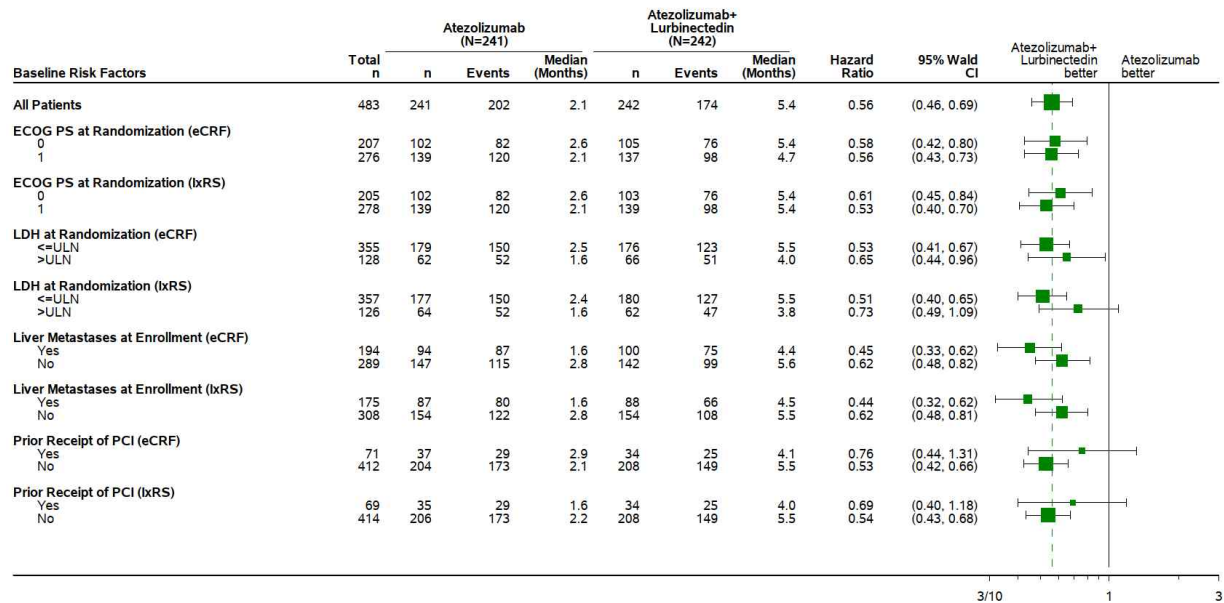
Program: /builds/studies/clinicalreporting/GO43104_CSRPrimary_IA_2024_3740449/programs/tlg/g_ef_fp.sas

Output: /ocean/harbour/CDT30386/GO43104/CSRPrimary_IA_2024/prod/output/g_ef_fp_PFSF_FAS_P1.pdf 12DEC2024 18:58

● 하위군 분석

Figure 5 IRF가 평가한 무진행 생존의 하위군 분석 (FAS)

Forest Plot of Progression-Free Survival per IRF by Subgroups, Full Analysis Set
Protocol: GO43104



Hazard ratios and the associated Wald confidence intervals were estimated using unstratified Cox regression.

The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.

The size of the symbol is proportional to the size of the population in the subgroup.

Data Cutoff: 29JUL2024; Rave Data Extracted: 01OCT2024.

Program: /builds/studies/clinicalreporting/GO43104_CSRPrimary_IA_2024_3740449/programs/tlg/g_ef_fp.sas

Output: /ocean/harbour/CDT30386/GO43104/CSRPrimary_IA_2024/prod/output/g_ef_fp_PFSF_FAS_P2.pdf 12DEC2024 18:51

(3) 공동 1차 유효성 평가변수 : OS

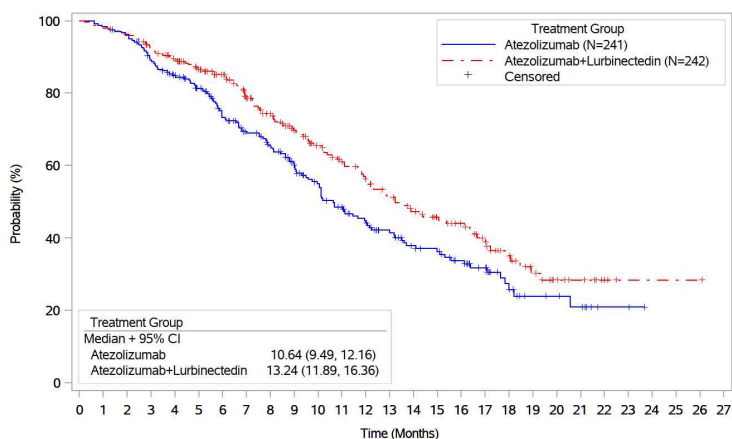
Table 8 전체 생존에 대한 사건 발생까지의 시간 요약 (전체분석대상군)

	Atezolizumab (N=241)	Atezolizumab+ Lurbinectedin (N=242)
Patients with event (%)	136 (56.4%)	113 (46.7%)
Earliest contributing event		
Death	136	113
Patients without event (%)	105 (43.6%)	129 (53.3%)
Time to event (months)		
Median	10.64	13.24
95% CI	(9.49, 12.16)	(11.89, 16.36)
25% and 75%-ile	5.98, 18.20	7.66, NE
Range	0.62 to 23.69*	0.23 to 26.09*
Unstratified Analysis		
p-value (log-rank)		0.0203
Hazard Ratio		0.74
95% CI		(0.58, 0.96)
Stratified Analysis		
p-value (log-rank)		0.0174
Hazard Ratio		0.73
95% CI		(0.57, 0.95)
Time Point Analysis		
12 Months		
Patients remaining at risk	69	81
Event Free Rate (%)	44.10	56.25
95% CI	(37.00, 51.21)	(48.97, 63.53)
Difference in Event Free Rate		12.14
95% CI		(1.97, 22.31)
24 Months		
Patients remaining at risk	0	1
Event Free Rate (%)	NE	28.32
95% CI	NE	(19.28, 37.36)
Difference in Event Free Rate		NE
95% CI		NE

CCOD 당시에 FAS에서, 아테졸리주맙군(56.4%)보다 아테졸리주맙+러비넥테딘군 (46.7%)에서 더 낮은 비율의 시험참가자가 사망하였다(Table 8). 층화 HR은 0.73 (95% CI: 0.57 ~ 0.95)였고 층화 p-값은 0.0174였으며 이에 비해 임상시험계획서에 정의된 Hwang-Shih-DeCani 중단 경계는 0.0313이었는데, 이는 아테졸리주맙 단독 투여와 비교해 아테졸리주맙+러비넥테딘 병용 투여 시 통계적으로 유의한 개선을 나타낸다. 카플란-마이어 추정 OS 중앙값은 아테졸리주맙군(10.64개월)보다 아테졸리주맙+러비넥테딘군 (13.24개월)에서 더 길었다.

Figure 6 전체 생존에 대한 카플란-마이어 플롯 (FAS)

Kaplan-Meier Plot of Overall Survival, Full Analysis Set
Protocol: GO43104



No. of patients at risk
Atezolizumab 241 237 230 211 196 179 154 138 126 111 94 81 69 60 49 45 37 29 17 10 9 7 2 2 0 0 0 0
Atezolizumab+Lurbinectedin 242 238 232 221 209 191 174 151 136 118 104 93 81 69 60 52 46 36 25 17 11 8 4 1 1 1 1 0
NE = Not estimable.
Data Cutoff: 29 JUL 2024; Raw Data Extracted: 01 OCT 2024.
Program: /builds/studies/clinicalreporting/GO43104_CSRPrimary_IA_2024_3740449/program/fig6_of_km.sas
Output: /occean/harbour/CDT30386/GO43104_CSRPrimary_IA_2024/prod/output/fig6_of_km_OS_FAS.pdf
12/25/2024 19:18

• 민감도 분석

보충 분석은 시험참가자가 OS 사건 또는 중도절단까지 NPT를 투여받은 동안의 시간 간격을 10%, 20% 및 30% 할인함으로써 NPT를 사용할 수 없는 경우, OS 결과가 어떤 영향을 받을 수 있는지를 조사하기 위해 실시되었다. 보충 분석의 결과는 1차 분석 결과와 일치했다(Table 9).

NPT에 대해 10%, 20%, 및 30% 할인된 생존 기간으로 OS에 대한 카플란-마이어 플롯이 첨부되어 있다.

Table 9 전체 생존에 미치는 비-임상시험계획서 항암요법의 영향 (FAS)

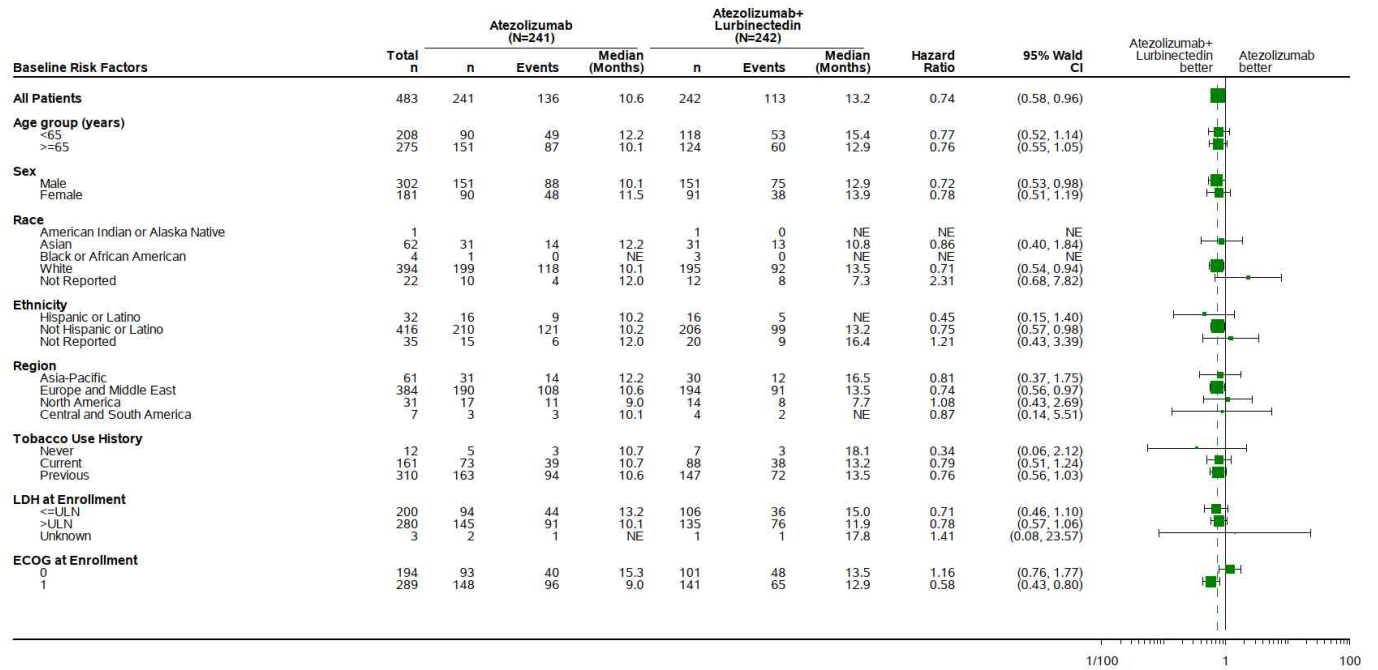
	전체 생존 층화 위험비 (95% CI)
10% 유익성 감소로 NPT 할인	0.71 (0.55, 0.92)
20% 유익성 감소로 NPT 할인	0.72 (0.55, 0.93)
30% 유익성 감소로 NPT 할인	0.71 (0.55, 0.92)

• 하위군 분석

인구통계학적 특성 및 베이스라인 질병 특성에 기반한 사전 정의된 하위군 분석의 결과는 대다수 하위군에서 아테졸리주맙 대비 아테졸리주맙+러비넥테딘의 OS 유익성을 보여주었고, 이는 FAS에서 관찰된 유익성과 일치한다(Figure 7).

Figure 7 전체 반응의 하위군 분석 (FAS)

Forest Plot of Overall Survival by Subgroups, Full Analysis Set
Protocol: GO43104



Hazard ratios and the associated Wald confidence intervals were estimated using unstratified Cox regression.

The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.

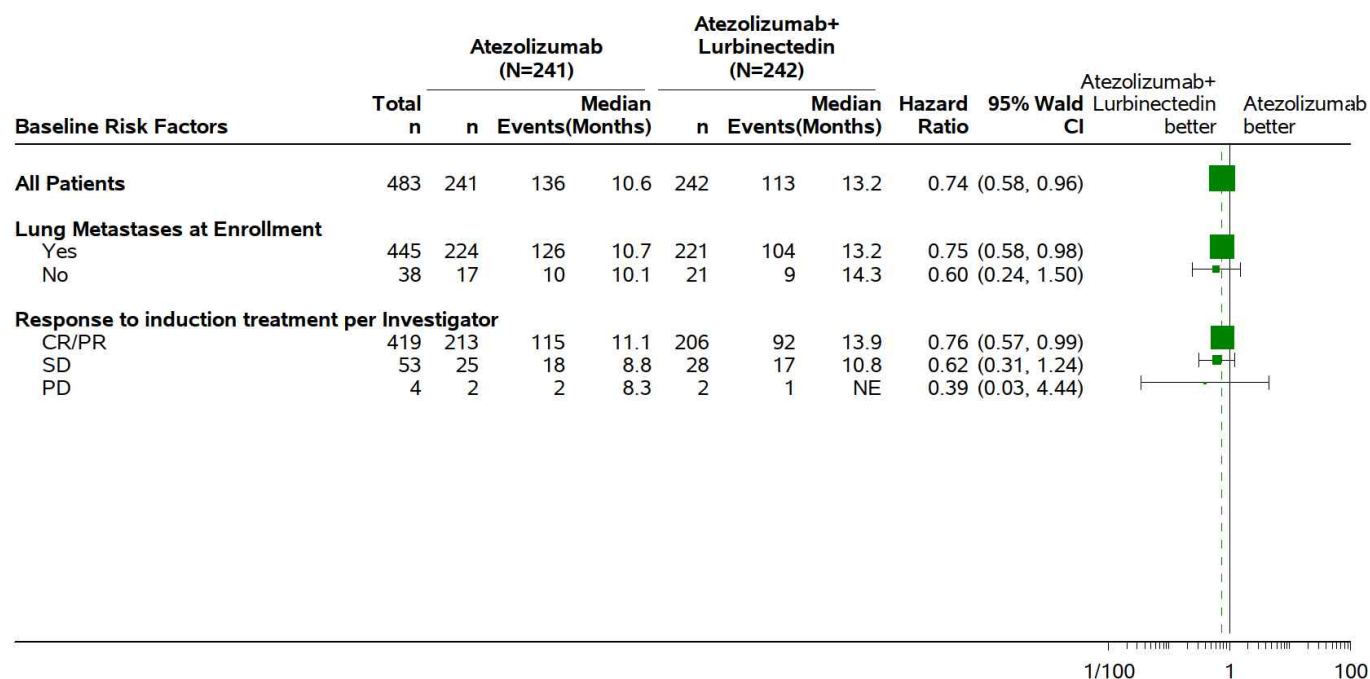
The size of the symbol is proportional to the size of the population in the subgroup.

Data Cutoff: 29JUL2024; Rave Data Extracted: 01OCT2024.

Program: /builds/studies/clinicalreporting/GO43104_CSRPrimary_IA_2024_3740449/programs/tlg/g_ef_fp.sas

Output: /ocean/harbour/CDT30386/GO43104/CSRPrimary_IA_2024/prod/output/g_ef_fp_OS_FAS_P1.pdf 12DEC2024 19:08

Forest Plot of Overall Survival by Subgroups, Full Analysis Set
Protocol: GO43104



Hazard ratios and the associated Wald confidence intervals were estimated using unstratified Cox regression.

The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.

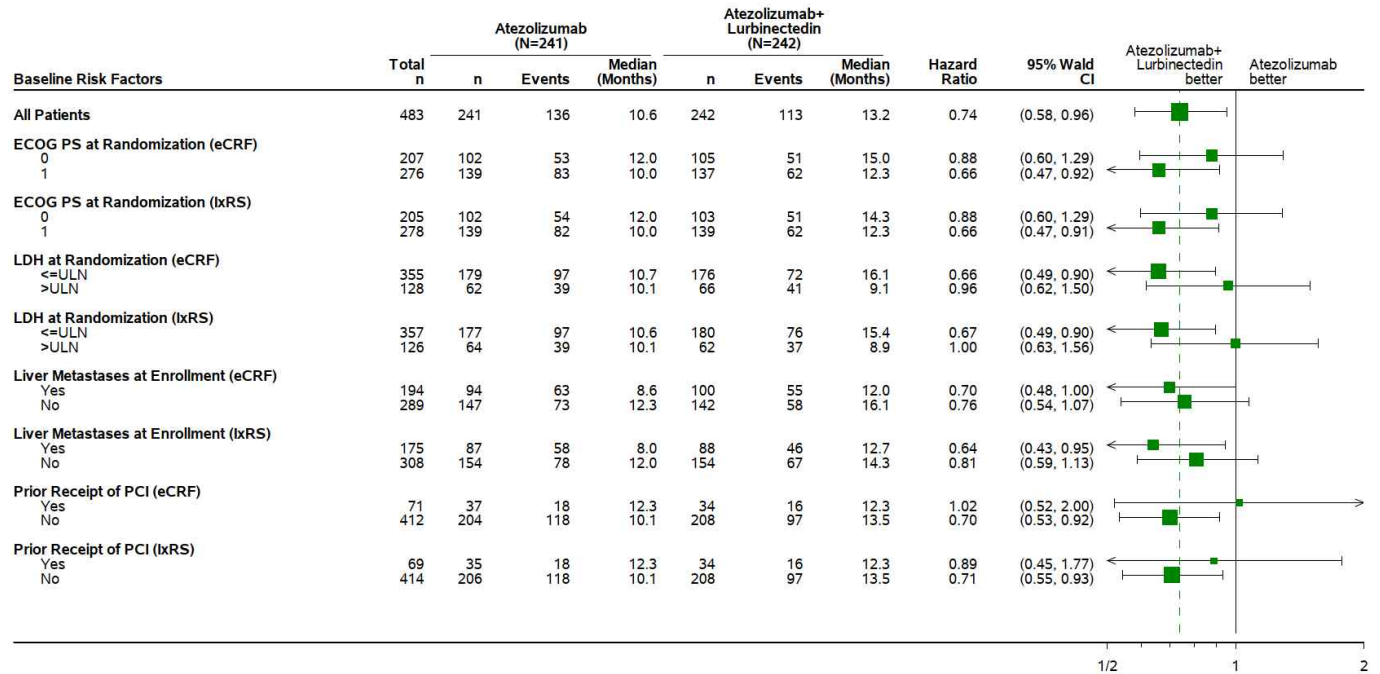
The size of the symbol is proportional to the size of the population in the subgroup.

Data Cutoff: 29JUL2024; Rave Data Extracted: 01OCT2024.

Program: /builds/studies/clinicalreporting/GO43104_CSRPrimary_IA_2024_3740449/programs/tlg/g_ef_fp.sas

Output: /ocean/harbour/CDT30386/GO43104_CSRPrimary_IA_2024/prod/output/g_ef_fp_OS_FAS_P3.pdf 12DEC2024 19:10

Forest Plot of Overall Survival by Subgroups, Full Analysis Set
Protocol: GO43104



Hazard ratios and the associated Wald confidence intervals were estimated using unstratified Cox regression.

The vertical dashed line indicates the hazard ratio for all patients.

The size of the symbol is proportional to the size of the population in the subgroup.

Data Cutoff: 29JUL2024; Rave Data Extracted: 01OCT2024.

Program: /builds/studies/clinicalreporting/GO43104_CSRPrimary_IA_2024_3740449/programs/tlg/g_ef_fp.sas

Output: /ocean/harbour/CDT30386/GO43104_CSRPrimary_IA_2024/prod/output/g_ef_fp_OS_FAS_P2.pdf 12DEC2024 18:29

(4) 2차 평가변수

① 시험자가 평가한 무진행 생존

CCOD 당시에 FAS에서, 아테졸리주맙군(85.5%)보다 아테졸리주맙+러비넥테딘군 (73.6%)에서 더 낮은 비율의 시험참가자가 시험자가 평가한 PFS 사건을 경험하였다 (Table 10). 층화 HR은 0.55 (95% CI: 0.45 ~ 0.68)였다. PFS 기간 중앙값은 아테졸리주맙군(2.73개월)과 비교해 아테졸리주맙+러비넥테딘군(5.36개월)에서 더 길었다. 시험자가 평가한 PFS의 결과는 IRF가 평가한 PFS의 결과와 일치했다.

Table 10 시험자가 평가한 무진행 생존에 대한 사건까지의 시간 요약 (전체분석대상군)

	Atezolizumab (N=241)	Atezolizumab+ Lurbinectedin (N=242)
Patients with event (%)	206 (85.5%)	178 (73.6%)
Earliest contributing event		
Death	15	27
Disease Progression	191	151
Patients without event (%)	35 (14.5%)	64 (26.4%)
Time to event (months)		
Median	2.73	5.36
95% CI	(2.53, 2.83)	(4.30, 6.57)
25% and 75%-ile	1.45, 5.55	2.69, 9.76
Range	0.13 to 23.36*	0.03* to 22.97
Unstratified Analysis		
p-value (log-rank)	<.0001	
Hazard Ratio	0.59	
95% CI	(0.48, 0.72)	
Stratified Analysis		
p-value (log-rank)	<.0001	
Hazard Ratio	0.55	
95% CI	(0.45, 0.68)	
Time Point Analysis		
6 Months		
Patients remaining at risk	45	89
Event Free Rate (%)	22.56	46.21
95% CI	(17.12, 28.00)	(39.60, 52.81)
Difference in Event Free Rate	23.65	
95% CI	(15.09, 32.20)	
12 Months		
Patients remaining at risk	15	26
Event Free Rate (%)	12.80	20.32
95% CI	(8.07, 17.52)	(14.33, 26.32)
Difference in Event Free Rate	7.53	
95% CI	(-0.11, 15.16)	

② 확인된 객관적 반응률

FAS에서 RECIST v1.1에 따라 IRF가 평가한, 베이스라인에서 측정 가능한 질병이 있는 참가자(아테졸리주맙+러비넥테딘군에서 175명 및 아테졸리주맙군에서 182명)에서 확인된 객관적 반응(CR 또는 PR) 비율은 아테졸리주맙군(10.4%)보다 아테졸리주맙+러비넥테딘군(19.4%)에서 더 높았다(Table 11). RECIST v1.1에 따른 측정 가능한 질병의 존재가 유지 단계로의 무작위배정 당시에 선정 기준이 아니었다는 점에 주의해야 한다. 이는 자료 해석의 일부 제한을 초래할 수도 있다.

Table 11 IRF가 평가한 확인된 객관적 반응률의 개요 (베이스라인에서 측정 가능한 질병이 있는 전체분석대상군)

	Atezolizumab (N=182)	Atezolizumab+ Lurbinectedin (N=175)
Responders	19 (10.4%)	34 (19.4%)
Non-responders	163 (89.6%)	141 (80.6%)
95% CI for Response Rates	(6.40, 15.82)	(13.85, 26.08)
Unstratified Analysis		
Difference in Overall Response Rates (95% CI)	8.99 (1.07, 16.90)	
p-value (Chi-square with Schouten Correction)	0.0208	
Stratified Analysis		
Difference in Overall Response Rates (95% CI)	8.99 (1.07, 16.90)	
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel)	0.0206	
Complete Response (CR)	1 (0.5%)	4 (2.3%)
95% CI	(0.01, 3.02)	(0.63, 5.75)
Partial Response (PR)	18 (9.9%)	30 (17.1%)
95% CI	(5.97, 15.18)	(11.88, 23.56)
Stable Disease (SD)	68 (37.4%)	96 (54.9%)
95% CI	(30.32, 44.83)	(47.17, 62.38)
Progressive Disease (PD)	87 (47.8%)	34 (19.4%)
95% CI	(40.36, 55.32)	(13.85, 26.08)
Not Evaluable (NE)	1 (0.5%)	0
Missing	7 (3.8%)	11 (6.3%)

Table 12 시험자가 평가한 확인된 객관적 반응률의 개요 (베이스라인에서 측정 가능한 질병이 있는 전체분석대상군)

	Atezolizumab (N=205)	Atezolizumab+ Lurbinectedin (N=205)
Responders	27 (13.2%)	35 (17.1%)
Non-responders	178 (86.8%)	170 (82.9%)
95% CI for Response Rates	(8.86, 18.58)	(12.19, 22.94)
Unstratified Analysis		
Difference in Overall Response Rates (95% CI)	3.90 (-3.51, 11.32)	
p-value (Chi-square with Schouten Correction)	0.3018	
Stratified Analysis		
Difference in Overall Response Rates (95% CI)	3.90 (-3.51, 11.32)	
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel)	0.3217	
Complete Response (CR)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
95% CI	(0.12, 3.48)	(0.01, 2.69)
Partial Response (PR)	25 (12.2%)	34 (16.6%)
95% CI	(8.05, 17.47)	(11.77, 22.40)
Stable Disease (SD)	86 (42.0%)	118 (57.6%)
95% CI	(35.11, 49.03)	(50.48, 64.42)
Progressive Disease (PD)	85 (41.5%)	35 (17.1%)
95% CI	(34.64, 48.53)	(12.19, 22.94)
Not Evaluable (NE)	0	0
Missing	7 (3.4%)	17 (8.3%)

③ 반응 지속기간

FAS에서 확인된 반응자(각각 34명 및 19명) 사이에서, IRF가 평가한 반응 지속기간(DOR) 중앙값은 아테졸리주맙군(5.62개월)에 비해 아테졸리주맙+러비넥테딘군(9.00개월)에서 더 길었다(Table 13). DOR의 분석이 확인된 객관적 반응을 달성한 베이스라인에서 측정 가능한 질병이 있는 시험참가자의 작은 비-무작위배정 하위군에서 수행되었고 따라서 이러한 결과는 신중하게 해석되어야 한다는 점에 주의해야 한다.

Table 13 IRF가 평가한 반응 지속기간의 개요 (전체분석대상군)

	Atezolizumab (N=19)	Atezolizumab+ Lurbinectedin (N=34)
Patients with event (%)	11 (57.9%)	14 (41.2%)
Earliest contributing event		
Death	2	1
Disease Progression	9	13
Patients without event (%)	8 (42.1%)	20 (58.8%)
Time to event (months)		
Median	5.62	9.00
95% CI	(4.17, NE)	(5.52, NE)
25% and 75%-ile	2.83, 14.19	4.21, 16.07
Range	1.64 to 15.51	1.38* to 16.07

FAS에서 확인된 반응자(각각 35명 및 27명) 사이에서, 시험자가 평가한 DOR 중앙값은 아테졸리주맵군(11.93개월)에 비해 아테졸리주맵+러비넥테딘군(5.75개월)에서 더 짧았다(Table 14).

Table 14 시험자가 평가한 반응 지속기간의 개요 (전체분석대상군)

	Atezolizumab (N=27)	Atezolizumab+ Lurbinectedin (N=35)
Patients with event (%)	9 (33.3%)	21 (60.0%)
Earliest contributing event		
Death	2	3
Disease Progression	7	18
Patients without event (%)	18 (66.7%)	14 (40.0%)
Time to event (months)		
Median	11.93	5.75
95% CI	(8.38, NE)	(4.17, 11.10)
25% and 75%-ile	8.34, NE	3.98, 14.65
Range	1.12* to 22.34*	1.38* to 15.90*

④ 건강 관련 삶의 질

CCOD에 FAS에서, 아테졸리주맵+러비넥테딘군에서 시험참가자의 31.0% 및 아테졸리주맵군에서 시험참가자의 19.5%는 EORTC QLQ-C30에 있는 신체 기능의 확인된 악화를 반영하는 기여 사건을 경험하였다. 신체 기능에 대한 TTCD 중앙값은 아테졸리주맵+러비넥테딘군에서 15.9개월이었지만 아테졸리주맵군에서는 추정할 수 없었다(HR=1.55 [95% CI: 1.07, 2.25]). 아테졸리주맵+러비넥테딘군에서, 신체 기능 및 OS 중앙값의 TTCD는 각각 15.9개월 및 13.24개월이었다. 조기 중도절단 및 자료 누락의 이 영향은 신체 기능의 TTCD 중앙값이 추정 불가했고 반면에 OS 중앙값은 10.64개월로 알려진 아테졸리주맵군에도 반영되었다.

FAS에서, 아테졸리주맵+러비넥테딘군에서 시험참가자의 38.0% 및 아테졸리주맵군에서 시험참가자의 29.5%는 EORTC QLQ-C30 GHS/QoL 척도에 있는 확인된 악화의 기여 사건을 경험하였다.

GHS/QoL에 대한 TTCD 중앙값은 아테졸리주맵+러비넥테딘군 및 아테졸리주맵군에서 각각 10.8개월 및 12.9개월이었다(HR=1.24, 95% CI: 0.90, 1.71)

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

FAS에서, 생존 추적관찰 기간 중앙값은 통합된 두 군 모두에 대해 14.95개월(범위: 0.2-26.1개월, 최소 범위는 중도절단된 관찰임)이었으며, 아테졸리주맵+러비넥테딘군에서 14.78개월 및 아테졸리주맵군에서 15.18개월로 두 군 간에 유사했다.

아테졸리주맵 치료 기간 중앙값 및 투여받은 횟수 중앙값은 아테졸리주맵군(2.1개월 및 4.0회)보다 아테

줄리주맙+러비넥테딘군(4.2개월 및 7.0회)에서 더 높았다. 아테졸리주맙군보다 아테졸리주맙+러비넥테딘군에서 더 많은 시험참가자가 ④ 3개월의 아테졸리주맙 치료를 받았다(61.2% vs. 33.8%). 아테졸리주맙의 용량 강도 중앙값은 두 군 간에 유사했다(아테졸리주맙+러비넥테딘: 99.4%; 아테졸리주맙: 100.0%).

러비넥테딘 치료 기간 중앙값 및 투여받은 횟수 중앙값은 각각 4.1개월 및 6.5회였다. 시험참가자의 대다수(60.4%)는 러비넥테딘을 > 3개월 동안 투여받았다. 용량 강도 중앙값은 97.6%였다. 치료 기간 중앙값 및 투여받은 횟수는 실험군에서 아테졸리주맙과 러비넥테딘에 대해 유사했다.

Table 23 Exposure to Atezolizumab and Lurbinectedin (Safety Analysis Set)

	Atezolizumab (N=240)	Atezolizumab+ Lurbinectedin (N=242)	
	Atezolizumab	Atezolizumab	Lurbinectedin
Treatment duration (months)			
n	240	242	242
Mean (SD)	3.6 (4.3)	5.2 (4.6)	5.2 (4.6)
Median	2.1	4.2	4.1
Min - Max	0 - 24	0 - 23	0 - 23
Treatment duration			
n	240	242	242
0 to <=3 months	159 (66.3%)	94 (38.8%)	96 (39.7%)
>3 months to <= 6 months	39 (16.3%)	66 (27.3%)	65 (26.9%)
>6 months to <= 12 months	26 (10.8%)	63 (26.0%)	62 (25.6%)
>12 months	16 (6.7%)	19 (7.9%)	19 (7.9%)
Dose intensity (%)			
n	240	242	242
Mean (SD)	97.9 (6.4)	96.3 (6.4)	93.7 (9.2)
Median	100.0	99.4	97.6
Min - Max	59 - 108	60 - 102	60 - 111
Number of doses received			
n	240	242	242
Mean (SD)	6.1 (6.1)	8.2 (6.2)	8.1 (6.3)
Median	4.0	7.0	6.5
Min - Max	1 - 35	1 - 32	1 - 32
Total cumulative dose (mg)			
n	240	242	242
Mean (SD)	7260.0 (7324.2)	9798.3 (7471.0)	46.1 (35.8)
Median	4800.0	8400.0	38.4
Min - Max	1200 - 42000	1200 - 38400	4 - 175

(2) 이상사례

통합 아테졸리주맙 단독요법 집단 및 통합 러비넥테딘 단독요법 집단에 기여한 시험의 개요는 Table 3 및 Table 4에 제시되어 있다.

Table 3 아테졸리주맙 단독요법 집단에 대한 통합 전략의 개요

시험	아테졸리주맙을 투여받은 환자의 수
OAK	609
BIRCH	659
POPLAR	142
FIR	137
PCD4989g	640
IMviqor210	429
IMviqor211	459
IMmotion150	103
총계	3178

Table 4 러비넥테딘 단독요법 집단에 대한 통합 전략의 개요

시험	러비넥테딘을 투여받은 환자의 수
PM1183-B-005-14	335
PM1183-C-004-14	219

시험	러비넥테딘을 투여받은 환자의 수
(CORAIL)	
총계	554

IMforte에서 아테졸리주맙+러비넥테딘의 안전성 프로파일은 아테졸리주맙 단독요법 통합에서 아테졸리주맙의 안전성 프로파일 및 러비넥테딘 단독요법 집단에서 러비넥테딘의 안전성 프로파일과 대체로 일치했다. 대부분의 AE 범주의 발생률은 아테졸리주맙 단독요법 및 러비넥테딘 단독요법 집단과 비교해 IMforte의 아테졸리주맙+러비넥테딘군에서 유사하거나 더 낮았다. 5등급 AE의 발생률은 아테졸리주맙 단독요법(3.7%) 및 러비넥테딘 단독요법(3.2%) 집단에 비해 IMforte의 아테졸리주맙+러비넥테딘군(5.0%)에서 더 높게 관찰되었다(Table 10).

Table 10 안전성 요약 (안전성 평가가능 집단)

	IMFORTE		통합 집단	
	아테졸리주맙 (N = 240)	아테졸리주맙 + 러비넥테딘 (N = 242)	아테졸리주맙 단독요법 (N = 3178)	러비넥테딘 단독요법 (N = 554)
적어도 1 건의 AE 를 경험한 환자의 총수	194 (80.8%)	235 (97.1%)	3051 (96.0%)	545 (98.4%)
사건의 총수	828	1912	33374	12686
적어도 1 건을 경험한 환자의 총수				
치료 관련 AE	96 (40.0%)	202 (83.5%)	2167 (68.2%)	494 (89.2%)
3-4 등급 AE	53 (22.1%)	92 (38.0%)	1482 (46.6%)	336 (60.6%)
치료 관련 3-4 등급 AE	14 (5.8%)	62 (25.6%)	496 (15.6%)	239 (43.1%)
5 등급 AE	6 (2.5%)	12 (5.0%)	119 (3.7%)	18 (3.2%)*
치료 관련 5 등급 AE	1 (0.4%)	2 (0.8%)	11 (0.3%)	6 (1.1%)
중대한 AE	41 (17.1%)	75 (31.0%)	1309 (41.2%)	225 (40.6%)
치료 관련 중대한 AE	9 (3.8%)	28 (11.6%)	353 (11.1%)	88 (15.9%)
치료 중단으로 이어진 AE	8 (3.3%)	15 (6.2%)	226 (7.1%)	52 (9.4%)
치료 조절/일시중지로 이어진 AE	33 (13.8%)	92 (38.0%)	881 (27.7%)	219 (39.5%)*

AE = adverse event, 이상사례.

*실제 일시중지/조절만 계수되었다. 추가적 투여 주기가 없는 환자는 제외되었다.

**9명의 환자는 기록된 주요 사망 원인이 진행 병변이었고, 8명의 환자는 기록된 주요 사망 원인이 이상사례였으며, 1명의 환자는 기록된 주요 사망 원인이 기타였다.

(3) 흔하게 발생한 이상사례

적어도 1건의 AE를 경험한 시험참가자의 비율은 아테졸리주맙군(80.8%)보다 아테졸리주맙+러비넥테딘군(97.1%)에서 더 높았다.

SOC별 가장 빈번한(어느 한 군에서든 시험참가자의 $\geq 20\%$) AE는 다음과 같았다:

- ◆ 각종 위장관 장애 (57.9% 및 25.0%)
- ◆ 전신 장애 및 투여 부위 병태 (46.7% 및 26.7%)
- ◆ 감염 및 기생충 감염 (37.6% 및 25.4%)
- ◆ 대사 및 영양 장애 (35.1% 및 23.3%)
- ◆ 임상 검사 (36.0% 및 20.0%)
- ◆ 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 (30.2% 및 23.8%)
- ◆ 혈액 및 림프계 장애 (41.7% 및 9.2%)
- ◆ 근골격 및 결합 조직 장애 (22.3% 및 19.2%)
- ◆ 각종 신경계 장애 (24.4% 및 15.4%)

IMforte의 아테졸리주맙+러비넥테딘군 또는 두 통합 아테졸리주맙 단독요법 및 러비넥테딘 단독요법 집단에서 발생한 가장 흔한($\geq 10\%$) 모든 등급의 AE는 Table 11에 제시되어 있다. IMforte의 아테졸리주맙+러비넥테딘군과 아테졸리주맙 단독요법 또는 러비넥테딘 단독요법 집단 간에 $\geq 5\%$ 발생률 차이가 있는 이상사례는 Table 12에 제시되어 있다. 두 단독요법 집단보다 IMforte의 아테졸리주맙+러비넥테딘군에서 더 높은 비율($\geq 5\%$ 차이)을 보인 AE는 빈혈, 혈소판 수 감소, 혈소판 감소증, 중성구 수 감소, 백혈구 수 감소 및 COVID-19였다.

Table 11 어떤 치료군에서든 발생률이 적어도 10%인 대표 용어별 이상사례 (안전성 평가가능 집단)

MedDRA 대표 용어	IMFORTE		통합 집단	
	아테졸리주맙 (N = 240)	아테졸리주맙 + 러비넥테딘 (N = 242)	아테졸리주맙 단독요법 (N = 3178)	러비넥테딘 단독요법 (N = 554)
피로	19 (7.9%)	49 (20.2%)	1142 (35.9%)	350 (63.2%)*
구역	10 (4.2%)	88 (36.4%)	747 (23.5%)	317 (57.2%)
빈혈	16 (6.7%)	77 (31.8%)	505 (15.9%)	119 (21.5%)
식욕 감소	16 (6.7%)	41 (16.9%)	810 (25.5%)	139 (25.1%)
혈소판 수 감소	7 (2.9%)	37 (15.3%)	37 (1.2%)	11 (2.0%)
설사	18 (7.5%)	34 (14.0%)	624 (19.6%)	105 (19.0%)
구토	6 (2.5%)	33 (13.6%)	477 (15.0%)	168 (30.3%)
무력증	15 (6.3%)	31 (12.8%)	461 (14.5%)	0*
혈소판 감소증	4 (1.7%)	31 (12.8%)	82 (2.6%)	36 (6.5%)
중성구 수 감소	3 (1.3%)	31 (12.8%)	5 (0.2%)	29 (5.2%)
변비	15 (6.3%)	29 (12.0%)	652 (20.5%)	179 (32.3%)
중성구 감소증	4 (1.7%)	26 (10.7%)	36 (1.1%)	160 (28.9%)
호흡 곤란	18 (7.5%)	24 (9.9%)	651 (20.5%)	87 (15.7%)
기침	16 (6.7%)	23 (9.5%)	660 (20.8%)	57 (10.3%)
관절통	12 (5.0%)	20 (8.3%)	580 (18.3%)	37 (6.7%)
소양증	17 (7.1%)	18 (7.4%)	406 (12.8%)	11 (2.0%)
두통	6 (2.5%)	15 (6.2%)	352 (11.1%)	50 (9.0%)
발열	2 (0.8%)	13 (5.4%)	639 (20.1%)	74 (13.4%)
등허리 통증	9 (3.8%)	13 (5.4%)	481 (15.1%)	55 (9.9%)
요로 감염	4 (1.7%)	12 (5.0%)	338 (10.6%)	26 (4.7%)
말초 부종	4 (1.7%)	12 (5.0%)	332 (10.4%)	52 (9.4%)
복통	4 (1.7%)	12 (5.0%)	268 (8.4%)	104 (18.8%)
발진	6 (2.5%)	8 (3.3%)	358 (11.3%)	15 (2.7%)

* 피로와 무력증은 러비넥테딘에 대해 ISS에서 함께 보고되었다.

Table 12 IMforte 아테졸리주맙 + 러비넥테딘군과 통합 아테졸리주맙 단독요법 또는 통합 러비넥테딘 단독요법 집단 간에 적어도 5% 발생률 차이가 있는 대표 용어별 이상사례 (안전성 평가가능 집단)

MedDRA 대표 용어	IMFORTE		통합 집단	
	아테졸리주맵 (N = 240)	아테졸리주맵 + 러비넥테딘 (N = 242)	아테졸리주맵 단독요법 (N = 3178)	러비넥테딘 단독요법 (N = 554)
피로	19 (7.9%)	49 (20.2%)	1142 (35.9%)	350 (63.2%)
식욕 감소	16 (6.7%)	41 (16.9%)	810 (25.5%)	139 (25.1%)
구역	10 (4.2%)	88 (36.4%)	747 (23.5%)	317 (57.2%)
기침	16 (6.7%)	23 (9.5%)	660 (20.8%)	57 (10.3%)
변비	15 (6.3%)	29 (12.0%)	652 (20.5%)	179 (32.3%)
호흡 곤란	18 (7.5%)	24 (9.9%)	651 (20.5%)	87 (15.7%)
설사	18 (7.5%)	34 (14.0%)	624 (19.6%)	105 (19.0%)
발열	2 (0.8%)	13 (5.4%)	639 (20.1%)	74 (13.4%)
관절통	12 (5.0%)	20 (8.3%)	580 (18.3%)	37 (6.7%)
빈혈	16 (6.7%)	77 (31.8%)	505 (15.9%)	119 (21.5%)
등허리 통증	9 (3.8%)	13 (5.4%)	481 (15.1%)	55 (9.9%)
소양증	17 (7.1%)	18 (7.4%)	406 (12.8%)	11 (2.0%)
발진	6 (2.5%)	8 (3.3%)	358 (11.3%)	15 (2.7%)
요로 감염	4 (1.7%)	12 (5.0%)	338 (10.6%)	26 (4.7%)
말초 부종	4 (1.7%)	12 (5.0%)	332 (10.4%)	52 (9.4%)
불면	6 (2.5%)	9 (3.7%)	281 (8.8%)	48 (8.7%)
체중 감소	2 (0.8%)	8 (3.3%)	277 (8.7%)	30 (5.4%)
인플루엔자 유사 질병	3 (1.3%)	2 (0.8%)	186 (5.9%)	8 (1.4%)
혈소판 감소증	4 (1.7%)	31 (12.8%)	82 (2.6%)	36 (6.5%)
혈소판 수 감소	7 (2.9%)	37 (15.3%)	37 (1.2%)	11 (2.0%)
중성구 감소증	4 (1.7%)	26 (10.7%)	36 (1.1%)	160 (28.9%)
백혈구 수 감소	5 (2.1%)	19 (7.9%)	25 (0.8%)	11 (2.0%)
중성구 수 감소	3 (1.3%)	31 (12.8%)	5 (0.2%)	29 (5.2%)
정맥염	0	16 (6.6%)	7 (0.2%)	11 (2.0%)
COVID-19	4 (1.7%)	14 (5.8%)	0	0
구토	6 (2.5%)	33 (13.6%)	477 (15.0%)	168 (30.3%)
복통	4 (1.7%)	12 (5.0%)	268 (8.4%)	104 (18.8%)
발열성 중성구 감소증	0	4 (1.7%)	10 (0.3%)	37 (6.7%)
복수	0	0	27 (0.8%)	30 (5.4%)

시험자에 의해 시험 치료와 관련 있는 것으로 간주된 AE를 경험한 시험참가자의 비율은 아테졸리주맵군(40.0%)보다 아테졸리주맵+러비넥테딘군(83.5%)에서 더 높았다.

아테졸리주맵군보다 아테졸리주맵+러비넥테딘군에서 더 높은 비율($\geq 5\%$ 차이)의 시험참가자가 경험한 시험 치료와 관련된 PT별 AE는 다음과 같았다: 구역 (30.6% 및 2.1%), 설사 (9.9% vs. 4.2%), 구토 (11.6% 및 0.4%), 빈혈 (28.9% 및 2.1%), 혈소판 감소증 (12.4% 및 0.8%), 중성구 감소증 (9.9% 및 0.8%), 피로 (14.5% 및 3.3%), 무력증 (11.2% 및 3.3%), 혈소판 수 감소 (14.5% 및 2.1%), 중성구 수 감소 (12.4% 및 0.4%), 백혈구 수 감소 (6.6% 및 0.4%) 및 식욕 감소 (12.0% 및 3.8%)

(4) 중대한 이상사례

전체적으로, 시험참가자의 대다수(55.2%)는 최대 중증도 1-2 등급의 AE를 경험하였다. 3-4등급 AE를 경험한 시험참가자의 비율은 아테졸리주맵군(22.1%)보다 아테졸리주맵+러비넥테딘군(38.0%)에서 더 높았다. PT별 가장 빈번한(어떤 치료군에서든 시험참가자의 $\geq 2\%$) 3-4등급 AE는 Table 13에 나타나 있다.

IMforte의 아테졸리주맵+러비넥테딘군과 IMforte의 아테졸리주맵군 또는 아테졸리주맵 단독요법 또는 러비넥테딘 단독요법 집단 간에 $\geq 2\%$ 발생률 차이로 보고된 PT별 3-4등급 AE는 Table 14에 나타나 있다.

두 단독요법 대비 IMforte의 아테졸리주맙+러비넥테딘군에서 $\geq 2\%$ 더 높은 비율로 관찰된 3-4등급 AE는 혈소판 수 감소와 중성구 수 감소였다.

Table 13 어떤 치료군에서든 발생률이 적어도 2%인 기관계 대분류 및 대표 용어별 3 - 4 등급 이상사례 (안전성 평가가능 집단)

MedDRA 기관계 대분류 MedDRA 대표 용어	IMFORTE		통합 집단	
	아테졸리주맙 (N = 240)	아테졸리주맙 + 러비넥테딘 (N = 242)	아테졸리주맙 단독요법 (N = 3178)	러비넥테딘 단독요법 (N = 554)
혈액 및 림프계 장애				
빈혈	2 (0.8%)	20 (8.3%)	160 (5.0%)	94 (17.0%)
혈소판 감소증	1 (0.4%)	11 (4.5%)	21 (0.7%)	27 (4.9%)
중성구 감소증	1 (0.4%)	11 (4.5%)	11 (0.3%)	122 (22.0%)
발열성 중성구 감소증	0	3 (1.2%)	8 (0.3%)	37 (6.7%)
백혈구 감소증	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	14 (2.5%)
감염 및 기생충 감염				
폐렴	4 (1.7%)	5 (2.1%)	95 (3.0%)	7 (1.3%)
요로 감염	1 (0.4%)	1 (0.4%)	72 (2.3%)	7 (1.3%)
대사 및 영양 장애				
저나트륨 혈증	5 (2.1%)	3 (1.2%)	98 (3.1%)	17 (3.1%)
저칼륨 혈증	3 (1.3%)	5 (2.1%)	32 (1.0%)	13 (2.3%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
호흡 곤란	4 (1.7%)	5 (2.1%)	117 (3.7%)	13 (2.3%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로	3 (1.3%)	8 (3.3%)	109 (3.4%)	56 (10.1%)
임상 검사				
알라닌 아미노 전이 효소 증가	1 (0.4%)	6 (2.5%)	46 (1.4%)	7 (1.3%)
혈소판 수 감소	0	17 (7.0%)	6 (0.2%)	8 (1.4%)
중성구 수 감소	0	18 (7.4%)	2 (<0.1%)	23 (4.2%)
백혈구 수 감소	0	5 (2.1%)	5 (0.2%)	9 (1.6%)
각종 위장관 장애				
구역	2 (0.8%)	6 (2.5%)	35 (1.1%)	24 (4.3%)
구토	0	2 (0.8%)	26 (0.8%)	24 (4.3%)
복통	0	1 (0.4%)	34 (1.1%)	18 (3.2%)
복수	0	0	5 (0.2%)	15 (2.7%)
장 폐쇄	0	0	7 (0.2%)	21 (3.8%)

Table 14 IMforte 아테졸리주맙 + 러비넥테딘군과 아테졸리주맙 단독요법 또는 러비넥테딘 단독요법 집단 간에 적어도 2% 발생률 차이가 있는 기관계 대분류 및 대표 용어별 3 - 4 등급 이상사례 (안전성 평가가능 집단)

MedDRA 기관계 대분류 MedDRA 대표 용어	IMFORTE		통합 집단	
	아테졸리주맙 (N = 240)	아테졸리주맙 + 러비넥테딘 (N = 242)	아테졸리주맙 단독요법 (N = 3178)	러비넥테딘 단독요법 (N = 554)
혈액 및 림프계 장애				
빈혈	2 (0.8%)	20 (8.3%)	160 (5.0%)	94 (17.0%)
혈소판 감소증	1 (0.4%)	11 (4.5%)	21 (0.7%)	27 (4.9%)

	IMFORTE		통합 집단	
MedDRA 기관계 대분류 MedDRA 대표 용어	아테졸리주맙 (N = 240)	아테졸리주맙 + 러비넥테딘 (N = 242)	아테졸리주맙 단독요법 (N = 3178)	러비넥테딘 단독요법 (N = 554)
중성구 감소증	1 (0.4%)	11 (4.5%)	11 (0.3%)	122 (22.0%)
발열성 중성구 감소증	0	3 (1.2%)	8 (0.3%)	37 (6.7%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로	3 (1.3%)	8 (3.3%)	109 (3.4%)	56 (10.1%)
임상 검사				
혈소판 수 감소	0	17 (7.0%)	6 (0.2%)	8 (1.4%)
중성구 수 감소	0	18 (7.4%)	2 (<0.1%)	23 (4.2%)
각종 위장관 장애				
구토	0	2 (0.8%)	26 (0.8%)	24 (4.3%)
복통	0	1 (0.4%)	34 (1.1%)	18 (3.2%)
복수	0	0	5 (0.2%)	15 (2.7%)
장 폐쇄	0	0	7 (0.2%)	21 (3.8%)

(5) 사망

아테졸리주맙군 (56.3%)보다 아테졸리주맙+러비넥테딘군(46.7%)에서 사망한 시험참가자의 비율이 더 낮았다. 가장 흔한 사망 원인은 진행 병변이었다(Table 15). IMforte에서 기타가 주요 사망 원인으로 분류된 사망(아테졸리주맙군에서 n = 12 및 아테졸리주맙 + 러비넥테딘군에서 n = 11)은 임상시험계획서에 정의된 AE 보고 기간 외에 발생한 사망이고, 질병 진행 또는 시험 치료와 관련 없는 것으로 간주되었다.

Table 15 모든 사망과 주요 사망 원인 (안전성 평가가능 집단)

	IMFORTE		통합 집단	
	아테졸리주맙 (N = 240)	아테졸리주맙 + 러비넥테딘 (N = 242)	아테졸리주맙 단독요법 (N = 3178)	러비넥테딘 단독요법 (N = 554)
주요 사망 원인				
환자의 수	135 (56.3%)	113 (46.7%)	1898 (59.7%)	431 (77.8%)
이상사례	6 (2.5%)	12 (5.0%)	120 (3.8%)	8 (1.4%)
진행 병변	117 (48.8%)	90 (37.2%)	1476 (46.4%)	409 (73.8%)
기타	12 (5.0%)	11 (4.5%)	302 (9.5%)	14 (2.5%)

5등급 AE는 아테졸리주맙+러비넥테딘군에서 12명(5.0%)의 시험참가자와 아테졸리주맙군에서 6명(2.5%)의 시험참가자에서 보고되었다. SOC별로 두 군 모두에서 보고된 5등급 AE의 대다수는 감염 및 기생충 감염이었다.

아테졸리주맙+러비넥테딘군에서 러비넥테딘과 관련 있는 것으로 간주된 5건의 5등급 AE (폐혈증 및 발열성 중성구 감소증)가 있었다. 아테졸리주맙군에서는 1건의 5등급 AE 폐혈증이 아테졸리주맙과 관련 있는 것으로 간주되었다.

(6) 특별 관심대상 이상사례

① 규명된 위해성

아테졸리주맵에 대해 가장 빈번하게(어느 한 군에서든 >5%) 보고된 확인된 위해성 (의학적 개념에 따른) 은 주로 감염 실험실 이상에 의해 유발된 감염(진단 및 실험실 이상), 갑상선 저하증 및 발진이었다. 이들 사건의 대다수는 중증도 1-2등급이었고, 이들 사건으로 인한 치료 중단은 낮은 비율에서 볼 수 있듯이, 일반적으로 관리 가능했다(예, 치료 일시중지 또는 전신 코르티코스테로이드 사용으로). CCOD까지, 이들 사건의 대다수는 해소되었다.

② 잠재적 위해성

아테졸리주맵에 대한 잠재적 위해성은 아테졸리주맵+러비넥테딘군에서만 보고되었고 아테졸리주맵군에서는 보고되지 않았다. 각 1명의 시험참가자가 1등급 혈관염 및 1등급 망막 병증을 경험하였다. 아테졸리주맵 치료 일시중지 또는 중단으로 이어지지 않는 않았지만 두 사건 모두 관리를 위해 전신 코르티코스테로이드를 필요로 했다 CCOD 당시에, 두 사건은 모두 해소되지 않았다.

Table 52 Summary of Adverse Events Leading to Death (Safety Analysis Set)

Grade 5 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term, Randomization Phase, Safety Analysis Set
Protocol: G043104

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Atezolizumab (N=240)	Atezolizumab+ Lurbinectedin (N=242)	All Patients (N=482)
Total number of patients with at least one adverse event	6 (2.5%)	12 (5.0%)	18 (3.7%)
Overall total number of events	6	12	18
Infections and infestations			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (1.7%)	6 (2.5%)	10 (2.1%)
Total number of events	4	6	10
Pneumonia	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
Sepsis	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Absoess intestinal	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
COVID-19 pneumonia	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Pneumonia viral	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Septic shock	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Vascular device infection	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Cardiac disorders			
Total number of patients with at least one adverse event	0	4 (1.7%)	4 (0.8%)
Total number of events	0	4	4
Cardio-respiratory arrest	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
Myocardial infarction	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
Blood and lymphatic system disorders			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Total number of events	0	1	1
Febrile neutropenia	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
General disorders and administration site conditions			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Total number of events	1	0	1
Death	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Nervous system disorders			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Total number of events	1	0	1
Cerebrovascular accident	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Psychiatric disorders			
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Total number of events	0	1	1
Completed suicide	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합적 검토의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2016.10.18. 최초허가 / 2025. 10.02. 적응증 추가
- 유럽(EMA) : 2017.09.21. 최초허가 / -

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국로슈	허가일	2026.03.12.
제품명	티센트릭주(아테졸리주맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v23.0.1
주성분 및 함량	용액주사제 1 바이알(14 밀리리터) 중 아테졸리주맙 840 밀리그램 1 바이알(20 밀리리터) 중 아테졸리주맙 1200 밀리그램		
효능·효과	초기 병기 비소세포폐암 PD-L1 발현 비율이 종양세포(TC)의 50% 이상인 병기 II-III A 비소세포폐암 환자에 대해 절제 및 백금 기반 화학요법 후에 수술 후 보조요법(adjuvant) 전이성 비소세포폐암 1. 백금 기반 화학요법제 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료. 다만 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우여야 한다. 2. 전이성 비편평 비소세포폐암 환자의 1차 치료로서 베바시주맙, 파클리탁셀, 카보플라틴과의 병용요법. EGFR 또는 ALK 유전자 변이가 있는 환자는 이 약을 투여하기 전에 표적치료제로 치료를 해야 한다. 3. EGFR 또는 ALK 유전자 변이가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자의 1차 치료로서 알부민 결합 파클리탁셀, 카보플라틴과의 병용요법 4. PD-L1 발현 비율 $\geq 50\%$ 종양세포(TC) 또는 $\geq 10\%$ 종양침윤면역세포(IC)으로서, EGFR 또는 ALK 유전자 변이가 없는 전이성 비소세포폐암 환자의 1차 치료 소세포폐암 1. 확장병기의 소세포폐암 환자의 1차 치료로서 카보플라틴, 에토포시드와의 병용요법		

	2. 이 약과 카보플라틴, 에토포시드 병용요법으로 1차 유도치료를 받은 후 질병이 진행되지 않은 확장병기 소세포폐암 성인 환자의 유지치료로서 러비넥테딘과의 병용요법
	삼중음성유방암
	전이 단계에서 이전에 화학요법을 받지 않은 PD-L1 발현 비율 (종양침윤면역세포(IC)에서 염색된 PD-L1 비율) 1% 이상의 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자의 치료로서 알부민 결합 파클리탁셀과의 병용요법
	간세포암 이전에 전신 치료를 받지 않은 절제 불가능한 간세포암 환자의 치료로서 베바시주맙과의 병용요법

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 면역매개 이상반응	• 일반적인 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명자료
• 주입관련반응	• 일반적인 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명자료
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 태아독성	• 일반적인 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 전문가용 설명자료
• 항-약물항체	• 일반적인 의약품 감시활동	• 첨부문서
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)