생물의약품 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2015.6.22.</td><td>접수번호</td><td>20150108265
20150109887</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">허가(희귀해제)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">오노약품공업주식회사</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">옵디보주20mg(니볼루맙, 유전자재조합)
옵디보주100mg(니볼루맙, 유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">니볼루맙, 유전자재조합</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">단위제형 및 함량</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2016.2.12</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">국내 품목허가(2015.3.20.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>허가담당자</td><td>김광제,.백대현, 오일웅, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>백대현, 오일웅, 박윤주
김광제,.오일웅, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>윤지상, 정재호, 김기만</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1-1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

효능효과

1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료
   가. $BRAF^{V600E}$ 야생형인 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료
   나. 이필리무맙 투여 후 진행이 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료. 다만 $BRAF^{V600E}$ 변이가 확인된 경우에는 BRAF 억제제와 이필리무맙 투여 후에도 진행이 확인된 환자여야 한다.
2. 이전 백금 기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료

용법용량

이 약 3 mg/kg을 2주 간격으로 60분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

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

갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증이 발생하더라도 용량 조절이 권장되지는 않는다.

경증 혹은 중등도의 주입반응이 있는 경우 주입속도를 느리게 하거나 중단한다. 중증이나 생명을 위협하는 이상반응이 있는 경우 이 약의 투여를 중단한다.

다음의 경우에는 이 약의 투여를 보류한다.
- 2등급의 폐렴
- 2등급 또는 3등급의 설사 또는 대장염
- 아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상상한치보다 3~5배까지 높은 경우 또는 총 빌리루빈이 정상상한치보다 1.5~3배까지 높은 경우
- 2등급 또는 3등급의 뇌하수체염
- 2등급 부신기능부전
- 제1형 당뇨병 : 3등급의 고혈당증
- 혈청크레아티닌이 정상상한치보다 1.5~6배까지 높은 경우
- 3등급 발진
- 뇌염 : 중등증 혹은 중증의 신경학적 징후 또는 증상의 새로운 발현
- 3등급 이상반응이 처음 발생한 경우

이상반응이 0~1등급으로 회복된 환자는 이 약의 투여를 재개할 수 있다.

다음의 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단한다.
- 어떠한 것이든 생명을 위협하거나 4등급인 이상반응을 보이는 경우
- 3등급 또는 4등급의 폐렴
- 4등급의 설사 또는 대장염

- AST 또는 ALT가 정상상한치보다 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상상한치보다 3배를 초과하는 경우
- 4등급의 뇌하수체염
- 3~4등급 부신기능부전
- 제1형 당뇨병 : 4등급의 고혈당증
- 혈청크레아티닌이 정상상한치보다 6배를 초과하는 경우
- 4등급 발진
- 면역 매개성 뇌염
- 동일한 3등급 이상반응이 재발생한 경우
- 생명을 위협하는 혹은 4등급의 이상반응
- 12주 이상 프레드니손 해당량으로 1일 10 mg 이상 투여가 필요한 경우
- 2등급 또는 3등급 이상반응이 12주 이상 지속되는 경우

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 성분에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

자가면역질환이 있거나 만성적 혹은 재발성 자가면역질환의 기왕력이 있는 환자

3. 이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상반응

단독요법(1,903명), 비소세포폐암 단일군 임상시험(117명), 매 2주마다 0.1~10mg/kg의 니볼루맙을 단독투여한 추가 용량탐색시험(306명)에서 임상적으로 유의한 이상반응이 조사되었다.

가) 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종

이전 치료경험이 있는 흑색종

임상시험 1은 수술 불가능하거나 전이성 흑색종인 환자 370명에게 2주마다 이 약 3 mg/kg을 투여(n=268)하거나 연구자가 선택한 화학요법으로서 3주마다 다카르바진 1000 mg/㎡ 또는 3주마다 카보플라틴 AUC 6과 파클리탁셀 175 mg/㎡의 병용요법을 투여(n=102)한 무작위, 공개 시험이다. 노출 기간의 중앙값은 이 약 투여 환자에서는 5.3개월(범위: 1일 - 13.8개월 이상)이었고, 화학요법 투여 환자에서는 2개월(범위: 1일 - 9.6개월 이상)이었다. 진행 중인 이 임상시험에서 24%의 환자가 6개월 이상 이 약의 투여를 받았고 3%의 환자가 1년 이상 이 약의 투여를 받았다.

임상시험 1에서, 환자들은 이필리무맙 치료 후, $BRAF^{V600E}$ 변이 양성인 경우는 BRAF 억제제와 이필리무맙 치료 후 질병 진행의 기록이 있었다.

임상시험 1에서 9%의 환자가 이상반응으로 이 약의 투여를 중단하였다. 이 약 투여를 받은 환자의 26%가 이

상반응으로 약물 투여 일정을 지연하였다. 이 약 투여 환자의 41%에서 중대한 이상반응이 발생하였다. 이 약의 투여를 받은 환자의 42%에서 3등급 및 4등급 이상반응이 발생했다. 이 약 투여를 받은 환자의 2% 내지 5% 미만에서 가장 자주 보고된 3 및 4등급의 이상반응은 복통, 저나트륨혈증, AST 증가 및 리파아제 증가였다.

표 1에 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상반응을 요약하였다. 가장 흔한 이상반응(최소 20% 이상의 환자에서 보고)은 발진이었다.

표 1. 이 약 투여 환자의 10% 이상에서 발생한 이상반응 및 화학요법 투여군보다 높은 발생률을 보인 이상반응[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 1)

이상반응	이 약 (n=268)		화학요법 (n=102)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자(%)			
피부 및 피하조직 이상				
발진[a]	21	0.4	7	0
가려움	19	0	3.9	0
호흡기, 흉곽 및 종격 이상				
기침	17	0	6	0
감염 및 체내 침습				
상부 호흡기 감염[b]	11	0	2.0	0
전신 이상 및 투여부위 상태				
말초 부종	10	0	5	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 발진은 반구진 발진, 홍반성 발진, 가려운 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 농포성 발진, 소낭성 발진 및 여드름 모양 발진을 포함하는 복합 용어이다.

[b] 상부 호흡기 감염은 비염, 인후염 및 비인두염을 포함하는 복합 용어이다.

임상시험 1에서 이 약을 투여한 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같았다.

심장 장애 : 심실 부정맥

눈의 이상 : 홍채 섬모체염

전신 이상 및 투여부위 상태 : 주입 관련 반응

임상검사 : 아밀라아제 상승, 리파아제 상승

신경계 이상 : 현기증, 말초 및 이차 신경병증

피부 및 피하조직 이상 : 탈락성 피부염, 다형 홍반, 백반, 건선

표 2. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 화학요법 투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 1)

임상검사	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a]			
	이 약		화학요법	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
AST 증가	28	2.4	12	1.0

알칼리성 포스파타아제 증가	22	2.4	13	1.1
저나트륨혈증	25	5	18	1.1
ALT 증가	16	1.6	5	0
고칼륨혈증	15	2.0	6	0

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위 252-256명의 환자) 및 화학요법 투여군(범위 94-96명의 환자)

이전 치료경험이 없는 흑색종

임상시험 5는 이전에 치료받은 적이 없는 411명의 BRAF V600 야생형의 수술불가능하거나 전이성 흑색종을 가지고 있는 환자에 매 2주마다 이 약 3mg/kg (206명)을 투여하거나 다카르바진 1000 mg/m^{2}을 매 3주마다 투여(205명)한 무작위, 이중맹검, 활성대조약 시험이다. 이 약 투여군의 노출기간 중간값은 6.5개월(범위: 1일 - 16.6개월)이었다. 이 시험에서 47%의 환자가 6개월 이상, 12%의 환자가 1년 이상 이 약을 투여받았다.

이 약의 영구 중단으로 이어진 이상반응은 7%였고, 일시적 투여중단은 26%였다. 투여중단의 원인이 되는 이상반응의 종류는 다양하였다. 중대한 이상반응은 이 약을 투여받은 환자의 36%에서 발생하였다. 3등급과 4등급 이상반응은 이 약을 투여받은 환자의 41%에서 발생하였다. 가장 흔한 3등급과 4등급의 이상반응은 감마-글루타밀트랜스퍼라제(ɣ-GT) 증가(3.9%)와 설사(3.4%)로 이 약을 투여받은 환자군의 최소 2%에서 보고되었다.

표 3에서는 이 약을 투여받고 적어도 10% 이상 발생한 이상반응을 정리한 것이다. 가장 흔한 이상반응(다카르바진군보다 발생률이 높고 적어도 20%이상 보고된)은 피로, 근골격계 통증, 발진 및 가려움증이었다.

표 3. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상반응 및 다카르바진 투여군보다 높은 발생률을 보인 이상반응[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 5)

이상반응	이 약 (n=206)		다카르바진 (n=205)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자(%)			
전신 이상 및 투여부위 상태				
피로	49	1.9	39	3.4
부종[a]	12	1.5	4.9	0
근육 및 결합조직 이상				
근육통[b]	32	2.9	25	2.4
피부 및 피하조직 이상				
발진[c]	28	1.5	12	0
가려움	23	0.5	12	0
홍반	10	0	2.9	0
백반증	11	0	0.5	0
감염 및 체내 침습				
상부 호흡기 감염[d]	17	0	6	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 눈 주위 부종, 안면 부종, 전신 부종, 중력 부종, 국소 부종, 말초 부종, 폐 부종과 림프 부종을 포함한다.

[b] 허리 통증, 뼈 통증, 근골격계 가슴 통증, 근골격계 불편감, 근육통, 목 통증, 사지 통증, 턱의 통증, 척추 통증을 포함한다.

[c] 반구진 발진, 홍반성 발진, 소양성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 농포성 발진, 소낭성 발진, 피부염, 알레르기성 피부염, 탈락성 피부염, 여드름성 발진, 약물 발진, 피부 반응을 포함한다.

[d] 비염, 바이러스성 비염, 인두염 및 비인두염을 포함한다.

임상시험 5에서 이 약을 투여한 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같았다.

신경계 이상 : 말초 신경병증

표 4. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 다카르바진 투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상 [군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 5)

임상검사	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a]			
	이 약		다카르바진	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
ALT 증가	25	3.0	19	0.5
AST 증가	24	3.6	19	0.5
알칼리성 포스파타아제 증가	21	2.6	14	1.6
빌리루빈 증가	13	3.1	6	0

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위 194-197명의 환자) 및 다카르바진 투여군(범위 186-193명의 환자)

나) 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암

비편평세포성 비소세포폐암

임상시험 3에서는 이전에 백금화학요법을 받은 국소진행성 또는 전이성 비편평세포성 비소세포폐암 환자 287명을 대상으로 2주마다 60분에 걸쳐 정맥으로 이 약 3 mg/kg을 투여하거나(287명), 3주마다 도세탁셀 75 mg/m^2을 투여한(268명) 무작위배정, 공개, 다기관 임상시험이다. 투여기간의 중간값은 이 약 투여군에서 2.6개월(범위: 0 - 24.0개월 이상), 도세탁셀군에서 2.3개월(범위: 0 ~ 15.9개월)이었다. 이 시험에서 30%의 환자가 이 약을 6개월 이상 투여받았고 20%는 1년 이상 투여받았다.

13%의 환자가 이 약의 투여를 중단하였고, 29%의 환자가 이상반응으로 약물투여 지연을 겪었다. 이 약 투여 환자의 47%에서 중대한 이상반응이 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 2% 이상에서 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상반응은 폐렴, 폐색전증, 호흡곤란, 흉막삼출, 호흡부전이었다. 이 약의 투여군에서 7명이 감염으로 사망하였는데, 이 중 1명은 *Pneumocystis jiroveci*균 폐렴, 4명은 폐색전증, 1명은 변연계 뇌염이었다.

가장 흔한 이상반응(최소 20%의 환자에서 보고됨)은 피로, 근골격계 통증, 기침, 식욕 감소, 변비였다. 표 5에 이 약을 투여받은 환자 중 최소 10%에서 상대적으로 더 빈번하게 발생한 이상반응을 정리하였다.

표 5. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상반응 및 도세탁셀 투여군보다 높은 발생률을 보인 이상반응[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 3)

이상반응	이 약 (n=287)		도세탁셀 (n=268)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자(%)			
호흡, 흉부 및 종격 이상				
기침	30	0.3	25	0
대사 및 영양장애				
식욕 감소	29	1.7	22	1.5
위장장애				
변비	23	0.7	17	0.7
피부 및 피하조직 이상				
가려움	11	0	1.9	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따른다.

기타 임상적으로 중요한 이상반응은 이 약 투여군과 도세탁셀 투여군에서 유사한 빈도로 발생하였고, 별도로 제시하지 않았다: 피로/무력증(1-4등급 49%, 3-4등급 6%), 근골격계 통증(36%), 흉막삼출(5.6%), 폐색전증(4.2%), 두드러기(1.4%), 류마티스성 다발성 근육통(0.3%).

표 6. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 모든 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 도세탁셀 투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 3)

임상검사	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a]			
	이 약 (n=287)		도세탁셀 (n=268)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
저나트륨혈증	35	6	32	2.7
AST 증가	28	2.8	14	0.4
알칼리성 포스파타아제 증가	27	1.1	18	0.4
ALT 증가	23	2.4	15	0.4
크레아티닌 증가	18	0	13	0.4
TSH 증가 [b]	17	N/A	5	N/A

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위:280-287명의 환자) 및 도세탁셀 투여군(범위:252-262명의 환자); TSH: 이 약 투여군 209명, 도세탁셀 투여군 207명

[b] NCI CTCAE v4.0에 따라 등급화하지 않았다.

① 면역 매개성 폐렴

면역 매개성 폐렴은 이 약 투여 후 코르티코스테로이드의 투여가 필요하고 다른 명확한 병인이 없는 경우로 정의하며 치명적인 경우를 포함한다. 고형암 환자대상 이약을 투여한 임상시험에서 치명적인 면역 매개성 폐

렴 환자는 0.3%(5명/1903명)에서 발생하였는데, 모두 용량탐색시험 중 1 mg/kg군에서 2명, 3 mg/kg군에서 2명, 10 mg/kg군에서 1명 발생하였다.

흑색종

단독요법으로 이 약을 투여받은 환자 중 면역 매개성 폐렴의 발생률은 1.8%(14명/787명)이었다. 이들 중 2명은 3등급, 12명은 2등급의 폐렴이었다. 면역 매개성 폐렴이 발병하기까지 기간의 중간값은 2.2개월(범위: 25일 - 9.7개월)이었다. 3등급 폐렴으로 인해 환자 중 1명(0.1%)은 이 약의 투여를 영구 중단하였으며, 2등급 폐렴으로 인해 환자 중 8명(1.0%)은 이 약 투여를 보류하였다. 14명의 환자 전원이 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 해당량)를 투여받았으며, 투여 기간의 중간값은 18일(범위: 4일 - 1.2개월)이었다. 11명의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약 투여를 재개한 7명의 환자 중 폐렴이 재발한 환자는 없었다.

비소세포폐암

임상시험 3에서 간질성 폐질환을 포함한 폐렴이 이 약을 투여한 환자의 3.4%(10명/287명)에서 발생하였다. 이들 10명 중 5명은 3등급, 2명은 2등급, 3명은 1등급의 면역 매개성 폐렴이었다. 폐렴이 발병하기까지 기간의 중간값은 7.2개월(범위: 2.7~13.1개월)이었다. 3등급이었던 5명의 환자 모두와 2등급이었던 환자 2명중 1명은 고용량의 코르티코스테로이드를 투여 받고 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 이 7명 중 2명은 방사선학적으로 폐렴의 완전한 회복이 확인되었다. 2등급 폐렴환자 중 1명은 이 약의 투여를 일시적으로 보류하고, 저용량의 코르티코스테로이드를 투여하여 완전히 회복되었고, 폐렴의 재발없이 이 약의 치료를 재개하였다.

② 면역 매개성 대장염

흑색종

단독요법으로 이 약을 투여받은 환자 중 설사 또는 대장염의 발생률은 31%(242명/787명)이었다. 환자 중 면역 매개성 대장염의 발생율은 4.1%(32명/787명)이었으며, 이들 중 20명은 3등급, 10명은 2등급, 2명은 1등급의 대장염이었다. 면역 매개성 대장염이 발병하기까지 기간의 중간값은 5.6개월(범위: 3일 - 13.1개월)이었다. 면역 매개성 대장염으로 인해 환자 중 7명(0.9%)은 이 약의 투여를 영구 중단하였으며, 6명(0.8%)은 이 약 투여를 보류하였다. 30명의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg의 프레드니손 해당량)를 투여받았으며, 투여 기간의 중간값은 4.2개월(범위: 3일 - 9.3개월)이었다. 2등급, 3등급 대장염환자 중 3명은 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙을 투여받아야 했다. 17명의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약 투여를 재개한 9명의 환자 중 면역 매개성 대장염이 재발한 환자는 2명이었다.

비소세포폐암

임상시험 3에서 이 약을 투여받은 환자의 17%(50명/287명)에서 설사 또는 대장염이 발생하였다. 면역 매개성 대장염은 2.4%(7명/287명)발생하였다. 3등급은 3명, 2등급은 2명, 1등급은 2명이었다. 대장염이 발병하기까지 기간의 중간값은 2.7개월(범위: 4주 - 19개월)이었다. 7명의 환자 모두 코르티코스테로이드를 처방 받았고, 이중 6명은 고용량을 2.9주(중간값, 범위: 1주 - 2.1개월) 동안 투여받았다. 1명의 3등급 대장염 환자는 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 모든 7명의 환자는 완전히 회복되었다. 그 중 5명의 환자는 완전히 회복된 이후 재발 없이 치료를 재개하였다.

③ 면역 매개성 간염

흑색종

단독요법으로 이 약을 투여받은 환자 중 면역 매개성 간염의 발생률은 2.3%(18명/787명)이었다. 이들 중 3명은 4등급, 11명은 3등급, 4명은 2등급의 간염이었다. 면역 매개성 간염이 발병하기까지 기간의 중간값은 3.7개월(범위: 6일 - 9개월)이었다. 면역 매개성 간염으로 인해 환자 중 5명(0.6%)은 이 약의 투여를 영구 중단하였으며, 6명(0.8%)은 이 약의 투여를 보류하였다. 18명의 환자 전원이 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg의 프레드니손 해당량)를 투여받았으며, 투여 기간의 중간값은 28일(범위: 5일 - 2개월)이었다. 3등급 간염환자 중 1명은 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 미코페놀레이트를 투여받아야 했다. 13명의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약의 투여를 재개한 4명의 환자 중 면역 매개성 간염이 재발한 환자는 1명이었다.

비소세포폐암

임상시험 3에서 이 약을 7.8개월 투여한 후 1명(0.3%)의 환자에서 면역 매개성 간염이 발생하였다. 이 건은 이 약 투여를 일시적으로 보류하고 고용량의 코르티코스테로이드 치료를 한 후 회복되었다. 면역 매개성 간염은 이 약의 투여를 재개 후 재발하여 투여가 영구 종료되었다.

④ 면역 매개성 내분비 이상

(1) 뇌하수체염

흑색종

단독요법으로 이 약을 투여받은 환자 중 뇌하수체염의 발생률은 0.9%(7명/787명)이었다. 이들 중 2명은 3등급, 3명은 2등급, 2명은 1등급의 뇌하수체염이었다. 뇌하수체염이 발병하기까지 기간의 중간값은 5.5개월(범위: 1.6개월 - 11개월)이었다. 뇌하수체염으로 인해 환자 중 1명(0.1%)은 이 약의 투여를 보류하였다. 3명의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg의 프레드니손 해당량)를 투여받았으며 투여 기간의 중간값은 22일(범위: 5일 - 26일)이었다.

(2) 부신기능부전

흑색종

단독요법으로 이 약을 투여받은 환자 중 부신기능부전의 발생률은 1%(8명/787명)이었다. 이들 중 2명은 3등급, 5명은 2등급, 1명은 1등급의 부신기능부전이었다. 부신기능부전이 발병하기까지 기간의 중간값은 3.6개월(범위: 15일 - 5.0개월)이었다. 부신기능부전으로 인해 환자 중 4명(0.5%)은 이 약의 투여를 보류하였다. 1명의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg의 프레드니손 해당량)를 11일 동안 투여받았다.

비소세포폐암

임상시험 3에서 이 약을 투여받은 0.3%(1명/287명)의 환자에서 부신기능부전이 나타났다.

(3) 갑상선기능저하증과 갑상선기능항진증

흑색종

단독요법으로 이 약을 투여받은 환자 중 갑상선기능저하증의 발생률은 9%(73명/787명)이었다. 이들 중 1명은 3등급, 37명은 2등급, 35명은 1등급의 갑상선기능저하증이었다. 갑상선기능저하증이 발병하기까지 기간의 중간값은 2.8개월(범위: 15일 - 13.8개월)이었다. 26명의 환자가 회복되었다. 56명의 환자에게 갑상선기능저하

증을 관리하기 위해 레보티록신을 투여하였다.
이 약을 투여받은 환자 중 갑상선기능항진증의 발생률은 4.4%(35명/787명)이었다. 이들 중 1명은 3등급, 12명은 2등급, 22명은 1등급의 갑상선기능항진증이었다. 갑상선기능항진증이 발병하기까지 기간의 중간값은 1.4개월(범위: 1일 ~ 13.4개월)이었다. 27명의 환자가 회복되었다. 갑상선기능항진증을 관리하기 위해 메티마졸(5명), 카비마졸(4명), 프로필티오우라실(2명)을 투여하였다.

비소세포폐암
임상시험 3에서 갑상선염을 포함한 1등급 또는 2등급 갑상선기능저하증은 이 약을 투여받은 환자의 7%(20/287), 도세탁셀을 투여받은 환자의 0%(0/268)에서 발생하였고, TSH의 상승은 이 약을 투여받은 환자의 17%, 도세탁셀을 투여받은 환자의 5%에서 발생하였다. 갑상선기능저하증/갑상선염이 발병하기까지 기간의 중간값은 2.9개월(범위: 1.4 - 11.8개월)이었다. 모든 20명의 환자는 레보티록신을 투여받았다. 2명의 환자는 코르티코스테로이드를 투여받았는데, 그 중 1명은 고용량을 투여받았다. 1명의 환자는 갑상선기능저하증이 완전히 회복되었다. 3명의 환자가 갑상선기능저하증/갑상선염으로 인해 이 약의 투여를 일시적으로 보류하였다. 또한 어떤 환자에서도 갑상선기능저하증/갑상선염 때문에 약물의 중단은 없었다.
1등급 또는 2등급 갑상선기능항진증은 1.4%(4/287)에서 발생하였다. 발병하기까지 기간의 중간값은 2개월(범위: 4.1주 - 2.8개월)이었다. 4명 중 2명의 환자는 메티마졸을 투여받았고, 1명은 고용량의 코르티코스테로이드를 같이 투여받았다. 4명은 모두 완전히 회복되었다.

(4) 제1형 당뇨병
흑색종
단독요법으로 이 약을 투여받은 환자 중 당뇨병 또는 당뇨병성 케토산증의 발생률은 0.8%(6명/787명)이었다. 이들 중 2명은 3등급, 3명은 2등급, 1명은 1등급이었다. 발병하기까지 기간의 중간값은 3.6개월(범위: 1.4개월 - 12개월)이었다. 4명의 환자가 인슐린 치료를 받았으며, 4명의 환자는 경구용 혈당강하제로 치료를 받았다.

⑤ 면역 매개성 신장염 및 신기능 장애
흑색종
단독요법으로 이 약을 투여받은 환자 중 신장염 및 신기능장애(등급 무관)의 발생률은 5%(40명/787명)이었다. 면역 매개성 신장염 및 신기능장애의 발생률은 0.8%(6명/787명)이었으며, 이들 중 4명은 3등급, 2명은 2등급이었다. 면역 매개성 신장염 및 신기능장애가 발병하기까지 기간의 중간값은 4.8개월(범위: 1개월 - 7.5개월)이었다. 면역 매개성 신장염 및 신기능장애로 인해 환자 중 4명(0.5%)은 이 약의 투여를 보류하였다. 6명의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg의 프레드니손 해당량)를 투여받았으며, 투여 기간의 중간값은 16일(범위: 1일 - 9.9개월)이었다. 3명의 환자가 완전히 회복되었다. 3명의 환자가 회복 후 신장염 및 신기능장애의 재발없이 이 약의 투여를 재개하였다.

비소세포폐암
임상시험 3에서 면역 매개성 신기능장애(2등급)는 0.3%(1명/287명)에서 발생하였다. 발병하기까지 시간은 1.5개월이었다. 그 환자는 이 약의 투여를 영구 중단하고 고용량의 코르티코스테로이드를 투여받아 완전히 회복되었다.

⑥ 면역 매개성 발진

흑색종

단독요법으로 이 약을 투여받은 환자 중 면역 매개성 발진의 발생률은 9%(72명/787명)이었다. 이들 중 7명은 3등급, 15명은 2등급, 50명은 1등급 발진이었다. 발병하기까지 기간의 중간값은 2.8개월(범위: 3일 – 13.8개월)이었다. 면역 매개성 발진으로 인해 환자 중 1명(0.1%)은 이 약의 투여를 영구 중단하였으며, 6명(0.8%)은 이 약의 투여를 보류하였다. 7명의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg의 프레드니손 해당량)를 투여받았으며, 투여 기간의 중간값은 15일(범위: 4일 – 1.0개월)이었다. 32명(44%)의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약의 투여를 재개한 35명의 환자 중 발진이 재발한 환자는 1명이었다.

비소세포폐암

임상시험 3에서 이 약을 투여받은 환자중 면역 매개성 발진의 발생률은 6%(17명/287명)이었다. 3등급의 발진이 4명(1.4%)에서 발생하였고 그 중 1명이 투여를 중단하였다.

⑦ 면역 매개성 뇌염

임상시험 3에서 치명적인 변연계 뇌염이 이 약을 7.2개월 투여한 1명의 환자(0.3%)에서 발생하였다. 이 약의 투여를 보류하고 코르티코스테로이드를 투여하였다.

⑧ 기타 면역 매개성 이상반응

이 약 단독요법 및 이 약과 이필리무맙과 병용요법을 투여받은 환자(1887명) 중 1.0% 미만에서 다음과 같은 임상적으로 유의한 면역 매개성 이상반응이 발생하였다: 포도막염, 췌장염, 안면과 외전신경마비, 수초탈락, 류마티스성 다발성근육통, 자가면역성 신경병증, 길랑-바레증후군, 뇌하수체기능저하증, 전신성 염증반응 증후군, 위염, 십이지장염 및 유육종증.

이 약의 단독요법으로 3mg/kg 및 10 mg/kg 투여한 임상시험 전반에 걸쳐 다음과 같은 임상적으로 유의한 면역 매개성 이상반응이 확인되었다: 운동장애, 혈관염 및 근무력증후군.

⑨ 주입반응

중증의 주입반응은 1.0% 미만의 환자에서 보고되고 있다.

흑색종

단독요법으로 이 약을 투여받은 환자 중 주입반응의 발생률은 2.7%(21명/787명)이었다. 이들 중 2명은 3등급, 8명은 2등급, 11명은 1등급 주입반응이었다.

비소세포폐암

임상시험 3에서 코르티코스테로이드 투여가 필요한 2등급 주입반응의 발생률은 1.0%(3명/287명)이었다.

2) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로 이 약은 면역원성을 유발할 수 있는 잠재적 가능성이 있다.

2주마다 이 약을 3mg/kg씩 투여 받고 항약물항체의 존재를 평가한 1037명 중 128명(12.3%)의 환자가 항약물항체 양성반응을 보였고, 9명(0.9%)의 환자에서 중화항체가 검출되었다. 항약물항체의 생성으로 인해 주입반응이 증가하거나 약동학 양상이 변경되는 증거는 없었다.

4. 일반적 주의

1) 면역 매개성 폐렴

폐렴의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 2등급 또는 그 보다 중증의 폐렴에 대해서는 프레드니손 해당량으로 1-2 mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 폐렴에 대해서는 이 약의 투여를 영구 중단하고 중등증(2등급) 폐렴으로 회복될 때까지 이 약으로 치료하는 것을 보류한다.

2) 면역 매개성 대장염

면역 매개성 대장염에 대해 환자를 모니터링한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 대장염에 대해 프레드니손 해당량으로 1-2 mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급) 대장염에 대해 프레드니손 해당량으로 0.5-1 mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 5일 이상의 기간에 걸쳐 감량한다. 그럼에도 불구하고 악화되거나 개선되지 않으면 용량을 프레드니손 해당량으로 1-2 mg/kg/day까지 증량한다. 단독요법 시 중등증(2등급) 혹은 중증(3등급)의 대장염이 발생하면 이 약의 투여를 보류한다. 생명을 위협(4등급)하거나 이 약 투여 재개 시 대장염이 재발할 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

3) 면역 매개성 간염

치료 전과 치료 중 정기적으로 간기능 검사 이상에 대해 환자를 모니터링한다. 총 빌리루빈의 동반 상승과 관계없이 중등증(2등급) 이상의 트랜스아미나아제 상승에 대해 프레드니손 해당량으로 0.5-1 mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여한다. 총 빌리루빈의 동반 상승과 관계 없이 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 트랜스아미나제 상승에 대해 1-2mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여한다. 중증(3등급) 면역 매개성 간염에는 이 약의 투여를 보류하고 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 면역 매개성 간염에는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

4) 면역 매개성 내분비이상

뇌하수체염

이 약 치료 시 뇌하수체염이 발생할 수 있다. 뇌하수체염의 징후와 증상을 모니터링 한다. 중등급(2등급) 혹은 그 이상의 뇌하수체염 발생 시 1 mg/kg/일 프레드니손 해당량의 코르티코스테로이드를 투여한다. 중등증(2등급) 또는 중증(3등급)의 경우 이 약의 투여를 보류하고, 생명을 위협하는 수준(4등급)의 뇌하수체염이 발생하는 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

부신기능부전

이 약의 투여로 부신기능부전이 발생할 수 있다. 투여 중이나 이후에는 부신기능부전의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 정도의 부신기능부전에는 1-2 mg/kg/day의 프레드니손 해당량의 코르티코스테로이드를 투여한다. 중등증(2등급)에는 이 약을 보류하고 3등급 또는 4등급에서는 영구 중단한다.

갑상선기능저하증과 갑상선기능항진증

이 약의 투여로 갑상선 기능이상이 발생할 수 있다. 갑상선 기능을 치료 전과 치료 중 주기적으로 모니터링한다. 갑상선기능저하증에 대해 호르몬 대체요법을 투여한다. 갑상선기능항진증의 관리를 위해 치료를 시작한다. 갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증에 대해 이 약의 용량 조절이 권장되지 않는다.

제1형 당뇨병

이 약의 투여로 제1형 당뇨병이 발생할 수 있다. 고혈당을 모니터링한다. 중증(3등급) 고혈당인 경우 제1형 당뇨병 치료를 위한 인슐린을 투여하고 신진대사의 안정을 확보할 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 생명을 위협하는(4등급) 고혈당인 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

5) 면역 매개성 신장염 및 신기능 장애

치료 전과 치료 중 정기적으로 혈청 크레아티닌 증가에 대해 환자를 모니터링한다. 중증(3등급) 또는 중등증(2등급) 혈청 크레아티닌 상승에 대해 이 약의 투여를 보류하고 프레드니손 해당량으로 0.5-1 mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량하며 만일 악화되거나 개선되지 않으면 용량을 프레드니손 해당량으로 1-2 mg/kg/day까지 증량하고 이 약의 투여를 영구 중단한다. 생명을 위협하는(4등급) 혈청 크레아티닌 상승에 대해 프레드니손 해당량으로 1-2 mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 이 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

6) 면역 매개성 발진

이 약의 투여로 면역 매개성 발진이 발생할 수 있다. 이 약의 임상시험에서 치명적인 독성표피 괴사(TEN)가 드물게 발생한 것을 포함한 중증의 발진이 보고되었다. 발진에 대해 환자를 모니터링한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급)의 발진에는 프레드니손 해당량으로 1-2 mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여한다. 3등급에는 이 약의 투여를 보류하고, 4등급에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

7) 면역 매개성 뇌염

이 약의 투여로 면역 매개성 뇌염이 발생할 수 있다. 중등증에서 중증의 신경학적 징후나 증상이 새롭게 발생한 환자는 이 약의 투여를 보류하고, 감염 또는 다른 원인에 의한 중등증 혹은 중증의 신경학적 악화 여부를 배제할 수 있는지 평가한다. 이 평가는 신경학 전문의와의 상담, 뇌 MRI, 요추천자를 포함하나 이에만 국한되는 것이 아니다. 만약 다른 병인이 배제되었다면, 면역 매개성 뇌염에는 프레드니손 해당량으로 1-2 mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하며 이후 감량해야 한다. 면역 매개성 뇌염 발생 시 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

8) 기타 면역 매개성 이상반응

기타 임상적으로 유의한 면역 매개성 이상반응이 발생할 수 있다. 면역 매개성 이상반응은 이 약의 투약 중단 후 발생할 수도 있다. 면역 매개성 이상반응이 의심되면 원인에 상관없이 이상반응의 중증도에 따라 이 약의 투여를 보류하고 고용량 코르티코스테로이드를 투여한다. 필요한 경우 호르몬 대체요법을 시작한다. 1등급 이하로 개선되면 코르티코스테로이드 감량을 시작하고 적어도 1개월 이상에 걸쳐 감량을 계속한다. 이상반응의 중증도에 따라 코르티코스테로이드 감량 종료 후 이 약의 투약 재개를 고려한다.

9) 주입반응

중증의 주입반응은 1.0% 미만의 환자에서 보고되고 있다. 중증 혹은 생명을 위협하는 주입반응의 경우 이 약

의 투여를 보류한다. 경증 혹은 중등증의 주입반응의 경우 투여를 보류하거나 주입속도를 늦춘다.

5. 상호작용

약동학적 약물-약물 상호작용 연구는 공식적으로 실시되지 않았다. 아래의 경우는 병용에 주의한다.

약물	임상증상 처치방법	기전·위험인자
생백신 또는 약독화 생백신 또는 불활화 백신	접종한 백신에 대한 과도한 면역반응에 기인한 증상이 나타난 경우에는 적절한 처치를 시행할 것	이 약의 T세포 활성화 작용에 따른 과도한 면역반응이 일어날 우려가 있음

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 이 약의 임신 중 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.

비임상 생식독성시험에서 원숭이에게 기관 형성의 시작부터 분만까지 이 약을 투여 시 유산 및 미숙아 사망 증가를 초래하였다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여기간 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 5개월까지 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.

2) 수유 중의 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 수유부에게 투여하는 경우에는 수유를 중단하도록 한다. 이 약의 모유로의 이행은 연구되지 않았으나 인간 IgG는 모유 중으로 이행되므로 이 약도 이행될 가능성이 있다.

7. 소아 등에 대한 투여

저체중 출생아, 신생아, 영아, 유아 또는 소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다(사용 경험이 없음).

8. 고령자에 대한 투여

임상시험 1에서 무작위 배정된 272명의 환자 중 35%가 65세 이상이었고 15%가 75세 이상이었다. 임상시험 3에서 무작위 배정된 292명의 환자 중 37%가 65세 이상이었고 7%가 75세 이상이었다. 임상시험 5에서 무작위 배정된 210명의 환자 중 50%가 65세 이상, 13%가 75세 이상이었다. 고령자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석 결과 신장애 환자에게 용량 조절은 권장되지 않는다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

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

11. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 정보는 없다.

12. 적용상의 주의

1) 조제 시

- 이 약 바이알을 흔들지 않는다.
- 이 약을 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당주사액으로 희석하여 최종농도가 0.35-10 mg/mL가 되도록 한다.
- 희석 시에는 부드럽게 섞어주며 급격한 진탕은 피한다.
- 희석 후 신속히 사용한다. 희석된 용액은 실온에서 총 4시간 내에 사용한다. 희석된 용액은 2-8℃에서 냉장 보관할 수 있지만 희석부터 점적 주입 완료까지 총 소요시간이 24시간을 초과해서는 안 된다. 얼리지 않는다.

2) 투여 경로
- 반드시 정맥 내 투여로 하고 피하, 근육 내에는 투여하지 않는다.

3) 투여 시
- 이 약은 점적 정맥주사용으로만 투여하고 급속 정맥주사는 하지 않는다.
- 이 약의 투여 시 무균, 비발열성, 저단백결합 인라인 필터(0.2 ~ 1.2 μm)를 사용하여 60분에 걸쳐 투여한다.
- 같은 점적주입 라인으로 다른 약물을 함께 투여하지 않는다.
- 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간

「약사법」제32조 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사대상 의약품임.

- 재심사기간 : 2016.4.1.~ 2022.3.31.
- 재심사신청기간 : 2022.4.1.~ 2022.6.30.

○ **(시판 후 임상시험)**

임상시험(CA209037) 완료 후 최종 결과보고서를 2016.12.31.까지 제출할 것. 동 결과에 따라 허가사항이 변경될 수 있음.

1.4 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2015.6.22	2015.6.23	2015.6.23	2015.6.23		
보완요청 일자		2015.12.22				
보완접수 일자		2016.3.18				
최종처리 일자		2016.4.3	2016.4.3	2016.3.31		

<붙임 1-2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-21호, 2013.04.05.) 제6조 [별표 1] 새로운 효능·효과

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		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)														
자료 범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출 여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○
면제 사유	약리, 독성시험자료 : 최초 허가 신청 시 제출되어 기 검토완료																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합 검토의견]

• 신청 적응증 관련 근거자료로서 제출한 임상시험 결과는 타당함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 임상시험 결과를 근거로 비소세포폐암 2차 치료 및 진행성 흑색종 치료에 대한 적응증 추가 신청

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 □ 무균시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 □ 기타

.

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

• 등장화제, 항산화제, 안정제, pH조절제

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 □ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(주사제 실용량시험, 삼투압시험)

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

• 공정 B로 생산한 원료의약품 장기보존 36개월, 공정 C로 생산한 원료의약품 장기보존 30개월 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

• 기제출 20mg, 100mg 각 3배치에 대하여 30개월 장기보존 안정성 시험 결과 제출 : 기준 내 적합함

2. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 임상시험성적자료 : 총 7건, 3상 임상자료 3건

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	피험자수 (N)	용법용량	결과
1	1상	MDX1106-01	공개, 용량 증량	불응성이거나 또는 재발성 암	39	0.3, 1, 3, 10mg/kg 단회 정맥 점적 투여 → 2회 반복 투여	· 10mg/kg 까지 MTD에 도달하지 않음
2	1상	MDX1106-03	공개, 다기관, 용량 증량	진행 또는 재발성 암환자	306	0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg 8주 주기, 1주기당 5회 투여,	· 10mg/kg 까지 MTD에 도달하지 않음
3	2상	CA209010	무작위 배정, 이중맹검	진행성/전이성 투명세포 신세포암	167	0.3, 2, 10 mg/kg 3주 1주기, 3주마다 투여	· PFS : 0.3mg/kg군 2.7개월, 2mg/kg군 4.0개월, 10mg/kg군 4.2개월 · 이상반응으 대부분 1~3등급이었으며 군간 차이 없음
4	2상	CA209063	단일군, 다기관, 비-맹검	진행성 혹은 전이성 편평상피 비소세포폐암	117	3mg/kg, 2주 1주기, 6주 투여	· ORR : 14.5[95% 신뢰구간 : 8.7, 22.2]% · Grade3-4의 시험약 관련 이상반응(2% 이상)은 피로(4.3%), 폐렴(3.4%), 설사(2.6%) · 시험약 관련 중대한 이상반응 : 12명(10.3%) - 폐렴(3.4%)
5	3상	CA209017	공개, 무작위 배정	백금제제를 포함한 화학요법을 받은 편평상피 비소세포폐암	272	니볼루맙군 : 2주마다 니볼루맙 3㎎/㎏ 도세탁셀군 : 3주마다 도세탁셀 75㎎/m2 투여	· OS : HR=0.59[95% 신뢰구간 : 0.43, 0.81] · ORR, PFS 모두 시험군에서 대조군 보다 향상 ·시험약 관련 이상반응 발현율은 시험군이 대조군에 비해 낮음
6	3상	CA209057	공개, 무작위배정	이전에 백금기반 화학요법치료에 실패한 비편평상피 비소세포폐암	582	니볼루맙군 : 2주마다 니볼루맙 3㎎/㎏ 도세탁셀군 : 3주마다 도세탁셀 75㎎/m2 투여	· OS : HR=0.73[0.59, 0.89] · ORR은 향상, PFS는 유사 · 모든 등급, 모든 인과관계가 있는 이상반응, 중대한 이상반응, 높은 등급의 중대한 이상반응의 전체적인 발현율은 두 치료군에서 유사 · 높은 등급의 이상반응, 약물 관련 이상반응 및 중대한 이상반응의 발현율은 도세탁셀군보다 니볼루맙군이 낮음
7	3상	CA209066	이중맹검, 무작위 배정	이전에 치료를 받지 않은, 절제가 불가능하거나 또는 전이성 흑색종	208	시험군 : 니볼루맙 3mg/kg 정맥주사(매 2주) + 다카바진에 대응하는 위약(매 3주) 대조군 : 다카바진 1000mg/m2 정맥주사(매 3주) + 니볼루맙에 대응하는 위약 정맥투여(매 2주)	· OS : HR=0.42[CI: 0.25, 0.73] · 사망 없음 · 약물과 관련된 이상반응, 중대한 이상반응, 중단에 따른 이상반응의 빈도는 두 군 간에 차이 없음

6.1.2. 검토의견

• 치료적 확증 임상시험(비소세포폐암 환자 대상 2건, 흑색종 환자 대상 1건) 결과 신청 적응증에 대한 효능 효과가 인정됨

6.2. 가교자료

6.2.1. 가교시험(가교자료)

• 진행성 또는 악성 종양 환자를 대상으로 단회투여 약동학 시험 및 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 임상 2상 시험 실시

- 니볼루맙의 약동학 파라미터에 한국인과 비한국인 간 차이 없음.
- 니볼루맙의 객관적 반응률은 한국인과 비한국인에서 유사하였으며, 무진행 생존 및 전체 생존도 유사한 양상 보임
- 전반적으로 모든 이상반응 또는 약물관련 이상반응, 중대한 이상반응, 치료중단의 원인이 되는 이상반응의 빈도는 한국인과 비한국인 대상 시험간에 유사

6.2.2. 검토의견

• 한국인과 비한국인에서 약동학, 유효성, 안전성 측면에서 임상적으로 유의한 차이 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 신청 적응증 허가 국가

- 미국 : 비소세포폐암(2차 치료)(2015.03.04.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 국내 유사 제품(탁소텔주)와의 비교자료 제출