# 안 전 성 유 효 성 검 토 서

**(■최초, □변경)**

2015년 03월 20일

| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
|---|---|---|
| 김영은<br>김광제 | 정지원 | 최영주 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ① 회 사 명 | 한국오노약품공업주식회사 | ② 문서번호 | 20140167615<br>20140167604 |
| ③ 제 품 명 | 옵디보 정맥점적주사 20mg(니볼루맙)<br>옵디보 정맥점적주사 100mg(니볼루맙) | ④ 구분 | 의약품, 수입, 전문, 희귀<br>421(항악성종양제) |
| ⑤ 원료약품분량<br>(주성분) | 1 바이알(2밀리리터) 중 니볼루맙 별규 20 밀리그램<br>1 바이알(10밀리리터) 중 니볼루맙 별규 100 밀리그램 | | |
| ⑥ 성 상 | 무색~미황색의 투명 또는 유백광을 나타내는 액이 무색 투명한 투명한 바이알에 든 주사제. 미립자가 확인되는 경우가 있음. | | |
| ⑦ 신청효능·효과 | 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료<br>[검토의견] 보완 후 수정하였음(검토서 참고) | | |
| ⑧ 신청용법·용량 | 통상, 성인에는 니볼루맙 (유전자 재조합)으로서, 1회량 2mg/kg(체중)을 3주 간격으로 점적 정주한다.<br>[검토의견] 보완 후 수정하였음(검토서 참고) | | |
| ⑨ 신청저장방법 및 사용기간 | 밀봉용기, 차광, 냉장 (2 ~ 8℃) 보관<br>옵디보 정맥점적주사 20mg : 제조일로부터 12개월<br>옵디보 정맥점적주사 100mg : 제조일로부터 15개월 | | |
| ⑩ 기원 및 개발경위 | 희귀의약품 허가 신청 | | |
| ⑪ 약리작용기전 | PD-1에 대한 완전인간형 단일클론항체. 니볼루맙은 PD-1에 결합하여 PD-1과 PD-1리간드와의 결합을 저해하여 T세포의 증식, 활성화 유도 | | |
| ⑫ 국내외 사용현황 | 일본 품목허가 2014.07.04.<br>미국 품목허가 2014.12.22. | | |
| ⑬ 관련조항 | 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.7.5.) | | |
| ⑭ 검토결과 | **적합**<br>허가조건<br>1. 임상시험(CA209037) 완료 후 최종 결과보고서를 2016.12.31.까지 제출할 것<br>2. 만일 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음 | | |
| 붙임 1. 최종 허가사항<br>2. 안전성·유효성 검토 요약 | | | |

# 붙임 1. 최종 허가사항

**효능효과**

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.

**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.

다음의 경우에는 이 약의 투여를 보류한다.
- 2등급의 폐렴
- 2등급 또는 3등급의 대장염
- 아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상상한치(ULN)보다 3배~5배까지 높은 경우 또는 총 빌리루빈이 정상상한치보다 1.5배~3배까지 높은 경우
- 크레아티닌이 정상상한치보다 1.5배~6배까지 높거나 기저치보다 1.5배 이상 높은 경우
- 기타 심각한 또는 3등급의 치료와 관련된 이상반응

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 대장염
- AST 또는 ALT가 정상상한치보다 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상상한치보다 3배를 초과하는 경우
- 크레아티닌이 정상상한치보다 6배를 초과하는 경우
- 12주 이내에 코르티코스테로이드 용량을 프레드니손 해당량으로 1일 10 mg 이하로 감량할 수 없는 경우
- 이 약의 마지막 투여 후 12주 이내에 0~1등급으로 회복되지 않는 2 또는 3등급의 치료와 관련된 이상반응이 지속되는 경우

## 사용상의 주의사항

### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 성분에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자

### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 자가면역질환이 있거나 만성적 혹은 재발성 자가면역질환의 기왕력이 있는 환자

### 3. 이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상반응

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/$m^2$ 또는 3주마다 카보플라틴 AUC 6과 파클리탁셀 175 mg/$m^2$의 병용요법을 투여(n=102)한 무작위, 공개 시험이다. 노출 기간의 중앙값은 이 약 투여 환자에서는 투약 횟수의 중앙값이 8회(범위 : 1-31)로 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 이상반응으로 약물 투여 지연을 겪었다. 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, 아스파라긴산 아미노 전이효소 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)](임상시험 1)

| 이상반응 | 이 약 (n=268) | | 화학요법 (n=102) | |
|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급 | 3-4 등급 | 모든 등급 | 3-4 등급 |
| | 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 infestation | | | | |
| 상부 호흡기 감염[b] | 11 | 0 | 2.0 | 0 |
| 전신 이상 및 투여부위 상태 | | | | |
| 말초 부종 | 10 | 0 | 5 | 0 |

[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.

이 약을 투여한 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같았다.
심장 장애 : 심실 부정맥
눈의 이상 : 홍채 섬모체염
전신 이상 및 투여 부위의 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 증가한 임상검사치 이상과 화학요법 투여군보다 발생률이 높은 임상 검사치 이상[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급)](임상시험 1)

| 임상검사 | 기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 이 약 | | 화학요법 | |
| | 모든 등급 | 3-4 등급 | 모든 등급 | 3-4 등급 |
| AST 증가 | 27 | 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 임상 검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위 252-256명의 환자) 및 화학요법 투여군(범위 94-96명의 환자)

① 면역 매개성 폐렴
치명적인 경우를 포함하여 심한 폐렴 또는 간질성 폐질환이 이 약의 치료로 발생하였다. 임상시험 1과 2주마다 0.1-10 mg/kg의 용량으로 이 약을 투여한 임상시험에 등록된 고형암 환자 574명에 대한 임상시험 전반에 걸쳐 이 약을 투여한 환자의 0.9%(5명/574명)에서 치명적인 면역 매개성 폐렴이 발생했다. 임상시험 1에서는 치명적인 폐렴이 발생하지 않았고 5건의 치명적인 폐렴 모두 이 약의 용량 증량 연구에서 발생했다.
임상시험 1에서는 간질성 폐질환을 포함한 폐렴이 이 약을 투여한 환자의 3.4%(9명/268명)에서 발생하였고, 화학요법을 받은 102명의 환자 중에서는 발생하지 않았다. 코르티코스테로이드 투여가 필요하고 명확한 다른 원인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개성 폐렴은 이 약을 투여한 환자의 2.2%(6명/268명)에서 발생했으며 1명은 3등급, 5명은 2등급의 폐렴이었다. 6명의 환자에서 폐렴이 발병하기까지 기간의 중간값은 2.2개월(범위 : 25일-3.5개월)이었다. 2명의 환자에서 폐렴은 이 약 중단 후 다른 이유로 발생한 것으로 진단되었고 나머지 4명에서는 2등급 폐렴 때문에 이 약의 투여를 중단하거나 영구적으로 종료하게 되었다. 6명의 환자 모두 고용량 코르티코스테로이드(프레드니손 해당량으로 적어도 1일 40 mg)를 투여받았고 모든 환자에서 면역 매개성 폐렴은 코르티코스테로이드로 0 또는 1등급으로 개선되었다. 2등급 폐렴이 완전히 회복('코르티코스테로이드 완료 후 0등급으로 개선'으로 정의)된 환자가 2명이었으며 폐렴의 재발 없이 이 약의 치료를 재개하였다.

② 면역 매개성 대장염
임상시험 1에서 이 약을 투여한 환자의 21%(57명/268명)와 화학요법을 받은 환자의 18%(18명/102명)에서 설사 또는 대장염이 발생했다. 명확한 다른 원인 없이 코르티코스테로이드 투여가 필요한 것으로 정의

되는 면역 매개성 대장염이 이 약을 투여한 환자의 2.2%(6명/268명)에서 발생했으며 3등급 환자 5명과 2등급 환자 1명이었다. 이 약 투여 시작으로부터 면역 매개성 대장염 발병까지의 기간 중간값은 2.5개월(범위 : 1-6개월)이었다. 3명의 환자에서 대장염은 이 약 투여 중단 후 다른 이유로 발생한 것으로 진단되었고 나머지 3명의 환자에서는 2 또는 3등급 대장염으로 인해 이 약의 투여를 중단 또는 영구 종료하였다. 6명 중 5명의 환자가 코르티코스테로이드 감량에 앞서 고용량의 코르티코스테로이드(프레드니손 해당량으로 최소한 40 mg)를 지속기간 중간값으로 1.4개월 동안(범위 : 3일-2.4개월) 투여받았다. 6번째 환자는 다른 면역 매개성 이상반응에 대해 저용량 코르티코스테로이드를 지속했다. 추가적인 대장염 발생 없이 완전 회복('코르티코스테로이드 종료 후 0등급까지 개선'으로 정의) 후 다시 치료한 3등급 대장염이 발생하여 치료한 1명의 환자를 포함하여, 5명의 환자에서 코르티코스테로이드로 면역 매개성 대장염이 0등급으로 개선되었다. 1명의 환자에서 2등급 대장염이 진행 중이었다.

③ 면역 매개성 간염

임상시험 1에서 이 약 투여군은 화학요법 투여군에 비해 AST(28% 대 12%), 알칼리성 포스파타아제(22% 대 13%), ALT(16% 대 5%) 및 총 빌리루빈(9% 대 0%) 증가와 같이 간기능 검사 이상 발생이 증가하였다. 코르티코스테로이드 처치가 필요하고 명확한 다른 원인이 없는 것으로 정의되는 면역 매개성 간염이 이 약을 투여한 환자의 1.1%(3명/268명)에서 발생했으며 3등급 간염 2명, 2등급 간염 1명이었다. 발병까지의 시간은 이 약 투여 개시 후 97, 113 및 86일이었다. 1명의 환자에서 간염은 이 약의 투약 중단 후 다른 이유로 발생한 것으로 진단되었다. 2명의 환자에서는 이 약의 투여가 보류되었다. 3명의 환자 모두 고용량 코르티코스테로이드(프레드니손 해당량으로 최소한 40 mg)를 투여받았다. 간기능 검사 이상은 코르티코스테로이드의 투여 개시 4-15일 이내에 1등급으로 개선되었다. 2명의 환자에서 면역 매개성 간염은 코르티코스테로이드 투여를 지속함으로써 회복되어 재발하지 않았고 3번째 환자는 지속적인 간염을 동반한 질병의 진행으로 사망했다. 회복된 3등급 간염이었던 2명의 환자에서는 이 약의 치료를 재개하였고, 1명의 환자에서는 재발된 3등급 면역 매개성 간염으로 인해 이 약의 투여를 영구 중단하였다.

④ 면역 매개성 신장염 및 신기능 장애

임상시험 1에서 이 약의 투여군은 화학요법 투여군에 비해 크레아티닌 증가 발생률이 상승하였다(13% 대 9%). 2 또는 3등급 면역 매개성 신장염이나 신장 기능 장애(코르티코스테로이드 투여가 필요하고 명확한 다른 원인이 없는 2등급 이상인 크레아티닌 증가로 정의)가 이 약의 투여 개시 후 각각 3.5개월과 6개월에 환자의 0.7%(2명/268명)에서 발생하였다. 모든 환자에게 이 약의 투여를 영구적으로 중단하였다. 모두 고용량 코르티코스테로이드(프레드니손 해당량으로 최소한 40 mg) 투여를 받았다. 1명의 환자에서 코르티코스테로이드를 지속함으로써 면역 매개성 신장염이 회복되었고 재발하지 않았다. 1명의 환자에서는 신기능 장애가 진행 중이었다.

⑤ 면역 매개성 갑상선기능저하증과 갑상선기능항진증

임상시험 1에서 임상시험 기간 중 갑상선 기능을 기저치에 대해 그리고 시험 중에 평가하였는데 1 또는 2등급인 갑상선기능저하증이 이 약을 투여한 환자의 8%(21명/268명)에서 발생하였고 화학요법을 받은 102명의 환자 중에서는 발생하지 않았다. 발생까지의 중간값은 2.5개월(범위 : 24일-11.7개월)이었다. 갑상선기능저하증 환자 21명 중 17명은 레보티록신을 투여받았다. 17명 중 14명의 환자가 레보티록신 투약을 지속하면서 이 약의 투여를 받았다.

1 또는 2등급 갑상선기능항진증이 이 약의 투여를 받은 환자의 3%(8명/268명)와 화학요법을 받은 환자의 1%(1명/102명)에서 발생했다. 이 약 투여 환자에서 발생까지의 기간 중간값은 1.6개월(범위 : 0-3.3개월)이었다. 1등급 갑상선기능항진증인 5명의 환자 중 4명과 2등급 갑상선기능항진증인 3명의 환자 중 2명은 갑상선기능항진증이 회복된 것으로 보고되었다. 3명의 환자 모두 2등급 갑상선기능항진증에 대한 치료를 받았다.

⑥ 기타 면역 매개성 이상 반응
기타 임상적으로 유의한 면역 매개성 이상반응이 발생할 수 있다. 면역 매개성 이상반응은 이 약의 투약 중단 후 발생할 수도 있다.
임상시험 1에서 다음과 같은 임상적으로 유의한 면역 매개성 이상반응이 이 약을 투여한 환자의 1% 미만에서 발생하였다. 췌장염, 포도막염, 수초탈락, 자가 면역성 신경병증, 부신 기능 부전, 얼굴 및 외전신경 마비.
3 mg/kg 및 10 mg/kg의 용량으로 이 약을 투여한 임상시험 전반에 걸쳐 다음과 같은 임상적으로 유의한 면역 매개성 이상반응이 추가로 확인되었다. 뇌하수체염, 당뇨병성 케톤산증, 뇌하수체 기능 저하증, 길랑-바레 증후군, 근무력 증후군.

2) 면역원성
모든 치료용 단백질과 마찬가지로 이 약은 면역원성을 유발할 수 있는 잠재적 가능성이 있다.
2주마다 이 약 3 mg/kg을 투여하고 항약물항체 존재 여부를 평가한 281명 중 24명(8.5%)의 환자가 항약물항체 양성 반응을 보였다. 2명(0.7%)의 환자에서 중화 항체가 검출되었다. 집단 약동학 분석 및 노출-반응 분석 결과 항약물항체의 생성과 관련하여 약동학 양상이나 독성 양상이 바뀌었다는 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 감량하며 만일 코르티코스테로이드 처치에도 불구하고 악화되거나 개선되지 않으면 용량을 프레드니손 해당량으로 1-2 mg/kg/day까지 증량한다. 2등급 또는 3등급인 면역 매개성 대장염에 대해서는 이 약으로 치료하는 것을 보류한다. 4등급 대장염 또는 이 약의 투여를 재개하여 재발된 대장염에 대해서는 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 2등급 이상의 트랜스아미나아제 상승에 대해 프레드니손 해당량으로 1-2 mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여한다. 중등증(2등급) 면역 매개성 간염에는 이 약의 투여를 보류하고 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 면역 매개성 간염에는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

4) 면역 매개성 신장염 및 신기능 장애
치료 전과 치료 중 정기적으로 혈청 크레아티닌 증가에 대해 환자를 모니터링한다. 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. 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.

5) 면역 매개성 갑상선기능저하증과 갑상선기능항진증
갑상선 기능을 치료 전과 치료 중 주기적으로 모니터한다. 갑상선기능저하증에 대해 호르몬 대체 요법을 투여한다. 갑상선기능항진증의 관리를 위해 치료를 시작한다. 갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증에 대해 이 약의 용량 조절이 권장되지 않는다.

6) 기타 면역 매개성 이상 반응
어떠한 것이든 면역 매개성 이상반응이 의심되면 원인에 상관없이 이상반응의 중증도에 따라 이 약의 투여를 보류하고 고용량 코르티코스테로이드를 투여한다. 필요한 경우 호르몬 대체 요법을 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.

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

| 약을 | 임상증상 처치방법 | 기전 · 위험인자 |
|---|---|---|
| 생백신 또는<br>약독화 생백신 또는<br>불활화 백신 | 접종한 백신에 대한 과도한<br>면역반응에 기인한 증상이<br>나타난 경우에는 적절한<br>처치를 시행할 것 | 이 약의 T세포 활성화 작용에<br>따른 과도한 면역반응이 일어날<br>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 중

단하도록 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
이 약의 임상 연구에서는 노인들이 젊은 환자와 다르게 반응하는지를 확인하기에 충분한 만큼의 65세 이상 환자가 포함되지 않았다. 임상시험 1에서 이 약의 투여군에 무작위로 배정된 272명의 환자 중 35%가 65세 이상이었고, 15%가 75세 이상이었다.

### 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
(1) 이 약 바이알을 흔들지 않는다.
(2) 이 약을 0.9% 생리식염주사액으로 희석하여 최종농도가 1-10 mg/mL가 되도록 한다.
(3) 희석 시에는 부드럽게 섞어주며 급격한 진탕은 피한다.
(4) 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 인라인 필터(0.2 또는 0.22μm)를 사용한다.
- 같은 점적주입 라인으로 다른 약물을 함께 투여하지 않는다.
- 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.

# 붙임 2. 안전성 유효성 검토요약

## ○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조 [별표1] I. 신약

| 자료번호 / 구분 | 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) | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. 자료 제출 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | △ | △ | △ | ○ | △ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 2. 제출 여부 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ○ | ○ | X | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | X | ○ | X | ○ | X |
| 3. 면제 사유 | 희귀의약품: 가교자료 면제 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

## ○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조 결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

## ○ 제출자료 요약

### 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

**- 흑색종**

흑색종은 피부암의 가장 공격적인 형태로서, 국제적으로 다른 어떠한 암보다 빠르게 유병율이 증가하고 있다. 몇몇 예측값들은 흑색종의 발생률이 매 10-20마다 2배로 증가하고 있고, 사망률이 대부분의 암들의 사망률 보다 지속적으로 빠르게 증가하고 있음을 시사한다. 전이성 흑색종은 공중 보건적으로 그에 대한 우려가 증가하고 있다. WHO(World Health Organization)는 2004년 전 세계적으로 매년 악성 흑색종 132,000건이 새롭게 발생하며, 악성 흑색종 및 기타 피부 암으로 인한 사망이 68,000건 발생할 것으로 예상한다. 미국에서 흑색종이 2011년 ~70,230건이 진단되었고, ~8,790건의 사망이 발생한 것으로 추정된다. 유럽연합에서는 흑색종이 2008년 ~84,000 건이 진단되었고, ~20,100건의 사망이 발생한 것으로 추정된다.

과거에 치료받지 못한 진행성 흑색종 환자들에 대한 전체 생존기간의 중앙값은 그 범위가 6-9개월이었다. 1970년대 이후 지금까지 진행성 흑색종에 대한 유일한 국제적인 표준요법은 dacarbazine(DTIC) 이었다. 치료경험이 있거나 없는 진행성 흑색종에 대한 지역적인 대체치료제에는 인터루킨-2(interleukin-2, IL-2)(미국)이나 fotemustine(몇몇 EU 국가들)이 있다. 이들 중 어떠한 치료제도 무작위 임상 연구에서 전체 생존기간의 유익성(OS benefit)을 증명하지 못했다.

**Table 1.2.1-1: Therapies Approved in US or EU for Untreated Advanced Melanoma**

| Approved Therapy | Approval Based on OS | Clinical Trial Population | Key Treatment Related Toxicity | Efficacy | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | BORR (CR + PR) (%) | Median OS (months) |
| Ipilimumab | Yes [a] | Untreated [b] and Pretreated | The most common AEs are inflammatory in nature (e.g. irAE) including diarrhea, colitis, pruritis and rash. Up to 16% of subjects had Grade ≥ 3 irAEs, most commonly colitis (5.3%) and diarrhea (4.6%). | 10.9 | 10.1 |
| Vemurafenib [c] | Yes | Untreated [d] (BRAF V600E Mutation) | Most common AEs are arthralgia, rash, alopecia, fatigue, photosensitivity reaction, and nausea. The most common Grade ≥3 adverse reactions include cutaneous squamous cell carcinomas (12%), elevated LFTs (11%), rash (8%), arthralgia (6%) and QTc prolongation (2%). | 57 | 13.6 |
| Dabrafenib | No | Untreated [d] (BRAF V600E Mutation) | The most common adverse reactions are hyperkeratosis (37%), headache (32%), pyrexia (28%), arthralgia (27%), papilloma (27%), alopecia (22%), palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (20%), and rash (17%). The most common Grade ≥3 adverse reactions are cutaneous squamous cell carcinomas and keratoacanthomas (4%), pyrexia (3%), back pain (3%), palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (2%), and constipation (2%). | 50 | NE |
| Trametinib | No | Untreated and Pretreated [e] (BRAF V600E or V600K Mutation) | The most frequent (≥ 20% incidence) adverse reactions from trametinib were rash, diarrhea and lymphedema. Serious adverse drug reactions included cardiomyopathy, retinal pigment epithelial detachment, retinal vein occlusion, interstitial lung disease, and serious skin toxicity. | 22 | NE |
| DTIC | No | Untreated | The most common hematologic AEs are neutropenia (14%) and thrombocytopenia (57%). Nausea (17%) and vomiting (8%) were the most common related non-hematologic AEs. The most common Grade ≥3 AEs are neutropenia (5%), thrombocytopenia (6%) and vomiting (1.8%). | 6.8 | 5.6 |
| IL-2 | No | Untreated and Pretreated | High rate of Grade ≥3 related AEs, such as diarrhea (32%), vomiting (37%), oliguria (39%), and hypotension (45%). Use is limited to a selected, small subset of young subjects and subjects with good PS due to its high toxicity profile. | 16 | 11.4 |
| Fotemustine | No | Untreated | Myelosuppression (up to 94%) and nauseas (20%) and vomiting (13%) are most frequent any grade AEs. Grade ≥3 myelosuppression in up to 51% of subjects. | 15.2 | 7.3 |

**Table 1.2.3.2-1: OS Rates for Advanced Melanoma**

| Therapies [a] | 1-year OS rate (%) | 2-year OS rate (%) |
|---|---|---|
| Vemurafenib | 56 | NA [c] |
| Ipilimumab 3 mg/kg (MDX010-20) [d] | 46 | 24 |
| IL-2 | ~ 43 [b] | ~ 21 [b] |
| DTIC | ~ 26 [b] | ~ 12 [b] |
| gp100 (MDX010-20) | 25 | 14 |
| Meta-analysis, 42 phase 2 trials (mean) | 25 | NA |
| Fotemustine | ~ 24 [b] | ~ 10 [b] |

- 니볼루맙

ONO-4538 (브리스톨 - 마이어스 스퀴브사 [이하 BMS 사] 개발 코드 : BMS-936558, 메다렉스사 개발 코드 : MDX-1106) 은 오노약품공업주식회사(이하, 오노약품)과 메다렉스사[현, BMS 사] 가 만든 인간 PD-1(Programmed cell death-1,별명 : CD279]) 에 대한 완전인간형 단일클론항체이다 (일반명 :

nivolumab[r-INN, 니볼루맙 (유전자 재조합). PD-1은 활성화 된 림프구(T 세포, B 세포 및 NKT 세포) 및 골수계 세포에 발현하는 CD28 family(T 세포활성화를 보조적으로 양과 음으로 제어하는 분자 군)에 속하는 수용체이다. PD-1은 항원 제시세포에 발현하는 PD-1 리간드 (PD-L1 [별명 : B7-H1, CD274] 및 PD-L2 [별명 : B7-DC, CD273]) 와 결합하여 림프구에 억제성 신호를 전달하고 림프구의 활성화 상태를 음으로 조절한다.
PD-1 리간드는 항원제시세포 외에 각종 종양조직에 발현되어 악성흑색종, 난소암, 식도암, 신세포암, 췌장암 및 요로상피암 등의 암종에서는, 절제한 종양조직에서 PD-L1 의 발현과 수술후의 생존기간과의 사이에 음의 상관관계가 있는 것이 보고되어 있다.
다양한 비임상 약리시험 결과로부터 ONO-4538이 PD-1과 PD-1 리간드와의 결합을 저해하는 것으로 항원특이적인 T 세포의 증식, 활성화 및 암세포에 대한 세포독성활성을 증가시킴으로써 항종양 효과를 나타내는 것으로 확인되고 있으며, 이러한 사실로부터, PD-1과 PD-1 리간드의 결합을 저해하는 ONO-4538이 악성 종양에 대한 새로운 치료제가 될 수 있을 것으로 기대되고 있다.

일본의 진행기의 악성흑색종 환자에 대한 표준 약물요법은 현재 다카바진 단독요법뿐이며, 그 종양반응율은 6.8~12.1%로 낮아, 현 시점에서 악성흑색종의 예후를 유의하게 개선하는 약물요법은 존재하지 않는다. 또, 일본을 제외한 제외국에서도 원격전이가 나타난 악성흑색종 환자의 5년 생존율은 20%이하로 매우 예후 불량하여 새로운 치료약의 개발이 필요하다. 악성종양환자를 대상으로 한 ONO-4538의 임상 시험에서 일본에서는 오노약품이, 해외에서는 BMS 사가 각각 일본 제Ⅰ상 시험(ONO-4538-01), 미국 제Ⅰ상 단회투여시험(CA209001) 및 해외 제Ⅰ상 반복 투여 시험(CA209003)을 실시했다. 그 결과, 1 mg/kg의 2주간격 반복정맥투여가 효과적인 것으로 시사되어, 일본 제Ⅱ상 시험(ONO-4538-02)에서 1 mg/kg의 2주 간격 반복 정맥 내 투여와 동등한 혈청 중 ONO-4538 농도를 얻을 수 있는 2 mg/kg의 3주 간격 반복정맥투여에 따른 악성흑색종에 대한 유효성, 안전성 및 내약성이 확인되었다. 이상으로부터 ONO-4538은 악성흑색종의 유용한 치료제가 될 수 있을 것으로 생각되어, 일본에서 악성흑색종으로 예상되는 효능 또는 효과로 2013년 6월 17일 희귀질병용 의약품으로 지정되었고, 2014년 7월 4일에는 제조판매승인을 받았다.

**※ 흑색종 관련 희귀지정 현황**

| | | |
|---|---|---|
| 138 | 베무라페닙(Vemurafenib)<br>(경구제) | $BRAF^{V600E}$ 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 |
| 169 | 다브라페닙(경구제) | $BRAF^{V600}$ 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료 |
| 173 | 이필리무맙(Ipilimumab)<br>(주사제) | 진행성(절제가 불가능하거나 전이성) 흑색종 |
| 179 | 트라메티닙(경구제) | BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료에 단독 또는 다브라페닙과 병용 투여 |
| | 니볼루맙 | 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 |
| | 펨브롤리주맙 | 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 |

## 4. 독성에 관한 자료

• 상세시험 요약표

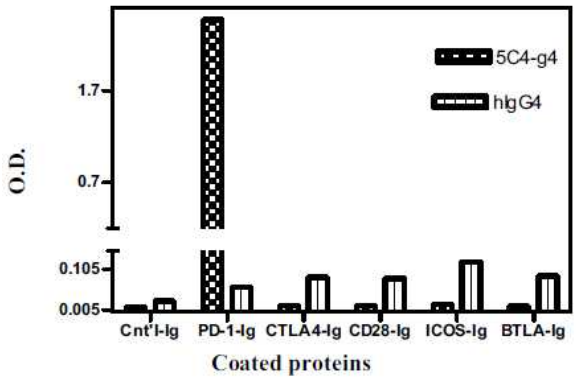
| 시험종류 | study # | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (mg/kg) | GLP준수 | 시험결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 단회투여 독성시험 | SUV00027 | Cynomolgus 원숭이 | IV | 단회 | 1, 10 | yes | • 1mg/kg(6마리) 및 10mg/kg(3마리)의 용량수준으로 nivolumab을 단회 IV 투여 시 내약성은 양호하였다.<br>• 1mg/kg이 투여된 6마리 중 5마리와 10mg/kg이 투여된 3마리 중 2마리가 항-nivolumab 항체에 대해 양성으로 확인되었다. 이 항-nivolumab 항체는 또한 중화 항체로 확인되었다. |
| 반복투여 독성시험 | SUV00025 | Cynomolgus 원숭이 | IV | 30일 (주1회, 총 5회) | 0, 1, 10, 50 | yes | NOAEL : 50mg/kg<br>• 모든 용량에서 nivolumab의 내약성은 양호하였다. Nivolumab 투여와 관련된 체중, 사료섭취량, 혈압, 심박수, 호흡률, 안과 및 심전도 파라미터, 또는 임상적 또는 해부학적 병리에 대한 영향 또는 독성에 의한 임상증상은 없었다.<br>• 항-nivolumab 항체는 이 약을 투여받은 30마리 중 6마리에서 검출되었고, 전반적으로 nivolumab 노출 감소 및 PD-1 수용체 점유 감소와 연관성이 있었다. 항-nivolumab 항체의 존재에도 불구하고, 4주 회복기(12마리 중 9마리) 종료 시 시험된 대다수의 동물들은 PD-1 수용체가 점유된 상태였으며 순환 nivolumab이 검출되었다. 따라서 항체의 존재는 nivolumab의 독성 가능성을 평가하기 위한 이 시험의 목적에 유의한 영향을 주지 않았다. |
| | WIL-552003 | Cynomolgus 원숭이 | IV | 3개월 (주2회 투여) | 0, 10, 50 | yes | NOAEL : 50 mg/kg<br>• 시험물질-관련 체중, 심혈관, 신경학적, 호흡기, 요검사, 혈액학적, 장기중량, 또는 병리육안검사 또는 병리조직검사 소견은 관찰되지 않았다<br>• 혈청화학적 변화는 50mg/kg이 투여된 암컷에서 Week 13에 가역적인 T3의 28% 감소였다. T4 및 TSH 수준은 영향 받지 않았다.<br>• 항-nivolumab 항체는 24마리 중 1마리에서만 검출되었지만, 높은 농도의 nivolumab이 분석을 방해했을 가능성이 있다. |
| 유전독성 시험 | - | | | | | | |
| 발암성시험 | - | | | | | | |
| 생식발생 독성시험 | DN12001 | Cynomolgus 원숭이 | IV | GD20에서 분만시까지 | 0, 10, 50 | yes | 출생 전 및 후 발생시험(PPND)<br>• 용량의존적인 임신후기의 유산 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 주2회 투여 | | | 증가(대조군 7.1%, 10mg/kg 12.5%, 50mg/kg 33.3%)<br>• 초기 유아 사망(infant loss)은 대조군 2건 10mg/kg군에서 3건(extreme prematurity) 나타남<br>• GD124일에 유산된 10mg/kg군의 태아 1마리는 갑상샘에서 염증 및 follicular cell의 hypertrophy/ hyperplasia를 나타냄<br>• 임신 초기에 대조군 2마리(12.5%), 50mg/kg군 3마리(18.8%) 유산됨. 18.8%는 실험실 과거 대조군의 상한선(16.7%)을 약간 넘는 수치임<br>• 신생자에서 시험약이 모체와 비슷한 정도로 검출되었음 |
| 기타<br>독성시험 | - | | | | | | |
| 조직교차반응성시험 | IM1259 | | | | 1, 10μg/mL | yes | 원숭이 조직의 결과는 사람 조직과 유사하게 나타났음.<br>다양한 기관에서 유래한 림프구의 세포막에 결합하였음. 골수 조혈모세포의 세포질과 세포막, 뇌하수체 전엽의 endocrine 세포의 세포질, 소장, 췌장, 간, 폐, 비장, 자궁의 mesothelial 세포의 세포질에 결합하였음 |
| | IM1258 | | | | 1, 10μg/mL | yes | 사람 조직 시험결과 다양한 기관에서 유래한 림프구의 세포막에 결합하였음. 10 μg/mL에서 뇌하수체 전엽의 endocrine 세포에 양성반응을 나타냈음 |
| | 4379 | | | | 0.2~10μg/mL | no | 사람 pituitary gland 및 lymphoid tissue(tonsil)에 대해 시험결과 tonsil에는 양성을 나타냈으나 pituitary gland의 endocrine 세포에서는 고농도에서도 반응을 나타내지 않았음 |
| | SUV00106 | | | 4주(1달 회복기) | | yes | 이필리무맙과 병용투여 독성시험 |
| | dn12123 | | | 4주(6주 회복기) | | yes | BMS-986016과 병용투여 독성시험 |

## 5. 약리작용에 관한 자료

- 니볼루맙은 PD-1에 결합하였으며 PD-1과 PD-1 리간드와의 결합을 저해하였다.
- 니볼루맙은 T 세포 활성화(증식 및 INF-γ 생산)를 증가시켰으며 흑색종 세포에서 암 항원특이적 CD8 T 세포의 세포 상해 활성을 증가시켰다.
- 마우스 암세포를 동일 계통 마우스에게 이식한 모델을 이용하여 4H2의 항종양 효과를 평가하였다.
- 활성화 인간 CD4 양성 T 세포에서 니볼루맙의 ADCC, CDC 작용 및 그 외 인간 전혈로부터 항원 비의존적 사이토카인 생산작용을 평가하였다.

- **상세시험 요약표**

<table>
<tr><th>시험번호</th><th>시험제목</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td>MDX-1106<br>-025-r</td><td>In Vitro Characterization of a Fully Human Anti-PD-1 Monoclonal Antibody</td><td>
1. Binding Affinity<br>
Table 1: Affinity of MDX-1106 to PD-1 by Biacore
<table>
<tr><th>Species</th><th>$K_D$ x $10^{-9}$ (M)</th><th>ka x $10^4$ (1/Ms)</th><th>kd x$10^{-4}$ (1/s)</th></tr>
<tr><td>Human</td><td>3.06</td><td>25.00</td><td>7.68</td></tr>
<tr><td>Cynomolgus</td><td>3.92</td><td>11.8</td><td>4.65</td></tr>
</table>
또한 MDX-1106은 활성화된 사람 T세포 및 원숭이 T세포에 대해 2.6nM의 binding affinity를 나타내었음<br>
2. Binding to PD-1-Ig Fusion Protein<br>
MDX-1106은 PD-1-Ig Fusion Protein에 결합하였음<br>
3. Binding Specificity within CD28 Family<br>
MDX-1106은 PD-1에 선택적으로 결합하였으며 다른 CD28 family(ICOS, CTLA-4, BTLA)에는 결합하지 않았음<br>
Figure 3: Binding Specificity of MDX-1106 by ELISA<br>


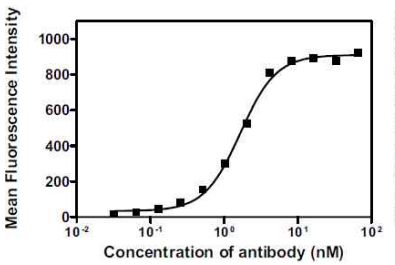
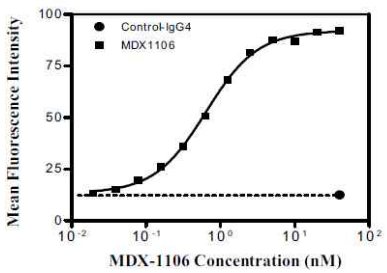
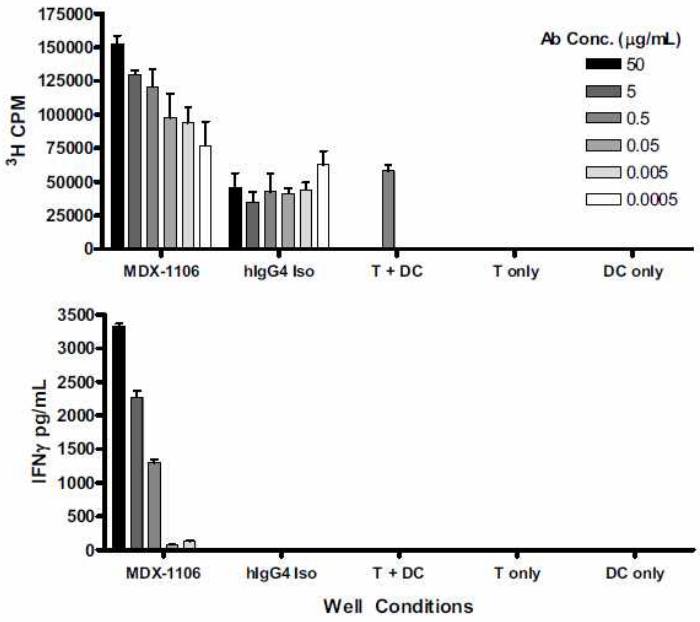
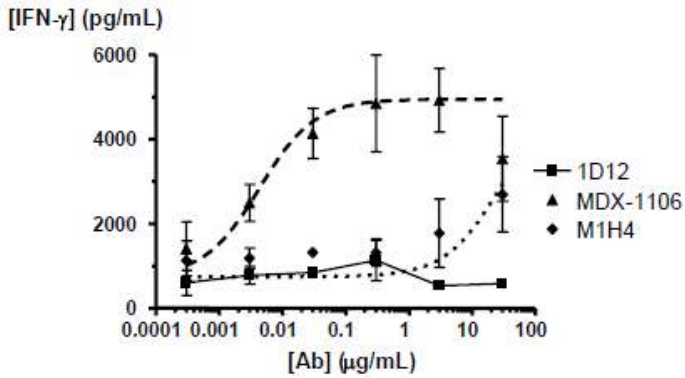
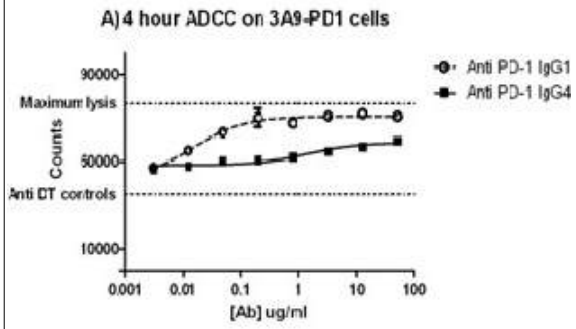
4. Cell Surface PD-1 Binding<br>
MDX-1106은 PD-1을 발현하는 CHO 세포 표면에 결합하였으며, 또한 anti-CD3 항체로 활성화된 CD4+T세포의 PD-1에 결합하였음<br>
Figure 4: Binding of MDX-1106 to CHO/PD-1 Cells<br>


Figure 5: Binding to Activated Human T Cells<br>


5. Cross-Reactivity to Nonhuman PD-1 Molecules.<br>
MDX-1106은 anti-CD3 항체로 활성화된 원숭이의 PBMC에 결합하였으나 랫드나 토끼의 T세포에는 결합하지 않았음<br>
6. Blocking of PD-1 Interaction with PD-1 Ligands<br>
MDX-1106은 PD-1과 PD-L1, PD-L2 간의 결합을 저해하였음<br>
7. ADCC<br>
MDX-1106은 활성화된 CD4+T세포에서 ADCC를 유발하지 않음<br>
8. CDC<br>
MDX-1106은 활성화된 CD4+T세포에서 CDC를 유발하지 않음
</td></tr>
<tr><td>BDX-1106<br>-321</td><td>PD-1 EPITOPE SEQUENCE ANALYSIS BY MASS SPECTROMETRY</td><td>Mass spectrometry로 분석한 binding region은 다음과 같다<br>Epitope 1a: SFVLNWYR (가장 강한 결합력 보임)</td></tr>
</table>

| | | |
|---|---|---|
| | | Epitope 1b: MSPSNQTDKLAAFPEDR<br>Epitope 2: SGTYLCGAISLAPKAQIKE |
| MDX-1106-026 | Effect of MDX-1106 on CD4+ T Cells during an Allogeneic Mixed Lymphocyte Reaction (MLR) | allogeneic T+DC MLR*에 MDX-1106을 추가시 용량의존적으로 T-cell proliferation과 IFN-γ release를 나타냈다.<br><br>* in vitro-differentiated human DC were mixed with purified CD4+ allogeneic T cells at a ratio of 10:1 (T:DC) |
| MDX-1106-042 | Effect of MDX-1106 on Recall Antigen-Activated T-Cell Secretion of Interferon-Gamma In Vitro | MDX-1106은 PBMC에서 CMV lysate로 자극으로 인한 memory T cell mediated IFN-γ 생성을 억제함을 확인함<br><br>* MDX-1106, 1D12 (IgG4 isotype control), or M1H4(eBioscience mouse-derived anti-PD-1 control) |
| SUV00006 | An Investigative Repeat-Dose Toxicity and Efficacy Study of MDX-010, 4C5 and 5H1 in Combination with HBsAg, DNP-Ficoll and SKMel Immunostimulants Following Three Monthly Administrations | 니볼루맙을 10mg/kg 1달 간격으로 3달 투여시 immunostimulant(HBsAg, SKMel, DNP-Ficoll)을 접종한 원숭이에서 면역반응을 증가시켰다.<br>니볼루맙을 투여한 군에서 세포성 면역반응과 관련하여 HBsAg에 대한 DTH 반응이 높게 나타났으며, 체액성 면역반응과 관련하여 SKMel에 대하여 높은 항체가를 나타냈다. 니볼루맙은 CD4 T-memory cell을 증가시켰다. |
| MDX-1106-028 | Binding and Blocking Characteristics of Chimeric Anti-Mouse-PD-1 Antibody, 4H2 | 1. Cell Surface PD-1 Binding<br>4H2는 마우스 PD-1을 발현하는 CHO 세포 표면에 결합하였음 (EC50 = 2.914nM)<br>2. Blocking of PD-1 Interaction with PD-1 Ligands<br>4H2은 PD-1과 PD-L1, PD-L2 간의 결합을 저해하였음 |
| MDX-1106 | Effects of Varying Anti-PD-1 Doses on | 4H2를 3, 10, 30mg/kg으로 투여시 종양성장억제 중간값은 각 60%, |

<table>
<tr><td>-200</td><td>Staged MC38 Tumors in Mice</td><td>68%, 96%였다.</td></tr>
<tr><td>MDX-1106<br>-023</td><td>Effect of Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Administration on Unstaged MC38 Tumor Growth Rates in Mice</td><td>MC38 Tumor model에서 4H2는 83%의 종양성장억제를 나타냈다.<br>21일째 평균 종양부피는 PBS군 2955, 4H2군 850mm$^3$였다.</td></tr>
<tr><td>e10qa052</td><td>Effect of anti-murine PD-1 antibody 4H2 on expression of immune-related genes in murine colon carcinoma MC38 tumor-bearing model</td><td>MC38 tumor model에서 15일째 종양부피 중앙값은 PBS군 397, 4H2군 145mm$^3$였다.<br>시험군에서는 종양세포에서 immune-related genes(murine IFN-γ, murine perforin, murine granzyme B)의 mRNA 발현이 유의하게 증가되었다.</td></tr>
<tr><td>MDX-1106<br>-022</td><td>Dose-Response Effects of Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in a Therapeutic SA1/N Tumor Model</td><td>
<table>
<tr><th></th><th colspan="4">Day 19</th><th>Day 36</th></tr>
<tr><th></th><th>Mean (mm$^3$)</th><th>TGI (%)</th><th>Median (mm$^3$)</th><th>TGI (%)</th><th>Tumor-free Mice</th></tr>
<tr><td>PBS Control</td><td>1063</td><td>N/A</td><td>807</td><td>N/A</td><td>0</td></tr>
<tr><td>IgG1 Control</td><td>1026</td><td>N/A</td><td>958</td><td>N/A</td><td>0</td></tr>
<tr><td>4H2, 0.3 mg/kg</td><td>755</td><td>26</td><td>693</td><td>28</td><td>0</td></tr>
<tr><td>4H2, 1 mg/kg</td><td>869</td><td>15</td><td>703</td><td>27</td><td>1</td></tr>
<tr><td>4H2, 3 mg/kg</td><td>514</td><td>50</td><td>581</td><td>39</td><td>2</td></tr>
<tr><td>4H2, 10mg/kg</td><td>417</td><td>59</td><td>423</td><td>56</td><td>2</td></tr>
<tr><td>4H2, 30mg/kg</td><td>479</td><td>53</td><td>407</td><td>58</td><td>1</td></tr>
</table>
SA1/N fibrosarcoma Tumor Model에서 종양형성 후 4H2의 투여는 3mg/kg 이상의 용량에서 50%이상의 종양성장억제를 나타냈다. 40마리 중 1mg/kg 이상의 용량을 투여받은 5마리에서 tumor-free가 나타났으며, 암세포 재투여시에도 4마리에서는 암이 형성되지 않았다.</td></tr>
<tr><td>MDX-1106<br>-006</td><td>Dose-Response Effects of Anti-PD-1 Monoclonal Antibody on Unstaged SA1/N Tumor Growth Rate and Immune Response at Tumor Re-Challenge</td><td>
<table>
<tr><th>Treatment group</th><th colspan="4">Tumor Volume at Day 15 Post Implantation</th><th>Day 50</th></tr>
<tr><th></th><th>Mean (mm$^3$)</th><th>TGI (%)</th><th>Median (mm$^3$)</th><th>TGI (%)</th><th>Tumor-free</th></tr>
<tr><td>PBS</td><td>1443</td><td></td><td>1213</td><td></td><td>0</td></tr>
<tr><td>IgG1 30mg/kg</td><td>2160</td><td></td><td>2192</td><td></td><td>0</td></tr>
<tr><td>4H2 0.3 mg/kg</td><td>1743</td><td>19</td><td>1583</td><td>28</td><td>1</td></tr>
<tr><td>4H2 1 mg/kg</td><td>1666</td><td>23</td><td>1775</td><td>19</td><td>2</td></tr>
<tr><td>4H2 3 mg/kg</td><td>978</td><td>55</td><td>886</td><td>59</td><td>2</td></tr>
<tr><td>4H2 10 mg/kg</td><td>987</td><td>54</td><td>1097</td><td>50</td><td>0</td></tr>
<tr><td>4H2 30 mg/kg</td><td>1349</td><td>38</td><td>808</td><td>63</td><td>4</td></tr>
</table>
SA/1N 세포를 SC 투여 후 다음날부터 10mg/kg의 4H2 투여는 54%의 종양성장억제(TGI)를 나타냈다. 50마리 중 9마리는 50일에 tumor-free 상태가 되었으며 이 9마리에 다시 SA/1N 세포를 투여하여도 암이 형성되지 않았다.</td></tr>
<tr><td>MDX-1106<br>-034</td><td>Effects of Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in a J558 Myeloma Model</td><td>J558 Myeloma Model에서 4H2는 25% 종양성장 억제 효과를 나타냈다. 14일째에는 각 군간 유의한 차이 없었으나 17일째 종양부피 중앙값은 PBS군 2239, m-IgG1군 2267, 4H2군 1567mm$^3$였다.</td></tr>
<tr><td>MDX-1106<br>-036</td><td>Effects of Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in a Therapeutic Renal Carcinoma Model</td><td>RENCA tumor Model에서 4H2는 종양성장 억제 효과를 나타내지 않았다. 21일째 종양부피 중앙값은 PBS군 740, m-IgG1군 816, 4H2군 729mm$^3$였다. 29일째에도 각 군간 유의한 차이 없었음</td></tr>
<tr><td>MDX-1106<br>-035</td><td>Effects of Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in a 4T1 Mammary Tumor Model</td><td>4T1 Mammary Tumor Model에서 4H2는 종양성장 억제 효과를 나타내지 않았다. 18일째 종양부피 중앙값은 PBS군 946, m-IgG1군 888, 4H2군 975mm$^3$였다. 21일째 종양부피 중앙값은 PBS군 1358, m-IgG1군 1275, 4H2군 1182mm$^3$였다.</td></tr>
<tr><td>MDX-1106<br>-021</td><td>Effects of Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in a CT26 Colorectal Tumor Model</td><td>CT26 Colorectal Tumor Model에서 4H2는 종양성장 억제 효과를 나타내지 않았다. 21일째 종양부피 중앙값은 PBS군 2018, m-IgG1군 2386, 4H2군 2181mm$^3$였다.</td></tr>
</table>

| | | |
|---|---|---|
| MDX-1106-020 | Effects of Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in a B16F10 Melanoma Model | B16F10 Melanoma Model에서 4H2는 종양성장 억제 효과를 나타내지 않았다. 17일째 종양부피 중앙값은 PBS군 980, m-IgG1군 865, 4H2군 1139mm$^3$였다. |
| e11ct017 | CONSTRUCTION OF MURINE RENAL CARCINOMA(RAG) AND LUNG CARCINOMA(LL/2, CMT64/61, KLN 205, AND LA-4) TUMOR-BEARING MODELS | 일부 암세포는 암질환모델이 형성되지 않았음. 마우스에 피하(CMT 64/61, RAG, or LA-4) 또는 정맥(v3LL)으로 주입시 암모델이 형성되었으나 anti-murine PD-1 antibody 4H2는 복강내 투여 후 항암효과를 보이지 못함 |
| bdx-1105-320 | Immunoglobulin-G Subtype Mediated Effector Function in Vitro | <br>BMS-936558(anti-PD-1 IgG4) 및 anti-PD-1 IgG1는 둘다 PD-1을 제한적으로 발현하고 있는 primary activated human T cells에서 ADCC를 유도하지 않았다. 반면 PD-1을 많이 발현하고 있는 human PD-1-transfected mouse cell은 ADCC가 나타났으나 IgG4가 IgG1보다 낮게 나타났다.<br>BMS-936558(anti-PD-1 IgG4)의 ADCC는 임상환경에서 유의하지 않을 것으로 판단함. |
| mdx-1106-201 | Effect of MDX-1106 on Ex Vivo Cytokine Expression in Human Peripheral Blood Cells | 9명의 공여자에서 얻은 혈액에 MDX-1106 투여시 IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10의 유의한 증가를 유발하지 않았다. |
| SUV00026 | A Single-Dose Cardiovascular Safety Pharmacology Study of MDX-1106 Administered by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkeys | 10, 50mg/kg 단회 투여시 임상증상, 체중, 심장관련 파라미터 (RR-interval, QT-interval, QTc value) 및 체온에서 시험약과 관련된 것으로 생각되는 영향 없었음. |

# 6. 임상시험에 관한 자료

## 6.1. 임상시험자료집

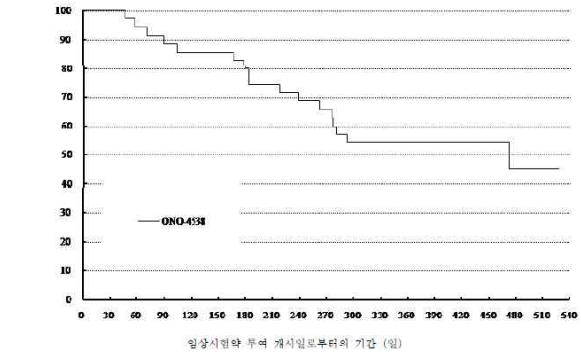
- ONO-4538은 이전에 치료를 받은적이 있는 수술 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자에서 다음과 같은 결과를 나타냈다.

  2상 ONO-4538-02 임상시험(35명) : 객관적반응률 22.9%, 무진행생존기간 5.6개월, 전체생존기간 15.8개월

  1상 CA20903 임상시험(107명) : 객관적반응률 30.8%, 무진행생존기간 3.6개월, 전체생존기간 16.8개월

  * 1mg/kg Q2W(35명)의 경우 객관적반응률 31.4%, 무진행생존기간 9.1개월, 전체생존기간 25.3개월
- 신기능, 간기능 장애는 청소율에 유의한 영향을 미치지 않았다.
- 4개의 임상시험에서 시험약을 투여받은 243명 중 2명(0.8%)에서 항체 양성이었다. 항체 양성인 환자의 약동학에 대하여 분석결과 청소율이 다소 높은 값을 보였으나 큰 차이는 없었다.

### - 임상시험 목록 요약표

| 임상단계 | 시험번호 | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 대상자수 (흑색종) | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2상 | ONO-4538-02 | 공개 | III/IV기 또는 재발성 악성 흑색종 (일본인) | 2 mg/kg (Q3W) | 35(35) | 다카르바진을 포함한 화학요법을 받은 적이 있는 환자를 대상으로 함.<br>-객관적 반응률 : 22.9%(8/35명)<br>-무진행생존기간 : 169일<br>-전체생존기간 : 15.8개월<br>그림 2.7.3.3-1 전체 생존 기간의 Kaplan-Meier 곡선 (ONO-4538-02)<br>해석대상집단 : FAS<br><br><br>-안전성<br>· 중대한 이상반응은 48.6%(17/35)였으며 이중 5명(14.3%)는 이약과 인과관계를 부정할 수 없었음. 간기능 장애가 2/35명(5.7%), 갑상선 기능저하증, 세균성 폐렴, 간질성 폐질환 및 건선이 모두 1/35명(2.9%)<br>· 주요 이상약물반응은 소양증 31.4%(11명), 유리 트리요오드 티로닌 감소 22.9%(8명), 혈중 갑상선 자극 호르몬 증가 20.0%(7명), 백혈구수 감소, 유리 티록신 감소 및 백반이 각각 17.1%(6명) 이었음 |
| 1상 | ONO-4538-01 | 공개, 용량증량 | 진행성 또는 재발성 고형암 (일본인) | 1, 3, 10, 20 mg/kg(단회 또는 Q2W)<br><br>24개월까지 관찰 | 17(4) | -객관적 반응률<br>1mg/kg : 33.3%(1/3명)<br>3mg/kg : 20.0%(1/5명)<br>10mg/kg : 16.7%(1/6명)<br>20mg/kg : 0.0%(0/3명)<br>* 악성흑색종 환자 4명 중 1명에서 CR<br>-안전성<br>· 주요 이상약물반응은 림프구수 감소 58.8%(10명), 호산구수 증가 47.1%(8명), 발열 35.3%(6명), 혈중 알부민 감소, 발진이 각 29.4%(5명), 심실성 기외수축, 피로, 혈중 요산 증가가 각 23.5%(4명), 변비, 헤마토크릿 감소, 헤모글로빈 감소, 백혈구수 증가, 식욕 감퇴 및 소양증이 각 17.6%(3명)<br>· 중대한 이상반응은 4건으로 1mg/kg 사지통 1건, 3mg/kg 악성 신생물 진행, 10mg/kg에서 탈수 1건, AST, ALT, 혈중 빌리루빈 증가 1건.<br>일본어 보고서 제출 -보완자료로 영문자료 제출함 |
| 1상 | CA209001 | 공개, 용량증량 | 비소세포폐암, 대장암, 흑색종, 신세포암, 호르몬 불응성 전립선암 | 0.3, 1, 3, 10 mg/kg(단회 또는 Q4W로 2회 투여)<br><br>24개월까 | 39(10) | -단회투여시 10mg/kg까지 내약성이 있었음<br>-객관적 반응률<br>0.3mg/kg : 0.0%(0/6명)<br>1mg/kg : 0.0%(0/6명)<br>3mg/kg : 16.7%(1/6명)<br>10mg/kg : 9.5%(2/21명)<br>* 악성흑색종 환자 10명(1mg/kg 2명, 10mg/kg 8명) 중 10mg/kg 1명에서 PR |

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>지 관찰</td>
<td></td>
<td>- 무진행생존기간 : 57일<br>표 2.7.3.3-13 무진행 생존기간 (CA209001)<br><table><tr><th></th><th>0.3 mg/kg (N=6)</th><th>1 mg/kg (N=6)</th><th>3 mg/kg (N=6)</th><th>10 mg/kg (N=21)</th><th>Total (N=39)</th></tr><tr><td>Tumor Progression Free Survival (day)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>21</td><td>39</td></tr><tr><td>Number of events</td><td>6</td><td>6</td><td>5</td><td>18</td><td>35</td></tr><tr><td>Number of censors</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>Median</td><td>56</td><td>57.5</td><td>86</td><td>57</td><td>57</td></tr><tr><td>95% CI for median</td><td>(51, 57)</td><td>(57, 59)</td><td>(57, 193)</td><td>(53, 85)</td><td>(56, 85)</td></tr><tr><td>25% percentile</td><td>51</td><td>57</td><td>57</td><td>52</td><td>52</td></tr><tr><td>75% percentile</td><td>57</td><td>59</td><td>193</td><td>87</td><td>87</td></tr></table><br>-안전성<br>· 주요 이상약물반응은 CD4 림프구 감소 41.0%(16명), 림프구 감소증, 피로가 각 28.2%(11명), 구내건조 17.9%(7명)및 단백뇨 15.4%(6명)<br>· 중대한 이상반응은 총 23/29명에서 나타났으며 중대한 이상약물반응은 1mg/kg군 1명에서 2건(빈혈, 대장염)이었다.</td>
</tr>
<tr>
<td>1상</td>
<td>CA209003</td>
<td>공개, 용량증량</td>
<td>비소세포폐암, 대장암, 흑색종, 신세포암, 거세 불응성 전립선암</td>
<td>0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg(Q2W)<br><br>3년까지 관찰</td>
<td>306(107)</td>
<td>용량증량 관련<br>-0.3mg/kg 이상의 모든건에서 ONO-4538의 혈중 CD3+세포의 PD-1 점유가 확인됨<br>-10mg/kg 군의 6명중 1명에서 골수이형성 증후군(grade3) 발현이 유일한 DLT로 MTD는 정해지지 않음<br><br>유효성<br>-객관적 반응률(흑색종 환자 107명) : 30.8%<br>0.1mg/kg : 35.3%(6/17명)<br>0.3mg/kg : 27.8%(5/18명)<br>1mg/kg : 31.4%(11/35명)<br>3mg/kg : 41.2%(7/17명)<br>10mg/kg : 20.0%(4/20명)<br>-무진행생존기간(흑색종 환자 107명) : 3.6개월<br>표 2.7.3.3-14 무진행 생존기간 (CA209003, 악성흑색종)<br><table><tr><th>Treatment Group</th><th>Total N</th><th>Number Failed(%)</th><th>Median (Month)</th><th>95% CI (LCL, UCL)</th></tr><tr><td>0.1 mg/kg</td><td>17</td><td>12(71)</td><td>3.6</td><td>(1.7, 11.4)</td></tr><tr><td>0.3 mg/kg</td><td>18</td><td>13(72)</td><td>1.9</td><td>(1.7, 9.3)</td></tr><tr><td>1 mg/kg</td><td>35</td><td>22(63)</td><td>9.1</td><td>(1.8, 29.6)</td></tr><tr><td>3 mg/kg</td><td>17</td><td>12(71)</td><td>9.7</td><td>(1.9, 16.4)</td></tr><tr><td>10 mg/kg</td><td>20</td><td>14(70)</td><td>3.6</td><td>(1.7, 20.5)</td></tr><tr><td>All</td><td>107</td><td>73(68)</td><td>3.6</td><td>(1.9, 9.1)</td></tr></table><br>-전체생존기간(흑색종 환자 107명) : 16.8개월<br>표 2.7.3.3-11 전체 생존 기간 (CA209003, 악성흑색종)<br><table><tr><th>Treatment Group</th><th>Total N</th><th>Number Failed(%)</th><th>Median (Month)</th><th>95% CI (LCL, UCL)</th></tr><tr><td>0.1 mg/kg</td><td>17</td><td>9(53)</td><td>16.2</td><td>(8.6, -)</td></tr><tr><td>0.3 mg/kg</td><td>18</td><td>10(56)</td><td>12.5</td><td>(7.7, -)</td></tr><tr><td>1 mg/kg</td><td>35</td><td>15(43)</td><td>25.3</td><td>(14.6, -)</td></tr><tr><td>3 mg/kg</td><td>17</td><td>10(59)</td><td>20.3</td><td>(8.2, -)</td></tr><tr><td>10 mg/kg</td><td>20</td><td>16(80)</td><td>11.7</td><td>(7.2, 37.8)</td></tr><tr><td>All</td><td>107</td><td>60(56)</td><td>16.8</td><td>(12.5, 31.6)</td></tr><tr><td>All - Initial Cohorts</td><td>56</td><td>35(63)</td><td>20.3</td><td>(10.5, 38.3)</td></tr><tr><td>All - Post Amendment 4</td><td>51</td><td>25(49)</td><td>12.7</td><td>(11.3, -)</td></tr></table><br>안전성<br>· 주요 이상약물반응은 피로 28.1%(86명), 발진 14.7%(45명), 설사 13.4%(41명) 및 소양증 10.5%(32명) 이었다.<br>· 중대한 이상약물반응은, 폐장염이 7명(2.3%), 대장염 및 설사가 모두 각 4명(1.3%), 발열이 3명(1.0%)이었다.</td>
</tr>
</table>

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3상 | CA209037 (중간 보고서) | 공개 | 이필리무맙을 투여한 적이 있는 전이성 흑색종 | 3mg/kg(Q2W) (대조군은 Dacarbazine 또는 Carboplatin+paclitaxel) | 405 | ※ 중간분석 보고서 제출<br>대상자<br>- 무작위 배정 405명(시험군 272명, 대조군 133명)<br>- 투여받은 환자 370명(시험군 268명, 대조군 102명)<br>유효성<br>- 중간분석은 6개월 이상 추적관찰한 시험군 120명, 대조군 47명에 대하여 수행하였으며 결과는 다음과 같았다.<br>• 시험군의 ORR은 31.7%(95% CI: 23.5, 40.8), BOR은 CR 4명(3.3%), PR 34명(28.3%)<br>• 대조군의 ORR은 10.6%(95% CI: 3.5, 23.1), BOR은 모두 PR |

## - 기타 제출 자료

### 1) Ethnic insensitivity report

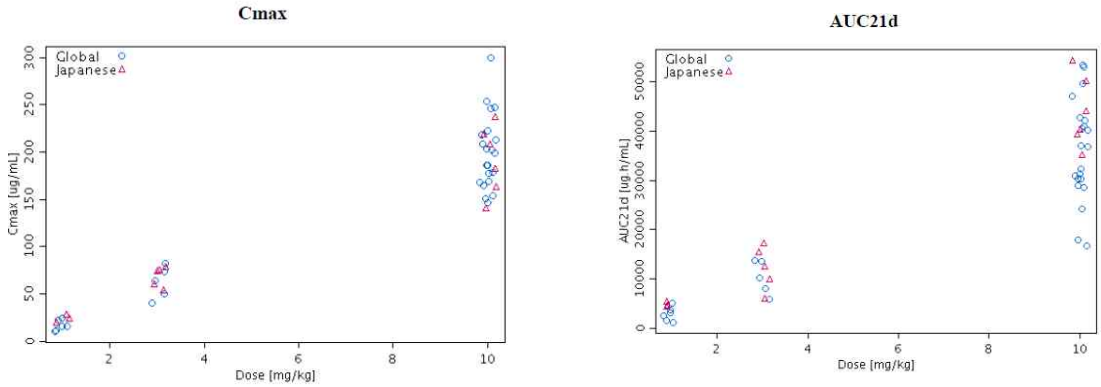
• 종민감성에 대한 니볼루맙의 특성

| E5 Guidance Properties for Compounds Less Likely To Be Sensitive to Ethnic Factors | Nivolumab Properties |
|---|---|
| A wide therapeutic dose range | A wide therapeutic dose range (0.1 -10 mg/kg) has been demonstrated for nivolumab in clinical studies in various oncology indications. |
| High bioavailability, thereby less susceptibility to dietary absorption effects | Nivolumab is administrated as a 60 minute intravenous infusion resulting in 100% bioavailability, with drug absorption not influenced by food intake |
| Linear and dose proportional PK | Systemic clearance and elimination half-life are constant and exhibit linear PK characteristics across the dose range of 0.1 to 10 mg/kg |
| Exposure is similar across a wide range of body weights with mg/kg dosing | In the preliminary population PK model, body weight is a covariate affecting PK of nivolumab. Body weight(mg/kg) normalized dosing being used in the clinical program of nivolumab produces a constant trough concentration over a wide range of body weights |
| Minimal metabolism or metabolism distributed among multiple pathways | Like other mAbs, nivolumab is metabolized into small peptides and amino acids by non-specific proteolytic enzymes(biochemical pathway independent of CYP P450) that are not known to have any known ethnic differences. |
| Little potential for drug-drug, drug-diet, and drug disease interactions | As mAbs are not metabolized by CYP P450 enzymes or other enzymes; inhibition or induction of these enzymes by co-administered drugs, dietary habits or CYP enzyme polymorphism are not anticipated to affect nivolumab PK |

• 전체 환자군과 동양인(일본)간 약동학 비교

global과 Japanese 대상자 간 약동학 변수들은 겹쳤으며 유사한 분포를 나타냈다.

**Cmax and AUC21d of Nivolumab following First Dose versus Dose Level by Ethnicity**




- 안전성에 있어서 ONO-4538은 10mg/kg까지 시험시 MTD가 결정되지 않았음. 일본인과 전체대상군 1상시험에서 안전성에 유의한 차이는 없었다.

[검토의견] 이 약은 희귀의약품으로 가교자료 제출대상이 아님

2) DSUR

ONO-4538 사용에 따른 안전성에 대한 추가자료로 DSUR 2012, 2013를 제출함.

## 7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 일본 2014.07.04.
- 이 약과 다카르바진과의 비교표 제출. 끝.