안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2015년 3월 20일

담당자	연구관	과 장
김영은	정지원	최영주

① 회 사 명	한국엠에스디(유)	② 문서번호	20140188313('14.11.3)
③ 제 품 명	키트루다주(펨브롤리주맙,유전자재조합)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 희귀 421(항악성종양제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 바이알(4.0 ㎖ 중) 주성분 펨브롤리주맙 별규 100.0 밀리그램		
⑥ 성 상	투명하거나 약간 유백광의, 무색 또는 옅은 노란색의 액체가 무색투명한 바이알에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	이필리무맙 투여 후 진행이 확인된 수술이 불가능하거나 전이성이 흑색종의 치료. 다만 BRAFV660E 변이가 확인된 경우에는 BRAF 억제제와 이필리무맙 투여 후에도 진행이 확인된 환자여야 한다.		
⑧ 신청용법·용량	이 약 2mg/kg을 매 3주마다 30분 동안 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. 다음의 경우에는 이 약의 투여를 보류한다. • 2등급의 폐렴 • 2등급 또는 3등급의 대장염 • 증상성의 뇌하수체염 • 2등급의 신장염 • 3등급의 갑상선기능항진증 • 아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상상한치(ULN)의 3배~5배로 상승하거나 총 빌리루빈이 정상상한치의 1.5~3배로 상승 • 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. • 생명을 위협하는 이상반응 • 3등급 또는 4등급의 폐렴 • 3등급 또는 4등급의 신장염 • AST 또는 ALT가 정상상한치의 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상상한치의 3배를 초과하는 경우 - AST 또는 ALT의 중등도(2등급) 상승이 있는 상태에서 치료를 시작한 간 전이 환자의 경우 AST 또는 ALT 상승이 기저치 대비 50% 이상이거나 지속 기간이 1주 이상 • 3등급 또는 4등급의 주입 관련 이상반응 • 12주 이내에 코르티코스테로이드 용량을 프레드니손 해당량으로 1일 10 mg 이하로 감량		

	할 수 없는 경우 이 약 최종 투여 후 12주 이내에 0~1등급으로 회복되지 않는 2등급 또는 3등급의 치료와 관련된 이상반응이 지속되는 경우 기타 심각한 또는 3등급의 치료 관련 이상반응('사용상의 주의사항' 중 '일반적 주의' 참고)
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 2~8℃ 냉장 보관, 얼리지 말 것 제조일로부터 12개월
⑩ 기원 및 개발경위	희귀의약품 허가 신청
⑪ 약리작용기전	이 약은 PD-1에 결합하여 리간드인 PD-L1, PD-L2과의 결합을 저해한다. 이에 따라 T세포의 증식 및 싸이토카인 생산을 증가시킴.
⑫ 국내외 사용현황	FDA : 2014.09.04.
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시 제2013-193호, 2013.7.5.)제24조, 제25조
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

• 희귀의약품 지정에 관한 규정(식약처 고시 제2015-11호, 2015.3.17.)

181	펨브롤리주맙	수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종

• 허가조건

1. 임상시험(PN002) 완료 후 최종 결과보고서를 2017.01.31.까지 제출할 것
2. 만일 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

붙임 1. 안전성유효성 검토요약
2. 품질평가 요약

(붙임 1) 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록(유전자재조합의약품)>

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-21호, 2013.04.05.) 제25조 제출자료의 면제 제2항

: 희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있으며, 특히 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황 하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 치료적 탐색 임상시험 자료를 치료적 확증 임상시험자료로 갈음할 수 있다. 다만, 국내외 환자 수가 매우 적어 임상시험이 어렵다고 인정되는 희귀의약품의 경우에는 임상시험 대상자 수를 합리적으로 조정할 수 있다.

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

바. 기타 독성시험자료 : 조직교차반응성 시험

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성 유효성 검토 요약(생물학적제제, 유전자재조합의약품, 한약(생약)제제, 의약외품)>

[심사자 종합 검토의견]

- 이 약은 '수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종'에 대해 희귀지정 되었으며, 본 품목허가 신청시 기허가된 흑색종 치료제인 이필리무맙을 투여한 후 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종에 대조군 대비 임상적 유익성을 PN001 시험과 PN002 시험(중간분석보고서)을 통해 확인하였음. 치료적 확증시험자료로서 PN002의 1차 평가변수인 PFS와 OS에 대한 최종결과보고서 제출을 허가조건으로 부관.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 흑색종의 치료법으로는 이필리무맙 및 BRAF 정상형에서는 다카르바진, BRAF 돌연변이형에서는 BRAF inhibitor가 있음.
- MK-3475는 PD-1 receptor에 결합하여 그 리간드인 PD-L1, PD-L2와의 결합을 저해함. PD-L1 pathway는 중요한 면역 조절 스위치로 암세포가 활성화된 T세포 면역 surveillance를 극복하는 방법과 연관되어 있음. PD-1의 억제는 타겟 림프구가 종양 퇴화 및 항-종양 면역성 촉진을 활성화 시킴
- MK-3475는 미국에서 다음의 적응증으로 Breakthrough therapy로 지정받았음
  - 이필리무맙에 불응성인 수술불가능하거나 전이성인 흑색종
  - 이전에 이필리무맙을 받은적이 없는 수술불가능하거나 전이성인 흑색종
- 흑색종에 대한 임상개발 프로그램은 현재 진행중이며, 1상 임상시험인 PN001과 활성 대조군과 비교한 2개의 무작위배정 임상시험 PN002(이필리무맙 불응성 환자), PN006(이필리무맙 naive 환자)을 포함함.

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- 기준및시험방법 검토서 참고

3 안정성에 관한 자료

- 기준및시험방법 검토서 참고

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

시험종류	study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	시험결과
반복투여 독성시험	08396	원숭이	IV	1개월(7일 간격 5회)/회복기 4개월	0, 6, 40, 200	O	- 사망, 임상증상, 체중, 먹이섭취량, 혈압에서 시험약 관련 특이사항 없었음 - 모든 군(특히 고용량 수컷)에서 서혜부 부종 나타남. 관련 조직학적 변화는 없었음. 모든군에서 투여부위 주변 뒷다리 멍 나타남 ○ 독성동태결과 - 성별간 유의한 차이 없었음 - 용량 의존적으로 노출도 증가 - 1번째 투여보다 5번째 투여시 노출도 증가 - 반감기는 11.8~23.7일 - 6mg/kg 7마리, 40mg/kg 1마리에서 ADA 양성 나타남. 약물의 청소율 증가와 관련

	11-1084	원숭이	IV	6개월(2주간격 투여)/회복기 4개월	0, 6, 40, 200	O	- 사망, 임상증상, 체중, 먹이섭취량, 혈액학적 검사, 응고 검사, 혈액생화학적 검사, 뇨검사에서 시험약 관련 특이사항 없었음 - 안검사 결과 시험약 관련 특이사항 없었음 - ECG 결과 시험약 관련 특이사항 없었음 - 회복기 후 부검결과 장기무게나 조직학적 특이사항 없었음. 고용량 1마리에서 열거 장기에 focal, mononuclear cellular infiltration이 나타났으나 일반적으로 나타날 수 있는 우연한 결과(common background finding)인 것으로 판단함 ○ 독성동태결과 - 성별간 유의한 차이 없었음 - 비교적 용량 의존적으로 노출도 증가 - 반복투여에 따라 노출도 증가(1일째의 AUC는 71일, 141일째의 AUC의 약 52~89% 였음) - 반감기는 507~529시간 - ADA 양성개체를 포함 또는 제외하여 분석하였음. 6mg/kg군 5마리 및 200mg/kg군 1마리에서 나타남. 시험약의 청소율 증가와 연관
조직교차반응성	08394	시험약은 다음의 여러 사람 조직에 결합하였음 1) stroma(i.e. extracellular connective tissue matrix) in all tissues except the placenta 2) endothelium in the brain(cerebrum), gastrointestinal tract(esophagus, stomach, colon), kidney, liver, parathyroid, peripheral nerve, skin, testis, thymus, tonsil, urinary bladder, uterus(body, cervix) 3) mononuclear leucocytes in the gastrointestinal tract(esophagus, stomach), kidney, lymph node, spleen, thymus, and tonsil 4) macrophages in the ovary; and 5) epithelium in the pituitary					
	08395	시험약은 사람 조직과 원숭이의 조직에 대부분 유사하게 결합하였음. 그러나 다음의 조직에 대해서는 원숭이의 조직에서만 결합함 : intrinsic smooth myofibers, lens fibers, hepatocytes, thymic epithelial-reticular cells, oocytes, ovarian spindloid/dendritic cells, spermatid tails, and extracellular material(pituitary)					

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- MK-3475는 사람과 원숭이의 PD-1에만 결합하였음
- 사람 PD-1 및 원숭이 PD-1에 대한 MK-3475의 결합 친화성과 MK-3475가 사람 및 원숭이의 PD-1과 PD-L1 및 PD-L2 간 결합을 차단함을 확인함
- in vitro에서 SEB 자극시 MK-3475은 T세포의 IL-2 생성을 향상시켰음
- 결장암 마우스 모델에서 항-마우스 PD-1 대리항체 단독 또는 화학요법과 병용시 유효성을 확인함 .
- **상세시험 요약표**

시험번호	시험제목	시험결과
03hcx0	인간화 항 인간 PD-1 mAb의 결합	1.재조합 인간 또는 사이노몰구스 원숭이의 PD-1에 대한 항 PD-1

	및 리간드 억제에 대한 생화학적 특성 평가	항체의 결합 평가 2. 세포 표면에서 발현하고 있는 인간 또는 사이노몰구스 원숭이의 PD-1에 대한 인간화 항 PD-1 항체 결합 : 원숭이와 사람 PD-1에 대해 유사한 EC50 을 보임 3. 인간 또는 사이노몰구스 원숭이의 PD-1에 대한 인간화 항 PD-1 항체 결합을 kinetic analysis 실시 4. 인간화 PD-1 항체는 PD-L1 과 PD-L2 모두와의 상호작용을 저해 5. 인간화 항 PD-1 항체들의 열 안정성 평가
03hcx2	SCH 900475/ORG 307488-0을 이용하여 PD-1 저해와 관련된 생체 표지자로서 SEB 유도 T세포 IL-2 생산 평가	1. Superantigen-induced PD-1 and PD-L1 expression on human T cells : Staphylococcus Enterotoxin B(SEB)로 자극시 CD4+, CD8+T세포에서 PD-1 및 PD-L1 발현이 증가하였음. PD-L2는 자극 전후 모두 검출되지 않았음. 2. SEB- 유도 human T-cell IL-2 생산이 PD-1 저해에 의해 유도됨 3. 인간 WBC에서 SEB 유도 IL-2생산은 항 PD-1 과 항PD-L1 에 의해 조절됨 4. 테타누스 톡신에 대한 인간 T 세포의 반응은 PD-1 저해에 의해 유도됨 5. 전립선암 및 흑색종 암 환자의 혈액 세포에서 PD-1 의 저해로 인해 용량 의존적인 IL-2 생산 6. 항 PD-1의 SEB 유도 IL-2 생산 관련 효능은 건강한 사람과 암 환자에서 유사함 7. PD-1 저해는 건강한 공여자와 암환자의 암세포에서 IL-2, IFNg , TNF, IL-6, IL-17을 증가시키고, IL-5 사이토카인 생산을 감소시킴 8. 건강한 공여자와 암환자의 혈액에서 PD-1 저해로 인한 혈액 세포 내 IL-2의 생산 증가를 사이노몰구스 원숭이의 혈액에서도 사람과 마찬가지로 관찰 9. 사이노몰구스 원숭이에게 시험약 단회 IV 투여(0.3,3,30mg/kg) 후 혈액 세포에서 SEB 유도 IL-2 생산은 용량 및 시간 의존적으로 조절됨.
03hcx3	다양한 동물 종에서 PD-1에 대한 PD-1 항체의 기능적 교차반응성 평가	• 사람 PD-1의 extracellular domain은 cynomolgus 및 rhesus macaques의 PD-1과 99% 유사하고 96% 동일함. dog는 80%유사 72%동일, rat은 76%유사 66%동일, mouse는 74%유사 62%동일함. • 시험약은 사람과 원숭이의 PD-1에는 결합하나 개, 랫드, 마우스에는 결합하지 않음
03hcx4	PD-1 항체 SCH 900475의 ex vivo 생물학적 활성 평가	SEB 자극이 없을 때 SCH 900475는 IL-2생성을 증가시키지 않음
03hcx6	SYNGENEIC MOUSE TUMOR MODEL에서 PD-1 항체의 항 종양	1.syngeneic mouse tumor model에서 항 마우스 PD-1 단일요법의 유효성 평가 : 용량 의존적인 종양 부피 감소 및 생존 증가 관찰

	활성 평가	2.syngeneic mouse tumor model에서 항 마우스 PD-1 항체와 5-FU, 젬시타빈과 병용시 마우스 M38 대장암 모델에서 종양억제 효과가 증가하였음
03tbzn	PHARMACEUTICAL SCIENCES TECHNICAL REPORT	독성시험용 및 FIH임상시험용 시험약의 characterization of the biological function을 비교함
03tbzw	SOURCE DATA SUPPORTING TRANSLATIONAL MODELING & SIMULATION ANALYSES	3건의 in vivo 마우스 시험에서 얻은 자료 분석 (11-M46-3712,11-M320-3812, 11-M320-3823B의 3가지 마우스 반복투여 후 혈장 내 약물 농도, 종양 부피, 수용체 점유율 자료
03tbzy	항 마우스 PD-1 항체 DX-400와 MURINIZED DX400의 제조 및 특성 평가	* DX400 : rat anti-mouse PD-1 hybridoma * MURINIZED DX400 : 마우스모델에서 anti-rat antibodies 생기는 것을 억제하기 위함 1. Binding Assessment via Biacore 2. Flow Cytometry Assessment of Binding to EL4 Cells * EL4 : PD-1-expressing mouse lymphoma cell line 3. Flow Cytometry Assessment of Murinized DX400 Ability to Block Binding of PD-L1 and PD-L2 to EL4 Cells => Murinized DX400이 PD-L1, PD-L2와의 결합을 억제함을 확인함

5.2. 안전성약리시험

• 반복투여 독성시험에서 혈압, ECG 등 지표를 확인함

5.3. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

study #	제목	용량 (mg/kg)	시험결과
08S00372	암컷 사이노몰구스 원숭이에서 단회 IV 투여 후 SCH900475/Org 307488-0 의 약동학, 약력학, 내약성 평가(non-GLP)	0, 0.3, 3, 30	- AUC0-last로 평가했을 때 0.3-3.0mg/kg 용량 범위에서는 노출이 용량 비례성을 약간 초과하는 양상을 띠었고 3.0-30mg/kg 용량 범위에서는 노출이 대략 용량 비례적으로 증가 - ADA : 0.3 mg/kg군 및 3mg/kg군의 6마리 모두와 30mg/kg군의 3마리 중 2마리 검출 - CL은 평가된 용량 범위에서 용량 의존적이었음 - t1/2도 용량 의존적이었으며, ADA 상태와 무관하게 30 mg/kg군의 t1/2(약 10일)이 3mg/kg군 및 30mg/kg군(약 4-6일)보다 길었음 - PD 평가함(약리시험에 결과 첨부)

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

임상단계	시험번호	디자인	대상환자	결과
1	PN001 (용량설정, 치료적 탐색시험)	MK-3475 단독투여, 다국가, 1상	Part A : 고형암 환자에서 용량 증량 평가 (N = 30) : 1,3,10mg/kg Q2W Part B1 : 이필리무맙 투여경험이 없거나 투여한 적이 있는 진행성 흑색종 환자(N = 135) : 10mg/kg 2QW, 10mg/kg Q3W, 2mg/kg Q3W Part B2 :이필리무맙 불응성 진행성 흑색종 환자 대상, 용량별 무작위배정(N = 173) : 2mg/kg Q3W, 10mg/kg Q3W Part B3 : 이필리무맙 투여경험이 없거나, 투여한 적이 있거나, 불응성인 진행성 흑색종 환자에게 10 mg/kg Q2W or 10 mg/kg Q3W 으로 무작위배정(N=248) Part C :이전에 2가지의 치료를 받은 적이 있는 진행성 NSCLC 환자(N = 38) : 10mg/kg Q3W Part D : 이필리무맙을 투여한적이 없는 진행성 흑색종 환자에게 용량별 무작위배정(N = 103) : 2mg/kg Q3W, 10mg/kg Q3W Part F : 비편평 NSCLC 환자에 대한 용량별 무작위배정(등록 진행 중, N ~110 at cutoff date) : 2mg/kg Q3W, 10mg/kg Q2W, 10mg/kg Q3W	중간보고서를 제출함 Cut-off date : 18-Apr-2014 · Part B2에서 IPI-불응성 흑색종 환자에서 객관적반응률은 2mg/kg Q3W 투여시 25%, 10mg/kg Q3W 투여시 25%. · Part D에서 IPI-naive 흑색종 환자에서 객관적반응률은 2mg/kg Q3W 투여시 33%, 10mg/kg Q3W 투여시 35% · Part B1에서는 IPI-naive, IPI-treated를 모두 포함하며 Part B2의 유효성 결과를 지지한다. 모든 환자가 1년 이상 추적관찰 되었으며 아직 반응기간에는 도달하지 않았다(73% 환자가 반응지속). OS 중앙값에 도달하지 않았으며 1년의 생존률은 모든 용량에서 81%. - 총 411명의 흑색종환자(Part B1, Part B2, Part D)를 분석하였으며 유효성은 Part B2의 2mg/kg Q3W과 전반적으로 유사 (안전성) Part B2에서 2mg/kg Q3W과 10mg/kg Q3W의 안전성 프로파일은 유사. 10mg/kg Q2W에서는 이상반응이 약간 높게 나타났음. IPI-naive 환자와 IPI-refractory 환자간 이상사례 유사
2	PN002 (치료적 확증)	MK-3475 단독투여, 다국가,	• 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자 중 이필리무맙에 반응하지 않는(IPI	• 1차 평가변수 : PFS, OS • 2014.9.16. DB lock 중간 보고서 제출

		2상	refractory)환자 510명 • 2mg/kg, 10mg/kg Q3W • 화학요법제(carboplatin+ paclitaxel, carboplatin 단독, paclitaxel 단독, DTIC 및 temozolomide) 대조군	- 대조군 : 이 약 2mg/kg Q3W : 10mg/kg Q3W · ORR 4.5%: 21.1%: 25.4% · PFS(median months) 2.6 : 3.7 : 5.4(개월) · OS(median months): 11.6: 11.4 : 12.5

6.1.2. 검토의견

- 흑색종에 대하여 1상 임상시험인 PN001과 활성 대조군과 비교한 2개의 무작위배정 임상시험 PN002(이필리무맙 불응성 환자), PN006(이필리무맙 naive 환자)을 진행중
- 현재 규정에서 희귀의약품의 경우 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험 자료를 치료적 확증 임상시험자료로 갈음할 수 있음.
- PN001은 1상이지만, 내약성, 안전성, 약동학뿐만 아니라, 이필리무맙(IPI) naive 흑색종 환자 및 이필리무맙에 반응하지 않은(IPI refractory) 흑색종 환자에서의 RR, PFS, OS 등을 평가변수로 포함하여 항종양효과를 측정하고 있어, 1상 및 치료적 탐색 2상을 포함한 임상시험 디자인으로 볼 수 있음.
  PN002의 경우, 초기 개발단계에서 이필리무맙에 반응하지 않은(IPI refractory) 흑색종 환자들을 대상으로 고안된 임상시험으로 연구 제목을 2상으로 신청하였으나, 실제 본 임상시험의 평가변수 (일차 평가변수: PFS 및 OS), 디자인 (무작위 배정, 대조군 연구) 및 환자수 (510명) 등을 고려하면 3상(치료적 확증시험)에 해당하는 연구로 인정됨. 허가 조건으로 PN002 시험의 최종결과보고서 제출 부관

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA : 2014.9.4.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 다카르바진과 허가사항을 비교함