의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2016.11.07.</td><td>접수번호</td><td>20160278281</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약(□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국엠에스디(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">키트루다주(펨브롤리주맙,유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">펨브롤리주맙</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">제형 : 용액 주사
함량 : 1 바이알 중 펨브롤리주맙 100.0밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2015.03.20.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">최초허가 : 유럽(2015.07.17.) 미국(2014.09.04.)
PD-L1 1% 기준에 대한 추가 허가 : 미국(2016.10.24.)
유럽(2016.12.15.)(positive opinion)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>김미애, 남경탁, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 강수현, 오일웅, 서수경
(기시) 해당사항 없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당사항 없음</td><td>GMP 담당자</td><td>해당사항 없음</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 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

○ 효능·효과

흑색종

수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료.

비소세포폐암

PD-L1 발현 양성(발현 비율≥50%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 진행성 비소세포폐암환자에서의 1차 치료

PD-L1 발현 양성(발현 비율≥1%)으로서, 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 진행성 비소세포폐암의 치료. 다만 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우여야 한다.

○ 용법·용량

환자선택

이 약을 비소세포폐암 환자에게 투여하고자 하는 경우, PD-L1 발현이 양성인 비소세포폐암 환자에게만 투여 한다.
PD-L1 양성 진단 시험은 식품의약품안전처에서 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 진단용 의료기기를 사용하여 평가한다.

권장용량

이 약을 매 3주마다 30분 동안 다음의 권장용량으로 정맥 점적주입한다.

- 진행성 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료: 200 mg
- 흑색종 또는 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 진행성 비소세포폐암의 치료: 2 mg/kg

이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
이 약은 긴급 상황에 대응 가능한 의료시설에서 항암치료요법에 대한 지식과 경험이 충분한 의사에 의해 투여되어야 한다.

용량조절

다음을 포함하는 면역-매개의 약물이상반응이 확인된 경우에는 이 약의 투여

를 보류한다.

- 2등급의 폐렴
- 2등급 또는 3등급의 대장염
- 3등급 또는 4등급의 내분비병증
- 2등급의 신장염
- 아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치(ULN)의 3배 초과~5배로 상승하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배 초과~3배로 상승하는 경우
- 기타 중증의 또는 3등급의 치료 관련 약물이상반응

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

다음의 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

- 생명을 위협하는 약물이상반응(호르몬 대체 요법으로 조절되는 내분비병증 제외)
- 3등급 또는 4등급의 폐렴 또는 2등급의 재발성 폐렴
- 3등급 또는 4등급의 신장염
- AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우
  - AST 또는 ALT의 중증도(2등급) 상승이 있는 상태에서 치료를 시작한 간전이 환자의 경우 AST 또는 ALT 상승이 기저치 대비 50% 이상이고 지속기간이 1주 이상
- 3등급 또는 4등급의 주입 관련 약물이상반응
- 12주 이내에 코르티코스테로이드 용량을 프레드니손 해당량으로 1일 10 mg 이하로 감량할 수 없는 경우
- 이 약 최종 투여 후 12주 이내에 0~1등급으로 회복되지 않는 2 또는 3등급의 약물이상반응(호르몬 대체 요법으로 조절되는 내분비병증 제외)이 지속되는 경우
- 기타 중증의 또는 3등급의 치료 관련 약물이상반응이 재발하는 경우

○ 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. 약물이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상반응

수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 또는 전이성인 비소세포폐암의 치료에 대한 비대조, 공개라벨 임상연구 1건 및 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료 또는 전이성인 비소세포폐암에 대한 대조, 무작위배정 임상시험 세 건을 통해 이 약의 안전성을 확인하였다. 전반적으로, 흑색종 환자 1567명(이필리무맙 치료를 받은 환자 699명, 이필리무맙 치료 경험이 없는 환자 868명) 및 비소세포폐암 환자 1232명에게 이 약을 투여하였다. 총 2799명(3가지 용량에 대해 시험 : 3주마다 2mg/kg 용량, 2주 또는 3주마다 10mg/kg 용량)을 대상으로 안전성을 분석하였다. 치료 기간의 중앙값은 4.2개월(범위 : 1일 ~ 30.4개월)이었고, 6개월 이상 치료받은 환자는 1153명, 1년 이상 치료 받은 환자는 600명이었다.

환자의 5%가 치료 관련 약물이상반응으로 이 약 투여를 중단하였다. 최종 투여 후 90일째까지 보고된 치료 관련 중대한 이상반응(SAE)은 이 약을 투여 받은 환자의 10%에서 발생하였다. 발생한 치료 관련 중대한 이상반응 중 가장 흔하게 발생한 이상반응은 다음과 같다. 폐렴, 대장염, 설사, 발열. 치료 관련 중대한 이상반응으로 자가면역성 간염과 부신기능저하증도 보고되었다.

가. 흑색종

표 1은 임상시험 6에서 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고된 이상반응을 요약한 것이다. 가장 흔한 이상반응(20% 이상의 환자에서 보고됨)은 피로와 설사였다.

표 1. 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고되고 이필리무맙 투여군 이상으로 발생한 이상반응(임상시험 6)

	이 약 10 mg/kg 매 2주 또는 3주에 1회 n=555		이필리무맙 3 mg/kg 매 3주 1회 n=256	
이상반응	모든 등급† (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
전신 장애 및 투여부위 상태				
피로	28	0.9	28	3.1
피부 및 피하조직 장애				

발진‡	24	0.2	23	1.2
백반증§	13	0	2	0
근골격계 및 결합조직 장애				
관절통	18	0.4	10	1.2
등통증	12	0.9	7	0.8
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
기침	17	0	7	0.4
호흡곤란	11	0.9	7	0.8
대사 및 영양 장애				
식욕 감퇴	16	0.5	14	0.8
신경계 장애				
두통	14	0.2	14	0.8

† NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

‡ 발진, 홍반성 발진, 수포성 발진, 일반적 발진(rash generalized), 황반성 발진, 반구진성 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 박리성 발진을 포함한다,

§ 피부 저색소침착을 포함한다.

이 약을 투여 받은 환자 10% 이상에서 다른 임상적으로 중요한 이상반응으로 보고된 것은 다음과 같다.

설사(26%), 오심(구역)(21%), 소양증(17%).

표 2. 이 약을 투여한 흑색종 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 중 이필리무맙군 이상으로 많이 발생한 이상(임상시험 6)

	이 약 10 mg/kg 매 2주 또는 3주에 1회		이필리무맙	
임상검사†	모든 등급 (%)‡	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
화학적 검사				
고혈당증	45	4.2	45	3.8
고중성지방혈증	43	2.6	31	1.1
저나트륨혈증	28	4.6	26	7
AST 증가	27	2.6	25	2.5
고콜레스테롤혈증	20	1.2	13	0
혈액학적 검사				
빈혈	35	3.8	33	4.0
림프구감소증	33	7	25	6

† 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생율을 계산 하였다: 이 약 (520-546명) 및 이필리무맙(237-247명); 고중성지방혈증: 이 약 n=429, 이필리무맙 n=183; 고콜레스테롤혈증: 이 약 n=484, 이필리무맙 n=205.

‡ NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

이 약을 투여 받은 환자에서 20% 이상으로 보고된 다른 임상검사치 이상은 다음과 같다.

저알부민혈증 증가(모든 등급 27%, 3-4등급 2.4%), ALT 증가(모든 등급 23%, 3-4등급 3.1%), ALP 증가(모든 등급 21%, 3-4등급 2.0%).

표 3은 임상시험 2에서 흑색종 환자에게 이 약을 3주마다 2 mg/kg 씩 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고된 이상반응을 요약한 것이다. 가장 흔한 이상반응(20% 이상의 환자에서 보고됨)은 피로, 소양증, 발진, 변비, 오심, 설사, 식욕감퇴였다.

표 3. 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고되고 화학요법제 투여군 이상으로 발생한 이상반응(임상시험 2)

	이 약 2 mg/kg 또는 10mg/kg 매 3주에 1회 n=357		화학요법제† n=171	
이상반응	모든 등급‡ (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
전신 장애 및 투여부위 상태				
발열	14	0.3	9	0.6
무력증	10	2.0	9	1.8
피부 및 피하조직 장애				
소양증	28	0	8	0
발진§	24	0.6	8	0
위장관 장애				
변비	22	0.3	20	2.3
설사	20	0.8	20	2.3
복통	13	1.7	8	1.2
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
기침	18	0	16	0

근골격계 및 결합조직 장애				
관절통	14	0.6	10	1.2

†화학요법제: 다카르바진, 테모졸로미드, 카보플라틴/파클리탁셀, 파클리탁셀 또는 카보플라틴

‡NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

§ 발진, 홍반성 발진, 일반적 발진(rash generalized), 황반성 발진, 반구진성 발진, 구진성 발진, 소양성 발진을 포함한다.

이 약을 투여 받은 환자에서 다른 임상적으로 중요한 이상반응으로 보고된 것은 다음과 같다.

피로(43%), 오심(구역)(22%), 식욕 감퇴(20%), 구토(13%), 말초 부종(1.7%).

표 4. 이 약을 투여한 흑색종 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 중 화학요법제 군 이상으로 많이 발생한 이상 (임상시험 2)

	이 약 2 mg/kg 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회		화학요법제	
임상검사†	모든 등급 (%)‡	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
화학적 검사				
고혈당증	49	6	44	6
저알부민혈증	37	1.9	33	0.6
저나트륨혈증	37	7	24	3.8
고중성지방혈증	33	0	32	0.9
ALP 증가	26	3.1	18	1.9
AST 증가	24	2.2	16	0.6
Bicarbonate 감소	22	0.4	13	0
저칼륨혈증	21	0.3	18	1.9
ALT 증가	21	1.8	16	0.6

† 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생율을 계산 하였다: 이 약 (320-325명) 및 화학요법제(154-161명); 고중성지방혈증: 이 약 n=247, 화학요법제 n=116; bicarbonate 감소: 이 약 n=263, 화학요법제 n=123.

‡ NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

이 약을 투여 받은 환자에서 20% 이상으로 보고된 다른 임상검사치 이상은 다음과 같다; 빈혈(모든 등급 44%, 3-4등급 10%), 림프구 감소증(모든 등급 40%, 3-4등급 9%).

전반적으로, 용량 및 이필리무맙 투여경험에 관계없이 안전성 프로파일은 유사하였다.

나. 비소세포폐암

표 5는 임상시험 10에 참여해 이 약을 투여 받은 이전 치료경험이 있는 비소세포폐암 환자 중 10% 이상에서 보고된 이상반응을 정리한 것이다. 가장 일반적인 이상반응(20% 이상의 환자에서 보고됨)은 식욕감퇴, 피로, 호흡곤란, 오심(구역)이었다. 임상시험 24에서 이 약을 투여 받은 이전 치료경험이 없는 비소세포폐암 환자들에서 보고된 이상반응은 일반적으로 임상시험 10에서 보고된 것들과 유사하였다.

표 5. 이 약을 투여 받은 비소세포폐암 환자 중 10% 이상에서 보고되고 도세탁셀 투여군 이상으로 발생한 이상반응 (임상시험 10)

	이 약 2 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회 n=682		도세탁셀 75 mg/m2 매 3주에 1회 n=309	
이상반응	모든 등급(%)†	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
대사 및 영양 장애				
식욕감퇴	25	1.5	23	2.6
위장관 장애				
오심(구역)	20	1.3	18	0.6
변비	15	0.6	12	0.6
구토	13	0.9	10	0.6
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
호흡곤란	23	3.7	20	2.6
기침	19	0.6	14	0
근골격계 및 결합조직 장애				
관절통	11	1.0	9	0.3
등통증	11	1.5	8	0.3
피부 및 피하조직 장애				
발진‡	17	0.4	8	0
소양증	11	0	3	0.3

† NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.
‡ 발진, 홍반성 발진, 황반성 발진, 반구진성 발진, 구진성 발진, 소양성 발진을 포함한다.

이 약을 투여 받은 환자에서 다른 임상적으로 중요한 이상반응으로 보고된 것

은 다음과 같다; 피로(25%), 설사(14%), 무력증(11%), 발열(11%).

표 6. 이 약을 투여한 비소세포폐암 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 중 도세탁셀 군 이상으로 많이 발생한 이상 (임상시험 10)

	이 약 2 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회		도세탁셀 75 mg/m^2 매 3주에 1회	
임상검사†	모든 등급 (%)‡	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)‡	3-4 등급 (%)
화학적 검사				
저나트륨혈증	32	8	27	2.9
ALP 증가	28	3.0	16	0.7
AST 증가	26	1.6	12	0.7
ALT 증가	22	2.7	9	0.4

† 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생율을 계산 하였다: 이 약 (631-638명) 및 도세탁셀(274-277명).

‡ NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

이 약을 투여 받은 환자에서 20% 이상으로 보고된 다른 임상검사치 이상은 다음과 같다;
고혈당증(모든 등급 44%, 3-4등급 4.1%), 빈혈(모든 등급 37%, 3-4등급 3.8%), 고중성지방혈증(모든 등급 36%, 3-4등급 1.8%), 림프구 감소증(모든 등급 35%, 3-4등급 9%), 저알부민혈증(모든 등급 34%, 3-4등급 1.6%)
고콜레스테롤혈증(모든 등급 20%, 3-4등급 0.7%).

2) 면역-매개 약물이상반응

흑색종 및 비소세포폐암 환자 2799명에 대한 면역-매개 약물이상반응을 제시하였다. 두 암종 간 안전성 프로파일은 유사하였다. 표 7에 이 약을 투여한 환자에서 확인된 면역-매개 약물이상반응을 등급에 따라 정리하였다.

표 7. 면역-매개 약물이상반응

	이 약 2 mg/kg 매 3주에 1회 또는 10 mg/kg 매 2주 또는 3주에 1회 n=2799				
약물이상반응	모든 등급 (%)	2등급 (%)	3등급 (%)	4등급 (%)	5등급 (%)
갑상선기능저하증	8.5	6.2	0.1	0	0
갑상선기능항진증	3.4	0.8	0.1	0	0

폐렴	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
대장염	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
간염	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
뇌하수체염	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
신장염	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
제 1형 당뇨병	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

내분비병증

뇌하수체염이 발병하는 시간의 중앙값은 3.7개월(범위 : 1일 ~ 11.9개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 4.7개월(범위 : 8+일 ~ 12.7+개월)이었다. 뇌하수체염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 4명(0.1%)이었다. 7명의 환자는 뇌하수체염 증상으로부터 회복하였다. 갑상선기능항진증이 발병하는 시간의 중앙값은 2.1개월(범위: 3일 ~ 15.0+개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.8개월(범위: 1일 ~ 12.8개월)이었다.

갑상선기능항진증으로 인해 이 약을 중단한 환자는 2명(<0.1%)이었다. 71명의 환자는 갑상선기능항진증 증상으로부터 회복하였다. 갑상선기능저하증이 발병하는 시간의 중앙값은 3.5개월(범위: 1일 ~ 18.9개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 아직 도달하지 않았다(범위: 2일 ~ 27.7+개월). 갑상선기능저하증으로 이 약을 중단한 환자는 1명(<0.1%)이었다.

폐렴

폐렴이 발병하는 시간의 중앙값은 3.3개월(범위: 2일 ~ 19.3개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.5개월(범위: 1일 ~ 17.2+개월)이었다. 폐렴으로 인해 이 약을 중단한 환자는 36명(1.3%)이었다. 55명의 환자는 폐렴 증상으로부터 회복하였다.

대장염

대장염이 발병하는 시간의 중앙값은 3.5개월(범위: 10일 ~ 16.2개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.3개월(범위: 1일 ~ 8.7+개월)이었다. 대장염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 15명(0.5%)이었다. 41명의 환자는 대장염 증상으로부터 회복하였다.

간염

간염이 발병하는 시간의 중앙값은 1.3개월(범위: 8일 ~ 21.4개월)이었다. 지속

기간의 중앙값은 1.8 개월(범위: 8일 ~ 20.9+개월)이었다. 간염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 6명(0.2%)이었다. 15명의 환자는 간염 증상으로부터 회복하였다.

신장염

신장염이 발병하는 시간의 중앙값은 5.1개월(범위: 12일 ~ 12.8개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 3.3개월(범위: 12일 ~ 8.9+개월)이었다. 신장염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 3명(0.1 %)이었다. 5명의 환자는 신장염 증상으로부터 회복하였다.

3) 면역원성

이 약 2 mg/kg을 매 3주마다 투여하거나 200 mg을 매 3주마다 투여하거나 10 mg/kg을 매 2주 또는 3주마다 투여한 임상시험에 참여한 환자 중에서 이 약 치료 중 항약물항체 존재 여부를 평가한 1289명의 환자 중 26명(2.0%)에게서 양성이 보고되었다. 항-펨브롤리주맙 결합 항체 발생에 따라 약동학 또는 안전성 프로파일이 변경된다는 증거는 확인되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 면역-매개 약물이상반응

이 약 투여 환자에서 면역-매개 약물이상반응이 발생하였다. 임상 연구들에서는 면역-매개 약물이상반응의 대부분이 가역적이고 이 약 투여 일시 중단, 코르티코스테로이드 투여 및/또는 보조 치료 투여로 관리 가능했다. 하나 이상의 조직에 영향을 미치는 면역-매개 약물이상반응은 동시에 발생할 수 있다.

의심되는 면역-매개 약물이상반응에 대해서는 적절한 평가를 통해 병인을 확인하고 약물이상반응의 중증도를 토대로 이 약 투여를 보류하고 코르티코스테로이드를 사용한다(아래 참고). 1등급 이하로 개선되면 코르티코스테로이드를 최소 1개월 이상의 기간을 두고 점감 절차를 시작해야 한다. 면역 관련 약물이상반응이 코르티코스테로이드 사용으로 조절이 되지 않는 환자의 경우 다른 전신 면역억제제의 투여를 고려할 수 있다. 코르티코스테로이드 점감 절차를 실시한 이후에 약물이상반응이 1등급 이하에 머무르면 이 약 투여를 재개한다. 중증 약물이상반응 사례가 다시 발생하면, 이 약 투여를 영구 중단한다. (용법용량, 약물이상반응 참고)

① 면역-매개 폐렴

이 약 투여 환자에서 치명적인 사례를 포함한 폐렴이 보고되었다. 폐렴의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 폐렴이 의심되면 방사선영상 검사를 실시한다. 중등증(2등급) 이상의 폐렴의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감한다)한다. 중등증(2등급) 폐렴의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급), 생명을 위협하는(4등급) 폐렴 또는 재발성 중등증(2등급) 폐렴의 경우에는 이 약 투여를 영구 중단한다.

② 면역-매개 대장염

이 약 투여 환자에서 대장염이 보고되었다. 대장염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 중등증(2등급) 이상의 대장염의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)한다. 중등증(2등급) 또는 중증(3등급)의 대장염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 생명을 위협하는(4등급) 대장염의 경우 이 약 투여를 영구 중단한다.

③ 면역-매개 간염

이 약 투여 환자에서 간염이 보고되었다. 간 기능의 변화(치료 시작 시점, 치료 기간 중에는 정기적으로 실시 및 임상 평가를 토대로 필요한 경우 실시)와 간염의 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량을 2등급 간염의 경우 0.5-1 mg/kg/day, 3등급 이상의 간염의 경우 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)하고 간 효소 상승의 중등도에 따라 이 약 투여를 보류 또는 중단한다.

④ 면역-매개 신장염

이 약 투여 환자에서 신장염이 보고되었다. 신기능의 변화에 대해 환자를 모니터링한다. 중등증(2등급) 이상의 신장염의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)한다. 중등급(2등급) 신장염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급) 내지 생명을 위협하는(4등급) 신장염의 경우 이 약 투여를 영구 중단한다.

⑤ 면역-매개 내분비병증

이 약 투여 환자에서 뇌하수체염이 보고되었다. 뇌하수체염의 징후와 증상(뇌하수체기능저하증, 이차성 부신기능저하증 포함)에 대해 환자를 모니터링한다. 코르티코스테로이드를 투여하고 임상적으로 필요한 경우 다른 호르몬 대체요법을 실시한다. 중등증(2등급) 뇌하수체염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급) 내지 생명을 위협하는(4등급) 뇌하수체염의 경우 이 약 투여를 보류 또는 중단한다.

이 약 투여 환자에서 당뇨병성 케토산증을 포함하는 제1형 당뇨병이 보고되었다. 고혈당증 또는 다른 당뇨병의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 제1형 당뇨병의 경우 인슐린을 투여하고 중증의 고혈당증의 경우 대사 조절에 도달할 때까지 이 약 투여를 보류한다.

이 약 투여 환자에서 갑상선 장애가 보고되었으며 치료 중 언제라도 발생할 수 있다. 그러므로 갑상선 기능의 변화(치료 시작 시점, 치료 기간 중에는 정기적으로 모니터링 및 임상 평가를 토대로 필요한 경우 모니터링)와 갑상선 장애의 임상적 증후와 증상에 대해 모니터링해야 한다. 갑상선기능저하증의 경우 호르몬 대체요법을 실시한다. 갑상선기능항진증은 티오나마이드 및 베타 차단제로 적절히 관리한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 갑상선기능항진증의 경우 투여를 일시 또는 연구 중단한다.

⑥ 다른 면역-매개 약물이상반응
이 약을 투여받은 환자 2799명 중 1% 미만(별도의 표시가 없는 경우)에서 다음의 임상적으로 중요한 면역관련 약물이상반응이 확인되었다: 관절염(1.5%), 탈락 피부염, 수포성유천포창, 발진(1.4%), 포도막염, 근염, 길랑바레증후군, 중증근무력증, 혈관염, 췌장염, 용혈성 빈혈, 뇌 실질에 염증 병소가 있는 환자에서 발생한 부분 발작

면역-매개 약물 이상반응 중 일부는 중증이었으며 임상시험 중 또는 시판 후 사용에서 보고되었다.

2) 주입 관련 반응
임상시험 1, 2, 6, 10에서 이 약을 투여 받은 2799명의 환자 중 6명(0.2%)에서 중증의 주입 관련 반응이 보고되었다. 중증 또는 생명을 위협하는 주입 관련 반응의 경우, 주입을 멈추고 이 약의 투여를 영구 중단한다(용법용량 참고).

경증 또는 중등증의 주입 관련 반응의 경우, 면밀히 모니터링 하며 이 약의 투여를 계속할 수 있다; 해열제와 항히스타민제로 전치료하는 것을 고려할 수 있다.

5. 상호작용

이 약에 대해 공식적인 약동학적 약물 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 펨브롤리주맙은 혈액에서 이화작용을 통해 소실되므로 대사적 약물-약물 상호작용은 예상되지 않는다.

이 약의 약력학적 활성 및 유효성이 저해될 가능성이 있으므로 이 약 투여를 시작하기 전에 전신 코르티코스테로이드 또는 면역억제제의 사용을 피해야 한다. 하지만 이 약 투여를 시작한 이후에 면역-매개 약물이상반응의 치료를 위해서는 전신 코르티코스테로이드 또는 면역억제제를 사용할 수 있다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부 및 가임여성: 이 약의 임신 중 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. 임부에 대한 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 이 약에 대한 비임상 생식독성시험은 수행되지 않았지만 설치류 임신 모델 연구에서는 PD-L1 신호전달을 차단하면 태아의 내성이 저해되어 태아 소실이 증가하는 것으로 증명되었다. 이는 작용기전에 의하여 임신 중 이 약 투여 시 태아 소실 또는 사산의 발생률 증가를 포함하여 태아 손상의 위험 가능성이 있음을 시사한다. 인간 IgG4는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으며 이 약은 IgG4의 일종이므로 산모로부터 태아에게 이행될 가능성이 있다. 가임 여성은 이 약 치료 중 및 이 약 최종 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
2) 수유부: 이 약이 사람 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 인간 IgG는 모유 중으로 이행되므로 수유부에게 투여하는 경우에는 수유를 중단하도록 한다.

7. 소아 등에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

전반적으로 고령자(65세 이상)와 65세 미만 성인 간에 안전성 또는 유효성의 차이는 보고되지 않았다. 이 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 신장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 신장애 환자를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 수행된 바 없다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중등증 또는 중증 간장애 환자를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 수행된 바 없다.

11. 과량투여 시의 처치

이 약 과량투여에 대한 정보는 없다. 과량투여 시, 약물이상반응의 징후나 증상에 대해 면밀히 모니터링하고, 적절한 대증치료를 실시해야 한다.

12. 적용상의 주의

1) 조제 및 투여방법

- 차광보관한다. 얼리지 않는다. 제품을 흔들지 않는다.
- 이 약 바이알을 실온에 도달하게 한다.
- 이 약 바이알은 희석하기 전 최대 24시간까지 냉장고 밖(25℃ 이하)에서 보관할 수 있다.
- 투여 전에 이 약 바이알을 육안으로 검사하여 이물과 변색 여부를 확인한다. 이 약은 투명하거나 약간 유백광의 무색 또는 옅은 노란색의 액체이다. 육안 확인 시 이물이 확인되면 바이알을 폐기한다.
- 투여 용량을 최대 4 mL(100 mg)까지 취한 후 이를 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당(덱스트로스)을 함유한 정맥수액백에 옮겨 최종 농도 1-10 mg/mL로 희석한다. 희석한 용량을 천천히 위아래로 뒤집어서 잘 섞는다.
- 점적 주입액(희석된 용액)을 얼리지 않는다.
- 이 약은 보존제가 함유되지 않았다. 희석된 의약품은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우 희석된 용액은 실온에서 총 6시간까지 보관할 수 있다. 희석된 용액은 2-8℃에서 냉장 보관할 수 있지만 희석부터 점적주입 완료까지 총 소요시간이 24시간을 초과해서는 안 된다. 냉장 보관한 경우에는 바이알 및/또는 정맥수액백을 꺼내두어 실온에 도달한 뒤 사용해야 한다.

- 희석된 용액을 30분에 걸쳐서 0.2-5 μm 크기의 멸균, 비발열성, 저단백결합 내장 또는 외장 필터를 사용하여 정맥으로 점적 주입한다. - 같은 점적주입 라인으로 다른 약물을 함께 투여하지 않는다. - 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.

○ 저장방법 및 사용기간

(기허가사항과 동일)

1.3 허가조건

1.4 개량생물의약품 지정 여부

◯ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

◯ 해당사항 없음

1.6 사전검토

◯ 접수번호 20160239083

변경내용: 용법용량 및 사용상의 주의사항 변경

-용법용량: 기존에 치료 받은 비소세포폐암 환자 대상 PD-L1 양성기준을 50%에서 1%로 변경

-사용상의 주의사항: 안전성 정보 일부 반영

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'16.11.07					
보완요청 일자						
보완접수 일자						
최종처리 일자	'17.03.14.	'17.03.09.				

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·신고·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 2) 당해품목 허가변경
1. 새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량

제출자료 / 구분	자료번호 주1)																																			
	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)															
제출자료	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	○	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	○	x	○	○
면제사유	해당 사항 없음.																																			

○ 제출자료 목록
1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 키트루다주는 국내 2015년 3월 20일자로 흑색종 적응증에 대하여 희귀의약품으로써 허가된 후 2016년 4월 29일자로 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료 및 진행성 비소세포폐암의 치료에 대해 신약으로 허가됨.
- 이번 허가변경 신청 주요 사항은 임상시험 KEYNOTE-024 (KN024, PN024 또는 임상시험 24) 자료(NEJM 문헌자료 포함)를 근거로 하여, 이 약을 비소세포폐암 환자에게 1차 치료제로 사용할 수 있도록 하고, 1차 치료제로 사용 시에는 용법용량을 단일용량인 200 mg으로 사용하도록 함.
- 사용상의 주의사항에 관한 자료 중 1차 비소세포폐암 환자에 대한 AE 자료 추가 요청 혹은 추가하지 않는 것에 대한 타당성 자료를 제출하도록 하였고, 보완 답변을 검토한 결과 타당한 것으로 판단함.

[약어 및 정의]

- ALK : Anaplastic lymphoma kinase
- BOR : Best overall response
- EGFR : Epidermal growth factor receptor
- OS : overall survival
- ORR : objective response rate
- PFS : progression free survival

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 421 항악성종양제
- 키트루다주(펨브롤리주맙, 유전자재조합)

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가사항과 동일

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 생물학적제제 등의 품목허가·신고·심사규정(식약처 고시) 제7조제5호에 따라 허가국에서 허가신청 당시 제출되어 평가된 모든 약리시험자료로서 허가국 정부가 제출받았거나 승인하였음을 확인한 자료 또는 이를 공증한 자료를 제출함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 P024V01시험임
- 미국 및 유럽 허가 당시 자료제출증명서 제출

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 성적자료: 총 1건, 3상
- 200mg 고정 용량으로 환자 질병진행 전까지 투여
- OS, PFS 등의 유효성(항암) 평가

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험(P024V01시험)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
3	P024	비소세포폐암환자에	임상3상,	PD-L1 50%이상	시험군:	4-6주기	1차: PFS	2차 중간분석에서 유효성

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	V01	대한 1차 요법으로 해당약제의 유효성 평가	무작위배정, 공개, 비교임상	발현하는 전이성 비소세포폐암환자 (EGFR, ALK 돌연변이 없음)	Pembrolizumab 200mg IV 대조군: Pemetrexed/ Gemcitabine/ Paditaxel +백금	투여, 20개월까지	2차: OS, ORR 탐색: 반응까지의 시간; 반응기간; BOR, 건강관련삶의 질	입증함

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- PDL-1 50% 이상인 환자를 대상으로 한 임상시험에서 신청 제제는 SOC 대비 PFS, OS 측면에서 우수한 항암 효과를 증명함, OS가 primary endpoint에 도달하지는 않았으나 이미 HR에서 우월한 효과를 나타냄.
- 고정용량 사용 시, 100kg 이상인 과체중 환자에 대하여 PK가 동일함을 증명함

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이전에 치료받은 경험이 있는 비소세포폐암 환자에 대한 임상시험 결과를 비교, 기존 사용상주의사항에 신청 내용을 갱신한다고 가정하였을 때 큰 차이 없음.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- KN024 임상시험을 통해 치료경험이 없는 비소세포폐암 환자에 대한 효과를 입증함. 안전성 및 이상반응은 기존에 치료받은 경험이 있는 환자와 유사함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 최초허가: 미국(2014.9.4.), 유럽(2015.7.17.)
- 신청 효능효과의 추가
  - 비소세포폐암(1차 치료) : 미국(2016.10.24.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교