의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2026-03-12	**접수번호**	20260043801
변경신청사항	효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 허가조건		
신 청 인 (회사명)	한국오노약품공업주식회사		
제 품 명	옵디보주120mg(니볼루맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	니볼루맙		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	제형 : 용액주사제 함량 : 1 바이알 (12 mL) 중 니볼루맙 120 밀리그램		
기 허가 사항	**허가일자**	옵디보주 120mg: 2025.4.30. (허가)	
	효능·효과	흑색종 1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료의 단독요법 또는 이필리무맙과의 병용요법 2. 완전 절제술을 받은 림프절을 침범하거나 전이성인 흑색종 환자에서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독요법 비소세포폐암 1. 절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암에서 백금 기반 화학요법과의 병용 투여로 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 2. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법 3. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암의 1차 치료로서 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 2주기와의 병용요법 4. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암의 1차 치료로서 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법 5. 이전 백금 기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료로 단독요법 악성 흉막 중피종 수술이 불가능한 악성 흉막 중피종 성인 환자에서 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법 신세포암 1. 이전 치료에 실패한 진행성 신세포암 치료로 단독요법 2. 이전 치료 경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 이필리무맙과의 병용요법	

		3. 진행성 신세포암의 1차 치료로서 카보잔티닙과의 병용요법 전형적 호지킨 림프종 자가조혈모세포이식(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) 전 또는 후에 브렌툭시맙 베도틴의 투여에도 재발하거나 진행된 전형적 호지킨 림프종의 치료 두경부 편평세포암 이전 백금 기반 화학요법 치료 중 또는 후에 진행된 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암의 치료 요로상피세포암 1. 절제 불가능한 또는 전이성 요로상피세포암의 1차 치료로서 시스플라틴 및 젬시타빈과의 병용요법 2. 국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자로서 다음 중 하나에 해당하는 경우 ·백금 기반 화학요법 투여 중 또는 후에 질병 진행 ·백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병 진행 3. 근치절제 후 재발 위험이 높은 근육 침습성 방광암(MIBC) 환자에서 수술 후 보조요법 (adjuvant) 간세포암 절제 불가능한 또는 전이성 간세포암의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용 요법 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암 1. 진행성 또는 전이성 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암의 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법 2. 이전 두 가지 이상의 항암화학요법 후에도 재발하거나 진행된 위선암 또는 위식도 접합부 선암의 치료 식도암 1. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암(ESCC)의 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법 2. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암(ESCC)의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법 3. 이전 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 치료를 지속할 수 없거나 투여 이후에 재발 또는 진행된 수술이 불가능한 식도 편평세포암의 치료 4. 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 화학방사선요법(CRT)을 받고 완전 절제술을 시행 후 잔류 병리학적 질환을 동반한 식도암 또는 위 식도 접합부 암의 수술 후 보조요법(adjuvant)

고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR) 전이성 직결장암

플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 치료 후 재발한, 고빈도-현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(mismatch repair deficient, dMMR)이 있는 전이성 직결장암 성인 환자에서 이필리무맙과의 병용 요법

용법·용량

환자 선별

이 약을 다음 환자에 투여 시 PD-L1 발현은 식품의약품안전처에서 이 약의 사용에 적합하게 허가받은 동반진단 의료기기를 사용하여 평가한다.

- 이 약과 이필리무맙과 병용 요법으로 전이성 비소세포폐암
- 이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용 요법으로 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암 1차 치료
- 이 약과 이필리무맙과 병용 요법으로 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암 1차 치료

권장용량

단독 요법으로서 이 약의 권장용량은 표 1과 같다.

표 1. 이 약의 단독 요법 권장 투여 용량

적응증	이 약의 권장용량	투여 기간
수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 진행성 신세포암 전형적 호지킨 림프종 두경부 편평세포암 국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암 위선암 또는 위식도 접합부 선암	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 3mg/kg을 2주 간격 또는 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
흑색종의 수술 후 보조요법	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 3mg/kg을 2주 간격 또는 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 1년까지 투여 가능하다.
근육 침습성 방광암(MIBC) 수술 후 보조요법	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	
식도암 또는 위 식도 접합부 암 수술 후 보조요법	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 1년 동안 투여한다.
식도 편평세포암	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전

	- 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	까지 투여한다.

이필리무맙 또는 다른 약제와의 병용 요법으로서 이 약의 권장용량은 표 2와 같다. 이 약과 병용 요법으로 투여되는 약제 각각의 처방 정보 및 허가사항을 잘 숙지한다.

표 2. 다른 약제와 병용 요법 시 권장 투여 용량

적응증	이 약의 권장용량	투여 기간
수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종	이 약 1mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입한 후 이필리무맙 3mg/kg을 같은 날에 30분에 걸쳐 3주 간격으로 정맥 점적 주입. 이 후, 단독 요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 3mg/kg을 2주 간격 또는 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	이필리무맙은 4회 투여한다. 4회의 이필리무맙 병용 요법 투여완료 이후 단독 요법으로 이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암의 수술 전 보조요법(neoadjuvant)	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 같은 날 백금 기반 화학요법 3주 간격	백금 기반 화학요법과의 병용 요법으로 3주기 투여한다.
PD-L1을 발현하는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암	다음을 병용 투여 - 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입)	이필리무맙과의 병용 요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
전이성 또는 재발성 비소세포폐암	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 조직학적 기반의 백금 기반 화학요법을 3주 간격	조직학적 기반의 백금 기반 화학요법은 2주기 투여한다. 이필리무맙과의 병용 요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및	카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과 이 약의 병용 요법은 최대 6주기까지 투

			- 카보플라틴, 파클리탁셀 및 베바시주맙을 3주 간격	여한다. 이 후 이 약과 베바시주맙의 병용 요법은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.
		악성 흉막 중피종	다음을 병용 투여 - 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입)	이필리무맙과의 병용 요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
		진행성 신세포암	다음을 병용 투여 이 약 3mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입한 후 이필리무맙 1mg/kg을 같은 날에 30분에 걸쳐 3주 간격으로 4회 정맥 점적 주입. 이후, 단독 요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 3mg/kg을 2주 간격 또는 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	이필리무맙은 4회 투여한다. 4회의 이필리무맙 병용 요법 투여완료 이후 단독 요법으로 이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다. 병용 요법 이후 이 약의 첫 단독 요법은 이 약과 이필리무맙의 병용 요법 마지막 투여일로부터 3주 후에 시작한다.
			다음을 병용 투여 - 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 이 약 480mg을 4주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 카보잔티닙 1일 1회 40mg (공복에 복용)	이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다. 카보잔티닙은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.
		절제 불가능한 또는 전이성 요로상피세포암의 1차 치료	다음을 병용 투여 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 같은 날 시스플라틴과 젬시타빈을 3주 간격으로 투여. 이후, 단독 요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 이 약 240mg을 2주 간격 또는 - 이 약 480mg을 4주 간격	이 약과 시스플라틴 및 젬시타빈의 병용 요법은 최대 6주기까지 투여한다. 최대 6주기 병용 요법 이후, 이 약을 단독 요법으로 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전 또는 최초 투약일로부터 최대 2년까지 투여 가능하다.

		간세포암	이 약 1mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입한 후 이필리무맙 3mg/kg을 같은 날에 30분에 걸쳐 3주 간격으로 정맥 점적 주입. 이 후, 단독 요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	이필리무맙과 최대 4회의 병용 요법 최대 4회의 병용 요법 이후 이 약의 단독 요법은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 또는 최대 2년 동안 투여 가능하다.
		위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 3주 간격 또는 - 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 2주 간격	이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
		식도 편평세포암	플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 다음을 병용 투여 - 이 약 240mg을 2주 간격 (30분간 정맥 점적 주입) 또는 - 이 약 480mg을 4주 간격 (30분간 정맥 점적 주입)	이 약을 질환이 진행되거나, 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다. 화학요법은 질환이 진행되거나, 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.
			이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분간 정맥 점적 주입)과 다음을 병용 투여 - 이 약 3mg/kg을 2주 간격 또는 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분간 정맥 점적 주입)	이필리무맙과의 병용 요법으로서 이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
		MSI-H 또는 dMMR 있는 전이성 직결장암	다음을 병용 투여 - 이 약 3mg/kg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 같은날 이필리무맙 1mg/kg을 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 4회의 병용 요법 후, 이 약의 단독 요법 - 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는	이필리무맙과 4회의 병용 요법 4회의 병용 요법 이후 이 약의단독 요법은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.

	- 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 - 이 약 480mg을 4주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입)	

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

용량 조절

이 약의 용량 조절에 대한 권장 지침을 표 3에 제시하였다. 이 약과 이필리무맙의 병용 요법에서 이 약을 보류할 경우 이필리무맙도 함께 보류하여야 한다. 용량 조절에 대한 권장 지침을 확인하기 위해 이필리무맙의 처방 정보를 숙지한다.

카보잔티닙의 권장용량 정보는 카보잔티닙의 허가사항을 참고한다.

갑상선 저하증 또는 갑상선 항진증이 발생하더라도 용량 조절이 권장되지는 않는다.

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

표 3. 이 약의 용량 조절 권장 지침

이상 반응	중증도	용량 조절
결장염 (이 약과 이필리무맙을 병용 투여한 환자에서 발생한 결장염에 대한 정보는 표 4를 참조)	2등급 또는 3등급 설사 또는 결장염	투여 보류[a]
	3등급 설사 또는 결장염	단독 요법시 투여 보류[a] 이필리무맙과 병용 요법시 영구 중단
	4등급 설사 또는 결장염	영구 중단
폐염증	2등급의 폐염증	투여 보류[a]
	3등급 또는 4등급의 폐염증	영구 중단
간염 (이 약과 카보잔티닙 또는 이필리무맙을 병용 투여한 신세포암 환자에서의 간 효소 상승은 표 4 아래의 권장 지침을 참조)	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치보다 3배를 초과하고 5배 이하인 경우 또는 총 빌리루빈이 정상 상한치보다 1.5배를 초과하고 3배 이하인 경우	투여 보류[a]
	AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우	영구 중단
뇌하수체염	2등급 또는 3등급의 뇌하수체염	투여 보류[a]
	4등급의 뇌하수체염	영구 중단
부신 부전	2등급 부신 부전	투여 보류[a]
	3등급 또는 4등급 부신 부전	영구 중단

제1형 당뇨	3등급의 고혈당증	투여 보류[a]
	4등급의 고혈당증	영구 중단
신염 및 신 기능 장애	혈청 크레아티닌이 정상 상한치의 1.5배를 초과하고 6배 이하인 경우	투여 보류[a]
	혈청 크레아티닌이 정상 상한치의 6배를 초과하는 경우	영구 중단
피부	3등급 발진 또는 의심된 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성 표피 괴사 용해	투여 보류[a]
	4등급 발진 또는 확진된 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성 표피 괴사 용해	영구 중단
뇌염	중등증 또는 중증의 신경학적 징후 또는 증상의 새로운 발현	투여 보류[a]
	면역 매개 뇌염	영구 중단
기타	기타 3등급 이상 사례	
	- 처음 발생한 경우	투여 보류[a]
	- 동일한 3등급 이상 사례가 재발한 경우	영구 중단
	생명을 위협하거나 4등급의 이상 사례	영구 중단
	2,3,4등급 심근염	영구 중단
	12주 이상 프레드니손 또는 등가량으로 1일 10mg 이상 투여가 필요한 경우	영구 중단
	2등급 또는 3등급 이상 사례가 12주 이상 지속되는 경우	영구 중단

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a]이상 사례가 0~1등급으로 회복된 환자는 이 약의 투여를 재개할 수 있다.

표 4. 이 약과 병용 투여받은 환자에서 발생한 이상 반응에 따른 권장 용량 조절

병용 요법	이상 반응	중증도	용량 조절
이 약과 이필리무맙과의 병용 요법	결장염	2등급	투여 보류[a]
		3등급 또는 4등급	영구 중단
	간에 종양 침범이 없는 간염 또는 간에 종양 침범 (간세포암 외)이 있는 간염	AST 또는 ALT 수치가 정상 상한치의 3배를 초과하고 5배 이하로 증가한 경우 또는 총 빌리루빈 수치가 정상 상한치의 1.5배 이상 3배 이하로 증가한 경우	투여 보류[a]
		AST 또는 ALT 수치가 정상 상한치의 5배를 초과하거나 총 빌리루빈 수치가 정상 상한치보다 3배를 초과하는 경우	영구 중단
	간[b]에 종양 침범(간세포암)이 있는	AST 또는 ALT의 기준선이 정상 상한치의 1배	투여 보류[a]

			간염	초과에서 3배 이하였고, 이후 정상 상한치의 5배 초과에서 10배 이하로 증가한 경우 또는 AST 또는 ALT의 기준선이 정상 상한치의 3배 초과에서 5배 이하였고, 이후 정상 상한치의 8배 초과에서 10배 이하로 증가한 경우	
				AST 또는 ALT 수치가 정상 상한치의 10배를 초과하거나 총 빌리루빈 수치가 정상 상한치보다 3배를 초과하는 경우	영구 중단
		이 약과 카보잔티닙과의 병용 요법	간 효소 상승	ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 3배를 초과하지만 10배 이내로 증가한 경우 동시에 총 빌리루빈 수치가 정상 상한치의 2배 미만인 경우	이상 반응이 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약과 카보잔티닙 둘다 투여 보류[c]
				ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 10배를 초과한 경우 또는 ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 3배를 초과하면서 총 빌리루빈 수치가 정상 상한치의 2배 이상인 경우	이 약과 카보잔티닙 둘다 영구 중단[c]
		[a]코르티코스테로이드 감량 후 완전 또는 부분적으로 회복된 환자 (0~1등급)에서는 투여를 재개한다. 마지막 투여 후 12주 이내에 완전 또는 부분 회복이 없거나, 스테로이드 치료 시작 후 12주 이내에 프레드니손을 1일 10mg 이하(또는 이에 상응하는 용량)로 줄이지 못하는 경우 영구적으로 중단한다. [b]기준선에서 AST와 ALT가 정상 상한치 이하인 경우, 간에 종양 침범이 없는 간염에 대한 권장 사항에 따라 이 약과 이필리무맙 병용 투여를 중단하거나 영구적으로 중단한다. [c]이 약과 카보잔티닙과 병용 투여 시 투여 보류되거나 중단될 경우, 간 이상 반응에 대해 코르티코스테로이드 치료를 고려한다. [d]회복 후, 이 약과 카보잔티닙 중 하나 또는 두 치료제로 다시 투여를 고려할 수 있다. 카보잔티닙 단독 또는 이 약과의 병용 요법을 다시 투여할 경우, 카보잔티닙의 처방 정보를 참조한다.			
변경 허가 사항	**변경허가일자**	2026.08.03.			
	효능·효과	붙임 참조			
	용법·용량	붙임 참조			

	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		[최초 허가] 미국(FDA) : 2014.12.22. 유럽(EMA) : 2015.05.19. [신청 적응증 추가] 미국(FDA) : 2024.10.03., 유럽(EMA) : 2025.05.16.		
허가부서		바이오의약품허가과	허가담당자	방재석 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장
심사부서		(안유) 유전자재조합의약품과 (RMP) 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 안지원 주무관, (전설희 연구관,) 권오석 연구관, 이소영 연구관, 김호정 과장 (RMP) 안새롬 심사원, 천세경 사무관, 최찬웅 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서		해당없음	GMP 담당자	해당없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

흑색종

1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자 치료의 단독요법 또는 이필리무맙과의 병용요법
2. 완전 절제술을 받은 림프절을 침범하거나 전이성인 흑색종 환자에서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독요법

비소세포폐암

1. 절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암 환자에서 백금 기반 화학요법과의 병용 투여로 수술 전 보조요법(neoadjuvant)
2. EGFR 변이 또는 ALK 재배열이 없는 절제 가능한(종양 크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암 성인 환자의 치료로서 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 으로 백금 기반 화학요법과의 병용요법 및 이어서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독요법
3. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암 환자의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법
4. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암 환자의 1차 치료로서 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 2주기와의 병용요법
5. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암 환자의 1차 치료로서 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법
6. 이전 백금 기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료로 단독요법

악성 흉막 중피종

수술이 불가능한 악성 흉막 중피종 성인 환자에서 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법

신세포암

1. 이전 치료 경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 환자의 치료로 이필리무맙과의 병용요법
2. 진행성 신세포암 환자의 1차 치료로서 카보잔티닙과의 병용요법
3. 이전 치료에 실패한 진행성 신세포암 환자의 치료로 단독요법

전형적 호지킨 림프종

자가조혈모세포이식(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) 전 또는 후에 브렌툭시맙 베

도틴의 투여에도 재발하거나 진행된 전형적 호지킨 림프종 환자의 치료

두경부 편평세포암

이전 백금 기반 화학요법 치료 중 또는 후에 진행된 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암 환자의 치료

요로상피세포암

1. 절제 불가능한 또는 전이성 요로상피세포암 환자의 1차 치료로서 시스플라틴 및 젬시타빈과의 병용요법
2. 국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자로서 다음 중 하나에 해당하는 경우

·백금 기반 화학요법 투여 중 또는 후에 질병 진행

·백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병 진행

3. 근치 절제 후 재발 위험이 높은 근육 침습성 방광암(MIBC) 환자에서 수술 후 보조요법 (adjuvant)

간세포암

절제 불가능한 또는 전이성 간세포암 환자의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법

위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암

1. 진행성 또는 전이성 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암 환자의 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법
2. 이전 두 가지 이상의 항암화학요법 후에도 재발하거나 진행된 위선암 또는 위식도 접합부 선암 환자의 치료

식도암

1. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암(ESCC) 환자의 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법
2. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암(ESCC) 환자의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법
3. 이전 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 치료를 지속할 수 없거나 투여 이후에 재발 또는 진행된 수술이 불가능한 식도 편평세포암 환자의 치료
4. 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 화학방사선요법(CRT)을 받고 완전 절제술을 시행 후 잔류 병리학적 질환을 동반한 식도암 또는 위 식도 접합부 암 환자의 수술 후 보조요법(adjuvant)

고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR) 전이성 직결장암

절제 불가능하거나 전이성 직결장암 중 고빈도 현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(mismatch repair deficient, dMMR)이 있는 성인 환자에서 이필리무맙과의 병용요법

○ 용법·용량

환자 선별

이 약을 다음 환자에 투여 시 PD-L1 발현은 식품의약품안전처에서 이 약의 사용에 적합하게 허가받은 동반진단 의료기기를 사용하여 평가한다.

・이 약과 이필리무맙과 병용요법으로 전이성 비소세포폐암

・이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암 1차 치료

・이 약과 이필리무맙과 병용요법으로 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암 1차 치료

이 약을 다음의 환자에게 투여하고자 하는 경우, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient) 종양 상태인 경우에만 투여한다 [13.1) 임상시험 정보 항 참고].

・절제 불가능하거나 전이성인 직결장암

권장용량

단독요법으로서 이 약의 권장용량은 표 1과 같다.

표 1. 이 약의 단독요법 권장 투여 용량

적응증	이 약의 권장용량	투여 기간
수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 3mg/kg을 2주 간격 또는 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암		
진행성 신세포암		
전형적 호지킨 림프종		
두경부 편평세포암		
국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암		
위선암 또는 위식도 접합부 선암		
흑색종의 수술 후 보조요법	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 3mg/kg을 2주 간격 또는 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 1년까지 투여 가능하다.
근육 침습성 방광암(MIBC) 수술 후 보조요법	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	
식도암 또는 위 식도 접합부암 수술 후 보조요법	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 1년 동안 투여한다.
식도 편평세포암	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

이필리무맙 또는 다른 약제와의 병용요법으로서 이 약의 권장용량은 표 2와 같다. 이 약과 병용요법으로 투여되는 약제 각각의 처방 정보 및 허가사항을 잘 숙지한다.

표 2. 다른 약제와 병용요법 시 권장 투여 용량

적응증	이 약의 권장용량	투여 기간
수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종	이 약 1mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입한 후 이필리무맙 3mg/kg을 같은 날에 30분에 걸쳐 3주 간격으로 정맥 점적 주입. 이 후, 단독요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 3mg/kg을 2주 간격 또는 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	이필리무맙은 4회 투여한다. 4회의 이필리무맙 병용요법 투여 완료 이후 단독요법으로 이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암의 수술 전 보조요법(neoadjuvant)	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 같은 날 백금 기반 화학요법 3주 간격	백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 3주기 투여한다.
EGFR 변이 또는 ALK 재배열이 없는 절제 가능한(종양 크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 및 수술 후 보조요법(adjuvant)	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 수술 전 보조요법으로 병용 투여: 이 약 360mg을 3주 간격 및 같은 날 백금 기반 화학요법 3주 간격 - 수술 후 보조요법으로 단독 투여: 이 약 480mg을 4주 간격	수술 전 보조요법은 화학요법과 병용요법으로 최대 4주기까지, 또는 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다. 이후 이 약의 수술 후 보조요법은 단독요법으로 최대 13주기(약 1년)까지 또는 질환이 재발이나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.
PD-L1을 발현하는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암	다음을 병용 투여 - 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입)	이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
전이성 또는 재발성 비소세포폐암	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 조직학적 기반의 백금 기반 화학요법을	조직학적 기반의 백금 기반 화학요법은 2주기 투여한다. 이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하

	3주 간격	다.
전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 카보플라틴, 파클리탁셀 및 베바시주맙을 3주 간격	카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과 이 약의 병용요법은 최대 6주기까지 투여한다. 이 후 이 약과 베바시주맙의 병용요법은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.
악성 흉막 중피종	다음을 병용 투여 - 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입)	이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
진행성 신세포암	다음을 병용 투여 이 약 3mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입한 후 이필리무맙 1mg/kg을 같은 날에 30분에 걸쳐 3주 간격으로 4회 정맥 점적 주입. 이후, 단독요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 3mg/kg을 2주 간격 또는 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	이필리무맙은 4회 투여한다. 4회의 이필리무맙 병용요법 투여 완료 이후 단독요법으로 이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다. 병용요법 이후 이 약의 첫 단독요법은 이 약과 이필리무맙의 병용요법 마지막 투여일로부터 3주 후에 시작한다.
	다음을 병용 투여 - 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 이 약 480mg을 4주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 카보잔티닙 1일 1회 40mg (공복에 복용)	이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다. 카보잔티닙은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.
절제 불가능한 또는 전이성 요로상피세포암의 1차 치료	다음을 병용 투여 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 같은 날 시스플라틴과 젬시타빈을 3주 간격으로 투여. 이후, 단독요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 이 약 240mg을 2주 간격 또는	이 약과 시스플라틴 및 젬시타빈의 병용요법은 최대 6주기까지 투여한다. 최대 6주기 병용요법 이후, 이 약을 단독요법으로 질환이 진행되거

	- 이 약 480mg을 4주 간격	나 허용 불가능한 독성 발생 전 또는 최초 투약일로부터 최대 2년까지 투여 가능하다.
MSI-H 또는 dMMR 있는 전이성 직결장암	다음을 병용 투여 - 이 약 240mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 같은날 이필리무맙 1mg/kg을 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 4회의 병용요법 후, 이 약의 단독요법으로 30분 간 정맥 점적 주입 - 이 약 240mg을 2주 간격 또는 - 이 약 480mg을 4주 간격	이필리무맙과 최대 4회의 병용요법 최대 4회의 병용요법 이후 이 약의 단독요법은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 또는 최대 2년 동안 투여 가능하다.
간세포암	이 약 1mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입한 후 이필리무맙 3mg/kg을 같은 날에 30분에 걸쳐 3주 간격으로 정맥 점적 주입. 이 후, 단독요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	이필리무맙과 최대 4회의 병용요법 최대 4회의 병용요법 이후 이 약의 단독요법은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 또는 최대 2년 동안 투여 가능하다.
위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암	다음을 병용 투여 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 3주 간격 또는 - 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 2주 간격	이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
식도 편평세포암	플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 다음을 병용 투여 - 이 약 240mg을 2주 간격	이 약을 질환이 진행되거나, 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.

	(30분간 정맥 점적 주입) 또는 - 이 약 480mg을 4주 간격 (30분간 정맥 점적 주입)	
		화학요법은 질환이 진행되거나, 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.
	이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분간 정맥 점적 주입)과 다음을 병용 투여 - 이 약 3mg/kg을 2주 간격 또는 - 이 약 360mg을 3주 간격 (30분간 정맥 점적 주입)	이필리무맙과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.

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

용량 조절

이 약의 용량 조절에 대한 권장 지침을 표 3에 제시하였다. 이 약과 이필리무맙의 병용요법에서 이 약을 보류할 경우 이필리무맙도 함께 보류하여야 한다. 용량 조절에 대한 권장 지침을 확인하기 위해 이필리무맙의 처방 정보를 숙지한다.

카보잔티닙의 권장용량 정보는 카보잔티닙의 허가사항을 참고한다.

갑상선 저하증 또는 갑상선 항진증이 발생하더라도 용량 조절이 권장되지는 않는다.

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

표 3. 이 약의 용량 조절 권장 지침

이상 반응	중증도	용량 조절
면역 매개 이상 사례 (4. 일반적 주의 참조)		
폐염증	2등급	투여 보류[a]
	3등급 또는 4등급	영구 중단
결장염 (이 약과 이필리무맙을 병용 투여한 환자에서 발생한 결장염에 대한 정보는 표 4를 참조)	2등급 또는 3등급	투여 보류[a]
	4등급	영구 중단
간염 (이 약과 카보잔티닙 또는 이필리무맙을 병용 투여한 신세포암 환자에서의 간 효소 상승은 표 4	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치보다 3배를 초과하고 5배 이하인 경우 또는 총 빌리루빈이 정상 상한치보다 1.5배를 초과하고 3배 이하인 경우	투여 보류[a]
	AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배를 초과하거나 총	영구 중단

아래의 권장 지침을 참조)	빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우	
뇌하수체염	2등급 또는 3등급	투여 보류[a]
	4등급	영구 중단
부신 부전	2등급	투여 보류[a]
	3등급 또는 4등급	영구 중단
제1형 당뇨	3등급의 고혈당증	투여 보류[a]
	4등급의 고혈당증	영구 중단
신염 및 신 기능 장애	혈청 크레아티닌이 정상 상한치의 1.5배를 초과하고 6배 이하인 경우	투여 보류[a]
	혈청 크레아티닌이 정상 상한치의 6배를 초과하는 경우	영구 중단
피부	3등급 발진 또는 의심된 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성 표피 괴사 용해	투여 보류[a]
	4등급 발진 또는 확진된 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성 표피 괴사 용해	영구 중단
뇌염	중등증 또는 중증의 신경학적 징후 또는 증상의 새로운 발현	투여 보류[a]
	면역 매개 뇌염	영구 중단
기타	기타 3등급 이상 사례	
	- 처음 발생한 경우	투여 보류[a]
	- 동일한 3등급 이상 사례가 재발한 경우	영구 중단
	생명을 위협하거나 4등급의 이상 사례	영구 중단
	2,3,4등급 심근염	영구 중단
	12주 이상 프레드니손 또는 등가량으로 1일 10mg 이상 투여가 필요한 경우	영구 중단
	2등급 또는 3등급 이상 사례가 12주 이상 지속되는 경우	영구 중단

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.
[a]이상 사례가 0~1등급으로 회복된 환자는 이 약의 투여를 재개할 수 있다.

표 4. 이 약과 병용 투여받은 환자에서 발생한 이상 반응에 따른 권장 용량 조절

병용요법	이상 반응	중증도	용량 조절
이 약과 이필리무맙과의 병용요법	결장염	2등급	투여 보류[a]
		3등급 또는 4등급	영구 중단
	간에 종양 침범이 없는 간염 또는 간에 종양 침범 (간세포암 외)이 있는 간염	AST 또는 ALT 수치가 정상 상한치의 3배를 초과하고 5배 이하로 증가한 경우 또는 총 빌리루빈 수치가 정상 상한치의 1.5배 이상 3배 이하로 증가한 경우	투여 보류[a]
		AST 또는 ALT 수치가 정상 상한치의 5배를 초과하거나 총 빌리루빈 수치가 정상 상한치보다 3배를 초과하는 경	영구 중단

병용요법	이상 반응	중증도	용량 조절
		우	
	간[b]에 종양 침범 (간세포암)이 있는 간염	AST 또는 ALT의 기준선이 정상 상한치의 1배 초과에서 3배 이하였고, 이후 정상 상한치의 5배 초과에서 10배 이하로 증가한 경우 또는 AST 또는 ALT의 기준선이 정상 상한치의 3배 초과에서 5배 이하였고, 이후 정상 상한치의 8배 초과에서 10배 이하로 증가한 경우	투여 보류[a]
		AST 또는 ALT 수치가 정상 상한치의 10배를 초과하거나 총 빌리루빈 수치가 정상 상한치보다 3배를 초과하는 경우	영구 중단
이 약과 카보잔티닙과의 병용요법	간 효소 상승	ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 3배를 초과하지만 10배 이내로 증가한 경우 동시에 총 빌리루빈 수치가 정상 상한치의 2배 미만인 경우	이상 반응이 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약과 카보잔티닙 둘다 투여 보류[c]
		ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 10배를 초과한 경우 또는 ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 3배를 초과하면서 총 빌리루빈 수치가 정상 상한치의 2배 이상인 경우	이 약과 카보잔티닙 둘다 영구 중단[c]

[a] 코르티코스테로이드 감량 후 완전 또는 부분적으로 회복된 환자 (0~1등급)에서는 투여를 재개한다. 마지막 투여 후 12주 이내에 완전 또는 부분 회복이 없거나, 스테로이드 치료 시작 후 12주 이내에 프레드니손을 1일 10mg 이하(또는 이에 상응하는 용량)로 줄이지 못하는 경우 영구적으로 중단한다.
[b] 기준선에서 AST와 ALT가 정상 상한치 이하인 경우, 간에 종양 침범이 없는 간염에 대한 권장 사항에 따라 이 약과 이필리무맙 병용 투여를 중단하거나 영구적으로 중단한다.
[c] 이 약과 카보잔티닙과 병용 투여 시 투여 보류되거나 중단될 경우, 간 이상 반응에 대해 코르티코스테로이드 치료를 고려한다.
[d] 회복 후, 이 약과 카보잔티닙 중 하나 또는 두 치료제로 다시 투여를 고려할 수 있다. 카보잔티닙 단독 또는 이 약과의 병용요법을 다시 투여할 경우, 카보잔티닙의 처방 정보를 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 성분에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

자가 면역 질환이 있거나 만성적 또는 재발성 자가 면역 질환의 기왕력이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상 사례

<흑색종>

수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종

이전 치료 경험이 있는 전이성 흑색종

[임상시험 CHECKMATE-037]

임상시험 CHECKMATE-037은 수술 불가능하거나 전이성 흑색종인 환자 370명에게 2주마다 이 약 3mg/kg을 투여(268명)하거나 연구자가 선택한 화학요법으로서 3주마다 다카르바진 1000mg/㎡ 또는 3주마다 카보플라틴 AUC 6과 파클리탁셀 175mg/㎡의 병용요법을 투여(102명)한, 무작위, 공개 시험이다. 노출 기간의 중간값은 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 약을 투여 받았고 3%의 환자가 1년 이상 이 약을 투여받았다.

임상시험 CHECKMATE-037에서 환자들은 이필리무맙 치료 후, BRAF V600E 변이 양성인 경우는 BRAF 억제제와 이필리무맙 치료 후 질병 진행의 기록이 있었다.

임상시험 CHECKMATE-037에서 9%의 환자가 이상 사례로 이 약의 투여를 중단하였다. 이 약을 투여받은 환자의 26%가 이상 사례로 약물 투여 일정을 지연하였다. 이 약을 투여받은 환자의 41%에서 중대한 이상 사례가 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 42%에서 3등급 및 4등급 이상 사례가 발생했다. 이 약을 투여받은 환자의 2% 내지 5% 미만에서 가장 자주 보고된 3 및 4등급의 이상 사례는 복통, 저나트륨 혈증, AST 증가 및 리파아제 증가였다.

표 1에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상 사례를 요약하였다. 가장 흔한 이상 사례(최소 20% 이상의 환자에서 보고)는 발진이었다.

표 1. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상 사례 및 화학요법 투여군보다 높은 발생률을 보인 이상 사례[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)] (임상시험 CHECKMATE-037)

이상 사례	이 약(268명)		화학요법(102명)	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
피부 및 피하 조직 장애				
발진[a]	21	0.4	7	0
소양증	19	0	3.9	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침	17	0	6	0
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염[b]	11	0	2.0	0

전신 장애 및 투여 부위 병태				
말초 종창	10	0	5	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 발진은 반상 구진 발진, 홍반성 발진, 소양성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 농포성 발진, 소수포성 발진 및 여드름양 피부염을 포함하는 복합 용어이다.

[b] 상기도 감염은 비염, 인두염 및 비인두염을 포함하는 복합 용어이다.

임상시험 CHECKMATE-037에서 이 약을 투여받은 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상 사례는 아래와 같았다.

심장 장애 : 심실성 부정맥
눈 장애 : 홍채 섬모체염
전신 장애 및 투여 부위 병태 : 주입 관련 반응
임상검사 : 아밀라아제 증가, 리파아제 증가
신경계 장애 : 어지러움, 말초 및 감각 신경병증
피부 및 피하 조직 장애 : 탈락 피부염, 다형성 홍반, 백반, 건선

표 2. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상과 화학요법 투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)] (임상시험 CHECKMATE-037)

임상검사치 이상	이 약		화학요법	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
AST 증가	28	2.4	12	1.0
알칼리 인산 분해 효소 증가	22	2.4	13	1.1
저나트륨 혈증	25	5	18	1.1
ALT 증가	16	1.6	5	0
고칼륨 혈증	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 치료 경험이 없는 전이성 흑색종

[임상시험 CHECKMATE-066]

임상시험 CHECKMATE-066은 이전에 치료받은 적이 없는 411명의 BRAF V600 야생형의 수술 불가능하거나 전이성 흑색종을 가지고 있는 환자에 매 2주마다 이 약 3mg/kg(206명)을 투여하거나 다카르바진 1000mg/m^2을 매 3주마다 투여(205명)한 무작위, 이중 눈가림, 활성 대조약 시험이다. 이 약 투여군의 노출 기간의 중간값은 6.5개월(범위: 1일-16.6개월)이었다. 이 시험에서 47%의 환

자가 6개월 이상, 12%의 환자가 1년 이상 이 약을 투여받았다.

이 약의 영구 중단으로 이어진 이상 사례는 7%였고, 일시적 투여중단은 26%였다. 한 종류의 이상 사례 만으로 투여를 중단한 경우는 없었다. 중대한 이상 사례는 이 약을 투여받은 환자의 36%에서 발생하였다. 3등급과 4등급 이상 사례는 이 약을 투여받은 환자의 41%에서 발생하였다. 가장 흔한 3등급과 4등급의 이상 사례는 감마-글루타밀트랜스퍼라제(γ-GT) 증가(3.9%)와 설사(3.4%)로 이 약을 투여받은 환자군의 최소 2%에서 보고되었다.

표 3에 이 약을 투여받고 적어도 10% 이상 발생한 이상 사례를 요약하였다. 가장 흔한 이상 사례(다카르바진군보다 발생률이 높고 적어도 20%이상 보고된)는 피로, 근골격 통증, 발진 및 소양증이었다.

표 3. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상 사례 및 다카르바진 투여군보다 높은 발생률을 보인 이상 사례[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)] (임상시험 CHECKMATE-066)

이상 사례	이 약(206명)		다카르바진(205명)	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로	49	1.9	39	3.4
부종[a]	12	1.5	4.9	0
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[b]	32	2.9	25	2.4
피부 및 피하 조직 장애				
발진[c]	28	1.5	12	0
소양증	23	0.5	12	0
홍반	10	0	2.9	0
백반증	11	0	0.5	0
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염[d]	17	0	6	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 안와 주위 부종, 안면 부종, 전신 부종, 중력성 부종, 국소 부종, 말초 부종, 폐의 부종과 림프 부종을 포함한다.

[b] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증, 턱 통증, 척추 통증을 포함한다.

[c] 반상 구진 발진, 홍반성 발진, 소양성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 농포성 발진, 소수포성 발진, 피부염, 알레르기성 피부염, 탈락 피부염, 여드름양 피부염, 약물 발진, 피부 반응을 포함한다.

[d] 비염, 바이러스 비염, 인두염 및 비인두염을 포함한다.

임상시험 CHECKMATE-066에서 이 약을 투여받은 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상 사례는 아래와 같았다.

신경계 장애: 말초 신경 병증

표 4. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상과 다카르바진 투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상 [군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)] (임상시험 CHECKMATE-066)

임상검사치 이상	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
알칼리 인산 분해 효소 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)

[임상시험 CHECKMATE-067]

이 약의 안전성은 이필리무맙과의 병용요법 또는 단독요법 시의 무작위 배정(1:1:1), 이중 눈가림이 적용된 임상시험 CHECKMATE-067에서 이전에 치료 경험이 없는 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자 937명을 대상으로 평가되었다. 임상시험에서는 자가 면역 질환이 있거나 시험약 투여일 14일 이내에 코르티코스테로이드(10mg/일 프레드니손 등가량 초과) 또는 다른 면역억제제로 전신 치료가 필요한 상태의 환자, B형 간염/C형 간염 양성이거나 HIV 이력이 있는 환자들은 제외되었다.

무작위 배정된 환자들은 다음과 같이 투여받았다.

- 이 약 1mg/kg을 60분간 투여한 후 이필리무맙 3mg/kg을 3주 간격으로 4회 정맥투여한 후, 이 약 3mg/kg을 단독요법으로 60분간 2주 간격으로 정맥투여(이 약과 이필리무맙 병용 투여군, 313명), 또는
- 이 약 3mg/kg을 60분 간 2주 간격으로 정맥투여(이 약 투여군, 313명), 또는
- 이필리무맙 3mg/kg을 3주 간격으로 최대 4회까지 정맥투여(이필리무맙 투여군, 311명)

이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서 이 약에 노출 기간의 중간값은 2.8개월(범위: 1일-36.4개월), 이 약 단독 투여군에서 6.6개월(범위: 1일-36.0개월)이었다. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서 이 약에 6개월 이상 노출된 환자는 39%, 1년 초과로 노출된 환자는 30%였다. 이 약 단독 투여군에서 53%는 6개월 이상, 40%는 1년 초과로 노출되었다.

중대한 이상 사례(74% 및 44%), 영구 중단으로 이어진 이상 사례(47% 및 18%), 또는 투여 지연(58% 및 36%), 3등급 또는 4등급의 이상 사례(72% 및 51%)는 이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서 이 약 단독 투여군보다 자주 발생하였다.

이 약과 이필리무맙 병용 투여군과 이 약 단독 투여군에서 가장 흔한(≥10%) 중대한 이상 사례는 각각 설사(13% 및 2.2%), 결장염(10% 및 1.9%) 및 발열(10% 및 1.0%) 이었다. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군과 이 약 단독 투여군에서 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 이상 사례는 각각 결장염(10% 및 0.6%), 설사(8% 및 2.2%), ALT 증가(4.8% 및 1.0%), AST 증가(4.5% 및 0.6%), 폐렴(1.9% 및 0.3%) 이었다.

이 약과 이필리무맙 병용 투여군의 가장 흔한(≥20 %) 이상 사례는 피로, 설사, 발진, 오심, 발열, 소양증, 근골격 통증, 구토, 식욕 감소, 기침, 두통, 호흡 곤란, 상기도 감염, 관절통, 아미노 전이효소 증가였다. 이 약 단독 투여군의 가장 흔한(≥20 %) 이상 사례는 피로, 발진, 근골격 통증, 설사, 오심, 기침, 소양증, 상기도 감염, 식욕 감소, 두통, 변비, 관절통, 구토였다.

표 5과 표 6에 임상시험 CHECKMATE-067에서 이 약을 투여한 환자에서 발생한 이상 사례 및 임상검사치 이상을 각각 요약하였다.

표 5. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군 또는 이 약 단독 투여군에서 환자의 10% 이상 발생한 이상 사례 및 이필리무맙 단독 투여군보다 높은 발생률을 보인 이상 사례 [군간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)] (임상시험 CHECKMATE-067)

이상 사례	이 약과 이필리무맙 병용 (313명)		이 약(313명)		이필리무맙 (311명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
전신 장애 및 투여 부위 병태						
피로[a]	62	7	59	1.6	51	4.2
발열	40	1.6	16	0	18	0.6
각종 위장관 장애						
설사	54	11	36	5	47	7
오심	44	3.8	30	0.6	31	1.9
구토	31	3.8	20	1.0	17	1.6
피부 및 피하 조직 장애						
발진[b]	53	6	40	1.9	42	3.5
백반증	9	0	10	0.3	5	0
근골격 및 결합 조직 장애						
근골격 통증[c]	32	2.6	42	3.8	36	1.9
관절통	21	0.3	21	1.0	16	0.3
대사 및 영양 장애						
식욕 감소	29	1.9	22	0	24	1.3
호흡기, 흉곽 및 종격 장애						
기침/습성 기침	27	0.3	28	0.6	22	0
호흡 곤란/노작성 호흡 곤란	24	2.9	18	1.3	17	0.6
감염 및 기생충 감염						
상기도 감염[d]	23	0	22	0.3	17	0
각종 내분비 장애						
갑상선 저하증	19	0.6	11	0	5	0
갑상선 항진증	11	1.3	6	0	1	0

검사 이상						
체중 감소	12	0	7	0	7	0.3
각종 혈관 장애						
고혈압[e]	7	2.2	11	5	9	2.3

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 무력증 및 피로를 포함한다.
[b] 농포성 발진, 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피 피부염, 수포성 피부염, 탈락 피부염, 건선양 피부염, 약물 발진, 탈락성 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 홍역양 발진, 구진 발진, 구진 비늘 발진, 소양성 발진을 포함한다.
[c] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증, 척추 통증을 포함한다.
[d] 상기도 감염, 비인두염, 인두염과 비염을 포함한다.
[e] 고혈압과 혈압 증가를 포함한다.

이 약과 이필리무맙 병용 투여군 또는 이 약을 단독 투여한 환자의 10% 미만에서 발생한 임상적으로 중요한 이상 반응은 아래와 같았다.

각종 위장관 장애 : 구내염, 장 천공
피부 및 피하 조직 장애 : 백반증
근골격 및 결합 조직 장애 : 근병증, 쇼그렌 증후군, 척추 관절 병증, 근육염(다발 근육염을 포함한다)
신경계 장애 : 신경염, 종아리 신경 마비

표 6. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군 또는 이 약 단독 투여군에서 20% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상과 이필리무맙 단독 투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상 [군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)] (임상시험 CHECKMATE-067)

임상검사치 이상	이 약과 이필리무맙 병용		이 약		이필리무맙	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급 (%)	3-4 등급(%)
혈액 화학 검사						
ALT 증가	55	16	25	3.0	29	2.7
고혈당증	53	5.3	46	7	26	0
AST 증가	52	13	29	3.7	29	1.7
저나트륨 혈증	45	10	22	3.3	26	7
리파아제 증가	43	22	32	12	24	7
알칼리 인산 분해 효소 증가	41	6	27	2.0	23	2.0
저칼슘 혈증	31	1.1	15	0.7	20	0.7
아밀라아제 증가	27	10	19	2.7	15	1.6
크레아티닌 증가	26	2.7	19	0.7	17	1.3
혈액학 시험						
빈혈	52	2.7	41	2.6	41	6
림프구 감소증	39	5	41	4.9	29	4.0

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군(범위: 75-297명의 환자); 이 약의 투여군(범위: 81-306명의 환자); 이필리무맙 투여군(범위: 61-301명의 환자).

흑색종의 수술 후 보조요법

[임상시험 CHECKMATE-238]

흑색종의 수술 후 보조요법으로서 이 약의 안전성은 완전 절제술을 받은 ⅢB/C기 또는 Ⅳ기 흑색종 환자 905명을 대상으로 한 1:1 무작위 배정, 이중 눈가림 임상시험 CHECKMATE-238에서 평가되었다. 환자는 이 약 3mg/kg을 2주 간격으로 정맥 투여 받거나(452명), 이필리무맙 10mg/kg을 3주 간격으로 4회 정맥 투여받은 후 24주차를 시작으로 12주 간격으로(453명) 최대 1년까지 투여받았다.

노출 기간의 중간값은 이 약 투여군에서 11.5개월이었고, 이필리무맙 투여군에서 2.7개월이었다. 아직 진행 중인 이 임상시험에서, 74%의 환자가 이 약을 6개월 초과로 투여받았다.

이 약 투여 환자의 9% 및 이필리무맙 투여 환자의 42%가 이상 사례로 인해 약의 투여를 중단하였다. 이 약 투여 환자 중 28%가 이상 사례로 1회 이상 투여를 생략하였다. 3-4등급의 이상 사례는 이 약을 투여받은 환자 중 25%에서 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 2% 이상에서 가장 빈번하게 발생한 3-4등급의 이상 사례는 설사와 리파아제 및 아밀라아제 증가였다. 이 약 투여 환자의 18%에서 중대한 이상 사례가 발생하였다.

이 약 투여군의 가장 흔한 이상 사례(최소 20%에서 보고됨)는 피로, 설사, 발진, 근골격 통증, 소양증, 두통, 오심, 상기도 감염과 복통이었다. 가장 흔한 면역 매개 이상 사례는 발진(16%), 설사/결장염(6%), 그리고 간염(3%)이었다.

표 7에 임상시험 CHECKMATE-238에서 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상 사례를 요약하였다.

표 7. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상 사례 (임상시험 CHECKMATE-238)

이상 사례	이 약(452명)		이필리무맙(453명)	
	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[a]	57	0.9	55	2.4
각종 위장관 장애				
설사	37	2.4	55	11
오심	23	0.2	28	0
복통[b]	21	0.2	23	0.9
변비	10	0	9	0
피부 및 피하 조직 장애				
발진[c]	35	1.1	47	5.3
소양증	28	0	37	1.1
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[d]	32	0.4	27	0.4
관절통	19	0.4	13	0.4

각종 신경계 장애				
두통	23	0.4	31	2.0
어지러움[e]	11	0	8	0
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염[f]	22	0	15	0.2
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침/습성 기침	19	0	19	0
호흡 곤란/노작성 호흡 곤란	10	0.4	10	0.2
각종 내분비 장애				
갑상선 저하증[g]	12	0.2	7.5	0.4

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 무력증을 포함한다.

[b] 복부 불편감, 하복부 통증, 상복부 통증 그리고 복부 압통을 포함한다.

[c] 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 또는 탈락 피부염, 전신 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 반상 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 소수포성 발진, 또는 나비모양 발진, 약물 발진을 포함한다.

[d] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 척추 통증, 사지 통증을 포함한다.

[e] 체위성 어지러움, 현훈을 포함한다.

[f] 바이러스 기도 감염을 포함한 상기도 감염, 하기도 감염, 비염, 인두염과 비인두염을 포함한다.

[g] 이차 갑상선 저하증과 자가 면역성 갑상선 저하증을 포함한다.

표 8. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치[a] 보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-238)

임상검사치 이상	이 약		이필리무맙	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액학 시험				
림프구 감소증	27	0.4	12	0.9
빈혈	26	0	34	0.5
백혈구 감소증	14	0	2.7	0.2
중성구 감소증	13	0	6	0.5
혈액 화학 검사				
리파아제 증가	25	7	23	9
ALT 증가	25	1.8	40	12
AST 증가	24	1.3	33	9
아밀라아제 증가	17	3.3	13	3.1
저나트륨 혈증	16	1.1	22	3.2
고칼륨 혈증	12	0.2	9	0.5
크레아티닌 증가	12	0	13	0
저칼슘 혈증	10	0.7	16	0.5

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 400-447명의 환자) 및 이필리무맙 투여군(범위: 392-443명의 환자)

<비소세포폐암>

절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암의 수술 전 보조요법 (neoadjuvant)

[임상시험 CHECKMATE-816]

절제 가능한 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위 배정, 공개 임상시험인 CHECKMATE-816에서 평가되었다. 환자는 3주마다 이 약 360mg과 백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 3주기 투여 또는 백금 기반 화학요법으로 3주마다 3주기 투여받았다.

중대한 이상 사례는 이 약과 백금 기반 화학요법 병용 투여 환자의 30%에서 발생하였다. 2% 이상 보고된 중대한 이상 사례는 폐렴과 구토였다. 이 약과 백금 기반 화학요법 병용 투여의 치명적인 이상 사례는 발생하지 않았다. 환자의 10%에서 이상 사례로 인해 이 약과 백금 기반 화학요법 병용요법의 임상시험은 영구히 중단되었고, 환자의 30%는 이상 사례로 인해 적어도 한 번 치료가 지연되었다.

이 약과 백금 기반 화학요법 병용요법의 영구 중단을 초래한 1% 이상 보고된 가장 흔한 이상 사례는 아나필락시스 반응(1.7%), 급성 신 손상(1.1%), 발진(1.1%), 피로(1.1%)였다. 20% 이상 보고된 가장 흔한 이상 사례는 오심, 변비, 피로, 식욕 감소, 발진이었다. 2% 이상 보고된 가장 흔한 3등급 또는 4등급 임상검사치 이상은 중성구 감소증, 고혈당증, 백혈구 감소증, 림프구 감소증, 아밀라아제 증가, 빈혈, 혈소판 감소증, 저나트륨 혈증이었다.

표 9과 표 10에서 각각 CHECKMATE-816에서 관찰된 이상 사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 9. 이 약과 백금 기반 화학요법인 수술 전 보조요법을 받은 초기 단계 비소세포폐암 환자의 10% 초과에서 발생한 이상 사례 (임상시험 CHECKMATE-816)

이상 사례	이 약과 백금 기반 화학요법 (176명)		백금 기반 화학요법 (176명)	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
각종 위장관 장애				
오심	38	0.6	45	1.1
변비	34	0	32	1.1
구토	11	1.1	13	0.6
전신 이상				
피로[a]	26	2.3	23	1.1
권태	15	0.6	14	0.6
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	20	1.1	23	2.3
피부 및 피하 조직 장애				
발진[b]	20	2.3	7	0
탈모	11	0	15	0
신경계 장애				
말초 신경 병증[c]	13	0	6	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 피로와 무력증을 포함한다.

[b] 발진, 피부염, 여드름양 피부염, 아토피 피부염, 수포성 피부염, 약물 발진, 반상 구진 발진, 소양성 발진을 포함한다.

[c] 말초 신경 병증, 이상 감각, 감각 저하, 운동 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증을 포함한다.

표 10. 이 약과 백금 기반 화학요법인 수술 전 보조요법을 받은 초기 단계 비소세포폐암 환자의 20% 초과에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-816)

임상검사치 이상	이 약과 백금 기반 화학요법[a]		백금 기반 화학요법[a]	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
혈액학 시험				
빈혈	63	3.5	70	6
중성구 감소증	58	22	58	27
백혈구 감소증	53	5	51	11
림프구 감소증	38	4.7	31	1.8
혈소판 감소증	24	2.9	22	3.0
혈액 화학 검사				
고혈당증	37	6	35	2.9
저마그네슘 혈증	25	1.2	29	1.2
저나트륨 혈증	25	2.4	28	1.8
아밀라아제 증가	23	3.6	13	1.8
ALT 증가	23	0	20	1.2

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 백금 기반 화학요법 투여군 (범위: 73-171명)과 백금 기반 화학요법 투여군 (범위: 68-171명).

EGFR 변이 또는 ALK 재배열이 없는 절제 가능한(종양 크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 및 수술 후 보조요법(adjuvant)

[임상시험 CHECKMATE-77T]

이 약을 수술 전 보조요법인 백금 기반 화학요법과 병용 투여한 후 수술을 시행하고, 수술 후 이 약을 단독요법으로 보조요법을 지속 투여했을 때의 안전성은 이전 치료를 받지 않은 절제 가능한 병기 IIA(>4 cm)부터 IIIB(T3N2 또는 T4N2) 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 이중 눈가림, 다기관 임상시험인 CHECKMATE-77T 에서 평가되었다 (AJCC 8판 기준). 이 약의 치료 기간의 중앙값은 10.3개월(범위: 1일-22.3개월)이었다.

절제 가능한 비소세포폐암 환자에서 수술 전 치료로 백금 기반 화학요법과 이 약을 병용 투여한 후, 수술 후 이 약물 단독요법으로 보조요법을 받은 환자들에서 보고된 이상반응은, 다른 종양 유형의 임상시험에서 항암화학요법과 이 약을 병용 투여받은 환자들에서 관찰된 이상반응과 전반적으로 유사하였다.

수술 전 보조요법 단계

총 228명의 환자가 이 약과 수술 전 보조요법으로 백금 기반 화학요법 병용요법으로 최소 1회 이상 투여받았으며, 230명의 환자가 백금 기반 화학요법과 위약 병용요법을 수술 전 보조요법으로 최소

1회 이상 투여받았다.
수술 전 보조요법으로 이 약과 백금 기반 화학요법을 병용 투여받은 환자 중 21.1%에서 중대한 이상반응이 발생하였으며, 가장 흔한(≥2%) 중대한 이상반응은 폐렴이었다.
뇌혈관 사고, COVID-19 감염, 객혈, 폐렴 및 폐염증으로 인한 치명적인 이상반응은 2.2%에서 발생하였으며, 각 이상반응의 발생률은 0.4%였다.
수술 전 보조요법으로 이 약과 백금 기반 화학요법을 병용 투여받은 환자 중 13.2%에서 이상반응으로 인해 시험약물(어느 하나라도)의 영구적 투여 중단이 발생하였으며, 시험약물의 영구적 투여 중단을 초래한 가장 흔한(≥1%) 이상반응은 말초 감각 신경병증(2.2%)이었다.

수술 전 보조요법을 받은 이 약 투여군 228명과 위약 투여군 230명 중, 각각 5.3%(n=12) 및 3.5%(n=8)의 환자가 이상반응으로 인해 수술을 시행받지 못하였다.
이 약 투여군에서 수술 취소로 이어진 이상반응은 뇌혈관 사고, 폐렴, 결장염/설사(각 2명)였으며, 급성 관상 동맥 증후군, 심근염, 객혈, 폐염증, COVID-19, 근육염(각 1명)이었다. 수술을 받은 이 약 투여군 178명 중 4.5%(n=8)에서 이상반응으로 인해 수술 지연(마지막 수술 전 보조요법 이후 6주 초과)이 발생하였다. 수술을 받은 위약 투여군 178명 중 3.9%(n=7)에서도 이상반응으로 인한 수술 지연이 발생하였다.
수술을 받은 이 약 투여군 178명 중 7%(n=13)는 이상반응으로 인해 수술 후 보조요법을 받지 못하였다. 수술을 받은 위약 투여군 178명 중에서는 2.8%(n=5)가 이상반응으로 인해 수술 후 보조요법을 받지 못하였다.

수술 후 보조요법 단계
이 약 투여군 142명과 위약 투여군 152명이 수술 후 보조요법으로 최소 1회 이상 투여를 받았다.
수술 후 보조요법으로 이 약 단독요법을 투여받은 환자 중 21.8%에서 중대한 이상반응이 발생하였으며, 가장 흔한 중대한 이상반응은 폐염증/간질성 폐 질환(2.8%)이었다.
COVID-19로 인한 치명적인 이상반응 1건이 보고되었다.
이상반응으로 인해 수술 후 보조요법으로 투여된 이 약의 영구적 투여 중단은 14.1%에서 발생하였으며, 영구적 투여 중단을 초래한 가장 흔한(≥1%) 이상반응은 폐염증(4.2%) 및 설사(1.4%)였다.

전이성 또는 재발성 비소세포폐암의 1차 치료: 이필리무맙과의 병용요법
[임상시험 CHECKMATE-227]
이 약과 이필리무맙의 병용요법은 전이성 또는 진행성 질병에 대해 이전에 전신 치료 경험이 없고 EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 근치적 치료가 불가능한 재발성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 다기관, 다중코호트, 공개 임상시험 CHECKMATE-227 에서 평가되었다. 환자는 이 약 3mg/kg를 2주 간격으로 30분간 정맥 점적 투여 및 이필리무맙 1mg/kg를 6주 간격으로 30분간 정맥 점적 투여하거나, 백금 기반 화학요법을 3주 간격으로 4주기 투여하였다. 치료 기간의 중간값은 이 약과 이필리무맙 투여군이 4.2개월(범위: 1일-25.5개월)이었고, 이 약과 이필리무맙을 6개월 초과로 투여한 환자는 39%, 1년 초과로 투여한 환자는 23%였다.

중대한 이상 사례는 환자군의 58%에서 발생하였다. 이 약과 이필리무맙 투여군의 24%에서 이상 사례로 약물 투여를 중단하였고, 53%에서 이상 사례로 1회 이상 약물 투여 지연이 발생하였다.

2% 이상 보고된 가장 흔한 중대한 이상 사례는 폐렴, 설사/결장염, 폐염증, 간염, 폐부종, 부신 부전, 뇌하수체염이였다. 치명적인 이상 사례는 1.7%의 환자에서 발생하였으며, 폐염증(4명), 심근염, 급성 신 손상, 쇼크, 고혈당증, 다발성 장기 부전, 신부전 등의 이상 사례를 포함한다. 20% 이상의

환자에서 보고된 가장 흔한 이상 사례는 피로, 발진, 식욕 감소, 근골격 통증, 설사/결장염, 호흡 곤란, 기침, 간염, 오심, 소양증이었다.

표 11과 표 12에서 각각 CHECKMATE-227에서 관찰된 이상 사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 11. 이 약과 이필리무맙을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상 사례 (임상시험 CHECKMATE-227)

이상 사례	이 약과 이필리무맙 (576명)		백금 기반 화학요법 (570명)	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[a]	44	6	42	4.4
발열	18	0.5	11	0.4
부종[b]	14	0.2	12	0.5
피부 및 피하 조직 장애				
발진[c]	34	4.7	10	0.4
소양증[d]	21	0.5	3.3	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	31	2.3	26	1.4
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[e]	27	1.9	16	0.7
관절통	13	0.9	2.5	0.2
각종 위장관 장애				
설사/결장염[f]	26	3.6	16	0.9
오심	21	1.0	42	2.5
변비	18	0.3	27	0.5
구토	13	1.0	18	2.3
복통[g]	10	0.2	9	0.7
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
호흡 곤란[h]	26	4.3	16	2.1
기침[i]	23	0.2	13	0
간담도계 이상				
간염[j]	21	9	10	1.2
각종 내분비 장애				
갑상선 저하증[k]	16	0.5	1.2	0
갑상선 항진증[l]	10	0	0.5	0
감염 및 기생충 감염				
폐렴[m]	13	7	8	4.0
각종 신경계 장애				
두통	11	0.5	6	0

[a] 피로와 무력증을 포함한다.

[b] 눈꺼풀 부종, 얼굴 부종, 전신 부종, 국소 부종, 부종, 말초 부종, 안와 주위 부종을 포함한다.
[c] 자가 면역 피부염, 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피 피부염, 수포성 피부염, 접촉 피부염, 탈락 피부염, 건선양 피부염, 육아종성 피부염, 전신 발진, 약물 발진, 발한 이상 습진, 습진, 탈락성 발진, 결절성 발진, 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 또는 농포성 발진, 독성 피부 발진을 포함한다.
[d] 소양증과 전신 소양증을 포함한다.
[e] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근골격 통증, 근육통, 사지 통증을 포함한다.
[f] 결장염, 현미경적 결장염, 궤양성 결장염, 설사, 감염성 장염, 소장 결장염, 감염성 소장 결장염, 바이러스 소장 결장염을 포함한다.
[g] 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통을 포함한다.
[h] 호흡 곤란, 노작성 호흡 곤란을 포함한다.
[i] 기침, 습성 기침을 포함한다.
[j] 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 자가 면역성 간염, 혈액 빌리루빈 증가, 간 효소 증가, 간 부전, 간 기능 이상, 간염, E형 간염, 간세포 손상, 간 독성, 고빌리루빈 혈증, 면역 매개 간염, 간 기능 시험 이상, 간 기능 시험 증가, 아미노 전이 효소 증가를 포함한다.
[k] 자가 면역성 갑상선염, 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, 갑상선 저하증, 원발성 갑상선 저하증, 갑상선염, 유리 삼-요오드티로닌 감소를 포함한다.
[l] 혈액 갑상선 자극 호르몬 감소, 갑상선 항진증, 유리 삼-요오드티로닌 증가를 포함한다.
[m] 하기도 감염, 세균성 하기도 감염, 폐 감염, 폐렴, 아데노바이러스 폐렴, 흡인성 폐렴, 세균성 폐렴, 클레브시엘라 폐렴, 인플루엔자 폐렴, 바이러스 폐렴, 비정형 폐렴, 기질성 폐렴을 포함한다.

임상시험 CHECKMATE-227에서 보고된 기타 임상적으로 중요한 이상 사례는 아래와 같다.

피부 및 피하 조직 장애: 두드러기, 탈모, 다형성 홍반, 백반증
각종 위장관 장애: 구내염, 췌장염, 위염
근골격 및 결합 조직 장애 : 관절염, 류마티스성 다발 근육통, 횡문근 융해
각종 신경계 장애: 말초 신경 병증, 자가 면역 뇌염
혈액 및 림프계 장애: 호산구증
각종 눈 장애: 둔화된 시야, 포도막염
각종 심장 장애: 심방세동, 심근염

표 12. 이 약과 이필리무맙을 투여받은 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-227)

임상검사치 이상	이 약과 이필리무맙		백금 기반 화학요법	
	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액학 시험				
빈혈	46	3.6	78	14

림프구 감소증	46	5	60	15
혈액 화학 검사				
저나트륨 혈증	41	12	26	4.9
AST 증가	39	5	26	0.4
ALT 증가	36	7	27	0.7
리파아제 증가	35	14	14	3.4
알칼리 인산 분해 효소 증가	34	3.8	20	0.2
아밀라아제 증가	28	9	18	1.9
저칼슘 혈증	28	1.7	17	1.3
고칼륨 혈증	27	3.4	22	0.4
크레아티닌 증가	22	0.9	17	0.2

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 이필리무맙 투여군 (범위: 494-556명), 화학요법 투여군 (범위: 469-542명).

전이성 또는 재발성 비소세포폐암의 1차 치료: 이필리무맙, 백금 기반 화학요법과의 병용요법 [임상시험 CHECKMATE-9LA]

이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법과의 병용요법은 전이성 또는 진행성 질병에 대해 이전에 전신 치료 경험이 없고 EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 근치적 치료가 불가능한 재발성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 다기관, 공개 임상시험 CHECKMATE-9LA에서 평가되었다. 환자는 이 약 360mg를 3주 간격, 이필리무맙 1mg/kg를 6주 간격, 백금 기반 화학요법을 3주 간격(2회 투여)으로 병용 투여하거나, 백금 기반 화학요법을 3주 간격으로 4주기 투여하였다. 치료 기간의 중간값은 이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 병용 투여군이 6.1개월(범위: 1일-19개월)이었고, 이 약과 이필리무맙을 6개월 초과로 투여한 환자는 50%, 1년 초과로 투여한 환자는 13%였다.

중대한 이상 사례는 이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 병용 투여군의 57%에서 발생하였다. 2% 초과에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상 사례는 폐렴, 설사, 발열성 중성구 감소증, 빈혈, 급성 신 손상, 근골격 통증, 호흡 곤란, 폐염증, 호흡 부전이었다. 치명적인 이상 사례는 2%(7명)의 환자에서 발생하였으며, 간 독성, 급성 신 손상, 패혈증, 폐염증, 저칼륨혈증을 동반한 설사, 혈소판 감소증에 따른 심각한 객혈을 포함한다.

이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 병용 투여군의 24%에서 이상 사례로 약물 투여를 중단하였고, 56%에서 이상 사례로 1회 이상 약물 투여 지연이 발생하였다. 20% 초과의 환자에서 보고된 가장 흔한 이상 사례는 피로, 근골격 통증, 오심, 설사, 발진, 식욕 감소, 변비, 소양증이었다.

표 13과 표 14에서 각각 CHECKMATE-9LA에서 관찰된 이상 사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 13. 이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법을 투여받은 환자의 10% 초과에서 발생한 이상 사례 (임상시험 CHECKMATE-9LA)

이상 사례	이 약과 이필리무맙,	백금 기반 화학요법

	백금 기반 화학요법 (358명)		(349명)	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[a]	49	5	40	4.9
발열	14	0.6	10	0.6
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[b]	39	4.5	27	2.0
각종 위장관 장애				
오심	32	1.7	41	0.9
설사[c]	31	6	18	1.7
변비	21	0.6	23	0.6
구토	18	2.0	17	1.4
복통[d]	12	0.6	11	0.9
피부 및 피하 조직 장애				
발진[e]	30	4.7	10	0.3
소양증[f]	21	0.8	2.9	0
탈모	11	0.8	10	0.6
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	28	2.0	22	1.7
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침[g]	19	0.6	15	0.9
호흡 곤란[h]	18	4.7	14	3.2
각종 내분비 장애				
갑상선 저하증[i]	19	0.3	3.4	0
각종 신경계 장애				
두통	11	0.6	7	0
어지러움[j]	11	0.6	6	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 피로와 무력증을 포함한다.

[b] 근육통, 등허리 통증, 사지 통증, 근골격 통증, 골 통증, 옆구리 통증, 근육 연축, 근골격성 흉부 통증, 근골격 장애, 골염, 근골격 경직, 비-심장성 흉통, 관절통, 관절염, 관절 병증, 관절 삼출, 건선성 관절 병증, 활액막염을 포함한다.

[c] 결장염, 궤양성 결장염, 설사, 소장 결장염을 포함한다.

[d] 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 위장관 통증을 포함한다.

[e] 여드름, 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피 피부염, 수포성 피부염, 전신 탈락 피부염, 습진, 농루성 각질 피부증, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 홍역양 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 피부 탈락, 피부 반응, 피부 독성, 스티븐스-존슨 증후군, 두드러기를 포함한다.

[f] 소양증과 전신 소양증을 포함한다.

[g] 기침, 습성 기침, 상-기도 기침 증후군을 포함한다.
[h] 호흡 곤란, 안정 시 호흡 곤란, 노작성 호흡 곤란을 포함한다.
[i] 자가 면역성 갑상선염, 혈액 감상선 자극 호르몬 증가, 갑상선 저하증, 갑상선염, 유리 삼-요오드티로닌 감소를 포함한다.
[j] 어지러움, 현훈, 체위성 현훈을 포함한다.

표 14. 이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법을 투여받은 환자의 20% 초과에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-9LA)

임상검사치 이상	이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법		백금 기반 화학요법	
	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액학 시험				
빈혈	70	9	74	16
림프구 감소증	41	6	40	11
중성구 감소증	40	15	42	15
백혈구 감소증	36	10	40	9
혈소판 감소증	23	4.3	24	5
혈액 화학 검사				
고혈당증	45	7	42	2.6
저나트륨 혈증	37	10	27	7
ALT 증가	34	4.3	24	1.2
리파아제 증가	31	12	10	2.2
알칼리 인산 분해 효소 증가	31	1.2	26	0.3
아밀라아제 증가	30	7	19	1.3
AST 증가	30	3.5	22	0.3
저마그네슘 혈증	29	1.2	33	0.6
저칼슘 혈증	26	1.4	22	1.8
크레아티닌 증가	26	1.2	23	0.6
고칼륨 혈증	22	1.7	21	2.1

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 투여군 (범위: 197-347명), 백금 기반 화학요법 투여군(범위: 191-335명).

전이성 또는 재발성 비편평세포성 비소세포폐암(NSCLC)의 1차 요법: 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법

[임상시험 ONO-4538-52]

이 약과 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법은 화학요법 경험이 없고, EGFR 변이나 ALK 또는 ROS1 전좌가 없는 근치적 방사선 요법에 적합하지 않은 3B/4기 또는 재발성 비편평 비

소세포폐암 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험인 ONO-4538-52에서 평가되었다. 환자는 3주마다 30분에 걸쳐 정맥으로 이 약 360mg 또는 위약을 투여받고, 3주마다 최대 6주기까지 카보플라틴(AUC 6), 파클리탁셀(200mg/m^2), 베바시주맙(15mg/kg)을 투여받았다. 이후 3주마다 이 약 360mg 또는 위약과 베바시주맙(15mg/kg)을 투여받았다. 병용요법 중에는 이 약이 먼저 투여되었고, 화학요법은 이 약의 투여를 완료한 이후 최소 30분의 간격을 두고 시작되었다. 이 약과 화학요법의 병용 치료기간의 중간값은 8.25개월(범위:0일-29개월)이었고, 63%의 환자가 이 약을 6개월을 초과해서 투여받았고, 29%의 환자가 이 약을 1년을 초과해서 투여받았다.

중대한 이상 사례는 이 약과 화학요법 병용 투여 환자의 56.4%에서 발생하였다. 이 약과 화학요법 병용 투여 환자 중 20.9%에서 이상 사례로 투여를 중단하였고, 57.5%에서 이상 사례로 약물 투여 지연이 있었다. 3% 이상 보고된 가장 흔한 중대한 이상 사례는 발열성 중성구 감소증, 발열, 폐렴, 폐염증이었다. 치명적인 이상 사례는 5.5%(15명)의 환자에게서 발생했으며, 발열성 중성구 감소증, 담관염, 패혈증, 객혈, 폐염증을 포함한다,

이 약과 화학요법을 병용한 환자 중 가장 흔한 이상 사례 (20% 이상)는 빈혈, 변비, 설사, 오심, 구내염, 권태, 발열, 중성구 수 감소, 혈소판 수 감소, 백혈구 수 감소, 식욕 감소, 관절통, 근육통, 말초 신경 병증, 말초 및 감각 신경병증, 단백뇨, 탈모, 소양증, 발진, 고혈압이었다.

표 15 및 표 16에 ONO-4538-52의 선택적 이상 사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 15. 이 약과 카보플라틴, 파클리탁셀 및 베바시주맙을 투여받은 환자의 10% 이상의 이상 사례 (임상시험 ONO-4538-52)

이상 사례	이 약 및 화학요법 (273명)		화학요법 (275명)	
	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
혈액 및 림프계 장애				
빈혈	33	7.7	37	7.6
발열성 중성구 감소증	16	16	9.1	8.7
중성구 감소증	19	16	14	12
각종 위장관 장애				
변비	55	1.8	49	0.7
설사	30	3.3	24	1.8
오심	32	1.1	36	2.2
구내염	22	1.1	21	0.4
구토	12	0	10	0.4
전신 장애 및 투여 부위 병태				
권태	26	0.4	28	0
발열	27	0.7	16	0.4
감염 및 기생충 감염				
폐렴	12	5.5	9.1	5.5
임상 검사				
ALT 증가	12	1.5	13	1.1
AST 증가	14	1.5	10	0.7
중성구 수 감소	44	32	51	36
혈소판 수 감소	23	5.9	24	3.3
백혈구 수 감소	35	15	36	15
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	36	3.7	41	4.7

이상 사례	이 약 및 화학요법 (273명)		화학요법 (275명)	
	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통	27	0	31	0.7
근육통	28	0	33	0
각종 신경계 장애				
미각 이상	12	0	7.3	0
두통	13	0	10	0
말초 신경 병증	22	0.4	23	0.7
말초 감각 신경병증	44	1.1	43	2.5
각종 정신 장애				
불면증	16	0	18	0
신장 및 요로 장애				
단백뇨	25	4.8	27	3.6
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
비출혈	19	0	17	0.4
딸꾹질	16	0	13	0
피부 및 피하 조직 장애				
탈모	52	0	54	0
건성 피부	12	0	8.7	0
소양증	22	0	17	0
발진	36	4.8	17	0.4
반상 구진 발진	12	4.4	5.1	1.1
각종 혈관 장애				
고혈압	27	15	32	17

표 16. 이 약과 카보플라틴, 파클리탁셀 및 베바시주맙을 투여받은 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 (임상시험 ONO-4538-52)

임상검사치 이상	이 약 및 화학요법 (273명)		화학요법 (275명)	
	1-4 등급 (%)	3-4 등급 (%)	1-4 등급 (%)	3-4 등급 (%)
혈액학 시험				
백혈구 감소증	76	27	74	25
빈혈	75	4.4	76	2.5
중성구 감소증	57	0.4	60	0
혈소판 감소증	56	7.7	59	4.0
림프구 감소증	55	10.3	40	4.7
혈액 화학 검사				
AST 증가	51	3.3	35	1.1
ALT 증가	44	4.0	37	0.7
ALP 증가	27	1.5	25	0
크레아티닌 증가	26	1.1	18	0

국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 2차 치료

[임상시험 CHECKMATE-017 과 CHECKMATE-057]

전이성 비소세포폐암에서의 이 약의 안전성은 이전에 백금 화학요법에 실패한 전이성 편평세포성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 다기관 임상시험 CHECKMATE-017과 이전에 백금 화학요법에 실패한 전이성 비편평세포성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 다기관 임상시험 CHECKMATE-057에서 평가하였다. 환자는 2주마다 60분에 걸쳐 정맥으로 이 약 3mg/kg을 투여받거나, 3주마다 도세탁셀 75mg/m^2을 투여받았다. 이 약을 투여받은 환자에서 투여 기간의 중간값은 임상시험 CHECKMATE-017에서 3.3개월(범위: 1일 ~ 21.7+개월), 임상시험 CHECKMATE-057에서 2.6개월(범위: 0~24.0+개월)이었다.

임상시험 CHECKMATE-017에서 36%의 환자가 이 약을 6개월 이상 투여받았고 18%는 1년 이상 투여받았다. 임상시험 CHECKMATE-057에서, 30%의 환자가 이 약을 6개월 이상 투여받았고 20%는 1년 이상 투여받았다.

11%의 환자가 이 약의 투여를 중단하였고, 28%의 환자가 이상 사례로 약물 투여가 지연되었다. 이 약 투여환자의 46%에서 중대한 이상 사례가 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 2% 이상에서 가장 흔한 중대한 이상 사례는 폐렴, 폐 색전증, 호흡 곤란, 발열, 흉막 삼출, 폐염증, 호흡 부전이었다. 임상시험 CHECKMATE-057의 이 약 투여군에서 7명이 감염으로 사망하였는데, 이 중 1명은 사람 폐포자충 폐렴(*Pneumocystis jirovecii* pneumonia), 4명은 폐 색전증, 1명은 변연 뇌염으로 사망하였다. 두 임상시험에서 가장 흔한 이상 사례(20% 이상)는 피로, 근골격 통증, 기침, 호흡 곤란 및 식욕 감소였다.

표 17에 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 선택적 이상 사례를 요약하였다.

표 17. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상 사례 및 도세탁셀 투여군보다 높은 발생률을 보인 이상 사례[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)] (임상시험 CHECKMATE-017과 CHECKMATE-057)

이상 사례	이 약(418명)		도세탁셀(397명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침	31	0.7	24	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	28	1.4	23	1.5
피부 및 피하 조직 장애				
소양증	10	0.2	2.0	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

기타 임상적으로 중요한 이상 사례는 이 약 투여군과 도세탁셀 투여군에서 유사한 빈도로 발생하는 것이 관찰되었고 별도로 제시하지 않았다: 피로/무력증(1-4등급 48%, 3-4등급 5%), 근골격 통증(33%), 흉막 삼출(4.5%), 폐 색전증(3.3%).

표 18. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 모든 NCI CTCAE 등급에 대한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상과 도세탁셀 투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)] (임상시험 CHECKMATE-017과 CHECKMATE-057)

임상검사치 이상	이 약		도세탁셀	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액 화학 검사				
저나트륨 혈증	35	7	34	4.9
AST 증가	27	1.9	13	0.8
알칼리 인산 분해 효소 증가	26	0.7	18	0.8
ALT 증가	22	1.7	17	0.5
크레아티닌 증가	18	0	12	0.5
TSH 증가[b]	14	N/A	6	N/A

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 405-417명의 환자) 및 도세탁셀 투여군(범위: 372-390명의 환자); TSH: 이 약 투여군 314명, 도세탁셀 투여군 297명

[b] NCI CTCAE v4.0에 따라 등급화하지 않았다.

<악성 흉막 중피종>

[임상시험 CHECKMATE-743]

이 약과 이필리무맙의 병용요법은 이전에 치료받은 적이 없는 수술 불가능한 악성 흉막 중피종 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 공개 임상시험 CHECKMATE-743에서 평가되었다. 환자는 이 약 3mg/kg를 2주 간격 및 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격으로 30분간 정맥 점적 주입으로 병용 투여하거나 백금 이중 화학요법을 최대 6주기 투여하였다.

치료기간의 중간값은 이 약과 이필리무맙 병용 투여군이 5.6개월(범위:0-26.2개월) 이었고, 이 약과 이필리무맙을 6개월 초과로 투여한 환자는 48%, 1년 초과로 투여한 환자는 24%였다. 중대한 이상 사례는 이 약과 이필리무맙 병용 투여군의 54%에서 발생하였다. 2% 이상에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상 사례는 폐렴, 발열, 설사, 폐염증, 흉막 삼출, 호흡 곤란, 급성 신 손상, 주입 관련 반응, 근골격 통증 및 폐 색전증이었다. 치명적인 이상 사례는 1.3%(4명)의 환자에서 발생하였으며, 폐염증, 급성 신 손상, 패혈증 및 뇌염을 포함하였다.

환자의 23%가 이상 사례로 인해 이 약과 이필리무맙 모두 영구 중단하였고 52%에서 이상 사례로 1회 이상 약물 투여 지연이 발생하였다.

가장 흔한(20% 이상) 이상 사례는 피로, 근골격 통증, 발진, 설사, 호흡 곤란, 오심, 식욕 부진, 기침 및 소양증이었다.

표 19과 표 20에 CHECKMATE-743에서 관찰된 이상 사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 19. 이 약과 이필리무맙을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상 사례 (임상시험 CHECKMATE-743)

이상 사례	이 약과 이필리무맙 (300명)		화학요법 (284명)	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				

이상 사례	이 약과 이필리무맙 (300명)		화학요법 (284명)	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
피로[a]	43	4.3	45	6
발열[b]	18	1.3	4.6	0.7
부종[c]	17	0	8	0
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[d]	38	3.3	17	1.1
관절통	13	1.0	1.1	0
피부 및 피하 조직 장애				
발진[e]	34	2.7	11	0.4
소양증[f]	21	1.0	1.4	0
각종 위장관 장애				
설사[g]	32	6	12	1.1
오심	24	0.7	43	2.5
변비	19	0.3	30	0.7
복통[h]	15	1	10	0.7
구토	14	0	18	2.1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
호흡 곤란[i]	27	2.3	16	3.2
기침[j]	23	0.7	9	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	24	1.0	25	1.4
각종 내분비 장애				
갑상선 저하증[k]	15	0	1.4	0
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염[l]	12	0.3	7	0
폐렴[m]	10	4.0	4.2	2.1

[a] 피로와 무력증을 포함한다.

[b] 발열과 종양 관련 열을 포함한다.

[c] 부종, 전신 부종, 말초 부종 및 말초 종창을 포함한다.

[d] 근골격 통증, 등허리 통증, 골 통증, 옆구리 통증, 불수의 근육 협착, 근육 연축, 근육 단일 수축, 근골격성 흉부 통증, 근골격 경직, 근육통, 경부 통증, 비-심장성 흉통, 사지 통증, 류마티스성 다발근육통 및 척추 통증을 포함한다.

[e] 발진, 여드름, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피 피부염, 자가 면역 피부염, 수포성 피부염, 접촉 피부염, 피부염, 약물 발진, 발한 이상 습진, 습진, 홍반성 발진, 탈락성 발진, 전신 탈락 피부염, 전신 발진, 육아종성 피부염, 농루성 각질 피부증, 반상 발진, 반상 구진 발진, 홍역양 발진, 결절성 발진, 구진 발진, 건선양 피부염, 소양성 발진, 농포성 발진, 피부 탈락, 피부 반응, 피부

독성, 스티븐스-존슨 증후군, 약물 독성 발진 및 두드러기를 포함한다.

[f] 소양증, 알레르기성 소양증 및 전신 소양증을 포함한다.

[g] 설사, 결장염, 장염, 감염성 장염, 소장 결장염, 감염성 소장 결장염, 현미경적 결장염, 궤양성 결장염 및 바이러스 소장 결장염을 포함한다.

[h] 복통, 복부 불편감, 복부 압통, 위장관 통증, 하복부 통증 및 상복부 통증을 포함한다

[i] 호흡 곤란, 휴식 시 호흡 곤란 및 노작성 호흡 곤란을 포함한다.

[j] 기침, 습성 기침 및 상-기도 기침 증후군을 포함한다.

[k] 갑상선 저하증, 자가 면역성 갑상선염, 유리 삼-요오드티로닌 감소, 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, 원발성 갑상선 저하증, 갑상선염 및 자가 면역성 갑상선 저하증을 포함한다.

[l] 상기도 감염, 비염, 인두염 및 비인두염을 포함한다.

[m] 폐렴, 하기도 감염, 폐 감염, 흡인성 폐렴 및 사람 폐포자충 폐렴을 포함한다.

표 20. 이 약과 이필리무맙을 투여받은 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-743)

임상검사치 이상	이 약과 이필리무맙		화학요법	
	1~4등급(%)	3~4등급(%)	1~4 등급(%)	3~4등급(%)
혈액 화학 검사				
고혈당증	53	3.7	34	1.1
AST증가	38	7	17	0
ALT증가	37	7	15	0.4
리파아제 증가	34	13	9	0.8
저나트륨 혈증	32	8	21	2.9
알칼리 인산 분해 효소 증가	31	3.1	12	0
고칼륨 혈증	30	4.1	16	0.7
저칼슘 혈증	28	0	16	0
아밀라아제 증가	26	5	13	0.9
크레아티닌 증가	20	0.3	20	0.4
혈액학 시험				
림프구 감소증	43	8	57	14
빈혈	43	2.4	75	15

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군(범위: 109-297명의 환자) 및 화학요법 투여군 (범위: 90-276명)

<신세포암>

진행성 신세포암 1차 치료

[임상시험 CHECKMATE-214]

이 약 3mg/kg의 안전성은 이필리무맙 1mg/kg과의 병용요법으로서 무작위 배정, 공개 임상시험 CHECKMATE-214에서 평가되었다. 이 시험은 이전에 치료 경험이 없는 진행성 신세포암 환자

1,082명을 대상으로 이 약 및 이필리무맙을 다음과 같이 투여받았다.

・이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 4회 투여받은 후, 이 약 3mg/kg을 단독요법으로 매 2주마다 투여(이 약과 이필리무맙 병용 투여군, 547명), 또는

・수니티닙 50mg을 1일 1회 경구로 4주간 투여하고 2주간 휴약하는 것을 1주기로 하여 반복함(수니티닙 투여군, 535명)

이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서 치료 기간의 중간값은 7.9개월(범위: 1일-21.4+개월), 수니티닙 투여군에서 7.8개월(범위: 1일-20.2+개월)이었다. 이 시험에서, 이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서 6개월 이상 치료를 위해 노출된 환자는 57%, 1년 이상 치료를 위해 노출된 환자는 38%이었다.

이 약과 이필리무맙을 병용 투여한 31%의 환자와 수니티닙을 투여한 21%의 환자에서 이상 사례로 인해 임상시험 치료를 중단하였다. 이 약과 이필리무맙을 병용 투여받은 환자의 54%, 수니티닙을 투여받은 환자의 43%가 이상 사례로 약물 투여 일정을 지연하였다. 수니티닙 투여군에서 53%의 환자가 용량 감량이 필요했고, 이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서는 용량 감량이 허용되지 않았다.

이 약과 이필리무맙을 병용 투여받은 환자의 59%, 수니티닙을 투여받은 환자의 43%에서 중대한 이상 사례가 발생하였다. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군에 포함된 환자의 최소 2%에서 발생한 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상 사례는 설사, 발열, 폐렴, 폐염증, 뇌하수체염, 급성 신 손상, 호흡 곤란, 부신 부전, 그리고 결장염이었고, 수니티닙 투여 환자에서는 폐렴, 흉막 삼출, 호흡 곤란이었다.

7건의 사망이 연구자에 의해 이 약과 이필리무맙의 병용 투여에 의한 것으로 판단되었으며(1.3%), 4건의 사망은 수니티닙에 의한 것으로 판단되었다(0.7%).

이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서 발생한 가장 흔한 이상 사례(이 약과 이필리무맙을 병용 투여받은 환자 중 20% 이상 보고됨)는 피로, 발진, 설사, 근골격 통증, 소양증, 오심, 기침, 발열, 관절통과 식욕 감소였다.

표 21은 임상시험 CHECKMATE-214에서 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여한 환자의 15% 초과에서 발생한 이상 사례를 요약하였다.

표 21. 이 약과 이필리무맙을 병용 투여받은 환자의 15% 초과에서 발생한 이상 사례(임상시험 CHECKMATE-214)

이상 사례	이 약과 이필리무맙 병용 (547명)		수니티닙 (535명)	
	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)
이상 사례	99	65	99	76
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[a]	58	8	69	13
발열	25	0.7	17	0.6
부종[b]	16	0.5	17	0.6
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침/습성 기침	28	0.2	25	0.4
호흡 곤란/노작성 호흡 곤란	20	2.4	21	2.1
각종 위장관 장애				
설사	38	4.6	58	6

오심	30	2.0	43	1.5
구토	20	0.9	28	2.1
복통	19	1.6	24	1.9
변비	17	0.4	18	0
피부 및 피하 조직 장애				
발진[c]	39	3.7	25	1.1
소양증/전신 소양증	33	0.5	11	0
각종 내분비 장애				
갑상선 저하증	18	0.4	27	0.2
신경계 장애				
두통	19	0.9	23	0.9
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	21	1.8	29	0.9
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[d]	37	4.0	40	2.6
관절통	23	1.3	16	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따른다.

[a] 무력증을 포함한다.

[b] 말초 부종, 말초 종창를 포함한다.

[c] 여드름양 피부염, 수포성 피부염, 탈락 피부염, 약물 발진, 탈락 발진, 홍반성 발진, 모낭성 발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 고정 약물 발진을 포함한다.

[d] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증과 척추 통증을 포함한다.

이 약과 이필리무맙 병용 투여 환자의 30% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상은 리파아제 증가, 빈혈, 크레아티닌 증가, ALT 증가, AST 증가, 저나트륨 혈증, 아밀라아제 증가와 림프구 감소였다.

표 22에 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여받은 환자의 15% 초과에서 발생한 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 22. 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여받은 환자의 15% 초과에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-214)

임상검사치 이상	이 약과 이필리무맙 병용		수니티닙	
	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액학 시험				
빈혈	43	3.0	64	9
림프구 감소증	36	5	63	14
혈액 화학 검사				

리파아제 증가	48	20	51	20
크레아티닌 증가	42	2.1	46	1.7
ALT 증가	41	7	44	2.7
AST 증가	40	4.8	60	2.1
아밀라아제 증가	39	12	33	7
저나트륨 혈증	39	10	36	7
알칼리 인산 분해 효소 증가	29	2.0	32	1.0
고칼륨 혈증	29	2.4	28	2.9
저칼슘 혈증	21	0.4	35	0.6
저마그네슘 혈증	16	0.4	26	1.6

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군(범위: 490-538명의 환자) 및 수니티닙 투여군(범위: 485-523명의 환자)

또한 기저치에서 정상 상한치 이하의 갑상선 자극호르몬(TSH) 수치를 나타낸 환자들의 경우, 이 약과 이필리무맙을 병용 투여한 환자에서 수니티닙을 투여받은 환자보다 정상 상한치 이상으로 TSH가 증가된 환자의 비율이 더 낮게 보고되었다(각각 31%, 61%).

[임상시험 CHECKMATE-9ER]

이 약과 카보잔티닙 병용의 안전성은 이전에 치료받은 적이 없는 진행성 신세포암 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 공개 임상시험인 CHECKMATE-9ER에서 평가되었다. 환자는 카보잔티닙 40mg을 1일 1회 경구로 투여하면서 이 약 240mg을 매 2주마다 30분 동안 투여하거나(320명) 또는 수니티닙 50mg을 1일 1회 경구로 4주간 투여하고 이후 2주간 휴약하였다(320명). 카보잔티닙은 중단되거나 매일 20mg으로 또는 격일 20mg으로 감량할 수 있었다. 이 약과 카보잔티닙 병용 투여 환자의 치료 기간의 중간값은 14개월(범위: 0.2-27개월)이었다. 이 임상시험에서, 이 약과 카보잔티닙 병용 투여 환자 중 82%는 6개월을 초과해서 치료에 노출되었고 환자의 60%는 1년을 초과해서 치료에 노출되었다.

이 약과 카보잔티닙을 투여받은 환자 중 48%에서 중대한 이상 사례가 발생했다. 2% 이상에서 보고된 가장 빈번한 중대한 이상 사례는 설사, 폐렴, 폐염증, 폐 색전증, 요로 감염, 저나트륨 혈증이었다. 치명적인 장천공이 3명(0.9%)의 환자에서 발생했다.

20%의 환자에서 이 약 또는 카보잔티닙의 중단으로 이어진 이상 사례가 발생했으며, 7%가 이 약 단독, 8%가 카보잔티닙 단독, 6%가 동시에 동일한 이상 사례로 인해 이 약과 카보잔티닙 모두 중단하였다. 83%의 환자에서 이 약 또는 카보잔티닙의 용량 중단 또는 감량으로 이어진 이상 사례가 발생했으며, 3%가 이 약 단독, 46%가 카보잔티닙 단독, 21%가 동시에 동일한 이상 사례로 인해 이 약과 카보잔티닙 모두 중단 또는 감량하였고, 6%가 두 약물을 순차적으로 중단 또는 감량하였다.

이 약과 카보잔티닙을 병용 투여한 환자의 20% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상 사례는 설사, 피로, 간 독성, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 구내염, 발진, 고혈압, 갑상선 저하증, 근골격통증, 식욕 감소, 오심, 미각 이상, 복통, 기침 및 상기도 감염이었다.

표 23 및 표 24는 CHECKMATE-9ER의 각각 이상 사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 23. 이 약 및 카보잔티닙을 투여받은 환자의 15% 초과에서 발생한 이상 사례 (임상시험 CHECKMATE-9ER)

이상 사례	이 약 및 카보잔티닙 (320명)		수니티닙 (320명)	
	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)
각종 위장관 장애				
설사	64	7	47	4.4
오심	27	0.6	31	0.3
복통[a]	22	1.9	15	0.3
구토	17	1.9	21	0.3
소화불량[b]	15	0	22	0.3
전신 장애				
피로[c]	51	8	50	8
간담도 장애				
간 독성[d]	44	11	26	5
피부 및 피하 조직 장애				
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군	40	8	41	8
구내염[e]	37	3.4	46	4.4
발진[f]	36	3.1	14	0
소양증	19	0.3	4.4	0
각종 혈관 장애				
고혈압[g]	36	13	39	14
각종 내분비 장애				
갑상선 저하증[h]	34	0.3	30	0.3
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[i]	33	3.8	29	3.1
관절통	18	0.3	9	0.3
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	28	1.9	20	1.3
각종 신경계 장애				
미각 이상	24	0	22	0
두통	16	0	12	0.6
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침[j]	20	0.3	17	0
발성 장애	17	0.3	3.4	0
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염[k]	20	0.3	8	0.3

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 복부 불편감, 하복부 통증, 상복부 통증을 포함한다.

[b] 위 식도 역류 질환을 포함한다.

[c] 무력증을 포함한다.

[d] 간 독성, ALT 증가, AST 증가, 혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가, 감마-글루타밀 전이 효소 증

가, 자가 면역성 간염, 혈액 빌리루빈 증가, 약물-유발 간 손상, 간 효소 증가, 간염, 고빌리루빈혈증, 간 기능 시험 증가, 간 기능 시험 이상, 아미노 전이 효소 증가, 간 부전을 포함한다.

[e] 점막 염증, 아프타성 궤양, 입 궤양 형성을 포함한다

[f] 피부염, 여드름양 피부염, 수포성 피부염, 탈락성 발진, 홍반성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진을 포함한다.

[g] 혈압 증가, 수축기 혈압 증가를 포함한다.

[h] 원발성 갑상선 저하증을 포함한다.

[i] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증, 척추 통증을 포함한다.

[j] 습성 기침을 포함한다.

[k] 비인두염, 인두염, 비염을 포함한다.

표 24. 이 약과 카보잔티닙을 투여받은 환자의 20% 초과에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-9ER)

임상검사치 이상	이 약 및 카보잔티닙		수니티닙	
	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액 화학 검사				
ALT 증가	79	9.8	39	3.5
AST 증가	77	7.9	57	2.6
저인산혈증	69	28	48	10
저칼슘 혈증	54	1.9	24	0.6
저마그네슘 혈증	47	1.3	25	0.3
고혈당증	44	3.5	44	1.7
저나트륨 혈증	43	11	36	12
리파아제 증가	41	14	38	13
아밀라아제 증가	41	10	28	6
알칼리 인산 분해 효소 증가	41	2.8	37	1.6
크레아티닌 증가	39	1.3	42	0.6
고칼륨 혈증	35	4.7	27	1
저혈당증	26	0.8	14	0.4
혈액학 시험				
림프구 감소증	42	6.6	45	10
혈소판 감소증	41	0.3	70	9.7
빈혈	37	2.5	61	4.8
백혈구 감소증	37	0.3	66	5.1
중성구 감소증	35	3.2	67	12

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자수를 근거로 한다. 이 약과 카보잔티닙 병용 투여군(범위: 170 - 317명의 환자) 및 수니티닙 투여군(범위: 173 - 311명의 환자).

이전에 치료 경험이 있는 진행성 신세포암

[임상시험 CHECKMATE-025]

이 약의 안전성은 최소 하나 이상의 항혈관신생요법에 실패한 진행성 신세포암 환자 803명을 대상으로 한 무작위 배정 공개 임상시험 CHECKMATE-025에서 평가되었다. 이 임상시험에서 환자는 이 약 3mg/kg를 매 2주마다 투여받거나(406명), 에베로리무스 10mg을 매일 투여(397명)받았다. 치

료 기간의 중간값은 이 약 투여군이 5.5개월(범위: 1일-29.6+개월)이었고, 에베로리무스 투여군이 3.7개월(범위: 6일-25.7+개월)이었다.

이상 사례로 이 약 투여군 16%, 에베로리무스 투여군 19% 환자가 투여를 중단하였다. 이 약 투여군의 44% 환자가 이상 사례로 약물 투여 지연을 겪었다. 중대한 이상 사례는 이 약 투여 환자의 47%에서 일어났다. 2% 이상 보고된 가장 흔한 중대한 이상 사례는 급성 신 손상, 흉막 삼출, 폐렴, 설사 및 고칼슘 혈증이었다.

이 약 치료 동안 또는 마지막 투여로부터 30일 이내의 사망률은 에베로리무스 투여군에서 8.6%인 반면, 이 약 투여군에서 4.7%이었다.

가장 흔한 이상 사례(20% 이상의 환자에서 보고)는 피로, 기침, 오심, 발진, 호흡 곤란, 설사, 변비, 식욕 감소, 등허리 통증과 관절통이었다.

표 25에 이 약을 투여한 환자의 15% 초과에서 발생된 이상 사례를 요약하였다.

표 25. 이 약을 투여받은 환자의 15% 초과에서 발생한 1-4등급 이상 사례 (임상시험 CHECKMATE-025)

이상 사례	이 약 (406명)		에베로리무스 (397명)	
	1-4등급(%)	3-4등급(%)	1-4등급(%)	3-4등급(%)
이상 사례	98	56	96	62
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[a]	56	6	57	7
발열	17	0.7	20	0.8
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침/습성 기침	34	0	38	0.5
호흡 곤란/노작성 호흡 곤란	27	3.0	31	2.0
상기도 감염[b]	18	0	11	0
각종 위장관 장애				
오심	28	0.5	29	1
설사[c]	25	2.2	32	1.8
변비	23	0.5	18	0.5
구토	16	0.5	16	0.5
피부 및 피하 조직 장애				
발진[d]	28	1.5	36	1.0
소양증/전신 소양증	19	0	14	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	23	1.2	30	1.5
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통	20	1.0	14	0.5
등허리 통증	21	3.4	16	2.8

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따른다.

[a] 피로는 무력증, 활동 감소, 피로와 병감(권태)를 포함하는 복합 용어이다.
[b] 비인두염, 인두염, 비염과 바이러스성 상기도 감염을 포함한다.
[c] 결장염, 소장 결장염과 위장염을 포함한다.
[d] 피부염, 여드름양 피부염, 홍반성 발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 다형성 홍반과 홍반을 포함한다.

임상시험 CHECKMATE-025에서 보고된 기타 임상적으로 중요한 이상 사례는 아래와 같다.

전신 장애 및 투여 부위 병태: 말초 부종/부종
각종 위장관 장애: 복통/불편감
근골격 및 결합 조직 장애: 사지 통증, 근골격 통증
각종 신경계 장애: 두통/편두통, 말초 신경 병증
임상검사: 체중 감소
피부 장애: 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상

환자의 30% 이상에서 확인된 기저치 대비 임상검사치 이상은 크레아티닌 증가, 림프구 감소증, 빈혈, AST 증가, 알칼리 인산 분해 효소 증가, 저나트륨 혈증, 중성 지방 증가와 고칼륨 혈증이었다.

표 26에 이 약을 투여받은 환자 중 15% 초과에서 발생된 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 26. 이 약을 투여받은 환자의 15% 초과에서 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-025)

임상검사치 이상	이 약		에베로리무스	
	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)	1-4 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액학 시험				
림프구 감소증	42	6	53	11
빈혈	39	8	69	16
혈액 화학 검사				
크레아티닌 증가	42	2.0	45	1.6
AST 증가	33	2.8	39	1.6
알칼리 인산 분해 효소 증가	32	2.3	32	0.8
저나트륨 혈증	32	7	26	6
고칼륨 혈증	30	4.0	20	2.1
저칼슘 혈증	23	0.9	26	1.3
ALT 증가	22	3.2	31	0.8
고칼슘 혈증	19	3.2	6	0.3
지질				
중성 지방 증가	32	1.5	67	11
콜레스테롤 증가	21	0.3	55	1.4

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다.

이 약 투여군(범위: 259-401명의 환자) 및 에베로리무스 투여군(범위: 257-376명의 환자)

또한 기저치에서 정상 상한치보다 낮은 TSH(갑상선 자극호르몬) 환자들의 경우, 약물 치료로 인하여 정상 상한치 이상으로 TSH가 증가된 환자가 이 약 투여군이 에베로리무스 투여군보다 더 많았다(각각 26%, 14%).

<전형적 호지킨 림프종>

[임상시험 CHECKMATE-205 와 CHECKMATE-039]

이 약의 안전성은 전형적 호지킨 림프종 환자 266명에서 2주마다 이 약 3mg/kg을 투여하여 평가하였다(임상시험 CHECKMATE-205, 243명; 임상시험 CHECKMATE-039, 23명). 질병의 진행, 최대 임상적 이익 또는 허용 불가능한 독성이 발생 전까지 투여하였다.

이상 사례로 7%의 환자가 이 약 투여를 중단하였다. 34%가 이상 사례로 약물 투여 지연을 겪었다. 중대한 이상 사례는 이 약 투여 환자의 26%에서 발생하였다. 1% 이상 보고된 가장 흔한 중대한 이상 사례는 폐렴, 주입 관련 반응, 발열, 결장염 또는 설사, 흉막 삼출, 폐염증, 그리고 발진이었다. 질병 진행 외의 다른 원인으로 11명이 사망하였다.: 3명은 이 약 마지막 투여 후 30일 이내에 이상 사례로, 2명은 이 약 투여 완료 8~9개월 후 감염으로, 6명은 동종 조혈모세포이식에 의한 합병증으로 사망하였다.

전체 환자군에서 가장 흔한 이상 사례(최소 20%에서 보고됨)는 상기도 감염, 피로, 기침, 설사, 발열, 근골격 통증, 발진, 오심 그리고 소양증이었다. 유효성 분석군에서 가장 흔한 이상 사례는 또한 발진, 근골격 통증, 소양증, 오심, 관절통 및 말초 신경 병증 이었다. 27%에서 중대한 이상 반응이 발생하였다.

표 27에 안전성 분석군에서 임상검사치를 제외하고 10% 이상의 환자에게 발생한 이상 사례를 요약하였다.

표 27. 전형적 호지킨 림프종 환자에서 임상검사치를 제외하고 10% 이상의 환자에게 발생한 이상 사례 (임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039)

이상 사례[a]	안전성 분석 군 (266명)	
	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
피로[b]	39	1.9
발열	29	<1
각종 위장관 장애		
설사[c]	33	1.5
오심	20	0
구토	19	<1
복통[d]	16	<1
변비	14	0.4
감염 및 기생충 감염		
상기도 감염[e]	44	0.8

폐렴/기관지 폐렴[f]	13	3.8
코 막힘	11	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침/습성 기침	36	0
호흡 곤란/노작성 호흡 곤란	15	1.5
피부 및 피하 조직 장애		
발진[g]	24	1.5
소양증	20	0
근골격 및 결합 조직 장애		
근골격 통증[h]	26	1.1
관절통	16	<1
각종 내분비 장애		
갑상선 저하증/갑상선염	12	0
각종 신경계 장애		
두통	17	<1
말초 신경 병증[i]	12	<1
상해, 중독 및 절차상 합병증		
주입 관련 반응	14	<1

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다

[a] 인과관계에 상관없이 마지막 이 약 복용 후 최대 30일까지 발생하는 이상 사례가 포함된다. 면역 매개 이상 사례 후 초기 이 약 치료를 완료한 날로부터 30일 이내에 이 약을 재투여하였을 때의 이상 사례를 포함한다.

[b] 무력증을 포함한다.

[c] 결장염을 포함한다.

[d] 복부 불편감과 상복부 통증을 포함한다.

[e] 비인두염, 인두염, 비염 및 부비동염을 포함한다.

[f] 세균성 폐렴, 미코플라스마 폐렴, 사람 폐모자충 폐렴을 포함한다.

[g] 피부염, 여드름양 피부염, 탈락 피부염과 반상 발진, 구진 발진, 반상 구진 발진, 소양성 발진, 탈락성 발진 또는 여드름양 발진을 포함한다.

[h] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근골격 통증, 경부 통증, 사지 통증을 포함한다.

[i] 감각 과민, 감각 저하, 지각 이상, 이상 감각, 말초 운동 신경 병증, 말초 감각 신경병증 및 다발성 신경병증을 포함한다.

임상적으로 중요한 이상 사례와 관련한 추가 정보

면역 매개 폐염증: 임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039에서 이 약을 투여받은 환자의 6.0%(16/266)에서 간질성 폐 질환을 포함한 폐염증이 발생하였다. 면역 매개 폐염증은 이 약을 투여받은 환자 중 4.9%(13/266)에서 발생하였다(1명은 3등급이었고, 나머지 12명은 2등급이었음). 발병까지의 시간은 중간값 4.5개월(범위: 5일-12개월)이었다. 발병한 13명의 환자는 전신성 코르티코스테로이드를 투여받았으며, 이 중 12명은 회복되었다. 폐염증으로 4명의 환자가 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 8명의 환자는 이 약의 투여를 재개하였으며, 이 중 3명에서 투여 지연이 있었고, 2

명은 폐염증이 재발하였다.

말초 신경 병증: 임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039에서, 이 약을 투여받은 환자의 14%(31/266)에서 말초 신경 병증이 발생하였다. 28명(11%)의 환자는 말초 신경 병증이 신규로 발병하였고, 40명 중 3명의 환자는 기저치보다 악화되었다. 모든 이상 사례는 1-2등급이었고, 1명(<1%)의 환자에서만 3등급으로 확인되었다. 발병까지의 시간의 중간값은 50일(범위: 1-309일)이었다.

이 약 투여 후 동종 조혈모세포이식으로 인한 합병증: 임상시험 CHECKMATE-205와 임상시험 CHECKMATE-039에서 이 약 투여 후 동종 조혈모세포이식을 받은 전형적 호지킨 림프종 환자 17명 중 6명(35%)이 이식 관련 합병증으로 사망하였다. 이 중 5명의 환자는 중증(3-4등급) 또는 불응성 이식편 대 숙주 질환(GVHD)으로 사망하였다. 초급성 이식편 대 숙주 질환은 2명(12%)에서 발생하였고, 3등급 이상의 이식편 대 숙주 질환은 5명(29%)에서 발생하였다. 1명의 환자에서 간정맥 폐색성 질환이 발생하였고, 이 환자는 저강도 전처치 동종 조혈 모세포 이식을 받았으며, 이식편 대 숙주 질환과 다발성 장기부전으로 사망하였다.

표 28에 이 약을 투여한 전형적 호지킨 림프종 환자의 10% 이상에서 발생한 임상검사치 이상에 대해 요약하였다. 가장 흔한(20% 이상에서 보고됨) 임상검사치 이상은 혈구감소증, 간 기능 이상, 리파아제 증가였다. 기타 흔하게 발생한 증상으로는(10% 이상에서 보고됨) 크레아티닌 증가, 전해질 이상, 아밀라아제 증가였다.

표 28. 이 약을 투여받은 전형적 호지킨 림프종 환자의 10% 이상에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039)

임상검사치 이상	안전성 분석군[a] (266명)	
	모든 등급(%)[b]	3-4 등급(%)[b]
혈액학 시험		
백혈구 감소증	38	4.5
호중구 감소증	37	5
혈소판 감소증	37	3.0
림프구 감소증	32	11
빈혈	26	2.6
혈액 화학 검사[c]		
AST 증가	33	2.6
ALT 증가	31	3.4
리파아제 증가	22	9
알칼리 인산 분해 효소 증가	20	1.5
저나트륨 혈증	20	1.1
저칼륨혈증	16	1.9
크레아티닌 증가	16	<1
저칼슘 혈증	15	<1
저마그네슘 혈증	14	<1

고칼륨 혈증	15	1.5
아밀라아제 증가	13	1.5
빌리루빈 증가	11	1.5

[a] 안전성 분석군은 203-266명임.

[b] 마지막으로 이 약 투여 후 30일까지 발생하는 이상 사례를 포함하였다. 면역 매개 이상 사례 후 초기 이 약 치료를 완료한 날로부터 30일 이내에 이 약을 재투여하였을 때의 이상 사례를 포함한다.

[c] 추가로, 안전성 분석군에서 금식 상태에서의 고혈당증(모두 1-2등급)이 평가 가능한 환자 69명 중 27명(39%)으로 보고되었고, 금식 상태에서의 저혈당증이 11명(16%)에서 보고되었다.

<두경부 평편세포암>

[임상시험 CHECKMATE-141]

이 약의 안전성은 이전 백금 기반 화학요법을 받는 중 또는 후 6개월 내에 질병이 진행된 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암 환자를 대상으로 무작위 배정, 활성약대조, 공개, 다기관 임상시험 CHECKMATE-141에서 평가되었다. 이 시험에서 환자들은 이 약 3mg/kg을 정맥으로 60분 동안 2주 간격으로 투여받거나(236명), 대조군은 연구자가 아래 치료중 하나를 선택하였다.

- 세툭시맙으로 초기부하용량 400mg/㎡을 정맥으로 투여하고 이후 매주 250mg/㎡ 투여(13명)
- 또는 메토트렉세이트 40-60mg/㎡을 정맥으로 매주 투여(46명)
- 또는 도세탁셀 30-40mg/㎡을 정맥으로 매주 투여(52명)

이 약을 투여받은 환자에서 이 약의 투여 기간의 중간값은 1.9개월(범위: 1일-16.1개월)이었다. 이 임상시험에서, 이 약을 6개월 이상 투여받은 환자는 18%이었으며, 1년 이상 투여받은 환자는 2.5%이었다.

14%의 환자가 이상 사례로 이 약 투여를 중단하였고, 24%의 환자에서 이상 사례로 약물 투약 지연이 있었다. 중대한 이상 사례는 49%에서 발생하였다. 2% 이상 가장 흔한 중대한 이상 사례는 폐렴, 호흡 곤란, 호흡 부전, 호흡기 감염 및 패혈증이었다. 편평세포성 두경부암 환자에서 발생한 이상 사례와 임상검사치의 이상 발생 정도는 흑색종과 비소세포폐암과 일반적으로 유사하였다. 가장 흔한(10% 이상) 이상 사례로 연구자가 선택한 활성 대조군보다 높은 빈도로 발생한 이상 사례는 기침과 호흡 곤란이었다.

이 약 투여 환자에서 10% 이상 발생하였고, 연구자가 선택한 활성대조군 보다 높은 빈도로 발생한 임상검사치의 이상은 알칼리 인산 분해 효소 증가, 아밀라아제 증가, 고칼슘 혈증, 고칼륨 혈증 및 TSH의 증가이었다.

<요로상피세포암>

절제 불가능한 또는 전이성 요로상피세포암의 1차 치료

[임상시험 CHECKMATE-901]

이 약의 안전성은 절제 불가능한 또는 전이성 요로상피세포암을 가진 시스플라틴 적격 환자를 대상으로 무작위 배정, 공개 라벨 임상시험 CHECKMATE-901에서 평가되었다. 환자는 시스플라틴 및

젬시타빈과 함께 이 약 360mg을 최대 6주기 동안 3주마다 투여받았고(n=304), 이후 단독요법으로 이 약 480mg을 최대 2년까지 4주마다 투여받거나(n=288) 또는 시스플라틴과 젬시타빈 화학요법을 최대 6주기 동안 3주마다 투여받았다. 시스플라틴 투여만 중단한 환자는 카보플라틴으로 전환할 수 있었다.

화학요법과 병용 투여받은 환자 중 이 약의 노출 기간의 중앙값은 7.4개월(범위: 0.03~47.9개월) 이었다. 이 약과 화학요법과의 병용 투여받은 환자의 48%에서 중대한 이상 사례가 발생하였다.

이 약과 화학요법 병용 투여를 받은 환자 2% 이상에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상 사례는 요로 감염(4.9%), 급성 신 손상(4.3%), 빈혈(3%), 폐 색전증(2.6%), 패혈증(2.3%), 혈소판 수 감소(2.3%) 였다. 환자의 20% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상 사례는 오심, 피로, 근골격 통증, 변비, 식욕 감소, 발진, 구토, 말초 신경 병증이었다.

이 약과 화학요법 병용 투여를 받은 환자 3.6% 이상에서 보고된 치명적인 이상 사례는 패혈증(1%)을 포함했다. 이 약 및/또는 화학요법의 투여가 30% 환자에서 중단하였고, 67% 환자에서 이상 사례로 인해 지연되었다.

표 29와 표 30에 각각 이상 사례 및 임상검사치 이상 사례를 요약하였다.

표 29. 환자 10% 이상에서 발생된 이상 사례 (임상시험 CHECKMATE-901)

이상 사례	이 약과 시스플라틴 및 젬시타빈 (n=304)		시스플라틴 및 젬시타빈 (n=288)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
각종 위장관 장애				
오심	52	0.3	53	1
변비	30	0	28	0.7
구토	23	1.3	19	2.1
설사[a]	19	2	14	0
복통[b]	14	0.3	9	0.9
전신 장애				
피로[c]	48	3.9	43	4.2
부종[d]	18	0	9	0.3
발열[e]	14	1	14	0
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[f]	33	3	21	0.3
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	30	1.6	19	1
피부 및 피하 조직 장애				
발진[g]	25	2.3	7	0.3
소양증	17	0.7	3.5	0
각종 신경계 장애				
말초 신경 병증 [h]	20	0.7	14	0
두통[i]	11	0	5	0
감염				

이상 사례	이 약과 시스플라틴 및 젬시타빈 (n=304)		시스플라틴 및 젬시타빈 (n=288)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
요로 감염 [j]	19	8	18	8
각종 내분비 장애				
갑상선 저하증[k]	17	0	0.3	0
신장 및 요로 장애				
신 기능 장애[l]	14	6	11	1.7
혈뇨	11	1	7	1.4
검사 이상				
체중 감소	11	0.3	6	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 결장염, 면역-매개 소장 결장염을 포함한다.

[b] 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 불편감, 상복부의 불편감, 위장관 통증, 간 통증을 포함한다.

[c] 무력증을 포함한다.

[d] 말초 부종, 종창, 말초 종창, 국소 부종, 안면 부종, 고환 부종, 중력성 부종 및 생식기 부종을 포함한다.

[e] 고열, 체온 증가, 고열증을 포함한다.

[f] 등허리 통증, 관절통, 골 통증, 관절염, 근골격성 흉부 통증, 비-심장성 흉통, 근육통, 경부 통증, 사지 통증 및 척추 통증을 포함한다.

[g] 반상 구진 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 농포성 발진, 여드름양 피부염, 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피 피부염, 탈락성 발진, 건조 습진, 다형성 홍반, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 습진, 전신 탈락 피부염, 및 피부 탈락을 포함한다.

[h] 지각 이상, 말초 감각 신경 병증, 감각 저하, 이상 감각, 신경통, 감각 과민, 운동 말초 신경 병증 및 다발 신경증을 포함한다.

[i] 후두 신경통을 포함한다.

[j] 요로성 패혈증, 방광염, 신우신염, 급성 신우신염, 장구균성 요로 감염, 및 대장균 요로 감염을 포함한다.

[k] 혈액 자극 호르몬 증가를 포함한다.

[l] 급성 신 손상, 신부전, 신 기능 장애, 사구체 여과율 감소, 무뇨증, 질소 혈증을 포함한다.

표 30. 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치[a]로부터 선택된 임상검사치 (임상시험 CHECKMATE-901)

임상검사치 이상	이 약과 시스플라틴 및 젬시타빈 (n=304)		시스플라틴 및 젬시타빈 (n=288)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액학 시험				
빈혈	88	21	80	21

중성구 감소증	82	35	76	28
림프구 감소증	71	17	56	13
혈소판 감소증	60	13	51	8
혈액 화학 검사				
크레아티닌 증가	53	2.4	42	1.1
저마그네슘 혈증	48	3.8	39	1.5
저나트륨 혈증	43	13	39	8
고혈당증	41	3.9	37	3.2
저칼슘 혈증	36	2.1	24	1.1
고칼륨 혈증	33	3.0	32	1.1
아밀라아제 증가	32	4.2	23	3.6
AST 증가	31	2.4	17	0.7
ALT 증가	29	2.4	19	0.7

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 289-301명의 환자) 및 화학요법 투여군(범위: 265-281명의 환자)

국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암

[임상시험 CHECKMATE-275]

이 약의 안전성은 백금 화학요법에 실패한 국소진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자와 수술 전 또는 수술 후 보조요법으로 백금 기반 화학요법으로 치료를 받은 후 12개월 내에 진행된 국소진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자 270명을 대상으로 단일군 임상시험 CHECKMATE-275로 평가되었다. 환자는 허용 불가능한 독성이 발생하거나 질병이 진행될 때까지 매 2주 동안 이 약 3mg/kg을 투여받았다. 환자의 46%가 이상 사례로 약물 투여 지연이 있었다.

임상시험에서 14명(5.2%)의 환자가 질병의 진행으로 사망하였다. 이 약 투여군에서 폐렴 또는 심혈관계 질환으로 4명(1.5%)이 사망하였다. 17%의 환자가 이상 사례로 투여를 중단하였다. 중대한 이상 사례는 환자의 54%에서 발생했다. 2% 이상의 가장 흔한 중대한 이상 사례는 요로 감염, 패혈증, 설사, 소장 폐쇄 및 전신 건강 상태 악화였다.

25명(9%)의 환자는 면역 매개 이상 사례로 매일 40mg 이상의 등가량 프레드니손을 경구 투여받았다.

환자의 20% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상 사례는 피로, 근골격 통증, 오심 및 식욕 감소였다.

표 31에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상 사례를 요약하였다.

표 31. 환자 10% 이상에서 발생된 이상 사례(임상시험 CHECKMATE-275)

이상 사례	**이 약 (n=270)**	
	모든 등급(%)	**3-4 등급(%)**
이상 사례	99	51

전신 장애 및 투여 부위 병태		
무력증/피로/권태	46	7
발열/종양 관련 열	17	0.4
부종/말초 부종/말초 종창	13	0.4
감염 및 기생충 감염		
요로 감염/척추염/대장균/진균성 요로 감염	17	7
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침/습성 기침	18	0
호흡 곤란/노작성 호흡 곤란	14	3.3
각종 위장관 장애		
오심	22	0.7
설사	17	2.6
변비	16	0.4
복통[a]	13	1.5
구토	12	1.9
피부 및 피하 조직 장애		
발진[b]	16	1.5
소양증	12	0
근골격 및 결합 조직 장애		
근골격 통증[c]	30	2.6
관절통	10	0.7
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	22	2.2
각종 내분비 장애		
갑상선 이상[d]	15	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 복부 불편감, 하복부 통증을 포함한다.

[b] 피부염, 여드름양 피부염, 수포성 피부염 및 전신 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 또는 소양성 발진을 포함한다.

[c] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증 및 척추 통증을 포함한다.

[d] 자가 면역성 갑상선염, 혈액 갑상선 자극 호르몬 감소, 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, 갑상선 항진증, 갑상선 저하증, 갑상선염, 티록신 감소, 유리 티록신 증가, 티록신 증가, 유리 삼-요오드티록신 증가, 삼-요오드티로닌 증가를 포함한다.

표 32. 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 (임상시험 CHECKMATE-275)

임상검사치 이상	이 약[a]	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액학 시험		
림프구 감소증	42	9
빈혈	40	7
혈소판 감소증	15	2.4
백혈구 감소증	11	0
혈액 화학 검사		
고혈당	42	2.4
저나트륨 혈증	41	11
크레아티닌 증가	39	2.0
알칼리 인산 분해 효소 증가	33	5.5
저칼슘 혈증	26	0.8
AST 증가	24	3.5
고칼륨 혈증	19	1.2
ALT 증가	18	1.2
저마그네슘 혈증	16	0
리파아제 증가	20	7
아밀라아제 증가	18	4.4

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. (범위: 84-256명의 환자)

근육 침습성 방광암의 수술 후 보조요법

[임상시험 CHECKMATE-274]

이 약의 안전성은 방광이나 상부 요로(신우 또는 요관)에서 기인한 근육 침습성 요로상피세포암의 근치 절제술을 받았고 재발의 위험이 높은 성인 환자에서 보조요법으로 이 약과 위약을 대조한 제3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 다기관 임상시험인 CHECKMATE-274에서 평가되었다. 환자는 재발 또는 허용 불가능한 독성이 발생 될 때까지 또는 최대 1년 동안 독성에 도달할 때까지 2주 간격으로 이 약 240mg(351명) 또는 위약(348명)을 30분간 정맥 투여받았다. 이 약의 치료 기간의 중간값은 8.8개월(범위: 0-12.5개월)이었다.

이 약 투여 환자군의 30%에서 중대한 이상 사례가 발생했다. 치명적인 이상 사례는 이 약 투여군 환자의 1%에서 발생하였으며, 폐염증(0.6%)을 포함했다. 이 약을 투여받은 환자의 18%가 이상 사례로 투여를 중단하였고, 33% 환자에서 이상 사례로 약물 투여 지연이 발생하였다.

20% 이상의 환자에서 보고된 가장 흔한 이상 사례는 발진, 피로, 설사, 소양증, 근골격 통증, 요로 감염이었다.

표 33와 표 34에서 CHECKMATE-274에서 관찰된 이상 사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 33. 환자의 10% 이상에서 발생한 이상 사례 (임상시험 CHECKMATE-274)

이상 사례	이 약 (351명)		위약 (348명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급 (%)	3-4 등급(%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로/무력증	36	1.1	32	0.3
발열	10	0.3	10	0.3
피부 및 피하 조직 장애				
소양증	30	0	16	0
발진[a]	36	1.74	19	0.3
각종 위장관 장애				
설사[b]	30	2.8	27	1.7
오심	16	0.6	13	0
복통[c]	15	0.9	15	0.6
변비	13	0.3	15	0.3
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[d]	28	0.6	24	0.9
관절통	11	0.3	13	0
감염 및 기생충 감염				
요로 감염[e]	22	6	23	9
상기도 감염[f]	16	0.3	16	0.6
신장 및 요로 장애				
신 기능 장애[g]	17	1.7	16	0.9
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침[h]	14	0	11	0
호흡 곤란[i]	11	0.3	6	0.3
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	13	0.9	7	0.3
각종 신경계 장애				
어지러움[j]	11	0.3	9	0
각종 내분비 장애				
갑상선 항진증	11	0	1.1	0
갑상선 저하증	11	0	2.3	0
간담도 장애				
간염[k]	11	4	8	0.6

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 여드름, 수포, 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 접촉 피부염, 습진, 건조 습진, 원형 습진, 홍반, 다형성 홍반, 경화성 태선, 태선형 각화증, 유사 천포창, 광민감성 반응, 색소 침착 장애, 건선, 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 장미증, 피부 탈락, 피부 병변, 피부 반응, 독성 피부 발진 및 두드러기를 포함한다.

[b] 결장염, 현미경적 결장염, 설사, 십이지장염, 장염, 면역-매개 소장 결장염을 포함한다.

[c] 복통, 복부 불편감, 복부 압통, 하복부 및 상복부 통증을 포함한다.

[d] 근골격 통증, 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지

통증, 척추 통증을 포함한다.

[e] 방광염, 대장균 요로 감염, 신우신염, 급성 신우신염, 만성 신우신염, 요도염, 요로 감염, 세균성 요로 감염, 포도상 구균 요로 감염, 요로성 패혈증을 포함한다.

[f] 상기도감염, 비인두염, 인두염, 비염을 포함한다.

[g] 급성 신 손상, 자가 면역 신장염, 혈액 크레아틴 증가, 사구체 여과율 감소, 면역-매개 신장염, 신장염, 신부전 및 신 기능 장애를 포함한다.

[h] 기침, 습성 기침, 상-기도 기침 증후군을 포함한다.

[i] 호흡 곤란, 노작성 호흡 곤란을 포함한다.

[j] 어지러움, 체위성 어지러움, 현훈을 포함한다.

[k] AST 증가, ALT 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 담관염, 약물-유발 간 손상, 간 부전, 간 기능 이상, 간염, 간세포 손상, 고빌리루빈 혈증, 감마-글루타밀 전이 효소 증가, 간 손상 및 아미노 전이 효소 증가를 포함한다.

표 34. 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-274)

임상검사치 이상	이 약 (351명)		위약 (348명)	
	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (
혈액 화학 검사				
크레아티닌 증가	36	1.7	36	2.6
아밀라아제 증가	34	8	23	3.2
리파아제 증가	33	12	31	10
고칼륨 혈증	32	5	30	6
알칼리 인산 분해 효소 증가	24	2.3	15	0.6
AST 증가	24	3.5	16	0.9
ALT 증가	23	2.9	15	0.6
저나트륨 혈증	22	4.1	17	1.8
저칼슘 혈증	17	1.2	11	0.9
저마그네슘 혈증	16	0	9	0
고칼슘 혈증	12	0.3	8	0.3
혈액학 시험				
림프구 감소증	33	2.9	27	1.5
빈혈	30	1.4	28	0.9
중성구 감소증	11	0.6	10	0.3

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상검사치가 있는 환자수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 322-348명의 환자); 위약 투여군(범위: 312-341명의 환자).

<간세포암>

절제 불가능한 또는 전이성 간세포암

[임상시험 CHECKMATE-9DW]

이 약과 이필리무맙과의 병용요법은 절제 불가능한 또는 전이성 간세포암 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 공개 라벨 임상시험 CHECKMATE-9DW에서 평가되었다. 환자들은 이 약과 이필리무맙(335명) 또는 연구자 선택에 따라 렌바티닙 또는 소라페닙(333명)을 투여받도록 무작위 배정하였다. 환자들은 다음 중 하나의 치료법을 투여받았다.

・이 약 1mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입한 후 같은 날에 이필리무맙을 30분에 걸쳐 3주 간격으로 점적 주입으로 최대 4회 병용요법 후 이 약 480mg을 4주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입으로 단독요법

・연구자의 선택에 따라,

- 렌바티닙 8mg (몸무게 60kg 미만 시) 또는 12mg (몸무게 60kg 이상) 매일 경구 투여, 또는
- 소라페닙 400mg 하루 2회 경구 투여

이 약과 이필리무맙 병용 투여군의 노출 기간의 중간값은 4.7개월 (범위: 0.1-24.4개월), 6개월 초과로 노출된 환자는 45%, 1년 초과로 노출된 환자는 30%였다.

중대한 이상 사례는 이 약과 이필리무맙과 함께 투여받은 환자의 57%에서 발생했다. 이 약과 이필리무맙을 함께 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고된 가장 빈번한 중대한 이상 사례는 급성 신 손상(2.7%), 복수(2.7%), 결장염(2.7%), 폐렴(2.4%) 및 간 부전(2.4%)이었다. 12명(3.6%)의 환자에서 치명적인 이상 사례가 발생하였고, 이러한 이상 사례는 면역 매개 또는 자가 면역성 간염으로 인해 사망한 4명(1.2%)의 환자들을 포함하였다.

이 약 그리고/또는 이필리무맙과의 병용요법을 투여받은 환자의 24%가 이상 사례로 투여를 중단하였고, 환자의 62%가 약물 투여의 지연이 있었다. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군 20% 이상 환자에서 보고된 가장 흔한 이상 사례는 발진, 소양증, 피로, 설사였다.

표 35와 표 36에 CHECKMATE-9DW에서 관찰된 이상 사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 35. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서 환자의 10% 이상 발생한 이상 사례 (임상시험 CHECKMATE-9DW)

이상 사례	이 약과 이필리무맙 (332명)		렌바티닙 또는 소라페닙 (325명)	
	모든 등급(%)	3~4등급(%)	모든 등급(%)	3~4등급(%)
피부 및 피하조직 장애				
발진[a]	36	3.6	15	1.2
소양증	34	1.5	7	0.3
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[b]	33	2.4	39	4
발열[c]	15	0.6	9	1.5
부종[d]	13	1.2	13	1.5
각종 위장관 장애				
설사	22	2.1	39	3.4
복통[e]	14	1.2	27	2.5
오심	10	0.3	16	0.9
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[f]	17	0.6	23	0.3
관절통	12	0.3	13	0.6

이상 사례	이 약과 이필리무맙 (332명)		렌바티닙 또는 소라페닙 (325명)	
	모든 등급(%)	3~4등급(%)	모든 등급(%)	3~4등급(%)
피부 및 피하조직 장애				
발진[a]	36	3.6	15	1.2
소양증	34	1.5	7	0.3
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[b]	33	2.4	39	4
발열[c]	15	0.6	9	1.5
부종[d]	13	1.2	13	1.5
각종 위장관 장애				
설사	22	2.1	39	3.4
복통[e]	14	1.2	27	2.5
오심	10	0.3	16	0.9
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	16	1.2	28	1.8
내분비 장애				
갑상선 저하증[g]	14	0	27	0
갑상선 항진증	11	0.6	1.5	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침[h]	13	0	8	0

독성등급은 NCI CTCAE v5에 따랐다.

[a] 농포성 발진, 피부염, 여드름양 피부염, 아토피 피부염, 약물 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진 및 소수포성 발진을 포함한다.

[b] 무력증을 포함한다.

[c] 종양 관련 발열을 포함한다.

[d] 전신 부종, 말초 부종, 말초 종창을 포함한다.

[e] 복부 불편감, 하복부 통증, 상복부 통증을 포함한다.

[f] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증을 포함한다.

[g] 원발성 갑상선 저하증을 포함한다.

[h] 습성 기침을 포함한다.

이 약과 이필리무맙을 병용 투여받은 10% 미만의 환자에서 보고된 임상적으로 중요한 이상 사례는 고혈당증(7.8%), 결장염(4.4%), 부신 부전(4.2%), 폐염증(2.7%), 췌장염(2.4%)이다.

표 36. 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 (임상시험 CHECKMATE-9DW)

임상검사치 이상	이 약과 이필리무맙 (332명)		렌바티닙 또는 소라페닙 (325명)	
	1~4등급(%)	3~4등급(%)	1~4 등급(%)	3~4등급(%)
혈액학 시험				

임상검사치 이상	이 약과 이필리무맙 (332명)		렌바티닙 또는 소라페닙 (325명)	
	1~4등급(%)	3~4등급(%)	1~4 등급(%)	3~4등급(%)
빈혈	44	5	40	3.8
림프구 감소증	40	6.1	40	8
혈소판 감소증	27	4	44	4.8
중성구 감소증	24	4	32	3.5
혈액 화학 검사				
AST증가	62	29	51	14
ALT증가	61	17	46	9
리파아제 증가	58	16	39	5
알부민 증가	48	0.9	57	0.6
저나트륨 혈증	45	6	42	3.8
고혈당증	44	15	32	2.1
빌리루빈 증가	44	10	44	8
아밀라아제 증가	41	6	26	1
알칼리 인산 분해 효소 증가	36	1.2	38	5
저칼슘 혈증	29	0.9	46	0
크레아티닌 증가	26	2.4	23	0.6
저칼륨혈증	21	2.1	20	2.6

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군(범위:168-331명의 환자)과 렌바티닙 또는 소라페닙군(범위:145-315명의 환자)

<위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암>

위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암의 1차 치료

[임상시험 CHECKMATE-649]

이 약과 화학요법과의 병용요법은 이전에 치료 경험이 없는 진행성 또는 전이성 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 다기관, 공개 임상시험 CHECKMATE-649에서 평가되었다. 이 시험은 HER2 양성으로 알려진 환자 또는 중추신경계 전이가 치료되지 않은 환자를 제외하였다. 환자들을 이 약과 화학요법과의 병용요법 또는 화학요법을 투여 받도록 무작위 배정하였다. 환자들은 다음 중 하나의 치료법을 투여받았다.

・이 약 240mg을 mFOLFOX6 (플루로우라실, 류코보린 및 옥살리플라틴) 과 2주 간격으로 병용 투여 또는 2주 간격으로 mFOLFOX6 투여

・이 약 360mg을 CapeOX(카페시타빈 및 옥살리플라틴)과 3주 간격으로 병용 투여 또는 CapeOX 투여

환자들은 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전 최대 2년까지 이 약과 화학요법과의 병용요법 또는 화학요법으로 치료받았다. 노출 기간의 중간값은 이 약과 화학요법과의 병용 투여군이 6.8개월(범위: 0-33.5개월)이었고, 이 약과 화학요법에 6개월 초과로 노출된 환자는 54%, 1년 초과로 노출된 환자는 28%였다.

치명적인 이상 사례는 이 약과 화학요법 병용 투여군의 2%(16명)에서 발생하였고, 폐염증(4명), 발열성 중성구 감소증(2명), 뇌졸중(2명), 위장관 독성, 장 점막염, 패혈성 쇼크, 폐렴, 감염, 위장관 출

혈, 장간막 혈관 혈전증 및 파종 혈관 내 응고를 포함하였다. 중대한 이상 사례는 이 약과 화학요법 병용 투여군의 52%의 환자에서 발생하였다. 이 약과 화학요법 및/또는 화학요법이 44%의 환자에서 중단되었고 76%의 환자에서 이상 사례로 1회 이상 약물 투여 지연이 발생하였다.

이 약과 화학요법 병용 투여군의 2% 이상의 환자에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상 사례는 구토(3.7%), 폐렴(3.6%), 빈혈(3.6%), 발열(2.8%), 설사(2.7%), 발열성 중성구 감소증(2.6%) 및 폐염증(2.4%)이었다. 이 약과 화학요법 병용 투여군의 20% 이상의 환자에서 보고된 가장 흔한 이상 사례는 말초 신경 병증, 오심, 중성구 감소증, 피로, 빈혈, 설사, 혈소판 감소증, 구토, 식욕 감소, 복통, 변비, 아미노 전이 효소 증가 및 근골격 통증이었다.

표 37과 표 38에 CHECKMATE-649에서 관찰된 이상 사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 37. 이 약과 화학요법 병용 투여군에서 환자의 10% 이상 발생한 이상 사례 (임상시험 CHECKMATE-649)

이상 사례	이 약과 FOLFOX 또는 CapeOX 병용 (782명)		FOLFOX 또는 CapeOX (767명)	
	모든 등급(%)	3~4등급(%)	모든 등급(%)	3~4등급(%)
이상 사례	99	69	98	59
각종 신경계 장애				
말초 신경 병증[a]	53	7	46	4.8
두통	11	0.8	6	0.3
각종 위장관 장애				
오심	48	3.2	44	3.7
설사	39	5	34	3.7
구토	31	4.2	29	4.2
복통[b]	27	2.8	24	2.6
변비	25	0.6	21	0.4
구내염[c]	17	1.8	13	0.8
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[d]	44	7	40	5
발열[e]	19	1.0	11	0.4
부종[f]	12	0.5	8	0.1
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	29	3.6	26	2.5
저알부민혈증[g]	14	0.3	9	0.3
임상 검사				
체중 감소	17	1.3	15	0.7
리파아제 증가	14	7	8	3.7
아밀라아제 증가	12	3.1	5	0.4
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[h]	20	1.3	14	2.0
피부 및 피하 조직 장애				
발진[i]	18	1.7	4.4	0.1
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군	13	1.5	12	0.8
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침[j]	13	0.1	9	0
감염 및 기생충 감염				

이상 사례	이 약과 FOLFOX 또는 CapeOX 병용 (782명)		FOLFOX 또는 CapeOX (767명)	
	모든 등급(%)	3~4등급(%)	모든 등급(%)	3~4등급(%)
이상 사례	99	69	98	59
상기도 감염[k]	10	0.1	7	0.1

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 이상 감각, 감각 저하, 말초 운동 신경 병증, 말초 감각 운동 신경 병증 및 말초 감각 신경 병증을 포함한다.

[b] 복부 불편감, 하복부 통증 및 상복부 통증을 포함한다.

[c] 아프타성 궤양, 입 궤양 형성 및 점막 염증을 포함한다.

[d] 무력증을 포함한다.

[e] 종양 관련 발열을 포함한다.

[f] 종창, 전신 부종, 말초 부종 및 말초 종창을 포함한다.

[g] 혈중 알부민 감소를 포함한다.

[h] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증 및 척추 통증을 포함한다.

[i] 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 약물 발진, 탈락성 발진, 결절성 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진 및 수포성 발진을 포함한다.

[j] 습성 기침을 포함한다.

[k] 비인두염, 인두염 및 비염을 포함한다.

표 38. 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 (임상시험 CHECKMATE-649)

임상검사치 이상	이 약과FOLFOX 또는 CapeOX 병용 (782명)		FOLFOX 또는 CapeOX (767명)	
	1~4등급(%)	3~4등급(%)	1~4 등급(%)	3~4등급(%)
혈액학 시험				
중성구 감소증	73	29	62	23
백혈구 감소증	69	12	59	9
혈소판 감소증	68	7	63	4.4
빈혈	59	14	60	10
림프구 감소증	59	12	49	9
혈액 화학 검사				
AST증가	52	4.6	47	1.9
저칼슘 혈증	42	1.6	37	1.0
고혈당증	41	3.9	38	2.7
ALT증가	37	3.4	30	1.9
저나트륨 혈증	34	6	24	5
저칼륨혈증	27	7	24	4.8
고빌리루빈 혈증	24	2.8	21	2.0
크레아티닌 증가	15	1.0	9	0.5
고칼륨 혈증	14	1.4	11	0.7
저혈당증	12	0.7	9	0.2
고나트륨혈증	11	0.5	7.1	0

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 FOLFOX 또는 CapeOX 병용 투여군(범위:407-767명의 환자)과 FOLFOX 또는 CapeOX 투여군(범위:405-735명의 환자)

이전 치료 경험이 있는 위선암 또는 위식도 접합부 선암의 치료

[임상시험 ONO-4538-12]

이 약의 안전성은 재발하거나 진행된 위 선암 또는 위식도 접합부 선암 환자 491명을 대상으로 이 약 또는 위약을 매 2주 동안 3mg/kg으로 투여한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험인 ONO-4538-12에서 평가되었다. 투여 기간의 중간값은 1.92 개월(범위: 0-19.5개월)이었으며 이 임상시험에서 19%의 환자가 6개월 이상 이 약을 투여받았고 3.6%의 환자가 1년 이상 이 약을 투여받았다.

이 약을 투여받은 환자의 7.0%, 위약을 투여받은 환자의 7.5%가 이상 사례로 투여를 중단하였고 이 약을 투여받은 환자의 19%, 위약을 투여받은 환자의 17%에서 이상 사례로 약물 투여 지연이 있었다. 이 약을 투여받은 환자의 40%와 위약을 투여받은 환자의 47%에서 중대한 이상 사례가 발생하였다.

표 39에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상 사례를 요약하였다.

표 39. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상 사례 및 위약군보다 높은 발생률을 보인 이상 사례[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 ONO-4538-12)

이상 사례	이 약(330명)	위약(161명)

	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
각종 위장관 장애				
오심	20	0.3	14	1.2
설사	18	1.2	9	0.6
변비	14	0.3	6	0
피부 및 피하 조직 장애				
소양증	16	0	9	0

<식도암>

절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암의 1차 치료

[임상시험 CHECKMATE-648]

이 약과 화학요법 또는 이필리무맙과의 병용요법에서 안전성은 이전에 치료받은 적이 없는 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암 환자를 대상으로 한 무작위, 활성약 대조, 다기관, 공개 임상시험인 CHECKMATE-648에서 평가되었다. 환자들은 다음 치료 중 하나를 투여받았다.

・(4주 간격) 1 일차와 15 일차에 이 약 240mg을 투여하고, 1~5일차 동안 (5일간) 5-FU(플루오로우라실) 800mg/m^2/day 정맥투여 및 1 일차에 시스플라틴 80mg/m^2 정맥투여

・이 약 3mg/kg을 2주 간격 및 이필리무맙 1mg/kg를 6주 간격 병용요법

・(4주 간격) 1~5일차에 (5일간) 5-FU(플루오로우라실) 800mg/m^2/day 정맥투여 및 1 일차에 시스플라틴 80mg/m^2 정맥투여

이 약을 화학요법과 함께 투여받은 환자 중, 노출 기간의 중간값은 5.7개월 (범위: 0.1-30.6개월)이었다. 이 약을 이필리무맙과 함께 투여받은 환자 중, 노출 기간의 중간값은 2.8개월 (범위: 0.1-24개월)이었다.

중대한 이상 사례는 이 약을 화학요법과 함께 투여받은 환자의 62%, 이필리무맙과 함께 투여받은 환자의 69%에서 발생했다. 이 약을 화학요법과 함께 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고된 가장 빈번한 중대한 이상 사례는 폐렴 (11%), 연하 곤란 (7%), 식도 협착 (2.9%), 급성 신 손상 (2.9%) 및 발열 (2.3%)이었다. 이 약과 이필리무맙과 함께 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고된 가장 빈번한 중대한 이상 사례는 폐렴(10%), 발열(4.3%), 폐염증(4%), 흡인성 폐렴(3.7%), 연하 곤란(3.7%), 간 기능 이상(2.8%), 식욕 감소(2.8%), 부신 부전(2.5%), 탈수(2.5%) 이었다.

이 약과 화학요법을 함께 투여받은 환자 5명 (1.6%)에서 치명적인 이상 사례가 발생하였고, 이러한 이상 사례로는 폐염증, 장 기종, 폐렴 및 급성 신 손상이 포함되었다.

이 약과 이필리무맙을 함께 투여받은 환자 5명 (1.6%)에서 치명적인 이상 사례가 발생하였고, 이러한 이상 사례로는 폐염증, 간질성 폐 질환, 폐 색전증, 급성 호흡 곤란 증후군이 포함되었다.

이 약과 화학요법을 함께 투여받은 환자의 39%에서 투여가 중단되었고, 환자의 71%에서 이상 사례로 인해 투여가 지연되었다.

이 약과 이필리무맙을 함께 투여받은 환자의 23%에서 투여가 중단되었고, 환자의 46%에서 이상 사례로 인해 투여가 지연되었다.

이 약과 화학요법과 함께 투여받은 환자의 20% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상 사례는 오심, 식

욕 감소, 피로, 변비, 구내염, 설사 및 구토였다.

이 약과 이필리무맙과 함께 투여받은 환자의 20% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상 사례는 발진, 피로, 발열, 오심, 설사 및 변비였다.

표 40과 표 41에 CHECKMATE-648에서 관찰된 이상 사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 40. 이 약 및 화학요법을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상 사례 (임상시험 CHECKMATE-648)

이상 사례	이 약과 시스플라틴 및 5-FU (n=310)		이 약과 이필리무맙 (n=322)		시스플라틴 및 5-FU (n=304)	
	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
위장관 장애						
오심	65	4.2	22	0.6	56	2.6
변비	44	1.0	20	0.3	43	1.0
구내염[a]	44	9	11	0.6	35	3.0
설사	29	2.9	22	1.9	20	2.0
구토	23	2.3	15	1.6	19	3.0
연하 곤란	14	7	12	5	12	4.9
복통[b]	13	1.9	10	0.9	11	0.7
대사 및 영양 장애						
식욕 감소	51	7	17	4.0	50	6
전신 장애						
피로[c]	47	3.5	28	2.5	41	4.9
발열[d]	19	0.3	23	0.9	12	0.3
부종[e]	16	0	7	0	13	0
신경계 장애						
말초 신경 병증[f]	18	1.3	2.8	0	13	1.0
정신 장애						
불면증	16	0	8	0	10	0.3
피부 및 피하 조직 장애						
발진[g]	16	0.6	31	3.1	7	0
소양증	11	0	17	0.9	3.6	0
탈모	10	0			11	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애						
기침[h]	16	0.3	13	0.3	13	0.3
감염 및 기생충 감염						
폐렴[j]	13	5	14	8	10	2.6
내분비 장애						
갑상선 저하증	7	0	14	0	0.3	0
검사 이상						
체중 감소	12	0.6	12	1.9	11	1.0
근골격 및 결합조직 이상						
근골격 통증[j]	11	0.3	14	0.6	8	0.3

독성 등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 아프타 궤양, 입 궤양 형성, 점막 염증을 포함한다.

[b] 복부 불편감, 하복부 통증 및 상복부 통증을 포함한다.
[c] 무력증과 권태감을 포함한다.
[d] 종양 관련 열을 포함한다
[e] 종창, 전신 부종, 말초 부종 및 말초 종창을 포함한다.
[f] 감각 과민, 감각 저하, 운동 말초 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증 및 말초 감각 신경 병증을 포함한다.
[g] 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 약물 발진, 탈락성 발진, 홍반성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진 및 소양성 발진을 포함한다.
[h] 습성 기침을 포함한다.
[I] 기질성 폐렴, 세균성 폐렴 및 슈도모나스 폐렴을 포함한다.
[j] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근육통, 경부 통증, 사지 통증 및 척추 통증을 포함한다.

표 41. 환자의 10% 이상에서 발생한 기처치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-648)

임상검사치 이상	이 약과 시스플라틴 및 5-FU (n=310)		이 약과 이필리무맙 (n=332)		시스플라틴 및 5-FU (n=304)	
	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)
혈액학 시험						
빈혈	81	21	52	7	66	14
림프구 감소증	67	23	50	13	44	8
중성구 감소증	61	18	13	1.3	48	13
백혈구 감소증	53	11			39	5
혈소판 감소증	43	3.3	12	1.0	29	2.8
혈액 화학 검사						
저나트륨 혈증	52	15	45	11	40	8
저칼슘 혈증	43	3.0	32	0	23	0.7
크레아티닌 증가	41	2.3	15	0.7	31	0.7
저마그네슘 혈증	35	1.7	15	0	25	1.8
고혈당증	34	0	43	4.3	36	0.8
고칼륨 혈증	33	2.3	23	1.6	24	0.7
저칼륨 혈증	29	9	19	5	17	6
알칼리 인산 분해 효소 증가	26	1.3	31	3.3	15	0
AST 증가	23	3.3	39	6	11	1.4
ALT 증가	23	2.3	33	6	8	0.7
저혈당증	18	0.4	15	1.2	7	0
고칼슘 혈증	11	2.6	15	2.0	8	0

[a] 각 검사 이상 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다: 이 약과 시스플라틴 및 5-FU 병용 투여군 (범위: 60-305명), 이 약과 이필리무맙 병용 투여군 (범위: 59-307명), 또는 시스플라틴 및 5-FU 병용 투여군 (56-283명)

이전 치료 후 수술이 불가능한 진행성, 재발성 및 전이성 식도편평세포암

[임상시험 ONO-4538-24]

이 약의 안전성은 플루오로피리미딘과 백금제제를 기반으로 한 병용요법을 투여한 후, 이 치료에 불응성 또는 불내성을 보인 식도 편평세포암 환자 386명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개, 활성약 대조 임상시험 ONO-4538-24에서 평가되었으며, 환자는 이 약 240mg을 2주 간격으로 투여하거나 탁산 제제 (도세탁셀 또는 파클리탁셀)를 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하였다. 이 약 투여군의 노출 기간의 중간값은 2.69개월(범위: 0.0개월-29.2개월)이었다. 이 임상시험에서, 이 약 투여군의 26%는 6개월 이상, 9.4%는 1년 이상 이 약을 투여하였다.

영구 투여 중단으로 이어진 이상 사례는 이 약 투여군의 13%, 대조군의 17%에서 발생하였다. 투여 지연으로 이어진 이상 사례는 이 약 투여군의 26%, 대조군의 60%에서 발생하였다. 이상 사례로 인한 용량 조절은 이 약 투여군에서는 보고되지 않았으며, 대조약을 투여한 환자군의 37%에서 발생하였다. 중대한 이상 사례는 이 약 투여군의 30%, 대조군의 36%에서 발생하였다.

표 42 에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상 사례를 요약하였다.

표 42. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상 사례 및 대조군보다 높은 발생률을 보인 이상 사례 [군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 ONO-4538-24)

이상 사례	이 약(192명)		대조약(194명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
피부 및 피하 조직 장애				
소양증	12	0	6	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

표 43. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 대조군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)] (임상시험 ONO-4538-24)

임상검사치 이상	이 약(192명)		대조약(194명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액 화학 검사				
크레아티닌 증가	80	0.5	68	0.5
AST 증가	40	6.8	31	1.0
알칼리 인산 분해 효소 증가	33	5.2	22	1.0
ALT 증가	32	5.7	21	2.1
고칼슘 혈증	21	6.8	14	3.1
TSH 증가[a]	20	N/A	14	N/A
TSH 감소[a]	13	N/A	3.6	N/A

[a] NCI CTCAE v4에 따라 등급을 나누지 않았다.

식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24/CHECKMATE-473 에서 이 약을 투여한 192명의 환자 중 3명(1.6%)의 환자에서 종양 출혈이 발생하였다.

식도 또는 위 식도 접합부 암의 수술 후 보조요법

[임상시험 CHECKMATE-577]

이 약의 안전성은 항암방사선요법(CRT)을 받고 완전 절제술을 시행 후 잔류 병리학적 질환이 있는 식도암 또는 위 식도 접합부 암 환자 792명을 대상으로 한 무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림, 다기관 임상시험 CHECKMATE-577에서 평가되었다. 이 임상시험에서는 수술 전 동시 항암방사선요법을 받지 않았거나, 4기의 절제 가능한 질병, 자가 면역 질환을 가졌거나, 코르티코스테로이드(>10mg/일의 프레드니손 등가량) 또는 기타 면역억제제로 전신 치료를 요하는 상태였던 환자는 제외되었다. 환자는 16주 동안 이 약 240mg 또는 위약을 2주 간격으로 30분간 정맥으로 투여받고 17주차부터 이 약 480mg 또는 위약을 4주 간격으로 30분간 정맥으로 투여받았다. 환자는 질환이 재발하거나, 허용 불가능한 독성 발생 전까지 또는 총 기간이 1년이 될 때까지 약을 투여하였다.

이 약을 투여받은 환자의 노출 기간의 중간값은 10.1개월(범위: <0.1 - 14개월)이었고 위약 투여 환자는 9개월(범위: <0.1 - 15개월)이었다. 이 약을 투여받은 환자에서는 61%가 6개월을 초과하여 이 약에 노출되었고, 54%가 9개월을 초과하여 이 약에 노출되었다.

이 약을 투여받은 33%의 환자에서 중대한 이상 사례가 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고된 중대한 이상 사례는 폐염증이었다. 이 약을 투여받은 환자 1명에서 치명적인 중대한 이상 사례인 심근 경색이 발생하였다.

이 약의 이상 사례로 인해 환자의 12%에서 투여를 중단하였고 환자의 28%에서 투여가 지연되었다.

표 44과 표 45에서 임상시험 CHECKMATE-577에서 관찰된 이상 사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 44. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상 사례 (임상시험CHECKMATE-577)

이상 사례	이 약 (532명)		위약 (260명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
이상 사례	96	34	93	32
각종 위장관 장애				
설사	29	0.9	29	0.8
오심	23	0.8	21	0
복통[a]	17	0.8	20	1.5
구토	15	0.6	16	1.2
연하 곤란	13	0.8	17	3.5
소화불량[b]	12	0.2	16	0.4
변비	11	0	12	0
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로[c]	34	1.3	29	1.5

이상 사례	이 약 (532명)		위약 (260명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
이상 사례	96	34	93	32
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침[d]	20	0.2	21	0.4
호흡 곤란[e]	12	0.8	12	0.4
피부 및 피하 조직 장애				
발진[f]	21	0.9	10	0.4
소양증	13	0.4	6	0
임상 검사				
체중 감소	13	0.4	9	0
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[g]	21	0.6	20	0.8
관절통	10	0.2	8	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	15	0.9	10	0.8
각종 내분비 장애				
갑상선 저하증	11	0	1.5	0

[a] 복통, 하복부 통증, 복부 불편감을 포함한다.
[b] 위 식도 역류 질환을 포함한다.
[c] 무력증을 포함한다.
[d] 습성 기침을 포함한다.
[e] 노작성 호흡 곤란을 포함한다.
[f] 농포성 발진, 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 탈락성 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진을 포함한다.
[g] 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 늑간 근육통, 경부 통증, 사지 통증, 척추 통증을 포함한다.

표 45. 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-577)

임상검사치 이상	이 약 (532명)		위약 (260명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액 화학 검사				
AST 증가	27	2.1	22	0.8
알칼리 인산 분해 효소 증가	25	0.8	18	0.8
알부민 증가	21	0.2	18	0
ALT 증가	20	1.9	16	1.2
아밀라아제 증가	20	3.9	13	1.3
저나트륨 혈증	19	1.7	12	1.2
고칼륨 혈증	17	0.8	15	1.6

임상검사치 이상	이 약 (532명)		위약 (260명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
저칼륨 혈증	12	1	11	1.2
아미노 전이 효소 증가 [b]	11	1.5	6	1.2
혈액학 시험				
림프구 감소증	44	17	35	12
빈혈	27	0.8	21	0.4
중성구 감소증	24	1.5	23	0.4

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 163 - 526 명의 환자); 위약 투여군(범위: 86 - 256명의 환자).

[b] ALT 증가, AST 증가를 포함한다.

<직결장암>

고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR) 전이성 직결장암

MSI-H 또는 dMMR 전이성 직결장암의 이필리무맙과의 병용요법

[임상시험 CHECKMATE-8HW]

이 약과 이필리무맙 병용요법의 또는 단독요법의 안전성은 면역 항암 요법 치료 경험이 없는 MSI-H 또는 dMMR 전이성 직결장암(mCRC) 환자를 대상으로 한 무작위, 공개 라벨, 제3상 임상시험인 CHECKMATE-8HW에서 평가되었다.

환자들은 다음 중 하나의 치료를 받았다:

- 이 약 240mg을 3주 간격, 이필리무맙 1 mg/kg을 3주 간격으로 최대 4회 투여한 후, 이 약 480mg을 4주 간격으로 지속 투여
- 이 약 240mg을 2주 간격으로 6회 투여한 후, 이 약 480mg을 4주 간격으로 지속 투여
- 연구자의 선택에 따른 항암화학요법: mFOLFOX 또는 FOLFIRI

이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서, 이 약의 중간 노출 기간은 20.5개월이었으며(범위: 0-35.9개월), 환자의 70%는 6개월 이상, 63%는 1년 초과 이 약에 노출되었다.

이 약 단독 투여군에서는 중간 노출 기간이 16.4개월이었고(범위: 0-36개월), 환자의 64%는 6개월 초과, 54%는 1년 초과 이 약에 노출되었다.

이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서 46%, 이 약 단독 투여군에서 39%의 환자에게 중대한 이상 사례가 발생하였다.

이 약과 이필리무맙을 병용 투여한 환자에서 1% 이상 보고된 가장 흔한 중대한 이상 사례는 부신 부전(2.8%), 뇌하수체염(2.8%), 설사(2.0%), 복통(2.0%), 소장 폐쇄(2.0%), 폐렴(1.7%), 급성 신 손상(1.4%), 면역-매개 소장 결장염(1.4%), 폐염증(1.4%), 결장염(1.1%), 대장 폐쇄(1.1%), 요로 감염(1.1%)이었다.

이 약 단독 투여 환자에서 1% 초과 보고된 가장 흔한 중대한 이상 사례는 장 폐쇄(2.3%), 급성 신 손상(1.7%), COVID-19(1.7%), 복통(1.4%), 설사(1.4%), 장폐색증(1.4%), 부분 장폐색증(1.4%), 폐색전증(1.4%), 부신 부전(1.1%), 폐렴(1.1%)이었다.

이 약과 이필리무맙을 병용 투여한 환자 중 2명(0.6%)에서 치명적인 이상 사례가 발생하였으며, 이는 심근염 1건과 폐염증 1건이었다. 이 약 단독 투여 환자 중 3명(0.9%)에서 치명적인 이상 사례가 발생하였고, 이 중 폐염증 2건, 중증 근육 무력증 1건이 포함되었다.이 약과 이필리무맙을 병용 투여 환자 중 19%는 이상 사례로 인해 이 약 및/또는 이필리무맙 투여를 영구 중단하였다.

영구 중단의 가장 흔한 이상 사례(>1%)은 부신 부전(1.4%), 면역-매개 소장 결장염(1.1%), 폐염증(1.1%)이었다.

이 약 단독 투여 환자 중 13%는 이 약 투여를 영구 중단하였다.

이상 사례로 인해 이 약 및/또는 이필리무맙 투여가 지연된 경우는 병용 투여 환자에서 48%였으며, 단독요법 환자에서는 37%에서 이 약 투여가 지연되었다.

이 약과 이필리무맙 병용 투여 환자에서 20% 이상 보고된 가장 흔한 이상 사례는 피로, 설사, 소양증, 복통, 근골격 통증, 구역이었다.

이 약 단독 투여 환자에서 20% 이상 보고된 가장 흔한 이상 사례는 피로, 설사, 복통, 소양증, 근골격 통증이었다.

표 46와 표 47에 CHECKMATE-8HW에서 이 약 및 이필리무맙 병용 투여군과 이 약 단독 투여군에서 관찰된 주요 이상 사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 46. 모든 등급 기준으로 투여군 간 발생률 차이가 5% 초과하고, 각 군에서 10% 이상 보고된 이상 사례[a] (임상시험 CHECKMATE-8HW)

이상 사례	이 약 및 이필리무맙 (352명)		이 약 (351명)	
	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
각종 위장관 장애				
설사[a]	35	4.5	30	3.4
피부 및 피하조직 장애				
소양증	30	0	23	0
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통	20	0.6	15	0.6
내분비 장애				
갑상선 저하증	18	0.6	10	0
갑상선 항진증	12	0	5	0

독성등급은 NCI CTCAE v5에 따랐다.

[a] 결장염, 설사, 소장 결장염, 면역-매개 소장 결장염을 포함한다.

표 47. 모든 등급에서 투여군 간 차이가 5%를 초과하고 환자의 10% 이상에서 관찰된 기준치 대비 악화된 임상검사치 (임상시험 CHECKMATE-8HW)

[a]각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자수를 근거로 한다. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군은 108 - 343명이고, 이 약 단독요법군은 102 - 348명이다.

플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 치료 후 진행된 MSI-H 또는 dMMR 전이성 직결장암

[임상시험 CHECKMATE-142]

이 약과 이필리무맙 병용 투여의 안전성은 119명의 전이성 직결장암 환자를 대상으로 한 다기관,

임상검사치 이상	이 약 및 이필리무맙 (352명)		이 약 (351명)	
	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액학 시험				
림프구 감소	30	5	37	4
중성구 감소	21	1.7	12	0.6
혈액 화학 검사				
리파아제 증가	44	10	32	11
아밀라아제 증가	41	4.6	33	5
ALT증가	39	3.5	32	1.4
AST증가	38	3.2	29	1.4
나트륨 감소	36	3.2	30	2.3
크레아티닌 증가	32	2	25	1.4
칼륨 증가	29	1.2	35	0.9
포도당 감소	17	0	12	0

비-무작위, 다중 평행-코호트, 공개 임상시험 CHECKMATE-142에서 평가되었다. 이 임상시험에서 환자는 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 4회 용량 투여 받았고, 이후 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 2주 간격으로 이 약 3mg/kg을 투여받았다.

이 약과 이필리무맙 병용 투여한 환자의 47%에서 중대한 이상 사례가 발생하였다. 이 약의 이상 사례로 인해 13%의 환자에서 치료가 중단되었고 45%의 환자에서 지연되었다. 2% 이상의 환자에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상 사례는 결장염/설사, 간 기능 이상, 복통, 급성 신 손상, 발열, 탈수였다. 20% 이상 환자에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상 사례는 피로, 설사, 발열, 근골격 통증, 복통, 소양증, 오심, 발진, 식욕 감소, 구토였다.

표 48과 표 49에 임상시험 CHECKMATE-142에서 관찰된 이상 사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 48. 환자의 10% 이상 발생한 이상 사례 (임상시험 CHECKMATE-142)

이상 사례	이 약 및 이필리무맙 (119명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
피로[a]	49	6
발열	36	0
각종 위장관 장애		
설사	45	3.4
복통[b]	30	5
오심	26	0.8
구토	20	1.7
변비	15	0
근골격 및 결합 조직 장애		
근골격 통증[c]	36	3.4
관절통	14	0.8
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침	19	0.8

이상 사례	이 약 및 이필리무맙 (119명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
호흡 곤란	13	1.7
피부 및 피하 조직 장애		
발진[d]	25	4.2
소양증	28	1.7
건성 피부	11	0
각종 내분비 장애		
갑상선 저하증	14	0.8
갑상선 항진증	12	0
각종 신경계 장애		
두통	17	1.7
어지러움	11	0
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	20	1.7
각종 정신 장애		
불면증	13	0.8
임상 검사		
체중 감소	10	0

NCI CTCAE v4에 따랐다.

[a] 무력증을 포함한다.

[b] 상복부 통증, 하복부 통증 복부 불편감을 포함한다.

[c] 등허리 통증, 사지 통증, 근육통, 경부 통증, 골 통증을 포함한다.

[d] 피부염, 여드름양 피부염, 반상 구진 발진, 홍반성 발진 및 전신 발진을 포함한다.

이 약과 이필리무맙을 병용 투여한 환자에서 10% 미만으로 보고된 임상적으로 중요한 이상 사례는 뇌염(0.8%), 괴사성 근염(0.8%), 포도막염(0.8%)이 있었다.

표 49. 10% 이상의 환자에서 발생한 기저치[a]보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 CHECKMATE-142)

임상검사치 이상	이 약 및 이필리무맙 (119명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액학 시험		
빈혈	42	9
림프구 감소증	25	6
중성구 감소증	18	0
혈소판 감소증	26	0.9

임상검사치 이상	이 약 및 이필리무맙 (119명)	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
혈액 화학 검사		
알칼리 인산 분해 효소 증가	28	5
리파아제 증가	39	12
ALT 증가	33	12
AST 증가	40	12
저나트륨 혈증	26	5
저칼슘 혈증	16	0
저마그네슘 혈증	18	0
아밀라아제 증가	36	3.4
빌리루빈 증가	21	5
저칼륨 혈증	15	1.8
크레아티닌 증가	25	3.6
고칼륨 혈증	23	0.9

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자수를 근거로 한다. 평가 가능한 환자 수의 범위는 이 약 투여군은 62 - 71명이고, 이 약과 이필리무맙 병용 투여군은 87 - 114명이다.

2) 시판 후 조사

이 약의 허가 후 사용 중, 다음과 같은 이상 사례들이 확인되었다. 이러한 이상 사례들은 불특정 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되고 있기 때문에, 항상 이러한 이상 사례들의 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출에 대한 인과관계를 확립할 수 있는 것은 아니다.

눈: 보크트-고야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrome)
동종 조혈모세포이식(HSCT, hematopoietic stem cell transplantation) 이후 이 약 치료의 합병증: 치료 불응성, 중증 급성 및 만성 이식편 대 숙주 질환(GVHD, graft versus host disease)

혈액 및 림프계 장애:(치명적 증례를 포함한) 혈구 탐식성 림프 조직구증 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH, (치명적 증례를 포함한) 자가 면역성 용혈성 빈혈(autoimmune hemolytic anemia)

신경계 장애: 척수염 (횡단성 척수염 포함)
대사 및 영양 장애: 종양 용해 증후군

3) 면역 매개 이상 사례

면역 매개 이상 사례들은 다음 임상시험에 대한 이 약의 노출을 반영한다. 단독요법 임상시험

CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 또는 비소세포폐암 단일군 임상시험(117명)에 포함된 1,994명; 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-067(313명) 또는 무작위 배정 임상시험(94명); 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-214 또는 CHECKMATE-142 (666명); 이 약 3mg/kg 2주 간격과 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-227(576명) 또는 CHECKMATE-743(300명); 그리고 이 약 360mg과 이필리무맙 1mg/kg과 2주기의 백금 기반 화학요법의 병용요법 임상시험 CHECKMATE-9LA(361명); 이 약 240mg과 카보잔티닙 40mg 병용요법 임상시험 CHECKMATE-9ER(320명). 면역 매개 이상 사례의 안전성 프로파일은 임상시험 CHECKMATE-238, CHECKMATE-275, ONO-4538-24/CHECKMATE-473 에도 언급되어있다.

① 면역 매개 폐염증

이 약은 코르티코스테로이드의 사용이 요구되며 다른 병인이 명확하지 않은 면역 매개 폐염증을 야기할 수 있다. 치명적인 사례들이 보고되었다.

단독요법

단독요법으로 이 약을 투여받은 환자 중 면역 매개 폐염증의 발생률은 3.1%(61명/1,994명)이었다. 면역 매개 폐염증이 발병하기까지 기간의 중간값은 3.5개월(범위: 1일-22.3개월)이었다. 면역 매개 폐염증으로 인해 1.1%의 환자는 이 약의 투여를 영구 중단하였으며, 1.3%의 환자는 이 약 투여를 보류하였다. 폐염증을 나타낸 약 89%의 환자는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 26일(범위: 1일-6개월)이었다. 67%의 환자가 완전히 회복되었다. 이 약 투여를 재개한 약 8% 환자에서 폐염증이 재발하였다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 면역 매개 폐염증의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개 폐염증의 발생률은 6%(25명/407명)이었다. 면역 매개 폐염증이 발병하기까지 기간의 중간값은 1.6개월(범위: 24일-10.1개월)이었다. 면역 매개 폐염증으로 2.2%의 환자는 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구 중단하였으며, 3.7%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류하였다. 폐염증을 나타낸 환자의 84%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 30일(범위: 5일-11.8개월)이었다. 68%의 환자가 완전히 회복되었다. 이 약 투여를 재개한 약 13% 환자에서 폐염증이 재발하였다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214 와 CEHCKMATE-142 에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개 폐염증의 발생률은 신장암 환자에서 4.4%(24명/547명) 이고 직결장암 환자에서 1.7% (2명/119명)이었다. 면역 매개 폐염증이 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자에서 2.6개월(범위: 8일-9.2개월)이고 직결장암 환자에서 1.9개월(범위: 27일-3개월) 이었다. 면역 매개 폐염증으로 신장암 및 직결장암(666명) 중 1.8%의 환자는 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구

중단하였으며, 1.7%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류하였다. 폐염증 증상을 보인 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 필요로 하였고, 92%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 19일(범위: 4일-3.2개월)이었다. 약 8%의 환자는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙을 투여받아야했다. 81%의 환자가 완전히 회복되었다. 직결장암이 있는 1명의 환자에서 이 약과 이필리무맙 병용 투여를 재개한 후 폐염증이 재발하였다.

임상시험 CHECKMATE-227에서, 이 약 3mg/kg을 2주 간격, 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격으로 병용 투여한 환자의 9%(50명/576명)에서 면역 매개 폐염증이 발생하였으며, 4등급(0.5%), 3등급(3.5%), 2등급(4.0%) 면역 매개 폐염증을 포함한다. 4명(0.7%)의 환자가 폐염증으로 사망하였다. 기간의 중간값은 1.5개월(범위: 5일-25+개월)이었다. 면역 매개 폐염증으로 5%의 환자는 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구 중단하였으며, 3.6%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류하였다. 폐염증을 나타낸 환자의 100%가 전신 코르티코스테로이드를 투여 및 이후 코르티코스테로이드 테이퍼링을 필요로 하였다. 72%의 환자가 폐염증이 회복되었다. 이 약 투여를 재개한 약 13%(2명/16명)의 환자에서 폐염증이 재발하였다.

임상시험 CHECKMATE-9LA에서, 이 약 360mg을 3주 간격, 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격, 2주기의 백금 기반 화학요법을 병용 투여한 비소세포폐암 환자에서의 면역 매개 폐염증의 발생률과 심각성은 이 약과 이필리무맙을 병용 투여한 환자에서 확인된 것과 유사하였다.

임상시험 CHECKMATE-743에서, 이 약 3mg/kg을 2주 간격, 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 병용 투여한 악성 흉막 중피종 환자에서의 면역 매개 폐염증의 발생률과 심각성은 비소세포폐암 환자에서 확인된 것 유사하였다.

② 면역 매개 결장염

면역 매개 결장염은 이 약 투여 후 코르티코스테로이드의 투여가 필요하고 다른 명확한 병인이 없는 경우로 정의한다.

단독요법

이 약을 단독요법으로 투여한 환자에서, 면역 매개 결장염의 발생률은 2.9%(58명/1,994명)이었다. 면역 매개 결장염이 발병하기까지 기간의 중간값은 5.3개월(범위: 2일-20.9개월)이었다. 면역 매개 결장염으로 인해 환자 중 0.7%는 이 약의 투여를 영구 중단하였으며, 1%는 이 약 투여를 보류하였다. 약 91%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 23일(범위: 1일-9.3개월)이었다. 4명의 환자는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙을 투여 받아야했다. 74%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약 투여를 재개한 환자 중 결장염이 재발한 환자는 16%이었다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 면역 매개 결장염의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개 결장염의 발생률은 26%(107명/407명)이었다. 면역 매개 결장염이 발병하기까지 기간의 중간

값은 1.6개월(범위: 3일-15.2개월)이었다. 면역 매개 결장염으로 인해 환자 중 16%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구 중단하였으며, 7%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류하였다. 약 96%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 1.1개월(범위: 1일-12개월)이었다. 약 23%의 환자는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙을 투여받아야 했다. 75%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개한 환자 중 면역 매개 결장염이 재발한 환자는 약 28% 이었다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214 와 CHECKMATE-142 에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개 결장염의 발생률은 신장암 환자에서 10%(52명/547명)이었고 직결장암 환자에서 7%(8명/119명) 이었다. 면역 매개 결장염이 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자에서 1.7개월(범위: 2일-19.2개월)이었고 전이성 직결장암 환자에서 2.4개월(범위:22일-5.2개월)이었다. 면역 매개 결장염로 인해 신장암 및 직결장암 환자 (666명) 중 3.6% 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구 중단하였으며, 3.9%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류하였다. 결장염을 나타낸 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 필요로 하였고, 그 중 80%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며. 기간의 중간값은 21일(범위: 1일-27개월)이었다. 약 23%의 환자는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙을 투여받아야 했다. 88%의 환자가 완전히 회복되었다. 2명의 신장암 환자는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개한 후에 결장염이 재발하였다.

③ 면역 매개 간염 및 간 독성

면역 매개 간염은 이 약 투여 후 코르티코스테로이드의 투여가 필요하고 다른 명확한 병인이 없는 경우로 정의한다.

단독요법

이 약을 단독으로 투여받은 환자 중 면역 매개 간염의 발생률은 1.8%(35명/1,994명)이었다. 면역 매개 간염이 발병하기까지 기간의 중간값은 3.3개월(범위: 6일-9개월)이었다. 면역 매개 간염으로 인해 환자 중 0.7%는 이 약의 투여를 영구 중단하였으며, 1%는 이 약의 투여를 보류하였다. 모든 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 23일(범위: 1일-2개월)이었다. 두 환자가 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 미코페놀레이트를 투여받아야 했다. 74%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약의 투여를 재개한 환자 중 면역 매개 간염이 재발한 환자는 29%이었다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 면역 매개 간염의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개 간염의 발생률은 13%(51명/407명)이었다. 면역 매개 간염이 발병하기까지 기간의 중간값은 2.1개월(범위: 15일-11개월)이었다. 면역 매개 간염으로 인해 환자 중 6%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였으며, 5%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 약 92%의 환자가

고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여 받았으며, 기간의 중간값은 1.1개월(범위: 1일-13.2개월)이었다. 75%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개한 환자 중 간염이 재발한 환자는 약 11% 였다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개 간염의 발생률은 신장암 환자 7%(38명/547명)와 직결장암 환자 8%(10명/119명) 이었다. 면역 매개 간염이 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자 2개월(범위: 14일-26.8개월)과 직결장암 환자 2.2개월(범위:22일-10.5개월)이었다. 면역 매개 간염으로 인해 신장암 및 직결장암 환자 (666명) 중 3.6%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였으며, 3.5%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 간염을 나타낸 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드를 필요로 하였고, 그 중 94%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여 받았으며, 기간의 중간값은 1개월(범위: 1일-7개월)이었다. 83%의 환자가 완전히 회복되었다.

면역 매개 간염이 있는 환자의 약 19%는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 마이코페놀릭 산을 투여받아야 했다.

이 약과 카보잔티닙 병용요법

이 약과 카보잔티닙 병용요법으로, 3등급 및 4등급 ALT 또는 AST 증가가 11%의 환자에서 관찰되었다. 83명의 환자에서 ALT 또는 AST가 정상 상한치의 3배 초과(2등급 이상)가 보고되었고, 그 중 23명(28%)의 환자가 코르티코스테로이드 전신 투여를 받았으며, 74명(89%)의 환자가 0-1 등급의 ALT 또는 AST로 회복되었다. 2등급 이상의 ALT 또는 AST가 관찰되었던 환자 중 44명이 이 약(11명) 또는 카보잔티닙(9명)을 단독 투여 또는 이 약과 카보잔티닙을 병용요법(24명)으로 재투여받았다. 그 중 이 약을 받을 환자 2명, 카보잔티닙을 받은 환자 2명, 이 약과 카보잔티닙을 병용으로 투여받은 환자 7명에서 2등급 이상의 ATL 또는 AST 증가가 재발하였다.

④ 면역 매개 내분비 병증

뇌하수체염

단독요법

이 약의 단독요법 환자 중 뇌하수체염의 발생률은 0.6%(12명/1,994명)이었다. 뇌하수체염이 발병하기까지 기간의 중간값은 4.9개월(범위: 1.4-11개월)이었다. 뇌하수체염으로 인해 환자 중 0.1%는 이 약을 영구 중단하고, 0.2%는 투여를 보류하였다. 약 67%의 뇌하수체염 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 33%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 14일(범위: 5-26일)이었다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238과 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275에서, 뇌하수체염의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다. 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 이 약 투여환자 중 뇌하수체염은 보고되지 않았다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법으로 투여받은 환자 중 뇌하수체염 발병률은 9%(36명/407명)이었다. 기간의 중간값은 2.7개월(범위: 27일-5.5개월)이었다. 뇌하수체염으로 인해 환자 중 3.9%가 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였고, 1.0%가 투여 보류되었다. 약 75%의 뇌하수체염 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 56%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 19일(범위: 1일-2.0개월)이었다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법으로 투여받은 환자 중 뇌하수체염 발병률은 신장암 환자 4.6%(25명/547명)와 직결장암 환자 3.4%(4명/119명)이었고 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자 2.8개월 (범위: 1.3-7.3개월)과 직결장암 환자 3.7개월 (범위:2.8-5.5개월)이었다. 뇌하수체염으로 인해 신장암 또는 직결장암 환자(666명) 중 1.2%가 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였고, 2.6%는 투여를 보류하였다. 약 72%의 뇌하수체염 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 55%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 13일(범위: 1일-1.6개월)이었다.

부신 부전

단독요법

단독요법 환자 중 부신 부전의 발생률은 1%(20명/1,994명)이고, 발병하기까지 기간의 중간값은 4.3개월(범위: 15일 ~ 21개월)이었다. 부신 부전으로 인해 환자 중 0.1%는 이 약을 영구 중단하고, 0.5%는 투여를 보류하였다. 약 85%의 부신 부전 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 25%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 11일(범위: 1일-1개월)이었다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238과 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275에서, 부신 부전의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다. 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 이 약 투여환자 중 부신 부전은 보고되지 않았다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법으로 투여받은 환자 중 부신 부전 발병률은 5%(21명/407명)이었으며, 기간의 중간값은 3.0개월(범위: 21일-9.4개월)이었다. 부신 부전으로 인해 환자 중 0.5%는 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였고, 1.7%는 투여를 보류하였다. 약 57%의 부신 부전 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 33%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 9일(범위: 1일-2.7개월)이었다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법으로 투여받은 환자 중 부신 부전 발병률은 신장암 환자 7%(41명/547명)와 직결장암 환자 5.9%(7명/119명)이었으며, 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자 3.4개월(범위: 2.0-22.3개월)과 직결장암 환자 3.7개월(범위: 2.5-13.4개월)이었다. 부신 부전으로 인해 신장암 및 직결장암 환자(666명) 중 1.2%은 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였고, 2.6%는 투여를 보류하였다. 약 94%의 부신 부전 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 27%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 12일(범위: 2일-5.6개월)이었다.

이 약과 카보잔티닙 병용요법

부신 부전은 이 약과 카보잔티닙을 병용 투여받은 4.7%(15/320)의 신세포암 환자에서 발생하였으며, 3등급(2.2%) 및 2등급(1.9%)의 이상 사례를 포함한다. 부신 부전은 0.9% 신세포암 환자에서 이 약 및 카보잔티닙 영구 중단으로 이어졌으며, 2.8%의 환자에서 이 약과 카보잔티닙의 투여보류로 이어졌다. 부신 부전 환자의 약 80%(12/15)가 코르티코스테로이드 전신 투여를 포함하는 호르몬 대체요법을 받았다. 부신 부전은 15명의 환자 중 27%(4명)에서 회복되었다. 부신 부전으로 인해 이 약 및 카보잔티닙을 병용 투여를 보류한 9명의 환자 중 6명이 증상 호전 이후 치료를 재개했고, 6명 모두가 호르몬 대체요법을 받았고 2명은 부신 부전이 재발하였다.

갑상선 저하증과 갑상선 항진증

단독요법

이 약의 단독요법 환자 중 갑상선 저하증 또는 갑상선염의 발생률은 9%(171명/1,994명)이고, 발병하기까지 기간의 중간값은 2.9개월(범위: 1일-16.6개월)이었다. 약 79%의 갑상선 저하증 환자가 레보티록신을 투여받았고, 4%는 코르티코스테로이드를 투여받았다. 35%의 환자가 회복되었다.

이 약의 단독요법 환자 중 갑상선 항진증의 발생률은 2.7%(54명/1,994명)였고, 발병하기까지 기간의 중간값은 1.5개월(범위: 1일-14.2개월)이었다. 약 26%의 갑상선 항진증 환자가 메티마졸을 투여받았고, 카르비마졸(9%), 프로필티오우라실(4%), 코르티코스테로이드(9%)가 사용되었다. 76%의 환자가 회복되었다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 갑상선 저하증과 갑상선 항진증의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 갑상선 저하증 또는 갑상선염의 발생률은 22%(89명/407명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 2.1개월(범위: 1일-10.1개월)이었다. 갑상선 저하증 또는 갑상선염 환자의 73%가 레보티록신을 투여받았으며 45%가 회복되었다.

이 약과 이필리무맙 병용요법 환자 중 갑상선 항진증 발생률은 8%(34명/407명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 23일(범위: 3일-3.7개월)이었다. 갑상선 항진증 환자의 29%가 메티마졸을 투여받았고, 카르비마졸(24%)이 사용되었다. 94%의 환자가 회복되었다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 갑상선 저하증 또는 갑상선염의 발생률은 신장암 환자 22%(119명/547명)과 직결장암 환자 15%(18명/119명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 신장암 환자 2.2개월(범위: 1일-21.4개월)과 직결장암 환자 2.3개월(범위:22일-9.8개월)이었다. 갑상선 저하증이 발생한 137명의 신장암 및 직결장암 환자 중, 신장암 환자의 81%와 직결장암 환자의 78%가 레보티록신을 투여받았다.

이 약과 이필리무맙 병용요법 환자 중 갑상선 항진증 발생률은 신장암 환자 12%(66명/547명)와 직결장암 환자 12%(14명/119명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 신장암 환자 1.4개월(범위: 6일-14.2개월)과 직결장암 환자 1.1개월(범위:21일-5.4개월)이었다. 갑상선 항진증 이 발생한 80명의 신장암 및 직결장암 환자 중, 환자의 15%가 메티마졸을 투여받았고, 2% 환자에서 카르비마졸이 사용되었다.

제1형 당뇨병

단독요법

단독요법 환자 중 당뇨병성 케토산증을 포함한 당뇨병의 발생률은 0.9%(17명/1,994명)이고, 발병하기까지 기간의 중간값은 4.4개월(범위: 15일-22개월)이었다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 제1형 당뇨병의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 당뇨병 발생률은 1.5%(6명/407명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 2.5개월(범위: 1.3-4.4개월)이었다. 병용요법은 1명의 환자에게 투여 보류하였고, 당뇨병이 발생한 1명의 환자에게는 투여를 영구적으로 중단하였다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 당뇨병 발생률은2.7%(15명/547명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 3.2개월(범위: 19일-16.8개월)이었다. 병용요법은 당뇨병이 발생한 환자의 33%에서 투여 보류하였고, 20%에서 투여를 영구적으로 중단하였다.

⑤ 면역 매개 신장염 및 신 기능 장애

면역 매개 신장염은 이 약 투여 후 코르티코스테로이드의 투여가 필요하고 다른 명확한 병인이 없는 경우로 정의한다.

단독요법

이 약의 단독요법에서 환자 중 면역 매개 신장염 및 신 기능 장애의 발생률은 1.2%(23명/1,994명)

이었으며, 발병하기까지 기간의 중간값은 4.6개월(범위: 23일-12.3개월)이었다. 면역 매개 신장염 및 신 기능 장애로 인해 환자 중 0.8%는 이 약의 투여를 보류하였으며, 0.3%는 영구 중단하였다. 모든 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 21일(범위: 1일-15.4개월)이었다. 48%의 환자가 완전히 회복되었다. 모든 환자가 회복 후 신장염 및 신 기능 장애의 재발 없이 이 약의 투여를 재개하였다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 면역 매개 신장염 및 신 기능 장애의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개 신장염 및 신 기능 장애의 발생률은 2.2%(9명/407명)이었으며, 발병하기까지 기간의 중간값은 2.7개월(범위: 9일-7.9개월)이었다. 면역 매개 신장염 및 신 기능 장애로 인해 환자 중 0.7%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였으며, 0.5%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 67%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 13.5일(범위: 1일-1.1개월)이었다. 모든 환자가 완전히 회복되었다. 2명의 환자가 회복 후 신장염 및 신 기능 장애의 재발 없이 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개하였다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 면역 매개 신장염 및 신 기능 장애의 발생률은 신장암 환자 4.6%(25명/547명)과 직결장암 환자 1.7%(2명/119명)이었으며, 발병하기까지 기간의 중간값은 3개월(범위: 1일-13.2개월)이었다. 면역 매개 신장염 및 신 기능 장애로 인해 환자 중 신장암 및 직결장암 환자 (666명) 중 1.2%에서 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였으며, 2.3%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 약 78%의 면역 매개 신장염 및 신 기능 장애 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 17일(범위: 1일-6개월)이었다. 63%의 환자가 완전히 회복되었다.

⑥ 면역 매개 피부 이상 사례

단독요법

이 약을 단독요법으로 투여받은 환자에서 면역 매개 발진은 환자 중 9%(171명/1,994명)에서 발생했다. 발병하기까지 기간의 중간값은 2.8개월(범위: < 1일-25.8개월) 이었다. 면역 매개 발진으로 환자 중 0.3%에서 이 약의 투여를 영구 중단하였고 0.8%에서 이 약의 투여를 보류하였다. 발진이 나타난 환자의 약 16%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 중간값 12일(범위: 1일-8.9개월) 동안 투여받고 85%가 코르티코스테로이드 외용제를 투여받았다. 48%의 환자에서 완전 회복되었다. 발진의 회복 후 이 약을 재투여받은 환자 중 1.4%에서 발진이 재발했다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 면역 매개 피부 이상 사례의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자에서 면역 매개 발진은 환자 중 22.6%(92명/407명)에서 발생했다. 발병하기까지 기간의 중간값은 18일(범위: 1일-9.7개월)이었다. 면역 매개 발진은 이 약과 이필리무맙을 병용하는 환자 중 각각 0.5%와 3.9%에서 영구 중단 또는 보류를 야기했다. 발진이 나타난 환자의 약 17%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 중간값 14일(범위: 2일-4.7개월) 동안 투여받았다. 47%의 환자에서 완전 회복되었다. 발진에서 회복된 후 이 약과 이필리무맙을 재투여한 환자 중 약 6%의 환자에서 발진이 재발했다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서,이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자에서 면역 매개 발진은 신장암 환자 16%(90명/547명)와 직결장암 환자 14%(17명/119명)에서 발생했다. 발병하기까지 기간의 중간값은 신장암 환자 1.5개월(범위: 1일-20.9개월)과 직결장암 환자 26일(범위:5일-9.8개월)이었다. 면역 매개 발진으로 인해 신장암 및 직결장암 환자 (666명) 중 0.5%는 이 약과 이필리무맙을 영구 중단하였고 2.6%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 면역 매개 발진이 나타난 모든 환자는 전신 코르티코스테로이드 필요로 하였고, 약 19%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 중간값 22일(범위: 1일-23개월) 동안 투여받았다. 66%의 환자에서 완전 회복되었다. 이 약과 이필리무맙을 재투여한 환자 중 약 3%(3명/98명)의 환자에서 면역 매개 발진이 재발했다.

⑦ 면역 매개 뇌염

단독요법

이 약을 단독요법으로 투여받은 환자 중, 0.2%(3명/1,994명)에서 뇌염이 발생했다. 한 환자는 이 약에 노출된 지 7.2개월 후 이 약을 중단하고 코르티코스테로이드를 복용하였음에도 불구하고 치명적인 변연 뇌염이 나타났다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 이 약 투여 환자 중 면역 매개 뇌염은 보고되지 않았다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법 환자 중 한 환자(0.2%)가 1.7개월 동안 이 약과 이필리무맙의 병용 투여 후 뇌염이 발생하였다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214 및 CHECKMATE-142에서 약 4개월의 노출 이후 1명(0.2%)의 신세포암 환자 및 15일의 노출 이후 1명(0.8%)의 직결장암 환자에서 뇌염이 발생하였다. 직결장암 환자는 인플릭시맙과 고용량 코르티코스테로이드(최소 40mg/일의 프레드니손 등가량)를 투여받았다.

⑧ 기타 면역 매개 이상 사례

이 약으로 인해 다른 임상적으로 유의하고 잠재적으로 치명적인 면역 매개 이상 사례가 발생할 수 있다. 면역 매개 이상 사례는 이 약의 치료 중단 후에도 나타날 수 있다. 의심되는 모든 면역 매개 이상 사례에서 다른 원인인 것은 제외한다. 이상 사례의 중증도에 근거하여, 이 약을 영구중단하거나 투여보류하고, 고용량 코르티코스테로이드를 투여하며, 적절한 경우에 호르몬 대체요법을 시작한다. 1등급 이하로 호전되면 코르티코스테로이드 테이퍼링(서서히 감량)을 시작하며 적어도 1개월 동안 서서히 감량한다. 사례의 중증도에 근거하여 코르티코스테로이드 테이퍼링이 완료된 후 이 약의 재개를 고려한다.
이 약 단독요법 및 이 약과 이필리무맙의 병용요법을 투여받은 다양한 임상시험의 환자 중 1.0% 미만에서 다음과 같은 임상적으로 유의한 면역 매개 이상 사례가 일부 치명적인 결과를 포함하여 발생하였다.

- 심장/혈관: 심근염, 심장막염, 혈관염

- 신경계: 수막염, 탈수초, 근육 무력 증후군, 길랑-바레증후군, 안면 및 외전신경 마비, 자가 면역 신경 병증, 뇌하수체 저하증

- 눈: 포도막염, 홍채염

- 위: 췌장염, 위염, 십이지장염

- 근골격계 및 결합조직: 횡문근융해, 근육염, 류마티스성 다발 근육통, 운동 기능 이상

- 기타(혈액/면역): 자가 면역성 용혈성 빈혈, 혈구 탐식성 림프 조직구증, 조직구 괴사성 림프절염(키쿠치 림프절염), 재생 불량성 빈혈, 전신 염증 반응 증후군, 사르코이드종, 기타 이식(각막 이식 포함) 거부

다른 면역 매개 이상 사례와 함께 포도막염이 발생한 경우, 보크트-고바야시-하라다 증후군일 수 있다. 이 약 단독요법 및 이필리무맙과의 병용요법을 투여받은 환자에서 보크트-고바야시-하라다 증후군이 보고되었으며, 이는 영구적인 시력 손상의 위험을 줄이기 위해 전신 스테로이드의 투여가 필요할 수 있다.

⑨ 주입 관련 반응

임상시험에서 중증의 주입반응이 1% 미만에서 보고되었다.

단독요법

이 약을 60분간 정맥투여를 통해 단독요법으로 투여를 받은 환자 중 6.4%(127명/1,994명)에서 주입반응이 나타났다.

주입 속도에 대한 약동학 및 안전성 시험에서 확인된 주입반응은 이 약을 60분간 정맥으로 투여받은 환자의 2.2%(8명/368명)에서 발생하였고 이 약을 30분간 정맥으로 투여받은 환자의 2.7%(10명/369명)에서 발생하였다.

이 약을 60분간 정맥으로 투여받은 환자에서 0.5%(2명/368명)와 이 약을 30분간 정맥으로 투여받

은 환자에서 1.4%(5명/369명)는 투여 시작 후 48시간 이내에 주입반응이 발생하였고 이것은 이 약의 투여 지연, 영구 중단 혹은 투여보류를 야기하였다.

흑색종 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-238, 요로상피세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 CHECKMATE-275, 식도암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서, 주입반응의 안전성 프로파일은 다른 암종에서 확인된 것과 유사하였다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg을 정맥으로 60분간 투여받고 이필리무맙 3mg/kg을 병용요법으로 투여받은 환자 중 2.5%(10명/407명)에서 주입반응이 나타났다.

이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법 환자 중 신장암 환자 5.1%(28명/547명)와 직결장암 환자 4.2%(5명/119명)에서 주입반응이 나타났다.

임상시험 CHECKMATE-743에서, 이 약 3mg/kg 2주 간격과 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격 병용요법으로 투여받은 악성 흉막 중피종 환자 중 12%(37명/300명)에서 주입 관련반응이 나타났다.

⑩ 이 약 투여 후 동종 조혈 모세포 이식 합병증

PD-1 수용체를 차단하는 항체를 투여받은 전후로 동종 조혈 모세포 이식(HSCT)를 받은 환자에서 사망 및 다른 중대한 합병증이 발생할 수 있다. 이식과 관련된 합병증으로는 초급성 이식편 대 숙주 질환(GVHD), 급성 이식편 대 숙주 질환, 만성 이식편 대 숙주 질환, 저강도 전처치 후 간정맥 폐색성 질환(VOD), 스테로이드-요구성 열성 증후군 (감염원인 불명확)을 포함한다. 이런 합병증은 PD-1 차단과 동종 조혈 모세포 이식의 중재 치료에도 불구하고 발생할 수 있다.

4) 면역원성

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

단독요법 시 2주마다 이 약을 3mg/kg씩 투여받고 항니볼루맙항체의 존재를 평가한 2,085명 중 233명(11.2%)의 환자가 항니볼루맙항체 양성반응을 보였고, 15명(0.7%)의 환자에서 중화항체가 검출되었다. 항니볼루맙항체의 생성으로 인해 주입반응이 증가하거나 약동학 양상이 변경되는 증거는 없었다.

흑색종, 진행성 신세포암, 전이성 또는 재발성 비소세포폐암, 악성 흉막 중피종 환자 중 이 약과 이필리무맙 병용요법 시 항니볼루맙항체의 존재를 평가한 환자 중 이 약 3mg/kg 투여 이후 이필리무맙 1mg/kg를 3주 간격으로 투여받은 환자의 26%(107명/411명), 이 약 3 mg/kg 2주 간격 및 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격으로 투여한 비소세포폐암과 악성 흉막 중피종 환자의 각각 36.7%(180명/491명) 및 25.7%(69명/269명), 이 약 1mg/kg 투여 이후 이필리무맙 3mg/kg를 3주 간격으로 투여받은 환자의 38%(149명/394명)에서 항니볼루맙항체 양성반응을 보였다. 이 약과 이필리무맙 병용요법 시, 이 약 3mg/kg 투여 이후 이필리무맙 1mg/kg를 3주 간격으로 투여받은 환자의 0.5%(2명/411명), 이 약 3mg/kg 2주 간격 및 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격으로 투여한 비소세포폐암과 악성 흉막 중피종 환자 각각 1.4%(7명/491명) 및 0.7%(2명/269명), 이 약 1mg/kg 투여 이

후 이필리무맙 3mg/kg를 3주 간격으로 투여받은 환자의 4.6%(18명/394명)에서 니볼루맙에 대해 중화항체가 검출되었다.

비소세포폐암 환자 중 이 약 360mg을 3주 간격, 이필리무맙 1mg/kg를 6주 간격, 백금 기반 화학요법을 병용 투여 시 항니볼루맙항체의 존재를 평가한 환자의 34%(104명/308명)에서 항니볼루맙항체 양성반응을 보였으며, 2.6%(8명/308명)에서 니볼루맙에 대해 중화항체가 검출되었다.

전반적으로 항니볼루맙항체의 생성으로 인해 주입반응이 증가하는 증거는 없었다.

항체형성의 검출은 정량시험의 특이성과 민감성에 크게 좌우된다. 또한, 정량시험에서 중화항체를 포함한 양성 항체의 발생빈도는 분석방법, 시료처리, 시료수집 시점, 병용약물, 기저질환 등 여러 요인의 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로, 다른 품목과 이 약의 항체 발생빈도의 비교는 잘못 판단될 소지가 있다.

5) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1192명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상 사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 60.23%(718/1,192명, 총1,811건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상 반응 및 예상하지 못한 약물이상 반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상 반응 6.71%(80/1,192명, 93건)	**예상하지 못한 약물이상 반응 8.14%(97/1,192명, 122건)**
드물게 (0.1% 미만)	전신 장애 및 투여 부위 병태	말초부종	오한, 건조증, 액와 통증, 인플루엔자 유사 질병, 흉부 불편감
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	면역 매개 폐염증	기흉, 폐 경착, 폐 침윤
	감염 및 기생충 감염	패혈증, 대상 포진, 상기도 감염	연조직염, 감염성 정맥염, 물사마귀, 이하선염, 중이염
	각종 위장관 장애	결장염, 복부 불편감, 복수	복부 팽창, 위 출혈, 고창, 배변 잦음, 식중독, 치주 질환
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	-	골에 전이
	대사 및 영양 장애	1형 당뇨병, 고나트륨 혈증, 저칼륨 혈증	고지혈증, 저단백 혈증, 통풍
	각종 신경계 장애	두통, 자가 면역 뇌염	실신, 기면, 뇌 장애, 뇌경색, 마비, 안면 신경 장애, 졸림
	간담도 장애	자가 면역성 간염	-
	근골격 및 결합 조직 장애	근병증, 근육통	근골격 경직, 윤활낭염, 척

			추관 협착
	손상, 중독 및 시술 합병증	방사선 폐염증	피부 열상
	임상 검사	간 기능 시험 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 알라닌 아미노 전이 효소 증가	신장 기능 시험 이상, 체중 증가, 간 효소 이상, 스타필로코쿠스 시험
	각종 혈관 장애	색전증	저혈압, 기립성 저혈압, 색전증
	각종 내분비 장애	부신 부전	-
	각종 정신 장애	정신적 장애	섬망, 정신적 장애, 초조
	각종 눈 장애	시각 장애	결막 출혈, 망막 장애, 시각 장애
	신장 및 요로 장애	-	빈뇨
	피부 및 피하 조직 장애	-	손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 피부 종괴, 다한증, 수포, 식은땀, 피부 과다 색소 침착, 피부병
	생식계 및 유방 장애	-	골반 통증, 발기 기능 장애
	각종 심장 장애	-	빈맥, 심부전, 심장막 삼출, 협심증
	귀 및 미로 장애	-	이명
	사회 환경	-	시야 장애
때때로 (0.1~5% 미만)	전신 장애 및 투여 부위 병태	질환 진행, 발열, 무력증	질환 진행, 통증, 열성오한, 염증
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡곤란, 폐염증, 흉막 삼출, 객혈, 간질성 폐 질환	발성 장애
	감염 및 기생충 감염	폐렴	구강 칸디다증, 대상 포진
	각종 위장관 장애	설사, 혈변 배설	흑색변, 혈변 배설, 복수, 입 건조
	대사 및 영양 장애	당뇨병	-
	간담도 장애	황달	황달
	손상, 중독 및 시술 합병증	-	방사선 폐염증
	임상 검사	-	C-반응 단백질 증가, 혈액 요소 증가
	각종 내분비 장애	-	글루코코르티코이드 결핍
	각종 정신 장애	-	적응 장애, 혼돈 상태
	신장 및 요로 장애	-	혈뇨, 배뇨 곤란, 독성 신장 병증

	생식계 및 유방 장애	-	양성 전립선 과형성
	혈액 및 림프계 장애	-	혈소판 장애

4. 일반적 주의

1) 면역 매개 폐염증

이 약의 투여로 면역 매개 폐염증이 발생할 수 있다. 폐염증의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 폐염증이 의심되면 방사선 영상 검사를 실시한다. 중등증(2등급) 또는 중증 이상(3-4등급)의 폐염증에 대해서는 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 폐염증에 대해서는 이 약의 투여를 영구 중단하고 중등증(2등급) 폐염증으로 회복될 때까지 이 약으로 치료하는 것을 보류한다.

2) 면역 매개 결장염

이 약의 투여로 면역 매개 결장염이 발생할 수 있다. 결장염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 결장염에 대해 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급) 결장염에 대해 프레드니손 등가량으로 0.5-1mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 5일 이상의 기간에 걸쳐 감량한다. 코르티코스테로이드 처치에도 불구하고 악화되거나 개선되지 않으면 용량을 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day까지 증량한다.

거대세포바이러스(CMV) 감염/재활성화가 코르티코스테로이드-불응성 면역 매개 결장염 환자에서 보고되었다. 코르티코스테로이드-불응성 결장염의 경우, 다른 원인을 배제하기 위해 감염에 대한 정밀검사를 반복하는 것을 고려한다. 다른 원인들이 배제된 코르티코스테로이드-불응성 면역 매개 결장염에는, 코르티코스테로이드 치료에 다른 면역억제제를 추가하거나, 코르티코스테로이드 치료를 다른 면역억제제로 대체하는 것을 고려해야 한다.

단독요법 시 중등증(2등급) 또는 중증(3등급)의 결장염이 발생하면 이 약의 투여를 보류한다. 생명을 위협(4등급)하거나 이 약 투여 재개 시 결장염이 재발할 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

이 약과 이필리무맙의 병용요법 시 중등도(2등급)의 결장염 발생 시 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 결장염이나 또는 이 약 투여 재개 시 결장염이 재발한 경우에는 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구 중단한다.

3) 면역 매개 간염과 간 독성

이 약의 투여로 면역 매개 간염이 발생할 수 있다. 치료 전과 치료 중 정기적으로 간기능 검사 이상에 대해 환자를 모니터링한다. 총 빌리루빈의 동반 상승과 관계없이 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 아미노 전이 효소 상승에 대해 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급)의 아미노 전이 효소 상승에 대해 프레드니손 등가량으로 0.5-1mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여한다.

중등증(2등급) 면역 매개 간염에는 이 약의 투여를 보류하고, 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등

급) 면역 매개 간염에는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

이 약과 카보잔티닙 병용요법

이 약과 카보잔티닙의 병용 투여는 이 약의 단독 투여에 비해 3등급과 4등급 ALT 및 AST 증가의 빈도가 더 높았다. 치료 시작 전과 치료 중 주기적으로 간효소를 모니터링한다. 약물이 단독요법으로 투여되었을 때와 비교하여 간효소를 빈번하게 모니터링한다. 간효소 상승의 경우 이 약과 카보잔티닙을 중단하고 코르티코스테로이드의 투여를 고려한다.

4) 면역 매개 내분비 병증

뇌하수체염

이 약의 투여로 면역 매개 뇌하수체염이 발생할 수 있다. 뇌하수체염의 징후와 증상을 모니터링한다. 중등증(2등급) 또는 그 이상의 뇌하수체염 발생 시 임상 지침에 따른 호르몬 대체요법을 시행하고, 프레드니손 등가량으로 1mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급) 또는 중증(3등급)의 경우 이 약의 투여를 보류하고, 생명을 위협하는(4등급) 정도의 뇌하수체염이 발생하는 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

부신 부전

이 약의 투여로 면역 매개 부신 부전이 발생할 수 있다. 부신 부전의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 정도의 부신 부전에는 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day의 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급)에는 이 약의 투여를 보류하고 3등급 또는 4등급에서는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

갑상선 저하증과 갑상선 항진증

이 약의 투여로 자가 면역 갑상선 기능 이상이 발생할 수 있다. 갑상선 기능을 치료 전과 치료 중 주기적으로 모니터링한다. 갑상선 저하증에 대해 호르몬 대체요법을 시행한다. 갑상선 항진증의 경우, 관리를 위해 치료를 시작한다. 갑상선 저하증 또는 갑상선 항진증에 대해 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다.

제1형 당뇨병

이 약의 투여로 제1형 당뇨병이 발생할 수 있다. 고혈당을 모니터링한다. 중증(3등급) 고혈당인 경우 대사조절이 가능할 때 까지 이 약의 투여를 보류한다. 생명을 위협하는(4등급) 고혈당인 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

5) 면역 매개 신장염 및 신 기능 장애

이 약의 투여로 면역 매개 신장염이 발생할 수 있다. 치료 전과 치료 중 정기적으로 혈청 크레아티닌 증가에 대해 환자를 모니터링한다. 생명을 위협하는(4등급) 혈청 크레아티닌 상승에 대해 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급) 또는 중증(3등급) 혈청 크레아티닌 상승에 대해 프레드니손 등가량으로 0.5-1mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고, 만일 악화되거나 개선되지 않으면 용량을 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day까지 증량한다.

중등증(2등급) 또는 중증(3등급) 혈청 크레아티닌 상승에 대해 이 약의 투여를 보류하고, 생명을 위협하는(4등급) 혈청 크레아티닌 상승에 대해서는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

6) 면역 매개 피부 이상 사례

이 약의 투여로 스티븐스-존슨 증후군(SJS)과 독성 표피 괴사 용해(TEN)를 포함한 면역 매개 발진이 발생할 수 있다. 몇몇 스티븐스-존슨 증후군과 독성 표피 괴사 용해는 치명적이었다. 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성 표피 괴사 용해의 증상 또는 징후가 나타나면 이 약의 투여를 보류하고, 평가 및 치료를 위한 전문적 치료를 환자가 받을 수 있게 한다. 만약 스티븐스-존슨 증후군이나 독성 표피 괴사 용해가 확진되면 이 약의 투여를 영구 중단한다.

면역 매개 발진에 대해 환자를 모니터링한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급)의 발진에는 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중증(3등급)에는 이 약의 투여를 보류하고, 생명을 위협하는(4등급) 발진에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

7) 면역 매개 뇌염

이 약의 투여로 면역 매개 뇌염이 발생할 수 있다. 신경학적 증상에 대한 환자의 평가는 신경학 전문의와의 상담, 뇌 MRI, 요추천자를 포함하나 이에만 국한되는 것이 아니다.

중등증에서 중증의 신경학적 징후나 증상이 새롭게 발생한 환자는 이 약의 투여를 보류하고, 감염 또는 다른 원인에 의한 중등증 또는 중증의 신경학적 악화 여부를 배제할 수 있는지 평가한다. 만약 다른 병인이 배제되었다면, 면역 매개 뇌염에는 프레드니손 등가량으로 1-2 mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드 투여를 감량한다. 면역 매개 뇌염 발생 시 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

8) 기타 면역 매개 이상 사례

기타 임상적으로 유의한 면역 매개 이상 사례가 발생할 수 있다. 면역 매개 이상 사례는 이 약의 투약 중단 후 발생할 수도 있다. 면역 매개 이상 사례가 의심되면 원인에 상관없이 이상 사례의 중증도에 따라 이 약을 영구적으로 중단하거나 투여를 보류하고 고용량 코르티코스테로이드를 투여한다. 필요한 경우 호르몬 대체요법을 시작한다. 1등급 이하로 개선되면 코르티코스테로이드 감량을 시작하고 적어도 1개월 이상에 걸쳐 감량을 계속한다. 이상 사례의 중증도에 따라 코르티코스테로이드 감량 종료 후 이 약의 투약 재개를 고려한다.

9) 주입반응

중증의 주입반응은 1.0% 미만의 환자에서 보고되었다. 중증 또는 생명을 위협하는 주입반응의 경우 이 약의 투여를 보류한다. 경증 또는 중등증의 주입반응의 경우 투여를 보류하거나 주입속도를 늦춘다.

10) 이 약 투여 후 동종 조혈 모세포 이식 합병증

이식 관련 합병증이 있는지 환자들을 면밀히 관찰하고 즉시 중재해야 한다. 동종 조혈 모세포 이식

(HSCT) 전후에 PD-1 수용체 차단 항체를 투여하는 것의 유익성 대비 위험성을 고려해야한다.

5. 상호작용

1) 약동학적 상호작용

이 약 3mg/kg을 3주 간격, 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 병용 투여 시, 이 약 또는 이필리무맙 각각 단독 투여 시와 비교하였을 때 니볼루맙 및 이필리무맙의 CL은 변화가 없었다.

이 약 1mg/kg을 3주 간격, 이필리무맙 3mg/kg을 3주 간격으로 병용 투여 시, 이 약 단독 투여 시와 비교하였을 때 니볼루맙의 CL은 29% 증가하였으며, 이필리무맙 단독 투여 시와 비교했을 때 이필리무맙의 CL은 변하지 않았다.

이 약 3mg/kg을 2주 간격, 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격으로 병용 투여 시, 이 약 단독 투여 시와 비교하였을 때 니볼루맙의 CL은 변화가 없었고, 이필리무맙 단독 투여 시와 비교했을 때 이필리무맙의 CL은 30% 증가하였다.

이 약 360mg을 3주 간격, 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격, 화학요법을 병용 투여 시, 이 약 단독 투여 시와 비교하였을 때 니볼루맙의 CL은 변화가 없었고, 이필리무맙 단독 투여 시와 비교했을 때 이필리무맙의 CL은 22% 증가하였다.

병용요법으로 투여 시, 니볼루맙의 CL은 항니볼루맙항체가 검출되는 경우 20% 증가하였다.

2) 아래의 경우는 병용에 주의한다.

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

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

작용기전과 동물시험결과에 근거하여 이 약을 임부에 투여할 경우 태아 손상을 일으킬 수 있다. 생식독성시험에서 이 약은 원숭이의 기관형성기부터 출산을 통하여 유산과 조기 사망이 증가하였다. 인간 IgG4는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으며, 이 약은 면역글로블린 G4(IgG4)이므로 이 약은 산모로부터 태아에게 이행될 가능성이 있다. 이 약은 임신 중기 및 후기에 영향을 줄 가능성이 높다. 사람에 대한 약물관련 위험에 대한 자료는 없다. 임부에게는 태아에 미칠 잠재적 영향을 알려주어야 한다.

2) 수유부

이 약이 사람의 모유에 존재하는지 여부는 알 수 없다. 항체를 포함하여 많은 약물이 모유로 이행하기 때문에, 중대한 이상 사례의 가능성이 있으므로 이 약의 치료기간 동안 모유 수유를 중단하는 것이 좋다.

3) 가임여성(피임)

이 약의 작용기전에 따라 임신한 여성이 투여받은 경우 치명적인 위험이 발생할 수 있다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여기간 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 5개월까지 효과적인 피임법을

사용하여야 한다.

7. 소아 등에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

단독요법

단독요법 임상시험 CHECKMATE-017(비소세포폐암 2차 치료), 057(비소세포폐암 2차 치료), 066(흑색종 1차 치료), 025(신세포암 2차 치료), 067(흑색종 1차 치료)에서 무작위 배정된 1,359명의 환자 중 39%가 65세 이상이었고 9%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-037(흑색종), 205(전형적 호지킨 림프종), 039(전형적 호지킨 림프종), 141(두경부 편평세포암) 및 142(직결장암) 에서는 젊은 환자와의 반응 차이를 확인할 수 있는 65세 이상의 환자수가 충분하지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-238 (흑색종에서의 수술 후 보조요법)에서 26%의 환자가 65세 이상이었고 3%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-274 (근육 침습성 방광암의 수술 후 보조요법)에서 환자 중 56%가 65세 이상이었으며 19%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-577 (식도암 또는 위 식도 접합부 암의 수술 후 보조요법)에서 환자 중 36%가 65세 이상이었으며 5%가 75세 이상이었다. 노인 환자(65세 이상)와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

이 약과 이필리무맙의 병용요법

임상시험 CHECKMATE-067 (흑색종 1차 치료로서 단독요법 또는 이필리무맙과의 병용요법)에서 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용요법으로 무작위 배정된 314명의 환자 중 41%가 65세 이상, 11%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-227 (PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, 비소세포폐암 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법)에서 이 약 3mg/kg 2주 간격, 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격의 병용요법으로 무작위 배정된 576명의 환자 중 48%가 65세 이상, 10%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-743 (악성 흉막 중피종의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법)에서 이 약 3mg/kg 2주 간격, 이필리무맙 1m/kg 6주 간격의 병용요법으로 무작위 배정된 303명의 환자 중 77%

가 65세 이상, 26%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-214 (신세포암 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법)에서 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용요법으로 무작위 배정된 550명의 환자 중 38%가 65세 이상, 8%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

임상시험 CHECKMATE 9DW (간세포암의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법)에서 이 약과 이필리무맙과의 병용요법으로 무작위 배정된 절제 불가능한 간세포성 환자 335명 중 52%가 65세 이상, 14%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적이 차이는 보고되지 않았다. 그러나, 75세 이상 환자에서 중대한 이상 사례 발생률과 이상 사례 발생으로 인한 투여 중단률 (각각 67% 및 35%)은 이 약과 이필리무맙을 투여받은 전체 환자(각각 53% 및 27%)에 비해 더 높았다.

이 약과 이필리무맙과의 병용요법으로 치료받은 간세포암 환자 49명 중, 29%는 65세에서 74세 사이였으며, 8%는 75세 이상이었다. 이 약과 이필리무맙과의 병용요법에 대한 임상시험에서는 65세 이상의 간세포암 환자가 충분히 포함되지 않아, 이들이 더 젊은 환자들과 다른 반응을 보이는지 여부를 판단하기 어려웠다.

임상시험 CHECKMATE-648 (PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, 식도 편평세포암의 1차 치료로 이필리무맙과의 병용요법)에서 이 약과 이필리무맙으로 병용요법을 받은 325명의 환자 중 43%가 65세 이상, 7%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다. 그러나, 이 약과 이필리무맙으로 병용요법을 받은 모든 환자(23%)에 비해 75세 이상 환자(38%)에서 이상 사례로 인한 시험 중단 발생률이 더 높았다. 이상 사례로 인한 시험중단 발생률은 화학요법으로 치료받은 75세 이상 환자는 33%였고 모든 환자는 23%였다.

임상시험 CHECKMATE-8HW (전이성 직결장암의 이필리무맙과의 병용요법)에서 MSI-H 또는 dMMR 전이성 직결장암 환자 중 이 약과 이필리무맙의 병용 투여군에 무작위 배정된 354명 중 65명 이상은 44%, 75세 이상은 14% 였다. 이 약 단독 투여군에 무작위 배정된 353명 중 65세 이상은 45%, 75세 이상은 13% 였다.
이 약과 이필리무맙 병용 투여군에서 65세 이상 환자의 3등급 또는 4등급 이상 사례 발생률(55%)은, 65세 미만 환자(42%)에 비해 더 높았다. 또한, 병용요법을 받은 65세 이상 환자의 3등급 또는 4등급 이상 사례 발생률(55%)은, 이 약 단독 투여를 받은 65세 이상 환자(41%)에 비해서도 더 높았다.

이 약 단독 투여군에서는 65세 이상 환자(41%)와 65세 미만 환자(45%) 간에 3등급 또는 4등급 이상 사례 발생률에 유의한 차이는 없었다. 또한, 이 약과 이필리무맙 병용 투여를 받은 65세 이상 환자에서 이상 사례로 인한 치료 중단률(23%)은, 이 약 단독 투여를 받은 동일 연령대 환자(15%)보다 높았다.
이 약과 이필리무맙 병용요법 또는 단독요법을 받은 노인 환자와 젊은 환자 간의 전반적인 유효성 차이는 보고되지 않았다.

이 약과 백금 기반 화학요법과의 병용요법
임상시험 CHECKMATE-816 (비소세포폐암에서의 수술 전 보조요법)에서 이 약 360mg 과 백금 기반 화학요법을 3주 간격 3 주기 동안 병용요법으로 무작위 배정된 179명의 환자 중 48%가 65세 이상, 6%가 75세 이상이었다. 65세 이상인 노인 환자와 젊은 환자 간 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-77T(비소세포폐암에서의 수술 전 보조요법 및 수술 후 보조요법) 임상시험에서, 비소세포폐암 환자 229명이 이 약 360 mg과 백금 기반 화학요법을 3주 간격으로 최대 4주기 병용 투여한 후, 이 약 480 mg을 4주 간격으로 투여하도록 무작위 배정되었다. 이들 중 65세 이상 환자는 55.5%, 75세 이상 환자는 5.2%였다.
65세 이상 환자와 65세 미만 환자 간에 안전성 또는 유효성 측면에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-901 (요로상피세포암의 1차 치료로서 시스플라틴 및 젬시타빈과의 병용요법)에서 이 약과 시스플라틴 및 젬시타빈과의 병용요법을 받은 304명의 환자 중 40%가 65세 이상이었으며 11%가 75세 이상이었다. 65세 이상 환자와 젊은 환자 간 안전성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다. 이 약과 시스플라틴 및 젬시타빈과의 병용요법의 임상시험은 젊은 환자와 비해 안전성과 유효성의 차이를 결정하기 위한 75세 이상의 충분한 환자수를 포함하지 않았다.

임상시험 CHECKMATE 648 (PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, 식도 편평세포암의 1차 치료로 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법) 및 CHECKMATE 649 (위 선암, 위식도접합부 선암, 식도선암)에서 이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 무작위 배정된 1,110명의 환자 중 42%가 65세 이상, 10%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보이지 않았다.

이 약과 이필리무맙 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법
임상시험 CHECKMATE-9LA (비소세포폐암의 1차 치료로서 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 2주기와의 병용요법)에서 이 약 360mg 3주 간격, 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격, 백금 기반 화학요법 3주 간격(2회 투여)의 병용요법으로 무작위 배정된 361명의 환자 중 51%가 65세 이상, 10%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

그러나, 이 약과 이필리무맙 및 화학요법을 병용 투여받은 전체 환자에서의 중단률(24%)과 비교하여, 75세 이상 환자에서 이상반응으로 인한 치료 중단률은 43%로 더 높았다. 화학요법만을 투여받은 75세 이상 환자의 경우, 이상반응으로 인한 치료 중단률은 16%였으며, 이는 전체 환자의 중단률 13%와 비교한 수치이다. 전체 생존(OS)기간에 대한 업데이트된 분석 결과에 따르면, 이필리무맙 및 백금 기반 이중 화학요법과 병용하여 이 약으로 무작위 배정된 361명 환자 중, 전체 생존(OS)기간에 대한 위험비는 65세 미만 환자 176명에서 0.61(95% CI: 0.47-0.80)이었고, 65세 이상 환자 185명에서는 0.73(95% CI: 0.56-0.95)였다.

이 약과 카보잔티닙과의 병용요법
임상시험 CHECKMATE-9ER (신세포암 1차 치료로서 카보잔티닙과의 병용요법)에서 이 약과 카보잔티닙 병용요법을 받은 320명의 환자 중 41%가 65세 이상이었으며 9%가 75세 이상이었다. 노인 환자와

젊은 환자 간에 안전성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

9. 신 장애 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석 결과 신 장애 환자에게 용량 조절은 권장되지 않는다.

10. 간 장애 환자에 대한 투여

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

11. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 정보는 없다.

12. 보관 및 적용상의 주의

육안으로 미립자나 변색을 검사한다. 이 약은 투명 내지 유백광의 무색에서 연한 노랑색의 용액이다. 흐리거나, 변색 되었거나, 또는 소수의 반투명에서 흰색의 단백질성 입자를 제외한 외부 미립자를 포함하는 경우 폐기한다. 흔들지 않는다.

1) 조제 시

- 이 약을 필요한 용량만 빼내어 정맥주사용 용기로 옮긴다.
- 이 약을 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당주사액으로 희석하여 최종농도가 1-10mg/mL 가 되도록 한다. 총 주입량은 160mL를 넘지 않도록 한다.
- 체중이 40kg 미만인 환자는 총 주입량이 체중의 4mL/kg를 넘지 않도록 한다.
- 희석 시에는 부드럽게 섞어주며 급격한 진탕은 피한다.
- 이 약은 보존제를 포함하지 않는다.
- 조제 후 희석 용액은 실온 (20~25℃) 및 실내등에서 조제 시점부터 투여 종료 시점까지 최대 8시간 동안 보관할 수 있다. 희석된 용액은 2~8℃에서 냉장 보관할 수 있지만 희석부터 점적 주입 완료까지 총 소요 시간이 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(0.2-1.2μm)를 사용하여 30분에 걸쳐 투여한다.
- 같은 점적 주입 라인으로 다른 약물을 함께 투여하지 않는다.
- 주입 종료후 점적 주입 라인을 세척한다.
- 이 약을 다음에 따라 다른 치료적 약물과 병용요법으로 투여한다.

·이필리무맙과의 병용요법: 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 이필리무맙을 주입한다.
·백금 기반 화학요법과의 병용요법: 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 백금 기반 화학요법을 주입한다.
·이필리무맙 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법: 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 이필리무맙, 그리고 백금 기반 화학요법을 주입한다.
·플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법: 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법을 주입한다.
- 각각 분리된 주입용 백과 필터를 사용한다.
- 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

① 흑색종의 수술 후 보조요법

[임상시험 CHECKMATE-238]

임상시험 CHECKMATE-238은 무작위 배정, 이중 눈가림 임상시험으로 완전 절제술을 받은 AJCC 7판을 기준으로 진단된 ⅢB/C기 또는 Ⅳ기 흑색종 환자 906명을 대상으로 진행되었다. 환자들은 무작위 배정 이전 12주 이내에 질병의 음성 경계가 확인된 흑색종의 완전 절제술을 받아야 했다. 환자 중 안구/포도막 흑색종, 자가 면역 질환 이력이 있거나, 전신 코르티코스테로이드(하루 10mg 이상의 프레드니손 또는 등가량 이상) 또는 다른 면역억제제 투여를 필요로 하는 상태, 수술을 제외한 이전 흑색종 치료를 받은 환자, 중추신경계 병변의 신경외과적 절제 후 방사선 요법을 받은 환자, 무작위 배정 6개월 이상 이전에 수술 후 보조요법으로서 인터페론의 투여를 완료한 환자는 모집 대상에서 제외되었다. 환자들은 PD-L1 상태(양성[5% 수준을 기준으로] 대 음성/불명확)와 AJCC 병기 (IIIB/C기 대 IV M1a-M1b기 대 IV M1c기)를 기준으로 층화되었다.

환자들은 1:1 무작위 배정되어 이 약 3mg/kg을 2주 간격으로 정맥 투여받거나, 이필리무맙 10mg/kg을 3주 간격으로 4회 정맥 투여받은 후 24 주차를 시작으로 12주 간격으로 최대 1년까지 투여받았다.

주요 유효성 지표는 무재발 생존(PFS)으로, 무작위 배정일과 최초 재발(국소, 영역 재발 또는 원격 전이), 새로운 원발성 흑색종 또는 사망(원인에 무관) 중 먼저 발생하는 시점 사이의 시간으로, 연구자에 의해 평가되었다. 환자들은 첫 2년간은 12주마다 종양 평가를 위해 영상 검사를 시행하였고, 그 이후에는 6개월마다 시행하였다.

환자 연령의 중간값은 55세(범위: 18-86세), 남성이 58%, 백인이 95%, 90%의 환자들이 ECOG 수행 상태가 0이었다. 질병 특성은 AJCC IIIB기(34%), IIIC기(47%). IV기(19%), M1a-b기(14%), BRAF V600 변이 양성(42%), BRAF 야생형(45%), LDH 상승(8%), 종양세포 세포막의 PD-L1 발현율이 5% 이상으로 진단된 환자(34%), 육안으로 보이는 림프절(48%), 궤양성 종양(32%)이었다. 임상시험 CHECKMATE-238에서 이 약 투여군은 이필리무맙 10mg/kg 투여군과 비교하여 무재발 생존(PFS)에서 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다.

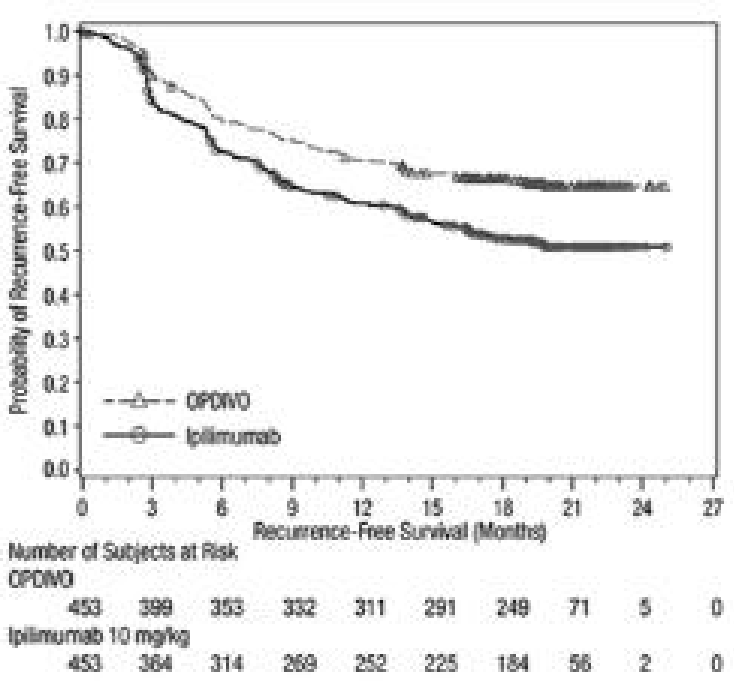
유효성 결과는 아래 표 50과 그림 1에 나타냈다.

표 50. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-238)

	이 약 (452명)	이필리무맙 10mg/kg (453명)
무재발 생존 (PFS)		
질병 재발 또는 사망	154 (34.0%)	206 (45.5%)
무재발 생존 중간값(개월)	NR[a]	NR[a]
위험비(97.6% CI)[b]	0.65 (0.51, 0.83)	
p-value[c,d]	p<0.0001	

[a] 도달하지 않았다(Not reached).
[b] 층화 비례 위험 모델(stratified proportional hazards model)에 기반한다.
[c] 층화된 로그 랭크 검정 (stratified log-rank test)에 기반한다.
[d] p-value는 통계적 유의성을 얻기 위해 알파 0.0244와 비교하였다.

그림 1. 무재발 생존 (PFS) (임상시험 CHECKMATE-238)



② 절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암의 수술 전 보조요법 (neoadjuvant)

[임상시험 CHECKMATE-816]

임상시험 CHECMKATE-816은 무작위 배정, 공개 임상시험으로 절제 가능한 비소세포폐암 환자를 대상으로 진행되었다. AJCC/UICC 7판을 기준으로 조직학적으로 진단된 IB (4cm 이상), II기 또는 IIIA기 절제 가능한 비소세포폐암 환자, ECOG 수행 상태는 0 또는 1, RECIST v1.1에 따른 측정 가능한 질병을 갖는 환자를 포함하였다.

EGFR 변이나 ALK 전좌가 있거나, 2등급 이상의 말초 신경 병증, 활동성 자가 면역 질환 또는 전

신 면역 억제가 필요한 의학적 상태의 환자들은 제외되었다.

환자들은 다음의 두 군으로 무작위 배정되었다.

• 이 약 360mg을 30분간 정맥 점적 주입 및 백금 기반 화학요법을 3주 간격으로 최대 3주기 동안 투여 또는

• 백금 기반 화학요법을 3주 간격으로 최대 3주기 까지 투여

백금 기반 화학요법은 파클리탁셀 175 mg/m^2 또는 200 mg/m^2 과 카보플라틴 AUC 5 또는 AUC6 (모든 조직학), 페메트렉시드 500 mg/m^2 과 시스플라틴 75 mg/m^2 (비편평 조직학); 또는 젬시타빈 1000 mg/m^2 또는 1250 mg/m^2 과 시스플라틴 75 mg/m^2 (편평 조직학)으로 구성되었다. 백금 기반 화학요법에서는 비노렐빈 25 mg/m^2 또는 30 mg/m^2과 시스플라틴 75mg/m^2, 또는 도세탁셀 60 mg/m^2 또는 75 mg/m^2 과 시스플라틴 75 mg/m^2 (모든 조직학)의 두 개의 추가 치료 요법이 포함되었다.

무작위화에 대한 계층화 요소들은 PD-L1 종양 발현 수준 (≥1% vs. <1% 또는 비정량화), 질병 단계 (IB/II vs. IIIA), 및 성별 (남성 vs. 여성)이었다.

종양 평가는 기저치, 수술 14일 이내, 수술 후 2년간 12주 간격, 이후 3년간 6개월 간격, 5년간 매년 간격으로 질병이 재발하거나 진행될 때까지 기저치에서 수행되었다.

주요 유효성 결과는 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 무사건 생존(EFS) 및 눈가림된 독립 병리 검토 (BIPR)에 의해 평가된 병리학적 완전 반응(pCR)이었다. 추가적인 유효성 결과 측정은 전체 생존(OS)을 포함하였다.

전체 환자 358명은 이 약과 백금 기반 화학요법 병용요법(179명) 또는 백금 기반 화학요법(179명)으로 무작위 배정되었다.

환자 연령의 중간값은 65세(범위: 34-84세)이며, 65세 이상 환자는 51%, 75세 이상 환자는 7% 였고, 아시아인 50%, 백인 47%, 흑인 2%, 남성 71% 이었다.

기저치 ECOG 수행 상태는 0(67%) 또는 1(33%)이었다. 기저치 PD-L1 종양 발현 상태 ≥1%의 환자는 50%이었고, 35%는 IB/II기, 64%는 IIIA기 이었다. 51%는 편평 조직학적 종양, 49%는 비편평 조직학적 종양을 갖고 있었다. 89%는 과거/현재 흡연자였다.

완결 수술(definitive surgery)은 이 약과 백금 기반 화학요법 병용요법군 환자의 83%, 화학요법군 환자의 75%에서 받았다

CHECKMATE-816에서 무사건 생존(EFS)와 병리학적 완전 반응(pCR)에서 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다. 유효성 결과는 표 51와 그림 2에 제시되어 있다.

표 51. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-816)

	이 약과 백금 기반 화학요법 (179명)	**백금 기반 화학요법 (179명)**
BICR 무사건 생존 (EFS)		
사건 (%)	64 (35.8)	87 (48.6)

중간값 (개월)[a] (95% CI)	31.6 (30.2, NR)	20.8 (14.0, 26.7)
위험비[b] (95% CI)	0.63 (0.45, 0.87)	
층화된 로그 순위 검정 p-value[c]	0.0052	
BIPR 병리학적 완전 반응(pCR)		
pCR 환자수	43	4
pCR 비율 (%), (95% CI)[d]	24.0 (18.0, 31.0)	2.2 (0.6, 5.6)
추정된 치료 차이 (95% CI)[e]	21.6 (15.1, 28.2)	
p-value[f]	<0.0001	

무사건 생존(EFS)에 대한 최소 추적 기간은 21개월이었다.

[a] Kaplan-Meier 측정에 기반한다.

[b] 층화된 콕스 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazards model)에 기반한다.

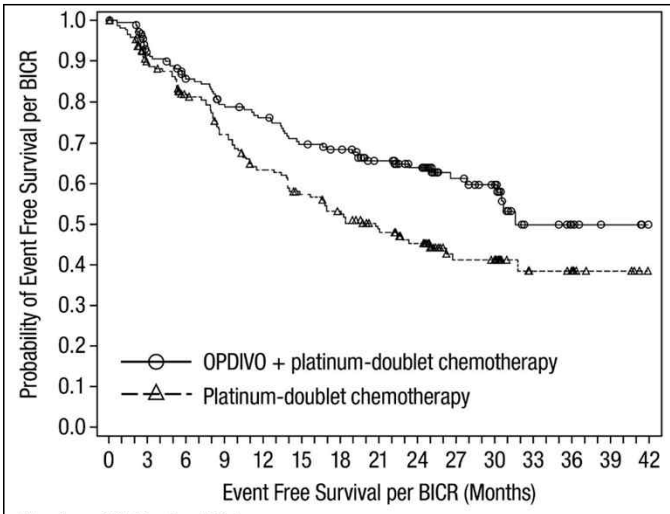
[c] 층화된 로그 순위 검정 (stratified log-rank test)에 기반한다. 통계적 유의성에 대한 경계: p value <0.0262

[d] 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법에 기반한다.

[e] 층화 보정 차이는 가중치를 둔 코크란-멘텔-헨젤 검정 (Cochran-Mentel-Haenszel test)에 기반한다.

[f] 층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정 (Cochran-Mentel-Haenszel test)에 기반한다.

그림 2. 무사건 생존(EFS) (임상시험 CHECKMATE-816)



Number of Subjects at Risk

OPDIVO + platinum-doublet chemotherapy

179 151 136 124 118 107 102 87 74 41 34 13 6 3 0

Platinum-doublet chemotherapy

179 144 126 109 94 83 75 61 52 26 24 13 11 4 0

무사건 생존(EFS) 분석 당시, 환자의 26%가 사망했다. 전체 생존(OS)에 대한 사전에 지정된 중간 분석에서 위험 비율은 0.57 (95% CI: 0.38, 0.87)이었고, 통계적 유의성 경계를 넘지 않았다.

③ EGFR 변이 또는 ALK 재배열이 없는 절제 가능한(종양 크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 및 수술 후 보조요법(adjuvant)

[임상시험 CHECKMATE-77T]

백금 기반 화학요법과 병용 투여 후 수술을 시행하고, 수술 후 보조요법으로 이 약을 단독요법으로 지속 투여하는 치료의 유효성은 절제 가능한 비소세포폐암 환자 461명을 대상으로 한 무작위 배정, 이중 눈가림 임상시험인 CHECKMATE-77T에서 평가되었다.
절제 가능한, 영상학적으로 의심되거나 조직학적으로 확인된 병기 IIA(>4 cm)부터 IIIB(T3-T4 N2)까지의 비소세포폐암 환자(AJCC 제8판 기준)로서, ECOG 수행 상태는 0 또는 1인 환자가 포함되었다.

다음에 해당하는 환자는 임상시험에서 제외되었다:

절제 불가능하거나 전이성 비소세포폐암 환자, EGFR 변이 또는 ALK 재배열이 있는 환자, 뇌 전이, 2등급 이상의 말초 신경 병증, 간질성 폐 질환 또는 활동성 비감염성 폐렴(증상이 있거나 또는 치료가 필요한 경우), 활동성 자가 면역 질환, 또는 전신 면역 억제 치료가 필요한 의학적 상태를 가진 환자.무작위 배정은 종양 PD-L1 발현 수준(≥1% 대 <1% 대 불확정/평가 불가), 질병 병기(II기 대 III기), 및 종양 조직형(편평상피암 대 비편평상피암) 에 따라 층화되었다.

환자는 1:1 비율로 무작위 배정되어, 다음 중 하나의 치료를 받았다.

- 수술 전 보조요법으로 이 약 360 mg을 30분간 정맥 투여하고, 다음의 백금 기반 화학요법 중 하나와 병용하여 3주 간격으로 총 4주기 투여, 이어서 수술 후 보조요법으로(수술 후에 90일 이내) 이 약 480 mg을 4주 간격으로 30분간 정맥 단독 투여, 또는
- 수술 전 보조요법으로 위약을 30분간 정맥 투여하고, 다음의 백금 기반 화학요법 중 하나와 병용하여 3주 간격으로 총 4주기 투여, 이어서 수술 후 보조요법으로(수술 후에 90일 이내) 위약을 4

주 간격으로 30분간 정맥 단독 투여

- 백금 기반 화학요법
  - 파클리탁셀 175mg/m² 또는 200mg/m²과 카보플라틴 AUC 5 또는 AUC 6 (모든 조직형)
  - 페메트렉시드 500mg/m², 시스플라틴 75 mg/m² 또는 카보플라틴 AUC 5 또는 AUC 6 (비편평상피암)
  - 시스플라틴 75mg/m² 및 도세탁셀 75mg/m² (편평상피암)

치료는 질병 진행, 재발 또는 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지, 최대 13주기(1년) 동안 지속되었다. 종양 평가는 처음 2년 동안 12주 간격으로, 이후에는 최대 5년까지 또는 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 의해 질병 재발 또는 진행이 확인될 때까지 24주 간격으로 수행되었다.

임상시험은 치료의 각 단계(수술 전 또는 수술 후)에서 이 약의 효과를 개별적으로 분리하여 평가하도록 설계되지 않았다.

주요 유효성 평가 변수는 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 기반한 무사건 생존(EFS) 이었다. 추가 유효성 평가 변수로는 전체 생존(OS), 병리학적 완전반응(pCR)이 포함되었다.

환자 연령의 중앙값은 66세(범위: 35-86세) 였고, 남성은 71%였다. 인종 분포는 백인 72%, 아시아인 25%, 흑인 1.7%, 혼합 인종/인종 미상/보고되지 않음 1.5%였으며, 히스패닉 또는 라틴계는 6%였다.

기저치 ECOG 수행 상태는 0점 62%, 1점 38%였다. 종양의 PD-L1 발현 ≥1%는 56%, <1%는 40%였다. 병기 II는 35%, 병기 III는 64%였고, N1 병기는 23%, N2 병기는 39%였다. 종양 조직형은 편평상피 조직형 51%, 비편평상피 조직형 49%였으며, 과거 또는 현재 흡연자는 90%였다.

수술 전 보조요법으로 이 약과 백금 기반 화학요법 병용 투여 후, 수술 후 보조요법으로 이 약을 투여한 군에서 78%의 환자가 근치적 수술을 받았으며, 수술 전 보조요법으로 위약과 백금 기반 화학요법 병용 투여 후, 수술 후 보조요법으로 위약을 투여한 군에서는 77%의 환자가 근치적 수술을 받았다.

임상시험은 수술 전 보조요법으로 이 약과 백금 기반 화학요법 병용 투여 후 이 약을 단독요법으로 투여한 군이, 수술 전 보조요법으로 위약과 백금 기반 화학요법 병용 투여 후 위약을 투여한 군에 비해, 무사건 생존(EFS)에서 통계적으로 유의한 개선을 보였음을 입증하였다.

유효성 결과는 표 52 및 그림 3에 제시되어 있다.

표 52. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-77T)

	수술 전 보조요법으로 이 약과 백금 기반 화학요법/이 약의 수술 후 보조요법 (229명)	**수술 전 보조요법으로 위약과 백금 기반 화학요법/위약의 수술 후 보조요법 (232명)**
BICR 무사건 생존(EFS)		
사건 (%)	76 (33%)	113 (49%)
중간값 (개월)[a] (95% CI)	NR (28.9, NR)	18.4 (13.6, 28.1)
위험비[b] (95% CI)	0.58	

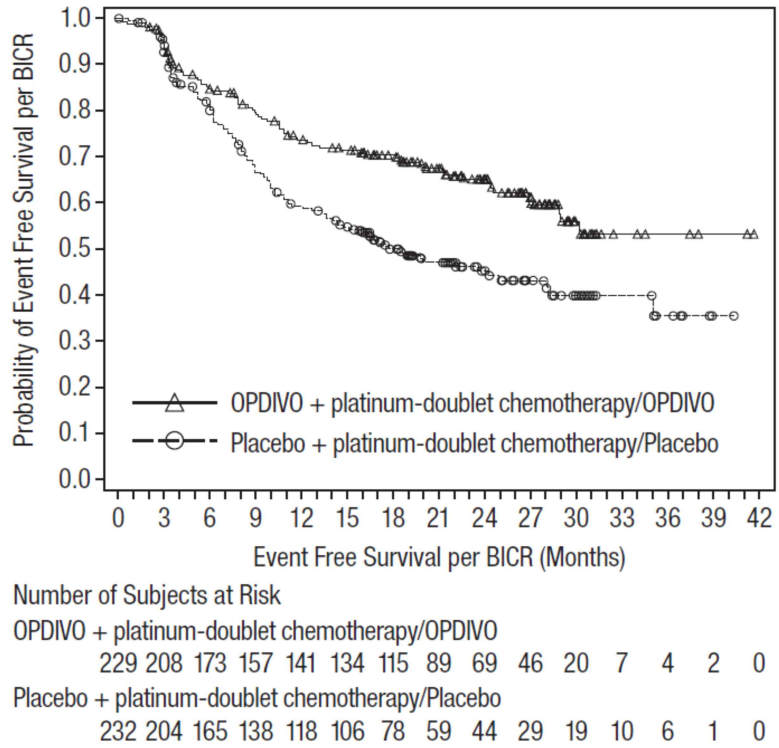
	(0.43, 0.78)
층화된 로그 순위 검정 p-value[c]	0.00025

a Kaplan-Meier 측정에 기반한다

b 층화된 콕스 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazards model)에 기반한다.

c 층화된 로그 순위 검정 (stratified log-rank test)에 기반한다. 통계적 유의성에 대한 경계: p value <0.0264

그림 3. 무사건 생존 (임상시험 CHECKMATE-77T)



사전에 계획된 기술적 분석에서, 병리학적 완전 반응(pCR) 비율은 이 약 투여군에서 25.3%(95% CI: 19.8, 31.5)였고, 위약 투여군에서는 4.7%(95% CI: 2.4, 8.3)였다. 전체 생존(OS)에 대한 비교 결과는 사전 정의된 통계적 검정 전략에 따라, EFS 분석 시점에서 제공되지 않았다.

④ 전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암의 1차 치료로서 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법

[임상시험 ONO-4538-52]

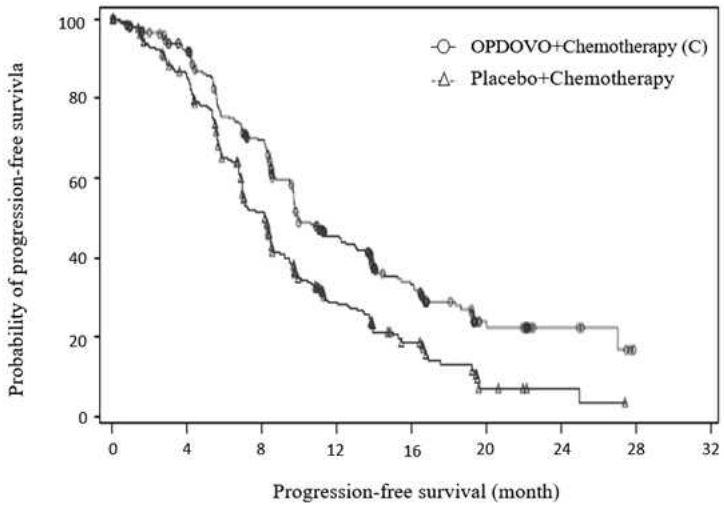
임상시험 ONO-4538-52는 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험으로 화학요법 경험이 없고 근치적 방사선 요법에 적합하지 않은 3B/4기 또는 재발성 비편평 비소세포폐암이 있는 환자를 대상으로 진행되었다. EGFR 변이 또는 ALK 또는 ROS1 전좌가 있는 환자는 제외되었다. 환자들은 이 약 360mg 또는 위약을 카보플라틴(AUC 6), 파클리탁셀(200 mg/m^2), 베바시주맙(15 mg/kg)으로 구성된 화학요법과 병용하여 3주 간격으로 최대 6주기까지 투여받았다. 이 후 이 약 360mg 또는 위약을 베바시주맙(15 mg/kg)과 병용하여 3주 간격으로 투여하였다. 병용요법동안 이 약을 먼

저 투여하고, 이 후 화학요법을 최소 30분 간격으로 투여하였다.

치료는 RECIST v1.1에 따른 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 계속되었다. 종양 평가는 첫 48주 동안 6주 간격으로 시행되었고, 그 이후에는 질환이 진행될 때까지 12주 간격으로 시행되었다. 임상시험에 참여한 환자 연령의 중간값은 66세(범위: 27-85세)로, 65세 이상의 환자는 56%, 75세 이상의 환자는 11%이었고, 남성(75%), 아시아인(100%)이었다.

주요 유효성 지표인 무진행 생존 (PFS) (중앙값 [95%,CI])은 니볼루맙군에서 12.12개월 [9.76-14.00], 위약군에서 8.11개월[6.97-8.54]이었고, 이 약 투여군은 위약군과 비교했을시 통계적으로 유의한 연장을 나타냈다.(hazard ratio: 0.56 [96.37% CI: 0.43-0.71], p < 0.0001 [stratified log-rank test], data cutoff on February 10, 2020) (그림 4)

그림 4. 무진행 생존 (PFS) (임상시험 ONO-4538-52)



Number at risk

OPDIVO+C	275	231	163	88	48	16	6	0	0
Placebo+C	275	225	127	53	27	5	2	0	0

⑤ 진행성 신세포암 1차 치료

[임상시험 CHECKMATE-214]

임상시험 CHECKMATE-214는 1:1 무작위 배정, 공개 임상시험으로 이전에 치료 경험이 없는 진행성 신세포암 환자를 대상으로 진행되었다. 환자들은 PD-L1 수치와 관계없이 모집되었다. 임상시험 CHECKMATE-214에서는 과거 혹은 현재 뇌 전이가 있거나, 활동성 자가 면역 질환 혹은 전신적으로 면역억제제를 필요로 하는 상태의 환자들이 제외되었다. 환자들은 IMDC 예후 점수 (International Metastatic RCC Database Consortium prognostic score) 및 지역을 기준으로 층화되었다.

유효성은 IMDC 기준에 따른 6가지 예후 위험인자 중 최소 1가지 이상을 가지고 있는 중간위험 (intermediate risk) 혹은 고위험(poor risk) 환자군에서 평가되었다(최초 신세포암 진단을 받은 시기로부터 무작위 배정까지 1년 미만의 기간, Karnofsky 수행도 80% 미만, 정상 하한치보다 낮은 헤모글로빈 수치, 10mg/dL 초과의 칼슘 보정수치, 정상 상한치보다 높은 혈소판 수치, 정상 상한치보다 높은 절대 호중구수).

환자들은 다음의 두 군으로 무작위 배정되었으며, 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 약을 투여하였다.

・이 약 3mg/kg와 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 4회 투여받은 후, 이 약 3mg/kg을 단독요법으로 매 2주 마다 투여(이 약과 이필리무맙 병용 투여군, 425명), 또는

・수니티닙 50mg을 1일 1회 경구로 4주간 투여하고 2주간 휴약하는 것을 1주기로 하여 반복함(수니티닙 투여군, 422명)

환자 연령의 중간값은 61세(범위: 21-85세)로, 65세 이상의 환자는 38%, 75세 이상의 환자는 8%이었다. 다수의 환자는 남성(73%), 백인(87%)이었으며, Karnofsky 수행도가 70-80%인 환자가 26%, 90-100%인 환자가 74%이었다.

주요 유효성 결과는 중간 혹은 고위험군 환자군에서의 전체 생존(OS), 무진행 생존(PFS, IRRC 평가), 객관적 반응률(ORR, IRRC 평가)로 평가되었다. 이들 환자군에서, 이 약과 이필리무맙 병용 투여군의 전체 생존(OS) 및 객관적 반응률(ORR)은 수니티닙 투여군 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다 (표 53 및 그림 5). 전체 생존(OS)의 개선은 PD-L1 발현율과 관계없이 관찰되었다. 이 임상시험에서 무진행 생존(PFS) 의 개선은 통계적으로 유의하지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-214의 유효성 결과를 표 53에 나타내었다.

표 53. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-214)

	중간/고위험 환자군	
	이 약과 이필리무맙 병용 (425명)	**수니티닙 (422명)**
전체 생존(OS)		
사망(%)	140 (32.9%)	188 (44.5%)
생존 중간값(개월)	NE	25.9
위험비(99.8% CI)[a]	0.63 (0.44, 0.89)	
p-value[b,c]	<0.0001	
객관적 반응률(ORR) (95% CI)	41.6% (36.9, 46.5)	26.5% (22.4, 31.0)
p-value[d,e]	<0.0001	
완전 관해(CR)	40 (9.4%)	5 (1.2%)
부분 관해(PR)	137 (32.2%)	107 (25.4%)
치료반응기간 중간값(개월)(95% CI)	NE (21.8, NE)	18.2 (14.8, NE)
무진행 생존(PFS)		
질병 진행 또는 사망(%)	228 (53.6%)	228 (54.0%)
무진행 생존 중간값(개월)	11.6	8.4
위험비(99.1% CI)[a]	0.82 (0.64, 1.05)	
p-value[b]	NS[f]	

[a] 층화 비례 위험 모델(stratified proportional hazards model)에 기반한다.

[b] 층화된 로그 랭크 검정 (stratified log-rank test)에 기반한다.

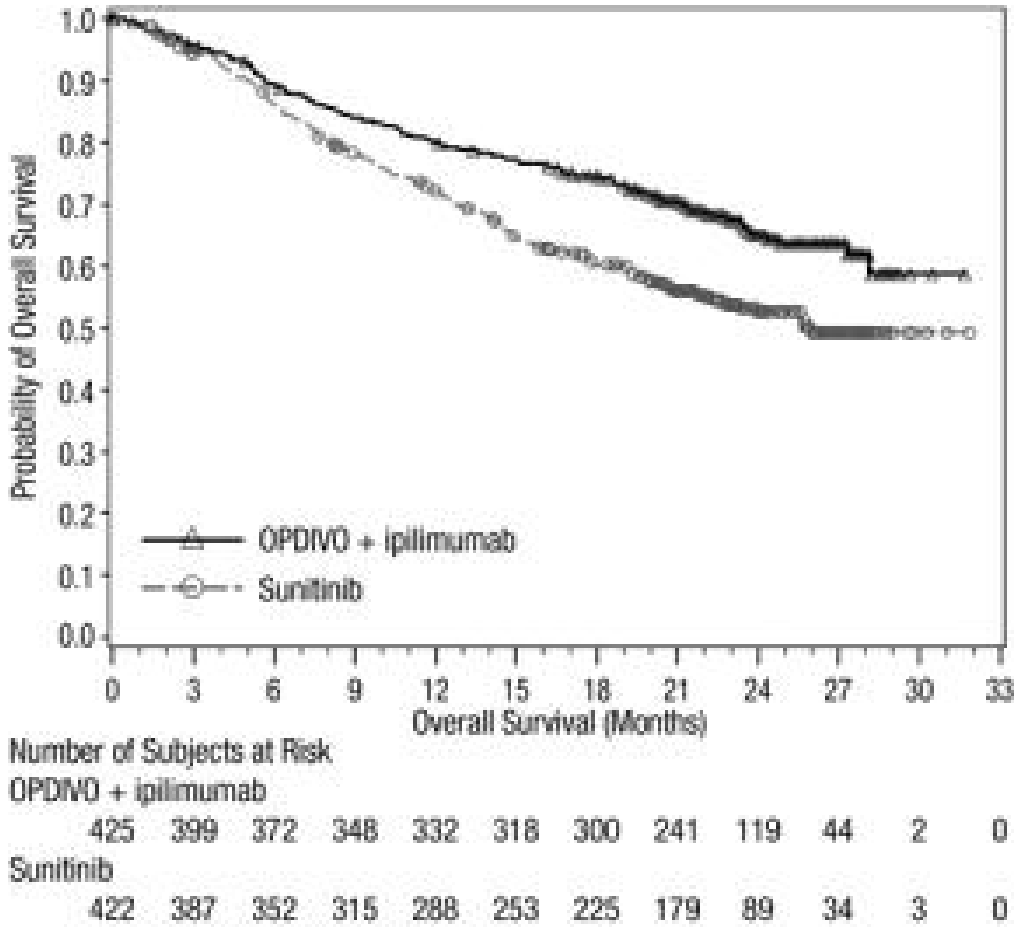
[c] p-value는 통계적 유의성을 얻기 위해 알파 0.002와 비교하였다.

[d] 층화된 DerSimonian-Laird test에 기반한다.

[e] p-value는 통계적 유의성을 얻기 위해 알파 0.001와 비교하였다.

[f] 알파 0.009에서 유의하지 않았다.

그림 5. 전체 생존(OS) (중간 혹은 고위험 환자군) (임상시험 CHECKMATE-214)



임상시험 CHECKMATE-214에서는 IMDC 기준에 따른 예후가 양호한 저위험(favorable risk) 환자들 (249명) 역시 이 약과 이필리무맙 병용 투여군 (125명) 또는 수니티닙 투여군 (124명)으로 무작위 배정하여 평가하였다. 이 환자들은 유효성 분석군에 포함되지 않았다. 저위험 환자군에서 수니티닙 투여군 대비 이 약과 이필리무맙 병용 투여군의 전체 생존(OS) 위험비는 1.45(95% CI: 0.75, 2.81)였다. 이전 치료 경험이 없는 저위험 신세포암 환자에서 이 약과 이필리무맙 병용요법의 유효성은 확립되지 않았다.

[임상시험 CHECKMATE-9ER]

임상시험 CHECKMATE-9ER은 무작위 배정, 공개 임상시험으로 이전에 치료 경험이 없는 진행성 신세포암 환자를 대상으로 이 약과 카보잔티닙의 병용 투여 대 수니티닙 단일투여를 평가하였다. 임상시험 CHECKMATE-9ER에서 자가 면역 질환 혹은 전신적으로 면역억제제를 필요로 하는 상태의 환자들은 제외되었다. 환자들은 국제 전이성 신세포암 데이터베이스 컨소시움(IMDC) 예후 점수

(양호 vs 중간 vs 나쁨)와 PD-L1 종양 발현 (≥1% vs. <1% 또는 미결정) 및 지역(미국/캐나다/서유럽/북유럽 vs 나머지 국가)을 기준으로 층화되었다. 환자들은 이 약 240mg (매 2주마다 정맥투여)과 카보잔티닙 40mg(1일 1회 경구 투여))을 병용 투여(323명)하거나 수니티닙 50mg(1일 1회 4주간 경구 투여 후 2주간 휴약)을 단일투여(328명)하였다. RECIST v1.1에 따른 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 치료는 계속되었다.

임상시험에 참여한 환자 연령의 중간값은 61세(범위: 28-90세)로, 65세 이상의 환자는 38%, 75세 이상의 환자는 10%이었다. 다수의 환자는 남성(74%), 백인(82%)이었으며, Karnofsky 수행 상태(KPS) 70-80%인 환자가 23%, 90-100%인 환자가 77%이었다.

환자들은 IMDC 예후 점수에 따라 22% 양호, 58% 중간, 20% 나쁨으로 분포되었다.

주요 유효성 결과는 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 무진행 생존(PFS)으로 측정되었다. 추가적인 유효성 결과 측정은 전체 생존(OS)과 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 객관적 반응률(ORR)이었다. 수니티닙 투여와 비교하여 이 약과 카보잔티닙을 병용하였을 때 무작위 배정된 환자의 무진행 생존(PFS), 전체 생존(OS), 객관적 반응률(ORR)에서 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다. 임상시험 CHECKMATE-9ER의 유효성 결과를 표 54 및 그림 6와 그림 7에 나타내었다.

표 54. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-9ER)

	이 약과 카보잔티닙 병용 (323명)	**수니티닙 (328명)**
무진행 생존(PFS)		
질병 진행 또는 사망(%)	144 (45)	191 (58)
무진행 생존 중간값(개월)[a](95% CI)	16.6(12.5,24.9)	8.3(7.0,9.7)
위험비(95% CI)[b]	0.51 (0.41, 0.64)	
p-value[c,d]	<0.0001	
전체 생존(OS)		
사망(%)	67 (21)	99 (30)
중간값(개월)[a](95% CI)	NR[e]	NR(22.6, NR[e])
위험비(98.89% CI)[b]	0.60(0.40,0.89)	
p-value[c,d,f]	0.0010	
객관적 반응률(ORR)(95% CI)[g]	55.7%(50.1,61.2)	27.1%(22.4,32.3)
p-value[g]	<0.0001	
완전 반응	26(8%)	15(4.6%)
부분 반응	154(48%)	74(23%)
반응기간 중간값(개월)(95% CI)[a]	20.2(17.3,NR[e])	11.5(8.3,18.4)

[a] Kaplan-Meier 측정에 기반한다.

[b] 층화된 콕스 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazards model)에 기반한다.

[c] 층화된 로그 순위 검정 (stratified log-rank test)에 기반한다.

[d] 층화된 로그 순위 검정 (stratified log-rank test)에 기반한 양측 p-value

[e] 도달하지 않았다.(Not reached)

[f] p-value는 중간 분석을 위해 알파 0.0111와 비교하였다.

[g] 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법에 기반한 CI

[h] 코크란-멘텔-헨젤 검정 (Cochran-Mentel-Haenszel test)에 기반한 양측 p-value

그림 6. 무진행 생존 (PFS) (임상시험 CHECKMATE-9ER)

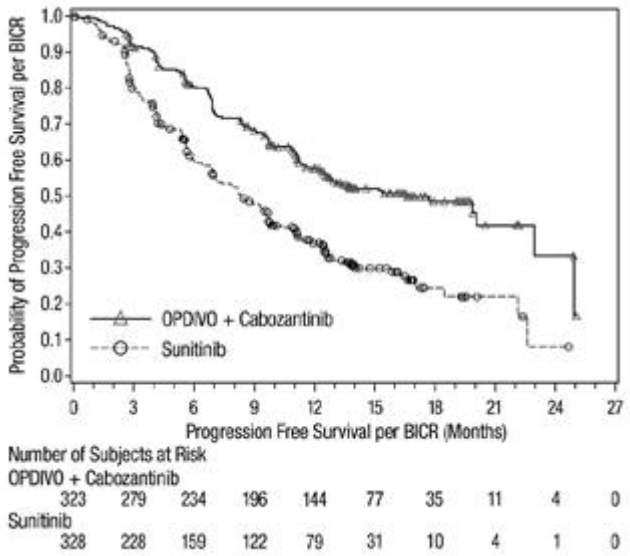
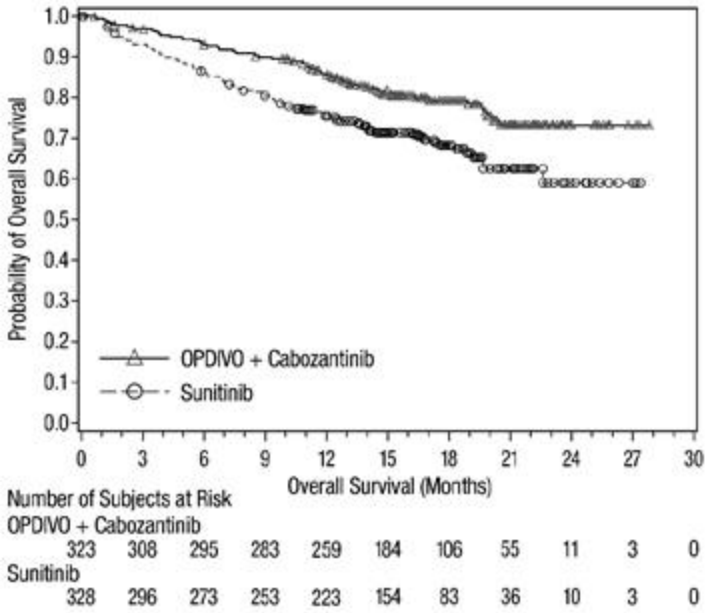


그림 7. 전체 생존(OS) (임상시험 CHECKMATE-9ER)



⑥ 절제 불가능한 또는 전이성 요로세포상피암의 1차 치료

[임상시험 CHECKMATE-901]

임상시험 CHECKMATE-901은 이전에 치료 경험이 없는 절제 불가능한 또는 전이성 요로세포상피암 환자를 대상으로 무작위 배정, 공개 임상시험이다. 이전 수술 전 보조요법 또는 수술 후 화학요법은 치료 완료일로부터 12개월 이상 이후 질병 재발이 발생하는 한 허용되었다. 시스플라틴 투여에 부적합했거나 활성 중추신경계 전이가 있는 환자들은 제외되었다. 무작위화를 위한 계층화 요소는 PD-L1 상태 (≥1% vs. <1% 또는 미결정)와 간 전이였다. 환자는 다음 중 하나를 투여받기 위해 1:1로 무작위화되었다.

・1 일차에 이 약 360mg 및 최대 6주기 동안 시스플라틴 70mg/m^2 그리고 1 일차 및 21일 주의 8 일차에 젬시타빈 100mg/m^2 투여 이후 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이 약 480mg 4주마다 단독 투여. 질병이 진행되지 않거나, 허용할 수 없는 독성이 없는 경우 이 약을 첫 번째 투여일로부터 최대 2년 동안 투여를 지속하였다.

・최대 6주기 동안 1 일차에 시스플라틴 70mg/m^2 그리고 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 1 일차 및 21일 주의 8 일차에 젬시타빈 100mg/m^2 투여.

주요 유효성 결과는 RECIST v1.1을 사용하여 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 의해 평가된 전체 생존(OS)과 무진행 생존(PFS)으로 측정되었다. 추가적으로 유효성 결과 측정은 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 의해 평가된 객관적 반응률(ORR)을 포함하였다. 임상시험에 참여한 환자 연령의 중간값은 65세(범위:32-86)로, 75세 이상의 환자는 12%, 아시아인 23%, 백인 72%, 흑인 0.3%, 0.3% 아메리카 원주민 또는 알래스카 원주민, 그 외 4.9%, 히스패닉 또는 라틴계 12%, 남성 77%로 구성되었다. 기저치 ECOG 수행 상태는 0(53%) 또는 1(46%)이었다.

기저치에서 87% 환자는 20% 간 전이를 포함하여 전이성 요로세포상피암을 갖고 있었고, 11% 환자는 국소 진행성 요로세포상피암, 51% 환자는 요로세포상피암의 조직학적 변이를 갖고있었다.

이 약과 시스플라틴 기반 화학요법과의 병용요법 군에서 49명(16%) 및 시스플라틴 기반 화학요법 군에서 43명(14%)은 적어도 한 주기 시스플라틴 투여 이후 카보플라틴으로 전환했다. 임상시험 CHECKMATE-901의 유효성 결과를 표 55 및 그림 8과 그림 9에 나타내었다.

표 55. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-901)

	이 약과 시스플라틴 및 젬시타빈 병용 (304명)	**시스플라틴 및 젬시타빈 (304명)**
전체 생존(OS)		
사건, n(%)	172 (56.6)	193 (63.5)
중간값(개월)[a] (95% CI)	21.7 (18.6, 26.4)	18.9 (14.7, 22.4)
위험비(95% CI)[b]	0.78 (0.63, 0.96)	
p-value[c]	0.0171	
무진행 생존(PFS)[d]		
사건, n(%)	211 (69.4)	191 (62.8)
중간값(개월)[a]	7.9	7.6

(95% CI)	(7.6, 9.5)	(6.0, 7.8)
위험비(95% CI)[b]	0.72 (0.59, 0.88)	
p-value[c]	0.0012	
객관적 반응률(ORR)[d]		
반응률, n(%)	175 (57.6%)	131 (43.1%)
(95% CI)	(51.8, 63.2)	(37.5, 48.9)
완전 반응, n(%)	66 (22%)	36 (12%)
부분 반응, n(%)	109 (36%)	95 (31%)
반응 기간		
중간값(개월)	9.5	7.3
(95% CI)[a]	(7.6, 15.1)	(5.7, 8.9)

[a] Kaplan-Meier 측정에 기반한다.
[b] 층화된 콕스 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazards model)에 기반한다.
[c] 층화된 로그 순위 검정 (stratified log-rank test)에 기반한 양측 p-value
[d] 눈가림된 독립중앙평가(BICR) 따라 평가하였다.

그림 8. 전체 생존(OS) (임상시험 CHECKMATE-901)

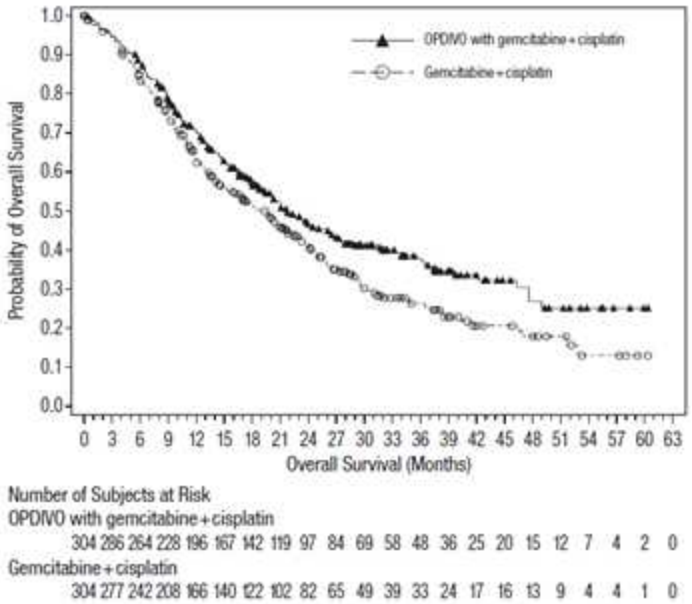
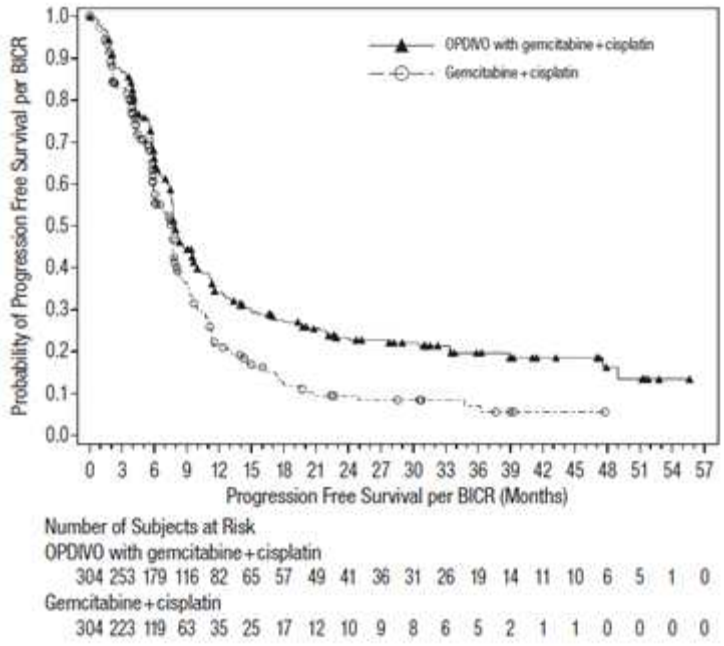


그림 9. 무진행 생존 (PFS) (임상시험 CHECKMATE-901)



⑦ 재발의 위험이 높은 근육 침습성 방광암의 보조요법

[임상시험 CHECKMATE-274]

임상시험 CHECKMATE-274은 이 약을 보조요법으로 위약과 대조한 무작위 배정, 이중 눈가림 시험으로, 방광 또는 상부 요로(신우 또는 요관)에 기원한 요로상피세포암의 근치 절제술(R0) 후 120일 이내 재발의 위험이 높은 성인 환자를 대상으로 진행되었다.

재발 위험이 높은 기준은 1) 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 시스플라틴 화학요법을 받은 시험대상자는 ypT2-pT4a 또는 ypN+ 병기이고, 2) 수술 전 보조요법으로 시스플라틴 화학요법에 부적합하거나 이를 거부하여 시스플라틴 화학요법을 받지 않은 시험대상자는 pT3-pT4a 또는 pN+ 병기여야 했다. 환자들은 이 약 240 mg 또는 위약을 2주 간격으로 재발 또는 허용할 수 없는 독성이 발생 될 때까지 최대 1년 동안 투여받았다. 환자들은 병리학적 림프절 상태(N+ vs. 10개 미만 림프절을 제거한 N0/x vs. 10개 이상 림프절을 제거한 N0), PD-L1 발현 종양세포(≥1% vs. <1%) 및 시스플라틴 선행 화학요법의 사용 여부(예 vs. 아니오) 따라 층화되었다. 임상시험에 참여한 환자 연령의 중간값은 67세(범위: 30-92세)로, 남성이 76%이고 백인(76%), 아시아인(22%), 흑인 (0.7%), 아메리칸 원주민 또는 알래스카 원주민(0.1%) 으로 구성되었다. 환자의 43%는 이전에 수술 전 보조요법 시스플라틴 화학요법을 받았으며, 나머지 57% 환자는 부적격(22%), 환자 선호도(33%) 및 기타/보고되지 않음(2%)의 사유로 이전에 수술 전 보조요법 시스플라틴 화학요법을 받지 않았다. 환자의 40%는 PD-L1 발현이 1% 이상이었으며, 환자의 21%는 상부요로상피암(UTUC)이었다. 주요 유효성 결과는 무질병 생존(DFS)으로 모든 무작위 배정된 환자군과 PD-L1 ≥1% 환자군을 대상으로 평가되었다. 무질병 생존(DFS)은 최초 재발 (국소 요로상피관, 국소 비-요로상피관 또는 원격전이), 또는 사망까지의 시간으로 정의되었다. 추가적인 유효성 결과 측정은 전체 생존(OS)을 포함하였다. 사전에 지정된 중간분석에서, 위약군과 비교하여 이 약을 투여하였을 때 모든 무작위 배정 환자군과 PD-L1 ≥1% 환자 하위군에서 통계적으로 유의한 DFS의 개선이 입증되었다. 특히 상부요로상피암(UTUC) 환자(149명)의 탐색적 하위군 분석에서, 이 약은 위약군과 비교하여 무질병 생존(DFS)에서 개선이 관찰되지 않았다. 계층화되지 않은 무질병 생존(DFS)의 위험 비율 추정치는 1.15

(95% CI: 0.74, 1.80)이었다.

표 56. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-274)

	전체 무작위 배정		PD-L1 ≥1%	
	이 약 (353명)	위약 (356명)	이 약 (140명)	위약 (142명)
무질병 생존(DFS)				
사건[a], n(%)	170(48)	204(57)	55(39)	81(57)
국소 재발	47(13)	64(18)	10(7)	24(17)
원격 재발	108(31)	127(36)	40(29)	52(37)
사망	14(4)	10(3)	5(4)	5(4)
무질병 생존 중간값(개월)[b] (95% CI)	20.8 (16.5, 27.6)	10.8 (8.3, 13.9)	N.R. (21.2, N.E.)	8.4 (5.6, 21.1)
위험비[c] (95% CI)	0.70 (0.57, 0.86)		0.55 (0.39, 0.77)	
p-value	0.0008[d]		0.0005[e]	

N.R. 도달하지 않았다(Not reached), N.E. 추정할 수 없다.

[a] 기저치 사건에서 질병을 포함한다. (프로토콜 편차); 이 약 투여군 1건 및 위약 투여군 3건

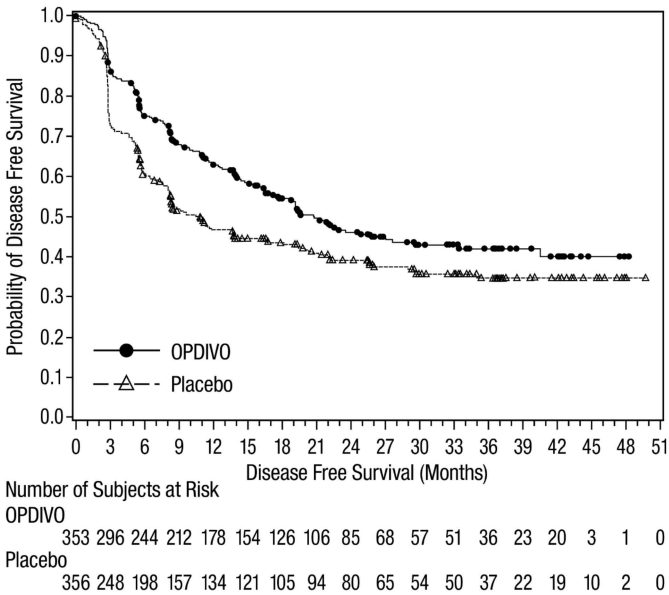
[b] Kaplan-Meier 측정에 기반한다.

[c] 층화된 콕스 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazards model)에 기반한다. 위험비는 이 약 vs 위약이다.

[d] 이전 수술 전 보조요법으로 시스플라틴, 병리학적 림프절 상태 및 PD-L1 발현 상태(≥1% vs ≤ 1%/미결정)에 따라 층화된 로그 순위 검정, 전체 무작위 배정 환자에서 통계적 유의성에 대한 경계: p value <0.01784

[e] 이전 수술 전 보조요법으로 시스플라틴, 병리학적 림프절 상태에 따라 층화된 로그 순위 검정, PD-L1≥1% 환자에서 통계적 유의성에 대한 경계: p value <0.01282

그림 10. 모든 무작위 배정된 환자에서 무질병 생존(DFS) **(임상시험 CHECKMATE-274)**



⑧ 절제 불가능한 또는 전이성 간세포암

[임상시험 CHECKMATE-9DW]

임상시험 CHECKMATE-9DW은 절제 불가능한 또는 전이성 간세포암 환자를 대상으로 한 무작위(1:1), 공개 라벨 임상시험이다. 이 시험에는 조직학적으로 확인된 간세포암, Child Pugh A 등급, ECOG 수행 상태 0 또는 1, 그리고 진행성 질환에 대해 이전에 전신 치료를 받지 않은 18세 이상의 성인 환자가 포함되었다. 등록 전에 위내시경 검사는 의무 사항이 아니었다. 시험에서는 활성 자가면역 질환, 뇌 또는 연수막 전이, 간성 뇌 병증 (무작위 배정 12개월 이내), 혈소판 수 60,000 미만, 임상적으로 유의한 복수, 전신 면역 억제 치료가 필요한 의학적 상태, HIV 감염, B형 간염 바이러스(HBV)와 C형 간염 바이러스(HCV) 또는 HBV와 D형 간염 바이러스 (HDV)의 활성 동시 감염이 있는 환자는 제외되었다.

환자들은 다음 중 하나의 치료를 받기 위해 무작위 배정되었다.

・이 약 1mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입한 후 같은 날에 이필리무맙을 30분에 걸쳐 3주 간격으로 점적 주입으로 최대 4회 병용요법 후 이 약 480mg을 4주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입으로 단독요법

・연구자의 선택에 따라,

- 렌바티닙 8mg (몸무게 60kg 미만 시) 또는 12mg (몸무게 60kg 이상) 매일 경구 투여, 또는
- 소라페닙 400mg 하루 2회 경구 투여

무작위 배정은 병인(HBV vs. HCV vs. 비바이러스성), 대혈관 침범 및/또는 간외 전이(유무), 그리고 알파 태아 단백(AFP) 수치(≥400ng/mL 또는 <400ng/mL)에 따라 계층화되었다. 이 약과 이필리무맙의 병용요법은 질병 진행, 허용 불가능한 독성 또는 최대 2년 동안 계속되었다. 이필리무맙에 기인한 부작용으로 인해 병용요법을 중단한 환자는 단독요법으로 이 약을 지속할 수 있었다. 환자가 임상적으로 안정하고 임상적 이익을 받고 있다고 연구자가 판단한 경우, RECIST 1.1 정의된 질병 진행 이후에도 치료가 허용되었다. 종양 평가는 초기, 무작위 배정 후 9주 및 16주에, 이후 48주까지 매 8주, 그 후에는 질병 진행, 치료 중단 또는 후속 치료 시작 시까지 매 12주마다 수행되었다. 주요 평가변수는 무작위 배정된 모든 환자의 전체 생존(OS)이었다. 추가 유효성 평가변수는 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 평가한 객관적 반응률(ORR)과 반응 지속기간(DOR), 그리고 검증된

삶의 질 척도를 기반으로 한 증상 악화 시간(TTSD)이 포함되었다.
총 668명의 환자가 이 약과 이필리무맙과의 병용요법(335명) 또는 연구자의 선택(333명)인 렌바티닙 또는 소라페닙을 투여하기 위해 무작위 배정되었다. 연구자 선택군에서는 치료받은 환자의 85%가 렌바티닙을, 15%가 소라페닙을 투여받았다.
임상시험에 참여한 환자 집단 특성은 연령의 중간값은 66세(범위: 20~89)였으며, 53%가 65세 이상, 16%가 75세 이상이었다. 인종별로는 53%가 백인, 44%가 아시아인, 2.2%가 흑인이었고, 82%가 남성이었다. 기저치 ECOG 수행 상태는 0(71%) 또는 1(29%)이었다. 34%의 환자가 HBV 감염, 28%가 HCV 감염이었고, 36%는 HBV 또는 HCV 감염 증거는 없었다.

19%의 환자는 알코올성 간질환, 11%는 비-알코올성 지방간이 있었다. 대부분의 환자는 초기 BCLC 병기 C (73%) 질환을 가지고 있었고, 19%는 병기 B, 6%는 병기 A 였다. Child-Pugh 점수가 5, 6, 7 이상인 환자는 각각 77%, 20%, 3% 이었다. 전체 54%의 환자가 간외 전이를, 25%가 대혈관 침범을, 33%가 AFP 수치 ≥400μg/L을 가지고 있었다.
임상시험 유효성 결과는 표 57 및 그림 11에 나타었었다. 이 약과 이필리무맙과의 병용요법의 결과는 연구자의 선택인 렌바티닙 또는 소라페닙과 비교하여 최소추적 기간은 26.8개월 기반으로 하였다.

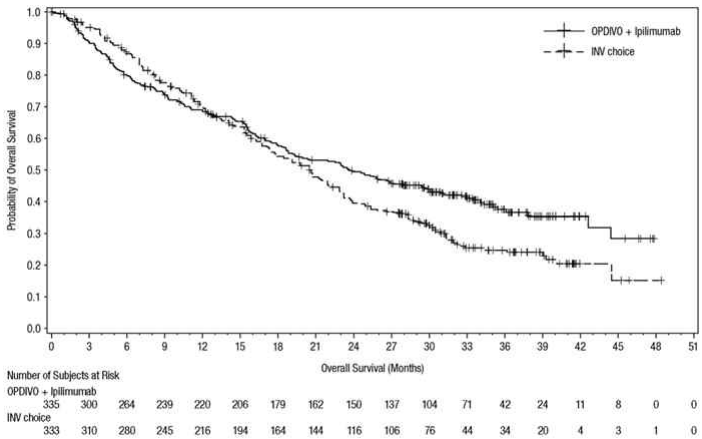
표 57. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-9DW)

	이 약과 이필리무맙 (335명)	**렌바티닙 또는 소라페닙 (333명)**
전체 생존(OS)		
사망(%)	194(58%)	228(68%)
중간값(개월) (95% CI)	23.7 (18.8,29.4)	20.6 (17.5,22.5)
위험비 (95% CI)[a]	0.79 (0.65, 0.96)	
p-value[b]	0.0180	
전체 반응률, n(%)[c] **(95% CI)**	121(36.1) (31.0, 41.5)	44(13.2) (9.8, 17.3)
p-value[d]	<0.0001	
완전 반응(%)	23(6.9)	6(1.8)
부분 반응(%)	98(29.3)	38(11.4)
반응 기간		
중간값(개월) (95% CI)[a]	30.4 (21.2, N.A)	12.9 (19.2, 31.2)
범위		2.1+, 32.5+

[a] 층화된 콕스 비례위험 모델에 기반한다.
[b] 층화된 양측 로그 랭크 검정에 기반한다. 통계적 유의성 경계: p-value≤0.0257
[c] RECIST 1.1을 사용하여 BICR에 따라 평가하였다.
[d] 층화된 양측 코크란-멘텔-헨젤 검정 (Cochran-Mentel-Haenszel test)에 기반한다. 통계적 유의성 경계: p-value≤0.025
+ 검열된 관찰

이 약과 이필리무맙 병용요법은 렌바티닙 또는 소라페닙에 비해 FACT-Hep HCS 하위척도에서 증상 악화 위험을 통계적으로 유의하게 감소(24%)시켰다. (HR 0.76 (95%CI: 0.62,0.93); p=0.0059). 증상 악화까지의 시간은 무작위 배정된 모든 환자에서 FACT-Hep HCS 하위척도의 임상적으로 의미 있는 감소(기준선으로부터 최소 6점 감소)가 발생할 때까지의 무작위 배정 시점부터 시간으로 정의되었다.

그림 11. 전체 생존(OS) (임상시험 CHECKMATE-9DW)



⑨ 식도암 또는 위 식도 접합부 암 수술 후 보조요법

[임상시험 CHECKMATE-577]

임상시험 CHECKMATE-577은 무작위 배정, 다기관, 이중 눈가림 시험으로 항암방사선 동시요법(CRT)을 받고 완전 절제술을 시행 후 잔류병리학적질환이 있는 식도암 또는 위식도접합부암 환자 794명 대상으로 진행하였다. 환자들은 무작위 배정(2:1)으로 이 약 240mg 또는 위약을 16주 동안 2주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 투여 후 17주차부터 이 약 480mg 또는 위약을 4주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 투여받았다. 질병이 재발하거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 최대 1년 동안 치료가 지속되었다. 무작위 배정 전 4~16주 이내에 완전 절제술을 받은 환자가 등록되었다.

임상시험에서 수술 전 항암방사선 동시요법(CRT)을 받지 않았거나, 4기의 절제 가능한 질병, 자가면역 질환, 코르티코스테로이드(최소 >10mg/일의 프레드니손 등가량) 또는 기타 면역억제제로 전신치료를 필요로하는 상태였던 환자는 제외되었다. 무작위 배정은 PD-L1 종양 발현 상태 (≥1% vs <1%), 병리학적 림프절 상태(양성 ≥ypN1 vs. 음성 ypN0), 조직학(편평 vs. 선암)으로 층화되었다. 주요 유효성 지표는 무질병 생존(DFS)으로, 무작위 배정일과 최초 재발 (국소, 지역 또는 1차 절제 부위로부터 원격), 또는 사망(원인 무관) 중 먼저 발생하는 시점 사이의 시간으로, 연구자에 의해 평가되었다.

임상시험에 참여한 환자 연령의 중간값은 62세(범위: 26-86세)로, 65세 이상의 환자는 36%이었다. 환자는 85%가 남성이었고, 아시아인(15%), 백인(82%), 흑인(1.1%)으로 구성되었다. 질병 특성은 초기 암진단 단계에서 AJCC II기(35%) 또는 III기(65%), 식도암(60%), 위 식도 접합부 암(40%)이었고, 임상시험 시작 시 병리학적 양성 림프절 상태(58%), 선암종(71%) 또는 편평세포암(29%)이 조직학적으로 확인되었다.

기저치 PD-L1 종양 발현 상태 ≥1%의 환자는 16%이었고, 72%는 1% 미만이었다. 기저치 ECOG 수행 상태는 0(58%) 또는 1(42%)이었다.

위약 투여군과 비교하여 이 약을 투여하였을 때 통계적으로 유의한 무질병 생존(DFS)의 개선이 입증되었다. 무질병 생존(DFS)의 이익은 PD-L1 종양 발현 및 조직학과 관계없이 관찰되었다.

임상시험 CHECKMATE-577의 유효성 결과를 표 58와 그림 12에 나타내었다.

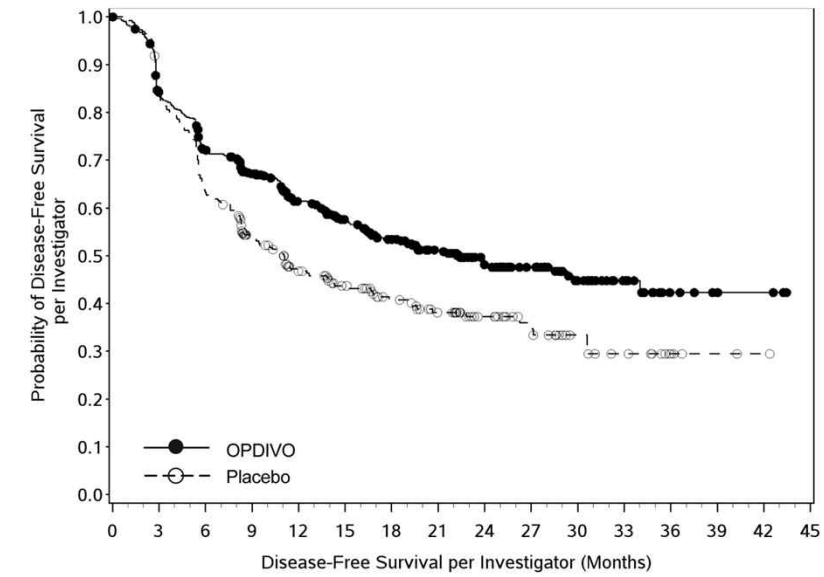
표 58. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-577)

	이 약 **(532명)**	**위 약** **(262명)**
무질병 생존(DFS)		
사건, n(%)	241(45%)	155(59%)
중간값(개월) (95% CI)	22.4 (16.6, 34.0)	11.0 (8.3, 14.3)
위험비[a] (95% CI)	0.69 (0.56,0.86)	
p-value[b]	0.0003	

[a] 층화된 비례 위험 모델(stratified proportional hazards model)에 기반한다.

[b] 층화된 로그 순위 검정 (stratified log-rank test)에 기반한다.

그림 12. 무질병 생존(DFS) **(임상시험 CHECKMATE-577)**



Number of Subjects at Risk

OPDIVO	532	430	364	306	249	212	181	147	92	68	41	22	8	4	3	0
Placebo	262	214	163	126	96	80	65	53	38	28	17	12	5	2	1	0

⑩ 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암(ESCC)의 1차 치료

[임상시험 CHECKMATE-648]

CHECKMATE-648은 이전에 치료받은 적이 없는 수술 불가능한 진행성, 재발성 또는 전이성 ESCC (편평 또는 선편평 조직학)를 가진 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 활성약 대조, 공개 임상시험이었다. 이 시험은 종양 세포(TC) PD-L1 발현율 [또는, PD-L1 종양 비율 점수(TPS)라고도 함)]을 평가할 수 있는 환자를 등록하였고, 종양 검체는 중앙 실험실에서 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 키트를 사용하여 평가하였다.

항암화학방사선요법이나 수술과 같은 치료를 받을 수 없는 환자가 등록되었다. 치료 목적이 있는 이전 치료는 시험 등록 전 6개월 이상 이전에 완료된 경우 허용되었다.

이 시험에서 증상을 보였던 뇌전이, 활동성 자가 면역 질환을 가지고 있거나, 전신용 코르티코스테로이드 또는 면역억제제를 사용했던 환자, 또는 식도 종양에 인접한 장기로의 명백한 침범에 기인한 출혈 또는 누공 위험이 높은 환자는 제외되었다. 환자는 다음 치료 중 하나를 투여받도록 무작위 배정되었다.

- (4주 간격) 1 일차와 15 일차에 이 약 240mg을 투여하고, 1~5일차 동안 (5일간) 5-FU(플루오로우라실) 800mg/m^2/day 정맥투여 및 1 일차에 시스플라틴 80mg/m^2 정맥투여
- 이 약 3mg/kg을 2주 간격 및 이필리무맙 1mg/kg를 6주 간격 병용요법
- (4주 간격) 1~5일차에 (5일간) 5-FU(플루오로우라실) 800mg/m^2/day 정맥투여 및 1 일차에 시스플라틴 80mg/m^2 정맥투여

환자들은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 치료받거나 최대 2년까지 투여받았다. 이 약을 화학요법과 병용 투여받았고 플루오로우라실 및/또는 시스플라틴을 중단한 환자에서,

다른 구성 약물의 치료요법 계속 투여가 허용되었다.
이필리무맙으로부터 기인한 이상 사례로 인해 병용요법을 중단한 환자는 단독요법으로 이 약을 계속 투여받는 것이 허용되었다.

무작위 배정은 종양 세포 PD-L1 발현 (≥1% 대 <1% 또는 불명확), 지역 (동아시아 대 기타 아시아 지역 대 기타 지역), ECOG 수행 상태 (0 대 1) 및 전이된 장기 수 (≤1 대 ≥2)에 따라 층화되었다.
종양 세포의 PD-L1 ≥1%인 환자에서 평가한 주요 유효성 결과 평가척도는 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 따라 평가한 무진행 생존(PFS) 와 전체 생존(OS) 였다. RECIST v1.1에 따른 종양 평가는 48주차까지 6주 간격으로, 이후에는 12주 간격으로 실시하였다.

CHECKMATE-648에서 총 970명의 환자가 무작위 배정되었으며, 이 중 965명의 환자는 기저치에서 정량화 가능한 종양 세포의 PD-L1 발현을보였다. 이 중, 473명의 환자는 종양 세포의 PD-L1 ≥ 1% 이었고, 이 약과 이필리무맙의 병용요법군 158명, 이 약과 화학요법의 병용요법군 158명, 화학요법군 157명이었다.
베이스라인 특징들은 치료군에 걸쳐 전체적으로 균형을 이루었다. 종양 세포 PD-L1 ≥ 1% 환자에서 연령 중간값은 63세 (범위: 26-85세), 8.2% 75세 이상, 81.8% 남성, 73.1% 아시아인, 23.3% 백인이었다.
환자는 식도에서 조직학적으로 편평세포암(98.9%) 또는 선편평세포암(1.1%)으로 확인되었다. 기저 ECOG 수행 상태는 0 (45.2%) 또는 1 (54.8%)이었다.
유효성 결과는 표 59과 그림 13 및 그림 14에 제시되어 있다.

표 59. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-648)

	이 약과 시스플라틴 및 플루오로우라실 (n=158)	**이 약과 이필리무맙 (n=158)**	**시스플라틴 및 플루오로우라실 (n=157)**
	종양 세포 PD-L1 > 1%		
전체 생존(OS)			
사망 (%)	98 (62)	106 (67)	121 (77)
중간값 (개월) (95% CI)	15.4 (11.9, 19.5)	13.7 (11.2, 17.0)	9.1 (7.7, 10)
위험비 (95% CI)[b]	0.54 (0.41, 0.71)	0.64 (0.49, 0.84)	-
p-value[c]	0.0001[s1]	0.0010[s2]	-
무진행 생존(PFS)[a]			
질병 진행 또는 사망 (%)	117 (74)	123 (78)	100 (64)
중간값 (개월) (95% CI)	6.9 (5.7, 8.3)	4.0 (2.4, 4.9)	4.4 (2.9, 5.8)
위험비 (95% CI)[b]	0.65 (0.49, 0.86)	1.02 (0.78, 1.34)	-
p-value[c]	0.0023[s3]	NS	-

[a] 눈가림된 독립중앙평가(BICR) 따라 평가하였다.
[b] 층화된 콕스 비례위험 모델에 기반한다. 각 분석 모집단 내 화학요법군과 비교된 이 약이 포함된 군에 대한 위험비가 보고된다.
[c] 층화된 양측 로그 랭크 검정에 기반한다.

[s1, s2, s3] 0.005, 0.014 및 0.015 각각의 정지 경계와 비교한 유의미한 p-value

[NS] 통계적으로 유의하지 않음

그림 13. 전체 생존(OS) (임상시험 CHECKMATE-648) - 종양세포 PD-L1>1%에서 전체 생존(OS)

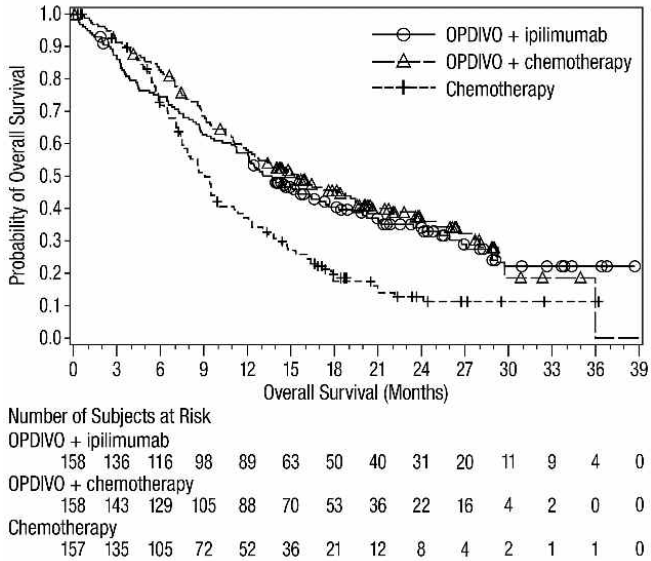
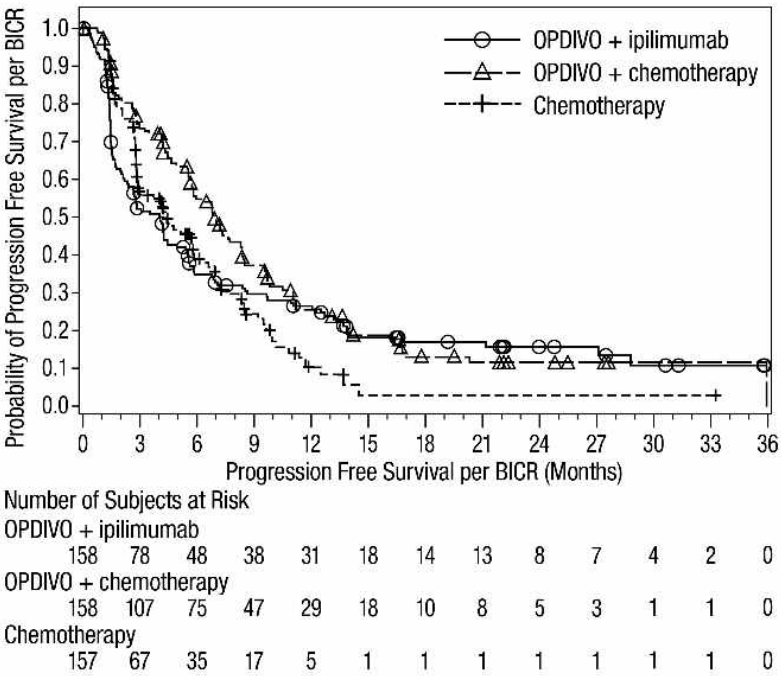


그림 14. 무진행 생존(PFS) (임상시험 CHECKMATE-648) - 종양세포 PD-L1>1%에서 무진행 생존



⑪ 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR) 전이성 직결장암

MSI-H 또는 dMMR 전이성 직결장암의 이필리무맙과의 병용요법

[임상시험 CHECKMATE-8HW]

임상시험 CHECKMATE-8HW는 절제 불가능한 또는 전이된 직결장암 환자 중 면역 항암 요법 치료 경험이 없는 모든 치료라인 환자를 대상으로, PCR, NGS, 또는 IHC 검사를 사용한 각 기관의 표준 진단법에 따라 종양의 MSI-H 또는 dMMR 상태가 확인된 환자를 포함하여 수행된 무작위, 3군, 공개라벨 임상시험이다. MSI-H 상태에 대한 중앙 검사는 PCR(Idylla MSI), dMMR 상태에 대한 중앙 검사는 IHC(Omnis MMR)를 통해 환자의 조직 검체를 이용하여, 지역 검사에서의 MSI-H/dMMR 상태 판정을 위해 사용된 검체를 바탕으로 후향적으로 수행되었다. 중앙 검사 결과 MSI-H 또는 dMMR 상태가 확인된 환자들은 주요 분석 대상군을 구성하였다. 본 임상시험에서는 증상이 있는 뇌전이, 활동성 자가 면역 질환, 전신용 코르티코스테로이드 또는 면역 억제제 사용 중인 환자, 면역관문억제제 치료 이력이 있는 환자는 제외되었다.

환자들은 다음 중 하나의 치료를 받도록 무작위 배정되었다.

- 이 약 240mg을 3주 간격으로 투여하고, 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 최대 4회까지 병용 투여한 후, 이 약 480mg을 4주 간격으로 투여
- 이 약 240mg을 2주 간격으로 총 6회 투여한 후, 이 약 480mg을 4주 간격으로 투여
- 연구자의 선택에 따른 화학요법
  - mFOLFOX6 (옥살리플라틴, 류코보린, FU) ± 베바시주맙 또는 세툭시맙: 옥살리플라틴 85mg/m², 류코보린 400mg/m², FU 400mg/m² 정맥주사 후, FU 2400mg/m²을 46시간에 걸쳐 2주 간격으로 주입. 베바시주맙 5mg/kg 또는 세툭시맙 500mg/m²은 mFOLFOX6 투여 전에 2주 간격으로 투여.
  - FOLFIRI (이리노테칸, 류코보린, FU) ± 베바시주맙 또는 세툭시맙: 이리노테칸 180mg/m², 류코보린 400mg/m², FU 400mg/m² 정맥주사 및 FU 2400mg/m²을 46시간에 걸쳐 2주 간격으로 주입. 베바시주맙 5mg/kg 또는 세툭시맙 500mg/m²은 FOLFIRI 투여 전에 2주 간격으로 투여.

무작위 배정은 종양 위치(우측 대 좌측) 및 이전 치료 라인 수(0, 1, 2차 이상)에 따라 계층화되었다. 화학 요법군에 무작위 배정된 환자는, 눈가림된 독립중앙평가(BICR)로 질병 진행이 평가된 경우 이 약과 이필리무맙 병용요법을 받을 수 있었다. 시험약 투여는 질병 진행, 허용 불가능한 독성 발생 전까지, 또는 이 약과 이필리무맙 병용요법 또는 이 약 단독요법을 받은 경우 최대 2년까지 지속되었다. 이필리무맙으로 인한 이상 사례로 병용요법을 중단한 환자는 이 약 단독요법으로 치료를 지속할 수 있었다. 이 약은 이필리무맙 병용 여부와 관계없이, RECIST 1.1 기준에 따라 질병 진행이 평가된 경우에도, 연구자 판단하에 임상적 이점이 있고 치료를 잘 견디는 경우에는 계속 투여할 수 있었다. RECIST v1.1 기준에 따라 종양 평가는 치료 시작 후 처음 24주까지는 6주마다, 이후 96주까지는 8주마다, 이후 144주까지는 16주마다, 이후에는 24주마다 실시되었다.

유효성 평가는 중앙 검사로 MSI-H/dMMR이 확인된 전이성 직결장암(mCRC) 환자 중 1차 치료 설정에서 이 약과 이필리무맙 병용요법군과 화학 요법군 간 비교, 그리고 모든 치료라인 설정에서 이 약과 이필리무맙 병용요법군과 이 약 단독요법군 간 비교를 통해 이루어졌다.

주요 유효성 평가변수는 BICR에 의해 RECIST 1.1 기준으로 평가된 무진행 생존(PFS)이며, 추가 유효성 평가변수는 객관적 반응률(ORR), 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 따라 평가된 반응지속기간(DOR), 전체 생존(OS)이 포함되었다.

총 839명의 무작위 배정 환자의 기저 특성은 다음과 같다: 중앙 연령은 63세(범위: 20~87세), 65세 이상이 46%, 75세 이상이 14%였고, 남성은 50%였다. 인종은 백인이 87%, 아시아인이 9.3%, 흑인 또는 아프리카계 미국인이 1.5%, 기타 인종이 2.3%였으며, 민족은 히스패닉/라틴계가 9.2%, 비히

스패닉이 50%, 미확인 41%였다. ECOG 수행능력 평가는 0이 52%, 1이 48%였고, 이전 치료라인 수는 0라인이 56%, 1라인이 24%, 2라인 이상이 19%였다. 종양 위치는 우측이 69%, 좌측이 31%였다. 중앙 검사로 MSI-H/dMMR이 확인된 환자의 기저 특성은 전체 무작위 배정 환자와 유사했다.

이필리무맙과의 병용요법으로 1차 요법

1차 치료 설정에서 이 약과 이필리무맙 병용요법군(202명) 및 화학 요법군(101명)으로 무작위 배정된 총 303명 중, 중앙 검사 결과 MSI-H/dMMR 상태가 확인된 환자는 병용요법군에서 171명, 화학요법군에서 84명이었다.

1차 치료군에서, 이 약과 이필리무맙 병용요법군에 배정된 202명 중 200명, 화학 요법군에 배정된 101명 중 88명이 시험약을 최소 1회 이상 투여받았다.

화학 요법을 투여받은 88명 중, 58%는 옥살리플라틴 기반 요법을, 42%는 이리노테칸 기반 요법을 투여받았으며, 66명(75%)은 표적 치료제인 베바시주맙 (64%) 또는 세툭시맙 (11%)를 병용 투여받았다.

중앙 검사로 MSI-H/dMMR이 확인된 환자 중, 1차 치료 설정에서 무작위 배정된 이 약과 이필리무맙 병용요법군과 화학 요법군 간의 눈가림된 독립중앙평가(BICR) 평가에 따른 무진행 생존(PFS) 결과는 표 60 및 그림 15에 제시되어 있다.

객관적 반응률(ORR) 및 전체 생존(OS)의 비교 결과는 사전 정의된 통계적 검정 전략에 따라, 무진행 생존 (PFS) 분석 시점에서는 제공되지 않았다.

표 60. 유효성 결과 – 1차 치료 (임상시험 CHECKMATE-8HW)

	이 약 및 이필리무맙 (171명)	화학 요법 (84명)
무진행 생존 (PFS)		
질병 진행 또는 사망(%)	48(28)	52(62)
중간값 (개월)[b] (95% CI)	NR (38.4, NE)	5.8 (4.4, 7.8)
위험비[c] (95% CI)	0.21 (0.14, 0.32)	
p-value[a]	<0.0001	

N.R. 도달하지 않았다(Not reached), N.E. 추정할 수 없다.

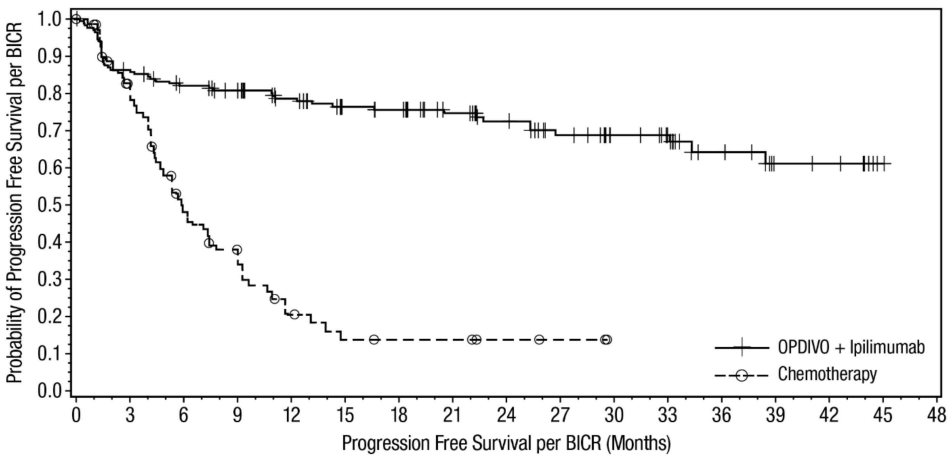
데이터 마감일 (2023년 10월 12일) 기준 최소 추적 관찰 기간은 6.1개월 이었다.

[a] 콕스 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazards model)에 사용된 동일한 변수에 따라 계층화된 로그 랭크 검정에 기반한다. 통계적 유의성 경계: p-value 0.0209

[b] Kaplan-Meier 측정에 기반한다.

[c] 종양 위치(좌측 vs 우측)에 따라 IRT(Interactive Response Technology)를 기준으로 계층화된 Cox 비례위험모형(stratified Cox proportional hazards model)에 따라 산출된 위험비(HR)

그림 15. 무진행 생존 (PFS)(1차 요법 이 약 및 이필리무맙 vs 화학요법) - CHECKMATE-8HW



이필리무맙과의 병용요법으로 전체 치료 요법

모든 치료라인을 포함하여 이 약과 이필리무맙과 병용군(354명) 및 이 약 단독군(353명)으로 무작위 배정된 총 707명의 환자 중, 중앙 검사로 MSI-H/dMMR 상태가 확인된 환자는 병용군에서 296명, 단독군에서 286명이었다.

시험약을 최소 1회 이상 투여받은 환자는 병용군에서 354명 중 352명, 단독군에서 353명 중 351명이었다.

모든 치료라인 설정에서, 중앙 검사로 MSI-H/dMMR이 확인된 환자 중 이 약과 이필리무맙 병용군과 이 약 단독군 간의 눈가림된 독립중앙평가(BICR) 평가에 따른 무진행 생존(PFS) 및 객관적 반응률(ORR) 결과는 표 61 및 그림 16에 제시되어 있다.

전체 생존(OS)에 대한 비교 결과는 사전 정의된 통계 분석 전략에 따라 무진행 생존(PFS) 분석 시점에는 제공되지 않았다.

표 61. 유효성 결과 – 모든 치료 라인 (임상시험 CHECKMATE-8HW)

	이 약 및 이필리무맙 **(296명)**	**이 약 단독요법** **(286명)**
무진행 생존(PFS)		
질병 진행 또는 사망(%)	101 (34)	136 (48)
중간값 (개월)[b] (95% CI)	NR (58.8, NE)	39.3 (22.1, NE)
위험비[c] (95% CI)	0.62 (0.48, 0.81)	
p-value[a]	0.0003	
객관적 반응률(ORR)		
반응률, n (%) (95% CI)	209 (71%) (65, 76)	165 (58%) (52, 63)
완전 관해, n (%)	90 (30%)	80 (28%)
부분 관해, n (%)	119 (40%)	85 (30%)
p-value[d]	0.0011	

N.R. 도달하지 않았다(Not reached), N.E. 추정할 수 없다.

데이터 마감일 (2024년 8월 28일) 기준 최소 추적 관찰 기간은 16.7개월 이었다.

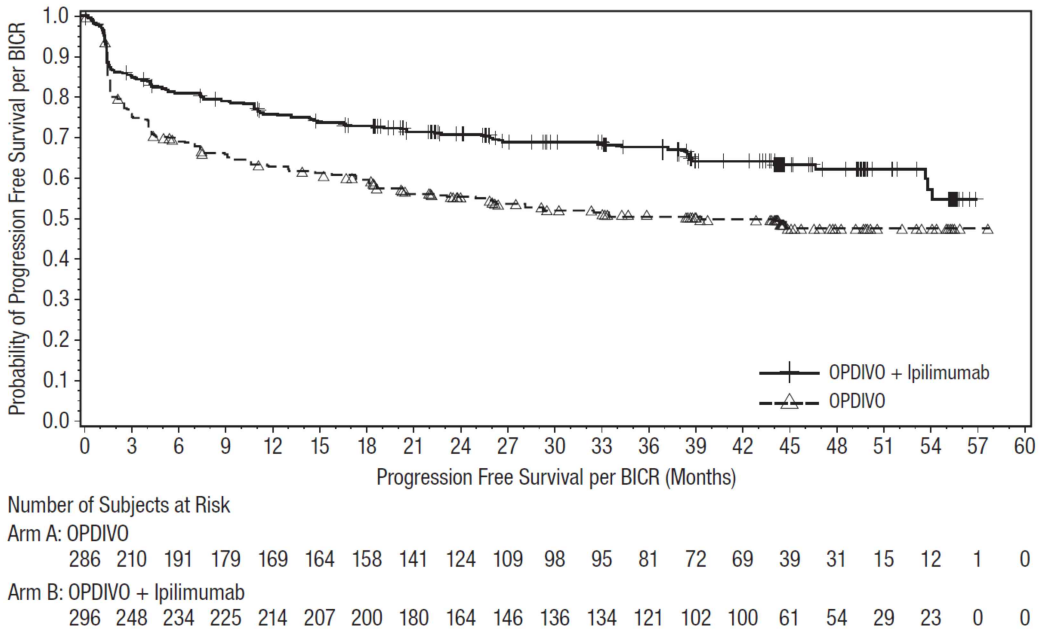
[a] 콕스 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazards model)에 사용된 동일한 변수에 따라 계층화된 로그 랭크 검정에 기반한다. 통계적 유의성 경계: p-value 0.0095

[b] Kaplan-Meier 측정에 기반한다.

[c] 종양 위치(좌측 vs 우측)에 따라 IRT(Interactive Response Technology)를 기준으로 계층화된 Cox 비례위험모형(stratified Cox proportional hazards model)에 따라 산출된 위험비(HR) 및 IRT 에 따른 이전 치료 차수(0, 1, 2차 이상)

[d] 콕스 비례 위험 모델에서 사용된 동일한 변수에 따라 계층화된 코크란-멘텔-헨젤 검정(Cochran-Mentel-Haenszel test)에 기반한다. 통계적 유의성 경계: p-value 0.006

그림 16. 무진행 생존 (PFS) (모든 치료 라인- 이 약 및 이필리무맙 vs 이 약 단독요법) - CHECKMATE-8HW



플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 치료 후 진행된 MSI-H 또는 dMMR 전이성 직결장암

[임상시험 CHECKMATE-142]

임상시험 CHECKMATE-142는 다기관, 비-무작위, 다중-평행 코호트, 공개 임상시험으로 이전에 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 또는 이리노테칸 기반 화학요법으로 치료하는 동안 또는 치료 후 재발한, 고빈도-현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결핍(mismatch repair deficient, dMMR)이 있는 국소 진행성 또는 전이성 직결장암 성인 환자를 대상으로 진행되었다. 전이성 질환에 대해 최소 한 차례 치료를 받은, 기저치 ECOG 수행 상태가 0 또는 1 그리고 활동성 뇌전이, 활동성 자가 면역 질환 또는 전신 면역 억제가 필요한 의학적 상태가 아닌 환자들이 시험에 등록되었다. 이 약과 이필리무맙 병용 코호트에 등록된 MSI-H 전이성 직결장암 환자들은 이 약 3mg/kg 및 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 4회 정맥 투여한 후 이 약 3mg/kg을 단독요법으로 2주간격으로 정맥 투여받았다. 두 코호트 임상시험에서 치료는 허용 불

가능한 독성 및 방사선학적 질병 진행이 발생하기 전까지 계속되었다.

이 약 및 이필리무맙 병용 투여 MSI-H 전이성 직결장암 코호트에 총 119명 환자가 등록되었다. 환자 연령의 중간값은 58세(범위: 21-88세)로, 65세 이상의 환자는 32%, 75세 이상의 환자는 9%이었고, 남성이 59%이고, 백인이 92%이었다. 기저치 ECOG 수행 상태가 0(45%) 또는 1(55%)이었고, 29%가 린치 증후군으로 보고되었다. 전체 환자 119명 중 69%가 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 이전에 치료받았다. 10%, 40%, 24% 그리고 15% 환자는 전이성 질환에 대해 각각 1,2,3 또는 4차 이상의 이전 차수 요법을 받았고, 29%의 환자는 anit-EGFR 항체치료를 받았다.

주요 유효성 지표는 RECIST v1.1을 사용하여 눈가림된 독립중앙평가(BICR) 평가에 근거한 객관적 반응률(ORR)과 반응지속시간(DOR)이었다.

임상시험 CHECKMATE-142의 유효성 결과를 표 62에 나타내었다.

표 62. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-142)

	전제 환자[a] **(119명)**	**이전 치료** **(플루오로피리미딘,** **옥살리플라틴 및** **이리노테칸 기반 화학요법)** **(82명)**
BICR 객관적 반응률 (ORR) (%); n(%) (95% CI)[b]	71(60%) (50,69)	46(56%) (45, 67)
완전 관해 **(%)**	17(14%)	11(13%)
부분 관해 **(%)**	54(45%)	35(43%)
반응지속기간 (DOR)		
6개월 이상 반응기간 비율	89%	87%
12개월 이상 반응기간 비율	77%	74%

[a] 이 약과 이필리무맙으로 치료받은 전체 환자(119명)의 최소 추적 기간은 27.5개월이다.

[b] 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법을 사용하여 추정하였다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ 해당사항 없음

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성 관리 계획 자료
신청일자	2026.03.12.	2026.03.12.	2026.03.12.
보완요청일자	2026.05.08.	2026.03.17.	2026.04.22.
보완접수일자	2026.07.06.	2026.07.06.	2026.07.06.
최종처리일자	2026.08.03.	2026.07.24.	2026.07.30.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

※ [붙임1] 및 [붙임2]는 '[별지 1] 의약품 품목허가 보고서'를 준용하여 해당사항을 작성하고, 조건부 허가 품목의 허가조건 변경은 작성 불필요

안전성·유효성 검토요약 - 옵디보주 (니볼루맙, 유전자재조합), 한국오노약품공업주식회사

○ 관련규정: 생물학적제 제제 등의 품목허가심사 규정(식품의약품안전처 고시)

○ 안전성·유효성 심사자료 제출여부 (별첨 1 참조)

Ⅲ. 당해품목 허가변경

구 분 \ 제출자료	1	4						5				6		7	RMP
		가	나	다	라	마	바*	가	나	다*	라	마	바		
1. 새로운 효능효과	○	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
2. 새로운 용법용량	○	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	○	○	×	×	○	×	○	○

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 용량 설정의 타당성
  - 신청 적응증을 입증하는 3상 임상시험 CA20977T에서 사용한 용법용량으로 설정하였으며 기허가용량과 같음.
- 임상시험 설계
  - 절제 가능한 초기 비소세포폐암(NSCLC), 즉 IIA 기(> 4cm)~IIIB 기(T3N2 또는 T4N2)(그림 1) 시험대상자를 대상으로 한 제 3 상, 무작위배정, 이중눈가림 임상시험임.
  - 시험군은 수술 전 니볼루맙+화학요법 수술 후 니볼루맙 투여를 받았으며 (니볼루맙+화학요법/니볼루맙군), 대조군은 수술 전 위약+화학요법/위약을 받음(위약+화학요법/위약군).
  - 환자군의 배정은 인구통계, 질병 특성 등에서 비교적 균등하게 배정되었음.
- 유효성의 타당성
  - 1차 평가변수는 EFS(무사건 생존율)로 위험비는 0.58(97.36% CI: 0.42, 0.81)이며 사전에 계획한 경계를 만족하여 통계적으로 유의한 결과가 나타남.
  - 2차 평가변수인 pCR은 20.5% (14.3, 26.6), MPR은 23.2% (15.8, 30.6)의 차이를 보였음.
  - PD-L1 발현율에 따라 층화분석하였으며 pCR, MPR의 경우, PD-L1<1%군의 결과가 전체군에 비해 위약과의 차이가 적은 편이나 EFS는 발현율에 일관되지 않은 결과가 나타나 바이오마커 발현율에 따른 제한이 필요하지 않다고 판단되었음.
  - 2차 평가변수인 OS는 임상 데이터 컷오프일 기준 사망 사건이 88건에 불과해 중간 분석이 계획되지 않음.
  - 탐색적 고찰을 통해 수술 전후 EFS 기여도에 대한 분석을 수행함.
- 안전성의 타당성
  - 모든 원인에 의한 이상사례의 전체 빈도는 두 투여군에서 유사했으며 두 투여군에서 가장 빈번하게 나타난 이상사례는 변비, 탈모, 빈혈, 오심, 호중구 수 감소였음.
  - 시험약 독성으로 인한 사망은 시험군에서만 2건 발생했는데 원인은 모두 폐렴으로 원발암과의 관련성을 배제할 수 없으며 알려진 이상사례에 속함.

[약어 및 정의]

Abbreviation	Definition
ADA	anti-drug antibody
ADJ	adjuvant
AE	adverse event
ALT	anaplastic lymphoma kinase
atezo	atezolizumab
AUC	area under the plasma drug concentration-time curve
BICR	Blinded Independent Central Review
BIPR	Blinded Independent Pathological Review
BMS	Bristol-Myers Squibb
BSC	best supportive care
cCRT	concurrent chemoradiotherapy
chemo	platinum-doublet chemotherapy
cHL	Classic Hodgkin Lymphoma
CI	confidence interval
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CO	Clinical Overview
CRR	clinical response rate
CR	complete response
CRC	colorectal cancer
CRF	case report form
CSR	clinical study report
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	circulating tumor DNA
DBL	database lock
DC	discontinuation
DFS	disease-free survival
DMC	data monitoring committee
dMMR	mismatch repair deficient
durva	durvalumab
EAC	esophageal adenocarcinoma
EC	esophageal cancer
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECL	electrochemiluminescence
EFS	event-free survival
EFS2	event-free survival on next line of therapy
ESCC	esophageal squamous cell carcinoma
E-R	exposure-response
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration

Abbreviation	Definition
GEJC	gastro-esophageal junction cancer
GC	gastric cancer
HCC	hepatocellular carcinoma
HR	hazard ratio
HRQoL	health-related quality of life
IA	interim analysis
Ig	Immunoglobulin
IMAE	immune-mediated adverse event
IMM	immune-modulating medication
IO	Immuno-oncology
Ipi	Ipilimumab
IRF	Independent Review Facility
IRT	interactive response technology
ITT	Intent-to-treat
IV	intravenous
KM	Kaplan-Meier
mDFS	median disease-free survival
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MPM	malignant pleural mesothelioma
MPR	major pathologic response
MSI-H	microsatellite instability-high
mos	months
NA	not available / not applicable
Neoadj	neoadjuvant
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
nivo	nivolumab
NR	not reached
NSCLC	non-small cell lung cancer
NSQ	non-squamous
OESI	other events of special interest
OR	odds ratio
ORR	objective response rate
OS	overall survival
pCR	pathologic complete response
PD-L1	programmed death ligand 1
pembro	pembrolizumab
PFS	progression-free survival
PK	pharmacokinetics
PPK	population pharmacokinetics
PRO	patient reported outcome
PS	performance status

Abbreviation	Definition
PT	preferred term
QXW	every X weeks
RCC	renal cell carcinoma
RCT	randomized controlled trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SAE	serious adverse event
SAP	statistical analysis plan
SCE	Summary of Clinical Efficacy
SCCHN	squamous cell carcinoma of head and neck
SCP	Summary of Clinical Pharmacology
SCS	Summary of Clinical Safety
SOC	standard of care
SQ	squamous
torip	toripalimab
TTDM	time to death or distant metastases
UC	urothelial carcinoma
US	United States
USPI	United States Prescribing Information
W&P	Warning and Precaution

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 니볼루맙
- 제안 적응증 : EGFR 변이 또는 ALK 재배열이 없는 절제 가능한(종양 크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암 성인 환자의 치료로서 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 백금 기반 화학요법과의 병용요법 및 이어서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독요법
- 작용기전 : 인간 IgG4 단일클론 항체이자 매우 특정적인 PD-1 면역 관문 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- 니볼루맙(옵디보[OPDIVO®]; BMS-936558, MDX-1106, ONO-4538)은 인간 IgG4 단일클론 항체이자 매우 특정적인 PD-1 면역 관문 억제제이다.
- 옵디보주(성분명: 니볼루맙, Nivolumab)는 PD-1에 결합하는 인간 IgG4 단일클론 항체 의약품으로, 면역 세포의 활성화를 통한 항종양 효과를 바탕으로 비소세포폐암(NSCLC)을 비롯한 다양한 악성 종양 치료제로 개발되었으며, 물리화학적 성질 및 비임상・임상시험 자료를 통해 유효성과 안전성을 확보하였다.
- 수술이 가능한 비소세포폐암(NSCLC) 환자의 수술 전 보조요법(Neoadjuvant) 및 수술 전후 보조요법(Perioperative; 수술 전 선행화학요법 + 수술 후 단일요법)과 관련하여, 미국 Bristol Myers Squibb(BMS)사가 2022년 3월 4일 미국 FDA로부터 수술 전 보조요법 허가를 득하였고, 이어 2024년 10월 3일 수술 전후 보조요법(Perioperative) 적응증을 확대 허가받음. 유럽에서는 2023년 6월 수술 전 보조요법 허가에 이어 2025년 5월 16일 유럽 집행위원회(EC)로부터 수술 전후 보조요법으로 최종 허가를 득하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 최근 면역요법이 초기 NSCLC 의 치료 옵션에 통합되기 전까지는 재발 위험이 높은 환자에게 수술과 함께 신보조 또는 보조 화학요법이 권장되었다. 두 전략 모두 전신 치료를 받지 않은 경우와 비교해 보통 수준의 유사한 결과를 보여주었다(5 년 시점의 OS 절대 위험 약 5% 감소).
  - 수술전 면역요법 치료는 육안적 종양을 유지하면서 풍부한 신생항원을 제공해 면역계를 활성화하는 유망한 접근법이다. 이 치료법은 또한 종양 크기를 줄여 수술을 보다 성공적으로 실시하고 초기 단계에서 미세전이를 제거하는 것을 목표로 한다. 신보조 면역요법은 수술 전 미세전이 질환을 표적할 수 있다.
  - 수술후 보조요법의 경우, 면역요법이 항종양 면역 반응 활성화, 재발 위험 감소 및 장기적 결과 개선을 통해 수술적 절제 후 미세전이 또는 잔류 질환을 제거할 수 있다는 가설이 수립되었다. 보조 면역요법은 또한 면역 기억을 유도하고 다른 보조 치료와 시너지 효과를 발휘할 수 있다.
  - 현재 여러 IO 시험이 진행 중이며 이외에 절제 가능한 II 기, IIIA 기 또는 IIIB 기 NSCLC 환자에서 수술 전후 치료 요법을 통한 임상 결과 개선 결과가 최근 발표되었다. 2023 년 10 월, FDA 는 KEYNOTE-671 시험 결과를 바탕으로 절제 가능한 NSCLC 의 수술 전후 치료용으로 펨브롤리주맙을 승인했다.
- 절제 가능한 II 기~IIIB 기 NSCLC 시험대상자에게 현재 적용되고 있는 수술전 니볼루맙+화학요법 이후 수술적 절제 및 니볼루맙을 이용한 수술후 보조요법은 제안되는 적응증을 뒷받침하는 유효성 및 안전성 근거를 제공하는 제 3 상 중추 CA20977T 임상시험의 데이터에 기반한다. CA20977T 시험의 설계에서는 치료 각 단계(수술전, 수술후)에서 니볼루맙의 기여도를 분리하지 않았다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역 매개 이상반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

- 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 이전 허가시 제출한 자료와 동일한 자료 제출함

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 미국)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상 1상 0건, 2상 1건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 CA20977T임

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당없음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
3상 [CA20977T]	절제 가능한 2 기~3B 기 비소세포폐암 시험대상자에서 신보조 화학요법+니볼루맙 대 신보조 화학요법+위약 이후 수술적 절제 및 니볼루맙 또는 위약을 이용한	A 군: 니볼루맙 360mg Q3W+SOC 백금 기반 이중 화학요법 Q3Wx4 주기의 수술 전 보조요법 이후 수술 및 니볼루맙 480mg Q4W 를 이용한 최대 13 주기(약 1 년)의 수술 후 요법 B 군: 위약 Q3W+SOC 백금 기반 이중 화학요법 Q3Wx4	1차 : EFS(BICR) 2차 : pCR, MPR

	보조요법을 비교하는 제 3 상, 무작위배정, 이중눈가림 임상시험	주기의 수술 전 보조요법 이후 수술 및 위약 Q4W 를 이용한 최대 13 주기(약 1 년)의 수술 후 요법	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

본 시험은 절제 가능한 초기 비소세포폐암(NSCLC), 즉 IIA 기(> 4cm)~IIIB 기(T3N2 또는 T4N2) 시험대상자를 대상으로 한 제 3 상, 무작위배정, 이중눈가림 임상시험이다(그림 1). N3 결절성 질환이 있는 시험대상자는 시험에 적합하지 않았다. 절제 가능한 T4 크기의 종양을 가진 IIIA 기 또는 IIIB 기 질환 시험대상자는 시험 참여에 대한 다학제팀(외과 전문의, 종양내과학 전문의, 방사선 종양학 전문의 포함)의 검토 및 승인을 받아야 했다.

그림 1. CA20977T Study Design Schematic

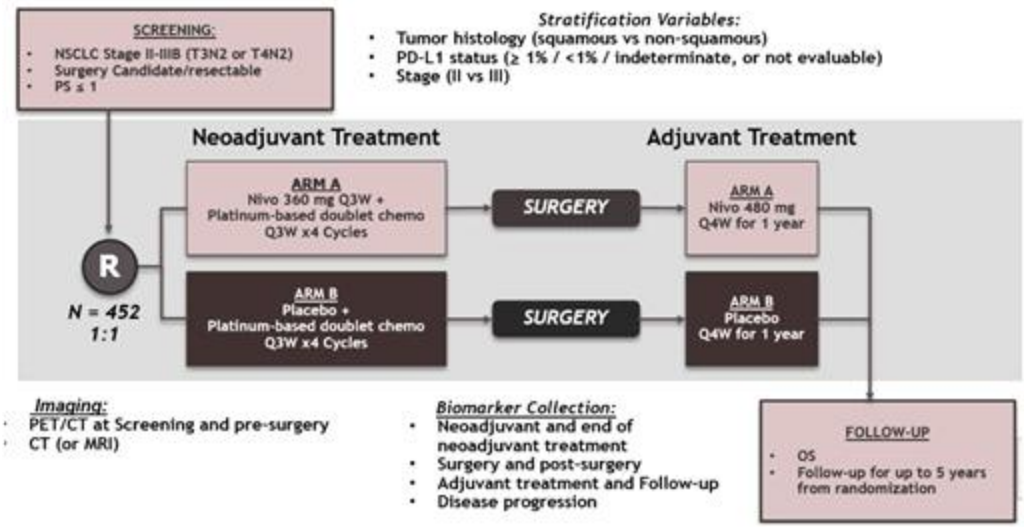


표 1. Selection and Timing of Dose

Study Treatment	Unit dose strength/ Dosage level	Dosage formulation Frequency of Administration	Route of Admin.
BMS-936558 Nivo[a]	10 mg/mL	**Neoadjuvant therapy:** 360 mg on Day 1 of a 3-week cycle for up to 4 cycles as **Adjuvant therapy:** 480 mg on Day 1 of a 4-week cycle for up to 13 cycles (approximately 1 year) as	Intra-venous (IV)
Carboplatin	10 mg/mL	**Neoadjuvant therapy:** AUC 5 or AUC 6 on Day 1 of a 3-week cycle for up to 4 cycles [a,b]	IV
Cisplatin	1 mg/mL	**Neoadjuvant therapy:** 75 mg/m^2 on Day 1 of a 3-week cycle for up to 4 cycles [a]	IV
Docetaxel	10 mg/mL	**Neoadjuvant therapy:** 75 mg/m^2 on Day 1 of a 3-week cycle for up to 4 cycles [a]	IV
Paclitaxel (Taxol)	6 mg/mL	**Neoadjuvant therapy:** 175 mg/m^2 or 200 mg/m^2 on Day 1 of a 3-week cycle for up to 4 cycles [a]	IV
Pemetrexed	500 mg/vial	**Neoadjuvant therapy:** 500 mg/m^2 on Day 1 of a 3-week cycle for up to 4 cycles [a]	IV

(2) 통계적 방법

약 452 명의 무작위배정된 시험대상자가 계획되었다. 약 231 건의 무사건 생존(EFS) 사건은 EFS 위험비(HR) 0.65 및 제 1 종 오류(양측) 0.05 를 검출할 수 있는 90% 검정력을 제공할 수 있다. B 군(위약+화학요법/위약)의 EFS 중앙값이 21.0 개월이고 A 군(니볼루맙+화학요법/니볼루맙)의 EFS 중앙값이 32.3 개월이라고 가정할 때, HR 0.65 는 EFS 중앙값의 54% 증가에 해당한다.

후속 항암 요법에 대해 중도 절단되는 EFS 의 일차 정의가 EFS 의 일차 분석에 사용되었다. 중간 분석에서 위약+화학요법/위약 대비 니볼루맙+화학요법/니볼루맙의 EFS 를 대화형 응답 기술(IRT)에 따른 층화 인자가 있는 층화 로그 순위 검정을 이용해 비교했으며, 양측 p 값이 보고되었다. Lan-DeMets α 분배 함수와 O'Brien-Fleming 경계 유형을 이용해 명목 유의 수준을 결정했다. 위약+화학요법/화학요법 대비 니볼루맙+화학요법/니볼루맙의 HR 및 이에 해당하는(1-조정 알파) 신뢰구간(CI)을 무작위배정군을 단일 공변량으로 사용하는 층화 Cox 비례위험모델을 이용해 추정했다.

EFS 는 Kaplan-Meier (KM) 기법을 이용해 추정했으며, 그래프로 제시되었다. 각 군의 EFS 중앙값에 대한 양측 95% CI 을 로그-로그 변환법을 통해 계산했다. 고정 시점에서의 EFS 비율은 관련 95% CI 와 함께 제시되었다.

중간 및 최종 분석에서의 중지 경계는 Lan-DeMets 알파 분배 함수와 O'Brien-Fleming 경계를 이용한 분석 당시 실제 EFS 사건 수에 기반했다.

정확히 185 건의 사건을 이용해 EFS 중간 분석을 수행한 경우, p 값이 ≤ 0.025 일 때 EFS 우월성을 이유로 데이터 모니터링 위원회(DMC)가 시험을 중단할 수 있었다.

계획된 이 첫 번째 EFS 중간 분석에서는 189 건의 EFS 사건(81.8% 정보 비율)이 데이터베이스에 기록되었다. 이 중간 분석의 알파 경계(Lan-DeMets α 분배 함수와 O'Brien-Fleming 경계 유형)는 0.0264 였다. EFS 중간 분석에서 EFS 비교가 통계적 유의성을 나타냈기 때문에 231 건의 사건 관찰 후 수행된 EFS 분석은 기술적 성격을 지닐 것이다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정제외기준

시험 집단에는 절제 가능한, 영상학적으로 의심되거나 조직학적으로 확인된 병기 IIA(>4 cm)부터 IIIB(T3-T4 N2)까지의 비소세포폐암 환자(AJCC 제8판 기준)로서, ECOG 수행 상태는 0 또는 1인 환자가 포함되었다. 절제 가능한 T4 크기의 종양을 가진 IIIA 기 또는 IIIB 기 질환 시험대상자는 시험 참여에 대한 다학제팀(외과 전문의, 종양내과학 전문의, 방사선 종양학 전문의 포함)의 검토 및 승인을 받아야 했다. 시험대상자들은 수술 전 보조요법 후 NSCLC 의 완전 절제를 위해 표준 치료 수술을 받는 데 동의했다.

절제 불가능하거나 전이성 비소세포폐암 환자, EGFR 변이 또는 ALK 재배열이 있는 환자, 뇌 전이, 2등급 이상의 말초 신경 병증, 간질성 폐 질환 또는 활동성 비감염성 폐렴(증상이 있거나 또는 치료가 필요한 경우), 활동성 자가 면역 질환, 또는 전신 면역 억제 치료가 필요한 의학적 상태를 가진 환자는 제외되었다.

(2) 인구통계

표 2. Key Dates and Follow-up

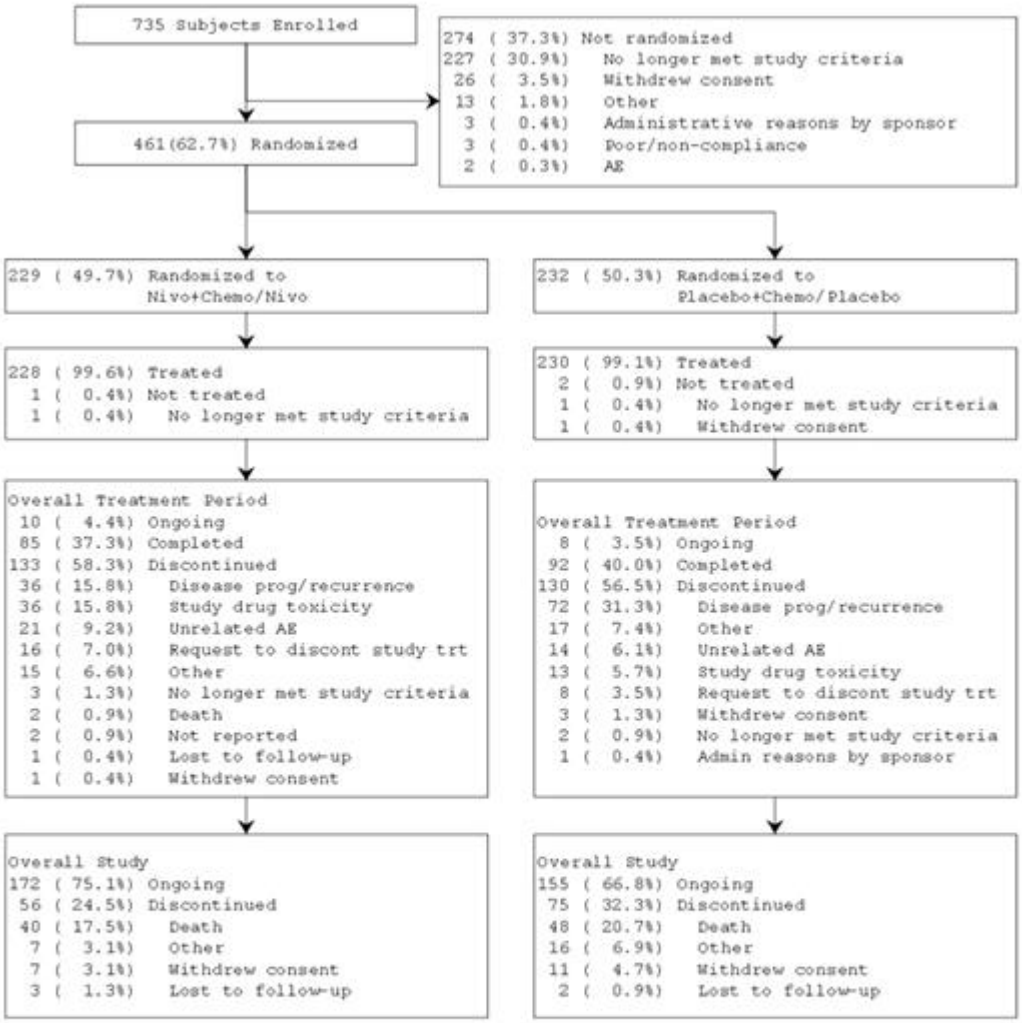
First Subject Randomized Date	20-Nov-2019
Last Subject Randomized Date	05-Apr-2022
Clinical Cutoff Date	26-Jul-2023
Minimum Follow-up,[a] months	15.7
Median Follow-up (min, max)[b] months	25.4 (15.7, 44.2)

[a] Time from last subject's randomization to clinical data cutoff date.

[b] Median of the time from the randomization date to the clinical data cutoff date.

Source: Table 5-1 in the Primary CA20977T CSR[1]

그림 2. Subject Disposition



Other reasons for discontinuation from the overall treatment period included closure of the Russian sites (due to the Russian/Ukrainian political crisis), worsening of pulmonary function/performance status making the subject no longer eligible for surgery.

Other reasons for discontinuation from the overall study were mainly due to closure of the Russian sites (due to the Russian/Ukrainian political crisis).

Source: Figure 5.1-1 in the Primary CA20977T CSR.[1]

무작위배정된 모든 시험대상자에서 베이스라인 특성은 두 투여군 간 균형을 이루었고 IIA 기~IIIB 기 NSCLC 시험대상자의 베이스라인 특성과 일치했다(표 3).

표 3. Baseline Characteristics - All Randomized Subjects in the Global Population

	Arm A Nivo + Chemo/Nivo N = 229	Arm B Placebo + Chemo/Placebo N = 232	Total N = 461
AGE (YEARS)			
N	229	232	461
MEAN	64.2	64.6	64.4
MEDIAN	66.0	66.0	66.0
MIN , MAX	37, 83	35, 86	35, 86
Q1 , Q3	60.0, 70.0	60.0, 71.0	60.0, 70.0
SD	7.9	8.4	8.1
AGE CATEGORIZATION 1(%)			
< 65	102 (44.5)	100 (43.1)	202 (43.8)
>= 65	127 (55.5)	132 (56.9)	259 (56.2)
AGE CATEGORIZATION 2(%)			
< 65	102 (44.5)	100 (43.1)	202 (43.8)
>= 65 AND < 75	115 (50.2)	113 (48.7)	228 (49.5)
>= 75	12 (5.2)	19 (8.2)	31 (6.7)
AGE CATEGORIZATION 3(%)			
< 65	102 (44.5)	100 (43.1)	202 (43.8)
>= 65 AND < 75	115 (50.2)	113 (48.7)	228 (49.5)
>= 75 AND < 85	12 (5.2)	18 (7.8)	30 (6.5)
>= 85	0	1 (0.4)	1 (0.2)
SEX (%)			
MALE	167 (72.9)	160 (69.0)	327 (70.9)
FEMALE	62 (27.1)	72 (31.0)	134 (29.1)
RACE (%)			
WHITE	155 (67.7)	175 (75.4)	330 (71.6)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	4 (1.7)	4 (1.7)	8 (1.7)
ASIAN	66 (28.8)	50 (21.6)	116 (25.2)
ASIAN INDIAN	1 (0.4)	0	1 (0.2)
CHINESE	25 (10.9)	22 (9.5)	47 (10.2)
JAPANESE	40 (17.5)	28 (12.1)	68 (14.8)
OTHER	4 (1.7)	3 (1.3)	7 (1.5)

	Arm A Nivo + Chemo/Nivo N = 229	Arm B Placebo + Chemo/Placebo N = 232	Total N = 461
PD-L1 (CLINICAL DATABASE)			
<1%	93 (40.6)	93 (40.1)	186 (40.3)
>=1%	128 (55.9)	128 (55.2)	256 (55.5)
1-49%	83 (36.2)	76 (32.8)	159 (34.5)
>=50%	45 (19.7)	52 (22.4)	97 (21.0)
NOT EVALUABLE	8 (3.5)	11 (4.7)	19 (4.1)

North America: US, **Europe:** Belgium, Czech Republic, France, Germany, Italy, Netherlands, Poland, Romania, Russian Federation, Spain; **Asia:** China, Japan, Taiwan; **Rest of World:** Argentina, Australia, Brazil, Mexico

Source: Table 5.3-1 in the Primary CA20977T CSR[1]

	Arm A Nivo + Chemo/Nivo N = 229	Arm B Placebo + Chemo/Placebo N = 232	Total N = 461
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	9 (3.9)	17 (7.3)	26 (5.6)
NOT HISPANIC OR LATINO	128 (55.9)	113 (48.7)	241 (52.3)
NOT REPORTED	92 (40.2)	102 (44.0)	194 (42.1)
GEOGRAPHIC REGION (%)			
NORTH AMERICA	23 (10.0)	21 (9.1)	44 (9.5)
EUROPE	123 (53.7)	127 (54.7)	250 (54.2)
ASIA	65 (28.4)	50 (21.6)	115 (24.9)
REST OF WORLD	18 (7.9)	34 (14.7)	52 (11.3)
DISEASE STAGE AT STUDY ENTRY (CRF)			
STAGE IIA	15 (6.6)	18 (7.8)	33 (7.2)
STAGE IIB	66 (28.8)	63 (27.2)	129 (28.0)
STAGE IIIA	103 (45.0)	114 (49.1)	217 (47.1)
STAGE IIIB	43 (18.8)	35 (15.1)	78 (16.9)
STAGE IIIC	2 (0.9)	0	2 (0.4)
STAGE IV	0	2 (0.9)	2 (0.4)
CELL TYPE AT STUDY ENTRY			
SQUAMOUS CELL CARCINOMA	116 (50.7)	118 (50.9)	234 (50.8)
NON-SQUAMOUS CELL CARCINOMA	113 (49.3)	114 (49.1)	227 (49.2)
ADENOCARCINOMA	109 (47.6)	102 (44.0)	211 (45.8)
LARGE CELL CARCINOMA	1 (0.4)	3 (1.3)	4 (0.9)
BRONCHO-ALVEOLAR CARCINOMA	0	1 (0.4)	1 (0.2)
OTHER	3 (1.3)	8 (3.4)	11 (2.4)
SMOKING STATUS			
NEVER SMOKER	17 (7.4)	27 (11.6)	44 (9.5)
CURRENT/FORMER	212 (92.6)	205 (88.4)	417 (90.5)
BASELINE ECOG PS			
0	147 (64.2)	141 (60.8)	288 (62.5)
1	82 (35.8)	91 (39.2)	173 (37.5)
BASELINE WEIGHT (KG)			
N	229	232	461
MEAN	77.40	74.94	76.16
MEDIAN	75.70	73.80	75.00
MIN , MAX	35.3, 150.1	37.4, 128.0	35.3, 150.1
SD	17.35	17.66	17.53
TIME FROM INITIAL NSCLC DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION (MONTHS)			
N	229	232	461
MEAN	1.46	1.73	1.60
MEDIAN	1.31	1.31	1.31
MIN , MAX	0.2, 5.0	0.0, 15.2	0.0, 15.2
SD	0.72	1.57	1.23
TIME FROM INITIAL NSCLC DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION (%)			
< 1 MONTH	63 (27.5)	55 (23.7)	118 (25.6)
1- < 2 MONTHS	126 (55.0)	115 (49.6)	241 (52.3)
2- < 3 MONTHS	29 (12.7)	45 (19.4)	74 (16.1)
3- < 4 MONTHS	10 (4.4)	12 (5.2)	22 (4.8)
4- < 5 MONTHS	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.7)
>= 5 MONTHS	0	3 (1.3)	3 (0.7)

수술 전 보조요법 후 완결 수술을 받을 수 있었던 시험대상자 비율은 두 군이 유사했다. 위약+화학요법/위약군보다 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군에서 임상 병기 하향을 경험한 시험대상자의 비율이 더 높았다. 수술 기간과 입원 기간 모두 두 투여군에서 유사했다. 완결 수술을 받은 시험대상자의 완전 절제율(R0)은 두 군이 유사했다(니볼루맙+화학요법/니볼루맙군 89.3%, 위약+화학요법/위약군 90.4%). 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군이 위약+화학요법/위약군보다 단일 폐엽절제술 비율이 높았으며(79.8% vs 71.9%), 위약+화학요법/위약군에서 보다 광범위한 수술이 실시되었다(양엽절제술 12.9% 및 폐절제술 13.5%).

3) 유효성 결과

(1) 유효성 요약

절제 가능한 IIA 기~IIIB 기 NSCLC 시험대상자에서 니볼루맙+화학요법/니볼루맙은 위약+화학요법/위약 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 BICR(맹검 독립적 중앙 판독)에 따른 EFS(일차 평가변수) 개선을 나타냈다(표 4-1). BICR 에 따른 EFS 결과는 종양 PD-L1(< 1%, ≥ 1%), 조직학(NSQ, SQ) 및

질병 병기(II 기, III 기) 하위군 전반에서 위약+화학요법/위약보다 니볼루맙+화학요법/니볼루맙에 우호적이었다.

일차 평가변수(BICR 에 따른 EFS)에 대한 결과는 위약+화학요법/위약 대비 니볼루맙+화학요법/니볼루맙에서 이차 평가변수(BIPR 에 따른 pCR 및 MPR) 및 탐색적 평가변수(BICR 에 따른 ORR, 시험자에 따른 TTDM, 시험자에 따른 EFS2)의 임상적으로 의미 있는 개선으로 뒷받침되었다.

표 4-1. Summary of Efficacy - All Randomized Subjectsin the Global Population

	Nivo+Chemo/Nivo N = 229	Placebo+Chemo/Placebo N = 232
Primary Endpoint		
Event-Free Survival (per BICR, primary definition)		
Events, n (%)	76 (33.2)	113 (48.7)
Median EFS (95% CI), mo.[a]	Not Reached (28.94, NA)	18.43 (13.63, 28.06)
HR (97.36% CI)[b]	0.58 (0.42, 0.81); p = 0.00025[c]	
HR (95% CI)[b]	0.58 (0.43, 0.78)	
EFS Rates (95% CI), %[a]		
6 months	84.6 (79.1, 88.8)	79.9 (73.8, 84.7)
12 months	73.4 (66.8, 78.9)	59.2 (52.2, 65.6)
18 months	70.2 (63.4, 76.0)	50.0 (42.9, 56.7)
Secondary Endpoints		
Pathologic Complete Response[d] per BIPR		
Responders, n (%)	58 (25.3)	11 (4.7)
95% CI[e]	(19.8, 31.5)	(2.4, 8.3)
Difference (95% CI), %[f,g]	20.5 (14.3, 26.6)	
Estimate of odds ratio (95% CI) [g,h]	6.64 (3.40, 12.97)	
Major Pathologic Response[d] per BIPR		
Responders, n (%)	81 (35.4)	28 (12.1)
95% CI[e]	(29.2, 41.9)	(8.2, 17.0)
Difference (95% CI), %[f,g]	23.2 (15.8, 30.6)	
Estimate of odds ratio (95% CI) [g,h]	4.01 (2.48, 6.49)	
Exploratory Endpoints		
Objective Response Rate per BICR		
Responders, n (%)	133 (58.1)	99 (42.7)
95% CI	(51.4, 64.5)	(36.2, 49.3)
Difference (95% CI)[e]	15.4 (6.5, 24.4)	
Estimate of odds ratio (95% CI)[g,h]	1.90 (1.30, 2.76)	
Complete Response, n (%)	7 (3.1)	6 (2.6)
Time to Death or Distant Metastasis per investigator		
Events, n (%)	61 (26.6)	91 (39.2)
Median TTDM (95% CI), mo.[a]	NA	38.77 (21.19, NA)
HR (95% CI)[b]	0.62 (0.44, 0.85)	
TTDM Rates (95% CI), % [a]		
6 months	90.4 (85.6, 93.6)	89.3 (84.3, 92.8)
12 months	81.3 (75.3, 86.0)	71.4 (64.8, 77.0)

(2) EFS

니볼루맙+화학요법/니볼루맙(신보조 니볼루맙+화학요법, 수술 이후 보조 니볼루맙 요법)은 위약+화학요법/위약 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 BICR 에 따른 EFS(일차 정의) 개선을 입증했다: HR=0.58(97.36% CI: 0.42, 0.81); 층화 로그 순위 검정 p 값=0.00025(표 4-1, 표4-2, 그림 3).

BICR 에 따른 EFS 분석은 시험자 평가에 따른 EFS 분석으로 뒷받침된다(일차 정의; HR=0.56, 95% CI:

0.41, 0.76). EFS 의 BICR 과 시험자 평가(일차 정의) 간에 높은 일치도가 나타났다(92.6%).

표 4-2. Summary of Efficacy - All Randomized Subjectsin the Global Population

	Nivo+Chemo/Nivo N = 229	Placebo+Chemo/Placebo N = 232
15 months	77.1 (70.7, 82.3)	65.9 (59.0, 71.9)
EFS2 (per investigator)		
Events, n (%)	47 (20.5)	56 (24.1)
Median EFS2 (95% CI), mo.[a]	Not Reached (38.57, NA)	Not Reached (NA, NA)
HR (95% CI)[b]	0.83 (0.56, 1.23)	

[a] Based on Kaplan-Meier estimates

[b] HR of Arm A to Arm B from a Cox proportional hazard model stratified by randomization stratification factors: PD-L1 status (≥ 1% vs < 1% / NE/indeterminate), disease stage (II vs III), histology (SQ vs NSQ) per IRT

[c] Log-rank test stratified by same factor from IRT as used in the Cox proportional hazard model. The p-value threshold for statistical significance was 0.0264.

[d] Randomized subjects who were no longer eligible for surgery, or who were on alternative anti-cancer therapy before surgery, or who discontinued the study before surgery were all counted as non-responders. In both arms, < 5% of randomized subjects did not provide tumor samples after surgery.

[e] Confidence interval based on the Clopper and Pearson method.

[f] Strata adjusted difference based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method of weighting.

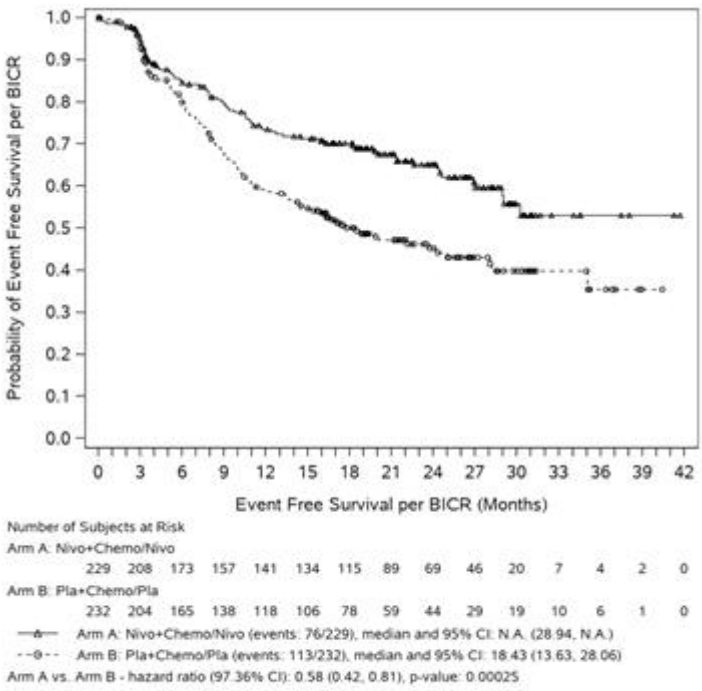
[g] Stratified by randomization stratification factors (see footnote b)

[h] Strata adjusted odds ratio using Mantel-Haenszel method.

Clinical data cutoff was 26-Jul-2023. Minimum follow-up (date the last subject was randomized to the date of the clinical data cutoff) was 15.7 months.

Source: Table 7.1-1 in the Primary CA20977T CSR[1]

그림 3. Event-Free Survival per BICR, Primary Definition - All Randomized Subjectsin the Global Population



Statistical model for HR and p-value: stratified Cox proportional hazard model and stratified log-rank test.
Symbols represent censored observations.

Source: Figure 7.2-1 in the Primary CA20977T CSR[1]

하위군 분석

모든 하위군에서 EFS HR 은 위약+화학요법/위약보다 니볼루맙+화학요법/니볼루맙에 우호적이었다(HR 점 추정치 < 1). 흡연 경험이 없는 시험대상자로 구성된 소규모 하위군(니볼루맙+화학요법/니볼루맙군 n=17; 위약+화학요법/위약군 n=27)은 예외였다 (그림 4).

그림 4. Treatment Effect on Event-Free Survival per BICR, Primary Definition in PredefinedSubsets – All Randomized Subjectsin the Global Population

	N	Arm A: Nivo+Chemo/Nivo N of Events (N of Subjects)	Arm A: Nivo+Chemo/Nivo mEFS (95% CI)	Arm B: Pla+Chemo/Pla N of Events (N of Subjects)	Arm B: Pla+Chemo/Pla mEFS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Arm A vs. Arm B
Overall	461	76 (229)	N.A. (28.94, N.A.)	113 (232)	18.43 (13.63, 28.06)	0.59 (0.44, 0.79)
Age Categorization						
< 65	202	36 (102)	N.A. (24.41, N.A.)	52 (100)	16.72 (11.01, 28.19)	0.55 (0.36, 0.85)
>= 65 and < 75	228	37 (115)	30.23 (28.94, N.A.)	52 (113)	22.05 (12.16, N.A.)	0.66 (0.43, 1.01)
>= 75	31	3 (12)	N.A. (3.29, N.A.)	9 (19)	10.15 (6.87, N.A.)	0.35 (0.09, 1.31)
>= 65	259	40 (127)	N.A. (28.94, N.A.)	61 (132)	20.07 (11.20, N.A.)	0.61 (0.41, 0.91)
Sex						
Male	327	53 (167)	N.A. (28.94, N.A.)	78 (160)	16.72 (10.15, N.A.)	0.53 (0.37, 0.75)
Female	134	23 (62)	30.23 (19.68, N.A.)	35 (72)	18.76 (14.72, 35.06)	0.71 (0.41, 1.20)
Race						
White	330	56 (155)	30.23 (24.57, N.A.)	86 (175)	17.74 (13.63, 28.06)	0.68 (0.49, 0.96)
Black or African American	8	0 (4)	N.A.	2 (4)	7.20 (6.47, N.A.)	
Asian	116	20 (66)	N.A. (24.25, N.A.)	24 (50)	13.86 (8.08, N.A.)	0.47 (0.26, 0.85)
Other	7	0 (4)	N.A.	1 (3)	19.81 (N.A., N.A.)	
Region						
North America	44	11 (23)	30.23 (7.89, N.A.)	11 (21)	9.36 (6.24, 22.05)	0.59 (0.25, 1.38)
Europe	250	37 (123)	N.A. (27.01, N.A.)	58 (127)	23.72 (15.08, N.A.)	0.61 (0.40, 0.92)
Asia	115	20 (65)	N.A. (24.25, N.A.)	24 (50)	13.86 (8.08, N.A.)	0.47 (0.26, 0.86)
Rest of World	52	8 (18)	N.A. (4.37, N.A.)	20 (34)	16.36 (8.08, N.A.)	0.84 (0.37, 1.92)
ECOG Performance Status						
0	288	46 (147)	N.A. (27.01, N.A.)	68 (141)	20.07 (12.58, N.A.)	0.57 (0.39, 0.83)
1	173	30 (82)	29.04 (22.60, N.A.)	45 (91)	17.28 (10.55, 35.06)	0.61 (0.39, 0.97)
Smoking Status						
Current/Former	417	67 (212)	N.A. (29.04, N.A.)	102 (205)	16.99 (11.37, 28.06)	0.54 (0.40, 0.74)
Never Smoked	44	9 (17)	19.68 (3.68, N.A.)	11 (27)	25.00 (13.86, N.A.)	1.32 (0.54, 3.20)

	N	Arm A: Nivo+Chemo/Nivo N of Events (N of Subjects)	Arm A: Nivo+Chemo/Nivo mEFS (95% CI)	Arm B: Pla+Chemo/Pla N of Events (N of Subjects)	Arm B: Pla+Chemo/Pla mEFS (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio (95% CI) Arm A vs. Arm B
CN0	167	27 (80)	N.A. (24.25, N.A.)	35 (87)	N.A. (15.80, N.A.)	0.80 (0.48, 1.32)
CN1	108	14 (56)	N.A. (24.41, N.A.)	20 (52)	28.06 (16.99, N.A.)	0.58 (0.29, 1.16)
CN2	182	35 (91)	30.23 (26.91, N.A.)	56 (91)	10.02 (8.08, 15.08)	0.46 (0.30, 0.70)
Single Station	112	24 (59)	30.23 (18.23, N.A.)	32 (53)	9.95 (6.47, 18.43)	0.49 (0.29, 0.84)
Multistation	69	11 (31)	N.A. (13.24, N.A.)	24 (38)	10.02 (7.98, 18.76)	0.43 (0.21, 0.88)
Not Reported	1	0 (1)	N.A.	0 (0)		
CN3	4	0 (2)	N.A.	2 (2)	18.86 (2.66, N.A.)	

HR is not computed for subset category with less than 10 subjects per treatment group.

Source: Figure 7.2.2-2 in the Primary CA20977T CSR[1]

위약+화학요법/위약 대비 니볼루맙+화학요법/니볼루맙에서 층화 인자 하위 그룹, 즉 종양 조직학(SQ, NSQ), 베이스라인에서의 병기(Ⅱ 기, Ⅲ 기) 및 PD-L1 상태(< 1%, ≥ 1%) 전반에 걸쳐 유익성이 관찰되었다(표 5).

표 5. EFS by Stratification Factor Subgroups

Stratification Factor Subgroups	HR (95% CI)[a b]
Disease Stage at Study Entry	
II	0.81 (0.46, 1.43)
III	0.51 (0.36, 0.72)
PD-L1 Status	
< 1%	0.73 (0.47, 1.15)
≥ 1%	0.52 (0.35, 0.78)
Tumor Histology	
SQ	0.46 (0.30, 0.72)
NSQ	0.72 (0.49, 1.07)

[a] HR (95% CI) of nivo+chemo/nivo over placebo+chemo/placebo.

[b] Statistical model for hazard ratio: unstratified Cox proportional hazard model.

Source: Figure 7.2.2.1-1, Figure 7.2.2.1-2, and Figure 7.2.2.1-3 in the Primary CA20977T CSR[1]

pCR 이 있는 시험대상자와 pCR 이 없는 시험대상자 모두에서 위약+화학요법/위약 대비 니볼루맙+화학요법/니볼루맙에 우호적인 EFS 유익성이 관찰되었다. 각 투여군 내에서 pCR 또는 MPR 이 있는 시험대상자는 pCR/MPR 이 없는 시험대상자보다 EFS 가 더 길었다(표 6). pCR 및 MPR 비율은 위약+화학요법/위약군보다 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군에서 더 높았다.

표 6. Comparison Across Treatment Arms of Event-Free Survival per BICRby pCR and MPR Status

Median (months) EFS and 95% CI		Median (months) EFS and 95% CI	
Arm A Nivo+Chemo/Nivo	Arm B Placebo+Chemo/Placebo	Arm A Nivo+Chemo/Nivo	Arm B Placebo+Chemo/Placebo
With pCR		No pCR	
NA (NA, NA)	NA (20.07, NA)	27.01 (19.68, NA)	16.36 (11.37, 28.06)
HR = 0.33 (95% CI: 0.08, 1.37)		HR = 0.79 (95% CI: 0.58, 1.06)	
With MPR		No MPR	
NA (NA, NA)	35.06 (22.05, NA)	24.25 (14.52, 30.23)	14.72 (10.81, 19.81)
HR = 0.40 (95% CI: 0.16, 0.99)		HR = 0.85 (95% CI: 0.62, 1.15)	

Statistical model for hazard ratio: Unstratified Cox proportional hazards model.

Median (months) EFS and 95% CI		Median (months) EFS and 95% CI	
Arm A Nivo+Chemo/Nivo	Arm A Nivo+Chemo/Nivo	Arm B Placebo+Chemo/Placebo	Arm B Placebo+Chemo/Placebo
pCR	No pCR	pCR	No pCR
NA (NA, NA)	27.01 (19.68, NA)	NA (20.07, NA)	16.36 (11.37, 28.06)
HR = 0.14 (95% CI: 0.06, 0.35)		HR = 0.32 (95% CI: 0.10, 1.00)	
MPR	No MPR	MPR	No MPR
NA (NA, NA)	24.25 (14.52, 30.23)	35.06 (22.05, NA)	14.72 (10.81, 19.81)
HR = 0.18 (95% CI: 0.09, 0.35)		HR = 0.40 (95% CI: 0.20, 0.78)	

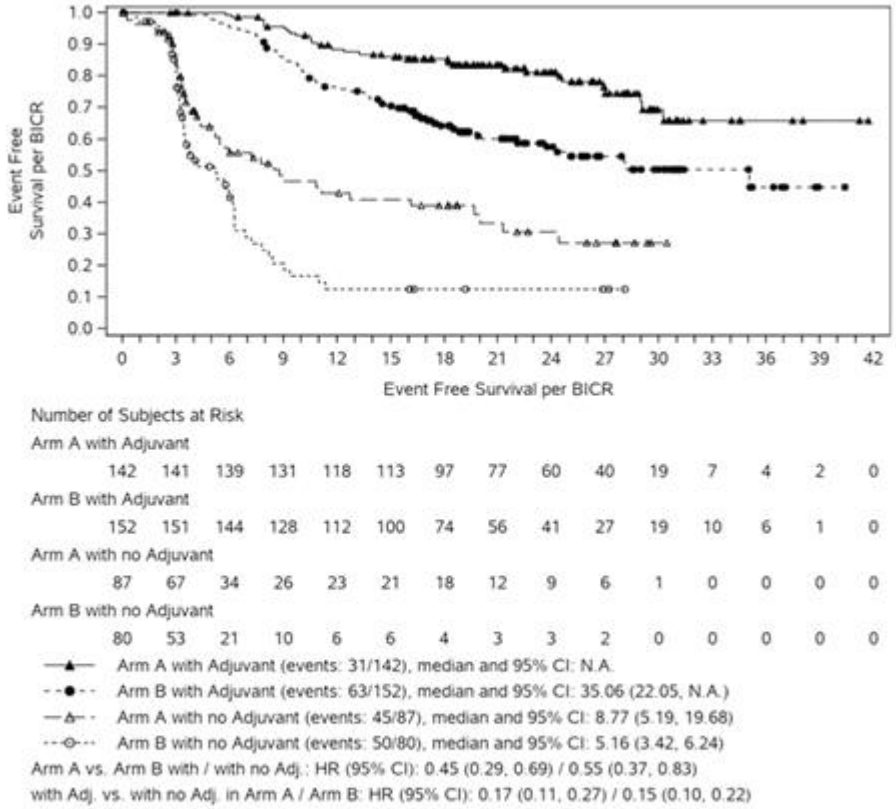
Statistical model for hazard ratio: Unstratified Cox proportional hazards model.

Source: Table 7.2.4-2 in the Primary CA20977T CSR[1]

시험대상자 대다수가 보조요법을 투여했다. 보조요법을 받은 시험대상자는 위약+화학요법/위약 대비 니볼루맙+화학요법/니볼루맙에서 유익성을 얻었다(HR=0.45, 95% CI: 0. 29, 0.69). 보조요법 투여에 적합하지 않은 시험대상자는 위약+화학요법(B 군) 대비 신보조 니볼루맙+화학요법(A 군)에서 여전히 유익성을 얻었다(HR=0.55, 95% CI: 0.37, 0.83)(그림 5, 그림 6).

그림 5. Event Free Survival per BICR, Primary Definition by Adjuvant Treatment Status – All Randomized Subjects in Global Population

Figure 2.6.1.5-1: Event Free Survival per BICR, Primary Definition by Adjuvant Treatment Status - All Randomized Subjects in Global Population

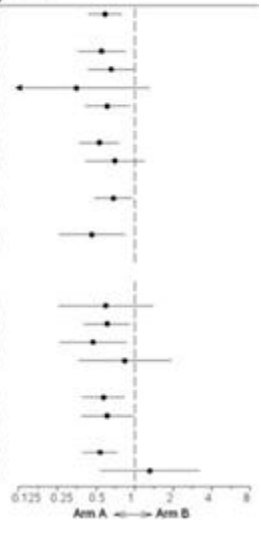


Statistical model for hazard ratio: Unstratified Cox proportional hazard model
Symbols represent censored observations.

Source: Figure 7.2.5-1 in the Primary CA20977T CSR[1]

그림 6. Treatment Effect on Event Free Survival per BICR, Primary Definition by Adjuvant Treatment Status – All Randomized Subjects in Global Population

		Arm A: Nivo+Chemo/Nivo		Arm B: Pla+Chemo/Pla		Unstratified
	N	N of Events (N of Subjects)	mEFS (95% CI)	N of Events (N of Subjects)	mEFS (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI) Arm A vs. Arm B
Overall	461	76 (229)	N.A. (28.94, N.A.)	113 (232)	18.43 (13.63, 28.06)	0.59 (0.44, 0.79)
Age Categorization						
< 65	202	36 (102)	N.A. (24.41, N.A.)	52 (100)	16.72 (11.01, 28.19)	0.55 (0.36, 0.85)
>= 65 and < 75	228	37 (115)	30.23 (28.94, N.A.)	52 (113)	22.05 (12.16, N.A.)	0.66 (0.43, 1.01)
>= 75	31	3 (12)	N.A. (3.29, N.A.)	9 (19)	10.15 (6.87, N.A.)	0.35 (0.09, 1.31)
>= 65	259	40 (127)	N.A. (28.94, N.A.)	61 (132)	20.07 (11.20, N.A.)	0.61 (0.41, 0.91)
Sex						
Male	327	53 (167)	N.A. (28.94, N.A.)	78 (160)	16.72 (10.15, N.A.)	0.53 (0.37, 0.75)
Female	134	23 (62)	30.23 (19.68, N.A.)	35 (72)	18.76 (14.72, 35.06)	0.71 (0.41, 1.20)
Race						
White	330	56 (155)	30.23 (24.57, N.A.)	86 (175)	17.74 (13.63, 28.06)	0.68 (0.49, 0.96)
Black or African American	8	0 (4)	N.A.	2 (4)	7.20 (6.47, N.A.)	
Asian	116	20 (66)	N.A. (24.25, N.A.)	24 (50)	13.86 (8.08, N.A.)	0.47 (0.26, 0.85)
Other	7	0 (4)	N.A.	1 (3)	19.81 (N.A., N.A.)	
Region						
North America	44	11 (23)	30.23 (7.89, N.A.)	11 (21)	9.36 (6.24, 22.05)	0.59 (0.25, 1.38)
Europe	250	37 (123)	N.A. (27.01, N.A.)	58 (127)	23.72 (15.08, N.A.)	0.61 (0.40, 0.92)
Asia	115	20 (65)	N.A. (24.25, N.A.)	24 (50)	13.86 (8.08, N.A.)	0.47 (0.26, 0.86)
Rest of World	52	8 (18)	N.A. (4.37, N.A.)	20 (34)	16.36 (8.08, N.A.)	0.84 (0.37, 1.92)
ECOG Performance Status						
0	288	46 (147)	N.A. (27.01, N.A.)	68 (141)	20.07 (12.58, N.A.)	0.57 (0.39, 0.83)
1	173	30 (82)	29.04 (22.60, N.A.)	45 (91)	17.28 (10.55, 35.06)	0.61 (0.39, 0.97)
Smoking Status						
Current/Former	417	67 (212)	N.A. (29.04, N.A.)	102 (205)	16.99 (11.37, 28.06)	0.54 (0.40, 0.74)
Never Smoked	44	9 (17)	19.68 (3.68, N.A.)	11 (27)	25.00 (13.86, N.A.)	1.32 (0.54, 3.20)



(3) pCR, MPR

pCR 과 MPR 은 각각 BIPR 에 따라 원발성 종양과 절제된 림프절 모두에서 잔여 생존 종양 0% 또는 ≤ 10%로 정의되었다. pCR 및 MPR 분석의 경우, 분자(numerator)는 BIPR 의 평가에 따라 종양과 림프절(림프절이 해당하는 경우) 모두에서 pCR 또는 MPR 을 달성한 무작위배정 시험대상자를 기반으로 했다.

위약+화학요법/위약보다 니볼루맙+화학요법/니볼루맙에서 더 높은 pCR 및 MPR 비율이 관찰되었으며, CI 는 겹치지 않았다. 평가 가능한 검체가 없는 시험대상자(예: 수술 취소, 동의 철회)는 일차 정의에 대한 비반응자로 포함되었다. 반응 평가가 가능한 모든 시험대상자에서 BIPR 에 따른 병리학적 반응의 민감도 분석은 일차 분석과 일치했으며 위약+화학요법/위약보다 니볼루맙+화학요법/니볼루맙에 우호적이었다(pCR: 37.2% vs 6.9%; MPR: 51.9% vs 17.6%)(표 7)

표 7. Pathological Responseby BIPR- All Randomized Subjects in the Global Population

	Number of Subjects (%)	
	Arm A Nivo + Chemo/Nivo N = 229	Arm B Placebo + Chemo/Placebo N = 232
OVERALL:		
COMPLETE PATHOLOGIC RESPONSE (PCR) (95% CI) (1)	58/229 (25.3%) (19.8, 31.5)	11/232 (4.7%) (2.4, 8.3)
DIFFERENCE OF PCR (2, 3) (95% CI)	20.5 (14.3, 26.6)	
ESTIMATE OF ODDS RATIO OF PCR (3, 4) (95% CI)	6.64 (3.40, 12.97)	
MAJOR PATHOLOGIC RESPONSE (MPR) (95% CI) (1)	81/229 (35.4%) (29.2, 41.9)	28/232 (12.1%) (8.2, 17.0)
DIFFERENCE OF MPR (2, 3) (95% CI)	23.2 (15.8, 30.6)	
ESTIMATE OF ODDS RATIO OF MPR (3, 4) (95% CI)	4.01 (2.48, 6.49)	
TUMOR REGION:		
COMPLETE PATHOLOGIC RESPONSE		
YES	63 (27.5)	13 (5.6)
NO	94 (41.0)	146 (62.9)
NOT EVALUABLE	11 (4.8)	9 (3.9)
NO SAMPLE AVAILABLE	61 (26.6)	64 (27.6)
NOT RECEIVED SURGERY	50 (21.8)	54 (23.3)
RECEIVED SURGERY	11 (4.8)	10 (4.3)
MAJOR PATHOLOGIC RESPONSE		
YES	90 (39.3)	33 (14.2)
NO	67 (29.3)	126 (54.3)
NOT EVALUABLE	11 (4.8)	9 (3.9)
NO SAMPLE AVAILABLE	61 (26.6)	64 (27.6)
NOT RECEIVED SURGERY	50 (21.8)	54 (23.3)
RECEIVED SURGERY	11 (4.8)	10 (4.3)

<u>하위군 분석</u>

BIPR 에 따른 pCR 및 MPR 의 차이는 대부분의 하위군에서 위약+화학요법/위약보다 니볼루맙+화학요법/니볼루맙에 우호적이었다(차이에 대한 95% CI 하한 > 0). BIPR 평가가 가능한 모든 시험대상자에서 BIPR 에 따른 pCR 및 MPR 의 하위군 분석은 모든 무작위배정 시험대상자에서의 하위군 분석과 일치했다 (그림 7-1, 그림 7-2, 그림 8-1, 그림 8-2).

그림 7-1. pCR by BIPR in Predefined Subsets- All Randomized Subjects in the Global Population

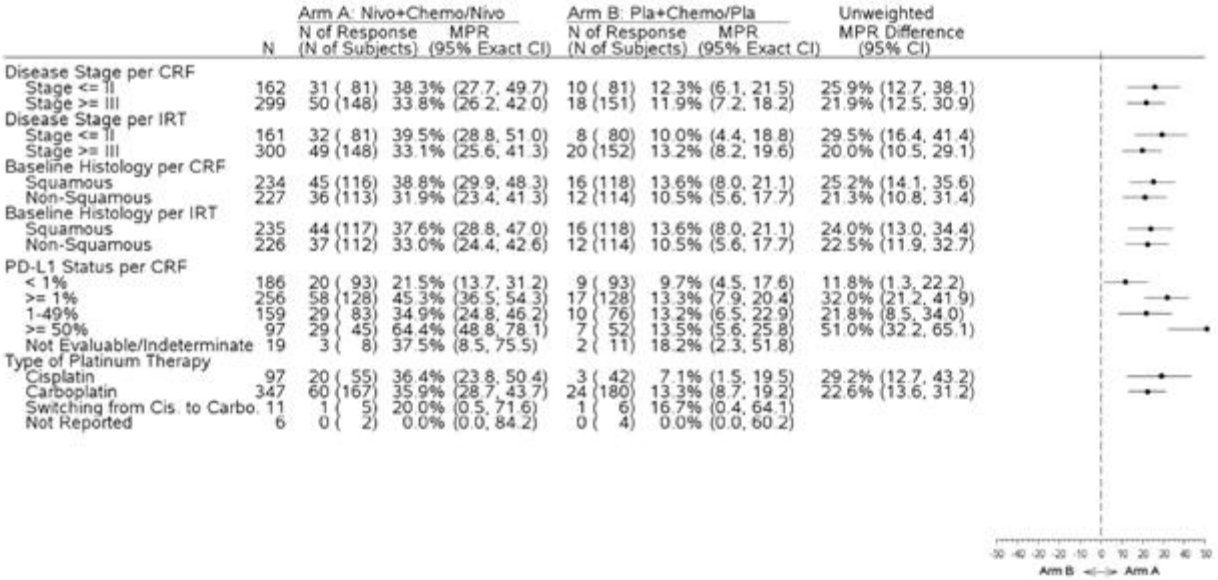


그림 7-2. pCR by BIPR in Predefined Subsets - All Randomized Subjects in the Global Population

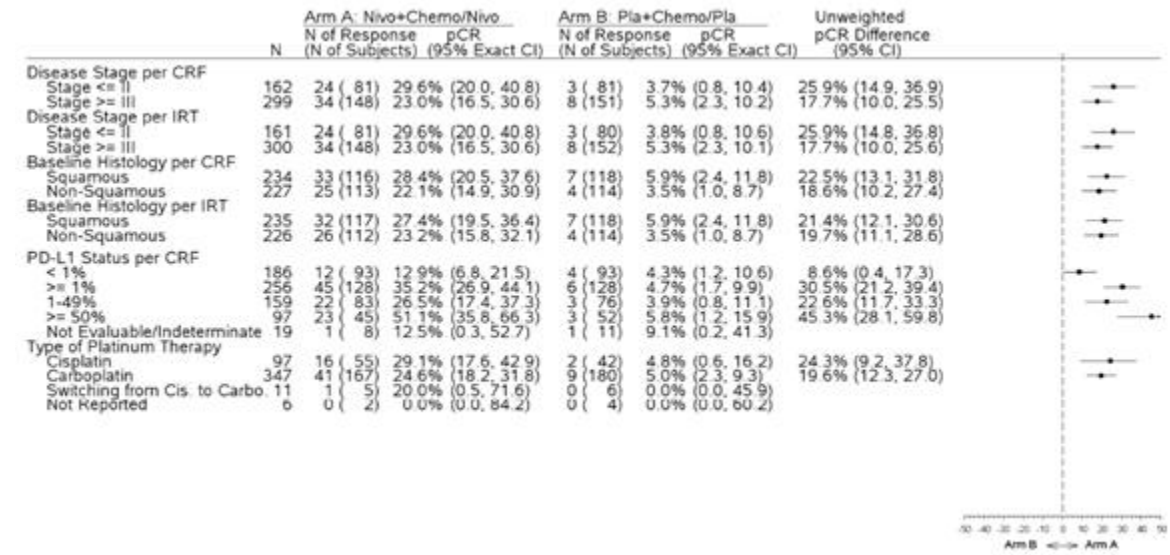


그림 8-1. MPR by BIPR in Predefined Subsets - All Randomized Subjects in the Global Population

	N	Arm A: Nivo+Chemo/Nivo N of Response (N of Subjects)	MPR (95% Exact CI)	Arm B: Pla+Chemo/Pla N of Response (N of Subjects)	MPR (95% Exact CI)	Unweighted MPR Difference (95% CI)
Overall	461	81 (229)	35.4% (29.2, 41.9)	28 (232)	12.1% (8.2, 17.0)	23.3% (15.7, 30.6)
Age Categorization						
< 65	202	36 (102)	35.3% (26.1, 45.4)	7 (100)	7.0% (2.9, 13.9)	28.3% (17.4, 38.6)
>= 65 and < 75	228	42 (115)	36.5% (27.7, 46.0)	18 (113)	15.9% (9.7, 24.0)	20.6% (9.2, 31.3)
>= 75	31	3 (12)	25.0% (5.5, 57.2)	3 (19)	15.8% (3.4, 39.6)	9.2% (-17.9, 39.3)
>= 65	259	45 (127)	35.4% (27.2, 44.4)	21 (132)	15.9% (10.1, 23.3)	19.5% (8.9, 29.6)
Sex						
Male	327	61 (167)	36.5% (29.2, 44.3)	18 (160)	11.3% (6.8, 17.2)	25.3% (16.2, 33.8)
Female	134	20 (62)	32.3% (20.9, 45.3)	10 (72)	13.9% (6.9, 24.1)	18.4% (4.1, 32.2)
Race						
White	330	45 (155)	29.0% (22.0, 36.9)	24 (175)	13.7% (9.0, 19.7)	15.3% (6.5, 24.0)
Black or African American	8	2 (4)	50.0% (6.8, 93.2)	0 (4)	0.0% (0.0, 60.2)	
Asian	116	32 (66)	48.5% (36.0, 61.1)	4 (50)	8.0% (2.2, 19.2)	40.5% (24.6, 53.2)
Other	7	2 (4)	50.0% (6.8, 93.2)	0 (3)	0.0% (0.0, 70.8)	
Region						
North America	44	5 (23)	21.7% (7.5, 43.7)	5 (21)	23.8% (8.2, 47.2)	-2.1% (-26.5, 22.0)
Europe	250	40 (123)	32.5% (24.4, 41.6)	14 (127)	11.0% (6.2, 17.8)	21.5% (11.4, 31.2)
Asia	115	32 (65)	49.2% (36.6, 61.9)	4 (50)	8.0% (2.2, 19.2)	41.2% (25.2, 54.0)
Rest of World	52	4 (18)	22.2% (6.4, 47.6)	5 (34)	14.7% (5.0, 31.1)	7.5% (-12.8, 31.9)
ECOG Performance Status						
0	288	53 (147)	36.1% (28.3, 44.4)	16 (141)	11.3% (6.6, 17.8)	24.7% (15.1, 33.8)
1	173	28 (82)	34.1% (24.0, 45.4)	12 (91)	13.2% (7.0, 21.9)	21.0% (8.4, 33.0)
Smoking Status						
Current/Former	417	77 (212)	36.3% (29.8, 43.2)	26 (205)	12.7% (8.5, 18.0)	23.6% (15.5, 31.3)
Never Smoked	44	4 (17)	23.5% (6.8, 49.9)	2 (27)	7.4% (0.9, 24.3)	16.1% (-5.1, 40.5)

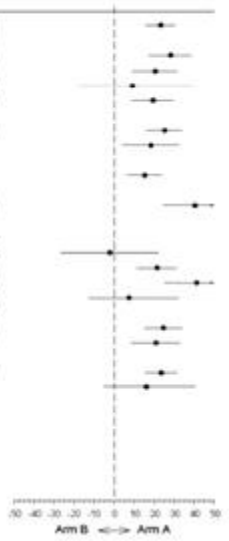


그림 8-2. MPR by BIPR in Predefined Subsets - All Randomized Subjects in the Global Population

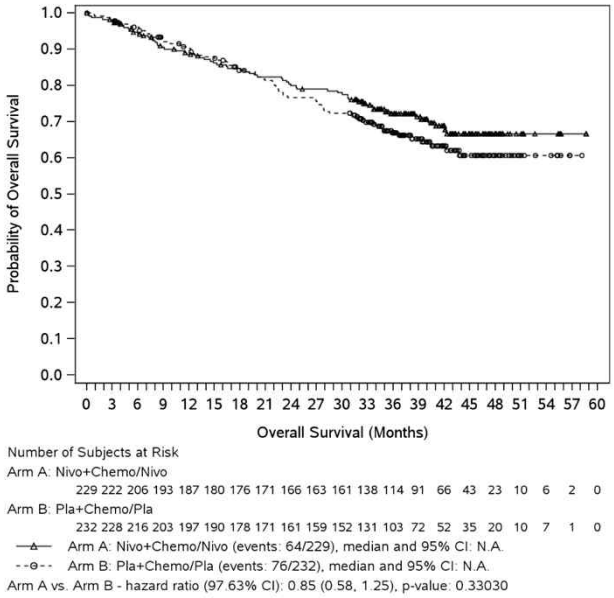
	N	Arm A: Nivo+Chemo/Nivo N of Response (N of Subjects)	pCR (95% Exact CI)	Arm B: Pla+Chemo/Pla N of Response (N of Subjects)	pCR (95% Exact CI)	Unweighted pCR Difference (95% CI)
Overall	461	58 (229)	25.3% (19.8, 31.5)	11 (232)	4.7% (2.4, 8.3)	20.6% (14.3, 26.9)
Age Categorization						
< 65	202	26 (102)	25.5% (17.4, 35.1)	4 (100)	4.0% (1.1, 9.9)	21.5% (12.0, 31.0)
>= 65 and < 75	228	29 (115)	25.2% (17.6, 34.2)	7 (113)	6.2% (2.5, 12.3)	19.0% (9.7, 28.2)
>= 75	31	3 (12)	25.0% (5.5, 57.2)	0 (19)	0.0% (0.0, 17.6)	25.0% (1.7, 53.2)
>= 65	259	32 (127)	25.2% (17.9, 33.7)	7 (132)	5.3% (2.2, 10.6)	19.9% (11.4, 28.5)
Sex						
Male	327	45 (167)	26.9% (20.4, 34.3)	8 (160)	5.0% (2.2, 9.6)	21.9% (14.3, 29.5)
Female	134	13 (62)	21.0% (11.7, 33.2)	3 (72)	4.2% (0.9, 11.7)	16.8% (5.7, 28.8)
Race						
White	330	31 (155)	20.0% (14.0, 27.2)	10 (175)	5.7% (2.8, 10.3)	14.3% (7.2, 21.7)
Black or African American	8	2 (4)	50.0% (6.8, 93.2)	0 (4)	0.0% (0.0, 60.2)	
Asian	116	24 (66)	36.4% (24.9, 49.1)	1 (50)	2.0% (0.1, 10.6)	34.4% (20.8, 46.5)
Other	7	1 (4)	25.0% (0.6, 80.6)	0 (3)	0.0% (0.0, 70.8)	
Region						
North America	44	3 (23)	13.0% (2.8, 33.6)	0 (21)	0.0% (0.0, 16.1)	13.0% (-4.6, 32.1)
Europe	250	27 (123)	22.0% (15.0, 30.3)	7 (127)	5.5% (2.2, 11.0)	16.4% (8.0, 25.0)
Asia	115	24 (65)	36.9% (25.3, 49.8)	1 (50)	2.0% (0.1, 10.6)	34.9% (21.3, 47.2)
Rest of World	52	4 (18)	22.2% (6.4, 47.6)	3 (34)	8.8% (1.9, 23.7)	13.4% (-6.0, 37.1)
ECOG Performance Status						
0	288	38 (147)	25.9% (19.0, 33.7)	7 (141)	5.0% (2.0, 10.0)	20.9% (12.8, 28.9)
1	173	20 (82)	24.4% (15.6, 35.1)	4 (91)	4.4% (1.2, 10.9)	20.0% (9.8, 30.6)
Smoking Status						
Current/Former	417	55 (212)	25.9% (20.2, 32.4)	10 (205)	4.9% (2.4, 8.8)	21.1% (14.4, 27.7)
Never Smoked	44	3 (17)	17.6% (3.8, 43.4)	1 (27)	3.7% (0.1, 19.0)	13.9% (-4.6, 37.5)



(4) OS

임상시험계획서에 따라 OS는 사건 기반 평가변수이다. EFS IA당시 OS에 대한 공식적인 중간 분석이 계획되지 않았다. 임상 데이터 컷오프일(2023년 7월 26일) 기준, 사망 사건은 총 88건이였으며, OS 결과는 성숙하지 않았다. 이후 공식적인 OS IA(사건140건 발생[정보 비율80%]; 최소/중앙값 추적관찰 기간 31.3/41.0개월; 2024년 12월 16일 DBL)에서, 위약+화학요법/위약과 비교하여 니볼루맙+화학요법/니볼루맙에 대해 관찰된 OS에서 명백한 불이익은 여전히 관찰되지 않았다: HR = 0.85 (97.63% CI: 0.58, 1.25; 95% CI: 0.61, 1.18), p = 0.33030 (그림 9, 표 8). 두 군 모두에서 OS 중앙값은 도달되지 않았다.

그림 9. Kaplan-Meier Plot of Overall Survival - All Randomized Subjects in the Global Population (16-Dec-2024 DBL)



Statistical model for hazard ratio: stratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Source: 그림14.2.2.1 in the CA20977T OS IA Report

표 8. Overall Survival Rates - All Randomized Subjects in Global Population (16-Dec-2024 DBL)

Overall Survival Rate (95% CI)	Arm A: Nivo + Chemo / Nivo N = 229	Arm B: Placebo + Chemo / Placebo N = 232
6-MONTH	94.2 (90.2, 96.6)	96.1 (92.6, 97.9)
12-MONTH	88.6 (83.6, 92.1)	90.2 (85.5, 93.4)
18-MONTH	84.8 (79.2, 88.9)	84.2 (78.7, 88.4)
24-MONTH	79.9 (73.9, 84.7)	76.6 (70.3, 81.7)
30-MONTH	78.0 (71.8, 83.0)	72.3 (65.8, 77.8)

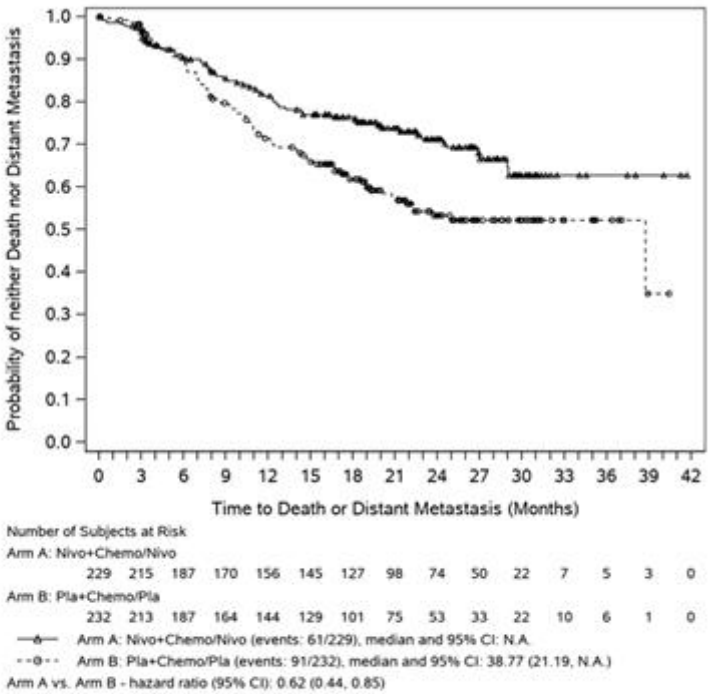
Source: Table 14.2.2.2 in the CA20977T OS IA Report

(5) 탐색적 평가변수

① TTDM

니볼루맙+화학요법/니볼루맙군에서는 시험자에 따른 TTDM 중앙값(95% CI)에 도달하지 못했으며, 위약+화학요법/위약군에서는 38.77 (21.19, NA)개월이었다(그림 10).

그림 10. Time to Death or Distant Metastasis per Investigator- All Randomized Subjectsin the Global Population

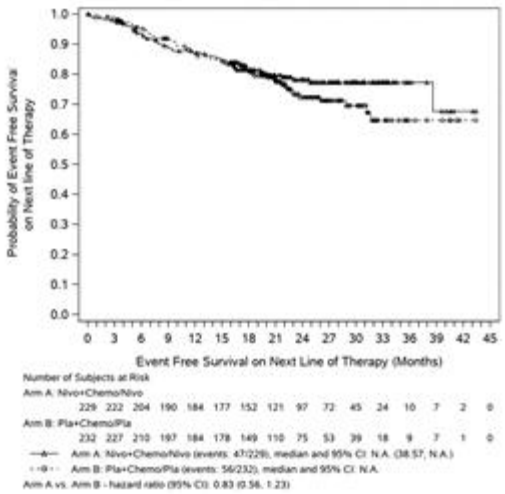


Symbols represent censored observations.
Statistical model for hazard ratio: stratified Cox proportional hazard model
Source: Figure 7.5-1 in the Primary CA20977T CSR[1]

② 시험자에 따른 다음 요법 차수 동안의 EFS(EFS2)

시험자에 따른 EFS2 의 HR 은 위약+화학요법/위약보다 니볼루맙+화학요법/니볼루맙에 우호적이었다. 15개월 시점의 EFS2 비율(95% CI)은 중첩 CI 가 있는 위약+화학요법/위약군보다 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군에서 수치적으로 더 높았으며, 겹치는 CI 가 있었다: 77.1% (70.7, 82.3) vs 65.9% (59.0, 71.9) (그림 11).

그림 11. Event-Free Survival on Next Line of Therapy (EFS2) - All Randomized Subjectsin the Global Population



Statistical model for hazard ratio: Stratified Cox proportional hazard model. Symbols represent censored observations.
Source: Figure 7.6-1 in the Primary CA20977T CSR[1]

(6) 유효성에 대한 수술 전 보조요법 및 수술 후 보조요법 단계의 기여도

① 수술 전 보조요법 단계의 기여도: 직접적인 단계별 평가변수로서의 pCR 및 MPR

수술 전 보조요법의 유효성은 수술 시점에 측정되며 수술 전 보조요법 치료 단계에만 기인하는 평가변수인 pCR 및 MPR을 통해 평가할 수 있다. 시험 CA20977T에서는 위약+화학요법에 비해 니볼루맙+화학요법이 BIPR이 평가한 pCR 및 MPR(2차 평가변수) 모두에서 임상적으로 유의미한 개선을 보였으며, 이는 수술 전 보조요법 기간 동안 니볼루맙이 기여한 바를 직접적으로 입증하는 증거를 제공한다 (표 9).

표 9: Pathologic Response by BIPR - All Randomized Subjects in the Global Population (06-Sep-2023 DBL)

	Arm A: Nivo+Chemo/Nivo N = 229		Arm B: Placebo+Chemo/Placebo N = 232
pCR per BIPR			
pCR (95% CI), %[a]	25.3 (19.8, 31.5)		4.7 (2.4, 8.3)
Difference (95% CI)[b,c]		20.6 (13.5, 28.6)	
Odds Ratio (95% CI)[c,d]		6.64 (3.40, 12.97)	
MPR per BIPR			
MPR (95% CI), %[a]	35.4 (29.2, 41.9)		12.1 (8.2, 17.0)
Difference (95% CI)[b,c]		23.2 (15.8, 30.6)	
Odds Ratio (95% CI)[c,d]		4.01 (2.38, 6.48)	

[a] 95% CI: Confidence interval based on Clopper and Pearson method.

[b] Strata adjusted difference based on Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method of weighting.

[c] Stratified by tumor PD-L1 (>=1% vs <1%/not evaluable/indeterminate), disease stage (II vs III), Histology (squamous vs non-squamous) as entered into the IRT

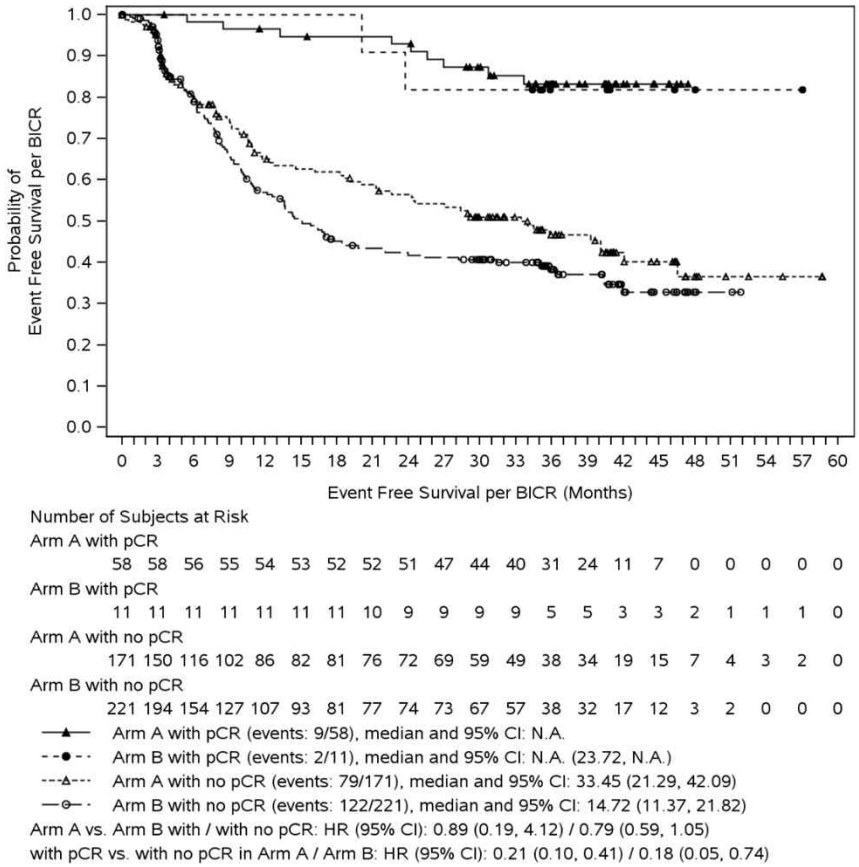
[d] Strata adjusted odds ratio using Mantel-Haenszel method.

Source: refer to Table 7.3-1 of the CA20977T Primary CSR[1]

구체적으로, pCR(25.3% 대 4.7%) 및 MPR(35.4% 대 12.1%) 비율은 니볼루맙+화학요법에서 더 높았으며, 이는 수술 전 니볼루맙의 강력한 기여 효과를 반영한다.

이러한 결과는 절제 가능한 NSCLC에 대한 3상 임상시험인 CA209816(CheckMate-816)에서 확인된 니볼루맙의 수술 전 보조요법 유효성과 일치하며, 해당 시험에서는 니볼루맙+화학요법의 pCR은 24.0%(무작위배정된 전체 시험대상자 기준)인 반면, 화학요법 단독 투여군은 2.2%(OR 13.94; 99% CI: 3.49, 55.75; p < 0.0001)로 나타났으며, 이는 2022년 3월 미국 FDA가 수술 전 보조요법으로 니볼루맙+화학요법 병용을 승인한 것을 뒷받침한다. 또한, 임상시험 CA20977T 내에서 pCR을 달성한 시험대상자는(각 치료군 내에서) pCR을 달성하지 못한 시험대상자보다 EFS가 현저히 더 길었으며, 니볼루맙+화학요법군에서 pCR을 달성한 시험대상자는 이후 사건 발생률이 수치상 더 낮았다(그림 12). 이는 니볼루맙 추가로 인한 수술 전 보조요법의 더 깊은 병리학적 반응이 수술 후 지속적인 임상적 이점으로 이어진다는 기대와 일치한다.

그림 12: EFS per BICR, Primary Definition from Randomization by pCR Status - All Randomized Subjects in the Global Population (16-Dec-2024 DBL)



Statistical model for hazard ratio: unstratified Cox proportional hazards model.
Symbols represent censored observations.
Source: Figure 14.2.1.9.1 in Attachment 1

② 수술 전 보조요법 단계에서 EFS에 대한 기여도: 무작위배정 직후 관찰된 이점

EFS(BICR이 평가한 1차 평가변수, 무작위배정 시점부터)에 대한 Kaplan-Meier 곡선은 초기부터 분리되기 시작하며, 이는 수술 전 보조요법 단계에서 발생하여 수술 후 단계 초기까지 지속되는 차이와 일치한다. EFS는 무작위배정 시점부터 측정되므로, 초기 EFS 사건(수술을 불가능하게 하는 수술 전 보조요법 중의 질병 진행 및 수술 후 조기 재발 포함)은 수술 전 보조요법 치료 단계의 효과를 반영한다. 최근 분석 결과, 위약+화학요법/위약군에 비해 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군에서 수술 후 질병 진행/재발 빈도가 약 2배 낮은 것으로 나타났으며(2024년 12월 16일 DBL), 이는 수술 전 보조요법으로서 니볼루맙 투여 시 달성된 높은 pCR 및 MPR 비율과 일치하며, 수술 전 보조요법 단계에서의 더 깊은 종양 제거가 수술 후 EFS 개선으로 이어짐을 입증한

다.

③ 수술 전 보조요법 단계의 기여도를 뒷받침하는, 수술 후 보조요법 여부와 무관한 EFS 이점

보조요법 투여 여부와 관계없이 위약+화학요법/위약 대비 니볼루맙+화학요법/니볼루맙에서 EFS 이점(HR 점추정치< 1)이 관찰되었다(EFS HR = 0.49 [보조요법 투여] 및 HR = 0.56 [보조요법 미투여]). 보조요법에 적합하지 않은 시험대상자에서 관찰된 EFS 이점은, 이들 시험대상자가 수술 후 추가로 니볼루맙 치료를 받지 않았기 때문에 니볼루맙 단독 수술 전 보조요법 단계의 기여도를 반영한다. 보조요법을 받지 않은 시험대상자에서도 이점이 관찰되었으므로, 이 결과는 수술 전 보조요법으로서 니볼루맙+화학요법이 EFS 개선에 기여한다는 점을 뒷받침한다.

④ 보조요법 단계의 기여도를 뒷받침하는, 보조요법을 받은 대상자에서 관찰된 점증적 EFS 이점

수술 후 보조요법으로 니볼루맙을 투여받은 대상자(HR = 0.49)에서 EFS 위험비는 보조요법에 적합하지 않은 시험대상자(HR = 0.56)보다 수치상 더 낮았다. 이러한 탐색적 분석은 표본 크기가 작아 한계가 있으며 공식적인 통계적 비교를 위한 검정력이 충분하지는 않지만, 관찰된 양상은 보조요법 단계가 전체 EFS 이점에 기여했을 가능성을 뒷받침한다.

⑤ 보조요법 단계의 기여도를 뒷받침하는, pCR 상태와 무관한 EFS 이점

EFS 이점은 시험대상자가 pCR을 달성했는지 여부와 관계없이 위약+화학요법/위약에 비해 니볼루맙+화학요법/니볼루맙에서 일관되게 관찰되었다. 수술 전 보조요법 후 pCR을 달성하지 못한 시험대상자조차도 EFS 이점을 보였으며(HR = 0.79 [95% CI: 0.59, 1.05]), 이는 수술 후 보조요법으로 니볼루맙이 수술 시 잔류 병변이 있는 환자에게 지속적인 이점을 제공할 수 있음을 시사한다. 또한, pCR 상태에 따른 확정적 수술(definitive surgery) 후 EFS에 대한 랜드마크 분석이 수행되었으며, pCR 상태와 관계없이 수술 후 랜드마크 분석에서 위약+화학요법/위약과 비교하여 니볼루맙+화학요법/니볼루맙에서 유사한 EFS 이점이 관찰되어, EFS에 대한 보조요법의 기여도를 뒷받침한다.

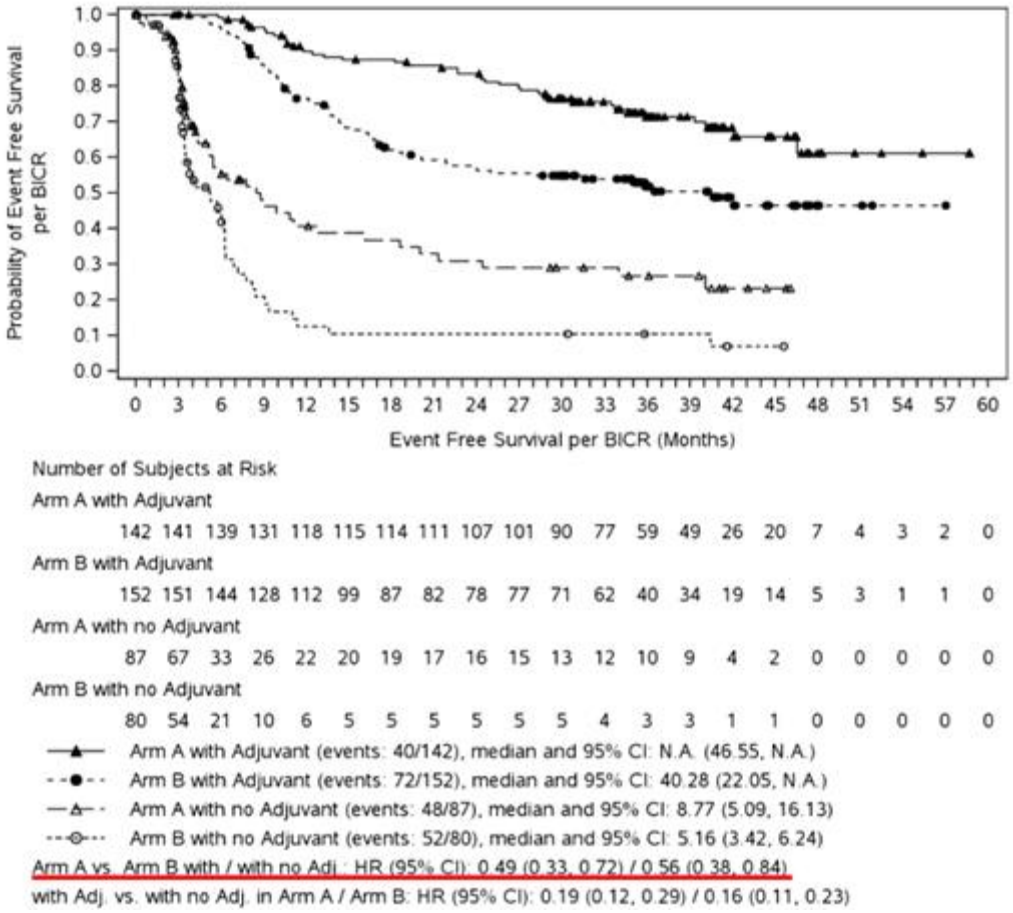
표 10: EFS per BICR by Adjuvant Therapy Received and pCR Status - All Randomized Subjects in the Global Population (16-Dec-2024 DBL)

Subgroups	Number of Subjects		Nivo+Chemo/Nivo vs Placebo+Chemo/Placebo
	Nivo+Chemo/Nivo Events/N subj	Placebo+Chemo/Placebo Events/N subj	EFS HR (95% CI)[a]
All Randomized	88/229	124/232	0.61 (0.46, 0.80)
Adjuvant Therapy Received			
Yes	40/142	72/152	0.49 (0.33, 0.72)
No	48/87	52/80	0.56 (0.38, 0.84)
pCR Status			
Achieved pCR	9/58	2/11	0.89 (0.19, 4.12)
Did not achieve pCR	79/171	122/221	0.79 (0.59, 1.05)

[a]Statistical model for hazard ratio: unstratified Cox proportional hazard model.

Source: Figure 1(all randomized), Figure 3(pCR status), and Figure 4(with/without adjuvant therapy)

그림 13: Event Free Survival per BICR, Primary Definition by Adjuvant Therapy Received - All Randomized Subjects in Global Population (16-Dec-2024 DBL)



Statistical model for hazard ratio: unstratified Cox proportional hazard model.
Symbols represent censored observations.
Source: Figure 14.2.1.21.1 in Attachment 1

⑥ 보조요법 단계의 기여도: 성향 점수 조정 개별 환자 수준 교차 시험 분석(CA20977T 대 CA209816)

수술 전후 치료요법의 니볼루맙 보조요법 단계가 기여하는 바를 정량하기 위해, 신청인은 CA20977T(수술 전후 니볼루맙+ 화학요법 후 니볼루맙 투여)와 CA209816(수술 전 보조요법으로서 니볼루맙+ 화학요법)을 비교하는 탐색적 시험 간 분석을 수행하였다.

이 두 시험은 독립적으로 수행되었으며 서로 무작위배정되지 않았기 때문에, 두 별개의 시험 집단 간에 베이스라인 특성 차이로 인한 잠재적 교란을 줄이기 위해 성향 점수 방법을 적용했다. 이러한 접근 방식은 주요 예후 인자(예: 연령, 성별, 질병 병기, 조직학적 특성, PD-L1 상태, ECOG 신체 수행 능력, 흡연 여부)의 분포가 유사한 환자들 간에 결과를 비교할 수 있게 한다. 이 분석은 CA20977T 내에 고유한 수술 후 보조요법 단독군(adjuvant-only arm)이 없는 상황에서, 수술 전 보조요법(니볼루맙+항암제) 및 수술 시행 후 보조요법으로서 니볼루맙이 제공하는 추가적 이점을 규명하기 위한, 탐색적이기는 하지만 엄격한 접근법을 나타낸다.

CA209816 및 CA20977T의 의뢰자로서, BMS는 수술 전 보조요법으로서 니볼루맙+화학요법 및 수술 시행 후 니볼루맙 보조요법의 점증적 이점을 확실하게 규명하기 위해 이 개별 환자 수준 분석을 수행할 수 있는 독보적인 입지를 갖추고 있다.

성향 점수(propensity score)에 기반한 IPTW(Inverse probability of treatment weighting; 치료 확률의 역수를

가중치로 사용하여 편향을 보정하는 통계적 방법)을 사용하여 균형 잡힌 비교 집단을 생성했습니다. 치료 효과를 추정하기 위해 다음 두 가지 유형의 추정량(estimators)을 고려했다:

- 치료군에 대한 평균 치료 효과(Average Treatment Effect on the Treated, ATT):
  CA20977T에서 니볼루맙+화학요법/니볼루맙을 투여받은 환자들과 유사한 집단에서 치료 효과를 추정
- 평균 치료 효과(Average Treatment Effect, ATE):
  전체 시험 집단을 대상으로 치료 효과를 추정하며, CA20977T에서 모든 적합한 환자가 니볼루맙+화학요법/니볼루맙을, CA209816 시험에서 니볼루맙+화학요법을 받았을 경우 예상되는 효과 반영

확정적 수술 시점부터의 EFS에 대한 랜드마크 분석 결과, 보조요법(수술 전후 니볼루맙 대 수술 전 보조요법으로서 니볼루맙)이 전반적으로 그리고 가중치 미적용 분석과 성향 점수 가중 분석 모두에서 유익함을 보여주었다: IPTW-ATT 가중HR = 0.56 (95% CI: 0.35, 0.90) 및 IPTW-ATE 가중HR = 0.61 (95% CI: 0.39, 0.97).
이러한 분석 결과는 수술 전 보조요법(니볼루맙+화학요법) 및 수술을 시행한 후, 보조요법으로서 니볼루맙 투여군이 관찰군(추가 면역요법 없음)에 비해 임상적 이점을 제공함을 시사한다. 이 주제는 폐암 학계에서 큰 관심을 받아왔으며, CA20977T 대 CA209816에 대한 분석은 2024년 9월 8일 Patrick Forde 박사가 발표한 IASLC 세계 폐암 학회(IASLC World Conference on Lung Cancer) 회장 심포지엄의 주제로 선정되었다.

표 11. Landmark Analysis from Definitive Surgery – Nivo+Chemo/Nivo Adjuvant Therapy Treated Subjects with Definitive Surgery in CA20977T (26-Apr-2024) vs Nivo+Chemo Randomized Subjects with Definitive Surgery in CA209816 (20-Oct-2021 DBL)

Weighting Method	N Subjects CA20977T	N Subjects CA209816	EFS HR (95% CI)
Unweighted	139	147	0.59 (0.38, 0.92)
IPTW-ATT	67.6[a]	72.0[a]	0.56 (0.35, 0.90)
IPTW-ATE	139.4	147.5	0.61 (0.39, 0.97)

[a]N values are fractional due to weighted analyses
Source: Forde, et al. IASLC abstract

이러한 시험 간 분석이 탐색적 성격을 띠며, 잠재적 잔여 교란 요인과 시험 설계의 차이를 포함하여 비무작위배정 비교에 내재된 한계를 지닌다. 그러나, 개별 환자 수준 데이터의 활용, 성향 점수 조정 및 랜드마크 방법론의 적용은 보다 견고한 비교를 가능하게 하며, 수술 전후 치료 전략 내에서 보조요법으로서 니볼루맙이 기여하는 바가 있음을 뒷받침할 수 있다.

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

임상 컷오프일(2023 년 7 월 26 일) 기준, CA20977T 에서는 글로벌 집단에 포함된 총 461 명의 시험대상자(니볼루맙+화학요법/니볼루맙에 무작위배정된 229 명, 위약+화학요법/위약에 무작위배정된 232 명)와 458 명의 시험대상자가 투여를 받았다(각각 228 명 및 230 명).

니볼루맙+화학요법/니볼루맙군 및 위약+화학요법/위약군에서 각각 178/229(77.7%) 및 178/232(76.7%)명의 무작위배정 대상자가 완결 수술을 받았고, 투여를 받은 142/228(62.3%)명 및 152/230(66.1%)명은 보조요법을 받았다. 표 12 에 주요 날짜와 추적관찰 기간이 제공된다.

표 12. Key Dates and Follow-up - All Enrolled Subjects in theGlobal Population

FPFV	05-Nov-2019
Clinical Cutoff Date	26-Jul-2023
Minimum follow-up[a], months	15.7 months
Median follow-up[b], months	25.4 months

[a] Minimum follow-up: time from last subject's randomization to clinical cutoff date for DBL.

[b] Median follow-up: median time between randomization date and last known alive date (for subjects who are alive) or death.

Sources: Table 5-1 in the CA20977T Primary CSR[1]

신보조 시험약(니볼루맙+화학요법 또는 위약+화학요법), 완결 수술, PORT(필요 시) 및 보조 시험약(니볼루맙 또는 위약)을 포함한 전체 투여 기간(1.1.3 항 참조)에서 요법 기간 중앙값은 니볼루맙/화학요법+니볼루맙군에서 위약/화학요법+위약군보다 수치적으로 더 짧았다(각각 10.30 개월 vs. 12.57 개월; 표 13).

표 13. Duration of Overall Therapy- All Treated Subjectsin the Global Population

	Arm A: Nivo + Chemo/Nivo N = 228	Arm B: Placebo + Chemo/Placebo N = 230
DURATION OF OVERALL THERAPY (MONTHS)		
MEAN (MIN, MAX)	9.85 (0.0, 22.3)	10.49 (0.0, 26.9)
MEDIAN	10.30	12.57
DURATION OF OVERALL THERAPY CATEGORY, N (%)		
> 3 MONTHS (%)	172 (75.4)	177 (77.0)
> 6 MONTHS (%)	141 (61.8)	149 (64.8)
> 9 MONTHS (%)	120 (52.6)	135 (58.7)
> 12 MONTHS (%)	101 (44.3)	120 (52.2)

Duration of therapy (months): = (last treatment date - first treatment date + 1)/30.4375

Study treatment including study drug, definitive surgery and radiotherapy

Source: Table 6.1.1-1 in the CA20977T Primary CSR[1]

시험대상자 대부분(니볼루맙 83.8%; 화학요법 제제 범위: 77.8%~89.4%)은 4 주기의 수술 전 보조요법을 투여받았다(표 14-1, 표 14-2). 두 군 모두에서 가장 자주 투여된 화학요법은 파클리탁셀/카보플라틴이었다(표 15).

표 14-1. Cumulative Dose and Relative Dose Intensity of Neoadjuvant Therapy- All Treated Subjectsin the Global Population

	Arm A: Nivo + Chemo/Nivo N = 228		
	Nivolumab N = 228	Cisplatin N = 60	Docetaxel N = 10
NUMBER OF DOSES RECEIVED			
NUMBER OF SUBJECTS RECEIVED 1 DOSE	14 (6.1)	3 (5.0)	1 (10.0)
NUMBER OF SUBJECTS RECEIVED 2 DOSES	14 (6.1)	5 (8.3)	1 (10.0)
NUMBER OF SUBJECTS RECEIVED 3 DOSES	9 (3.9)	1 (1.7)	0
NUMBER OF SUBJECTS RECEIVED 4 DOSES	191 (83.8)	51 (85.0)	8 (80.0)
MEAN (SD)	3.7 (0.85)	3.7 (0.84)	3.5 (1.08)
MEDIAN (MIN - MAX)	4.0 (1 - 4)	4.0 (1 - 4)	4.0 (1 - 4)
CUMULATIVE DOSE (1)			
MEAN (SD)	1314.5 (307.42)	266.8 (62.56)	245.4 (75.11)
MEDIAN (MIN - MAX)	1440.0 (360-1440)	297.0 (75-311)	273.2 (75-306)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)			
>= 110%	0	0	0
>= 90%	206 (90.4)	48 (80.0)	7 (70.0)
90% TO < 110%	206 (90.4)	48 (80.0)	7 (70.0)
70% TO < 90%	18 (7.9)	9 (15.0)	2 (20.0)
50% TO < 70%	4 (1.8)	3 (5.0)	1 (10.0)
< 50%	0	0	0

표 14-2. Cumulative Dose and Relative Dose Intensity of Neoadjuvant Therapy- All Treated Subjectsin the Global Population

	Arm B: Placebo + Chemo/Placebo N = 230		
	Pemetrexed N = 95	Paclitaxel N = 129	Carboplatin N = 186
NUMBER OF DOSES RECEIVED			
NUMBER OF SUBJECTS RECEIVED 1 DOSE	6 (6.3)	5 (3.9)	9 (4.8)
NUMBER OF SUBJECTS RECEIVED 2 DOSES	4 (4.2)	4 (3.1)	6 (3.2)
NUMBER OF SUBJECTS RECEIVED 3 DOSES	3 (3.2)	6 (4.7)	11 (5.9)
NUMBER OF SUBJECTS RECEIVED 4 DOSES	82 (86.3)	114 (88.4)	160 (86.0)
MEAN (SD)	3.7 (0.83)	3.8 (0.69)	3.7 (0.74)
MEDIAN (MIN - MAX)	4.0 (1 - 4)	4.0 (1 - 4)	4.0 (1 - 4)
CUMULATIVE DOSE (1)			
MEAN (SD)	1793.8 (413.63)	669.9 (149.94)	19.3 (4.85)
MEDIAN (MIN - MAX)	1983.2 (490 - 2081)	699.1 (8 - 887)	20.0 (4 - 27)
RELATIVE DOSE INTENSITY (%)			
>= 110%	0	4 (3.1)	6 (3.2)
>= 90%	74 (77.9)	91 (70.5)	121 (65.1)
90% TO < 110%	74 (77.9)	87 (67.4)	115 (61.8)
70% TO < 90%	19 (20.0)	31 (24.0)	52 (28.0)
50% TO < 70%	2 (2.1)	5 (3.9)	11 (5.9)
< 50%	0	2 (1.6)	1 (0.5)
NOT REPORTED	0	0	1 (0.5)

(1) Dose units: nivolumab in mg; cisplatin, docetaxel, pemetrexed, and paclitaxel in mg/ m^2, carboplatin in AUC.

Source Table 6.1.2-1 in the CA20977T Primary CSR[1]

표 15. Neoadjuvant Chemotherapy Regimens - All Treated Subjectsin the Global Population

	Arm A Nivo + Chemo/Nivo N = 228	Arm B Placebo + Chemo/Placebo N = 230	Total N = 458
PACLITAXEL/CARBOPLATIN	113 (49.6)	128 (55.7)	241 (52.6)
PEMETREXED/CARBOPLATIN	54 (23.7)	53 (23.0)	107 (23.4)
PEMETREXED/CISPLATIN	50 (21.9)	42 (18.3)	92 (20.1)
DOCETAXEL/CISPLATIN	10 (4.4)	6 (2.6)	16 (3.5)
DOCETAXEL/CARBOPLATIN	0	1 (0.4)	1 (0.2)
NOT REPORTED	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Chemotherapy regimen at first cycle

Source: Table 6.1.2-2 in the CA20977T Primary CSR[1]

(2) 이상사례

모든 원인에 의한 AE 의 전체 빈도는 두 투여군에서 유사했다. 가장 자주 보고된 약물 관련 AE 는 화학요법과 잦은 관련이 있던 사건(예: 변비, 탈모, 빈혈, 오심, 호중구 수 감소)이었다(표 16-1, 표 16-2, 표 16-3, 표 16-4). 중단을 야기한 SAE 및 AE 의 전체 빈도(모든 원인에 의한 및 약물 관련)는 위약+화학요법/위약군보다 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군에서 더 높았다. 2023 년 7 월 26 일 임상 데이터 컷오프 기준, 두 군의 사망한 시험대상자 비율은 유사했다. 두 군 모두에서 가장 빈번하게 보고된 사망 원인은 질병 진행이었다. 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군에서 (시험자에 따른) 시험약 독성으로 인한 사망 2 건이 보고되었다. 두 시험대상자 모두 수술 전 보조요법 4 주기를 완료한 후 수술 전에 폐렴으로 사망했다. 위약+화학요법/위약군에서 (시험자에 따른) 시험약 독성으로 인한 사망은 보고되지 않았다. 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군의 시험대상자 23 명과 위약+화학요법/위약군의 시험대상자 37 명이 시험 요법 마지막 투여 후 > 100 일에

사망했다. 선정된 AE 및 IMAE 는 니볼루맙+화학요법/니볼루맙에서 위약+화학요법/위약보다 자주 보고되었지만 자주 발생하지 않았고 대부분 1~2 등급이었다. 모두 확립된 알고리즘을 이용해 관리 가능했다. 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군의 약물 관련 선정된 AE 및 IMAE 대부분은 데이터베이스 잠금 시점에 해소된 것으로 보고되었다. OESI 는 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군의 시험대상자 4 명, 위약+화학요법/위약군의 시험대상자 1 명에게서 보고되었다. 2 건의 OESI(심근염 및 근염)가 보고된 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군의 시험대상자 1 명을 제외하고 각 시험대상자에서 1 건의 OESI 가 발생한 것으로 보고되었다. 실험실 이상(혈액학, 간 검사, 신장 기능 검사, 전해질)의 등급과 빈도는 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군과 위약+화학요법/위약군 간에 유사했다.

표 16-1. Safety Summary - Overall Treatment Period - All Treated Subjects in the Global Population

	No. of Subjects (%)	
	Arm A Nivo+Chemo/Nivo N = 228	Arm B Placebo+Chemo/Placebo N = 230
Deaths (includes all deaths)	40 (17.5)	48 (20.9)
Primary Reason for Death		
Disease	21 (9.2)	39 (17.0)
Study Drug Toxicity[a]	2 (0.9)	0
Unknown[b]	1 (0.4)	0
Other[c]	16 (7.0)	9 (3.9)

표 16-2. Safety Summary - Overall Treatment Period - All Treated Subjects in the Global Population

	No. of Subjects (%)			
	Arm A Nivo+Chemo/Nivo N = 228		Arm B Placebo+Chemo/Placebo N = 230	
	Adverse Event Grades			
Safety Parameters	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**
All-Causality SAEs	96 (42.1)	65 (28.5)	71 (30.9)	46 (20.0)
Drug-Related SAEs	44 (19.3)	31 (13.6)	22 (9.6)	13 (5.7)
All-Causality AEs leading to DC	56 (24.6)	32 (14.0)	25 (10.9)	14 (6.1)
Drug-Related AEs leading to DC	44 (19.3)	25 (11.0)	17 (7.4)	11 (4.8)
All-Causality AEs	222 (97.4)	108 (47.4)	225 (97.8)	99 (43.0)
≥ 15% of Subjects in Any Arm, by PT				
Anemia	90 (39.5)	18 (7.9)	74 (32.2)	10 (4.3)
Constipation	73 (32.0)	1 (0.4)	64 (27.8)	1 (0.4)
Nausea	66 (28.9)	5 (2.2)	79 (34.3)	3 (1.3)
Fatigue	64 (28.1)	7 (3.1)	60 (26.1)	3 (1.3)
Alopecia	59 (25.9)	2 (0.9)	63 (27.4)	1 (0.4)
Cough	50 (21.9)	0	46 (20.0)	0
Decreased appetite	43 (18.9)	1 (0.4)	45 (19.6)	1 (0.4)

표 16-3. Safety Summary – Overall Treatment Period – All Treated Subjects in the Global Population

	No. of Subjects (%)			
	Arm A Nivo+Chemo/Nivo N = 228		Arm B Placebo+Chemo/Placebo N = 230	
	Adverse Event Grades			
Safety Parameters	**Any Grade**	**Grade 3–4**	**Any Grade**	**Grade 3–4**
Neutrophil count decreased	37 (16.2)	24 (10.5)	20 (8.7)	15 (6.5)
Dyspnea	36 (15.8)	4 (1.8)	35 (15.2)	2 (0.9)
Diarrhea	34 (14.9)	2 (0.9)	35 (15.2)	1 (0.4)
Arthralgia	43 (18.9)	4 (1.8)	41 (17.8)	1 (0.4)
Drug-Related AEs	203 (89.0)	74 (32.5)	200 (87.0)	58 (25.2)
≥ 15% of Subjects in Any Arm, by PT				
Anemia	57 (25.0)	8 (3.5)	51 (22.2)	8 (3.5)
Nausea	53 (23.2)	2 (0.9)	65 (28.3)	3 (1.3)
Alopecia	52 (22.8)	1 (0.4)	53 (23.0)	0
Constipation	51 (22.4)	0	39 (17.0)	1 (0.4)
Fatigue	47 (20.6)	5 (2.2)	44 (19.1)	2 (0.9)
Neutrophil count decreased	35 (15.4)	23 (10.1)	20 (8.7)	15 (6.5)
All-causality Select AEs, by Category				
Endocrine	42 (18.4)	2 (0.9)	13 (15.7)	0
Gastrointestinal	37 (16.2)	6 (2.6)	37 (16.1)	2 (0.9)
Hepatic	46 (20.2)	5 (2.2)	31 (13.5)	3 (1.3)
Pulmonary	17 (7.5)	4 (1.8)	8 (3.5)	5 (2.2)
Renal	34 (14.9)	3 (1.3)	18 (7.8)	1 (0.4)
Skin	71 (31.1)	3 (1.3)	53 (23.0)	0
Hypersensitivity/Infusion Reactions	15 (6.6)	2 (0.9)	14 (6.1)	3 (1.3)
Drug-Related Select AEs, by Category				
Endocrine	33 (14.5)	1 (0.4)	12 (5.2)	0
Gastrointestinal	28 (12.3)	5 (2.2)	20 (8.7)	1 (0.4)
Hepatic	30 (13.2)	3 (1.3)	20 (8.7)	2 (0.9)
Pulmonary	14 (6.1)	3 (1.3)	3 (1.3)	2 (0.9)
Renal	26 (11.4)	2 (0.9)	10 (4.3)	1 (0.4)
Skin	54 (23.7)	3 (1.3)	34 (14.8)	0
Hypersensitivity/Infusion Reactions	14 (6.1)	2 (0.9)	11 (4.8)	3 (1.3)

표 16-4. Safety Summary - Overall Treatment Period - All Treated Subjects in the Global Population

	No. of Subjects (%)			
	Arm A Nivo+Chemo/Nivo N = 228		Arm B Placebo+Chemo/Placebo N = 230	
	Adverse Event Grades			
Safety Parameters	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**
All-causality IMAEs within 100 Days of Last Dose Treated with Immune Modulating Medication, by Category				
Diarrhea/Colitis	5 (2.2)	2 (0.9)	2 (0.9)	0
Hepatitis	0	0	1 (0.4)	0
Pneumonitis	12 (5.3)	5 (2.2)	3 (1.3)	2 (0.9)
Nephritis/Renal Dysfunction	7 (3.1)	3 (1.3)	0	0
Rash	11 (4.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	0
Hypersensitivity/Infusion Reactions	1 (0.4)	0	0	0
All-causality Endocrine IMAEs within 100 Days of Last Dose With or Without Immune Modulating Medication, by Category				
Adrenal Insufficiency	4 (1.8)	0	0	0
Hypophysitis	2 (0.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypothyroidism/Thyroiditis	25 (11.0)	0	4 (1.7)	0
Hyperthyroidism	11 (4.8)	1 (0.4)	5 (2.2)	0
Diabetes Mellitus	2 (0.9)	0	0	0
All-causality OESIs within 100 Days of Last Dose With or Without Immune Modulating Medication, by Category[d]				
Pancreatitis	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Myositis/Rhabdomyolysis	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
Guillain-Barre Syndrome	1 (0.4)	0	0	0
Myocarditis	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

[a] In both subjects, the cause of death per investigator was pneumonitis.

[b] The subject died at home and communication with family was unsuccessful.

[c] The verbatim terms reported for the 'other' reasons for death are provided in Table 8.3.2-1 of the CA20977T CSR[1], and were consistent with events anticipated in the study population. None were considered related to study drug (per the investigator).

[d] No OESIs were reported in the following categories: encephalitis, myasthenic syndrome, demyelination, uveitis, or graft versus host disease.

MedDRA version 26.0; CTCAE version 4.0.

Includes events reported between first treatment and 30 days after last treatment of study therapy (unless otherwise indicated) including definitive surgery and radiotherapy, unless otherwise indicated.

Source: Table 8.1.1-1 in the CA20977T Primary CSR[1]

(3) 흔하게 발생한 이상사례

모든 원인에 의한 이상반응

니볼루맙+화학요법/니볼루맙군: 가장 빈번하게 보고된 AE(모든 등급, PT)는 빈혈(39.5%), 변비(32.0%) 및 오심(28.9%)이었다. 가장 빈번하게 보고된 3/4 등급 AE(PT)는 호중구 수 감소(10.5%), 빈혈(7.9%) 및 WBC 감소(5.7%)였다. 위약+화학요법/위약군: 가장 빈번하게 보고된 AE(모든 등급,

PT)는 오심(34.3%), 빈혈(32.2%) 및 변비(27.8%)였다. 가장 빈번하게 보고된 3/4 등급 AE(PT)는 호중구 수 감소(6.5%), 호중구감소증(5.7%) 및 빈혈(4.3%)이었다.

약물 관련 이상반응

니볼루맙+화학요법/니볼루맙군: 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 AE(모든 등급, PT)는 빈혈(25.0%), 오심(23.2%) 및 탈모(22.8%)였다. 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 3/4 등급 AE(PT)는 호중구 수 감소(10.1%), WBC 감소(5.7%) 및 빈혈(3.5%)이었다. 위약+화학요법/위약군: 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 AE(모든 등급, PT)는 오심(28.3%), 탈모(23.0%) 및 빈혈(22.2%)이었다. 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 3/4 등급 AE(PT)는 호중구 수 감소(6.5%), 호중구감소증(5.7%) 및 빈혈(3.5%)이었다.

코로나 19 로 인한 이상반응

니볼루맙+화학요법/니볼루맙군의 37(16.2%) 및 위약+화학요법/위약군의 27(11.7%)에서 코로나 19 로 인한 AE 가 발생했으며, 이는 첫 번째 투여부터 완결 수술 및 PORT 를 포함한 시험 요법의 마지막 투여 후 100 일까지 보고되었다. 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군의 시험대상자 2 명이 코로나 19 감염으로 인해 사망했다. 시험자는 이러한 사망이 시험약과 관련이 있다고 간주하지 않았다. 위약+화학요법/위약군에서 코로나 19 감염으로 인해 사망한 시험대상자는 없었다.

표 17-1. Adverse Events by Worst CTC Grade Reported in ≥ 10% of All Treated Subjects in the Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Arm A: Nivo + Chemo / Nivo N = 228			Arm B: Placebo + Chemo / Placebo N = 230		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	222 (97.4)	108 (47.4)	7 (3.1)	225 (97.8)	99 (43.0)	4 (1.7)
Gastrointestinal disorders	141 (61.8)	13 (5.7)	0	147 (63.9)	8 (3.5)	0
Constipation	73 (32.0)	1 (0.4)	0	64 (27.8)	1 (0.4)	0
Nausea	66 (28.9)	5 (2.2)	0	79 (34.3)	3 (1.3)	0
Diarrhoea	34 (14.9)	2 (0.9)	0	35 (15.2)	1 (0.4)	0
Vomiting	26 (11.4)	4 (1.8)	0	24 (10.4)	1 (0.4)	0
General disorders and administration site conditions	129 (56.6)	11 (4.8)	1 (0.4)	118 (51.3)	9 (3.9)	0
Fatigue	64 (28.1)	7 (3.1)	0	60 (26.1)	3 (1.3)	0
Pyrexia	25 (11.0)	1 (0.4)	0	14 (6.1)	0	0
Asthenia	22 (9.6)	1 (0.4)	0	26 (11.3)	2 (0.9)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	118 (51.8)	6 (2.6)	0	109 (47.4)	2 (0.9)	0
Alopecia	59 (25.9)	2 (0.9)	0	63 (27.4)	1 (0.4)	0
Pruritus	32 (14.0)	1 (0.4)	0	16 (7.0)	0	0
Rash	26 (11.4)	1 (0.4)	0	27 (11.7)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	114 (50.0)	20 (8.8)	1 (0.4)	117 (50.9)	20 (8.7)	2 (0.9)
Cough	50 (21.9)	0	0	46 (20.0)	0	0
Dyspnoea	36 (15.8)	4 (1.8)	0	35 (15.2)	2 (0.9)	0
Investigations	111 (48.7)	34 (14.9)	0	79 (34.3)	21 (9.1)	0
Neutrophil count decreased	37 (16.2)	24 (10.5)	0	20 (8.7)	15 (6.5)	0
Blood creatinine increased	29 (12.7)	0	0	12 (5.2)	0	0
White blood cell count decreased	28 (12.3)	13 (5.7)	0	10 (4.3)	3 (1.3)	0
Alanine aminotransferase increased	25 (11.0)	3 (1.3)	0	14 (6.1)	1 (0.4)	0
Blood and lymphatic system disorders	109 (47.8)	27 (11.8)	0	95 (41.3)	26 (11.3)	0
Anaemia	90 (39.5)	18 (7.9)	0	74 (32.2)	10 (4.3)	0
Neutropenia	24 (10.5)	8 (3.5)	0	23 (10.0)	13 (5.7)	0
Nervous system disorders	108 (47.4)	9 (3.9)	1 (0.4)	108 (47.0)	9 (3.9)	0
Peripheral sensory neuropathy	29 (12.7)	1 (0.4)	0	23 (10.0)	0	0
Neuropathy peripheral	24 (10.5)	1 (0.4)	0	25 (10.9)	2 (0.9)	0
Infections and infestations	97 (42.5)	26 (11.4)	1 (0.4)	90 (39.1)	16 (7.0)	1 (0.4)
COVID-19	26 (11.4)	2 (0.9)	0	23 (10.0)	2 (0.9)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	93 (40.8)	10 (4.4)	0	96 (41.7)	2 (0.9)	0
Arthralgia	43 (18.9)	4 (1.8)	0	41 (17.8)	1 (0.4)	0
Myalgia	17 (7.5)	1 (0.4)	0	24 (10.4)	0	0

표 17-2. Adverse Events by Worst CTC Grade Reported in ≥10% of All Treated Subjects in the Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Arm A: Nivo + Chemo / Nivo N = 228			Arm B: Placebo + Chemo / Placebo N = 230		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
Metabolism and nutrition disorders	88 (38.6)	17 (7.5)	0	88 (38.3)	12 (5.2)	0
Decreased appetite	43 (18.9)	1 (0.4)	0	45 (19.6)	1 (0.4)	0
Endocrine disorders	39 (17.1)	2 (0.9)	0	11 (4.8)	0	0
Hypothyroidism	25 (11.0)	0	0	4 (1.7)	0	0

MedDRA Version: 26.0; CTC Version: 4.0

Includes events reported between first treatment and 30 days after last treatment of study therapy including definitive surgery and radiotherapy.

Source: Table 8.2-1 in the CA20977T Primary CSR[1]

표 18-1. Drug-Related Adverse Events by Worst CTC Grade Reported in ≥5% of All Treated Subjects - All Treated Subjects - All Treated Subjects in the Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Arm A: Nivo + Chemo/Nivo N = 228			Arm B: Placebo + Chemo/Placebo N = 230		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	203 (89.0)	74 (32.5)	1 (0.4)	200 (87.0)	58 (25.2)	0
Gastrointestinal disorders	109 (47.8)	6 (2.6)	0	104 (45.2)	5 (2.2)	0
Nausea	53 (23.2)	2 (0.9)	0	65 (28.3)	3 (1.3)	0
Constipation	51 (22.4)	0	0	39 (17.0)	1 (0.4)	0
Diarrhoea	26 (11.4)	2 (0.9)	0	19 (8.3)	0	0
Vomiting	17 (7.5)	2 (0.9)	0	17 (7.4)	1 (0.4)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	98 (43.0)	5 (2.2)	0	77 (33.5)	0	0
Alopecia	52 (22.8)	1 (0.4)	0	53 (23.0)	0	0
Pruritus	20 (8.8)	1 (0.4)	0	10 (4.3)	0	0
Rash	20 (8.8)	1 (0.4)	0	15 (6.5)	0	0
Rash maculo-papular	13 (5.7)	1 (0.4)	0	4 (1.7)	0	0
General disorders and administration site conditions	88 (38.6)	6 (2.6)	0	80 (34.8)	4 (1.7)	0
Fatigue	47 (20.6)	5 (2.2)	0	44 (19.1)	2 (0.9)	0
Asthenia	18 (7.9)	1 (0.4)	0	21 (9.1)	2 (0.9)	0
Malaise	11 (4.8)	0	0	15 (6.5)	0	0

표 18-2. Drug-Related Adverse Events by Worst CTC Grade Reported in ≥5% of All Treated Subjects - All Treated Subjects - All Treated Subjects in the Global Population

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Arm A: Nivo + Chemo/Nivo N = 228			Arm B: Placebo + Chemo/Placebo N = 230		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
Investigations	85 (37.3)	28 (12.3)	0	52 (22.6)	19 (8.3)	0
Neutrophil count decreased	35 (15.4)	23 (10.1)	0	20 (8.7)	15 (6.5)	0
White blood cell count decreased	25 (11.0)	13 (5.7)	0	10 (4.3)	2 (0.9)	0
Blood creatinine increased	22 (9.6)	0	0	6 (2.6)	0	0
Alanine aminotransferase increased	19 (8.3)	2 (0.9)	0	9 (3.9)	1 (0.4)	0
Platelet count decreased	15 (6.6)	3 (1.3)	0	15 (6.5)	2 (0.9)	0
Blood and lymphatic system disorders	76 (33.3)	17 (7.5)	0	70 (30.4)	24 (10.4)	0
Anaemia	57 (25.0)	8 (3.5)	0	51 (22.2)	8 (3.5)	0
Neutropenia	21 (9.2)	7 (3.1)	0	22 (9.6)	13 (5.7)	0
Leukopenia	5 (2.2)	0	0	13 (5.7)	2 (0.9)	0
Nervous system disorders	72 (31.6)	3 (1.3)	0	81 (35.2)	2 (0.9)	0
Peripheral sensory neuropathy	26 (11.4)	1 (0.4)	0	18 (7.8)	0	0
Neuropathy peripheral	18 (7.9)	0	0	20 (8.7)	2 (0.9)	0
Dysgeusia	7 (3.1)	0	0	13 (5.7)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	48 (21.1)	7 (3.1)	0	39 (17.0)	5 (2.2)	0
Decreased appetite	31 (13.6)	0	0	29 (12.6)	1 (0.4)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	43 (18.9)	6 (2.6)	0	46 (20.0)	2 (0.9)	0
Arthralgia	26 (11.4)	3 (1.3)	0	25 (10.9)	1 (0.4)	0
Myalgia	14 (6.1)	1 (0.4)	0	18 (7.8)	0	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	36 (15.8)	3 (1.3)	1 (0.4)	28 (12.2)	2 (0.9)	0
Hiccups	16 (7.0)	0	0	10 (4.3)	0	0
Endocrine disorders	33 (14.5)	1 (0.4)	0	9 (3.9)	0	0
Hypothyroidism	19 (8.3)	0	0	4 (1.7)	0	0
Hyperthyroidism	13 (5.7)	1 (0.4)	0	4 (1.7)	0	0

MedDRA Version: 26.0 CTC Version: 4.0

Includes events reported between first treatment and 30 days after last treatment of study therapy including definitive surgery and radiotherapy.

Source: Table 8.2-2 in the CA20977T Primary CSR[1]

(4) 중대한 이상사례

SAE(모든 원인에 의한)는 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군과 위약+화학요법/위약군의 시험대상자 각각 42.1% 30.9%에게서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 SAE(모든 등급, PT)는 다음과 같았다.

니볼루맙+화학요법/니볼루맙군: 가장 빈번하게 보고된 SAE 는 폐렴(pneumonia)(3.5%), 객혈 및 폐렴(pneumonitis)(각각 2.2%)이었다. 위약+화학요법/위약군: 가장 빈번하게 보고된 SAE 는 폐렴(pneumonia)(3.9%), 폐렴(pneumonitis), 빈혈, 심방세동 및 악성 신생물 진행(각각 1.7%)이었다. 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군의 시험대상자 44 명(19.3%)이 약물 관련 SAE 를 보고했다. 위약+화학요법/위약군에서 약물 관련 SAE 가 더 적게 보고되었다(9.6%). 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 SAE(모든 등급, PT)는 다음과 같았다. 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군: 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 SAE 는 폐렴(pneumonitis)(2.2%), 대장염, 폐렴(pneumonia), 호중구 수 감소 및 급성 신장 손상(각각 1.3%)이었다. 위약+화학요법/위약군: 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 SAE 는 빈혈(1.7%), 폐렴 및 오심(각각 1.3%)이었다.

(5) 연구 약물 투여 중단 또는 용량 변경을 초래하는 부작용

니볼루맙+화학 요법/니볼루맙 병용군: 최소 1가지 연구 약물 중단으로 이어진 가장 흔하게 보고된 이상 반응은 폐렴(2.6%), 말초 감각 신경병증(2.2%), 설사(1.3%)였다. 약물 관련 이상 반응 중 최소 1가지 연구 약물 중단으로 이어진 가장 흔하게 보고된 것은 폐렴(2.6%), 말초 감각 신경병증(2.2%), 설사(1.3%)였다.

위약+화학 요법/위약 병용군: 최소 1가지 연구 약물 중단으로 이어진 가장 흔하게 보고된 이상 반응은 빈혈 및 악성 종양 진행(각 1.3%)이었다. 약물 관련 이상 반응 중 최소 1가지 연구 약물 중단으로 이어진 가장 흔하게 보고된 것은 빈혈(1.3%)이었다. 니볼루맙+화학 요법/니볼루맙 병용군에서는 COVID-19 감염으로 보고된 이상 반응으로 인해 연구 약물 중단을 초래한 피험자가 없었고, 위약+화학 요법/위약 병용군에서는 1명의 피험자가 있었다.

표 19. Adverse Events Leading to Discontinuation on Overall Treatment by Worst CTC Grade Reported in at Least 2 Subjects - All Treated Subjects in the Global Population

System Organ Class (a) Preferred Term (a)	Arm A: Nivo + Chemo/Nivo N = 228			Arm B: Placebo + Chemo/Placebo N = 230		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	

MedDRA Version 26.0 CTC Version 4.0

Includes events reported between first treatment and 30 days after last treatment of study therapy including definitive surgery and radiotherapy

Source: Table 11.2.7.1

표 20-1. Drug-Related Adverse Events Leading to Discontinuation on Overall Treatment by Worst CTC Grade Reported in at Least 2 Subjects - All Treated Subjectsin the Global Population

System Organ Class (a) Preferred Term (a)	Arm A: Nivo + Chemo/Nivo N = 228			Arm B: Placebo + Chemo/Placebo N = 230		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]

MedDRA Version 26.0, CTC Version 4.0

Includes events reported between first treatment and 30 days after last treatment of study therapy including definitive surgery and radiotherapy

Source: Table [illegible]

표 20-2. Drug-Related Adverse Events Leading to Discontinuation on Overall Treatment by Worst CTC Grade Reported in at Least 2 Subjects - All Treated Subjectsin the Global Population

System Organ Class (a) Preferred Term (a)	Arm A: Nivo + Chemo / Nivo N = 228			Arm B: Placebo + Chemo / Placebo N = 230		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]

MedDRA Version 26.0, CTC Version 4.0

Includes events reported between first treatment and 30 days after last treatment of study therapy including definitive surgery and radiotherapy.

Source: Table [illegible]

(6) 수술 전 및 수술 후 안전성

안전성 요약 - 신보조요법 투여 기간

수술전 니볼루맙+화학요법의 안전성은 NSCLC 시험대상자에서 이전에 보고된 각 제제의 안전성 프로파일과 일치했다. 시험대상자 대부분(니볼루맙 83.8%; 화학요법 제제 범위: 77.8%~89.4%)는 4주기의 신보조요법을 투여받았다.

수술 전 보조요법으로 니볼루맙+화학요법을 병용 투여받은 환자 중 13.2%에서 이상반응으로 인해 시험약물(어느 하나라도)의 영구적 투여 중단이 발생하였으며, 시험약물의 영구적 투여 중단을 초래한 가장 흔한(≥1%) 이상반응은 말초 감각 신경병증(2.2%)이었다.

수술 전 보조요법을 받은 니볼루맙+화학요법 투여군 228명과 위약+화학요법 투여군 230명 중, 각각

5.3%(n=12) 및 3.5%(n=8)의 환자가 이상반응으로 인해 수술을 시행받지 못하였다. 니볼루맙+화학요법 투여군에서 수술 취소로 이어진 이상반응은 뇌혈관 사고, 폐렴, 결장염/설사(각 2명)였으며, 급성 관상 동맥 증후군, 심근염, 객혈, 폐염증, COVID-19, 근육염(각 1명)이었다. 수술을 받은 이 약 니볼루맙+화학요법 178명 중 4.5%(n=8)에서 이상반응으로 인해 수술 지연(마지막 수술 전 보조요법 이후 6주 초과)이 발생하였다. 수술을 받은 위약+화학요법 투여군 178명 중 3.9%(n=7)에서도 이상반응으로 인한 수술 지연이 발생하였다.

수술을 받은 이 약 투여군 178명 중 7.3%(n=13)는 이상반응으로 인해 수술 후 보조요법을 받지 못하였다. 수술을 받은 위약 투여군 178명 중에서는 2.8%(n=5)가 이상반응으로 인해 수술 후 보조요법을 받지 못하였다.

표 21. AEs Leading to Surgical Delay or Cancellation and AEs/SAEs Identified as Surgical Complications – All Treated Subjects – CA20977T

	No. of Subjects (%)			
	Nivo+Chemo/Nivo N = 228		Placebo+Chemo/Placebo N = 230	
Safety Parameters	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Any Grade**	**Grade 3-4**
All-causality AEs leading to surgical delay	8 (3.5)	2 (0.9)	5 (2.2)	1 (0.4)
All-causality AEs leading to surgery cancellation	7 (3.1)	3 (1.3)	4 (1.7)	1 (0.4)
All Treated Subjects with Surgery	N = 178		N = 178	
All-causality AEs identified as surgical complications[a]	73 (41.0)	21 (11.8)	69 (38.8)	21 (11.8)
All-causality SAEs identified as surgical complications[a]	23 (12.9)	14 (7.9)	20 (11.2)	16 (9.0)

MedDRA Version: 26.0 CTC Version: 4.0

[a] Includes the period from the date of definitive surgery through 90 days after definitive surgery or through the initiation of adjuvant therapy, whichever was earlier

Source: Table 8.1.3-1 of the CA20977T Primary CSR[22]

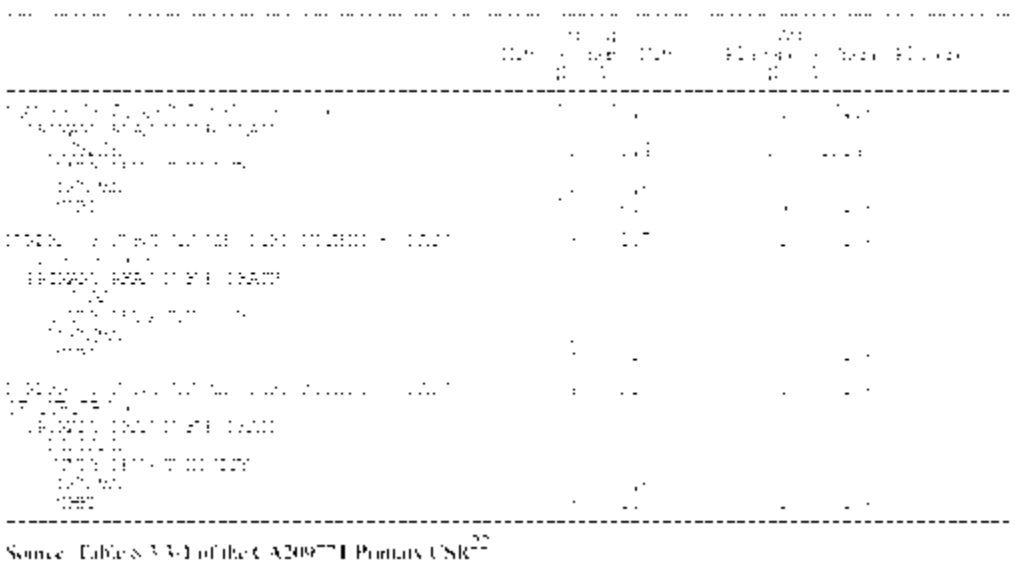
수술 관련 안전성 요약

수술 후 사망(표 22)을 보고한 시험대상자 비율은 위약+화학요법/위약군보다 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군에서 더 낮았다.

니볼루맙+화학요법/니볼루맙군: 시험대상자 4명이 수술 후 90일 이내에 사망했다(알 수 없는 사유: 1명, 기타 사유: 3명). 사망 원인은 패혈성 쇼크, 시술 후 출혈, 급성 심근경색 및 알 수 없음으로 보고되었다. 시험자에 따라 시험약과 관련된 것(시험약 독성)으로 간주된 사망은 없었다.

위약+화학요법/위약군: 시험자에 따라 시험약과 관련이 없는 것으로 간주된 폐렴으로 인해 시험대상자 1명이 수술 후 90일 이내에 사망했다.

표 22. Death After Surgery - All Treated Subjects with Surgery - CA20977T



Source: Tables 3.3.1 of the CA20977T Pfizer CSR[22]

안전성 요약 - 보조요법 투여 기간

수술후 보조요법으로 투여한 니볼루맙 단독요법의 안전성은 NSCLC에서 확립된 니볼루맙 단독요법의 안전성 프로파일과 일치했다. 니볼루맙 투여군 142명과 위약 투여군 152명이 수술 후 보조요법으로 최소 1회 이상 투여를 받았다.

수술 후 보조요법으로 이 약 단독요법을 투여받은 환자 중 21.8%에서 중대한 이상반응이 발생하였으며, 가장 흔한 중대한 이상반응은 폐염증/간질성 폐 질환(2.8%)이었다. COVID-19로 인한 치명적인 이상반응 1건이 보고되었다. 이상반응으로 인해 수술 후 보조요법으로 투여된 니볼루맙의 영구적 투여 중단은 14.1%에서 발생하였으며, 영구적 투여 중단을 초래한 가장 흔한(≥1%) 이상반응은 폐염증(4.2%) 및 설사(1.4%)였다.

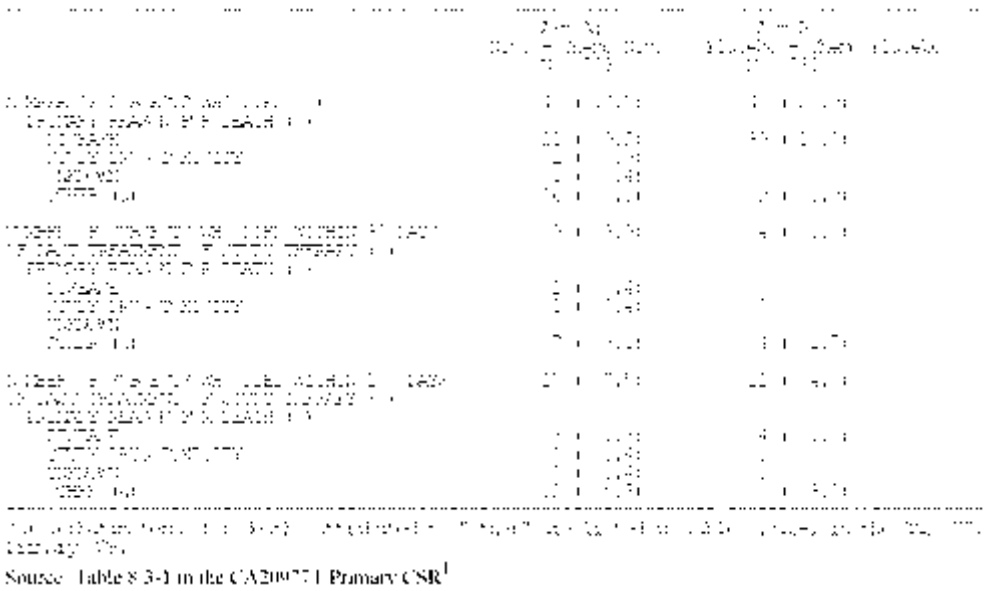
(7) 사망

니볼루맙+화학요법/니볼루맙군과 위약+화학요법/위약군에서 각각 40(17.5%)명 및 48(20.9%)명이 사망했다. 두 군 모두에서 가장 빈번하게 보고된 사망 원인은 질병 진행이었다. 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군 및 위약+화학요법/위약군에서 각각 시험대상자 23 명 및 37 명이 연장된 추적관찰 안전성 기간 후 추가로 사망했다. 시험약 독성으로 인한 사망은 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군에서 드물게 보고되었다(사망 2 건; 0.9%). 보고된 사건은 모두 폐렴이었고, 두 시험대상자 모두 수술 전 보조요법 4 주기를 완료한 후 수술 전에 사망했다. 이러한 사망 중 1 건은 수술전보조요법 시험약의 마지막 투여 후 > 100 일에 발생했다.

수술 후 사망을 보고한 시험대상자 비율은 위약+화학요법/위약군보다 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군에서 더 낮았다. 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군: 시험대상자 4 명이 수술 후 90 일 이내에 사망했다. 보고된 사망 원인에는 패혈성 쇼크, 시술 후 출혈, 급성 심근경색 및 알 수 없음이 포함되었다. 시험자에 따라 시험약과 관련된 것(시험약 독성)으로 간주된 사망은 없었다.

위약+화학요법/위약군: 시험대상자 1 명이 수술 후 90 일 이내에 사망했다. 보고된 사망 원인은 시험자에 따라 시험약과 관련이 없는 것으로 간주된 폐렴이었다.

표 23. Death Summary During the Overall Treatment Period



Source: Table 8.3-1 in the CA209-77 Primary CSR[1]

(8) 특별 관심대상 이상사례

① 면역-매개 이상사례

IMAE 의 대부분은 1~2 등급이었으며 확립된 관리 알고리즘을 이용해 관리 가능했다. 가장 빈번하게 보고된 IMAE(모든 등급, 범주별)는 다음과 같았다(표16-4). 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군: 갑상선기능저하증/갑상선염(11.0%), 폐렴(5.3%), 갑상선기능항진증 및 발진(각 4.8%) 위약+화학요법/위약군: 갑상선기능항진증(2.2%), 갑상선기능저하증/갑상선염(1.7%), 폐렴(1.3%) IMAE 범주 전반에서 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군의 사건 대다수는 확립된 관리 알고리즘을 이용해 관리가 가능했으며 IMM(대부분 전신 코르티코스테로이드) 투여 시 해소가 보고되었다. 해소되지 않은 사건이 가장 많이 발생한 범주는 내분비 IMAE 였다. 이는 호르몬 대체 요법의 지속적인 필요가 원인이었다.

② 면역원성

니볼루맙 ADA 평가가 가능한 니볼루맙+화학요법/니볼루맙 투여 시험대상자 198 명 중 10 명(5.1%)은 베이스라인에서 니볼루맙 ADA 양성이었고, 24 명(12.1%)은 투여 시작 후 니볼루맙 ADA 양성이었다. ADA 평가가 가능한 시험대상자 198 명 중 1 명(0.5%)이 중화 ADA 양성이었다.
베이스라인과 베이스라인 후에 니볼루맙 ADA 가 있는 시험대상자의 비율은 낮았으며 니볼루맙+화학요법/니볼루맙의 노출, 유효성 또는 안전성에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

니볼루맙 ADA 양성 시험대상자에서 관찰된 최고 역가 값은 2 명의 시험대상자에서 발생한 128 이었다. 다른 모든 역가는 낮았으며 범위는 1~128 이었다.

전반적으로 보고된 니볼루맙 ADA 의 발생률은 니볼루맙+화학요법/니볼루맙 요법의 안전성에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다(표 24). ADA 평가가 가능한 니볼루맙+화학요법/니볼루맙 투여 시험대상자 중 니볼루맙 ADA 양성 및 니볼루맙 ADA 음성 시험대상자 모두에서 소수가 선정된 AE, 즉 과민반응 또는 주입 반응을 나타냈다. 과민반응 또는 주입 반응 대부분은 ADA 음성 시험대상자에서 보고되었다. 따라서 ADA 의 존재는 이러한 사건의 발생과 관련이 없는 것으로 보였다.

표 24. Select Adverse Events of Hypersensitivity/Infusion Reaction by ADA Status (Positive, Negative) - All Nivo+Chemo/Nivo-Treated Subjects in the Global Population

	Arm A: Nivo + Chemo/Nivo	
Preferred Term (%)	Nivolumab ADA Positive N = 24	Nivolumab ADA Negative N = 174
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	1 (4.2)	13 (7.5)
Anaphylactic reaction	0	1 (0.6)
Hypersensitivity	1 (4.2)	3 (1.7)
Infusion related hypersensitivity reaction	0	1 (0.6)
Infusion related reaction	0	9 (5.2)

MedDRA Version: 26.0; CTC Version: 4.0

Includes events between first treatment and within the last treatment of study therapy including definitive surgery and radiotherapy + 100 days.

Source: Table 11.1.3-1 in the CA20977T Primary CSR.[1]

(9) 특수 집단에서 안전성

① 연령

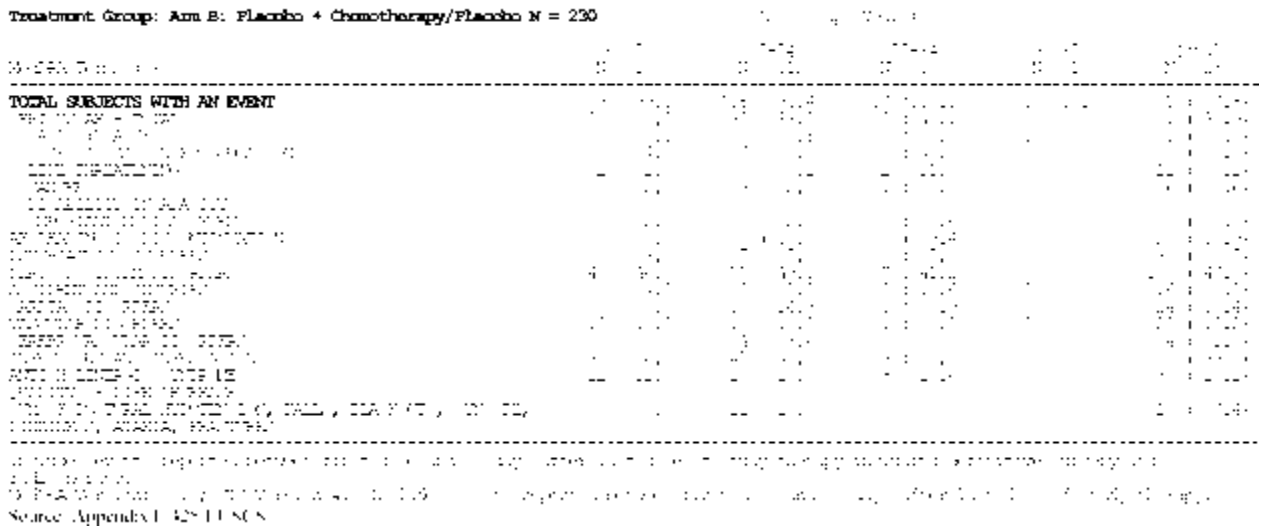
니볼루맙+화학요법/니볼루맙군에서 투여를 받은 시험대상자의 경우, 고령(≥ 65 세) 시험대상자에서 보고된 모든 원인에 의한(모든 등급) AE 및 약물 관련(모든 등급) AE 의 비율은 각각 97.6% 및 88.9%였다. 이는 젊은(< 65 세) 시험대상자에서 보고된 비율과 유사했다: 각각 97.1% 및 89.2%. 니볼루맙+위약/니볼루맙군 내에서 이러한 비율은 고령(≥ 65 세) 시험대상자와 젊은(< 65 세) 시험대상자 간에도 유사했다. 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군에서 투여를 받은 시험대상자의 경우, SAE, 치명적인 AE 및 중단을 야기한 AE 의 보고 비율은 전반적으로 고령 시험대상자(≥ 65 ~ < 75 세)와 젊은 시험대상자(< 65 세) 간에 유사했다. 전반적으로 ≥ 65 세의 고령 시험대상자와 < 65 세의 젊은 시험대상자 사이에서 임상적으로 의미 있는 안전성 차이는 보고되지 않았다.

표 25-1. Summary of On-treatment Adverse Events by Age Group - All Treated Subjects in CA20977T

Treatment Group: Arm A: Nivolumab 360 mg + Chemotherapy/Nivolumab 480 mg N = 228	Age Group (Years)				
MedDRA Terms (%)	< 65 N = 102	65-74 N = 114	75-84 N = 12	>= 85 N = 0	Total N = 228
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	99 (97.1)	111 (97.4)	12 (100.0)	0	222 (97.4)
SERIOUS AE - TOTAL	43 (42.2)	49 (43.0)	4 (33.3)	0	96 (42.1)
FATAL (DEATH)	4 (3.9)	6 (5.3)	1 (8.3)	0	11 (4.8)
HOSPITALIZATION/PROLONGATION	39 (38.2)	44 (38.6)	4 (33.3)	0	87 (38.2)
LIFE THREATENING	7 (6.9)	9 (7.9)	0	0	16 (7.0)
CANCER	4 (3.9)	0	0	0	4 (1.8)
DISABILITY/INCAPACITY	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.4)
IMPORTANT MEDICAL EVENT	8 (7.8)	7 (6.1)	0	0	15 (6.6)
AE LEADING TO DISCONTINUATION	22 (21.6)	30 (26.3)	4 (33.3)	0	56 (24.6)
PSYCHIATRIC DISORDERS	15 (14.7)	17 (14.9)	4 (33.3)	0	36 (15.8)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	49 (48.0)	51 (44.7)	8 (66.7)	0	108 (47.4)
ACCIDENT AND INJURIES	4 (3.9)	6 (5.3)	1 (8.3)	0	11 (4.8)
CARDIAC DISORDERS	14 (13.7)	10 (8.8)	1 (8.3)	0	25 (11.0)
VASCULAR DISORDERS	13 (12.7)	15 (13.2)	1 (8.3)	0	29 (12.7)
CEREBROVASCULAR DISORDERS	3 (2.9)	5 (4.4)	0	0	8 (3.5)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	45 (44.1)	47 (41.2)	5 (41.7)	0	97 (42.5)
ANTICHOLINERGIC SYNDROME	21 (20.6)	31 (27.2)	5 (41.7)	0	57 (25.0)
QUALITY OF LIFE DECREASED	0	0	0	0	0
SUM OF POSTURAL HYPOTENSION, FALLS, BLACKOUTS, SYNCOPE, DIZZINESS, ATAXIA, FRACTURES	8 (7.8)	12 (10.5)	1 (8.3)	0	21 (9.2)

Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy including definitive surgery and radiotherapy.
MedDRA Version: 26.0; CTC Version 4.0 Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.

표 25-2. Summary of On-treatment Adverse Events by Age Group - All Treated Subjects in CA20977T



6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 일차 평가변수인 BICR 기준 EFS에서 니볼루맙+화학요법/니볼루맙군은 위약+화학요법/위약군 대비 유의한 HR 개선을 보임(HR=0.58, 97.36% CI: 0.42-0.81, p=0.00025). EFS 개선은 PD-L1 발현율, 조직학(편평/비편평), 병기 등 사전 지정된 주요 하위군 전반에서 일관되게 나타났으며, 흡연 경험이 없는 소규모 하위군을 제외하고 모든 하위군에서 HR이 1 미만으로 위약 대비 우호적임.
- 이차 평가변수인 BIPR 기준 pCR 및 MPR 비율은 니볼루맙+화학요법/니볼루맙 군에서 위약+화학요법/위약 군 대비 높았으며, 두 군 간 신뢰구간이 겹치지 않았음(pCR: 25.3% vs 4.7%, MPR: 35.4% vs 12.1%).
- 전체 생존율(OS)은 사건 기반 평가변수로, 1차 EFS 중간 분석 시점(2023년 7월 26일 컷오프)에는 사망 사건 88건으로 데이터가 미성숙했으나, 예정된 공식 OS 중간 분석(2024년 12월 16일 DBL, 사건 140건, 정보 비율 80%)에서도 니볼루맙 군이 위약 군 대비 명백한 생존 불이익을 보이지 않음(HR=0.85, 97.63% CI: 0.58-1.25, p=0.33030).

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 두 투여군 간 모든 원인에 의한 이상사례 전체 발생 빈도는 유사하였으며, 가장 흔한 약물 관련 이상사례는 화학요법과 연관성 사건(변비, 탈모, 빈혈, 오심, 호중구 수 감소)이었음.

- 중대한 이상사례 및 투여 중단으로 이어진 이상사례 발생률(모든 원인 및 약물 관련 모두)은 니볼루맙+화학요법/니볼루맙 군에서 위약군 대비 더 높게 나타남.
- 전체 사망률은 두 군에서 유사했으나(각 17.5% vs 20.9%), 시험약 독성에 의한 사망(폐렴, 각 0.9%)은 니볼루맙 군에서만 2건 보고되었으며(수술 전 신보조 4주기 완료 후 발생), 수술 후 90일 이내 사망률은 니볼루맙 군(4명, 시험약 무관)에서 위약군(1명, 폐렴) 대비 높았으나 시험약 관련성은 없었음.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 절제 가능한 초기 비소세포폐암(NSCLC), 즉 IIA 기(> 4cm)~IIIB 기(T3N2 또는 T4N2) 시험대상자를 대상으로 한 제 3 상, 무작위배정, 이중눈가림 임상시험임.
- 일차 평가변수인 BICR 기준 EFS는 HR 0.58(97.36% CI: 0.42~0.81)로 사전 계획된 통계적 유의성 경계를 충족하여 1차 목표를 달성하였으며, 이차 평가변수인 pCR(군간 차이 20.5%)과 MPR(군간 차이 23.2%)에서도 위약군 대비 개선을 보임. PD-L1 발현율(<1%, ≥1%) 하위군 분석에서 pCR/MPR 개선은 PD-L1 저발현군에서 상대적으로 작았으나, EFS 개선은 바이오마커 발현도와 무관하게 전 하위군에서 일관되게 나타나 PD-L1 기반의 적응증 제한은 불필요한 것으로 판단됨. OS는 사건 수 부족(88건)으로 공식적 중간 분석 없음.
- 안전성 측면에서 가장 흔한 이상사례는 화학요법 연관 증상(변비, 탈모, 빈혈, 오심, 호중구 감소증) 위주였으며, 전체적인 안전성 프로파일은 알려진 니볼루맙-화학요법 병용요법의 범위를 벗어나지 않았음. 다만, 시험약 관련 사망(폐렴 2건)이 니볼루맙 군에서만 발생하였으며, 이는 원발암 관련성 배제가 어렵고 알려진 면역매개 폐렴에 포함됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

	미국	유럽
최초허가	2014.12.22.	2015.06.19
신청 적응증 허가	2024.10.03.	2025.05.16.

8. 국내 유사제품과의 비교

키트루다주(펨브롤리주맙), 테빔브라주(티슬렐리주맙)와의 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국오노약품공업주식회사	**허가일**	옵디보주 20mg, 100mg: 2015.3.20. (허가) 옵디보주 240mg: 2019.4.11. (허가) 옵디보주 120mg: 2025.4.30. (허가)
제품명	1) 옵디보주20mg(니볼루맙,유전자재조합) 2) 옵디보주100mg(니볼루맙,유전자재조합) 3) 옵디보주240mg(니볼루맙,유전자재조합) 4) 옵디보주120mg(니볼루맙,유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v5.0
주성분 및 함량	1) 1바이알 (2밀리리터) 중 니볼루맙 20밀리그램 2) 1바이알 (10밀리리터) 중 니볼루맙 100밀리그램 3) 1바이알 (24밀리리터) 중 니볼루맙 240밀리그램 4) 1바이알 (12밀리리터) 중 니볼루맙 120밀리그램		
효능·효과	흑색종 1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자 치료의 단독요법 또는 이필리무맙과의 병용요법 2. 완전 절제술을 받은 림프절을 침범하거나 전이성인 흑색종 환자에서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독요법 비소세포폐암 1. 절제 가능한(종양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암 환자에서 백금 기반 화학요법과의 병용 투여로 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 2. EGFR 변이 또는 ALK 재배열이 없는 절제 가능한(종양 크기 4cm 이상 또는 양성 림프절) 비소세포폐암 성인 환자의 치료로서 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 백금 기반 화학요법과의 병용요법 및 이어서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독요법 3. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암 환자의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법 4. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포폐암 환자의 1차 치료로서 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 2주기와의 병용요법 5. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암 환자의 1차 치료로서 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법 6. 이전 백금 기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료로 단독요법 악성 흉막 중피종 수술이 불가능한 악성 흉막 중피종 성인 환자에서 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법		

	신세포암 1. 이전 치료 경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 환자의 치료로 이필리무맙과의 병용요법 2. 진행성 신세포암 환자의 1차 치료로서 카보잔티닙과의 병용요법 3. 이전 치료에 실패한 진행성 신세포암 환자의 치료로 단독요법 전형적 호지킨 림프종 자가조혈모세포이식(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) 전 또는 후에 브렌툭시맙 베도틴의 투여에도 재발하거나 진행된 전형적 호지킨 림프종 환자의 치료 두경부 편평세포암 이전 백금 기반 화학요법 치료 중 또는 후에 진행된 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암 환자의 치료 요로상피세포암 1. 절제 불가능한 또는 전이성 요로상피세포암 환자의 1차 치료로서 시스플라틴 및 젬시타빈과의 병용요법 2. 국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자로서 다음 중 하나에 해당하는 경우 ·백금 기반 화학요법 투여 중 또는 후에 질병 진행 ·백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병 진행 3. 근치 절제 후 재발 위험이 높은 근육 침습성 방광암(MIBC) 환자에서 수술 후 보조요법 (adjuvant) 간세포암 절제 불가능한 또는 전이성 간세포암 환자의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암 1. 진행성 또는 전이성 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암 환자의 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법 2. 이전 두 가지 이상의 항암화학요법 후에도 재발하거나 진행된 위선암 또는 위식도 접합부 선암 환자의 치료 식도암 1. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암(ESCC) 환자의 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법 2. PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암(ESCC) 환자의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용요법 3. 이전 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 치료를 지속할 수 없거나

	투여 이후에 재발 또는 진행된 수술이 불가능한 식도 편평세포암 환자의 치료 4. 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 화학방사선요법(CRT)을 받고 완전 절제술을 시행 후 잔류 병리학적 질환을 동반한 식도암 또는 위 식도 접합부 암 환자의 수술 후 보조요법(adjuvant) 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR) 전이성 직결장암 절제 불가능하거나 전이성 직결장암 중 고빈도 현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(mismatch repair deficient, dMMR)이 있는 성인 환자에서 이필리무맙과의 병용요법 절제 불가능하거나 전이성 직결장암 중 고빈도 현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(mismatch repair deficient, dMMR)이 있는 성인 환자에서 이필리무맙과의 병용요법

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 중점검토	의약품 감시 계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
면역 매개 폐염증	·일반적인 감시활동	·첨부문서 ·환자 카드
면역 매개 결장염	·일반적인 감시활동	·첨부문서 ·환자 카드
면역 매개 간염	·일반적인 감시활동	·첨부문서 ·환자 카드
면역 매개 신장염 및 신기능 장애	·일반적인 감시활동	·첨부문서 ·환자 카드
면역 매개 내분비 병증	·일반적인 감시활동	·첨부문서 ·환자 카드
면역 매개 피부 이상사례	·일반적인 감시활동	·첨부문서 ·환자 카드
기타 면역 매개 이상사례	·일반적인 감시활동	·첨부문서 ·환자 카드
중증 주입 반응	·일반적인 감시활동	·첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
배태아 독성	·일반적인 감시활동	·첨부문서 ·환자 카드
동종 HSCT 후 니볼루맙 투여에 의한 GVHD의 위험	·일반적인 감시활동	·첨부문서 ·환자 카드
면역원성	·일반적인 감시활동	·첨부문서
3. 중요한 부족정보		
·중증 간장애 및/또는 신장애 환자	·일반적인 감시활동	·첨부문서
자가면역질환자	·일반적인 감시활동	·첨부문서

안전성 중점검토	의약품 감시 계획	위해성 완화 조치방법
		·환자 카드
니볼루맙 시작 전에 이미 전신 면역억제제를 투여받은 환자	·일반적인 감시활동	·첨부문서 ·환자 카드