의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025.08.04.</td><td>접수번호</td><td>20250131522</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과 추가(MSI-H 또는 dMMR 전이성 직결장암) 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국오노약품공업주식회사</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">옵디보주240mg(니볼루맙,유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">니볼루맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액주사제
이 약 1바이알(24mL) 중 니볼루맙 240 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2019.04.11.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">흑색종, 비소세포폐암, 악성 흉막 중피종, 신세포암, 전형적 호지킨 림프종, 두경부 편평세포암, 요로상피세포암, 간세포암, 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암, 식도암 (중략)

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 병용요법</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">(중략)
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
- 이 약 240mg을 2주 간격(30분 간 정맥 점적 주입) 또는
- 이 약 480mg을 4주 간격(30분 간 정맥 점적 주입)
(이하생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2026.02.23.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
</table>

	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(FDA) : 2014.12.22. 최초허가, 2025.04.08. 적응증 추가 유럽(EMA) : 2015.06.19. 최초허가, 2024.12.23. 적응증 추가		
허가부서		바이오의약품허가과	허가담당자	박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 전설희 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장 (RMP) 김보라 심사원, 성윤선 사무관, 안광수 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 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 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 절제 불가능하거나 전이성 직결장암 중 고빈도 현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability-high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient)이 있는 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 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 단독 요법 권장 투여 용량

적응증	이 약의 권장용량	투여 기간
수술이 불가능하거나 전이성인 후색종 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 진행성 신세포암 전형적 호지킨 림프종 두경부 편평세포암 국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암	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.

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 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	이필리무맙과의 병용 요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.

	(30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 이필리무맙 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입)	
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 및 베바시주맙을 3주 간격	카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과 이 약의 병용 요법은 최대 6주기까지 투여한다. 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 다음을 병용 투여 - 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 이 약 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. 이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.

절제 불가능한 또는 전이성 요로상피세포암의 1차 치료	(30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 카보잔티닙 1일 1회 40mg (공복에 복용)	카보잔티닙은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.
	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.
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	이필리무맙과 최대 4회의 병용 요법
	4회의 병용 요법 후, 이 약의 단독 요법으로 30분 간 정맥 점적 주입 - 이 약 240mg을 2주 간격 또는 - 이 약 480mg을 4주 간격	최대 4회의 병용 요법 이후 이 약의 단독 요법은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 또는 최대 2년 동안 투여 가능하다.
	이 약 1mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입한 후 이필리무맙 3mg/kg을 같은 날에 30분에 걸쳐 3주 간격으로 정맥 점적 주입.	이필리무맙과 최대 4회의 병용 요법
간세포암	이 후, 단독 요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 - 240mg을 2주 간격 또는 - 480mg을 4주 간격	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	이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.

	화학요법과 3주 간격 또는 - 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 - 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 2주 간격	
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.
	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)	화학요법은 질환이 진행되거나, 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다. 이필리무맙과의 병용 요법으로서 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.

용량조절

이 약의 용량조절에 대한 권장지침을 표 3에 제시하였다. 이 약과 이필리무맙의 병용요법에서 이 약을 보류할 경우 이필리무맙도 함께 보류하여야 한다. 용량조절에 대한 권장지침을 확인하기 위해 이필리무맙의 처방정보를 숙지한다.

카보잔티닙의 권장용량 정보는 카보잔티닙의 허가사항을 참고한다.

갑상선 저하증 또는 갑상선 항진증이 발생하더라도 용량조절이 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	2등급의 폐염증	투여 보류[a]
	3등급 또는 4등급의 폐염증	영구 중단
결장염	2등급 또는 3등급 설사 또는 결장염	투여 보류[a]

(이 약과 이필리무맙을 병용 투여한 환자에서 발생한 결장염에 대한 정보는 표 4를 참조)		단독 요법시 투여 보류[a] 이필리무맙과 병용 요법시 영구 중단
	3등급 설사 또는 결장염	
	4등급 설사 또는 결장염	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]이상사례가 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 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 병용 요법	간 효소 상승	ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 3배를 초과하지만	이상 반응이 0~1등급로 회복될 때까지 이

	10배 이내로 증가한 경우 동시에 총 빌리루빈 수치가 정상 상한치의 2배 미만인 경우	과 카보잔티닙 둘다 여 보류[c]
	ALT 또는 AST 수치가 정상 상한치의 10배를 초과한 경우 또는 ALT 또는 AST 수치가이 정상 상한치의 3배를 초과하다 면서 총 빌리루빈 수치가 정상 상한치의 2배 이상인 경우	약과 카보잔티닙 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.

○ 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
① 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종
이전 치료 경험이 있는 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 병용 요법을 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, 저나트륨혈증, 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 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 환자가 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 병용 요법 또는 단독 요법 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 필리무맙 3mg/kg을 3주 간격으로 4회 정맥투여한 후, 약 3mg/kg을 단독 요법으로 60분간 2주 간격으로 정맥투여(약과 이필리무맙 병용 투여군, 313명), 또는

• 이 약 3mg/kg을 60분 간 2주 간격으로 정맥투여(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 전이 효소 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 발

진, 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(다발근육염을 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).

② 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)

③ 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 화

학요법과의 병용 요법으로 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 병용 요법의 임상시험은 영구히 중단되었고, 환자의 30%는 이상 사례로 인해 적어도 한 번 치료가 지연되었다.

이 약과 백금 기반 화학요법 병용 요법의 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 비소세포 폐암 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, 반상구진 발진, 소양성 발진을 포함한다.

[c] 말초 신경 병증, 이상 감각, 감각 저하, 운동 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병

증을 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).

비소세포폐암의 1차 치료: 이필리무맙과의 병용 요법

[임상시험 CHECKMATE-227]

이 약과 이필리무맙의 병용 요법은 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, 폐

부종, 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).

비소세포폐암의 1차 치료: 이필리무맙, 백금 기반 화학요법과의 병용 요법

[임상시험 CHECKMATE-9LA]

이 약과 이필리무맙, 백금 기반 화학요법과의 병용 요법은 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, 발

열성 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 (358명)		백금 기반 화학요법 (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 병용 요법

[임상시험 ONO-4538-52]

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

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, 호흡곤란, 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.

④ 악성 흉막 중피종

[임상시험 CHECKMATE-743]

이 약과 이필리무맙의 병용 요법은 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 폐색전증이었다. 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				
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 다발 근육통 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)

⑤ 신세포암

이전에 치료 경험이 있는 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. 치료 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 21에 이 약을 투여한 환자의 15% 초과에서 발생된 이상 사례를 요약하였다.

표 21. 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 22에 이 약을 투여받은 환자 중 15% 초과에서 발생된 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 22. 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%).

이전에 치료 경험이 없는 신세포암

[임상시험 CHECKMATE-214]

이 약 3mg/kg의 안전성은 이필리무맙 1mg/kg과의 병용 요법으로서 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 투여

받았다.

• 이 약 3mg/kg과 필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 4회 투여받은 후, 약 3mg/kg을 단독 요법으로 매 2주마다 투여(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 23은 임상시험 CHECKMATE-214에서 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여한 환자의 15% 초과에서 발생한 이상 사례를 요약하였다.

표 23. 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 24에 이 약과 이필리무맙을 병용으로 투여받은 환자의 15% 초과에서 발생한 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 24. 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%).

이전에 치료 경험이 없는 신세포암

[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, 근골격 통증, 식욕 감소, 오심, 미각 이상, 복통, 기침 및 상기도 감염이었다.
표 25 및 표 26는 CHECKMATE-9ER의 각각 이상 사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.
표 25. 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 증가, 자가 면역성 간염, 혈액 빌리루빈 증가, 약물-유발 간 손상, 간 효소 증가, 간염, 고빌리루빈 혈증, 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 26. 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).

⑥ 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 신경병증 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,

2명은 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.

⑦ 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암

[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, 활성 약대조, 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.

⑧ 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 단독 요법으로 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				
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.

[1] 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 악

화였다.
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 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(351

명) 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).

⑨ 간세포암

절제 불가능한 또는 전이성 간세포암

[임상시험 CHECKMATE-9DW]

이 약과 이필리무맙과의 병용 요법은 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 필리무맙을 30분에 걸쳐 3주 간격으로 점적 주입으로 최대 4회 병용 요법 후 약 480mg을 4주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입으로 단독 요법

• 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 간부전(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 병용 요법을 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
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				
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)

⑩ 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암

위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암의 1차 치료: 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용 요법

[임상시험 CHECKMATE-649]

이 약과 화학요법과의 병용 요법은 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 병용 요법 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 병용 요법 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 출혈, 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				
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

⑪ 식도암

절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암의 1차 치료
[임상시험 CHECKMATE-648]
이 약과 화학요법 또는 이필리무맙과의 병용 요법에서 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 필리무맙 1mg/kg를 6주 간격 병용 요법
• (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, 식욕 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 병용 요법을 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 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 (임상시험 CHECKMATE-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

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
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 - 256 명의 환자).

[b] ALT 증가, AST 증가를 포함한다.

⑫ 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR) 전이성 직결장암

MSI-H 또는 dMMR 전이성 직결장암의 이필리무맙과의 병용 요법

[임상시험 CHECKMATE-8HW]

이 약과 이필리무맙 병용 요법의 또는 단독 요법의 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, 약 480mg을 4주 간격으로 지속 투여

• 이 약 240mg을 2주 간격으로 6회 투여한 후, 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%), 폐 색전증(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, 단독 요법 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)

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

[a] 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자수를 근거로 한다. 이 약과 이필리무맙 병용 투여군은 108 - 343명이고, 이 약 단독 요법군은 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, 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
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
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)

3) 면역 매개 이상 사례

면역 매개 이상 사례들은 다음 임상시험에 대한 이 약의 노출을 반영한다. 단독 요법 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 병용 요법 임상시험 CHECKMATE-067(313명) 또는 무작위 배정 임상시험(94명); 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용 요법 임상시험 CHECKMATE-214 또는 CHECKMATE-142 (666명); 이 약 3mg/kg 2주 간격과

이필리무맙 1mg/kg 6주 간격의 병용 요법 임상시험 CHECKMATE-227(576명) 또는 CHECKMATE-743(300명); 그리고 이 약 360mg과 이필리무맙 1mg/kg과 2주기의 백금 기반 화학요법의 병용 요법 임상시험 CHECKMATE-9LA(361명); 이 약 240mg과 카보잔티닙 40mg 병용 요법 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.

단독 요법

단독 요법으로 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 병용 요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용 요법 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 병용 요법 환자 중 면역 매개 폐염증의 발생률은 신장암 환자에서 4.4%(24명/547명) 이고 직결장암 환자에서 1.7% (2명/119명)이었다. 면역 매개 폐염증

이 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.
단독 요법
이 약을 단독 요법으로 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 추가

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

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 병용 요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용 요법 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 병용 요법을 영구 중단하였으며, 5%는 이 약과 이필리무맙 병용 요법을 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 병용 요법을 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 병용 요법 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 병용 요법을 영구 중단하였으며, 3.5%는 이 약과 이필리무맙 병용 요법을 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 병용 요법

이 약과 카보잔티닙 병용 요법으로, 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 병용 요법(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

단독 요법

이 약의 단독 요법 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 병용 요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용 요법으로 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 병용 요법을 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 병용 요법으로 투여받은 환자 중 뇌하수체염 발병률은 신장암 환자 4.6%(25명/547명)와 직결장암 환자 3.4%(4명/119명)이었고 발병하기까지 기간의 중간

값은 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 병용 요법을 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

단독 요법

단독 요법 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 병용 요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용 요법으로 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 병용 요법을 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 병용 요법으로 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 병용 요법을 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-5.6개

월)이었다.

이 약과 카보잔티닙 병용 요법

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

단독 요법

이 약의 단독 요법 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 단독 요법 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 병용 요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용 요법 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 병용 요법 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 병용 요법 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 병용 요법 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

단독 요법

단독 요법 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 병용 요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용 요법 환자 중 당뇨병 발생률은 1.5%(6명/407명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 2.5개월(범위: 1.3-4.4개월)이었다. 병용 요법은 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 병용 요법 환자 중 당뇨병 발생률은2.7%(15명/547명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 3.2개월(범위: 19일-16.8개월)이었다. 병용 요법은 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.

단독 요법

이 약의 단독 요법에서 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 병용 요법
이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용
임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용 요법 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 병용 요법을 영구 중단하였으며, 0.5%는 이 약과 이필리무맙 병용 요법을 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 병용 요법을 재개하였다.
이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용
임상시험 CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서, 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용 요법 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 병용 요법을 영구 중단하였으며, 2.3%는 이 약과 이필리무맙 병용 요법을 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
단독 요법
이 약을 단독 요법으로 투여받은 환자에서 면역 매개 발진은 환자 중 9%(171명/1,994명)에서 발생했다. 발병하기까지 기간의 중간값은 2.8개월(범위: < 1일-25.8개

월) 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 병용 요법

이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용

임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용 요법 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 병용 요법 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 병용 요법을 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

단독 요법

이 약을 단독 요법으로 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 병용 요법
이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용
임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용 요법 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 단독 요법 및 이 약과 이필리무맙의 병용 요법을 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 외전신경마비, 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 괴

사성 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 단독 요법 및 이필리무맙과의 병용 요법을 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.
단독 요법
이 약을 60분간 정맥투여를 통해 단독 요법으로 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 투여받은 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 병용 요법
이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용
임상시험 CHECKMATE-067에서, 이 약 1mg/kg을 정맥으로 60분간 투여받고 이필리무맙 3mg/kg을 병용 요법으로 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 병용 요법 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 병용 요법으로 투여받은 악성 흉막 중피종 환자 중 12%(37명/300명)에서 주입관련반응이 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 조혈모세포 이식의 중재 치료에도 불구하고 발생할 수 있다.

4) 면역원성

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

단독 요법 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 병용 요법 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 병용 요법 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 이후 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, 척추관 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 감

			각 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.
단독 요법 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 병용 요법 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(4등급) 면역 매개 간염에는 이 약의 투여를 영구 중단한다.
이 약과 카보잔티닙 병용 요법
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 단독 요법으로 투여되었을 때와 비교하여 간효소를 빈번하게 모

니터링한다. 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 영

구 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.

병용 요법으로 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
단독 요법 임상시험 CHECKMATE-017, 057, 066, 025, 067에서 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, 205, 039, 141 및 142 에서는 젊은 환자와의 반응 차이를 확인할 수 있는 65세 이상의 환자수가 충분하지 않았다.
임상시험 CHECKMATE-067 (흑색종 1차 치료로서 단독 요법 또는 이필리무맙과의 병용 요법)에서 이 약 1mg/kg과 이필리무맙 3mg/kg의 병용 요법으로 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-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-816 (비소세포폐암에서의 수술 전 보조요법)에서 이 약 360mg 과 백금 기반 화학요법을 3주 간격 3 주기 동안 병용 요법으로 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-227 (PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, 비소세포폐암 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용 요법)에서 이 약 3mg/kg 2주 간격, 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격의 병용 요법으로 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-9LA (비소세포폐암의 1차 치료로서 이필리무맙, 백금 기반 화학요법 2주기와의 병용 요법)에서 이 약 360mg 3주 간격, 이필리무맙 1mg/kg 6주 간격, 백금 기반 화학요법 3주 간격(2회 투여)의 병용 요법으로 무작위 배정된 361명의 환자 중 51%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 병용 요법)에서 이 약 3mg/kg 2주 간격, 이필리무맙 1m/kg 6주 간격의 병용 요법으로 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 병용 요법)에서 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg의 병용 요법으로 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-9ER (신세포암 1차 치료로서 카보잔티닙과의 병용 요법)에서 이 약과 카보잔티닙 병용 요법을 받은 320명의 환자 중 41%가 65세 이상이었으며 9%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.
임상시험 CHECKMATE-901 (요로상피세포암의 1차 치료로서 시스플라틴 및 젬시타빈과의 병용 요법)에서 이 약과 시스플라틴 및 젬시타빈과의 병용 요법을 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 병용 요법의 임상시험은 젊은 환자와 비해 안전성과 유효성의 차이를 결정하기 위한 75세 이상의 충분한 환자수를 포함하지 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 9DW (간세포암의 1차 치료로서 이필리무맙과의 병용 요법)에서 이 약과 이필리무맙과의 병용 요법으로 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 병용요법

에 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 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용 요법) 및 CHECKMATE 649 (위 선암, 위식도접합부 선암, 식도선암)에서 이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용 요법으로 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.
임상시험 CHECKMATE-648 (PD-L1 발현 양성(≥1%)으로서, 식도 편평세포암의 1차 치료로 이필리무맙과의 병용 요법)에서 이 약과 이필리무맙으로 병용 요법을 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 병용 요법을 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-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.
임상시험 CHECKMATE-8HW (전이성 직결장암의 이필리무맙과의 병용 요법)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, 병용 요법을 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 병용 요법 또는 단독 요법을 받은 노인 환자와 젊은 환자 간의 전반적인 유효성 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/mL가 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° C ~ 25° C) 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(0.2-1.2㎛)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 병용 요법으로 투여한다.
・이필리무맙과의 병용 요법: 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 이필리무맙을 주입한다.
・백금 기반 화학요법과의 병용 요법: 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 백금

기반 화학요법을 주입한다.
・이필리무맙 및 백금 기반 화학요법과의 병용 요법: 이 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 이필리무맙, 그리고 백금 기반 화학요법을 주입한다.
・플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용 요법: 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 생존으로, 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 무재발생존에서 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		
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	

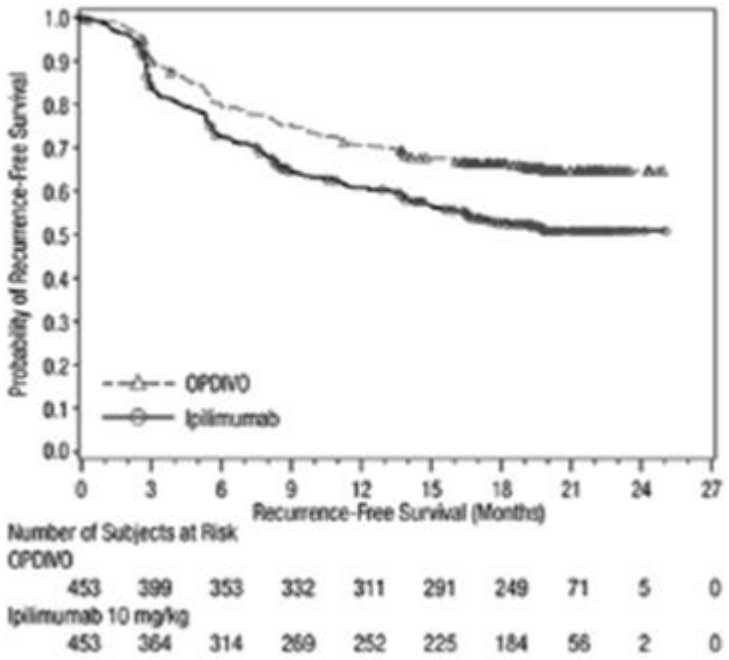
[a] 도달하지 않았다(Not reached).

[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 (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 진단

된 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 전신 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) 평가에 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 병용 요법(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 병용 요법군 환자의 83%, 화학요법군 환자의 75%에서 받았다
CHECKMATE-816에서 EFS와 pCR에서 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	31.6	20.8
(95% CI)	(30.2, NR)	(14.0, 26.7)
위험비b	0.63	
(95% CI)	(0.45, 0.87)	
층화된 로그 순위 검정 p-valuec	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-valuef	<0.0001	

무사건 생존에 대한 최소 추적 기간은 21개월이었다.

[a] Kaplan-Meier 측정에 기반한다.

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

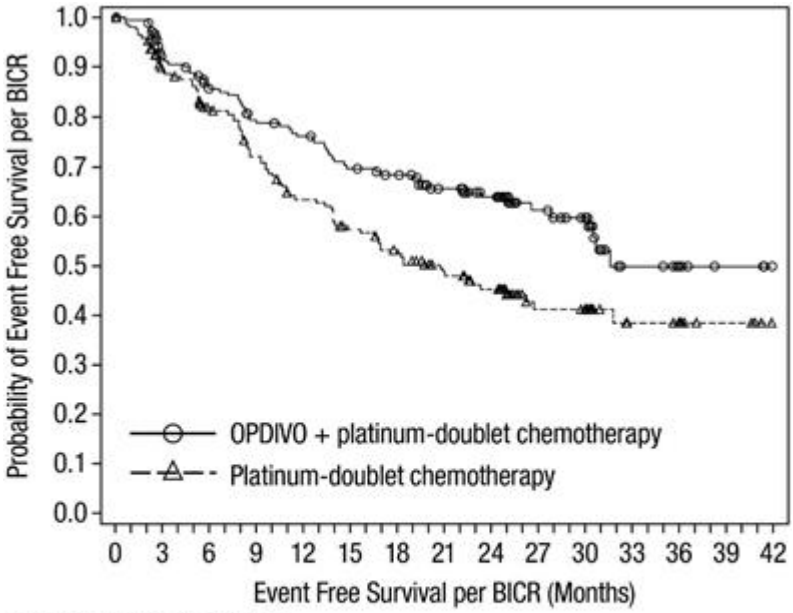
[c] 층화된 로그 순위 검정 (stratified log-rank test)에 기반한다. 통계적 유의성에 대한 경계: p value <0.0262

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

③ 전이성 또는 재발성 비편평 비소세포폐암의 1차 치료로서 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용 요법

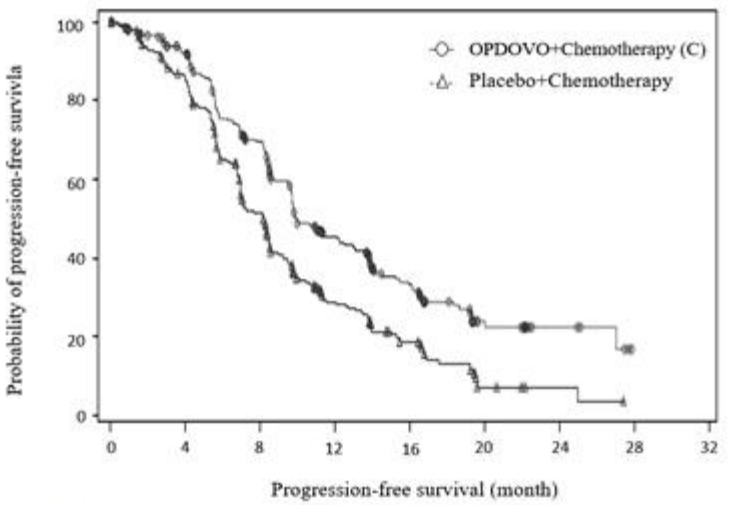
[임상시험 ONO-4538-52]

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. 병용 요법동안 이 약을 먼저 투여하고, 이 후 화학요법을 최소 30분 간격으로 투여하였다.

치료는 RECIST v1.1에 따른 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 계속되었다. 종양평가는 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(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 3)
그림 3. 무진행 생존 (임상시험 ONO-4538-52)



④ 이전에 치료 경험이 없는 신세포암
[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 보정 수치, 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 필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 4회 투여받은 후, 약 3mg/kg을 단독 요법으로 매 2주 마다 투여(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, 무진행 생존(IRRC 평가), 객관적 반응률(IRRC 평가)로 평가되었다. 이들 환자군에서, 이 약과 이필리무맙 병용 투여군의 전체 생존 및 객관적 반응률은 수니티닙 투여군 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다 (표 52 및 그림 4). 전체 생존의 개선은 PD-L1 발현율과 관계없이 관찰되었다. 이 임상시험에서 무진행 생존의 개선은 통계적으로 유의하지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-214의 유효성 결과를 표 52에 나타내었다.

표 52. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-214)

	중간/고위험 환자군	
	이 약과 이필리무맙 병용 (425명)	수니티닙 (422명)
전체 생존		
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(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		
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.

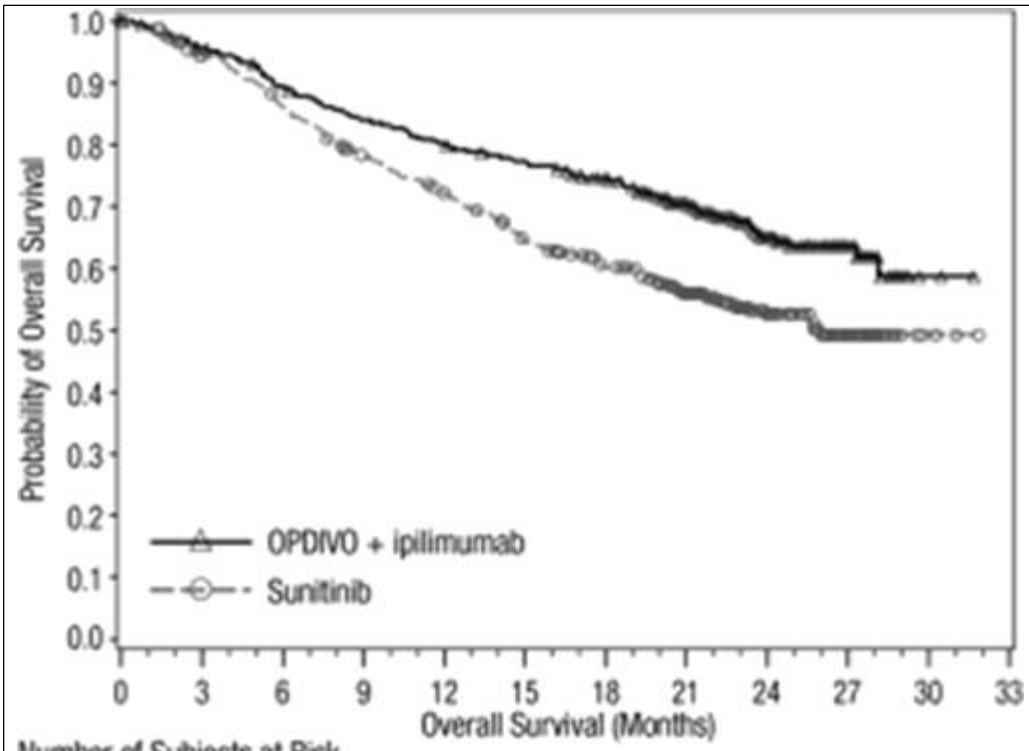
[c] p-value는 통계적 유의성을 얻기 위해 알파 0.002와 비교하였다.

[d] 층화된 DerSimonian-Laird test에 기반한다.

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

[f] 알파 0.009에서 유의하지 않았다.

그림 4. 전체 생존 (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 위험비는 1.45(95% CI: 0.75, 2.81)였다. 이전 치료 경험이 없는 저위험 신세포암 환자에서 이 약과 이필리무맙 병용 요법의 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 BICR평가에 근거한 객관적 반응률(ORR)이었다. 수니티닙 투여와 비교하여 이 약과 카보잔티닙을 병용하였을 때 무작위 배정된 환자의 PFS, OS, ORR에서 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다. 임상시험 CHECKMATE-9ER의 유효성 결과를 표 53 및 그림 5와 그림 6에 나타내었다.

표 53. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-9ER)

	이 약과 카보잔티닙 병용 (323명)	수니티닙 (328명)
무진행 생존		
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		
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(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 5. 무진행 생존 (임상시험 CHECKMATE-9ER)

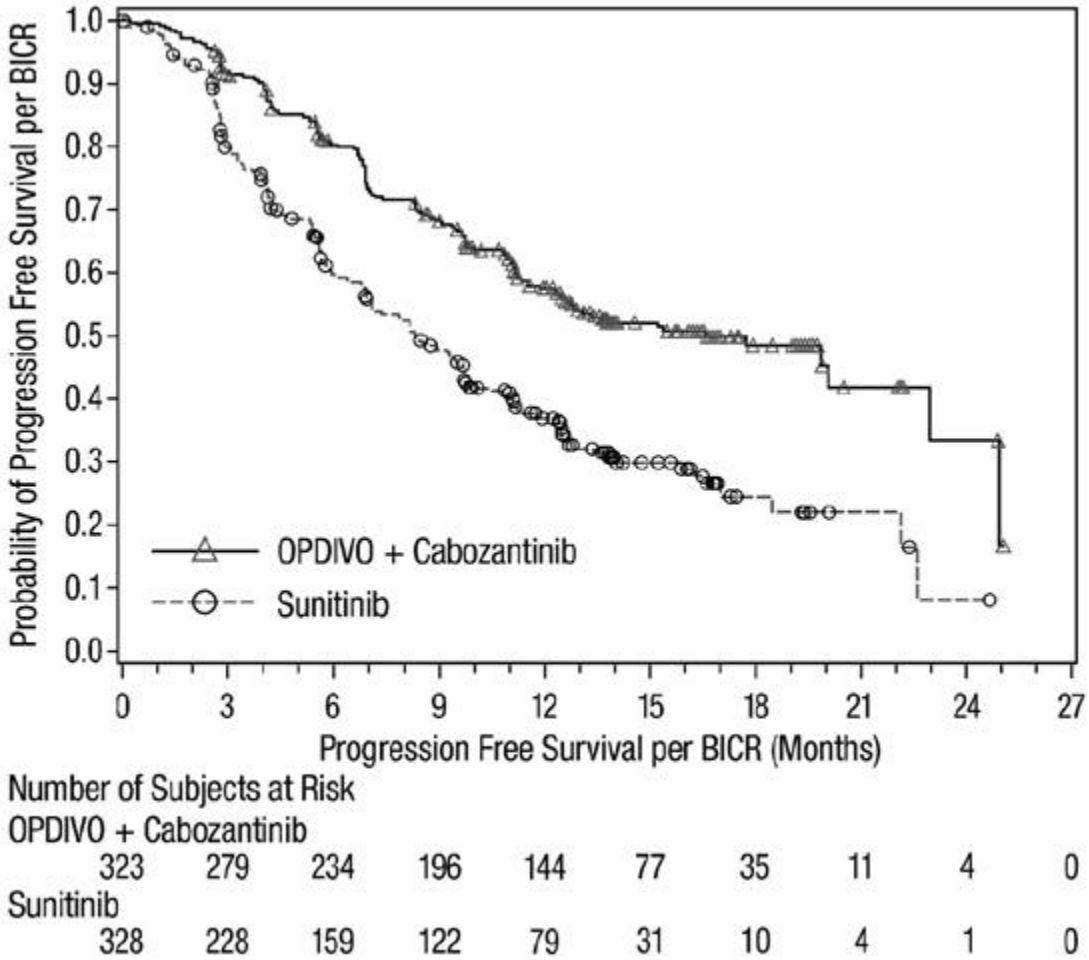
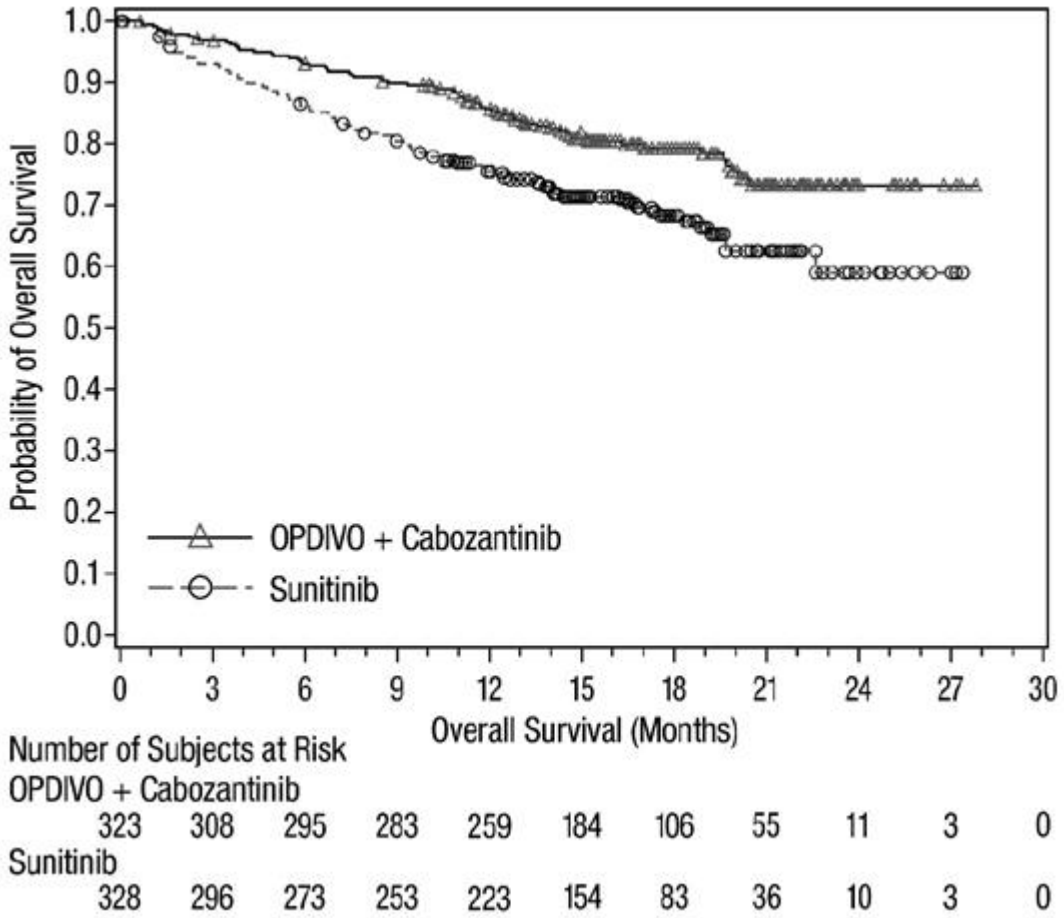


그림 6. 전체 생존 (임상시험 CHECKMATE-9ER)



⑤ 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 BICR에 의해 평가된 전체 생존과 무진행 생존(PFS)으로 측정되었다. 추가적으로 유효성 결과 측정은 BICR에 의해 평가된 객관적 반응률을 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 병용 요법 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 54 및 그림 7과 그림 8에 나타내었다.

표 54. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-901)

	이 약과 시스플라틴 및 젬시타빈 병용 (304명)	시스플라틴 및 젬시타빈 (304명)
전체 생존		
사건, n(%)	172 (56.6)	193 (63.5)
중간값(개월)[a]	21.7	18.9
(95% CI)	(18.6, 26.4)	(14.7, 22.4)
위험비(95% CI)[b]	0.78 (0.63, 0.96)	
p-value[c]	0.0171	
무진행 생존[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[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] BICR 따라 평가하였다.

그림 7. 전체 생존 (임상시험 CHECKMATE-901)

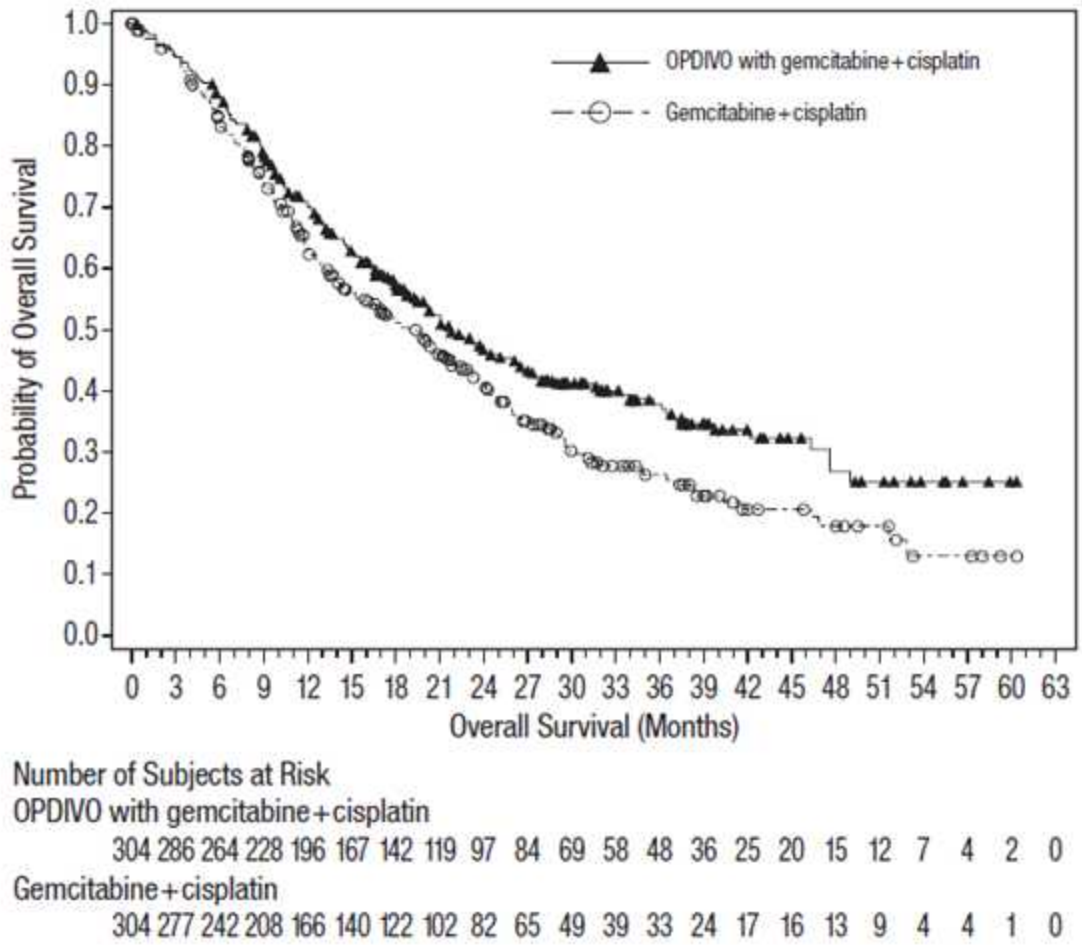
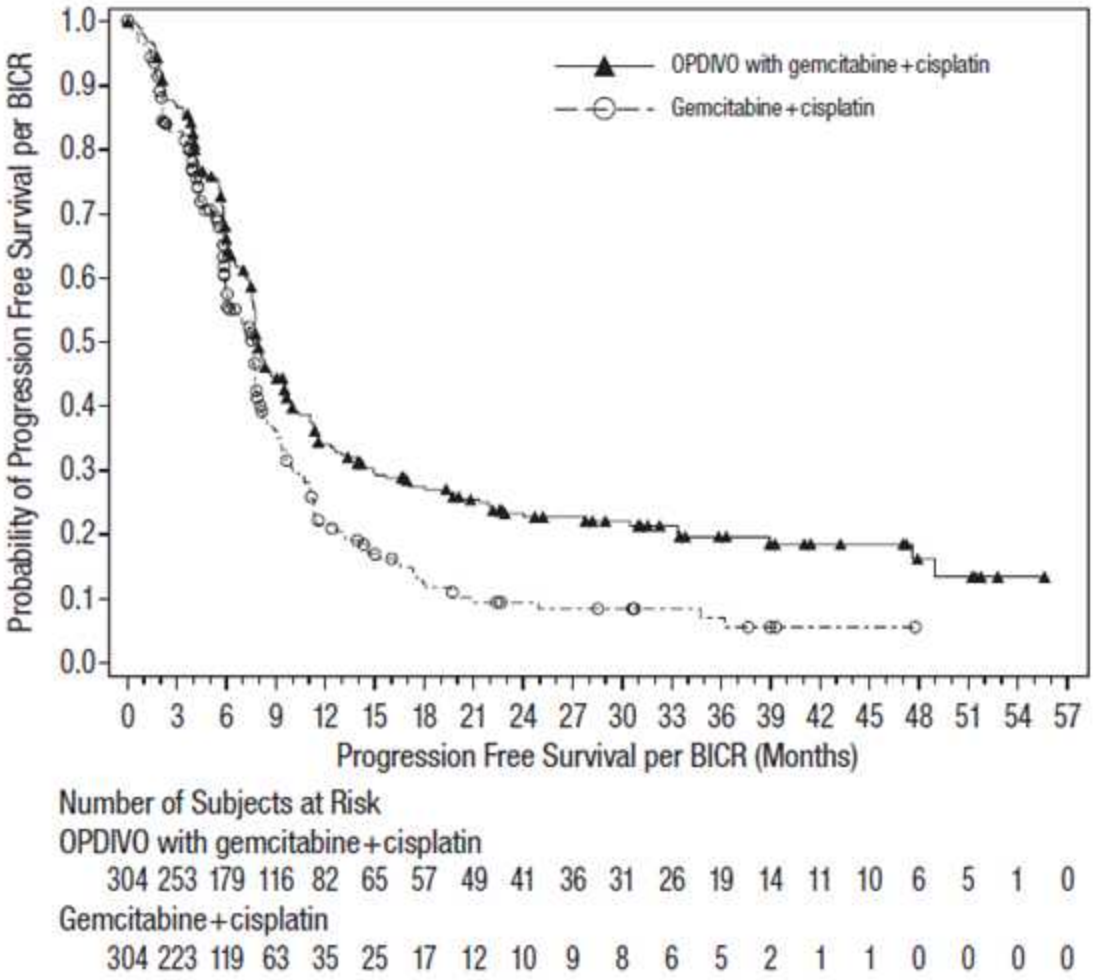


그림 8. 무진행 생존 (임상시험 CHECKMATE-901)



⑥ 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 생존은 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 생존에서 개선이 관찰되지 않았다. 계층화되지 않은 무질병 생존의 위험 비율 추정치는 1.15 (95% CI: 0.74, 1.80)이었다.

표 55. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-274)

	전체 무작위 배정		PD-L1 ≥1%	
	이 약 (353명)	위약 (356명)	이 약 (140명)	위약 (142명)
무질병 생존				
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]	20.8	10.8	N.R.	8.4
(95% CI)	(16.5, 27.6)	(8.3, 13.9)	(21.2, N.E.)	(5.6, 21.1)
위험비[c]	0.70		0.55	
(95% CI)	(0.57, 0.86)		(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.

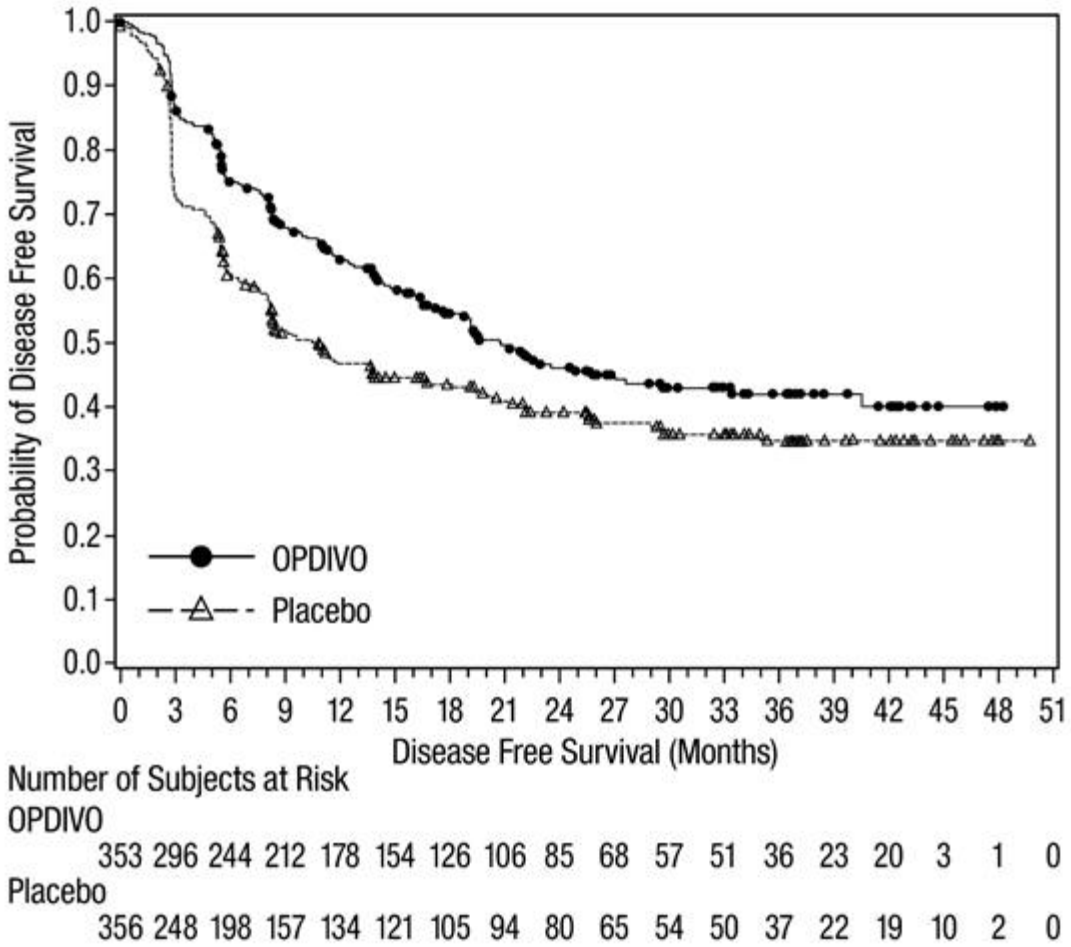
위험비는 이 약 vs 위약이다.

[d] 이전 신보조 시스플라틴, 병리학적 림프절 상태 및 PD-L1 발현 상태(≥1% vs ≤ 1%/미결정)에 따라 층화된 로그 순위 검정, 전체 무작위 배정 환자에서 통계적 유의

성에 대한 경계: p value <0.01784

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

그림 9. 모든 무작위 배정된 환자에서 무질병 생존 (임상시험 CHECKMATE-274)



⑦ 간세포암

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 필리무맙을 30분에 걸쳐 3주 간격으로 점적 주입으로 최대 4회 병용 요법 후 약 480mg을 4주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입으로 단독 요법

• 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 병용 요법은 질병 진행, 허용 불가능한 독성 또는 최대 2년 동안 계속되었다. 이필리무맙에 기인한 부작용으로 인해 병용 요법을 중단한 환자는 단독 요법으로 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 BICR이 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 병용 요법(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 A였다. 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 ≥400 μg/L을 가지고 있었다.

임상시험 유효성 결과는 표 56 및 그림 10에 나타었었다. 이 약과 이필리무맙과의 병용 요법의 결과는 연구자의 선택인 렌바티닙 또는 소라페닙과 비교하여 최소추적

기간은 26.8개월 기반으로 하였다.

표 56. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-9DW)

	이 약과 이필리무맙 (335명)		렌바티닙 또는 소라페닙 (333명)
전체 생존			
사망(%)	194(58%)		228(68%)
중간값(개월)	23.7		20.6
(95% CI)	(18.8,29.4)		(17.5,22.5)
위험비		0.79	
(95% CI)[a]		(0.65, 0.96)	
p-value[b]		0.0180	
전체 반응률, n(%)[c]	121(36.1)		44(13.2)
(95% CI)	(31.0, 41.5)		(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)	30.4		12.9
(95% CI)[a]	(21.2, N.A)		(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

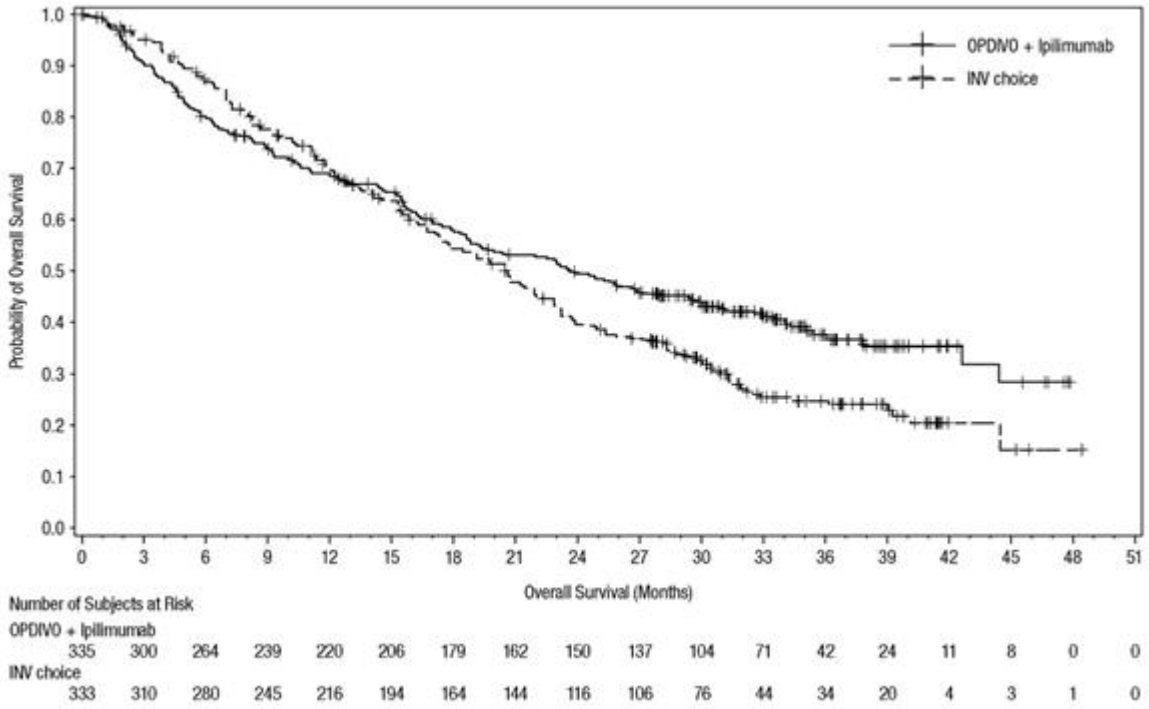
[c] RECIST 1.1을 사용하여 BICR에 따라 평가하였다.

[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 병용 요법은 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 10. 전체 생존 (임상시험 CHECKMATE-9DW)



⑧ 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.

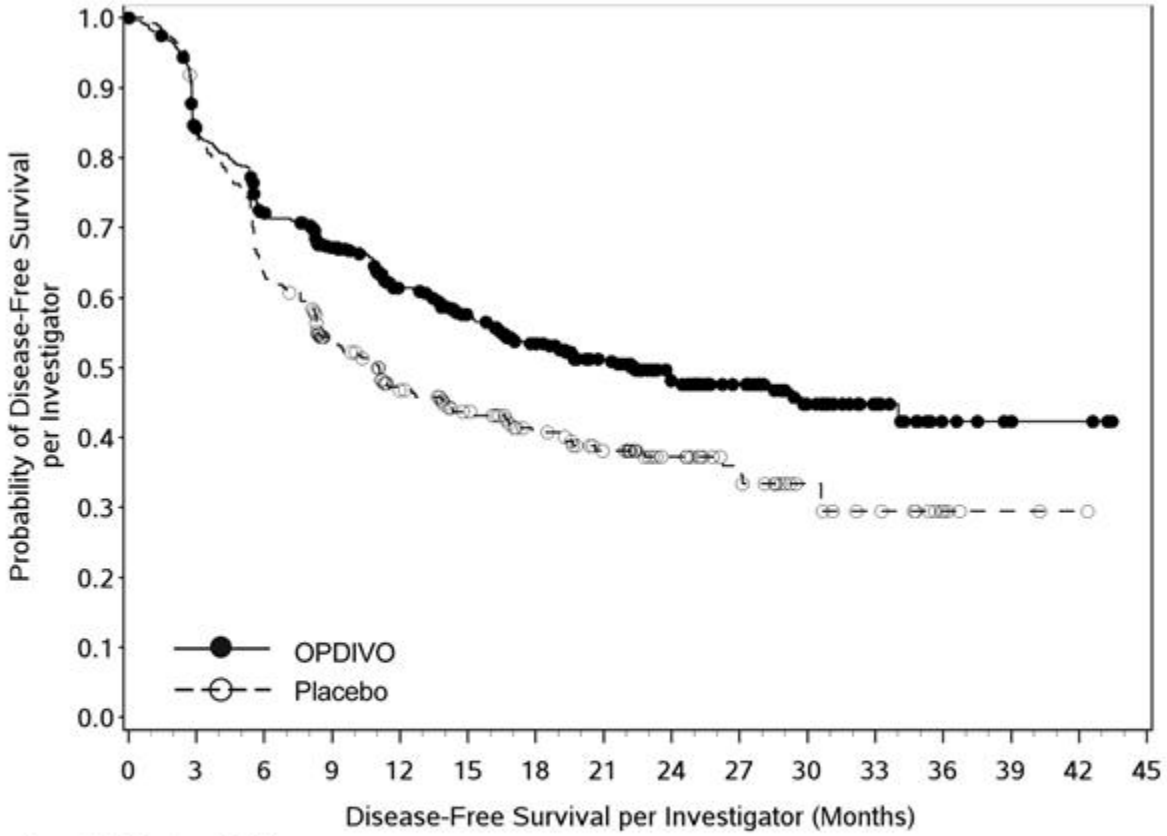
임상시험에서 수술 전 항암방사선 동시요법(CRT)을 받지 않았거나, 4기의 절제 가능한 질병, 자가 면역 질환, 코르티코스테로이드(최소 >10mg/일의 프레드니손 등가량) 또는 기타 면역억제제로 전신 치료를 필요로하는 상태였던 환자는 제외되었다. 무작위 배정은 PD-L1 종양 발현 상태 (≥1% vs <1%), 병리학적 림프절 상태(양성 ≥ ypN1 vs. 음성 ypN0), 조직학(편평 vs. 선암)으로 층화되었다. 주요 유효성 지표는 무질병 생존(DFS)으로, 무작위 배정일과 최초 재발 (국소, 지역 또는 1차 절제 부위로부터 원격), 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%), 식

도암(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 생존의 개선이 입증되었다. 무질병 생존의 이익은 PD-L1 종양 발현 및 조직학과 관계없이 관찰되었다.
임상시험 CHECKMATE-577의 유효성 결과를 표 57와 그림 11에 나타내었다.
표 57. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-577)

	이 약 (532명)	위 약 (262명)
무질병 생존		
사건, n(%)	241(45%)	155(59%)
중간값(개월)	22.4	11.0
(95% CI)	(16.6, 34.0)	(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 11. 무질병 생존 (임상시험 CHECKMATE-577)



⑨ 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 필리무맙 1mg/kg를 6주 간격 병용 요법

• (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 병용 요법을 중단한 환자는 단독 요법으로 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 BICR에 따라 평가한 PFS 와 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 병용 요법군 158명, 이 약과 화학요법의 병용 요법군 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 58과 그림 12 및 그림 13에 제시되어 있다.

표 58. 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			
사망 (%)	98 (62)	106 (67)	121 (77)
중간값 (개월)	15.4	13.7	9.1
(95% CI)	(11.9, 19.5)	(11.2, 17.0)	(7.7, 10)
위험비	0.54	0.64	-
(95% CI)[b]	(0.41, 0.71)	(0.49, 0.84)	
p-value[c]	0.0001[s1]	0.0010[s2]	-

무진행 생존[a]			
질병 진행 또는 사망 (%)	117 (74)	123 (78)	100 (64)
중간값 (개월)	6.9	4.0	4.4
(95% CI)	(5.7, 8.3)	(2.4, 4.9)	(2.9, 5.8)
위험비	0.65	1.02	-
(95% CI)[b]	(0.49, 0.86)	(0.78, 1.34)	
p-value[c]	0.0023[s3]	NS	-

[a] 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 12. 전체 생존 (임상시험 CHECKMATE-648) - 종양세포 PD-L1>1%에서 전체 생존

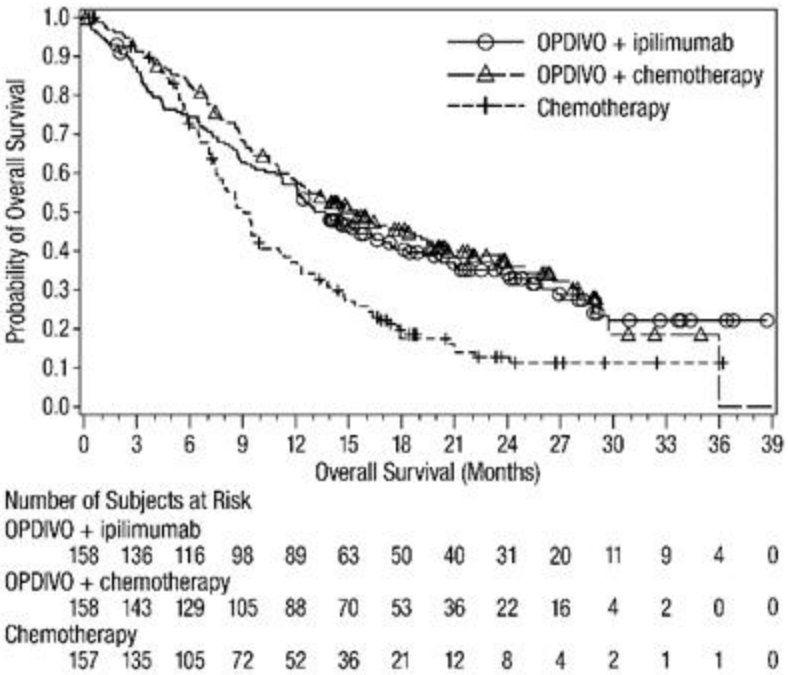
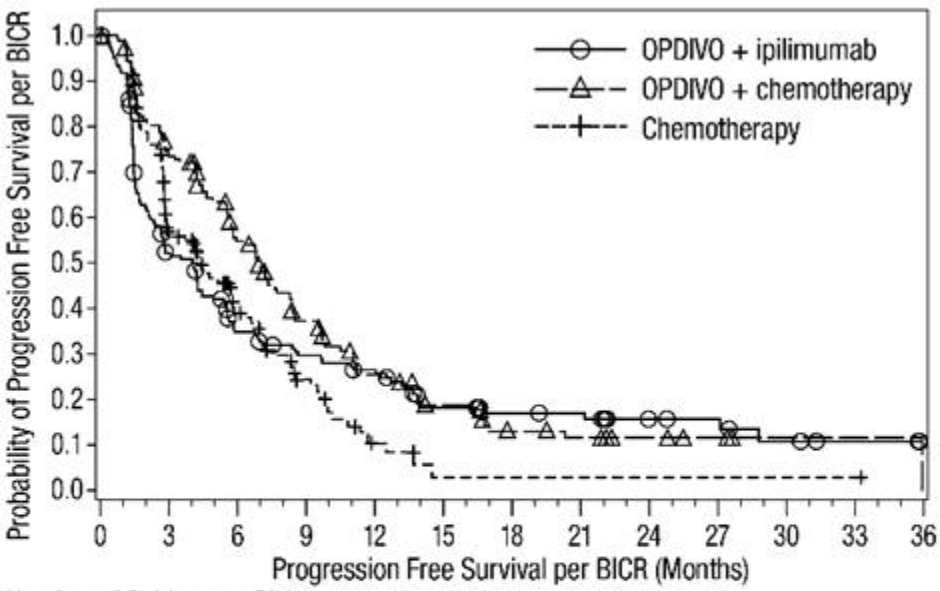


그림 13. 무진행 생존 (임상시험 CHECKMATE-648) - 종양세포 PD-L1>1%에서 무진행 생존



Number of Subjects at Risk

OPDIVO + ipilimumab	158	78	48	38	31	18	14	13	8	7	4	2	0
OPDIVO + chemotherapy	158	107	75	47	29	18	10	8	5	3	1	1	0
Chemotherapy	157	67	35	17	5	1	1	1	1	1	1	1	0

⑩ 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR) 전이성 직결장암

[임상시험 CHECKMATE-8HW]

MSI-H 또는 dMMR 전이성 직결장암의 이필리무맙과의 병용 요법

임상시험 CHECKMATE-8HW는 절제 불가능한 또는 전이된 직결장암 환자 중 면역항암 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 면역억제제 사용 중인 환자, 면역관문억제제 치료 이력이 있는 환자는 제외되었다.

환자들은 다음 중 하나의 치료를 받도록 무작위 배정되었다.

• 이 약 240mg을 3주 간격으로 투여하고, 필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 최대 4회까지 병용 투여한 후, 이 약 480mg을 4주 간격으로 투여

• 이 약 240mg을 2주 간격으로 총 6회 투여한 후, 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/m² 을 46시간에 걸쳐 2주 간격으로 주입. 베바시주맙 5mg/kg 또는 세툭시맙 500mg/m² 은 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/m² 을 46시간에 걸쳐 2주 간격으로 주입. 베바시주맙 5mg/kg 또는 세툭시맙 500mg/m² 은 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)으로 질병 진행이 평가된 경우 이 약과 이필리무맙 병용 요법을 받을 수 있었다. 시험약 투여는 질병 진행, 허용 불가능한 독성 발생 전까지, 또는 이 약과 이필리무맙 병용 요법 또는 이 약 단독 요법을 받은 경우 최대 2년까지 지속되었다. 이필리무맙으로 인한 이상 사례로 병용 요법을 중단한 환자는 이 약 단독 요법으로 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 병용 요법군과 화학 요법군 간 비교, 그리고 모든 치료라인 설정에서 이 약과 이필리무맙 병용 요법군과 이 약 단독 요법군 간 비교를 통해 이루어졌다.
주요 유효성 평가변수는 BICR에 의해 RECIST 1.1 기준으로 평가된 무진행 생존(PFS)이며, 추가 유효성 평가변수는 객관적 반응률(ORR), BICR에 따라 평가된 반응 지속기간(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%, 비히스패닉이 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 병용 요법으로 1차 요법

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

1차 치료군에서, 이 약과 이필리무맙 병용 요법군에 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 병용 요법군과 화학 요법군 간의 BICR 평가에 따른 무진행 생존(PFS) 결과는 표 59 및 그림 14에 제시되어 있다.

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

표 59. 유효성 결과 – 1차 치료 (임상시험 CHECKMATE-8HW)

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

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

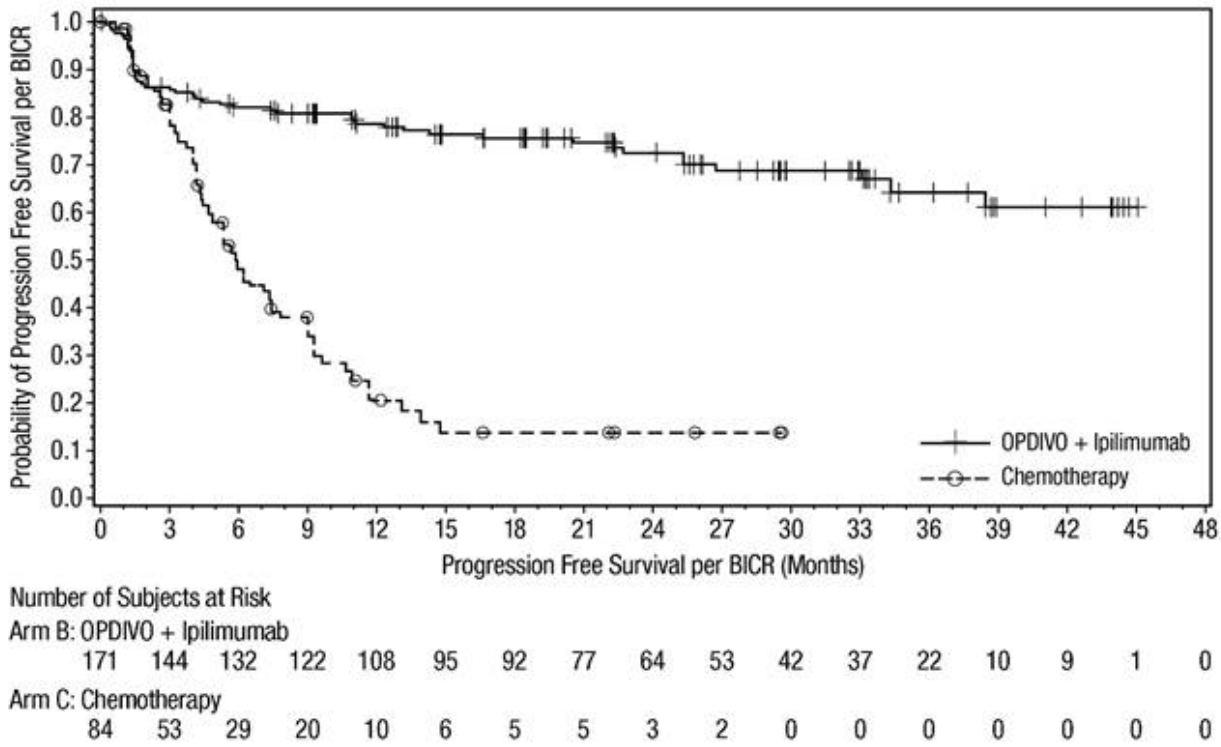
데이터 마감일 (2023년 10월 12일) 기준 최소 추적 관찰 기간은 6.1개월 이었다.

[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 14. 무진행 생존 (1차 요법 이 약 및 이필리무맙 vs 화학요법) – CHECKMATE-8HW



이필리무맙과의 병용 요법으로 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 BICR 평가에 따른 무진행 생존(PFS) 및 객관적 반응률(ORR) 결과는 표 60 및 그림 15에 제시되어 있다.

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

표 60. 유효성 결과 - 모든 치료 라인 (임상시험 CHECKMATE-8HW)

	이 약 및 이필리무맙 (296명)	이 약 단독요법 (286명)
무진행 생존		
질병 진행 또는 사망(%)	101 (34)	136 (48)
중간값 (개월)[b]	NR	39.3
(95% CI)	(58.8, NE)	(22.1, NE)
위험비[c]	0.62 (0.48, 0.81)	
(95% CI)		
p-value[a]	0.0003	

객관적 반응률			
반응률, n (%)	209 (71%)		165 (58%)
(95% CI)	(65, 76)		(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.

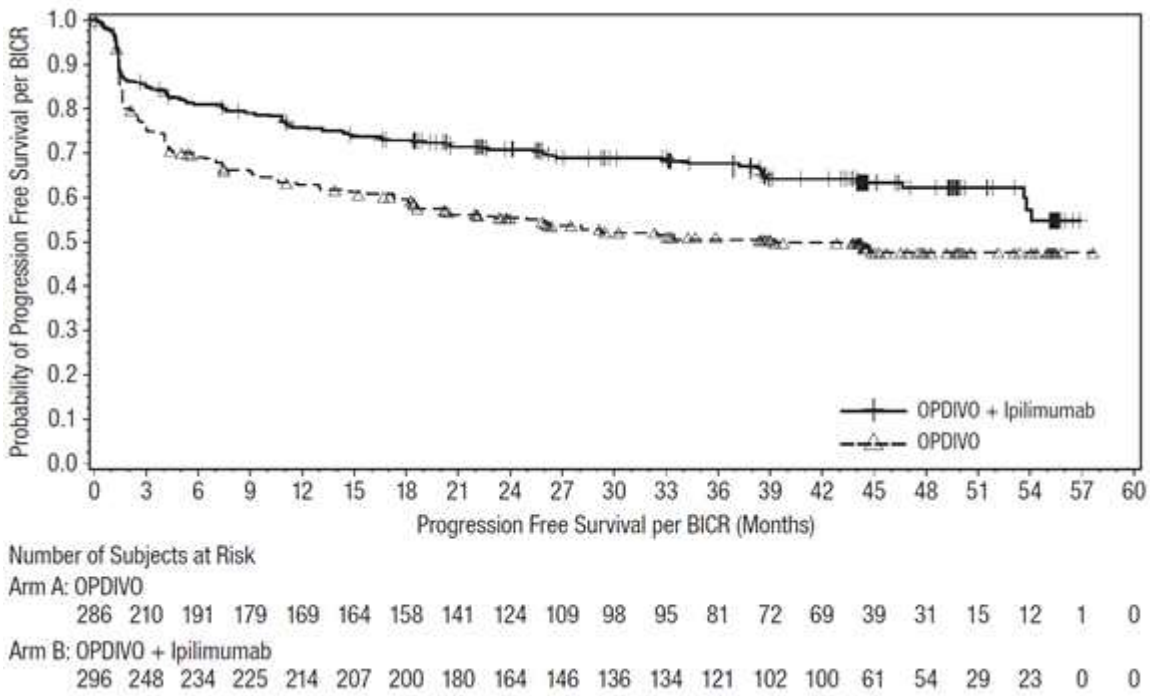
[a] 콕스 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazards model)에 사용된 동일한 변수에 따라 계층화된 로그 랭크 검정에 기반한다. 통계적 유의성 경계: p-value 0.0095

[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 15. 무진행 생존 (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 단독 요법으로 2주간격으로 정맥 투여받았다. 두 코호트 임상시험에서 치료는 허용 불가능한 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 BICR 평가에 근거한 객관적 반응률(ORR)과 반응지속시간(DOR)이었다.

임상시험 CHECKMATE-142의 유효성 결과를 표 61에 나타내었다.

표 61. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-142)

	전제 환자[a] (119명)	이전 치료 (플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 기반 화학요법) (82명)
BICR 전체 반응률 (%); n(%)	71(60%)	46(56%)
(95% CI)[b]	(50,69)	(45, 67)
완전 관해 (%)	17(14%)	11(13%)
부분 관해 (%)	54(45%)	35(43%)
반응지속기간		
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)

○ **(위해성 관리계획)** 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2 <붙임 2 참조>

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	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2025.08.04.	2025.08.04.	2025.08.04.
보완요청일자	2025.08.25.	2025.08.07.	-
보완접수일자	2025.12.08.	2025.12.09.	-
최종처리일자	2026.02.23.	2025.12.09.	2025.08.21.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능・효과, 2. 새로운 용법・용량

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																				
	1	2															3						4						5				6		7	8	비고
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	4. 바목, 5. 가목, 다목: 작용기전 및 투여방법이 동일하며 기허가시 제출된 자료로 갈음																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 용량 설정의 타당성
  - 임상 3상 임상시험에서 사용한 용량으로 내약성이 우수하였음
  - 임상 2상에서 체중기반 접근법과 3상 고정용량 간 PK 노출의 유사함을 집단 PK분석을 통해 확인하였고 기허가 적응증에서 사용한 용법・용량과도 동일함
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 특성 등에서 비교적 균등하게 배정되었음
- 유효성의 타당성
  - 3군 임상시험으로 니볼루맙 단독(A), 니볼루맙과 이필리무맙 병용(B), 화학요법군(C)으로 설계하였으며 1차 환자의 경우, B군과 C군의 PFS를 비교하여 우월성을 입증하고자 함
  - PFS 결과, HR 0.21(0.13, 0.35)로 화학요법 대비 우월성이 확인되었으며 PD-L1 양/음성을 비롯한 모든 하위군에서 시험군에 유리한 경향이 확인됨
  - A군과 B군의 비교는 모든 차수의 환자가 등록되었으며 국내에서는 2차 이상 환자 대상 기 허가 적응증에 대한 조건을 부관하지 않았으나 해외 조건 수행을 위해 설정한 투여군임. 니볼루맙 대비 니볼루맙과 이필리무맙 병용이 PFS 측면에서 더 유효함이 확인되었음. 항암차수별 분석이 별도로 제출되지 않았으나 신청 효능・효과와 관련하지 않은 투여군이므로 추가 자료를 요청하지 않음
  - 주요 2차 평가변수인 ORR, DOR 등은 시험군에 유리한 결과가 도출되었음
- 안전성의 타당성
  - 가장 빈번하게 나타난 중대한 이상반응은 부신기능부전, 악성 신생물 진행, 복통 및 면역 매개 대장염으로 기존에 보고된 니볼루맙과 이필리무맙의 병용요법의 이상반응과 유사한 수준이었음
  - 사망은 화학요법군보다 낮게 나타났으나 금성 심근염, 폐렴 등 시험약과 관련된 이상사례로 인한 사망이 보고되었음, 면역매개 이상사례의 경우, 예상이 가능하며 RMP 등으로 관리 가능함

[약어 및 정의]

Term	Definition
1L	first-line
2L	second-line
ADA	antidrug antibody
ADR	adverse drug reaction
AE	adverse event
BICR	blinded independent central review
BMS	Bristol Myers Squibb
BOR	best overall response
Cavg	average concentration
Cavgss	average concentration at steady state
chemo	chemotherapy
CI	confidence interval
CL	clearance
Cmax	maximum concentration
Cmaxss	maximum concentration at steady state
Cmin	minimum concentration
Cminss	minimum concentration at steady state
CoC	contribution of components
CR	complete response
CRC	colorectal cancer
CSR	clinical study report
CT	computed tomography
DBL	database lock
DCR	disease control rate
DMC	data monitoring committee
dMMR	deficient mismatch repair
DoR	duration of response
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
E-R	exposure-response
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
Gr2+	Grade 2 and above
HCP	health care practitioner
HLGT	high level group term
HR	hazard ratio
HRQoL	health-related quality of life
ICH	International Conference on Harmonisation

Term	Definition
IMAE	immune-mediated adverse event
ipi	ipilimumab
IV	Intravenous
KM	Kaplan Meier
mCRC	metastatic colorectal cancer
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	minimally important difference
MMR	mismatch repair (of DNA)
MPM	malignant pleural mesothelioma
MRI	magnetic resonance imaging
MSI	microsatellite instability
MSI-H	microsatellite instability high
Nab	neutralizing antibodies
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nivo	nivolumab
OESI	other events of special interest
ORR	objective response rate
OS	overall survival
PCR	polymerase chain reaction
PD	progressive disease
PD-L1	programmed cell death ligand-1
PFS	progression-free survival
PFS2	progression-free survival on next line of treatment (time to second progression)
PL	package leaflet
popPK	population pharmacokinetics
PR	partial response
PRO	patient-reported outcomes
PT	preferred term
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QoL	quality of life
QXW	once every X weeks
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
RFS	recurrence free survival
SAE	serious adverse event
SAP	statistical analysis plan
SCE	Summary of Clinical Efficacy
SCP	Summary of Clinical Pharmacology
SCS	Summary of Clinical Safety
SD	stable disease
SmPC	Summary of Product Characteristics

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 니볼루맙
- 제안 적응증 : 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR) 전이성 직결장암
  - 절제 불가능한 또는 고빈도-현미부수체 불안정성(microsatellite instability high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(mismatch repaire deficient, dMMR)이 있는 전이성 직결장암 성인 환자에서 이필리무맙과의 병용 요법
- 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.
  - 화학요법은 면역계에 바람직하게 종양-면역계 상호작용을 조절한다고 여겨진다. 화학요법은 종양 세포 사멸을 야기하여 결과적으로 항원 제시 세포로 종양 항원 전달을 높일 수 있다. 종양 세포 사멸은 종양 침윤 T 세포를 억제하는 가용성 막결합 인자의 감소도 야기할 수 있으며 T-조절 세포 수를 줄여 면역계 조절 네트워크에 지장을 줄 수도 있다. 면역 관문 억제제(니볼루맙 등)와 병용한 시스플라틴 같은 면역원성 화학요법은 종양에 T 세포 침윤을 야기하여 상가적 또는 상승적 항종양 활성을 제공할 수 있으며 지속적인 항종양 반응에 기여할 잠재성이 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 중추 CA2098HW 시험이 시작되었을 때, 절제 불가 또는 전이성 MSI-H/dMMR CRC 환자에 대해 유일하게 승인된 1L 요법 옵션은 생물학적 제제 (VEGF 또는 EGFR 억제제) 투여 여부와 무관한 화학요법이었다. CA2098HW 시험 과정에서 펨브롤리주맙이 KEYNOTE-177 시험 결과를 바탕으로 MSI-H/dMMR mCRC의 1L 요법에 대한 승인을 받았다.
  - 현행 NCCN 가이드라인에서는 절제 불가 또는 전이성 MSI-H/dMMR CRC의 1차 요법으로 nivo 단독 또는 ipi, 펨브롤리주맙 또는 도스타리맙과의 병용을 권고한다. EU에서 펨브롤리주맙이 승인된 후, ESMO 가이드라인은 절제 불가 또는 전이성 MSI-H/dMMR CRC의 1L 요법으로 펨브롤리주맙을 권고하도록 업데이트되었다.
- 흑색종, 중피종, 폐암 등 여러 종양 유형에서 nivo (항PD1) +ipi (항CTLA4) 를 이용한 이중 관문 억제가 단일 항PD1 제제 대비 상승적 및 향상된 항종양 활성을 보여주었다.
  - CA2098HW는 1L MSI-H/dMMR mCRC 환자를 대상으로 화학요법 대비 nivo+ipi의 이중 관문 억제의 유효성과 안전성을 평가하도록 설계된 첫 글로벌 제3상 무작위배정 임상시험이다. 본 시험에서는 요법 차수 전반에 걸쳐 (모든 차수) 에서 MSI-H/dMMR mCRC 환자를 대상으로 nivo 단독요법 대비 nivo+ipi 병용요법의 유효성과 안전성도 평가한다. CA2098HW 시험 시작 후 펨브롤리주맙은 MSI-H mCRC 환자의 1L 요법용 항PD1 단일 제제로 글로벌 승인을 받았지만, MSI-H/dMMR 환자 집단 (예: RAS 돌연변이 종양 또는 간 전이 환자 포함) 전반에서 임상 결과를 더욱 개선하고 조기 손상을 예방하며 ORR을 높일 기회는 여전히 존재한다.

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

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
3상 [CA2098HW]	고빈도 현미부수체 불안정(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR) 전이성 대장암 환자를 대상으로 한 니볼루맙 단독, 니볼루맙과 이필리무맙 병용 또는 시험자 선택 화학요법에 대한 제3상 무작위배정 임상시험	◆ 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/m² 을 46시간에 걸쳐 2주 간격으로 주입. 베바시주맙 5mg/kg 또는 세툭시맙 500mg/m² 은 mFOLFOX6 투여 전에 2주 간격으로 투여. - FOLFIRI (이리노테칸, 류코보린, FU) ± 베바시주맙 또는 세툭시맙: 이리노테칸 180mg/m², 류코보린	1차 : PFS(BICR) 2차 : ORR, DOR, OS

		400mg/m², FU 400mg/m² 정맥주사 및 FU 2400mg/m² 을 46시간에 걸쳐 2주 간격으로 주입. 베바시주맙 5mg/kg 또는 세툭시맙 500mg/m² 은 FOLFIRI 투여 전에 2주 간격으로 투여	
2상 CA209142	현지 검사에 따라 조직학적으로 MSI-H/dMMR mCRC가 확인된 시험대상자를 대상으로 한 nivo 또는 nivo 병용요법에 대한 다중 코호트, 비무작위배정, 제2상 임상시험	◆ 코호트1 : 니볼루맙 3mg/kg q2w ◆ 코호트2 : 니볼루맙 3mg/kg + 이필리무맙 1mg/kg 1 q3w (4회 병용 투여 후 니볼루맙 3mg/kg q2w) ◆ 코호트3 : 니볼루맙 3mg/kg q2w + 이필리무맙 1mg/kg 1 q6w	1차 : ORR 2차 : PFS, OS

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 위와 동일함(6.2 참고)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

시험 등록은 두 개의 순차적 파트로 구성된다. 파트 1 등록은 요법 차수 전반의 시험대상자에게 개방하였으며, 파트 1 직후 시작되는 파트 2 등록은 전이성 질환에 대한 이전 치료를 받은 적이 없는 시험대상자 (1L 대상자만) 에게 개방하였다. 적합한 1L 및 2L 시험대상자는 2:2:1 비율로 A군 (nivo), B군 (nivo+ipi) 또는 C군 (화학요법) 에 무작위배정하였다. ≥3L 시험대상자는 1:1 비율로 A군 (nivo) 과 B군 (nivo+ipi) 에 무작위배정하였다. BICR에서 PD가 확인된 C군 시험대상자에게는 nivo+ipi 병용요법 (교차 코호트) 으로 교차할 수 있는 선택지가 제공되었다.

시험대상자의 무작위배정은 종양 위치 (오른쪽 vs 왼쪽) 와 전이성 질환에 대한 이전 치료 횟수 (없음, 1, ≥2; 파트 1만 해당) 에 따라 층화하였다. 시험대상자가 등록에 적합하기 위해서는 현지 표준 관행 검사에 따라 알려진 종양 MSI-H 또는 dMMR 상태가 있어야 했다. 스크리닝 시 시험대상자의 조직 검체를 중앙 실험실에 제출하여 종양 MSI-H/dMMR 상태를 확인하였다.

이중 일차 평가변수:

1) 중앙에서 MSI-H/dMMR mCRC가 확인된 모든 차수 시험대상자의 BICR에 따른 PFS (B군 vs A군)

2) 중앙에서 MSI-H/dMMR mCRC가 확인된 1L 시험대상자의 BICR에 따른 PFS (B군 vs C군).

시험자 선택 화학요법: 베바시주맙 또는 세툭시맙 투여 여부와 무관한 mFOLFOX6 또는 FOLFIRI. 1L (이전 전신 요법 차수 0), 2L (이전 요법 차수 1) 또는 ≥3L (이전 전신 요법 차수 2 이상).

이중 일차 평가변수의 집단은 중앙에서 MSI-H/dMMR mCRC가 확인된 1L 무작위배정 시험대상자 (B군 vs C군) 또는 중앙에서 MSI-H/dMMR mCRC가 확인된 무작위배정 시험대상자 (B군 VS A군) 였다.
시험자 선택 화학요법: 베바시주맙 또는 세툭시맙 투여 여부와 무관한 mFOLFOX6 또는 FOLFIRI.

(2) 통계적 방법

통계적 유의성을 검정하기 위해 종양 측면성 (왼쪽 vs 오른쪽) 을 층화 인자로 이용하는 양측 층화 로그-순위 검정을 사용하였다. 요법군을 유일한 공변량으로 하여 요법군 간 위험비 (HR) 및 관련 100 * (1 - a) % 신뢰구간 (CI) 을 층화 Cox 비례 위험 모델을 통해 추정하였다. 동점은 정확방법으로 처리하였다.
각 요법군의 PFS 함수는 Kaplan Meier (KM) 누적한계추정법을 이용하여 추정하고 그래프로 표시하였다. 각 요법군의 PFS 중앙값에 대한 양측 95% CI는 로그-로그 변환법을 통해 계산하였다. 고정 시점 (예: 최소 추적관찰 기간에 따라 6 및 12개월) 에서의 PFS 비율은 관련 95% CI와 함께 제시하였다. 이러한 추정값은 KM 추정값에서 도출하였으며, 상응하는 CI는 분산 도출용 Greenwood 공식과 생존자 함수에 적용된 로그-로그 변환을 토대로 도출하였다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정제외기준

시험 집단에는 조직학적으로 확인된 재발성 또는 현지 검사에 따라 종양 MSI-H 또는 dMMR 상태가 알려진 mCRC 시험대상자가 포함되었다. 모든 시험대상자는 RECIST 1.1 기준에 따라 컴퓨터단층촬영 (CT) 또는 자기공명영상 (MRI) 으로 측정 가능한 질병이 있고, 동부협력종양학그룹 (ECOG) 전신 상태 (PS) 가 ≤ 1이어야 했다.

- 파트 1에서는 화학요법 및/또는 표적 치료제의 이전 투여 이력과 관계없이 수술을 할 수 없는 시험대상자를 등록하였다.
- 파트 2에서는 전이성 질환에 대한 화학요법 및/또는 표적 치료제의 이전 투여 이력이 없고 수술을 할 수 없는 시험대상자로 등록을 제한하였다.

임상시험계획서에 명시된 주요 제외 기준은 다음과 같다.

- 활성 뇌 전이 또는 연수막 전이가 있는 시험대상자는 제외하였다. 뇌 전이가 있는 시험대상자 중 치료를 받은 적이 있고 치료 완료 후 8주 이상 및 시험약 첫 투여 전 28일 이내에 진행의 증거 (MRI 또는 CT) 가 없던 자는 적합하였다. 뇌 전이가 있는 시험대상자의 경우, 시험약 투여 전 최소 14일 동안 전신 코르티코스테로이드 (> 10 mg/day 프레드니손 당량) 를 면역억제 용량으로 투여해야 하는 요건이 없었다.
- 무작위배정 후 14일 이내에 코르티코스테로이드 (> 10 mg/day 프레드니손 당량) 또는 기타 면역억제 약물의 전신 요법을 받아야 하는 상태의 시험대상자는 제외하였다. 이들 시험대상자의 경우, 활성 자가면역 질환이 없을 때 흡입 또는 국소 스테로이드와 부신 대체 스테로이드 (> 10 mg/day 프레드니손 당량) 를 허용하였다.
- 이전에 항프로그램 세포 사멸 단백질-1 (PD-1), 항프로그램 세포 사멸 리간드-1 (PD-L1), 항프로그램 세포 사멸 리간드-2 (PD-L2), 항세포독성 T림프구 관련 단백질-4 (CTLA-4) 항체 또는 T세포 공동 자극 또는 면역 관문 경로를 특이적으로 표적하는 기타 항체 또는 약물 (항종양 백신 또는 기타 면역자극 항암제를 이용한 이전 요법 포함) 을 투여받은 시험대상자는 제외하였다.

종양 조직 검체는 중앙 실험실에 제출하도록 요구되었다. 현지 MSI/MMR 검사에 사용된 것과 동일한 병변에서 획득한 것이라는 전제 하에 신선 및 보관 조직 검체를 모두 허용하였다.

(2) 인구통계

CA2098HW에서 모든 무작위배정 시험대상자의 베이스라인 인구통계 및 질병 특성은 대체로 세 요법군

간에 균형이 잘 잡혀 있었다 (Table 3.1.2-1). 중앙에서 dMMR/MSI-H 상태가 확인된 모든 무작위배정 시험대상자의 베이스라인 특성은 모든 무작위배정 시험대상자와 일치했다.
모든 1L 무작위배정 시험대상자의 베이스라인 인구통계 및 질병 특성은 중앙에서 dMMR/MSI-H 상태가 확인된 1L 시험대상자와 일치했으며 nivo+ipi군과 화학요법군 간에 대체로 균형이 잘 잡혀 있었다. 몇 가지 작은 차이로, 화학요법군보다 nivo+ipi군에 <65세 시험대상자와 PD-L1 상태가 ≥1%인 시험대상자가 더 많았으며, 린치 증후군이 있는 시험대상자의 비율은 화학요법군보다 nivo+ipi군에서 더 낮았다.

3) 유효성 결과

(1) 1L에서 화학요법 대비 nivo+ipi의 유효성

CA2098HW에서 nivo+ipi는 중앙에서 MSI-H/dMMR mCRC가 확인된 모든 1L 무작위배정 시험대상자에서 화학요법 대비 BICR에 따른 PFS (일차 정의) 의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 입증하였다: HR = 0.21 (95% CI: 0.14, 0.32); 양측 층화 로그-순위 검정 p값 <0.0001로, 유의 수준 임계값 0.0209를 충족하였다 (Table 3.1.4.1-1).
일차 평가변수에 대한 이러한 결과는 이차 PFS 평가변수 (즉, 모든 무작위배정 시험대상자에서 BICR에 따른 PFS, 중앙에서 MSI-H/dMMR mCRC가 확인된 시험대상자에서 시험자에 따른 PFS) 및 탐색적 평가변수인 시험자에 따른 PFS2에 대한 화학요법 대비 nivo+ipi의 임상적으로 의미 있는 개선으로 뒷받침되었다.

Table 3.1.4.1-1: Summary of Efficacy for Nivo+Ipi vs Chemo (1L) - CA2098HW (15Nov2023 DBL)

	Arm B: Nivo+Ipi	Arm C: Chemo
All 1L Randomized Subjects with Centrally Confirmed MSI-H/dMMR mCRC	**N = 171**	**N = 84**
Primary Endpoint		
PFS (per BICR, primary definition)		
Events, n (%)	48 (28.1)	52 (61.9)
Median PFS (95% CI), months[a]	NR (38.44, NA)	5.85 (4.37, 7.79)
HR (95% CI) [b]	0.21 (0.14, 0.32)	
HR (97.91% CI)[b]	0.21 (0.13, 0.35)	
p-value[c]	p < 0.0001	
PFS Rates (95% CI), % [a]		
6-month	82.08 (75.37, 87.11)	48.18 (35.58, 59.69)
Number of Subjects at Risk	132	29
12-month	78.69 (71.57, 84.22)	20.62 (11.18, 32.05)
Number of Subjects at Risk	108	10
Secondary Endpoint		
PFS (per Investigator, primary definition)		
Events, n (%)	48 (28.1)	55 (65.5)
Median PFS (95% CI), months[a]	NR (38.44, NA)	7.66 (4.21, 9.00)
HR (95% CI)[b]	0.20 (0.14, 0.31)	
PFS Rates (95% CI), % [a]		
6-month	83.51 (77.01, 88.30)	50.22 (38.18, 61.09)
Number of Subjects at Risk	137	34
12-month	80.31 (73.43, 85.59)	19.11 (10.06, 30.34)
Number of Subjects at Risk	114	9
Exploratory Endpoint		
PFS2 (per Investigator)		
Events, n (%)	29 (17.0)	40 (47.6)
Median PFS2 (95% CI), months[a]	NR (NA, NA)	29.90 (14.78, NA)
HR (95% CI)[b]	0.27 (0.17, 0.44)	
PFS2 Rates (95% CI), % [a]		
6-month	91.22 (85.87, 94.61)	82.39 (72.09, 89.17)
Number of Subjects at Risk	155	65
12-month	88.75 (82.93, 92.68)	65.02 (53.20, 74.55)
Number of Subjects at Risk	135	45

각 중앙 MSI 검사 (PCR) 또는 MMR (IHC) 별 BICR에 따른 PFS

중앙에서 MSI-H/dMMR mCRC가 확인된 모든 1L 무작위배정 시험대상자에서 화학요법 대비 nivo+ipi의 BICR에 따른 PFS (일차 정의) 결과는 각 중앙 검사별로 일관되게 나타났다: MSI-H에 대한 PCR 또는 MMR에 대한 IHC).

베이스라인 PD-L1 상태별 BICR에 따른 PFS (탐색적)

중앙에서 MSI-H/dMMR mCRC가 확인된 모든 1L 무작위배정 시험대상자에서 베이스라인 종양 세포 PD-L1 발현 상태 (≥1%, <1%) 와 관계없이 화학요법 대비 nivo+ipi의 BICR에 따른 PFS (일차 정의) 유익성이 관찰되었다.

(2) 모든 차수에서 nivo 대비 nivo+ipi의 유효성

CA2098HW에서 nivo+ipi는 중앙에서 MSI-H/dMMR mCRC가 확인된 모든 무작위배정 시험대상자에서 차수 전반에 걸쳐 nivo 대비 BICR에 따른 PFS (일차 정의) 의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 입증하였다: HR = 0.62 (95% CI: 0.48, 0.81); 양측 층화 로그-순위 검정 p값 = 0.0003으로, 유의수준 임계값 0.0095를 충족하였다 (Table 3.1.5-1).

BICR에 따른 PFS 결과는 대부분의 사전 정의된 하위군에서 nivo+ipi가 nivo보다 유리하였다. 일차 평가변수와 동일하게 nivo+ipi는 nivo와 비교해 다른 PFS 평가변수, 즉 시험자에 따른 PFS, 중앙에서 MSI-H/dMMR mCRC가 확인된 모든 무작위배정 시험대상자의 PFS2, 모든 무작위배정 시험대상자의 BICR에 따른 PFS에 대한 PFS 결과의 개선과 관련이 있었다.

일차 평가변수 결과는 이차 평가변수, 즉 중앙에서 MSI-H/dMMR mCRC가 확인된 모든 무작위배정 시험대상자의 BICR에 따른 ORR에 대한 nivo 대비 nivo+ipi의 통계적으로 유의한 결과에 의해서도 뒷받침되었다. 중앙에서 MSI-H/dMMR mCRC가 확인된 모든 무작위배정 시험대상자에서 반응은 nivo+ipi와 nivo군 모두에서 지속되었으며, 어떤 군에서도 DOR 중앙값에 도달하지 못하였다.

BICR에 따른 PFS에 대한 일차 분석의 강건성은 nivo+ipi의 BICR에 따른 ORR의 통계적으로 유의한 유익성에 의해 뒷받침되었다.

- ORR은 nivo와 비교해 nivo+ipi가 13.0% 더 높았으며, 양측 층화 CMH 검정 p값 = 0.0011로 유의 수준 임계값 0.006을 충족하였다. 최적의 반응으로서 PD의 비율은 nivo+ipi (10.1%) 가 nivo (18.9%) 보다 낮았다.
- 모든 무작위배정 시험대상자의 BICR에 따른 ORR 결과 (nivo+ipi vs nivo가 63.3% vs 49.3%) 는 일관되게 nivo+ipi가 nivo보다 유리했다.
- 중앙에서 확인된 MSI-H/dMMR mCRC가 있는 모든 확인된 반응자에서 BICR에 따른 TRR의 중앙값은 nivo+ipi (2.79개월[최소, 최대: 1.2, 44.5]) 와 nivo (2.76개월[최소, 최대: 1.2, 29.5]) 간에 유사했다.
- 중앙에서 확인된 MSI-H/dMMR mCRC가 있는 모든 확인된 반응자에서 nivo+ipi와 nivo 모두 DOR 중앙값에 도달하지 못하였다. Nivo보다 nivo+ipi에 유리한 DOR의 KM 곡선 분리는 약 16개월에 발생하였다.
- 모든 확인된 반응자에 대한 DOR 결과는 중앙에서 확인된 MSI-H/dMMR mCRC가 있는 모든 확인된 반응자와 일치했다.

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

1L 요법 투여 시험대상자에서 요법 기간 중앙값은 nivo+ipi군이 화학요법군보다 더 길었다: 13.52 (nivo: 13.52 개월; ipi: 2.10개월) vs 3.96개월. 화학요법군 대비 nivo+ipi군에서 약 두 배 더 많은 1L 요법 투여

시험대상자들이 >6개월 동안 시험약을 투여받았다: 68.5% vs 36.4%.
1L nivo+ipi 투여 시험대상자 대부분이 의도된 용량 강도의 ≥90%를 투여받았다: nivo 82.5%, ipi 85.0%. 화학요법군에서는 1L 요법 투여 시험대상자의 34.1%~58.9%가 개별 제제에 대해 의도된 용량 강도의 ≥ 90%를 투여받았다. Nivo+ipi군의 투여 횟수 중앙값은 nivo가 16.0, ipi가 4.0이었다. 화학요법군의 투여 횟수 중앙값은 화학요법 전반에서 5.0~9.0회였다.
화학요법군에서는 이리노테칸 포함 요법 (42.0%, 37/88) 보다 옥살리플라틴 포함 요법 (58.0%, 51/88) 을 받은 1L 요법 투여 시험대상자의 비율이 더 높았다. 옥살리플라틴 노출 기간의 중앙값은 이리노테칸보다 약간 더 짧았다 (2.83개월 vs 3.45개월). 화학요법군에서는 1L 요법 투여 시험대상자의 75.0% (66/88) 가 베바시주맙 (63.6%, 56/88) 과 세툭시맙 (11.4%, 10/88) 을 포함한 생물학적 제제를 투여받았다.

(2) 이상사례
전이성 MSI-H/dMMR CRC가 있는 1L 요법 투여 시험대상자에서 nivo+ipi 병용요법 (nivo 240mg + ipi 1mg/kg Q3W 4회 투여 후 nivo 480mg Q4W 최대 2년 동안 투여) 의 안전성 프로파일은 다른 종양 유형에서 알려진 안전성 프로파일과 일치하였다. Nivo+ipi는 화학요법과는 다른 안전성 프로파일을 보였으며, 낮은 3/4등급 AE 발생률과 낮은 노출 보정 AE 발생률에서 나타나듯이 양호했다 (Table 2-1). Nivo+ipi의 안전성 프로파일은 허용 가능했고 이전에 nivo, ipi 및 nivo+ipi 병용요법에 대해 확립된 AE 관리 알고리즘을 이용하여 관리 가능하였다. 새로운 안전성 우려는 확인되지 않았다.

(3) 흔하게 발생한 이상사례
3~4등급 AE가 보고된 시험대상자의 비율은 화학요법군보다 nivo+ipi군에서 수치적으로 더 낮았다 (48.0% vs 67.0%). 가장 빈번하게 보고된 모든 원인에 의한 AE (모든 등급, PT) 는 다음과 같았다.
- Nivo+ipi: 설사 (33.5%), 소양증 (27.0%), 무력증 (22.0%). 가장 빈번하게 보고된 3~4등급 AE (PT) 는 복통 (3.5%), 빈혈 (3.5%), 리파아제 증가, 부신기능부전 (각 3.0%) 이었다.
- 화학요법: 설사 (56.8%), 오심 (48.9%), 무력증 (39.8%). 가장 빈번하게 보고된 3~4등급 AE (PT) 는 호중구감소증 (10.2%), 호중구 수 감소 (6.8%), 고혈압 (6.8%), 무력증 (5.7%) 이었다.

약물 관련 AE가 보고된 1L 요법 투여 시험대상자의 비율은 화학요법군보다 nivo+ipi군에서 수치적으로 더 낮았다 (모든 등급: 80.0% vs 94.3%; 3~4등급 AE (23.0% vs 47.7%); CA2098HW 중간 CSR1의 표 8.2-2 참조). 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 AE (모든 등급, PT) 는 다음과 같았다.
- Nivo+ipi: 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 AE (모든 등급, PT) 는 소양증 (22.5%), 설사 (21.0%), 갑상선기능저하증 (16.0%) 이었다. 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 3~4등급 AE (PT) 는 부신기능부전 (3.0%), 리파아제 증가 (2.5%), ALT 증가 (1.5%) 였다.
- 화학요법: 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 AE (모든 등급, PT) 는 설사 (51.1%), 오심 (46.6%), 무력증 (35.2%) 이었다. 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 3~4등급 AE (PT) 는 호중구감소증 (10.2%), 호중구 수 감소 (6.8%), 무력증 (5.7%) 이었다.

(4) 중대한 이상사례
모든 원인에 의한 및 약물 관련 SAE의 전체 빈도는 nivo+ipi군과 화학요법군에서 대체로 유사했지만, nivo+ipi군이 화학요법군보다 3~4등급 모든 원인에 의한 SAE를 보고한 시험대상자 비율이 수치적으로 더 낮았다 (34.5% vs 42.0%).
코로나19 감염 SAE (첫 투여부터 시험 요법 마지막 투여 후 30일까지) 는 nivo+ipi군 시험대상자의 1.0%, 화학요법군 시험대상자의 1.1%에서 보고되었다.

(5) 사망

2023년 10월 12일 임상 데이터 마감을 기준으로, nivo+ipi군에서 1L 요법 투여 시험대상자의 사망 비율이 (무작위배정과 임상 데이터 마감일인 2023년 10월 12일 사이 어느 시점에서든) 화학요법군보다 수치적으로 낮았다: 22.0% vs 42.0%.

● Nivo+ipi군 시험대상자 2명 (1.0%) (심근염 1명, 폐렴 1명)

● 화학요법군에서 시험대상자 1명 (1.1%) (급성 심근염). 이 시험대상자는 화학요법을 투여받는 동안 진행되어 nivo 2회 (각 240mg), ipi 1회 (74mg) 로 교차하여 투여받았으며 마지막 투여 후 16일에 사망한 것으로 보고되었다. 이 사망은 시험자가 nivo+ipi와 관련된 것으로 간주하였다.

1L 요법 투여 시험대상자에서 다른 사유에 기인한 사망 (시험자에 따른) 은 nivo+ipi군 시험대상자의 4.5%, 화학요법군 시험대상자의 9.1%에서 보고되었다. '기타' 사망 사유에 대한 원보고 용어 (verbatim term) 는 시험 대상 집단에서 예상되는 사례와 일치했으며 그중에 시험자가 시험약과 관련된 것으로 간주한 것은 없었다.

(6) 특별 관심대상 이상사례

① 면역-매개 이상사례

발진을 제외하고 비내분비계 IMAE는 대부분 3~4등급이었으나, 일부 시험대상자 (≤4.5%) 에서 3~4등급 비내분비계 IMAE가 보고되었다. 내분비계 IMAE 대부분은 1~2등급이었다 (뇌하수체염 제외; 2.5%의 시험대상자에서 3~4등급 뇌하수체염이 보고되었다).

가장 빈번하게 보고된 IMAE (모든 등급, 범주별) 는 다음과 같았다.

● Nivo+ipi군: 갑상선기능저하증/갑상선염 (17.0%), 부신기능부전 (10.5%), 갑상선기능항진증 (9.0%) [Table 2.1.6.2-1]

● 화학요법군: 설사/대장염, 과민증/주입 반응, 갑상선기능저하증/갑상선염, 갑상선기능항진증 (각 1.1%)

IMAE 범주 전반에서 nivo+ipi군의 모든 사례는 확립된 IMAE 관리 알고리즘을 이용하여 관리할 수 있었으며, nivo+ipi군에서 IMM (주로 전신 코르티코스테로이드) 을 투여했을 때 해소된 것으로 보고되었다. 일부 내분비계 IMAE는 호르몬 대체 요법이 계속 필요했기에 해소된 것으로 간주하지 않았다.

② 면역원성

면역원성 결과는 이전에 nivo+ipi 병용요법에 대해 보고된 결과와 일치했다. Nivo+ipi군에서 베이스라인 시점에 nivo 또는 ipi ADA가 있거나 요법 시작 후에 생긴 1L 요법 투여 시험대상자의 비율이 Table 5.1-1에 제공된다. Nivo는 중화 ADA 양성 시험대상자가 없었으며, ipi는 중화 ADA 양성 시험대상자가 1명뿐이었다 (이 시험대상자의 검체 한 개만 ipi ADA와 중화 ADA에 양성이었으며, 모든 후속 검체는 ADA 음성이었다).

Nivo+ipi군에서 nivo ADA와 ipi ADA의 빈도는 nivo+ipi 요법의 안전성에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. ADA 평가가 가능한 nivo+ipi군의 1L 요법 투여 시험대상자 중 과민증/주입 반응 AE는 nivo ADA 음성 시험대상자 (5.9%) 와 nivo ADA 양성 시험대상자 (4.0%) 에서 수치적으로 유사한 비율로 보고되었으며, ipi ADA 음성 대상자 (5.7%) 와 ipi ADA 양성 대상자 (7.1%) 에서도 수치적으로 유사한 비율로 보고되었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

CA209142는 현지 검사에 따라 조직학적으로 MSI-H/dMMR mCRC가 확인된 시험대상자를 대상으로 한 nivo 또는 nivo 병용요법에 대한 다중 코호트, 비무작위배정, 제2상 임상시험이다 (Figure 1.1.2-1). 중앙 실험실에서 MSI-H/dMMR 상태도 후향적으로 평가하였다.

이전 요법 차수가 1 이상인 MSI-H/dMMR mCRC 시험대상자 (2L+ 시험대상자) 는 코호트 1에서 nivo 단독요법 또는 코호트 2에서 nivo+ipi를 투여받았다. 이전 전신 요법 경험이 없는 시험대상자 (1L 시험대상

자) 는 코호트 3에서 nivo+ipi를 투여받았다. CA209142의 체중 기반 요법에 대한 임상 데이터는 CA2098HW에서 사용되는 nivo 고정 용량 (flat dose) 요법 선정의 기초가 되었다.
현지 검사에 따라 MSI-H/dMMR mCRC가 있는 모든 요법 투여 시험대상자를 대상으로 RECIST v1.1을 이용하여 평가한 시험자에 따른 ORR이 CA209142의 일차 평가변수였지만, 모든 요법 투여 시험대상자에 대한 기술적 분석을 통해 RECIST v1.1을 이용한 BICR에 따른 ORR과 BICR에 따른 PFS, OS도 평가하였다.
CA209142 코호트 1과 2의 시험대상자 인구통계 및 베이스라인 특성은 이전에 치료를 받은 적이 있는 MSI-H/dMMR mCRC 환자들과 유사했으며 이에 대한 대표성이 있었다 (Table 3.2.2-1).
인구통계 및 베이스라인 특성 또한 CA209142 코호트 3의 시험대상자와 CA2098HW의 모든 1L 무작위배정 시험대상자에서 유사했으며 이전에 치료를 받은 적이 없는 MSI-H/dMMR mCRC 환자들에 대한 대표성이 있었다.
CA209142의 2021년 11월 DBL 기준 업데이트된 데이터에서 추적관찰 기간 중앙값이 코호트 1이 70.0 (최소, 최대: 66.2, 88.7) 개월이고, 코호트 2가 64.0 (최소, 최대: 60.0, 75.8) 개월일 때, nivo와 nivo+ipi 모두 MSI-H/dMMR mCRC 2L+ 시험대상자에서 지속적인 유효성 (ORR, DoR, PFS, OS) 을 입증하였다 (Table 3.2.3-1). Nivo (코호트 1) 에 비해 nivo+ipi (코호트 2) 의 유효성이 수치적으로 더 높았다. Nivo+ipi를 투여받은 시험대상자는 nivo 대비 ORR이 수치적으로 더 높았고 (62.2% vs 37.8%), 더 깊은 (deep) 반응을 보였으며 (더 많은 CR; 26.9% vs 17.6%) 더 일찍 달성되었다 (TTR 3.86개월 vs 4.42개월). 중요한 것은 PD 비율이 nivo (27.0%) 대비 nivo+ipi (11.8%) 에서 수치적으로 더 낮았다는 점이다. 장기 추적관찰 기간 동안 nivo 대비 nivo+ipi의 PFS 및 OS 중앙값은 수치적으로 더 길었으며 PFS 및 OS 비율이 더 높았다.
2020년 10월 DBL 기준, MSI-H/dMMR mCRC가 있고 전이성 질환에 대한 이전 요법 경험이 없는 CA209142 코호트 3의 시험대상자에 대한 추적관찰 기간 중앙값이 39.3 (최소, 최대: 34.5, 44.0) 개월일 때, nivo+ipi 요법은 장기 추적관찰 기간 동안 1L 시험대상자에서 높은 지속적 반응률과 높은 PFS 및 OS 비율을 나타냈다.
CA2098HW 시험 평가를 위해 nivo 240mg + ipi 1mg/kg Q3W 4회 투여 후 nivo 480mg Q4W (nivo+ipi 병용) 를 선정한 것은 제2상 CA209142 시험과 집단 PK 분석에서 나온 임상 데이터에 근거한 것이다.
CA209142에서는 이전에 치료를 받은 적이 있거나 없는 MSI-H/dMMR mCRC 시험대상자에서 nivo 3mg/kg + ipi 1mg/kg Q3W 4회 투여 후 nivo 3mg/kg Q2W (nivo+ipi 병용) 를 시험하였다. 이 요법은 강력하고 지속적인 반응을 입증하였으며, 이는 이들 시험대상자에서 장기적인 PFS와 OS 유익성으로 이어졌다.
집단 PK 분석은 종양 유형이 다른 시험대상자에서 3mg/kg Q2W 투여와 240mg Q2W 및 480mg Q4W의 고정 용량 후 유사한 nivo 노출을 예측하였다. 480mg Q4W의 예측된 Cmax는 안전성과 내약성이 입증된 요법인 10mg/kg Q2W 투여로 달성된 Cmax보다 훨씬 낮았다.
MSI-H/dMMR mCRC 시험대상자의 E-R 관계가 이전에 관찰된 것과 유사할 것으로 예상되고 (즉, 유효성과 안전성이 일정[flat]), 240mg Q2W와 480mg Q4W의 nivo 노출이 E-R 곡선의 평탄한 (flat) 부분에 있을 것으로 예상되었다는 점을 고려할 때, 집단 PK 데이터는 MSI-H/dMMR mCRC에서 nivo 240mg Q2W와 480mg Q4W의 사용을 뒷받침하였다. 따라서 유지 기간에는 nivo 단독요법의 승인된 투여 요법 중에서 가장 편리한 (즉, 빈도가 가장 낮은) 투여 옵션인 nivo 480mg Q4W가 선정되었다.
또한 집단 PK 분석에 따르면 nivo+ipi 병용요법에서 nivo와 ipi 제거는 두 제제의 단독요법에서 나타난 것과 유사하였다. Nivo+ipi 병용요법에 대한 반응 대부분이 처음 12주에 발생했고, FDA와 EMA 승인 라벨에서 ipi 단독요법이 Q3W 4회 투여이므로 CA2098HW의 nivo+ipi 병용 단계에서는 ipi Q3W 총 4회 투여가 선정되었다.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합적 검토의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

허가국	허가일	승인라벨
미국	2025.04.08	절제 불가능한 또는 전이성 MSI-H 또는 dMMR 대장암 성인 및 소아(12세 이상) 환자의 이필리무맙과의 병용요법 adult and pediatric (12 years and older) patients with unresectable or metastatic microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) colorectal cancer (CRC) in combination with ipilimumab.
유럽	2024.12.23	OPDIVO는 이필리무맙과 병용요법으로 다음의 경우 dMMR 또는 MSI-H 대장암을 가진 성인 환자의 치료에 투여 - 절제 불가능하거나 전이성 대장암의 1차 치료 OPDIVO in combination with ipilimumab is indicated for the treatment of adult patients with mismatch repair deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer in the following settings: - first-line treatment of unresectable or metastatic colorectal cancer;

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국오노약품공업주식회사	**허가일**	2026.02.23.
제품명	옵디보주240mg(니볼루맙, 유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v4.1
주성분 및 함량	이 약 1바이알(24mL) 중 니볼루맙 240 밀리그램		
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 진행

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

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 면역 매개 폐염증 • 면역 매개 결장염 • 면역 매개 간염 • 면역 매개 신장염 및 신기능 장애	• 일반적 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자 정보 가이드 • 환자 알림 카드

• 면역 매개 내분비 병증 • 면역 매개 피부 이상사례 • 기타 면역 매개 이상사례		
• 중증 주입 반응		• 첨부문서 • 환자 정보 가이드
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 배태아 독성	• 일반적 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 환자 알림 카드
• 면역원성	• 일반적 의약품 감시활동	• 첨부문서
• 동종 HSCT 후 니볼루맙 투여에 의한 GVHD의 위험	• 일반적 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 환자 알림 카드
3. 중요한 부족정보		
• 중증 간장애 및/또는 신장애 환자	• 일반적 의약품 감시활동	• 첨부문서
• 자가면역질환자	• 일반적 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자 알림 카드
• 니볼루맙 시작 전에 이미 전신 면역억제제를 투여받은 환자	• 일반적 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자 알림 카드

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**