# 의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2017.08.22.</td><td>접수번호</td><td>20170186747</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약(□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국오노약품공업주식회사</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">옵디보주20mg(니볼루맙, 유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명<br>(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">니볼루맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 주사제, 미분류<br>함량 : 1 바이알(2ml) 중 니볼루맙 20밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2015.03.20.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">저장방법 : 밀봉용기, 차광, 냉장(2~8℃) 보관<br>사용(유효)기간 : 제조일로부터 30개월</td></tr>
<tr><td></td><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">○FDA<br>(흑색종 2차 치료) 2014.12.22.<br>(NSCLC) 2015.3.4.<br>○EMA : (흑색종 1차 치료) 2015.06.19.<br>○일본 : (흑색종 2차/1차 치료) 2014.07.04./2016.02.29.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>김미애, 남경탁, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(사전검토 심사)<br>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(사전검토 심사)<br>송현, 오일웅, 서수경</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*<br>평가부서</td><td>해당사항 없음</td><td>GMP 담당자</td><td>해당사항 없음</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

## <붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

### 1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

### 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료
   가. $BRAF^{V600E}$ 야생형인 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료
   나. 이필리무맙과 병용요법
2. 이전 백금기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료
3. 이전 치료에 실패한 진행성 신세포암의 치료
4. 자가조혈모세포이식(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) 후 및 이식 후 브렌툭시맙베도틴 투여 후 재발성 또는 진행된 전형적 호지킨 림프종
5. 이전 백금기반 화학요법 치료 중 또는 후에 진행된 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암의 치료
6. 국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자로서 다음 중 하나에 해당하는 경우
   가. 백금기반 화학요법 투여 중 또는 후에 질병 진행
   나. 백금기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병 진행

○ 용법·용량

**흑색종**

단독요법으로서 이 약 3 mg/kg을 2주 간격으로 60분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

병용요법으로서 이 약의 권장용량은 이필리무맙 투여 후 같은 날 1 mg/kg을 3주 간격으로 4회를 60분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 권장용량 투여 후 단독요법으로 3 mg/kg을 2주 간격으로 60분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다. 투약을 시작하기 전에 이필리무맙의 처방정보를 숙지한다.

**비소세포폐암, 신세포암, 전형적 호지킨 림프종, 두경부 편평세포암, 요로상피세포암**

이 약 3 mg/kg을 2주 간격으로 60분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 이 약은 질환이

진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

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

**용량조절**

이 약의 용량조절에 대한 권장지침을 표1에 제시하였다. 이 약과 이필리무맙의 병용요법에서 이 약을 보류할 경우 이필리무맙도 함께 보류하여야 한다.

갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증이 발생하더라도 용량 조절이 권장되지는 않는다.

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

표1. 이 약의 용량 조절에 대한 권장지침

| **이상사례** | **중증도** | **용량조절** |
|---|---|---|
| 장염 | 2등급 설사 또는 대장염 | 투여 보류[a] |
| | 3등급 설사 또는 대장염 | 단독요법시 투여 보류[a] |
| | | 이필리무맙과 병용요법시 영구 중단 |
| | 4등급 설사 또는 대장염 | 영구 중단 |
| 폐렴 | 2등급의 폐렴 | 투여 보류[a] |
| | 3등급 또는 4등급의 폐렴 | 영구 중단 |
| 간염 | 아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상상한치보다 3~5배까지 높은 경우 또는 총 빌리루빈이 정상상한치보다 1.5~3배까지 높은 경우 | 투여 보류[a] |
| | AST 또는 ALT가 정상상한치보다 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상상한치보다 3배를 초과하는 경우 | 영구 중단 |
| 뇌하수체염 | 2등급 또는 3등급의 뇌하수체염 | 투여 보류[a] |
| | 4등급의 뇌하수체염 | 영구 중단 |
| 부신기능부전 | 2등급 부신기능부전 | 투여 보류[a] |
| | 3등급 또는 4등급 부신기능부전 | 영구 중단 |
| 제1형 당뇨 | 3등급의 고혈당증 | 투여 보류[a] |
| | 4등급의 고혈당증 | 영구 중단 |
| 신염 및 신기능장애 | 혈청크레아티닌이 정상상한치보다 1.5~6배까지 높은 경우 | 투여 보류[a] |

| | | |
|---|---|---|
| | 혈청크레아티닌이 정상상한치보다 6배를 초과하는 경우 | 영구 중단 |
| 피부 | 3등급 발진 또는 의심된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피 괴사 | 투여 보류[a] |
| | 4등급 발진 또는 확진된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피 괴사 | 영구 중단 |
| 뇌염 | 중등증 또는 중증의 신경학적 징후 또는 증상의 새로운 발현 | 투여 보류[a] |
| | 면역 매개성 뇌염 | 영구 중단 |
| 기타 | 기타 3등급 이상사례 | |
| | - 처음 발생한 경우 | 투여 보류[a] |
| | - 동일한 3등급 이상사례가 재발한 경우 | 영구 중단 |
| | 생명을 위협하거나 4등급의 이상사례 | 영구 중단 |
| | 12주 이상 프레드니손 또는 등가량으로 1일 10 mg 이상 투여가 필요한 경우 | 영구 중단 |
| | 2등급 또는 3등급 이상사례가 12주 이상 지속되는 경우 | 영구 중단 |

*독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

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

○ 사용상의 주의사항

**1. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

이 약의 성분에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자

**2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**

자가면역질환이 있거나 만성적 또는 재발성 자가면역질환의 기왕력이 있는 환자

**3. 이상사례**

**1) 임상시험에서 보고된 이상사례**

단독요법 임상시험 1~8 및 10(1,994명), 비소세포폐암 단일군 임상시험(117명)에서 임상적으로 유의한 이상사례가 조사되었다. 또한 이 약과 이필리무맙 병용요법 임상시험으로 흑색종 환자 313명, 무작위배정 탐색적 임상시험 94명을 포함하여 총 407명에서 임상적으로 유의한 이상사례가 평가되었고 진행 중인 임상시험들에서 보고된 면역 매개성 이상사례가 추가되었다.

아래에 제시한 이상사례 자료는 단독요법으로서 임상시험 1, 4, 6과 이필리무맙과의 병용요법 임상시험 6에서 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자에서의 노출을 포함하고 있다. 단독요법으로서 전이성 비소세포폐암 환자의 무작위배정 임상시험 2와 3, 진행성 신세포암 환자의 무작위배정 임상시험 5, 전형적 호지킨 림프종 환자의 공개, 코호트 임상시험 7과 8, 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암 환자의 무작위

임상시험 9, 요로상피세포암 환자의 단일군 임상시험 10도 포함하고 있다.

**① 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종**

***이전 치료경험이 있는 흑색종***

임상시험 1은 수술 불가능하거나 전이성 흑색종인 환자 370명에게 2주마다 이 약 3 mg/kg을 투여(268명)하거나 연구자가 선택한 화학요법으로서 3주마다 다카르바진 1000 mg/㎡ 또는 3주마다 카보플라틴 AUC 6과 파클리탁셀 175 mg/㎡의 병용요법을 투여(102명)한 무작위, 공개 시험이다. 노출 기간의 중간값은 이 약 투여 환자에서는 5.3개월(범위: 1일 ~ 13.8개월 이상)이었고, 화학요법 투여 환자에서는 2개월(범위: 1일 ~ 9.6개월 이상)이었다. 진행 중인 이 임상시험에서 24%의 환자가 6개월 이상 이 약의 투여를 받았고 3%의 환자가 1년 이상 이 약의 투여를 받았다.

임상시험 1에서, 환자들은 이필리무맙 치료 후, BRAF V600E 변이 양성인 경우는 BRAF 억제제와 이필리무맙 치료 후 질병 진행의 기록이 있었다.

임상시험 1에서 9%의 환자가 이상사례로 이 약의 투여를 중단하였다. 이 약 투여를 받은 환자의 26%가 이상사례로 약물 투여 일정을 지연하였다. 이 약 투여 환자의 41%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약의 투여를 받은 환자의 42%에서 3등급 및 4등급 이상사례가 발생했다. 이 약 투여를 받은 환자의 2% 내지 5% 미만에서 가장 자주 보고된 3 및 4등급의 이상사례는 복통, 저나트륨혈증, AST 증가 및 리파아제 증가였다.

표 1에 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례를 요약하였다. 가장 흔한 이상사례(최소 20% 이상의 환자에서 보고)는 발진이었다.

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

| 이상사례 | 이 약 (268명) | | 화학요법 (102명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급 | 3-4등급 | 모든 등급 | 3-4등급 |
| | 환자(%) | | | |
| **피부 및 피하조직 이상** | | | | |
| 발진[a] | 21 | 0.4 | 7 | 0 |
| 가려움 | 19 | 0 | 3.9 | 0 |
| **호흡기, 흉부 및 종격 이상** | | | | |
| 기침 | 17 | 0 | 6 | 0 |
| **감염 및 체내 침습** | | | | |
| 상부 호흡기 감염[b] | 11 | 0 | 2.0 | 0 |
| **전신 이상 및 투여부위 상태** | | | | |
| 말초 부종 | 10 | 0 | 5 | 0 |

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

a 발진은 반구진 발진, 홍반성 발진, 가려운 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 농포성 발진, 소낭성 발진 및 여드름 모양 발진을 포함하는 복합 용어이다.

b 상부 호흡기 감염은 비염, 인후염 및 비인두염을 포함하는 복합 용어이다.

임상시험 1에서 이 약을 투여한 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상사례는 아래와 같았다.

심장 장애 : 심실 부정맥
눈의 이상 : 홍채 섬모체염
전신 이상 및 투여부위 상태 : 주입 관련 반응
임상검사 : 아밀라아제 상승, 리파아제 상승
신경계 이상 : 현기증, 말초 및 이차 신경병증
피부 및 피하조직 이상 : 탈락성 피부염, 다형 홍반, 백반, 건선

표 2. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 화학요법 투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 1)

| 임상검사 | 기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 이 약 | | 화학요법 | |
| | 모든 등급 | 3-4등급 | 모든 등급 | 3-4등급 |
| AST 증가 | 28 | 2.4 | 12 | 1.0 |
| 알칼리성 포스파타아제 증가 | 22 | 2.4 | 13 | 1.1 |
| 저나트륨혈증 | 25 | 5 | 18 | 1.1 |
| ALT 증가 | 16 | 1.6 | 5 | 0 |
| 고칼륨혈증 | 15 | 2.0 | 6 | 0 |

a 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위 252-256명의 환자) 및 화학요법 투여군(범위 94-96명의 환자)

***이전 치료경험이 없는 흑색종***

**임상시험 4**

임상시험 4는 이전에 치료받은 적이 없는 411명의 BRAF V600 야생형의 수술불가능하거나 전이성 흑색종을 가지고 있는 환자에 매 2주마다 이 약 3 mg/kg(206명)을 투여하거나 다카르바진 1000 mg/m$^2$을 매 3주마다 투여(205명)한 무작위, 이중 눈가림, 활성 대조약 시험이다. 이 약 투여군의 노출기간 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 이상사례는 7%였고, 일시적 투여중단은 26%였다. 투여중단의 원인이 되는 이상사례의 종류는 다양하였다. 중대한 이상사례는이 약을 투여받은 환자의 36%에서 발생하였다. 3등급과 4등급 이상사례는 이 약을 투여받은 환

자의 41%에서 발생하였다. 가장 흔한 3등급과 4등급의 이상사례는 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 이상사례를 요약하였다. 가장 흔한 이상사례(다카르바진군보다 발생률이 높고 적어도 20%이상 보고된)는 피로, 근골격계 통증, 발진 및 가려움증이었다.

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

| 이상사례 | 이 약 (206명) | | 다카르바진 (205명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급 | 3-4등급 | 모든 등급 | 3-4등급 |
| | 환자(%) | | | |
| **전신 이상 및 투여부위 상태** | | | | |
| 피로 | 49 | 1.9 | 39 | 3.4 |
| 부종[a] | 12 | 1.5 | 4.9 | 0 |
| **근육 및 결합조직 이상** | | | | |
| 근육통[b] | 32 | 2.9 | 25 | 2.4 |
| **피부 및 피하조직 이상** | | | | |
| 발진[c] | 28 | 1.5 | 12 | 0 |
| 가려움 | 23 | 0.5 | 12 | 0 |
| 홍반 | 10 | 0 | 2.9 | 0 |
| 백반증 | 11 | 0 | 0.5 | 0 |
| **감염 및 체내 침습** | | | | |
| 상부 호흡기 감염[d] | 17 | 0 | 6 | 0 |

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

a 눈 주위 부종, 안면 부종, 전신 부종, 중력 부종, 국소 부종, 말초 부종, 폐 부종과 림프 부종을 포함한다.

b 허리 통증, 뼈 통증, 근골격계 가슴 통증, 근골격계 불편감, 근육통, 목 통증, 사지 통증, 턱의 통증, 척추 통증을 포함한다.

c 반구진 발진, 홍반성 발진, 소양성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 농포성 발진, 소낭성 발진, 피부염, 알레르기성 피부염, 탈락성 피부염, 여드름성 발진, 약물 발진, 피부반응을 포함한다.

d 비염, 바이러스성 비염, 인두염 및 비인두염을 포함한다.

임상시험 4에서 이 약을 투여한 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상사례는 아래와 같았다.

신경계 이상 : 말초 신경병증

표 4. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이

상과 다카르바진 투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상 [군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 4)

| 임상검사 | 기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 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 |
| 알칼리성 포스파타아제 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 6**

이 약의 안전성은 이필리무맙과의 병용요법 또는 단독요법 시의 무작위배정(1:1:1), 이중 눈가림 임상시험 6에서 평가되었다. 이전에 치료경험이 없는 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자 937명은 다음과 같이 투여받았다.

- 이 약 1 mg/kg와 이필리무맙 3 mg/kg을 3주 간격으로 4회 투여 받은 후, 이 약 3 mg/kg을 단독요법으로 매 2주마다 투여 (이 약과 이필리무맙 병용투여군, 313명)
- 이 약 3 mg/kg을 매 2주마다 투여 (이 약 투여군, 313명), 또는
- 이필리무맙 3 mg/kg을 매 3주마다 최대 4회 투여 (이필리무맙 투여군, 311명)

이 약과 이필리무맙 병용투여군에서 이 약에 노출된 기간의 중간값은 2.8개월(범위: 1일 - 18.8개월), 이 약 단독투여군에서 6.6개월(범위: 1일 - 17.3개월)이었다. 이 약과 이필리무맙 병용투여군에서 이 약에 6개월 이상 노출된 환자는 39%, 1년 초과로 노출된 환자는 24% 였다. 이 약 단독투여군에서 53%는 6개월 이상, 32%는 1년 초과로 노출되었다.

임상시험 6에서, 중대한 이상사례(73% 및 37%), 영구 중단으로 이어진 이상사례(43% 및 14%), 또는 투여 지연(55% 및 28%), 3등급 또는 4등급의 이상사례(72% 및 44%)들이 이 약과 이필리무맙 병용투여군에서 이 약 단독투여군보다 자주 발생하였다.

이 약과 이필리무맙 병용투여군과 이 약 단독투여군에서 가장 흔한 (≥10%) 중대한 이상사례는 각각 설사(13% 및 2.6%), 대장염(10% 및 1.6%) 및 발열(10% 및 0.6%) 이었다. 이 약과 이필리무맙 병용투여군과 이 약 단독투여군에서 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 이상사례는 각각 설사(8% 및 1.9%), 대장염(8% 및 0.6%), ALT 증가(4.8% 및 1.3%), AST 증가(4.5% 및 0.6%), 폐렴(1.9% 및 0.3%) 이었다. 이 약과 이필리무맙 병용투여군의 가장 흔한(≥20 %) 이상사례는 피로, 발진, 설사, 구역, 발열, 구토, 호흡곤란이었다. 이 약 단독투여군의 가장 흔한(≥20 %) 이상사례는 피로, 발진, 설사, 구역이었다. 표 5는 임상시험6에서 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 5. 이 약과 이필리무맙 병용투여군 또는 이약 단독투여군에서 환자의 10%이상 발생한 이상사례 및 이필리무맙 단독투여군보다 높은 발생률을 보인 이상사례 [군간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 6)

| 이상사례 | 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 |
| | 환자(%) | | | | | |
| **전신 이상 및 투여부위 상태** | | | | | | |
| 피로[a] | 59 | 6 | 53 | 1.9 | 50 | 3.9 |
| 발열 | 37 | 1.6 | 14 | 0 | 17 | 0.6 |
| **피부 및 피하조직 이상** | | | | | | |
| 발진[b] | 53 | 5 | 40 | 1.6 | 42 | 3.9 |
| **위장관계 이상** | | | | | | |
| 설사 | 52 | 11 | 31 | 3.8 | 46 | 8 |
| 구역 | 40 | 3.5 | 28 | 0.6 | 29 | 1.9 |
| 구토 | 28 | 3.5 | 17 | 1 | 16 | 1.6 |
| **호흡, 흉부 및 종격동 이상** | | | | | | |
| 호흡 곤란 | 20 | 2.2 | 12 | 1.3 | 13 | 0.6 |

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

a 피로는 무력증 및 피로를 포함한다.

b 발진은 발진농포, 피부염, 여드름성 피부염, 알러지성 피부염, 아토피성 피부염, 수포성 피부염, 탈락 피부염, 건선형, 약물 발진, 홍반, 탈락 발진, 발진 발적, 발진 일반, 발진 황반, 반점구진성 발진, 홍역상 발진, 발진 구진, 구진비늘성 발진, 발진 소양증, 지루성 피부염을 포함한다.

임상시험 6에서 이 약과 이필리무맙 병용투여군 또는 이 약을 단독투여한 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상사례는 아래와 같았다.

위장관계 장애 : 위염, 장천공
피부 및 피하조직 장애 : 백반증
근골격계 및 결합조직장애 : 근육병증, 쇼그렌증후군, 척추관절병증
신경계 장애 : 신경염, 비골신경마비

표 6. 이 약과 이필리무맙 병용투여군 또는 이 약 단독투여군에서 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 이필리무맙 단독투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상 [군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 6)

| 임상검사 | 이 약과 이필리무맙 병용 | | 이 약 | | 이필리무맙 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급 | 3-4 등급 | 모든 등급 | 3-4 등급 | 모든 등급 | 3-4 등급 |

| | 환자(%) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **혈액화학검사** | | | | | | |
| ALT 증가 | 53 | 15 | 23 | 3 | 28 | 2.7 |
| AST 증가 | 47 | 13 | 27 | 3.7 | 27 | 1.7 |
| 저나트륨혈증 | 42 | 9 | 20 | 3.3 | 25 | 7 |
| 리파아제 증가 | 41 | 20 | 29 | 9 | 23 | 7 |
| 알칼리성 포스파타아제 증가 | 40 | 6 | 24 | 2 | 22 | 2 |
| 저칼슘혈증 | 29 | 1.1 | 13 | 0.7 | 21 | 0.7 |
| 아밀라아제 증가 | 25 | 9.1 | 15 | 1.9 | 14 | 1.6 |
| 크레아티닌 증가 | 23 | 2.7 | 16 | 0.3 | 16 | 1.3 |
| **혈액학검사** | | | | | | |
| 빈혈 | 50 | 2.7 | 39 | 2.6 | 40 | 6 |
| 림프구감소증 | 35 | 4.8 | 39 | 4.3 | 27 | 3.4 |

a 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상 검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약과 이필리무맙 병용투여군(범위 241~297명의 환자); 이 약의 투여군(범위 260~306명의 환자); 이필리무맙 투여군(범위 253~304명의 환자).

**② 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암**

전이성 비소세포폐암에서의 이 약의 안전성은 이전에 백금화학요법에 실패한 전이성 편평세포성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개, 다기관 임상시험 2와 이전에 백금화학요법에 실패한 전이성 비편평세포성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개, 다기관 임상시험 3에서 평가하였다. 환자는 2주마다 60분에 걸쳐 정맥으로 이 약 3 mg/kg을 투여받거나, 3주마다 도세탁셀 75 mg/m$^2$을 투여받았다. 이 약을 투여받은 환자에서 투여기간의 중간값은 임상시험 2에서 3.3개월(범위: 1일 - 21.7+개월), 임상시험 3에서 2.6개월(범위 : 0 - 24.0+개월)이었다.

임상시험 2에서 36%의 환자가 이 약을 6개월 이상 투여받았고 18%는 1년 이상 투여받았다. 임상시험 3에서, 30%의 환자가 이 약을 6개월 이상 투여받았고 20%는 1년 이상 투여받았다.

11%의 환자가 이 약의 투여를 중단하였고, 28%의 환자가 이상사례로 약물투여가 지연되었다. 이 약 투여환자의 46%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 2% 이상에서 가장 흔한 중대한 이상사례는 폐렴, 폐색전증, 호흡 곤란, 발열, 흉막삼출, 폐렴, 호흡 부전이었다. 임상시험 3의 이 약 투여군에서 7명이 감염으로 사망하였는데, 이 중 1명의 폐포자충 폐렴(*Pneumocystis jiroveci* pneumonia), 4명은 폐색전증, 1명은 번연계 뇌염으로 사망하였다. 가장 흔한 이상사례(20% 이상)는 피로, 근골격계 통증, 기침, 호흡곤란 및 식욕 감소였다.

표 7에 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 선택적 이상사례를 요약하였다.

표 7. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 및 도세탁셀 투여군보다 높은 발생률을 보인 이상사례[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 2와 3)

| 이상사례 | 이 약 (418명) | | 도세탁셀 (397명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급 | 3-4등급 | 모든 등급 | 3-4등급 |
| | 환자(%) | | | |
| **호흡, 흉부 및 종격 이상** | | | | |
| 기침 | 31 | 0.7 | 24 | 0 |
| **대사 및 영양장애** | | | | |
| 식욕 감소 | 28 | 1.4 | 23 | 1.5 |
| **피부 및 피하조직 이상** | | | | |
| 가려움 | 10 | 0.2 | 2.0 | 0 |

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

기타 임상적으로 중요한 이상사례는 이 약 투여군과 도세탁셀 투여군에서 유사한 빈도로 발생하는 것이 관찰되었고 별도로 제시하지 않았다: 피로/무력증(1-4등급 48%, 3-4등급 5%), 근골격계 통증(33%), 흉막삼출(4.5%), 폐색전증(3.3%).

표 8. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 모든 NCI CTCAE 등급에 대한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 도세탁셀 투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 2와 3)

| 임상검사[a] | 기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 이 약 | | 도세탁셀 | |
| | 모든 등급 | 3-4등급 | 모든 등급 | 3-4등급 |
| **혈액화학검사** | | | | |
| 저나트륨혈증 | 35 | 7 | 34 | 4.9 |
| AST 증가 | 27 | 1.9 | 13 | 0.8 |
| 알칼리성 포스파타아제 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 임상 검사치가 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.

### ③ 신세포암

이 약의 안전성은 최소 하나 이상의 항혈관신생요법에 실패한 진행성 신세포암 환자 803명을 대상으로 한 무작위배정 공개 임상시험 5에서 평가되었다. 이 임상시험에서 환자는 이 약 3mg/kg를 매 2주마다 투여받거나(406명), 에베로리무스 10 mg을 매일 투여(397명)받았다. 치료기간의 중간값은 이약 투여군이 5.5개월(범위: 1일 - 29.6개월)이었고, 에베로리무스 투여군이 3.7개월(범위 : 6일 - 25.7개월)이었다.

이상사례로 이 약 투여군 16%, 에베로리무스 투여군 19% 환자가 투여를 중단하였다.

이 약투여군의 44% 환자가 이상사례로 약물투여 지연을 겪었다. 중대한 이상사례는 이 약 투여 환자의 47%에서 일어났다. 2% 이상 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 급성 신손상, 흉막삼출, 폐렴, 설사 및 고칼슘혈증이었다.

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

가장 흔한 이상사례(20% 이상의 환자에서 보고)는 무력 증상, 기침, 구역, 발진, 호흡곤란, 설사, 변비, 식욕감소, 요통과 관절통이었다.

표 9에 이 약을 투여한 환자의 15% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 9. 이 약을 투여한 환자의 15% 이상에서 발생한 1-4등급 이상사례(임상시험 5)

| 이상사례 | 이 약 (406명) | | 에베로리무스 (397명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 환자 % | | | |
| | 1-4등급 | 3-4등급 | 1-4등급 | 3-4등급 |
| 이상사례 | 98 | 56 | 96 | 62 |
| **전신이상 및 투여부위 상태** | | | | |
| 무력 증상[a] | 56 | 6 | 57 | 7 |
| 발열 | 17 | 0.7 | 20 | 0.8 |
| **호흡, 흉부 및 종격 이상** | | | | |
| 기침/젖은 기침 | 34 | 0 | 38 | 0.5 |
| 호흡곤란/운동성 호흡곤란 | 27 | 3.0 | 31 | 2.0 |
| 상부 호흡기 감염[b] | 18 | 0 | 11 | 0 |
| **위장관계 이상** | | | | |
| 구역 | 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 피하조직 이상** | | | | |
| 발진[d] | 28 | 1.5 | 36 | 1.0 |
| 소양감/일반 가려움 | 19 | 0 | 14 | 0 |
| **대사와 영양 이상** | | | | |
| 식욕감소 | 23 | 1.2 | 30 | 1.5 |
| **근골격계 및 결합조직 이상** | | | | |
| 관절통 | 20 | 1.0 | 14 | 0.5 |
| 요통 | 21 | 3.4 | 16 | 2.8 |

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따른다.

a 무력 증상은 무력증, 활동 감소, 피로와 권태를 포함하는 복합 용어이다.

b 비인두염, 인후염, 비염과 바이러스성 상부 호흡기 감염을 포함한다.

c 대장염, 전장염과 장염을 포함한다.

d 피부염, 여드름성 피부염, 홍반성 발적, 발적, 반점성 발적, 반점구진발적, 구진성 발적, 소양성 발적, 다형 홍반과 홍반을 포함한다.

임상시험 5에서 보고된 기타 임상적으로 중요한 이상사례는 아래와 같다.

전신이상 및 투여부위 이상: 말초부종/부종
위장관계 이상: 복통/불편감
근골격계 및 결합조직 이상: 사지통증, 근골격계 통증
신경계 이상: 두통/편두통, 말초신경병증
검사이상: 체중 감소
피부이상: 손발의 홍반성 감각이상

환자의 30%에서 확인된 기저치 대비 임상검사치 이상은 크리아티닌 증가, 림프구감소증, 빈혈, AST 증가, 알칼리성인산가수분해효소 증가, 저나트륨혈증, TG 증가와 고칼륨혈증이었다.

표 10에 이 약을 투여받은 환자 중 15%이상에서 발생된 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 10. 이 약을 투여한 환자의 15% 이상에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(임상시험 5)

| 임상검사 | 기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율[a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 이 약 | | 에베로리무스 | |
| | 1-4 등급 | 3-4 등급 | 1-4 등급 | 3-4 등급 |
| **혈액학검사** | | | | |
| 림프구감소증 | 42 | 6 | 53 | 11 |
| 빈혈 | 39 | 8 | 69 | 16 |
| **혈액화학검사** | | | | |
| 크레아티닌 증가 | 42 | 2.0 | 45 | 1.6 |
| AST 증가 | 33 | 2.8 | 39 | 1.6 |
| 알칼리성 포스파타아제 증가 | 32 | 2.3 | 32 | 0.8 |
| 저나트륨혈증 | 32 | 7 | 26 | 6 |
| 고칼륨혈증 | 30 | 4.0 | 20 | 2.1 |
| 저칼슘혈증 | 23 | 0.9 | 26 | 1.3 |
| ALT 증가 | 22 | 3.2 | 31 | 0.8 |
| 고칼슘혈증 | 19 | 3.2 | 6 | 0.3 |
| **지질** | | | | |
| 트리글리세라이드 증가 | 32 | 1.5 | 67 | 11 |
| 콜레스테롤 증가 | 21 | 0.3 | 55 | 1.4 |

a 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상 검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 259-401명의 환자) 및 에베로리무스 투여군(범위: 257-376명의 환자)

또한 기저치에서 정상상한치보다 낮은 TSH(갑상선 자극호르몬) 환자들의 경우, 약물

치료로 인하여 정상상한치 이상으로 TSH가 증가된 환자가 이 약 투여군이 에베로리무스 투여군보다 더 많았다(26% 대 14%).

### ④ 전형적 호지킨 림프종

이 약의 안전성은 전형적 호지킨 림프종 환자 263명에서 2주 마다 이 약 3mg/kg을 투여하여 평가하였다(임상시험 7, 240명; 임상시험 8, 23명). 질병의 진행, 최대 임상적 이익 또는 허용 불가능한 독성이 발생 전까지 투여하였다.

이상사례로 4.2% 환자가 이 약 투여를 중단하였다. 23%가 이상사례로 약물투여 지연을 겪었다. 중대한 이상사례는 이 약 투여 환자의 21%에서 발생하였다. 1%이상 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 주입관련 반응, 폐렴, 흉막삼출, 발열, 발진, 간질성 폐렴이었다. 기타 질병질환과 다른 원인으로 10명이 사망하였고, 이중 6명은 동종 조혈모세포이식에 의한 합병증으로 사망하였다.

안전성 분석군에서 가장 흔한 이상사례(최소 20%에서 보고됨)은 피로, 상부 호흡기 감염, 발열, 설사, 기침이었다. 유효성 분석군에서 가장 흔한 이상사례는 또한 발진, 근골격계 통증, 가려움, 구역, 관절통 및 말초신경병증 이었다. 27%에서 중대한 이상사례가 발생하였다.

표 11에 안전성 분석군(263명)과 유효성분석군(95명)에서 최소 10% 발생한 이상사례를 요약하였다. 유효성 분석군에서 이상사례 발생 정도가 더 높았다. 이들 환자는 이 약 17 용량을 투여받았고, 5개의 이전 전신요법을 받았다.

표 11. 전형적 호지킨 림프종 환자의 10% 이상에서 발생한 비혈액학적 이상사례(임상시험 7과 8)

| 이상사례[a] | 안전성분석군 (263명) | | 유효성분석군(95명) | |
|---|---|---|---|---|
| | 환자 % | | | |
| | 모든 등급 | 3-4 등급 | 모든 등급 | 3-4 등급 |
| **전신이상 및 투여부위 상태** | | | | |
| 피로[b] | 32 | 1.1 | 43 | 1.1 |
| 발열 | 24 | 0.8 | 35 | 1.1 |
| **위장관계 이상** | | | | |
| 설사 | 23 | 0.8 | 30 | 1.1 |
| 구역 | 17 | 0 | 23 | 0 |
| 구토 | 15 | 0.8 | 16 | 1.1 |
| 복통[c] | 11 | 0.8 | 13 | 2.1 |
| 변비 | 9 | 0.4 | 14 | 0 |
| **감염 및 체내침습** | | | | |
| 상부 호흡기 감염[d] | 28 | 0.4 | 18 | 1.1 |
| 폐렴/기관지 폐렴 | 9 | 3.0 | 19 | 5.3 |
| **호흡기, 흉부 및 종격 이상** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 기침/가래를 동반한 기침 | 22 | 0 | 35 | 0 |
| 호흡곤란/운동성 호흡곤란 | 10 | 0.8 | 16 | 2.1 |
| **피부 및 피하조직 이상** | | | | |
| 발진[f] | 19 | 1.5 | 31 | 3.2 |
| 가려움 | 17 | 0 | 25 | 0 |
| **근골격계 및 결합조직 이상** | | | | |
| 근골격계 통증[g] | 19 | 1.1 | 27 | 1.1 |
| 관절통 | 11 | 0 | 21 | 0 |
| **내분비 이상** | | | | |
| 갑상선기능 저하증/갑상선염 | 12 | 0 | 17 | 0 |
| 고혈당/혈당 증가 | 9 | 0.1 | 14 | 1.1 |
| **신경계 이상** | | | | |
| 두통 | 12 | 0.4 | 12 | 1.1 |
| 말초신경병증[h] | 11 | 0.4 | 21 | 0 |
| **상해, 중독 및 절차상 합병증** | | | | |
| 주입관련 반응 | 12 | 0.4 | 18 | 0 |

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다

a 인과관계에 상관없이 마지막 이 약 복용 후 최대 30일까지 발생하는 이상사례가 포함된다. 면역매개성 이상사례 후 초기 이 약 치료를 완료한 날로부터 30일 이내에 이 약을 재투여하였을 때의 이상사례를 포함한다.

b 무력증을 포함한다.

c 복부 불편 및 복부 통증을 포함한다.

d 비인두염, 인후염, 비염 및 부비동염을 포함한다.

e 폐렴 세균, 폐렴 마이코플라스마, 폐모자충 폐렴을 포함한다.

f 피부염, 여드름성 피부염, 각질제거 피부염, 반점형 발진, 구진, 반점형 구진, 소양증, 박리, 여드름을 포함한다.

g 허리 통증, 뼈 통증, 근골격계 통증, 근골격계 불편감, 근육통, 목 통증 및 말단 통증을 포함한다.

h 과민 반응, 감각 마비, 감각 이상, 감각 이상, 말초 운동 신경 병증, 말초 감각 신경병증 및 다발성 신경병증을 포함한다.

임상적으로 중요한 이상사례와 관련한 추가 정보

*면역 매개성 폐렴*: 임상시험 7과 8에서 이 약을 투여받은 환자의 4.9%(13/263)에서 간질성 폐질환을 포함한 폐렴이 발생하였다. 면역 매개성 폐렴은 이 약을 투여받은 환자 중 3.4%(9/263)에서 발생하였다(1명은 3등급이었고, 나머지 8명은 2등급이었음). 발병까지의 시간은 중간값 2.2개월(범위: 1일-10.1개월)이었다. 발병한 9명의 환자는 전신성 코르티코스테로이드를 투여받았으며, 이 중 7명은 회복되었다. 2등급 폐렴으로 1명의 환자가 이 약의 투여를 영구 중단하였다. 3명의 환자는 약물투여 지연을 겪었다. 폐렴이 재발하지 않은 5명의 환자는 이 약의 투여를 재개하였다.

*말초신경병증*: 임상시험 7과 8에서, 이 약을 투여받은 환자의 11%(30/263)에서 말초신경병증이 발생하였다. 22명(8%)의 환자는 말초신경병증이 신규로 발병하였고, 4명의 환자는 기저치보다 악화되었다. 기저치에서 말초신경병증이 확인된 4명의 환자(3명은 1등급,

1명은 2등급이었음)는 악화되지는 않았다. 모든 이상사례는 1-2등급이었고, 1명(0.4%)의 환자에서만 3등급으로 확인되었다.

*이 약 투여후 동종 조혈모세포이식으로 인한 합병증* : 3. 이상사례 2) 면역 매개성 이상사례 ⑩ 이 약 투여 후 동종조혈모세포이식 합병증 참조

표 12. 이 약을 투여한 전형적 호지킨 림프종 환자의 10% 이상에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 7과 8)

| 임상검사 | 안전성 분석군[a] | | 유효성분석군[b] | |
|---|---|---|---|---|
| | 환자 %[c] | | | |
| | 모든 등급 | 3-4 등급 | 모든 등급 | 3-4 등급 |
| **혈액학검사** | | | | |
| 호중구감소증 | 29 | 3.6 | 37 | 6 |
| 혈소판감소증 | 28 | 2.4 | 33 | 3.2 |
| 림프구감소증 | 24 | 8 | 32 | 7 |
| 빈혈 | 22 | 2.8 | 37 | 2.1 |
| **혈액화학검사** | | | | |
| ALT 증가 | 24 | 2.0 | 25 | 2.1 |
| AST 증가 | 23 | 2.4 | 32 | 3.2 |
| 알칼리성 포스파타아제 증가 | 17 | 1.6 | 21 | 2.1 |
| 리파아제 증가 | 16 | 6.5 | 28 | 12 |
| 저나트륨혈증 | 14 | 0.8 | 15 | 1.1 |
| 저칼륨혈증 | 11 | 1.6 | 14 | 3.2 |
| 저칼슘혈증 | 11 | 0.4 | 14 | 1.1 |
| 저마그네슘혈증 | 10 | 0.4 | 15 | 1.3 |
| 크레아티닌 증가 | 10 | 0 | 15 | 0 |
| 빌리루빈 증가 | 9 | 0.8 | 10 | 0 |

a 안전성분석군은 226-253명

b 유효성분석군은 80~85명

c 마지막으로 이 약 투여 후 30일까지 발생하는 이상사례를 포함. 면역매개성 이상사례 후 초기 이 약 치료를 완료한 날로부터 30일 이내에 이 약을 재투여하였을 때의 이상사례를 포함

### ⑤ 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암

이 약의 안전성은 이전 백금기반 화학요법을 받는 중 또는 후 6개월 내에 질병이 진행된 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암 환자를 대상으로 무작위배정, 활성약대조, 공개, 다기관 임상시험 9에서 평가되었다. 이 시험에서 환자들은 이 약 3 mg/kg를 정맥으로 60분 동안 2주 간격으로 투여받거나(236명), 대조군은 연구자가 아래 치

료중 하나를 선택하였다.

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

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

14%의 환자가 이상사례로 이 약 투여를 중단하였고, 24%의 환자에서 이상사례로 약물투약지연이 있었다. 중대한 이상사례는 49%에서 발생하였다. 2% 이상 가장 흔한 중대한 이상사례는 폐렴, 호흡곤란, 호흡부전, 호흡기 감염 및 폐혈증이었다. 편평세포성 두경부암 환자에서 발생한 이상사례와 임상검사치의 이상 발생 정도는 흑색종과 비소세포폐암과 일반적으로 유사하였다. 가장 흔한 (10% 이상) 이상사례로 연구자가 선택한 활성대조군 보다 높은 빈도로 발생한 이상사례는 기침과 호흡곤란이었다.
이 약 투여환자에서 10% 이상 발생하였고, 연구자가 선택한 활성대조군보다 높은 빈도로 발생한 임상검사치의 이상은 알칼리성 포스파타아제의 증가, 아밀라아제 증가, 고칼슘혈증, 고칼륨혈증 및 TSH의 증가였다.

**⑥ 요로상피세포암**

이 약의 안전성은 백금화학요법에 실패한 국소진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자와 수술 전 또는 수술 후 보조요법으로 백금화학요법으로 치료를 받은 후 12개월 내에 진행된 국소진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자 270명을 대상으로 단일군 임상시험 10으로 평가되었다. 환자는 허용 불가능한 독성이 발생하거나 질환이 진행할 때까지 매 2주 동안 이 약 3 mg/kg을 투여받았다. 환자의 46%가 이상사례로 약물투여 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 이상사례로 투여를 중단하였다. 중대한 이상사례는 환자의 54%에서 발생했다. 2%이상의 가장 흔한 이상사례는 요로감염, 패혈증, 설사, 소장 폐쇄 및 전신 신체건강 악화였다.

25명(9%)의 환자는 면역 매개성 이상사례로 매일 40mg 이상 해당량의 프레드니손을 경구투여받았다.

환자의 20%이상에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 피로, 근골격계 통증, 구역 및 식욕감소였다.

표 13에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 13. 환자 10% 이상에서 발생된 이상사례(임상시험 10)

| 이상사례 | 이 약 |
|---|---|

| | 환자 (%) | |
|---|---|---|
| | 모든 등급 | 3-4 등급 |
| **이상사례** | 99 | 51 |
| **전신 이상 및 투여부위 상태** | | |
| 무력증/피로/권태 | 46 | 7 |
| 발열/종양관련 열 | 17 | 0.4 |
| 부종/말초부종/말초종창 | 13 | 0.4 |
| **감염 및 체내 침습** | | |
| 요로감염/척추염/대장균/진균요로감염 | 17 | 7 |
| **호흡기, 흉부 및 종격 이상** | | |
| 기침/가래를 동반한 기침 | 18 | 0 |
| 호흡곤란/운동성 호흡곤란 | 14 | 3.3 |
| **위장관계 이상** | | |
| 구역 | 22 | 0.7 |
| 설사 | 17 | 2.6 |
| 변비 | 16 | 0.4 |
| 복통[a] | 13 | 1.5 |
| 구토 | 12 | 1.9 |
| **피부 및 피하조직 이상** | | |
| 발진[b] | 16 | 1.5 |
| 가려움 | 12 | 0 |
| **근골격계 및 결합조직 이상** | | |
| 근골격계 통증[c] | 30 | 2.6 |
| 관절통 | 10 | 0.7 |
| **대사 및 영양 이상** | | |
| 식욕 감소 | 22 | 2.2 |
| **내분비 이상** | | |
| 갑상선이상[d] | 15 | 0 |

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

a 복부불편감, 하복부 통증을 포함한다.

b 피부염, 여드름성 피부염, 수포성 피부염 및 발진이 일반화 된 것, 반점, 반점형 구진, 소양증을 포함한다.

c 요통, 뼈 통증, 근골격계 통증, 근골격계 불쾌감, 근육통, 목 통증, 말단 통증 및 척추 통증을 포함한다.

d 자가면역 갑상선염, 혈중 TSH 감소, 혈중 TSH 증가, 갑상선기능항진증, 갑상선기능저하증, 갑상선염, 티록신 감소, 유리 티록신 증가, 티록신 증가, 유리 3-요오드티록신 증가, 3-요오드티록신 증가를 포함한다.

표 14. 환자의 10%이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치(임상시험 10)

| 임상 검사 | 이 약 |
|---|---|
| | 환자 (%) |

| | 모든 등급 | 3-4 등급 |
|---|---|---|
| **혈액학검사** | | |
| 림프구감소증 | 42 | 9 |
| 빈혈 | 40 | 7 |
| 혈소판감소증 | 15 | 2.4 |
| 백혈구감소증 | 11 | 0 |
| **혈액화학검사** | | |
| 고혈당 | 42 | 2.4 |
| 저나트륨혈증 | 41 | 11 |
| 크레아티닌 증가 | 39 | 2.0 |
| 알칼리성 포스파타아제 증가 | 33 | 5.5 |
| 저칼슘혈증 | 26 | 0.8 |
| AST 증가 | 24 | 3.5 |
| 고칼륨혈증 | 19 | 1.2 |
| ALT 증가 | 18 | 1.2 |
| 저마그네슘혈증 | 16 | 0 |
| 리파제증가 | 20 | 7 |
| 아밀라제 증가 | 18 | 4.4 |

a 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상 검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 범위 84-256명의 환자.

### 2) 면역 매개성 이상사례

#### ① 면역 매개성 폐렴

면역 매개성 폐렴은 이 약 투여 후 코르티코스테로이드의 투여가 필요하고 다른 명확한 병인이 없는 경우로 정의하며 치명적인 경우를 포함한다.

***단독요법***

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

***이 약과 이필리무맙 병용요법***

이 약과 이필리무맙의 병용요법 환자 중 면역 매개성 폐렴의 발생률은 6%(25명/407명)이었다. 면역 매개성 폐렴이 발병하기까지 기간의 중간값은 1.6개월(범위: 24일 ~ 10.1개월)이었다. 면역 매개성 폐렴으로 2.2%의 환자는 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구 중단하였으며, 3.7%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류하였다. 폐렴을 나타낸 환자의 84%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40 mg/day의 프레드니손 등가량)를

투여받았으며, 기간의 중간값은 30일(범위: 5일 ~ 11.8개월)이었다. 68%의 환자가 완전히 회복되었다. 이 약 투여를 재개한 약 17% 환자에서 폐렴이 재발하였다.

***요로상피세포암***

임상시험 10에서, 간질성 폐렴을 포함한 폐렴이 이 약을 투여 받은 환자의 4.4%(12/270)에서 발생했다. 면역매개성 폐렴은 이 약을 투여받은 환자의 3.7%(10/270)에서 발생했다(5등급 1명, 3등급 3명, 2등급 3명, 1등급 3명). 1명은 약물과 관련된 폐렴으로 사망했다. 지속시간의 중간값은 2.7개월(범위: 1일 ~ 3.8개월)이었다. 이 약을 투여받은 환자중 4명이 영구적으로 투여를 중단했다. 약물투여 지연은 5명의 환자에서 발생했다. 이 약 투여를 재개한 환자 3명 중 2명에서 폐렴이 재발했다.

**② 면역 매개성 대장염**

면역 매개성 대장염은 이 약 투여 후 코르티코스테로이드의 투여가 필요하고 다른 명확한 병인이 없는 경우로 정의한다.

***단독요법***

이 약을 단독요법으로 투여한 환자에서, 면역 매개성 대장염의 발생률은 2.9% (58명/1994명)이었다. 면역 매개성 대장염이 발병하기까지 기간의 중간값은 5.3개월(범위: 2일 ~ 20.9개월)이었다. 면역 매개성 대장염으로 인해 환자 중 0.7%는 이 약의 투여를 영구 중단하였으며, 1%는 이 약 투여를 보류하였다. 약 91%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 23개월(범위: 1일 ~ 9.3개월)이었다. 4명의 환자는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙을 투여 받아야했다. 74%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약 투여를 재개한 환자 중 대장염이 재발한 환자는 16%이었다.

***이 약과 이필리무맙 병용요법***

이 약과 이필리무맙 병용요법 환자 중 면역 매개성 대장염의 발생률은 26% (107명/407명)이었다. 면역 매개성 대장염이 발병하기까지 기간의 중간값은 1.6개월(범위: 3일 ~ 15.2개월)이었다. 면역 매개성 대장염으로 인해 환자 중 16%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 영구 중단하였으며, 7%는 이 약과 이필리무맙의 투여를 보류하였다. 약 96%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(일당 최소 40mg의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 1.1개월(범위: 1일 ~ 12개월)이었다. 약 23%의 환자는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙을 투여받아야했다. 75%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개한 환자 중 면역 매개성 대장염이 재발한 환자는 약 28% 이었다.

***요로상피세포암***

임상시험 10에서, 설사 또는 대장염은 이 약을 투여받은 환자의 19%(51/270)에서 발생했다. 면역매개성 설사 또는 대장염은 이 약을 투여받은 환자의 2.6%(7/270)에서 발생했다(4등급 1명, 3등급 4명, 2등급 2명). 발병까지의 시간의 중간값은 2.3개월(범위: 0.8 ~ 2.9개월)이였다. 지속시간의 중간값은 1.2개월(범위: 6일 ~ 3.4개월)이였다. 이 약을 영구적으로 중단한 환자는 1명이였다. 약물투여 지연은 모두 7명에서 발생했다. 3

명의 환자는 이상살계가 완전히 회복되었다. 이상사례를 회복한 후 이 약의 투여를 재개한 1명의 환자는 설사나 대장염이 재발하지 않았다.

**③ 면역 매개성 간염**

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

***단독요법***

이 약을 단독으로 투여받은 환자 중 면역 매개성 간염의 발생률은 1.8%(35명/1994명)이었다. 면역 매개성 간염이 발병하기까지 기간의 중간값은 3.3개월(범위: 6일 ~ 9개월)이었다. 면역 매개성 간염으로 인해 환자 중 0.7%는 이 약의 투여를 영구 중단하였으며, 1%는 이 약의 투여를 보류하였다. 모든 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 23일(범위: 1일 ~ 2개월)이었다. 두 환자가 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 미코페놀레이트를 투여받아야 했다. 94%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약의 투여를 재개한 환자 중 면역 매개성 간염이 재발한 환자는 29%이었다.

***이 약과 이필리무맙 병용요법***

이 약과 이필리무맙 병용요법 환자 중 면역 매개성 간염의 발생률은 13% (51명/407명)이었다. 면역 매개성 간염이 발병하기까지 기간의 중간값은 2.1개월(범위: 15일 ~ 11개월)이었다. 면역 매개성 간염으로 인해 환자 중 6%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였으며, 5%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 약 92%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg의 프레드니손 등가량)를 투여 받았으며, 기간의 중간값은 1.1개월(범위: 1일 ~ 13.2개월)이었다. 74%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개한 환자 중 간염이 재발한 환자는 약 11% 였다.

***요로상피세포암***

임상시험 10에서 이 약을 투여한 환자에서 총 빌리루빈(9%), ALT(18%), AST(24%), 알칼리성 포스파타아제(33%)의 증가와 함께 기저치 대비 간기능검사 이상 발생빈도가 증가하였다. 면역매개성 간염은 이 약을 투여받은 환자의 1.1%(3/270)에서 발생했다(3등급 1명, 2등급 1명, 1등급 1명). 3명의 환자 중 2명은 간 전이가 있었다. 발병까지의 시간의 중간값은 1개월(범위: 0.7 ~ 4.8개월)이었다. 지속시간의 중간값에는 도달하지 않았다(범위 5일 ~ 6.1 개월). 이 약은 1명의 환자에서 영구적인 중단이 있었다. 이상사례로 인한 약물투여 지연은 없었다. 모든 환자는 이상사례가 모두 회복되었다. 이상사례를 회복한 후 이 약의 투여를 재개한 환자 1명에서 이상사례는 재발하지 않았다.

**④ 면역 매개성 내분비 이상**

**뇌하수체염**

***단독요법***

이 약의 단독요법 환자 중 뇌하수체염의 발생률은 0.6%(12명/1994명)이었다. 뇌하수체염이 발병하기까지 기간의 중간값은 4.9개월(범위: 1.4개월 ~ 11개월)이었다. 뇌하수체염으로 인해 환자 중 0.1%는 이 약을 영구 중단하고, 0.2%는 투여를 보류하였다. 67%에 가까운 뇌하수체염 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 33%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 14일(범위: 5일 ~ 26일)이었다.

***이 약과 이필리무맙 병용요법***

이 약을 이필리무맙과 병용요법으로 받은 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 병용요법의 영구 중단 또는 1.0%가 투여 보류되었다. 75%에 가까운 뇌하수체염 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 56%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 19일(범위: 1일 ~ 2.0개월)이었다.

***요로상피세포암***

임상시험 10에서, 뇌염은 이 약을 투여받은 환자의 0.7%(2/270)에서 발생했다. 3등급 이상사례에 대한 발병 기간은 6.2개월이었고, 2등급 이상사례는 5.5개월이었다. 두 환자 모두 스테로이드 대체용량을 투여받았다. 2명 중 1명의 환자에서 완전히 회복하였다. 환자 2명은 모두 이상사례에서 회복 후 이 약을 재개하였고, 뇌염은 발생하지 않았다.

**부신기능부전**

***단독요법***

단독요법 환자 중 부신기능부전의 발생률은 1%(20명/1994명)이고, 발병하기까지 기간의 중간값은 4.3개월(범위: 15일 ~ 21개월)이었다. 부신기능부전으로 인해 환자 중 0.1%는 이 약을 영구 중단하고, 0.5%는 투여를 보류하였다. 85%에 가까운 부신기능부전 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 25%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 11일(범위: 1일 ~ 1개월)이었다.

***이 약과 이필리무맙 병용요법***

이 약을 이필리무맙과 병용요법으로 받은 환자 중 부신기능부전 발병률은 5%(21명/407명)이었으며, 기간의 중간값은 3.0개월(범위: 21일 ~ 9.4개월)이었다. 부신기능부전으로 인해 환자 중 0.5%는 이필리무맙 병용요법의 영구 중단 또는 1.7%는 투여를 보류하였다. 57%에 가까운 부신기능부전 환자가 호르몬 대체 요법을 받았으며, 33%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 9일(범위: 1일 ~ 2.7개월)이었다.

***요로상피세포암***

임상시험 10에서, 부신기능부전은 이 약을 투여받은 환자 0.7%(2/270)에서 발생했다(모두 2등급 이상사례). 발병까지의 시간의 중간값은 7개월(범위: 6.7 ~ 7.3개월)이였

다. 두 이상사례로 인해 약물투여 지연이 발생했고, 영구적인 중단은 없었다.

**갑상선 기능 저하증과 갑상선 기능 항진증**

***단독요법***

이 약의 단독요법 환자 중 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선염의 발생률은 9%(171명/1994명)이고, 발병하기까지 기간의 중간값은 2.9개월(범위: 1일 ~ 16.6개월)이었다. 79%에 가까운 갑상선 기능 저하증 환자가 레보티록신을 투여받았고, 4%는 코르티코스테로이드를 투여받았다. 35%의 환자가 회복되었다.

이 약의 단독요법 환자 중 갑상선 기능 항진증의 발생률은 2.7%(54명/1994명)이고, 발병하기까지 기간의 중간값은 1.5개월(범위: 1일 ~ 14.2개월)이었다. 26%에 가까운 갑상선 기능 항진증 환자가 메티마졸을 투여받았고, 카르비마졸(9%), 프로필티오우라실(4%), 코르티코스테로이드(9%)가 사용되었다. 76%의 환자가 회복되었다.

***이 약과 이필리무맙 병용요법***

이 약과 이필리무맙 병용요법 환자 중 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선염의 발생률은 22% (89명/407명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 2.1개월(범위: 1일 ~ 10.1개월)이었다. 갑상선 기능 저하증 또는 갑상선염 환자의 73%가 레보티록신을 투여받았으며 45%가 회복되었다.

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

***요로상피세포암***

갑상선 기능 저하증/갑상선염은 이 약을 투여받은 환자의 11%(29/270)에서 발생했다(2등급 20명, 1등급 9명). 발병까지의 시간의 중간값은 2.6개월(범위 1일~6.9개월)이었다. 갑상선 기능 저하증의 치료에는 레보티록신(22명)이 포함되었다. 영구적 중단은 발생하지 않았다. 약물투여 지연은 3명의 환자에서 발생했다. 이들 환자는 회복되지 않았다.

갑상선 기능 항진증은 이 약을 투여받은 환자의 4.4%(12/270)에서 발생했다(2등급 7명, 1등급 5명). 발병까지의 시간의 중간값은 1.1개월(범위 15일 ~ 5.9개월) 이었다. 갑상선 기능 항진증의 치료는 메티마졸(3명)과 카비마졸(1명)이 포함되었다. 영구적인 중단은 발생하지 않았다. 3명의 환자에서 약물투여 지연이 발생했다. 1명의 환자는 완전히 회복되었다.

**제1형 당뇨병**

***단독요법***

단독요법 환자 중 당뇨병성 케토산증을 포함한 당뇨병의 발생률은 0.9%(17명/1994명)이고, 발병하기까지 기간의 중간값은 4.4개월(범위: 15일 ~ 22개월)이었다.

***이 약과 이필리무맙 병용요법***

이 약과 이필리무맙 병용요법 환자 중 당뇨병 발생률은 1.5%(6명/407명)이었으며, 발병하기까지의 중간값은 2.5개월(범위: 1.3 ~ 4.4개월)이었다. 병용요법은 환자에게 투여가 보류되었고, 당뇨병이 발전한 2차 환자에게는 투여가 영구 중단되었다.

***요로상피세포암***

임상시험 10에서 고혈당 이상사례는 이 약을 투여받은 환자의 3%(7/270)에서 발생했다. 당뇨병은 0.4%(1/270)에서 발생했다(2등급). 발병까지의 시간은 2.3개월이었다. 인슐린 투여를 개시하였다.

**⑤ 면역 매개성 신장염 및 신기능 장애**

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

***단독요법***

이 약의 단독요법에서 환자 중 면역 매개성 신장염 및 신기능장애의 발생률은 1.2% (2명/1994명)이었으며, 발병하기까지 기간의 중간값은 4.6개월(범위: 23일 ~ 12.3개월)이었다. 면역 매개성 신장염 및 신기능장애로 인해 환자 중 0.8%는 이 약의 투여를 보류하였으며, 0.3%는 영구 중지하였다. 모든 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 21일(범위: 1일 ~ 15.4개월)이었다. 48%의 환자가 완전히 회복되었다. 모든 환자가 회복 후 신장염 및 신기능장애의 재발 없이 이 약의 투여를 재개하였다.

***이 약과 이필리무맙 병용요법***

병용요법 환자 중 면역 매개성 신장염 및 신기능장애의 발생률은 2.2% (9명/407명)이었으며, 발병하기까지 기간의 중간값은 2.7개월(범위: 9일 ~ 7.9개월)이었다. 면역 매개성 신장염 및 신기능장애로 인해 환자 중 0.7%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 영구 중단하였으며, 0.5%는 이 약과 이필리무맙 병용요법을 보류하였다. 67%의 환자가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 40mg의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 13.5일(범위: 1일 ~ 1.1개월)이었다. 모든 환자가 완전히 회복되었다. 2명의 환자가 회복 후 신장염 및 신기능장애의 재발 없이 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개하였다.

***요로상피세포암***

임상시험 10에서, 신장손상은 이 약을 투여받은 환자의 10.7%(29/270)에서 발생했다. 면역매개성 신장염과 신기능 장애는 이 약을 투여 받은 환자의 0.7%(2/270)에서 발생했다(모두 3등급). 발병까지의 시간의 중간값은 4.9개월(범위: 8일 ~ 9.6개월)이었다. 지속시간의 중간값에는 도달하지 못했다(범위: 19일+ ~ 2.9개월+). 이상사례로 인해 모두 약물투여 지연이 있었으며, 어떠한 이상사례도 회복되지 않았다.

**⑥ 면역 매개성 피부 이상사례**

***단독요법***

이 약을 단독요법으로 투여받은 환자에서 면역 매개성 발진은 환자 중 9% (171/1994)에서 발생했다. 발병 시간의 중간값은 2.8개월 (범위 : <1-25.8개월) 이었다. 면역 매개 발진은 환자 중 0.3%에서 이 약의 영구 중단을 그리고 0.8%에서 이 약의 보류를 야기한다. 발진이 나타난 환자의 약 16%가 높은 용량의 코르티코스테로이드(적어도 일당 40mg 프레드니손 등가량)를 중간값 12일(범위 : 1일-8.9개월)동안 투여받고 85%가 코트티코스테로이드 외용제를 투여받았다. 48%의 환자에서 완전 회복되었다. 발진의 회복 후 이 약을 재투여 받은 환자 중 1.4%에서 발진이 재발했다.

***이 약과 이필리무맙 병용요법***

이 약과 이필리무맙을 병용하는 환자에서 면역 매개성 발진은 환자 중 22.6%(92/407)에서 발생했다. 발병시간의 중간값은 18일(범위 : 1일-9.7개월)이었다. 면역 매개성 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 높은 용량의 코르티코스테로이드(일당 적어도 40mg 프레드니손 등가량)를 중간값 14일 (범위 : 2일-4.7개월) 동안 투여 받았다. 47%의 환자에서 완전 회복되었다. 발진에서 회복된 후 이 약과 이필리무맙을 재투여한 환자 중 약 6%의 환자에서 발진이 재발했다.

***요로상피세포암***

임상 10에서, 이 약을 투여받은 환자의 15.6%(42/270)에서 발진이 발생했다. 면역매개성 발진은 이 약을 투여 받은 환자의 6.7%(18/270)에서 발생했다(3등급 3명, 2등급 6명, 1등급 9명). 발병까지의 시간의 중간값은 2.1개월이었다(범위: 12일 ~ 6.9개월). 지속시간의 중간값은 3개월이었다(범위: 10일 ~ 8.8개월). 영구적으로 중단한 환자는 없었으며, 5명의 환자에 약물투여 지연이 있었다. 10명의 환자는 이상사례가 회복되었으며, 그 중 7명은 이상사례가 완전히 회복되었다.

**⑦ 면역 매개성 뇌염**

***단독요법***

이 약을 단독요법으로 투여받는 환자 중, 0.2%(3/1994)에서 뇌염이 발생한다. 한 환자는 7.2개월 복용 후 이 약을 중단하고 코르티코스테로이드를 복용함에도 불구하고 치명적인 변연계 뇌염이 나타났다.

***이 약과 이필리무맙 병용요법***

한 환자가 1.7개월 동안 이 약과 이필리무맙의 병용 후 뇌염이 발생하였다.

**⑧ 기타 면역 매개성 이상사례**

이 약 단독요법 및 이 약과 이필리무맙의 병용요법을 투여받은 환자 중 1.0% 미만에서 다음과 같은 임상적으로 유의한 면역 매개성 이상사례가 발생하였다: 포도막염, 홍채염, 췌장염, 안면과 외전신경마비, 수초탈락, 류마티스성 다발성근육통, 자가면역성 신경병증, 길랑-바레증후군, 뇌하수체기능저하증, 전신성 염증반응 증후군, 위염,

십이지장염 및 유육종증, 조직구 괴사성 임파선염(키쿠치 임파선염), 근염, 심근염, 횡문근융해, 운동이상, 혈관염, 근무력증후군.

### ⑨ 주입반응

임상시험에서 중증의 주입반응이 1% 미만에서 보고되었다.

***단독요법***

이 약의 단독요법을 받은 환자 중 6.4%에서 주입반응이 나타났다.

***이 약과 이필리무맙 병용요법***

이 약과 이필리무맙을 병용한 환자 중 2.5%(10/407)에서 주입반응이 나타났다.

***요로상피세포암***

임상시험 10에서, 과민반응/주입과 관련된 반응은 이 약을 투여받은 환자의 1.9%(5/270)에서 발생했다. 발병까지의 시간의 중간값은 5일(범위: 1일 ~ 0.9개월)이였다. 3등급 이상사례를 관찰된 1명의 환자는 투여를 보류하고, 투여하는 날에 코르티코스테로이드를 투여받았다. 이 약의 이상사례로 인하여 영구적 중단이나 약물투여 지연은 없었다.

### ⑩ 이 약 투여후 동종조혈모세포이식 합병증

이 약 투여 후 동종조혈모세포이식(HSCT)을 받은 환자에서 사망을 포함한 합병증이 발생했다. 결과는 임상시험 7과 임상시험 8에서 이 약 중단 후 동종조혈모세포이식을 받은 환자 17명으로부터 평가되었다(15명은 저강도 상태였고, 2명은 골수 제거 상태였다). 조혈모세포이식 당시 나이는 중간값 33세(범위 : 18세-56세)였고, 이 약의 투여는 중간값 9용량(범위: 4-16)을 투여받았다. 17명의 환자 중 6명(35%)이 이 약 투여 후 동종조혈모세포이식 합병증으로 사망하였다. 5명은 중증 또는 불응성 이식편대숙주반응(GVHD)으로 사망하였다. 3등급 이상의 급성 이식편대숙주반응이 17명의 환자 중 5명(29%)에서 보고되었다. 줄기세포 주입 후 14일 이내에 발생하는 초급성 이식편대숙주반응은 2명(20%)의 환자에서 발생하였다. 감염 원인이 명확한 것을 제외하고 스테로이드-요구성 열성 질환이 이식 후 첫 6주내에 6명(35%)의 환자에서 발생하였고 5명의 환자가 스테로이드에 반응하였다. 2건의 뇌염이 보고되었다. 1건은 감염원인 명확하지 않은 3등급 림프구성 뇌염으로 스테로이드 치료 후 회복되었고, 다른 1건은 3등급 바이러스성 뇌염으로 항바이러스 치료 후 회복되었다. 1명의 환자에서 간정맥 폐색성질환이 발생하였고, 이 환자는 저강도 전저치 동종조혈모세포이식을 받았고 이식편대숙주반응과 다발성 장기부전으로 사망하였다.

이식 전 PD-1 수용체 항체를 투여받은 림프종 환자에서도 저강도 전처치 동종조혈모세포이식 후 간정맥 폐색성 질환이 보고되었다. 치명적인 초급성 이식편대숙주반응 사례도 보고되었다.

이런 합병증은 PD-1 차단과 동종조혈모세포이식의 중재치료에 불구하고 발생할 수 있다.

이식 후 환자에서 초급성 이식편대숙주반응, 중증(3~4등급)의 급성 이식편대숙주반응, 스테로이드-요구성 열성 질환, 간정맥 폐색성 질환 및 기타 면역 매개성 이상사례와 같은 이식관련 합병증의 증상을 초기에 면밀히 관찰하고 즉시 중재를 해야 한다.

### 3) 면역원성

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

단독요법 시 2주마다 이 약을 3 mg/kg씩 투여 받고 항니볼루맙항체의 존재를 평가한 2,022명 중 231명(11.4%)의 환자가 항니볼루맙항체 양성반응을 보였고, 9명(0.7%)의 환자에서 중화항체가 검출되었다. 항니볼루맙항체의 생성으로 인해 주입반응이 증가하거나 약동학 양상이 변경되는 증거는 없었다.

이 약과 이필리무맙 병용요법 시 항니볼루맙항체의 존재를 평가한 394명 중 149명(37.8%)의 환자가 항니볼루맙항체 양성반응을 보였고, 18명(4.6%)의 환자에서 니볼루맙에 대해 중화항체가 검출되었다. 391명 환자에 대해 항이필리무맙항체의 존재를 평가했을 때, 33명(8.4%)이 항이필리무맙항체 양성반응을 보였고, 1명(0.3%)은 이필리무맙에 대한 중화항체를 가지고 있었다. 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.

## 4. 일반적 주의

### 1) 면역 매개성 폐렴

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

### 2) 면역 매개성 대장염

이 약의 투여로 면역 매개성 대장염이 발생할 수 있다. 대장염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 대장염에 대해 프레드니손 등가량으로 1-2 mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급) 대장염에 대해 프레드니손 등가량으로 0.5-1 mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 5일 이상의 기간에 걸쳐 감량한다. 코르티코스테로이드 처치에도 불구하고 악화되거나 개선되

지 않으면 용량을 프레드니손 등가량으로 1-2 mg/kg/day까지 증량한다.

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

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

**3) 면역 매개성 간염**

이 약의 투여로 면역 매개성 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) 트랜스아미나제 상승에 대해 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급)의 트랜스아미나아제 상승에 대해 프레드니손 등가량으로 0.5-1 mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여한다. 중등증(2등급) 면역 매개성 간염에는 이 약의 투여를 보류하고, 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 면역 매개성 간염에는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

**4) 면역 매개성 내분비 이상**

**뇌하수체염**

이 약의 투여로 면역 매개성 뇌하수체염이 발생할 수 있다. 뇌하수체염의 징후와 증상을 모니터링 한다. 중등증(2등급) 또는 그 이상의 뇌하수체염 발생 시 임상 지침에 따른 호르몬 대체요법을 시행하고, 1 mg/kg/day 프레드니손 해당량의 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.

**부신기능부전**

이 약의 투여로 면역 매개성 부신기능부전이 발생할 수 있다. 부신기능부전의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 정도의 부신기능부전에는 1-2 mg/kg/day의 프레드니손 해당량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급)에는 이 약의 투여를 보류하고 3등급 또는 4등급에서는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

**갑상선기능저하증과 갑상선기능항진증**

이 약의 투여로 자가면역 갑상선 기능이상이 발생할 수 있다. 갑상선 기능을 치료 전과 치료 중 주기적으로 모니터링한다. 갑상선기능저하증에 대해 호르몬 대체요법을 시행한다. 갑상선기능항진증의 관리를 위해 치료를 시작한다. 갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증에 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 매개성 신장염 및 신기능 장애**

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

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

**6) 면역 매개성 피부 이상사례**

이 약의 투여로 스티븐스-존슨 증후군(SJS)과 독성표피괴사(TEN)를 포함한 면역 매개성 발진이 발생할 수 있다. 몇몇 스티븐스-존슨 증후군과 독성표피괴사는 치명적이었다. 스티븐-존슨 증후군 또는 독성표피괴사의 증상 또는 징후가 나타나면 이 약의 투여를 보류하고, 평가 및 치료를 위한 전문적 치료를 환자가 받을 수 있게 한다. 만약 스티븐-존슨 증후군이나 독성표피괴사가 확진되면 이 약의 투여를 영구 중단한다.

면역 매개성 발진에 대해 환자를 모니터링한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급)의 발진에는 프레드니손 등가량으로 1-2 mg/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 매개성 뇌염**

이 약의 투여로 면역 매개성 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 매개성 뇌염에는 프레드니손 해당량으로 1-2 mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드 투여를 감량한다. 면역 매개성 뇌염 발생 시 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

### 8) 기타 면역 매개성 이상사례

기타 임상적으로 유의한 면역 매개성 이상사례가 발생할 수 있다. 면역 매개성 이상사례는 이 약의 투약 중단 후 발생할 수도 있다. 면역 매개성 이상사례가 의심되면 원인에 상관없이 이상사례의 중증도에 따라 이 약의 투여를 보류하고 고용량 코르티코스테로이드를 투여한다. 필요한 경우 호르몬 대체요법을 시작한다. 1등급 이하로 개선되면 코르티코스테로이드 감량을 시작하고 적어도 1개월 이상에 걸쳐 감량을 계속한다. 이상사례의 중증도에 따라 코르티코스테로이드 감량 종료 후 이 약의 투약 재개를 고려한다.

### 9) 주입반응

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

## 5. 상호작용

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

| 약물 | 임상증상 처치방법 | 기전·위험인자 |
|---|---|---|
| 생백신 또는 약독화 생백신 또는 불활화 백신 | 접종한 백신에 대한 과도한 면역반응에 기인한 증상이 나타난 경우에는 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 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 이상사례의 가능성이 있으므로 이 약의 치료기간 동안 모유수유를 중단하는 것이 좋다.

### 3) 가임여성 (피임)

이 약의 작용기전에 따라 임신한 여성이 투여받은 경우 치명적인 위험이 발생할 수

있다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여기간 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 5개월까지 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.

### 7. 소아 등에 대한 투여

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

### 8. 고령자에 대한 투여

단독요법 임상시험 2~6에서 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 1, 7, 8 및 9는 젊은 환자와 다르게 반응하는지 결정할 수 있는 65세 이상의 환자수가 충분하지 않았다. 이 약과 이필리무맙 병용요법 임상시험 6에서 무작위 배정된 314명의 환자 중 41%가 65세 이상, 11%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

### 9. 신장애 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석 결과 신장애 환자에게 용량 조절은 권장되지 않는다.

### 10. 간장애 환자에 대한 투여

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

### 11. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 정보는 없다.

### 12. 적용상의 주의

#### 1) 조제 시

- 이 약 바이알을 흔들지 않는다.
- 이 약을 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당주사액으로 희석하여 최종농도가 0.35-10 mg/mL가 되도록 한다.
- 희석 시에는 부드럽게 섞어주며 급격한 진탕은 피한다.
- 희석 후 신속히 사용한다. 희석된 용액은 실온에서 총 4시간 내에 사용한다. 희석된 용액은 2-8℃에서 냉장 보관할 수 있지만 희석부터 점적 주입 완료까지 총 소요시간이 24시간을 초과해서는 안 된다. 얼리지 않는다.

#### 2) 투여 경로

- 반드시 정맥 내 투여로 하고 피하, 근육 내에는 투여하지 않는다.

3) 투여 시

- 이 약은 점적 정맥주사용으로만 투여하고 급속 정맥주사는 하지 않는다.
- 이 약의 투여 시 무균, 비발열성, 저단백결합 인라인 필터(0.2 ~ 1.2 μm)를 사용하여 60분에 걸쳐 투여한다.
- 같은 점적주입 라인으로 다른 약물을 함께 투여하지 않는다.
- 주입 종료후 점적주입 라인을 세척한다.
- 이필리무맙과의 병용요법 시, 이 약은 이필리무맙 주입 후 같은 날 바로 다음 순서로 주입해야한다. 각각 분리된 주입용 백과 필터를 사용한다.
- 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.

○ 저장방법 및 사용기간

| |
|---|
| 기허가사항과 동일 |

## 1.3 허가조건

## 1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

## 1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

## 1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 적응증 추가 등 사전검토(**효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항** 변경)

## 1.7 검토이력

| 구 분 | 품목허가 변경 | 안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료 | 제조및품질관리기준 관련 자료 | 시험법 관련 자료 | RMP 관련 자료 | 기타 (의료기기) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 17.8.22. | (사전검토 승인) | | | | |
| 보완요청 일자 | | | | | | |
| 보완접수 일자 | | | | | | |
| 최종처리 일자 | 17.8.29. | | | | | |

# <붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분

[별표1] II. 자료제출의약품 2)당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과 및 2. 새로운 용법용량

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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) | 1) | 2) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 제출범위 | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | △ | ○ | × | △ | × | ○ | × | ○ | ○ | |
| 제출여부 | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | ○ | ○ | |

면제여부 : 4. 독성에 관한 자료 바. 기타 독성시험 자료, 5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료, 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설에 관한 자료는 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 신청한 효능·효과에 대한 니볼루맙의 임상적 유용성이 예상되나, 일부 적응증에서 종양반응률(ORR)이라는 대리결과변수를 이용한 임상시험 결과를 제출하였으므로 ORR에 근거한 유효성은 추후 치료적 확증 시험에서의 임상적 평가변수인 OS나 PFS에 의해 그 유효성이 확인되어야 할 것으로 판단됨.
- 최종 결과보고서가 아니라 중간 분석 결과보고서가 제출된 경우에는 최종 결과보고서를 제출할 것을 허가조건으로 부관해야 할 것으로 판단됨.

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제
- 약리작용 기전 : PD-1에 결합하여 PD-L1과의 결합을 저해하는 단클론항체

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 옵디보주는 2015.3.20.에 최초로 흑색종의 치료제로 허가를 득하였음(희귀의약품). 이후 2016.4.1.에 비소세소폐암을 추가하였음.
- 본 신청사항은 옵디보주의 이미 허가받은 사항에 흑색종에서 이필리무맙과의 병용요법, 신세포암, 전형적 호지킨 림프종, 두경부 편평세포암, 요로상피세포암에 대한 5개 적응증을 추가하고자,품목 변경 허가를 신청하기 전에 '의약품의 사전검토신청'을 통하여 안전성유효성에 관한 자료를 근거로 신청 '효능효과', '용법용량', '사용상의 주의사항'을 변경하고자 함.

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

**(1) 흑색종**

○ 적응증 개요

매년 유럽에서 새롭게 진단되는 흑색종은 약 62,000 건에 이른다.7 흑색종이 모든 피부암 사례 중 4 %만을 차지하는 것으로 추정되지만 모든 피부암 사망 건의 약 80%를 차지함. 매년 흑색종으로 인한 사망은 약 20,000명으로 추정됨. 매년 진행형 흑색종은 젊은 사람들의 가장 생산적인 시기에 불균형적으로 영향을 미치기 때문에 흑색종으로 인한 사망으로 약 20.4년의 잠재수명손실이 발생하고, 이는 모든 악성 종양으로 인한 잠재수명손실인 16.6년과 비교됨.

흑색종과 관련된 높은 사망률 외에도 전이성 질병 확산의 결과로 많은 환자들이 심각한 이환 상태를 경험함. 일반적인 이환 상태로는 전신 쇠약 및 피로가 있음. 뼈, 폐, 중추 신경계(CNS), 간 및 피부로 전이되면 통증, 척수 압박 및 신경 충돌을 포함한 신경학적 후유증, 출혈, 검사실 결과 이상이 유발될 수 있음. 전이성 질환의 전신화 효과에는 악액질, 혈전 및 색전증, 감염이 포함됨.

전이성 흑색 종 환자의 대략 절반이 세포 내 신호전달 키나아제(intracellular signalizing kinase) BRAF 의 활성화 돌연변이를 가지고 있음. 가장 흔한 BRAF V600K 돌연변이는 V600E인 한편, BRAF V600K 변이를 가진 흑색종 환자가 BRAF V600 돌연변이 양성(positive) 흑색종 환자의 약 5~30 %로 상당한 비율을 차지함.

○ 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 현재 치료법

2011년 전에는 허가 받은 전이성 흑색종 치료법이 제한되어 있었고, 여기에는 항암화학요법(chemotherapy)(DTIC), 면역치료(immunotherapy)[인터루킨(interleukin)-2 [IL-2]]가 포함. 그 이후로 3가지 신규 치료제 계열이 추가되었는데, 단독요법 또는 병용요법으로 투여되는 6가지 신약이 개발되었다. 여기에는 1) 항CTLA-4 항체 치료제인 이필리무맙, 2) BRAF 및 MEK 등 타이로신키나아제(tyrosine kinase) 경로를 표적으로 하는 약물인 베무라페닙(vemurafenib), 다브라페닙(dabrafenib), 트라메티닙(trametinib), 3) 최근 허가된 니볼루맙 및 펨브롤리주맙(pembrolizumab)과 같이 PD-1 수용체와 결합하는 단일클론 항체가 포함됨.

○ 진행형(수술이 불가능하거나 전이성인)흑색종 환자의 미충족 요구

- 인터루킨(interleukin)-2는 면역 요법 치료가 완전반응 환자 중 일부 환자(6 %)에게 지속력 있는 반응(중앙값 9 개월 이상)을 나타낼 수 있다는 것을 입증한 최초의 약제임. 그러나 대부분의 환자는 임상적 이점을 경험하지 않으며, 중환자실(ICU)에서 관리해야 하는 중대한 독성의 가능성을 가짐.
- 치료 대안의 발전에도 불구하고 전이성 흑색종 환자는 빠르게 진행되는 성격과, 복잡한 병인으로 인하여 좋지 않은 장기 임상 결과를 경험하고 있음. 아직 충족시키지 못한 의학적 필요가 존재하는 한편, 면역 체계를 표적으로 하는 새로운 치료법의 도입은 이러한 요구를 해결할 가능성을 제시함.

○ 니볼루맙+이필리무맙 병용요법에 대한 근거

T 세포에서 발견되는 PD-1 수용체에의 PD-1 리간드 PD-L1 및 PD-L2의 결합은 T 세포 증식 및 사이토카인(cytokine) 생성을 억제함. 일부 종양에서는 PD-1 리간드의 상향 조절(Upregulation)이 일어나며, 이 경로를 통한 신호 전달은 T 세포의 활발한 종양 면역 감시를 저해할 수 있음.

니볼루맙은 PD-1 수용체에 결합하여 PD-L1 및 PD-L2와의 상호 작용을 차단하고, 항종양 면역 반응 등 PD-1 경로로 매개된 면역 반응 억제 작용을 역전시키는 인간 면역 글로불린 G4 (IgG4) 단일클론 항체임.

CTLA-4는 T 세포 활동의 억제 조절자(negative regulator)임. 이필리무맙은 CTLA-4에 결합하여 CTLA-4와 그 리간드인 CD80/CD86의 상호작용을 차단하는 단일클론 항체. CTLA-4의 차단은 T 세포의 활성화와 증식을 증가시키는 것으로 나타났음.

니볼루맙(anti-PD-1)과 이필리무맙(anti-CTLA-4) 매개 억제를 병용하면 항체 단독 요법보다 T 세포 기능이 향상되어 전이성 흑색종의 항종양 반응이 개선됨.

### (2) 진행성 신세포암

○ 적응증 개요

신장암은 전체 암의 약 2~5%를 차지. 신장암의 비율은 유럽, 북미, 호주에서 가장 높고 인도, 일본, 아프리카, 중국에서 가장 낮음. 진행성 RCC의 예후는 좋지 않음.

RCC 환자의 약 30%는 진단 당시 전이성 질환을 가지고 있고, 환자의 40%는 추가로 초기에 국소 진행성 RCC 진단을 받으며 궁극적으로 전이성 질환이 발생하게 됨.

투명세포(환자의 약 80%에서 보고됨), 유두, 혐색소성, 전위 및 집합관 종양을 비롯하여 몇 가지 뚜렷이 구별되는 RCC의 병리조직학적 아형이 있음. 흔히 RCC의 발생과 관련이 있는 확립된 중요 위험요인에는 흡연과 비만이 있음. 흡연 이력이 있는 환자는 비흡연 이력을 가진 환자에 비해 RCC 위험이 증가하며 하루에 피우는 담배개피 수와 관련한 위험이 용량 의존적으로 증가하는 것으로 보고되었음(RR=1.38; 95% CI: 1.27-1.50).13 또한, 과도한 체중도 RCC 위험의 증가와 관련이 있어 왔고, BMI에서 5 kg/m2의 증가가 남성에서는 1.24 (P < 0.0001), 여성에서는 1.34(P < 0.0001)의 RR로 이어졌음.

○ RCC의 표준치료

2005년까지는 사이토카인 IL-2와 IFNα가 진행성 RCC의 유일한 적극치료였으나 이 제제들의 제한된 임상적 유익성과 상당한 독성 프로파일로 인해 2005년부터 승인된 더 최신 표적치료제가 진행성 RCC의 치료에서 사이토카인을 크게 대체해 왔음. 투명세포 RCC의 병인에 있어 HIFα(Hypoxia inducible factorα)신호 전달의 중요성에 대한 인식이 다음 두 종류의 표적화 요법: 혈관신생 억제제와 mTOR 억제제에 대한 광범위한 연구로 이어졌음. 혈관신생의 표적화가 합리적인 이유는 구조적 HIFα 활성화가 VEGF를 포함한 몇몇 단백질의 상향조절 또는 활성화로 이어지고, 그에 따라 이후 종양의 증식과 신생혈관 형성으로 이어질 수 있기 때문임. 또한, mTOR 경로의 표적화는 상향 PI3K/Akt/mTOR 신호 전달 경로의 활성화가 구조적 HIFα 활성화 또는 상향조절이 일어나는 한 가지 방법이기 때문임.

혈관신생을 표적화하는 제제에는 VEGFr TKI(예: 소라페닙, 수니티닙, 파조파닙, 액시티닙)와 VEGF 결합 단일클론항체(예: 베바시주맙)가 포함되는 반면, mTOR 경로를 표적화하는 제제에는 mTOR 억제제(예: 에베로리무스, 템시롤리무스)가 포함됨.

○ 미충족 의료 수요

ESMO 임상진료지침에서는 에베로리무스와 액시티닙을 1차 TKI 요법 시행 후 진행성 RCC에 사용되는 두 가지 표준요법으로 간주하고 있음(2차 요법). 또한, 에베로리무스와 액시티닙은 1차 TKI 요법 후 진행성 RCC에 사용하도록 NCCN 가이드라인에서 범주 1 권고(category 1 recommendation)로 분류하고 있는 유일한 2가지 표적화 요법임.

대체로, 사전 전신요법 후에 진행성 RCC의 예후는 좋지 않으며, 임상 경과를 호전시키는 치료에 대한 미충족 의료수요가 있는 것이 분명함. 이전에 치료를 받은 경험이 있는 진행성 RCC 환자에 승인된 제제는 PFS 유익성을 입증해 왔으나, PFS의 중앙값은 짧고(< 6개월) ORR은 낮아 어떠한 제제도 등록시험 vs 활성약 대조군에서 OS를 유의하게 호전시키는 것으로 입증되지 않았음. 따라서, RCC는 여전히 높은 부담과 미충족 의료수요를 갖는 질환이며, 유의미한 임상적 유효성을 갖는 새로운 제제가 요구됨.

### (3) 전형적 호지킨 림프종

○ 호지킨 림프종의 개요

호지킨 림프종(HL)은 일반적으로 종양 조직 내 세포의 단 1%에서 10%를 차지하는 다핵성 리드-스턴버그 세

포의 존재를 특징으로 하는 악성 림프종임. 전형적 호지킨 림프종은 광범위하지만 비효과적인 염증 및 면역 세포 침윤물 내 적은 수의 리드-스턴버그 세포를 특징으로 함. PD-L1과 PD-L2는 리드-스턴버그 세포에서 과발현됨.

HL 종양 조직 내 대부분의 세포는 주효 세포와 조절 T-세포 및 대식 세포를 포함한 다양한 림프구 세포의 혼합 침윤물임. 갱신된 2008년 WHO 분류에서 2가지 조직학적 HL 즉, 모든 HL 증례의 약 5%를 차지하는 결절성 림프구 우세형 HL과 나머지 95%를 차지하는 cHL이 식별되었음.

연령, 민족성, 지역, 이전 감염 및 기타 요인으로 인해 발생률이 매우 다양한 HL에서 지리 역학적 차이는 두드러지게 나타나지 않음. 미국에서 HL 진단을 받은 연령 중앙값은 38세임. 발생률은 15 ~ 34세에서 가장 높고, 35 ~ 54세에서 감소하며, 55세 이후에 다시 증가하는 연령 특정적인 쌍봉형 패턴을 보임. 2015년, 국립암 연구소에서 추정한 바에 따르면 미국에서 9,050명의 남성과 여성이 HL 진단을 받았으며, 1,150명이 HL로 사망했음. 유럽 발생률은 100,000환자 당 약 2.4건의 증례임.

○ 표준 치료(재발성/불응성)

호지킨 림프종은 1차 치료 환자의 경우 잠재적으로 치료 가능한 질환이며, 현대의 요법 사용으로 약 80%의 치료율을 보임. 재발성 환자의 경우 화학요법(1차 요법에서 사용한 것과 다른 요법) 후 고용량 화학요법으로 치료를 하거나, 방사선 요법이 포함되거나 제외된 자가조혈모세포 구제요법으로 치료를 함.

유의한 혈액학적 및 비혈액학적 독성(만성 가능성 있음)을 보이는 경우가 많은 초기 다중약물 치료 후에, HL 환자의 약 5% ~ 10%는 치료 90일 내에 무반응 또는 무진행으로 정의된 1차 불응성 질환을 앓게 되며, 추가 10 ~ 30%는 재발됨. 이 환자군에서 추가 10% ~ 30%는 재발되며, 유의한 혈액학적 및 비혈액학적 독성은 이러한 환자의 다수에서 보고됨.

환자가 ASCT를 받고 그 후에 재발되면 전반적으로 결과는 좋지 않으며, 효과적인 치료 옵션이 제한됨. ACST 후 재발하는 환자의 OS 중앙값은 초기에 <1년으로 보고되었음. 보다 더 최근의 데이터에 따르면, OS 중앙값은 점차적으로 증가되고 있으며, 브렌툭시맙과 같은 새로운 요법을 이용할 수 있게 되면서 거의 2년에 가까워진 것으로 보임.

따라서 본 시판허가신청의 목표 환자군은 ASCT 및 브렌툭시맙 베도틴 치료 실패 후 또는 ASCT 대기자가 아닌 환자에 대한 최소 2가지 투여계획 후 기타 승인된 치료 옵션이 없는, 이전에 치료를 많이 받은 cHL 환자임.

브렌툭시맙 베도틴은 ASCT 후 질환 환경에서 승인된 적응증이 있는 유일한 제제임. 브렌툭시맙을 제외하면 객관적인 반응으로 측정된 단일제제 화학요법(에베롤리무스, 보르테조밉, 젬시타빈, 파노비노스탯 및 리툭시맙)의 유효성은 7% ~ 47% 정도임. 재발성 불응성 환경에서의 임상시험은 환자 치료 옵션을 제공하지만, 전형적으로 이러한 치료 옵션은 임상적 활성이 미미함.

○ 미충족 의학적 요구

ASCT 및 브렌툭시맙 치료 후 병이 진행되는 (또는 ASCT 대기자가 아닌) cHL 환자는 미충족 의학적 요구가 높고 승인된 요법이 없으며, 이용 가능한 치료 옵션의 임상적 활성이 제한적이어서 상당한 독성을 유발함.

브렌툭시맙 치료와 ASCT 후에 병이 진행되어 후속 SCT(동종 또는 자가)을 진행한 환자의 경우 후속 SCT에 대한 유효성과 안전성이 연구 중에 있음. ASCT와 브렌툭시맙 치료 후 병이 진행된 환자에 대한 또 다른 옵션은 브렌툭시맙 재치료임.. ASCT에 실패한 cHL 환자는 전반적인 예후가 좋지 않아 미충족 의학적 요구가 상당한 수준이며, 생존 중앙값은 1년 미만 ~ 2년임.

의미있는 임상적인 유효성을 지닌 새로운 제제가 이 환자군에게 절실히 요구된다.

### (4) 두경부 편평세포암

○ 두경부 편평세포암종의 개요

두경부 암종은 전세계에서 여섯 번째로 가장 흔한 암으로, 매년 새로 발생하는 환자는 약 550,000명, 사망환자는 약 300,000명임. 미국에서, 두경부암은 악성종양의 3%를 차지하고, 매년 약 62,000명의 미국인에서 두경부 암이 발생하고, 13,000명이 두경부암으로 사망함. 유럽에서, 매년 새로 발생하는 두경부암 환자는 약 140,000명이고, 사망환자는 63,500명으로 보고되고 있음.

전체 두경부암 중 약 ~90%는 편평세포암종이며 대부분의 편평세포암종은 구강, 후두, 하후두의 상피내층에서 발생함. 편평세포암종에서 확인된 가장 중요한 위험인자는 흡연과 알코올 섭취를 포함함. 편평세포암종의 하위그룹(특히, 구인두 종양)에서, 인유두종바이러스(HPV)는 강력한 독립적 예후인자로 확인되었고, HPV 양성 감염종양은 더 유리한 임상결과와 관련이 있었음.

최초진단에서, 환자의 약 1/3은 초기단계로 진단되지만(33%; I/II기), 대부분의 환자는 국소진행성병기로 진단됨(52-60%; III/IV-A/IV-B기). 최초에 전이성 병기로 진단되는 환자는 소수에 불과함(~10%; IV-C기). 표준치료를 적용할 때, 초기, 국소 진행성 병기 및 전이성 병기의 5년 생존률은 각각, 80%, 50%, 25%임.

○ 재발성/전이성 편평세포암종의 표준 치료

최초에 완치목적으로 치료를 받은 환자군의 약 50%는 불응성 편평세포암종이 발병되거나 결국에는 재발성 편평세포암종이 발병됨. 이들 환자에서, 1년 생존률은 다양하게 추정할 때 5 ~ 33%이고, 전체 생존기간 중간값(mOS)은 6 ~ 9개월임. 국소 수술/방사선 치료가 더 이상 듣지 않는 전이성 및 재발성 편평세포암종 환자는 이환률과 사망률이 높음. 치료방법의 선택은 대부분 선행치료, 백금계 화학요법제 최종 투여 후 무진행 기간 및 동반질환에 의해서 결정됨.

이전에 백금계 항암제 치료를 받지 않은 환자나 백금계 화학요법제 최종 투여 후 무진행 생존기간이 6개월을 초과한 환자에 대한 현행 표준치료는 EXTREME 시험의 결과로서 2008년에 확립되었음. 5-FU을 사용하는 백금계 화학요법제와 세툭시맙(cetuximab)의 병용요법은 전체생존기간 중간값을 유의하게 연장시켰음. 전체생존기간 중간값은 화학요법제 단독투여 치료군에서 7.4개월이었던 것이 화학요법제와 세툭시맙 병용투여 치료군에서 10.1개월로 연장되었음.

국소 진행성 편평세포암종에 대해서 치료를 받았든 전이성 편평세포암종에 대해서 치료를 받았든 상관 없이, 백금계 화학요법제 투여 후 6개월 이내에 편평세포암종이 진행되는 환자는 예후가 좋지 않음. 이들 환자군에서, 전체생존기간에 대한 유익성은 입증된 적이 없고, 따라서 화학요법제의 선택방법은 명확하지가 않음. 치료방법의 선택은 화학요법에 대한 이전의 노출, 수행능력, 동반질환을 포함한 여러 인자에 근거함. 미국과 유럽연합에서, 치료방법의 선택에 관한 권장사항은 최적지지요법, 임상시험, 그리고 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 5-FU, 메토트렉세이트(methotrexate), 세툭시맙, 아이포스파마이드(ifosfamide), 블레오마이신(bleomycin), 젬시타빈(gemcitabine), 카페시타빈(capecitabine), 비노렐빈(vinorelbine)을 포함한 단일제제를 포함.

이러한 상황에서 특정적으로 승인된 유일한 약물이 세툭시맙(미국)임. 2006년에, FDA는 재발성 혹은 전이성 편평세포암종 환자 103명을 대상으로 한 단일군 다기관 임상시험에 근거하여, 플래티넘계 화학요법제 투여 후 편평세포암종이 진행된 재발성 혹은 전이성 두경부 암환자에게 단독요법으로 사용하는 용도로, 세툭시맙(Erbitux®)을 허가했음. 이들 환자는 백금계 화학요법제 투여 후 30일 이내에 종양이 진행된 것으로 기록되었다.13 이 시험에서, 반응률은 13%이었고, 기간의 중간값은 5.8개월이었다. 질병진행까지의 시간 중간값과 전체생존기간 중간값은 각각, 70일과 178일(~5.8개월)이었음.

유럽에서, 백금계 화학요법제을 투여한 즉시, 투여한 이후에 종양이 진행된 환자를 위해서 승인된 약물은 없음. 복합 화학요법 치료를 받을 수 없는 환자를 위해서, 유럽종양학회(ESMO) 가이드라인은 주 1회 메토트렉세이트를 투여하는 것을 일반적으로 인정되는 치료법으로 간주하고, 이러한 상황에서 탁센(taxanes)이 유용한지의 여부는 명확하지 않다고 명시하고 있음. 가이드라인은 또한 세툭시맙 단독요법이 유리한 독성양상을 보이고 메토트렉세이트 단독요법과 비슷한 활성을 갖는다고 언급하고 있음.

○ 충족되지 않은 의료적 요구

백금계 화학요법제 치료 후에 종양이 진행된 환자(백금 불응성 환자)는 최악의 예후를 보이고 전체생존기간 중간값이 약 4 ~ 6개월에 불과하므로, 재발성 혹은 전이성 두경부 편평세포암종의 치료는 여전히 충족되지 않은 중대한 의학적 요구로 남아있음. 백금 불응성 재발성 혹은 전이성 두경부 편평세포암종 환자군을 대상으로 수행된 임상시험은 소수에 불과하며, 대부분 소규모의 단일군 시험이었음. 백금 불응성 재발성 혹은 전이성 두경부 편평세포암종 환자에게 생존유익성을 제공하는 효과적인 표준치료는 없음.

### (5) 요로상피세포암

○ 요로상피세포암 개요

방광암은 세계 9위의 암으로, 2012년에는 약 430,000건의 방광암(남성: 330,380명, 여성: 99,413명)이 발생했음. 여성보단 남성의 발병률이 3배 이상이고, 2012년에는 남성 사망은 123,051건, 여성 사망은 42,033건에 달했음. 미국에서는 방광암이 6위이고, 2016년에는 76,960건이 발병했고 16,390명이 사망했음. EU에서는 방광암이 5위에 올라있고, 2012년에 124,188건이 발병, 40,635명이 사망했음.

UC(이행상피암)는 방광암 중 가장 많이 발병하는 것으로 90%를 차지함. UC 진단 환자 중, 대다수가 비근육침습(약 절반) 또는 국소근육침습질환(약 1/3)으로 진단받고, 나머지는 전이성으로 진단받는데 근육침습 UC 환자 중 약50%가 임상적 국소질환 치료를 받은 후 결국엔 전이성으로 재발함.

전이성 UC 환자의 표준 1차 치료에는 백금기반 병용화학요법이 포함됨. 1차 시스플라틴기반 화학요법을 받은 진행성 UC 환자의 40~60%가 반응을 보임에도 불구하고, 거의 모든 환자의 병세가 약 8개월쯤(중간 값) 악화되는 양상이 보임. 또한 환자 중 50%는 수행상태불량, 콩팥기능손상 또는 동반질병으로 인해 시스플라틴을 받을 수 없는 상태임. 이런 환자는 '젬시타빈+카보플라틴'과 같은 카보플라틴 요법을 받고, 이의 반응률은 41%, PFS 중간 값은 5.8개월임.

백금 (치료) 실패 후에는 예후가 안 좋아지고, 많이 쓰는 2차 치료 요법의 효능은 극히 적음(ORR: ~10%, OS: 7-8 개월, 아래 Section 1.2.2 참조). 방광암에서 밝혀진 가장 중요한 위험 인자는 흡연으로, 내장 또는 간 전이, ECOG 수행점수가 0 이상, 그리고 베이스라인(투약 전) 헤모글로빈이 10 g/dL 이하인 경우가 합쳐지면, 백금(치료)에 실패한 진행성 또는 전이성 환자의 임상 결과는 안 좋을 것으로 예상됨.

○ 백금 화학치료 진행 중이나 이후에 악화된 전이성 또는 외과 절제 수술이 불가한 요로상피세포암의 치료

백금함유 화학요법 진행 중에나 후에 병세가 악화된 국소진행성 또는 전이성 UC 환자를 위한 글로벌 표준치료는 없는 상태임. ESMO 가이드라인에서는 2차 치료로 단일약물 빈플루닌, 택세인, 아니면 임상시험 등록을 권고하고 있음. NCCN 가이드라인에 설명된 표준 요법은 taxane(즉, pacalitaxel 또는 docetaxel), 젬시타빈, 페메트렉시드, 그리고 아테졸리주맙으로, 최근 미국에서 유일하게 가속 승인을 받았음.

○ 충족되지 않은 의료적 요구

백금저항성 진행성 또는 전이성 UC의 예후는 좋지 않고, 임상 결과를 향상시킬 치료책이 부족한 상황임. 많

이 사용되는 2차 치료요법(효능: 보통(ORR: ~10%, OS 중간 값: 7-8 개월)과 함께 쓸 글로벌 표준 치료도 없음. 백금함유 화학요법 시행 중에나 후에 병세가 악화된 외과 절제 수술이 불가한 국소진행성 또는 전이성 UC 환자를 위한 치료책이 부족한 상황이고, EU에서는 2009년 이후로 새롭게 승인된 치료책이 1건도 없으며, 상당수의 환자들이 현재 유효한 치료법에 반응하지 않고 있음.

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역 매개성 폐렴, 면역 매개성 대장염, 면역매개성 간염 등

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토(효능・효과, 용법・용량, 사용상의 주의사항 변경)

- 접수번호 : 20170012933( '17.01.24.), 17.04.04. 승인

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

- 제출한 임상시험자료 관련 충족 여부

① 흑색종 : 자료제출 증명서 제출(CA209004,CA209069) 또는 SCI 등재 문헌(CA209067)

② 진행성 신세포암 : SCI 등재 문헌(CA209025)

③ 전형적 호지킨 림프종 : 자료제출 증명서(CA209039, CA209205)

④ 두경부 편평세포암 : SCI 등재 문헌(CA209141)

⑤ 요로상피세포암 : 자료제출증명서(CA209032, CA209275)

### 6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 10건(1상 3건, 2상 4건, 3상 3건)

① 흑색종 : 1상 1건, 2상 1건, 3상 1건

② 진행성 신세포암 : 2상 1건, 3상 1건

③ 전형적 호지킨 림프종 : 1상 1건, 2상 1건

④ 두경부 편평세포암 : 3상 1건

⑤ 요로상피세포암 : 1/2상 1건, 2상 1건

### 6.2 임상약리시험

### 6.3. 유효성 및 안전성

#### 6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 임상약리시험과 유효성, 안전성 시험을 함께 요약표에 기술

| 단계 | 시험 | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **흑색종** | | | | | | | |
| 1b | CA 209004 | 4기 악성 종양 또는 절제 불가능한 3기 환자에서 동시 또는 순차적 요법으로 투여 시 이필리무맙 | 공 개 , 용 량 증량, 다회 투여 | 수술불가능한 3기 환자 또는 악성 흑색종 4기 환자 | * Niv.:니볼루맙<br>Ipi:이필리무맙<br><br>Niv, Q3W (0.3, 1, 3mg/kg) + | 다회 투여 (예, 4회 병용 투여 후 니볼 루 맙 48회 단 | <안전성><br>니볼루맙과 이필리무맙의 병용요법의 경우 각 약물의 작용 기전과 일치. 각각의 약물 단일 요법으로 사용된 두 약물 모두에서 관찰된 것과 유사했음. 그러나 병용요법에서 대부분의 이상반응 빈도가 증가했음. |

| 단계 | 시험 | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 과 니볼루맙 병용요법의 내약성과 안전성 평가 | | 127명 | Ipi. Q3W (1, 3mg/kg) | 독 투여) | <유효성><br>ORR<br>- 코호트 1~3 : 42%(22/53), 코호트 8 : 44%<br><br>임상2/3상 용량으로 니볼루맙 1mg/kg +이필리무맙 Q3W 4회 투여 후 니볼루맙 3mg/kg Q2W 단독투여가 코호트 8, 2상, 3상 임상시험의 병용용법 regimen으로 선택됨 |
| 2 | CA 209069 | BRAF V600 야생형의 절제 불가능 또는 전이성 흑색종 환자에 니볼루맙과 이필리무맙 병용요법과 이필리무맙 단독요법을 수행하였을 때 유효성, 안전성 평가 | 무작위배정, 이중 눈가림<br><br>BRAF V600 변이 양성 vs. 야생형 =2:1 배정 | 이전에 치료받지 않은 절제 불가능하거나 전이성의 흑색종 환자<br><br>142명 | 1) Niv. 1mg/kg Q3W + Ipi. 1mg/kg Q3W 4회 투여 → Niv. 3mg/kg Q2W (n=95)<br><br>2)Niv. 위약 + 이필리무맙 1mg/kg Q3W 4회 →Niv. 위약 Q2W (n=46) | 질병 진행 또는 수용불가능한 독성 발생 시까지.<br><br>RECIST v 1.1에 의한 진행 확인되어도 임상적 잇점 있고 시험 약에 내성 있는 경우 시험 약 투여 허용됨 | 이전에 치료받지 않은 BRAF WT 환자에서 니볼루맙+이필리무맙 병용투여군은 이필리무맙 단독요법보다 더 우월한 항종양활성을 나타냄<br>Investigator-assessed ORR<br>① BRAF WT<br>Niv.+Ipi. : Ipi=59.7% : 10.8%<br>(오즈비 12.23(95% CI 3.69, 51.40), p<0.0001<br>②All randomized Sub.<br>Niv.+Ipi. : Ipi =55.8%:8.5%<br>(오즈비 15.08(95% CI 4.85, 46.93), p<0.0001 |
| **치료적 확증 시험** | | | | | | | |
| 3 | CA 209067 | 치료가 불가능하였고 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자를 대상으로 PFS과 OS에 있어 이필리무맙 단독요법에 대한 니볼루맙 단독요법 및 이필리무맙과 니볼루맙의 병용요법과의 비교 | 무작위배정, 이중 눈가림 | 치료 경험이 없는 수술 불가능한 전이성 흑색종 환자<br><br>945명 | ① Niv. 3mg/kg IV Q2W (n=313)<br>②Niv. 1mg/kg + Ipi. 3mg/kg Q3W, 4회 → Niv. 3mg/kg Q2W (n=313)<br><br>③Ipi. 3mg/kg Q3W, 4회 (n=311) | 질병 진행 또는 수용불가능한 독성 발생 시까지.<br><br>RECIST v 1.1에 의한 진행 확인되어도 임상적 잇점 있고 시험 약에 내성 있는 경우 시험약 투여 허용됨 | • 유효성<br>⇒ 공동 1차 평가변수 PFS와 OS.<br>최종 OS결과를 근거로 했을 때 BRAF 돌연변이 상태와는 별개로 공동 1차 평가변수를 만족했음.<br>• OS<br>이필리무맙 단독투여군 대비 1)니볼루맙 단독투여 2) 니볼루맙+ 이필리무맙 투여군의 OS HR은 각각 0.63(95% CI :0.48,0.81;p<0.0001), 0.55(95% CI :0.42,0.72);p<0.0001)로 유의한 개선을 보였음.<br>• PFS<br>모든 환자들에 대한 9개월 추적관찰 후에 실시한 1차 PFS 분석 결과 이필리무맙 단독 투여군에 비해 니볼루맙 단독 투여군은 median PFS가 6.9개월로 2.9개월인 이필리무맙군에 비해 HR=0.57(99.5% CI: 0.43, 0.76;, p<0.0001). 니볼루맙+이필리무맙 병용 투여군 또한 median PFS 11.5개월로 이필리무맙 군에 비해 HR=0.42 (99.5% CI: 0.31, 0.57; p< 0.0001)로 유의한 개선을 입증 |

| 단계 | 시험 | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | • 안전성<br>- Niv. + Ipi. 군에서 보고되는 AE 종류, 빈도는 이전에 보고된 자료와 일관되며, DBL 시점에서 새로운 안전성 신호는 없었음. |
| **신세포암** | | | | | | | |
| 2 | CA 209010 | 니볼루맙 0.3mg/kg군, 2mg/kg군, 10mg/kg군의 용량 반응 관계평가 | 무작위배정, 이중 눈가림 | 항혈관신생 요법을 1회 이상 받은 진행성 / 전이성 투명세포 신세포암 환자<br><br>167명 | 니볼루맙 Q3W<br>0.3mg/kg(n=59)<br>2mg/kg(n=54)<br>10mg/kg(n=54) | 질병 진행 또는 수용불가능한 독성 발생 시까지.<br><br>RECIST v 1.1에 의한 진행 확인되어도 임상적 잇점 있고 시험 약에 내성 있는 경우 시험 약 투여 허용됨 | <유효성><br>2015.03.12. DBL for addendum<br>① PFS : 치료군간 유사.<br>중간값은 0.3mg/kg군이 2.7개월, 2mg/kg군이 4.0개월, 10mg/kg군이 4.2개월<br>PFS에 대한 용량과 반응 관계가 없었음을 시사하고 있으며, 1을 포함하는 80% CI의 HRs을 추정함으로써 확인<br>②OS의 중간값도 치료군간 추정 HR 분석을 통해 투여군간 통계적으로 유의한 차이가 없음을 확인.<br><br><안전성><br>이전 분석 시의 안전성 프로파일과 DBL 분석 시의 안전성 프로파일 결과는 일관됨. |
| 3 | CA 209025 | 항혈관신생치료를 받은 진행성 혹은 전이성 신장암(RCC) 환자를 대상으로 니볼루맙과 에베로리무스의 임상적 유익성을 비교 | 무작위배정, 공개라벨 | 항혈관신생치료를 받은 진행성 혹은 전이성 신장암(RCC) 환자<br><br>821명 | 1)<br>니볼루맙 3mg/kg Q2W (n=406)<br><br>2)에베로리무스 10mg PD QD (n=411) | 질병 진행 또는 수용불가능한 독성 발생 시까지.<br><br>RECIST v 1.1에 의한 진행 확인되어도 임상적 잇점 있고 시험 약에 내성 있는 경우 시험 약 투여 허용됨 | <유효성><br>① OS<br>- 398건 이상 event 발생 시 중간 분석. 569건 evnet 발생 시 최종 분석<br>- 니볼루맙은 에베로리무스와 비교하여 우수한 OS를 보여줌.<br>(HR 0.73; 98.52% CI 0.57,0.93); p<0.0018<br>② PFS의 경우 통계적으로 유의한 개선은 보이지 않았음(HR 0.88(95%CI 0.75,1.03),<br>③ ORR(CR+PR)은 니볼루맙군에서 통계적으로 유의한 개선을 보임(오즈미 5.98(95%CI 3.68,9.72; p<0.0001)<br><br><안전성><br>이전 데이터에서의 AE 유형, 빈도, 심각도 측면과 비교하여 니볼루맙과 에베로리무스 모두 안전성 프로파일에 일관성을 나타내고 있음. |
| **전형적 호지킨 림프종** | | | | | | | |
| 1 | CA 209039 | 재발성/불응성 혈액종양 환자에서 니볼루맙 | 공개라벨, 다기관 ,용량 | 모든 유형의 호지킨 림 | 니볼루맙<br>3mg/kg Q2W | 투여 후 2년 또는 확진된 | <안전성><br>니볼루맙 단독요법의 치료로 새로운 안전성 이슈는 없었음. |

| 단계 | 시험 | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 의 용량제한독성, 최대내성용량 및 2상 임상시험을 위한 권장용량 확립 | 증량, 다회 투여 | 프종 중 cHL 환자 23명 (ASCT-브렌툭시맙베도틴 실패한 8명 포함) | | CR, 확진된 PD, 허용할 수 없는 독성이나 타 날 때까지 투여. | <유효성><br>cHL환자에서 니볼루맙 단독요법 결과 임상적으로 의미있는 항종양활성을 보임<br>- ORR<br>연구자 평가기준 87%, IRRC평가기준 61%<br>ASCT-Bren failed 15명 중<br>13명(87% : 연구자)/9명(60%:IRRC) |
| 2 | CA 209205 | 자가조혈모세포이식 실패 후 전형적 호지킨 림프종 환자에서 니볼루맙의 임상적 유익성 평가 | 단일군, 공개라벨 | ASCT 실패 cHL 환자 276명 | ① 코호트 A : 브렌툭시맙베도틴 naive<br>② 코호트 B : ASCT 실패 후 구제요법으로 브렌툭시맙베도틴 투여<br>③ 코호트 C : ASCT 전 및/또는 후에 브렌툭시맙베도틴 투여 | PD 또는 PD 이후 니볼루맙 투여 받던 환자의 시험약 투여 중단, 독성으로 인한 중단, 기타 이유로 인한 중단 시까지 투여<br><br>지속적인 CR을 1년간 유지한 코호트C의 환자는 치료 재개(re-initiate) 후 재발할 가능성이 있을 때 시험약 투여 중단. | <중간 보고서에서 코호트 B의 환자만 분석><br><유효성><br>IRRC와 연구자 평가에 기초하여, nivolumab 치료는 코호트 B 군에서 강력한 항암 활성을 나타냈음<br>- ORR은 IRRC 기준으로 66.3%(95%CI 54.8,76.4),연구자기준 72.5%(95%CI 61.4, 81.9)<br><br><안전성><br>이전에 많은 치료를 경험한 cHL 환자에서 수용가능한 안전성 프로파일을 보였으며, 새로운 안전성 이슈는 없었음. |
| **두경부 편평세포암** | | | | | | | |
| 3 | CA 209141 | 백금 화학요법에 실패한 재발성 또는 저항성인 전이성 두경부편평세포암(SCCHN) 환자 대상 | 공개, 무작위 배정 | 백금을 포함하는 치료를 마지막으로 받은 재발성 또는 전이성 | ①니볼루맙 3mg/kg Q2W (n=240)<br><br>②연구자 선택 치료(다음 중 하나)<br>- 세툭시맙 | 질병의 진행, 수용불가능한 독성 또는 기타 계획서에 정의된 이 | <유효성><br>- 니볼루맙은 연구자 선택치료 (세툭시맙, MTX, 또는 도세탁셀)와 비교하여 백금 함유 치료를 마지막으로 투약한지 6개월 이내에 진행된 재발성 또는 전이성 SCCHN 대상자에서 우수한 OS를 보였음.<br>:HR=0.70[97.73% CI:0.51, 0.96], stratified log-rank test p-value=0.0101] |

| 단계 | 시험 | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 니볼루맙과 연구자 선택 치료 비교 | | SCCHN 환자<br><br>361명 | (1차 400 mg/m$^2$ IV, 이후 매주 250 mg/m$^2$),<br>- MTX (매주 40 mg/m$^2$ IV [현지 치료방식에 따라서 60 mg/m$^2$ 로 증량])<br>- 도세탁셀 (매주 30 mg/m$^2$ IV [현지 치료방식에 따라서 40 mg/m$^2$ 로 증량]).<br>(n=121) | 유에 해당될 때까지 투여. 연구자 평가 RECIST v1.1 정의의 질병 진행이 된 이후라도 연구 자가 평가했을 때 임상적인 이득이 있고 시험약에 내성이 있을 경우 니볼루맙의 투여가 허용됨. | - 2차 평가변수인 PFS에서는 니볼루맙이 연구자 선택군에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 못했음.<br>:HR=0.89[95% CI : 0.70, 1.13]; stratified log-rank p-value=0.3236)<br>ORR은 니볼루맙군 13.3%, 연구자 선택군 5.8%였음.<br>: stratified CMH odds ratio 2.49(95% CI : 1.07,5.82)<br><br><안전성><br>니볼루맙 단일요법과 관련한 새로운 안전성 문제가 확인되지는 않았음. |
| **요로상피세포암** | | | | | | | |
| 1/2 | CA 209032 | 진행성/전이성 요로상피세포암 환자에서 니볼루맙 단독요법의 유효성, 안전성 평가 | 다기관, 공개 | 진행성/전이성 암(삼중음성 유방암, 위암, 췌장선암, 소세포 폐암, 요로상피세포암, 난소암) 중 요로상피세포암 환자<br><br>78명 | 니볼루맙 3mg/kg Q2W | 질병 진행 또는 수용불가능한 독성 발생 시까지.<br><br>RECIST v1.1에 의한 진행 확인되어도 임상적 잇점 있고 시험약에 내성 있는 경우 시험약 투여 허용됨 | <유효성><br>- 연구자 평가 ORR 24.4%(95%CI : 15.3,35.4)<br>- median DOR에는 도달하지 못했고, median PFS는 2.78개월, median OS는 9.72개월<br><br><안전성><br>니볼루맙에서 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았음. |
| 2 | CA 209275 | 백금 제제로 치료 후 진행 또는 재발된, 전이성 또는 | 단일군 | 백금 제제로 치료 후 진행 | 니볼루맙 3mg/kg Q2W | 질병 진행 또는 수용불가능한 독 | <유효성><br>hisorical control과 비교하여 니볼루맙 단일투여군은 임상적으로 유의한 유효성을 보임. |

| 단계 | 시험 | 시험목적 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 절제불가능한 요로상피세포암 환자에서 니볼맙 단일요법의 유효성, 안전성 평가 | | 또는 재발된, 전이성 또는 절제불가능한 요로상피세포암 환자<br><br>386명 | | 성 발생 시까지.<br><br>RECIST v 1.1에 의한 진행 확인되어도 임상적 잇점 있고 시험 약에 내성 있는 경우 시험 약 투여 허용됨 | - ORR:모든 환자군에서 ORR 19.6% (95%CI : 15.0,24.9)<br>종양 PD-L1 발현의 기저치 상태와 상관없이 유효성이 관찰됨.<br>- PFS:전체 투여 환자에서 median PFS는 2.00개월<br>- OS :median OS 8.74개월(95%CI: 6.05, NA)<br><br><안전성><br>니볼무맙 단일요법에 대한 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았음. |

### 6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 신청한 효능·효과에 대한 핵심임상시험은

1) 흑색종 :(CA209067)치료경험이 없는 수술 불가능한 전이성 흑색종 환자를 대상으로 니볼루맙 단독요법 혹은 이필리무맙과 병용요법 대 이필리무맙 단독요법의 무작위배정, 이중맹검, 제3상 임상시험
2) 진행성 신세포암 : (CA209025) 항혈관신생 치료를 받은 진행성 혹은 전이성 신장암 환자에서의 에베로리무스와 니볼루맙(BMS-936558)비교 무작위배정, 공개라벨, 제3상 임상시험
3) 전형적 호지킨 림프종 : (CA209025) 항혈관신생 치료를 받은 진행성 혹은 전이성 신장암 환자에서의 에베로리무스와 니볼루맙(BMS-936558)비교 무작위배정, 공개라벨, 제3상 임상시험
4) 두경부 편평세포암 : (CA209141) 백금 화학요법에 실패한 재발성 또는 저항성인 전이성 두경부 편평세포암(SCCHN) 환자 대상 니볼루맙과 연구자 선택 치료 비교의 공개, 무작위 제3상 시험
5) 요로상피세포암 : (CA209275) 백금 제제로 치료 후 진행 또는 재발된 전이성 또는 절제불가능한 요로 상피암 환자를 대상으로 한 니볼루맙(BMS-936558)의 제2상 단일군 임상시험임.

### 6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 흑색종에 대한 니볼루맙+이필리무맙 병용요법, 진행성 신세포암, 전형적 호지킨 림프종, 두경부 편평세포암, 요로상피세포암에 대한 니볼루맙 단독요법이 각자의 대조 치료법이나 과거 대조군에 비해 1차 유효성 평가지표인 OS, PFS, OS 등에 있어서 우월함을 확인하였음. 다만, 이 중 전형적 호지킨 림프종과 요로상피세포암은 종양반응률이라는 대리결과변수를 이용한 치료적 탐색 임상시험의 결과를 통해 이 약의 임상적 잇점을 예상할 수 있으나 2상 시험에서의 대리변수 ORR에 근거한 유효성은 추후에 치료적 확증 시험에서의 임상적 평가변수(OS나 PFS)에 의해 그 유효성이 확인되어야 함.

### 6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 흑색종, 진행성 신세포암, 전형적 호지킨 림프종, 두경부 편평세포암, 요로상피세포암 임상시험 결과, 니볼루맙은 전반적으로 이전에 평가된 흑색종과 비소세포폐암에서 확인된 안전성 프로파일와 유사한 안전성 양상을

보였음.

### 6.4. 가교자료 : 해당없음

### 6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 신청한 효능·효과에 대한 니볼루맙의 임상적 유용성이 예상되나, 일부 적응증에서 종양반응률(ORR)이라는 대리결과변수를 이용한 임상시험 결과를 제출하였으므로 ORR에 근거한 유효성은 추후 치료적 확증 시험에서의 임상적 평가변수인 OS나 PFS에 의해 그 유효성이 확인되어야 할 것으로 판단됨.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 유럽, 일본의 옵디보주 허가사항 제출

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목과의 허가사항 비교표 제출(효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항)