의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.07.20.	접수번호	20170166547
신청구분		신약(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국오노약품공업주식회사		
제 품 명		옵디보주100mg(니볼루맙, 유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		니볼루맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		- 제형 : 주사제, 미분류 - 함량 : 1 바이알(10ml) 중 니볼루맙 100밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2015.03.20.		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	- 저장방법 : 밀봉용기, 차광, 냉장(2~8℃) 보관 - 사용(유효)기간 : 제조일로부터 30개월		
	허가조건	붙임1. 참조		
국외 허가현황		○FDA (흑색종 2차 치료) 2014.12.22. (NSCLC) 2015.3.4. (흑색종 1차 치료) 2016.1.23.(BRAF 변이 양성 및 야생형 관계없이 니볼루맙+ 이필리무맙 병용요법과 니볼루맙 단일요법) ○EMA : (흑색종 1차 치료) 2015.06.19. ○일본 : (흑색종 2차/1차 치료) 2014.07.04./2016.02.29.		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	김미애, 남경탁, 박윤주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	송현, 오일웅, 서수경
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 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 변경 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료의 단독요법 또는 이필리무맙과의 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 ('17.8.29. 변경허가된 최종 허가사항과 동일)

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 보류a
	3등급 설사 또는 대장염	단독요법시 투여 보류a
		이필리무맙과 병용요법시 영구 중단
	4등급 설사 또는 대장염	영구 중단
폐렴	2등급의 폐렴	투여 보류a
	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 보류a
	AST 또는 ALT가 정상상한치보다 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상상한치보다 3배를 초과하는 경우	영구 중단
뇌하수체염	2등급 또는 3등급의 뇌하수체염	투여 보류a
	4등급의 뇌하수체염	영구 중단
부신기능부전	2등급 부신기능부전	투여 보류a
	3등급 또는 4등급 부신기능부전	영구 중단
제1형 당뇨	3등급의 고혈당증	투여 보류a
	4등급의 고혈당증	영구 중단
신염 및 신기능장애	혈청크레아티닌이 정상상한치보다 1.5~6배까지 높은 경우	투여 보류a
	혈청크레아티닌이 정상상한치보다 6배를 초과하는 경우	영구 중단

피부	3등급 발진 또는 의심된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피 괴사	투여 보류a
	4등급 발진 또는 확진된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피 괴사	영구 중단
뇌염	중등증 또는 중증의 신경학적 징후 또는 증상의 새로운 발현	투여 보류a
	면역 매개성 뇌염	영구 중단
기타	기타 3등급 이상사례	
	- 처음 발생한 경우	투여 보류a
	- 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 약을 투여 받았고 3%의 환자가 1년 이상 이 약을 투여 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 약을 투여 받은 환자의 26%가 이상사례로 약물 투여 일정을 지연하였다. 이 약을 투여 받은 환자의 41%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약을 투여 받은 환자의 42%에서 3등급 및 4등급 이상사례가 발생했다. 이 약을 투여 받은 환자의 2% 내지 5% 미만에서 가장 자주 보고된 3 및 4등급의 이상사례는 복통, 저나트륨혈증, AST 증가 및 리파아제 증가였다.

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

표 1. 이 약을 투여 받은 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 투여 받은 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 투여 받은 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	3-4등
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 이상사례는 이 약을 투여받은 환자의 36%에서 발생하였다. 3등급과 4등급 이상사례는 이 약을 투여받은 환자의 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 투여 받은 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 투여 받은 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상사례는 아래와 같았다.

신경계 이상 : 말초 신경병증

표 4. 이 약을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 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 발

생한 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
호흡기, 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(%)[a]					
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 jirovecii* pneumonia), 4명은 폐색전증, 1명은 변연계 뇌염으로 사망하였다. 가장 흔한 이상사례(20% 이상)는 피로, 근골격계 통증, 기침, 호흡곤란 및 식욕 감소였다.

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

표 7. 이 약을 투여 받은 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(%)			
호흡기, 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 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 모든 NCI CTCAE 등급에 대한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 도세탁셀 투여군보다 발생률이 높은 임상 검사치 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 투여 받은 환자의 15% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 9. 이 약을 투여 받은 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
호흡기, 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 크레아티닌 증가, 림프구감소증, 빈혈, AST 증가, 알칼리성인산가수분해효소 증가, 저나트륨혈증, TG 증가와 고칼륨혈증이었다.

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

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

임상검사	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율a			
	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, 약물치료로 인하여 정상상한치 이상으로 TSH가 증가된 환자가 이 약 투여군이 에베로리

무스 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)는 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 17회 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, 이상 감각, 불쾌한 이상 감각, 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%(13명/263명)에서 간질성 폐질환을 포함한 폐렴이 발생하였다. 면역 매개성 폐렴은 이 약을 투여받은 환자 중 3.4%(9명/263명)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%(30명/263명)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 투여 받은 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, 활성대조약, 공개, 다기관 임상시험 9에서 평가되었다. 이 시험에서 환자들은 이 약 3 mg/kg를 정맥으로 60분 동안 2주 간격으로 투여받거나(236명), 대조군은 연구자가 아래 치료중 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 패혈증이었다. 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 이상의 프레드니손 등가량을 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
리파아제증가	20	7
아밀라아제 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 1일당 40 mg의 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 1일당 40 mg의 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%(12명/270명)에서 발생했다. 면역매개성 폐렴은 이 약을 투여받은 환자의 3.7%(10명/270명)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 1일당 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(최소 1일당 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%(51명/270명)에서 발생했다. 면역매개성 설사 또는 대장염은 이 약을 투여받은 환자의 2.6%(7명/270명)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. 3명의 환자는 이상사례가 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 1일당 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 1일당 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%(3명/270명)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. 뇌하수체

염이 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 1일당 40mg 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 14일(범위: 5일 ~ 26일)이었다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약을 이필리무맙과 병용요법으로 투여 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 1일당 40mg 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 19일(범위: 1일 ~ 2.0개월)이었다.

요로상피세포암

임상시험 10에서, 뇌염은 이 약을 투여받은 환자의 0.7%(2명/270명)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 1일당 40mg 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 11일(범위: 1일 ~ 1개월)이었다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

이 약을 이필리무맙과 병용요법으로 투여 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 1일당 40mg 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 9일(범위: 1일 ~ 2.7개월)이었다.

요로상피세포암

임상시험 10에서, 부신기능부전은 이 약을 투여받은 환자 0.7%(2명/270명)에서 발생했다(모두 2등급 이상사례). 발병까지의 시간의 중간값은 7개월(범위: 6.7 ~ 7.3개월)이였다. 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%(29명/270명)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%(12명/270명)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%(7명/270명)에서 발생했다. 당뇨병은 0.4%(1명/270명)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 1일당 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 1일당 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%(29명/270명)에서 발생했다. 면역매개성 신장염과 신기능 장애는 이 약을 투여 받은 환자의 0.7%(2명/270명)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% (171명/1994명)에서 발생했다. 발병 시간의 중간값은 2.8개월 (범위 : <1일~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 (최소 1일당 40mg의 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 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%(92명/407명)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 (최소 1일당 40mg의 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

임상시험 10에서, 이 약을 투여받은 환자의 15.6%(42명/270명)에서 발진이 발생했다. 면역매개성 발진은 이 약을 투여 받은 환자의 6.7%(18명/270명)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 투여 받은 환자 중, 0.2%(3명/1994명)에서 뇌염이 발생했다. 한 환자는 7.2개월 복용 후 이 약을 중단하고 코르티코스테로이드를 복용하였음에도 불구하고 치명적인 변연계 뇌염이 나타났다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

한 환자가 1.7개월 동안 이 약과 이필리무맙의 병용 투여 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%(10명/407명)에서 주입반응이 나타났다.

요로상피세포암

임상시험 10에서, 과민반응/주입과 관련된 반응은 이 약을 투여받은 환자의 1.9%(5명/270명)에서 발생했다. 발병까지의 시간의 중간값은 5일(범위: 1일 ~ 0.9개월)이였다. 3등급 이상사례가 관찰된 1명의 환자는 투여를 보류하고, 이 약을 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 약 투여의 중간값은 9회(범위: 4 ~ 16회)이었다. 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 개선되지 않으면 용량을 프레드니손 등가량으로 1-2 mg/kg/day까지 증량한다.

단독요법 시 중등증(2등급) 또는 중증(3등급)의 대장염이 발생하면 이 약의 투여를 보류

한다. 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, 프레드니손 등가량으로 1 mg/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.

부신기능부전

이 약의 투여로 면역 매개성 부신기능부전이 발생할 수 있다. 부신기능부전의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 정도의 부신기능부전에는 프레드니손 등가량으로 1-2 mg/kg/day 용량의 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 등가량으로 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 ㎛)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 (기허가사항과 동일)

기허가사항과 동일

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	17.7.20.	17.07.20.				
보완요청 일자						
보완접수 일자						
최종처리 일자	17.9.15.	17.09.12.				

<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 : 5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료로 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]

- 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료에 1차 치료제로서 니볼루맙 단독요법 및 니볼루맙과 이필리무맙의 병용요법의 임상적 유용성이 인정됨.
  - 이 약은 최초 허가시 BRAF 변이 여부에 상관없이 2차이상의 치료법으로서 허가받았으며, 이후 BRAF 야생형인 흑색종 1차 치료로 효능효과 추가
  - 본 신청 시 제출한 임상시험성 자료는 BRAF 변이 여부와 상관없이, 치료경험이 없는 수술불가능한 전이성 흑색종 환자에 대한 것으로 수술불가능한 전이성 흑색종 환자의 1차 치료제로서 니볼루맙 단독요법 및 니볼루맙과 이필리무맙의 병용요법은 대조군인 이필리무맙 군 대비 높은 PFS, OS의 개선을 보였음. 또한 BRAF 변이 환자는 31.5%였고, BRAF 변이 여부와는 상관없이 높은 PFS를 보였음.
  - 따라서 신청한 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료에 1차 치료제로서 BRAF 변이 여부와 상관없이 단독요법, 이필리무맙과의 병용요법 모두에 대한 효능·효과가 인정됨.
- 신청한 용법용량, 사용상의 주의사항 변경 내용 모두 2017.8.29. 허가된 내용에 포함되며 새로 추가되는 내용은 없으므로 기허가된 용법용량, 사용상의 주의사항을 적용.

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.
- 일본은 2014.7.4., 유럽은 2015.6.19., 미국은 2014.12.22.에 허가를 득하였음.
- 변경허가 받고자 하는 사항

  본 신청사항은 옵디보주의 BRAF 돌연변이 여부와 상관없이 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자에서 단독요법 및 이필리무맙과의 병용요법에 대한 효능·효과를 변경하고 관련 용법·용량, 안전성 정보를 반영한 사용상의 주의사항을 갱신하고자 함.

1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증은 BRAF 돌연변이 여부와 상관 없이 수술이 불가능하거나 전이성이 흑색종에 대하여 이 약 단독요법 또는 이필리무맙과의 병용요법임.
- 흑색종은 피부암의 가장 공격적인 형태로서, 국제적으로 다른 어떠한 암보다 빠르게 유병율이 증가하고 있음. 원격전이가 나타난 악성 흑색종 환자의 5년 생존율은 20%이하로 매우 예후 불량하여 새로운 치료약의 개발이 필요함.
- 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 현재 치료법
  - 2011년 이전에는 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 개발되었음.
    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 단클론항체가 포함됨.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역 매개성 폐렴, 면역 매개성 대장염, 면역매개성 간염 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항 : 해당 사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 흑색종에 대한 옵디보주의 단독요법 및 이필리무맙과의 병용요법에 대한 유효성과 안전성을 지지하는 주요 임상시험은 요약표 참조. 흑색종에서 옵디보주의 단독요법 및 이필리무맙과의 병용요법을 뒷받침하는 핵심

임상시험(pivotal study)은 CA209067(흑색종)

- 사용상의 주의사항 변경 관련 안전성 정보 업데이트

: 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson Syndrome, SJS) 또는 독성표피괴사(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)에 대한 정보가 사용상의주의에 추가 ('17.8.29. 허가사항 기반영)

6.2. 임상약리시험

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량(mg/kg)	투여기간	결과
니볼루맙 단독요법						
1상	MDX1106-03	nivolumab 반복 투여한 경우의 안전성 및 내약성 평가 공개, 다기관, 다용량, 용량증량	진행 또는 재발성 암 환자 (전이성 거세요법에 저항성이 전립선암, 신세포암, 대장암, 악성 흑색종, 비소세포폐암) n= 306	0.1, 0.3, 1,3, 10 8주 주기, 1주기당 5회 투여,	96주 (또는 48회) 투여	• 유효성 • 65/306명(21.2%)에서 반응 확인 - 비소세포폐암 11명(17.1%) - 악성 흑생종 33명(30.8%) • 24주 시점 PFS rate - 비소세포폐암 33%, 악성 흑색종 45%, 신세포암 73% • 1년 생존율 - 비소세포폐암 42%, 악성 흑색종 62%, 신세포암 70% • 안전성 • 10mg/kg 까지 MTD에 도달하지 않음 • 이상반응 종류, 빈도, 중증도는 암종 또는 용량과 상관없이 유사
니볼루맙+이필리무맙 병용요법						
1상	CA209004	공개, 용량증량, 다회 투여	수술불가능한 3기 환자 또는 악성 흑색종 4기 환자 127명	* Niv.:니볼루맙 Ipi:이필리무맙 Niv, Q3W (0.3, 1, 3mg/kg) + Ipi. Q3W(1, 3mg/kg)	다회 투여 (예, 4회 병용 투여 후 니볼루맙 48회 단독 투여)	• 안전성 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 증가. • 유효성 ORR - 코호트 1~3 : 42%(22/53), 코호트 8 : 44% 임상2/3상 용량으로 니볼루맙 1mg/kg +이필리무맙 Q3W 4회 투여 후 니볼루맙 3mg/kg Q2W 단독 투여가 코호트 8, 2상, 3상 임상시험의 병용용법 regimen으로 선택
2상	CA209069	무작위배정, 이중 눈가림 BRAF V600 변이 양성 vs. 야생형 =2:1 배정	이전에 치료받지 않은 절제 불가능하거나 전이성의 흑색종 환자 142명	1) Niv.1mg/kg Q3W+ Ipi.1mg/kg Q3W 4회 투여 →Niv. 3mg/kg Q2W (n=95) 2)Niv. 위약 + Ipi. 1mg/kg Q3W 4회	질병 진행 또는 수용 불가능한 독성 발생시까지 RECIST v 1.1에 의한 진행	이전에 치료받지 않은 BRAF WT 환자에서 니볼루맙+이필리무맙 병용투여군은 이필리무맙 단독요법보다 더 우월한 항종양활성을 나타냄 Investigator-assessed ORR ① BRAF WT Niv.+Ipi. : Ipi =59.7% : 10.8% (오즈비 12.23(95% CI 3.69, 51.40),

				→Niv. 위약 Q2W (n=46)	확인되어도 임상적 잇점 있고 시험약에 내성 있는 경우 시험약 투여 허용	p<0.0001 ②All randomized Sub. Niv.+Ipi. : Ipi =55.8%:8.5% (오즈비 15.08(95% CI 4.85, 46.93), p<0.0001

6.3. 유효성 및 안전성

- 자료제출 증명서(FDA) 및 SCI 문헌 제출

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량(mg/kg)	투여기간	결과
니볼루맙 단독요법						
3상	CA209066	이중 눈가림, 무작위 배정	이전에 치료를 받지 않은, 절제가 불가능하거나 또는 전이성 흑색종 환자	니볼루맙 3mg/kg, IV, Q2W + 다카바진 대응 위약 IV Q3W 다카바진 1000 mg/m^2 IV Q3W + 니볼루맙 대응 위약 IV Q2W	-	• 유효성 -치료 경험이 없는 진행형 BRAF WT 흑색종 환자에서 니볼루맙 단독요법과 DTIC와 비교할 때, 전체생존기간(OS)의 중앙값과 객관적 반응률(ORR) 개선에 있어 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의한 결과를 보였음 • OS : HR=0.42[99.79% CI: 0.25, 0.73] • PFS : HR=0.43 [95% CI: 0.34, 0.56] • ORR : 니볼루맙(40.0%), 다카바진(13.9%) • 안전성 -사망 없음, 약물과 관련된 이상반응, 중대한 이상반응, 중단에 따른 이상반응의 빈도는 두 군 간에 차이 없음. 니볼루맙으로 치료한 사람에서 하위군(나이, 성별, 인종, 지역)의 안전성 프로파일은 전체 안전성 프로파일과 일치, 니볼루맙의 면역원성은 낮으며 임상적으로 의미 없음
3상	CA209037	무작위배정, 공개, 다기관	항 CTLA-4 요법 도중 또는 이후에 질병이 진행된 진행성 (절제 불가능 또는 전이성) 흑색종 환자로서 BRAF V600 돌연변이가 있는 경우 항 CTLA-4 요법에 BRAF 저해제 추가 도중 또는 이후에 질병이 진행된 환자 631명 등록 405명 무작위 배정	옵디보주(니볼루맙) 3 mg/kg IV Q2W 임상시험자 선택 항암 화학요법(ICC) -다카바진 1000 g/m2 Q3W 또는 카보플라틴 AUC6 또는 파클리탁셀 175 mg/m2 Q3W	질병 진행 또는 수용불가능한 독성이 나타날 때까지	이필리무맙 투여 후 진행된 진행형 흑색종 환자와, BRAF V600 유전자 돌연변이 양성인 경우 BRAF TKI 투여 후에 진행형 질병을 겪는 환자에 대하여 지속적·객관적 반응을 입증하였으며, 관찰된 반응은 임상적 이득을 합당하게 예측할 수 있는 충분한 크기와 지속성을 가졌음. • 유효성 공동 1차 평가변수는 ORR, OS이며, 최종 결과보고서에서 업데이트된 ORR(CR+PR)은 니볼루맙(n=272)27.2%, ICC 9.8%으로 중간분석시의 결과와 유사하였음. - 최종 보고서에서 분석된 OS는

			니볼루맙:ICC 2:1 무작위배정			HR 0.95(95% CI : 0.73,1.24, p-value 0.7164)으로 니볼루맙군이 ICC 군에 비해 통계적으로 유의한 결과를 보이지 못했음. • 안전성 안전성 프로파일은 중간 보고서와 최종 결과보고서가 일치하였음
니볼루맙+이필리무맙 병용요법						
3상	CA 209067	무작위배정, 이중 눈가림	치료 경험이 없는 수술 불가능한 전이성 흑색종 환자 945명	① Niv. 3mg/kg IV Q2W (n=313) ②Niv. 1mg/kg + Ipi. 3mg/kg Q3W, 4회 → Niv. 3mg/kg Q2W (n=313) ③Ipi. 3mg/kg Q3W, 4회 (n=311)	질병 진행 또는 수용 불가능한 독성 발생 시까지 RECIST v 1.1에 의한 진행 확인되어도 임상적 잇점 있고 시험약에 내성 있는 경우 시험약 투여 허용됨	• 유효성 ⇒ 공동 1차 평가변수 PFS와 OS. 최종 OS결과를 근거로 했을 때 BRAF 돌연변이 상태와는 별개로 공동 1차 평가변수를 만족했음. • OS 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. • PFS 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 • 안전성 - Niv. + Ipi. 군에서 보고되는 AE 종류, 빈도는 이전에 보고된 자료와 일관되며, DBL 시점에서 새로운 안전성 신호는 없었음.

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 치료경험이 없는 수술불가능한 전이성 흑색종 환자에 대한 니볼루맙 단독요법, 니볼루맙+이필리무맙 병용요법은 이필리무맙 단독투여 군에 비해 공동 1차 평가변수인 PFS와 OS에 있어 우월함을 확인하였음.
  - OS : 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.
  - PFS : 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).

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 니볼루맙 투여는 전반적으로 이전에 평가된 흑색종과 비소세포폐암에서 확인된 안전성 프로파일와 유사한 안전성 양상을 보였음.

6.4. 가교자료 : 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 흑색종에 대한 1차 치료제로서 니볼루맙 단독요법 및 이필리무맙과의 병용요법의 임상적 유용성이 예상됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 유럽, 일본 옵디보주의 허가사항 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교(옵디보주 vs. 여보이주 vs. 키트루다주)