의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.12.08.	접수번호	20170268244
신청구분		신약(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국오노약품공업주식회사		
제 품 명		옵디보주20mg(니볼루맙, 유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		니볼루맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 주사제, 미분류 함량 : 1 바이알(2ml) 중 니볼루맙 20밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2015.03.20.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	- 저장방법 : 밀봉용기, 차광, 냉장(2~8℃) 보관 - 사용(유효)기간 : 제조일로부터 30개월		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- 유럽(2015.6.19.) 미국(2014.12.22.)		
허가부서		바이오심사조정과	심사담당자	김미애, 남경탁, 최영주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	김지영, 김진아, 김종원, 오일웅, 오호정
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 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) 전 또는 후에 브렌툭시맙베도틴의 투여에도 재발하거나 진행된 전형적 호지킨 림프종의 치료
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
7. 이전 두 가지 이상의 항암화학요법 후에도 재발하거나 진행된 위 선암 또는 위식도 접합부 선암의 치료

○ 용법·용량

흑색종

단독요법으로서 이 약 3mg/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 1mg/kg을 3주 간격으로 4회를 60분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 권장용량 투여 후 단독요법으로 3mg/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, 위 선암

이 약 3mg/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 표 1에 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
	3등급 심근염	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 CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 및 비소세포폐암 단일군 임상시험(117명)에 포함된 1,994명에서 임상적으로 유의한 이상사례가 조사되었다. 또한 이필리무맙과 병용요법 임상시험에 포함된 407명에서 이상사례가 조사되었으며, 이는 이필리무맙과 병용요법 임상시험인 CHECKMATE-067(313명) 및 무작위 배정 2상 임상시험(94명)을 포함한다. 현재 진행중인 임상시험들에서 보고된 면역 매개성 이상사례가 추가되었다.

수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자를 대상으로 이 약을 단독투여한 임상시험 CHECKMATE-037, CHECKMATE-066, CHECKMATE-067과 이필리무맙과 병용투여한 CHECKMATE-067에서 이 약에 노출된 후 수집된 자료를 아래에 요약하였다. 또한 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 실시된 무작위배정 임상시험 CHECKMATE-017과 CHECKMATE-057, 진행성 신세포암 환자를 대상으로 진행된 무작위배정 임상시험 CHECKMATE-025, 전형적 호지킨 림프종 환자를 대상으로 한 공개, 다중 코호트 임상시험 CHECKMATE-205 및 CHECKMATE-039, 재발성 또는 전이성 두경부편평세포암 환자를 대상으로 진행한 CHECKMATE-141, 요로상피세포암 환자에서 단일군으로 진행한 임상시험 CHECKMATE-275 및 진행성 또는 재발성 위 선암 또는 위식도 접합부 선암 환자를 대상으로 진행한 무작위배정 위약 대조 임상시험 ONO-4538-12에서 이 약을 단독요법으로 투여 후 수집된 자료를 아래에 요약하였다.

① 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종

이전 치료경험이 있는 흑색종

임상시험 CHECKMATE-037은 수술 불가능하거나 전이성 흑색종인 환자 370명에게 2주마다 이 약 3mg/kg을 투여(268명)하거나 연구자가 선택한 화학요법으로서 3주마다 다카르바진 1000mg/㎡ 또는 3주마다 카보플라틴 AUC 6과 파클리탁셀 175mg/㎡의 병

용요법을 투여(102명)한, 무작위, 공개 시험이다. 노출 기간의 중간값은 이 약 투여 환자에서는 5.3개월(범위: 1일 ~ 13.8개월 이상)이었고, 화학요법 투여 환자에서는 2개월(범위: 1일 ~ 9.6개월 이상)이었다. 진행 중인 이 임상시험에서 24%의 환자가 6개월 이상 이 약을 투여 받았고 3%의 환자가 1년 이상 이 약을 투여받았다.

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

임상시험 CHECKMATE-037에서 9%의 환자가 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 CHECKMATE-037)

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 CHECKMATE-037에서 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 감각 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 CHECKMATE-037)

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

<u>임상시험 CHECKMATE-066</u>

임상시험 CHECKMATE-066은 이전에 치료받은 적이 없는 411명의 BRAF V600 야생형의 수술불가능하거나 전이성 흑색종을 가지고 있는 환자에 매 2주마다 이 약 3mg/kg(206명)을 투여하거나 다카르바진 1000mg/m^2을 매 3주마다 투여(205명)한 무작위, 이중눈가림, 활성대조약 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. 한 종류의 이상사례 만으로 투여를 중단한 경우는 없었다. 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-글루타밀 트랜스퍼라제(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 CHECKMATE-066)

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 CHECKMATE-066에서 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 CHECKMATE-066)

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)

<u>임상시험 CHECKMATE-067</u>

이 약의 안전성은 이필리무맙과의 병용요법 또는 단독요법 시의 무작위배정(1:1:1), 이중눈가림이 적용된 임상시험 CHECKMATE-067에서 평가되었다. 이전에 치료경험이 없는 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자 937명은 다음과 같이 투여받았다.

- 이 약 1mg/kg와 이필리무맙 3mg/kg을 3주 간격으로 4회 투여 받은 후, 이 약 3mg/kg을 단독요법으로 매 2주마다 투여 (이 약과 이필리무맙 병용투여군, 313명)
- 이 약 3mg/kg을 매 2주마다 투여 (이 약 투여군, 313명), 또는
- 이필리무맙 3mg/kg을 매 3주마다 4회까지 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 CHECKMATE-067에서 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%)는 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%) 이

었다. 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 임상시험 CHECKMATE-067에서 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 5. 이 약과 이필리무맙 병용투여군 또는 이 약 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 CHECKMATE-067)

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 CHECKMATE-067에서 이 약과 이필리무맙 병용투여군 또는 이 약을 단독투여한 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상 반응은 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 CHECKMATE-067)

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 CHECKMATE-017과 이전에 백금화학요법에 실패한 전이성 비편평세포성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개, 다기관 임상시험 CHECKMATE-057에서 평가하였다. 환자는 2주마다 60분에 걸쳐 정맥으로 이 약 3mg/kg을 투여받거나, 3주마다 도세탁셀 75mg/m^2을 투여받았다. 이 약을 투여받은 환자에서 투여기간의 중간값은 임상시험 CHECKMATE-017에서 3.3개월(범위: 1일 - 21.7+개월), 임상시험

CHECKMATE-057에서 2.6개월(범위 : 0 - 24.0+개월)이었다.

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

11%의 환자가 이 약의 투여를 중단하였고, 28%의 환자가 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, 간질성 폐렴, 호흡 부전이었다. 임상시험 CHECKMATE-057의 이 약 투여군에서 7명이 감염으로 사망하였는데, 이 중 1명은 폐포자충 폐렴(*Pneumocystis jirovecii* pneumonia), 4명은 폐색전증, 1명은 변연계 뇌염으로 사망하였다. 두 임상시험에서 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 CHECKMATE-017과 CHECKMATE-057)

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 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)](임

상시험 CHECKMATE-017과 CHECKMATE-057)

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 CHECKMATE-025에서 평가되었다. 이 임상시험에서 환자는 이 약 3mg/kg를 매 2주마다 투여받거나(406명), 에베로리무스 10mg을 매일 투여(397명)받았다. 치료기간의 중간값은 이 약 투여군이 5.5개월(범위: 1일 – 29.6+개월)이었고, 에베로리무스 투여군이 3.7개월(범위 : 6일 – 25.7+개월)이었다.

이상사례로 이 약 투여군 16%, 에베로리무스 투여군 19% 환자가 투여를 중단하였다. 이 약 투여군의 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% 초과에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 9. 이 약을 투여 받은 환자의 15% 초과에서 발생한 1-4등급 이상사례 (임상시험

CHECKMATE-025)

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 CHECKMATE-025에서 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% 이상에서 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% 초과에서 발생된 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 10. 이 약을 투여 받은 환자의 15% 초과에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-025)

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, 약물치료로 인하여 정상상한치 이상으로 TSH가 증가된 환자가 이 약 투여군이 에베로리무스 투여군보다 더 많았다(각각 26%, 14%).

④ 전형적 호지킨 림프종

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

이상사례로 7%의 환자가 이 약 투여를 중단하였다. 34%가 이상사례로 약물투여 지연을 겪었다. 중대한 이상사례는 이 약 투여 환자의 26%에서 발생하였다. 1% 이상 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 폐렴, 주입관련 반응, 발열, 대장염 또는 설사, 흉막삼출, 간질성 폐렴, 그리고 발진이었다. 질병 진행 외의 다른 원인으로 11명이 사망하였다.: 3명은 이 약 마지막 투여 후 30일 이내에 이상사례로, 2명은 이 약 투여 완료 8~9개월 후 감염으로, 6명은 동종 조혈모세포이식에 의한 합병증으로 사망하였다.

전체 환자군에서 가장 흔한 이상사례(최소 20%에서 보고됨)는 상기도 감염, 피로, 기침, 설사, 발열, 근골격계 통증, 발진, 구역 그리고 가려움증이었다. 유효성 분석군에서 가장 흔한 이상사례는 또한 발진, 근골격계 통증, 가려움, 구역, 관절통 및 말초신경병증 이었다. 27%에서 중대한 이상 반응이 발생하였다.

표 11에 안전성 분석군에서 임상 검사치를 제외하고 10% 이상의 환자에게 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 11. 전형적 호지킨 림프종 환자에서 임상 검사치를 제외하고 10% 이상의 환자에게 발생한 이상사례(임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039)

이상사례[a]	안전성 분석 군 (266명)	
	모든 등급	3-4 등급
	환자 %	
전신이상 및 투여부위 상태		
피로[b]	39	1.9
발열	29	<1
위장관계 이상		
설사[c]	33	1.5

구역	20	0
구토	19	<1
복통[d]	16	<1
변비	14	0.4
감염		
상기도 감염[e]	44	0.8
폐렴/기관지 폐렴[f]	13	3.8
비충혈	11	0
호흡기, 흉부 및 종격 이상		
기침/가래를 동반한 기침	36	0
호흡곤란/운동성 호흡곤란	15	1.5
피부 및 피하조직 이상		
발진[g]	24	1.5
가려움증	20	0
근골격계 및 결합조직 이상		
근골격계 통증[h]	26	1.1
관절통	16	<1
내분비 이상		
갑상선기능 저하증/갑상선염	12	0
신경계 이상		
두통	17	<1
말초신경병증[i]	12	<1
상해, 중독 및 절차상 합병증		
주입관련 반응	14	<1

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 재투여 하였을 때의 이상사례를 포함한다.

[b] 무력증을 포함한다.

[c] 대장염을 포함한다.

[d] 복부 불편감과 상복부 통증을 포함한다.

[e] 비인두염, 인후염, 비염 및 부비동염을 포함한다.

[f] 세균성 폐렴, 마이코플라스마성 폐렴, 폐모자충 폐렴을 포함한다.

[g] 피부염, 여드름성 피부염, 박락성 피부염과 반점성, 구진성, 반점형 구진, 소양성, 박리성 또는 여드름성 발진을 포함한다.

[h] 요통, 뼈 통증, 근골격계 흉부 통증, 근골격계 불편감, 근육통, 목 통증, 사지통증을 포함한다.

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

임상적으로 중요한 이상사례와 관련한 추가 정보

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

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

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

표 12에 이 약을 투여한 전형적 호지킨 림프종 환자의 10% 이상에서 발생한 임상 검사치 이상에 대해 요약하였다. 가장 흔한(20% 이상에서 보고됨) 임상 검사치 이상은 혈구 감소증, 간기능 이상, 리파아제 증가였다. 기타 흔하게 발생한 증상으로는(10% 이상에서 보고됨) 크레아티닌 증가, 전해질 이상, 아밀라아제 증가였다.

표 12. 이 약을 투여 받은 전형적 호지킨 림프종 환자의 10% 이상에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039)

	안전성 분석군[a] (266명)	
임상검사치 이상	환자 %[b]	
	모든 등급	3-4 등급
혈액학검사		
백혈구 감소증	38	4.5
호중구 감소증	37	5
혈소판 감소증	37	3.0
림프구 감소증	32	11

빈혈	26	2.6
혈액화학검사[c]		
AST 증가	33	2.6
ALT 증가	31	3.4
리파아제 증가	22	9
알칼리성 포스파타아제 증가	20	1.5
저나트륨혈증	20	1.1
저칼륨혈증	16	1.9
크레아티닌 증가	16	<1
저칼슘혈증	15	<1
저마그네슘혈증	14	<1
고칼륨혈증	15	1.5
아밀라아제 증가	13	1.5
빌리루빈 증가	11	1.5

[a] 안전성 분석군은 203-266명임.

[b] 마지막으로 이 약 투여 후 30일까지 발생하는 이상사례를 포함하였다. 면역매개성 이상사례 후 초기 이 약 치료를 완료한 날로부터 30일 이내에 이 약을 재투여하였을 때의 이상사례를 포함한다.

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

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 CHECKMATE-141에서 평가되었다. 이 시험에서 환자들은 이 약 3mg/kg을 정맥으로 60분 동안 2주 간격으로 투여받거나(236명), 대조군은 연구자가 아래 치료중 하나를 선택하였다.

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

이 약을 투여받은 환자에서 이 약의 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 약

물투약지연이 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 활성대조군 보다 높은 빈도로 발생한 임상검사치의 이상은 알칼리성 포스파타아제의 증가, 아밀라아제 증가, 고칼슘혈증, 고칼륨혈증 및 TSH의 증가이었다.

⑥ 요로상피세포암

이 약의 안전성은 백금화학요법에 실패한 국소진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자와 수술 전 또는 수술 후 보조요법으로 백금기반 화학요법으로 치료를 받은 후 12개월 내에 진행된 국소진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자 270명을 대상으로 단일군 임상시험 CHECKMATE-275로 평가되었다. 환자는 허용 불가능한 독성이 발생하거나 질병이 진행될 때까지 매 2주 동안 이 약 3mg/kg을 투여받았다. 투여 기간의 중간값은 3.3개월(0 – 13.4+개월)이었다. 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 등가량의 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 CHECKMATE-275)

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 CHECKMATE-275)

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.

⑦ 위 선암 또는 위식도 접합부 선암

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

이 약을 투여받은 환자의 7.0%, 위약을 투여받은 환자의 7.5%가 이상사례로 투여를 중단하였고 이 약을 투여받은 환자의 19%, 위약을 투여받은 환자의 17%에서 이상사례로 약물투여지연이 있었다. 이 약을 투여 받은 환자의 40%와 위약을 투여받은 환자의 47%에서 중대한 이상사례가 발생하였다.

표 15에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생된 이상사례를 요약하였다.

표 15. 이 약을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 및 위약군보다 높은 발생률을 보인 이상사례[군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](임상시험 ONO-4538-12)

이상사례	이 약 (330명)		위약 (161명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자(%)			
위장관계 이상				
구역	20	0.3	14	1.2
설사	18	1.2	9	0.6
변비	14	0.3	6	0
피부 및 피하조직 이상				
가려움	16	0	9	0

2) 면역 매개성 이상사례

① 면역 매개성 폐렴

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

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 40mg/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 40mg/day의 프레드니손 등가량)를 투여받았으며, 기간의 중간값은 30일(범위: 5일 ~ 11.8개월)이었다. 68%의 환자가 완

전히 회복되었다. 이 약 투여를 재개한 약 17% 환자에서 폐렴이 재발하였다.

요로상피세포암

임상시험 CHECKMATE-275에서, 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 환자 중 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/1,994명)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 23일(범위: 1일 ~ 9.3개월)이었다. 4명의 환자는 고용량 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙을 투여 받아야했다. 74%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약 투여를 재개한 환자 중 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 투여받아야 했다. 75%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개한 환자 중 면역 매개성 대장염이 재발한 환자는 약 28% 이었다.

요로상피세포암

임상시험 CHECKMATE-275에서, 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/1,994명)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. 74%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. 75%의 환자가 완전히 회복되었다. 회복 후 이 약과 이필리무맙 병용요법을 재개한 환자 중 간염이 재발한 환자는 약 11% 였다.

요로상피세포암

임상시험 CHECKMATE-275에서 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 2명

은 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. 약 67%의 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 병용요법을 영구 중단하였고, 1.0%가 투여 보류되었다. 약 75%의 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 CHECKMATE-275에서, 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. 2명중 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. 약 85%의 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 병용요법을 영구 중단하였고, 1.7%는 투여를 보류하였다. 약 57%의 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 CHECKMATE-275에서, 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. 약 79%의 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)였고, 발병하기까지 기간의 중간값은 1.5개월(범위: 1일 ~ 14.2개월)이었다. 약 26%의 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)이

었으며, 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 1명의 환자에게 투여 보류하였고, 당뇨병이 발생한 1명의 환자에게는 투여를 영구적으로 중단하였다.

요로상피세포암

임상시험 CHECKMATE-275에서 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% (23명/1,994명)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 중단하였다. 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 CHECKMATE-275에서, 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. 발병하기까지 기간의 중간값은 2.8개월 (범위 : <1일-25.8개월) 이었다. 면역 매개성 발진으로 환자 중 0.3%에서 이 약의 투여를 영구 중단하였고 0.8%에서 이 약의 투여를 보류하였다. 발진이 나타난 환자의 약 16%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 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. 발병하기까지 기간의 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 고용량의 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 CHECKMATE-275에서, 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 이 약에 노출된 지 7.2개월 후 이 약을 중단하고 코르티코스테로이드를 복용하였음에도 불구하고 치명적인 변연계 뇌염이 나타났다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

한 환자(0.2%)가 1.7개월 동안 이 약과 이필리무맙의 병용 투여 후 뇌염이 발생하였다.

⑧ 기타 면역 매개성 이상사례

이 약 단독요법 및 이 약과 이필리무맙의 병용요법을 투여 받은 다양한 임상시험의 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.

보그트 고야나기 하라다병은 시판 후 조사에서 보고되었다.

⑨ 주입반응

임상시험에서 중증의 주입반응이 1% 미만에서 보고되었다.

단독요법

이 약의 단독요법을 받은 환자 중 6.4%(127명/1,994명)에서 주입반응이 나타났다.

이 약과 이필리무맙 병용요법

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

요로상피세포암

임상시험 CHECKMATE-275에서, 과민반응/주입과 관련된 반응은 이 약을 투여받은 환자의 1.9%(5명/270명)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 CHECKMATE-205와 임상시험 CHECKMATE-039에서 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 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. 감염원인이 명확한 것을 제외하고 스테로이드-요구성 열성 질환이 이식 후 첫 6주내에 6명(35%)의 환자에서 발생하였고 5명의 환자가 스테로이드에 반응하였다. 2건의 뇌염이 보고되었다. 1건은 감염원인이 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 전처치 동종조혈모세포이식을 받았고 이식편대숙주반응과 다발성 장기부전으로 사망하였다.

이식 전 PD-1 수용체 항체를 투여받은 림프종 환자에서도 저강도 전처치 동종조혈모

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

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 1-2mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 폐렴에 대해서는 이 약의 투여를 영구 중단하고 중

등증(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 1-2mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급) 대장염에 대해 프레드니손 등가량으로 0.5-1mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 5일 이상의 기간에 걸쳐 감량한다. 코르티코스테로이드 처치에도 불구하고 악화되거나 개선되지 않으면 용량을 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day까지 증량한다.

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 0.5-1mg/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 내분비이상

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 1mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급) 또는 중증(3등급)의 경우 이 약의 투여를 보류하고, 생명을 위협하는(4등급) 정도의 뇌하수체염이 발생하는 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

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 1-2mg/kg/day의 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 경우, 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 1-2mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중등증(2등급) 또는 중증(3등급) 혈청 크레아티닌 상승에 대해 프레드니손 등가량으로 0.5-1mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고, 만일 악화되거나 개선되지 않으면 용량을 프레드니손 등가량으로 1-2mg/kg/day까지 증량한다.

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

6) 면역 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. 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성표피괴사의 증상 또는 징후가 나타나면 이 약의 투여를 보류하고, 평가 및 치료를 위한 전문적 치료를 환자가 받을 수 있게 한다. 만약 스티븐스-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 1-2mg/kg/day 용량의 코르티코스테로이드를 투여하고 이어서 코르티코스테로이드를 감량한다. 중증(3등급)에는 이 약의 투여를 보류하고, 생명을 위협하는(4등급) 발진에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

7) 면역 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 이 약은 산모로부터 태아에게 이행될 가능성이 있다. 이 약은 임신 중기 및 후기에 영향을 줄 가능성이 높다. 사람에 대한 약물관련 위험에 대한 자료는 없다. 임부에게는 태아에 미칠 잠재적 영향을 알려주어야 한다.

2) 수유부

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

3) 가임여성 (피임)

이 약의 작용기전에 따라 임심한 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 CHECKMATE-017, 057, 066, 025, 067에서 무작위 배정된 1,359명의 환자 중 39%가 65세 이상이었고 9%가 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성과 유효성에서 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-037, 205, 039 및 141에서는 젊은 환자와의 반응 차이를 확인할 수 있는 65세 이상의 환자수가 충분하지 않았다.

이 약과 이필리무맙 병용요법 임상시험 CHECKMATE-067에서 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 1-10mg/mL가 되도록 한다.
- 희석 시에는 부드럽게 섞어주며 급격한 진탕은 피한다.
- 희석 후 신속히 사용한다. 희석된 용액은 실온에서 총 8시간 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 약을 먼저 주입한 후 같은 날 뒤이어 이필리무맙을 주입해야한다. 각각 분리된 주입용 백과 필터를 사용한다.
- 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.

1.3 허가조건

<기허가사항과 동일>

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 적응증 추가 등 사전검토

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	17.12.08.	17.12.11.	-	-	-	-
보완요청 일자	(1차)18.02.08. (2차)18.03.13.	(1차)18.02.06. (2차)18.03.12.	-	-	-	-
보완접수 일자	18.03.20.	18.03.23.	-	-	-	-
최종처리 일자	18.03.23.	18.03.23.	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조

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

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 자료- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

8. 기 허가 시 제출된 자료로 갈음

○ 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]

- (위암) 핵심 3상 임상시험(ONO-4538)에서 1차 평가변수인 OS에 대한 위험비(hazard ratio, HR) 0.63(95% 신뢰구간 0.51, 0.78)로, 니볼루맙군은 위약군에 비해 통계적으로 우월성을 입증하였음 (P<0.0001).
- (전형적 호지킨 림프종) 핵심 2상 임상시험(CA209205)의 코호트 C(ASCT에 실패했으며, 어느 시점이든 브렌툭시맙 베도틴의 이전 치료를 받은 환자) 단일군 결과, 니볼루맙 투여는 ORR per IRRC 73.0%로 유효성을 입증하였음
- 추가하고자 하는 적응증에서 니볼루맙의 안전성 프로파일은 기허가된 니볼루맙 단독요법에서 관찰된 것과 유사하였음

[약어 및 정의]

- ACST : Autologous stem cell transplantation(자가조혈모세포이식)
- BICR : Blinded independent central review(독립적 중앙 눈가림 평가)
- DCR : Disease control rate(질병조절률)
- DOR : Duration of response(반응기간, 재발 또는 진행까지의 시간)
- IRRC : Independent Radiologic Review Committee(방사선 검토 독립위원회)
- ORR : Overall response rate(객관적 반응률)

- OS : Overall survival(전체 생존)
- PFS : Progression-free survival(무진행 생존)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 분류 : (421) 항악성종양제
- 약리작용 기전

  PD-1에 결합하여 PD-L1과의 결합을 저해하는 단클론항체

1.2. 기원 및 개발경위

- 적응증 추가(위 선암, 전형적 호지킨 림프종)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- (위암)

  위암은 전세계에서 다섯 번째로 흔한 암으로서(2012), 위암의 유병률은 서구 국가들보다 동아시아권 국가에서 더 높은 것으로 알려져 있지만, 위암의 조직학적 유형은 두 지역 국가 간에 유사하며, 대부분 선암(adenocarcinoma)인 것으로 나타나고 있다. 기존에 알려져 있는 위암과 관련된 위해 요인에는 높은 소금 섭취량, 흡연, 헬리코박터 파일로리) 감염 등이 포함되어 있다.

  일본과 해외의 위암 치료 지침에서는 절제 불가능한 진행성 또는 재발성 위암에 대한 1차 화학 항암 요법으로서 HER2 음성 위암을 치료하는데 사용하는 백금 유도체 계열 항암제와 플루오로 피리미딘 계열 항암제 병용 요법을 시행하도록 권장하고 있다. 해외 임상 실무 지침에서는 언급한 두 가지 항암제와 에피루비신 또는 도세탁셀을 병용하는 3중 항암요법을 고려해보도록 권하고 있는 반면, NCCN의 치료지침에서는 안전성을 감안하여 삼중 항암요법 대신 병용 항암요법을 시행하도록 권장하고 있다.

  의학계에서 가장 많이 권장하는 2차 항암 치료 요법은 파클리탁셀과 라무시루맙 병용 요법을 시행한 이후 파클리탁셀, 도세탁셀, 이리노테칸 중 한 가지 항암제를 투여하여 시행하는 단독 항암 요법이다. 일본을 제외한 다른 아시아권 국가에서는 대부분 1차 항암 치료 요법으로 플루오로 피리미딘 계열 항암제와 백금 유도체 계열 항암제 병용 요법을 시행하고 있고, 2차 항암 치료 요법에 투여하는 항암제로서 대부분 탁산 계열 항암제나 이리노테칸 중 한 가지 항암제를 처방하고 있다. 하지만, 의학계에서는 3차 항암 치료나 그 이후에 시행할 항암 치료와 관련된 화학 요법을 권장하고 있지 않다.

- (전형적 호지킨 림프종)

  호지킨 림프종(HL)은 일반적으로 종양 조직 내 세포의 단 1%에서 10%를 차지하는 다핵성 리드-스턴버그 세포를 특징으로 하는 악성 림프종이다. 2015년, 국립 암 연구소에서 추정한 바에 따르면 미국에서 9,050명의 남성과 여성이 HL 진단을 받았으며, 1,150명이 HL로 사망했다.

재발성 환자의 경우 화학요법(1차 요법에서 사용한 것과 다른 요법) 후 고용량 화학요법으로 치료를 하거나, 방사선 요법이 포함되거나 제외된 자가조혈모세포이식(ASCT)으로 치료를 한다. 많은 초기 다중약물 치료 후에, HL 환자의 약 5% ~ 10%는 무반응 또는 1차 치료완료 후 재발되는 것과 같은 1차 불응성 질환을 앓게 되며, 추가 10 ~ 30%는 재발된다. 환자가 ASCT를 받고 그 후에 재발되면 전반적으로 결과는 좋지 않으며, 효과적인 치료 옵션이 제한된다. ASCT 및 브렌툭시맙의 실패 후, 이전에 많은 치료를 받은 전형적 호지킨 림프종(cHL) 환자들이 이제 치료 옵션으로 니볼루맙을 사용할 수 있게 되었다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기허가사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가 시 제출한 자료로 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 1/2상 1건, 2상 1건, 3상 1건
  - 위암 : 1/2상 1건, 3상 1건
  - 전형적 호지킨 림프종 : 2상 1건

6.2. 임상약리시험

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
위암				
[CA209032] 진행성 또는 전이성 고형암 환자에서 니볼루맙 단독요법 또는 이필리무맙과 병용요법의 1/2상, 공개 연구				
1 / 2상	진행성/전이성 암(삼중음성 유방암, 위암, 췌장 선암, 소세포폐암, 요로상피세포암, 난소암) 중 위암 환자 (n=59) *전이성 또는 국소진행성) 위암 또는 위식도 접합부 암(1가지 이상의 이전 화학요법. HER-2 양성인 경우 트라스투주맙 이전투여 필수) *핀란드, 독일, 이탈리아, 스페인, 영국, 미국 *2013.12.02-2016.03.24.	니볼루맙 3mg/kg Q2W (60분) 투여기간: 질병 진행 또는 수용불가능한 독성 발생시까지. RECIST v 1.1에 의한 진행 확인되어도 임상적 잇점 있고 시험약에 내성 있는 경우 시험약 투여 허용됨	<유효성> 1 차 : ORR(BICR 평가) 2차: PFS, OS, DOR <안전성> AE, 실험실 검사, 활력징후	**<유효성>** -ORR(BICR 평가): 6.8%(95%CI : 1.9, 16.5) -[2차변수] ・PFS(BICR 평가): 중앙값 1.45개월(95%CI : 1.31, 2.56) ・OS: 중앙값 5.13개월(95%CI : 3.35, 12.91) ・DOR(BICR 평가): 14.13개월(95%CI : 2.83, 14.13) **<안전성>** -니볼루맙의 안전성 프로파일은 기허가된 니볼루맙 단독요법에서 관찰된 것과 유사함
[ONO-4538] 절제 불가능한 진행성 또는 재발성 위암 환자를 대상으로 한 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정 임상시험				
3상	조직학적으로 선암종으로 확인된 절제 불가능한 진행성 또는 재발성 위암(위-식도연결부위 암 포함) 환자 (n=290. max 480) *2가지 이상의 이전 치료. 표준 치료법에 불응 또는 불내성	니볼루맙 3mg/kg Q2W (60분) *아세트아미노펜 또는 디펜히드라민의 예방적 예비투여 권장 투여기간: 질병 진행 또는 수용불가능한 독성 발생시까지.	<유효성> 1차: OS 2차: PFS, ORR, DOR, DCR <안전성> AE, 실험실 검사, 활력징후, 심전도	**<유효성>** -OS: HR 0.63 [95% CI: 0.51, 0.78]; p<0.0001 통계적으로 유의하게 개선됨 *OS 중앙값: 니볼루맙군 5.26개월, 위약군 4.14개월 [2차변수] ・PFS 중앙값: 니볼루맙군 1.61개월, 위약군 1.45개월(HR 0.60, p<0.0001) ・ORR: 니볼루맙군 11.2%, 위약군 0% (p<0.0001) **<안전성>**

				-니볼루맙의 안전성 프로파일은 기허가된 니볼루맙 단독요법에서 관찰된 것과 유사함
전형적 호지킨 림프종				
[CA209205] 자가조혈모세포이식 실패 후 전형적 호지킨 림프종 환자에서 니볼루맙 (BMS-936558)의 비비교, 다코호트, 단일군, 공개, 2상 임상시험				
2상	ASCT 실패 cHL 환자 276명 ① 코호트 A(n=63) : 브렌툭시맙베도틴 naive ② 코호트 B(n=80) : ASCT 실패 후 구제요법으로 브렌툭시맙베도틴 투여 ③ 코호트 C(n=100) : ASCT 전 및/또는 후에 브렌툭시맙베도틴 투여	3 mg/kg, Q2W (60분) 투여기간: 질병 진행, 부적합한 독성 또는 기타 사유로 인한 시험 중단시까지. 1년 이상 CR 시 중단 후 투여 재개 가능	-1차 평가변수: ORR (IRRC 평가) -안전성	**[코호트 C]** **<유효성>** -ORR(시험자 평가): 73.0% (73/100). -브렌툭시맙 이전에 ASCT를 받거나 이후에 받거나 ORR은 유사하였음(각각 23/33[69.7%], 41/57[71.9%]) **<안전성>** -이전에 많은 치료를 경험한 cHL 환자에서 수용가능한 안전성 프로파일을 보였으며, 새로운 안전성 이슈는 없었음.

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(1) 위암

- 제목 : [ONO-4538] 절제 불가능한 진행성 또는 재발성 위암 환자를 대상으로 한 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정 임상시험
- 목적
  - 1차 목적 : 표준 치료법에 불응 또는 불내성을 보이는 절제 불가능한 진행성 또는 재발성 위암 환자를 대상으로 전체생존(OS)을 일차 평가변수로 하여 위약 대비 ONO-4538의 유효성 평가
  - 2차 목적 : 일차 평가변수를 제외한 기타 평가변수에 대해 탐색적 분석을 함으로써 ONO-4538 의 유효성을 다방면에서 평가하기 위함
    1) 무진행생존(PFS)
    2) 객관적인 반응률(ORR)
    3) 반응 지속기간
    4) 질환 조절률(DCR)
    5) 반응까지의 시간
    6) 최적의 전반적인 반응(BOR)
    7) 병변 직경 합산의 기저치 대비 최대 변화율(백분율)
  - 안전성 목적 : ONO-4538 의 안전성을 다방면으로 평가(이상반응, 실험실 검사, 활력징후, 12유도 심전도, ECOG 수행상태 점수)
- 설계

- 투여 용량 : ONO-4538 3 mg/kg 또는 위약을 매 2주마다 투여(치료의 한 주기는 6주로 구성)
- 투여 기간 : 시험책임자 또는 시험담당자의 판단에 따라 다음의 상황이 발생하기 전까지는 치료를 지속한다.(전반적 반응 평가 결과 RECIST 지침(버전 1.1)에 따라 진행성 질환(PD)인 것으로 판단되거나 중증의 이상반응 또는 임상시험용 의약품 투여를 더 이상 할 수 없는 기타의 불내성 독성이 나타난 경우)
- 용량 조절 : 대상자의 체중이 무작위배정 시점으로부터 10% 이상 변하지 않는 이상 ONO-4538은 용량 변화 없이 3 mg/kg의 용량으로 투여한다. 용량을 변경하게 되는 경우, 용량 변경 시점으로부터 대상자의 체중이 다시 10% 이상 변화하지 않는 한 변경한 용량을 동일하게 유지한다.

• 결과

1) 유효성

- 1차 유효성 평가 변수인 총 생존기간(OS)을 분석하여, 위암에 대한 니볼루맙의 유효성이 위약보다 우수하다는 사실을 통계적으로 검증하였다. 카플란-마이어 생존분석법(Kaplan-Meier method)를 이용하여 추정한 총 생존기간의 중앙값은 니볼루맙 치료군에서 5.26개월(95% 신뢰구간 4.60, 6.37), 위약 대조군에서 4.14개월(95 % 신뢰구간 3.42, 4.86)인 것으로 나타났다(단측 계층화 로그 순위 검정(one-sided stratified log-rank test), P<0.0001). 위약 대조군의 OS와 니볼루맙 치료군의 OS를 비교하여 산출한 위험비(hazard ratio, HR)는 0.63(95% 신뢰구간 0.51, 0.78)이었다.
- 또한, 동일한 생존분석법으로 니볼루맙 치료군과 위약 대조군의 생존율을 추정한 결과, 무작위 배정 이후 6개월 경과 시에 46.1%(95 % 신뢰구간 40.5, 51.4), 34.7 %(95 % 신뢰구간 27.4, 42.1), 12개월 경과 시에 26.2 %(95 % 신뢰구간 20.7, 32.0), 10.9 %(95 % 신뢰구간 6.2, 17.0), 18개월 경과 시에 16.2 %(95 % 신뢰구간 10.0, 23.7), 5.0 %(95 % 신뢰구간 1.8, 10.6)인 것으로 나타났다. 즉, 모든 시점에서 니볼루맙 치료군의 총 생존기간 중앙값은 위약 대조군보다 높게 나타났다
- 카플란-마이어 생존분석법을 이용하여 무진행 생존기간(PFS)의 중앙값을 추정한 결과, 니볼루맙 치료군에서는 1.61개월(95 % 신뢰구간 1.54, 2.30), 위약 대조군에서는 1.45개월(95 % 신뢰구간 1.45, 1.54)인 것으로 나타났다(표 2.5.4.3-1). 이러한 무진행 생존기간 데이터로 놓고 볼 때, 니볼루맙의 생존 유익성(survival benefit)은 위약에 비해 높았다(단측 계층화 로그 순위 검정, P<0.001). 위약 대조군의 무진행 생존기간과 니볼루맙 치료군의 무진행 생존기간을 비교하여 산출한 위험비(HR)는 0.60(95 % 신뢰구간 0.49, 0.75)인 것으로 나타났다.
- 카플란-마이어 생존 분석법으로 추정한 니볼루맙 치료군과 위약 대조군의 무진행 생존율(PFS rate)은 무작위 배정 후 6개월 경과 시에 20.2 %(95 % 신뢰구간 15.7, 25.1)와 6.8 %(95 % 신뢰구간 3.3, 11.8), 12개월 경과 시에 7.6 %(95 % 신뢰구간 4.2, 12.2)와 1.5 %(95 % 신뢰구간 0.3, 4.8)인 것으로 나타났다. 즉, 모든 시점에서 니볼루맙 치료군의 총 생존기간 중앙값은 위약 대조군보다 높게 나타났다.
- 기저 시점에서 측정 가능한 표적 병변(target lesions)을 지니고 있던 환자들(니볼루맙 치료군, n=268, 위약 대조군, n=131)의 객관적 반응률(ORR)은 니볼루맙 치료군에서 11.2 %, 위약 대조군에서 0 %인 것으로 나타났다.

- 카플란-마이어 생존 분석을 이용하여 니볼루맙에 반응한 시험 대상자들의 반응 기간(DoR) 중앙값을 추정한 결과 9.53개월(95 % 신뢰구간 6.14, 9.82)인 것으로 나타났으며, 이러한 결과로 니볼루맙의 항암 효과가 오랫동안 지속될 수 있다는 사실이 입증되었다.

2) 안전성

- (노출) 치료기간 중앙값(범위)은 니볼루맙군에서 1.92 개월(0 to 19.5 months), 위약군에서 1.05 개월(to 20.5 months), 투여 빈도의 중앙값(범위)는 니볼루맙군에서 5.0회(1~42회), 위약군에서 3.0회(1~45회)였다.
- 이상사례 발생률은 니볼루맙 치료군에서 90.9 %(치료군에 속한 시험 대상자 330명 중 300명), 위약 대조군에서 83.9 %(대조군에 속한 시험 대상자 161명 중 135명)인 것으로 나타난 반면, 약물이상반응 발생률은 니볼루맙 치료군에서 42.7 %(330명 중 141명), 위약 대조군에서 26.7 %(161명 중 43명)인 것으로 나타났다.
- 자료 마감 시점(data cut-off date)을 기준으로, 최종 투여 28일 이후나 최종 투여와 시험 종료 이후 치료 시작일(둘 중 어떤 날짜가 앞서든 관계 없이)까지 사망 발생률은 니볼루맙 치료군에서 7.6 %(25명 사망), 위약 대조군에서 19.9 %(32명 사망)인 것으로 나타났다.
- 중대한 이상사례(Serious adverse events) 발생률은 니볼루맙 치료군에서 39.7 %(131명), 위약 대조군에서 46.6 %(75명)인 것으로 나타났다. 한편, 중대한 약물이상반응(serious adverse drug reactions) 발생률은 니볼루맙 치료군에서 10.0 %(33명), 위약 대조군에서 5.0 %(8명)인 것으로 나타났다.
- 니볼루맙군에서 발생률이 높은 AE는 복통, 오심, 식욕감퇴, 설사, 가려움증, 변비, 구토, 빈혈, 발열, AST 증가
- 중대한 약물이상반응은 당뇨병성 케톤산증(diabetic ketoacidosis), 제1형 당뇨병(type 1 diabetes mellitus), 갑상선 기능 저하증(hypothyroidism)과 같은 내분비계 질환(endocrine disorders), 대장염(colitis)과 같은 위장관 독성(gastrointestinal toxicities), 아스파르트산 아미노기 전이효소(aspartate aminotransferase, AST) 수치 증가, 혈중 빌리루빈(blood bilirubin) 수치 증가, 급성 간염(acute hepatitis), 간 효소(hepatic enzyme) 수치 증가와 같은 간독성(hepatotoxicities), 간질성 폐질환(interstitial lung disease), 폐장염(pneumonitis)과 같은 폐독성(pneumotoxicities)이었다.

3) 면역원성

- ADA : 베이스라인 양성 21/307명(6.8%)을 포함하여 36/307명(11.7%). 중화 항체 양성 없음

(2) 전형적 호지킨 림프종

- 제목 : [CA209205] 자가조혈모세포이식 실패 후 전형적 호지킨 림프종 환자에서 니볼루맙(BMS-936558)의 비비교, 다코호트, 단일군, 공개, 2상 임상시험
- 목적
  - 1차 목적 : 니볼루맙의 임상적 유익성을 평가하기 위하여 2007년 악성 림프종에 대한 국제 워킹그룹(IWG) 기준에 따라서 측정된 PR 또는 CR로 정의하는 객관적 반응률(ORR)을 IRRC 기준으로 평가
  - 2차 목적 : IRRC 평가에 기초한 DOR 기간 평가

IRRC 평가에 기초한 CR 반응율과 CR 기간 평가
IRRC 평가에 기초한 PR 반응율과 PR 기간 평가
연구자 평가에 기초한 DOR 기간 평가

• 주요 선정기준

- ECOG PS 0-1
- 코호트 A, B, C의 환자들은 cHL에 대한 구제요법의 일부분으로, ASCT 전에 고용량 화학요법을 받았어야 함
  - 코호트 A: 브렌툭시맙 베도틴에 naive
  - 코호트 B: ASCT 실패 후에 투여된 브렌툭시맙 베도틴 치료에 실패
  - 코호트 C: ASCT에 실패했고, 어느 시점이든 브렌툭시맙 베도틴의 이전 치료를 받았어야 함
    i) 가장 최근의 ASCT를 위한 stem cell infusion으로부터 90일 후 CR 없음이 문서화
    ii) 가장 최근의 화학요법 또는 방사선 요법 후 최소한 PR 실패가 문서화됨
    iii) CR 후 재발 또는 PR이나 SD 후에 질병 진행이 문서화
- 최소한 1개 이상 병변은 장축 직경이 > 15mm(crosssectional imaging and measureable in two perpendicular dimensions on CT (or MRI) and FDG avid by PET)
- 약물 투여 전 cHL의 생검 확정

→ 시험대상자수 (코호트 A : B : C = 63 : 80 : 100)

• 설계

- 투여 용량 : 니볼루맙 3 mg/kg, IV Q2W (용량 조절 불허용)
- 투여기간 : 수용불가능한 독성이 발생할 때까지, 질병 진행시까지(CR 달성 이후 재발하거나, PR, SD 이후에 질병 진행)
  : 1년 동안 CR을 유지한 코호트 C의 환자는 약물 중단. 마지막 투여 2년 이내에 재발시 치료 재개(re-initiate) 가능[환자 선택에 따름]

• 결과

1) 유효성

- 이전에 ASCT를 했으나 브렌툭시맙 naive인 코호트 A는 니볼루맙 투여에 대해 높은 반응율을 보임(IRRC 및 연구자 평가 : 각각 68.3%, 71.4%). 추적관찰 기간 중간값은 14.00개월이고, DOR 중간값은 도달하지 않았음. CR 또는 PR을 달성한 환자의 반응 지속성이 관찰되었음. PFS 결과는 반응 지속성과 일관됨(median 값은 도달하지 않았음)
- 코호트 B는 최소 F/U 12개월 이후 database lock(DBL)(2016.04.19.). ASCT 실패 후 브렌툭맙 베도틴 받은 코호트 B 환자들은 IRRC 및 연구자 평가에 있어서 높은 반응률을 보였음(ORR : 각각 67.5%, 75.0%). 이전 DBL에서 ORR per IRRC는 66.3%로서 더 장기간의 F/U 이후에도 유의한 변화가 없었음을 증명함. 반응 기간과 PFS는 이전 DBL 때보다 더 길어졌음.
- 코호트 C(이전에 브렌툭시맙 투여를 받고 어떤 순서로든 ASCT 받은 환자)에서도 높은 반응률(ORR per IRRC, 연구자 평가 ; 각각 73.0%, 66.0%)을 확인하였다. 코호트 C의 반응률은 코호트 B의 반응률과 유사하였음. 브렌툭시맙 이전에 ASCT를 받거나 이후에 받거나 ORR은 유사하였음(각각 23/33[69.7%], 41/57[71.9%])

✓ 다른 고형암과는 달리 전형적 호지킨 림프종에서의 PD-L1 발현율 검사는 R-S 세포(Reed-Sternberg 세포)의 세포막에 PD-L1 염색 여부를 통해 확인하였음. 그리하여 PD-L1 검사결과가 고형암들에 비해 제한적일 수 있음.

✓ 코호트 C에서 베이스라인 PD-L1 발현에 따른 유효성(ORR)은
PD-L1 expression≥1%(n=65): ORR 76.9% (95% CI: 64.8, 86.5), PD-L1 expression<1%(n=3): ORR 33.3% (95% CI: 0.8, 90.6) 로 PD-L1 양성에서 ORR이 더 높아 보이나, 코호트 B에서는 각각 65.5%, 85.7%로, PD-L1 발현에 따른 ORR의 명확한 경향을 확인할 수 없었다.

2) 안전성
- 니볼루맙 단독요법 투여시 새로 발견된 안전성 이슈는 없었으며, 투여 관련 사망은 없었음
- all-casuality and drug related SAE는 각각 24.7%, 10.7%
- 약물 투여 중단으로 이어진 all-causality and drug-related Grade 3-4 AEs 는 4.1% and 3.7%, 약물 투여 중단으로 이어진 모든 빈도의 all-causality and drug-related AEs of any grade 7.0% and 6.2%
- 대부분의 선택 AE 및 IMAE는 Grade1-2로 해결되었고 권고 치료 가이드라인에 따라 초기에 관리 가능했음.
- 과민반응/주입 반응이 17.3%에서 보고되었고 실험실적 혈액학의 이상, 간 검사, 신장 검사는 거의 Grade 1 또는 2였음

3) 면역원성
- 니볼루맙 단독 투여 후 ADA 발생은 낮았음(양성 1.4%)
- 코호트 B에서 1명이 지속적인 양성을 보였고 중화항체 양성 환자는 없었음.
- ADA가 평가가능한 모든 환자 중에서 1명(코호트 C)이 과민반응/주입반응 분류의 선택AE 1건 경험했음(ADA 양성). 과민반응/주입 반응 분류를 경험한 36명들은 ADA 음성이었음.

6.4. 가교자료

• 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

<유효성>

• **(위암)** 핵심 3상 임상시험(ONO-4538)에서 1차 평가변수인 OS에 대한 위험비(hazard ratio, HR) 0.63(95% 신뢰구간 0.51, 0.78)로, 니볼루맙군은 위약군에 비해 통계적으로 우월성을 입증하였음 (P<0.0001).

• **(전형적 호지킨 림프종)** 핵심 2상 임상시험(CA209205)의 코호트 C(ASCT에 실패했으며, 어느 시점이든 브렌툭시맙 베도틴의 이전 치료를 받은 환자) 단일군 결과, 니볼루맙 투여는 ORR per IRRC 73.0%로 유효성을 입증하였음

<안전성>

• 추가하고자 하는 적응증에서 니볼루맙의 안전성 프로파일은 기허가된 니볼루맙 단독요법에서 관찰된 것과 유사하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 옵디보 허가

  FDA 허가 2014.12.22./EMA 허가 2015.06.19.

- FDA : 신청 효능효과에 대한 허가변경
  - 위암 : 미허가
  - 전형적 호지킨 림프종 : 2017.4.25.(Accelerated approval)
- PMDA : 신청 효능효과에 대한 허가변경
  - 위암 : 2017.09.22
  - 전형적 호지킨 림프종 : 2016.12.03.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가시 제출된 자료로 갈음함