

## 면역항암제(Cancer Immunotherapy) (1)

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

### 요약

2015년 8월 면역항암제 키트루다 주(Keytruda®, 성분명: pembrolimab)가 91세의 지미 카터(Jimmy Carter) 전 미국 대통령의 흑색종에 의한 전이성 뇌종양을 완치(cancer free)시켰다는 빅 뉴스에 전 세계는 면역항암제를 주목하게 되었다.

면역항암제는 암 자체를 공격하는 기존 항암제와는 달리 인공면역 단백질을 체내에 주입하여 면역체계를 자극함으로써 면역세포가 선택적으로 암세포만을 공격하도록 유도하는 치료약제이다. 이들 면역항암제에는 면역체크포인트억제제(CTLA4 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제), 면역세포치료제, 면역바이러스치료제 등이 있다.

최초의 면역항암제는 autologous tumor vaccine(자가종양백신)인 프로벤지 주(Provenge®, 성분명: sipuleucel-T)로 2010년 미 FDA에서 ‘전립선암 치료’에 승인되었다. 하지만 임상에서 사용되지 못하고 단지 종양면역학(onco-immunology)의 시작이라는 의미만을 가지고 시판이 중지되었다.

최초의 면역체크포인트억제제이며 CTLA4 억제제인 여보이 주(Yervoy®, 성분명: ipilimumab)는 2011년 미 FDA와 2014년 국내에서 ‘전이성 흑색종의 치료’로 승인되면서 면역항암제의 르네상스 시대가 열리게 되었다.

최초의 PD-1 억제제인 키트루다 주(Keytruda®, 성분명: pembrolizumab)는 2014년 미 FDA와 2015년 국내에서 ‘전이성 흑색종, 비소세포폐암의 치료’에 승인되었다. 이어 두 번째 PD-1 억제제인 옵디보 주(Opdivo®, 성분명: nivolumab)는 2015년 미 FDA와 국내에서 ‘전이성 흑색종을 비롯하여 비소세포폐암, 신세포암, 호지킨림프종, 두경부 편평세포암, 요로상피세포암의 치료’에 승인되었다.

최초의 PD-L1 억제제인 티센트리릭 주(Tecentriq®, 성분명: atezolizumab)는 2016년 미 FDA와 2017년 국내에서 ‘국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 또는 비소세포폐암의 치료’에 승인되었다. 이어 두 번째 PL

-L1 억제제인 임핀지 주(Imfinzi®, 성분명: durvalumab)도 2017년 미 FDA에서 '수술 또는 항암치료 이후에도 계속 퍼져가는 중증 방광암의 치료'에 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

최초의 유전자조작 암살상바이러스인 임리직 주(Imlytic®, 성분명: talimogene laherparepvec, T-vec)는 2015년 미 FDA에서 '흑색종 환자가 수술을 받은 후 재발된 경우에 절제가 불가능한 부위에 국소 투여'에 승인되었고 국내에는 아직 소개되지 않았다.

최초의 CAR-T 세포치료제인 킴리아 주(Kymriah®, 성분명: tisagenlecleucel)는 2017년 미 FDA에서 '난치성 B 세포 전구체 급성림프구성백혈병의 치료'에 성인과 소아에도 승인되었다. 이어 두번째 CAR-T 세포 치료제인 예스카타 주(Yescarta®, 성분명: axicabtagene ciloleucel)도 '미만성 거대 B 세포림프종'에 승인되었다. 두 약제 모두 국내에는 아직 소개되지 않았다.

현재 PD-1 억제제는 악성 흑색종뿐만 아니라 다양한 암들에서도 좋은 임상결과들이 나오고 있다. 이미 비소세포폐암과 신장암의 경우 승인되었고 호지킨림프종, 두경부 편평세포암, 요로상피세포암 등 다양한 적응증으로 확대되고 있다.

또한 이들 면역억제제들은 서로 병합요법을 통하여 치료효과의 상승작용을 기대할 수 있다. 이미 악성 흑색종에서 nivolumab과 ipilimumab 병합요법이 무진행 생존기간 측면에서 단독요법보다 우수함을 보여 주었다. 또한 T-vec의 경우에도 흑색종을 포함한 다른 암에서 pembrolizumab을 포함한 다른 면역항암제와 병합요법들이 시도되고 있다.

따라서 면역항암제들이 암 표준치료 중의 하나로 자리 매김하면서 새로운 패러다임에 도전하고 있어 암 환자에게 큰 희망이 되고 있다.

## 암세포와 면역반응

인체의 면역계에는 내제면역(innate immunity)과 적응면역(adaptive immunity)이 있다. 내제면역은 골수 구 계열의 백혈구가 주로 관여하며 적응면역은 T 세포, B 세포가 관여한다. 아울러 NK(natural killer) 세포는 두 면역계에 모두에 관여하며 가교역할을 한다.

적응면역은 처음에는 서서히 진행되지만 수용체 모양이 서로 다른 T 세포 또는 B 세포가 관여하여 다양한 침입자에 대한 방어가 가능해진다. 즉 T 세포는 조력자 T 세포(helper T cell, Th)와 세포독성 T 세포(cytotoxic T lymphocyte, Tc, CTL)가 존재하며 조력자 T 세포는 CD4+ T cell, 세포독성 T 세포는 CD8+

T cell로도 표현한다.

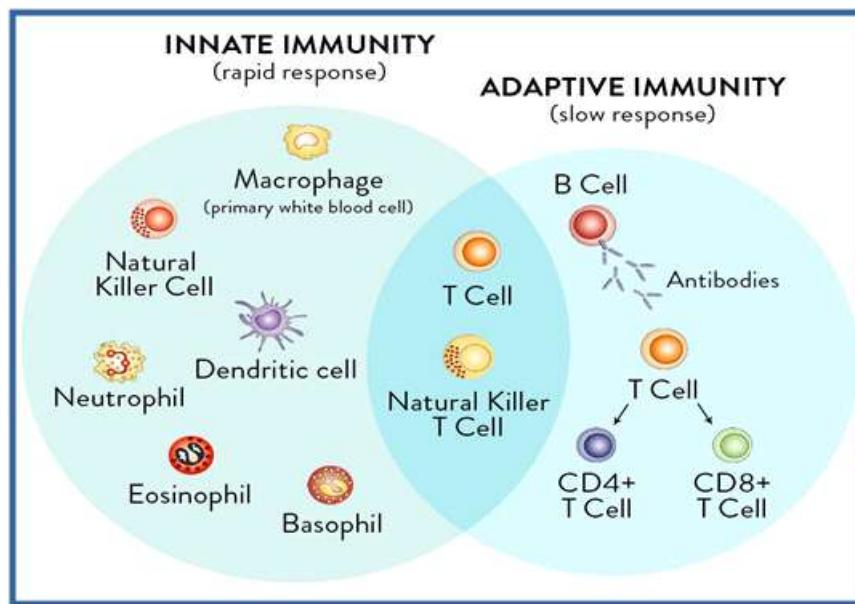


그림 1. Innate and Adaptive Immunity(출처: [www.pintrest.co.kr](http://www.pintrest.co.kr))

만약 외부에서 침입자가 체내로 들어오면 순찰·감시 역할을 하는 수지상세포(dendritic cell 혹은 antigen presenting cell)는 가장 먼저 항원을 인식한 후 조력자 T 세포 또는 세포독성 T 세포를 불러온다. 세포독성 T 세포는 매우 공격적으로 직접 항원을 제거하는 역할을 하지만, 조력자 T 세포는 B 세포를 유도하여 B 세포가 항체를 분비하여 강력하게 침입자를 제거하고 기억 능력을 가지게 한다. 따라서 침입자에 대한 기억을 저장해 두었다가 다음에 동일한 항원이 재침입하면 즉각적으로 방어할 수 있는 기능을 가지고 있다. NK 세포는 모든 정상세포에 발현되어 있는 펩타이드 MHC 1을 확인하여 MHC 1이 없으면 바이러스 등에 감염된 세포로 판단하여 무차별적으로 살해하는 특징이 있다.

종양면역학에서는 다양한 면역세포 중 고전적인 숙주 방어기전과는 달리 적극적으로 암의 성장을 보조 및 촉진하는 성격을 가진 세포들이 존재함을 밝혔고 이들의 조절을 통하여 암세포의 성장을 억제하는 치료법의 개발이 활발히 연구중에 있다.

#### □ 종양면역감시(Tumor immune surveillance)

종양면역감시는 암세포가 발생 및 성장 단계에서 숙주의 면역세포 중 T 세포에 의해 처음 인식되고 T 세포에서 분비되는 interferon gamma 등 싸이토카인들이 면역세포들을 동원하여 암세포를 사멸하는 체제

이다. 이에 암세포는 적극적으로 T 세포의 관용(tolerance)을 유도하여 재분포되고 성장을 하는 종양의 면역편집(immunoediting) 과정을 거치면서 암세포 자신이 성장과 전이를 하기 위해 면역체계의 면역감시를 회피하려 한다.

종양의 면역편집은 암세포의 제거(elimination)→평형(equilibrium)→도피(escape)의 3단계를 통하여 면역감시회피(immune evasion)가 이루어진다. 제거과정은 면역체계가 암세포를 인지하고 효과적으로 제거할 수 있는 과정인 반면 평형과정부터는 더 이상 면역체계가 암세포를 제거하지 못하는 단계에 이른다. 즉 평형과정은 면역체계와 암세포간의 평형상태를 이루어 암 성장을 억제할 수 없는 단계로서 면역체계의 암 제거 또는 조절 능력을 벗어나 암 성장과 전이가 일어나게 된다. 도피과정은 암세포가 면역체계를 억제하거나 회피할 수 있는 능력을 획득함에 따라 이루어지게 된다.

따라서 면역항암제는 암세포가 획득한 면역억제 또는 면역회피 기전을 극복하기 위하여 면역체계의 종양인자능력 또는 파괴능력을 회복 또는 강화시키는 기전의 약제라 할 수 있다.

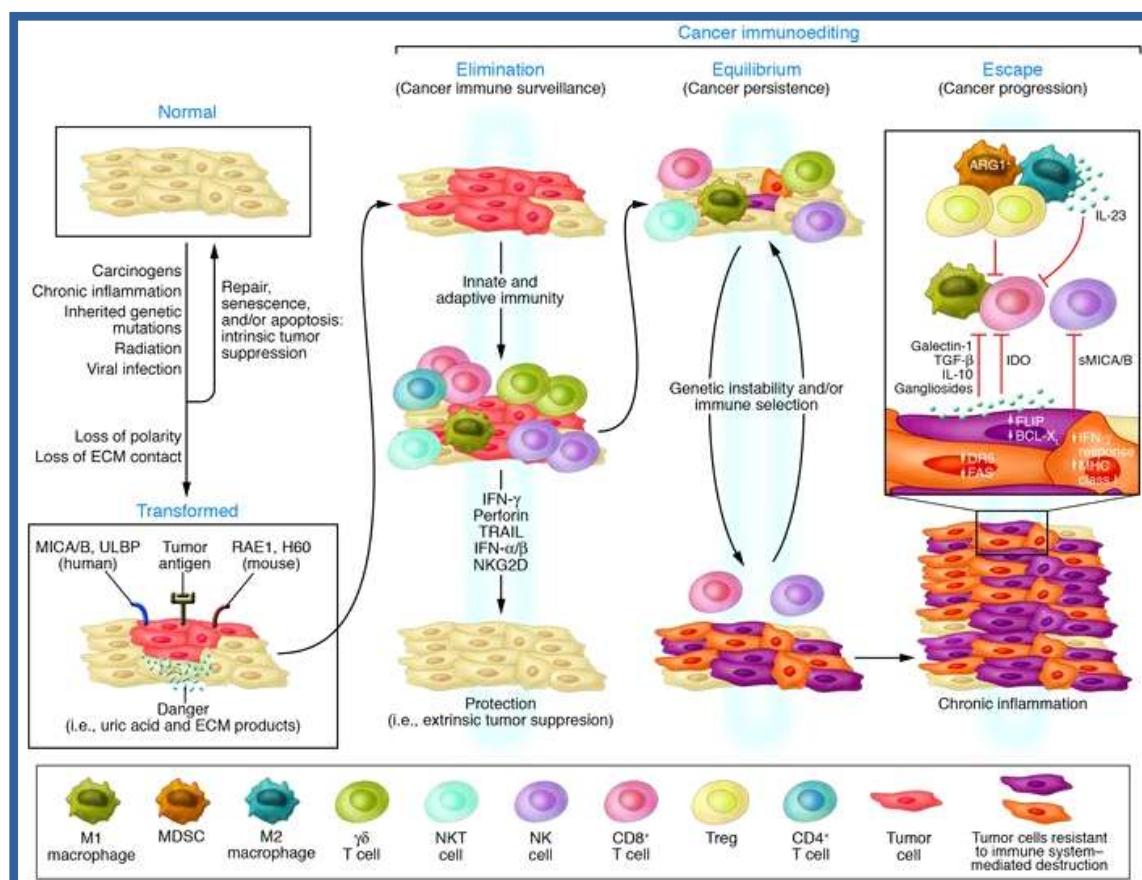


그림 2. Cancer Immunoediting(출처: [www.jci.org](http://www.jci.org))

## □ 종양미세환경(Tumor microenvironment, TME)

종양미세환경은 암세포 주위에 혈관, 면역세포, 섬유아세포(fibroblast), 골수 유래 염증세포(bone marrow-derived inflammatory cells), 림프구, 신호전달분자 그리고 세포외 기질(extracellular matrix, ECM) 등이 둘러싸여 있는 세포환경이다.

종양미세환경에서 암세포는 세포외 신호 방출, 암세포 신생혈관 촉진, 그리고 말초 면역관용 등을 유도하여 미세환경에 영향을 준다. 따라서 암세포는 미세환경을 변화시키기도 하고 미세환경이 암세포의 성장 또는 전이에 영향을 미치기도 한다. 이러한 미세환경에 존재하는 여러 변수로 인해 자연히 암의 이종성(heterogeneity)은 증가하게 된다.

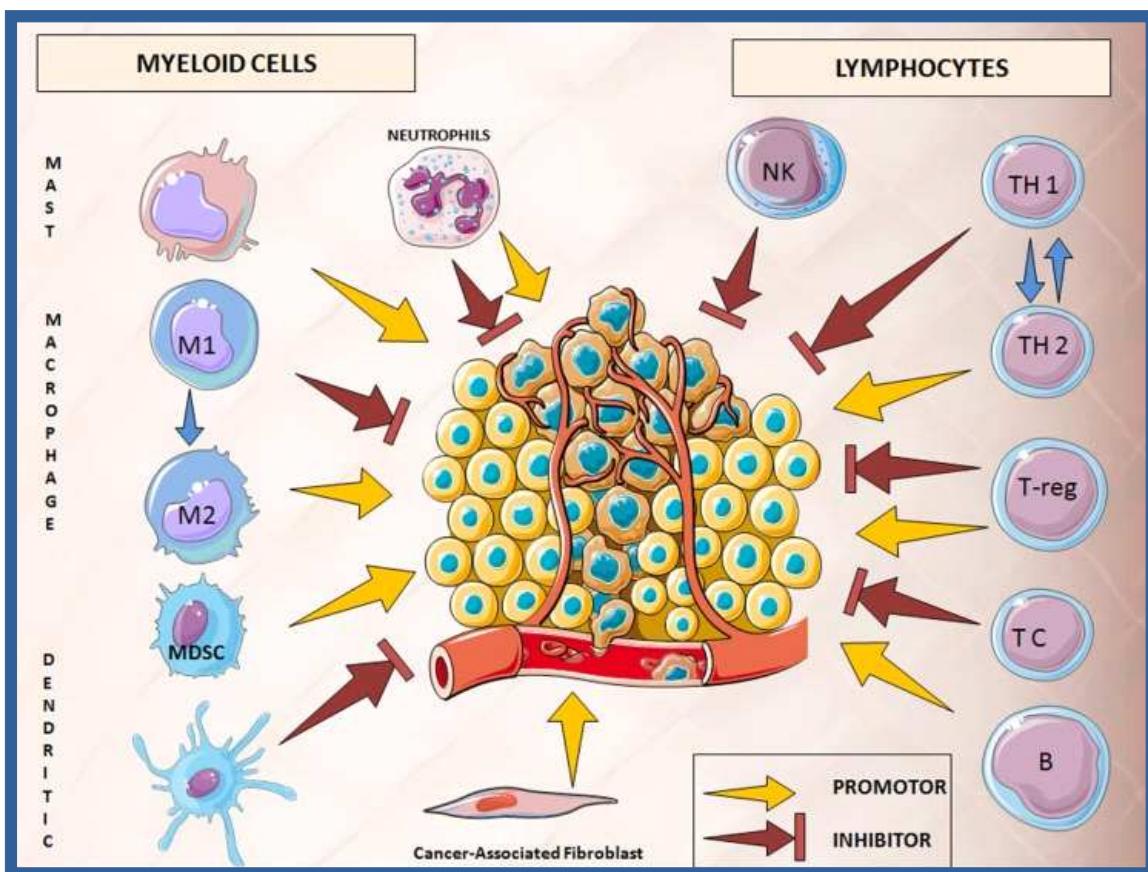


그림 3. Tumor Microenvironment(출처: [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net))

종양미세환경에서 골수성 세포(myeloid cells)는 조혈모줄기세포(hematopoietic stem cell)에서 기원하는데, 이는 인체에 가장 많이 존재하는 조혈모세포로서 골수 및 림프 조직에 주로 존재하며 최종적으로는 대식세포, 수지상세포 그리고 과립구로 분화한다. 림프구(Lymphocytes)에는 B 세포, T 세포 및 NK 세포 등이 있다. 이들 세포들은 암세포에 대해 각각 촉진물질(promotor) 또는 억제물질(inhibitor)로 작용한다.

**■ 종양관련 대식세포(Tumor associated macrophage, TAM)**

대식세포는 골수성 세포로 부터 최종 분화된 세포로서 암세포의 경우 혈액을 통해 종양미세환경으로 이동하여 분화한다. 이 대식세포는 다양한 생리적 병적 조건에서 역동적으로 M1 대식세포와 M2 대식세포로 분극화(polarization)된다.

M1 대식세포는 고전적으로 활성화(classically activated)된 대식세포로서 외부 병원균과 인터페론 감마 등의 자극에 의해 활성화되고 IL-12를 분비하여 염증 반응을 일으키며 종양미세환경에서는 암 억제작용을 한다.

M2 대식세포는 대체적으로 활성화(alternatively activated)된 대식세포로서 IL-4, IL-10, IL-13 등에 의해 활성화되어 항염증 작용을 하는 것으로 알려져 있으며 IL-4, IL-10, IL-13을 분비하여 암의 성장을 촉진시키기도 한다.

또한 M2 대식세포는 면역작용으로 T 세포들의 세포독성을 약화시키며, Th1 세포 대신 Th2 세포의 증식을 촉진하고 조절 T 세포(regulatory T cell, Treg)를 활성화시켜 면역관용을 일으킨다. 비면역작용으로는 혈관신생을 직접 촉진시키고 종양세포의 침습력과 전이능을 보조하며 항암제로 인한 세포 사멸을 억제하여 종양의 성장을 유도한다.

따라서 종양관련 대식세포의 존재가 임상적으로 나쁜 예후와 연관됨이 여러 암에서 보고된 이후 종양관련 대식세포의 분극화를 차단하여 암 성장을 억제하는 치료법 개발이 활발히 연구되고 있다.

**■ 골수유래억제세포(Myeloid derived suppressor cell, MDSC)**

골수유래억제세포는 면역억제 기능을 가지는 골수유래 미성숙 골수성 세포의 집합군이다. 건강한 경우에는 이들 세포들이 존재하지 않고 만성 감염, 염증, 암 등의 병적인 상태에서 말초혈액, 림프기관, 비장, 암 조직 등에 축적된다. 이들 세포들은 암이 성장하면서 유도되는 G-CSF, VEGF, SCF와 같은 여러 가지 인자에 의해 생성되어 T 세포, NK 세포들의 면역반응을 억제하고 다른 면역억제세포인 조절 T 세포(Treg)의 생성을 유도함으로써 암세포의 성장을 촉진시키고 암세포의 원격 전이를 유도하기도 한다.

골수유래억제세포의 면역억제 기전에는 크게 네 가지가 있다. 첫 번째 림프구가 필요로 하는 영양소인 L-arginine, L-cysteine 등의 아미노산을 고갈시켜 T 세포 수용체 사슬(chain)의 합성을 방해한다. 두 번째 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)이나 활성질소종(reactive nitrogen species, RNS)의 산화스트레스를 형성시켜 T 세포의 다양한 과정을 저해한다. 즉 TCR 사슬의 합성과정을 소실시키거나 TCR을 탈감작화시키기도 하고 IL-2 수용체 신호전달을 방해하기도 한다. 세 번째 T 세포가 림프절로 재순환하는 과정을 저해

하거나 암세포 주위로 T 세포가 이동하는 것을 방해기도 하고 T 세포의 세포사멸을 유도하기도 한다. 네 번째 항원특이 natural Treg cell을 증식시키고 naïve CD4+ T cell을 Treg cell로 전환하는 과정을 촉진한다.

## 면역항암제(Cancer Immunotherapy)

### ■ 면역항암제의 정의 및 특징

항암제는 1세대 화학항암제, 2세대 표적항암제 및 3세대 면역항암제로 구분할 수 있다. 1세대 화학항암제는 암세포 뿐만 아니라 정상세포도 같이 손상을 주기 때문에 부작용이 심하다. 즉 암세포를 사멸하기 위해 정상세포까지 공격하여 환자의 면역체계를 파괴하고 강한 독성으로 인해 탈모, 구토, 식욕저하, 피로감, 극심한 체력저하 등 각종 부작용이 발생한다.

2세대 표적항암제는 암세포만을 식별해 공격하는 장점이 있지만 유전자 변이를 가진 환자에만 사용할 수 있어 다양한 암치료가 불가능했고 내성이 생기는 경향이 있어 내성이 생기면 사용할 수 없다는 단점을 가지고 있다.

3세대 면역항암제는 억제되어 있던 인체의 면역세포를 활성화시켜서 암세포를 사멸시키는 새로운 기전을 갖고 있다. 특정 유전자 변이가 없어도 대부분의 암에 폭넓게 사용할 수 있다. 면역항암제는 환자 스스로의 면역강화를 통해 치료를 한다는 점에서 부작용이 적고 암 환자의 삶의 질을 높이고 생존기간도 대폭 연장되는 효과가 있다.

면역항암제는 면역체계의 특이성(specificity), 기억능력(memory), 적응력(adaptiveness)을 증강시킴으로써 항암효과를 나타낸다. 즉 인체의 면역시스템을 이용하여 정확하게 암세포만 공격해 부작용이 적고 면역시스템의 기억능력과 적응력을 이용하기 때문에 면역항암제에 효과가 있는 환자는 지속적인 항암효과를 볼 수 있다.

따라서 면역항암제는 1세대 화학항암제의 부작용과 2세대 표적항암제의 내성을 개선하였고, 장기간 효과 지속(durable response), 장기생존가능(long-term survival), 폭넓은 항암효과(broad anti-tumor activity) 및 낮은 부작용(low toxicity profile) 등을 특징으로 한다.

### 1. 장기간 효과지속

면역항암제는 약제를 중단해도 인체의 면역체계가 기억하고 있어 암세포를 계속 공격하므로 치료효과가 오랫동안 지속된다. 표적항암제의 경우 약제에 대한 치료 초기 반응성은 좋지만 시간이 지나면 환자들의 4기 생존율이 현저히 감소되는 반면 면역항암제의 경우 초기 반응이 있는 환자들에서는 2~4년이 지나도 약물

반응이 지속된다. 특히 전이가 되었거나 기존 수술 및 치료법으로 치료가 불가능한 3기 후반에서 4기 환자들에 있어 반응이 좋은 환자의 경우는 3~4년까지 반응이 유지되어 완치에 가까울 정도의 효과가 나타나는 장점이 있다.

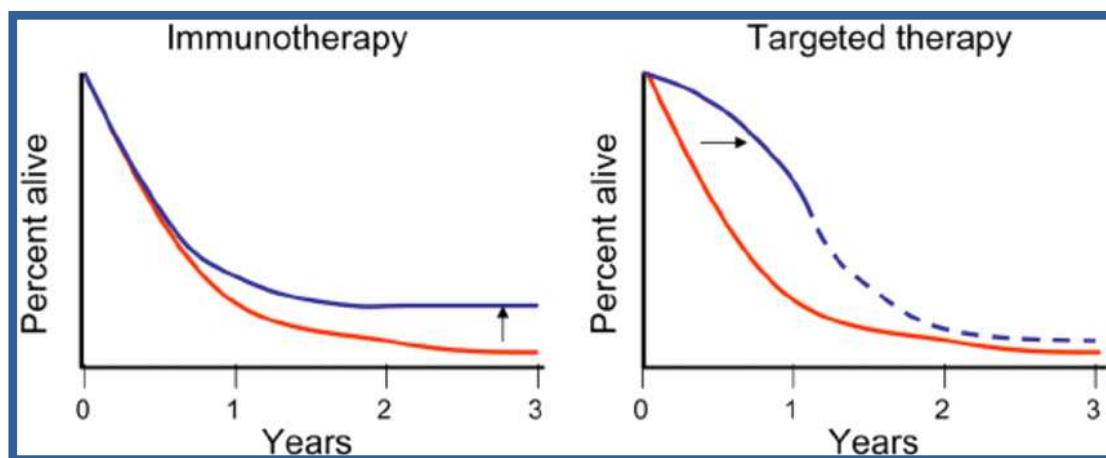


그림 4. Effects of Immunotherapy and Targeted Therapy on Melanoma Survival Curves

(출처: [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net))

## 2. 장기생존가능

면역항암제는 기존 항암요법으로 효과가 부족했던 환자에서 생존률을 높힐 수 있다. 면역항암제는 초기보다는 중기 이후에 암세포가 면역시스템을 회피하는 정도로 진화되었을 경우에 효능이 있으며, 최근에는 기존 항암요법 또는 다른 체크포인트억제제와의 병합요법을 통해 생존률을 높이는 방법으로도 개발되고 있다.

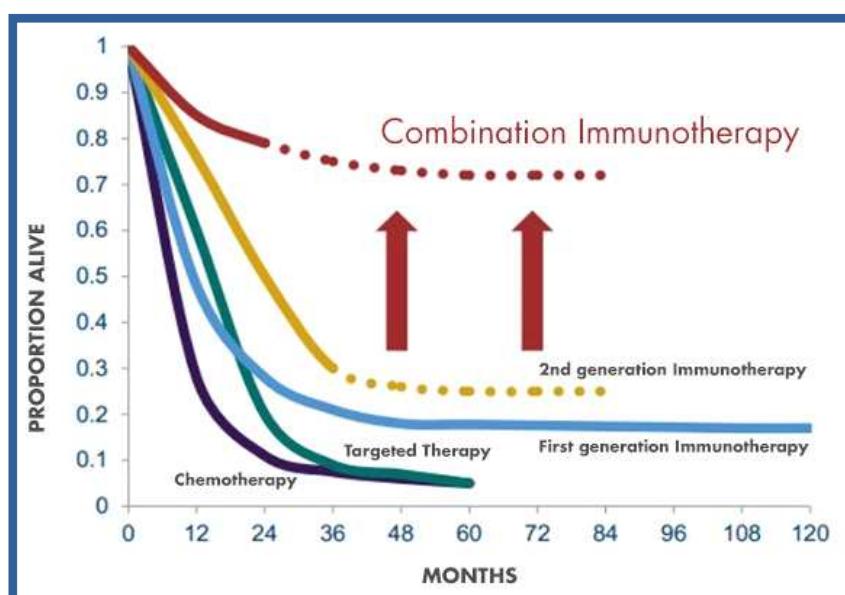


그림 5. Combination Immunotherapy(출처: [www.oncoquestinc.com](http://www.oncoquestinc.com))

### 3. 폭넓은 항암효과

면역항암제는 2세대 표적항암제가 특정 유전자 돌연변이가 있는 경우에만 효과적인 점에 비해 돌연변이 유무와 상관이 없이 효과적일 수 있으므로 다양한 암에서 효과를 보일 수 있다. 이는 면역세포들이 암세포를 식별하는 능력을 활용함으로써 암의 종류에 크게 구애받지 않고 보다 효율적으로 암세포에 대항할 수 있기 때문이다.

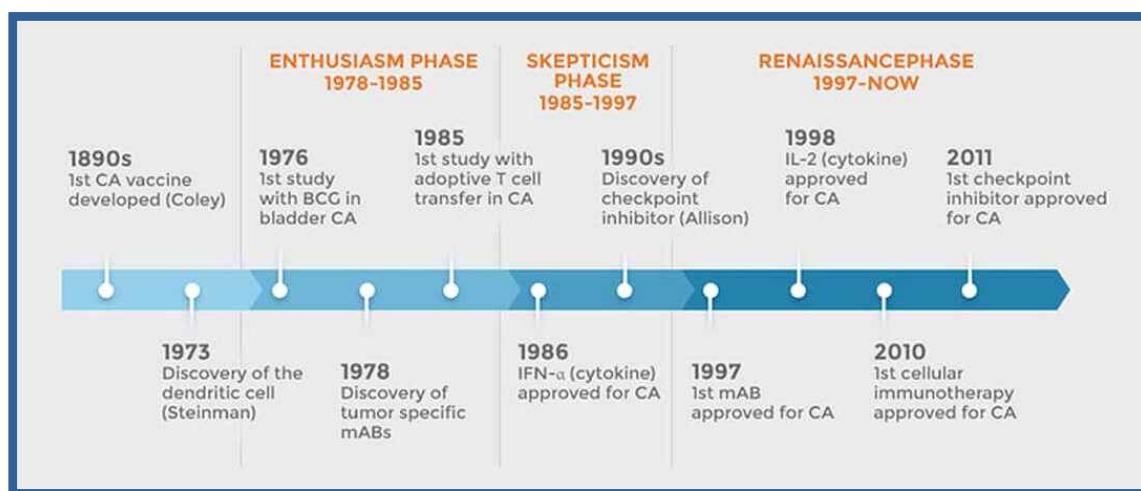
### ■ 면역항암제의 개발

암치료 패러다임은 10년 주기로 변화되어왔다. 1990년대에는 paclitaxel 등 화학항암제가 주된 치료법이었다. 또한 전통적인 면역치료로서 싸이토카인 치료, 암백신 치료, 적응세포 치료 등이 사용되어 왔다. 가장 처음 시도된 싸이토카인 치료는 IFN- $\alpha$ 으로 현재 일부 백혈병, 악성 흑색종 및 카포시육종(Kaposi sarcoma) 환자에서 사용되고 있다. 두 번째로 시도된 IL-2는 악성 흑색종 또는 신장암 등에서 사용되고 있다. 또한 TNF- $\alpha$ , GM-CSF 등이 항암효과를 보임으로써 싸이토카인 치료법으로 제시되었다. 하지만 이러한 싸이토카인 치료는 그 효과가 종양 제한적이고 상당수의 환자에서 심각한 독성을 보인다는 점이 문제이다.

이후 유전자 기법의 발달과 암세포 자체에 대한 관심이 높아지면서 암세포의 특정 유전자를 표적으로 하는 표적항암제가 등장하였다. 1997년 rituximab과 2001년 imatinib 등을 시작으로 잇달아 등장한 표적 항암제들이 항암치료에 본격적으로 사용되었다. 하지만 여러 표적항암제 또한 내성이 생긴다는 사실이 알려지면서 새로운 암치료 패러다임이 요구되었다.

2010년 최초의 면역항암제로 세포면역치료제(cellular immunotherapy)이며 동종종양백신(autologous tumor vaccine)인 sipuleucel-T(제품명: Provenge<sup>®</sup>)가 미 FDA에서 '전립선암 치료'에 승인되었으며, 2011년 CTLA-4 억제제인 ipilimumab(제품명: 여보이 주, Yervoy<sup>®</sup>)이 미 FDA에서 '흑색종(melanoma) 치료'로 승인되면서 면역항암제의 르네상스 시대가 열리게 되었다.

2015년 8월 지미 카터 전 미국 대통령이 91세의 나이에 흑색종에 의한 전이성 뇌종양 진단을 받고 암 투병 중이라는 외신보도가 있었다. 워낙 고령에 암에 걸려서 회복이 힘들 것으로 예상되었으나 놀랍게도 불과 4개월 뒤인 12월 자신이 완치(cancer free)되었다고 발표하였다. 이는 2014년 미 FDA에서 '전이성 흑색종의 치료'에 승인된 면역항암제 키트루다 주(Keytruda<sup>®</sup>, 성분명: pembrolizumab)의 덕분이었다는 것이 알려지면서 국내에서도 큰 반응을 보인 바 있다.

그림 6. Immunotherapy Timeline(출처: [www.cancertutor.com](http://www.cancertutor.com))

면역항암제는 1세대, 2세대 및 3세대로 구분한다. 1세대 면역항암제에는 ipilimumab과 sipuleucel-T가 있다. Ipilimumab의 경우 흑색종에서 치료 후 3년까지 20~26% 환자가 생존하였고 good long-term outcome을 보였다. 한편 sipuleucel-T는 결국 임상으로 도입되지는 못했지만 onco-immunology에서 나름대로 의미를 가지는 약제가 되었다.

2세대 면역항암제 중 PD-1 억제제인 pembrolizumab과 nivolumab이 2014년 미 FDA에서 승인되었다. 이후 PD-L1 억제제인 atezolizumab은 2016년, durvalumab은 2017년 미 FDA에서 승인되었다. 또한 CAR-T 세포치료제인 tisagenlecleucel과 axicabtagene ciloleucel이 2017년 미 FDA에서 승인되었다. Oncolytic virus인 talimogene laherparepvec(T-VEC)이 2015년 미 FDA에서 최초로 승인되었다.

	미 FDA	분류	기전	성분명	제품명	적용증	국내 승인
1	2010	면역치료백신	수지상세포	sipuleucel-T	프로벤지	전립선암	-
2	2011	면역체크포인트 억제제	CTLA 항체	ipilimumab	여보이	흑색종	2014
3	2014	면역체크포인트 억제제	PD-1 항체	pembrolizumab	키트루다	흑색종, 비소세포폐암	2015
4	2014	Bispecific T-cell engager	CD3/CD19	blinatumomab	블린사이토	급성림프구성백혈병	2015
5	2014	면역체크포인트 억제제	PD-1 항체	nivolumab	옵디보	흑색종, 비소세포폐암, 신장암 등	2015
6	2015	면역치료백신	바이러스	talimogene laherparepvec	임리직	흑색종	-
7	2016	면역체크포인트 억제제	PD-L1 항체	atezolizumab	티센트릭	요로상피암, 비소세포폐암	2017
8	2017	면역체크포인트 억제제	PD-L1 항체	durvalumab	임핀지	방광암	-
9	2017	면역세포치료제	CAR-T 세포	tisagenlecleucel	킴리아	B 세포 전구체 급성림프구성 백혈병	-
10	2017	면역세포치료제	CAR-T 세포	axicabtagene ciloleucel	예스카타	B 세포 전구체 급성림프구성 백혈병	-

3세대 면역항암제는 다양한 기전과 양상을 통해 광범위하게 항암면역의 확장을 가져올 수 있는 약제들이다. 암이 존재하는 환경에서는 암과 더불어, 다양한 면역세포들(T 세포, NK 세포, Treg, 골수유래억제세포, 수지상세포, M2 대식세포, M1 대식세포 등)과 일반 세포들이 종양미세환경(TME)을 형성하고 있다. 이러한 환경내에서는 암이 환자의 내재면역 혹은 적응면역을 억제시키는 환경을 조성함으로써 환자의 면역 체계가 암을 물리치지 못하도록 하고 있다.

따라서 TME 환경에서 암을 제거하는 방법으로써 CTLA-4, PD-1 등과 같은 inhibitory immune checkpoint 차단, HDAC inhibitor, vaccines 등으로 암세포를 사멸하여 immunogenic cancer cells로의 유도, antigen presentation 또는 adjuvanticity 증가, T cell, macrophage effector cells의 활성을 증가시키는 방법들이 있을 수 있다.

## ■ 면역항암제와 바이오마커(biomarker)

바이오마커는 일반적으로 단백질이나 DNA, RNA, 대사물질 등을 이용해 체내 변화를 알아 낼 수 있는 지표이다. 즉 특정 질병이나 암의 경우 정상이나 병적인 상태를 구분할 수 있거나 치료 반응을 예측할 수 있고 객관적으로 측정할 수 있는 표지자를 의미한다.

바이오마커는 정상적인 생물학적 과정, 질병 진행상황, 그리고 치료 방법에 대한 약물의 반응성을 객관적으로 측정하고 평가할 수 있는 역할을 하여야 한다. 이는 활용도에 따라 약물 타깃의 존재를 확인하는 타깃 마커, 병의 유무를 진단하는 진단 마커, 특정 약물에 대한 반응군과 비반응군을 구별할 수 있는 예상 마커, 약물 치료효과를 모니터링 할 수 있는 대리표지자 마커, 질병의 예후를 알려주는 예후 바이오마커 등이 있다.

암세포는 지속적으로 변화하고 면역 체계도 다양하기 때문에 예측 마커를 개발하는 것은 상당히 어렵다. 하지만 사전에 약물 반응이 예측이 안된 환자의 경우 무의미한 약제 투여가 예상되기 때문에 바이오마커가 절실하게 필요하다.

암세포의 바이오마커 발현 유무에 따라 pembrolizumab는 PD-L1의 발현 양성인 환자에게만 사용하도록 승인되었고, nivolumab는 PD-L1 발현과 관계없이 사용할 수 있도록 승인되었다. 이는 임상연구에서 pembrolizumab는 PD-L1 발현과 상관없이 전체반응률(ORR)이 19.4%이지만 PD-L1 발현율이 50% 이상인 환자에서는 45.4%라는 높은 효과가 입증된 반면 nivolumab는 PD-L1 발현과 상관없이 docetaxel 투여 환자보다 41% 이상 사망률을 감소시킨 연구결과 때문이었다.

이러한 PD-L1 발현은 암의 진행 시기나 체내 위치에 따라서 변할 수 있는 동적 마커(dynamic marker)이고 PD-L1 발현이 없더라도 효과가 나타나는 환자가 있는 등 바이오마커로서 여러 단점들을 가지고 있다.

따라서 최근 개발되고 있는 추세는 PD-1/PD-L1 억제제를 기존 표준요법과 병용하거나 새로운 병용 전략으로 PD-L1 발현과 관계없이 항체를 사용할 수 있게 하고 1차 치료제로서 활용 가능하도록 노력하고 있다.

## ■ 면역항암제의 종류

면역항암제에는 수동면역치료와 능동면역치료로 구분할 수 있다.

수동면역치료에는 면역체크포인트억제제(immune checkpoint inhibitor), 면역세포치료제(immune cell therapy), 치료용 항체(therapeutic antibody) 등이 있다. 면역체크포인트억제제는 T 세포 억제에 관여하는 면역체크포인트 단백질(immune checkpoint protein)의 활성화를 차단하여 T 세포를 활성화시켜 암세포를 공격하는 약제로서 CTLA-4, PD-1, PD-L1 억제제 등이 있다. 면역세포치료제는 자가세포이식(ACT) 방법으로 체내의 T 세포를 채집하여 강화 및 변형시켜 주입한 후 암세포에 대한 세포성 면역을 강화시키는 약제로서 CAR T 세포치료제 등이 있다. 또한 치료용 항체는 항체-약물결합체가 암세포에 결합하면 약물이 유리되어 암세포를 공격하는 약제로서 항체-약물접합체(antibody-drug conjugate, ADC) 등도 있다.

능동면역치료에는 암치료 백신(vaccine), 면역조절제(immune-modulating agents) 등이 있다. 암치료 백신은 암세포 또는 암세포에 의해 생성된 물질(substance)로부터 만들고, 이를 인체에 주입하여 인체의 자연방어시스템을 작동하게하는 약제이다. 또한 면역조절제는 특정백혈구를 활성화시키는 등 인체면역반응을 활성화시켜 암세포에 대한 면역반응을 증가시키는 약제로서 싸이토카인 치료 등이 있다.

### 1. 면역체크포인트억제제(Immune checkpoint inhibitor)

인체는 외부의 침입자(바이러스, 독소 등)와 내부의 해로운 변화(암세포 돌연변이)로부터 스스로를 보호하는 방어체계를 갖추고 있다. 암세포는 정상세포와 달리 표면에 특이항원이 존재하여 암 발생 초기 단계에서는 면역체계에 의해서 파괴된다. 이후 무한 증식하고자 하는 암세포와 이를 공격하려는 면역세포의 힘이 균형이 무너지게 되면 암세포가 본격적인 증식을 개시한다. 암세포가 더 성장하게 되면 체내 면역시스템을 교란하는데 이때 일부 암세포는 면역세포의 면역체크포인트를 활용하면서 면역을 회피하는데, 면역체크포인트억제제가 면역체크포인트를 억제하면 면역세포의 힘이 증강되어 암세포가 사멸하게 된다.

### 2. 면역세포치료제(Immune cell therapy)

체내의 면역세포를 채집하여 강화시키거나 유전공학적으로 변형시켜 다시 넣어주는 세포치료 방식이다.

이를 적응(입양)세포치료(adoptive cell transfer, ACT)라 하는데, 대표적으로 암세포에 대한 세포성 면역을 강화시키는 방법으로 종양침윤림프구(tumor infiltrating lymphocytes, TIL), T 세포 수용체(T cell receptor, TCR), 키메릭항원수용체(chimeric antigen receptor, CAR) 세포치료제 등이 있다.

### 3. 항암백신(Anticancer vaccine)

암세포가 갖고 있는 종양특이적 항원(tumor-specific antigen)을 암환자에게 투여하여 면역체계를 활성화 시킴으로써 체내 면역기능이 활발하게 만들어 암세포를 공격하도록 하는 면역치료법이다. 항암백신은 암세포의 특정 항원을 대상으로 하여 암세포 특이적 면역반응을 유도하는 특이적 항암치료백신(펩타이드 백신, DNA 백신, 인유두종바이러스 백신 등)과 체내 전반적인 면역반응을 향상시켜 암을 치료하는 비특이적 항암치료백신(B7 그룹, TNF 그룹, 싸이토카인 그룹 등)으로 나눌 수 있다. 현재 특이적 항암치료백신으로 표적 암살상 바이러스치료제(targeted oncolytic virotherapy)가 있다.

### 4. 항체-약물접합체(Antibody – drug conjugate, ADC)

항체-약물접합체는 치료용 항체에 약물을 접합시켜 암세포들을 파괴하도록 디자인되었다. 즉 항체-약물접합체의 항체가 암세포의 표면에 발현되는 표적분자에 반응하면서 암세포가 약물인 독성물질(toxic substance)에 노출되어 사멸되게 하는 치료법이다.

## 면역체크포인트억제제(Immune checkpoint inhibitor)

### ■ 면역체크포인트(면역검문소 또는 면역관문)

체내 면역기능은 항원인지와 동시에 이러한 동시자극(co-stimulatory) 신호 및 동시억제(co-inhibitory) 신호의 조절을 통하여 전체적인 T 세포 기능을 조절한다. 따라서 면역세포들은 암세포에서 일어나는 돌연변이 등의 변화로 인해 발현되는 종양특이항원을 감지하고 암세포를 제거한다.

하지만 암세포는 면역공격을 회피하기 위하여 종양미세환경을 변화시켜 면역기능을 억제하거나 T 세포 면역관용(immunetolerance) 또는 면역편집(immuno-editing) 등을 통하여 면역회피(immune escape)를 하려 한다. 이러한 회피 전략의 하나로써 면역체크포인트의 기능을 변화시켜 T 세포의 기능을 억제한다. 즉 면역체크포인트는 암세포 파괴를 방해하는 단백질로서 암은 억제 면역체크포인트를 활성화시켜 T 세포의 공격을 회피한다.

예를 들면 암세포에 PD-L1이라는 특정 세포표면 단백질이 발현되면 이는 T 세포에 존재하는 PD-1과 결합하여 T 세포 기능을 억제한다. 따라서 PD-1에 PD-1에 대한 단클론항체가 결합시키면 억제되어 있던 T 세포가 활성화 되면서 암세포를 공격하여 사멸시킨다.

이러한 T 세포의 면역반응은 가속기(accelerator) 역할을 하는 동시자극 수용체와 제동기(brake) 역할을 하는 동시억제 수용체 그리고 각각의 수용체와 결합하는 리간드(ligand)의 상호작용이 시공간적(temporospatial)으로 매우 정교하게 작동된다.

이는 면역체계가 감염 또는 변형된 세포에 대하여 적절하고 빠른 면역반응을 보이도록 하는 한편 폭발적인 면역반응으로 부터 정상세포 손상을 피하거나 최소화하기 위해 노력한다.

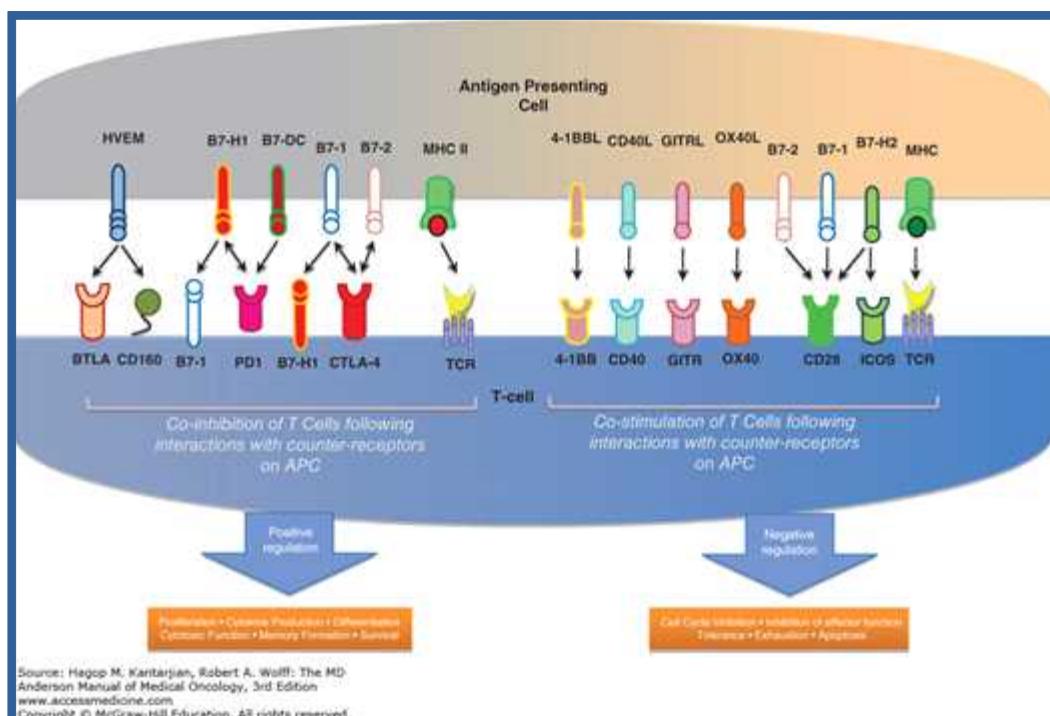


그림 7. Co-stimulation and Co-inhibition of T cell(출처: [www.accessmedicine.mhmedical.com](http://www.accessmedicine.mhmedical.com))

우선 T 세포의 활성화는 그 세포표면에 존재하는 T 세포 항원수용체(TCR)가 항원제시세포(APC)의 MHC 분자에 결합된 항원을 인지하는 것으로부터 시작된다. 하지만 TCR-MHC 결합을 통한 항원의 인지가 이루어지더라도 동시자극 신호가 없을 경우 T 세포의 활성은 이루어지지 않는다.

그러므로 T 세포가 충분히 활성화하기 위해서는 항원의 인지와 동시자극 신호가 필요한데, 항원제시세포에서 발현하는 CD80, CD40 등이 T 세포 표면의 리간드에 해당하는 CD28, CD40L 등과 동시에 결합함으로써 이루어지며 이를 통하여 사이토카인의 분비가 활성화된다. 한편 활성화된 T 세포는 일정시간 후 비

활성화가 되도록 동시억제 신호를 보내는데, 이를 통하여 과도한 면역자극으로 인한 조직 손상 등을 예방한다.

동시억제 신호에서 T 세포의 CTLA-4는 항원제시세포의 B7.1/2(1CD80/CD86)과 결합을 통하여 T 세포의 비활성화 기능을 주로 갖고 있으며, T 세포의 PD-1는 암세포의 PD-L1/PD-L2를 통하여 말초조직에서 T 세포 기능을 조절한다.

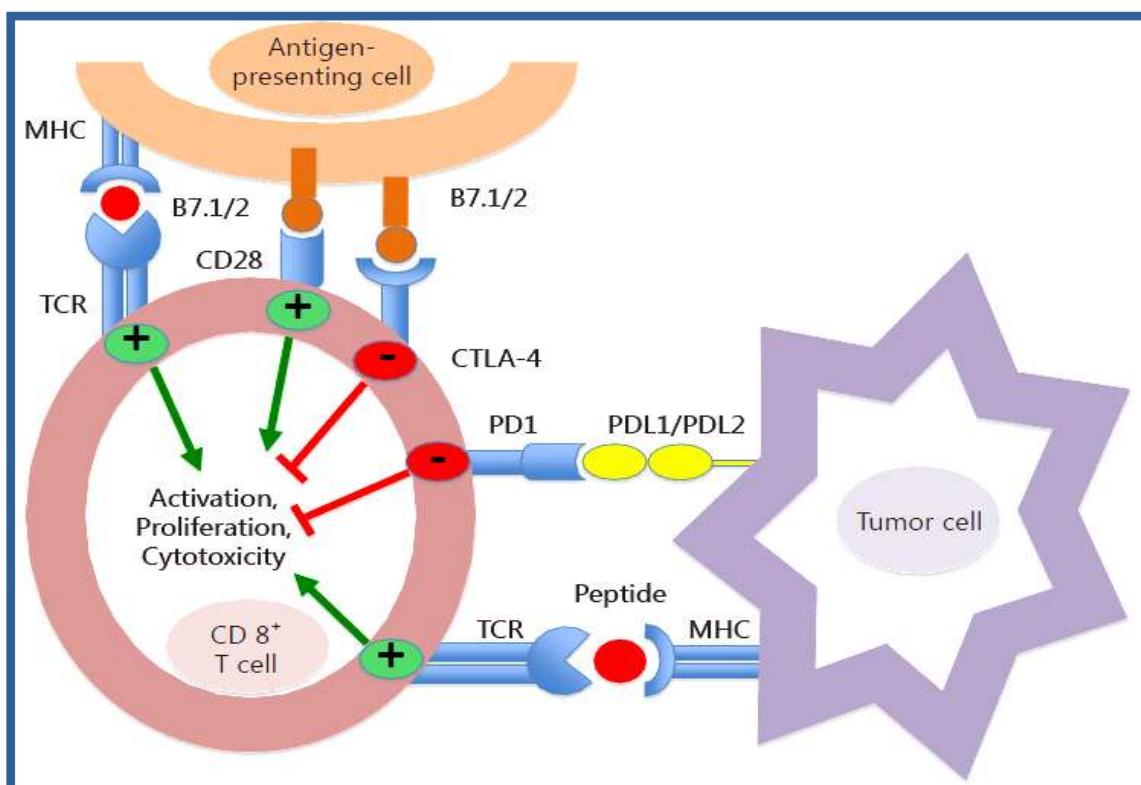


그림 8. Immune checkpoint inhibitor(출처: [www.creative-biolabs.com](http://www.creative-biolabs.com))

면역체크포인트억제제는 기존의 면역치료제(싸이토카인치료제, 항암백신 등)과는 달리 암세포와 T 세포의 결합 부위에 결합하여 면역회피 신호를 차단함으로써 면역학적 시냅스가 형성되지 못하게 하고 이에 따라 면역회피 방해를 받지 않는 T 세포가 암세포를 파괴하는 기전을 가지고 있다.

#### ■ 면역체크포인트억제제 약제

면역체크포인트억제제에는 CTLA-4 단클론항체로 ipilimumab가 있고, PD-1 단클론항체로 nivolumab, pembrolizumab 등이 있으며 PD-L1 단클론항체로 atezolizumabdurvalumab 등이 있다.

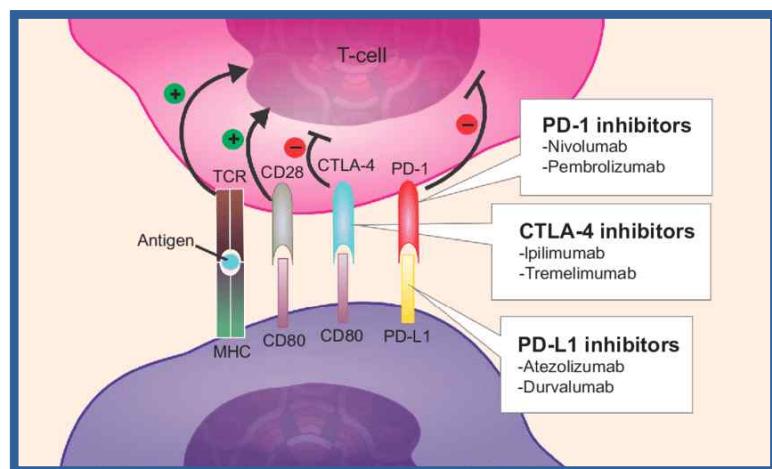


그림 9. Immune Checkpoint Targeted Therapy(출처: [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net))

#### ■ CTLA-4(Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4) 억제제

CTLA-4는 CD28과 유사한 구조를 가지고 있는 항원으로 T 세포가 활성화되었을 때 일과성으로 발현되는 T 세포 활성 항원의 일종이다. T 세포가 활성화되어 면역반응을 나타내기 위해서는 항원제시세포(APC)가 T 세포에 MHC와 B7.1/B7.2(CD80/CD86)와 같은 두 신호를 보내 결합하여야 한다. 이때 CTLA-4가 B7와 결합하면 T 세포의 기능이 차단되고 T 세포의 암세포에 인지기능과 사멸작용이 차단된다. 이때 CTLA-4 항체는 CTLA-4 수용체와 결합하여 T 세포가 무력화되는 것을 막고 T 세포의 증식을 증가시켜 활성화시킨다.

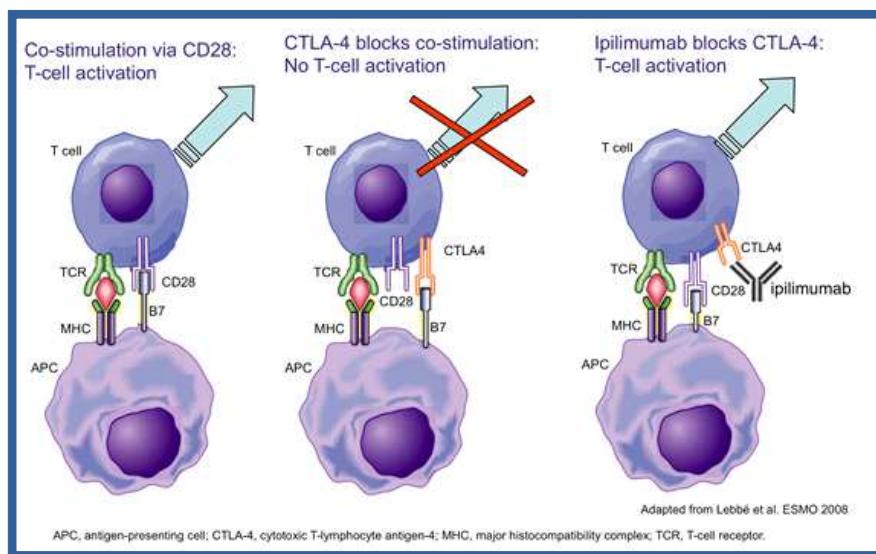


그림 10. Ipilimumab(출처: [www.cancergrace.org](http://www.cancergrace.org))

- Ipilimumab(이필리무맙, 제품명: 여보이 주, Yervoy®, 비엠에스/오노)

Ipilimumab은 최초의 CTLA-4 항체로서 국내에서 ‘수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료’에 승인하였다. 이 약제는 T 세포의 CTLA-4에 결합하여 암세포와 T 세포가 접근할 수 없게 되어 면역학적 시냅스가 형성되지 못하게 함으로써 면역회피 신호를 받지 않은 T 세포가 암세포를 사멸하는 기전이다.

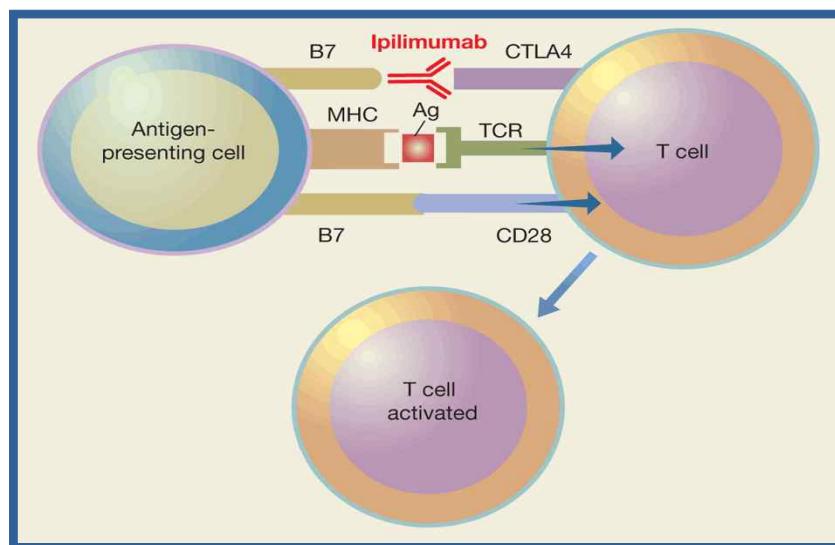


그림 11. Ipilimumab(출처: [www.nature.com](http://www.nature.com))

### 허가임상 결과

#### 1. 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종(Unresectable or metastatic melanoma)의 경우

평균 전체생존율(OS)은 YERVOY 투여군 10개월, YERVOY+gp(glycoprotein)100 투여군 10개월 그리고 gp100(위약군) 투여군 6개월로 나타났다.

Table 7: Overall Survival Results

	YERVOY n=137	YERVOY+gp100 n=403	gp100 n=136
Hazard Ratio (vs. gp100)	0.66	0.68	
(95% CI)	(0.51, 0.87)	(0.55, 0.85)	
p-value	p=0.0026 <sup>a</sup>	p=0.0004	
Hazard Ratio (vs. YERVOY)		1.04	
(95% CI)		(0.83, 1.30)	
Median (months)	10	10	6
(95% CI)	(8.0, 13.8)	(8.5, 11.5)	(5.5, 8.7)

<sup>a</sup> Not adjusted for multiple comparisons.

## 2. 흑색종의 보조치료(Adjuvant treatment of melanoma)의 경우

무진행 생존율(RFS)은 YERVOY 투여군 26개월, 위약군 17개월로 나타났다.

**Table 8: Efficacy Results in Trial 2**

	YERVOY N=475	Placebo N=476
<b>Recurrence-Free Survival</b>		
Number of Events, n (%)	234 (49%)	294 (62%)
Recurrence	220	289
Death	14	5
Median (months)	26	17
(95% CI)	(19, 39)	(13, 22)
Hazard Ratio	0.75	
(95% CI)	(0.64, 0.90)	
p-value (stratified log-rank <sup>a</sup> )	p<0.002	
<b>Overall Survival</b>		
Number of Events, n (%)		
Death	162 (34%)	214 (45%)
Hazard Ratio	0.72	
(95% CI)	(0.58, 0.88)	
p-value (stratified log-rank <sup>a</sup> )	p<0.002	

<sup>a</sup> Stratified by disease stage.

또한 Study 024 결과, 이전에 한가지 이상의 치료를 받은 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자의 경우 1년 생존율 46%, 2년 생존율 24%이었고, 이전에 치료 받은적이 없는 전이성 흑색종 환자의 경우 4년 생존율이 YERVOY+dacarbazine 병용투여군은 19%, dacarbazine 단독투여군은 9.6%이었다.

- PD-1(Programmed Death-1) 억제제

암세포는 PD-L1이라는 면역회피물질을 갖고 있어 면역세포를 무력화시키고 그 틈을 이용해 증식한다. 즉 암세포의 PD-L1과 T 세포의 PD-1이 결합하면 T 세포가 기능을 상실하고 사멸하게 된다. 하지만 투여된 PD-1 항체가 PD-L1과 PD-1의 결합부위 사이에 미리 결합하면 면역회피신호가 차단된다. 면역회피신호를 받지 않은 T 세포는 암세포를 사멸한다.

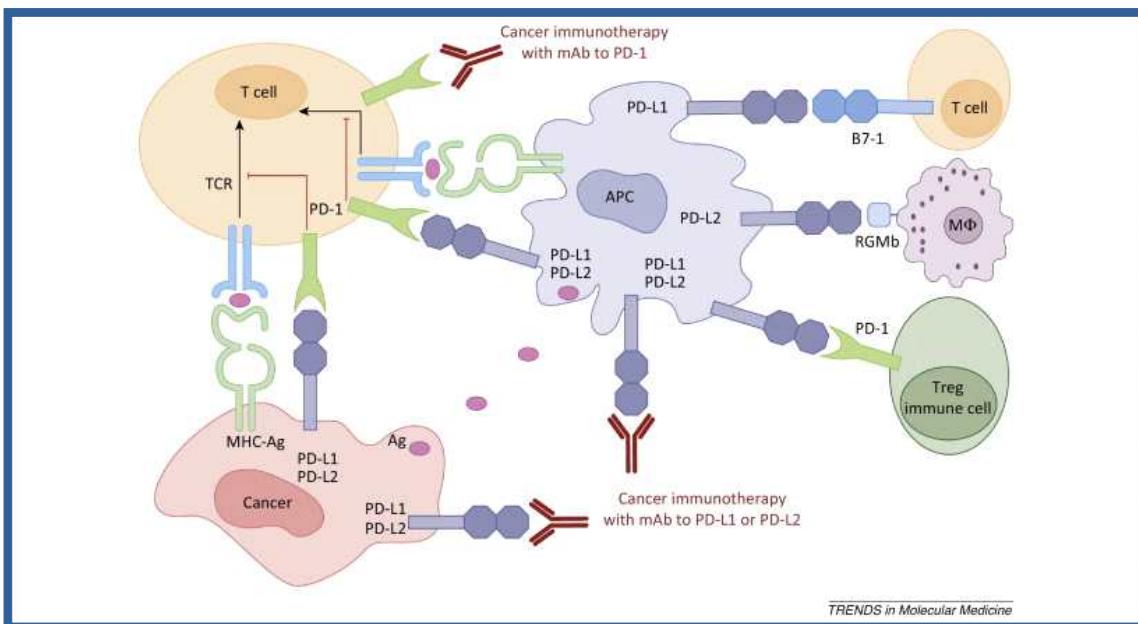


그림 12. PD-1 Inhibitor and PD-L1 Inhibitor(출처: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com))

PD-1 억제제(PD-1 단클론항체)에는 pembrolizumab과 nivolumab이 있으며 이외에도 암세포와 면역세포 간의 결합을 차단하는 약제들이 상당수 개발되고 있으며, 이 약제들은 현재 병합요법(combination therapy)의 주요 근간(backbone) 역할을 하고 있다.

### 1. Pembrolizumab(펨브롤리주맙, 제품명: 키트루다 주, Keytruda®, 엠에스디)

Pembrolizumab은 humanized IgG4 PD-1 단클론항체로서 국내에서 '수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료'와 '비소세포폐암에서 PD-L1 발현 양성(발현 비율  $\geq 50\%$ )으로 EGFR 또는 ALK 변이가 없는 진행성 비소세포폐암환자에서의 1차 치료, 전이성 비편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로 carboplatin-pemetrexate 화학요법과의 병용 요법 및 PD-L1 발현 양성(발현 비율  $\geq 1\%$ )으로서 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 진행성 비소세포폐암의 치료 다만 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우'에 승인되었다.

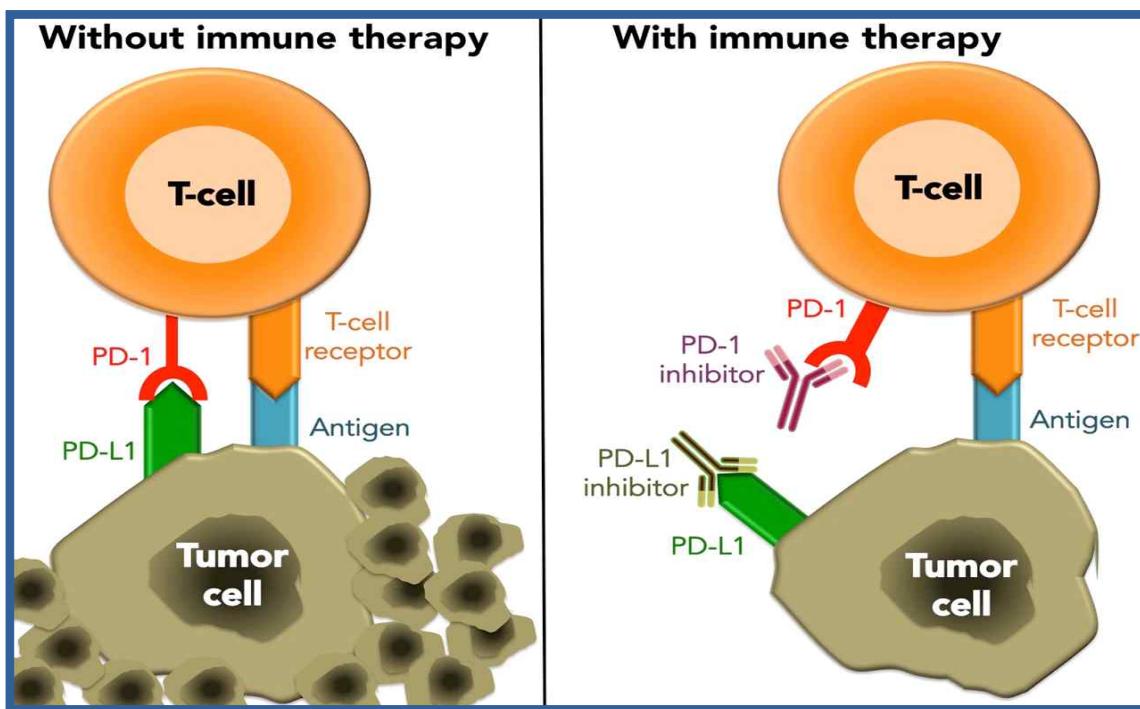


그림 13. PD-1 Inhibitor(출처: www.epicentrx.com)

## 허가임상 결과

## 1) Ipilimumab 치료경험이 없는 흑색종(Ipilimumab-naive melanoma)의 경우

평균 무진행 생존기간(PFS)은 KEYTRUDA 10mg/kg q3wks 투여군 4.1개월, 대조군 Ipilimumab 투여군 2.8개월로 나타났다.

Table 14: Efficacy Results in KEYNOTE-006

	KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks n=277	KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 weeks n=279	Ipilimumab 3 mg/kg every 3 weeks n=278
<b>OS</b>			
Deaths (%)	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	---
p-Value (stratified log-rank)	0.004	<0.001	---
<b>PFS by BICR</b>			
Events (%)	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Median in months (95% CI)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
Hazard ratio* (95% CI)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	---
p-Value (stratified log-rank)	<0.001	<0.001	---
<b>Best overall response by BICR</b>			
ORR (95% CI)	33% (27, 39)	34% (28, 40)	12% (8, 16)
Complete response rate	6%	5%	1%
Partial response rate	27%	29%	10%

\* Hazard ratio (KEYTRUDA compared to ipilimumab) based on the stratified Cox proportional hazard model

2) Ipilimumab에 불응인 흑색종(Ipilimumab-refractory melanoma)의 경우

평균 전체 생존기간(OS)은 KEYRUDA 10mg/kg q3wks 투여군 14.7개월, 대조군 chemotherapy(dacarbazine, temozolomide, carboplatin, paclitaxel 등) 투여군 11개월로 나타났다.

Table 15: Efficacy Results in KEYNOTE-002

	KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks n=180	KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks n=181	Chemotherapy n=179
<b>Progression-Free Survival</b>			
Number of Events, n (%)	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Progression, n (%)	105 (58%)	107 (59%)	134 (75%)
Death, n (%)	24 (13%)	19 (10%)	21 (12%)
Median in months (95% CI)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
p-Value (stratified log-rank)	<0.001	<0.001	---
Hazard ratio* (95% CI)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	---
<b>Overall Survival<sup>†</sup></b>			
Deaths (%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	---
p-Value (stratified log-rank)	0.117	0.011 <sup>‡</sup>	---
Median in months (95% CI)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
<b>Objective Response Rate</b>			
ORR (95% CI)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
Complete response rate	2%	3%	0%
Partial response rate	19%	23%	4%

\* Hazard ratio (KEYTRUDA compared to chemotherapy) based on the stratified Cox proportional hazard model

<sup>†</sup> With additional follow-up of 18 months after the PFS analysis

<sup>‡</sup> Not statistically significant compared to multiplicity adjusted significance level of 0.01

3) 전이성 비소세포폐암의 1차 단독 치료(First-line treatment of metastatic NSCLC as a single agent)의 경우

평균 무진행 생존기간(PFS)은 KEYTRUDA 10mg/kg q3wks 투여군 10.3개월, 대조군 chemotherapy(pemetrexed, gemcitabine, paclitaxel 등) 투여군 6개월로 나타났다.

Table 16: Efficacy Results in KEYNOTE-024

Endpoint	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks n=154	Chemotherapy n=151
<b>PFS</b>		
Number (%) of patients with event	73 (47%)	116 (77%)
Median in months (95% CI)	10.3 (6.7, NR)	6.0 (4.2, 6.2)
Hazard ratio* (95% CI)	0.50 (0.37, 0.68)	
p-Value (stratified log-rank)	<0.001	
<b>OS</b>		
Number (%) of patients with event	44 (29%)	64 (42%)
Median in months (95% CI)	NR (NR, NR)	(9.4, NR)
Hazard ratio* (95% CI)	0.60 (0.41, 0.89)	
p-Value (stratified log-rank)	0.005 <sup>†</sup>	
<b>Objective Response Rate</b>		
ORR (95% CI)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
Complete response rate	4%	1%
Partial response rate	41%	27%
p-Value (Miettinen-Nurminen)		0.001
Median duration of response in months (range)	NR (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)

\* Based on the stratified Cox proportional hazard model

<sup>†</sup> p-Value is compared with 0.0118 of the allocated alpha for this interim analysis.

NR = not reached

4) 전이성 비소세포폐암의 1차 pemetrexed와 carboplatin 병합요법 치료(First-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC in combination with pemetrexed and carboplatin)의 경우

전체 반응률(ORR)은 KEYTRUDA+pemetrexed+carboplatin 투여군 14.7개월, 대조군 pemetrexed+carboplatin 투여군 11개월로 나타났다.

Table 17: Efficacy Results in Cohort G1 of KEYNOTE-021

Endpoint	KEYTRUDA Pemetrexed Carboplatin n=60	Pemetrexed Carboplatin n=63
<b>Overall Response Rate</b>		
Overall response rate	55%	29%
(95% CI)	(42, 68)	(18, 41)
Complete response	0%	0%
Partial response	55%	29%
p-Value*	0.0032	
<b>Duration of Response</b>		
% with duration $\geq$ 6 months <sup>†</sup>	93%	81%
Range (months)	1.4+ to 13.0+	1.4+ to 15.2+
<b>PFS</b>		
Number of events (%)	23 (38%)	33 (52%)
Progressive disease	15 (25%)	27 (43%)
Death	8 (13%)	6 (10%)
Median in months (95% CI)	13.0 (8.3, NE)	8.9 (4.4, 10.3)
Hazard ratio <sup>‡</sup> (95% CI)	0.53 (0.31, 0.91)	
p-Value <sup>§</sup>	0.0205	

\* Based on Miettinen-Nurminen method stratified by PD-L1 status (TPS <1% vs. TPS  $\geq$ 1%).

† Based on Kaplan-Meier estimation

‡ Based on the Cox proportional hazard model stratified by PD-L1 status (TPS <1% vs. TPS  $\geq$ 1%).

§ Based on the log-rank test stratified by PD-L1 status (TPS <1% vs. TPS  $\geq$ 1%).

NE = not estimable

5) PD-L1 발현율 50% 이상의 이전에 치료경험이 있는 비소세포폐암(Previously treated NSCLC)의 경우

평균 전체 생존기간(OS)은 KEYTRUDA 10mg/kg q3wks 투여군 17.3개월, 대조군 Docetaxel 투여군 8.2개월로 나타났으며 객관적 반응률(ORR)은 KEYTRUDA 투여군은 29%, Docetaxel 투여군은 8%으로 나타났다.

Table 18: Efficacy Results of the Subgroup of Patients with TPS  $\geq$ 50% in KEYNOTE-010

Endpoint	KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks n=139	KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks n=151	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks n=152
<b>OS</b>			
Deaths (%)	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Median in months (95% CI)	14.9 (10.4, NR)	17.3 (11.8, NR)	8.2 (6.4, 10.7)
Hazard ratio* (95% CI)	0.54 (0.38, 0.77)	0.50 (0.36, 0.70)	---
p-Value (stratified log-rank)	<0.001	<0.001	---
<b>PFS</b>			
Events (%)	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Median in months (95% CI)	5.2 (4.0, 6.5)	5.2 (4.1, 8.1)	4.1 (3.6, 4.3)
Hazard ratio* (95% CI)	0.58 (0.43, 0.77)	0.59 (0.45, 0.78)	---
p-Value (stratified log-rank)	<0.001	<0.001	---
<b>Objective response rate</b>			
ORR <sup>†</sup> (95% CI)	30% (23, 39)	29% (22, 37)	8% (4, 13)
p-Value (Miettinen-Nurminen)	<0.001	<0.001	---
Median duration of response in months (range)	NR (0.7+, 16.8+)	NR (2.1+, 17.8+)	8.1 (2.1+, 8.8+)

\* Hazard ratio (KEYTRUDA compared to docetaxel) based on the stratified Cox proportional hazard model

† All responses were partial responses

NR = not reached

6) PD-L1 발현율 1% 이상의 이전에 치료경험이 있는 비소세포폐암(Previously treated NSCLC)의 경우

평균 전체 생존기간(OS)은 KEYTRUDA 10mg/kg q3wks 투여군 12.7개월, 대조군 Docetaxel 투여군 8.5 개월로 나타났으며 객관적 반응률(ORR)은 KEYTRUDA 투여군은 19%, Docetaxel 투여군은 9%으로 나타났다.

**Table 19: Efficacy Results of All Randomized Patients (TPS ≥1%) in KEYNOTE-010**

Endpoint	KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks n=344	KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks n=346	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks n=343
<b>OS</b>			
Deaths (%)	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Median in months (95% CI)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
Hazard ratio* (95% CI)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	---
p-Value (stratified log-rank)	<0.001	<0.001	---
<b>PFS</b>			
Events (%)	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Median in months (95% CI)	3.9 (3.1, 4.1)	4.0 (2.6, 4.3)	4.0 (3.1, 4.2)
Hazard ratio* (95% CI)	0.88 (0.73, 1.04)	0.79 (0.66, 0.94)	---
p-Value (stratified log-rank)	0.068	0.005	---
<b>Objective response rate</b>			
ORR <sup>†</sup> (95% CI)	18% (14, 23)	19% (15, 23)	9% (7, 13)
p-Value (Miettinen-Nurminen)	<0.001	<0.001	---
Median duration of response in months (range)	NR (0.7+, 20.1+)	NR (2.1+, 17.8+)	6.2 (1.4+, 8.8+)

\* Hazard ratio (KEYTRUDA compared to docetaxel) based on the stratified Cox proportional hazard model

† All responses were partial responses

NR = not reached

따라서 이 약제는 PD-L1의 발현율이 높은 환자에서 임상적으로 높은 반응률을 보였다. 이러한 결과에 따라 미 FDA는 최초의 PD-L1 발현율 검사인 IHC 22C3라는 동반진단검사를 함께 승인하였다.

## 2. Nivolumab(나볼로맙, 제품명: 옵디보 주, Opdivo®, 오노)

Nivolumab는 fully humanized IgG4 PD-1억제 단클론항체로서 국내에서 '1. 수술이 불가능하거나 전이 성인 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. 자가조혈모세포 이식 후 및 이식후 브렌툭시맙베도틴 투여후 재발성 또는 진행된 전형적 호지킨리프종' '5. 이전 백금기반 화학요법치료 중 또는 후에 진행된 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암의 치료' '6. 국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포 암환자로서 가. 백금기반 화학요법 투여 중 또는 후에 질병 진행된 경우, 나. 백금기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술후 보조요법(adjuvant)치료 12개월 이내에 질병진행되는 경우'에 승인되었다.

## 허가임상 결과

## 1) 전이성 평편 비소세포폐암의 2차 치료(Second line treatment of metastatic squamous NSCLC)의 경우

평균 전체 생존율(OS)은 OPDIVO 투여군 9.2개월, Docetaxel 투여군 6.0개월로 나타났다.

Table 21: Efficacy Results in CHECKMATE-017

	OPDIVO (n=135)	Docetaxel (n=137)
<b>Overall Survival</b>		
Deaths (%)	86 (64%)	113 (82%)
Median (months) (95% CI)	9.2 (7.3, 13.3)	6.0 (5.1, 7.3)
Hazard ratio (95% CI) <sup>a</sup>	0.59 (0.44, 0.79)	
p-value <sup>b,c</sup>	0.0002	
<b>Overall Response Rate</b>		
(95% CI)	27 (20%) (14, 28)	12 (9%) (5, 15)
p-value <sup>d</sup>	0.0083	
Complete response	1 (0.7%)	0
Median duration of response, months (95% CI)	NR (9.8, NR)	8.4 (3.6, 10.8)
<b>Progression-free Survival</b>		
Disease progression or death (%)	105 (78%)	122 (89%)
Median (months)	3.5	2.8
Hazard ratio (95% CI) <sup>a</sup>	0.62 (0.47, 0.81)	
p-value <sup>b</sup>	0.0004	

<sup>a</sup> Based on a stratified proportional hazards model.

<sup>b</sup> Based on stratified log-rank test.

<sup>c</sup> p-value is compared with .0315 of the allocated alpha for this interim analysis.

<sup>d</sup> Based on the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

## 2) 전이성 비평편 비소세포폐암의 2차 치료(Second line treatment of metastatic non-squamous NSCLC)의 경우

평균 전체 생존율(OS)은 OPDIVO 투여군 12.2개월, Docetaxel 투여군 9.4개월로 나타났다.

Table 22: Efficacy Results in CHECKMATE-057

	OPDIVO (n=292)	Docetaxel (n=290)
<b>Overall Survival</b>		
Deaths (%)	190 (65%)	223 (77%)
Median (months) (95% CI)	12.2 (9.7, 15.0)	9.4 (8.0, 10.7)
Hazard ratio (95% CI) <sup>a</sup>	0.73 (0.60, 0.89)	
p-value <sup>b,c</sup>	0.0015	
<b>Overall Response Rate</b>		
(95% CI)	56 (19%) (15, 24)	36 (12%) (9, 17)
p-value <sup>d</sup>	0.02	
Complete response	4 (1.4%)	1 (0.3%)
Median duration of response (months) (95% CI)	17 (8.4, NR)	6 (4.4, 7.0)
<b>Progression-free Survival</b>		
Disease progression or death (%)	234 (80%)	245 (84%)
Median (months)	2.3	4.2
Hazard ratio (95% CI) <sup>a</sup>	0.92 (0.77, 1.11)	
p-value <sup>b</sup>	0.39	

<sup>a</sup> Based on a stratified proportional hazards model.

<sup>b</sup> Based on stratified log-rank test.

<sup>c</sup> p-value is compared with .0408 of the allocated alpha for this interim analysis.

<sup>d</sup> Based on the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test.

3) 이전에 치료경험이 없는 전이성 흑색종(Previously untreated metastatic melanoma)의 경우

평균 무진행 생존율(PFS)은 OPDIVO 투여군 5.1개월, Dacarbazine 투여군 2.2개월로 나타났다.

Table 18: Efficacy Results - CHECKMATE-066

	OPDIVO (n=210)	Dacarbazine (n=208)
<b>Overall Survival</b>		
Deaths (%)	50 (24)	96 (46)
Median, months (95% CI)	Not Reached	10.8 (9.3, 12.1)
Hazard ratio (95% CI) <sup>a</sup>	0.42 (0.30, 0.60)	
p-value <sup>b,c</sup>	<0.0001	
<b>Progression-Free Survival</b>		
Disease progression or death (%)	108 (51)	163 (78)
Median, months (95% CI)	5.1 (3.5, 10.8)	2.2 (2.1, 2.4)
Hazard ratio (95% CI) <sup>a</sup>	0.43 (0.34, 0.56)	
p-value <sup>b,c</sup>	<0.0001	
<b>Overall Response Rate</b>		
(95% CI)	34% (28, 41)	9% (5, 13)
Complete response rate	4%	1%
Partial response rate	30%	8%

<sup>a</sup> Based on a stratified proportional hazards model.

<sup>b</sup> Based on stratified log-rank test.

<sup>c</sup> p-value is compared with the allocated alpha of 0.0021 for this interim analysis.

## 참고자료

국내 허가사항

미 FDA 허가사항

유럽 EMA 허가사항

국가항암신약개발사업단 자료(2017)

식품의약품안전평가원(2016)

대한내과학회지 : 제 74 권 부록 2 호 2008

Hanyang Med Rev 2013;33:59-64

J Korean Thyroid Assoc 2013 November 6(2): 96-100

대한내과학회지: 제87 권 제3 호 2014

BRIC View 2016-T09