



옵디보®주 (니볼루맵, 유전자재조합)

인간형 항 PD-1 단일클론항체 20mg / 100mg / 240mg

정맥주사용 전문약품 생물학적제제 / 항악성종양제

[원료약품 및 그 분량]

옵디보®주 20mg (니볼루맵, 유전자재조합)
1 바이알 (2mL) 중,
*유효성분 : 니볼루맵 (별규) 20mg
*인정제 : 폴리소르베이트 80 (P) 0.4mg
*첨가제 : D-만니톨, 시트르산나트륨수화물, 염화나트륨, 펜테탄산, 염산, 수산화나트륨
*용제 : 주사용수
※ 이 약은 주사액 흡인시의 손실을 고려하여 과량 충전되어 있으며, 실충전량은 22mg/2.2mL임.

옵디보®주 100mg (니볼루맵, 유전자재조합)
1 바이알 (10mL) 중,
*유효성분 : 니볼루맵 (별규) 100mg
*인정제 : 폴리소르베이트 80 (P) 2mg
*첨가제 : D-만니톨, 시트르산나트륨수화물, 염화나트륨, 펜테탄산, 염산, 수산화나트륨
*용제 : 주사용수
※ 이 약은 주사액 흡인시의 손실을 고려하여 과량 충전되어 있으며, 실충전량은 105mg/10.5mL임.

옵디보®주 240mg (니볼루맵, 유전자재조합)
1 바이알 (24mL) 중,
*유효성분 : 니볼루맵 (별규) 240mg
*인정제 : 폴리소르베이트 80 (P) 4.8mg
*첨가제 : D-만니톨, 시트르산나트륨수화물, 염화나트륨, 펜테탄산, 염산, 수산화나트륨
*용제 : 주사용수
※ 이 약은 주사액 흡인시의 손실을 고려하여 과량 충전되어 있으며, 실충전량은 246mg/24.6mL임.

[상징]

무색~미황색의 투명 또는 유백광을 나타내는 액이 무색 투명한 바이알에 든 주사제.
미립자가 확인되는 경우가 있음.

[효능효과]

흑색종

- 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료의 단독요법 또는 이필리무맵과의 병용요법
- 완전 절제술을 받은 림프절을 침범하거나 전이성인 흑색종 환자에서 수술 후 보조요법(adjuvant)으로 단독요법

비소세포암

- 절제 가능해중양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절 비소세포암에서 백금 기반 화학요법과의 병용투여로 수술 전 보조요법(neoadjuvant)
- PD-1 발현 양성(≥1%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포암의 1차 치료로서 이필리무맵과의 병용요법
- EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비소세포암의 1차 치료로서 이필리무맵, 백금 기반 화학요법 2주기와의 병용요법
- EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 또는 재발성 비편평 비소세포암의 1차 치료로서 카보플리틴, 파클리탁셀, 배버시주맵과의 병용요법
- 이전 백금 기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포암의 치료로 단독요법

악성 흉막 중피종

수술이 불가능한 악성 흉막 중피종 성인 환자에서 1차 치료로서 이필리무맵과의 병용요법

신세포암

- 이전 치료에 실패한 진행성 신세포암 치료로 단독요법
- 이전 치료경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 이필리무맵과의 병용요법
- 진행성 신세포암의 1차 치료로서 카보잔티딘과의 병용요법

전형적 호지킨 림프종

자가조혈모세포이식(autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) 전 또는 후에 브렌투시맵 베도틴의 투여에도 재발하거나 진행된 전형적 호지킨 림프종의 치료

두경부 편평세포암

이전 백금 기반 화학요법 치료 중 또는 후에 진행된 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암의 치료

요로상피세포암

- 국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자로서 다음 중 하나에 해당하는 경우
 - 백금 기반 화학요법 투여 중 또는 후에 질병 진행
 - 백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(Adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병 진행
- 근저절제 후 재발 위험이 높은 근육 침습성 방광암(MIBC) 환자에서 수술 후 보조요법 (adjuvant)

위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암

- 진행성 또는 전이성 위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암의 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법
- 이전 두 가지 이상의 항암화학요법 후에도 재발하거나 진행된 위선암 또는 위식도 접합부 선암의 치료

식도암

- PD-1 발현 양성(≥1%)으로서, 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암 (ESCC)의 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법
- PD-1 발현 양성(≥1%)으로서, 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암 (ESCC)의 1차 치료로서 이필리무맵과의 병용요법
- 이전 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법 치료를 지속할 수 없거나 투여 이후에 재발 또는 진행된 수술이 불가능한 식도 편평세포암의 치료
- 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 화학방사선요법(CRT)을 받고 완전 절제술을 시행 후 잔류 병리학적 질환을 동반한 식도암 또는 위식도접합부암의 수술 후 보조요법 (adjuvant)

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

플루오로피리미딘, 옥살리플리틴 및 이리도테칸 치료 후 재발한, 고빈도-현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결합(mismatch repair-deficient, dMMR)이 있는 전이성 직결장암 성인 환자에서 이필리무맵과의 병용요법

[용법용량]

환자선별

이 약을 다음 환자에 투여 시 PD-1 발현은 식품의약품안전처에서 이 약의 사용에 적당하게 허가받은 동반진단의 로그기를 사용하여 평가한다.

- 이 약과 이필리무맵과 병용요법으로 전이성 비소세포암
- 이 약과 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암 1차 치료
- 이 약과 이필리무맵과 병용요법으로 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 식도 편평세포암 1차 치료

관장용량

단독요법으로서 이 약의 권장용량은 표 1과 같다.

표 1. 이 약의 단독요법 투여 시 권장 용량

적응증	이 약의 권장 용량	투여 기간
수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 정적주입 • 3mg/kg을 2주 간격 또는 • 240mg을 2주 간격 또는 • 480mg을 4주 간격	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
국소 진행성 또는 전이성 비소세포암		
진행성 신세포암		
전형적 호지킨 림프종		
두경부 편평세포암		
국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암	다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 정적주입 • 3mg/kg을 2주 간격 또는 • 240mg을 2주 간격 또는 • 480mg을 4주 간격	질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 1년까지 투여 가능하다.
위선암 또는 위식도 접합부 선암		
흑색종의 수술 후 보조요법		
근육 침습성 방광암(MIBC) 수술 후 보조요법		
식도암 또는 위식도접합부 암 수술 후 보조요법		
다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 정적주입 • 240mg을 2주 간격 또는 • 480mg을 4주 간격	질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 1년 동안 투여한다.	
식도 편평세포암		

이필리무맵 또는 다른 약제의 병용요법으로서 이 약의 권장용량은 표 2와 같다. 이 약과 병용요법으로 투여되는 약제 각각의 처방정보 및 허가사항을 잘 숙지한다.

표 2. 다른 약제와의 병용요법 투여 시 권장 용량

적응증	이 약의 권장 용량	투여 기간
수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종	이 약 1mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 정적주입한 후 이필리무맵 3mg/kg을 같은 날에 30분에 걸쳐 3주 간격으로 정맥 정적주입 이후, 단독요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 정적주입 • 3mg/kg을 2주 간격 또는 • 240mg을 2주 간격 또는 • 480mg을 4주 간격	이필리무맵은 4회 투여한다. 4회의 이필리무맵 병용요법 투여완료 이후 단독요법으로 이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.
절제 가능해중양크기 4cm 이상 또는 양성 림프절 비소세포암의 수술 전 보조요법(neoadjuvant)	다음은 병용 투여 • 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 정적 주입) 및 같은 날 백금 기반 화학요법 3주 간격	백금 기반 화학요법과의 병용요법으로 3주기 투여한다.
PD-1을 발현하는 전이성 또는 재발성 비소세포암	다음은 병용 투여 • 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 정적 주입) 및	이필리무맵과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나

FD-1을 발현하는 전이성 또는 재발성 비소세포암	<ul style="list-style-type: none"> 이필리무맴 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 이필리무맴 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 	허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
전이성 또는 재발성 비소세포암	<p>다음을 병용 투여</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 이필리무맴 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 조직학적 기반의 백금 기반 화학요법을 3주 간격 	조직학적 기반의 백금 기반 화학요법은 2주기 투여한다. 이필리무맴과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
전이성 또는 재발성 비편평 비소세포암	<p>다음을 병용 투여</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 카보플리딘, 피클리탁셀 및 베비시주맴을 3주 간격 	카보플리딘, 피클리탁셀, 베비시주맴과 이 약의 병용요법은 최대 6주기까지 투여한다. 이후 이 약과 베비시주맴의 병용요법은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.
악성 흉막 증피증	<p>다음을 병용 투여</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 이필리무맴 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 이필리무맴 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 	이필리무맴과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
진행성 신세포암	<p>다음을 병용 투여</p> <p>이 약 3mg/kg을 3주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 이필리무맴 1mg/kg을 같은 날에 30분에 걸쳐 3주 간격으로 4회 정맥 점적주입. 이후, 단독요법으로 이 약을 다음과 같이 30분에 걸쳐 정맥 점적주입</p> <ul style="list-style-type: none"> 3mg/kg을 2주 간격 또는 240mg을 2주 간격 또는 480mg을 4주 간격 	이필리무맴은 4회 투여한다. 4회의 이필리무맴 병용요법 투여완료 이후 단독요법으로 이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다. 병용요법 이후 이 약의 첫 단독요법은 이 약과 이필리무맴의 병용요법 마지막 투여일로부터 3주 후에 시작한다.
	<p>다음을 병용 투여</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 이 약 480mg을 4주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 카보잔티닙 1일 1회 40mg (공복에 복용) 	이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다. 카보잔티닙은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.
위선암, 위식도 접합부 선암 또는 식도선암	<p>다음을 병용 투여</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 3주 간격 또는 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 2주 간격 	이 약을 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
식도 편평세포암	<p>플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과 다음을 병용 투여</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 이 약 480mg을 4주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 	이 약을 질환이 진행되거나, 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
	<p>이필리무맴 1mg/kg을 6주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입)과 다음을 병용 투여</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약 3mg/kg을 2주 간격 또는 이 약 360mg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 	이필리무맴과의 병용요법으로서 이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여하며, 최대 2년까지 투여 가능하다.
MS-H 또는 dMMR 있는 전이성 직결장암	<p>다음을 병용 투여</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약 3mg/kg을 3주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 및 같은날 이필리무맴 1mg/kg을 30분에 걸쳐 정맥 점적 주입 <p>4회의 병용요법 후, 이 약의 단독요법</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약 3mg/kg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 이 약 240mg을 2주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 또는 이 약 480mg을 4주 간격 (30분 간 정맥 점적 주입) 	이필리무맴과 4회의 병용요법 4회의 병용요법 이후 이 약의 단독요법은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 가능하다.

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

용량조절

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

카보잔티닙의 권장 용량 정보는 카보잔티닙의 허가사항을 참고한다.

간상선 저하증 또는 간상선 항진증이 발생한다면도 용량조절이 권장되지는 않는다.

경증 또는 중증도의 주입반응이 있는 경우 주입속도를 느리게 하거나 중단한다. 중증이나 생명을 위협하는 주입반응

이 있는 경우 이 약의 투여를 중단한다.

표 3. 이 약의 용량 조절에 대한 권장지침

약물이상반응	중증도	용량조절
결장염	2등급 실사 또는 결장염	투여 보류 ^a 단독요법시 투여 보류 ^a
	3등급 실사 또는 결장염	이필리무맴과 병용 요법시 영구 중단
	4등급 실사 또는 결장염	영구 중단
폐염증	2등급의 폐염증	투여 보류 ^a
	3등급 또는 4등급의 폐염증	영구 중단
간염(이 약과 카보잔티닙을 병용 투여한 신세포암 환자에서의 간 효소 상승은, 표 3 아래의 권장지침을 참조)	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상상한치보다 3~5배까지 높은 경우 또는 총 빌리루빈이 정상상한치보다 1.5~3배까지 높은 경우	투여 보류 ^a
	AST 또는 ALT가 정상상한치보다 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상상한치보다 3배를 초과하는 경우	영구 중단
뇌하수체염	2등급 또는 3등급의 뇌하수체염	투여 보류 ^a
	4등급의 뇌하수체염	영구 중단
부신 부전	2등급 부신 부전	투여 보류 ^a
	3등급 또는 4등급 부신 부전	영구 중단
재형 당뇨	3등급의 고혈당증	투여 보류 ^a
	4등급의 고혈당증	영구 중단
신염 및 신 기능장애	혈청크레아티닌이 정상상한치보다 1.5~6배까지 높은 경우	투여 보류 ^a
	혈청크레아티닌이 정상상한치보다 6배를 초과하는 경우	영구 중단
피부	3등급 발진 또는 의심된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피 괴사	투여 보류 ^a
	4등급 발진 또는 확진된 스티븐스-존슨증후군 또는 독성표피 괴사	영구 중단
뇌염	중등증 또는 중증의 신경학적 징후 또는 증상의 새로운 발현	투여 보류 ^a
	면역 매개 뇌염	영구 중단
기타	기타 3등급 이상사례	
	- 치음 발생한 경우	투여 보류 ^a
	- 동일한 3등급 이상사례가 재발한 경우	영구 중단
	생명을 위협하거나 4등급의 이상사례	영구 중단
	2, 3, 4등급 심근염	영구 중단
	12주 이상 프레드니손 또는 등가량으로 1일 10mg 이상 투여가 필요한 경우	영구 중단
2등급 또는 3등급 이상사례가 12주 이상 지속되는 경우	영구 중단	

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

^a이상사례가 0~1등급으로 회복된 환자는 이 약의 투여를 재개할 수 있다.

이 약과 카보잔티닙을 병용 투여한 신세포암 환자의 간 효소가 상승한 경우 중,
 • ALT 또는 AST가 정상 상한치의 3배 초과하나 10배 이하인 동시에 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 미만인 경우,
 이 약과 카보잔티닙 모두 이상사례 등급이 0~1 등급으로 회복될 때까지 투여를 중단한다. 회복 후에는 이 약 또는 이 약과 카보잔티닙 병용 투여를 재개한다. 이 약과 관계없이 카보잔티닙만 투여 시, 카보잔티닙 허가사항을 참조한다.
 • ALT 또는 AST 가 정상 상한치의 10배 초과하거나 3배 초과인 동시에 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 이상인 경우,
 이 약과 카보잔티닙 모두 영구히 중단한다.
 • 카보잔티닙과 병용요법에서 이 약을 보류하거나 영구 중단하는 경우 코르티코스테로이드 투여를 고려한다.

[사용상의 주의사항]

- 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 성분에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자
- 다음 환자에는 신중히 투여할 것
자가면역질환이 있거나 만성적 또는 재발성 자가면역질환의 기왕력이 있는 환자
- 약물이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상사례

① 수율이 불가능하거나 전이성인 흑색종

이전 치료경험이 있는 흑색종

임상시험 CHECKMATE-037

임상시험 CHECKMATE-037은 수율 불가능하거나 전이성 흑색종인 환자 370명에게 2주마다 이 약 3mg/kg을 투여(288명)하거나 연구자가 선택한 화학요법으로서 3주마다 다카르바진 1000mg/m² 또는 3주마다 카보플리딘 AUC 6과 피클리탁셀 175mg/m²의 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 2.6개월(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 이필리무맴 치료 후, BRAF V600E 변이 양성인 경우는 BRAF 억제제와 이필리무맴 치료 후 질병 진행의 기록이 있었다.

임상시험 CHECKMATE-037에서 9%의 환자가 이상사례로 이 약의 투여를 중단하였다. 이 약을 투여받은 환자의 26%가 이상사례로 약물 투여 일정을 지연하였다. 이 약을 투여받은 환자의 41%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 42%에서 3등급 및 4등급 이상사례가 발생했다. 이 약을 투여받은 환자의 2% 내지 5% 미만에서 가장 자주 보고된 3 및 4등급의 이상사례는 복통, 체온부상, 혈중 AST 증가 및 리피마제 증가였다.

표 4에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례를 요약하였다. 가장 흔한 이상사례(최소 20% 이상의 환자에서 보고)는 발진이었다.

표 1. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 및 화학요법 투여군보다 높은 발생률을 보인 이상사례 (순 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 피하 조직 장애				
발진 ^a	21	0.4	7	0
소양증	19	0	3.9	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침	17	0	6	0
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염 ^b	11	0	2.0	0
전신 장애 및 투여 부위 병태				
말초 충창	10	0	5	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

^a 발진은 반상 구진 발진, 홍반성 발진, 소양성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 농포성 발진, 소수포성 발진 및 여드름양 피부염을 포함하는 복합 용어이다.

^b 상기도 감염은 비염, 인두염 및 비인두염을 포함하는 복합 용어이다.

임상시험 CHECKMATE-037에서 이 약을 투여받은 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상사례는 아래와 같았다.

심장 장애: 심실성 부정맥
 눈 장애: 홍채 색소침착
 전신 장애 및 투여 부위 병태: 주입 관련 반응
 임상검사: 이필리루마프 증가, 리파아제 증가
 신경계 장애: 어지러움, 말초 및 감각 신경병증
 피부 및 피하 조직 장애: 탈락 피부염, 다형성 홍반, 백반, 건선

표 2. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 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)

임상검사치 이상	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
알칼리 인산 분해 효소 증가	22	2.4	13	1.1
치타트륨 혈중	25	5	18	1.1
ALT 증가	16	1.6	5	0
고칼륨 혈중	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 CHECKMATE-066

임상시험 CHECKMATE-066은 이전에 치료받은 적이 없는 411명의 BRAF V600 아생형의 수술 불가능하거나 전이성 흑색종을 가지고 있는 환자에 매 2주마다 이 약 3mg/kg(206명)을 투여하거나 다카르바진 1000mg/m²를 매 3주마다 투여(205명)한 무작위, 이중눈가림, 활성대조약 시험이다. 이 약 투여군의 노출 기간의 중간값은 6.5개월(범위: 1일-16.6개월)이었다. 이 시험에서 47%의 환자가 6개월 이상, 12%의 환자가 1년 이상 이 약을 투여받았다.

이 약의 영구 중단으로 이어진 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-글루타미드 트랜스퍼라제(γ -GT) 증가(3.9%)와 설사(3.4%)로 이 약을 투여받은 환자군의 최 소 2%에서 보고되었다.

표 3에 이 약을 투여받고 적어도 10% 이상 발생한 이상사례를 요약하였다. 가장 흔한 이상사례(다카르바진군보다 발생률이 높고 적어도 20% 이상 보고되는 피로, 근육경통, 발진 및 소양증)이었다.

표 3. 이 약을 투여받은 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 장애 및 투여 부위 병태				
피로	49	1.9	39	3.4
부종 ^a	12	1.5	4.9	0
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증 ^b	32	2.9	25	2.4
피부 및 피하 조직 장애				
발진 ^c	28	1.5	12	0
소양증	23	0.5	12	0
홍반	10	0	2.9	0
백반증	11	0	0.5	0
감염 및 기생충 감염				
상기도 감염 ^d	17	0	6	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

^a 안와 주위 부종, 안면 부종, 전신 부종, 종격성 부종, 구소 부종, 말초 부종, 폐의 부종과 림프 부종을 포함한다.

^b 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증, 턱 통증, 척추 통증을 포함한다.

^c 반상 구진 발진, 홍반성 발진, 소양성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 농포성 발진, 소수포성 발진, 피부염, 알레르기성 피부염, 탈락 피부염, 여드름양 피부염, 약물 발진, 피부 반응을 포함한다.

^d 비염, 바이러스 비염, 인두염 및 비인두염을 포함한다.

임상시험 CHECKMATE-066에서 이 약을 투여받은 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상사례는 아래와 같았다.

각종 신경계 장애: 말초 신경 병증

표 4. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 다카르바진 투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상(군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4 등급))(임상시험 CHECKMATE-066)

임상검사치 이상	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
알칼리 인산 분해 효소 증가	21	2.6	14	1.6
빌리루빈 증가	13	3.1	6	0

^a 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 194-197명의 환자) 및 다카르바진 투여군(범위: 186-193명의 환자)

임상시험 CHECKMATE-067

이 약의 안전성은 이필리루마프의 병용요법 또는 단독요법 시의 무작위배정(1:1), 이중눈가림이 적용된 임상시험 CHECKMATE-067에서 이전에 치료경험이 없는 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자 937명을 대상으로 평가되었다. 임상시험에서는 자기면역질환이 있거나 시험의 투여일 14일 이내에 코르티코스테로이드(10mg/일 프레드니손 등가량 초과) 또는 다른 면역억제제로 전신 치료가 필요한 상태의 환자, B형 간염/C형 간염 양성이거나 HIV 이력이 있는 환자들은 제외되었다. 무작위 배정된 환자들은 다음과 같이 투여받았다.

- 이 약 1mg/kg을 60분간 투여한 후 이필리루마프 3mg/kg을 3주 간격으로 4회 정맥투여한 후, 이 약 3mg/kg을 단독요법으로 60분간 2주 간격으로 정맥투여(이 약과 이필리루마프 병용 투여군, 313명), 또는
- 이 약 3mg/kg을 60분간 2주 간격으로 정맥투여(이 약 투여군, 313명), 또는
- 이필리루마프 3mg/kg을 3주 간격으로 최대 4회까지 정맥투여(이필리루마프 투여군, 311명)

이 약과 이필리루마프 병용 투여군에서 이 약에 노출 기간의 중간값은 2.8개월(범위: 1일-36.4개월), 이 약 단독투여군에서 6.6개월(범위: 1일-36.0개월)이었다. 이 약과 이필리루마프 병용 투여군에서 이 약에 6개월 이상 노출된 환자는 39%, 1년 초과로 노출된 환자는 30%였다. 이 약 단독투여군에서 53%는 6개월 이상, 40%는 1년 초과로 노출되었다.

중대한 이상사례(74% 및 44%), 영구 중단으로 이어진 이상사례(47% 및 18%), 또는 투여 지연(58% 및 36%), 3등급 또는 4등급의 이상사례(72% 및 51%)는 이 약과 이필리루마프 병용 투여군에서 이 약 단독 투여군보다 자주 발생하였다.

이 약과 이필리루마프 병용 투여군과 이 약 단독투여군에서 가장 흔한($\geq 10\%$) 중대한 이상사례는 각각 설사(13% 및 2.2%), 결장염(10% 및 1.9%) 및 발열(10% 및 1.0%)이었다. 이 약과 이필리루마프 병용 투여군과 이 약 단독투여군에서 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 이상사례는 각각 결장염(10% 및 0.6%), 설사(8% 및 2.2%), ALT 증가(4.8% 및 1.0%), AST 증가(4.5% 및 0.6%), 폐렴(1.9% 및 0.3%)이었다. 이 약과 이필리루마프 병용 투여군의 가장 흔한($\geq 20\%$) 이상사례는 피로, 설사, 발진, 오심, 발열, 소양증, 근골격 통증, 구토, 식욕 감소, 기침, 두통, 호흡 곤란, 상기도 감염, 관절통, 아미노 전이 효소 증가였다. 이 약 단독투여군의 가장 흔한($\geq 20\%$) 이상사례는 피로, 발진, 근골격 통증, 설사, 오심, 기침, 소양증, 상기도 감염, 식욕 감소, 두통, 변비, 관절통, 구토였다.

표 5과 표 6에 임상시험 CHECKMATE-067에서 이 약을 투여한 환자에서 발생한 이상사례 및 임상검사치 이상을 각각 요약하였다.

표 5. 이 약과 이필리루마프 병용 투여군 또는 이 약 단독투여군에서 환자의 10% 이상 발생한 이상사례 및 이필리루마프 단독투여군보다 높은 발생률을 보인 이상사례(군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급))(임상시험 CHECKMATE-067)

이상사례	이 약과 이필리루마프 병용 (313명)		이 약 (313명)		이필리루마프 (311명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자 (%)					
전신 장애 및 투여 부위 병태						
피로 ^a	62	7	59	1.6	51	4.2
발열	40	1.6	16	0	18	0.6
각종 위장관 장애						
설사	54	11	36	5	47	7
오심	44	3.8	30	0.6	31	1.9
구토	31	3.8	20	1.0	17	1.6
피부 및 피하 조직 장애						
발진 ^b	53	6	40	1.9	42	3.5
백반증	9	0	10	0.3	5	0
근골격 및 결합 조직 장애						
근골격 통증 ^c	32	2.6	42	3.8	36	1.9
관절통	21	0.3	21	1.0	16	0.3
대사 및 영양장애						
식욕 감소	29	1.9	22	0	24	1.3
호흡기, 흉곽 및 종격 장애						
기침/습성 기침	27	0.3	28	0.6	22	0
호흡 곤란/노작성 호흡 곤란	24	2.9	18	1.3	17	0.6
감염 및 기생충 감염						
상기도 감염 ^d	23	0	22	0.3	17	0
각종 내분비 장애						
갑상선 저하증	19	0.6	11	0	5	0
갑상선 항진증	11	1.3	6	0	1	0
검사 이상						
체중 감소	12	0	7	0	7	0.3
각종 혈관 장애						
고혈압 ^e	7	2.2	11	5	9	2.3

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

^a 무력증 및 피로를 포함한다.

^b 농포성 발진, 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 아토피 피부염, 수포성 피부염, 탈락 피부염, 건선 양 피부염, 약물 발진, 탈락성 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 홍역양 발진, 구진 발진, 구진 비늘 발진, 소양성 발진을 포함한다.

^c 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증, 척추 통증을 포함한다.

^d 상기도 감염, 비인두염, 인두염과 비염을 포함한다.

^e 고혈압과 혈압 증가를 포함한다.

이 약과 이필리루마프 병용 투여군 또는 이 약을 단독투여한 환자의 10% 미만에서 발생한 임상적으로 중요한 이상 반응은 아래와 같았다.

각종 위장관 장애: 구내염, 장 천공
 피부 및 피하 조직 장애: 백반증
 근골격 및 결합 조직 장애: 근병증, 소근력 증후군, 척추 관절 병증, 근육역(다발 근육염을 포함한다)
 신경계 장애: 신경염, 중이리 신경 마비

전이성 또는 재발성 비편평세포성 비소세포암(NSCLC)의 일차 요법: 카보플라틴, 파클리탁셀, 배시주암과의 병용요법

임상시험 ONO-4538-52

이 약과 카보플라틴, 파클리탁셀, 배시주암과의 병용요법은 화학요법 경험이 없고, EGFR 변이나 ALK 또는 ROS1 전이가 없는 근치적 방사선 요법에 적합하지 않은 3B/4기 또는 재발성 비편평 비소세포암 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중 눈금, 위약 대조 임상시험인 ONO-4538-52에서 평가되었다. 환자는 3주마다 30분에 걸쳐 정맥으로 이 약 360mg 또는 위약을 투여받고, 3주마다 최대 6주기까지 카보플라틴(AUC 6), 파클리탁셀(200mg/m²), 배시주암(15mg/kg)을 투여받았다. 이후 3주마다 이 약 360mg 또는 위약과 배시주암(15mg/kg)을 투여받았다. 병용요법 중에는 이 약이 먼저 투여되었고, 화학요법은 이 약의 투여를 완료한 이후 최소 30분의 간격을 두고 시작되었다. 이 약과 화학요법의 병용 치료기간의 중간값은 8.25개월(범위0일~29개월)이었고, 63%의 환자가 이 약을 6개월을 초과해서 투여받았고, 29%의 환자가 이 약을 1년을 초과해서 투여받았다.

중대한 이상사례는 이 약과 화학요법 병용투여 환자의 56.4%에서 발생하였다. 이 약과 화학요법 병용투여 환자 중 20.9%에서 이상사례로 투여를 중단하였고, 57.5%에서 이상사례로 약물투여 지연이 있었다. 3% 이상 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 발열성 중성구 감소증, 발열, 폐렴, 폐렴증이었다. 치명적인 이상사례는 5.5%(15명)의 환자에서 발생했으며, 발열성 중성구 감소증, 담관염, 폐렴, 객혈, 폐렴증을 포함한다.

이 약과 화학요법을 병용한 환자 중 가장 흔한 이상사례(20% 이상)는 빈혈, 변비, 설사, 오심, 구내염, 권태, 발열, 중성구 수 감소, 혈소판 수 감소, 백혈구 수 감소, 식욕 감소, 관절통, 근육통, 말초 신경 병증, 말초 및 감각 신경병증, 단백뇨, 탈모, 소양증, 발진, 고혈압이었다.

표 15 및 표 16에 ONO-4538-52의 선택적 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 15. 이 약과 카보플라틴, 파클리탁셀 및 배시주암을 투여받은 환자의 10% 이상의 이상사례(임상시험 ONO-4538-52)

이상사례	이 약 및 화학요법 (273명)		화학요법 (275명)	
	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
혈액 및 림프계 장애				
빈혈	33	7.7	37	7.6
발열성 중성구 감소증	16	16	9.1	8.7
중성구 감소증	19	16	14	12
각종 위장관 장애				
변비	55	1.8	49	0.7
설사	30	3.3	24	1.8
오심	32	1.1	36	2.2
구내염	22	1.1	21	0.4
구토	12	0	10	0.4
전신 장애 및 투여 부위 병태				
권태	26	0.4	28	0
발열	27	0.7	16	0.4
감염 및 기생충 감염				
폐렴	12	5.5	9.1	5.5
임상 검사				
ALT 증가	12	1.5	13	1.1
AST 증가	14	1.5	10	0.7
중성구 수 감소	44	32	51	36
혈소판 수 감소	23	5.9	24	3.3
백혈구 수 감소	35	15	36	15
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	36	3.7	41	4.7
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통	27	0	31	0.7
근육통	28	0	33	0
각종 신경계 장애				
미각 이상	12	0	7.3	0
두통	13	0	10	0
말초 신경 병증	22	0.4	23	0.7
말초 감각 신경병증	44	1.1	43	2.5
각종 정신 장애				
불면증	16	0	18	0
신장 및 요로 장애				
단백뇨	25	4.8	27	3.6
호흡기, 흉막 및 종격 장애				
비출혈	19	0	17	0.4
말꼭질	16	0	13	0
피부 및 피하 조직 장애				
탈모	52	0	54	0
간성 피부	12	0	8.7	0
소양증	22	0	17	0
발진	36	4.8	17	0.4
반상 구진 발진	12	4.4	5.1	1.1
각종 혈관 장애				
고혈압	27	15	32	17

표 16. 이 약과 카보플라틴, 파클리탁셀 및 배시주암을 투여받은 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치(임상시험 ONO-4538-52)

임상검사치 이상	이 약 및 화학요법 (273명)		화학요법 (275명)	
	1-4 등급 (%)	3-4등급 (%)	1-4 등급 (%)	3-4등급 (%)
혈액학 시험				
백혈구 감소증	76	27	74	25
빈혈	75	4.4	76	2.5
중성구 감소증	57	0.4	60	0
혈소판 감소증	56	7.7	59	4.0
림프구 감소증	55	10.3	40	4.7
혈액 화학 검사				
AST 증가	51	3.3	35	1.1
ALT 증가	44	4.0	37	0.7
ALP 증가	27	1.5	25	0
크레아티닌 증가	26	1.1	18	0

비소세포암의 이차 치료

임상시험 CHECKMATE-017과 CHECKMATE-057

전이성 비소세포암에서의 이 약의 안전성은 이전에 백금 화학요법에 실패한 전이성 편평세포성 비소세포암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개, 다기관 임상시험 CHECKMATE-017과 이전에 백금 화학요법에 실패한 전이성 비편평세포성 비소세포암 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개, 다기관 임상시험 CHECKMATE-057에서 평가하였다. 환자는 2주마다 60분에 걸쳐 정맥으로 이 약 3mg/kg을 투여받거나, 3주마다 도세탁셀 75mg/m²을 투여받았다. 이 약을 투여받은 환자에서 투여 기간의 중간값은 임상시험 CHECKMATE-017에서 3.3개월(범위: 1일 ~ 21.7개월), 임상시험 CHECKMATE-057에서 2.6개월(범위: 0~24.0개월)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.

1%의 환자가 이 약의 투여를 중단하였고, 28%의 환자가 이상사례로 약물투여가 지연되었다. 이 약 투여 환자의 46%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약을 투여 받은 환자의 2% 이상에서 가장 흔한 중대한 이상사례는 폐렴, 폐 색전증, 호흡 곤란, 발열, 흉막 삼출, 폐렴증, 호흡 부전이었다. 임상시험 CHECKMATE-057의 이 약 투여군에서 7명이 감염으로 사망하였는데, 이 중 1명은 사람 폐포자충 폐렴(Pneumocystis jirovecii pneumonia), 4명은 폐 색전증, 1명은 변연 뇌염으로 사망하였다. 두 임상시험에서 가장 흔한 이상사례(20% 이상)는 피로, 근골격 통증, 기침, 호흡 곤란 및 식욕 감소였다.

표 17에 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 선택적 이상사례를 요약하였다.

표 17. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 및 도세탁셀 투여군보다 높은 발생율을 보이는 이상사례(모든 등급) 또는 2% 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 (%)			
호흡기, 흉막 및 종격 장애				
기침	31	0.7	24	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	28	1.4	23	1.5
피부 및 피하 조직 장애				
소양증	10	0.2	2.0	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

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

표 18. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 모든 NCI CTCAE 등급에 대한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 도세탁셀 투여군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)임상시험 CHECKMATE-017과 CHECKMATE-057)

임상검사	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율*			
	이 약		도세탁셀	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
혈액 화학 검사				
지나트륨 혈중	35	7	34	4.9
AST 증가	27	1.9	13	0.8
일칼리 인산 분해 효소 증가	26	0.7	18	0.8
ALT 증가	22	1.7	17	0.5
크레아티닌 증가	18	0	12	0.5
TSH 증가 ^b	14	N/A	6	N/A

* 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 이 약 투여군(범위: 405-417명의 환자) 및 도세탁셀 투여군(범위: 372-390명의 환자). TSH: 이 약 투여군 314명, 도세탁셀 투여군 297명

^b NCI CTCAE v4.0에 따라 등급화하지 않았다.

④ 악성 흉막 증피증

임상시험 CHECKMATE-743

이 약과 이필리무맙의 병용요법은 이전에 치료받은 적이 없는 수송 불가능한 악성 흉막 증피증 환자를 대상으로 한 무작위배정, 공개 임상시험 CHECKMATE-743에서 평가되었다. 환자는 이 약 3mg/kg을 2주 간격 및 이 필리무맙 1mg/kg을 6주 간격으로 30분간 정맥 정적 주입으로 병용 투여하거나 백금 이중 화학요법을 최대 6주기 투여하였다.

치료기간의 중간값은 이 약과 이필리무맙 병용 투여군이 5.6개월(범위0~26.2개월) 이었고, 이 약과 이필리무맙을 6개월 초과로 투여한 환자는 48%, 1년 초과로 투여한 환자는 24%였다. 중대한 이상사례는 이 약과 이필리무맙 병용 투여군의 54%에서 발생하였다. 2% 이상에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 폐렴, 발열, 설사, 폐렴증, 흉막 삼출, 호흡 곤란, 급성 신 손상, 주입 관련 반응, 근골격 통증 및 폐 색전증이었다. 치명적인 이상사례는 1.3%(4명)의 환자에서 발생하였으며, 폐렴증, 급성 신 손상, 폐렴증 및 뇌염을 포함하였다.

환자의 23%가 이상사례로 인해 이 약과 이필리무맙 모두 영구 중단하였고 52%에서 이상사례로 1회 이상 약물투여 지연이 발생하였다.

가장 흔한(20% 이상) 이상사례는 피로, 근골격 통증, 발진, 설사, 호흡 곤란, 오심, 식욕 부진, 기침 및 소양증이었다.

표 19과 20에 CHECKMATE-743에서 관찰된 이상사례와 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 19. 이 약과 이필리무맙을 투여받은 환자의 10% 초과에서 발생한 이상사례(임상시험 CHECKMATE-743)

이상사례	이 약과 이필리무맙 (300명)		화학요법 (284명)	
	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로 ^a	43	4.3	45	6
발열 ^b	18	1.3	4.6	0.7
부종 ^c	17	0	8	0
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증 ^d	38	3.3	17	1.1
관절통	13	1.0	1.1	0
피부 및 피하 조직 장애				
발진 ^e	34	2.7	11	0.4
소양증 ^f	21	1.0	1.4	0
각종 위장관 장애				

전신 장애 및 투여 부위 병태		
피로 ^a	39	1.9
발열	29	< 1
각종 위장관 장애		
설사 ^a	33	1.5
오심	20	0
구토	19	< 1
복통 ^a	16	< 1
변비	14	0.4
감염 및 기생충 감염		
상기도 감염 ^a	44	0.8
폐렴/기관지 폐렴 ^b	13	3.8
코막힘	11	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침/심성 기침	36	0
호흡 곤란/노작성 호흡 곤란	15	1.5
피부 및 피하 조직 장애		
발진 ^b	24	1.5
소양증	20	0
근골격 및 결합 조직 장애		
근골격 통증 ^c	26	1.1
관절통	16	< 1
각종 내분비 장애		
갑상선 저하증/갑상선염	12	0
각종 신경계 장애		
두통	17	< 1
말초 신경 병증 ^d	12	< 1
상태, 중독 및 절차상 합병증		
주입 관련 반응	14	< 1

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

- ^a 인과관계에 상관없이 마지막 이 약 복용 후 최대 30일까지 발생하는 이상사례가 포함된다. 면역 매개 이상사례 후 초기 이 약 치료를 완료한 날로부터 30일 이내에 이 약을 재투여하였을 때의 이상사례를 포함한다.
- ^b 무력증을 포함한다.
- ^c 결합염을 포함한다.
- ^d 복부 불편감과 상복부 통증을 포함한다.
- ^e 비단독염, 인두염, 비염 및 부비동염을 포함한다.
- ^f 세균성 폐렴, 미코플라스마 폐렴, 사람 폐모자충 폐렴을 포함한다.
- ^g 피부염, 여드름양 피부염, 탈락 피부염과 반상 발진, 구진 발진, 반상 구진 발진, 소양성 발진, 탈락성 발진 또는 여드름양 발진을 포함한다.
- ^h 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근골격 통증, 경부 통증, 사지 통증을 포함한다.
- ⁱ 감각 과민, 감각 저하, 지각 이상, 이상 감각, 말초 운동 신경 병증, 말초 감각 신경 병증 및 다발성 신경 병증을 포함한다.

임상적으로 중요한 이상사례와 관련한 추가 정보

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

말초 신경 병증 : 임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039에서, 이 약을 투여받은 환자의 14% (31/266)에서 말초 신경 병증이 발생하였다. 28명(11%)의 환자는 말초 신경 병증이 신규로 발생하였고, 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 통증 조절모세포아이드로 인한 합병증 : 임상시험 CHECKMATE-205와 임상시험 CHECKMATE-039에서 이 약 투여 후 통증 조절모세포아이드를 받은 전형적 호지킨 림프종 환자 17명 중 6명(35%) 이 이식 관련 합병증으로 사망하였다. 이 중 5명의 환자는 중증(3-4등급) 또는 불응성 이식편 대 숙주 질환(GVHD)으로 사망하였다. 초급성 이식편 대 숙주 질환은 2명(12%)에서 발생하였고, 3등급 이상의 이식편 대 숙주 질환은 5명(29%)에서 발생하였다. 1명의 환자에서 간경맥 폐색성 질환이 발생하였고, 이 환자는 저장도 전자저 조절모세포아이드를 받았으며, 이식편 대 숙주 질환과 다발성 장기부전으로 사망하였다.

표 28에 이 약을 투여한 전형적 호지킨 림프종 환자의 10% 이상에서 발생한 임상검사치 이상에 대해 요약하였다. 가장 흔한(20% 이상에서 보고됨) 임상검사치 이상은 혈구감소증, 간 기능 이상, 리파아제 증가였다. 기타 흔하게 발생한 증상으로는(10% 이상에서 보고됨) 크레아티닌 증가, 전해질 이상, 이질라아제 증가였다.

표 28. 이 약을 투여받은 전형적 호지킨 림프종 환자의 10% 이상에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-205와 CHECKMATE-039)

임상검사치 이상	안전성 분석군(266명)	
	환자 % ^a	
	모든 등급	3-4등급
혈액학 시험		
백혈구 감소증	38	4.5
호중구 감소증	37	5
혈소판 감소증	37	3.0
림프구 감소증	32	11
빈혈	26	2.6
혈액 화학 검사^a		
AST 증가	33	2.6
ALT 증가	31	3.4
리파아제 증가	22	9
알칼리 인산 분해 효소 증가	20	1.5
저나트륨 혈증	20	1.1
저칼륨혈증	16	1.9
크레아티닌 증가	16	< 1
저칼슘 혈증	15	< 1
저마그네슘 혈증	14	< 1
고칼륨 혈증	15	1.5
아밀라아제 증가	13	1.5
빌리루빈 증가	11	1.5

^a 안전성 분석군은 203-266명임.

^b 마지막용 이 약 투여 후 30일까지 발생하는 이상사례를 포함하였다. 면역 매개 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%)으로 보고되었고, 금식상태에서의 저혈당증이 11명(16%)에서 보고되었다.

㉗ 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암

이상시험 CHECKMATE-141

이 약의 안전성은 이전 백금 기반 화학요법을 받는 중 또는 후 6개월 내에 질병이 진행된 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암 환자를 대상으로 무작위배정, 활성화 대조, 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.

- 세특시마포로 초기부하용량 400mg/m²을 정맥으로 투여하고 이후 매주 250mg/m² 투여(13명)
- 또는 메트트렉세이트 40-60mg/m²을 정맥으로 매주 투여(46명)
- 또는 도세탁셀 30-40mg/m²을 정맥으로 매주 투여(52명)

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

14%의 환자가 이상사례로 이 약 투여를 중단하였고, 24%의 환자에서 이상사례로 약물투여지연이 있었다. 중대한 이상사례는 49%에서 발생하였다. 2% 이상 가장 흔한 중대한 이상사례는 폐렴, 호흡 곤란, 호흡 부전, 호흡기 감염 및 패혈증이었다. 편평세포암 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 호흡 곤란이었다.

이 약 투여환자에서 10% 이상 발생하였고, 연구자가 선택한 활성대조군 보다 높은 빈도로 발생한 임상검사치의 이상은 알칼리 인산 분해 효소 증가, 아밀라아제 증가, 고칼슘 혈증, 고칼륨 혈증 및 TSH의 증가이었다.

㉘ 요로상피세포암

국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암

이상시험 CHECKMATE-275

이 약의 안전성은 백금 화학요법에 실패한 국소진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자와 수술 전 또는 수술 후 보조요법으로 백금 기반 화학요법으로 치료를 받은 후 12개월 내에 진행된 국소진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자 270명을 대상으로 단일군 임상시험 CHECKMATE-275로 평가되었다. 환자는 허용 불가능한 독성이 발생하거나 질병이 진행될 때까지 매 2주 동안 이 약 3mg/kg을 투여받았다. 환자의 46%가 이상사례로 약물투여 지연이 있었다.

이상시험에서 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 중대한 이상사례는 요로 감염, 패혈증, 설사, 소양 폐쇄 및 전신 건강 상태 악화였다.

25명(9%)의 환자는 면역 매개 이상사례로 매일 40mg 이상 등기량의 프레드니손을 경구투여받았다. 환자의 20% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상사례는 피로, 근골격 통증, 오심 및 식욕 감소였다.

표 29에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 29. 환자 10% 이상에서 발생한 이상사례(임상시험 CHECKMATE-275)

	이 약	
	환자 (%)	
	모든 등급	3-4등급
이상 사례	99	51
전신 장애 및 투여 부위 병태		
무력증/피로/권태	46	7
발열/중요관련 열	17	0.4
부종/말초 부종/말초 종창	13	0.4
감염 및 기생충 감염		
요로 감염/척추염/대상포진/신균성 요로 감염	17	7
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침/심성 기침	18	0
호흡 곤란/노작성 호흡 곤란	14	3.3
각종 위장관 장애		
오심	22	0.7
설사	17	2.6
변비	16	0.4
복통 ^a	13	1.5
구토	12	1.9
피부 및 피하 조직 장애		
발진 ^b	16	1.5
소양증	12	0
근골격 및 결합 조직 장애		
근골격 통증 ^c	30	2.6
관절통	10	0.7
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	22	2.2
각종 내분비 장애		
갑상선 이상 ^d	15	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

- ^a 복부 불편감, 하복부 통증을 포함한다.
- ^b 피부염, 여드름양 피부염, 수포성 피부염 및 전신 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 또는 소양성 발진을 포함한다.
- ^c 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증 및 척추 통증을 포함한다.
- ^d 자가 면역성 갑상선염, 혈액 갑상선 자극 호르몬 감소, 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, 갑상선 항진증, 갑상선 저하증, 갑상선염, 티록신 감소, 유리 티록신 증가, 티록신 증가, 유리 삼-요오드티록신 증가, 삼-요오드티록신 증가를 포함한다.

표 30. 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 (임상시험 CHECKMATE-275)

임상검사치 이상	이 약 ^a	
	환자 (%)	
	모든 등급	3-4등급
혈액학 시험		
림프구 감소증	42	9
빈혈	40	7
혈소판 감소증	15	2.4
백혈구 감소증	11	0
혈액 화학 검사		
고혈당	42	2.4
저나트륨 혈증	41	11

연구 투여 중단으로 이어진 이상사례는 이 약 투여군의 13%, 대조군의 17%에서 발생하였다. 투여 지연으로 이어진 이상사례는 이 약 투여군의 26%, 대조군의 60%에서 발생하였다. 이상사례로 인한 용량 조절은 이 약 투여군에서는 보고되지 않았으며, 대조약을 투여한 환자군의 37%에서 발생하였다. 중대한 이상사례는 이 약 투여군의 30%, 대조군의 36%에서 발생하였다.

표 38에 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 38. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 및 대조군보다 높은 발생률을 보인 이상사례 (군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급))(임상시험 ONO-4538-24)

이상사례	이 약 (192명)		대조약 (194명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
	환자의 백분율(%)			
피부 및 피하 조직 장애				
소양증	12	0	6	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

표 39. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상과 대조군보다 발생률이 높은 임상검사치 이상(군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급))(임상시험 ONO-4538-24)

임상검사치 이상	기저치보다 임상검사치가 악화된 환자의 백분율			
	이 약 (192명)		대조약 (194명)	
	모든 등급	3-4등급	모든 등급	3-4등급
혈액 화학 검사				
크레아티닌 증가	80	0.5	68	0.5
AST 증가	40	6.8	31	1.0
알칼리 인산 분해 효소 증가	33	5.2	22	1.0
ALT 증가	32	5.7	21	2.1
고칼슘 혈증	21	6.8	14	3.1
TSH 증가 ^a	20	N/A	14	N/A
TSH 감소 ^a	13	N/A	3.6	N/A

^a NCI CTCAE v4에 따라 등급을 나누지 않았다.

식도 평형세포암 환자를 대상으로 한 임상시험 ONO-4538-24에서 이 약을 투여한 192명의 환자 중 3명 (1.6%)의 환자에서 중앙출혈이 발생하였다.

식도 또는 위식도접합부암의 보조요법

임상시험 CHECKMATE-577

이 약의 안전성은 항암방사선요법(CRT)을 받고 완전 절제술을 시행 후 잔류 병리학적 질환이 있는 식도암 또는 위식도접합부암 환자 792명을 대상으로 한 무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림, 다기관 임상시험 CHECKMATE-577에서 평가되었다. 이 임상시험에서는 수술 전 동시 항암방사선요법을 받지 않았거나, 4기의 절제 가능한 질병, 자기면역질환을 가졌거나, 코르티코스테로이드(10mg/일의 프레드니손 등가량) 또는 기타 면역억제제로 전신 치료를 요하는 상태였던 환자는 제외되었다. 환자는 16주 동안 이 약 240mg 또는 위약을 2주 간격으로 30분간 정맥으로 투여 받고 17주차부터 이 약 480mg 또는 위약을 4주 간격으로 30분간 정맥으로 투여 받았다. 환자는 질환이 재발하거나, 허용 불가능한 독성 발생 전까지 또는 총 기간이 1년이 될 때까지 약을 투여하였다.

이 약을 투여받은 환자의 노출 기간의 중간값은 10.1개월(범위: 0.1 - 14개월)이었고, 위약 투여 환자는 9개월(범위: 0.1 - 15개월)이었다. 이 약을 투여받은 환자에서는 61%가 6개월을 초과하여 이 약에 노출되었고, 54%가 9개월을 초과하여 이 약에 노출되었다.

이 약을 투여받은 33%의 환자에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 2% 이상에서 보고된 중대한 이상사례는 폐렴증이었다. 이 약을 투여받은 환자 1명에서 치명적인 중대한 이상사례인 심근 경색이 발생하였다.

이 약의 이상사례로 인해 환자의 12%에서 투여를 중단하였고 환자의 28%에서 투여가 지연되었다.

표 40과 표 41에서 임상시험 CHECKMATE-577에서 관찰된 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 40. 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례 (임상시험 CHECKMATE-577)

이상사례	이 약 (532명)		위약 (260명)	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
이상사례	96	34	93	32
각종 위장관 장애				
설사	29	0.9	29	0.8
오심	23	0.8	21	0
복통 ^a	17	0.8	20	1.5
구토	15	0.6	16	1.2
연하 곤란	13	0.8	17	3.5
소화불량 ^b	12	0.2	16	0.4
변비	11	0	12	0
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로 ^c	34	1.3	29	1.5
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침 ^d	20	0.2	21	0.4
호흡 곤란 ^e	12	0.8	12	0.4
피부 및 피하 조직 장애				
발진 ^f	21	0.9	10	0.4
소양증	13	0.4	6	0
임상 검사				
체중 감소	13	0.4	9	0
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증 ^g	21	0.6	20	0.8
관절통	10	0.2	8	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	15	0.9	10	0.8
각종 내분비 장애				
갑상선 저하증	11	0	1.5	0

^a 복통, 하복부 통증, 복부 불편감을 포함한다.

^b 위 식도 역류 질환을 포함한다.

^c 무력증을 포함한다.

^d 습성 기침을 포함한다.

^e 노력성 호흡 곤란을 포함한다.

^f 농포성 발진, 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 탈락성 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진을 포함한다.

^g 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 등간 근육통, 경부 통증, 사지 통증, 척추 통증을 포함한다.

표 41. 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치^a보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 CHECKMATE-577)

임상검사치 이상	이 약 (532명)		위약 (260명)	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)
혈액 화학 검사				
AST 증가	27	2.1	22	0.8
알칼리성 인산 분해 효소 증가	25	0.8	18	0.8
알부민 증가	21	0.2	18	0
ALT 증가	20	1.9	16	1.2
아밀라아제 증가	20	3.9	13	1.3
지나트륨 혈증	19	1.7	12	1.2
고칼륨 혈증	17	0.8	15	1.6
저칼륨 혈증	12	1.1	11	1.2
아미노 전이 효소 증가 ^b	11	1.5	6	1.2
혈액학 시험				
림프구 감소증	44	17	35	12
빈혈	27	0.8	21	0.4
중성구 감소증	24	1.5	23	0.4

^a 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 임상검사치가 있는 환자수를 근거로 한다.

이 약 투여군(범위: 163 - 526 명의 환자); 위약 투여군(범위: 86 - 256 명의 환자).

^b ALT 증가, AST 증가를 포함한다.

⑩ 고빈도-헴미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 유전자 결핍(dMMR) 전이성 결직장암

임상시험 CHECKMATE-142

이 약과 이필리무맙 병용 투여의 안전성은 119명의 전이성 결직장암 환자를 대상으로 한 다기관, 비-무작위, 다중 병행-코호트, 공개 임상시험 CHECKMATE-142에서 평가되었다. 이 임상시험에서 환자는 이 약 3mg/kg과 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 4회 용량 투여 받았고, 이후 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 2주 간격으로 이 약 3mg/kg을 투여 받았다.

이 약과 이필리무맙 병용 투여한 환자의 47%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약의 이상사례로 인해 13%의 환자에서 치료가 중단되었고 45%의 환자에서 지연되었다. 2% 이상의 환자에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 결장염/설사, 간기능 이상, 복통, 급성 신 손상, 발열, 탈수였다. 20% 이상 환자에서 보고된 가장 흔한 중대한 이상사례는 피로, 설사, 발열, 근골격 통증, 복통, 소양증, 오심, 발진, 식욕 감소, 구토였다.

표 42와 표 43에 임상시험 CHECKMATE-142에서 관찰된 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약하였다.

표 42. 환자의 10% 이상 발생한 이상사례 (임상시험 CHECKMATE-142)

이상사례	이 약 및 이필리무맙 (119명)	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
피로 ^a	49	6
발열	36	0
각종 위장관 장애		
설사	45	3.4
복통 ^b	30	5
오심	26	0.8
구토	20	1.7
변비	15	0
근골격 및 결합 조직 장애		
근골격 통증 ^c	36	3.4
관절통	14	0.8
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침	19	0.8
호흡 곤란	13	1.7
피부 및 피하 조직 장애		
발진 ^d	25	4.2
소양증	28	1.7
건성 피부	11	0
각종 내분비 장애		
갑상선 저하증	14	0.8
갑상선 항진증	12	0
각종 신경계 장애		
두통	17	1.7
어지러움	11	0
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	20	1.7
각종 정신 장애		
불면증	13	0.8
임상 검사		
체중 감소	10	0

NCI CTCAE v4에 따랐다.

^a 무력증을 포함한다.

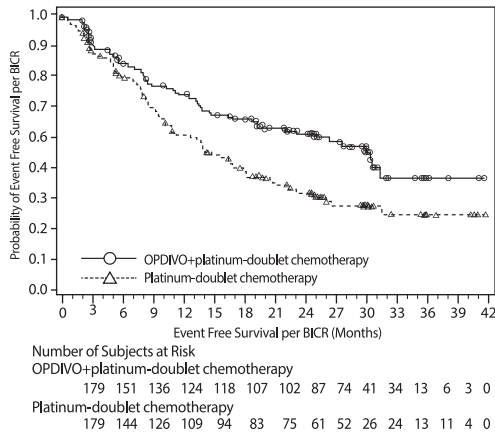
^b 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 불편감을 포함한다.

^c 등허리 통증, 사지 통증, 근육통, 경부 통증, 골 통증을 포함한다.

^d 피부염, 여드름양 피부염, 반상 구진 발진, 홍반성 발진 및 전신 발진을 포함한다. 이 약과 이필리무맙 병용 투여한 환자에서 10% 미만으로 보고된 임상적으로 중요한 이상사례는 뇌염(0.8%), 과사성 근염(0.8%), 포도막염(0.8%)이었다.

^d 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법에 기반한다.
^e 중화 보정 차이는 가중치를 둔 코크란-멘텔-헨젤 검정 (Cochran-Mantel-Haenszel test)에 기반한다.
^f 중화된 코크란-멘텔-헨젤 검정 (Cochran-Mantel-Haenszel test)에 기반한다.

그림 2. 무사건 생존률 (임상시험 CHECKMATE-816)



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

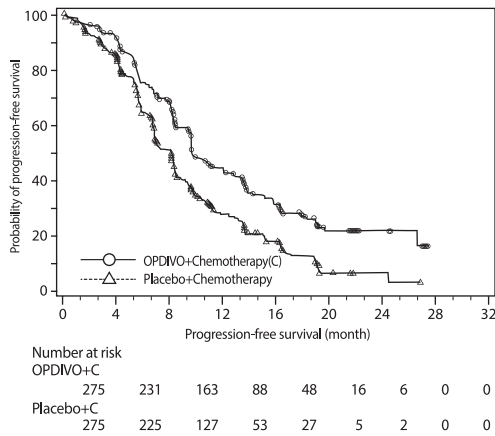
③ 전이성 또는 재발성 비편평 비세포암의 1차치료로서 카보플라틴, 파클리탁셀, 베바시주맙과의 병용요법

임상시험 ONO-4538-52
 임상시험 ONO-4538-52는 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험으로 화학요법 경험이 없고 근치적 방사선 요법에 적합하지 않은 3B/471 또는 재발성 비편평 비세포암이 있는 환자를 대상으로 진행되었다. EGFR 변이 또는 ALK 또는 ROS1 전좌가 있는 환자는 제외되었다. 환자들은 이 약 360mg 또는 위약을 카보플라틴(AUC 6), 파클리탁셀(200mg/m²), 베바시주맙(15mg/kg)으로 구성된 화학요법과 병용하여 3주 간격으로 최대 6주까지 투여받았다. 이후 이 약 360mg 또는 위약을 베바시주맙(15mg/kg)과 병용하여 3주 간격으로 투여하였다. 병용요법동안 이 약을 먼저 투여하고, 이후 화학요법을 최소 30분 간격으로 투여하였다.

치료는 RECIST v1.1에 따른 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 계속되었다. 중앙평가는 첫 48주 동안 6주 간격으로 시행되었고, 그 이후에는 질병이 진행될 때까지 12주 간격으로 시행되었다. 임상시험에 참여한 환자 연령의 중간값은 66세(범위: 27-85세로, 65세 이상의 환자는 56%, 75세 이상의 환자는 11%)이었고, 남성(75%), 아시아인(100%)이었다.

주요 유효성 지표인 무진행 생존(중간값 [95%CI]은 니블루맙군에서 12.12개월[9.76-14.00], 위약군에서 8.11개월[6.97-8.54]이었고, 이 약 투여군은 위약군과 비교했을시 통계적으로 유의한 연장을 나타냈다. (hazard ratio: 0.56 [96.37% CI: 0.43-0.71], p < 0.0001 [stratified log-rank test], data cutoff on February 10, 2020) (그림 3)

그림 3. 무진행 생존 (임상시험 ONO-4538-52)



④ 이전에 치료경험이 없는 신세포암

임상시험 CHECKMATE-214
 임상시험 CHECKMATE-214는 11 무작위배정, 공개 임상시험으로 이전에 치료경험이 없는 진행성 신세포암 환자를 대상으로 진행되었다. 환자들은 PD-1 수치와 관계없이 모집되었다. 임상시험 CHECKMATE-214에서는 과거 혹은 현재 뇌 전이가 있거나, 활동성 자가면역질환 혹은 전신적으로 면역억제제를 필요로 하는 상태의 환자들이 제외되었다. 환자들은 IMDC 예후 점수(International Melastatic RCC Database Consortium prognostic score) 및 지역을 기준으로 층화되었다.

유효성은 IMDC 기준에 따른 67지 예후 위험인자 중 최소 17지 이상을 가지고 있는 중간위험(intermediate risk) 혹은 고위험(poor risk) 환자군에서 평가되었다(최초 신세포암 진단을 받은 시기로부터 무작위배정까지 1년 미만 기간, Karnofsky 수행도 80% 미만, 정상 하한치보다 낮은 헤모글로빈 수치, 10mg/dL 초의 칼슘 보정수치, 정상 상한치보다 높은 혈소판 수치, 정상 상한치보다 높은 절대 호중구수).

환자들은 다음의 두 군으로 무작위 배정되었으며, 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 약을 투여하였다.
 - 이 약 3mg/kg와 이필리무맙 1mg/kg를 3주 간격으로 4회 투여받은 후, 이 약 3mg/kg를 단독요법으로 매 2주마다 투여(이 약과 이필리무맙 병용 투여군, 425명), 또는
 - 수니티닙 50mg를 일회 1회 경구로 4주간 투여하고 2주간 휴약하는 것을 1주기하여 반복(수니티닙 투여군, 422명)

환자 연령의 중간값은 61세(범위: 21-85세로, 65세 이상의 환자는 38%, 75세 이상의 환자는 8%)이었다. 다수의 환자는 남성(73%), 백인(87%)이었으며, Karnofsky 수행도가 70-80%인 환자가 26%, 90-100%인 환자가 74%이었다.

주요 유효성 결과는 중간 혹은 고위험군 환자군에서의 전체생존, 무진행 생존(PFS 평가), 객관적반응률(ORR 평가)로 평가되었다. 이들 환자군에서, 이 약과 이필리무맙 병용 투여군의 전체생존 및 객관적 반응률은 수니티닙 투여군 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다(표 46 및 그림 4). 전체 생존의 개선은 PD-1 발현과 관계없

이 관찰되었다. 이 임상시험에서 무진행 생존의 개선은 통계적으로 유의하지 않았다.

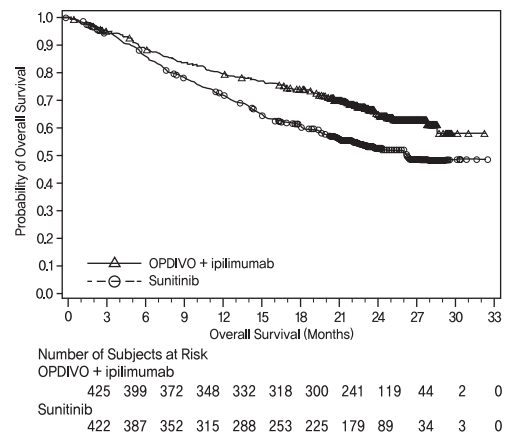
임상시험 CHECKMATE-214의 유효성 결과를 표 46에 나타내었다.

표 46. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-214)

	중간/고위험 환자군	
	이 약과 이필리무맙 병용 (425명)	수니티닙 (422명)
전체 생존		
사망	140 (32.9%)	188 (44.5%)
생존 중간값(개월)	NE	25.9
위험비(99.8% CI) ^a	0.63 (0.44, 0.89)	
p-value ^{b,c}	< 0.0001	
객관적 반응률(95% CI)	41.6% (36.9, 46.5)	26.5% (22.4, 31.0)
p-value ^{d,e}	< 0.0001	
완전 관해	40 (9.4%)	5 (1.2%)
부분 관해	137 (32.2%)	107 (25.4%)
치료반응기간 중간값(개월)(95% CI)	NE (21.8, NE)	18.2 (14.8, NE)
무진행 생존		
질병진행 혹은 사망	228 (53.6%)	228 (54.0%)
무진행 생존 중간값(개월)	11.6	8.4
위험비(99.1% CI) ^a	0.82 (0.64, 1.05)	
p-value ^b	NS ^f	

^a 중화 비례 위험 모델(stratified proportional hazards model)에 기반한다.
^b 중화된 로지 랭크 검정 (stratified log-rank test)에 기반한다.
^c p-value는 통계적 유의성을 얻기 위해 알파 0.002와 비교하였다.
^d 중화된 DerSimonian-Laird test에 기반한다.
^e p-value는 통계적 유의성을 얻기 위해 알파 0.001와 비교하였다.
^f 알파 0.009에서 유의하지 않았다.

그림 4. 전체 생존 (중간 혹은 고위험 환자군) (임상시험 CHECKMATE-214)



임상시험 CHECKMATE-214에서는 IMDC 기준에 따른 예후가 양호한 저위험 (favorable risk) 환자들 (249명) 역시 이 약과 이필리무맙 병용 투여군 (125명) 또는 수니티닙 투여군 (124명)으로 무작위배정하여 평가하였다. 이 환자들은 유효성 분석군에 포함되지 않았다. 저위험 환자군에서 수니티닙 투여군 대비 이 약과 이필리무맙 병용 투여군의 전체생존 위험비는 1.45(95% CI: 0.75, 2.81)이었다. 이전 치료 경험 없는 저위험 신세포암 환자에서 이 약과 이필리무맙 병용요법의 유효성은 확립되지 않았다.

임상시험 CHECKMATE-9ER

임상시험 CHECKMATE-9ER은 무작위배정, 공개 임상시험으로 이전에 치료경험이 없는 진행성 신세포암 환자를 대상으로 이 약과 카보진티닙의 병용투여 대 수니티닙 단일투여를 평가하였다. 임상시험 CHECKMATE-9ER에서 자가면역질환 혹은 전신적으로 면역억제제를 필요로 하는 상태의 환자들은 제외되었다. 환자들은 국제 전이성 신세포암 데이터베이스 컨소시움(IMDC) 예후 점수(양호 vs 중간 vs 나쁨)와 PD-1 중앙 발현 (≥1% vs <1% 또는 미검정 및 지역(미국/캐나다/서유럽/북유럽 vs 나머지 국가)을 기준으로 층화되었다. 환자들은 이 약 240mg (매 2주마다 정맥투여)과 카보진티닙 40mg(일회 경구투여)를 병용투여(323명)하거나 수니티닙 50mg(일회 4주간 경구투여 후 2주간 휴약)을 단일투여(328명)하였다. RECIST v1.1에 따른 질병이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 치료는 계속되었다.

임상시험에 참여한 환자 연령의 중간값은 61세(범위: 28-90세로, 65세 이상의 환자는 38%, 75세 이상의 환자는 10%)이었다. 다수의 환자는 남성(74%), 백인(82%)이었으며, Karnofsky 수행 상태(KPS) 70-80%인 환자가 23%, 90-100%인 환자가 77%이었다.

환자들은 IMDC 예후 점수에 따라 22% 양호, 58% 중간, 20% 나쁨으로 분류되었다.

주요 유효성 결과는 독립중앙평가(BICR)에 근거한 무진행 생존(PFS)으로 측정되었다. 추가적인 유효성 결과 측정은 전체 생존(OS)과 BICR평가에 근거한 객관적반응률(ORR)이었다. 수니티닙 투여와 비교하여 이 약과 카보진티닙 병용하였을 때 무작위 배정된 환자의 PFS, OS, ORR에서 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다. 임상시험 CHECKMATE-9ER의 유효성 결과를 표 47 및 그림 5와 그림 6에 나타내었다.

표 47. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-9ER)

	이 약과 카보진티닙 병용 (323명)	수니티닙 (328명)
무진행 생존		
질병진행 혹은 사망 (%)	144 (45)	191 (58)
무진행 생존 중간값(개월) ^a (95% CI)	16.6 (12.5,24.9)	8.3 (7.0,9.7)
위험비(95% CI) ^a	0.51 (0.41, 0.64)	
p-value ^{b,c,d}	< 0.0001	
전체 생존		
사망 ^e	67 (21)	99 (30)
전체 생존 중간값(개월) ^a (95% CI)	NR ^e	NR (22.6, NR ^e)
위험비(98.89% CI) ^a	0.60(0.40,0.89)	
p-value ^{b,d,f}	0.0010	

객관적 반응률(95% CI) ^a	55.7%(50.1,61.2)	27.1%(22.4,32.3)
p-value ^b	< 0.0001	
완전 반응	26 (8%)	15 (4.6%)
부파 반응	154 (48%)	74 (23%)
반응기간 중간값(개월)(95% CI) ^a	20.2 (17.3, NR ^c)	11.5 (8.3, 18.4)

^a Kaplan-Meier 측정에 기반한다.
^b 층화된 콕스 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazards model)에 기반한다.
^c 층화된 로지 순위 검정 (stratified log-rank test)에 기반한다.
^d 층화된 로지 순위 검정 (stratified log-rank test)에 기반한 양측 p-value.
^e 도달하지 않았다.(Not reached)
^f p-value는 중간 분석을 위해 알파 0.0111와 비교하였다.
^g 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법에 기반한 CI
^h 코크란-멘탈-헨젤 검정 (Cochran-Mantel-Haenszel test)에 기반한 양측 p-value

그림 5. 무진행 생존 (임상시험 CHECKMATE-9ER)

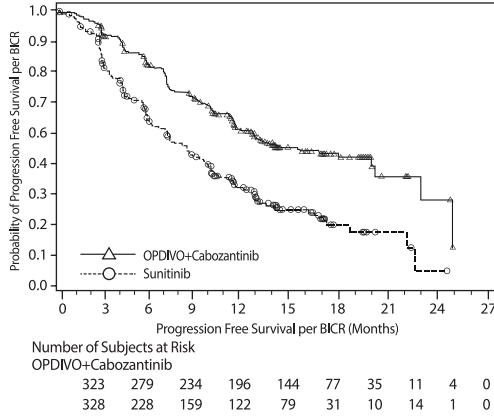
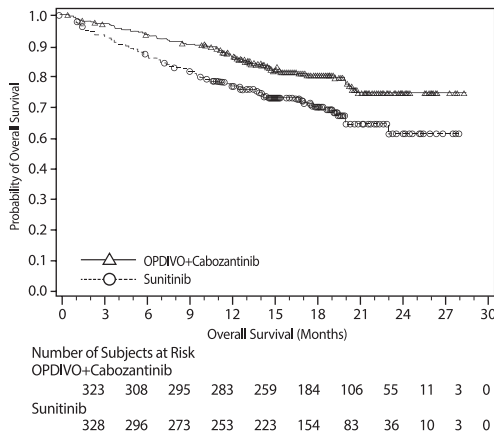


그림 6. 전체 생존 (임상시험 CHECKMATE-9ER)



⑤ 재발의 위험이 높은 근육 침습성 방광암의 보조요법

임상시험 CHECKMATE-274

임상시험 CHECKMATE-274는 이 약을 보조요법으로 위약과 대조한 무작위배정, 이중눈가림 시험으로, 방광 또는 상부 요로(신우 또는 요관)에 기원한 요로상피세포암의 근치 절제술(R0) 후 120일 이내 재발의 위험이 높은 성인 환자를 대상으로 진행되었다.

재발 위험이 높은 기준은 1) 수술 전 보조요법(neoadjuvant)으로 시스플라틴 화학요법을 받은 시험대상자는 ypT2-pT4a 또는 ypN+ 병기이고, 2) 수술 전 보조요법으로 시스플라틴 화학요법에 부적합하거나 이를 거부하여 시스플라틴 화학요법을 받지 않은 시험대상자는 pT3-pT4a 또는 pN+ 병기여야 했다. 환자들은 이 약 240mg 또는 위약을 2주 간격으로 재발 또는 허용할 수 없는 독성이 발생 될 때까지 최대 1년 동안 투여받았다. 환자들은 병리학적 림프절 상태(N+ vs. 10개 미만 림프절을 제거한 NO)/x vs. 10개 이상 림프절을 제거한 NO), PD-L1 발현 중앙값(≥1% vs. 1%) 및 시스플라틴 선행 화학요법의 사용 여부(예 vs. 아-이)에 따라 층화되었다. 임상시험에 참여한 환자 연령의 중간값은 67세(범위: 30-92세)로, 남성이 76%이고 백인(76%), 아시아인(22%), 흑인(0.7%), 아메리칸 원주민 또는 알래스카 원주민(0.1%)으로 구성되었다. 환자의 43%는 이전에 수술 전 보조요법 시스플라틴 화학요법을 받았으며, 나머지 57% 환자는 부작용(22%), 환자 선호도(33%) 및 기타/보고되지 않음(2%)의 사유로 이전에 수술 전 보조요법 시스플라틴 화학요법을 받지 않았다. 환자의 40%는 PD-L1 발현이 1% 이상이었고, 환자의 2%는 상부요로상피암(UTUC)이었다. 주요 유효성 결과는 무질병 생존(DFS)으로 모든 무작위 배정된 환자군과 PD-L1 ≥1% 환자군을 대상으로 평가되었다. 무질병 생존은 최초 재발 (국소 요로상피암, 국소 비-요로상피암 또는 원격전이), 또는 사망까지의 시간으로 정의되었다. 추가적인 유효성 결과 측정에는 전체 생존(DOS)을 포함하였다. 사전에 지정된 중간분석에서, 위약군과 비교하여 이 약을 투여하였을 때 모든 무작위배정 환자군과 PD-L1 ≥1% 환자 하위군에서 통계적으로 유의한 DFS의 개선이 입증되었다. 특히 상부요로상피암(UTUC) 환자 (149명)의 탐색적 하위군 분석에서, 이 약은 위약군과 비교하여 무질병 생존에서 개선이 관찰되지 않았다. 계층화되지 않은 무질병 생존의 위험 비를 추정치는 1.15(95% CI: 0.74, 1.80)이었다.

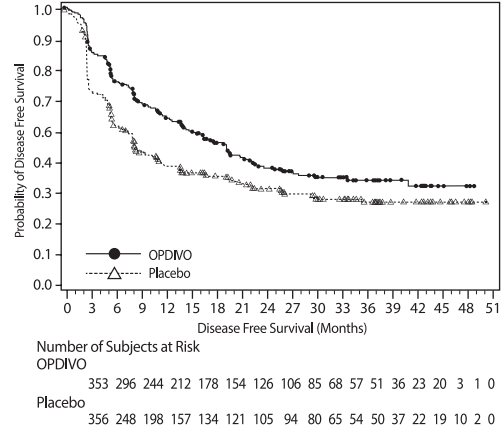
표 48. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-274)

	전체 무작위 배정		PD-L1 ≥1%	
	이 약 (353명)	위약 (356명)	이 약 (140명)	위약 (142명)
무질병 생존, n(%)				
시간 ^a , n(%)	170 (48)	204 (57)	55 (39)	81 (57)
국소 재발	47 (13)	64 (18)	10 (7)	24 (17)
원격 재발	108 (31)	127 (36)	40 (29)	52 (37)
사망	14 (4)	10 (3)	5 (4)	5 (4)
무질병 생존 중간값(개월) ^b (95% CI)	20.8 (16.5, 27.6)	10.8 (8.3, 13.9)	N.R. (21.2, N.E.)	8.4 (5.6, 0.77)

위험비 ^c (95% CI)	0.70 (0.57, 0.86)	0.55 (0.39, 0.77)
p-value	0.0008 ^d	0.0005 ^e

N.R. 도달하지 않았다(Not reached), N.E. 추정할 수 없다.
^a 기저치 시간에서 질병을 포함한다. (프로토콜 편차; 이 약 투여군 1건 및 위약 투여군 3건)
^b Kaplan-Meier 측정에 기반한다.
^c 층화된 콕스 비례 위험 모델(stratified Cox proportional hazards model)에 기반한다. 위험비는 이 약 vs 위약이다.
^d 이전 신보조 시스플라틴, 병리학적 림프절 상태 및 PD-L1 발현 상태(≥1% vs ≤1%/미결정에 따라 층화된 로지 순위 검정, 전체 무작위배정 환자에서 통계적 유의성에 대한 경계: p value (0.01784)
^e 이전 신보조 시스플라틴, 병리학적 림프절 상태에 따라 층화된 로지 순위 검정, PD-L1≥1% 환자에서 통계적 유의성에 대한 경계: p value (0.01282)

그림 7. 모든 무작위 배정된 환자에서 무질병 생존 (임상시험 CHECKMATE-274)



⑥ 식도암 또는 위식도접합부암 수술 후 보조요법

임상시험 CHECKMATE-577

임상시험 CHECKMATE-577은 무작위 배정, 다기관, 이중 눈가림 시험으로 항암방사선 동시요법(CRT)을 받고 완전 절제술을 시행 후 잔류병리학적질환이 있는 식도암 또는 위식도접합부암 환자 794명 대상으로 진행하였다. 환자들은 무작위 배정(2:1)으로 이 약 240mg 또는 위약을 16주 동안 2주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 투여 후 17주차부터 이 약 480mg 또는 위약을 4주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 투여받았다. 질병이 재발하거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 최대 1년 동안 치료가 지속되었다. 무작위 배정 전 4~16주 이내에 완전 절제술을 받은 환자가 등록되었다.

임상시험에서 수술 전 항암방사선 동시요법(CRT)을 받지 않았거나, 47)의 절제 가능한 질병, 자기면역질환, 코르티코스테로이드(최소 10mg/일의 프레드니손 등가량) 또는 기타 면역억제제로 전신 치료를 필요로 하는 상태였던 환자는 제외되었다. 무작위 배정은 PD-L1 중앙 발현 상태 (≥1% vs 1%), 병리학적 림프절 상태(양성 ≥ypN1 vs. 음성 ypN0), 조직학(편평 vs. 선암)으로 층화되었다. 주요 유효성 지표는 무질병 생존(DFS)으로, 무작위배정 결과 최초 재발 (국소, 지역 또는 1차 절제 부위로부터 원격), 또는 사망(원인 무관) 중 먼저 발생하는 시점 사이의 시간으로, 연구자에 의해 평가되었다.

임상시험에 참여한 환자 연령의 중간값은 62세(범위: 26-86세)로, 65세 이상의 환자는 36%이었다. 환자는 85%가 남성이었고, 아시아인(15%), 백인(82%), 흑인(1.1%)으로 구성되었다. 질병 특성은 초기 암 진단 단계에서 AJCC I/II(35%) 또는 III(65%), 식도암(60%), 위식도접합부암(40%)이었고, 임상시험 시작 시 병리학적 양성 림프절 상태(58%), 선암종(7%) 또는 편평세포암(29%)이 조직학적으로 확인되었다.

기저치 PD-L1 중앙 발현 상태 ≥1%의 환자는 16%이었고, 72%는 1% 미만이었다. 기저치 ECOG 수행 상태는 0(58%) 또는 1(42%)이었다.

위약 투여군과 비교하여 이 약을 투여하였을 때 통계적으로 유의한 무질병 생존의 개선이 입증되었다. 무질병 생존의 이익은 PD-L1 중앙 발현 및 조직학과 관계없이 관찰되었다.

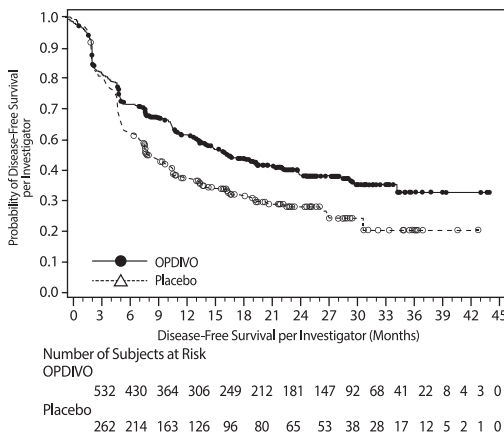
임상시험 CHECKMATE-577의 유효성 결과를 표 49와 그림8에 나타내었다.

표 49. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-577)

	이 약 (532명)	위약 (262명)
무질병 생존		
시간, n(%)	241 (45%)	155 (59%)
중간값(개월) (95% CI)	22.4 (16.6, 34.0)	11.0 (8.3, 14.3)
위험비 ^a (95% CI)	0.69(0.56,0.86)	
p-value ^b	0.0003	

^a 층화된 비례 위험 모델(stratified proportional hazards model)에 기반한다.
^b 층화된 로지 순위 검정 (stratified log-rank test)에 기반한다.

그림 8. 무질병 생존 (임상시험 CHECKMATE-577)



⑦ 절제 불가능한 진행성 또는 전이성 췌장평세포암(ESCC)의 1차 치료

임상시험 CHECKMATE-648

CHECKMATE-648은 이전에 치료받은 적이 없는 수술 불가능한 진행성, 재발성 또는 전이성 ESCC (편평 또는 선편평 조직학을 가진 환자를 대상으로 한 무작위배정, 활성약 대조, 공개 임상시험이었다. 이 시험은 중앙 세포 (TC) PD-L1 발현률 (또는, PD-L1 중앙 비율 점수(TPS)라고도 함)를 평가할 수 있는 환자를 등록하였고, 중앙 검체는 중앙 실험실에서 PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 키트를 사용하여 평가하였다.

항암화학방사선요법이나 수술과 같은 치료를 받을 수 없는 환자가 등록되었다. 치료 목적이 아닌 이전 치료는 시험 등록 전 6개월 이상 이전에 완료된 경우 허용되었다.

이 시험에서 증상을 보였던 뇌전이, 활동성 자가면역질환을 가지고 있거나, 전신용 코르티코스테로이드 또는 면역억제제를 사용했던 환자, 또는 식도 중앙에 인접한 장기로 명백한 침범에 기인한 출혈 또는 누공 위험이 높은 환자는 제외되었다. 환자는 다음 치료 중 하나를 투여받도록 무작위 배정되었다.

- (4주 간격) 1일차와 15일차에 이 약 240mg을 투여하고, 1~5일차 동안 (5일간) 5-FU(플루오로우라실) 800mg/m²/day 정맥투여 및 1일차에 시스플라틴 80mg/m² 정맥투여
- 이 약 3mg/kg을 2주 간격 및 이필리무맙 1mg/kg을 6주간격 병용요법
- (4주 간격) 1~5일차에 (5일간) 5-FU(플루오로우라실) 800mg/m²/day 정맥투여 및 1일차에 시스플라틴 80mg/m² 정맥투여

환자들은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 치료받거나 최대 2년까지 투여받았다. 이 약을 화학요법과 병용 투여받았고 플루오로우라실 및/또는 시스플라틴을 중단한 환자에서, 다른 구성 약물의 치료요법 계속 투여가 허용되었다. 이필리무맙으로부터 기인한 이상사례로 인해 병용요법을 중단한 환자는 단독요법으로 이 약을 계속 투여하는 것이 허용되었다.

무작위배정은 중앙 세포 PD-L1 발현 (≥1% 대 1% 또는 불명확), 지역 (동아시아 대 기타 아시아 지역 대 기타 지역), ECOG 수행 상태 (0 대 1) 및 전이된 장기 수 (≤1 대 ≥2)에 따라 층화되었다.

중앙 세포의 PD-L1 ≥1%인 환자에서 평가한 주요 유효성 결과 평가척도는 BICR에 따라 평가한 PFS와 OS였다. RECIST v1.1에 따른 중앙 평가는 48주차까지 6주 간격으로, 이후에는 12주 간격으로 실시하였다.

CHECKMATE-648에서 총 970명의 환자가 무작위배정되었으며, 이 중 965명의 환자는 기저치에서 정량화 가능한 중앙 세포의 PD-L1 발현을 보였다. 이 중, 473명의 환자는 중앙 세포의 PD-L1 ≥ 1% 이었고, 이 약과 이필리무맙의 병용요법군 158명, 이 약과 화학요법의 병용요법군 158명, 화학요법군 157명이었다.

베이스라인 특징들은 치료군에 걸쳐 전체적으로 균형을 이루었다. 중앙 세포 PD-L1 ≥ 1% 환자에서 연령 중간값은 63세 (범위: 26-85세), 8.2% 75세 이상, 81.8% 남성, 73.1% 아시아인, 23.3% 백인이었다.

환자는 식도에서 조직학적으로 평평세포암(98.9%) 또는 선편평세포암(1.1%)으로 확인되었다. 기저 ECOG 수행 상태는 0 (45.2%) 또는 1 (54.8%)이었다.

유효성 결과는 표 50와 그림 9에 제시되어 있다.

표 50. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-648)

	이 약과 시스플라틴 및 플루오로우라실 (n=158)	이 약과 이필리무맙 (n=158)	시스플라틴 및 플루오로우라실 (n=157)
	중앙 세포 PD-L1 > 1%		
전체 생존			
사망 (%)	98 (62)	106 (67)	121 (77)
중간값(개월) (95% CI)	15.4 (11.9, 19.5)	13.7 (11.2, 17.0)	9.1 (7.7, 10)
위험비(95% CI) ^b	0.54 (0.41, 0.71)	0.64 (0.49, 0.84)	-
p-value ^c	0.0001 st	0.0010 st	-
무진행 생존^a			
질병 진행 혹은 사망(%)	117 (74)	123 (78)	100 (64)
중간값(개월) (95% CI)	6.9 (5.7, 8.3)	4.0 (2.4, 4.9)	4.4 (2.9, 5.8)
위험비(95% CI) ^b	0.65 (0.49, 0.86)	1.02 (0.78, 1.34)	-
p-value ^c	0.0023 st	NS	-

^a BICR 따라 평가하였다.

^b 층화된 로스-비레워험 모델에 기반한다. 각 분석 모집단 내 화학요법군과 비교된 이 약이 포함된 군에 대한 위험비가 보고된다.

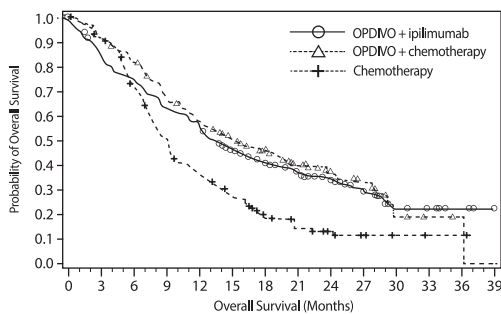
^c 층화된 양측 로그 랭크 검정에 기반한다.

^{st, st, st} 0.006, 0.014 및 0.015 각각의 경지 경계와 비교한 유의미한 p-value

^{NS} 통계적으로 유의하지 않음

그림 9. 전체 생존 (임상시험 CHECKMATE-648)

중앙세포 PD-L1(1%)에서 전체 생존

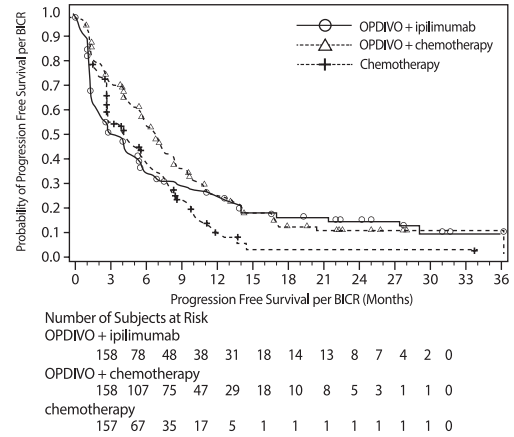


Number of Subjects at Risk

OPDIVO + ipilimumab	OPDIVO + chemotherapy	chemotherapy
158 136 116 98 89 63 50 40 31 20 11 9 4 0	158 143 129 105 88 70 53 36 22 16 4 2 0 0	157 135 105 72 52 36 21 12 8 4 2 1 1 0

그림 10. 무진행 생존 (임상시험 CHECKMATE-648)

중앙세포 PD-L1(1%)에서 무진행 생존



⑧ 고빈도-헌미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 유전자 결핍(dMMR) 전이성 직결장암

임상시험 CHECKMATE-142

임상시험 CHECKMATE-142는 다기관, 비-무작위, 다중-평형 코호트, 공개 임상시험으로 이전에 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 또는 이리노테칸 기반 화학요법으로 치료하는 동안 또는 치료 후 재발한, 고빈도-헌미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결핍(mismatch repair deficient, dMMR)이 있는 국소 진행성 또는 전이성 직결장암 성인 환자를 대상으로 진행되었다. 전이성 질환에 대해 최소 한 차례 치료를 받은, 기저치 ECOG 수행 상태가 0 또는 1 그리고 활동성 뇌전이, 활동성 자가면역질환 또는 전신 면역억제가 필요한 의학적 상태가 아닌 환자만이 시험에 등록되었다. 이 약과 이필리무맙 병용 코호트에 등록된 MSI-H 전이성 직결장암 환자들은 이 약 3mg/kg 및 이필리무맙 1mg/kg을 3주 간격으로 4회 정맥 투여한 후 이 약 3mg/kg을 단독요법으로 2주간격으로 정맥 투여받았다. 두 코호트 임상시험에서 치료는 허용 불가능한 독성 및 방사선학적 질병 진행이 발생하기 전까지 계속되었다.

이 약 및 이필리무맙 병용 투여 MSI-H 전이성 직결장암 코호트에 총 119명 환자가 등록되었다. 환자 연령의 중간값은 58세(범위: 21-88세)로, 65세 이상의 환자는 32%, 75세 이상의 환자는 9%였고, 남성이 59%이고, 백인이 92%이었다. 기저치 ECOG 수행 상태가 0(45%) 또는 1(55%)이었고, 29%가 림프 중추군으로 보고되었다. 전체 환자 119명 중 69%가 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 이전에 치료받았다. 10%, 40%, 24% 그리고 15% 환자는 전이성 질환에 대해 각각 1, 2, 3 또는 4차 이상의 이전 치료 요법을 받았고, 29%의 환자는 anti-EGFR 항체치료를 받았다.

주요 유효성 지표는 RECIST v1.1을 사용하여 BICR 평가에 근거한 객관적 반응률(ORR)과 반응지속시간(DOR)이었다.

임상시험 CHECKMATE-142의 유효성 결과를 표 51에 나타내었다.

표 51. 유효성 결과 (임상시험 CHECKMATE-142)

	이 약과 이필리무맙 병용요법 ^a 에서 고빈도-헌미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 유전자 결핍(dMMR) 코호트 임상시험	
	전체 환자 (119명)	이전 치료 (플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 기반 화학요법) (82명)
BICR 객관적반응률 (%)	71(60%)	46(56%)
(95% CI) ^b	(50, 69)	(45, 67)
완전 반응	17(14%)	11(13%)
부분 반응	54(45%)	35(43%)
반응지속기간		
6개월 이상 반응기간 비율	89%	87%
12개월 이상 반응기간 비율	77%	74%

^a 이 약과 이필리무맙으로 치료받은 전체 환자(119명)의 최소 추적 기간은 27.5개월이다.

^b 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법을 사용하여 추정하였다.

[저장방법]

밀봉용기, 차광, 냉장 (2~8℃)

[포장단위]

옵디보주 20mg (니볼루맙, 유전자재조합) 1 바이알 (2mL) / 1 박스
옵디보주 100mg (니볼루맙, 유전자재조합) 1 바이알 (10mL) / 1 박스
옵디보주 240mg (니볼루맙, 유전자재조합) 1 바이알 (24mL) / 1 박스

[최신정보 확인방법]

최신의 품목허가 또는 신고사항은 식약처 의약품 전자민원창구 (<https://hedrug.mfds.go.kr/index>)의 '의약품등 정보'란 또는 한국오노약품공업 홈페이지(www.onopharma.co.kr)에서 확인할 수 있습니다.

*사용기한이 경과되었거나 변질 또는 오손된 의약품을 구입하였을 때는 구입처를 통해 교환하여 드립니다.

[의약품 부작용 피해구제 제도 안내]

의약품 부작용 발생 시 한국약품안전관리원에 피해구제를 신청할 수 있습니다 (상담: 1644-6223)

[문의전화]

02)928-8423 (제품문의)


이 약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.

개정연월 : 2023년 3월 22일


[제조자]

- Lonza Biologics Incorporated, 미국
101 International Drive, Portsmouth, New Hampshire 03801 (원료의약품제조)
- Bristol-Myers Squibb Cruiseraith Biologics, 아일랜드
Cruiseraith Road, Mulhuddart, Dublin 15, D15 H6EF, Ireland (원료의약품제조)
- Ono Pharmaceutical Co., Ltd Fujiyama Plant, 일본
5221-1, Azahigashishimogumi, Kitayama, Fujinomiya-shi, Shizuoka (원제의약품제조)

[수입판매자]

 한국오노약품공업주식회사
서울시 강남구 테헤란로 134 포스코P&S타워 19층

[공동판매자]

 (유)한국비엠에스제약
서울시 강남구 테헤란로 504 해상빌딩 12층

®등록상표
OPDKR-aQ