**렌비마 주요 안전성 정보(SSI)**

**[제품명]** 렌비마캡슐 4 mg, 10 mg (lenvatinib메실산염)

**[효능. 효과]** 1. 방사성 요오드에 불응한, 국소 재발성 또는 전이성의 진행성 분화 갑상선암 2. 절제불가능한 간세포성암 환자의 1차 치료 3. 이전에 전신 치료를 받은 경험이 있고 질병이 진행하였으며, 수술적 치료 또는 방사선 치료가 부적합한, MSI-H (microsatellite instability high) 또는 dMMR (mismatch repair deficient) 상태가 아닌 진행성 자궁내막암 환자의 치료로서, 펨브롤리주맙과의 병용요법 **[용법. 용량]** 이 약은 매일 같은 시간에 식사와 관계없이 경구로 복용한다. 예정된 투여시간에 복용을 잊은 경우, 다음날 복용시간까지 12 시간 미만으로 남았다면 당일 복용을 생략한다. 다음날 두 배로 복용하지 않는다. 1. 분화 갑상선암: 성인에서 이 약의 권장 투여 용량은 1일 1회 24 mg이다. 이상반응 관리를 위하여 1일 투여량은 필요에 따라 조절할 수 있다. 2. 간세포성암: 이 약의 권장 투여용량은 체중을 기준으로 한다. ·60 kg 이상인 환자: 12 mg ·60 kg 미만인 환자: 8 mg 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이 약 1일 1회 투여를 지속한다. 간세포성암에서 10 mg 용량의 사용에 대한 임상적 근거는 없다. 3. 자궁내막암: 이 약의 권장 투여용량은 1일 1회 20 mg을 경구투여 하는 것으로 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여하며, 병용 투여하는 펨브롤리주맙은 3주마다 30분 동안 200mg을 정맥 점적주입한다. (용량조절에 대한 자세한 내용은 제품설명서 전문을 참고하시기 바랍니다.).

**[이상반응]** 1. 안전성프로파일의 요약 1) 분화갑상선암 방사성요오드에 불응인 분화갑상선암환자 452명에서 가장 흔하게 보고된(30% 이상의 환자에서 발생) 약물이상반응은 고혈압(68.6%), 설사(62.8%), 식욕감퇴(51.5%), 체중감소(49.1%), 피로(45.8%), 메스꺼움(44.5%), 단백뇨(36.9%), 구내염(35.8%), 구토(34.5%), 발음곤란(34.1%), 두통(34.1%), 및 손-발바닥 홍반성감각이상중후군(PPE)(32.7%)이었다. 고혈압 및 단백뇨는 이 약 투여 조기에 발생하는 경향을 보였다. 설사는 치료 내내 발생하였고, 체중감소는 시간이 지날수록 누적되는 경향이 있었지만, 이를 제외한 대부분의 3등급에서 4등급의 약물이상반응은 치료 초기 6개월 동안 발생하였다. 가장 중요한 중대한 약물이상반응은 신부전 및 신장애(2.4%), 심부전(0.7%), 두개골내 종양출혈(0.7%), 가역적 후백질 뇌병증 증후군(PRES/RPLS)(0.2%), 간부전(0.2%), 동맥 혈전 색전증(뇌혈관 장애, 1.1%), 일과성 뇌허헐발작(0.7%), 및 심근경색(0.9%) 이었다. 방사성요오드에 불응인 분화갑상선암 환자 452명에서 약물이상반응으로 인해 63.1%의 환자에서 용량 감소, 19.5%의 환자에서 영구적 투여중단의 조치를 취하였다. 2) 간세포성암 이 약의 안전성은 이 약 군(N=476) 또는 sorafenib군(N=475)으로 1:1 무작위 배정된 절제 불가능한 간세포성암 환자에 대한 3상(REFLECT) 임상시험에서 평가되었다. 이 약의 용량은 베이스라인 체중이 60kg 이상인 환자에서 1일 1회 12 mg 경구 투여 및 60 kg 미만인 환자에서 1일 1회 8 mg 경구 투여였다. sorafenib의 용량은 400 mg 1일 2회였다. 투여 지속기간이 6개월 이상인 환자는 이 약 군과 sorafenib 군에서 각 49% 및 32%였다. 3상(REFLECT) 임상 시험에서 이 약을 투여 받은 476 명의 환자에서 연령의 중앙값은 63세였고, 남성이 85%, 백인이 28%였고 아시아인은 70%였다. 이 악을 투여 받은 군에서 관찰된 가장 흔한 이상반응(>20%)은 빈도가 감소하는 순으로 고혈압, 피로, 설사, 식욕 감소, 관절통/근육통, 체중 감소, 복통, 손-발바닥 홍반성 감각이상중후군, 단백뇨, 발음곤란, 출혈사례, 갑상선기능저하증 및 메스꺼움이었다. 가장 흔하게 발생한 중대한 이상 반응(≥2%)은 간뇌병증(5%), 간부전(3%), 복수(3%) 및 식욕 감소(2%)였다. 이상반응은 이 약 투여군의 62%에서 용량 감소 및 일시 중지로 이어졌다. 이 약 투여군에서 용량 감소 또는 일시 중지로 이어진 가장 흔한 이상 반응(≥5%)은 피로(9%), 식욕 감소(8%), 설사(8%), 단백뇨(7%), 고혈압(6%) 및 손-발바닥 홍반성 감각이상중후군(5%)이었다. 이상반응으로 인한 투여 중단은 이 약 투여군의 20%에서 발생했다. 이 약 투여군에서 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응(≥1%)은 피로(1%), 간뇌병증(2%), 고빌리루빈혈증(1%) 및 간부전(1%)이었다. 자궁내막암 위장관 천공, 뇌실 내 출혈을 동반한 가역적 후백질 뇌병증 증후군 (RPLS) 및 두개내 출혈을 포함한 치명적인 이상 반응은 이 약과 펨브롤리주맙 치료를 받은 환자의 3%에서 발생했다. 중대한 이상 반응은 이 약과 펨브롤리주맙을 투여 받은 환자의 52%에서 발생했다. 3% 이상의 환자에서 발생한 중대한 이상 반응은 고혈압 (9%), 복통 (6%), 근육골격통증 (5%), 출혈 (4%), 피로 (4%), 메스꺼움 (4%), 착란 상태 (4%), 흉막 삼출 (4%), 부신 기능 부전 (3%), 대장염 (3%), 호흡 곤란 (3%) 및 발열 (3%)이었다. 2. 개별 이상반응: 고혈압, 심장 기능장애, 동맥 혈전색전증 사례, 간독성, 신부전 및 신장애, 단백뇨, 설사, 위장관 천공 및 누공 형성, QT 간격 연장, 저칼슘혈증, 가역적 후백질 뇌병증 증후군 (Reversible Posterior Leucoencephalopathy Syndrome), 출혈사례, 혈중 갑상선 자극 호르몬의 증가, 상처 회복의 손상, 급성 담낭염, 간질성 폐질환

**[상호작용]** 1. 다른 약물이 이 약에 미치는 영향 이 약을 CYP3A, P-glycopro-tein(P-gp), 유방암 저항 단백질(breast cancer resistance protein, BCRP) 억제제 또는 CYP3A, P-gp 유도제의 기질과 병용 시 용량 조절이 요구되지 않는다. 1) CYP3A, P-gp, BCRP 억제제: 케토코나졸(400 mg, 18일간 투여)은 이 약(5 mg, 5일째 단회투여)의 AUC 및 Cmax를 각각 15%, 19% 증가시켰다. 2) P-gp 저해제: 리팜피신(600 mg, 단회투여)은 이 약(24 mg, 단회투여)의 AUC 및 Cmax를 각각 31%, 33% 증가시켰다. 3) CYP3A, P-gp유도제: 리팜피신(600 mg, 21 일간 투여)은 이 약(24 mg, 15일째 투여)의 AUC를 18% 감소시켰으며, Cmax는 변화되지 않았다. 2. 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 암 환자에서의 약물 상호작용 임상 시험 결과, 이 약이 미다졸람 (CYP3A 및 Pgp 민감 기질)의 혈장 농도를 변화시키지 않음을 보였다. 따라서 이 약과 다른 CYP3A4/Pgp 기질과의 의미 있는 약물 상호작용이

없을 것으로 예상된다. 3. 기타 항암화학요법 약물 이 약과 카보플라틴 및파클리탁셀을 병용 시, 이 세 가지 성분에서 약물동태학에 유

의적인 영향을 주지 않았다. 4. 경구용피임제 현재까지 이 약이 호르몬성 피임제의 효능을 감소시키는지에 대해 알려진 바가 없다. 경구용 호르몬성 피임제를 사용하고 있는 여성에서는 장벽 방식을 추가하여야 한다.

**[사용상의 주의사항]** 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 주성분 혹은 부형제에 대한 과민증이 있는 환자 2) 모유수유를 하고 있는 환자 2. 다음 환자에는 신중히 투여 할 것 1) 고혈압환자 2) 혈전색전증 또는 병력이 있는 환자 3) 뇌전이 환자 4) 외과적 수술 후 상처가 치유되지 않은 환자 5) 경동맥, 경정맥 등에 종양 침윤이 있는 환자 3. 임부, 수유부 및 수정능력에 대한 영향 1) 임신가능성이 있는 여성 임신가능성이 있는 여성은 임신을 피해야 하며, 이 약을 투여받는 동안 및 이 약의 치료를 중단한 최소 한 달까지 매우 효율적인 피임방법을 사용하여야 한다. 아직까지 이 약이 호르몬성 피임약의 효능을 감소시키는지는 알려진 바가 없으며, 경구용 호르몬성 피임약을 사용하는 여성은 장벽 방식을 추가하여야 한다. 2) 임부 임부에서 이 약의 투여에 대한 정보는 불충분하다. 이 약을 투여한 랫드 및 토끼에서 배아독성 및 최기형성을 보였다. 이 약은 태아에 미치는 위험성과 임산부에서의 필요성에 대한 신중한 검토 후 반드시 필요하지 않는 한 임산부에게는 투여하지 않는다. 3) 수유부 이 약이 모유를 통해 이행되는지 여부는 밝혀지지 않았다. 이 약 및 이 약의 대사체가 랫드의 모유를 통해 분비되었다. 영유아에 대한 위험성을 배제할 수 없기 때문에, 이 약 투여 중 그리고 마지막 투여 후 최소 1주일 동안 수유를 중단해야 한다. 4) 수정 능력 사람에 대한 영향은 밝혀지지 않았다. 그러나 랫드, 개 및 원숭이에서 고환 및 난소에 대한 독성이 관찰되었다. 4. 소아에 대한 투여 만 2세 미만의 소아에 투여하지 않는다. 만 2 세부터 만 18세 미만의 소아에서의 이용 가능한 자료는 없으며, 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 5. 고령자에 대한 투여 연령에 따른 초회 용량 조절은 필요하지 않다. 75세 이상 환자에서의 이용 가능한 자료는 제한적이다. [전문의약품] [수입 및 판매자] 한국에자이주식회사

작성일자: 2021년 04월 01일

**※ 보다 자세한 사항은 제품설명서 전문 또는 한국에자이(주) 홈페이지(http://www.eisaikorea.com/)를 참고하시기 바랍니다.**

**키트루다 주요 안전성 정보(SSI)**

**[제품명]** 키트루다Ⓡ주 (펨브롤리주맙) 100 mg

**[효능효과] 흑색종** 1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료 2. 완전 절제술을 받은 림프절 침범을 동반한 흑색종의 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 **비소세포폐암** 1. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 페메트렉시드 및 백금 화학요법과의 병용 요법 2. 전이성 편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 카보플라틴 및 파클리탁셀(혹은 알부민 결합 파클리탁셀)과의 병용 요법 3. PD-L1 발현 양성(Tumor Proportion Score(TPS)≥50%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 진행성 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료 4. PD-L1 발현 양성(TPS≥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 경우여야 한다. **두경부암** 1. 전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암 환자에서의 1차 치료로서 ∙PD-L1 발현 양성(CPS≥1)인 환자에서의 단독 요법 ∙백금 및 플루오로우라실(5-FU) 화학요법과의 병용 요법 2. PD-L1 발현 양성(TPS≥50%)으로서, 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암의 치료로서 단독 요법 **전형적 호지킨 림프종** 자가조혈모세포이식에 실패하거나, 자가조혈모세포이식이 치료 옵션이 아닌 경우 최소 두 가지 이상의 이전 요법에 실패한 재발성 또는 불응성인 전형적 호지킨 림프종 성인 및 2세 이상의 소아 환자의 치료 **요로상피암** 1. PD-L1 발현 양성(Combined Positive Score(CPS)≥10)이며 시스플라틴 기반 항암화학요법이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료 2. 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인되거나, 백금기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 진행이 확인된 국소 진행성 또는 전이성인 요로상피암의 치료 3. 방광 절제술이 불가능하거나 시행을 선택하지 않았으며, 유두종 유무에 상관없이 상피내암을 동반한 BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암의 치료 **신세포암** 1. 진행성 신세포암 환자에서의 1차 치료로서 엑시티닙과의 병용 요법 2. 진행성 신세포암 환자에서의 1차 치료로서 렌바티닙과의 병용 요법 **자궁내막암** 이전의 전신 요법 이후 진행이 확인되고 수술적 치료 또는 방사선 치료가 부적합한, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient)이 없는 진행성 자궁내막암 치료로서 렌바티닙과의 병용 요법 **고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 암** 이전의 치료를 받은 후 진행하였고 만족스러운 대체 치료 옵션이 없는, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR)을 나타내며 수술이 불가능하거나 전이성인 자궁내막암, 위암, 소장암, 난소암, 췌장암, 담도암 환자의 치료

**고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 직결장암** 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR)을 나타내며 수술이 불가능하거나 전이성인 직결장암 환자의 치료 **삼중음성 유방암** PD-L1 발현 양성(CPS≥10)이며, 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자의 치료로서 항암화학요법과의 병용 요법

**[용법용량]** 이 약 200 mg을 매 3주마다 30분 동안 정맥 점적주입한다. 전형적 호지킨 림프종 소아 환자에서 이 약의 권장용량은 2 mg/kg(최대 200 mg)이다. 병용요법으로 투여하기 위해서는 해당 병용 약제의 허가사항을 참고한다. 이 약을 정맥주사용 화학요법제와 병용하여 투여하는 경우 이 약이 먼저 투여되어야 한다.

**[금기]** 다음 환자에는 투여하지 말 것 이 약 및 그 구성 성분에 과민증인 환자

**[신중투여]** 다음 환자에는 신중히 투여할 것 자가면역질환이 있거나 만성적 혹은 재발성 자가면역질환의 기왕력이 있는 환자

**[약물이상반응]** 1) 임상시험에서 보고된 이상사례 대조 및 비대조 임상시험에서 총 2799명을 대상으로 이 약의 안전성을 분석하였다. 치료 기간의 중앙값은 4.2개월(범위 : 1일 ~ 30.4개월)이었고, 6개월 이상 치료받은 환자는 1153명, 1년 이상 치료 받은 환자는 600명이었다. 환자의 5%가 치료 관련 약물이상반응으로 이 약 투여를 중단하였다. 최종 투여 후 90일째까지 보고된 치료 관련 중대한 이상사례(SAE)는 이 약을 투여 받은 환자의 10%에서 발생하였다. 발생한 치료 관련 중대한 이상사례 중 가장 흔하게 발생한 이상사례는 다음과 같다; 폐염증, 결장염, 설사, 발열. 치료 관련 중대한 이상사례로 자가면역성 간염과 부신기능저하증도 보고되었다. 2) 시판 후 이상사례 이 약의 시판 후 사용 동안 아래와 같은 이상사례가 확인되었다. 이러한 이상사례는 불특정한 인구에서 자발적으로 보고되었기 때문에 발생빈도를 확실히 추정하거나 이 약 노출과의 상관관계를 확립하기 어렵다. - 눈 장애: 보그트-고야나기-하라다 증후군, 면역계 장애: 혈구 탐식성 림프 조직구증 3) 면역-매개 약물이상반응 부신 부전이 발병하는 시간의 중앙값은 5.3개월(범위: 26일 ~ 16.6개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 아직 도달하지 않았다(범위: 4일 ~ 1.9+년). 부신 부전으로 인해 이 약을 중단한 환자는 1명(<0.1%)이었다. 5명의 환자는 부신 부전 증상으로부터 회복하였다. 뇌하수체염이 발병하는 시간의 중앙값은 3.7개월(범위 : 1일 ~ 11.9개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 4.7개월(범위 : 8+일 ~ 12.7+개월)이었다. 뇌하수체염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 4명(0.1%)이었다. 7명의 환자는 뇌하수체염 증상으로부터 회복하였다. 갑상선기능항진증이 발병하는 시간의 중앙값은 2.1개월(범위: 3일 ~ 15.0+개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.8개월(범위: 1일 ~ 12.8개월)이었다. 갑상선기능항진증으로 인해 이 약을 중단한 환자는 2명(<0.1%)이었다. 71명의 환자는 갑상선기능항진증 증상으로부터 회복하였다. 갑상선 저하증이 발병하는 시간의 중앙값은 3.5개월(범위: 1일 ~ 18.9개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 아직 도달하지 않았다(범위: 2일 ~ 27.7+개월). 갑상선 저하증으로 이 약을 중단한 환자는 1명(<0.1%)이었다. 폐염증: 폐염증이 발병하는 시간의 중앙값은 3.3개월(범위: 2일 ~19.3개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.5개월(범위: 1일 ~ 17.2+개월)이었다. 폐염증으로 인해 이 약을 중단한 환자는 36명(1.3%)이었다. 55명의 환자는 폐염증 증상으로부터 회복하였다. 결장염: 결장염이 발병하는 시간의 중앙값은 3.5개월(범위: 10일 ~ 16.2개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.3개월(범위: 1일 ~ 8.7+개월)이었다. 결장염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 15명(0.5%)이었다. 41명의환자는 결장염 증상으로부터 회복하였다. 간염: 간염이 발병하는 시간의 중앙값은 1.3개월(범위: 8일 ~ 21.4개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.8 개월(범위: 8일 ~ 20.9+개월)이었다. 간염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 6명(0.2%)이었다. 15명의 환자는 간염 증상으로부터 회복하였다. 신장염: 신장염이 발병하는 시간의 중앙값은 5.1개월(범위: 12일 ~ 12.8개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 3.3개월(범위: 12일 ~8.9+개월)이었다. 신장염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 3명(0.1 %)이었다. 5명의 환자는 신장염 증상으로부터 회복하였다. 4) 면역원성 이 약 2 mg/kg을 매 3주마다 투여하거나 200 mg을 매 3주마다 투여하거나 10 mg/kg을 매 2주 또는 3주마다 투여한 임상시험에 참여한 환자 중에서 이 약 치료 중 항약물항체 존재 여부를 평가한 2034명의 환자 중 36명(1.8%)에게서 양성이 보고되었고, 이 중 9명(0.4%)의 환자에서는 펨브롤리주맙에 대한 중화 항체가 양성이었다. 항-펨브롤리주맙 결합 또는 중화 항체 발생에 따라 약동학 또는 안전성 프로파일이 변경된다는 증거는 확인되지 않았다. 5) 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석ㆍ평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다. 감염 : 폐렴(pneumonia)

**[일반적 주의]** 1) 면역-매개 약물이상반응 **① 면역-매개 폐염증:** 이 약 투여 환자에서 치명적인 사례를 포함한 폐염증이 보고되었다. 폐염증의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 폐염증이 의심되면 방사선영상 검사를 실시한다. 중등증(2등급) 이상의 폐염증의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)한다. 중등증(2등급) 폐염증의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급), 생명을 위협하는(4등급) 폐염증 또는 재발성 중등증(2등급) 폐염증의 경우에는 이 약 투여를 영구 중단한다. **② 면역-매개 결장염:** 이 약 투여 환자에서 결장염이 보고되었다. 결장염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 중등증(2등급) 이상의 결장염의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)한다. 중등증(2등급) 또는 중증(3등급)의 결장염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 생명을 위협하는(4등급) 결장염의 경우 이 약 투여를 영구 중단한다. **③ 면역-매개 간염 (이 약) 및 간독성 (이 약과 엑시티닙 병용 요법):** 면역-매개 간염 이 약 투여 환자에서 간염이 보고되었다. 간 기능의 변화(치료 시작 시점, 치료 기간 중에는 정기적으로 실시 및 임상 평가를 토대로 필요한 경우 실시)와 간염의 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량을 2등급 간염의 경우 0.5-1 mg/kg/day, 3등급 이상의 간염의 경우 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)하고 간 효소 상승의 중증도에 따라 이 약 투여를 보류 또는 중단한다. 엑시티닙과의 병용 시 간독성 이 약의 단독투여 시와 비교하여 이 약과 엑시티닙의 병용 투여 시에는 예상되었던 발생률보다 높은 빈도의 3등급 및 4등급의 ALT 및 AST 상승과 같은 간독성이 발생할 수 있다. 치료를 시작하기 전과 치료하는 동안 정기적으로 간 효소를 모니터링해야 한다. 단독요법으로 사용될 때에 비해 간 효소를 더 자주 모니터링할 것을 고려한다. 간 효소 상승 시 이 약 및 엑시티닙의 투여를 일시 중단하고, 필요 시 코르티코스테로이드의 투여를 고려한다 (용법용량 참고). 이 약과 엑시티닙의 병용 투여 시 3등급 및 4등급의 ALT 증가(20%) 및 AST 증가(13%)가 보고되었다. ALT 증가가 발병하는 시간의 중앙값은 2.3개월(범위: 7일 ~ 19.8개월) 이었다. ALT 증가인 환자들 중 59%는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. ALT가 정상 상한치의 3배 이상인 환자들(2~4등급, n=116) 중 94%에서 ALT가 0~1등급으로 회복되었다. 이 약(3%) 또는 엑시티닙(31%) 단독요법, 또는 두 약의 병용요법(50%)으로 재투여한 92명의 환자들 중 55%는 ALT가 정상 상한치의 3배 초과로 상승하는 재발을 보이지 않았다. **④ 면역-매개 신장염:** 이 약 투여 환자에서 신장염이 보고되었다. 신기능의 변화에 대해 환자를 모니터링한다. 중등증(2등급) 이상의 신장염의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)한다. 중등증(2등급) 신장염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급) 내지 생명을 위협하는(4등급) 신장염의 경우 이 약 투여를 영구 중단한다. **⑤ 면역-매개 내분비병증:** 이 약 투여 환자에서 부신 부전(원발성 및 속발성)이 보고되었다. 이 약 투여 환자에서 뇌하수체염도 보고되었다. 부신 부전 및 뇌하수체염 (뇌하수체기능저하증 포함)의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 코르티코스테로이드를 투여하고 임상적으로 필요한 경우 다른 호르몬 대체요법을 실시한다. 중등증(2등급) 부신 부전 또는 뇌하수체염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급) 내지 생명을 위협하는(4등급) 부신 부전 또는 뇌하수체염의 경우 이 약 투여를 보류 또는 중단한다. 이 약 투여 환자에서 당뇨병성 케토산증을 포함하는 제1형 당뇨병이 보고되었다. 고혈당증 또는 다른 당뇨병의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 제1형 당뇨병의 경우 인슐린을 투여하고 중증의 고혈당증의 경우 대사조절에 도달할 때까지 이 약 투여를 보류한다. 이 약 투여 환자에서 갑상선기능항진증, 갑상선 저하증 및 갑상선염을 포함하는 갑상선 장애가 보고되었으며 치료 중 언제라도 발생할 수 있다. 그러므로 갑상선 기능의 변화(치료 시작 시점, 치료 기간 중에는 정기적으로 모니터링 및 임상 평가를 토대로 필요한 경우 모니터링)와 갑상선 장애의 임상적 징후와 증상에 대해 모니터링해야 한다. 갑상선 저하증의 경우 호르몬 대체요법을 실시한다. 갑상선기능항진증은 티오나마이드 및 베타 차단제로 적절히 관리한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 갑상선기능항진증의 경우 투여를 일시 또는 영구 중단한다. **⑥ 중증의 피부반응:** 이 약 투여 환자에서 면역-매개의 중증의 피부반응이 보고되었다. 중증의 피부반응이 의심되면 환자를 모니터링하고 다른 원인들을 배제한다. 약물이상반응의 중증도에 따라 이 약 투여를 보류 또는 영구 중단하고 코르티코스테로이드를 투여한다(용법용량 참고). 이 약 투여 환자에서 스티븐스-존슨 증후군(SJS)과 독성표피괴사융해증(TEN)이 보고되었으며, 일부는 치명적인 경과를 보였다. 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성표피괴사융해증의 징후 또는 증상이 있으면, 이 약 투여를 보류하고 보다 전문적인 평가와 치료를 위한 기관에 위탁한다. 만약 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성표피괴사융해증이 확진되면, 이 약 투여를 영구 중단한다(용법용량 참고). **⑦ 기타 면역-매개 약물이상반응:** 이 약을 투여받은 환자 2799명 중 1% 미만(별도의 표시가 없는 경우)에서 다음의 임상적으로 중요한 면역관련 약물이상반응이 확인되었다: 관절염(1.5%), 포도막염, 근염, 길랑-바레증후군, 중증근무력증(악화 포함), 혈관염, 췌장염, 용혈성 빈혈, 사르코이드증, 뇌염, 척수염. 다음은 이 약의 다른 임상시험 또는 시판 후 사용에서 보고되었다: 심근염. 면역-매개 약물이상반응 중 일부는 중증이었으며 임상시험 중 또는 시판 후 사용에서 보고되었다. **⑧ 이식 관련 약물이상반응:** 시판 후 사용에서 이 약을 투여받은 환자에서 고형 장기 이식 거부가 보고되었다. 이 약은 고형 장기 이식 거부의 위험성을 증가시킬 수 있다. 이러한 환자에게 투여할 경우, 이 약 투여에 따른 유익성 대비 이식 거부 가능성에 따른 위험성을 고려해야 한다. 이 약을 투여받은 동종이형 조혈모세포이식수술(HSCT) 이력이 있는 환자에서 치명적인 이식편대숙주질환(GVHD)을 포함한 급성 이식편대숙주질환이 보고되었다. 이식 수술 후 이식편대숙주질환을 경험한 환자들은 이 약 투여 이후 이식편대숙주질환의 위험이 증가할 수 있다. 동종이형 조혈모세포이식수술 이력이 있는 환자에서는 이 약 투여에 따른 유익성 대비 이식편대숙주질환의 위험성을 고려해야 한다. **[상호작용**] 이 약에 대해 공식적인 약동학적 약물 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 펨브롤리주맙은 혈액에서 이화작용을 통해 소실되므로 대사적 약물-약물 상호작용은 예상되지 않는다. 이 약의 약력학적 활성 및 유효성이 저해될 가능성이 있으므로 이 약 투여를 시작하기 전에 전신 코르티코스테로이드 또는 면역억제제의 사용을 피해야 한다. 하지만 이 약 투여를 시작한 이후에 면역-매개 약물이상반응의 치료를 위해서는 전신 코르티코스테로이드 또는 면역억제제를 사용할 수 있다. 이 약을 화학요법제와 병용하여 투여할 때, 예방적 항구토제 및/또는 화학요법제와 관련된 약물이상반응 완화의 목적으로 코르티코스테로이드를 전치료로 사용할 수 있다. **[임부, 수유부, 가임여성]** 1) 임부 및 가임여성: 이 약의 임신 중 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. 임부에 대한 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 이 약에 대한 비임상 생식독성시험은 수행되지 않았지만 설치류 임신 모델 연구에서는 PD-L1 신호전달을 차단하면 태아의 내성이 저해되어 태아 소실이 증가하는 것으로 증명되었다. 이는 작용기전에 의하여 임신 중 이 약 투여 시 태아 소실 또는 사산의 발생률 증가를 포함하여 태아 손상의 위험 가능성이 있음을 시사한다. 인간 IgG4는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으며 이 약은 IgG4의 일종이므로 산모로부터 태아에게 이행될 가능성이 있다. 가임 여성은 이 약 치료 중 및 이 약 최종 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 2) 수유부: 이 약이 사람 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 인간 IgG는 모유 중으로 이행되므로 수유부에게 투여하는 경우에는 수유를 중단하도록 한다. **[소아]** KEYNOTE-051에서 진행성 흑색종, 림프종 또는 PD-L1 양성인 진행성, 재발성 또는 불응성 고형암을 지닌 소아 환자 161명(6개월부터 12세 미만 어린이 62명, 12세부터 17세 청소년 99명)에게 이 약 2 mg/kg를 매 3주마다 투여하였다. 이 중 재발성 또는 불응성인 전형적 호지킨 림프종 소아 환자는 22명(11-17세)이었다. 이 약을 투여받은 환자의 투여 횟수 중앙값은 4회(범위: 1-35회)였고, 138명(86%)의 환자들은 이 약을 2회 이상 투여받았다. 매 3주마다 2 mg/kg로 투여한 소아 환자에서의 이 약의 혈중 농도는 동일 요법으로 투여한 성인 환자에서와 유사하였다. 소아 환자에서 이 약의 안전성 프로파일은 성인에서와 유사하였다. 가장 빈번한 약물이상반응(적어도 20%의 소아 환자에서 보고됨)은 발열, 구토, 두통, 복통, 빈혈, 기침 그리고 변비였다. **[고령자]** 전반적으로 고령자(65세 이상)와 65세 미만 성인 간에 안전성 또는 유효성의 차이는 보고되지 않았다. 이 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다. **[신장애 환자]** 경증 또는 중등증 신장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 신장애 환자를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 수행된 바 없다. **[간장애 환자]** 경증 간장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중등증 또는 중증 간장애 환자를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 수행된 바 없다. ※ 키트루다를 처방하시기 전에 제품설명서를 참조하시기 바랍니다.

작성일자: 2021년 12월 22일

**※ 키트루다를 처방하시기 전에 제품설명서를 참조하시기 바랍니다.**

|  |
| --- |
| 전문의약품 |
| 점적 정맥주사용 |

**키트루다®주**

**(펨브롤리주맙, 유전자재조합)**

|  |
| --- |
| **□ 원료약품 및 그 분량** |

**1바이알 (4.0 mL) 중**

유효성분 : 펨브롤리주맙(유전자재조합) (별규) ---------------------------------------------------------------------------------------------------- 100.0mg

(숙주세포 : CHO DXB11, 벡터 : pAPD11V1-GA)

첨가제(안정제) : 백당---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------- 280mg

첨가제(안정제) : 폴리소르베이트80---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------- 0.8mg

기타첨가제 : L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물

용제 : 주사용수

|  |
| --- |
| **□ 성상** |

투명하거나 약간 유백광의, 무색 또는 옅은 노란색의 액체가 무색투명한 바이알에 든 주사제

|  |
| --- |
| **□ 효능·효과** |

**흑색종**

1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료

2. 완전 절제술을 받은 림프절 침범을 동반한 흑색종의 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료

**비소세포폐암**

1. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 페메트렉시드 및 백금 화학요법과의 병용 요법

2. 전이성 편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 카보플라틴 및 파클리탁셀(혹은 알부민 결합 파클리탁셀)과의 병용 요법

3. PD-L1 발현 양성(Tumor Proportion Score(TPS)≥50%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 진행성 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료

4. PD-L1 발현 양성(TPS≥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 경우여야 한다.

**두경부암**

1. 전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암 환자에서의 1차 치료로서

∙PD-L1 발현 양성(CPS≥1)인 환자에서의 단독 요법

∙백금 및 플루오로우라실(5-FU) 화학요법과의 병용 요법

2. PD-L1 발현 양성(TPS≥50%)으로서, 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암의 치료로서 단독 요법

**전형적 호지킨 림프종**

자가조혈모세포이식에 실패하거나, 자가조혈모세포이식이 치료 옵션이 아닌 경우 최소 두 가지 이상의 이전 요법에 실패한 재발성 또는 불응성인 전형적 호지킨 림프종 성인 및 2세 이상의 소아 환자의 치료

**요로상피암**

1. PD-L1 발현 양성(Combined Positive Score(CPS)≥10)이며 시스플라틴 기반 항암화학요법이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료

2. 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인되거나, 백금기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 진행이 확인된 국소 진행성 또는 전이성인 요로상피암의 치료

3. 방광 절제술이 불가능하거나 시행을 선택하지 않았으며, 유두종 유무에 상관없이 상피내암을 동반한 BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암의 치료

**신세포암**

1. 진행성 신세포암 환자에서의 1차 치료로서 엑시티닙과의 병용 요법

2. 진행성 신세포암 환자에서의 1차 치료로서 렌바티닙과의 병용 요법

**자궁내막암**

이전의 전신 요법 이후 진행이 확인되고 수술적 치료 또는 방사선 치료가 부적합한, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient)이 없는 진행성 자궁내막암 치료로서 렌바티닙과의 병용 요법

**고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 암**

이전의 치료를 받은 후 진행하였고 만족스러운 대체 치료 옵션이 없는, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR)을 나타내며 수술이 불가능하거나 전이성인 자궁내막암, 위암, 소장암, 난소암, 췌장암, 담도암 환자의 치료

**고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 직결장암**

고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(dMMR)을 나타내며 수술이 불가능하거나 전이성인 직결장암 환자의 치료

**삼중음성 유방암**

PD-L1 발현 양성(CPS≥10)이며, 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자의 치료로서 항암화학요법과의 병용 요법

|  |
| --- |
| **□ 용법·용량** |

**환자선택**

이 약을 다음의 환자에게 투여하고자 하 는 경우, PD-L1 발현이 양성인 경우에만 투여한다.

단독 요법

∙진행성 비소세포폐암

∙전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암

∙시스플라틴 기반 항암화학요법이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암

병용 요법

∙수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암

PD-L1 양성 진단 시험은 식품의약품안전처에서 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 체외진단용 의료기기를 사용하여 평가한다.

이 약을 다음의 환자에게 투여하고자 하는 경우, 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H, microsatellite instability high) 또는 불일치 복구 결함(dMMR, mismatch repair deficient) 종양 상태인 경우에만 투여한다(14. 임상시험 정보 항 참고).

∙이전의 치료를 받은 후 진행한 암(자궁내막암, 위암, 소장암, 난소암, 췌장암 및 담도암)

∙수술이 불가능하거나 전이성인 직결장암

**권장용량**

이 약 200mg을 매 3주마다 30분 동안 정맥 점적주입한다.

전형적 호지킨 림프종 소아 환자에서 이 약의 권장용량은 2 mg/kg(최대 200 mg)이다.

병용요법으로 투여하기 위해서는 해당 병용 약제의 허가사항을 참고한다. 이 약을 정맥주사용 화학요법제와 병용하여 투여하는 경우 이 약이 먼저 투여되어야 한다.

이 약과 엑시티닙을 병용 투여하는 신세포암 환자는 엑시티닙의 용법용량과 관련된 허가사항을 참고한다. 이 약과 병용하여 사용될 때, 엑시티닙은 6 주 이상의 간격으로 초 기 투여용량인 5 mg 을 초과하는 용량으로의 증량이 고려될 수 있다.

이 약과 렌바티닙을 병용 투여하는 자궁내막암 및 신세포암 환자에서 렌바티닙의 권장 투여 용량은 1 일 1 회 20mg 경구 투여이며, 렌바티닙의 권장 용량 정보는 렌바티닙의 허가사항을 참고한다.

이 약은 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

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

흑색종의 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 시, 이 약은 최대 1년까지 혹은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

**용량조절**

이 약의 용량감량은 권장되지 않는다. 표 1에 기재된 약물이상반응을 관리하기 위해서는 이 약을 보류하거나 중단한다.

표 1. 용량 조절 권장사항 (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 항 참고)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **약물이상반응** | **중증도** | **용량 조절** |
| 면역-매개 폐염증 | 중등증(2등급) | 이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.\* |
| 중증 또는 생명을 위협하는(3등급 또는 4등급), 또는 재발성 중등증(2등급) | 이 약의 투여를 영구 중단한다. |
| 면역-매개 결장염 | 중등증 또는 중증(2등급 또는 3등급) | 이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.\* |
| 생명을 위협하는(4등급), 또는 재발성 중증(3등급) | 이 약의 투여를 영구 중단한다. |
| 면역-매개 신장염 | 중등증(2등급) | 이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.\* |
| 중증 또는 생명을 위협하는(3등급 또는 4등급) | 이 약의 투여를 영구 중단한다. |
| 면역-매개 내분비병증 | 중증 또는 생명을 위협하는(3등급 또는 4등급) | 이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.\*  2등급 이하로 개선되거나 호르몬 대체 요법으로 조절되는 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 내분비병증의 경우, 이 약 투여를 지속하는 것을 고려할 수 있다. |
| 면역-매개 간염  엑시티닙과의 병용 요법으로 투여받는 신세포암 환자에서의 간 효소 상승의 경우, 표 아래쪽의 용량 조절 지침을 참고한다. | 아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치(ULN)의 3배 초과~5배로 상승하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배 초과~3배로 상승하는 경우 | 이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.\* |
| AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배를 초과하거나 총 빌리루빈이 정상 상한치의 3배를 초과하는 경우 | 이 약의 투여를 영구 중단한다. |
| AST 또는 ALT의 중등도(2등급) 상승이 있는 상태에서 치료를 시작한 간 전이 환자에서 AST 또는 ALT 상승이 기저치 대비 50% 이상이고 지속 기간이 1주 이상인 경우 | 이 약의 투여를 영구 중단한다. |
| 면역-매개 피부반응 또는 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성 표피괴사융해증(TEN) | 중증 피부반응(3등급)이 나타나거나 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성표피괴사융해증(TEN)이 의심되는 경우 | 이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.\* |
| 중증 피부반응(4등급)이 나타나거나 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 독성표피괴사융해증(TEN)이 확진된 경우 | 이 약의 투여를 영구 중단한다. |
| 기타 면역-매개 약물이상반응 | 중증도와 이상사례의 유형에 따라 (2등급 또는 3등급) | 이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.\* |
| 중증 또는 생명을 위협하는 (3등급 또는 4등급) 심근염, 뇌염, 또는 길랑-바레증후군 | 이 약의 투여를 영구 중단한다. |
| 생명을 위협하거나(4등급) 재발성 중증(3등급) | 이 약의 투여를 영구 중단한다. |
| 주입 관련 반응 | 중증 또는 생명을 위협하는 (3등급 또는 4등급) | 이 약의 투여를 영구 중단한다. |
| 주의: 독성 등급은 NCI CTCAE v4.0(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0)에 따른다.  \* 12주 이내에 코르티코스테로이드 용량을 프레드니손 해당량으로 1일 10 mg 이하로 감량할 수 없는 경우이거나 이 약 최종 투여 후 12주 이내에 치료-관련 독성이 0~1등급으로 회복되지 않는 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단한다.  전형적 호지킨림프종 환자에서 4등급의 혈액학적 독성이 나타나는 경우, 이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. | | |

이 약과 엑시티닙의 병용 요법으로 투여받는 신세포암 환자:

∙ALT 또는 AST가 정상 상한치의 3배 이상~10배 미만이면서 동시에 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 이상으로 상승하지 않는 경우, 이상사례가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약과 엑시티닙의 투여를 모두 보류한다. 코르티코스테로이드 투여를 고려한다. 회복 후에는 한 가지 약으로 재투여하거나, 두 가지 약을 순차적으로 재투여하는 것을 고려한다. 엑시티닙을 재투여하는 경우, 엑시티닙의 허가사항에 따라 용량 감량을 고려한다.

∙ALT 또는 AST가 정상 상한치의 10배 이상인 경우, 또는 정상 상한치의 3배 초과이면서 동시에 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 이상으로 상승하는 경우, 이 약과 엑시티닙의 투여를 모두 영구 중단하고 코르티코스테로이드 투여를 고려한다.

이 약과 렌바티닙을 병용 투여하는 경우, 약물이상반응을 적절히 조절하기 위해 한 가지 또는 두 가지 약을 일시 중단하거나 렌바티닙의 용량을 감량하거나, 중단한다. 렌바티닙의 약물이상반응 조절을 위한 권장사항은 렌바티닙의 허가사항을 참고한다. 이 약의 용량감량은 권장되지 않는다.

|  |
| --- |
| **□ 사용상의 주의사항** |

**1. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

이 약 및 그 구성 성분에 과민증인 환자

**2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**

자가면역질환이 있거나 만성적 혹은 재발성 자가면역질환의 기왕력이 있는 환자

**3. 약물이상반응**

1) 임상시험에서 보고된 이상사례

대조 및 비대조 임상시험에서 총 2799명을 대상으로 이 약의 안전성을 분석하였다. 치료 기간의 중앙값은 4.2개월(범위 : 1일 ~ 30.4개월)이었고, 6개월 이상 치료받은 환자는 1153명, 1년 이상 치료 받은 환자는 600명이었다.

환자의 5%가 치료 관련 약물이상반응으로 이 약 투여를 중단하였다. 최종 투여 후 90일째까지 보고된 치료 관련 중대한 이상사례(SAE)는 이 약을 투여 받은 환자의 10%에서 발생하였다. 발생한 치료 관련 중대한 이상사례 중 가장 흔하게 발생한 이상사례는 다음과 같다; 폐염증, 결장염, 설사, 발열. 치료 관련 중대한 이상사례로 자가면역성 간염과 부신기능저하증도 보고되었다.

가. 흑색종

표 2는 임상시험 6에서 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고된 이상사례를 요약한 것이다. 가장 흔한 이상사례(20% 이상의 환자에서 보고됨)는 피로와 설사였다.

**표 2. 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고되고 이필리무맙 투여군 이상으로 발생한 이상사례 (임상시험 6)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **이 약 10 mg/kg**  **매 2주 또는 3주에 1회**  **n=555** | | **이필리무맙 3 mg/kg**  **매 3주에 1회**  **n=256** | |
| **이상사례** | **모든 등급†**  **(%)** | **3-4등급**  **(%)** | **모든 등급**  **(%)** | **3-4등급**  **(%)** |
| **전신 장애 및 투여부위 상태** | | | | |
| 피로 | 28 | 0.9 | 28 | 3.1 |
| **피부 및 피하조직 장애** | | | | |
| 발진‡ | 24 | 0.2 | 23 | 1.2 |
| 백반증§ | 13 | 0 | 2 | 0 |
| **근골격계 및 결합조직 장애** | | | | |
| 관절통 | 18 | 0.4 | 10 | 1.2 |
| 등허리 통증 | 12 | 0.9 | 7 | 0.8 |
| **호흡기, 흉부 및 종격동 장애** | | | | |
| 기침 | 17 | 0 | 7 | 0.4 |
| 호흡곤란 | 11 | 0.9 | 7 | 0.8 |
| **대사 및 영양 장애** | | | | |
| 식욕 감퇴 | 16 | 0.5 | 14 | 0.8 |
| **신경계 장애** | | | | |
| 두통 | 14 | 0.2 | 14 | 0.8 |
| † NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.  ‡ 발진, 홍반성 발진, 수포성 발진, 전신발진, 황반성 발진, 반상-구진 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 박리성 발진을 포함한다.  § 피부 저색소침착을 포함한다. | | | | |

이 약을 투여 받은 환자 10% 이상에서 다른 임상적으로 중요한 이상사례로 보고된 것은 다음과 같다; 설사(26%), 오심(구역)(21%), 소양증(17%).

**표 3. 이 약을 투여한 흑색종 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 중 이필리무맙군 이상으로 많이 발생한 이상 (임상시험 6)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **이 약 10 mg/kg**  **매 2주 또는 3주에 1회** | | **이필리무맙** | |
| **임상검사†** | **모든 등급 (%)‡** | **3-4등급 (%)** | **모든 등급 (%)** | **3-4등급 (%)** |
| **화학적 검사** | | | | |
| 고혈당증 | 45 | 4.2 | 45 | 3.8 |
| 고중성지방혈증 | 43 | 2.6 | 31 | 1.1 |
| 저나트륨혈증 | 28 | 4.6 | 26 | 7 |
| AST 증가 | 27 | 2.6 | 25 | 2.5 |
| 고콜레스테롤혈증 | 20 | 1.2 | 13 | 0 |
| **혈액학적 검사** | | | | |
| 빈혈 | 35 | 3.8 | 33 | 4.0 |
| 림프구감소증 | 33 | 7 | 25 | 6 |
| † 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약(520-546명) 및 이필리무맙(237-247명); 고중성지방혈증: 이 약 n=429, 이필리무맙 n=183; 고콜레스테롤혈증: 이 약 n=484, 이필리무맙 n=205.  ‡ NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다. | | | | |

이 약을 투여 받은 환자에서 20% 이상으로 보고된 다른 임상검사치 이상은 다음과 같다; 저알부민혈증 증가(모든 등급 27%, 3-4등급 2.4%), ALT 증가(모든 등급 23%, 3-4등급 3.1%), ALP 증가(모든 등급 21%, 3-4등급 2.0%).

표 4는 임상시험 2에서 흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고된 이상사례를 요약한 것이다. 가장 흔한 이상사례(20% 이상의 환자에서 보고됨)는 피로, 소양증, 발진, 변비, 오심, 설사, 식욕감퇴였다.

**표 4.흑색종 환자에게 이 약을 투여했을 때 10% 이상의 환자에서 보고되고 화학요법제 투여군 이상으로 발생한 이상사례 (임상시험 2)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **이 약 2 mg/kg 또는 10mg/kg**  **매 3주에 1회**  **n=357** | | **화학요법제†**  **n=171** | |
| **이상사례** | **모든 등급‡**  **(%)** | **3-4 등급**  **(%)** | **모든 등급**  **(%)** | **3-4 등급**  **(%)** |
| **전신 장애 및 투여부위 상태** | | | | |
| 발열 | 14 | 0.3 | 9 | 0.6 |
| 무력증 | 10 | 2.0 | 9 | 1.8 |
| **피부 및 피하조직 장애** | | | | |
| 소양증 | 28 | 0 | 8 | 0 |
| 발진§ | 24 | 0.6 | 8 | 0 |
| **위장관 장애** | | | | |
| 변비 | 22 | 0.3 | 20 | 2.3 |
| 설사 | 20 | 0.8 | 20 | 2.3 |
| 복통 | 13 | 1.7 | 8 | 1.2 |
| **호흡기, 흉부 및 종격동 장애** | | | | |
| 기침 | 18 | 0 | 16 | 0 |
| **근골격계 및 결합조직 장애** | | | | |
| 관절통 | 14 | 0.6 | 10 | 1.2 |
| † 화학요법제: 다카르바진, 테모졸로미드, 카보플라틴/파클리탁셀, 파클리탁셀 또는 카보플라틴  ‡ NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.  § 발진, 홍반성 발진, 전신발진, 황반성 발진, 반상-구진 발진, 구진성 발진, 소양성 발진을 포함한다. | | | | |

이 약을 투여 받은 환자에서 다른 임상적으로 중요한 이상사례로 보고된 것은 다음과 같다; 피로(43%), 오심(구역)(22%), 식욕 감퇴(20%), 구토(13%), 말초 신경 병증(1.7%).

**표 5. 이 약을 투여한 흑색종 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 중 화학요법제 군 이상으로 많이 발생한 이상 (임상시험 2)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **이 약 2 mg/kg 또는 10 mg/kg**  **매 3주에 1회** | | **화학요법제** | |
| **임상검사†** | **모든 등급 (%)‡** | **3-4등급 (%)** | **모든 등급 (%)** | **3-4등급 (%)** |
| **화학적 검사** | | | | |
| 고혈당증 | 49 | 6 | 44 | 6 |
| 저알부민혈증 | 37 | 1.9 | 33 | 0.6 |
| 저나트륨혈증 | 37 | 7 | 24 | 3.8 |
| 고중성지방혈증 | 33 | 0 | 32 | 0.9 |
| ALP 증가 | 26 | 3.1 | 18 | 1.9 |
| AST 증가 | 24 | 2.2 | 16 | 0.6 |
| Bicarbonate 감소 | 22 | 0.4 | 13 | 0 |
| 저칼슘혈증 | 21 | 0.3 | 18 | 1.9 |
| ALT 증가 | 21 | 1.8 | 16 | 0.6 |
| † 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약 (320-325명) 및 화학요법제(154-161명); 고중성지방혈증: 이 약 n=247, 화학요법제 n=116; bicarbonate 감소: 이 약 n=263, 화학요법제 n=123.  ‡ NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다. | | | | |

이 약을 투여 받은 환자에서 20% 이상으로 보고된 다른 임상검사치 이상은 다음과 같다; 빈혈(모든 등급 44%, 3-4등급 10%), 림프구 감소증(모든 등급 40%, 3-4등급 9%).

전반적으로, 용량 및 이필리무맙 투여경험에 관계없이 안전성 프로파일은 유사하였다.

나. 절제술을 받은 흑색종

임상시험 54에 참여한 절제술을 받은 흑색종 환자 1019명에서 발생한 이상사례는 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 혹은 비소세포폐암 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

다. 비소세포폐암

*병용 요법*

표 6 은 임상시험 189 에 참여해 이 약과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제와의 병용 요법으로 치료받은 환자 중 10% 이상에서 보고된 이상사례를 정리한 것이다. 임상시험 407 에 참여해 이 약과 카보플라틴 및 파클리탁셀 혹은 알부민 결합 파클리탁셀과의 병용 요법으로 치료받은 이전 치료 경험이 없는 비소세포폐암 환자에서 보고된 이상사례는 임상시험 189 에서 보고된 이상사례와 유사하였지만, 다음 이상사례는 예외적으로 임상시험 407 에서 발생률이 증가하였다 (이 약 + 화학요법제 vs. 위약+ 화학요법제); 탈모(46% vs. 36%), 관절통(21% vs. 14%), 말초신경병증 (21% vs. 16%), 근육통 (13% vs. 13%), 말초 감 각 신 경병증(12% vs. 13%), 백혈구 수 감소(11% vs. 11%), 불면증(10% vs. 8%) 및 체중 감소(10% vs. 8%).

**표 6. 이 약과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제를 함께 투여받은 환자 중 10% 이상에서 발생한 이상사례 (임상시험 189)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **이 약 +**  **페메트렉시드 +**  **백금 화학요법제**  **n=405** | | **위약 +**  **페메트렉시드 +**  **백금 화학요법제**  **n=202** | |
| **이상사례** | **모든 등급\*(%)** | **3-4등급(%)** | **모든 등급(%)** | **3-4등급(%)** |
| **위장관 장애** | | | | |
| 오심 | 56 | 3.5 | 52 | 3.5 |
| 변비 | 35 | 1.0 | 32 | 0.5 |
| 설사 | 31 | 5 | 21 | 3.0 |
| 구토 | 24 | 3.7 | 23 | 3.0 |
| **전신 장애** | | | | |
| 피로† | 56 | 12 | 58 | 6 |
| 발열 | 20 | 0.2 | 15 | 0 |
| 전신 부종 | 19 | 0.2 | 13 | 0 |
| **대사 및 영양장애** | | | | |
| 식욕감퇴 | 28 | 1.5 | 30 | 0.5 |
| **피부 및 피하조직 장애** | | | | |
| 발진‡ | 25 | 2.0 | 17 | 2.5 |
| 소양증 | 11 | 0 | 10 | 0 |
| **호흡기, 흉부 및 종격동 장애** | | | | |
| 기침 | 21 | 0 | 28 | 0 |
| 호흡 곤란 | 21 | 3.7 | 26 | 5 |
| **눈 장애** | | | | |
| 눈물분비 증가 | 17 | 0 | 11 | 0 |
| **근골격계 및 결합조직 장애** | | | | |
| 등허리 통증 | 13 | 1.2 | 11 | 1.5 |
| **신경계 장애** | | | | |
| 어지러움 | 12 | 0.7 | 9 | 0 |
| 두통 | 12 | 0 | 9 | 0 |
| 미각 이상 | 11 | 0.2 | 9 | 0 |
| **감염 및 감염증** | | | | |
| 상기도감염 | 10 | 1.2 | 7 | 1.0 |
| \* NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.  † 무력증 및 피로를 포함한다.  ‡ 생식기 발진, 발진, 전신발진, 황반성 발진, 반상-구진 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 농포성 발진을 포함한다. | | | | |

표 7은 임상시험 189에 참여해 이 약과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제와의 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상을 정리한 것이다.

**표 7. 이 약을 투여한 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 189)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **이 약 +**  **페메트렉시드 +**  **백금 화학요법제** | | **페메트렉시드 +**  **백금 화학요법제** | |
| **임상검사\*** | **모든 등급 (%)†** | **3-4 등급 (%)** | **모든 등급 (%)** | **3-4 등급 (%)** |
| **화학적 검사** | | | | |
| 고혈당증 | 63 | 9 | 60 | 7 |
| ALT 증가 | 47 | 3.8 | 42 | 2.6 |
| AST 증가 | 47 | 2.8 | 40 | 1.0 |
| 저알부민혈증 | 39 | 2.8 | 39 | 1.1 |
| 크레아티닌 증가 | 37 | 4.2 | 25 | 1.0 |
| 저나트륨혈증 | 32 | 7 | 23 | 6 |
| 저인산혈증 | 30 | 10 | 28 | 14 |
| ALP 증가 | 26 | 1.8 | 29 | 2.1 |
| 저칼슘혈증 | 24 | 2.8 | 17 | 0.5 |
| 고칼륨혈증 | 24 | 2.8 | 19 | 3.1 |
| 저칼륨혈증 | 21 | 5 | 20 | 5 |
| **혈액학적 검사** | | | | |
| 빈혈 | 85 | 17 | 81 | 18 |
| 림프구 감소 | 64 | 22 | 64 | 25 |
| 호중구 감소 | 48 | 20 | 41 | 19 |
| 혈소판 감소 | 30 | 12 | 29 | 8 |
| \* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+페메트렉시드+백금 화학요법제(381-401명) 및 페메트렉시드+백금 화학요법제(184-197명).  † NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다. | | | | |

*단독 요법*

표 8은 임상시험 10에 참여해 이 약을 투여 받은 이전 치료경험이 있는 비소세포폐암 환자 중 10% 이상에서 보고된 이상사례를 정리한 것이다. 가장 일반적인 이상사례(20% 이상의 환자에서 보고됨)는 식욕감퇴, 피로, 호흡곤란, 오심(구역)이었다. 임상시험 24에서 이 약을 투여 받은 이전 치료경험이 없는 비소세포폐암 환자들에서 보고된 이상사례는 일반적으로 임상시험 10에서 보고된 것들과 유사하였다.

**표 8. 이 약을 투여 받은 비소세포폐암 환자 중 10% 이상에서 보고되고 도세탁셀 투여군 이상으로 발생한 이상사례 (임상시험 10)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **이 약 2 또는 10 mg/kg**  **매 3주에 1회**  **n=682** | | **도세탁셀 75 mg/m2**  **매 3주에 1회**  **n=309** | |
| **이상사례** | **모든 등급(%)**† | **3-4등급(%)** | **모든 등급(%)** | **3-4등급(%)** |
| **대사 및 영양 장애** | | | | |
| 식욕감퇴 | 25 | 1.5 | 23 | 2.6 |
| **위장관 장애** | | | | |
| 오심(구역) | 20 | 1.3 | 18 | 0.6 |
| 변비 | 15 | 0.6 | 12 | 0.6 |
| 구토 | 13 | 0.9 | 10 | 0.6 |
| **호흡기, 흉부 및 종격동 장애** | | | | |
| 호흡곤란 | 23 | 3.7 | 20 | 2.6 |
| 기침 | 19 | 0.6 | 14 | 0 |
| **근골격계 및 결합조직 장애** | | | | |
| 관절통 | 11 | 1.0 | 9 | 0.3 |
| 등허리 통증 | 11 | 1.5 | 8 | 0.3 |
| **피부 및 피하조직 장애** | | | | |
| 발진‡ | 17 | 0.4 | 8 | 0 |
| 소양증 | 11 | 0 | 3 | 0.3 |
| † NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.  ‡ 발진, 홍반성 발진, 황반성 발진, 반상-구진 발진, 구진성 발진, 소양성 발진을 포함한다. | | | | |

이 약을 투여 받은 환자에서 다른 임상적으로 중요한 이상사례로 보고된 것은 다음과 같다; 피로(25%), 설사(14%), 무력증(11%), 발열(11%).

**표 9. 이 약을 투여한 비소세포폐암 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 중 도세탁셀 군 이상으로 많이 발생한 이상 (임상시험10)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **이 약 2 또는 10 mg/kg**  **매 3주에 1회** | | **도세탁셀 75 mg/m2**  **매 3주에 1회** | |
| **임상검사†** | **모든 등급 (%)‡** | **3-4등급 (%)** | **모든 등급 (%)‡** | **3-4등급 (%)** |
| **화학적 검사** | | | | |
| 저나트륨혈증 | 32 | 8 | 27 | 2.9 |
| ALP 증가 | 28 | 3.0 | 16 | 0.7 |
| AST 증가 | 26 | 1.6 | 12 | 0.7 |
| ALT 증가 | 22 | 2.7 | 9 | 0.4 |
| † 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약(631-638명) 및 도세탁셀(274-277명).  ‡ NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다. | | | | |

이 약을 투여 받은 환자에서 20% 이상으로 보고된 다른 임상검사치 이상은 다음과 같다; 고혈당증(모든 등급 44%, 3-4등급 4.1%), 빈혈(모든 등급 37%, 3-4등급 3.8%), 고중성지방혈증(모든 등급 36%, 3-4등급 1.8%), 림프구 감소증(모든 등급 35%, 3-4등급 9%), 저알부민혈증(모든 등급 34%, 3-4등급 1.6%), 고콜레스테롤혈증(모든 등급 20%, 3-4등급 0.7%).

라. 두경부암

이 약을 단독 요법으로 치료받은 두경부암 환자에서 발생한 이상사례는 흑색종이나 비소세포폐암 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

이 약과 화학요법제(백금 및 5-FU)를 병용 투여로 치료받은 두경부암 환자에서 세툭시맙과 화학요법제(백금 및 5-FU) 병용 투여와의 발생률 차이가 2% 이상인 중증 이상(3-4등급) 약물이상반응은 다음과 같다: 피로 (7% vs. 4.9%), 점막 염증 (10% vs. 5%), 구내염 (8% vs. 3.5%).

표 10 및 표 11은 임상시험 48에 참여해 이 약으로 치료 받은 환자에서의 약물이상반응과 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

**표 10. 이 약을 투여받은 환자 중 10% 이상의 환자에서 발생한 약물이상반응 (임상시험 48)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **이상사례** | **이 약 200mg**  **매 3주에 1회**  **n=300** | | **이 약 200mg**  **매 3주에 1회 +**  **백금 +**  **플루오로우라실**  **n=276** | | **세툭시맙 +**  **백금 +**  **플루오로우라실**  **n=287** | |
| 모든 등급\* (%) | 3-4 등급 (%) | 모든 등급\* (%) | 3-4 등급 (%) | 모든 등급\* (%) | 3-4 등급 (%) |
| **전신 장애** | | | | | | |
| 피로† | 33 | 4 | 49 | 11 | 48 | 8 |
| 발열 | 13 | 0.7 | 16 | 0.7 | 12 | 0 |
| 점막 염증 | 4.3 | 1.3 | 31 | 10 | 28 | 5 |
| **위장관 장애** | | | | | | |
| 변비 | 20 | 0.3 | 37 | 0 | 33 | 1.4 |
| 오심 | 17 | 0 | 51 | 6 | 51 | 6 |
| 설사‡ | 16 | 0.7 | 29 | 3.3 | 35 | 3.1 |
| 구토 | 11 | 0.3 | 32 | 3.6 | 28 | 2.8 |
| 연하 곤란 | 8 | 2.3 | 12 | 2.9 | 10 | 2.1 |
| 구내염 | 3 | 0 | 26 | 8 | 28 | 3.5 |
| **피부 장애** | | | | | | |
| 발진§ | 20 | 2.3 | 17 | 0.7 | 70 | 8 |
| 소양증 | 11 | 0 | 8 | 0 | 10 | 0.3 |
| 호흡기, 흉부 및 종격동 장애 | | | | | | |
| 기침¶ | 18 | 0.3 | 22 | 0 | 15 | 0 |
| 호흡 곤란# | 14 | 2.0 | 10 | 1.8 | 8 | 1.0 |
| **내분비 장애** | | | | | | |
| 갑상선 저하증 | 18 | 0 | 15 | 0 | 6 | 0 |
| **대사 및 영양 장애** | | | | | | |
| 식욕 감소 | 15 | 1.0 | 29 | 4.7 | 30 | 3.5 |
| 체중 감소 | 15 | 2 | 16 | 2.9 | 21 | 1.4 |
| **감염** | | | | | | |
| 폐렴Þ | 12 | 7 | 19 | 11 | 13 | 6 |
| **신경계 장애** | | | | | | |
| 두통 | 12 | 0.3 | 11 | 0.7 | 8 | 0.3 |
| 어지러움 | 5 | 0.3 | 10 | 0.4 | 13 | 0.3 |
| 말초 감각 신경 병증β | 1 | 0 | 14 | 1.1 | 7 | 1 |
| **근골격계 장애** | | | | | | |
| 근육통à | 12 | 1.0 | 13 | 0.4 | 11 | 0.3 |
| 경부 통증 | 6 | 0.7 | 10 | 1.1 | 7 | 0.7 |
| **정신의학적 장애** | | | | | | |
| 불면 | 7 | 0.7 | 10 | 0 | 8 | 0 |
| \* NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.  † 피로, 무력증을 포함한다.  ‡ 설사, 결장염, 출혈성 설사, 현미경적 결장염을 포함한다.  § 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 접촉 피부염, 탈락 피부염, 약물 발진, 홍반, 다형성 홍반, 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 소양성 발진, 지루성 피부염을 포함한다.  ¶ 기침, 습성 기침을 포함한다.  # 호흡 곤란, 노작성 호흡 곤란을 포함한다.  Þ 폐렴, 비정형 폐렴, 세균성 폐렴, 포도상 구균 폐렴, 흡인성 폐렴, 하기도 감염, 폐 감염, 슈도모나스 폐 감염을 포함한다.  β 말초 감각 신경 병증, 말초 신경 병증, 감각 저하, 이상 감각을 포함한다.  à 등허리 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 통증, 근육통을 포함한다. | | | | | | |

**표 11. 이 약을 투여 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 48)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **임상검사\*** | **이 약 200mg**  **매 3주에 1회** | | **이 약 200mg**  **매 3주에 1회 +**  **백금 +**  **플루오로우라실** | | **세툭시맙 +**  **백금 +**  **플루오로우라실** | |
| 모든 등급†  (%) | 3-4 등급  (%) | 모든 등급†  (%) | 3-4 등급  (%) | 모든 등급†  (%) | 3-4 등급  (%) |
| **혈액학적 검사** | | | | | | |
| 림프구 감소증 | 54 | 25 | 69 | 35 | 74 | 45 |
| 빈혈 | 52 | 7 | 89 | 28 | 78 | 19 |
| 혈소판 감소증 | 12 | 3.8 | 73 | 18 | 76 | 18 |
| 중성구 감소증 | 7 | 1.4 | 67 | 35 | 71 | 42 |
| **화학적 검사** | | | | | | |
| 고혈당증 | 47 | 3.8 | 55 | 6 | 66 | 4.7 |
| 저나트륨 혈증 | 46 | 17 | 56 | 20 | 59 | 20 |
| 저알부민 혈증 | 44 | 3.2 | 47 | 4.0 | 49 | 1.1 |
| AST 증가 | 28 | 3.1 | 24 | 2.0 | 37 | 3.6 |
| ALT 증가 | 25 | 2.1 | 22 | 1.6 | 38 | 1.8 |
| 알칼리 인산 분해 효소 증가 | 25 | 2.1 | 27 | 1.2 | 33 | 1.1 |
| 고칼슘 혈증 | 22 | 4.6 | 16 | 4.3 | 13 | 2.6 |
| 저칼슘 혈증 | 22 | 1.1 | 32 | 4 | 58 | 7 |
| 고칼륨 혈증 | 21 | 2.8 | 27 | 4.3 | 29 | 4.3 |
| 저인산 혈증 | 20 | 5 | 35 | 12 | 48 | 19 |
| 저칼륨 혈증 | 19 | 5 | 34 | 12 | 47 | 15 |
| 크레아티닌 증가 | 18 | 1.1 | 36 | 2.3 | 27 | 2.2 |
| 저마그네슘 혈증 | 16 | 0.4 | 42 | 1.7 | 76 | 6 |
| \* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+화학요법제(235-266명), 이 약(241-288명) 및 세툭시맙+화학요법제(249-282명).  † NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다. | | | | | | |

마. 기타 암종

*단독 요법*

전형적 호지킨림프종, 요로상피암, MSI-H암 또는 직결장암 환자에서 발생한 이상사례는 흑색종이나 비소세포폐암 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암

이 약의 안전성은 고위험 비근침습성 방광암 환 자 148명을 등록한 다 기관, 공개라벨, 단일군 시험인 임상시험 57에서 조사되었으며, 이 중 96명은 유두종 유무에 상관없이 상피내암을 동반한 B CG-불응이었다. 환자는 허용 불가능한 독성, 지속적 또는 재발성 고위험 비근침습성 방광암이거나 진 행성 질환, 또는 질환의 진행 없이 최대 24개월까지 이 약 200mg을 매 3주 투약하였다. 이 약의 노출 기 간 중 앙값은 4.3개월(범위: 1일 ~ 25.6개월)이었다. 환자의 11%가 약물이상반응으로 이 약 투여를 중단하였다. 이 약의 영구 중단으로 이어진 가장 빈번한 약 물이상반응 (>1%)은 폐염증(1.4%)이었다. 이 약의 일시 중단으로 이어진 약물이상반응은 환자의 22%에서 발생하였다; 2% 이상에서 보고된 가장 빈 번한 약 물이상반응은 설사(4%), 요로 감염(2%)이었다. 중대한 약 물이상반응은 이약을 투여 받은 환자의 28%에서 발생하였다. 이 약을 치료받은 환자에서 2% 이상으로 가장 빈번하게 보고된 중대한 약 물이상반응은 페렴(3%), 심허혈(2%), 결장염(2%), 폐 색전증(2%), 패혈증(2%), 그리고 요로 감염(2%)이었다. 표 12 및 13은 임상시험 57에 참여해 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 약물이상반응 및 임상검사치 이상을 요약한 것 이다.

**표 12. 이 약을 투여받은 환자 중 10% 이상에서 발생한 약물이상반응 (임상시험 57)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **약물이상반응** | **이 약 200mg**  **매 3주에 1회 n=148** | |
| **모든 등급\***  **(%)** | **3-4등급**  **(%)** |
| **전신 장애** | | |
| 피로† | 29 | 0.7 |
| 말초 부종‡ | 11 | 0 |
| **위장관 장애** | | |
| 설사§ | 24 | 2.0 |
| 오심 | 13 | 0 |
| 변비 | 12 | 0 |
| **피부 및 피하조직 장애** | | |
| 발진¶ | 24 | 0.7 |
| 소양증 | 19 | 0.7 |
| **근골격계 및 결합조직 장애** | | |
| 근골격 통증# | 19 | 0 |
| 관절통 | 14 | 1.4 |
| **신장 및 요로계 장애** | | |
| 혈뇨 | 19 | 1.4 |
| **호흡기, 흉부 및 종격동 장애** | | |
| 기침Þ | 19 | 0 |
| **감염** | | |
| 요로 감염 | 12 | 2.0 |
| 비인두염 | 10 | 0 |
| **내분비 장애** | | |
| 갑상선 저하증 | 11 | 0 |
| \* NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.  † 무력증, 피로, 병감(권태)를 포함한다.  ‡ 말초 부종 및 말초 종창을 포함한다.  § 설사, 위장염, 결장염을 포함한다.  ¶ 반상-구진 발진, 발진, 홍반성 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 홍반, 습진, 건조 습진, 태선형 각화증, 두드러기, 피부염을 포함한다.  # 등허리 통증, 근육통, 근골격 통증, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증, 경부 통증을 포함한다.  Þ 기침, 습성 기침을 포함한다. | | |

**표 13. 이 약을 투여받은 BCG-불응 비근침습성 방광암 환자 중 20% 이상에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 57)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **임상 검사\*** | **이 약 200mg**  **매 3주에 1회** | |
| **모든 등급†**  **(%)** | **3-4 등급**  **(%)** |
| **화학적 검사** |  |  |
| 고혈당증 | 59 | 8 |
| ALT 증가 | 25 | 3.4 |
| 저나트륨 혈증 | 24 | 7 |
| 저인산 혈증 | 24 | 6 |
| 저알부민 혈증 | 24 | 2.1 |
| 고칼륨 혈증 | 23 | 1.4 |
| 저칼슘 혈증 | 22 | 0.7 |
| AST 증가 | 20 | 3.4 |
| 크레아티닌 증가 | 20 | 0.7 |
| **혈액학적 검사** |  |  |
| 빈혈 | 35 | 1.4 |
| 림프구 감소증 | 29 | 1.6 |
| \* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약(124-147명)  † NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다. | | |

*병용 요법*

*신세포암*

엑시티닙과의 병용 요법(KEYNOTE-426)

KEYNOTE-426에서 이 약과 엑시티닙의 병용 요법으로 치료받은 이전 치료 경험이 없는 신세포암 환자 중 20% 이상에서 보고된 가장 일반적인 이상사례는 설사, 피로/무력증, 고혈압, 갑상선 저하증, 식욕 감퇴, 간독성, 손바닥-발바닥 홍반 감각이상증, 오심, 구내염/점막 염증, 발성 장애, 발진, 기침, 변비였다.

표 14 및 15는 KEYNOTE-426에 참여해 이 약과 엑시티닙 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상 사례 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

**표 14. 이 약과 엑시티닙을 함께 투여받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상사례 (KEYNOTE-426)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **이 약 +**  **엑시티닙**  **n=429** | | | | **수니티닙**  **n=425** | | |
| **이상사례** | | **모든 등급\***  **(%)** | | **3-4등급**  **(%)** | | **모든 등급**  **(%)** | | **3-4등급**  **(%)** |
| **위장관 장애** | | | | | | | | |
| 설사† | | 56 | | 11 | | 45 | | 5 |
| 오심 | | 28 | | 0.9 | | 32 | | 0.9 |
| 변비 | | 21 | | 0 | | 15 | | 0.2 |
| **전신 장애** | | | | | | | | |
| 피로/무력증 | | 52 | | 5 | | 51 | | 10 |
| **심혈관 장애** | | | | | | | | |
| 고혈압‡ | | 48 | | 24 | | 48 | | 20 |
| **간 장애** | | | | | | | | |
| 간독성§ | | 39 | | 20 | | 25 | | 4.9 |
| **내분비 장애** | | | | | | | | |
| 갑상선 저하증 | | 35 | | 0.2 | | 32 | | 0.2 |
| **대사 및 영양 장애** | | | | | | | | |
| 식욕 감퇴 | | 30 | | 2.8 | | 29 | | 0.7 |
| **피부 및 피하조직 장애** | | | | | | | | |
| 손바닥-발바닥 홍반 감각이상증 | | 28 | | 5 | | 40 | | 3.8 |
| 구내염/점막 염증 | | 27 | | 1.6 | | 41 | | 4 |
| 발진¶ | | 25 | | 1.4 | | 21 | | 0.7 |
| **호흡기, 흉부 및 종격동 장애** | | | | | | | | |
| 발성 장애 | | 25 | | 0.2 | | 3.3 | | 0 |
| 기침 | | 21 | | 0.2 | | 14 | | 0.5 |
| \* NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.  † 설사, 결장염, 장결장염, 위장염, 장염, 출혈성 장결장염을 포함한다.  ‡ 고혈압, 혈압 상승, 고혈압성 위기, 불안정 고혈압을 포함한다.  § ALT증가, AST 증가, 자가면역성 간염, 혈중 빌리루빈 증가, 약물 유발성 간 손상, 간효소 증가, 간기능 이상, 간염, 전격성 간염, 간세포성 손상, 간독성, 고빌리루빈혈증, 면역-매개 간염, 간기능검사치 증가, 간 손상, 아미노전이효소 증가를 포함한다.  ¶ 발진, 나비모양 발진, 피부염, 여드름양 피부염, 아토피피부염, 수포성 피부염, 접촉성 피부염, 박리성 피부염, 생식기 발진, 홍반성 발진, 전신발진, 황반성 발진, 반구진발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 지루성 피부염, 피부 탈락, 피부 박리, 회음부 발진을 포함한다. | | | | | | | | |
| **표 15. 이 약과 엑시티닙을 함께 투여받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-426)** | | | | | | | | |
|  | **이 약 + 엑시티닙** | | | | **수니티닙** | | | | |
| **임상검사\*** | **모든 등급†**  **(%)** | | **3-4 등급**  **(%)** | | **모든 등급**  **(%)** | | **3-4 등급**  **(%)** | | |
| **화학적 검사** | | | | | | | | | |
| 고혈당증 | 62 | | 9 | | 54 | | 3.2 | | |
| ALT 증가 | 60 | | 20 | | 44 | | 5 | | |
| AST 증가 | 57 | | 13 | | 56 | | 5 | | |
| 크레아티닌 증가 | 43 | | 4.3 | | 40 | | 2.4 | | |
| 저나트륨혈증 | 35 | | 8 | | 29 | | 8 | | |
| 고칼륨혈증 | 34 | | 6 | | 22 | | 1.7 | | |
| 저알부민혈증 | 32 | | 0.5 | | 34 | | 1.7 | | |
| 고칼슘혈증 | 27 | | 0.7 | | 15 | | 1.9 | | |
| 저인산혈증 | 26 | | 6 | | 49 | | 17 | | |
| ALP 증가 | 26 | | 1.7 | | 30 | | 2.7 | | |
| 저칼슘혈증‡ | 22 | | 0.2 | | 29 | | 0.7 | | |
| 혈중 빌리루빈 증가 | 22 | | 2.1 | | 21 | | 1.9 | | |
| 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) 연장 § | 22 | | 1.2 | | 14 | | 0 | | |
| **혈액학적 검사** | | | | | | | | | |
| 림프구 감소증 | 33 | | 11 | | 46 | | 8 | | |
| 빈혈 | 29 | | 2.1 | | 65 | | 8 | | |
| 혈소판 감소증 | 27 | | 1.4 | | 78 | | 14 | | |
| \* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+엑시티닙(342-425명) 및 수니티닙(345-422명).  † NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.  ‡ 알부민으로 보정되었다.  § 상승된 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 연장을 보인 두 명의 3등급 환자에서 간독성 이상사례가 함께 보고되었다. | | | | | | | | | |

렌바티닙과의 병용 요법(KEYNOTE-581)

표 16은 KEYNOTE-581에 참여해 이 약과 렌바티닙 병용 요법으로 치료 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상사례를 요약한 것이다.

표16. 이 약과 렌바티닙 병용 요법으로 치료 받은 환자 중 20% 이상에서 보고되고, 수니티닙 투여군 이상으로 많이 발생한 이상 사례

(두 군간 차이는 모든 등급에서 5% 이상 또는 3-4등급에서 2% 이상) (KEYNOTE-581)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **이 약 + 엑시티닙**  n=352 | | **수니티닙**  n=340 | |
| **이상사례** | **모든 등급\*(%)** | **3-4 등급(%)** | **모든 등급\*(%)** | **3-4 등급(%)** |
| **위장관 장애** | | | | |
| 설사 | 61 | 10 | 49 | 5 |
| 오심 | 36 | 2.6 | 33 | 0.6 |
| 구토 | 26 | 3.4 | 20 | 1.5 |
| 변비 | 25 | 0.9 | 19 | 0 |
| 복통 | 21 | 2.0 | 8 | 0.9 |
| **심혈관 장애** | | | | |
| 고혈압 | 55 | 28 | 41 | 19 |
| **내분비 장애** | | | | |
| 갑상선 저하증 | 47 | 1.4 | 26 | 0 |
| **대사 및 영양 장애** | | | | |
| 식욕 감소 | 40 | 4.0 | 31 | 1.5 |
| **호흡기, 흉부 및 종격동 장애** | | | | |
| 발성 장애 | 30 | 0 | 4.1 | 0 |
| **임상 검사** | | | | |
| 체중 감소 | 30 | 8 | 9 | 0.3 |
| **신장 및 요로계 장애** | | | | |
| 단백뇨 | 30 | 8 | 13 | 2.9 |
| **피부 및 피하조직 장애** | | | | |
| 발진 | 27 | 3.7 | 14 | 0.6 |
| **근골격계 및 결합조직 장애** | | | | |
| 관절통 | 28 | 1.4 | 15 | 0.3 |
| **신경계 장애** | | | | |
| 두통 | 23 | 0.6 | 16 | 0.9 |

\*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

*자궁내막암*

표17과 표18은 KEYNOTE-775에 참여해 이 약과 렌바티닙 병용 요법으로 치료받은 MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암 환자 중 20%이상에서 발생한 이상사례와 임상검사치 이상을 요약한 것이다. KEYNOTE-146에서 이 약과 렌바티닙의 병용요법으로 치료받은 자궁내막암 환자들에서 보고된 이상사례는 일반적으로 KEYNOTE-775에서 보고된 것들과 유사하였다.

치명적인 약물이상반응은 이 약과 렌바티닙 병용요법군에서 4.7% 발생하였고 이는 폐렴 2건 및 급성 신 손상, 급성 심근 경색, 결장염, 식욕 감소, 장 천공, 하부 위장관 출혈, 악성 위장관 폐쇄, 다발성 장기 기능 부전 증후군, 골수 형성 이상 증후군, 폐 색전증, 우심실 기능 장애 1건이었다.

이 약과 렌바타닙을 병용 투여한 환자의 50%에서 중대한 약물이상반응이 발생하였다. 중대한 약물이상반응(3% 이상)은 고혈압(4.4%)과 요로감염(3.2%)이었다.

약물이상반응으로 인한 이 약의 투여 중단은 15%의 환자에게서 발생하였다. 이 약의 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 약물이상반응(1% 이상)은 ALT 증가(1.2%)였다.

약물이상반응으로 인한 이 약의 투약 일시 중단은 48%의 환자에게서 발생하였다. 이 약의 투약 일시 중단을 초래한 가장 흔한 약물이상반응(3% 이상)은 설사(8%), ALT 증가(4.4%), AST 증가(3.8%), 고혈압(3.5%)이었다.

**표17. KEYNOTE-775의 자궁내막암 환자 중 20% 이상에서 보고된 약물이상반응**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암** | | | |
|  | **매 3주마다 이 약 200mg + 렌바티닙**  **n=342** | | **매 3주마다 이 약 200mg + 렌바티닙**  **n=342** | |
| **이상사례** | **모든 등급\*(%)** | **3-4 등급(%)** | **모든 등급\*(%)** | **3-4 등급(%)** |
| **내분비 장애** | | | | |
| 갑상선 저하증**†** | 67 | 0.9 | 0.9 | 0 |
| **혈관 장애** | | | | |
| 고혈압‡ | 67 | 39 | 6 | 2.5 |
| 출혈성 이상반응§ | 25 | 2.6 | 15 | 0.9 |
| **전신 장애** | | | | |
| 피로¶ | 58 | 11 | 54 | 6 |
| **위장관 장애** | | | | |
| 설사# | 55 | 8 | 20 | 2.8 |
| 오심 | 49 | 2.9 | 47 | 1.5 |
| 구토 | 37 | 2.3 | 21 | 2.2 |
| 구내염Þ | 35 | 2.6 | 26 | 1.2 |
| 복통ß | 34 | 2.6 | 21 | 1.2 |
| 변비 | 27 | 0 | 25 | 0.6 |
| **근골격계 및 결합조직 장애** | | | | |
| 근골격계 장애à | 53 | 5 | 27 | 0.6 |
| **대사 및 영양 장애** | | | | |
| 식욕 감소è | 44 | 7 | 21 | 0 |
| **임상 검사** | | | | |
| 체중 감소 | 34 | 10 | 6 | 0.3 |
| **신장 및 요로계 장애** | | | | |
| 단백뇨ð | 29 | 6 | 3.4 | 0.3 |
| **감염** | | | | |
| 요로감염ø | 31 | 5 | 13 | 1.2 |
| **신경계 장애** | | | | |
| 두통 | 26 | 0.6 | 9 | 0.3 |
| **호흡기, 흉부 및 종격동 장애** | | | | |
| 발성 장애 | 22 | 0 | 0.6 | 0 |
| **피부 및 피하조직 장애** | | | | |
| 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군ý | 23 | 2.9 | 0.9 | 0 |
| 발진£ | 20 | 2.3 | 4.9 | 0 |

\*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

† 갑상선 저하증, 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, 갑상선염, 이차 갑상선 저하증 포함

‡ 고혈압, 혈압 증가, 이차 고혈압, 혈압 이상, 고혈압 뇌 병증, 혈압 변동 포함

§ 비출혈, 질 출혈, 혈뇨, 치은 출혈, 부정 자궁 출혈, 직장 출혈, 타박상, 혈변 배설, 뇌출혈, 결막 출혈, 위장관 출혈, 객혈, 요로관 출혈, 하부 위장관 출혈, 입 출혈, 점상 출혈, 자궁 출혈, 항문 출혈, 혈액 수포, 눈 출혈, 혈종, 두 개 내 출혈, 출혈성 뇌졸중, 흑색변, 스토마 부위 출혈, 상부 위장관 출혈, 상처 출혈, 혈뇨 존재, 반상 출혈, 토혈, 피하 출혈, 간 혈종, 주사 부위 타박상, 장의 출혈, 후두 출혈, 폐출혈, 경막하 혈종, 제대에서의 출혈, 혈관 천자 부위 타박상 포함

¶ 피로, 무력증, 병감(권태), 기면 포함

# 설사, 위장염 포함

Þ 구내염, 점막 염증, 구인두 통증, 아프타성 궤양, 입 궤양 형성, 입술염, 구강 점막 홍반, 혀 궤양 형성 포함

ß 복통, 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 불편감, 위장관 통증, 복부 압통, 상복부의 불편감 포함

à 관절통, 근육통, 등허리 통증, 사지 통증, 골 통증, 경부 통증, 근골격 통증, 관절염, 근골격성 흉부 통증, 근골격 경직, 비-심장성 흉통, 턱 통증

è 식욕 감소, 조기 포만감 포함

ð 단백뇨, 요단백 존재, 헤모글로빈뇨 포함

ø 요로감염, 방광염, 신우신염 포함

ý 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 손바닥 홍반, 발바닥 홍반 포함

£ 발진, 반상-구진 발진, 소양성 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 농포성 발진, 구진 발진, 소수포성 발진, 적용부위 발진포함

**표18. KEYNOTE-775의 자궁내막암 환자 중 20% 이상(모든 등급) 또는 3% 이상(3-4등급)에서 보고되고, 기저치보다 악화된 임상검사치 이상**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암** | | | |
| **임상검사†** | **매 3주마다 이 약 200mg + 렌바티닙**  **n=342** | | **독소루비신 또는 파클리탁셀**  **n=325** | |
| **모든 등급\***  **(%)** | **3-4**  **등급(%)** | **모든 등급\***  **(%)** | **3-4 등**  **급(%)** |
| **화학적 검사** | | | | |
| 고중성지방 혈증 | 70 | 6 | 45 | 1.7 |
| 저알부민 혈증 | 60 | 2.7 | 42 | 1.6 |
| 아스파르트산 아미노전이 효소 증가 | 58 | 9 | 23 | 1.6 |
| 고혈당증 | 58 | 8 | 45 | 4.4 |
| 저마그네슘 혈증 | 53 | 6 | 32 | 3.8 |
| 알라닌 아미노 전이효소 증가 | 55 | 9 | 21 | 1.2 |
| 고콜레스테롤 혈증 | 53 | 3.2 | 23 | 0.7 |
| 저나트륨 혈증 | 46 | 15 | 28 | 7 |
| 알칼리 인산 분해 효소 증가 | 43 | 4.7 | 18 | 0.9 |
| 저칼슘 혈증 | 40 | 4.7 | 21 | 1.9 |
| 리파아제 증가 | 36 | 14 | 13 | 3.9 |
| 크레아티닌 증가 | 35 | 4.7 | 18 | 1.9 |
| 저칼륨 혈증 | 34 | 10 | 24 | 5 |
| 저인산 혈증 | 26 | 8 | 17 | 3.2 |
| 아밀라아제 증가 | 25 | 7 | 8 | 1 |
| 고칼륨 혈증 | 23 | 2.4 | 12 | 1.2 |
| 크레아틴 활성 효소 증가 | 19 | 3.7 | 7 | 0 |
| 빌라루빈 증가 | 18 | 3.6 | 6 | 1.6 |
| **혈액학적 검사** | | | | |
| 림프구 감소증 | 50 | 16 | 65 | 20 |
| 혈소판 감소증 | 50 | 8 | 30 | 4.7 |
| 빈혈 | 49 | 8 | 84 | 14 |
| 백혈구 감소증 | 43 | 3.5 | 83 | 43 |
| 중성구 감소증 | 31 | 6 | 76 | 58 |

\* 기저치보다 적어도 1등급 이상 증가된 경우

†시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약/렌바티닙(범위:263-340명), 독소루비신 또는 파클리탁셀(범위:240-322명)

‡ NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

*삼중음성 유방암*

이 약의 안전성은 전이 단계에서 이전에 화학요법을 받지 않은 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자를 등록한 다기관, 이중맹검, 무작위화(2:1), 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-355에서 파클리탁셀, 알부민결합 파클리탁셀 또는 젬시타빈 및 카보플라틴과의 병용요법으로 조사되었다(13.임상시험 정보 항 참고). 총 596명의 환자(안전성 준비기간 내 34명 포함)는 파클리탁셀, 알부민결합 파클리탁셀 또는 젬시타빈 및 카보플라틴과의 병용요법으로 이 약 200mg을 매 3주 투약하였다.

심폐-정지(0.7%)와 패혈성 쇼크(0.3%)를 포함하는 치명적 약물이상반응은 이 약과 화학요법제를 병용한 환자의 2.5%에서 발생하였다.

중대한 약물이상반응은 이 약과 파클리탁셀, 알부민결합 파클리탁셀 또는 젬시타빈 및 카보플라틴을 병용한 환자의 30%에서 발생하였다. 환자의 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응은 폐렴 (2.9%), 빈혈 (2.2%), 그리고 혈소판 감소증 (2%)이었다.

환자의 11%가 약물이상반응으로 이 약 투여를 중단하였다. 이 약의 영구 중단으로 이어진 가장 빈번한 약물이상반응 (≥1%)은 ALT 증가 (2.2%), AST 증가 (1.5%), 그리고 폐염증 (1.2%)이었다. 이 약의 일시 중단으로 이어진 약물이상반응은 환자의 50%에서 발생하였다. 이 약의 일시 중단으로 이어진 가장 빈번한 약물이상반응(≥2%)은 중성구 감소증 (22%), 혈소판 감소증 (14%), 빈혈 (7%), ALT 증가 (6%), 백혈구 감소증 (5%), AST 증가 (5%), 백혈구 수 감소 (3.9%), 그리고 설사(2%)였다.

표19 및 20은 KEYNOTE-355에 참여해 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 약물이상반응 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 19. 이 약과 화학요법제를 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 약물이상반응 (KEYNOTE-355)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **약물이상반응** | 이 약 200mg  매 3주에 1회  +  화학요법제  n=596 | | 위약  매 3주에 1회  +  화학요법제  n=281 | |
| 모든 등급\* (%) | 3-4 등급(%) | 모든 등급\* (%) | 3-4 등급(%) |
| **전신 장애** | | | | |
| 피로† | 48 | 5 | 49 | 4.3 |
| **위장관 장애** | | | | |
| 오심 | 44 | 1.7 | 47 | 1.8 |
| 설사 | 28 | 1.8 | 23 | 1.8 |
| 변비 | 28 | 0.5 | 27 | 0.4 |
| 구토 | 26 | 2.7 | 22 | 3.2 |
| **피부 및 피하 조직 장애** | | | | |
| 탈모증 | 34 | 0.8 | 35 | 1.1 |
| 발진‡ | 26 | 2 | 16 | 0 |
| **호흡기, 흉곽 및 종격 장애** | | | | |
| 기침§ | 23 | 0 | 20 | 0.4 |
| **대사 및 영양 장애** | | | | |
| 식욕 감소 | 21 | 0.8 | 14 | 0.4 |
| **신경계 장애** | | | | |
| 두통¶ | 20 | 0.7 | 23 | 0.7 |
| \* NCI CTCAE v4.03 에 따라 등급을 매겼다.  † 피로, 무력증을 포함한다.  ‡ 발진, 반상-구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 나비 모양 발진, 홍반성 발진, 눈꺼풀 발진을 포함한다  § 기침, 습성 기침, 상-기도 기침 증후군을 포함한다.  ¶ 두통, 편두통, 긴장성 두통을 포함한다. | | | | |

표 20. 이 약과 화학요법제를 투여 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-355)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 임상 검사 | 이 약 200mg  매 3주에 1회 +  화학요법제 | | 위 약  매 3주에 1회 +  화학요법제 | |
| 모든 등급†  % | 3-4 등급  % | 모든 등급†  % | 3-4 등급  % |
| **혈액학적 검사** | | | | |
| 빈혈 | 90 | 20 | 85 | 19 |
| 백혈구 감소증 | 85 | 39 | 86 | 39 |
| 중성구 감소증 | 76 | 49 | 77 | 52 |
| 림프구 감소증 | 70 | 26 | 70 | 19 |
| 혈소판 감소증 | 54 | 19 | 53 | 21 |
| **화학적 검사** | | | | |
| ALT 증가 | 60 | 11 | 58 | 8 |
| AST 증가 | 57 | 9 | 55 | 6 |
| 고혈당증 | 52 | 4.4 | 51 | 2.2 |
| 저알부민 혈증 | 37 | 2.2 | 32 | 2.2 |
| 알칼리 인산 분해 효소 증가 | 35 | 3.9 | 39 | 2.2 |
| 저칼슘 혈증 | 29 | 3.3 | 27 | 1.8 |
| 저나트륨 혈증 | 28 | 5 | 26 | 6 |
| 저인산 혈증 | 21 | 7 | 18 | 4.8 |
| 저칼륨 혈증 | 20 | 4.4 | 18 | 4.0 |
| \*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+화학요법제 (범위: 566 - 592 명), 위약 + 화학요법제 (범위: 269 -280명).  † NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다. | | | | |

2) 시판 후 이상사례

이 약의 시판 후 사용 동안 아래와 같은 이상사례가 확인되었다. 이러한 이상사례는 불특정한 인구에서 자발적으로 보고되었기 때문에 발생빈도를 확실히 추정하거나 이 약 노출과의 상관관계를 확립하기 어렵다.

- 눈 장애: 보그트-고야나기-하라다 증후군

- 면역계 장애: 혈구 탐식성 림프 조직구증

3) 면역-매개 약물이상반응

흑색종 및 비소세포폐암 환자 2799명에 대한 면역-매개 약물이상반응을 제시하였다. 두 암종 간 안전성 프로파일은 유사하였다. 표 21에 이 약을 투여한 환자에서 확인된 면역-매개 약물이상반응을 등급에 따라 정리하였다.

**표 21. 면역-매개 약물이상반응**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **이 약 2 mg/kg 매 3주에 1회 또는**  **10 mg/kg 매 2주 또는 3주에 1회**  **n=2799** | | | | |
| **약물이상반응** | **모든 등급(%)** | **2등급(%)** | **3등급(%)** | **4등급(%)** | **5등급(%)** |
| 갑상선 저하증\* | 8.5 | 6.2 | 0.1 | 0 | 0 |
| 갑상선기능항진증 | 3.4 | 0.8 | 0.1 | 0 | 0 |
| 폐염증† | 3.4 | 1.3 | 0.9 | 0.3 | 0.1 |
| 결장염 | 1.7 | 0.4 | 1.1 | <0.1 | 0 |
| 부신 부전 | 0.8 | 0.3 | 0.3 | <0.1 | 0 |
| 간염 | 0.7 | 0.1 | 0.4 | <0.1 | 0 |
| 뇌하수체염 | 0.6 | 0.2 | 0.3 | <0.1 | 0 |
| 신장염‡ | 0.3 | 0.1 | 0.1 | <0.1 | 0 |
| 제 1형 당뇨병 | 0.2 | <0.1 | 0.1 | 0.1 | 0 |
| \* 이 약을 단독 요법으로 투여받은 두경부 편평상피세포암 환자(n=909)에 대한 개별 연구에서 갑상선 저하증의 발생률은 16.1%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 0.3%였다. 이 약을 백금 및 5-FU화학요법제와 병용 요법으로 투여받은 두경부 편평상피세포암 환자(n=276)에서 갑상선 저하증의 발생률은 15.2%(1등급 또는 2등급)였다. 전형적 호지킨림프종 환자(n=389)에서 갑상선기능저하증의 발생률은 17%(1등급 또는 2등급)였다.  † 이 약을 단독으로 투여받은 전형적 호지킨 림프종 환자에서 폐염증(모든 등급)의 발생률은 KEYNOTE-087(n=210)과 KEYNOTE-204(n=148)에서 각각 5.2%~10.8%의 범위를 나타냈다.  ‡ 이 약 200mg과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제를 병용하여 투여받은 비편평 비소세포폐암 환자(n=405)에서 신장염의 발생률은 1.7%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 1.0%, 4등급의 발생률은 0.5%였다. | | | | | |

내분비병증

부신 부전이 발병하는 시간의 중앙값은 5.3개월(범위: 26일 ~ 16.6개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 아직 도달하지 않았다(범위: 4일 ~ 1.9+년). 부신 부전으로 인해 이 약을 중단한 환자는 1명(<0.1%)이었다. 5명의 환자는 부신 부전 증상으로부터 회복하였다. 뇌하수체염이 발병하는 시간의 중앙값은 3.7개월(범위 : 1일 ~ 11.9개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 4.7개월(범위 : 8+일 ~ 12.7+개월)이었다. 뇌하수체염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 4명(0.1%)이었다. 7명의 환자는 뇌하수체염 증상으로부터 회복하였다. 갑상선기능항진증이 발병하는 시간의 중앙값은 2.1개월(범위: 3일 ~ 15.0+개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.8개월(범위: 1일 ~ 12.8개월)이었다.

갑상선기능항진증으로 인해 이 약을 중단한 환자는 2명(<0.1%)이었다. 71명의 환자는 갑상선기능항진증 증상으로부터 회복하였다. 갑상선 저하증이 발병하는 시간의 중앙값은 3.5개월(범위: 1일 ~ 18.9개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 아직 도달하지 않았다(범위: 2일 ~ 27.7+개월). 갑상선 저하증으로 이 약을 중단한 환자는 1명(<0.1%)이었다.

폐염증

폐염증이 발병하는 시간의 중앙값은 3.3개월(범위: 2일 ~ 19.3개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.5개월(범위: 1일 ~ 17.2+개월)이었다. 폐염증으로 인해 이 약을 중단한 환자는 36명(1.3%)이었다. 55명의 환자는 폐염증 증상으로부터 회복하였다.

결장염

결장염이 발병하는 시간의 중앙값은 3.5개월(범위: 10일 ~ 16.2개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.3개월(범위: 1일 ~ 8.7+개월)이었다. 결장염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 15명(0.5%)이었다. 41명의 환자는 결장염 증상으로부터 회복하였다.

간염

간염이 발병하는 시간의 중앙값은 1.3개월(범위: 8일 ~ 21.4개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 1.8 개월(범위: 8일 ~ 20.9+개월)이었다. 간염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 6명(0.2%)이었다. 15명의 환자는 간염 증상으로부터 회복하였다.

신장염

신장염이 발병하는 시간의 중앙값은 5.1개월(범위: 12일 ~ 12.8개월)이었다. 지속기간의 중앙값은 3.3개월(범위: 12일 ~ 8.9+개월)이었다. 신장염으로 인해 이 약을 중단한 환자는 3명(0.1 %)이었다. 5명의 환자는 신장염 증상으로부터 회복하였다.

4) 면역원성

이 약 2 mg/kg을 매 3주마다 투여하거나 200 mg을 매 3주마다 투여하거나 10 mg/kg을 매 2주 또는 3주마다 투여한 임상시험에 참여한 환자 중에서 이 약 치료 중 항약물항체 존재 여부를 평가한 2034명의 환자 중 36명(1.8%)에게서 양성이 보고되었고, 이 중 9명(0.4%)의 환자에서는 펨브롤리주맙에 대한 중화 항체가 양성이었다. 항-펨브롤리주맙 결합 또는 중화 항체 발생에 따라 약동학 또는 안전성 프로파일이 변경된다는 증거는 확인되지 않았다.

5) 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석ㆍ평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

감염 : 폐렴(pneumonia)

**4. 일반적 주의**

1) 면역-매개 약물이상반응

이 약 투여 환자에서 중증인 사례와 치명적인 사례를 포함한 면역-매개 약물이상반응이 발생한 바 있다. 면역-매개 약물이상반응은 치료를 중단한 이후에도 발생할 수 있다. 임상 연구들에서는 면역-매개 약물이상반응의 대부분이 가역적이고 이 약 투여 일시 중단, 코르티코스테로이드 투여 및/또는 보조 치료 투여로 관리 가능했다. 하나 이상의 조직에 영향을 미치는 면역-매개 약물이상반응이 동시에 발생할 수 있다.

의심되는 면역-매개 약물이상반응에 대해서는 적절한 평가를 통해 병인을 확인하고 약물이상반응의 중증도를 토대로 이 약 투여를 보류하고 코르티코스테로이드 투여를 고려한다. 1등급 이하로 개선되면 코르티코스테로이드를 최소 1개월 이상의 기간을 두고 점감 절차를 시작해야 한다. 면역 관련 약물이상반응이 코르티코스테로이드 사용으로 조절이 되지 않는 환자의 경우 다른 전신 면역억제제의 투여를 고려할 수 있다. 코르티코스테로이드 점감 절차를 실시한 이후에 약물이상반응이 1등급 이하에 머무르면 이 약 투여를 재개한다. 중증 약물이상반응 사례가 다시 발생하면, 이 약 투여를 영구 중단한다. (용법용량 및 3. 약물이상반응, 1) 임상시험에서 보고된 이상사례 항 참고)

① 면역-매개 폐염증

이 약 투여 환자에서 치명적인 사례를 포함한 폐염증이 보고되었다. 폐염증의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 폐염증이 의심되면 방사선영상 검사를 실시한다. 중등증(2등급) 이상의 폐염증의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)한다. 중등증(2등급) 폐염증의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급), 생명을 위협하는(4등급) 폐염증 또는 재발성 중등증(2등급) 폐염증의 경우에는 이 약 투여를 영구 중단한다.

② 면역-매개 결장염

이 약 투여 환자에서 결장염이 보고되었다. 결장염의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 중등증(2등급) 이상의 결장염의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)한다. 중등증(2등급) 또는 중증(3등급)의 결장염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 생명을 위협하는(4등급) 결장염의 경우 이 약 투여를 영구 중단한다.

③ 면역-매개 간염 (이 약) 및 간독성 (이 약과 엑시티닙 병용 요법)

*면역-매개 간염*

이 약 투여 환자에서 간염이 보고되었다. 간 기능의 변화(치료 시작 시점, 치료 기간 중에는 정기적으로 실시 및 임상 평가를 토대로 필요한 경우 실시)와 간염의 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량을 2등급 간염의 경우 0.5-1 mg/kg/day, 3등급 이상의 간염의 경우 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)하고 간 효소 상승의 중증도에 따라 이 약 투여를 보류 또는 중단한다.

*엑시티닙과의 병용 시 간독성*

이 약의 단독투여 시와 비교하여 이 약과 엑시티닙의 병용 투여 시에는 예상되었던 발생률보다 높은 빈도의 3 등급 및 4 등급의 ALT 및 AST 상승과 같은 간독성이 발생할 수 있다. 치료를 시작하기 전과 치료하는 동안 정기적으로 간 효소를 모니터링해야 한다. 단독요법으로 사용될 때에 비해 간 효소를 더 자주 모니터링할 것을 고려한다. 간 효소 상승 시 이 약 및 엑시티닙의 투여를 일시 중단하고, 필요 시 코르티코스테로이드의 투여를 고려한다 (용법용량 참고).

이 약과 엑시티닙의 병용 투여 시 3등급 및 4등급의 ALT 증가(20%) 및 AST 증가(13%)가 보고되었다. ALT 증가가 발병하는 시간의 중앙값은 2.3개월(범위: 7일 ~ 19.8개월) 이었다. ALT 증가인 환자들 중 59%는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. ALT가 정상 상한치의 3배 이상인 환자들(2~4등급, n=116) 중 94%에서 ALT가 0~1등급으로 회복되었다. 이 약(3%) 또는 엑시티닙(31%) 단독요법, 또는 두 약의 병용요법(50%)으로 재투여한 92명의 환자들 중 55%는 ALT가 정상 상한치의 3배 초과로 상승하는 재발을 보이지 않았다.

④ 면역-매개 신장염

이 약 투여 환자에서 신장염이 보고되었다. 신기능의 변화에 대해 환자를 모니터링한다. 중등증(2등급) 이상의 신장염의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)한다. 중등증(2등급) 신장염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급) 내지 생명을 위협하는(4등급) 신장염의 경우 이 약 투여를 영구 중단한다.

⑤ 면역-매개 내분비병증

이 약 투여 환자에서 부신 부전(원발성 및 속발성)이 보고되었다.

이 약 투여 환자에서 뇌하수체염도 보고되었다. 부신 부전 및 뇌하수체염 (뇌하수체기능저하증 포함)의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 코르티코스테로이드를 투여하고 임상적으로 필요한 경우 다른 호르몬 대체요법을 실시한다. 중등증(2등급) 부신 부전 또는 뇌하수체염의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3등급) 내지 생명을 위협하는(4등급) 부신 부전 또는 뇌하수체염의 경우 이 약 투여를 보류 또는 중단한다.

이 약 투여 환자에서 당뇨병성 케토산증을 포함하는 제1형 당뇨병이 보고되었다. 고혈당증 또는 다른 당뇨병의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 제1형 당뇨병의 경우 인슐린을 투여하고 중증의 고혈당증의 경우 대사조절에 도달할 때까지 이 약 투여를 보류한다.

이 약 투여 환자에서 갑상선기능항진증, 갑상선 저하증 및 갑상선염을 포함하는 갑상선 장애가 보고되었으며 치료 중 언제라도 발생할 수 있다. 그러므로 갑상선 기능의 변화(치료 시작 시점, 치료 기간 중에는 정기적으로 모니터링 및 임상 평가를 토대로 필요한 경우 모니터링)와 갑상선 장애의 임상적 징후와 증상에 대해 모니터링해야 한다. 갑상선 저하증의 경우 호르몬 대체요법을 실시한다. 갑상선기능항진증은 티오나마이드 및 베타 차단제로 적절히 관리한다. 중증(3등급) 또는 생명을 위협하는(4등급) 갑상선기능항진증의 경우 투여를 일시 또는 영구 중단한다.

⑥ 중증의 피부반응

이 약 투여 환자에서 면역-매개의 중증의 피부반응이 보고되었다. 중증의 피부반응이 의심되면 환자를 모니터링하고 다른 원인들을 배제한다. 약물이상반응의 중증도에 따라 이 약 투여를 보류 또는 영구 중단하고 코르티코스테로이드를 투여한다(용법용량 참고).

이 약 투여 환자에서 스티븐스-존슨 증후군(SJS)과 독성표피괴사융해증(TEN)이 보고되었으며, 일부는 치명적인 경과를 보였다. 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성표피괴사융해증의 징후 또는 증상이 있으면, 이 약 투여를 보류하고 보다 전문적인 평가와 치료를 위한 기관에 위탁한다. 만약 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성표피괴사융해증이 확진되면, 이 약 투여를 영구 중단한다(용법용량 참고).

⑦ 기타 면역-매개 약물이상반응

이 약을 투여받은 환자 2799명 중 1% 미만(별도의 표시가 없는 경우)에서 다음의 임상적으로 중요한 면역관련 약물이상반응이 확인되었다: 관절염(1.5%), 포도막염, 근염, 길랑-바레증후군, 중증근무력증(악화 포함), 혈관염, 췌장염, 용혈성 빈혈, 사르코이드증, 뇌염, 척수염. 다음은 이 약의 다른 임상시험 또는 시판 후 사용에서 보고되었다: 심근염.

면역-매개 약물이상반응 중 일부는 중증이었으며 임상시험 중 또는 시판 후 사용에서 보고되었다.

⑧ 이식 관련 약물이상반응

시판 후 사용에서 이 약을 투여받은 환자에서 고형 장기 이식 거부가 보고되었다. 이 약은 고형 장기 이식 거부의 위험성을 증가시킬 수 있다. 이러한 환자에게 투여할 경우, 이 약 투여에 따른 유익성 대비 이식 거부 가능성에 따른 위험성을 고려해야 한다.

이 약을 투여받은 동종이형 조혈모세포이식수술(HSCT) 이력이 있는 환자에서 치명적인 이식편대숙주질환(GVHD)을 포함한 급성 이식편대숙주질환이 보고되었다. 이식 수술 후 이식편대숙주질환을 경험한 환자들은 이 약 투여 이후 이식편대숙주질환의 위험이 증가할 수 있다. 동종이형 조혈모세포이식수술 이력이 있는 환자에서는 이 약 투여에 따른 유익성 대비 이식편대숙주질환의 위험성을 고려해야 한다.

2) 다발성 골수종 환자에게 이 약을 탈리도마이드 유사체와 덱사메타손 병용 요법에 추가 시 사망률 증가

다발성 골수종 환자에 대한 무작위배정 임상시험 2건에서 이 약을 탈리도마이드 유사체와 덱사메타손 병용 요법에 추가했을 때 사망률이 증가하였고, 이러한 병용요법에 대해 이 약의 사용이 허가되어 있지 않다. 다발성 골수종 환자에게 탈리도마이드 유사체와 덱사메타손 병용요법에 이 약을 추가하는 요법은 적절하지 않다.

3) 주입 관련 반응

임상시험 1, 2, 6, 10에서 이 약을 투여 받은 2799명의 환자 중 6명(0.2%)에서 과민증과 아나필락시스를 포함하는 중증의 주입 관련 반응이 보고되었다. 중증 또는 생명을 위협하는 주입 관련 반응의 경우, 주입을 멈추고 이 약의 투여를 영구 중단한다(용법용량 참고). 경증 또는 중등증의 주입 관련 반응의 경우, 면밀히 모니터링 하며 이 약의 투여를 계속할 수 있다; 해열제와 항히스타민제로 전치료하는 것을 고려할 수 있다.

**5. 상호작용**

이 약에 대해 공식적인 약동학적 약물 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 펨브롤리주맙은 혈액에서 이화작용을 통해 소실되므로 대사적 약물-약물 상호작용은 예상되지 않는다.

이 약의 약력학적 활성 및 유효성이 저해될 가능성이 있으므로 이 약 투여를 시작하기 전에 전신 코르티코스테로이드 또는 면역억제제의 사용을 피해야 한다. 하지만 이 약 투여를 시작한 이후에 면역-매개 약물이상반응의 치료를 위해서는 전신 코르티코스테로이드 또는 면역억제제를 사용할 수 있다. 이 약을 화학요법제와 병용하여 투여할 때, 예방적 항구토제 및/또는 화학요법제와 관련된 약물이상반응 완화의 목적으로 코르티코스테로이드를 전치료로 사용할 수 있다.

**6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여**

1) 임부 및 가임여성: 이 약의 임신 중 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. 임부에 대한 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 이 약에 대한 비임상 생식독성시험은 수행되지 않았지만 설치류 임신 모델 연구에서는 PD-L1 신호전달을 차단하면 태아의 내성이 저해되어 태아 소실이 증가하는 것으로 증명되었다. 이는 작용기전에 의하여 임신 중 이 약 투여 시 태아 소실 또는 사산의 발생률 증가를 포함하여 태아 손상의 위험 가능성이 있음을 시사한다. 인간 IgG4는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으며 이 약은 IgG4의 일종이므로 산모로부터 태아에게 이행될 가능성이 있다. 가임 여성은 이 약 치료 중 및 이 약 최종 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

2) 수유부: 이 약이 사람 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 인간 IgG는 모유 중으로 이행되므로 수유부에게 투여하는 경우에는 수유를 중단하도록 한다．

**7. 소아 등에 대한 투여**

KEYNOTE-051에서 진행성 흑색종, 림프종 또는 PD-L1 양성인 진행성, 재발성 또는 불응성 고형암을 지닌 소아 환자 161명(6개월부터 12세 미만 어린이 62명, 12세부터 17세 청소년 99명)에게 이 약 2 mg/kg를 매 3주마다 투여하였다. 이 중 재발성 또는 불응성인 전형적 호지킨 림프종 소아 환자는 22명(11-17세)이었다. 이 약을 투여받은 환자의 투여 횟수 중앙값은 4회(범위: 1-35회)였고, 138명(86%)의 환자들은 이 약을 2회 이상 투여받았다. 매 3주마다 2 mg/kg로 투여한 소아 환자에서의 이 약의 혈중 농도는 동일 요법으로 투여한 성인 환자에서와 유사하였다.

소아 환자에서 이 약의 안전성 프로파일은 성인에서와 유사하였다. 가장 빈번한 약물이상반응(적어도 20%의 소아 환자에서 보고됨)은 발열, 구토, 두통, 복통, 빈혈, 기침 그리고 변비였다.

**8. 고령자에 대한 투여**

전반적으로 고령자(65세 이상)와 65세 미만 성인 간에 안전성 또는 유효성의 차이는 보고되지 않았다. 이 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

**9. 신장애 환자에 대한 투여**

경증 또는 중등증 신장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 신장애 환자를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 수행된 바 없다.

**10. 간장애 환자에 대한 투여**

경증 간장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중등증 또는 중증 간장애 환자를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 수행된 바 없다.

**11. 과량투여 시의 처치**

이 약 과량투여에 대한 정보는 없다. 과량투여 시, 약물이상반응의 징후나 증상에 대해 면밀히 모니터링하고, 적절한 대증치료를 실시해야 한다.

**12. 적용상의 주의**

1) 조제 및 투여방법

- 차광보관한다. 얼리지 않는다. 제품을 흔들지 않는다.

- 이 약 바이알을 실온에 도달하게 한다.

- 이 약 바이알은 희석하기 전 최대 24시간까지 냉장고 밖(25℃ 이하)에서 보관할 수 있다.

- 투여 전에 이 약 바이알을 육안으로 검사하여 이물과 변색 여부를 확인한다. 이 약은 투명하거나 약간 유백광의 무색 또는 옅은 노란색의 액체이다. 육안 확인 시 이물이 확인되면 바이알을 폐기한다.

- 투여 용량을 최대 4 mL(100 mg)까지 취한 후 이를 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 포도당(덱스트로스)을 함유한 정맥수액백에 옮겨 최종 농도 1-10 mg/mL로 희석한다. 희석한 용량을 천천히 위아래로 뒤집어서 잘 섞는다. (흔들지 말 것)

- 점적 주입액(희석된 용액)을 얼리지 않는다.

- 이 약은 보존제가 함유되지 않았다. 희석된 의약품은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우 희석된 용액은 실온에서 총 6시간까지 보관할 수 있다. 희석된 용액은 2-8℃에서 냉장 보관할 수 있지만 희석부터 점적주입 완료까지 총 소요시간이 96시간을 초과해서는 안 된다. 냉장 보관한 경우에는 바이알 및/또는 정맥수액백을 꺼내두어 실온에 도달한 뒤 사용해야 한다.

- 희석된 용액을 30분에 걸쳐서 0.2-5 µm 크기의 멸균, 비발열성, 저단백결합 내장 또는 외장 필터를 사용하여 정맥으로 점적 주입한다.

- 같은 점적주입 라인으로 다른 약물을 함께 투여하지 않는다.

- 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.

**13. 임상약리학**

1) 약동학적 정보

*특수 환자 집단*

매 3주마다 2 mg/kg 체중 기반 용량으로 투여한 소아 환자(2-17세)에서의 혈중 농도는 동일 용량으로 투여한 성인 환자에서와 유사하다.

**14. 임상시험 정보**

**임상적 유효성 및 안전성**

**전형적 호지킨 림프종 (Classical Hodgkin Lymphoma)**

***KEYNOTE-204: 불응성 또는 재발성의 전형적 호지킨 림프종 환자 대상의 대조 임상시험***

KEYNOTE-204는 불응성 또는 재발성 cHL 환자 304명을 대상으로 한 무작위 배정, 공개 임상, 활성 대조군 임상시험이다. 활동성, 비-감염성 폐염증 환자, 최근 5년 이내(또는 >5년이지만 GVHD의 증상이 있는 경우) 동종이형 조혈모세포이식수술(HSCT)을 받은 환자, 활성 자가면역질환 환자, 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가지거나 전신 요법이 필요한 활동성 감염이 있는 환자는 제외되었다. 무작위 배정은 이전의 자가조혈모세포이식(Auto-SCT) (예 vs. 아니오) 및 최초 치료 후 질병 상태(원발성 불응성 vs. 치료 완료 후 12개월 미만 내 재발 vs. 치료 완료 후 12개월 이상 후 재발)에 의해 층화되었다. 환자들은 다음 치료군 중 하나에 무작위 배정(1:1) 되었다.

∙이 약 200 mg을 3주마다 정맥 투여

∙브렌툭시맙 베도틴 1.8 mg/kg을 3주마다 정맥 투여

환자는 질병 진행, 또는 허용 불가능한 독성 발생 전까지 매 3주마다 이 약 200 mg을 정맥 투여받았다. 종양 상태 평가는 12주마다 실시되었다. 1차 유효성 평가지표는 2007년 개정된 IWG(International Working Group) 기준에 따른 BICR 평가에 근거한 무진행생존(PFS) 및 객관적 반응률(ORR)이었다.

KEYNOTE-204 환자에서 베이스라인 특성은 연령 중앙값(median age) 35세 (65세 이상 16%), 남성 57%, 백인 77%, ECOG PS 0(61%) 및 1(38%)이었다. 전형적 호지킨 림프종의 치료를 위해 투여된 이전의 치료 요법 횟수의 중앙값은 2회(범위: 1~11회)였다. 42%는 마지막 이전의 치료에 불응성이었고, 29%는 원발성 불응성 질환을 가졌다. 37% 환자가 자가조혈모세포이식(auto-HSCT) 경험이 있었고, 5%는 이전에 브렌툭시맙 베도틴 치료 경험이 있으며, 39%는 이전에 방사선 치료를 받았다.

이 약으로 치료받은 151명의 환자에 대한 추적 조사 중앙값은 24.9 개월(범위: 1.8~42.0개월)이었다. 유효성 결과는 표 22에 요약되어있다.

**표 22. 불응성 또는 재발성 전형적 호지킨 림프종 환자의 유효성 결과**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **평가 지표** | **3주마다**  **이 약 200 mg**  **n=151** | **브렌툭시맙 베도틴**  **1.8 mg/kg 3주마다**  **n=153** |
| **무진행생존(PFS)** | | |
| 사건 발생 환자 수 (%) | 81 (54%) | 88 (58%) |
| 중앙값(개월) (95% CI) | 13.2 (10.9, 19.4%) | 8.3 (5.7, 8.8%) |
| 위험비(HR)\* (95% CI) | 0.65 (0.48, 0.88) | |
| p-값† | 0.0027 | |
| **객관적 반응률(ORR)** | | |
| 객관적 반응률(ORR)‡ (95% CI) | 66% (57.4, 73.1) | 54% (46.0, 62.3) |
| 완전반응(CR) | 25% | 24% |
| 부분반응(PR) | 41% | 30% |
| p-값§ | 0.0225 | |

\* Cox 비례 위험 모형에 기초함

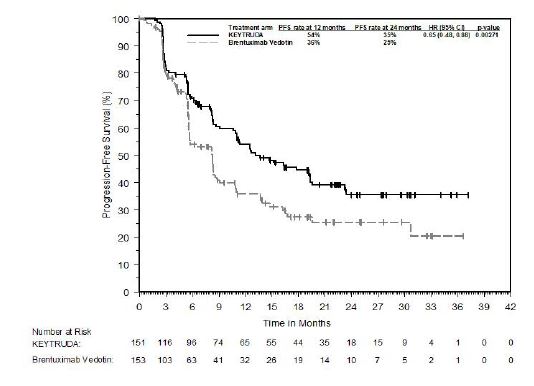
† 층화된 로그 순위 테스트 (log-rank test)에 기초함

‡ 완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)으로 확인된 최상의 객관적 반응 환자를 기준으로 함

§ Miettinen & Nurminen 방법에 기초하여 이전의 자가조혈모세포이식수술 및 질병 상태에 의해 층화됨

이 연구는 이 약 200 mg을 3주마다 투여시 브렌툭시맙 베도틴 대비 PFS에 대한 통계적 유의미한 개선을 입증하였다.

**그림 1. KEYNOTE-204의 무진행생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선**

****

**신세포암(Renal Cell Carcinoma)**

**KEYNOTE-581: 진행성 신세포암 환자 대상의 1차 치료로서 렌바티닙과의 병용 요법 대조 임상시험**

렌바티닙과 병용한 이 약의 유효성은 진행성 신세포암 환자 1,069명을 대상으로 다기관, 공개, 무작위 임상시험인 KEYNOTE-581에서 평가되었다. 환자들은 PD-L1 종양 발현 상태와 관계없이 등록되었다. 이 임상 시험에서는 활동성 자가면역질환 환자 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자는 제외되었다. 무작위화는 지리적 영역(북미 vs. 서유럽 vs. 기타 국가들) 및 MSKCC 기준의 위험 범주[저위험(favorable) vs. 중간위험(intermediate) vs. 고위험(poor)]로 층화되었다. 환자들은 다음의 치료군 중 하나에 무작위 배정되었다(1:1:1).

• 렌바티닙 20mg 1일 1회 경구투여와 병용하여 이 약 200mg을 3주마다 정맥 투여 한다.

• 에베로리무스 5mg 1일 1회 경구투여와 병용하여 렌바티닙 18mg 1일 1회 경구투여한다.

• 4주 동안 수니티닙 50mg를 1일 1회 경구투여한 후 2주 동안 휴약한다.

치료는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 질병의 진행이 확인되거나, 허용 불가능한 독성이 발생되기 전까지 계속 진행되었다. 환자가 임상적으로 안정적이고 연구진에 의해 임상적 이익을 얻는 것으로 간주되는 경우, RECIST에 따른 질병 진행 후에도 이 약과 렌바타닙의 투약이 허용되었다.

이 약 치료는 최대 24개월까지 진행되었으며; 렌바티닙 치료의 경우 24개월을 넘어서도 지속할 수 있었다. 종양 상태에 대한 평가는 기저치에서 진행된 이후 8주마다 진행되었다.

KEYNOTE-581의 1,069명의 환자 중(이 약과 렌바티닙 병용 요법 시험군 355명, 렌바티닙과 에베로리무스 병용 요법 시험군357명 및 수니티닙 시험군 357명) 베이스 라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 62세(범위: 29-88세); 65세 이상 42%; 남성 75%; 백인 74%, 동양인 21%, 흑인 1%, 그리고 기타 인종 2%였다. Karnofsky Performance Score(KPS)가 70-80%인 환자는 18%, 90-100%인 환자는 82%였다; IMDC 기준의 위험도 분포는 33%가 저위험(favorable), 56%가 중간위험(intermediate), 그리고 10%는 고위험(poor) 이었으며; MSKCC 기준의 위험도 분포는 27%가 저위험(favorable), 64%가 중간위험(intermediate), 그리고 9%는 고위험(poor) 이었다. 환자의 일반적인 전이 부위는 폐(68%), 림프절(45%), 그리고 뼈(25%) 였다.

1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 무진행 생존(PFS)이었다. 주요 2차 유효성 평가지표는 전체 생존(OS) 및 객관적 반응률(ORR)을 포함하였다. KEYNOTE-581의 주요 유효성 결과는 표23과 그림 2 및 3에 요약되어 있다.

**표23. 진행성 신세포암에서 이 약 및 렌바티닙에 대한 유효성 결과(KEYNOTE-581)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **평가 지표** | **이 약 200 mg**  **매 3주에 1회**  **+렌바티닙**  **n=355** | **수니티닙**  **n=357** |
| **무진행생존(PFS)** | | |
| 사건 발생 환자 수 (%) | 160 (45%) | 205 (57%) |
| 중앙값(개월) (95% CI) | 23.9 (20.8, 27.7) | 9.2 (6.0, 11.0) |
| 위험비(HR)\* (95% CI) | 0.39 (0.32, 0.49) | |
| p-값† | <0.0001 | |
| **전체 생존(OS)** | | |
| 사건 발생 환자 수 (%) | 80 (23%) | 101 (28%) |
| 중앙값(개월) (95% CI) | NR (33.6, NR) | NR (NR, NR) |
| 위험비(HR)\* (95% CI) | 0.66 (0.49, 0.88) | |
| p-값† | 0.0049 | |

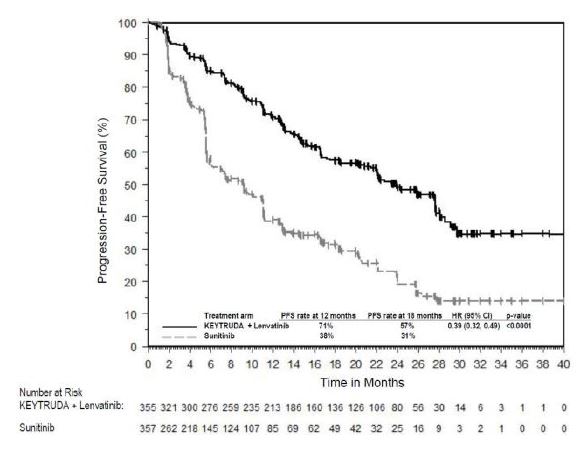
\*층화된 Cox 비례 위험 모형에 기초함

†로그 순위 테스트에 기반한 양축(Two-sided) p-값

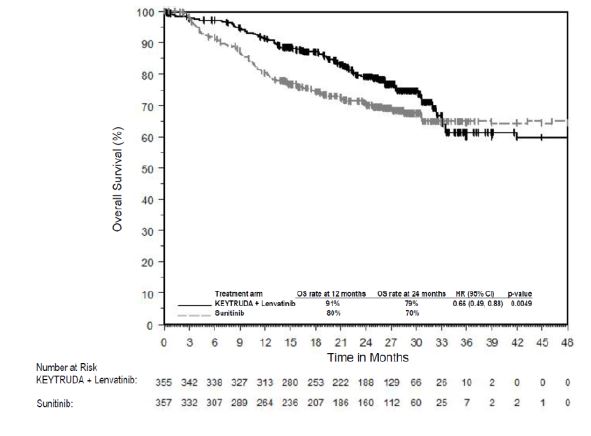
NR = not reached

이 연구는 수니티닙 시험군 대비 이 약과 렌바티닙 병용요법 시험군에 무작위 배정된 환자의 PFS 및 OS 에서 통계적으로 유의미한 개선을 입증했다.

**그림2. KEYNOTE-581 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선**

****

**그림 3. KEYNOTE-581 치료군의 전체 생존(OS) Kaplan-Meier 곡선**

****

**자궁내막암(Endometrial carcinoma)**

***KEYNOTE-775: 이전에 전신 요법으로 치료 경험이 있는 진행성 자궁내막암 환자 대상의 병용 요법 대조 임상시험***

이 약의 유효성은 렌바티닙 병용요법의 다기관, 무작위 배정, 위약 대조, 공개 라벨 임상시험인 KEYNOTE-775에서 이전에 수술 전 보조요법(neoadjuvant)과 수술 후 보조요법(adjuvant)을 포함한 모든 요법에서 적어도 하나의 백금기반 화학치료요법으로 투약 경험이 있는 진행성 자궁내막암 827명의 환자에서 조사되었다. 이 임상시험에서는 암 육종을 포함하는 자궁내막 육종이거나 활동성 자가면역 질환 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 갖는 환자는 제외되었다. 무작위는 MMR 상태 (dMMR 또는 [dMMR이 없는] pMMR)로 층화되었다. pMMR인 경우에는 ECOG 수행 상태, 지리적 위치, 골반 방사선 치료 이력에 따라 다시 층화되었다. 환자는 다음의 치료군에 무작위 배정(1:1)되었다:

•이 약 200mg을 매 3주마다 정맥 투여하며 렌바티닙 20 mg을1일 1회 경구 투여와 병용

•연구자의 선택으로 독소루비신 60mg/m2을 매 3주마다 투여하거나, 파클리탁셀 80mg/m2을 매 1주 간격으로 투여하며 3주 투약 후 1주 휴약

이 약과 렌바티닙 병용요법은 RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거한 질병의 진행이 확인되거나 전이나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여되었고, 또는 이 약의 경우 최대 24개월까지 투여되었다. 이 약의 투여는 환자가 치료에 내약성을 보이고 연구자가 임상적 이익이 있다고 판단되는 경우 RECIST 1.1로 정의된 질병 진행 후에도 허용되었다. 종양 상태에 대한 평가는 8주마다 수행되었다. 1차 유효성 지표는 전체 생존(OS) 및 RECIST 1.1에 따른 BICR평가에 근거한 무진행생존(PFS)이었다.

총 827명의 환자는 무작위 배정되어, 411명의 환자는 이 약과 렌바티닙 병용요법군 그리고 연구자의 선택에 따라 306명은 독소루비신 또는 110명은 파클리탁셀 투약군에 배정되었다. 이 연구의 인구 집단 특성은 다음과 같았다. 연령 중앙값 65세 (범위: 30-86세), 65세 이상 연령 50%, 백인 61%, 아시아인 21%, 흑인 4%; ECOG PS 0 59%, ECOG PS 1 41% 그리고 84%는 pMMR 종양 상태였다. 조직학적 유형은 자궁내막양암종 60%, 장액성 26%, 투명세포암종 6%, 혼합 5%, 그리고 이 외 3%였다. 모든 827명의 자궁내막암 환자는 이전의 전신 요법으로 치료 경험이 있었다: 1회 69%, 2회 28%, 3회 또는 그 이상의 전신 요법 3%. 37%의 환자는 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 경험만 있었다.

pMMR인(MSI-H 또는 dMMR이 없는) 697명의 유효성 결과는 표24에 요약되어있다.

**표24. KEYNOTE-775의 유효성 결과**

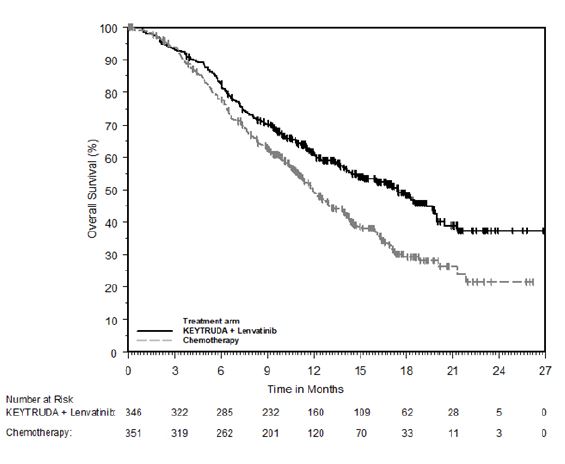
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암** | |
| **평가 지표** | **매 3주마다 이 약**  **200mg+렌바티닙**  **n=346** | **독소루비신 또는 파클리탁셀**  **n=351** |
| **전체 생존(OS)** | | |
| 사건 발생 환자 수 (%) | 165 (48%) | 203 (58%) |
| 중앙값(개월) (95% CI) | 17.4 (14.2, 19.9) | 12.0 (10.8, 13.3) |
| 위험비(HR)\* (95% CI) | 0.68 (0.56, 0.84) | |
| p-값† | 0.0001 | |
| **무진행 생존(PFS)** | | |
| 사건 발생 환자 수 (%) | 247 (71%) | 238 (68%) |
| 중앙값(개월) (95% CI) | 6.6 (5.6, 7.4) | 3.8 (3.6, 5.0) |
| 위험비(HR)\* (95% CI) | 0.60 (0.50, 0.72) | |
| p-값† | <0.0001 | |

\* Cox회귀모형(Cox regression model)에 기초함

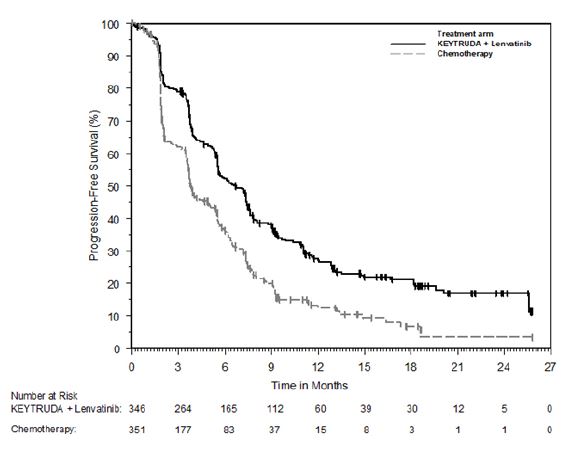
†로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함

이 연구는 pMMR인(MSI-H 또는 dMMR이 없는) 군에서 이 약과 렌바티닙과의 병용투여시 표준 요법 대비 OS및 PFS에서 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

**그림4. KEYNOTE-775에서 pMMR인(MSI-H 또는 dMMR이 없는) 자궁내막암 환자의 전체 생존(OS) Kaplan- Meier 곡선 (ITT 집단)**

****

**그림5. KEYNOTE-775에서 pMMR인(MSI-H 또는 dMMR이 없는) 자궁내막암 환자의 무진행 생존(PFS) Kaplan- Meier 곡선 (ITT 집단)**

****

**고빈도-현미부수체 불안정성 암 (Microsatellite Instability-High Cancer)**

***KEYNOTE-158: 표준요법 이후 진행된 MSI-H 또는 dMMR 비직결장암(non-Colorectal Cancer, non-CRC) 환자 대상의 공개 임상시험***

이 약의 유효성은 자궁내막암(n=49), 위암(n=24), 담도암(n=22), 췌장암(n=22), 소장암(n=19) 또는 난소암(n=15) 환자 총 151명을 포함하여 MSI-H 또는 dMMR 비직결장암(non-CRC) 환자 233명을 대상으로 한 다기관, 비무작위, 공개 임상, 다중 코호트 제 2상 임상시험(KEYNOTE-158)에서 평가되었다. 조직학적 소견에 관계없이 MSI 또는 MMR 종양 상태는 각각 중합효소 연쇄반응(PCR) 또는 면역조직화학검사(IHC)에 의해 결정되었다.

환자들은 허용 불가능한 독성 발생이나 질병 진행 전까지 이 약 200 mg을 3주마다 투여 받았다. 질병 진행의 초기 증상을 보인 임상적으로 안정된 환자들은 질병 진행이 확인될 때까지 치료를 유지하도록 허용되었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 이 약을 이용한 치료는 후속적인 질병 진행 시 다시 시작되어 최대 1년까지 추가로 투여될 수 있었다. 종양 상태 평가는 첫 1년은 9주마다, 이후에는 12주마다 수행되었다.

자궁내막암 환자 49명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 65세(65세 이상 53%), 백인 90%, 동양인 4%, 흑인 4% 및 ECOG PS 0(49%) 및 1(51%)이었다. 96%가 M1 질환을, 4%가 M0 질환으로 확인되었다. 49%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 위암 환자 24명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 67세(65세 이상 58%), 남성 63%, 백인 50%, 동양인 46% 및 ECOG PS 0(50%) 및 1(50%)이었다. 모든 환자가 M1 질환으로 확인되었다. 58%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 담도암 환자 22명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 61세(65세 이상 41%), 남성 73%, 백인 91%, 동양인 9% 및 ECOG PS 0(45%) 및 1(55%)이었다. 82%가 M1 질환으로, 18%가 M0 질환으로 확인되었다. 41%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 췌장암 환자 22명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 62세(65세 이상 32%), 남성 59%, 백인 82%, 동양인 5% 및 ECOG PS 0(64%) 및 1(36%)이었다. 모든 환자가 M1 질환으로 확인되었다. 77%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 소장암 환자 19명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 60세(65세 이상 37%), 남성 63%, 백인 84%, 동양인 16% 및 ECOG PS 0(53%) 및 1(47%)이었다. 모든 환자가 M1 질환으로 확인되었다. 37%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 난소암 환자 15명의 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 55세(65세 이상 27%), 백인 80%, 동양인 6.7% 및 ECOG PS 0(53%) 및 1(47%)이었다. 모든 환자가 M1 질환으로 확인되었다. 73%의 환자가 적어도 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다.

1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 객관적반응률(ORR)이었다. 2차 유효성 평가지표는 반응지속기간(DoR), 무진행생존(PFS) 및 전체생존(OS)였다. 추적 관찰 중앙값은 자궁내막암에 대해 24.4개월(범위: 0.5~34.2), 위암에 대해 23.3개월(범위: 1.4~32.6), 담도암에 대해 12.5개월(범위: 1.1~30.9), 췌장암에 대해 4.0개월(범위: 0.4~33.6), 소장암에 대해 20.6개월(범위: 4.2~33.4), 그리고 난소암에 대해 13.1개월(범위: 2.8~24.2)였다. 유효성 결과는 표 25과 표 26에 요약되어있다.

**표 25. MSI-H 자궁내막암 또는 난소암 환자의 유효성 결과 (KEYNOTE-158)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **평가 지표** | **자궁내막암**  **(n=49)** | **난소암**  **(n=15)** |
| **객관적 반응률(ORR)\*** | |  |
| 객관적 반응률(ORR) % (95% CI) | 57% (42.2, 71.2) | 33% (11.8, 61.6) |
| 완전 반응(CR) | 16% | 20% |
| 부분 반응(PR) | 41% | 13% |
| **반응지속기간(DoR)\*** | |  |
| 중앙값(개월) (범위) | NR (2.9, 27.0+) | NR (4.2, 20.7+) |
| ≥24개월 반응지속기간(DoR)의 %† | 74.1% | NR |
| **반응까지의 시간** | |  |
| 중앙값(개월) (범위) | 2.2 (1.3, 10.6) | 2.0 (1.8, 4.2) |
| **무진행 생존(PFS)\*** | |  |
| 중앙값(개월) (95% CI) | 25.7 (4.9, NR) | 2.3 (1.9, 6.2) |
| 12개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율 | 58% | 26.7% |
| 24개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율 | 51% | NR |
| **전체 생존(OS)** | |  |
| 중앙값(개월) (95% CI) | NR (27.2, NR) | NR (3.8, NR) |
| 12개월 시점의 전체 생존(OS) 비율 | 73.5% | 73.3% |
| 24개월 시점의 전체 생존(OS) 비율 | 69.1% | 64.2% |

\* RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

† Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

NR = 도달하지 않음

**표 26. MSI-H 위암, 담도암, 췌장암 또는 소장암 환자의 유효성 결과 (KEYNOTE-158)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **평가 지표** | **위암**  **(n=24)** | **담도암**  **(n=22)** | **췌장암**  **(n=22)** | **소장암**  **(n=19)** |
| **객관적 반응률(ORR)\*** | |  |  |  |
| 객관적 반응률(ORR) % (95% CI) | 46% (25.6, 67.2) | 41% (20.7, 63.6) | 18% (5.2, 40.3) | 42% (20.3, 66.5) |
| 완전 반응(CR) | 17% | 9% | 5% | 16% |
| 부분 반응(PR) | 29% | 32% | 14% | 26% |
| **반응지속기간(DoR)\*** | |  |  |  |
| 중앙값(개월) (범위) | NR (6.3, 28.4+) | NR (4.1+, 24.9+) | 13.4 (8.1, 16.0+) | NR (4.3+, 31.3+) |
| ≥24개월 반응지속기간(DoR)의 %† | 91% | 88% | NR | 100% |
| **반응까지의 시간** | |  |  |  |
| 중앙값(개월) (범위) | 2.4 (1.9, 4.2) | 2.4 (1.9, 4.2) | 2.1 (1.9, 2.1) | 2.1 (1.9, 4.2) |
| **무진행 생존(PFS)\*** | |  |  |  |
| 중앙값(개월) (95% CI) | 11.0 (2.1, NR) | 4.2 (2.1, NR) | 2.1 (1.9, 3.4) | 9.2 (2.3, NR) |
| 12개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율 | 48% | 34% | 15.6% | 46% |
| 24개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율 | 44% | 34% | NR | 46% |
| **전체 생존(OS)** | |  |  |  |
| 중앙값(개월) (95% CI) | NR (7.2, NR) | 24.3 (6.5, NR) | 4.0 (2.1, 9.8) | NR (10.6, NR) |
| 12개월 시점의 전체 생존(OS) 비율 | 65.2% | 61.9% | 22.7% | 73.7% |
| 24개월 시점의 전체 생존(OS) 비율 | 60.9% | 50.6% | 22.7% | 55.3% |

\* RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

† Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

NR = 도달하지 않음

**고빈도-현미부수체 불안정성 직결장암 (Microsatellite Instability-High Colorectal cancer)**

***KEYNOTE-177: MSI-H 또는 dMMR을 나타내는 직결장암 환자 대상에서 1차 치료로서의 대조 임상시험***

이 약의 유효성은 치료 경험이 없는 수술이 불가능하거나 전이성인 MSI-H 또는 dMMR을 나타내는 직결장암 환자 307명을 대상으로 다기관, 무작위 배정, 공개 임상, 활성 대조군 임상시험인 KEYNOTE-177에서 평가되었다. MSI 또는 MMR 종양 상태는 지역에서 사용하는 각 중합효소연쇄반응(PCR) 또는 면역조직화학검사(IHC)에 의해 결정되었다. 자가면역 질환이나 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자는 임상시험 대상에서 제외되었다.

환자들은 이 약 200mg을 3주마다 정맥투여하거나 연구진의 선택으로 다음의 화학요법제를 2주마다 정맥투여하는 것으로 무작위(1:1) 배정되었다.

∙mFOLFOX6(옥살리플라틴, 류코보린, 플루오로우라실) 또는 mFOLFOX6을 베바시주맙이나 세툭시맙과 병용: 옥살리플라틴 85 mg/m2, 류코보린 400 mg/m2 (또는 레보류코보린 200 mg/m2), 그리고 1일차에 플루오로우라실 400 mg/m2 bolus 투약한 후, 46-48시간에 걸쳐 플루오로우라실 2400 mg/m2을 투약한다. 1일 차에 베바시주맙을 5 mg/kg 투약하거나 첫 주입으로 세툭시맙을400 mg/m2 투약한 후, 매 1주마다 250 mg/m2을 투약한다.

∙FOLFIRI (이리노테칸, 류코보린, 플루오로우라실) 또는 FOLFIRI를 베바시주맙이나 세툭시맙과 병용: 이리노테칸 180 mg/m2, 류코보린 400 mg/m2 (또는 레보류코보린200 mg/m2), 그리고 1일차에 플루오로우라실 400 mg/m2 bolus 투약한 후, 46-48시간에 걸쳐 플루오로우라실 2400 mg/m2을 투약한다. 1일 차에 베바시주맙을 5 mg/kg 투약하거나 첫 주입으로 세툭시맙을400 mg/m2 투약한 후, 매 1주마다 250 mg/m2을 투약한다.

이 약 또는 화학요법제 치료는 연구진의 결정에 따라 RECIST v1.1에 의해 정의된 질병의 진행 또는 허용 불가능한 독성의 발생 전까지 진행되었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 후속 질병 진행 시 이 약을 사용한 치료를 재개하고 최대 1년까지 추가 투여할 수 있었다. 종양 상태 평가는 매 9주마다 수행되었다. 화학요법제 치료에 무작위 배정된 환자에서 질병의 진행이 있는 경우 이 약이 제공되었다. 1차 유효성 지표는 무진행생존(PFS, RECIST v1.1에 따른 BICR평가에 근거) 및 전체생존(OS)였다. 2차 유효성 지표는 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다.

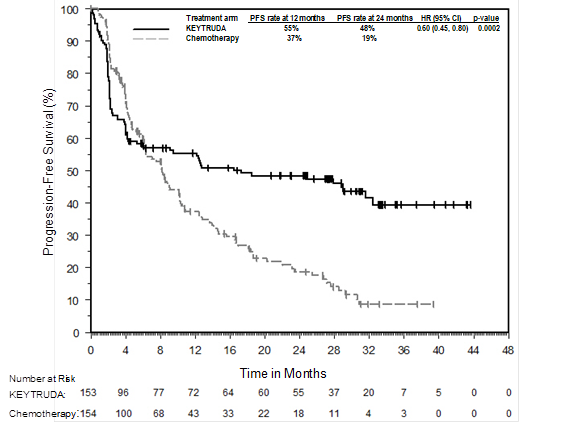
총 307명의 환자가 등록되어 이 약(n=153) 또는 화학요법제(n=154) 치료에 무작위 배정되었다. 307명의 베이스라인 특성은 다음과 같다: 연령 중앙값 63세(범위: 24-93세), 65세 이상 47%; 남성 50%; 백인 75% 그리고 동양인 16%; ECOG PS 평가 결과 0은 52%, ECOG PS 평가결과 1인 환자는 48%이었다. 유전자 변이 상태는 BRAF V600E 25%, KRAS/NRAS 24%이었다. 베바시주맙 또는 세툭시맙 병용 여부에 상관없이 화학요법제 치료를 받은 143명의 환자 중, mFOLFOX6를 투약한 환자는 56%였고 FOLFIRI를 투약한 환자는 44%였다.

PFS 분석결과, 195건의 발생 후 수행되었으며 위험비 0.60(95%CI 0.45, 0.80, p=0.0002)으로 통계적 유의성을 입증하였다. OS는 125건의 사건발생 후 중간 분석되었으며(최종 OS 분석에 필요한 사건 발생의 66%만 발생), OS 위험비는 0.77(95% CI: 0.54,1.09, p=0.0694)였다. 화학요법제 투약군에 무작위 배정된 환자의 59%에서 이 약을 포함한 항 PD-1/PD-L1요법 투약을 위해 교차하였다. 추적조사기간 중앙값은 27.6개월(범위:0.2-48.3개월)이었다.

**표 27. MSI-H 직결장암 환자에서의 1차 치료로서 유효성 결과 (KEYNOTE-177)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **평가 지표** | **이 약 200 mg**  **매 3주에 1회**  **n=153** | **화학요법제**  **n=154** |
| **무진행 생존(PFS)** |  |  |
| 사건 발생 환자 수(%) | 82 (54%) | 113 (73%) |
| 중앙값(개월) (95% CI) | 16.5 (5.4, 32.4) | 8.2 (6.1, 10.2) |
| 위험비(HR)\* (95% CI) | 0.60 (0.45, 0.80) | |
| p-값† | 0.0002 | |
| **전체 생존 (OS)** |  | |
| 사건 발생 환자 수(%) | 56 (36.6%) | 69 (44.8%) |
| 중앙값(개월) (95% CI) | NR (NR, NR) | 34.8 (26.3, NR) |
| 위험비(HR) (95% CI) | 0.77 (0.54, 1.09) | |
| p-값 | 0.0694 | |
| \* Cox비례위험모형(Cox regression model)에 기초함  †로그 순위 테스트(log-rank test)에 기초함  NR=도달하지 않음 | | |

**그림 6. KEYNOTE-177 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan-Meier 곡선 (ITT 집단)**



***KEYNOTE-164: 이전에 플루오로피리미딘 및 옥살리플라틴 또는 플루오로피리미딘 및 이리노테칸 치료 경험이 있는 MSI-H 또는 dMMR 직결장암(Colorectal Cancer, CRC) 환자 대상의 공개 임상시험***

이 약의 유효성은 MSI-H 또는 dMMR 직결장암(CRC) 환자를 대상으로 한 다기관, 비무작위, 공개 임상, 다중 코호트 제 2상 임상시험(KEYNOTE-164)에서 평가되었다. MSI 또는 MMR 종양 상태는 각각 중합효소 연쇄반응(PCR) 또는 면역조직화학검사(IHC)를 사용하여 결정되었다. 유효성은 플루오로피리미딘 및 옥살리플라틴 또는 플루오로피리미딘 및 이리노테칸 치료 이후에도 진행된 진행성 MSI-H 또는 dMMR CRC 환자 124명에서 평가되었다[코호트 A(n=61), 코호트 B(n=63)]. 자가 면역 질환 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 갖는 환자는 제외되었다.

환자들은 허용 불가능한 독성 발생이나 질병 진행 전까지 이 약 200 mg을 3주마다 투여 받았다. 질병 진행의 초기 증상을 보인 임상적으로 안정된 환자들은 질병 진행이 확인될 때까지 치료를 유지하도록 허용되었다. 질병 진행이 없는 환자의 경우 최대 24개월까지 치료받을 수 있었다. 이 약을 이용한 치료는 후속적인 질병 진행 시 다시 시작되어 최대 1년까지 추가로 투여될 수 있었다. 종양 상태 평가는 9주마다 수행되었다.

코호트 A에 참여한 환자에 대한 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 53세(65세 이상 31%), 남성 59%, 백인 69%, 동양인 31%, 그리고 ECOG PS 0(48%) 및 1(52%)이었다. 모든 환자들은 이전에 치료받은 경험이 있는 전이성 CRC 환자였다. 98%가 MSI-H 또는 dMMR 종양을 나타냈으며, 90%가 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다. 코호트 B에 참여한 환자에 대한 베이스라인 특성은: 연령 중앙값(median age) 59세(65세 이상 40%), 남성 52%, 백인 67%, 동양인 22%, 그리고 ECOG PS 0(35%) 및 1(65%)이었다. 94%가 M1 질환으로, 6%가 M0 질환으로 확인되었다. 모든 환자가 적어도 1가지의 이전의 치료를 받았으며, 62%는 2가지 이상의 이전의 치료를 받았다.

1차 유효성 평가지표는 RECIST 1.1에 따른 눈가림된 독립중앙평가(BICR)에 근거한 객관적반응률(ORR)이었다. 2차 유효성 평가지표는 반응지속기간(DoR), 무진행생존(PFS) 및 전체생존(OS)였다.

코호트 A에서 61명 및 코호트 B에서 63명 환자에 대한 추적 관찰 기간 중앙값은 각각 31.3개월(범위: 0.2~35.6) 및 24.2개월(범위: 0.1~27.1)이었다. 유효성 결과는 표 28에 요약되어있다.

**표 28. MSI-H 직결장암 환자의 유효성 결과 (KEYNOTE-164)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **평가 지표** | **코호트 A**  **(n=61)** | **코호트 B**  **(n=63)** |
| **객관적 반응률(ORR)\*** | |  |
| 객관적 반응률(ORR) % (95% CI) | 33% (21.3, 46.0) | 33% (22.0, 46.3) |
| 완전 반응(CR) | 3.3% | 7.9% |
| 부분 반응(PR) | 30% | 25% |
| **반응지속기간(DoR)\*** | |  |
| 중앙값(개월) (범위) | NR (6.2, 31.3+) | NR (4.4, 23.6+) |
| ≥18개월 반응지속기간(DoR)의 %† | 95% | 95% |
| **반응까지의 시간** | |  |
| 중앙값(개월) (범위) | 4.3 (1.8, 24.9) | 3.9 (1.8, 12.5) |
| **무진행 생존(PFS)\*** | |  |
| 중앙값(개월) (95% CI) | 2.3 (2.1, 8.1) | 4.1 (2.1, 18.9) |
| 12개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율 | 34% | 41% |
| 24개월 시점의 무진행 생존(PFS) 비율 | 31% | 37% |
| **전체 생존(OS)** | |  |
| 중앙값(개월) (95% CI) | 31.4 (21.4, NR) | NR (19.2, NR) |
| 12개월 시점의 전체 생존(OS) 비율 | 72% | 76% |
| 24개월 시점의 전체 생존(OS) 비율 | 55% | 63% |

\* RECIST 1.1에 따른 BICR 평가에 근거함

† Kaplan-Meier 추정 분석에 기초함

NR = 도달하지 않음

**삼중음성 유방암(Triple-Negative Breast cancer)**

*KEYNOTE-355: 삼중음성 유방암 환자 대상의 병용 요법 대조 임상시험*

이 약의 유효성은 파클리탁셀, 알부민 결합 파클리탁셀, 또는 젬시타빈과 카보플라틴 병용요법의 다기관, 무작위 배정, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-355에서 조사되었다. 주요 피험자 선정 기준은 PD-L1발현에 관계없이 이전의 화학요법 치료 경험이 없는 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자였다. I-III기 유방암에 대한 완치목적 치료 완료 6개월 후 국소 또는 원위 질병재발이 있는 환자, (신)보조요법으로 안트라사이클린 전신 치료를 받은 경우이거나 안트라사이클린에 금기인 환자를 등록하였다. 이전 선행요법으로 탁산 제제 젬시타빈 또는 백금 제제를 완치목적으로 투여한 환자의 경우 투여후 12개월 이상인 경우에만 동일계열의 화학요법 투여가 가능했다.

환자는 위약군 또는 이 약군에 무작위 배정(1:2)되었고, 화학요법(파클리탁셀 또는 알부민 결합 파클리탁셀 vs. 젬시타빈과 카보플라틴), PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM 키트에 따른 종양 PD-L1 발현(CPS≥1 vs. CPS<1), 그리고 수술 전 보조요법(neoadjuvant)치료로 동일한 화학요법 군으로의 이전 치료여부(예 vs.아니오)에 따라 층화되었다.

위약 또는 이 약 200mg을 매 3주 1일차에 투여하며, 다음 세 가지 화학요법 중 하나를 선택하여 병용투여한다.

- 알부민 결합 파클리탁셀 100mg/m2 을 매 28일 간격으로 1일, 8일, 15일 차에 병용 투여

- 파클리탁셀 90mg/m2 을 매 28일 간격으로 1일, 8일, 15일 차에 병용 투여

- 젬시타빈 1000mg/m2과 카보플라틴 AUC 2mg/mL/min을 매 21일 간격으로 1일, 8일 차에 병용 투여

이 약 또는 위약 치료는 연구자로부터 RECIST 1.1에 따른 질병의 진행이 확인되기 전, 허용 불가능한 독성 발생 전, 또는 최대 24개월까지 계속 진행되었다. 이 약의 투여는 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 이익을 도출하는 것으로 간주되는 경우 RECIST가 정의한 질병 진행 후에도 허용되었다. 종양 상태에 대한 평가는 8주, 16주, 24주차에 수행되었으며, 이 후 첫 1년까지는 9주마다, 그리고 이후에는 12주마다 수행되었다.

1차 유효성 지표는 종양 PD-L1 발현이 CPS≥10인 환자에서의 무진행생존(PFS) 및 전체생존(OS)였다. 2차 유효성 결과 측정값은 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DoR)이었다.

총 847명의 환자는 무작위 배정되어, 566명의 환자는 이 약 그리고 281명의 환자는 위약 투여군에 배정되었다. 이 연구의 인구 집단 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 53세 (범위:22-85세), 65세 이상 연령 21%; 여성 100%; 백인 68%, 아시아인 21%, 흑인 4%; ECOG PS 0 60%, ECOG PS 1 40% 그리고 68%는 폐경 상태였다. 75%의 환자에서 CPS ≥1의 종양 PD-L1 발현을, 38%의 환자에서 CPS≥10의 종양 PD-L1발현을 나타냈다.

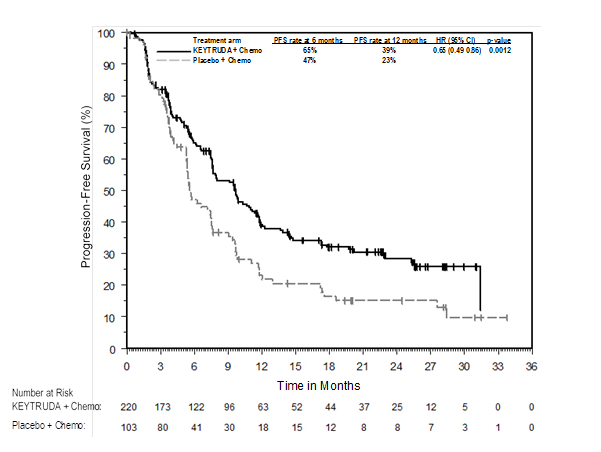
유효성 결과는 표 23및 그림 7에 요약되어 있다.

**표29. PD-L1 발현 CPS≥10인 삼중음성 유방암 환자에서의 유효성 결과**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 평가 지표 | 이 약+  항암화학요법제\*  n=220 | 위약+  항암화학요법제\*  n=103 |
| 무진행 생존(PFS)† | | |
| 사건 발생 환자 수(%) | 136 (62%) | 79 (77%) |
| 중앙값(개월) (95% CI) | 9.7 (7.6, 11.3) | 5.6 (5.3, 7.5) |
| 위험비(HR)‡ (95% CI) | 0.65 (0.49, 0.86) | |
| p-값§ | 0.0012 | |
| \*항암화학요법제: 파클리탁셀, 알부민결합 파클리탁셀, 또는 젬시타빈과 카보플라틴  †RECIST 1.1에 따른 BICR 평가  ‡연구 내 항암학요법제(탁산 vs. 젬시타빈과 카보플라틴)와 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 치료로서 동일한 화학요법 군으로의 이전 치료여부(예 vs. 아니오)를 치료의 공변량으로 층화한 Eforn 분석(Efron’s method of tie handling)의 Cox 회귀 모델에 기초함  § 연구 내 항암화학요법제(탁산 vs. 젬시타빈과 카보플라틴)와 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 치료로서 동일한 화학요법 군으로의 이전 치료여부(예 vs. 아니오)의 층화된 로그 순위 테스트(long-rank test)에 기초한 단측(one-sided) p-값 | | |

2차 중간분석 결과, 종양 PD-L1 발현 CPS≥10인 환자에서 PFS 분석은 215건의 발생후 수행되었으며 위험비 0.65(95%CI 0.49, 0.86, p=0.0012)으로 통계적 유의성을 입증하였다. 하위군 분석결과 일관적인 치료적 유익성을 보였으나, 무진행생존기간에 따른 하위군 분석 결과 중 ‘12개월 이내 재발한 종양 PD-L1 발현 CPS≥10인 환자군의 경우’ 이 약과 화학요법제 병용군(n=49)과 위약과 화학요법제(n=17) 병용군의 무진행생존 중앙값은 각각 7.5개월과 7.2개월를 보였다.

그림7. KEYNOTE-355 치료군의 무진행 생존(PFS) Kaplan- Meier 곡선 (CPS≥10)



|  |
| --- |
| **□ 사용기한** |

외부 포장에 표기

|  |
| --- |
| **□ 저장방법** |

밀봉용기, 차광하여 2-8℃ 냉장보관, 얼리지 말 것

|  |
| --- |
| **□ 포장단위** |

1바이알/상자(4.0ml/바이알)

**수입자**

**한국엠에스디(주)**

서울특별시 중구 한강대로 416 서울스퀘어 23층 (남대문로5가)

전화: (02) 331-2000

**작성일자** : 2021년 12월 22일

**Reference**