

여보이 주 (이필리무맙, 유전자재조합)

[전문의약품]

성분함량

50mg/10ml: 1 바이알 (10.7ml) 중

유효성분: 이필리무맙(별규)..... 53.5mg

첨가제: 주사용수(USP), 트리스-염산, 염화나트륨, 만니톨, 펜테탄산, 폴리소르베이트 80, 수산화나트륨, 염산

성상

투명하거나 약간 유백광이 있는 무색 내지 미황색의 액체가 무색 투명한 바이알에 충전된 주사제로 소량의 투명~반투명, 불규칙한 형태의 주성분 유래 미립자를 포함할 수 있다.

효능효과

1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료의 단독요법 또는 니볼루맙과의 병용요법
2. 이전 치료경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 니볼루맙과의 병용요법
3. 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 치료 후 재발한, 고빈도-현미부수체 불안정성 (microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함 (mismatch repair deficient, dMMR)이 있는 전이성 직결장암 성인 환자에서 니볼루맙과의 병용요법

용법용량

흑색종의 단독요법으로서 이 약 3mg/kg을 30분에 걸쳐 정맥 점적주입하여 매 3주마다 총 4회 투여한다. 독성이 발생할 경우 투약이 지연될 수 있으나 첫 투여로부터 16주 이내에 모든 치료과정을 완료하여야 한다.

흑색종의 병용요법으로서 이 약의 권장용량은 니볼루맙 1mg/kg을 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 뒤이어 이 약을 같은 날에 3mg/kg으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입하며, 3주 간격으로 4회 투약한다. 4회의 병용요법을 완료 후 니볼루맙 단독요법으로 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 3mg/kg 2주 간격 또는 240mg 2주 간격 또는 480mg 4주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 투약을 시작하기 전에 니볼루맙의 처방정보를 숙지한다.

신세포암의 병용요법으로서 이 약의 권장용량은 니볼루맙 3mg/kg을 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 뒤이어 이 약을 같은 날에 1mg/kg으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 하며, 3주 간격으로 4회 투약한다. 4회의 병용요법을 완료 후 니볼루맙 단독요법으로 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 3mg/kg 2주 간격 또는 240mg 2주 간격 또는 480mg 4주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 투약을 시작하기 전에 니볼루맙의 처방정보를 숙지한다.

직결장암의 병용요법으로서 이 약의 권장용량은 니볼루맙 3mg/kg을 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 뒤이어 이 약을 같은 날에 1mg/kg으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 하며, 3주 간격으로 4회 투약한다. 4회의 병용요법을 완료 후 니볼루맙 단독요법으로 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지

3mg/kg 2주 간격 또는 240mg 2주 간격 또는 480mg 4주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한다.

용량 조정

이 약의 용량 조정은 표1과 같이 권고한다.

이 약을 니볼루맵과 병용투여 할 때, 이 약의 투여를 보류할 경우, 니볼루맵도 투여를 보류해야 한다. 권고 치료용량 조정을 위해 니볼루맵의 처방정보를 숙지한다.

경미하거나 중증도의 주입 반응이 있는 환자에게는 주입을 일시 중단하거나 속도를 늦춘다. 중증 또는 생명을 위협하는 주입 반응이 있는 환자에게는 주입을 중단한다.

표 1. 이 약의 면역 매개 이상사례에 따른 권고 치료용량 조정

대상/기관계	이상사례(CTCAE v4)	치료용량 조정
내분비	내분비병증 증상	이 약 투여를 보류한다. 이상사례가 완전히 호전되거나 부분적으로 호전된 환자(0-1등급)와 1일 프레드니손으로 7.5mg 또는 이에 상응하는 양 미만을 투여 받는 환자에게는 투여를 재개한다.
	<ul style="list-style-type: none"> 6주 이상 지속적인 증상적 반응이 나타나는 경우 코르티코스테로이드 용량을 프레드니손으로 1일 7.5mg 또는 이에 상응하는 양으로 줄일 수 없는 경우 	이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.
안과	2-4 등급 반응 <ul style="list-style-type: none"> 국소치료로 2주 이내에 1등급으로 개선되지 않는 경우 또는 전신 치료가 필요한 경우 	이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.
기타	2 등급	이 약 투여를 보류한다. 이상사례가 완전히 호전되거나 부분적으로 호전된 환자(0-1등급)와 1일 프레드니손으로 7.5mg 또는 이에 상응하는 양 미만을 투여 받는 환자에게는 투여를 재개한다.
	<ul style="list-style-type: none"> 지속적인 2등급 반응이 6주 이상 나타나는 경우 코르티코스테로이드 용량을 프레드니손으로 1일 7.5mg 또는 이에 상응하는 양으로 줄일 수 없는 경우 3-4 등급 	이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 면역매개 이상사례

이 약은 T 세포 활성화 및 증식으로 인하여 중증 및 사망을 초래하는 이상사례를 일으킬 수 있다. 이러한 면역매개 반응들은 어떠한 기관계와도 관련이 될 수 있다. 하지만, 가장 심각한 면역매개 이상사례는 소장대장염, 간염, 피부염(독성표피괴사를 포함), 신경병증 및 내분비병증 등이 있다. 이러한 면역매개

반응의 대부분은 치료 중에 처음 발현된다. 하지만, 일부는 이 약을 중단 한 후 수 주 내지 수개월 후에 발생하기도 한다.

중증의 면역매개 반응이 나타나면 이 약의 투여를 영구적으로 중단하고 고용량의 전신 코르티코스테로이드 치료를 시작한다(용법.용량 항의 ‘용량 조정’ 참고).

소장대장염, 피부염, 신경병증 및 내분비병증의 증상과 징후에 대하여 환자를 평가하고 간기능 검사, 부신피질자극 호르몬(ACTH) 수치와 갑상선기능 검사 등을 포함한 임상 실험실적 검사를 기준시점과 각 용량 투여 전에 수행한다(‘3.2. 이상사례에 대한 설명’ 참고).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

3. 약물이상반응

3.1. 임상시험 경험

수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종

MDX010-20에서 활동성 자가면역질환 환자나 장기이식으로 인한 전신적 면역억제제를 투여받는 환자는 배제하였다. 절제불가능하거나 전이성 흑색종으로 이전에 이미 치료받은 환자에게 이 약 3mg/kg의 4회 투여가 무작위배정, 이중맹검 임상시험(MDX010-20)에서 평가되었다. 131명의 환자(나이 중앙값 57세, 남성 60%)에게 이 약을 단독으로 투여하였으며, 380명의 환자(나이 중앙값 56세, 남성 61%)에는 이 약을 연구용 펩타이드 백신(gp100)과 병용하여 투여하였고, 132명의 환자(나이 중앙값 57세, 남성 54%)에는 gp100을 단독으로 투여하였다. 임상시험에 참여한 환자는 투약 횟수 중앙값 4회(범위 : 1-4)를 투여받았다. 10%의 환자들은 이상사례로 인해 이 약 투여를 중단하였다.

이 약 3mg/kg을 투여한 환자 중에서 가장 빈번하게 발생한 이상사례는(5% 이상) 피로감, 설사, 피부 가려움증, 발진 및 대장염 등이었다.

표 1은 MDX010-20에서의 선별된 이상사례(이 약 투여군에서 5% 이상 발생한 이상사례, 대조군인 gp100 투여군의 발생률 보다 5% 이상 증가한 모든 등급 이상사례 및 대조군의 발생률 보다 1% 이상 증가한 3-5등급 이상사례)를 보여준다.

표 1 : MDX010-20에서 선별된 이상사례

	환자 비율(%) ^a					
	이 약 3mg/kg n=131		이 약 3mg/kg + gp100 n=380		gp100 n=132	
	모든 등급	3-5 등급	모든 등급	3-5 등급	모든 등급	3-5 등급
위장관계 질환						
설사	32	5	37	4	20	1

장염	8	5	5	3	2	0
피부 및 피하조직 질환						
피부가려움증	31	0	21	< 1	11	0
발진	29	2	25	2	8	0
전신질환 및 투여부위 상태						
피로	41	7	34	5	31	3

^a이 표에 제시한 발생빈도는 인과성과 상관없이 보고된 이상사례를 기초로 함

표 2에 MDX010-20에서 나타난 중증, 생명을 위협하는 또는 사망을 초래하는 면역매개 이상사례의 환자 당(per-patient) 발생률을 제시하였다.

표 2 : MDX010-20에서 나타난 중증 내지 사망을 초래하는 면역매개 이상사례

	환자 비율(%)	
	이 약 3mg/kg n=131	이 약 3mg/kg +gp100 n=380
면역매개 모든 이상사례	15	12
소장대장염 ^{a,b}	7	7
간독성 ^a	1	2
피부염 ^a	2	3
신경병증 ^a	1	<1
내분비병증	4	1
뇌하수체저하증	4	1
부신기능부전	0	1
기타		
폐렴	0	<1
수막염	0	<1
신장염	1	0
호산구증가증 ^c	1	0
심장막염 ^{a,c}	0	<1

^a사망을 초래한 경우 포함

^b장천공 포함

^c기저 병인이 확인되지 않음

이 약을 0.3-10mg/kg 투여한 임상시험에서 다음과 같은 이상사례 또한 보고되었다 (따로 표시하지 않은 것은 발생빈도가 1% 미만임). 두드러기(2%), 대장 궤양, 식도염, 급성 호흡곤란증후군, 신부전 및

주사부위 반응.

호산구 증가 및 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)은 이 약의 시판 후 사용에서 매우 드물게 보고되었다.

흑색종에 대한 전체 임상 프로그램에서 경험한 바에 의하면 소장대장염과 간염의 발생빈도와 중증도 등급은 용량 의존적인 것으로 보인다.

이전 치료경험이 없는 흑색종에서 니볼루맙과의 병용 투여

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

- 니볼루맙 1mg/kg와 이 약 3mg/kg을 3주 간격으로 4회 투여 받은 후, 니볼루맙 3mg/kg을 단독 요법으로 매 2주마다 투여 (니볼루맙과 이 약 병용투여군, 313명)
- 니볼루맙 3mg/kg을 매 2주마다 투여 (니볼루맙 투여군, 313명), 또는
- 이 약 3mg/kg을 매 3주마다 최대 4회 투여 (이 약 투여군, 311명)

니볼루맙과 이 약 병용투여군에서 니볼루맙에 노출된 기간의 중간값은 2.8개월(범위: 1일 - 18.8개월), 니볼루맙 단독투여군에서 6.6개월(범위: 1일 - 17.3개월), 이필리무맙 단독투여군에서 3.0개월(범위: 1일 - 18.6개월)이었다. 니볼루맙과 이 약 병용투여군에서 니볼루맙에 6개월 이상 노출된 환자는 39%, 1년 초과로 노출된 환자는 24% 였다. 니볼루맙 단독투여군에서 53%는 6개월 이상, 32%는 1년 초과로 노출되었다. 이필리무맙 단독투여군에서 6개월 이상 노출된 환자는 30%, 1년 초과로 노출된 환자는 14%였다.

CHECKMATE-067에서, 중대한 이상사례(73% 및 37%), 영구 중단으로 이어진 이상사례(43% 및 14%), 또는 투여 지연(55% 및 28%), 3등급 또는 4등급의 이상사례(72% 및 44%)들이 니볼루맙과 이 약 병용 투여군에서 니볼루맙 단독투여군보다 자주 발생하였다.

니볼루맙과 이 약 병용투여군과 니볼루맙 단독투여군에서 가장 흔한 (≥10%) 중대한 이상사례는 각각 설사(13% 및 2.6%), 대장염(10% 및 1.6%) 및 발열(10% 및 0.6%) 이었다. 니볼루맙과 이 약 병용투여군과 니볼루맙 단독투여군에서 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 이상사례는 각각 설사(8% 및 1.9%), 대장염(8% 및 0.6%), ALT 증가(4.8% 및 1.3%), AST 증가(4.5% 및 0.6%), 폐렴(1.9% 및 0.3%) 이었다. 니볼루맙과 이 약 병용투여군의 가장 흔한(≥20 %) 이상사례는 피로, 발진, 설사, 오심, 발열, 구토, 호흡곤란이었다. 니볼루맙 단독투여군의 가장 흔한(≥20 %) 이상사례는 피로, 발진, 설사, 오심이었다. 표 3은 CHECKMATE-067에서 니볼루맙을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 3. 니볼루맙과 이 약 병용투여군 또는 니볼루맙 단독투여군에서 환자의 10% 이상에서 발생한 이상 사례 및 이 약 단독투여군보다 높은 발생률을 보인 이상사례[군간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](CHECKMATE-067)

이상사례	니볼루맙과 이 약 병용 (313명)		니볼루맙 (313명)		이 약 (311명)	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
	환자(%)					

전신 이상 및 투여부위 상태						
피로 ^a	59	6	53	1.9	50	3.9
발열	37	1.6	14	0	17	0.6
피부 및 피하조직 이상						
발진 ^b	53	5	40	1.6	42	3.9
위장관계 이상						
설사	52	11	31	3.8	46	8
오심	40	3.5	28	0.6	29	1.9
구토	28	3.5	17	1	16	1.6
호흡기, 흉부 및 종격동 이상						
호흡 곤란	20	2.2	12	1.3	13	0.6

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

a 피로는 무력증 및 피로를 포함한다.

b 발진은 농포성 발진, 피부염, 여드름성 피부염, 알레르기 피부염, 아토피성 피부염, 수포성 피부염, 탈락 피부염, 건선형 피부염, 약물 발진, 홍반, 탈락 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반점 발진, 반점구진 발진, 홍역상 발진, 구진 발진, 구진비늘 발진, 가려운 발진, 지루성 피부염을 포함한다.

CHECKMATE-067에서 니볼루맵과 이 약 병용투여군 또는 니볼루맵을 단독투여한 환자의 10% 미만에서 발생한 기타 임상적으로 중요한 이상사례는 아래와 같았다.

위장관계 장애 : 위염, 장천공

피부 및 피하조직 장애 : 백반증

근골격계 및 결합조직장애 : 근육병증, 쇼그렌증후군, 척추관절병증

신경계 장애 : 신경염, 비골신경마비

표 4. 니볼루맵과 이 약 병용투여군 또는 니볼루맵 단독투여군에서 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 실험실 검사치 이상과 이 약 단독투여군보다 발생률이 높은 실험실 검사치 이상 [군 간 차이가 5% 이상(모든 등급) 또는 2% 이상(3-4등급)](CHECKMATE-067)

실험실 검사치 이상	니볼루맵과 이 약 병용		니볼루맵		이 약	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
	환자(%) ^a					
혈액화학검사						
ALT 증가	53	15	23	3	28	2.7
AST 증가	47	13	27	3.7	27	1.7
저나트륨혈증	42	9	20	3.3	25	7
리파아제 증가	41	20	29	9	23	7
알칼리인산분해효소 증가	40	6	24	2	22	2
저칼슘혈증	29	1.1	13	0.7	21	0.7
아밀라아제 증가	25	9.1	15	1.9	14	1.6
크레아티닌 증가	23	2.7	16	0.3	16	1.3
혈액학검사						
빈혈	50	2.7	39	2.6	40	6
림프구감소증	35	4.8	39	4.3	27	3.4

a 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 중 실험실 검사치가 있는 환자 수를 근거로 한다. 니볼루맵과 이 약 병용투여군(범위 241-297명의 환자); 니볼루맵의 투여군(범위 260-306명의 환자); 이 약 투여군(범위 253-304명의 환자).

이전 치료경험이 없는 신세포암

니볼루맵 3mg/kg과 이 약 1mg/kg 병용투여시 안전성은 CHECKMATE-214에서 평가되었으며, 이 시험은 이전에 치료받지 않은 진행성 신세포암 환자 1082명에게 이 약 1mg/kg과 니볼루맵 3mg/kg을 병용하여 3주마다 4회 투여 후 니볼루맵 단독요법을 2주마다 3mg/kg 용량으로 투여하거나(547명) 매 주마다 수니티닙 50mg을 4주 동안 매일 경구투여 후 2주 휴약기를 가진(535명) 무작위, 공개시험이다. 이 약과 니볼루맵 병용투여 환자에서 치료기간의 중간값은 7.9개월(범위 : 1 일 - 21.4개월 이상)이었고, 수니티닙 투여 환자에서는 7.8개월(범위 : 1일 - 20.2개월 이상)이었다. 이 시험에서, 이 약과 니볼루맵 병용투여 환자군에서 6개월 이상 치료를 위해 노출된 환자는 57%, 1년 이상 치료를 위해 노출된 환자는 38% 이었다.

이 약과 니볼루맵을 병용한 31%의 환자와 수니티닙을 투여한 21%의 환자에서 이상사례로 인해 임상시험 치료를 중단하였다. 이 약과 니볼루맵을 병용투여 받은 환자의 54%, 수니티닙을 투여 받은 환자의 43%가 이상사례로 약물 투여 일정을 지연하였다. 수니티닙군에서 53%의 환자가 용량 감량이 필요했고, 이 약과 니볼루맵 병용 치료군에서는 용량 감량이 허용되지 않았다. 이 약과 니볼루맵을 병용투여 받은 환자의 59%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 이 약과 니볼루맵 병용 치료 환자의 2% 이상에서 가장 자주 보고된 중대한 이상사례는 설사, 발열, 폐렴, 간질성 폐렴, 뇌하수체염, 급성 신부전, 호흡곤란, 부신기능부전, 대장염이었고, 수니티닙 치료 환자에서는 폐렴, 흉막삼출, 호흡곤란이었다. 7건의 사망이 연구자에 의해 이 약과 니볼루맵의 병용 투여에 의한 것으로 판단되었으며(1.3%). 4건의 사망은 수니티닙에 의한 것으로 판단되었다(0.7%).

가장 흔한 이상사례(이 약과 니볼루맵 병용 투여 받은 환자군의 20%이상에서 보고된)는 피로, 발진, 설사, 근골격 통증, 가려움증, 오심, 기침, 발열, 관절통, 식욕감소였다. 표 5에 이 약과 니볼루맵을 병용투여 받은 환자의 15% 초과에서 발생한 이상사례를 요약하였다.

표 5. 이 약과 니볼루맵을 병용투여 받은 환자에서 15% 초과 발생한 이상사례(CHECKMATE-214)

	이 약과 니볼루맵 병용 (n=547)		수니티닙 (n=535)	
	환자 비율(%)			
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
이상사례	99	65	99	76
전신 이상 및 투여부위 상태				
피로 ^a	58	8	69	13
발열	25	0.7	17	0.6
부종 ^b	16	0.5	17	0.6
호흡기, 흉부 및 종격동 이상				
기침/가래 기침	28	0.2	25	0.4
호흡곤란/운동성 호흡곤란	20	2.4	21	2.1
위장관계 이상				
설사	38	4.6	58	6
오심	30	2.0	43	1.5
구토	20	0.9	28	2.1
복통	19	1.6	24	1.9
변비	17	0.4	18	0
피부 및 피하조직 이상				

발진 ^c	39	3.7	25	1.1
소양증/전신 소양증	33	0.5	11	0
내분비 이상				
갑상선기능저하증	18	0.4	27	0.2
신경계 이상				
두통	19	0.9	23	0.9
대사 및 영양장애				
식욕 감소	21	1.8	29	0.9
근골격계 및 결합조직장애				
근골격 통증 ^d	37	4.0	40	2.6
관절통	23	1.3	16	0

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다

a 피로는 무력증을 포함한다.

b 부종은 말초 부종, 말초 부기를 포함한다.

c 발진은 여드름성 피부염, 수포성 피부염, 탈락 피부염, 약물 발진, 탈락 발진, 홍반 발진, 모낭성 발진, 전신 발진, 황반 발진, 황반구진 발진, 구진 발진, 가려운발진, 농포성 발진, 고정용량 약물발진을 포함한다.

d 근골격 통증은 요통, 뼈통증,근육골격 가슴통증, 근골격 불편, 근육통, 경부통, 말초 통증, 척추통을 포함한다.

이 약과 니볼루맙 병용투여 받은 환자의 30% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 가장 흔한 실험실 검사치 이상은 리파아제 증가, 빈혈, 크레아티닌 증가, ALT 증가, AST 증가, 저나트륨혈증, 아밀라아제 증가, 림프구감소증을 포함한다. 표 6에 이 약과 니볼루맙 병용투여 받은 환자의 15% 초과에서 발생한 실험실 검사치 이상을 요약하였다.

표 6. 이 약과 니볼루맙 병용투여 받은 환자의 15% 초과에서 발생한 기저치보다 악화된 실험실 검사치 이상(CHECKMATE-214)

실험실 검사치 이상	기저치보다 악화된 실험실 검사치 환자 비율(%) ^a			
	이 약과 니볼루맙 병용		수니티닙	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
혈액학검사				
빈혈	43	3.0	64	9
림프구감소증	36	5	63	14
혈액화학검사				
리파아제 증가	48	20	51	20
크레아티닌 증가	42	2.1	46	1.7
ALT 증가	41	7	44	2.7
AST 증가	40	4.8	60	2.1
아밀라아제 증가	39	12	33	7
저나트륨혈증	39	10	36	7
알칼리인산분해효소 증가	29	2.0	32	1.0
고칼륨혈증	29	2.4	28	2.9
저칼슘혈증	21	0.4	35	0.6

저마그네슘혈증	16	0.4	26	1.6
---------	----	-----	----	-----

a 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 중 실험실 검사치가 있는 환자수를 근거로 한다 : 이 약과 니볼루맙 병용군(범위 : 490-538명의 환자) 와 수니티닙군(범위 : 485-523명의 환자)

또한 기저치에서 정상상한치 이하의 갑상선 자극 호르몬(TSH)을 가진 환자 중 이 약과 니볼루맙 병용군에서 치료 후 정상상한치보다 더 높아진 TSH상승을 경험한 환자의 비율이 수니티닙 군 대비 더 낮았다. (각각 31% 와 61%)

이전에 치료받은 MSI-H 또는 dMMR 전이성 직결장암

이 약의 안전성은 공개라벨, 다기관, 비-무작위배정, 여러 병행 코호트 시험인 CHECKMATE-142에서 평가되었다. CHECKMATE-142 시험에서 이전에 치료받은 MSI-H 또는 dMMR 전이성 직결장암 환자 119명이 이 약을 니볼루맙과 병용하여 단독군 코호트에서 투여 받았다. 모든 환자들은 이전에 전이성 질환으로 인해 플루오로우라실 기반 화학요법을 투여 받았다. 환자 중에서 69%가 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸으로 이전 치료를 받았으며, 29%는 항 EGFR 항체를 투여 받았다. 환자들은 니볼루맙 3mg/kg과 이 약 1mg/kg을 4주기 동안 21일 주기의 첫 날에 병용투여한 후, 니볼루맙 단독요법을 2주마다 3mg/kg 용량으로 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여 받았다.

이 약에 노출된 기간의 중간값은 2.1개월이었다. 이 약과 니볼루맙 병용투여 환자의 47%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 환자의 2% 이상에서 가장 자주 보고된 중대한 이상사례는 대장염/설사, 간 사례, 복통, 급성 신손상, 발열, 탈수였다. 가장 흔한 이상사례(이 약 투여 받은 환자군의 20% 이상에서 보고된)는 피로, 설사, 발열, 근골격 통증, 복통, 소양증, 오심, 발진, 식욕감소, 구토였다.

표 7에 이 약과 니볼루맙을 병용투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례를 요약하였다. 표 8은 이 약과 니볼루맙을 병용투여 받은 환자의 10% 이상에서 기저치보다 악화된 실험실 검사치를 요약하였다.

표 7. 환자의 10% 이상에서 발생한 이상사례(CHECKMATE-142)

	이 약과 니볼루맙 병용 MSI-H/dMMR 코호트 (n=119)	
	환자 비율(%)	
이상사례	모든 등급	3-4 등급
전신 이상 및 투여부위 상태		
피로 ^a	49	6
발열	36	0
부종 ^b	7	0
위장관 장애		
설사	45	3.4
복통 ^c	30	5
오심	26	0.8
구토	20	1.7
변비	15	0
근골격계 및 결합조직 장애		
근골격 통증 ^d	36	3.4

관절통	14	0.8
피부 및 피하조직 장애		
소양증	28	1.7
발진 ^e	25	4.2
건조한 피부	11	0
감염		
상기도 감염 ^f	9	0
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	20	1.7
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침	19	0.8
호흡곤란	13	1.7
신경계 장애		
두통	17	1.7
어지러움	11	0
내분비 장애		
고혈당증	6	0.8
갑상선저하증	14	0.8
갑상선항진증	12	0
검사		
체중 감소	10	0
정신 장애		
불면증	13	0.8

독성등급은 NCI CTCAE v4에 따랐다.

a 무력증을 포함한다.

b 말초 부종, 말초 부기를 포함한다.

c 상복부통, 하복부통, 복부 불편감을 포함한다.

d 등 통증, 사지 통증, 근육통, 경부통, 골통증을 포함한다.

e 피부염, 여드름양 피부염, 반상-구진 발진, 홍반성 발진, 전신 발진을 포함한다.

f 비인두염, 비염을 포함한다.

CHECKMATE-142에서 이 약을 투여 받은 환자의 10% 미만에서 보고된 다른 임상적으로 중요한 이상사례는 뇌염(0.8%), 괴사성 근염(0.8%), 포도막염(0.8%) 이었다.

표 8. 환자의 10% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 실험실 검사치 이상 (CHECKMATE-142)

실험실 검사치 이상	기저치보다 악화된 실험실 검사치 환자 비율(%) ^a	
	이 약과 니볼루맙 병용 MSI-H/dMMR 코호트 (n=119)	
	모든 등급	3-4 등급
혈액학검사		
빈혈	42	9
혈소판감소증	26	0.9
림프구감소증	25	6
중성구감소증	18	0
혈액화학검사		
AST 증가	40	12
리파아제 증가	39	12
아밀라아제 증가	36	34
ALT 증가	33	12
알칼리인산분해효소 증가	28	5

저나트륨혈증	26	5
크레아티닌 증가	25	3.6
고칼륨혈증	23	0.9
빌리루빈 증가	21	5
저마그네슘혈증	18	0
저칼슘혈증	16	0
저칼륨혈증	16	1.8

a 각 발생률은 기저치와 적어도 하나 이상의 임상시험 중 실험실 검사치가 있는 환자수를 근거로 한다. 평가 가능한 환자 수는 이 약과 니블루맙 병용군에서 87~114명의 범위였다.

3.2. 이상사례에 대한 설명

이 약은 중증 및 사망을 초래하는 면역매개 이상사례를 일으킬 수 있다('1. 경고' 참고).

이 약과 니블루맙을 병용 투여시, 병용 투여에 적용 가능한 추가적 위험성에 대한 정보를 위해 니블루맙의 처방정보를 참조한다.

1) 면역매개 소장대장염/대장염

이 약으로 인해 치명적인 사례를 포함한 면역매개 소장대장염이 발생할 수 있다.

소장대장염(설사, 복통, 대변 중 점액이나 혈액 발견, 발열 동반 또는 동반하지 않음 등)과 장천공(복막 증후와 장폐색 등)의 증상 및 징후가 나타나는지 환자를 관찰한다. 증상을 나타내는 환자 중에서 감염성 병인을 배제하고 지속적이거나 중증 증상에 대해서는 내시경 평가를 고려한다. 거대세포바이러스(CMV) 감염/재활성화가 코르티코스테로이드에 반응하지 않는 면역 관련 대장염 환자에서 보고되었다. 코르티코스테로이드에 반응하지 않는 대장염인 경우, 대체 병인을 배제하기 위해 감염 검사를 반복하는 것을 고려한다. 다른 원인(생검 바이러스 PCR로 분석된 CMV 감염/재활성화, 다른 바이러스성, 세균성, 기생충성 병인을 포함)이 배제된 코르티코스테로이드 불응성 면역 매개 대장염에는, 코르티코스테로이드 치료에 다른 면역억제제를 추가하거나, 코르티코스테로이드 치료를 다른 면역억제제로 대체하는 것을 고려한다.

중증 소장대장염 환자에는 이 약 투여를 영구적으로 중단하고 1-2mg/kg/일 용량의 프레드니손 또는 이에 상응하는 양의 코르티코스테로이드 전신투여를 개시한다. 1등급 이하로 호전되면 코르티코스테로이드 테이퍼링(서서히 감량)을 시작하며 적어도 1개월 동안 서서히 감량한다. 임상시험 중에 급격한 코르티코스테로이드 감량으로 인해 일부 환자에서 소장대장염의 증상이 재발하거나 악화되는 결과가 나타났다.

다른 원인이 배제된 경우, 3-5일 이내에 전신 코르티코스테로이드에 반응하지 않거나 증상 개선 후 재발하는 면역매개 소장대장염의 관리를 위해 TNF 길항제 또는 다른 면역억제제를 추가하는 것을 고려한다.

중등도의 소장대장염에 대해서는 이 약의 투여를 보류한다. 이 경우 지사제를 투여하고 설사가 1주 이상 지속된다면 0.5mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양의 코르티코스테로이드 전신투여를 개시한다(용법·용량 항의 '용량 조정' 참고).

이 약 단독 투여

전이성 흑색종

MDX010-20에서 이 약을 3mg/kg로 치료받은 환자 중 34명(7%)에게서 중증, 생명을 위협하거나 사망을 초래하는(기준시점 대비 7회 이상 배변 횟수가 증가한 설사, 발열, 장폐색증, 복막증후 : 3-5등급) 면역매개 소장대장염이 발생하였고 중등도의(기준시점 대비 6회 이하 배변 횟수가 증가한 설사, 복통, 배변 중 점액 또는 혈액 : 2등급) 소장대장염이 이 약으로 치료받은 환자 중 28명(5%)에게서 발생하였다. 이 약으로 치료받은 전체 환자(n=511)를 통틀어서 5명(1%)의 환자는 장천공이 발생하였고 4명(0.8%)의 환자는 합병증으로 사망하였고 26명(5%)의 환자는 중증 소장대장염으로 입원하였다.

3-5등급 소장대장염 및 2등급 소장대장염이 발생하기까지의 시간 중앙값은 각각 1.7개월(범위 : 11일-3.1개월) 및 1.4개월(범위 : 2일-4.3개월)이었다.

3-5등급 소장대장염 환자 29명(85%)은 고용량의 코르티코스테로이드(1일 40mg 이상의 프레드니손 또는 이에 상응하는 양)를 투여 받았으며 투여량 중앙값은 프레드니손 80mg/일 또는 동등 수준이었고 치료 기간 중앙값은 16일이며(3.2개월까지의 범위) 이후에 코르티코스테로이드 테이퍼링을 하였다. 중등도의 소장대장염 환자 28명 중 46%는 전신 코르티코스테로이드를 투여하지 않았고 29%는 40mg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양 미만을 투여기간 중앙값 1.2개월 동안 투여하였고 25%의 환자는 테이퍼링을 하기 전까지의 투여기간 중앙값 10일 동안 고용량 코르티코스테로이드 치료를 하였다. 코르티코스테로이드에 불충분한 반응을 나타내는 중등도, 중증 또는 생명을 위협하는 면역매개 소장대장염 환자 62명 중 5명(8%)에게 인플릭시맵(infliximab)을 투여하였다.

3-5등급 소장대장염 환자 34명 중에서 74%는 완전히 회복되었고 3%는 2등급으로 호전되었으며 24%는 호전되지 못했다. 2등급 소장대장염 환자 28명 중에서 79%는 완전히 회복되었고 11%는 호전되었으나 11%는 호전되지 못했다.

이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg

면역매개 대장염은 환자의 10%(52/547), 직결장암 환자의 7%(8/119)에서 발생했다. 면역매개 대장염이 발생하기까지의 시간 중앙값은 신세포암 환자에서 1.7개월(범위 : 2일 - 19.2개월), 직결장암 환자에서 2.4개월(범위 : 22일 - 5.2개월)이었다. 면역매개 대장염은 신세포암 또는 직결장암 환자(n=666)의 3.2%에서 이 약과 니볼루맙의 영구 투여중단을 야기했고, 3.9%에서 이 약과 니볼루맙의 투여보류를 야기했다. 모든 면역매개 대장염 환자는 전신 코르티코스테로이드의 투여가 요구되었으며, 이 중 80%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 프레드니손 40mg/일 또는 이에 상응하는 양)를 21일(범위: 1일 - 27개월)의 중간 지속기간동안 투여받았다. 약 23%의 환자는 고용량의 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙이 필요했다. 환자의 88%가 완전하게 회복되었다. 2명의 신세포암 환자에서 이 약과 니볼루맙의 재시작 후에 대장염의 재발이 있었다.

2) 면역매개 간염

이 약으로 인해 치명적인 사례를 포함한 면역매개 간염이 발생할 수 있다.

이 약 각 용량 투여 전에 간기능 검사(AST, ALT와 빌리루빈 수치) 결과를 관찰하고 간독성의 징후와

증상을 평가한다. 간독성 환자에 대해서는 감염성 또는 악성 종양성 원인을 배제시키고 문제가 해결될 때까지 간기능 검사 빈도를 늘린다.

3-4등급 간독성 환자에게는 이 약의 투여를 영구적으로 중단하고 1-2mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양의 전신성 코르티코스테로이드를 투여한다. 간기능 검사 결과가 호전되거나 기준시점 수준으로 회복될 경우에 코르티코스테로이드 테이퍼링을 시작하고 1개월에 걸쳐 감량한다. 이 약에 대한 임상시험 프로그램 중에서 고용량의 코르티코스테로이드를 투여했음에도 불구하고 지속적으로 중증 간염 증상이 나타난 환자에게 마이코페놀레이트(mycophenolate) 치료를 하였다. 2등급 간독성 환자에는 이 약의 투여를 보류한다(용법.용량 항의 '용량 조정' 참고).

이 약 단독 투여

전이성 흑색종

MDX010-20에서 이 약을 3mg/kg로 치료받은 환자 중 8명(2%)에게서 중증, 생명을 위협하거나 사망을 초래하는 간독성(AST 또는 ALT가 정상 상한치의 5배 초과 또는 총빌리루빈이 정상 상한치의 3배 초과 : 3-5등급)이 발생하였고 0.2%는 사망을 초래하는 간부전이 발생하였으며 0.4%는 입원을 하였다. 추가적으로 13명(2.5%)의 환자들이 간기능 검사 결과가 비정상적인 소견(AST 또는 ALT가 정상 상한치의 2.5배 초과 5배 이하의 상승 또는 총빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배 초과 3배 이하로 증가 : 2등급)을 나타내는 중증도의 간독성을 나타냈다. 모든 환자에 대한 근본적인 병인은 알아내지 못했지만 일부 사례의 경우에는 면역매개 간염이 포함되었다. 이 증례의 임상경과를 규명하기에는 간 생검으로 입증된 간염 환자의 수가 불충분했다.

베무라페닙(vemurafenib)과의 병용 투여

용량 결정 임상시험에서 이 약(3mg/kg)과 베무라페닙(960mg BID 또는 720mg BID)을 병용 투여한 환자 10명 중 6명에게서 총빌리루빈 상승을 동반 또는 동반하지 않는 3등급 AST 또는 ALT 증가가 관찰되었다.

이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg

면역매개 간염은 신세포암 환자의 7%(38/547), 직결장암 환자의 8%(10/119)에서 발생했다. 발생하기까지의 시간 중앙값은 신세포암 환자에서 2개월(범위 : 14일 - 26.8개월), 직결장암 환자에서 2.2개월(범위 : 22일 - 10.5개월)이었다. 면역매개 간염은 신세포암 또는 직결장암 환자(n=666)의 3.6%에서 이 약과 니볼루맙의 영구 투여중단을 야기했고, 3.5%에서 이 약과 니볼루맙의 투여보류를 야기했다. 모든 면역매개 간염 환자는 전신 코르티코스테로이드의 투여가 요구되었으며, 이 중 94%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 프레드니손 40mg/일 또는 이에 상응하는 양)를 1개월(범위: 1일 - 7개월)의 중간 지속기간동안 투여받았다. 약 19%의 환자는 고용량의 코르티코스테로이드에 추가로 마이코페놀산 투여가 요구되었다. 환자의 83%가 완전하게 회복되었다. 이 약과 니볼루맙의 병용 또는 니볼루맙 단독요법의 재시작 후에도 간염이 재발한 환자는 없었다.

3) 면역매개 피부염/피부 이상사례

이 약으로 인해 치명적인 사례를 포함한 면역매개 피부염이 발생할 수 있다.

발진과 가려움과 같은 피부염 증상 및 징후에 대해 환자를 관찰한다. 다른 병인이 밝혀지지 않는다면 피부염의 증상 및 징후는 면역매개된 것으로 고려해야 한다.

스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사, 또는 발진(전층 피부궤양, 괴사, 수포성 또는 출혈성 소견을 동반)을 나타내는 환자에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다. 전신성 코르티코스테로이드를 1-2mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 투여한다. 피부염 증상이 조절되면 코르티코스테로이드 테이퍼링을 적어도 1개월 기간에 걸쳐 수행해야 한다. 중등도 내지 중증의 증상 및 징후를 나타내는 환자에는 이 약의 투여를 보류한다(용법·용량 항의 '용량 조정' 참고).

국소적인 발진이나 가려움증과 같은 경도 내지 중등도 피부염의 경우에는 대증요법으로 치료한다. 1주 이내에 증상의 개선이 나타나지 않는다면 국소 또는 전신적으로 코르티코스테로이드를 투여한다.

이전에 면역자극항암요법으로 인한 중증 또는 생명을 위협하는 피부의 이상사례를 겪었던 환자에게 이 약의 사용을 고려시에 주의해야 한다.

이 약 단독 투여

전이성 흑색종

MDX010-20에서 이 약을 3mg/kg로 투여 받은 환자 13명(2.5%)에게서 중증, 생명을 위협하는 또는 사망을 초래하는 면역매개 피부염(스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사 또는 발진(전층 피부궤양, 괴사, 수포성 또는 출혈성 소견을 동반) : 3-5등급)이 발생하였다. 환자 1명(0.2%)은 독성표피괴사로 인해 사망하였고 다른 1명은 중증 피부염으로 인해 입원하였다. 중등도(2등급) 피부염 환자는 63명이 있었다.

이 약 투여 시작부터 중등도, 중증, 또는 생명을 위협하는 면역매개 피부염이 발생하기까지의 시간 중앙값은 22일 이었으며 최장 4.0개월까지의 범위에 있었다.

이 약 투여로 인한 중증 피부염 환자 중 7명(54%)은 고용량의 코르티코스테로이드(용량 중앙값 프레드니손 60mg/일 또는 이에 상응하는 양)를 최장 3.4개월 동안 투여받은 후 코르티코스테로이드 테이퍼링을 하였다. 이 환자 7명 중에서 6명은 완전히 회복되었다. 회복되기까지의 시간 범위는 최장 3.6개월까지였다.

중등도의 피부염 환자 63명 중에서 25명(40%)은 전신 스테로이드를(투여 용량 중앙값 60mg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양) 15일(투여기간 중앙값) 동안 투여받았고 7명(11%)은 국소 코르티코스테로이드로만 치료하였으며 31명(49%)은 전신 또는 국소 코르티코스테로이드를 투여받지 않았다. 중등도의 피부염 환자 44명(70%)은 완전히 회복되었고 7명(11%)은 경도(1등급)의 피부염으로 호전되었으며 12명(19%)은 개선되지 않았다.

이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg

면역매개 발진은 신세포암 환자의 16%(90/547), 직결장암 환자의 14%(17/119)에서 발생했다. 발생하기까지의 시간 중앙값은 신세포암 환자에서 1.5개월(범위 : 1일 - 20.9개월), 직결장암 환자에서 26일

(범위 : 5일 - 9.8개월)이었다. 면역매개 발진은 신세포암 또는 직결장암 환자(n=666)의 0.5%에서 이 약과 니볼루맙의 영구 투여중단을 야기했고, 2.6%에서 이 약과 니볼루맙의 투여보류를 야기했다. 모든 면역매개 발진 환자는 전신 코르티코스테로이드의 투여가 요구되었으며, 이 중 19%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 프레드니손 40mg/일 또는 이에 상응하는 양)를 22일(범위: 1일 - 23개월)의 중간 지속기간동안 투여받았다. 환자의 66%가 완전하게 회복되었다. 니볼루맙 투여를 재개한 면역매개 발진 환자의 약 3%에서 발진이 재발했다.

4) 면역매개 신경병증

이 약으로 인해 치명적인 사례를 포함한 면역매개 신경병증이 발생할 수 있다.

편측 또는 양측 무력증, 감각 변화 또는 감각 이상과 같은 운동 또는 감각 신경병증 증상을 관찰한다. 길랑-바레 유사 증후군과 같은 중증 신경병증(일상활동을 방해하는 정도) 환자에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다. 중증 신경병증 관리에 적절한 의학적 처치를 한다. 중증 신경병증에는 전신성 코르티코스테로이드를 1-2mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 투여할 것을 고려한다. 중증도의 신경병증(일상활동을 방해하지 않는 수준) 환자에는 이 약의 투여를 보류한다(용법·용량 항의 ‘용량 조정’ 참고).

이 약 단독 투여

전이성 흑색종

MDX010-20에서 이 약을 3mg/kg로 투여 받은 환자 중 1건의 길랑-바레 증후군과 1건의 중증(3등급) 말초 운동 신경병증이 보고되었다. 이 약의 임상 개발 프로그램 중에서 중증 근무력증과 추가적인 길랑-바레 증후군이 보고되었다.

이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg

547명의 신세포암 환자 중에서 3등급의 지각이상/감각저하가 3례 있었다.

5) 면역매개 내분비병증

이 약으로 인해 치명적인 사례를 포함한 면역매개 내분비병증이 발생할 수 있다.

뇌하수체염, 부신기능부전(부신급성발증을 포함), 갑상선기능 항진 및 저하의 임상적 징후 및 증상에 대해 환자를 관찰한다. 환자들은 피로, 두통, 정신상태 변화, 복통, 비정상적 배변습관 및 저혈압 또는 비특이적인 증상(뇌 전이 또는 기저질환과 같은 다른 원인으로 인한 증상과 유사한) 등이 나타날 수 있다. 다른 병인이 확인되지 않는다면 신경병증 증상 및 징후는 면역매개로 고려해야 한다.

치료 시작 전, 각 용량 투여 전 및 증상에 따라 임상적으로 필요시에 임상화학적 검사결과, 부신피질자극 호르몬(ACTH)과 갑상선기능검사를 관찰한다. 제한된 숫자의 환자에서 뇌하수체 확대 영상 분석으로 뇌하수체염을 진단하였다.

증상이 나타나는 환자에 대해 이 약의 투여를 보류하고 내분비전문의에게 의뢰하는 것을 고려한다. 전

신성 코르티코스테로이드를 1-2mg/kg/일 프레드니손 용량 또는 이에 상응하는 양으로 투여하고 적절한 호르몬 대체치료를 시작한다(용법.용량 항의 ‘용량 조정’ 참고).

이 약 단독 투여

전이성 흑색종

MDX010-20에서 이 약을 3mg/kg로 투여받은 환자의 9명(1.8%)에게서 중증 내지 생명을 위협하는 면역매개 내분비병증(입원, 긴급한 의학적 처치가 필요하거나 일상활동을 방해하는 정도 : 3-4등급)이 나타났다. 9명의 환자 모두 뇌하수체저하증이 있었으며 일부는 부신기능부전, 성선부전증 및 갑상선기능저하증과 같은 추가적인 내분비병증을 나타났다. 9명 중 6명의 환자는 중증 내분비병증으로 입원을 하였다. 중등도 내분비병증(호르몬 대체 또는 의학적 처치를 필요로 함 : 2등급)은 12명(2.3%)의 환자에게서 나타났으며 이는 갑상선기능저하증, 부신기능부전, 뇌하수체저하증이었으며 각각 1건의 갑상선기능항진증 및 쿠싱증후군이 나타났다. 이 약 투여 시작부터 중등도 내지 중증의 면역매개 신경병증이 발현되기까지의 시간 중앙값은 2.5개월이며 최장 4.4개월까지의 범위에 있었다.

중등도 내지 생명을 위협할 정도의 신경병증 환자 21명 중에서 17명은 대부분 부신히르몬(n=10) 및 갑상선호르몬(n=13)을 포함한 장기간의 호르몬 대체치료를 필요로 하였다.

이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg

뇌하수체염: 뇌하수체염은 신세포암 환자의 4.6%(25/547), 직결장암 환자의 3.4%(4/119)에서 발생했다. 발생하기까지의 시간 중앙값은 신세포암 환자에서 2.8개월(범위 1.3개월 - 7.3개월), 직결장암 환자에서 3.7개월(범위 2.8개월 - 5.5개월)이었다. 신세포암 또는 직결장암 환자(n=666)에서 이 약과 니볼루맙의 영구 투여중단 또는 투여보류를 야기한 뇌하수체염은 각각 환자의 1.2%, 2.6%이었다. 뇌하수체염이 있는 환자의 약 72%가 호르몬 대체요법을 받았고 55%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 프레드니손 40mg/일 또는 이에 상응하는 양)를 13일(범위: 1일 - 1.6개월)의 중간 지속기간동안 투여받았다.

부신부전: 부신부전은 신세포암 환자의 7%(41/547), 직결장암 환자의 5.9%(7/119)에서 발생했다. 발생하기까지의 시간 중앙값은 신세포암에서 3.4개월(범위 : 2개월 - 22.3개월), 직결장암에서 3.7개월(범위 : 2.5개월 - 13.4개월)이었다. 신세포암 또는 직결장암 환자(n=666)에서 이 약과 니볼루맙의 영구 투여중단 또는 투여보류를 야기한 부신부전은 각각 환자의 1.2%, 2.6%이었다. 부신부전이 있는 환자의 약 94%가 호르몬 대체요법을 받았고 27%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 프레드니손 40mg/일 또는 이에 상응하는 양)를 12일(범위: 2일 - 5.6개월)의 중간 지속기간동안 투여받았다.

갑상선기능저하증과 갑상선기능항진증: 갑상선기능저하증 또는 갑상선기능저하증을 일으키는 갑상샘염은 신세포암 환자의 22%(119/547), 직결장암 환자의 15%(18/119)에서 발생했다. 발생하기까지의 시간 중앙값은 신세포암 환자에서 2.2개월(범위 : 1일 - 21.4개월), 직결장암 환자에서 2.3개월(범위 : 22일 - 9.8개월)이었다. 신세포암 또는 직결장암 환자에서 갑상선저하증으로 발전된 환자 137명 중, 신세포암 환자의 약 81%, 직결장암 환자의 78%가 레보티록신을 투여받았다. 갑상선항진증은 신세포암 환자의 12%(66/547), 직결장암 환자의 12%(14/119)에서 발생했다. 발생하기까지의 시간 중앙값은 신세포암에서 1.4개월(범위 : 6일 - 14.2개월), 직결장암에서 1.1개월(범위 21일 - 5.4개월)이었다. 신세포암

또는 직결장암 환자에서 갑상선항진증으로 발전된 환자 80명중, 약 15%가 메티마졸을, 2%가 카비마졸을 투여받았다.

제1형 당뇨병: 당뇨병은 신세포암 환자의 2.7%(15/547)에서 발생했다. 발생하기까지의 시간 중앙값은 3.2개월(범위 : 19일 - 16.8개월)이었다. 당뇨병이 발생한 환자의 33%에서 이 약과 니볼루맙의 투여보류를 하였고, 20%의 환자에서 영구 투여중단 하였다.

6) 면역매개 폐렴

이 약과 니볼루맙 병용으로 인해 치명적인 사례를 포함한 면역매개 폐렴이 발생할 수 있다.

폐렴의 징후를 방사선영상으로 보고 폐렴 증상에 대해 환자를 관찰한다. 중등도(2등급) 또는 중증(3-4등급) 폐렴에서 코르티코스테로이드를 1-2mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 투여하고 코르티코스테로이드 테이퍼링을 한다. 중등도 내지 중증의 증상 및 징후를 나타내는 환자에는 이 약의 투여를 보류한다. 생명을 위협하는(4등급) 폐렴일 경우 이 약을 영구중단한다(용법.용량 항의 '용량 조정' 참고).

이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg

면역매개 폐렴은 신세포암 환자의 4.4%(24/547), 직결장암 환자의 1.7%(2/119)에서 발생했다. 면역매개 폐렴이 발생하기까지의 시간 중앙값은 신세포암 환자에서 2.6개월(범위 : 8일 - 9.2개월), 직결장암 환자에서 1.9개월(범위 : 27일 - 3개월)이었다. 신세포암 또는 직결장암 환자(n=666)에서 이 약과 니볼루맙의 영구 투여중단 또는 투여보류를 야기한 면역매개 폐렴은 각각 환자의 1.8%, 1.7%이었다. 모든 면역매개 폐렴 환자는 전신 코르티코스테로이드의 투여가 요구되었으며, 이 중 92%는 고용량의 코르티코스테로이드(최소 프레드니손 40mg/일 또는 이에 상응하는 양)를 19일(범위: 4일 - 3.2개월)의 중간 지속기간동안 투여받았다. 약 8%의 환자는 고용량의 코르티코스테로이드에 추가로 인플릭시맙 투여가 요구되었다. 환자의 81%가 완전하게 회복되었다.

7) 면역매개 신장염과 신기능이상

이 약과 니볼루맙 병용으로 인해 면역매개 신장염이 발생할 수 있다. 치료 전과 치료 중 주기적으로 상승된 혈장 크레아티닌을 관찰한다. 생명을 위협하는(4등급) 혈장 크레아티닌 상승일 경우 코르티코스테로이드를 1-2mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 투여하고 코르티코스테로이드 테이퍼링을 한다. 중등도(2등급) 내지 중증(3등급)의 혈장 크레아티닌 상승일 경우 코르티코스테로이드를 0.5-1mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 투여하고, 악화되거나 개선되지 않을 경우, 코르티코스테로이드를 1-2mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 증량한다. 생명을 위협하는(4등급) 혈장 크레아티닌 상승일 경우 이 약을 영구중단한다(용법.용량 항의 '용량 조정' 참고).

이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg

면역매개 신장염과 신기능장애는 신세포암 환자의 4.6%(25/547), 직결장암 환자의 1.7%(2/110)에서 발생했다. 이 27명의 환자 중 발생하기까지의 시간 중앙값은 3개월(범위 : 1일 - 13.2개월)이었다. 신세포

암 또는 직결장암 환자(n=666)에서 이 약과 니볼루맙의 영구 투여중단 또는 투여보류를 야기한 면역매개 신장염과 신기능장애는 각각 환자의 1.2%, 2.3%이었다. 면역매개 신장염과 신기능장애 환자의 약 78%가 고용량의 코르티코스테로이드(최소 프레드니손 40mg/일 또는 이에 상응하는 양)를 17일(범위: 1일 - 6개월)의 중간 지속기간동안 투여받았다. 환자의 63%가 완전하게 회복되었다.

8) 면역매개 뇌염

이 약과 니볼루맙 병용으로 인해 면역매개 뇌염이 발생할 수 있다. 신경과 의사와의 상담, 뇌MRI, 요추 천자를 포함하나 이에 국한하지는 않고 환자의 신경학적 증상을 평가한다.

중등도 내지 중증의 신경학적 증상 또는 징후가 새로 환자에서 나타날 경우 이 약을 중단하고 중등도 내지 중증의 신경학적 악화의 원인이 감염성 또는 다른 원인이면 배제하기 위하여 평가한다. 만일 다른 병인이 배제된다면, 면역매개 뇌염 환자에게 코르티코스테로이드를 1-2mg/kg/일 프레드니손 또는 이에 상응하는 양으로 투여하고 이후 코르티코스테로이드 테이퍼링을 한다. 면역매개 뇌염일 경우 이 약을 영구중단한다.

이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg

뇌염은 신세포암 환자 중 1명(0.2%)에서 이 약의 투여를 시작 하고 약 4개월 이후 발생했으며, 직결장암 환자 중 1명(0.8%)에서 이 약의 투여를 시작하고 15일 후 발생했다.

직결장암 환자는 인플릭시맙과 고용량 코르티코스테로이드(최소 프레드니손 40mg/일 또는 이에 상응하는 양) 투여가 요구되었다.

9) 주입반응

이 약과 니볼루맙 병용으로 인해 중증의 주입반응이 발생할 수 있다. 중증 또는 생명을 위협하는 주입반응이 있는 환자에게 이 약을 중단한다. 경도 또는 중등도의 주입반응이 있는 환자에게는 주입을 일시 중단하거나 속도를 늦춘다(용법·용량 항의 ‘용량 조정’ 참고).

이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg

주입관련 반응은 신세포암 환자의 5.1%(28/547), 직결장암 환자의 4.2%(5/119)에서 발생했다.

10) 안과적 소견을 포함한 기타 면역매개 이상사례

임상적으로 유의하거나 중증 면역매개 이상사례 발생시 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다. 중증 면역매개 이상사례에 대하여 전신성 코르티코스테로이드를 1-2mg/kg/일 프레드니손 용량 또는 이에 상응하는 양으로 투여한다.

시야 흐림과 시력감소를 포함하는 안구독성의 징후 및 증상에 대해 환자를 관찰한다. 면역매개 안구독성은 망막박리 또는 영구적 시력상실과 관련될 수도 있다. 포도막염, 홍채염, 상공막염이 나타난 환자에는 코르티코스테로이드 안약을 투여한다. 국소적 면역억제 치료에 반응을 나타내지 않는 면역매개 안과

질환 환자에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다(용법·용량 항의 ‘용량 조정’ 참고). 다른 면역매개 이상사례와 함께 포도막염이 나타나면, 이 약 투여 환자에서 관찰되었고, 영구적 시력 상실의 위험을 줄이기 위해 전신 스테로이드 치료가 요구되는 보그트-고야나기-하라다(Vogt-Koyanagi-Harada) 양 증후군을 고려한다. 동종 이형 조혈 모세포 이식 전 또는 후에 CTLA-4 수용체 저해 항체 투여를 받은 환자에서 치명적이거나 중대한 이식편대숙주질환이 발생할 수 있다. 이식편대숙주질환의 징후가 있는지 환자를 면밀히 지켜보고 신속히 치료한다. 동종 이형 조혈 모세포 이식 후 CTLA-4 수용체 저해 항체 치료의 위해성 대비 유익성을 고려해야 한다.

시판 후 사용 중 CTLA-4 수용체 저해 항체 투여를 받은 환자에서 고형 장기 이식 거부가 보고되었다. 이필리무맙 치료는 고형 장기 이식을 받는 사람에서 거부의 위험성을 증가시킬 수 있다.(3.3 시판 후 사용 경험 참조)

이 약 단독 투여

전이성 흑색종

MDX010-20에서 이 약을 투여 받은 환자 중 1% 미만의 환자에서 다음의 임상적으로 유의한 면역매개 이상사례가 나타났다. 혈구감소증, 신염, 폐렴, 수막염, 심장막염, 포도막염 및 홍채염.

다른 임상 경험

이 약을 0.1~20mg/kg(n=2478)의 용량으로 투여한 21개의 용량 결정시험에서 다음과 같은 면역매개 이상사례일 가능성이 있는 이상사례가 1% 미만의 빈도(명확히 서술되지 않은 것)로 나타났다. 혈관병증, 측두동맥염, 혈관염, 류마티스성 다발성근육통, 결막염, 안검염, 상공막염, 공막염, 백혈구파괴혈관염, 다형홍반, 건선, 관절염, 자가면역성 갑상선염, 감각신경 청각부전증, 자가면역성 중심신경병증(뇌염), 근육염, 다발성근육염, 안구근육염, 혈구감소증(2.5%), 신염.

이 약 1mg/kg와 니볼루맙 3mg/kg

이 약으로 인해 다른 임상적으로 유의하고 잠재적으로 치명적인 면역매개 이상사례가 발생할 수 있다. 면역매개 이상사례는 이 약의 치료 중단 후에도 나타날 수 있다. 의심되는 모든 면역 매개 이상사례에서 다른 원인인 것은 제외한다. 이상사례의 중증도에 근거하여, 이 약을 영구중단하거나 투여보류하고, 고용량 코르티코스테로이드를 투여하며, 적절한 경우에 호르몬 대체요법을 시작한다. 1등급 이하로 호전되면 코르티코스테로이드 테이퍼링을 시작하며 적어도 1개월 동안 서서히 감량한다. 사례의 중증도에 근거하여 코르티코스테로이드 테이퍼링이 완료된 후 이 약의 재개를 고려한다.

이 약을 니볼루맙과 병용투여한 임상시험 전체 또는 니볼루맙 단독투여 임상에서 다음의 임상적으로 유의한 면역매개 이상사례가 일부 치명적인 결과를 포함하여 환자의 1.0% 미만으로 발생하였다 : 심근염, 횡문근융해, 근육염, 포도막염, 홍채염, 체장염, 안면 및 외전신경 마비, 탈수초, 류마티스 다발성 근육통, 자가면역 신경병증, 길랑-바레 증후군, 뇌하수체 저하증, 전신성 염증 반응증후군, 위염, 심이지방염, 사르코이드증, 조직구 괴사성 림프절염(키쿠치 림프절염), 운동장애, 혈관염, 재생불량성 빈혈, 심막염, 근무력증후군

3.3. 시판 후 사용 경험

이필리무맙의 시판 후 사용기간 동안 아래의 사례가 확인되었다. 보고는 불명확한 크기의 환자군에서 자발적으로 되었으므로 빈도는 추정할 수 없다.

- 혈액 및 림프계 장애 : 혈구탐식성 림프조직구증
- 면역 체계 장애 : 이식편대숙주질환, 고형 장기 이식 거부

3.4. 면역원성

모든 치료용 단백질에서는 면역원성의 가능성이 있다.

수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자 1024명 중 11명(1.1%)이 전기화학발광(ECL) 원리로 측정 시, 치료 후 이필리무맙에 결합하는 항체(TE-ADAs)가 양성으로 나타났다. 이 측정법은 이필리무맙 존재 하에 항 이필리무맙 항체를 검출하는 데에 큰 한계점을 가지고 있다.

CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서 항 이필리무맙 항체 유무 측정이 가능한 499명의 환자 중에 27명(5.4%)이 항 이필리무맙 항체 양성이었다고, 이필리무맙에 대한 중화 항체를 가진 환자는 없었다. 항 이필리무맙 항체를 가진 환자에서 이 약에 대한 주입 반응 발생 증가의 증거는 없다.

CHECKMATE-214와 CHECKMATE-142에서 항 니볼루맙 항체 유무 측정이 가능한 503명의 환자들 중 126명(25%)이 항 니볼루맙 항체 양성이었다고, 3명(0.6%)이 니볼루맙에 대한 중화항체 양성이었다.

면역원성 측정 결과는 검사의 민감도와 특이성, 측정 방법, 검체 조작, 검체 수집 시기, 병용 약물, 기저 질환을 포함한 여러 요인에 매우 의존적이다. 이러한 이유로, 다른 제품에 대한 항체 발생과 이필리무맙에 대한 항체의 발생을 비교하는 것은 적절하지 않을 수 있다.

4. 약물상호작용

이필리무맙은 사이토크롬 P450(CYPs)이나 다른 약물 대사 효소로 대사되지 않는 인간 단클론항체이다. 약물상호작용 연구에서 이필리무맙은 이러한 CYP 동종효소의 기질(다카르바진 또는 파클리탁셀/카보플라틴)과 병용투여했을 때 CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 및 CYP3A4의 기질의 약물동태에 유의한 영향을 미치지 않았다.

다른 형태의 상호작용

코르티코스테로이드

이 약을 투여하기 전에 기준시점에 전신 코르티코스테로이드를 사용하는 것은 이 약의 약력학적 활성 및 효능에 간섭을 줄 가능성이 있기 때문에 피해야 한다. 그러나 이 약을 투여 개시한 이후 면역매개 이상사례를 치료하기 위해 전신 코르티코스테로이드나 다른 면역억제제를 사용할 수 있다. 이 약을 투여한 이후에 전신 코르티코스테로이드 사용은 이 약의 효능에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

항응고제

항응고제 사용은 위장관 출혈 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 위장관 출혈이 이 약의 이상사례이기 때문에 항응고제 치료를 병용해야하는 환자는 면밀하게 관찰해야 한다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임산부에서 이 약의 노출에 대한 임상자료는 충분하지 않다. 태아에 대한 잠재적인 위험성을 임부에게 알려준다. 가임기 여성에게 이 약을 포함한 요법으로 치료 중 또는 이 약의 마지막 치료 후 3개월까지는 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

배태자 및 출산전후기 발달에 대한 연구에서 임신초기에 기관형성이 시작된 시점부터 분만시까지 임신 사이노몰거스 원숭이에게 매 3주마다 이필리무맙을 AUC 기준으로 임상용량 3mg/kg 보다 2.6배-7.2배 높은 노출 수준으로 투여하였다. 임신초기 및 중기 동안 치료로 인한 생식기능에 대한 이상사례는 나타나지 않았다. 임신후기 초반에 이필리무맙 투여군은 유산, 사산, 조산(저체중 동반)을 포함하는 중증 독성 발생률 및 영아사망률이 대조군에 비하여 용량 의존적으로 높게 나타났다.

인간 IgG1은 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있는데 이필리무맙은 IgG1이다. 그러므로 이필리무맙은 모체로부터 태아로 전달될 가능성이 있다.

2) 수유부

이필리무맙이 사람 유즙으로 분비되는 지에 대해서는 알려진 바가 없다. 사람의 권장 용량인 3mg/kg의 2.6배-7.2배 높게 노출된 원숭이에 대한 연구에서 이필리무맙은 유즙 중 0.1 및 0.4mcg/mL의 농도로 존재하였고 이것은 약물의 혈청 중 농도의 0.3%까지의 비율을 나타낸다. 유즙 생산에 대한 이 약의 효과를 평가하는 자료는 없다. 수유부에게 이 약으로 치료 중일 때와 마지막 용량 투여 후 3개월까지는 수유를 중단할 것을 권고한다.

6. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

MDX010-20(수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종)에서 이 약을 투여받은 환자 511명 중 28%가 만 65세 이상이었다. 고령 환자와(만 65세 이상) 젊은 환자(만 65세 미만) 사이에 유효성과 안전성에서 차이점은 보고되지 않았다.

CHECKMATE-214(신세포암)에서 무작위배정으로 이 약 1mg/kg를 니볼루맙 3mg/kg과 병용하여 투여 받은 550명의 환자 중에, 38%가 만 65세 이상이었고, 8%가 만 75세 이상이었다. 노인 환자와 젊은 환자 간에 안전성에서 전반적인 차이점은 보고되지 않았다. 중간 혹은 고위험인 노인 환자에서 유효성의 전반적인 차이점은 보고되지 않았다.

8. 신장장애 환자에 대한 투여

신장장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

신장장애 환자에서의 약물동태 : 이필리무맙의 청소율(CL)에 대한 신장장애의 영향을 경증($60 \leq \text{GFR} <$

90mL/분/1.73m² : n=349), 중등증(30 ≤ GFR < 60mL/분/1.73m² : n=82) 또는 중증(15 ≤ GFR < 30mL/분/1.73m² : n=4) 신장애 환자에서 정상 신기능 환자(GFR ≥ 90mL/분/1.73m² : n=350)와 비교하여 집단 약물동력학 분석을 통하여 평가하였다. 신장애 환자와 정상 신기능 환자 사이의 이필리무맙 청소율에 있어 임상적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다.

9. 간기능 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다(1.0×정상 상한치[ULN] < 총빌리루빈 ≤ 1.5×ULN 또는 AST > ULN). 이 약의 중등증 간장애(1.5×ULN < 총빌리루빈 ≤ 3×ULN 및 모든 수치의 AST) 또는 중증 간장애(총빌리루빈 > 3×ULN 및 모든 수치의 AST) 환자를 대상으로 한 연구는 수행하지 않았다.

간장애 환자에서의 약물동태 : 이필리무맙의 청소율(CL)에 대한 간장애의 영향을 경증(NCI 간부전 평가 기준 정의에 따라 1.0×ULN < 총빌리루빈 ≤ 1.5×ULN 또는 AST > ULN : n=76) 간장애 환자와 정상 간기능 환자(총빌리루빈 및 AST ≤ ULN : n=708)와 비교하여 집단 약물동력학 분석을 통하여 평가하였다. 간장애 환자와 정상 간기능 환자 사이의 이필리무맙 청소율에 있어 임상적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다. 이 약은 중등증 간장애(1.5×ULN < 총빌리루빈 ≤ 3×ULN 및 모든 수치의 AST) 또는 중증 간장애(총빌리루빈 > 3×ULN 및 모든 수치의 AST) 환자를 대상으로 연구된 바 없다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 관한 정보가 없다.

11. 적용상의 주의

- 1) 제품을 흔들지 않는다.
- 2) 투여 전에 비경구용 의약품을 육안으로 검사하여 이물과 변색 여부를 확인한다. 용액이 혼탁하거나 뚜렷한 변색이 있거나(용액은 옅은 황색임) 반투명 내지 흰색의 무정형 입자 외의 이물이 있다면 바이알을 폐기한다.
- 3) 용액 조제방법
 - 바이알을 주입액 조제 전에 실온에서 약 5분간 가만히 둔다.
 - 이 약 필요량을 빼서 정맥주사백으로 옮긴다.
 - 0.9% 생리식염주사액이나 5% 덱스트로스주사액으로 희석하여 최종 희석용액의 농도가 1-2mg/mL가 되도록 준비한다. 희석한 용액을 조심스럽게 뒤집어 섞는다.
 - 희석한 용액을 냉장고(2-8℃)나 실온(20-25℃)에서 24시간 이상 보관하지 않는다.
 - 사용하고 남은 바이알이나 빈 바이알은 폐기한다.
- 4) 투여 방법
 - 이 약을 다른 의약품과 혼합하거나 다른 의약품과 함께 주입하는 방식으로 투여하지 않는다.

- 각 용량 투여 후에 0.9% 생리식염주사액 또는 5% 덱스트로스주사액을 정맥주사 라인을 통해 흘려보낸다.
- 희석용액을 멸균, 비발열성, 저단백결합 인-라인 필터(low-protein-binding in-line filter)를 포함하는 정맥주사 라인을 통해 투여한다.
- 니볼루맙과 병용투여시, 니볼루맙을 먼저 점적주입 후 이 약을 같은 날 점적주입한다. 각각의 점적 주입을 위해 다른 주입 백과 필터를 사용한다.

12. 보관 및 취급시 주의사항

이 약은 2-8℃로 냉장 보관한다. 얼리지 않는다. 바이알을 빛을 피하여 보관한다.

포장단위 1바이알/상자 [바이알(10ml)]

저장방법 차광하여 냉장보관 (2~8℃)

사용기간 제조일로부터 36개월

제조의뢰자 Bristol-Myers Squibb Company, 미국

P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey

제조사(완제의약품) Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC, 미국

927 South Curry Pike Bloomington, Indiana 47403

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma Ltd. Liability Company, 미국

Road 686 KM 2.3 Bo. Tierras Nuevas Manati, Puerto Rico 00674

제조사(원료의약품) LOTTE Biologics USA, LLC, 미국

6000 Thompson Road, East Syracuse, New York 13057

삼성바이오로직스 주식회사, 대한민국

인천광역시 연수구 송도바이오대로 300 (송도동, 삼성바이오로직스)

제조사(2차 포장) Catalent Anagni S.r.l., 이탈리아

Loc. Fontana del Ceraso snc, Strada Provinciale Casilina, 41, 03012 Anagni(FR)

수입자 (유)한국비엠에스제약
서울시 강남구 테헤란로 504 해성1빌딩 12층

공동판매자 한국오노약품공업주식회사
서울시 강남구 테헤란로 134 포스코 P&S 타워 19층

개정년월일: 2023년 2월 21일

- * 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.
- * 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다.
만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되었거나 손상된 의약품은 구입한 병원/약국을 통하여 교환해 드립니다.
- * 이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품안전나라 (<https://nedrug.mfds.go.kr>) 의약품 정보에서 확인하실 수 있습니다.
- * 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품에 대한 문의는 02)3404-1300로 연락하십시오.
- * 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원(<https://karp.drugsafe.or.kr>)에 의약품 부작용 피해구제 신청을 하실 수 있습니다.