

전문약품
접적 정맥주사용

키트루다®주 (펨브롤리주맙, 유전자재조합)

□ 원료약품 및 그 분량

1 바이알 (4.0 mL) 중

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

(속주세포 : CHO DXB11, 벡터 : pAPD11V1-GA)

첨가제(안정제) : 백당----- 280mg

첨가제(안정제) : 폴리소르베이트 80----- 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

- 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료
- 완전 절제술을 받은 림프절 침범을 동반한 흑색종의 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료

비소세포폐암

- EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자에서의 1 차 치료로서 페메트렉시드 및 백금 화학요법과의 병용 요법
- 전이성 편평 비소세포폐암 환자에서의 1 차 치료로서 카보플라틴 및 파클리탁셀(혹은 알부민 결합 파클리탁셀)과의 병용 요법
- PD-L1 발현 양성(Tumor Proportion Score(TPS)≥ 50%)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 진행성 비소세포폐암 환자에서의 1 차 치료
- 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

- 전이성 또는 수술이 불가능한 재발성 두경부 편평상피세포암 환자에서의 1 차 치료로서
 - PD-L1 발현 양성(CPS≥ 1)인 환자에서의 단독 요법
 - 백금 및 플루오로우라실(5-FU) 화학요법과의 병용 요법
- 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

불응성이거나 3 차 이상의 치료 이후 재발한 전형적 호지킨 림프종의 치료

요로상피암

- PD-L1 발현 양성(Combined Positive Score(CPS)≥ 10)이며 시스플라틴 기반 항암화학요법이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료
- 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인되거나, 백금기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12 개월 이내에 진행이 확인된 국소 진행성 또는 전이성인 요로상피암의 치료
- 방광 절제술이 불가능하거나 시행을 선택하지 않았으며, 유두종 유무에 상관없이 상피내암을 동반한 BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암의 치료

신세포암

진행성 신세포암 환자에서의 1 차 치료로서 엑시티닙과의 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 렌비티닙과의 병용 요법

고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H) 약

수술이 불가능하거나 전이성인 고빈도-현미부수체 불안정성(microsatellite instability high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(mismatch repair deficient, dMMR)을 나타내는 환자의 치료

- 이전의 치료를 받은 후 진행하였으며 만족스러운 대체 치료 옵션이 없는 자궁내막암, 위암, 소장암, 난소암, 췌장암, 담도암이거나,
- 플루오로피리미딘 및 옥살리플라틴 또는 플루오로피리미딘 및 이리노테칸 치료 경험이 있는 직결장암

▣ 용법·용량

환자선택

단독 요법으로서 비소세포폐암, 두경부암 또는 요로상피암의 치료

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

- 진행성 비소세포폐암
- 백금기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 재발성 또는 전이성 두경부 편평상피세포암
- 시스플라틴 기반 항암화학요법이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암

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

권장용량

이 약 200mg 을 매 3 주마다 30 분 동안 정맥 점적주입한다.

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 초기 투여용량인 5 mg 을 초과하는 용량으로의 증량이 고려될 수 있다.

이 약과 렌바티닙을 병용 투여하는 자궁내막암 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(adjutant) 치료 시, 이 약은 최대 1 년까지 혹은 질환이 재발하거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다.

용량조절

이 약의 용량조절은 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(2 등급)	이상사례가 0~1 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	중증 또는 생명을 위협하는(3 등급 또는 4 등급), 또는 재발성 중등증(2 등급)	이 약의 투여를 영구 중단한다.
면역-매개 결장염	중등증 또는 중증(2 등급 또는 3 등급)	이상사례가 0~1 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	생명을 위협하는(4 등급), 또는 재발성 중증(3 등급)	이 약의 투여를 영구 중단한다.
면역-매개 신장염	중등증(2 등급)	이상사례가 0~1 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*
	중증 또는 생명을 위협하는(3 등급 또는 4 등급)	이 약의 투여를 영구 중단한다.
면역-매개 내분비병증	중증 또는 생명을 위협하는(3 등급 또는 4 등급)	이상사례가 0~1 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.* 2 등급 이하로 개선되거나 호르몬 대체 요법으로 조절되는 중증(3 등급) 또는 생명을 위협하는(4 등급) 내분비병증의 경우, 이 약 투여를 지속하는 것을 고려할 수 있다.
면역-매개 간염 병용 요법으로	아스파라긴산 아미노전이효소(AST) 또는 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상 상한치(ULN)의 3 배 초과~5 배로	이상사례가 0~1 등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다.*

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

이 약과 엑시티닙의 병용 요법으로 투여받는 신세포암 환자:

- ALT 또는 AST 가 정상 상한치의 3 배 이상~10 배 미만이면서 동시에 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2 배 이상으로 상승하지 않는 경우, 이상사례가 0~1 등급으로 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 AST 가 정상 상한치의 10 배 이상인 경우, 또는 정상 상한치의 3 배 초과이면서 동시에 총 빌리루빈이 정상 상한치의 2 배 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 감량한다. 렌바티닙의 약물이상반응 조절을 위한 권장사항은 렌바티닙의 허가사항을 참고한다.

□ 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)

이상사례	이 약 10 mg/kg 매 2 주 또는 3 주에 1 회 n=555		이필리무맙 3 mg/kg 매 3 주에 1 회 n=256	
	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
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 v4.0 에 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)

임상검사†	이 약 10 mg/kg 매 2 주 또는 3 주에 1 회		이필리무맙	
	모든 등급 (%)‡	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
화학적 검사				
고혈당증	45	4.2	45	3.8
고중성지방혈증	43	2.6	31	1.1
지나트륨혈증	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 1 회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다.				

이 약(520-546 명) 및 이필리무맙(237-247 명); 고중성지방혈증: 이 약 n=429, 이필리무맙 n=183; 고콜레스테롤혈증: 이 약 n=484, 이필리무맙 n=205.
 † NCI CTCAE v4.0 에 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)

이상사례	이 약 2 mg/kg 또는 10mg/kg 매 3 주에 1 회 n=357		화학요법제† n=171	
	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 v4.0 에 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 부종(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)

임상검사†	이 약 2 mg/kg 또는 10 mg/kg 매 3 주에 1 회		화학요법제	
	모든 등급 (%)‡	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
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 1 회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다.

이 약 (320-325 명) 및 화학요법제(154-161 명); 고중성지방혈증: 이 약 n=247, 화학요법제 n=116; bicarbonate 감소: 이 약 n=263, 화학요법제 n=123.
 † NCI CTCAE v4.0 에 따라 등급을 매겼다.

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

전반적으로, 용량 및 이필리무맙 투여경험에 관계없이 안전성 프로파일은 유사하였다.

나. 절제술을 받은 흑색종

임상시험 54 에 참여한 절제술을 받은 흑색종 환자 1019 명에서 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 감각 신경병증(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)

이상사례	이 약 + 페메트렉시드 + 백금 화학요법제 n=405		위약 + 페메트렉시드 + 백금 화학요법제 n=202	
	모든 등급*(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
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 v4.03 에 따라 등급을 매겼다. † 무력증 및 피로를 포함한다. ‡ 생식기 발진, 발진, 전신발진, 황반성 발진, 반상-구진 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 농포성 발진을 포함한다.				

표 7 은 임상시험 189 에 참여해 이 약과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제의 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)

임상검사*	이 약 + 페메트렉시드 + 백금 화학요법제		페메트렉시드 + 백금 화학요법제	
	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 1 회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+페메트렉시드+백금 화학요법제(381-401 명) 및 페메트렉시드+백금 화학요법제(184-197 명). † NCI CTCAE v4.03 에 따라 등급을 매겼다.				

단독 요법

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

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

이상사례	이 약 2 또는 10 mg/kg 매 3 주에 1 회 n=682		도세탁셀 75 mg/m ² 매 3 주에 1 회 n=309	
	모든 등급 (%)†	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
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 v4.0 에 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 비소세포암 환자의 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 중 도세탁셀 군 이상으로 많이 발생한 이상 (임상시험 10)

임상검사 [†]	이 약 2 또는 10 mg/kg 매 3 주에 1 회		도세탁셀 75 mg/m ² 매 3 주에 1 회	
	모든 등급 (%) [‡]	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%) [‡]	3-4 등급 (%)
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 1 회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약(631-638 명) 및 도세탁셀(274-277 명).				
‡ NCI CTCAE v4.0 에 따라 등급을 매겼다.				

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

라. 두경부암

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

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

표 10 및 표 11 은 임상시험 48 에 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 3 주에 1 회 n=300		이 약 200mg 매 3 주에 1 회 + 백금 + 플루오로우라실 n=276		세록시마 + 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						
폐렴 [‡]	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 병증 [‡]	1	0	14	1.1	7	1
근골격계 장애						
근육통 [‡]	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 v4.0 에 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, 흉반, 다형성 흉반, 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 소양성 발진, 지루성 피부염을 포함한다.

¶ 기침, 습성 기침을 포함한다.

호흡 곤란, 노력성 호흡 곤란을 포함한다.

‡ 폐렴, 비정형 폐렴, 세균성 폐렴, 포도상 구균 폐렴, 흡인성 폐렴, 하기도 감염, 폐 감염, 슈도모나스 폐 감염을 포함한다.

‡ 말초 감각 신경 병증, 말초 신경 병증, 감각 저하, 이상 감각을 포함한다.

‡ 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 3 주에 1 회	이 약 200mg 매 3 주에 1 회 + 백금 + 플루오로우라실	세록시맙 + 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 1 회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+화학요법제(235-266 명), 이 약(241-288 명) 및 세록시맙+화학요법제(249-282 명).

† NCI CTCAE v4.0 에 따라 등급을 매겼다.

마. 기타 암종

단독 요법

전형적 호지킨림프종, 오토상피암 또는 MSI-H암 환자에서 발생한 이상사례는 흑색종이나 비소세포암 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암

이 약의 안전성은 고위험 비근침습성 방광암 환자 148명을 등록한 다기관, 공개라벨, 단일군 시험인 임상시험 57에서 조사되었으며, 이 중 96명은 유두종 유 무에 상관없이 상피내암을 동반한 BCG-불응이었다. 환자는 허용 불가능한 독성, 지속적 또는 재발성 고위험 비근침습성 방광암이거나 진행성 질환, 또는 질환의 진행 없이 최대 24개월까지 이 약 200mg을 매 3주 투약하였다. 이 약의 노출 기간 중앙값은 4.3개월(범위: 1일 ~ 25.6개월)이었다. 환자의 11%가 약물이 상반응으로 이 약 투여를 중단하였다. 이 약의 영구 중단으로 이어진 가장 빈번한 약물이상반응 (>1%)은 폐염증(1.4%)이었다. 이 약의 일시 중단으로 이어진 약물이상반응은 환자의 22%에서 발생하였다; 2% 이상에서 보고된 가장 빈번한 약물이상반응은 설사(4%), 오토 감염(2%)이었다. 중대한 약물이상반응은 이 약을 투여 받은 환자의 28%에서 발생하였다. 이 약을 치료받은 환자에서 2% 이상으로 가장 빈번하게 보고된 중대한 약물이상반응은 폐렴(3%), 심허혈(2%), 결장염(2%), 폐 색전증(2%), 패혈증(2%), 그리고 오토 감염(2%)이었다. 표 12 및 13은 임상시험 57에 참여해 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 약물이상반응 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

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		
기침▷	19	0
감염		
요로 감염	12	2.0
비인두염	10	0
내분비 장애		
갑상선 저하증	11	0
<p>* NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.</p> <p>† 무력증, 피로, 병감(권태)을 포함한다.</p> <p>‡ 말초 부종 및 말초 종창을 포함한다.</p> <p>§ 설사, 위장염, 결장염을 포함한다.</p> <p>¶ 반상-구진 발진, 발진, 홍반성 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 홍반, 습진, 건조 습진, 태선형 각화증, 두드러기, 피부염을 포함한다.</p> <p># 등허리 통증, 근육통, 근골격 통증, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증, 경부 통증을 포함한다.</p> <p>▷ 기침, 습성 기침을 포함한다.</p>		

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

	이 약 200mg 매 3주에 1회	
	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)
임상 검사*		
확학적 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

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

표 14 및 15는 임상시험 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 (임상시험 426)

이상사례	이 약 + 엑시티닙 n=429		수니티닙 n=425	
	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				
갑상선기능저하증	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 감각 이상증	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.				
§ ALT 증가, 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 (임상 시험 426)

	이 약 + 엑시티닙		수니티닙	
	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 트롬보 플라스틴 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
<p>* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+엑시티닙(342-425명) 및 수니티닙(345-422명).</p> <p>† NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.</p> <p>‡ 알부민으로 보정되었다.</p> <p>§ 상승된 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 연장을 보인 두 명의 3등급 환자에서 간독성 이상사례가 함께 보고되었다.</p>				

자궁내막암

임상시험-146에서 이 약과 렌바티닙의 병용 요법으로 치료받은 94명의 자궁내막암 환자에서 보고된 가장 빈번한 이상사례는 고혈압(64%), 설사(63%), 피로(54%), 식욕 감퇴(51%), 갑상선 저하증(49%), 오심(48%), 구토(39%), 구내염(36%), 체중 감소(36%), 관절통(33%), 두통(33%), 변비(32%), 발성 장애(29%), 요로 감염(29%), 복통(27%), 저마그네슘혈증(27%), 손바닥-발바닥 홍반 감각이상증(26%), 호흡곤란(25%), 기침(21%), 근육통(21%) 그리고 등허리 통증(20%)이었다. 가장 빈번히 보고된 이상사례 중에서, 2% 이상의 환자에서 보고된 3-4등급 이상사례는 다음과 같다: 고혈압, 피로, 복통, 오심, 설사, 요로 감염, 체중 감소, 저마그네슘혈증, 손바닥-발바닥 홍반 감각이상증, 호흡곤란.

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 16에 이 약을 투여한 환자에서 확인된 면역-매개 약물이상반응을 등급에 따라 정리하였다.

표 16. 면역-매개 약물이상반응

약물이상반응	이 약 2 mg/kg 매 3 주에 1 회 또는 10 mg/kg 매 2 주 또는 3 주에 1 회 n=2799				
	모든 등급(%)	2 등급(%)	3 등급(%)	4 등급(%)	5 등급(%)
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 1 형 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, 3 등급의 발생률은 0.3%였다. 이 약을 백금 및 5-FU 화학요법제와 병용 요법으로 투여받은 두경부 편평상피세포암 환자(n=276)에서 갑상선 저하증의 발생률은 15.2%(1 등급 또는 2 등급)였다. 전형적 호지킨림프종 환자(n=241)에서 갑상선기능저하증의 발생률은 14.1%(모든 등급)였으며, 3 등급의 발생률은 0.4%였다.

† 이 약 200mg 과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제를 병용하여 투여받은 비편평 비소세포폐암 환자(n=405)에서 신장염의 발생률은 1.7%(모든 등급)였으며, 3 등급의 발생률은 1.0%, 4 등급의 발생률은 0.5%였다.

내분비병증

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

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

폐염증

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

결장염

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

간염

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

신장염

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

4) 면역원성

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

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. 1 등급 이하로 개선되면 코르티코스테로이드를 최소 1 개월 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 1 등급 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)

㉠ 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(2 등급) 이상의 폐염증의 경우 코르티코스테로이드를 투여(프레드니손으로 초회 용량 1-2 mg/kg/day 또는 이에 상응하는 양을 투여하고 이후 점감)한다. 중등증(2 등급) 폐염증의 경우 이 약 투여를 보류하며, 중증(3 등급), 생명을 위협하는(4 등급) 폐염증 또는 재발성 중등증(2 등급) 폐염증의 경우에는 이 약 투여를 영구 중단한다.

㉡ 면역-매개 결장염

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

㉢ 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 2 등급 간염의 경우 0.5-1 mg/kg/day, 3 등급 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.

액시티닙과의 병용 시 간독성

이 약의 단독투여 시와 비교하여 이 약과 액시티닙의 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 액시티닙의 투여를 일시 중단하고, 필요 시 코르티코스테로이드의 투여를 고려한다(용법용량 참고).

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

④ 면역-매개 신장염

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

이 약 투여 환자에서 당뇨병성 케토산증을 포함하는 제 1 형 당뇨병이 보고되었다. 고혈당증 또는 다른 당뇨병의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 제 1 형 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. 중등(3 등급) 또는 생명을 위협하는(4 등급) 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 독성표피괴사증(TEN)이 보고되었으며, 일부는 치명적인 경과를 보였다. 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성표피괴사증의 징후 또는 증상이 있으면, 이 약 투여를 보류하고 보다 전문적인 평가와 치료를 위한 기관에 위탁한다. 만약 스티븐스-존슨 증후군 또는 독성표피괴사증이 확진되면, 이 약 투여를 영구 중단한다(용법용량 참고).

⑦ 기타 면역-매개 약물이상반응

이 약을 투여받은 환자 2799 명 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, 책장염, 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 2 건에서 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, 10 에서 이 약을 투여 받은 2799 명의 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. 펩블리주맙은 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 4 개월 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

18 세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

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

9. 신장에 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 신장에 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 신장에 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. 적응상의 주의

1) 조제 및 투여방법

- 차광보관한다. 얼리지 않는다. 제품을 흔들지 않는다.
- 이 약 바이알을 실온에 도달하게 한다.
- 이 약 바이알은 희석하기 전 최대 24 시간까지 냉장고 밖(25°C 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/mL 로 희석한다. 희석한 용량을 천천히 위아래로 뒤집어서 잘 섞는다.
- 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 6 시간까지 보관할 수 있다. 희석된 용액은 2-8°C에서 냉장 보관할 수 있지만 희석부터 점적주입 완료까지 총 소요시간이 24 시간을 초과해서는 안 된다. 냉장 보관한 경우에는 바이알 및/또는 정맥수액백을 꺼내두어 실온에 도달한 뒤 사용해야 한다.
- 희석된 용액을 30 분에 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.

□ 사용기한

외부 포장에 표기

□ 저장방법

밀봉용기, 차광하여 2-8°C 냉장보관, 얼리지 말 것

□ 포장단위

1 바이알/상자(4.0ml/바이알)

※어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

※사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

※본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 사용기한이 경과되었거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 한국엠에스디(유)로 연락해 주시면 약국개설자 및 의약품판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

※이 약은 의사 또는 치과의사의 처방에 의하여 사용할 수 있는 전문의약품입니다. 이 약의 올바른 사용법을 모르시거나 이 약 및 질병에 대한 의문사항이 있는 경우 의사·약사와 상담하시기 바랍니다.

※이 첨부문서의 작성일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.msd-korea.com)나 전화로 문의하시면 확인할 수 있습니다.

※의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>)을 참조하십시오.

※의약품의 사용 중 발생하였거나 알게 된 이상사례나 약물이상반응은 의사나 약사, 한국의약품안전관리원(www.drugsafe.or.kr) 또는 한국엠에스디(유)에 보고해 주시기 바랍니다.

※부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원 (1644-6223)

제조의뢰자

Merck Sharp & Dohme Corp.

4633 Merck Road, Wilson, North Carolina 27893, 미국

제조사

Boehringer Ingelheim (BIB) Pharma GmbH & Co. KG

Birkendorfer Straße 65, 88397 Biberach an der Riss, 독일

MSD Ireland (Carlow)

Dublin Rd., Carlow, County Carlow, 아일랜드

Schering-Plough Labo NV

Industriepark 30 B-2220 Heist-op-den-Berg, 벨기에

수입자

한국엠에스디(유)

서울특별시 중구 한강대로 416 서울스퀘어 23 층 (남대문로 5 가)

전화: (02) 331-2000

작성일자 : 2020 년 8 월 27 일