사용상의주의사항

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. 이상사례

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 KEYNOTE-006에서 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 (KEYNOTE-006)

	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 (KEYNOTE-006)

	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 KEYNOTE-002에서 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 (KEYNOTE-002)

	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 (KEYNOTE-002)

	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

KEYNOTE-716에 참여한 절제술을 받은 흑색종 환자 969명 및 KEYNOTE-054에 참여한 절제술을 받은 흑색종 환자 1019명에서 발생한 이상사례는 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 혹은 비소세포폐암 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

다. 비소세포폐암

병용 요법

표 6은 KEYNOTE-189에 참여해 이 약과 페메트렉시드 및 백금 화학요법제와의 병용 요법으로 치료받은 환자 중 10% 이상에서 보고된 이상사례를 정리한 것이다. KEYNOTE-407에 참여해 이 약과 카보플라틴 및 파클리탁셀 혹은 알부민 결합 파클리탁셀과의 병용 요법으로 치료받은 이전 치료 경험이 없는 비소세포폐암 환자에서 보고된 이상사례는 KEYNOTE-189에서 보고된 이상사례와 유사하였지만, 다음 이상사례는 예외적으로 KEYNOTE-407에서 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 (KEYNOTE-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
말초 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 KEYNOTE-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 (KEYNOTE-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 감소증	65	22	64	25
호중구 감소증	50	21	41	19
혈소판 감소증	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.

절제 가능한 비소세포폐암의 수술 전 보조요법 및 수술 후 보조요법

이전에 치료경험이 없고 AJCC 8판에 따른 절제 가능한 II, IIIA 또는 IIIB(N2)기 비소세포폐암 환자에 대해 수술 전 보조요법으로서 백금 기반 항암화학요법과 병용 투여 후 수술, 그리고 이어서 수술 후 보조요법으로서 단독 투여한 이 약의 안전성은 다기관, 무작위 배정(1:1), 이중 맹검, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-671에서 평가되었다.

매 3주마다 이 약 200 mg에 대한 노출기간 중앙값은 10.9개월(범위: 1일-18.6개월)이었다.

이 약을 수술 전 보조요법으로서 백금 기반 항암화학요법과 병용하여 투여 받고, 이어서 수술 후 보조요법으로서 단독으로 투여 받은 절제 가능한 비소세포폐암 환자들에서 발생한 이상사례는, 이 약을 항암화학요법과 병용하여 투여 받은 종양 유형 관련 다른 임상시험들의 환자들에서와 전반적으로 비슷하였다.

KEYNOTE-671의 수술 전 보조요법 단계

총 396명의 환자가 수술 전 보조요법으로서 백금 기반 항암화학요법과 병용하여 이 약을 투여 받았으며, 총 399명의 환자가 수술 전 보조요법으로서 백금 기반 항암화학요법과 병용하여 위약을 투여 받았다.

중대한 이상사례는 수술 전 보조요법으로서 이 약을 백금 기반 항암화학요법과 병용하여 투여 받은 환자의 34%에서 발생하였다; 가장 빈번한(≥2%) 중대한 이상사례는 폐렴(4.8%), 정맥 혈전 색전증(3.3%), 그리고 빈혈(2%)이었다. 치명적인 이상사례는 환자의 1.3%에서 발생하였으며, 원인미상의 사망(0.8%), 패혈증(0.3%), 그리고 면역-매개 폐 질환(0.3%)을 포함하였다.

이상사례로 인한 영구적인 투여중단은 수술 전 보조요법으로서 이 약을 백금 기반 항암화학요법과 병용하여 투여 받은 환자의 18%에서 발생하였다; 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한(≥1%) 이상사례는 급성 신 손상(1.8%), 간질성 폐 질환(1.8%), 빈혈(1.5%), 중성구 감소증(1.5%), 그리고 폐렴(1.3%)이었다.

수술 전 보조요법으로서 이 약을 투여 받은 환자 396명 및 위약을 투여 받은 환자 399명 중 각각 6%(25명) 및 4.3%(17명)는 이상사례로 인해 수술을 받지 않았다. 이 약 투여군에서 수술 취소를 야기한 가장 빈번한(≥1%) 이상사례는 간질성 폐 질환(1%)이었다.

이 약을 투여 받은 환자 중 수술을 받은 325명의 환자 중에서, 3.1%(10명)는 이상사례로 인해 수술 지연(환자가 수술 전 보조요법을 4주기 미만으로 받은 경우 마지막 수술 전 보조요법 투여 후 8주 초과, 또는 환자가 수술 전 보조요법을 4주기 받은 경우 수술 전 보조요법의 첫 용법 후 20주 초과 후 수술)을 경험하였다. 위약을 투여 받은 환자 중 수술을 받은 317명의 환자 중에서, 2.5%(8명)는 이상사례로 인해 수술 지연을 경험하였다.

이 약을 투여 받은 환자 중 수술을 받은 325명의 환자 중에서, 7%(22명)는 이상사례로 인해 수술 후 보조요법을 받지 않았다. 위약을 투여 받은 환자 중 수술을 받은 317명의 환자 중에서, 3.2%(10명)는 이상사례로 인해 수술 후 보조요법을 받지 않았다.

KEYNOTE-671의 수술 후 보조요법 단계

이 약 투여군의 총 290명의 환자 및 위약군의 총 267명의 환자가 수술 후 보조요법을 투여 받았다.

수술 후 보조요법으로서 이 약을 단독 투여 받은 환자 중에서, 14%는 중대한 이상사례를 경험하였다; 가장 빈번한 중대한 이상사례는 폐렴(3.4%)이었다. 치명적인 이상사례는 폐출혈로써 한 건 발생하였다. 이상사례로 인한 수술 후 보조요법으로서 이 약의 영구적인 투여중단은 환자의 12%에서 발생하였다; 수술 후 보조요법으로서 이 약의 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한(≥1%) 이상사례는 설사(1.7%), 간질성 폐 질환(1.4%), AST 증가(1%), 그리고 근골격 통증(1%)이었다.

단독 요법

표 8은 KEYNOTE-010에 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. KEYNOTE-024에서 이 약을 투여 받은 이전 치료경험이 없는 비소세포폐암 환자들에서 보고된 이상사례는 일반적으로 KEYNOTE-010에서 보고된 것들과 유사하였다.

표 8. 이 약을 투여 받은 비소세포폐암 환자 중 10% 이상에서 보고되고 도세탁셀 투여군 이상으로 발생한 이상사례 (KEYNOTE-010)

	이 약 2 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회 n=682		도세탁셀 75 mg/m^2 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 (KEYNOTE-010)

	이 약 2 또는 10 mg/kg 매 3주에 1회		도세탁셀 75 mg/m^2 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
저칼슘혈증	20	0.9	20	1.8

† 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약(631-638명) 및 도세탁셀(271-277명).

‡ 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 32%, 3-4등급 9%), 저알부민혈증(모든 등급 34%, 3-4등급 1.6%), 고콜레스테롤혈증(모든 등급 20%, 3-4등급 0.7%).

절제술을 받은 비소세포폐암의 수술 후 보조요법(adjuvant)

단독 요법으로서의 이 약의 안전성은 완전히 절제된 IB기(T2a ≥4cm), II기 또는 IIIA 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위 배정(1:1), 삼중 맹검, 위약 대조 시험인 KEYNOTE-091에서 평가되었다; 최대 4주기까지의 수술 후 보조요법(adjuvant)으로서 화학요법제 치료는 선택 사항이었다(14. 임상시험 정보 항 참고). 총 1,161명의 환자가 3주마다 이 약 200mg(n=580) 또는 위약(n=581)을 투여 받았다. 활성 자가면역 질환이 있거나, 만성 면역억제제를 복용 중이거나, 간질성 폐 질환이나 폐염증 병력이 있는 환자는 제외되었다.

이 약에 노출된 기간의 중앙값은 11.7개월(범위: 1일~18.9개월)이었다. 이 약 투여군의 68%가 6개월 이상 이 약에 노출되었다.

KEYNOTE-091에서 관찰된 이상사례는 갑상선 저하증(22%), 갑상선 항진증(11%), 폐염증(7%)을 제외하고 이 약을 단독 요법으로 투여받은 다른 비소세포폐암 환자에서 발생한 것과 일반적으로 유사했다. 심근염에 대한 2건의 치명적인 약물이상반응이 발생했다.

라. 두경부암

절제 가능한 국소 진행성 두경부 편평상피세포암의 수술 전 보조요법 및 수술 후 보조요법

표준 요법에 추가된 수술 전 보조요법 및 수술 후 보조요법으로서의 이 약의 안전성은 절제 가능한 국소 진행성(AJCC 8판 기준 III-IVA기) 두경부 편평상피세포암 환자를 대상으로 한 다기관, 무작위 배정(1:1), 공개라벨, 활성 대조 임상시험인 KEYNOTE-689에서 평가되었다 (14. 임상시험 정보항 참고). 이 약은 근치적 수술 전에 수술 전 보조요법으로서 단독요법으로 투여되었으며, 수술 후 보조요법으로서 방사선요법 중에 시스플라틴을 포함하거나 포함하지 않는 병용요법으로 투여되고, 이후 수술 후 보조요법으로서 단독요법으로 투

여되었다. 고위험 질환 병리학을 위해 이 약 및 수술 후 보조요법으로서 방사선요법과 동시에 시스플라틴이 추가되었다. 총 361명의 환자가 이 약 투여군으로, 315명의 환자가 표준요법 치료군으로 치료를 받았다.

수술 전 보조요법 단계에서 이 약에 노출된 기간의 중앙값은 3.1주(범위: 1일-4.9주)였다. 수술 후 보조요법 단계에서 이 약에 노출된 기간의 중앙값은 42주(범위: 1일-82주)였다.

이 약을 투여받은 환자의 연령 중앙값은 60세(범위: 29-82세), 65세 이상 32%, 75세 이상 6%; 남성 79%, 백인 78%, 동양인 14%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 2.2%, 기타 인종 2%, 인종이 알려지지 않음 2.7%; 히스패닉 또는 라틴계 15% 였다.

이 약 투여군에서 20% 이상으로 가장 빈번한 이상사례는 구내염(48%), 방사선 피부 손상(40%), 체중 감소(36%), 피로(33%), 연하 곤란(29%), 변비(27%), 갑상선 저하증(26%), 오심(24%), 발진(22%), 입 건조(22%), 설사(22%), 근골격 통증(22%)이었다.

표 10 및 표 11은 KEYNOTE-689에서 이 약을 투여받은 환자의 이상사례 및 임상검사치 이상을 각각 요약하였다.

표 10. 이 약을 투여받은 두경부 편평상피세포암 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 이상사례 (KEYNOTE-689)

이상사례	이 약 수술 전 보조요법, 이후 수술 후 보조요법으로서 시스플라틴을 포함하거나 포함하지 않는 방사선요법과의 병용요법 n=361		표준요법 시스플라틴을 포함하거나 포함하지 않은 수술 후 보조요법으로서 방사선요법 n=315	
	모든 등급* (%)	3등급 또는 4등급 (%)	모든 등급* (%)	3등급 또는 4등급 (%)
위장관 장애				
구내염†	48	14	60	13
연하 곤란	29	12	32	11
변비	27	0.3	22	0.3
오심	24	1.9	28	2.9
입 건조	22	1.4	26	1.6
설사‡	22	4.2	11	0.6
손상, 중독 및 시술 합병증				
방사선 피부 손상	40	4.2	48	5.7
임상 검사				
체중 감소	36	14	27	10
내분비 장애				
갑상선 저하증§	26	0	6	0
정신 장애				

피로[¶]	33	2.2	27	1.6
피부 및 피하 조직 장애				
발진[#]	22	1.9	10	1.9
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[þ]	22	1.9	16	0.6

[*] NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

[†] 인두 염증, 입술염, 구강 점막 홍반, 점막 염증, 설염, 입 궤양 형성, 혀 궤양 형성을 포함한다.

[‡] 결장염, 장염, 출혈성 설사를 포함한다.

[§] 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가를 포함한다.

[¶] 무력증을 포함한다.

[#] 피부염, 피부 탈락, 여드름양 피부염, 습진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 다형성 홍반, 탈락 피부염, 두드러기성 피부염, 건조 습진, 탈락성 발진, 소양성 발진, 농포성 발진을 포함한다.

[þ] 경부 통증, 관절통, 사지 통증, 등허리 통증, 근육통, 골 통증, 관절염, 비-심장성 흉통, 근골격성 흉부 통증, 근골격 경직, 척추 통증을 포함한다.

표 11. 이 약을 투여받은 두경부 편평상피세포암 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-689)

임상검사*	이 약 수술 전 보조요법, 이후 수술 후 보조요법으로서 시스플라틴을 포함하거나 포함하지 않는 방사선요법과의 병용요법		시스플라틴을 포함하거나 포함하지 않은 방사선요법	
	모든 등급[†] (%)	3-4등급 (%)	모든 등급[†] (%)	3-4등급 (%)
혈액학적 검사				
림프구 감소증	76	50	86	55
빈혈	75	12	74	12
중성구 감소증	32	13	35	19
혈소판 감소증	22	1.7	29	1.9
화학적 검사				
고혈당증	57	5.7	47	2.7
저나트륨 혈증	47	16	36	11
알라닌 아미노 전이 효소 증가	42	6.2	37	2.0
저알부민 혈증	40	1.4	38	1.0
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	38	4.8	23	2.0
저마그네슘 혈증	34	1.2	22	1.3
저칼륨 혈증	29	6.8	20	7.4
고칼륨 혈증	29	3.4	24	2.3
알칼리 인산 분해 효소 증가	27	2.5	19	0.0

저칼슘 혈증	27	2.6	26	3.3
저인산 혈증	23	6.1	15	7.0
크레아티닌 증가	22	2.0	27	2.9
고칼슘 혈증	21	2.0	14	1.3

* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약 + CRT(화학방사선요법)/RT(방사선요법)(범위: 342-357명) 및 CRT/RT(범위: 300-309명)

† NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

KEYNOTE-689의 수술 전 보조요법 단계

수술 전 보조요법으로서 이 약을 단독요법으로 최소 1회 이상 투여받은 환자 361명 중 11%가 중대한 이상사례를 경험하였다. 한 명 이상의 환자에서 발생한 중대한 이상사례는 폐렴(1.4%), 종양 출혈(0.8%), 연하곤란(0.6%), 면역-매개 간염(0.6%), 연조직염(0.6%), 호흡곤란(0.6%)이었다. 치명적인 이상사례는 수술 전 보조요법으로 이 약을 투여받은 환자의 1.1%에서 발생하였으며, 호흡부전, 클로스트리듐 감염, 패혈성 쇼크, 심근 경색을 포함하였다 (각 이상사례당 한 명).

이상사례로 인한 이 약의 영구적인 투여중단은 이 약을 수술 전 보조요법으로 투여받은 환자의 2.8%에서 발생하였다. 한 명 이상의 환자에서 수술 전 보조요법으로서 이 약의 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한 이상사례는 관절통(0.6%)이었다.

수술 전 보조요법으로 이 약을 투여받은 환자 361명 중 11%(38명)는 수술을 받지 않았다. 이 약 투여군의 수술 취소 사유는 질병 진행 4% (15명), 환자의 결정 3% (10명), 이상사례 1.4% (5명), 의사의 결정 1.1% (4명), 절제 불가능한 종양 0.6% (2명), 추적 관찰 소실 0.3% (1명), 비연구 항암 요법 사용 0.3% (1명)였다.

표준요법 치료군에 무작위 배정된 351명의 환자 중 12% (43명)는 수술을 받지 않았다. 표준요법 치료군의 수술 취소 사유는 환자의 결정 7% (24명), 의사의 결정 2.3% (8명), 질병 진행 1.7% (6명), 이상사례 1.4% (5명)였다.

수술을 받은 이 약 투여 환자 323명 중 1.2% (4명)가 이상사례로 인해 수술 지연(수술 전 보조요법으로 이 약 투여 시작 후 9주 이상 경과한 시점에서의 연구 내 수술로 정의)을 경험하였다. 연구 내 수술을 받은 표준요법 치료군에 무작위 배정된 307명의 환자 중 0.3% (1명)는 이상사례로 인해 수술 지연(무작위 배정 후 6주 이상 경과한 시점에서의 수술)을 경험하였다.

수술을 받은 이 약 투여 환자 중 2.8% (9명)는 이상사례로 인해 수술 후 보조요법을 받지 않았다. 수술을 받은 표준요법 치료를 받은 환자 중 3.6%(11명)는 이상사례로 인해 수술 후 보조요법으로서 방사선요법 또는 화학방사선요법을 받지 않았다.

KEYNOTE-689의 수술 후 보조요법 단계

이 약 투여군에서 총 275명의 환자와 표준요법 치료군에서 275명의 환자가 수술 후 보조요법을 시작하였다. 이 약 투여군에서 100명은 이 약 및 시스플라틴을 방사선요법과 동시에 투여받았고, 154명은 이 약을 방사선요법과 동시에 투여받았고, 7명은 시스플라틴을 방사선요법과 동시에 투여받았고, 13명의 환자는 방사선요법만 단독으로 투여받았다. 1명의 환자는 이 약만 단독으로 투여받았다. 표준요법 치료군에서 139명은 시스플라틴을 방사선요법과 동시에 투여받았고, 136명의 환자는 방사선요법만 단독으로 투여받았다. 이 약 투여군의 경우, 총 222명의 환자가 방사선요법 이후 단독요법으로 이 약을 투여받았다.

수술 후 보조요법 단계에서 이 약을 최소 1회 이상 투여받은 환자 255명 중 38%가 중대한 이상사례를 경험하였다. 이 약을 투여받은 환자 중 가장 빈번하게 보고된(≥1%) 중대한 이상사례는 폐렴(2.7%), 발열(2.4%), 구내염(2.4%), 급성 신 손상(2.0%), 폐염증(1.6%), COVID-19(1.2%), 달리 명시되지 않은 사망(1.2%), 설사(1.2%), 연하 곤란(1.2%), 위 조루관 부위 합병증(1.2%), 면역-매개 간염(1.2%)이었다.

치명적인 이상사례는 5%에서 발생하였으며, 달리 명시되지 않은 사망(1.2%), 급성 신 손상(0.4%), 고칼슘 혈증(0.4%), 폐출혈(0.4%), 연하곤란/영양실조(0.4%), 장간막 혈전증(0.4%), 패혈증(0.4%), 폐렴(0.4%), COVID-19(0.4%), 호흡 부전(0.4%), 심혈관 장애(0.4%), 위장관 출혈(0.4%)을 포함하였다.

이상사례로 인한 수술 후 보조요법으로서 이 약의 영구적인 투여중단은 환자의 17%에서 발생하였다. 수술 후 보조요법으로서 이 약의 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한(≥1%) 이상사례는 폐염증, 결장염, 면역-매개 간염 및 달리 명시되지 않은 사망이었다.

수술 후 보조요법 단계에서 표준요법 치료를 받은 환자 275명 중 23%가 중대한 이상사례를 경험하였다.

표준요법 치료를 받은 환자의 >1%에서 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상사례는 폐렴(3.6%)과 급성 신 손상(3.3%)이었다. 치명적인 이상사례는 4.7%에서 발생하였으며, 폐렴(0.7%), 패혈성 쇼크(0.4%), 달리 명시되지 않은 사망(0.4%), 급사(0.4%), 심근 경색(0.4%), 췌장 신생물(0.4%) 및 기타 감염(2.9%)을 포함하였다.

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 3-4등급 이상사례는 다음과 같다: 피로 (7% vs. 4.9%), 점막 염증 (10% vs. 5%), 구내염 (8% vs. 3.5%).

표 12 및 표 13은 KEYNOTE-048에 참여해 이 약으로 치료 받은 환자에서의 이상사례와 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 12. 이 약을 투여받은 환자 중 10% 이상의 환자에서 발생한 이상사례 (KEYNOTE-048)

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						
폐렴[Þ]	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[β]	1	0	14	1.1	7	1
근골격계 장애						
근육통[à]	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.

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

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

àetc허리 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 통증, 근육통을 포함한다.

표 13. 이 약을 투여 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-048)

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	70	35	75	46
빈혈	52	7	89	29	79	20
혈소판 감소증	12	3.8	73	18	76	18
중성구 감소증	8	1.4	68	37	73	43
화학적 검사						
고혈당증	47	3.8	54	6	65	4.7
저나트륨 혈증	46	18	55	20	59	20
저알부민 혈증	44	3.5	46	3.9	49	1.1
AST 증가	28	3.1	25	1.9	37	3.6
ALT 증가	25	2.1	22	1.5	38	1.8
알칼리 인산 분해 효소 증가	25	2.1	26	1.1	33	1.1
고칼슘 혈증	22	4.5	16	4.2	13	2.5
저칼슘 혈증	22	1.0	32	3.8	58	6
고칼륨 혈증	21	2.8	28	4.2	29	4.6
저인산 혈증	20	5	34	12	49	20
저칼륨 혈증	19	5	33	12	47	15
크레아티닌 증가	17	1.0	36	2.3	27	2.1
저마그네슘 혈증	15	0.4	40	1.7	76	9

*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+화학요법제(240-267명), 이 약(245-292명) 및 세툭시맙+화학요법제(249-282명).

† NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

마. 기타 암종

단독 요법

전형적 호지킨림프종, 요로상피암, MSI-H암, 직결장암, 신세포암의 수술 후 보조요법(adjuvant) 또는 간세포암 환자에서 발생한 이상사례는 흑색종이나 비소세포폐암 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

BCG-불응 고위험 비근침습성 방광암

이 약의 안전성은 고위험 비근침습성 방광암 환자 148명을 등록한 다기관, 공개라벨, 단일군 시험인 KEYNOTE-057에서 조사되었으며, 이 중 96명은 유두종 유무에 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 이상사례로 이 약 투여를 중단하였다. 이 약의 영구 중단으로 이어진 가장 빈번한 이상사례(>1%)는 폐염증(1.4%)이었다. 이 약의 일시 중단으로 이어진 이상사례는 환자의 22%에서 발생하였다; 2% 이상에서 보고된 가장 빈번한 이상사례는 설사(4%), 요로 감염(2%)이었다. 중대한 이상사례는 이 약을 투여 받은 환자의 28%에서 발생하였다. 이 약을 치료받은 환자에서 2% 이상으로 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상사례는 페렴(3%), 심허혈(2%), 결장염(2%), 폐 색전증(2%), 패혈증(2%), 그리고 요로 감염(2%)이었다. 표 14 및 표 15는 KEYNOTE-057에 참여해 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 14. 이 약을 투여받은 환자 중 10% 이상에서 발생한 이상사례 (KEYNOTE-057)

이상사례	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[Þ]	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)을 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 15. 이 약을 투여받은 BCG-불응 비근침습성 방광암 환자 중 20% 이상에서 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-057)

임상 검사*	이 약 200mg 매 3주에 1회	
	모든 등급[†] (%)	3-4 등급 (%)
화학적 검사		
고혈당증	59	7
ALT 증가	25	2.7
저나트륨 혈증	24	7
저인산 혈증	24	6
저알부민 혈증	24	1.4
고칼륨 혈증	23	1.4
저칼슘 혈증	22	0.7
AST 증가	20	2.7
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

악성 흉막 중피종

이 약과 페메트렉시드 및 백금 화학요법과의 병용 요법의 안전성은 이전에 치료받은 적이 없는 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 악성 흉막 중피종 환자들을 대상으로 한 다기관, 공개라벨, 무작위배정(1:1), 활성 대조군 임상시험인 KEYNOTE-483에서 평가되었다 [14. 임상시험 정보항 참고]. 총 473명의 환자가 매 3주마다 이 약 200 mg 과 페메트렉시드 및 백금 화학 요법을 최대 6주기동안 투여받은 후, 매 3주마다 최대 6주기 동안 이 약(n=241) 또는 페메트렉시드 및 백금화학요법을 투여받았다(n=232). 3년이내 치료 동안 전신 치료가 필요했던 자가면역질환 또는 면역 억제를 필요로 하는 의학적 상태를 가진 환자는 제외되었다.

매 3주마다 이 약 200 mg에 대한 노출 기간 중앙값은 6.9개월(범위: 1일-25.2개월)이었다. 이 약 치료군인 환자의 61%가 이 약에 6개월 이상 노출되었다.

악성 흉막 중피종 환자에서 발생한 이상사례는 이 약을 페메트렉시드 및 백금 화학요법과 병용 투여받은 환자에서의 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

요로상피암

이 약과 엔포투맙베도틴 병용 요법의 안전성은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자들을 대상으로 한 KEYNOTE-A39에서 평가되었다 [14. 임상시험 정보항 참고]. 총 440명의 환자가 21일 주기의 1일차에 이 약 200 mg과 1일차와 8일차에 엔포투맙베도틴 1.25 mg/kg를 투여 받았고, 433명의 환자는 21일 주기의 1일차와 8일차에 젬시타빈과 21일 주기의 1일차에 연구자의 선택으로 시스플라틴 또는 카보플라틴을 투여받았다. 이 약과 엔포투맙 베도틴을 투여받은 환자들 중 이 약에 대한 노출기간의 중앙값은 8.5개월(범위: 9일-28.5개월)이었다.

치명적인 이상사례는 이 약과 엔포투맙베도틴 병용 요법으로 치료받은 환자의 3.9%에서 발생했으며, 이 중에는 급성 호흡 부전(0.7%), 폐렴(0.5%), 폐염증/간질성 폐 질환(0.2%) 등이 포함되었다.

중대한 이상사례는 이 약과 엔포투맙베도틴 병용 요법으로 치료받은 환자의 50%에서 발생했다. 이 약과 엔포투맙베도틴 병용 요법으로 치료받은 환자의 2% 이상에서 발생한 중대한 이상사례는 발진(6%), 급성 신손상(5%), 폐염증/간질성 폐 질환(4.5%), 요로감염(3.6%), 설사(3.2%), 폐렴(2.3%), 발열(2%), 그리고 고혈당증(2%)이었다.

이 약의 영구적인 투여중단은 환자의 27%에서 발생했으며, 이 약의 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한(≥2%) 이상사례는 폐염증/간질성 폐 질환(4.8%)과 발진(3.4%)이었다.

이 약의 일시적인 투여중단은 환자의 61%에서 발생했으며, 이 약의 일시적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한(≥2%) 이상사례는 발진(17%), 말초 신경 병증 (7%), COVID-19(5%), 설사(4.3%), 폐염증/간질성 폐 질환(3.6%), 중성구감소증(3.4%), 피로(3%), 알라닌 아미노 전이효소 증가(2.7%), 고혈당증(2.5%), 폐렴(2%), 그리고 소양증(2%)이었다.

표 16 및 표 17은 KEYNOTE-A39에서 이 약과 엔포투맙베도틴 병용 요법으로 치료받은 환자에서 발생한 이상사례와 임상검사치 이상을 각각 요약한 것이다.

표 16. 이 약과 엔포투맙베도틴 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 이상사례 (모든 등급) (KEYNOTE-A39)

이상사례	이 약과 엔포투맙베도틴 병용 요법 n=440		항암화학요법 n=433	
	모든 등급*(%)	3-4등급(%)	모든 등급*(%)	3-4등급(%)
피부 및 피하조직 장애				
발진†	68	15	15	0
소양증	41	1.1	7	0
탈모	35	0.5	8	0.2
전신 장애 및 투여부위 상태				
피로†	51	6	57	7
신경계 장애				
말초 신경 병증†	67	8	14	0
미각 이상	21	0	9	0
대사 및 영양장애				
식욕 감소	33	1.8	26	1.8
위장관 장애				
설사	38	4.5	16	1.4
오심	26	1.6	41	2.8
변비	26	0	34	0.7
임상검사				

체중 감소	33	3.6	9	0.2
눈 장애				
눈 건조†	24	0	2.1	0
감염 및 감염증				
요로 감염	21	5	19	8

* NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

† 다수의 이상사례명을 포함한다.

이상사례(<20%)에는 발열(18%), 건성 피부(17%), 구토(12%), 폐염증/간질성 폐 질환(10%), 갑상선 저하증(10%), 시야 흐림(6%), 주입 부위 유출(2%) 및 근염(0.5%)이 포함되었다.

표 17. 20% 이상의 환자에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-A39)

임상검사*	매 3주마다 이 약 200 mg + 엔포투맙베도틴		항암화학요법	
	모든 등급 (%)†	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)†	3-4 등급 (%)
화학적 검사				
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	75	4.6	39	3.3
크레아티닌 증가	71	3.2	68	2.6
고혈당증	66	14	54	4.7
알라닌 아미노 전이 효소 증가	59	5	49	3.3
저나트륨 혈증	46	13	47	13
저인산 혈증	44	9	36	9
저알부민 혈증	39	1.8	35	0.5
저칼륨 혈증	26	5	16	3.1
고칼륨 혈증	24	1.4	36	4.0
고칼슘 혈증	21	1.2	14	0.2
혈액학적 검사				
림프구 감소증	58	15	59	17
빈혈	53	7	89	33
중성구 감소증	30	9	80	50

* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약 (범위: 407-439명)

† NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

시스플라틴 치료 불가능한 근육침습성 방광암 환자 대상의 엔포투맙베도틴 병용 수술 전 보조요법 및 수술 후 보조요법

이전 치료 경험이 없는 근육침습성 방광암 환자 중 시스플라틴 기반 항암화학요법이 불가능하거나 거부한 환자를 대상으로, 수술 전 보조요법으로 투여하고 이어서 근치적 방광절제술(radical cystectomy, RC) 이후 수

술 후 보조요법으로 투여한 엔포투맙베도틴과 병용한 이 약의 안전성은 공개, 다기관, 무작위배정, 활성 대조군 임상시험인 KEYNOTE-905 연구에서 평가되었다. 환자는 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제술(pelvic lymph node dissection, PLND) 전·후에 이 약과 엔포투맙베도틴 병용투여하거나(n=167) 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제술만을 시행하였다(n=159) (14. 임상시험 정보항 참고).

수술 전 보조요법으로 이 약을 투여받은 167명의 환자에서, 3주마다 이 약 200 mg에 노출된 기간의 중앙값은 1.4개월(범위: 1일-2.7개월)이었으며, 계획된 수술 전 보조요법 3주기 중 이 약의 투여 주기 수 중앙값은 3회(범위: 1-3회)였다. 수술 후 보조요법으로 이 약을 투여받은 96명의 환자에서, 3주마다 이 약 200 mg에 노출된 기간의 중앙값은 8.5개월(범위: 1일-12.9개월)이었으며, 계획된 수술 후 보조요법 14주기 중 이 약의 투여 주기 수 중앙값은 12회(범위: 1-14회)였다. 수술 전 보조요법 및 수술 후 보조요법 전체에서 (n=167) 이 약의 총 투여 주기 수의 중앙값은 계획된 17주기 중 5회(범위: 1-17회)였다.

표 18 및 표 19에 KEYNOTE-905에서 이 약을 엔포투맙베도틴과 병용 투여한 환자에서 보고된 이상사례 및 임상검사치 이상을 각각 요약하였다.

표 18. 이 약과 엔포투맙베도틴 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 이상사례(모든 등급) (KEYNOTE-905)

이상사례	매 3주마다 이 약 200 mg + 엔포투맙베도틴 (RC 및 PLND 전·후) n=167		RC 및 PLND 단독 n=159	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)	모든 등급(%)	3-4 등급(%)
피부 및 피하조직 장애				
발진[*,†]	54	7	1.3	0
소양증	47	3	0	0
탈모	35	0.6	0	0
전신 장애 및 투여 부위 상태				
피로[*]	47	4.2	6	0.6
신경계 장애				
말초 신경 병증[*]	39	3	1.9	0
미각 이상[*]	35	0	0	0
위장관 장애				
설사[*]	34	5	3.1	1.3
변비	28	1.8	8	0
구역	26	1.2	8	0.6
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	28	0.6	1.9	0
감염 및 감염증				

요로 감염	24	12	13	11
눈 장애				
눈 건조*	21	0	0	0
임상검사				
체중 감소	20	0	3.1	0

* 다수의 이상사례명을 포함한다.

† 발진, 반상-구진 발진, 결막염, 홍반, 습진, 피부 탈락, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 수포, 피부염, 전신 탈락 피부염, 탈락성 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 수포성 피부염, 약물 발진, 유사 천포창, 소수포성 발진 및 접촉 피부염을 포함한다.

임상적으로 의미 있는 이상사례(<20%)에는 건성 피부(15%), 갑상선 저하증(14%), 구토(9%), 폐염증/간질성 폐 질환(4.2%), 피부 과다 색소 침착(3.0%), 주입 부위 혈관 외 유출(1.2%), 중증 근육 무력증 및 근육염(각각 0.6%)이 보고되었다.

표 19. 이 약과 엔포투맙베도틴 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-905)

임상검사*	매 3주마다 이 약 200 mg + 엔포투맙베도틴 (RC 및 PLND 전·후) n=167		RC 및 PLND 단독 n=159	
	모든 등급†(%)	3-4 등급(%)	모든 등급†(%)	3-4 등급(%)
화학적 검사				
포도당 증가	72	12	24	1.7
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	55	6	11	1.8
알라닌 아미노 전이 효소 증가	53	4.8	13	0.9
크레아티닌 증가	47	8	31	2.5
나트륨 감소	44	13	18	7
칼륨 증가	39	7	20	6
인산염 감소	26	6	1.8	0
혈액학적 검사				
헤모글로빈 감소증	60	13	48	8
림프구 감소증	40	8	17	1.7

* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약과 엔포투맙베도틴 병용요법 (167명), RC 및 PLND 단독 (범위: 110-121명)

† NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

KEYNOTE-905의 수술 전 보조요법 단계

총 167명의 환자가 근치적 방광절제술(RC) 이전에 수술 전 보조요법으로 이 약을 엔포투맙 베도틴과 병용하여 최소 1회 이상 투여받았다.

수술 전 보조요법 단계에서, 중대한 이상사례는 이 약을 엔포투맙베도틴과 병용하여 투여받은 환자의 27%에서 발생하였다. 가장 빈번한(≥2%) 중대한 이상사례는 요로 감염(3.6%)과 혈뇨(2.4%)였다. 치명적인 이상사례는 환자의 1.2%에서 발생하였으며, 중증 근육 무력증과 독성 표피 괴사 용해를 각각 0.6%로 포함하였다. 또한, 수술 후 보조요법 시작 전 수술 이후 단계에서 환자의 2.7%에서 추가적인 치명적인 이상사례가 보고되었으며, 패혈증과 장 폐쇄를 각각 1.4%로 포함하였다.

이상사례로 인한 이 약의 영구적인 투여중단은 환자의 15%에서 발생하였다. 이 약의 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한(>1%) 이상사례는 발진(2.4%, 전신 탈락 피부염 포함), 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 설사, 미각 이상 및 독성 표피 괴사 용해(각각 1.2%)였다.

수술 전 보조요법 단계에서 이 약의 일시적인 투여중단을 야기한 이상사례는 환자의 20%에서 발생하였다. 이 약의 일시적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한 이상사례(≥2%)는 발진(4.8%) 및 중성구 감소증(2.4%)이었다. 수술 전 보조요법을 받은 이 약과 엔포투맙베도틴 병용군 167명 중 7명(4.2%)은 이상사례로 인해 수술을 받지 않았다. 수술 취소를 야기한 이상사례는 급성 심근경색, 담관암, 대장암, 호흡 고통, 요로 감염, 그리고 중증 근육 무력증과 독성 표피 괴사 용해로 인한 2건의 사망(각각 0.6%)이었다.

수술 전 보조요법으로 이 약을 엔포투맙베도틴과 병용하여 투여받고 근치적 방광절제술을 받은 146명 중 6명(4.1%)은 이상사례로 인해 수술 지연(수술 전 보조요법 마지막 투여 후 수술까지의 기간이 8주를 초과한 경우로 정의)을 경험하였다.

KEYNOTE-905의 수술 후 보조요법 단계

수술을 받지 않은 환자는 수술 후 보조요법 대상에서 제외되었다. 수술을 받은 149명 중 100명이 수술 후 보조요법으로 이 약을 엔포투맙베도틴과 병용하여 투여받았다. 수술 후 보조요법을 받지 않은 49명 중 21명은 수술 후 보조요법 단계 이전에 이상사례로 인해 치료를 중단했다.

수술 후 보조요법 단계에서 중대한 이상사례는 환자의 43%에서 발생하였으며, 가장 빈번하게(≥2%) 보고된 중대한 이상사례는 요로 감염(8%), 급성 신 손상 및 신우신염(각각 5%), 요로성 패혈증(4%), 저칼륨혈증, 장 폐쇄 및 패혈증(각각 2%)이었다. 치명적인 이상사례는 환자의 7%에서 발생하였으며, 요로성 패혈증, 두개 내 출혈, 사망, 심근경색, 다발성 장기 기능 부전 증후군 및 슈도모나스 폐렴을 각각 1%로 포함하였다.

이상사례로 인한 이 약의 영구적인 투여중단은 환자의 28%에서 발생하였다. 이 약의 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한(>1%) 이상사례는 설사(5%), 말초 신경 병증, 급성 신 손상 및 폐 염증(각각 2%)을 포함하였다.

수술 후 보조요법 단계에서 이 약의 일시적인 투여중단을 야기한 이상사례는 환자의 38%에서 발생하였다. 이 약의 일시적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한 이상사례(≥2%)는 발진(7%), 요로 감염(6%), 설사(4%), 복통, COVID-19, 피로, 소양증 및 신우신염(각각 2%)이었다.

위암

HER2 양성 위암

이 약과 트라스투주맙 및 항암화학요법(플루오로피리미딘 및 백금)의 병용 요법으로 치료 받은 위암 환자 중 최소 20% 이상에서 보고되고, 위약과 트라스투주맙 및 항암화학요법(플루오로피리미딘 및 백금)의 병용 요법과의 발생률 차이가 2% 이상인 3-4등급 이상사례는 피로(4.6% vs. 2.6%)였다(KEYNOTE-811).

표 20. 이 약을 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 이상사례 (KEYNOTE-811)

이상사례	이 약 200 mg 매 3주에 1회 + 트라스투주맙 + 플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제 n=350		위약 + 트라스투주맙 + 플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제 n=346	
	모든 등급*(%)	3-4등급(%)	모든 등급*(%)	3-4등급(%)
위장관 장애				
설사	52	10	46	8
오심	48	4.0	48	5
구토	32	4.9	29	3.2
대사 및 영양장애				
식욕 감소	31	3.7	32	4.0
신경계 장애				
말초 감각 신경 병증	24	3.7	21	2.0
전신 장애				
피로	23	4.6	22	2.6
피부 및 피하조직 장애				
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군	23	1.4	22	1.4
임상검사				
체중 감소	21	2.0	17	1.2
* NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.				

표 21. 이 약을 투여 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-811)

임상검사*	이 약 200 mg 매 3주에 1회 + 트라스투주맙 + 플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제 n=350		위약 + 트라스투주맙 + 플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제 n=346	
	모든 등급 (%)†	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)†	3-4 등급 (%)
혈액학적 검사				
빈혈	71	17	66	14
중성구 감소증	64	20	59	18
혈소판 수 감소	65	13	63	11
백혈구 수 감소	59	7	54	7
림프구 감소증	58	19	51	16
화학적 검사				
저알부민 혈증	56	2.9	52	3.9
고혈당증	51	7	56	6
AST 증가	52	4.9	51	3.0
저칼슘 혈증	55	3.5	45	2.4
ALT 증가	40	3.5	36	1.8
저칼륨 혈증	40	13	35	12
알칼리 인산 분해 효소 증가	39	2.9	39	4.2
저인산 혈증	33	10	34	10
저마그네슘 혈증	29	1.2	29	0.6
저나트륨 혈증	32	8	32	10
혈액 빌리루빈 증가	31	4.1	25	2.7
크레아티닌 증가	26	3.2	17	2.1

* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+트라스투주맙+플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제(범위: 342-347명) 및 위약+트라스투주맙+플루오로피리미딘 및 백금 화학요법제(범위: 333-340명).

† NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

HER2 음성 위암

이 약과 화학요법제(플루오로피리미딘 및 백금)를 병용 투여 받은 위암 환자 중 최소 20%에서 보고되고, 위약과 화학요법제(플루오로피리미딘 및 백금)의 병용 투여와 비교하였을 때 발생률 차이가 2% 이상인 3-4등급 이상사례는 다음과 같다: 빈혈(12% vs. 10%), 혈소판 수 감소(7% vs. 5%)(KEYNOTE-859).

식도암

이 약과 화학요법제(시스플라틴 및 5-FU)를 병용 투여로 치료받은 식도암 환자에서, 위약과 화학요법제(시스플라틴 및 5-FU) 병용 투여와 비교하였을 때 20% 이상의 환자에서 발생하고 2% 이상의 높은 발생율을 보인 3-5등급 이상사례는 다음과 같다: 구토 (7% vs. 5%), 구내염 (6% vs. 3.8%), 중성구 수 감소 (24.1% vs 17.3%), 백혈구 수 감소 (9.2% vs. 4.9%).

표 22 및 표 23은 KEYNOTE-590에 참여해 이 약으로 치료 받은 환자에서의 이상사례와 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 22. 이 약을 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 이상사례 (KEYNOTE-590)

이상사례	이 약 200 mg 매 3주에 1회 + 시스플라틴 + 플루오로우라실 n=370		위약 + 시스플라틴 + 플루오로우라실 n=370	
	모든 등급* (%)	3-4 등급† (%)	모든 등급* (%)	3-4 등급† (%)
위장관 장애				
오심	67	7	63	7
변비	40	0	40	0
설사	36	4.1	33	3
구토	34	7	32	5
구내염	27	6	26	3.8
전신 장애				
피로‡	57	12	46	9
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	44	4.1	38	5
임상 검사				
체중 감소	24	3.0	24	5

*NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

†각 투여군에서 설사가 치명적인 사례로 1건씩 보고되었다.

‡무력증, 피로를 포함한다.

표 23. 이 약을 투여 받은 식도암 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-590)

임상검사*	이 약 200 mg 매 3주에 1회 + 시스플라틴 + 플루오로우라실		화학요법제 (시스플라틴 + 플루오로우라실)	
	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)
혈액학적 검사				
빈혈	84	21	87	25

중성구 감소증	77	44	73	41
백혈구 감소증	73	21	73	17
림프구 감소증	57	23	53	18
혈소판 감소증	43	5	46	8
화학적 검사				
고혈당증	56	7	55	6
저나트륨 혈증	53	19	53	19
저알부민 혈증	53	2.8	52	2.3
크레아티닌 증가	45	2.5	42	2.5
저칼슘 혈증	44	3.9	37	2
저인산 혈증	37	9	31	10
저칼륨 혈증	30	12	34	15
알칼리 인산 분해 효소 증가	29	1.9	29	1.7
고칼륨 혈증	28	3.6	28	2.5
AST 증가	25	4.4	22	2.8
ALT 증가	23	3.6	18	1.7
*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+시스플라틴+플루오로우라실(353-365명) 및 위약+시스플라틴+플루오로우라실 (347-359명). †NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.				

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 24 및 표 25는 KEYNOTE-426에 참여해 이 약과 엑시티닙 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상 사례 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 24. 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[ǂ]	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.

[ǂ] 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 25. 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[ǂ]	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	47	9
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(345-421명).

[†] NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

[ǂ] 알부민으로 보정되었다.

[§] 상승된 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 연장을 보인 두 명의 3등급 환자에서 간독성 이상사례가 함께 보고되었다.

렌바티닙과의 병용 요법(KEYNOTE-581)

표 26은 KEYNOTE-581에 참여해 이 약과 렌바티닙 병용 요법으로 치료 받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상사례를 요약한 것이다.

표 26. 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 + 렌바티닙 n=352		수니티닙 n=340	
이상사례	모든 등급[*](%)	3-4등급(%)	모든 등급[*](%)	3-4등급(%)
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

카보플라틴 및 파클리탁셀과의 병용 요법(KEYNOTE-868)

항암화학요법(파클리탁셀 및 카보플라틴)과 병용 투여한 이 약의 안전성은 진행성 또는 재발성 자궁내막암 환자를 대상으로 했던 무작위 배정(1:1), 다기관, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험인 KEYNOTE-868에서 평가되었다. 총 759명의 환자가 매 3주마다 이 약 200 mg 및 항암화학요법을 6 주기동안 투여받은 후 매 6주마다 이 약 400 mg을 최대 14주기동안 투여받거나(n=382), 위약 및 항암화학요법을 6주기동안 투여받은 후 위약을 최대 14주기동안 투여받았다(n=377). 이 약에 대한 노출 기간 중앙값은 5.6개월(범위: 1일-24.0개월)이었다.

중대한 이상사례는 이 약을 항암화학요법과 병용하여 투여받은 환자의 35%에서 발생하였으며, 위약을 항암화학요법과 병용하여 투여받은 환자의 19%에서 발생하였다.

치명적인 이상사례는 이 약을 항암화학요법과 병용하여 투여받은 환자의 1.6%에서 발생하였으며, COVID-19(0.5%)와 심정지(0.3%)를 포함하였다.

이 약은 14%의 환자에서 이상사례로 인해 투여가 영구적으로 중단되었다. 이 약을 항암화학요법과 병용하여 투여받은 환자의 29%, 위약을 항암화학요법과 병용하여 투여받은 환자의 23%에서 항암화학요법의 용량 감소가 요구되었다. 항암화학요법의 영구적인 투여중단 또는 일시적인 투여중단은 두 군에서 임상적으로 의미 있는 차이가 없었다.

이 약과 항암화학요법을 투여받은 환자에서 발생한 이상사례는 발진(모든 등급 33%; 3-4등급 2.9%)을 제외하고는 이 약 단독요법 또는 항암화학요법 단독요법을 투여받은 환자에서 관찰된 이상사례와 전반적으로 비슷하였다.

렌바티닙과의 병용 요법(KEYNOTE-775 및 KEYNOTE-146)

표 27 및 표 28은 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 이상사례는 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 렌바티닙을 병용 투여한 환자의 50%에서 중대한 이상사례가 발생하였다. 중대한 이상사례(3% 이상)는 고혈압(4.4%)과 요로감염(3.2%)이었다.

이상사례로 인한 이 약의 투여 중단은 15%의 환자에게서 발생하였다. 이 약의 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 이상사례(1% 이상)는 ALT 증가(1.2%)였다.

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

표 27. KEYNOTE-775의 자궁내막암 환자 중 20% 이상에서 보고된 이상사례

	MSI-H 또는 dMMR이 없는 자궁내막암			
이상사례	매 3주마다 이 약 200mg + 렌바티닙 n=342		독소루비신 또는 파클리탁셀 n=325	
	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

복통[ß]	34	2.6	21	1.2
변비	27	0	25	0.6
근골격계 및 결합조직 장애				
근골격 장애[à]	53	5	27	0.6
대사 및 영양 장애				
식욕 감소[è]	44	7	21	0
임상 검사				
체중 감소	34	10	6	0.3
신장 및 요로계 장애				
단백뇨[ð]	29	6	3.4	0.3
감염				
요로감염[ø]	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 증후군[ý]	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, 적용 부위 발진포함

표 28. KEYNOTE-775의 자궁내막암 환자 중 20% 이상(모든 등급) 또는 3% 이상(3-4등급)에서 보고되고, 기저치*보다 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 등급(%)
화학적 검사				
고중성지방 혈증	70	6	45	1.7
저알부민 혈증	60	2.7	42	1.6
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	58	9	23	1.6
고혈당증	58	8	45	4.4
저마그네슘 혈증	46	0	27	1.3
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
빌리루빈 증가	18	3.6	6	1.6
혈액학적 검사				
림프구 감소증	51	18	66	23
혈소판 감소증	50	8	30	4.7
빈혈	49	8	84	14
백혈구 감소증	43	3.5	83	43
중성구 감소증	34	8	80	60

*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

KEYNOTE-522: 고위험 조기 삼중음성 유방암 환자 대상의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 및 수술 후 보조요법(adjuvant) 대조 임상시험

이 약을 투여받은 환자의 0.9%에서 다발성 장기 기능 부전, 심근 경색, 쇼크 및 원인 불명의 사망과 관련이 있는 자가 면역 뇌염, 폐렴, 폐염증, 폐 색전증, 그리고 패혈증을 포함한 치명적인 이상사례가 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 44%에서 중대한 이상사례가 발생하였으며, 2% 이상에서 발생한 중대한 이상사례는 발열성 중성구 감소증(15%), 발열(3.7%), 빈혈(2.6%), 그리고 중성구 감소증(2.2%)이다. 이 약의 일시 중단으로 이어진 가장 빈번한 이상사례(≥2%)는 중성구 감소증(26%), 혈소판 감소증(6%), ALT 증가(6%), AST 증가(3.7%), 빈혈(3.5%), 발진(3.2%), 발열성 중성구 감소증(2.8%), 백혈구 감소증(2.8%), 상기도 감염(2.6%), 발열(2.2%), 그리고 피로(2.1%)였다.

표 29 및 표 30은 KEYNOTE-522에 참여해 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 이상사례 및 임상검사치 이상을 각각 요약한 것이다.

표 29. 이 약을 투여 받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 이상사례 (KEYNOTE-522)

이상사례	화학요법*과 병용하여 이 약 200 mg 매 3주에 1회 / 이 약 n=778		화학요법*과 병용하여 위약 / 위약 n=389	
	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급† (%)	3-4 등급 (%)

전신 장애				
피로[‡]	70	8	66	3.9
발열	28	1.3	19	0.3
위장관 장애				
오심	67	3.7	66	1.8
변비	42	0	39	0.3
설사	41	3.2	34	1.8
구내염[§]	34	2.7	29	1
구토	31	2.7	28	1.5
복통[¶]	24	0.5	23	0.8
피부 및 피하 조직 장애				
탈모	61	0	58	0
발진[#]	52	5	41	0.5
신경계 장애				
말초 신경 병증[þ]	41	3.3	42	2.3
두통	30	0.5	29	1
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통	29	0.5	31	0.3
근육통	20	0.5	19	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
기침[ß]	26	0.1	24	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	23	0.9	17	0.3
정신 장애				
불면	21	0.5	19	0

[*] 화학요법: 카보플라틴 및 파클리탁셀에 이어 독소루비신 또는 에피루비신 및 사이클로포스파마이드

[†] NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

[‡] 무력증, 피로를 포함한다.

[§] 아프타성 궤양, 입술염, 입술 통증, 입술 궤양 형성, 입 궤양 형성, 점막 염증, 구강 점막 발진, 구강 통증, 구내염, 혀 물집 형성, 혀 궤양 형성을 포함한다.

[¶] 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통을 포함한다.

[#] 피부염, 여드름양 피부염, 알레르기성 피부염, 수포성 피부염, 전신 탈락 피부염, 약물 발진, 습진, 절개 부위 발진, 주사 부위 발진, 발진, 홍반성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 홍역양 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진, 풍진양 발진, 피부 탈락, 피부 독성, 독성 피부 발진, 두드러기, 혈관염성 발진, 바이러스 발진을 포함한다.

[þ] 말초 신경 병증, 운동 말초 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증을 포함한다.

[ß] 기침, 습성 기침, 상-기도 기침 증후군을 포함한다.

표 30. 이 약을 투여 받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-522)

임상 검사*	화학요법†과 병용하여 이 약 200 mg 매 3주에 1회 / 이 약		화학요법†과 병용하여 위약 / 위약	
	모든 등급‡ (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급‡ (%)	3-4 등급 (%)
혈액학적 검사				
빈혈	97	22	96	19
백혈구 감소증	93	41	91	32
중성구 감소증	88	62	89	62
림프구 감소증	79	28	74	22
혈소판 감소증	57	10	56	8
화학적 검사				
ALT 증가	70	9	67	3.9
AST 증가	65	6	56	1.5
고혈당증	63	4.3	61	2.8
알칼리 인산 분해 효소 증가	37	1	35	0.5
저나트륨 혈증	35	9	25	4.6
저알부민 혈증	34	1.0	30	1.3
저칼슘 혈증	31	2.2	28	3.1
저칼륨 혈증	31	6	22	2.8
저인산 혈증	20	6	15	4.2

*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약과 화학요법 병용투여 후 이 약 단독투여 (범위: 762-777명), 위약과 화학요법 병용투여 후 위약 (범위: 381-389명).

†화학요법: 카보플라틴 및 파클리탁셀에 이어 독소루비신 또는 에피루비신 및 사이클로포스파마이드

‡NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

KEYNOTE-355: 수술이 불가능한 국소 재발성 또는 전이성 삼중음성 유방암 환자 대상의 병용요법 대조 임상시험

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(14.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 이상사례는 이 약과 화학요법제를 병용한 환자의 2.5%에서 발생하였다.

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

환자의 11%가 이상사례로 이 약 투여를 중단하였다. 이 약의 영구 중단으로 이어진 가장 빈번한 이상사례 (≥1%)는 ALT 증가 (2.2%), AST 증가 (1.5%), 그리고 폐염증 (1.2%)이었다. 이 약의 일시 중단으로 이어진 이상사례는 환자의 50%에서 발생하였다. 이 약의 일시 중단으로 이어진 가장 빈번한 이상사례(≥2%)는 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.

표 31 및 표 32는 KEYNOTE-355에 참여해 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 31. 이 약과 화학요법제를 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 이상사례 (KEYNOTE-355)

이상사례	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 32. 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	78	50	79	53
림프구 감소증	73	28	71	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	36	2.0	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.

자궁경부암

화학방사선요법(CRT)(시스플라틴 및 외부 빔 방사선 요법[EBRT] 후 근접치료[BT])과 병용한 이 약의 안전성은 FIGO 2014 III-IVA기 자궁경부암 환자 599명을 포함한 임상시험인 위약 대조, 무작위(1:1), 다기관, 이중 맹검 임상시험 KEYNOTE-A18에서 조사되었다. 총 295명의 환자가 이 약을 화학방사선요법과 병용하여 투여받았으며 총 304명의 환자가 위약을 화학방사선요법과 병용하여 투여받았다.

이 약의 노출 중앙값은 20개월(범위: 1일-32개월)이었다.

치명적인 이상사례는 이 약과 화학방사선요법을 병용하여 투여받은 환자의 1.4%에서 발생하였고, 대장 천공, 요로성 패혈증, 패혈증 및 질 출혈 각각 1건씩(0.3%)을 포함하였다.

중대한 이상사례는 이 약과 화학방사선요법을 병용하여 투여받은 환자의 34%에서 발생하였다. 환자의 1% 이상에서 발생한 중대한 이상사례는 요로 감염(3.1%), 설사(1.7%), 요로성 패혈증(1.4%), 패혈증(1%) 및 질 출혈(1%)을 포함하였다.

이상사례로 인한 이 약의 투여중단은 환자의 9%에서 발생하였다. 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한 이상사례(≥1%)는 설사(1%)이었다.

이상사례로 인한 이 약의 일시 중단은 환자의 47%에서 발생하였다; 일시적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한 이상사례 (≥2%)는 빈혈(7%), COVID-19(7%), SARS-CoV-2 시험 양성(4.7%), 설사(4.1%), ALT 증가(4.1%), AST 증가(3.4%), 중성구 수 감소(3.1%), 요로 감염(2.7%) 및 중성구 수 감소증(2.4%)이었다.

표 33 및 표 34는 KEYNOTE-A18에서 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 이상사례와 임상검사치 이상을 각각 요약한 것이다.

표 33. 이 약을 투여받은 FIGO 2014 III-IVA기 자궁경부암 환자 중 10% 이상의 환자에서 발생한 이상사례 (KEYNOTE-A18)

이상사례	화학방사선요법과 이 약 매 3주마다 200 mg 병용 및 이 약 매 6주마다 400 mg n=295		화학방사선요법과 위약 n=304	
	모든 등급* (%)	3-4등급 (%)	모든 등급* (%)	3-4등급 (%)
위장관 장애				
오심	57	0	63	2.3
설사	51	4.4	51	4.3
구토	34	1.0	35	1.6
변비	20	0	20	0.7
복통	13	1.0	14	1.6
감염				
요로 감염†	35	4.7	34	5
COVID-19	10	0	7	1.0
전신 장애				
피로‡	27	1.0	28	1.3
발열	14	0.7	15	0
내분비 장애				
갑상선 저하증§	23	0.7	8	0
갑상선 항진증	13	0.3	3.3	0

임상 검사				
체중 감소	19	2.4	19	1.0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	18	0.7	17	0.3
신장 및 요로계 장애				
배뇨 곤란	12	0.3	12	0
피부 및 피하조직 장애				
발진¶	12	1.0	8	0.3
근골격 및 결합 조직 장애				
등허리 통증	11	0.7	11	0.7
생식계 장애				
골반 통증	11	1.0	14	1.6

* NCI CTCAE v5.0에 따라 등급을 매겼다.

† 요로 감염, 슈도모나스 요로 감염, 급성 신우신염, 방광염, 대장균 요로 감염을 포함한다.

ǂ 피로, 무력증을 포함한다.

§ 갑상선 저하증, 자가 면역성 갑상선 저하증을 포함한다.

¶ 다형성 홍반, 피부염, 약물 발진, 습진, 발진, 피부 탈락, 수포성 피부염, 반상-구진 발진, 편평 태선, 발한 이상 습진, 여드름양 피부염을 포함한다.

표 34. 이 약을 투여받은 FIGO 2014 III-IVA기 자궁경부암 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상(KEYNOTE-A18)

임상검사*	화학방사선요법과 이 약 매 3주마다 200 mg 병용 및 이 약 매 6주마다 400 mg		화학방사선요법과 위약	
	모든 등급† (%)	3-4등급 (%)	모든 등급† (%)	3-4등급 (%)
혈액학적 검사				
림프구 감소증	99	96	99	92
백혈구 감소증	96	47	94	49
빈혈	87	32	82	26
중성구 감소증	76	33	76	33
혈소판 감소증	64	9	62	7
화학적 검사				
저마그네슘 혈증	61	4.2	63	3.7
저나트륨 혈증	56	4.8	49	4.6
AST 증가	50	1.7	43	2.3
ALT 증가	49	3.1	46	1.0
저칼슘 혈증	46	5	43	5

저칼륨 혈증	44	15	41	11
크레아티닌 증가	44	7	46	6
저알부민 혈증	38	2.4	37	2.3
알칼리 인산 분해 효소 증가	38	0.3	35	0.3
고칼륨 혈증	21	2.0	16	1.0

* 각 항목에 대해 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 기저치 이후 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+화학방사선요법 (범위: 288-294명), 위약+화학방사선요법 (범위: 300-302명).

† NCI CTCAE v5.0에 따라 등급을 매겼다.

이전에 항암화학요법 치료 경험이 없는 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암 환자를 대상으로 이 약 또는 위약을 베바시주맙을 포함하거나 포함하지 않은 항암화학요법과 병용한 다기관, 이중 맹검, 무작위 배정(1:1) 임상시험인 KEYNOTE-826에서 조사되었다. 총 616명의 환자가 이 약 200mg과 항암화학요법 (n=307) 또는 위약과 항암화학요법(n=309)을 매 3주마다 투여 받았다.

치명적인 이상사례는 이 약과 베바시주맙을 포함하거나 포함하지 않는 항암화학요법의 병용요법군에서 4.6% 발생하였고 이는 출혈 3건, 패혈증 2건, 원인 불명 2건을 포함하여, 급성 심근 경색, 자가 면역 뇌염, 심정지, 뇌혈관 사고, 수술 후 폐 색전을 동반한 대퇴골 골절, 장 천공 및 골반 감염 각 1건씩이었다.

중대한 이상사례는 이 약과 베바시주맙을 포함하거나 포함하지 않는 항암화학요법의 병용요법군에서 50% 발생하였다. 환자의 3% 이상에서 발생한 중대한 이상사례는 발열성 중성구 감소증(6.8%), 요로 감염(5.2%), 빈혈(4.6%), 급성 신 손상(3.3%) 및 패혈증(3.3%)이었다. 표 35 및 표 36은 KEYNOTE-826에서 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 35. 이 약을 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 이상사례(KEYNOTE-826)

이상사례	매 3주마다 이 약 200mg + 항암화학요법* (±베바시주맙) n=307		위약 + 항암화학요법* (±베바시주맙) n=309	
	모든 등급† (%)	3-4등급 (%)	모든 등급† (%)	3-4등급 (%)
신경계 장애				
말초 신경 병증‡	58	4.2	57	6
피부 및 피하 조직 장애				
탈모	56	0	58	0
발진§	22	3.6	15	0.3
전신 장애				

피로[¶]	47	7	46	6
위장관 장애				
오심	40	2	44	1.6
설사	36	2	30	2.6
변비	28	0.3	33	1
구토	26	2.6	27	1.9
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통	27	0.7	26	1.3
혈관 장애				
고혈압	24	9	23	11
감염				
요로 감염	24	9	26	8

[*]항암화학요법(파클리탁셀과 시스플라틴 또는 파클리탁셀과 카보플라틴)

[†]NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

[‡]말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증, 말초 운동 신경 병증, 감각 운동 말초 신경 병증, 지각 이상을 포함한다.

[§]발진, 반상-구진 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 농포성 발진을 포함한다.

[¶]피로, 무력증을 포함한다.

표 36. 이 약을 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상 (KEYNOTE-826)

임상검사*	매 3주마다 이 약 200mg + 항암화학요법[†](±베바시주맙) n=307		위약 + 항암화학요법[†](±베바시주맙) n=309	
	모든 등급[‡] (%)	3-4등급 (%)	모든 등급[‡] (%)	3-4등급 (%)
혈액학적 검사				
빈혈	80	35	77	33
백혈구 감소증	76	27	69	19
중성구 감소증	73	43	62	32
림프구 감소증	64	35	59	35
혈소판 감소증	57	19	53	15
화학적 검사				
고혈당증	51	4.7	46	2.3
저알부민 혈증	46	1.4	37	5

저나트륨 혈증	39	14	38	11
ALT 증가	40	7	38	6
AST 증가	40	6	36	3.0
알칼린 인산 분해 효소 증가	38	3.4	40	2.3
저칼슘 혈증	37	4.1	31	5
크레아티닌 증가	34	5	32	6
저칼륨 혈증	29	7	26	7
고칼륨 혈증	23	3.7	27	4.7
고칼슘 혈증	21	1.0	20	1.3

*시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약+항암화학요법 (범위: 296 - 301 명), 위약 + 항암화학요법 (범위: 299 -302명).

†항암화학요법(파클리탁셀과 시스플라틴 또는 파클리탁셀과 카보플라틴)

‡NCI CTCAE v4.0에 따라 등급을 매겼다.

담도암

이 약과 젬시타빈 및 시스플라틴과의 병용요법에 대한 안전성은 이전에 진행성 질환에 대한 전신 치료 경험이 없는 수술이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 담도암 환자를 대상으로 한 다기관, 이중 맹검, 무작위 배정, 위약 대조연구 임상시험인 KEYNOTE-966에서 조사되었다. 총 1,063명의 환자가 이 약 200mg과 젬시타빈 및 시스플라틴(n=529) 또는 위약과 젬시타빈 및 시스플라틴(n=534)을 매 3주마다 투여 받았다. 이 약에 대한 노출기간 중앙값은 6개월(범위: 1일-28개월)이었다.

이상사례로 인한 이 약의 투여중단은 환자의 15%에서 발생하였다. 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한(≥1%) 이상사례는 폐염증(1.3%) 이었다. 이상사례로 인한 이 약의 일시 중단은 환자의 55%에서 발생하였다. 일시적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한(≥2%) 이상사례 또는 임상검사치 이상은 호중구 수 감소(18%), 혈소판 수 감소(10%), 빈혈(6%), 백혈구 수 감소(4%), 발열(3.8%), 피로(3.0%), 담관염(2.8%). ALT 증가(2.6%), AST 증가(2.5%), 및 담도 폐쇄(2.3%)였다.

이 약과 항암화학요법의 병용투여와 위약과 항암화학요법의 병용 투여를 비교하였을 때, 이 약 투여환자와 위약 투여 환자 간에 5% 이상의 발생률 차이를 보인 이상사례는 발열 (26% vs. 20%), 발진 (21% vs. 13%), 소양증 (15% vs. 10%) 및 갑상선 저하증 (9% vs. 2.6%)였다. 두 군 간에 3-4등급 독성의 발생률에는 임상적으로 의미 있는 차이가 확인되지 않았다. 이 약과 항암화학요법 병용 투여환자와 위약과 항암화학요법 병용 투여 환자 간에 5% 이상의 발생률 차이를 보인 임상검사치 이상은 림프구 감소(69% vs. 61%)였다. 두 군 간에 3-4등급 독성의 발생률에는 임상적으로 의미 있는 차이가 확인되지 않았다.

간세포암

이 약의 안전성은 이전에 치료 경험이 있는 간세포암을 대상으로 한 다기관, 이중 맹검, 무작위 배정, 위약 대조 연구인 KEYNOTE-394에서 조사되었다. 환자는 무작위 배정(2:1)되어 이 약 200mg(n=299) 또는 위약(n=153)을 최대 35주기까지 매 3주마다 투여 받았다.

이 약에 대한 노출기간 중앙값은 3.3개월(범위: 1일-27.3개월)이었고, 위약에 대한 노출기간의 중앙값은 2.2개월(범위: 1일-15.5개월)이었다. 이상사례로 인한 이 약의 투여중단은 환자의 13%에서 발생하였다. 영구적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한 이상사례는 복수(2.3%)였다. 이상사례로 인한 이 약의 일시 중단은 환자의 26%에서 발생하였다. 일시적인 투여중단을 야기한 가장 빈번한(≥2%) 이상사례 또는 임상검사치 이상은 혈중 빌리루빈 증가(9%), AST 증가(5%), 및 ALT 증가(2%)였다.

표 37 및 표 38은 KEYNOTE-394에서 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 이상사례 및 임상검사치 이상을 요약한 것이다.

표 37. KEYNOTE-394에서 이 약을 투여받은 환자 중 10% 이상의 환자에서 발생한 이상사례

이상사례	매 3주마다 이 약 200mg n=299		위약 n=153	
	모든 등급*† (%)	3-4등급 (%)	모든 등급† (%)	3-4등급 (%)
일반				
발열	18	0.7	14	0
피부 및 피하 조직 장애				
발진†	18	0.7	7	0
소양증	12	0	4	0
위장관 장애				
설사	16	1.7	9	0
대사 및 영양				
식욕 감퇴	15	0.3	9	0
감염				
상기도 감염	11	1.0	7	0.7
호흡, 중격동 장애				
기침	11	0	9	0
내분비				
갑상선 저하증	10	0	7	0

* NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

† 피부염, 알러지성 피부염, 수포성 피부염, 발진, 홍반성 발진, 반상-구진 발진, 농포성 발진, 수포를 포함한다.

표 38. KEYNOTE-394에서 이 약을 투여받은 환자 중 20% 이상의 환자에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상

임상검사*	매 3주마다 이 약 200mg		위약	
	모든 등급† (%)	3-4등급 (%)	모든 등급† (%)	3-4등급 (%)
화학적 검사				
AST 증가	54	14	44	12
빌리루빈 증가	47	11	36	7
ALT 증가	47	7	32	4.6
감마-글루타밀 전이 효소 (GGT) 증가	40	20	39	15
저알부민 혈증	40	0.7	20	0.7
알칼린 인산 분해 효소 증가	39	4.1	34	4
고혈당증	36	3.3	26	1.4
저나트륨 혈증	36	11	28	5
저인산 혈증	30	6	17	4
저칼슘 혈증	24	1.4	15	0.7
혈액학적 검사				
림프구 감소증	44	11	34	4.6
빈혈	36	7	30	3.3
혈소판 수 감소	32	4.7	29	2
백혈구 감소증	30	1.3	21	0.7
중성구 감소증	25	4.4	21	2

* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였다: 이 약 (범위: 223 - 297 명), 위약 (범위: 144 - 151명).

† NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

난소암

베바시주맙을 포함하거나 포함하지 않는 파클리탁셀과 병용한 이 약 치료 환자 중 이상사례로 인해 이 약 투여를 영구 중단한 환자는 16%이었다. 이 약의 영구 중단을 초래한 가장 흔한 이상사례(1% 이상)는 대장염(1.3%)과 알라닌 아미노전이효소 증가(1.3%)이었다.

이상사례로 인해 이 약 투여가 일시 중단된 환자는 44%이었다. 이 약 투여의 일시 중단을 초래한 2% 이상의 가장 흔한 이상사례는 요로 감염(3.9%), 부신 기능부전(2.6%), 발열(2.6%), 폐염증(2.6%), 상기도 감염(2.6%), 호중구감소증(2.1%), 설사(2.1%), COVID-19(2.1%)이었다.

베바시주맙을 포함하거나 포함하지 않는 파클리탁셀과 병용한 이 약 치료 환자에서 가장 흔하게(20% 이상) 보고된 이상사례는 다음과 같았다: 설사(45%), 피로(43%), 오심(41%), 탈모증(38%), 말초신경병증

(38%), 비출혈(31%), 요로감염(27%), 변비(25%), 복통(24%), 식욕 감소(24%), 구토(24%), 갑상선기능저하증(21%), 기침(20%), 고혈압(20%), 발진(20%). 베이스라인 대비 악화된 가장 흔한(20% 이상) 임상검사치 이상은 다음과 같았다: 빈혈(85%), 백혈구감소증(82%), 호중구 수 감소(71%), 림프구 감소증(60%), 저알부민혈증(50%), 저나트륨혈증(53%), 저마그네슘혈증(45%), 아스파르테이트 아미노전이효소 증가(43%), 알라닌 아미노전이효소 증가(40%), 저칼슘혈증(40%), 알칼리성 인산분해효소 증가(31%), 크레아티닌 증가(29%), 저칼륨혈증(27%), 호중구감소증(21%).

베바시주맙을 포함한 파클리탁셀과 병용한 이 약 치료 환자(N=169)에서는 백혈구 수 감소(27%), 구내염(22%), 발열(21%) 또한 이상사례로 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

- 신경계 장애: 시신경염

3) 면역-매개 약물이상반응

흑색종 및 비소세포폐암 환자 2799명에 대한 면역-매개 약물이상반응을 제시하였다. 두 암종 간 안전성 프로파일은 유사하였다. 표 39에 이 약을 투여한 환자에서 확인된 면역-매개 약물이상반응을 등급에 따라 정리하였다.

표 39. 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 갑상선 저하증의 발생률은 17%(1등급 또는 2등급)였다. 이 약을 단독 요법으로 투여받은 절제술을 시행한 신세포암 환자(n=488)에 대한 보조요법 연구에서 갑상선 저하증의 발생률은 21%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 0.2%였다.

[†]이 약을 단독 요법으로 투여받은 절제술을 시행한 신세포암 환자(n=488)에 대한 보조요법 연구에서 갑상선기능항진증의 발생률은 12%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 0.2%였다.

[‡]이 약을 단독 요법으로 투여 받은 비소세포폐암 환자(총 n=2602)에 대한 개별 연구에서 폐염증의 발병률(모든 등급)은 3.8% ~ 8.3%의 범위를 나타냈다. 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) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

① 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 흑색종, 비소세포폐암, 두경부암, 전형적 호지킨 림프종, 요로상피암, 신세포암(렌바티닙과의 병용요법 제외), 고빈도-현미부수체 불안정성 암(직결장암 포함), 삼중음성유방암, 식도암 환자 1,563명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 51.06%(798/1,563명, 총 1,774건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 16.06% (251/1,563명, 327건)	예상하지 못한 약물이상반응 14.33% (224/1,563명, 302건)
	감염 및 기생충 감염	인플루엔자, 비정형 폐렴, 간균 감염, 모세기관지염, 클로스트리듐 디피실레 감염, 위장 감염, 클레브시엘라 감염, 대장 감염, 결핵 수막염. 미코박테리움 아비움 복합체	인플루엔자, 족 백선, 무증상 세균뇨, 간균 감염, 모세기관지염, 칸디다 감염, 간흡충증, 클로스트리듐 디피실레 감염, 위장 감염, 치은염, 단순 포진, 클레브시엘라 감염, 대장 감염, 결핵 수막염, 미코박테리움 아비움 복합체 감염, 고

드물게 (0.1% 미만)		감염, 식도 칸디다증, 안와 주위 농양, 복막염, 사람 폐포자충 폐렴, 난관염, 요로 감염, 바이러스 감염	막염, 식도 칸디다증, 중이염, 안와 주위 농양, 복막염, 사람 폐포자충 폐렴, 난관염, 바이러스 혈증
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	흉막 삼출, 만성 폐쇄성 폐 질환, 기흉, 천식, 가래 잔류, 상기도 폐쇄	만성 폐쇄성 폐 질환, 기흉, 천식, 가래 잔류, 상기도 폐쇄
	대사 및 영양 장애	섭식 저하, 당뇨성 케톤산증, 악액질, 저나트륨 혈증	악액질, 통풍
	각종 위장관 장애	복통, 변비, 하복부 통증, 연하 곤란, 위 궤양, 면역-매개 소장 결장염, 장 천공	입 건조, 위 궤양, 설통, 면역-매개 소장 결장염, 입술 통증, 식도 통증, 직장염, 혀 부종
	전신 장애 및 투여 부위 병태	사망, 다발성 장기 기능 부전 증후군, 오한, 전신 건강 상태 악화, 자기-관리 장애, 말초 부종, 통증, 종창	전신 건강 상태 악화, 오한, 사망, 염발음(비빔 소리), 열감, 자기-관리 장애, 주입 부위 정맥염, 종창, 갈증
	각종 신경계 장애	반신 불완전 마비, 벨 마비, 뇌부종, 뇌혈관 사고, 치매, 어지러움, 두개 내압 증가, 실신	반신 불완전 마비, 벨 마비, 뇌부종, 뇌혈관 사고, 치매, 두개 내압 증가, 신경통, 감각 장애, 실신
	각종 심장 장애	심정지, 심인성 쇼크, 심근염, 심장막염	방실 차단, 심정지, 심인성 쇼크, 심장막염, 심실 위 빈맥
	근골격 및 결합 조직 장애	근육통	옆구리 통증, 근육 쇠약, 회전 근개 증후군, 서혜부 통증, 척추 내 추간판 돌출, 요추 척추관 협착, 근막 통증 증후군, 골다공증, 발바닥 근막염, 척추관 협착
	간담도 장애	담관염, 담낭염, 담석증	담관염, 담낭염, 담석증
	신장 및 요로 장애	질소 혈증, 출혈성 방광염, 신장염, 요관 결석증	질소 혈증, 출혈성 방광염, 독성 신장 병증, 야간뇨, 요관 결석증
	혈액 및 림프계 장애	중성구 감소증, 혈구 감소증, 혈소판 감소증	백혈구증, 혈구 감소증
	손상, 중독 및 시술 합병증	대퇴골경 골절, 척추 압박 골절, 경추 골절	대퇴골경 골절, 척추 압박 골절, 경추 골절, 쇄골 골절
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	급성 골수 단핵구성 백혈병, 유방암, 유두양 갑상선암	급성 골수 단핵구성 백혈병, 유방암, 지방종, 유두양 갑상선암, 지루 각화
	각종 눈 장애	백내장, 맥락 망막 병증, 시신경 유두 부종	백내장, 시각 장애, 안검염, 맥락 망막 병증, 각막 미란, 눈 장애, 눈 부종, 눈 통증, 시신경 유두 부종, 유리체 부유물
	피부 및 피하 조직 장애	수포성 출혈성 피부병, 피부염, 수포성 피부염, 소양증	피부 궤양, 수포성 출혈성 피부병, 손 피부염, 다한증, 색소 침착 장애, 딱지, 피부 병변, 피부 독성
	각종 정신 장애	섬망, 정신 상태 변화	섬망, 혼돈 상태, 적응 장애, 눈맞춤 감소, 정신 상태 변화
	임상 검사	혈액 빌리루빈 증가, 혈압 증가	혈액 갑상선 자극 호르몬 감소, 혈액 요소 증가, 체액 균형 양성, 림프구 백분율 증가, 산소 포화도 감소
	각종 혈관 장애	심부 정맥 혈전증, 말초 동맥 폐색성 질환	심부 정맥 혈전증, 저혈압, 말초 동맥 폐색성 질환, 정맥염
	귀 및 미로 장애		귀지떡, 외이 염증, 청각 저하

	각종 내분비 장애	애디슨병, 뇌하수체염, 이차 부신피질 부전, 갑상선염	애디슨병
때때로 (0.1~ 5%미만)	감염 및 기생충 감염	폐렴, 흡인성 폐렴, 패혈성 쇼크, 연조직염, 충수염	대상 포진, 구강 칸디다증, 기관지염, 치주염, 연조직염, 충수염, 손발톱 진균증, 손발톱 주위염, 바이러스 감염
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	간질성 폐 질환, 호흡 곤란, 폐염증, 폐 색전증, 객혈, 급성 호흡 곤란 증후군, 면역-매개 폐 질환, 기질성 폐렴	흉막 삼출, 간질성 폐 질환, 콧물, 딸꾹질, 급성 호흡 곤란 증후군, 기질성 폐렴
	대사 및 영양 장애	1형 및 2형 당뇨병, 저칼륨 혈증, 고칼륨 혈증, 식욕 감소	섭식 저하, 2형 당뇨병, 이상 지질혈증
	각종 위장관 장애	설사, 장폐색증, 구토, 오심, 급성 췌장염	소화 불량, 위 식도 역류 질환, 위염, 복부 팽창, 장폐색증, 비감염성 타액선염, 구강 통증, 급성 췌장염
	전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증, 발열, 피로	흉통, 전신 부종, 안면 부종, 통증, 한랭감
	각종 신경계 장애	말초 신경 병증, 뇌경색, 두통	지각 이상, 뇌경색
	각종 심장 장애	심방세동, 심장막 삼출	심방세동, 심장막 삼출
	근골격 및 결합 조직 장애	사지 통증, 근육염, 횡문근 융해	골관절염, 횡문근 융해
	간담도 장애	간염, 급성 담낭염	급성 담낭염
	신장 및 요로 장애	급성 신 손상, 신부전	배뇨 곤란, 빈뇨, 신부전
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	
	피부 및 피하 조직 장애		건성 피부
	각종 정신 장애		불안, 우울증, 불안 장애
	임상 검사		C-반응 단백질 증가, 백혈구 수 증가, 혈소판 수 감소
	귀 및 미로 장애		체위성 현훈
	각종 내분비 장애	갑상선 저하증, 부신 부전, 갑상선 항진증	
	생식계 및 유방장애		양성 전립선 과형성

② 국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 자궁내막암(렌바티닙과의 병용요법), 신세포암(렌바티닙과의 병용요법) 환자 128명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 66.41% (85/128명, 총 288건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 21.09% (27/128명, 39건)	예상하지 못한 약물이상반응 7.81% (10/128명, 13건)
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	폐염증, 폐 섬유증	과호흡, 폐 섬유증, 알레르기성 비염
	대사 및 영양 장애	고칼륨 혈증	고지혈증
	각종 위장관 장애	설사, 입 궤양 형성, 혈변 배설	

때때로 (0.1 - 5%미만)	전신 장애 및 투여 부위 병태	다발성 장기 기능 부전 증후군, 발열	
	각종 신경계 장애	뇌 경색, 가역적 후뇌 병증 증후군	가역적 후뇌 병증 증후군
	각종 심장 장애	심부전	심부전
	간담도 장애	담도 확장, 담낭염, 간염	담도 확장
	신장 및 요로 장애	단백뇨	알부민뇨, 요실금
	혈액 및 림프계 장애	중성구 감소증	
	손상, 중독 및 시술 합병증		피부 손상
	각종 눈 장애	안 건조증	안 건조증
	피부 및 피하 조직 장애	호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응	수포, 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응
	임상 검사	혈소판 수 감소	
	각종 혈관 장애	고혈압	
	각종 내분비 장애	갑상선 항진증	
매우 흔하게 (≥10%)	각종 내분비 장애	갑상선 저하증	

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

감염 : 폐렴(pneumonia)

근골격 및 결합조직계 : 횡문근 융해(가로무늬근 융해)

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. 코르티

코스테로이드 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. 이상사례, 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 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 면역 관련 약물이상반응이 확인되었다: 관절염(1.5%), 포도막염, 근염, 길랑-바레증후군, 중증근무력증(악화 포함), 혈관염, 췌장염, 용혈성 빈혈, 사르코이드증, 뇌염, 척수염, 부갑상선 저하증, 위염, 심장막염. 다음은 이 약의 다른 임상시험 또는 시판 후 사용에서 보고되었다: 심근염, 경화성 담관염, 췌장 외분비선 기능 부전, 심근염-근육염-중증 근육 무력증 중복 증후군.

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

KEYNOTE-001, 002, 006, 010에서 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 경

우, 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, PD-L1 양성 또는 MSI-H인 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 또는 중등증 간장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다. 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. 주사용액을 준비하는 과정에서 무균 조제가 이루어지도록 해야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우 희석된 용액은 실온에서 총 12시간까지 보관할 수 있다. 희석된 용액은 2-8℃에서 냉장 보관할 수 있지만 희석부터 점적주입 완료까지 총 소요시간이 7일을 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.