



상급종합병원 암센터에서 Nivolumab 사용평가와 치료성과에 미치는 영향인자

엄고혜^{1,2}, 조윤숙², 이정연^{1,3*}

¹이화여자대학교 임상보건융합대학원, ²서울대학교병원 약제부, ³이화여자대학교 약학대학 및 대학원생명약학부
(2018년 6월 2일 접수 · 2018년 6월 17일 수정 · 2018년 6월 18일 승인)

Evaluation of Nivolumab Use and Factors related to Treatment Outcomes in a Cancer Center of a Top Tier General Hospital

Gohye Eoum^{1,2}, Yoonsook Cho², and Sandy Jeong Rhie^{1,3*}

¹Graduate School of Converging Clinical and Public Health, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

²Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, Seoul 03080, Republic of Korea

³College of Pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea

(Received June 2, 2018 · Revised June 17, 2018 · Accepted June 18, 2018)

ABSTRACT

Background: We strived to evaluate the status of nivolumab use and associated factors on the clinical efficacy of the drug. **Methods:** The study was retrospectively conducted in patients who had been administered nivolumab at least once at the cancer center of Seoul National University Hospital from June 2015 to April 2017. Data were collected from electronic medical records. A medication-use evaluation was performed based on the American Society of Health-System Pharmacists medication-use guidelines. **Results:** Sixty-six of the 74 patients (89.2%) showed indications approved for nivolumab use by the Korean Ministry of Food and Drug Safety (MFDS; n=55) or the US Food and Drug Administration (FDA; n=11). Approximately 73.0% of the patients were administered the approved dose of 3 mg/kg but 25.7% were administered an unapproved fixed dose of 100 mg. The overall response rate was 21.7%, and the response rate of non-small cell lung cancer patients, who accounted for the largest number of indications, was 18.8%. Adverse reactions were found in 90.1% of the patients and were mostly mild (86%). The expression of programmed death-ligand 1 (PD-L1) was analyzed as a factor affecting treatment response (p=0.028, odds ratio [OR]=11.331). **Conclusion:** PD-L1 expression was found to affect treatment response. However, caution is required while using an unapproved dosage and in the absence of monitoring for effectiveness and safety. Therefore, an effective protocol or instruction manual for the proper use of nivolumab should be considered.

KEY WORDS: Nivolumab, programmed death-ligand 1, drug evaluation criteria, immune-oncology therapy, immune-checkpoint blockade

면역항암치료(immune-oncology therapy)는 인체 내 면역체계를 활성화하여 암세포에 대항하는 새로운 개념의 암 치료법이다. Nivolumab (Opdivo[®])은 최초의 immune-checkpoint-inhibitor로서 T 세포 표면의 programmed cell death protein-1 (PD-1) 수용체에 결합하여 암세포에 발현된 리간드, programmed death-ligand 1/2; PD-L1/L2,와의 결합을 방해하여 암세포의 면역회피 반응을 차단하고 결국 T 세포의 기능을 활성화시킨다.¹⁾ 2014년 12월 미국 FDA (Food and Drug Administration)는 nivolumab을

전이성 흑색종의 치료에 승인하였으며, 대규모 무작위 임상연구에서 overall survival과 progression free survival의 월등한 개선을 입증하였다.²⁻⁷⁾ 기존의 세포독성항암제나 표적항암제와 달리 부작용이 적고, 대상환자범위가 넓으며, 특히 기존 치료에 반응을 보이지 않았던 환자에서 생존 연장을 기대할 수 있다는 점에서 nivolumab에 대한 기대가 점점 높아지고 있다. 국내에서는 2015년 전이성 흑색종의 치료에 승인되었고, 2016년 백금기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성

*Correspondence to: Sandy Jeong Rhie, Graduate School of Converging Clinical and Public Health and College of Pharmacy & Division of Life and Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, 52 ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 03760, Republic of Korea
Tel: +82-2-3277-3023, Fax: +82-2-3277-2085
E-mail: sandy.rhie@ewha.ac.kr

비소세포폐암의 치료에 허가되었다.⁸⁾ 특히 nivolumab이 PD-L1 발현 여부와 상관없이 사용할 수 있다는 점은 사용량 증가에 기여하는 중요한 요인이다. 하지만 PD-1 inhibitor의 면역관문차단(immune-checkpoint blockade)이 암세포에만 특이적으로 작용하는 것이 아니므로 결국 면역체계의 활성화는 면역불균형을 초래하게 되고 면역매개이상반응의 우려가 있다.⁹⁾ 아직까지 약물개발 이후 임상적용 기간이 짧아 실제 발생하는 부작용 및 치료반응을 예측할 만한 자료가 부족하다. 또한 허가되지 않은 적응증에 대한 시도가 적지 않아 사용현황 및 치료반응에 대한 분석은 시급한 과제이다. 따라서, 실제 임상현장에서의 nivolumab 약물사용평가를 통하여 적절한 약물사용을 위한 자료를 마련하고, 임상적 효과에 영향을 주는 인자를 평가해 보고자 한다.

연구 방법

본 연구는 2015년 6월부터 2017년 4월까지 서울대학교 암병원에서 nivolumab을 1회 이상 투여 받은 환자를 대상으로 전자의무기록을 수집하여 후향적으로 분석하였다. 만 18세 미만의 소아환자와 의무기록이 미비한 환자는 제외하였다.

약물 사용 평가 기준 및 자료 수집 방법

Nivolumab 사용에 대한 평가기준(drug evaluation criteria)은 1994년 미국병원약사회지(American Journal of Health-System Pharmacy)에 발표된 “Criteria for Drug Use Evaluation”을 기본으로 하였다.¹⁰⁾ 사용의 정당성은 허가적응증에 합당성을 평가하였으며, 적응증은 국내 및 미국 FDA 허가사항을 포함하였다.^{11,12)} 투여용량은 3 mg/kg과 2016년 9월 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서 240 mg의 고정용량으로 허가사항이 변경된 일부 적응증에 대해서는 두 가지 용량을 모두 적합으로 평가하였다. 부작용은 중증도에 따른 약물투여 유지 및 중단여부를 허가사항에 따라 평가하였고, 중증도는 Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03을 근거로 등급화하였다.¹³⁾ Nivolumab을 단독으로 투여한 후 새로 발생한 이상반응을 부작용으로 정의하였으며, 기존에 증상이 있는 경우에는 중증도 1이상의 변화가 있는 경우에만 부작용에 포함하였다. 면역매개이상반응은 허가사항에 따라 nivolumab 투여 후 코르티코스테로이드의 투여가 필요하고 다른 명확한 병인이 없는 경우로 정의하였다. 약물투여로 인한 임상수치의 변화는 nivolumab 투여 직전 검사수치를 기저치로 수집하고, 투여 후 임상수치의 변화를 바탕으로 중증도를 평가하였으며, 환자의 기저치가 정상수치에 포함되지 않는 경우에는 중증도 1이상의 변화가 있는 경우만 이상반응에 포함하였다. 치료반응은 약물투여 이후 computed tomography (CT), positron emission

tomography (PET), chest X-ray (CXR) 등 영상자료를 근거로 한 것과 진료의가 증상의 개선 및 기저질환의 변화, 임상적 반응을 근거로 평가한 내용을 수집하였다. 치료반응은 partial response 평가된 경우 약물에 대한 response가 있다고 정의하였다. 투여가 종료된 환자는 최종반응평가를 치료반응으로 수집하고, 약물투여가 종료되지 않은 환자의 경우는 가장 최근에 평가된 반응을 수집하였다. 치료반응평가 없이 약물투여가 종료된 경우는 부적합으로 평가하였다.

수집된 자료는 개인정보 보호법에 따라 익명화하여 처리하였다. 관련된 파일은 별도의 장소에 보관하여 관리자 이외에 접근이 불가하도록 하였다. 본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회(institutional review board, IRB)로부터 승인 받아 진행하였다(IRB number: H-1705-056-853).

분석 방법

약물사용평가 항목의 적합성은 백분율로 표기하였고, 평균 ±표준편차로 나타내었다. 치료반응에 따라 partial response로 평가된 환자(response군)와 stable disease 또는 progression disease로 평가된 환자(no response군)로 나누어 t-test와 chi-square test를 이용하여 두 군의 차이를 분석하였다. 치료반응에 영향을 주는 인자 분석은 단변량 분석시 유의수준 0.2미만인 변수들을 공변량으로 하여, 다변량 로지스틱 회귀분석(multivariate logistic regression)을 실시하였다. 자료의 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 23을 이용하였고, p-value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

연구 결과

연구대상자 분석

총 연구대상자는 74명으로 연구대상에서 제외된 환자는 없었으며, 모두 한 가지 이상의 암을 진단받은 환자였다. 연구종료시점 이전까지 투여된 nivolumab의 총 투여횟수는 284회, 평균 투여 횟수는 3.8회, 최소 투여 횟수는 1회, 최대 투여횟수는 17회로 조사되었다(Table 1). 가장 많은 비중을 차지하는 cancer type은 non-small cell lung cancer (NSCLC)이었으며 (67.5%), 환자의 대부분은 암세포가 다른 장기로 전이된 stage IV (91.9%)의 단계로 nivolumab을 투여 받기 전 94.6%의 환자가 화학요법제로 치료받은 기록이 있으며, 연구대상 중 3명의 환자는 nivolumab과 동시에 화학요법제가 투여되었다.

약물 적정성 평가

허가 적응증

국내허가용법에 준하여 55명, 미국 FDA 적응증에 11명이 적합하였다. 부적합 용법은 hepatocellular carcinoma 1명,

Table 1. Baseline characteristics (N=74)

Characteristics	Number (%)
Median age, yrs \pm S.D (range)	61.8 \pm 11.69 (27-83)
Male	57 (77)
ECOG Performance status	
0	7 (9.5)
1	50 (67.5)
\geq 2	17 (23)
Cancer type	
Non-small cell lung cancer	50 (67.6)
Melanoma (BRAF V600E wild type)	5 (6.8)
Renal cell carcinoma	5 (6.8)
HNSCC ¹⁾	3 (4.1)
Urothelial carcinoma	2 (2.7)
Hodgkin lymphoma	1 (1.3)
Lymphoma, others ²⁾	2 (2.7)
Hepatocellular carcinoma	1 (1.3)
Ovarian cancer	1 (1.3)
Small cell lung cancer	1 (1.3)
MUO ³⁾	3 (4.1)
Cancer stage IV	68 (91.9)
Prior chemotherapy regimens	
0	4 (5.4)
1	17 (23)
2	30 (40.5)
\geq 3	23 (31.1)
Nivolumab+chemotherapy	3 (4.1)
ifosphamide, methotrexate, etoposide, prednisolone (IMEP)	
ifosphamide, carboplatin, etoposide (ICE)	
gemcitabine, carboplatin (GC)	
Prior radiotherapy	31 (41.9)
PDL-1 expression ⁴⁾	27 (36.5)

1) HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma

2) DLBCL, PMBCL

3) MOU, metastasis of unknown origin

4) Programmed death-ligand 1 tumor proportion score (TPS \geq 1%)

diffuse large B-cell lymphoma 1명, primary mediastinal large B-cell lymphoma 1명, NSCLC 1명, ovarian cancer 1명, MOU 3명이었다.

투여용량 및 투여방법

허가용량으로 사용된 환자는 54명으로 체중 당 3 mg의 용량을 사용하였고, 240 mg 고정용량으로 사용한 환자는 hepatocellular carcinoma 환자로 허가적응증이 아니므로 부적합에 포함되었다. 특이하게도 체중 당 3 mg의 허가된 용량이 아닌 100 mg의 고정용량으로 사용된 환자가 19명으로 연구대상의 25.7%을 차지하였다. 모두 부적합으로 판정하였으며, 100 mg 고정용량

으로 투여된 환자의 실제 투약량은 허가용량과 비교하였을 때 평균 54.8% (range 37.9%~67.5%)의 용량이었다. 투여간격은 2주 간격으로 사용된 환자가 38명(51.4%)으로 적합하였으며, 3주마다 사용한 환자가 19명(25.7%), 4주 간격으로 사용한 환자가 2명(2.7%)으로 부적합에 해당되었다. 연구종료시점까지 단 1회만 투약되어 투여간격을 분석할 수 없는 환자는 15명(20.3%)이었다. 투여방법은 허가사항에 따라 무균, 비발열성, 저단백결합 인라인 필터를 사용하여 60분 동안 정맥점적주입하였고, 이는 모든 환자에게 적용되었다.

주의사항 및 부작용

Nivolumab 투여 전 2명의 환자에서 자가면역질환의 기왕력이 확인되었다. 부신기능부전으로 스테로이드 투여 후 치료가 종료된 환자와 rheumatoid factor가 양성인 환자가 있었다. 후자는 nivolumab 1회 투여 후 nivolumab-induced systemic inflammation에 인한 하지근골격통이 발생하였으나 supportive care와 함께 nivolumab 투여를 지속하였고, 통증은 조절되었다.

부작용은 nivolumab을 단독으로 투여한 71명의 환자에서만 평가하였다. 대상환자의 90.1%에서 부작용이 나타났으며, 경증이 86%이었고 Grade 3 이상의 중증이 14%였다. 빈번하게 발생한(10%이상) 이상반응으로는 fever (21.1%), dyspnea (16.9%, \geq Gr 3; 4.2%), sputum (12.7%), skin rash (12.7%, \geq Grade 3; 1.4%), nausea (11.3%), cough (11.3%)으로 나타났다. 10% 미만의 이상반응 중 Grade 3 이상의 중증 이상반응은 edema (1건), ileus (1건), diarrhea (1건), mucositis (1건)이었다. 주입관련증상은 2건으로 투여 중 발열증상이 나타났으나, 약물투약을 중단하지 않았다.

약물성 면역매개이상반응으로 기록된 6명의 환자 중 1명은 autoimmune anemia로 진단되었지만 코르티코스테로이드 치료를 하지 않아 면역매개이상반응으로 평가되지 않았다. 면역매개이상반응으로는 pneumonitis가 3건, uveitis 1건, autoimmune skin lesion 1건, psoriasis 1건이며, 한 환자에서 pneumonitis와 psoriasis가 동시에 나타났다. 이 중 2명의 환자는 질환이 진행되어 치료가 중단되었고, 3명의 환자는 치료반응이 있었으나 면역매개이상반응의 발생으로 치료가 중단되었다.

임상수치 모니터링

모니터링 항목은 치료 전과 치료 후 주기적 평가 항목을 포함하였으며, 이 중 갑상선 기능은 약물 투여 전에 대상환자의 2.7%, 투여 이후 24.3%에서만 평가되었다. 약물 투여 이후 혈당에 대한 모니터링이 단 1회도 이루어지지 않은 환자도 4명이 있었다. 이 약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 임상검사수치 이상은 hyperglycemia (26.8%, \geq Gr 3; 8.5%), alkaline phosphatase 상승(21.1%, \geq Gr 3; 2.8%), anemia (19.7%, \geq Gr 3; 5.6%), aspartate transaminase 상승(16.9%,

Table 2. Nivolumab use evaluation (N=74)

Evaluation criteria	Case	Acceptable rate (%)
1. Establish responsibility_ indication	66	89.2%
Domestic approval		
Locally advanced, metastatic non-small cell lung cancer	50	
Unresectable or metastatic melanoma	5	
U.S FDA approval except domestic approval		
Advanced renal cell carcinoma	5	
Classical hodgkin lymphoma	1	
Recurrent, Metastatic HNSCC	3	
Metastatic urothelial carcinoma	2	
2. Details related to use		
1) Precautions		
Identification of autoimmune disease and chronic, recurrent autoimmune disease history	2	100%
2) Dosage and administration		
① 3 mg/kg administered as an intravenous infusion over 60 minutes	54	73.0%
② 240 mg administered as an intravenous infusion over 60 minutes		
3) Dose interval		
Every 2 weeks	38	51.4%
4) Duration		
Disease progression	45	97.8%
Unacceptable toxicity	6	100%
5) Monitoring		
① Pre-treatment evaluation		
Liver function tests, serum creatinine levels,	74	100%
Thyroid functions	2	2.7%
② Post-treatment evaluation		
Liver function tests, serum creatinine levels,	74	100%
Blood glucose	70	94.6%
Thyroid functions	18	24.3%
3. Adverse reactions		
1) Withhold dose		
Grade 2 pneumonitis	1	100%
Grade 2-3 diarrhea or colitis	1	100%
AST or ALT \geq 3-5 x ULN ²⁾	1	100%
total bilirubin \geq 1.5-3 x ULN	-	-
Grade 3 hyperglycemia	2	66.7%
Serum creatinine \geq 1.5-6 xULN		
Grade 3 rash	1	100%
Other Grade 3 adverse reaction, first occurrence	15	88.2%

2) Permanently discontinue		
Grade 3-4 pneumonitis	2	100%
Grade 4 diarrhea or colitis.		
AST or ALT >5 xULN	1	100%
total bilirubin >3 xULN	3	75%
Serum creatinine >6 xULN	-	-
Grade 4 rash	1	100%
Other Grade 4, Grade 3 adverse reaction(recurrence)	5	100%
3) No dose modifications		
Hypothyroidism or hyperthyroidism	-	-
4) Immune-mediated reaction	5	83.3%
4. Treatment effectiveness	72	97.3%
1) Radiologic diagnosis of CT, PET, Chest X-ray		62
2) Diagnosis based on clinical response		10

1) Unresectable or metastatic melanoma, advanced renal cell carcinoma, metastatic non-small cell lung cancer, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma
2) ULN, upper limit of normal

\geq Gr 3; 1.4%), alanine transaminase 의 상승(14%, \geq Gr 3; 0%), hyperbilirubinemia (11.3%, \geq Gr 3; 5.6%)으로 나타났다.

치료반응

전체환자의 83.8%에서 CT, PET, CXR 등 영상학적 결과를 바탕으로 치료반응이 평가되었으며, 평가주기는 평균 6주 간격으로 3회 투여 후 평가하는 경우가 일반적이었다. 하지만 환자의 임상반응 및 투여 전 performance에 따라 1회 투여 후 다음 투여여부를 결정하기 위해 평가가 이루어진 경우도 16건이 있었다. Nivolumab을 단독으로 사용한 환자 71명 중 반응평가가 이루어진 환자는 69명이었으며 response rate은 21.7%이었다. 35명의 환자가 radiologic 진단을 통해 progression disease로 평가되어 치료가 중단되었고, clinical response를 바탕으로 progression disease로 평가된 환자가 9명이었다. 이 중 4명은 기저 질환의 악화, 2명은 performance의 저하, 1명은 hyperbilirubinemia로 중단되었으며 2명은 치료 중 사망하였다. Progression disease로 평가되지 않았으나 치료를 중단한 환자는 면역 관련 이상 반응으로 3명, *pneumocystis jirovecii* pneumonia infection 1명, radiotherapy-induced pneumonitis 1명, hypercalcemia 1명으로 중단사유에 적합하였다. 단, 1명의 환자가 chemo-holiday로 치료반응과 상관없이 중단되어 부적합에 해당하였다. 연구대상환자 중 가장 많은 수를 차지하는 NSCLC 환자 중 치료반응이 평가된 환자는 48명으로 모두 단독으로 nivolumab을 투여하였으며, 18.8%의 response rate을 나타냈다(Table 3).

Table 3. Treatment response by cancer type

	All cancer (n=69) No. of patients (%)	NSCLC (n=48) No. of patients (%)
Partial response	15 (21.7%)	9 (18.8%)
Stable disease	10 (14.5%)	7 (14.6%)
Progression disease	44 (63.8%)	32 (66.7%)
Continue treatment	18 (26.1%)	13 (27.1%)
Discontinuous treatment	51 (73.9%)	35 (72.9%)

치료반응에 영향을 미치는 인자

반응평가가 이루어진 69명의 환자를 대상으로 nivolumab 치료에 response을 나타내는 환자(partial response)와 response을 나타내지 않는 환자(stable disease or progression disease)의 두 군으로 나누어 치료반응에 영향을 미치는 인자를 분석하였다. 두

Table 4. Comparison of factors affecting treatment response (n=69)

	Response No. of patients (%)	No Response No. of patients (%)	p value ¹⁾
N	15 (21.7)	54 (78.3)	
Mean age±SD	64.5 (±12.38)	61.2 (±10.6)	0.306
Male (%)	11 (73.3)	42 (77.8)	0.718
Dose			0.061
3 mg/kg	8 (53.3)	42 (77.8)	
100 mg	7 (46.7)	12 (22.2)	
PS ²⁾			0.186
0	3 (20)	3 (5.6)	
1	8 (53.3)	38 (70.4)	
2-3	4 (26.7)	13 (24.1)	
Stage IV			0.304
IV	13 (86.7)	51 (94.4)	
0-III	2 (13.3)	3 (5.6)	
Liver metastasis			0.053
Yes	1 (6.7)	17 (31.5)	
No	14 (93.3)	37 (68.5)	
PD-L1 expression			0.031*
Positive	10 (66.7)	15 (27.8)	
Negative	1 (6.7)	17 (31.5)	
Not evaluation	4 (26.7)	22 (40.7)	
No. of Prior chemotherapy			0.542
0	0 (0)	4 (7.4)	
1	4 (26.7)	12 (22.2)	
≥2	11 (73.3)	38 (70.4)	
Prior Radiotherapy			0.518
Yes	5 (33.3)	23 (42.6)	
No	10 (66.7)	31 (57.4)	

1) Statistical significance test was done by t-test and chi-square test.

2) ECOG performance status

Table 5. Multivariate analysis of factor affecting response

Factor ^a	Unadjusted OR (95% CI)	p value	Adjusted OR (95% CI)	p value
PD-L1 expression	11.333 (1.294-99.232)	0.028*	16.151 (1.602-162.875)	0.018*
Dose	3.062 (0.922-10.170)	0.068	4.954 (0.924-26.557)	0.062

^a For multivariate analysis, factors with p < 0.2

* P < 0.05

군에 유의한 차이를 보이는 인자는 PD-L1의 발현여부인 것으로 분석되었다(p=0.031) (Table 4). 단변량 분석시 유의확률 0.2 미만이었는 인자들인 용량, 일상생활수행능력, 간전이 여부 그리고 PD-L1 발현 여부를 공변량으로 하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 하였다. 그 결과 PD-L1 발현여부와, 용량이 치료반응 보이는데 영향을 미치는 인자로 분석되었다. 두 인자 중 PD-L1 발현 여부가 유의적이었으며, PD-L1이 발현되었을 경우 발현이 안되었을 경우에 비해 오즈비 16.151만큼 치료반응이 증가하였다(p=0.018, adjusted OR=16.151, 95% CI=1.602-162.875) (Table 5).

고찰 및 결론

Nivolumab은 최초의 programmed cell death protein-1 inhibitor로 유사제제인 pembrolizumab (Keytruda[®])에 비해 다양한 적응증에 허가를 받았으며, 여러 대규모 임상연구를 통해 기대할 만한 치료결과를 보여주고 있다. 실제로 병이 진행되어 더 이상 선택할 치료방법이 없는 암환자에게 허가 적응증에는 해당되지 않으나 임상연구의 결과를 근거로 사용하게 되는 시도가 있으며, 본 연구에서도 11%의 환자에서 허가 적응증에 관계없이 사용되었다. 허가된 용량이 아닌 100 mg 고정용량으로 사용된 환자가 25.7%에 해당하였다. 이는 2012년 New England Journal of Medicine에 발표된 advanced cancer 환자를 대상으로 한 연구에서 clinical activity가 1 mg/kg 이상의 용량에서 관찰되었음을 보고한 연구에 근거한 것으로 보인다.¹⁴⁾ Nivolumab의 용량에 대한 2016년에 발표된 용량반응연구에서 1 mg/kg 이상의 용량에서 efficacy를 나타내며, 최대 10 mg/kg까지 내약성이 있고, 특히 high-immunogenic tumor type으로 분류되는 melanoma와 renal cell carcinoma (RCC)에서는 1 mg/kg의 용량에서 치료효과를 기대해볼 수 있다는 내용이 발표되었다. 하지만 less-immunogenic tumor type으로 분류되는 NSCLC의 경우 체중 당 3 mg/kg의 용량이 필요하다는 결과를 도출했다.¹⁵⁾ 본 기관에서 100 mg으로 사용된 19명의 환자의 용량 범위는 1.14 mg/kg에서 2.02 mg/kg이었다. 100 mg을 투여받은 19명의 진단명은 소세포암(11명, 57.9%), 콩팥세포암종(4명, 21.1%), 요로상피세포암종(2명, 10.5%) 그리

고 두경부암(2명, 10.5%) 이었다. 본 연구에서는 모든 환자에서 1 mg/kg이상의 용량이 사용되었으나 암종은 선별되지 않았다는 점과 환자의 체중과 상관없이 100 mg (1 vial)을 일률적으로 적용한 것은 efficacy보다는 고가의 비급여약물을 최소한의 비용으로 사용하기 위해 경제적 측면을 우선적으로 고려한 용량의 결정이라고 생각된다. 본 연구에서 용량이 치료반응에 미치는 영향을 분석하였으나 통계적으로 유의한 결과가 도출되지 않았다.

부작용의 종류 및 중증도는 nivolumab을 단독으로 사용한 여러 임상연구와 유사하게 재현되었다.⁹⁾ 발생한 부작용의 86%가 경증으로 이는 치료유지에 큰 영향을 주지 않았다. 특히 면역매개이상반응은 단 5명의 환자에서만 나타났고, 실제로 면역매개이상반응으로 인한 치료중단은 3명에 불과하였다. 하지만 연구기간이 길지 않아 장기적인 사용 시 발생하는 면역매개이상반응 및 부작용에 대한 지속적인 연구가 필요하다.

임상수치의 변화 중 hyperglycemia가 26.8%의 환자에서 나타났는데, 실제로 glucose level이 전혀 모니터링 되지 않은 환자도 4명이 있었으며, 투약 주기마다 매번 측정하지 않는 경우도 많아 실제로는 빈도가 더 높을 것으로 예상된다. Thyroid functions에 대한 평가는 치료 전과 치료 후에 필수적으로 모니터링 해야 하는 기능임에도 불구하고, 투여 전 2.7%의 환자에서만 TSH와 T4가 측정되었다. TSH의 비정상적인 상승이 7명(9.6%)의 환자에서 나타났지만, 이것은 투여 이후 24.3%의 환자에서만 모니터링 된 수치이므로 실제로 이보다 더 많이 나타날 가능성이 크다. 이러한 nivolumab의 내분비이상은 갑상선기능 저하증 및 항진증, 부신기능부전, 제 1형 당뇨병의 발생이 가능하며, 이러한 부작용에 대한 모니터링이 좀 더 세심하게 이루어져야 할 것으로 생각된다. Hyponatremia의 경우 발생빈도는 적으나 전체 Grade 3이상의 부작용이 7.1%를 차지하는 점이 주목할 만 하다. 2017 American Society of Clinical Oncology Annual meeting에 게재된 3,357명의 NSCLC환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 hyponatremia를 환자의 survival에 영향을 주는 risk factor로 평가하고, 정확한 진단과 관리를 고려하도록 하였다.¹⁶⁾

면역매개이상반응으로 진단된 5명의 환자는 코르티코스테로이드로 치료하였고, 이 중 3명의 환자는 nivolumab 투약이 중단되었다. Pneumonitis의 경우는 prednisolone 20 mg을 2주 동안 사용한 후 점차 용량을 감량하여 중단하였다. Uveitis, autoimmune skin lesion은 topical steroid를 사용하였고, psoriasis가 나타난 환자는 pneumonitis가 동반되어 methylprednisolone 40 mg을 2주 동안 사용한 후 etanercept (TNF α , TNF β inhibitor)로 변경하여 치료하였다. 면역매개이상반응에 대한 치료는 적절하였다.¹⁷⁾

Nivolumab을 단독으로 사용한 환자 중 치료반응이 평가된 환자 69명의 response rate은 21.7%였다. 연구대상의 67.5%을

차지하는 NSCLC 환자의 response rate은 18.8%였다. NSCLC 환자를 대상으로 한 대규모 3상 연구인 CheckMate017²⁾ 연구와 CheckMate057³⁾에서 response rate이 각각 20%, 19% 것과 비교할 때 반응율이 거의 유사하게 재현되었다.

환자의 치료반응에 영향을 미치는 인자 중 암세포의 간 전이유무를 비교하였는데 간 전이가 있는 환자 18명 중 단 1명(5.6%)만이 치료반응을 나타냈다. 통계학적으로 유의하게 분석되지 않았으나(p=0.053) 좀 더 장기적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 최근 melanoma 환자를 대상으로 진행된 연구에서 간 전이 여부가 PD-1 inhibitor의 치료반응을 감소시킨다는 연구가 발표되었다.¹⁸⁾

Nivolumab은 이전 치료에도 진행된 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 연구에서 뛰어난 효과를 입증했다. Squamous NSCLC환자를 대상으로 한 CheckMate017 결과에서 PD-L1 발현 여부와 무관하게 1년 overall survival이 42%를 기록하였고, non-squamous NSCLC 환자를 대상으로 한 CheckMate057 연구에서는 1년 생존율이 51%, 18개월 생존율 39%로 비교군인 docetaxel 투여군에 비해 생존율을 월등히 개선시켰다는 평가를 받았다. 하지만 이전에 치료받지 않은 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 CheckMate026 연구에서 progression free survival을 개선하지 못하면서 nivolumab 보다 pembrolizumab이 먼저 비소세포폐암의 1차 치료제로 선정되었다.¹⁹⁾ 이러한 엇갈린 결과는 pembrolizumab 연구에 대상이 된 환자가 PD-L1 발현율이 50% 이상인 환자이기 때문이라는 분석이 지배적이다. 본 연구결과에서도 치료반응에 영향을 미치는 인자로 PD-L1 발현이 통계적으로 유의하게 나타났다. PD-L1의 발현과 nivolumab의 치료반응이 반드시 일치하는 것은 아니지만, PD-L1이 발현된 환자에서 더 높은 치료반응을 보인다는 점은 치료성공률을 높이기 위한 예측인자로 사용할 수 있을 것이다. 그러나 추후 연구 대상자 수를 더 증원하여, 통계적 검정력의 증가가 보완될 필요가 있다.

본 연구는 nivolumab이 실제 임상에서 사용될 때 허가적응증 및 투여방법, 치료반응평가, 치료기간, 면역매개반응의 진단 및 관리 등의 항목에는 90%정도 적합하게 사용되고 있음을 보여주었다. 하지만 허가용량과 다르게 사용하거나, 갑상선기능 및 혈당에 대한 모니터링이 되지 않은 경우가 있었다. 특히 모니터링과 관련된 부분은 사용 시 좀 더 주의가 필요하며, 따라서 nivolumab의 적절한 사용을 위한 원내 프로토콜이나 사용지침서를 이용한 효율적인 관리 프로그램을 마련해야 할 것이다.

본 연구는 단일 기관에서 이루어진 후향적 연구로 환자가 충분히 선별되지 못하였다는 한계가 있다. 다양한 적응증에서 사용되었지만 환자수가 충분히 확보되지 못하여 적응증 별 분석이 가능하지 않았으며, 연구기간이 길지 않아 면역매개이상반응 및 부작용에 대한 장기간의 평가가 어려웠다. 이는 허가

기간이 길지 않고, 용법과 비용적인 제한이 있어, 아직 자료가 많지 않은 상황이다. 그러므로 통계적 검정력이 낮을 수 있으며, 추후 약물사용량의 증가와 함께 대규모 연구의 필요성을 시사하는 부분이다. 또한 3차 의료기관으로 항암치료가 중단되어 호스피스 케어를 목적으로 전원 된 환자의 사망여부에 대한 자료가 확보되지 않아 생존율에 대한 분석이 이루어지지 못했다. 하지만 nivolumab 사용의 적절성 및 치료반응, 부작용에 대한 실제 임상결과를 분석하고 자료를 수집했다는 점에서 의미가 있다. 특히 사용현황, 사용과 관련된 주의사항, 모니터링 및 면역매개반응을 비롯한 다양한 이상반응의 분석은 사용경험이 부족한 새로운 기전의 약물을 실제로 적용하는 의료진에게 좋은 자료로 활용될 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Robert C, Long GV, Brady B, *et al.* Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30.
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35.
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627-39.
4. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF *et al.* Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.
5. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, *et al.* Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856-67.
6. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, *et al.* PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:311-9.
7. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, *et al.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multi-center, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312-22.
8. Ministry of Food and Drug Safety. 2016 Medication approval report. Available from <http://www.mfds.go.kr/index.do?mid=695&pageNo=1&seq=27418&cmd=v>. Accessed April 13, 2017
9. Naidoo J, Page DB, Li BT, *et al.* Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann. Oncol* 2015;26: 2375-91.
10. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on medication-use evaluation. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53:1953-5.
11. Opdivo® Intravenous injection (Nivolumab, recombinant). Ministry of Food and Drug Safety; 2016.5 Available from <https://www.mfds.go.kr/>. Accessed April 13, 2017.
12. Opdivo® [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; Available from https://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf. Accessed February 23, 2017.
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Available from https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-QuickReference_5x7.pdf. Accessed May 25, 2017.
14. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, *et al.* Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-65.
15. Agrawal S, Feng Y, Roy A, *et al.* Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2016; 4:72-82.
16. Christian G, Simon G, Richard E, *et al.* Hyponatremia as an unrecognized risk factor in non-small cell lung cancer (NSCLC) treatment with nivolumab. *J Clin Oncol* 2017;35:suppl; abstr e14526.
17. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, *et al.* Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol* 2017;8:311.
18. James L, Katy K, Alain P, *et al.* Relationship between liver metastases and PD1 blockade in melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:suppl; abstr 3072.
19. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-33.