생물의약품 허가보고서

접수일자		2015.03.06.	접수번호	20150039258
신청구분		동등생물의약품		
신 청 인 (회사명)		삼성바이오에피스(주)		
제 품 명		브렌시스50밀리그램프리필드시린지(에타너셉트)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		에타너셉트		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액주사 함량 : 1 프리필드시린지(1 밀리리터) 중 에타너셉트 50밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2015.09.07.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		해당사항 없음		
허가부서		유전자재조합의약품과	허가담당자	박혜원, 정지원, 박윤주
심사부서		유전자재조합의약품과 첨단바이오제품과	심사담당자	(안유) 김영은, 정지원, 박윤주 (기시) 박혜원, 정지원, 박윤주 김병철, 엄준호, 서수경
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	윤지상, 정재호, 신준수

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

<u>성인</u>

1) 류마티스 관절염

- 메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drugs)에 반응이 적절하지 않은 중등도에서 중증의 성인 활동성 류마티스 관절염에 단독 또는 메토트렉세이트와 병용투여
- 메토트렉세이트에 내약성이 없거나, 메토트렉세이트 치료를 지속하기 부적절한 경우 단독투여
- 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 중증의 활동성 및 진행성 류마티스 관절염
- 류마티스 관절염 환자에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여시, X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연

2) 건선성 관절염

- 이전에 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 및 진행성 건선성 관절염

3) 축성 척추관절염

- 강직성 척추염 : 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 중증의 강직성 척추염
- 방사선상으로 확인되지 않는 축성 척추관절염 : 방사선상으로 확인되지 않으나, CRP 상승 및/또는 MRI와 같은 객관적인 염증 징후를 보이는 중증 축성 척추관절염. 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs)에 반응이 적절하지 않은 환자에게 사용

4) 건선

- 싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나 금기이거나 내약성이 없는 중등도 또는 중증의 건선

○ 용법·용량

성인 (18세 이상)

1) 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 방사선상으로 확인되지 않는 축성 척추관절염

1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.

2) 건선

1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 또는, 1회 50mg을 주 2회 12주까지 피하주사하고, 필요한 경우 그 이후에 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 이 약의 투여는 건선이 없어질 때까지(최대 24주까지) 계속되어야 한다. 일부 성인 환자에 있어, 24주 이상의 지속 치료가 적절할 수 있다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다.

이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.

환자는 의사의 판단과 개별 환자의 필요에 따라 연속적 또는 간헐적으로 치료받을 수 있다. 간헐적 치료 시, 최초 주기 이후 치료 주기에는 1회 50mg을 주 1회 피하주사 한다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 엔브렐50밀리그람프리필드주(에타너셉트,유전자재조합)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고

1) 감염

에타너셉트 사용으로 심각한 감염증, 패혈증, 결핵 및 다른 기회감염증이 보고 되었다. 감염증 중 일부는 치명적이었다. 이는 박테리아, 마이코박테리아, 진균, 바이러스 및 프로토조아를 포함한 기생충에 의한 것이었다. 리스테리아증 및 레기오넬라증을 포함하는 기회감염도 보고되었다. 진균감염과 다른 기회감염을 인지하지 못하고 이로 인해 적절한 치료의 시기가 늦어지는 사례가 있었으며, 이 중 사망의 결과로 이어지는 경우도 있었다. 많은 보고에서 환자들이 면역억제를 포함하는 병용약물을 투여 받은 것이 보고되었다. 에타너셉트 사용 전, 중, 후에 환자의 감염에 대하여 평가하여야 하며, 관련된 기회감염(예 : 풍토병성 진균증)에 대한 위험성을 고려해야 한다. 이 경우 에타너셉트의 체내 평균 반감기가 약 70시간(7~300시간)인 것을 고려하여야 한다.

에타너셉트 투여 중 새로운 감염이 나타난 환자는 주의 깊게 관찰하여야 하며 심각한 감염증 발생 시에는 에타너셉트의 투여를 중지해야 한다. 재발성 또는 만성 감염의 병력이 있거나, 진전된 또는 조절되지 않는 당뇨병과 같이

감염을 일으키기 쉬운 질병을 갖고 있는 환자에게 에타너셉트를 투여할 경우에는 주의해야 한다.

2) 결핵

에타너셉트를 포함하여 TNF 저해제를 투여 받는 환자에서 파종성(속립) 결핵 및 폐외결핵(폐막, 림프절 등)이 보고되었다. 결핵은 비활동성(잠복성) 결핵이 활성화되거나 새로운 감염 발생에 기인한 것이다. 류마티스 관절염을 가진 환자에서 결핵 감염 비율의 증가를 보인다. 에타너셉트로 치료를 시작하기 전에 결핵 위험이 증가된 환자를 포함하는 모든 환자의 활동성 및 비활동성(잠복성) 결핵에 대하여 평가해야 한다. 이 평가에는 개인의 결핵병력 또는 예전의 결핵 접촉가능성, 이전 및/또는 현재의 면역억제요법과 함께 자세한 의학적 병력이 포함되어야 한다.

투베르쿨린 검사와 흉부 X선 검사와 같은 적절한 선별검사를 모든 환자에게 행해야 한다(TNF저해제 사용 시 잠복 결핵 치료 지침 참조). 에타너셉트를 처방하는 자는 특히 중증 질환자나 면역기능저하 환자에서 투베르쿨린 위음성 결과가 나타날 위험이 있음을 상기해야 한다. 투베르쿨린 검사가 음성인 환자에게도 투여 후 활동성 결핵이 나타나는 경우가 있다. 의사는 잠복 결핵 감염 검사에서 음성이었던 환자를 포함하여 이 약을 투여 받는 환자에서 활동성 결핵의 징후 및 증상에 대해 모니터링해야 한다. 비활동성(잠복성) 결핵의 예방 및 치료는 에타너셉트로 치료하기 전에 시작되어야하며, 적절한 국내 가이드라인(TNF저해제 사용 시 잠복 결핵 치료 지침 등)을 참고해야 한다. 만일 에타너셉트로 치료하는 동안이나 치료 후 결핵을 암시하는 징후 및 증상(예 : 지속성 기침, 쇠약/체중감소, 미열)가 나타나는 경우에는 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 주의시켜야 한다. 임상적으로 명백한 감염 및/또는 농양이 있는 환자는 에타너셉트로 치료하기 전에 이에 대한 치료가 선행되어야 한다. 활동성 결핵으로 진단된 경우에는 에타너셉트로 치료를 시작해서는 안 된다.

3) 아나킨라(Anakinra)와의 병용치료

에타너셉트와 아나킨라(Anakinra)를 병용투여한 24주간의 임상시험에서 두 약물을 병용투여한 환자의 7%에서 중증의 감염이 나타났으며 에타너셉트 단독 투여군에서는 나타나지 않았다. 에타너셉트와 아나킨라(Anakinra)의 병용투여는 심각한 감염과 호중구감소증의 위험성 증가와 관련이 있었다. 이 병용요법의 임상적 유익성은 입증되지 않았다. 에타너셉트와 아나킨라와의 병용투여는 권장되지 않는다.

4) 신경계 이상

에타너셉트 및 다른 TNF 저해제 투여 시 드물게 중추신경계(CNS) 탈수초성

질환의 발생 및 악화가 나타날 수 있으며 일부에서는 정신적 상태의 변화를 나타내었고 일부에서는 영구적인 불구가 나타났다. 또한 횡단 척수염, 시신경염, 다발성 경화증 및 발작의 발생 및 악화가 에타너셉트 치료와 관련하여 나타났으나 에타너셉트와의 인과관계는 명확하지 않다. 다발성 경화증 환자에서 에타너셉트의 효과를 평가한 임상시험 자료는 없지만 다발성 경화증 환자에게 다른 TNF 저해제를 투여한 결과 질병 활성의 증가와 연관이 있었다. 또한, 말초 탈수초성 다발신경병증 (길랑-바레 증후군 포함)이 매우 드물게 보고되었다. 발작 또는 중추신경계 탈수초성 질환의 유해사례가 이미 있었거나 새롭게 증상을 나타낸 환자, 탈수초성 질환의 발생 위험이 증가된 것으로 판단되는 환자에게 에타너셉트를 처방할 때에는 신경학적 검사를 포함하여 위험성/유익성을 주의 깊게 평가해야 한다. 현저한 중추신경계 유해사례가 나타난 환자의 경우 에타너셉트의 투여를 중지한다.

5) 혈액학적 반응

에타너셉트를 투여 받은 환자에서 재생 불량성 빈혈이 매우 드물게, 범혈구감소증은 드물게 보고되었다. 일부에서는 치명적이었으나 에타너셉트와의 인과관계는 명확하지 않다. 고위험군이 입증되지는 않았으나 이전에 현저한 혈액계 이상의 병력이 있는 환자에게 에타너셉트를 투여하는 경우 특별히 주의해야 한다. 혈액 질환(blood dyscrasias) 또는 감염을 암시하는 징후 및 증상(지속적인 발열, 인후통, 멍듦, 출혈, 창백)가 나타나는 경우 즉각적인 의학적 진단을 받아야 한다는 것을 환자에게 주지시켜야 한다. 이러한 환자는 전혈구치를 포함한 검사를 받아야 하며 혈액질환이 확인될 경우 에타너셉트의 사용을 중단해야 한다.

에타너셉트와 아나킨라를 동시 투여한 환자 중 2%에서 호중구 감소(ANC < 1×10^9/L)가 나타났으며 호중구 감소 기간 동안 한 명의 환자에서는 연조직염이 발생하였으나 항생제 치료로 회복되었다.

6) 악성종양 및 림프구증식 질환

(1) 고형 및 조혈 악성종양(피부암 제외)

에타너셉트의 임상시험에서 대조군에 비해 TNF 저해제 투여군에서 더 많은 림프종이 발생하였다. 에타너셉트를 투여한 4,509명의 환자에서 3건의 림프종이 발생하였으며 2,040명(치료기간 3개월~24개월)의 대조군에서는 한 건의 림프종도 발생하지 않았다. 비교 공개 임상시험에서 에타너셉트를 투여한 5,723명(연간 치료환자 약 11,201명)에서 9건의 림프종이 발생하였다. 류마티스 관절염 환자, 건선 환자 및 특히 질병 활성이 매우 높은 환자에서는 일반 사람에서 보다 림프종 발생의 위험이 몇 배 더 높을 수 있다. TNF 저해제가 림프종 발생을 유발하는 기전은 명확히 밝혀지지 않았다.

시판 후 조사에서 여러 가지 악성종양(유방암, 폐암 그리고 림프종을 포함)이 보고되었다. 하지만 발생 빈도는 드물었고, 위약 투여군의 추적조사 기간은 TNF 저해제 투여군의 추적조사 기간보다 짧았다. TNF 저해제로 치료를 받은 환자들에서 백혈병이 보고되었다. 또한 오래 지속되고 고도로 활동적이며 위험성 평가를 어렵게 하는 면역 질환을 앓는 류마티스 관절염 환자들에서 림프종 및 백혈병의 잠재적 위험성이 증가했다.

에타너셉트를 포함하는 TNF 저해제를 투여 받은 소아 및 청소년에서 악성종양(특히 호지킨 및 비호지킨 림프종)이 보고되었으며, 치명적인 경우도 있었다. 대부분의 환자들은 면역억제제를 병용투여하고 있었다.

현재 자료를 근거로 TNF 저해제로 치료받는 환자에서 림프종이나 다른 조혈 및 고형 악성종양 발생의 위험성은 배제할 수 없다.

(2) 피부암

TNF 저해제를 사용한 환자들에게서 흑색종 및 비흑색종 피부암(NMSC)이 보고되었다. 시판 후 조사에서 에타너셉트로 치료 받은 환자에서 메르켈 세포암이 매우 드물게 보고되었다. 피부암의 위험성이 높은 환자들에게는 정기적인 피부 검사가 권장된다.

에타너셉트를 투여한 대조 임상시험의 결과를 취합하였을 때, 대조군 환자들에 비하여 에타너셉트를 투여받은 환자들, 특별히 건선 환자들에게서 비흑색종 피부암 사례가 보고되었다.

(3) 베게너씨 육아종증(Wegener's granulomatosis)

180명의 베게너씨 육아종증 환자 대상 위약대조 시험에서 89명이 표준요법(사이클로포스파미드, 메토트렉세이트, 고용량 스테로이드 포함)에 에타너셉트를 추가하여 평균 25개월간 투여 받았으며, 위약을 투여 받은 환자보다 에타너셉트를 투여 받은 환자에서 치료적 효과를 보여주지 못했다. 여러 가지 형태의 비 피부성 고형 악성종양의 발생빈도가 대조군보다 에타너셉트를 투여 받은 환자군에서 높게 나타났다. 베게너씨 육아종증 환자에게 에타너셉트를 투여하는 것은 권장되지 않는다.

7) B형 간염 재활성화

B형 간염 바이러스(HBV) 감염 기왕력이 있는 환자에서 에타너셉트를 포함한 TNF 저해제 병용투여 시, B형 간염 바이러스 재활성화가 보고되었고, 일부는 치명적인 경우가 있었다. 대부분 B형 간염 재활성화에 기여할 수 있는, 면역계를 억제하는 다른 약물을 병용하고 있는 환자에서 나타났다. HBV 감염의 위험이 있는 환자에게 에타너셉트를 사용하기 전에 HBV 감염에 대하여 평가하여야 한다. 이전에 HBV 보균자에게 에타너셉트를 투여할 경우에는 사용상 주의를 요한다. 이러한 환자들은 활성 HBV 감염증의 징후 및 증상이 모니터

링 되어야 한다. HBV가 재활성화된 환자는 에타너셉트 투여 중단 및 항바이러스요법 및 적절한 보조요법 개시가 고려되어야 한다. HBV의 재활성화가 조절된 환자에게 에타너셉트를 다시 투여할 때의 안전성은 알려져 있지 않으므로 에타너셉트의 투여를 재개할 때는 유익성과 위험성을 평가하여야 한다.

8) 울혈성 심부전
울혈성 심부전 환자에게 에타너셉트를 사용하는 경우 주의하여야 한다. 에타너셉트를 투여 받은 환자에서 확인할 수 있는 발생요인과 관계없이 울혈성 심부전을 악화시킨다는 보고가 시판 후 조사에서 보고되었다. 울혈성 심부전 환자 치료 시 에타너셉트의 유용성을 평가하는 두 번의 대규모 임상시험이 효능 부족으로 조기에 중단되었다. 확정적은 아니지만 이러한 임상시험으로부터 얻은 자료에 의하면 에타너셉트 치료에 의하여 울혈성 심부전을 악화시킬 수 있을 가능성이 암시되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 에타너셉트 및 이 약 성분에 과민증 환자
2) 패혈증 또는 패혈증의 위험이 있는 환자
3) 결핵을 포함하여 만성 또는 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자(에타너셉트의 투여를 시작하지 않는다)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 탈수초성 질환(다발성 경화증 등) 및 병력이 있는 환자
2) 울혈성 심부전 환자

4. 유해사례
에타너셉트에 대해 류마티스 관절염 환자 2,680명을 대상으로 이중 눈가림 시험 및 공개 시험들이 실시되었다. 이 연구들은 위약 대조 시험 2건(349명의 에타너셉트 투여 환자와 152명의 위약 투여 환자)과 활성 대조 시험 2건을 포함하며, 하나의 활성 대조 시험에서는 에타너셉트와 메토트렉세이트를 비교하였으며(415명의 에타너셉트 투여 환자와 217명의 메토트렉세이트 투여 환자) 다른 활성 대조 시험은 에타너셉트(223명의 환자), 메토트렉세이트(228명의 환자), 그리고 에타너셉트와 메토트렉세이트의 병용(231명의 환자)을 비교하였다. 유해사례로 인하여 치료를 중단한 환자들의 비율은 에타너셉트 치료군과 위약 치료군에서 동일했다. 첫 번째 활성 대조 시험에서 탈락 비율은 에타너셉트(5%) 보다 메토트렉세이트(10%)에서 현저히 높았다. 두 번째 활성 대조 시험에서 2년의 치료 후 유해사례 때문에 치료를 중단한 비율은 에타너셉트(16%), 메토트렉세이트(21%), 에타너셉트와 메토트렉세이트의 병용(17%)에서 유사했다. 또한 에타너셉트는 두 번의 이중 눈가림, 위약 대조 시험과

공개 라벨 연장 연구에 참여한 240명의 건선성 관절염 환자에 대해서도 연구되었다. 네 번의 이중 눈가림, 위약 대조 시험에서 508명의 강직성 척추염 환자들이 에타너셉트로 치료를 받았다. 에타너셉트는 또한 1,180명의 판상 건선 환자들을 대상으로 6개월간 네 번의 이중 눈가림, 위약 대조 시험이 수행되었다.

에타너셉트와 위약을 비교하는 이중 눈가림 임상시험에서 주사부위 반응은 에타너셉트 치료군에서 가장 흔한 유해사례였다. 위약 대조군에 속한 류마티스 관절염 환자들 중, 중대한 유해사례는 152명의 위약 투여 환자들의 5%에서 발생한데 비해 에타너셉트 투여 환자들의 경우 349명 중 4%의 빈도로 발생하였다. 첫 번째 활성 대조 시험에서 중대한 유해사례는 217명의 메토트렉세이트 투여군 중 8%에서 발생한데 비해 에타너셉트 투여 환자들의 경우 415명 중 6%의 빈도로 발생하였다. 두 번째 활성 대조 시험에서 2년간의 치료 후 중대한 유해사례의 발생 빈도는 세 군에서 유사했다(에타너셉트 16%, 메토트렉세이트 15%, 에타너셉트와 메토트렉세이트 병용 17%). 위약 대조군의 판상 건선 환자들 중에서, 중대한 유해사례는 460명의 위약 투여군 중 1.5%에서 발생한데 비해 에타너셉트 치료 환자들의 경우 1,029명 중 1.2%의 빈도로 발생하였다.

1) 유해사례 표

기관계 분류	매우 흔하게 ≥1/10	흔하게 ≥1/100, <1/10	흔하지 않게 ≥1/1,000, <1/100	드물게 ≥1/10,000, <1/1,000	매우 드물게 <1/10,000	빈도불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
감염	감염(상기도 감염, 기관지염, 방광염, 피부감염 포함)		심각한 감염(폐렴, 연조직염, 패혈성 관절염, 패혈증, 기생충 감염 포함)	결핵, 기회감염(침습성 진균, 박테리아, 비정형성 마이코박테리아 감염 및 바이러스 감염, 레기오넬라 포함)		리스테리아, B형 간염 재활성화
양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및			비흑색종 피부암	흑색종, 림프종		백혈병, 메르켈 세포암

폴립 포함)						
혈액 및 림프계			혈소판 감소증	빈혈, 백혈구감소증, 호중구감소증, 범혈구감소증*	재생불량성 빈혈*	
면역계		알레르기 반응, 자가항체 형성	전신성 혈관염(ANCA 양성 혈관염 포함)	심각한 알레르기/아나필락시스 반응(기관지 연축 포함), 사르코이드증		대식세포 활성 증후군, 피부근육염의 악화
신경계				발작, 다발성 경화증을 포함한 중추신경계 탈수초성 질환과 시신경염 및 횡단 척수염과 같은 국소 탈수초성 질환	길랑-바레 증후군을 포함하는 말초 탈수초성 질환, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증, 다초점 운동 신경병증	지각이상, 뇌졸중
눈			포도막염, 공막염			안구건조, 안구염증
심장				울혈성 심부전증의 악화, 새로운 울혈성 심부전의 발현, 흉통, 혈관확장(홍조)		
호흡기계, 흉부 및 종격			간질성 폐질환 (폐섬유증, 폐렴 포함)**, 호흡곤란, 폐질환, 이전			

			폐질환의 악화			
간/담도				간효소 상승, 자가면역성 간염		
피부 및 피하 조직		가려움	발진, 두드러기, 혈관부종, 건선(새로 발생 또는 악화, 모든 아형 포함), 건선모양 발진	피부혈관염(백혈구 파괴 혈관염 포함), 스티븐스-존슨 증후군, 다형홍반, 피하결절	독성표피 괴사용해	
근골격계, 결합 조직				아급성 피부 홍반 루푸스, 원반모양홍반 루푸스, 루푸스 유사 증후군		관절통
소화기계						미각변화, 식욕부진, 설사, 구강건조, 장천공
전신 및 투여부위	주사부위반응(홍반, 가려움, 통증, 종창, 출혈, 타박상 포함)	발열				피로, 감기증상, 통증, 체중증가

* 재생불량성 빈혈과 범혈구감소증의 경우 일부에서 결과가 치명적이었다.
** 일부는 치명적일 수 있음

2) 추가 정보사항

(1) 임상시험 중에 보고된 중대한 유해사례

류마티스 관절염 및 건선성 관절염 환자 대상 시험에서 중대한 유해사례 발생 빈도율은 에타너셉트 투여군과 대조군에서 약 5%였다. 판상 건선 환자대상 시험에서는 중대한 유해사례 발생 빈도가 치료 후 첫 3개월 동안 에타너셉트 투여군과 위약 투여군에서 1.5% 미만이었다. 위약 대조, 활성 대조 및 공개 시험으로 이루어진 류마티스 관절염 환자 대상 시험에서는 악성종양과 감염이 가장 많이 발생한 중대한 유해사례였다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 혹은 판상 건선 환자를 대상으로 한 임상시험에서 드물게 관찰된 다른 중대한 유해사례는 신체 계통별로 아래와 같다.

심혈관계 : 심부전, 심근경색, 심근허혈, 고혈압, 저혈압, 심정맥혈전, 혈전정맥염, 흉통
소화기계 : 담낭염, 췌장염, 위장관 출혈, 충수염, 궤양성 대장염, 장폐색, 간손상
혈액/림프계 : 림프절종대, 백혈구감소증, 호산구증가증, 혈관부종
근골격계 : 활액낭염, 다발성 근염, 골절
신경계 : 뇌허혈, 우울, 다발성 경화, 불완전 마비, 감각 이상, 혼돈
호흡기계 : 호흡곤란, 폐색전, 사르코이드증, 천식, 알레르기성 폐포염
피부 : 건선의 악화
비뇨기계 : 막양 사구체신병증, 신부전증, 신결석
그 외 : 악성종양, 감염, 실신, 비정상적 치유, 림프절병증, 현기증, 공막염, 혈뇨

에타너셉트를 주 2회 50 mg 투여한 류마티스 관절염 환자 51명과 주 2회 25 mg 투여한 환자 25명을 비교한 무작위 임상시험 실시결과 주 2회 50 mg을 투여한 환자군에서 나타난 중대한 유해사례는 위장관 출혈, 정상 앞 뇌수종, 발작, 뇌졸중이었다. 어떠한 중대한 유해사례도 주 2회 25 mg을 투여한 환자에서는 나타나지 않았다.

(2) 악성종양 및 림프구증식 질환
에타너셉트의 임상시험에서 5년 이상 환자를 추적 조사하였다. 평균 27개월 동안의 임상시험에서 에타너셉트를 투여한 4,462명의 류마티스 관절염 환자 중(약 10,000 환자/년간) 9건의 림프종이 관찰되었다. 이것은 역학 조사에 기초하였을 때 일반 환자에서 관찰되는 비율보다 3배 더 높으며 환자 100명/년 당 0.09건의 비율이다. 류마티스 관절염 환자에서는 림프종의 발생 비율이 몇 배 더 높게 나타난다고 보고되었으며 질환에 대한 활성이 높을 때 림프종 발생 비율은 더욱 증가할 수 있다. 2년간의 활성 대조 연구에서 메토트렉세이트와 에타너셉트를 병용투여한 231명을 포함하여, 약 6년 동안 에타너셉트를 투여한 4,114명의 류마티스 관절염 환자들에게서 다양한 종류의 129건의 새로운 악성종양이 발견되었다. 이 임상시험에서 관찰된 발생률과 빈도는 집단 연구에서 기대했던 수치와 유사했다. 에타너셉트로 치료받은 240명의 건선성 관절염 환자를 포함한 약 2년간의 임상시험에서 총 2건의 악성종양이 보고되었다. 2년 이상 진행된 351명의 강직성 척추염 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 에타너셉트 치료군에서 6건의 악성종양이 보고되었다. 에타너셉트를 투여 받은 2,711명을 포함하는 최대 2.5년간의 이중 눈가림 시험 및 공개 시험에서 에타너셉트를 투여 받은 판상 건선 환자 중에서 30건의 악성종양과 43건의 비흑색종 피부암이 보고되었다.

류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 건선 환자 7,416명에게 에타너셉트를 투여한 임상시험들에서 총 18건의 림프종이 보고되었다.
시판 후 조사에서 여러 가지 악성종양(유방암, 폐암 및 림프종을 포함)이 보고되었다.
무작위 배정, 위약 대조 시험에서 에타너셉트를 투여받은 베게너씨 육아종증 환자 89명 중 여러 종류의 비피부성 고형 악성종양을 경험한 환자는 5명이었으나 위약 투여군에서는 한명도 없었다(1. 경고 항 참조).

(3) 주사부위반응
비교 임상시험에서 에타너셉트를 투여 받은 환자의 약 37%에서 주사부위반응이 발생하였다. 모든 주사부위반응(홍반, 가려움, 동통, 종창)은 경미한 것에서 중등도의 것이었으며 일반적으로 에타너셉트의 투여중지를 필요로 하지는 않았다. 대조 임상시험에서 에타너셉트를 투여한 환자군이 위약군보다 주사부위반응(홍반 및/또는 가려움, 통증 또는 종창)의 발생률이 유의하게 높았다. 주사부위반응이 발생한 경우에는 일반적으로 첫 달에 발생하였고, 점차적으로 빈도가 감소하였다. 평균 발생기간은 3~5일이었다. 에타너셉트 투여군에서 발생한 대부분의 주사부위반응에 대해서는 치료를 하지 않았지만, 치료를 한 경우에는 코르티코스테로이드와 같은 국소치료제나 경구용 항히스타민제를 투여하였다. 일부 환자에서는 이전 주사부위와 가장 최근 주사부위에서 주사부위반응이 동시에 발생하는 소환 주사부위반응이 나타났다. 임상시험에서 이러한 반응들은 일반적으로 평균 4일간 나타나는 일시적인 것으로 치료시 재발하지 않았다.
시판 후 조사에서, 에타너셉트의 치료와 관련하여 주사부위 출혈 및 타박상이 보고되었다.
건선 환자에 대한 대조 임상시험에서, 치료 첫 12주 동안 위약 투여군의 환자 3.4%에서 에타너셉트 투여군의 환자 13.6%에서 주사부위반응을 나타냈다.

(4) 감염
위약 대조 임상시험에서, 사망을 포함하여 생명을 위협하거나 입원 또는 항생제의 정맥 투여를 요하는 심각한 감염증의 발생 증가는 나타나지 않았다. 최대 48개월까지 에타너셉트로 치료받은 류마티스 관절염 환자의 6.3%에서 심각한 감염이 나타났다. 감염증에는 농양(다양한 부위에서), 균혈증, 기관지염, 점액낭염, 연조직염, 담낭염, 설사, 게실염, 심내막염(의심됨), 위소장염, B형 간염, 대상포진, 다리궤양, 구강 감염, 골수염, 이염, 복막염, 폐렴, 신우신염, 패혈증, 패혈성 관절염, 부비동염, 피부감염, 피부궤양, 요로감염증, 맥관염 및 상처감염이 포함되었다. 2년간의 활성 대조 임상시험에서 에타너셉트 단독 투여군, 메토트렉세이트 단독 투여군, 그리고 에타너셉트와 메토트렉세이트 병용투여군에서의 심각한 감염 발생 비율은 유사했다. 하지만 메토트렉

세이트와 에타너셉트의 병용이 감염의 가능성 증가와 관련이 있다는 것을 배제할 수는 없다.

건선성 관절염 환자 및 판상 건선 환자에 대한 24주까지의 위약 대조 임상시험에서 에타너셉트와 위약 투여군에서의 감염증 발생비율은 차이가 없었다. 에타너셉트를 투여받은 환자에게서 연조직염, 위소장염, 폐렴, 담낭염, 골수염, 위염, 충수염, 연쇄구균 근막염, 근육염, 패혈성 쇼크, 게실염 및 농양을 포함하는 심각한 감염이 나타났다. 건선성 관절염에 대한 이중 눈가림 시험 및 공개 시험에서, 1명의 환자가 심각한 감염(폐렴)을 보고하였다.
에타너셉트 사용 중에 심각하고 치명적인 감염증이 보고되었다(보고된 병원균에는 박테리아, 마이코박테리아(결핵을 포함하는), 바이러스 및 곰팡이 등이 포함된다). 침습성 진균, 기생충(프로토조아 포함), 바이러스 감염(대상포진 포함), 박테리아(리스테리아 및 레기오넬라 포함), 비정형성 마이코박테리아 감염증을 포함한 기회감염도 보고되었다. 가장 흔히 보고된 침습성 진균감염으로는 칸디다 폐포자충, 아스페르길루스 및 히스토플라스마가 있었다.
류마티스 관절염과 다른 질환(당뇨, 울혈성 심부전, 급성 또는 만성 감염증 병력자 등)을 함께 가지고 있는 환자들에서는 일부 감염증이 에타너셉트 치료 시작 후 몇 주 안에 발생하였다.
류마티스성 환자에 대한 시판 후 조사에서 바이러스, 세균, 진균, 프로토조아 등의 다양한 병원체에 의한 감염이 관찰되었다. 모든 신체기관에서 감염이 보고되었으며 에타너셉트 단독 또는 다른 면역억제제와 병용하고 있는 환자 모두에서 감염이 나타났다.
패혈증이 확인된 환자에서 에타너셉트의 사용은 사망률을 증가시킬 수 있다. 류마티스 관절염 환자들을 특정 대상으로 하지 않은 패혈증 임상시험에서 얻은 자료는 에타너셉트의 치료가 기존의 패혈증 환자들의 사망률을 증가시킬 수 있음을 제시하고 있다.
에타너셉트와 아나킨라를 최대 24주까지 복용한 환자에서 심각한 감염 발생률은 7%였다. 가장 자주 나타나는 감염은 세균성 폐렴(4건)과 연조직염(4건)이었다. 폐섬유증과 폐렴이 있는 환자 1명이 호흡부전으로 사망하였다.
판상 건선 환자에 대한 임상시험에서, 에타너셉트를 투여 받은 환자에서 나타난 심각한 감염에는 연조직염, 위장염, 폐렴, 농양 및 골수염이 있었다.

(5) 심부전 환자

만성 울혈성 심부전 환자를 대상으로 한 2건의 무작위 위약 대조시험이 수행되었다. 첫 번째 시험에서 환자들은 에타너셉트 25 mg 주 2회, 에타너셉트 25 mg 주 3회 또는 위약을 투여받았다. 두 번째 시험에서 환자들은 에타너셉트 25 mg 주 1회, 에타너셉트 25 mg 주 2회 또는 위약을 투여받았다.

첫 번째 시험 결과는 에타너셉트로 치료한 환자군이 두 가지 투여 방법에서 모두 위약군과 비교하여 사망률이 보다 높다는 사실을 제시해 주었다. 두 번째 연구 결과는 이러한 관찰결과를 보완하여 뒷받침해 주지 못하였다. 분석 결과, 에타너셉트로 치료한 심부전 환자들에서 이상결과의 발생위험 증가와 관련된 요인들은 확인되지 않았다.

(6) 자가항체

환자 채혈을 통해 여러 시점에서 자가항체에 대한 검사를 실시하였다. 항핵항체 검사(Anti Nuclear Antibody)를 받은 환자 중 항핵항체에 대해 새롭게 양성(≥1:40)을 나타낸 환자의 비율이 위약 투여군(5%)에 비해 에타너셉트 투여군(11%)에서 높았다. 또한 새롭게 항 이중나선 DNA 항체가 나타난 환자의 비율도 방사선면역측정법(에타너셉트 투여군-15%, 위약 투여군-4%)과 *Crithidia luciliae* 분석법(에타너셉트 투여군-3%, 위약 투여군-0%)에서 높게 나타났다. 에타너셉트 투여군에서의 항카디오리핀 항체 발생률은 위약 투여군에서와 유사한 정도로 증가하였다. 에타너셉트의 장기 치료시의 자가면역에 대한 영향에 대해서는 알려진 바 없다.

시판 후 조사 결과 류마티스 인자 양성인 환자를 포함한 환자에서 루푸스양 증상과 관련된 추가적인 항체 생성 및 임상적 증상 및 생검 결과 아급성 피부 루푸스 또는 원판상 루푸스와 유사한 발진이 드물게 보고되었다.

(7) 면역원성

류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 또는 판상 건선 환자에게서 에타너셉트에 대한 항체를 검사하였다. TNF 수용체나 에타너셉트의 다른 단백질부분에 대한 항체는 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 또는 판상 건선 성인 환자의 약 6%에서 적어도 한번은 검출되었다. 이 항체들은 모두 중화항체가 아니었다. 항체의 생성과 임상적 반응 또는 관찰된 유해사례간의 명백한 연관성은 없다. 에타너셉트를 투여 받은 소아 특발성 관절염(Juvenile idiopathic arthritis) 환자에서도 성인과 유사한 결과가 나타났다. 에타너셉트의 장기간 면역원성에 대해서는 알려져 있지 않다.

상기 결과는 효소면역반응분석(ELISA)에서 에타너셉트에 대한 항체가 양성으로 나온 환자의 비율을 나타내며, 분석의 감도와 특이도에 매우 의존적이다. 이에 더하여, 분석에서 항체양성으로 관찰된 모든 발생빈도는 분석 감도, 특이도, 분석 방법, 시료 취급, 시료 채취 시기, 병용약물, 기저 질환 등의 요인에 매우 의존적이다. 이러한 이유로, 에타너셉트에 대한 항체생성률을 다른 제품의 항체생성률과 비교하는 것은 적절하지 않다.

(8) 기타 유해사례

아래 표에 위약 대조 류마티스 관절염 시험(에타너셉트와 메토트렉세이트 병용투여 시험 포함)에서, 위약 투여군에 비해 에타너셉트 투여군에서 더 많이 발생하였고 모든 환자의 최소 3% 이상에서 나타난 유해사례를 정리하였다. 위약 대조 판상 건선 시험에서 주사부위반응을 보고한 환자의 비율은 에타너셉트 투여군(15.5%) 보다 위약 투여군(6.4%)에서 더 낮았다.

건선 환자를 대상으로 한 시험에서 에타너셉트 투여를 중단한 이후에 건선이 악화된 중대한 유해사례는 전혀 없었다. 그러나 세 가지 중대한 유해사례를 포함하여 건선이 악화된 유해사례는 임상시험 도중에 관찰되었다. 임상시험에서 두드러기와 비전염성 간염이 소수의 환자에서 관찰되었으며, 혈관 부종이 한 환자에서 관찰되었다. 두드러기와 혈관 부종은 자발적인 시판 후 보고에서도 보고되어왔다. 건선성 관절염, 강직성 척추염, 그리고 판상 건선 환자 대상 시험에서 나타난 유해사례는 류마티스 관절염 환자 대상 임상시험에서 보고된 것과 유사하였다.

<대조 임상시험에서 유해사례가 보고된 류마티스 관절염 환자의 비율>
(메토트렉세이트를 병용투여한 시험 포함)

유해사례	위약 대조 시험 (환자 %)		활성약 대조 시험 (환자 %)	
	위약 (N=152)	엔브렐 (N=349)	메토트렉세이트 (N=217)	엔브렐 (N=415)
주사부위 반응	10	37	7	34
감염(전체)[a]	32	35	72	64
상기도 감염 외[a]	32	38	60	51
상기도 감염[a]	16	29	39	31
두통	13	17	27	24
구역	10	9	29	15
비염	8	12	14	16
어지러움	5	7	11	8
인두염	5	7	9	6
기침	3	6	6	5
무력증	3	5	12	11
복부통증	3	5	10	10
발진	3	5	23	14
말초부종	3	2	4	8
호흡장애	1	5	해당없음	해당없음
소화불량	1	4	10	11
부비동염	2	3	3	5
구토	-	3	8	5
구강궤양	1	2	14	6
탈모	1	1	12	6
폐렴 (메토트렉세이트 관련 폐질환)	-	-	2	0

[a] 감염(전체)은 세 가지 위약 대조 시험 자료를 모두 포함함. 상기도 감염 외 및 상기도 감염은 유해사례와 구분하여 감염을 조사한 두 가지 위약 대조 시험(위약 N=110, 엔브렐 N=213) 자료만을 포함함.

5. 일반적 주의

1) 알레르기 반응

에타너셉트 투여와 관련하여 알레르기 반응이 자주 보고되었다. 알레르기 반응에 혈관부종과 담마진이 포함되었다. 심각한 반응도 나타났다. 임상시험에서 에타너셉트 투여와 관련하여 2% 미만의 환자에서 알레르기 반응이 보고되었다. 심각한 알레르기 반응 또는 아나필락시스성 반응이 나타날 경우에는, 즉시 에타너셉트의 투여를 중단하고 적절한 치료를 실시해야 한다.

2) 면역억제

에타너셉트를 포함한 TNF 저해제는 TNF가 염증을 중재하고 세포면역반응을 조절하기 때문에 감염과 악성종양에 대한 숙주의 방어능에 영향을 미친다. 류마티스 관절염 환자 49명에 대한 에타너셉트의 시험에서 지연성 과민증의 억제, 면역글로불린 저하, 또는 효과기 세포 개체수의 변화는 명백하지 않았다.
에타너셉트를 투여 받는 동안 2명의 소아 특발성 관절염 환자에게서 무균성 수막염 징후 및 증상과 관련된 수두 감염증이 나타났으나 감염증은 후유증 없이 회복되었다. 수두 바이러스에 유의성 있는 노출이 있었던 환자들은 일시적으로 에타너셉트 투여를 중지하고 Varicella Zoster Immune Globulin 예방 치료가 고려되어야 한다.
면역억제 환자에서의 에타너셉트의 안전성과 유효성은 평가된 바 없다.

3) 환자 주의 정보

에타너셉트의 투여로 인해 결핵 및 패혈증을 포함한 심각한 감염증이 보고되었으며, 에타너셉트와의 인과관계는 분명하지 않으나 탈수초성 질환과 악성종양의 발현도 보고되었다. 위 정보 등을 환자에게 충분히 주지시켜야 한다.

4) 예방접종

에타너셉트와 생백신을 병용투여해서는 안 된다. 에타너셉트를 투여 받은 환자에게 생백신 투여 시 2차적 감염전파에 대한 자료는 없다. 건선성 관절염 환자에 대한 이중 눈가림, 위약 대조, 무작위 배정 임상시험에서, 184명의 환자가 4주차에 다가 폐렴구균 다당류 백신을 투여 받았다. 에타너셉트를 투여 받은 건선성 관절염 환자의 대부분은 폐렴구균 다당류 백신에 대해 효과적인 B세포 면역반응을 나타내었으나 응집 역가는 중등도로 낮았으며 에타너셉트를 투여 받지 않은 환자에 비해 역가가 2배 이상 상승한 환자는 거의 없었다. 이에 대한 임상적 중요성은 알려져 있지 않다. 소아 특발성 관절염 환자에 있어서는 가능하면, 에타너셉트의 치료를 시작하기 이전에 현행 예방 접종 지침에 따라 모든 예방접종을 하는 것이 권장된다.

5) 자가항체형성

에타너셉트 투여로 자가면역 항체가 형성될 수 있고, 드물게 에타너셉트 투여를 중단하면 소실되는 루푸스 유사 증후군이 발생할 수 있다. 환자가 에타너셉트 투여 중 루프스 유사 증상을 암시하는 증상을 나타내는 경우 치료를 중지하고 신중하게 관찰해야 한다.

6) 병용치료

류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 2년간의 대조 임상시험에서, 에타너셉트와 메토트렉세이트의 병용투여가 예상치 못한 안전성 결과는 초래하지 않았다. 메토트렉세이트와 병용투여했을 때 에타너셉트의 안전성 양상은 에타너셉트와 메토트렉세이트를 각각 단독투여했을 때 보고된 양상과 유사했다. 병용투여의 안전성을 평가하기 위한 장기간의 연구가 진행 중이다. 에타너셉트와 다른 DMARDs 약물과의 병용투여에 대한 장기간의 안전성에 대해서는 확립되지 않았다.

건선 치료를 위해 에타너셉트와 다른 전신치료법 또는 광선요법을 병용하는 것에 대해서는 연구된 바 없다.

7) 간·신장애 환자

약물 동태학 자료에 따르면, 간·신장애 환자에서 에타너셉트의 용량 조절은 필요하지 않다. 이러한 환자에서의 임상 경험은 한정되어 있다.

8) 에타너셉트가 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다.

9) 환자 또는 보호자가 에타너셉트를 투여하는 경우 에타너셉트의 적절한 투여를 위해 정확한 양의 측정, 주사 방법 및 프리필드시린지의 적절한 폐기법에 대해 교육받고, 프리필드시린지를 재사용하지 않도록 주의를 받아야 한다. 첫 번째 주사는 자격 있는 의무종사자의 감독 하에 투여되어야 한다. 프리필드시린지는 내구성이 있는 용기에 버려야 한다.

10) C형 간염 악화

에타너셉트와의 인과관계가 확립되지 않았지만, 에타너셉트를 투여 받은 환자에서 C형 간염의 악화가 보고되었다.

11) 알코올성 간염

48명의 중등도 내지 중증의 알코올성 간염[mean Model of End-stage Liver Disease(MELD) score = 25] 입원 환자를 대상으로 에타너셉트 또는 위약을 투여한 임상시험에서, 에타너셉트는 유효성을 나타내지 못하였으며 에타너셉트를 투여 받은 환자에서 6개월 후 사망률이 유의하게 높았다. 알코올성 간

염을 치료하기 위해 에타너셉트를 사용하는 것은 권장되지 않는다. 의료진은 중등도 내지 중증의 알코올성 간염을 가진 환자들에게 에타너셉트를 사용할 때 주의를 기울여야 한다.

12) 당뇨병 치료를 받는 환자에서의 저혈당증
당뇨병 치료를 받는 환자에서 에타너셉트의 투여 시작 후 저혈당증이 보고되었다. 이들 환자 중 일부에서 당뇨병 치료제의 감량이 필요하였다.

6. 상호작용
1) 아나킨라(Anakinra)와 병용치료
에타너셉트와 아나킨라를 동시에 투여 받은 성인 환자들은 에타너셉트나 아나킨라를 단독투여 받은 환자에 비해서 심각한 감염증과 호중구감소증이 보다 높은 비율로 관찰되었다. 또한 메토트렉세이트를 기본으로 투여 받는 성인 환자들을 대상으로 한 이중 눈가림 위약 대조 시험에서 에타너셉트 및 아나킨라를 병용치료 받은 환자들에게서 에타너셉트로만 치료받은 환자보다 심각한 감염(7%)과 호중구감소증의 발생률이 더 높았다. 이 병용요법은 임상적 유익성을 증가시키는 것으로 입증되지 않았으므로 권장되지 않는다.

2) 아바타셉트(Abatacept)와 병용치료
임상시험에서 에타너셉트와 아바타셉트를 병용투여 시 중대한 유해사례의 발생률이 증가하였다. 이러한 병용치료는 임상적 유익성을 입증하지 않았으므로 권장되지 않는다.

3) 설파살라진(Sulfasalazine)과 병용치료
임상시험에서 설파살라진으로 치료 중이던 환자에게 에타너셉트를 추가 투여했을 때, 설파살라진이나 에타너셉트를 단독으로 투여한 환자에 비해 통계학적으로 유의한 평균 백혈구 수 감소가 나타났다. 이러한 상호작용에 대한 임상적 중요성은 알려져 있지 않다.

4) 기타 상호작용
에타너셉트를 류마티스 관절염 환자에게 메토트렉세이트와 함께 투여했을 때, 에타너셉트의 약동학에 변화 없음이 관찰되었다. 임상시험에서 에타너셉트와 글루코코르티코이드, 살리실레이트(설파살라진 제외), 비스테로이드성 항염증약물(NSAIDs), 진통제 또는 메토트렉세이트를 병용투여할 경우 상호작용은 관찰되지 않았다. 디곡신 또는 와파린과 병용 시 임상적으로 유의한 약동학적 약물상호작용은 관찰되지 않았다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여(Category B)

임부에 대한 에타너셉트의 안전성은 확립되어 있지 않다.

쥐와 토끼에서 사람에 대한 상용량인 주 1회 50 mg의 21배에서 25배 고용량으로, 건선의 경우 상용량인 주 2회 50 mg의 10배에서 13배의 고용량으로 발생독성시험을 실시하였으며, 태자 또는 신생아에 대한 에타너셉트의 유해성은 나타나지 않았다. 동물에서의 생식독성시험의 결과가 항상 사람에서의 반응의 전조가 되는 것은 아니다. 에타너셉트의 주산기 및 출산 후 독성, 수정능 및 일반 생식 기능에 미치는 영향에 대한 비임상시험 자료는 없다. 따라서 임부에 에타너셉트의 사용은 권장되지 않으며, 임신할 가능성이 있는 여성에게 에타너셉트의 치료 동안 임신하지 않도록 주의시켜야 한다.

에타너셉트는 태반을 통과하며, 임신 중 에타너셉트로 치료 받은 여성에게서 태어난 영아의 혈청에서 검출되었다. 이로 인한 임상적 영향은 알려져 있지 않지만, 영아들의 감염 위험이 증가될 수 있다. 일반적으로 산모가 에타너셉트를 마지막으로 투여 받은 후 16주 동안은 영아에 대한 생백신 접종이 권장되지 않는다.

2) 수유부에 대한 투여

수유부에 대한 에타너셉트의 안전성은 확립되어 있지 않다. 피하주사 후 에타너셉트의 모유로의 분비가 보고되었다. 수유 중인 쥐에게 에타너셉트를 피하주사했을 때, 약물이 유즙으로 분비되었고, 새끼의 혈청에서 검출되었다. 많은 약물들과 면역글로불린이 모유로 이행되어 유아에서 심각한 유해사례를 유발할 수 있으므로, 에타너셉트를 투여할 때는 수유를 중단하거나, 수유 중에는 투약을 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 18세 미만의 소아에 대해서 허가 되지 않았으므로 사용이 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

유효성 및 안전성에서 성인과 차이는 없었으며 용법·용량은 성인 환자의 경우와 동일하다. 그러나 일부 고령자에서 과민성의 증가 가능성은 배제할 수 없다. 일반적으로 고령자에서 감염 발생률이 더 높으므로 고령자의 치료 시 특히 주의해야 한다.

10. 과량 투여시의 처치

인체 내에서의 에타너셉트의 최대 내성 용량은 확립되지 않았다. 내약성 시험에서 건강한 지원자에게 60 mg/m^2의 용량까지 단회 정맥투여 했으나, 용량제한독성은 나타나지 않았다.

류마티스 관절염 환자의 임상시험에서도 용량제한독성은 나타나지 않았다. 평가된 최고 용량은 32 mg/m^2을 1회 정맥투여 후 16 mg/m^2(약 25mg)을 주 2회 피하투여한 경우였다. 1명의 류마티스 관절염 환자가 실수로 3주 동안 62 mg을 주 2회 자가 투여한 경우가 있었으나 유해사례는 없었다. 에타너셉트의 해독제는 알려져 있지 않다.

11. 적용상의 주의사항

1) 투여 전, 이 약이 실온으로 되도록 한다(약 30분). 바늘 커버는 이 약이 실온으로 될 때까지 제거하여서는 안 된다. 용액은 무색투명하거나 연한 황색으로 이물질이 없어야 한다.
2) 대퇴부, 복부, 또는 상완부에 피하주사하고, 주사 부위는 교대로 바꾼다. 주사할 때 앞서 주사한 부위와 새로운 주사 부위는 적어도 3 cm 정도 떨어져 주사하도록 하고, 압통이 있거나, 멍들었거나, 충혈 되었거나 또는 딱딱한 피부 부위에는 주사하지 않는다.
3) 이 약을 다른 약물과 혼합하여 사용하지 않는다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 2~8℃에서 동결을 피하여 냉장 보관한다.
2) 이 약은 25℃를 초과하지 않는 실온에서 1회에 한하여 최대 4주 동안 보관할 수 있으며, 실온보관 되었던 제품은 다시 냉장 보관해서는 안 된다. 냉장고에서 꺼낸 후 4주 이내에 사용되지 않은 제품은 폐기해야 한다.
3) 차광을 위하여 이 약을 항상 외부 포장에 담아 보관한다.

13. 기타

1) 대조약과의 동등성
   이 약은 품질, 비임상, 임상시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.
2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 건강한 성인 남성 지원자와 류마티스 관절염 환자 총 734명을 대상으로 임상시험을 수행하였다. 138명의 건강한 성인 남성 지원자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 혈중농도 곡선하면적(AUC_{inf}) 및 최대 혈청농도(C_{max})에서 약물동태학적으로 동등하게 나타났다. 596명의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 진행된 치료적 확증시험에서 치료 후 24주차에 임상반응(ACR20)을 달성한 시험대상자의 비율은 이 약을 투여한 군[78.1% (193/247)]과 대조약군[80.3% (188/234)]이 통계학적으로 동등하게 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 냉장보관(2~8℃) 사용기간 : 제조일로부터 18개월

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항 제2호나목에 따른 재심사 4년 부여

- 재심사기간 : 2015.09.07 ~ 2019.09.06(4년)

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처 고시) 제5조 [별표1] II. 자료제출의약품 1) 신규품목 8. 동등생물의약품(유전자재조합의약품)

구분 \ 제출자료	자 료 번 호 주1)																																			
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	△	○	△	△	△	△	○	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	×	×	○	×	○	×	○	×	○	○
면제사유																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 해당 품목은 '엔브렐50밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)'을 대조약으로 하는 동등생물의약품이며, 개발 단계의 코드명은 SB4임. 국내 대조약과 유럽 대조약 및 미국 대조약의 품질 동등성을 근거로 비임상 및 임상시험에서는 유럽 대조약과의 비교동등성을 확인하였음. 대조약과의 품질 및 비임상·임상적 비교동등성 검토 결과 타당성이 인정되며, 대조약인 '엔브렐50밀리그람프리필드주'의 허가받은 모든 효능·효과에 대한 재심사가 종료되어 대조약의 허가받은 모든 적응증(효능·효과)에 대한 외삽이 인정됨. 다만, 신청 제품의 함량이 50밀리그램 프리필드시린지만이 있음을 고려하여 소아 효능효과 및 25밀리그램 투여 용법용량은 불인정

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 면역억제제, TNF-α 저해제(TNF 수용체 p75와 Fc의 융합단백질)
- 엔브렐50밀리그람프리필드주(에타너셉트)의 동등생물의약품

1.2. 기원 및 개발경위

- 코드명(SB4)는 한국화아자제약㈜의 엔브렐50밀리그람프리필드주를 대조약으로 개발한 동등생물의약품임. 다국가 등록을 목적으로 개발되었으며 국내 대조약과 유럽 대조약 및 미국 대조약 간의 품질동등성을 근거로 품질, 비임상 및 임상시험의 동등성 평가 전반에 걸쳐 유럽 대조약을 사용하였음.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 에타너셉트
- 일반명 : 에타너셉트

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 삼투압, 순도, 미생물한도, 함량)

.

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 백당, 염화나트륨, 인산이수소나트륨일수화물, 인산수소나트륨칠수화물, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 함량)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 일차 및 고차구조, 물리화학적 성질 및 주 기작(mechanism of action)을 보여주는 생물활성, 총시알산함량 등 에타너셉트의 주요 특징적 항목은 대조약과 동등함
- 단 에타너셉트의 구조가 매우 복잡하고 heterogenous 함에 따라 O-glycan, afucosylation 등 당구조의 차이, C-term lysine 차이 등에 따른 charge variants의 차이, 부형제 차이로 인한 광안정성 차이가 존재하나, 생물학적 활성에 미치는 영향이 적은 것으로 확인됨.
- 이를 위해 민감한 시험군을 대상으로 하는 임상시험에서 동등성 기준에 모두 적합했고, 엔브렐에 비해 안전성 면역원성이 차이를 보이지 않아 전체적인 자료(totality of evidence)를 고려 시 동등하다고 판단됨

	대조약과의 비교동등성 평가 : 사용한 분석법
구조	디설피드 결합, N-말단 변형체, C-말단 변형체, 펩타이드 지도, Met oxidation, Deamidation, Free sulfhydryl기, 아미노산 서열, 분자량, H/D exchange, DSC, CD, FT-IR, N-당화위치 및 점유율, N-당 종류, N-Glycan profile, Fc-특이 N-glycan profile, N-당구조와 TNFalpha의 중화능과의 관계, O-glycan 위치 및 점유율, O-Glycan profile, 총시알산함량
물리화학적 성질	흡광계수, UV 흡광도, Intrinsic & Extrinsic fluoresence, MFI, DLS, SV-AUC, SEC, HP-SEC-MALLS, CE-SDS, HIC, CEX, icIEF, AEX
생물학적 활성	TNF-α, 종간 TNF-α 및 LTα3 (TNF-β) 결합능, TNF-α 중화능, FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa, FcγRIIIb, FcRn 및 C1q 결합능, ADCC, CDC, Apoptosis
분해 특성	Temperature stresses, Photostability, Oxidation induction, Freeze-thaw cycling

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 장기보존시험과 가속 및 가혹시험 결과를 제출함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존시험, 가속 및 가혹시험과 광안정성시험 결과를 제출함

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 - 품질의 대표성이 인정되는 파일럿 3배치 및 공정 밸리데이션 3배치의 장기보존시험자료를 토대로, -70℃에서 제조일로부터 24개월의 사용기간을 인정함
- 완제의약품 - 품질의 대표성이 인정되는 파일럿 3배치 및 공정 밸리데이션 3배치의 장기보존시험자료를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 18개월의 사용기간을 인정함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 반복투여독성시험 : 대조약과의 비교동등성 입증을 위한 용량 및 기간을 설정하였으며, 독성동태시험을 포함하여 실시

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
반복투여 독성시험	원숭이 (Cynomolgus)	피하	4주 (주 2회)	1, 15 mg/kg

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- GLP를 준수하여 수행되었으며, 반복투여독성시험의 NOAEL은 15mg/kg임. 대조약과의 비교동등성을 확인하였으며 특이사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 에타너셉트의 주요 작용 기전은 수용성 TNFα(sTNFα) 및 막횡단 TNFα(tmTNFα)에 결합하여 TNFα 매개 세포성 반응의 활성화를 감소시킴.
- 브렌시스(SB4)의 약력학적 효과는 *in vitro* 결합 및 활성시험, 마우스를 *in vivo* 약력학 시험을 통해 대조약인 엔브렐과 비교동등성을 확인함.

5.2. 효력시험

- (*in vitro*) TNFα에 대한 결합친화력 등 생물학적 활성에서의 비교동등성 확인(비교항목은 품질 비교동등성 시험항목 중 생물학적 활성시험 항목 참조)
- (*in vivo*) 관절염 유발 질환 동물(마우스) 모델을 이용한 약력학적 비교동등성 확인

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 해당 없음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 원숭이 반복투여 독성시험의 독성동태시험 및 랫드 단회 피하투여 시 약동학적 비교동등성 확인

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- *in vitro*에서의 생물활성 비교 및 *in vivo* 동물모델에서의 뒷다리 부종 및 임상증상 평가를 통한 약력학적 비교동등성을 확인하였으며, 비교 약동학시험을 통해 대조약과의 비교동등성을 확인함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 1건, 3상 1건
  - 건강인에서의 단회 투여 1상(약동학 비교) 시험
  - 류마티스관절염 환자를 대상으로 유효성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 3상 시험

6.2. 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	SB4-G1 1-NHV	건강인에서 SB4, EU 엔브렐, US 엔브렐 간의 PK, 안전성/내약성, 면역원성 비교	무작위배정, 단일눈가림, 단회투여, 교차설계, 3파트	건강한 시험대상자 138명	50 mg 단회 피하투여	단회 투여 21일 평가	약동학 1차 평가변수 - AUCinf - Cmax	약동학 평가변수 분석 결과 비교동등성 기준인 80~125%를 만족함 - AUCinf 1.002 (90% CI 0.958-1.047) - Cmax 1.044 (90% CI 0.994-1.097)

6.3. 유효성 및 안전성

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
3상	SB4-G3 1-RA	MTX 투여에도 불구하고 중등도에서 중증의 류마티스 관절염 환자에서 SB4 vs. EU 엔브렐의 유효성, 안전성/내약성, 면역원성 비교	무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관	MTX 투여에도 불구하고 중등도에서 중증의 류마티스 관절염 환자 596명	50 mg 반복 피하투여	총 52주 (주1회)	유효성 - 24주째 ACR20 안전성 면역원성	24주째 ACR20 반응률은 SB4 투여군에서 78.1%(193/247), EU 엔브렐 투여군에서 80.3%(188/234)로 보정된 투여군간 차이는 -2.22로서 95% CI는 (-9.41, 4.98%)으로 사전 정의된 동등성 한계 [-15%, 15%]내에 포함 시험군과 대조군의 안전성은 유사하였으며 면역원성의 경우 시험군에서 낮은 경향을 보임

6.4. 가교자료

- 해당 없음.

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 건강한 성인을 대상으로 한 1상 임상시험에서 대조약인 엔브렐과 약동학적 측면에서 동등성 마진 이내에 결과값을 만족하였으며, 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 엔브렐과 비교하여 동등성 마진 이내의 결과값을 만족하였음.
- 안전성 프로파일 또한 엔브렐과 유사하였으며 새롭게 관찰된 안전성 이슈는 없었으나, 면역원성의 경우 시험군에서의 항체생성률이 다소 낮은 경향을 보임. 다만, 면역원성에 따라 발생할 수 있는 주사부위 국소반응 또는 유효성의 차이와는 관련성이 없었음.
- 임상적 비교동등성을 포함하여 품질, 비임상의 비교동등성이 입증되었으며, 대조약의 재심사가 모두 완료되어 대조약의 모든 적응증에 대한 외삽이 인정 가능함.(소아에 대한 적응증 및 25mg 사용 용법용량은 신청자의 해당 함량 품목 미신청으로 제외)