안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2012년 7월 20일

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

담당자	담당자	담당자	연구관	과 장
송현	김영은	권오석	백경민	최영주

① 회 사 명	(주)셀트리온, 대표자: 서정진	② 문서번호	20120023738
③ 제 품 명	램시마주100mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)	④ 구분	전문의약품 (동등생물의약품)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1바이알 (608.8 밀리그램) 중 인플릭시맵 100밀리그램 [숙주 : Sp2/0-Ag14, 벡터 : pCT112]		
⑥ 성 상	유리바이알에 들어있는 백색 분말이며, 재용해후 무색에서 밝은 노랑색 액체		
⑦ 신청효능효과	1) 성인 크론병 - 코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중증의 활성 크론병 - 항생제, 배출법, 면역억제 치료 등 보편적인 치료에 반응을 나타내지 않는 누공성 활성 크론병 2) 어린이 및 청소년 크론병 코르티코스테로이드제, 면역조절제, 일차영양요법 등 보편적인 치료에 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 어린이 및 청소년(6세-17세) 중증 활성 크론병 환자. 이 약은 보편적인 면역억제요법과의 병용요법으로만 연구되었다. 3) 보편적인 치료에 적정한 반응을 나타내지 않는, 중증 축성증상 및 염증과 관련된 혈청학적 지표의 상승이 나타나는 강직성 척추염 4) 코르티코스테로이드나 6-머캅토퓨린 또는 아자치오프린 등 보편적인 치료 약재에 대해 적정한 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 경우 또는 이러한 약제가 금기인 중등도-중증의 궤양성 대장염 5) 다음 류머티스성 관절염 환자에서의 증상, 증후 및 신체기능의 개선 : - 메토트렉세이트를 포함, 질환 완화 약제(DMARD)에 대한 반응이 불충분한 활성 관절염 - 기존에 메토트렉세이트 및 다른 DMARD로 치료받은 적이 없는 중증, 활성, 진행성 관절염. 이러한 환자군에서는 X선 측정으로 평가 시 관절 손상 진행 속도의 감소가 관찰되었다.		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	6) 질환 완화 약제(DMARD) 치료에 불충분한 반응을 보인 성인의 활성 진행성 건선성 관절염 - 이 약은 메토트렉세이트와 병용투여할 수 있다. - 이 약은 메토트렉세이트에 불내성을 보이거나 메토트렉세이트가 금기인 환자에는 단독으로 투여할 수 있다. 이 약은 건선성 관절염 환자에서 신체 기능을 향상시키고, 대칭성 다발 관절염인 경우, X-선 검사로 평가시 말초관절손상의 진행속도를 감소시키는 것으로 나타났다. 7) 시클로스포린, 메토트렉세이트, 또는 PUVA 등을 포함하는 전신적 요법에 반응하지 않거나, 금기이거나, 불내성을 지닌 성인에서의 중등도 - 중증의 판상 건선
⑧ 신청용법·용량	이 약으로 치료하는 동안 코르티코스테로이드제나 면역억제제와 같은 다른 치료와 병용토록 한다. 1) 성인 크론병 ① 중증의 활성 크론병 초기에 5mg/kg을 2시간 이상동안 정맥 주입하고 첫 투여 후 2주 내에 반응을 보이는 환자에게 다음과 같이 투여한다. - 유지 : 첫 투여후 2주째와 6주째 및 그 이후 8주마다 5mg/kg을 정맥주입 한다. ※ 첫 투약후 2주 내에 반응을 보이지 않는 환자에서 이 약 치료를 입증할 만한 자료가 없다. ② 누공성 활성 크론병 초기에 5mg/kg을 2시간 이상동안 정맥 주입한 후, 2주와 6주 후에 5mg/kg을 다시 정맥 주입한다. 3회 투여하여 반응이 나타나지 않으면 더 이상 이 약을 투여해서는 안되며 환자가 반응을 나타낼 경우 다음과 같이 투여한다. - 유지 : 그 후 8주마다 5mg/kg을 정맥주입 한다. 2) 소아 (6세-17세) 크론병 5mg/kg을 2시간에 걸쳐 정맥 주입하고, 첫 투여 후 2주째와 6주째 및 그 이후 8주마다 5mg/kg을 정맥 주입한다. 일부 환자들에서는 임상적 유익성을 유지하기 위해 투여 간격을 단축시키거나, 연장시킬 수 있다. 첫투약 후 10주 내에 반응을 보이지 않는 소아 환자에서 이 약의 치료 지속을 입증하는 자료는 없다. 이 약은 6세 미만의 크론병 환자에서는 연구되지 않았다. 3) 강직성 척추염 초기에 5mg/kg을 2시간 이상동안 정맥 주입한 후, 2주와 6주 후에 5mg/kg을 다시 정맥 주입한다. 6주까지(즉, 2회 투여후까지) 반응이 나타나지 않으면 더 이상 이 약을 투여해서는 안되며 환자가 반응을 나타낼 경우 다음과 같이 투여한다. - 유지 : 그 후 6-8주마다 5mg/kg을 정맥주입 한다. 4) 궤양성 대장염 최초 5mg/kg을 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입한다. 최초 투여일로부터 2주 및 6주 경과 시점에 각각 5mg/kg씩 투여한다. 이 후 매 8주 마다 5mg/kg씩 투여한다. 현재까지의 자료를 바탕으로 보면 대부분의 경우 14주간의 투여 기간(3회 투여) 이내에 임상 반응을 나타내는 것으로 보인다. 이 기간 이내에 치료학적 유익성을 보이지 않는 환자에 대한 치료 지속은 주의 깊게 재고되어야 한다. 5) 류머티스성 관절염 최초 3mg/kg을 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입한다. 최초 투여일로부터 2주 및 6주

	경과 시점에 각각 3mg/kg씩 투여한다. 이 후 매 8주 마다 3mg/kg씩 투여한다. 이 약의 첫 3회의 2시간 주입 시, 이상반응이 없는 류머티스성 관절염 환자들 중에서 신중하게 선별하여 이후의 정맥주입에서는 주입시간을 1시간 이내로 단축하는 것을 고려해 볼 수 있다. 6mg/kg 초과 용량에서의 주입시간 단축에 대해서는 연구된 바 없다. 이 약은 메토트렉세이트와 병용한다. 현재까지의 자료를 바탕으로 보면 대부분의 경우 12주간의 투여 기간 이내에 임상반응을 나타내는 것으로 보인다. 이 기간 이후에 환자의 반응이 불충분하거나 소실되는 경우에는, 용량을 8주마다 약 1.5mg/kg씩 단계적으로 올려 최대 7.5mg/kg까지 증가시키는 것을 고려해 볼 수 있다. 또는, 4주마다 3mg/kg 투여도 고려해 볼 수 있다. 환자가 충분한 반응을 보이면, 선택한 용량 또는 투여 빈도로 계속 치료한다. 첫 12주 간의 투여 기간 이내 또는 용량 조절 이후 치료학적 유익성을 보이지 않는 환자에 대한 치료 지속은 주의 깊게 재고되어야 한다. 6) 건선성 관절염 최초 5mg/kg을 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입한다. 최초 투여일로부터 2주 및 6주 경과 시점에 각각 5mg/kg씩 투여한다. 이 후 매 8주 마다 5mg/kg씩 투여한다. 7) 건선 최초 5mg/kg을 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입한다. 최초 투여일로부터 2주 및 6주 경과 시점에 각각 5mg/kg씩 투여한다. 이 후 매 8주 마다 5mg/kg씩 투여한다. 14주 후(4회 투여 후) 환자가 반응을 보이지 않는다면 이 약을 더 이상 투여하지 않는다. 크론병이나 류머티스성 관절염에서, 본제의 최종 투여로부터 16주 이내의 기간에 증상 증후가 재발하면 다시 투여할 수 있다. 임상 시험 자료에 의하면 1년 미만의 투여 중지 기간을 두고 재투여 했을 때 지연형 과민반응은 흔하지 않게(uncommon) 보고되었다. 16주 이상의 투여 중지 기간 후 재투여 시의 안전성 및 유효성에 대해서는 알려진 바가 없다. 강직성 척추염이나 궤양성 대장염에서 표준 용법용량 이외의 투여 중지 기간을 갖고 투여하는 경우의 안전성 및 유효성에 대해서는 알려진 바가 없다. 건선성관절염에서 표준 용법용량 외 재투여하는 경우의 안전성과 유효성에 대해서는 알려진 바가 없다. 건선에서 인플릭시맙을 1회 투여 후 20주간 투여를 중단했다가 재투여한 경우에 대해 제한적인 경험에서 표준요법과 비교 시, 그 유효성이 감소하고 주입 관련 반응이 증가하는 것으로 나타났다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기. 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	레미케이드(주성분: 인플릭시맵)의 바이오시밀러
⑪약리작용기전	Infliximab : 수용성 및 막통과 형태의 TNFα에 높은 친화력 및 특이성을 가지고 결합하여 염증 관절 내로의 염증 세포의 투과 및 세포부착, 화학주성, 조직 분해를 매개하는 분자 발현을 감소시킴
⑫ 국내외 사용현황	해당사항 없음

⑬ 관련조항	생물학적제제등의 품목허가 심사규정 (식품의약품안전청고시 제2011-52호, 2011.9.19) 제7조
⑭ 검토결과	시정적합

<참고사항>

1) Infliximab: 수용성 및 막통과 형태의 TNFα에 높은 친화력 및 특이성을 가지고 결합하는 chimeric human-murine Mab

2) 레미케이드주사100mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)((주)한국얀센)

- 국내 품목허가 2005.8.23

붙임 1. 허가사항(시정사항 포함)

2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 허가사항 - 램시마주100mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합), (주)셀트리온

□ 효능·효과

1) 다음 류머티스성 관절염 환자에서의 증상, 증후 및 신체기능의 개선 :
- 메토트렉세이트를 포함, 질환 완화 약제(DMARD)에 대한 반응이 불충분한 활성 관절염
- 기존에 메토트렉세이트 및 다른 DMARD로 치료받은 적이 없는 중증, 활성, 진행성 관절염. 이러한 환자군에서는 X선 측정으로 평가 시 관절 손상 진행 속도의 감소가 관찰되었다.

2) 보편적인 치료에 적정한 반응을 나타내지 않는, 중증 축성증상 및 염증과 관련된 혈청학적 지표의 상승이 나타나는 강직성 척추염

3) 성인 크론병
- 코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중증의 활성 크론병
- 항생제, 배출법, 면역억제 치료 등 보편적인 치료에 반응을 나타내지 않는 누공성 활성 크론병

4) 코르티코스테로이드나 6-머캅토퓨린 또는 아자치오프린 등 보편적인 치료 약제에 대해 적정한 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 경우 또는 이러한 약제가 금기인 중등도-중증의 궤양성 대장염

5) 질환 완화 약제(DMARD) 치료에 불충분한 반응을 보인 성인의 활성 진행성 건선성 관절염
- 이 약은 메토트렉세이트와 병용 투여할 수 있다.
- 이 약은 메토트렉세이트에 불내성을 보이거나 메토트렉세이트가 금기인 환자에는 단독으로 투여할 수 있다.

  이 약은 건선성 관절염 환자에서 신체 기능을 향상시키고, 대칭성 다발 관절염인 경우, X-선 검사로 평가 시 말초관절손상의 진행속도를 감소시키는 것으로 나타났다.

6) 시클로스포린, 메토트렉세이트, 또는 PUVA 등을 포함하는 전신적 요법에 반응하지 않거나, 금기이거나, 불내성을 지닌 성인에서의 중등도-중증의 판상 건선

□ 용법·용량

이 약으로 치료하는 동안 코르티코스테로이드제나 면역억제제와 같은 다른 치료와 병용하도록 한다.

1) 류머티스성 관절염

최초 3mg/kg을 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입한다. 최초 투여일로부터 2주 및 6주 경과 시점에 각각 3mg/kg씩 투여한다. 이 후 매 8주마다 3mg/kg씩 투여한다.

이 약의 첫 3회의 2시간 주입 시, 이상반응이 없는 류머티스성 관절염 환자들 중에서 신중하게 선별하여 이후의 정맥 주입에서는 주입시간을 1시간 이내로 단축하는 것을 고려해 볼 수 있다. 6mg/kg 초과 용량에서의 주입시간 단축에 대해서는 연구된 바 없다.

이 약은 메토트렉세이트와 병용한다.

현재까지의 자료를 바탕으로 보면 대부분의 경우 12주간의 투여 기간 이내에 임상 반응을 나타내는 것으로 보인다. 이 기간 이후에 환자의 반응이 불충분하거나 소실되는 경우에는, 용량을 8주마다 약 1.5mg/kg씩 단계적으로 올려 최대 7.5mg/kg까지 증가시키는 것을 고려해 볼 수 있다. 또는, 4주마다 3mg/kg 투여도 고려해 볼 수 있다. 환자가 충분한 반응을 보이면, 선택한 용량 또는 투여 빈도로 계속

치료한다. 첫 12주간의 투여 기간 이내 또는 용량 조절 이후 치료학적 유익성을 보이지 않는 환자에 대한 치료 지속은 주의 깊게 재고되어야 한다.

2) 강직성 척추염
초기에 5mg/kg을 2시간 이상 동안 정맥 주입한 후, 2주와 6주 후에 5mg/kg을 다시 정맥 주입한다. 6주까지(즉, 2회 투여 후까지) 반응이 나타나지 않으면 더 이상 이 약을 투여해서는 안 되며 환자가 반응을 나타낼 경우 다음과 같이 투여한다.
- 유지 : 그 후 6-8주마다 5mg/kg을 정맥 주입한다.

3) 성인 크론병
① 중증의 활성 크론병
초기에 5mg/kg을 2시간 이상 동안 정맥 주입하고 첫 투여 후 2주 내에 반응을 보이는 환자에게 다음과 같이 투여한다.
- 유지 : 첫 투여 후 2주째와 6주째 및 그 이후 8주마다 5mg/kg을 정맥 주입한다.
※ 첫 투약 후 2주 내에 반응을 보이지 않는 환자에서 이 약 치료를 입증할 만한 자료가 없다.
② 누공성 활성 크론병
초기에 5mg/kg을 2시간 이상 동안 정맥 주입한 후, 2주와 6주 후에 5mg/kg을 다시 정맥 주입한다. 3회 투여하여 반응이 나타나지 않으면 더 이상 이 약을 투여해서는 안 되며 환자가 반응을 나타낼 경우 다음과 같이 투여한다.
- 유지 : 그 후 8주마다 5mg/kg을 정맥 주입한다.

4) 궤양성 대장염
최초 5mg/kg을 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입한다. 최초 투여일로부터 2주 및 6주 경과 시점에 각각 5mg/kg씩 투여한다. 이 후 매 8주마다 5mg/kg씩 투여한다.
현재까지의 자료를 바탕으로 보면 대부분의 경우 14주간의 투여 기간(3회 투여) 이내에 임상 반응을 나타내는 것으로 보인다. 이 기간 이내에 치료학적 유익성을 보이지 않는 환자에 대한 치료 지속은 주의 깊게 재고되어야 한다.

5) 건선성 관절염
최초 5mg/kg을 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입한다. 최초 투여일로부터 2주 및 6주 경과 시점에 각각 5mg/kg씩 투여한다. 이 후 매 8주마다 5mg/kg씩 투여한다.

6) 건선
최초 5mg/kg을 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입한다. 최초 투여일로부터 2주 및 6주 경과 시점에 각각 5mg/kg씩 투여한다. 이 후 매 8주마다 5mg/kg씩 투여한다. 14주 후(4회 투여 후) 환자가 반응을 보이지 않는다면 이 약을 더 이상 투여하지 않는다.

크론병이나 류머티스성 관절염에서, 본제의 최종 투여로부터 16주 이내의 기간에 증상 증후가 재발하면 다시 투여할 수 있다. 임상 시험 자료에 의하면 1년 미만의 투여 중지 기간을 두고 재투여했을 때 지연형 과민반응은 흔하지 않게(uncommon) 보고되었다. 16주 이상의 투여 중지 기간 후 재투여 시의 안전성 및 유효성에 대해서는 알려진 바가 없다.
강직성 척추염이나 궤양성 대장염에서 표준 용법용량 이외의 투여 중지 기간을 갖고 투여하는 경우의 안전성 및 유효성에 대해서는 알려진 바가 없다.
건선성 관절염에서 표준 용법용량 외 재투여하는 경우의 안전성과 유효성에 대해서는 알려진 바가 없다.

건선에서 인플릭시맵을 1회 투여 후 20주간 투여를 중단했다가 재투여한 경우에 대해 제한적인 경험에서 표준요법과 비교 시, 그 유효성이 감소하고 주입 관련 반응이 증가하는 것으로 나타났다.

□ 사용상의 주의사항

램시마주100mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)

이 약은 레미케이드주사100mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)을 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고

1) 감염

인플릭시맵으로 환자를 치료하기 전, 후 및 치료 중에 결핵을 포함한 감염에 대하여 면밀히 조사해야 한다. 인플릭시맵이 소실되기까지 6개월까지 소요되므로 이 기간 동안 계속하여 모니터링해야 한다. 심각한 감염 또는 패혈증이 발생될 경우 인플릭시맵의 투여를 중단해야 한다. 만성 감염 환자나 재발성 감염의 병력이 있는 환자에게 인플릭시맵 또는 인플릭시맵과 면역억제제의 병용투여를 고려할 때는 주의를 기울여야 한다. 환자는 감염에 대한 위험 가능 인자들을 조언 받고 적절히 이 인자들에의 노출을 피해야 한다.

종양괴사인자 알파(TNFα)는 염증반응을 매개하고 세포면역반응을 조절한다. 실험적 자료에 의하면 TNFα는 세포내 감염 제거에 필수적인 것으로 알려져 있다. 임상적 경험에 의하면 인플릭시맵으로 치료받은 일부 환자에서 감염에 대한 방어기능이 약화되었다. TNFα 저해 시 발열과 같은 감염증상을 은폐할 수 있으므로 주의해야 한다. 진단과 치료의 지연을 최소화하기 위하여 심각한 감염의 비정형 임상 발현의 조기 인식이 매우 중요하다.

폐포자충증, 히스토플라스마증, 거대세포바이러스증, 비정형 마이코박테리아 감염증, 리스테리아증, 아스페루길루스증, 칸디다증 등의 기회감염이 인플릭시맵을 투여 받는 환자에서 나타났다. 히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증 또는 분아균증과 같은 침습성 진균감염이 유행하는 지역에 거주했거나 여행을 다녀온 환자의 경우 치료시작 전 인플릭시맵 사용의 유익성 및 위험성을 신중히 판단해야 한다. 임상연구에서 성인 환자보다 어린이 및 청소년 환자에서 더 많은 감염증이 보고되었다.

2) 결핵

결핵, 바이러스 감염, 패혈증 및 폐렴을 포함한 세균감염, 침습성 그리고 다른 기회감염이 인플릭시맵 투여환자에서 보고되었고 이 중 몇몇은 치명적이었다. 인플릭시맵 투여환자에서 활성 결핵이 보고되었는데, 대부분의 결핵이 폐 이외의, 국소 또는 파종 질환으로 나타났음에 주목하여야 한다.

인플릭시맵으로 치료를 시작하기 전에 모든 환자의 활성 및 비활성(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 피부시험과 흉부 X선 검사와 같은 적절한 선별검사를 모든 환자에게 행해야 한다(국가별 권장사항이 적용될 수 있다). 이러한 검사 수행 여부를 환자의 주의 카드(Alert card)에 기록할 것이 권장된다. 인플릭시맵을 처방하는 자는, 특히 중증 질환자나 면역기능저하 환자에서 투베르쿨린 위음성 결과가 나타날 위험이 있음을 상기해야 한다. 활성 결핵으로 진단된 경우에는 인플릭시맵으로 치료를 시작해서는 안 된다.

아래에 기재된 모든 상황에서, 인플릭시맵 치료의 유익성과 위험성을 신중히 고려해야 한다. 비활성(잠복) 결핵이 의심되는 경우, 결핵 치료 전문의와 상담해야 한다. 결핵에 대한 복합 또는 유의한 위험 인자를 가지며 잠복 결핵에 대해 음성 결과를 보인 환자의 경우에는, 인플릭시맵으로 치료하기 전에 결핵에 대한 치료가 먼저 고려되어야 한다. 잠복 혹은 활성 결핵의 병력이 있으나 적절한 치료 여부가 확인되지 않은 환자의 경우에는, 인플릭시맵으로 치료하기 전에 결핵에 대한 치료가 먼저 고려되어야 한다. 비활성(잠복) 결핵으로 진단되는 경우에는 인플릭시맵으로 치료하기 전에 결핵에 대한 치료가 먼저 시작되어야 하며 국가별 권장사항을 따른다.

활성 상태의 화농성 누공이 있는 누공성 크론병 환자의 경우, 농양 등의 감염 가능성이 배제되기 전까지 인플릭시맵을 투여하지 않는다. 만일 인플릭시맵으로 치료하는 동안이나 치료 후 결핵을 암시하는 증상/증후(예 ; 지속성 기침, 쇠약/체중감소, 미열)가 나타나는 경우는 의학적 조언을 구하도록 모

든 환자에게 알려야 한다.

3) 악성종양과 림프세포증식질환

TNFα 저해제 임상시험 중 대조군을 둔 시험에서, 림프종을 포함한 악성종양이 TNF 저해제를 투여 받은 군에서 대조군보다 더 많이 관찰되었다. 인플릭시맵의 허가된 모든 적응증에 대한 임상시험에서 인플릭시맵 투여군에서의 림프종 발현율이 일반인에게서 예상되는 발현율보다는 높았으나, 림프종의 발생은 드물었다. 더욱이, 위험도 추정을 어렵게 하는 장기간 매우 활성인 염증성 질환이 있는 류머티스성 관절염 환자에서 림프종의 기저위험(background risk)은 증가한다. 현재 알려진 바에 따르면, TNF 저해제를 투여 받는 환자에서의 림프종이나 다른 악성종양의 발생 위험도는 배제될 수 없다. 악성종양 병력이 있는 환자에게 TNF 저해제 치료를 고려할 때 또는 악성종양이 발생한 환자에게 치료를 계속할 것을 고려할 때 주의를 기울여야 한다.

시판 후 조사에서 어린이 및 청소년 특발성 관절염(JIA), 크론병 또는 다른 질환의 치료를 위해 인플릭시맵을 포함하여 TNF 저해제 치료를 18세 이전에 시작한 어린이, 청소년과 22세 이하 성인에서 악성종양이 보고되었으며, 일부는 치명적이었다. 보고된 사례의 절반은 림프종이었고, 나머지 사례들은 다양한 종류의 악성종양들로 어린이와 청소년에서 일반적으로 관찰되지 않는 악성종양도 포함되었다. 대부분의 환자들은 메토트렉세이트, 아자치오프린 또는 6-머캅토퓨린과 같은 면역억제제를 병용 투여 받고 있었다. 어린이와 청소년의 악성종양 발생에 있어서의 TNF 저해제의 역할은 명확하지 않다.

시판 후 조사에서 인플릭시맵을 포함 TNF 저해제를 투여 받은 환자에서 드물게 간비장 T-세포 림프종이 보고되었다. 이 드문 유형의 T-세포 림프종은 매우 공격적인 질환 경과를 보이며 일반적으로 치명적이다. 모든 인플릭시맵의 사례는 크론병이나 궤양성 대장염 환자에서 발생하였으며 대부분 청소년 또는 젊은 성인 남성에서 보고되었다. 이러한 모든 환자는 아자치오프린이나 6-머캅토퓨린을 인플릭시맵과 동시에 또는 인플릭시맵 바로 직전에 투여 받았다. 간비장 T-세포 림프종 사례는 또한 인플릭시맵을 투여 받지 않고 아자치오프린이나 6-머캅토퓨린만을 투여 받은 크론병 환자와 궤양성 대장염 환자에서도 보고되었다. 만성 염증성 대장 질환이 있으며 아자치오프린이나 6-머캅토퓨린과 같은 면역억제제를 투여 받고 있는 환자에게 인플릭시맵의 투여를 시작하거나 계속하기 전에, 면역억제요법을 계속할 필요가 있는지 병용 치료의 위험 가능성 측면에서 주의 깊게 평가해야 한다. 인플릭시맵만 단독으로 투여 받은 환자에서는 간비장 T-세포 림프종이 전혀 보고되지 않았다. 간비장 T-세포 림프종과 본제 간의 인과관계는 명확하지 않다.

중등도에서 중증의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자들에 대해 인플릭시맵의 사용을 평가하기 위해 실시한 탐색적 임상시험에서, 대조군보다 인프릭시맵 투여군에서 더 많은 악성종양이 보고되었다. 모든 환자들이 심한 흡연력이 있었다.

또한 건선환자로서 광범위한 면역억제제 치료를 받았거나 장기간 PUVA 치료를 받은 적이 있는 환자에 인플릭시맵을 투여할 때는 주의해야 한다. 특히, 이전에 광선요법으로 치료받은 환자는 비흑색종 피부암(NMSC)을 주의하여 관찰하여야 한다.

형성이상(dysplasia)이나 대장암 발병 확률이 높은 궤양성 대장염 환자(예 : 장기간 궤양성 대장염을 앓은 환자 또는 원발성 경화성 담관염 환자)나 형성이상이나 대장암 병력이 있는 환자는 형성 이상에 대해 치료 전 및 치료 중 정기적으로 검사해야 한다. 이러한 평가에는 국가별 권장사항에 따라 대장내시경과 조직 생검을 포함해야 한다. 현재의 자료에서 인플릭시맵이 형성이상이나 대장암의 발병 위험에 미치는 영향에 대해서는 알려진 바가 없다.

인플릭시맵을 투여 받은 환자 중 새로이 형성이상이 진단된 환자에서의 종양 발생 위험 증가 여부는 확인되지 않았으므로, 환자 개개인별 위험 대 이익을 주의 깊게 평가해야 하고 투여 중단을 고려해야 한다.

류머티스성 관절염과 다른 적응증에 대한 TNF 저해제의 시판 후 사용에서 급성과 만성 백혈병 사례가 보고되었다. TNF 저해제 치료를 받지 않은 경우에도, 류머티스성 관절염 환자에서 일반인보다 백혈병 발생 위험성이(약 2배) 더 높을 수 있다.

4) 주입 관련반응 및 과민반응

인플릭시맵은 아나필락시스쇽을 포함한 급성 주입관련 반응 및 지연형 과민반응과 관련이 있다. 이들

은 발현시점이 다르다. 인플릭시맵으로 치료받는 환자는 투여 후 적어도 1-2시간 동안 관찰되어야 한다.

주입관련 반응과 혈청병 유사반응을 포함한 과민반응의 발현율을 최소화하기 위하여, 인플릭시맵은 0, 2, 6주의 유도요법 후 표준 유지요법으로 투여되어야 한다.

① 아나필락시스 반응을 포함한 급성 주입관련 반응은 주입을 하는 동안(수 초 이내에) 또는 수 시간 이내에 나타날 수 있다. 만일 급성 주입관련 반응이 나타나는 경우에는 인플릭시맵의 주입을 즉시 중단해야 한다. 이러한 반응에 즉시 대처하기 위한 약물들(예 : 아드레날린, 항히스타민제, 코르티코스테로이드류)과 인공기도유지기 등이 구비되어 있어야 하며 경미하고 일과성인 반응을 예방하기 위하여 환자에게 항히스타민제, 하이드로코르티손 및/또는 파라세타몰과 같은 약물로 전치료를 할 수 있다.

② 임상시험에서 지연형 과민반응이 보고되었다. 약물 투여 중단 기간이 길어질수록 지연형 과민반응의 위험이 높아지는 것으로 나타났다. 만일 지연형 이상반응이 나타나면 즉시 의학적 조언을 구하도록 환자에게 알려야 한다. 또한 만일 환자가 오랜 기간 후에 재치료를 받는다면 지연형 과민반응의 증상 및 증후가 나타나는지 세심하게 관찰해야 한다.

인플릭시맵에 대한 항체가 일부 환자에서 생길 수 있으며 주입관련 반응의 빈도 증가와 연관성이 있었다. 주입관련 반응 중 낮은 비율은 중대한 알레르기 반응이었다. 인플릭시맵에 대한 항체의 생성과 약효 지속 시간의 감소 사이에 연관이 있음이 발견되었으며 면역조절제와 병용투여 시 인플릭시맵에 대한 항체 생성 및 주입관련반응의 빈도가 감소하였다. 유지기 투여보다는 일시적 투여에서 면역조절제의 병용투여 효과가 더 크게 나타났다. 인플릭시맵으로 치료받기 전 또는 치료받는 동안 면역억제제 투여를 중단한 환자들은 이 항체들이 생성될 가능성이 크다. 이 항체들이 혈청시료에서 항상 검출될 수 있는 것은 아니다. 만일 중대한 반응이 나타나면 대증치료를 행하며 인플릭시맵을 더 이상 투여해서는 안 된다.

5) 재투여 후의 주입관련 반응

건선 임상시험에서 휴약기 후 인플릭시맵을 3회 재유도요법으로 투여한 경우, 중증 주입관련 반응 발현율은 류머티스성 관절염, 건선 및 크론병 임상시험에서 휴약기 후 재유도요법 없이 표준 유지요법으로 투여한 경우보다 높게 나타났다. 건선에 인플릭시맵을 유지요법으로 투여하다가 중단한 경우, 인플릭시맵은 유지요법으로 재시작한다. 일반적으로, 휴약기 후 인플릭시맵의 재투여 시, 특히 0, 2, 6주에 투여하는 재유도요법의 사용은 이익-위험을 신중하게 고려해야 한다.

6) B형간염 재활성화

인플릭시맵을 포함한 TNF 저해제를 투여 받은 B형간염 바이러스 보균자에서 B형간염 재활성화가 보고되었다. 몇몇 사례는 치명적이었다. HBV 감염 위험이 있는 환자에게 인플릭시맵을 투여하기 전에 HBV 감염에 대하여 평가하여야 한다. 인플릭시맵의 치료가 필요한 HBV 보균자들은 치료 중 및 치료 후 수 개월간 활동성 HBV 감염 증상과 증후에 대해 면밀히 모니터링해야 한다. HBV 재활성화를 예방하기 위하여 HBV 보균자에게 항바이러스제와 TNF 저해제를 병용 투여한 자료는 충분하지 않다. HBV 재활성화된 환자는 인플릭시맵의 투여를 중지하고 적절한 보조 치료와 함께 효과적인 항바이러스치료를 시작하여야 한다.

7) 간·담도계

인플릭시맵을 투여 받은 환자에서 황달, 비감염성 간염(몇몇 경우는 자가면역 감염의 양상을 보였다). 담즙울체가 시판 후 드물게 보고되었다. 중증의 간 반응은 인플릭시맵 투여 2주 후에서 1년 이상까지 나타났고, 많은 경우 간 아미노기전이효소 수치는 간 손상이 발견되기 전까지 상승하지 않았다. 간 이식이나 사망을 초래한 간 부전사례들도 보고되었다.

간기능 이상의 증상 또는 증후를 보인 환자는 간 손상에 대한 진단을 받아야 하며 황달 그리고/또는 현저한 ALT의 상승(예 : 정상범위의 최고한도의 5배 이상)이 나타나는 경우, 인플릭시맵의 투여를 중단하고 철저한 검사를 실시해야 한다.

8) 심부전

인플릭시맵과 심부전 환자에서의 이상반응과 관련이 있으며 심부전 환자에게 인플릭시맵을 투여하는 경우 다른 치료방법 등을 우선 충분히 고려한 후 사용해야 한다.

NYHA Class III-IV 심부전 환자에서 인플릭시맵의 사용을 평가한 무작위 임상시험 결과 10mg/kg를 투여 받은 환자에서 사망률이 더 높게 나타났으며 심혈관계 이상반응 역시 5, 10mg/kg를 투여 받은 군에서 더 높게 나타났다. 시판 후 보고 자료에 따르면, 인플릭시맵을 투여 받는 환자에서 심부전이 악화되었다는 보고가 있으며, 또한 드물게 이전에 심혈관계 질환의 병력이 없던 환자에서 인플릭시맵 투여 후 심부전이 발생하였다는 보고도 있다. 이들 환자 중 일부는 50세 이하였다. 심부전 환자에게 인플릭시맵을 투여하기로 결정하였다면 치료기간동안 면밀히 모니터링 해야 하며 투여기간 중 심부전의 증상이 악화되거나 새로운 심부전 증상이 나타나는 경우 인플릭시맵의 투여를 중지해야 한다.

9) TNFα 저해제와 아나킨라의 병용 투여

임상시험에서 에타너셉트(TNFα 저해제)와 아나킨라(anakinra, 사람 인터류킨-1 수용체 저해제) 병용 투여 시 중증 감염과 호중구감소증이 발생하였고, 에타너셉트 단독투여와 비교 시 별도의 유익성이 없었다. 에타너셉트와 아나킨라 병용 투여 시 나타나는 이상반응의 특성상 아나킨라와 다른 TNFα 저해제를 병용 투여하는 경우에도 유사한 독성이 나타날 수 있으므로 인플릭시맵과 아나킨라의 병용 투여는 권장되지 않는다.

10) TNFα 저해제와 아바타셉트의 병용 투여

임상시험에서 TNF 저해제와 아바타셉트의 병용 투여 시 TNF 저해제 단독투여보다 중증 감염을 포함한 감염의 위험성이 증가하였고, 임상적 유의성은 증가하지 않았다. TNF 저해제와 아바타셉트의 병용 투여에서 나타나는 이상반응의 특성으로 인하여, 인플릭시맵과 아바타셉트의 병용 투여는 권장되지 않는다.

11) 생물학적 항류머티스성약(Biological DMARDs)간의 교체 : 한 생물학적 제제에서 다른 생물학적 제제로 교체할 경우, 환자에게 감염의 징후가 나타나는지 지속적으로 모니터링해야 한다.

12) 백신접종

생백신을 동시에 투여하는 것은 권장되지 않는다. TNF 저해제를 투여 받은 환자에게 생백신을 투여한 경우 나타나는 백신 접종에 대한 반응이나 생백신에 의한 이차적인 감염 전파에 대한 자료는 없다.

13) 자가면역

항 TNFα 치료로 인한 TNFα의 상대적 결핍은 자가면역반응을 일으킬 수 있다. 만일 인플릭시맵으로 치료 후 환자가 루푸스양 증후를 암시하는 증상을 나타내고 dsDNA에 대한 항체가 양성이라면 인플릭시맵의 투여를 중지해야 한다.

14) 신경계 반응

인플릭시맵 및 TNFα 저해제들은 드물게 시신경염, 발작 및 다발성 경화증을 포함한 중추신경계 탈수초성 질환과 길랑-바레 증후군을 포함한 말초신경계 탈수초성 질환의 유발 또는 임상증상 및/또는 방사선학적 검사 결과의 악화와 연관되었다. 탈수초성 질환이 이미 있었거나 새롭게 증상을 나타낸 환자의 경우, 인플릭시맵의 치료를 시작하기 전에 인플릭시맵 치료의 유익성과 위험성을 주의 깊게 고려하여야 한다.

15) 혈액계 반응

인플릭시맵을 투여 받은 환자에서 백혈구 감소증, 호중구 감소증, 저혈소판증, 범혈구 감소증 사례(일부는 치명적인 결과를 보였다)가 보고되었으나, 인플릭시맵과의 인과관계는 분명치 않다. 고위험군이 확인되지는 않았으나, 인플릭시맵을 중증의 혈액계 이상이나 병력이 있는 환자에게 투여할 때는 주의해야 한다. 인플릭시맵을 투여 받는 중 혈액 질환이나 감염(예를 들면, 지속적인 발열)을 암시하는 증상이나 증후가 나타나는 모든 환자는 즉시 의학적 조언을 받아야 한다. 중증의 혈액이상이 나타나는 환자의 경우 인플릭시맵을 투여 중지를 고려해야 한다.

16) 기타

① 인플릭시맵으로 치료받은 환자에서의 수술경험에 대한 안전성은 제한적이다. 만일 수술이 계획되

어 있다면 인플릭시맵의 반감기가 길다는 사실을 고려해야 한다. 인플릭시맵으로 투여 받는 중 수술이 필요한 환자는 감염에 대해 면밀히 관찰하고, 적절한 대응이 이루어져야 한다.

② 인플릭시맵의 수정 및 일반 생식 기능에 대한 효과에 대해 결론을 내리기 위한 충분한 비임상 자료가 없다.

③ 관절성형술을 시술받은 환자에서의 인플릭시맵의 치료경험에 대한 안전성은 제한적이다.

④ 크론병 치료에서의 반응 실패는 수술을 필요로 하는 고정성 섬유증 협착이 존재함을 암시하는 것일 수도 있다. 자료에 따르면 인플릭시맵은 협착을 악화시키거나 초래하지는 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 인플릭시맵의 주성분 및 부형제 또는 다른 마우스 단백질에 과민성의 병력이 있는 환자

2) 결핵 및 다른 중증감염(패혈증, 농양 등), 기회감염 환자

3) 중등도에서 중증의 심부전 환자(NYHA class III/IV)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

경미한 울혈성 심부전 환자(NYHA class I/II)

(심장의 상태를 주의깊게 모니터링해야 하고 심부전이 새로 나타나거나 증상이 악화될 경우 인플릭시맵의 투여를 중단해야한다)

4. 유해사례

1) 인플릭시맵으로 수행한 임상시험에서, 인플릭시맵 투여 환자의 약 60%와 위약 투여 환자의 40%에서 이상반응이 관찰되었다. 주입관련 반응이 가장 흔하게 보고된 이상반응이었다. 주입관련 반응(호흡곤란, 두드러기 및 두통)이 치료 중지의 가장 흔한 원인이었다.

표 1에 임상시험으로부터의 경험에 근거한 이상반응 뿐만 아니라 시판 후 조사로부터 보고된 이상반응(일부는 치명적이었다.)을 열거하였다. 발현 부위별로, 이상반응은 다음과 같이 빈도를 분류하여 열거하였다 : 매우 자주 (10% 이상); 자주 (1%～10% 미만); 때때로 (0.1%～1% 미만); 드물게 (0.01%～0.1% 미만); 매우 드물게 (0.001%～0.01% 미만). 시판 후 사례는 크기를 모르는 모집단으로부터 자발적으로 보고되므로, 빈도를 추정하기가 불가능하다. 따라서, 이러한 이상반응의 빈도는 빈도불명으로 분류하였다. 각 빈도별로, 이상반응은 심각성이 감소하는 순서로 나열하였다.

표 1 : 인플릭시맵의 임상시험 및 시판 후 조사에서의 이상반응

구분	발생빈도
감염증	자 주: 바이러스 감염(예 : 인플루엔자, 헤르피스바이러스 감염) 때 때 로: 패혈증, 결핵, 농양, 세균감염, 진균감염, 연조직염, 칸디다증, 안와연조직염 빈도불명: 원충감염, 기회감염(비정형 마이코박테리아 감염증, 폐포자충증, 히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증,크립토콕쿠스증, 아스페루길루스증, 리스테리아증), B형간염 재활성화, 살모넬라증
양성, 악성 및 상세불명의 종양(낭종 및 폴립 포함)	드 물 게: 림프종 빈도불명: 간비장의 T-세포 림프종(주로 크론병과 궤양성 대장염이 있는 청소년과 젊은 성인), 림프종(비호지킨림프종 및 호지킨병 포함), 어린이 및 청소년 악성종양, 백혈병
혈액 및 림프계통 질환	때 때 로: 호중구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 림프구감소증, 림프절병증, 림프구증가증 빈도불명: 무과립구증, 혈전성 혈소판감소성 자반증, 범혈구감소증, 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반증
면역계질환	자 주: 혈청병 유사 반응

	때 때 로: 아나필락시스 반응, 루푸스양 증후군, 알러지성 호흡기계 증상 빈도불명: 아나필락시스 쇼크, 혈청병, 혈관염
정신계질환	때때로: 우울증, 기억상실, 착란, 초조, 무관심, 신경과민, 졸음, 불면증
신경계질환	자 주: 두통, 어지러움, 현기증 때 때 로: 중추신경계 탈수초성 질환(다발성 경화증 유사 질환), 다발성신경병증 드 물 게: 수막염 빈도불명: 말초 탈수초성 질환(예 : 길랑-바레 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경증, 다발성 운동 신경병증), 중추신경계 탈수초성 질환(예 : 시신경염), 횡단성 척수염, 경련, 신경병증, 감각저하, 감각이상
안질환계	때 때 로: 내안구염, 결막염, 각막염, 안와 부종, 다래끼
심장질환	때 때 로: 심부전의 악화, 부정맥, 실신, 서맥, 청색증, 심계항진 드 물 게: 빈맥 빈도불명: 심부전, 심막액
혈관계질환	자 주: 홍조 때 때 로: 저혈압, 말초성허혈, 고혈압, 점상출혈, 반상출혈, 혈전성정맥염, 혈종, 혈관경련, 안면홍조 드 물 게: 순환부전
호흡기계 및 흉부 질환	자 주: 하기도 감염(예 : 기관지염, 폐렴), 상기도감염, 호흡곤란, 부비동염 때 때 로: 폐부종, 비출혈, 기관지수축, 흉막염 드 물 게: 흉막삼출 빈도불명: 간질성 폐질환(급속 진행성 질환, 폐섬유증 및 폐렴 포함)
위장관계	자 주: 구역, 설사, 복통, 소화불량 때 때 로: 게실염, 변비, 위식도 역류, 구순염 드 물 게: 장천공, 장협착, 위장관출혈 빈도불명: 췌장염
간 및 담즙 질환	자 주: 간 트란스아미나제 상승 때 때 로: 간기능이상, 담낭염 드 물 게: 간염 빈도불명: 간부전, 자가면역성 간염, 간세포손상, 황달
피부 및 피하조직 질환	자 주: 발진, 가려움, 두드러기, 발한증가, 피부건조 때 때 로: 수포성발진, 피부진균증, 조갑진균증, 습진, 지루, 딸기코, 절종증, 과각화증, 종기, 피부 이상착색, 탈모 빈도불명: 독성표피괴사용해, 스티븐스-존슨 증후군, 건선(신규발생 및 농포성(주로 손바닥 및 발바닥)), 다형성 홍반
근골격계 및 결합조직 질환	때 때 로: 근육통, 관절통, 요통
신장 및 비뇨기계	때 때 로: 신우신염, 요로감염
생식기계 질환	때 때 로: 질염
전신질환 및 투여부위반응	자 주: 흉통, 주입관련 반응, 피로, 발열 때 때 로: 상처치유 저해, 주사부위반응, 오한, 부종, 동통 드 물 게: 육아종성 병변
검사	때 때 로: 자가항체 양성, 보체 인자 이상

① 감염 : 임상시험에서 인플릭시맵 투여 환자의 36%(평균 51주 추적) 및 위약 투여 환자의 25%(평균 37주 추적)에서 감염이 보고되었는데, 이 감염은 치료되었다. 가장 자주 보고된 감염은 부비동염,

인후염, 기관지염을 포함한 호흡기계 감염과 비뇨기계 감염이었다. 인플릭시맵 투여군에서, 중증의 감염으로는 폐렴, 연조직염, 농양, 피부 궤양, 패혈증, 세균 감염 등이 있었다. 임상시험에서 7건의 기회감염이 보고되었다; 콕시디오이데스 진균증 2건(1건은 치명적이었다), 히스토플라스마증 2건(1건은 치명적이었다), 폐포자충증 1건, 노카르디아 1건, 거대세포바이러스증 1건. 결핵은 14명의 환자에서 보고되었는데, 그 중 4명은 속립성결핵으로 인해 사망하였다. 시판 후 조사에서는 파종결핵을 비롯한 다른 결핵의 사례들이 보고되었다. 대부분의 결핵 사례들은 인플릭시맵 투여 시작 후 2개월 이내에 발생하였으며 잠복 질환이 재발된 것일 수도 있다. 1년간의 위약 대조 RA I과 RA II 시험에서, 매 8주마다 메토트렉세이트를 병용 투여한 경우 인플릭시맵 투여 환자의 5.3%와 위약 투여환자의 3.4%에서 중증 감염이 발생하였다. 인플릭시맵 투여 환자 924명 중, 1.7%에서 폐렴이(위약군은 0.3%), 0.4%에서 결핵이(위약군은 0.0%) 발생하였다. 0, 2, 6주에 무작위로 위약, 인플릭시맵 3mg/kg 또는 인플릭시맵 10mg/kg을 투여하고 8주마다 메토트렉세이트를 투여한 1,082명의 류머티스성 관절염 환자를 대상으로 한 22주간의 위약 대조 시험에서, 중증 감염은 인플릭시맵 3mg/kg 투여군 또는 위약군(두 군 모두 1.7%)에서 보다 인플릭시맵 10mg/kg 투여군에서(5.3%) 더 자주 보고되었다. 54주간의 크론병 II 시험에서는, 누공성 크론병 환자의 15%에서 누공 관련 종양이 새로이 발생하였다.

궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 임상시험에서는, 인플릭시맵 투여군 환자의 27%(평균 41주 추적)와 위약 투여군 환자의 18%(평균 32주 추적)가 감염을 보고하였는데, 이 감염은 항균제로 치료되었다. 중증 감염을 포함하여 궤양성 대장염 환자에서 보고된 감염의 유형은 다른 임상시험에서 보고된 유형과 유사하였다.

여러 적응증에서의 시판 후 조사에서, 바이러스, 세균, 진균, 원충류를 포함한 다양한 병원균으로 인한 감염이 관찰되었다. 감염은 모든 신체 기관에서 발생되었고 인플릭시맵을 단독으로 투여 받은 환자 또는 면역억제제와 병용투여 받은 환자에서 보고되었다.

중증 감염의 발현에 앞서 발열, 오한, 체중감소, 피로와 같은 전신 증상이 나타날 수 있다. 그러나, 대부분의 경우는 중증 감염의 발현에 앞서 감염 부위에 국한된 증상이나 증후가 선행될 수 있다.

일부 환자는 치명적인 결과로 나타났다. 보고된 사망례의 거의 50%는 감염과 연관되어 있었다. 속립성결핵 및 폐외병소에 생긴 결핵을 포함한 결핵(때때로 치명적이었다)이 보고되었다.

② 악성종양과 림프세포증식질환 : 5,459환자·년(patient·year)에 해당하는 임상시험들에서 인플릭시맵을 투여 받은 환자 5,780명 중 5건의 림프종과 26건의 비림프종 악성종양이 보고되었다. 반면 941환자·년(patient·year)에 해당하는, 1,600명의 위약을 투여 받은 환자들에서는 림프종은 보고되지 않았고 비림프종 악성종양은 1건이 보고되었다.

인플릭시맵 임상시험들에 대한 장기 추적 조사 연구에서 5년까지 추적한 결과, 6,234환자·년(patient·year)(환자 3,210명) 중 5건의 림프종과 38건의 비림프종 악성종양이 보고되었다.

1998년 8월에서 2005년 8월까지 시판 후 조사, 임상시험 및 등록 환자군에서 1,909건의 악성종양 의심 사례가 보고되었다(크론병 환자 중 321건, 류머티스성 관절염 환자 중 1,302건, 다른/미확인 질환 환자 중 286건). 이 중 347건이 림프종이었다. 이 기간 중 추정 노출은 1,909,941 환자·년(patient·year)이다.

현재 흡연자이거나 이전에 흡연자였던, 중등도에서 중증의 만성 폐쇄성 폐질환 환자들을 대상으로 실시한 탐색적 임상시험에서, 157명의 환자들이 크론병 혹은 류머티스성 관절염 치료 용량의 인플릭시맵을 투여 받았다. 이 중 9명에서 악성종양이 발생했으며, 1건의 림프종이 포함되었다. 추적 조사 기간의 중간값은 0.8년이었다(발생율 5.7% [95% 신뢰구간 2.65%～10.6%]). 77명의 대조군 환자 중 1건의 악성종양이 보고되었다(추적 조사 기간의 중간값은 0.8년 ; 발생율 1.3% [95% 신뢰구간 0.03%～7.0%]). 대다수의 악성종양은 폐 혹은 두경부에 발생했다.

시판 후 인플릭시맵을 투여 받은 환자에서도 비호지킨 림프종과 호지킨 질환을 포함한 악성종양이 보고되었다. 크론병 환자이며 인플릭시맵으로 치료 받은 환자에서 드물게 간비장 T-세포 림프종이 시판 후 보고되었는데, 대다수가 청소년 또는 젊은 청년 남성이었다.

③ 심부전 : 울혈성심부전(CHF) 환자에서 인플릭시맵을 평가하기 위한 제 II상 연구에서, 인플릭시맵

으로 치료 받은 환자(특히 10mg/kg, 즉 허가된 최대 용량의 두 배 이상의 용량으로 치료받은 환자)에서 심부전 악화로 인한 사망률이 증가하는 것으로 나타났다. NYHA Class III-IV인 울혈성심부전환자(좌심실 박출계수 ≤35%) 150명을 대상으로 한 임상시험에서는 6주간 3번에 걸쳐 인플릭시맵 5mg/kg, 10mg/kg 투여 및 위약을 투여하였다. 38주째 인플릭시맵을 투여 받은 101명중 9명(5mg/kg 2명, 10mg/kg 7명)이 사망하였으며 위약 투여군에서는 49명중 1명이 사망하였다. 위약에 비해 10mg/kg와 5mg/kg 투여군에서 호흡곤란, 저혈압, 협심증, 어지러움이 증가하는 경향이 있었다. 인플릭시맵은 경증의 심부전 환자에서는 연구된 바 없다.

시판 후 조사에서 인플릭시맵을 투여 받은 환자 중 확인된 위험인자(precipitating factors)가 있을 때 및 없을 때 심부전 악화가 보고된 바 있다. 또한 시판 후 조사에서 기존에 다른 심혈관계 질환을 가진 환자 중 심부전을 포함, 드물게 새로이 발생한 심부전도 보고되었다. 이 환자 중 몇몇은 50세 미만이었다.

④ 주입관련 반응 : 임상시험에서 주입관련 반응은 주입 도중 또는 주입 후 1~2시간 이내에 발생하는 모든 이상반응으로 정의되었다. 임상시험들에서 인플릭시맵 투여군 환자의 약 20%와 위약 투여군 환자의 약 10%가 주입관련 반응을 경험하였다. 인플릭시맵을 주입했을 때, 3%가 발열과 오한과 같은 불특정 증상을 나타내었고, 1%가 심폐질환(주로 흉통, 저혈압, 고혈압, 호흡곤란)을 나타내었고, 1% 미만이 가려움, 두드러기, 가려움/두드러기와 심폐 반응의 복합 증상을 나타내었다. 중증 주입관련 반응은 1% 미만에서 아나필락시스, 경련, 홍반성 발진, 저혈압 등이 나타났다. 주입관련 반응으로 인해 약 3%의 환자가 투약을 중단했으며, 모든 환자가 발생한 반응에 대한 치료를 받은 후, 혹은 받지 않고도 회복되었다. 류머티스성 관절염 환자의 임상시험(ASPIRE)에서 환자의 66%(1,040명 중 686명)가 90분 이하의 단축된 주입을 한 번 이상 받았으며 환자의 44%(1,040명 중 454명)가 60분 이하의 단축된 주입을 한 번 이상 받았다. 한 번 이상의 단축된 주입을 받은 인플릭시맵 투여군 환자에서 주입관련 반응은 환자의 15%에서 발생하였으며 중대한 주입관련 반응은 환자의 0.4%에서 발생하였다.

인플릭시맵에 대한 항체가 생긴 환자가 주입관련 반응을 더 잘(약 2-3배) 나타내는 것 같았다. 면역억제제를 병용 투여하는 것이 주입관련 반응의 빈도를 감소시키는 것 같았다.

시판 후 조사에 의하면 아나필락시스양 반응(인·후두 부종, 중증의 기관지경축), 발작이 발현된 증례에서 인플릭시맵과 관련이 있었다. 시판 후 조사에서 인플릭시맵의 주입 도중 또는 주입 후 2시간 이내에 일시적 시각상실과 심근허혈/심근경색이 매우 드물게 발생하는 것이 보고되었다.

⑤ 재투여 후의 주입관련반응 : 류머티스성 관절염, 크론병 및 건선 임상시험에서 휴약기 후 인플릭시맵의 재투여시 표준 유지요법보다 주입관련반응의 발현율이 높게 나타났다. 중등도 및 중증의 건선 환자에서 질병의 재발 후 유도요법으로 재투여(최대 0, 2, 6, 14주에 4회 주입)하는 군과 유지요법으로 장기 투여하는 군에서 유효성과 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 실시되었다. 환자는 어떠한 면역억제제도 병용 투여 받지 않았다. 재투여군 환자 중 4%(8/219)가 중증 주입관련반응을 경험한 것에 반하여, 유지요법군에서는 1% 미만(1/222)이었다. 중증 주입관련반응의 대부분은 2주째의 2회 주입 시 발생하였다. 마지막 유지 용량과 첫 번째 재유도 용량 간의 간격은 35-231일이었다. 증상으로는 호흡곤란, 두드러기, 안면부종, 저혈압 등이 포함되었다. 모든 경우, 인플릭시맵의 투여를 중단하고/거나 징후와 증상이 완전히 소실되면 다른 치료를 실시하였다.

⑥ 지연형 반응/재투여 후의 반응 : [판상건선] 건선 시험에서, 인플릭시맵을 투여 받은 환자의 약 1%가 일반적으로 혈청병으로 보고되는 지연형 과민성 가능성이 있는 반응 또는 관절통과/이나 근육통과 발열과/이나 발진의 복합 증상을 경험하였다. 이러한 반응은 일반적으로 반복 주입 후 2주 이내에 발생하였다.

[크론병] 크론병 환자 41명 중 37명을 2~4년간 인플릭시맵을 투여하지 않은 후 인플릭시맵으로 재투여한 시험에서, 10명의 환자가 주입 후 3~12일에 발현되는 이상반응을 경험하였으며, 그 중 6건은 중증으로 간주되었다. 증상과 증후로는 발열과/이나 발진이 수반된 근육통과/이나 관절통이 있었으며, 몇몇 환자는 또한 가려움, 얼굴, 손, 입술 부종, 연하곤란, 두드러기, 인후통, 두통을 경험하였

다. 이러한 이상반응은 지금은 사용되지 않는 액제를 투여 받은 환자의 39%(9/23)와 동결건조제를 투여 받은 환자의 7%(1/14)에서 발생되었다. 이러한 반응의 발현이 제제가 다른 것에서 유래한 것인지 결정하기에는 임상자료가 충분치 않다. 모든 경우 환자의 증상과 증후는 상당히 호전되거나 치료한 후 소멸되었다. 1~2년의 휴약기 후에 이러한 사례들의 발현율에 대한 충분한 자료가 없다. 이러한 사례들은 임상시험과 시판 후 조사에서 재투여 간격이 1년 이내인 경우에만 드물게 관찰되었다. 크론병 환자에서 반복 주입을 한 일 년 기간의 임상시험(ACCENT I 시험)에서, 혈청병양 반응의 발현율은 2.4%이었다.

⑦ 면역원성 : 인플릭시맵 1~20mg/kg의 단독용량 또는 반복용량으로 행한 임상연구에서, 인플릭시맵에 대한 항체는 면역억제요법을 받은 환자 중 14% 및 면역억제요법을 받지 않은 환자 중 24%에서 검출되었다. 메토트렉세이트와 함께 인플릭시맵의 반복 권장용량을 투여 받은 류머티스성 관절염 환자들 중 8%에서 인플릭시맵에 대한 항체를 나타냈다. 메토트렉세이트 병용 유/무하여 인플릭시맵 5mg/kg을 투여 받은 건선성 관절염 환자 중 15%(메토트렉세이트 병용 환자 중 4%, 메토트렉세이트 병용하지 않은 환자 중 26%)가 항체를 나타내었다. 크론병 유지요법으로 인플릭시맵을 투여 받은 환자의 약 6~13%가 인플릭시맵에 대한 항체를 생성했으며 이는 단기간 치료받은 환자 발생빈도의 2~3배이다. 방법론적 한계가 있으므로 음성결과가 인플릭시맵에 대한 항체의 존재를 부정하는 것은 아니다. 인플릭시맵에 대한 고역가의 항체를 나타낸 환자에서는 유효성이 감소된다는 증거가 있었다. 면역조절제를 병용하지 않고 인플릭시맵 유지요법으로 치료받은 건선 환자 중 약 28%에서 인플릭시맵 항체가 생성되었다.

⑧ 간·담도계 : 인플릭시맵을 투여한 임상시험에서 경증-중등도의 ALT 및 AST 상승이 보고되었다. 이들은 심각한 간손상으로 이어지지는 않았다. 정상치보다 5배 이상 높은 ALT 상승이 보고되었다(표 2 참조). 인플릭시맵을 단독 투여 시 및 다른 면역억제제와 병용 투여했을 때 대조군에 비해 인플릭시맵 투여군에서 더 많은 비율의 환자가 아미노전이효소치(AST보다 ALT가 더 자주) 상승을 나타냈다. 대부분의 아미노전이효소치 상승은 일시적이었으나, 소수의 환자에서는 더 오래 지속되었다. 대부분 AST 및 ALT 상승을 보인 환자들은 무증상이었으며, 효소치 이상은 인플릭시맵 투여 지속 여부 또는 병용 투여 약물 변경과 상관없이 감소 또는 해소되었다.

표 2 : 인플릭시맵의 임상시험에서 ALT가 상승된 환자의 비율

적응증	환자수		추적기간 중간값 (주)[3]		≥3×ULN		≥ 5×ULN	
	위약	인플릭시맵	위약	인플릭시맵	위약	인플릭시맵	위약	인플릭시맵
류머티스성 관절염[1]	375	1,087	58.1	58.3	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
크론병[2]	173	703	54.1	54.1	3.5%	5.1%	0.0%	1.7%
궤양성 대장염	242	482	30.1	30.8	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
강직성 척추염	76	275	24.1	101.9	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
건선성 관절염	98	191	18.1	39.1	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
판상 건선	281	1,175	16.1	50.1	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

[1]인플릭시맵 투여군은 인플릭시맵과 메토트렉세이트를 모두 투여 받았으며, 위약 투여군은 메토트렉세이트만 투여 받았음.

[2]2개의 크론병 임상 3상 시험(ACCENT I과 ACCENT II)에서 위약투여군은 임상시험 시작시점에는 인플릭시맵의 초기 용량인 5mg/kg 을 투여하고, 유지기에서는 위약을 투여함. 위약 유지군으로 무작위 배정된 다음 인플릭시맵으로 교차투여된 환자는 ALT 분석에서 인플릭시맵군에 포함됨.

[3]추적기간의 중간값은 투여된 환자를 기준으로 함

⑨ 항핵항체(antinuclear antibodies, ANA) / 이중나선(ds) DNA 항체 : 임상시험에서 임상시험 참여 전(baseline) ANA 음성이었던 인플릭시맵 투여환자 중 약 절반이 임상시험기간 중 양성을 나타내었으며 위약 투여군에서는 약 1/5이 양성으로 나타났다.

항-dsDNA 항체는 인플릭시맵 투여군의 약 17%와 위약 투여군 환자의 0%에서 새로이 검출되었다. 최종평가 시 인플릭시맵 투여군 환자의 57%는 항-dsDNA 항체 양성을 유지하였다. 그러나, 루푸스 및 루푸스양 증후군은 때때로 보고되었다.

2) 류머티스성 관절염 환자 1,304명, 크론병 환자 1,106명, 궤양성 대장염 환자 484명, 강직성 척추염 환자 202명, 건선성 관절염 환자 293명, 판상 건선 환자 1,373명, 기타 질환 환자 17명을 포함하여 인플릭시맵을 투여 받은 성인 환자 4,779명으로부터의 안전성 자료가 있다. 4회 이상 주입 받은 류머티스성 관절염 환자의 5% 이상에서 보고된 이상반응은 표 3에 나와 있다. 인플릭시맵을 투여 받은 류머티스성 관절염, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 판상 건선, 크론병 환자에서 관찰된 이상반응의 유형과 빈도는 복통만 제외하고 유사하였다. 복통은 인플릭시맵을 투여 받은 크론병 환자의 26%에서 발생하였다. 크론병 연구에는, 의미 있는 비교를 할 수 있는, 인플릭시맵을 한 번도 투여 받지 않은 환자의 수와 추적기간이 충분치 않았다.

표 3 : 인플릭시맵을 4회 이상 주입 받은 류머티스성 관절염 환자의 5% 이상에서 보고된 이상 반응

	위약 (n=350)	**투여군 (n=1129)**
평균 투여기간	59	66
위장관계		
오심	20%	21%
복통	8%	12%
설사	12%	12%
소화불량	7%	10%
호흡기계		
상기도감염	25%	32%
부비강염	8%	14%
인두염	8%	12%
기침	8%	12%
기관지염	9%	10%
비염	5%	8%
피부와 부속기관		
발진	5%	10%
가려움증	2%	7%
전신		
피로	7%	9%
통증	7%	8%
저항기전		
발열	4%	7%
모닐리아증	3%	5%
중추와 말초 신경계		
두통	14%	18%
근골격계		
요통	5%	8%
관절통	7%	8%
비뇨기계		
요로감염	6%	8%
심혈관계		
고혈압	5%	7%

임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되기 때문에, 한 약제의 임상시험에서 관찰된 이상반응률은 다른 약제의 임상시험에서의 이상반응률과 직접 비교될 수 없으며, 이것으로 실제 진료 시 보다 광범위한 환자군에서의 비율을 예측할 수도 없다.
임상시험에서 가장 자주 보고된 중대한 이상사례는 감염이었다. 이외의 중대한, 의학적으로 연관성이 있는 이상사례(0.2% 이상) 또는 발현부위별로 임상적으로 유의한 이상사례는 다음과 같다.

- 전신 : 알러지 반응, 횡격막 이탈, 부종, 수술/시술 후유증
- 혈액계 : 범혈구 감소증
- 심혈관계 : 순환 부전, 저혈압, 실신
- 위장관계 : 변비, 위장관 출혈, 무력 장폐쇄, 장폐쇄, 장천공, 장협착, 췌장염, 복막염, 직장통증
- 중추와 말초 신경계 : 수막염, 신경염, 말초신경병증, 어지러움
- 심박수와 리듬 : 부정맥, 서맥, 심장정지, 빈맥
- 간담도계 : 담도성 통증, 담낭염, 담석증, 간염
- 대사영양계 : 탈수
- 근골격계 : 추간판탈출증, 힘줄 장애
- 심근, 심내막, 심장막, 심장동맥 판막 : 심근경색
- 혈소판, 출혈, 응고 : 혈소판감소증
- 종양 : 기저세포, 유방, 림프종
- 정신계 : 혼돈, 자살충동
- 적혈구 : 빈혈, 용혈성 빈혈
- 생식기계 : 생리 불순
- 저항 기전 : 연조직염, 패혈증, 혈청병
- 호흡기계 : 성인 호흡곤란증후군, 하기도 감염(폐렴 포함), 흉막삼출, 흉막염, 폐부종, 호흡부족
- 피부와 부속기관 : 발한증가, 궤양
- 비뇨기계 : 신결석, 신부전
- 혈관(심장외) : 뇌경색, 폐색전, 혈전정맥염
- 백혈구와 세망내피계 : 백혈구감소증, 림프절병증

5. 일반적 주의

1) 운전 및 기계조작 능력에 인플릭시맵이 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없으나 피로를 느끼는 환자는 운전 또는 기계조작을 피하도록 주의해야 한다.
2) 환자에게 인플릭시맵을 투여하기 전 인플릭시맵의 부작용에 대해 충분히 설명하여야 하며 만일 감염이 있는 환자에게 인플릭시맵을 투여하는 경우 매 방문 시 전반적인 건강상태를 확인하여야 한다.

6. 상호작용

1) 류머티스성 관절염, 건선성 관절염, 크론병 환자에서 인플릭시맵을 메토트렉세이트 및 기타 면역조절제와 병용 투여하였을 때 인플릭시맵에 대한 항체형성이 감소하고 인플릭시맵의 혈장농도를 증가시키는 것으로 나타났다. 그러나, 이 결과는 인플릭시맵과 이에 대한 항체의 혈청분석 방법의 한계로 불명확하다.
2) 코르티코스테로이드류는 인플릭시맵의 약물동력학에 임상적 연관성이 있는 정도의 영향을 주지 않는 것 같다.
3) 인플릭시맵과 아나킨라 또는 아바타셉트와의 병용투여 : 인플릭시맵과 아나킨라 또는 아바타셉트와의 병용투여는 권장되지 않는다.
4) 인플릭시맵과 다른 주성분 간의 가능한 상호작용에 대해 알려진 바는 없다.

5) 인플릭시맵과 생백신의 병용투여는 권장되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 인플릭시맵에 노출된 약 300명의 임부로부터의 시판 후 보고에서 임신 결과에 대해 예상치 못한 효과의 징후는 나타나지 않았다.
   인플릭시맵은 TNFα를 저해하므로 임신 중 투여되면 신생아의 정상적인 면역반응에 영향을 줄 수 있다. 선택적으로 마우스 TNFα의 기능 활성을 저해하는 동종항체를 사용한 마우스 발생독성 연구에서는 모체독성, 배자독성이나 기형유발성의 암시가 나타나지 않았다.
   현재까지의 임상 경험이 위험성을 배제하기에는 너무 제한적이므로, 임신 중에 인플릭시맵의 투여는 권장되지 않는다.
2) 가임 여성 : 가임 여성은 임신을 예방하기 위하여 적절한 피임을 시행하고 인플릭시맵으로 치료 후 최소 6개월까지 피임해야 한다.
3) 수유부 : 인플릭시맵이 모유 중으로 분비되거나 태아에게 섭취된 후 전신적으로 흡수되는 지 여부는 알려지지 않았다. 사람 면역글로불린은 모유 중으로 이행되므로, 인플릭시맵으로 치료한 후 최소한 6개월까지는 수유를 중단해야 한다.

8. 어린이 및 청소년에 대한 투여

안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분치 않으므로, 인플릭시맵은 17세 이하 어린이 및 청소년에서의 사용이 권장되지 않는다. 인플릭시맵은 6세 미만의 크론병 환자에게 연구된 바 없다.
어린이 및 청소년 크론병 환자에게 인플릭시맵을 장기간(1년 이상) 투여 시의 안전성 및 유효성은 임상시험에서 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령의 환자에서의 인플릭시맵의 약물동력학은 연구되지 않았다. 간 또는 신장 질환 환자에서의 연구는 수행되지 않았다.
류머티스성 관절염과 판상 건선 임상시험에서, 인플릭시맵을 투여 받은 65세 이상의 류머티스성 관절염 환자 181명과 판상 건선 환자 75명을 더 젊은 환자들과 비교할 때 유효성과 안전성에 있어서 전반적으로 차이가 관찰되지 않았다. 그러나 인플릭시맵 투여군과 위약군에서 모두 65세 이상의 환자에서의 중대한 이상반응의 발현율은 더 젊은 환자보다 높았다. 크론병, 궤양성대장염, 강직성척추염, 건선성관절염 시험에서, 65세 이상의 환자가 18세에서 65세 환자와 다르게 반응하는지 보기에는 65세 이상의 환자수가 충분치 않았다. 일반적으로 고령군에서의 감염률이 더 높으므로, 고령자에의 투여에는 주의를 기울여야 한다.

10. 과량투여시의 처치

과량투여 사례는 보고되지 않았다. 독성을 나타내지 않고 단일용량으로 20mg/kg까지 투여된 바 있다. 과량투여가 일어난 경우에는 환자에게 이상반응 또는 유해반응의 증상증후가 있는지 관찰하고, 즉시 적절한 대증요법을 행해야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 인플릭시맵은 바이알 당 인플릭시맵 100mg을 포함하고 있으므로, 투여량을 계산하여 필요한 바이알수 및 전체를 용해시킬 용액량을 계산한다.
2) 21-게이지(0.8mm) 이하의 바늘을 가진 주사기로 인플릭시맵 1 바이알을 주사용 증류수 10mL에 용해시킨다. 용해된 액은 1mL 당 10mg의 인플릭시맵을 함유하게 된다.
   바이알 마개를 열고 알코올 솜으로 닦는다. 고무마개의 중앙에 주사기 바늘을 넣어 주사용 증류수를 바이알의 유리벽을 따라 넣는다. 진공상태가 유지되지 않은 바이알은 사용하지 않는다. 바이알

을 가만히 돌려 분말을 용해시킨다. 이 때, 지속적이거나 격렬한 교반은 피하며, 절대로 흔들지 말아야 한다. 거품이 형성될 수도 있다. 용액을 5분간 그대로 둔다. 용액이 무색에서 옅은 황색/유백색인지 확인한다. 인플릭시맵은 단백질이므로 미세한 반투명 입자가 약간 나타날 수 있다. 만일 불투명한 입자, 변색 또는 그 밖의 이물질이 존재하면 사용해서는 안 된다.

3) 조제할 인플릭시맵의 총 용액을 0.9w/v% 염화나트륨 주사액으로 희석하여 250mL이 되도록 한다. 조제할 인플릭시맵의 총 용량과 같은 분량을 0.9w/v% 염화나트륨 주사액 250mL 병 또는 주입백으로부터 빼내고 조제할 인플릭시맵의 총 분량을 서서히 주입한다. 부드럽게 혼합한다.
4) 주입용액은 2mL/분 이하의 속도로 2시간 이상에 걸쳐 투여하며, 일렬의(in-line), 멸균성 비발열성 단백결합이 적게 되는 필터(구멍크기 1.2㎛ 이하)를 가진 주입세트를 사용한다. 인플릭시맵은 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 용해 및 희석한 3시간 이내에 주입을 시작할 것이 권장된다. 인플릭시맵을 철저한 무균상태에서 용해, 희석하였다면 이 주입액은 2~8℃에서 보관하였을 때 24시간 이내에 사용할 수 있다. 사용하고 남은 용액은 버린다.
5) 인플릭시맵은 다른 약물과 병용 투여하였을 때의 물리적 생화학적 배합적합성에 대한 연구는 수행된 바 없으므로, 인플릭시맵과 다른 약물과 병용하여 같은 정맥주입 관에 넣지 않도록 한다.
6) 투여 전 육안으로 주사액의 변색 및 미립자 혼입여부를 관찰한다. 불투명한 입자, 변색, 이물질이 육안으로 보이면 사용하지 않는다.
7) 사용하고 남은 용액은 버린다.

12. 저장상의 주의

1) 냉장온도(2~8℃)에서 보관한다.
2) 유효기간이 지난 약은 사용해서는 안 된다.

13. 기타

1) 대조약과의 동등성
   이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.
2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위한 임상시험에서 류머티스성 관절염 환자와 강직성 척추염 환자 총 439명에게 이 약을 투여하였다. 250명의 강직성 척추염 환자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 항정상태인 치료 후 22주와 30주 사이에 혈중농도 곡선하면적(AUC_{τ}) 및 최대 혈청농도($C_{max,ss}$)에서 약물동태학적으로 동등하게 나타났다. 606명의 류머티스성 관절염 환자를 대상으로 진행된 치료적 확증시험에서 치료 후 30주차에 임상반응(ACR20)을 달성한 피험자의 비율은 이 약을 투여한 군[60.9% (184/302)]과 대조약군[58.6% (178/304)]이 통계학적으로 동등하게 나타났다.

□ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 18개월. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-52호, 2011.9.19) [별표1] II. 자료제출의약품 1)신규품목 7. 동등생물의약품

구분 \ 자료번호	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)														
7. 동등생물의약품 (유전자재조합의약품)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	○	△	△	△	△	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	○	X	○	X	X	X	○	○	X	○	X	○	×	×	○
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

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

8. 기타 해당의약품의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 램시마는 인플릭시맵(레미케이드®)의 동등생물의약품으로 개발되어 레미케이드를 대조약으로 하여 품질, 비임상, 임상 면에서의 동등성을 단계별로 평가하였음. 제출된 자료에 근거하여 각 분야별로 설정한 동등성 마진 이내의 값을 만족하였으므로, 대조약과의 동등성을 인정함. 재심사가 완료되지 않은 레미케이드의 소아 크론병을 제외한 효능효과 외삽의 타당성을 인정함.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 램시마(CT-P13(인플릭시맵))은 셀트리온에서 개발한 생물의약품으로, 대조의약품인 레미케이드®(인플릭시맵)의 동등생물의약품임. 레미케이드®는 한국에서 레미케이드주사100mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합))으로 (주) 한국얀센에 의해 판매되는 재조합 키메릭 단클론항체로써 염증유발에 관여하는 TNFα를 block하는 기작에 의해 자가 면역 질환인 관절염 치료제를 주 적응증으로 하고 있는 의약품임. (2005.08.23. 품목허가)
- 램시마에 대해 제안하는 적응증 및 용법용량은 동등성이 입증될 대조약인 레미케이드와 동일하였음.

1.2. 약리작용기전

- 인플릭시맵은 수용성 막횡단 형태의 TNFα(tmTNFα)에 대해 높은 친화력을 가지며 TNFα 의 기능적 활성을 억제하고 작용세포 또는 보체와 결합하여 세포를 용해시키는 것으로 알려져 있음.
- 류머티스성 관절염, 크론병, 건선, 건선성 관절염과 강직성 척추염은 세포 및 분자 단위에서 몇 가지의 공통된 발병기전을 가지며, 기존에 알고 있던 것보다 좀더 긴밀한 연관성이 있다는 것이 밝혀졌음. 위에서 언급된 서로 다른 면역매개 염증 질환들은 별개의 표적 기관 또는 조직을 가지지만, TNF를 포함 하는 근본적인 작용기전을 공유함

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 램시마는 키메라 인간-마우스 IgG1 단클론항체인 인플릭시맵(레미케이드®)의 동등생물의약품임.

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품에 대한 장기보존 시험 및 가속시험자료, 그리고 완제의약품에 대한 장기보존 시험 및 가속시험자료, 가혹시험자료를 제출하였음.

4. 독성에 관한 자료

•랫트를 이용한 레미케이드 및 CT-P13 정맥 반복투여 독성시험자료를 제출하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- CT-P13와 레미케이드의 TNFα에 대한 결합친화력 및 항체 기능 관련 기전들에서의 비교 동등성 시험을 수행하였음. 그 결과 두 제품간의 비임상 평가 면에서의 동등성을 확인하였음.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 랫트를 이용한 단회 및 반복정맥투여 시 두 제품의 독성동태 평가 결과, 동등함을 확인하였음.

6. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과 :

1) 성인 크론병

- 코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중증의 활성 크론병
- 항생제, 배출법, 면역억제 치료 등 보편적인 치료에 반응을 나타내지 않는 누공성 활성 크론병

2) 어린이 및 청소년 크론병

코르티코스테로이드제, 면역조절제, 일차영양요법 등 보편적인 치료에 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 어린이 및 청소년 (6세-17세) 중증 활성 크론병 환자. 이 약은 보편적인 면역억제요법과의 병용요법으로만 연구되었다.

3) 보편적인 치료에 적정한 반응을 나타내지 않는, 중증 축성증상 및 염증과 관련된 혈청학적 지표의 상승이 나타나는 강직성 척추염

4) 코르티코스테로이드나 6-머캅토퓨린 또는 아자치오프린 등 보편적인 치료 약재에 대해 적정한 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 경우 또는 이러한 약제가 금기인 중등도-중증의 궤양성 대장염

5) 다음 류머티스성 관절염 환자에서의 증상, 증후 및 신체기능의 개선 :

- 메토트렉세이트를 포함, 질환 완화 약제(DMARD)에 대한 반응이 불충분한 활성 관절염
- 기존에 메토트렉세이트 및 다른 DMARD로 치료받은 적이 없는 중증, 활성, 진행성 관절염. 이러한 환자군에서는 X선 측정으로 평가 시 관절 손상 진행 속도의 감소가 관찰되었다.

6) 질환 완화 약제(DMARD) 치료에 불충분한 반응을 보인 성인의 활성 진행성 건선성 관절염

- 이 약은 메토트렉세이트와 병용투여할 수 있다.
- 이 약은 메토트렉세이트에 불내성을 보이거나 메토트렉세이트가 금기인 환자에는 단독으로 투여할 수 있다.

이 약은 건선성 관절염 환자에서 신체 기능을 향상시키고, 대칭성 다발 관절염인 경우, X-선 검사로 평가시 말초관절손상의 진행속도를 감소시키는 것으로 나타났다.

7) 시클로스포린, 메토트렉세이트, 또는 PUVA 등을 포함하는 전신적 요법에 반응하지 않거나, 금기이거나, 불내성을 지닌 성인에서의 중등도 - 중증의 판상 건선

• 신청 용법·용량 :

이 약으로 치료하는 동안 코르티코스테로이드제나 면역억제제와 같은 다른 치료와 병용토록 한다.

1) 성인 크론병

① 중증의 활성 크론병

초기에 5mg/kg을 2시간 이상동안 정맥 주입하고 첫 투여 후 2주 내에 반응을 보이는 환자에게 다음과 같이 투여한다.

- 유지 : 첫 투여후 2주째와 6주째 및 그 이후 8주마다 5mg/kg을 정맥주입 한다.

※ 첫 투약후 2주 내에 반응을 보이지 않는 환자에서 이 약 치료를 입증할 만한 자료가 없다.

② 누공성 활성 크론병

초기에 5mg/kg을 2시간 이상동안 정맥 주입한 후, 2주와 6주 후에 5mg/kg을 다시 정맥 주입한다. 3회 투여하여 반응이 나타나지 않으면 더 이상 이 약을 투여해서는 안되며 환자가 반응을 나타낼 경우 다음과 같이 투여한다.

- 유지 : 그 후 8주마다 5mg/kg을 정맥주입 한다.

2) 소아 (6세-17세) 크론병

5mg/kg을 2시간에 걸쳐 정맥 주입하고, 첫 투여 후 2주째와 6주째 및 그 이후 8주마다 5mg/kg을

정맥 주입한다. 일부 환자들에서는 임상적 유익성을 유지하기 위해 투여 간격을 단축시키거나, 연장시킬 수 있다. 첫투약 후 10주 내에 반응을 보이지 않는 소아 환자에서 이 약의 치료 지속을 입증하는 자료는 없다. 이 약은 6세 미만의 크론병 환자에서는 연구되지 않았다.

3) 강직성 척추염

초기에 5mg/kg을 2시간 이상동안 정맥 주입한 후, 2주와 6주 후에 5mg/kg을 다시 정맥 주입한다. 6주까지(즉, 2회 투여후까지) 반응이 나타나지 않으면 더 이상 이 약을 투여해서는 안되며 환자가 반응을 나타낼 경우 다음과 같이 투여한다.

- 유지 : 그 후 6-8주마다 5mg/kg을 정맥주입 한다.

4) 궤양성 대장염

최초 5mg/kg을 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입한다. 최초 투여일로부터 2주 및 6주 경과 시점에 각각 5mg/kg씩 투여한다. 이 후 매 8주 마다 5mg/kg씩 투여한다.

현재까지의 자료를 바탕으로 보면 대부분의 경우 14주간의 투여 기간(3회 투여) 이내에 임상 반응을 나타내는 것으로 보인다. 이 기간 이내에 치료학적 유익성을 보이지 않는 환자에 대한 치료 지속은 주의 깊게 재고되어야 한다.

5) 류머티스성 관절염

최초 3mg/kg을 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입한다. 최초 투여일로부터 2주 및 6주 경과 시점에 각각 3mg/kg씩 투여한다. 이 후 매 8주 마다 3mg/kg씩 투여한다.

이 약의 첫 3회의 2시간 주입 시, 이상반응이 없는 류머티스성 관절염 환자들 중에서 신중하게 선별하여 이후의 정맥주입에서는 주입시간을 1시간 이내로 단축하는 것을 고려해 볼 수 있다. 6mg/kg 초과 용량에서의 주입시간 단축에 대해서는 연구된 바 없다.

이 약은 메토트렉세이트와 병용한다.

현재까지의 자료를 바탕으로 보면 대부분의 경우 12주간의 투여 기간 이내에 임상 반응을 나타내는 것으로 보인다. 이 기간 이후에 환자의 반응이 불충분하거나 소실되는 경우에는, 용량을 8주마다 약 1.5mg/kg씩 단계적으로 올려 최대 7.5mg/kg까지 증가시키는 것을 고려해 볼 수 있다. 또는, 4주마다 3mg/kg 투여도 고려해 볼 수 있다. 환자가 충분한 반응을 보이면, 선택한 용량 또는 투여 빈도로 계속 치료한다. 첫 12주 간의 투여 기간 이내 또는 용량 조절 이후 치료학적 유익성을 보이지 않는 환자에 대한 치료 지속은 주의 깊게 재고되어야 한다.

6) 건선성 관절염

최초 5mg/kg을 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입한다. 최초 투여일로부터 2주 및 6주 경과 시점에 각각 5mg/kg씩 투여한다. 이 후 매 8주 마다 5mg/kg씩 투여한다.

7) 건선

최초 5mg/kg을 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입한다. 최초 투여일로부터 2주 및 6주 경과 시점에 각각 5mg/kg씩 투여한다. 이 후 매 8주 마다 5mg/kg씩 투여한다. 14주 후(4회 투여 후) 환자가 반응을 보이지 않는다면 이 약을 더 이상 투여하지 않는다.

크론병이나 류머티스성 관절염에서, 본제의 최종 투여로부터 16주 이내의 기간에 증상 증후가 재발하면 다시 투여할 수 있다. 임상 시험 자료에 의하면 1년 미만의 투여 중지 기간을 두고 재투여했을 때 지연형 과민반응은 흔하지 않게 (uncommon) 보고되었다. 16주 이상의 투여 중지 기간 후 재투여 시의 안전성 및 유효성에 대해서는 알려진 바가 없다.

강직성 척추염이나 궤양성 대장염에서 표준 용법용량 이외의 투여 중지 기간을 갖고 투여하는 경우의 안전성 및 유효성에 대해서는 알려진 바가 없다.

건선성관절염에서 표준 용법용량 외 재투여하는 경우의 안전성과 유효성에 대해서는 알려진 바가 없다.

건선에서 인플릭시맙을 1회 투여 후 20주간 투여를 중단했다가 재투여한 경우에 대해 제한적인 경험에서 표준요법과 비교 시, 그 유효성이 감소하고 주입 관련 반응이 증가하는 것으로 나타났다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

•류마티스 관절염 환자와 강직성 척추염을 대상으로 한 3상 1건, 1상 2건, 1상 연장시험 1건 자료 제출.

- 1상 : 강직성 척추염 환자를 대상으로 한 약동학 비교 1건 (CT-P13 1.1)
- 3상 : 활성 류마티스관절염 환자를 대상으로 유효성과 안전성을 비교하는 3상 1건.(CT-P13 3.1)
- pilot study ; pivotal study 승인을 위한 기초자료 얻고자 류마티스성 관절염 환자 대상 소규모 시험 (CT-P13 1.2)

•제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

임상 단계	시험번호	시험명	시험디자인	피험자 수
1	CT-P13 1.2 (pilot study)	활성 류마티스 관절염 환자에서 MTX와 병용 시 CT-P13와 레미케이드의 PK, 유효성, 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 평행군 1상 시험	목적 -1차 목적 :0, 2, 6주째 CT-P13과 레미테이드의 Cmax, PK profile을 결정 -2차 목적 : 102주째까지의 레미케이드 대비 CT-P13의 PK profile, PD efficacy, 안전성의 비교	19
1	CT-P13 1.1 (PLANET AS)	강직성 척추염 환자에서 CT-P13와 레미케이드의 약동학 프로파일에서의 동등성을 증명하기 위한 무작위배정, 이중-눈가림, 평행군, 제1상 임상시험	○목적 -1차목적 : 활동성 AS 환자를 대상으로 week 30까지 CT-P13과 레미케이드 대조 약물 같에 투여 간격 동안의 AUCτ 및 $Cmax_{,SS}$ 면에서 필적하는 항정상태에서의 약동학 입증 -2차목적 : 54주째까지 레미케이드 대조약물과 비교하여 CT-P13의 장기 유효성, 약동학, 및 전반적 안전성을 평가	250
3	CT-P13 3.1 (PLANET RA)	활성 류마티스 관절염에서 메토트렉세이트를 병용 시 CT-P13과 레미케이드의 유효성 및 안전성의 동등성을 증명하기 위한 무작위배정, 이중맹검, 팽행군, 3상 시험	목적 : CT-P13과 레미케이드의 Week30에서의 ACR20 반응율에 의한 유효성이 equivalent한지 결정	606
참고 -1상 연장	CT-P13 1.3	CT-P13 1.1 임상시험에서 Infliximab (레미케이드 또는 CT-P13) 투여를 받은 강직성 척추염 환자 대상 CT-P13 의 장기 유효성 및 안전성을 증명하기 위한 라벨 공개, 단일군, 연장 임상시험	목적 : CT-P13의 장기유효성과 안전성 확인	최대 257

6.1.2. 검토의견

- CT-P13(램시마)는 강직성 척추염을 대상으로 한 1상 시험에서 레미케이드와 약동학적 면에서 동등성 마진 이내의 결과값을 만족하였으며, 류머티스성 관절염 피험자를 대상으로 한 3상 시험에서 레미케이드와 비교하여 동등성 마진 이내의 결과값을 만족하였음. 또한 레미케이드와 비교하여 안전성 프로파일도 유사하였으며 새로운 발견은 없었음.
- 임상시험 수행을 통한 약동학적 평가 및 유효성 평가, 안전성 평가 결과, 레미케이드와의 동등성이 인정되며, 류머티스성 관절염 외의 효능효과 외삽의 타당성을 인정함. 다만, 레미케이드의 허가 조건 중 소아크론병 환자에 대한 재심사 기간이 완료되지 않아, 이는 램시마의 효능효과에 외삽할 수 없음.

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

- 레미케이드 100mg(인플릭시맵)

유전자재조합의약품 기준 및 시험방법 심사결과

<table>
<tr><td>회 사</td><td>(주)셀트리온</td><td>제품명</td><td>램시마주100mg(인플릭시맵)
(단클론항체, 유전자재조합)</td></tr>
<tr><td>성분명</td><td>인플릭시맵</td><td>제 형</td><td>주사제</td></tr>
<tr><td>구분</td><td>□ 수입 ■ 제조</td><td>분류번호</td><td>439</td></tr>
<tr><td>신 청</td><td colspan="3">□ 1) 신약
■ 2) 자료제출의약품 중 신규 품목
□ 3) 자료제출의약품 중 당해품목 허가변경</td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td colspan="3">
<table>
<tr><td rowspan="3">구분 / 제출자료</td><td colspan="15">자 료 번 호</td></tr>
<tr><td>1</td><td colspan="14">2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="8">가</td><td colspan="7">나</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td></tr>
<tr><td>8. 동등생물의약품 제출여부</td><td>○ ○</td><td>○ ○</td><td>○ ○</td><td>○ ○</td><td>○ ○</td><td>○ ○</td><td>○ ○</td><td>○ ○</td><td>○ ○</td><td>○ ○</td><td>○ ○</td><td>○ ○</td><td>○ ○</td><td>○ ○</td><td>○ ○</td><td>○ ○</td></tr>
<tr><td>비고</td><td colspan="15"></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td rowspan="2">주성분에 대한 정보</td><td colspan="3">주성분(원료명 및 분량)</td></tr>
<tr><td colspan="3">이 약 1 바이알 중 인플릭시맵 100 밀리그램</td></tr>
<tr><td>주성분 시험항목</td><td colspan="3">■ 성상 ■ pH ■ 무균시험/미생물한도시험 ■ 발열성물질시험/엔도톡신시험
■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 □ 기타시험( )</td></tr>
<tr><td>제제 시험항목</td><td colspan="3">■ 성상 ■ pH ■ 무균시험/미생물한도시험 ■ 불용성이물시험
■ 불용성미립자시험 ■ 발열성물질시험/엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험
■ 건조감량/함습도 ■ 확인시험 ■ 순도시험 ■ 역가 ■ 함량
■ 기타시험(삼투압, 재용해시간, 제제균일성시험) ■ 표준품/시약·시액</td></tr>
<tr><td>종합 검토의견</td><td colspan="3">적합</td></tr>
</table>