안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2014년 12월 16일

담당자	연구관	과 장
송현	남경탁	최영주

① 회 사 명	㈜한국로슈	② 문서번호	접수번호: 20140166726 접수일자: 2014.09.30.
③ 제 품 명	맙테라주 (리툭시맙)	④ 구분	전문의약품, 수입, 항악성종양제 (분류번호 : 421)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 밀리리터 중 리툭시맙(별규) 10.0 밀리그램		
⑥ 성 상	무색 또는 미황색 용액이 충전된 바이알 주사제		
⑦ 신청효능·효과	전과 동일		
⑧ 신청용법·용량	○ **주입방법** 이 약은 희석하여 별도의 전용관을 써서 정맥 점적주입하며, 외래환자의 치료에 적합하다. 매회 이 약 점적투여 30~60분전에 해열제(아세트아미노펜 등) 및 항히스타민제(디펜히드라민 등)를 투여하여야 한다. 비호지킨 림프종 및 만성 림프구성 백혈병 환자의 치료계획 중 글루코코르티코이드가 포함되어 있지 않은 경우 전처치를 고려해 보아야 한다. **1차 주입** 초기 주입 속도는 시간 당 50 mg이 권장되며 30분마다 50 mg/h씩 속도를 높여 최고 시간 당 400 mg까지 증가할 수 있다. 류마티스 관절염의 경우 이 주입 속도로 투여할 경우 4시간 15분이 소요된다. **이후 주입** 이후 이 약의 주입 속도는 시간 당 100 mg에서 시작하여 30분마다 100 mg/h씩 증가시켜 최고 시간 당 400 mg까지 높일 수 있다.		

류마티스 관절염의 경우 이 주입 속도로 투여할 경우 3시간 15분이 소요된다.

류마티스 관절염에 한하여 이전 주입에서 심각한 주입관련반응이 발생하지 않았다면 이후 주입에서 4 mg/mL 농도로 이 약 250 mL를 120분간 주입할 수 있다. 처음 30분 동안 주입 속도는 시간 당 250 mg이고, 그 다음 90분 동안 주입 속도는 시간 당 600 mg이다. 120분 주입에 내약성을 보일 경우, 다음 주입 및 코스에 120분 주입을 적용할 수 있다.
부정맥을 포함하여 임상적으로 유의한 심혈관계 질환이 있는 환자 또는 이 약 또는 생물의약품 투여 후 심각한 주입관련반응이 발생한 경험이 있는 환자는 120분 주입을 해서는 안 된다.

1. 림프종

치료기간 중 용량조정

감량은 바람직하지 않다. 이 약을 표준 화학요법과 병용투여하는 경우 화학요법제의 감량지침을 적용하도록 한다.

1) 여포형 비호지킨 림프종

○ 병용요법

- 이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 여포형 비호지킨 림프종 환자에서 유도요법으로 화학요법과 병용할 경우 이 약의 권장용량은 체표면적 m^2 당 375 mg이며 8주기까지 투여한다.
- 이 약은 글루코코르티코이드 정맥 투여 후(해당되는 경우만), 매 화학요법 투여 주기 제1일에 투여한다.

○ 유지요법

- 이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종

유도요법에 반응하는 환자에게 2개월에 한 번씩 체표면적 m^2 당 375 mg을 질환 진행시까지 또는 최대 2년간 유지요법으로 투여한다(유도요법 최종 투여로부터 2개월 후 유지요법 시작).

- 재발성/불응성 여포형 림프종 환자

유도요법에 반응하는 환자에게 3개월에 한 번씩 체표면적 m^2 당 이 약 375 mg을 질환 진행시까지 또는 최대 2년간 유지요법으로 투여한다(유도요법 마지막 투여로부터 3개월 후 유지요법 시작).

○ 단독요법

- 재발성/불응성 여포형 림프종

• 화학요법 불응성 또는 화학요법 후 재발한 환자에서 유도요법으로 이 약을 단독 투여할 경우 성인 환자에 대한 이 약의 권장용량은 체표면적 m^2 당 375 mg이며 매주 1회씩 4주에 걸쳐 정맥 점적주입한다.

• 재투여 : 1차 치료 시 이 약에 반응했던 환자가 재발한 경우 이 약을 재투여하였으며 이때 반응률은 처음과 유사하였다. 성인 환자에 대한 이 약의 권장용량은 체표면적 m^2 당 375 mg이며 매주 1회씩 4주에 걸쳐 정맥 점적주입한다.

2) 미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종

CHOP 화학요법과 병용하여 투여한다[다른 화학요법과의 병용투여에 대한 안전성 및 유효성은 확인된 바 없다]. 권장용량은 체표면적 m^2 당 375 mg이며 매 화학요법 투여 주기의 제1일에 투여한다. 화학요법 구성약물들은 이 약 주입 후에 투여해야 한다.

2. 만성 림프구성 백혈병

만성 림프구성 백혈병 환자에서 종양 용해 증후군의 위험을 감소시키기 위해 치료 시작 48시간 전 적절한 수분공급 및 요산생성억제제 투여를 통한 예방요법이 권장된다. 림프구수가 $25x10^9/L$ 초과인 만성 림프구성 백혈병 환자의 경우 급성 주입반응 및/또는 사이토카인 분비 증후군의 발생률 및 그 정도를 감소시키기 위해 프레드니손/프레드니솔론 100 mg을 이 약 주입 직전에 투여하는 것이 권장된다.

이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 만성 림프구성 백혈병 환자에서 화학요법과 병용 시 체표면적 m^2 당 이 약 375 mg을 첫 번째 투여 주기의 0일에 투여하고 이 후 체표면적 m^2 당 500 mg을 각 투여 주기 제1일에 총 6주기 동안 투여한다. 화학요법은 이 약 투여 후 실시해야 한다.

3. 류마티스 관절염

- 이 약은 1회 1000 mg 씩 2주 간격으로 2번 정맥 점적주입하며 이를 1코스로 한다.
- 이전 코스 후 24주에 추가 코스 필요성을 평가해야 한다. 재투여는 잔류 질

	병의 활성이 남아 있는 시점에서 투여해야 하며, 그 이외의 경우에는 질병 활성이 있을 때까지 재투여를 연기해야 한다. - 대부분 첫 코스 16~24주 이내에 임상반응이 있는 것으로 나타났다. 이 기간 동안 치료학적 이점이 없는 환자는 치료의 지속여부를 신중하게 재검토해야 한다. - 주입관련 이상반응의 정도 및 발생률 감소를 위해 이 약 투여 30분 전에 메칠프레드니솔론 100 mg 정맥투여 또는 이에 준하는 글루코코르티코이드의 투여가 권장된다. **4. 베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염** - 이 약의 권장용량은 체표면적 m^2 당 375 mg이며, 매주 1회씩 4주에 걸쳐 정맥 점적주입한다. - 중증 혈관염 증상 치료는 메칠프레드니솔론을 1일 1000 mg 또는 이에 준하는 글루코코르티코이드 용량으로 1~3일간 정맥 투여한 후 프레드니손 1 mg/kg/day(1일 80 mg을 초과하지 않으며 필요에 따라 감량한다)을 경구 투여하는 것이 권장된다. 이 용법은 이 약 개시 전 14일 이내에 시작하거나 이 약의 투여와 함께 시작하며 이 약의 투여 중과 4주 코스 이후에도 투여될 수 있다. - 이 약의 추가 코스 치료의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다. - 베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염 환자에서 이 약 투여기간 중 및 투여 후 최소 6개월 간 주폐포자충 폐렴(PCP)에 대한 적절한 예방이 권장된다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	전과 동일
⑩ 기원 및 개발경위	류마티스 관절염에서 약물의 주입 속도와 관련한 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경
⑪ 약리작용기전	B세포 표면 항원 CD 20에 특이적 결합함으로써 주요 B-세포가 질병에 미치는 영향을 차단하여 자가항체 생산을 중지
⑫ 국내외 사용현황	품목허가 : 2003.11.21
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품
⑭ 검토결과	적합
붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서	

(붙임 1) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항, [별표 1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 2. 새로운 용법·용량

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)														
자료범위 2. 새로운 용법·용량	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	△	△	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	4. 바. 기타 독성시험자료 및 5. 가. 효력시험자료 및 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료는 이전 허가 시 제출된 자료로 갈음함																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성·유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

• 류마티스 관절염에서 1차 주입 이후의 더 빠른 주입 속도로 주입했을 때의 안전성을 평가한 임상시험자료를 검토한 결과, 첫 번째 주입 후 심각한 주입관련 반응이 발생하지 않았을 경우 주입 속도 조절하는 것이 이전에 허가된 류마티스 관절염 용법·용량으로 투여한 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사하였으므로 환자의 편의성 등을 위해 신청 내용을 추가하는 것이 타당하다고 판단됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 류마티스 관절염 환자를 대상으로 리툭시맙의 더 빠른 주입 속도에 대한 안전성을 평가한 임상시험자료를 근거로 용법·용량 변경을 신청하였음.

• 리툭시맙의 더 빠른 주입 속도에 대한 안전성 자료 갱신하여 사용상의 주의사항 변경.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 1건의 임상시험성적이 제출되었음(4상 1건)

- 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같음

연번	단계	시험번호	디자인	대상 질환	시험대상자수 (N)	용법용량	결과
1	4	ML25641	공개라벨, 다기관, 단일군	TNF 저해제에 반응이 불충분하고, MTX와 병용하고 있는 중등도에서 중증 활성 류마티스 관절염 환자	315	총 2 코스 투여 각 코스 간 간격은 24주 각 코스는 2주 간격으로 리툭시맙 1000 mg IV 2회 주입 첫 번째 주입 4시간 15분간, 두 번째 주입 2시간 동안 주입 이후 주입부터는 2시간 동안 주입	- 1차 평가변수인 2차 주입과 관련된 주입관련반응(IRRs; Infusion related reactions) 발생률을 포함하여 전체적인 안전성 프로파일은 이전에 허가된 류마티스 관절염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사하였음

6.2.1. 검토의견

• 류마티스관절염 환자를 대상으로 더 빠른 주입 속도와 관련한 변경의 타당성이 인정됨.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

• 유럽 허가사항 제출

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

• 오렌시아주250밀리그램(아바타셉트)와의 허가사항 비교