의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2015.09.30.</td><td>접수번호</td><td>20150169627</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">생물의약품-신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)제이더블유중외제약</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">악템라주(토실리주맙) (유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">토실리주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1바이알 중 80mg/4ml, 200mg/10ml, 400mg/20ml
토실리주맙(숙주:CHO DXB11, 벡터:phPM1HL2, 종세포주:CHO V4)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2016.03.15.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-EMA 2009.1.16. 품목허가 [상품명: RoActemra(Tocilizumab)]
-FDA 2010.1.8. 품목허가
-일본 2005.4.11 캐슬만병(희귀의약품)
-인도 2008.8.29/몰도바 2008.9.11/페루 2008.10.15/쿠웨이트 2008.11.26/스위스 2008.12.2/오스트리아,벨기에, 불가리아,사이프러스, 체코,에스토니아, EU, 핀란드 , 프랑스, 독일 등 2009.1.16</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>허가담당자</td><td>김민규, 남경탁, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김민규, 남경탁, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP 담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1-1> 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

- 류마티스 관절염(성인)

- 메토트렉세이트(MTX)를 포함한 이전에 한 가지 이상의 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 불내성인 성인의 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료
- 메토트렉세이트와의 병용투여 시 관절손상 진행속도의 감소(X-선 측정결과)와 신체 기능의 향상

- 전신형 소아 특발성 관절염

- 비스테로이드성 소염진통제(NSAID) 및 전신성 코르티코스테로이드(Corticosteroid)에 대한 반응이 적절하지 않은 2세 이상의 전신형 소아 특발성 관절염 환자의 치료

- 다관절형 소아 특발성 관절염

- 메토트렉세이트(MTX)에 대한 반응이 적절하지 않은 2세 이상의 다관절형 소아 특발성 환자의 치료

○ 용법·용량

- 류마티스 관절염(성인)

· 이 약은 단독 투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARD와 병용 투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용 투여가 부적절한 경우에는 단독 투여할 수 있다.
· 성인의 활동성 류마티스 관절염에 대해, kg(몸무게)당 8 mg을 4주 1회 정맥 투여하며, 100 kg 이상의 환자에 대해서는 정맥 투여 시 800 mg을 초과해서는 안 된다.
· 간 효소의 상승, 호중구감소증 및 혈소판감소증 등의 실험실적 검사치 이상이 발생한 경우 용량 조절이 권장된다.
· 투여 시 생리식염 주사액으로서 최종 100 mL가 되도록 희석하고, 1시간 이상 점적정주 한다.

- 전신형 소아 특발성 관절염(2세 이상)

· 이 약은 메토트렉세이트와 병용 투여한다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용 투여가 부적절한 경우에는 단독 투여할 수 있다.
· 몸무게 30kg미만 : 전신형 소아 특발성 관절염에 대해, kg(몸무게)당 12mg을 2주 1회

정맥 투여한다.
· 몸무게 30kg이상 : 전신형 소아 특발성 관절염에 대해, kg(몸무게)당 8mg을 2주 1회 정맥 투여한다.
· 100 kg 이상의 환자에 대해서는 정맥 투여 시 800 mg을 초과해서는 안 된다.
· 간 효소의 상승, 호중구감소증 및 혈소판감소증 등의 실험실적 검사치 이상이 발생한 경우 용량 조절이 권장된다.
· 투여 시 생리식염 주사액으로서 최종 100 mL(몸무게가 30kg 미만인 경우 50mL)가 되도록 희석하고, 1시간 이상 점적정주 한다.

• 다관절형 소아 특발성 관절염(2세 이상)
· 이 약은 메토트렉세이트와 병용 투여한다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용 투여가 부적절한 경우에는 단독 투여할 수 있다.
· 몸무게 30kg미만 : 다관절형 소아 특발성 관절염에 대해, kg(몸무게)당 10mg을 4주 1회 정맥 투여한다.
· 몸무게 30kg이상 : 다관절형 소아 특발성 관절염에 대해, kg(몸무게)당 8mg을 4주 1회 정맥 투여한다.
· 100 kg 이상의 환자에 대해서는 정맥 투여 시 800 mg을 초과해서는 안 된다.
· 간 효소의 상승, 호중구감소증 및 혈소판감소증 등의 실험실적 검사치 이상이 발생한 경우 용량 조절이 권장된다.
· 투여 시 생리식염 주사액으로서 최종 100 mL가 되도록 희석하고(몸무게가 30kg 미만인 경우 50mL), 1시간 이상 점적정주 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 감염

악템라를 포함한 면역억제제를 투여 받은 환자들에서 심각하고 때로는 치명적일 수 있는 감염이 보고되고 있다. 활동성 감염이 있는 환자들에서는 악템라 투여를 시작하지 않도록 한다.

환자에게 심각한 감염이 나타난 경우에는 감염이 통제될 때까지 이 약의 투여를 중단하도록 한다. 의료 전문가는 재발성 또는 만성 감염 병력이 있거나 쉽게 감염될 수 있는 기저 상태(예. 게실염, 당뇨병) 환자들에서 악템라의 사용을 고려할 때에는 주의하도록 한다. 악템라는 급성기 반응을 유발하는 사이토카인인 IL-6의 작용을 억제하여 급성 염증의 징후 및 증상이 억제되며 이로 인하여 감염의 발견이 늦어져 악화될 수도 있으므로 중등도에서 중증의 류마티스 관절염 환자 중 악템라를 포함한 생물의약품 투여 시 심각한 감염을 적절한 시점에 발견하기 위하여 환자의 상태를 충분히 관찰하고 문진할 것을 권장한다. 환자의 감염 가능성에 대해 평가할 때에는 C-반응 단백질(CRP), 호중구, 감염의 징후 및 증상에

대한 악템라의 영향이 고려되어야 하며 증상이 경미하여 급성기 반응으로 인정되지 않을 경우에도 백혈구 수, 호중구 수의 변동에 주의하고 감염이 의심될 경우 흉부 X선, CT 등의 검사를 통하여 적절한 처치를 하도록 한다. 신속한 평가와 적절한 치료가 이루어지기 위하여 감염을 암시하는 특정 증상이 나타날 때에는 즉시 의료 전문가에게 연락하도록 환자들을 지도한다.

2) 결핵
류마티스 관절염에 대한 다른 생물학적 치료에서 권장되는 것과 마찬가지로 악템라 투여를 시작하기 전 잠복 결핵 감염에 대하여 검진해야 한다. 잠복 결핵이 있는 환자들은 악템라 투여를 시작하기 전 표준 항결핵 요법으로 치료한다. 환자 개인에 적절한 결핵 치료 시작 여부를 결정하는데 있어 결핵 치료에 전문지식을 가진 의사와의 상담이 권고된다. 악템라 투여를 시작하기 전 잠복 결핵 감염 검사 결과 음성인 환자를 포함하여 투약 중 결핵의 징후 및 증상에 대한 면밀한 모니터링을 해야 한다.

3) 바이러스 재활성화
류마티스 관절염에 생물학적 치료를 실시할 경우 바이러스 재활성화(예. B형 간염 바이러스)가 보고된 바 있다.

4) 게실염의 합병증
악템라에 대해 게실염의 합병증으로서의 게실 천공이 드물게 보고되었다. 위장 궤양이나 게실염의 이전 병력이 있는 환자들에서는 주의해서 악템라를 사용하도록 한다. 위장 천공과 연관될 수 있는 게실염의 초기 식별을 위하여 열을 동반한 복통, 출혈 및/또는 원인불명의 배변 습관 변화와 같이 게실염의 합병증을 잠재적으로 보여주는 증상이 나타난 환자들은 즉시 검진해야 한다.

5) 아나필락시스를 포함한 과민반응
아나필락시스를 포함한 심각한 과민반응이 악템라와 관계가 있음이 보고되었다. 해외의 시판 후 조사에서, 아나필락시스를 포함한 과민반응 및 사망사례가 이 약을 단독 혹은 병용요법으로 투여하여 관절염 치료를 받은 환자에서 보고되었다. 아나필락시스를 포함한 과민반응은 이전에 과민반응이 나타난 경우와 아닌 경우 모두에서 발생하였으며 이 약의 첫 점적주사 시 일찍이 발생한 바 있다. 이러한 반응은 환자가 스테로이드나 항히스타민제로 사전 치료를 했더라도 과민반응을 경험했다면 더 심각하거나 잠재적으로 치명적일 수 있다. 이 약의 점적주사 시 아나필락시스를 적절히 관리하고 의학적 대처가 가능한 전문가에 의해 투여되도록 한다. 악템라 피하 투여를 하는 동안 아나필락시스 반응이 나타나는 경우 즉시 적절한 치료를 할 수 있도록 한다. 만일 아나필락시스 반응이나 다른 심각한 과민반응/심각한 주사 부위 반응이 발생한다면 악템라의 투여를 즉시 멈추고 투여를 영구적으로 중단해야 한다. 악템라에 대해 과민반응이 나타나는 것으로 알려진 환자에게는 악템라를투

여해서는 안 된다.

6) 활동성 간 질환과 간 장애
활동성 간 질환자 또는 간 장애 환자에게 악템라의 투여는 권장하지 않는다.

7) 간 효소 상승
임상시험에서 악템라의 투여와 관련하여 간 손상은 진행되지 않는 일시적 또는 간헐적인 간 효소의 경미한 또는 중간 정도의 상승이 흔히 보고되었다. 잠재적 간독성 약물(예. MTX)과 악템라를 병용투여 할 때 간 효소 상승의 빈도가 증가하는 것이 관찰되었다. 임상적으로 검사할 때, 빌리루빈을 포함한 다른 간 기능 검사들도 고려되어야 한다. ALT 또는 AST가 1.5 x ULN(정상 상한치)을 초과하여 상승한 환자들에서 악템라의 투여를 고려할 때에는 주의해야 한다. ALT 또는 AST 기저치가 5 x ULN을 초과하는 환자들에 대해서는 치료가 권장되지 않는다. 치료의 처음 6개월 동안은 매 4~8주마다 그 이후에는 매 12주마다 ALT 및 AST 수치를 검사하도록 한다. 간 효소에 근거한 변경 권장사항에 대해서는 '5. 일반적 주의' 항을 참고한다. 반복 검사로 확인한 ALT 또는 AST의 상승이 3~5 x ULN을 초과하는 경우에는 악템라의 투여를 중단한다.

8) 혈액검사 이상
악템라는 호중구감소증 발생을 높이며 혈소판 수 감소와 관련이 있다. 장기간 확장 연구 및 시판 후 임상경험에서 악템라와 연관된 호중구감소증 관련 감염이 흔하지 않게 보고되었다. 악템라로 인한 혈소판의 감소는 임상시험에서 발생한 심각한 출혈과는 관련이 없다. 이전에 악템라로 치료 받지 않은 환자 중 절대 호중구 수(ANC)가 2 x 109/L 미만인 환자들에 대해서는 투여를 시작하는 것이 추천되지 않는다. 낮은 혈소판 수(즉 혈소판 수 가 100 x 103/μL 미만)의 환자들에서 악템라 투여의 시작을 고려할 때에는 주의하여야 한다. 절대 호중구 수 0.5 x 109/L 미만 또는 혈소판 수 50 x 103/μL 미만인 환자들에 대해서는 치료가 권장되지 않는다. 현재까지 악템라를 가지고 진행한 임상시험에서 호중 구감소와 심각한 감염증의 발생 간에 분명한 관련성은 없으나 심각한 호중구감소증은 중 증의 감염 위험 증가와 관련이 있을 수 있다. 치료 시작 4~8주 후에 그리고 그 이후에는 3개월마다 호중구와 혈소판을 측정한다. 절대 호중구 수 및 혈소판 수에 근거한 용량 조 절 권장사항에 대해서는 '5. 일반적 주의' 항을 참고한다.

9) 지질 매개변수의 상승
악템라를 투여 받은 환자들에서 총 콜레스테롤, LDL, HDL, 중성지방(트리글리세리드)을 비롯한 지질 매개변수들의 상승이 관찰되었다. 대부분의 환자에서 죽종형성 지수는 증가하지 않았고 총 콜레스테롤 상승은 지질강하제에 의한 치료에 반응하였다. 악템라 투여 시작 4~8주 후에 지질 매개변수들에 대한 평가를 수행하도록 한다. 환자들은 고지혈증 관리에 대한 가이드라인에 따라 관리되어야 한다.

10) 신경계 장애
악템라가 탈수초질환에 끼치는 영향은 알려져 있지 않으나 다발성경화증 및 만성 염증성 탈수초 다발신경병증이 류마티스 관절염 임상시험에서 드물게 보고되었다. 탈수초 질환이 강력히 의심되는 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 처방의는 기 질환자 혹은 최근 탈수초질환이 발병한 환자에서의 악템라 사용을 주의하여야 한다.

11) 암
류마티스 관절염 환자들에서는 암 발생의 위험이 증가한다. 면역조절제는 암의 위험을 증가시킬 수 있다.

12) 예방접종
생백신 및 약독화 생백신과 악템라의 동시 투여에 대한 임상적 안전성이 확립되지 않았으므로, 생백신 및 약독화 생백신을 악템라와 동시 투여하지 않도록 한다. 무작위 공개 라벨 연구에서 류마티스 관절염 환자에게 23가 폐렴구균백신 및 파상풍 백신을 투여했을 때 악템라와 MTX를 병용 투여한 군과 MTX를 단독 투여한 군에서 유사한 반응을 나타냈다.
생백신을 투여 받은 사람으로부터 악템라를 투여 받은 환자로의 감염의 2차 전염에 대한 활용 가능한 자료는 없다. 악템라를 투여 받은 환자에서의 예방접종 효과에 대한 자료는 없다. IL-6 억제가 새로운 항원에 대한 일반적인 면역반응을 방해할 수 있기 때문에 모든 환자에게는 악템라의 투여를 시작하기 전 최신의 예방접종 가이드라인에 따라 예방접종을 진행하는 것이 추천된다. 생백신과 악템라의 투여 시작과의 간격은 최신의 예방접종 가이드라인에 따라야 한다.

13) 심혈관 위험
류마티스 관절염 환자들은 심혈관 장애에 대한 위험이 증가한 상태에 있으므로 통상적인 표준 치료의 일부로서 위험 인자들(예. 고혈압, 고지혈증)을 관리하도록 한다.

14) TNF 저해제와의 병용
악템라를 TNF 저해제나 류마티스 관절염에 대한 다른 생물의약품과 함께 사용한 경험은 없다. 악템라를 다른 생물의약품과 함께 사용하는 것은 권장되지 않는다.

15) 나트륨
이 약에는 최대 용량 1,200 mg 당 1.17 mmol(또는 26.55 mg)의 나트륨이 들어있다.
나트륨 제한 식이요법 중인 환자들의 경우에는 이러한 점이 고려되어야 한다. 이 약의 1,025 mg 미만 용량에는 나트륨이 1 mmol(23 mg) 미만으로 들어있다. 즉 본질적으로 '무염(sodium free)'으로 볼 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 심각한 감염증이 있는 환자(감염증이 악화될 우려가 있다)
2) 활동성 결핵 환자(증세를 악화시킬 우려가 있다)
3) 이 약 및 이 약의 성분에 과민증 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염 합병증이 있는 환자 또는 감염증이 의심되는 환자
2) 결핵의 기감염자(특히 결핵의 과거 병력이 있는 환자 및 흉부 X선상 결핵 치유 소견이 있는 환자)
3) 감염 감수성 증가 상태에 있는 환자
4) 간질성 폐렴의 기왕력이 있는 환자
5) 위장 궤양이나 장관 게실이 있는 환자
6) 백혈구 감소, 호중구 감소, 혈소판 감소가 있는 환자
7) 활동성 간 질환이나 간 장애가 있는 환자

4. 약물유해반응

1) 이 약을 투여한 성인 류마티스 관절염 시험대상자에 대한 임상 경험
류마티스 관절염 환자를 대상으로 악템라 정맥 투여의 안전성이 5건의 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 시험에서 평가되었다.
이중 눈가림 대조 기간은 4건의 연구에서는 6개월이었고 2건의 연구에서는 최대 2년이었다. 이중 눈가림 대조 연구들에서 774명의 환자들이 이 약 4 mg/kg을 MTX와 병용하여 투여 받았고 1,870명의 환자들이 이 약 8 mg/kg을 MTX 또는 다른 DMARDs와 병행하여 투여 받았으며 288명의 환자들이 이 약 8 mg/kg을 단독으로 투여받았다. 장기 노출 모집단에는 연구의 이중 눈가림 대조 기간이나 공개 라벨 연장 단계에서 이 약을 최소 1 회 투여 받은 모든 환자들이 포함되었다.
이 모집단의 환자 4,009명 중 3,577명이 최소 6개월 동안, 3,309명이 최소 1년 동안, 2,954명이 최소 2년 동안, 2,189명이 3년 동안 치료를 받았다.
가장 흔하게 보고된 약물유해반응(단독요법으로서 또는 DMARDs와 병행하여 악템라를 정맥 투여한 환자의 5% 이상에서 발생)은 상기도 감염, 비인두염, 두통, 고혈압, ALT 증가였다. 표 1에 열거된 약물유해반응은 기관 계통 분류 별로 그리고 다음과 같이 정의된 빈도 범주 별로 제시된 것이다.
• 매우 흔함(≥ 1/10)
• 흔함(≥ 1/100 to < 1/10)
• 흔하지 않음(≥ 1/1,000 ~ < 1/100)

표 1. 이중 눈가림 대조 기간 동안 단독요법으로서 또는 MTX나 다른 DMARDs와 병용하

여 이 약을 투여 받은 류마티스 관절염 환자들에서 발생한 약물유해반응의 요약

기관 계통 분류	매우 흔함	흔함	흔하지 않음
감염	상기도 감염	연조직염, 폐렴, 구강 단순 포진, 대상 포진	게실염
위장관 장애		복통, 구강 궤양형성, 위염	구내염, 위궤양
피부 및 피하조직 장애		발진, 가려움, 두드러기	
신경계 장애		두통, 어지러움	
검사(investigations)		간 효소 증가, 체중 증가, 총 빌리루빈 증가*	
혈관 장애		고혈압	
혈액 및 림프계 장애		백혈구감소증, 호중구감소증	
대사 및 영양 장애	고콜레스테롤혈증*		고중성지방혈증
내분비 장애			갑상선 기능저하증
안과 질환		결막염	
전신 및 투여 부위		말초 부종, 과민반응, 주사 부위 반응	
호흡기, 흉부, 종격동 질환		기침, 호흡 곤란	
신장 질환			신결석증

* 일반적 실험실적 모니터링에 의해 수집된 수치상승들을 포함함

(1) 감염

6개월 대조 시험에서 모든 감염의 발생률이 위약 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 112건인데 비해 이 약 8 mg/kg + DMARDs군에서는 100환자-년 당 127건으로 보고 되었다. 장기 노출 모집단에서는 이 약에 대한 감염의 총 발생률이 100환자-년 당 108 건이었다. 6개월 대조 임상시험에서 심각한 감염의 발생률이 위약 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 3.9건인데 비해 이 약 8 mg/kg + DMARDs군에서는 100환자-년 당 5.3건이었다. 단독요법 시험에서는 심각한 감염의 발생률이 이 약 투여군에서는 100환 자-년 당 3.6건, MTX군에서는 100환자-년 당 1.5건이었다. 장기 노출 모집단에서는 심각한 감염 세균, 바이러스, 진

균)의 총 발생률이 100환자-년 당 4.7건이었다.
또 다른 24주 대조 임상시험에서 모든 감염의 발생률이 이 약 8 mg/kg + DMARDs군에서 100환자-년 당 124.8건, 악템라 162 mg 피하 투여 + DMARDs군에서 100환자-년 당 124.8건으로 보고되었으며 심각한 감염의 발생률이 이 약 투여군에서는 100환자-년 당 3.5건, 악템라 162 mg 피하 투여 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 3.1건이었다.
보고된 심각한 감염으로는 폐내 또는 폐외 질환이 존재하는 활성 결핵, 칸디다증・아스페르길루스증・콕시디오이데스진균증 및 폐포자충을 포함한 침습성 폐감염, 폐렴, 연조직염, 대상 포진, 위창자염, 게실염, 패혈증, 세균성 관절염이 있었는데 일부는 치명적 결과를 야기하기도 하였다. 기회 감염 사례들이 보고되었다.

(2) 위장 천공
6개월 대조 임상시험에서 이 약 요법에 관한 위장 천공의 총 발생률은 100환자-년 당 0.26건이었다. 장기 노출 모집단에서는 위장 천공의 총 발생률이 100환자-년 당 0.28건이었다. 이 약에 대한 위장 천공의 보고는 전신성 화농성 복막염, 하부 위장 천공, 누공 및 농양을 포함한 게실염의 합병증으로서 주로 보고되었다.

(3) 주입 반응
6개월 대조 임상시험에서, 투여와 관련된 유해사례(투여 동안 또는 투여 후 24시간 이내에 발생된 선택 반응들)가 이 약 8 mg/kg + DMARDs군 환자의 6.9%에서, 그리고 위약+DMARDs군 환자의 5.1%에서 보고되었다. 투여 동안 보고된 사건들은 주로 고혈압이었다. 투여 완료 후 24시간 이내에 보고된 사건들은 두통과 피부 반응(발진, 두드러기)이었다. 이 사건들로 인해 치료가 제한되지는 않았다.

(4) 아나필락시스 반응
이 약과 연관된 아나필락시스를 포함한 임상적으로 유의한 과민반응과 투여 중지 요구는 24 주 대조 임상시험에서 0.1%(3/2,644)로 보고되었고 모든 노출 모집단에서 0.2%(8/4,009)로 보고되었다. 또 다른 24주 대조 임상시험에서 이 약 8 mg/kg + DMARDs군 환자의 1.1%(7/631), 악템라 162 mg 피하 투여 + DMARDs군 환자의 0.8%(5/631)에서 보고 되었다. 이러한 반응은 일반적으로 이 약의 2~4번째 투여 시 관찰되었다. 심각한 과민반응이 발생한 경우 즉시 적절한 의학적 치료가 이루어져야 한다. 해외의 시판 후 조사에서 이 약 투여 중 치명적인 아나필락시스 반응이 보고되었다.

(5) 스티븐스-존슨 증후군
해외의 시판 후 조사에서 이 약 투여 중 스티븐스-존슨 증후군이 보고되었다
.
(6) 면역원성
6개월 대조 임상시험에서 총 2,876명의 환자가 항 토실리주맙 항체에 대하여 검사되었다.

46명(1.6%)의 환자들에서 항 토실리주맙 항체가 발현되었다. 6명은 연관성이 있는 의학적으로 유의한 과민반응을 보였는데 그 중 5명은 치료를 영구 중지하였다. 30명 (1%)의 환자들에서 중화 항체가 발현되었다.

(7) 악성종양
24주의 대조 연구기간 동안 대조군의 환자가 8건의 악성종양을 진단 받은 것에 비하여 이 약을 투여 받은 환자 중에서는 15건의 악성종양이 진단되었다. 노출량을 보정한 발생률은 이 약 투여군(100환자-년 당 1.32 건) 및 위약과 DMARDs를 투여한 군(100환자-년 당 1.37건)이 서로 유사하였다. 모든 약물 노출 집단에서 24주의 대조 연구기간 동안 관찰된 악성종양의 발생 비율은 일정하게 유지되었다.

2) 악템라를 피하 투여한 성인 류마티스 관절염 시험대상자에 대한 임상 경험

류마티스 관절염 환자를 대상으로 악템라를 피하 투여한 2건의 이중 눈가림, 대조, 다국가, 다기관 시험이 수행되었다. 1,262명의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 비열등성 시험으로 악템라 162 mg 매주 피하 투여군과 이 약 8 mg/kg 4주 간격 투여군의 유효성과 안전성을 비교하였다. 다른 한 가지의 시험은 위약 대비 우월성 평가 임상시험으로서 656명의 환자를 대상으로 악템라 162 mg을 2주 간격으로 피하 투여하거나 위약을 투여하여 안전성과 유효성을 평가하였다. 두 건의 임상시험 모두에서 환자들은 비생물학적 DMARDs 제제를 투여 받은 배경이 있다.
임상시험 결과 이 약의 안전성은 정맥 투여하는 악템라의 알려진 안전성 프로파일과 유사하며 예외 사항으로 악템라 피하 투여 시 좀 더 자주 주사 부위 반응이 발생하였다.

(1) 주사 부위 반응
매주 악템라를 피하 투여한 군과 이 약 투여군을 비교한 임상시험에서 6개월간의 대조 기간 동안 주사 부위 반응의 빈도는 악템라를 피하로 매주 투여한 군에서 10.1%(64/631)이며 이 약 투여군에서 2.4%(15/631)이었다. 악템라를 격주로 피하 투여한 군과 위약 투여군을 비교한 임상시험에서 관찰된 주사 부위 반응 발생비율은 악템라를 격주로 피하 투여한 군과 위약 투여군이 각각 7.1%(31/437), 4.1%(9/218)이었다.
이러한 주사 부위 반응(부종, 소양증, 통증 및 혈종 포함)은 경증에서 중등도로 나타났다. 대다수는 별도의 치료 없이 회복되었으며 약물 치료 중단이 필요하지 않았다.

(2) 면역원성
악템라를 매주 피하 투여한 군과 이 약 투여군을 비교한 임상시험에서 6개월간의 대조 기간 동안 악템라 피하 투여군에서는 0.8%(5/625) 및 이 약 투여군에서는 0.8%(5/627)에서 항 토실리주맙 항체가 발생하였다. 이들 중 모두 중화 항체가 생성되었다. 악템라 피하 투여군 0.2%(1/625)에서 IgE 동종형(isotype) 양성 반응이 나타났다.

악템라를 격주로 피하 투여한 군과 위약 투여군을 비교한 임상시험에서 악템라 피하 투여군은 1.6%(7/434) 위약 투여군은 1.4%(3/217)에서 항 토실리주맙 항체가 생성되었다. 이들 중 악템라 피하 투여군은 1.4%(6/434), 위약 투여군은 0.5%(1/217)에서 중화 항체가 생성되었다. 악템라 피하 투여군의 0.9%(4/434)에서 IgE 동종형(isotype) 양성 반응을 보였다. 모든 약물 노출군 중 악템라를 피하로 투여 받은 1,454명의 환자 전체 (> 99%)에 대해 항 토실리주맙 항체에 대한 검사를 진행하였다. 13명(0.9%)의 환자가 항 토실리주맙 항체가 생성되었으며, 그들 중 12명의 환자(0.8%)에서 중화 항체가 생성되었다. 비율은 이 약 투여군에서 얻어진 것과 유사하였다. 항체의 생성이 유해사례 혹 은 임상 반응의 감소에 끼치는 연관성은 발견되지 않았다.

5. 일반적 주의

1) 악템라는 TNF 저해제, IL-1R 저해제, 항 CD20 단일클론항체 및 선택적 공동 자극 조절제와 같은 생물학적 DMARD와의 병용 투여 시 면역 억제 및 감염이 증가할 가능성이 있어 악템라와 이들 약물과의 병용 투여에 대해 연구한 바가 없다. 생물학적 DMARD와 악템라와의 병용 투여는 피하도록 한다.
2) 절대 호중구 수(ANC) 2 x 109/L 미만, 혈소판 100 x 103/μL 이하, 또는 ALT 또는 AST가 정상 상한치(ULN)의 1.5배를 초과하는 환자에게 악템라의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.
3) 검사치 이상이 있을 경우 아래와 같이 용량을 조절한다.

① 간 효소 이상

검사값	조치
> 1~3 x ULN	해당되는 경우 병용 MTX 용량을 조절한다. 이 범위 내에서 증가가 지속되는 경우에는 알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파라긴산 아미노전이효소(AST)가 정상화될 때까지 악템라 투여를 중단하고 임상적으로 적절한 경우 투여를 재개한다.
> 3~5 x ULN (반복 검사로 확인한 값)	< 3 x ULN이 될 때까지 악템라의 투여를 중단하고 > 1~3 x ULN에 대한 상기 권장사항을 따른다. > 3 x ULN의 증가가 지속되는 경우에는 악템라의 투여를 중지한다.
> 5 x ULN	악템라의 투여를 중지한다.

② 낮은 절대 호중구 수(ANC)

이전에 악템라로 치료받지 않은 환자 중 절대 호중구 수(ANC)가 2 x 109/L 미만의 환자에 대해서는 투여를 시작하는 것이 권장되지 않는다.

검사값 (cells x 10^9/L)	조치
≥ 1	용량을 그대로 유지한다.
0.5 ~ 1	악템라의 투여를 중단한다. ANC > 1 x 10^9/L로 증가할 때 악템라의 투여를 재개한다.
< 0.5	악템라의 투여를 중지한다.

③ 낮은 혈소판 수

검사값 (cells x 10^3/μL)	조치
50~100	악템라의 투여를 중단한다. 혈소판 수 > 100 x 10^3/μL이 되었을 때 악템라의 투여를 재개한다.
< 50	악템라의 투여를 중단한다.

4) 경증 신장 장애가 있는 환자들에 대해서는 용량 조절이 불필요하다. 중등도에서 중증의 신장 장애가 있는 환자들에서의 악템라에 대한 연구는 이루어지지 않았다. 이러한 환자들에대해서는 신장 기능을 면밀히 모니터링하도록 한다.

5) 아나필락시스성쇼크, 아나필락시양증이 나타나는 일이 있으므로 적절한 약물 치료(아드레날린, 부신피질호르몬제, 항히스타민제 등)나 긴급 처치를 즉시 실시할 수 있도록 해야 한다. 이상이 인정된 경우에는 즉시 투여를 중지한다.

6) 악템라 정맥 투여 중 또는 투여 당일에 주입 반응(발열, 오한, 구역질, 구토, 두통, 발진 등)이 발현할 가능성이 있기 때문에 환자 상태를 충분히 관찰한 다음 이상이 인정된 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치(항히스타민제, 해열진통제 투여 등)를 실시한다.

7) 악템라 피하 투여 후 주사 부위 반응(홍반, 소양감, 혈종, 종창, 출혈, 동통 등)이 나타난 것이 보고되었으므로 투여 시에는 주사 부위 반응의 발현에 주의하고 필요에 따라 적절한 처치를 행하여야 한다.

8) 감염증이 있는 환자에게 이 약을 투여하는 것에 의해 감염증이 심각해질 우려가 있기 때문에 아래와 같은 점에 유의한다.

① 투여를 시작할 때 폐렴 등의 감염증의 유무를 확인한다. 덧붙여 류마티스 관절염의 임상 증상(발열, 권태감, 림프절종창 등)은 감염의 증상과 유사하기 때문에 충분하게 판별하여야 한다.

② 감염 감수성 증가 상태에서는 기회 감염이 표면화할 우려가 있기 때문에, 투여를 피하는것이 바람직하다. 덧붙여 림프구 수 감소가 계속될 경우(기준으로서 500/μL)는 투여를 시작하지 않는다.

③ 감염증이 있는 경우는 감염증의 치료를 우선으로 한다.

9) 류마티스 관절염에 대한 생물의약품을 투여 받은 B형 간염 바이러스 보균 환자 및 B형 간염 바이러스 감염의 기왕력이 있는(HBs 항원 음성이지만 HBc 또는 HBs 항체 양성)환자에 있어 B형 간염 바이러스의 재활성화가 보고되고 있다. 환자들은 악템라 투여 시작에 앞서 HBV 감염 여부를 검사하여야 한다. B형 간염 바이러스 보균 환자 및 B형 간염 바이러스 감염 기왕력자에게 악템라를 투여할 경우 최신 B형 간염 치료 가이드라인에 따른 간 기능 검사치나 간염 바이러스 지표의 모니터링을 하는 등 B형 간염 바이러스의 재활성 화의 징후나 증상의 발현에 주의한다.

10) 악템라의 투여에 의해 급성기 반응(발열, CRP 증가 등), 감염 증상이 억제되어 감염증 발견이 늦을 가능성이 있기 때문에 급성기 반응이 인정되지 않을 때에도 백혈구 수, 호중구 수를 정기적으로 측정하고, 이러한 변동 및 천명, 기침, 인두통 등의 증상으로 감염증이 의심되는 경우에는 흉부 X선, CT 등의 검사를 실시해 적절한 처치를 실시해야 한다. 또 호흡기 감염뿐만 아니라 피부 감염이나 요로 감염 등의 자타각 증상에 대해서도 주의하고 이상이 발견된 경우에는 신속하게 담당 의사에게 상담하도록 환자를 지도해야한다.

11) 결핵의 기감염자에서는 증상의 표면화 및 악화의 가능성을 부정할 수 없기 때문에 악템라의 투여에 앞서 결핵에 대한 충분한 문진(결핵의 기왕력, 결핵 환자와의 밀접한 접촉력 등), 흉부 X선 검사 및 투베르쿨린 반응 검사를 실시하고 적당히 흉부 CT 검사, 인터페론 감마 수치 측정(퀀티페론) 등을 실시하여 결핵 감염의 유무를 확인하여야 한다. 특히 결핵 감염이 의심되는 환자에게는 복수의 검사에 의해 적절하게 감염의 유무를 확인하고 결핵의 진료 경험이 있는 의사에게 상담하여야 한다. 또 결핵의 활동성이 확인되었을 경우에는 결핵의 치료를 우선시해야 한다. 덧붙여 환자에 대해 결핵의 증상이 의심되는 경우(지속하는 기침, 발열 등)는 신속하게 담당 의사에게 상담하도록 설명하여야 한다.

아래에 해당되는 환자는 원칙적으로 악템라의 투여 시작 전에 적절한 항 결핵약을 투여한다.

① 흉부영상검사에서 비활동성 결핵과 일치하거나 추정되는 음영을 갖는 환자

② 결핵의 치료력(폐외결핵을 포함)을 갖는 환자

③ 투베르쿨린 반응 검사나 인터페론 감마 수치 측정(퀀티페론) 등의 검사에 의해 기감염이 강하게 의심되는 환자

④ 결핵환자와의 밀접한 접촉력을 갖는 환자

12) 악템라 투여 중에는 생백신 접종에 의해 감염될 우려가 있으므로 생백신 접종은 실시하지 않도록 한다.

13) 임상시험에서 흉막염(감염증을 특정할 수 없었던 것을 포함)이 보고되었다. 투여 기간 중에 흉막염(소견 : 흉수 저장, 흉부통, 호흡 곤란 등)이 인정될 경우에는 그 병인을 충분히 판별하고 감염증이 아닌 경우도 고려하여 적절한 처치를 실시한다.

14) 총콜레스테롤수치, 중성지방(트리글리세리드) 수치, LDL 콜레스테롤수치의 증가 등 지질 검사치 이상이 나타나는 일이 있으므로 투여 개시 3개월 후를 기준으로 이후는 필요에 따라서 지질 검사를 실시하고 임상검사상 필요하다고 인정된 경우에는 고지혈증치료

제의 투여 등 적절한 처치를 고려한다.

15) 간 장애를 일으킬 가능성이 있는 약제와 병용하는 경우나 활동성 간 질환 또는 간 손상 환자에게 투여하는 경우에는 트랜스아미나아제 수치 상승에 주의하는 등 관찰을 충분히 실시하고 이상이 인정된 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 실시해야 한다.

16) 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향에 관한 연구는 수행되지 않았다. 그러나 어지러움이 흔히 보고되었다는 점을 고려할 때 이 유해사례를 경험하는 환자들에게는 유해사례가 해소될 때까지 운전을 하거나 기계를 사용하지 말 것을 권하도록 한다.

17) 악템라에 대한 의존이 야기될 가능성에 대한 연구는 수행되지 않았지만 이용 가능한 자료에 의거하여 악템라의 치료에 의해 의존성이 야기된다는 증거는 없다.

18) 임상시험에서 심장애가 관찰되고 있으므로 환자 상태를 충분히 관찰하고 필요에 따라서 심전도 검사, 혈액검사, 흉부초음파검사 등을 실시하여야 한다. 심질환 합병증이 있는 환자에 투여할 경우 정기적으로 심전도 검사를 실시하고 그 변화에 주의한다.

6. 상호작용

상호작용연구는 성인을 대상으로만 수행되었다. 주 1회 10~25 mg MTX와 악템라 단회 용량 10 mg/kg의 병용 투여는, MTX 노출에 대하여 임상적으로 유의한 효과가 없었다. 집단 약동학 분석에서는 악템라의 청소율에 대한 MTX, 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 코르티코스테로이드계 약물의 영향이 탐지되지 않았다. 악템라는 TNF 저해제와 같은 생물학적 DMARDs의 병용투여에 대해 연구된 바 없다. 간 CYP450 효소의 발현은 만성 염증을 자극하는 IL-6와 같은 사이토카인에 의해 억제된다. 그러므로 악템라와 같은 강력한 사이토카인 억제 요법이 도입될 때 CYP450 발현이 역전될 수도 있다. 배양된 사람 간세포를 이용한 생체 외 연구들은 IL-6가 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 효소 발현의 감소를 야기함을 보여주었다. 악템라는 이들 효소의 발현을 정상화한다. CYP2C8에 미치는 영향에 대해서는 알려지지 않았다.

류마티스 관절염 환자들에서의 연구에서는 악템라 단회 용량 투여 1주일 후 심바스타틴(CYP3A4) 수치가 57% 감소했는데 이것은 건강한 시험대상자들에서 관찰된 농도와 비슷하거나 약간 더 높은 것이었다. 악템라의 치료를 시작하거나 중지할 때 CYP450 3A4, 1A2, 2C9(즉 아토르바스타틴, 칼슘채널 차단제, 테오필린, 와파린, 페니토인, 사이클로스포린 또는 벤조디아제핀계)에 의해 개별적으로 조절되거나 대사되는 의약품을 투여 중인 환자들에 대해서는 치료 효과를 유지하기 위하여 용량을 증가시켜야 할 필요가 있을 수도 있으므로 모니터링 되어야 한다. 긴 반감기(t1/2)로 인해 CYP450 효소 활성에 대한 이 약의 효과가 치료 중단 후에도 몇 주 동안 유지될 수 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임산부에서의 악템라의 사용에 관한 충분한 데이터는 없다. 동물 연구에서는 고용량에서

자연유산/배태아 사망의 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 사람에 대한 잠재적 위험은 알려져 있지 않다. 가임 여성들은 치료 동안 및 치료 후 3개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 하며, 임산부는 치료적 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 투여하도록 한다(사이노몰거스 원숭이에 대해 악템라가 태반 관문을 통과하는 것이 보고되고 있다).

2) 악템라가 사람 모유로 배출되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 악템라의 모유로의 배출에 관한 연구가 동물들에서 수행되지 않았다. 수유를 계속할 것인지 중지할 것인지 또는 악템라로 투여를 계속할 것인지 중지할 것인지에 대한 결정을 할 때에는 유아에 대한 수유의 편익과 여성에 대한 악템라의 편익을 고려하여야 한다.

8. 소아에 대한 투여

저체중 출생아, 신생아 또는 영아에 대한 안전성은 확립되어있지 않다. 2세 미만의 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다. 피하 투여는 소아 환자를 대상으로 연구된 바 없다. 설치류에 대한 시험에서 악템라는 어린 생쥐에게 독성을 나타내지 않았다. 특히 골격 성장, 면역기능과 성적 성숙에 대한 장애가 없었다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하되어 있으므로 환자 상태를 충분히 관찰하면서 신중하게 투여해야 한다. 다국가 임상시험에서 이 약을 투여 받은 2,644명의 환자 중 류마티스 관절염 환자 435명이 65세 이상이었으며 75세 이상은 50명이었다. 65세 이상에서 악템라를 투여 받은 군에서 유해사례 발생 빈도는 65세 미만의 경우보다 높았다.

10. 임상 검사치에의 영향

1) 호중구 감소

6개월 대조 시험들에서, 1 x 109/L 미만으로의 호중구 수 감소가 위약 + DMARDs를 투여 중인 환자들에서는 0.1% 미만으로 발생하였지만, 이 약 8 mg/kg + DMARDs를 투여 중인 환자들에서는 3.4%에서 발생하였다. 1 x 109/L 미만의 절대 호중구 수가 나타난 환자의 대략 절반이 치료 시작 후 8주 이내에 이 상태에 도달하였다. 0.5 x 109/L 미만으로의 감소가 이 약 8 mg/kg + DMARDs를 투여 받는 환자의 0.3%에서 보고되었다. 호중구성 백혈구감소증이 있는 감염증이 보고되었다. 감염이 호중구성 백혈구감소증과 관련되었는지는 명확하지 않다. 모든 노출집단에서 호중구 수 감소의 패턴과 발생률은 6개월 대조임상 시험들에서 나타난 것과 일관된 결과를 나타냈다.

2) 혈소판 감소

6개월 대조 시험들에서 100 x 103/μL 미만으로의 혈소판 수 감소가 위약 + DMARDs를 투여 중인 환자들에서는 1% 미만으로 발생하였지만 이 약 8 mg/kg + DMARDs를 투여

중인 환자들에서는 1.7%에서 발생하였다. 모든 노출집단에서 혈소판 감소의 패턴과 발생률은 6개월 대조 임상시험들에서 나타난 것과 일관된 결과를 보였다. 시판 후 매우 드물게 범혈구감소증이 보고되었다.

3) 간 효소 상승

6개월 대조 시험기간 동안 3 x ULN을 초과하는 ALT 또는 AST의 일시적 상승이 MTX 투여 중인 환자들에서는 4.9%에서 관찰되었지만 이 약 8 mg/kg을 투여 중인 환자들에서는 2.1%에서 관찰되었고 또 위약 + DMARDs를 투여 중인 환자들에서는 1.5%에서 관찰되었지만 이 약 8 mg/kg + DMARDs를 투여 받는 환자들에서는 6.5%에서 관찰되었다. 이 약 단독요법에 MTX와 같은 잠재적 간독성 약물을 병용하는 것은 이러한 상승의 빈도를 증가시켰다. 5 x ULN을 초과하는 ALT 또는 AST의 상승이 이 약 단독요법 환자의 0.7%, 이 약 + DMARDs 환자의 1.4%에서 관찰되었는데 이 환자들의 대다수가 이 약의 치료를 영구 중지하였다. 이러한 상승은 임상적 관련성이 있는 직접 빌리루빈의 증가와 관련성이 없었을 뿐만 아니라 간염 또는 간 기능 부전의 임상적 증거와도 관련성이 없었다. 이중 눈가림 대조기간 동안 ULN을 초과하는 간접 빌리루빈의 상승이 발생하였는데, 일반적 실험실적 영역으로 수집된 것으로서 이 약 8 mg/kg + DMARDs 환자의 6.2%에서 발생하였다. 총 5.8%의 환자가 ULN의 1~2배의 간접 빌리루빈 상승을 경험하였고, 0.4%는 2배 초과 상승되었다. 모든 노출집단에서 ALT 또는 AST 상승의 패턴과 발생률은 6개월 대조 임상 시험들에서 나타난 것과 일관된 결과를 보였다.

4) 지질 매개변수의 상승

6개월 대조시험에서 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤 및/또는 HDL 콜레스테롤과 같은 지질 매개변수들의 증가가 흔하게 보고되었다. 임상시험에서 일반적 실험실적 검사를 통해 이 약을 투여 받은 환자의 약 24%가 6.2 mmol/L 이상의 지속적인 총 콜레스테롤 증가를 경험했으며 15%가 4.1 mmol/L 까지 지속적인 LDL 증가를 경험했다. 지질 매개변수들의 증가는 지질강하제에 의한 치료에 반응하였다. 모든 노출집단에서 지질 매개변수 증가의 패턴과 발생률은 6개월 대조 임상 시험에서 나타난 것과 일관된 결과를 보였다.

5) 암

악템라에 노출 후 암의 발생 가능성을 평가하기에는 임상 자료가 불충분하다. 장기 안전성 평가는 진행 중이다.

11. 과량투여 시의 처치

악템라의 과량투여에 대해 이용할 수 있는 자료는 제한적이다. 우발적 과량투여의 증례 1건이 40 mg/kg의 단회 용량을 투여 받은 다발성골수종 환자에서 보고되었다. 유해사례는 관찰되지 않았다. 최대 28 mg/kg까지의 단회 용량을 투여 받은 건강한 지원자들에서 중대한 약물유해반응이 관찰되지 않았다. 하지만 용량-제한 호중구감소증이 관찰되었다.

과량투여 시 환자에 대해 유해사례의 표시 및 증상에 대해 모니터링할 것을 권고한다. 유해사례가 발생한 환자는 적절한 증상 치료를 받아야 한다.

12. 적용상의 주의

1) 조제 시
① 희석 시 및 희석 후에 거품이 생길 수 있는 격렬한 진동을 주지 않는다(이 약은 폴리소르베이트를 함유하고 있으므로 거품이 일어나기 쉽다).
② 용시 조제하고 조제 후는 신속하게 사용하며 잔액은 폐기한다.
2) 투여 시
① 이 약은 점적정주용으로서만 투여하고 피하·근육 내에는 투여하지 않는다.
② 다른 주사제, 수액 등과 혼합하지 않는다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 바이알은 냉장(2~8℃) 보관해야 하며 냉동하여서는 안 된다.
2) 바이알은 직사광선을 피해 외부 포장 상자에 넣어 보관해야 한다.
3) 육안 상 불투명 입자, 변색 또는 기타 이물질이 관찰된 경우에는 사용해서는 안 된다.
4) 조제된 제품 : 생리식염주사액으로 희석 조제된 용액은 30℃에서 24시간 동안 물리적 및 화학적으로 안정하다. 미생물학적 관점에서 희석 조제된 용액은 즉시 사용되어야 한다. 즉시 사용되지 않는 경우 사용 전 보관 시간 및 상태는 사용자의 책임이며 통제되고 검증된 무균 상태에서 희석되지 않으면 통상 2~8℃에서 24시간 이상 안정하지 않다.
5) 이 약에는 보존제가 들어있지 않다.

○ 저장방법 및 사용기간

-밀봉용기, 냉장보관(2～8℃)
-제조일로부터 30개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)**

1. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상 품목임.
- 대상 효능·효과 : 류마티스 관절염(성인)
- 재심사기간: 2012.4.6~2018.4.5(6년)
- 재심사신청기간: 2018.4.6.~2018.7.5

2. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상 품목임.

- 대상 효능·효과 : 전신형 소아 특발성 관절염, 다관절형 소아 특발성 관절염
- 재심사기간 : 2016.3.15. ~ 2020.3.14. (4년)
- 재심사신청기간 : 2020.3.15. ~ 2020.6.14.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	15.09.30.	15.09.30.				
보완요청 일자	15.12.15.	15.12.15.				
보완접수 일자	16.03.15.	16.03.15.				
최종처리 일자	16.03.15.	16.03.15.				

<붙임 1-2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정

-생물학적제제 등의 품목허가•심사 규정 (식품의약품안전청고시 제2015-41호, 2015.07.01.)
제6조, 제23제1항 관련하여 [별표 1] I. 신약 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품

자료번호 / 구분		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)															
자료제출	1.	○	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	○	○
	2.	○	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	1.	○	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	○	○
	2.	○	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	○	○
면제 사유		2. 새로운 용법용량 관련, 제4호 바목의 자료는 기허가 제출 자료로 갈음. 1. 새로운 효능효과, 2.새로운 용법용량 관련 제5호 가, 다목의 자료는 기허가 제출 자료로 갈음.																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
   -변경허가를 받고자 하는 경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험성적에 관한 자료
   ㄱ. Module2, Module5 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
   ㄱ. EU의 악템라IV의 SmPC

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
   ㄱ. 휴미라주40밀리그램과의 허가사항 비교표

▶ 소아 특발성 관절염(Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA)

소아에서 발생하는 류마티스 질환 중에서 가장 흔하다. 소아기특발성관절염은 16세 미만의 소아에서 발병하고, 6주 이상 지속되는 관절염을 지칭하며, 발병 후 처음 6개월 이내에 나타나는 증상에 따라 전신형, 소수관절형, 다수관절형으로 구분한다. 지금까지 보편적으로 사용하였던 용어인 소아류마티스관절염 (Juvenile Rheumatoid Arthritis, JRA)은 미국 류마티스 학회 (American College of Rheumatology, ACR)에서 제안한 것이며, 유럽 류마티스 학회 (European League Against Rheumatism, EULAR)에서는 소아만

성관절염 (Juvenile Chronic Arthritis, JCA)이라고 지칭한다. 그러나 ACR과 EULAR 기준에서 용어의 모호함과 질병군의 중복, 초기 진단의 한계점 등의 문제점
들이 많아 임상 증상과 검사 결과에 따라 비교적 질병 군들이 동일하고, 질병 군들 사이의 구분을 명확하게 하고자 국제 류마티스 학회 (International League of Associations for Rheumatology, ILAR)에서 소아에서 발생하는 만성관절염을 7가지로 분류하였고 (표 1), 소아기특발성관절염이라는 용어를 제안하였으며, 이 용어가 현재 가장 보편적으로 사용되고 있다. 소아기특발성관절염의 연간 발병률은 10만 명당 1 명 이하에서 20명 이상까지, 유병률도 10만 명당 10명 이하에서 400명 이상까지 다양하게 보고되고 있다

표1. 소아기특발성관절염(JIA)의 분류 기준 (ILAR)

1. 전신형
2. 소수관절형
    a. 지속형(Persistent) - 어느 시점에도 5개 이상의 관절이 침범하지 않는 경우
    b. 연장형(Extended) - 발병 6개월 이후에 5개 이상 관절 침범한 경우
3. 다수관절형(류마티스인자 음성)
4. 다수관절형(류마티스인자 양성)
5. 건선관절염 - 관절염과 건선이 동시에 있거나 관절염과 아래에서 2개 이상의 증상이 동반된 경우
    a. 손발가락염(dactylitis)
    b. 손발톱박리증(onycholysis) 혹은 nail pitting
    c. 부모형제에서 건선이 진단된 경우
6. 골부착부염(Enthesitis)과 연관된 관절염 - 관절염과 골부착부염이 동시에 있거나 관절염이나 골부착부염과 아래에서 2개 이상의 증상이 동반된 경우
    a. 천골장골 관절의 압통이 있거나 요천골의 염증성 통증
    b. HLA-B27 양성
    c. 6세 이후에 남자아이에서 발생한 관절염
    d. 급성 혹은 증상이 있는 전방포도막염
    e. 부모형제에서 HLA-B27와 관련된 질환의 병력
7. 미분류형 관절염(Undifferentiated arthritis)
    a. 제시된 관절염 분류에 속하지 않는 경우 (Fits no other category)
    b. 관절염 분류 기준에서 두 개 이상이 중복되는 경우(Fits more than one category)

○ 제출자료 요약

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 일본 및 유럽, 미국허가사항과 원개발사인 로슈(쥬가이社)는 효능효과에 sJIA 및 pJIA를 이미 포함하고있어 동일하게 반영하여 변경 신청함.

• 변경대비표 참조

(1) 효능효과 변경

: 임상자료를 근거로 효능효과 변경

- 2세 이상의 pJIA 와 sJIA 환자 추가

(2) 용법용량 변경

: 문구 추가

- 효능효과 추가에 따른 용법용량 추가

1.2. 약리작용기전

• 혈중 IL-6R와 결합하여 염증매개인자인 IL-6의 신호전달을 저해함

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집

- 임상시험 목록 요약표

임상단계	시험번호	디자인	대상질환	대상자수 (N)	투여용량	결과
pJIA						
3상 (pivotal)	WA19977	공개, 이중눈가림, 위약대조, 무작위배정, 다기관	다관절 활성 소아 관절염	188	파트Ⅰ 16주 공개 8 or 10mg/kg Q4W IV 파트Ⅱ 24주 위약 및 8 or 10mg/kg Q4W IV 파트Ⅲ 40~64주 공개 8 or 10mg/kg Q4W IV	○1차 유효성평가변수 - 40주째까지 (16주째와 비교하여) JIA ACR30 증상악화를 나타낸 환자의 비율을 위약 및 TCZ 치료군과 비교 ○2차 유효성평가변수 - 공개형 TCZ 치료의 유효성을 평가한다 (파트 I) - pJIA 환자들에서 임상적 반응의 유지와 안전성에 대한 TCZ의 장기 효과를 평가한다 (파트 III) - 체중이 <30 kg인 환자들에서 8 mg/kg의 유효성과 안전성을 10

						mg/kg과 비교평가한다 (파트 I, II, III)
3상	MRA318JP	공개, 다기관	다관절 활성 소아 관절염	19	8mg/kg Q4W IV	○1차 유효성평가변수 - 12주째 최종 관찰일에 JIA 코어 세트의 30% 향상을 보인 환자 비율
3/4상	MRA319JP	공개, 이중눈가림, 위약대조, 무작위배정, 다기관	다관절 활성 소아 관절염	19	8mg/kg Q4W IV	○1차 유효성평가변수 - pJIA에 대해 TCZ 장기치료의 안전성, 유효성 및 약동학을 조사
sPIA						
3상 (pivotal)	WA18221	공개, 이중눈가림, 위약대조, 무작위배정, 다기관, 2군	전신형 활성 소아 관절염	112	≥ 30kg - 8mg/kg Q2W IV < 30kg - 12mg/kg Q2W IV	○1차 유효성평가변수 Part I - 12 주차에 JIA ACR core set(JIA ACR30 response)에서 적어도 30% 이상의 향상을 보인 환자의 비율 및 발열의 부재* * 발열의 부재는 최근 7 일 이내에 ≥37.5 ° C 의 온도 기록이 없었던 경우로 정의했다.
2상	LRO320	공개, 다기관, 단일 상승용량시험	전신형 활성 소아 관절염	18	single dose, 2, 4 or 8 mg/kg IV	- 영국, 프랑스(백인대상)에서 실시됨 ○1차 유효성평가변수 안전성과 내약성이 이 용량탐색
2상	MRA011JP	공개, 단일기관, 단일 상승용량시험	전신형 활성 소아 관절염	11	single dose, 2, 4 or 8 mg/kg IV	- 일본(일본인대상)에서 실시됨 ○1차 유효성평가변수 - 용량탐색, 시간 경과에 따른 CRP, ESR(주 평가 기간과 연장치료 기간) 및 혈청 TCZ 수준(주 평가 기간)의 변화
3상	MRA316JP	공개, 이중눈가림, 위약대조, 무작위배정, 다기관, 2군	전신형 활성 소아 관절염	56	0, 8mg/kg IV	○1차 유효성평가변수 시험의 개방 단계에서 TCZ에 응한 대상자의 위약군 및 시험약 군에 무작위 배정의 반응의 유지율 비교
3상	MRA317JP(011,	공개, 다기관, 장기 치료	전신형 활성 소아 관절염	60	8mg/kg IV	○1차 유효성평가변수 - 장기 치료에 따른 JIA ACR

	316 연장시험)					반응이 있는 환자의 비율
3상	MRA324JP	공개, 다기관, 장기 치료	전신형 활성 소아 관절염	82	8mg/kg IV	○1차 유효성평가변수 - JIA ACR30 반응

- 임상시험자료 주요내용 요약 (pivotal 중심)

• 효능효과, 용법용량 추가를 위한 허가 변경 신청 건이며, 타당함.

• 효능효과, 용법용량 추가 근거는 하단 내용을 참조할 것

1. 다관절형 소아 특발성 관절염

● pJIA 환자를 대상으로 하는 Roche 글로벌 중추적 시험(전체 환자에서 최대 40주까지의 자료):

WA19977: 활동성 다발성(polyarticular-course) 소아 특발성 관절염 환자에서 토실리주맙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 24주 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 중도 탈락 임상시험으로 16주 공개 라벨 도입기와 64주 공개 라벨 추적 관찰기간 수반

● 일본의 sJIA 환자를 대상으로 하는 Chugai 근거제시 시험:

MRA318JP: 복수의 활성 관절이 있는 소아 특발성 관절염 환자에서 제 III상TCZ 임상시험 [6주 공개 라벨기 후 12주 이중 눈가림, 중도 탈락기]

MRA319JP: 시험MRA318JP의 JIA 환자에서 TCZ 장기 치료 임상시험 [시험 MRA318JP에서 첫 주입 후 최소 1년]

▶ 약동학

- PJIA 환자를 위한 TCZ 권장 용량

WA19977시험에서 < 30 kg pJIA 환자에서 10 mg/kg 용량이 전체 체중 범위의 노출과 더 유사한 노출을 발생시키고, ≥ 30 kg pJIA 환자에서 8 mg/kg 용량 으로 나타난 유효성과 더 유사한 유효성을 야기할 수 있는지 확인함.

- 시험 MRA318JP의 경우, **매 4주마다 8 mg/kg 용량을 투여한 pJIA 환자의 임상 자료에서 < 30 kg 환자는 ≥ 30 kg 환자보다 유효성이 더 낮게 나타났다.** 이 양 군 간 유효성 반응 차이는 TCZ에 대한 PK 노출차에 기인하였다. **PK 모델화와 시뮬레이션의 결과, < 30 kg pJIA 환자에서는 10 mg/kg으로의 용량 증량이 필요한 것으로 나타남**

파트 I 및 파트 II 양 파트에서, 10 mg/kg 용량으로 발생한 < 30 kg 환자의 PK 노출에 대 해

모델에서 계산된 PK 노출 매개변수와 관찰치는 8 mg/kg (< 30 kg)군보다 ≥ 30 pJIA 환자의 8 mg/kg 용량과 더 유사하였다. 이렇게 < 30 kg 환자의 10 mg/kg 용량과 ≥ 30 환자의 8 mg/kg 용량에서 더 유사한 PK 노출은 유사한 반응(CRP, ESR, IL-6, sIL-6R)과 유사한 유효성 결과 변수(JIA ACR 반응 및 베이스라인 대비 JADAS27 변화)를 야기하였다. 유효성은 저노출에서 불충분해(sub-optimal) 보이지만, 중간 내지 고 노출에서 증가하는 것으로는 보이지 않는다. 이는 최대 유효성과 관련된 노출 범위가 확인되었음을 시사한다.

이와는 대조적으로 PK 노출과 안전성 프로파일 사이에 뚜렷하게 확인된 관계는 없었다. 따라서 안전성 관련 위험성을 증가시키지 않으면서도 최적 이득을 얻을 수 있으므로 <30 kg 환자의 10 mg/kg 용량과 ≥ 30 kg 환자의 8 mg/kg 용량 사용의 타당성이 본 시험에서 입증되었다. 의뢰자는 pJIA 치료 시 TCZ 용량으로 < 30 kg 환자에서 이 약 10mg/kg과 ≥ 30 kg 환자에서 8 mg/kg을 권장한다.

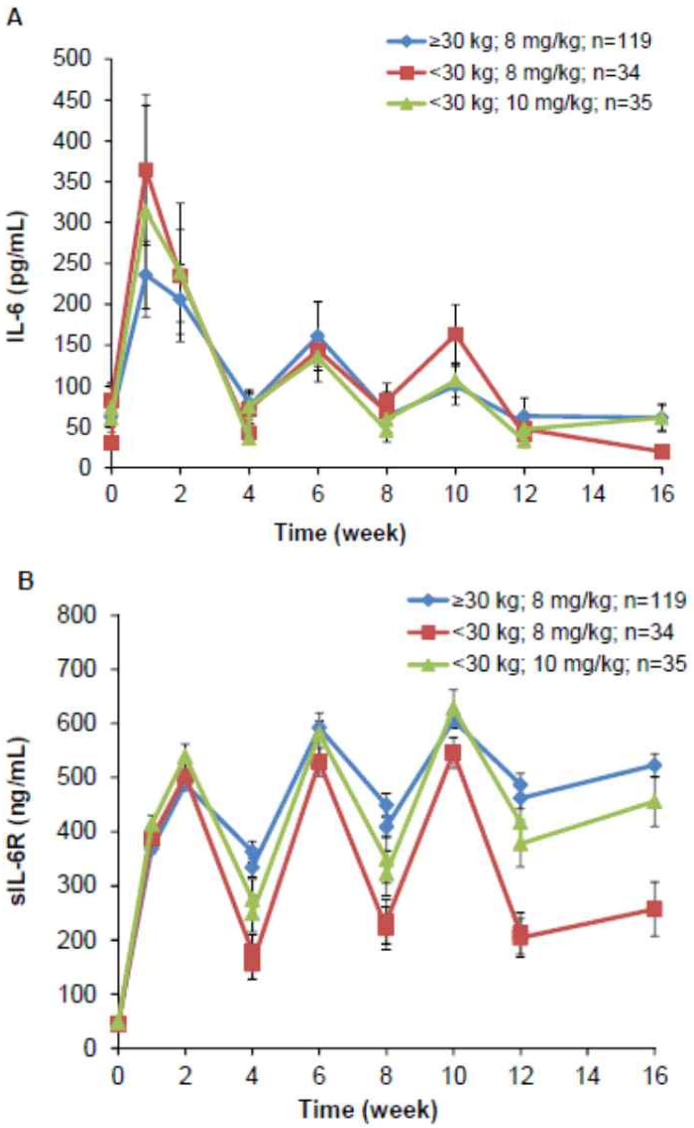
Table 3 Summary of TCZ Pharmacokinetic Exposure Parameters to Week 16 by Treatment Group (Part I)

PK Parameters	TCZ 10 mg/kg (< 30 kg)	TCZ 8 mg/kg (< 30 kg)	TCZ 8 mg/kg (≥ 30 kg)
Model Computed	**n = 32**	**n = 30**	**n = 115**
$AUC_{wk12-16}$, µg·day/mL	968±254 (934, 445-1658)	702±218 (712, 336-1239)	1231±361 (1157, 610-2228)
C_{max_wk12}, µg/mL	175±32 (175,108-256)	140±25 (141, 92-187)	182±37 (179,107-341)
C_{min_wk16}, µg/mL	2.35±3.59 (0.88, 0-16.3)	0.95±2.07 (0.09, 0.0-7.7)	7.49±8.20 (4.11, 0.0-36.3)
Observed	**n = 29**	**n = 27**	**n = 113**
C_{wk16}	2.75±4.19 (1.02, 0.0-18.7)	0.98±2.26 (0.0, 0.0-9.06)	7.44±8.48 (4.4, 0.0-39.1)

Source: std1_pk_1

Mean±SD (median, min-max) was presented; n: represents number of patients contributing to summary statistics; C_{wk16}: observed pre-dose concentration at Week 16; $AUC_{wk12-16}$, C_{max_wk12} and C_{min_wk16} are pharmacokinetic model computed. The sample size for the observed C_{wk16} is smaller when compared to that of the model-computed PK parameters because of the missing samples at Week 16.

Figure 5 Mean Absolute IL-6 (A) and sIL-6R (B) by Visit to Week 16 (Part I)

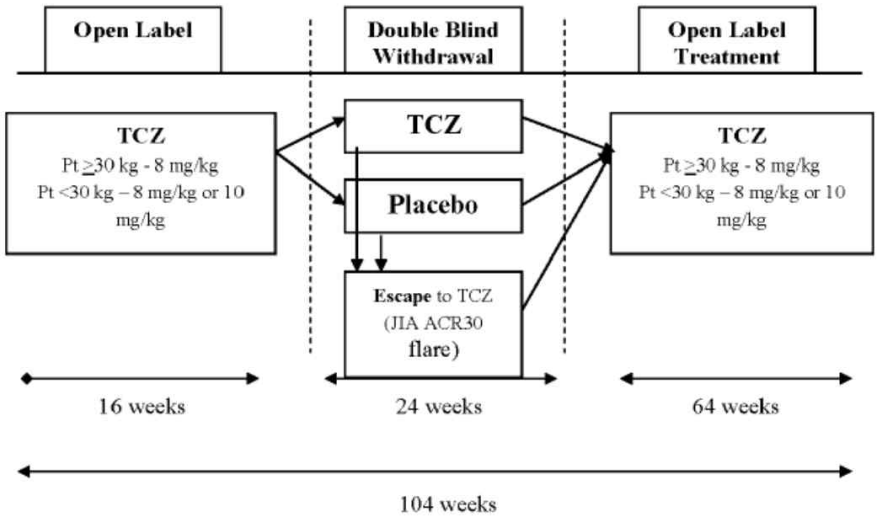


Source: stl10_ilps_ah1and stl10_ilpr_ah1Error bars = standard error of mean

▶ 유효성

- WA19977 시험의 1차 유효성 평가변수는 충족되었다. 위약을 투여 받은 환자와 TCZ를 투여 받은 환자들에서 16주째 이후 40주째까지 JIA ACR30 증상악화 발생률에서 통계적으로 유의한 차이가 있었기 때문이다. 전체적으로, TCZ는 pJIA 환자들에서 40주째까지 JIA ACR 반응을 향상시키거나 유지시켰다.

Figure 1 Overview of Study Design of Study WA19977



참조- 휴미라 허가 당시 제출자료

Adalimumab (D2E7) Pharmacokinetic Assessments from a Phase 3 Trial Titled:

"A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Children With Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis" Protocol DE038

1차 유효성 목적 : 비 메토트렉세이트(MTX)/아달리무맙 투여 다관절 소아 류마티스 관절염(JRA)피험자의 질병 악화를 이전에 아달리무맙 투여에 반응한 적이 있는 비 MTX / 위약 투여 다관절 JRA피험자와 비교 평가.

Figure 1. Schematic of the Study Design for Study DE038

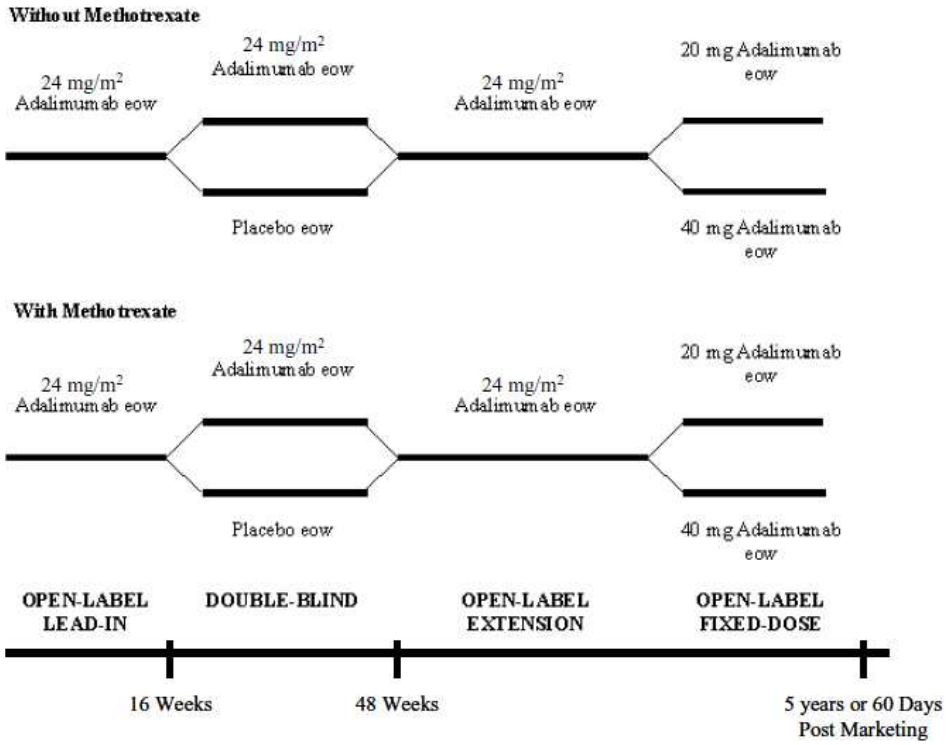


Table 5 WA19977 Part II: Overview of Hierarchical Analysis of Significance Testing at Week 40

	Endpoint	All Placebo N=81	All TCZ N=82	Difference [a] [95% CI]	p-value
Primary Efficacy Endpoint					
1	Proportion of patients with JIA ACR30 flare (relative to week 16): n (%)	39 (48.1%)	21 (25.6%)	-0.21 [-0.35;-0.08]	0.0024
Secondary Efficacy Endpoints					
2	Proportion of patients with JIA ACR30 Improvement: n (%)	44 (54.3%)	61 (74.4%)	0.19 [0.05; 0.33]	0.0084
3	Proportion of patients with JIA ACR50 Improvement: n (%)	42 (51.9%)	60 (73.2%)	0.20 [0.06; 0.34]	0.0050
4	Proportion of patients with JIA ACR70 Improvement: n (%)	34 (42.0%)	53 (64.6%)	0.22 [0.07; 0.37]	0.0032
5	CFB in number of active joints: Adjusted Mean	-11.4	-14.3	-2.9 [-5.7;-0.1]	0.0435
6	CFB in Physician's global assessments VAS: Adjusted Mean	-35.2	-45.2	-9.9 [-16.5;-3.4]	0.0031
7	CFB in the pain VAS: Adjusted Mean	-22.3	-32.4	-10.2 [-17.6;-2.7]	0.0076
8	CFB in number of joints with limitation of movement: Adjusted Mean	-7.7	-9.5	-1.8 [-4.1;0.5]	0.1229
9	Patient/parent global assessment VAS: Adjusted Mean	-24.7	-32.1	*	*
10	CFB in ESR (mm/h): Adjusted Mean	-12.0	-26.3	*	*
11	CHAQ-DI score	-0.6	-0.8	*	*
12	Proportion with JIA ACR90 improvement: n (%)	19 (23.5%)	37 (45.1%)	*	*
13	Proportion with Inactive Disease: n (%)	12 (14.8%)	26 (31.7%)	*	*

CFB: change from baseline; CI: confidence interval.

a TCZ versus placebo.

* Difference of TCZ versus placebo and p-values for these variables are not provided as they fall below a non-significant parameter in the multiplicity hierarchy structure.

Sources: etepcmh03_ja3fw_v1_rx2_it2_p2, etepcmh03_jajr_w40_rx2_it2_ap12, etefano01l_jcrc_w40a_nr_rx2_it2_ap12, etefano01l_pnvc_w40a_nr_rx2_it2_ap12, etepcmh03_ind_w40_rx2_it2_p12.

- MRA318JP

마지막 주입 후 4주 후 최종 관찰에서, 94.7% (95% CI 74.0-99.9) 즉, 19명 가운데 18명이JIA ACR30 향상을 나타냈다. ACR50 및 ACR70 향상률은 각각 94.7% (74.0-99.9) 및57.9% (33.5-79.7)였다.

- MRA319JP

JIA ACR 30과 JIA ACR50 향상에 대해 높은 비율이 유지되었고, JIA ACR70 향상을나타낸 환자 비율은 치료 시작 후 24주 후 94.1%로 증가되었다. 이는 치료 후 168주후까지 88.2% - 100%로 높게 유지되었다

- 지속형 소수관절형 JIA는 본 연구에 포함되지 않음.

- 시험 WA19977의 대상 환자군은 ILAR 기준에 따라 **활성 다관절형 과정이 있는 확장형 소수관절형 소아 특발성 관절염 (eoJIA) 또는 RF-양성 또는 RF 음성 pJIA에 대한 입증**된 증거가 시험 등록 전 최소 6개월 동안 있었던 2-17세 환자들이었다. 질병은 스크리닝 및 베이스라인에서 활성상태여야 했고 **적어도 5개의 활성 관절염이 있는 관절 (부종이 있거나 부종이 없는 경우 가동범위 제한과 압통 및 동통이 있는 관절)이 있고,** 가동범위 제한이 있는 활성 관절이 적어도 3개 있어야 했다. 또한, 환자들은 메토트렉세이트 (MTX)에 적절한 반응을 보이지 않거나 MTX를 견딜 수 없었어야 했다. 임상시험용 의약품 (예: 항-CD19 및 항-CD20)을 포함하여 세포고갈요법으로 이전에 치료를 받은 환자들은 시험 참여가 허용되지 않았다. 다음의 JIA 하위유형은 시험대상군에 포함되지 않았다: **전신성 관절염, 지속성 소수 관절염, 건선 관절염,**
골부착염 관련 관절염, 미분화 관절염.

▶ 안전성

시험 WA19977의 주요 AE 소견을 아래에 요약하였다.

- 전체 노출 모집단의 AE 발생률은 100환자-년당 479.8건이었다. AE는 대부분 경증 또는 중등도였다. 대부분의 반응은 후유증 없이 해결되었다. 100환자-년당 AE 발생률은 ≥ 30 kg 환자군과 < 30 kg 환자군에서 서로 유사하였다.
- 시험 중 발생한 사망은 없었다. 전체 노출 모집단의 SAE 발생률은 100환자-년당 12.5건이었다. 2.7%의 환자에서 SAE가 치료와 관련된 것으로 평가하였다.
- 전체 노출 모집단에서 감염 및 침습 AE가 가장 빈번한 AE이자 가장 빈번한 SAE였다. 감염 AE의 발생률은 100환자-년당 163.7건이었고 감염 SAE의 발생률은 100환자-년당 4.9건이었다.

- 환자 7명은 AE 로 인해 시험을 중단하였다. 7건의 반응 중 2건은 중대한 것으로 간주되었다. 전체 노출 모집단의 조기 치료 중단율은 100환자□년당 3.3명이었다.
- 시험약 용량의 변경 유형은 모두 일시 투여 중단이었고 용량 감량은 실시되지 않았다. 전체 노출 모집단에서 시험약의 일시 투여 중단율은 12.8%였다.
- 시험 중 발생한 아나필락시스 반응은 없었다. 주입 중 또는 주입 후 24시간 내보고된 주입 관련 AE는 100환자-년당 23.3건으로 발생하였고, 가장 빈번히 보고된 반응은 어지러움, 두통, 저혈압이었다.
- 시험 치료 내내 대다수의 환자에서 혈소판 수가 감소하였지만 정상치로 유지되었다(172명 [91.5%]) 중대한 출혈 반응은 보고되지 않았다.
- 시험 치료 내내 대다수의 환자에서 ALT, AST 수치는 정상 범위 내에 유지되었다. 1명은 중대하지 않은 경증 간독성 반응이 발생하였다.
- 시험 치료 내내 총, 직접, 간접 빌리루빈 농도의 평균치는 정상 범위 내에 유지되었다.
- 일반적으로 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방 농도 등 평균 지질 매개변수는 시험 기간 동안 정상 범위 내에 있었다. 34.6%와 11.4%는 시험 치료 중 일정 시점에 총 콜레스테롤 수치가 ≥ 170 mg/dL, LDL-콜레스테롤 수치가 ≥ 110 mg/dL로 베이스라인 후에 상승하는 것을 경험하였다. 지질 강하제로 치료받은 환자는 없었다.

시험 MRA318JP, MRA319JP의 주요 AE 소견을 아래에 요약하였다.

- 안전성 평가군에서 AE 발생률은 100환자-년당 332.0건이었다.
- t 가장 흔한 AE는 비인두염, 인두염, 상기도 감염, 위장염, 절지동물 자상, 습진이었다.
- 환자 4명에서 중대한 이상 반응 6건이 발생하였다. 이 반응은 인플루엔자 및 세균성 위장(모두 TCZ와 명확히 연관 없음), 위장염 및 감각 장애(모두 TCZ와 연관 없음), 폐렴 및 중증근무력증(모두 TCZ와 연관 가능성이 있음)이었다.
- 기관 계통 분류(SOC)의 감염 및 침습에서 가장 흔한 AE는 비인두염, 인두염, 위장염, 상기도 감염이었다.
- 환자 2명(10.5%)에서 주입 반응 2건이 있었다. 아나필락시스 증례는 없었다. 시험 WA19977과 시험 MRA318JP, MRA319JP의 안전성 자료를 고려하면 AE의 발생률과 유형은

시험 모집단 간 서로 유사하였다. TCZ의 장기 사용은 내성이 우수하였고 특이 소견으로 추가 안전성 우려 사항은 없었다. 관찰된 AE는 TCZ에 대해알려진 안전성 프로파일과 일치하였다.

2. 전신형 소아 특발성 관절염

소아 특발성 관절염(JIA)의 아집단으로, 관절염, 간헐열, 발진 등의 증상을 특징으로 하며 모든 JIA 사례의 4~17%를 차지하는 것으로 알려져 있습니다. 관절염 증상을 보이는 관절의 수에는 제한이 없습니다. 가장 흔하게 발병하는 부위는 무릎, 손목, 발목, 턱 관절입니다. 장기적 관절 합병증에는 성장 및 성발달 패턴 이상이 포함되는 경우가 많습니다. 열은 가장 빈번하게 발생하는 관절외 증상이며 sJIA의 진단에 필요합니다. **발열은 최소 3일간 매일 발열 증상을 보이는 것으로 기록되고 소실성 발진을 동반하는 경우도 있습니다.** 열은 특질상 최대 39˚C(102.2˚F)까지 오를 수 있으며 빠르게 정상 체온 또는 정상보다 낮은 체온(매일열)으로내려갑니다[8402, 8636, 8637, 10041]. 발진은 연어색을 띄며 우선적으로 몸통과 근위 말단에서 발생하는 경우가 많으나 다른 부위에서도 발생할 수 있습니다.

sJIA는 현재 요법의 효과 외에 질환 그 자체의 결과로 상당한 사망률과 연관됩니다. 또한 **JIA 환자에게서 발생하는 모든 사망의 거의 2/3은 sJIA 아동 환자에게서 발생**합니다[10055]. sJIA의 주 사망 원인은 감염 및 대식세포 활성화 증후군(MAS)입니다

sJIA라고 진단된 환자의 상당한 비율이 성인이 된 후에도 지속적으로 질환에 시달리게 됩니다.

- sJIA 환자를 대상으로 한 Roche 피보탈 연구 WA18221(최대 12주 동안의 모든 환자에 대한 데이터와 50명의 환자가 연구 2부에서 최소 1년의 치료 기간에 도달한 경우)
- sJIA 환자를 대상으로 한 Chugai 연구:

- LRO 320: 청소년 전신 특발성 관절염 환아들을 대상으로 MRA의 단일 정맥 내 투여량 범위에 대한 안전성, 내성, 약동학 및 효능를 알아보기 위한 2상 개방 표지 연구.
- MRA011JP: 청소년 전신 특발성 관절염 환자를 대상으로 한 TCZ 조기 제2상 연구 - 기본 평가 기간 MRA011JP 및 확장 치료 기간 MRA011JPExtended
- MRA316JP: 청소년 전신 특발성 관절염 환자를 대상으로 한 TCZ 제3상 연구
- MRA317: 청소년 전신 특발성 관절염 환자를 대상으로 한 MRA 장기 치료 연구
- MRA324JP: 청소년 전신 특발성 관절염 환자를 대상으로 한 MRA 개방 표지 임상 연구 또한

다음 두 집단 PK 분석에서 도출된 데이터도 제공됩니다.

- sJIA 소아 환자 및 저체중 환자에 대한 대안적인 권장 투여량 개발[1040562].
- WA18221 연구의 집단 PK 분석: sJIA 소아 환자 및 저체중(BW) 환자에 대한 대안적인 권장 투여량 검증[1038771].

▶약동학

TCZ 제거율이 RA 성인 환자보다 이 sJIA 환자들에게 더 높게 나타났으며 혈청 IL-6 농도 또한 RA 성인 환자보다 이러한 아동에게 투여한 전후에 더 높게 나타났습니다. 효능 반응은 TCZ 주입 후 4주에 걸쳐 감소되는 것으로 나타났으며 **대부분 환자의 경우 투여 2주 후면 TCZ가 혈장 내에서 검출되지 않았습니다.** 따라서 sJIA 환자에게 TCZ를 격주로 투여해야 한다는 결론이 도출되었습니다.

Table 35 Summary of PK Parameters of TCZ after Single Infusion of 8 mg/kg to sJIA Pediatric Patients and to Adult RA Patients

Study	Population	AUC_{inf}, mg·hr/mL	$T_{1/2}$, hr	CL_s, mL/kg
LRO320	sJIA-Group 1 (2-5 yr), N=3	11.6 ± 4.5	104 ±52	0.78 ± 0.34
	sJIA-Group 2 (16-18 yr), N=3	9.2 ± 1.7	92 ± 28	0.89 ± 0.18
LRO301	Japanese Adult RA, N=25	31.2 ± 7.7	133 ± 23	0.16 ± 0.12

Source: LRO320 CSR

Table 42 Model Predicted PK Exposure Parameters in sJIA Patients and in Adult RA Patients at Week 12

Population	Dose Regimen	C_{max}, µg/mL	C_{min}, µg/mL	AUC_{2week} µg·day/mL	AUC_{4week} µg·day/mL	Ref
Pediatric sJIA Patients	8 mg/kg Q2W	226 ±54.5	54.5 ±20.7	1337 ±409	NA	[WA18221]
	12 mg/kg Q2W	263 ±54.1	60.5 ±25.5	1346 ±426	NA	[WA18221]
	All	245 ±57.2	57.5 ±23.3	1341 ±415	NA	[WA18221]
Adult RA patients	8 mg/kg Q4W	187±85	8.6±8.9	NA	1417± 613	[CTD Section 1.14.2.2]
	4 mg/kg Q4W	88±41	1.4±1.9	NA	538± 239	[CTD Section 1.14.2.2]

WA18221(대부분 백인)에서 파생된 집단 PK 매개변수는 MRA316JP(1040562)(일본인 sJIA 환자)의 PK 매개변수와 유사했습니다(1038771). 따라서 이 sJIA 환자 집단에서는 TCZ에 대한 인종적 영향이 뚜렷하게 관찰되지 않음을 시사합니다.

Figure 2 **Mean (± SD) Serum Tocilizumab Concentration Time Profile by Treatment Group in Study WA18221**

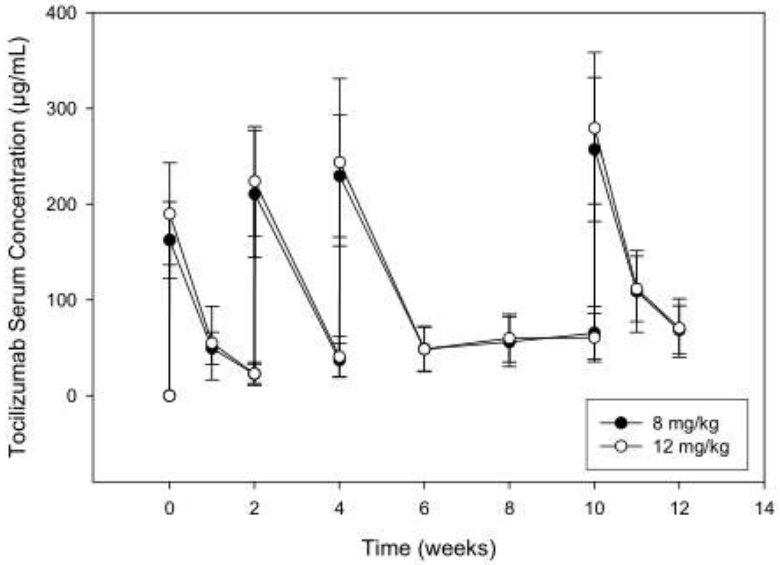


Table 3 **Summary of Preliminary Tocilizumab Pharmacokinetic Parameters at Week 12 by Treatment Group for Study WA18221**

Parameter		8 mg/kg n = 37	12 mg/kg n = 38	All patients N= 75
C_{max}, µg/mL	Mean ±SD CV%	226 ±54.5 24.1	263 ±54.1 20.6	245 ±57.2 23.3
C_{min}, µg/mL	Mean ±SD CV%	54.5 ±20.7 38.0	60.5 ±25.5 42.1	57.5 ±23.3 40.5
$AUC_{2\ weeks}$, µg·Day/mL	Mean ±SD CV%	1337 ±409 30.5	1346 ±426 31.6	1341 ±415 30.9

▶ 유효성

기본 효능 끝점은 12주차에 발열이 없고 JIA ACR30을 나타낸 전체적 비율

▶ 안전성

WA18221의 안전성 데이터

- 치료의 첫 12주

• WA18221에서의 첫 12주간의 통제 데이터에서 **AE 발생률은 TCZ 및 플라시보 치료 환자 간 유사했습니다(100환자년당 각각 925.0 및 937.5).** 또한 TCZ 8 및 12mg/kg을 투여 받은 환자에서의 AE 발생률도 유사했습니다(100환자년당 각각 942.0 및 908.0).

• WA18221에서의 첫 12주간의 통제 데이터에서, 전반적으로 **가장 많이 보고되는 사례였던 감염**

Table 2 **Summary and Analysis of the Percentage of Patients with a JIA ACR30 Response and Absence of Fever at Week 12 — ITT Population**

etepcmh01_jaa_v7_ne_1_rx2 Summary and Analysis of the Percentage of Patients with a JIA ACR30 Response and Absence of Fever at Week 12
- All TCZ vs. Placebo (ITT Population)

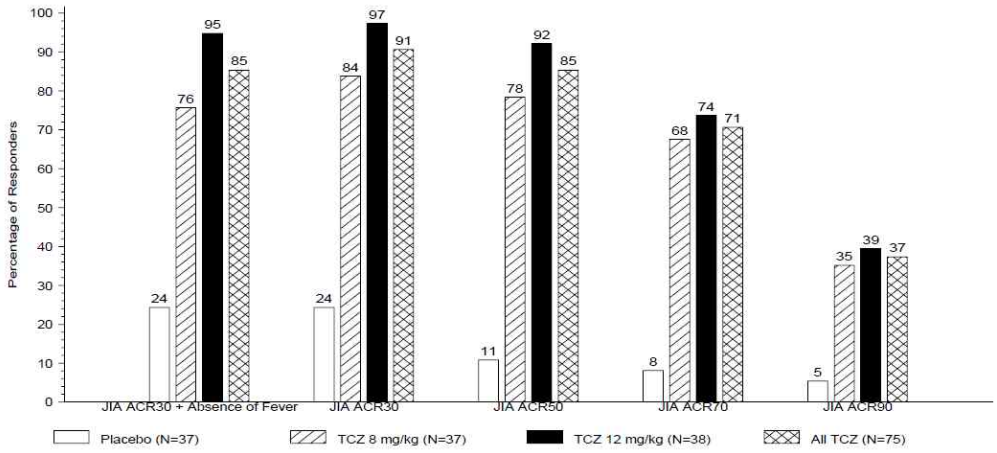
	Placebo (N=37)	All TCZ (N=75)
n	37	75
Responders	9 (24.3%)	64 (85.3%)
95% C.I.	[10.5; 38.1]	[77.3; 93.3]
Weighted difference vs. Placebo		61.5
95% C.I. of weighted difference		[44.9; 78.1]
p-value		<.0001

Responders are patients who had a JIA ACR30 response at Week 12 and absence of fever (temperatures <37.5C) in the 7 days preceding the Week 12 assessment day.
Patients who withdrew, received escape medication, or for whom the endpoint could not be determined are classified as non-responders.
LOCF rule applied to missing JIA ACR core set components at Week 12.
Cochran-Mantel-Haenszel analysis adjusted for the randomization stratification factors applied at Baseline.
Treatment comparison is vs. Placebo.
C.I. = Confidence Interval.

Program : $PROD/cs11935b/etepcmh01.sas / Output : $PROD/cs11935b/b18221a/reports/etepcmh01_jaa_v7_ne_1_rx2.out
16NOV2009 17:35

Figure 18 **Proportion of JIA ACR30 Responders with Absence of Fever and JIA ACR30/50/70/90 Responders at Week 12 in WA18221 (ITT Population)**

egepbar01_jaja_v7_ne_1 Plot of the Percentage of JIA ACR30 Responders with Absence of Fever and JIA ACR30/50/70/90 Responders at Week 12 (ITT Population)



Responders are patients who had a JIA ACR30 response and absence of fever or JIA ACR30/50/70/90 responses at Week 12.
Absence of fever (temperatures <37.5C) in the 7 days preceding the Week 12 assessment day.
Patients who withdrew, received escape medication, or for whom the endpoint could not be determined are classified as non-responders.
LOCF rule applied to missing JIA ACR core set components at Week 12.

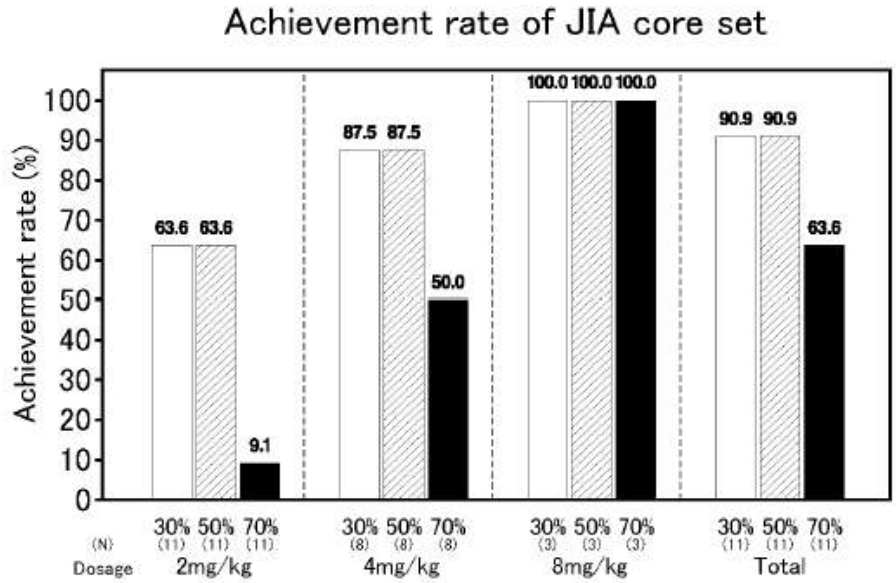
Program : $PROD/cs11935b/egepbar01.sas
Output : $PROD/cs11935b/b18221a/reports/egepbar01_jaja_v7_ne_1.cgm
06NOV2009 18:53

<u>및 감염증 SOC 관련 유해 사례</u> 발생률은 TCZ(100환자년당 287.3) 및 플라시보 환자(100환자당 267.9) 간 유사했습니다.

- LTE 치료에서 나타난 이상반응

• 연구 WA18221에서 전반적인 AE 발생 빈도와 비율은 각각 98.2% 및 100환자년당 858.7이었

Figure 11 JIA ACR Rates from Study MRA011JP (Main Phase)



으며 Chugai sJIA 연구에서 각각 100% 및 100환자년당 779.0이었습니다.

- 대부분의 AE는 경도 또는 중등도였으며 심각한 AE 발생은 9.8%였습니다(연구 WA18221). 치료 관련 AE 발생률은 67.9%였습니다(연구 WA18221).

• 연구 WA18221에서 SAE 발생 빈도와 발생률은 각각 22.3% 및 100환자년당 24.9였으며 Chugai sJIA 연구에서는 각각 41.6% 및 100환자년당 32.2였습니다.

- 치료 관련 SAE는 환자의 9.8%에서 보고되었습니다(연구 WA18221).

• **감염 사례가 가장 빈번하게 발생하는 AE이자 가장 빈번하게 발생하는 SAE였습니다.**

- 연구 WA18221에서 감염 AE의 발생 빈도는 89.3%, 감염 AE 발생률은 100환자년당 306.6이었으며 감염 및 감염증 SAE의 발생 빈도 및 발생률은 13.4% 및 100환자년당 11.3이었습니다.

- Chugai sJIA 연구에서 감염 및 감염증 AE 및 SAE의 발생률은 100환자년당 각각 380.6 및 13.2였습니다.

• 연구 WA18221에서 3명의 환자(2.7%)가 MAS 발생을 보고했으며 모두 SAE 및 치료 관련으로 간주되었으며 모두 TCZ 투여를 중단하였고 모두 후유증 없이 회복되었습니다. Chugai sJIA 연구에서는 4명의 환자(2.7%)가 MAS를 보고했습니다.

• 연구 WA18221에서 20명의 환자(17.9%)가 호중성 백혈구 감소증 AE를 보고했으며 발생률은 100환자년당 43.8이었습니다(호중성 백혈구 감소증 및 호중구 수 감소를 포함하는 코드 항목). Chugai sJIA 연구에서 18명의 환자(12.1%)가 호중성 백혈구 감소증 AE를 보고했습니다(모두

호중구 수 감소로 코드화됨).

- Chugai sJIA 연구에서 십이지장 천공이 한 사례 보고되었습니다. 연구 WA18221에서는 위장관 천공이 보고되지 않았습니다.
- Sampson 분석을 기준으로 연구 WA18221의 환자 1명(< 1.0%)이 아낙필락시스 조건을 충족했습니다.
- 연구 WA18221에서 긴장 기흉이 의심되는 원인으로 1건의 사망이 발생하여 사망 빈도는 1.9%, 사망률은 100환자년당 0.8이었습니다. Chugai sJIA 연구에서는 두 건의 사망(MAS 1건, 심아미로이도증 유전분증의 2차 질환인 부정맥으로 인한 사망 1건)이 발생해 사망 빈도는 1.3%, 사망률은 100환자년당 0.6이었습니다.
- 연구 WA18221에서 AE로 인한 치료 조기 중단의 발생 빈도 및 발생률은 각각 3.6% 및 100환자년당 3.0이었습니다. Chugai sJIA 연구에서 6.7%의 환자가 AE로 인해 연구 치료를 중단했습니다.
- 연구 WA18221에서 모든 연구 약물 투여량 변화는 투여 중단이었으며 투여량 감량은 수행되지 않았습니다. 연구 WA18221에서 AE로 인한 연구 약물 투여 중단 발생률은 50.9%였으며 대부분 투여 중단이나 지연으로 인한 것이었습니다. 감염 및 감염증 SOC에 따른 AE는 TCZ 투여 중단의 주요 원인(25.0%)이었으며 상기도 감염(5.4%)이 투여 중단을 야기한 가장 빈도 높은 감염 AE였습니다.

TCZ 12mg/kg 그룹에서의 감염 AE 발생 환자 백분율(60.5%)은 TCZ 8mg/kg 그룹(48.6%)보다 높았으며 그 차이는 주로 상기도 감염 및 코인두염, 바이러스성 위창자염(가장 흔한 감염 AE) 및 몇 가지의 개별적인 사례로 인한 것이었습니다. 하지만 이 차이는 TCZ 12mg/kg 환자가 8mg/kg 환자보다 젊고, 따라서 상기도 감염 등의 특정 유형의 감염에 더 취약했기 때문일 수도 있습니다[10048].

▶ 성인 RA와 pJIA, sJIA간의 비교

- pJIA, sJIA, 성인 RA 환자 간 PK 비교

pJIA (MRA318JP, WA19977), sJIA (WA18221), 성인 RA 환자(제 III 상 임상시험 4건 통합) 에서 집단 PK 모델을 이용하여 계산한 사후 PK 노출 매개변수 추정치를 표 24에 요약 하였다.

- pJIA와 성인 RA 비교

Table 24 Model Predicted PK Exposure Parameters in pJIA and sJIA Pediatric Patients and in Adult RA Patients

Population	Dose Regimen	C_{max}, µg/mL	C_{min}, µg/mL	AUC_{2weeks} µg·day/mL	AUC_{4weeks} µg·day/mL	Ref
sJIA	8 mg/kg Q2W (≥30 kg)	226±54.5	54.5±20.7	1337±409	NA	[6]
	12 mg/kg Q2W (<30 kg)	263±54.1	60.5±25.5	1346±426	NA	[6]
pJIA Japanese	8 mg/kg Q4W	145±34.7	4.88±4.68 (week 12)	NA	1054± 280 (AUC_{inf} for first dose)	MRA318JP
pJIA	8 mg/kg Q4W (≥30kg)	182± 37	7.49±8.20	NA	1231± 361	WA19977
	10 mg/kg Q4W (<30kg)	175± 32	2.35±3.59	NA	968± 254	WA19977
	8 mg/kg Q4W (<30kg)	140± 25	0.95±2.37	NA	702± 218	WA19977
RA	8 mg/kg Q4W	187±85	8.6±8.9	NA	1417± 613	[CTD Section 1.14.2.2]
	4 mg/kg Q4W	88±41	1.4±1.9	NA	538± 239	[CTD Section 1.14.2.2]

Mean ± SD is reported: Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; NA=not applicable, since the dosing interval is 2 weeks for sJIA and 4 weeks for pJIA and adult RA. PK parameters presented for pJIA is from Part I of WA19977 (std1_pk_1). All PK parameters were PK model computed parameters except for MRA318JP where non-compartmental analysis was used for PK calculation.

매 4주마다 8 mg/kg (≥ 30 kg)과10 mg/kg (< 30 kg)을 주입하여 4회 투여한 pJIA 환자의 항정상태 Cmax는 매 4주마다 8 mg/kg을 주입한 RA 환자의 Cmax와 유사하였다(182 µg/mL, 175 µg/mL 대 187 µg/mL). 또한 매 4주마다 8 mg/kg을 주입한 pJIA 환자의 Cmin 는 매 4주 1회 8 mg/kg을 IV로 투여한 성인 RA 환자의 Cmin와 유사하였다(7.5 µg/mL 대 8.6 µg/mL). pJIA 환자의 전신 PK 노출(AUC4weeks)은 성인 RA 환자의 AUC4weeks 보다 약간 더 낮았다(1,213 µg/mL, 968 µg/mL 대 1417 µg·일/mL).

- pJIA와 sJIA 비교

매 4주마다 8 mg/kg (≥ 30 kg)과10 mg/kg (< 30 kg)을 주입한 pJIA 환자의 Cmax는 매 2주마다 8 mg/kg을 투여한 sJIA 환자와 매 2주마다 12 mg/kg을 투여한 sJIA 환자의 Cmax 보다 더 낮았다(182 µg/mL, 175 µg/mL 대 226 µg/mL, 263 µg/mL). 또한 pJIA 환자의 Cmin는 sJIA 환자의 Cmin보다 더 낮았다(7.39 µg/mL, 2.34 µg/mL 대54.5 µg/mL, 60.5 µg/mL). 동일 투여 간격인 4주로 정상화하였을 때 sJIA 환자의 노출 AUC4weeks은 pJIA 환자의 노출의 약 2배였다. sJIA의 고용량은 더 중증의 전신형 관절염에 기인하며, 이는 저용량에서 IL-6 농도와 TCZ 청소율이 더 높은 것과 관련된다.

- PJIA, SJIA, 성인 RA 환자에서 TCZ 안전성 비교

TCZ의 전체 안전성 프로파일은 소아 pJIA 환자와 성인 RA 환자 간 유사하였다. SOC별 100환자-년당 AE 발생률에서 일부 차이가 있었다. 가장 특이할 만한 차이는 **감염 발생률로서 소아 모집단에서 더 높았다**(표 24). **이는 pJIA의 발병 연령이 더 낮아 모집단이 감염에 더 취약해지기 때**

문에 예상된 결과였다. 또한 성인 RA와 비교하였을 때 pJIA에서 골근격계 및 결합 조직 장애의 발생률이 더 높았다. 이는 주로 소아와 성인 임상 시험의 상이한 시험 설계와 보고 행태의 결과로 간주된다. 위에서 고찰한 바와 같이 시험 WA19977에서 이 기관 계통 분류의 높은 반응 건수는 기저 질환의 악화로 인한 AE를 "소아관절염"으로 보고한 결과이다(98건 중 59건, 100환자-년당 발생률: 32.0건). 성인 RA 시험에서 "류마티스 관절염"AE는 더 낮은 발생률로 보고되었다(723/4,824건, 100환자-년당 발생률: 4.8건). SAE 발생률은 성인 RA보다 pJIA에서 더 높지 않았다. 시험 WA19977의 개별 SAE 건수는 성인 자료와 의미 있는 비교를 하기에 너무 작았다. 시험 WA18221에서 TCZ로 치료받은 sJIA 환자의 AE, SAE 발생률은 pJIA 환자나 성인 RA 환자에서 관찰된 것보다 더 높았다. 이는 대부분의 SOC에서도 마찬가지였다. 전신형 JIA로는 다기관 침습과 같은 합병증이 추가로 있었고 pJIA나 성인 RA에서보다 더 흔했다. sJIA에서 더 높게 관찰된 AE와 SAE 발생률에 기여하는 기타 인자로는 이 질환의 더 높은 전신 속성이 있었다. 검사실 자료(호중구, 혈소판, AST, ALT, 총 빌리루빈)의 변화 양상은 pJIA, 성인RA, sJIA 모집단에서 관찰된 변화와 일치하였다(표 25). 대부분 CTC 1등급 또는 2등급 분류로의 변동이었다.

Table 24 Comparison of AE Rates in pJIA, Adult RA, and sJIA

	pJIA [a]	Adult RA [b]	sJIA [c]
Number of patients	N = 188	N = 4009	N = 112
Exposure (patient years)	184.44	14993.56	202.03
Number of Patients / Events [Rate per 100 Patient Years]			
Any AE	159/885 [479.8]	3799/45198 [301.4] 95% CI [d]: [299.7,304.2]	111/1660 [821.7]
Infections and infestations	115/302 [163.7]	3077/14112 [94.1]	102/570 [282.2]
Gastrointestinal disorders	60/131 [71.0]	2072/5467 [36.5]	67/145 [71.8]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	64/98 [53.1]	1871/4824 [32.2]	57/178 [88.1]
Skin and subcutaneous tissue disorders	42/61 [33.1]	1327/2462 [16.4]	51/117 [57.9]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	40/68 [36.9]	1115/1959 [13.1]	50/97 [48.0]
AE leading to withdrawal	6/6 [3.3]	749/754 [5.0]	6/6 [3.0]
SAE	17/23 [12.5]	1255/2194 [14.6] 95% CI [d]: [14.0,15.3]	35/47 [23.3]
Serious infections and infestations	9/9 [4.9]	507/668 [4.5]	20/22 [10.9]
Serious injuries, poisoning, and procedural complic.	3/3 [1.6]	182/191 [1.3]	5/6 [3.0]
SAE of neoplasms benign, malignant, and unspecified	0	165/177 [1.2]	3/3 [1.5]
Serious GI disorders	1/1 [0.5]	154/184 [1.2]	2/2 [1.0]
Serious musculoskeletal and connective tissue disorders	1/2 [1.1]	141/158 [1.1]	1/1 [0.5]
Serious cardiac disorders	0	122/158 [1.1]	1/1 [0.5]
Serious hepatobiliary disorders	1/2 [1.1]	40/52 [0.3]	1/1 [0.5]
Deaths	0	85 [0.6]	3 [1.5]

AEs were coded using MedDRA version 14.0 for sJIA and adult RA data and version 14.1 for pJIA data; individual SOCs chosen based on frequency and/or clinical relevance.

[참고] 변경대비표

I. 기허가 효능·효과 변경

	악템라주 기허가 사항	악템라주 변경사항
효능·효과	**효능효과** ○ 류마티스 관절염 - 메토트렉세이트(MTX)를 포함한 이전에 한 가지 이상의 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 불내성인 성인의 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료 - 메토트렉세이트와의 병용투여 시 관절손상 진행속도의 감소(X-선 측정결과)와 신체 기능의 향상	**효능효과** ○ 류마티스 관절염(성인) - 메토트렉세이트(MTX)를 포함한 이전에 한 가지 이상의 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 불내성인 성인의 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료 - 메토트렉세이트와의 병용투여 시 관절손상 진행속도의 감소(X-선 측정결과)와 신체 기능의 향상 ○ 전신형 소아 특발성 관절염 - 단일 또는 여러 관절의 통증, 종창 및 열과 발진을 동반하는 2세이상의 전신형 소아 특발성 환자의 치료 ○ 다관절형 소아 특발성 관절염 - 단일 또는 여러 관절의 통증 및 종창을 동반하는 2세이상의 다관절형 소아 특발성 환자의 치료

II. 기허가 용법·용량 변경

	악템라주 기허가 사항	악템라주 변경사항
용법용량	**용법용량** ○ 류마티스 관절염 • 이 약은 단독 투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARD와 병용 투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용 투여가 부적절한 경우에는 단독 투여할 수 있다. • 성인의 활동성 류마티스 관절염에 대해, kg(몸무게)당 8 mg을 4주 1회 정맥 투여하며, 100 kg 이상의 환자에 대해서는 정맥 투여 시 800 mg을 초과해서는 안 된다. • 간 효소의 상승, 호중구감소증 및 혈소판감소증 등의 실험실적 검사치 이상이 발생한 경우 용량 조절이 권장된다. • 투여 시 생리식염 주사액으로서 최종 100 mL가 되도록 희석하고, 1시간 이상 점적정주 한다.	**용법용량** ○ 류마티스 관절염(성인) • 이 약은 단독 투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARD와 병용 투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용 투여가 부적절한 경우에는 단독 투여할 수 있다. • 성인의 활동성 류마티스 관절염에 대해, kg(몸무게)당 8 mg을 4주 1회 정맥 투여하며, 100 kg 이상의 환자에 대해서는 정맥 투여 시 800 mg을 초과해서는 안 된다. • 간 효소의 상승, 호중구감소증 및 혈소판감소증 등의 실험실적 검사치 이상이 발생한 경우 용량 조절이 권장된다. • 투여 시 생리식염 주사액으로서 최종 100 mL가 되도록 희석하고, 1시간 이상 점적정주 한다. ○ 전신형 소아 특발성 관절염(2세이상) • 이 약은 단독 투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARD와 병용 투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용 투여가 부적절한 경우에는 단독 투여할 수 있다. • 몸무게 30kg미만 : 전신형 소아 특발성 관절염에 대해, kg(몸무게)당 12mg을 2주 1회 정맥 투여한다. • 몸무게 30kg이상 : 전신형 소아 특발성 관절염에 대해, kg(몸무게)당 8mg을 2주 1회 정맥 투여한다. • 간 효소의 상승, 호중구감소증 및 혈소

		판감소증 등의 실험실적 검사치 이상이 발생한 경우 용량 조절이 권장된다. • 투여 시 생리식염 주사액으로서 최종 100 mL가 되도록 희석하고, 1시간 이상 점적정주 한다. ○ 다관절형 소아 특발성 관절염(2세이상) • 이 약은 단독 투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARD와 병용 투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용 투여가 부적절한 경우에는 단독 투여할 수 있다. • 몸무게 30kg미만 : 다관절형 소아 특발성 관절염에 대해, kg(몸무게)당 10mg을 4주 1회 정맥 투여한다. • 몸무게 30kg이상 : 다관절형 소아 특발성 관절염에 대해, kg(몸무게)당 8mg을 4주 1회 정맥 투여한다. • 간 효소의 상승, 호중구감소증 및 혈소판감소증 등의 실험실적 검사치 이상이 발생한 경우 용량 조절이 권장된다. • 투여 시 생리식염 주사액으로서 최종 100 mL가 되도록 희석하고, 1시간 이상 점적정주 한다.

※ FDA 허가사항

---------- **INDICATIONS AND USAGE**----------

ACTEMRA® (tocilizumab) is an interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist indicated for treatment of:

Rheumatoid Arthritis (RA) (1.1)

- Adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to one or more Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs).

Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (PJIA) (1.2)

- Patients 2 years of age and older with active polyarticular juvenile idiopathic arthritis.

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) (1.3)

- Patients 2 years of age and older with active systemic juvenile idiopathic arthritis.

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

ACTEMRA may be used alone or in combination with methotrexate: and in RA, other DMARDs may be used. (2)

Rheumatoid Arthritis (2.1)

Recommended Adult Intravenous (IV) Dosage:

When used in combination with DMARDs or as monotherapy the recommended starting dose is 4 mg per kg every 4 weeks followed by an increase to 8 mg per kg every 4 weeks based on clinical response.

Recommended Adult Subcutaneous (SC) Dosage:

Patients less than 100 kg weight	162 mg administered subcutaneously every other week, followed by an increase to every week based on clinical response
Patients at or above 100 kg weight	162 mg administered subcutaneously every week

Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (2.2)

Recommended Intravenous PJIA Dosage Every 4 Weeks	
Patients less than 30 kg weight	10 mg per kg
Patients at or above 30 kg weight	8 mg per kg

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (2.3)

Recommended Intravenous SJIA Dosage Every 2 Weeks	
Patients less than 30 kg weight	12 mg per kg
Patients at or above 30 kg weight	8 mg per kg

General Dosing Information (2.4)

- It is recommended that ACTEMRA not be initiated in patients with an absolute neutrophil count (ANC) below 2000 per mm^3, platelet count below 100,000 per mm^3, or who have ALT or AST above 1.5 times the upper limit of normal (ULN). (2.1, 5.3)
- ACTEMRA doses exceeding 800 mg per infusion are not recommended in RA patients. (2.1, 12.3)

Administration of Intravenous formulation (2.5)

- For adults, PJIA and SJIA patients at or above 30 kg, dilute to 100 mL in 0.9% Sodium Chloride for intravenous infusion using aseptic technique.
- For PJIA and SJIA patients less than 30 kg, dilute to 50 mL in 0.9% Sodium Chloride for intravenous infusion using aseptic technique.
- Administer as a single intravenous drip infusion over 1 hour; do not administer as bolus or push.

Administration of Subcutaneous formulation (2.6)

- Follow the Instructions for Use for prefilled syringe

Dose Modifications (2.7)

- Recommended for management of certain dose-related laboratory changes including elevated liver enzymes, neutropenia, and thrombocytopenia.

※ EMA 허가사항

4.1 Therapeutic indications

RoActemra, in combination with methotrexate (MTX), is indicated for:

- the treatment of severe, active and progressive rheumatoid arthritis (RA) in adults not previously treated with MTX.
- the treatment of moderate to severe active RA in adult patients who have either responded inadequately to, or who were intolerant to, previous therapy with one or more diseasemodifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) or tumour necrosis factor (TNF) antagonists. In these patients, RoActemra can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or where continued treatment with MTX is inappropriate. RoActemra has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by X-ray and to improve physical function when given in combination with methotrexate.

RoActemra is indicated for the treatment of active systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) in patients 2 years of age and older, who have responded inadequately to previous therapy with NSAIDs and systemic corticosteroids. RoActemra can be given as monotherapy (in case of intolerance to MTX or where treatment with MTX is inappropriate) or in combination with MTX.

RoActemra in combination with methotrexate (MTX) is indicated for the treatment of juvenile idiopathic polyarthritis (pJIA; rheumatoid factor positive or negative and extended oligoarthritis) in patients 2 years of age and older, who have responded inadequately to previous therapy with MTX. RoActemra can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or where continued treatment with MTX is inappropriate.

4.2 Posology and method of administration

-생략-

sJIA Patients

The recommended posology in patients above 2 years of age is 8 mg/kg once every 2 weeks in patients weighing greater than or equal to 30 kg or 12 mg/kg once every 2 weeks in

patients weighing less than 30 kg. The dose should be calculated based on the patient' body weight at each administration. A change in dose should only be based on a consistent change in the patient' body weight over time.

The safety and efficacy of RoActemra in children below 2 years of age has not been established.
- No data are available.

pJIA Patients

The recommended posology in patients above 2 years of age is 8 mg/kg once every 4 weeks in patients weighing greater than or equal to 30 kg or 10 mg/kg once every 4 weeks in patients weighing less than 30 kg. The dose should be calculated based on the patient' body weight at each administration. A change in dose should only be based on a consistent change in the patient' body weight over time.

The safety and efficacy of RoActemra in children below 2 years of age has not been established.
- No data are available.

※ 국내 유사제품과 비교

	휴미라 40밀리그램 허가 사항	악템라주 변경사항
효능효과	성인 1. 류마티스 관절염 - 생략 - 2. 건선성 관절염 - 생략 - 소아 1. 소아 크론병 -생략 - 2. 다관절형 소아 특발성 관절염 이 약은 2세 미만 소아를 대상으로 연구된 바 없다. 체중 15 kg 미만 소아 환자 대상 치료에 대한 가능한 데이터는 제한적이다. 이 약은 메토트렉세이트와 병용하여 투여한다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 메토트렉세이트와 함께 지속적으로 투여하는 것이 부적절할 경우 에는 이 약을 단독요법으로 투여할 수 있다. **2 -12세 다관절형 소아 특발성 관절염** 2 -12세 다관절형 소아 특발성 관절염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은, 24 mg/㎡ BSA(body surface area)에서 최대 아달리무맙 40 mg(4 - 12세) 또는 20 mg(2 - 4세 미만)을 단회 피하주사를 통해 격주 투여한다. 주사 용량은 환자의 신장 및 체중에 따라 선택한다. **13세 이상의 다관절형 소아 특발성 관절염** 13세 이상의 청소년의 경우 체표면적과 상관없이 40 mg을 격주로 투여한다. 40 mg 용량을 모두 투여하는 환자의 경우 40	○ 류마티스 관절염(성인) - 생략- ○ 전신형 소아 특발성 관절염 - 단일 또는 여러 관절의 통증, 종창 및 열과 발진을 동반하는 2세 이상의 전 신형 소아 특발성 환자의 치료 ○ 다관절형 소아 특발성 관절염 - 단일 또는 여러 관절의 통증 및 종창 을 동반하는 2세 이상의 다관절형 소 아 특발성 환자의 치료

	mg 펜과 40 mg 프리필드시린지도 가능하다. 지금까지 나온 데이터에 따르면 임상 반응은 대체로 투여 12주 이내에 도달한다. 이 기간 내에 반응을 보이지 않은 환자의 경우 투여 지속여부를 신중히 재고한다.	