의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2015.04.24.</td><td>접수번호</td><td>20150072442
20150072427</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">의약품, 수입, 421 항악성 종양제</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜한국얀센</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">실반트주400밀리그램(실툭시맙, 유전자재조합)
실반트주100밀리그램(실툭시맙, 유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">실툭시맙</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">1 바이알 (100 mg) × 제조원 포장단위
1 바이알 (400 mg) × 제조원 포장단위</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2015.12.02.</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>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국허가(2014.4.23.), 유럽허가(2014.5.22.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>허가담당자</td><td>김광제주무관, 정지원 연구관, 박윤주과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 백대현 주무관
(기시) 김광제 주무관
정지원 연구관, 박윤주 과장</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

인체면역결핍바이러스 (HIV) 음성 및 제8형 인체헤르페스바이러스 (HHV-8) 음성인 다발성 캐슬만병 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약은 매 3주마다 11mg/kg을 1시간 이상에 걸쳐 정맥 주입하며 치료 실패 전까지 투여한다.(사용상의 주의사항 7. 적용상의 주의 참고)

이 약의 치료 첫 12개월 동안과 그 이후 투여 3주기 마다 매 용량 투여 전에 혈액학적 검사가 수행되어야 한다. 이 약의 투여 이전에 표 1에 기술된 치료 기준이 만족되지 못할 경우 치료를 미루는 것을 고려해야 한다. 용량 감소는 권고되지 않는다.

표 1. 치료 기준

검사 항목	이 약 첫 투여 전에 만족해야 할 요건	재투여 기준
절대호중구수 (ANC)	≥ 1.0 × 10^9/L	≥ 1.0 × 10^9/L
혈소판 수	≥ 75 × 10^9/L	≥ 50 × 10^9/L
헤모글로빈 [a]	< 170 g/L	< 170 g/L

a 이 약은 다발성 캐슬만병 환자에서 헤모글로빈 수치를 증가시킬 수 있다.

환자가 중증 감염이 있거나 다른 중증 비혈액학적 독성이 있는 경우 이 약의 치료를 보류해야 하며 회복 이후에 같은 용량으로 재시작할 수 있다.

환자가 이 약의 주사와 관련하여 중증 주입 관련 반응, 아나필락시스, 중증 알레르기 반응 또는 사이토카인 분비 증후군을 보이면 이 약의 추가 투여는 중단되어야 한다.

이 약의 투여 첫 48주 동안 이 약과 관련된 독성 때문에 2번을 초과하는 투여 연

기가 있었다면 이 약의 중단이 고려되어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 구성성분에 대한 중증의 과민반응 및 그 병력이 있는 환자

2. 약물유해반응

이 약 단독요법으로 치료받은 모든 환자들로부터 나온 자료 (n=365)가 안전성 평가의 전반적인 근거를 이룬다. 다발성 캐슬만병 환자 대상 무작위 위약대조 제 2상 임상시험에서 53명의 환자가 이 약 치료군으로 무작위 배정되어 권장용량인 매 3주마다 11mg/kg으로 치료받았으며 환자 26명은 위약군으로 무작위 배정되었다. 위약으로 치료받은 26명의 환자 중 13명은 나중에 이 약으로 치료받도록 전환되었다. 제 1상 임상시험에서 캐슬만병 환자 37명 중 16명이 이 약 권장용량인 매 3주마다 11mg/kg으로 치료받았다.

이 약 권장용량인 매 3주마다 11mg/kg으로 치료받은 다발성 캐슬만병 환자들에서 관찰된 약물유해반응을 표2에 요약하였다. 기관계 분류 내에서 약물유해반응은 다음 빈도 분류에 따라 기술되었다.

매우 흔하게(≥ 1/10)

흔하게(≥ 1/100 에서 <1/10))

각 빈도 내에서 약물유해반응은 중대할수록 먼저 기술되었다

기관계 분류	약물유해반응
감염	매우 흔하게 - 상기도감염, 비인두염
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게 - 호중구감소증, 혈소판감소증
면역계 장애	흔하게 - 호중구감소증, 혈소판감소증
대사 및 영양 장애	매우 흔하게 - 고중성지질혈증
혈관 장애	매우 흔하게 - 고혈압
위장관 장애	매우 흔하게 - 복통
피부 및 피하조직 장애	매우 흔하게 - 반구진발진, 가려움증
신장 및 비뇨기 장애	매우 흔하게 - 신장애
일반 장애 및 투여부위 상태	매우 흔하게 - 국소 부종
검사	매우 흔하게 - 체중증가

표 2. 다발성 캐슬만병 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자의 약물유해반응[a]

[a]이 약으로 치료받은 모든 캐슬만병 환자는 권장용량 매 3주마다 11 mg/kg을 투여함(전환된 환자 포함(N=82))

주입 관련 반응 및 과민 반응

임상시험에서 이 약 단독요법으로 치료받은 환자의 4.8% (중증 반응은 0.8%)에서 주입 관련 반응 또는 과민 반응이 발생하였다.

3. 일반적 주의

1) 동반된 활성화된 중증 감염 : 국소 감염을 포함한 감염은 이 약 투여 전에 치료되어야 한다. 폐렴 및 패혈증을 포함한 중증 감염이 임상시험 중 관찰되었다(2. 약물유해반응 항목 참조). 이 약은 발열 억제 및 C 반응 단백질(CRP)과 같은 급성기 반응물질 억제를 포함하는 급성 염증반응 징후 및 증상을 은폐할 수 있다. 따라서, 의사는 중증 감염을 발견하기 위해 치료받는 환자를 면밀히 관찰하여야 한다.

2) 백신접종 : 임상적 안전성이 확립되지 않았으므로 약독화 생백신은 이 약 투여와 동시에 또는 이 약 투여 시작 전 4주 이내에는 투여되어서는 안 된다.

3) 지질지표 : 이 약으로 치료받는 환자들에서 중성지방 및 콜레스테롤 등의 지질지표 상승이 관찰되었다(2. 약물유해반응 항목 참조). 환자들은 고지혈증 관리에 대한 최신의 임상 가이드라인에 따라 치료받아야 한다.

4) 주입 관련 반응 및 과민반응 : 이 약의 정맥 주입 동안 경증에서 중등증의 주입 반응은 주입 속도를 늦추거나 주입을 중단함으로써 개선될 수 있다. 반응의 해소 정도에 따라 느린 속도로 주입을 다시 시작하는 것과 항히스타민, 아세트아미노펜 및 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 고려할 수 있다. 이러한 처치를 시행해도 주입 반응을 나타내는 환자들은 이 약의 투여를 중단해야 한다. 투여 도중 또는 투여 이후 중증의 주입 관련 과민반응(예. 아나필락시스)을 나타내는 환자에서는 이 약의 치료를 중단해야 한다. 중증의 주입 반응 관리는 반응의 징후와 증상에 따라 행해져야 한다. 아나필락시스 반응 발생에 대비하여 치료를 위한 적절

한 인력과 약물 치료가 준비되어 있어야 한다 (2. 약물유해반응 참조).

5) 악성종양 : 면역 조절 약물은 악성 종양의 위험을 높일 수 있다. 현재까지 이 약에 대한 제한적인 사용 경험에 근거한 자료는 악성종양의 발생 증가 위험성을 시사하지 않는다.

6) 위장관 천공 : 이 약을 투여한 임상시험에서 위장관 천공이 보고되었다. 위장관 천공 위험이 증가된 환자에게 이 약은 주의해서 사용한다. 위장관 천공과 관련된 증상 또는 천공이 의심되는 증상을 보이는 환자는 즉시 평가한다.

4. 상호작용

이 약에 대한 공식적인 상호작용 연구는 실시되지 않았다. 비임상시험에서 IL-6는 CYP450 활성을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이 약과 활성 IL-6의 결합은 CYP450 기질의 대사를 증가시킬 수 있는데 이는 CYP450 효소 활성이 정상화되기 때문이다. 따라서 좁은 치료역을 가지는 CYP450 기질과 이 약을 함께 투여하는 것은 CYP450 대사 경로의 변화로 인하여 약물의 치료 효과와 독성을 변화시킬 가능성이 있다. 좁은 치료역을 가지는 CYP450 기질인 약물을 병용하는 환자를 대상으로 이 약의 투여를 개시 또는 중단하는 경우, 약물의 효과(예. 와파린) 또는 약물 농도 (예. 사이클로스포린 또는 테오필린)를 모니터링하는 것이 권장된다. 필요 시 병용 약물의 용량을 조정해야 한다. CYP450 효소 활성에 대한 이 약의 효과는 치료 중단 후 수 주 동안 지속될 수 있다. 또한 효과 감소가 바람직하지 않은 CYP3A4 기질 약물(예. 경구 피임약)과 이 약을 병용 투여할 때에는 주의해야 한다.

5. 임부, 수유부, 가임여성, 소아, 고령자 등에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약을 사용한 자료는 없다. 동물실험에서 이 약 투여 후 모체 또는 태아에 대한 독성은 관찰되지 않았다. 이 약을 임부에 투여 시 태아에 해를 입히는지 또는 이 약이 생식 능력에 영향을 미치는지에 대해서는 알려지지 않았다. 임부의 경우 이 약은 명백하게 이익이 위험을 상회할 경우에만 투여해야 한다. 가임기 여성은 이 약 투여 기간 및 투여 후 3개월까지 반드시 효과적인 피임방법을 사용

해야 한다. 의사는 효과 감소가 바람직하지 않은 경구 피임약과 같은 CYP3A4 기질 약물과 이 약을 병용 투여할 때 주의를 기울여야 한다 (4. 상호작용 참조). 다른 IgG 항체와 마찬가지로 동물실험에서 이 약이 태반을 통과하는 것이 관찰되었다. 결과적으로 이 약으로 치료받은 여성이 낳은 신생아는 감염 위험이 증가할 수 있으며 이러한 신생아들에게 생백신을 투여할 때에는 주의가 필요하다.

2) 수유부

이 약 또는 그 대사체가 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 많은 약물과 면역글로불린이 모유로 배출되고 수유 중인 신생아에서 이상반응 발생 가능성이 있으므로 수유부에 대한 이 약의 중요성을 고려하여 수유 중단 또는 이 약의 투여 중지에 대한 결정이 이루어져야 한다.

3) 수태능

이 약이 수태능에 미치는 영향은 사람에서 평가되지 않았다. 동물 실험에서 이 약이 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

4) 소아

만 18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

5) 고령자

임상 시험에서 연령과 관련된 주요 약동학적 또는 안전성 양상의 차이가 관찰되지 않았다. 용량의 조정은 필요하지 않다.

6) 신장애 환자

신장애 환자에 대한 이 약의 약동학을 조사하기 위하여 수행한 공식적인 연구는 없다.

7) 간장애 환자

간장애 환자에 대한 이 약의 약동학을 조사하기 위하여 수행한 공식적인 연구는 없다.

6. 과량 투여시의 처치

과량투여 사례는 보고되지 않았다. 매 3주마다 15mg/kg으로 반복 투여 시 추가적인 이상 약물 반응은 관찰되지 않았다.

7. 적용상의 주의

1) 이 약은 다른 약물과 동일한 정맥 투여 라인으로 동시에 주입해서는 안 된다.

2) 사용하지 않은 제품이나 폐기물은 관련 규정에 따라 처리해야 한다.

3) 이 약의 정맥 주입은 숙련된 의료 전문가에 의해 이루어져야 한다.

4) 정맥 주입 용액 조제 방법

① 무균 조작을 행해야 한다.

② 필요한 이 약의 용량, 용해(reconstitution)된 약액의 전체 부피, 필요한 바이알의 갯수를 계산한다. 조제에 권장되는 바늘은 21-gauge 38mm(1.5 inch)이다. 주입백(250 mL)에는 5% 포도당 용액이 들어 있어야 하며 주입백은 PVC (폴리염화비닐), PO (폴리올레핀), PP(폴리프로필렌), PE(폴리에틸렌) 재질이어야 한다. 주입백 대신에 PE 병을 사용할 수 있다.

③ 바이알을 상온(15～25℃)에 약 30분 정도 둔다. 이 약의 조제는 상온에서 이루어져야 한다. 각 바이알은 표3에 지시된 대로 용해한다.

표 3. 용해 방법

용량	멸균주사용수 필요량	용해 후 농도
100 mg 바이알	5.2 mL	20 mg/mL
400 mg 바이알	20.0 mL	20 mg/mL

동결 건조 분말의 용해를 위하여 부드럽게 휘저어 돌린다(절대 흔들거나 볼텍싱하거나 강하게 휘저어 돌리지 말 것). 모든 분말이 완전히 용해될 때까지 내용물을 제거하지 않는다. 동결 건조 분말은 60분 이내에 용해시켜야 한다. 조제 전에 바이알의 미립자 및 변색을 검사한다. 외관상 혼탁하거나 이물질이 있거나 용액이 변색되었을 경우 사용하지 않는다.

5% 포도당 용액 250mL가 든 주입백에서 용해된 이 약의 부피와 동일한 부피만큼 5% 포도당 용액을 제거한 후 용해된 이 약을 모두 주입백에 천천히 더한 뒤 부드럽게 섞어 희석한다.

④ 용해된 이 약은 정맥 주입백에 넣기 전 2시간 이상 두어서는 안 된다. 주입은 용해된 이 약을 주입백에 넣은 후 6시간 내에 완료되어야 한다. 희석된 용액은 0.2 micron PES(폴리에테르설폰) 필터가 포함된, PVC, PU(폴리우레탄) 또는 PE 투여세트를 사용하여 1시간에 걸쳐 투여한다. 이 약에는 보존제가 함유되어 있지 않으므로 주입 용액의 재사용을 위하여 사용되지 않은 분량을 보관해서는 안 된다.

○ 저장방법 및 사용기간
밀봉용기, 빛을 피하여 냉장(2-8℃)보관
제조일로부터 36개월

1.3 허가조건

1. 2018.2.28 까지 다음 임상시험 자료를 제출할 것. 동 결과에 따라 허가사항이 변경될 수 있음.
 - CNTO328MCD2002 최종 보고서
 - CNTO328MCD2001 및 CNTO328MCD2002의 전체 생존(overall survival) 분석 결과
2. 만일 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부

해당 사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

해당 사항 없음

1.6 사전검토

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	2015.04.24.					
보완요청 일자		2015.07.10.				
보완접수 일자		2015.11.25.				
최종처리 일자		2015.12.03.				

<붙임 1-2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																					
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	×	×	○	×	○	×	○	×	○	○
면제사유	- 제24조(제출자료의 면제 등) 제2항 희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있으며, 특히 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황 하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험자료를 치료적 확증 임상시험자료로 갈음할 수 있다. - [별표9]에 따라 희귀의약품의 경우 가교자료 제출 면제																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 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 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 생식발생독성시험자료
마. 발암성시험자료
바. 기타독성시험자료
1) 항원성시험
2) 면역독성시험
3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)
4) 의존성
5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료
나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집
나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

목차

[심사자 종합의견] ·····

[약어 및 정의] ·····

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료 ·····
1.1. 제품정보 ·····
1.2. 기원 및 개발경위 ·····
1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법 ·····
1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점 ·····
1.5. 신청품목의 허가신청전 민원이력에 관한 사항 ·····
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료) ·····
2.1. 원료의약품(Drug substance) ·····
2.1.1. 일반정보 ·····
2.1.2. 원료의약품 시험항목 ·····
2.2. 완제의약품(Drug product) ·····
2.2.1. 첨가제의 종류 ·····
2.2.2. 완제의약품 시험항목 ·····
2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견 ·····
3. 안정성에 관한 자료 ·····
3.1. 원료의약품의 안정성 ·····
3.2. 완제의약품의 안정성 ·····
3.3. 안정성에 대한 심사자의견 ·····
4. 독성에 관한 자료 ·····
4.1. 독성시험자료 개요 ·····
4.2. 독성에 대한 심사자의견 ·····
5. 약리작용에 관한 자료 ·····
5.1. 약리작용시험 개요 ·····
5.2. 효력시험 ·····
5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험 ·····
5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 ·····
5.5. 약리에 대한 심사자의견 ·····
6. 임상시험성적에 관한 자료 ·····
6.1. 임상시험자료집 개요 ·····
6.2. 임상약리시험 ·····
6.3. 유효성 및 안전성 ·····
6.3.1. 유효성.안전성시험 개요 ·····
6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies) ·····
6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론 ·····
6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론 ·····
6.4. 가교자료 ·····
6.4.1 가교시험 ·····
6.4.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가 ·····
6.4.3. 가교자료평가 ·····
6.4.4. 가교평가에 대한 심사자의견 ·····

6.5. 임상에 대한 심사자의견 ·····
7. 외국의 사용현황에 관한 자료 ·····
8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료 ·····
9. 기타 ·····
10. 부록 ·····
부록 1. 참고자료 목록 ·····
부록 2. 제출자료 목록 ·····
부록 3. 개개 시험별 요약자료(선택사항) ·····
부록 3. 개개 시험별 요약자료(선택사항) ·····

[심사자 종합의견]

- 신청 제제는 IL-6를 중화시켜 종양의 성장/진행을 지연시키는 기전을 가진 약물이다. 임상시험을 통하여 대조군 대비 우월한 반응률을 나타내어 임상적 유익성을 입증하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

실툭시맙은 키메릭 (마우스-인간) 단클론항체로서 다발성 캐슬만병에 대해 비임상시험과 임상시험 모두에서 IL-6에 높은 친화성을 보인다. 실툭시맙의 작용기전은 세포 표면이나 용액 중에 존재하는 IL-6 수용체 (gp80, hsIL-6R)과 인간 IL-6 (hIL-6)과의 결합을 막는 것이다.

1.2. 기원 및 개발경위

IL-6는 다면 발현성 전염증성 사이토카인으로 악성세포뿐만 아니라 T-세포, B-세포, 림프구, 단핵구와 섬유모세포를 포함한 다양한 종류의 세포에서 만들어진다. IL-6는 다양한 정상적인 생리학적 과정에서 연관되어 있는데, 예를 들면 면역글로불린 분비 유도, 간에서의 급성기 단백질 합성 개시와 조혈 전구세포 증식과 분화 자극 같은 것이 있다. 만성 염증성 질환과 암에서 IL-6 과잉생성은 빈혈과 악액질(cachexia)과 연관되어 있으며 캐슬만병 환자에서 형질세포 증식과 전신증상을 유도하는데에 핵심적인 역할을 하는 것으로 여겨지고 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

다발성 캐슬만병은 임상적으로 다수 위치에서 발생하는 림프절 성장을 특징으로 하는 질환으로서, HIV 및 HHV-8 감염과 연관하여 발생할 수 있지만, 대다수 환자에서는 이들 바이러스 감염이 없이 발생한다. 비바이러스성 다발성 캐슬만병에 대해 일반적으로 인정되는 표준 치료는 없으며, 어떤 치료도 환자들에서 일관되게 종양 부하를 감소시키지 않는다. 캐슬만병의 근본적인 병태생리에 대해서는 아직 부분적으로만 해명이 되어 있으며, IL-6의 과잉생산이 혈장 세포 증식과 전신 소견에 있어 중심적 역할을 하는 것으로 추정되고 있다. IL-6는 B 림프구와 혈장 세포의 강력한 성장 인자로, 과다한 IL-6은 염증유발 증후군을 유도한다.

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

품질 검토서 참조

3. 안정성에 관한 자료

품질검토서 참조

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
반복투여 독성시험	마우스	정맥, 피하	1개월 (주1회 또는 2회)	40, 100
	원숭이	정맥	3개월	0, 9.2, 46

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
		(cynomolgus)		(주1회)	
		원숭이 (cynomolgus)	정맥	3개월 (주1회)	0, 9.2, 46
		원숭이 (cynomolgus)	정맥	6개월 (주1회)	0, 9.2, 46
유전독성 시험	복귀돌연변이	-			
	염색체 이상	-			
	소핵	-			
생식· 발생 독성시험	Seg I	마우스 (ICR)	피하	교배전 4주 및 이후 52일까지 (주1회)	0, 40, 100
	Seg I	마우스 (ICR)	피하	교배전 15일, 교배중 및 임신 0,6일(주1회)	0, 40, 100
	Seg II	원숭이 (cynomolgus)	정맥	임신 20-118일	0, 9.2, 46
	Seg III	원숭이 (cynomolgus)	정맥	임신 20-167일	0, 9.2, 46
면역독성 시험	항원성	-			
		-			
	기타면역독성	-			
발암성시험		-			
의존성시험		-			
국소독성시험 (국소내성시험)		토끼	피하		
		토끼	근육		

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

• 실툭시맙은 3개월 또는 6개월 기간 동안 50 mg/kg까지의 q1w IV 용량을 사이노몰거스 원숭이들에게 투여하는 반복투여 독성시험들에서 양호한 내약성을 보였다.

• 실툭시맙은 배태자 발생 독성시험에서 50 mg/kg까지의 q1w IV 용량 투여 후 사이노몰거스 원숭이에서 기형발생이나 배자독성을 보이지 않았다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

- in vitro 및 in vivo 시험계 모두에서 실툭시맙이 hIL-6에 높은 친화도로 결합, hIL-6의 생물학적 효과를 중화한다는 것을 입증함. in vivo 실험계에서 실툭시맙이 종양 성장/진행함을 입증함.

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 별도 시험 미실시(반복투여 독성시험에서 평가)

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 성별에 대한 차이를 보이지 않았으며 Cmax 및 AUC는 용량비례적으로 증가하였다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 제출된 in vitro/in vivo 시험 결과는 실툭시맙이 hIL-6에 특이적으로 결합하여 관련 신호전달을 억제함으로써 종양 성장을 지연시킴을 입증하였다.
- 노출도는 투여 용량이 비례하여 증가되는 양상을 나타냈다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험 자료집

6.1.1. 개요

- 1상 시험 5건
- 1/2상 시험 3건
- 2상 시험 7건

(1) 다발성 캐슬만병 시험대상자에서 최적지지요법(Best Supportive Care)과 비교하여 최적지지요법과 CNTO 328(항 IL-6 단클론 항체)의 유효성 및 안전성을 평가한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 시험(CNTO328MCD2001)

- 설계: 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 다기관, 제2상 시험
  - 시험대상자를 실툭시맙+BSC 또는 위약+BSC로 2:1 비율로 무작위배정하였고, 3주마다 1시간 IV 주입을 통해 실툭시맙 11mg/kg 또는 위약을 투여하였다.
- 목적: 다발성 캐슬만병(MCD) 시험대상자에서 'durable tumor and symptomatic response' 면에서 최적지지요법(BSC)과 실툭시맙 병용이 BSC보다 우월함을 확인
- 시험대상자: 18세 이상, 중앙병리검토를 통해 확인된 증후성 MCD 남녀 환자 79명
- 평가변수 : 지속적 종양 및 증상적 반응율(durable tumor and symptomatic response rate) :
  - 독립 평가에 기반한 CR(측정 가능한 모든 병변이 소멸하고 MCD에 의한 증상이 없어진 상태를 적어도 18주 유지) + PR(지표 병변 지름의 곱의 합이 50% 이상 감소하면서 적어도 모든 병변에서 최소 SD 유지하는 상태를 적어도 18주 유지)
- 결과 : 위약군에 비해 실툭시맙군에서 지속적 종양 및 증상적 반응율(durable tumor and symptomatic response rate)의 통계적으로 유의한 개선이 확인(각각 34% vs 0%. 95% CI: 11, 1, 54.8. p=0.0012).

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 일차 유효성 평가변수인 지속적 종양 및 증상적 반응율에 대한 민감도 분석결과 및 2차 유효성 평가변수에 대한 결과를 종합하면 최적지지요법(BSC)과 실툭시맙 11mg/kg q4w 병용 투여시 최적지지요법만 실시한 경우에 비해 효과가 우월함이 인정됨

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 노출에 따른 보정 후 모든 AE 하위범주(3등급 이상 AE, SAE, 치료중단 유발 AE 및 사망 유발 AE)는 위약군에 비해 실툭시맙군에서 수치상 낮은 발생률 보임.
- 실툭시맙 투여군에서 가장 빈번하게 보고된 AE는 소양증(42%), 상부호흡기감염(36%), 반점상구진 및 피로(각 34%), 말초부종(32%)이었다. 가장 빈번하게 보고된 위약군 AE는 피로(39%), 호흡곤란(35%), 말초부종 및 기침(각 23%), 말초감각신경병증, 설사, 오심 및 권태(각 19%)

6.4. 가교자료

해당 사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

임상시험 결과에 따른 신청 효능효과 및 용법용량은 타당함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국허가(2014.4.23.), 유럽허가(2014.5.22.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당 사항 없음