안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2012년 4월 6일

담당자	연구관	과 장
송현	백경민	최영주

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주) 중외제약, 대표자:이경하	② 문서번호	20110040211
③ 제 품 명	악템라주(토실리주맙) (유전자재조합)	④ 구분	수입, 전문의약품
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1바이알 중 80mg/4ml, 200mg/10ml, 400mg/20ml 토실리주맙(숙주:CHO DXB11, 벡터:phPM1HL2, 종세포주:CHO V4)		
⑥ 성 상	투명한 바이알에 든 무색 또는 미황색의 액체 주사제		
⑦ 신청효능·효과	1. 이전에 한 가지 이상의 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 불내성인 성인의 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스관절염의 치료 2. 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARD와 병용투여할 수 있다. 3. 이 약과 메토트렉세이트와의 병용투여는 관절손상 진행속도를 감소시키고 (X-선측정 결과) 물리적 기능을 향상시킨다.		
⑧ 신청용법·용량	1. 성인의 활동성 류마티스관절염에 대해, kg(몸무게)당 8mg을 4주 1회 정맥투여 하며, 100kg 이상의 환자에 대해서는 정맥투여 시 800mg을 초과해서는 안 된다. 2. 간 효소의 상승, 호중구감소증 및 혈소판감소증 등의 실험실적 검사치 이상을 관리하기 위해 용량 조절이 권장된다. 3. 투여 시 생리식염 주사액으로서 최종 100mL가 되도록 희석하고, 1시간 이상 점적정주 한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 30개월		
⑩ 기원 및 개발경위	자가 면역성 전신질환인 류마티스성 관절염에 대하여 전통적인 DMARDs와 TNF 길항제의 치료 실패 등의 한계를 극복하기 위해 개발		
⑪ 약리작용기전	혈중 IL-6R와 결합하여 염증매개인자인 IL-6의 신호전달을 저해		
⑫ 국내외 사용현황	•일본 2004.4.16(캐슬만병, 희귀의약품), 2008.4.16(류마티스 관절염) 품목허가		

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

	•EU 2009.1.16 품목허가 상품명: RoActemra(Tocilizumab) •FDA 2010.1.8 품목허가
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가・심사규정 (식품의약품안전청고시 제2010-50호, 2010.06.29)
⑭ 검토결과	시정적합
붙임 1. 허가사항(시정사항 포함) 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

<붙임 1> 허가사항 - 악템라주(토실리주맙)(유전자재조합), ㈜중외제약

□ 효능·효과

○ 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

□ 용법·용량

• 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARD와 병용투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용투여가 부적절한 경우에는 단독투여할 수 있다.
• 성인의 활동성 류마티스 관절염에 대해, kg(몸무게)당 8mg을 4주 1회 정맥투여하며, 100kg 이상의 환자에 대해서는 정맥투여 시 800mg을 초과해서는 안 된다.
• 간 효소의 상승, 호중구감소증 및 혈소판감소증 등의 실험실적 검사치 이상을 관리하기 위해 용량 조절이 권장된다.
• 투여 시 생리식염 주사액으로서 최종 100mL가 되도록 희석하고, 1시간 이상 점적정주 한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 감염

이 약을 포함한 면역억제제를 투여 받은 환자들에서 심각하고 때로는 치명적일 수 있는 감염이 보고되고 있다. 활동성 감염이 있는 환자들에서는 이 약 치료를 개시하지 않도록 한다. 환자에게 중대한 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(예를 들면, 게실염, 당뇨병) 환자들에서 이 약의 사용을 고려할 때에는 주의하도록 한다. 급성 염증의 징후 및 증상이, 급성기 반응의 억제와 연관되어 약화될 수도 있으므로, 중등도~중증의 류마티스 관절염에 대하여 생물의약품으로 치료를 받고 있는 환자들에 대해서는 중대한 감염을 적시에 탐지하기 위하여 경계할 것을 권장한다. 환자의 감염 가능성에 대해 평가할 때에는, C-반응 단백질(CRP), 호중구, 감염의 징후 및 증상에 대한 이 약의 영향이 고려되어야 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 치료가 권장되는 것과 마찬가지로, 이 약 요법을 시작하기 전 잠복 결핵감염에 대하여 검진해야 한다. 잠복 결핵이 있는 환자들은 이 약 치료를 개시하기 전 표준 항결핵 요법으로 치료한다. 이 약에 대한 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 대한 생물학적 요법들에 대해 바이러스 재활성화(예를 들면, B형 간염 바이러스)가 보고된 바 있다. 이 약에 관한 임상 연구들에서는 간염 검진 결과가 양성인 환자들이 제외되었다.

4) 게실염의 합병증

이 약에 대해 게실염의 합병증으로서의 게실천공이 드물게 보고되었다. 위장궤양이나 게실염의 이전

병력이 있는 환자들에서는 주의해서 이 약을 사용하도록 한다. 위장천공과 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 과민 반응

환자의 약 0.3%에서 이 약의 투여와 관련된 중대한 과민 반응이 보고되었다. 이러한 반응은 환자가 스테로이드나 항히스타민제로 사전 치료를 했더라도 정주 시 과민 반응을 경험했다면 더 심각하거나 잠재적으로 치명적일 수 있다. 이 약의 투여 동안 아낙필락시스 반응이 나타나는 경우 즉시 적절한 치료를 할 수 있도록 한다. 만일 아나필락시스 반응이나 다른 심각한 과민반응/심각한 주사부위 반응이 발생한다면 이 약의 투여를 즉시 멈추고 투여를 영구적으로 중단해야 한다.

6) 활동성 간 질환과 간 장애

이 약 투여 시, 특히 MTX와 동시 투여 시, 간 효소의 상승을 야기할 수 있다. 활동성 간 질환이나 간 장애가 있는 환자들의 치료 시 주의하도록 한다.

7) 간 효소 상승

임상시험에서 이 약의 투여와 관련하여, 간 손상은 진행되지 않는, 일시적 또는 간헐적인 간 효소의 경미한 또는 중간 정도의 상승이 흔히 보고되었다. 잠재적 간독성 약물(예: MTX)과 이 약을 병용투여할 때, 간 효소 상승의 빈도가 증가하는 것으로 관찰되었다. 임상적으로 검사될 때, 빌리루빈을 포함한 다른 간 기능 검사들도 고려되어야 한다. ALT 또는 AST가 1.5 x ULN을 초과하여 상승한 환자들에서 이 약의 치료를 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, '일반적 주의' 항을 참고한다. 반복 검사로 확인한 ALT 또는 AST의 상승이 3-5 x ULN을 초과하는 경우에는 이 약의 치료를 중단한다.

8) 혈액검사 이상

MTX와 병행한 이 약에 의한 치료 후 호중구 및 혈소판 수의 감소가 발생하였다. 이전에 TNF 길항제로 치료받은 적이 있는 환자들에서 호중구 감소증의 위험이 증가할 수도 있다. 이전에 이 약으로 치료받지 않은 환자 중, 절대호중구수가 2×10^9/ L 미만인 환자들에 대해서는 치료개시가 추천되지 않는다. 낮은 혈소판 수(즉, 혈소판 수가 100×10^3/ μl 미만)의 환자들에서 이 약 치료의 개시를 고려할 때에는 주의하여야 한다. ANC < 0.5×10^9/L 또는 혈소판 수 < 50×10^3/ μl인 환자들에 대해서는 치료가 권장되지 않는다. 비록 현재까지 수행된 이 약에 관한 임상 시험들에서 호중구의 감소와 중대한 감염의 발생 간에 명확한 연관성이 나타나지 않았다 할지라도, 중증 호중구 감소증은 중대한 감염 위험의 증가와 연관이 있을 수도 있다. 치료시작 4~8주 후에, 그리고 그 이후에는 표준 진료기준에 따라 호중구와 혈소판을 측정한다. ANC 및 혈소판 수에 근거한 용량 조절 권장사항에 대해서는, '일반적 주의' 항을 참고한다.

9) 지질 매개변수

이 약으로 치료받은 환자들에서, 총 콜레스테롤, LDL, HDL, 중성지방(트리글리세라이드)을 비롯한 지질 매개변수들의 상승이 관찰되었다. 대부분의 환자에서, 죽종형성 지수는 증가하지 않았고, 총 콜레스테롤 상승은 지질강하제에 의한 치료에 반응하였다. 이 약 요법 개시 4~8주 후에 지질 매개변수들에 대한 평가를 수행하도록 한다. 환자들은 고지혈증 관리에 대한 가이드라인에 따라 관리되어야 한다.

10) 신경계 장애

새로 발현된 중심성 탈수초성 장애를 잠재적으로 암시하는 증상이 나타날 경우 이를 면밀히 검토해야 한다. 중심성 탈수초성 장애의 위험성에 대해서는 현재까지 알려진 바가 없다.

11) 암

류마티스 관절염 환자들에서 암의 위험이 증가한다. 면역조절제는 암의 위험을 증가시킬 수 있다.

12) 예방접종

생백신 및 약독화 생백신과 이 약의 동시 투여에 대한 임상적 안전성이 확립되지 않았으므로, 생백신 및 약독화 생백신을 이 약과 동시 투여하지 않도록 한다. 모든 환자에게는 이 약의 투여를 시작하기 전 최신의 예방접종 가이드라인에 따라 예방접종을 진행하는 것이 추천된다. 생백신과 이 약의 치료 시작과의 간격은 최신의 예방접종 가이드라인에 따라야 한다.

13) 심장혈관 위험

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

14) TNF 길항제와의 병용

이 약을 TNF 길항제나 류마티스 관절염에 대한 다른 생물의약품과 함께 사용한 경험은 없다. 이 약을 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) 중대한 감염증이 있는 환자

2) 이 약 및 이 약 성분에 과민증 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염증을 합병하고 있는 환자 또는 감염증이 의심되는 환자

2) 결핵의 기감염자(특히 결핵의 과거 병력이 있는 환자 및 흉부 X선상 결핵 치유 소견이 있는 환자)

3) 역감염성 상태에 있는 환자

4) 간질성 폐렴의 기왕력이 있는 환자

5) 위장궤양이나 장관게실이 있는 환자

6) 백혈구 감소, 호중구 감소, 혈소판 감소가 있는 환자

7) 활동성 간 질환이나 간 장애가 있는 환자

4. 약물유해반응

이 약의 안전성이 4건의 위약-대조 연구(연구 II, III, IV, V)와 1건의 MTX-대조 연구(연구 I) 및 그 연장 기간들을 통해 연구되었다. 이중-맹검 대조 기간은 4건의 연구(연구 II, III, IV, V)에서는 6개월이었고 1건의 연구(연구 I)에서는 최대 2년이었다. 이중-맹검 대조 연구들에서, 774명의 환자들이 이 약 4 mg/kg을 MTX와 병행하여 투여 받았고, 1,870명의 환자들이 이 약 8 mg/kg을 MTX 또는 다른 DMARDs와 병행하여 투여 받았으며, 288명의 환자들이 이 약 8 mg/kg 단독요법을 투여 받았다. 장기 노출 모집단에는 연구의 이중-맹검 대조 기간이나 오픈라벨 연장 단계에서 이 약의 용량을 최소 1회 투여 받은 모든 환자들이 포함되었다. 이 모집단의 환자 4,009명 중 3,577명이 최소 6개월 동안, 3,296명이 최소 1년 동안, 2,806명이 최소 2년 동안, 1,222명이 3년 동안 치료를 받았다. 가장 흔하게 보고된 약물유해반응 (단독요법으로서 또는 DMARDs와 병행하여 이 약으로 치료 받은 환자의 5% 이상에서 발생)은 상기도 감염, 비인두염, 두통, 고혈압, ALT 증가였다. 표 1에 열거된 약물유해반응은 기관 계통 분류 별로, 그리고 다음 관례를 사용하여 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-맹검 대조 기간 동안 단독요법으로서 또는 MTX나 다른 DMARDs와 병행하여 이 약을 투여받은 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
위창자 장애		복통, 구강 궤양형성, 위염	구내염, 위궤양
피부 및 피하조직 장애		발진, 가려움, 두드러기	
신경계 장애		두통, 어지러움	
조사		간 효소 증가, 체중 증가, 총 빌리루빈 증가*	
혈관 장애		고혈압	
혈액 및 림프계 장애		백혈구감소증 호중구감소증	
대사 및 영양 장애	고콜레스테롤혈증*		고중성지방혈증

* 일반적 실험실적 모니터링에 의해 수집된 수치상승들을 포함함

1) 감염

6개월 대조 연구에서, 모든 감염의 발생률이 위약+DMARDs 군에서는 100 환자-년 당 112건인데 비해 이 약 8 mg/kg+DMARDs 군에서는 100 환자-년 당 127건으로 보고되었다. 장기 노출 모집단에서는 이 약에 대한 감염의 총 발생률이 100 환자-년 당 108건이었다. 6개월 대조 임상 연구에서, 중대한 감염의 발생률이 위약+DMARDs 군에서는 100 환자-년 당 3.9건인데 비해 이 약 8 mg/kg+DMARDs 군에서는 100 환자-년 당 5.3건이었다. 단독요법 연구에서는, 중대한 감염의 발생률이 이 약 투여군에서는 100 환자-년 당 3.6건, MTX군에서는 100 환자-년 당 1.5건이었다. 장기 노출 모집단에서는, 중대한 감염(세균, 바이러스, 진균)의 총 발생률이 100 환자-년 당 4.7건이었다. 보고된 중대한 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 임상 시험에서, 이 약 요법에 관한 위장 천공의 총 발생률은 100 환자-년 당 0.26건이었다. 장기 노출 모집단에서는, 위장 천공의 총 발생률이 100 환자-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) 주사부위 반응

6개월 대조 임상 시험에서, 투여와 관련된 이상반응(투여 동안 또는 투여 후 24시간 이내에 발생된 선택 반응들)이 이 약 8 mg/kg+DMARDs군 환자의 6.9%에서, 그리고 위약+DMARDs군 환자의 5.1%에서 보고되었다. 투여 동안 보고된 사건들은 주로 고혈압 건이었다. 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 24주 대조 임상 연구에서 0.1%(2,644명 중 3명)로 보고되었고 모든 노출 모집단에서 0.2%(4,009명 중 8명)로 보고되었다. 이러한 반응은 일반적으로 이 약의 2~4번째 투여 시 관찰되었다. 중대한 과민 반응이 발생한 경우 즉시 적절한 의학적 치료가 이루어져야 한다. 해외의 시판 후 조사에서 이 약 투여 중 치명적인 아나필락시스 반응이 보고되었다.

5) 면역원성

6개월 대조 임상 시험에서, 총 2,876명의 환자가 항-토실리주맙 항체에 대하여 검사되었다. 46명(1.6%)의 환자들에서 항-토실리주맙 항체가 발현되었다. 6명은 연관성이 있는 의학적으로 유의한 과민 반응을 보였는데, 그 중 5명은 치료를 영구 중지하였다. 30명(1%)의 환자들에서 중화 항체가 발현되었다.

5. 일반적 주의

1) 검사치 이상이 있을 경우, 아래와 같이 용량을 조절한다.

① 간 효소 이상

검사실 값	조치
> 1~3 x 정상치의 상한(ULN)	해당되는 경우, 병용 MTX 용량을 조절한다. 이 범위 내에서 증가가 지속되는 경우에는, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파라긴산 아미노전이효소(AST)가 정상화될 때까지 이 약의 용량을 4 mg/kg으로 줄이거나 투여를 중단한다. 임상적으로 적절한 대로 4 mg/kg 또는 8 mg/kg으로 다시 시작한다.
> 3 ~ 5 x ULN (반복 검사로 확인한 값)	< 3 x ULN이 될 때까지 이 약의 투여를 중단하고 > 1 ~ 3 x ULN에 대한 상기 권장사항을 따른다. > 3 x ULN의 증가가 지속되는 경우에는 이 약의 투여를 중지한다.
> 5 x ULN	이 약의 투여를 중지한다.

② 낮은 절대 호중구수 (ANC)

이전에 이 약으로 치료받지 않은 환자 중 절대 호중구수(ANC)가 2 x 10^9/L 미만의 환자에 대해서는 치료개시가 추천되지 않는다.

검사실 값 (10^9 cells x /L)	조치
ANC > 1	용량을 그대로 유지한다.
ANC 0.5 ~ 1	이 약의 투여를 중단한다. ANC > 1 x 10^9 / L로 증가할 때, 이 약 4 mg/kg으로 재개하고 임상적으로 적절한 때 8 mg/kg으로 증량한다.
ANC < 0.5	이 약의 투여를 중지한다.

③ 낮은 혈소판 수

검사실 값 (cells x 10^3/ μl)	조치
50 ~ 100	이 약의 투여를 중단한다. 혈소판 수 > 100 x 10^3/ μl이 되었을 때, 이 약 4 mg/kg으로 재개하고 임상적으로 적절한 대로 8 mg/kg으로 증량한다.
< 50	이 약의 투여를 중단한다.

2) 경증 신장 장애가 있는 환자들에 대해서는 용량 조절이 불필요하다. 중등도~중증의 신장 장애가 있는 환자들에서의 이 약에 대한 연구는 이루어지지 않았다. 이러한 환자들에 대해서는 신장 기능을 면밀히 감시하도록 한다.

3) 아나필락시스성쇽, 아나필락시양증이 나타나는 일이 있으므로, 적절한 약물 치료(아드레날린, 부신피

질호르몬제, 항히스타민제 등)나 긴급 처치를 즉시 실시할 수 있도록 해야 한다. 이상이 인정된 경우에는 즉시 투여를 중지한다.

4) 이 약의 투여 중 또는 투여 당일에 주사부위 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.

5) 감염증을 합병하고 있는 환자에게 이 약을 투여하는 것에 의해, 감염증이 위독화할 우려가 있기 때문에, 아래와 같은 점에 유의한다.

① 투여 개시 시, 폐렴 등의 감염증의 유무를 확인한다.

② 역감염성 상태에서는, 기회감염이 표면화할 우려가 있기 때문에, 투여를 피하는 것이 바람직하다. 덧붙여 임파구수 감소가 지연될 경우(기준으로서 500/μL)는, 투여를 개시하지 않는다.

③ 감염증을 합병하고 있는 경우는 감염증의 치료를 우선한다.

6) 이 약의 투여에 의해, 급성기 반응(발열, CRP 증가 등), 감염증상이 억제되어 감염증 발견이 늦을 가능성이 있기 때문에, 급성기 반응이 인정되지 않을 때에도, 백혈구수, 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 지도해야 한다.

7) 결핵의 기감염자에서는 증상의 표면화 및 악화의 가능성을 부정할 수 없기 때문에, 이 약의 투여에 앞서 결핵에 대한 충분한 문진, 흉부 X선 검사 및 투베르쿨린 반응 검사를 실시하고, 적당히 흉부 CT검사 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.

8) 이 약 투여 중에는 생백신 접종에 의해 감염할 우려가 있으므로, 생백신 접종은 실시하지 않도록 한다.

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

10) 총콜레스테롤수치, 중성지방(트리글리세라이드) 수치, LDL 콜레스테롤수치의 증가 등 지질 검사치 이상이 나타나는 일이 있으므로, 투여 개시 3개월 후를 기준으로, 이후는 필요에 따라서 지질 검사를 실시하고, 임상검사 상 필요하다 인정된 경우에는, 고지혈증치료제의 투여 등 적절한 처치를 고려한다.

11) 간장애를 일으킬 가능성이 있는 약제와 병용하는 경우나 활동성간질환 또는 간장해의 환자에게 투여하는 경우에는, 트랜스아미나제수치 상승에 주의하는 등 관찰을 충분히 실시하고, 이상이 인정된 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 실시해야 한다. HBV 및 HCV 혈청검사결과 양성인 환자를 포함한 간장애가 있는 환자들에서의 이 약에 대한 연구는 이루어지지 않았다.

12) 운전 및 기계사용 능력에 대한 효과에 관한 연구는 수행되지 않았다. 그러나, 어지러움이 흔히 보고되었다는 점을 고려할 때, 이 유해 반응을 경험하는 환자들에게는 유해 반응이 해소될 때까지 운전을 하거나 기계를 사용하지 말 것을 권하도록 한다.

13) 이 약에 대한 의존이 야기될 가능성에 대한 연구는 수행되지 않았지만, 이용 가능한 데이터에 의거하여 이 약의 치료에 의해 의존성이 야기된다는 증거는 없다.

6. 상호작용

주 1회 10~25 mg MTX와 이 약 단회 용량 10 mg/kg의 병용 투여는, MTX 노출에 대하여 임상적으로 유의한 효과가 없었다. 집단 약동학 분석에서는 이 약의 청소율에 대한 MTX, 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 코르티코스테로이드계 약물의 영향이 탐지되지 않았다. 간 CYP450 효소의 발현은 만성 염증을 자극하는 IL-6와 같은 시토카인에 의해 억제된다. 그러므로, 이 약과 같은 강력한 시토카인 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. 이 약은 이들 효소의 발현을 정상화한다.

류마티스 관절염 환자들에서의 연구에서는, 이 약 단회 용량 투여 1주일 후 심바스타틴(CYP3A4) 수치가 57% 감소했는데, 이것은 건강한 피험자들에서 관찰된 농도와 비슷하거나 약간 더 높은 것이었다. 이 약의 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 이 약의 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. (cynomolgus monkey에 대해 본제는 태반 관문을 통과하는 것이 보고되고 있다.)
2) 이 약이 사람 모유로 배출되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 이 약의 모유로의 배출에 관한 연구가 동물들에서 수행되지 않았다. 수유를 계속할 것인지 중지할 것인지 또는 이 약으로 치료를 계속할 것인지 중지할 것인지에 대한 결정을 할 때에는, 유아에 대한 수유의 편익과 여성에 대한 이 약의 편익을 고려하여야 한다.

8. 소아에 대한 투여

국내에서 실시한 임상시험에서, 저출생 체중아, 신생아 또는 영아에 대한 안전성은 확립되어있지 않다. 2세 미만의 환자에 대한 연구되지 않았다. 설치류에 대한 시험에서 이 약은 어린 생쥐에게 독성을 나타내지 않았다. 특히 골격 성장, 면역 기능과 성적 성숙에 대한 장애가 없었다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하되어 있으므로, 환자 상태를 충분히 관찰하면서 신중하게 투여해야 한다.

10. 임상 검사치에의 영향

1) 호중구

6개월 대조시험들에서, 1 x 10^9/ 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 10^9/ L 미만의 ANC가 나타난 환자의 대략 절반이 치료 시작 후 8주 이내에 이 상태에 도달하였다. 0.5 x 10^9/ L 미만으로의 감소가 이 약 8 mg/kg+DMARDs를 투여 받는 환자의 0.3%에서 보고되었다. 호중구성 백혈구감소증이 있는 감염증이 보고되었다. 감염이 호중구성 백혈구감소

증과 관련되었는지는 명확하지 않다. 모든 노출집단에서, 호중구 수 감소의 패턴과 발생률은 6개월 대조 임상 시험들에서 나타난 것과 일관된 결과를 나타냈다.

2) 혈소판

6개월 대조 시험들에서, 100 x 10^3/ 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 임상 시험들에서 나타난 것과 일관된 결과를 보였다. 시판 후 매우 드물게 범혈구감소증이 보고되었다.

3) 간 효소 상승

6개월 대조 시험기간 동안, 3 x 정상 상한치를 초과하는 ALT/AST의 일시적 상승이 MTX를 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 정상 상한치를 초과하는 ALT/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 맹검 대조기간 동안, 정상 상한치를 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 정상상한치의 1~2배의 간접 빌리루빈 상승을 경험하였고, 0.4%는 2배 초과 상승되었다. 모든 노출집단에서, ALT/AST 상승의 패턴과 발생률은 6개월 대조 임상 시험들에서 나타난 것과 일관된 결과를 보였다.

4) 지질 매개변수들

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 이상으로의 지속적인 LDL 증가를 경험했다. 지질 매개변수들의 증가는 지질강하제의 의한 치료에 반응하였다. 모든 노출집단에서, 지질 매개변수 증가의 패턴과 발생률은 6개월 대조 임상 시험에서 나타난 것과 일관된 결과를 보였다.

5) 암

이 약에 노출 후 암의 발생 가능성을 평가하기에는 임상 데이터가 불충분하다. 장기 안전성 평가는 진행 중이다.

11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대해, 이용할 수 있는 데이터는 제한적이다. 우발적 과량투여의 증례 1건이 40 mg/kg의 단회 용량을 투여 받은 다발골수종 환자에서 보고되었다. 유해 반응은 관찰되지 않았다. 최대 28 mg/kg까지의 단회 용량을 투여 받은 건강한 지원자들에서 중대한 유해 반응이 관찰되지 않았다. 하지만, 용량-제한 호중구감소증이 관찰되었다.

12. 적용상의 주의

1) 조제 시

① 희석 시 및 희석 후에 거품이 생길 수 있는 격렬한 진동을 주지 않는다.(이 약은 폴리소르베이트를 함유 하고 있으므로, 거품이 일어나기 쉽다.)

② 용시 조제 하고, 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°C) 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 : 주사용 생리식염액으로 희석 조제된 용액은 30ºC에서 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°C에서 24시간 이상 안정하지 않다.

5) 이 약에는 방부제가 들어있지 않다.

□ 저장방법 및 사용기간

냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 24개월. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 :생물학적제제 등의 품목허가・심사규정 (식품의약품안전청고시 제2010-50호, 2010.06.29) 제6조 [별표1] I. 신약

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																			
	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)														
1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품																																				
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	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 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 악템라주(토실리주맙)는 soluble IL-6 receptor 및 membrane IL-6 receptor에 특이적으로 결합하여 이 수용체를 통한 IL-6 매개의 신호전달을 저해함. 토실리주맙은 sIL-6R과 mIL-6R에 유사한 결합력으로 결합하며 세포독성을 통해 그 효과를 미치기보다 세포주기를 방해하며, 항종양효과를 나타내기 위해서는 지속적으로 토실리주맙이 필요함.
- 건강인 및 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 임상약리시험 1건, 1상 PK/PD 시험 7건, RA 증상 및 징후 감소라는 적응증을 목적으로 2상 2건, 3상 시험 8건(치료적 확증 시험 5건 포함)을 제출하였으며 국내에서 수행한 RA 환자를 대상으로 한 가교시험 1건의 결과를 제출하였음. 토실리주맙은 2mg/kg~20mg/kg까지 안전성 및 내약성이 평가되었음. 류마티스 관절염의 증상 및 징후 감소가 위약군에 비해 높음을 확인하였고, 한국인 피험자를 대상으로 한 임상결과 치료반응 및 안전성 분석 결과 모 임상시험 결과와 유의한 차이가 없었음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 악템라주(토실리주맙)은 일본 Chugai에서 개발한 유전자재조합의약품으로 급성 염증 반응을 매개하는 IL-6 receptor에 결합하여 이 수용체를 통한 IL-6 매개 신호전달을 저해함으로써 자가 면역성 염증질환인 류마티스 관절염 치료를 신청 적응증으로 하고 있음
- 원개발국인 일본에서는 2005년 캐슬만병으로 최초 허가되었고 2008년 성인 RA, 전신 소아특발성 관절염(sJIA), 다관절 소아특발성관절염(pJJIA) 적응증을 추가하였음.
  EU에서는 2009.1.16 미국에서는 2010.1.8에 품목허가되었음.
- 한국에서는 DMARd에 대한 반응이 적절하지 않은 중등도 내지 중증 활성 RA 환자대상으로 3상 시험이 2009.6.12 승인되어 수행하였음.

1.2. 약리작용기전

- 토실리주맙은 IgG1 subclass 재조합 인간화 항 인간 IL-6R 단클론항체임. 인간 IL-6R 의 membrane bound 및 그 soluble forms 모두에 선택적으로 결합하여 signaling을 저해함.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 인간 IgG1κ 항체 framework에 마우스 항인간 IL-6R 단클론항체의 CDR(complementary determining region)을 접목시켜서 생성.

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품 및 완제의약품에 대한 장기보존 시험 및 가속시험자료, 가혹시험자료를 제출하였으며 신청한 저장조건, 유효기간에 대한 타당성이 일부 인정됨.

4. 독성에 관한 자료

- 랫트와 원숭이를 이용한 단회투여독성시험 결과, 좋은 내성을 보였음.
- 유전독성시험 결과, 토실리주맙의 영향은 없었음. 원숭이를 이용한 생식발생독성시험결과, 모체에 대한 토실리주맙의 독성 영향은 없었으며, 태반을 통과하여 태자에게 분포함.
- 단회투여독성시험 및 반복투여독성시험 결과, 원숭이에서 토실리주맙 항체 발생은 주로 최대용량이

아닌, 저용량(또는 중간 용량)에서 발생하였으며, 항 토실리주맙 항체가 태아로의 태반 통과도 됨. 항체생성과 관련한 태자에 대한 기형 유전자적 효과는 관찰하지 못했음.

- 투여부위에 대한 국소 내성은 대조군과 유사하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- *in vitro*에서 이 약의 IL-6R에 대한 결합력 및 결합에 따른 IL-6 신호전달의 저해 확인하였음

5.2. 안전성약리시험

- 개와 원숭이에서 안전성 약리시험 결과 CNS, 호흡기계, 심혈관계에 영향을 미치지 않았음.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 토실리주맙의 약물동태는 정상상태에서 느린 청소율과 적은 분포용적을 특징으로 함.

5.4 검토의견

- 이 약은 사람 및 비인간영장류의 IL-6R에 특이적으로 결합하여 이와 관련된 생물학적 활성을 중화시켰고 원숭이를 이용한 안전성 약리시험에서도 약물과 관련된 이상소견을 관찰하지 못하였으며, ADME 시험결과 전형적인 IgG를 바탕으로 한 흡수 및 분포 결과를 보여주었음.

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 :
  1. 이전에 한 가지 이상의 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 불내성인 성인의 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스관절염의 치료
  2. 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARD와 병용투여할 수 있다.
  3. 이 약과 메토트렉세이트와의 병용투여는 관절손상 진행속도를 감소시키고(X-선측정 결과) 물리적 기능을 향상시킨다.

- 신청 용법·용량 :
  1. 성인의 활동성 류마티스관절염에 대해, kg(몸무게)당 8mg을 4주 1회 정맥투여 하며, 100kg 이상의 환자에 대해서는 정맥투여 시 800mg을 초과해서는 안 된다.
  2. 간 효소의 상승, 호중구감소증 및 혈소판감소증 등의 실험실적 검사치 이상을 관리하기 위해 용량 조절이 권장된다.
  3. 투여 시 생리식염 주사액으로서 최종 100mL가 되도록 희석하고, 1시간 이상 점적정주 한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 임상약리시험 1건, 1상 PK/PD 시험 7건, RA 증상 및 징후 감소라는 적응증을 목적으로 2상 2건, 3상 시험 8건(치료적 확증 시험 5건 포함)을 제출하였음
- 국내에서 수행한 RA 환자를 대상으로 한 가교시험 1건의 결과를 제출하였음
- 토실리주맙은 2mg/kg~20mg/kg까지 안전성 및 내약성이 평가되었음. 류마티스 관절염의 증상 및 징후 감소가 위약군에 비해 높음을 확인하였고, 한국인 피험자를 대상으로 한 임상결과 치료반응 및 안전성 분석 결과 모임상시험 결과와 유의한 차이가 없었음.

임상 단계	시험번호	시험디자인	피험자수
3	WA17822 (MRN7500) OPINION	•목적 1. MTX에 부적절한 임상적 반응 보였던 중등도~ 중증 활성 RA 환자에서 토실리주맙 vs 위약 (+MTX) 투여시 6개월간의 증상과 징후 감소에 대한 영향 평가 2. 토실리주맙 vs 위약 (+MTX) 의 AE 및 실험실 평가 3. PK, 면역원성 및 PD 변수 탐색 토실리주맙 IV infusion 4mg/kg 또는 8mg/kg	623
3	WA18063 (MRN7501) TOWARD	•목적 1.DMARD 치료에 부적절한 반응을 보이는 중등도 내지 중증 RA 환자에서 증상 및 징후의 완화 목적으로 토실리주맙 vs placebo (+ stable, ongoing therapy)의 유효성 평가 2.안전성 측면에서 토실리주맙 vs placebo AE, 실험실 평가 비교 2차 목적: PK, 면역원성, PR parameter 토실리주맙 8mg/kg IV infusion + Stable DMARDs vs Placebo 8mg/kg + Stable DMARDs	1220
3	WA18062 RADIATE	• 목적 1. placebo + MTX vs 토실리주맙 + MTX 유효성 평가 2. 두 투여군의 안전성 평가 3. PK, 면역원성, PD 평가 토실리주맙 4mg/kg, 8m/kg IV infusion	499
3	WA17824 AMBITION	• 목적 1차 목적 : 각 단독투여군의 유효성 평가, 안전성 평가 2차 목적 : PK, 면역원성, PD parameter 토실리주맙 8mg/kg	673
3	WA17823 (MRN 7504) LITHE	1차 목적 - MTX에 부적절한 반응을 보이는 중등도 내지 중증 RA 환자에 토실리주맙 vs 위약 (+ MTX) 투여에 대한 유효성 평가 2차 목적 - PK, 면역원성 및 PD parameter 탐색 - 토실리주맙 의 장기 안전성 및 유효성 평가 토실리주맙 4mg/kg, 8mg/kg	1170 (계획)
3	MRA012JP (MRN7505)	•목적 - 다기관, 무작위배정, unblinded, 평행군으로 토실리주맙 8mg/kg 투여 또는 존재하는 치료를 52주간 유효성 및 안전성을 평가	306
3	MRA213JP	목적 -MTX 투여중인 일정 질환활성을 가진 RA 환자에서 토실리주맙 8mg/kg 4주간격 투여 또는 MTX 8mg/week의 유효성(ACR 반응) 및 안전성 평가 토실리주맙 8mg/kg	127

6.2. 가교자료

• 3상 시험 1건 수행

임상 단계	시험번호	시험명	시험디자인	피험자수
3	CWP-TCZ301	DMARDs 에 대한 반응이 적절하지 않은 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염 환자를 대상으로 tocilizumab의 병용 투여 시 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 다기관 임상시험	목적 - DMARDs에 대한 반응이 적절하지 않은 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염을 가진 한국인을 대상으로 tocilizumab을 병용투여한 후 tocilizumab의 유효성 및 안전성을 위약을 대조로 평가하고자 함 토실리주맙 8 mg/kg + stable MTX (+DMARDs)	99

6.2.2. 검토의견

• 중등도 내지 중증 활성 관절염 한국인 환자 99명을 대상으로, 외국에서 진행된 3상 시험(WA18063)과 동일 용법 용량에 대한 안전성 및 유효성에 관한 평가 결과가 유사하게 나타난 바, 외국의 허가사항을 한국인에게 용량조정 없이 적용 없이 적용가능하다고 사료됨.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

• 일본(2005.4.11 캐슬만병, 2008.4.16 RA), EU(2009.1.16), FDA(2010.1.8) 품목허가

유전자재조합의약품 기준 및 시험방법 심사결과

<table>
<tr><td>회 사</td><td>㈜중외제약</td><td>제품명</td><td>악템라주</td></tr>
<tr><td>성분명</td><td>토실리주맙</td><td>제 형</td><td>주사제</td></tr>
<tr><td>구분</td><td>■ 수입 □ 제조</td><td>분류번호</td><td>142</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>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>자료범위
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">토실리주맙 80 밀리그램</td></tr>
<tr><td>주성분 시험항목</td><td colspan="3">■성상 ■pH ■단백질 □무균 ■미생물한도 □발열성물질 ■엔도톡신
■역가 ■확인 ■순도
■기타(특성)</td></tr>
<tr><td>제제 시험항목</td><td colspan="3">■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■순도
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(삼투압, 폴리소르베이트 80)</td></tr>
<tr><td>종합 검토의견</td><td colspan="3">적합</td></tr>
</table>