안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 7월 31일

연구관	연구관	과 장
송현	남경탁	최영주

① 회 사 명	제이더블유중외제약(주)	② 문서번호	접수번호 : 20130150214 접수일자 : 2013.09.10.
③ 제 품 명	악템라피하주사162밀리그램 (토실리주맙)(유전자재조합)	④ 구분	전문의약품, 수입, 자격료법제 (분류번호 : 142)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 프리필드시린지/오토인젝터(0.9 ㎖) 중 토실리주맙(별규) 162 밀리그램		
⑥ 성 상	1. 프리필드시린지 : 무색에서 연노랑색의 주사액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 투명 유리 프리필드시린지 2. 오토인젝터 : 무색에서 연노랑색의 주사액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 투명 유리 프리필드시린지가 주입기에 장착된 오토인젝터		
⑦ 신청효능·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		
⑧ 신청용법·용량	• 이 약은 단독 투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARD와 병용 투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용 투여가 부적절한 경우에는 단독 투여할 수 있다. • 보통, 성인에게는 토실리주맙(유전자재조합)으로 1회 162㎎을 2주 간격으로 피하주사한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광, 냉장(2-8℃) 보관 제조일로부터 24개월		
⑩ 기원 및 개발경위	기 허가품목인 악템라주(토실리주맙)(유전자재조합)의 자료제출의약품으로 기존의 정맥(IV)제형 제품을 바탕으로 피하(SC)제형으로 용법 등을 개선하여 개발		
⑪ 약리작용기전	혈중 IL-6R와 결합하여 염증매개인자인 IL-6의 신호전달을 저해		
⑫ 국내외	외국사용현황		

사용현황	• 일본 : 2013.03.25. • 미국 : 2013.10.21 • 유럽 : 2014.04.23
⑬ 관련조항	「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] II. 자료제출의약품
⑭ 검토결과	시정적합
<참고사항> 1) 기허가된 '악템라주(토실리주맙)(유전자재조합)'의 재심사 잔여기간 부여 붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약 보고서	

(붙임 1) 시정사항 - 악템라피하주사162밀리그램(토실리주맙)(유전자재조합), 제이더블유중외제약(주)

□ 효능·효과

○ 류마티스 관절염

-메토트렉세이트(MTX)를 포함한 이전에 한 가지 이상의 DMARDs에 대한 반응이 충분하지 않거나 내약성이 없는 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 단독 투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARD와 병용 투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용 투여가 부적절한 경우에는 단독 투여할 수 있다.

• 이 약은 1회 162 ㎎을 2주 간격으로 피하 주사한다.

□ 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 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(예를 들면, 게실염, 당뇨병) 환자들에서 이 약의 사용을 고려할 때에는 주의하도록 한다. 이 약은 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 이 약을 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 이 약의 영향이 고려되어야 하며 증상이 경미하여 급성기 반응으로 인정되지 않을 경우에도 백혈구 수, 호중구 수의 변동에 주의하고 감염 의심 시 흉부 X선, CT등의 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 치료가 권장되는 것과 마찬가지로, 이 약 요법을 시작하기 전 잠복 결핵 감염에 대하여 검진해야 한다. 잠복 결핵이 있는 환자들은 이 약 치료를

개시하기 전 표준 항결핵 요법으로 치료한다. 환자 개인에 적절한 결핵 치료 시작 여부를 결정하는데 있어, 결핵 치료에 전문지식을 가진 의사와의 상담이 권고된다. 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 생물학적요법을 실시할 경우 바이러스 재활성화(예를 들면, B형 간염 바이러스)가 보고된 바 있다. 이 약에 관한 임상시험들에서는 간염 검진 결과가 양성인 환자들이 제외되었다.

4) 게실염의 합병증

이 약에 대해 게실염의 합병증으로서의 게실천공이 드물게 보고되었다. 위장 궤양이나 게실염의 이전 병력이 있는 환자들에서는 주의해서 이 약을 사용하도록 한다. 위장 천공과 연관될 수 있는 게실염의 초기 식별을 위하여, 열을 동반한 복통, 출혈 및/또는 원인불명의 배변습관 변화와 같이 게실염의 합병증을 잠재적으로 보여주는 증상이 나타난 환자들은 즉시 검진해야 한다.

5) 아나필락시스를 포함한 과민 반응

아나필락시스를 포함한 심각한 과민반응이 이 약과 관계가 있음이 보고되었다. 해외에서 진행된 임상시험에서 아나필락시스 및 치료 중단을 요하는 기타 과민반응(일반적인 홍반, 발진, 두드러기)이 악템라주(토실리주맙)의 6개월간의 대조 임상시험 기간 동안에는 0.1%의 환자(3/2,644)에 나타났으며, 전체 임상시험 기간 동안 정맥 투여에 노출된 모든 류마티스 관절염 환자에서는 0.2%(8/4009), 악템라주피하주사162밀리그램(토실리주맙)에서의 6개월간의 대조 임상시험 기간 동안에는 0.7%(10/1,465)의 환자에서 나타났다. 해외의 시판 후 조사에서, 아나필락시스를 포함한 과민반응 및 사망사례가 이 약을 단독 혹은 병용요법으로 관절염 치료를 받은 환자에서 보고되었다. 전처치를 받은 환자에서 발생한 바 있다. 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 정주 시 과민 반응을 경험했다면 더 심각하거나 잠재적으로 치명적일 수 있다. 이 약의 투여 동안 아나필락시스 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. 이 약에 대해 과민반응이 나타나는 것으로 알려진 환자에게는 이 약을 투여해서는 안 된다.

6) 활동성 간 질환과 간 장애

활동성 간 질환자 또는 간 장애 환자에서 이 약의 치료는 권장하지 않는다.

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 병용투여 할 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, '5. 일반적 주의' 항을 참고한다. 반복 검사로 확인한 ALT 또는 AST의 상승이 3-5 x ULN을 초과하는 경우에는 이 약의 치료를 중단한다.

8) 혈액검사 이상

이 약은 호중구감소증 발생을 높이며 혈소판수 감소와 관련이 있다. 장기간 확장 연구 및 시판 후 임상경험에서 이 약과 연관된 호중구감소증 관련 감염이 흔하지 않게 보고되었다.
이 약으로 인한 혈소판의 감소는 임상시험에서 발생한 심각한 출혈과는 관련이 없다. 이전에 이 약으로 치료받지 않은 환자 중, 절대호중구수가 2 x 10^9/L 미만인 환자들에 대해서는 치료 개시가 추천되지 않는다. 낮은 혈소판 수(즉, 혈소판 수가 100 x 10^3/μl 미만)의 환자들에서 이 약 치료의 개시를 고려할 때에는 주의하여야 한다. ANC < 0.5 x 10^9/L 또는 혈소판 수 < 50 x 10^3/μl인 환자들에 대해서는 치료가 권장되지 않는다. 치료시작 4~8주 후에, 그리고 그 이후에는 3개월마다 호중구와 혈소판을 측정한다. ANC 및 혈소판 수에 근거한 용량 조절 권장사항에 대해서는, '5.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

이 약이 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 이 약 사용을 주의하여야 한다.

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. 생백신을 투여 받은 사람으로부터 이 약을 투여 받은 환자로의 감염의 2차 전염에 대한 활용 가능한 자료는 없다. 이 약을 투여 받은 환자에서의 예방접종 효과에 대한 자료는 없다. IL-6 억제가 새로운 항원에 대한 일반적인 면역반응을 방해할 수 있기 때문에, 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) 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

이 약을 TNF 길항제나 류마티스 관절염에 대한 다른 생물의약품과 함께 사용한 경험은 없다. 이 약을 다른 생물의약품과 함께 사용하는 것은 권장되지 않는다.

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 약 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

류마티스 관절염 환자를 대상으로 피하 투여한 2건의 이중 눈가림, 대조, 다국가, 다기관 시험이 수행되었다. 1,262명의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 비열등성 시험으로 이 약 162

mg을 매주 피하로 투여한 군과 악템라주(토실리주맙) 8 mg/kg을 4주 간격으로 정맥 투여하여 유효성과 안전성을 비교하였다. 다른 한 가지의 시험은 위약 대비 우월성 평가 임상시험으로서 656명의 환자를 대상으로 이 약 162 mg을 2주 간격으로 피하 투여하거나 위약을 투여하여 안전성과 유효성을 평가하였다. 두 건의 임상시험 모두에서 환자들은 비생물학적 DMARD제제를 투여 받은 배경이 있다.
임상시험 결과, 이 약의 안전성은 정맥 투여하는 악템라주(토실리주맙)의 알려진 안전성 프로파일과 유사하며, 예외 사항으로 이 약 투여 시 좀 더 자주 주사 부위 반응이 발생하였다.

1) 주사부위반응
이 약을 매주 투여한 군과 악템라주(토실리주맙)을 비교한 임상시험에서 6개월간의 대조기간 동안 주사 부위 반응의 빈도는 이 약을 매주 투여한 군에서 10.1%(64명/631명)이며 악템라주(토실리주맙) 투여군에서 2.4%(15명/631명)이었다. 이 약을 격주로 피하 투여한 군과 위약 투여군을 비교한 임상시험에서 관찰된 주사 부위 반응 발생비율은 이 약을 격주로 투여한 군과 위약 투여군이 각각 7.1%(31명/437명), 4.1%(9명/218명)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
이 약을 매주 투여한 군과 악템라주(토실리주맙)을 비교한 임상시험에서 6개월간의 대조기간 동안, 이 약 투여군에서는 0.8%(5/625) 및 악템라주(토실리주맙) 투여군에서는 0.8%(5/627)에서 항 토실리주맙 항체가 발생하였다; 이들 중, 모두 중화 항체가 생성되었다. 이 약을 격주로 피하 투여한 군과 위약 투여군을 비교한 임상시험에서 이 약 투여군은 1.6%(7/434) 위약투여군은 1.4%(3/217)에서 항 토실리주맙 항체가 생성되었다; 이들 중, 이 약 투여군은 1.4%(6/434), 위약 투여군은 0.5%(1/217)에서 중화 항체가 생성되었다 모든 약물 노출군 중 이 약을 피하로 투여받은 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 중화항체가 생성되었다. 비율은 앞서 악템라주(토실리주맙)에서 얻어진 것과 일치한다. 항체의 생성이 유해사례 혹은 임상 반응의 감소에 끼치는 연관성은 발견되지 않았다.

5. 일반적 주의
1) 이 약은 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, 이 약과 이들 약물과의 병용 투여에 대해 연구한 바가 없다. 생물학적 DMARD와 이 약과의 병용 투여는 피하도록 한다.

2) 이 약은 절대 호중구 수(ANC) 2×10^9/L 미만, 혈소판 $100 \times 10^3/\mu\ell$ 이하 혹은 ALT 혹은

AST가 정상하한치(ULN)의 1.5배를 초과하는 환자에게 이 약의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.

3) 검사치 이상이 있을 경우, 아래와 같이 용량을 조절한다.

① 간 효소 이상

검사값	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 약 투여를 중단하고 임상적으로 적절한 경우 투여를 재개한다.
> 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 투여를 시작하는 것이 권장되지 않는다.

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

③ 낮은 혈소판 수

검사값 (cells x 10^3/ μl)	조치
50 ~ 100	이 약의 투여를 중단한다. 혈소판 수 > 100 x 10^3/ μl이 되었을 때, 이 약의 투여를 재개한다.
< 50	이 약의 투여를 중단한다.

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

3) 아나필락시스성쇽, 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.

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

6) 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 임상증상(발열, 권태감, 림파절종창 등)은 감염의 증상과 유사하기 때문에, 충분하게 판별하여야 한다.
② 감염 감수성 증가 상태에서는, 기회 감염이 표면화할 우려가 있기 때문에, 투여를 피하는 것이 바람직하다. 덧붙여 임파구수 감소가 계속될 경우(기준으로서 500/μL)는, 투여를 시작하지 않는다.
③ 감염증이 있는 경우는 감염증의 치료를 우선으로 한다.

7) 류마티스 관절염에 대한 생물학적제제를 투여 받은 B형 간염 바이러스 보균 환자에서 B형 간염 바이러스의 재활성화가 보고되고 있다. B형 간염 바이러스 보균 환자에게 이 약을 투여할 경우 간 기능 검사치나 간염 바이러스 지표의 모니터링을 하는 등 B형간염 바이러스의 재활성화의 징후나 증상의 발현에 주의한다.

8) 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.

9) 결핵의 기감염자에서는 증상의 표면화 및 악화의 가능성을 부정할 수 없기 때문에, 이 약의

투여에 앞서 결핵에 대한 충분한 문진(결핵의 기왕력, 결핵환자 와의 밀접한 접촉 이력 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 이 약의 투여 시작 전에 적절한 항결핵약을 투여한다.
① 흉부영상검사에서 비활동성 결핵과 일치하거나 추정되는 음영을 갖는 환자
② 결핵의 치료력(폐외결핵을 포함)을 갖는 환자
③ 투베르쿨린반응검사나 인터페론 감마 수치 측정(퀀티페론)등의 검사에 의해, 기감염이 강하게 의심되는 환자
④ 결핵환자와의 밀접한 접촉력을 갖는 환자

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

11) 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.

12) 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.

13) 간 장애를 일으킬 가능성이 있는 약제와 병용하는 경우나 활동성 간 질환 또는 간 손상 환자에게 투여하는 경우에는, 트랜스아미나제수치 상승에 주의하는 등 관찰을 충분히 실시하고, 이상이 인정된 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 실시해야 한다. HBV 및 HCV 혈청 검사 결과 양성인 환자를 포함한 간 장애가 있는 환자들에서의 이 약에 대한 연구는 이루어지지 않았다.

14) 운전 및 기계 사용 능력에 대한 효과에 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.

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

16) 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.

17) 자가 투여에 대한 주의

① 자가 투여 시에는 의사가 그 타당성을 신중하게 검토하고 충분한 교육훈련을 실시한 후 이 약의 투여에 의한 위험성과 대처법에 대해 환자가 이해하고, 환자 스스로 확실하게 투여할 수 있는 것을 확인한 뒤 의사의 관리 지도 하에 실시한다.

② 자가 투여 후, 감염 등 이 약에 의한 유해사례가 의심될 경우나 자가 투여의 지속이 곤란한 상황이 될 가능성이 있는 경우 즉시 자가 투여를 중지시키고 의사의 관리 하에 신중하게 관찰하는 등 적절한 처치를 하여야 한다. 또, 이 약 투여 후 유해사례의 발현이 의심되는 경우 의료 기관에 연락하도록 환자에게 지도한다.

③ 사용 후에 주사기를 재사용하지 않도록 환자에게 주의를 촉구하고, 모든 기구의 안전한 폐기 방법에 관한 지도의 철저히 함과 동시에, 사용한 주사기를 폐기할 용기를 제공하도록 한다.

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. 이 약은 TNF 길항제와 같은 생물학적 DMARDs의 병용투여에 대해 연구된 바 없다. 간 CYP450 효소의 발현은 만성 염증을 자극하는 IL-6와 같은 사이토카인에 의해 억제된다. 그러므로, 이 약과 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. 이 약은 이들 효소의 발현을 정상화한다. CYP2C8에 미치는 영향에 대해서는 알려지지 않았다.

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($t_{1/2}$)로 인해, CYP450 효소 활성에 대한 이 약의 효과가 치

료 중단 후에도 몇 주 동안 유지될 수 있다. 이 약과 생백신 병용은 피한다.

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

저체중 출생아, 신생아 또는 영아에 대한 안전성은 확립되어있지 않다. 2세 미만의 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다. 피하 주사는 소아 환자를 대상으로 연구된 바 없다. 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. 다국가 임상시험에서 이 약을 투여 받은 1,069명의 환자 중 295명이 65세 이상이었으며, 75세 이상은 41명이었다. 65세 이상에서 악템라를 투여 받은 군에서 유해사례 발생 빈도는 65세 미만의 경우보다 높았다.

10. 임상 검사치에의 영향

1) 호중구감소

6개월간의 대조 임상시험기간 중 일반적인 검사 모니터링 결과 1 x 10^9/L 이하의 호중구수 감소가 이 약 매주 투여군와 2주 간격 투여군에서 각각 2.9%, 3.7%로 나타났다.

1 x 10^9/L 이하의 호중구수 감소 및 심각한 감염 발생 간의 명백한 관계는 없다.

2) 혈소판감소

6개월간의 대조 임상시험기간 중 일반적인 검사 모니터링 결과 이 약 투여군에서 혈소판 수 ≤50 x 10^3/mcL 이하로 떨어진 환자는 없었다.

3) 간 효소 상승

6개월간의 대조 임상시험기간 중 일반적인 검사 모니터링 결과 ALT 혹은 AST ≥3xULN 이상

상승이 이 약 매주 투여군에서는 각각 6.5%, 1.4%, 2주 간격 투여군에서는 각각 3.4% 및 0.7%로 나타났다.

4) 지질

6개월간의 대조 임상시험기간 중 일반적인 검사 모니터링 결과 이 약 매주 투여군에서 19%, 2주 간격 투여군에서 19.6% 및 위약군에서 10.2%의 환자가 지속적인 총 콜레스테롤 >6.2 mmol/l(240 mg/dL)의 상승을 나타냈으며, LDL이 4.1 mmol/l(160 mg/dL)까지 지속적으로 상승한 비율은 각각 9%, 10.4%, 5.1%였다.

11. 과량투여 시의 처치

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

과량투여 시, 환자에 대해 부작용의 표시 및 증상에 대해 모니터링 할 것을 권고한다. 부작용이 발생한 환자는 적절한 증상 치료를 받아야 한다.

12. 적용상의 주의

1) 투여경로

이 약은 피하로만 투여하여야 한다.

2) 투여 전

① 상자에서 꺼내어 실온에 30분간 둔 후 사용한다.

② 투여 직전까지 본제 주사침의 마개를 개봉하지 않는다. 마개를 개봉하면 즉시 투여한다.

3) 투여 시

① 주사 부위는 복부, 대퇴부 또는 상완부를 선택한다. 동일 부위에 반복해서 주사하는 것은 피하고, 새로운 주사 부위는 이전 주사 부위로부터 적어도 3cm 떨어뜨린다.

② 피부가 민감한 부위, 피부에 이상이 있는 부위(상처, 발진, 발적, 경결부위 등)에는 주사하지 않는다.

③ 기타의 약제와 혼합하지 않는다.

④ 이 약은 1회용이므로 재사용 하지 않는다.

⑤ 주사기를 분해하지 않는다.

⑥ 악템라 오토인젝터주 162 mg 사용 시, 반드시 첨부된 사용설명서를 읽도록 한다.

4) 투여방법

① 프리필드시린지

가. 주사기 본체를 옆으로 눕혀 본체를 고정하고 바늘캡을 잡아당겨 벗긴다.

나. 소독한 복부의 피부를 가볍게 잡고 피부에 대고 주사바늘을 30도 내지 60도의 각도로 찌른다. 이때 바늘이 다 보이지 않도록 바늘의 하단 부분까지 들어간 것을 확인한다. 그대로 주사기를 고정하고 같은 각도를 유지하면서 플런저를 끝까지 밀어 넣는다.

다. 약액이 모두 들어간 것을 확인하고 찔렀을 때와 같은 각도에서 주사바늘을 재빨리 피부로부터 뽑는다. 주사 바늘을 뺀 뒤 주사 부위를 새 알코올 솜으로 10초간 누른다. 알코올 솜을 떼고 주사 부위에서 피가 나오지 않는 것을 확인하여 주사를 완료한다. 만약 부기가 가라앉지 않고 출혈이 멎지 않는 등의 이상이 나타나면 의료기관에 연락한다.

② 오토인젝터

가. 오토인젝터의 캡을 벗긴다. 오토인젝터의 본체를 가까이 잡고 캡의 미끄럼 방지부분에 손가락을 대고 가볍게 뒤틀며 옆으로 잡아당기면 쉽게 제거된다.



나. 소독한 복부의 피부를 가볍게 잡고 피부에 대고 90도 각도로 오토인젝터의 안전 커버를 주사 부위에 바짝 댄다. 안전덮개의 보라색 부분이 완전히 보이지 않을 때까지 바짝 대고 주사 버튼을 누른다.

다. 주입버튼을 누르면 '딸깍' 소리가 나며 약액 주입이 시작된다. 주사 버튼을 누르고 나서 바로 주사 버튼으로부터 손가락을 뗀다.

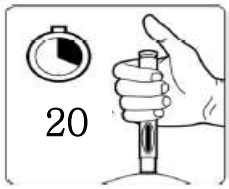


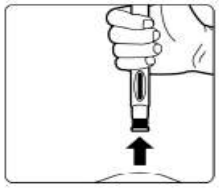


라. 약액 주입은 20초가 소요된다. 주입이 끝날 때까지 오토인젝터를 피부에 바싹 댄 상태를 유지한다. 타이머 등을 사용해 정확히 20초를 잰다. 주입이 끝나면 확인 창 안에 확인 바가 떨어져 확인 창이 완전히 보라색으로 바뀐다. 바늘을 뽑기 전 확인 창 전체가 보라색이 된 것을 확인하며, 이는 오토인젝터가 올바르게 작동함을 나타낸다.

마. 주입이 끝나면 오토인젝터를 주사 부위에서 똑바로 뗀 채로 바늘을 뺀다. 주사 바늘을 빼낸 뒤 주사부위를 새 알코올 솜으로 10초간 누른다. 알코올 솜을 떼고 주사 부위에서

피가 나오지 않는 것을 확인하여 주사를 완료한다. 만약 부기가 가라앉지 않고 출혈이 멎지 않는 등 이상이 나타나면 의료 기관에 연락한다.





13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 빛에 노출되는 것을 피하기 위해 이 약은 외부 상자에 넣어서 보관한다. 또, 외부 상자 개봉 후에도 빛을 차단하여 보관한다.
2) 냉장(2～8°C) 보관해야 하며, 냉동하여서는 안 된다.
3) 육안 상 불투명 입자, 변색 또는 기타 이물질이 관찰된 경우에는 사용해서는 안 된다. 끝.

(붙임 2) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항, [**별표 1] II. 자료제출의약품 9. 기타 따로 분류되지 않은 품목**

자료번호 / 구분	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																	
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	X	X	X	X	X	X	○	X	○	X	○	○
면제사유	4. 가. 단회투여독성시험은 반복투여독성시험으로 갈음 4. 다. 유전독성시험, 라. 발암성시험은 유전자재조합의약품임을 고려하여 관련 가이드라인에 따라 미실시 인정 4. 마. 생식발생독성시험자료, 바. 기타 독성시험자료, 5. 가. 효력시험자료, 나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료 및 라. 기타 약리작용에 관한 자료는 기허가 제품과 동일 주성분임을 고려하여 면제 6. 나. 가교자료는 기허가 제품과 동일 주성분임을 고려하여 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(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)

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

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

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

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

<안전성 유효성 검토 요약)>

[심사자 종합 검토의견]

- 신청자가 제출한 3상 임상시험 3건을 종합하여 판단하였을 때 악템라 162 mg Q2W SC 투여는 악템라 8 mg/kg Q4W IV 투여와 비교하였을 때 유사한 유효성 및 안전성을 보여주었음. 따라서 기허가된 IV 제형과 동일한 류마티스 관절염에 대한 임상적 징후 및 증후 개선, 관절 손상 진행 정도의 억제에 대한 품목허가 신청의 근거가 타당하다고 판단됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 이 신청 건은 기 허가품목인 '악템라주(토실리주맙)(유전자재조합)'의 자료제출의약품으로 기존의 정맥(IV) 제형 제품을 바탕으로 피하(SC)제형으로 용법 등을 개선하여 개발하였음
- SC 제형은 일본에서는 2013년 3월 25일, 미국에서는 2013년 10월 21일, 유럽에서는 2014년 4월 23일에 허가되었음.

1.2. 약리작용기전

- 토실리주맙은 급성 염증 반응을 매개하는 IL-6 receptor에 결합하여 이 수용체를 통한 IL-6 매개 신호전달을 저해함.

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- 기준및시험방법 검토서 참고

3 안정성에 관한 자료

- 원료의약품은 -50℃이하에서 사용기간 30개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 30개월 장기보존시험자료를 근거로 인정
- 완제의약품은 2~8℃에서 사용기간 24개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 24개월 장기보존시험자료를 근거로 인정

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

- C. monkey에서 9주 반복 피하 투여 독성시험을 수행하였으며, NOAEL은 100 mg/kg으로 확인되었음.

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험	원숭이 (C. monkey)	피하투여	9주 투여 +16주 회복기	0,100 주 1회 총 10회 투여	O	1) **안전성** - NOAEL 100mg/kg/week 2) **TK** - 성별간 AUC(0-168h) 및 Cmax 값 차이 없었음

						- ADA level 측정 : 대조군은 양성 없었고 시험약군은 시 일부 양성이 있었으나, Confirmatory assay에서 모두 음성이었음.

4.2. 검토의견

• 토실리주맙을 대상으로 한 독성시험결과는 전반적으로 타당함

5. 약리작용에 관한 자료

• 효력시험자료, 안전성약리시험자료, 기타 약리작용에 관한 자료는 기 허가된 '악템라주(토실리주맙)(유전자재조합)'의 품목허가신청 시에 검토하였음.

• 기 허가된 '악템라주(토실리주맙)(유전자재조합)'의 품목허가신청 시 제출하였던 단회 SC 투여 후 약동학 평가 시험 결과보고서를 제출하였음.

5.3. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

• 원숭이를 대상으로 한 단회 피하투여 약동학시험 결과 반감기는 용량 의존적으로 길어지며, Cmax, AUCinf 등도 용량의존적임.(1, 5, 15mg/kg)

• 항약물항체(ADA)가 혈장 약물 농도에 미치는 영향은 거의 없는 것으로 확인됨.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 류마티스관절염 환자 대상 임상시험 자료 제출.

- 임상시험성적자료
  : 총 7건, 1상 임상자료 3건, 1/2상 임상자료 1건, 3상 임상자료 3건
- 제출된 임상시험 중 주요임상(치료적 확증임상, 3상) 제출 목록은 아래와 같음.

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자수 (N)	용법용량	결과
1	3	WA22762	• 눈가림기 : 무작위배정, 이중맹검, 다기관, 평행군 비교 • 공개라벨기 : 비눈가림	류마티스 관절염	1,262	• 눈가림기 Group A : 162mg QW SC (n=631) Group B : 8mg/kg Q4W IV (n=631) • 공개라벨기 Group A, B에서 각각 162 mg QW SC 또는 8 mg/kg IV로 재배정	- 1차 유효성 평가 변수인 24주째 ACR20 반응자 비율에서 악템라 매주 162 mg SC 투여는 8 mg/kg 4주 간격 IV 투여에 대해 비열등함을 보였음(비열등성 마진 -12%, SC 69.4% vs IV 73.4% ; 차이 -4.0%(95%CI : -9.2, 1.2).
2	3	NA25220	• 눈가림기 : 무작위배정, 이중	류마티스 관절염	656	• 눈가림기 Group A 162mg Q2W SC	- 1차 유효성 평가 변수인 24주째 ACR20 반응자 비율에서 악템라 162 mg 격주 SC 투여는 위약 대비 우월한 결과를

			눈가림, 다기관, 위약 대조, 병행군 간 비교 • 공개라벨기 : 비눈가림			(n=437) Group B 위약 SC (n=219) 【공개라벨기】 Group A, B 모두 162mg Q2W SC	보였음(위약 vs SC = 31.5% vs 60.9%, p<0.0001). 2차 유효성 평가변수 중 관절 손상 진행 억제에 대한 효과를 관찰하기 위하여 기저치 대비 24주째 mTSS(van der Heijde modified mean total Sharp score)의 기저치 대비 점수 변화는 악템라 SC 투여 군에서 우월하게 관찰되었으며(mean mTSS 0.62 : 1.23, p=0.0149), 이는 악템라 IV 투여 시의 결과와 유사하였음. 2차 평가변수 중 24주째 건강 관련 평가변수(HAQ-DI, SF-36)도 위약 대비 임상적으로 의미 있는 개선을 보였음.
3	3상	MRA229JP	• 눈가림기 : 다기관, 무작위배정. 이중 눈가림, 병행군 간 비교 • 공개라벨기 : 비눈가림	류마티스 관절염	348	• 눈가림 기간 8mg/kg Q4W IV (n=173) **<u>162mg Q2W SC</u>** (n=173) • 공개라벨기 162mg Q2W SC	- 1차 평가 변수인 24주째의 ACR20 반응자 비율을 비교한 결과 사전에 설정한 비열등성 신뢰한계 하한값 (-18%) 이내인 -9.4%(95% CI ; −17.6, -1.2)이므로 비열등성 만족했고, 안전성 프로파일면에서 특이할만한 사항은 없었음.

6.1.2. 검토의견

- 류마티스관절염 환자를 대상으로 기허가 품목인 정맥투여 제제와 비열등성 확인, 위약과의 우월성 확인을 통해 통계적으로 유의한 유효성이 확인됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본 품목허가 : 2013.03.25
- 미국 품목허가 : 2013.10.21
- 유럽 품목허가 : 2014.04.23

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가 유사 제품인 휴미라, 엔브렐, 악템라주(IV)와의 비교표 제출

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 07월 31일

담당자	연구관	과 장
김진아	남경탁	최영주

회 사	제이더블유중외제약㈜	제품명	악템라피하주사162밀리그램(토실리주맙)(유전자재조합)
성분명	토실리주맙	제 형	주사제
구분	□ 제조 ■ 수입	분류번호	142
신 청	□ 1) 신약 ■ 2) 자료제출의약품 중 신규 품목 □ 3) 자료제출의약품 중 당해품목 허가변경		

제출자료

구분 \ 제출자료	자료번호														
	1	2													
		가								나					
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
비고																

주성분에 대한 정보	주성분(원료약품 및 그 분량)
	토실리주맙 162밀리그램
주성분 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타 (아미노산 정량)
제제 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 □ 함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(삼투압, 실용량시험)
종합 검토의견	적합