안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2012년 8월 13일

담당자	연구관	과 장
송현	백경민	최영주

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국화이자제약(주) 대표자: 이동수	② 문서번호	20120102937
③ 제 품 명	엔브렐주사25밀리그람 (에타너셉트,유전자재조합)	④ 구분	수입, 전문의약품
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 바이알 중 에타너셉트(TNFR:Fc)(숙주DXB-11 CHO 세포)(발현벡터 pCAV/NOT/DHFR) 25mg		
⑥ 성 상	무색투명 또는 유백색내지 연한 황색의 액이 충전된 프리필드시린지		
⑦ 신청효능·효과	◦ 성인: 1. 류마티스관절염 - 메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 활동성 류마티스관절염에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여. - 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 중증의 활동성 및 진행성 류마티스관절염. - 류마티스관절염 환자에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여시, X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연. 2. 건선성 관절염 - 이전에 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 및 진행성 건선성 관절염. 3. 강직성 척추염 - 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 중증의 강직성 척추염. 4. 건선 - 싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나 금기이거나 내약성이 없는 중등도 또는 중증의 건선. ◦ 소아: 1. 소아 특발성 관절염 메토트렉세이트에 대한 반응이 적절하지 않거나 또는 내약성이 없는 2세 이상의 소아 및 청소년에서 다발적으로 진행되는 활동성 소아 특발성 관절염 2. 소아 건선 다른 전신요법 또는 광선요법으로 적절하게 조절되지 않거나 또는 내약성이 없는 6세 이상의 소아 및 청소년의 만성 중증 건선		
⑧ 신청용법·용량	○ 성인 (18세 이상)		

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

	1. 류마티스관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 : 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 2. 건선 : 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 또는, 1회 50mg을 주 2회 12주까지 피하주사하고, 필요한 경우 그 이후에 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 이 약의 투여는 건선이 없어질 때까지(최대 24주까지) 계속되어야 한다. 일부 성인 환자에 있어, 24주 이상의 지속 치료가 적절할 수 있다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다. 이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 환자는 의사의 판단과 개별 환자의 필요에 따라 연속적 또는 간헐적으로 치료를 받을 수 있다. 간헐적 치료시, 최초 주기 이후 치료 주기에는 1회 25mg을 주2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. ○ 소아 소아 환자에서 이 약의 투여 용량은 체중을 기준으로 한다. 체중이 62.5kg 미만인 환자는 엔브렐주사25mg을 사용하여 정확하게 kg당 투여용량(mg)을 투여해야만 한다. 체중이 62.5kg 이상의 환자는 정해진 용량의 프리필드시린지를 사용할 수 있다. 1. 소아 특발성 관절염 (2세-17세) 1회 kg당 0.4mg(1회 최대 25mg까지)을 주 2회 (3-4일 간격으로) 피하주사한다. 2. 소아 건선 (6세-17세) 1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 24주까지 피하주사한다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다. 이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 피하주사한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기허가 사항과 동일(밀봉용기, 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 24개월)
⑩ 기원 및 개발경위	•추가로 진행된 임상시험을 통해 확보된 결과를 토대로 소아적응증(소아특발성 관절염, 소아 건선)의 적용연령 확대 •안전성 정보 업데이트 반영한 사용상의 주의사항 변경
⑪ 약리작용기전	엔브렐(에타너셉트) : TNFα 의 세포 표면 수용체 결합과 세포내 신호전달 시작을 차단하는 재조합 인간 종양 괴사인자 알파 (TNFα)의 수용성 수용체
⑫ 국내외 사용현황	허가일자 -엔브렐25밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합) :2007.12.12 -엔브렐50밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합) :2007.12.12 -엔브렐주사25밀리그람(에타너셉트, 유전자재조합) : 2003.10.06 * 엔브렐주사 50밀리그람(에타너셉트, 유전자재조합) 2007.7.27 허가, 2012.04.18 품목취하 (동결건조주사)
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가 심사 규정 (식품의약품안전청고시 제 2012-3호, 2012.2.16) 제23조 제4항
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

1) 2012.2.7 의약품 등의 안전성 유효성 심사결과 통지서 발급

- 엔브렐25밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)
- 엔브렐50밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)
- 엔브렐주사25밀리그람(에타너셉트, 유전자재조합)

2) 2012.6.25 품목변경허가 :주성분 별규 및 기준 및 시험방법의 일부 항목 변경

3) 2012.6.29 의약품 등의 안전성 유효성 심사결과 통지서 발급 : 동 제품(3품목)

붙임 1. **허가사항**

붙임 2. **안전성·유효성 검토요약 보고서**

<붙임 1> 허가사항

- 엔브렐주사 25밀리그람(에타너셉트, 유전자재조합)(한국화이자제약)

□ 효능·효과

◦ 성인:

1. 류마티스관절염
   - 메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 활동성 류마티스관절염에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여.
   - 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 중증의 활동성 및 진행성 류마티스관절염.
   - 류마티스관절염 환자에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여시, X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연.
2. 건선성 관절염
   - 이전에 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 및 진행성 건선성 관절염.
3. 강직성 척추염
   - 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 중증의 강직성 척추염.
4. 건선
   - 싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나 금기이거나 내약성이 없는 중등도 또는 중증의 건선.

◦ 소아:

1. 소아 특발성 관절염
   메토트렉세이트에 대한 반응이 적절하지 않거나 또는 내약성이 없는 2세 이상의 소아 및 청소년에서 다발적으로 진행되는 활동성 소아 특발성 관절염
2. 소아 건선
   다른 전신요법 또는 광선요법으로 적절하게 조절되지 않거나 또는 내약성이 없는 6세 이상의 소아 및 청소년의 만성 중증 건선

□ 용법·용량

○ 성인 (18세 이상)

1. 류마티스관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염
   : 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.
2. 건선
   : 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 또는, 1회 50mg을 주 2회 12주까지 피하주사하고, 필요한 경우 그 이후에 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 이 약의 투여는 건선이 없어질 때까지(최대 24주까지) 계속되어야 한다. 일부 성인 환자에 있어, 24주 이상의 지속 치료가 적절할 수 있다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다.
   이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.
   환자는 의사의 판단과 개별 환자의 필요에 따라 연속적 또는 간헐적으로 치료를 받을 수 있다. 간헐적 치료시, 최초 주기 이후 치료 주기에는 1회 25mg을 주2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.

○ 소아

소아 환자에서 이 약의 투여 용량은 체중을 기준으로 한다. 체중이 62.5kg 미만인 환자는 엔브렐주사25mg을 사용하여 정확하게 kg당 투여용량(mg)을 투여해야만 한다. 체중이 62.5kg 이상의 환자는 정해진 용량의 프리필드

시린지를 사용할 수 있다.

1. 소아 특발성 관절염 (2세-17세)
   1회 kg당 0.4mg(1회 최대 25mg까지)을 주 2회 (3-4일 간격으로) 피하주사한다.
2. 소아 건선 (6세-17세)
   1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 24주까지 피하주사한다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다.
   이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 피하주사한다

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 감염

이 약 사용으로 중대한 감염증, 패혈증, 결핵 및 다른 기회감염증이 보고되었다. 감염증 중 일부는 치명적이었다. 이는 박테리아, 미코박테리아, 진균, 바이러스 및 프로토조아를 포함한 기생충에 의한 것이었다. 리스테리아증 및 레기오넬라증을 포함하는 기회감염도 보고되었다. 진균 감염과 다른 기회 감염을 인지하지 못하고 이로 인해 적절한 치료의 시기가 늦어지는 사례가 있었으며, 이 중 사망의 결과로 이어지는 경우도 있었다. 많은 보고에서 환자들이 면역억제를 포함하는 병용약물을 투여받은 것이 보고되었다. 이 약 사용 전, 중, 후에 환자의 감염에 대하여 평가하여야 하며, 관련된 기회 감염 (예, 풍토병성 진균증)에 대한 위험성을 고려해야 한다. 이 경우 이 약의 체내평균 반감기가 약 70시간(7~300시간)인 것을 고려하여야 한다.

이 약 투여 중 새로운 감염이 나타난 환자는 주의 깊게 관찰하여야 하며 중대한 감염증 발생시에는 이 약의 투여를 중지해야 한다. 재발성 또는 만성 감염의 병력이 있거나, 진전된 또는 조절되지 않는 당뇨병과 같이 감염을 일으키기 쉬운 질병을 갖고 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 주의해야 한다.

2) 결핵

이 약을 포함하여 TNF 길항제를 투여받는 환자에서 파종성(속립) 결핵 및 폐외결핵(폐막, 림프절 등)이 보고되었다. 결핵은 비활동성(잠복성)결핵이 활성화되거나 새로운 감염 발생에 기인한 것이다. 류마티스관절염을 가진 환자에서 결핵감염비율의 증가를 보인다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 결핵 위험이 증가된 환자를 포함하는 모든 환자의 활동성 및 비활동성(잠복성)결핵에 대하여 평가해야 한다. 이 평가에는 개인의 결핵병력 또는 예전의 결핵 접촉가능성, 이전 및/또는 현재의 면역억제요법과 함께 자세한 의학적 병력이 포함되어야 한다.

투베르쿨린 검사와 흉부 X선 검사와 같은 적절한 선별검사를 모든 환자에게 행해야 한다 (TNF길항제 사용시 잠복결핵 치료지침 참조). 이 약을 처방하는 자는 특히 중증 질환자나 면역기능저하 환자에서 투베르쿨린 위음성 결과가 나타날 위험이 있음을 상기해야 한다. 투베르클린 검사가 음성인 환자에게도 투여 후 활동성 결핵이 나타나는 경우가 있으므로 이 약 투여중 에는 결핵 증상 발현에 주의하여야 한다. 비활동성(잠복)결핵의 예방 및 치료는 이 약으로 치료하기 전에 시작되어야하며, 적절한 국내 가이드라인 (TNF길항제 사용시 잠복결핵 치료지침 등)을 참고해야 한다. 만일 이 약으로 치료하는 동안이나 치료 후 결핵을 암시하는 증상/증후 (예: 지속성 기침, 쇠약/체중감소, 미열)가 나타나는 경우에는 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 주의시켜야 한다. 임상적으로 명백한 감염 및/또는 농양이 있는 환자는 이 약으로 치료하기 전에 이에 대한 치료가 선행되어야 한다. 활동성 결핵으로 진단된 경우에는 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

3) 이 약과 아나킨라(anakinra)을 병용투여한 24주간의 임상시험에서 두 약물을 병용투여한 환자의 7%에서 중증의 감염이 나타났으며 이 약 단독투여군에서는 나타나지 않았다. 이 약과 아나킨라(anakinra)의 병용 투여는 중대한 감염과 호중구감소증의 위험성 증가와 관련이 있었다. 이 병용요법의 임상적 유익성은 입증되지 않았다. 이 약과 아나킨라와의 병용투여는 권장되지 않는다.

4) 신경계 이상

이 약 및 다른 TNF 길항제 투여시 드물게 탈수초성 질환의 발생 및 악화가 나타날 수 있으며 일부에서는 정신적 상태의 변화를 나타내었고 일부에서는 영구적인 불구가 나타났다.

또한 횡단 척수염, 시신경염, 다발성 경화증 및 발작의 발생 및 악화가 이 약 치료와 관련하여 나타났으나 이 약과의 인과관계는 명확하지 않다. 다발성 경화증 환자에서 이 약의 효과를 평가한 임상 시험 자료는 없지만 다발

성 경화증 환자에게 다른 TNF 길항제를 투여한 결과 질병 활성의 증가와 연관이 있었다. 또한, 말초 탈수초성 다발신경병증 (길랭-바레증후군 포함)이 매우 드물게 보고되었다. 발작 또는 중추신경계 탈수초성 질환의 이상반응이 이미 있었거나 새롭게 증상을 나타낸 환자, 탈수초성 질환의 발생 위험이 증가된 것으로 판단되는 환자에게 이 약을 처방할 때에는 신경학적 검사를 포함하여 위험성/유익성을 주의깊게 평가해야 한다. 현저한 중추신경계 이상반응이 나타난 환자의 경우 이 약의 투여를 중지한다.

5) 혈액계 이상

이 약을 투여받은 환자에서 재생불량성 빈혈을 포함한 범혈구감소증이 드물게 보고되었다. 일부에서는 치명적이었으나 이 약과의 인과관계는 명확하지 않다. 고위험군이 입증되지는 않았으나 이전에 현저한 혈액계 이상의 병력이 있는 환자에게 이 약을 투여하는 경우 특별히 주의해야 한다. 혈액 질환(blood dyscrasias) 또는 감염을 암시하는 증상 및 징후(지속적인 발열, 인후통, 멍듬, 출혈, 창백)가 나타나는 경우 즉각적인 의학적 진단을 받아야 한다는 것을 환자에게 주지시켜야 한다. 이러한 환자는 전혈구치를 포함한 검사를 받아야 하며 혈액질환이 확인될 경우 이약의 사용을 중단해야 한다.

이 약과 아나킨라를 동시투여한 환자 중 2%에서 호중구감소(ANC < 1 × 10^9/L)가 나타났으며 호중구 감소 기간 동안 한 명의 환자에서는 연조직염이 발생하였으나 항생제 치료로 회복되었다.

6) 악성 종양

<u>고형 및 조혈 악성종양 (피부암 제외)</u>

이 약의 임상시험에서 대조군에 비해 TNF 길항제 투여군에서 더 많은 림프종이 발생하였다. 이 약을 투여한 4,509명의 환자에서 3건의 림프종이 발생하였으며 2,040명(치료기간 3개월-24개월)의 대조군에서는 한 건의 림프종도 발생하지 않았다. 비교 공개 임상시험에서 이 약을 투여한 5,723명 중- 년간 치료환자 약 11,201명-에서 9건의 림프종이 발생하였다. 류마티스관절염환자, 건선환자 및 특히 질병활성이 매우 높은 환자에서는 일반 사람에서 보다 림프종 발생의 위험이 몇 배 더 높을 수 있다. TNF 길항제가 림프종 발생을 유발하는 기전은 명확히 밝혀지지 않았다.

시판 후 조사에서 여러 가지 악성종양(유방암, 폐암 그리고 림프종을 포함)이 보고되었다. 하지만 발생 빈도는 드물었고, 위약 투여군의 추적조사 기간은 TNF 길항제 투여군의 추적조사 기간보다 짧았다. 또한, 오래 지속되고 고도로 활동적이며 위험성 평가를 어렵게 하는 면역 질환을 앓는 류마티스 관절염 환자들에서 림프종의 잠재적 위험성이 증가했다.

이 약을 포함하는 TNF 길항제를 투여받은 소아 및 청소년에서 악성종양 (특히 호지킨 및 비호지킨 림프종)이 보고되었으며, 치명적인 경우도 있었다. 대부분의 환자들은 면역억제제를 병용투여하고 있었다.

현재 자료를 근거로 TNF 길항제로 치료받는 환자에서 림프종이나 다른 조혈 및 고형 악성 종양 발생의 위험성은 배제할 수 없다.

<u>피부암</u>

TNF 길항제를 사용한 환자들에게서 흑색종 및 비흑색종 피부암(NMSC)이 보고되었다. 시판후 조사에서 이 약으로 치료 받은 환자에서 Merkel 세포암이 매우 드물게 보고되었다. 피부암의 위험성이 높은 환자들에게는 정기적인 피부 검사가 권장된다.

이 약을 투여한 대조 임상시험의 결과를 취합하였을때, 대조군 환자들에 비하여 이 약을 투여받은 환자들, 특별히 건선 환자들에게서 비흑색종 피부암 사례가 보고되었다.

<u>베게너씨 육아종증 (Wegener's granulomatosis)</u>

180명의 베게너씨 육아종증 환자 대상 위약대조 시험에서 89명이 표준요법(사이클로포스파미드, 메토트렉세이트, 코르티코스테로이드 포함)에 이 약을 추가하여 평균 25개월간 투여받았으며, 위약을 투여받은 환자보다 이 약을 투여받은 환자에서 치료적 효과를 보여주지 못했다. 여러 가지 형태의 비 피부성 고형 악성종양의 발생빈도가 대조군보다 이 약을 투여받은 환자군에서 높게 나타났다. 베게너씨 육아종증 환자에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

7) B형간염 바이러스 재활성화

이 약을 포함한 TNF길항제 사용시 B형간염 바이러스(HBV) 만성보균자에게서 B형간염 바이러스 재활성화가 보고되었고 치명적인 경우도 있었다. HBV 감염의 위험이 있는 환자에게 이 약을 사용하기 전에 HBV 감염에 대하여 평가하여야 한다. 이 약과의 인과관계가 확립되지 않았지만 HBV 보균자에게 사용시 주의해야 하며, 이 약의 투여 종료시까지 활성 HBV 감염증의 증후 및 증상의 발생여부를 모니터링하고 필요시 적절한 치료를 시작해야

한다. HBV가 재활성화된 환자는 이 약 투여 중단 및 항바이러스요법 및 적절한 보조요법 개시가 고려되어야 한다. HBV의 재활성화가 조절된 환자에게 이 약을 다시 투여할 때의 안전성은 알려져 있지 않으므로 이 약의 투여를 재개할 때는 유익성과 위험성을 평가하여야 한다.

8) 울혈성 심부전

울혈성 심부전 환자에게 이 약을 사용하는 경우 주의하여야 한다. 이 약을 투여받은 환자에서 확인할 수 있는 발생요인과 관계없이 울혈성 심부전을 악화시킨다는 보고가 시판 후 조사에서 보고되었다. 울혈성 심부전 환자 치료시 이 약의 유용성을 평가하는 두 번의 대규모 임상시험이 효능 부족으로 조기에 중단되었다. 확정적은 아니지만 이러한 임상시험으로부터 얻은 자료에 의하면 이 약 치료에 의하여 울혈성 심부전을 악화시킬 수 있을 가능성이 암시되었다.

9) 용제 주사기의 고무 마개는 라텍스(건조천연고무)를 함유하고 있으므로, 라텍스 과민성 또는 그 가능성이 있는 자가 다루거나 투여받을 경우에는 과민반응을 유발할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 이 약 성분에 과민증 환자.
2) 패혈증 또는 패혈증의 위험이 있는 환자.
3) 결핵을 포함하여 만성 또는 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자(이 약의 투여를 시작하지 않는다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 탈수초성 질환(다발성 경화증 등) 및 병력이 있는 환자
2) 울혈성 심부전환자

4. 이상반응

이 약에 대해 류마티스 관절염 환자 2,680명을 대상으로 이중 맹검시험 및 공개시험들이 실시되었다. 이 연구들은 위약 대조 시험 2건(349명의 이 약 투여 환자와 152명의 위약 투여 환자)과 활성대조 시험 2건을 포함하며, 하나의 활성대조 시험에서는 이 약과 메토트렉세이트를 비교하였으며(415명의 이 약 투여 환자와 217명의 메토트렉세이트 환자) 다른 활성대조 시험은 이 약(223명의 환자), 메토트렉세이트(228명의 환자), 그리고 이 약과 메토트렉세이트의 병용(231명의 환자)을 비교하였다. 이상반응으로 인하여 치료를 중단한 환자들의 비율은 이 약 치료군과 위약 치료군에서 동일했다; 첫 번째 활성대조 시험에서 탈락 비율은 이 약(5%)보다 메토트렉세이트(10%)에서 현저히 높았다. 두 번째 활성대조 시험에서 2년의 치료 후 이상반응 때문에 치료를 중단한 비율은 이 약(16%), 메토트렉세이트(21%), 이 약과 메토트렉세이트의 병용(17%)에서 유사했다. 또한 이 약은 두번의 이중 맹검 위약 대조 시험과 공개 라벨 연장 연구에 참여한 240명의 건선성 관절염 환자에 대해서도 연구되었다. 네번의 이중 맹검 위약 대조 시험에서 508명의 강직성 척추염 환자들이 이 약으로 치료를 받았다. 이 약은 또한 1,180명의 판상 건선 환자들을 대상으로 6개월간 4번의 이중 맹검 위약 대조 시험이 수행되었다.

이 약과 위약을 비교하는 이중 맹검 임상 시험에서 주사부위 반응은 이 약 치료군에서 가장 흔한 이상반응 이었다. 위약 대조군에 속한 류마티스 관절염 환자들 중, 중대한 이상반응은 152명의 위약 투여 환자들의 5%에서 발생한데 비해 이 약 투여 환자들의 경우 349명 중 4%의 빈도로 발생하였다. 첫 번째 활성대조 시험에서 중대한 이상 반응은 217명의 메토트렉세이트 투여군 중 8%에서 발생한데 비해 이 약 투여 환자들의 경우 415명 중 6%의 빈도로 발생하였다. 두 번째 활성대조 시험에서 2년간의 치료 후 중대한 이상반응의 발생 빈도는 세 군에서 유사했다(이 약 16%, 메토트렉세이트 15%, 이 약과 메토트렉세이트 병용 17%). 위약 대조군의 판상 건선 환자들 중에서, 중대한 이상반응은 460명의 위약 투여군 중 1.5%에서 발생한데 비해 이 약 치료 환자들의 경우 1,029명 중 1.2%의 빈도로 발생하였다.

가. 다음의 이상반응은 성인에 대한 임상시험 및 해외 시판 후 조사에서 보고된 것이다.

매우 자주	≥10%
자주	≥1% 및 ≤10%
때때로	≥0.1% 및 <1%
드물게	≥0.01 및 <0.1%
매우 드물게	<0.01%

1) 감염

매우 자주: (상기도 감염, 기관지염, 방광염, 피부감염을 포함한) 감염

때때로: (폐렴, 연조직염, 패혈성 관절염, 패혈증, 기생충 감염을 포함한) 중대한 감염

드물게: 결핵, (침습성 진균, 박테리아 및 비정형성 미코박테리아 감염, 레기오넬라를 포함한) 기회 감염

빈도 알려지지 않음: 리스테리아

2) 혈액 및 림프계

때때로 : 혈소판 감소증

드물게 : 빈혈, 백혈구 감소증, 호중구 감소증, 범혈구 감소증

매우 드물게 : 재생불량성 빈혈

(재생불량성 빈혈과 범혈구 감소증의 경우 일부에서 결과가 치명적이었다.)

림프종

3) 면역계

자주 : 알러지 반응(7항 피부 및 피하조직 참고), 자가항체 형성

때때로 : 전신성 혈관염(ANCA 양성 혈관염)

드물게 : (혈관부종, 기관지 연축을 포함한) 중대한 알러지/아나필락시 반응

빈도 알려지지 않음 : 대식세포 활성화 증후군

4) 신경계

드물게 : 발작, 다발성 경화증을 암시하는 중추신경계 탈수초성 질환 또는 시신경염 및 횡단성 척수염과 같은 국소 탈수초성 질환

지각이상, 뇌졸중

5) 호흡기계

때때로: 호흡곤란, 간질성 폐질환 (폐섬유증 및 폐렴 포함/몇몇은 치명적일 수 있음), 폐질환, 이전 폐질환의 악화

6) 간담도계

드물게: 간효소 상승, 자가면역성 간염

7) 피부 및 피하 조직

자주 : 가려움

때때로 : 혈관부종, 담마진, 건선 (새로운 발생 및 악화) 및 건선형 발진

드물게: 피부혈관염(백혈구 파괴 혈관염 포함), 피하종, 스티븐스-존슨 증후군, 다형홍반

매우 드물게 : 독성표피괴사용해

8) 근골격계

드물게 : 아급성 피부 홍반 루푸스, 원판상 홍반 루푸스, 루푸스 유사 증상

관절통

9) 일반적 질환 및 주사 부위 상태

매우 자주 : (출혈, 타박상, 홍반, 소양증, 통증, 종창을 포함한) 주사부위반응

자주: 발열

피로, 감기증상, 통증, 체중증가

10) 심혈관

드물게 : 울혈성 심부전증의 악화 및 새로운 울혈성 심부전의 발현, 흉통, 혈관확장(홍조)

11) 소화기계 : 미각변화, 식욕부진, 설사, 구강건조, 장천공

12) 눈 : 건조안, 안구염증
때때로: 포도막염, 공막염
13) 양성 및 악성 또는 상세불명의 신생물 (낭종 및 폴립 포함)
때때로 : 비흑색종 피부암
드물게: 흑색종
빈도 알려지지 않음: Merkel 세포암

나. 국내 시판 후 조사결과

(1) 국내에서 998명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응의 발현증례율은 14.23%(142명/998명, 220건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 이상반응의 발현증례율은 13.33%(133명/998명, 204건)이며, '피부 및 부속기관 이상'이 4.71%(47/998명), '호흡기계 이상'이 3.31%(33/998명), '투여부위 이상'이 2.40%(24/998명), '전신 이상'이 2.20%(22/998명), '위장관계 이상'이 1.50%(15/998명) 등의 순이었다.
중대한 유해사례는 3명에서 '급성 호흡곤란증후군', '위창자염', '대상포진'이 각 1건씩 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례는 27명(2.71%)에서 총 29건이 보고되었다.

(2) 180일이상 본제를 투여한 조사대상자를 장기사용자군, 180일 미만 투여한 조사대상자를 단기사용군으로 분류하여 분석한 결과, '장기(180일 이상)'조사대상군에서의 유해사례 발현율은 16.28%(14/86명), '단기(180일 미만)'조사대상군에서의 유해사례 발현율은 14.04% (128/912명)로 조사되었다. 장기사용에 따른 유해사례 발현율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.5691)

(3) '15세 미만' 소아군에서의 유해사례 발현율을 분석한 결과, 소아군의 유해사례 발현율은 5.26%(1/19명)였고, '15세 이상' 조사대상자들의 발현율은 14.40%(141/979명)로 조사되었다. 군간 유해사례 발현율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다 (p=0.5019).

(4) '65세 이상'노인군에서 유해사례 발현율을 분석한 결과, 발현율은 13.11%(8/61명)였고, '65세 미만'조사대상자의 유해사례 발현율은 14.30%(134/937명)였으며 군간 유해사례 발현율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.7972)

[추가 정보사항]

가. 임상시험 중에 보고된 중대한 이상반응

류마티스 관절염 및 건선성 관절염 환자 대상 시험에서 중대한 이상반응 발생 빈도율은 이 약 투여군과 대조군에서 약 5%이었다. 판상 건선 환자대상 시험에서는 중대한 이상반응 발생 빈도가 치료 후 첫 3개월 동안 이 약 투여군과 위약투여군에서 1.5% 미만이었다. 위약 대조, 효능약 대조 및 공개 시험으로 이루어진 류마티스 관절염 환자 대상 시험에서는 악성종양과 감염이 가장 많이 발생한 중대한 이상반응이었다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 혹은 판상 건선 환자를 대상으로 한 임상시험에서 드물게 관찰된 다른 중대한 이상반응은 신체 계통별로 아래와 같다.

심혈관계: 심부전, 심근경색, 심근허혈, 고혈압, 저혈압, 심정맥혈전, 혈전정맥염, 흉통
소화기계: 담낭염, 췌장염, 위장관 출혈, 충수염, 궤양성대장염, 장폐색, 간손상
혈액/림프계: 림프절종대, 백혈구 감소증, 호산구 증가증, 혈관부종
근골격계: 활액낭염, 다방성 근염, 골절
신경계: 뇌허혈, 우울, 다발성 경화, 불완전 마비, 감각 이상, 혼돈
호흡기계: 호흡곤란, 폐색전, 사르코이드증, 천식, 알레르기성 폐포염
피부: 건선의 악화
비뇨기계: 막양 사구체신병증, 신부전증, 신결석

그 외: 악성종양, 감염, 실신, 비정상적 치유, 림프절병증, 현기증, 공막염, 혈뇨

이 약을 주 2회 50mg 투여한 류마티스관절염 환자 51명과 주 2회 25mg 투여한 환자 25명을 비교한 무작위 임상시험 실시결과 주 2회 50mg을 투여한 환자군에서 나타난 중대한 이상반응은 다음과 같다: 위장관 출혈, 정상 앞 뇌수종, 발작, 뇌졸중. 어떠한 중대한 이상반응도 주2회 25mg을 투여한 환자에서는 나타나지 않았다.

나. 악성종양

이 약의 임상시험에서 5년 이상 환자를 추적 조사하였다. 평균 27개월 동안의 임상시험에서 이약을 투여한 4,462명의 류마티스 관절염 환자중(약 10,000 환자/년간) 9건의 림프종이 관찰되었다. 이것은 역학 조사에 기초하였을 때 일반 환자에서 관찰되는 비율보다 3배 더 높으며 환자 100명/년 당 0.09건의 비율이다. 류마티스 관절염 환자에서는 림프종의 발생 비율이 몇 배 더 높게 나타난다고 보고되었으며 질환에 대한 활성이 높을 때 림프종 발생 비율은 더욱 증가할 수 있다. 2년 간의 활성 대조 연구에서 메토트렉세이트와 이 약을 병용 투여한 231명을 포함하여, 약 6년 동안 이 약을 투여한 4,114명의 류마티스 관절염 환자들에게서 다양한 종류의 129건의 새로운 악성 종양이 발견되었다. 이 임상 시험에서 관찰된 발생률과 빈도는 집단 연구에서 기대했던 수치와 유사했다. 이 약으로 치료받은 240명의 건선 관절염 환자를 포함한 약 2년간의 임상 시험에서 총 2건의 악성 종양이 보고되었다. 2년 이상 진행된 351명의 강직성 척추염 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 이 약 치료군에서 6건의 악성 종양이 보고되었다. 이 약을 투여받은 1,261명을 포함하는 최대 15개월 간의 이중맹검시험 및 공개시험에서 이 약을 투여받은 판상 건선 환자 중에서 23건의 악성 종양이 보고되었다.

류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 건선 환자 5,966명에게 이 약을 투여한 임상시험들에서 총 15건의 림프종이 보고되었다.

시판 후 조사에서 여러 가지 악성종양(유방암, 폐암 및 림프종을 포함)이 보고되었다.

무작위배정, 위약대조 시험에서 이 약을 투여받은 베게너씨 육아종증(Wegener's granulomatosis) 환자 89명 중 여러 종류의 비피부성 고형 악성종양을 경험한 환자는 5명이었으나 위약 투여군에서는 한명도 없었다. (1. 경고 항 참조).

다. 주사부위반응

비교임상시험에서 이 약을 투여받은 환자의 약 37%에서 주사부위반응이 발생하였다. 모든 주사부위반응(홍반, 가려움, 동통, 종창)은 경미한 것에서 중등도의 것이었으며 일반적으로 이 약의 투여중지를 필요로 하지는 않았다. 주사부위반응이 발생한 경우에는 일반적으로 첫 달에 발생하였고, 점차적으로 빈도가 감소하였다. 평균 발생 기간은 3-5일이었다. 이 약 투여군에서 발생한 대부분의 주사부위반응에 대해서는 치료를 하지 않았지만, 치료를 한 경우에는 코르티코스테로이드와 같은 국소치료제나 경구용 항히스타민제를 투여하였다. 일부 환자에서는 이전 주사부위와 가장 최근 주사부위에서 주사부위반응이 동시에 발생하는 소환 주사부위반응이 나타났다. 이러한 반응들은 일반적으로 일시적인 것으로 치료시 재발하지 않았다.

시판 후 조사에서, 이 약의 치료와 관련하여 주사부위 출혈 및 타박상이 보고되었다.

건선환자에 대한 대조임상시험에서, 치료 첫 12주 동안 위약 투여군의 환자 5.2%에서 이 약 투여군의 환자 14.5%에서 주사부위반응을 나타냈다.

라. 감염

위약대조 임상시험에서, 사망을 포함하여 생명을 위협하거나 입원 또는 항생제의 정맥 투여를 요하는 중대한 감염증의 발생 증가는 나타나지 않았다. 최대 48개월 까지 이 약으로 치료받은 류마티스관절염 환자의 6.3%에서 중대한 감염이 나타났다. 감염증에는 농양(다양한 부위에서), 균혈증, 기관지염, 점액낭염, 연조직염, 담낭염, 설사, 게실염, 심내막염 (의심됨), 위소장염, B형 간염, 대상포진, 다리궤양, 구강 감염, 골수염, 이염, 복막염, 폐렴, 신우신염, 폐혈증, 패혈성 관절염, 부비동염, 피부감염, 피부궤양, 요로감염증, 맥관염 및 상처감염이 포함되었다. 2년간의 활성대조 임상시험에서 이 약 단독 투여군, 메토트렉세이트 단독 투여군, 그리고 이 약과 메토트렉세이트 병용 투여군에서의 중대한 감염 발생 비율은 유사했다. 하지만 메토트렉세이트와 이 약의 병용이 감염의 가능성 증가와 관련이 있다는 것을 배제할 수는 없다. 2년간의 활성대조 임상시험에서 이 약 단독 투여군, 메토트렉세이트 단독 투여군, 그리고 이 약과 메토트렉세이트 병용 투여군에서의 중대한 감염 발생 비율은 유사했다.

하지만 메토트렉세이트와 이 약의 병용이 감염의 가능성 증가와 관련이 있다는 것을 배제할 수는 없다.
건선성 관절염 환자 및 건선 환자에 대한 위약 대조 임상시험에서 이 약과 위약 투여군에서의 감염증 발생비율은 차이가 없었다. 이 약 을 투여받은 환자에게서 연조직염, 위소장염, 폐렴, 담낭염, 골수염, 위염, 충수염, 연쇄구균 근막염, 근육염, 패혈성 쇼크, 게실염 및 농양을 포함하는 중대한 감염이 나타났다. 건선성 관절염에 대한 이중맹검시험 및 공개시험에서, 1명의 환자가 중대한 감염(폐렴)을 보고하였다.
이 약 사용중에 중대하고 치명적인 감염증이 보고되었다(보고된 병원균에는 박테리아, 마이코박테리아(결핵을 포함하는), 바이러스 및 곰팡이 등이 포함된다). 침습성 진균, 기생충(프로토조아 포함), 박테리아 (리스테리아 및 레기오넬라 포함), 비정형성 마이코박테리아 감염증을 포함한 기회감염도 보고되었다. 류마티스 관절염과 다른 질환(당뇨, 울혈성심부전, 급성 또는 만성 감염증 병력자 등)을 함께 가지고 있는 환자들에서는 일부 감염증이 이 약 치료 시작 후 몇 주 안에 발생하였다.
류마티스성 환자에 대한 시판후 조사에서 바이러스, 세균, 진균, 프로토조아 등의 다양한 병원체에 의한 감염이 관찰되었다. 모든 신체기관에서 감염이 보고되었으며 이 약 단독 또는 다른 면역억제제와 병용하고 있는 환자 모두에서 감염이 나타났다.
패혈증이 확인된 환자에서 이 약의 사용은 사망률을 증가시킬 수 있다.
류마티스 관절염 환자들을 특정 대상으로 하지 않은 패혈증 임상시험에서 얻은 자료는 이 약의 치료가 기존의 패혈증 환자들의 사망률을 증가시킬 수 있음을 제시하고 있다.
이 약과 아나킨라를 최대 24주까지 복용한 환자에서 중대한 감염 발생율은 7%였다. 가장 자주 나타나는 감염은 세균성 폐렴(4건)과 연조직염(4건)이었다. 폐섬유증과 폐렴이 있는 환자 1명이 호흡부전으로 사망하였다.

판상 건선 환자에 대한 임상시험에서, 이 약을 투여받은 환자에서 나타난 중대한 감염에는 연조직염, 위장염, 폐렴, 농양 및 골수염이 있었다.

마. 심부전 환자
만성 울혈성 심부전환자를 대상으로 한 2건의 무작위 위약대조시험이 수행되었다. 첫 번째 시험에서 환자들은 이 약 25mg 주 2회, 이 약 25mg 주 3회 또는 위약을 투여받았다. 두 번째 시험에서 환자들은 이 약 25mg 주 1회, 이 약 25mg 주 2회 또는 위약을 투여받았다.
첫 번째 시험 결과는 이 약으로 치료한 환자군이 두가지 투여 방법에서 모두 위약군과 비교하여 사망률이 보다 높다는 사실을 제시해 주었다. 두 번째 연구 결과는 이러한 관찰결과를 보완하여 뒷받침해 주지 못하였다. 분석결과,이 약으로 치료한 심부전환자들에서 이상결과의 발생위험 증가와 관련된 요인들은 확인되지 않았다.

바. 자가항체
환자 채혈을 통해 여러 시점에서 자가항체에 대한 검사를 실시하였다. 항핵항체 검사(Anti Nuclear Antibody)를 받은 환자 중 항핵항체에 대해 새롭게 양성(≥1:40)을 나타낸 환자의 비율이 위약 투여군(5%)에 비해 이 약 투여군(11%)에서 높았다. 또한 새롭게 항 이중나선 DNA 항체가 나타난 환자의 비율도 방사선면역측정법(이 약 투여군-15%, 위약 투여군-4%)과 *Crithidia luciliae* 분석법(이 약 투여군-3%, 위약 투여군-0%)에서 높게 나타났다. 이 약 투여군에서의 항카디오리핀 항체 발생률은 위약 투여군에서와 유사한 정도로 증가하였다. 이 약의 장기 치료시의 자가면역에 대한 영향에 대해서는 알려진 바 없다.
시판 후 조사 결과 류마티스 인자 양성인 환자를 포함한 환자에서 루푸스양증상과 관련된 추가적인 항체 생성 및 임상적 증상 및 생검 결과 아급성 피부 루푸스 또는 원판상 루푸스와 유사한 발진이 드물게 보고되었다.

사. 면역원성
류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 또는 판상 건선환자에게서 이 약에 대한 항체를 검사하였다. TNF 수용체나 이 약의 다른 단백질부분에 대한 항체는 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 또는 판상 건선 성인 환자의 약 6%에서 적어도 한번은 검출되었다. 이 항체들은 모두 비중화항체였다. 항체의 생성과 임상적 반응 또는 관찰된 이상반응간의 명백한 연관성은 없다. 이 약을 투여받은 소아 특발성 관절염(Juvenile idiopathic arthritis) 환자에서도 성인과 유사한 결과가 나타났다. 이 약의 장기간 면역원성에 대해서는 알려져 있지 않다.

상기 결과는 효소면역반응분석(ELISA)에서 이 약에 대한 항체가 양성으로 나온 환자의 비율을 나타내며, 분석의 감도와 특이도에 매우 의존적이다. 이에 더하여, 분석에서 항체양성으로 관찰된 모든 발생빈도는 분석 감도, 특이도, 분석방법, 시료취급, 시료채취 시기, 병용약물, 기저질환 등의 요인에 매우 의존적이다. 이러한 이유로, 이약에 대한 항체생성율을 다른 제품의 항체생성율과 비교하는 것은 적절하지 않다.

아. 기타 이상반응

아래 표에 위약 대조 류마티스 관절염 시험(이 약과 메토트렉세이트 병용투여 시험 포함)에서, 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 더 많이 발생하였고 모든 환자의 최소 3% 이상에서 나타난 이상반응을 정리하였다. 위약 대조 판상 건선 시험에서 주사부위 반응을 보고한 환자의 비율은 이 약 투여군(15.5%)보다 위약투여군(6.4%)에서 더 낮았다.

건선 환자를 대상으로 한 시험에서 시험약 투여를 중단한 이후에 건선이 악화된 중대한 이상반응은 전혀 없었다. 그러나, 3가지 중대한 이상반응을 포함하여 건선이 악화된 이상반응은 임상시험 도중에 관찰되었다. 임상시험에서 두드러기와 비전염성 간염이 소수의 환자에서 관찰되었으며, 혈관 부종이 한 환자에서 관찰되었다. 두드러기와 혈관 부종은 자발적인 시판 후 보고에서도 보고되어왔다. 건선 관절염, 강직성 척추염, 그리고 판상 건선 환자 대상 시험에서 나타난 이상반응은 류마티스 관절염 환자 대상 임상시험에서 보고된 것과 유사하였다.

<대조 임상시험에서 이상반응이 보고된 류마티스 관절염 환자의 비율>

(메토트렉세이트를 병용투여한 시험 포함)

이상반응	위약 대조 시험 (환자 %)		효능약 대조 시험 (환자 %)	
	위약 (N=152)	엔브렐 (N=349)	메토트렉세이트 (N=217)	엔브렐 (N=415)
주사부위 반응	10	37	7	34
감염(전체)[a]	32	35	72	64
상기도 감염 외[a]	32	38	60	51
상기도 감염[a]	16	29	39	31
두통	13	17	27	24
구역	10	9	29	15
비염	8	12	14	16
어지러움	5	7	11	8
인두염	5	7	9	6
기침	3	6	6	5
무력증	3	5	12	11
복부 통증	3	5	10	10
발진	3	5	23	14
말초부종	3	2	4	8
호흡장애	1	5	해당없음	해당없음
소화불량	1	4	10	11
부비동염	2	3	3	5
구토	-	3	8	5
구강 궤양	1	2	14	6
탈모	1	1	12	6
폐렴 (메토트렉세이트 허파)	-	-	2	0

[a] 감염(전체)은 3가지 위약대조 시험 자료를 모두 포함함. 상기도 감염 외 및 상기도 감염은 이상반응과 구분하여 감염을 조사한 2가지 위약대조 시험(위약 N=110, 엔브렐 N=213) 자료만을 포함함.

◎ 소아 특발성 관절염 환자에서 나타난 이상반응

일반적으로 소아 환자에서 이상반응의 빈도 및 유형은 성인 환자의 경우와 유사하였다. 성인의 경우와 차이점 및 특별히 고려해야할 사항은 다음과 같다.

감염은 이 약을 투여받은 소아환자에서 나타난 가장 흔한 이상반응이었으며, 이 약과 위약에서의 발생률은 유사하였다.

2-18세의 소아 특발성 관절염 환자를 대상으로 한 임상 시험에서 나타난 감염의 유형들은 일반적으로 경증에서 중등도이었고, 외래 소아 환자 집단에서 흔히 보여지는 것과 일치하였다. 보고된 중대한 이상반응은 지연성 후유증 없이 치유된 무균성 수막염 증상을 수반하는 수두, 충수염, 위장염, 우울증/성격 장애, 피부 궤양, 식도염/위염, A군 연쇄구균 패혈성 쇼크, 제 I 형 당뇨병, 그리고 연조직과 수술 후 상처 감염이었다.
4-17세의 소아 특발성 관절염 환자 69명 중 43명(62%)이 공개 임상 시험 3개월 동안 이 약을 투여 받던 중 감염을 경험했다. 이 감염의 빈도, 중증도는 공개 연장치료 12개월을 완료한 58명의 환자와 유사하였다.
소아 특발성 관절염 환자에서 이상반응의 유형 및 비율은 류마티스 관절염 성인 환자의 임상시험에서 나타난 것들과 유사하였고, 대부분이 경미하였다.
349명의 성인 류마티스 관절염 환자와 비교시 몇몇 이상반응은 이 약을 3개월 투여받은 소아 특발성 관절염 환자 69명에서 더 자주 보고되었고, 이러한 이상반응에 두통(19%, 환자당 연간 1.7건), 구역(9%, 환자당 연간 1.0건), 복통(19%, 환자당 연간 0.74건) 및 구토(13%, 환자당 연간 0.74건)가 포함되었다.

시판 후 조사에서 다음과 같은 추가적인 중대한 이상반응이 소아 환자에서 보고되었다. 균혈증 농양, 시신경염, 범혈구감소증, 발작, 결핵성 관절염, 요로감염, 응고장애, 피부혈관염, 트랜스아미나제 상승. 이러한 이상반응의 빈도 및 이 약과의 인과관계는 알려지지 않았다. 소아 특발성 관절염 임상시험에서 4건의 대식세포 활성화 증후군이 보고되었다.

◎ 소아 건선 환자에서 나타난 이상반응
4~17세의 소아 판상건선 환자 211명을 대상으로 한 48주의 임상시험에서, 보고된 이상반응은 성인 판상건선 환자를 대상으로 한 이전의 임상시험에서 보고된 내용과 유사하였다.

5. 일반적 주의
1) 알러지 반응
이 약 투여와 관련하여 알러지 반응이 자주 보고되었다. 알러지 반응에 혈관부종과 담마진이 포함되었다; 중대한 반응도 나타났다. 임상시험에서 이 약 투여와 관련하여 2% 미만의 환자에서 알러지 반응이 보고되었다. 중대한 알러지 반응 또는 아나필락시스성 반응이 나타날 경우에는, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 실시한다.
2) 면역억제
이 약을 포함한 TNF길항제는 TNF가 염증을 중재하고 세포면역반응을 조절하기 때문에 감염과 악성종양에 대한 숙주의 방어능에 영향을 미친다. 류마티스 관절염 환자 49명에 대한 이 약의 시험에서 지연성 과민증의 억제, 면역글로불린 저하, 또는 효과기 세포 개체수의 변화는 명백하지 않았다.
이 약을 투여 받는 동안 2명의 소아 특발성 관절염 환자에게서 무균성 수막염 징후 및 증상과 관련된 수두 감염증이 나타났으나 감염증은 후유증 없이 회복되었다. 수두바이러스에 유의성 있는 노출이 있었던 환자들은 일시적으로 이 약 투여를 중지하고 Varicella Zoster Immune Globulin 예방 치료가 고려되어야 한다.
면역억제 환자에서의 이 약의 안전성과 유효성은 평가된 바 없다.
3) 환자주의 정보
이 약의 투여로 인해 결핵 및 패혈증을 포함한 중대한 감염증이 보고되었으며, 이 약과의 인과관계는 분명하지 않으나 탈수초성 질환과 악성종양의 발현도 보고되었다. 위 정보 등을 환자에게 충분히 주의시켜야 한다.
4) 예방접종
이 약과 생백신을 병용투여 해서는 안된다. 이 약을 투여받은 환자에게 생백신 투여시 2차적 감염전파에 대한 자료는 없다. 이 약을 투여 받은 건선 관절염 환자의 대부분은 폐렴구균 다당류 백신에 대해 효과적인 B세포 면역반응을 나타내었으나 응집 역가는 중등도로 낮았으며 이 약을 투여 받지 않은 환자에 비해 역가가 2배 이상 상승한 환자는 거의 없었다. 소아 특발성 관절염 환자에 있어서는 가능하면, 이 약의 치료를 시작하기 이전에 현행 예방 접종 지침에 따라 모든 예방접종을 하는 것이 권장된다.
5) 자가항체형성
이 약 투여로 자가면역 항체가 형성될 수 있고, 드물게 이 약 투여를 중단하면 소실되는 루푸스 유사 증후군이 발생할 수 있다. 환자가 이 약 투여 중 루프스 유사 증상을 암시하는 증상을 나타내는 경우 치료를 중지하고 신중하게

관찰해야 한다.

6) 병용 치료

류마티스관절염 환자를 대상으로 한 2년간의 대조임상시험에서, 이 약과 메토트렉세이트의 병용투여가 예상치 못한 안전성 결과는 초래하지 않았다. 메토트렉세이트와 병용투여 했을 때 이 약의 안전성 양상은 이 약과 메토트렉세이트를 각각 단독투여 했을 때 보고된 양상과 유사했다. 병용투여의 안전성을 평가하기 위한 장기간의 연구가 진행 중이다. 이 약과 다른 DMARDs약물과의 병용투여에 대한 장기간의 안전성에 대해서는 확립되지 않았다.

건선 치료를 위해 이 약과 다른 전신치료법 또는 광선요법을 병용하는 것에 대해서는 연구된 바 없다.

7) 간·신장애 환자

약물 동태학 자료에 따르면, 간·신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다; 이러한 환자에서의 임상경험은 한정되어 있다.

8) 이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다.

9) 환자 또는 보호자가 이 약을 투여하는 경우 이 약의 적절한 투여를 위해 정확한 양의 측정, 주사 방법 및 주사기와 바늘의 적절한 폐기법에 대해 교육받고, 바늘과 주사기를 재사용하지 않도록 주의를 받아야 한다. 첫 번째 주사는 자격있는 의무종사자의 감독하에 투여되어야 한다. 바늘 또는 시린지는 내구성이 있는 용기에 버려야 한다.

10) C형간염 악화

이 약과의 인과관계가 확립되지 않았지만, 이 약을 투여 받은 환자에서 C형 간염의 악화가 보고되었다.

11) 48명의 중등도 내지 중증의 알코올성 간염 [mean Model of End-stage Liver Disease (MELD) score = 25] 입원 환자를 대상으로 이 약 또는 위약을 투여한 임상시험에서, 이 약은 유효성을 나타내지 못하였으며 이 약을 투여받은 환자에서 6개월 후 사망률이 유의하게 높았다. 알코올성 간염을 치료하기 위해 이 약을 사용하는 것은 권장되지 않는다. 의료진은 중등도 내지 중증의 알코올성 간염을 가진 환자들에게 이 약을 사용할 때 주의를 기울여야 한다.

12) 당뇨병 치료를 받는 환자에서의 저혈당증

당뇨병 치료를 받는 환자에서 이 약의 투여 시작 후 저혈당증이 보고되었다. 이들 환자 중 일부에서 당뇨병 치료에의 감량이 필요하였다.

13) 소아특발성 관절염 (JIA) 환자에서의 염증성 장질환 (IBD)

이 약으로 치료받은 소아 특발성 관절염 환자에서 염증성 장질환이 보고되었으며, 염증성 장질환 치료가 유효하지 않았다. 치료받지 않은 소아 특발성 관절염 환자들에게도 염증성 장질환의 임상적 증후가 나타났으므로, 염증성 장질환과 이 약과의 인과관계는 명확하지 않다.

6. 상호작용

1) 아나킨라(Anakinra)와 병용치료

이 약과 아나킨라를 동시에 투여받은 성인환자들은 이 약이나 아나킨라를 단독 투여받은 환자에 비해서 중대한 감염증과 호중구 감소증이 보다 높은 비율로 관찰되었다. 또한 메토트렉세이트를 기본으로 투여받는 성인환자들을 대상으로 한 이중맹검 위약 대조시험에서 이 약 및 아나킨라의 병용치료 받은 환자들에게서 이 약으로만 치료받은 환자보다 중대한 감염(7%)과 호중구 감소증의 발생률이 더 높았다. 이 병용요법은 임상적 유익성을 증가시키는 것으로 입증되지 않았으므로 권장되지 않는다.

2) 아바타셉트(Abatacept)와 병용치료

임상연구에서 이 약과 아바타셉트의 병용투여시 중대한 이상반응의 발생률이 증가하였다. 이러한 병용치료는 임상적 유익성을 입증하지 않았으므로 권장되지 않는다.

3) 설파살라진(Sulfasalazine)과 병용치료

임상연구에서 설파살라진으로 치료중이던 환자에게 이 약을 추가 투여했을 때, 설파살라진이나 이 약을 단독으로 투여한 환자에 비해 통계학적으로 유의한 평균 백혈구수 감소가 나타났다.

4) 기타 상호작용

이 약을 류마티스 관절염 환자에게 메토트렉세이트와 함께 투여했을 때, 이 약의 약동학에 변화 없음이 관찰되었다. 임상 시험에서 이 약과 글루코코르티코이드, 살리실레이트(설파살라진 제외), 비스테로이드성 항염증제

(NSAIDs), 진통제, 또는 메토트렉세이트를 병용 투여할 경우 상호작용은 관찰되지 않았다. 디곡신 또는 와파린과 병용시 임상적으로 유의한 약동학적 약물상호작용은 관찰되지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여 (Category B)

임부에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다.

쥐와 토끼에서 사람에 대한 상용량인 주 1회 50mg의 21배에서 25배 고용량으로, 건선의 경우 상용량인 주 2회 50mg의 10배에서 13배의 고용량으로 발생독성시험을 실시하였으며, 태자 또는 신생아에 대한 이 약의 유해성은 나타나지 않았다. 동물에서의 생식독성시험의 결과가 항상 사람에서의 반응의 전조가 되는 것은 아니다. 이 약의 주산기 및 출산 후 독성, 수정능 및 일반 생식 기능에 미치는 영향에 대한 전임상 자료는 없다. 따라서 임부에 이 약의 사용은 권장되지 않으며, 임신할 가능성이 있는 여성에게 이 약의 치료동안 임신하지 않도록 주의시켜야 한다.

2) 수유부에 대한 투여

수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다.

이 약의 모유중으로의 이행 여부 및 전신적 흡수에 대해서는 알려진 바 없다. 수유 중인 랫트에게 이 약을 피하주사했을 때, 약물이 유즙으로 분비되었고, 새끼의 혈청에서 검출되었다. 많은 약물들과 면역글로불린이 모유중으로 이행되어 유아에서 심각한 이상반응을 유발할 수 있으므로 이 약을 투여시 수유를 중단하거나 수유 중에는 투약을 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

4세 미만의 소아에 대해서는 연구된 바 없다.

9. 고령자에 대한 투여

유효성 및 안전성에서 성인과 차이는 없었으며 용법·용량은 성인 환자의 경우와 동일하다. 그러나 일부 고령자에서 과민성의 증가 가능성은 배제할 수 없다. 일반적으로 고령자에서 감염발생률이 더 높으므로 고령자의 치료시 특히 주의해야 한다.

10. 과량 투여시의 처치

인체 내에서의 이 약의 최대 내성 용량은 확립되지 않았다. 내독성 시험에서 건강한 지원자에게 60mg/m^2의 용량까지 단회 정맥투여 했으나, 용량제한독성은 나타나지 않았다.

류마티스 관절염 환자의 임상시험에서도 용량 제한 독성은 나타나지 않았다. 평가된 최고 용량은 32mg/m^2을 1회 정맥투여 후 16mg/m^2을 주 2회 피하투여한 경우였다. 1명의 류마티스 관절염 환자가 실수로 3주 동안 62mg을 주 2회 자가 투여한 경우가 있었으나 이상반응은 없었다. 이 약의 해독제는 알려져 있지 않다.

11. 적용상의 주의사항

투약 전, 이 약이 실온으로 되도록 한다 (약 15~30분). 바늘 커버는 이 약이 실온으로 될 때까지 제거하여서는 안된다. 용액은 무색투명하거나 연한 황색으로 이물질이 없어야 한다.

대퇴부, 복부, 또는 상완부에 피하주사 하고, 주사 부위는 교대로 바꾼다. 주사시 앞서 주사한 부위와 새로운 주사부위는 적어도 3cm정도 떨어져 주사하도록 하고, 압통이 있거나, 멍들었거나, 충혈되었거나 또는 딱딱한 피부 부위에는 주사하지 않는다.

주사기의 바늘 커버는 라텍스(건조천연고무)를 함유하고 있다. 라텍스에 과민반응 (알러지)의 병력이 있거나 또는 그 가능성이 있는 자가 다루거나 투여받을 경우에는 환자 또는 보호자는 이 약을 사용하기 전에 담당 의사에게 알려야 하고 이에 민감한 사람은 이를 취급하지 말아야 한다.

이 약을 다른 약물과 혼합하여 사용하지 않는다.

12. 저장상의 주의사항

이 약은 2-8℃에서 동결을 피하여 냉장 보관한다.

차광을 위하여 이 약을 항상 외부 포장에 담아 보관한다.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전청고시 제2012-3호, 2012.2.16) 별표 1 II 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과, 2. 새로운 용법용량

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
1. 새로운 효능·효과	○	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. 새로운 용법·용량	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	△	△	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	X
면제사유	- 새로운 약리기전에 의한 효능효과 및 용법용량 추가가 아니라, 연령 확대																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

•본 품목변경허가신청 건은 임상 4상 시험 보고서 2건으로 소아 특발성 관절염 및 소아 건선에 대한 연령을 확대하고자 하는 것임. 기 허가된 소아특발성 관절염 및 소아 건선에서 보였던 유효성을 확대된 연령대에서도 확인할 수 있었음. 안전성 정보 업데이트에 따른 사용상의 주의사항 변경도 타당성이 인정됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

•엔브렐(에타너셉트)은 종양괴사인자 수용체(tumor necrosis factor receptor)의 세포외 리간드 결합 부위와 연결된 인간 면역글로불린 G1의 Fc 부위로 이루어진 dimeric fusion protein임.

•엔브렐은 1999년 중증도에서 중증 성인 활성 류마티스 관절염에 허가를 받았고, 1999년에는 다관절성 소아 류마티스 관절염(JRA) 적응증을 추가하였음. 2008년 미국 FDA의 요구에 따라 소아 특발성 관절염(JIA)으로 적응증 명칭을 변경하였음. 전세계 70개국 이상에서 품목허가를 받았으며 국내에서는 '엔브렐25밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합) (허가일자:2007.12.12), 엔브렐25밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)(허가일자:2007.12.12), 엔브렐주사25밀리그람(에타너셉트, 유전자재조합)(허가일자: 2003.10.06)가 성인에서는 류마티스 관절염, 건선성관절염, 강직성 척추염, 건선을, 소아에서는 소아특발성 관절염, 소아건선(엔브렐50밀리그람 프리필드주 제외)을 적응증으로 품목허가를 받았음.

• 본 품목변경허가 건은 안전성 유효성 단독 심사로 먼저 신청되어 추가로 진행된 임상시험을 통해 확보된 결과를 토대로, 소아 적응증 (소아특발성관절염, 소아건선)의 적용 연령을 확대하고, 또한 사용상 주의사항 중 안전성 정보를 추가하고자 하였음.

1.2. 약리작용기전

•엔브렐(에타너셉트)은 종양괴사인자 수용체(tumor necrosis factor receptor)의 세포외 리간드 결합 부위와 연결된 인간 면역글로불린 G1의 Fc 부위로 이루어진 dimeric fusion protein임. TNF는 성인 류마티스 관절염(RA)의 병인과 소아 류마티스 관절염(JRA)의 염증반응에 작용하는데 엔브렐은 TNF에 체내에서 TNF에 특이적으로 결합하여 면역반응에 중요한 역할을 하는 TNF와 세포 표면의 TNFR의 상호작용을 저해함.

6. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과 :

◦ 성인:

1. 류마티스관절염
 - 메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 활동성 류마티스관절염에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여.
 - 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 중증의 활동성 및 진행성 류마티스관절염.
 - 류마티스관절염 환자에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여시, X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연.
2. 건선성 관절염
- 이전에 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 및 진행성 건선성 관절염.
3. 강직성 척추염
- 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 중증의 강직성 척추염.
4. 건선
- 싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나 금기이거나 내

약성이 없는 중등도 또는 중증의 건선.

◦ 소아:

1. 소아 특발성 관절염

메토트렉세이트에 대한 반응이 적절하지 않거나 또는 내약성이 없는 2세 이상의 소아 및 청소년에서 다발적으로 진행되는 활동성 소아 특발성 관절염

(※엔브렐50밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)은 소아 특발성 관절염제외)

2. 소아 건선

다른 전신요법 또는 광선요법으로 적절하게 조절되지 않거나 또는 내약성이 없는 6세 이상의 소아 및 청소년의 만성 중증 건선

• 신청 용법·용량 :

○ 성인 (18세 이상)

1. 류마티스관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염

: 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.

2. 건선

: 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 또는, 1회 50mg을 주 2회 12주까지 피하주사하고, 필요한 경우 그 이후에 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 이 약의 투여는 건선이 없어질 때까지(최대 24주까지) 계속되어야 한다. 일부 성인 환자에 있어, 24주 이상의 지속 치료가 적절할 수 있다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다.

이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.

환자는 의사의 판단과 개별 환자의 필요에 따라 연속적 또는 간헐적으로 치료를 받을 수 있다. 간헐적 치료시, 최초 주기 이후 치료 주기에는 1회 25mg을 주2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.

○ 소아

소아 환자에서 이 약의 투여 용량은 체중을 기준으로 한다. 체중이 62.5kg 미만인 환자는 엔브렐주사25mg을 사용하여 정확하게 kg당 투여용량(mg)을 투여해야만 한다. 체중이 62.5kg 이상의 환자는 정해진 용량의 프리필드시린지를 사용할 수 있다.

1. 소아 특발성 관절염 (2세-17세)

1회 kg당 0.4mg(1회 최대 25mg까지)을 주 2회 (3-4일 간격으로) 피하주사한다.

(※엔브렐50밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)은 소아 특발성 관절염제외)

2. 소아 건선 (6세-17세)

1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 24주까지 피하주사한다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다.

이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 피하주사한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

임상 단계	시험번호	시험명	시험디자인	피험자수 (계획/등록)
4	20021626	소아 특발성 관절염(JRA)이 있는 소아에 대한 에타너셉트의 4상 레지스트리 연구	•1차 목적 : 다수관절형 또는 전신형 소아 류마티스 관절염 환자에서 1) MTX 병용(MTX 단독 또는 다른 DMDARDs 병용)에 비하여 2) 에타너셉트(MTX 포함 다른 DMARDs 병용 또는 에타너셉트 단독)투여 장기 안전성 결정 2~18세 다관절형 또는 전신형 JRA로 진단받은 피험자	600/594
4	20050111	판상 건선이 있는 소아 피험자들을 대상으로 에너터셉트의 안전성을 평가하기 위한 라벨공개 기간연장 시험(중간보고서)	•1차 목적 : 중등도 내지 중증의 판상 건선이 있는 소아 피험자들을 대상으로 에타너셉트 장기 투여의 안전성을 평가 •2차 목적 :중등도 내지 중증의 판상 건선이 있는 소아 피험자들을 대상으로 에타너셉트 투여의 장기 유효성을 평가 중등도에서 중증 판상 건선 어린이 및 청소년 : 4~17세	200/182

6.1.2. 검토의견

•소아 류마티스 관절염 및 소아 건선에 대한 연령 확대를 위하여 각각 4상 시험 1건(594명) 및 3상 연장시험 1건(181명)을 수행하였음

•임상시험 20021626는 2-18세 어린이 및 청소년 특발성 관절염 피험자를 대상으로 MTX 단독 투여군, 에타너셉트단독, 에타너셉트+MTX 군으로 나누어 실시하였음. MTX 단독군, 에타너셉트 단독군, 에타너셉트 + MTX군에서 4세 미만의 소아는 각각 22명), 6명, 19명(전체의 8%(47명))이 참여하였으며 이들을 포함하여 실시한 3년간의 4상 시험에서 장기간 안전성 및 유효성을 관찰한 결과, overall population과 유사하게 3 투여군 간 안전성에 뚜렷한 차이가 없었으며, 유효성에서도 overall population과 동등한 결과 보임.

•임상시험 20050111는 4-17세 중증도 내지 중증 판산 건선 피험자로서 이전에 수행한 3상 시험(20030211)을 완료한 피험자를 대상으로 장기 안전성 및 유효성을 확인하고자 하였음. 확대 신청한 6-7세 피험자에 대한 분석과 관련하여 중등도 내지 중증 판산 건선 피험자 181명 중 20050111시험에서 분석 가능한 피험자는 14명으로 이중맹검 시험인 20030211 시험을 완료한 피험자임. 해당 연령에 포함되는 인원이 제한적(전체 인원의 17, 8%)였지만, overall population과 유사한 중등도 내지 중증 판상 건선의 역학을 보였으며, 2시험 모두에서 안전성 및 유효성에서 overall population 결과와 유사한 결과를 보였음.

• 신청한 소아 연령 확대는 안전성 및 유효성 면에서 타당하다고 판단됨

7. 국내외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료- 유럽 허가사항 제출하였음.

안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2012년 8월 13일

담당자	연구관	과 장
송현	백경민	최영주

종류[2]: 안전성유효성심사(단독심사)

① 회 사 명	한국화이자제약(주) 대표자: 이동수	② 문서번호	20120102944
③ 제 품 명	엔브렐25밀리그람프리필드주 (에타너셉트, 유전자재조합)	④ 구분	수입, 전문의약품
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1프리필드 시린지 중 에타너셉트(TNFR:Fc)(숙주DXB-11 CHO 세포)(발현벡터 pCAV/NOT/DHFR) 25mg/0.5ml		
⑥ 성 상	무색투명 또는 유백색내지 연한 황색의 액이 충전된 프리필드시린지		
⑦ 신청효능·효과	◦ 성인: 1. 류마티스관절염 - 메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 활동성 류마티스관절염에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여. - 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 중증의 활동성 및 진행성 류마티스관절염. - 류마티스관절염 환자에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여시, X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연. 2. 건선성 관절염 - 이전에 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 및 진행성 건선성 관절염. 3. 강직성 척추염 - 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 중증의 강직성 척추염. 4. 건선 - 싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나 금기이거나 내약성이 없는 중등도 또는 중증의 건선. ◦ 소아: 1. 소아 특발성 관절염 메토트렉세이트에 대한 반응이 적절하지 않거나 또는 내약성이 없는 2세 이상의 소아 및 청소년에서 다발적으로 진행되는 활동성 소아 특발성 관절염 2. 소아 건선 다른 전신요법 또는 광선요법으로 적절하게 조절되지 않거나 또는 내약성이 없는 6세 이상의 소아 및 청소년의 만성 중증 건선		

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

⑧ 신청용법·용량	○ 성인 (18세 이상) 1. 류마티스관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 : 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 2. 건선 : 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 또는, 1회 50mg을 주 2회 12주까지 피하주사하고, 필요한 경우 그 이후에 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 이 약의 투여는 건선이 없어질 때까지(최대 24주까지) 계속되어야 한다. 일부 성인 환자에 있어, 24주 이상의 지속 치료가 적절할 수 있다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다. 이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 환자는 의사의 판단과 개별 환자의 필요에 따라 연속적 또는 간헐적으로 치료를 받을 수 있다. 간헐적 치료시, 최초 주기 이후 치료 주기에는 1회 25mg을 주2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. ○ 소아 소아 환자에서 이 약의 투여 용량은 체중을 기준으로 한다. 체중이 62.5kg 미만인 환자는 엔브렐주사25mg을 사용하여 정확하게 kg당 투여 용량(mg)을 투여해야만 한다. 체중이 62.5kg 이상의 환자는 정해진 용량의 프리필드시린지를 사용할 수 있다. 1. 소아 특발성 관절염 (2세-17세) 1회 kg당 0.4mg(1회 최대 25mg까지)을 주 2회 (3-4일 간격으로) 피하주사한다. 2. 소아 건선 (6세-17세) 1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 24주까지 피하주사한다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다. 이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 피하주사한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기허가 사항과 동일(밀봉용기, 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 24개월)
⑩ 기원 및 개발경위	•추가로 진행된 임상시험을 통해 확보된 결과를 토대로 소아적응증(소아특발성관절염, 소아 건선)의 적용연령 확대 •안전성 정보 업데이트 반영한 사용상의 주의사항 변경
⑪ 약리작용기전	엔브렐(에타너셉트) : TNFα 의 세포 표면 수용체 결합과 세포내 신호전달 시작을 차단하는 재조합 인간 종양 괴사인자 알파 (TNFα)의 수용성 수용체
⑫ 국내외 사용현황	허가일자 -엔브렐25밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합) :2007.12.12 -엔브렐50밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합) :2007.12.12

	-엔브렐주사25밀리그람(에타너셉트, 유전자재조합) : 2003.10.06 * 엔브렐주사 50밀리그람(에타너셉트, 유전자재조합) 2007.7.27 허가, 2012.04.18 품목취하 (동결건조주사)
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가 심사 규정 (식품의약품안전청고시 제 2012-3호, 2012.2.16) 제23조 제4항
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

1) 2012.2.7 의약품 등의 안전성 유효성 심사결과 통지서 발급
- 엔브렐25밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)
- 엔브렐50밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)
- 엔브렐주사25밀리그람(에타너셉트, 유전자재조합)

2) 2012.6.25 품목변경허가 :주성분 별규 및 기준 및 시험방법의 일부 항목 변경

3) 2012.6.29 의약품 등의 안전성 유효성 심사결과 통지서 발급 : 동 제품(3품목)

붙임 1. 허가사항

붙임 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 허가사항

- 엔브렐 25밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)(한국화이자제약)

□ 효능·효과

◦ 성인:

1. 류마티스관절염
   - 메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 활동성 류마티스관절염에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여.
   - 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 중증의 활동성 및 진행성 류마티스관절염.
   - 류마티스관절염 환자에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여시, X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연.
2. 건선성 관절염
   - 이전에 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 및 진행성 건선성 관절염.
3. 강직성 척추염
   - 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 중증의 강직성 척추염.
4. 건선
   - 싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나 금기이거나 내약성이 없는 중등도 또는 중증의 건선.

◦ 소아:

1. 소아 특발성 관절염
   메토트렉세이트에 대한 반응이 적절하지 않거나 또는 내약성이 없는 2세 이상의 소아 및 청소년에서 다발적으로 진행되는 활동성 소아 특발성 관절염
2. 소아 건선
   다른 전신요법 또는 광선요법으로 적절하게 조절되지 않거나 또는 내약성이 없는 6세 이상의 소아 및 청소년의 만성 중증 건선

□ 용법·용량

○ 성인 (18세 이상)

1. 류마티스관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염
   : 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.
2. 건선
   : 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 또는, 1회 50mg을 주 2회 12주까지 피하주사하고, 필요한 경우 그 이후에 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 이 약의 투여는 건선이 없어질 때까지(최대 24주까지) 계속되어야 한다. 일부 성인 환자에 있어, 24주 이상의 지속 치료가 적절할 수 있다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다.
   이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.
   환자는 의사의 판단과 개별 환자의 필요에 따라 연속적 또는 간헐적으로 치료를 받을 수 있다. 간헐적 치료시, 최초 주기 이후 치료 주기에는 1회 25mg을 주2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.

○ 소아

소아 환자에서 이 약의 투여 용량은 체중을 기준으로 한다. 체중이 62.5kg 미만인 환자는 엔브렐주사25mg을 사용하여 정확하게 kg당 투여용량(mg)을 투여해야만 한다. 체중이 62.5kg 이상의 환자는 정해진 용량의 프리필드

시린지를 사용할 수 있다.

1. 소아 특발성 관절염 (2세-17세)
   1회 kg당 0.4mg(1회 최대 25mg까지)을 주 2회 (3-4일 간격으로) 피하주사한다.
2. 소아 건선 (6세-17세)
   1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 24주까지 피하주사한다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다.
   이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 피하주사한다

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 감염
   이 약 사용으로 중대한 감염증, 패혈증, 결핵 및 다른 기회감염증이 보고되었다. 감염증 중 일부는 치명적이었다. 이는 박테리아, 미코박테리아, 진균, 바이러스 및 프로토조아를 포함한 기생충에 의한 것이었다. 리스테리아증 및 레기오넬라증을 포함하는 기회감염도 보고되었다. 진균 감염과 다른 기회 감염을 인지하지 못하고 이로 인해 적절한 치료의 시기가 늦어지는 사례가 있었으며, 이 중 사망의 결과로 이어지는 경우도 있었다. 많은 보고에서 환자들이 면역억제를 포함하는 병용약물을 투여받은 것이 보고되었다. 이 약 사용 전, 중, 후에 환자의 감염에 대하여 평가하여야 하며, 관련된 기회 감염 (예, 풍토병성 진균증)에 대한 위험성을 고려해야 한다. 이 경우 이 약의 체내평균 반감기가 약 70시간(7~300시간)인 것을 고려하여야 한다.
   이 약 투여 중 새로운 감염이 나타난 환자는 주의 깊게 관찰하여야 하며 중대한 감염증 발생시에는 이 약의 투여를 중지해야 한다. 재발성 또는 만성 감염의 병력이 있거나, 진전된 또는 조절되지 않는 당뇨병과 같이 감염을 일으키기 쉬운 질병을 갖고 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 주의해야 한다.

2) 결핵
   이 약을 포함하여 TNF 길항제를 투여받는 환자에서 파종성(속립) 결핵 및 폐외결핵(폐막, 림프절 등)이 보고되었다. 결핵은 비활동성(잠복성)결핵이 활성화되거나 새로운 감염 발생에 기인한 것이다. 류마티스관절염을 가진 환자에서 결핵감염비율의 증가를 보인다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 결핵 위험이 증가된 환자를 포함하는 모든 환자의 활동성 및 비활동성(잠복성)결핵에 대하여 평가해야 한다. 이 평가에는 개인의 결핵병력 또는 예전의 결핵 접촉가능성, 이전 및/또는 현재의 면역억제요법과 함께 자세한 의학적 병력이 포함되어야 한다.
   투베르쿨린 검사와 흉부 X선 검사와 같은 적절한 선별검사를 모든 환자에게 행해야 한다 (TNF길항제 사용시 잠복결핵 치료지침 참조). 이 약을 처방하는 자는 특히 중증 질환자나 면역기능저하 환자에서 투베르쿨린 위음성 결과가 나타날 위험이 있음을 상기해야 한다. 투베르클린 검사가 음성인 환자에게도 투여 후 활동성 결핵이 나타나는 경우가 있으므로 이 약 투여중 에는 결핵 증상 발현에 주의하여야 한다. 비활동성(잠복)결핵의 예방 및 치료는 이 약으로 치료하기 전에 시작되어야하며, 적절한 국내 가이드라인 (TNF길항제 사용시 잠복결핵 치료지침 등)을 참고해야 한다. 만일 이 약으로 치료하는 동안이나 치료 후 결핵을 암시하는 증상/증후 (예: 지속성 기침, 쇠약/체중감소, 미열)가 나타나는 경우에는 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 주의시켜야 한다. 임상적으로 명백한 감염 및/또는 농양이 있는 환자는 이 약으로 치료하기 전에 이에 대한 치료가 선행되어야 한다. 활동성 결핵으로 진단된 경우에는 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

3) 이 약과 아나킨라(anakinra)을 병용투여한 24주간의 임상시험에서 두 약물을 병용투여한 환자의 7%에서 중증의 감염이 나타났으며 이 약 단독투여군에서는 나타나지 않았다. 이 약과 아나킨라(anakinra)의 병용 투여는 중대한 감염과 호중구감소증의 위험성 증가와 관련이 있었다. 이 병용요법의 임상적 유익성은 입증되지 않았다. 이 약과 아나킨라와의 병용투여는 권장되지 않는다.

4) 신경계 이상
   이 약 및 다른 TNF 길항제 투여시 드물게 탈수초성 질환의 발생 및 악화가 나타날 수 있으며 일부에서는 정신적 상태의 변화를 나타내었고 일부에서는 영구적인 불구가 나타났다.
   또한 횡단 척수염, 시신경염, 다발성 경화증 및 발작의 발생 및 악화가 이 약 치료와 관련하여 나타났으나 이 약과의 인과관계는 명확하지 않다. 다발성 경화증 환자에서 이 약의 효과를 평가한 임상 시험 자료는 없지만 다발

성 경화증 환자에게 다른 TNF 길항제를 투여한 결과 질병 활성의 증가와 연관이 있었다. 또한, 말초 탈수초성 다발신경병증 (길랭-바레증후군 포함)이 매우 드물게 보고되었다. 발작 또는 중추신경계 탈수초성 질환의 이상반응이 이미 있었거나 새롭게 증상을 나타낸 환자, 탈수초성 질환의 발생 위험이 증가된 것으로 판단되는 환자에게 이 약을 처방할 때에는 신경학적 검사를 포함하여 위험성/유익성을 주의깊게 평가해야 한다. 현저한 중추신경계 이상반응이 나타난 환자의 경우 이 약의 투여를 중지한다.

5) 혈액계 이상

이 약을 투여받은 환자에서 재생불량성 빈혈을 포함한 범혈구감소증이 드물게 보고되었다. 일부에서는 치명적이었으나 이 약과의 인과관계는 명확하지 않다. 고위험군이 입증되지는 않았으나 이전에 현저한 혈액계 이상의 병력이 있는 환자에게 이 약을 투여하는 경우 특별히 주의해야 한다. 혈액 질환(blood dyscrasias) 또는 감염을 암시하는 증상 및 징후(지속적인 발열, 인후통, 멍듬, 출혈, 창백)가 나타나는 경우 즉각적인 의학적 진단을 받아야 한다는 것을 환자에게 주지시켜야 한다. 이러한 환자는 전혈구치를 포함한 검사를 받아야 하며 혈액질환이 확인될 경우 이약의 사용을 중단해야 한다.

이 약과 아나킨라를 동시투여한 환자 중 2%에서 호중구감소(ANC < 1 × 10^9/L)가 나타났으며 호중구 감소 기간 동안 한 명의 환자에서는 연조직염이 발생하였으나 항생제 치료로 회복되었다.

6) 악성 종양

<u>고형 및 조혈 악성종양 (피부암 제외)</u>

이 약의 임상시험에서 대조군에 비해 TNF 길항제 투여군에서 더 많은 림프종이 발생하였다. 이 약을 투여한 4,509명의 환자에서 3건의 림프종이 발생하였으며 2,040명(치료기간 3개월-24개월)의 대조군에서는 한 건의 림프종도 발생하지 않았다. 비교 공개 임상시험에서 이 약을 투여한 5,723명 중- 년간 치료환자 약 11,201명-에서 9건의 림프종이 발생하였다. 류마티스관절염환자, 건선환자 및 특히 질병활성이 매우 높은 환자에서는 일반 사람에서 보다 림프종 발생의 위험이 몇 배 더 높을 수 있다. TNF 길항제가 림프종 발생을 유발하는 기전은 명확히 밝혀지지 않았다.

시판 후 조사에서 여러 가지 악성종양(유방암, 폐암 그리고 림프종을 포함)이 보고되었다. 하지만 발생 빈도는 드물었고, 위약 투여군의 추적조사 기간은 TNF 길항제 투여군의 추적조사 기간보다 짧았다. 또한, 오래 지속되고 고도로 활동적이며 위험성 평가를 어렵게 하는 면역 질환을 앓는 류마티스 관절염 환자들에서 림프종의 잠재적 위험성이 증가했다.

이 약을 포함하는 TNF 길항제를 투여받은 소아 및 청소년에서 악성종양 (특히 호지킨 및 비호지킨 림프종)이 보고되었으며, 치명적인 경우도 있었다. 대부분의 환자들은 면역억제제를 병용투여하고 있었다.

현재 자료를 근거로 TNF 길항제로 치료받는 환자에서 림프종이나 다른 조혈 및 고형 악성 종양 발생의 위험성은 배제할 수 없다.

<u>피부암</u>

TNF 길항제를 사용한 환자들에게서 흑색종 및 비흑색종 피부암(NMSC)이 보고되었다. 시판후 조사에서 이 약으로 치료 받은 환자에서 Merkel 세포암이 매우 드물게 보고되었다. 피부암의 위험성이 높은 환자들에게는 정기적인 피부 검사가 권장된다.

이 약을 투여한 대조 임상시험의 결과를 취합하였을때, 대조군 환자들에 비하여 이 약을 투여받은 환자들, 특별히 건선 환자들에게서 비흑색종 피부암 사례가 보고되었다.

<u>베게너씨 육아종증 (Wegener's granulomatosis)</u>

180명의 베게너씨 육아종증 환자 대상 위약대조 시험에서 89명이 표준요법(사이클로포스파미드, 메토트렉세이트, 코르티코스테로이드 포함)에 이 약을 추가하여 평균 25개월간 투여받았으며, 위약을 투여받은 환자보다 이 약을 투여받은 환자에서 치료적 효과를 보여주지 못했다. 여러 가지 형태의 비 피부성 고형 악성종양의 발생빈도가 대조군보다 이 약을 투여받은 환자군에서 높게 나타났다. 베게너씨 육아종증 환자에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

7) B형간염 바이러스 재활성화

이 약을 포함한 TNF길항제 사용시 B형간염 바이러스(HBV) 만성보균자에게서 B형간염 바이러스 재활성화가 보고되었고 치명적인 경우도 있었다. HBV 감염의 위험이 있는 환자에게 이 약을 사용하기 전에 HBV 감염에 대하여 평가하여야 한다. 이 약과의 인과관계가 확립되지 않았지만 HBV 보균자에게 사용시 주의해야 하며, 이 약의 투여 종료시까지 활성 HBV 감염증의 증후 및 증상의 발생여부를 모니터링하고 필요시 적절한 치료를 시작해야

한다. HBV가 재활성화된 환자는 이 약 투여 중단 및 항바이러스요법 및 적절한 보조요법 개시가 고려되어야 한다. HBV의 재활성화가 조절된 환자에게 이 약을 다시 투여할 때의 안전성은 알려져 있지 않으므로 이 약의 투여를 재개할 때는 유익성과 위험성을 평가하여야 한다.

8) 울혈성 심부전

울혈성 심부전 환자에게 이 약을 사용하는 경우 주의하여야 한다. 이 약을 투여받은 환자에서 확인할 수 있는 발생요인과 관계없이 울혈성 심부전을 악화시킨다는 보고가 시판 후 조사에서 보고되었다. 울혈성 심부전 환자 치료시 이 약의 유용성을 평가하는 두 번의 대규모 임상시험이 효능 부족으로 조기에 중단되었다. 확정적은 아니지만 이러한 임상시험으로부터 얻은 자료에 의하면 이 약 치료에 의하여 울혈성 심부전을 악화시킬 수 있을 가능성이 암시되었다.

9) 용제 주사기의 고무 마개는 라텍스(건조천연고무)를 함유하고 있으므로, 라텍스 과민성 또는 그 가능성이 있는 자가 다루거나 투여받을 경우에는 과민반응을 유발할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 이 약 성분에 과민증 환자.
2) 패혈증 또는 패혈증의 위험이 있는 환자.
3) 결핵을 포함하여 만성 또는 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자(이 약의 투여를 시작하지 않는다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 탈수초성 질환(다발성 경화증 등) 및 병력이 있는 환자
2) 울혈성 심부전환자

4. 이상반응

이 약에 대해 류마티스 관절염 환자 2,680명을 대상으로 이중 맹검시험 및 공개시험들이 실시되었다. 이 연구들은 위약 대조 시험 2건(349명의 이 약 투여 환자와 152명의 위약 투여 환자)과 활성대조 시험 2건을 포함하며, 하나의 활성대조 시험에서는 이 약과 메토트렉세이트를 비교하였으며(415명의 이 약 투여 환자와 217명의 메토트렉세이트 환자) 다른 활성대조 시험은 이 약(223명의 환자), 메토트렉세이트(228명의 환자), 그리고 이 약과 메토트렉세이트의 병용(231명의 환자)을 비교하였다. 이상반응으로 인하여 치료를 중단한 환자들의 비율은 이 약 치료군과 위약 치료군에서 동일했다; 첫 번째 활성대조 시험에서 탈락 비율은 이 약(5%)보다 메토트렉세이트(10%)에서 현저히 높았다. 두 번째 활성대조 시험에서 2년의 치료 후 이상반응 때문에 치료를 중단한 비율은 이 약(16%), 메토트렉세이트(21%), 이 약과 메토트렉세이트의 병용(17%)에서 유사했다. 또한 이 약은 두번의 이중 맹검 위약 대조 시험과 공개 라벨 연장 연구에 참여한 240명의 건선성 관절염 환자에 대해서도 연구되었다. 네번의 이중 맹검 위약 대조 시험에서 508명의 강직성 척추염 환자들이 이 약으로 치료를 받았다. 이 약은 또한 1,180명의 판상 건선 환자들을 대상으로 6개월간 4번의 이중 맹검 위약 대조 시험이 수행되었다.

이 약과 위약을 비교하는 이중 맹검 임상 시험에서 주사부위 반응은 이 약 치료군에서 가장 흔한 이상반응 이었다. 위약 대조군에 속한 류마티스 관절염 환자들 중, 중대한 이상반응은 152명의 위약 투여 환자들의 5%에서 발생한데 비해 이 약 투여 환자들의 경우 349명 중 4%의 빈도로 발생하였다. 첫 번째 활성대조 시험에서 중대한 이상 반응은 217명의 메토트렉세이트 투여군 중 8%에서 발생한데 비해 이 약 투여 환자들의 경우 415명 중 6%의 빈도로 발생하였다. 두 번째 활성대조 시험에서 2년간의 치료 후 중대한 이상반응의 발생 빈도는 세 군에서 유사했다(이 약 16%, 메토트렉세이트 15%, 이 약과 메토트렉세이트 병용 17%). 위약 대조군의 판상 건선 환자들 중에서, 중대한 이상반응은 460명의 위약 투여군 중 1.5%에서 발생한데 비해 이 약 치료 환자들의 경우 1,029명 중 1.2%의 빈도로 발생하였다.

가. 다음의 이상반응은 성인에 대한 임상시험 및 해외 시판 후 조사에서 보고된 것이다.

매우 자주	≥10%
자주	≥1% 및 ≤10%
때때로	≥0.1% 및 <1%
드물게	≥0.01 및 <0.1%
매우 드물게	<0.01%

1) 감염

매우 자주: (상기도 감염, 기관지염, 방광염, 피부감염을 포함한) 감염

때때로: (폐렴, 연조직염, 패혈성 관절염, 패혈증, 기생충 감염을 포함한) 중대한 감염

드물게: 결핵, (침습성 진균, 박테리아 및 비정형성 미코박테리아 감염, 레기오넬라를 포함한) 기회 감염

빈도 알려지지 않음: 리스테리아

2) 혈액 및 림프계

때때로 : 혈소판 감소증

드물게 : 빈혈, 백혈구 감소증, 호중구 감소증, 범혈구 감소증

매우 드물게 : 재생불량성 빈혈

(재생불량성 빈혈과 범혈구 감소증의 경우 일부에서 결과가 치명적이었다.)

림프종

3) 면역계

자주 : 알러지 반응(7항 피부 및 피하조직 참고), 자가항체 형성

때때로 : 전신성 혈관염(ANCA 양성 혈관염)

드물게 : (혈관부종, 기관지 연축을 포함한) 중대한 알러지/아나필락시 반응

빈도 알려지지 않음 : 대식세포 활성화 증후군

4) 신경계

드물게 : 발작, 다발성 경화증을 암시하는 중추신경계 탈수초성 질환 또는 시신경염 및 횡단성 척수염과 같은 국소 탈수초성 질환

지각이상, 뇌졸중

5) 호흡기계

때때로: 호흡곤란, 간질성 폐질환 (폐섬유증 및 폐렴 포함/몇몇은 치명적일 수 있음), 폐질환, 이전 폐질환의 악화

6) 간담도계

드물게: 간효소 상승, 자가면역성 간염

7) 피부 및 피하 조직

자주 : 가려움

때때로 : 혈관부종, 담마진, 건선 (새로운 발생 및 악화) 및 건선형 발진

드물게: 피부혈관염(백혈구 파괴 혈관염 포함), 피하종, 스티븐스-존슨 증후군, 다형홍반

매우 드물게 : 독성표피괴사용해

8) 근골격계

드물게 : 아급성 피부 홍반 루푸스, 원판상 홍반 루푸스, 루푸스 유사 증상

관절통

9) 일반적 질환 및 주사 부위 상태

매우 자주 : (출혈, 타박상, 홍반, 소양증, 통증, 종창을 포함한) 주사부위반응

자주: 발열

피로, 감기증상, 통증, 체중증가

10) 심혈관

드물게 : 울혈성 심부전증의 악화 및 새로운 울혈성 심부전의 발현, 흉통, 혈관확장(홍조)

11) 소화기계 : 미각변화, 식욕부진, 설사, 구강건조, 장천공

12) 눈 : 건조안, 안구염증
때때로: 포도막염, 공막염
13) 양성 및 악성 또는 상세불명의 신생물 (낭종 및 폴립 포함)
때때로 : 비흑색종 피부암
드물게: 흑색종
빈도 알려지지 않음: Merkel 세포암

나. 국내 시판 후 조사결과

(1) 국내에서 998명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응의 발현증례율은 14.23%(142명/998명, 220건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 이상반응의 발현증례율은 13.33%(133명/998명, 204건)이며, '피부 및 부속기관 이상'이 4.71%(47/998명), '호흡기계 이상'이 3.31%(33/998명), '투여부위 이상'이 2.40%(24/998명), '전신 이상'이 2.20%(22/998명), '위장관계 이상'이 1.50%(15/998명) 등의 순이었다.
중대한 유해사례는 3명에서 '급성 호흡곤란증후군', '위창자염', '대상포진'이 각 1건씩 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례는 27명(2.71%)에서 총 29건이 보고되었다.

(2) 180일이상 본제를 투여한 조사대상자를 장기사용자군, 180일 미만 투여한 조사대상자를 단기사용군으로 분류하여 분석한 결과, '장기(180일 이상)'조사대상군에서의 유해사례 발현율은 16.28%(14/86명), '단기(180일 미만)'조사대상군에서의 유해사례 발현율은 14.04% (128/912명)로 조사되었다. 장기사용에 따른 유해사례 발현율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.5691)

(3) '15세 미만' 소아군에서의 유해사례 발현율을 분석한 결과, 소아군의 유해사례 발현율은 5.26%(1/19명)였고, '15세 이상' 조사대상자들의 발현율은 14.40%(141/979명)로 조사되었다. 군간 유해사례 발현율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다 (p=0.5019).

(4) '65세 이상'노인군에서 유해사례 발현율을 분석한 결과, 발현율은 13.11%(8/61명)였고, '65세 미만'조사대상자의 유해사례 발현율은 14.30%(134/937명)였으며 군간 유해사례 발현율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(p=0.7972)

[추가 정보사항]

가. 임상시험 중에 보고된 중대한 이상반응

류마티스 관절염 및 건선성 관절염 환자 대상 시험에서 중대한 이상반응 발생 빈도율은 이 약 투여군과 대조군에서 약 5%이었다. 판상 건선 환자대상 시험에서는 중대한 이상반응 발생 빈도가 치료 후 첫 3개월 동안 이 약 투여군과 위약투여군에서 1.5% 미만이었다. 위약 대조, 효능약 대조 및 공개 시험으로 이루어진 류마티스 관절염 환자 대상 시험에서는 악성종양과 감염이 가장 많이 발생한 중대한 이상반응이었다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 혹은 판상 건선 환자를 대상으로 한 임상시험에서 드물게 관찰된 다른 중대한 이상반응은 신체 계통별로 아래와 같다.

심혈관계: 심부전, 심근경색, 심근허혈, 고혈압, 저혈압, 심정맥혈전, 혈전정맥염, 흉통
소화기계: 담낭염, 췌장염, 위장관 출혈, 충수염, 궤양성대장염, 장폐색, 간손상
혈액/림프계: 림프절종대, 백혈구 감소증, 호산구 증가증, 혈관부종
근골격계: 활액낭염, 다방성 근염, 골절
신경계: 뇌허혈, 우울, 다발성 경화, 불완전 마비, 감각 이상, 혼돈
호흡기계: 호흡곤란, 폐색전, 사르코이드증, 천식, 알레르기성 폐포염
피부: 건선의 악화
비뇨기계: 막양 사구체신병증, 신부전증, 신결석

그 외: 악성종양, 감염, 실신, 비정상적 치유, 림프절병증, 현기증, 공막염, 혈뇨

이 약을 주 2회 50mg 투여한 류마티스관절염 환자 51명과 주 2회 25mg 투여한 환자 25명을 비교한 무작위 임상시험 실시결과 주 2회 50mg을 투여한 환자군에서 나타난 중대한 이상반응은 다음과 같다: 위장관 출혈, 정상 앞 뇌수종, 발작, 뇌졸중. 어떠한 중대한 이상반응도 주2회 25mg을 투여한 환자에서는 나타나지 않았다.

나. 악성종양

이 약의 임상시험에서 5년 이상 환자를 추적 조사하였다. 평균 27개월 동안의 임상시험에서 이약을 투여한 4,462명의 류마티스 관절염 환자중(약 10,000 환자/년간) 9건의 림프종이 관찰되었다. 이것은 역학 조사에 기초하였을 때 일반 환자에서 관찰되는 비율보다 3배 더 높으며 환자 100명/년 당 0.09건의 비율이다. 류마티스 관절염 환자에서는 림프종의 발생 비율이 몇 배 더 높게 나타난다고 보고되었으며 질환에 대한 활성이 높을 때 림프종 발생 비율은 더욱 증가할 수 있다. 2년 간의 활성 대조 연구에서 메토트렉세이트와 이 약을 병용 투여한 231명을 포함하여, 약 6년 동안 이 약을 투여한 4,114명의 류마티스 관절염 환자들에게서 다양한 종류의 129건의 새로운 악성 종양이 발견되었다. 이 임상 시험에서 관찰된 발생률과 빈도는 집단 연구에서 기대했던 수치와 유사했다. 이 약으로 치료받은 240명의 건선 관절염 환자를 포함한 약 2년간의 임상 시험에서 총 2건의 악성 종양이 보고되었다. 2년 이상 진행된 351명의 강직성 척추염 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 이 약 치료군에서 6건의 악성 종양이 보고되었다. 이 약을 투여받은 1,261명을 포함하는 최대 15개월 간의 이중맹검시험 및 공개시험에서 이 약을 투여받은 판상 건선 환자 중에서 23건의 악성 종양이 보고되었다.

류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 건선 환자 5,966명에게 이 약을 투여한 임상시험들에서 총 15건의 림프종이 보고되었다.

시판 후 조사에서 여러 가지 악성종양(유방암, 폐암 및 림프종을 포함)이 보고되었다.

무작위배정, 위약대조 시험에서 이 약을 투여받은 베게너씨 육아종증(Wegener's granulomatosis) 환자 89명 중 여러 종류의 비피부성 고형 악성종양을 경험한 환자는 5명이었으나 위약 투여군에서는 한명도 없었다. (1. 경고 항 참조).

다. 주사부위반응

비교임상시험에서 이 약을 투여받은 환자의 약 37%에서 주사부위반응이 발생하였다. 모든 주사부위반응(홍반, 가려움, 동통, 종창)은 경미한 것에서 중등도의 것이었으며 일반적으로 이 약의 투여중지를 필요로 하지는 않았다. 주사부위반응이 발생한 경우에는 일반적으로 첫 달에 발생하였고, 점차적으로 빈도가 감소하였다. 평균 발생 기간은 3-5일이었다. 이 약 투여군에서 발생한 대부분의 주사부위반응에 대해서는 치료를 하지 않았지만, 치료를 한 경우에는 코르티코스테로이드와 같은 국소치료제나 경구용 항히스타민제를 투여하였다. 일부 환자에서는 이전 주사부위와 가장 최근 주사부위에서 주사부위반응이 동시에 발생하는 소환 주사부위반응이 나타났다. 이러한 반응들은 일반적으로 일시적인 것으로 치료시 재발하지 않았다.

시판 후 조사에서, 이 약의 치료와 관련하여 주사부위 출혈 및 타박상이 보고되었다.

건선환자에 대한 대조임상시험에서, 치료 첫 12주 동안 위약 투여군의 환자 5.2%에서 이 약 투여군의 환자 14.5%에서 주사부위반응을 나타냈다.

라. 감염

위약대조 임상시험에서, 사망을 포함하여 생명을 위협하거나 입원 또는 항생제의 정맥 투여를 요하는 중대한 감염증의 발생 증가는 나타나지 않았다. 최대 48개월 까지 이 약으로 치료받은 류마티스관절염 환자의 6.3%에서 중대한 감염이 나타났다. 감염증에는 농양(다양한 부위에서), 균혈증, 기관지염, 점액낭염, 연조직염, 담낭염, 설사, 게실염, 심내막염 (의심됨), 위소장염, B형 간염, 대상포진, 다리궤양, 구강 감염, 골수염, 이염, 복막염, 폐렴, 신우신염, 폐혈증, 패혈성 관절염, 부비동염, 피부감염, 피부궤양, 요로감염증, 맥관염 및 상처감염이 포함되었다. 2년간의 활성대조 임상시험에서 이 약 단독 투여군, 메토트렉세이트 단독 투여군, 그리고 이 약과 메토트렉세이트 병용 투여군에서의 중대한 감염 발생 비율은 유사했다. 하지만 메토트렉세이트와 이 약의 병용이 감염의 가능성 증가와 관련이 있다는 것을 배제할 수는 없다. 2년간의 활성대조 임상시험에서 이 약 단독 투여군, 메토트렉세이트 단독 투여군, 그리고 이 약과 메토트렉세이트 병용 투여군에서의 중대한 감염 발생 비율은 유사했다.

하지만 메토트렉세이트와 이 약의 병용이 감염의 가능성 증가와 관련이 있다는 것을 배제할 수는 없다.
건선성 관절염 환자 및 건선 환자에 대한 위약 대조 임상시험에서 이 약과 위약 투여군에서의 감염증 발생비율은 차이가 없었다. 이 약 을 투여받은 환자에게서 연조직염, 위소장염, 폐렴, 담낭염, 골수염, 위염, 충수염, 연쇄구균 근막염, 근육염, 패혈성 쇼크, 게실염 및 농양을 포함하는 중대한 감염이 나타났다. 건선성 관절염에 대한 이중맹검시험 및 공개시험에서, 1명의 환자가 중대한 감염(폐렴)을 보고하였다.
이 약 사용중에 중대하고 치명적인 감염증이 보고되었다(보고된 병원균에는 박테리아, 마이코박테리아(결핵을 포함하는), 바이러스 및 곰팡이 등이 포함된다). 침습성 진균, 기생충(프로토조아 포함), 박테리아 (리스테리아 및 레기오넬라 포함), 비정형성 마이코박테리아 감염증을 포함한 기회감염도 보고되었다. 류마티스 관절염과 다른 질환(당뇨, 울혈성심부전, 급성 또는 만성 감염증 병력자 등)을 함께 가지고 있는 환자들에서는 일부 감염증이 이 약 치료 시작 후 몇 주 안에 발생하였다.
류마티스성 환자에 대한 시판후 조사에서 바이러스, 세균, 진균, 프로토조아 등의 다양한 병원체에 의한 감염이 관찰되었다. 모든 신체기관에서 감염이 보고되었으며 이 약 단독 또는 다른 면역억제제와 병용하고 있는 환자 모두에서 감염이 나타났다.
패혈증이 확인된 환자에서 이 약의 사용은 사망률을 증가시킬 수 있다.
류마티스 관절염 환자들을 특정 대상으로 하지 않은 패혈증 임상시험에서 얻은 자료는 이 약의 치료가 기존의 패혈증 환자들의 사망률을 증가시킬 수 있음을 제시하고 있다.
이 약과 아나킨라를 최대 24주까지 복용한 환자에서 중대한 감염 발생율은 7%였다. 가장 자주 나타나는 감염은 세균성 폐렴(4건)과 연조직염(4건)이었다. 폐섬유증과 폐렴이 있는 환자 1명이 호흡부전으로 사망하였다.

판상 건선 환자에 대한 임상시험에서, 이 약을 투여받은 환자에서 나타난 중대한 감염에는 연조직염, 위장염, 폐렴, 농양 및 골수염이 있었다.

마. 심부전 환자
만성 울혈성 심부전환자를 대상으로 한 2건의 무작위 위약대조시험이 수행되었다. 첫 번째 시험에서 환자들은 이 약 25mg 주 2회, 이 약 25mg 주 3회 또는 위약을 투여받았다. 두 번째 시험에서 환자들은 이 약 25mg 주 1회, 이 약 25mg 주 2회 또는 위약을 투여받았다.
첫 번째 시험 결과는 이 약으로 치료한 환자군이 두가지 투여 방법에서 모두 위약군과 비교하여 사망률이 보다 높다는 사실을 제시해 주었다. 두 번째 연구 결과는 이러한 관찰결과를 보완하여 뒷받침해 주지 못하였다. 분석결과,이 약으로 치료한 심부전환자들에서 이상결과의 발생위험 증가와 관련된 요인들은 확인되지 않았다.

바. 자가항체
환자 채혈을 통해 여러 시점에서 자가항체에 대한 검사를 실시하였다. 항핵항체 검사(Anti Nuclear Antibody)를 받은 환자 중 항핵항체에 대해 새롭게 양성(≥1:40)을 나타낸 환자의 비율이 위약 투여군(5%)에 비해 이 약 투여군(11%)에서 높았다. 또한 새롭게 항 이중나선 DNA 항체가 나타난 환자의 비율도 방사선면역측정법(이 약 투여군-15%, 위약 투여군-4%)과 *Crithidia luciliae* 분석법(이 약 투여군-3%, 위약 투여군-0%)에서 높게 나타났다. 이 약 투여군에서의 항카디오리핀 항체 발생률은 위약 투여군에서와 유사한 정도로 증가하였다. 이 약의 장기 치료시의 자가면역에 대한 영향에 대해서는 알려진 바 없다.
시판 후 조사 결과 류마티스 인자 양성인 환자를 포함한 환자에서 루푸스양증상과 관련된 추가적인 항체 생성 및 임상적 증상 및 생검 결과 아급성 피부 루푸스 또는 원판상 루푸스와 유사한 발진이 드물게 보고되었다.

사. 면역원성
류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 또는 판상 건선환자에게서 이 약에 대한 항체를 검사하였다. TNF 수용체나 이 약의 다른 단백질부분에 대한 항체는 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 또는 판상 건선 성인 환자의 약 6%에서 적어도 한번은 검출되었다. 이 항체들은 모두 비중화항체였다. 항체의 생성과 임상적 반응 또는 관찰된 이상반응간의 명백한 연관성은 없다. 이 약을 투여받은 소아 특발성 관절염(Juvenile idiopathic arthritis) 환자에서도 성인과 유사한 결과가 나타났다. 이 약의 장기간 면역원성에 대해서는 알려져 있지 않다.

상기 결과는 효소면역반응분석(ELISA)에서 이 약에 대한 항체가 양성으로 나온 환자의 비율을 나타내며, 분석의 감도와 특이도에 매우 의존적이다. 이에 더하여, 분석에서 항체양성으로 관찰된 모든 발생빈도는 분석 감도, 특이도, 분석방법, 시료취급, 시료채취 시기, 병용약물, 기저질환 등의 요인에 매우 의존적이다. 이러한 이유로, 이약에 대한 항체생성율을 다른 제품의 항체생성율과 비교하는 것은 적절하지 않다.

아. 기타 이상반응

아래 표에 위약 대조 류마티스 관절염 시험(이 약과 메토트렉세이트 병용투여 시험 포함)에서, 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 더 많이 발생하였고 모든 환자의 최소 3% 이상에서 나타난 이상반응을 정리하였다. 위약 대조 판상 건선 시험에서 주사부위 반응을 보고한 환자의 비율은 이 약 투여군(15.5%)보다 위약투여군(6.4%)에서 더 낮았다.

건선 환자를 대상으로 한 시험에서 시험약 투여를 중단한 이후에 건선이 악화된 중대한 이상반응은 전혀 없었다. 그러나, 3가지 중대한 이상반응을 포함하여 건선이 악화된 이상반응은 임상시험 도중에 관찰되었다. 임상시험에서 두드러기와 비전염성 간염이 소수의 환자에서 관찰되었으며, 혈관 부종이 한 환자에서 관찰되었다. 두드러기와 혈관 부종은 자발적인 시판 후 보고에서도 보고되어왔다. 건선 관절염, 강직성 척추염, 그리고 판상 건선 환자 대상 시험에서 나타난 이상반응은 류마티스 관절염 환자 대상 임상시험에서 보고된 것과 유사하였다.

<대조 임상시험에서 이상반응이 보고된 류마티스 관절염 환자의 비율>

(메토트렉세이트를 병용투여한 시험 포함)

이상반응	위약 대조 시험 (환자 %)		효능약 대조 시험 (환자 %)	
	위약 (N=152)	엔브렐 (N=349)	메토트렉세이트 (N=217)	엔브렐 (N=415)
주사부위 반응	10	37	7	34
감염(전체)[a]	32	35	72	64
상기도 감염 외[a]	32	38	60	51
상기도 감염[a]	16	29	39	31
두통	13	17	27	24
구역	10	9	29	15
비염	8	12	14	16
어지러움	5	7	11	8
인두염	5	7	9	6
기침	3	6	6	5
무력증	3	5	12	11
복부 통증	3	5	10	10
발진	3	5	23	14
말초부종	3	2	4	8
호흡장애	1	5	해당없음	해당없음
소화불량	1	4	10	11
부비동염	2	3	3	5
구토	-	3	8	5
구강 궤양	1	2	14	6
탈모	1	1	12	6
폐렴 (메토트렉세이트 허파)	-	-	2	0

[a] 감염(전체)은 3가지 위약대조 시험 자료를 모두 포함함. 상기도 감염 외 및 상기도 감염은 이상반응과 구분하여 감염을 조사한 2가지 위약대조 시험(위약 N=110, 엔브렐 N=213) 자료만을 포함함.

◎ 소아 특발성 관절염 환자에서 나타난 이상반응

일반적으로 소아 환자에서 이상반응의 빈도 및 유형은 성인 환자의 경우와 유사하였다. 성인의 경우와 차이점 및 특별히 고려해야할 사항은 다음과 같다.

감염은 이 약을 투여받은 소아환자에서 나타난 가장 흔한 이상반응이었으며, 이 약과 위약에서의 발생률은 유사하였다.

2-18세의 소아 특발성 관절염 환자를 대상으로 한 임상 시험에서 나타난 감염의 유형들은 일반적으로 경증에서 중등도이었고, 외래 소아 환자 집단에서 흔히 보여지는 것과 일치하였다. 보고된 중대한 이상반응은 지연성 후유증 없이 치유된 무균성 수막염 증상을 수반하는 수두, 충수염, 위장염, 우울증/성격 장애, 피부 궤양, 식도염/위염, A군 연쇄구균 패혈성 쇼크, 제 I 형 당뇨병, 그리고 연조직과 수술 후 상처 감염이었다.
4-17세의 소아 특발성 관절염 환자 69명 중 43명(62%)이 공개 임상 시험 3개월 동안 이 약을 투여 받던 중 감염을 경험했다. 이 감염의 빈도, 중증도는 공개 연장치료 12개월을 완료한 58명의 환자와 유사하였다.
소아 특발성 관절염 환자에서 이상반응의 유형 및 비율은 류마티스 관절염 성인 환자의 임상시험에서 나타난 것들과 유사하였고, 대부분이 경미하였다.
349명의 성인 류마티스 관절염 환자와 비교시 몇몇 이상반응은 이 약을 3개월 투여받은 소아 특발성 관절염 환자 69명에서 더 자주 보고되었고, 이러한 이상반응에 두통(19%, 환자당 연간 1.7건), 구역(9%, 환자당 연간 1.0건), 복통(19%, 환자당 연간 0.74건) 및 구토(13%, 환자당 연간 0.74건)가 포함되었다.

시판 후 조사에서 다음과 같은 추가적인 중대한 이상반응이 소아 환자에서 보고되었다. 균혈증 농양, 시신경염, 범혈구감소증, 발작, 결핵성 관절염, 요로감염, 응고장애, 피부혈관염, 트랜스아미나제 상승. 이러한 이상반응의 빈도 및 이 약과의 인과관계는 알려지지 않았다. 소아 특발성 관절염 임상시험에서 4건의 대식세포 활성화 증후군이 보고되었다.

◎ 소아 건선 환자에서 나타난 이상반응
4~17세의 소아 판상건선 환자 211명을 대상으로 한 48주의 임상시험에서, 보고된 이상반응은 성인 판상건선 환자를 대상으로 한 이전의 임상시험에서 보고된 내용과 유사하였다.

5. 일반적 주의
1) 알러지 반응
이 약 투여와 관련하여 알러지 반응이 자주 보고되었다. 알러지 반응에 혈관부종과 담마진이 포함되었다; 중대한 반응도 나타났다. 임상시험에서 이 약 투여와 관련하여 2% 미만의 환자에서 알러지 반응이 보고되었다. 중대한 알러지 반응 또는 아나필락시스성 반응이 나타날 경우에는, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 실시한다.
2) 면역억제
이 약을 포함한 TNF길항제는 TNF가 염증을 중재하고 세포면역반응을 조절하기 때문에 감염과 악성종양에 대한 숙주의 방어능에 영향을 미친다. 류마티스 관절염 환자 49명에 대한 이 약의 시험에서 지연성 과민증의 억제, 면역글로불린 저하, 또는 효과기 세포 개체수의 변화는 명백하지 않았다.
이 약을 투여 받는 동안 2명의 소아 특발성 관절염 환자에게서 무균성 수막염 징후 및 증상과 관련된 수두 감염증이 나타났으나 감염증은 후유증 없이 회복되었다. 수두바이러스에 유의성 있는 노출이 있었던 환자들은 일시적으로 이 약 투여를 중지하고 Varicella Zoster Immune Globulin 예방 치료가 고려되어야 한다.
면역억제 환자에서의 이 약의 안전성과 유효성은 평가된 바 없다.
3) 환자주의 정보
이 약의 투여로 인해 결핵 및 패혈증을 포함한 중대한 감염증이 보고되었으며, 이 약과의 인과관계는 분명하지 않으나 탈수초성 질환과 악성종양의 발현도 보고되었다. 위 정보 등을 환자에게 충분히 주의시켜야 한다.
4) 예방접종
이 약과 생백신을 병용투여 해서는 안된다. 이 약을 투여받은 환자에게 생백신 투여시 2차적 감염전파에 대한 자료는 없다. 이 약을 투여 받은 건선 관절염 환자의 대부분은 폐렴구균 다당류 백신에 대해 효과적인 B세포 면역반응을 나타내었으나 응집 역가는 중등도로 낮았으며 이 약을 투여 받지 않은 환자에 비해 역가가 2배 이상 상승한 환자는 거의 없었다. 소아 특발성 관절염 환자에 있어서는 가능하면, 이 약의 치료를 시작하기 이전에 현행 예방 접종 지침에 따라 모든 예방접종을 하는 것이 권장된다.
5) 자가항체형성
이 약 투여로 자가면역 항체가 형성될 수 있고, 드물게 이 약 투여를 중단하면 소실되는 루푸스 유사 증후군이 발생할 수 있다. 환자가 이 약 투여 중 루프스 유사 증상을 암시하는 증상을 나타내는 경우 치료를 중지하고 신중하게

관찰해야 한다.

6) 병용 치료

류마티스관절염 환자를 대상으로 한 2년간의 대조임상시험에서, 이 약과 메토트렉세이트의 병용투여가 예상치 못한 안전성 결과는 초래하지 않았다. 메토트렉세이트와 병용투여 했을 때 이 약의 안전성 양상은 이 약과 메토트렉세이트를 각각 단독투여 했을 때 보고된 양상과 유사했다. 병용투여의 안전성을 평가하기 위한 장기간의 연구가 진행 중이다. 이 약과 다른 DMARDs약물과의 병용투여에 대한 장기간의 안전성에 대해서는 확립되지 않았다.

건선 치료를 위해 이 약과 다른 전신치료법 또는 광선요법을 병용하는 것에 대해서는 연구된 바 없다.

7) 간·신장애 환자

약물 동태학 자료에 따르면, 간·신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다; 이러한 환자에서의 임상경험은 한정되어 있다.

8) 이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다.

9) 환자 또는 보호자가 이 약을 투여하는 경우 이 약의 적절한 투여를 위해 정확한 양의 측정, 주사 방법 및 주사기와 바늘의 적절한 폐기법에 대해 교육받고, 바늘과 주사기를 재사용하지 않도록 주의를 받아야 한다. 첫 번째 주사는 자격있는 의무종사자의 감독하에 투여되어야 한다. 바늘 또는 시린지는 내구성이 있는 용기에 버려야 한다.

10) C형간염 악화

이 약과의 인과관계가 확립되지 않았지만, 이 약을 투여 받은 환자에서 C형 간염의 악화가 보고되었다.

11) 48명의 중등도 내지 중증의 알코올성 간염 [mean Model of End-stage Liver Disease (MELD) score = 25] 입원 환자를 대상으로 이 약 또는 위약을 투여한 임상시험에서, 이 약은 유효성을 나타내지 못하였으며 이 약을 투여받은 환자에서 6개월 후 사망률이 유의하게 높았다. 알코올성 간염을 치료하기 위해 이 약을 사용하는 것은 권장되지 않는다. 의료진은 중등도 내지 중증의 알코올성 간염을 가진 환자들에게 이 약을 사용할 때 주의를 기울여야 한다.

12) 당뇨병 치료를 받는 환자에서의 저혈당증

당뇨병 치료를 받는 환자에서 이 약의 투여 시작 후 저혈당증이 보고되었다. 이들 환자 중 일부에서 당뇨병 치료에의 감량이 필요하였다.

13) 소아특발성 관절염 (JIA) 환자에서의 염증성 장질환 (IBD)

이 약으로 치료받은 소아 특발성 관절염 환자에서 염증성 장질환이 보고되었으며, 염증성 장질환 치료가 유효하지 않았다. 치료받지 않은 소아 특발성 관절염 환자들에게도 염증성 장질환의 임상적 증후가 나타났으므로, 염증성 장질환과 이 약과의 인과관계는 명확하지 않다.

6. 상호작용

1) 아나킨라(Anakinra)와 병용치료

이 약과 아나킨라를 동시에 투여받은 성인환자들은 이 약이나 아나킨라를 단독 투여받은 환자에 비해서 중대한 감염증과 호중구 감소증이 보다 높은 비율로 관찰되었다. 또한 메토트렉세이트를 기본으로 투여받는 성인환자들을 대상으로 한 이중맹검 위약 대조시험에서 이 약 및 아나킨라의 병용치료 받은 환자들에게서 이 약으로만 치료받은 환자보다 중대한 감염(7%)과 호중구 감소증의 발생률이 더 높았다. 이 병용요법은 임상적 유익성을 증가시키는 것으로 입증되지 않았으므로 권장되지 않는다.

2) 아바타셉트(Abatacept)와 병용치료

임상연구에서 이 약과 아바타셉트의 병용투여시 중대한 이상반응의 발생률이 증가하였다. 이러한 병용치료는 임상적 유익성을 입증하지 않았으므로 권장되지 않는다.

3) 설파살라진(Sulfasalazine)과 병용치료

임상연구에서 설파살라진으로 치료중이던 환자에게 이 약을 추가 투여했을 때, 설파살라진이나 이 약을 단독으로 투여한 환자에 비해 통계학적으로 유의한 평균 백혈구수 감소가 나타났다.

4) 기타 상호작용

이 약을 류마티스 관절염 환자에게 메토트렉세이트와 함께 투여했을 때, 이 약의 약동학에 변화 없음이 관찰되었다. 임상 시험에서 이 약과 글루코코르티코이드, 살리실레이트(설파살라진 제외), 비스테로이드성 항염증제

(NSAIDs), 진통제, 또는 메토트렉세이트를 병용 투여할 경우 상호작용은 관찰되지 않았다. 디곡신 또는 와파린과 병용시 임상적으로 유의한 약동학적 약물상호작용은 관찰되지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여 (Category B)

임부에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다.

쥐와 토끼에서 사람에 대한 상용량인 주 1회 50mg의 21배에서 25배 고용량으로, 건선의 경우 상용량인 주 2회 50mg의 10배에서 13배의 고용량으로 발생독성시험을 실시하였으며, 태자 또는 신생아에 대한 이 약의 유해성은 나타나지 않았다. 동물에서의 생식독성시험의 결과가 항상 사람에서의 반응의 전조가 되는 것은 아니다. 이 약의 주산기 및 출산 후 독성, 수정능 및 일반 생식 기능에 미치는 영향에 대한 전임상 자료는 없다. 따라서 임부에 이 약의 사용은 권장되지 않으며, 임신할 가능성이 있는 여성에게 이 약의 치료동안 임신하지 않도록 주의시켜야 한다.

2) 수유부에 대한 투여

수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다.

이 약의 모유중으로의 이행 여부 및 전신적 흡수에 대해서는 알려진 바 없다. 수유 중인 랫트에게 이 약을 피하주사했을 때, 약물이 유즙으로 분비되었고, 새끼의 혈청에서 검출되었다. 많은 약물들과 면역글로불린이 모유중으로 이행되어 유아에서 심각한 이상반응을 유발할 수 있으므로 이 약을 투여시 수유를 중단하거나 수유 중에는 투약을 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

4세 미만의 소아에 대해서는 연구된 바 없다.

9. 고령자에 대한 투여

유효성 및 안전성에서 성인과 차이는 없었으며 용법·용량은 성인 환자의 경우와 동일하다. 그러나 일부 고령자에서 과민성의 증가 가능성은 배제할 수 없다. 일반적으로 고령자에서 감염발생률이 더 높으므로 고령자의 치료시 특히 주의해야 한다.

10. 과량 투여시의 처치

인체 내에서의 이 약의 최대 내성 용량은 확립되지 않았다. 내독성 시험에서 건강한 지원자에게 60mg/m^2의 용량까지 단회 정맥투여 했으나, 용량제한독성은 나타나지 않았다.

류마티스 관절염 환자의 임상시험에서도 용량 제한 독성은 나타나지 않았다. 평가된 최고 용량은 32mg/m^2을 1회 정맥투여 후 16mg/m^2을 주 2회 피하투여한 경우였다. 1명의 류마티스 관절염 환자가 실수로 3주 동안 62mg을 주 2회 자가 투여한 경우가 있었으나 이상반응은 없었다. 이 약의 해독제는 알려져 있지 않다.

11. 적용상의 주의사항

투약 전, 이 약이 실온으로 되도록 한다 (약 15~30분). 바늘 커버는 이 약이 실온으로 될 때까지 제거하여서는 안된다. 용액은 무색투명하거나 연한 황색으로 이물질이 없어야 한다.

대퇴부, 복부, 또는 상완부에 피하주사 하고, 주사 부위는 교대로 바꾼다. 주사시 앞서 주사한 부위와 새로운 주사부위는 적어도 3cm정도 떨어져 주사하도록 하고, 압통이 있거나, 멍들었거나, 충혈되었거나 또는 딱딱한 피부 부위에는 주사하지 않는다.

주사기의 바늘 커버는 라텍스(건조천연고무)를 함유하고 있다. 라텍스에 과민반응 (알러지)의 병력이 있거나 또는 그 가능성이 있는 자가 다루거나 투여받을 경우에는 환자 또는 보호자는 이 약을 사용하기 전에 담당 의사에게 알려야 하고 이에 민감한 사람은 이를 취급하지 말아야 한다.

이 약을 다른 약물과 혼합하여 사용하지 않는다.

12. 저장상의 주의사항

이 약은 2-8℃에서 동결을 피하여 냉장 보관한다.

차광을 위하여 이 약을 항상 외부 포장에 담아 보관한다.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전청고시 제2012-3호, 2012.2.16) 별표 1 II 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과, 2. 새로운 용법용량

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
1. 새로운 효능·효과	○	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. 새로운 용법·용량	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	△	△	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	X
면제사유	- 새로운 약리기전에 의한 효능효과 및 용법용량 추가가 아니라, 연령 확대																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

•본 품목변경허가신청 건은 임상 4상 시험 보고서 2건으로 소아 특발성 관절염 및 소아 건선에 대한 연령을 확대하고자 하는 것임. 기 허가된 소아특발성 관절염 및 소아 건선에서 보였던 유효성을 확대된 연령대에서도 확인할 수 있었음. 안전성 정보 업데이트에 따른 사용상의 주의사항 변경도 타당성이 인정됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

•엔브렐(에타너셉트)은 종양괴사인자 수용체(tumor necrosis factor receptor)의 세포외 리간드 결합 부위와 연결된 인간 면역글로불린 G1의 Fc 부위로 이루어진 dimeric fusion protein임.

•엔브렐은 1999년 중증도에서 중증 성인 활성 류마티스 관절염에 허가를 받았고, 1999년에는 다관절성 소아 류마티스 관절염(JRA) 적응증을 추가하였음. 2008년 미국 FDA의 요구에 따라 소아 특발성 관절염(JIA)으로 적응증 명칭을 변경하였음. 전세계 70개국 이상에서 품목허가를 받았으며 국내에서는 '엔브렐25밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합) (허가일자:2007.12.12), 엔브렐25밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)(허가일자:2007.12.12), 엔브렐주사25밀리그람(에타너셉트, 유전자재조합)(허가일자: 2003.10.06)가 성인에서는 류마티스 관절염, 건선성관절염, 강직성 척추염, 건선을, 소아에서는 소아특발성 관절염, 소아건선(엔브렐50밀리그람 프리필드주 제외)을 적응증으로 품목허가를 받았음.

• 본 품목변경허가 건은 안전성 유효성 단독 심사로 먼저 신청되어 추가로 진행된 임상시험을 통해 확보된 결과를 토대로, 소아 적응증 (소아특발성관절염, 소아건선)의 적용 연령을 확대하고, 또한 사용상 주의사항 중 안전성 정보를 추가하고자 하였음.

1.2. 약리작용기전

•엔브렐(에타너셉트)은 종양괴사인자 수용체(tumor necrosis factor receptor)의 세포외 리간드 결합 부위와 연결된 인간 면역글로불린 G1의 Fc 부위로 이루어진 dimeric fusion protein임. TNF는 성인 류마티스 관절염(RA)의 병인과 소아 류마티스 관절염(JRA)의 염증반응에 작용하는데 엔브렐은 TNF에 체내에서 TNF에 특이적으로 결합하여 면역반응에 중요한 역할을 하는 TNF와 세포 표면의 TNFR의 상호작용을 저해함.

6. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과 :

◦ 성인:

1. 류마티스관절염
 - 메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 활동성 류마티스관절염에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여.
 - 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 중증의 활동성 및 진행성 류마티스관절염.
 - 류마티스관절염 환자에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여시, X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연.
2. 건선성 관절염
- 이전에 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 및 진행성 건선성 관절염.
3. 강직성 척추염
- 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 중증의 강직성 척추염.
4. 건선
- 싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나 금기이거나 내

약성이 없는 중등도 또는 중증의 건선.

◦ 소아:

1. 소아 특발성 관절염

메토트렉세이트에 대한 반응이 적절하지 않거나 또는 내약성이 없는 2세 이상의 소아 및 청소년에서 다발적으로 진행되는 활동성 소아 특발성 관절염

(※엔브렐50밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)은 소아 특발성 관절염제외)

2. 소아 건선

다른 전신요법 또는 광선요법으로 적절하게 조절되지 않거나 또는 내약성이 없는 6세 이상의 소아 및 청소년의 만성 중증 건선

• 신청 용법·용량 :

○ 성인 (18세 이상)

1. 류마티스관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염

: 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.

2. 건선

: 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 또는, 1회 50mg을 주 2회 12주까지 피하주사하고, 필요한 경우 그 이후에 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 이 약의 투여는 건선이 없어질 때까지(최대 24주까지) 계속되어야 한다. 일부 성인 환자에 있어, 24주 이상의 지속 치료가 적절할 수 있다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다.

이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.

환자는 의사의 판단과 개별 환자의 필요에 따라 연속적 또는 간헐적으로 치료를 받을 수 있다. 간헐적 치료시, 최초 주기 이후 치료 주기에는 1회 25mg을 주2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.

○ 소아

소아 환자에서 이 약의 투여 용량은 체중을 기준으로 한다. 체중이 62.5kg 미만인 환자는 엔브렐주사25mg을 사용하여 정확하게 kg당 투여용량(mg)을 투여해야만 한다. 체중이 62.5kg 이상의 환자는 정해진 용량의 프리필드시린지를 사용할 수 있다.

1. 소아 특발성 관절염 (2세-17세)

1회 kg당 0.4mg(1회 최대 25mg까지)을 주 2회 (3-4일 간격으로) 피하주사한다.

(※엔브렐50밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)은 소아 특발성 관절염제외)

2. 소아 건선 (6세-17세)

1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 24주까지 피하주사한다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다.

이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 피하주사한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

임상 단계	시험번호	시험명	시험디자인	피험자수 (계획/등록)
4	20021626	소아 특발성 관절염(JRA)이 있는 소아에 대한 에타너셉트의 4상 레지스트리 연구	•1차 목적 : 다수관절형 또는 전신형 소아 류마티스 관절염 환자에서 1) MTX 병용(MTX 단독 또는 다른 DMDARDs 병용)에 비하여 2) 에타너셉트(MTX 포함 다른 DMARDs 병용 또는 에타너셉트 단독)투여 장기 안전성 결정 2~18세 다관절형 또는 전신형 JRA로 진단받은 피험자	600/594
4	20050111	판상 건선이 있는 소아 피험자들을 대상으로 에너터셉트의 안전성을 평가하기 위한 라벨공개 기간연장 시험(중간보고서)	•1차 목적 : 중등도 내지 중증의 판상 건선이 있는 소아 피험자들을 대상으로 에타너셉트 장기 투여의 안전성을 평가 •2차 목적 :중등도 내지 중증의 판상 건선이 있는 소아 피험자들을 대상으로 에타너셉트 투여의 장기 유효성을 평가 중등도에서 중증 판상 건선 어린이 및 청소년 : 4~17세	200/182

6.1.2. 검토의견

•소아 류마티스 관절염 및 소아 건선에 대한 연령 확대를 위하여 각각 4상 시험 1건(594명) 및 3상 연장시험 1건(181명)을 수행하였음

•임상시험 20021626는 2-18세 어린이 및 청소년 특발성 관절염 피험자를 대상으로 MTX 단독 투여군, 에타너셉트단독, 에타너셉트+MTX 군으로 나누어 실시하였음. MTX 단독군, 에타너셉트 단독군, 에타너셉트 + MTX군에서 4세 미만의 소아는 각각 22명), 6명, 19명(전체의 8%(47명))이 참여하였으며 이들을 포함하여 실시한 3년간의 4상 시험에서 장기간 안전성 및 유효성을 관찰한 결과, overall population과 유사하게 3 투여군 간 안전성에 뚜렷한 차이가 없었으며, 유효성에서도 overall population과 동등한 결과 보임.

•임상시험 20050111는 4-17세 중증도 내지 중증 판산 건선 피험자로서 이전에 수행한 3상 시험(20030211)을 완료한 피험자를 대상으로 장기 안전성 및 유효성을 확인하고자 하였음. 확대 신청한 6-7세 피험자에 대한 분석과 관련하여 중등도 내지 중증 판산 건선 피험자 181명 중 20050111시험에서 분석 가능한 피험자는 14명으로 이중맹검 시험인 20030211 시험을 완료한 피험자임. 해당 연령에 포함되는 인원이 제한적(전체 인원의 17, 8%)였지만, overall population과 유사한 중등도 내지 중증 판상 건선의 역학을 보였으며, 2시험 모두에서 안전성 및 유효성에서 overall population 결과와 유사한 결과를 보였음.

• 신청한 소아 연령 확대는 안전성 및 유효성 면에서 타당하다고 판단됨

7. 국내외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료- 유럽 허가사항 제출하였음.

안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2012년 8월 13일

담당자	연구관	과 장
송현	백경민	최영주

종류[3]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국화이자제약(주) 대표자: 이동수	② 문서번호	20120102947
③ 제 품 명	엔브렐50밀리그람프리필드주 (에타너셉트, 유전자재조합)	④ 구분	수입, 전문의약품
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1프리필드 시린지 중 에타너셉트(TNFR:Fc)(숙주DXB-11 CHO 세포)(발현벡터 pCAV/NOT/DHFR) 50mg/1ml		
⑥ 성 상	무색투명 또는 유백색내지 연한 황색의 액이 충전된 프리필드시린지		
⑦ 신청효능·효과	◦ 성인: 1. 류마티스관절염 - 메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 활동성 류마티스관절염에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여. - 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 중증의 활동성 및 진행성 류마티스관절염. - 류마티스관절염 환자에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여시, X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연. 2. 건선성 관절염 - 이전에 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 및 진행성 건선성 관절염. 3. 강직성 척추염 - 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 중증의 강직성 척추염. 4. 건선 - 싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나 금기이거나 내약성이 없는 중등도 또는 중증의 건선. ◦ 소아: 1. 소아 건선 다른 전신요법 또는 광선요법으로 적절하게 조절되지 않거나 또는 내약성이 없는 6세 이상의 소아 및 청소년의 만성 중증 건선		

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

⑧ 신청용법·용량	○ 성인 (18세 이상) 1. 류마티스관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 : 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 2. 건선 : 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 또는, 1회 50mg을 주 2회 12주까지 피하주사하고, 필요한 경우 그 이후에 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 이 약의 투여는 건선이 없어질 때까지(최대 24주까지) 계속되어야 한다. 일부 성인 환자에 있어, 24주 이상의 지속 치료가 적절할 수 있다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다. 이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 환자는 의사의 판단과 개별 환자의 필요에 따라 연속적 또는 간헐적으로 치료를 받을 수 있다. 간헐적 치료시, 최초 주기 이후 치료 주기에는 1회 25mg을 주2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. ○ 소아 소아 환자에서 이 약의 투여 용량은 체중을 기준으로 한다. 체중이 62.5kg 미만인 환자는 엔브렐주사25mg을 사용하여 정확하게 kg당 투여용량(mg)을 투여해야만 한다. 체중이 62.5kg 이상의 환자는 정해진 용량의 프리필드시린지를 사용할 수 있다. 1. 소아 건선 (6세-17세) 1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 24주까지 피하주사한다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다. 이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 피하주사한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기허가 사항과 동일(밀봉용기, 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 24개월)
⑩ 기원 및 개발경위	•추가로 진행된 임상시험을 통해 확보된 결과를 토대로 소아적응증(소아특발성관절염, 소아 건선)의 적용연령 확대 •안전성 정보 업데이트 반영한 사용상의 주의사항 변경
⑪ 약리작용기전	엔브렐(에타너셉트) : TNFα 의 세포 표면 수용체 결합과 세포내 신호전달 시작을 차단하는 재조합 인간 종양 괴사인자 알파 (TNFα)의 수용성 수용체
⑫ 국내외 사용현황	허가일자 -엔브렐25밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합) :2007.12.12 -엔브렐50밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합) :2007.12.12 -엔브렐주사25밀리그람(에타너셉트, 유전자재조합) : 2003.10.06

	* 엔브렐주사 50밀리그람(에타너셉트, 유전자재조합) 2007.7.27 허가, 2012.04.18 품목취하 (동결건조주사)
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가 심사 규정 (식품의약품안전청고시 제 2012-3호, 2012.2.16) 제23조 제4항
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

1) 2012.2.7 의약품 등의 안전성 유효성 심사결과 통지서 발급
- 엔브렐25밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)
- 엔브렐50밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)
- 엔브렐주사25밀리그람(에타너셉트, 유전자재조합)

2) 2012.6.25 품목변경허가 :주성분 별규 및 기준 및 시험방법의 일부 항목 변경

3) 2012.6.29 의약품 등의 안전성 유효성 심사결과 통지서 발급 : 동 제품(3품목)

붙임 1. 허가사항

붙임 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 허가사항

- 엔브렐 50밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)(한국화이자제약)

□ 효능·효과

◦ 성인:

1. 류마티스관절염
   - 메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 활동성 류마티스관절염에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여.
   - 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 중증의 활동성 및 진행성 류마티스관절염.
   - 류마티스관절염 환자에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여시, X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연.
2. 건선성 관절염
   - 이전에 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 및 진행성 건선성 관절염.
3. 강직성 척추염
   - 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 중증의 강직성 척추염.
4. 건선
   - 싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나 금기이거나 내약성이 없는 중등도 또는 중증의 건선.

◦ 소아:

1. 소아 건선
   다른 전신요법 또는 광선요법으로 적절하게 조절되지 않거나 또는 내약성이 없는 6세 이상의 소아 및 청소년의 만성 중증 건선

□ 용법·용량

○ 성인 (18세 이상)

1. 류마티스관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염
   : 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.
2. 건선
   : 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 또는, 1회 50mg을 주 2회 12주까지 피하주사하고, 필요한 경우 그 이후에 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 이 약의 투여는 건선이 없어질 때까지(최대 24주까지) 계속되어야 한다. 일부 성인 환자에 있어, 24주 이상의 지속 치료가 적절할 수 있다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다.
   이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.
   환자는 의사의 판단과 개별 환자의 필요에 따라 연속적 또는 간헐적으로 치료를 받을 수 있다. 간헐적 치료시, 최초 주기 이후 치료 주기에는 1회 25mg을 주2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.

○ 소아

소아 환자에서 이 약의 투여 용량은 체중을 기준으로 한다. 체중이 62.5kg 미만인 환자는 엔브렐주사25mg을 사용하여 정확하게 kg당 투여용량(mg)을 투여해야만 한다. 체중이 62.5kg 이상의 환자는 정해진 용량의 프리필드 시린지를 사용할 수 있다.

1. 소아 건선 (6세-17세)

1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 24주까지 피하주사한다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다.

이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 피하주사한다

□ 사용상의 주의사항

- 엔브렐 25밀리그람 프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합) 및 엔브렐주사 25밀리그람(에타너셉트, 유전자재조합) 와 상동

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전청고시 제2012-3호, 2012.2.16) 별표 1 II 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과, 2. 새로운 용법용량

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
1. 새로운 효능·효과	○	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. 새로운 용법·용량	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	△	△	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	X
면제사유	- 새로운 약리기전에 의한 효능효과 및 용법용량 추가가 아니라, 연령 확대																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

•본 품목변경허가신청 건은 임상 4상 시험 보고서 2건으로 소아 특발성 관절염 및 소아 건선에 대한 연령을 확대하고자 하는 것임. 기 허가된 소아특발성 관절염 및 소아 건선에서 보였던 유효성을 확대된 연령대에서도 확인할 수 있었음. 안전성 정보 업데이트에 따른 사용상의 주의사항 변경도 타당성이 인정됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

•엔브렐(에타너셉트)은 종양괴사인자 수용체(tumor necrosis factor receptor)의 세포외 리간드 결합 부위와 연결된 인간 면역글로불린 G1의 Fc 부위로 이루어진 dimeric fusion protein임.

•엔브렐은 1999년 중증도에서 중증 성인 활성 류마티스 관절염에 허가를 받았고, 1999년에는 다관절성 소아 류마티스 관절염(JRA) 적응증을 추가하였음. 2008년 미국 FDA의 요구에 따라 소아 특발성 관절염(JIA)으로 적응증 명칭을 변경하였음. 전세계 70개국 이상에서 품목허가를 받았으며 국내에서는 '엔브렐25밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합) (허가일자:2007.12.12), 엔브렐25밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)(허가일자:2007.12.12), 엔브렐주사25밀리그람(에타너셉트, 유전자재조합)(허가일자: 2003.10.06)가 성인에서는 류마티스 관절염, 건선성관절염, 강직성 척추염, 건선을, 소아에서는 소아특발성 관절염, 소아건선(엔브렐50밀리그람 프리필드주 제외)을 적응증으로 품목허가를 받았음.

• 본 품목변경허가 건은 안전성 유효성 단독 심사로 먼저 신청되어 추가로 진행된 임상시험을 통해 확보된 결과를 토대로, 소아 적응증 (소아특발성관절염, 소아건선)의 적용 연령을 확대하고, 또한 사용상 주의사항 중 안전성 정보를 추가하고자 하였음.

1.2. 약리작용기전

•엔브렐(에타너셉트)은 종양괴사인자 수용체(tumor necrosis factor receptor)의 세포외 리간드 결합 부위와 연결된 인간 면역글로불린 G1의 Fc 부위로 이루어진 dimeric fusion protein임. TNF는 성인 류마티스 관절염(RA)의 병인과 소아 류마티스 관절염(JRA)의 염증반응에 작용하는데 엔브렐은 TNF에 체내에서 TNF에 특이적으로 결합하여 면역반응에 중요한 역할을 하는 TNF와 세포 표면의 TNFR의 상호작용을 저해함.

6. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과 :

◦ 성인:

1. 류마티스관절염
 - 메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 활동성 류마티스관절염에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여.
 - 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 중증의 활동성 및 진행성 류마티스관절염.
 - 류마티스관절염 환자에 단독 또는 메토트렉세이트와의 병용투여시, X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연.
2. 건선성 관절염
- 이전에 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 및 진행성 건선성 관절염.
3. 강직성 척추염
- 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 중증의 강직성 척추염.
4. 건선
- 싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나 금기이거나 내

약성이 없는 중등도 또는 중증의 건선.

◦ 소아:

1. 소아 특발성 관절염

메토트렉세이트에 대한 반응이 적절하지 않거나 또는 내약성이 없는 2세 이상의 소아 및 청소년에서 다발적으로 진행되는 활동성 소아 특발성 관절염

(※엔브렐50밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)은 소아 특발성 관절염제외)

2. 소아 건선

다른 전신요법 또는 광선요법으로 적절하게 조절되지 않거나 또는 내약성이 없는 6세 이상의 소아 및 청소년의 만성 중증 건선

• 신청 용법·용량 :

○ 성인 (18세 이상)

1. 류마티스관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염

: 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.

2. 건선

: 1회 25mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 또는, 1회 50mg을 주 2회 12주까지 피하주사하고, 필요한 경우 그 이후에 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다. 이 약의 투여는 건선이 없어질 때까지(최대 24주까지) 계속되어야 한다. 일부 성인 환자에 있어, 24주 이상의 지속 치료가 적절할 수 있다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다.

이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 25mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.

환자는 의사의 판단과 개별 환자의 필요에 따라 연속적 또는 간헐적으로 치료를 받을 수 있다. 간헐적 치료시, 최초 주기 이후 치료 주기에는 1회 25mg을 주2회 피하주사하거나 1회 50mg을 주 1회 피하주사한다.

○ 소아

소아 환자에서 이 약의 투여 용량은 체중을 기준으로 한다. 체중이 62.5kg 미만인 환자는 엔브렐주사25mg을 사용하여 정확하게 kg당 투여용량(mg)을 투여해야만 한다. 체중이 62.5kg 이상의 환자는 정해진 용량의 프리필드시린지를 사용할 수 있다.

1. 소아 특발성 관절염 (2세-17세)

1회 kg당 0.4mg(1회 최대 25mg까지)을 주 2회 (3-4일 간격으로) 피하주사한다.

(※엔브렐50밀리그람프리필드주(에타너셉트, 유전자재조합)은 소아 특발성 관절염제외)

2. 소아 건선 (6세-17세)

1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 24주까지 피하주사한다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다.

이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 kg당 0.8mg(1회 최대 50mg까지)을 주1회 피하주사한다.

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

임상 단계	시험번호	시험명	시험디자인	피험자수 (계획/등록)
4	20021626	소아 특발성 관절염(JRA)이 있는 소아에 대한 에타너셉트의 4상 레지스트리 연구	•1차 목적 : 다수관절형 또는 전신형 소아 류마티스 관절염 환자에서 1) MTX 병용(MTX 단독 또는 다른 DMDARDs 병용)에 비하여 2) 에타너셉트(MTX 포함 다른 DMARDs 병용 또는 에타너셉트 단독)투여 장기 안전성 결정 2~18세 다관절형 또는 전신형 JRA로 진단받은 피험자	600/594
4	20050111	판상 건선이 있는 소아 피험자들을 대상으로 에너터셉트의 안전성을 평가하기 위한 라벨공개 기간연장 시험(중간보고서)	•1차 목적 : 중등도 내지 중증의 판상 건선이 있는 소아 피험자들을 대상으로 에타너셉트 장기 투여의 안전성을 평가 •2차 목적 :중등도 내지 중증의 판상 건선이 있는 소아 피험자들을 대상으로 에타너셉트 투여의 장기 유효성을 평가 중등도에서 중증 판상 건선 어린이 및 청소년 : 4~17세	200/182

6.1.2. 검토의견

•소아 류마티스 관절염 및 소아 건선에 대한 연령 확대를 위하여 각각 4상 시험 1건(594명) 및 3상 연장시험 1건(181명)을 수행하였음

•임상시험 20021626는 2-18세 어린이 및 청소년 특발성 관절염 피험자를 대상으로 MTX 단독 투여군, 에타너셉트단독, 에타너셉트+MTX 군으로 나누어 실시하였음. MTX 단독군, 에타너셉트 단독군, 에타너셉트 + MTX군에서 4세 미만의 소아는 각각 22명), 6명, 19명(전체의 8%(47명))이 참여하였으며 이들을 포함하여 실시한 3년간의 4상 시험에서 장기간 안전성 및 유효성을 관찰한 결과, overall population과 유사하게 3 투여군 간 안전성에 뚜렷한 차이가 없었으며, 유효성에서도 overall population과 동등한 결과 보임.

•임상시험 20050111는 4-17세 중증도 내지 중증 판산 건선 피험자로서 이전에 수행한 3상 시험(20030211)을 완료한 피험자를 대상으로 장기 안전성 및 유효성을 확인하고자 하였음. 확대 신청한 6-7세 피험자에 대한 분석과 관련하여 중등도 내지 중증 판산 건선 피험자 181명 중 20050111시험에서 분석 가능한 피험자는 14명으로 이중맹검 시험인 20030211 시험을 완료한 피험자임. 해당 연령에 포함되는 인원이 제한적(전체 인원의 17, 8%)였지만, overall population과 유사한 중등도 내지 중증 판상 건선의 역학을 보였으며, 2시험 모두에서 안전성 및 유효성에서 overall population 결과와 유사한 결과를 보였음.

• 신청한 소아 연령 확대는 안전성 및 유효성 면에서 타당하다고 판단됨

7. 국내외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료- 유럽 허가사항 제출하였음.