의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.12.23.</td><td>접수번호</td><td>20220249243</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국화이자제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">엔브렐도스디스펜서카트리지50밀리그램(에타너셉트)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">에타너셉트</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1 도스디스펜서카트리지(1.0 mL) 중 에타너셉트 50.0 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">성인 류마티스관절염, 성인 건선성 관절염, 성인 축성 척추관절염, 성인 건선, 소아 특발성 관절염</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">성인(18세 이상)
1) 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 방사선상으로 확인되지 않는 축성 척추관절염
1회 25 mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50 mg을 주 1회 피하주사한다.
(이하생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.03.06. 최초허가</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">유럽(EMA) : 2022.03.24. 변경허가
미국(FDA) : -</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 신준현(최민정) 주무관, 도희정 연구관, 장정윤 과장
(기시) 최예진 주무관, 도희정 연구관, 장정윤 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>조성혜 심사원, 이경욱 사무관, 김은주 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 성인

1) 류마티스 관절염

- 메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drugs)에 반응이 적절하지 않은 중등도에서 중증의 성인 활동성 류마티스 관절염에 단독 또는 메토트렉세이트와 병용투여
- 메토트렉세이트에 내약성이 없거나, 메토트렉세이트 치료를 지속하기 부적절한 경우 단독투여
- 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 중증의 활동성 및 진행성 류마티스 관절염
- 류마티스 관절염 환자에 단독 또는 메토트렉세이트와 병용투여시, X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연

2) 건선성 관절염

이전에 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 및 진행성 건선성 관절염

3) 축성 척추관절염

- 강직성 척추염 : 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 중증의 강직성 척추염
- 방사선상으로 확인되지 않는 축성 척추관절염 : 방사선상으로 확인되지 않으나, CRP 상승 및/또는 MRI와 같은 객관적인 염증 징후를 보이는 중증 축성 척추관절염. 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs)에 반응이 적절하지 않은 환자에게 사용

4) 건선

싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나 금기이거나 내약성이 없는 중등도 또는 중증의 건선

2. 소아

1) 소아 특발성 관절염

- 메토트렉세이트에 대한 반응이 적절하지 않거나 또는 내약성이 없는 2세 이상의 소아 및 청소년의 다수 관절염(류마티스 인자 양성 또는 음성) 및 확장성 소

수 관절염(Extended Oligoarthritis)
- 메토트렉세이트에 대한 반응이 적절하지 않거나 또는 내약성이 없는 12세 이상의 청소년의 건선성 관절염
- 기존 치료요법에 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 12세 이상의 청소년의 골부착부위염 관련 관절염

○ 용법·용량

1. 성인 (18세 이상)

1) 류마티스관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 방사선상으로 확인되지 않는 축성 척추관절염

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

2) 건선

1회 25 mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50 mg을 주 1회 피하주사한다. 또는, 1회 50 mg을 주 2회 12주까지 피하주사하고, 필요한 경우 그 이후에 1회 25 mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50 mg을 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 25 mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50 mg을 주 1회 피하주사한다.

환자는 의사의 판단과 개별 환자의 필요에 따라 연속적 또는 간헐적으로 치료받을 수 있다. 간헐적 치료시, 최초 주기 이후 치료 주기에는 1회 25 mg을 주 2회 피하주사 하거나 1회 50 mg을 주 1회 피하주사한다.

2. 소아

소아 환자에서 이 약의 투여 용량은 체중을 기준으로 한다. 체중이 62.5 kg 미만인 환자는 엔브렐주사 25 mg/mL 제제를 사용하여 정확하게 kg 당 투여용량(mg)을 투여해야만 한다. 체중이 62.5 kg 이상의 환자는 정해진 용량의 프리필드시린지, 프리필드펜 및 도스-디스펜서 카트리지를 사용할 수 있다.

1) 소아 특발성 관절염 (2세-17세)

1회 kg 당 0.4 mg (1회 최대 25 mg까지)을 주 2회 (3-4일 간격으로) 피하주사하거나 1회 kg 당 0.8 mg (1회 최대 50 mg까지)을 주 1회 피하주사한다. 4개월 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다.

3. 투여 방법

이 약(도스-디스펜서 카트리지)은 허가된 의료기기 “SMARTCLIC 카트리지형 주사기(이하 SMARTCLIC 기기)”를 사용하여 피하 투여해야 한다. (상세 투여방법 등은 사용상의 주의사항 11. 적용상의 주의항 참조)

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 감염

이 약 사용으로 중대한 감염증, 패혈증, 결핵 및 다른 기회감염증이 보고되었다. 감염증 중 일부는 치명적이었다. 이는 박테리아, 마이코박테리아, 진균, 바이러스 및 프로토조아를 포함한 기생충에 의한 것이었다. 리스테리아증 및 레기오넬라증을 포함하는 기회감염도 보고되었다. 진균감염과 다른 기회감염을 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 기회감염(예, 풍토병성 진균증)에 대한 위험성을 고려해야 한다. 이 경우 이 약의 체내 평균 반감기가 약 70시간(7~300시간)인 것을 고려하여야 한다.

이 약 투여 중 새로운 감염이 나타난 환자는 주의 깊게 관찰하여야 하며 중대한 감염증 발생 시에는 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 억제제를 투여 받는 환자에서 파종성(속립) 결핵 및 폐외결핵(폐막, 림프절 등)이 보고되었다. 결핵은 비활동성(잠복성) 결핵이 활성화되거나 새로운 감염 발생에 기인한 것이다. 류마티스 관절염을 가진 환자에서 결핵 감염 비율의 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 (TNF 억제제 사용 시 잠복 결핵 치료 지침 참조). 이 약을 처방하는 자는 특히 중증 질환자나 면역기능저하 환자에서 투베르쿨린 위음성 결과가 나타날 위험이 있음을 상기해야 한다. 투베르쿨린 검사가 음성인 환자에게도 투여 후 활동성 결핵이 나타나는 경우가 있다. 의사는 잠복 결핵 감염 검사에서 음성이었던 환자를 포함하여 이 약을 투여 받는 환자에서 활동성 결핵의 징후 및 증상에 대해 모니터링해야 한다. 비활동성(잠복성) 결핵의 예방 및 치료는 이 약으로 치료하기 전에 시작되어야하며, 적절한 국내

가이드라인(TNF 억제제 사용 시 잠복 결핵 치료 지침 등)을 참고해야 한다. 만일 이 약으로 치료하는 동안이나 치료 후 결핵을 암시하는 징후 및 증상(예: 지속성 기침, 쇠약/체중감소, 미열)이 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 안 된다.

3) 아나킨라(Anakinra)와의 병용치료

이 약과 아나킨라(Anakinra)를 병용 투여한 24주간의 임상시험에서 두 약물을 병용 투여한 환자의 7%에서 중대한 감염이 나타났으며 이 약 단독 투여군에서는 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 억제제 투여 시 드물게 중추신경계(CNS) 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 임상시험 자료는 없지만 다발성 경화증 환자에게 다른 TNF 억제제를 투여한 결과 질병 활성의 증가와 연관이 있었다. 또한, 말초 탈수초성 다발신경병증 (길랑-바레 증후군 포함)이 매우 드물게 보고되었다. 발작 또는 중추신경계 탈수초성 질환의 이상사례가 이미 있었거나 새롭게 증상을 나타낸 환자, 탈수초성 질환의 발생 위험이 증가된 것으로 판단되는 환자에게 이 약을 처방할 때에는 신경학적 검사를 포함하여 위험성/유익성을 주의 깊게 평가해야 한다. 현저한 중추신경계 이상사례가 나타난 환자의 경우 이 약의 투여를 중지한다.

5) 혈액학적 반응

이 약을 투여 받은 환자에서 재생 불량성 빈혈이 매우 드물게, 범혈구 감소증은 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 징후 및 증상(지속적인 발열, 인후통, 멍듦, 출혈, 창백)이 나타나는 경우 즉각적인 의학적 진단을 받아야 한다는 것을 환자에게 주지시켜야 한다. 이러한 환자는 전혈구치를 포함한 검사를 받아야 하며 혈액질환이 확인될 경우 이 약의 사용을 중단해야 한다.이 약과 아나킨라를 동시 투여한 환자 중 2%에서 호중구 감소(ANC $<1 \times 10^9$/L)가 나타났으며 호중구 감소 기간 동안 한 명의 환자에서는 연조

직염이 발생하였으나 항생제 치료로 회복되었다.

6) 악성 종양 및 림프구증식 질환

(1) 고형 및 조혈 악성종양 (피부암 제외)

이 약의 임상시험에서 대조군에 비해 TNF 억제제 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(연간 치료환자 약 11,201명)에서 9건의 림프종이 발생하였다. 류마티스 관절염 환자, 건선 환자 및 특히 질병 활성이 매우 높은 환자에서는 일반 사람에서 보다 림프종 발생의 위험이 몇 배 더 높을 수 있다. TNF 억제제가 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 억제제 투여군의 추적조사 기간보다 짧았다. TNF 억제제로 치료를 받은 환자들에서 백혈병이 보고되었다. 또한, 오래 지속되고 고도로 활동적이며 위험성 평가를 어렵게 하는 면역질환을 앓는 류마티스 관절염 환자들에서 림프종 및 백혈병의 잠재적 위험성이 증가했다.이 약을 포함하는 TNF 억제제를 투여받은 소아 및 청소년에서 악성종양(특히 호지킨 및 비호지킨 림프종)이 보고되었으며, 치명적인 경우도 있었다. 대부분의 환자들은 면역억제제를 병용투여하고 있었다.현재 자료를 근거로 TNF 억제제로 치료받는 환자에서 림프종이나 다른 조혈 및 고형 악성종양 발생의 위험성은 배제할 수 없다.

(2) 피부암

TNF 억제제를 사용한 환자들에게서 흑색종 및 비흑색종 피부암(NMSC)이 보고되었다. 시판 후 조사에서 이 약으로 치료 받은 환자에서 메르켈 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.

(3) 베게너씨 육아종증(Wegener's granulomatosis)

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

7) B형 간염 재활성화

B형 간염 바이러스(HBV) 감염 기왕력이 있는 환자에서 이 약을 포함한 TNF 억제제 병용 투여 시, B형 간염 바이러스 재활성화가 보고되었고, 일부는 치명적인 경우가 있었다. 대부분 B형 간염 재활성화에 기여할 수 있는, 면역계를 억제하는 다른 약물을 병용하고 있는 환자에서 나타났다. HBV 감염의 위험이 있는 환자에게 이 약을 사용하기 전에 HBV 감염에 대하여 평가하여야 한다. HBV 보균자에게 이 약을 투여할 경우에는 사용상 주의를 요한다. 활성 HBV 감염증의 징후 및 증상이 모니터링되어야 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 투여 받은 환자에서 확인할 수 있는 발생요인과 관계없이 울혈성 심부전을 악화시킨다는 보고가 시판 후 조사에서 보고되었다. 또한, 새로운 울혈성 심부전의 발병(기존 심혈관계 질환이 없었던 환자 포함)이 드물게(<0.1%) 보고되었다. 이 중 일부 환자는 50세 미만이었다. 울혈성 심부전 환자 치료 시 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) 주사기의 고무 마개는 라텍스(건조천연고무)를 함유하고 있으므로, 라텍스 과민성 또는 그 가능성이 있는 자가 다루거나 투여 받을 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 심부전 환자

4. 약물이상반응

1) 이 약에 대해 류마티스 관절염 환자 2,680명을 대상으로 이중 눈가림 시험 및 공

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

이 약과 위약을 비교하는 이중 눈가림 임상시험에서 주사부위반응은 이 약 치료군에서 가장 흔한 이상사례였다. 위약 대조군에 속한 류마티스 관절염 환자들 중, 중대한 이상사례는 152명의 위약 투여 환자들의 5%에서 발생한데 비해 이 약 투여 환자들의 경우 349명 중 4%의 빈도로 발생하였다. 첫 번째 활성 대조 시험에서 중대한 이상사례는 217명의 메토트렉세이트 투여군 중 8%에서 발생한데 비해 이 약 투여 환자들의 경우 415명 중 6%의 빈도로 발생하였다. 두 번째 활성 대조 시험에서 2년간의 치료 후 중대한 이상사례의 발생 빈도는 세 군에서 유사했다(이 약 16%, 메토트렉세이트 15%, 이 약과 메토트렉세이트 병용 17%). 위약 대조군의 판상 건선 환자들 중에서, 중대한 이상사례는 460명의 위약 투여군 중 1.5%에서 발생한데 비해 이 약 치료 환자들의 경우 1,029명 중 1.2%의 빈도로 발생하였다.

표1: 이상사례 표

기관계 분류	매우 흔하게 ≥1/10	흔하게 ≥1/100, <1/10	흔하지 않게 ≥1/1,000, <1/100	드물게 ≥1/10,000, <1/1,000	매우 드물게 <1/10,000	빈도불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
감염	감염(상기도 감염, 기관지염, 방광염, 피부감염 포함)		중대한 감염(폐렴, 연조직염, 세균성 관절염, 패혈증, 기생충 감염 포함)	결핵, 기회 감염 (침습성 진균, 박테리아, 비정형성 마이코박테리아 감염 및 바이러스 감염,		B형 간염 재활성화[a], 리스테리아[a]

				레기오넬라 포함)		
양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및 폴립 포함)			비흑색종 피부암	악성흑색종, 림프종[a], 백혈병[a]		메르켈 세포암[a]
혈액 및 림프계			혈소판 감소증, 빈혈, 백혈구감소증, 호중구감소증	범혈구감소증*	재생불량성빈혈*[a]	혈구탐식 조직구증(대식세포 활성 증후군)[a]
면역계		알레르기 반응, 자가항체 형성	혈관염(ANCA 양성 혈관염 포함)	중대한 알레르기/ 아나필락시스 반응(기관지연축 포함), 사르코이드증		피부근육염의 악화
신경계	두통[a]			다발성 경화증을 포함한 중추신경계 탈수초성 질환과 시신경염 및 횡단척수염과 같은 국소 탈수초성 질환, 말초 탈수초성 질환[a] (길랑-바레증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증, 탈수초성 다발성 신경병증 및 다초점 운동 신경병증을 포함), 발작		지각이상, 뇌졸중
눈			포도막염, 공막염			안구건조, 안구염증
심장			울혈성 심부전의 악화	새로운 울혈성 심부전의 발생, 흉통, 혈관확장(홍조)		
호흡기계, 흉부 및 종격			호흡곤란, 폐질환, 이전 폐질	간질성 폐질환(폐섬유증, 폐		

			환의 악화	렴 포함)**		
위장관			염증성 장질환[a]			
간/담도			간효소 상승	자가면역성 간염		
피부 및 피하 조직		가려움, 발진	혈관부종, 건선(새로 발생 또는 악화, 모든 아형 포함), 두드러기,건선모양 발진[a]	스티븐스-존슨 증후군[a], 피부 혈관염(과민성 혈관염 포함), 다형홍반[a], 피하결절	독성표피괴사용해[a]	
근골격계, 결합 조직				피부 홍반 루푸스[a],아급성 피부 홍반 루푸스[a], 루푸스 유사 증후군		관절통
소화기계						미각변화, 식욕부진, 설사, 구강건조, 장천공
전신 및 투여부위	주사부위반응(홍반, 가려움, 통증, 종창, 출혈, 타박상 포함)	발열				피로, 감기증상, 통증, 체중증가

* 재생불량성 빈혈과 범혈구감소증의 경우 일부에서 결과가 치명적이었다.

** 일부는 치명적일 수 있음

[a] 시판 후 확인된 이상사례

2) 국내 시판 후 조사 결과

(1) 국내에서 998명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상사례의 발현율은 14.23%(142명/998명, 220건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 이상사례의 발현율은 13.33%(133명/998명, 204건)이며, '피부 및 부속기관 이상'이 4.71%(47명/998명), '호흡기계 이상'이 3.31%(33명/998명), '투여부위 이상'이 2.40%(24명/998명), '전신 이상'이 2.20%(22명/998명), '위장관계 이상'이 1.50%(15명/998명) 등의 순이었다.

중대한 이상사례는 3명에서 '급성 호흡곤란증후군', '위창자염', '대상포진'이 각 1건씩 보고되었으며, 예상하지 못한 이상사례는 27명(2.71%)에서 총 29건이 보고되었다.

(2) 180일 이상 이 약을 투여한 조사대상자를 장기사용자군, 180일 미만 투여한 조사대상자를 단기 사용군으로 분류하여 분석한 결과, '장기(180일 이상)' 조사대상

군에서의 이상사례 발현율은 16.28%(14명/86명), ‘단기(180일 미만)’ 조사대상군에서의 이상사례 발현율은 14.04%(128명/912명)로 조사되었다. 장기사용에 따른 이상사례 발현율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(p = 0.5691).
(3) ‘15세 미만’ 소아군에서의 이상사례 발현율을 분석한 결과, 소아군의 이상사례 발현율은 5.26%(1명/19명)였고, ‘15세 이상’ 조사대상자들의 발현율은 14.40%(141명/979명)로 조사되었다. 군간 이상사례 발현율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(p = 0.5019).
(4) ‘65세 이상’ 노인군에서 이상사례 발현율을 분석한 결과, 발현율은 13.11%(8명/61명)였고, ‘65세 미만’ 조사대상자의 이상사례 발현율은 14.30%(134명/937명)였으며 군간 이상사례 발현율의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다(p = 0.7972)
3) 추가 정보사항
(1) 임상시험 중에 보고된 중대한 이상사례
류마티스 관절염 및 건선성 관절염 환자 대상 시험에서 중대한 이상사례 발생 빈도율은 이 약 투여군과 대조군에서 약 5%이었다. 판상 건선 환자대상 시험에서는 중대한 이상사례 발생 빈도가 치료 후 첫 3개월 동안 이 약 투여군과 위약 투여군에서 1.5% 미만이었다. 위약 대조, 활성 대조 및 공개 시험으로 이루어진 류마티스 관절염 환자 대상 시험에서는 악성종양과 감염이 가장 많이 발생한 중대한 이상사례였다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 혹은 판상 건선 환자를 대상으로 한 임상시험에서 드물게 관찰된 다른 중대한 이상사례는 신체 계통별로 아래와 같다.
- 심혈관계: 심부전, 심근경색, 심근허혈, 고혈압, 저혈압, 심정맥혈전, 혈전정맥염, 흉통
- 소화기계: 담낭염, 췌장염, 위장관 출혈, 충수염, 궤양성 대장염, 장폐색, 간손상
- 혈액/림프계: 림프절종대, 백혈구감소증, 호산구증가증, 혈관부종
- 근골격계: 활액낭염, 다발성 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 50 mg 투여한 류마티스 관절염 환자 51명과 주 2회 25 mg 투여한 환자 25명을 비교한 무작위 임상시험 실시결과 주 2회 50 mg을 투여한 환자군에서 나타난 중대한 이상사례는 위장관 출혈, 정상 앞 뇌수종, 발작, 뇌졸중이었다. 어떠한 중대한 이상사례도 주 2회 25 mg을 투여한 환자에서는 나타나지 않았다.
(2) 악성종양 및 림프구증식 질환
이 약의 임상시험에서 5년 이상 환자를 추적 조사하였다. 평균 27개월 동안의 임상

시험에서 이 약을 투여한 4,462명의 류마티스 관절염 환자 중(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 임상시험에서 관찰된 발생률과 빈도는 집단 연구에서 기대했던 수치와 유사했다. 이 약으로 치료받은 240명의 건선성 관절염 환자를 포함한 약 2년간의 임상시험에서 총 2건의 악성종양이 보고되었다. 2년 이상 진행된 351명의 강직성 척추염 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 이 약 치료군에서 6건의 악성 종양이 보고되었다. 이 약을 투여 받은 2,711명을 포함하는 최대 2.5년간의 이중 눈가림 시험 및 공개 시험에서 이 약을 투여 받은 판상 건선 환자 중에서 30건의 악성 종양과 43건의 비흑색종 피부암이 보고되었다.류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 건선 환자 7,416명에게 이 약을 투여한 임상시험들에서 총 18건의 림프종이 보고되었다.시판 후 조사에서 여러 가지 악성종양(유방암, 폐암 및 림프종을 포함)이 보고되었다.무작위배정, 위약 대조 시험에서 이 약을 투여 받은 베게너씨 육아종증 환자 89명 중 여러 종류의 비피부성 고형 악성종양을 경험한 환자는 5명이었으나 위약 투여군에서는 한명도 없었다(‘1. 경고’ 항 참조).

(3) 주사부위반응

비교 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 약 37%에서 주사부위반응이 발생하였다. 모든 주사부위반응(홍반, 가려움, 동통, 종창)은 경미한 것에서 중등도의 것이었으며 일반적으로 이 약의 투여중지를 필요로 하지는 않았다. 대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자군이 위약군보다 주사부위반응(홍반 및/또는 가려움, 통증 또는 종창)의 발생률이 유의하게 높았다. 주사부위반응이 발생한 경우에는 일반적으로 첫 달에 발생하였고, 점차적으로 빈도가 감소하였다. 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. 임상시험에서, 이러한 반응들은 일반적으로 평균 4일간 나타나는 일시적인 것으로 치료 시 재발하지 않았다.시판 후 조사에서, 이 약의 치료와 관련하여 주사부위 출혈 및 타박상이 보고되었다.건선 환자에 대한 대조 임상시험에서, 치료 첫 12주 동안 위약 투여군의 환자 3.4%에서 이 약 투여군의 환자 13.6%에서 주사부위반응을 나타냈다.

(4) 감염

위약 대조 임상시험에서, 사망을 포함하여 생명을 위협하거나 입원 또는 항생제의 정맥 투여를 요하는 중대한 감염증의 발생 증가는 나타나지 않았다. 최대 48개월까지 이 약으로 치료받은 류마티스 관절염 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, 패혈증, 패혈성 관절염, 부비동염, 피부감염, 피부궤양, 요로감염증, 맥관염 및 상처감염이 포함되었다. 2년간의 활성 대조 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 판상 건선 환자에 대한 24주까지의 위약 대조 임상시험에서 이 약과 위약 투여군에서의 감염증 발생비율은 차이가 없었다. 이 약을 투여 받은 환자에게서 연조직염, 위소장염, 폐렴, 담낭염, 골수염, 위염, 충수염, 연쇄구균 근막염, 근육염, 패혈성 쇼크, 게실염 및 농양을 포함하는 중대한 감염이 나타났다. 건선성 관절염에 대한 이중 눈가림 시험 및 공개 시험에서, 1명의 환자가 중대한 감염(폐렴)을 보고하였다.

이 약 사용 중에 중대하고 치명적인 감염증이 보고되었다(보고된 병원균에는 박테리아, 마이코박테리아(결핵을 포함하는), 바이러스 및 곰팡이 등이 포함된다). 침습성 진균, 기생충(프로토조아 포함), 바이러스 감염(대상포진 포함), 박테리아 (리스테리아 및 레기오넬라 포함), 비정형성 마이코박테리아 감염증을 포함한 기회감염도 보고되었다. 가장 흔히 보고된 침습성 진균감염으로는 칸디다, 폐포자충, 아스페르길루스 및 히스토플라스마가 있었다. 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 시판 후 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 발생률은 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 투여 받은 환자에서 나타난 중대한 감염에는 연조직염, 위장염, 폐렴,

농양 및 골수염이 있었다.

(5) 심부전 환자

만성 울혈성 심부전 환자를 대상으로 한 2건의 무작위 위약 대조시험이 수행되었다. 첫 번째 시험에서 환자들은 이 약 25 mg 주 2회, 이 약 25 mg 주 3회 또는 위약을 투여 받았다. 두 번째 시험에서 환자들은 이 약 25 mg 주 1회, 이 약 25 mg 주 2회 또는 위약을 투여 받았다.첫 번째 시험 결과는 이 약으로 치료한 환자군이 두 가지 투여 방법에서 모두 위약군과 비교하여 사망률이 보다 높다는 사실을 제시해 주었다. 두 번째 연구 결과는 이러한 관찰결과를 보완하여 뒷받침해 주지 못하였다. 분석 결과, 이 약으로 치료한 심부전 환자들에서 이상결과의 발생위험 증가와 관련된 요인들은 확인되지 않았다.

(6) 자가항체

환자 채혈을 통해 여러 시점에서 자가항체에 대한 검사를 실시하였다. 항핵항체 검사(Antinuclear 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 루푸스양 증상과 관련된 추가적인 항체 생성 및 임상적 증상 및 생검 결과 아급성 피부 루푸스 또는 원판상 루푸스와 유사한 발진이 드물게 보고되었다.

(7) 면역원성

류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 또는 판상 건선 환자에게서 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 중화항체가 아니었다. 항체의 생성과 임상적 반응 또는 관찰된 유해사례 간의 명백한 연관성은 없다. 이 약을 투여 받은 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, 분석 방법, 시료 취급, 시료 채취 시기, 병용 약물, 기저 질환 등의 요인에 매우 의존적이다. 이러한 이유로, 이 약에 대한 항체생성률을 다른 제품의 항체생성률과 비교하는 것은 적절하지 않다.

(8) 간질성 폐질환

효능·효과에 관계없이 이 약의 대조임상시험에서, 간질성 폐질환의 이상사례 빈도는 메토트렉세이트를 병용하지 않은 이 약 투여환자에서 0.06%(드물게)였다. 이 약과 메토트렉세이트의 병용이 허용된 대조임상시험에서, 간질성 폐질환의 이상사례 빈도는 0.47%(흔하지 않게)였다. 시판후 보고된 간질성 폐질환(폐렴 및 폐섬유증을 포함)에서, 일부는 치명적인 결과를 나타내었다.

(9) 간효소 상승

효능·효과에 관계없이 이 약의 대조임상시험의 이중 눈가림 기간에, 간효소 상승의 이상사례 빈도는 메토트렉세이트를 병용하지 않은 이 약 투여환자에서 0.54%(흔하지 않게)였다. 이 약과 메토트렉세이트의 병용이 허용된 대조 임상시험의 이중 눈가림 기간에, 간효소 상승의 이상사례 빈도는 4.18%(흔하게)였다.

(10) 자가면역간염

효능·효과에 관계없이 이 약의 대조임상시험에서, 자가면역간염의 이상사례 빈도는 메토트렉세이트를 병용하지 않은 이 약 투여환자에서 0.02%(드물게)였다. 이 약과 메토트렉세이트의 병용이 허용된 대조임상시험에서, 자가면역간염의 이상사례 빈도는 0.24%(흔하지 않게)였다.

(11) 기타 이상사례

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 이상사례를 정리하였다. 위약 대조 판상 건선 시험에서 주사부위반응을 보고한 환자의 비율은 이 약 투여군(15.5%) 보다 위약 투여군(6.4%)에서 더 낮았다.

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

표2: 대조 임상시험에서 이상사례가 보고된 류마티스 관절염 환자의 비율 (메토트렉세이트를 병용투여한 시험 포함)

이상사례	위약 대조 시험 (환자 %)		활성약 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
복부통증	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
구강궤양	1	2	14	6
탈모	1	1	12	6
폐렴 (메토트렉세이트 관련 폐질환)	-	-	2	0

a 감염(전체)은 세 가지 위약 대조 시험 자료를 모두 포함함. 상기도 감염 외 및 상기도 감염은 이상사례와 구분하여 감염을 조사한 두 가지 위약 대조 시험(위약 N=110, 엔브렐 N=213) 자료만을 포함함.

4) 소아 특발성 관절염 환자에서 나타난 이상사례

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

대조 임상시험에서 이 약을 투여한 소아 특발성 관절염 환자군이 위약군보다 주사부위반응(홍반 및/또는 가려움, 통증 또는 종창)의 발생률이 유의하게 높았다. 감염은 이 약을 투여 받은 소아 환자에서 나타난 가장 흔한 이상사례이었으며, 이 약과 위약에서의 발생률은 유사하였다.

2-18세의 소아 특발성 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 나타난 감염의 유형들은 일반적으로 경증에서 중등도이었고, 외래 소아 환자 집단에서 흔히 보이는 것과 일치하였다. 보고된 중증의 이상사례는 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 임상시험 3개월 동안 이 약을 투여 받던 중 감염을 경험했다. 이 감염의 빈도, 중증도는 공개 연장치료 12개월을 완료한 58명의 환자와 유사하였다.

소아 특발성 관절염 환자에서 이상사례의 유형 및 비율은 류마티스 관절염 성인 환자의 임상시험에서 나타난 것들과 유사하였고, 대부분이 경미하였다.

349명의 성인 류마티스 관절염 환자와 비교 시 몇몇 이상사례는 이 약을 3개월 투여 받은 소아 특발성 관절염 환자 69명에서 더 자주 보고되었고, 이러한 이상사례에 두통(19%, 환자 당 연간 1.7건), 구역(9%, 환자 당 연간 1.0건), 복통(19%, 환자 당 연간 0.74건) 및 구토(13%, 환자 당 연간 0.74건)가 포함되었다.
시판 후 조사에서 다음과 같은 추가적인 중대한 이상사례가 소아 환자에서 보고되었다. 균혈증 농양, 시신경염, 범혈구감소증, 발작, 결핵성 관절염, 요로감염, 응고장애, 피부혈관염, 트랜스아미나제 상승. 이러한 이상사례의 빈도 및 이 약과의 인과관계는 알려지지 않았다. 소아 특발성 관절염 임상시험에서 네 건의 대식세포 활성화 증후군이 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 알레르기 반응

이 약 투여와 관련하여 알레르기 반응이 자주 보고되었다. 알레르기 반응에 혈관부종과 담마진이 포함되었다. 중대한 반응도 나타났다. 임상시험에서 이 약 투여와 관련하여 2% 미만의 환자에서 알레르기 반응이 보고되었다. 중대한 알레르기 반응 또는 아나필락시스성 반응이 나타날 경우에는, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 실시해야 한다.
도스-디스펜서 카트리지의 주사침 뚜껑(cap)에는 라텍스(건조 천연고무)가 포함되어 있다. 라텍스 민감성이 있거나 민감가능성이 있는 사람이 취급하거나 그러한 사람에게 투여할 경우 과민반응을 일으킬 수 있다.
도스-디스펜서 카트리지 내부 프리필드시린지의 주사침 덮개(cover)에는 라텍스(건조 천연고무)가 포함되어 있다. 라텍스 민감성이 있거나 민감가능성이 있는 사람이 주사침 덮개를 취급하거나 그러한 사람에게 투여할 경우, 환자 또는 간병인은 이 약을 사용하기 전에 담당의사 또는 의료전문가에게 알려야 한다.

2) 면역억제

이 약을 포함한 TNF 억제제는 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. 수두 바이러스에 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) 환자 주의 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 안 된다. 이 약을 투여 받은 환자에게 생백신 투여 시 2차적 감염전파에 대한 자료는 없다. 건선성 관절염 환자에 대한 이중 눈가림, 위약 대조, 무작위 배정 임상시험에서, 184명의 환자가 4주차에 다가 폐렴구균 다당류 백신을 투여 받았다. 이 약을 투여 받은 건선성 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. 이에 대한 임상적 중요성은 알려져 있지 않다. 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

류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 2년간의 대조 임상시험에서, 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 DMARDs 약물과의 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 임상 경험은 한정되어 있다.

8) 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 자격 있는 의무종사자의 감독 하에 투여되어야 한다. 바늘 또는 시린지는 내구성이 있는 용기에 버려야 한다.

9) C형 간염 악화

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

악화가 보고되었다.
10) 알코올성 간염
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 투여 받은 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.
11) 당뇨병 치료를 받는 환자에서의 저혈당증
당뇨병 치료를 받는 환자에서 이 약의 투여 시작 후 저혈당증이 보고되었다. 이들 환자 중 일부에서 당뇨병 치료제의 감량이 필요하였다.
12) 이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다.

6. 상호작용

1) 아나킨라(Anakinra)와 병용치료
이 약과 아나킨라를 동시에 투여 받은 성인 환자들은 이 약이나 아나킨라를 단독 투여 받은 환자에 비해서 중대한 감염증과 호중구감소증이 보다 높은 비율로 관찰되었다. 또한 메토트렉세이트를 기본으로 투여 받는 성인 환자들을 대상으로 한 이중 눈가림 위약 대조 시험에서 이 약 및 아나킨라를 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
임상시험에서 이 약과 아바타셉트의 병용투여 시 중대한 이상사례의 발생률이 증가하였다. 이러한 병용치료는 임상적 유익성을 입증하지 않았으므로 권장되지 않는다.
3) 설파살라진(Sulfasalazine)과 병용치료
임상시험에서 설파살라진으로 치료 중이던 환자에게 이 약을 추가 투여했을 때, 설파살라진이나 이 약을 단독으로 투여한 환자에 비해 통계학적으로 유의한 평균 백혈구 수 감소가 나타났다. 이러한 상호작용에 대한 임상적 중요성은 알려져 있지 않다.
4) 기타 상호작용
이 약을 류마티스 관절염 환자에게 메토트렉세이트와 함께 투여했을 때, 이 약의 약동학에 변화 없음이 관찰되었다. 임상시험에서 이 약과 글루코코르티코이드, 살리실레이트(설파살라진 제외), 비스테로이드성 항염증약물(NSAIDs), 진통제, 또는 메토트렉세이트를 병용 투여할 경우 상호작용은 관찰되지 않았다. 디곡신 또는 와파린과

병용 시 임상적으로 유의한 약동학적 약물상호작용은 관찰되지 않았다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

이 약은 모체에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 임부에 사용해야 한다.임부에 대한 이 약의 영향(the effects of etanercept on pregnancy outcome)은 2건의 관찰 코호트시험을 통해 연구되었다. 첫번째 임신 등록 연구(pregnancy registry)에서는 임신 초기 3개월 내 이 약에 노출된 류마티스성 질환이나 건선 환자인 임부가 출산한 영아(n = 319)와 임신 중 이 약에 노출되지 않은 임부가 출산한 영아(n = 144)의 주요 선천성 결함비율을 비교했다. 주요 선천성 결함을 모두 포함한 보정된 오즈비(odds ratio)는 2.77 (95% 신뢰구간(CI) 1.04 - 7.35) 이었고, 염색체 이상 및 알려져 있는 유전질환을 제외한 경우의 오즈비는 2.49 (95% CI 0.92 - 6.68) 이었다.

두번째 관찰, 다국가 등록 시험에서는 이 약에 노출된 여성(n=522)과 비-생물의약품에 노출된 여성(n=3,508)간 임신 중 이상 위험(the risk of adverse pregnancy outcome)을 비교하였고, 주요 선천성결함 위험의 증가가 관찰되지 않았다(보정된 오즈비 0.96, 95% CI: 0.58-1.60). 또한, 이 시험에서는 임신 중 이 약에 노출된 임부가 출산한 영아에게서 주요하지 않은 선천성 결함, 조산, 사산 또는 출생후 1년내의 감염의 위험성 증가가 관찰되지 않았다.

쥐와 토끼에서 AUC 기준 이 약의 전신노출은 사람에 대한 상용량인 주 1회 50 mg의 21배에서 25배 고용량으로, 건선의 경우 사람 최대 권장용량인 주 2회 50 mg의 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 출생전후(주산기) 독성, 수태능 및 일반 생식 기능에 미치는 영향에 대한 비임상시험 자료는 없다. 따라서 임신할 가능성이 있는 여성에게 이 약의 치료 동안 임신하지 않도록 주의시켜야 한다.

이 약은 태반을 통과하며, 임신 중 이 약으로 치료 받은 여성에게서 태어난 영아의 혈청에서 검출되었다. 이로 인한 임상적 영향은 알려져 있지 않지만, 영아들의 감염 위험이 증가될 수 있다. 일반적으로 산모가 이 약을 마지막으로 투여 받은 후 16주 동안은 영아에 대한 생백신 접종이 권장되지 않는다.

2) 수유부에 대한 투여

수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다. 피하주사 후 이 약의 모유로의 분비가 보고되었다. 수유 중인 쥐에게 이 약을 피하주사했을 때, 약물이 유즙으로 분비되었고, 새끼의 혈청에서 검출되었다. 많은 약물들과 면역글로불린이 모유로 이행되어 유아에서 중대한 이상사례를 유발할 수 있으므로, 이 약을 투여할 때는 수

유를 중단하거나, 수유 중에는 투약을 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 만 2세 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 감염 발생률이 더 높으므로 고령자의 치료 시 특히 주의해야 한다.

10. 과량 투여시의 처치

인체 내에서의 이 약의 최대 내성 용량은 확립되지 않았다. 내약성 시험에서 건강한 지원자에게 60 mg/m^2의 용량까지 단회 정맥투여 했으나, 용량 제한 독성은 나타나지 않았다.류마티스 관절염 환자의 임상시험에서도 용량 제한 독성은 나타나지 않았다. 평가된 최고 용량은 32 mg/m^2을 1회 정맥투여 후 16 mg/m^2(약 25 mg)을 주 2회 피하투여한 경우였다. 1명의 류마티스 관절염 환자가 실수로 3주 동안 62 mg을 주 2회 자가 투여한 경우가 있었으나 이상사례는 없었다. 이 약의 해독제는 알려져 있지 않다.

11. 적용상의 주의사항

1) 투여 전, 엔브렐 도스-디스펜서 카트리지가 실온에 도달하게 두어야 한다(약 15 - 30분). 도스-디스펜서 카트리지가 실온에 도달하게 하는 동안 주사침 덮개(cover)를 제거해서는 안된다. 검사창을 통해 보이는 용액은 투명하거나 유백광이며, 무색에서 황색 또는 연한 갈색이어야 하며 반투명 내지 흰색의 작은 단백질 입자를 포함할 수 있다.

2) 도스-디스펜서 카트리지의 엔브렐 용액은 SMARTCLIC 기기와 함께 일회용으로 고안되었다. 담당 의사의 판단 하에 주사기술에 대한 적절한 교육을 받은 후, 환자는 일회용 도스-디스펜서 카트리지가 장착된 SMARTCLIC 기기를 이용하여 자가주사할 수 있으며, 필요에 따라 의학적 추적관찰을 받는다. 의사는 어떤 주사방법이 가장 적합한지 환자와 상의해야 한다. 피하 투여가 적합한 주사부위는 복부, 위쪽 허벅지, 또는 간병인이 투여하는 경우에만 위팔의 바깥부위를 포함한다.

3) 엔브렐 도스-디스펜서 카트리지의 준비 및 투여에 대한 전반적인 지침은 이 약의 허가사항 및 SMARTCLIC 기기에 제공된 사용설명서에 있다. (13. 기타항 참조)

4) 이 약 도스-디스펜서 카트리지는 SMARTCLIC 기기와 함께 사용하는 경우에만 일회용이다. 모든 미사용 의약품 또는 폐기물은 국내규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

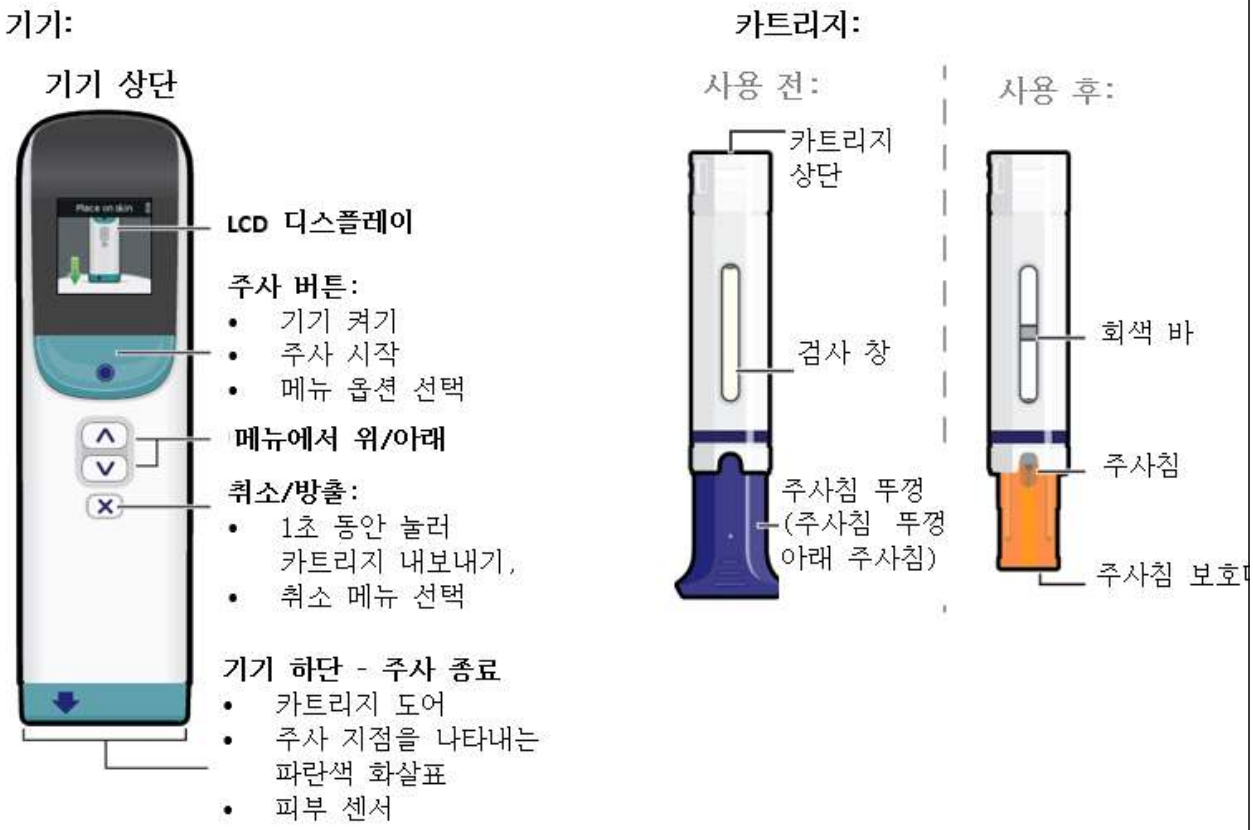
1) 이 약은 2-8° C에서 동결을 피하여 냉장 보관한다.

2) 이 약은 25° C를 초과하지 않는 실온에서 1회에 한하여 최대 4주 동안 보관할 수 있으며, 실온보관 되었던 제품은 다시 냉장 보관해서는 안 된다. 냉장고에서 꺼낸 후 4주 이내에 사용되지 않은 제품은 폐기해야 한다.

3) 차광을 위하여 이 약, 도스-디스펜서 카트리지를 항상 외부 포장에 담아 보관한다.

13. 기타

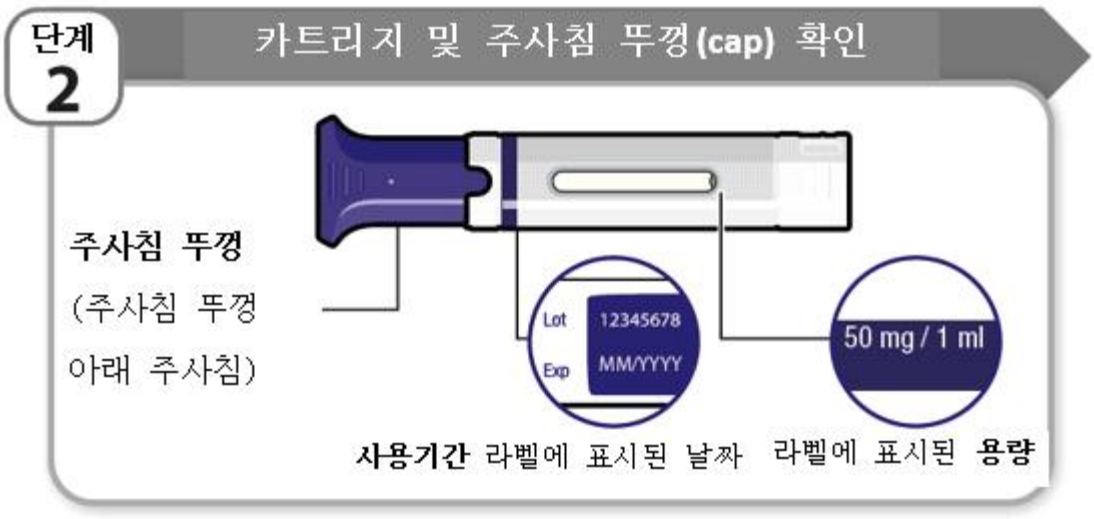
<사용지침> 기기의 자세한 정보는 사용설명서를 참조한다.



1. 준비단계



• 포장물 내부 트레이에서 카트리지 1개를 꺼낸다.
• 사용하지 않은 카트리지가 있는 트레이와 상자를 냉장고에 다시 넣는다.
• 손을 씻고 건조시킨다.
• 보다 편안한 주사를 위해, 카트리지는 직사광선을 피해 약 15 - 30분 동안 실온에 둔다.
카트리지 온도를 높이기 위해 다른 방법을 사용해서는 안된다.



• 라벨에 표시된 사용기간 및 투여용량을 확인한다. 사용기간이 지났거나 처방된 투여용량이 아닌 경우에는 사용하지 않는다.
• 카트리지를 확인하고, 아래에 해당되면 사용하지 않는다.
- 떨어뜨린 경우(손상되지 않은 경우에도 해당)
- 손상된 경우
- 주사침 뚜껑(cap)이 느슨한 경우
- 얼었거나(냉동) 열에 노출된 경우

- 실온에 4주 이상 둔 경우
- 실온에 도달한 후, 냉장고에 다시 넣은 경우.

• 지시가 있을 때까지 주사침 뚜껑(cap)을 제거해서는 안된다.

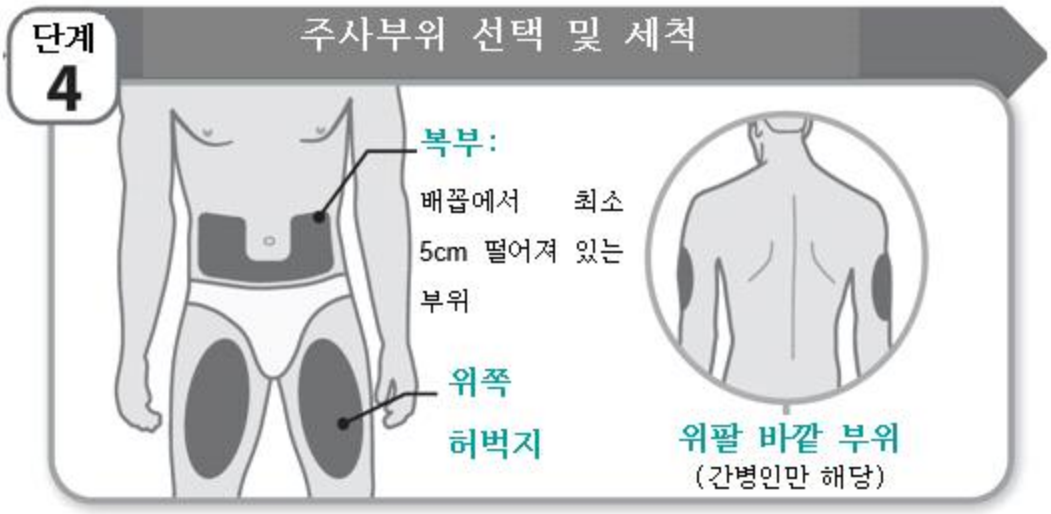


• 검사창을 통해 약물을 검사한다. 용액은 투명하거나 유백광의 무색에서 황색 또는 연한 갈색이어야 한다. 반투명 내지 흰색의 작은 단백질 입자가 포함되어 있을 수 있으며 이것은 정상이다.

• 변색되거나, 혼탁하거나, 위에 설명된 것 이외의 입자가 있는 경우 해당 제품을 사용하지 않는다.

• 카트리지를 흔들지 않는다.

참고: 이 약 관련 문의사항은 의료전문가에게 한다.



• 항상 복부, 위쪽 허벅지 또는 간병인의 경우 위팔 바깥부위를 선택한다.

• 마지막 주사 부위에서 최소 3cm, 배꼽에서 최소 5cm 떨어진 곳을 주사부위로 선택한다.

• 부러지거나, 멍들거나, 붉거나, 쑤시는(압통) 피부부위나 뼈부위에 주사하지 않는다. 흉터나 튼살 자국이 있는 부위에 주사하지 않는다.
• 옷 위로 주사해서는 안된다.
참고: 건선이 있는 경우, 부풀어오른 부분, 두꺼운 부분, 붉은 부분, 비늘모양의 피부 또는 피부병변에 직접 주사하지 않는다.
제공된 알코올솜으로 주사부위를 닦고 건조시킨다.



• 별도 제공된 알코올솜으로 주사기기 하단의 주입 끝부분을 닦는다.
• 주사하기 전에 주입 끝부분을 건조시킨다.
2. 주사단계



• 카트리지를 비틀지 않고 카트리지 도어를 통해 더 이상 밀리지 않을 때까지 똑바로 밀어 넣는다. 카트리지가 올바르게 삽입되면 기기가 켜진다.
• 디스플레이에 50 mg이 표시되고 사용기간이 지나지 않았는지 확인한다.

참고: 기기는 90초간 사용하지 않으면 꺼진다. “주사” 버튼을 길게 누르면 기기가 다시 켜진다.



- 주사침 뚜껑을 아래로 단단히 당겨 제거한다.
- 주사침 뚜껑은 적절한 폐기물용기에 담아 폐기한다.
- 주사침 뚜껑 제거 후, 가능한 빨리 주사한다.
- 주사침 뚜껑을 교체해서는 안된다.

주의: 주사침 찔림을 방지하기 위해 주사침 뚜껑 제거후에는 기기에 손가락을 넣지 않는다.

참고: 주사를 취소하고 카트리지를 꺼내려면 취소/방출 버튼  을 1초동안 누른다.



- 파란색 화살표가 주사부위를 향해 90도가 되도록 기기를 놓는다.

• 기기에서 디스플레이를 볼 수 있는지 확인한다.
• 주사부위 주변의 피부를 꼬집지 않는다.
주의: 카트리지가 삽입된 상태로 기기를 떨어뜨린 경우, 카트리지를 꺼내 폐기한다. 기기 사용설명서의 문제해결(troubleshooting) 페이지를 참조한다.



• 디스플레이의 지시에 따라 “주사” 버튼을 길게 눌러 주사를 시작한다.
참고: 주사가 시작된 후에 “주사” 버튼에서 손을 뗀다.



• 기기를 피부에 대고 약물이 주입되는 동안 기다린다.
• 기기의 디스플레이를 주시한다.
• 디스플레이에서 지시할 때까지 피부에서 기기를 움직이거나, 기울이거나, 제거하지 않는다.
참고: 지시가 있기 전에 기기를 제거하는 경우, 주사부위에 다시 놓거나 다른 용량

을 주사하지 않는다. 조언은 의료전문가에게 구한다.



• 기기를 피부에서 떼고 기다린다. 기기에서 주사가 완료되었음을 표시할 것이다.
• 기다리면, 카트리지가 기기 하단에서 부분적으로 배출될 것이다(최대 10초 소요). 이 시간동안 기기의 바닥을 가리지 않는다.
이 시간동안 주사침이 노출될 것이므로 기기내부에 손가락을 넣지 않는다.
• 주사부위에 피가 발견되면, 출혈이 멈출 때까지 주사부위 위를 면봉이나 거즈로 누른다. 문지르지 않는다.



• 기기에서 카트리지가 부분적으로 배출된 후 바로 카트리지를 빼낸다.
• 검사창에 보이는 회색표시로 카트리지에 잔여약물이 없음을 확인한다. 잔여약물이 있다면 전체용량이 투여되지 않았을 수 있다. 조언은 의료전문가에게 구한다.
• 카트리지를 재사용하거나 기기 내에 재 삽입해서는 안된다.

• 사용한 카트리지는 의료전문가 또는 약사의 안내 및 국내규정에 따라 적절한 용기에 곧바로 폐기한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

(1) 작용기전

류마티스 관절염 및 강직성 척추염의 관절병리와 판상 건선의 피부병리 대부분은 TNF에 의해 조절되는 네트워크에 연결된 염증유발 분자로 매개된다. 에타너셉트의 작용기전은 세포표면 TNF 수용체에 TNF 결합의 경쟁적 억제로 생각되며, TNF를 생물학적으로 불활성화하여 TNF-매개 세포반응을 방지한다. 에타너셉트는 또한 TNF에 의해 유도되거나 조절되는 추가 하위경로 (downstream) 분자(예: 사이토카인, 접착분자 또는 단백분해효소)에 의해 제어되는 생물학적 반응을 조절할 수 있다.

2) 약동학적 정보

에타너셉트 혈청 값은 ELISA법으로 측정되었으며, ELISA-반응성 분해산물과 모화합물을 검출할 수 있다.

(1) 흡수

에타너셉트는 피하주사 부위에서 천천히 흡수되어 단회투여 후 약 48시간 후에 최대농도에 도달한다. 절대 생체이용률은 76%이다. 주 2회 투여 시 항정상태 농도는 단회투여 후 관찰된 것 보다 약 2배 높을 것으로 예상된다. 이 약 25 mg을 1회 피하주사 후, 건강한 지원자에서 관찰된 평균 최대 혈청농도는 1.65 ± 0.66 mcg/mL이었고, 곡선하면적은 235 ± 96.6 mcg · hr/mL였다.

류마티스 관절염환자에 투여 시 항정상태 평균 혈청농도 프로파일은 이 약 50 mg 주1회 피하주사(n = 21) 대 이 약 25 mg 주2회 피하주사(n = 16)에서 각각 Cmax가 2.4 mg/L 대 2.6 mg/L, Cmin가 1.2 mg/L 대 1.4 mg/L, 부분 AUC가 297 mg · hr/L 대 316 mg · hr/L이었다. 건강한 지원자에 대한 공개라벨, 단회투여, 2개 투여군, 교차연구에서 50 mg/mL 단회주사로 투여된 에타너셉트는 25 mg/mL 2회 동시 주사투여와 생물학적으로 동등한 것으로 밝혀졌다.

강직성 척추염환자에 대한 모집단 약동학 분석에서 에타너셉트의 항정상태 AUC는 이 약 50 mg 주 1회 피하주사(n = 154) 및 이 약 25 mg 주 2회 피하주사(n = 148)에 대해 각각 466 mcg · hr/mL 및 474 mcg · hr/mL였다.

(2) 분포

에타너셉트의 농도-시간 곡선을 설명하려면 이중 지수 곡선이 필요하다. 에타너셉트의 중앙 분포용적은 7.6 L이고 항정상태에서 분포용적은 10.4 L이다.

(3) 배설

에타너셉트는 체내에서 천천히 제거된다. 반감기는 약 70시간으로 길다. 청소율은 류마티스 관절염 환자에서 약 0.066 L/hr로, 건강한 지원자에서 관찰되는 0.11 L/hr보다 약간 낮다. 또한 류마티스 관절염 환자, 강직성 척추염 및 판상 건선환자에서 이 약의 약동학은 유사하다.
남성과 여성 간에 명백한 약동학 차이는 없다.
(4) 선형성
용량 비례성을 공식적으로 평가하지 않았지만, 전체 용량범위에 걸쳐 청소율이 명백하게 포화되지는 않았다.
(5) 특수 모집단
<신장애>
환자와 지원자에게 방사성표지된 에타너셉트를 투여한 후 소변으로 방사능이 제거되었지만, 급성 신부전환자에서 에타너셉트 농도 증가는 관찰되지 않았다. 신장애 환자에서 용량조절이 필요치 않다.
<간장애>
급성 간부전 환자에서 에타너셉트 농도 증가는 관찰되지 않았다. 간장애 환자에서 용량조절이 필요치 않다.
<고령자>
에타너셉트 혈청 농도의 모집단 약동학 분석에서 고령의 영향이 연구되었다. 만 65-87세 환자에서 청소율 및 용적 추정치는 만 65세 미만 환자의 추정치와 유사했다.
<소아 모집단: 소아 특발성 관절염 환자>
이 약의 다발성 소아 특발성 관절염 시험에서 69명의 환자(만 4-17세)에 3개월 동안 매주 2회 kg 당 0.4 mg을 투여했다. 혈청 농도 양상은 성인 류마티스 관절염환자에서 관찰된 것과 유사했다. 가장 어린 소아(만 4세)는 더 연령이 많은 소아(만 12세) 및 성인에 비해 청소율이 감소했다(체중으로 표준화했을 때 청소율 증가). 용량 시뮬레이션에 따르면 연령이 많은 소아(만 10-17세)는 성인에서 관찰된 것과 비슷한 혈청 수준을 갖지만, 연령이 낮은 소아에서의 혈청 수준은 상당히 낮을 것으로 예상된다.

3) 임상시험 정보
(1) 성인 류마티스 관절염 환자
이 약의 유효성은 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험에서 평가되었다. 이 시험에서 최소 1개 이상-4개 이하의 DMARD 치료에 실패한 활동성 류마티스 관절염 성인환자 234명을 평가했다. 주 2회로 이 약 10 mg, 25 mg 또는 위약을 연속 6개월 동안 피하 투여했다. 이 대조 시험의 결과는 미국 류마티스 학회(ACR, American

College of Rheumatology) 반응 기준을 사용하여 류마티스 관절염의 개선률로 표현되었다.

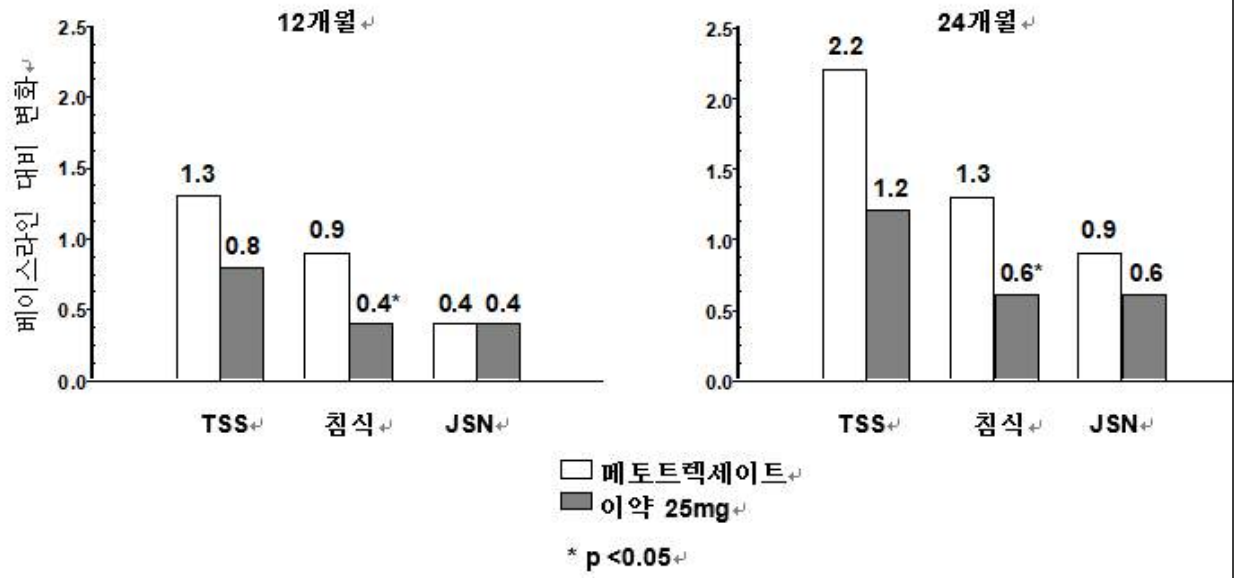
3개월과 6개월 시점에서 ACR 20 및 50 반응은 위약군 보다 이 약 투여군에서 더 높았다(ACR 20: 3개월과 6개월 시점에서 이 약 62% 및 59%, 위약 23% 및 11%. ACR 50: 3개월과 6개월 시점에서 이 약 41% 및 40%, 위약 8% 및 5%. ACR 20 및 ACR 50 반응 모두에 대해 모든 시점에서 이 약 vs. 위약의 $p < 0.01$).

이 약 투여군의 약 15%가 3개월과 6개월에 ACR 70 반응을 달성한 반면, 위약군의 피험자는 5% 미만이었다.

이 약은 ACR 기준의 모든 구성요소 뿐만 아니라 ACR 반응 기준에 포함되지 않는 아침 경직과 같은 류마티스 관절염 질병 활성의 다른 척도에서도 위약보다 유의하게 우수했다.

이 약의 유효성은 메토트렉세이트로 치료받은 적이 없는 활동성 류마티스 관절염(기간 3년 미만) 성인환자 632명에 대해, 일차 평가변수로 방사선 맹검평가를 실시한 무작위배정, 활성-대조 연구에서 메토트렉세이트와 비교했다. 최대 24개월 동안 이 약 10 mg 또는 25 mg을 주 2회 피하주사 했다. 메토트렉세이트 용량은 시험의 첫 8주 동안 7.5 mg/주에서 최대 20 mg/주로 증량되었고 최대 24개월 동안 계속되었다. 이 시험에서 구조적 관절손상은 방사선학적으로 평가되었고, TSS(Total Sharp Score)와 그 구성요소인 침식 점수와 관절공간이 좁아진(JSN) 점수의 변화로 표현되었다. 손/손목 및 발의 방사선 사진을 베이스라인, 6개월, 12개월, 24개월 시점에 판독했다. 이 약 10 mg은 25 mg에 비해 구조적 손상에 지속적으로 덜 영향을 미쳤다. 이 약 25 mg은 12개월과 24개월 모두 침식 점수에서 메토트렉세이트보다 유의하게 우수했다. TSS와 JSN의 차이는 메토트렉세이트와 이 약 25 mg 간에 통계적으로 유의하지 않았다. 결과는 아래 그림 1에 나와 있다.

그림 1: 방사선학적 진행: 기간 3년 미만 류마티스 관절염 환자에서 이 약 vs 메토트렉세이트 비교



또 다른 활성-대조, 이중 눈가림, 무작위배정 시험에서 메토트렉세이트 외 최소 1개 이상 DMARD에 만족스럽지 않은 반응을 보였고 활동성 류마티스 관절염이 6개월-20년(중앙값 5년)동안 있는 성인 환자 682명을 대상으로, 이 약 단독(25mg 주 2회), 메토트렉세이트 단독(7.5 mg-20 mg 주 1회, 중앙값 20 mg), 및 이 약과 메토트렉세이트를 병용투여한 류마티스 관절염 환자의 임상적 유효성, 안전성 및 방사선학적 진행을 비교했다.

이 약과 메토트렉세이트 병용투여군은 24주 및 52주 모두에서 단독요법군에 비해 ACR 20, ACR 50, ACR 70 반응, DAS(Disease Activity Score) 및 HAQ(Health Assessment Questionnaire) 점수 개선이 유의하게 더 높았다(결과는 아래 표 3 참조). 또한 24개월 이후에는 이 약 단독요법 및 메토트렉세이트 단독요법과 비교하여 이 약과 메토트렉세이트 병용투여의 유의미한 장점도 관찰되었다.

표 3: 12개월에서의 임상적 유효성 결과: 기간 6개월에서 - 20년의 류마티스 관절염 환자에서 이 약 vs 메토트렉세이트 vs 이 약과 병용투여한 메토트렉세이트 비교

평가변수	메토트렉세이트 (n=228)	이 약 (n=223)	이 약 + 메토트렉세이트 (n=231)
ACR 반응[a]			
ACR 20	58.8%	65.5%	74.5% †,Φ
ACR 50	36.4%	43.0%	63.2% †,Φ
ACR 70	16.7%	22.0%	39.8% †,Φ
DAS			
베이스라인 점수[b]	5.5	5.7	5.5
52주차 점수[b]	3.0	3.0	2.3 †,Φ
완화[c]	14%	18%	37% †,Φ
HAQ			

베이스라인	1.7	1.7	1.8
52주	1.1	1.0	$0.8^{\dagger,\phi}$

a: 이 시험에서 12개월을 완료하지 않은 환자는 무반응자로 간주되었다.

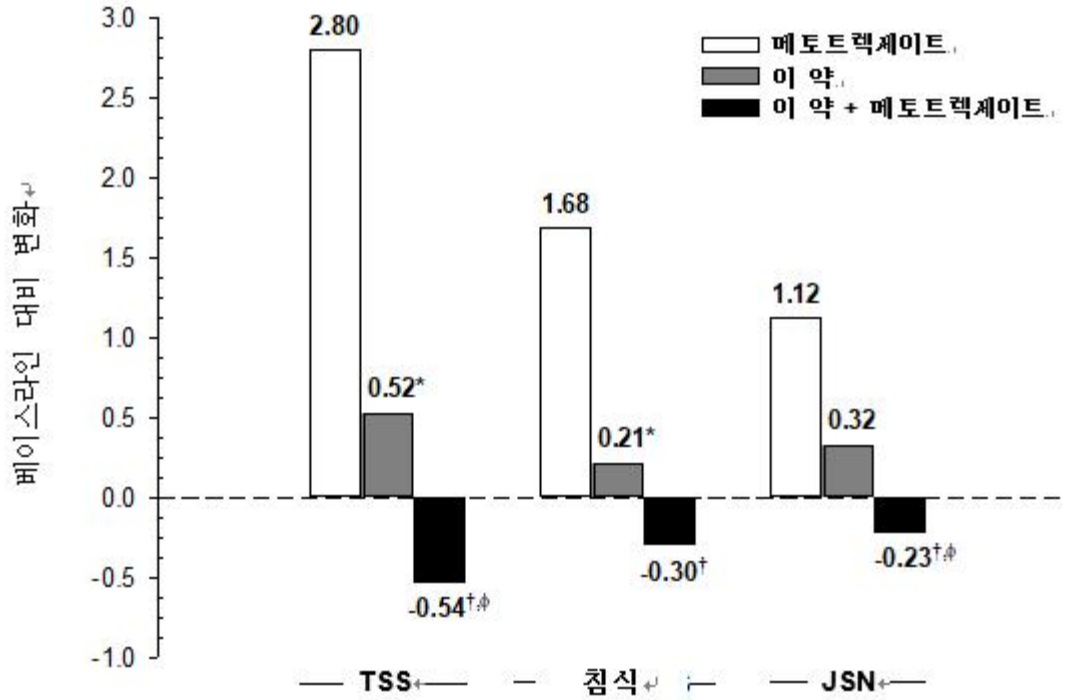
b: DAS 값은 평균 값.

c: 완화는 DAS 1.6 미만으로 정의됨

쌍별비교 p-값: †= p <0.05 이 약과 병용투여 메토트렉세이트 vs. 메토트렉세이트 비교, ϕ= p <0.05 이 약과 병용투여 메토트렉세이트 vs 이 약 비교

12개월에서의 방사선학적 진행은 메토트렉세이트군에 비해 이 약 투여군에서 유의하게 낮았으며, 병용요법은 방사선학적 진행을 늦추는 데 단독요법 보다 유의하게 더 우수했다(아래 그림 2 참조).

그림 2: 방사선학적 진행: 기간 6개월에서 - 20년의 류마티스 관절염 환자에서 이 약 vs 메토트렉세이트 vs 이 약과 병용투여한 메토트렉세이트 비교(12개월 결과)



쌍별비교 p-값: *= p <0.05 이 약 vs. 메토트렉세이트, †= p <0.05 이 약과 메토트렉세이트 병용투여 vs 메토트렉세이트, ϕ= p <0.05 이 약과 메토트렉세이트 병용투여 vs 이 약

활동성 류마티스 관절염 환자 420명에 대한 이중 눈가림, 위약대조 시험에서 이 약 50 mg(25 mg 피하주사 2회) 매주 1회 투여의 안전성 및 유효성이 평가되었다. 이 시험에서 53명은 위약을, 214명은 이 약 50 mg 주 1회, 153명은 이 약 25 mg 주 2회로 투여했다. 이 약 두 가지 투여법의 안전성 및 유효성 프로파일은 류마티스 관절염의 징후 및 증상에 대한 효과에서 8주차에 동등했다. 16주 시점에서 자료는 두 요법 간에 동등함(비열등성)을 보이지 못 하였다. 이 약 50 mg/mL 단회 주사는 25

mg/mL 2회 동시 주사와 생물학적으로 동등한 것으로 밝혀졌다.

(2) 성인 건선성 관절염 환자

이 약의 유효성은 건선성 관절염 환자 205명에 대한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험에서 평가되었다. 환자 연령은 만 18-70세였고, 6개월 동안 이 약 25 mg 또는 위약을 주 2회로 피하 투여했다.

임상적 반응은 ACR 20, 50, 70 반응을 달성한 환자의 비율과 건선성 관절염 반응기준(PsARC)의 개선 비율로 표현되었다. 결과는 아래 표 4에 요약되어 있다.

표 4: 위약대조 시험에서 건선성 관절염 환자의 반응

	환자의 비율(%)	
	위약	이 약[a]
건선성 관절염 반응	n=104	n=101
ACR 20		
3개월	15	59[b]
6개월	13	50[b]
ACR 50		
3개월	4	38[b]
6개월	4	37[b]
ACR 70		
3개월	0	11[b]
6개월	1	9[c]
PsARC		
3개월	31	72[b]
6개월	23	70[b]

a: 이 약 25 mg을 주 2회 피하주사
b: p <0.001, 이 약 vs. 위약
c: p <0.01, 이 약 vs. 위약

a: 이 약 25 mg을 주 2회 피하주사
b: p <0.001, 이 약 vs. 위약
c: p <0.01, 이 약 vs. 위약

이 약은 모든 질병 활성 측정에서 위약보다 유의하게 더 우수했으며(p <0.001), 반응은 메토트렉세이트 병용 유무에 상관없이 유사했다.

(3) 성인 강직성 척추염 환자

강직성 척추염에 대한 이 약의 유효성은 이 약 25 mg 매주 2회투여와 위약을 비교하는 3건의 무작위배정, 이중 눈가림 시험에서 평가되었다. 총 401명의 환자가 등록되었으며 그 중 203명이 이 약을 투여 받았다. 이러한 시험 중 가장 큰 규모(n=277)에서 만 18세-70세의 활동성 강직성 척추염 환자가 등록했다. 138명의 환자에게 6개월동안 이 약 25 mg 또는 위약을 주 2회 피하 투여했다.

유효성의 1차 측정(ASAS 20)은 4가지 ASAS(강직성 척추염 평가)영역 중 (환자의 전반적 평가, 요통, BASFI, 염증) 최소 3개에서 20% 개선 및 나머지 항목에서는 악화

가 없음이었다. ASAS 50 및 70 반응은 각각 50%개선 또는 70%개선으로 동일한 기준을 사용했다.

위약과 비교하여 이 약 투여는 투여개시 후 빠르면 2주만에 ASAS 20, ASAS 50 및 ASAS 70에서 유의미한 개선을 가져왔다.

표 5: 위약대조 시험에서 강직성 척추염 환자의 반응

	환자의 비율(%)	
강직성 척추염 반응	위약 n=139	이 약 n=138
ASAS 20		
2주	22	46[a]
3개월	27	60[a]
6개월	23	58[a]
ASAS 50		
2주	7	24[a]
3개월	13	45[a]
6개월	10	42[a]
ASAS 70		
2주	2	12[b]
3개월	7	29[b]
6개월	5	28[b]

a: p <0.001, 이 약 vs. 위약

b: p=0.002, 이 약 vs. 위약

2건의 소규모 강직성 척추염 임상시험에서도 유사한 결과가 확인되었다.

네번째 시험에서, 이 약 50 mg(25 mg 피하주사 2회) 주 1회 투여와 이 약 25mg 주 2회투여의 안전성 및 유효성이 활동성 강직성 척추염 환자 356명을 대상으로 한 이중 눈가림, 위약대조 시험에서 평가되었다. 50 mg 주 1회와 25 mg 주 2회 투여의 안전성 및 유효성 프로필은 유사했다.

(4) 방사선상으로 확인되지 않는 축성 척추관절염 성인 환자

방사선상으로 확인되지 않는 축성 척추관절염(nr-AxSpa) 환자에 대한 이 약의 유효성은 12주의 무작위, 이중 눈가림, 위약대조 시험에서 평가되었다. 이 시험에서 활성 nr-AxSpa가 있는 성인환자 215명(만 18-49세, mITT)을 평가했다. 이중 눈가림 기간 동안 환자들은 12주 동안 이 약 50 mg 주 1회 또는 위약을 투여 받았다.

유효성의 1차 측정(ASAS 40)시 4개의 ASAS영역 중 최소 3개에서 40% 개선 및 나머지 영역에서 악화 없음이었다.

위약과 비교하여 이 약의 투여는 ASAS 40, ASAS 20 및 ASAS 5/6에서 통계적으로 유의미한 개선을 가져왔다. ASAS 부분 완화 및 BASDAI 50에 대해서도 유의미한 개선이 관찰되었다. 12주 결과가 아래 표 6에 나와 있다.

표 6: 위약대조 nr-AxSpa 시험의 유효성 반응: 평가변수를 달성한 환자의 비율

12주차 이중 눈가림 임상적 반응	위약 n=106-109*	이 약 n=103-105*

ASAS** 40	15.7	32.4[b]
ASAS 20	36.1	52.4[c]
ASAS 5/6	10.4	33.0[a]
ASAS 부분 완화	11.9	24.8[c]
BASDAI***50	23.9	43.8[b]

* 일부 환자는 각 평가변수에 대해 완전한 자료를 제공하지 않았다.

** ASAS = 국제척추관절염학회 평가(Assessments in Spondyloarthritis International Society)

*** 배스 강직성 척추염 질병 활성도 지수(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

a: p <0.001, b: <0.01 및 c: <0.05 각각 이 약과 위약

(5) 성인 건선 환자

이 약의 안전성 및 유효성은 4건의 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 시험에서 평가되었다. 4개 시험 모두 일차유효성 평가변수는 각 투여군에서 12주차에 PASI 75 (베이스라인 대비 건선면적 및 중증도 지수 점수에서 최소 75%개선)를 달성한 환자의 비율이었다.

시험 1은 체표면적 10%이상을 포함하는 활동성이지만 임상적으로 안정한 판상 건선이 있는 만18세 이상 환자의 제2상 임상시험이었다. 112명의 환자가 24주 동안 이 약 25 mg 주 2회(n=57) 또는 위약(n=55)에 무작위 배정되었다.

시험 2는 시험 1과 동일한 선정기준으로 스크리닝시 최소 PASI 10인 만성 판상 건선환자 652명에 대해 평가했다. 연속 6개월동안 이 약 25 mg 주 1회, 25 mg 주 2회, 또는 50 mg 주 2회를 투여했다. 이중 눈가림 투여기간의 첫 12주 동안 환자는 위약 또는 이 약 세 가지 용량 중 하나를 투여 받았다. 12주간 투여 후, 위약군은 눈가림으로 이 약(25 mg 주 2회)으로 투여를 시작했고, 활성 투여군은 처음에 무작위 배정된 용량으로 24주까지 계속 투여했다.

시험 3의 선정기준은 시험 2와 동일했고, 583명의 환자를 평가했다. 이 시험에서 환자는 12주 동안 이 약 25 mg 또는 50 mg, 또는 위약을 주 2회 투여한 후, 모든 환자가 공개라벨 이 약 25 mg 주 2회를 추가 24주동안 투여 받았다.

시험 4에서 선정기준은 시험 2 및 3과 유사했으며, 142명의 환자를 평가했다. 이 시험의 환자는 12주 동안 이 약 50 mg 또는 위약을 주 1회로 투여 후, 모든 환자가 공개라벨 이 약 50 mg 주 1회로 추가 12주 동안 투여 받았다.

시험 1에서 이 약 투여군의 12주차 PASI 75 반응을 달성한 환자 비율(30%)이 위약군(2%) 보다 유의하게 높았다(p<0.0001). 24주차에 위약군 5% 대비 이 약 투여군의 56%가 PASI 75를 달성했다. 시험 2, 3 및 4의 주요 결과는 다음과 같다.

표 7: 시험 2, 3 및 4에서 건선 환자의 반응

	시험 2		시험 3		시험 4	
반응(%)	위약	이 약	위약	이 약	위약	이 약

		25mg 주 2회		50mg 주 2회			25mg 주 2회	50mg 주 2회		50mg 주 1회	50mg 주 1회
	n=166 제12주	n=162 제12주	n=162 제24주[a]	n=164 제12주	n=164 제24주[a]	n=193 제12주	n=196 제12주	n=196 제12주	n=46 제12주	n=96 제12주	n=90 제24주[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], 깨끗하거나 거의 깨끗함	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*위약 대비 $p \leq 0.0001$

a. 원래의 위약군이 13-24주 동안 매주1회 이 약 25 mg 또는 50 mg을 투여 받았으므로 시험2, 4에서 24주차에 위약과의 통계적 비교가 이루어지지 않았다.

b. 피부과전문의의 전반적인 정적 평가(Dermatologist Static Global Assessment). 0-5 척도에서 깨끗하거나 거의 깨끗한 상태는 0 또는 1로 정의됨.

시험 2는 또한 24주차에 PASI가 최소 50%이상 개선된 환자에서 투여를 중단하는 약물투여 중지기간을 가졌다. 투여를 중단한 환자들은 반동발생 (PASI≥ 베이스라인의 150%) 및 재발까지 걸리는 시간(베이스라인과 24주 사이에 달성된 개선의 최소 절반손실로 정의됨)이 관찰되었다. 투여중단 기간 동안 건선증상은 점진적으로 회복되어 질환 재발까지 시간의 중앙값은 3개월이었다.

시험 3에서 처음에 50 mg 주 2회에 무작위 배정되고 12주차에 25 mg 주 2회로 감량한 대부분의 환자(77%)는 36주까지 PASI 75 반응을 유지했다. 시험기간동안 25 mg 주 2회로 투여 받은 환자는 제12주 - 36주 동안 PASI 75 반응이 계속 향상되었다.

시험 4에서 이 약 투여군은 위약군(2%)에 비해 12주차에서 PASI 75를 달성한 환자의 비율(38%)이 더 높았다($p<0.0001$). 전체 시험기간 동안 50 mg 주 1회 투여환자는 유효성 반응이 계속 개선되어 24주차에 71%가 PASI 75를 달성했다.

(6) 소아 특발성 관절염 환자

이 약의 안전성 및 유효성은 다양한 소아 특발성 관절염 발병유형(다수 관절염, 소수성 관절염, 전신성 발병)을 가진 다발성 소아 특발성 관절염환자 69명에 대한 2개 부분 시험에서 평가되었다. 메토트렉세이트에 반응하지 않거나 내약성이 없는 중등도에서 중증의 활동성 다발성 소아 특발성 관절염 환자 만 4-17세가 등록되었다.

1부에서 모든 환자는 이 약 0.4 mg/kg(1회 최대 25 mg)을 주 2회 피하투여 했다. 2부에서는 90일째에 임상적 반응을 보인 환자들에게 4개월동안 이 약을 유지하거나 위약에 무작위 배정하여 질환의 악화를 평가했다. 반응은 ACR Pedi 30을 사용하여 측정했으며 활성 관절 수, 동작제한, 의사 및 환자/부모의 전반적평가, 기능평가 및

적혈구 침강속도(ESR)를 포함하여 6개 JRA핵심기준 중 적어도 3개이상에서 30%개선과 적어도 1개이하에서 30%악화로 정의되었다. 질환 악화는 6개 JRA 핵심 세트 기준 중 3개에서 30%악화, 6개 JRA 핵심기준 중 적어도 1개 이하에서 30%개선 및 최소 2개의 활동성 관절로 정의되었다.
시험의 1부에서는 환자 69명 중 51명(74%)이 임상반응을 보여 2부에 참여했다. 2부에서는 위약군 26명 중 20명(77%)에 비해, 이 약을 계속 투여한 25명 중 6명(24%)이 질환 악화를 경험했다(p=0.007). 2부 시작부터 질환 악화까지의 시간 중앙값은 이 약 투여군에서 116일 이상, 위약군은 28일이었다. 90일째에 임상반응을 보여 2부에 참여한 환자 중 이 약을 투여 받은 환자의 일부는 3개월부터-7개월까지 호전이 지속된 반면, 위약을 투여 받은 환자에서는 호전이 없었다.
공개라벨 단일군 시험(n=127)에서 확장성 소수 관절염(EO)환자 60명(만 2-4세 15명, 만 5-11세 23명, 만 12-17세 22명), 골부착부위염 관련 관절염환자 38명(만 12-17세), 및 건선성 관절염환자 29명(만 12-17세)에게 이 약 0.8 mg/kg(1회 최대 50 mg까지)을 12주동안 투여했다. 각 JIA 하위군에서 대부분의 환자는 ACR Pedi 30 기준을 충족했다.
4) 비임상 정보
이 약의 독성학적 연구에서 용량제한 또는 표적장기 독성의 증거는 없다. 이 약은 일련의 in vitro 및 in vivo 시험에서 유전독성이 없는 것으로 간주되었다. 설치류에서 중화항체 발생으로 발암성시험, 수태능 및 출산후 독성에 대한 표준평가는 수행되지 않았다.
이 약은 마우스 또는 랫드에서 2000 mg/kg 1회 피하주사 또는 1000 mg/kg 1회 정맥투여 후 치사율이나 주목할 만한 독성징후를 유발하지 않았다. 이 약은 사람 권장용량인 25 mg보다 AUC기준 27배이상 높은 혈청 약물농도가 나타나는 용량(15 mg/kg)을 시노몰구스 원숭이에게 주 2회로 연속 4주 또는 26주 동안 피하투여 후 용량제한 또는 표적장기 독성을 유발하지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효) 기간 : 제조일로부터 30개월 저장방법 : 밀봉용기, 냉장보관(2-8℃)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2022.12.23.	2022.12.23.	2022.12.23.	-	-	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-	-
최종처리 일자	2023.03.06.	2023.02.10.	2023.02.14.	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅱ. 자료제출 의약품 > 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | |

[심사자 종합의견]

- ‘엔브렐도스디스펜서카트리지’는 기허가된 엔브렐프리필드주 완제품을 카세트(투여기기)에 부착한 새로운 용기로 엔브렐프리필드주의 제조공정에서 최종 조립하는 공정만 추가된 제품으로 ‘엔브렐프리필드주’와 동일한 효능·효과로 신청되었으나, smartclic(의료기기)과의 결합된 새로운 투여방법이 용법·용량에 반영되어 신청하였음.
  - ‘엔브렐도스디스펜서카트리지’의 기허가된 엔브렐프리필드주의 효능·효과, 용법·용량 적용은 타당하나 새로 제출된 투여방법과 사용상의 주의사항의 작성근거(기계 사용에 관한 객관적 근거: 외국 허가사항 또는 smartclic 심사사항)가 미제출되어 확인이 요청하였고, 유럽허가사항 확인함.

[약어 및 정의]

- TNF-α(tumour necrosis factor alpha)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역억제제.
- 약리작용 기전 : 에타너셉트는 TNF-α(tumour necrosis factor alpha)에 특이적으로 결합하여 TNF-α가 세포 표면의 TNF 수용체와 상호작용하는 것을 억제함으로써, TNF-α의 생물학적 기능(biological function)을 중화시킴. 또한 에타너셉트 TNF-α에 의해 유도되거나 조절되는 생물학적 반응을 조절

1.2. 기원 및 개발경위

- 엔브렐의 투여 편의를 위해 카트리지와 의료기기를 결합하여 투여되도록 새로운 용기(카트리지)를 개발함.
- 엔브렐 50밀리그램’과 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항이 거의 동일하게 작성함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기허가제품목인 엔브렐 시리즈 참조

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기허가제품목인 엔브렐 시리즈 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신청민원 자진취하 이력 있음(접수번호 : 20210218419)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 에타너셉트
- 일반명 : 에타너셉트

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 삼투압, 미생물한도, 순도(SDS-PAGE, SE-HPLC, 시알산 함량, 단백질 A 함량, 숙주유래 단백질, HIC) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 인산이나트륨이수화물, 인산이수소나트륨이수화물, 아르기닌염산염, 염화나트륨, 백당, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도(SE-HPLC, SDS-PAGE, HIC)) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당사항 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 미제출

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 냉장 보관(2-8℃), 제조일로부터 30개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 해당 품목의 안정성 자료는 조립공정 밸리데이션, 비교 동등성 자료 등을 종합적으로 고려하여 기허가 품목인 엔브렐50밀리그램프리필드주(에타너셉트,유전자재조합)의 안정성 자료로 갈음할 수 있음.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(EMA) : 2022.03.24. 변경허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 엔브렐 50밀리그램프리필드주와 비교