안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

허가일 : 2013년 05월 31일

담당자	연구관	과 장
송현	백경민	최영주

① 회 사 명	(유)한국비엠에스제약	② 문서번호	20120041417 (접수일 : 2012.04.02.)
③ 제 품 명	오렌시아서브큐프리필드시린지 125밀리그램(아바타셉트)	④ 구분	수입, 전문, 439
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1프리필드시린지 중 아바타셉트 125.875mg (숙주 : CHO 세포)		
⑥ 성 상	이 약은 무색 내지 연한 노란색의 맑거나 약간 유백색의 용액이 무색투명한 유리 바이알에 담겨 조립된 프리필드시린지로 눈에 보이는 미립자가 없다.		
⑦ 신청효능·효과	**1. 성인 류마티스 관절염** 중등증 ~ 중증의 활동성 류마티스 관절염을 가진 성인 환자 **2. 소아 특발성 관절염** 18세 이하의 소아에서 오렌시아 피하주사 투여는 안전성과 유효성이 확립되지 않았다. 해당 자료는 없다.		
⑧ 신청용법·용량	**1. 성인 류마티스 관절염** 오렌시아는 단독치료제로 사용하거나 또는 TNF 길항제를 제외한 DMARDs와 병용으로 투여할 수 있다. 1) 정맥 주사 요법 오렌시아 정맥주사는 표 1에 제시한 체중 범위별 투여량을 참고하여 30분간 정맥내 주입으로 투여해야한다. 첫 정맥 투여 이후에, 정맥 주입은 첫 주입 이후 2주 및 4주 후, 그리고 그 이후에는 매 4주마다 투여해야 한다.		

표 1. 정맥 주입시 오렌시아 용량

환자 체중	용량	바이알 개수[a]
< 60 kg	500 mg	2
60 내지 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1 g	4

[a] 각 바이알에는 아바타셉트 250mg이 들어있다.

2) 피하 주사 요법

	단독으로 도입 용량(표 1에 있는 환자 체중 분류에 따라)을 정맥투여 후에, 오렌시아 첫 125 mg 피하 주사는 하루 이내에 제공되어야 하며, 그 후 일주일에 한번 125 mg을 피하주사 한다. 정맥 주입을 받기 불가능한 환자는 도입 용량 정맥투여 없이 오렌시아 피하주사를 일주일에 한번 투여하는 것으로 시작할 수 있다. 오렌시아 정맥주사에서 피하주사로 변경하는 환자는 다음에 계획된 정맥주사 용량 대신에 첫 피하주사 용량을 적용한다. **2. 소아 특발성 관절염** 18세 이하의 소아에서 오렌시아 피하주사 투여는 안전성과 유효성이 확립되지 않았다. 해당 자료는 없다
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 차광보관을 위해 원포장을 유지할 것, 제조일로부터 30개월
⑩ 기원 및 개발경위	이미 허가된 오렌시아주 250밀리그램(아바타셉트)는 정맥내 주입임 SC 제형을 개발하여 환자의 자가 투여를 가능토록 함
⑪ 약리작용기전	• 아바타셉트는 CD80/86이 T세포의 CD28과 상호작용하는 것을 방지, 즉 T세포의 완전활성화를 저해하는 CTLA4 부위를 통해 항원존재세포 위의 CD80/86과 가역적으로 결합함.
⑫ 국내외 사용현황	• 국내 허가 - 오렌시아주250밀리그램(아바타셉트) 2010.03.29 • 국외 허가 - 미국 : 2005. 12. 23 RA / 소아 특발성 관절염 (JIA) - 유럽 : 2007. 05. 21 RA
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가•심사 규정 (식품의약품안전청 고시 제2013-2호, 2013.01.16.)
⑭ 검토결과	시정적합
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

(붙임 1) 시정사항

- 오렌시아서브큐프리필드시린지125밀리그램(아바타셉트), (유)한국비엠에스제약

□ 효능·효과

성인 류마티스 관절염

중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염을 가진 성인 환자

□ 용법·용량

성인 류마티스 관절염

아바타셉트는 단독치료제로 사용하거나 또는 TNF 저해제를 제외한 DMARDs와 병용으로 투여할 수 있다.

1) 피하 투여 요법

이 약은 피하 투여용으로만 사용해야 한다.

이 약을 사용하기 전에 먼저 부하 용량으로 표 1에 따라 오렌시아주250밀리그램(아바타셉트)을 정맥 투여한 후, 하루 이내에 이 약의 첫 피하 투여를 실시해야 한다. 그 후 일주일에 한 번 이 약을 피하 투여한다.

정맥 주입을 받기 불가능한 환자는 부하 용량 정맥 투여 없이 이 약을 일주일에 한 번 투여하는 것으로 시작할 수 있다. 오렌시아 정맥 투여를 받고 있던 환자가 피하 투여로 변경하는 경우에는 다음에 계획된 정맥 투여 용량 대신에 첫 피하 투여 용량을 적용한다.

2) 정맥 투여 요법

부하 용량으로서 오렌시아주250밀리그램(아바타셉트)을 이용한 정맥 투여는 표 1에 제시한 체중 범위별 투여량을 참고하여 30분간 정맥 내 주입으로 투여해야한다.

표 1. 정맥 투여 시 오렌시아주250밀리그램(아바타셉트)의 용량

환자 체중	용량	바이알 개수[a]
< 60 kg	500 mg	2
60 내지 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1 g	4

[a] 각 바이알에는 아바타셉트 250mg이 들어있다.

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약은 주성분(아바타셉트)이나 또는 이외의 구성 성분에 과민반응을 나타내는 것으로 알려진 환자에게 투여해서는 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) Tumor Necrosis Factor (TNF) 저해제와 병용 투여

성인 류마티스 관절염 환자에서의 위약 대조 임상시험 결과, 오렌시아 정맥 주사와 TNF 저해제를 동시에 투여한 피험자들에서 TNF 저해제만 투여 받은 환자들에 비하여 감염(TNF 저해제 병용 63% : TNF 저해제 단독 43%) 및 중증 감염(TNF 저해제 병용 4.4% : TNF 저해제 단독 0.8%) 발생이 더 많았다. 또한, 이 임상시험에서 오렌시아 정맥 주사와 TNF 저해제와의 병용 투여 시 오렌시아 단독 투여에 비해 현저한 효력 증가를 입증하는 데에 실패하였다. 그러므로, 아바타셉트와 TNF 저해제와의 병용 투여는 권장되지 않는다. TNF 저해제 치료에서 아바타셉트 치료로 전환하는 동안에는, 환자들에게 감염 증상이 나타나지 않는지 면밀하게 관찰해야 한다.

2) 과민반응

오렌시아 정맥 투여에 대한 류마티스 관절염 피험자 4,149명의 이중 맹검 및 연장 공개 라벨 임상시험 결과 아나필락시스와 아나필락시양 반응은 드물었으나(<0.1%) 치명적일 수 있다. 아나필락시스와 아나필락시양 반응은 첫 점적주입 이후 발생할 수 있다. 오렌시아 정맥 주사의 시판 후 조사에서 오렌시아 첫 점적주입 이후 치명적인 아나필락시스가 한 건 보고되었다. 아나필락시스 또는 다른 심각한 알러지 반응이 발생할 경우, 아바타셉트의 투여는 적절한 치료법으로의 변경과 함께 신속히 중단되어야 하고, 아바타셉트의 사용은 영구적으로 중단되어야 한다.

그 외 오렌시아를 정맥으로 점적주입 후 24시간 이내에 발생하는 저혈압, 두드러기와 호흡곤란과 같은 약물 과민반응과 관련된 반응은 흔하지 않게(<1%) 발생하였다. 임상시험에서 오렌시아 정맥 주사로 치료 받은 소아 특발성 관절염 피험자 190명 중, 한 례의 약물 과민반응(0.5%)이 나타났다. 약물 과민반응이 나타날 경우 이에 대한 적절한 의학적 처치 방법이 즉시 사용될 수 있어야 한다.

3) 감염

아바타셉트를 투여 받은 환자에서 패혈증과 폐렴을 포함하여 중증의 감염증이 보고되었다. 이러한 감염증의 일부는 치명적이었다. 대부분의 이러한 중증 감염증은 그 기저질환 뿐만 아니라, 감염이 발생되기 쉬운 면역억제치료를 병행하는 환자들에게서 발생하였다. 아바타셉트를 다음의 환자에게 사용하고자 할 때에는 특히 주의를 기울여야 한다:

- 재발성 감염 병력 환자
- 감염이 발생되기 쉬운 기저 상태
- 또는 만성, 지연성 혹은 국소 감염.

아바타셉트를 투여하는 중에 새로운 감염이 발생하는 환자는 면밀하게 관찰해야 한다. 만일 환자에게 중증의 감염이 발생할 경우에는 아바타셉트 투여를 중단해야 한다. TNF 저해제와 아바

타셉트를 병용 투여하는 환자에서 중증 감염 발생률이 높았다.

아바타셉트를 포함하여, 면역조절 치료를 개시하기 이전에, 환자들은 투베르쿨린 피부 반응 검사로 결핵 잠복 감염 검사를 해야 한다. 아바타셉트를 결핵 반응 양성 환자에게 투여한 경험은 없으며, 잠복기 결핵 환자에서 아바타셉트의 안전성은 밝혀지지 않았다. 결핵 선별검사에서 양성을 나타낸 환자는 아바타셉트로 치료를 수행하기 전에 표준 치료법으로 치료를 받아야 한다.

항 류마티스 치료는 B형 간염 재활성과 관련이 있다. 그러므로 아바타셉트로 치료를 시작하기 전에 공인된 가이드라인에 따라서 간염 바이러스 검사를 수행해야 한다. 간염에 양성을 나타낸 환자들은 아바타셉트의 임상시험에서 제외되었다.

4) 예방접종

생백신은 아바타셉트와 동시에 또는 아바타셉트 투여 중단 후 3개월 이내에 투여해서는 안 된다. 아바타셉트를 투여 받는 환자에게 생백신을 투여했을 때 감염의 2차 전염에 관한 자료는 없다.

작용 기전을 고려했을 때, 아바타셉트는 일부 예방접종의 효력을 무디게 할 수 있다.

폐렴구균 백신에 대한 아바타셉트의 영향을 분석하기 위해 23가 폐렴구균 백신을 건강한 피험자 80명 및 류마티스 관절염 피험자 112명에게 투여한 결과, 오렌시아를 정맥 투여한 건강한 피험자의 경우 오렌시아를 투여 하지 않은 대조군과 비교했을 때 항체 역가가 2배 이상 상승한 피험자의 비율에는 유의성 있는 차이가 없었으나 오렌시아 정맥 투여 2주 후 예방접종을 실시한 피험자가 일반적으로 낮은 평균 역가를 보였다. 류마티스 관절염 피험자의 경우 폐렴구균 예방접종 후 이 약을 투여한 피험자 중 기저치에서 방어 항체가 있었던 피험자의 42.4%(28/66), 기저치에서 방어 항체가 없었던 피험자의 73.9%(34/46)에서 항체 역가가 최소 2배 이상 상승하는 면역 반응을 보였다.

5) 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자에서의 투여

아바타셉트를 투여 받은 성인 만성 폐쇄성 폐질환 환자는 위약에 비교하여 만성 폐쇄성 폐질환의 악화, 기침, 건성 수포음 및 호흡곤란을 비롯한 이상 반응이 더 자주 나타났다. 류마티스 관절염과 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서의 아바타셉트의 사용은 주의를 기울여야 하고, 환자들의 호흡기계 상태가 악화되지 않는지를 면밀히 관찰하여야 한다.

6) 면역억제

T세포가 세포 면역 반응을 매개하기 때문에, 아바타셉트를 포함한 T세포 활성을 저해하는 약물들은 감염과 악성종양에 대한 숙주 방어 기작에 영향을 미칠 가능성이 존재한다. 악성 종양의 발생과 진행에 대한 아바타셉트 치료의 영향은 완전히 밝혀지지 않았다. 성인 류마티스 관절염 환자를 대상으로 하는 임상 시험에서, 아바타셉트 투여군 피험자는 위약 투여 피험자에 비하여 높은 빈도의 감염 발생이 관찰되었다.

3. 이상반응

1) 이 약을 투여한 성인 류마티스 관절염 피험자에 대한 임상 경험

① 주사부위 반응

성인 류마티스 관절염 환자 중 메토트렉세이트를 기본 약물로 치료 받았으나 메토트렉세이트에 불충분한 반응을 경험한 1,457명의 피험자를 대상으로 한 이 약과 오렌시아 정맥 투여 시 유효성과 안전성을 비교하는 무작위배정, 이중 맹검, 이중 위약, 비열등성 시험 결과, 주사 부위 반응의 전반적인 빈도는 이 약 투여군과 오렌시아 정맥 투여군(피하 투여 위약군)에서 각각 2.6%(19/736)와 2.5%(18/721)였다. 모든 주사 부위 반응(혈종, 소양증, 홍반 포함)은 심한 정도에 따라 경증(83%)에서 중증(17%)이었고, 약물 중단이 필요하지 않았다.

② 면역원성

메토트렉세이트를 기본 약물로 치료 받았으나 메토트렉세이트에 불충분한 반응을 경험한 성인 류마티스 관절염 피험자에서 이 약과 오렌시아 정맥 투여의 면역원성을 비교한 결과, 아바타셉트에 대한 면역원성의 전반적인 빈도는 이 약 투여군과 오렌시아 정맥 투여군에서 각각 1.1%(8/725)와 2.3%(16/710)였다. 이 비율은 이전의 경험과 일치하였으며, 약물동력학, 안전성 또는 유효성에 대한 영향과 면역원성은 상관관계가 없었다.

③ 오렌시아 정맥 투여 부하 용량 없이 이 약을 단독 투여하였을 때의 면역원성 및 안전성

이전에 아바타셉트나 다른 CTLA4Ig을 투여 받은 적이 없는 100명의 류마티스 관절염 피험자를 대상으로 오렌시아 정맥 투여 부하 용량 없이 단독으로 이 약을 투여한 임상시험에서 메토트렉세이트 병용 또는 이 약 단독 투여군에서 4개월 후 아바타셉트에 대한 항체의 생성은 관찰되지 않았다.

④ 이 약 투여 중단 및 재투여에 대한 면역원성 및 안전성

메토트렉세이트를 병용 투여하는 류마티스 관절염 환자를 대상으로 이 약 투여 중단(3개월)과 재시작이 면역원성에 미치는 영향을 조사한 결과, 이 약을 계속 투여 받은 피험자들은 항 아바타셉트 항체가 관찰되지 않았고(0/38명) 투약을 중단한 피험자들은 9.6%(7/73)에서 항 아바타셉트 항체가 생성되었다. 다시 이 약을 투여했을 때 면역원성이 발생한 비율은 이 약을 지속적으로 투여한 군은 2.6%(1/38), 투약 중단기에 위약을 투여한 군에서는 2.7%(2/73)였다. 재투여 요법에 따른 주사 부위 반응은 없었고, 3개월 동안 이 약 투여를 중단한 피험자에서의 치료 반응은 이 약의 투여를 유지한 피험자와 비교할 때 오렌시아 정맥 부하 투여 여부에 상관 없이 차이가 없었다. 이 연구에서 관찰된 안전성은 다른 연구에서 관찰된 것과 일치하였다.

2) 오렌시아 정맥 투여 성인 류마티스 관절염 피험자에 대한 임상 연구 경험

여기에 서술된 자료는 위약 대조 임상시험에서 활동성 류마티스 관절염 환자에 대해 오렌시아를 정맥 투여했을 때의 노출을 나타낸다(오렌시아 정맥 투여 1,955명, 위약 989명). 본 임상 연구에서는 6개월(오렌시아 정맥 투여 258명, 위약 133명) 또는 1년(오렌시아 정맥 투여 1,697명, 위약 856명)의 이중 맹검, 위약 대조 기간을 두었다. 이 환자들 중 일부는 TNF 저해제와 같은 생물학적 DMARD 치료를 병행하였다(오렌시아 정맥 투여와 생물학적 DMARD 병용 204명, 위약과 생물학적 DMARD 병용 134명).

류마티스 관절염 임상 시험에서 피험자의 대부분은 오렌시아 정맥 투여와 함께 한 개 이상의

다음 약물을 병용 투여하였다: MTX, NSAIDs, 코르티코스테로이드, TNF 저해제, 아자티오프린, 클로로퀸, 금, 히드록시클로로퀸, 레프루노미드, 설파살라진 및 아나킨라.

가장 중증의 이상반응은 중증 감염 및 악성종양이었다.

가장 빈번하게 보고된 이상 반응은(오렌시아 정맥 투여 환자의 10% 이상에서 발생) 두통이었다.

임상적 개입(오렌시아 정맥 투여 중지 또는 중단)을 초래한 가장 빈번한 이상반응은 감염으로 인한 것이었다. 투여 일시 중지를 초래한 감염은 상기도 감염(1.0%), 기관지염(0.7%), 대상포진(0.7%)순이었다. 치료를 중단하게 한 이상 반응은 폐렴(0.2%), 국소 감염(0.2%) 그리고 기관지염(0.1%) 순이었다.

① 감염

위약 대조 임상 시험에서, 감염은 오렌시아 정맥 투여 피험자의 54% 및 위약 투여 환자의 48%에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 감염은(피험자의 5-13%) 상기도 감염, 비인두염, 부비동염, 요로감염, 인플루엔자 및 기관지염이었다. 위약 투여 피험자에 비하여 오렌시아 정맥 투여 환자에게서 높은 빈도(0.5% 이상)로 나타난 감염 중 전체 피험자의 5% 미만에서 발생한 감염은 비염, 단순포진 그리고 폐렴이었다.

오렌시아 정맥 투여 피험자의 3.0% 및 위약 투여 피험자의 1.9%에서 중대한 감염이 보고되었으며 이 중 오렌시아 정맥 투여 피험자에서 가장 흔하게 발생한 것은 폐렴, 연조직염, 요로 감염, 기관지염, 게실염 및 급성 신우신염이었다.

11,584 환자-년 노출 동안 4,149명의 피험자가 오렌시아 정맥 주사를 투여 받은 이중 맹검 및 연장 공개 라벨 임상 시험에서 중대한 감염의 발생률은 100환자-년 당 2.87이었고 연간으로 환산한 발생률은 변화가 없었다.

② 악성종양

위약 대조 임상 시험에서(오렌시아 정맥 투여 1,955명 - 투여 기간의 중앙값 12개월), 악성종양의 전반적인 발생 빈도는 오렌시아 정맥 투여 및 위약 투여 피험자에서 유사하였다(각각 1.3% 및 1.1%). 하지만, 위약 투여 피험자에 비하여(0명) 오렌시아를 정맥 투여한 피험자에서 더 많은 폐암 증례(4명, 0.2%)가 관찰되었다.

11,932 환자-년(5년 이상 아바타셉트로 치료 받은 1,000명 이상 중)동안 4,149명의 피험자에게 오렌시아 정맥 주사를 투여한 이중 맹검 시험 및 연장 공개라벨 임상 시험에서 악성종양 발생률은 100환자-년 당 1.42였고 연간으로 환산한 발생률은 변화가 없었다. 100환자-년 당 발생률은 비흑색종 피부암은 0.73, 고형 악성종양은 0.59, 혈액학적 악성종양은 0.13이었다. 가장 빈번하게 보고되는 암은 폐암(100환자-년 당 0.15)이었고, 가장 흔한 혈액학적 악성종양은 림프종(100환자-년 당 0.07)이었다.

공개 연장시험을 포함한 이중 맹검 시험에서 주요 암종(비흑색종 피부암, 고형암, 혈액학적 악성종양) 또는 개별적 종양에 대해서 이중 맹검기에 비해 전체 기간의 악성종양의 발생률이 증가하지 않았다.

임상시험의 공개 라벨 기간 동안 보고된 악성 종양의 종류와 형태는 이중 맹검기에 보고된 것과 유사하였다.

임상시험 동안 관찰된 악성종양의 발생률은 나이와 성별이 일치하는 류마티스 관절염 인구에서 예상되는 것과 일치하였다.

아바타셉트를 투여한 류마티스 관절염 피험자들은 Surveillance, Epidemiology 및 End Results(SEER, 미국 암 관련 통계 프로그램) Database를 근거로 한 나이와 성별이 일치하는 일반인 집단에 비해 림프종 발생률이 약 2.49배 정도 높았다. 류마티스 관절염 환자, 특히 상당히 활동성인 질환인 경우, 림프종 발생에 대해 고위험군이다.

아바타셉트를 투여한 류마티스 관절염 피험자에게 발생한 피부, 유방, 방광, 자궁경부, 대장, 자궁내막, 위, 혈액, 흑색종, 골수형성 이상 증후군, 난소암, 전립선암, 신장암, 갑상선암 및 자궁암 등이 포함되었다.

사람에서 악성종양 발생에 대한 아바타셉트의 잠재적인 역할은 아직 알려져 있지 않다.

③ 주입과 관련된 반응 및 과민반응

활동성 류마티스 관절염으로 진단된 18세 이상의 환자에 대한 임상연구들에서 약물 주입 관련 급성 반응(주입 시작 후 1시간 이내에 보고된)은 위약군의 피험자보다 오렌시아 정맥 투여 피험자에서 더욱 흔하게 나타났다(오렌시아 정맥 투여군 9%, 위약군 6%). 가장 빈번하게 보고된 (1-2%) 반응은 어지럼증, 두통, 고혈압이었다.

저혈압과, 혈압 감소, 혈압 증가, 호흡곤란과 같은 심폐 증상 및 기타 오심, 홍조, 두드러기, 기침, 과민증, 소양증, 발진, 천명을 포함한 증상을 포함하여, 약물 주입 관련 급성 반응은 오렌시아 정맥 투여군의 0.1% 초과, 1% 이하의 피험자에서 보고되었다. 대부분의 이와 같은 반응은 경증이거나 중등도였다. 오렌시아 정맥 투여 피험자 중 1% 미만이 주입 관련 급성 반응으로 임상시험을 중단하였다. 대조군 임상시험에서, 주입 관련 급성 반응으로 시험 치료를 중단한 피험자는 위약 투여군에서는 2명이었으나 오렌시아 정맥 투여군에서는 6명이었다.

임상시험에서 오렌시아를 정맥 투여한 피험자 2,688명 중 두 건의 아나필락시스 또는 아나필락시양 반응이 나타났다. 저혈압, 두드러기, 호흡부전과 같이 약물 과민증과 잠재적으로 관련이 있는 기타 반응은 오렌시아 정맥 투여한 피험자 중 각각 0.9% 미만에서 발생하였으며 전반적으로 오렌시아 정맥 주입 24시간 이내에 발생하였다. 과민반응이 나타날 경우 치료를 위한 적절한 의학적 처치 방법이즉시 사용될 수 있어야 한다.

④ 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자에서 약물 이상 반응

활동성 류마티스 관절염으로 진단된 18세 이상의 피험자에 대한 임상 연구의 일부로서, 오렌시아를 정맥 투여한 37명의 COPD 피험자 및 위약을 투여한 17명의 COPD 피험자가 포함되었다. 오렌시아를 정맥 투여한 COPD 피험자는 위약을 투여 받은 피험자보다 더 빈번하게 약물 이상 반응이 나타났다(각각 97% 대 88%). 오렌시아를 정맥 투여한 피험자가 위약 투여 피험자보다 호흡 이상이 더 빈번하게 발생했다(각각 43% 대 24%); 이것은 COPD 악화, 기침, 건성 수포음과 호흡곤란을 포함한다. 위약을 투여한 COPD 피험자보다 오렌시아를 정맥 투여한 COPD 피험자에서 더 높은 비율로 COPD 악화(37명의 피험자 중에 3명 [8%])와 폐렴(37명의 피험자 중 1명 [3%])을 포함하여 중증의 약물 이상 반응이 나타났다(27% 대 6%).

⑤ 기타 이상반응

위약 대조 류마티스 관절염 임상시험에서 오렌시아를 정맥 투여한 피험자들 가운데 최소 1%의 피험자 및 3% 이상의 피험자에게서 발생한 이상반응을 다음의 표 2에 요약하였다.

표 2 : 위약 대조 류마티스 관절염 임상시험에서 오렌시아를 정맥 투여한 피험자들 가운데 최소 1%의 피험자 및 3% 이상의 피험자에서 발생한 이상반응

이상반응	오렌시아 정맥 투여 (n=1,955)[a](%)	위약 (n=989)[b](%)
두통	18	13
비인두염	12	9
어지러움	9	7
기침	8	7
요통	7	6
고혈압	7	4
소화불량	6	4
요로감염	6	5
발진	4	3
팔다리 통증	3	2

[a] 생물학적 DMARDs 요법을 병용한 피험자 204명 포함(adalimumab, anakinra, etanercept, 또는 infliximab)

[b] 생물학적 DMARDs 요법을 병용한 피험자 134명 포함(adalimumab, anakinra, etanercept, 또는 infliximab)

위약 대조 류마티스 관절염에 대한 임상 시험 중 3% 이상의 피험자에서 발생되었으며 오렌시아를 정맥 투여한 피험자에서 위약보다 좀 더 빈번하게 발생하였으나 그 차이는 1% 미만인 이상반응은 설사(오렌시아 정맥 투여군 3.7%, 위약군 3.3%)와 피로(오렌시아 정맥 투여군 3.5%, 위약군 3.2%)이다.

'2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 또는 위의 이상반응에 언급되지 않은 이상반응으로서 피험자에게서 3% 미만으로 발생하고 오렌시아를 정맥 투여한 피험자에서 위약보다 0.2% 초과로 좀 더 많이 발생한 기타 빈번하지 않은 이상반응은 아래와 같다.

- 감염 : 하기도 감염(기관지염 포함), 단순포진, 상기도 감염(기관염 포함), 비염, 치아 감염, 감염성 피부 궤양, 손발톱진균증
- 양성, 악성, 정의되지 않은(낭종, 용종 포함) 종양 : 기저세포암종
- 혈액, 림프계 질환 : 백혈병, 혈소판감소증
- 정신과 질환 : 우울증, 불안
- 신경계 질환 : 감각이상
- 안과 질환 : 결막염, 시력 감퇴
- 귀와 내이 질환 : 현기증
- 심장 질환 : 심계항진, 빈맥, 서맥

- 혈관 질환 : 홍조, 저혈압, 안면홍조
- 위장관 질환 : 복통, 설사, 오심, 위염, 구강 궤양, 아프타구내염
- 피부와 피하조직 질환 : 탈모, 피부건조, 다한증, 홍반, 잦은 멍, 발진(알러지성 피부염 포함)
- 근골격, 연결조직과 뼈 질환 : 관절통
- 생식계, 유방 질환 : 무월경증, 월경과다
- 일반적 질환과 주사 부위 상태 : 무력증, 인플루엔자 유사 증상, 피로
- 기타 : 혈압 상승, 혈압 증가, 체중 증가

의학적으로 관련이 있는 것으로 판단되나 오렌시아 정맥 투여 피험자와 위약 투여 피험자 간의 발생빈도 차이가 0.2% 미만인 이상반응은 수면 장애(불면증 포함)와 비정상적인 간 기능 수치(간 효소 상승 포함)이다.

⑥ 면역원성

오렌시아 정맥 주사를 2년까지 투여한 류마티스 관절염 환자에서 아바타셉트에 대한 항체를 ELISA법으로 평가한 결과 1,993명의 환자 중 34명(1.7%)에서 아바타셉트에 대한 결합 항체가 생성되었다.

아바타셉트의 작용 부위인 CTLA-4에 결합 활성이 확인된 검체에서 세포를 기반으로 한 luciferase reporter assay로 중화 항체의 존재를 평가한 결과 9명의 평가 가능한 환자 중 6명(67%)이 중화 항체를 갖고 있었다.

아바타셉트의 간섭을 배제하기 위하여 오렌시아 정맥 투여를 56일 이상 중단한 154명을 하위 분석한 결과 9명(5.8%)의 환자에게서 아바타셉트에 대한 항체가 생겼다.

항체 생성과 임상 반응 또는 약물 이상 반응과의 상관관계는 관찰되지 않았다.

3) 시판 후 사용 경험

아바타셉트의 허가 후 사용기간 동안 약물 이상 반응이 보고되어 왔다. 이 반응들은 불명확한 크기의 환자군에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 그 빈도를 신뢰성 있게 예측할 수 있거나 아바타셉트에 대한 표면적인 관계를 정립하기는 어렵다. 성인 류마티스 관절염 환자에서 아바타셉트의 시판 후 사용 경험을 기반으로 하여, 아바타셉트의 허가 후 사용기간 동안 다음의 추가적인 약물 이상 반응이 확인되었다.

- 혈관염(피부혈관염과 백혈구파괴성혈관염 포함)

4. 약물상호작용

1) TNF 저해제

아바타셉트와 TNF 저해제 병용 투여는 중증 감염 위험을 증가시키는 것과 관련이 있었으며, TNF 저해제 단독으로 투여하는 것에 비하여 추가적인 유의한 효과는 없었다. 아바타셉트와 TNF 저해제와의 병용 투여는 권장되지 않는다.

2) 기타 생물학적 류마티스 관절염 치료제

아나킨라와 같은 기타 생물학적 류마티스 관절염 치료제와 아바타셉트를 병용 투여하는 것에 대한 안전성과 유효성을 평가할 만큼의 충분한 경험이 없기 때문에, 이러한 병용은 권장되지 않는다.

5. 특정 모집단에서의 사용

1) 임부에 대한 투여

임부에 대한 아바타셉트 사용에 있어서 적절하고 잘 계획된 임상시험은 없었다. 아바타셉트는 동물에서 태반을 통과하는 것으로 나타났으며, 동물에서의 생식발생 연구에서 면역 기능 변형이 발생했다. 아바타셉트는 임부에 대해 잠재적인 이득이 태아에 대한 잠재적인 위해를 정당화할 수 있는 경우에만 임신 기간 동안 사용해야 한다.

아바타셉트를 AUC 기준으로 사람에 대한 최고 권장 용량(MRHD, maximum recommended human dose, 10mg/kg)의 약 29배 가량인 300 mg/kg까지를 임신한 마우스에게, 200 mg/kg까지를 임신한 랫트와 토끼에게 투여하였을 때 최기형성은 관찰되지 않았다.

아바타셉트를 임신 초기와 수유기에 걸쳐서 매 3일마다 암컷 랫트에 투여하였을 때, AUC 기준으로 MRHD(10 mg/kg)의 3배 가량인 45 mg/kg 용량까지 자손에서 유해사례가 나타나지 않았다. 하지만, MRHD에 비해 11배 높은 200 mg/kg 용량에서 암컷 새끼들에서 T세포에 의존적인 항체 반응의 9배 증가 및 암컷 새끼 한 마리에서 갑상선 염증을 포함한 면역 기능의 변형이 관찰되었다. 이러한 소견이 아바타셉트가 사람의 자궁 내에 노출되어 자가면역 질환 발생의 위험이 있는지에 대해서는 밝혀지지 않았다. 사람의 태아 면역계 상태를 더 잘 대표할 수 있는 새끼 랫트에 대한 아바타셉트 노출에서 갑상선과 췌장의 감염을 포함한 면역계 이상이 발생했다.

2) 수유부에 대한 투여

아바타셉트가 모유로 배설되는지 또는 모유를 먹는 아기에게 전신적으로 흡수되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 하지만, 아바타셉트는 랫트의 유즙으로 배설되었다. 많은 약물들이 모유로 배설되고 모유를 먹는 아기들이 아바타셉트로 인한 중증 이상반응을 나타낼 가능성이 있기 때문에, 모체에 약물을 투여했을 때의 이득과 위험을 고려하여 약물 투여를 중단하던지 수유를 중단하던지 결정을 해야 한다.

3) 소아에 대한 투여

18세 이하의 소아에서의 이 약(오렌시아 피하 투여)의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

오렌시아 정맥 투여는 중등도에서 중증의 6세 이상의 활동성 다관절 소아 특발성 관절염 환자에서 단독 치료제로 사용하거나 MTX와 병용하여 사용할 수 있다.

면역계가 성숙되기 전의 새끼 랫트에 아바타셉트를 노출시킨 연구에서 갑상선 및 췌장 감염과 사망에 이르게 하는 감염 발생의 증가를 포함하는 면역계 이상이 관찰되었다. 성숙한 마우스와 원숭이에 대한 연구에서도 비슷한 소견이 나타났다. 랫트의 면역계는 출생 후 첫 몇 주 안에 발달되지 않기 때문에, 이러한 결과와 6세 이상(면역계가 대부분 발달이 된 연령)의 사람에서의

관련성은 알 수 없다.

6세 미만의 소아 환자에게 아바타셉트 사용 시의 안전성과 유효성은 아직 확립되지 않았다. 그러므로, 아바타셉트는 6세 미만의 환자에게 사용이 권장되지 않는다.

4) 고령자에의 투여

75세 이상의 피험자 53명을 포함하여, 65세 이상의 피험자 총 323명이 임상시험에서 아바타셉트를 투여 받았다. 이들 고령자와 젊은 환자들 간에 안전성이나 유효성 면에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았지만, 차이를 배제하기에는 이들 피험자 수가 너무 적다. 65세 이상의 아바타셉트 투여 피험자들 가운데 중증 감염과 악성 종양 빈도는 65세 미만보다 높았다. 일반적으로 고령자에게서 감염과 악성 종양의 발생률이 높기 때문에, 고령자 치료를 할 때에 주의를 기울여야 한다.

6. 과량 투여 시의 처치

아바타셉트는 정맥 내 주입으로 최대 50 mg/kg 용량까지는 분명한 독성 반응 없이 투여되었다. 과량 투여 시, 이상반응의 증상 및 징후가 나타나는지 환자를 관찰하고 적절한 대증 치료를 할 것이 권장된다.

7. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 프리필드 시린지의 형태로 공급 되는 이 약은 냉장고에서 2℃ ~ 8℃로 보관한다. 프리필드 시린지에 기재된 사용기한이 지나면 사용하지 않는다. 개봉 시까지 원래의 포장상태로 차광하여 보관한다. 이 약은 냉동하여서는 안 된다.

8. 적용상의 주의

1) 이 약은 정맥 주입용이 아니다. 이 약은 의사 또는 의료 전문가의 지시에 따라 사용되어야 한다. 피하 투여 기술에 대한 적절한 교육 후에 의사 또는 의료 전문가가 자가 주사가 적절하다고 결정하면 환자는 이 약을 자가 주사해도 된다. 환자는 의약품 투여에 대한 추가적인 상세설명이 포함된 사용 설명서*에서 제공되는 지시사항을 따르도록 교육받아야 한다.(* 사용 설명서 : 이 약을 처방 받아 자가 주사하는 환자에게 따로 제공되는 설명서).

2) 이 약을 사용하는 환자는 사용설명서에서 제공되는 지시에 따라 이 약 125mg이 제공되는 주사기(1mL)에 있는 전부를 투여하도록 교육받아야 한다.

3) 주사 부위를 번갈아가며 투여해야 하며, 피부가 연하거나 멍들거나 붉거나 딱딱한 부위에는 절대 주사하지 않아야 한다.

4) 이 약은 맑고 무색이거나 담황색이어야 한다. 투여 전에 미립자와 변색여부를 육안으로 검사하여야 하며 미립자가 있거나 변색이 된 약은 사용해서는 안 된다.

5) 부하 용량을 투여하기 위한 정맥 투여 시에는 '오렌시아주250밀리그램(아바타셉트)'의 허가 사항을 따라야 한다.

□ **저장방법 및 사용기간**

제조일로부터 30개월, 밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 차광보관을 위해 원포장을 유지하며, 동결을 피할 것. 끝.

(붙임 2) 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청 고시 제2013-2호, 2013.01.16.) 제23조 [별표1] II. 자료제출의약품 1) 신규품목

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
9. 기타 따로 분류되지 않은 품목																																				
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	x
면제사유	· 기 허가된 오렌시아주250밀리그램(아바타셉트)에 대하여 투여 경로가 정맥 주입에서 피하 투여로 변경된 새로운 품목 · 따라서 3. 가. 3), 4., 5., 8.의 자료는 기 허가 자료를 근거로 갈음함 · 이미 허가된 제품의 새로운 제형 추가이므로 6. 나.의 자료는 면제함																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료

2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료

3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)

4) 기준 및 시험방법

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

2) 제조방법에 관한 자료

3) 기준 및 시험방법

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

[심사자 종합적 검토의견]

- 본 제제의 주성분인 아바타셉트는 CD80/86이 T세포의 CD28과 상호작용하는 것을 방지, 즉 T세포의 완전 활성화를 저해하는 CTLA4 부위를 통해 항원존재세포 위의 CD80/86과 가역적으로 결합하는 기전을 가지고 있으며, 성인 류마티스 관절염 및 소아 특발성 관절염을 대상으로 체중 기반으로 10mg/kg 용량을 계산하여 정맥 주입하는 바이알 형태의 오렌시아주250밀리그램(아바타셉트)로 2010.3.29.에 품목허가된 바 있음.
- 본 건은 프리필드시린지 형태로 125mg 고정용량으로 매주 자가 투여할 수 있도록 하여 환자의 편의성을 높이고자 개발된 '오렌시아서브큐프리필드시린지125밀리그램(아바타셉트)' 품목허가신청으로 여러 건의 임상시험을 통해 아바타셉트 고정용량 피하 투여 시의 안전성과 유효성을 체중 기반 정맥 투여와 비교하였음. 아바타셉트 피하 투여는 정맥 투여와 유효성 및 안전성 프로파일, 면역원성 프로파일 면에서 유사하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 본 제제는 기 승인된 정맥 투여를 위한 바이알 제형의 아바타셉트를 피하 투여를 위한 프리필드시린지로 확장하여, 환자의 자가 투여를 가능하게끔 하고자 하였음.
- 본 제제는 체중과 상관 없이 매주 125 mg을 피하 투여하며 IV 부하 투여와 함께 시작하거나 부하 투여 없이 시작할 수 있다. 아바타셉트 정맥 투여 요법에서 피하 투여 요법으로 바꾸는 환자는 다음 번 정맥 투여 대신 첫 피하 투여를 한다.
- 미국에서는 2011년 7월에, EU에서는 2012년 10월에 해당 품목의 허가를 받았음

1.2. 약리작용기전

- 아바타셉트는 CD80/86이 T세포의 CD28과 상호작용하는 것을 방지, 즉 T세포의 완전활성화를 저해하는 CTLA4 부위를 통해 항원존재세포 위의 CD80/86과 가역적으로 결합함.
- 류마티스성 관절염에서 T세포의 중심적인 역할로 인해 아바타셉트로 T세포 활성을 저해하면 활성 T세포 증식, 염증 전 사이토카인의 생성, 그리고 자가 항체 분비와 같은 중요 염증 전 진행에 영향을 주어 염증과 구조손상을 줄임.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 이 약의 주성분인 아바타셉트는 사람의 CTLA4 세포외 도메인(extracellular domain)과 사람 IgG1의 불변부위 중 hinge-CH2-CH3 도메인을 포함하는 Fc 영역의 일부로 이루어진 융합단백질로, CHO 세포에서 생산됨. 아바타셉트는 B7-1 및 B7-2에 결합하여 T 세포 활성을 선택적으로 조절하며, hinge region의 변형을 통해 CDC 활성을 낮추었음.
- 이 제품은 정맥 투여용의 동결건조 바이알 제형의 기허가 오렌시아주250mg와 달리, 환자의 자가투여가 가능하도록 125 mg의 아바타셉트가 포함된 피하 투여용 1회용 액상 프리필드시린지 제형임. 피하 투여용으로 조성도 변경됨.
- 원료의약품은 기허가 오렌시아주250mg와 동일하며, 완제의약품 공정이 차이를 보임. 공정 및 공정관리 시스템, 공정 밸리데이션에 대한 자료가 제출되었음.
- 원료의약품의 기준이 기허가 제품보다 엄격해졌으며, 완제의약품의 품질 기준 및 품질시험 결과 제출됨.

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품은 -35~-40 ℃ 이하 보관 시 사용기간 30개월 및 2~8 ℃ 보관 시 보관기간 150일로, 기허가 품목의 허가사항 적용

• 완제의약품은 2~8 ℃가 권장 보관조건으로 사용기간 30개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 30개월 장기보존시험자료를 근거로 인정하였음.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 임상시험성적자료 : 총 7건, 1상 및 연장시험 각 1건, 2상 1건, 3상 4건 수행하였음.

• 제출된 임상 3상 시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	피험자수 (N)	용법용량	결과
1	3b	IM101167	무작위배정, 이중맹검, 위약대조	RA	406	**1) ST (9개월)** **① Period I** SC ABA 125mg/week (Day1에 체중 기반 IV ABA loading dose) **② Period II** period I 종료 시 반응자 대상 SC ABA 125mg/week 또는 SC 위약 weekly **③ Period III** a. Period II SC ABA군 :SC ABA125mg weekly 지속(Day 1 IV 위약 loading) b. Period II SC 위약군 :SC ABA 125mg weekly 지속(Day 1 IV ABA loading) 또는 :SC ABA 125mg weekly 지속(Day 1 IV 위약 loading) **2) LT (15개월)** SC ABA 125mg weekly	• 전반적으로, SC abatacept는 안전하고 내약성이 양호 • SC 아바타셉트 투여와 관련된 면역원성의 발생은 이전 IV 자료와 유사하며, 중단 후 재투여해도(IV loading dose 여부와 상관없이) 이전의 Cmin 농도 및 유효성을 보여줌.
2	3b	IM101174	무작위배정, 이중맹검, 이중위약, 위약대조	RA	1,457	1)ST (6개월) ① ST ABA 125mg weekly + (Day1에 체중 기준 ABA IV 단회 투여) IV 위약 Day 1,15,29,57 이후 28일 간격 ② SC위약, 매주+ IV 체중 기준 ABA 투여. Day1,15,29, 이후 28일 간격 2) LT (18개월까지) : SC ABA 125mg, 매주	• SC 투여는 IV 투여에 비해 ACR 20반응율에 있어 비열등함 • 주사 부위 반응을 포함하는, SC abatacept의 안전성 프로파일은 ST기간 동안 IV abatacept (SC placebo)의 안전성 프로파일과 비교적 동등하였음.
3	3b	IM101173	공개라벨, uncontrolled	RA	100	**1)ST(4개월)** ① IV loading 없이, SC ABA 125mg 단독, 매주 투여 (배경요법으로 DMARD 無) ② IV loading 없이, SC ABA 125mg + MTX **2) LT(~20개월)** - SC ABA 125mg, 매주 투여	• RA 환자에서 초기 IV ABA loading dose 없이 SC ABA 단독 또는 MTX와 병용하여 125mg 매주 투여 시 4개월째 양성 면역원성 반응 보이지 않았으며 장기 투여시에도 임상적 유효성 및 최저 혈정농도 유지. • RA 환자에서 매주 ABA 125mg 투여는 일반적으로 내성이 좋음.
4	3b	IM101185	공개라벨, uncontrolled	RA	123	1) ST (12개월) - SC ABA 125mg, 매주 (IV ABA loading 없음) 2) LT - SC ABA 125mg, 매주	• 장기간 IV 투여하다가 SC 투여로 전환하여 장기 투여 시 이전 IV 투여의 안전성 프로파일에 비해 새로운 이슈가 없고 내성이 좋은 편임.

4. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 미국 : 2011.7.29 허가

유럽 : 2012.10.5에 피하 주사 제형 및 투여 경로가 추가 승인되었음.

5. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내에서 2010년 3월 29일 신약으로 허가된 오렌시아주250밀리그램(아바타셉트)와 동일 주성분으로써 투여경로가 다른 제제임. 기허가된 ‘오렌시오렌시아주250밀리그램(아바타셉트)’와 비교 자료 제출되었음

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2013 년 5 월 31 일

담당자	연구관	과 장
김진아	백경민	최영주

<table>
<tr><td>회 사</td><td>(유)한국비엠에스제약</td><td>제품명</td><td>오렌시아서브큐프리필드시린지
125밀리그램</td></tr>
<tr><td>성분명</td><td>아바타셉트</td><td>제 형</td><td>주사제</td></tr>
<tr><td>구분</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>분류번호</td><td>439</td></tr>
<tr><td>신 청</td><td colspan="3">□ 1) 신약
■ 2) 자료제출의약품(신규 품목)
□ 3) 당해품목 허가변경</td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td colspan="3">
<table>
<tr><td rowspan="3">제출자료
구분</td><td colspan="15">자 료 번 호</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1</td><td colspan="14">2</td></tr>
<tr><td colspan="8">가</td><td colspan="7">나</td></tr>
<tr><td></td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td></tr>
<tr><td>자료범위</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>제출여부</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>비고</td><td colspan="15"></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td rowspan="2">주성분에 대한
정보</td><td colspan="3">주성분(원료약품 및 그 분량)</td></tr>
<tr><td colspan="3">아바타셉트 125.875 밀리그램</td></tr>
<tr><td>주성분
시험항목</td><td colspan="3">■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험
■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■역가 ■ 함량
□ 기타(중금속, 당분석)</td></tr>
<tr><td>제제
시험항목</td><td colspan="3">■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험
■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험
□ 이상독성부정시험 □ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가
■ 함량 ■ 기타(삼투압, 실용량시험)</td></tr>
<tr><td>종합
검토의견</td><td colspan="3">적합</td></tr>
</table>