# 의약품 품목 허가보고서

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **접수일자** | | 2020.07.30. | **접수번호** | 20200163736 |
| **신청구분** | | 자료제출의약품 (□ 최초, ■ 변경) | | |
| **신 청 인 (회사명)** | | 제이더블유중외제약(주) | | |
| **제 품 명** | | 악템라피하주사162밀리그램(토실리주맙)(유전자재조합) | | |
| **주성분명 (원료의약품등록 번호)** | | 토실리주맙 | | |
| **제조/수입 품목** | | 수입 | | |
| **제형/함량** | | 제형:<br>1. 프리필드시린지 : 무색에서 연노랑색의 주사액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 투명 유리 프리필드시린지 또는 투명 플라스틱 프리필드시린지<br>2. 오토인젝터 : 무색에서 연노랑색의 주사액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 투명 유리 프리필드시린지 또는 투명 플라스틱 프리필드시린지가 주입기에 장착된 오토인젝터<br>함량:<br>1. 프리필드시린지 : 1 프리필드시린지(0.9mL) 중 토실리주맙 162밀리그램<br>2. 오토인젝터 : 1 오토인젝터(0.9mL) 중 토실리주맙 162밀리그램 | | |
| **최종 허가 사항** | **허가일자** | 2014.07.31. | | |
| | **효능·효과** | 붙임 1. 참조 | | |
| | **용법·용량** | 붙임 1. 참조 | | |
| | **사용상의 주의사항** | 붙임 1. 참조 | | |
| | **저장방법 및 사용기간** | 저장방법 : 냉장(2~8℃)보관, 차광, 밀봉용기, 동결을 피할 것<br>사용기간 : 제조일로부터 24개월 | | |
| | **허가조건** | 붙임 1. 참조 | | |
| **국외 허가현황** | | FDA : 2010.12.20. / EMA : 2009.01.15. | | |
| **허가부서** | | 융복합혁신제품지원단<br>허가총괄팀 | **허가담당자** | 이지영, 남주선, 오정원 |
| **심사부서** | | 해당사항 없음 | **심사담당자** | 해당사항 없음 |
| **GMP* 평가부서** | | 해당사항 없음 | **GMP 담당자** | 해당사항 없음 |

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

## <붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

### 1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

### 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

| |
|---|
| 성인<br>○ 류마티스 관절염<br>- 메토트렉세이트(MTX)를 포함한 이전에 한 가지 이상의 DMARDs에 대한 반응이 충분하지 않거나 내약성이 없는 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료<br>- 메토트렉세이트와의 병용투여 시 관절손상 진행속도의 감소(X-선 측정결과)와 신체기능의 향상<br>○ 거대세포 동맥염의 치료 |

○ 용법·용량

| |
|---|
| ○ 류마티스 관절염<br>• 이 약은 단독 투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARD와 병용 투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용 투여가 부적절한 경우에는 단독 투여할 수 있다.<br>• 이 약은 1회 162 mg을 2주 간격으로 피하 투여한다. 또한 효과가 불충분한 경우에는 1주 간격까지 투여간격을 단축할 수 있다.<br>• 4주 간격으로 '악템라주(토실리주맙)(유전자재조합)'를 정맥 투여받고 있던 환자가 이 약으로 변경하고자 할 경우에는 다음에 계획된 정맥 투여 일정부터 이 약 162 mg을 2주 간격으로 피하 투여한다.<br><br>○ 거대세포 동맥염<br>• 이 약은 1회 162 mg을 1주 간격으로 글루코코르티코이드 점진적 감량요법(tapering)과 병용하여 피하 투여한다.<br><br>이 약은 글루코코르티코이드 요법 중단 후 단독으로 투여할 수 있다. |

○ 사용상의 주의사항

| |
|---|
| 1. 경고<br>1) 감염<br>악템라를 포함한 면역억제제를 투여 받은 환자들에서 심각하고 때로는 치명적일 수 있는 감염이 보고되고 있다. 활동성 감염이 있는 환자들에서는 악템라 투여를 시작하지 않도록 한다.<br>환자에게 심각한 감염이 나타난 경우에는 감염이 통제될 때까지 이 약의 투여를 중단하도록 한다. 의료 전문가는 재발성 또는 만성 감염 병력이 있거나 쉽게 감염될 수 있 |



• 해당사항 없음

### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

• 거대세포 동맥염 환자에 대한 임상시험(WA28119)에서 평가한 이 약 162mg 피하 투여 QW 및 Q2W 모두 위약군 대비 임상 유익성을 제공할 수 있다고 판단됨.

### 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 일본 : 2005.4.11.(IV), 2013.3.25.(SC) / (효능효과 추가 : 2017.8.25.)
• 미국 : 2010.12.20. / (효능효과 추가 : 2017.5.22.)
• 유럽 : 2009.01.15. / (효능효과 추가 : 2017.9.22.)

### 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 휴미라프리필드시린지, 레미케이드주사, 악템라주 비교표 제출

음. 위약군의 sIL-6R, IL-6 평균치는 베이스라인~ 52주까지 변화하지 않았음.

- ESR, CRP 는 토실리주맙 QW, Q2W 두 군에서 급속히 감속하고, 시험기간 동안 낮았음. 베이스라인의 CRP, ESR은 모든 환자에서 건강한 성인의 정상한계 부근. 위약군은 52주까지 불변.

**(안전성)**

- 대부분 1건 이상의 AE 경험. 중대한 이상반응을 발현한 대상자 비율은 토실리주맙군이 위약군에 비해 낮았음
- 시험약의 투여 중지에 이른 이상반응은 위약+26주군 6%, 토실리주맙 QW군 및 토실리주맙 Q2W군에서 각각 11%, 10%. 위약+52주군에서는 해당하는 이상반응은 없었음.
- AESI(특별 관심이상반응)는 전반적으로 모든 투여군에서 같은 정도. 미리 규정한 AESI 카테고리 중중대한 간질환, 중대한 심근경색/급성관증후군, 중대한 소화관천공, 중대한 출혈, 또는 중대한 탈수관련질환에 대해서는 52주간의 이중눈가림기간에 보고되지 않았음. 이미 알려져 있는 토실리주맙 안전성 프로파일과 일치하고 호중구 수 및 혈소판수 평균치 및 중앙치에서 베이스라인부터 52주시까지 감소가 인정되었음. 전반적으로 아미노기 전달 효소의 증가가 토실리주맙 투여군에서 위약군에 비해 많이 보였음. 지질 프로파일의 변화량도 전반적으로 토실리주맙 투여군에서 위약군에 비해 컸음.

**(면역원성)**

- 52주까지의 ADA 발생 : 토실리주맙 QW 1.1%, Q2W 6.5%. 모두 1시점만 검출되고 일시적.
- ADA와 임상적 반응, 이상반응간의 명확한 관계는 결론 내리지 못함.

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당 사항 없음

### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 거대세포 동맥염 환자를 대상으로 한 핵심 시험(WA28119)에서 토실리주맙 투여군은 1차 평가변수(위약+26주 군 대비 우월) 및 주요 2차 평가변수(위약+52주 군 대비 비열등)를 만족하였음. 토실리주맙 162mg QW, Q2W는 거대세포 동맥염 환자에서 부신피질스테로이드 감량 하에 관해 유지하는 데 유효하였음.

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 거대세포 동맥염 환자에서 토실리주맙의 안전성은 이미 알려져 있는 안전성 프로파일과 일치하였음.

### 6.6. 가교자료



는 기저 상태(예. 게실염, 당뇨병) 환자들에서 악템라의 사용을 고려할 때에는 주의하도록 한다. 악템라는 급성기 반응을 유발하는 사이토카인인 IL-6의 작용을 억제하여 급성 염증의 징후 및 증상이 억제되며 이로 인하여 감염의 발견이 늦어져 악화될 수도 있으므로 중등도에서 중증의 류마티스 관절염 환자 중 악템라를 포함한 생물의약품 투여 시 심각한 감염을 적절한 시점에 발견하기 위하여 환자의 상태를 충분히 관찰하고 문진할 것을 권장한다. 환자의 감염 가능성에 대해 평가할 때에는 C-반응 단백질(CRP), 호중구, 감염의 징후 및 증상에 대한 악템라의 영향이 고려되어야 하며 증상이 경미하여 급성기 반응으로 인정되지 않을 경우에도 백혈구 수, 호중구 수의 변동에 주의하고 감염이 의심될 경우 흉부 X선, CT 등의 검사를 통하여 적절한 처치를 하도록 한다. 신속한 평가와 적절한 치료가 이루어지기 위하여 감염을 암시하는 특정 증상이 나타날 때에는 즉시 의료 전문가에게 연락하도록 환자들을 지도한다.

2) 결핵

류마티스 관절염에 대한 다른 생물학적 치료에서 권장되는 것과 마찬가지로 악템라 투여를 시작하기 전 잠복 결핵 감염에 대하여 검진해야 한다. 잠복 결핵이 있는 환자들은 악템라 투여를 시작하기 전 표준 항결핵 요법으로 치료한다. 환자 개인에 적절한 결핵 치료 시작 여부를 결정하는데 있어 결핵 치료에 전문지식을 가진 의사와의 상담이 권고된다. 악템라 투여를 시작하기 전 잠복 결핵 감염 검사 결과 음성인 환자를 포함하여 투약 중 결핵의 징후 및 증상에 대한 면밀한 모니터링을 해야 한다.

3) 바이러스 재활성화

류마티스 관절염에 생물학적 치료를 실시할 경우 바이러스 재활성화(예. B형 간염 바이러스)가 보고된 바 있다.

4) 게실염의 합병증

악템라에 대해 게실염의 합병증으로서의 게실 천공이 드물게 보고되었다. 위장 궤양이나 게실염의 이전 병력이 있는 환자들에서는 주의해서 악템라를 사용하도록 한다. 위장 천공과 연관될 수 있는 게실염의 초기 식별을 위하여 열을 동반한 복통, 출혈 및/또는 원인불명의 배변 습관 변화와 같이 게실염의 합병증을 잠재적으로 보여주는 증상이 나타난 환자들은 즉시 검진해야 한다.

5) 아나필락시스를 포함한 과민반응

아나필락시스를 포함한 심각한 과민반응이 악템라와 관계가 있음이 보고되었다. 해외의 시판 후 조사에서 아나필락시스를 포함한 과민반응 및 사망사례가 악템라를 단독 혹은 병용요법으로 정맥 투여하여 관절염 치료를 받은 환자에서 보고되었다. 아나필락시스를 포함한 과민반응은 이전에 과민반응이 나타난 경우와 아닌 경우 모두에서 발생하였으며 악템라 첫 점적주사 시 일찍이 발생한 바 있다. 이러한 반응은 환자가 스테로이드나 항히스타민제로 사전 치료를 했더라도 과민반응을 경험했다면 더 심각하거나 잠재적으로 치명적일 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 아나필락시스 반응이 나타나는 경우 즉시 적절한 치료를 할 수 있도록 한다. 만일 아나필락시스 반응이나 다른 심각한 과민반응/심각한 주사 부위 반응이 발생한다면 악템라의 투여를 즉시 멈추고 투여를 영구적으로 중단해야 한다. 악템라에 대해 과민반응이 나타나는 것으로 알려진 환자에게는 악템라를 투여해서는 안 된다.

6) 활동성 간 질환과 간 장애

활동성 간 질환자 또는 간 장애 환자에게 악템라의 투여는 권장하지 않는다.

7) 간독성

악템라의 투여와 관련하여 일시적 또는 간헐적인 간 효소의 경미한 또는 중간 정도의 상승이 흔히 보고되었다. 잠재적 간독성 약물(예. MTX)과 악템라를 병용투여 할 때 간 효소 상승의 빈도가 증가하는 것이 관찰되었다. 임상적으로 검사할 때 빌리루빈을 포함한 다른 간 기능 검사들도 고려되어야 한다. 악템라에서 급성 간부전, 간염 및 황달을 포함한 심각한 약물 유발 간 손상이 관찰되었다. 악템라를 시작한 후 2 주에서 5 년 이상 사이에 심각한 간 손상이 발생했다. 간 이식을 유발하는 간부전 사례가 보고되었다. 간 손상의 징후와 증상이 나타나면 환자는 즉시 의사와 연락하도록 한다. ALT 또는 AST가 1.5 x ULN(정상 상한치)을 초과하여 상승한 환자들에서 악템라의 투여를 고려할 때에는 주의해야 한다. ALT 또는 AST 기저치가 5 x ULN을 초과하는 환자들에 대해서는 치료가 권장되지 않는다. 치료의 처음 6개월 동안은 매 4~8주마다, 그 이후에는 매 12주마다 ALT 및 AST 수치를 검사하도록 한다. 간 효소에 근거한 악템라 중단을 포함한 변경 권장사항에 대해서는 '5. 일반적 주의' 항을 참고한다. 반복 검사로 확인한 ALT 또는 AST의 상승이 3~5 x ULN을 초과하는 경우에는 악템라의 투여를 중단한다.

8) 혈액검사 이상

악템라는 호중구감소증 발생을 높이며 혈소판 수 감소와 관련이 있다. 장기간 확장 연구 및 시판 후 임상경험에서 악템라와 연관된 호중구감소증 관련 감염이 흔하지 않게 보고되었다. 악템라로 인한 혈소판의 감소는 임상시험에서 발생한 심각한 출혈과는 관련이 없다. 이전에 악템라로 치료 받지 않은 환자 중 절대 호중구 수(ANC)가 2 x 109/L 미만인 환자들에 대해서는 투여를 시작하는 것이 추천되지 않는다. 낮은 혈소판 수(즉 혈소판 수가 100 x 103/㎕ 미만)의 환자들에서 악템라 투여의 시작을 고려할 때에는 주의하여야 한다. 절대 호중구 수 0.5 x 109/L 미만 또는 혈소판 수 50 x 103/㎕ 미만인 환자들에 대해서는 치료가 권장되지 않는다. 현재까지 이 약을 가지고 진행한 임상시험에서 호중구감소와 심각한 감염증의 발생 간에 분명한 관련성은 없으나 심각한 호중구감소증은 중증의 감염 위험 증가와 관련이 있을 수 있다. 치료시작 4~8주 후에 그리고 그 이후에는 3개월마다 호중구와 혈소판을 측정한다. 절대 호중구 수 및 혈소판 수에 근거한 용량 조절 권장사항에 대해서는 '5. 일반적 주의' 항을 참고한다.

9) 지질 매개변수의 상승

악템라를 투여 받은 환자들에서 총 콜레스테롤, LDL, HDL, 중성지방(트리글리세리드)을 비롯한 지질 매개변수들의 상승이 관찰되었다. 대부분의 환자에서 죽종형성 지수는 증가하지 않았고 총 콜레스테롤 상승은 지질강하제에 의한 치료에 반응하였다. 악템라 투여 시작 4~8주 후에 지질 매개변수들에 대한 평가를 수행하도록 한다. 환자들은 고지혈증 관리에 대한 가이드라인에 따라 관리되어야 한다.

10) 신경계 장애

악템라가 탈수초질환에 끼치는 영향은 알려져 있지 않으나 다발성경화증 및 만성 염증성 탈수초 다발신경병증이 류마티스 관절염 임상시험에서 드물게 보고되었다. 탈수초질환이 강력히 의심되는 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 처방의는 기 질환자 혹은 최근 탈수초질환이 발병한 환자에서의 악템라 사용을 주의하여야 한다.

11) 암

류마티스 관절염 환자에서는 암 발생의 위험이 증가한다. 면역조절제는 암의 위험을 증가시킬 수 있다.



관염을 재발한 환자[베이스라인 전 6주보다 이전에 진단받고, 부신피질스테로이드 40 mg/일 이상(또는동등량)으로 적어도 2주 연속하여 치료받은 적이 있음]. 재발 환자의 등록은 가능하면 70%로 제한했으나 재발례에 대한 신규발병례의 등록률에 따라 늘리는 것도 가능

**• 용법・용량**

- 토실리주맙 SC 162mg QW, 토실리주맙 SC 162mg Q2W,
- 투여 기간 : 이중눈가림기간 - 52주

**• 평가변수**

- (1차 평가변수) 증상의 관해유도, 계획서에서 규정한 부신피질스테로이드 감량요법을 준수하며, 52주시에 관해를 유지하고 있었던 대상자의 비율
  - 관해 유도 : 무작위배정 후 12주 이내
  - 관해 유지 : 관해 유도 후 52주시까지 flare 없는 상태
- (주요 2차 평가변수) 관해유도 후 계획서에 규정한 부신피질스테로이드 감량요법을 준수하며 52주시에 관해유지하고 있던 환자의 비율
- 약력학 : IL-6, sIL-6R, ESR 및 CRP
- 약동학 : Cmax, Cmin 등

**• 결과**

**(유효성)**

**• 1차 평가변수 : 만족**

- 26주간 부신피질스테로이드 감량 하에 관해유도(도입) 후 52주째 관해 유지 대상자 비율
  토실리주맙 QW, 토실리주맙 Q2W은 위약 + 26주군 대비 우월성 입증
  위약+26주군 : 토실리주맙 QW : 토실리주맙 Q2W = 14.0% : 56.0% : 53.1%( 두 군 모두 P< 0.0001)

• 2차 평가변수

- 위약 +52주 부신피리질스테로이드 감량(위약+52주군)과 비교시의 비열등성(비열등성 마진 -22.5%)
  : 우월성 입증. 위약군과의 위험도 차이는 토실리주맙 QW 38.35%(99.5% CI 17.89~58.81), Q2W군에서 35.41%(9.5% CI : 10.41~60.41)]

• 기타 유효성 평가변수에 대해 재발까지의 기간 분석 시 토실리주맙 QW과 Q2W는 위약+26주군보다 재발 위험이 낮았음. 위약 +52주에 대해서도 토실리주맙 두 투여군 모두 재발 리스크를 줄였으며, QW 투여가 리스크 감소 효과가 더 컸음.

**(약동학)**

• 52주째 약물 농도 평균치± 표준편차

- 토실리주맙 QW군 및 토실리주맙 Q2W군에서 각각 67.93 ± 34.40 ㎍/mL 및 12.22 ± 10.02 ㎍/mL

• 투여 후 처음으로 항-약물 항체(ADA) 검출된 환자에서 노출량에 대한 일관된 영향은 없었음.

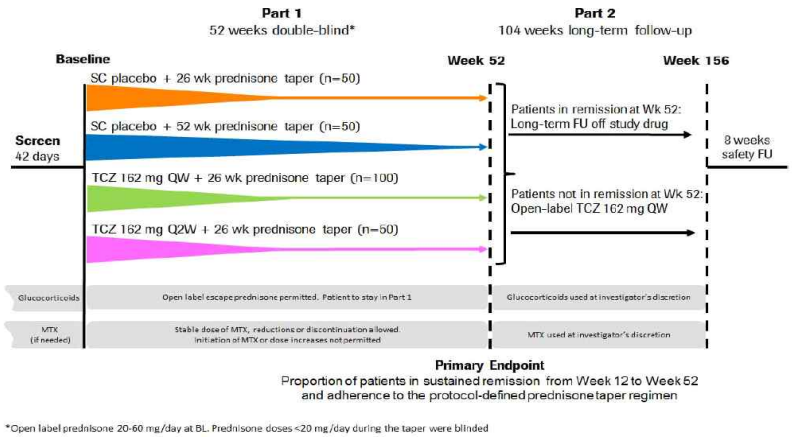
**(약력학)**

• sIL-6R : 베이스라인~ 16주째의 초기 증가 후 16주~52주까지 비교적 안정. 52주에 토실리주맙 QW는 Q2W에 비해 sIL-6R가 29% 높았음.

• IL-6 : 최초 투여 후 1주 후 급격히 증가했고, 그 이후 52주까지 감소. 52주에 QW는 Q2W에 비해 25% 높았

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- **제목** : (WA28119) 거대세포 동맥염 환자를 대상으로 한 토실리주맙의 유효성 및 안전성을 검토한 3상, 다기관, 무작위배정, 위약 대조, 이중 눈가림 시험
- **목적**
  - (1차 목적) 거대세포 동맥염(GCA) 환자를 대상으로 하여 26주간의 프레드니솔론(이후 부신피질스테로이드) 감량 치료 하에 위약에 대한 토실리주맙의 유효성을 관해 유도 및 프레드니손 taper regimen 후 52주째 관해 유지자 비율 평가하여 검증
  - (주요 2차 목적) GCA 환자를 대상으로 하여 52주간의 부신피질스테로이드 감량 치료 중인 위약군 대비 vs. 26주간 부신피질스테로이드 감량요법 치료 하에서 토실리주맙의 유효성 평가
  - (안전성) GCA 환자 대상 2개의 위약군에 대한 26주간의 부신피질스테로이드 감량요법 치료 하에서 토실리주맙의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가
- **설계**
  - 무작위배정, 위약 대조 4군, 이중 눈가림 평행 시험
  - 부신피질스테로이드의 감량
    - 베이스라인 1일 부신피질스테로이드 용량: 20~60mg/일 범위
    - 부신피질스테로이드는 공개라벨하에 20mg/일까지 감량, 그후 눈가림 하에 20mg/일 미만부터 0mg까지 감량
  - 무작위배정(1:1:2:1)
    ① 단기부신피질스테로이드코스[위약 QW + 26주간 부신피질스테로이드 감량 투여(위약+26주군)]
    ② 장기부신피질스테로이드코스[위약 QW + 52주간의부신피질스테로이드점차감량투여(위약+52주군)]
    ③ MRA-SC(=토실리주맙) 162 mg QW + 26주간의 부신피질스테로이드 감량 투여(MRA-SC QW군)
    ④ MRA-SC(=토실리주맙) 162 mg Q2W + 26주간의 부신피질스테로이드 감량투여(MRA-SC Q2W군)
  - 관해 유지 달성 위해서는 베이스라인 이후 12주 이내 관해 유도 필요. W12에 관해 달성 못한 경우 무반응자




*Open label prednisone 20-60 mg/day at BL. Prednisone doses <20 mg/day during the taper were blinded

- **대상질환 및 시험대상자수** : 거대세포 동맥염 환자 251명 무작위배정
  - 위약 + 26주군(n=50) : 위약+52주(n=51) : 토실리주맙 SC QW (n=100) : 토실리주맙 SC Q2W(n=50)
  - 주요 선정 기준
    50세 이상으로 거대세포혈관염을 신규 발병한 환자 (베이스라인전 6주 이내에 진단 받은) 또는 거대세포혈



12) 예방접종
생백신 및 약독화 생백신과 악템라의 동시 투여에 대한 임상적 안전성이 확립되지 않았으므로, 생백신 및 약독화 생백신을 악템라와 동시 투여하지 않도록 한다. 무작위 공개 라벨 연구에서 류마티스 관절염 환자에게 23가 폐렴구균백신 및 파상풍 백신을 투여했을 때 악템라와 MTX를 병용 투여한 군과 MTX를 단독 투여한 군에서 유사한 반응을 나타냈다.
생백신을 투여 받은 사람으로부터 악템라를 투여 받은 환자로의 감염의 2차 전염에 대한 활용 가능한 자료는 없다. 악템라를 투여 받은 환자에서의 예방접종 효과에 대한 자료는 없다. IL-6 억제가 새로운 항원에 대한 일반적인 면역반응을 방해할 수 있기 때문에 모든 환자에게는 악템라의 투여를 시작하기 전 최신의 예방접종 가이드라인에 따라 예방접종을 진행하는 것이 추천된다. 생백신과 악템라의 투여 시작과의 간격은 최신의 예방접종 가이드라인에 따라야 한다.
13) 심혈관 위험
류마티스 관절염 환자들은 심혈관 장애에 대한 위험이 증가한 상태에 있으므로 통상적인 표준 치료의 일부로서 위험 인자들(예. 고혈압, 고지혈증)을 관리하도록 한다.
14) TNF 저해제와의 병용
악템라를 TNF 저해제나 류마티스 관절염에 대한 다른 생물의약품과 함께 사용한 경험은 없다. 악템라를 다른 생물의약품과 함께 사용하는 것은 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 심각한 감염증이 있는 환자(감염증이 악화될 우려가 있다)
2) 활동성 결핵 환자(증세를 악화시킬 우려가 있다)
3) 이 약 및 이 약의 성분에 과민증 환자
4) (첨가제로 L-아르기닌염산염 함유) 심근경색 및 그 병력이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 감염 합병증이 있는 환자 또는 감염증이 의심되는 환자
2) 결핵의 기감염자(특히 결핵의 과거 병력이 있는 환자 및 흉부 X선상 결핵 치유 소견이 있는 환자)
3) 감염 감수성 증가 상태에 있는 환자
4) 간질성 폐렴의 기왕력이 있는 환자
5) 위장 궤양이나 장관 게실이 있는 환자
6) 백혈구 감소, 호중구 감소, 혈소판 감소가 있는 환자
7) 활동성 간 질환이나 간 장애가 있는 환자

4. 약물이상반응
1) 이 약을 투여한 성인 류마티스 관절염 시험대상자에 대한 임상 경험
류마티스 관절염 환자를 대상으로 이 약을 피하 투여한 2건의 이중 눈가림, 대조, 다국가, 다기관 시험이 수행되었다. 1,262명의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 비열등성 시험으로 이 약 162 mg을 매주 피하로 투여한 군과 악템라 8 mg/kg 4주 간격 정맥 투여군의 유효성과 안전성을 비교하였다. 다른 한 가지의 시험은 위약 대비 우월성 평

가 임상시험으로서 656명의 환자를 대상으로 악템라 162 mg을 2주 간격으로 피하 투여하거나 위약을 투여하여 안전성과 유효성을 평가하였다. 두 건의 임상시험 모두에서 환자들은 비생물학적 DMARDs 제제를 투여 받은 배경이 있다.

임상시험 결과 이 약의 안전성은 정맥 투여하는 악템라주의 알려진 안전성 프로파일과 유사하며 예외 사항으로 이 약 투여 시 좀 더 자주 주사 부위 반응이 발생하였다.

일본에서 실시된 3상 임상시험(1주 간격으로 투여)의 안전성 분석 대상자 중 1주 간격으로 투여한 경우 38명 중 27명(71.1%)에서 이상반응이 관찰되었다. 주요 이상반응은 상기도감염 9명(23.7%), 폐렴 2명(5.3%), 봉와직염 2명(5.3%), 콜레스테롤 증가 2명(5.3%), 백혈구 감소 2명(5.3%), 호산구 수 증가 2명(5.3%), 복통 2명(5.3%)등이 있었다.

(1) 주사 부위 반응

이 약을 매주 투여한 군과 악템라 정맥 투여군을 비교한 임상시험에서 6개월간의 대조기간 동안 주사 부위 반응의 빈도는 이 약을 매주 투여한 군에서 10.1%(64/631)이며 악템라 정맥 투여군에서 2.4%(15/631)이었다. 이 약을 격주로 피하 투여한 군과 위약 투여군을 비교한 임상시험에서 관찰된 주사 부위 반응 발생 비율은 이 약을 격주로 투여한 군과 위약 투여군이 각각 7.1%(31/437), 4.1%(9/218)이었다. 이러한 주사 부위 반응(부종, 소양증, 통증 및 혈종 포함)은 경증에서 중등도로 나타났다. 대다수는 별도의 치료 없이 회복되었으며 약물 치료 중단이 필요하지 않았다.

(2) 면역원성

이 약을 매주 투여한 군과 악템라 정맥 투여군을 비교한 임상시험에서 6개월간의 대조기간 동안 이 약 투여군에서는 0.8%(5/625) 및 악템라 정맥 투여군에서는 0.8%(5/627)에서 항 토실리주맙 항체가 발생하였다. 이들 중 모두 중화 항체가 생성되었다. 이 약 투여군 0.2%(1/625)에서 IgE 동종형(isotype) 양성 반응이 나타났다.

이 약을 격주로 피하 투여한 군과 위약 투여군을 비교한 임상시험에서 이 약 투여군은 1.6%(7/434) 위약 투여군은 1.4%(3/217)에서 항 토실리주맙 항체가 생성되었다. 이들 중 이 약 투여군은 1.4%(6/434), 위약 투여군은 0.5%(1/217)에서 중화 항체가 생성되었다. 이 약 투여군의 0.9%(4/434)에서 IgE 동종형(isotype) 양성 반응을 보였다. 모든 약물 노출군 중 이 약을 피하로 투여 받은 1,454명의 환자 전체(> 99%)에 대해 항 토실리주맙 항체에 대한 검사를 진행하였다. 13명(0.9%)의 환자가 항 토실리주맙 항체가 생성되었으며, 그들 중 12명의 환자(0.8%)에서 중화 항체가 생성되었다. 비율은 악템라 정맥 투여에서 얻어진 것과 유사하였다. 항체의 생성이 유해사례 혹은 임상 반응의 감소에 끼치는 연관성은 발견되지 않았다.

2) 악템라를 정맥 투여한 성인 류마티스 관절염 시험대상자에 대한 임상 경험

류마티스 관절염 환자를 대상으로 악템라 정맥 투여의 안전성이 5건의 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 시험에서 평가되었다.

이중 눈가림 대조 기간은 4건의 연구에서는 6개월이었고 2건의 연구에서는 최대 2년이었다. 이중 눈가림 대조 연구들에서 774명의 환자들이 악템라 정맥 투여 4 mg/kg을 MTX와 병용하여 투여 받았고 1,870명의 환자들이 악템라 정맥 투여 8 mg/kg을 MTX 또는 다른 DMARDs와 병행하여 투여 받았으며 288명의 환자들이 악템라 정맥 투여 8 mg/kg을 단독으로 투여받았다. 장기 노출 모집단에는 연구의 이중 눈가림 대조 기간이나 공개 라벨 연장 단계에서 악템라 정맥 투여의 용량을 최소 1회 투여 받은 모든 환자들이 포함되었다.



**6.5.1. 유효성·안전성시험 개요**

| 단계 | 임상시험 | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3상 | WA28119 | 다기관<br>이중 눈가림기(무작위배정) +<br>비-눈가림기 | 거대세포 동맥염 환자 성인 251명 | · 이중눈가림기<br>위약 +26주 (n=50)<br>위약 +52주 (n=51)<br>악템라162mg+26주 (n=100) 매주 SC<br>악템라162mg+52주 (n=49) 매주 SC<br><br>26주간 Glucocorticoid 점차 감량<br>52주간 Glucocorticoid 점차 감량 | [이중눈가림기]<br>52주<br><br>[비-눈가림기]<br>104주 | 부신피질스테로이드 tapering 유지하면서 12주~52주째까지 관해 유지 환자 비율 | - 26주간 부신피질스테로이드 감량 하에 관해유도(도입) 후 52주째 관해 유지 대상자 비율<br>- 토실리주맙 QW, 토실리주맙 Q2W은 위약 + 26주군 대비 우월성 입증 |

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

• 해당사항 없음

**3. 안정성에 관한 자료**

• 해당사항 없음

**4. 독성에 관한 자료**

• 해당사항 없음

**5. 약리작용에 관한 자료**

**5.1. 약리작용시험 개요**

• 해당사항 없음

**6. 임상시험성적에 관한 자료**

**6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)**

• 일본 허가 당시 자료제출 증명서

**6.2. 임상시험자료집 개요**

• 임상시험성적자료 : 총 1건 / 3상 1건

**6.3. 생물약제학시험(CTD 5.3.1)**

• 해당사항 없음

**6.4. 임상약리시험(CTD 5.3.3 및 5.3.4)**

• WA28119시험의 PK/PD 결과 분석

**6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성**

• 해당사항 없음

**6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK**

• 해당사항 없음

**6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK**

• 해당사항 없음

**6.4.4. 집단 약동학시험 및 약력학 시험**

• 해당사항 없음

**6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)**



이 모집단의 환자 4,009명 중 3,577명이 최소 6개월 동안, 3,309명이 최소 1년 동안, 2,954명이 최소 2년 동안, 2,189명이 3년 동안 치료를 받았다.

가장 흔하게 보고된 약물이상반응(단독요법으로서 또는 DMARDs와 병행하여 악템라를 정맥 투여한 환자의 5% 이상에서 발생)은 상기도 감염, 비인두염, 두통, 고혈압, ALT 증가였다. 표 1에 열거된 약물이상반응은 기관 계통 분류 별로 그리고 다음과 같이 정의된 빈도 범주 별로 제시된 것이다.

• 매우 흔함(≥ 1/10)
• 흔함(≥ 1/100 to < 1/10)
• 흔하지 않음(≥ 1/1,000 ~ < 1/100)

표 1. 이중 눈가림 대조 기간 또는 시판 후 조사 동안 단독요법으로서 또는 MTX나 다른 DMARDs와 병용하여 악템라를 정맥 투여한 류마티스 관절염 환자들에서 발생한 약물이상반응의 요약

| 기관 계통 분류 | 매우 흔함 | 흔함 | 흔하지 않음 | 드물게 |
|---|---|---|---|---|
| 감염 | 상기도 감염 | 연조직염, 폐렴, 구강 단순 포진, 대상 포진 | 게실염 | |
| 위장관 장애 | | 복통, 구강 궤양형성, 위염 | 구내염, 위궤양 | |
| 피부 및 피하조직 장애 | | 발진, 가려움, 두드러기 | | 스티븐스-존슨 증후군† |
| 신경계 장애 | | 두통, 어지러움 | | |
| 검사(investigations) | | 간 효소 증가, 체중 증가, 총 빌리루빈 증가* | | |
| 혈관 장애 | | 고혈압 | | |
| 혈액 및 림프계 장애 | | 백혈구감소증, 호중구감소증 | | |
| 면역계 장애 | | | | 아나필락시스† |
| 대사 및 영양 장애 | 고콜레스테롤혈증* | | 고중성지방혈증 | |
| 내분비 장애 | | | 갑상선 기능저하증 | |
| 안과 질환 | | 결막염 | | |
| 전신 및 투여 부위 | | 말초 부종, 과민반응, 주사 부위 반응 | | |
| 호흡기, 흉부, 종격동 질환 | | 기침, 호흡 곤란 | | |
| 신장 질환 | | | 신결석증 | |
| 간 담도 장애 | | | | 약물 유발 간 손상, 간염, 황달, 매우 드물게 : 간부전 |

* 일반적 실험실적 모니터링에 의해 수집된 수치상승들을 포함함

† 이 약물이상반응은 시판 후 조사를 통해 확인되었으나, 대조 임상시험에서는 관찰되지 않았음. 발생빈도는 임상시험 중 이 약에 노출된 전체 환자 수를 기반으로 계산

한 값의 95% CI 상한치로 예측한 것임

(1) 감염

6개월 대조 시험에서 모든 감염의 발생률이 위약 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 112건인데 비해 악템라 8 mg/kg 정맥 투여 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 127건으로 보고되었다. 장기 노출 모집단에서는 악템라 정맥 투여에 대한 감염의 총 발생률이 100환자-년 당 108건이었다. 6개월 대조 임상시험에서, 심각한 감염의 발생률이 위약 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 3.9건인데 비해 악템라 8 mg/kg 정맥 투여 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 5.3건이었다. 단독요법 시험에서는 심각한 감염의 발생률이 악템라 정맥 투여군에서는 100환자-년 당 3.6건, MTX군에서는 100환자-년 당 1.5건이었다. 장기 노출 모집단에서는 심각한 감염(세균, 바이러스, 진균)의 총 발생률이 100환자-년 당 4.7건이었다.

또 다른 24주 대조 임상시험에서 모든 감염의 발생률이 악템라 8 mg/kg 정맥 투여 + DMARDs군에서 100환자-년 당 124.8건, 이 약 162mg 피하 투여 + DMARDs군에서 100환자-년 당 124.8건으로 보고되었으며 심각한 감염의 발생률이 악템라 정맥 투여군에서는 100환자-년 당 3.5건, 이 약 162 mg 피하 투여 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 3.1건이었다.

보고된 심각한 감염으로는 폐내 또는 폐외 질환이 존재하는 활성 결핵, 칸디다증 · 아스페르길루스증 · 콕시디오이데스진균증 및 폐포자충을 포함한 침습성 폐감염, 폐렴, 연조직염, 대상 포진, 위창자염, 게실염, 패혈증, 세균성 관절염이 있었는데 일부는 치명적 결과를 야기하기도 하였다. 기회 감염 사례들이 보고되었다.

(2) 위장 천공

6개월 대조 임상시험에서 악템라 정맥 투여 요법에 관한 위장 천공의 총 발생률은 100환자-년 당 0.26건이었다. 장기 노출 모집단에서는, 위장 천공의 총 발생률이 100환자-년 당 0.28건이었다. 악템라 정맥 투여에 대한 위장 천공의 보고는 전신성 화농성 복막염, 하부 위장 천공, 누공 및 농양을 포함한 게실염의 합병증으로서 주로 보고되었다.

(3) 주입 반응

6개월 대조 임상시험에서 투여와 관련된 유해사례(투여 동안 또는 투여 후 24시간 이내에 발생된 선택 반응들)가 악템라 8 mg/kg 정맥 투여 + DMARDs군 환자의 6.9%에서, 그리고 위약 + DMARDs군 환자의 5.1%에서 보고되었다. 투여 동안 보고된 사건들은 주로 고혈압 건이었다. 투여 완료 후 24시간 이내에 보고된 사건들은 두통과 피부 반응(발진, 두드러기)이었다. 이 사건들로 인해 치료가 제한되지는 않았다.

(4) 아나필락시스 반응

악템라 정맥 투여와 연관된 아나필락시스를 포함한 임상적으로 유의한 과민반응과 투여 중지 요구는 24주 대조 임상시험에서 0.1%(3/2,644)로 보고되었고 모든 노출 모집단에서 0.2%(8/4,009)로 보고되었다. 또 다른 24주 대조 임상시험에서 악템라 8 mg/kg 정맥 투여 + DMARDs군 환자의 1.1%(7/631), 이 약 162mg 피하 투여 + DMARDs군 환자의 0.8%(5/631)에서 보고되었다. 이러한 반응은 일반적으로 악템라 정맥 투여 2~4번째 투여 시 관찰되었다. 심각한 과민반응이 발생한 경우 즉시 적절한 의학적 치료가 이루어져야 한다. 해외의 시판 후 조사에서 악템라 정맥 투여 중 치명적인 아나필락시스 반응이 보고되었다.

(5) 스티븐스-존슨 증후군



는 일본 내에서 보험 적용이 되어 있는 시클로포스파미드나 아자티오프린, 혹은 대형혈관염에 대해 보험적용이 되어있지 않은 메토트렉세이트 등의 면역억제제를 병용

- 토실리주맙을 이용한 대형 혈관염 치료의 과학적 배경
  - 혈관염 증후군 발병에는 유전인자나 환경인자가 관여한다고 알려져 있음.
  - 그 발병 기전은 아직 충분히 규명되어 있지 않으나 양자 상호작용의 결과, 일부 혈관염에서는 자가면역반응을 매개로 하여 혈관을 손상시키는 기전이 존재함. 또한 그 자가 면역반응은 TNF-α 및 IL-6 등의사이토카인 생산이 중요한 인자라고 여겨지고 있음.
  - 실제로 거대세포 동맥염에서는 모든 질환 활동성과 혈중 IL-6상승이 관여하는것이 보고되고 있음. 게다가 급성기 단백(CRP, 피브리노겐, 혈청 아밀로이드 A)합성의 항진, VEGF 혈중 농도 증가, MMP 생산에 의한 혈관벽 탄성 섬유 등의 파괴, Th17세포의 유도에 의한 혈관평활근세포의 장해를 통해 IL-6가 대형 혈관염 질환 형성에 관여된 것으로 여겨짐.
  - 따라서 토실리주맙은 IL-6의 생물활성을 저해함으로써 대형 혈관염 증상 및 재발을 억제할 가능성이 있음

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 심각한 감염, 위장관계 천공, 간독성 등

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- **제품명**: 악템라피하주사162밀리그램(토실리주맙)
- **약리작용에 따른 분류(Pharmacological class)** : 면역억제제, 인터루킨 저해제
- **작용기전**:
  - 토실리주맙은 수용성(sIL-6R)및 막결합 IL-6 수용체(mIL-6R)에 특이적으로 결합하여, IL-6수용체 결합에 의한 신호전달을 억제. IL-6는 T 세포 및 B 세포, 단핵구, 섬유아세포를 포함하여 다양한 종류의 세포에 의해 생산되는 전-염증성 사이토카인임. IL-6는 T 세포 활성화, 면역글로불린 분비의 유도, 간의 급성기 단백질 합성의 유도, 조혈 자극과 같은 다양한 생리적 과정과 관련되어 있음. IL-6는 염증성 질환, 골다공증, 신생물 형성과 같은 질병의 발병 기전에 관련되어 있음.

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 토실리주맙은 가용성 및 막결합성 인터루킨6 수용체(이하 IL-6R)를 표적으로 하는 면역글로불린 G1 서브클래스의 재조합 인간화 항인간 IL-6R 단일클론항체임.
- 토실리주맙은 IL-6의 생물활성을 저해함으로써 IL-6가 관여하는 류마티스관절염(이하RA), 전신형 소아 특발성 관절염, 다관절에 활동성을 가지는 소아 특발성 관절염에 대해 유효하다고 제시되어왔음.
- 대형혈관염에 분류된 거대세포 동맥염은 모두 질환 활동성과 IL-6상승이 관련된 것이 보고되어 있으며, 거대세포 동맥염 환자에 대한 토실리주맙의 유효성이 많은 증례에서 보고되고 있음. 또한 해외에서 실시된 거대세포 동맥염 환자를 대상으로 한 제Ⅲ상시험(WA28119시험)에서 거대세포 동맥염에 대한 이 약의 유효성, 안전성이 확인되어, WA28119시험을 유효성, 약물동태 및 안전성 평가자료로 하여 효능·효과 및 용법·용량을 추가하기 위해 허가사항 변경 승인 신청
- 일본 규제기관에 제출한 자료와 동일함을 증명하는 파일 제출

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 초발 시 또는 재발 시에 고용량 부신피질스테로이드 투여에 의해 관해를 유도하고 질환활동성을 평가하면서 부신피질스테로이드 투여량을 점차 감량하는 것을 기본으로 하고 있고 이 기본치료는 일본과 해외에서 공통적으로 실시하고 있음
- 거대세포 동맥염에서는 후모양체 동맥, 안동맥, 망막중심동맥으로의 침습에 의해 실명에 이르는 경우가 있는 점에서, 그 위험성을 중시하고 1 mg/kg을 넘는 부신피질스테로이드를 투여한 증례 또는 스테로이드 펄스 요법을 받는 증례도 인정됨.
  다음에 기재한 증례의 유무에 의해 부신피질스테로이드 최초 투여가 추천됨.
  · 안증상, 중추신경증상, 뇌신경 증상이 없는 증례 : 프레드니솔론 30~40 mg/일
  · 안증상, 중추신경증상, 뇌신경 증상이 있는 증례 : 프레드니솔론 1mg/kg/일
- 모든 최초투여량을 3~4주간 지속 후, 임상 증상이나 ESR, CRP를 지표로 감량. 20mg/일까지는 2주마다 10mg씩, 10mg/일까지는 2주 마다 2.5mg씩, 그 이후에는 4주마다 1mg 페이스로 감량.
  유지량은 10mg/일 이하로 하나 많은 증례에서는 부신피질스테로이드의 투여 중지가 가능함.
- 거대세포 동맥염의 10년간 추적 연구에서 86%의 환자가 부신피질스테로이드가 수반하는 이상반응을 경험했다는 보고가 있음. 또한 관해 유도 후 , 감량 및 중지 과정에서 약 50%의 환자가 증상의 재발에 이른다는 보고도 있음
- 부신피질스테로이드 치료에서 저항성을 나타내는 환자 또는 약물이상반응으로 감량을 피할 수 없는 환자에서



해외의 시판 후 조사에서 악템라 정맥 투여 중 스티븐스-존슨 증후군이 보고되었다.

(6) 면역원성

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

(7) 악성종양

24주의 대조 연구기간 동안 대조군의 환자가 8건의 악성종양을 진단 받은 것에 비하여 악템라 정맥 투여를 받은 환자 중에서는 15건의 악성종양이 진단되었다. 노출량을 보정한 발생률은 악템라 정맥 투여군(100환자-년 당 1.32 건) 및 위약과 DMARDs를 투여한 군(100환자-년 당 1.37건)이 서로 유사하였다. 모든 약물 노출 집단에서 24주의 대조 연구기간 동안 관찰된 악성종양의 발생 비율은 일정하게 유지되었다.

3) 악템라를 피하투여한 거대세포동맥염 시험대상자에 대한 임상 경험

거대세포동맥염 환자를 대상으로 한 해외 다국가 3상 임상시험의 안전성해석 대상증례 149명 중 78명 (52.3%)에서 약물이상반응이 확인되었다. 주요 약물이상반응은 상기도 감염 18명 (12.1%), 방광염 6명 (4.0%), 대상포진 5명 (3.4%), ALT(GPT) 상승 5명 (3.4%), 호중구 감소증 5명 (3.4%) 이었다.

4) 국내 시판 후 조사 결과

(1) 국내에서 6년 동안 류마티스 관절염 환자 1,007명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 23.24%(234명/1,007명, 397건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 9.73%(98명/1,007명, 139건)이며, 가려움증 1.09%(11명/1,007명, 12건), 발진 1.09%(11명/1,007명, 11건), 대상포진 0.50%(5명/1,007명, 6건), 백혈구감소증 0.50%(5명/1,007명, 5건), 인두염 0.40%(4명/1,007명, 5건), 상기도감염 0.30%(3명/1,007명, 5건), 기침, 근육통, 어지러움, 연조직염이 각각 0.30%(3명/1,007명, 3건), 폐렴, 말초부종이 각각 0.20%(2명/1,007명, 3건), 과립 백혈구 감소증, 접촉성 피부염, 홍반성 발진, 오심, 가슴 통증, 통증, 알레르기 반응, 오한으로 인한 떨림, 체중 증가, 얼굴 부종, 패혈증, 감염, 주사 부위 반응, 불면증, 류마티스성 관절염 악화가 각각 0.20%(2명/1,007명, 2건), 주사부위가려움 0.10%(1명/1,007명, 2건), 탈모, 국소 피부 반응, 그물 울혈반, 물집 발진, 표피 괴사용해, 피부 묘기증, 기관지염, 가래 증가, 만성 폐쇄성 기도질환, 호흡 곤란, 복통, 궤양성 구내염, 구토, 궤양성 대장염, 소장염, 위창자 내 공기참, 관절통, 관절병증, 관절염, 근육염, 등 통증, 열, 결핵균 감염, 독감 유사 증후, 부종, 체온 감각 변화, 감각이상, 수막뇌염, 신경병증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 상세 불명의 지질 대사 장애, 간기능이상, SGOT 증가, SGPT 증가, 간효소 증가, 빌리루빈혈증, 질소혈증, 농양, 주사 부위 발진, 백혈구 증가증, 심장혈관질환, 얕은 연조직염, 범혈구 감소증, 쏘임이 각각 0.10%(1명/1,007명, 1건) 보고되었다.

중대한 이상사례 발현율은 5.16%(52명/1,007명, 80건)이며, 폐렴 0.50%(5명/1,007명, 6건), 관절통 0.50%(5명/1,007명, 5건), 연조직염 0.40%(4명/1,007명, 4건), 골절, 패혈증, 수술적 중재가 각각 0.30%(3명/1,007명, 3건), 근육통, 상태 악화, 대상포진, 척추관협착, 자궁 섬유종, 심근 경색증, 위궤양이 각각 0.20%(2명/1,007명, 2건), 관절병증, 관절염, 관절증, 근육염, 기관지염, 부비동염, 만성 폐쇄성 기도질환, 인두염, 폐질환,

구토, 복통, 설사, 위장관 출혈, 장 폐쇄, 출혈성 십이지장 궤양, 결핵균 감염, 독감유사 증후, 말초 부종, 수근관 증후군, 오한으로 인한 떨림, 전신 부종, 감염, 농양, 얕은 연조직염, 추간판 탈출증, 주사 부위 염증, 두통, 수막뇌염, 다발성 골수종, 고혈압, 심장혈관질환, 범혈구 감소증, 용혈성 요독 증후군, 류마티스성 관절염 악화, 자가 항체 반응, 발진, 표피 괴사 용해, 저나트륨혈증, 혈장 삼투질 농도 감소, 부신기능부전, 급성 신부전, 폐색전증이 각각 0.10%(1명/1,007명, 1건) 보고되었다.

이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 1.69%(17명/1,007명, 24건)이며, 연조직염 0.30%(3명/1,007명, 3건), 폐렴 0.20%(2명/1,007명, 3건), 패혈증, 대상 포진이 각각 0.20%(2명/1,007명, 2건), 관절통, 근육통, 만성 폐쇄성 기도 질환, 결핵균 감염, 독감유사증후, 오한으로 인한 떨림, 감염, 농양, 얕은 연조직염, 수막뇌염, 심장 혈관 질환, 범혈구 감소증, 류마티스성 관절염 악화, 표피 괴사 용해가 각각 0.10%(1명/1,007명, 1건) 보고되었다.

- 예상하지 못한 이상사례 발현율은 14.30%(144명/1,007명, 206건)이었고, 관절통 1.09%(11명/1,007명, 12건), 탈모 0.99%(10명/1,007명, 10건), 근육통, 소화 불량, 얼굴부종이 각각 0.70%(7명/1,007명, 7건), 관절병증 0.50%(5명/1,007명, 6건), 다리 통증, 등 통증, 가슴통증이 각각 0.50%(5명/1,007명, 5건), 통증, 골절, 불면증이 각각 0.40%(4명/1,007명, 4건), 관절염, 설사, 수술적 중재가 각각 0.30%(3명/1,007명, 3건), 골격통, 골다공증, 근육염, 상태 악화, 피부 결절, 손발톱 곰팡이증, 접촉성피부염, 홍반성발진, 위식도 역류, 기관지염, 감각 이상, 척추관 협착, 불안, 자궁 섬유종, 심근 경색증, 주사 부위 염증, 류마티스성 관절염 악화가 각각 0.20%(2명/1,007명, 2건), 손발톱 주위염 0.10%(1명/1,007명, 2건), 관절염 악화, 관절증, 근육골격 통증, 병적 골절, 무력증, 부종, 상세 불명의 압통, 수근관 증후군, 알레르기 반응, 전신 부종, 체온 감각 변화, 건선, 그물 울혈반, 물집 발진, 습진, 여드름, 종기증, 지루, 진균 피부염, 표피 괴사 용해, 피부건성, 피부묘기증, 구강건조, 소장염, 위창자 내 공기참, 잇몸염, 장 폐쇄, 출혈성 십이지장 궤양, 치주 파괴, 궤양성대장염, 위장관출혈, 흑색변, 혀 질환, 가래 증가, 가래 질환, 만성 폐쇄성 기도 질환, 비염, 폐렴, 폐부종, 폐침윤, 감각 저하, 경련, 마비, 수막뇌염, 신경근병변, 신경병증, 편두통, 급성 신부전, 빈뇨, 소변 이상, 질소혈증, 방광염, 식욕 부진, 약물 의존, 상세 불명의 낭종, 얕은 연조직염, 찢긴 상처, 추간판 질환, 건성안, 고밀도지질 단백 감소, 당뇨 합병증, 저나트륨혈증, 체중 감소, 혈장 삼투질농도 감소, 농양, 쇼그랜 증후군, 중이염, 경부 림프절염, 림프절병증, 백혈구 증가증, 다발성 골수종, 자가항체 반응, 마이봄샘염, 백내장, 멍, 폐색전증, 부신기능 부전, 외음부 질환, 질염, 두근거림, 심혈관질환, 용혈성요독증후군, 쏘임, 귀울림, 정맥 질환이 각각 0.10%(1명/1,007명, 1건) 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 3.87%(39명/1,007명, 46건)이었다. 근육통 0.30%(3명/1007명, 3건), 가슴통증, 통증, 접촉성피부염, 홍반성발진, 얼굴부종, 불면증, 류마티스성관절염악화가 각각 0.20%(2명/1007명, 2건), 관절통, 관절병증, 관절염, 근육염, 등통증, 부종, 알레르기반응, 체온감각변화, 탈모, 그물울혈반, 물집발진, 표피괴사용해, 피부묘기증, 궤양성대장염, 소장염, 위창자내공기참, 가래증가, 만성폐쇄성기도질환, 폐렴, 감각이상, 수막뇌염, 신경병증, 질소혈증, 얕은 연조직염, 농양, 백혈구증가증, 심혈관질환, 쏘임이 각각 0.10%(1명/1007명, 1건) 보고되었다.



# <붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식품의약품안전처고시)
[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 비고 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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) | 1) | 2) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 제출범위 | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | △ | × | ○ | × | ○ | ○ | | | |
| 제출여부 | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | ○ | ○ | | | |

면제여부 : 제4호 독성에 관한 자료 및 제5호 약리작용에 관한 자료는 동일한 작용기전에 의한 것으로 기허가시 제출한 자료로 갈음

### ○ 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
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

### [심사자 종합의견]

- 본 사전검토 신청은 IL-6R에 대한 항체의약품인 악템라(토실리주맙) 피하주사에 대해 대형혈관염의 분류 중 거대세포 동맥염에 대한 추가 신청이며, 일본, 미국 및 유럽에서는 거대세포 동맥염 적응증이 허가되어 있음.
- 거대세포동맥염에 대한 핵심시험(WA28119)에서는 이 약 QW 및 Q2W 투여군 모두를 위약 투여군과 평가했으며, 위약 대비 두 가지 용법의 이 약 투여는 유의한 차이를 보였으나 QW만 용법·용량으로 신청한 것은 QW가 Q2W 투여에 비해 충분한 혈중 농도 달성(5-6배), 높은 IL-6 수용체의 포화 정도 등을 기반으로 보다 지속적이고 완전한 효과를 예상할 수 있었기 때문이라는 신청사 답변이 타당하다고 판단됨.
- 사용상의 주의사항 중 변경 신청 내용의 근거는 타당성이 인정되며, 다만 기허가된 약물이상반응 표가 정맥주사의 임상경험만을 위주로 작성되어 있어, 향후 피하주사 제형에 대한 내용을 포함한 내용을 추가할 것을 권고함.

**1.4 개량생물의약품 지정 여부** (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

**1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과** (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

**1.6 사전검토**

○ 접수번호 : 20190151304(접수일자 : 2019.10.31.)

- 사전검토 결과(바이오심사조정과-2140(2020.03.16.)) 반영 건

**1.7 검토이력**

| 구 분 | 품목 변경허가 | 안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료 | 제조및품질관리 기준 관련 자료 | 시험법 관련 자료 | RMP 관련 자료 | 기타 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 2020.07.30. | - | - | - | - | - |
| 보완요청일자 | - | - | - | - | - | - |
| 보완접수일자 | - | - | - | - | - | - |
| 최종처리일자 | 2020.08.13. | - | - | - | - | - |



중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 3.57%(36명/1,007명, 51건)이며, 관절통 0.50%(5명/1,007명, 5건), 골절, 수술적 중재가 각각 0.30%(3명/1,007명, 3건), 근육통, 상태 악화, 자궁섬유종, 심근경색증, 척추관 협착이 각각 0.20%(2명/1,007명, 2건), 관절병증, 관절염, 관절증, 근육염, 만성 폐쇄성 기도 질환, 폐렴, 기관지염, 폐부종, 얕은 연조직염, 추간판 질환, 수근관 증후군, 전신 부종, 설사, 출혈성 십이지장 궤양, 수막뇌염, 다발성 골수종, 농양, 류마티스성 관절염 악화, 자가항체 반응, 저나트륨혈증, 혈장 삼투질 농도 감소, 표피 괴사 용해, 부신기능 부전, 급성 신부전, 심혈관 질환, 용혈성 요독 증후군, 주사 부위 염증, 폐색전증이 각각 0.10%(1명/1,007명, 1건) 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.79%(8명/1,007명, 10건)이며, 관절통, 근육통, 만성 폐쇄성 기도 질환, 폐렴, 얕은 연조직염, 수막뇌염, 농양, 류마티스성 관절염 악화, 표피 괴사 용해, 심혈관질환이 각각 0.10%(1명/1,007명, 1건)이었다.

(2) 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2018.8.31.)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 없었다.

5. 일반적 주의

1) 악템라는 TNF 저해제, IL-1R 저해제, 항 CD20 단일클론항체 및 선택적 공동 자극 조절제와 같은 생물학적 DMARDs와의 병용 투여 시 면역 억제 및 감염이 증가할 가능성이 있어 악템라와 이들 약물과의 병용 투여에 대해 연구한 바가 없다. 생물학적 DMARDs와 악템라와의 병용 투여는 피하도록 한다.

2) 절대 호중구 수 2 x 109/L 미만, 혈소판 100 x 103/㎕ 이하, 또는 ALT 또는 AST가 정상 상한치(ULN)의 1.5배를 초과하는 환자에게 악템라의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.

3) 검사치 이상이 있을 경우 아래와 같이 용량을 조절한다.

① 간 효소 이상

| 검사값 | 조치 |
|---|---|
| > 1~3 x ULN | 해당되는 경우 병용 MTX 용량을 조절한다.<br>이 범위 내에서 증가가 지속되는 경우에는 알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파라긴산 아미노전이효소(AST)가 정상화될 때까지 악템라 투여를 중단하고 임상적으로 적절한 경우 투여를 재개한다. |
| > 3~5 x ULN<br>(반복 검사로 확인한 값) | < 3 x ULN이 될 때까지 악템라의 투여를 중단하고 > 1~3 x ULN 에 대한 상기 권장사항을 따른다.<br>> 3 x ULN의 증가가 지속되는 경우에는 악템라의 투여를 중지한다. |
| > 5 x ULN | 악템라의 투여를 중지한다. |

② 낮은 절대 호중구 수(ANC)

이전에 악템라로 치료받지 않은 환자 중 절대 호중구 수(ANC)가 2 x 109/L 미만의 환자에 대해서는 투여를 시작하는 것이 권장되지 않는다.

| 검사값 (cells x $10^9$/L) | 조치 |
|---|---|
| > 1 | 용량을 그대로 유지한다. |
| 0.5~1 | 악템라의 투여를 중단한다. |

| | |
|---|---|
| | ANC > 1 x $10^9$/L 로 증가할 때 악템라의 투여를 재개한다. |
| < 0.5 | 악템라의 투여를 중지한다. |

③ 낮은 혈소판 수

| 검사값<br>(cells x $10^3/\mu L$) | 조치 |
|---|---|
| 50~100 | 악템라의 투여를 중단한다.<br>혈소판 수 > 100 x $10^3/\mu L$ 이 되었을 때, 악템라의 투여를 재개한다. |
| < 50 | 악템라의 투여를 중단한다. |

4) 경증 신장 장애가 있는 환자들에 대해서는 용량 조절이 불필요하다. 중등도에서 중증의 신장 장애가 있는 환자들에서의 악템라에 대한 연구는 이루어지지 않았다. 이러한 환자들에 대해서는 신장 기능을 면밀히 모니터링하도록 한다.
5) 아나필락시스성쇼크, 아나필락시양증이 나타나는 일이 있으므로 적절한 약물 치료(아드레날린, 부신피질호르몬제, 항히스타민제 등)나 긴급 처치를 즉시 실시할 수 있도록 해야 한다. 이상이 인정된 경우에는 즉시 투여를 중지한다.
6) 악템라 정맥 투여 중 또는 투여 당일에 주입 반응(발열, 오한, 구역질, 구토, 두통, 발진 등)이 발현할 가능성이 있기 때문에 환자 상태를 충분히 관찰한 다음 이상이 인정된 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치(항히스타민제, 해열진통제 투여 등)를 실시한다.
7) 악템라 피하 투여 후 주사 부위 반응(홍반, 소양감, 혈종, 종창, 출혈, 동통 등)이 나타난 것이 보고되었으므로 투여 시에는 주사 부위 반응의 발현에 주의하고 필요에 따라 적절한 처치를 행하여야 한다.
8) 감염증이 있는 환자에게 악템라를 투여하는 것에 의해 감염증이 심각해질 우려가 있기 때문에 아래와 같은 점에 유의한다.
① 투여를 시작할 때 폐렴 등의 감염증의 유무를 확인한다. 덧붙여 류마티스 관절염, 거대세포 동맥염의 임상증상(발열, 권태감, 림프절종창 등)은 감염의 증상과 유사하기 때문에 충분하게 판별하여야 한다.
② 감염 감수성 증가 상태에서는 기회 감염이 표면화할 우려가 있기 때문에 투여를 피하는 것이 바람직하다. 덧붙여 림프구 수 감소가 계속될 경우(기준으로서 500/$\mu$L)는 투여를 시작하지 않는다.
③ 감염증이 있는 경우는 감염증의 치료를 우선으로 한다.
9) 류마티스 관절염에 대한 생물의약품을 투여 받은 B형 간염 바이러스 보균 환자 및 B형 간염 바이러스 감염의 기왕력이 있는(HBs 항원 음성이지만 HBc 또는 HBs 항체 양성)환자에 있어 B형 간염 바이러스의 재활성화가 보고되고 있다. 환자들은 악템라 투여 시작에 앞서 HBV 감염 여부를 검사하여야 한다. B형 간염 바이러스 보균 환자 및 B형 간염 바이러스 감염 기왕력자에게 악템라를 투여할 경우 최신 B형 간염 치료 가이드라인에 따른 간 기능 검사치나 간염 바이러스 지표의 모니터링을 하는 등 B형 간염 바이러스의 재활성화의 징후나 증상의 발현에 주의한다.
10) 악템라의 투여에 의해 급성기 반응(발열, CRP 증가 등), 감염 증상이 억제되어 감염증 발견이 늦을 가능성이 있기 때문에 급성기 반응이 인정되지 않을 때에도 백혈구 수, 호중구 수를 정기적으로 측정하고 이러한 변동 및 천명, 기침, 인두통 등의 증상으로 감염증이 의심되는 경우에는 흉부 X선, CT 등의 검사를 실시해 적절한 처치를 실시해야 한다. 또 호흡기 감염뿐만 아니라 피부 감염이나 요로 감염 등



② 오토인젝터

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



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

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





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

마. 주입이 끝나면 오토인젝터를 주사 부위에서 똑바로 뗀 채로 바늘을 뺀다. 주사 바늘을 빼낸 뒤 주사 부위를 새 알코올 솜으로 10초간 누른다. 알코올 솜을 떼고 주사 부위에서 피가 나오지 않는 것을 확인하여 주사를 완료한다. 만약 부기가 가라앉지 않고 출혈이 멎지 않는 등 이상이 나타나면 의료 기관에 연락한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

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

○ 저장방법 및 사용기간

| |
|---|
| 냉장(2~8℃)보관, 차광, 밀봉용기, 동결을 피할 것, 제조일로부터 24개월 |

### 1.3 허가조건

○ (재심사) 추가 적응증 : 4년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호가목

mmol/L 까지 지속적인 LDL 증가를 경험했다.

5) 암

악템라에 노출 후 암의 발생 가능성을 평가하기에는 임상 자료가 불충분하다. 장기 안전성 평가는 진행 중이다.

11. 과량투여 시의 처치

악템라의 과량투여에 대해 이용할 수 있는 자료는 제한적이다. 우발적 과량투여의 증례 1건이 40 mg/kg의 단회 용량을 투여 받은 다발성골수종 환자에서 보고되었다. 유해사례는 관찰되지 않았다. 최대 28 mg/kg까지의 단회 용량을 투여 받은 건강한 지원자들에서 중대한 약물유해반응이 관찰되지 않았다. 하지만 용량-제한 호중구감소증이 관찰되었다. 과량투여 시 환자에 대해 유해사례의 표시 및 증상에 대해 모니터링 할 것을 권고한다. 유해사례가 발생한 환자는 적절한 증상 치료를 받아야 한다.

12. 적용상의 주의

1) 투여경로

이 약은 피하로만 투여하여야 한다.

2) 투여 전

① 상자에서 꺼내어 실온에 30분간 둔 후 사용한다.

② 투여 직전까지 이 약 주사침의 마개를 개봉하지 않는다. 마개를 개봉하면 즉시 투여한다.

3) 투여 시

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

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

③ 기타의 약제와 혼합하지 않는다.

④ 이 약은 1회용이므로 재사용하지 않는다.

⑤ 주사기를 분해하지 않는다.

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

4) 투여방법

① 프리필드시린지

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

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

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



의 자타각 증상에 대해서도 주의하고 이상이 발견된 경우에는 신속하게 담당 의사에게 상담하도록 환자를 지도해야 한다.

11) 결핵의 기감염자에서는 증상의 표면화 및 악화의 가능성을 부정할 수 없기 때문에 악템라의 투여에 앞서 결핵에 대한 충분한 문진(결핵의 기왕력, 결핵 환자와의 밀접한 접촉 이력 등), 흉부 X선 검사 및 투베르쿨린 반응 검사를 실시하고 적당히 흉부 CT 검사, 인터페론 감마 수치 측정(퀀티페론) 등을 실시하여 결핵 감염의 유무를 확인하여야 한다. 특히 결핵 감염이 의심되는 환자에게는 복수의 검사에 의해 적절하게 감염의 유무를 확인하고 결핵의 진료 경험이 있는 의사에게 상담하여야 한다. 또 결핵의 활동성이 확인되었을 경우에는 결핵의 치료를 우선시해야 한다. 덧붙여 환자에 대해 결핵의 증상이 의심되는 경우(지속하는 기침, 발열 등)는 신속하게 담당 의사에게 상담하도록 설명하여야 한다.

아래에 해당되는 환자는 원칙적으로 악템라의 투여 시작 전에 적절한 항 결핵약을 투여한다.

① 흉부영상검사에서 비활동성 결핵과 일치하거나 추정되는 음영을 갖는 환자

② 결핵의 치료력(폐외결핵을 포함)을 갖는 환자

③ 투베르쿨린 반응 검사나 인터페론 감마 수치 측정(퀀티페론) 등의 검사에 의해 기감염이 강하게 의심되는 환자

④ 결핵환자와의 밀접한 접촉력을 갖는 환자

12) 악템라 투여 중에는 생백신 접종에 의해 감염될 우려가 있으므로 생백신 접종은 실시하지 않도록 한다.

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

14) 총콜레스테롤수치, 중성지방(트리글리세리드) 수치, LDL 콜레스테롤수치의 증가 등 지질 검사치 이상이 나타나는 일이 있으므로 투여 개시 3개월 후를 기준으로 이후는 필요에 따라서 지질 검사를 실시하고 임상검사상 필요하다고 인정된 경우에는 고지혈증치료제의 투여 등 적절한 처치를 고려한다.

15) 간 장애를 일으킬 가능성이 있는 약제와 병용하는 경우나 활동성 간 질환 또는 간손상 환자에게 투여하는 경우에는 트랜스아미나아제 수치 상승에 주의하는 등 관찰을 충분히 실시하고 이상이 인정된 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 실시해야 한다.

16) 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향에 관한 연구는 수행되지 않았다. 그러나 어지러움이 흔히 보고되었다는 점을 고려할 때 이 유해사례를 경험하는 환자들에게는 유해사례가 해소될 때까지 운전을 하거나 기계를 사용하지 말 것을 권하도록 한다.

17) 악템라에 대한 의존이 야기될 가능성에 대한 연구는 수행되지 않았지만 이용 가능한 자료에 의거하여 악템라의 치료에 의해 의존성이 야기된다는 증거는 없다.

18) 임상시험에서 심장애가 관찰되고 있으므로 환자 상태를 충분히 관찰하고 필요에 따라서 심전도 검사, 혈액검사, 흉부초음파검사 등을 실시하여야 한다. 심질환 합병

증이 있는 환자에 투여할 경우 정기적으로 심전도 검사를 실시하고 그 변화에 주의한다.

19) 거대세포 동맥염 환자의 임상시험에서 이 약과 고용량 글루코코르티코이드를 장기간 병용 투여 한 경우에서의 안전성은 확인되지 않았다. 이 약을 투여 한 후에는 환자의 상태에 따라 글루코코르티코이드의 감량을 고려해야한다.

20) 자가 투여에 대한 주의

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

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

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

21) 만약 환자가 정해진 투여일을 놓친 경우 투여 예정일로부터 7일이 지나지 않았다면 즉시 이 약을 투여한다. 다음 차례의 투여는 정해진 대로 진행한다.

6. 상호작용

상호작용연구는 성인을 대상으로만 수행되었다. 주 1회 10~25 mg MTX와 악템라 단회 용량 10 mg/kg의 병용 투여는 MTX 노출에 대하여 임상적으로 유의한 효과가 없었다. 집단 약동학 분석에서는 악템라의 청소율에 대한 MTX, 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 코르티코스테로이드계 약물의 영향이 탐지되지 않았다. 악템라는 TNF 저해제와 같은 생물학적 DMARDs의 병용투여에 대해 연구된 바 없다. 간 CYP450 효소의 발현은 만성 염증을 자극하는 IL-6와 같은 사이토카인에 의해 억제된다. 그러므로 악템라와 같은 강력한 사이토카인 억제 요법이 도입될 때 CYP450 발현이 역전될 수도 있다. 배양된 사람 간세포를 이용한 생체 외 연구들은 IL-6가 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 효소 발현의 감소를 야기함을 보여주었다. 악템라는 이들 효소의 발현을 정상화한다. CYP2C8에 미치는 영향에 대해서는 알려지지 않았다.

류마티스 관절염 환자들에서의 연구에서는 악템라 단회 용량 투여 1주일 후 심바스타틴(CYP3A4) 수치가 57% 감소했는데 이것은 건강한 시험대상자들에서 관찰된 농도와 비슷하거나 약간 더 높은 것이었다. 악템라의 치료를 시작하거나 중지할 때 CYP450 3A4, 1A2, 2C9(즉 아토르바스타틴, 칼슘채널 차단제, 테오필린, 와파린, 페니토인, 사이클로스포린 또는 벤조디아제핀계)에 의해 개별적으로 조절되거나 대사되는 의약품을 투여 중인 환자들에 대해서는 치료 효과를 유지하기 위하여 용량을 증가시켜야 할 필요가 있을 수도 있으므로 모니터링 되어야 한다. 긴 반감기(t1/2)로 인해 CYP450 효소 활성에 대한 이 약의 효과가 치료 중단 후에도 몇 주 동안 유지될 수 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임산부에서의 악템라의 사용에 관한 충분한 데이터는 없다. 동물 연구에서는 고용량



에서 자연유산/배태아 사망의 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 사람에 대한 잠재적 위험은 알려져 있지 않다. 가임 여성들은 치료 동안 및 치료 후 3개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 하며 임산부는 치료적 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 투여하도록 한다(사이노몰거스 원숭이에 대해 악템라가 태반 관문을 통과하는 것이 보고되고 있다).

2) 악템라가 사람 모유로 배출되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 악템라의 모유로의 배출에 관한 연구가 동물들에서 수행되지 않았다. 수유를 계속할 것인지 중지할 것인지 또는 악템라로 투여를 계속할 것인지 중지할 것인지에 대한 결정을 할 때에는 유아에 대한 수유의 편익과 여성에 대한 악템라의 편익을 고려하여야 한다.

8. 소아에 대한 투여

저체중 출생아, 신생아 또는 영아에 대한 안전성은 확립되어있지 않다. 2세 미만의 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다. 피하 투여는 소아 환자를 대상으로 연구된 바 없다. 설치류에 대한 시험에서 악템라는 어린 생쥐에게 독성을 나타내지 않았다. 특히 골격 성장, 면역 기능과 성적 성숙에 대한 장애가 없었다.

거대세포 동맥염에 대해 임상시험에서 12세 미만의 소아 등에 대한 사용경험이 없기 때문에, 이들 환자에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여하고, 약물이상반응의 발현에 충분하게 주의해야 한다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하되어 있으므로 환자 상태를 충분히 관찰하면서 신중하게 투여해야 한다. 다국가 임상시험에서 이 약을 투여 받은 1,069명의 환자 중 295명이 65세 이상이었으며 75세 이상은 41명이었다. 65세 이상에서 악템라를 투여 받은 군에서 유해사례 발생 빈도는 65세 미만의 경우보다 높았다.

10. 임상 검사치에의 영향

1) 호중구 감소

6개월간의 대조 임상시험기간 중 일반적인 검사 모니터링 결과 1 x 109/L 이하의 호중구 수 감소가 이 약 매주 투여군와 2주 간격 투여군에서 각 2.9%, 3.7%로 나타났다. 1 x 109/L 이하의 호중구 수 감소 및 심각한 감염 발생 간의 명백한 관계는 없다.

2) 혈소판 감소

6개월간의 대조 임상시험기간 중 일반적인 검사 모니터링 결과 이 약 투여군에서 혈소판 수가 50 x 103/㎕ 이하로 떨어진 환자는 없었다.

3) 간 효소 상승

6개월간의 대조 임상시험기간 중 일반적인 검사 모니터링 결과 ALT 또는 AST의 3 x ULN 이상 상승이 이 약 매주 투여군에서는 각각 6.5%, 1.4%, 2주 간격 투여군에서는 각각 3.4% 및 0.7%로 나타났다.

4) 지질 매개변수의 상승

6개월간의 대조 임상시험 기간 중 일반적인 검사 모니터링 결과 이 약 매주 투여군에서 19%, 2주 간격 투여군에서 19.6% 및 위약군에서 10.2%의 환자가 6.2 mmol/L 이상의 지속적인 총 콜레스테롤 증가를 경험했으며, 각각 9%, 10.4%, 5.1%의 환자가 4.1