



식품의약품안전평가원

수신자 (유)한국비엠에스제약 대표 박혜선 귀하(135-725 서울특별시 강남구 테헤란로 504 해성1빌딩 12층)

(경유)

제목 의약품 수입 품목 변경허가 알림[(유)한국비엠에스제약, 오렌시아서브큐프리필드시린지125밀리그램(아바타셉트) 외 1건]

1. 귀 사가 2015.11.24자로 우리 처에 제출한 의약품 수입 품목 ‘오렌시아주 250밀리그램(아바타셉트) 외 1건’의 변경허가 신청(접수번호 : 20150205055 외 1건)에 대하여 「약사법」 제42조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제8조에 따라 다음과 같이 변경허가 하오니 약사법 등 관련 법령에서 정한 사항을 준수하시기 바랍니다.

허가번호	제품명	항 목	변경 사항		비 고
			변경 전	변경 후	
제53호 제5012호	오렌시아주250 밀리그램(아바 타셉트) 외 1건	사용상의 주의사항	상세 내용 생략	상세 내용 생략	안전성 정보 조치 내용 반영 -5.특정 모집단에 서의 사용 ‘1) 임부에 대한 투 여’ 항목 내용 추가

2. 동 변경허가에 대하여 이의가 있을 경우 「민원사무 처리에 관한 법률」 제18조 제1항 및 같은 법 시행령 제29조 제1항에 따라 변경허가일로부터 90일 이내에 불임의 이의신청서를 제출하여 주시고 만일 동 기간 내에 제출하지 아니할 때에는 이의가 없는 것으로 간주함을 알려드립니다.

3. 참고로 동 허가증은 식품의약품안전처 고객지원담당관실(전화 : 043-719-1010~3)에서 교부하고 있음을 알려드리니 업무에 참고하시기 바랍니다.

- 붙임 1. 의약품 품목허가증 1부(별도교부)
2. 이의신청서. 끝.

식품의약품안전평가원장



심사관 김민규

연구관 남경탁

유전자재조합의약품
과장 박윤주

전결 12.16

시행 유전자재조합의약품과 (2015.12.16) 접수 20150205055 외 1건 (2015.11.24.)
-1613
우 28159 충북 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 식품의약품안전처 / www.mfds.go.kr
식품의약품안전평가원 유전자재조합의약품과
전화 043-719-3506 전송 043-719-3500 / ttingko@korea.kr / 비공개

거부처분 이의신청서

접수번호	접수일	처리기간	10일
이의신청 대상 민원사항			
신청인	성명(법인명)		
	주소(소재지)	전화번호	
거부처분을 받은 날			
거부처분의 내용			
이의신청의 취지 및 이유			

「민원사무처리에 관한 법률」 제18조제1항 및 같은 법 시행령 제29조제1항에 따라 귀 기관의 거부처분에 대하여 위와 같이 이의를 신청합니다.

년 월 일

신청인

(서명 또는 인)

접수기관 귀하

신청인 제출서류	없음	수수료 없음
-------------	----	-----------

처리절차



사용상 주의사항: 오렌시아서브큐 프리필드시린지주 125mg

(중략)

3. 유해사례

(중략)

① 감염

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

오렌시아 정맥 투여 시험대상자의 3.0% 및 위약 투여 시험대상자의 1.9%에서 **심각한** 감염이 보고되었으며 이 중 오렌시아 정맥 투여 시험대상자에서 가장 흔하게 발생한 것은 폐렴, 연조직염, 요로 감염, 기관지염, 게실염 및 급성 신우신염이었다.

11,584 환자-년 노출 동안 4,149명의 시험대상자가 오렌시아 정맥 주사를 투여 받은 이 중 눈가림 및 연장 공개 라벨 임상 시험에서 **심각한** 감염의 발생률은 100 환자-년 당 2.87이었고 연간으로 환산한 발생률은 변화가 없었다.

(중략)

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 위험을 정당화할 수 있는 경우에만 임신 기간 동안 사용해야 하며, 이 약이 명백히 필요한 경우가 아니면 임부에서 사용되어서는 안 된다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약으로 치료 받는 동안(마지막으로 아바타셉트 치료를 받은 후 14주까지) 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

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

아바타셉트를 임신 초기와 수유기에 걸쳐서 매 3일마다 암컷 랫드에 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 랫드에 대한 아바타셉트 노출에서 갑상선과 췌장의 감염을

포함한 면역계 이상이 발생했다.

아바타셉트는 태반을 통과하여 임신 중 이 약으로 치료 받은 여성에게서 태어난 영아의 혈청에서 검출될 수 있다. 그 결과, 영아는 감염의 위험성이 증가할 수 있다. 자궁에서 아바타셉트에 노출된 영아에게 생백신 투여의 안전성은 알려지지 않았다. 자궁에서 아바타셉트에 노출된 영아에게 생백신 투여는 임부가 아바타셉트를 마지막 투여 받은 후 14주 동안은 권장되지 않는다.

(중략)

사용상 주의사항: 오렌시아주 250mg

(중략)

⑤ 기타 유해사례

위약 대조 류마티스 관절염 임상시험에서 이 약을 투여한 시험대상자들 가운데 최소 1%의 시험대상자 및 3% 이상의 시험대상자에게서 발생한 유해사례를 다음의 표 1에 요약하였다.

표 1. 위약 대조 류마티스 관절염 임상시험에서 이 약을 투여한 시험대상자들 가운데 최소 1%의 시험대상자 및 3% 이상의 시험대상자에서 발생한 유해사례

유해사례	이 약 (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 시험대상자 204명 포함(아달리무맙, 아나킨라, 에타너셉트 또는 인플릭시맙)

^b 생물학적 DMARDs 요법을 병용한 시험대상자 134명 포함(아달리무맙, 아나킨라, 에타너셉트 또는 인플릭시맙)

위약 대조 류마티스 관절염에 대한 임상시험 중 3% 이상의 시험대상자에서 발생되었으며 이 약을 투여한 시험대상자에서 위약보다 좀 더 빈번하게 발생하였으나 그 차이는 1% 미만인 유해사례는 설사(이 약 투여군 3.7%, 위약군 3.3%)와 피로(이 약 투여군 3.5%, 위약군 3.2%)이다.

‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 또는 위의 유해사례에 언급되지 않은 유해사례로서 시험대상자에게서 3% 미만으로 발생하고 이 약을 투여한 시험대상자에서 위약보다 0.2% 초과로 좀 더 많이 발생한 기타 빈번하지 않은 유해사례는 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 : 흉조, 저혈압, 안면홍조
- 위장관 질환 : 복통, 설사, 오심, 위염, 구강 궤양, 아프타구내염
- 피부와 피하조직 질환 : 탈모, 피부건조, 다한증, 홍반, 잦은 멍, 발진(알레르기성 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 이 약 투여 시험대상자와 위약 투여 시험대상자간의 발생빈도 차이가 0.2% 미만인 유해사례는 수면 장애(불면증 포함)와 비정상적인 간 기능 수치(간 효소 상승 포함)이다.

(중략)

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 하며, 이 약이 명백히 필요한 경우가 아니면 임부에서 사용되어서는 안 된다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약으로 치료 받는 동안(마지막으로 아바타셉트 치료를 받은 후 14주까지) 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

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

아바타셉트를 임신 초기와 수유기에 걸쳐서 매 3일마다 암컷 랫드에게 투여하였을 때, AUC 기준으로 MRHD(10 mg/kg)의 3배가량인 45 mg/kg 용량까지 자손에서 유해사례가 나타나지 않았다. 하지만, MRHD에 비해 11배 높은 200 mg/kg 용량에서 암컷 새끼들에서 T세포

에 의존적인 항체 반응의 9배 증가 및 암컷 새끼 한 마리에서 갑상선 염증을 포함한 면역 기능의 변형이 관찰되었다. 이러한 조건이 아바타셉트가 사람의 자궁 내에 노출되어 자가면역 질환 발생의 위험이 있는지에 대해서는 밝혀지지 않았다. 사람의 태아 면역계 상태를 더 잘 대표할 수 있는 새끼 랫드에 대한 아바타셉트 노출에서 갑상선과 췌장의 감염을 포함한 면역계 이상이 발생했다.

아바타셉트는 태반을 통과하여 임신 중 이 약으로 치료 받은 여성에게서 태어난 영아의 혈청에서 검출될 수 있다. 그 결과, 영아는 감염의 위험성이 증가할 수 있다. 자궁에서 아바타셉트에 노출된 영아에게 생백신 투여의 안전성은 알려지지 않았다. 자궁에서 아바타셉트에 노출된 영아에게 생백신 투여는 임부가 아바타셉트를 마지막 투여 받은 후 14주 동안은 권장되지 않는다.

2) 수유부에 대한 투여

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

(중략)

8. 적용상의 주의

이 약은 보존제가 없이 1회용 바이알로 공급되는 동결건조물이다. 이 약 각각의 바이알은 아바타셉트 250 mg씩 투여할 수 있도록 제공되고 있다. 각 바이알 안의 이 약 분말은 무균 주사용수 10 mL로 용해시켜야 하는데, 18 - 21 게이지 주사침과 함께 제공된 실리콘 무함유 1회용 주사기만을 사용하여야 한다. 용해시킨 후 바이알 안의 아바타셉트 농도는 25 mg/mL가 된다. 만일 실수로 실리콘 함유 주사기를 사용해서 이 약의 분말을 녹인 경우에는 이 용액에 약간의 반투명 입자가 생길 수도 있다. 실리콘 함유 주사기를 사용해 조제된 용액은 폐기해야 한다.

만일 실리콘 무함유 1회용 주사기가 떨어지거나 오염된 경우에는 새로운 실리콘 무함유 1회용 주사기를 사용해야 한다.

용해 중 이 약 용액에서 거품이 생기는 것을 최소화하기 위해, 바이알을 내용물이 완전히 녹을 때까지 부드럽게 돌려주어야 한다. 장시간 또는 격렬한 교반동작은 피하여야 하며 흔들지 말아야 한다. 동결건조물이 완전히 녹으면 주사침을 사용하여 있을 수 있는 거품을 제거하도록 공기를 배출시켜야 한다. 이 용액은 맑은 무색에서 옅은 노란색이어야 한다. 만일 불투명한 입자, 변색, 또는 다른 이물질이 있으면 사용하지 말아야 한다.

- 1) 이 약의 분말을 녹이기 위해 바이알의 뚜껑을 밀어 올려 제거하고 알코올 솜으로 바이알 상단을 닦아낸다. 주사기 바늘을 고무전 중앙부위에 찔러 넣고 무균 주사용수가 바이알 유리벽을 향할 수 있도록 한다. 만일 바이알이 진공상태가 아니라면 그 바이알을 사용하지 말아야 한다. 내용물이 완전히 녹을 때까지 부드럽게 돌려주어야 한다.
- 2) 동결건조물이 완전히 녹으면 주사기를 이용해서 이 바이알에 남아 있을 수 있는 거품을 제거

한다. 동결건조물을 다시 용해시키면 이 용액 1 mL은 25 mg을 함유하게 된다(250 mg/10 mL).

- 3) 재용해시킨 이 약 용액은 다음과 같이 희석시켜 100 mL가 되도록 해야 한다. 100 mL 투여용 백이나 병에서 0.9% 생리식염수 주사용액에서 환자 용량에 필요한 재용해된 이 약 용액과 동일한 양을 빼낸다. 재용해된 이 약 용액을 각 바이알과 함께 제공된 동일한 무실리콘 1회용 주사기를 이용해서 투여용 백이나 병 안으로 천천히 첨가한다. 부드럽게 섞는다. 백이나 병을 흔들지 않는다. 백 또는 병 안의 아바타셉트 최종농도는 첨가된 약의 양에 좌우되게 되지만, 10 mg/mL를 초과하지는 않게 된다. 바이알에 남아있는 사용하지 않은 분량은 즉시 폐기해야 한다.
- 4) 투여 전에 이 약 용액은 이물이 있거나 변색되었는지 육안으로 검사해야 한다. 만일 이물이나 변색이 있는 경우, 이 용액은 폐기해야 한다.
- 5) 완전히 희석된 이 약 용액은 30분간에 걸쳐 투여되어야 하며, 투여세트와 무균, 무발열성, 저단백질 필터(필터 구멍직경 0.2 μm - 1.2 μm)를 이용해서 투여되어야만 한다.
- 6) 완전히 희석된 이 약 용액의 투여는 이 약의 바이알을 재용해 시킨 후 24시간 이내에 완료해야만 한다. 완전히 용해시킨 이 약 용액은 사용 전에 실온이나 2°C - 8°C의 냉장조건에서 보관할 수 있다.
- 7) 이 약은 동일한 정맥 투여선을 이용해서 다른 약제와 함께 동시 투여하지 말아야 한다. 이 약과 다른 약제와의 동시투여를 평가하기 위한 물리학적 또는 생화학적 배합연구가 수행된 바 없다.