

엔스프링프리필드시린지주 (사트랄리주맵)



전문의약품

원료약품 및 그 분량

이 약 1 프리필드시린지(1 밀리리터) 중

유효성분:

사트랄리주맵

(별규).....120mg

기타 첨가제: 주사용수, 폴록사머 188, L-아르기닌, L-아스파르트산, L-히스티딘

첨부물: 주사침

성상

무색내지 연한 노란색의 투명한 용액이 주사침이 부착된 무색투명한 프리필드시린지에 든 주사제

효능·효과:

항아쿠아포린-4(AQP4) 항체 양성인 성인 시신경척수염 범주질환의 치료

용법·용량

- 부하용량: 투여 개시를 포함하여 처음 3번(제 0 주, 제 2 주, 제 4 주)은 2 주 간격으로 120 mg 을 피하투여한다.

- 유지용량: 4 주 간격 120 mg 을 피하투여한다.

이 약은 단독 또는 면역억제제(경구 코르티코스테로이드, 아자치오프린 혹은 마이코페놀레이트 모페틸)와 병용 투여할 수 있다.

투여 지연 또는 누락:

간효소 수치 증가가 아닌 다른 이유로 이 약의 투여를 놓친 경우 아래 표 1 과 같이 투여한다.

표 1. 투여 지연 또는 누락시 권장 용량

마지막 투여 시점	권장 용법용량
유지 용량 또는 부하 용량 투여 후 8 주가 지나지 않은 경우	다음 투여 시점까지 기다리지 말고, 가능한 빨리 120mg 을 피하 투여 한다. 유지 용량 지연 또는 누락 용량이 투여된 시점부터 매 4 주 간격으로 투여를 재개한다. 부하 용량 만약 두번째 부하 용량이 지연되거나 누락되었을 경우 가능한 빨리 투여 하고 계획된 3 번째 부하 용량을 투여 후 그로부터 2 주 후에 마지막 부하 용량을 투여 한다. 만약 세번째 부하 용량이 지연되거나 누락되었을 경우 가능한 빨리 투여 하고 그로부터 4 주 후에 첫번째 유지 용량을 투여 한다.
8 주 이상 12 주 미만의 경우	120 mg 이 제 0 주*, 제 2 주 에 피하로 투여되어야 하며 이후 매 4 주 간격으로 120 mg 이 투여 되어야 한다.
12 주 이상 지연된 경우	120 mg 이 제 0 주*, 제 2 주, 제 4 주 에 피하로 주사되어야 하며 이후 매 4 주 간격으로 120 mg 이 투여 되어야 한다.

* 제 0 주는 누락 용량 후 첫번째 투약을 개시한 시점을 의미 한다.

용량 조절:

- 간 효소 수치 상승

만약 간 효소 ALT 혹은 AST 상승이 정상 상한치의 5 배를 초과하고 빌리루빈상승을 동반 한다면 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

ALT 혹은 AST 상승이 정상 상한치의 5 배를 초과 하였으나 빌리루빈 상승을 동반하지 않는 경우, 이 약의 투여는 중단되어야 하지만 ALT 와 AST 가 정상 수치로 돌아왔다면 환자의 위험 대비 유익성을 고려하여 아래 표 2 와 같이 투여를 재개할 수 있다.

투여를 재개 하는 경우 간 수치는 면밀하게 모니터링해야 하며 ALT/AST 및/혹은 빌리루빈의 상승이 다시 관찰되면 이 약의 투여는 영구적으로 중단 한다.

표 2. 간 수치 상승 후 투여 재개 시 권장 용량

마지막 투여 시점	권장 용법 용량
12 주가 지나지 않았을 경우	120mg 을 피하로 매 4 주 간격으로 투여 재개한다.
12 주 이상 지났을 경우	제 0 주*, 제 2 주, 제 4 주에 120mg 을 피하로 투여하며 그 후 매 4 주 간격으로 120mg 을 투여 한다.

* 제 0 주는 누락 용량 후 첫번째 투약을 개시한 시점을 의미 한다.

- 호중구감소증:

만약 호중구가 $1.0 \times 10^9/L$ 미만으로 감소되고 이것이 재검사로 반복적으로 확인될 경우, 호중구 수치가 $1.0 \times 10^9/L$ 초과가 될 때까지 이 약의 투여를 중지 하여야 한다.

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 감염

이 약은 국소 감염을 포함하여 활동성 감염이 있는 경우 감염이 모두 치료될 때까지 이 약의 투여를 지연하여야 한다.

① B 형 간염

다른 면역 억제제와 함께 투여하는 경우 B 형 간염이 재활성화되는 위험이 관찰되었다.

이 약의 투여 개시 전에 모든 환자는 B 형 간염 검사를 실시하여야 한다.

② 결핵

다른 IL-6 수용체 길항제 치료 시에 결핵이 발생한 경우가 있었다.

이 약의 투여 개시 전에 모든 환자는 결핵 위험 인자를 평가하고 잠복결핵 감염에 대해 검사하여야 한다.

잠복결핵 감염 이력이 있거나 활동성 결핵 환자로 적절한 표준 항결핵 요법이 완료되지 않은 환자 및 잠복결핵 감염 검사에서 음성결과를 얻었으나 결핵 위험 인자를 가지고 있는 환자들에 대해서는 이 약의 투여 개시 전에 표준 항결핵 요법 치료를 고려하여야 한다.

이 약 투여 전에 결핵 감염 검사에 음성인 환자를 포함하여 결핵의 징후 및 증상에 대해 면밀하게 모니터링하여야 한다.

③ 예방접종

생백신 및 약독화 생백신과 이 약의 동시 투여에 대한 임상적 안전성이 확립되지 않았으므로, 생백신 및 약독화 생백신을 이 약과 동시에 투여하면 안 된다.

이 약의 투여 개시 전에 모든 환자는 최신의 예방접종 가이드라인에 따라 예방접종을 하여야 하고, 생백신 및 약독화 생백신의 경우 적어도 이 약 투여 개시 4 주 전에 투여를 완료하여야 하고, 사백신의 경우 적어도 이 약 투여 개시 2 주 전에 투여를 완료하여야 한다.

2) 간효소 수치 상승

이 약의 투여 시 경증 혹은 중등도의 간효소(ALT or AST) 상승이 위약군보다 더 빈번하게 관찰되었다.

간효소 ALT 와 AST 수치는 이 약 투여 개시 첫 3 개월까지 매 4 주 간격, 이 후 1 년 까지 매 3 개월 간격, 그 이후에는 임상적 필요에 따라 면밀하게 모니터링하여야 한다.

3) 호중구감소증

이 약의 투여 시 호중구감소증이 위약군보다 더 빈번하게 관찰되었다.

호중구수에 대해 이 약 투여 개시 4 주에서 8 주 후, 그 이후에는 임상적 필요에 따라 정기적으로 모니터링하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 대한 과민반응이 있는 환자

2) 활동성 B 형 간염 환자

3) 활동성 및 잠복결핵 감염 환자

3. 약물이상반응

임상시험

1) 안전성 프로파일 요약

단일 요법 혹은 면역억제치료와 병용요법으로써 이 약의 안전성은 이 약을 단독으로 투여 받은 63 명의 환자와 이 약을 면역억제제와 함께 투여 받은 41 명의 환자를 포함한 두 건의 무작위, 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조군 임상시험 (BN40900, BN40898) 자료에 근거한다. 이중 눈가림 대조 연구에서 환자에게 이 약의 노출 기간 중간값은 BN40900 및 BN40898 에서 모두 약 2 년이었으며, 위약의 노출 기간 중간값은 약 1 년이었다. 가장 흔하게 관찰된 이상 약물 반응은 두통, 관절통, 주입 관련 반응이었다.

2) 임상시험에서 얻어진 약물이상반응 요약 표

임상시험에서 관찰된 단일 요법 혹은 면역억제치료와 병용요법으로써 이 약의 사용과 관련되어 보고된 약물이상반응을 표 1 에 나타내었다. 두 건의 임상시험 모두에서 이 약의 투여군은 위약(혹은 위약과 면역억제제의 병용) 투여군보다 긴 기간을 투여받았으며, 이상약물반응은 이 약 투여군은 194 환자년(PY) 동안, 위약 투여군은 100PY 동안 평가 되었다. 임상 시험에서 관찰된 이상약물반응은 표 1 에 MedDRA 기관 분류에 따라 분류하였다. 각 이상약물반응의 빈도는 아래와 같이 분류 하였다. 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), 매우 드물게 ($< 1/10,000$).

표 1. 이 약을 단독 혹은 면역억제제와 병용 투여 시 임상에서 관찰된 약물이상반응 요약

이상반응 (MedDRA)	100 PY 당 사건 발생 수		환자 수 (%)		이 약에서의 발생 빈도
	이 약 PY=193.74	위약 ¹ PY=100.10	이 약 n=104	위약 ¹ n=74	
신경계 이상					
두통	18.07	10.99	20 (19.2%)	8 (10.8%)	매우 흔하게
편두통	2.06	0.00	4 (3.8%)	0	흔하게
손상, 중독 시술 후 합병증					
주입 관련 반응	17.03	8.99	13 (12.5%)	7 (9.5%)	매우 흔하게
근골격 및 결합 조직 이상					
관절통	7.23	1.0	14 (13.5%)	1 (1.4%)	매우 흔하게
근골격 강직	2.58	0.00	5 (4.8%)	0	흔하게
피부 및 피하 조직 이상					
발진	7.23	4.00	9 (8.7%)	3 (4.1%)	흔하게
소양증	4.13	1.00	6 (5.8%)	1 (1.4%)	흔하게
정신 이상					
불면	3.10	1.00	6 (5.8%)	1 (1.4%)	흔하게
전신 이상 및 투여 부위 병태					
말초 부종	2.58	0.00	5 (4.8%)	0	흔하게
호흡계, 흉곽 및 종격계 이상					
알러지 비염	2.06	0.00	4 (3.8%)	0	흔하게
혈액 및 림프계 이상					
저섬유소원혈증	1.55	0.00	3 (2.9%)	0	흔하게
임상 검사					
백혈구 수치 감소	11.36	12.99	14 (13.5%)	4 (5.4%)	매우 흔하게
혈중 빌리루빈 증가	5.16	0.00	2 (1.9%)	0	흔하게

¹ 위약 혹은 면역억제제와 위약의 병용

3) 특정 약물이상반응에 대한 기술

(1) 주입 관련 반응(IRR): 주입 관련 반응은 이 약을 단독투여 혹은 면역억제제와 병용 투여 한 환자에게 주로 경증에서 중등도로, 대부분 주사 후 24 시간 이내 발생했다. 가장 흔하게 보고된 전신 증상은 설사와 두통이었으며, 국소 증상은 안면 홍조, 홍반, 소양증, 발진 및 통증이었다. 주입 관련 반응으로 인해 용량 조절이나 약물 중단이 요구되는 경우는 없었다.

(2) 감염: 이 약의 단독 투여 임상에서, 감염은 위약군[162.6/100 PY (95% CI: 125.8, 206.9)] 대비 이 약 투여군[99.8/100 PY (95% CI: 82.4, 119.8)]에서 더 낮았다. 중대한 감염의 비율은 이 약 투여군에서 5.2/100 PY (95% CI: 1.9, 11.3)인 반면 위약 투여군은 9.9/100 PY (95% CI: 2.7, 25.2)이었다. 면역억제제와 이 약을 병용 투여한 환자에서 감염의 비율은 위약군은 149.6/100 PY (95% CI: 120.1, 184.1), 이 약 투여군의 경우 132.5/100 PY (95% CI: 108.2, 160.5)이었으며, 중대한 감염의 비율은 위약 투여군이 5.0/100 PY (95% CI: 1.0, 14.7), 이 약 투여군의 경우 2.6/100 PY (95% CI: 0.3, 9.2)이었다.

(3) 체중 증가: 이중 눈가림 기간 동안, 기저치 대비 15% 이상 체중이 증가한 환자는 이 약 투여군(단독 투여 혹은 면역억제제 병용 투여)의 3.8%에서 관찰된 반면 위약 투여군(혹은 면역억제제 병용 투여)에서는 2.7%가 관찰되었다.

(4) 실험실적 이상

- ① 호중구: 이중 눈가림 치료 기간 동안 이 약 투여군(단일 투여 혹은 면역억제제와 병용 투여)중 31.7%, 위약 투여군(혹은 면역억제제 병용 투여) 중 21.6%에서 호중구 수치 감소가 관찰되었다. 대부분의 호중구 수치 감소는 일시적이거나 간헐적이었다. 이 약 투여군에서 9.6%, 위약 투여군(혹은 면역억제제 병용 투여)에서 5.4%가 호중구 수치가 $1 \times 10^9/L$ 이하로 감소하였으며, 이는 일시적이지 않은 중대한 감염과 연관되어 있었다.
- ② 혈소판: 이중 눈가림 치료 기간 동안 이 약 투여군(단일 투여 혹은 면역억제제와 병용 투여)중 24.0%, 위약 투여군(혹은 면역억제제 병용 투여) 중 9.5%에서 혈소판 수치 감소가 관찰되었다. 혈소판 수치 감소는 출혈로 이어지지는 않았으며, 대부분의 혈소판 감소는 일시적이었고, 수치는 $75 \times 10^9/L$ 이상이였다. $50 \times 10^9/L$ 이하로 혈소판 수치가 감소된 환자는 없었다.
- ③ 간효소: 이중 눈가림 치료 기간 동안 ALT 와 AST 수치 증가는 이 약 투여군(단일 투여 혹은 면역억제제와 병용 투여)에서 각각 27.9%, 18.3% 발생하였으며, 위약 투여군(혹은 면역억제제 병용 투여)에서 각각 12.2%, 13.5% 발생하였다. 대부분의 증가는 정상 상한치의 3 배 미만이었으며 일시적이었고 이 약의 투여 중단 없이 해소되었다.
ALT 와 AST 의 정상 상한치의 3 배를 초과하는 증가는 이 약 투여군(단일 투여 혹은 면역억제제와 병용 투여)의 각각 2.9%, 1.9%였으며 총 빌리루빈 증가를 동반하지 않았다. 이 약과 면역억제제를 병용투여 받은 환자 1 명에서 투여 개시 4 주 후 정상 상한치의 5 배를 초과하는 ALT 상승이 발견 되었으며, 투여 중단 시 정상화 되었다.
- ④ 지질 지표: 이중 눈가림 치료 기간 동안 이 약 투여군(단일 투여 혹은 면역억제제와 병용 투여)중 10.6%, 위약 투여군(혹은 면역억제제 병용 투여)중 1.4%에서 7.75mmol/L(300mg/dL)를 초과하는 총콜레스테롤 상승이 관찰 되었으며, 이 약 투여군에서 20.2%, 위약 투여군에서 10.8% 가 3.42mmol/L(300mg/dL)를 초과하는 트리글리세라이드 상승을 경험하였다. 이러한 지질 지표 상승으로 인한 용량 중단은 요구되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 약물 남용 및 의존에 대해 연구된 바는 없다. 하지만 가용한 자료로부터 이 약의 사용이 의존성을 높인다는 연구 근거는 없다.

2) 운전이나 기계 조작능에 미치는 영향에 대해 연구된 바는 없다. 하지만, 가용한 자료로부터 이 약의 사용이 운전이나 기계 조작능에 영향을 미친다는 연구 근거는 없다.

5. 상호작용

이 약에 대해 약물-약물 상호작용에 대한 공식적인 연구는 진행된 바 없다.

집단 약동학 분석 결과 아자치오프린, 코르티코스테로이드 혹은 마이코페놀레이트 모페틸이 이 약의 제거에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

이 약의 투여로 인한 IL-6 신호 전달 차단에 의해 CYP450 동종효소로 대사되는 병용 약물의 노출이 감소될 가능성을 생리학 기반 약물동태학(PBPK) 모델 접근법으로 탐색하였다. 그 결과, 3 상 임상시험에서 등록된 환자들의 베이스라인 평균 IL-6 농도는 낮은 수치였고 이 약의 투여로 인한 IL-6 신호 전달의 억제가 CYP450 기질이 되는 약물의 노출에 대한 영향은 경미할 것으로 예상되었다(CYP 1A2, 3A4, 2D6, 2C19 의 모든 기질의 AUC 는 15% 이하의 감소를 보임). 이는 약물 상호작용 가능성이 낮음을 의미하나 좁은 치료 영역을 가진 CYP450 기질의 약물을 투여 받고 있는 환자가 이 약의 투여를 시작하거나 투여를 중지할 경우에는 주의를 기울여야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약에 대한 인간의 생식능에 대한 임상 연구는 없다. 동물 연구에서 암컷과 수컷 모두에서 생식능 손상이 관찰되지 않았다.

2) 임부에서 이 약의 사용에 대한 연구는 없다. 원숭이에서 진행된 연구에 따르면, 이 약은 생식독성이 없다. 모체에 대한 잠재적 이익이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하지 않는 경우 이 약은 임신중에 권장되지 않는다.

3) 이 약이 모유로 이행되는지 혹은 섭취 후 전신적으로 흡수되는지에 대해서는 알려진 바가 없다. 하지만, IgG 는 모유로 분비되며 비임상시험에서 모유로 분비되는 것이 관찰되었으므로 이 약 투여로 인한 모체에 대한 잠재적 이익이 모유 수유를 할 때 아이에 대한 위험을 상회하는지를 고려하여 모유 수유 혹은 이 약의 투여를 중단하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

이 약에 대한 안전성 및 유효성은 제한된 수의(9 명)의 청소년(만 12 세 이상)에서만 연구되었다.

12 세 미만 소아 환자의 안전성 및 유효성에 대한 연구는 진행되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

만 74 세까지의 고령 환자에서 이 약에 대한 안전성 및 유효성이 확립 되었다. 만 74 세 초과와 고령 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성에 대한 연구는 진행되지 않았다.

65 세 이상의 고령자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

9. 신장에 환자에 대한 투여

신기능 장애 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 하지만, 이 약은 단일클론 항체이며 신 배설이 아닌 이화 용으로 분해되므로 신장에 환자에게서 용량 조절이 필요하지 않다. 경증의 신장에 환자가 임상시험에 포함되었으며, 이 환자들에서 이 약의 약동학이 영향을 받지 않았다.

10. 간장에 환자에 대한 투여

간기능 장애 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

1) 시신경척수염 및 시신경척수염 범주질환 환자에서 과량투여된 사례가 보고되지 않았다. 임상 1 상의 건강한 자원자에서 이 약을 단회 투여로 240 mg 까지 피하 주사 하였으나 중증 혹은 중대한 이상사례가 관찰된 바 없다.

2) 과량 투여 시, 환자를 면밀히 감시해야 하며 필요에 따라 증상 치료 및 필요에 따라 보조적 요법을 사용해야 한다.

12. 적응상의 주의

1) 이 약은 일회용이다.

2) 약액이 뿌열거나 변색 혹은 이물이 있을 경우 투여하면 안 된다.

3) 프리필드시린지 및 주사침 보호구에 손상이 없는지 확인하고 깨지거나 부서졌을 경우 사용하면 안 된다.

4) 투여방법 시 주의

① 이 약은 복부와 허벅지에 번갈아 투여 하며 점이나 상처 혹은 피부가 민감한 곳이나 멍든 곳, 붉은 곳, 딱딱하거나 온전하지 않은 곳에 투여하면 안된다.

② 이 약의 자세한 사용 방법은 적용상의 주의를 참고 하며, 최초 투여는 검증된 전문의의 감독 하에 이루어져야 한다. 만약, 전문의가 적절하다고 판단할 경우에 성인 환자나 보호자가 자가 투여를 실시할 수 있다.

③ 투여 후 환자가 심각한 알레르기 반응을 보일 경우, 환자나 보호자는 즉시 적절한 의학적 조치를 취하고 전문의에게 투약 지속 여부를 확인 받아야 한다.

5) 폐기 방법

프리필드시린지와 주사침 덮개를 사용하고 폐기할 때 아래 사항을 주의한다.

① 프리필드시린지는 재사용하지 않는다.

② 사용 직후, 사용한 시린지는 폐기 용기에 버린다.

③ 규정 혹은 의사의 지시에 따라 사용한 프리필드시린지와 주사침 보호구를 폐기 한다.

④ 이 프리필드시린지와 주사침 보호구 그리고 약물은 어린이 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

6) 미사용/유효기간 경과 약물의 폐기

약물이 외부 환경에 유출되는 것은 최소화해야 하며, 폐수를 통해 버리거나, 가정용 쓰레기로 버리는 것은 삼가해야 한다. 관련 규정에 따라 폐기 약물 회수 시스템을 이용하여 폐기한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 2-8℃에서 냉장 보관한다. 빛으로부터 보호하기 위해 이 약은 외부 포장에 넣어 보관한다.

2) 이 약은 얼리거나 흔들지 않는다.

3) 이 약의 투여를 위해 잠시 냉장고 밖으로 꺼냈으나 개봉하지 않았다면 필요시 다시 냉장(2-8℃) 보관할 수 있다. 다만, 실온에서 노출시간은 최대 8 일 이내이어야 하고, 이 때 보관 온도는 30℃를 초과해서는 안 된다.

14. 전문가를 위한 정보

(1) 약리작용

1) 이 약을 가지고 시신경척수염 및 시신경척수염 범주질환 환자를 대상으로 시행한 임상시험에서 CRP, 피브리노겐 및 보체(C3, C4 및 CH50)의 감소가 관찰되었다.

2) 이 약은 인간화된 IgG2 단일클론 항체로 막 결합 및 가용성 IL-6 수용체에 결합하여 이 수용체를 통한 IL-6 하위 신호 전달을 차단한다.

IL-6 는 여러 종류의 세포에서 생성되는 다면 발현성 사이토카인으로 B 세포 활성화 및 형질모세포로의 분화, 자가 항체 생성, Th17 세포 활성화 및 분화, T-regulatory 세포 억제 및 뇌 혈관 장벽 침투성 변화 등을 포함한 다양한 염증 반응을 야기시킨다. IL-6 수치는 질환 활성기인 시신경척수염 및 시신경척수염 범주질환 환자의 뇌 척수액 혹은 혈장에서 증가되어 있음이 관찰되었다. 중추신경계의 별아교세포에 의해 주로 발현되는 수분 채널인 아쿠아포린-4(AQP-4)에 대한 병적인 자가 항체 생산과 같은 일부 IL-6 기능은 시신경척수염 및 시신경척수염 범주질환의 진행과 관련되어 있다.

(2) 약동학적 정보

이 약의 약동학은 일본인과 코카시아인의 시신경척수염 및 시신경척수염 범주질환 환자 및 건강한 지원자에게서 평가하였다. 권장 용량을 투여 받은 시신경척수염 및 시신경척수염 범주질환 환자에서의 약동학은 104 명의 환자 자료를 바탕으로 집단 약동학 분석을 통해 특정 되었다. 시신경척수염 또는 시신경척수염 범주질환 환자에서 이 약의 시간에 따른 농도 변화는 2 구획 집단 약동학 모델을 통해, 선형 및 타겟 매개(미카엘리스-멘텐) 제거와 일차 피하 흡수로 자세히 설명되었다. 이 약의 제거 및 분포 용적은 체중에 따라 상대적으로 측정되며(고정 출력계수 0.75(제거) 및 1(분포용적))을 도입해 먹합수를 통한 계산), 체중은 유의한 공변량으로, 123 kg 인 환자 (백분위 분포에서 97.5 번째)의 경우 60 kg 인 환자에 비해 약물 제거와 분포용적이 각각 71.3%, 105% 증가 하였다.

로딩 기간(8 주) 후에 항정 상태에 도달하였으며, 약동학 파라미터(평균(±표준편차))는 다음과 같다. : C_{min}: 19.7 (12.2) mcg/mL, C_{max}: 31.5 (14.9) mcg/mL and AUC: 737 (386) mcg·mL/day

약동학은 기존 면역치료를 의해 영향을 받지 않는다.

1) 흡수: 이 약의 흡수 속도 상수는 0.251/일 (95% CI: 0.216-0.285)이며, 권장 용량 투여시 흡수 반감기는 약 3일이고, 생체 이용률은 높다(85.4%, 95% CI: 79.5-95.3%).

2) 분포: 이 약은 두 단계의 분포를 거치며, 중심 분포 용적은 3.46 L (95% CI: 3.21-3.97), 말초 분포 용적은 2.07 L (95% CI: 1.78-2.59) 이다. 구획 간 제거는 0.336L/일 이다.

3) 대사: 이 약의 대사는 직접 연구된 바 없으나 단일클론 항체는 이화작용에 의해 제거 된다.

4) 배설: 이 약의 배설은 농도 의존적이다. 선형 제거(권장 용량을 투여 받은 시신경척수염 또는 시신경척수염 범주질환 환자에서 도달한 항정 상태의 전체 청소율의 절반에 해당)는 약 0.0601 L/일 (95% CI: 0.0524-0.0695) 이며, 임상 3 상에서의 자료에 따르면 최종 반감기는 약 30 일(22 일-37 일)이다.

5) 특수 집단에서의 약동학: 시신경척수염 또는 시신경척수염 범주질환 성인 환자의 집단 약동학 분석 결과 나이, 성별, 인종이 약의 약동학에 의미 있는 영향을 주지 않았다. 체중이 이 약의 약동학에 영향을 미치지만, 모든 집단에서 용량 조절은 필요하지 않다.

- 소아: 성인 용량을 투여 받은 8 명의 청소년(13-17 세) 환자의 집단 약동학 결과에 따르면 이 약의 약동학은 성인과 유의미하게 다르지 않았으므로 용량 조절은 필요하지 않다.
- 고령자: 만 65 세가 넘는 환자에서 이 약의 약동학을 분석하기 위한 연구는 수행된 바 없으며, 65 세에서 74 세의 시신경척수염 또는 시신경척수염 범주질환 환자가 두 건의 3 상 임상시험(BN40898, BN40900)에 포함 되었다. 이 환자들에서 얻어진 집단 약동학 결과에 따르면 연령이 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
- 신장에 환자: 이 약의 약동학에 대한 신장에 영향을 평가한 연구는 없다. 경증의 신장에 환자(크레아티닌 청소율이 50 mL/min 이상 80 mL/min 미만)가 두 건의 3 상 임상시험(BN40898, BN40900)에 포함되었다. 이 약의 소실 경로에 근거하였을 때 예측할 수 있듯이, 이 환자들에서 약동학이 영향 받지 않았으므로 용량 조절은 필요하지 않다.
- 간장에 환자: 이 약의 약동학에 대한 간장에 영향을 평가한 연구는 없다.

(3) 임상시험 정보

이 약의 안전성 및 유효성은 두 건의 핵심 3 상 임상시험(BN40898 및 BN40900)의 AQP4-IgG 혈청 양성 혹은 음성인 시신경척수염 환자(Wingerchuck 2006 criteria) 혹은 AQP-IgG 혈청 음성인 시신경척수염 범주질환 환자(Wingerchuck 2007 criteria)에서 평가되었다. 후향적으로 평가하였을 때, 이 환자들은 최신의 국제시신경척수염 진단 기준(Ref: Wingerchuck et al 2015)에 부합하였다. 이 약의 효과는 성인(BN40898 및 BN40900)과 청소년(12 세 이상, 18 세 미만) (BN40898)환자에서 평가되었으며, AQP4-IgG 혈청 음성 환자들은 두 임상시험에서 모두 약 30% 로 제한되어 실제 시신경척수염 환자의 분포를 반영한다.

두 임상시험 모두 일차 유효성 평가는 환자에 의해 증상이 보고되고 7 일 이내 수행된 확장 장애 상태 점수(EDSS, Expanded Disability Status Scale)와 기능적 시스템 점수(FSS, Functional System Scores)의 악화에 기반한 임상 계획서-규정 재발(PDR, Protocol-Defined Relapse)까지의 시간이다.

BN40898

BN40898 은 무작위, 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조 임상 시험으로 이 약을 안정된 면역억제 요법(경구 코르티코이드 15 mg/일 [프레드니솔론 기준], 아자치오프린 3 mg/kg/일 혹은 마이코페놀레이트모페틸(MMF) 3000 mg/일 까지의 용량 및 청소년의 경우 아자치오프린과 경구 코르티코이드 혹은 마이코페놀레이트모페틸과 경구 코르티코이드 병용 투여)과 병용 투여하여 효과를 평가하였다. 이 임상시험에는 83 명의 AQP4-IgG 혈청 양성과 음성 환자(7 명의 청소년 환자 포함)가 참여하였다. 환자들은 이 약 120mg 혹은 상응하는 위약을 첫 3 회 매 2 주 간격으로 복부 혹은 대퇴부에 피하 주사 하였으며, 그 후에는 매 4 주 간격으로 투여 하였다. 이 연구는 사건 기반 연구로, 유효성 평가를 위한 이중 눈가림 기간 동안 총 26 건의 재발이 관찰되었다.

BN40900

BN40900 은 위약과 이 약의 단일 요법의 효과를 비교하기 위한 무작위, 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조 임상이다. 이 임상시험에는 95 명의 AQP4-IgG 혈청 양성 혹은 음성 환자가 참여하였다. 환자들은 이 약 120mg 혹은 상응하는 위약을 첫 3 회 매 2 주 간격으로 복부 혹은 대퇴부에 피하 주사하였으며, 그 후에는 매 4 주 간격으로 투여하였다.

일차 유효성 평가 결과 - 이중 눈가림 기간

이 약의 치료는 안정된 면역억제제 치료와 함께 투여되었을 때(BN40898) 재발을 62% 감소시켰고(Hazard ratio [HR] [95% CI]: 0.38 [0.16–0.88]; p [log rank]=0.0184), 단독 사용 되었을 때(BN40900) 위약 대비 재발을 55% 감소(HR [95% CI]: 0.45 [0.23–0.89]; p [log rank]=0.0184)시켜 통계적으로 유의한 효과를 보였다. 48 주에 이 약 치료군 중 면역억제제와 병용 요법 혹은 단독요법에서 각각 88.9%와 76.1%가 재발이 발생하지 않았으며, 96 주에는 이 약 치료군 중 면역억제제와 병용 요법 혹은 단독요법에서 각각 77.6%와 72.1%가 재발이 발생하지 않았다. 두 시험의 자료를 함께 분석하였을 때, 이 약은 위약 대비 재발 위험을 58% (HR [95% CI]: 0.42 [0.25–0.71]; p [log rank]=0.0008) 낮추었다 (표 2 참고).

가장 강력한 효과는 혈청 AQP4-IgG 양성 환자 그룹에서 관찰되었으며, 이 환자에서 재발이 발생할 상대 위험은 BN40898 임상에서 79% (HR [95% CI]: 0.21 [0.06–0.75]), BN40900 에서 74% (HR [95% CI]: 0.26 [0.11–0.63]) 감소 하였다. 48 주에는 면역억제제 보조 요법과 단일 요법에서 AQP4-IgG 혈청 양성 환자의 각각 91.5%와 82.9%가 재발이 발생하지 않았고, 96 주에는 면역억제제 보조 요법과 단일 요법에서 AQP4-IgG 혈청 양성 환자의 각각 91.5%와 76.5%가 재발이 발생하지 않았다. BN40898 과 BN40900 의 자료를 함께 분석하였을 때, 면역억제제 치료와의 병용 요법과 단독 요법을 모두 포함한 이 약의 치료는 혈청 AQP4-IgG 양성 환자에서 전체 위험을 약 75%(HR [95% CI]: 0.25 [0.12–0.50]) 감소시켰다 (표 2 참고). 또한, 혈청 AQP4-IgG 음성환자에서 면역억제제 치료와의 병용 요법과 단독 요법을 모두 포함한 이 약 치료군과 위약군의 첫 번째 재발까지의 시간은 유의한 차이가 관찰되지 않았다.(BN40898 과 BN40900 통합 분석: HR [95% CI]: 0.97 [0.41–2.33]).

표 2. BN40898 과 BN40900 의 핵심 유효성 평가 변수

	BN40898		BN40900	
	이 약 + 면역억제제	위약 + 면역억제제	이 약	위약
	(n=41)	(n=42)	(n=63)	(n=32)
일차 평가 변수				
위험 감소 (개별 시험)	62% (HR: 0.38; 95% CI: 0.16, 0.88; p=0.0184)		55% (HR:0.45; 95% CI: 0.23, 0.89; p=0.0184)	
위험 감소 (통합 분석)	58% (HR: 0.42 ;95% CI: 0.25, 0.71; p=0.0008)			
48 주 에서 무재발 환자 비율	88.9% (95% CI: 72.81, 95.70)	66.0% (95% CI: 47.65, 79.25)	76.1% (95% CI: 63.55, 84.86)	61.9% (95% CI: 42.66, 76.26)
96 주 에서 무재발 환자 비율	77.6% (95% CI: 58.08, 88.82)	58.7% (95% CI: 39.85, 73.43)	72.1% (95% CI: 58.91, 81.75)	51.2% (95% CI: 32.36, 67.23)
일차 평가 변수의 하위 그룹 분석(AQP4-IgG 혈청 양성 환자)				
혈청 AQP4-IgG 양성 환자 수 (n)	27	28	41	23
위험 감소 (개별 시험)	79% (HR: 0.21; 95% CI: 0.06, 0.75; p= 0.0086)		74% (HR: 0.26; 95% CI: 0.11, 0.63; p=0.0014)	
위험 감소 (통합 분석)	75% (HR: 0.25; 95% CI: 0.12, 0.50; p: < 0.0001)			
48 주 에서 무재발 환자 비율	91.5% (95% CI: 69.64, 97.83)	59.9% (95% CI: 36.25, 77.25)	82.9% (95% CI: 67.49, 91.47)	55.4% (95% CI: 32.96, 73.08)
96 주 에서 무재발 환자 비율	91.5% (95% CI: 69.64, 97.83)	53.3% (95% CI: 29.34, 72.38)	76.5% (95% CI: 59.22, 87.21)	41.1% (95% CI: 20.76, 60.41)

이 약의 치료는 위약 대비 연간 재발율(ARR)을 BN40898 연구에서는 74%까지, BN40900 연구에서는 73%까지 감소 시켰다. 혈청 AQP4-IgG 양성 하위 그룹에서의 ARR 상대 감소율은 BN40898 및 BN40900 연구에서 각각 88%, 90%였다.

청소년 환자에서 베이스라인 특성 및 효과 (BN40898)

BN40898 임상시험의 이중 눈가림 기간 동안 등록된 청소년 환자 7명의 평균 나이는 15.4 세였고 평균 체중은 79.6 kg 이었으며, 등록된 청소년 환자 중 대다수는 여성 (n=6) 이었다. 4 명은 백인 이었으며 2 명은 흑인/아프리카계 아메리칸이었고, 1 명은 아시아인이었다. 7 명의 청소년 환자 중 3 명(42.9%)이 스크리닝 당시 혈청 AQP4-IgG 양성(2 명이 위약군, 1 명이 치료군에 배정) 이었으며, 이중 맹검 기간 동안 위약 군 3 명 중 1 명, 이 약 투여 군 4 명 중 1 명에서 재발이 발생했다. 적은 표본집단 크기로 인해, 이 하위 그룹에서 최초 재발까지의 시간인 일차 평가변수에 대한 위험비는 계산되지 않았다.

(4) 면역원성

BN40898(면역억제제 병용 요법), BN40900(단일 요법) 3 상 임상시험에서, 이중 눈가림 기간 동안 이 약을 투여받은 환자군의 각각 41%, 71%에서 항 약물 항체가 관찰되었다. 이 항 약물 항체가 이 약의 결합을 중화시키는지 여부는 알려지지 않았다. 항 약물 항체 양성 환자 집단에서 약물의 노출은 감소되었으나, 안전성에 영향이 없었으며, 유효성과 타겟 약리 작용 지표에도 명확한 영향이 관찰되지 않았다. 각 임상시험별로 항 약물 항체 발생률이 다름에도 불구하고, 모든 3 상 임상에서 유사한 재발 위험의 감소를 보였으며, 높은 체중의 환자는 낮은 약물 노출을 보이며 항 약물 항체 발생 경향이 높았으나(기존 면역억제제 치료 여부와 무관함), 치료 효과는 단일 요법과 면역억제제 병용 요법 모두에서, 전 범위의 체중 환자에서 동등 하였다. 따라서 권장 용량은 모든 환자에게 동일하며, 항 약물 항체 발생과 무관하게 약물 중단이나 용량 조절은 필요하지 않다.

(5) 비임상시험 정보

1) 발암성: 이 약의 잠재적 발암성 확인을 위해 설치류에서 수행된 발암성 시험은 없다. 사이노물구스 원숭이에서 6 개월 만성 독성 시험 결과 증식성 병변은 관찰되지 않았다.
2) 유전독성: 이 약에서 돌연변이 발생 가능성에 대해 수행된 연구는 없다. 항체는 DNA 에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.
3) 수태능 장애: 이 약을 원숭이에 장기 투여하였을 때, 수컷과 암컷의 생식기관에 영향을 미치지 않았다.
4) 생식독성: 임신한 원숭이에게 분만 시까지 이 약을 50 mg/kg/주까지 투여하고 새끼에게 출생 후 이 약을 노출시켰을 때 모체 및 태아 발달, 임신을 혹은 유아 생존률 및 학습능을 포함한 발달에 어떠한 유해한 영향을 미치지 않았다.
모유로 분비되는 이 약의 농도는 매우 낮았다(모체 혈장 농도의 0.9% 미만)

5) 기타

• 반복투여독성

이 약에 교차 반응을 보이는 원숭이 종으로 비임상시험을 하였을 때, 안전성 약리, 급성 및 반복 독성 측면에서 인간에 특별한 위해성이 밝혀지지 않았다. 반복 피하 투여독성 연구를 위해 사이노물구스 원숭이에 주 1 회로 4 주 혹은 26 주 동안 이 약을 50 mg/kg 까지 투여하였을 때, 약물 투여로 인한 독성 변화는 관찰되지 않았다. 이 연구에서 발생한 유일한 의미 있는 변화는 혈중 IL-6 수치 증가이며, 이는 이 약의 약리학적 작용(IL-6R 중화 작용)에 의한 것으로 판단되며, 이상사례와 관련되어 있지 않다. 이 약을 투여받은 대부분의 동물에서 항 약물 항체에 의한 면역 반응이 유발되나 이는 약리학적 반응에 효과를 미치지 않고 어떠한 이상사례도 일으키지도 않았다.

• 국소내약성

이 약의 임상 제형 피하 주사는 원숭이에서 투여 부위에서의 어떤 약물 이상반응도 유발하지 않았다.

• 조직 교차 반응

원숭이와 사람에서 관찰된 이 약에 의한 조직 교차 반응성은 IL-6R 발현 부위를 반영하였다. 그 외의 조직에서 조직 교차 반응성은 관찰되지 않았다.

• 사이토카인 방출 증후군

사람 혈액을 이용한 in vitro 연구에 따르면, 이 약에 의한 염증 촉진 사이토카인 분비로 인한 위험은 빈도 측면과 사이토카인 증가 측면에서도 매우 낮은 것으로 간주 되었다.

저장방법

밀봉용기, 냉장(2-8℃), 차광 보관

포장단위

1 프리필드시린지/상자(프리필드시린지(1.0 mL))

기타

※ 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 피해보상기준은 소비자분쟁해결기준(공정거래위원회고시)을 적용하며, 의약품 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제를 신청할 수 있습니다.

※ 이 문서 작성일자(2022 년 03 월 24 일) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(www.roche.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.

유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

최초 작성 연월일: 2021 년 04 월 25 일, 최종 개정 연월일: 2022 년 03 월 24 일

제조원

전공정위탁제조(제조의뢰자)

Roche Pharma (Schweiz) AG

Gartenstrasse 9, 4052 Basel, Switzerland

일부공정위탁제조(제조자)

(원료의약품)

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.(CPMC)

5-1, Ukima 5-Chome, Kita-ku, Tokyo, 115-8543, Japan

(완제의약품)

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.(CPMC)

16-3, Kiyohara Kogyodanchi, Utsunomiya City, Tochigi, 321-3231, Japan

(2 차 포장)

F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Wurmisweg 4303 Kaiseraugst, Switzerland

수입·판매자

주식회사 한국로슈

서울특별시 서초구 서초대로 411(Tel. 02-3451-3600)