의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022-01-17</td><td>접수번호</td><td>20210252292, 20210250057</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">삼성바이오에피스(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">아달로체펜주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합)
아달로체프리필드시린지주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">아달리무맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">- 제형 : 용액주사제
- 함량
아달로체펜주40mg/0.4mL
: 1 프리필드펜(0.4 밀리리터) 중 아달리무맙 40 밀리그램
아달로체프리필드시린지주40mg/0.4mL
: 1 프리필드시린지(0.4 밀리리터) 중 아달리무맙 40 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.01.03.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 차광보관, 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td></td><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA(22.04.07.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 남주선, 김남수</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과

바이오의약품연구과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>최예진, 최민정, 도희정, 정지원, 장정윤
김지화, 전형옥, 류승렬
안새롬, 김영림, 김은주</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>조미나, 이경욱, 김은주</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 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인

1. 류마티스 관절염

메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 중등도에서 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료

이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 성인의 중증의 활동성 및 진행성 류마티스 관절염의 치료

이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARDs와 병용투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용투여가 부적절한 경우에는 단독투여한다.

이 약과 메토트렉세이트와의 병용투여는 관절손상 진행속도를 감소시키고(X-선측정 결과) 신체활동기능을 향상시킨다.

2. 건선성 관절염

이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 활동성 및 진행성 건선성 관절염의 치료. 이 약은 다발성, 대칭성 아형을 지닌 환자의 말초 관절손상 진행속도를 감소시키고(X-선측정 결과), 신체활동기능을 향상시킨다.

3. 축성 척추관절염

(1) 강직성 척추염

기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 중증의 강직성 척추염의 치료

(2) 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염

방사선학적 검사에서 강직성 척추염이 확인되지 않으나, 상승된 CRP 수치 및/또는 MRI상 객관적인 염증의 징후를 보이는 중증 축성 척추관절염의 치료. 이 약은 비스테로이드성항염증제(NSAIDs) 약물에 대한 반응이 적절하지 않거나, 불내성인 환자에 사용한다.

4. 성인 크론병(만 18세 이상)

코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료

유도 요법의 경우 이 약은 코르티코스테로이드제와 병용투여한다. 코르티코스테로이드제에 내약성이 없거나, 지속적인 병용투여가 부적절한 경우 단독투여할 수 있다.

5. 건선

전신치료 또는 광선요법이 필요한 성인의 중등도에서 중증의 만성 판상 건선의 치료

6. 궤양성 대장염

코르티코스테로이드 및 6-MP(6-mercaptopurine) 또는 AZA(azathioprine)를 포함한 통상적인 치료에 대해 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 성인의 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료

7. 베체트 장염
스테로이드 또는 면역억제제 등의 통상적인 치료에도 적절한 반응이 나타나지 않는 베체트 장염의 치료
8. 화농성 한선염
기존의 전신 요법에 적절한 반응을 나타내지 않는 중증도에서 중증의 활성 화농성 한선염의 치료
9. 포도막염
코르티코스테로이드에 적절한 반응을 나타내지 않은 성인의 비-감염성 중간 포도막염, 후포도막염 및 전체포도막염의 치료

소아
1. 소아 크론병(만 6 - 만 17세)
일차 영양요법, 코르티코스테로이드, 면역조절제 등의 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 소아 환자(만 6 - 만 17세)에서 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료
2. 소아 특발성 관절염
(1) 다관절형 소아 특발성 관절염
하나 이상의 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대해 부적절한 반응을 보인 만 2세 이상의 소아 및 청소년에서 활성 다관절형 소아 특발성 관절염의 치료
(2) 골부착부위염 관련 관절염
기존 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 만 6세 이상 어린이 및 청소년의 활성 골부착부위염 관련 관절염의 치료
3. 소아 판상 건선
국소 치료 및 광선요법에 적절한 반응을 나타내지 않거나 해당 치료가 부적절한 만 4세 이상의 어린이 및 청소년의 중증 만성 판상 건선의 치료

○ 용법·용량

환자가 자가 주사하는 것이 적절하며 필요시 치료 추적이 가능하다고 의사가 판단하는 경우, 환자는 주사방법에 대한 교육을 받은 후 이 약을 자가 주사할 수 있다.
80 mg의 투여는 하루에 40 mg을 2번 주사한다. 160 mg의 투여는 하루에 40 mg을 4번 주사하거나, 이틀에 걸쳐 40 mg을 2번씩 주사할 수 있다.

성인
1. 류마티스 관절염
성인 류마티스 관절염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다. 이 약을 투여하는 동안 메토트렉세이트의 병용투여를 유지한다.
글루코코르티코이드, 살리실산염, 비스테로이드성항염증제(NSAIDs), 진통제, 다른 DMARDs의 병용투여를 유지할 수 있다.
단독요법의 경우 이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하면 유용한 효과를 얻을 수 있다.

2. 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염

건선성 관절염, 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다.

상기 효능·효과에 대해 임상적인 반응은 보통 치료 12주 이내에 나타나며, 이 기간 내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

3. 성인 크론병

성인 중등도에서 중증 크론병에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 주에 아달리무맙 80 mg을 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 40 mg을 투여한다. 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 유도 요법동안 이상 반응에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고, 첫 주에 160 mg을 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 80 mg을 투여할 수 있다. 유도 요법의 경우 이 약은 코르티코스테로이드제와 병용투여한다. 코르티코스테로이드제에 내약성이 없거나, 지속적인 병용투여가 부적절한 경우 단독투여할 수 있다.

유도 요법 후, 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다. 만약 투여를 중지하고 재발의 증상과 징후가 나타나면 이 약을 재투여 할 수 있다. 8주 이상의 투여 중지 후 재투여에 대한 경험은 거의 없다.

유지 요법 동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다.

이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하면 유용한 효과를 얻을 수 있다.

4주까지 반응을 보이지 않는 환자의 경우 12주까지 투여하여 반응을 나타낼 수 있다. 이 기간 내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

4. 건선

성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회에 아달리무맙 80 mg을 피하로 투여하고, 이어서 첫 투여 후 1주일 후에 40 mg을 격주로 투여한다.

16주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

충분한 반응이 나타나지 않는 환자는 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다. 증량 후 충분한 반응이 나타나지 않는 환자의 경우에는 이 약의 지속적 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여의 유용성과 위험성을 신중히 재고한다.

5. 궤양성 대장염

성인 중등도에서 중증의 궤양성 대장염에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 160 mg을 투여하고 첫 투여 2주 후에 80 mg을 투여하는 것이다. 유도 요법 후 40 mg을 격주로 피하주사한다.

유지 요법 동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다.

이 약에 대한 반응이 감소한 환자 중 일부는 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다.

지금까지 나온 데이터에 따르면 임상 반응은 대체로 투여 2-8주 이내에 도달한다. 이 기간 내에 반응을 보이지 않은 환자의 경우 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

6. 베체트 장염

성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회에 160 mg을 피하로 투여하고 이어서 첫 투여 2주 후에 80 mg을 투여한다. 첫 투여 4주 후부터는 40 mg을 격주로 투여한다.

12주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다.

7. 화농성 한선염

이 약의 권장용량은 첫 회에 160 mg을 피하로 투여하고, 이어서 첫 투여 2주 후에 80 mg을 투여한다. 첫 투여 4주 후부터는 40 mg을 매주 투여 또는 80 mg을 격주 투여한다. 필요 시, 이 약의 치료 기간 동안 항생제를 계속 투여할 수 있다.

12주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다.

치료를 중단해야 하는 경우, 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 재투여할 수 있다.

8. 포도막염

성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회 80 mg 투여하고 이어서 첫 투여 1주 후부터 40 mg을 격주로 투여한다.

이 약은 단독 또는 코르티코스테로이드 또는 면역억제제 (생물학적 면역억제제 제외)와 병용하여 사용할 수 있다. 코르티코스테로이드는 임상 경험에 따라 양을 줄일 수 있다.

소아

1. 소아 크론병

만 6세 이상의 소아 크론병 환자에서 이 약의 권장 투여 용량은 체중을 기반으로 한다. 이 약은 피하 투여한다.

체중 (kg)	유도 용량	유지 용량
40 kg 이상	• 첫 주에 80 mg 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 40 mg 투여 • 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 고용량의 유도요 법 동안 이상사례에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고 아래 용량을 투여할 수 있다. - 첫 주에 160 mg 투여하고, 첫 투여 후 2주 후에 80 mg 투여	40 mg 격주 투여

충분한 반응이 나타나지 않는 환자의 경우 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다.

- 40 kg 이상: 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여

12주까지 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다.

2. 소아 특발성 관절염

(1) 다관절형 소아 특발성 관절염

이 약은 만 2세 미만 소아 또는 체중 10 kg 미만 환자를 대상으로 연구된 바 없다.

이 약의 권장 투여 용량은 체중을 기반으로 한다. 이 약은 메토트렉세이트와 병용하여 투여한다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 메토트렉세이트와 함께 지속적으로 투여하는 것이 부적절할 경우에는 이 약을 단독요법으로 투여할 수 있다.

체중 (kg)	용량
30 kg 이상	40 mg 격주 투여

지금까지 나온 데이터에 따르면 임상 반응은 대체로 투여 12주 이내에 도달한다. 이 기간 내에 반응을 보이지 않은 환자의 경우 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

(2) 골부착부위염 관련 관절염

만 6세 이상의 골부착부위염 관련 관절염 환자에 대한 이 약의 권장 투여 용량은 체중을 기반으로 한다.

체중 (kg)	용량
30 kg 이상	40 mg 격주 투여

이 약은 만 6세 미만의 골부착부위염 관련 관절염 환자를 대상으로 연구된 바 없다.

3. 소아 판상 건선

소아 판상 건선에 대한 이 약의 권장 투여 용량은 체중을 기반으로 한다. 16주 이후에도 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

체중 (kg)	용량
30 kg 이상	40 mg을 처음 2회는 매주 피하주사하고, 이후에는 격주 투여

만약 이 약으로 다시 치료할 경우, 위에서 제시한 용량과 치료기간을 따라야 한다.

소아 판상 건선으로 만 4세 미만의 어린이에게 이 약을 사용한 적은 없다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 휴미라주(아달리무맙,유전자재조합)을 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고

1) 감염 : 아달리무맙의 투여 전, 투여 동안 및 투여 후 결핵을 포함한 감염에 대해 면밀히 모니터링해야 한다. 아달리무맙의 배설에 5개월까지 소요될 수 있으므로 이 기간 동안 모니터링을 지속해야 한다. 만성 또는 국소화된 감염 등 활동성 감염 환자의 경우 감염이 조절될 때까지 아달리무맙의 투여를 시작해서는 안 된다. 결핵에 노출된 환자 및 결핵의 위험이 높은 지역 또는 히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증, 또는 분아균증(blastomycosis) 같은 풍토병성 진균증의 위험이 높은 지역을 여행한 환자들은, 치료를 시작하기 전 아달리무맙의 치료로 인한 위험 및 이익에 대하여 고려하여야 한다. 아달리무맙의 투여 동안 새로운 감염이 발생한 환자는 면밀히 모니터링해야 하며, 완벽한 진단 평가를 거쳐야 한다. 만약 새로운 심각한 감염 또는 패혈증이 발생한 환자의 경우 감염이 조절될 때 까지 아달리무맙의 투여를 중단해야 하며, 적절한 항균 또는 항진균 치료를 시작해야 한다. 재발성 감염 병력 또는 감염되기 쉬운 기저상태(면역억제제를 병용 투여 하는 경우 포함)에 있는 환자에게 아달리무맙의 투여를 고려하는 의사는 주의를 기울여야 한다. 세균성, 진균성, 침습적 진균(파종성 또는 폐외 히스토플라스마증, 아스페르길루스증, 콕시디오이데스진균증), 바이러스성으로 인한 중대한 감염, 기생충에 의한 감염 또는 기타 기회감염이 TNF 저해제를 투여 받고 있는 환자들에게서 보고되었다. 또한 패혈증, 드물게 결핵, 칸디다증, 리스테리아증, 레지오넬라증 및 뉴모시스티스(pneumocystis)가 아달리무맙을 포함한 TNF 저해제의 사용에서 보고되었다. 감염과 관련된 입원 또

는 치명적인 결과가 보고되었으며, 심각한 감염은 대부분 선행 질환과 함께 감염을 일으키기 쉬운 면역억제제를 병용 투여한 환자에서 발생했다.

① 심각한 감염

아달리무맙을 투여 받고 있는 환자에게 심각한 감염의 위험이 증가되는 경우가 임상시험에서 나타났으며, 시판 후 조사에서 이러한 사실을 뒷받침하는 보고가 있었다. 특히 폐렴, 신우신염, 패혈성 관절염, 패혈증과 같은 심각한 감염이 보고되었다.

② 결핵

아달리무맙을 투여받고 있는 환자에게서 결핵(재활성화 및 발병 포함)이 보고되었으며, 폐결핵 및 폐외결핵(예, 파종성)이 포함되었다.

아달리무맙으로 치료를 시작하기 전 모든 환자의 활동성 또는 비활동성(잠복성) 결핵 감염에 대해 평가해야 한다. 이 평가에는 개인의 결핵 병력 또는 과거에 활동성 결핵 환자에 노출되었을 가능성과 과거 및 현재 면역억제요법에 대한 자세한 의학적 평가가 포함되어야 한다. 모든 환자에서 투베르쿨린 피부 검사와 흉부 X-선과 같은 적절한 스크리닝 시험을 실시해야 한다(국가별 권장사항을 적용할 수 있음).

특히 결핵이 널리 유행되는 지역에서 이민 오거나 혹은 그곳을 여행한 환자들 또는 활동성 결핵 환자와 긴밀한 접촉이 있었던 환자들에서 진단되지 않은 잠복성 결핵이 가능하다는 것을 고려해야만 한다.

활동성 결핵으로 진단된 경우에는 아달리무맙의 투여를 시작해서는 안 된다.

잠복성 결핵으로 진단된 경우에는, 아달리무맙의 투여 시작 전 항결핵 예방요법과 함께 적절한 치료를 시작해야 하며, 국가별 권장사항에 따라야 한다. 결핵 테스트 결과가 음성일지라도 결핵의 중대한 위험인자를 갖고 있거나 여러 위험인자가 있는 환자 및 과거 활성 또는 잠복성 결핵의 병력이 있으나 적절한 치료가 확인되지 않은 환자 또한 아달리무맙의 투여 시작 전에 항결핵 예방요법을 고려해야한다. 이 환자에 대한 항결핵 치료 시작은 잠복성 결핵 감염에 대한 위험과 항결핵 치료의 위험 두 가지를 모두 고려한 후에 결정되어야만 한다. 만약 필요하다면, 결핵치료의 경험이 있는 의사와 상담하여야만 한다.

잠복성 결핵 감염 환자의 항결핵 치료는 아달리무맙을 투여 받는 환자들의 결핵 재활성화 위험을 감소시킨다. 항결핵 예방요법에도 불구하고, 아달리무맙을 투여 받는 동안 활동성 결핵이 발생한 경우가 있었다. 또한 잠복성 결핵 결과가 음성이었던 환자에서 아달리무맙을 투여받고 활성 결핵이 발생하고, 활성 결핵 치료가 성공적으로 실시된 몇몇 환자에서도 TNF 저해제로 투여받는 동안 활성 결핵이 다시 나타난 바가 있다.

아달리무맙으로 치료받는 환자는 잠복성 결핵이 위음성일 수 있으므로, 활성 결핵의 증상 및 징후가 모니터링되어야 한다. 투베르쿨린 위음성(false negative) 결과의 위험은 중증 질환자나 면역기능저하환자에서 특히 고려해야한다.

만약 아달리무맙으로 치료하는 동안이나 치료 후 결핵을 암시하는 증상/징후(예. 지속성 기침, 쇠약/체중감소, 미열, 무기력)가 나타나는 경우 의사에게 즉시 알리도록 환자를 교육해야 한다.

③ 기타 기회감염

침습적 진균 감염을 포함한 기회감염이 아달리무맙을 투여 받고 있는 환자들에서 관찰되었다. 이 감염들은 TNF 저해제를 투여 받고 있는 환자들에게서 일관되게 나

타나지는 않았으며, 이는 적절한 치료의 지연을 야기하였고, 때로는 치명적인 결과를 초래하였다.

TNF 저해제를 투여받고 있는 환자들은 히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증, 또는 분아균증(blastomycosis), 아스페르길루스증, 칸디다증 및 기타 기회감염들에 좀 더 감수성이 높다. 발열, 권태감, 체중 감소, 발한, 기침, 호흡곤란 및/또는 폐 침윤, 또는 기타 심각한 (쇼크를 동반하거나 동반하지 않은) 전신질환이 나타난 환자는 즉시 진단 평가를 위한 의학적 조치를 취해야 한다.

진균증이 풍토병인 지역에 머물거나 여행한 환자의 경우, 전신적인 진균 감염의 징후가 나타나면, 침습적인 진균 감염을 의심해야 한다. 환자들은 히스토플라스마증 및 기타 침습적 진균 감염의 위험이 있으므로, 임상 의사들은 병원균이 확인되기 전까지 실험적 항진균 치료를 고려해야 한다. 활성 감염 상태인 몇몇의 환자들은 히스토플라스마증의 항원 및 항체 검사에서 음성을 나타낼 수 있다. 이러한 환자들에게 실험적 항진균 치료제의 투여는, 침습적 진균 감염의 치료 및 진단에 전문가인 의사와 상담하여 결정되어야 하며, 심각한 진균 감염의 위험 및 항진균 치료의 위험을 모두 고려하여야 한다. 심각한 진균 감염이 발생한 환자 또한 감염이 조절되기 전까지 TNF 저해제의 사용 중단이 고려되어야 한다.

2) 악성종양과 림프증식성 질환

TNF 저해제에 대한 임상시험의 대조 시험동안 TNF 저해제를 투여받은 환자에서 대조군 환자에 비해 더 많은 림프종 사례가 관찰되었다. 그러나 발생이 드물었고 위약군 환자의 추적조사기간이 TNF 저해제를 투여받은 환자에 비해 더 짧았다. 더욱이 오래 지속된, 매우 활동성인, 염증성 질환을 가진 류마티스 관절염 환자는 림프종의 기저 위험(background risk)이 증가되어 있고 이는 위험 추정을 어렵게 한다. 아달리무맙을 이용한 장기간 공개 임상시험에서 악성종양의 전체 발현율은 나이, 성별, 인종이 맞춰진 전체 인구에서 예상되는 발현율과 유사했다. 현재의 지식으로 TNF 저해제를 투여 받는 환자에서 림프종 또는 다른 악성종양의 발생 위험 가능성을 배제할 수 없다.

TNF 저해제를 투여 받는 어린이와 청소년들에서 악성종양이 보고되었고, 일부는 치명적이었다. 이 보고된 경우 중 대략 절반의 경우는 호지킨 및 비호지킨 림프종을 포함한 림프종이었다. 나머지 다른 경우들에서는 여러 다양한 악성 종양들이 나타났으며, 일반적으로 면역억제와 연관되어 드물게 나타나는 악성종양도 포함되었다. 악성종양은 중간값으로 치료 30개월 후에 나타났으며, 대부분의 환자가 면역억제제를 병용 투여하고 있었다. 이는 시판 후 조사에서 보고되었으며, 등록과 자발적인 시판 후 보고서를 포함한 여러 경로에서 나타났다.

아달리무맙을 투여 받은 환자에서, Hepatosplenic T-cell lymphoma(HSTCL)가 시판 후 조사에서 매우 드물게 보고되었고, 공격적 림프종(종종 치명적임)이 드물게 확인되었다. 대부분의 환자들은 염증성대장질환의 치료를 위하여 아자티오프린 또는 6-메르캅토푸린의 병용 투여는 물론이고 이전에 인플리시맵으로 치료를 받았었다. 아달리무맙과 아자티오프린 또는 6-메르캅토푸린의 병용 투여 시의 잠재적인 위험성을 주의깊게 고려해야 한다. 아달리무맙 복용환자에서 HSTCL의 발생 위험 가능성은 배제할 수 없다

악성종양의 병력이 있는 환자를 포함하거나 아달리무맙 투여 중 악성종양이 발생한

환자에게 투여를 지속한 시험은 실시되지 않았다. 따라서 이러한 환자군에 투여를 고려시 추가적인 주의를 기울여야 한다. 모든 환자, 특히 과다한 면역억제제 치료의 병력이 있는 환자나, PUVA 치료의 병력이 있는 건선 환자들은 아달리무맙의 투여 시작 전 및 투여 기간 동안 비흑색종 피부암 존재 여부에 대한 검사를 받아야 한다.

TNF 저해제를 류마티스 관절염과 다른 적응증에서 사용하여 급성 및 만성 백혈병이 나타난 경우가 보고되었다. 류마티스 관절염이 있는 환자들은 TNF 저해제를 투여받지 않더라도 다른 사람들에 비해 백혈병이 발병될 확률이 (2배까지) 높을 수 있다.

중등증에서 중증의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자들을 대상으로 다른 TNF 저해제인 인플릭시맵을 사용하여 실시한 탐색적 임상시험에서, 현재 흡연중이거나 기존에 흡연하였던 사람의 경우 비교군의 환자보다 인플릭시맵 치료를 받은 환자군에서 악성 종양이 많이 보고되었다. 과도한 흡연으로 인해 악성종양의 위험성이 증가한 환자는 물론 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자에 대한 TNF-α 저해제 치료 고려 시 주의가 필요하다.

아달리무맙이 형성이상증이나 대장암의 발생 위험에 영향을 미치는지 여부는 현재 알려지지 않았다. 형성이상증 또는 대장암종의 위험이 증가되었거나(예, 오래 지속되는 궤양성 대장염 또는 원발성 경화성 담관염), 형성이상증 또는 대장암종의 병력이 있는 모든 궤양성 대장염 환자들은 치료 시작 전 및 치료 중에 주기적으로 형성이상증에 대해 확인해야한다. 대장 내시경검사 및 생검 등 국가별 권장사항에 따라 평가한다.

3) B형 간염 재활성화

아달리무맙을 포함한 TNF 저해제의 사용으로 B형 간염 만성 보균자에서 병증이 재활성화 될 수 있으며, 일부는 치명적이었다. 이 보고내용의 대부분은 다른 면역억제제를 함께 투여 받는 환자에게서 나타났으며, 이는 또한 B형 간염 재활성화를 일으킬 수 있다. B형 간염의 감염 위험이 있는 환자는 아달리무맙을 투여 받기 전 감염 여부에 대한 검사를 하여야 한다. B형 간염 보균자로 확인된 환자에게 TNF 저해제를 처방하는 경우, 의사는 주의를 기울여야 한다. B형 간염 보균자이고, TNF 저해제의 치료를 요하는 환자는 아달리무맙을 투여 받는 동안과 투여가 끝난 후 수 개월 동안 감염의 증상/징후를 철저히 관찰해야 한다. B형 간염 보균자의 재활성화를 방지하기 위해 항바이러스제와 TNF 저해제를 함께 사용하는 것에 대한 적절한 치료법은 알려진 바 없다. B형 간염이 재활성화 된 경우 아달리무맙의 투여를 중지하고 적절한 치료와 함께 항바이러스제 치료를 시작해야 한다.

4) 신경학적 반응

아달리무맙을 포함한 다른 TNF 저해제는 드물게, 다발성 경화증 및 시신경염을 포함한 중추신경계 탈수초성질환(demyelinating disease)과 길랑 바레 증후군(Guillian Barre syndrome)을 포함한 말초 탈수초성질환의 임상 증상 및/또는 방사선 증거의 새로운 발현 혹은 악화와 관련이 있다. 중추신경계 및 말초신경계 탈수초성질환의 기왕력이 있거나 최근에 발현된 환자에게 아달리무맙의 투여를 고려하는 경우 주의를 기울여야 한다. 이러한 이상이 진행되면 아달리무맙의 중단을 고려하여야 한다.

중등도 포도막염과 중추 신경계 탈수초성장애 간의 연관성은 알려져있다. 비-감염성

중등도 포도막염 환자에서 아달리무맙 치료 전 중추신경계 탈수초성 장애 여부를 측정하는 신경학적 평가를 하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 아달리무맙 또는 이 약의 성분에 과민증인 환자
2) 활동성 결핵 또는 패혈증, 기회감염과 같은 다른 중증 감염이 있는 환자(경고항 참조)
3) 중등도 내지 중증의 심부전(NYHA class III/IV) 환자

3. 이상반응

1) 아달리무맙은 치료적 확증 대조 및 공개 임상시험을 통해 60개월 이상에 걸쳐 9,506명의 환자에 대하여 연구되었다. 이 임상시험들에는 단기 및 장기 질병상태를 보이는 류마티스 관절염 환자뿐만 아니라 건선성 관절염 및 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염) 환자 및 크론병 환자, 궤양성 대장염 환자 및 건선 환자, 화농성 한선염 환자, 포도막염 환자와 소아 특발성 관절염 (다관절 소아 특발성 관절염 및 골부착부위염 관련 관절염) 환자가 포함되었다. 표 1의 자료는 대조 임상시험 기간 동안 아달리무맙을 투여받은 6,089명의 환자와 위약 또는 활성 대조약을 투여 받은 3,801명의 환자를 포함한 주요 대조 임상시험 결과를 근거로 한 것이다. 주요 임상시험 중 이 중 눈가림, 대조 임상시험 기간 동안 이상사례로 인해 투여를 중단한 환자의 비율은 아달리무맙 투여군이 5.9%이고 대조군이 5.4%였다.

   일반적으로 소아환자에서의 이상사례는 성인 환자에서 나타난 이상사례의 빈도 및 타입과 유사하였다.

   아달리무맙을 이용한 대조 임상시험에서 가장 빈번히 나타났던 이상사례들 중 하나를 근거로 약 13%의 환자들이 주사부위반응을 경험할 것으로 예상할 수 있다.

   아래 표 1은 주요 임상시험에서 임상적 및 실험실 검사 모두 적어도 아달리무맙과 인과관계의 가능성이 있는 약물이상반응을 발현부위와 빈도별(매우 자주-1/10 이상 ; 자주-1/100 이상 및 1/10 미만 ; 때때로-1/1,000 이상 및 1/100 미만 ; 드물게 -1/1,000 미만)로 요약하였다. 각각의 발현빈도 그룹 안에, 약물이상반응은 심각성이 감소하는 순서로 배열되었다. 아달리무맙의 여러 적응증에서 가장 자주 나타난 약물이상반응들이 포함되었다. 신체기관 열에서 (*)로 표시된 부분은 1. 경고, 4. 일반적 주의 항에서 자세한 내용을 확인할 수 있다.
2) 베체트 장염: 일본의 베체트 장염 연구에서의 안전성 프로파일은 이미 연구된 아달리 무맙의 안전성 프로파일과 유사하였다.
3) 화농성 한선염: 아달리무맙으로 매주 치료받은 화농성 한선염 환자의 안전성 프로파일 은 이미 알려진 아달리무맙의 안전성 프로파일과 유사하였다.
4) 포도막염: 아달리무맙으로 치료받은 비-감염성 포도막염 환자의 안전성 프로파일은 이미 알려진 아달리무맙의 안전성 프로파일과 유사하였다.

<표 1. 임상시험 중 약물이상반응>

신체기관	빈도	약물이상반응

감염	매우 자주	기도 감염(상기도 및 하기도 감염, 폐렴, 부비동염, 인두염, 비인두염, 폐렴 헤르페스 바이러스 포함)
	자주	전신 감염(패혈증, 칸디다증, 인플루엔자 포함), 장내 감염(위장염바이러스 포함), 피부 및 연조직 감염(손발톱주위염, 연조직염, 괴사성 근막염, 바이러스성 수막염, 게실염, 상처 감염, 농가진, 괴사근막염, 대상포진), 귀 감염, 구내감염(단순포진, 구강 헤르페스, 치아 감염 포함), 생식기 감염(진균성 외음부 및 질 감염 포함), 비뇨기계 감염(신우신염 포함), 진균 감염, 관절 감염
	때때로	기회감염과 결핵(콕시디오이데스진균증, 히스토플라스마증, 계형결핵균 복합체 감염), 신경 감염(바이러스성 수막염 포함), 눈 감염, 박테리아 감염
양성, 악성 및 미확인 신생물(낭종 및 폴립 포함)(*)	자주	양성종양, 악성흑색종을 제외한 피부암(기저세포암, 편평세포암을 포함)
	때때로	림프종, 실질기관종양(유방암, 폐종양, 갑상선종양 포함), 악성흑색종
혈액계 및 림프계 이상(*)	매우 자주	백혈구감소증(호중구감소증, 무과립구증 포함), 빈혈
	자주	저혈소판증, 백혈구증가증
	때때로	특발성 혈소판감소성 자반증
	드물게	범혈구감소증
면역계 이상	때때로	과민반응, 알레르기(계절성 알레르기 포함)
대사 및 영양계 이상	매우 자주	지질증가
	자주	저칼륨혈증, 고뇨산혈증, 혈중나트륨농도이상, 저칼슘혈증, 고혈당증, 저인산혈증, 탈수증
정신계 이상	때때로	감정이상(우울증 포함), 불안, 불면증
신경계 이상	매우 자주	두통
	자주	피부지각이상(감각저하증 포함), 편두통, 신경뿌리압박
	때때로	떨림, 신경병증
	드물게	다발성경화증
눈의 이상	자주	시각장애, 결막염, 눈꺼풀염, 눈부종
	때때로	복시
귀 및 미로 이상	자주	어지럼증
	때때로	난청, 이명
심장 이상	자주	빈맥
	때때로	부정맥, 울혈성 심부전
	드물게	심정지
혈관 이상	자주	고혈압, 홍조, 혈종
	때때로	혈관동맥 폐색증, 혈전정맥염, 대동맥류

호흡, 흉부 및 종격 이상	자주	기침, 천식, 호흡곤란
	때때로	만성 폐쇄성 폐질환, 간질성 폐질환, 폐렴
위장관계 이상	매우 자주	복통, 구역 및 구토
	자주	위장관출혈, 소화불량, 위식도 역류 질환, 건조증후군
	때때로	췌장염, 연하곤란, 얼굴부종
간 및 담즙계	매우 자주	간 효소 상승
	때때로	담낭염, 담석증, 빌리루빈 상승, 지방간
피부 및 피하조직 이상	매우 자주	발진(박리성 발진 포함)
	자주	가려움증, 두드러기, 타박상(자색반증 포함), 피부염(습진 포함), 조갑박리증, 다한증
	때때로	야간발한, 흉터
근골격계 및 결합조직 이상	매우 자주	근골격통
	자주	근경련(혈중크레아틴인산활성효소 증가 포함)
	때때로	횡문근융해, 전신홍반루푸스
신장 및 비뇨 이상	자주	혈뇨, 신기능 손상
	때때로	야뇨증
생식기계 및 유방 이상	때때로	발기부전
전신이상 및 투여 부위 이상	매우 자주	주사부위반응(주사부위 홍반 포함)
	자주	흉통, 부종
	때때로	염증
임상 실험실 검사	자주	응고 및 출혈이상(활성화부분트롬보플라스틴시간 지연 포함), 자가항체시험 양성(이중나선DNA항체 포함), 혈중 락트산탈수효소 증가
상해 및 중독	자주	치유 부전

◎ 기타 이상사례

아달리무맙으로 치료를 받은 류마티스 관절염 환자에게 5% 미만의 드문 발생률로 나타난 기타 중대한 이상사례는 다음과 같다.

전신 : 발열, 감염, 극심한 통증, 골반 통증, 패혈증, 수술, 가슴통증, 결핵의 재발

심혈관계 : 부정맥, 심방 세동, 심혈관 장애, 흉통, 울혈성 심부전, 관상동맥 이상, 심정지, 고혈압성 뇌병증, 심근경색증, 심계항진, 심낭삼출, 심낭염, 실신, 빈맥, 혈관 장애

콜라겐 질환 : 홍반성 루푸스 증후군

소화기계 : 담낭염, 담석증, 식도염, 위염, 위장장애, 위장출혈, 간 괴사, 구토

내분비계 : 부갑상선 장애

혈액계 : 무과립구증, 과립구감소증, 백혈구감소증, 림프종 유사반응, 범혈구감소증, 적혈구증가증

대사 및 영양장애 : 탈수증, 치유 이상, 케톤증, 파라프로테인혈증, 말초부종

근골격계 : 관절염, 뼈장애, 뼈골절(자연적인 경우가 아닌), 골괴사, 관절장애, 근육경련, 중증근무력증, 화농성 관절염, 윤활막염, 힘줄 장애

종양 : 샘종, 유방 · 위장관 · 피부 · 비뇨생식과 같은 암종 및 기타(림프종, 흑색종)

신경계 : 착란, 다발성 경화증, 감각이상, 경막하혈종, 떨림

호흡기계 : 천식, 기관지연축, 호흡곤란, 폐 장애, 폐기능 감소, 흉막 삼출, 폐렴
피부 및 부속물 : 연조직염, 얕은 연조직염, 대상포진
특수감각 : 백내장
혈전증 : 다리혈전
비뇨생식기계 : 방광염, 신장 결석, 월경 장애, 신우신염

5) 주사부위반응 : 성인 및 소아에 대한 주요 대조 임상시험에서 아달리무맙을 투여한 환자의 12.9%가 아달리무맙을 투여했을 때 가장 흔히 나타난 이상사례인 주사부위 반응(홍반 및/또는 가려움증, 출혈, 통증 또는 부종)을 나타낸 반면, 위약 또는 활성 대조군을 투여한 환자에서는 7.2%에서 이러한 반응이 나타났다. 주사부위반응은 일반적으로 투여 중단이 필요하지는 않았다.

6) 감염 : 성인 및 소아에 대한 주요 대조 임상시험에서, 감염률은 아달리무맙 투여군이 1.51/환자-년(patient year)이고 위약 및 활성 대조약 투여군은 1.46/환자-년이었다. 감염은 주로 비인두염, 상기도 감염 및 부비동염으로 구성되었다. 대부분의 환자들은 감염이 소실된 후 아달리무맙을 계속 투여하였다. 심각한 감염 발생률은 아달리무맙 투여군이 0.04/환자-년이고 위약 및 활성 대조약 투여군은 0.03/환자-년이었다. 아달리무맙을 이용한 성인 및 소아에 대한 대조 및 공개 임상시험에서 심각한 감염(드물게 발생한 치명적 감염을 포함)이 보고되었으며, 이는 결핵(속립성 및 폐 이외 부위 포함) 및 침습적 기회 감염(예. 파종성 히스토플라스마증, 폐포자충 폐렴, 아스페르길루스증 및 리스테리아증)을 포함한다. 결핵 사례의 대부분은 치료 시작 후 최초 8개월 이내에 발생하였으며, 이는 잠복 질환의 재발을 반영하는 듯하다.

7) 악성종양과 림프증식성 질환 : 소아 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염 및 골부착부위염 관련 관절염) 환자를 대상으로 655.6 환자-년 노출된 249명에서의 임상시험 동안 악성종양이 관찰되지 않았다. 또한, 소아 크론병 환자를 대상으로 498.1환자-년 노 출된 192명에서의 임상시험 동안 악성종양이 관찰되지 않았다.
판상 건선 소아 환자를 대상으로 80.0 환자-년 노출된 77명의 소아 환자에서의 임상시험 동안 악성 종양이 관찰되지 않았다. 중등도에서 중증의 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염), 크론병, 궤양성대장염, 화농성 한선염, 건선, 포도막염 환자를 대상으로 12주 이상 실시한 성인에 대한 주요 대조 임상시험에서 림프종, 비흑색종 피부암 이외에도 악성종양이 투여군 5,291명 중에서 6.8/1,000 환자-년, 대조군 3,444명 중에서 6.3/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다(치료기간의 중간값은 아달리무맙의 투여군에서는 4.0개월, 대조군에서는 3.8개월이었다). 비흑색종 피부암은 투여군에서 8.8/1,000 환자-년 및 대조군에서 3.2/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다. 피부암중에서 편평세포암종은 투여군에서 2.7/1,000 환자-년, 대조군에서 0.6/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다. 림프종의 비율은 투여군에서 0.7/1,000 환자-년, 대조군에서 0.6/1,000 환자-년이었다.
대조 임상시험과 진행 중 또는 완료된 공개 연장 시험에서, 림프종 및 비흑색종 피부암 이외에 관찰된 악성종양의 발생률은 약 8.5/1,000 환자-년이다. 비흑색종 피부암의 관찰된 비율은 약 9.6/1,000 환자-년이며, 림프종이 관찰된 비율은 약 1.3/1,000 환자-년이다. 이 임상시험기간의 중앙값은 약 3.3년이며, 최소 1년 동안

아달리무맙을 투여 받은 6,427명의 환자들 또는 26,349.6 환자-년 투여를 초과하는 치료 시작 1년 이내에 악성종양으로 발전한 환자들을 포함했다.

2003년 1월부터 2010년 12월까지의 시판 후 경험 중 주로 류마티스 관절염 환자에서 보고된 악성종양의 발생 비율은 약 2.7/1,000 환자-년 이었다. 비흑색종 피부암과 림프종의 발생 비율은 각각 약 0.2 및 0.3/1,000 환자-년이었다.

8) 자가항체 : 류마티스 관절염에 대한 5건의 임상시험 중 여러 시점에서 혈청 내 자가항체에 대한 검사를 실시했다. 이러한 적절히 디자인된 대조 임상시험에서 기저 항 핵항체(ANA, anti-nuclear antibody)가 음성이었던 환자 중 아달리무맙 투여군의 11.9%와 위약 및 활성 대조군의 8.1%에서 24주째 양성을 나타냈다. 모든 류마티스 관절염과 건선성 관절염에 대해 아달리무맙을 투여받은 3,441명 중 2명에서 새롭게 발생된 루프스양 증후군임을 시사하는 임상 증상이 나타났으며 이 환자는 투여 중단 후 개선되었다. 루프스성 신장염이나 중추신경계 증상이 나타난 환자는 없었다.

9) 건선 : 발현 및 악화

아달리무맙을 포함하여 TNF 저해제를 사용 시, 농포성 건선 및 손발바닥 건선을 포함하여 건선이 첫 발현되는 경우와 이미 존재하던 건선이 악화되는 경우들이 보고되었다. 이 환자들의 대다수는 면역억제제(예. MTX, 코르티코스테로이드)를 병용하고 있었으며, 일부는 입원치료가 필요했다. 대부분의 환자는 TNF 저해제의 복용을 중단함으로써 건선이 호전되었다. 일부 환자들은 이후, 다른 TNF 저해제를 재 투여했을 때 건선이 재발하였다. 국소 치료에도 불구하고 증상이 호전되지 않거나, 악화되는 심각한 경우에는 아달리무맙의 투여 중지를 고려해야만 한다.

10) 간 효소 상승

- 류마티스 관절염 임상시험 : 류마티스 관절염에 대한 대조 임상시험에서(4건의 임상시험), ALT의 상승은 아달리무맙 또는 위약을 투여한 환자에서 유사했다. 초기 류마티스 관절염 환자에서(3년 미만의 유병기간)(1건의 임상시험), ALT의 상승은 병용 투여군(아달리무맙/메토트렉세이트)에서 메토트렉세이트 단독군 또는 아달리무맙 단독군에 비해 더 자주 발생했다. 다관절형 소아 특발성 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 일부 트랜스아미나제의 상승이 나타났으나 위약과 아달리무맙 투여군에서 같거나 유사했으며, 대부분은 메토트렉세이트와 병용 투여 시 나타났다.
- 건선성 관절염 임상시험 : ALT의 상승은 류마티스 관절염 임상시험의 환자에 비해 건선성 관절염 환자에 대한 임상시험(2건의 임상시험)에서 더 자주 발생하였다.
- 모든 류마티스 관절염, 다관절형 소아 특발성 관절염 및 건선성 관절염 임상시험에서, 상승된 ALT를 나타내는 환자들은 증상이 없었고, 대부분 상승이 일시적이며 투여 지속시 소실되었다.
- 크론병 및 궤양성 대장염 임상시험 : 대조 임상시험에서 아달리무맙 투여군과 대조군간의 ALT상승은 유사하였다.

  체중에 따라 조정된 유도 요법 후 체중에 따라 조정된 유지 요법(최대 52주)의 유효성과 안전성을 평가한 소아 크론병의 3상 임상시험에서, 시험대상자의 2.6%(5/192)에서 ≥ 3 X ULN의 ALT 상승이 발생하였고, 이 중 4명은 베이스라인에서 면역억제제를 병용 투여하였다.

- 건선 임상시험 : 건선에 대한 대조 임상시험에서, 투여군과 대조군간의 ALT 상승은 유사하였다.
- 화농성 한선염 임상시험: 화농선 한선염에 대한 대조 임상시험에서, 투여군의 0.3%와 대조군의 0.6%에서 ≥ 3 X ULN의 ALT 상승이 발생하였다.
- 소아 특발성 관절염 임상시험 : 만 4 - 만 17세 다관절형 소아 특발성 관절염 환자와 만 6 - 만 17세 골부착부위염 관절염 환자의 3상 대조 임상 시험에서, 투여군의 6.1%와 대조군의 1.3%에서 ≥ 3 X ULN의 ALT 상승이 발생하였다. 대부분의 ALT 상승은 메토트렉세이트 병용 사용에 따라 발생하였다. 만 2세에서 만 4세 미만의 다관절형 소아 특발성 관절염 환자에 대한 3상 임상시험에서, ≥ 3 X ULN의 ALT 상승은 발생하지 않았다.
- 판상 건선 임상시험: 판상 건선 소아 환자에 대한 3상 임상시험에서 ≥ 3 X ULN의 ALT 상승은 발생하지 않았다.
- 포도막염 임상시험: 포도막염에 대한 대조 임상시험에서, 투여군의 2.4%와 대조군의 2.4%에서 ≥ 3 X ULN의 ALT 상승이 발생하였다.

  모든 적응증의 임상시험에서 상승된 ALT를 나타내는 환자들은 증상이 없었고, 대부분 상승이 일시적이며 투여 지속 시 소실되었다. 그러나 간부전을 포함한 중증의 간손상이 아달리무맙을 포함한 TNF 저해제를 투여받은 환자의 시판 후 보고에서 아주 드물게 나타났다. 아달리무맙 투여와의 관계는 명백하지 않다.

11) 아자티오프린 또는 6-메르캅토푸린과의 병용 투여 : 성인 크론병 임상시험에서, 아자티오프린/6-메르캅토푸린과 병용 투여 시 아달리무맙의 단독 투여에 비해 악성 종양 및 심각한 감염과 관련된 이상사례의 발생률이 더 높게 나타났다.

12) 시판 후 조사 또는 4상 시험에서 보고된 추가 이상사례 : 4상 시험과 시판 후 조사에서 보고된 추가 이상사례는 다음 표 2와 같다.

<표 2. 시판 후 조사 및 제4상 시험에서의 이상사례>

신체기관	이상사례
감염 및 기생충 감염	게실염
간담도계 이상*	B형 간염의 재활성화, 간부전, 간염
신경계 이상*	탈수초성 장애(예. 시신경염), 길랑-바레 증후군, 뇌혈관 사고
호흡, 흉부 및 종격계 이상	폐색전증, 흉막삼출, 폐섬유증
피부 및 피하 조직 이상	피부 혈관염, 스티븐스-존슨 증후군, 혈관부종, 건선의 발생 또는 악화(손발바닥 농포성 건선 포함), 다형홍반, 탈모, 태선모양 피부반응**
면역계 이상*	아나필락시스, 사르코이드증
위장관계 이상*	장 천공
양성, 악성 및 미확인 신생물*	Hepatosplenic T-cell lymphoma, 백혈병, 메르켈세포암(피부 신경내분비 선암)
근골격계 및 결합조직 이상	루푸스 유사 증후군
심장 이상	심근경색증
전신 및 투여부위 이상	발열
* 1. 경고, 4. 일반적 주의 항에서 자세한 내용을 확인할 수 있다. ** 아달리무맙을 포함한 TNF 저해제를 투여 받고 있는 환자들에게서 발생하였다	

13) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과(휴미라프리필드시린지주(아달리무맙))

① 국내에서 6년 동안 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 건선 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사

국내에서 1,698명(류마티스 관절염 652명, 건선성 관절염 47명, 강직성 척추염 925명, 크론병 73명, 건선 1명)을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 10.07%(171명/1,698명, 238건)이었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 6.83%(116명/1,698명, 141건)이며, 주사부위 반응 19건(1.11%), 가려움(증) 9건(0.53%), 발진 8건(0.47%), 대상포진, 상기도 감염, 두드러기 각 4건(0.24%), 신우신염, 홍반, 복통, 어지러움, 두통 각 3건(0.18%), 연조직염, 폐결핵, 결핵성 복막염, 폐렴, 결핵, 피부반응, 알레르기성 피부염, 림프종, 근육통, 기침, 림프절병증 각 2건(0.12%), 모낭염, 신장결핵, 비염, 편도염, 말라리아, 기관지 폐렴, B형 간염, 코 인두염, 감염성 윤활낭염, 진균성 감염, 크립토코쿠스 폐렴, 농포성 발진, 가려움 발진, 피부염, 탈모(증), 피부병변, 무력(증), 구토, 설사, 복막염, 구역, 고창, 갑상선암, 기관지 신생물, 급성 골수성 백혈병, 골관절염, 관절종창, 폐출혈, 콧물, 간손상, 간독성, 간기능 이상, 찔림 알레르기, 현기증, 월경 장애, 포도막염 각 1건(0.06%)이 보고되었다.

중대한 이상사례 발현율은 2.77%(47명/1,698명, 63건)이며, 신우신염, 복통이 각 4건이었으며 폐렴, 폐 결핵, 대상포진, 결핵성 복막염, 결핵, 설사, 구토, 가려움(증)이 각각 2건이며 그 외 신장결핵, 말라리아, 감염성 윤활낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 항문 농양, 복막 농양, 결장염, 장관 천공, 복막염, 장관 경색, 장피부누공, 구역, 홍반, 발진, 대뇌출혈, 마비, 치매, 골관절염, 강직성 척추염, 등 통증, 갑상선암, 급성 골수성 백혈병, 직장암, 무력(증), 발열, 통증, 추골 탈구, 골절, 폐 출혈, 호흡곤란, 무릎 수술, 소장 절제(술), 혈중 크레아티닌 증가, 혈색소 감소, 간독성, 찔림 알레르기, 심근경색증, 빈혈, 탈수는 각 1건이 보고되었다.

이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 1.47%(25명/1,698명, 30건)이며, 신우신염 3건, 복통, 폐결핵, 대상포진, 결핵성 복막염, 결핵, 가려움(증) 각 2건, 폐렴, 신장결핵, 말라리아, 감염성 윤활낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 복막염, 홍반, 발진, 골관절염, 갑상선암, 급성 골수성 백혈병, 폐출혈, 혈중 크레아티닌 증가, 간독성, 찔림 알레르기 각 1건이 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 3.24%(55명/1,698명, 61건)이며, 설사, 콧물 각 5건, 관절 종창, 포도막염 각 3건, 등 통증, 사지 통증, 감각 이상, 무력(증), 림프절병증 각 2건, 결장염, 복막염, 장관 경색, 위장관 궤양, 장피부누공, 명치불쾌감, 치루, 고창, 모낭염, 비염, 편도염, 말라리아, 기관지 폐렴, 감염성 윤활낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 농포성 발진, 항문 농양, 복막 농양, 경부 통증, 강직성 척추염, 대뇌출혈, 마비, 치매, 신경근병증, 기억장애, 폐 출혈, 눈마름, 압통, 종양 절제(술), 간독성, 추골 탈구, 현기증, 피부병변은 각각 1건이 보고되었다.

이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.24%(21명/1,698명, 21건)이며, 림프절병증은 2건, 설사, 복막염, 고창, 모낭염, 비염, 편도염, 말라리아, 기관지 폐렴, 감염성 윤활낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 농포성 발진, 관절 종창, 콧물, 폐 출혈, 포도막염, 무력(증), 간독성, 현기증, 피부병변은 각각 1건이 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 1.12%(19명/1,698명, 20건)이며, 설사는 2건, 말라리아, 감염성 윤활낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 항문 농양, 복막 농양, 결장염, 복막염, 장관 경색, 장피부누공, 대뇌출혈, 마비, 치매, 강직성 척추염, 등 통증, 무력(증), 추골 탈구, 폐 출혈, 간독성은 각 1건이 보

고되었고, 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.35%(6명/1,698명, 6건)이며, 복막염, 말라리아, 감염성 윤활낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 폐 출혈, 간독성 각 1건이 보고되었다.

② 국내에서 4년 동안 소아 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염, 골부착부위염 관련 관절염) 환자 28명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 21.43%(6명/28명, 8건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 17.86% (5명/28명, 7건) 이며, 독감 10.71% (3명/28명, 3건) 등통증, 관절부기, 두드러기, 발열 각 3.57% (1명/28명, 1건)이 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 3.57%(1명/28명, 1건)이며, 홍반이 3.57% (1명/28명, 1건) 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 3.57% (1명/28명, 1건)이었고, 이 1건은 관절부기였으며 이는 본 제와 인과관계를 배제할 수 없다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 및 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

③ 국내에서 4년 동안 소아 크론병 환자 143명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 18.18%(26명/143명, 47건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계 를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 14.69%(21명/143명, 26건)이며, 백혈구감- 13 - 소증 2.80%(4명/143명, 4건), 발진 2.10%(3명/143명, 3건), 설사, ALT증가, AST증가 각 1.40%(2명/143명, 2건), 대변내혈액, 마비성장폐쇄, 장천공, 가려움증, 국소피부반 응, 두드러기, 상세불명의간기능검사이상, 충수돌기염, 권태, 주사부위홍반, 칸디다증, 신우신염, 모낭염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 5.59%(8명/143명, 13건)이며, 복통 1.40%(2명/143명, 2건), 창자괴사, 대변내혈액, 마비성장폐쇄, 장폐쇄, 장천공, 소장폐쇄, 충수돌기염, 복 막염, 열, 칸디다증, 신우신염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다. 이 중 본 제 와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 3.50%(5명/143명, 5건) 이며, 마비성장폐쇄, 장천공, 충수돌기염, 칸디다증, 신우신염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례 발현율은 6.29%(9명/143명, 17건)이며, AST증가 2.10%(3명 /143명, 3건), 창자협착증 1.40%(2명/143명, 2건), 대장혈종, 위장염, 창자괴사, 마비 성장폐쇄, 장폐쇄, 소장폐쇄, 충수돌기염, 헬리코박터파이로리위염, C반응단백질증가, 적혈구침강속도증가, 난치성통증, 명시안된수술후합병증이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 2.80%(4명/143명, 4건)이며, AST증가 1.40%(2명/143명, 2건), 마비성장폐 쇄, 충수돌기염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 3.50%(5명/143명, 5건)이며, 창자괴사, 마비성장폐쇄, 장폐쇄, 소장폐쇄, 충수돌기염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었 다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.40%(2명/143명, 2건), 마비성장폐쇄, 충수돌기염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다.

④ 국내에서 4년 동안 성인 화농성 한선염 환자 및 소아 판상 건선 환자 19명을 대상으 로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 42.11%(8명/19명, 12건)이 었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제 할 수 없는 약물이상반응 발현율은

31.58%(6명 /19명, 10건)이며, 한선염 15.79%(3명/19명, 4건), 여드름 5.26%(1명/19명, 2건), 소양증, 종기, 편도염, 발열이 각각 5.26%(1명/19명, 1건)으로 보고되었다. 중대한 이상사례 및 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 확인되지 않 았다. 예상하지 못한 이상사례 발현율은 21.05%(4명/19명, 6건)이었고, 한선염 15.79%(3명/19명, 4건), 여드름 5.26%(1명/19명, 2건)으로 보고되었다. 이 중 본 제 와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 21.05%(4명 /19명, 6건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 및 중대하고 예상하 지 못한 약 물이상반응은 확인되지 않았다.

⑤ 국내에서 포도막염에 대해 재심사를 위하여 4년 동안 155명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 8.39%(13명/155명, 총 25건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 3.23%(5명/155명, 6건)이며, 안구 불편감, 주사부위 과민증, 주사 부위 통증, 지각 이상, 근육통, 습진 각 0.65%(1명/155명, 1건) 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 없었고, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 1.29%(2명/155명, 2건) 안구 불편감, 주사부위 과민증 각 0.65%(1명/155명, 1건) 보고되었다.

⑥ 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2021.5.31)와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계를 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 근육-골격계 이상: 관절통, 관절병증
- 대사 및 영양계 이상: 체중증가, 고지혈증
- 전신 및 투여부위 이상: C반응단백질증가, 주사부위 덩어리, 주사부위 멍듦, 상태악화
- 호흡기계 이상: 가래증가
- 정신계 이상: 식욕증가
- 중추 및 말초신경계 이상: 보행이상
- 생식기계 이상(여성) : 월경과다
- 소화기계 이상: 흑색변
- 감염: 농양, 종기증
- 피부 및 피하조직계 이상: 각화과다증

4. 일반적 주의

1) 알레르기 반응 : 임상시험 동안 아달리무맙의 피하주사로 인한 심각한 알레르기 반응은 드물게 보고되었다. 아달리무맙 투여 후 아나필락시스를 포함한 중대한 알레르기 반응이 보고된 바 있다. 만일 아나필락시스 반응이나 다른 심각한 알레르기 반응이 나타나면 아달리무맙의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.
2) 면역억제 : 아달리무맙을 투여받은 64명의 류마티스 관절염 환자에 대한 시험에서 지연성 과민반응의 억제, 면역글로불린 억제 또는 effector T-와 B세포, NK-세포, 단핵세포/대식세포 및 호중구의 수적 변화의 증거는 없었다.

3) 혈액학적 반응 : TNF 저해제에서 드물게 재생불량성빈혈을 포함한 범혈구감소증이 보고되었다. 의학적으로 중요한 혈구감소증(예. 저혈소판혈증, 백혈구감소증)을 포함한 혈액계의 이상사례가 아달리무맙에서 보고되었다. 이러한 보고의 아달리무맙에 대한 원인 상관관계는 불분명하다. 아달리무맙을 투여하는 동안 혈액질환을 암시하는 징후 또는 증상(예, 지속적인 발열, 타박상, 출혈, 창백)이 발현되는 경우 즉각적인 의학적 처치를 받도록 모든 환자를 교육해야 한다. 심각한 혈액학적 이상이 확정된 환자는 아달리무맙의 투여 중단을 고려해야 한다.
4) 예방접종 : 아달리무맙 또는 위약을 투여한 226명의 성인 류마티스 관절염 환자에 대한 시험에서 표준 23가 폐구균 백신과 3가 인플루엔자 백신에 대한 항체반응과 유사한 반응이 관찰되었다. 아달리무맙을 투여 받은 환자에게 생백신을 투여한 경우 이에 의한 이차적인 감염 전파에 대한 이용 가능한 자료는 없다. 아달리무맙을 투여 받고 있는 환자에게 생백신을 제외한 다른 백신을 병용 투여할 수 있다.
5) 울혈성 심부전 : 다른 TNF 저해제를 사용한 임상시험에서 울혈성 심부전의 악화와 울혈성 심부전으로 인한 사망률 증가가 관찰되었다. 아달리무맙을 투여받은 환자에서도 울혈성 심부전이 악화된 사례가 보고되었다. 경증 심부전(NYHA classI/II) 환자에게 아달리무맙 투여시 주의해야 하며 중등도 또는 중증 심부전 환자에게 투여해서는 안 된다. 울혈성 심부전이 새롭게 발생하거나 증상이 악화된 환자의 경우 아달리무맙의 투여를 중단해야 한다.
6) 자가면역 과정 : 아달리무맙의 투여로 자가면역 항체가 형성될 수 있다. 아달리무맙의 장기투여가 자가면역질환 발생에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 만일 아달리무맙으로 치료 후 환자에게서 루푸스양 징후를 암시하는 증상을 나타내고 dsDNA에 대한 항체가 양성이라면 아달리무맙의 투여를 중지해야 한다.
7) 생물학적 DMARDs 또는 TNF 저해제와의 병용투여 : 에타너셉트(다른 TNF 저해제)와 아나킨라를 병용 투여한 임상 시험에서 심각한 감염이 관찰되었으며, 에타너셉트 단독 요법에 비해 추가적인 유익성이 없었다. 에타너셉트와 아나킨라의 병용 시 관찰된 이상사례의 특성 때문에, 아나킨라와 다른 TNF 저해제와의 병용으로 인해 유사한 독성이 있을 수 있다. 아달리무맙과 아나킨라의 병용 투여가 권장되지 않는다. 감염 및 기타 잠재적 약물학적 상호작용의 위험 증가 가능성으로 아달리무맙과 다른 생물학적 DMARDs (예. 아나킨라 및 아바타셉트) 또는 다른 TNF 저해제와의 병용투여는 권장되지 않는다.
8) 수술 : 아달리무맙을 투여받은 환자에서 수술 절차의 안전성 경험은 제한적이다. 만일 수술 절차가 계획된다면 아달리무맙의 긴 반감기를 고려해야 한다. 아달리무맙 투여 동안 수술이 필요한 환자는 감염에 대해 면밀히 모니터링하고 적절한 조치를 취해야 한다. 아달리무맙 투여 동안 관절성형술을 받는 환자에 대한 안전성 경험은 제한적이다.
9) 소장 폐색증 : 크론병의 치료에 반응하지 않은 환자는 외과적 치료를 요하는 고정된 섬유성 협착을 보일 수 있다. 아달리무맙이 협착을 일으키거나 악화시키지 않는다는 것을 나타내는 자료가 있다.
10) 간·신장애 환자 : 이러한 환자군에 대해서 연구되지 않았으며 권장 용량이 없다.
11) 아달리무맙이 운전이나 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다.

5. 상호작용

1) 아달리무맙은 류마티스 관절염 환자에서 단독요법 및 메토트렉세이트와의 병용 요법 모두에 대해 연구되었다. 시험결과 아달리무맙 또는 메토트렉세이트의 용량조절 필요성은 나타나지 않았다. 공식적인 약동학 시험에서 아달리무맙과 메토트렉세이트 이외의 약물과의 상호작용을 평가하지 않았다. 임상시험에서 아달리무맙과 일반적으로 사용되는 DMARDs(sulfasalazine, hydrochloroquine, leflunomide 및 parenteral gold), 글루코코르티코이드, 살리실산염, 비스테로이드성항염증제 또는 진통제를 병용 투여 시 상호작용이 나타나지 않았다.
   아달리무맙 단독투여에 비해 메토트렉세이트와 병용 투여 시 항체 생성률이 더 낮았다. 메토트렉세이트를 투여하지 않고 아달리무맙 단독투여시 항체 생성률과 아달리무맙의 제거율이 증가했으며, 아달리무맙의 효과는 감소했다.
2) 생백신과 아달리무맙의 병용 투여는 권장되지 않는다.
3) 아나킨라와 아달리무맙의 병용 투여는 권장되지 않는다.
4) 약물/실험실 검사 상호작용 : 아달리무맙과 실험실 검사 사이에 알려진 간섭은 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 원숭이에 대한 발생독성시험에서 모체 독성, 배아 독성 또는 최기형성이 나타나지 않았다. 출생 후 독성과 수태능에 미치는 영향에 대한 비임상시험 자료는 없다. TNF 알파 저해 작용으로 인해 임신기간 중 아달리무맙 투여는 신생아의 정상 면역반응에 영향을 줄 수 있다. 임신기간 동안 아달리무맙은 태아에 대한 잠재적 유익성이 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 임부에게 투여해야한다. 임신할 가능성이 있는 여성은 임신을 예방하기 위한 적절한 피임요법사용과 아달리무맙의 최종 투여 후 최소 5개월간 피임을 지속할 것을 고려하여야 한다. 임신 중 노출에 대한 전향적 코호트 등록 연구에서, 임신 1기 동안 아달리무맙을 최소 1 회 투여한 류마티스 관절염 또는 크론병이 있는 257명의 여성과 아달리무맙을 투여받지않은 류마티스 관절염 또는 크론병이 있는 120명의 여성이 등록되었다.
   일차 평가변수는 주요 출생결함의 발생률이었다. 주요 출생결함이 있는 한 명 이상의 생존 신생아 출산으로 종료 된 임신율은 아달리무맙을 투여받은 여성에서 6/69(8.7%), 치료를 받지 않은 류마티스 관절염 여성에서 5/74 (6.8%) (보정하지 않은 odd ratio 1.31, 95% 신뢰구간 0.38-4.52)이었고, 아달리무맙을 투여받은 크론병 16/152 (10.5%), 치료를 받지 않은 크론병 여성에서 3/32 (9.4%)(보정하지 않은 odd ratio 1.14, 95% 신뢰구간 0.31-4.16)이었다. 류마티스 관절염과 크론병의 베이스라인 차이를 보정한 odd ratio는 1.10 (95% 신뢰구간 0.45-2.73)이었다.
   이차 평가변수인 경미한 출생결함, 조기분만, 저체중, 심각한 또는 기회 감염에서 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (보정한 odd ratio 0.84, 95% 신뢰구간 0.34, 2.05). 사산이나 악성 종양은 보고되지 않았다.
   이 등록연구는 적은 표본 크기와 무작위연구 설계가 아니라는 방법론적인 한계로 데이터 해석에 영향을 줄 수 있다.
   아달리무맙은 임신 중 아달리무맙으로 치료받은 여성에서 태반을 통과하여 태아의 혈청으로 들어간다. 결과적으로 이 유아들은 감염의 위험이 증가될 수 있다. 자궁에서 아달리무맙에 노출된 유아의 경우, 임신 중 아달리무맙의 마지막 투여 후 5개

월 동안 생백신 투여는 권장되지 않는다.

2) 출판된 문헌의 제한된 정보에서 모유로 분비되는 아달리무맙의 농도는 매우 낮으며, 인간의 모유 내 아달리무맙 농도는 모체 혈청 수치의 0.1%에서 1% 정도이다. 경구로 섭취한 면역글로불린 G 단백질은 장내에서 단백질 분해되고 생체이용률이 낮으므로, 모유수유하는 소아에 대한 아달리무맙의 전신 영향 가능성은 거의 없을 것이다. 모유수유의 발달 및 건강상 이익은 아달리무맙에 대한 수유부의 임상적 필요성과 아달리무맙 또는 수유 부의 기존 상태로 인한 소아에 대한 잠재적인 유해성과 함께 고려해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

아달리무맙은 소아 환자에 대해 연구되지 않았으므로 추가적인 자료를 얻을 때까지만 18세 이하 소아에 대한 투여는 권장되지 않는다[소아 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염, 골부착부위염 관련 관절염), 크론병(만 6 - 만 17세) 및 판상 건선 제외].

8. 고령자에 대한 투여

아달리무맙의 용량 조절이 요구되지 않는다. 아달리무맙의 임상시험에 참가한 환자 중 만 65세 이상이 9.4%이고 만 75세 이상이 약 2.0%였으며 이들 환자군과 더 젊은 환자군 사이에 전반적인 유효성의 차이는 관찰되지 않았다. 이 환자군에서 용량조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여시의 처치

임상시험 중 용량제한독성은 관찰되지 않았다. 평가된 최고 용량은 10 mg/kg의 수회 정맥투여였다. 과량투여의 경우 이상사례의 증상이나 징후 또는 효과를 모니터링하고 적절한 대증적 처치를 한다.

10. 적용상의 주의사항

1) 주사방법에 대한 교육을 받은 후 환자가 자가주사할 경우, 자가주사 부위는 대퇴부 또는 복부를 포함하며 주사부위는 교대로 바꿔야 한다. 새로운 주사부위는 앞서 주사한 부위에서 최소 3 cm 정도 떨어져서 주사한다.

2) 새로운 주사부위가 약하거나, 멍들거나, 충혈되거나 딱딱한 경우에는 투여해서는 안 된다. 투여 전 변색 및 이물질에 대해 육안으로 관찰한다. 주사액은 무색투명해야 하며, 주사액이 변색 또는 불투명하거나 이물이 있을 경우 투여하지 않는다. 펜형 제품의 경우 몸체에 있는 창(window)을 통해 확인한다. 주사 전 제품을 흔들거나 떨어뜨리지 않는다.

주사바늘 뚜껑을 주사 직전에 제거한다.

3) 프리필드시린지

알코올솜을 이용하여 깨끗이 소독한다(알코올솜 별매). 주사바늘 덮개를 벗기고, 주사부위를 부드럽게 잡아 고정한 후 피부에 주사한다.

4) 펜(pen)형

① 알코올솜을 이용하여 깨끗이 소독한다 (알코올솜 별매). 주사 직전에 투명한 주사

바늘 뚜껑을 일직선으로 당겨서 제거한다. 한 번 제거한 주사바늘 뚜껑은 다시 끼우면 안 된다. 주사침에서 몇 방울의 액이 나오는 것은 정상이다.
② 한 손으로 주사부위의 깨끗한 피부를 부드럽게 잡아 고정한다.
③ 다른 한 손으로 펜의 끝부분을 피부와 직각 (90도)이 되도록 놓는다. 창으로 보여지는 몇방울의 기포는 정상이다.
④ 펜의 몸체를 잡고 주사부위에 눌러 주사를 시작한다. 주사가 시작되면 '딸깍' 하는 첫번째 소리가 들리고, 바늘에 찔리는 따끔함이 느껴진다.
⑤ 완전히 주사되도록 주사 시작 후 약 10초간 펜을 누르고 있는다.
⑥ 주사 동안 펜의 창에 노란색 표시가 나타난다. 펜의 창이 전부 노란색으로 변했는지 확인하여 주사액이 완전히 주입되었음을 확인한다. 완전히 주입 시, 두번째 '딸깍' 소리가 들릴 수 있다.
5) 이 약의 주사기에 다른 약물을 혼합해서는 안 된다. 사용하지 않고 남은 부분은 버린다. 일회용이며 재사용하지 않는다. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

11. 저장상의 주의사항
1) 이 약은 동결을 피하여 냉장 보관(2 - 8℃)한다. 사용 전까지 포장을 뜯지 않고 용기 상자 내부에 보관한다.
2) 이 약은 냉장조건을 벗어난 경우 1회에 한하여 25℃ 이하에서 최대 14일간 보관할 수 있으며, 빛을 피하여 보관하여야 한다. 냉장조건을 벗어난 제품은 다시 냉장보관해서는 안되며, 14일 이내 사용하거나 폐기하여야 한다.

12. 기타
아달리무맙은 류마티스 관절염 환자에 대한 한 건의 이중 눈가림 후 공개연장 임상시험에서 최대 60개월까지 투여되었다. 60개월까지의 투여기간 동안 류마티스 관절염의 증상과 징후를 감소시키는 효과가 유지되었고 관절손상 진행속도 감소와 신체활동기능 향상 효과가 유지되었으며, 전반적으로 안전하고 내약성이 좋았다.

13. 전문가를 위한 정보
1) 비교동등성 입증 정보
(1) 이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.
(2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 건강한 성인 지원자와 류마티스 관절염 환자 총 733명을 대상으로 임상시험을 수행하였다. 189명의 건강한 성인 지원자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 혈중농도 곡선하면적(AUCinf, AUClast) 및 최대 혈청농도(Cmax)에서 대조약과의 약물동태학적으로 동등하게 나타났다. 544명의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 진행된 치료적 확증시험에서 치료 후 24주차에 임상반응(ACR20)을 달성한 시험대상자의 비율은 이 약을 투여한 군[72.4% (173/239)]과 대조약군[72.2% (171/237)]이 통계학적으로 동등하게 나타났다.

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 면제

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제3항제4호

○ **(위해성 관리계획)** v 6.1

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

○ **(기타)** 특허관계 3

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	특허관계 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	‘22.01.17.	‘22.01.17.	‘22.01.17.	‘22.01.17.	‘22.01.17.	‘22.01.17.
보완요청일자	‘22.07.26.	‘22.07.26.	‘22.04.08.		‘22.01.27.	‘22.07.14.
보완접수일자	‘22.08.24.	‘22.08.25.	‘22.06.30.		‘22.03.31.	‘22.08.25.
재보완요청일자			‘22.07.05.			
재보완접수일자			‘22.07.13.			
최종처리일자	‘23.01.03.	‘22.12.14.	‘22.07.14.	‘22.04.13.	‘22.04.04.	‘22.12.22.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
[별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 동등생물의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	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)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
동등생물의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	X	△	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
유효성분의 함량만의 증감	○	X	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	△	○	△	△	△	○	△	△	△	△	X	X	X	△	X	X	X	X	△	X	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	○	○	○	○	X	○	○	○	X	○	○	○	X	X	X	X	X	X	X*	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	5. 가) 기허가 된 아달로체40mg/0.8mL과 동일																																			

○ 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
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 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
      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
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 '아달로체프리필드시린지주40mg/0.4mL 및 아달로체펜주 40mg/0.4mL'은 기존 휴미라의 동등생물의약품으로서 허가된 아달로체 40mg/0.8mL의 고농도형 제품임(유효성분의 함량만의 증가)임. 휴미라(아달리무맙)는 TNF-α에 특이적으로 결합하여 TNF 수용체의 p55 및 p75 세포 표면과의 상호작용을 차단함으로써 TNF의 생물학적 기능을 중화하는 완전한 인간화 항체임. 국내에는 40mg/0.4ml, 40mg/0.8ml, 80mg/0.8ml, 20mg/0.2ml의 바이알, 프리필드시린지, 펜 등 다양한 제형으로 허가되어 있고 삼성바이오에피스에서는 아달로체 40mg/0.8ml 저농도 제형 프리필드시린지('17.9.20) 및 펜('20.7.3)이 기 허가되었고, 고농도형에 대한 신규품목 추가신청임
- 이에 대한 근거자료로 임상1상, 건강인에서 기존 저농도 제형(40mg/0.8mL)과 고농도 제형(40mg/0.4mL) 간의 PK 비교임상시험에서의 비교자료가 제출되어 동등성을 입증했고, 기존 저농도 제형 허가시 제출된 2건의 비교동등성 임상자료가 적용되어 효능효과, 용법용량 및 사용상주의사항의 동일한 허가사항이 인정됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아달로체펜주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합)
- 약리작용 기전 : 아달리무맙은 TNF-α(tumour necrosis factor alpha)에 특이적으로 결합하여 TNF-α가 p55와 p75 세포 표면의 TNF 수용체와 상호작용하는 것을 억제함으로써, TNF-α의 생물학적 기능(biological function)을 중화시킴. 또한 아달리무맙은 TNF에 의해 유도되거나 조절되는 생물학적 반응을 조절
- 기타 약물의 간단한 설명 : 휴미라(아달리무맙)의 동등생물의약품

1.2. 기원 및 개발경위

- 휴미라의 동등생물의약품이자 허가된 아달로체 40mg/0.8mL의 고농도형 제품으로 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항이 동일하게 작성, 제출되었으며 사용상의 주의사항 중 전문가용 정보는 제품의 비교동등성 정보가 제출됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기허가 아달로체 40mg/0.8mL와 동일하게 신청

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 아달리무맙(Adalimumab)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 삼투압, 순도, 미생물한도, 함량)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 제일인산나트륨일수화물, 인산수소이나트륨칠수화물, 숙신산, 숙시네이트나트륨, L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, 만니톨, 폴리소르베이트20, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(삼투압, 순도, 함량)
**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

- - 70 ± 10℃, 32개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70±10℃	원료의약품 보관 용기와 동일 재질의 Bag	공정을 대표할 수 있는 배치의 32개월 장기 보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	5±3℃		공정을 대표할 수 있는 배치의 6개월 가속 시험 결과를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 차광보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	완제의약품 보관 용기	공정을 대표할 수 있는 배치의 24개월 장기 보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	25±2℃/ 60±5% RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 6개월 가속 시험 결과를 제출하였음
가혹시험	40℃±2℃/ 75±5% RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 3개월 가혹 시험 결과를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽허가 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 기허가 품목(아달로체40mg/0.8mL) 허가 시 아래 임상자료 제출
  - 임상 1상 시험(SB5-G11-NHV): 건강한 피험자 대상 약동학 평가
  - 임상 3상 시험(SB5-G31-RA): 류머티스성 관절염 환자에서 유효성, 안전성 및 면역원성 비교
- 1상 1건

단계(상)	시험번호	디자인	시험목적	대상환자	투여용량	시험대상자수	투여기간	결과
1	SB5-1003	무작위배정, 이중맹검, 2개군, 평행군	건강한 성인 남성 시험대상자에서 SB5 의 두 가지 제형 간 약동학, 안전성, 내약성, 및 면역원성을 비교하는 제 1 상, 무작위 배정, 단일 눈가림, 2 개 군, 평행군, 단일 투여 임상시험	건강한 대상자	SB 40mg/0.4 PFS, SB 40mg/0.8 PFS	PK 분석군 93명(군당)	단회 투여	약동학 두 조성제품 간 평균 약물 노출과 피크 농도($AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}last}$, and C_{max})는 유사함 두 조성제품 간 t1/2, T_{max}, λz, CL/F, Vz/F, and %AUCextrap는 유사함. ADA 양성을 공변량으로 한 ANCOVA 결과 세 치료군의 ADA 양성 시험대상자 대부분의 약동학 평가 1차 변수는 생물학적으로 동등하였음. 안전성 40 mg SC 단회 투여는 건강한 시험대상자에게 내약성이 좋았음 면역원성 ADA 양성 및 중화항체 양성인 시험대상자의 수는 세 약제 간 유사하였음.

6.3. 임상약리시험

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

- [SB5-1003] : 건강한 성인 남성 시험대상자에서 SB5 의 두 가지 제형 간 약동학, 안전성, 내약성, 및 면역원성을 비교하는 제 1 상, 무작위 배정, 단일 눈가림, 2 개 군, 평행군, 단회 투여 임상시험

임상단계	1상
시험목적	• 일차 목적 - 건강한 남성 피험자에서 SB5두가지 제형(저농도 및 고농도) PK 변수 ($AUC_{0\text{-}inf}$, C_{max})의 동등성을 입증 • 이차 목적 - 두 제형 간 안전성 프로파일/내약성/면역원성 평가
시험대상자	• 건강한 남성 시험 대상자 • 총 232명의 시험대상자가 계획됨 (각 투여군별로 116명)

9.1. Statistical Hypotheses and Sample Size Calculation

Sample size was based on an estimated inter-subject coefficient of variation (CV) of 41% which was calculated from that reported in the previous published data from SB5 conducted in healthy subjects plus 5% of additional uncertainty account for the different concentration and new formulation of 40 mg/0.4 mL of SB5. With the sample size in each of 2 treatment groups of 110 (and the total sample size is 220), a parallel design would have 90% power assuming a true geometric mean ratio of 1.05 to be able to reject both the null hypotheses that 1) the true geometric mean ratio of the test to the reference is less than 80.00% and 2) the true geometric mean ratio of the test to the reference is larger than 125.00%, where both of these null hypotheses can be rejected simultaneously if the 90% confidence intervals (CIs).

Assuming 5% drop-out rate, a total of about 232 subjects (116 in each of 2 treatment groups) will be randomised for the clinical study.

- 총 188명이 무작위배정되었음.
  - 저용량군: 94
  - 고용량군: 94

Table 11-1 Data Sets Analysed (Randomised Set)

Number of subjects	SB5 PFS 40 mg/0.4 mL n (%)	SB5 PFS 40 mg/0.8 mL n (%)	Total n (%)
Randomised Set (RAN)	94 (100.0)	94 (100.0)	188 (100.0)
Safety Set (SAF)	94 (100.0)	94 (100.0)	188 (100.0)
PK Analysis Set (PKS)	93 (98.9)	94 (100.0)	187 (99.5)

시험약물

Test Product, Dose and Mode of Administration, Batch Number:	
Test Product:	**SB5 (adalimumab)**
Presentation:	40 mg/0.4 mL, pre-filled syringe (PFS)
Batch Number:	SB5B100PV01
Mode of Administration:	SC injection
Dose (concentration):	40 mg (40 mg/0.4 mL)
Reference Product, Dose and Mode of Administration, Batch Number:	
Reference Product:	**SB5 (adalimumab)**
Presentation:	40 mg/0.8 mL, PFS
Batch Number:	CT0556
Mode of Administration:	SC injection
Dose (concentration):	40 mg (40 mg/0.8 mL)

시험내용

- 각 투여군에서 모든 피험자는 시험약을 제 1일에 PFS 를 통한 SC로 투여(40 mg)받으며, 이후 57일 동안 PK, 안전성 및 면역원성을 평가.
- 스크리닝 기간 (제 -28 일 ~ 제 -2 일)
- 입원 (제 -1 일)
- 시험 기간 (제 1 일 ~ 제 71 일)
- 시험약은 피험자의 하복부 (배꼽 주변 5 cm 제외)에 투여됨.
- PK 분석을 위한 혈액 검체는 다음의 시점에 채취: 제 1 일 투여 전 및 시험약 투여 후 6, 12, 24 시간, 제 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 18, 22, 26, 30, 36, 43, 57(EOS 방문)

주요 선정기준 및 제외 기준

- 주요 선정기준
  - 18~55세의 건강한 남성
  - BMI 20.0~29.9 kg/m^2
- 주요 제외 기준
  - 활동성 결핵 (TB), 잠복성 결핵 (결핵의 징후나 증상없이 흉부 X- 레이 검사에서 활동성 병변이

	없는 IGRA에 대해 양성 결과로 정의됨)이 있거나, 결핵 병력이 있거나 시험약 투여 전 (제 1일) 8주 이내에 활동성 TB가 있는 사람과 밀접한 접촉이 있었던 경우. - IGRA의 결과가 스크리닝시 불확실한 경우, 스크리닝 기간 동안 한 번만 재시험이 허용됨. 반복되는 IGRA의 검사 결과가 다시 불확실하거나 양성인 경우, 시험대상자는 시험에서 제외됨. - 반복된 IGRA 결과가 음성이면 피험자가 시험에 참여할 수 있음.
평가변수	• 1차 평가 변수 - $AUC_{0\text{-}inf}$, C_{max} • 2차 평가 변수 - $\%AUC_{extrap}$, T_{max}, V_z/F, λ_z, $t_{1/2}$, CL/F, $AUC_{0\text{-}last}$ • 안전성 및 면역원성 평가변수 - AE, SAE, 특별관심 AE(주사주입반응, 과민반응, 감염, 악성종양), 면역원성, 추가적인 ECG 및 활력 징후 모니터링(수축기 및 이완기 혈압, 심장박동수, 호흡률, 체온)을 통한 과민성/알레르기성 반응확인, 활력 징후 및 체중, ECG, 신체 검사, 인터페론-γ방출 검사, 흉부 X선, 임신 테스트, 임상 실험실 테스트(혈액학, 혈청학, 뇨검사), 100-mm VAS를 이용한 국소 통증 확인, 결핵 징후 검사, 전처치 및 병용 약물 투여 모니터링. 시험대상 적합성 판별을 위한 B 및 C형 간염, HIV 검사, 매독 검사
통계분석	• 약동학 분석 - 로그 변환된 일차 평가변수 (C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$)의 통계 분석은 투여군을 고정 효과로, 베이스라인 (제 -1 일)에 측정된 체중 및 시험기관을 공변량으로 하는 공분산 분석 모델(ANCOVA)을 기반으로 실시되었음. - 각 비교의 기하평균비(ratios of geometric least square (LS) means)에 대한 90% CI가 C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$ 에 대하여 80%~125% 내에 완전히 포함되는 경우, 저농도 SB5 대 고농도 SB5 PK 동등성이 입증됨으로 결론. - 약동학 분석은 비구획방법을 사용하여 계산되었으며 약동학 분석은 약동학 모집단을 기반으로 수행되었음. - 이차 약동학 평가변수 역시 평가됨: $AUC_{0\text{-}last}$, $\%AUC_{extrap}$, T_{max}, V_z/F, λ_z, $t_{1/2}$, CL/F • 안전성 및 면역원성 분석 - 모든 안전성 및 면역원성 분석은 안전성 집단을 기반으로 수행되었으며 투여군 및 전체별로 요약 및 나열되었음. - AE를 경험한 시험대상자의 수와 백분율은 전신 장기 분류(SOC) 및 선호용어 (PT)를 사용하여 투여군별로 요약됨. - 이상 반응은 강도와 시험약과의 관계로 요약됨. - 심각한 AE는 별도로 나열됨.
결과 (도표화 자료 등)	• 시험대상자 배정 및 베이스라인 특성 - 시험군 간 베이스라인과 인구학적 특성은 유사하였음. - 특히 일차 평가 변수의 공변량 중 체중도 잘 분포되었음. **Table 11-2 Demographic Characteristics (Randomised Set)** SB5 PFS 40 mg/0.4 mL N=94 | SB5 PFS 40 mg/0.8 mL N=94 | Total N=188 Characteristic Age (years) n: 94 | 94 | 188 Mean: 38.6 | 38.2 | 38.4 SD: 9.91 | 10.50 | 10.19 Median: 39.0 | 38.0 | 39.0 Min, Max: 18, 55 | 19, 55 | 18, 55

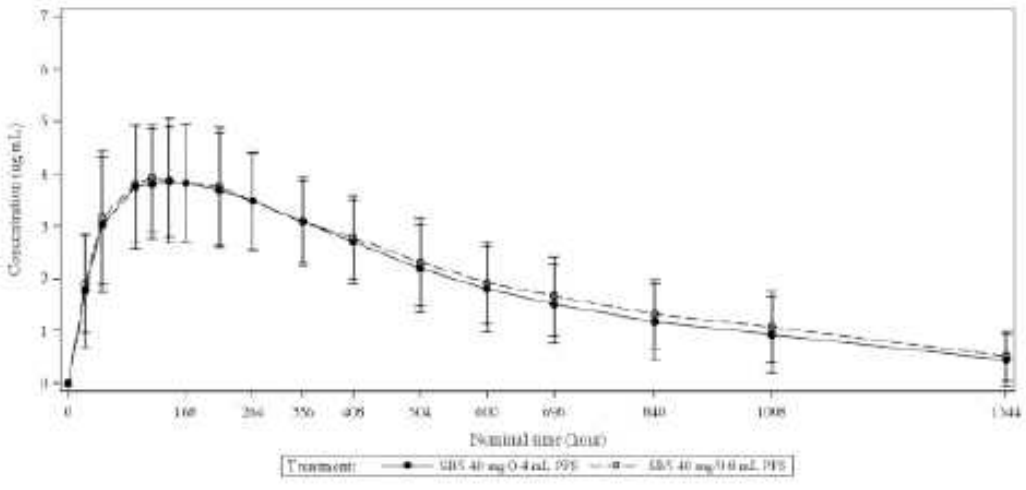
Gender, n (%)			
Male	94 (100.0)	94 (100.0)	188 (100.0)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
Not Hispanic or Latino	90 (95.7)	92 (97.9)	182 (96.8)
Unknown	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
Race, n (%)			
White	87 (92.6)	92 (97.9)	179 (95.2)
Asian	3 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.6)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	4 (4.3)	2 (2.1)	6 (3.2)
Height (cm)			
n	94	94	188
Mean	179.0	179.4	179.2
SD	5.50	6.31	5.90
Median	179.0	179.0	179.0
Min, Max	164, 194	169, 197	164, 197
Weight (kg)			
n	94	94	188
Mean	78.79	78.73	78.76
SD	6.236	7.085	6.657
Median	78.85	78.90	78.85
Min, Max	65.4, 89.9	65.0, 90.0	65.0, 90.0
BMI (kg/m^2)			
n	94	94	188
Mean	24.62	24.49	24.56
SD	2.126	2.181	2.149
Median	24.45	24.50	24.50
Min, Max	20.4, 29.7	20.0, 29.6	20.0, 29.7

- **약동학**

○ **일차 PK 파라미터**

- 약동학 분석군에서, AUC_{inf} 및 C_{max} 에 대한 SB5B [40 mg/0.4 ml 제형]/SB5A [40 mg/0.8 ml 제형] 의 Geometric LSMean 비율[90%CI]은 각각 0.920 [0.8262 에서 1.0239] 및 0.984 [0.9126 에서 1.0604]이었다. 이에 상응하는 90% CI 는 사전에 정의된 동등성 범위 0.80 에서 1.25 내 포함되었으며, 약동학적 특성에 있어 SB5B 및 SB5A 는 생물학적으로 동등함(bioequivalent)을 시사함

○ **이차 약동학 파라미터 :** SB5B 및 SB5A 투여군 간 유사



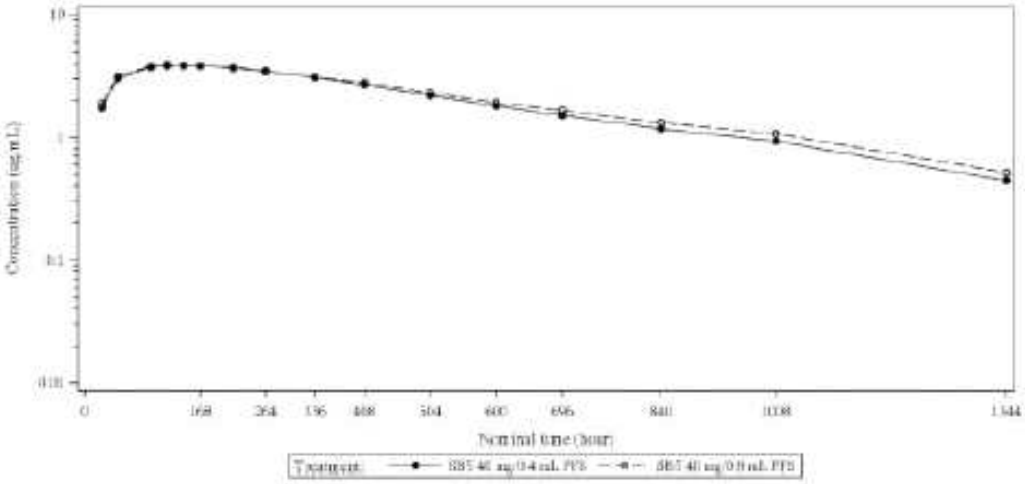


그림 1: 선형(상단 그래프) 및 반대수(하단 그래프) 스케일에서의 약동학 분석군의 SB5B 및 SB5A 의 평균 혈청 농도 대 명목 시간 (약동학 분석군, Study SB5-1003)

표 5: 일차 약동학 파라미터에 대한 분산 분석(ANOVA) (약동학 분석군, Study SB5-1003)

PK Parameters	Treatment	N	n	Geo-LSMean	Ratio A/B	90% CI
AUC_{inf} (µg·h/mL)	SB5 40 mg/0.4 mL PFS	93	93	2616.1	0.920	0.862; 1.0239
	SB5 40 mg/0.8 mL PFS	94	93[a]	2844.3		
C_{max} (µg/mL)	SB5 40 mg/0.4 mL PFS	93	93	4.1	0.984	0.9126; 1.0604
	SB5 40 mg/0.8 mL PFS	94	94	4.1		

A = SB5 PFS 40 mg/0.4 mL; B = SB5 PFS 40 mg/0.8 mL; CI = confidence interval; Geo = geometric; LSMean = least squares mean; N =number of subjects in the PK Analysis Set; n = number of subjects who contributed to analysis; PFS = pre-filled syringe

[a] The value of Subject 1226 was excluded since the regression slope could not be reliably estimated for this subject due to many observations below the LLOQ during the elimination phase.

Source: Section 2.7.2, Table 6

- 안전성

PK parameter	Statistics	SB5 PFS 40 mg/0.4 mL N = 93	SB5 PFS 40 mg/0.8 mL N = 94
AUC_{last} (h·µg/mL)	n	93	94
	Mean	2469.2	2614.7
	SD	833.48	836.40
	Median	2365.2	2615.9
	Min	705	687
	Max	4592	5029
T_{max} (h)	n	93	94
	Median	142.417	142.825
	Min	23.95	24.02
	Max	410.17	336.45
V_z/F (mL)	n	93	93
	Mean	6898.4	6968.6
	SD	2980.40	2916.46
	Median	6782.5	6909.4
	Min	2151	1515
	Max	19865	15152
λ_z (1/h)	n	93	93
	Mean	0.00299	0.00296
	SD	0.001874	0.002634
	Median	0.00250	0.00195
	Min	0.0006	0.0005
	Max	0.0088	0.0178

$t_{1/2}$ (h)	n	93	93
	Mean	357.93	387.11
	SD	245.776	241.941
	Median	277.39	354.67
	Min	79.2	39.0
	Max	1090.3	1271.9
CL/F (mL/h)	n	93	93
	Mean	17.031	15.535
	SD	8.8104	7.9656
	Median	15.570	13.343
	Min	6.38	5.76
	Max	56.07	49.46
$\%AUC_{extrap}$ (%)	n	93	93
	Mean	10.650	11.599
	SD	11.0632	10.6826
	Median	5.452	8.200
	Min	0.38	0.19
	Max	40.74	46.92

○ **이상반응**

시험 기간 동안 중대한 이상반응(serious adverse events, SAEs)이 보고되지 않음

TEAE 로 인해 시험기간 동안 중도 중단한 시험대상자는 없었음

본 임상 1 상 시험에서 보고된 TEAE 결과 요약은 표 7 에 제시되어 있다. 전반적으로, TEAE 를 경험한 시험대상자 수는 SB5B 및 SB5A 투여군 간 유사했다. 대부분의 TEAEs 는 경도(mild)에서 중등도(moderate)의 중증도를 보였다. 중증(severe)의 TEAE를 경험한 시험대상자는 어느 투여군에도 없었다. 임상시험용의약품(IP)와 관련된다고 판단되는 **TEAE 발생이 보고된 시험대상자 수는 SB5B 투여군에서 17 (18.1%)명, SB5A 투여군에서 28 (29.8%)**명 이었다.

표 7: 이상반응 결과 요약(안전성 분석군, Study SB5-1003)

	SB5 PFS 40 mg/0.4 mL N = 94			SB5 PFS 40 mg/0.8 mL N = 94			Total N = 188		
Number of Subjects Experiencing	**n**	**(%)**	**E**	**n**	**(%)**	**E**	**n**	**(%)**	**E**
Any AEs	45	(47.9)	71	50	(53.2)	97	95	(50.5)	168
Any TEAEs	42	(44.7)	66	48	(51.1)	94	90	(47.9)	160
TEAE severity									
Mild	33	(35.1)	57	37	(39.4)	80	70	(37.2)	137
Moderate	9	(9.6)	9	11	(11.7)	14	20	(10.6)	23
Severe	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
TEAE causality									
Related	17	(18.1)	20	28	(29.8)	34	45	(23.9)	54
Not related	25	(26.6)	46	20	(21.3)	60	45	(23.9)	106
TEAE diagnosed/related with COVID-19	1	(1.1)	1	0	(0.0)	0	1	(0.5)	1
Asymptomatic COVID-19	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
COVID-19 disease or sign/symptom	1	(1.1)	1	0	(0.0)	0	1	(0.5)	1
Suspected COVID-19 disease or sign/symptom	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
Other disease related to COVID-19	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
Any SAEs	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
TEAEs leading to study discontinuation	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
TEAEs leading to death	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

시험기간 동안 안전성 분석군(SAF)의 어느 하나의 투여군에서 > 5.0%의 시험대상자에서 보고된

TEAEs 는 표 8 에 요약되어 있다. 두 투여군에서 가장 빈번히 보고된 TEAEs 는 PT 수준에서 'headache(두통)' 및 '주사부위 반응(injection site reaction)'임

표 8: 각 투여군에서 > 5%로 보고된 치료 후 발생한 이상반응(TEAE) (안전성 분석군, Study SB5-1003)

	SB5 PFS 40 mg/0.4 mL N = 94			SB5 PFS 40 mg/0.8 mL N = 94			Total N = 188		
Preferred Term	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Any TEAEs	42	(44.7)	66	48	(51.1)	94	90	(47.9)	160
Headache	10	(10.6)	13	12	(12.8)	19	22	(11.7)	32
Injection site reaction	4	(4.3)	4	10	(10.6)	10	14	(7.4)	14
Back pain	1	(1.1)	1	5	(5.3)	5	6	(3.2)	6
Nausea	0	(0.0)	0	5	(5.3)	6	5	(2.7)	6

E = frequency of TEAEs; N = number of subjects in the Safety Set; n = number of subjects with event; PFS = pre-filled syringe; TEAE = treatment-emergent adverse event
Percentages are based on the number of subjects in the Safety Set.
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA® coding dictionary version 23.0.
Source: Section 2.7.4, Table 4

면역원성 측면에서, 투여 후 ADAs/NAbs 전체 발생률(overall incidence) 및 약동학 결과에 미친 영향이 다음에 요약되어 있다. ADA 와 관련된 TEAE 측면에서 투여군 간명확한 차이가 관찰되지 않았다.

전반적으로, 아달리무맙의 단일 용량 투여 후 안전성/내약성 프로파일에 있어 SB5B 및 SB5A 투여군 간 명백하고 유의한 차이가 발견되지 않았다. SB5B 및 SB5A 간 유사한 안전성/내약성 프로파일에 따라, 건강한 시험대상자에서 SB5B 의 안전성/내약성 프로파일은 SB5(SB5A)의 승인된 치료적 적응증(therapeutic indications)으로 외삽될 수 있다.

검토의견: 고농도제형에 비해 저농도 제형이 이상반응 및 약물관련 이상반응, TEAE이 더 많은 빈도로 발생, 다만 해당 현상은 휴미라의 저농도제형과 고농도제형시에서도 보였던 현상(고농도제형이 주사부위 통증등 적게 나타남)이었음

4. 면역원성

- 모든 분석된 시험대상자에서 각 시점에서의 아달리무맙 투여 후 ADA 및 NAb 발생률은 표 12-3 에 요약되어 있다. 안전성 분석군에서, 아달리무맙 투여 후 ADA 를 가지는 시험대상자 비율(전체 발생률, overall incidence)의 경우 SB5B 투여군에서 88 (93.6%)명, SB5A 투여군에서 89 (94.7%)이었다. Chi-square Test 로 비교 시, ADA 발생률에 있어 SB5B 및 SB5A 투여군 간 통계학적(statistical) 차이가 없었다(p-value = 0.7560)
- 이에 더해, 아달리무맙 투여 후 NAb 를 가지는 시험대상자 비율(전체 발생률, overall incidence)의 경우 SB5B 투여군에서 66 (75.0%)명, SB5A 투여군에서 60 (67.4%)명 이었다. 아달리무맙 투여 후 발생한 NAb 를 가지는 시험대상자 비율(전체 발생률, overall incidence)은 SB5B 및 SB5A 투여군 간 유사함

Parameter Time point	Assessment	SB5 PFS 40 mg/0.4 mL N=94 n/n' (%)	SB5 PFS 40 mg/0.8 mL N=94 n/n' (%)	Total N=188 n/n' (%)
Post-dose	Positive	66/88 (75.0)	60/89 (67.4)	126/177 (71.2)
	Negative	22/88 (25.0)	29/89 (32.6)	51/177 (28.8)

(약동학에서의 면역원성의 영향)

투여 후 ADA 결과에 다른 일차 약동학 파라미터(AUCinf 및 Cmax)가 SB5B 및 SB5A 투여군 내 시

험대상자 간 비교 평가되었다.
일차 약동학 파라미터의 분산 분석(ANOVA)이 SB5B 및 SB5A 투여군에서 약물 투여 후 ADA 양성 결과를 보이는 시험대상자를 대상으로 수행되었으며, 수행 결과 AUCinf 및 Cmax 에서 통계적으로 유의한 차이가 발견되지 않았다. 약물 투여 후 ADA 양성 결과를 보이는 시험대상자의 경우, AUCinf 및 Cmax 의 SB5A 대비 SB5B 의 geometric LSMean 비율(90% CI)은 각각 0.919 (0.8242 에서 1.0250) 및 0.986 (0.9134 에서 1.0646)이었으며, 모두 사전에 정의된 동등성 범위인 0.80 에서 1.25 내 포함됨.
이에 더해, 일차 약동학 파라미터의 분산 분석(ANOVA)이 SB5B 및 SB5A 투여군에서 약물 투여 후 ADA 음성 결과를 보이는 시험대상자를 대상으로 수행되었다. 약물 투여 후 ADA 음성 결과를 보이는 시험대상자의 경우, AUCinf 및 Cmax 의 SB5A 대비 SB5B 의 geometric LSMean 비율(90% CI)은 각각 0.851 (0.6318 에서 1.1460) 및 0.950 (0.6133에서 1.4729) 이었으며, 모두 사전에 정의된 동등성 범위인 0.80 에서 1.25 내 포함되지 않음. 그러나, 약물 투여 후 ADA 음성 결과를 보인 환자 수가 제한적이었던 관계로(SB5B투여군에서 6 명, SB5A 투여군에서 5 명), 약동학 파라미터에 미치는 ADA 의 영향에 대한 유의한 평가가 불가했을것으로 사료

Table 12-3 Incidence of Anti-drug Antibodies to Adalimumab and Neutralising Antibodies to Adalimumab by Visit and Treatment Group (Safety Set)

Parameter / Time point	Assessment	SB5 PFS 40 mg/0.4 mL N=94 n/n' (%)	SB5 PFS 40 mg/0.8 mL N=94 n/n' (%)	Total N=188 n/n' (%)
ADA				
Baseline	Positive	5/94 (5.3)	4/94 (4.3)	9/188 (4.8)
	Negative	89/94 (94.7)	90/94 (95.7)	179/188 (95.2)
Day 26	Positive	81/94 (86.2)	83/94 (88.3)	164/188 (87.2)
	Negative	13/94 (13.8)	11/94 (11.7)	24/188 (12.8)
Day 57/EOS	Positive	83/93 (89.2)	86/94 (91.5)	169/187 (90.4)
	Negative	10/93 (10.8)	8/94 (8.5)	18/187 (9.6)
Post-dose	Positive	88/94 (93.6)	89/94 (94.7)	177/188 (94.1)
	Negative	6/94 (6.4)	5/94 (5.3)	11/188 (5.9)
NAb				
Baseline	Positive	0/5 (0.0)	0/4 (0.0)	0/9 (0.0)
	Negative	5/5 (100.0)	4/4 (100.0)	9/9 (100.0)
Day 26	Positive	28/81 (34.6)	23/83 (27.7)	51/164 (31.1)
	Negative	53/81 (65.4)	60/83 (72.3)	113/164 (68.9)
Day 57/EOS	Positive	65/83 (78.3)	59/86 (68.6)	124/169 (73.4)
	Negative	18/83 (21.7)	27/86 (31.4)	45/169 (26.6)

(안전성에의 면역원성의 영향)
투여 후 ADA 결과에 따른 부분집합군(subgroup) 분석이 안전성 분석군에서 수행되었다. 약물 투여 후 ADA 양성 결과를 보인 시험대상자 중, 총 151 건의 TEAE 가 85 (45.2%)명(SB5B 투여군에서 40 [42.6%]명, SB5A 투여군에서 45 [47.9%]명)의
시험대상자에서 발생하였다. 약물 투여 후 ADA 음성 결과를 보인 시험대상자 중, 총 9 건의 TEAE 가 5 (2.7%) 명(SB5B 투여군에서 2 [2.1%]명, SB5A 투여군에서
3 [3.2%]명)의 시험대상자에서 발생하였다(CTD Section 2.7.4, Table 5 참조). Preferred Term(이하, 'PT') 수준에서 볼 때, ADA 양성 결과를 보인 시험대상자에서 가장 흔하게 보고된 TEAEs 는 '두통(headache)', 그리고 '주사부위 반응(injection site reaction)'임

(면역원성에 관한 결론)
Study SB5-1003 에서, SB5B 또는 SB5A 단회 투여 후 ADA 의 전체 발생률(약물 투여 후 ADA 양성 결과를 보인 시험대상자)은 두 투여군 간 유사했다(SB5B 투여군에서 88 [93.6%]명, SB5A 투여군

	에서 89 [94.7%]명). 투여 후 ADA 결과에 따른 일차 약동학 프로파일의 민감도 분석 결과, 약물 투여 후 ADA 양성 결과를 보인 부분집합군(subgroup)에서 AUCinf 및 Cmax 는 SB5B 및 SB5A 투여군 간 유사했으며, 이러한 결과는 약동학 분석군을 대상으로 수행한 일차 약동학 분석 결과와 일치했다. 투여 후 ADA 결과에 따른 안전성 프로파일의 부분집합군(subgroup) 분석 결과, 투여 후 ADA 양성 결과를 보인 시험대상자 및 투여 후 ADA 음성 결과를 보인 시험대상자 모두에서 TEAE 를 보인 시험대상자의 비율이 SB5B 및 SB5A 투여군 간 유사함이 관찰
결론	• 약동학 - 두 약제 간 평균 약물 노출과 피크 농도($AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}last}$, and C_{max})는 유사함 - 두 약제 간 $t_{1/2}$, T_{max}, λ_z, CL/F, Vz/F, and $\%AUC_{extrap}$ 는 유사함. - ADA 양성을 공변량으로 한 ANCOVA 결과 세 치료군의 ADA 양성 시험대상자 대부분의 약동학 평가 1차 변수는 생물학적으로 동등하였음. • 안전성 - 40 mg/0.4ml SC 투여는 건강한 시험대상자에게 내약성이 좋았으며 기존 저농도제형과 안전성 프로파일이 유사했으나, 기존 제형에서 이상반응등이 많이 발생. • 면역원성 - ADA 양성 및 중화항체 양성인 시험대상자의 수는 두 약제 간 유사하였음.

6.4. 유효성 및 안전성

- 해당사항 없음

6.5. 가교자료

- 해당없음

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 기존 저농도제형에서 제출된 임상자료 일부 인정 및 고농도형 및 저농도형의 PK 비교자료가 제출되었음
- PK 임상결과 두 제형간 약동학적 결과는 사전에 정의된 동등성 범위내에 포함되었으며 안전성에서도 TEAE 발생비율은 약간 차이 있었으며 ADA에 의한 영향 또한 군간 유사하게 나타남

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 EMA : 2022.04.07.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(휴미라40mg/0.4mL)과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	삼성바이오에피스(주)	**허가일**	2023.01.03.
제품명	아달로체펜주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합) 아달로체프리필드시린지주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전)**	v 6.1
주성분 및 함량	아달리무맙 40 밀리그램		
효능·효과	성인 - 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 축성 척추관절염(강직성 척추염, 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염), 성인 크론병(만 18세 이상), 건선, 궤양성 대장염, 베체트 장염, 화농성 한선염, 포도막염 소아 - 소아 크론병(만 6 - 만 17세), 소아 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염, 골부착부위염 관련 관절염), 소아 판상 건선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
심각한 감염	- 일반적인 의약품 감시활동 (의약품 약물이상사례 보고 및 정기적인 최신 안전성정보 보고) - 추가적인 의약품 감시활동 (시판 후 조사(~2025.04.30. 296명))	첨부문서 환자용 사용설명서
결핵		
악성종양		
탈수초질환(다발성 경화증, 길랑바레 증후군, 시각신경염 포함)		
자궁 내 아달로체 노출이 있는 유아에서 BCG 생백신 접종 후 발생한 BCG 질병		
2. 중요한 잠재적 위해성		
진행성 다병소성 백질뇌증	- 일반적인 의약품 감시활동 (의약품 약물이상사례 보고 및 정기적인 최신 안전성정보 보고) - 추가적인 의약품 감시활동 (시판 후 조사(~2025.04.30. 296명))	-
가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS)		-
궤양성 대장염 환자의 대장 선암종		첨부문서
3. 중요한 부족정보		
면역기능저하환자	- 일반적인 의약품 감시활동 (의약품 약물이상사례 보고 및 정기적인 최신 안전성정보 보고) - 추가적인 의약품 감시활동 (시판 후 조사(~2025.04.30. 296명))	첨부문서
PsO, UC 및 JIA의 발생시 일시 요법		-
만 6세-만 18세 미만 소아의 크론병 치료에 대한 장기 안전성 정보		첨부문서

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서**