의약품 품목허가 보고서

접수일자		2020.11.30	접수번호	20200248647 20200248653
신청구분		동등생물의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		㈜셀트리온		
제 품 명		유플라이마프리필드시린지주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합) 유플라이마펜주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록번호)		아달리무맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액주사 함량 : (프리필드시린지주) 1 프리필드시린지(0.4 밀리리터) 중 아달리무맙 40밀리그램 (펜주) 1 프리필드펜(0.4 밀리리터) 중 아달리무맙 40밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2021.10.15		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	김미애, 남주선, 정현철
심사부서		(안유,기시)유전자재조합의약품과 (시험법)바이오의약품연구과 (주사침)구강소화기기과 (RMP)바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 최민정, 도희정, 정지원 (기시) 최예진, 도희정, 정지원 (시험법) 손민지, 윤경은, 이광문 (주사침) 하민지, 유흥일, 김세중, 박기숙 (RMP) 황유리, 승호선, 김은주
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김진수, 지영혜, 문은희 (펜주: 김진수, 조성혜, 지영혜, 김은주)

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 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 단독 투여할 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 중등도에서 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 요법 동안 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 투여로 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다. 증량 후 충분한 반응이 나타나지 않는 환자의 경우에는 이 약의 지속적 매주 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 4 주 후 부터는 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, 40mg 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 40mg을 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 80mg 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 40mg 투여 • 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 고용량의 유도요법 동안 이상사례에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고 아래 용량을 투여할 수 있다. - 첫 주에 160mg 투여하고, 첫 투여 후 2주 후에 80mg 투여	40mg 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	40mg 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	40mg 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	40mg을 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 휴미라프리필드시린지주 40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합) 및 휴미라펜주 40mg/0.4 mL(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 또는 치명적인 결과가 보고되었으며, 심각한 감염은 대부분 선행 질환과 함께 감염을 일으키기 쉬운 면역억제제를 병용 투여한 환자에서 발생했다.

① 심각한 감염

아달리무맙을 투여받고 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 이민오거나 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 투여받는 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 나타나지는 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 추적조사 기간이 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 투여받는 환자에서 림프종 또는 다른 악성종양의 발생 위험 가능성을 배제할 수 없다.

TNF 저해제를 투여받는 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 투여받은 환자에서, Hepatosplenic T-cell lymphoma(HSTCL)가 시판후 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 투여받는 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 아달리무

맙의 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. 약물이상반응

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 투여받은 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 아달리무맙의 안전성 프로파일과 유사하였다.

3) 화농성 한선염: 아달리무맙으로 매주 치료받은 화농성 한선염 환자의 안전성 프로파일은 이미 알려진 아달리무맙의 안전성 프로파일과 유사하였다.

4) 포도막염: 아달리무맙으로 치료받은 비-감염성 포도막염 환자의 안정성 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, 갑상선 종양 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, 위식도역류 질환, 건조증후군
	때때로	췌장염, 연하곤란, 얼굴부종
간 및 담즙계	매우 자주	간 효소 상승
	때때로	담낭염, 담석증, 빌리루빈 상승, 지방간
피부 및 피하조직	매우 자주	발진(박리성 발진 포함)

이상	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(이중나선 DNA 항체 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 주사부위반응(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 노출된 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 투여받은 6,427명의 환자들 또는 26,439.6 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 루푸스양 증후군임을 시사하는 임상증상이 나타났으며 이 환자는 투여 중단 후 개선되었다. 루푸스성 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*	B 형 간염의 재활성화, 간부전, 간염
신경계 이상*	탈수초성 장애(예. 시신경염), 길랑-바레 증후군, 뇌혈관사고
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) 국내 시판 후 조사 결과 (휴미라프리필드시린지주(아달리무맙))

① 국내에서 6년 동안 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 건선환자를 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 보고되었고, 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.35%(6명/1,698명, 6건)이며, 복막

염, 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 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 14.69%(21명/143명, 26건)이며, 백혈구감소증 2.80%(4명/143명, 4건), 발진 2.10%(3명/143명, 3건), 설사, ALT증가, AST증가 각 1.40%(2명/143명, 2건), 대변내혈액, 마비성장폐쇄, 장천공, 가려움증, 국소피부반응, 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, 복막염, 열, 칸디다증, 신우신염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다. 이 중 본 제와 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, 마비성장폐쇄, 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), 마비성장폐쇄, 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) 보고되었다. 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 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 42.11%(8명/19명, 12건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 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 않았다. 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 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 21.05%(4명/19

명, 6건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 및 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

⑤ 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2018.1.31)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 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 투여받은 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 장기 투여가 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 투여동안 수술이 필요한 환자는 감염에 대해 면밀히 모니터링하고 적절한 조치를 취해야 한다. 아달리무맙 투여동안 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. 출생후 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 피임요법 사용과 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 투여받지 않은 류마티스 관절염 또는 크론병이 있는 120명의 여성이 등록되었다.

일차 평가변수는 주요출생결함의 발생률이었다. 주요 출생결함이 있는 한 명이상의 생존 신생아 출산으로 종료된 임신율은 아달리무맙을 투여받은 여성에서 6/69(8.7%), 치료를 받지 않은 류마티스관절염 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. 류마티스관절염과 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 5개월 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%에서1% 정도이다. 경구로 섭취한 면역글로불린 G 단백질은 장내에서 단백질 분해되고 생체이용률이 낮으므로, 모유수유하는소아에 대한 아달리무맙의 전신 영향 가능성은 거의 없을 것이다. 모유수유의 발달 및 건강상 이익은 아달리무맙에 대한 수유부의 임상적 필요성과 아달리무맙 또는 수유부의 기존 상태로 인한 소아에 대한 잠재적인 유해성과 함께 고려해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

아달리무맙은 소아 환자에 대해 연구되지 않았으므로 추가적인 자료를 얻을 때까지 만 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 65

세 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

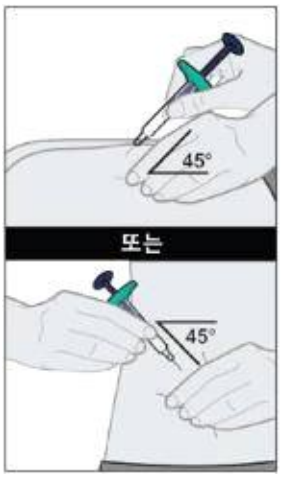
1) 주사방법에 대한 교육을 받은 후 환자가 자가주사할 경우, 자가주사 부위는 대퇴부 또는 복부를 포함하며 주사부위는 교대로 바꿔야 한다. 새로운 주사부위는 앞서 주사한 부위에서 최소 3 cm 정도 떨어져서 주사한다.

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 덮개를 주사 직전에 제거한다.

3) 프리필드시린지

주사부위를 동봉된 알콜솜으로 닦는다. 주사바늘 덮개를 벗기고, 주사부위를 부드럽게 잡아 고정한 후 피부와 45도 각도로 주사한다.



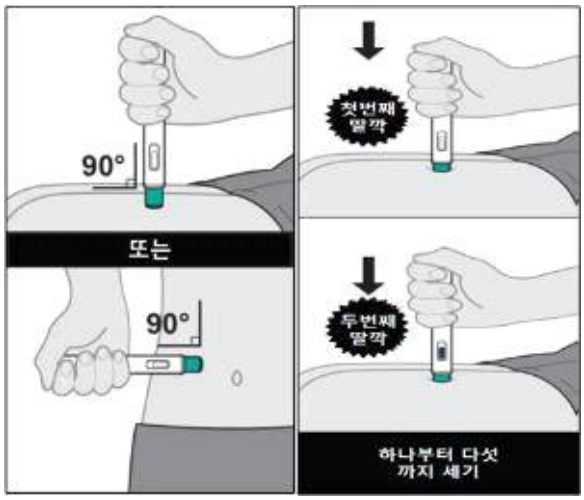
4) 펜(pen)형

① 주사부위를 동봉된 알콤솜으로 닦는다.

② 주사 직전에 한손으로 펜의 몸체의 가운데를 잡고 주사바늘 덮개를 다른 한손으로 제거한다. 한번 제거한 덮개는 다시 씌우면 안 된다.

③ 한 손으로 주사부위의 깨끗한 피부를 부드럽게 잡아 고정시킨다.

④ 펜의 초록색 끝부분을 창이 보이도록 하여 피부와 직각(90도)이 되도록 놓는다. 이 때 피부를 손으로 집거나 늘려서는 안 된다.



⑤ 펜을 피부에 강하게 눌러 주사를 시작한다. 바늘이 나올 때 나는 ‘딸깍’하는 첫 번째 소리가 들리고, 파란색 표시가 펜의 창내로 이동하는 것이 보인다. 파란색 표시는 펜의 주사막대의 일부분이다. 두 번째 ‘딸깍’ 소리가 들릴 때까지 기다린다.

⑥ 두번째 ‘딸깍’ 소리를 듣고서, 완전한 주사를 위해 펜을 피부에 강하게 누른 채로 천천히 하나부터 다섯까지 센다.

⑦ 창을 통해 파란색 표시가 창을 완전히 채운 것을 확인 한 후 펜을 주사 부위로부터 제거한다. 파란색 표시가 창을 완전히 채우지 않았을 경우, 주사가 완전히 이루어지지 않은 것이며 담당 의사에게 해당 사실을 전해야 한다. 주사부위를 문지르면 안 된다.

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 30일간 보관할 수 있으며, 빛을 피하여 보관하여야 한다. 냉장조건을 벗어난 제품은 다시 냉장보관해서는 안되며, 30일 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.

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 960명을 대상으로 임상시험을 수행하였다. 312명의 건강한 성인 지원자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 혈중농도 곡선하면적(AUCinf, AUClast) 및 최대 혈청농도(Cmax)에서 대조약과의 약물동태학적으로 동등하게 나타났다. 648명의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 진행된 치료적 확증시험에서 치료 후 24주차에 임상반응(ACR20)을 달성한 시험대상자의 비율은 ITT 모집단에서 이 약을 투여한 군[82.7% (268/324)]과 대조약군[82.7% (268/324)], PP 모집단에서 이 약을 투여한 군[87.0% (248/285)]과 대조약군[87.0% (240/276)]으로 나타났으며, 통계학적으로 동등하게 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃)보관
- 사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1) 유플라이마프리필드시린지주40mg/0.4mL

1. 「약사법」 제32조 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목에 의한 재심사대상 의약품으로「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
- 재심사기간 : 2021.10.15. ~ 2025.10.14.(4년)
- 재심사신청기간 : 2025.10.15. ~ 2026.1.14.

2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것

3. 이 의약품은 등재의약품 '휴미라프리필드시린지주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합)'에 관한 특허 제1142825호, 제1282801호, 제1282807호, 제1465456호, 제1497363호, 제1636446호, 제1715028호, 제1841527호, 제1868778호의 특허권등재자와 등재특허권자등이 품목허가 신청사실 등을 통지하지 아니하는 것에 동의한다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임

4. 이 의약품은 추후 약사법 제50조의8제1항에 따라 우선판매품목허가가 결정되는 경우,
- 의약품통합정보시스템 홈페이지(http://nedrug.mfds.go.kr)에 공개되는 우선판매품목허가에 따른 판매금지 기간 동안 판매가 금지 될 수 있음

5. 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우 관련 규정에 의거 행정처분할 수 있음

2) 유플라이마펜주40mg/0.4mL

1. 「약사법」 제32조 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
 - 재심사기간 : 2021.10.15. ~ 2025.10.14.(4년)
 - 재심사신청기간 : 2025.10.15. ~ 2026.1.14.

2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것

3. 이 의약품은 등재의약품 '휴미라펜주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합)'에 관한 특허 제1142825호, 제1282801호, 제1282807호, 제1465456호, 제1497363호, 제1636446호, 제1715028호, 제1841527호, 제1868778호의 특허권등재자와 등재특허권자등이 품목허가 신청사실 등을 통지하지 아니하는 것에 동의한다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임

4. 이 의약품은 추후 약사법 제50조의8제1항에 따라 우선판매품목허가가 결정되는 경우,
 - 의약품통합정보시스템 홈페이지(http://nedrug.mfds.go.kr)에 공개되는 우선판매품목허가에 따른 판매금지 기간 동안 판매가 금지 될 수 있음

5. 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우 관련 규정에 의거 행정처분할 수 있음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	'20.11.30	'20.11.30	'20.11.30	'20.11.30	해당없음
보완요청 일자		(1차)'21.06.10 (2차)'21.09.14	(1차)'21.06.10	'21.02.23	해당없음
보완접수 일자		(1차)'21.08.09 (2차)'21.09.24	(1차)'21.08.09	'21.04.22	해당없음
최종처리 일자	'21.10.15	'21.10.12	'21.10.12	'21.04.26 (펜주: '21.10.14)	해당없음

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] II. 자료제출의약품, 8. 동등생물의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2																	3						4						5				6		7	8
		가									나								가			나															
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	△	x	x	x	x	○	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	x	x	x	x	○	x	○	x	○	x	○	○
면제사유	·																																			

○ 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
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   나. 반복투여독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

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 '유플라이마프리필드시린지주40mg/0.4mL 및 유플라이마펜주 40mg/0.4mL'은 '휴미라프리필드시린지주40mg/0.4mL, 및 휴미라펜주40mg/0.4mL'의 동등생물의약품으로서 동일한 허가사항으로 신청됨
- 비임상 약리 (in vitro) 및 in vivo 반복투여독성시험(TK포함)이 실시되었고, 약리는 in vitro 자료로 제출됨. 임상 4건에서는 건강인에서의 PK 비교 2건, 류마티스관절염 환자에서 대조약과의 약동학적 분석 및 안전성 유효성, 면역원성을 비교하였을 때 대조약과의 동등성을 입증했음. 또한 건강인에서 PFS 제형과 AI(펜) 제형의 동등성 시험을 수행되어 제형간 동등성을 증명함.
- 효능효과, 용법용량 및 사용상주의사항에서 휴미라와의 내용이 동일하고 제출된 비임상 및 임상자료로 동등성이 입증되었고 통계자료 재현 및 위해성관리계획의 위해성 완화조치를 위한 사항에 대한 검토 완료됨. 재심사는 4년 600례로 통상적 신청사항으로 계획해왔으며, 외삽한 적응증은 모두 휴미라의 재심사가 끝난 적응증으로 부관됨

[약어 및 정의]

- CT-P17 : 유플라이마의 코드명
- AI(Auto-injector) : 오토인젝터 (= 프리필드펜)
- PFS(Pre-filled Syringe) : 프리필드시린지

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역억제제.
- 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

- '유플라이마프리필드시린지주, 프리필드펜40밀리그램'은 '휴미라주40밀리그램 동등생물의약품으로 '휴미라프리필드시린지주 및 프리필드펜 40밀리그램'과 효능·효과, 용법·용량이 동일

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기허가 된 휴미라40mg/0.4mL와 동일하게 신청

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 감염, 활동성 결핵 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 아달리무맙
- 일반명 : 아달리무맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 아세트산, 아세트산나트륨수화물, 글리신, 폴리소르베이트 80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음>
□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인
□기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존 시험	-75±15℃	Bottle/ 원료의약품 보관용기와 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
	5±3°C		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	25±2℃/60±5% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2℃/75±5% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 3개월 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치의 광안정성 시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3°C	PFS/ 완제의약품 보관용기와 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	25±2℃/60±5% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2℃/75±5% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 3개월 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성시험	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치의 광안정성 시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효)기간 ‘밀봉용기, 차광하여 냉장 보관(2-8℃), 제조일로부터 24개월’은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 사이노몰구스 원숭이를 이용한 반복투여독성시험 결과(4주,SC) CT-P17 또는 EU 휴미라을 주1회 SC로 32mg/kg 또는 157 mg/kg을 반복투여하였을 때 양호한 내약성을 보였음. 두 물질간 평가한 두 용량에서 독성학적 프로파일 상의 차이는 관찰되지 않았음.
- 요약표

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과	study #
반복투여 독성시험	C. monkey (3/성/군)	SC	28일 (day 1,8,15,22)	0,32,157	Y	• 평가 항목 - 사망률, 임상적 관찰, 체중, 체온, 사료섭취, 안과, 심전도(ECG), 임상병리(혈액학, 응고, 임상화학, 뇨분석, 면역표현형), 해부병리(육안관찰, 기관 무게, 현미경적 관찰) • CT-P17 vs. EU-휴미라 간에 임	1878-030

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과	study #
						상 관찰 결과 - 체중, 체온, 응고 시간, 임상적 화학 평가변수, 소변 분석 평가변수 또는 안과이상에 대한 투여 관련 영향 없음. - 말초 혈액 백혈구의 상대 비율 또는 절대 세포 수에는 영향이 없으며 육안 소견 및 장기 무게 변화 없음. • CT-P17 vs. EU-휴미라 관련 현미경적 관찰 결과 - 비장 및 하악 및/또는 장간막 림프절에서 배중심의 최소~중등도의 감소가 CT-P17 또는 EU 휴미라를 투여받은 동물에서 유사하게 발생하였음. EU-휴미라를 투여받은 동물이 비장에서 배중심손상 발생률이 더 높음. - 용량 의존적이지 않음. - 두 약제 모두 주사 부위에서의 현미경적 변화는 낮은 발병률을 보였으며 최소중등도를 보임. • CT-P17 vs EU-휴미라에 대한 면역원성 결과 - 각 약제의 32 mg/kg 투여군에서 1마리씩 ADA 양성 결과를 보였으나 혈청 농도-시간 프로파일에는 영향을 미치지 않았음. • CT-P17 또는 EU-휴미라을 주1회 SC로 32mg/kg 또는 157 mg/kg을 반복투여하였을 때 양호한 내약성을 보였음. 두 물질 간 평가한 두 용량에서 독성학적 차이는 관찰되지 않았음. 또한, 투여된 동물에서 관찰된 ADA 반응은 CT-P17과 EU-휴미라 사이의 생물학적 동등성 평가에 영향을 미치지 않았음.	

- 유전독성시험, 돌연변이원성, 발암성, 생식발생독성시험 : 미수행
- 면역독성시험: 4주 반복투여독성시험의 일부로서 평가(두 물질 투여와 관련된 말초혈액 림프구의 절대 세포수나 상대적 비율에 대한 영향 없었음)
- 면역원성(4주 반복투여독성시험 중 평가)
  : CT-P17 32mg/kg 투여 암컷 1마리에서 day 29일째 그리고, EU-휴미라 32mg/kg 투여 암컷 1마리에서 day 29에서 양성 관찰되었으나, 혈청 농도-시간 프로파일에 영향 없었음(day22).
- 국소 내성(4주 반복투여독성시험 중 평가)
  : 주사부위에 대해 대조군 및 CT-P17, EU 휴미라 투여군간 독성학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았음.

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 사이노몰구스를 이용한 4주 반복투여독성시험(TK 및 면역원성 평가 포함)에서 CT-P17 vs. EU-휴미라 간의 독성학적, 독성동태, 면역원성 프로파일은 유사함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- In vitro 시험
  - WEHI164 세포를 사용하여 CT-P17과 EU-휴미라의 hTNF-α 중화 활성 비교
  - CT-P17과 EU-휴미라의 TNF-α 결합 친화도 비교 (ELISA)
  - tmTNF-α 발현 저칵(Jurkat) 세포를 사용하여 CT-P17과 EU-휴미라의 TNF-α 결합 친화도 비교
  - tmTNF-α 발현 저칵(Jurkat) 세포에 대한 CT-P17과 EU-휴미라의 apoptosis 활성 비교 (FACS)
  - Engineered effector 세포를 사용하여 CT-P17과 EU-휴미라의 ADCC 활성 비교 (ADCC reporter assay)
  - PBMC를 사용하여 CT-P17과 EU-휴미라의 ADCC 활성 비교 (PBMC ADCC)
  - tmTNF-α 발현 저칵(Jurkat) 세포에 대한 CT-P17과 EU-휴미라의 CDC 활성 비교
  - CT-P17과 EU-휴미라의 FcγRⅢa(V 형) 결합 친화도 비교
  - CT-P17과 EU-휴미라의 FcγRⅢa(F 형) 결합 친화도 비교
  - CT-P17과 EU-휴미라의 FcγRⅢb 결합 친화도 비교
  - CT-P17과 EU-휴미라의 FcγRIIa 결합 친화도 비교
  - CT-P17과 EU-휴미라의 FcγRIIb 결합 친화도 비교
  - CT-P17과 EU-휴미라의 FcγRI 결합 친화도 비교
  - CT-P17과 EU-휴미라의 FcRn 결합 친화도 비교
  - CT-P17과 EU-휴미라의 C1q 결합 친화도 비교 (ELISA)

- ADME
  - 1건의 사이노몰거스 원숭이 대상 28일 반복투여(SC) 독성 시험에서 측정

- 안전성 약리시험을 별도로 수행하지 않았으나 독성시험에서 확인된 중요 기관에 대한 이상 영향은 없었음.

5.2. 생체 외 효력시험

- hTNFα 중화능, TNFα 결합 친화력, CDC, ADCC, apoptosis, FcγR 수용체(FcγRIIIa V-type and F-type) 및 FcRn, C1q 결합 친화력에 대한 비교동등성 평가 결과, CT-P17 와 EU 휴미라는 동일한 작용기전 및 유사한 약력학적 효과를 보였음.

시험항목	투여량, 농도	시험 결과
1차 약력학		
WEHI164 세포를 사용하여 CT-P17 vs. EU-휴미라의 hTNF-α 중화 활성 비교	*in vitro*	• 두 약제의 hTNF-α 중화활성은 유사함. - CT-P17 DS, DP: 93-106%, 93-104% - EU-휴미라: 87-105% ※ US-휴미라: 91-103% KR-휴미라: 93-96%
CT-P17 vs. EU-휴미라의 TNF-α 결합 친화도 비교(ELISA)	*in vitro*	• 두 약제의 TNF-α 결합 친화도는 유사함. - CT-P17 DS,DP: 91-117%, 86-108% - EU-휴미라: 86-108% ※ US-휴미라: 91-114% KR-휴미라: 100-105%
tmTNF-α 발현 저캇(Jurkat) 세포를 사용하여 CT-P17 vs. EU-휴미라의 TNF-α 결합 친화도 비교(CELISA)	*in vitro*	• 두 약제의 TNF-α 결합 친화도는 유사함. - CT-P17 DS, DP: 86-102%, 89-103% - EU-휴미라: 88-112% ※ US-휴미라: 89-116% KR-휴미라: 84-114%
tmTNF-α 발현 저캇(Jurkat) 세포에 대한 CT-P17 vs. EU-휴미라의 apoptosis 활성 비교(FACS)	*in vitro*	• 두 약제의 apoptosis 활성은 유사함. - CT-P17 DS, DP: 85-111%, 87-97% - EU-휴미라: 84-105% ※ US-휴미라: 88-111% KR-휴미라: 90-98%
Engineered effector 세포를 사용하여 CT-P17 vs. EU-휴미라의 ADCC 활성 비교(ADCC reporter assay)	*in vitro*	• 두 약제의 ADCC 활성은 유사함. - CT-P17 DS,DP: 92-115%, 100-110% - EU-휴미라: 88-126% ※ US-휴미라: 83-115% KR-휴미라: 92-108%
PBMC를 사용하여 CT-P17 vs. EU-휴미라의 ADCC 활성 비교(PBMC ADCC)	*in vitro*	• 두 약제의 ADCC 활성은 유사함 - CT-P17 DS, DP: 91-108%, 92-110% - EU-휴미라: 91-111% ※ US-휴미라: 93-111% KR-휴미라: 89-105%
tmTNF-α 발현 Jurkat 세포에 대한 CT-P17 vs. EU-휴미라의 CDC 활성 비교	*in vitro*	• 두 약제의 CDC 활성은 유사함. - CT-P17 DS, DP: 90-106%, 95-104% - EU-Humira: 91-104% ※ US-Humira: 87-106% KR-Humira: 94-103%
CT-P17 과 EU-휴미라의 FcγRIIIa(V 형)	*in vitro*	• 두 약제의 FcγRIIIa(V 형) 결합 친화도는 유사함.

결합 친화도 비교(SPR)		- CT-P17 DS, DP: 89-104%, 97-103% - EU-휴미라: 91-105% ※ US-휴미라: 81-102% KR-휴미라: 95-100%
CT-P17 vs. EU-휴미라의 FcγRIIIa(F 형) 결합 친화도 비교(SPR)	*in vitro*	• 두 약제의 FcγRIIIa(F 형) 결합 친화도는 유사함. - CT-P17 DS, DP: 94-106%, 91-104% - EU-휴미라: 89-99% ※ US-휴미라: 85-103% KR-휴미라: 90-98%
CT-P17 vs. EU-휴미라의 FcγRIIIb 결합 친화도 비교(SPR)	*in vitro*	• 두 약제의 FcγRIIIb 결합 친화도는 유사함. - CT-P17 DS, DP: 94-105%, 94-104% - EU-휴미라: 95-104% ※ US-휴미라: 90-109% KR-휴미라: 95-103%
CT-P17 과 EU-휴미라의 FcγRIIa 결합 친화도 비교(SPR)	*in vitro*	• 두 약제의 FcγRIIa 결합 친화도는 유사함. - CT-P17 DS, DP: 97-106%, 97-103% - EU-휴미라: 95-107% ※ US-휴미라: 96-100% KR-휴미라: 97-101%
CT-P17 vs. EU-휴미라의 FcγRIIb 결합 친화도 비교(SPR)	*in vitro*	• 두 약제의 FcγRIIb 결합 친화도는 유사함. - CT-P17 DS, DP: 95-103%, 100-105% - EU-휴미라: 94-101% ※ US-휴미라: 92-100% KR-휴미라: 93-101%
CT-P17 과 EU-휴미라의 FcγRI 결합 친화도 비교(SPR)	*in vitro*	• 두 약제의 FcγRI 결합 친화도는 유사함. - CT-P17 DS, DP: 96-101%, 97-101% - EU-휴미라: 95-101% ※ US-휴미라: 94-100% KR-휴미라: 98-102%
CT-P17 vs. EU-휴미라의 FcRn 결합 친화도 비교(SPR)	*in vitro*	• FcRn 결합 친화도 비교 결과, 두 약제의 FcRb 결합 친화도는 유사함. - CT-P17 DS, DP: 91-107%, 98-101% - EU-휴미라: 89-103% ※ US-휴미라: 93-104% KR-휴미라: 92-98%
CT-P17 vs. EU-휴미라의 C1q 결합 친화도 비교(ELISA)	*in vitro*	• C1q 결합 친화도 비교 결과, 두 약제의 C1q 결합 친화도는 유사함. - CT-P17 DS, DP: 94-117%, 90-112% - EU-휴미라: 80-113% ※ US-휴미라: 92-120% KR-휴미라: 86-99%

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- CT-P17은 휴미라의 바이오시밀러로 개발되어 별도의 단독 안전성 약리시험이 요구되지는 않음.
- 안전성 평가(임상 관찰 결과, 심전도, 심박수)는 4주 반복투여독성시험에서 포함되어 평가하였으며, 결과 유의미한 이상 소견 없었음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 개요

- 추가적인 약동학 시험은 수행되지 않았으며 28일 반복 투여 독성 시험에서 비교 TK 및 면역원성을 평가에 포함하여 수행하였음.

<table>
<tr><th>시험항목</th><th>동물종,
투여경로</th><th>투여기간</th><th>투여
경로</th><th>투여량
(mg/kg)</th><th>시험 결과</th></tr>
<tr><td>28일 피하 반복투여독성시험 중 TK</td><td>C. monkey
(3마리/성/군)</td><td>28일
(day1,8,15,22)</td><td>SC</td><td>0,32,157</td><td>
• 혈액샘플링 day1, 22 predose, 투여 후 2,12,24,48,72,96,120,144,168hrs.

• CT-P17과 EU-휴미라의 전신 노출
-성별에 따른 차이 없었으므로 통합 분석 실시
<table>
<tr><td>암컷/수컷 비</td><td>CT-P17</td><td>EU-휴미라</td></tr>
<tr><td>AUC_{0-168h}</td><td>0.856-0.996</td><td>0.835-1.75</td></tr>
</table>
- CV로 측정한 평균 혈청농도의 변동성은
<table>
<tr><td>CV%</td><td>CT-P17</td><td>EU 휴미라</td></tr>
<tr><td>Day1</td><td>5.27~99.5%</td><td>13.4~80.0%</td></tr>
<tr><td>Day22</td><td>7.64~25.5%</td><td>4.10~49.7%</td></tr>
</table>
CT-P17과 EU 휴미라간에 유사했음.

- CT-P17과 EU 휴미라는 투여 후 168시간까지 정량 가능.

- 최대 혈청 농도 중간값 관찰 시점
<table>
<tr><td>CV%</td><td>CT-P17</td><td>EU-휴미라</td></tr>
<tr><td>Day1</td><td>48 or 96 hrs</td><td>72 or 96 hrs</td></tr>
<tr><td>Day22</td><td>72 hrs</td><td>48 hrs</td></tr>
</table>

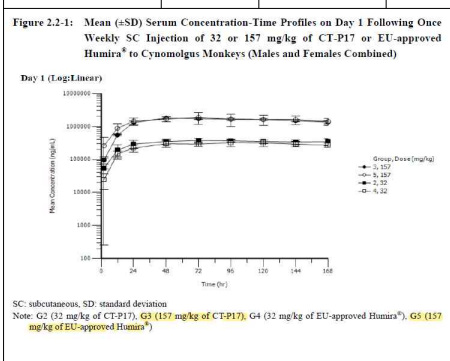



Figure 2.2-1: Mean (±SD) Serum Concentration-Time Profiles on Day 1 Following Once Weekly SC Injection of 32 or 157 mg/kg of CT-P17 or EU-approved Humira® to Cynomolgus Monkeys (Males and Females Combined)
SC: subcutaneous, SD: standard deviation
Note: G2 (32 mg/kg of CT-P17), G3 (157 mg/kg of CT-P17), G4 (32 mg/kg of EU-approved Humira®), G5 (157 mg/kg of EU-approved Humira®)

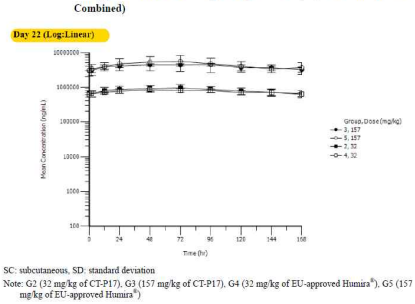



Figure 2.2-2: Mean (±SD) Serum Concentration-Time Profiles on Day 22 Following Once Weekly SC Injection of 32 or 157 mg/kg of CT-P17 or EU-approved Humira® to Cynomolgus Monkeys (Males and Females Combined)
SC: subcutaneous, SD: standard deviation
Note: G2 (32 mg/kg of CT-P17), G3 (157 mg/kg of CT-P17), G4 (32 mg/kg of EU-approved Humira®), G5 (157 mg/kg of EU-approved Humira®)
</td></tr>
</table>

		• 주1회 SC 투여 후 CT-P17, EU 휴미라 모두 Cmax, AUC0-168hr 값은 용량이 증가함에 따라 증가하였음. • CT-P17 및 EU 휴미라의 전신 노출은 반복 SC 투여 후 증가하였음. • 개별 혈청 농도-시간 프로파일, Cmax, AUC0-168h는 CT-P17 와 EU 휴미라간 유사
		• 면역원성 - CT-P17에 대한 ADA는 day 1, day29에 모든 CT-P17 투여 동물에서 음성 (32mg/kg 암컷 1마리에서 day29 발생 제외 ; 해당 동물은 day22의 혈청 농도 시간 프로파일에 영향 받지 않았음) - EU-휴미라에 대한 ADA는 day 1, day29에 모든 EU-휴미라 투여 동물에서 음성(32mg/kg 암컷 1마리에서 day29 발생 제외 ; 해당 동물은 day22의 혈청 농도 시간 프로파일에 영향 받지 않았음) - 모든 대조군 동물에서 CT-P17, EU 휴미라에 대한 ADA 결과는 음성이었으나, day 29에는 모두 양성. 대조군 동물에서 관찰된 ADA 양성 결과는 항체 단편 (antibody fragment)에 대한 실험실 내 노출 (room exposure)에 의해 발생했을 수 있으며, 대조물질에 포함된 극미량의 시험 물질에 의해 발생했을 가능성도 있음. 대조군에서 관찰된 ADA 양성 결과는 두 물질의 비교동등성 평가에는 영향 주지 않았음

	CT-P17	EU 휴미라
Day1	용량 4.9배↑ →Cmax 4.2배↑,AUC0-168hr 4.5배↑	용량 4.9배↑ →Cmax 5.8배↑,AUC0-168hr 5.6배↑
Day 22	용량 4.9배↑ →Cmax 4.7배↑,AUC0-168hr 4.9배↑	용량 4.9배↑ →Cmax 6.7배↑,AUC0-168hr 5.9배↑

축적비	CT-P17	EU-휴미라
32mg/kg	2.52	2.80
157mg/kg	2.76	3.03

	CT-P17/EU-휴미라	
	Cmax	AUC0-168h
Day1	**1.2**	**1.0**
Day22	**1.1**	**0.9**

• 5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

분석방법	분석내용
원숭이 혈청 내 CT-P17 및 휴미라의 검출을 위한 리간드 결합 분석법 밸리데이션	• 사이노몰거스 원숭이 혈청 내 CT-P17 및 EU-Humira 농도를 측정하기 위한 ECLA 분석법을 밸리데이션하였음. • 정량 하한(LLoQ)은 48.8ng/mL, 정량 상한(ULoQ)은 12,500ng/mL
원숭이 혈청 내 항-휴미라 항체의 검출을 위한 리간드 결합 분석법 밸리데이션	• 사이노몰거스 원숭이 혈청 내 항-휴미라 항체 확인을 위한 ECLA 분석법은 인간 항-아달리무맙 항체를 양성 대조군으로 사용하여 밸리

	데이션됨.
원숭이 혈청 내 항-CT-P17 항체의 검출을 위한 리간드 결합 분석법 밸리데이션	• 사이노몰거스 원숭이 혈청 내 항-CT-P17 항체 확인을 위한 ECLA 분석법은 인간 항-아달리무맙 항체를 양성대조군으로 사용하여 밸리데이션됨.
CT P17 및 EU-휴미라 제형의 총 단백질 농도에 대한 UV 분석법 밸리데이션	• 조제물에서 CT-P17 과 EU-휴미라의 농도와 안정성을 확인하기 위한 UV-Vis 분석법이 밸리데이션됨. • CT-P17 및 EU-휴미라를 사용하는 원숭이의 28일 반복 투여 독성 시험에 사용하기 위해 개발되었음.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- *In vitro* 효력 시험에서 hTNFα 중화능, TNFα 결합 친화력, CDC, ADCC, apoptosis, FcγR 수용체 및 FcRn, C1q 결합 친화력에 대한 비교동등성 평가 결과, CT-P17과 EU-휴미라는 동일한 작용기전 및 유사한 약력학적 효과를 보였음.

- *In vivo* 효력시험은 *in vitro*에서 충분한 비교동등성이 입증되어, 갈음이 가능한 것으로 판단됨

- 반복투여독성 프로파일 및 독성동태학적 비교 동등성, 면역원성의 비교 평가는 C. monkey 에서의 주1회, 4주 반복투여독성시험을 통해 평가되었으며, 유사한 독성학 프로파일 및 약물 노출을 확인하였음. 면역원성 결과도 유사함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 1상 3건
  - CT-P17 1.1: 건강한 성인을 대상으로 PFS 제형의 CT-P17, EU-휴미라와 US-휴미라의 PK 동등성을 평가.
  - CT-P17 1.2: 30 명의 건강한 남성을 대상으로 PFS 제형의 CT-P17과 유럽 휴미라의 안전성과 PK를 평가.
  - CT-P17 1.3: 건강한 성인을 대상으로 피하투여하는 CT-P17 AI와 PFS 제형의 PK와 안전성을 비교.
- 3상 1건
  - CT-P17 3.1: 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스관절염(RA) 환자를 대상으로 메토트렉세이트(MTX)와 병용 시 CT-P17 PFS 와 EU-휴미라 PFS의 유효성, PK, PD, 투여 편의성 (usability), 면역원성을 포함하는 전반적인 안전성 평가

단계(상)	시험번호	디자인	시험목적	대상환자	투여용량	시험대상자수	투여기간	결과
1	CT-P1	무작위	건강한	건강한	CT-P17	312명	단회	• 약동학

	7 1.1	배정, 이중맹검, 3개군, 평행군	성인을 대상으로 PFS 제형의 CT-P17, EU-휴미라와 US-휴미라의 PK 동등성을 평가	대상자	PFS, EU-휴미라 PFS 및 US-휴미라 PFS 40mg/0.4ml (100 mg/mL) SC 투여	(CT-P17: 103명, EU-휴미라: 106명, US-휴미라: 103명)	투여	- 세 약제 간 평균 약물 노출과 피크 농도(AUC_{0-inf}, AUC_{0-last}, and C_{max})는 유사함 - 세 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 CT-P17 SC 단회 투여는 건강한 시험대상자에게 내약성이 좋았으며 전반적으로 US-휴미라 및 EU-휴미라와 안전성 프로파일이 유사하였음. • 면역원성 - ADA 양성 및 중화항체 양성인 시험대상자의 수는 세 약제 간 유사하였음.
1	CT-P17 1.2	무작위 배정, 이중맹검, 2개군, 평행군	30 명의 건강한 남성을 대상으로 PFS 제형의 CT-P17과 유럽 휴미라의 안전성과 PK를 평가	건강한 남성 대상자	CT-P17 PFS 및 EU-Humira PFS 40mg/0.4ml (100 mg/mL) SC 투여	30명 (CT-P17: 15명, EU-Humira: 15명)	단회 투여	• 안전성 - 40 mg CT-P17 SC 단회 투여는 건강한 시험대상자에게 내약성이 좋았으며 전반적으로 EU-Humira와 안전성 프로파일이 유사하였음. • 면역원성 - ADA 양성 및 중화항체 양성인 시험대상자의 수는 세 약제 간 유사하였음. • 약동학 - 두 약제 간 평균 약물 노출과 피크 농도(AUC_{0-inf}, AUC_{0-last}, and C_{max})는 유사함 - T_{max}의 중위값은 CT-P17이 144시간, EU-Humira가 169시간 - 두 약제 간 평균 $t_{1/2}$, λ_z, CL/F, Vz/F, and $\%AUC_{extrap}$ 는 유사함.

1	CT-P17 1.3	무작위 배정, 공개라벨, 2개군, 평행군	건강한 성인을 대상으로 피하 투여하는 CT-P17 AI와 PFS 제형의 PK와 안전성을 비교	건강한 시험 대상자	CT-P17 PFS 40mg/0.4ml (100 mg/mL) SC 투여 CT-P17 AI 40mg/0.4ml (100 mg/mL) SC 투여	180명 (AI: 93명, PFS: 87명)	단회 투여	• 약동학 - 두 약제 간 평균 약물 노출과 피크 농도(AUC_{0-inf}, AUC_{0-last}, and C_{max})는 유사함. - T_{max}의 중위값은 두 약제 모두 132시간이었음. - 두 약제 간 평균 $t_{1/2}$, λ_z, CL/F, Vz/F, and $\%AUC_{extrap}$는 유사함. • 안전성 - 두 제형 모두 건강한 시험 대상자에게 내약성이 좋았으며 AI 투여 방식은 전반적으로 PFS 투여 방식의 안전성 프로파일과 유사하였음. • 면역원성 - ADA 양성을 나타낸 피험자들의 비율은 두 제형 간 유사하게 나타남 - 대부분의 ADA 양성 피험자들은 NAb 양성이었으며 ADA 역가 분포는 두 투여군 간 유사하게 나타났음.
3	CT-P17 3.1	무작위 배정, 활성대조, 이중맹검	중등도 및 중증도 RA 환자를 대상으로 MTX와 함께 PFS 제형으로 피하 투여되는 CT-P17 혹은 EU-휴미라의 유효성, PK, PD, 투여 편의성(usability), 전반적 안전성 및 면	중등도 및 중증도 RA 환자	CT-P17 PFS 및 EU-Humira PFS 40mg/0.4ml (100 mg/mL) SC EOW 투여 및; 52주	648명 (CT-P17: 324명, EU-Humira: 324명)	EOW, 0~48주	• 유효성 - 24주 차 ACR20반응은 두 약제간 동등하였음. 24주차까지 이차 유효성 결과는 EU-Humira와 유사하였음. • 약동학 - 22주 차까지 평균 최저 농도는 PK 모집단과 ADA 하위군에서 유사하였음. • 약력학 - 전반적으로, 투여군 간 24주차까지 RF, 항-CCP, CRP 및 ESR 평균 농도를 포함한 약력학적 변수의 베이스라인으로부터의 변화정도는 두 약제 간 유의미한 차이가 없음. • 편의성 - 두 약제 간 편의성은 유사함.

			역원성을 평가					• 안전성 - CT-P17은 내약성이 좋으며 24주차까지 EU-Humira와 안전성 프로파일이 유사하였음.

6.2. 임상약리시험

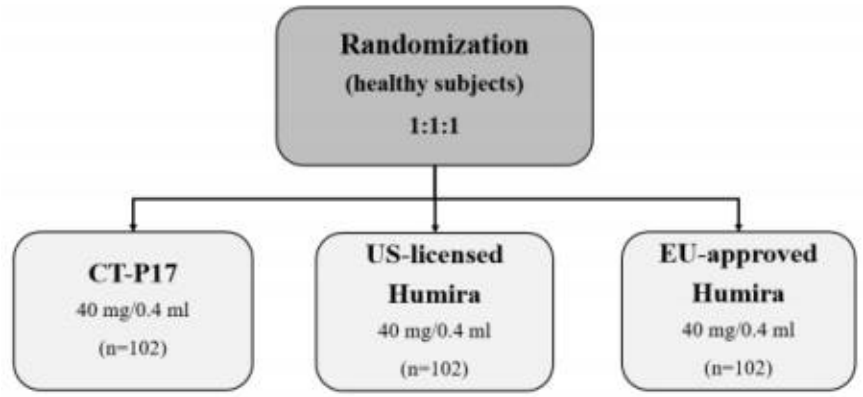
6.2.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

(1) CT-P17 1.1

시 험 명	건강한 성인을 대상으로 PFS 제형의 CT-P17, EU-휴미라와 US-휴미라의 PK 동등성을 평가하기 위한 제 1 상, 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 3 개군, 평행군, 단회 투여, 대조군 임상 시험 (생물학적 동등성을 위한 PK 시험)
임상단계	1상
시험목적	• 일차 목적 - 건강한 남성 및 여성 피험자에서 CT-P17, EU-휴미라 및 US-휴미라의 PK 변수 (AUC_{0-inf}, AUC_{0-last}, C_{max})의 동등성을 입증 (CT-P17과 EU-휴미라, CT-P17과 US-휴미라, US-휴미라와 EU-휴미라). • 이차 목적 - 건강한 남성 및 여성 피험자에서 CT-P17, EU-휴미라 및 US-휴미라의 PK 파라미터, 안전성 및 면역원성을 평가.
시험대상자	• 건강한 시험 대상자 • 총 306명의 시험대상자가 계획됨 (각 투여군별로 102명) • 총 312명이 무작위배정되었음. - CT-P17: 103명 - US-Humira: 103명 - EU-Humira: 106명

Population	CT-P17 (N=103)	US-Humira (N=103)	EU-Humira (N=106)	Overall (N=312)
	n (%)			
Intent-to-Treat	103 (100.0)	103 (100.0)	106 (100.0)	312 (100.0)
Safety	102 (99.0)	102 (99.0)	104 (98.1)	308 (98.7)
Pharmacokinetic	97 (94.2)	93 (90.3)	100 (94.3)	290 (92.9)

• 투여군에 대한 무작위배정은 제 -1일에 측정한 체중 (≥80 kg 대 <80 kg), 성별 (남성 대 여성) 및 시험기관으로 층화됨. • 안전성 모집단: 308명 • 약동학 모집단: 290명 • 표본 크기의 근거 - 각 군에서 91 명의 표본 크기는 80~125%의 동등성 마진, 1.0의 예상 기하평균 비율 및 건강한 피험자에 대한 이전의 PK 자료를 기반으로 추정되는 48%의 변동계수(coefficient of variation, CV)를 근거로 하는 90% 신뢰구간(confidence intervals, CIs) 접근법을 사용하여 PK 동등성 (CT-P17 대 EU-휴미라, CT-P17 대 US-휴미라, US-휴미라 대 EU-휴미

	라)을 최소 90%의 검정력으로 입증하기 위하여 필요한 크기임. - 표본 크기는 두 단측 알파(two one-sided alpha) 수준 0.05를 사용하여 산출되었음. - 약 306명의 시험대상자(각 군당 102명)가 등록된다면 10%의 중도탈락률을 고려했을 때, 적어도 273명 이상 (각 군당 91명)의 시험대상자가 평가 가능할 것으로 예상되었음. - 일차 PK 파라미터들 간에 상관관계가 매우 높다고 가정할 때, 제 1/2 종 오류 조정은 고려되지 않음.
시험내용	• 각 투여군에서 모든 피험자는 CT-P17, EU-휴미라 또는 US-휴미라를 제 1일에 PFS 를 통한 SC로 투여(40 mg)받으며, 이후 10주 동안 PK, 안전성 및 면역원성을 평가. - CT-P17 PFS 40 mg/0.4 mL (100 mg/mL) SC - US-휴미라 PFS 40 mg/0.4 mL (100 mg/mL) SC - EU-휴미라 PFS 40 mg/0.4 mL (100 mg/mL) SC  - 용량 선정의 근거: 휴미라의 대부분 적응증에서 승인 받은 100 mg/mL(40mg/0.4mL)을 용량으로 선정함. • 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, 4, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 8, 9, 15, 22, 29, 43, 57 및 71 일(EOS 방문) • EOS 방문: 제 71 일
주요 선정기준 및 제외 기준	• 주요 선정기준 - 19~55세의 건강한 남성 또는 여성 - BMI 18.0~29.9 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

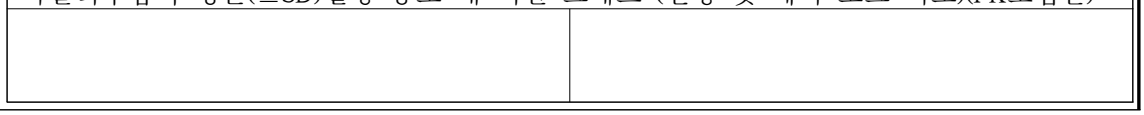
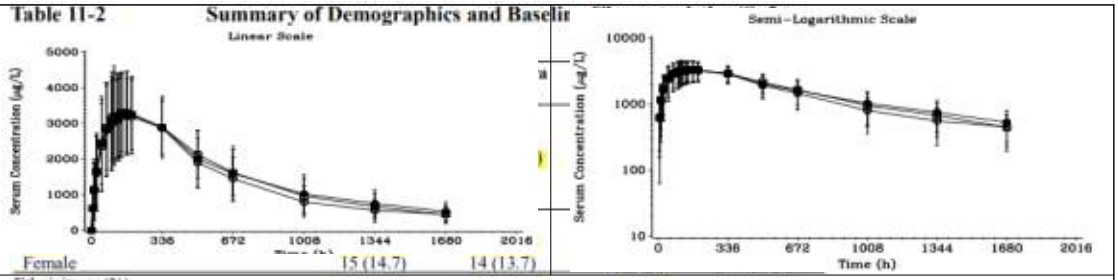
	- AUC_{0-inf}, AUC_{0-last}, C_{max} • 2차 평가 변수 - %AUC_{extrap}, T_{max}, V_z/F, λ_z, $t_{1/2}$, CL/F • 안전성 및 면역원성 평가변수 - AE, SAE, 특별관심 AE(주사주입반응, 과민반응, 감염, 악성종양), 면역원성, 추가적인 ECG 및 활력 징후 모니터링(수축기 및 이완기 혈압, 심장박동수, 호흡률, 체온)을 통한 과민성/알레르기성 반응확인, 활력 징후 및 체중, ECG, 신체 검사, 인터페론-γ방출 검사, 흉부 X선, 임신 테스트, 임상 실험실 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-inf}, AUC_{0-last})의 통계 분석은 투여군을 고정 효과로, 베이스라인 (제 -1 일)에 측정된 체중, 성별 (남성 또는 여성) 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-inf}, 및 AUC_{0-last} 에 대하여 80%~125% 내에 완전히 포함되는 경우, CT-P17 대 EU-휴미라, CT-P17 대 US-휴미라, EU-휴미라 대 US-휴미라의 PK 동등성이 입증됨으로 결론. - 약동학 분석은 비구획방법을 사용하여 계산되었으며 약동학 분석은 약동학 모집단을 기반으로 수행되었음. - 이차 약동학 평가변수 역시 평가됨: %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 (도 표 화 자료 등)	• 시험대상자 배정 및 베이스라인 특성 - 세 투여군 간 베이스라인과 인구학적 특성은 유사하였음. - 특히 일차 평가 변수의 공변량 중 성별과 체중도 잘 분포되었음. • 약동학 1. 일차 PK 파라미터 - 71일 차까지 관찰된 평균 세 약제의 평균 혈청 농도는 유의한 차이가 없음. - C_{max}, AUC_{0-inf}, 및 AUC_{0-last}에 대한 CT-P17 대 EU-휴미라, CT-P17 대 US-휴미라, US-휴미라 대 EU-휴미라의 각 기하 평균비에 대한 90% CI는 사전에 정의된 동등성 마진인 80%~125% 내에 있어, 세 투여군 (CT-P17, EU-휴미라 및 US-휴미라) 간의 생물학적 동 아달리무맙의 평균(±SD)혈청 농도 대 시간 그래프 (선형 및 세미 로그 척도)(PK모집단) 

Table 11-2 Summary of Demographics and Baselir



Female 15 (14.7) 14 (13.7)

Table 11-4 Primary Pharmacokinetic Parameters of Adalimumab by Treatment Group (Pharmacokinetic Population)

PK Parameter (unit) Statistics	CT-P17 (N=97)	US-Humira (N=93)	EU-Humira (N=100)
AUC_{0-inf} (h•µg/mL)			
n	80	86	89
Mean (SD)	2656.5 (1150.16)	2469.7 (917.47)	2690.6 (943.76)
%CV	43.30	37.15	35.08
Geometric mean	2402.7	2306.8	2529.3
Median	2597.2	2232.3	2575.7
Minimum, Maximum	801, 5817	958, 5209	936, 6008
AUC_{0-last} (h•µg/mL)			
n	96	93	98
Mean (SD)	2372.7 (954.82)	2185.0 (795.91)	2394.7 (866.95)
%CV	40.24	36.43	36.20
Geometric mean	2165.2	2041.6	2204.7
Median	2278.0	2036.6	2388.8
Minimum, Maximum	530, 4669	869, 4168	319, 5046
C_{max} (µg/mL)			
n	96	93	98
Mean (SD)	3.619 (1.3522)	3.556 (1.1972)	3.660 (1.2212)
%CV	37.367	33.664	33.367
Geometric mean	3.372	3.341	3.454
Median	3.530	3.410	3.465
Minimum, Maximum	1.09, 8.90	1.24, 6.28	1.28, 6.88

Table 11-3 Statistical Analysis of Primary Serum Pharmacokinetic Parameters for Adalimumab by Treatment (ANCOVA, Pharmacokinetic Population)

PK Parameter (units)	Treatment	n	Geometric LS Means[a]	Treatment Comparison	Ratio (%) of Geometric LS Means[a]	90% CI[a]
AUC_{0-inf} (h•µg/mL)	CT-P17	80	2165.0	CT-P17 vs. US-Humira	105.79	(97.19, 115.16)
	US-Humira	86	2046.5	US-Humira vs. EU-Humira	92.63	(85.29, 100.61)
	EU-Humira	89	2209.3	CT-P17 vs. EU-Humira	98.00	(90.06, 106.63)
AUC_{0-last} (h•µg/mL)	CT-P17	96	1949.2	CT-P17 vs. US-Humira	107.30	(98.29, 117.13)
	US-Humira	93	1816.6	US-Humira vs. EU-Humira	93.93	(86.08, 102.50)
	EU-Humira	98	1933.9	CT-P17 vs. EU-Humira	100.79	(92.42, 109.92)
C_{max} (µg/mL)	CT-P17	96	3.008	CT-P17 vs. US-Humira	101.89	(95.33, 108.89)
	US-Humira	93	2.952	US-Humira vs. EU-Humira	98.20	(91.91, 104.92)
	EU-Humira	98	3.006	CT-P17 vs. EU-Humira	100.05	(93.69, 106.85)

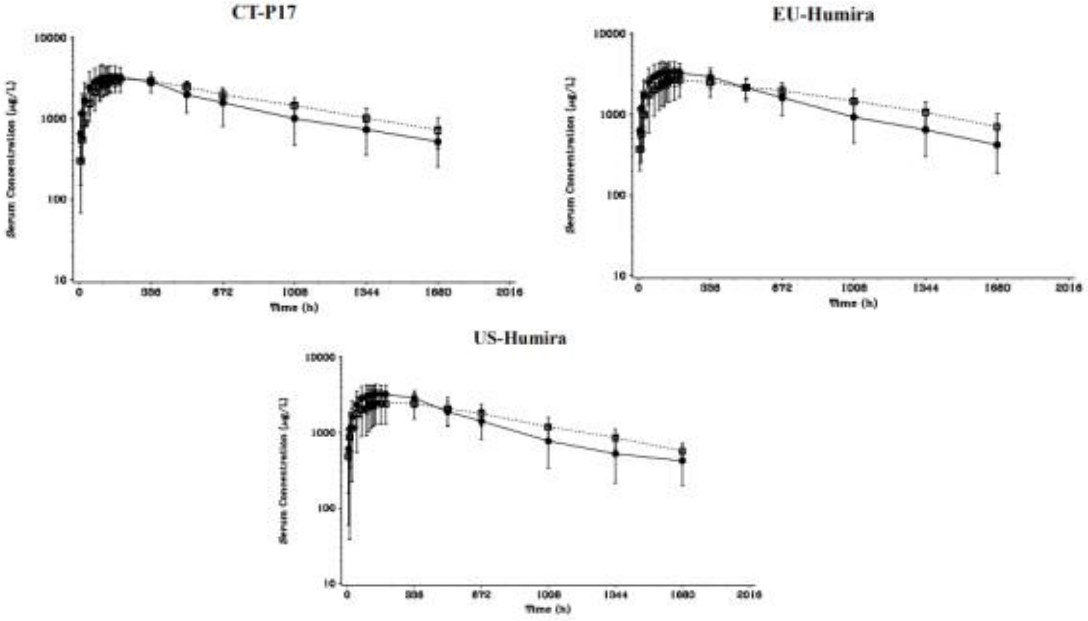
등성을 뒷받침함.

- 항약물항체 음성 시험대상자는 양성 시험대상자에 비해 AUC_{0-inf}, 및 AUC_{0-last}는 높으나

C_{max}는 낮게 관찰됨. 그러나 음성 시험대상자의 수가 워낙 작으므로 결과판단에 혼란을 줄 수 있으므로 주의해야함.

- 추가적인 항약물항체 양성을 공변량으로 한 ANCOVA 분석시 사전에 정의한 생물학적 동등성 기준(90% CI가 80~125% 내에 위치)내에 위치하므로 항약물항체 는 일차 PK 평가변수에 유의미한 영향을 주지 못함. 다만, 항약물항체 음성 대상자의 수가 적으므로 PK 하위군에 대한 ANCOVA 수행 불가함을 고려해야함.

Fig. 항약물항체 양성 시험대상자의 아달리무맙의 평균(±SD)혈청 농도 대 시간 그래프 (선형 및 세미 로그 척도)(PK모집단)



2. 이차 약동학 파라미터

- 약동학 모집단에서 이차 PK 평가변수의 평균값은 세 투여군 사이에서 유사함.

Table 2.7.2-4: CT-P17 1.1 상 임상시험에서 투여군 별 평균(%CV) 혈청 PK 파라미터 (PK 모집단)

PK Parameters (Units)	CT-P17 (N=97)	EU-Humira® (N=100)	US-Humira® (N=93)
T_{max} (h)[1]	167.433 (48.00, 504.08)	144.000 (48.00, 671.35)	166.833 (48.00, 433.22)
$t_{1/2}$ (h)	340.3 (48.1)	339.5 (44.5)	331.3 (49.8)
λ_z (h)	0.002763 (66.9)	0.002531 (49.8)	0.002713 (54.6)
CL/F (L/h)	0.01865 (51.9)	0.01691 (39.3)	0.01860 (38.9)
V_z/F (L)	7.658 (37.6)	7.481 (38.2)	7.876 (40.4)
$\%AUC_{extrap}$ (%)	8.068 (62.0)	7.351 (65.0)	7.508 (67.4)

- 안전성

- 전체 181(58.8%)명에서 적어도 1 건의 TEAE 가 보고되었으며 (CT-P17:56(54.9%)명, EU-휴미라: 60(57.7%)명, US-휴미라: 65(63.7%)명), 대다수의 TEAE 는 1 등급 또는 2 등급이

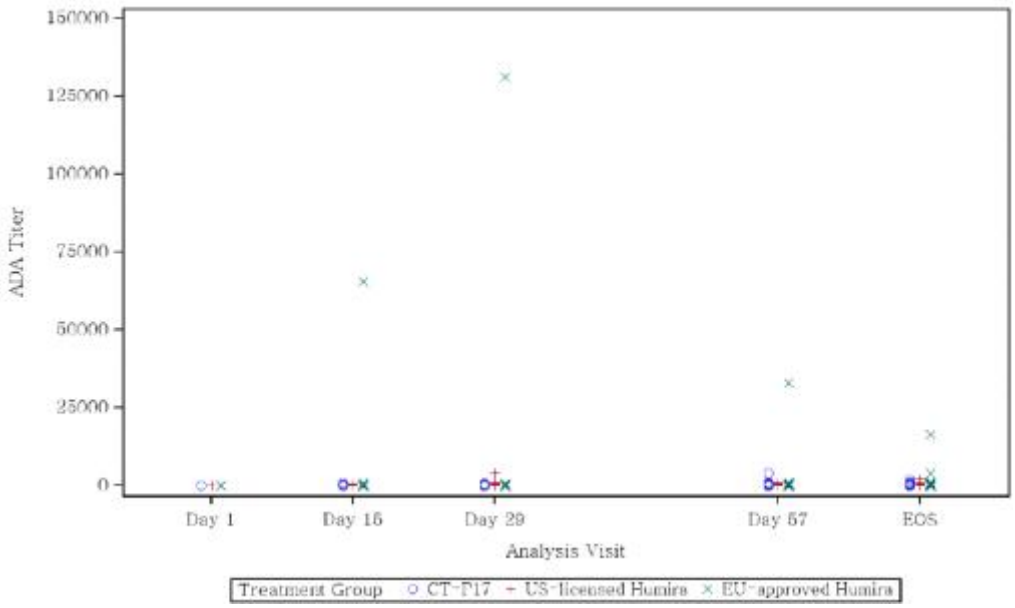
	었음. 적어도 1 건의 TEAE 를 경험한 피험자의 비율은 세 투여군을 통틀어서 비교동등하였음. - 가장 흔하게 보고된 TEAE 는 주사 부위 반응(ISR)이었으며 (전체 55(17.9%)명; CT-P17: 20(19.6%)명, EU-휴미라: 19(18.3%)명, US-휴미라: 16(15.7%)명), 그 다음은 두통이었음 (CT-P17: 6(5.9%)명, EU-휴미라: 7(6.7%)명, US-휴미라: 6(5.9%)명). - 연구자가 시험약과 관련있다고 고려한 TEAE 는 143 (46.4%)명의 환자에게서 보고되었음 (CT-P17: 45(44.1%)명, EU-휴미라: 49(47.1%)명, US-휴미라: 49(48.0%)명). 시험약과 관련하여 고려된 TEAE 를 보인 피험자의 비율은 3가지 투여군에서 비교동등하였으며, 가장 흔하게 보고된 TEAE는 주사 부위 반응(ISR) 이었음 (전체 55(17.9%)명; CT-P17: 20(19.6%)명, EU-휴미라: 19(18.3%)명, US-휴미라: 16(15.7%)명). 그 다음 빈도의 이상 반응은 두통이었음(전체 16(5.2%)명; CT-P17: 5(4.9%)명, EU-휴미라: 6(5.8%)명, US-휴미라: 5(4.9%)명).

Table 2.7.4-7: CT-P17 1.1 상 SOC 및 PT 에 따른 TEAE(각 투여군에서 PT 에 따라 적어도 5%의 피험자에서 보고됨) 요약 (안전성 모집단)

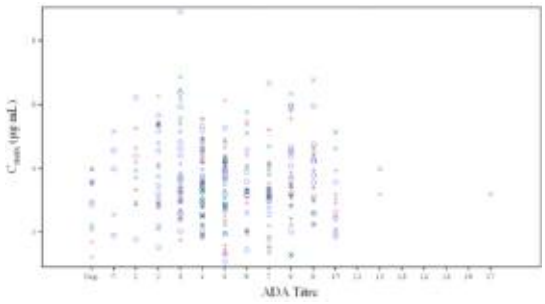
SOC PT	CT-P17 (N=102)	EU-Humira® (N=104)	US-Humira® (N=102)	Total (N=308)
Total Number of TEAEs	137	138	116	391
Number (%) of subjects with at least 1 TEAE	56 (54.9)	60 (57.7)	65 (63.7)	181 (58.8)
General disorders and administration site conditions	23 (22.5)	23 (22.1)	18 (17.6)	64 (20.8)
Injection site reaction	20 (19.6)	19 (18.3)	16 (15.7)	55 (17.9)
Infections and infestations	10 (9.8)	13 (12.5)	19 (18.6)	42 (13.6)
Nasopharyngitis	3 (2.9)	3 (2.9)	7 (6.9)	13 (4.2)
Nervous system disorders	7 (6.9)	10 (9.6)	9 (8.8)	26 (8.4)
Headache	6 (5.9)	7 (6.7)	6 (5.9)	19 (6.2)

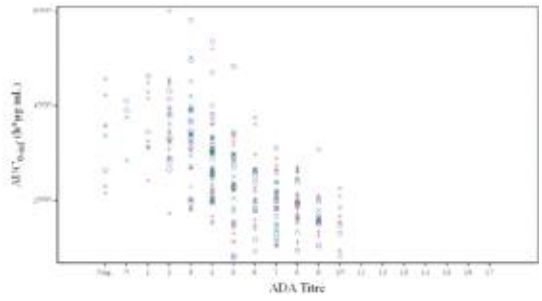
- 면역원성
  - 투여 후 ADA 양성 결과를 보이는 피험자의 비율은 3 가지 투여군에서 유사하였음. CT-P17, EU-휴미라 그리고 US-휴미라 투여군에서 각각 97.1%, 95.2% 및 94.1%로 투여 후 ADA 양성 반응을 보였으며 CT-P17, EU-휴미라 그리고 US-휴미라 투여군에서 각각 79.8%, 84.8% 및 88.5%로 투여 후 NAb 양성 반응을 보였음.
  - 역가의 분포 또한 한 명(EU-휴미라)을 제외하고 세 투여군 간에 유사하였음.

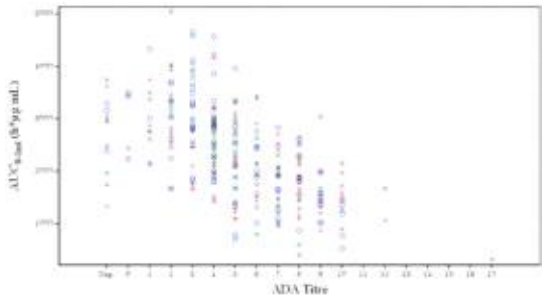
Visit	CT-P17 (N=102)	EU-Humira® (N=104)	US-Humira® (N=102)
	n/N (%)		
Day 1 (Pre-dose)			
ADA	1/102 (1.0%)	2/104 (1.9%)	1/102 (1.0%)
NAb	0	0	0
Day 15			
ADA	51/102 (50.0%)	64/104 (61.5%)	53/102 (52.0%)
NAb	7/51 (13.7%)	10/64 (15.6%)	9/53 (17.0%)
Day 29			
ADA	76/102 (74.5%)	83/104 (79.8%)	78/102 (76.5%)
NAb	29/76 (38.2%)	28/83 (33.7%)	30/78 (38.5%)
Day 57			
ADA	91/102 (89.2%)	92/104 (88.5%)	91/102 (89.2%)
NAb	61/91 (67.0%)	64/92 (69.6%)	73/91 (80.2%)
Day 71 (EOS)			
ADA	97/102 (95.1%)	95/104 (91.3%)	94/102 (92.2%)
NAb	73/97 (75.3%)	79/95 (83.2%)	82/94 (87.2%)
Post-treatment (Up to Day 71)			
ADA	99/102 (97.1%)	99/104 (95.2%)	96/102 (94.1%)
NAb	79/99 (79.8%)	84/99 (84.8%)	85/96 (88.5%)



- ADA 음성 상태를 보이는 피험자에서 아달리무맙의 평균 전체 노출(AUC_{0-inf} 및AUC_{0-last})은 일반적으로 더 높았으며, 아달리무맙의 평균 최대 노출(C_{max})은 낮게 나타남.
- AUC_{0-inf} 및 AUC_{0-last}는 높은 역가에서 더 낮은 경향이 있었으며, 상관 관계는 p-값이 0.05 보다 작으므로, 통계학적으로 유의한 것으로 고려됨. C_{max}의 경우, p-값이 0.05 보다 크므로, C_{max}는 역가와 유의미한 상관관계가 없는 것으로 판단함.

<table>
<tr><td></td><td>


C_{max}


AUC_{0-inf}


AUC_{0-last}
<table>
<tr><th>PK Parameter (unit)</th><th>Treatment</th><th>n</th><th>Correlation Coefficient[1]</th><th>P-value[2]</th><th>Comparison</th><th>P-value for comparison[3]</th></tr>
<tr><td rowspan="3">C_{max} (μg/mL)</td><td>CT-P17</td><td>93</td><td>-0.0854</td><td>0.4169</td><td>CT-P17 vs. US-Humira</td><td>0.5166</td></tr>
<tr><td>EU-Humira[4]</td><td>94</td><td>-0.0661</td><td>0.5278</td><td>US- Humira vs. EU- Humira</td><td>0.4362</td></tr>
<tr><td>US-Humira[4]</td><td>88</td><td>-0.1816</td><td>0.0904</td><td>CT-P17 vs. EU-Humira</td><td>0.8964</td></tr>
<tr><td rowspan="3">AUC_{0-inf} (h*μg/mL)</td><td>CT-P17</td><td>79</td><td>-0.6952</td><td><0.0001</td><td>CT-P17 vs. US- Humira</td><td>0.2641</td></tr>
<tr><td>EU-Humira[4]</td><td>86</td><td>-0.6181</td><td><0.0001</td><td>US-Humira vs. EU- Humira</td><td>0.7822</td></tr>
<tr><td>US-Humira[4]</td><td>82</td><td>-0.5905</td><td><0.0001</td><td>CT-P17 vs. EU- Humira</td><td>0.3818</td></tr>
<tr><td rowspan="3">AUC_{0-last} (h*μg/mL)</td><td>CT-P17</td><td>93</td><td>-0.6336</td><td><0.0001</td><td>CT-P17 vs. US-Humira</td><td>0.7991</td></tr>
<tr><td>EU-Humira[4]</td><td>94</td><td>-0.6417</td><td><0.0001</td><td>US-Humira vs. EU-Humira</td><td>0.7295</td></tr>
<tr><td>US-Humira[4]</td><td>88</td><td>-0.6100</td><td><0.0001</td><td>CT-P17 vs. EU-Humira</td><td>0.9267</td></tr>
</table>
Treatment Group ○ CT-P17 + US-licensed Humira × EU-approved Humira</td></tr>
<tr><td>결론</td><td>• 약동학
- 세 약제 간 평균 약물 노출과 피크 농도(AUC_{0-inf}, AUC_{0-last}, and C_{max})는 유사함
- 세 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 CT-P17 SC 투여는 건강한 시험대상자에게 내약성이 좋았으며 전반적으로 US-휴미라 및 EU-휴미라와 안전성 프로파일이 유사하였음.
• 면역원성
- ADA 양성 및 중화항체 양성인 시험대상자의 수는 세 약제 간 유사하였음.</td></tr>
</table>

(2) CT-P17 1.2

시 험 명	건강한 남성을 대상으로 PFS 제형의 CT-P17, EU-Humira의 안전성과 약동학을 평가하기 위한 제 1 상, 무작위배정, 이중눈가림, 2개군, 평행군, 단회투여 임상시험(파일럿 시험)
임상단계	1상
시험목적	• 일차 목적 - 건강한 남성 피험자에서 CT-P17와 EU-휴미라 간의 TEAE를 통한 안전성 평가 • 이차 목적 - 건강한 남성 피험자에서 CT-P17, EU-휴미라의 PK 파라미터 및 면역원성을 포함한 추가적인 안전성을 평가
시험대상자	• 건강한 시험 대상자 • 총 30명의 시험대상자가 계획됨 (각 투여군별로 15명) - CT-P17: 15명 - EU-Humira: 15명

	- ITT, 약동학 모집단, 안전성 모집단 모두 30명임. • 표본 크기 근거 - 이 파일럿 연구에서는 공식적인 통계적 추론이 이루어지지 않았기 때문에 공식적인 통계 가설에 기반한 표본 크기 정당화는 관련이 없음. - 각 투여군에 대한 시험대상자 수 15명은 메타 분석에서 얻은 예상 TEAE 발생률 62%에 대해 95% 신뢰구간으로 TEAE를 캡처하기 위해 0.25의 정밀도를 제공함.
시험내용	• 이 시험은 인간에게 최초로 시험약을 투여하는 시험이므로 2명의 시험대상자에게 각각 CT-P17과 EU-휴미라를 투여한 뒤, 나머지 28명의 시험대상자는 최초투여자에게 투여한 최소 23시간이 지난 뒤 투여함. • 각 투여군에서 모든 피험자는 CT-P17, EU-휴미라를 제 1일에 PFS 를 통한 피하주사로 투여 (40 mg) 받았으며, 이후 17주 동안 PK, 안전성 및 면역원성을 평가. - CT-P17 PFS 40 mg/0.4 mL (100 mg/mL) SC - EU-휴미라 PFS 40 mg/0.4 mL (100 mg/mL) SC - 용량 선정의 근거: Humira의 대부분 적응증에서 승인 받은 100 mg/mL(40mg/0.4mL)을 용량으로 선정함. • 투여군에 대한 무작위배정은 제 -1일에 측정한 체중(≥80 kg 대 <80 kg)으로 층화됨. 최초 투여 2명의 시험대상자는 체중 분류(<80 kg)에서 같은 하위군에 속하였음. • 스크리닝 기간 (제 -28일 ~ 제 -2일) • 입원 (제 -1일) • 시험 기간 (제 1일 ~ 제 120일) • 시험약은 피험자의 하복부 (배꼽 주변 5 cm 제외)에 투여됨. • PK 분석을 위한 혈액 검체는 다음의 시점에 채취: 투여 전(투여 60분 이내)및 시험약 투여 후 6, 12, 24, 48, 72, 96, 108, 120, 132, 144, 168, 192, 336 및 504 시간, 제 29, 43, 57 및 71 일(EOS 방문) • EOS 방문: 제 120일
주요 선정기준 및 제외기준	• 주요 선정기준 - 18~55세의 건강한 남성 또는 여성 - BMI 18.0~29.9 kg/m^2 • 주요 제외기준 - 여성 시험대상자
평가변수	• 1차 평가 변수 - TEAE • 2차 평가 변수 - 안전성 및 면역원성 평가 변수: 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 병용약물 투여 모니터링. 시험대상 적합성 판별을 위한 B 및 C형 간염, HIV 검사, 매독 검사 - 약동학적 평가변수: $AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}last}$, C_{max}, $\%AUC_{extrap}$, T_{max}, V_z/F, λ_z, $t_{1/2}$, CL/F
통계분석	• 안전성 분석

- 안전성과 면역원성 모두 안전성 모집단에 대하여 요약 분석됨.
- 임상 실험실 결과, 활력징후, 활력징후를 통한 과민반응 모니터링은 베이스라인으로부터 변화를 시점에 따라 요약됨.
- 임상 실험실 결과, ECG 결과, ECG를 통한 과민반응 모니터링 및 신체검사는 치료군 및 시점별로 베이스라인으로 부터의 변화가 요약됨.

• 약동학 분석

- 약동학은 기술 통계 (피험자 수, 산술평균, SD, %CV, 기하평균, 최소값, 중간값, 최대값)를 사용하여 PK 모집단에 대하여 투여군 별로 요약됨.
- 혈청 농도는 시점별로 기술통계(피험자 수, 산술평균, SD, %CV, 기하평균, 최소값, 중간값, 최대값)를 사용하여 요약됨.

결과 (도 표 화 자료 등)

• 시험대상자 배정 및 베이스라인 특성

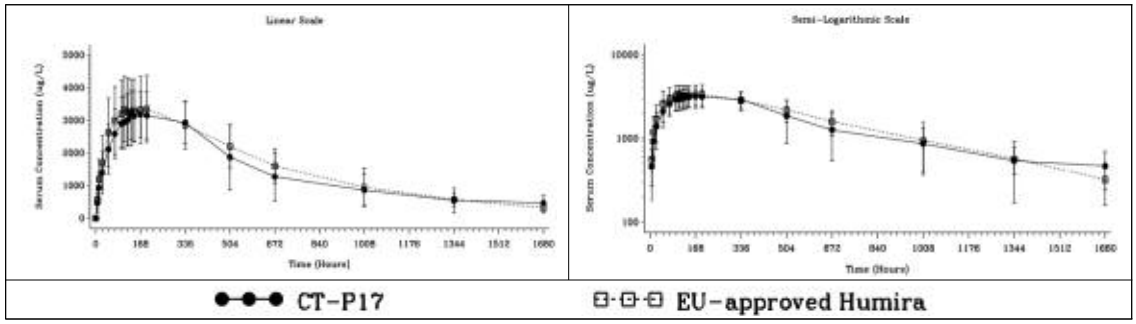
- 두 투여군 간 베이스라인과 인구학적 특성은 유사하였음.

Table 10-3 Summary of Demographics and Baseline Characteristics (Intent-to-Treat Population)

	CT-P17 (N=15)	EU-approved Humira (N=15)	Overall (N=30)
Age (years)			
n	15	15	30
Mean (SD)	33.1 (10.31)	35.9 (10.37)	34.5 (10.26)
Median	27.0	36.0	30.5
Minimum, maximum	22, 53	21, 51	21, 53
Sex, n (%)			
Male	15 (100.0)	15 (100.0)	30 (100.0)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	1 (6.7)	0	1 (3.3)
Not Hispanic or Latino	14 (93.3)	15 (100.0)	29 (96.7)
Race, n (%)			
Asian	0	1 (6.7)	1 (3.3)
Black or African American	2 (13.3)	3 (20.0)	5 (16.7)
White	13 (86.7)	10 (66.7)	23 (76.7)
Multiracial	0	1 (6.7)	1 (3.3)
Screening height (cm)			
Mean (SD)	178.9 (6.96)	176.9 (8.58)	177.9 (7.75)
Median	178.0	176.0	176.0
Minimum, maximum	168, 188	167, 201	167, 201
Screening weight (kg)			
Mean (SD)	81.79 (11.062)	79.38 (9.946)	80.58 (10.408)
Median	79.80	78.70	79.25
Minimum, maximum	64.7, 104.4	65.2, 97.2	64.7, 104.4
Screening BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	25.55 (3.001)	25.43 (3.233)	25.49 (3.066)
Median	24.70	25.60	24.75
Minimum, maximum	21.1, 29.9	19.1, 29.7	19.1, 29.9
Day −1 weight category, n (%)			
Body weight <80 kg	8 (53.3)	8 (53.3)	16 (53.3)
Body weight ≥80 kg	7 (46.7)	7 (46.7)	14 (46.7)

• 약동학

파라미터 산술 평균(SD)	CT-P17(N=15)	EU-휴미라(N=15)
AUC_{0-inf} (h•μg/mL)	2383.4 (1104.33)	2661.6 (797.05)
AUC_{0-last} (h•μg/mL)	2169.1 (887.70)	2405.5 (713.53)
C_{max} (μg/mL)	3.415 (0.74666)	3.667 (1.1238)
T_{max} (h)	156.870 (57.3960)	165.434 (80.9014)
$t_{1/2}$ (h)	382.2 (177.93)	393.1 (157.45)
λ_z (h)	0.002352 (0.0013470)	0.002275 (0.0015645)
CL/F (L/h)	0.02044 (0.0091603)	0.01660 (0.0058598)
V_z/F (L)	9.560 (3.2205)	8.967 (4.3261)
$\%AUC_{extrap}$ (%)	8.325 (4.9551)	7.137 (4.5530)



- 두 투여군 간 약동학적 파라미터는 유사하였음(단 T_{max}의 중위값은 CT-P17이 144시간, EU-휴미라가 169시간이었음).

• 안전성
- 18명(60.0%)의 시험대상자에서 33건의 TEAE가 발생하였음.
- 최소 1건의 TEAE를 겪은 시험대상자는 두 군 간에 유사하였음 (CT-P17: 10(66.7%)명, EU-휴미라: 8(53.3%)명).
- 특별 관심대상 이상반응으로는 EU-휴미라 투여군에서 주입반응을 1명(6.7%)이 겪음.
- 심각한 이상반응, 시험 중단을 일으킨 이상반응, 사망에 이르게하는 이상반응 등은 없었음.
- 가장 빈번히 보고된 TEAE는 비인두염이었으며(총 5명(16.7%); CT-P17: 4(26.7%)명, EU-휴미라; 1(6.7%)명) 이나 시험약과 관련이 있는 것으로 판별된 것은 CT-P17 1건이었음.
- 다음으로 빈번히 보고된 TEAE는 두통이었음(총 4명(13.3%); CT-P17: 1명(6.7%), EU-휴미라: 3명(20.0%)).
- 임상 실험실 결과(혈액학, 임상 화학, 뇨검사 등)의 베이스라인으로부터의 변화는 굉장히 적었으며 두 시험약 간 유의미한 차이가 없었음.
- 활력 징후, 과민반응 모니터링, ECG, 신체검사, 결핵검사 등에서 발견된 이상반응 또는 두 투여군 간 유의미한 차이가 없음.
- 국소 통증의 경우 CT-P17 투여군이 VAS 점수 (pain score range 0 to 100 mm) 5.1 mm 였으며 EU-휴미라 투여군이 2.5 mm 였음.

Table 12-1 Overall Summary of Adverse Events (Safety Population)

	CT-P17 (N=15)	EU-approved Humira (N=15)	Overall (N=30)
Total number of AEs	21	16	37
Total number of SAEs	0	0	0
Total number of TEAEs	19	14	33
Number of subjects with at least 1 AE	11 (73.3%)	9 (60.0%)	20 (66.7%)
Number of subjects with at least 1 SAE	0	0	0
Number of subjects with at least 1 TEAE	10 (66.7%)	8 (53.3%)	18 (60.0%)
Number of subjects with at least 1 TESAE	0	0	0
Number of subjects with at least 1 TEAE leading to study discontinuation	0	0	0
Number of subjects with at least 1 TEAE leading to death	0	0	0
Number of subjects with at least 1 TEAE due to hypersensitivity/allergic reaction	0	0	0
Number of subjects with at least 1 TEAE due to injection site reaction	0	1 (6.7%)	1 (3.3%)
Number of subjects with at least 1 TEAE due to infection	5 (33.3%)	2 (13.3%)	7 (23.3%)
Number of subjects with at least 1 TEAE due to malignancy	0	0	0

- 면역원성
  - 두 투여군의 대부분의 시험대상자가 적어도 1번의 ADA 양성이었음.
  - 중화항체역시 ADA 반응과 비슷한 비율이 보고되었음.

Time Point ADA Result NAb Result, n (%)	CT-P17 (N=15)	EU-approved Humira (N=15)	Overall (N=30)
After Day 1 Administration			
At least 1 ADA positive	14 (93.3)	15 (100.0)	29 (96.7)
At least 1 NAb positive	13 (86.7)	14 (93.3)	27 (90.0)

결론	• CT-P17 PFS, EU-Humira PFS 40mg SC를 건강한 남성 시험대상자에게 단회투여한 경우 내약성은 좋았음. • 평균 피크 및 총 노출 (C_{max}, AUC_{0-inf}, 및 AUC_{0-last})은 두 약제 간 유사하였음. • T_{max}의 중위값은 CT-P17이 144시간, EU-Humira가 169시간이었음. • 약동학 파라미터들은 두 약제 간 유사하였음. • ADA 항체 양성과 중화항체 양성 시험대상자는 두 약제 간 유사함.

(3) CT-P17 1.3

시 험 명	건강한 남성 및 여성 피험자에서 CT-P17 오토인젝터(auto-injector, AI)와 CT-P17 PFS 의 PK 및 안전성을 비교하기 위한 제 1상, 무작위배정, 공개, 2개 군, 평행군, 단회투여 임상시험
임상단계	1상
시험목적	• 일차 목적 - 건강한 시험대상자에서 CT-P17의 PFS와 AI 투여 방식의 약동학 비교 (C_{max}, AUC_{0-inf}, and AUC_{0-last}) • 이차 목적

	- CT-P17의 PFS와 AI 제형의 추가적인 PK 파라미터, 안전성 및 면역원성을 평가
시험대상자	• 건강한 시험 대상자 • 총 180명의 시험대상자가 계획됨 (각 투여군별로 90명) • 총 193명이 무작위배정됨 (13명은 투약 전 중단) - CT-P17 AI: 93명 - CT-P17 PFS: 87명 - 안전성 모집단: 180명 - 약동학 모집단: 164명 • 투여군에 대한 무작위배정은 제 -1일에 측정한 체중(≥80 kg 대 <80 kg), 성별, 연구 기관으로 층화됨. • 표본 크기의 근거 - 162명 (각 군 당 81명의 피험자)의 표본 크기는 80 ~ 125%의 동등성 마진, 1.0의 예상 기하평균비 및 건강한 피험자에 대한 이전의 PK 자료를 기반으로 추정되는 45%의 CV를 근거로 하는 90% CI 접근법을 사용하여 CT-P17 AI와 CT-P17 PFS의 PK 동등성을 최소 90%의 검정력으로 입증하기 위한 크기임. - 10%의 중도탈락률을 고려하여, 약 180명의 피험자 (각 군 당 90명의 피험자)가 무작위배정되어야함.
시험내용	• 각 투여군에서 모든 피험자는 CT-P17 AI, CT-P17 PFS를 제 1일에 피하주사로 단회 투여 (40 mg) 받았으며, 이후 10주 동안 PK, 안전성 및 면역원성을 평가. - CT-P17 PFS 40 mg/0.4 mL (100 mg/mL) SC - CT-P17 AI 40 mg/0.4 mL (100 mg/mL) SC - 용량 선정의 근거: Humira의 대부분 적응증에서 승인 받은 100 mg/mL(40mg/0.4mL)을 용량으로 선정함. • 스크리닝 기간 (제 -28일 ~ 제 -2일) • 입원 (제 -1일) • 시험 기간 (제 1일 ~ 제 71일) • 시험약은 피험자의 하복부 (배꼽 주변 5 cm 제외)에 투여됨. • PK 분석을 위한 혈액 검체는 다음의 시점에 채취: 투여 전(투여 60분 이내)및 시험약 투여 후 6, 12, 24, 48, 72, 96, 108, 120, 132, 144, 168, 192, 336 및 504 시간, 제 29, 43, 57 및 71 일(EOS 방문) • EOS 방문: 제 71일
주요 선정 기준 및 제외기준	• 주요 선정 기준 - 19~55세의 건강한 남성 또는 여성 - BMI 18.0~29.9 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-inf}, AUC_{0-last}, C_{max} • 2차 평가 변수 - $\%AUC_{extrap}$, T_{max}, V_z/F, λ_z, $t_{1/2}$, CL/F • 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. 시험 대상 적합성 판별을 위한 B 및 C형 간염, HIV 검사, 매독 검사
통계분석	• 약동학 분석 - 약동학 분석은 약동학 모집단 대상으로 행해짐. - 약동학은 기술 통계 (피험자 수, 산술평균, SD, %CV, 기하평균, 최소값, 중간값, 최대값)를 사용하여 PK 모집단에 대하여 투여군 및 ADA 상태별로 요약됨. - 로그 변환된 일차 평가변수 (C_{max}, AUC_{0-inf}, AUC_{0-last})의 통계 분석은 투여군을 고정 효과로, 베이스라인 (제 -1 일)에 측정된 체중, 성별 (남성 또는 여성) 및 시험기관을 공변량으로 하는 공분산 분석 모델(ANCOVA)을 기반으로 실시되었음. - CT-P17 AI와 CT-P17 PFS간의 기하평균비(ratio of geometric least square (LS) means)에 대한 90% CI가 80~125% 내에 위치하면 약동학적(AUC_{0-inf}, AUC_{0-last}, C_{max})으로 동등하다고 결론됨. - 혈청 농도는 시점, 투여군, ADA 상태별로 기술통계(피험자 수, 산술평균, SD, %CV, 기하평균, 최소값, 중간값, 최대값)를 사용하여 요약됨. - ANCOVA 분석은 ADA 상태에 관계없이 그리고 ADA 상태별로 수행됨. • 안전성 및 면역성 분석 - 안전성과 면역원성 모두 안전성 모집단에 대하여 요약 분석됨.
결과 (도표화 자료 등)	• 시험대상자 배정 및 베이스라인 특성 - 두 투여군 간 베이스라인과 인구학적 특성은 유사하였음.

Table 11-2 Summary of Demographics and Baseline Characteristics (Safety Population)

	CT-P17 AI (N=93)	CT-P17 PFS (N=87)	Overall (N=180)
Age (years)			
n	93	87	180
Mean (SD)	35.2 (10.23)	36.7 (8.77)	35.9 (9.55)
Median	34.0	36.0	36.0
Minimum, Maximum	18, 55	18, 55	18, 55
Sex, n (%)			
Male	48 (51.6)	42 (48.3)	90 (50.0)
Female	45 (48.4)	45 (51.7)	90 (50.0)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	32 (34.4)	25 (28.7)	57 (31.7)
Not Hispanic or Latino	61 (65.6)	62 (71.3)	123 (68.3)
Race, n (%)[a]			
American Indian or Alaska Native	1 (1.1)	0	1 (0.6)
Asian	3 (3.2)	1 (1.1)	4 (2.2)
Black or African American	34 (36.6)	39 (44.8)	73 (40.6)
White	53 (57.0)	47 (54.0)	100 (55.6)
Multi-racial	2 (2.2)	0	2 (1.1)
Female fertility status, n (%)			
Surgically sterilized	10 (10.8)	9 (10.3)	19 (10.6)
Post-menopausal	3 (3.2)	0	3 (1.7)
Potentially able to bear children	32 (34.4)	36 (41.4)	68 (37.8)
Screening height (cm)			
n	93	87	180
Mean (SD)	168.35 (9.266)	169.57 (9.795)	168.94 (9.518)
Median	168.80	169.50	169.25
Minimum, Maximum	146.0, 186.6	151.2, 197.6	146.0, 197.6
Screening weight (kg)			
n	93	87	180
Mean (SD)	71.61 (12.888)	73.12 (12.574)	72.34 (12.725)
Median	70.60	73.00	71.95
Minimum, Maximum	48.2, 101.6	47.4, 106.3	47.4, 106.3
Screening BMI (kg/m^2)			
n	93	87	180
Mean (SD)	25.12 (3.029)	25.32 (2.947)	25.22 (2.983)
Median	25.40	26.00	25.75
Minimum, Maximum	19.0, 29.9	18.5, 29.9	18.5, 29.9
Day –1 BMI (kg/m^2)			
n	93	87	180
Mean (SD)	25.26 (2.967)	25.50 (2.939)	25.38 (2.948)
Median	25.50	26.10	25.85
Minimum, Maximum	18.9, 29.9	18.5, 29.8	18.5, 29.9
Day –1 weight category, n (%)			
Weight <80 kg	65 (69.9)	62 (71.3)	127 (70.6)
Weight ≥80 kg	28 (30.1)	25 (28.7)	53 (29.4)

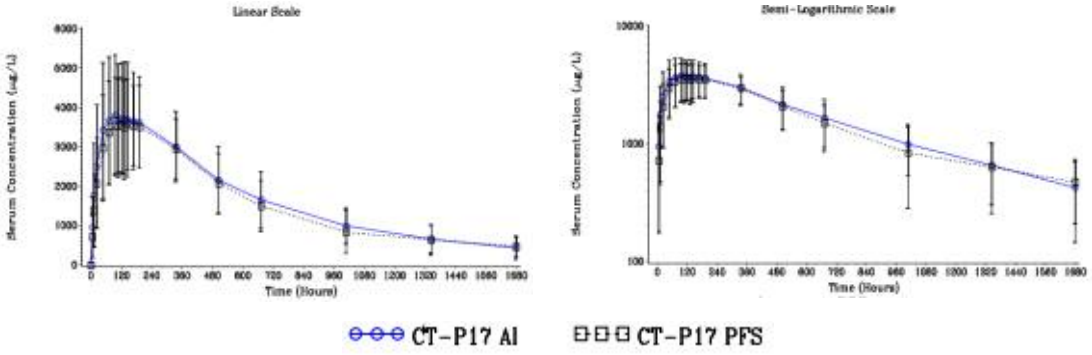
- 약동학

Table 2.7.2-11: CT-P17 1.3 상 임상시험에서 CT-P17 AI 와 CT-P17 PFS 의 C_{max}, $AUC_{0\text{-}inf}$, 및 $AUC_{0\text{-}last}$ 에 대한 ANCOVA (PK 모집단)

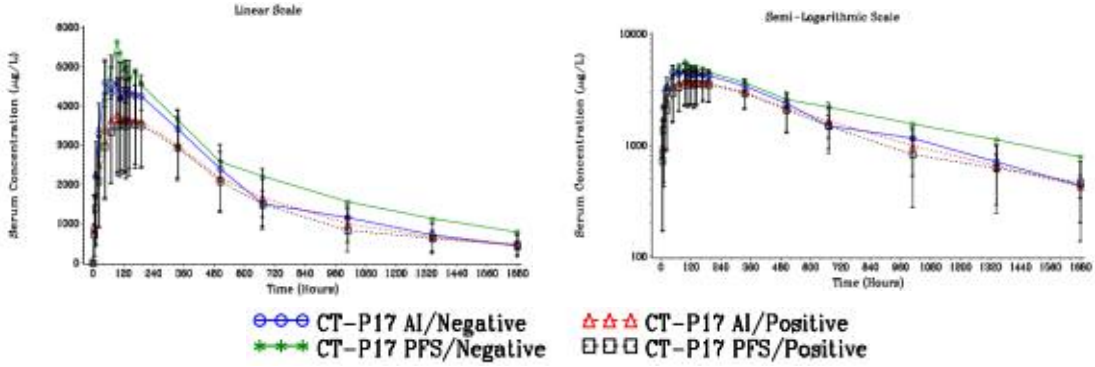
PK Parameters (Units)	Treatment	Mean (%CV)	Geometric LS Means[1]	Ratio (%) of Geometric LS Means	90% CIs[1]
C_{max} (μg/mL)	CT-P17 AI	4.141 (37.4)	3.801	102.60	(94.08, 111.90)
	CT-P17 PFS	3.908 (32.3)	3.705		
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•μg/mL)	CT-P17 AI	2819.5 (33.6)	2606.4	103.64	(93.98, 114.29)
	CT-P17 PFS	2684.5 (38.4)	2514.8		
$AUC_{0\text{-}last}$ (h•μg/mL)	CT-P17 AI	2451.3 (44.3)	2110.7	105.36	(91.09, 121.86)
	CT-P17 PFS	2292.9 (44.8)	2003.4		

- 성별, 연구 기관 및 체중을 공변량으로 한 공분산 분석 시, 평균 피크 및 총 전신 노출 ($AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}last}$, C_{max}) 기하평균비는 사전에 정의된 생물학적 동등성 기준인 기하평균비의 90% CI가 80~125%내에 위치함을 만족하므로 CT-P17 PFS와 AI는 생물학적으로 동등함.

CT-P17의 평균 혈청 농도



ADA 상태에 따른 CT-P17의 혈청 농도



- 71일차 까지 관찰한 CT-P17의 평균 혈청 농도는 두 제형 간 유사하였음.
- 71일 차에 관찰한 CT-P17의 평균 혈청 농도는 전반적으로 ADA 음성 시험대상자가 높았음. 다만, 시험대상자의 대부분(CT-P17 AI: 82/84명, CT-P17 PFS: 78/80명)이 ADA 양성이었으므로 ADA 음성 시험대상자의 수가 매우 적어 평가에 어려움이 있음.

Table 2.7.2-12: CT-P17 1.3상 임상시험에서 각 투여군 별 평균 (%CV) 혈청 PK 파라미터 (PK 모집단)

PK Parameters (Units)	CT-P17 AI (N=84)	CT-P17 PFS (N=80)
T_{max} (h)[1]	132.000 (24.00, 504.18)	132.000 (48.00, 505.97)
$t_{1/2}$ (h)	369.0 (37.9)	355.4 (39.9)
λ_z (h)	0.002228 (49.6)	0.002313 (43.3)
CL/F (L/h)	0.01630 (45.4)	0.01690 (35.5)
V_z/F (L)	7.885 (34.9)	7.898 (34.4)
$\%AUC_{extrap}$ (%)	7.274 (62.1)	7.104 (63.7)

- 평균 $\%AUC_{extrap}$, T_{max}, V_z/F, λ_z, $t_{1/2}$, CL/F값은 두 제형 간 유사하였음.
- ADA 음성 시험대상자 수가 작아 결과 해석엔 한계가 있으나 ADA 양성 시험대상와 ADA 음성 시험대상자 간의 이차 약동학 평가 변수 값은 두 제형 간 유사하였음.

• 안전성

- 사망자는 없었음.
- 101(56.1%)명의 피험자는 적어도 1 건의 TEAE 를 보고하였으며 (CT-P17 AI: 56(60.2%)명, CT-P17 PFS: 45(51.7%)명), 모든 TEAE 는 1 또는 2 등급으로 나타났음.
- 2건의 TESAE는 수막염 및 횡문근융회증이었으며, 이는 연구자 평가 결과 시험약과 연관이 있었음. 두 건 모두 3등급 이었으며 약 10일이 지난 후 회복함.

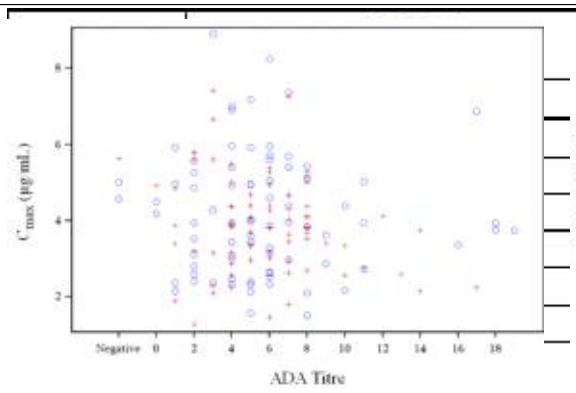
Table 2.7.4-8: CT-P17 1.3 상 SOC 및 PT 에 따른 TEAE (각 투여군에서 PT 에 따라 적어도 5%의 피험자에서 보고됨) 요약 (안전성 모집단)

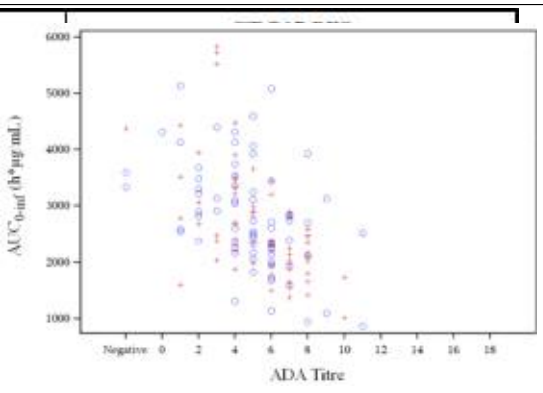
SOC PT	CT-P17 AI (N=93)	CT-P17 PFS (N=87)	Total (N=180)
Total Number of TEAEs	**128**	**95**	**223**
Number (%) of subjects with at least 1 TEAE	**56 (60.2)**	**45 (51.7)**	**101 (56.1)**
General disorders and administration site conditions	**10 (10.8)**	**9 (10.3)**	**19 (10.6)**
Injection site reaction	8 (8.6)	6 (6.9)	14 (7.8)
Investigations	**18 (19.4)**	**14 (16.1)**	**32 (17.8)**
Blood creatine phosphokinase increased	7 (7.5)	4 (4.6)	11 (6.1)
C-reactive protein increased	5 (5.4)	5 (5.7)	10 (5.6)
Metabolism and nutrition disorders	**8 (8.6)**	**6 (6.9)**	**14 (7.8)**
Dyslipidaemia	8 (8.6)	5 (5.7)	13 (7.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**14 (15.1)**	**3 (3.4)**	**17 (9.4)**
Musculoskeletal pain	7 (7.5)	1 (1.1)	8 (4.4)
Nervous system disorders	**12 (12.9)**	**10 (11.5)**	**22 (12.2)**
Headache	11 (11.8)	8 (9.2)	19 (10.6)

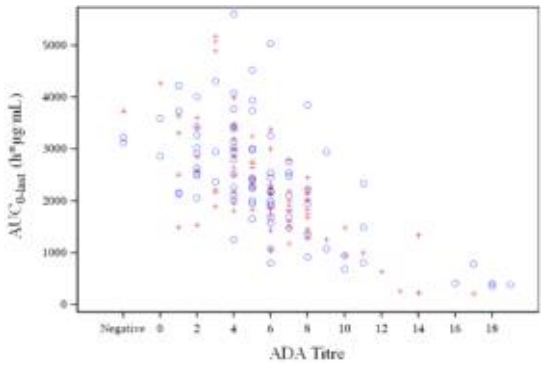
- 시험을 중단한 피험자는 없었음.
- 특별 관심 이상사례는 과민/알레르기 반응으로 분류된 적어도 1건의 TEAE가 CT-P17 AI: 3(3.2%)명, CT-P17 PFS: 1(1.1%)명에서 보고되었으며 이는 모두 시험약과 관련이 있었으며, 강도는 1 또는 2등급이었음. 모든 시험대상자들은 해당 이상사례로부터 회복되었음.
- 전신 장기 분류(SOC)에 따라 가장 흔하게 보고된 TEAE는 investigations (Blood creatine phosphokinase increased,C-reactive protein increased 등)였음 (전체: 32(17.8%)명; CT-P17 AI: 18(19.4%)명, CT-P17 PFS: 14(16.1%)명).
- 선호 용어(PT)에 따라 가장 흔하게 보고된 TEAE는 두통이었음 (전체: 19(10.6%)명; CT-P17 AI: 11(11.8%)명, CT-P17 PFS: 8(9.2%)명). 그 다음은 ISR 이었음 (전체: 14(7.8%)명; CT-P17 AI: 8(8.6%), CT-P17 PFS: 6(6.9%)명).
- 연구자가 시험약과 관련있다고 고려한 TEAE은 85 (47.2%)명의 환자에게서 보고되었음 (CT-P17 AI: 47(50.5%)명, CT-P17 PFS: 38(43.7%)명).
- CT-P17 AI 의 전반적인 안전성 프로파일은 CT-P17 PFS 와 비교동등하였음.
- 두 제형 간 활력 징후, 심전도, 과민반응 시험, 신체검사 결과, 면역원성 결과, 결핵 검사 및 국소 부위 통증에 관한 유의미한 차이는 보이지 않았음.

• 면역원성

- CT-P17 AI 및 PFS 투여군에서 투여 후 ADA 양성 반응을 보이는 시험대상자는 각각 97(97.8%)명과 85(97.7%)명이었음. ADA 양성 결과를 보인 시험대상자들 중에 CT-P17 AI 및 PFS 투여군에서 각각 81(89.0%)명과 81(95.3%)명의 피험자에서 투여 후 NAb 양성인 것으로 나타남.
- 극도로 높은 역가를 보인 CT-P17 AI 투여군의 한 명의 시험대상자를 제외하고 ADA 역가의 분포는 유사하였음.
- C_{max}를 제외한 PK 파라미터는 높은 역가를 가진 피험자에서 더 낮게 나타나는 경향이 있음. PK 파라미터의 경향은 상관 계수 간 차이에 대한 p-값이 0.05 를 초과하며, 투여군 간에 유사한 것으로 사료됨.

<table>
<tr><td></td><td>


C_{max}


AUC_{0-inf}


AUC_{0-last}


<table>
<tr><th>PK Parameter (unit)</th><th>Treatment</th><th>n</th><th>Correlation Coefficient[1]</th><th>P-value[1]</th><th>P-value for comparison[2]</th></tr>
<tr><td rowspan="2">C_{max} (μg/mL)</td><td>CT-P17 AI</td><td>82</td><td>0.0008</td><td>0.9943</td><td rowspan="2">0.1706</td></tr>
<tr><td>CT-P17 PFS</td><td>75</td><td>-0.2188</td><td>0.0591</td></tr>
<tr><td rowspan="2">AUC_{0-inf} (h*μg/mL)</td><td>CT-P17 AI</td><td>67</td><td>-0.4582</td><td><0.0001</td><td rowspan="2">0.4468</td></tr>
<tr><td>CT-P17 PFS</td><td>62</td><td>-0.5592</td><td><0.0001</td></tr>
<tr><td rowspan="2">AUC_{0-last} (h*μg/mL)</td><td>CT-P17 AI</td><td>82</td><td>-0.6229</td><td><0.0001</td><td rowspan="2">0.4283</td></tr>
<tr><td>CT-P17 PFS</td><td>75</td><td>-0.6956</td><td><0.0001</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>결론</td><td>
• 평균 피크 및 총 노출(AUC_{0-inf}, AUC_{0-last}, C_{max})은 CT-P17 PFS 및 CT-P17 AI 40mg 간에 유사하였음.
• 두 약제의 T_{max} 중위값은 132시간이었음. 평균 이차 PK 파라미터(%AUC_{extrap}, T_{max}, V_z/F, λ_z, $t_{1/2}$, CL/F)는 두 투여군 간 유사하였음.
• 평균 혈청 PK 농도 및 전신 노출은 두 투여군의 ADA 음성 시험대상자에 비해 ADA 양성 시험대상자에게서 전반적으로 낮았음. 그러나 ADA 음성 시험대상자의 수가 적어 결과 판단에 주의해야함. 시험대상자의 대부분인 ADA 양성 시험대상자를 한 하위그룹에서 CT-P17 AI 와 CT-P17 PFS 간의 일차 평가변수는 동등하였음.
• 단회 SC 투여 CT-P17 AI 및 CT-P17 PFS의 내약성이 좋았으면 전반적인 안전성 프로파일이 두 투여 방식 간 유사하였음.
• ADA 양성 시험대상자와 중화항체 양성 시험대상자의 수는 두 투여 방식 간 유사하였음.
</td></tr>
</table>

(4) CT-P17 3.1

시 험 명	중등도 내지 중증의 활동성 류마티스관절염(RA) 환자를 대상으로 메토트렉세이트(MTX)와 병용 시 CT-P17 PFS 와 EU-휴미라 PFS의 유효성, PK, PD, 투여 편의성 (usability), 면역원성을 포함하는 전반적인 안전성 평가
임상단계	3상
시험목적	• 이차 목적 - 중등도 내지 중증의 RA 환자에서 MTX 와 병용 시 CT-P17 및 EU-휴미라의 추가적인 PK 및 PD 를 평가
시험대상자	• 총 648명 중 약동학적 모집단: 644명(99.4%)

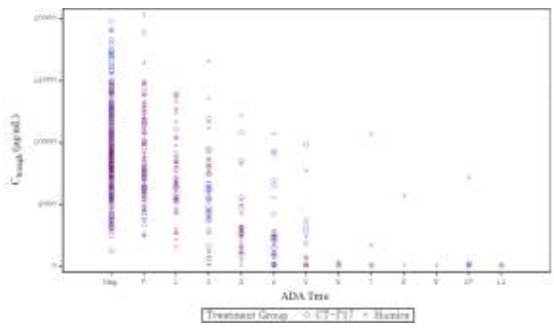
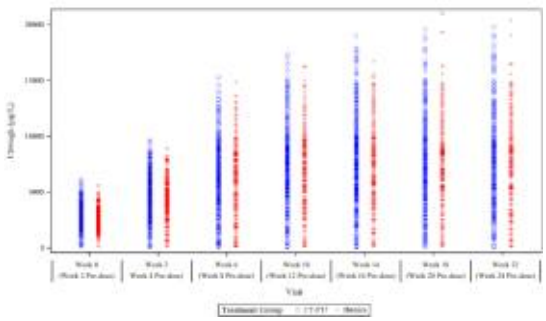
	- CT-P17: 321명 - EU-Humira: 323명
시험내용	• CT-P17 PFS 40mg; 100mg/mL (40mg/0.4mL) • EU-휴미라 PFS 40mg; 100mg/mL (40mg/0.4mL)
평가변수	• 약동학 평가변수 - C_{trough}
통계분석	• 약동학 분석 - 혈청 농도에 대한 기술 통계 (환자 수, 산술평균, SD, 기하평균, %CV, 최소값, 중간값, 최대값)를 각 예정된 방문 시점마다 투여군 별로 나타냄. - 첫 시험약 투여 (제 0주, 1회차 투여) 이전의 BLQ 값은 0으로 처리하였으며, 다른 모든 BLQ 값들은 LLOQ로 처리됨. - PK 평가변수에 대한 기술 통계는 투여군 및 방문 시점 별로 요약됨.
결과 (도 표 화 자료 등)	• 약동학 - PK 모집단에서 두 투여군에 대한 평균 C_{trough}는 베이스라인부터 제 22주 (제 24주 투여 전)까지 점진적으로 증가하였음. - 전반적으로, CT-P17 투여군의 평균 C_{trough}는 EU-휴미라와 유사하였으나, PK 모집단에서 EU-휴미라 투여군의 C_{trough}와 비교 시 약간 더 높았음. - 개별 혈장 농도의 범위가 넓었음에도, 모든 시점에서 C_{trough}의 분포 범위는 CT-P17과 EU-휴미라의 투여군에서 많은 부분이 겹쳤음. - CT-P17 3.1 상 임상시험 중 CT-P17 투여군과 EU-휴미라 투여군에서 관찰된 평균 C_{trough}는 RA 환자에 대하여 문헌으로 보고된 아달리무맙 최저 농도의 치료적 범위(5-8 μg/mL) 내에 포함되었음(Pouw et al., 2013). - C_{trough}에 관한 ADA 역가의 영향은 제 22주까지 평가되었음(제 24주 투여 전). 약동학 파라미터가 높은 ADA 역가를 보이는 환자에서 더 낮게 나타나는 경향을 보인다는 점을 나타냄. 해당 경향은 두 투여군 사이에 유사하였으며 0.5보다 낮은 상관계수를 보이는 통계학적 분석에 의해서 입증됨.  

Table 2.7.2-7: CT-P17 3.1 상 임상시험에서 제 24 주까지 각 시점에서의 평균 (%CV) C_{trough} (μg/mL) (PK 모집단)

Visit	CT-P17 (N=321)	EU-Humira® (N=323)
Week 0 (Week 2 Pre-dose)	2.790 (39.2)	2.535 (40.2)
Week 2 (Week 4 Pre-dose)	4.610 (44.0)	4.204 (46.1)
Week 6 (Week 8 Pre-dose)	6.476 (52.3)	5.956 (55.2)
Week 10 (Week 12 Pre-dose)	7.506 (52.3)	6.653 (58.0)
Week 14 (Week 16 Pre-dose)	7.832 (54.6)	6.982 (59.2)
Week 18 (Week 20 Pre-dose)	7.980 (55.8)	7.094 (60.5)
Week 22 (Week 24 Pre-dose)	8.015 (56.9)	7.380 (61.0)

Visit	Treatment	n	Correlation Coefficient[1]	P-value[1]	P-value for comparison[2]
Week 0 (Week 2 Pre-dose)	CT-P17	143	-0.3852	<0.0001	0.8742
	EU-Humira®	184	-0.4002	<0.0001	
Week 2 (Week 4 Pre-dose)	CT-P17	142	-0.5767	<0.0001	0.5839
	EU-Humira®	181	-0.5339	<0.0001	
Week 6 (Week 8 Pre-dose)	CT-P17	140	-0.6738	<0.0001	0.8265
	EU-Humira®	181	-0.6600	<0.0001	
Week 10 (Week 12 Pre-dose)	CT-P17	139	-0.6859	<0.0001	0.8762
	EU-Humira®	180	-0.6764	<0.0001	
Week 14 (Week 16 Pre-dose)	CT-P17	137	-0.6882	<0.0001	0.6883
	EU-Humira®	171	-0.6629	<0.0001	
Week 18 (Week 20 Pre-dose)	CT-P17	133	-0.6726	<0.0001	0.6334
	EU-Humira®	171	-0.6409	<0.0001	
Week 22 (Week 24 Pre-dose)	CT-P17	131	-0.6649	<0.0001	0.7022
	EU-Humira®	171	-0.6391	<0.0001	

결론

- PK 모집단에서 제 22주(제 24주 투여 전)까지 아달리무맙의 평균 C_{trough}는 CT-P17과 EU-휴미라 투여군에서 유사하며, 두 투여군 간 PK 유사성을 뒷받침함.
- 투여군에서 관찰된 C_{trough}는 RA 환자에 대하여 문헌으로 보고된 아달리무맙 최소 농도의 치료적 범위 내에 있었고, 두 투여군 간 안전성과 유효성 프로파일은 유사함에 따라, 약간의 PK 차이는 임상적으로 유의미하지 않음.

6.3. 유효성 및 안전성

• 1건의 3상 임상시험에서 유효성을 평가하였음(CT-P17 3.1)

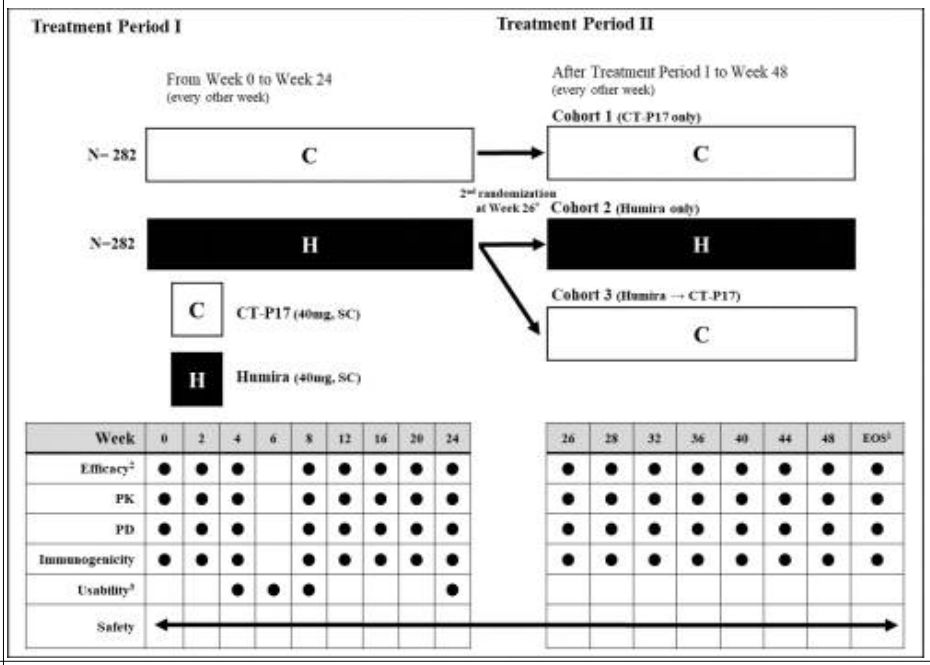
6.3.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

시 험 명	중등도에서 중증 활성 류마티스 관절염 환자에서 메토트렉세이트를 병용 투여할 때 CT-P17 PFS와 EU-휴미라 PFS의 유효성 및 안전성을 비교하는 3상, 무작위 배정, 활성 약물 대조(active controlled), 이중 눈가림 임상 시험
임상단계	3상
시험목적	• 일차 목적 - CT-P17 이 EU-휴미라와 동등하다는 점을 입증하기 위해, 유효성 관점에서 제 24 주에 ACR20 기준에 기반한 임상적인 개선 확인 • 이차 목적 - CT-P17 또는 EU-휴미라의 다회 단일용량투여(40 mg)에 따른 추가적인 유효성 평가. - 약동학, 약력학, 편의성(불가리아 및 폴란드), 생체표지자와 면역원성을 포함한 전반적인 안전성
평가변수	• 유효성 1차 평가변수 - 24주차에 ACR20 기준에 따른 임상적 반응을 달성한 환자의 비율. • 유효성 2차 평가변수 - ACR20 (24 주차 제외), ACR50, ACR70 - ACR의 개별 요소 - hybrid ACR 반응 - DAS28(C-반응성 단백질[CRP]) 및 DAS28(적혈구 침강 속도[ESR]) - DAS28 개별 요소 - EULAR 반응 - 단순화 질병 활성 척도 (SDAI) 및 임상 질병 활성 척도 (CDAI) - 26개 건강 조사 항목 (SF-36) • 편의성 [자가 투여 시험대상자만을 한정 (불가리아 및 폴란드)] - 4, 6, 8 및 24 주차 투여 전, 투여 후 설문을 통한 환자의 평가 (SIAQ) - 4, 6, 8 및 24 주차 조사자에 의한 자가 투여 점검 항목을 이용한 성공적인 자가 투여 평가 • 안전성 - 이상반응 (AE, 심각한 이상반응 포함), 특별 관심대상 이상반응 (AESIs; 과민성/알러지반응, 주입 부위 반응, 감염, 종양), 임상 실험실 분석, 활력 징후 및 체중 측정, 과민성 모니터링 (혈압, 심박수 및 호흡률, 체중을 포함한 활력징후 모니터링), ECG, 신체검사, 인터페론-γ 방출 실험(IGRA), 흉부 X-선, 결핵 증상 및 징후, VAS에 의한 국부 통증, 임신 테스트, 면역원성, HIV 및 B,C 형 간염 상태, 병용약물 • 생체표지자(선택사항) - 생체표지자 확인에 동의한 시험대상자의 0 주차 Day1 투여 전에 채취한 혈액 시료를 통한 유전형 평가 (Fc γ IIa 및 IIIa)
시험대상자	• 계획된 시험대상자 - 중등도에서 중증 활성 류마티스 관절염 환자 564명이 계획됨 - 치료 주기 I (0주 차에서 24주 차): 1일 차(0주 차), 모든 선정 기준에 적합하며 모든 제

	외 기준을 해당되지 않는 환자가 시험에 등록되며 군당 282명으로 CT-P17 또는 EU-휴미라 군에 무작위배정됨. 시험대상자는 24주 차까지 2주에 1번씩 CT-P17 또는 EU-휴미라를 투약받음. - 치료 주기 II (치료주기 I 이후 및 시험종료 방문 전까지): 26주차 투여 전, EU-휴미라를 투여받은 시험대상자는 1:1 비율로 EU-휴미라 투여군(코호트 2)과 CT-P17로 전환하는 투여군(코호트 3)으로 무작위배정됨. 0 주차에 CT-P17을 투여받은 시험대상자는 계속 CT-P17을 투여받음(코호트 1). • 실제 참여한 시험대상자 - 800명이 스크리닝 되었으며 총 648명의 시험대상자가 치료주기 I에 무작위 배정됨. ***Treatment Period I*** **Population** / **CT-P17 (N=324)** / **EU-approved Humira (N=324)** / **Total (N=648)** — Number (%) of patients Intent-to-Treat: 324 (100.0) / 324 (100.0) / 648 (100.0) Per-Protocol: 285 (88.0) / 276 (85.2) / 561 (86.6) Pharmacokinetic: 321 (99.1) / 323 (99.7) / 644 (99.4) Pharmacodynamic: 321 (99.1) / 323 (99.7) / 644 (99.4) Usability: 70 (21.6) / 76 (23.5) / 146 (22.5) Safety: 324 (100.0) / 324 (100.0) / 648 (100.0) • 표본 크기 산출 - 450 명의 표본 크기(CT-P17 및 EU-휴미라의 각 투여군 별 225명의 환자)는 제 24 주에 ACR20 의 동등성(similarity) 입증을 위한 83% 통계적 검정력으로 이어지며, 이는 동등성 시험의 두번의 단측 2.5% 유의성(significance) 수준을 이용한 -15%에서 15% 사이의 동등성 마진을 보이는 64%의 기대 ACR20 비율을 기반으로 함. - 중도탈락률은 20%로 가정되었음; 그러므로 이 시험은 전체 564 명(각 투여군 별 282 명)의 환자를 포함하는 것으로 계획됨.
주요 선정 및 제외 기준	• 주요 선정 기준 - 활성 류마티스 관절염을 가진 18 세에서 75 세의 남성 및 여성 환자 - 활성 류마티스 관절염(Active RA)이란 스크리닝 상 평가된 66 개 관절 중 6 개 이상의 부종 관절, 평가된 68 개 관절 중 6 개 이상의 압통 관절을 가지고 적혈구 침강 속도 (ESR) > 28 mm/hour 또는 혈청 C-반응성 단백질 (CRP) 농도 >1.0 mg/dL(>10mg/L)인 경우. - 시험대상자는 시험약의 첫 번째 투여 (제 1일) 전에 적어도 24주 동안 2010 ACR / EULAR 분류 기준 (Aletaha et al., 2010)에 따라 RA 진단을 받은 자. - 환자는 최소 12 주 동안 12.5 ~ 25mg/주, 또는 높은 용량에 과민성을 나타내는 경우 10 mg/주의 용량으로 경구 또는 비경구 MTX를 투여 받았으며 시험약 최초 투여 4주 전 동안 MTX의 안정적인 용량과 경로를 유지해야함. • 주요 제외 기준 - 이전 연구용 또는 허가된 제품; RA 치료를 위한 생물학적 또는 표적화된 합성 DMARDs (예: 토파시티닙, 바리시티닙)을 투여 받은 경우 그리고/또는 어떤 목적으로든 TNF α 억제제를 투여받은 경우

시험방법

- 스크리닝 기간: -42일부터 -1일
- 치료 기간 I: 0주에서 24주 사이
- 치료 기간 II: 치료 기간 I 이후부터 최종 시험 방문 이전
- 모든 환자는 MTX (12.5 – 25 mg/week 또는 고용량, 경구 용량이나 비경구적 용량[IM 또는 SC]에 대해 내성이 없는 경우 10 mg/week) 및 엽산 (경구용량 5 mg/week 이상)을 투여 받음.
- 일차 무작위 배정은 나라별, 단순화 질병 활성 척도 (SDAI), SDAI >26 대 SDAI ≤26 에 의한 질병 활성에 따라 계층화됨.



통계분석

- 동등성 마진
  - ±15% 의 동등성 마진은 95% 신뢰 구간 (0.306, 0.460) 내 아달리무맙과 위약 사이의 차이에 대하여 38.3%의 고정 효과 모델 평가(fixed-effects model estimate)에 의해 설정 되었음. 이러한 추정을 기반으로 제안된 ±15% 동등성 마진은 50% 유효성을 유지함.

- 일차 유효성 평가 변수는 제 24 주의 ACR20 반응임.
  - 일차 유효성 분석은 CT-P17 및 EU-휴미라 사이의 제 24 주에서의 ACR20 반응의 동등성을 평가하기 위한 패링턴-매닝 점수 방법 (Farrington-Manning score method)을 사용하여 정확한 이항 시험(binominal test)을 통해 수행됨.

Table 2.7.3-1: CT-P17 3.1 상의 류마티스 관절염 환자에 대한 위약 대비 아달리무맙 40mg 격주 투여의 유효성을 평가하기 위한 과거 발표된 무작위 대조 시험의 메타 분석

Study	Week	MTX + Adalimumab			MTX + Placebo			Difference in %Response
		Event	N	ACR20 Response	Event	N	ACR20 Response	
Keystone *et al.*, 2004[1]	24	131	207	63.3%	59	200	29.5%	33.8%
Weinblatt *et al.*, 2003[2]	24	45	67	67.2%	9	62	14.5%	52.6%
Meta-analysis (fixed effects): Difference (95% CI)							38.3% (30.6%, 46.0%)	

  - ITT 모집단은 일차 유효성 평가 변수를 평가하기 위한 일차 모집단으로서 사용됨(제 24 주의 ACR20).

- 일차 평가 변수의 일차 모집단은 ITT 모집단이며, 모든 유효성 평가 변수는 ITT 및 PP 모집단을 사용하여 분석됨.
- 치료학적 동등성은 투여군 사이의 반응한 환자 비율의 차이에 대한 95% 신뢰구간이 -15%~15% 사이의 사전에 정의된 마진 안에 들어올 것을 요구함.

• 이차 유효성 평가 변수의 기술 통계 요약을 위해 ITT 및 PP 모집단이 사용됨.
• ITT 및 PP 모집단의 제 0 주부터 제 24 주까지 방문으로부터 수집된 유효성 평가 변수(치료 기간 I)는 유효성 통계 분석을 위해 사용됨.

- ITT 모집단은 어떠한 시험 약물 투여가 완료되었는지 여부와 관계없이 무작위적으로 시험 약물 중 어느 한쪽의 투여를 받을 것으로 배정되고 등록된 모든 환자들로 정의.
- PP 모집단은 제 22 주까지 모든 시험약의 전체 용량을 투여 받고 제 24 주에 ACR 평가를 받는 모든 무작위적으로 배정된 환자로 정의.
- 만약 환자가 제 24 주 전에 제 22 주까지 (전체 12 회 투여) 시험 약물의 모든 투여를 받았으나 이전 투여로부터 7 일 이상 지연된 시험 약물 투여를 받았다면, 그 환자는 PP 모집단에서 제외.
- 일차 유효성 평가 변수에 대한 시험 결과의 해석에 영향을 미칠 수 있는 경우 주요 프로토콜 일탈은 PP 모집단으로부터 제외.

결과
(도표화 자료 등)

1. 시험대상자 및 베이스라인 특성

• 유효성에 대한 통계학적 분석군: 전반적으로, 투여 지연 (7 일 이내) 없이 제 22 주까지 모든 시험약의 투여를 완료하고 제 24 주에 ACR20 평가를 받았으며 유효성 평가에 영향을 미칠 만한 주요 프로토콜 일탈이 없는 561(86.6%) 명의 피험자는 PP 모집단에 포함되었음.

Table 2.7.3-3: 유효성에 대한 통계학적 분석군의 환자 수

Populations	CT-P17 (N=324)	EU-Humira® (N=324)	Total(N=648)
	n (%)		
Intent-to-Treat	324 (100.0)	324 (100.0)	648 (100.0)
Per-Protocol	285 (88.0)	276 (85.2)	561 (86.6)

• 전반적인 인구 통계학적 요소는 CT-P17 투여군과 EU-휴미라 투여군 사이에 잘 균형잡혀 있음. 베이스라인 계층화 인자(국가 및 SDAI)는 투여군 간의 각 카테고리에 대한 유사한 분포를 보였음.
• RA 진단 이후로 평균 ± 표준 편차 (SD) 시간은 CT-P17 투여군에서 6.79 ± 6.76 년이었고, EU-휴미라 투여군에서 6.59 ± 6.81 년이었음. 비정상적 CRP 또는 ESR 수준은 각 투여군의 모든 환자에서 관찰되었으며 스크리닝에서 관절 관여(joint involvement)는 각 투여군사이에 유사함.
• 전신성 코르티코스테로이드와 항-염증 및 항류마티스성 의약품을 병용약물로 복용한 환자의 수는 두 투여군에서 비슷함.
• 각 임상 디자인에 따라 모든 환자들은 시험기간동안 MTX 와 엽산을 복용하였으며 초회용량으로 투여된 MTX 의 평균 (SD) 용량은 두 투여군에서 유사함.

2. 일차 유효성 결과

	CT-P17 (N=324)	EU-Humira® (N=324)	Total (N=648)
Demographic Characteristics			
Age (years)			
Mean ± SD	52.0 ± 12.11	51.8 ± 11.80	51.9 ± 11.95
Median	53.5	54.0	54.0
Minimum, maximum	18, 75	19, 75	18, 75
Gender, n (%)			
Male	75 (23.1)	59 (18.2)	134 (20.7)
Female	249 (76.9)	265 (81.8)	514 (79.3)
Female fertility status[1], n (%)			
Surgically sterilised	16 (6.4)	14 (5.3)	30 (5.8)
Post-menopausal	129 (51.8)	147 (55.5)	276 (53.7)
Potentially able to bear children	104 (41.8)	104 (39.2)	208 (40.5)
Race, n (%)			
White	299 (92.3)	298 (92.0)	597 (92.1)
Other	25 (7.7)	26 (8.0)	51 (7.9)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	29 (9.0)	34 (10.5)	63 (9.7)
Non-Hispanic or non-Latino	295 (91.0)	290 (89.5)	585 (90.3)
Height (cm)			
Mean ± SD	165.1 ± 9.21	165.4 ± 8.72	165.3 ± 8.96
Median	164.0	164.0	164.0
Minimum, maximum	146.0, 204.0	146.0, 194.0	146.0, 204.0
Weight (kg)			
Mean ± SD	72.6 ± 14.27	73.2 ± 14.16	72.9 ± 14.21
Median	71.0	71.0	71.0
Minimum, maximum	41.0, 144.0	47.0, 111.7	41.0, 144.0
Body mass index (kg/m^2)			
Mean ± SD	26.6 ± 4.21	26.7 ± 4.28	26.6 ± 4.24
Median	26.1	26.2	26.1
Minimum, maximum	15.06, 35.60	17.65, 34.89	15.06, 35.60
Stratification factors at Screening			
Country, n (%)			
Bulgaria	20 (6.2)	19 (5.9)	39 (6.0)
Hungary	17 (5.2)	17 (5.2)	34 (5.2)
Lithuania	4 (1.2)	5 (1.5)	9 (1.4)
Peru	25 (7.7)	26 (8.0)	51 (7.9)
Poland	231 (71.3)	231 (71.3)	462 (71.3)
Ukraine	27 (8.3)	26 (8.0)	53 (8.2)
SDAI, n (%)			
SDAI ≤ 26	30 (9.3)	34 (10.5)	64 (9.9)
SDAI >26	294 (90.7)	290 (89.5)	584 (90.1)

- 일차 유효성 평가 변수 결과
  - ITT 모집단의 제 24 주에 ACR20 반응을 달성한 환자수는 두 투여군 사이에서 동등하였음.
  - ITT 모집단의 제 24 주에 ACR20 반응을 달성한 환자수는 두 투여군 사이에서 동등하였으며 치료 차이의 95% 신뢰 구간은 [-5.94, 5.94]였으며, 이는 사전에 정의된 [-15%, 15%]의 동등성 마진 내에 들어옴.

- 유사한 결과는 PP 모집단에서도 관찰됨: 제 24 주의 ACR20 반응 비율에 대한 두 투여군 사이의 차이는 0.06%로, 치료 차이의 95% 신뢰구간은 [-5.60, 5.78]였으며, 이는 사전에 정의된 [-15%, 15%]의 동등성 마진 내에 들어옴.

Table 2.7.3-5: 제 24 주 CT-P17 3.1 상에서 ACR20 반응을 달성한 환자 비율에 대한 정확 검정 [Exact Test] (ITT, PP 모집단)

Treatment Group	ACR20 Response Rate (%)	Estimated Difference (%)[1]	95% CI of Treatment Difference[1]
ITT Population			
CT-P17	268/324 (82.72)	0.00	(-5.94, 5.94)
EU-Humira®	268/324 (82.72)		
PP Population			
CT-P17	248/285 (87.02)	0.06	(-5.60, 5.78)
EU-Humira®	240/276 (86.96)		

· 일차 유효성 평가변수에 대한 민감도 분석 결과

- ACR20 반응의 완건성을 분석하기 위해, 제 24주에 ACR20을 달성한 환자의 수는 IIT 및 PP 모집단 내에서 투여군을 고정효과(fixed effect)로 하고, 국가 및 스크리닝에서의 질병 활성도(SDAI)를 공변량으로 하는 로지스틱 회기분석법을 사용하여 비교함.
- 공변량을 이용한 로지스틱 회귀분석법으로부터 산출된 치료 차이의 추정치에 대한 95% 신뢰구간은 미리 정해진 [-15%, 15%]의 동등성 마진 내에 완전히 들어옴. 이는 투여군 사이의 치료학적 동등성을 입증함 (95% 신뢰구간: ITT 모집단에서 [-5.75, 5.86], 95% 신뢰구간: PP 모집단에서 [-5.07, 5.93]).
- 따라서, ACR20 관점에서 CT-P17 및 EU-휴미라의 동등성은 ITT 및 PP 모집단에서 입증되며 일차 유효성 분석의 완건성은 민감도 분석에 의해 뒷받침됨.
- ADA 양성반응을 보인 시험대상자와 ADA 음성반응을 보인 시험대상자를 하위집단으로 하여 두 약제 간 24주차 ACR20 달성률을 비교한 결과, EU-휴미라 투여군의 경우 ADA 음성 시험대상자가 ACR 20 달성률이 경미하게 높았으나 CT-P17 투여군의 경우 ADA 음성 시험대상자와 ADA 양성 시험대상자간에 ACR 20 달성률의 차이는 유사하였음.

Table 2.7.3-6: 제 24 주 CT-P17 3.1 상에 대한 ACR20 반응을 달성한 환자 비율에 대한 로지스틱 회귀분석법 [Logistic Regression] (ITT, PP 모집단)

Treatment Group	ACR20 Response Rate (%)	Estimate (%)[1]	Estimated Difference (%)[1]	95% CI of Treatment Difference (%)[2]
ITT Population				
CT-P17	268/324 (82.72)	83.63	0.06	(-5.75, 5.86)
EU-Humira®	268/324 (82.72)	83.57		
PP Population				
CT-P17	248/285 (87.02)	87.90	0.43	(-5.07, 5.93)
EU-Humira®	240/276 (86.96)	87.47		

Table 11-7 Proportions of Patients Achieving Response According to ACR20 Criteria at Week 24 by ADA Status: ITT and PP Populations

Parameter / Visit	CT-P17	EU-approved Humira
	Number (%) of patients	
ITT Population	**N=324**	**N=324**
ADA positive subgroup		
ACR20 at Week 24	119/143 (83.2)	148/185 (80.0)
ADA negative subgroup		
ACR20 at Week 24	149/178 (83.7)	120/138 (87.0)
PP Population	**N=285**	**N=276**
ADA positive subgroup		
ACR20 at Week 24	110/124 (88.7)	128/151 (84.8)
ADA negative subgroup		
ACR20 at Week 24	138/161 (85.7)	112/125 (89.6)

3. 이차 유효성 결과

- ACR20, ACR50 및 ACR70 반응

Table 11-8 Proportion of Patients Achieving Response According to ACR20/ACR50/ACR70 Criteria: ITT Population

Parameter / Visit	CT-P17 (N=324)	EU-approved Humira (N=324)
	Number (%) of patients	
ACR20		
Week 2	102 (31.5)	86 (26.5)
Week 4	166 (51.2)	176 (54.3)
Week 8	217 (67.0)	219 (67.6)
Week 12	247 (76.2)	248 (76.5)
Week 16	253 (78.1)	260 (80.2)
Week 20	269 (83.0)	266 (82.1)
Week 24	268 (82.7)	268 (82.7)
ACR50		
Week 2	15 (4.6)	15 (4.6)
Week 4	66 (20.4)	71 (21.9)
Week 8	112 (34.6)	121 (37.3)
Week 12	151 (46.6)	155 (47.8)
Week 16	170 (52.5)	170 (52.5)
Week 20	195 (60.2)	198 (61.1)
Week 24	195 (60.2)	206 (63.6)
ACR70		
Week 2	5 (1.5)	5 (1.5)
Week 4	20 (6.2)	21 (6.5)
Week 8	47 (14.5)	62 (19.1)
Week 12	96 (29.6)	89 (27.5)
Week 16	99 (30.6)	108 (33.3)
Week 20	125 (38.6)	136 (42.0)
Week 24	132 (40.7)	144 (44.4)

- ITT 모집단에서 ACR20(제24주 제외)/50/70 기준에 따른 임상적 반응을 달성한 각 투여군의 환자 비율은 제24주까지 유사하였음.
- ITT 모집단에서 제24주에 ACR50에 따른 임상적 반응을 달성한 환자의 수는 CT-P17 투여군에서 195(60.2%)명의 환자와 EU-휴미라 모집단에서 206(63.6%)명이었음. 제24주의 ACR70에 대해서 각 투여군의 시험대상자수는 각각 132 (40.7%)명과 144(44.4%)명이었음.

Table 2.7.3-7: 제 24 주 CT-P17 3.1 상에 대한 ACR50/70 반응을 달성한 환자 비율에 대한 정확 검정 [Exact Test] (ITT 모집단)

Treatment Group	ACR50 Response Rate (%)	Estimated Difference (%)[1]	95% CI of Treatment Difference (%)[1]
CT-P17	195/324 (60.19)	-3.40	(-10.91, 4.15)
EU-Humira®	206/324 (63.58)		
CT-P17	132/324 (40.74)	-3.70	(-11.35, 3.97)
EU-Humira®	144/324 (44.44)		

- ACR 기준을 근거로 임상 반응을 보인 환자들의 비율은 제 24 주까지 95% 신뢰구간을 중복하는 ACR50 및 ACR70 에 따라 유사한 임상 반응 추세를 보임.

ACR 기준의 개별 구성요소의 베이스라인과의 비교

- ITT 모집단 내, 제 24주까지 CT-P17 및 EU-휴미라 투여군에서 개별 ACR 구성요소 (압통/부종 관절 수 [ACR 평가]), 시각 상사 척도 점수[visual analogue scale <VAS>]를 이용한 질병 활성도에 대한 환자 및 전문의의 국제 평가, 환자의 통증에 대한 VAS 점수, 건강 평가 질문 [health assessment questionnaire, HAQ], CRP 및 ESR)의 유의한 감소를 관찰할 수 있음.
- 각 개별 ACR 구성요소에 대한 CT-P17 및 EU-Humira 투여군 사이의 베이스라인으로부터 평균 변화는 제 24주까지 비교 동등하였음.

<Change from Baseline of Tender Joint Count (ACR Assessment) ITT Population>

	CT-P17 (N=324)		Humira (N=324)	
Visit Statistic	Actual Result	Change From Baseline	Actual Result	Change From Baseline
Baseline				
n	324		324	
Mean	20.5		20.1	
SD	10.20		10.08	
Minimum	6		6	
Median	18.0		17.0	
Maximum	67		55	
Week 24				
n	309	309	312	312
Mean	4.7	-15.6	4.9	-15.0
SD	5.88	9.50	6.40	9.80
Minimum	0	-59	0	-50
Median	2.0	-14.0	3.0	-13.0
Maximum	31	10	46	9

<Change from Baseline of Tender Joint Count (ACR Assessment) PP Population>

	CT-P17 (N=285)		Humira (N=276)	
Visit Statistic	Actual Result	Change From Baseline	Actual Result	Change From Baseline
Baseline				
n	285		276	
Mean	20.6		20.2	
SD	10.52		10.16	
Minimum	6		6	
Median	18.0		17.0	
Maximum	67		55	
Week 24				
n	285	285	276	276
Mean	4.6	-15.9	4.6	-15.6
SD	5.84	9.66	6.09	9.91
Minimum	0	-59	0	-50
Median	2.0	-14.0	3.0	-14.0
Maximum	31	10	46	9

<Change from Baseline of Swollen Joint Count (ACR Assessment) ITT Population>

Visit Statistic	CT-P17 (N=324) Actual Result	CT-P17 (N=324) Change From Baseline	Humira (N=324) Actual Result	Humira (N=324) Change From Baseline
Baseline				
n	324		324	
Mean	14.0		14.0	
SD	6.33		6.46	
Minimum	6		6	
Median	12.0		13.0	
Maximum	38		39	
Week 24				
n	309	309	312	312
Mean	2.3	-11.7	2.5	-11.6
SD	3.56	6.30	4.28	6.73
Minimum	0	-38	0	-39
Median	1.0	-11.0	1.0	-10.0
Maximum	24	8	30	13

<Change from Baseline of Swollen Joint Count (ACR Assessment) PP Population>

Visit Statistic	CT-P17 (N=285) Actual Result	CT-P17 (N=285) Change From Baseline	Humira (N=276) Actual Result	Humira (N=276) Change From Baseline
Baseline				
n	285		276	
Mean	14.1		14.2	
SD	6.55		6.60	
Minimum	6		6	
Median	12.0		13.0	
Maximum	38		39	
Week 24				
n	285	285	276	276
Mean	2.3	-11.8	2.3	-11.9
SD	3.58	6.46	4.05	6.72
Minimum	0	-38	0	-39
Median	1.0	-11.0	1.0	-11.0
Maximum	24	8	30	13

<Change from Baseline of Visual Analogue Scales (VAS) ITT Population>

Patient's Assessment of Pain

Parameter Visit Statistic	CT-P17 (N=324) Actual Result	CT-P17 (N=324) Change from Baseline	Humira (N=324) Actual Result	Humira (N=324) Change from Baseline
Patient's Assessment of Pain (VAS)				
Baseline				
n	324		324	
Mean	69.73		70.01	
SD	18.728		16.195	
Minimum	6.0		23.0	
Median	73.00		72.00	
Maximum	100.0		100.0	
Week 24				
n	309	309	312	312
Mean	26.23	-43.47	24.05	-45.99
SD	23.635	26.888	22.445	27.420
Minimum	0.0	-95.0	0.0	-99.0
Median	20.00	-46.00	17.00	-47.00
Maximum	99.0	23.0	94.0	22.0

<Change from Baseline of Visual Analogue Scales (VAS) ITT Population>

Patient's Global Assessment of Disease Activity

Parameter Visit Statistic	CT-P17 (N=324) Actual Result	CT-P17 (N=324) Change from Baseline	Humira (N=324) Actual Result	Humira (N=324) Change from Baseline
Patient's Global Assessment of Disease Activity (VAS)				
Baseline				
n	324		324	
Mean	69.80		69.58	
SD	17.752		16.327	
Minimum	11.0		18.0	
Median	72.00		71.00	
Maximum	100.0		100.0	
Week 24				
n	309	309	312	312
Mean	26.39	-43.44	24.34	-45.25
SD	23.490	26.341	22.315	27.758
Minimum	0.0	-97.0	0.0	-98.0
Median	20.00	-44.00	17.50	-46.00
Maximum	97.0	17.0	92.0	27.0

<Change from Baseline of Visual Analogue Scales (VAS) ITT Population>

Physician's Global Assessment of Disease Activity

Parameter Visit Statistic	CT-P17 (N=324) Actual Result	CT-P17 (N=324) Change from Baseline	Humira (N=324) Actual Result	Humira (N=324) Change from Baseline
Physician's Global Assessment of Disease Activity (VAS)				
Baseline				
n	324		324	
Mean	67.52		67.03	
SD	14.749		15.511	
Minimum	2.0		16.0	
Median	68.00		68.00	
Maximum	97.0		96.0	
Week 24				
n	309	309	312	312
Mean	19.27	-48.08	18.02	-48.96
SD	18.265	20.487	17.532	21.814
Minimum	0.0	-91.0	0.0	-91.0
Median	13.00	-50.00	12.00	-52.00
Maximum	83.0	12.0	75.0	29.0

<Change from Baseline of Visual Analogue Scales (VAS) PP Population>

Patient‘s Assessment of Pain

Parameter Visit Statistic	CT-P17 (N=285) Actual Result	CT-P17 (N=285) Change from Baseline	Humira (N=276) Actual Result	Humira (N=276) Change from Baseline
Patient's Assessment of Pain (VAS)				
Baseline				
n	285		276	
Mean	69.59		69.96	
SD	18.928		16.439	
Minimum	6.0		23.0	
Median	74.00		72.00	
Maximum	100.0		100.0	
Week 24				
n	285	285	276	276
Mean	25.96	-43.62	23.11	-46.86
SD	22.985	26.901	21.699	27.010
Minimum	0.0	-95.0	0.0	-99.0
Median	20.00	-46.00	16.00	-48.00
Maximum	99.0	23.0	94.0	22.0

<Change from Baseline of Visual Analogue Scales (VAS) PP Population>

Patient’s Global Assessment of Disease Activity

Parameter Visit Statistic	CT-P17 (N=285) Actual Result	CT-P17 (N=285) Change from Baseline	Humira (N=276) Actual Result	Humira (N=276) Change from Baseline
Patient's Global Assessment of Disease Activity (VAS)				
Baseline				
n	285		276	
Mean	69.70		69.27	
SD	17.728		16.737	
Minimum	11.0		18.0	
Median	72.00		71.00	
Maximum	100.0		100.0	
Week 24				
n	285	285	276	276
Mean	26.05	-43.65	23.54	-45.74
SD	22.859	26.326	21.676	27.533
Minimum	0.0	-97.0	0.0	-98.0
Median	20.00	-44.00	17.00	-46.50
Maximum	95.0	17.0	92.0	27.0

<Change from Baseline of Visual Analogue Scales (VAS) PP Population>

Physician’s Global Assessment of Disease Activity

Parameter Visit Statistic	CT-P17 (N=285) Actual Result	CT-P17 (N=285) Change from Baseline	Humira (N=276) Actual Result	Humira (N=276) Change from Baseline
Physician's Global Assessment of Disease Activity (VAS)				
Baseline				
n	285		276	
Mean	67.49		66.57	
SD	14.854		15.483	
Minimum	2.0		16.0	
Median	68.00		67.00	
Maximum	97.0		96.0	
Week 24				
n	285	285	276	276
Mean	18.58	-48.92	17.10	-49.47
SD	17.846	20.222	16.650	21.368
Minimum	0.0	-91.0	0.0	-91.0
Median	13.00	-51.00	11.00	-52.50
Maximum	77.0	12.0	71.0	29.0

<Change from Baseline of Health Assessment Questionnaire (HAQ) Estimate of Physical Ability ITT Population>

	CT-P17 (N=324)		Humira (N=324)	
Visit Statistic	Actual Result	Change From Baseline	Actual Result	Change From Baseline
Baseline				
n	324		324	
Mean	1.4097		1.4834	
SD	0.59111		0.56373	
Minimum	0.000		0.000	
Median	1.5000		1.5000	
Maximum	2.875		2.750	
Week 24				
n	309	309	312	312
Mean	0.8167	-0.5926	0.8542	-0.6310
SD	0.60457	0.58644	0.59697	0.57585
Minimum	0.000	-2.250	0.000	-2.500
Median	0.8750	-0.5000	0.8750	-0.5000
Maximum	2.875	0.750	2.500	0.750

<Change from Baseline of Health Assessment Questionnaire (HAQ) Estimate of Physical Ability PP Population>

	CT-P17 (N=285)		Humira (N=276)	
Visit Statistic	Actual Result	Change From Baseline	Actual Result	Change From Baseline
Baseline				
n	285		276	
Mean	1.4123		1.4701	
SD	0.58741		0.57476	
Minimum	0.000		0.000	
Median	1.5000		1.5000	
Maximum	2.875		2.750	
Week 24				
n	285	285	276	276
Mean	0.8057	-0.6066	0.8370	-0.6332
SD	0.59812	0.59763	0.60191	0.57657
Minimum	0.000	-2.250	0.000	-2.500
Median	0.8750	-0.5000	0.8750	-0.5000
Maximum	2.375	0.750	2.500	0.750

- hybrid ACR 반응
  - 제 24주까지 두 투여군 간에 ITT 모집단의 평균 혼합 ACR 점수는 유사하였음(CT-P17: 58.98 (25.21), EU-휴미라: 59.80 (26.29)).

<Descriptive Statistics for Actual Value of Hybrid ACR Score ITT Population>

Visit Statistic	CT-P17 (N=324)	Humira (N=324)
Week 2		
n	314	318
Mean	22.093	21.101
SD	17.9313	18.5642
Minimum	-20.80	-32.99
Median	19.990	19.990
Maximum	89.06	93.92
Week 24		
n	303	308
Mean	58.976	59.800
SD	25.2105	26.2851
Minimum	-34.01	-28.99
Median	68.175	69.990
Maximum	99.09	98.86

<Descriptive Statistics for Actual Value of Hybrid ACR Score PP Population>

Visit Statistic	CT-P17 (N=285)	Humira (N=276)
Week 2		
n	280	273
Mean	22.413	21.394
SD	17.7078	18.9377
Minimum	-20.80	-32.99
Median	19.990	19.990
Maximum	89.06	93.92
Week 24		
n	280	273
Mean	59.436	60.881
SD	24.9123	25.3578
Minimum	-34.01	-20.03
Median	68.234	69.990
Maximum	99.09	98.86

- DAS28 에 의해 측정된 질병 활성 (CRP/ESR)
  - 제 24주에 DAS28 (CRP)로 측정된 질병 활성의 베이스라인으로부터의 변화 (감소)는 ITT 모집단 CT-P17 및 EU-휴미라 투여군에서 유사하였으며 추정된 치료 차이는 -0.01%이었으며, 치료 차이의 95% 신뢰구간은 [-0.19, 0.16]임.
  - ITT 모집단에서 베이스라인으로부터의 DAS28 점수 (CRP/ESR)의 평균 변화는 제 24 주까지 CT-P17 및 EU-휴미라 투여군 사이에서 비교동등하였음.

Table 2.7.3-11: 제 24 주 CT-P17 3.1 상 DAS28 의 베이스라인으로부터의 실제 값 및 변화의 기술 통계 (ITT 모집단)

Visit, Response	CT-P17 (N=324)		EU-Humira® (N=324)	
	Actual	Change from baseline	Actual	Change from baseline
DAS28 (CRP)				
Baseline, n	324	-	324	-
Mean (SD)	5.54 (0.874)	-	5.55 (0.853)	-
Week 2, n	321	321	322	322
Mean (SD)	4.61 (1.045)	-0.92 (0.813)	4.65 (0.992)	-0.90 (0.862)
Week 4, n	321	321	322	322
Mean (SD)	4.08 (1.206)	-1.46 (1.011)	4.06 (1.156)	-1.49 (1.069)
Week 8, n	319	319	322	322
Mean (SD)	3.55 (1.229)	-1.99 (1.154)	3.66 (1.198)	-1.89 (1.121)
Week 12, n	317	317	320	320
Mean (SD)	3.18 (1.218)	-2.35 (1.176)	3.29 (1.245)	-2.26 (1.157)
Week 16, n	313	313	316	316
Mean (SD)	3.05 (1.206)	-2.48 (1.131)	3.10 (1.247)	-2.45 (1.237)
Week 20, n	309	309	313	313
Mean (SD)	2.82 (1.224)	-2.70 (1.157)	2.89 (1.248)	-2.66 (1.233)
Week 24, n	309	309	312	312
Mean (SD)	2.79 (1.226)	-2.74 (1.191)	2.81 (1.209)	-2.73 (1.205)
DAS28 (ESR)				
Baseline, n	324	-	324	-
Mean (SD)	6.54 (0.787)	-	6.52 (0.750)	-
Week 2, n	321	321	322	322
Mean (SD)	5.58 (1.106)	-0.96 (0.856)	5.59 (1.034)	-0.93 (0.881)
Week 4, n	321	321	323	323
Mean (SD)	4.88 (1.285)	-1.66 (1.115)	4.84 (1.230)	-1.68 (1.118)
Week 8, n	319	319	322	322
Mean (SD)	4.21 (1.351)	-2.33 (1.261)	4.31 (1.302)	-2.20 (1.219)
Week 12, n	317	317	320	320
Mean (SD)	3.83 (1.380)	-2.70 (1.309)	3.91 (1.352)	-2.60 (1.270)
Week 16, n	313	313	316	316
Mean (SD)	3.66 (1.335)	-2.87 (1.267)	3.71 (1.356)	-2.80 (1.356)
Week 20, n	311	311	314	314
Mean (SD)	3.50 (1.333)	-3.03 (1.274)	3.53 (1.343)	-2.99 (1.320)
Week 24, n	309	309	312	312
Mean (SD)	3.40 (1.355)	-3.13 (1.299)	3.39 (1.276)	-3.11 (1.277)

- DAS28 의 개별 구성요소의 베이스라인과의 비교
  - ITT 모집단 내, 제 24 주에 각 투여군에서 개별 DAS28 구성요소 (압통/부종 관절 수

[DAS28 평가]), 질병 활성도에 대한 환자의 국제 평가를 위한 시각 상사 척도 점수 [VAS], CRP 및 ESR)의 유의한 감소를 관찰할 수 있었으며, 각 개별 DAS28 구성요소의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 제 24 주에 CT-P17 및 EU-휴미라 투여군에서 비교동등하였음.

<Change from Baseline of Tender Joint Count (DAS28 Assessment) ITT Population>

	CT-P17 (N=324)		Humira (N=324)	
Visit Statistic	Actual Result	Change From Baseline	Actual Result	Change From Baseline
Baseline				
n	324		324	
Mean	14.3		14.0	
SD	5.65		5.83	
Minimum	2		3	
Median	14.0		13.0	
Maximum	28		28	
Week 24				
n	309	309	312	312
Mean	3.4	-10.7	3.4	-10.5
SD	4.37	5.65	4.20	6.07
Minimum	0	-28	0	-28
Median	2.0	-10.0	2.0	-10.0
Maximum	24	13	22	6

<Change from Baseline of Tender Joint Count (DAS28 Assessment) PP Population>

	CT-P17 (N=285)		Humira (N=276)	
Visit Statistic	Actual Result	Change From Baseline	Actual Result	Change From Baseline
Baseline				
n	285		276	
Mean	14.3		14.1	
SD	5.75		5.85	
Minimum	2		4	
Median	14.0		13.0	
Maximum	28		28	
Week 24				
n	285	285	276	276
Mean	3.4	-10.9	3.2	-10.9
SD	4.40	5.73	3.91	5.95
Minimum	0	-28	0	-28
Median	2.0	-10.0	2.0	-10.0
Maximum	24	13	20	4

<Change from Baseline of Swollen Joint Count (DAS28 Assessment) ITT Population>

	CT-P17 (N=324)		Humira (N=324)	
Visit Statistic	Actual Result	Change From Baseline	Actual Result	Change From Baseline
Baseline				
n	324		324	
Mean	11.0		11.0	
SD	4.71		4.66	
Minimum	3		1	
Median	10.0		10.0	
Maximum	26		25	
Week 24				
n	309	309	312	312
Mean	2.0	-9.0	1.9	-9.1
SD	3.19	4.60	3.14	4.66
Minimum	0	-23	0	-23
Median	1.0	-9.0	0.5	-8.0
Maximum	24	9	16	4

<Change from Baseline of Swollen Joint Count (DAS28 Assessment) PP Population>

	CT-P17 (N=285)		Humira (N=276)	
Visit Statistic	Actual Result	Change From Baseline	Actual Result	Change From Baseline
Baseline				
n	285		276	
Mean	11.0		11.1	
SD	4.78		4.66	
Minimum	3		1	
Median	10.0		10.0	
Maximum	26		25	
Week 24				
n	285	285	276	276
Mean	1.9	-9.1	1.8	-9.3
SD	3.21	4.61	3.00	4.55
Minimum	0	-23	0	-23
Median	1.0	-9.0	0.5	-9.0
Maximum	24	9	16	4

<Change from Baseline of DAS28 ITT Population>

CRP

Parameter Visit Statistic	CT-P17 (N=324)		Humira (N=324)	
	Actual Result	Change From Baseline	Actual Result	Change From Baseline
DAS28 (CRP)				
Baseline				
n	324		324	
Mean	5.538		5.547	
SD	0.8738		0.8525	
Minimum	3.28		3.30	
Median	5.412		5.539	
Maximum	8.12		8.04	
Week 24				
n	309	309	312	312
Mean	2.787	-2.738	2.805	-2.734
SD	1.2262	1.1911	1.2085	1.2052
Minimum	1.03	-6.98	1.05	-6.00
Median	2.569	-2.733	2.547	-2.802
Maximum	7.41	2.08	5.92	0.91

<Change from Baseline of DAS28 ITT Population>

ESR

Parameter Visit Statistic	CT-P17 (N=324)		Humira (N=324)	
	Actual Result	Change From Baseline	Actual Result	Change From Baseline
DAS28 (ESR)				
Baseline				
n	324		324	
Mean	6.537		6.515	
SD	0.7867		0.7497	
Minimum	4.34		4.41	
Median	6.500		6.490	
Maximum	8.89		8.66	
Week 24				
n	309	309	312	312
Mean	3.402	-3.127	3.390	-3.113
SD	1.3553	1.2986	1.2755	1.2766
Minimum	0.88	-7.69	0.50	-6.35
Median	3.300	-3.092	3.205	-3.213
Maximum	8.25	2.05	6.67	0.39

<Change from Baseline of DAS28 PP Population>

CRP

Parameter Visit Statistic	CT-P17 (N=285)		Humira (N=276)	
	Actual Result	Change From Baseline	Actual Result	Change From Baseline
DAS28 (CRP)				
Baseline				
n	285		276	
Mean	5.533		5.550	
SD	0.8934		0.8475	
Minimum	3.28		3.32	
Median	5.405		5.511	
Maximum	8.12		8.04	
Week 24				
n	285	285	276	276
Mean	2.767	-2.767	2.761	-2.788
SD	1.2142	1.1852	1.1704	1.1652
Minimum	1.03	-6.98	1.05	-6.00
Median	2.566	-2.758	2.516	-2.897
Maximum	7.41	2.08	5.80	0.27

<Change from Baseline of DAS28 PP Population>

ESR

Parameter Visit Statistic	CT-P17 (N=285)		Humira (N=276)	
	Actual Result	Change From Baseline	Actual Result	Change From Baseline
DAS28 (ESR)				
Baseline				
n	285		276	
Mean	6.546		6.514	
SD	0.8081		0.7433	
Minimum	4.34		4.41	
Median	6.488		6.475	
Maximum	8.89		8.66	
Week 24				
n	285	285	276	276
Mean	3.379	-3.167	3.340	-3.174
SD	1.3413	1.2886	1.2451	1.2329
Minimum	0.88	-7.69	0.50	-6.35
Median	3.247	-3.114	3.162	-3.272
Maximum	8.25	2.05	6.67	0.39

- EULAR 반응 기준
  - 각 예정된 방문에서 베이스라인으로부터 DAS28(CRP/ESR)의 변화에 기반한 EULAR 반응 (좋음, 보통, 반응 없음)의 분포는 ITT 모집단 내 각 투여군 사이에서 비교 동등하였음.
  - 제 24주에 좋음/보통/반응 없음의 EULAR (CRP/ESR) 반응을 보인 환자들의 비율 또한 두 투여군 사이에서 유사하였음.

Visit, Response	CT-P17 (N=324)	EU-Humira® (N=324)
EULAR (CRP)		
Week 24, n (%)		
No response	15 (4.6)	23 (7.1)
Moderate response	86 (26.5)	81 (25.0)
Good response	208 (64.2)	208 (64.2)
EULAR (ESR)		
Week 24, n (%)		
No response	16 (4.9)	22 (6.8)
Moderate response	148 (45.7)	134 (41.4)
Good response	145 (44.8)	156 (48.1)

- 임상 질병 활성 지표 (CDAI) 및 단순 질병 활성 지표 (SDAI)
  - 제 24 주 CDAI 및 SDAI 의 베이스라인으로부터 평균 변화는 두 투여군 사이에 유사하였음.

Table 2.7.3-13: 제 24 주까지 CT-P17 3.1 상 CDAI 및 SDAI 의 베이스라인으로부터 실제 값 및 변화에 대한 기술 통계 (ITT 모집단)

Visit, Response	CT-P17 (N=324)		EU-Humira® (N=324)	
	Actual	Change from baseline	Actual	Change from baseline
CDAI				
Baseline, n	324	-	324	-
Mean (SD)	39.00 (11.017)	-	38.69 (10.798)	-
Week 24, n	309	309	312	312
Mean (SD)	9.95 (10.075)	-28.881 (11.887)	9.56 (9.590)	-29.01 (12.300)
SDAI				
Baseline, n	324	-	324	-
Mean (SD)	39.98 (11.483)	-	39.79 (11.135)	-
Week 24, n	309	309	312	312
Mean (SD)	10.35 (10.242)	-29.46 (12.283)	10.02 (9.787)	-29.64 (12.495)

- 약식 건강 설문(Short-Form Health Survey)
  - ITT 모집단 내 제 24 주까지 베이스라인으로부터 건강 상태의 8 가지 측면의 평균 변화량은 CT-P17 및 EU-휴미라 투여군 사이에서 유사하였음.
  - 모든 SF-36 구성요소에 대하여 두 투여군 모두 베이스라인으로부터 점수가 상승하였음. 즉, 일관된 개선을 보였음.

Subscale, Mean responses (SD)	CT-P17 (N=324)		EU-Humira® (N=324)	
	Actual value	Change from baseline	Actual value	Change from baseline
Physical Functioning				
Baseline	34.47 (8.553)	-	33.85 (8.573)	-
Week 24	42.91 (9.159)	8.44 (9.692)	42.40 (9.440)	8.59 (8.897)
Role-physical				
Baseline	35.18 (7.356)	-	34.33 (7.486)	-
Week 24	41.85 (7.509)	6.61 (7.787)	42.08 (8.267)	7.77 (8.719)
Bodily pain				
Baseline	33.39 (6.314)	-	33.47 (6.665)	-
Week 24	43.55 (8.260)	10.21 (9.175)	43.55 (8.464)	10.05 (9.863)
General health				
Baseline	36.53 (7.620)	-	36.57 (6.720)	-
Week 24	41.15 (7.692)	4.61 (7.663)	42.17 (8.038)	5.50 (7.880)
Vitality				
Baseline	40.95 (9.130)	-	41.01 (8.944)	-
Week 24	48.60 (9.050)	7.59 (9.532)	48.99 (9.320)	7.93 (9.481)
Social functioning				
Baseline	35.74 (9.248)	-	35.63 (9.351)	-
Week 24	43.83 (9.156)	8.05 (9.712)	44.13 (9.292)	8.50 (9.930)
Role-emotional				
Baseline	35.53 (10.955)	-	35.12 (11.190)	-
Week 24	41.54 (9.690)	5.89 (10.749)	41.87 (10.341)	6.80 (10.474)
Mental health				
Baseline	38.46 (10.346)	-	38.65 (9.617)	-
Week 24	45.27 (10.032)	6.58 (10.209)	45.93 (9.903)	7.17 (9.650)
Physical component score				
Baseline	34.75 (6.689)	-	34.26 (6.734)	-
Week 24	42.55 (7.244)	7.87 (7.418)	42.47 (7.696)	8.21 (8.018)
Mental component score				
Baseline	39.38 (10.750)	-	39.51 (10.586)	-
Week 24	45.45 (10.015)	5.88 (9.848)	46.16 (10.022)	6.59 (9.740)

- 관절 손상 진행
  - CT-P17 3.1 상 차후 임상 보고서에서 total Sharp score로 나타난 관절 손상 진행의 요약 내용이 보고될 예정.

4. 생체표지자 (유전자형에 의한 제 24주 ACR 반응)
- Fc γ RIIa 및 Fc γ RIIIa 유전자 다형성은 RA 환자에서 아달리무맙의 유효성에 영향을 줄 수 있다는 결과가 있음 (Canete et al., 2008 및 Dávila-Fajardo et al., 2014).
- 일반적으로 유전자형 (Fc γ RIIa 및 Fc γ RIIIa)의 비율은 스크리닝시 각 투여군 사이에서 유사하였음.

Gene Genotype	CT-P17 (N=324)	EU-approved Humira (N=324)	Total (N=648)
	Number (%) of patients		
FcγRIIa			
Heterozygote	140/276 (50.7)	125/274 (45.6)	265/550 (48.2)
Mutant	38/276 (13.8)	43/274 (15.7)	81/550 (14.7)
Wild Type	82/276 (29.7)	96/274 (35.0)	178/550 (32.4)
FcγRIIIa			
Heterozygote	126/276 (45.7)	112/274 (40.9)	238/550 (43.3)
Mutant	32/276 (11.6)	26/274 (9.5)	58/550 (10.5)
Wild Type	102/276 (37.0)	126/274 (46.0)	228/550 (41.5)

- 제 24 주 ITT 모집단에서 유전자형 별 ACR20 반응의 전반적인 요약은 Fc γ RIIa 및 Fc γ RIIIa 을 가진 환자 중에서 투여군 간에 유사하였으나 검체 크기는 결과를 도출하기에 너무 작았으며 특히 Fc γ RIIIa 동형 접합체 군의 검체 크기가 작았음.

Table 2.7.3-16: 유전자 형 별 제 24 주 ACR20 에 따른 환자가 달성한 반응 비율 (ITT 모집단)

Parameter, result	CT-P17 (N=324)	EU-Humira® (N=324)
FcγRIIa, n/N (%)		
Heterozygote	119/140 (85.0)	103/125 (82.4)
Homozygous	33/38 (86.8)	36/43 (83.7)
Wild type	67/82 (81.7)	80/96 (83.3)
FcγRIIIa, n/N (%)		
Heterozygote	97/126 (77.0)	91/112 (81.3)
Homozygous	32/32 (100.0)	21/26 (80.8)
Wild type	90/102 (88.2)	107/126 (84.9)

5. 편의성 분석

- 자가 투여 평가 설문 (SIAQ)
  - 0~10까지 점수에 비례하는 투여 만족도 평가(투여 느낌. 투여 부위 반응, 자가 투여 기기의 편의성, 자가 투여 만족도 등).
  - 모든 자가 투여 시험대상자는 평균 7 점 이상의 투여 전, 투여 후 만족도를 평가하였으며 두 투여군 간 평균 점수는 유사함.
- 4, 6, 8 및 24 주차 조사자에 의한 자가 투여 점검 항목을 이용한 성공적인 자가 투여 평가 역시, 모든 환자가 성공적으로 자가 투여함.

All patients

Criteria Visit	CT-P17 (N=70)	Humira (N=76)	Total (N=146)
Successful Self Injection (completing all instructions)			
Week 4	55/55 (100.0%)	63/63 (100.0%)	118/118 (100.0%)
Week 6	63/63 (100.0%)	69/69 (100.0%)	132/132 (100.0%)
Week 8	66/66 (100.0%)	74/74 (100.0%)	140/140 (100.0%)
Week 24	65/65 (100.0%)	73/73 (100.0%)	138/138 (100.0%)

Domain Visit	SIAQ	Statistic	CT-P17 (N=70)	EU-approved Humira (N=76)	Total (N=146)
Feelings about injections					
Week 24	PRE	n Mean (SD)	64 8.05 (2.243)	73 8.38 (1.767)	137 8.22 (2.003)
	POST	n Mean (SD)	64 8.15 (2.225)	73 8.26 (1.968)	137 8.21 (2.085)
Self-confidence					
Week 24	PRE	n Mean (SD)	64 6.84 (2.064)	73 6.87 (1.992)	137 6.86 (2.019)
	POST	n Mean (SD)	64 6.90 (1.821)	73 6.94 (1.925)	137 6.92 (1.870)
Pain and skin reactions during or after the injection					
Week 24	POST	n Mean (SD)	64 9.40 (1.199)	73 9.49 (1.194)	137 9.45 (1.193)
Ease of use of the self-injection device					
Week 24	POST	n Mean (SD)	64 8.14 (1.664)	73 8.30 (1.680)	137 8.22 (1.668)
Satisfaction with self-injection					
Week 24	PRE	n Mean (SD)	64 7.89 (2.146)	73 7.84 (1.924)	137 7.86 (2.023)
	POST	n Mean (SD)	64 7.87 (1.333)	73 7.91 (1.255)	137 7.89 (1.287)

6. 안전성 평가

- 안전성 모집단
  - 다수의 환자는 여성 (79.3%)이었으며, 백인 (92.1%)이었음.
  - 환자의 평균 연령(표준편차, SD)은 51.9 (12.0)세였으며, 평균(SD) 신체질량지수 (BMI)는 26.6 (4.2) kg/m^2이었음.
  - 류마티스 관절염을 진단받은 후 지난 평균적인 시간(SD)은 6.7(6.8)년 이었음.
  - 두 투여군 사이의 인구통계학적 그리고 베이스라인 특성은 유사하였음.

두 투여군 간 약물의 노출정도도 유사함.

Total Number of Doses Received		
n	324	324
Mean (SD)	12.5 (1.79)	12.5 (1.86)
Median	13.0	13.0
Min, max	1, 13	1, 13

- 이상반응
  - 총 918건의 TEAE가 353명에 의해 보고되었으며 두 투여군 간 비율은 유사함 (CT-P17: 169(52.2%)명, EU-휴미라: 184(56.8%)명).
  - TEAE의 심각도는 대부분 grade 1, 또는 2 였음.
  - 24주차까지 사망한 시험대상자는 없었음.

  - 선호 용어(PT)에 따른 TEAE 의 분류에 의하면 두 투여군 간 TEAE의 비율은 유사하며 투여 부위 반응이 가장 빈번하였음.
  - CT-P17 투여군에서 가장 빈번히 발생한 이상반응은 비인두염, 상기도감염 이었으나 EU-휴미라 투여군에서는 투여 부위 반응이 가장 빈번히 발생하였음.

	CT-P17 (N=324)	EU-Humira® (N=324)	Total (N=648)
Age (years)			
Mean (SD)	52.0 (12.1)	51.8 (11.8)	51.9 (12.0)
Median	53.5	54.0	54.0
Minimum, maximum	18, 75	19, 75	18, 75
Gender, n (%)			
Male	75 (23.1)	59 (18.2)	134 (20.7)
Female	249 (76.9)	265 (81.8)	514 (79.3)
Race, n (%)			
White	299 (92.3)	298 (92.0)	597 (92.1)
Other	25 (7.7)	26 (8.0)	51 (7.9)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	29 (9.0)	34 (10.5)	63(9.7)
Not Hispanic or Latino	295 (91.0)	290 (89.5)	585 (90.3)
Screening height (cm)			
Mean (SD)	165.1 (9.2)	165.4 (8.7)	165.3 (9.0)
Median	164.0	164.0	164.0
Minimum, maximum	146.0, 204.0	146.0, 194.0	146.0, 204.0
Screening weight (kg)			
Mean (SD)	72.6 (14.3)	73.2 (14.2)	72.9 (14.2)
Median	71.0	71.0	71.0
Minimum, maximum	41.0, 144.0	47.0, 111.7	41.0, 144.0
Screening BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	26.6 (4.2)	26.7 (4.3)	26.6 (4.2)
Median	26.1	26.2	26.1
Minimum, maximum	15.1, 35.6	17.7, 34.9	15.1, 35.6
Prior medications[1], n/N (%)			
Corticosteroids for systemic use	159 (49.1)	164 (50.6)	323 (49.8)
Anti-inflammatory and antirheumatic products	175 (54.0)	147 (45.4)	322 (49.7)
Immunosuppressants	67 (20.7)	71 (21.9)	138 (21.3)
Analgesics	31 (9.6)	27 (8.3)	58 (9.0)
Time since RA diagnosis (years)[2]			
Mean (SD)	6.8 (6.8)	6.6 (6.8)	6.7 (6.8)
Median	4.4	4.1	4.2
Minimum, maximum	0.5, 33.1	0.5, 33.1	0.5, 33.1

Table 12-3 **Treatment-Emergent Adverse Events Reported for ≥3% of Patients in Either Group using Preferred Term: Safety Population**

	CT-P17 (N=324)	EU-approved Humira (N=324)	Total (N=648)
Preferred Term	**Number (%) of patients**		
Injection site reaction	16 (4.9)	22 (6.8)	38 (5.9)
Nasopharyngitis	17 (5.2)	20 (6.2)	37 (5.7)
Upper respiratory tract infection	17 (5.2)	20 (6.2)	37 (5.7)
Neutropenia	14 (4.3)	17 (5.2)	31 (4.8)
Alanine aminotransferase increased	11 (3.4)	16 (4.9)	27 (4.2)
Latent tuberculosis	12 (3.7)	15 (4.6)	27 (4.2)
Urinary tract infection	13 (4.0)	14 (4.3)	27 (4.2)
Leukopenia	10 (3.1)	9 (2.8)	19 (2.9)
Pharyngitis	9 (2.8)	10 (3.1)	19 (2.9)
Aspartate aminotransferase increased	4 (1.2)	11 (3.4)	15 (2.3)

Table 12-2 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events: Safety Population

	CT-P17 (N=324)	EU-approved Humira (N=324)	Total (N=648)
Total number of TEAEs	**457**	**461**	**918**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE	169 (52.2)	184 (56.8)	353 (54.5)
Related to the study drug	88 (27.2)	99 (30.6)	187 (28.9)
Unrelated to the study drug	118 (36.4)	118 (36.4)	236 (36.4)
Total number of TESAEs	**12**	**17**	**29**
Number (%) of patients with at least 1 TESAE	10 (3.1)	16 (4.9)	26 (4.0)
Related to the study drug	5 (1.5)	4 (1.2)	9 (1.4)
Unrelated to the study drug	5 (1.5)	12 (3.7)	17 (2.6)
Total number of TEAEs leading to study drug discontinuation	**5**	**8**	**13**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	5 (1.5)	8 (2.5)	13 (2.0)
Related to the study drug	2 (0.6)	4 (1.2)	6 (0.9)
Unrelated to the study drug	3 (0.9)	4 (1.2)	7 (1.1)
Total number of TEAEs classified as hypersensitivity/allergic reactions	**2**	**6**	**8**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as hypersensitivity/allergic reactions	2 (0.6)	4 (1.2)	6 (0.9)
Total number of TEAEs classified as injection site reactions	**27**	**70**	**97**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as injection site reactions	16 (4.9)	22 (6.8)	38 (5.9)
Total number of TEAEs classified as infection	**142**	**141**	**283**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as infection	97 (29.9)	103 (31.8)	200 (30.9)
Total number of TEAEs classified as malignancy	**1**	**0**	**1**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as malignancy	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Total number of TEAEs leading to Death	0	0	0

- 조사자에 의해 시험약과 연관성이 고려된 TEAE

Table 12-4 Treatment-Emergent Adverse Events Considered by the Investigator to be Related to the Study Drug Reported for ≥3% of Patients in Either Group using Preferred Term: Safety Population

	CT-P17 (N=324)	EU-approved Humira (N=324)	Total (N=648)
Preferred Term	**Number (%) of patients**		
Injection site reaction	16 (4.9)	21 (6.5)	37 (5.7)
Neutropenia	11 (3.4)	12 (3.7)	23 (3.5)
Upper respiratory tract infection	11 (3.4)	7 (2.2)	18 (2.8)
Latent tuberculosis	7 (2.2)	10 (3.1)	17 (2.6)

- 전반적인 TEAE 발생 정도는 두 투여군에서 유사하였으며, CT-P17 투여군에서 88(27.2%)명의 시험대상자와 EU-휴미라 투여군에서 99(30.6%)명의 시험대상자에서 보고됨.

- 증상의 강도에 따른 TEAE

Relationship Intensity	CT-P17 (N=324)	EU-Humira* (N=324)	Total (N=648)
Number (%) of patients with at least 1 TEAE	**169 (52.2)**	**184 (56.8)**	**353 (54.5)**
Related	88 (27.2)	99 (30.6)	187 (28.9)
Grade 1	22 (6.8)	26 (8.0)	48 (7.4)
Grade 2	52 (16.0)	57 (17.6)	109 (16.8)
Grade 3	8 (2.5)	10 (3.1)	18 (2.8)
Grade 4	6 (1.9)	6 (1.9)	12 (1.9)
Unrelated	118 (36.4)	118 (36.4)	236 (36.4)
Grade 1	30 (9.3)	29 (9.0)	59 (9.1)
Grade 2	76 (23.5)	68 (21.0)	144 (22.2)
Grade 3	9 (2.8)	19 (5.9)	28 (4.3)
Grade 4	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (0.8)

Treatment-Emergent Adverse Events by Intensity
Safety Population

System Organ Class [1] Preferred Term [1]	CT-P17 (N=324)	Humira (N=324)	Total (N=648)
Neutropenia	14 (4.3%)	17 (5.2%)	31 (4.8%)
Grade 1	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Grade 2	3 (0.9%)	4 (1.2%)	7 (1.1%)
Grade 3	4 (1.2%)	6 (1.9%)	10 (1.5%)
Grade 4	6 (1.9%)	6 (1.9%)	12 (1.9%)

- 대부분의 환자는 1 또는 2 등급의 TEAE를 경험함. 5등급의 겪은 시험대상자는 없었음.
- 연구자가 시험약과 관련 있다고 고려한 가장 흔하게 보고된 3 또는 4등급의 TEAE는 호중구 감소증임; CT-P17 투여군 중 3등급의 호중구 감소증은 4명(1.2%), 4등급은 6명(1.9%)에서 발생하였으며 EU-휴미라 투여군에서 3등급 및 4등급의 호중구 감소증은 각각 6명 (1.9%)씩 발생하였음.

• 사망, 다른 심각한 이상반응
- 24주 차까지 사망한 시험대상자는 없었음.
- 24주 차까지 26(4.0%)명의 시험대상자에서 29건의 TESAE가 보고되었음.
- CT-P17 투여군에서 10(3.1%)명 EU-휴미라 투여군에서 16(4.9%)명에서 보고되었으며 SOC에 따른 가장 흔하게 보고된 TESAE는 감염 및 기생충 감염이었음. (CT-P17 투여군에서 4(1.2%)명 및 EU-휴미라 투여군에서 5(1.5%)명 임.
- 두 투여군 사이에 TESAE에 대해 주목할 만한 차이는 없었음.

• 시험 중단을 야기하는 이상반응
- 13명의 시험대상자가 시험을 중단케 하는 이상반응을 겪었으며 CT-P17 투여군 5명(1.5%), EU-휴미라 투여군 8(2.5)명에서 보고됨.
- 시험약과 연관이 있는 이상반응은 CT-P17 투여군 2명(0.6%), EU-휴미라 투여군 4명(1.2%)에서 보고됨.

• 특별 관심 이상반응
- 과민/알레르기 반응, ISR, 감염 및 악성종양이 AESI로 고려됨.
- 과민/알레르기 반응: 과민/알레르기 반응으로 분류되는 적어도 1건의 TEAE를 가진 환자수는 CT-P17 투여군에서 2(0.6%)명 그리고 EU-휴미라 투여군에서 4(1.2%)명이 보고되었음. 모든 이상 사례들은 강도 1 또는 2등급으로 보고됨. 모든 환자는 이상사례로부터 회복됨.

SOC PT	CT-P17 (N=324)	EU-Humira® (N=324)
Total Number of TESAEs	**12**	**17**
Number (%) of patients with at least 1 TESAE	**10 (3.1)**	**16 (4.9)**
Related	5 (1.5)	4 (1.2)
Unrelated	5 (1.5)	12 (3.7)
Infections and infestations	**4 (1.2)**	**5 (1.5)**
Cellulitis - Grade 3, Related	1 (0.3)	0
Chronic tonsillitis - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.3)
Epididymitis - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.3)
Erysipelas - Grade 3, Related	1 (0.3)	0
Gastroenteritis rotavirus - Grade 4, Related	1 (0.3)	0
Otitis media acute - Grade 3, Unrelated	1 (0.3)	0
Pulmonary tuberculosis - Grade 3, Unrelated	0	1 (0.3)
Pyelonephritis acute - Grade 3, Related	0	1 (0.3)
Tuberculosis - Grade 3, Related	0	1 (0.3)

System Organ Class Preferred Term	CT-P17 (N=324)	EU-approved Humira (N=324)	Total (N=648)
	Number (%) of patients		
Total number of TEAEs leading to study drug discontinuation	**5**	**8**	**13**
Number of patients with at least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	**5 (1.5)**	**8 (2.5)**	**13 (2.0)**
Related to the study drug	2 (0.6)	4 (1.2)	6 (0.9)
Unrelated to the study drug	3 (0.9)	4 (1.2)	7 (1.1)
Infections and infestations	**3 (0.9)**	**3 (0.9)**	**6 (0.9)**
Gastroenteritis rotavirus - grade 4, related	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Latent tuberculosis - grade 2, related	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Latent tuberculosis - grade 2, unrelated	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Pulmonary tuberculosis - grade 3, unrelated	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Tooth abscess - grade 2, unrelated	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Tuberculosis - grade 3, related	0	1 (0.3)	1 (0.2)

System Organ Class Preferred Term Relationship	CT-P17 (N=324)	EU-approved Humira (N=324)	Total (N=648)
	Number (%) of patients		
Total number TEAEs classified as hypersensitivity/allergic reactions	**2**	**6**	**8**
Number of patients with at least 1 TEAE classified as hypersensitivity/allergic reactions	**2 (0.6)**	**4 (1.2)**	**6 (0.9)**
Related	2 (0.6)	4 (1.2)	6 (0.9)
Unrelated	0	0	0
Immune system disorders	**2 (0.6)**	**4 (1.2)**	**6 (0.9)**
Hypersensitivity	2 (0.6)	4 (1.2)	6 (0.9)
Related	2 (0.6)	4 (1.2)	6 (0.9)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 2	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (0.6)

- 투여 부위 반응: ISR 로 분류된 적어도 1 건의 TEAE를 가진 환자수는 CT-P17 투여군에서 16(4.9%)명 그리고 EU-휴미라 투여군에서 22(6.8%)명에서 보고되었으며 모든 ISR은 강도 1 또는 2 등급이었음. 모든 환자는 이상 사례로부터 회복됨.

- 감염: 감염으로 분류된 적어도 1 건의 TEAE를 가진 환자수는 CT-P17 투여군에서 97(29.9%)명 그리고 EU-휴미라 투여군에서 103(31.8%)명의 환자에서 보고되었음. 대부분의 환자는 이상사례로부터 회복되었음.

System Organ Class Preferred Term	CT-P17 (N=324)	EU-approved Humira (N=324)	Total (N=648)
	Number (%) of patients		
Total number of TEAEs classified as infection	**142**	**141**	**283**
Number of patients with at least 1 TEAE classified as infection	**97 (29.9)**	**103 (31.8)**	**200 (30.9)**
Related	41 (12.7)	43 (13.3)	84 (13.0)
Unrelated	60 (18.5)	65 (20.1)	125 (19.3)
Infections and infestations	**97 (29.9)**	**103 (31.8)**	**200 (30.9)**
Nasopharyngitis	17 (5.2)	20 (6.2)	37 (5.7)
Upper respiratory tract infection	17 (5.2)	20 (6.2)	37 (5.7)
Urinary tract infection [a]	15 (4.6)	14 (4.3)	29 (4.5)
Latent tuberculosis	12 (3.7)	15 (4.6)	27 (4.2)
Pharyngitis	9 (2.8)	10 (3.1)	19 (2.9)
Oral herpes	7 (2.2)	8 (2.5)	15 (2.3)
Bronchitis	7 (2.2)	1 (0.3)	8 (1.2)
Rhinitis	3 (0.9)	5 (1.5)	8 (1.2)
Tonsillitis	2 (0.6)	5 (1.5)	7 (1.1)

System Organ Class Preferred Term	CT-P17 (N=324)	EU-approved Humira (N=324)	Total (N=648)
	Number (%) of patients		
Total number of TEAEs classified as injection site reactions	**27**	**70** [a]	**97**
Number of patients with at least 1 TEAE classified as injection site reactions	**16 (4.9)**	**22 (6.8)**	**38 (5.9)**
Related	16 (4.9)	21 (6.5)	37 (5.7)
Unrelated	0	1 (0.3)	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions	**16 (4.9)**	**22 (6.8)**	**38 (5.9)**
Injection site reaction	16 (4.9)	22 (6.8)	38 (5.9)
Related	16 (4.9)	21 (6.5)	37 (5.7)
Grade 1	12 (3.7)	15 (4.6)	27 (4.2)
Grade 2	4 (1.2)	6 (1.9)	10 (1.5)
Unrelated	0	1 (0.3) [b]	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	1 (0.2)

- 악성종양: CT-P17 투여군에서 1(0.3%)명의 환자에서 3등급 유방암이 보고되었으며, 이는 연구자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 판단되었음.

7. 임상 화학실 평가

- 전반적으로, CT-P17 및 대조약 투여군 사이의 모든 혈액학, 혈청 화학 및 소변 검사 수치 파라미터의 평균 및 중간 값의 주목할만한 차이는 나타나지 않았음.
- CTCAE 등급에 따라 증가한 크레아틴 인산화효소(CPK)를 포함한 대부분의 실험실 파라미터는 아달리무맙의 이미 알려진 안전성 프로파일을 반영함.
- 실험실 파라미터의 다수는 CTCAE 등급을 나타내지 않거나, 또는 각 실험실 파라미터

에 대해 CTCAE 1 또는 2 등급을 나타냈으며 일반적으로 CTCAE 3 등급 또는 그 이상의 화학 및 혈액학적 실험실 파라미터에 대해 2 가지 투여군에서 주목할 만한 차이는 나타나지 않았음.

Parameter CTCAE Grade, n (%)	CT-P17 (N=324)	EU-Humira® (N=324)
Chemistry		
ALT increased		
Grade 3	1 (0.3)	3 (0.9)
AST increased		
Grade 3	1 (0.3)	0
Cholesterol high		
Grade 3	2 (0.6)	1 (0.3)
Grade 4	1 (0.3)	0
CPK increased		
Grade 3	1(0.3)	2(0.6)
Grade 4	0	1(0.3)
GGT increased		
Grade 3	0	1(0.3)
Grade 4	0	1(0.3)
Hyperkalemia		
Grade 3	0	1(0.3)
Hypokalemia		
Grade 3	1(0.3)	0
Hyponatremia		
Parameter CTCAE Grade, n (%)	**CT-P17** **(N=324)**	**EU-Humira®** **(N=324)**
Grade 3	0	1(0.3)
Grade 4	1(0.3)	1(0.3)
Hypertriglyceridemia		
Grade 3	3 (0.9)	4 (1.2)
Grade 4	2 (0.6)	0
Hematology		
Anemia		
Grade 3	0	2 (0.6)
Haemoglobin increased		
Grade 3	1(0.3)	0
WBC decreased		
Grade 3	6 (1.9)	3 (0.9)
Lymphocyte count decreased		
Grade 3	0	2(0.6)
Neutrophil count decreased		
Grade 3	10 (3.1)	10 (3.1)
Grade 4	10 (3.1)	10 (3.1)

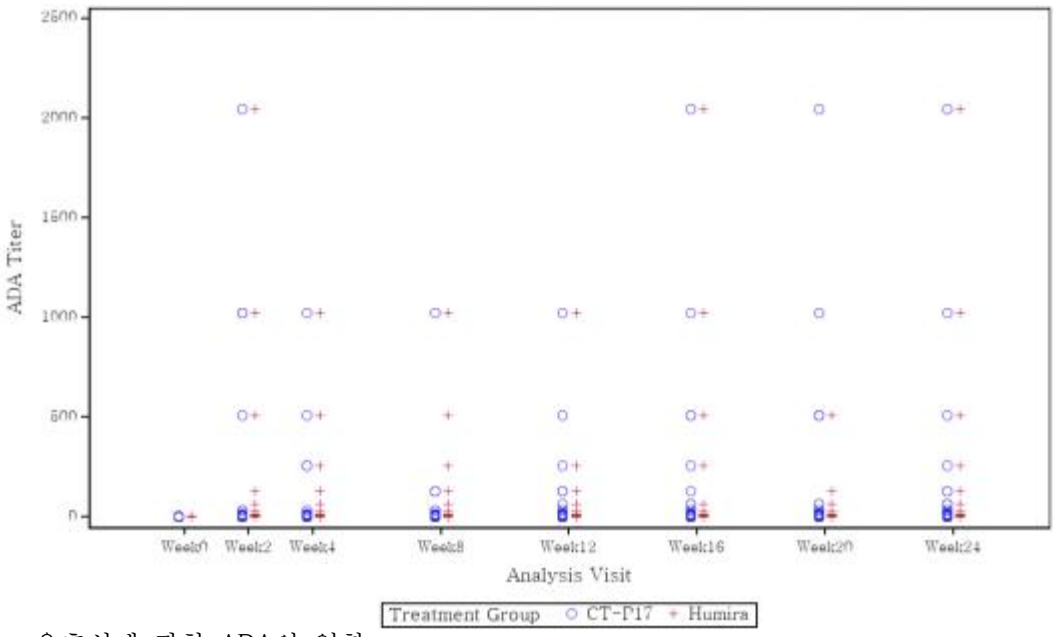
- 활력 징후 값의 베이스라인으로부터의 평균 변화는 작았으며, 어느 시점에서도 두 투여군 사이에 주목할만한 차이는 나타나지 않았음.
- 대다수의 환자는 정상 베이스라인 신체 검사 결과를 보였고, 매 방문마다 정상을 유지하였음.
- 대다수의 환자는 정상 베이스라인 신체 검사 결과를 보였고, 매 방문마다 정상을 유지하였음.
- 대다수의 환자는 각 시점에 IGRA 음성이었으며 양성 IGRA 결과 및 음성 Chest X-ray 결과는 CT-P17 투여군에서 12(3.7%)명, EU-휴미라 투여군에서 17(5.2%)명에서 보고되었음. 안전성 모집단 중 비정상적이고 임상적으로 유의한 흉부 X-선 검사 결과는 제 14 주에 EU-휴미라 투여군에서 1 (0.3%)명의 환자에서 보고되었으며 이 시험대상자는 폐결핵의 TESAE 를 경험하였으며, 시험약 투여를 중단하였음.
- 국소 부위 통증은 100-mm VAS 를 사용하여 평가되었으며, CT-P17 및 대조약 투여군 사이에 명확하고 일관된 차이는 나타나지 않았음. 제 24 주까지 평균 (SD) VAS 점수는

시간에 따라 감소하였으며, 해당 점수는 CT-P17 및 EU-휴미라 투여군 사이의 매 방문마다 비교 동등성을 보임

8. 면역원성 평가

- 제 24 주까지 투여 후 적어도 1회 ADA 양성 결과를 보이는 피험자의 비율은 CT-P17 및 EU-휴미라 투여군에서 각각 44.1% 및 57.1%임.
- 투여 후 적어도 1회 ADA 양성을 보인 환자들 중에 CT-P17 및 EU-휴미라 투여군에서 각각 111(77.6%)명과 141(76.2%)명은 투여 후 NAb 양성 결과를 보였음.
- ADA 역가 결과는 두 투여군 간에 유사함. 대부분의 투여 후 ADA 양성 시험대상자들은 상대적으로 낮은 역가를 보임. ADA 역가에 따른 환자 분포는 투여군 사이에 비교 동등성을 보임

Visit	CT-P17 (N=324)	EU-Humira® (N=324)
	n/N (%)	
Week 0 (Pre-dose)		
ADA	11/324 (3.4%)	6/324 (1.9%)
NAb	4/11 (36.4%)	1/6 (16.7%)
Post-treatment (up to Week 24)		
ADA	143/324 (44.1%)	185/324 (57.1%)
NAb	111/143 (77.6%)	141/185 (76.2%)



· 유효성에 관한 ADA의 영향

ADA 역가에 의한 유효성의 영향에 대하여 일관된 패턴의 결과를 보이지 않았으며, ADA 역가의 효과는 투여군에서 제 24주에 ACR20/50/70 반응 비율에 대하여 통계적으로 유의하지 않았음.

· 안전성에 관한 ADA의 영향

TEAE, TESAE, 과민/알레르기 반응으로 분류되는 TEAE 및 주사 부위 반응으로 분류되는 TEAE를 경험한 환자의 비율은 ADA 양성 및 음성 하위군 모두에서 두 투여군 간에 비교 동등하였음. ADA의 존재와 이상 사례 발생 사이의 분명한 상관성은 보이지 않았음.

결론	• 24주 차 ACR20 반응으로 결정된 CT-P17의 유효성은 EU-휴미라와 동등하였음. 24주 차의 2차 유효성 평가변수의 결과는 CT-P17과 EU-휴미라 간 유사하였음. • 아달리무맙의 22주 차까지 평균 C_{trough} CT-P17과 EU-휴미라 투여군의 약동학 모집단 및 ADA 하위그룹 간에 전반적으로 유사하였음. • 24주차까지 류마티스 인자(RF), 항사이클릭-시트룰린 펩타이드(anti-CCP), CRP 및 ESR 혈청 농도를 포함하는 약력학적 결과는 CT-P17과 EU-휴미라 투여군 간 유의미한 차이가 없었음. • CT-P17의 편의성은 EU-휴미라와 유사하였음. • 24주 차까지 CT-P17은 내약성이 좋았으며 안전성 프로파일이 EU-휴미라와 유사하였음.

6.3.2 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

• 해당사항 없음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- PK 임상결과 CT-P17, EU-, US- 휴미라간의 약동학적 결과는 사전에 정의된 동등성 범위내에 포함되었으며 안전성에서도 TEAE 발생비율 및 ADA에 의한 영향 또한 군간 유사하게 나타남
- AI 및 PFS 제형간의 약동학적 결과도 사전에 정의된 동등성 범위내에 포함되어 동일한 혈중농도를 보였음
- 3상 임상결과 CT-P17, EU-휴미라간의 1차 유효성 평가변수인 24주째 ACR 20역시 사전 정의된 동등성 범위 내에 포함되었다.
  · 1상 임상 :
  2건의 임상을 통해 수행된 1상에서 각각 ADA 및 Nab에 의해 PK 및 안전성 측면에서의 유의한 차이는 확인되지 않았다.
  · 3상 임상 :
  유효성 측면에서는 24주차에 ACR20 반응률은 대조군과 동등함

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 기 허가된 대조약과 유사한 이상반응 종류 및 발생율을 확인함

6.4. 가교자료

• 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

• 동등생물의약품의 허가를 위한 생물학적 동등성, 안전성 및 유효성을 입증함

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

• 유럽허가(2021.2.11.)
• 영국허가(2021.4.1.)

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

• 이 약은 휴미라프리필드시린지주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합) 및 휴미라펜주40mg/0.4 mL (아달리무맙,유전자재조합)을 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	셀트리온	**허가일**	2021.10.15
제품명	①유플라이마프리필드시린지주 40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합) ②유플라이마펜주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver 1.1, 2021.08
주성분 및 함량	① 1 프리필드시린지 (0.4 mL) 당 아달리무맙 40 mg ② 1 프리필드펜 (0.4 mL) 당 아달리무맙 40 mg		
효능·효과 (요약)	(성인) 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 축성 척추 관절염, 성인 크론병, 건선, 궤양성 대장염, 베체트 장염, 화농성 한선염, 포도막염 (소아) 크론병(만6~만 17세), 소아 특발성 관절염, 소아 판상 건선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
심각한 감염	**· 일반적인 의약품 감시 활동** -「약사법」 제37조의3 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표4의3]에 따라 약물이상사례 보고 및 정기적인 최신 안전성 정보를 보고 **· 추가적인 의약품 감시 활동** - 국내 : 시판후 사용성적조사(Yuflyma PMS) (허가일로부터 4년, 600례)	**첨부문서(안)** 1. 경고 1) 감염 ① 심각한 감염; 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것; 3. 약물이상반응 **환자용 사용설명서** **전문가용 사용설명서**
결핵	**· 일반적인 의약품 감시 활동** -「약사법」 제37조의3 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표4의3]에 따라 약물이상사례 보고 및 정기적인 최신 안전성 정보를 보고 **· 추가적인 의약품 감시 활동** - 국내 : 시판후 사용성적조사(Yuflyma PMS) (허가일로부터 4년, 600례)	**첨부문서(안)** 1. 경고 1) 감염 ② 결핵; 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것; 3. 약물이상반응 **환자용 사용설명서** **전문가용 사용설명서**
악성종양	**· 일반적인 의약품 감시 활동** -「약사법」 제37조의3 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표4의3]에 따라 약물이상사례 보고 및 정기적	**첨부문서(안)** 1. 경고 2) 악성종양과 림프증식성 질환; 3. 약물이상반응 **환자용 사용설명서**

	인 최신 안전성 정보를 보고 **· 추가적인 의약품 감시 활동** - 국내 : 시판후 사용성적조사(Yuflyma PMS) (허가일로부터 4년, 600례)	**전문가용 사용설명서**
탈수초성 질환 (다발성 경화증, 길랑-바레증후군, 시각신경염 포함)	**· 일반적인 의약품 감시 활동** -「약사법」 제37조의3 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표4의3]에 따라 약물이상사례 보고 및 정기적인 최신 안전성 정보를 보고 **· 추가적인 의약품 감시 활동** - 국내 : 시판후 사용성적조사(Yuflyma PMS) (허가일로부터 4년, 600례)	**첨부문서(안)** 1. 경고 4) 신경학적 반응; 3. 약물이상반응 **환자용 사용설명서** **전문가용 사용설명서**
자궁 내 유플라이마에 노출된 유아에서 BCG 생백신 접종에 따른 BCG 질환	**· 일반적인 의약품 감시 활동** -「약사법」 제37조의3 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표4의3]에 따라 약물이상사례 보고 및 정기적인 최신 안전성 정보를 보고 **· 추가적인 의약품 감시 활동** - 국내 : 시판후 사용성적조사(Yuflyma PMS) (허가일로부터 4년, 600례)	**첨부문서(안)** 6. 임부 및 수유부에 대한 투여 **환자용 사용설명서** **전문가용 사용설명서**
2. 중요한 잠재적 위해성		
진행 다초점 백색질 뇌종	**· 일반적인 의약품 감시 활동** -「약사법」 제37조의3 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표4의3]에 따라 약물이상사례 보고 및 정기적인 최신 안전성 정보를 보고 **· 추가적인 의약품 감시 활동** - 국내 : 시판후 사용성적조사(Yuflyma PMS) (허가일로부터 4년, 600례)	-
가역적 후뇌 백질 뇌 병증 증후군		-
궤양성 대장염 환자에서의 대장 선암종		**첨부문서(안)** 1. 경고 2) 악성종양과 림프증식성 질환 **환자용 사용설명서** **전문가용 사용설명서**
3. 중요한 부족정보		
면역기능이 저하된 환자	· 일반적인 의약품 감시 활동 -「약사법」 제37조의3 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표4의3]에 따라 약물이상사례 보고 및 정기적인 최신 안전성 정보를 보고 **· 추가적인 의약품 감시 활동** - 국내 : 시판후 사용성적조사(Yuflyma PMS) (허가일로부터 4년, 600례)	**첨부문서(안)** 1. 경고 1) 감염
건선, 궤양성 대장염, 소아 특발성 관절염의 간헐적 치료 (episodic treatment)		-
만 6세부터 만 17세 소아 크론병 환자 치료에 대한 장기 안전성 정보		-