의약품 품목 허가보고서

접수일자		2024-11-25	접수번호	20240209307
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)셀트리온		
제 품 명		셀트리온유플라이마프리필드시린지주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아달리무맙		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 프리필드시린지(0.4 밀리리터) 중 아달리무맙 40 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2026.02.24.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 36개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		EMA('21.02.11.), FDA('23.05.23.)		
허가부서		바이오의약품허가과	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서		바이오시밀러심사과 유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	박혜원, 김세은 김호정 김효진, 민아름, 권오석, 김호정 김보라, 성윤선, 안광수
GMP* 평가부서		경인청 의료제품실사과 대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	김혜정, 이채은, 최선옥 이보라, 도원임

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인(18세 이상) 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. 크론병 코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료 유도 요법의 경우 이 약은 코르티코스테로이드제와 병용투여한다. 코르티코스테로이드제에 내약성이 없거나, 지속적인 병용투여가 부적절한 경우 단독투여할 수 있다. 5. 건선 전신치료 또는 광선요법이 필요한 성인의 중등도에서 중증의 만성 판상 건선의 치료 6. 궤양성 대장염

코르티코스테로이드 및 6-MP(6-mercaptopurine) 또는 AZA(azathioprine)를 포함한 통상적인 치료에 대해 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 성인의 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료
7. 베체트 장염
스테로이드 또는 면역억제제 등의 통상적인 치료에도 적절한 반응이 나타나지 않는 베체트 장염의 치료
8. 화농성 한선염
기존의 전신 요법에 적절한 반응을 나타내지 않는 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(6 - 17세)
일차 영양요법, 코르티코스테로이드, 면역조절제 등의 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 소아 환자(6 - 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 2세 이상의 소아 및 청소년에서 활성 다관절형 소아 특발성 관절염의 치료
(2) 골부착부위염 관련 관절염
기존 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 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 4세 이상의 어린이 및 청소년의 중증 만성 판상 건선의 치료

○ 용법·용량

환자가 자가 주사하는 것이 적절하며 필요시 치료 추적이 가능하다고 의사가 판단하는 경우, 환자는 주사방법에 대한 교육을 받은 후 이 약을 자가 주사할 수 있다.
80 mg의 투여는 하루에 40 mg을 2번 주사한다. 160 mg의 투여는 하루에 40 mg을 4번 주사하거나, 이틀에 걸쳐 40 mg을 2번씩 주사할 수 있다.
성인
1. 류마티스 관절염
성인 류마티스 관절염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다. 이 약을 투여하는 동안 메토트렉세이트의 병용투여를 유지한다.
글루코코르티코이드, 살리실산염, 비스테로이드성항염증제(NSAIDs), 진통제, 다른

DMARDs의 병용투여를 유지할 수 있다.
단독요법의 경우 이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하면 유용한 효과를 얻을 수 있다.
2. 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염
건선성 관절염, 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다.
상기 효능·효과에 대해 임상적인 반응은 보통 치료 12주 이내에 나타나며, 이 기간 내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.
3. 성인 크론병
성인 중등도에서 중증 크론병에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 주에 아달리무맙 80 mg을 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 40 mg을 투여한다. 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 유도 요법동안 이상 반응에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고, 첫 주에 160 mg을 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 80 mg을 투여할 수 있다. 유도 요법의 경우 이 약은 코르티코스테로이드제와 병용투여한다. 코르티코스테로이드제에 내약성이 없거나, 지속적인 병용투여가 부적절한 경우 단독투여할 수 있다.
유도 요법 후, 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다. 만약 투여를 중지하고 재발의 증상과 징후가 나타나면 이 약을 재투여 할 수 있다. 8주 이상의 투여 중지 후 재투여에 대한 경험은 거의 없다.
유지 요법 동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다.
이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하면 유용한 효과를 얻을 수 있다.
4주까지 반응을 보이지 않는 환자의 경우 12주까지 투여하여 반응을 나타낼 수 있다. 이 기간 내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.
4. 건선
성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회에 아달리무맙 80 mg을 피하로 투여하고, 이어서 첫 투여 후 1주일 후에 40 mg을 격주로 투여한다.
16주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.
충분한 반응이 나타나지 않는 환자는 40mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다. 증량 후 충분한 반응이 나타나지 않는 환자의 경우에는 이 약의 지속적 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여의 유용성과 위험성을 신중히 재고한다.
5. 궤양성 대장염
성인 중등도에서 중증의 궤양성 대장염에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 160 mg을 투여하고 첫 투여 2주 후에 80 mg을 투여하는 것이다. 유도 요법 후 40 mg을

격주로 피하주사한다.
유지 요법 동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다.
이 약에 대한 반응이 감소한 환자 중 일부는 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다.
지금까지 나온 데이터에 따르면 임상 반응은 대체로 투여 2-8주 이내에 도달한다. 이 기간 내에 반응을 보이지 않은 환자의 경우 투여 지속여부를 신중히 재고한다.
6. 베체트 장염
성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회에 160 mg을 피하로 투여하고 이어서 첫 투여 2주 후에 80 mg을 투여한다. 첫 투여 4주 후부터는 40 mg을 격주로 투여한다.
12주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다.
7. 화농성 한선염
이 약의 권장용량은 첫 회에 160 mg을 피하로 투여하고, 이어서 첫 투여 2주 후에 80 mg을 투여한다. 첫 투여 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
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 미만	• 첫 주에 40mg 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 20mg 투여 • 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 고용량의 유도요법 동안 이상사례에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고 아래 용량을 투여할 수 있다. - 첫 주에 80mg 투여하고, 첫 투여 후 2주 후에 40mg 투여	20mg 격주 투여
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 미만: 20 mg 매주 투여
- 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 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
10 kg 이상 30 kg 미만	20mg 격주 투여
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

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

체중 (kg)	용량
15 kg 이상 30 kg 미만	20mg 격주 투여
30 kg 이상	40mg 격주 투여

이 약은 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
15 kg 이상 30 kg 이상	20mg을 처음 2회는 매주 피하주사하고, 이후에는 격주 투여
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 4세 미만의 어린이에게 이 약을 사용한 적은 없다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 휴미라프리필드시린지주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합) 및 휴미라펜주40mg/0.4mL(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 5 개월까지 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 상담

하여 결정되어야 하며, 심각한 진균 감염의 위험 및 항진균 치료의 위험을 모두 고려하여야 한다. 심각한 진균 감염이 발생한 환자 또한 감염이 조절되기 전까지 TNF 저해제의 사용 중단이 고려되어야 한다.

2) 악성종양과 림프증식성 질환

TNF 저해제에 대한 임상시험의 대조 시험동안 TNF 저해제를 투여받은 환자에서 대조군 환자에 비해 더 많은 림프종 사례가 관찰되었다. 그러나 발생이 드물었고 위약군 환자의 추적조사기간이 TNF 저해제를 투여받은 환자에 비해 더 짧았다. 더욱이 오래 지속된, 매우 활동성인, 염증성 질환을 가진 류마티스 관절염 환자는 림프종의 기저 위험(background risk)이 증가되어 있고 이는 위험 추정을 어렵게 한다. 아달리무맙을 이용한 장기간 공개 임상시험에서 악성종양의 전체 발현율은 나이, 성별, 인종이 맞춰진 전체 인구에서 예상되는 발현율과 유사했다. 현재의 지식으로 TNF 저해제를 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 30 개월 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 HSTCL 의 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 (2 배까지) 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 악성종양이 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) B 형 간염 재활성화
아달리무맙을 포함한 TNF 저해제의 사용으로 B 형 간염 만성 보균자에서 병증이 재활성화 될 수 있으며, 일부는 치명적이었다. 이 보고내용의 대부분은 다른 면역억제제를 함께 투여받는 환자에게서 나타났으며, 이는 또한 B 형 간염 재활성화를 일으킬 수 있다. B 형 간염의 감염 위험이 있는 환자는 아달리무맙을 투여 받기 전 감염 여부에 대한 검사를 하여야 한다. B 형 간염 보균자로 확인된 환자에게 TNF 저해제를 처방하는 경우, 의사는 주의를 기울여야 한다. B 형 간염 보균자이고, TNF 저해제의 치료를 요하는 환자는 아달리무맙을 투여 받는 동안과 투여가 끝난 후 수 개월 동안 감염의 증상/징후를 철저히 관찰해야 한다. B 형 간염 보균자의 재활성화를 방지하기 위해 항바이러스제와 TNF 저해제를 함께 사용하는 것에 대한 적절한 치료법은 알려진 바 없다. B 형 간염이 재활성화 된 경우 아달리무맙의 투여를 중지하고 적절한 치료와 함께 항바이러스제 치료를 시작해야 한다
4) 신경학적 반응
아달리무맙을 포함한 다른 TNF 저해제는 드물게, 다발성 경화증 및 시신경염을 포함한 중추신경계 탈수초성질환(demyelinating disease)과 길랑 바레 증후군(Guillian Barre syndrome)을 포함한 말초 탈수초성질환의 임상 증상 및/또는 방사선 증거의 새로운 발현 혹은 악화와 관련이 있다. 중추신경계 및 말초신경계 탈수초성질환의 기왕력이 있거나 최근에 발현된 환자에게 아달리무맙의 투여를 고려하는 경우 주의를 기울여야 한다. 이러한 이상이 진행되면 아달리무맙의 중단을 고려하여야 한다.
중등도 포도막염과 중추 신경계 탈수초성장애 간의 연관성은 알려져있다. 비-감염성 중등도 포도막염 환자에서 아달리무맙 치료 전 중추신경계 탈수초성 장애 여부를 측정하는 신경학적 평가를 하여야 한다.

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

3. 이상사례
1) 아달리무맙은 치료적 확증 대조 및 공개 임상시험을 통해 60 개월 이상에 걸쳐 9,506 명의 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 1 의 자료는 대조 임상시험 기간 동안 아달리무맙을 투여받은 6,089 명의 환자와 위약 또는 활성 대조약을 투여받은 3,801 명의 환자를 포함한 주요 대조 임상시험 결과를 근거로 한 것이다. 주요 임상시험 중 이중 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 1 은 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	자주	양성종양, 악성흑색종을 제외한

신생물(낭종 및 폴립 포함)(*)		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 이상	매우 자주	발진(박리성 발진 포함)
	자주	가려움증, 두드러기, 타박상(자색반증 포함), 피부염(습진 포함), 조갑박리증, 다한증
	때때로	야간발한, 흉터
근골격계 및 결합조직 이상	매우 자주	근골격통
	자주	근경련(혈중크레아틴인산활성효소 증가 포함)
	때때로	횡문근융해, 전신홍반루푸스
신장 및 비뇨 이상	자주	혈뇨, 신기능 손상
	때때로	야뇨증

생식기계 및 유방 이상	때때로	발기부전
전신이상 및 투여 부위 이상	매우 자주	주사부위반응(주사부위 홍반 포함)
	자주	흉통, 부종
	때때로	염증
임상 실험실 검사	자주	응고 및 출혈이상(활성화부분트롬보플라스틴시간 지연 포함), 자가항체시험 양성(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 8 개월 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 249 명에서의 임상시험 동안 악성종양이 관찰되지 않았다. 또한, 소아 크론병 환자를 대상으로 498.1 환자-년 노출된 192 명에서의 임상시험 동안 악성종양이 관찰되지 않았다.

판상 건선 소아 환자를 대상으로 80.0 환자-년 노출된 77 명의 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 12 주 이상 실시한 성인에 대한 주요 대조 임상시험에서 림프종, 비흑색종 피부암 이외에도 악성종양이 투여군 5,291 명 중에서 6.8/1,000 환자-년, 대조군 3,444 명 중에서 6.3/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다(치료기간의 중간값은 아달리무맙의 투여군에서는 4.0 개월, 대조군에서는 3.8 개월이었다). 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 3.3 년이며, 최소 1 년 동안 아달리무맙을 투여받은 6,427 명의 환자들 또는 26,439.6 환자-년 투여를 초과하는 치료 시작 1 년 이내에 악성종양으로 발전한 환자들을 포함했다.

2003 년 1 월부터 2010 년 12 월까지의 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 5 건의 임상시험 중 여러 시점에서 혈청 내 자가항체에 대한 검사를 실시했다. 이러한 적절히 디자인된 대조 임상시험에서 기저 항핵항체(ANA, anti-nuclear antibody)가 음성이었던 환자 중 아달리무맙 투여군의 11.9%와 위약 및 활성 대조군의 8.1%에서 24 주째 양성을 나타냈다. 모든 류마티스 관절염과 건선성 관절염에 대해 아달리무맙을 투여받은 3,441 명 중 2 명에서 새롭게 발생된 루푸스양 증후군임을 시사하는 임상 증상이 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(4 건의 임상시험), ALT 의 상승은 아달리무맙 또는 위약을 투여한 환자에서 유사했다. 초기 류마티스 관절염 환자에서(3 년 미만의 유병기간)(1 건의 임상시험), ALT 의 상승은 병용투여군(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 : ALT 의 상승은 류마티스 관절염 임상시험의 환자에 비해 건선성 관절염 환자에 대한 임상시험(2 건의 임상시험)에서 더 자주 발생하였다.

• 모든 류마티스 관절염, 다관절형 소아 특발성 관절염 및 건선성 관절염 임상시험에서, 상승된 ALT 를 나타내는 환자들은 증상이 없었고, 대부분 상승이 일시적이며 투여 지속시 소실되었다.

• 크론병 및 궤양성 대장염 임상시험 : 대조 임상시험에서 아달리무맙 투여군과 대조군간의 ALT 상승은 유사하였다.

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

• 소아 특발성 관절염 임상시험 : 4 - 17 세 다관절형 소아 특발성 관절염 환자와 6 - 17 세 골부착부위염 관절염 환자의 3 상 대조 임상 시험에서, 투여군의 6.1%와 대조군의 1.3%에서 ≥ 3 X ULN 의 ALT 상승이 발생하였다. 대부분의 ALT 상승은 메토트렉세이트 병용 사용에 따라 발생하였다. 2 세에서 4 세 미만의 다관절형 소아 특발성 관절염 환자에 대한 3 상 임상시험에서, ≥ 3 X ULN 의 ALT 상승은 발생하지 않았다.

• 판상 건선 임상시험 : 판상 건선 소아 환자에 대한 3 상 임상시험에서 ≥ 3 X ULN 의 ALT 상승은 발생하지 않았다.

• 포도막염 임상시험: 포도막염에 대한 대조 임상시험에서, 투여군의 2.4%와 대조군의 2.4%에서 ≥ 3 X ULN 의 ALT 상승이 발생하였다.

모든 적응증의 임상시험에서 상승된 ALT 를 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, 자가 면역성 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) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과(휴미라프리필드시린지주(아달리무맙))

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

국내에서 1,698 명(류마티스 관절염 652 명, 건선성 관절염 47 명, 강직성 척추염 925 명, 크론병 73 명, 건선 1 명)을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 10.07%(171 명/1,698 명, 238 건)이었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 6.83%(116 명/1,698 명, 141 건)이며, 주사부위 반응 19 건(1.11%), 가려움(증) 9 건(0.53%), 발진 8 건(0.47%), 대상포진, 상기도 감염, 두드러기 각 4 건(0.24%), 신우신염, 홍반, 복통, 어지러움, 두통 각 3 건(0.18%), 연조직염, 폐결핵, 결핵성 복막염, 폐렴, 결핵, 피부반응, 알레르기성 피부염, 림프종, 근육통, 기침, 림프절병증 각 2 건(0.12%), 모낭염, 신장결핵, 비염, 편도염, 말라리아, 기관지 폐렴, B 형 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 1 건(0.06%)이 보고되었다.
중대한 이상사례 발현율은 2.77%(47 명/1,698 명, 63 건)이며, 신우신염, 복통이 각 4 건이었으며 폐렴, 폐 결핵, 대상포진, 결핵성 복막염, 결핵, 설사, 구토, 가려움(증)이 각각 2 건이며 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 1 건이 보고되었다.
이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 1.47%(25 명/1,698 명, 30 건)이며, 신우신염 3 건, 복통, 폐결핵, 대상포진, 결핵성 복막염, 결핵, 가려움(증) 각 2 건, 폐렴, 신장결핵, 말라리아, 감염성 윤활낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 복막염, 홍반, 발진, 골관절염, 갑상선암, 급성 골수성 백혈병, 폐출혈, 혈중 크레아티닌 증가, 간독성, 찔림 알레르기 각 1 건이 보고되었다.
예상하지 못한 이상사례 발현율은 3.24%(55 명/1,698 명, 61 건)이며, 설사, 콧물 각 5 건, 관절 종창, 포도막염 각 3 건, 등 통증, 사지 통증, 감각 이상, 무력(증), 림프절병증 각 2 건, 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 1 건이 보고되었다.
이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.24%(21 명/1,698 명, 21 건)이며, 림프절병증은 2 건, 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 1 건이 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 1.12%(19 명/1,698 명, 20 건)이며, 설사는 2 건, 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 1 건이 보고되었고, 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.35%(6 명/1,698 명, 6 건)이며, 복막염, 말라리아, 감염성 윤활낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 폐 출혈, 간독성 각 1 건이 보고되었다.
② 국내에서 4 년 동안 소아 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염, 골부착부위염 관련 관절염) 환자 28 명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 21.43%(6 명/28 명, 8 건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 17.86%(5 명/28 명, 7 건)이며, 독감 10.71%(3 명/28 명, 3 건) 등 통증, 관절부기, 두드러기, 발열 각 3.57%(1 명/28 명, 1 건)이 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 3.57%(1 명/28 명, 1 건)이며, 홍반이 3.57%(1 명/28 명, 1 건) 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

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

③ 국내에서 4 년 동안 소아 크론병 환자 143 명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 18.18%(26 명/143 명, 47 건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 14.69%(21 명/143 명, 26 건)이며, 백혈구감소증 2.80%(4 명/143 명, 4 건), 발진 2.10%(3 명/143 명, 3 건), 설사, ALT 증가, AST 증가 각 1.40%(2 명/143 명, 2 건), 대변내혈액, 마비성장폐쇄, 장천공, 가려움증, 국소피부반응, 두드러기, 상세불명의간기능검사이상, 충수돌기염, 권태, 주사부위홍반, 칸디다증, 신우신염, 모낭염이 각 0.70%(1 명/143 명, 1 건) 보고되었다.

중대한 이상사례 발현율은 5.59%(8 명/143 명, 13 건)이며, 복통 1.40%(2 명/143 명, 2 건), 창자괴사, 대변내혈액, 마비성장폐쇄, 장폐쇄, 장천공, 소장폐쇄, 충수돌기염, 복막염, 열, 칸디다증, 신우신염이 각 0.70%(1 명/143 명, 1 건) 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 3.50%(5 명/143 명, 5 건)이며, 마비성장폐쇄, 장천공, 충수돌기염, 칸디다증, 신우신염이 각 0.70%(1 명/143 명, 1 건) 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 6.29%(9 명/143 명, 17 건)이며, AST 증가 2.10%(3 명/143 명, 3 건), 창자협착증 1.40%(2 명/143 명, 2 건), 대장혈종, 위장염, 창자괴사, 마비성장폐쇄, 장폐쇄, 소장폐쇄, 충수돌기염, 헬리코박터파이로리위염, C 반응단백질증가, 적혈구침강속도증가, 난치성통증, 명시안된수술후합병증이 각 0.70%(1 명/143 명, 1 건) 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 2.80%(4 명/143 명, 4 건)이며, AST 증가 1.40%(2 명/143 명, 2 건), 마비성장폐쇄, 충수돌기염이 각 0.70%(1 명/143 명, 1 건) 보고되었다.

중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 3.50%(5 명/143 명, 5 건)이며, 창자괴사, 마비성장폐쇄, 장폐쇄, 소장폐쇄, 충수돌기염이 각 0.70%(1 명/143 명, 1 건) 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.40%(2 명/143 명, 2 건), 마비성장폐쇄, 충수돌기염이 각 0.70%(1 명/143 명, 1 건) 보고되었다.

④ 국내에서 4 년 동안 성인 화농성 한선염 환자 및 소아 판상 건선 환자 19 명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 42.11%(8 명/19 명, 12 건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 31.58%(6 명/19 명, 10 건)이며, 한선염 15.79%(3 명/19 명, 4 건), 여드름 5.26%(1 명/19 명, 2 건), 소양증, 종기, 편도염, 발열이 각각 5.26%(1 명/19 명, 1 건)으로 보고되었다. 중대한 이상사례 및 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례 발현율은 21.05%(4 명/19 명, 6 건)이었고, 한선염 15.79%(3 명/19 명, 4 건), 여드름 5.26%(1 명/19 명, 2 건)으로 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 21.05%(4 명/19 명, 6 건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 및 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

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

⑥ 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2021.5.31)와 재심사 종료 시점에서 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 : C 반응단백질증가, 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

14) 국내 관찰연구 결과

국내에서 베체트장염에 대해 6년 동안 50명을 대상으로 관찰 연구한 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 72%(36/50, 총 122건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 8%(4 명/50 명, 11 건)	예상하지 못한 약물이상반응 14%(7 명/50 명, 9 건)
때때로 (0.1~5%미만)	각종 위장관 장애	복통, 상복부 통증, 설사, 오심	입 궤양 형성, 베체트 증후군, 상복부 통증, 변비
	감염 및 기생충 감염	급성 신수신염, 파종 결핵, 인두염	
	각종 정신 장애		수면 장애
	전진 장애 및 투여 부위 병태	발열	주사 부위 경화
	대사 및 영양 장애	섭식 저하	섭식 저하
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	
	피부 및 피하 조직 장애		접촉 피부염

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 64 명의 류마티스 관절염 환자에 대한 시험에서 지연성 과민반응의 억제, 면역글로불린 억제 또는 effector T-와 B 세포, 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 226 명의 성인 류마티스 관절염 환자에 대한 시험에서 표준 23 가 폐구균 백신과 3 가 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 장기투여가 자가면역질환 발생에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 만일 아달리

무맙으로 치료 후 환자에게서 루푸스양 징후를 암시하는 증상을 나타내고 dsDNA 에 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 투여 동안 관절성형술을 받는 환자에 대한 안전성 경험은 제한적이다.
9) 소장 폐색증 : 크론병의 치료에 반응하지 않은 환자는 외과적 치료를 요하는 고정된 섬유성 협착을 보일 수 있다. 아달리무맙이 협착을 일으키거나 악화시키지 않는다는 것을 나타내는 자료가 있다.
10) 간 • 신장애 환자 : 이러한 환자군에 대해서 연구되지 않았으며 권장 용량이 없다.
11) 아달리무맙이 운전이나 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다.

5. 상호작용

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 원숭이에 대한 발생독성시험에서 모체 독성, 배아 독성 또는 최기형성이 나타나지 않았다. 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 5 개월간 피임을 지속할 것을 고려하여야 한다.
임신 중 노출에 대한 전향적 코호트 등록 연구에서, 임신 1 기 동안 아달리무맙을 최소 1 회 투여한 류마티스 관절염 또는 크론병이 있는 257 명의 여성과 아달리무맙을 투여받지 않은 류마티스 관절염 또는 크론병이 있는 120 명의 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 ratio 는 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 5 개월 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 18세 미만 소아에 대한 투여는 권장되지 않는다[소아 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염, 골부착부위염 관련 관절염), 크론병(6 - 17세) 및 판상 건선 제외].

8. 고령자에 대한 투여

아달리무맙의 용량 조절이 요구되지 않는다. 아달리무맙의 임상시험에 참가한 환자

중 65세 이상이 9.4%이고 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

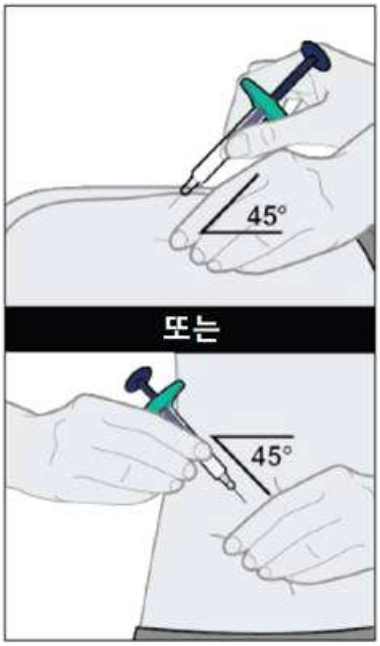
1) 주사방법에 대한 교육을 받은 후 환자가 자가주사할 경우, 자가주사 부위는 대퇴부 또는 복부를 포함하며 주사부위는 교대로 바꿔야 한다. 새로운 주사부위는 앞서 주사한 부위에서 최소 3 cm 정도 떨어져서 주사한다.

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

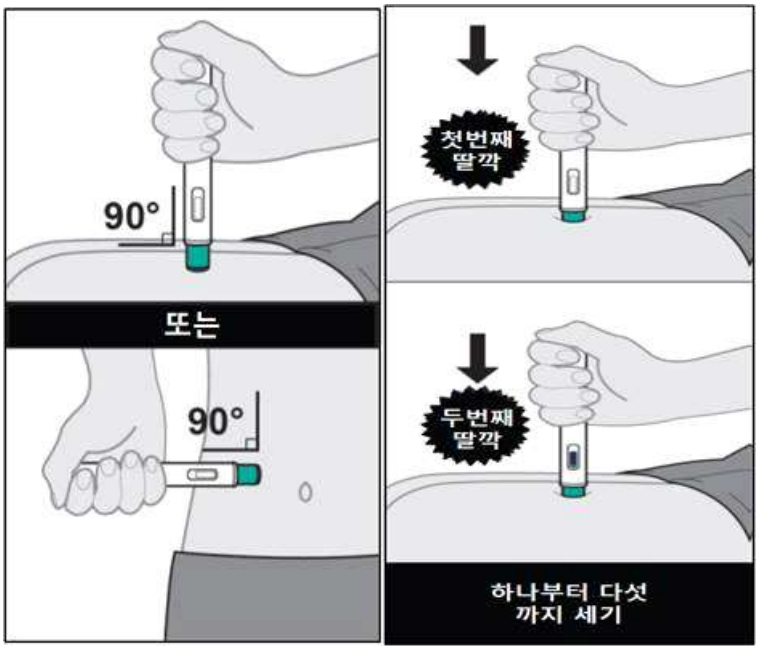
주사부위를 동봉된 알콜솜으로 닦는다. 주사바늘 덮개를 벗기고, 주사부위를 부드럽게 잡아 고정한 후 피부와 45도 각도로 주사한다.



4) 펜(pen)형

① 주사부위를 동봉된 알콜솜으로 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(90 도)이 되도록 놓는다. 이때 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.

13. 전문가를 위한 정보

1) 임상약리학적 정보

① 일반 정보

아달리무맙은 TNF에 특이적으로 결합하여 TNF와 p55 및 p75 세포 표면 TNF 수용체의 상호작용을 차단함으로써 TNF의 생물학적 기능을 중화시킨다. TNF는 자연적으로 발생하는 사이토카인으로서 정상적인 염증 및 면역 반응에 관여한다. 또한 아달리무맙은 백혈구 이동(ELAM-1, VCAM-1 및 ICAM-1, IC50 1-2 × 10^{-10}M)의 원인이 되는 부착 분자의 수치 변화와 같이 TNF에 의해 유도되거나 조절되는 생물학적 반응을 조절한다.

② 약력학적 정보

아달리무맙을 투여한 후 류마티스 관절염 환자에서 베이스라인과 비교하여 염증의 급성 단계 반응물질(C-반응성 단백질[C-reactive protein; CRP]과 적혈구 침강속도[erythrocyte sedimentation rate; ESR] 과 혈중 사이토카인[IL-6]) 수치가 급격히 감소하였다. 또한 소아 특발성 관절염, 크론병, 궤양성 대장염 및 화농성 한선염 환자에서 CRP 수치 감소뿐만 아니라 크론병 환자의 대장에서 인간 백혈구 항원(human leukocyte antigen; HLA-DR) 및 골수세포형과산화효소(myeloperoxidase; MPO)와 같은 염증 표지자와 TNF가 유의하게 감소하였다. 연골 손상의 원인이 되는 조직 리모델링을 일으키는matrix metalloproteinase(MMP-1 및 MMP-3)의 혈중 수치 또한 아달리무맙의 투여 후 감소하였다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 환자는 경증부터 중등도의 빈혈 및 림프구 수 감소뿐 아니라 호중구와 혈소판 수 증가를 종종 경험한다. 아달리무맙을 투여 받은 환자는 대개 만성 염증의 혈액학적 징후에서 개선을 경험하였다.

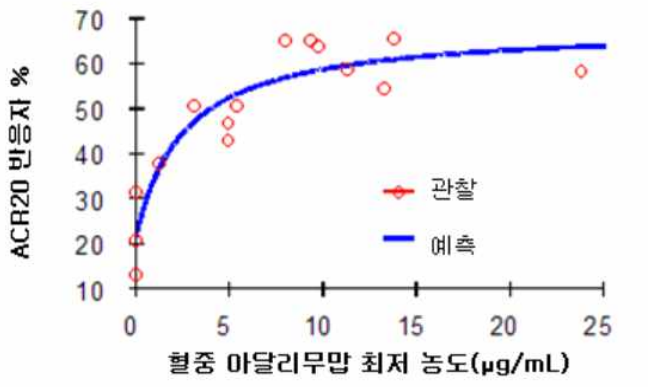


그림 1: 농도-효과 연관성

③ 약동학적 정보

흡수
건강한 성인 대상자 59명에게 아달리무맙 40 mg을 단회 피하 투여한 아달리무맙의 흡수 및 분포는 느리며 투여 후 약 5일 뒤에 평균 최대 혈중 농도에 도달하였다. 3건의 시험에서 40 mg 단회 피하 투여 후 추정한 아달리무맙의 절대 생체이용률은 평균 64%였다.
분포 및 배설
아달리무맙의 단일 투여 약동학은 0.25-10 mg/kg 범위의 정맥 내 투여에 대한 여러 시험에서 확인되었다. 4.7-6.0 L 범위의 분포 용적(distribution volume; Vss)은 아달리무맙이 혈관과 혈관 외액 사이에 거의 비슷하게 분포함을 나타내었다. 아달리무맙은 일반적으로 12 mL/h 이하의 청소율로 천천히 배설된다. 평균 최종 단계 반감기는 약 2주였으며 범위는 10-20일이었다. 청소율 및 반감기는 시험된 투여량 범위에서 상대적으로 변화가 없었고 최종 반감기는 IV 투여 및 SC 투여에서 비슷하였다. 여러 류마티스 관절염환자 활액에서의 혈중 아달리무맙 농도 범위는 31-96%였다.
정상상태(steady-state)에서의 약동학
류마티스 관절염 환자에게 격주로 아달리무맙 40 mg을 SC 투여한 후의 반감기를 근거로 아달리무맙의 축적을 예측할 수 있었으며 평균 정상상태 최저 농도는 각각 약 5 mcg/mL(메토트렉세이트[MTX] 병용 투여하지 않은 경우) 및 8-9 mcg/mL (MTX 병용 투여한 경우)였다. 정상상태 혈중 아달리무맙 최저 수치는 격주 및 매주 SC 투여한 20, 40 및 80 mg의 투여량에 따라 거의 비례적으로 증가하였다. 2년 이상의 장기간 투여 시험에서 시간에 따른 청소율의 변화는 확인되지 않았다.
건선 환자의 경우 메토트렉세이트의 병용 투여 없이 아달리무맙 40 mg 격주 투여 동안 평균 정상상태 최저 농도는 5 mcg/mL였다.
0주차에 아달리무맙 160mg을 투여 받은 후 2주차에 80 mg을 투여 받은 화농성 한선염 환자의 혈중 아달리무맙 최저 농도는 2주차와 4주차에 약 7-8 mcg/mL에 도달하였다. 12주차부터 36주차까지의 평균 정상상태 최저 농도는 매주 아달리무맙 40 mg 투여 동안 약 8-10 mcg/mL였다.
포도막염 환자의 경우 0주차에 도입용량인 아달리무맙 80 mg을 투여하고 1주차부터 격주마다 아달리무맙 40 mg을 투여했을 때 평균 정상상태 농도는 약 8-10 mcg/mL였다.
집단 약동학과 약동학/약력학 모델링 및 시뮬레이션 결과, 매주 40 mg의 아달리무맙 투여와 비교하여 격주 80 mg 투여한 환자의 아달리무맙 노출 및 효능이 유사한 것으로 예측하였다(성인 류마티스 관절염, 화농성 한선염, 궤양성 대장염, 크론병 또는 건선환자 및 40kg 이상의 소아 크론병 환자).
1,200명 이상 환자 데이터의 집단 약동학 분석을 통해 메토트렉세이트의 병용 투여가 아달리무맙의 겉보기 청소율(apparent clearance; CL/F)에 본질적인 영향을 미친다는 것이 확인되었다('5. 상호작용' 참조). 예상한 바와 같이 체중 증가 및 항-아달리무맙 항체의 존재 하에 아달리무맙의 겉보기 청소율이 높아지는 경향이 있었다.
보다 중요하지 않은 다른 요인들도 확인하였다. 권장된 투여량보다 낮은 투여량을 받은 환자, 높은 류마티스인자를 가진 환자 또는 CRP 농도가 높은 환자의 겉보기 청소

율은 높을 것으로 예측되었다. 이러한 요인은 임상적으로 중요할 가능성이 낮다.
비방사선학적 축성 척추관절염 환자에게 격주마다 아달리무맙 40 mg을 피하투여한 후 68주차의 평균(±SD) 최저 정상상태 농도는 8.0 ± 4.6 μg/mL였다.
크론병 환자의 경우, 0주차에 유도용량인 아달리무맙 160 mg을 투여하고 2주차에 아달리무맙 80 mg을 투여했을 때 2주차와 4주차의 평균 혈중 아달리무맙 최저 수치는 약 12 mcg/mL였다. 격주마다 아달리무맙 40 mg의 유지용량을 투여 받은 크론병 환자에서 24주차와 56주차의 평균 정상상태 최저 수치는 약 7 mcg/mL로 관찰되었다.
궤양성 대장염 환자의 경우, 0주차에 유도용량인 아달리무맙 160 mg을 투여하고 2주차에 아달리무맙 80 mg을 투여했을 때 유도 기간 동안의 혈중 아달리무맙 최저 농도는 약 12 mcg/mL에 도달하였다. 격주마다 아달리무맙 40 mg의 유지용량을 투여 받은 궤양성 대장염 환자에서의 평균 정상상태 최저 수치는 약 8 mcg/mL로 관찰되었다.
베체트병이 있는 일본 환자의 경우, 0주차에 도입용량인 아달리무맙 160 mg을 투여하고 2주차에 아달리무맙 80 mg을 투여했을 때 유도 기간 동안의 혈중 아달리무맙 최저 농도는 약 13 mcg/mL에 도달하였다. 격주마다 아달리무맙 40 mg의 유지용량을 투여 받은 장내 베체트병이 있는 일본 환자에서의 평균 정상상태 최저 수치는 약 9 mcg/mL로 관찰되었다.
특수 집단
특수한 집단에서의 약동학은 집단 약동학 분석을 사용하여 조사하였다.
고령 환자
연령은 아달리무맙의 겉보기 청소율에 대해 최소한의 영향을 미치는 것으로 나타났다. 집단 분석에서 40 – 65세 환자(n=850) 및 ≥ 65세 환자(n=287)의 평균 체중을 보정한 청소율은 각각 0.33 및 0.30mL/h/kg이었다.
소아 환자
다관절형 소아 특발성 관절염이 있는 4 – 17세의 환자에게 격주마다 아달리무맙 24 mg/m^2(최대 40 mg)를 피하투여한 후 평균 최저 정상상태(20-48주차에 측정한 수치) 혈중 아달리무맙 농도는 아달리무맙과 메토트렉세이트를 병용 투여했을 때 5.6 ± 5.6 μg/mL (102% CV), 메토트렉세이트를 병용 투여하지 않았을 때 10.9 ± 5.2 μg/mL (47.7% CV)였다. 20 mg 아달리무맙을 격주마다 피하투여한 <30 kg인 환자에서 메토트렉세이트를 병용 투여하거나 병용 투여하지 않았을 때 평균 정상상태 혈중 아달리무맙 농도는 각각 6.8 μg/mL 및 10.9 μg/mL였다. 40 mg 아달리무맙을 격주마다 피하투여한 ≥30 kg인 환자에서 메토트렉세이트를 병용 투여하거나 병용 투여하지 않았을 때 평균 정상상태 혈중 아달리무맙 농도는 각각 6.6 μg/mL 및 8.1 μg/mL였다. 다관절형 소아 특발성 관절염이 있는 2세이상 4세미만 또는 ≥ 4세의 <15 kg인 환자에게 아달리무맙 24 mg/m2를 투여했을 때의 평균 최저 정상상태 혈중 아달리무맙 농도는 아달리무맙과 메토트렉세이트를 병용 투여하지 않은 경우 6.0 ± 6.1 μg/mL (101% CV), 메토트렉세이트를 병용 투여한 경우 7.9 ± 5.6 μg/mL (71.2% CV)였다.
골부착부염 관련 관절염 환자에게 24 mg/m2(최대 40 mg)를 격주마다 피하투여한 후 평균 최저 정상상태(24주차에 측정한 수치) 혈중 아달리무맙 농도는 아달리무맙과 메

토트렉세이트를 병용 투여하지 않은 경우 8.8 ± 6.6 μg/mL, 메토트렉세이트를 병용 투여한 경우 11.8 ± 4.3 μg/mL였다.
중등증부터 중증의 활동성 크론병 소아 환자에서의 공개 연장 시험 아달리무맙 유도 용량은 0주차와 2주차에 체중 절단점(cut-off)인 40 kg에 따라 각각 160/80 mg 또는 80/40 mg이었다. 4주차에 환자는 체중에 따라 표준용량(격주 40/20 mg) 또는 저용량(격주 20/10 mg) 유지 투여군에 1:1의 비율로 무작위 배정되었다. 4주차에 도달한 평균(±SD) 혈중 아달리무맙 최저 농도는 ≥40 kg인 환자(160/80mg)의 경우 15.7 ± 6.6 μg/mL, <40 kg인 환자(80/40 mg)의 경우 10.6 ± 6.1 μg/mL였다.
무작위 배정된 치료를 지속한 환자에서 52주차의 평균(±SD) 아달리무맙 최저 농도는 표준용량 투여군의 경우 9.5 ± 5.6 μg/mL, 저용량 투여군의 경우 3.5 ± 2.2 μg/mL였다. 52주 동안 아달리무맙 격주 투여를 지속한 환자에서 평균 최저 농도는 유지되었다. 격주에서 매주 투여 요법으로 투여량을 증량한 환자의 경우 52주차의 평균(±SD) 아달리무맙 혈중 농도는 각각 15.3 ± 11.4 μg/mL(매주 40/20 mg) 및 6.7 ± 3.5 μg/mL(매주 20/10 mg)였다.
만성 판상형 건선이 있는 소아 환자에게 격주로 아달리무맙 0.8 mg/kg(최대 40 mg)을 피하투여한 후 평균 ±SD 정상상태 아달리무맙 최저 농도는 약 7.4 ± 5.8 μg/mL (79% CV)였다.
성별
환자의 체중을 보정한 후 성별과 관련된 약동학 차이는 관찰되지 않았다.
인종
인종간 면역글로불린 청소율의 차이는 예상되지 않는다. 코카시안이 아닌 인종의 제한된 데이터로부터, 아달리무맙에 대한 중요한 약동학적 차이는 관찰되지 않았다.
간장애 및 신장애 환자
간 또는 신장 기능 장애가 있는 환자에서 유효한 약동학 데이터가 없다.
질병 상태
건강한 지원자와 류마티스 관절염 환자는 유사한 아달리무맙 약동학을 보였다.

2) 임상시험 정보
① 성인
류마티스 관절염
모든 류마티스 관절염 임상시험에서 3,000명 이상의 환자를 대상으로 아달리무맙을 평가하였다. 아달리무맙의 안전성 및 유효성은 5건의 무작위배정, 이중눈가림 된 시험에서 평가하였다. 일부 환자는 60개월 이상의 기간 동안 아달리무맙을 투여 받았고, 일부는 최대 120개월의 기간 동안 아달리무맙을 투여 받았다. 아달리무맙 40 mg/0.8 mL과 비교한 아달리무맙 40 mg/0.4 mL에 대한 투여 부위 통증은 2건의 무작위 배정, 활성대조, 단일 눈가림, 두 기간 교차시험으로 평가하였다.
RA 시험 I (DE009)은 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염이 있는 18세 이상의 환자 271명을 대상으로 평가하였으며, 이 환자들은 1-4개의 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drug),(예: 히드록시클로로퀸, 경구 또는

주입 가능한 금, 아자티오프린, D-페니실라민, 설파살라진) 치료에 실패 이력이 있고 매주 12.5-25 mg (메토트렉세이트 내약성이 없는 경우 10 mg)의 메토트렉세이트에 대해 효능이 불충분하며 메토트렉세이트 투여량을 매주 10-25 mg으로 일정하게 유지하였다. 환자는 6개 이상의 종창 관절 및 9개 이상의 압통 관절이 있었으며 ACR 기준에 따라 류마티스관절염으로 진단되었다. 이들은 24주 동안 격주마다 20, 40 또는 80 mg의 아달리무맙이나 위약을 투여 받았다.

RA 시험 II (DE011)는 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염이 있는 18세 이상의 환자 544명을 대상으로 평가하였으며, 이들은 최소 하나의 DMARD(예: 메토트렉세이트, 설파살라진, 히드록시클로로퀸, 경구 또는 주입 가능한 금, D-페니실라민, 아자티오프린) 치료에 실패한 이력이 있었다. 환자는 10개 이상의 종창 관절 및 12개 이상의 압통 관절이 있었으며 ACR 기준에 따라서도 진단되었다. 이들은 26주 동안 아달리무맙 20 mg 또는 40 mg을 위약과 격주로 번갈아 피하 투여 받거나 매주 피하 투여 받았다. 위약은 동일한 기간 동안 매주 투여 받았다.

RA 시험 III (DE019)는 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염이 있는 18세 이상의 환자 619명을 대상으로 평가하였으며, 매주 12.5-25 mg (메토트렉세이트 내약성이 없는 경우 10 mg)의 메토트렉세이트에 대해 효능이 불충분하며 메토트렉세이트 투여량을 매주 12.5-25 mg으로 일정하게 유지하였다. RA 시험 I과는 다르게, RA 시험 III의 환자는 메토트렉세이트 외의 DMARD 치료 실패 이력이 필요하지 않았다. 환자는 6개 이상의 종창 관절 및 9개 이상의 압통 관절이 있었으며 ACR 기준에 따라 류마티스 관절염으로 진단되었다. 이 시험에는 3개의 군이 있었다. 첫 번째 군은 52주 동안 매주 위약을 투여 받았다. 두 번째 군은 52주 동안 매주 아달리무맙 20 mg 을 투여 받았다. 세 번째 군은 아달리무맙 40 mg과 위약을 격주로 번갈아 투여 받았다. 첫 52주 동안 투여를 완료한 후 457명의 환자는 최대 60개월 동안 격주로 아달리무맙 40 mg/메토트렉세이트를 투여 받는 공개 연장 시험에 등록되었다. 첫 52주 동안 투여를 완료한 후 457명의 환자는 최대 10년 동안 격주로 아달리무맙 40mg /메토트렉세이트를 투여 받는 공개 연장 시험에 등록되었다.

RA 시험 IV (DE031)는 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염이 있는 18세 이상의 환자 636명을 평가하였다. 이 환자들은 최소 3개월 동안 류마티스 관절염 진단에 대한 ACR 기준을 충족했으며 최소 6개의 종창 관절 및 9개의 압통 관절을 가지고 있었다. 최소한 28일 동안 치료가 안정적이었을 경우, DMARD-I 또는 기존의 류마티스 치료를 유지하는 것이 허용되었다. 환자는 24주 동안 아달리무맙 격주 40 mg투여군 또는 위약군에 무작위 배정되었다.

RA 시험 V (DE013)는 중등증에서 중증의 활동성 초기 류마티스 관절염(평균 질병 기간이 9개월 미만)이 있는 메토트렉세이트 투여 이력이 없는 성인 환자 799명을 대상으로 평가하였다. 이 시험에서는 104주 동안 류마티스 관절염에서 류마티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키고 관절 손상의 진행 속도를 줄이는 데 대한 아달리무맙 40 mg 격주/메토트렉세이트 병용 치료, 아달리무맙 40 mg 격주 단일 치료 및 메토트렉세이트 단일 치료의 효능을 평가하였다. 첫 104주 동안 투여를 완료한 후 497명의 환자는 최대 10년 동안 아달리무맙 격주로 40 mg을 투여 받는 공개 연장 시험에 등록

되었다.

RA 시험 VI 및 VII는 각각 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염이 있는 ≥ 18세 환자 60명을 대상으로 평가하였다. 등록된 환자는 당시 아달리무맙 40 mg/0.8 mL를 투여 받는 중이며 평균 투여 부위 통증이 최소 3cm (0-10cm VAS)인 환자, 또는 아달리무맙 40 mg/0.8 mL를 투여 받기 시작한 생물학적 치료 이력이 없는 환자였다. 환자는 아달리무맙 40 mg/0.8 mL 또는 아달리무맙 40 mg/0.4 mL 단일 투여군으로 무작위 배정된 후 다음 파트에 교차 투여된다.

RA 시험 I-V의 결과는 ACR 반응 기준을 사용하여 류마티스 관절염에서 개선을 보인 환자 비율로 표현하였다. RA 시험 I, II 및 III의 일차 평가변수와 RA 시험 IV의 이차 평가변수는 24주 또는 26주차에 ACR 20 반응에 도달한 환자의 비율이었다. RA 시험 V의 일차 평가변수는 52주차에 ACR 50 반응에 도달한 환자 비율이었다. RA 시험 III 및 V의 52주차에서 추가적인 일차 평가변수는 질병 진행의 지연이었다(엑스레이 결과로 확인). RA 시험 III 또한 삶의 질 변화를 일차 평가변수로 설정하였다. RA 시험 VI 및 VII의 일차 평가변수는 0-10 cm VAS로 측정한 투여 직후의 투여 부위 통증이었다.

임상 반응

RA 시험 I, II 및 III

아달리무맙을 투여 받은 환자 중 ACR 20, 50 및 70 반응에 도달한 환자 비율은 3건의 시험 모두에서 일관적이었다. 3건의 시험 결과는 표 3에 요약한다.

표 3: 위약대조 시험에서의 ACR 반응(환자 비율)

반응	RA 시험 I[a*]		RA 시험 II[a*]		RA 시험 III[a*]	
	위약/MTX	아달리무맙[b]/MTX	위약/MTX	아달리무맙[b]/MTX	위약/MTX	아달리무맙[b]/MTX
	n=60	n=63	n=110	[*]n=113	n=200	n=207
ACR20						
6개월	13.3%	65.1%	19.1%	46.0%	29.5%	63.3%
12개월	NA	NA	NA	NA	24.0%	58.9%
ACR50						
6개월	6.7%	52.4%	8.2%	22.1%	9.5%	39.1%
12개월	NA	NA	NA	NA	9.5%	41.5%
ACR70						
6개월	3.3%	23.8%	1.8%	12.4%	2.5%	20.8%
12개월	NA	NA	NA	NA	4.5%	23.2%

[a] RA 시험 I 24주차, RA 시험 II 26주차, RA 시험 III 24주차 및 52주차

[b] 40mg 아달리무맙 격주 투여

[*] $p<0.01$, ACR 20, 50, 70에 대한 모든 시점에서 아달리무맙 vs. 위약

RA 시험 II에서 매주 아달리무맙 40 mg을 투여 받은 환자 또한 6개월차에 통계적으로 유의하게 ACR 20, 50 및 70 반응률에 각각 53.4%, 35.0% 및 18.4% 도달하였다.

RA 시험 III에 대한 ACR 반응 기준의 구성요소 결과는 표 4에 제시되었다. 아래에 제시한 결과는 일반적으로 수행된 각 시험을 대표하는 것이다.

ACR 반응률 및 모든 ACR 반응 기준의 개선은 104주차까지 유지되었다. RA 시험 III에서 2년 동안 아달리무맙 투여군의 24%가 6개월 동안 ACR 70 반응을 유지한 것으로 정의되는 주요 임상 반응에 도달하였다. ACR 반응은 RA 시험 III의 공개 연장 시

험에서 아달리무맙 치료를 지속한 환자 중 비슷한 비율의 환자에서 최대 60개월 동안 유지되었다.

RA 시험 III의 공개 연장에서 ACR 반응자 중 대다수의 환자가 최대 10년간의 추적조사 시 반응을 유지했다. 격주 아달리무맙 40 mg 투여군으로 무작위 배정된 환자 207명 중 114명은 5년 동안 격주로 아달리무맙 40 mg을 지속적으로 투여 받았다. 이들 중 86명(75.4%)은 ACR 20 반응, 72명(63.2%)은 ACR 50 반응, 41명(36%)은 ACR 70 반응에 도달하였다. 207명의 환자 중 81명은 10년 동안 아달리무맙 40 mg을 지속적으로 투여 받았다. 이들 중 64명(79.0%)은 ACR 20 반응, 56명(69.1%)은 ACR 50 반응, 43명(53.1%)은 ACR 70 반응에 도달하였다.

표 4: RA 시험 III에서의 ACR 반응 구성요소

	베이스라인	24주차	52주차	베이스라인	24주차	52주차
매개변수(중앙값)	위약/MTX (N=200)			아달리무맙[a]/MTX (N=207)		
압통 관절 수(0-68)	26.0	15.0	15.0	24.0	8.0*	6.0*
종창 관절 수(0-66)	17.0	11.0	11.0	18.0	5.0*	4.0*
의사의 전반적 질병 활성도 평가[b]	63.0	35.0	38.0	65.0	20.0*	16.0*
환자의 전반적 질병 활성도 평가[b]	53.5	39.0	43.0	52.0	20.0*	18.0*
통증[b]	59.5	38.0	46.0	58.0	21.0*	19.0*
장애 척도(HAQ)[c]	1.50	1.25	1.25	1.50	0.75*	0.75*
CRP (mg/L)	10.0	9.0	9.0	10.0	4.0*	4.0*

a 40mg 아달리무맙 격주 투여
b 시각적 아날로그 척도. 0점 = 최고, 100점 = 최악
c 건강 평가 설문조사의 장애 척도. 0점 = 최고, 3점 = 최악. 옷 입기/치장하기, 일어나기, 먹기, 걷기, 뻗기, 잡기, 위생 유지 및 일상 활동 유지 등을 수행할 수 있는 환자의 능력 측정
* $p<0.001$, 아달리무맙 vs. 위약, 베이스라인으로부터 평균 변화에 기초함

RA 시험 III에서 24주차에 ACR 20 반응에 도달한 환자의 84.7%는 52주차에도 반응을 유지하였다. 다음의 그림은 시험 III 및 II에서 아달리무맙에 대한 ACR 20 반응의 지속성을 나타낸다.

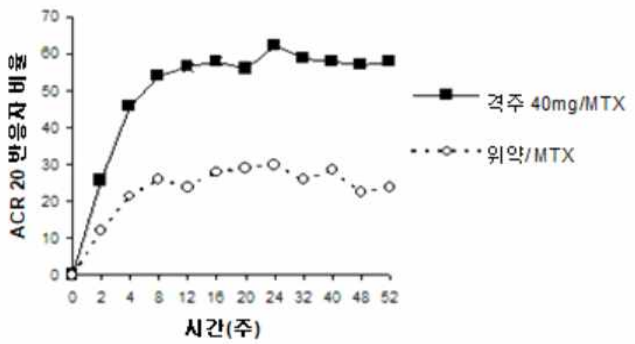


그림 2: 52주 동안 RA 시험 III ACR 20 반응

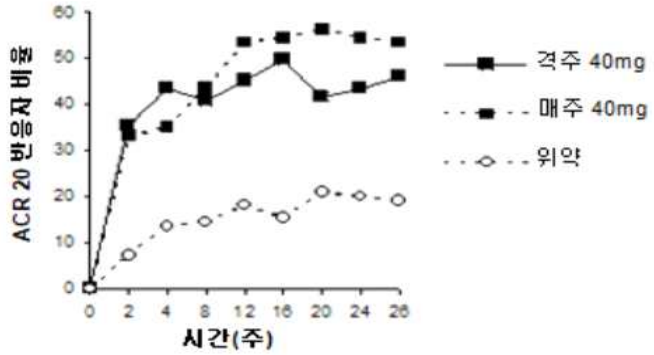


그림 3: 26주 동안 RA 시험 II ACR 20 반응

RA 시험 IV

아달리무맙과 함께 표준치료를 투여 받은 환자의 ACR 20 반응은 위약과 함께 표준치료를 투여 받은 환자에 비해 통계적으로 유의하게 우수하였다($p<0.001$). 아달리무맙과 다른 DMARD의 병용 투여와 관련된 고유의 이상사례는 관찰되지 않았다.

RA 시험 I-IV에서 아달리무맙을 투여 받은 환자는 위약을 투여 받은 환자보다 더 빠르고 자주 ACR 20, 50 및 70 반응에 도달하였다. RA 시험 I에서 1주차(첫 시험 방문)의 ACR 20 반응에 대해 아달리무맙을 투여 받은 환자(26.0%)와 위약을 투여 받은 환자(5.0%) 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다. ACR 20 반응에 대한 통계적으로 유의한 차이는 RA 시험 II, III 및 IV의 2주차(첫 시험 방문)에 아달리무맙을 투여 받은 환자(각각 36.4%, 29.1% 및 33.7%)와 위약을 투여 받은 환자(각각 7.3%, 13.0% 및 8.6%) 사이에서도 확인되었다. 첫 ACR 50 및 70 반응까지의 시간은 4건의 시험 모두에서 유사한 패턴으로 나타났다.

메토트렉세이트를 병용 투여하지 않은 일부 환자에서 매주 40 mg으로 아달리무맙의 투여 빈도를 증가시킴에 따라 추가 이익이 유도될 수 있다. 이는 불완전한 반응을 보인 환자의 투여 빈도를 격주 40 mg에서 매주 40mg으로 증가시킨 장기간 공개 연장 시험에서 확인되었다.

RA 시험 V

메토트렉세이트의 투여 이력이 없는 초기 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 RA 시험 V에서, 아달리무맙과 메토트렉세이트의 병용 치료는 52주차에 메토트렉세이트 단일 치료 및 아달리무맙 단일 치료와 비교하여 더 빠르고 유의하게 큰 ACR 반응을 유발했으며 이 반응은 104주까지 지속되었다(표 5참조).

52주차에 ACR 반응 기준의 모든 개별적인 구성요소는 아달리무맙/메토트렉세이트 치료로 인해 개선되었으며 개선은 104주까지 유지되었다.

2년간의 시험 동안, 아달리무맙/메토트렉세이트 병용 치료를 받은 환자 중 48.5%가 주요 임상 반응(6개월 연속 ACR 70)에 도달했으며, 이에 비해 메토트렉세이트 단일 치료를 받은 환자는 27.2% ($p<0.001$), 아달리무맙 단일 치료를 받은 환자는 24.5% ($p<0.001$)가 주요 임상 반응에 도달하였다.

표 5: RA 시험 V에서의 ACR 반응(환자 비율)

반응	MTX[b] N=257	아달리무맙[c] N=274	아달리무맙/MTX N=268
ACR 20			
52주차	62.6%	54.4%	72.8%
104주차	56.0%	49.3%	69.4%
ACR 50			
52주차	45.9%	41.2%	61.6%
104주차	42.8%	36.9%	59.0%
ACR 70			
52주차	27.2%	25.9%	45.5%
104주차	28.4%	28.1%	46.6%
주요 임상 반응[a]			
104주차	27.2%	24.5%	48.5%

a 주요 임상 반응은 6개월 연속 ACR 70 반응에 도달한 것으로 정의한다.

b $p<0.05$, ACR 20에 대한 아달리무맙/MTX vs. MTX

$p<0.001$, ACR 50, 70 및 주요 임상 반응에 대한 아달리무맙/MTX vs. MTX

c $p<0.001$, 아달리무맙/MTX vs. 아달리무맙

RA 시험 V의 공개 연장시험에서 ACR 반응률은 최대 10년간의 추적조사 시에 유지되었다. 아달리무맙 격주 40 mg 투여군으로 무작위 배정된 환자 542명 중 170명은 10년 동안 아달리무맙 격주 40 mg 투여를 지속하였다. 이들 중 154명(90.6%)은 ACR 20 반응, 127명(74.7%)은 ACR 50 반응, 102명(60.0%)은 ACR 70 반응에 도달하였다. 52주차에 아달리무맙/메토트렉세이트 병용 치료를 받은 환자 중 42.9%가 임상적 관해(질병 활성도 점수[Disease Activity Score; DAS28]-CRP <2.6)에 도달하였고, 이에 비해 메토트렉세이트 단일 치료를 받은 환자는 20.6%, 아달리무맙 단일 치료를 받은 환자는 23.4%가 임상적 관해에 도달하였다. 아달리무맙/메토트렉세이트 병용 치료는 최근에 중등증부터 중증의 류마티스 관절염을 진단 받은 환자가 낮은 질병 상태에 도달하는 데 있어 메토트렉세이트($p<0.001$) 및 아달리무맙 단일 치료($p<0.001$)보다 통계적 및 임상적으로 우수하였다(표 6참조). 기존에 아달리무맙 단일 치료 또는 아달리무맙/메토트렉세이트 병용 치료로 무작위 배정되어 공개 연장 시험에 등록된 342명의 대상자 중 171명이 10년 동안의 아달리무맙 치료를 완료하였다. 이들 중 109명(63.7%)이 10년차에 질병 관해를 보고하였다.

표 6: RA 시험 V에서의 DAS28 반응

DAS28 반응	**MTX N=257**	아달리무맙 **N=274**	아달리무맙/**MTX N=268**
52주차			
베이스라인(평균)	6.3	6.4	6.3
베이스라인으로부터 평균 변화(평균 ± SD)	-2.8 ± 1.4[a]	-2.8 ± 1.5[b]	-3.6 ± 1.3
관해된 환자 비율(DAS28<2.6)	20.6%[a]	23.4%[b]	42.9%
104주차			
베이스라인(평균)	6.3	6.3	6.3
베이스라인으로부터 평균 변화(평균 ± SD)	-3.1 ± 1.4[a]	-3.2 ± 1.4[b]	-3.8 ± 1.3

a $p<0.001$, 아달리무맙/메토트렉세이트 vs. 메토트렉세이트

b $p<0.001$, 아달리무맙/메토트렉세이트 vs. 아달리무맙

방사선학적 반응

RA 시험 III에서 아달리무맙을 투여 받은 환자의 류마티스 관절염 평균 지속 기간은 약 11년이었으며 구조적 관절 손상은 방사선 촬영을 통해 평가하였고 수정된 전체 샤프 점수(modified total Sharp score; TSS) 및 구성요소, 미란(erosion) 점수 및 관절 간격 협착(joint space narrowing score; JSN)의 변화로 결과를 표시하였다. 손/손목 및 발의 앞부분의 방사선 사진은 베이스라인, 6개월 및 12개월에 판독하였다. 12개월 결과는 표 7에 제시한다. 6개월 때 TSS 및 미란 점수의 변화에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었고 12개월 때 유지되었다. 52주차에 아달리무맙/메토트렉세이트를 투여 받은 환자는 MTX만 단독 투여 받은 환자보다 방사선학적 진행이 더딘 것으로 확인되었다.

표 7: MTX를 병용 투여한 RA 시험 III에서 12개월간의 방사선학적 변화

	위약 N=200	아달리무맙[a] N=207	아달리무맙[a]와 위약간 차이	p값
수정된 전체 샤프 점수의 변화 (평균)	2.7	0.1	-2.6	≤0.001[b]
미란의 변화(평균)	1.6	0.0	-1.6	≤0.001
새로운 미란 없음(환자 비율 %)	46.2	62.9	16.7	≤0.001
JSN 점수의 변화(평균)	1.0	0.1	-0.9	0.002

a 격주 40mg 투여

b ranked ANCOVA 분석에 기초함

RA 시험 III의 공개 연장 시험에서 특정 용량의 아달리무맙을 투여 받은 기존의 환자 중 77%는 2년차에 방사선 촬영으로 평가하였다. TSS로 측정한 결과, 환자는 구조적 손상의 억제를 유지했다. 54%의 환자는 구조적 손상의 진행이 없었다(0점 이하의 TSS 변화로 정의). 격주로 아달리무맙 40 mg을 기존에 투여 받은 환자 중 55%는 5년차에 방사선 촬영으로 평가하였다. 환자의 구조적 손상 억제는 지속적이었으며 50%는 구조적 손상의 진행이 없었다(0점 이하의 TSS 변화로 정의).

RA 시험 III의 공개 연장 시험에서 구조적 손상의 진행률 감소는 환자의 하위군에서 8-10년 동안 유지되었다. 격주로 아달리무맙 40 mg을 기존에 투여 받은 환자 207명 중 81명의 환자를 8년차에 방사선 촬영으로 평가하였다. 이들 중 48명의 환자는 구조적 손상의 진행이 없었다(베이스라인으로부터 mTss 변화가 0.5 이하). 격주로 아달리무맙 40 mg을 기존에 투여 받은 환자 207명 중 79명의 환자를 10년차에 방사선 촬영으로 평가하였다. 이들 중 40명의 환자는 구조적 손상의 진행을 보이지 않았다(베이스라인으로부터 mTss 변화가 0.5 이하).

RA 시험 V에서의 구조적 관절 손상은 RA 시험 III과 동일하게 평가하였다. 방사선학적 진행의 억제(TSS, 미란 점수 및 JSN의 변화로 평가)는 52주차와 104주차 모두, 메토트렉세이트 또는 아달리무맙 단일 투여군보다 아달리무맙/메토트렉세이트 병용 투여군에서 높게 관찰되었다(표 8참조).

표 8: RA 시험 V에서 52주차의 방사선학적 평균 변화

	MTX[a] N=257 (95% 신뢰구간)	아달리무맙[b] N=274 (95% 신뢰구간)	아달리무맙 /MTX N=268 (95% 신뢰구간)
전체 샤프 점수	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)
미란 점수	3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)
JSN 점수	2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)

a $p<0.001$, 52주차 및 104주차에서 아달리무맙/MTX vs. MTX

b $p<0.01$, 52주차 아달리무맙/MTX vs. 아달리무맙

$p<0.001$, 104주차 아달리무맙/MTX vs. 아달리무맙

52주 및 104주간의 투여 이후, 질병 진행이 없는(베이스라인으로부터 수정된 전체 샤프 점수의 변화 ≤0.5점) 환자의 비율은 아달리무맙/메토트렉세이트 병용 치료군(각각 63.8% 및 61.2%)이 메토트렉세이트 단일 치료군(각각 37.4%, 33.5%, $p<0.001$)과 아달리무맙 단일 치료군(각각 50.7%, $p<0.002$ 및 44.5%, $p<0.001$)에 비해 유의하게 높았다. RA 시험 V의 공개 연장 시험에서 베이스라인으로부터 10년차까지 수정된 전체 샤프 점수의 평균 변화는 메토트렉세이트 단일 치료군, 아달리무맙 단일 치료군 및 아달리무맙/메토트렉세이트 병용 치료군으로 기존에 무작위 배정된 환자에서 각각 10.8점, 9.2점 및 3.9점이었다. 방사선학적 진행이 없는 환자의 비율은 각각 31.3%, 23.7% 및 36.7%였다.

삶의 질 및 신체적 기능

5건의 적절하고 잘 제어된 시험 모두에서 건강 평가 설문조사(Health Assessment Questionnaire; HAQ)의 장애 척도를 사용하여 건강 관련 삶의 질을 평가하였고, 이는 RA 시험 III에서 사전에 명시된 52주차의 일차 평가변수였다. 4건의 시험 모두에서 아달리무맙의 모든 투여/계획은 베이스라인으로부터 6개월차까지 HAQ의 장애 척도에 대해 위약보다 통계적으로 유의하게 큰 개선을 보였다. RA 시험 III에서 베이스라인으로부터 52주차까지의 HAQ 평균(CI) 개선은 아달리무맙/메토트렉세이트 환자의 경우 -0.60 (-0.65, -0.55)이었고 위약/메토트렉세이트 환자($p<0.001$)의 경우 -0.25 (-0.33, -0.17)였다. 아달리무맙/메토트렉세이트를 투여 받은 환자 중 63%는 시험의 이중눈가림 부분에서 52주차에 0.5 이상의 HAQ 개선에 도달하였다. 이 환자들 중 82%는 104주차까지 개선이 유지되었으며 비슷한 비율의 환자가 공개 연장시험의 260주차(5년)까지 반응이 유지되었다. 신체적 기능이 개선되고 치료를 지속한 대부분의 환자는 공개 연장 시험의 520주차(10년)까지 개선이 유지되었다.

적절하게 잘 제어된 4건의 시험 모두에서 일반적인 건강 관련 삶의 질을 평가하기 위해 약식 건강 조사(SF-36) 또한 사용하였다. 4건의 시험 모두에서 아달리무맙의 모든 투여/계획은 베이스라인으로부터 6개월차까지의 SF-36 신체적 구성요소 요약 점수에 대해 통계적으로 유의하게 큰 개선을 보였고 이는 RA 시험 III의 52주차에서도 유지되었다. SF-36의 평균 개선 또한 156주차(36개월)의 측정 종료 시점까지 유지되었다. 시험 II 및 IV의 SF-36 정신적 구성요소 요약 점수 또한 6개월차에 아달리무맙이 위약보다 통계적으로 유의하게 높았다. 아달리무맙을 40mg 격주투여한 4건의 시험 모두에서 베이스라인으로부터 6개월차까지 SF-36의 통증 및 활력 영역 점수는 위약과 비교하여 아달리무맙을 투여 받은 환자에서 통계적으로 유의하게 큰 개선을 보였다. 이러

한 결과는 분석한 3건의 시험 모두 6개월차에 피로가 통계적으로 유의하게 감소함을 나타낸 만성질환 치료의 기능적 평가(functional assessment of chronic illness therapy; FACIT) 점수로 뒷받침되었으며 RA 시험 III의 52주차에서도 유지되었다.
RA 시험 V에서 HAQ 장애 척도 및 SF-36의 신체적 구성요소는 52주차에 메토트렉세이트 단일 치료군 및 아달리무맙 단일 치료군 모두와 비교하여 아달리무맙/메토트렉세이트 병용 치료군에서 더욱 개선되었다($p<0.001$). 이 개선은 104주차까지 유지되었다. 공개 연장시험을 완료한 250명의 대상자에서 신체적 기능의 개선은 10년의 치료 동안 유지되었다.
투여 부위 통증
통합 교차 RA 시험 VI 및 VII의 경우 아달리무맙 40mg/0.8mL과 아달리무맙 40mg/0.4mL 사이에서 투여 직후 투여 부위 통증에 대해 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다(평균 VAS 3.7cm vs. 1.2cm, 0-10cm 척도, $p<0.001$). 이는 투여 부위 통증의 84% 중앙값 감소를 나타낸다.
건선성 관절염
2건의 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 시험에서 건선성 관절염 환자 413명을 대상으로 아달리무맙 안전성과 유효성을 평가하였다. PsA 시험 I (M02-518)에는 중등증부터 중증의 활동성 건선성 관절염(>3개의 종창 관절 및 >3개의 압통 관절)이 있는 성인 환자 313명이 등록되었으며 이들은 다음의 유형 중 하나에서 NSAID 치료에 대해 부적절한 반응을 보였다: (1) 원위지절간관절(distal interphalangeal; DIP) 관련(N=23), (2) 다관절형 관절염(류마티스 결절이 없고 건선이 존재)(N=210), (3) 단절성 관절염(N=1), (4) 비대칭성 건선성 관절염(N=77), 또는 (5) 강직성 척추염 유사(N=2). 등록 시 MTX 치료(>1개월 동안 안정적 용량 ≤30 mg/주) 중이었던 환자(313명 중 158명)는 동일 용량으로 메토트렉세이트를 계속 투여 받을 수 있었다. 24주의 이중눈가림 기간 동안 격주로 아달리무맙 40 mg 또는 위약을 투여 받았다. 12주간 수행한 PsA 시험 II (M02-570)는 DMARD 치료에 부적절한 반응을 보인 100명의 환자를 대상으로 하였다. 두 시험의 완료 후 383명의 환자는 공개 연장시험에 등록되어 격주로 40 mg의 아달리무맙을 투여 받았다.
ACR 및 PASI 반응
위약과 비교하여, 아달리무맙의 치료는 질병 활성도 측정에서 개선을 보였다(표 9 및 10 참조). 아달리무맙을 투여 받은 건선성 관절염 환자 중, 첫 방문 시점(2주차)에서 일부 환자의 임상적 반응이 명백하였다. 비록 단절성 관절염 및 강직성 척추염 유사 하위유형에는 극소수의 환자가 등록되었지만 PsA의 각 하위유형 환자에서도 비슷한 반응이 관찰되었다. 베이스라인에서 메토트렉세이트치료를 병용 투여 받거나 병용 투여 받지 않은 환자에서도 반응이 비슷하였다.
최소 3% 체표면적(body surface area; BSA)이 건선과 관련된 환자에서 건선 면적 및 중증도 지수(Psoriatic Area and Severity Index; PASI) 반응을 평가하였다. 24주차에 PASI가 75% 또는 90% 개선에 도달한 환자의 비율은 아달리무맙 투여군(N=69)에서 각각 59%와 42%였고, 이에 비해 위약군(N=69)에서는 각각 1%와 0%였다($p<0.001$). PASI 반응은 첫 방문 시점(2주차)에 일부 환자에서 명백하였다. 베이스라인에서 메토

트렉세이트 치료를 병용 투여 받거나 병용 투여 받지 않은 환자에서도 반응이 비슷하였다.

표 9: 위약대조 건선성 관절염 시험에서의 ACR 반응(환자 비율)

반응	**위약 N=162**	**아달리무맙 N=151**	**위약 N=49**	**아달리무맙 N=51**
	PsA 시험 I		PsA 시험 II	
ACR 20				
12주차	14%	58%[a]	16%	39%[b]
24주차	15%	57%[a]	N/A	N/A
ACR 50				
12주차	4%	36%[a]	2%	25%[a]
24주차	6%	39%[a]	N/A	N/A
ACR 70				
12주차	1%	20%[a]	0%	14%[b]
24주차	1%	23%[a]	N/A	N/A

a 아달리무맙과 위약 사이의 모든 비교에 대해 $p<0.001$

b 아달리무맙과 위약 사이의 모든 비교에 대해 $p<0.05$

N/A 해당 없음

표 10: 건선성 관절염 PsA 시험 I에서의 질병 활성도 구성요소

매개변수: 중앙값	**베이스라인**	**24주차**	**베이스라인**	**24주차**
	위약 N=162		아달리무맙* N=151	
통증이 있는 관절 수[a]	23.0	17.0	20.0	5.0
종창 관절 수[b]	11.0	9.0	11.0	3.0
의사의 전반적 평가[c]	53.0	49.0	55.0	16.0
환자의 전반적 평가[c]	49.5	49.0	48.0	20.0
통증[c]	49.0	49.0	54.0	20.0
장애 척도(HAQ)[d]	1.0	0.9	1.0	0.4
CRP[e]	7.8	7.4	8.0	2.1

* 중앙값 변화를 기초로 아달리무맙 vs. 위약 비교에 대해 $p<0.001$

a 0-78 척도

b 0-76 척도

c 시각적 아날로그 척도. 0점 = 최고, 100점 = 최악

d 건강 평가 설문조사의 장애 척도. 0점 = 최고, 3점 = 최악. 옷 입기/치장하기, 일어나기, 먹기, 걷기, 뻗기, 잡기, 위생 유지 및 일상 활동 유지 등을 수행할 수 있는 환자의 능력 측정

e 정상 범위: 0-2.87mg/L

최대 136주 동안의 공개 연장시험에서 ACR 반응은 유지되었다.

건선성 관절염 시험에서 방사선학적 변화를 평가하였다. 손, 손목 및 발의 방사선 사진은 환자가 아달리무맙 또는 위약을 투여 받은 이중눈가림 기간의 베이스라인과 24주차, 그리고 모든 환자가 공개 연장 시험의 아달리무맙을 투여 받은 48주차에 수집하였다. 원위지절간관절을 포함한 수정된 전체 샤프 점수(modified Total Sharp Score; mTss)(즉, 류마티스 관절염에서 사용한 TSS와 동일하지 않음)를 사용하였다.

아달리무맙 치료는 위약 치료와 비교하여 말초 관절 손상의 진행률을 감소시켰고, 이는 베이스라인으로부터 mTss 점수(평균 ± SD) 변화로 측정하였으며 위약군의 경우 0.8 ± 2.5 (24주차), 아달리무맙 투여군의 경우 0.0 ± 1.9 (48주차)였다($p<0.001$).
베이스라인으로부터 48주차까지 방사선학적 진행이 없는 아달리무맙 투여군(n=102) 중, 84%는 144주간의 치료 동안 방사선학적 진행을 보이지 않았다.
삶의 질 및 신체적 기능
아달리무맙을 투여 받은 환자는 24주차에 위약과 비교하여 HAQ 및 약식 건강 조사(SF-36) 평가 결과 신체적 기능에 있어서 통계적으로 유의한 개선이 확인되었다. 개선된 신체적 기능은 최대 136주차의 공개 연장 시험동안 지속되었다.
축성 척추관절염 임상시험
강직성 척추염
활동성 강직성 척추염(ankylosing spondylitis; AS)이 있는 성인 환자 393명을 대상으로 2건의 무작위배정, 24주 이중눈가림, 위약대조 시험에서 아달리무맙 40 mg의 격주 투여에 대한 안전성과 유효성을 평가하였다. 2건 중 규모가 큰 시험(AS 시험 I 또는 M03-607)에는 활동성 강직성 척추염이 있고 기존의 치료에 부적절한 반응을 보인 성인 환자 315명이 등록되었다. 활동성 강직성 척추염은 다음의 3가지 기준 중 최소 2가지를 충족하는 것으로 정의한다: (1) 강직성 척추염 질병 활성도 지수(Bath AS disease activity index; BASDAI] 점수 ≥4 cm, (2) 전체 요통에 대한 시각적 아날로그 점수(visual analog score; VAS) ≥40 mm, (3) 조조 강직 ≥1시간. 눈가림 기간 후 공개 연장시험 기간 동안 환자는 최대 236주의 추가 기간 동안 아달리무맙 40mg을 격주로 피하투여 받았다.
그 결과 아달리무맙을 투여 받은 환자는 위약을 투여 받은 환자와 비교하여 강직성 척추염의 징후 및 증상이 통계적으로 유의하게 개선되었다. 그림 4와 표 11 및 12에 제시한 바와 같이, 질병 활성도 측정으로 확인한 유의한 개선은 2주차에 처음 관찰되었고 24주까지 유지되었다.
전체 척추 강직증이 있는 환자는 이 시험에 포함되었다(n=11). 이 환자들의 반응은 전체 강직증이 없는 환자들과 유사하였다.

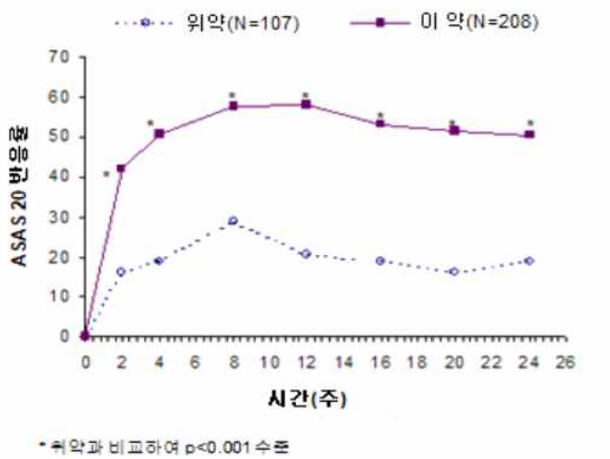


그림 4: 방문별 ASAS 20 반응
표 11: 위약대조 AS 시험에서의 유효성 결과 – AS 시험 I 징후 및 증상 감소

반응	위약 N=107	아달리무맙 N=208
ASAS[a] 20		
2주차	16%	42%***
12주차	21%	58%***
24주차	19%	51%***
ASAS 50		
2주차	3%	16%***
12주차	10%	38%***
24주차	11%	35%***
ASAS 70		
2주차	0%	7%**
12주차	5%	23%***
24주차	8%	24%***
BSADAI[b] 50		
2주차	4%	20%***
12주차	16%	45%***
24주차	15%	42%***

***,** 2, 12, 24주차에서 아달리무맙과 위약 사이의 모든 비교에 대해 $p<0.001$, $p<0.01$에서 통계적으로 유의함

a 강직성 척추염에서의 평가

b 강직성 척추염 활동 지수

위약을 투여 받은 환자 6%와 비교하여 아달리무맙을 투여 받은 환자 22%가 24주차에 낮은 수준의 질병 활성도(4개의 ASAS 반응 매개변수 각각의 수치가 <20 [0-100mm 척도])에 도달하였다 ($p<0.001$).

표 12: 강직성 척추염 질병 활성도의 구성요소

	베이스라인 평균	24주차 평균	베이스라인 평균	24주차 평균
	위약 N=107		아달리무맙 N=208	
ASAS 20 반응 기준*				
환자의 전반적 질병 활성도 평가[a*]	65	60	63	38
전체 요통*	67	58	65	37
염증[b*]	6.7	5.6	6.7	3.6
BASFI[c*]	56	51	52	34
BASDAI[d] 점수*	6.3	5.5	6.3	3.7
BASMI[e] 점수*	4.2	4.1	3.8	3.3
이주부터 벽까지의 거리(cm)	15.9	15.8	15.8	15.4
요추 굴곡(cm)	4.1	4.0	4.2	4.4
목 회전(각도)	42.2	42.1	48.4	51.6
요추방향 굴곡(cm)	8.9	9.0	9.7	11.7
복사뼈 사이의 거리(cm)	92.9	94.0	93.5	100.8
CRP[f*]	2.2	2.0	1.8	0.6

a 시각적 아날로그 척도(VAS) 0점 = “없음” 및 100점 = “중증”으로 측정 시에, 최소 20% 및 10점이 개선된 대상자의 비율

b BASDAI(‘d’에서 정의) 5번 및 6번 질문의 평균

c 강직성 척추염 기능 지수

d 강직성 척추염 질병 활성도 지수

e 강직성 척추염 운동능력 지수
f C-반응성 단백질(mg/dL)
* 24주차에 아달리무맙과 위약 사이의 모든 비교에 대해 통계적으로 유의함
2건의 시험 중 규모가 작은 무작위, 이중눈가림, 위약대조 시험(AS 시험 II, M03-606)의 강직성 척추염 환자 82명에서도 비슷한 경향이 확인되었다.
환자 보고 결과는 2건의 강직성 척추염 시험 모두에서 일반적인 건강 상태 설문조사 SF-36 및 질병 특이적 강직성 척추염 삶의 질 설문조사(Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire; ASQoL)를 사용하여 평가하였다. 12주차의 SF-36 신체적 구성요소 점수는 아달리무맙을 투여 받은 환자(평균 변화 6.93)가 위약을 투여 받은 환자(평균 변화 1.55, $p<0.001$)에 비해 유의하게 개선되었으며 이는 24주차까지 유지되었다(평균 변화 7.44 vs. 1.85).
ASQoL의 결과는 전반적인 삶의 질 개선을 입증하는 이 결과를 뒷받침한다. 아달리무맙을 투여 받은 환자(평균 변화 -3.15, $p<0.001$)는 위약을 투여 받은 환자(평균 변화 -0.95, $p<0.001$)와 비교하여 12주차에 통계적으로 유의하게 개선되었으며, 이는 24주차까지 유지되었다(평균 변화 -3.58 vs -1.06).
비방사선학적 축성 척추관절염(방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염)
비방사선학적 축성 척추관절염(non-radiographic axial spondyloarthritis; nr-asSpA) 환자를 대상으로 2건의 무작위, 이중눈가림, 위약대조 시험에서 아달리무맙의 안전성 및 유효성을 평가하였다. nr-axSpA I 시험에서는 활동성 nr-axSpA가 있는 환자를 평가하였다. nr-axSpA II 시험은 공개 연장 아달리무맙 치료 동안 질병 관해에 도달한 활동성 nr-axSpA 환자를 대상으로 한 치료 중단 시험이었다.
nr-axSpA I 시험
무작위배정, 12주 이중눈가림, 위약대조 시험인 nr-axSpA I 시험에서는 활동성 nr-axSpA(질병 활성도의 평균 베이스라인 점수[강직성 척추염 질병 활성도 지수(BASDAI)]가 아달리무맙 투여군의 경우 6.4, 위약군의 경우 6.5) 환자 185명을 대상으로 아달리무맙 40 mg 격주 투여를 평가하였으며, 이 환자들은 ≥1개의 NSAID에 대해 부적절한 반응 또는 불내성이 있거나 NSAID가 금지된 환자였다. 여기에 포함된 환자들은 ASAS 축성 SpA 기준에 따라 분류되었고, 강직성 척추염에 대해 수정된 뉴욕 기준을 충족하는 환자 및 건선이나 건선성 관절염이 있는 환자는 제외하였다. 일차 유효성 평가변수는 12주차에 ASAS 40 반응에 도달한 환자 비율이었다.
베이스라인에서 33명(18%)의 환자는 질병 조절 항류마티스제를 병용 투여 받았고 146명(79%)은 NSAID를 병용 투여 받았다. 이중눈가림 기간 후 공개 연장 기간 동안 환자는 최대 144주간 추가적으로 아달리무맙 40 mg을 격주 피하투여 받았다. 12주차 결과에 따르면 전체 치료군 및 양성 MRI 또는 증가된 CRP를 보인 환자 모두에서 위약과 비교하여 아달리무맙을 투여 받은 환자의 활동성 nr-axSpA 징후 및 증상이 통계적으로 유의하게 개선되었다(표 13). nr-axSpA의 징후 및 증상이 감소했음을 입증한 변수는 24주차 및 68주차에서도 지속되거나 계속 개선되었으며 156주차까지 유지되었다.

표 13: 위약대조 시험 nr-axSpA I에서의 유효성 결과#

이중눈가림 12주차에서의 반응	**위약 N=94**	**아달리무맙 N=91**
ASAS[a] 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS 부분 관해	5%	16%*
BASDAI[b] 50	15%	35%**
ASDAS[c,d,e]	-0.3	-1.0***
ASDAS 비활성 질병	4%	24%***
SF-36 PCS[d,f]	2.0[m]	5.5**
HAQ-S[d,g]	-0.1	-0.3*
hs-CRP[d,h,i]	-0.3	-4.7***
SPARCC[j] MRI 천장 관절[d,k]	-0.6	-3.2**
SPARCC MRI 척추[d,l]	-0.2	-1.8**

a 국제 척추관절염 학회의 평가
b 강직성 척추염 질병 활성도 지수
c 강직성 척추염 질병 활성도 점수
d 베이스라인으로부터의 평균 변화
e 위약 n=91, 아달리무맙 n=87
f 약식-36 건강 상태 설문조사™ 버전 2 신체적 구성요소 요약 점수
g 척추관절증에 대해 수정한 건강 평가 설문조사
h 고감도 C-반응 단백질(mg/L)
i 위약 n=73, 아달리무맙 n=70
j 캐나다의 척추관절염 연구 컨소시엄
k 위약 및 아달리무맙 n=84
l 위약 n=82, 아달리무맙 n=85
m n=93
*** p값 < 0.001
** p값 < 0.01
* p값 < 0.05
# HAQ-S와 hs-CRP의 경우 이전 관찰치 적용(Last observation carried forward; LOCF) 분석, SF-36과 SPARCC MRI 점수의 경우 관찰된 사례 분석, 기타 모든 범주형 변수의 경우 비응답자 결측값 대체(non-responder imputation; NRI) 분석

염증의 억제

아달리무맙을 투여 받은 환자에서 hs-CRP와, 천장관절 및 척추의 MRI로 측정한 염증 징후의 유의한 개선은 각각 156주차와 104주차까지 유지되었다. 천장관절에 대한 SPARCC MRI는 131명의 환자에서 이용 가능했고 척추에 대한 SPARCC MRI는 130명의 환자에서 이용 가능했으며 베이스라인으로부터 104주차까지의 평균 변화는 각각 -3.8 및 -1.4였다.

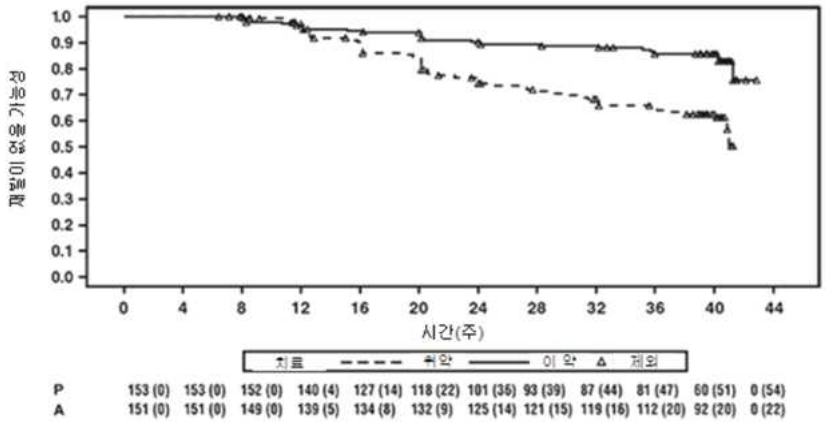
삶의 질 및 신체적 기능

건강 관련 삶의 질 및 신체적 기능은 HAQ-S 및 SF-36 설문조사를 사용하여 평가하였다. 아달리무맙은 위약과 비교하여 베이스라인으로부터 12주차까지 HAQ-S 전체 점수 및 SF-36 신체적 구성요소 요약(Physical Component Summary; PCS)에 대해 통계적으로 유의하게 큰 개선을 보였다. SF-36 PCS 점수 및 HAQ-S 전체 점수 결과는 각각 52주차, 68주차 및 156주차까지 지속되었다.

nr-axSpA II 시험

≥2개의 NSAID에 대해 부적절한 반응을 보이거나 NSAID에 불내성 또는 금지 사유가 있는 활동성 nr-axSpA(평균 베이스라인 질병 활성도[BASDAI]가 7.0) 환자 673명은 nr-axSpA II 공개 연장 시험의 표지 기간에 등록되어 28주간 격주로 아달리무맙 40mg을 투여 받았다. 이 환자들은 천장관절이나 척추의 염증에 대해 MRI 또는 증가된 hs-CRP와 같은 객관적 증거를 가지고 있었다. 공개 연장 시험 기간 동안 최소 12주차에 지속 관해에 도달한 환자(N=305)(16, 20, 24 및 28주차 ASDAS <1.3)는 이중눈가림, 위약대조 기간(총 시험 기간 68주)의 추가 40주 동안 아달리무맙 40mg 격주 투여군(N=152) 또는 위약군(N=153)으로 무작위 배정되었다. 이중눈가림 기간 동안 flared대상자는 최소 12주 동안의 아달리무맙 40mg 격주 구조요법이 허용되었다.

일차 유효성 평가변수는 시험의 68주차까지 재발이 없는 환자 비율이었다. 재발은 4주 간격의 2회 연속 방문에서 ASDAS ≥ 2.1로 정의하였다. 아달리무맙을 투여 받은 대다수의 환자는 위약을 투여 받은 환자와 비교하여 이중눈가림 기간 동안 질병 재발이 없었다(70.4% vs. 47.1%, p<0.001)(그림 5).



참고: P = 위약(위험[재발] 환자 수), A = 아달리무맙(위험[재발] 환자 수)

그림 5: nr-axSpA II에서 재발까지의 시간을 요약한 카플란-메이어 곡선

치료 중단에 배정된 그룹에서 재발한 환자 68명 중 65명은 12주간의 아달리무맙 구조요법을 완료하였고 이 중 37명(56.9%)은 공개 연장 시험을 재개하고 12주 후에 다시 질병 관해에 도달하였다(ASDAS <1.3).

68주까지 지속적으로 아달리무맙을 투여 받은 환자는 이중눈가림 기간 동안 치료 중단으로 배정된 환자와 비교하여 활동성 nr-axSpA의 징후 및 증상에 대해 통계적으로 유의하게 큰 개선을 보였다(표 14).

표 14: nr-axSpA II 위약대조 기간에서의 유효성 결과

이중눈가림 68주차에서의 반응	위약 N=153	아달리무맙 N=152
ASAS[a,b] 20	47.1%	70.4%***
ASAS[a,b] 40	45.8%	65.8%***
ASAS[a] 부분 관해	26.8%	42.1%**
ASDAS[c] 비활성 질병	33.3%	57.2%***
부분 재발[d]	64.1%	40.8%***

a 국제 척추관절염 학회의 평가
b 환자가 활동성 질병을 가지고 있는 경우 베이스라인은 공개라벨 베이스라인으로 정의한다.
c 강직성 척추염 질병 활성도 점수
d 부분 재발은 연속 2회 방문에서 ASDAS가 ≥1.3이고 <2.1인 것으로 정의한다.
*** p값 < 0.001
** p값 < 0.01

크론병

무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험에서 중등증부터 중증의 활동성 크론병(크론병 활성도 지수[Crohn's Disease Activity Index; CDAI]가 ≥220 및 ≤450)이 있는 성인 환자를 대상으로 아달리무맙 다중 투여의 안전성과 유효성을 평가하였다. 안정적 용량의 아미노살리실산염, 코르티코스테로이드 및/또는 면역조절제의 투여가 허용되었으며 79%의 환자는 이러한 약물 중 최소 하나의 투여를 지속하였다.

2건의 시험에서 임상적 관해(CDAI <150의 정의)의 유도를 평가하였다. CD 시험 I (M02-403)에서 TNF 차단제 투여 이력이 없는 환자 299명은 다음의 치료군 중 하나로 무작위 배정되었다: 0주차와 2주차에 위약을 투여 받는 위약군, 0주차에 아달리무맙 160 mg과 2주차에 아달리무맙 80 mg을 투여 받는 160/80 투여군, 0주차에 아달리무맙 80 mg과 2주차에 아달리무맙 40 mg을 투여 받는 80/40 투여군, 0주차에 아달리무맙 40mg과 2주차에 아달리무맙20 mg을 투여 받는 40/20 투여군. 임상 결과는 4주차에 평가하였다.

두 번째 유도 시험인 CD 시험 II (M04-691)에서, 인플릭시맙 치료에 반응을 보이지 않거나 불내성이 있는 325명의 환자는 0주차에 아달리무맙 160 mg과 2주차에 아달리무맙 80 mg을 투여 받거나 0주차와 2주차에 위약을 투여 받는 집단으로 무작위 배정되었다. 임상 결과는 4주차에 평가하였다.

CD 시험 III (M02-404)에서 임상적 관해의 유지를 평가하였다. 이 시험에서 활동성 질병이 있는 환자 854명은 공개라벨 아달리무맙을 0주차에 80 mg, 2주차에 40 mg 투여 받았다. 그런 다음 환자는 4주차에 격주 40 mg 아달리무맙 투여군, 매주 40 mg 아달리무맙 투여군, 또는 위약군으로 무작위 배정되었다. 전체 시험 기간은 56주였다. 4주차에 임상 반응을 보인 환자(CR-70 = CDAI ≥70 감소)는 4주차에 임상 반응을 보이지 않은 환자와 별도로 계층화하여 분석하였다.

임상적 관해의 유도

TNF 차단제 투여 이력이 없거나(CD 시험 I), 또는 인플릭시맙 치료에 반응을 보이지 않거나 불내성이 있는 것(CD 시험 II)과는 상관 없이 160/80 mg 아달리무맙을 투여 받은 환자의 대부분은 4주차에 위약과 비교하여 임상적 관해를 유도하였다(표 15 참조).

표 15: CD 시험 I 및 CD 시험 II에서 임상적 관해의 유도(환자 비율)

	CD 시험 I		CD 시험 II	
	위약 N=74	아달리무맙 160/80mg N=76	위약 N=166	아달리무맙 160/80mg N=159
4주차				
임상적 관해	12%	36%*	7%	21%*
임상 반응	34%	58%**	34%	52%**
임상적 관해는 CDAI 점수 <150으로 정의한다. 임상적 반응은 최소 70점의 CDAI 감소로 정의한다. * 비율에 대한 아달리무맙 vs. 위약 쌍비교, p<0.001 ** 비율에 대한 아달리무맙 vs. 위약 쌍비교, p<0.01				

임상적 관해의 유지

CD 시험 III의 4주차에 환자의 58%(499명/854명)가 임상 반응을 보였고 일차 분석에서 평가되었다. 4주차에서 임상 반응을 보인 환자의 대부분이 26주차와 56주차의 위약 유지군 환자와 비교하여 아달리무맙 40 mg 격주 유지군에서 임상적 관해에 도달하였다(표 16 참조). 매주 아달리무맙 치료를 받은 집단은 아달리무맙을 격주로 투여받은 집단과 비교하여 유의하게 높은 관해율을 입증하지 못했다.

표 16: CD 시험 III에서 임상적 관해의 유지(환자 비율)

평가변수	**위약 N=170**	**격주 40mg 아달리무맙 N=172**	**매주 40mg 아달리무맙 N=157**
26주차			
임상적 관해	17%	40%*	47%*
임상 반응	28%	54%*	56%*
56주차			
임상적 관해	12%	36%*	41%*
임상 반응	18%	43%*	49%*

임상적 관해는 CDAI 점수 <150으로 정의한다. 임상적 반응은 최소 70점의 CDAI 감소로 정의한다.

* 비율에 대한 아달리무맙 vs. 위약 쌍비교, p<0.001

시험 동안 관해에 도달한 4주차 반응을 보인 환자 중 격주로 아달리무맙을 투여 받은 환자가 위약 유지군의 환자보다 더 장기간 관해를 유지하였다. 56주차에 질병과 관련된 입원 및 수술은 위약과 비교하여 아달리무맙을 투여 받은 환자에서 통계적으로 유의하게 감소하였다.

CD 시험 I의 환자 117명/276명과 CD 시험 II 및 III의 환자 272명/777명은 최소 3년의 공개라벨 아달리무맙 치료 동안 추적되었다. 각각 88명(75.2%)과 189명(69.5%)의 환자는 임상적 관해가 지속되었다. 임상 반응(CR-70)은 각각 107명(91.5%)과 248명(91.2%)의 환자에서 유지되었다.

117명/854명(CD 시험 III)은 스크리닝과 베이스라인 시점 모두에서 배출 누공(draining fistula)을 가지고 있었다. 누공 치유의 평가를 위해 시험에서 사용한 아달리무맙의 두 투여량 모두에 대한 데이터를 통합하였다. 26주차에 누공 치유된 환자의 비율은 아달리무맙을 투여 받은 환자(21명/70명[30.0%])가 위약을 투여 받은 환자(6명

/47명[12.8%])에 비해 통계적으로 유의하게 높았다. 완전한 누공 치유는 아달리무맙 투여군과 위약 투여군의 각각 23명/70명(32.9%)과 6명/47명(12.8%)에서 56주차까지 유지되었다.

135명의 환자가 등록된 내시경 시험(M05-769)에서 점막 치유에 대한 아달리무맙의 영향을 확인하였다. 12주차의 점막 치유는 아달리무맙 투여군 중 27.4%, 위약 투여군 중 13.1%에서 확인되었고(p=0.056) 52주차의 점막 치유는 아달리무맙을 투여 받은 환자 중 24.2%, 위약을 투여 받은 환자 중 0%에서 확인되었다(p<0.001).

삶의 질

CD 시험 I과 CD 시험 II에서 아달리무맙 80/40 mg 및 160/80 mg 투여군으로 무작위 배정된 환자는 위약군 환자에 비해 질병 특이적 염증성 장질환 설문조사(inflammatory bowel disease questionnaire; IBDQ) 전체 점수에서 통계적으로 유의한 개선을 보였으며, CD 시험 III의 경우 26주차와 56주차에 위약군 환자와 비교하여 아달리무맙 치료군 사이에서도 이러한 개선이 관찰되었다.

궤양성 대장염

2건의 무작위, 이중눈가림, 위약대조 시험에서 중등증부터 중증의 활동성 궤양성 대장염(Mayo 점수 6-12점, 내시경 항목 점수 2-3점)이 있는 성인 환자를 대상으로 아달리무맙 다중 투여의 안전성과 유효성을 평가하였다. 안정적 용량의 아미노살리실산염, 코르티코스테로이드 및/또는 면역조절제의 병용 투여가 허용되었다.

UC-I 시험에서 임상적 관해의 유도(Mayo ≤2점, >1점인 항목별 점수는 없는 것으로 정의)를 평가하였다. UC-I 시험에서 TNF 길항제 투여 이력이 없는 환자 390명은 0주차와 2주차에 위약 투여군, 0주차에 160 mg 아달리무맙 투여 후 2주차에 80 mg 투여군, 또는 0주차에 80 mg 아달리무맙 투여 후 2주차에 40 mg 투여군으로 무작위 배정되었다. 2주차 후에 두 아달리무맙 투여군의 환자는 아달리무맙을 격주로 40 mg 투여 받았다. 임상적 관해는 8주차에 평가되었다.

UC-II 시험에서 248명의 환자는 0주차에 160 mg 아달리무맙, 2주차에 80 mg 및 이후 격주로 40 mg 투여 받았으며 246명의 환자는 위약을 투여 받았다. 임상 결과는 8주차에 관해의 유도, 52주차에 관해의 유지에 대해 평가하였다.

160/80 mg 아달리무맙을 투여 받은 대상자는 위약과 비교하여 UC-I 시험(각각 18% vs. 9%, p=0.031)과 UC-II 시험(각각 17% vs. 9%, p=0.019)에서 통계적으로 유의하게 큰 비율로 8주차에 임상적 관해에 도달하였다. UC-II 시험의 8주차에 관해에 도달했던 아달리무맙 투여군 중 21명/41명(51%)은 52주차에 관해를 유지하였다.

전체 UC-II 시험군과 전체 Mayo 점수당 치료 8주차에 반응한 환자의 결과는 표 17에 제시한다.

표 17: UC-II 시험에서 반응, 관해 및 점막 치유(환자 비율)

	위약	격주 40 mg 아달리무맙	아달리무맙 160/80/40 mg 8주차 반응자
	N=246	N=248	N=125
52주차			
임상 반응	18%	30%*	47%
임상적 관해	9%	17%*	29%
점막 치유	15%	25%*	41%
≥90일 동안 스테로이드 사용 없는 관해율[a]	6% (N=140)	13%* (N=150)	20% (N=90)
8주차 및 52주차			
지속적 반응	12%	24%**	-
지속적 관해	4%	8%*	-
지속적 점막 치유	11%	19%*	-

임상적 관해는 Mayo 점수가 ≤2이고 >1인 항목별 점수가 없는 것으로 정의한다.
* 비율에 대한 아달리무맙 vs. 위약 쌍비교, $p<0.05$
** 비율에 대한 아달리무맙 vs. 위약 쌍비교, $p<0.001$
a 베이스라인에서 코르티코스테로이드를 투여 받은 환자 중

UC I와 UC II 시험의 통합 분석에서 입원의 모든 원인 및 UC와 관련된 입원율이 통계적으로 유의하게 감소했음을 관찰하였다.

UC-II 시험에서 약 40%의 환자가 인플릭시맙을 통한 항-TNF 치료에 실패한 이력이 있었다. 이러한 환자에서 아달리무맙의 효능은 항-TNF 투여 이력이 없는 환자와 비교하여 감소하였다. 항-TNF 치료에 실패 이력이 있는 환자 중 52주차 관해율은 위약군에서 3%, 아달리무맙군에서 10%에 도달하였다.

UC 시험 I 및 II의 환자는 공개라벨 장기간 확장 시험(UC-III)으로 전환할 수 있는 선택권이 있었다. 3년간의 아달리무맙 치료 후 74%(268명/360명)의 환자에서 부분 Mayo 점수당 임상적 관해가 지속되었고 최소 4년간 아달리무맙 치료를 받은 환자의 경우 75%(97명/130명)가 부분 Mayo 점수당 임상적 관해가 지속되었다. 1년 이상의 치료 후 반응 도달에 실패한 환자는 매주 40 mg으로 투여 빈도를 증가시킴으로써 치료 이익을 받을 수 있었다.

삶의 질

UC 시험 II에서 아달리무맙 160/80 mg 투여군으로 무작위 배정된 환자는 위약과 비교하여 52주차에 질병 특이적 염증성 장질환 설문조사(IBDQ) 전체 점수의 개선에 도달하였다($p=0.007$).

베체트 장염

기존의 치료(스테로이드 또는 면역억제제)에 부적절한 반응을 보인 장내 베체트병이 있는 일본인 환자 대상의 공개, 비통제(uncontrolled) 시험에서 24주차에 현저한 개선율은 45.0%(9명/20명)였다. 현저한 개선은, 종합적인 질병 평가 척도를 사용하여 위장 증상의 전반적 평가와 내시경 평가 점수 모두 ≤1점인 환자의 비율로 정의하였고 이는 궤양의 크기 및 위장 증상 개선을 둘 다 반영한다.

판상 건선

무작위배정, 이중눈가림 시험에서 전신 치료 또는 광선치료의 대상자인 만성 판상 건

선(≥10% BSA 관련, 건선 영역 및 중증도 지수[Psoriasis Area and Severity Index; PASI] ≥12 또는 ≥10)이 있는 성인 환자에서 아달리무맙의 안전성과 유효성을 시험하였다. 건선 시험 I과 II에 등록된 환자 중 73%는 전신 치료나 광선치료를 받은 이력이 있었다. 또한 무작위 배정된 이중눈가림 시험(건선 시험 III)에서 전신 치료의 대상자인 손 및/또는 발의 건선을 동반한 중등증부터 중증의 만성 판상형 건선이 있는 성인 환자에서도 아달리무맙의 안전성과 유효성을 시험하였다.

건선 시험 I (M03-656)은 3개의 치료 기간 동안 1,212명의 환자를 평가하였다. A 기간에 환자는 위약을 투여 받거나 초기 용량 80 mg의 아달리무맙을 투여 받은 후 일주일 뒤부터 격주로 40 mg을 투여 받았다. 16주간의 치료 후 최소 PASI 75 반응(베이스라인과 비교하여 최소 75%의 PASI 점수 개선)에 도달한 환자는 B 기간에 진입하여 공개라벨 40 mg 아달리무맙을 격주로 투여 받았다. 33주차에 ≥PASI 75 반응이 유지되고 기존에 A 기간에서 활성 치료로 무작위 배정된 환자는 C 기간에 무작위 재배정되어 추가 19주 동안 격주로 40 mg 아달리무맙 또는 위약을 투여 받았다. 모든 치료군에서 평균 베이스라인 PASI 점수는 18.9점이었고 베이스라인에서 의사의 전반적 평가(Physician's Global Assessment; PGA) 점수의 범위는 "중등증"(환자의 53%)-"중증"(41%)-"매우 중증"(6%)이었다.

건선 시험 II (M04-716)에서는 271명의 환자에서 메토트렉세이트 및 위약에 대해 아달리무맙의 안전성과 유효성을 비교하였다. 환자는 위약, 메토트렉세이트 초기 용량인 7.5mg을 투여 받은 후 12주차까지 최대 25 mg으로 증량하여 투여 받거나, 아달리무맙 초기 용량 80 mg을 투여 받은 후 일주일 뒤부터 16주 동안 격주로 40 mg을 투여 받았다. 16주 이상의 치료를 통해 아달리무맙과 메토트렉세이트를 비교한 이용가능한 데이터는 없다. MTX를 투여 받고 8주차 및/또는 12주차에 ≥PASI 50 반응에 도달한 환자는 추가로 투여량을 증량하지 않았다. 모든 치료군에서 평균 베이스라인 PASI 점수는 19.7점이었고 베이스라인 PGA 점수의 범위는 "경증"(<1%)-"중등증"(48%)-"중증"(46%)-"매우 중증"(6%)이었다.

임상2상 및 임상3상 건선 시험에 모두 참여한 환자는 아달리무맙을 추가로 최소 108주 동안 투여 받는 공개라벨 확장 시험(M03-658)에 등록할 수 있었다.

건선 시험 I과 II에서 일차 평가변수는 베이스라인으로부터 16주차에 PASI 75 반응에 도달한 환자의 비율이었다(표 18 및 19 참조).

표 18: 16주차의 Ps 시험 I (REVEAL) 유효성 결과

	위약 N=398 n(%)	**격주 아달리무맙 40mg N=814 n(%)**
≥PASI 75[a]	26 (6.5)	578 (70.9)[b]
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0)[b]
PGA: 개선/최소	17 (4.3)	506 (62.2)[b]
a PASI 75 반응에 도달한 환자 비율은 중심이 보정된 비율로 계산하였다. b $p<0.001$, 아달리무맙 vs. 위약		

표 19: 16주차의 Ps 시험 II (CHAMPION) 유효성 결과

	위약 N=53 n(%)	MTX N=110 n(%)	격주 아달리무맙 40mg N=108 n(%)
≥PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6)[a,b]
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7)[c,d]
PGA: 개선/최소	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1)[a,b]

a p<0.001, 아달리무맙 vs. 위약
b p<0.001, 아달리무맙 vs. 메토트렉세이트
c p<0.01, 아달리무맙 vs. 위약
d p<0.05, 아달리무맙 vs. 메토트렉세이트

건선 시험 I에서 PASI 75 반응에 도달하여 33주차에 위약으로 무작위 재배정된 환자의 28%는 아달리무맙을 지속적으로 투여 받은 환자의 5%와 비교하여(p<0.001) "적절한 반응의 실패(loss)"을 경험하였다(베이스라인과 비교하여 <PASI 50 반응을 나타내고 33주차와 비교하여 PASI 점수가 6점 이상 감소한, 33주 후 52주차 이하의 PASI 점수). 위약으로 무작위 재배정된 후 적절한 반응 도달에 실패하여 공개라벨 확장 시험에 등록된 환자 중 38% (25명/66명)과 55% (36명/66명)는 각각 12주와 24주의 재치료를 받은 후 PASI 75 반응에 다시 도달하였다.

16주차와 33주차의 PASI 75 반응자 총 233명은 건선 시험 I에서 52주 동안 지속적으로 아달리무맙을 투여 받았으며 공개라벨 확장 시험에서 아달리무맙을 지속적으로 투여 받았다. 이 환자들에서 PASI 75와 PGA 개선 또는 최소 반응률은 공개라벨에서의 추가 108주 치료 후 각각 74.7%와 59.0%였다(총 160주).

건선 시험 II에서 아달리무맙 치료로 무작위 배정된 총 94명은 공개라벨 확장 시험에서 아달리무맙을 지속적으로 투여 받았다. 이 환자들에서 PASI 75와 PGA 개선 또는 최소 반응률은 공개라벨에서의 추가 108주 치료 후 각각 58.1%와 46.2%였다(총 124주). 총 347명의 안정적인 반응자가 공개라벨 확장 시험에서 중단 및 재치료 평가에 참여하였다. 재발까지의 시간 중앙값(PGA가 "중등증" 또는 최악으로 감소)은 약 5개월이었다. 중단 기간 동안 반동현상(rebound)을 경험한 환자는 없었다. 재치료 기간에 등록된 환자 중 76.5% (218명/285명)은 중단 동안의 재발 여부와 관계 없이 재치료 16주 후 PGA "개선" 또는 "최소" 반응을 보였다(중단 기간 동안 재발 또는 재발되지 않은 환자에서 각각 69.1% [123명/178명], 88.8% [95명/107명]).

위약(시험 I 및 II) 및 MTX(시험 II)와 비교하여 베이스라인으로부터 16주차에 DLQI (피부학적 삶의 질 지수)에서 유의한 개선이 입증되었다. 시험 I에서 SF-36의 신체적 및 정신적 구성요소 요약 점수 또한 위약과 비교하여 유의하게 개선되었다.

공개라벨 확장 시험에서 PASI 반응이 50% 미만으로 감소하여 격주 40mg에서 매주 40mg으로 투여량을 증량한 환자 중 각각 26.4% (92명/349명)와 37.8% (132명/349명)는 12주차와 24주차에 PASI 75 반응에 도달하였다.

건선 시험 III (REACH)은 중등증부터 중증의 만성 판상형 건선과 함께 손 및/또는 발 건선이 있는 72명의 환자를 대상으로 위약에 대해 아달리무맙의 효능 및 안전성을 비교하였다. 환자는 아달리무맙 초기 용량 80mg을 투여 받은 후 일주일 뒤부터 16주 동안 격주로 아달리무맙 40mg을 투여 받거나 위약을 투여 받았다. 16주차에 통계적으로 유의하게 많은 비율의 아달리무맙 투여군 환자가 위약군 환자에 비해 손 및/또는

발에 대해 PGA '개선' 또는 '거의 개선'에 도달하였다(각각 30.6% vs. 4.3% [P=0.014]). 건선 시험 IV는 중등증부터 중증의 손발톱 건선이 있는 성인 환자 217명에서 위약에 대해 아달리무맙의 안전성과 유효성을 비교하였다. 환자는 아달리무맙 초기 용량 80mg을 투여 받은 후 일주일 뒤부터 16주 동안 격주로 아달리무맙 40mg을 투여 받거나 위약을 투여 받았고, 추가 26주 동안 공개라벨 아달리무맙 치료를 받았다. 손발톱 건선은 수정된 손발톱 건선 중증도 지수(mNAPSI) 및 손톱 건선에 대한 의사의 전반적 평가(PGA-F)를 사용하여 평가하였다. 위약에 무작위 배정된 환자와 비교하여 아달리무맙에 무작위 배정된 환자 중 통계적으로 유의하게 높은 비율의 환자가 26주차에 mNAPSI에서 최소 75% 개선(mNAPSI 75)에 도달하였다(표 20 참조). NAPSI의 개선율은 아달리무맙 투여군 환자가 위약군 환자보다 16주차(44.2% vs.7.8%)와 26주차(56.2% vs 11.5%)에 통계적으로 유의하게 높았다.

아달리무맙 투여군에서 통계적으로 유의하게 높은 비율의 환자는 위약군과 비교하여 26주차에 베이스라인으로부터 2등급 이상 개선하여 PGA-F "개선" 또는 "최소"에 도달하였다. 이 시험에서 아달리무맙은 다양한 범위(BSA ≥10%와 BSA <10% 및 ≥5%)의 손발톱 건선 환자에서 치료 이익을 입증하였으며 위약과 비교하여 두피 건선에서도 통계적으로 유의한 개선을 보였다.

표 20: 26주차의 유효성 결과

평가변수	**위약 N=108**	**격주 아달리무맙 40mg N=109**
≥mNAPSI 75(%)	3.4	46.6[a]
PGA-F 개선/최소 및 2등급 이상 개선(%)	6.9	48.9[a]
전체 손발톱 NAPSI 변화율(%)	-11.5	-56.2[a]
mNAPSI = 0 (%)	0	6.6[b]
손발톱 통증 수치 등급 척도의 변화	-1.1	-3.7[a]
손발톱 건선 신체적 기능 중증도 점수의 변화	-0.8	-3.7[a]
B-SNIPI 50 두피(%)	N=12 0.4	N=18 58.3[b]

a p<0.001, 아달리무맙 vs. 위약
b p<0.05, 아달리무맙 vs. 위약
B-SNIPI 50: 베이스라인 두피 점수보다 6점 이상 증가한 대상자 중 Brigham 두피 손톱 역위 손-발바닥 건선 지수(Brigham Scalp Nail Inverse Palmo-Plantar Psoriasis index; B-SNIPI)의 두피 구성요소가 최소 50% 감소

52주차까지 아달리무맙 치료를 지속적으로 투여 받은 환자 중 65.0%가 mNAPSI 75 반응에 도달하였고 61.3%는 PGA-F 반응에 도달하였다.

아달리무맙을 투여 받은 환자는 위약과 비교하여 26주차의 DLQI(피부학적 삶의 질 지수)가 베이스라인으로부터 통계적으로 유의하게 개선되었다. 26주차에 베이스라인으로부터의 평균 감소(개선)는 아달리무맙군(N=94)에서 8.0, 위약군(N=93)에서 1.9였다.

화농성 한선염

전신 항생제 치료에 불내성 또는 부적절한 반응을 보이거나 금지 사유가 있는 중등증에서 중증의 화농성 한선염(hidradenitis suppurativa; HS) 성인 환자를 대상으로 무작위, 이중눈가림, 위약대조 시험에서 아달리무맙의 안전성과 유효성을 평가하였다.

HS-I 시험과 HS-II 시험의 환자는 최소 3개의 농양 또는 염증성 결절이 있는 Hurley II단계 또는 III단계 질병을 가지고 있었다.

HS-I 시험(M11-313)은 2개의 치료 기간에서 307명의 환자를 평가하였다. A 기간에서 환자는 0주차에 위약 또는 아달리무맙 초기 용량 160 mg, 2주차에 80 mg, 4주차부터 11주차까지 매주 40mg을 투여 받았다. 항생제 병용 투여는 시험 동안 허용되지 않았다. 12주간의 치료 후 A 기간에 아달리무맙을 투여 받은 환자는 B 기간에 3개의 치료군 중 하나로 무작위 재배정되었다(12주차부터 35주차까지 매주 아달리무맙 40mg 투여군, 격주 아달리무맙 40mg 투여군, 또는 위약군). A 기간에 위약으로 무작위 배정된 환자는 B 기간에 매주 아달리무맙 40mg 투여군으로 배정하였다.

HS-II 시험(M11-810)은 2개의 치료 기간에서 326명의 환자를 평가하였다. A 기간에서 환자는 0주차에 위약 또는 아달리무맙 초기 용량 160 mg, 2주차에 80 mg, 4주차부터 11주차까지 매주 40 mg을 투여 받았다. 환자 중 19.3%는 시험 동안 베이스라인의 경구 항생제 치료를 지속하였다. 12주간의 치료 후 A 기간에 아달리무맙을 투여 받은 환자는 B 기간에 3개의 치료군 중 하나로 무작위 재배정되었다(12주차부터 35주차까지 매주 아달리무맙 40 mg 투여군, 격주 아달리무맙 40 mg 투여군, 또는 위약군). A 기간에 위약으로 무작위 배정된 환자는 B 기간에 위약군으로 배정하였다.

HS-I 시험과 HS-II 시험에 참여한 환자는 아달리무맙 40 mg을 매주 투여 받는 공개 라벨 확장 시험에 등록될 수 있었다. 모든 아달리무맙 투여군의 평균 노출은 762일이었다. 3개의 치료군 모두 국소 소독 세척을 매일 실행하였다.

임상 반응

염증 병변의 임상 반응은 화농성 한선염 임상 반응(HiSCR: 전체 농양 및 염증성 결절 수가 최소 50% 감소하고 베이스라인과 비교하여 농양 수가 증가하거나 배출 누공의 수가 증가하지 않음)을 사용하여 평가하였다. HS와 관련된 피부 통증의 감소는 11점 척도에서 초기 베이스라인 점수가 3점 이상이었던 환자에서 수치 등급 척도를 사용하여 평가하였다.

12주차에 위약과 비교하여 유의하게 높은 비율의 아달리무맙 투여 환자가 HiSCR에 도달하였다. 12주차에 HS-II 시험에서 유의하게 높은 비율의 환자는 HS와 관련된 피부 통증이 임상적으로 의미 있게 감소됨을 경험하였다(표 21 참조). 아달리무맙을 투여 받은 환자는 치료 초기 12주 동안 질병 재발의 위험이 유의하게 감소하였다.

표 21: HS 시험 I과 II의 12주차에서의 유효성 결과

	HS 시험 I		HS 시험 II	
평가변수	위약	매주 아달리무맙 40mg	위약	매주 아달리무맙 40mg
화농성 한선염 임상 반응(HiSCR)[a]	N=154 40 (26.0%)	N=153 64 (41.8%)*	N=163 45 (27.6%)	N=163 96 (58.9%)***
피부 통증 ≥30% 감소[b]	N=109 27 (24.8%)	N=122 34 (27.9%)	N=111 23 (20.7%)	N=105 48 (45.7%)***

* $p<0.05$, 아달리무맙 vs. 위약
*** $p<0.001$, 아달리무맙 vs. 위약
a 무작위 배정된 모든 환자
b 수치 등급 척도 0-10점을 기초로 베이스라인에서 HS와 관련된 피부 통증 평가 ≥3점인 환자. 0점 = 피부 통증 없음, 10점 = 상상할 수 있는 최악의 피부 통증

지속적으로 아달리무맙을 매주 투여 받는 집단에 무작위 배정된 환자의 12주차 전체 HiSCR 비율은 96주차까지 유지되었다. 96주 동안 매주 아달리무맙 40 mg을 장기간 투여 받은 환자에서 새로운 안전성 결과는 확인되지 않았다.

위약과 비교하여 베이스라인으로부터 12주차의 큰 개선은 피부학적 삶의 질 지수(DLQI)로 측정한 피부 특이적 건강 관련 삶의 질(HS-I 시험 및 HS-II 시험), 치료 만족 설문조사 - 약물(TSQM)로 측정한 환자의 전반적인 약물 치료 만족(HS-I 시험 및 HS-II 시험), 그리고 SF-36의 신체적 구성요소 요약 점수로 측정한 신체적 건강(HS-I 시험)으로 입증하였다.

포도막염

독립적인 앞포도막염 환자를 제외하고 비감염성 중간포도막염, 후포도막염 및 전체포도막염("후부에 영향을 미치는 비감염성 포도막염"으로도 알려짐)이 있는 성인 환자를 대상으로 2건의 무작위, 이중눈가림, 위약대조 시험(UV 시험 I [M10-877] 및 UV 시험 II [M10-880])에서 아달리무맙의 안전성과 유효성을 평가하였다. 환자는 위약을 투여 받거나 초기 용량 80mg의 아달리무맙을 투여 받은 후 일주일 뒤부터 격주로 40mg을 투여 받았다. 안정적 용량의 비생물학적 면역억제제를 병용 투여하는 것은 허용되었다. 두 시험의 일차 효능 평가변수는 '치료 실패까지의 시간'이었다. 초기 질병 제어 이후 치료 실패까지의 시간을 연장하면 질병 재발, 염증 및 시력 상실의 위험이 감소된다.

치료 실패는 염증성 맥락망막 및/또는 염증성 망막 혈관 병변, 전방(anterior chamber; AC) 세포 등급, 유리체 혼탁(vitreous haze; VH) 등급 및 최대교정시력(best corrected visual acuity; BCVA)를 기반으로 복합적인 구성요소 결과를 통해 정의하였다.

UV 시험 I은 코르티코스테로이드(10-60mg/일의 경구 프레드니손) 치료에도 불구하고 활동성 포도막염이 있는 환자 217명을 평가하였다. 모든 환자는 시험 등록시 프레드니손의 표준 용량 60mg/일을 투여 받은 후 의무적으로 테이퍼링(tapered) 계획에 따라 코르티코스테로이드를 15주차까지 중단하였다.

UV 시험 II는 베이스라인에서 질병 제어를 위해 만성 코르티코스테로이드(10-35 mg/일의 경구 프레드니손) 치료가 필요한 비활동성 포도막염 환자 226명을 평가하였다. 환자는 이후 의무적으로 테이퍼링 계획에 따라 코르티코스테로이드를 19주차까지 중단하였다.

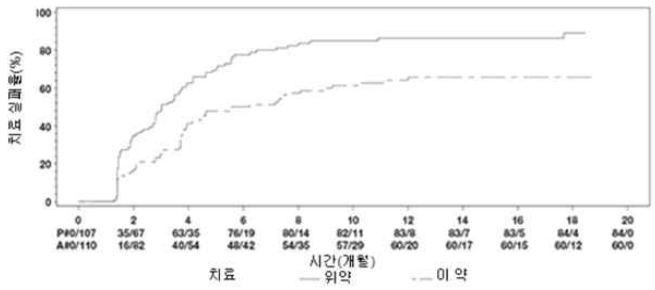
임상 반응

두 시험 결과는 아달리무맙을 투여 받은 환자가 위약을 투여 받은 환자와 비교하여 치료 실패의 위험이 통계적으로 유의하게 감소했음을 입증하였다(표 22 참조). 두 시험은 위약과 비교하여 치료 실패율에 대한 아달리무맙의 초기에 지속적인 영향을 입증하였다(그림 6 참조).

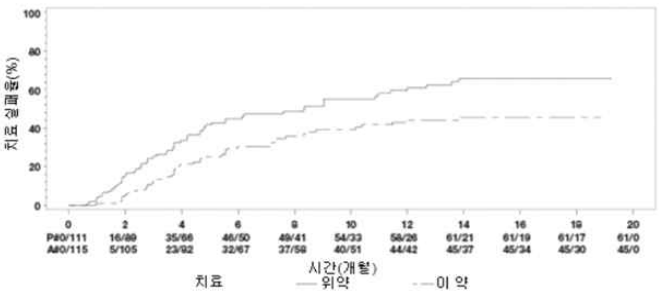
표 22: UV 시험 I과 II의 치료 실패까지의 시간

분석 치료	N	실패 N(%)	치료 실패까지의 시간(개월)	HR[a]	HR[a]에 대한 95% CI	P값[b]
UV 시험 I에서 6주차 또는 그 이후 치료 실패까지의 시간						
일차 분석(ITT)						
위약	107	84 (78.5)	3.0	-	-	-
아달리무맙	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	<0.001
UV 시험 II에서 2주차 또는 그 이후 치료 실패까지의 시간						
일차 분석(ITT)						
위약	111	61 (55.0)	8.3	-	-	-
아달리무맙	115	45 (39.1)	NE[c]	0.57	0.39, 0.84	0.004

참고: 6주차 이후의 치료 실패(UV 시험 I) 또는 2주차 이후의 치료 실패(UV 시험 II)는 사건으로 계산되었다. 치료 실패 외의 이유로 인한 중단은 중단 시점에서 제외되었다.
a 치료를 인자로 설정한 비례 위험 회귀 모델의 아달리무맙 vs. 위약 HR
b 로그 순위 검정의 양측 P값
c NE = 추정할 수 없음. 위험 환자의 절반 미만이 사건을 경험하였다.



UV 시험 I



UV 시험 II

그림 6: 6주차 이후(UV 시험 I) 또는 2주차 이후(UV 시험 II) 치료 실패까지의 시간을 요약한 카플란-메이어 곡선

두 시험 모두에서 일차 평가변수의 모든 요소는 아달리무맙군과 위약군 사이의 전반적인 차이에 점증적으로 기여하였다(표 23).

표 23: UV 시험 I과 II의 치료 실패 구성 요소

	UV I			UV II		
치료 실패까지의 시간의 구성 요소	HR[a]	95% CI	P값[b]	HR[a]	95% CI	P값[b]
새로운 활동성 염증성 병변	0.38	(0.21-0.69)	0.001	0.55	(0.26-1.15)	0.105
전방 세포 등급	0.51	(0.30-0.86)	0.01	0.7	(0.42-1.18)	0.18
유리체 혼탁 등급	0.32	(0.18-0.58)	<0.001	0.79	(0.34-1.81)	0.569
최대교정시력	0.56	(0.32-0.98)	0.04	0.33	(0.16-0.70)	0.002

참고: 6주차 이후의 치료 실패(UV 시험 I) 또는 2주차 이후의 치료 실패(UV 시험 II)는 사건으로 계산되었다. 치료 실패 외의 이유로 인한 중단은 중단 시점에서 제외되었다.
a 치료를 인자로 설정한 비례 위험 회귀 모델의 아달리무맙 vs. 위약 HR
b 로그 순위 검정의 양측 P값

또한 UV 시험 I에서 AC 세포 등급, 유리체 혼탁 등급 및 logMAR BCVA(6주차 전의 최적 상태에서 마지막 방문까지의 평균 변화, P값은 각각 0.011, <0.001 및 0.003)의 변화에 대해 위약과 비교하여 아달리무맙에 유리하게 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다.

UV 시험 I 및 UV 시험 II의 비통제 장기간 확장에 포함된 417명의 환자 중 46명이 부적합한 것으로 간주되었고(예: 당뇨망막병증에 의한 합병증 진행, 백내장 수술 또는 유리체절제술로 인해) 효능의 일차 분석에서 제외되었다. 나머지 371명의 환자 중 276명의 평가 가능한 환자는 78주간의 공개라벨 아달리무맙 치료를 완료하였다. 관찰된 데이터 접근법을 기반으로, 222명(80.4%)은 매일 ≤7.5mg의 스테로이드 투여를 동반한 무활동기였고(활동성 염증성 병변 없음, AC 세포 등급 ≤0.5+, VH 등급 ≤0.5+) 184명(66.7%)은 스테로이드를 투여하지 않는 무활동기였다. BCVA는 78주차에 눈의 88.4%에서 개선 또는 유지되었다(5문자 미만으로 하락). 78주 전에 시험을 중단한 환자 중 11%는 이상사례, 5%는 아달리무맙 치료에 대한 불충분한 반응으로 인해 중단하였다.

삶의 질

UV 시험 I에서 아달리무맙 치료는 NEI VFQ-25로 측정한 시력과 관련된 기능 및 건강 관련 삶의 질을 유지시켰다.

② 소아

소아 특발성 관절염

다관절성 소아 특발성 관절염(pJIA)

다양한 소아 특발성 관절염 발생 유형(가장 흔한 류마티스인자 음성 또는 양성 다관절성 및 확장성 소수 관절염)을 가진 활동성 다관절성 또는 다관절 과정 소아 특발성 관절염이 있는 소아를 대상으로 2건의 시험(pJIA I 및 II)에서 아달리무맙의 안전성과 유효성을 평가하였다.

pJIA I

다관절성 소아 특발성 관절염(juvenile idiopathic arthritis; JIA)이 있는 171명의 아동(4 - 17세)을 대상으로 다기관, 무작위, 이중눈가림, 평행군 시험에서 아달리무맙의 안전성과 유효성을 평가하였다. 공개라벨 유도 단계(open-label lead in; OL LI)에서 환자는 메토트렉세이트를 투여 받은 환자 또는 메토트렉세이트를 투여 받지 않은 환자의

두 집단으로 계층화되었다. 비-메토트렉세이트층에 있는 환자는 메토트렉세이트 투여 이력이 없거나 시험 약물을 투여하기 최소 2주 전에 MTX를 중단한 환자였다. 환자는 안정적 용량의 NSAID 및/또는 프레드니손(≤0.2 mg/kg/일 또는 최대 10 mg/일)의 투여를 유지하였다. OL LI 단계에서 모든 환자는 24 mg/m^2, 최대 40 mg의 아달리무맙을 16주 동안 격주로 투여 받았다. 연령별 환자 분포 및 OL LI 단계 동안 투여 받은 최소, 중앙값, 최대 용량은 표 24에 제시한다.

표 24: 연령별 환자 분포와 OL LI 단계 동안 투여 받은 아달리무맙 용량

연령군	베이스라인 환자 수 n(%)	최소, 중앙값 및 최대 용량
4 – 7세	31 (18.1)	10, 20 및 25mg
8 – 12세	71 (41.5)	20, 25 및 40mg
13 – 17세	69 (70.4)	25, 40 및 40mg

16주차에 소아 ACR 30 반응을 입증한 환자는 이중눈가림(double blind; OB) 단계에서 무작위 배정되어 추가 32주 동안, 또는 질병이 재발할 때까지 아달리무맙 24 mg/m^2, 최대 40 mg을 투여 받거나 위약을 격주로 투여 받았다. 질병 재발 기준은 6개의 소아 ACR 핵심 기준 중 3개 이상이 베이스라인으로부터 ≥30% 악화되고, ≥2개의 활동성 관절 및 6개의 기준 중 >30%의 개선을 보이는 기준이 1개를 넘지 않는 것으로 정의하였다. 32주 후 또는 질병 재발 시 환자는 공개라벨 연장 단계에 등록될 수 있었다.

표 25: JIA 시험에서 소아 ACR 30 반응

계층	MTX		비-MTX	
단계				
OL-LI 16주				
소아 ACR 30 반응(n/N)	94.1% (80/85)		74.4% (64/86)	
이중눈가림	이 약 (n=38)	위약 (n=37)	이 약 (n=30)	위약 (n=28)
32주 마지막에서의 질병 재발[a] (n/N)	36.8% (14/38)	64.9% (24/37)[b]	43.3% (13/30)	71.4% (20/28)[c]
질병 재발까지의 시간 중앙값	>32주	20주	>32주	14주
a 48주차 소아 ACR 30/50/70 반응은 위약을 투여 받은 환자보다 유의하게 높았다. b p=0.015 c p=0.031				

16주차에 반응을 보인 환자(n=144) 중, 시험 전반에 걸쳐 아달리무맙을 투여 받은 환자는 OLE 단계에서 최대 6년간 ACR 30/50/90 반응이 유지되었다. 전체적으로 19명의 대상자는 6년 이상 아달리무맙을 투여 받았으며 이들 중 11명은 베이스라인 연령군 4 – 12세, 8명은 베이스라인 연령군 13 – 17세였다.

아달리무맙과 메토트렉세이트를 병용 투여했을 경우 아달리무맙을 단독 투여했을 때보다 전반적인 반응은 일반적으로 우수했으며 보다 적게 항체가 발생하였다. 이러한 결과를 고려해볼 때, 아달리무맙을 메토트렉세이트와 병용 투여하는 것이 권장되며 메토트렉세이트의 투여가 적절하지 않은 환자는 단일 요법으로 사용하는 것이 권장된다.

pJIA II

중등증부터 중증의 활동성 다관절성 JIA가 있는 32명의 아동(2세-<4세 아동 또는 체

중이 <15kg인 4세 이상의 아동)을 대상으로 공개라벨, 다기관 시험에서 아달리무맙의 안전성과 유효성을 평가하였다. 환자는 24 mg/m^2 체표면적(body surface area; BSA), 최대 20 mg의 아달리무맙을 최소 24주 동안 SC 단일 주입을 통해 격주로 투여 받았다. 시험 동안 대부분의 대상자는 MTX를 병용 투여하고 있었으며 일부에서 코르티코스테로이드 또는 NSAID 병용 투여를 보고하였다.

12주차와 24주차에 관찰된 데이터 접근법을 사용한 소아 ACR 30 반응은 각각 93.5%와 90.0%였다. 12주차와 24주차에 소아 ACR 50/70/90에 도달한 대상자의 비율은 각각 90.3%/61.3%/38.7%와 83.3%/73.3%/36.7%였다. 24주차에 반응(소아 ACR 30)을 보인 환자(30명 중 27명) 중 이 기간 동안 아달리무맙을 투여 받은 환자는 OLE 단계에서 최대 60주 동안 ACR 30 반응이 유지되었다. 전반적으로 20명의 대상자가 60주 이상 아달리무맙을 투여 받았다.

골부착부염 관련 관절염

골부착부염 관련 관절염이 있는 46명의 소아 환자(6 – 17세)를 대상으로 다기관, 무작위, 이중눈가림 시험에서 아달리무맙의 안전성과 유효성을 평가하였다. 환자는 24 mg/m^2 체표면적(body surface area; BSA), 최대 40 mg의 아달리무맙 또는 위약을 12주 동안 투여하는 집단 중 하나로 무작위 배정되었다. 이중눈가림 기간 후 공개라벨(open-label; OL) 기간 동안 환자는 아달리무맙 24 mg/m^2 BSA, 최대 40 mg을 추가 192주 동안 격주로 피하 투여 받았다. 일차 평가변수는 베이스라인부터 12주차까지 관절염(기형 또는 통증 및/또는 압통을 동반한 운동 상실 관절로 인한 것이 아닌 부종)이 있는 활동성 관절 수의 변화율이었으며 아달리무맙군의 평균 비율 감소는 -62.6%인 반면 위약군에서는 -11.6%였다. 관절염이 있는 활동성 관절 수의 개선은 공개라벨 기간 동안 156주차까지 유지되었다. 환자의 대다수는 부착부염 부위의 수, 압통 관절 수(tender joint count; TJC), 종창 관절 수(swollen joint count; SJC), 소아 ACR 30 반응, 소아 ACR 50 반응 및 소아 ACR 70 반응과 같은 이차 평가변수의 임상적 개선을 입증하였으며, 이러한 개선은 공개라벨 기간 동안 156주차까지 유지되었다.

소아 크론병

소아 크론병 활동도 지수(Pediatric Crohn's Disease Activity Index; PCDAI) 점수가 >30인 것으로 정의되는 중등증부터 중증의 크론병(Crohn's disease; CD)이 있는 6 – 17세의 소아 환자 192명을 대상으로 체중(<40 kg 또는 ≥40 kg)에 따른 아달리무맙의 유도 및 유지 치료에 대한 효능 및 안전성을 평가하기 위해 다기관, 무작위, 이중눈가림 임상시험을 설계하여 아달리무맙을 평가하였다. 대상자는 CD에 대한 기존 치료(코르티코스테로이드 및/또는 면역조절제 포함)에 실패한 이력이 있어야 했다. 또한 대상자는 인플릭시맙에 대한 반응 도달에 실패했거나 불내성이 있을 수 있다.

모든 대상자는 베이스라인 체중을 기반으로 한 투여량으로 공개라벨 유도 치료를 받았다. 체중이 ≥40 kg인 환자의 경우 0주차에 160 mg, 2주차에 80 mg을 투여 받았으며 <40 kg인 환자의 경우에는 각각 80 mg과 40 mg을 투여 받았다.

4주차에 대상자는 표 26에 제시된 바와 같이 저용량 또는 표준 용량 유지 요법을 받는 시점의 체중에 따라 각 투여군에 1:1로 무작위 배정되었다.

표 26: 유지 요법

환자 체중	저용량	표준용량
<40kg	격주 10mg	격주 20mg
≥40kg	격주 20mg	격주 40mg

유효성 결과

시험의 일차 평가변수는 26주차에 PCDAI 점수 ≤10점으로 정의되는 임상적 관해였다.

임상적 관해 및 임상 반응(PCDAI 점수가 베이스라인으로부터 최소 15점 감소되는 것으로 정의) 비율은 표 27에 제시한다. 코르티코스테로이드 또는 면역조절제의 중단율은 표 28에 제시한다.

표 27 소아 CD 시험의 PCDAI 임상적 관해 및 반응

	표준용량 격주 40/20mg N=93	저용량 격주 20/10mg N=95	P값*
26주차			
임상적 관해	38.7%	28.4%	0.075
임상 반응	59.1%	48.4%	0.073
52주차			
임상적 관해	33.3%	23.2%	0.100
임상 반응	41.9%	28.4%	0.038
* 표준용량 vs 저용량 비교에 대한 p값			

표 28: 소아 CD 시험의 코르티코스테로이드 또는 면역조절제 중단 및 누공 관해

	표준용량 격주 40/20mg	저용량 격주 20/10mg	P값[1]
코르티코스테로이드 중단	N=33	N=38	
26주차	84.8%	65.8%	0.066
52주차	69.7%	60.5%	0.420
면역조절제 중단[2]	N=60	N=57	
52주차	30.0%	29.8%	0.983
누공 관해[3]	N=15	N=21	
26주차	46.7%	38.1%	0.608
52주차	40.0%	23.8%	0.303

1 표준용량 vs 저용량 비교에 대한 p값

2 면역조절제 치료는 대상자가 임상 반응 기준을 충족했을 때 시험자의 재량으로 26주차 이후에만 중단할 수 있었다.

3 최소 2번의 연속적인 베이스라인 후 방문 동안, 베이스라인에서 배출이 진행되었던 모든 누공의 폐쇄로 정의

26주차와 52주차에 두 치료군에서 체질량지수 및 신장 속도에 대해 베이스라인으로부터 통계학적으로 유의한 증가(개선)가 관찰되었다. 삶의 질 매개변수(IMPACT III 포함)에 대해서도 두 치료군 모두에서 베이스라인으로부터 통계적 및 임상적으로 유의한 개선이 관찰되었다.

소아 CD 시험의 환자는 공개라벨 장기간 확장 시험에서 투여를 지속할 수 있는 선택권이 있었다. 5년간의 아달리무맙 치료 이후 환자의 74% (37명/50명)은 임상적 관해가 지속되었고 환자의 92% (46명/50명)는 PCDAI에 따라 임상 반응이 지속되었다.

소아 판상 건선

국소 치료 및 일광요법이나 광선요법으로 부적절하게 제어된 중증의 만성 판상형 건선(PGA ≥4 또는 >20% BSA 관련 또는 매우 두꺼운 병변을 동반한 >10 % BSA 관련 또는 PASI ≥20 또는 임상적으로 관련된 얼굴, 생식기, 손/발 병변을 동반한 PASI ≥ 10으로 정의)이 있는 4세 소아 환자 114명을 대상으로 무작위, 이중눈가림, 통제 시험에서 아달리무맙의 효능을 평가하였다.

환자는 격주 0.8 mg/kg(최대 40mg) 아달리무맙, 격주 0.4 mg/kg(최대 20mg) 아달리무맙, 또는 매주 0.1-0.4 mg/kg(최대 25mg) 메토트렉세이트를 투여 받았다. 16주차에 아달리무맙 0.8 mg/kg 투여군에 무작위 배정된 환자가 MTX에 무작위 배정된 환자보다 더 많은 수에서 호의적인 유효성 반응(예: PASI 75)을 보였다.

표 29: 16주차의 소아 판상 건선 유효성 결과

	MTX[a] N=37	**아달리무맙 격주 0.8mg/kg N=38**
PASI 75[b]	12 (32.4%)	22 (57.9%)
PGA: 개선/최소[c]	15 (40.5%)	23 (60.5%)
a MTX = 메토트렉세이트 b P=0.027, 아달리무맙 0.8mg/kg vs. MTX c P=0.083, 아달리무맙 0.8mg/kg vs. MTX		

PASI 75 및 PGA 개선이나 최소에 도달한 환자는 최대 36주간의 치료를 중단하였으며 질병 제어의 실패(PGA 반응 도달 실패)에 대해 모니터링되었다. 그런 다음 환자는 추가 16주 동안 아달리무맙 0.8 mg/kg을 격주로 재투여하였으며 재투여 동안 관찰된 반응은 이전의 이중눈가림 기간에 관찰된 것과 유사하였다: PASI 75 반응 78.9%(19명 중 15명), PGA 개선 또는 최소 52.6 %(19명 중 10명).

시험의 공개라벨 기간에 PASI 75 및 PGA 개선이나 최소 반응은 새로운 안전성 결과 없이 추가적으로 최대 52주 동안 유지되었다.

③ 면역원성

항-아달리무맙 항체의 형성은 아달리무맙의 청소율 증가 및 효능 감소와 관련된다. 항-아달리무맙 항체의 존재와 이상반응 사이의 상관관계는 명백하지 않다.

면역원성 분석이 의약품마다 다르기 때문에 다른 의약품의 항체 비율과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

성인

류마티스 관절염 시험 I, II 및 III의 환자에서 6-12개월 동안 다양한 시점에서 항-아달리무맙 항체에 대해 검사하였다. 확증시험에서 항-아달리무맙 항체가 아달리무맙을 투여 받은 환자의 5.5% (58명/1053명)에서 확인되었고, 그에 반해 위약을 투여 받은 환자에서는 0.5% (2명/370명)에서 확인되었다. 메토트렉세이트를 병용 투여 받지 않은 환자의 경우 항체 발생률은 12.4%였고 아달리무맙을 메토트렉세이트와 병용 투여한 경우에는 0.6 %였다.

건선성 관절염 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 투여 받은 환자의 10 % (38명/376명)에서 확인되었다. 메토트렉세이트를 병용 투여 받지 않은 환자의 경우 항

체 발생률은 13.5 % (24명/178명)였고 아달리무맙을 메토트렉세이트와 병용 투여한 경우에는 7 % (14명/198명)였다.
강직성 척추염 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 투여 받은 환자의 8.3 % (17명/204명)에서 확인되었다. 메토트렉세이트를 병용 투여 받지 않은 환자의 경우 항체 발생률은 8.6 % (16명/185명)였고 아달리무맙을 메토트렉세이트와 병용 투여한 경우에는 5.3 % (1명/19명)였다.
비방사선학적 축성 척추관절염 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 지속적으로 투여 받은 환자의 8명/152명(5.3 %)에서 확인되었다.
크론병 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 투여 받은 환자의 2.6% (7명/269명)에서 확인되었다.
중등증에서 중증의 활동성 UC 환자에서 아달리무맙을 투여 받은 환자의 항-아달리무맙 항체 생성률은 5.0%였다.
장내 베체트병이 있는 일본인 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 투여 받은 환자의 5% (1명/20명)에서 확인되었다.
건선 환자에서 항-아달리무맙 항체는 메토트렉세이트를 병용 투여하지 않은 아달리무맙 투여 환자의 8.4 % (77명/920명)에서 확인되었다. 메토트렉세이트를 병용 투여하지 않고 장기간 아달리무맙을 투여하고 중단 및 재투여 시험에 참여한 판상형 건선 환자에서 재투여 후 항-아달리무맙 항체의 발생률은 2.3 %였고 중단 전에 관찰된 발생률인 1.9%와 유사하였다.
중등증에서 중증의 화농성 한선염 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 투여 받은 환자의 10.1% (10명/99명)에서 확인되었다.
비감염성 포도막염 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 투여 받은 환자의 4.8% (12명/249명)에서 확인되었다.
소아
4 - 17세의 다관절성 소아 특발성 관절염 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 투여 받은 환자의 16%에서 확인되었다. 메토트렉세이트를 병용하지 않은 환자의 경우 발생률은 26%였고 아달리무맙을 메토트렉세이트와 병용 투여한 경우에는 6%였다. 2세부터 < 4세 또는 체중이 <15 kg인 4세 이상의 다관절성 소아 특발성 관절염 환자의 7%에서 항-아달리무맙 항체가 확인되었고 1명의 환자는 메토트렉세이트를 병용 투여하는 중이었다.
골부착부위염 관련 관절염 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 투여 받은 환자의 11% (5명/46명)에서 확인되었다. 메토트렉세이트를 병용 투여 받지 않은 환자의 경우 항체 발생률은 14% (3명/22명)였고 아달리무맙을 메토트렉세이트와 병용 투여한 경우에는 8% (2명/24명)였다.
중등증에서 중증의 활동성 소아 크론병 환자에서 아달리무맙을 투여 받은 환자의 항-아달리무맙 항체 생성률은 3.3%였다.
소아 건선 환자에서 0.8 mg/kg 아달리무맙을 단일 투여 받은 환자의 항-아달리무맙 항체 생성률은 13% (5명/38명)였다.

3) 비임상 안전성 자료
비임상 데이터에 따르면 아달리무맙은 단회 투여 독성, 반복 투여 독성 및 유전 독성 시험을 근거로 인간에 대해 특별한 위해성을 나타내지 않는다.
배아 태아 발달 독성/주산기 발달 연구는 사이노몰로거스(cynomologous) 원숭이에서 0, 30 및 100 mg / kg (그룹 당 9-17 마리의 원숭이)의 용량으로 수행되었으며, 아달리무맙이 태아에게 해를 입힌다는 증거는 없었다. 설치류 TNF에 대한 교차 반응이 제한적인 항체 및 설치류에서 중화 항체의 개발에 대한 적절한 모델이 없기 때문에 아달리무맙에 대한 발암성 연구나 생식기능 및 출생 후 독성에 대한 표준 평가는 수행되지 않았다.

4) 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.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
일부공정위탁제조(제조의뢰자)	(주)셀트리온	대한민국	인천광역시 연수구 아카데미로51번길 20
일부공정위탁제조(제조자)	(주)셀트리온제약	대한민국	충청북도 청주시 청원구 오창읍 2산단로 82

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** v5.0

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

○ **(기타)** 특허관계 3

* 「약사법」 제50조의4 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제62조의5

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	‘24.11.25.	‘24.11.25.	‘24.11.25.	‘24.11.25.
보완요청일자	‘25.04.11.	‘25.04.08.	‘25.01.03.	‘25.03.12.
보완접수일자	‘25.10.13.	‘25.10.13.	‘25.06.20.	‘25.10.13.
최종처리일자	‘26.02.	‘26.01.29.	‘25.07.11.	‘25.10.17.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
[별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품

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

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 셀트리온프리필드시린지주40mg/0.4mL는 국내 품목허가된 '휴미라프리필드시린지주40mg/0.4mL'의 동등생물의약품으로 허가 신청되었으며, 국내 품목허가된 '셀트리온유플라이마펜주40mg/0.4mL'와 최종 용기가 다른 의약품에 해당한다.
- 신청 품목인 셀트리온프리필드시린지주20mg/0.2mL는 국내 품목허가된 '휴미라프리필드시린지주20mg/0.2mL'의 동등생물의약품으로 허가 신청되었으며, 신청 품목인 '셀트리온프리필드시린지주40mg/0.4mL'와 충전량이 다른 충전량 추가에 해당한다.
- 신청품목 '셀트리온프리필드시린지주40mg/0.4mL'은 국내 기허가된 '셀트리온유플라이마펜주40mg/0.4mL'와 동일한 원액을 사용하여 동일 제형 및 투여경로로 개발되었으며, 효능효과, 용법용량이 동일함에 따라 품질동등성이 입증됨을 전제로(품질 검토자료 참조) 별도의 비임상 및 임상시험 자료는 요구되지 않는다.
- 제출한 비임상시험자료 및 임상시험자료는 셀트리온유플라이마펜주40mg/0.4mL 허가 시 제출된 자료와 동일하다.
- 효능효과, 용법용량는 '휴미라프리필드시린지주40mg/0.4mL' 및 '휴미라프리필드시린지주20mg/0.2mL'와 동일하며, 사용상의 주의사항은 전반적으로 동일하나, 10. 적용상의 주의사항은 제품의 특성에 따라 설정하였다.
- 이상의 결과를 종합하여 평가한 결과, 품질 동등성이 입증됨을 전제로 신청 품목의 허가는 타당하다.
- 신청 품목(셀트리온유플라이마프리필드시린지주40mg/0.4mL 및 셀트리온유플라이마프리필드시린지주20mg/0.2mL)을 포함한 유플라이마에 대해 공동 RMP로 관리하고자 기허가 품목의 위해성 관리계획(version 4.1.)에서 신청 품목 관련 내용을 업데이트하여 신청하였다. 국내 허가된 유플라이마펜주40mg/0.4mL와 신청 품목(셀트리온유플라이마프리필드시린지)는 원료의약품 분량, 효능효과, 용법용량이 동일하여 「신약 등의 재심사 기준」 제6조제5항에 따른 별도의 재심사가 필요하지 않은 품목으로 유플라이마펜주40mg/0.4mL의 재심사 기간의 잔여기간으로 설정하는 것이 타당하며 이에 RMP 및 시판후 조사계획을 통합하여 관리하는 것은 인정가능하다.

[약어 및 정의]

ACR	American College of Rheumatology	미국류마티스학회
AI	Auto-injector	오토인젝터
CRP	C-reactive protein	C-반응성 단백질
DAS28	Disease activity score 28 joints	28개 관절 질병활성지수
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	적혈구침강속도
MTX	Methotrexate	메토트렉세이트
PASI	Psoriasis assessment severity index	건선 중증도 지수
PFS	Pre-filled Syringe	프리필드시린지
RA	Rheumatoid arthritis	류마티스 관절염
SDAI	Simplified disease activity index	단순 질병 활성 지수
SF-36	36-item short form health survey	약식 36항 건강수준척도

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 셀트리온유플라이마프리필드시린지주20mg/0.2mL(아달리무맙,유전자재조합)
  셀트리온유플라이마프리필드시린지주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역조절제
- 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 조절함

1.2. 기원 및 개발경위

- '셀트리온유플라이마프리필드시린지주40mg/0.4mL 및 셀트리온유플라이마프리필드시린지주20mg/0.2mL'는 '휴미라프리필드시린지주40mg/0.4mL 및 휴미라프리필드시린지주20mg/0.2mL'의 동등생물의약품으로 허가받고자 신청하였다.
- '셀트리온유플라이마프리필드시린지주40mg/0.4mL 및 셀트리온유플라이마프리필드시린지주20mg/0.2mL'는 국내 품목허가된 '셀트리온유플라이마펜주40mg/0.4mL'과 완제의약품 생산까지 모두 동일하며, 투여 기기가 AI에서 PFS로 변경되었으며, 0.2mL의 충전량을 추가하는 신청 건이다.

- 대조약 국내 허가현황
  휴미라프리필드시린지주40mg/0.4mL(아달리무맙, 유전자재조합) 2017.06.21.
  휴미라프리필드시린지주20mg/0.2mL(아달리무맙, 유전자재조합) 2019.04.25.
- CT-P17 국내 허가현황
  셀트리온유플라이마펜주40mg/0.4mL(아달리무맙, 유전자재조합) 2022.11.10.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 대조약인 '휴미라프리필드시린지주40mg/0.4mL' 및 '휴미라프리필드시린지주20mg/0.2mL'와 동일하게 신청되었다.
- 신청 적응증
  - 성인의 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 축성 척추관절염(강직성 척추염, 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염)
  - 성인의 크론병, 건선, 궤양성 대장염, 베체트 장염, 화농성 한선염, 포도막염
  - 소아의 크론병, 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염, 골부착부위염 관련 관절염), 판상 건선

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신청품목으로 별도로 수행된 임상시험 관련 민원은 없다.
- 동일한 원액을 사용한 CT-P17 PFS와 대조약인 휴미라프리필드시린지주와의 PK 동등성 평가 임상시험계획(CT-P17 1.1) 승인(2019.03.06.) 및 치료적 동등성 임상시험계획(CT-P17 3.1) 승인되었다(2019.03.06.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 아달리무맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 순도, 미생물한도, 올리고당 프로파일)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 아세트산, 아세트산나트륨수화물, 글리신, 폴리소르베이트 80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -90 ~ -60 ℃, 제조일로부터 60개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-75±15℃	Bottle/ Polycarbonate	품질의 대표성이 인정되는 배치의 60개월 장기 보존 시험 결과 기준내 적합하였음
	5±3°C		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 장기 보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	25±2℃/60±5% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속 시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2℃/75±5% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 3개월 가혹 시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICHQ1B		품질의 대표성이 인정되는 배치 광안정성시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3°C	PFS/ Borosilicate glass Type I	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기 보존 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

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 본 품목허가를 위해 새로 수행된 독성시험 자료는 없음

- CT-P17 AI와 PFS의 품질 동등성이 입증될 경우, CT-P17의 원료의약품이 동일하며 신청 효능효과, 용법용량이 모두 동일함에 따라 CT-P17 최초 허가 시 인정된 독성시험 자료로 갈음가능하다.

5. 약리작용에 관한 자료

- 본 품목허가를 위해 새로 수행된 약리시험 자료는 없음

- CT-P17 AI와 PFS의 품질 동등성이 입증될 경우, CT-P17의 원료의약품이 동일하며 신청 효능효과, 용법용량이 모두 동일함에 따라 CT-P17 최초 허가 시 인정된 약리시험 자료로 갈음가능하다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 본 품목허가를 위해 새로 제출된 임상시험 자료는 없으며, 셀트리온유플라이마프리필드시린지주40mg/0.4mL 및 셀트리온유플라이마프리필드시린지주20mg/0.2m는 EMA 및 FDA 허가되어 현재 시판되고 있다.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건 (1상 2건, 3상 1건)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	주요 결과
[CT-P17 1.1] 건강한 성인을 대상으로 PFS 제형의 CT-P17, EU-휴미라와 US-휴미라의 PK 동등성 평가						
1상	CT-P17 1.1	무작위배정, 이중맹검, 3개군, 평행군	건강한 성인 대상자 312명 (CT-P17: 103명, EU-휴미라: 106명,	CT-P17 PFS, EU-휴미라 PFS 및 US-휴미라 PFS 40mg/0.4ml	단회	• **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 %A

			US-휴미라: 103명)	(100 mg/mL) SC		UC_{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.
[CT-P17 1.2] 30 명의 건강한 남성을 대상으로 PFS 제형의 CT-P17과 유럽 휴미라의 안전성과 PK를 평가						
1상	CT-P17 1.2	무작위배정, 이중맹검, 2개군, 평행군	건강한 남성 대상자 30명 (CT-P17: 15명, EU-휴미라: 15명)	CT-P17 PFS 및 EU-휴미라 PFS 40mg/0.4ml (100 mg/mL) SC	단회	• **안전성** - 40 mg CT-P17 SC 단회 투여는 건강한 시험대상자에게 내약성이 좋았으며 전반적으로 EU-휴미라와 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-휴미라가 169시간 - 두 약제 간 평균 $t_{1/2}$, λ_z, CL/F, Vz/F, and %A UC_{extrap} 는 유사함.
[CT-P17 3.1] 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스관절염(RA) 환자를 대상으로 메토트렉세이트(MTX)와 병용 시 CT-P17 PFS와 EU-휴미라 PFS의 유효성, PK, PD, 투여 편의성 (usability), 면역원성을 포함하는 전반적인 안전성 평가						
3상	CT-P17 3.1	무작위배정, 활성대조, 이중맹검	중등도 및 중증도 RA 환자 648명 (CT-P17: 324명, EU-휴미라: 324명)	CT-P17 PFS 및 EU-휴미라 PFS 40mg/0.4ml (100 mg/mL) SC	EOW, 0~48주	• **유효성** - 24주 차 ACR20반응은 두 약제간 동등하였음. 24주차까지 이차 유효성 결과는 EU-휴미라와 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. • **안전성** - CT-P17은 내약성이 좋으며 24주차까지 EU-휴미라와 안전성 프로파일이 유사하였음.

6.3. 생물약제학시험

- 생체이용률 시험
  - CT-P17은 동등생물의약품이기 때문에 생체이용률 시험의 수행은 필수적으로 고려되지 않았으며, 직접적인 in vitro 및 in vivo 용해 시험은 해당 제품에 관련되지 않아 허가문서에 포함되지 않았다.
- 생체 시료 분석법
  - CT-P17 임상개발 프로그램 전반에 동일하며 혈청 내 아달리무맙 농도, ADA 및 중화항체 을 포함한다. 분석 성능은 PPd 및 LLC에 의해 밸리데이션되었으며, 밸리데이션 리포트는 CT-P17 PFS 최초 허가 시 제출되어 검토되었다.

Method Platform	Objective	Validation Report	Facility	Related Study
ELISA	Pharmacokinetic	RKAJ2 RKAJ3 RKAJ10	PPD laboratory (US)	CT-P17 1.2
MSD-ECL	Pharmacokinetic	RKAJ8 RKAJ9 RKAJ11	PPD laboratory (US)	CT-P17 1.1 CT-P17 1.3 CT-P17 3.1
MSD-ECL (without IgG)	Immunogenicity (ADA)	RKAK2 RKAK7	PPD laboratory (US)	CT-P17 1.2 CT-P17 1.1 CT-P17 1.3
MSD-ECL (with IgG)	Immunogenicity (ADA)	RKAK4	PPD laboratory (US)	CT-P17 3.1
MSD-ECL	Immunogenicity (NAb)	RKAU2	PPD laboratory (US)	CT-P17 1.2
MSD-ECL (re-optimised)	Immunogenicity (NAb)	RLOG2	PPD laboratory (US)	CT-P17 1.1 CT-P17 1.3 CT-P17 3.1

6.4. 임상약리시험

- CT-P17 1.의 약동학, 면역원성 자료는 CT-P17 PFS 최초 허가의 근거로 CT-P17과 휴미라프리필드시린지 간의 생물학적 동등성이 입증되었다.

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

- [CT-P17 1.1] 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)

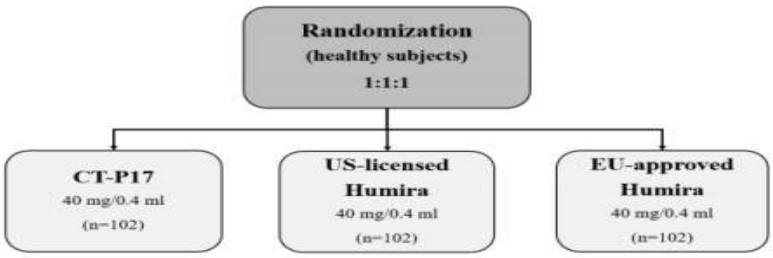
임상단계	1상
시험목적	• 일차 목적 - 건강한 남성 및 여성 피험자에서 CT-P17, EU-휴미라 및 US-휴미라의 PK 변수 ($AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}last}$, C_{max})의 동등성을 입증 (CT-P17과 EU-휴미라, CT-P17과 US-휴미라, US-휴미라와 EU-휴미라). • 이차 목적 - 건강한 남성 및 여성 피험자에서 CT-P17, EU-휴미라 및 US-휴미라의 PK 파라미터, 안전성 및 면역원성을 평가.
시험대상자	• 건강한 시험 대상자 • 총 306명의 시험대상자가 계획됨 (각 투여군별로 102명) • 총 312명이 무작위배정되었음. - CT-P17: 103명 - US-휴미라: 103명 - EU-휴미라: 106명

	CT-P17 (N=103)	US-Humira (N=103)	EU-Humira (N=106)	Overall (N=312)
Population	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-휴미라)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-P13, 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 선정 기준 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 - $AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}last}$, 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}, $AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}last}$)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}, $AUC_{0\text{-}inf}$, 및 $AUC_{0\text{-}last}$ 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 (도표화 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}, $AUC_{0\text{-}inf}$, 및 $AUC_{0\text{-}last}$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 동등성을 뒷받침함.

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]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (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)
$AUC_{0\text{-}last}$ (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)

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 등급이었음. 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).
- 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.
결론	• 약동학 - 세 약제 간 평균 약물 노출과 피크 농도($AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}last}$, 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.

- [CT-P17 1.2] 건강한 남성을 대상으로 PFS 제형의 CT-P17, EU-휴미라의 안전성과 약동학을 평가하기 위한 제 1상, 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 투여군 별로 15명) - CT-P17: 15명 - EU-휴미라: 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 최초 투여자에게 투여한 후 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: 휴미라의 대부분 적응증에서 승인받은 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 선정	• 주요 선정기준

<table>
<tr><td>기준 및 제외기준</td><td>- 18~55세의 건강한 남성
- BMI 18.5~29.9 kg/m^2
• 주요 제외기준
- 여성 시험대상자</td></tr>
<tr><td>평가변수</td><td>• 1차 평가 변수
- TEAE
• 2차 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 병용 약물 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</td></tr>
<tr><td>통계분석</td><td>• 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.</td></tr>
<tr><td>결과 (도표화 자료 등)</td><td>• 시험대상자 배정 및 베이스라인 특성
- 두 투여군 간 베이스라인과 인구학적 특성은 유사하였음.
• 약동학
- 두 투여군 간 약동학적 파라미터는 유사하였음(단, Tmax의 중위값은 CT-P17이 144시간, EU-휴미라가 169시간이였음)
<table>
<tr><th>파라미터 평균(SD)</th><th>CT-P17(N=15)</th><th>EU-휴미라(N=15)</th></tr>
<tr><td>$AUC_{0\text{-}inf}$ (h • μg/mL)</td><td>2383.4 (1104.33)</td><td>2661.6 (797.05)</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0\text{-}last}$ (h • μg/mL)</td><td>2169.1 (887.70)</td><td>2405.5 (713.53)</td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>3.415 (0.74666)</td><td>3.667 (1.1238)</td></tr>
<tr><td>T_{max} (h)</td><td>156.870 (57.3960)</td><td>165.434 (80.9014)</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>382.2 (177.93)</td><td>393.1 (157.45)</td></tr>
<tr><td>λ_z (h)</td><td>0.002352 (0.0013470)</td><td>0.002275 (0.0015645)</td></tr>
<tr><td>CL/F (L/h)</td><td>0.02044 (0.0091603)</td><td>0.01660 (0.0058598)</td></tr>
<tr><td>V_z/F (L)</td><td>9.560 (3.2205)</td><td>8.967 (4.3261)</td></tr>
<tr><td>$\%AUC_{extrap}$ (%)</td><td>8.325 (4.9551)</td><td>7.137 (4.5530)</td></tr>
</table>
• 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%)).</td></tr>
</table>

	- 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. • 면역원성 - 두 투여군의 대부분의 시험대상자가 적어도 1번의 ADA 양성이었음. - 중화항체역시 ADA 반응과 비슷한 비율이 보고되었음.
결론	• CT-P17 PFS, EU-휴미라 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-휴미라가 169시간이었음. • 약동학 파라미터들은 두 약제 간 유사하였음. • ADA 항체 양성과 중화항체 양성 시험대상자는 두 약제 간 유사함.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- [CT-P17 3.1]중등도 내지 중증의 활동성 류마티스관절염(RA) 환자를 대상으로 메토트렉세이트(MTX)와 병용 시 CT-P17 PFS 와 EU-휴미라 PFS 의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 제 3 상 무작위배정, 활성대조, 이중눈가림 임상시험

임상단계	3상
시험목적	• 이차 목적 - 중등도 내지 중증의 RA 환자에서 MTX와 병용 시 CT-P17 및 EU-휴미라의 추가적인 PK 및 PD 를 평가
시험대상자	• 총 648명 중 약력학적 모집단: 644명(99.4%) - CT-P17: 321명 - EU-Humira: 323명
시험내용	• CT-P17 PFS 40mg; 100mg/mL (40mg/0.4mL) • EU-Humira PFS 40mg; 100mg/mL (40mg/0.4mL)
평가변수	• 약력학 평가변수 - 류마티스 인자 (Rheumatoid Factor, RF) - 항-순환형시트룰린화 펩타이드 (Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP)) - C-반응 단백질 (C-reactive protein, CRP) - 적혈구 침강 속도 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)
통계분석	• 약력학 분석 - PD 모집단의 PD 파라미터 (C-반응 단백질, 적혈구 침강 속도, 류마티스 인자 및 항-순환형시트룰린화 펩타이드를 시험 일정에 따라 명시된 각 예정 방문 및 시점에서 투여군 별로 실제 값 및 베이스라인 대비 차이 값에 대한 기술 통계로 정리됨. - 기술 통계는 환자의 수, 평균, SD, 기하 평균, %CV, 최소값, 중간값 및 최대값으로 구성됨. - BLQ로 기록되거나, 또는 정량 상한치를 초과하는 모든 숫자 값은 모든 요약에 대하여 각각의 한계치로 설정함. - 또한, RF 및 anti-CCP는 아래에 설명한 것과 같이 분류(음성 또는 양성)되었으며, 베이스라인부터 각 베이스라인 후 방문 시점에 대한 변환표(shift table)로 요약되어 투여군별로 각 분류 (음성 또는 양성) 내에 있는 환자의 수 또는 백분율을 기재하였음. - RF: ≤10 IU/ml 이면 음성; >10 IU/ml 이면 양성 - Anti-CCP: <17 U/ml 이면 음성; ≥17 U/ml 이면 양성 - CRP, ESR, RF 및 anti-CCP 에 대한 모든 PD 자료는 ITT 모집단에 대하여 나열함.
결과 (도표화 자료 등)	• 약력학 - RA 환자에서 ESR, RF 및 anti-CPP 수치의 감소 패턴은 첫 24 주에서 CT-P17 과 EU-휴미라의 투여군 사이에서 유사하였음. - RF와 anti-CPP 베이스라인이 음의 값을 가지는 시험대상자에서 제 24주까지 양의 값으로 변한 시험대상자의 수는 두 치료군 간에 유사하였으나 그 수는 전체의 2% 미만임.
결론	• CRP, ESR, RF 및 anti-CCP를 포함하는 PD 파라미터는 두 치료군 간에 동등하였음.

6.5. 유효성 및 안전성

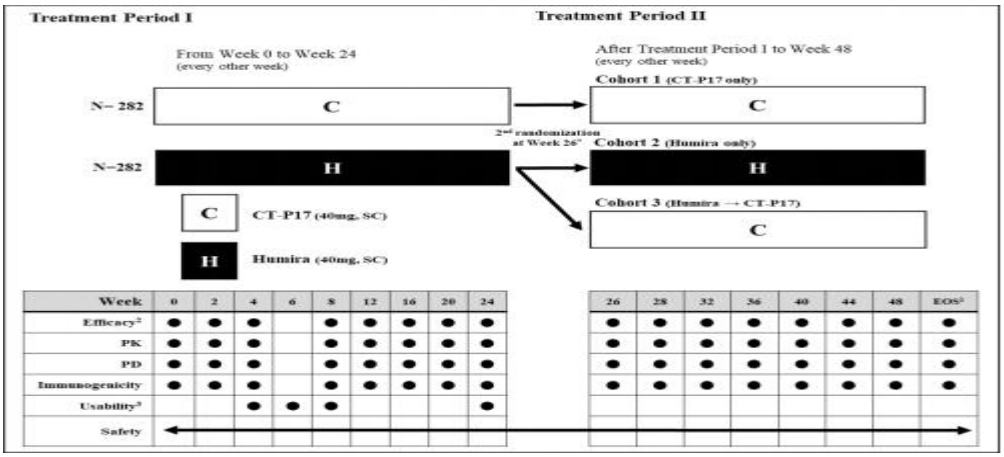
6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- CT-P17 PFS 최초 허가 시 제출된 1건의 3상 임상시험 자료로 유효성을 평가하였다(CT-P17 3.1)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 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 - 종합적 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 (FcγIIa 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 제외 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. • 표본 크기 산출 - 450명의 표본 크기(CT-P17 및 EU-휴미라의 각 투여군 별 225명의 환자)는 제 24주에 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 564명(각 투여군 별 282명)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 - 환자는 이전에 조사 또는 라이센스 제품을받은 적이 있음; RA 및/또는 TNF α 억제제의 치료를 위한 목적으로 생물학적 또는 표적화된 합성 DMARD (예 : 토파시티닙, 바리시티닙)을 받은 자.
시험방법	• 스크리닝 기간: -42일부터 -1일 • 치료 기간 I: 0주에서 24주 사이 • 치료 기간 II: 치료 기간 I이후부터 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.

	- 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 • 전반적인 인구 통계학적 요소는 CT-P17 투여군과 EU-휴미라 투여군 사이에 잘 균형 잡혀 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 • 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. • 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.

3. 이차 유효성 결과

• ACR20, ACR50 및 ACR70 반응

- ITT 모집단에서 ACR20(제24주 제외)/50/70 기준에 따른 임상적 반응을 달성한 각 투여군의 환자 비율은 제24주끼지 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.
- 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.

• 혼합 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)).

• 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.

• DAS28 의 개별 구성요소의 베이스라인과의 비교

- ITT 모집단 내, 제 24 주에 각 투여군에서 개별 DAS28 구성요소 (압통/부종 관절 수 [DAS28 평가]), 질병 활성의 환자 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.

• 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.

• 임상 질병 활성 지표 (CDAI) 및 단순 질병 활성 지표 (SDAI)

- 제24주 CDAI 및 SDAI의 베이스라인으로부터 평균 변화는 두 투여군 사이에 유사하였음.

• 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 일관된 개선을 보였음.

4. 생체표지자 (유전자형에 의한 제 24주 ACR 반응)

• FcγRIIa 및 FcγRIIIa 유전자 다형성은 RA 환자에서 아달리무맙의 유효성에 영향을 줄 수 있다는 결과가 있음.

• 일반적으로 유전자형 (FcγRIIa 및 FcγRIIIa)의 비율은 스크리닝시 각 투여군 사이에서 유사하였음.

• 제24주 ITT 모집단에서 유전자형 별 ACR20 반응의 전반적인 요약은 FcγRIIa 및 FcγRIIIa 을 가진 환자 중에서 투여군 간에 유사하였으나 검체 크기는 결과를 도출하기에 너무 작았으며 특히 FcγRIIIa 동형 접합체군의 검체 크기가 작았음.

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.

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 노출정도는 평균 12.5회, 중간값 13.0회으로 유사함.

• 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 2였음
- 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 주입 부위 반응이 가장 빈번히 발생하였음.

• 조사자에 의해 시험약과 연관성이 고려된 TEAE

- 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

- 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 TEAE 는 CT-P17 투여군에서 2(0.6%)명 그리고 EU-휴미라 투여군에서 4(1.2%)명에서 보고되었음. 모든 이상사례들은 강도 1 또는 2등급으로 보고됨. 모든 환자는 이상사례로부터 회복됨.
  - 주사 분위 반응: ISR로 분류된 적어도 1 건의 TEAE 는 CT-P17 투여군에서 16(4.9%)명 그리고 EU-휴미라 투여군에서 22(6.8%)명에서 보고되었으며 모든 ISR 은 강도 1 또는 2 등급이었음. 모든 환자는 이상 사례로부터 회복됨.
  - 감염: 감염으로 분류된 적어도 1 건의 TEAE 는 CT-P17 투여군에서 97(29.9%)명 그리고 EU-휴미라 투여군에서 103(31.8%)명의 환자에서 보고되었음. 대부분의 환자는 이상사례로부터 회복되었음.
  - 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 파라미터에 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.
- 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 결과 (latent TB)는 CT-P17 투여군에서 12(3.7%)명, EU-휴미라 투여군에서 15(4.6%)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 • 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. • 안정성에 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 동일하였음. • 24주 차까지 CT-P17은 내약성이 좋았으며 안전성 프로파일이 EU-휴미라와 유사하였음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

• 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

• 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

• 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

• 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• 심사자 종합의견 참조

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 심사자 종합의견 참조

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 기허가된 유플라이마프리필드시린지주40mg/0.4mL 및 셀트리온유플라이마펜주40mg/0.4mL 허가 시 제출한 자료와 동일하다. 본 신청 품목은 국내 제조 의약품인 셀트리온유플라이마펜주40mg/0.4mL와 최종 용기가 AI에서 PFS로 다르며, 20mg/0.2mL의 충전량 추가의 건으로 품질 동등성이 입증될 경우 기허가 제출 자료는 신청 품목의 PK 동등성 및 치료적 동등성의 자료로 타당하다.
- 건강한 성인에서의 1상 PK 임상결과 CT-P17, EU-, US- 휴미라간의 약동학적 결과는 사전에 정의된 동등성 범위 내에 포함되었으며 안전성에서도 TEAE 발생비율 및 면역원성 또한 군간 유사하게 나타났다.
- 류마티스 관절염 대상자에서의 3상 임상시험 결과 CT-P17, EU-, US- 휴미라간의 1차 유효성 평가변수인 24주째 ACR 20역시 사전 정의된 동등성 범위 내에 포함되었다. 24주까지 투여 후 적어도 1회 ADA 양성 결과를 보이는 피험자의 비율은 CT-P17 투여 및 EU-휴미라 투여군에서 44.1%와 57.1%로 차이를 보였으나 중화항체 발현율에서는 군 간 차이가 없었고 ADA 발현과 유효성 및 안전성 간의 영향은 없는 것으로 확인되었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA('21.02.11.), FDA('23.05.23.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(휴미라프리필드시린지)과의 허가사항 비교
- 적응증 외삽에 관한 자료(2.5 clinical overview 8 적응증외삽)

- 충분한 특성 분석을 통한 품질에 대한 비교동등성 평가를 한 이후에, CT-P17와 대조약의 동등성을 입증하고, 수용체 결합 평가 및 세포수준 평가와 같은 여러 시험관내(in vitro) 약력학적 평가에 이어 cynomolgus monkey에서 생체내(in vivo) 독성동태 및 면역원성시험을 수행하였음. 이러한 시험들은 구조학적인 성질, 물리화학적 성질, 생물학적 활성 및 생체내 활성 측면에서 CT-P17와 대조약의 동등성을 나타내었음 - 동등생물의약품의 임상적 근거로 유효성뿐만 아니라 안전성 및 약동학 측면에서도 동등성을 보이는 것이 필요. 이에 품질, 시험관내 및 생체내 동등성 평가 결과를 바탕으로 하여, 약동학, 안전성/약성 및 면역원성을 평가하기 위한 임상 1상을 2건 수행. 이어, CT-P17와 대조약의 유효성, 안전성/내약성, 면역원성 및 환자에서의 약동학의 동등성을 평가하기 위한 임상3상을 류마티스 관절염 환자(RA는 CT-P17과 EU-휴미라 의 잠재적 차이를 관찰할 수 있는 가장 적절하고 대표성을 지닌 적응증으로 판단되었으며, 이는 해당 적응증이 EU-휴미라 사용이 허가된 첫 적응증이고 전 세계 인구의 1.0% 에 해당하는 유병률을 가진 가장 흔한 자가면역 질환)이기를 대상으로 하

여 수행. 임상 1상에서 약동학적 동등성이 증명되었고, 임상 3상에서 치료학적 동등성도 증명되었으며 또한 안전성/내약성, 면역원성도 동등한 것으로 평가되었음.

또한 소아 적응증 포함 대조약의 다른 적응증에서도 주요 약동학적 수치(pharmacokinetic parameters) 등이 유사함을 보였고, 보고된 이상 반응 및 그 빈도도 적응증간 유사하였음.

각 적응증에서 공통적인 아달리무맙의 작용 기전 (TNF-a와 결합하여 기능적 활성 저해)을 통하여 치료 효과를 보였음.

- 충분한 품질(MoA, 구조 분석분석, 생물학적 활성 분석과), 비임상, 임상 측면에서의 비교동등성 평가결과, CT-P17과 대조약의 동등성이 입증되었고, 이는 외삽(extrapolation)을 위한 민감한 시험모델, 적응증간 작용기전과 관련하는 수용체의 동일성, 안전성과 면역원성에 대한 특성이 충분히 알려져 있음을 기반으로 하여 소아 크론병을 포함한 대조약의 효능·효과 외삽이 타당하다고 판단됨.

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)셀트리온	허가일	‘26.02.24
제품명	셀트리온유플라이마프리필드시린지주 40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합)	위해성관리계획 번호	v5.0
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(0.4 밀리리터) 중 아달리무맙 40 밀리그램		
효능·효과	- 성인 • 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 축성 척추관절염(강직성 척추염, 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않은 중증 축성 척추관절염), 크론병, 건성, 궤양성 대장염, 베체트 장염, 화농성 한선염, 포도막염 - 소아 • 소아 크론병(6~17세), 소아 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염, 골부착부위염 관련 관절염), 소아 판상 건선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
심각한 감염	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	첨부문서(안) 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서
결핵		
악성 종양		
탈수초성 질환(다발성 경화증, 길랑-바레 증후군, 시신경염 포함)		
자궁 내 유플라이마에 노출된 유아에서 BCG 생백신 접종에 따른 BCG 질환	· 일반적인 의약품 감시활동	
2. 중요한 잠재적 위해성		
진행 다초점 백색질 뇌증	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	-
가역적 후뇌 백질 뇌 병증 증후군		
궤양성 대장염 환자에서의 대장 선암종		첨부문서(안) 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
6세부터 17세 소아 크론병 환자 치료에 대한 장기 안전성 정보	· 일반적인 의약품 감시활동	-
건선, 궤양성 대장염, 소아 특발성 관절염의 간헐적 치료(episodic treatment)		