의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020.02.10.</td><td>접수번호</td><td>20200022305</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)셀트리온</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">램시마펜주120mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">인플릭시맵</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 무색 또는 옅은 갈색이고 투명에서 탁한 용액이 무색투명한 프리필드 시린지가 내부에 장착된 펜에 든 주사제
함량 : 1 프리필드펜(1 밀리리터) 중 인플릭시맵 120 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2020.10.12.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 30개월</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA : 2019.11.22.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>이지영, 남주선, 정현철</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과
구강소화기기과
첨단바이오제품과</td><td>심사담당자</td><td>송현, 최경민, 도희정, 정지원
한송이, 승호선, 문은희
박남정, 김세중, 박기숙
우정남, 엄준호</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>임나영, 지영혜, 문은희</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1) 성인 크론병
- 코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중등도-중증의 활성 크론병
- 항생제, 배출법, 면역억제 치료 등 보편적인 치료에 반응을 나타내지 않는 누공성 활성 크론병

2) 보편적인 치료에 적정한 반응을 나타내지 않는, 중증 축성증상 및 염증과 관련된 혈청학적 지표의 상승이 나타나는 강직성 척추염

3) 코르티코스테로이드나 6-머캅토퓨린 또는 아자치오프린 등 보편적인 치료 약제에 대해 적정한 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 경우 또는 이러한 약제가 금기인 중등도-중증의 궤양성 대장염

4) 다음 류머티스성 관절염 환자에서의 증상, 증후 및 신체기능의 개선
- 메토트렉세이트를 포함, 질환 완화 약제(DMARD)에 대한 반응이 불충분한 활성 관절염
- 기존에 메토트렉세이트 및 다른 DMARD로 치료받은 적이 없는 중증, 활성, 진행성 관절염. 이러한 환자군에서는 X선 측정으로 평가 시 관절 손상 진행 속도의 감소가 관찰되었다.

○ 용법·용량

이 약은 정맥 주입용이 아니며 피하 주사를 통하여 투여되어야 한다.

1) 성인 크론병

① 중등도-중증의 활성 크론병

이 약은 인플릭시맵 정맥 부하 용량 투여로 시작하여야 한다. 초기에 5 mg/kg을 2시간 이상 동안 정맥 주입하고 첫 투여 후 2주 내에 반응을 보이는 환자에게 다음과 같이 투여한다.
- 유지 요법: 첫 투여 후 2주 후에 5 mg/kg을 다시 정맥 주입한다. 마지막 정맥 투여 후 4주 후에 이 약 120 mg를 피하 투여한다. 이 후, 매 2주마다 120 mg씩 피하 투여하는 것이 권장된다.

※ 첫 투약 후 2주 내에 반응을 보이지 않는 환자에서 이 약 치료를 입증할 만한 자료가 없다.

② 누공성 활성 크론병

이 약은 인플릭시맵 정맥 부하 용량 투여로 시작하여야 한다. 초기에 5 mg/kg을 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입한 후, 2주 후에 5 mg/kg을 다시 정맥 주입한다. 마지막 정맥

투여 후 4주 후에 이 약 120 mg를 피하 투여한다. 6회 (정맥 투여 2회 및 피하 투여 4회) 투여하여 반응이 나타나지 않으면 더 이상 이 약을 투여해서는 안 되며 환자가 반응을 나타낼 경우 다음과 같이 투여한다.
- 유지요법: 이 후, 매 2주마다 120 mg씩 피하 투여하는 것이 권장된다.

※ 2회의 정맥 부하 투여 및 추가 4회의 피하 투여 이후에도 반응을 보이지 않는 환자에게는 인플릭시맵의 치료를 중단해야 한다.
크론병 환자를 대상으로 질병에 대한 증상이 다시 재발하였을 경우, 재투여에 대한 자료는 충분치 않다.

2) 강직성 척추염
이 약은 인플릭시맵 정맥 부하 용량 투여로 시작하여야 한다. 초기에 5 mg/kg을 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입한 후, 2주 후에 5 mg/kg을 다시 정맥 주입한다. 6주까지 (즉, 2회 투여 후까지) 반응이 나타나지 않으면 더 이상 이 약을 투여해서는 안 되며 환자가 반응을 나타낼 경우 다음과 같이 투여한다.
- 유지요법: 마지막 정맥 투여 후 4주 후에 이 약 120 mg를 피하 투여한다. 이 후, 매 2주마다 120 mg씩 피하 투여하는 것이 권장된다.

※ 첫 투약 후 6주 내에 반응을 보이지 않을 경우, 인플릭시맵의 치료를 중단해야 한다.

3) 궤양성 대장염
이 약은 인플릭시맵 정맥 부하 용량 투여로 시작하여야 한다. 초기에 5 mg/kg을 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입한 후, 2주 후에 5 mg/kg을 다시 정맥 주입한다. 마지막 정맥 투여 후 4주 후에 이 약 120 mg를 피하 투여한다. 이 후, 매 2주마다 120 mg씩 피하 투여하는 것이 권장된다.
현재까지의 자료를 바탕으로 보면 대부분의 경우 14주간의 투여 기간 (정맥 투여 2회 및 피하 투여 4회) 이내에 임상 반응을 나타내는 것으로 보인다. 이 기간 이내에 치료학적 유익성을 보이지 않는 환자에 대한 치료 지속은 주의 깊게 재고되어야 한다.

4) 성인 류머티스성 관절염
이 약은 인플릭시맵 정맥 부하 용량 투여로 시작하여야 한다. 최초 3 mg/kg을 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입하고, 최초 투여일로부터 2주 후에 3 mg/kg을 다시 정맥 주입한다. 마지막 정맥 투여 후 4주 후에 이 약 120 mg를 피하 투여한다. 이 후, 매 2주마다 120 mg씩 피하 투여한다.
이 약 투여 첫 12주 이내에 치료적 유익성이 보이지 않는 환자는 투여 지속 여부를 재고해야 한다.
이 약으로 치료하는 동안 코르티코스테로이드제나 면역억제제와 같은 다른 치료와 병용할 수 있다.
정맥주사 제형의 인플릭시맵의 사용 경험에 근거하여, 크론병이나 류머티스성 관절염에서, 이 약의 최종 투여로부터 16주 이내의 기간에 증상 증후가 재발하면 다시 투여할 수 있다. 인플릭시맵 정맥 주사 제형의 임상 시험 자료에 의하면 1년 미만의 투여 중지 기간을 두고 재투여했을 때 지연형 과민반응은 흔하지 않게(uncommon) 보고되었

다. 16주 이상의 투여 중지 기간 후 재투여 시의 안전성 및 유효성에 대해서는 알려진 바가 없다.
강직성 척추염, 궤양성 대장염에서 표준 용법용량 이외의 재투여하는 경우의 안전성 및 유효성에 대해서는 알려진 바가 없다.

인플릭시맵을 정맥 주입 받는 유지 요법에서 이 약(피하주사)으로 투여 경로를 변경하려는 경우, 8주 간격의 인플릭시맵 정맥 주입 중 마지막 정맥 주입 후 8주 후에 이 약 120 mg을 매 2주마다 피하 투여한다. 류머티스성 관절염의 경우 매 8주마다 3 mg/kg, 크론병의 경우 매 8주마다 5mg/kg보다 더 높은 수치의 인플릭시맵을 정맥 주입 받은 환자가 이 약(피하주사)을 투여받는 경우에 대한 정보는 충분하지 않다. 피하 투여 요법에서 정맥 투여 요법으로 변경하는 경우에 대해서는 알려진 바가 없다.
만일 피하 투여를 놓친 경우, 투여일로부터 7일 이하의 시간이 경과한 경우 투여 시점을 놓쳤다고 인지한 시점에 이 약을 피하 주사하고 예정된 다음 투여 일정에 맞추어 투여를 지속한다. 피하 투여를 놓친 지 8일 이상 경과한 경우, 놓친 투여는 생략하고 예정된 다음 투여 일정에 맞추어 투여를 지속한다.

○ 사용상의 주의사항

램시마프리필드시린지주120mg (인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)
램시마펜주120mg(인플릭시맵)(단클론항체,유전자재조합)

1. 경고
1) 감염
인플릭시맵으로 환자를 치료하기 전, 후 및 치료 중에 결핵을 포함한 감염에 대하여 면밀히 조사해야 한다. 인플릭시맵이 소실되기까지 6개월까지 소요되므로 이 기간 동안 계속하여 모니터링해야 한다. 심각한 감염 또는 패혈증이 발생될 경우 인플릭시맵의 투여를 중단해야 한다. 만성 감염 환자나 재발성 감염의 병력이 있는 환자에게 인플릭시맵 또는 인플릭시맵과 면역억제제의 병용 투여를 고려할 때는 주의를 기울여야 한다. 환자는 감염에 대한 위험 가능 인자들을 조언 받고 적절히 이 인자들에의 노출을 피해야 한다.
종양괴사인자 알파(TNF α)는 염증반응을 매개하고 세포면역반응을 조절한다. 실험적 자료에 의하면 TNF α는 세포내 감염 제거에 필수적인 것으로 알려져 있다. 임상적 경험에 의하면 인플릭시맵으로 치료받은 일부 환자에서 감염에 대한 방어기능이 약화되었다. TNF α 저해 시 발열과 같은 감염증상을 은폐할 수 있으므로 주의해야 한다. 진단과 치료의 지연을 최소화하기 위하여 심각한 감염의 비정형 임상 발현의 조기 인식이 매우 중요하다.
폐포자충증, 히스토플라스마증, 거대세포바이러스증, 비정형 마이코박테리아 감염증, 리스테리아증, 아스페루길루스증, 칸디다증 등의 기회감염이 인플릭시맵을 투여 받는 환자에서 나타났다. 히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증 또는 분아균증과 같은 침습성 진균감염이 유행하는 지역에 거주했거나 여행을 다녀온 환자의 경우 치료 시작 전 인플릭시맵 사용의 유익성 및 위험성을 신중히 판단해야 한다.
인플릭시맵으로 치료받은 환자에게서 중대한 전신 질환이 발생한다면 아스페르길루스증, 칸디다증, 폐포자충증, 히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증 또는 분아균증과 같은

침습성 진균감염을 의심해보아야 한다. 침습성 진균감염은 국소적 질환보다는 파종성으로 나타날 수 있으며, 일부 활성감염 환자에서는 항원과 항체 시험에서 음성 결과가 나올 수도 있다. 진단을 위한 정밀검사가 시행되는 동안 적절한 경험적 항진균 치료가 고려되어야 한다. 경험적 항진균 치료를 할지에 대한 결정은 가능하다면 침습성 진균감염의 진단 및 치료에 전문성을 가진 의료진과 상의해야 하며, 중증의 진균감염의 위험성과 항진균 치료의 위험성 모두를 고려하여야 한다.
인플릭시맵 정맥주사의 임상시험에서 성인 환자보다 어린이 및 청소년 환자에서 더 많은 감염증이 보고되었다.
활성 상태의 화농성 누공이 있는 누공성 크론병 환자의 경우, 농양 등의 감염 가능성이 배제되기 전까지 인플릭시맵을 투여하지 않는다.
2) 결핵
결핵, 바이러스 감염, 패혈증 및 폐렴을 포함한 세균감염, 침습성 그리고 다른 기회감염이 인플릭시맵 투여환자에서 보고되었고 이 중 몇몇은 치명적이었다. 인플릭시맵 투여환자에서 활성 결핵이 보고되었는데, 대부분의 결핵이 폐 이외의, 국소 또는 파종 질환으로 나타났음에 주목하여야 한다.
인플릭시맵으로 치료를 시작하기 전에 모든 환자의 활성 및 비활성(잠복) 결핵에 대하여 평가해야 한다. 이 평가에는 개인의 결핵병력 또는 예전의 결핵 접촉가능성, 이전 및/또는 현재의 면역억제요법과 함께 자세한 의학적 병력이 포함되어야 한다. 투베르쿨린 피부시험과 흉부 X선 검사와 같은 적절한 선별검사를 모든 환자에게 행해야 한다(국가별 권장사항이 적용될 수 있다). 이러한 검사 수행 여부를 환자의 주의 카드(Alert card)에 기록할 것이 권장된다. 인플릭시맵을 처방하는 자는, 특히 중증 질환자나 면역기능저하 환자에서 투베르쿨린 위음성 결과가 나타날 위험이 있음을 상기해야 한다. 활성 결핵으로 진단된 경우에는 인플릭시맵으로 치료를 시작해서는 안 된다.
아래에 기재된 모든 상황에서, 인플릭시맵 치료의 유익성과 위험성을 신중히 고려해야 한다. 잠복 결핵이 의심되는 경우, 결핵 치료 전문의와 상담해야 한다. 결핵에 대한 복합 또는 유의한 위험 인자를 가지며 잠복 결핵에 대해 음성 결과를 보인 환자의 경우에는, 인플릭시맵으로 치료하기 전에 결핵에 대한 치료가 먼저 고려되어야 한다. 잠복 혹은 활성 결핵의 병력이 있으나 적절한 치료 여부가 확인되지 않은 환자의 경우에는, 인플릭시맵으로 치료하기 전에 결핵에 대한 치료가 먼저 고려되어야 한다. 인플릭시맵으로 치료받은 환자에서 잠복 결핵의 치료 도중과 이후에 활성 결핵이 보고되었다. 잠복 결핵으로 진단되는 경우에는 인플릭시맵으로 치료하기 전에 결핵에 대한 치료가 먼저 시작되어야 하며 국가별 권장사항을 따른다.
만일 인플릭시맵으로 치료하는 동안이나 치료 후 결핵을 암시하는 증상/징후(예 : 지속성 기침, 쇠약/체중감소, 미열)가 나타나는 경우는 의학적 조언을 구하도록 모든 환자에게 알려야 한다.
3) 악성종양과 림프세포증식질환
TNFα 저해제의 임상시험 중 대조군을 둔 시험에서, 림프종을 포함한 악성종양이 TNFα 저해제를 투여받은 군에서 대조군보다 더 많이 관찰되었다. 인플릭시맵의 허가된 모든 적응증에 대한 임상시험에서 인플릭시맵 투여군에서의 림프종 발현율이 일반인에게서 예상되는 발현율보다는 높았으나, 림프종의 발생은 드물었다. 더욱이, 위험도 추정을 어렵게 하는 장기간 매우 활성인 염증성 질환이 있는 류머티스성 관절염 환자에서 림프

종의 기저위험(background risk)은 증가한다. 현재 알려진 바에 따르면, TNFα 저해제를 투여받는 환자에서의 림프종이나 다른 악성종양의 발생 위험도는 배제될 수 없다. 악성종양 병력이 있는 환자에게 TNFα 저해제 치료를 고려할 때 또는 악성종양이 발생한 환자에게 치료를 계속할 것을 고려할 때 주의를 기울여야 한다.
인플릭시맵 정맥주사의 시판 후 조사에서 인플릭시맵을 포함한 TNFα 저해제를 투여받은 환자에서 드물게 간비장 T-세포 림프종이 보고되었다. 이 드문 유형의 T-세포 림프종은 매우 공격적인 질환 경과를 보이며 일반적으로 치명적이다. 거의 모든 환자는 아자치오프린이나 6-머캅토퓨린을 TNFα 저해제와 동시에 또는 TNFα 저해제 직전에 투여받았다. 인플릭시맵에 대한 대부분의 사례는 크론병이나 궤양성 대장염 환자에서 발생하였으며 대부분 청소년 또는 젊은 성인 남성에서 보고되었다. 간비장 T-세포 림프종 사례는 또한 인플릭시맵을 투여받지 않고 아자치오프린이나 6-머캅토퓨린만을 투여받은 크론병 환자와 궤양성 대장염 환자에서도 보고되었다. 아자치오프린이나 6-머캅토퓨린과 같은 면역억제제를 투여받고 있는 환자에게 인플릭시맵의 투여를 시작하거나 계속하기 전에, 면역억제요법을 계속할 필요가 있는지 병용 치료의 위험 가능성 측면에서 주의 깊게 평가해야 한다. 간비장 T-세포 림프종과 인플릭시맵과의 인과관계는 명확하지 않다.
중등도에서 중증의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자들에 대해 인플릭시맵의 사용을 평가하기 위해 실시한 탐색적 임상시험에서, 대조군보다 인플릭시맵 투여군에서 더 많은 악성종양이 보고되었다. 모든 환자들이 심한 흡연력이 있었다.
또한 건선환자로서 광범위한 면역억제제 치료를 받았거나 장기간 PUVA 치료를 받은 적이 있는 환자에 인플릭시맵을 투여할 때는 주의해야 한다. 특히, 이전에 광선요법으로 치료받은 환자는 비흑색종피부암을 주의하여 관찰하여야 한다.
형성이상(dysplasia)이나 대장암 발병 확률이 높은 궤양성 대장염 환자(예 : 장기간 궤양성 대장염을 앓은 환자 또는 원발성 경화성 담관염 환자)나 형성이상이나 대장암 병력이 있는 환자는 형성이상에 대해 치료 전 및 치료 중 정기적으로 검사해야 한다. 이러한 평가에는 국가별 권장사항에 따라 대장내시경과 조직생검을 포함해야 한다. 현재의 자료에서 인플릭시맵이 형성이상이나 대장암의 발병 위험에 미치는 영향에 대해서는 알려진 바가 없다. 인플릭시맵을 투여받은 환자 중 새로이 형성이상이 진단된 환자에서의 종양 발생 위험 증가 여부는 확인되지 않았으므로, 환자 개개인별 위험 대 이익을 주의 깊게 평가해야 하고 투여 중단을 고려해야 한다.
류머티스성 관절염과 다른 적응증에 대한 TNFα 저해제의 시판 후 사용에서 급성과 만성 백혈병 사례가 보고되었다. TNFα 저해제 치료를 받지 않은 경우에도, 류머티스성 관절염 환자에서 일반인보다 백혈병 발생 위험성이(약 2배) 더 높을 수 있다.
인플릭시맵을 포함한 TNFα 저해제 치료를 받는 환자에게서 흑색종과 메르켈세포암이 보고되었다(‘4. 약물이상반응’ 항 참조). 모든 환자에게, 특히 피부암의 위험요인이 있는 환자의 경우, 주기적인 피부 검사가 권장된다.
스웨덴 국민건강 레지스트리의 자료를 이용한 인구기반 후향적 코호트스터디에서 60세 초과 연령이 포함된 생물학적제제를 사용하지 않은 환자 또는 일반집단에 비해 인플릭시맵을 투여받은 류마티스 관절염 여성환자에서 자궁경부암의 발생률이 증가하였다. 인플릭시맵과 자궁경부암의 인과관계는 배제될 수 없다. 60세 초과 연령을 포함하여 이 약을 투여받는 여성은 정기검진을 지속하여 받아야 한다.
4) 전신주사반응 및 국소투여부위 반응, 과민성

① 인플릭시맵은 전신 주사부위 반응, 아나필락시스 쇼크 및 지연형 과민반응과 관련이 있다. 아나필락시스 반응을 포함한 급성 반응이 인플릭시맵 투여 중(수 초 이내) 또는 수시간 이내에 발생할 수 있다. 급성반응이 발생할 경우 인플릭시맵의 투여를 즉시 중단해야 한다. 이러한 이유로 인해, 최초 정맥 투여는 아드레날린, 항히스타민, 코르티코스테로이드 및 인공 기도유지기가 즉시 이용 가능한 곳에서 이루어져야 한다. 경미하고 일과성인 반응을 예방하기 위해 항히스타민제, 하이드로코르티손 및/또는 파라세타몰과 같은 약물로 전치료를 할 수 있다.

② 인플릭시맵 피하주사와 관련된 국소주사부위반응이 보고되었다.국소주사부위반응은 인플릭시맵 피하주사와 관련하여 홍반, 통증, 가려움증, 종창, 경화, 혈종, 부종, 멍, 차가움, 자극, 감각이상, 궤양, 두드러기, 용혈, 발진, 딱지를 포함한 반응이 대부분 경증에서 중등도로 주사부위 투여 부위에 제한되어 발생하였다. 이들 반응의 대부분은 피하주사 후 즉시 또는 24시간 이내 발생할 수 있다. 이 반응들은 별도의 치료없이 자발적으로 해결되었다.

5) B형간염 재활성화

인플릭시맵을 포함한 TNFα 저해제를 투여받은 B형간염 바이러스 보균자에서 B형간염 재활성화가 보고되었다. 몇몇 사례는 치명적이었다. 따라서, 인플릭시맵을 투여하기 전에 HBV 감염에 대하여 평가하여야 한다. HBV 표면항원 양성환자는 B형간염 치료 전문의와 상담받을 것이 권장된다. 인플릭시맵의 치료가 필요한 HBV 보균자들은 치료 중 및 치료 후 수 개월간 활동성 HBV 감염 증상과 징후에 대해 면밀히 모니터링해야 한다. HBV 재활성화를 예방하기 위하여 HBV 보균자에게 항바이러스제와 TNFα 저해제를 병용 투여한 자료는 충분하지 않다. HBV가 재활성화된 환자는 인플릭시맵의 투여를 중지하고 적절한 보조 치료와 함께 효과적인 항바이러스 치료를 시작하여야 한다.

6) 간·담도계

인플릭시맵을 투여받은 환자에서 황달, 비감염성 간염(몇몇 경우는 자가면역 감염의 양상을 보였다), 담즙울체가 시판 후 드물게 보고되었다. 중증의 간 반응은 인플릭시맵 투여 2주 후에서 1년 이상까지 나타났고, 많은 경우 간 아미노기전이효소 수치는 간 손상이 발견되기 전까지 상승하지 않았다. 간 이식이나 사망을 초래한 간 부전사례들도 보고되었다.

간기능 이상의 증상 또는 징후를 보인 환자는 간 손상에 대한 진단을 받아야 하며 황달 및/또는 현저한 ALT의 상승(예 : 정상범위의 최고한도의 5배 이상)이 나타나는 경우, 인플릭시맵의 투여를 중단하고 철저한 검사를 실시해야 한다.

7) 심부전

인플릭시맵은 심부전 환자에서의 이상반응과 관련이 있으며 심부전 환자에게 인플릭시맵을 투여하는 경우 다른 치료방법 등을 우선 충분히 고려한 후 사용해야 한다.

NYHA Class Ⅲ-Ⅳ 심부전 환자에서 인플릭시맵의 사용을 평가한 무작위 임상시험 결과 10 mg/kg을 투여받은 환자에서 사망률이 더 높게 나타났으며 심혈관계 이상반응 역시 5, 10 mg/kg을 투여받은 군에서 더 높게 나타났다. 시판 후 보고 자료에 따르면, 인플릭시맵을 투여받는 환자에서 심부전이 악화되었다는 보고가 있으며, 또한 드물게 이전에 심혈관계 질환의 병력이 없던 환자에서 인플릭시맵 투여 후 심부전이 발생하였다는 보고도 있다. 이들 환자 중 일부는 50세 이하였다. 심부전 환자에게 인플릭시맵을 투여하기로 결정하였다면 치료기간 동안 면밀히 모니터링해야 하며 투여기간 중 심부전의 증

상이 악화되거나 새로운 심부전 증상이 나타나는 경우 인플릭시맵의 투여를 중지해야 한다.

8) TNF α 저해제와 아나킨라의 병용 투여

임상시험에서 에타너셉트(TNF α 저해제)와 아나킨라(사람 인터류킨-1 수용체 저해제) 병용 투여 시 중증 감염과 호중구감소증이 발생하였고, 에타너셉트 단독투여와 비교 시 별도의 유익성이 없었다. 에타너셉트와 아나킨라 병용 투여 시 나타나는 이상반응의 특성상 아나킨라와 다른 TNF α 저해제를 병용 투여하는 경우에도 유사한 독성이 나타날 수 있으므로 인플릭시맵과 아나킨라의 병용 투여는 권장되지 않는다.

9) TNF α 저해제와 아바타셉트의 병용 투여

임상시험에서 TNF α 저해제와 아바타셉트의 병용 투여 시 TNF α 저해제 단독투여보다 중증 감염을 포함한 감염의 위험성이 증가하였고, 임상적 유익성은 증가하지 않았다. TNF α 저해제와 아바타셉트의 병용 투여에서 나타나는 이상반응의 특성으로 인하여, 인플릭시맵과 아바타셉트의 병용 투여는 권장되지 않는다.

10) 다른 생물학적 치료제와의 병용 투여

인플릭시맵과 같은 치료목적을 위해 사용되는 다른 생물학적 치료제와 인플릭시맵의 병용 사용에 대한 정보는 불충분하다. 인플릭시맵과 이러한 생물학적 치료제와의 병용 투여는 감염의 위험성을 증가시킬 수 있는 가능성 때문에 권장되지 않는다.

11) 생물학적 치료제 간의 교체

한 생물학적 치료제에서 다른 생물학적 치료제로 교체할 경우, 생물학적 활성이 중복되면서 감염의 위험성을 더욱 증가시킬 수 있으므로 환자를 모니터링해야 한다.

12) 생백신/치료적 감염성 물질

항 TNF α 치료를 받는 환자들에서, 생백신을 투여한 경우 나타나는 백신 접종에 대한 반응이나 생백신에 의한 이차적인 감염 전파에 대한 자료는 제한적이다. 생백신의 사용은 파종성 감염을 포함한 임상적 감염을 초래할 수 있다. 인플릭시맵과 생백신을 동시에 투여하는 것은 권장되지 않는다.

생약독화균(예 : 암의 치료를 위한 BCG 방광 점적주입)과 같은 치료적 감염성 물질의 사용은 파종성 감염을 포함한 임상적 감염을 초래할 수 있다. 인플릭시맵과 치료적 감염성 물질을 동시에 투여하는 것은 권장되지 않는다.

13) 사백신

인플릭시맵의 류머티스성 관절염 임상시험(ASPIRE)의 하위군에서, 각 치료군에서 유사한 비율의 환자들에서 다가 폐렴구균 백신에 대한 항체역가가 2배 증가하였는데, 이는 인플릭시맵이 T-세포 독립적 체액 면역반응에 영향을 주지 않는다는 것을 나타낸다.

14) 자가면역

항 TNF α 치료로 인한 TNF α 의 상대적 결핍은 자가면역반응을 일으킬 수 있다. 만일 인플릭시맵으로 치료 후 환자가 루푸스양 증후를 암시하는 증상을 나타내고 dsDNA에 대한 항체가 양성이라면 인플릭시맵의 투여를 중지해야 한다.

15) 신경계 반응

인플릭시맵 및 TNF α 저해제들은 드물게 시신경염, 발작 및 다발성 경화증을 포함한 중추신경계 탈수초성 질환과 길랑-바레 증후군을 포함한 말초신경계 탈수초성 질환의 유발 또는 임상증상 및/또는 방사선학적 검사 결과의 악화와 연관되었다. 이러한 신경계 장애를 가진 환자에게 인플릭시맵을 사용할 때는 주의하여야 하며, 이러한 신경계 장애

가 나타나면 인플릭시맵의 중단을 고려하여야 한다.
16) 혈액계 반응
인플릭시맵을 투여받은 환자에서 백혈구감소증, 호중구감소증, 저혈소판증, 범혈구감소증 사례(일부는 치명적인 결과를 보였다)가 보고되었으나, 인플릭시맵과의 인과관계는 분명치 않다. 고위험군이 확인되지는 않았으나, 인플릭시맵을 중증의 혈액계 이상이나 병력이 있는 환자에게 투여할 때는 주의해야 한다. 인플릭시맵을 투여받는 중 혈액 질환이나 감염(예를 들면, 지속적인 발열)을 암시하는 증상이나 징후가 나타나는 모든 환자는 즉시 의학적 조언을 받아야 한다. 중증의 혈액이상이 나타나는 환자의 경우 인플릭시맵의 투여 중지를 고려해야 한다.
17) 기타
① 인플릭시맵으로 치료받은 환자에서의 수술경험에 대한 안전성은 제한적이다. 만일 수술이 계획되어 있다면 인플릭시맵의 반감기가 길다는 사실을 고려해야 한다. 인플릭시맵으로 투여받는 중 수술이 필요한 환자는 감염에 대해 면밀히 관찰하고, 적절한 대응이 이루어져야 한다.
② 인플릭시맵의 수정 및 일반 생식 기능에 대한 효과에 대해 결론을 내리기 위한 충분한 비임상 자료가 없다.
③ 관절성형술을 시술 받은 환자에서의 인플릭시맵의 치료경험에 대한 안전성은 제한적이다.
④ 크론병 치료에서의 반응 실패는 수술을 필요로 하는 고정성 섬유증 협착이 존재함을 암시하는 것일 수도 있다. 자료에 따르면 인플릭시맵은 협착을 악화시키거나 초래하지는 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 및 부형제 또는 다른 마우스 단백질에 과민성의 병력이 있는 환자
2) 결핵 및 다른 중증감염(패혈증, 농양 등), 기회감염 환자
3) 중등도에서 중증의 심부전 환자(NYHA class Ⅲ/Ⅳ)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
경미한 울혈성 심부전 환자(NYHA class Ⅰ/Ⅱ)
(심장의 상태를 주의 깊게 모니터링해야 하고 심부전이 새로 나타나거나 증상이 악화될 경우 이 약의 투여를 중단해야한다)

4. 약물이상반응
1) 인플릭시맵 정맥주사로 수행한 임상시험에서, 인플릭시맵 투여환자의 약 60%와 위약 투여환자의 40%에서 이상사례가 관찰되었다. 주입관련 반응이 가장 흔하게 보고된 이상반응이었다. 주입관련 반응(호흡곤란, 두드러기 및 두통)이 치료 중지의 가장 흔한 원인이었다.
활성 류마티스 관절염(인플릭시맵 피하주사군 168명과 인플릭시맵 정맥주사군 175명을 대상으로 평가하였다), 활성 크론병(인플릭시맵 피하주사군 59명과 인플릭시맵 정맥주사군 38명을 대상으로 평가하였다), 활성 궤양성 대장염(인플릭시맵 피하주사군 38명과 인플릭시맵 정맥주사군 40명을 대상으로 평가하였다) 환자를 대상으로 한 이 약(피하주사)의

안전성 프로파일은 인플릭시맵 정맥주사의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사하였다.
중대한 이상사례(전국 암 협회 이상사례에 대한 공통 용어 분류[NCI CTCAE] 버전 4.03에 따라 grade ≥ 3 로 정의됨) 또한 인플릭시맵 피하주사군과 정맥주사군이 동등하게 나타났다(6.5% vs. 5.6%).
표 1에 임상시험으로부터의 경험에 근거한 이상사례뿐만 아니라 시판 후 조사로부터 보고된 이상반응(일부는 치명적이었다)을 열거하였다. 발현 부위별로, 이상사례는 다음과 같이 빈도를 분류하여 열거하였다.
매우 자주(10% 이상) ; 자주(1%~10% 미만) ; 때때로(0.1%~1% 미만) ; 드물게(0.01%~0.1% 미만) ; 매우 드물게(0.001%~0.01% 미만).
시판 후 사례는 크기를 모르는 모집단으로부터 자발적으로 보고되므로, 빈도를 추정하기가 불가능하다. 따라서, 이러한 이상사례의 빈도는 빈도불명으로 분류하였다. 각 빈도별로, 이상사례는 심각성이 감소하는 순서로 나열하였다.
표 1. 인플릭시맵 정맥주사의 임상시험 및 시판 후 조사에서의 이상사례

구분	발생빈도
감염증	자 주 : 바이러스 감염(예 : 인플루엔자, 헤르페스바이러스 감염) 때 때 로 : 패혈증, 결핵, 농양, 세균감염, 진균감염, 연조직염, 칸디다증, 안와연조직염 빈도불명 : 원충감염, 기회감염(비정형 마이코박테리아 감염증, 폐포자충증, 히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증, 크립토콕쿠스증, 아스페루길루스증, 리스테리아증), B형간염 재활성화, 살모넬라증, 사르코이드증양 반응, 백신돌파감염(임신기간 동안 이 약을 투여받은 임부가 출산한 영아)*
양성, 악성 및 상세불명의 종양 (낭종 및 폴립 포함)	드 물 게 : 림프종, 자궁경부암 빈도불명 : 간비장 T-세포 림프종(대부분 크론병과 궤양성 대장염 : 주로 청소년과 젊은 성인), 림프종(비호지킨림프종 및 호지킨 질환 포함), 어린이 및 청소년 악성종양, 백혈병, 흑색종, 메르켈세포암, 혈구탐식성 림프조직구증식증
혈액 및 림프계통 질환	때 때 로 : 호중구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 림프구감소증, 림프절병증, 림프구증가증 빈도불명 : 무과립구증(임신 기간 동안 이 약을 투여받은 임부가 출산한 영아를 포함), 혈전성 혈소판감소성 자반증, 범혈구감소증, 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반증
면역계질환	자 주 : 혈청병 유사 반응 때 때 로 : 아나필락시스 반응, 루푸스양 증후군, 알레르기성 호흡기계 증상 빈도불명 : 아나필락시스 쇼크, 혈청병, 혈관염
정신계질환	때 때 로 : 우울증, 기억상실, 착란, 초조, 무관심, 신경과민, 졸음, 불면증
신경계질환	자 주 : 두통, 어지러움, 현기증 때 때 로 : 중추신경계 탈수초성 질환(다발성 경화증 유사 질환), 다발성신경병증 드 물 게 : 수막염, 주입 후 24시간 이내에 발생한 뇌혈관사고

	빈도불명 : 말초 탈수초성 질환(예 : 길랑-바레 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경증, 다발성 운동 신경병증), 중추신경계 탈수초성 질환(예 : 시신경염), 횡단성 척수염, 경련, 신경병증, 감각저하, 감각이상
안질환계	때 때 로 : 내안구염, 결막염, 각막염, 안와 부종, 다래끼
심장질환	때 때 로 : 심부전의 악화, 부정맥(주입 후 24시간 이내에 발생한 사례를 포함), 실신, 서맥, 청색증, 심계항진 드 물 게 : 빈맥, 주입 후 24시간 이내에 발생한 심근허혈/심근경색 빈도불명 : 심부전, 심막액
혈관계질환	자 주 : 홍조 때 때 로 : 저혈압, 말초성허혈, 고혈압, 점상출혈, 반상출혈, 혈전성정맥염, 혈종, 혈관경련, 안면홍조 드 물 게 : 순환부전
호흡기계 및 흉부 질환	자 주 : 하기도감염(예 : 기관지염, 폐렴), 상기도감염, 호흡곤란, 부비동염 때 때 로 : 폐부종, 비출혈, 기관지수축, 흉막염 드 물 게 : 흉막삼출 빈도불명 : 간질성 폐질환(급속 진행성 질환, 폐섬유증 및 폐렴 포함)
위장관계	자 주 : 구역, 설사, 복통, 소화불량 때 때 로 : 게실염, 변비, 위식도 역류, 구순염 드 물 게 : 장천공, 장협착, 위장관출혈 빈도불명 : 췌장염
간 및 담즙 질환	자 주 : 간 트랜스아미나제 상승 때 때 로 : 간기능이상, 담낭염 드 물 게 : 간염 빈도불명 : 간부전, 자가면역성 간염, 간세포손상, 황달
피부 및 피하조직 질환	자 주 : 발진, 가려움, 두드러기, 발한증가, 피부건조 때 때 로 : 수포성발진, 피부진균증, 조갑진균증, 습진, 지루, 딸기코, 절종증, 과각화증, 종기, 피부 이상착색, 탈모 드물게 : 태선양 반응 빈도불명 : 독성표피괴사용해, 스티븐스-존슨 증후군, 건선(신규발생 및 농포성(주로 손바닥 및 발바닥)), 다형성 홍반, 선형 IgA 수포성 진피증, 급성 전신 발진농포증
근골격계 및 결합조직 질환	때 때 로 : 근육통, 관절통, 요통
신장 및 비뇨기계	때 때 로 : 신우신염, 요로감염
생식기계 질환	때 때 로 : 질염
전신질환 및 투여부위 반응	자 주 : 흉통, 주입관련 반응, 피로, 발열 때 때 로 : 상처치유 저해, 주사부위 반응, 오한, 부종, 동통 드 물 게 : 육아종성 병변
검사	때 때 로 : 자가항체 양성, 보체 인자 이상

* 소결핵증(bovine tuberculosis)을 포함(파종성 BCG 감염)

① 전신 투여 반응 및 국소 주사부위반응
활성 류마티스 관절염 환자를 대상으로 수행한 1/3상 임상시험에서 인플릭시맵 피하 주사와 메토트렉세이트를 병용투여 후 평가한 안전성 프로파일을 평가하였음.
인플릭시맵 피하주사 투여군은 168명, 인플릭시맵 정맥주사 투여군은 175명이었다.
전신 투여 반응(예, 발진, 가려움증, 홍조 및 부종)의 발생 빈도는 인플릭시맵 피하투여군(제6주부터 투여)에서 100 환자・년(patient・year) 당 1.2 였고, 정맥투여 후 인플릭시맵 피하투여로 교차투여(제30주부터)한 환자에서 100 환자・년(patient・year) 당 2.1이었다. 모든 전신 투여반응은 경증에서 중등도였다.
국소 주사부위반응(예, 주사부위 홍반, 통증, 가려움증, 종창)의 발생 빈도는 인플릭시맵 피하투여군(제6주부터 투여)에서 100 환자・년(patient・year) 당 17.6였고, 정맥투여 후 인플릭시맵 피하투여로 교차투여(제30주부터)한 환자 100 환자・년(patient・year) 당 21.4이었다. 이들 반응은 경증에서 중등도였고 하루 안에 별도 치료없이 자발적으로 해결되었다.
시판 후 경험에서 후두/인두 부종 및 중증 기관지연축을 포함한 아나필락시스양 반응 사례와 경련이 인플릭시맵 정맥투여와 관련이 있었다. 인플릭시맵 주입 도중 또는 투여 후 2시간 이내 일시적인 시력 소실이 보고되었다. 심근 허혈/경색, 부정맥 사례(일부는 치명적) 또한 보고되었고, 이중 일부는 일시적인 관련성이 있었다.
② 지연형 과민반응
임상시험에서 지연형 과민반응이 때때로 발생하였고, 인플릭시맵을 투여하지 않은 기간이 1년 미만일 때 발생하였다. 징후와 증상에는 발열과 발진을 동반한 근육통 이나 관절통을 포함되며 일부 환자들은 가려움증, 얼굴, 손이나 입술 부종, 연하곤란, 두드러기, 인후염 및 두통을 경험한 일부 환자도 있었다.
인플릭시맵을 투여하지 않은 기간이 1년을 넘는 환자에서 지연형 과민반응의 발생 빈도 자료는 충분하지 않지만, 임상시험에서 얻은 제한적인 자료에서 인플릭시맵을 투여하지 않은 기간이 길수록 지연형 과민반응의 발생 위험이 증가하였다.
③ 면역원성
인플릭시맵 피하 투여 후 항-인플릭시맵항체 발생 빈도는 인플릭시맵 정맥투여보다 높지 않았으며, 유효성(DAS28과 ACR20으로 평가) 및 안전성에 유의한 영향을 주지 않는다는 것이 입증되었다.
④ 감염
결핵, 패혈증 및 폐렴을 포함한, 세균감염, 침습성 진균성, 바이러스성, 기타 기회 감염이 인플릭시맵을 투여한 환자에서 관찰되었다. 이 감염 중 일부는 치명적이었다. 5%를 초과하는 사망률을 보인 가장 빈번하게 보고된 기회감염은 폐포자충, 칸디다증, 리스테리아증, 아스페르길루스증를 포함하였다.
임상시험 중 감염에 대한 치료를 받은 환자는 위약 투여군 25%에 비해 인플릭시맵 투여군은 36%였다.
시판후 자발적 보고에서 감염은 가장 흔한 심각한 이상사례였다. 이중 일부는 치명적인 결과를 가져왔다. 사망의 거의 50%가 감염과 관련되어 있었다. 결핵의 경우, 속립결핵 및, 폐외결핵을 포함하여 치명적인 사례가 가끔 보고되었다.
⑤ 악성종양과 림프세포증식질환
5,494 환자・년(patient・year)에 해당하는 임상시험들에서 인플릭시맵 정맥주사를 투여

받은 환자 5,780명 중 5건의 림프종과 26건의 비림프종 악성종양이 보고되었다. 반면 941 환자・년(patient・year)에 해당하는, 1,600명의 위약을 투여받은 환자들에서는 림프종은 보고되지 않았고 비림프종 악성종양은 1건이 보고되었다.
인플릭시맵 정맥주사 임상시험들에 대한 장기 추적 조사 연구에서 5년까지 추적한 결과, 6,234 환자・년(patient・year)(환자 3,210명) 중 5건의 림프종과 38건의 비림프종 악성종양이 보고되었다.
시판 후 조사에서도 림프종을 포함한 악성 종양 사례가 보고되었다.
현재 흡연자이거나 이전에 흡연자였던, 중등도에서 중증의 만성 폐쇄성 폐질환 환자들을 대상으로 실시한 탐색적 임상시험에서, 157명의 환자들이 크론병 혹은 류머티스성 관절염 치료 용량의 인플릭시맵을 투여받았다. 이 중 9명에서 악성종양이 발생했으며, 1건의 림프종이 포함되었다. 추적 조사 기간의 중간값은 0.8년이었다(발생률 5.7%(95% 신뢰구간 2.65%~10.6%)). 77명의 대조군 환자 중 1건의 악성종양이 보고되었다(추적 조사 기간의 중간값은 0.8년 ; 발생률 1.3%(95% 신뢰구간 0.03%~7.0%)). 대다수의 악성종양은 폐 혹은 두경부에 발생했다.
⑥ 심부전
울혈성심부전(CHF) 환자에서 인플릭시맵을 평가하기 위한 제2상 연구에서, 인플릭시맵 정맥주사로 치료받은 환자(특히 10 mg/kg, 즉 허가된 최대 용량의 두 배 이상의 용량으로 치료받은 환자)에서 심부전 악화로 인한 사망률이 증가하는 것으로 나타났다. NYHA Class Ⅲ-Ⅳ[3] 인 울혈성심부전 환자(좌심실 박출계수 ≤35%) 150명을 대상으로 한 임상시험에서는 6주간 3번에 걸쳐 인플릭시맵 정맥주사 5 mg/kg, 10 mg/kg 투여 및 위약을 투여하였다. 38주째 인플릭시맵 정맥주사를 투여받은 101명 중 9명(5 mg/kg 2명, 10 mg/kg 7명)이 사망하였으며 위약 투여군에서는 49명중 1명이 사망하였다. 위약에 비해 인플릭시맵 정맥주사 10 mg/kg과 5 mg/kg 투여군에서 호흡곤란, 저혈압, 협심증, 어지러움이 증가하는 경향이 있었다. 인플릭시맵은 경증의 심부전 환자에서는 연구된 바 없다. 시판 후 조사에서 인플릭시맵을 투여받은 환자 중 확인된 위험인자(precipitating factors)가 있을 때 및 없을 때 심부전 악화가 보고된 바 있다. 또한 시판 후 조사에서 기존에 다른 심혈관계 질환을 가진 환자 중 심부전을 포함, 드물게 새로이 발생한 심부전도 보고되었다. 이 환자 중 몇몇은 50세 미만이었다.
⑦ 간·담도계
인플릭시맵 정맥주사를 투여한 임상시험에서 경증-중등도의 ALT 및 AST 상승이 보고되었다. 이들은 심각한 간손상으로 이어지지는 않았다. 정상치보다 5배 이상 높은 ALT 상승이 보고되었다(‘표 2’ 참조). 인플릭시맵을 단독 투여 시 및 다른 면역억제제와 병용 투여했을 때 대조군에 비해 인플릭시맵 투여군에서 더 많은 비율의 환자가 아미노전이효소치(AST보다 ALT가 더 자주) 상승을 나타냈다. 대부분의 아미노전이효소치 상승은 일시적이었으나, 소수의 환자에서는 더 오래 지속되었다. 대부분 AST 및 ALT 상승을 보인 환자들은 무증상이었으며, 효소치 이상은 인플릭시맵 투여 지속 여부 또는 병용 투여 약물 변경과 상관없이 감소 또는 해소되었다.
표 2. 인플릭시맵 정맥주사의 임상시험에서 ALT가 상승된 환자의 비율

적응증	환자수		추적기간 중간값(주) 3		>1 에서 <3× ULN		≥3×ULN		≥5×ULN	
	위	인플릭시	위	인플릭시	위약	인플릭시	위	인플릭시	위	인플릭시

	약	맵	약	맵		맵	약	맵	약	맵
류머티스성 관절염1	375	1,087	58.1	58.3	24.0%	34.4%	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
크론병2	324	1,034	53.7	54.0	24.1%	34.9%	2.2%	4.9%	0.0%	1.5%
궤양성 대장염	242	482	30.1	30.8	12.4%	17.4%	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
강직성 척추염	76	275	24.1	101.9	14.5%	51.1%	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
건선성 관절염	98	191	18.1	39.1	16.3%	49.5%	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
판상 건선	281	1,175	16.1	50.1	23.8%	49.4%	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

1 인플릭시맵 투여군은 인플릭시맵과 메토트렉세이트를 모두 투여받았으며, 위약 투여군은 메토트렉세이트만 투여받았음

2 2개의 크론병 임상 3상 시험(ACCENT I과 ACCENT II)에서 위약 투여군은 임상시험 시작 시점에는 인플릭시맵의 초기 용량인 5mg/kg을 투여하고, 유지기에서는 위약을 투여함. 위약 유지군으로 무작위 배정된 다음 인플릭시맵으로 교차 투여된 환자는 ALT 분석에서 인플릭시맵군에 포함됨

3 추적기간의 중간값은 투여된 환자를 기준으로 함

⑧ 항핵항체(antinuclear antibodies, ANA) / 이중나선(ds) DNA 항체

임상시험에서 임상시험 참여 전(baseline) ANA 음성이었던 인플릭시맵 투여 환자 중 약 절반이 임상시험 기간 중 양성을 나타내었으며 위약 투여군에서는 약 1/5이 양성으로 나타났다. 항dsDNA 항체는 인플릭시맵 투여군의 약 17%와 위약 투여군 환자의 0%에서 새로이 검출되었다. 최종평가 시 인플릭시맵 투여군 환자의 57%는 항dsDNA 항체 양성을 유지하였다. 그러나 루푸스 및 루푸스양 증후군은 때때로 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 운전 및 기계조작 능력에 이 약이 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없으나 피로를 느끼는 환자는 운전 또는 기계조작을 피하도록 주의해야 한다.

2) 환자에게 이 약을 투여하기 전 이 약의 부작용에 대해 충분히 설명하여야 하며 만일 감염이 있는 환자에게 이 약을 투여하는 경우 매 방문 시 전반적인 건강상태를 확인하여야 한다.

6. 상호작용

1) 류머티스성 관절염, 건선성 관절염, 크론병 환자에서 인플릭시맵 정맥주사를 메토트렉세이트 및 기타 면역조절제와 병용 투여하였을 때 인플릭시맵에 대한 항체형성이 감소하고 인플릭시맵의 혈장농도를 증가시키는 것으로 나타났다. 그러나, 이 결과는 인플릭시맵과 이에 대한 항체의 혈청분석 방법의 한계로 불명확하다.

2) 코르티코스테로이드류는 인플릭시맵의 약물동력학에 임상적 연관성이 있는 정도의 영향을 주지 않는 것 같다.

3) 이 약과 다른 생물학적 치료제와의 병용 투여
아나킨라 또는 아바타셉트를 포함하여 이 약과 같은 치료 목적을 위해 사용되는 다른 생물학적 치료제와 이 약을 병용 투여하는 것은 권장하지 않는다.
4) 인플릭시맵과 다른 주성분 간의 가능한 상호작용에 대해 알려진 바는 없다.
5) 이 약과 생백신의 병용 투여는 권장되지 않는다('1. 경고' 항 참조).
6) 이 약과 치료적 감염성 물질의 병용 투여는 권장되지 않는다('1. 경고' 항 참조).

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
인플릭시맵 정맥주사에 노출된 약 300명의 임부로부터의 시판 후 보고에서 임신 결과에 대해 예상치 못한 효과의 징후는 나타나지 않았다.
인플릭시맵은 TNFα를 저해하므로 임신 중 투여 되면 신생아의 정상적인 면역반응에 영향을 줄 수 있다. 선택적으로 마우스 TNFα의 기능 활성을 저해하는 동종항체를 사용한 마우스 발생독성 연구에서는 모체독성, 배자독성이나 기형유발성의 암시가 나타나지 않았다.
현재까지의 임상 경험이 위험성을 배제하기에는 너무 제한적이므로, 임신 중에 인플릭시맵의 투여는 권장되지 않는다.
인플릭시맵은 다른 IgG 항체와 같이 태반을 통과하며 임신 중에 인플릭시맵을 투여받은 환자에게서 태어난 태아의 혈중에서 6개월까지 측정되었다. 결과적으로 이러한 태아는 감염의 위험이 높을 수 있으며, 이러한 태아에게 생백신을 투여할 때는 주의하여야 한다.
2) 가임 여성
가임 여성은 임신을 예방하기 위하여 적절한 피임을 시행하고 인플릭시맵으로 치료 후 최소 6개월까지 피임해야 한다.
3) 수유부
인플릭시맵이 모유 중으로 분비되거나 태아에게 섭취된 후 전신적으로 흡수되는지 여부는 알려지지 않았다. 사람 면역글로불린은 모유 중으로 이행되므로, 인플릭시맵으로 치료한 후 최소한 6개월까지는 수유를 중단해야 한다.

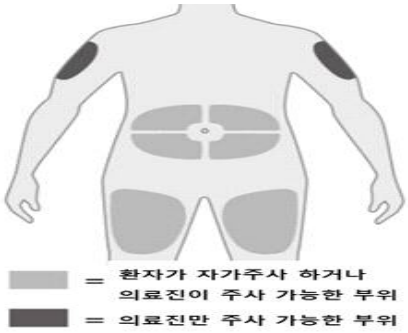
8. 어린이 및 청소년에 대한 투여
18세 이하의 어린이 및 청소년 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 수립되지 않았다. 따라서 이 약은 성인을 대상으로만 투여되어야 한다.

9. 고령자에 대한 투여
류머티스 관절염 환자에 대한 임상시험에서, 심각한 감염의 발생은 인플릭시맵을 메토트렉세이트와 병용하여 투여한 환자 중 만 65세 미만인 환자(4.6%)보다 만 65세 이상의 환자(11.3%)에서 더 높았다.

10. 과량투여 시의 처치
독성을 나타내지 않고 단일용량으로 20mg/kg까지 인플릭시맵 정맥주사가 이루어진 바 있다. 최대 240mg의 이 약 반복투여에서도 독성이 나타나지 않았다. 이 약의 과량투여에 대한 특정 치료법은 없다. 과량투여가 일어난 경우에는 환자에게 즉시 적절한 대증요법

을 행해야 한다.

11. 적용상의 주의



1) 투여 전, 이 약이 실온 상태가 되도록 실온에 30분간 놓아둔다. 바늘 커버는 이 약이 실온으로 될 때까지 제거하여서는 안 된다. 용액은 무색투명해야하며, 무색에서 담갈색으로 이물질이 없어야 한다.

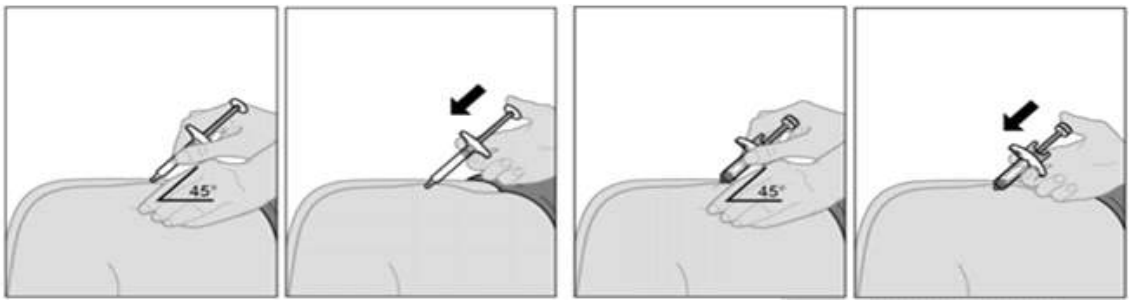
2) 주사방법에 대해 교육을 받은 후 환자가 자가주사할 경우, 자가주사 부위는 대퇴부, 복부(배꼽 주위 5cm 제외) 또는 상완부를 포함하며 주사부위는 교대로 바꿔야 한다. 새로운 주사부위는 앞서 주사한 부위에서 최소 3cm 정도 떨어져서 주사한다.

3) 새로운 주사부위가 약하거나, 멍들거나, 충혈되거나 딱딱한 경우에는 투여해서는 안된다. 주사 전 제품을 흔들거나 떨어뜨리지 않는다.

4) 프리필드시린지주

① 알코올솜을 이용하여 주사부위를 깨끗이 소독하고 주사바늘 덮개를 제거한다. 주사바늘을 만져서는 안 된다.

② 손으로 주사기를 잡고 다른 손으로는 주사부위를 꼬집듯이 잡은 후 45도 각도로 주사바늘을 피부에 삽입한다.



<프리필드시린지(PFS)> <안전 덮개가 있는 프리필드시린지(PFS-S)>

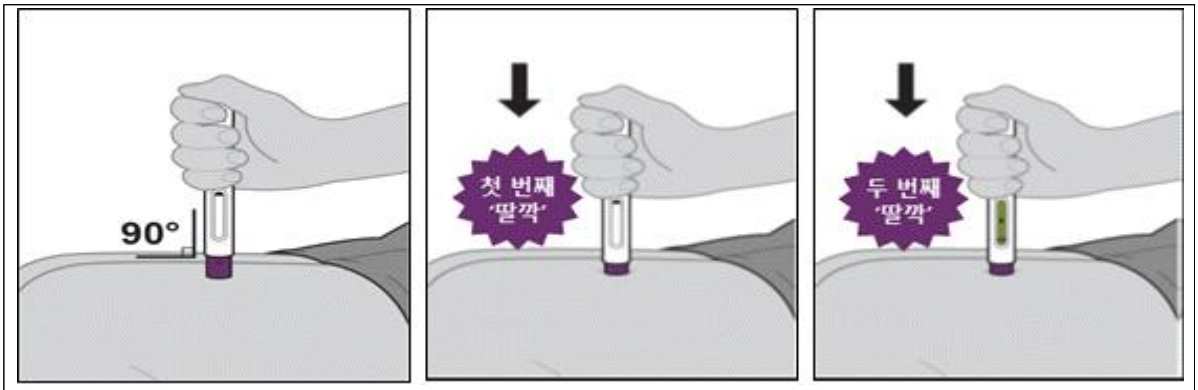
③ 삽입 후 꼬집은 부위를 놓고 주사기 내 약액을 끝까지 주입한다. 주사 완료 후 주사부위를 문질러서는 안 된다.

5) 펜주

① 주사부위를 알코올솜으로 닦는다. 녹색 캡을 주사 직전에 제거한다. 캡을 다시 닫거나 주사바늘 커버를 만져서는 안 된다.

② 창이 보이도록 잡고 피부와 직각(90도)이 되도록 놓는다. 이 때 피부를 손으로 집거나 늘려서는 안 된다.

③ 펜을 피부에 강하게 눌러 주입을 시작한다. 바늘이 나올 때 나는 ‘딸깍’ 소리가 들리고 녹색 표시가 창내로 이동하는 것이 보인다. 두 번째 ‘딸깍’ 소리가 들릴 때까지 기다린다.



④ 두 번째 '딸깍' 소리가 들릴 때 펜을 피부에 강하게 누른 채로 천천히 하나부터 다섯 까지 센다. 이는 주사가 완전히 이루어질 때까지 기다리기 위함이다.
⑤ 창을 통해 녹색 표시가 창을 완전히 채운 것을 확인 한 후 펜을 피부에서 제거한다. 녹색 표시가 창을 완전히 채우지 않았을 경우, 주사가 완전히 이루어지지 않은 것이며 담당 의사에게 해당 사실을 전해야 한다. 주사부위를 문지르면 안 된다.
6) 이 약의 주사기에 다른 약물을 혼합해서는 안 된다. 사용하지 않고 남은 부분은 버린다. 일회용이며 재사용하지 않는다. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
7) 미사용제품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기한다.
12. 저장상의 주의
1) 이 약은 어린이들의 손이 닿지 않는 곳에 보관하여야 한다.
2) 사용기간이 지난 약은 사용해서는 안 된다.
3) 냉장온도에서 보관한다(2° C - 8° C). 이 약을 냉동보관해서는 안 되며 외부 포장에 담아 빛으로부터 보호해야 한다.
4) 이 약은 외부포장에 보관된 채로 최대 25° C에서 28일간 사용기한 내에서 보관할 수 있다. 이 경우 다시 냉장온도로 보관해서는 안 된다. 상온보관 시 외부포장에 새로운 사용기간을 기재해야 하며 해당 사용기한이나 외부포장에 기입된 사용기한이 지나면 이 약을 폐기해야 한다.
5) 이 약이 무색투명하거나 무색에서 담갈색이 아니거나 이물질이 발견될 경우, 사용해서는 안 된다.
6) 이 약을 폐수 또는 생활 쓰레기를 통해 버리지 말아야 한다. 더 이상 사용하지 않는 약의 폐기방법은 약사에게 문의해야 한다. 이러한 조치는 환경을 보호하는 데 도움이 된다.

전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
인플릭시맵은 수용성 및 막 투과 형태의 종양괴사인자 알파(TNF α)와 높은 친화도로 결합하여 TNF α와 수용체의 결합을 억제하고 TNF α의 생물학적 활성을 중화한다. 또한, 보체 또는 주효세포(effector cell)와 함께 세포 용해(lysis)를 유도할 수 있는 것으로 알려져 있다. 시험관 내(in vitro)에서 인플릭시맵은 세포 표면에 발현된 Fc 수용체, 보체 요소(complement component)인 C1q의 다양한 다형성(polymorphic) 변이체와 결합하여, 항체-의존성 세포독성(ADCC) 및 보체-의존성 세포독성(CDC)을 매개한다.
2) 약동학적 정보
① 흡수
건강한 성인에게 이 약 120, 180 및 240 mg을 단회 피하주사하였을 때, 이 약의 C_{max}및

AUC는 약물의 용량에 비례하여 증가하였다. 평균 C_{max}의 값은 건강한 성인에게 이 약 120, 180 및 240 mg을 단회 피하주사 시, 각각 10.0, 15.1 및 23.1 μg/mL 이었으며, 모든 용량에서 T_{max}는 169 ~170 시간으로 유사하였다. 모든 용량에서 투여 후 12주가 지난 후에도 인플릭시맵은 혈청에서 검출되었다. 이 약의 생체이용률은 58% (95% CI: 54% -62%)이다.
이 약 120 mg을 메토트렉세이트(MTX)로 동시에 치료받은 활동성 류머티스 관절염 환자에게 반복 투여 (제 0, 2주에서 인플릭시맵 정맥 주입; 제 6주부터 격주로 이 약 피하주사) 시, 제 22주에서 median Ctrough은 약 12.8 μg/mL 였다.
이 약 120 mg을 활동성 크론병 환자 및 활동성 궤양성 대장염 환자에게 반복 투여 (제 0, 2주에서 인플릭시맵 정맥 주입; 제 6주부터 격주로 이 약 피하주사) 시, 제 22주에서 평균 Ctrough는 약 20.0 μg/mL 였다.
② 분포
건강한 성인에게 이 약 120, 180 및 240 mg을 단회 피하주사 시 이 약의 평균 분포 용적은 7.3 ~ 8.8 L 였으며, 이는 투여 용량과 무관하였다.
류머티스 관절염 환자에서 환자의 연령 또는 체중과 관련한 분포 용적의 주요한 차이는 관찰되지 않았다.
③ 대사
이 약물의 대사에 관한 연구는 수행되지 않았다.
④ 배설
건강한 성인을 대상으로 한 임상시험에서 이 약 120 mg을 피하주사하였을 때, 인플릭시맵의 평균 청소율은 19.3 mL/hr 였다. 류머티스 관절염 환자에서 이 약 120 mg을 반복 투여하였을 때에 인플릭시맵의 평균 청소율은 22주 후에 18.8 mL/hr 였다.
활동성 크론병 환자 및 활동성 궤양성 대장염 환자에게 이 약 120 mg을 반복 투여 시, 인플릭시맵의 청소율은 22주 후에 16.1 mL/hr 였다.
변형되지 않은(unchanged) 인플릭시맵은 소변에서 검출되지 않았다.
류머티스 관절염 환자에서 환자의 연령 또는 체중과 관련한 청소율의 주요한 차이는 관찰되지 않았다.
⑤ 특정 집단에서의 약동학
고령자
고령자에서 이 약의 피하주사에 관한 약동학 연구는 수행되지 않았다.
소아
이 약은 소아 환자에게는 권장되지 않는다. 소아 집단을 대상으로 한 이 약의 피하주사에 대한 자료는 없다.
간장애 및 신장애
간 또는 신장 질환을 갖고 있는 환자에서 이 약에 관한 연구는 수행되지 않았다.
3) 임상시험 정보
① 활동성 류머티스 관절염 환자를 대상으로 한 제 1/3상 임상시험 (CT-P13 3.5)
본 임상시험은 3개월 이상에 걸쳐 MTX 투여에 적절한 반응을 보이지 않는 18 ~ 75세의 남성 또는 여성의 활동성 류머티스 관절염 환자에서 이 약(피하주사용 인플릭시맵 (CT-P13))과 정맥 주입용 램시마 간의 유효성, 약동학 및 안전성을 평가하기 위하여 무작위배정, 평행군의 디자인으로 수행되었으며, 파트 1과 파트 2로 구성되어 있다. 파트 1

은 이 약의 최적 용량을 결정하기 위하여 수행되었으며, 파트 2는 정맥 주입용 인플릭시맵과 비교하였을 때 이 약의 유효성의 비열등성을 입증하기 위하여 수행되었다.
본 임상시험의 파트 2에서 제 0주 및 제 2주에 램시마 3 mg/kg을 정맥 주입하도록 등록된 357명의 환자 중에서 167명의 환자는 이후 제 6주부터 매 2주 간격으로 제 54주까지 램시마 피하주사 120 mg을 투여 받았으며, 176명의 환자는 이후 제 6주, 제 14주 및 제 22주에서 램시마 3 mg/kg을 정맥 주입하고 제 30주에 램시마 120mg 피하주사로 전환된 이후 제 54주까지 매 2주 간격으로 투여 받았다. 환자들은 이 약과 함께 메토트렉세이트를 병용 투여했다.
파트 2 임상시험의 일차 평가변수는 제 22주에 DAS28 (CRP)에 의해 측정하는 질병활성도의 베이스라인 대비 변화에 대한 두 약물 간의 치료적 차이(treatment difference)이다. 정맥 주입용 인플릭시맵과 이 약의 치료적 차이의 추정치는 0.27로 95% 양측 신뢰구간[CI]의 하한선인 0.02 (95% CI: 0.02, 0.52)에 해당하여, 사전에 정의된 비열등성 마진인 -0.6보다 높아 램시마 정맥 주입제형과 비교하여 이 약의 비열등성을 보였다.
또다른 유효성 평가변수를 분석한 결과, 류머티스 관절염 환자에서 램시마피하주사 제형의 유효성 프로파일은 램시마 정맥주입 제형과 비교하였을 때 제 54주까지의 DAS28 (CRP 및 ESR) 및 ACR 반응으로 측정한 질병활성도 측면에서 전반적으로 동등함을 입증하였다. 각 치료군에서 DAS28 (CRP) 및 DAS28 (ESR)의 평균 점수는 베이스라인과 비교하여 제 54주까지 매 시점마다 점진적으로 감소하였다 (표 1 및 표 2)
표 1. DAS 28 (CRP 및 ESR)의 평균(SD) 실제 값

Visit	DAS28 (CRP)		DAS28 (ESR)	
	Remsima IV 3 mg/kgb (N=174)	Remsima SC 120 mg (N=165)	Remsima IV 3 mg/kgb (N=174)	Remsima SC 120 mg (N=165)
Baseline	5.9 (0.8)	6.0 (0.8)	6.6 (0.8)	6.7 (0.8)
Week 6	4.1 (1.2)	4.0 (1.2)	4.8 (1.3)	4.6 (1.2)
Week 22	3.5 (1.2)a	3.3 (1.1)a	4.1 (1.3)	4.0 (1.1)
Week 54	2.9 (1.2)b	2.8 (1.1)	3.4 (1.3)b	3.4 (1.2)

a 제 22주 DAS228 (CRP)의 베이스라인 대비 평균 변화값의 차이에 대한 95% 양측 CI는 사전 정의된 비열등성 마진인 -0.6보다 높았음
b 정맥 주입용 램시마는 제 30주에 램시마 피하주사로 전환됨
표 2. ACR 기준에 따라 임상적 반응을 달성한 환자의 비율

Visit	ACR20		ACR50		ACR70	
	Remsima IV 3 mg/kga (N=174)	Remsima SC 120 mg (N=165)	Remsima IV 3 mg/kga (N=174)	Remsima SC 120 mg (N=165)	Remsima IV 3 mg/kga (N=174)	Remsima SC 120 mg (N=165)
Week 6	103 (59.2%)	107 (64.8%)	45 (25.9%)	47 (28.5%)	18 (10.3%)	19 (11.5%)
Week 22	137 (78.7%)	139 (84.2%)	90 (51.7%)	85 (51.5%)	49 (28.2%)	46 (27.9%)
Week 54	125 (71.8%)a	132 (80.0%)	101 (58.0%)a	108 (65.5%)	68 (39.1%)a	77 (46.7%)

a 정맥 주입용 램시마는 제 30주에 램시마 피하주사로 전환됨 .
② 활동성 크론병 및 활동성 궤양성대장염 환자를 대상으로 한 제 1상 임상시험

(CT-P13 1.6)

본 임상시험은 활동성 크론병 및 활동성 궤양성대장염을 앓고 있는 남성 또는 여성의 환자에서 이 약(피하주사용 인플릭시맵(CT-P13))과 정맥 주입용 램시마 간의 약동학, 유효성 및 안전성 평가를 위하여 공개, 무작위배정, 평행군의 디자인으로 수행되었으며, 파트 1과 파트 2로 구성되어 있다. 파트 1은 이 약의 최적 용량을 결정하기 위하여 활동성 크론병 환자를 대상으로 수행되었으며, 파트 2는 정맥 주입용 인플릭시맵과 비교하였을 때 이 약의 약동학적 관점에서의 비열등성을 입증하기 위하여 활동성 크론병 및 활동성 궤양성대장염 환자를 대상으로 수행되었다.

[활동성 크론병]

본 임상시험의 파트 1에서는 45명의 활동성 크론병 환자들이 등록되어 제 0주 및 제 2주에 램시마 5 mg/kg을 정맥 주입 받았으며, 이후 44명의 환자들이 다음과 같은 4개의 코호트로 무작위 배정되었다.

- 제 6주부터 제 54주까지 매 8주 간격으로 램시마 5 mg/kg을 정맥 주입 (n=13)
- 제 6주부터 제 54주까지 매 2주 간격으로 램시마피하주사 120mg 투여 (n=11)
- 제 6주부터 제 54주까지 매 2주 간격으로 램시마피하주사 180mg 투여 (n=12)
- 제 6주부터 제 54주까지 매 2주 간격으로 램시마피하주사 240mg 투여 (n=8)

본 임상시험의 파트 2에서는 136명의 환자 (활동성 크론병 환자 57명, 활동성 궤양성대장염 환자 79명)가 등록되어 먼저 제 0주 및 제 2주에 램시마 5 mg/kg을 정맥 주입하였으며, 이 중에서 66명의 환자 (활동성 크론병 환자 28명, 활동성 궤양성대장염 환자 38명)가 무작위 배정되어 제 6주부터 매 2주 간격으로 제 54주까지 램시마피하주사 120 또는 240mg을 투여 하고, 다른 65명의 환자 (활동성 크론병 환자 25명, 활동성 궤양성대장염 40명)는 무작위 배정되어 제 6주, 14주 및 22주에는 램시마 5 mg/kg을 정맥 주입하고 이후 제 30주에 램시마피하주사 120 또는 240mg으로 전환하여 매 2주 간격으로 제 54주까지 투여 받았다. 램시마피하주사 120 또는 240mg의 용량 결정은 램시마피하주사를 투여 받은 환자에 대하여 제 6주의 환자의 체중 및 램시마피하주사로 전환한 환자에 대하여 제 30주의 체중을 바탕으로 진행되었다 (< 80kg인 환자에 대해서는 램시마피하주사 120mg을, ≥ 80kg인 환자에서는 램시마피하주사 240mg을 투여).

파트 1과 파트 2 임상시험의 유효성 평가변수에 대한 종합적인 자료 분석 결과, 활동성 크론병 환자에서 램시마피하주사 제형의 유효성 프로파일은 램시마 정맥주입 제형과 비교하였을 때 베이스라인 값 대비 CDAI 점수 70점 이상 감소 및 100점 이상 감소로 정의되는 임상적 반응 및 절대 CDAI 점수 150점 미만으로 정의되는 임상 관해 측면에서 전반적으로 유사하였다. (표 3 및 표 4).

표 3. CDAI-70 및 CDAI-100 기준에 따라 임상적 반응을 달성한 환자의 비율

Parameter Visit	Remsima IV 5 mg/kg (N=37)	Remsima SC 120 mg (N=31)	Remsima SC 120/ 180/ 240 mg (N=58)
CDAI-70			
Week 6	28 (75.7%)	26 (83.9%)	42 (72.4%)
Week 30	25 (67.6%)	24 (77.4%)	43 (74.4%)
Week 54	7 (58.3%)a,17(68.0%)b	24 (77.4%)	42 (72.4%)
CDAI-100			
Week 6	24 (64.9%)	20 (64.5%)	30 (51.7%)

Week 30	23 (62.2%)	24 (77.4%)	43 (74.4%)
Week 54	6 (50.0%)a,16(64.0%)b	23 (74.2%)	39 (67.2%)

주: 환자가 베이스라인 값과 비교하여 CDAI 점수가 70점 이상 감소한 경우, CDAI-70 반응을 보인 환자로 정의되었다. 마찬가지로, 환자가 베이스라인과 비교하여 CDAI 점수가 100점 이상 감소한 경우, CDAI-100을 보인 환자로 정의되었다.

a 파트 1 임상시험에서 정맥 주입용 램시마 5 mg/kg을 제 54주까지 투여 받은 환자의 결과.

b 파트 2 임상시험에서 제 22주까지 정맥 주입용 램시마 5 mg/kg을 투여 받고, 제 30주에 램시마 피하주사 120 또는 240mg로 전환하여 제 54주까지 매 2주 간격으로 투여 받은 환자의 결과.

표 4. CDAI 점수에 따라 임상 관해를 달성한 환자의 비율

Visit	Remsima IV 5 mg/kg (N=37)	Remsima SC 120 mg (N=31)	Remsima SC 120/ 180/ 240 mg (N=58)
Week 6	15 (40.5%)	18 (58.1%)	23 (39.7%)
Week 30	21 (56.8%)	23 (74.2%)	39 (67.2%)
Week 54	4 (33.3%)a,14(56.0%)b	21 (67.7%)	35 (60.3%)

주: 임상 관해는 절대 CDAI 점수가 150점 미만인 경우로 정의되었다.

a 파트 1 임상시험에서 정맥 주입용 램시마 5 mg/kg을 제 54주까지 투여 받은 환자의 결과.

b 파트 2 임상시험에서 제 22주까지 정맥 주입용 램시마 5 mg/kg을 투여 받고, 제 30주에 램시마 피하주사 120 또는 240mg로 전환하여 제 54주까지 매 2주 간격으로 투여 받은 환자의 결과.

[활동성 궤양성대장염]

본 임상시험의 파트 2에서는 활동성 궤양성대장염 환자에 대한 유효성이 평가되었다.

유효성 평가변수의 분석 결과, 활동성 궤양성대장염 환자에서 램시마 피하주사 제형의 유효성 프로파일은 램시마 정맥주입 제형과 비교하였을 때 부분 Mayo 점수에 따른 임상적 반응 및 임상 관해 측면에서 전반적으로 유사하였다. (표 5 및 표 6)

표 5. 부분 Mayo 점수에 따라 임상적 반응을 달성한 환자의 비율

Visit	Remsima IV 5 mg/kg (N=39)	Remsima SC 120 mg (N=28)	Remsima SC 120/ 240 mg (N=38)
Week 6	31 (79.5%)	19 (67.9%)	28 (73.7%)
Week 30	29 (74.4%)	23 (82.1%)	33 (86.8%)
Week 54	28 (71.8%)a	22 (78.6%)	31 (81.6%)

주: 베이스라인 값과 비교하여 Mayo 점수가 최소 2점 감소에 동반하여 직장 출혈 하위점수 최소 1점 감소 또는 절대 직장 출혈 하위점수 0점 또는 1점인 경우,, 임상적 반응을 보인 환자로 정의하였다.

a 환자는 제 22주까지 정맥 주입용 램시마 5 mg/kg을 투여 받고, 제 30주에 램시마 피하주사 120 또는 240mg로 전환하여 제 54주까지 매 2주 간격으로 투여 받았다.

표 6. 부분 Mayo 점수에 따라 임상 관해를 달성한 환자의 비율

Visit	Remsima IV	Remsima SC	Remsima SC

	5 mg/kg (N=39)	120 mg (N=28)	120/ 240 mg (N=38)
Week 6	12 (30.8%)	10 (35.7%)	14 (36.8%)
Week 30	21 (53.8%)	18 (64.3%)	26 (68.4%)
Week 54	24 (61.5%)a	18 (64.3%)	26 (68.4%)

주: 부분 Mayo 점수에 따른 임상 관해는 1점 이하의 부분 Mayo 점수로 정의되었다.

a 환자는 제 22주까지 정맥 주입용 램시마 5 mg/kg을 투여 받고, 제 30주에 램시마 피하주사 120 또는 240mg로 전환하여 제 54주까지 매 2주 간격으로 투여 받았다.

활동성 크론병 및 활동성 궤양성대장염 환자에서 램시마 피하주사 제형 및 램시마 정맥 주입 제형의 점막 치유 정도가 제 22주 및 제 54주에서 평가되었으며, 그 결과는 표 7에 요약되어 있다.

표 7. 크론병 및 궤양성대장염에서 점막 치유를 달성한 환자의 비율

Visit	Remsima IV 5 mg/kg (N=64)	Remsima SC 120 mg (N=48)	Remsima SC 120/ 240 mg (N=66)
Week 22	16/39 (41.0%)	19/39 (48.7%)	26/53 (49.1%)
Week 54	30/43 (69.8%)a	27/37 (73.0%)	32/48 (66.7%)

주: 크론병 환자에서 점막 치유는 접근 불가능한 부분 혹은 평가 누락된 부분을 포함하지 않은, 절대 SES-CD 점수 2점 이하인 것으로 정의되었다. 백분율은 베이스라인에서 탐색 결과와 상관없이 점막의 이상이 확인되었거나, 베이스라인에서 접근 불가능한 부분 혹은 평가 누락된 부분을 포함하면서 SES-CD 점수가 0점이었던 환자 중 각 방문에서 SES-CD 점수가 있는 환자의 수를 분모로 하여 계산되었다. 궤양성대장염 환자에서 점막 치유는 Mayo 채점 시스템(MSS)의 절대 내시경 하위점수가 0 또는 1점인 것으로 정의되었다. 백분율은 베이스라인 및 각 방문에서 결과를 가진 환자의 수를 분모로 사용하여 계산하였다.

a 환자는 제 22주까지 정맥 주입용 램시마 5 mg/kg을 투여 받고, 제 30주에 램시마 피하주사 120 또는 240mg로 전환하여 제 54주까지 매 2주 간격으로 투여 받았다.

4) 비임상 정보

반복 투여 독성 시험은 정맥 주입용 인플릭시맵(램시마주)으로 랫드(Sprague Dawley Rat)를 대상으로 수행되었다. 수행한 시험을 근거로 인간에 대해 특별한 위해성을 나타내지 않는다.

이 약의 유전독성 시험은 수행되지 않았으나, 과거 동물에 수행된 유전독성 시험으로부터 유전독성의 징후는 보고되지 않았다. 발암성 시험도 수행되지 않았으나, 과거 동물에 수행된 TNFα 저해 시험으로부터 우려할 만한 근거는 없었다. 마찬가지로, 생식·발생 독성시험 역시 수행되지 않았다. 그러나, 과거 동물에 수행된 생식·발생 독성시험에서 쥐의 기능적 활성을 선택적으로 저해하는 유사항체(analogous antibody)를 사용했을 때 쥐에서 모계독성, 배아독성 및 최기형성의 증거는 없었다.

이 약의 주사 부위의 국소 내성은 반복 투여 독성 시험 내에서 국소 내성을 평가하기 위한 단회 투여 시험을 수행함으로써 평가되었다. 이 시험은 뉴질랜드 흰 토끼 (New Zealand White rabbit)를 대상으로 수행하였다. 이 시험에서 사람에게 사용되는 주성분의 실제 농도와 동일한 120 mg/mL의 농도 (절대 용량으로서는 80.4 mg에 해당)로 단회 피하주사를 통해 투여 되었으며, 일시적인 경도/경미한 백혈구 침윤 외에는 이상 징후가 관찰되지 않았기 때문에 사람에게 안전성 문제를 제기할 가능성은 낮을 것으로 간주된다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 30개월

1.3 허가조건

○ (재심사) 6년 잔여

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호다목

○ (위해성관리계획) v4.2

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

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	일회용 주사침
신청일자	'20.02.10.	'20.02.10.	'20.02.10.	'20.02.11.	'20.02.11.	'20.02.11.
보완요청일자	'20.06.04.	'20.06.03.	'20.04.27.	-	'20.05.19.	'20.03.20.
보완접수일자	'20.08.03.	'20.08.03.	'20.06.25.	-	'20.08.05.	'20.08.04.
최종처리일자	'20.10.12.	'20.09.28.	'20.06.30.	'20.05.18.	'20.08.11.	'20.09.04.

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식약처 고시)
제6조 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품. 10.기타 따로 분류되지 않은 품목

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)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	X	X	X	○	○	X	○	X	○	X	○	○
면제사유	제4호가목~마목에 관한 자료는 기허가된 램시마주(정맥제형) 시 제출된 독성시험자료로 갈음 제5호나목 안전성약리시험자료는 적절한 동물종 부재 등의 사유로 면제 제5호라목 기타 약리작용에 관한 자료는 불필요 제6호나목 가교자료는 기허가된 램시마프리필드시린지에 오토인젝터 조립 제형이므로 자료 불필요																																			

○ 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 구성성분등에 관한 자료
      (2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      (3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
      (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 자료
      (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

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 램시마주(정맥주사;IV 제형)의 피하주사(SC) 제형으로 추가 개발되었으며 기허가받은 램시마프리필드시린지 외에 AI(autoinjector) 로 조립된 '램시마프리필드펜'을 신규 품목허가를 신청. 안전성·유효성과 관련하여 제출한 자료는 램시마프리필드시린지와 동일함.
- 정맥주사 제형인 램시마주의 적응증 중 소아 적응증을 제외한 성인 류마티스 관절염, 크론병, 궤양성 대장염, 강직성 척추염을 효능·효과로 신청하였음.
- 신청 효능·효과와 관련하여 심사된 주요 임상시험 자료는
  1) 류마티스 관절염 환자에서 IV vs. SC의 유효성 및 약동학 비교 결과, SC 투여 시 IV 제형의 Ctrough를 상회하였으며 유효성 측면에서의 SC의 비열등성을 확인하였음(CT-P13 3.5)
  2) 염증성 장질환(크론병, 궤양성 대장염) 환자를 대상으로 한 IV vs. SC의 약동학 평가 결과, SC 투여 시 IV 제형의 Ctrough 상회함을 확인하였고 IV vs. SC 제형 간 약동학적 비열등성뿐만 아니라, 함께 평가된 유효성 평가변수에서도 IV vs. SC간 임상적으로 유사함을 확인(CT-P13 1.6)

  정맥주사 제형보다 높은 노출로 인한 추가적인 안전성 우려사항은 현재 확인되지 않았음.
- 전체적으로 각 적응증별 작용기전 및 질환 특징의 유사성, 유효성 확보와 관련된 높은 Ctrough의 확보, 적응증간 용법·용량의 유사성을 고려하여, IV vs SC 제형간 약동학 및 유사한 유효성, 안전성 결과를 기반으로 류마티스 관절염, 궤양성 대장염과 크론병을 인정하였음. RA 분류군에 속하는 강직성 척추염의 경우 IV vs. SC 비교 시험을 실시하지 않았으나 RA와 유사한 병태생리학적 특성을 가지고 작용기전이 유사할 뿐만 아니라 IV 제형에서의 유효성 평가를 확인하였으므로 이를 전반적으로 고려하여 효능·효과 추가 인정함.

[약어 및 정의]

- CT-P13 = 인플릭시맵
- IBD(Inflammatory Bowel Disease) : 염증성 장질환
- RA(Rheumatoid Arthritis) : 류마티스성 관절염
- AI(Auto-Injector) : 오토인젝터
- AS(Ankylosing Spondylitis) : 강직성 척추염
- UC(Ulcerative Colitis) : 궤양성 대장염
- CD(Crohn's Diseas) : 크론병

- Ctrough : 다음 투여 직전의 최저 농도

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 램시마펜주120mg(인플릭시맵)(단클론항체,-유전자재조합)
- 약리작용 기전 : 수용성의 그리고 막전위 형태의 종양 괴사 인자 α(tumour necrosis-factor-alpha, TNFα)에 높은 친화도를 가지고 있음. TNFα에 결합함으로써, 인플릭시맵은 TNFα 수용체의 활성을 막고 TNFα의 생물학적 활성을 중화시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 램시마펜주120mg(인플릭시맵)(단클론항체,유전자재조합)는 램시마주(정맥주사제형)의 피하주사제형으로, 램시마주와 동일한 주성분 (인플리시맵)을 가진 투여경로가 다르게 개발된 의약품. 기허가된 피하 주사 제형으로 램시마프리필드시린지주120mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)이 있음.
- 이번 신청 건은 정맥주사 제형(램시마주)이 가지고 있는 적응증 중 소아 적응증을 제외한 성인 류마티스 관절염, 크론병, 궤양성 대장염, 강직성 척추염을 신청. 이는 램시마프리필드시린지주120mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)와 동일한 효능·효과임.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 적응증별 개요 및 치료법 구체 내용 상술 생략

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역억제에 따른 감염, 결핵, 악성종양 등이 대표적인 이상사례로 알려져 있음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 승인 이력

시험번호	승인일자	시험제목
CT-P13 1.1	2011.3.31	강직성 척추염 환자에서 CT-P13와 레미케이드의 약동학 프로파일에서의동등성을 증명하기 위한 무작위 배정, 이중-눈가림, 평행군, 제1상 임상시험
CT-P13 1.3	2011.12.23	CT-P13 1.1임상시험에서 Infliximab (레미케이드 또는 CT-P13) 투여를 받은 강직성 척추염 환자 대상 CT-P13의 장기 유효성 및 안전성을 증명하기 위한 라벨 공개, 단일군, 연장 임상시험
CT-P13 1.5	2016.5.4	건강한 자원자에서 CT-P13의 피하투여와 정맥 투여 시 안전성과 약동학 평가를 위한 공개, 용량 증가, 단회 투여, 제 1상 임상시험
CT-P13 1.6	2016.9.6.	활동성 크론병 및 활동성 궤양성대장염 환자에서 피하투여용 CT-P13과 정맥투여용 CT-P13 간의 약동학, 유효성 및 안전성 평가를 위한 공개, 무작위배정, 평행군, 제1상
CT-P13 3.5	2016.9.6	활동성 류마티스관절염 환자에서 피하투여용 CT-P13과 정맥투여용 CT-P13 간의 유효성, 약동학 및 안전성 평가를 위한 무작위배정, 평행군, 제 1/3상 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 인플릭시맵(Infliximab)
- 일반명 : 인플릭시맵(Infliximab)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 당화 및 확인, 순도, 단백질함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 아세트산, 아세트산나트륨수화물. 소르비톨, 폴리소르베이트80

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당사항 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 ■제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 함량, 해제력 및 활주력)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 원료약품 및 그 분량, 성상, 제조방법, 기준 및 시험방법 등 품질에 관한 자료의 적절성을 검토한 결과, 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40±5℃	원료의약품과 동일 재질	공정밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 제조일로부터 48개월의 장기보존시험자료
가속시험	5±3℃		공정밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 제조일로부터 12개월의 가속시험자료
가혹시험	25±2℃/60±5%RH		공정밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 온도 및 광 등 조건에서의 가혹시험 자료

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8℃	완제의약품과 동일 재질	공정밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 제조일로부터 33개월의 장기보존시험자료
가속시험	25±2°C/60±5%RH		공정밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 제조일로부터 6개월의 가속시험자료
가혹시험	40±2°C/75±5%RH		공정밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 온도 및 광 등 조건에서의 가혹시험 자료

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 : 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '-45 ~ -35℃ 이하, 제조일로부터 48개월, 차광보관' 인정
- 완제의약품 : 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 30개월' 인정

- 사용 중 안정성 : 신청한 사용상의 주의사항 인정

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 토끼 대상으로 피하 단회 투여 국소내성 시험

시험종류	시험번호	GLP	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/mL)	결 과
국소내성시험	B15613	Y	뉴질랜드 흰토끼 (10마리/군)	SC	단회	0,120	• 이 시험계에서 CT-P13의 피하 투여는 양호한 내약성을 보였음

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 기허가된 램시마 IV 제형과 추가하고자 하는 SC 제형은 일부 여과단계를 제외하고 나머지는 동일한 배양 및 제조공정을 가지고 있으므로 별도의 반복투여독성시험 자료가 반드시 필요하지 않다고 판단됨.
  다만, 피하 투여에 따른 국소 내약성 평가는 필요하며, 약물에 의한 주사부위에서의 양호한 내약성을 확인하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 기허가된 램시마프리필드시린주와 제출 자료 동일

5.2. 효력시험

- 램시마프리필드시린주에 대해 수행한 비임상시험 자료와 동일
  - *in vitro* 효력시험(IV 제형 vs. SC 제형) : TNFα 결합도와 중화능, Fc 수용체들에 대한 결합 친화력, C1q 결합 친화력 평가
  - *in vivo* 효력 시험 : 별도 수행 하지 않음

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 미수행(적절한 동물종 부재, 인플릭시맵의 충분한 임상 자료 확보)

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 램시마프리필드시린주에 대해 수행한 비임상시험은 최초 품목허가 당시 제출한 자료와 동일
  - ADME(IV 제형 vs. SC 제형) : 랫드에서 정맥 투여 또는 피하 투여(단회) 후의 약동학 평가 실시

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력 시험 중 IV와 SC 제형간 타겟인 TNFα에 대한 결합 및 중화능, Fc 수용체, FcRn, C1q에 대한 두 제형의 결과는 유사하였음. 랫드는 관련 동물종은 아니지만, 단회 IV, SC 투여 통해 약동학 프로파일 비교하였음. IV, SC 제형 모두에서 전반적으로 용량비례적인 약동학 프로파일 관찰하였으며, SC의 생체이용율 확인. IV와 SC 제형간의 특성 확인하였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 임상시험수시실태조사 실시(2020.07.27.~28) 결과 특이사항 없음[임상정책과-204(2020.9.10.)]

6.1. 임상시험자료집 개요

- 램시마 SC(IV vs. SC 비교) : 1상 3건, 1/3상 1건
- 램시마 IV : 1상 1건, 3상 1건, 4상 2건
  - 핵심 임상시험은 CT-P13 3.5(1/3상), CT-P13 1.6(1상)

6.2. 임상약리시험

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

- (CT-P13 1.5) 건강한 자원자에서 CT-P13 의 SC 투여와 IV 투여 시 안전성과 약동학 평가를 위한 공개, 용량 증가, 단회 투여, 제 1상 임상시험을 통해 피하 투여 120~240mg 단회 투여의 양호한 내약성, 용량 의존적 약물 노출 확인
- (CT-P13 1.9) 건강한 대상자에서 프리필드시린지(PFS)와 오토인젝터(AI) 간 약동학 및 안전성을 평가하기 위한 1상, 무작위배정, 공개 라벨, 단회 투여, 2-군, 평행군 시험에서 SC AI와 PFS군의 약동학, 안전성 프로파일의 유사성 확인

6.2.2. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약력학 시험(PD) : 해당없음

6.2.2. 내인성 인자에 대한 PK : 해당없음

6.2.3. 외인성 인자에 대한 PK : 해당없음

6.2.4. 집단 약동학시험 : CT-P13 정맥투여 제형과 레미케이드, CT-P13 정맥투여 제형과 피하투여제형 간 비교한 다수의 시험(CT-P13 1.1, CT-P13 1.4, CT-P13 3.1, CT-P13 3.4, CT-P13 1.5, CT-P13 1.6 파트 1, CT-P13 파트 1 및 2)에 참여한 시험대상자 1768명 자료를 이용한 집단 약동학 분석 및 노출-반응 분석 실시

6.2.5. 약력학시험(PD) : 해당없음

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(CT-P13 1.6) 활성 크론병 및 활성 궤양성 대장염 환자에서 CT-P13 피하 투여 및 정맥투여 제형 간의 약동학, 유효성, 안전성을 평가하기 위한 공개라벨, 무작위배정, 평행군, 1상 시험

※ 램시마프리필드시린지주120mg 최초 허가 당시 참고자료로 제출하였으며, 본 민원 신청 시 다시 제출했음.

• 목적

- 염증성 장질환 환자에서 CT-P13 SC vs. IV 투여간 유효성, 약동학, 안전성을 평가

	파트 1	파트 2
1차 목적	제22주~제30주 중 항정상태에서 AUC$_\tau$로 결정하는 첫 30주간의 CT-P13 최적용량 선정	제22주에 Ctrough로 결정되는 PK 측면에서의 CT-P13 IV 대비 SC의 비열등성
2차 목적	제54주까지 CT-P13 SC vs. IV의 유효성, 약동학, 약력학, 전반적인 안전성 평가	첫 30주 동안 IV 대비 SC의 유효성, PK, PD, 전반적인 안전성 평가 제54주까지 CT-P13 SC의 유효성, 약동학(PK), 약력학(PD), 전반적인 안전성 평가

• 시험대상자 수, 용법・용량, 평가변수

	파트 1 (n=45)	파트 2 (n=136)
시험 대상자수	CD 환자(n=45)	CD 환자 및 UC 환자136명 (CD 57명, UC 79명)
용법· 용량	(SC) 120,180,240mg / (IV) 5mg/kg ◦(유도기)W0,2에 모든 환자들은 IV 5mg/kg ◦(유지기)W6에 IV 5mg/kg Q8W 또는 SC 120~240mg Q2W를 W54까지 투여	(SC) 120, 240mg / (IV) 5mg/kg ◦(유도기)W0,2에 모두 IV 5mg/kg 투여 ◦(유지기)W6에 IV 또는 SC ① Arm1(IV 5mg/kg, Q8W) : W6, W14, W22 → W30에 체중기반 SC으로 스위치, 이후 W54까지 SC Q2W ② (Arm 2(SC 120mg 또는 240mg Q2W) : W6~W54까지 Q2W 투여 지속
평가변수	(1차 평가변수) W22~W30 항정상태에서 AUCτ(SC), AUCτ(IV) (2차) ◦(PK 평가변수) W22~W30에서 AUCss8W, Cmax,ss, Tmax,ss, T1/2, Ctrough,ss 등 ◦(유효성 평가변수) CDAI70/100, 임상 관해 내시경 반응, 내시경 관해 등 ◦(안전성) 면역원성, 과민반응, 활력징후 등	◦ 약동학 (1차) Ctrough, Week22 (arm1, arm2) 등 ◦ 유효성 (CD) CDAI70/100, 임상관해, 내시경적 관해 등 (UC) 임상반응, 임상관해, 점막 치류 등 ◦(안전성) 면역원성, 과민반응, 활력징후 등

• 결과

파트 1	파트 2
(약동학) SC 120mg, 180mg 코호트의 Ctrough,ss, Ctrough는 용량 의존적이었음. W22의 Ctrough ss, W6의 Ctrough는 모든 코호트에서 IV 코호트보다 높은 값을 보였음	(약동학) SC 120/240mg 투여로 인한 평균 약물 농도와 IV 5mg/kg 군의 W30 이후의 스위치 후 W54까지의 SC 격주 투여는 W54까지 목표 노출 수준을 웃돌면서 잘 유지되었음.
(유효성) IV 5mg/kg, SC 120mg, SC 180mg, SC 240mg 은 W54까지 유효한 결과를 보였음. W6에 무작위배정 된 이후 IV와 SC 코호트간 CDAI-70, CDAI-100를 달성한 환자 비율은 유사하였으며, W54에는 SC 코호트들이 IV 코호트에 비해 약간 높았음.	(유효성) 전체적으로 W54까지의 CT-P13 SC 120/240mg의 유효성은 IV 5mg/kg과 유사했음. CDAI-70, CDAI-100, 임상 관해는 W30까지 두 투여군간에 일반적으로 유사하였음. 평균 총 Mayo 점수 및 부분 Mayo 점수는 W22에 SC 120/240mg 군에서 약간 더 큰 개선을 보였음. 그러나 W30에 CT-P13 IV → SC 스위치 후 W54의 평균 총 Mayo 점수 및 부분 Mayo 점수는 두 투여군간 유사하였음.
(안전성) 전반적으로 유지기 동안 CT-P13 SC의 안전성 프로파일은 CT-P13 IV의 안전성 프로파일과 유사	(안전성) 전반적으로 유지기 동안 CT-P13 SC의 안전성 프로파일은 CT-P13 IV의 안전성 프로파일과 유사

(CT-P13 3.5) 활동성 류마티스관절염 환자에서 피하투여용 CT-P13 과 정맥투여용 CTP13 간의 유효성, 약동학 및 안전성 평가를 위한 무작위배정, 평행군, 제1/3 상 임상시험(CT-P13 3.5)

※ 램시마프리필드시린지주120mg 최초 허가 당시 제출하였으며, 본 민원 신청 시 다시 제출

• 목적

	파트 1	파트 2
1차 목적	류마티스 관절염 환자에서 W22~W30 항정상태 농도-시간 곡선하면적(AUC_τ) 에 의해 결정되는 첫 30 주에 걸친 CT-P13 SC 의 최적 용량 확인	DAS28-CRP에 의해 측정되는 질병활성도의 베이스라인 대비 변화에 따른 임상 반응에 의해 결정되는 유효성 측면에서 W22에 CT-P13 SC 가 CT-P13 IV 보다 열등하지 않음을 입증
2차 목적	W54까지 CT-P13 IV 와 비교하여 CT-P13 SC 의 유효성, PK, PD 및 전체 안전성 평가	CT-P13 IV vs. CT-P13 SC 의 유효성, PK, PD 및 전체 안전성 평가(첫 30 주에 걸쳐). W54까지 CT-P13 SC 유효성, PK, PD 및 전체 안전성 평가

• 시험대상자 수, 용법・용량, 평가변수

	파트 1	파트 2
시험 대상자수	활동성 류마티스 관절염 환자 50명	활동성 류마티스 관절염 환자 362명
용법· 용량	(IV 3mg/kg, SC 90mg, 120mg, 180mg) ◦ 용량 부하(W0, W2): IV 3mg/kg 2회 ◦ 유지(W6~W54) - SC 90, 120, 180mg Q2W - IV 3mg/kg (W6 이후 Q8W(~W54))	(SC 120mg, IV 3mg/kg) ◦ 용량 부하(W0, W2): IV 3mg/kg 2회 ◦ 유지(W6~W54) - SC 120 mg Q2W - IV 3mg/kg 투여, W30에 SC로 전환하여 W54까지 투여
평가변수	(1차 평가변수) ·AUCτ 제22주와 제 30 주 사이의 항정상태 농도-시간 곡선하면적	(1차 평가변수) ·제22주에 DAS28(CRP)에 의해 측정하는 질병활성도의 베이스라인 대비 변화

• 결과

파트 1	파트 2
(약동학) 1차 평가변수인 제22주~제30주의 항정상태에서 IV vs. SC 투여 환자간 AUC$_\tau$를 비교한 결과, IV 3mg/kg의 평균 AUC$_\tau$는 SC보다 높았음. 모든 SC 코호트에서 Ctroughss를 포함한 평균 Ctrough는 제52주까지의 시험기간 동안 표적 노출보다 더 큰 농도를 보였음	(약동학) SC 120mg 투여군은 Q2W로 제54주까지 투여 시 평균 혈청 농도 양호하게 유지. IV 3mg/kg 투여군은 제30주에 SC 120mg로 스위치한 후 제54주까지 점차 증가했으며, 제54주에는 두 투여군이 유사해졌음. Ctrough는 제22주~제28주에 일관되었음.
(유효성) 제22주의 베이스라인 대비 DAS28-CRP의 평균 변화를 분석한 결과, 두 군간의 차이는 0.28, 95% CI의 하한 0.03으로 비열등성 한계 -0.6보다 컸음. 전반적으로 W30까지의 SC120mg의 유효성 결과는 IV 3mg/kg 결과와 유사하였음	
(안전성) CT-P13 IV에 비해 SC는 유사한 안전성 프로파일을 보였음. 유지기 동안 SC 투여군이 국소 투여부위반응이 IV에 비해 더 빈번하게 보고되었으나 제30주 및 그 이후의 발생률은 투여군간 차이 없었음.	(안전성) CT-P13 IV에 비해 SC는 유사한 안전성 프로파일을 보였음. 유지기 동안 SC 투여군이 국소 투여부위반응이 IV에 비해 더 빈번하게 보고되었으나 제30주 및 그 이후의 발생률은 투여군간 차이 없었음.

6.3.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

• (CT-P13 3.4) 활성 크론병 환자에서 레미케이드(EU) 대비 CT-P13 IV의 유효성 측면에서의 비열등성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 3상 시험 결과 1차 평가변수인 W6 CDAI-70 반응자의 비율 분석한 결과, CT-P13 IV는 레미케이드에 비해 비열등성 기준인 -

20% 이내로, 비열등함을 만족했음. CT-P13은 양호한 내약성을 보였고, 1년간의 CT-P13의 안전성 프로파일은 레미케이드와 유사하였음.

• (CT-P13 1.1*) 강직성 척추염 환자에서 CT-P13 IV vs. 레미케이드간 약동학 프로파일 면에서의 동등성 평가를 입증하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 1상 시험에서 1차 평가변수인 항정상태에서의 CT-P13 IV와 레미케이드 간의 AUC$_\tau$, Cmax,ss에 대한 비교결과, 사전 정의된 동등성 기준 이내에 포함되었음. CT-P13 IV는 레미케이드의 유효성 결과(ASAS20, ASAS40반응자 비율 등) CT-P13 IV와 레미케이드 투여군간 유사하였음. 안전성 프로파일은 두 약물간 유사

*램시마(CT-P13 IV) 기허가시 제출한 자료로 다시 제출

6.3.4. 기타임상시험(Supportive studies) : 해당 없음

6.3.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 : 해당 없음

6.3.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

• (CT-P13 4.3) CD 또는 UC 환자에 대한 램시마 IV의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 관찰, 전향적 코호트 연구(4상 레지스트리) 결과 램시마 및 다른 TNF 약물을 투여받은 대조 코호트간 5년*(2년+ 환자 동의시 3년 추가) 전반적으로 data cut-off 시점까지 램시마로 스위치한 그룹과 램시마를 지속 투여한 군간에 차이나는 안전성 신호는 밝혀지지 않았음. 램시마 투여는 IBD 환자에서 장기 투여했을 때 양호한 내약성을 보였음. 새로운 안전성, 유효성 이슈는 없었음.

6.3.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 인플릭시맵의 다양한 적응증(RA, IBD, AS)에 대하여 유효성과 관련이 있는 Ctrough가 피하 투여 제형의 경우, 5㎍/ml를 상회함을 (IBD)CT-P13 SC 1.6, (RA)CT-P13 3.5시험을 통해 확인하였음.

RA 환자에 대한 IV vs. SC 비교 시 유효성 측면의 비열등성을 입증하였음. 또한 IBD 환자에 대한 램시마 IV vs. SC의 비교 시험은 SC의 약동학적 비열등성을 주요 목적으로 하고 있었으나, 함께 평가된 유효성 평가변수에서도 임상적으로 유사하였음.

6.3.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 정맥주사 제형보다 높은 노출(AUC)이나 Ctrough, 면역원성으로 인한 추가적인 안전성 우려사항을 분석한 결과, 임상시험 중 예측하지 못한 새로운 안전성 신호나, 명백하게 우려할 만한 이슈는 현재 확인되지 않았음. 다만, 장기 투여 및 노출에 대한 자료 분석은 필요하며, 신청자가 이와 관련한 레지스트리 임상시험 및 시판 후 조사 계획을 제안하였음

6.4. 가교자료 : 해당 사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

: 신청 품목은 기 허가된 정맥투여 제형 대비 약동학적 비열등성 및 유효성과 안전성 면에서의 유사성을 입증하였음. 작용기전의 유사성, 유효성 확보와 관련된 높은 Ctrough의 확보, 적응증간 용법・용량의 유사성, 질환 특징간의 유사성을 고려하여, IV vs SC 제형간 약동학 및 유효

성, 안전성 비교한 류마티스 관절염, 궤양성 대장염과 크론병, 실제 투여 경험이 있는 강직성 척추염에 대해 효능·효과 추가 인정.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA : 2019.11.22. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 램시마주100mg(인플릭시맵)과의 비교표 제출