의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2016.09.01.</td><td>접수번호</td><td>20160211348</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">동등생물의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">삼성바이오에피스(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">하드리마프리필드시린지주40밀리그램(아달리무맙,유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">아달리무맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">분류번호</td><td colspan="3">439(기타의 조직세포의 치료 및 진단)</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 : 용액 주사
함량 : 1프리필드시린지(0.8mL) 중 아달리무맙 40밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2017.09.20.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">유효기간: 제조일로부터 36개월
저장방법: 밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 차광보관</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">유럽 EMA 허가(Imraldi®) : 2017.08.24.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>김미애, 남경탁, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
첨단바이오제품과
구강소화기기과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김신영, 도희정, 서수경
(기시) 박혜원, 도희정, 서수경
(시험법) 백정희, 엄준호, 안치영
(주사침) 채인희, 유흥일, 이승용, 박인숙</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>조성혜, 김영림, 김기만</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 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능・효과

성인

1. 류마티스 관절염

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

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

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

이 약과 메토트렉세이트와의 병용투여는 관절손상 진행속도를 감소시키고(X-선 측정 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/또

는 MRI상 객관적인 염증의 징후를 보이는 중증 축성 척추관절염의 치료. 이 약은 비스테로이드성항염증제(NSAIDs) 약물에 대한 반응이 적절하지 않거나, 불내성인 환자에 사용한다.

4. 성인 크론병(18세 이상)

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

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

5. 건선

싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나, 금기이거나, 내약성이 없는 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

소아

1. 소아 특발성 관절염

(1) 다관절형 소아 특발성 관절염

하나 이상의 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대해 부적절한 반응을 보인 4세 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

○ 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.

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 1주 1회로 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(하루에 4번 주사하거나, 이틀에 걸쳐 2번씩 주사할 수 있다) 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 중지

하고 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 1주 1회로 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.

5. 궤양성 대장염

성인 중등도에서 중증의 궤양성 대장염에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 160 mg을 투여하고(하루에 4번 주사하거나 이틀에 걸쳐서 2번씩 주사할 수 있다) 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 1주 1회로 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.

소아

1. 소아 특발성 관절염

(1) 다관절형 소아 특발성 관절염

이 약은 2세 미만 소아를 대상으로 연구된 바 없다. 체중 15 kg 미만 소아 환자

대상 치료에 대한 가능한 데이터는 제한적이다.

이 약은 메토트렉세이트와 병용하여 투여한다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 메토트렉세이트와 함께 지속적으로 투여하는 것이 부적절할 경우에는 이 약을 단독요법으로 투여할 수 있다.

4~12세 다관절형 소아 특발성 관절염

4 - 12세 다관절형 소아 특발성 관절염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은, 24 mg/㎡ BSA(body surface area)에서 최대 아달리무맙 40 mg(4 - 12세)을 단회 피하주사를 통해 격주 투여한다. 40 mg 용량을 투여하는 소아환자의 경우 프리필드시린지 사용이 가능하다.(표 1).

표 1. 다관절형 소아 특발성 관절염 소아의 신장 및 체중에 따른 용량(mg)

신장(cm)	체중 (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	-	-	-	-									
90	-	-	-	-	-	-							
100	-	-	-	-	-	-	-	-					
110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
120	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
130		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
140		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.8 mL (40 mg)*
150			-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*
160			-	-	-	-	-	-	-	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*
170				-	-	-	-	-	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*
180					-	-	-	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*

*최대 단회 투여량 : 4-12세 40 mg(0.8 ml)
40 mg 용량을 투여하는 소아환자의 경우 프리필드시린지 사용이 가능하다.

13세 이상의 다관절형 소아 특발성 관절염

13세 이상의 청소년의 경우 체표면적과 상관없이 40 mg을 격주로 투여한다.

40 mg 용량을 모두 투여하는 환자의 경우 40 mg 프리필드시린지도 가능하다.

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 권장용량은 24 mg/㎡ body surface area에서 최대 아달리무맙 40 mg을 단회 피하주사를 통해 격주 투여한다. 40 mg 용량을 투여하는 소아환자의 경우 40 mg 프리필드시린지 사용이 가능하다.(표 2).

표 2. 골부착부위염 관련 관절염 환자의 신장 및 체중에 따른 용량 (mg)

신장(cm)	체중 (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	–	–	–	–									
90	–	–	–	–	–	–							
100	–	–	–	–	–	–	–	–					
110	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		
120	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
130		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
140		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.8 mL (40 mg)*
150			–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*
160			–	–	–	–	–	–	–	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*
170				–	–	–	–	–	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*
180					–	–	–	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*

*최대 단회 투여량 : 4-12세 40 mg(0.8 ml)
40 mg 용량을 투여하는 소아환자의 경우 프리필드시린지 사용이 가능하다.

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

○ 사용상의 주의사항

이 약은 휴미라주40밀리그램(아달리무맙,유전자재조합)을 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고

1) 감염 : 아달리무맙의 투여 전, 투여 동안 및 투여 후 결핵을 포함한 감염에 대해 면밀히 모니터링해야 한다. 아달리무맙의 배설에 5개월까지 소요될 수 있으므로 이 기간 동안 모니터링을 지속해야 한다. 만성 또는 국소화된 감염 등 활동성 감염 환자의 경우 감염이 조절될 때까지 아달리무맙의 투여를 시작해서는 안 된다. 결핵에 노출된 환자 및 결핵의 위험이 높은 지역 또는 히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증, 또는 분아균증(blastomycosis) 같은 풍토병성 진균증의 위험이 높은 지역을 여행한 환자들은, 치료를 시작하기 전 아달리무맙의 치료로 인한 위험 및 이익에 대하여 고려하여야 한다. 아달리무맙의 투여 동안 새로운 감염이 발생한 환자는 면밀히 모니터링해야 하며, 완벽한 진단 평가를 거쳐야 한다. 만약 새로운 심각한 감염 또는 패혈증이 발생한 환자의 경우 감염이 조절될 때 까지 아달리무맙의 투여를 중단해야 하며, 적절한 항균 또는 항진균 치료를 시작해야 한다. 재발성 감염 병력 또는 감염되기 쉬운 기저상태(면역억제제를 병용 투여 하는 경우 포함)에 있는 환자에게 아달리무맙의 투여를 고려하는 의사는 주의를 기울여야 한다.

세균성, 진균성, 침습적 진균(파종성 또는 폐외 히스토플라스마증, 아스페르길루스증, 콕시디오이데스진균증), 바이러스성으로 인한 중대한 감염, 기생충에 의한 감염 또는 기타 기회감염이 TNF 저해제를 투여 받고 있는 환자들에게서 보고되었다. 또한 패혈증, 드물게 결핵, 칸디다증, 리스테리아증, 레지오넬라증 및 뉴모시스티스(pneumocystis)가 아달리무맙을 포함한 TNF 저해제의 사용에서 보고되었다. 감염과 관련된 입원 또는 치명적인 결과가 보고되었으며, 심각한 감염은 대부분 선행 질환과 함께 감염을 일으키기 쉬운 면역억제제를 병용 투여한 환자에서 발생했다.

① 심각한 감염

아달리무맙을 투여 받고 있는 환자에게 심각한 감염의 위험이 증가되는 경우

가 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 피부검사와 흉부 X-선과 같은 적절한 스크리닝 시험을 실시해야 한다(국가별 권장사항을 적용할 수 있음).

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

활동성 결핵으로 진단된 경우에는 아달리무맙의 투여를 시작해서는 안 된다.

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

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

아달리무맙으로 치료받는 환자는 잠복성 결핵이 위음성일 수 있으므로, 활성 결핵의 증상 및 징후가 모니터링되어야 한다. 투베르쿨린 위음성(false

negative) 결과의 위험은 중증 질환자나 면역기능저하환자에서 특히 고려해야 한다.

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

③ 기타 기회감염

침습적 진균 감염을 포함한 기회감염이 아달리무맙을 투여 받고 있는 환자들에서 관찰되었다. 이 감염들은 TNF 저해제를 투여 받고 있는 환자들에게서 일관되게 나타나지는 않았으며, 이는 적절한 치료의 지연을 야기하였고, 때로는 치명적인 결과를 초래하였다.

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

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

2) 악성종양과 림프증식성 질환

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

림프종 또는 다른 악성종양의 발생 위험 가능성을 배제할 수 없다.

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

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

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

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

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

아달리무맙이 형성이상증이나 대장암의 발생 위험에 영향을 미치는지 여부는 현재 알려지지 않았다. 형성이상증 또는 대장암종의 위험이 증가되었거나(예,

오래 지속되는 궤양성 대장염 또는 원발성 경화성 담관염), 형성이상증 또는 대장암종의 병력이 있는 모든 궤양성 대장염 환자들은 치료 시작 전 및 치료 중에 주기적으로 형성이상증에 대해 확인해야한다. 대장 내시경검사 및 생검 등 국가별 권장사항에 따라 평가한다.

3) B형 간염 재활성화

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

4) 신경학적 반응

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

중등도 포도막염과 중추 신경계 탈수초성장애 간의 연관성은 알려져있다. 비-감염성 중등도 포도막염 환자에서 아달리무맙 치료 전 중추신경계 탈수초성장애 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 60개월 이상에 걸쳐 8,152명의 환자에 대하여 연구되었다. 이 임상시험들에는 단기 및 장기 질병상태를 보이는 류마티스 관절염 환자뿐만 아니라 건선성 관절염 및 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염) 환자 및 크론병 환자, 궤양성 대장염 환자 및 건선 환자, 화농성 한선염 환자, 포도막염 환자와 소아 특발성 관절염 (다관절 소아 특발성 관절염 및 골부착부위염 관련 관절염) 환자가 포함되었다. 표 1의 자료는 대조 임상시험 기간 동안 아달리무맙을 투여받은 5,312명의 환자와 위약 또는 활성 대조약을 투여 받은 3,133명의 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 6.1%이고 대조군이 5.8%였다.

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

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

아래 표 1은 주요 임상시험에서 임상적 및 실험실 검사 모두 적어도 아달리무맙과 인과관계의 가능성이 있는 약물이상반응을 발현부위와 빈도별(매우 자주-1/10 이상 ; 자주-1/100 이상 및 1/10 미만 ; 때때로-1/1,000 이상 및 1/100 미만 ; 드물게-1/1,000 미만)로 요약하였다. 각각의 발현빈도 그룹 안에, 약물이상반응은 심각성이 감소하는 순서로 배열되었다. 아달리무맙의 여러 적응증에서 가장 자주 나타난 약물이상반응들이 포함되었다. 신체기관 열에서 (*)로 표시된 부분은 1. 경고, 4. 일반적 주의 항에서 자세한 내용을 확인할 수 있다.

<표 1. 임상시험 중 약물이상반응>

신체기관	빈도	약물이상반응
감염	매우 자주	기도 감염(상기도 및 하기도 감염, 폐렴, 부비동염, 인

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

심장 이상	자주	빈맥
	때때로	부정맥, 울혈성 심부전
	드물게	심정지
혈관 이상	자주	고혈압, 홍조, 혈종
	때때로	혈관동맥 폐색증, 혈전정맥염, 대동맥류
호흡, 흉부 및 종격 이상	자주	기침, 천식, 호흡곤란
	때때로	만성 폐쇄성 폐질환, 간질성 폐질환, 폐렴
위장관계 이상	매우 자주	복통, 구역 및 구토
	자주	위장관출혈, 소화불량, 위식도역류 질환, 건조증후군
	때때로	췌장염, 연하곤란, 얼굴부종
간 및 담즙계	매우 자주	간 효소 상승
	때때로	담낭염, 담석증, 빌리루빈 상승, 지방간
피부 및 피하 조직 이상	매우 자주	발진(박리성 발진 포함)
	자주	가려움증, 두드러기, 타박상(자색반증 포함), 피부염(습진 포함), 조갑박리증, 다한증
	때때로	야간발한, 흉터
근 골 격 계 및 결합조직 이상	매우 자주	근골격통
	자주	근경련(혈중크레아틴인산활성효소 증가 포함)
	때때로	횡문근융해, 전신홍반루프스
신장 및 비뇨 이상	자주	혈뇨, 신기능 손상
	때때로	야뇨증
생식기계 및 유방 이상	때때로	발기부전
전신이상 및 투여 부위 이상	매우 자주	주사부위반응(주사부위 홍반 포함)
	자주	흉통, 부종
	때때로	염증
임상 실험실 검사	자주	응고 및 출혈이상(활성화부분트롬보플라스틴시간 지연 포함), 자가항체시험 양성(이중나선DNA항체 포함), 혈중 락트산탈수효소 증가
상해 및 중독	자주	치유 부전

◎ 기타 이상사례

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

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

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

콜라겐 질환 : 홍반성 루푸스 증후군

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

내분비계 : 부갑상선 장애

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

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

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

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

신경계 : 착란, 다발성 경화증, 감각이상, 경막하혈종, 떨림

호흡기계 : 천식, 기관지연축, 호흡곤란, 폐 장애, 폐기능 감소, 흉막 삼출, 폐렴

피부 및 부속물 : 연조직염, 얕은 연조직염, 대상포진

특수감각 : 백내장

혈전증 : 다리혈전

비뇨생식기계 : 방광염, 신장 결석, 월경 장애, 신우신염

2) 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.

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

4) 악성종양과 림프증식성 질환 : 소아 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염 및 골부착부위염 관련 관절염) 환자를 대상으로 655.6 환자-년 노출된 249명에서의 임상시험 동안 악성종양이 관찰되지 않았다.

중등도에서 중증의 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염), 크론병, 궤양성대장염, 화농성 한선염, 건선, 포도막염 환자를 대상으로 12주 이상 실시한 성인에 대한 주요 대조 임상시험에서 림프종, 비흑색종 피부암 이외에도 악성종양이 투여군 4,622명 중에서 6.0/1,000 환자-년, 대조군 2,828명 중에서 5.1/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다(치료기간의 중간값은 아달리무맙의 투여군에서는 5.1개월, 대조군에서는 4.0개월이었다). 비흑색종 피부암은 투여군에서 9.7/1,000 환자-년 및 대조군에서 5.1/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다. 피부암중에서 편평세포암종은 투여군에서 2.6/1,000 환자-년, 대조군에서 0.7/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다. 림프종의 비율은 투여군에서 0.7/1,000 환자-년, 대조군에서 1.5/1,000 환자-년이었다.

대조 임상시험과 진행 중 또는 완료된 공개 연장 시험에서, 림프종 및 비흑색종 피부암 이외에 관찰된 악성종양의 발생률은 약 8.5/1,000 환자-년이다. 비흑색종 피부암의 관찰된 비율은 약 9.6/1,000 환자-년이며, 림프종이 관찰된 비율은 약 1.3/1,000 환자-년이다. 이 임상시험기간의 중앙값은 약 3.3년이며, 최소 1년 동안 아달리무맙을 투여 받은 6,427명의 환자들 또는 25,446 환자-년 투여를 초과하는 치료 시작 1년 이내에 악성종양으로 발전한 환자들을 포함했다.

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

피부암과 림프종의 발생 비율은 각각 약 0.2 및 0.3/1,000 환자-년이었다.

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

6) 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.

7) 간 효소 상승

· 류마티스 관절염 임상시험 : 류마티스 관절염에 대한 대조 임상시험에서(4건의 임상시험), ALT의 상승은 아달리무맙 또는 위약을 투여한 환자에서 유사했다. 초기 류마티스 관절염 환자에서(3년 미만의 유병기간)(1건의 임상시험), ALT의 상승은 병용 투여군(아달리무맙/메토트렉세이트)에서 메토트렉세이트 단독군 또는 아달리무맙 단독군에 비해 더 자주 발생했다. 다관절형 소아 특발성 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 일부 트랜스아미나제의 상승이 나타났으나 위약과 아달리무맙 투여군에서 같거나 유사했으며, 대부분은 메토트렉세이트와 병용 투여 시 나타났다.

· 건선성 관절염 임상시험 : ALT의 상승은 류마티스 관절염 임상시험의 환자에 비해 건선성 관절염 환자에 대한 임상시험(2건의 임상시험)에서 더 자주 발생하였다.

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

· 크론병 및 궤양성 대장염 임상시험 : 대조 임상시험에서 아달리무맙 투여군과 대조군간의 ALT상승은 유사하였다.

· 건선 임상시험 : 건선에 대한 대조 임상시험에서, 투여군과 대조군간의 ALT 상승은 유사하였다.

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

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

8) 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.

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

<표 2. 시판 후 조사 및 제4상 시험에서의 이상사례>

신체기관	이상사례
감염 및 기생충 감염	게실염
간담도계 이상	B형 간염의 재활성화, 간부전, 간염
신경계 이상	탈수초성 장애(예. 시신경염), 길랑-바레 증후군, 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
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	루프스 유사 증후군
심장 이상	심근경색증
전신 및 투여부위 이상	발열

10) 국내 시판 후 조사 결과(휴미라주(아달리무맙))

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

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

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

이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은

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

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

이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.24%(21명/1,698명, 21건)이며, 림프절병증은 2건, 설사, 복막염, 고창, 모낭염, 비염, 편도염, 말라리아, 기관지 폐렴, 감염성 윤활낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 농포성 발진, 관절 종창, 콧물, 폐 출혈, 포도막염, 무력(증), 간독성, 현기증, 피부병변은 각각 1건이 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 1.12%(19명/1,698명, 20건)이며, 설사는 2건, 말라리아, 감염성 윤활낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 항문 농양, 복막 농양, 결장염, 복막염, 장관 경색, 장피부누공, 대뇌출혈, 마비, 치매, 강직성 척추염, 등 통증, 무력(증), 추골 탈구, 폐 출혈, 간독성은 각 1건이 보고되었고, 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.35%(6명/1,698명, 6건)이며, 복막염, 말라리아, 감염성 윤활낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 폐 출혈, 간독성 각 1건이 보고되었다.

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

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

못한 이상사례 및 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다. 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2016.12)와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계를 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 근육-골격계 이상: 관절통, 관절병증
- 대사 및 영양계 이상: 체중증가
- 투여부위이상: 주사부위 덩어리, 주사부위 멍듦
- 호흡기계이상: 가래증가
- 전신이상: C반응단백질증가
- 정신계 이상: 식욕증가
- 중추 및 말초신경계 이상: 보행이상
- 생식기계 이상(여성) : 월경과다

4. 일반적 주의

1) 알레르기 반응 : 임상시험 동안 아달리무맙의 피하주사로 인한 심각한 알레르기 반응은 드물게 보고되었다. 아달리무맙 투여 후 아나필락시스를 포함한 중대한 알레르기 반응이 보고된 바 있다. 만일 아나필락시스 반응이나 다른 심각한 알레르기 반응이 나타나면 아달리무맙의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

2) 면역억제 : 아달리무맙을 투여받은 64명의 류마티스 관절염 환자에 대한 시험에서 지연성 과민반응의 억제, 면역글로불린 억제 또는 effector T-와 B세포, NK-세포, 단핵세포/대식세포 및 호중구의 수적 변화의 증거는 없었다.

3) 혈액학적 반응 : TNF 저해제에서 드물게 재생불량성빈혈을 포함한 범혈구감소증이 보고되었다. 의학적으로 중요한 혈구감소증(예. 저혈소판혈증, 백혈구감소증)을 포함한 혈액계의 이상사례가 아달리무맙에서 보고되었다. 이러한 보고의 아달리무맙에 대한 원인 상관관계는 불분명하다. 아달리무맙을 투여하는 동안 혈액질환을 암시하는 징후 또는 증상(예, 지속적인 발열, 타박상, 출혈, 창백)이 발현되는 경우 즉각적인 의학적 처치를 받도록 모든 환자를 교육해야 한다. 심각한 혈액학적 이상이 확정된 환자는 아달리무맙의 투여 중단을 고려해야 한다.

4) 예방접종 : 아달리무맙 또는 위약을 투여한 226명의 성인 류마티스 관절염 환자에 대한 시험에서 표준 23가 폐구균 백신과 3가 인플루엔자 백신에 대한 항체반응과 유사한 반응이 관찰되었다. 아달리무맙을 투여 받은 환자에게 생백신을 투여한 경우 이에 의한 이차적인 감염 전파에 대한 이용 가능한 자료는 없다. 아달리무맙을 투여 받고 있는 환자에게 생백신을 제외한 다른 백신을 병용 투여할 수 있다.

5) 울혈성 심부전 : 다른 TNF 저해제를 사용한 임상시험에서 울혈성 심부전의 악화와 울혈성 심부전으로 인한 사망률 증가가 관찰되었다. 아달리무맙을 투여받은 환자에서도 울혈성 심부전이 악화된 사례가 보고되었다. 경증 심부전(NYHA classⅠ/Ⅱ) 환자에게 아달리무맙 투여시 주의해야 하며 중등도 또는 중증 심부전 환자에게 투여해서는 안 된다. 울혈성 심부전이 새롭게 발생하거나 증상이 악화된 환자의 경우 아달리무맙의 투여를 중단해야 한다.

6) 자가면역 과정 : 아달리무맙의 투여로 자가면역 항체가 형성될 수 있다. 아달리무맙의 장기투여가 자가면역질환 발생에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 만일 아달리무맙으로 치료 후 환자에게서 루푸스양 징후를 암시하는 증상을 나타내고 dsDNA에 대한 항체가 양성이라면 아달리무맙의 투여를 중지해야 한다.

7) 생물학적 DMARDs 또는 TNF 저해제와의 병용투여 : 에타너셉트(다른 TNF 저해제)와 아나킨라를 병용 투여한 임상 시험에서 심각한 감염이 관찰되었으며, 에타너셉트 단독 요법에 비해 추가적인 유익성이 없었다. 에타너셉트와 아나킨라의 병용 시 관찰된 이상사례의 특성 때문에, 아나킨라와 다른 TNF 저해제와의 병용으로 인해 유사한 독성이 있을 수 있다. 아달리무맙과 아나킨라의 병용 투여가 권장되지 않는다. 감염 및 기타 잠재적 약물학적 상호작용의 위험 증가 가능성으로 아달리무맙과 다른 생물학적 DMARDs (예. 아나킨라 및 아바타셉트) 또는 다른 TNF 저해제와의 병용투여는 권장되지 않는다.

8) 수술 : 아달리무맙을 투여받은 환자에서 수술 절차의 안전성 경험은 제한적이다. 만일 수술 절차가 계획된다면 아달리무맙의 긴 반감기를 고려해야 한다. 아달리무맙 투여 동안 수술이 필요한 환자는 감염에 대해 면밀히 모니터링하고 적절한 조치를 취해야 한다. 아달리무맙 투여 동안 관절성형술을 받는 환자에 대한 안전성 경험은 제한적이다.

9) 소장 폐색증 : 크론병의 치료에 반응하지 않은 환자는 외과적 치료를 요하는 고정된 섬유성 협착을 보일 수 있다. 아달리무맙이 협착을 일으키거나 악화시키지 않는다는 것을 나타내는 자료가 있다.

10) 간·신장애 환자 : 이러한 환자군에 대해서 연구되지 않았으며 권장 용량이

없다.

11) 아달리무맙이 운전이나 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다.

5. 상호작용

1) 아달리무맙은 류마티스 관절염 환자에서 단독요법 및 메토트렉세이트와의 병용 요법 모두에 대해 연구되었다. 시험결과 아달리무맙 또는 메토트렉세이트의 용량조절 필요성은 나타나지 않았다. 공식적인 약동학 시험에서 아달리무맙과 메토트렉세이트 이외의 약물과의 상호작용을 평가하지 않았다. 임상시험에서 아달리무맙과 일반적으로 사용되는 DMARDs(sulfasalazine, hydrochloroquine, leflunomide 및 parenteral gold), 글루코코르티코이드, 살리실산염, 비스테로이드성항염증제 또는 진통제를 병용 투여 시 상호작용이 나타나지 않았다.

   아달리무맙 단독투여에 비해 메토트렉세이트와 병용 투여 시 항체 생성률이 더 낮았다. 메토트렉세이트를 투여하지 않고 아달리무맙 단독투여시 항체 생성률과 아달리무맙의 제거율이 증가했으며, 아달리무맙의 효과는 감소했다.

2) 생백신과 아달리무맙의 병용 투여는 권장되지 않는다.

3) 아나킨라와 아달리무맙의 병용 투여는 권장되지 않는다.

4) 약물/실험실 검사 상호작용 : 아달리무맙과 실험실 검사 사이에 알려진 간섭은 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 원숭이에 대한 발생독성시험에서 모체 독성, 배아 독성 또는 최기형성이 나타나지 않았다. 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 아달리무맙의 투여는 권장되지 않는다. 임신할 가능성이 있는 여성은 임신을 예방하기 위한 적절한 피임요법을 하며 아달리무맙의 최종 투여 후 최소 5개월간 피임을 지속할 것이 강력히 권장된다.

   아달리무맙에 노출된 임부의 임상 데이터는 제한적이다.

   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 마

지막 투여 후 5개월 동안 생백신 투여는 권장되지 않는다.

2) 아달리무맙의 모유로의 분비 여부 또는 섭취 후 전신적 흡수에 대해서는 알려지지 않았다. 그러나 인간 면역글로불린이 모유로 분비되므로 수유부는 아달리무맙의 최종 투여 후 최소 5개월간 수유를 해서는 안 된다.

7. 소아에 대한 투여

아달리무맙은 소아 환자에 대해 연구되지 않았으므로 추가적인 자료를 얻을 때까지 18세 이하 소아에 대한 투여는 권장되지 않는다[소아 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염, 골부착부위염 관련 관절염) 제외](용법용량 항 참조).

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 이상반응의 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. 주사 전 제품을 흔들거나 떨어뜨리지 않는다.

3) 프리필드시린지

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

4) 이 약의 주사기에 다른 약물을 혼합해서는 안 된다. 사용하지 않고 남은 부

분은 버린다. 일회용이며 재사용하지 않는다. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

11. 저장상의 주의사항

이 약은 동결을 피하여 냉장 보관(2 - 8℃)한다. 사용 전까지 포장을 뜯지 않고 용기 상자 내부에 보관한다. 이 약은 1회에 한하여 25℃ 이하에서 14일간 보관할 수 있으며, 빛을 피하여 보관하여야 한다. 실온 보관되었던 제품은 다시 냉장 보관해서는 안 된다. 25℃ 이하에서 보관 시, 14일 내 사용되지 않은 약은 폐기하여야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 비교동등성 입증 정보

(1) 이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.

(2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 건강한 성인 지원자와 류마티스 관절염 환자 총 733명을 대상으로 임상시험을 수행하였다. 189명의 건강한 성인 지원자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 혈중농도 곡선하면적(AUC_{inf}, AUC_{last}) 및 최대 혈청농도(C_{max})에서 대조약과의 약물동태학적으로 동등하게 나타났다. 544명의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 진행된 치료적 확증시험에서 치료 후 24주차에 임상반응(ACR20)을 달성한 시험대상자의 비율은 이 약을 투여한 군[72.4% (173/239)]과 대조약군[72.2% (171/237)]이 통계학적으로 동등하게 나타났다.

1.3 허가조건

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
   - 재심사기간 : 2017.9.20. ~ 2021.9.19. (4년)
   - 재심사신청기간 : 2021.9.20. ~ 2021.12.19.
2. 이 의약품은 등재의약품 '휴미라주40밀리그램(아달리무맙,유전자재조합)'에 관한 특허 제0317188호, 제1282801호의 존속기간이 만료된 후에 판매하겠다는 ' 특허관계 확인서 '가 제출된 의약품임
   - 상기 존속기간이 만료되기 전에 이 의약품을 판매한 경우 약사법 제76조에 따라 품목허가가 취소될 수 있음

3. 이 의약품은 등재의약품 '휴미라주40밀리그램(아달리무맙,유전자재조합)'에 관한 특허 제1273568호, 제1282807호, 제1283877호, 제1367743호, 제1497363호 및 제1529583호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임 4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	기타 (의료기기)	기타 (특허)
신청일자	16.9.1.	16.9.1.	16.9.5.	16.9.5.	16.9.5.	16.9.5.
보완요청 일자	2차:17.8.21.	1차:17.1.5. 2차:17.8.18.	17.2.23	1차:16.11.28 2차:17.6.28.	16.10.18.	-
보완접수 일자	1차:17.6.1. 2차:17.9.5.	1차:17.6.1. 2차:17.9.5.	17.5.17.	1차:17.6.2. 2차:17.9.7.	17.6.2.	-
최종처리 일자	17.9.20.	17.9.18.	17.7.6.	17.9.11.	17.7.4.	16.11.16.

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조

[별표1] Ⅱ.자료제출의약품 - 1) 신규 품목 - 8. 동등생물의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																							
	1	2															3						4						5				6		7	8					
		가								나							가			나																					
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나						
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	×	△	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○				
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
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 휴미라주40밀리그램(아달리무맙)의 동등생물의약품으로 개발된 품목으로 비임상 및 임상 1상에서의 약동학적 동등성을 입증하였음
- 류마티스관절염 환자를 대상으로 수행한 3상 임상시험에서도 SB5, EU-휴미라 간에 약동학적 동등성을 입증하였으며, 1차 평가변수인 24주차 ACR20의 동등성을 확인하였음.
- 1상 및 3상 임상 결과, 안전성 결과는 두 군간 유의할만한 차이를 나타내지 않았으며, 안전성 프로파일도 휴미라의 안전성 프로파일과 크게 다르지 않았음. 면역원성의 전반적인 경향성도 유효성과 안전성에 의미있는 영향을 미치지 않은 것을 확인하였음.
- 소아 적응증 외삽은 가능한 것으로 보이나 현재 국내에서의 휴미라 재심사 종료 여부에 따라 현재 재심사 종료된 적응증을 외삽으로 부여 가능하다고 판단됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- SB5주 40밀리그램(아달리무맙)(제품명 : 하드리마프리필드시린지주40밀리그램)은 휴미라주 40밀리그램(아달리무맙)을 대조약으로 한 단클론항체, 유전자재조합 동등생물의약품임. 대조약인 휴미라주 40밀리그램 프리필드시린지는 국내에서 2006년 07월 19일에 최초 허가 되었으며, 국내 재심사기간은 2012년 7월 18일로 만료되어 SB5주 40밀리그램 프리필드시린지를 동등생물의약품으로 신청한 건임

1.2. 기원 및 개발경위

- SB5는 두 개의 IgG1 중쇄와 두 개의 kappa 경쇄로 이루어진 완전한 인간 단클론항체(human monoclonal antibody, mAb)임. 아달리무맙은 TNF-α(tumour necrosis factor alpha)에 특이적으로 결합하여 TNF-α가p55와 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.
- SB5는 현재('16.12월) 허가된 국가 없으며, EMA 등에 신약 허가 신청을 동시에 진행중임.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- SB5(아달리무맙)는 TNF-α 억제제로, 대조약인 휴미라주40밀리그램(아달리무맙)이 국내에서 허가받은 모든 적응증을 대상으로 허가를 신청하였으나(제출된 CTD는 EU에서 허가된 적응증을 기준으로 작성됨) 소아의 경우, 40mg 프리필드시린지제제만 신청하기 때문에, 투여량 조절이 필요한(40mg 이하 투여 필요한) 소아 환자를 제외하고, 40mg 모두 투여가 필요한 일부 소아 환자에 대해서만 신청하였음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 휴미라주의 사용상의 주의사항 참고
- 경고항 : 감염(심각한 감염(폐렴, 신우신염, 패혈성 관절염, 패혈증), 결핵, 기회감염), 악성종양과 림프증식성 질환, B형간염 재활성화, 신경학적 반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내에서 3상 임상시험을 승인받아 실시하였고, 해당 임상 승인일은 '14.06.20. 임.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 아달리무맙
- 일반명 : 아달리무맙
- 분자식 : C6448H9996N1732O2020S42 (당제외)
  (중쇄 : C2197H3404N584O678S15, 경쇄 : C1027H1610N282O332S6)

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 시트르산나트륨수화물, 시트르산수화물, L-히스티딘, L-히스티딘염산염수화물, 소르비톨, 폴리소르베이트20, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

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

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 적합함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

	Long term -70±10° C	Intermediate -20±5° C	Accelerated 5±3° C
Clinical (15,000L) 1배치	적합함	적합함	적합함
PVR (15,000L) 3배치	적합함	적합함	적합함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 임상용 배치 3배치, PV배치 3배치 제출

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±3° C	1 mL Type I clear borosilicate glass syringe	설정된 기준에 적함함
가속시험	25±2° C/60±5%RH 40±2° C/75±5%RH	1 mL Type I clear borosilicate glass syringe	설정된 기준에 적함함

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료약품 및 그분량, 성질, 제조방법, 기준 및 시험방법 등을 검토하여 저장방법과 사용기한의 기재사항이 적절함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 독성시험으로는 사이노몰거스 원숭이에서 수행된 4주 독성시험이 있으며 해당 시험은 GLP 기관에서 수행되었음
- 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
반복투여 독성시험	cynomolgus monkeys	SC	4주	0, 32mg/kg	O	2064-008

[반복투여 독성시험]

- Cynomolgus 원숭이에서 4주 반복투여 독성시험이 수행됨. Vehicle, 32mg/kg/day 용량을 SC로 매주 1회 4주간 투여함. 해당 시험의 일부로 국소 내성 및 잠재적 면역 독성 또한 조사됨. 해당 동물종은 휴미라의 비임상 독성 시험에 근거하여 선택됨.
  세 마리의 수컷 및 세 마리의 암컷으로 구성된 투약군을 세 개 설정하고 각각에 해당 용량을 투여함
- 시험 종료 시 까지 모든 개체가 생존하였고, 투여에 따른 투여군 간 임상적 관찰관련 반응은 없었음.
- 체중, 육안 검사, ECG 검사, 임상 병리학적 결과, 혈액학적 검사, 세포 분율, 절대 수치, 현미경적 검사에서 투여군 간, 투여 용량 간 관련된 변화는 나타나지 않았음.
- 1일 또는 22일차에 채취한 혈청에서 SB5 또는 US 휴미라는 측정되지 않았고, Cmax 및 AUC(0-168h) 값과 평균은 군 간 유사하였음.
- 면역원성 검사를 위해 항체 생성여부를 측정함. SB5 투여군에서는 양성 결과가 관찰되지 않았고, 스크리닝 단계에서 US 휴미라 투여군 수컷 동물 한 마리가 ADA 양성을 나타냈으나 확진을 위해 실시한 재검에서는 음성을 보였음. Vehicle을 투여한 군에서 ADA 양성 반응이 나타났으나 시험약에 노출된 것이 아니므로 임상적 의미는 없다고 판단함.
- 투여 용량은 임상 권고 용량의 10배 이상이며, 체중 60kg 기준 시 약 12배 정도의 용량에 해당함.

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 4주 반복투여 독성시험 결과 대조약과 SB5간의 차이는 나타나지 않았고, 투여에 의한 별다른 고려사항은 발견되지 않았음.
- 투여 용량은 임상 권고 용량의 10배 이상이며, 체중 60kg 기준 시 약 12배 정도의 용량에 해당함.
- 별도로 사용상의 주의사항에 반영해야 하는 부분은 고려되지 않았음 : 동등생물의약품으로서 개발하는 전략을 따르므로, 휴미라의 사용상의 주의사항을 반영할 수 있음. 또한 추가적으로 관찰된 안전성 프로파일이 없으므로 추가 기재 고려 없음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 반복투여독성시험에서 약동학/독성동태학 시험이 수행되었으며 결과는 상호 유사한 결과를 보였음

5.2. 효력시험

- 대조약은 EU-휴미라를 기본으로 하였고, US-휴미라는 보충적인 데이터로서 제시됨.
- 효력시험은 in vitro 및 in vivo 시험으로 수행됨. In vitro 시험에서는 SB5와 EU-휴미라 대조시험으로서 결합능력 및 저해능 관련 실험이 수행됨.
- In vivo 실험의 경우 GLP에 따라 수행된 독성시험은 아니나, Tg197 마우스 RA 모델을 통해 약력학적 양상을 확인하고자 함. 회사에서 제출한 해당 RA 동물모델에 대한 근거는 다음과 같음(참고문헌 Keffer et al, 1991, Shealy et al, 2002)
  - TNF 3' untraslated region이 없는 변형된 인간 TNF 이식유전자(transgene)를 마우스에 유도해서 TNF를 과발

현하도록 하는 모델 : 일반적으로 해당 모델을 사용하면 투여 후 RA 증상 발현이 시작되어 거의 100%에서 관절염이 발생함.

- 요약표

(1) Fab-related biological activities	
시험 항목	시험성적
TNF-α binding assay	• FRET(fluorescence resonance enery transfer)-based competitive inhibition binding assay로 측정하였음 : 경쟁적 결합 활성을 확인할 수 있는 시험. adalimumab과 TNF-α에 각각 형광 label 붙이고 결합하면 형광신호 나타냄. label되지 않은 SB5 또는 휴미라가 TNF-α와 결합하여 형광 신호를 억제하는 것을 확인함 • PVR : Process validation Run batch / Pilot : Non-clinical batch / Clinical : 임상 배치 • sTNF-α에 대한 결합활성은 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함. • 상대활성도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라 모두 동등성 범위에 포함됨.
TNF-α neutralisation assay by NF-κB reporter gene	• 293-NF-κB-Luc cell line으로 확인 : 해당 cell line은 NF-κB binding sequence를 가지고 있음. TNF-α가 cell surface TNFR과 결합하면 NF-κB cascade가 활성화. • sTNF-α에 대한 중화능 시험 결과는 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함. • 상대활성도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라 모두 동등성 범위에 포함됨.
Apoptosis assay	• tmTNF-α와 TNFR2와의 결합이 CD, UC에 reverse signalling을 통해 생물학적 유효성을 보인다는 것이 알려져 있음 : regulatory macrophage, 및 T cell apoptosis를 통함 • Jurkat mTNF-α cell을 이용해 시험 : T lymphocyte cell line으로 human tmTNF-α을 과발현. • tmTNF-α 결합에 의한 Apoptosis 시험 결과는 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함. • 상대활성도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라 모두 동등성 범위에 포함됨.
(2) Fc-related biological activities	
시험 항목	시험성적
FcγRIa binding assay	• FcγRIa는 neutrophils, monocytes, granulocytes, macrophage 표면에 발현되어 ADCC, endocytosis, phagocytosis에 중요한 역할을 함 • FRET assay를 통해 확인하였음. • FcγRIa에 대한 결합능은 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함. • 상대활성도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라 모두 동등성 범위에 포함됨.
FcγRIIa binding assay	• FcγRIIa는 낮은 결합력으로 대부분의 면역세포(neutrophils, monocytes, granulocytes, macrophage, eosinophils, platelets, dendritic 및 langerhans cells) 표면에 발현 • FcγRIIa에 대한 결합능은 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함. • 상대활성도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라 모두 동등성 범위에 포함됨.
FcγRIIb binding assay	• FcγRIIb receptor innate immune effector cells(mast cells, granulocytes, macrophages)에서 발현됨. 항체-매개-반응의 negative regulation(pagocytosis, ADCC, allergic 반응, 전-염증 mediator의 release와 같은)과 관련이 있음 • FcγRIIb에 대한 결합능은 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함. • 상대활성도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라 모두 동등성 범위에 포함됨.
FcγRIIIa binding assay (158 V/V)	• FcγRIIIa(CD16a) : NK cell의 Fc receptor는 pathogen-infected target cell의 표면의 IgG와 결합하여 IFN-γ와 같은 cytokine 및 perforin, granzyme과 같은 cytotoxic mediator를 분비하며 target cell과 promote cell에 triggering apoptosis를 통한 death를 유도(ADCC) • FcγRIIIa에 대한 결합능은 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함. • 상대활성도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라 모두 동등성 범위에 포함됨.
FcRn binding assay	• FcRn : IgG의 salvage pathway에 관여하는 것으로 알려진 Fc receptor superfamily의 subgroup. FcRn은 안정성 및 순환의 persistence에 중요함. 이는 IgG와 반응하여 acidic한

	endosome과 basic PH인 혈액에서의 IgG 분비를 특징으로 함(항체의 재활용에 따라 반감기를 증가시키거나 serum에서의 항체 레벨을 유지시켜줌) • FcRn에 대한 결합능은 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함. • 상대활성도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라 모두 동등성 범위에 포함됨.
C1q binding assay	• C1q에 대한 결합능은 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함. • 상대활성도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라 모두 동등성 범위에 포함됨.
ADCC assay using NK92-CD16 cell line	• 3T3 mTNF-α(human membrane TNF-α를 과발현하는 mouse cell line)을 target cell로 하고 NK92-CD16 cell(CD16을 발현하는 human NK cell line)을 effector cell로 하여 시험함 • ADCC 활성은 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함 • 상대활성도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라 모두 동등성 범위에 포함됨.
CDC assay	• Jurkat mTNF-α cell(human tmTNF-α를 과발현 하는)에 human serum을 complement source로 사용하였음. • CDC 활성은 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함. • 상대활성도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라 모두 동등성 범위에 포함됨.

(3) Additional biological assays

시험 항목	시험성적
Apoptosis assay in *in vitro* IBD model	• HCT116(colon cancer cell line : 대장암 세포)을 이용하여 apoptosis assay 수행함 • apoptosis은 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함. • 상대활성도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라에서 대다수의 batch가 동등성 범위 내에 포함되었으나, SB5 임상배치 및 US 배치 중 하나가 각각 range를 벗어남.
Inhibition of IL-8 cytokine release in *in vitro* IBD model	• TNF-α는 장염증에도 중요한 역할을 하므로 IBD 질환인 CD 및 UC에도 마찬가지일 것으로 판단. TNF-α가 gastrointestinal epithelial cell을 자극하면 IL-8이 분비됨. 이 원리를 이용하여 In vitro IBD 모델에서의 약리학적 활성을 확인하고자 하였음(mAb이 결합하여 분비를 저해) • IL-8 억제 활성은 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함. • 상대활성도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라 모두 동등성 범위에 포함됨.
Inhibition of sVCAM-1 adhesion molecule expression	• sVCAM-1 발현 저해에 대한 활성 확인 : TNF-α는 장 내 염증 부위에 면역 세포들을 모으고, adhesion molecule의 발현을 촉진시켜 궤사 일으킴 • sVCAM-1 발현 저해에 대한 활성은 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함. • 상대활성도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라 모두 동등성 범위에 포함됨.
tmTNF-α binding assay	• SB5의 tmTNF-alpha 결합능은 EU-휴미라와 유사하였음 • tmTNF-α 결합에 대한 활성은 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함. • 상대활성도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라 모두 동등성 범위에 포함됨.
Evaluation of regulatory macrophage induction function	• Adalimumab이 IBD 관해의 메카니즘에서 regulatory macrophage와 만성 염증의 해소 및 epithelial cell barrier의 회복에 영향을 준다는 것이 알려져 있다. • (1차) 건강한 사람의 PBMC에 SB5와 휴미라를 처리하고 FACS를 통해 macrophage specific 형광물질 붙은 cell detection해서 Regulatory macrophage induction 확인 • (2차) T-cell anti-proliferation activity 측정 : BrdU 같이 genomic DNA 삽입 물질에 대한 detection을 FACS를 통해 확인 • regulatory macrophage induction 및 T-cell Anti-proliferation activity에 대한 활성은 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함. • (1차 및 2차) 상대활성도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라에서 대다수의 batch가 동등성 범위 내에 포함되었으나, US 배치 중 하나가 range를 벗어남
FcγRIIIa binding assay (158 F/F)	• FcγRIIIa 결합에 대한 활성은 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함. • 결합도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라 모두 동등성 범위에 포함됨.
FcγRIIIb binding	• FcγRIIIb 결합에 대한 활성은 SB5와 EU, US, KR 휴미라 간 유사함.

assay	• 결합도는 SB5와 EU, US, KR 휴미라에서 대다수의 batch가 동등성 범위 내에 포함되었으나, SB5 PVR 2 배치에서 range를 벗어남
Antibody confirmation array	• SB5의 항체 이성질체 프로파일은 EU-휴미라와 유사하였음
TNF-β (LTα3) binding assay	• Adalimumab은 TNF-β로 알려진 LTα3와는 결합하지 않는다. 이에 대한 확인시험 자료임 • 대조약으로서 TNF-β와 결합하는 것으로 알려진 엔브렐(에타너셉트)을 사용하였음. • 엔브렐과는 달리 SB5 및 휴미라는 결합하지 않았음.

(4) In vivo study

시험 항목	시험성적
Tg197 RA 모델	• 투여군 정보는 SB5와 US 휴미라에 대한 3개 용량군을 투여함. 군 당 암수 5마리를 배정하였고 7주간 일주일에 두 번 투여하였다. 10주째에 부검을 진행함. 그러나 투여 경로가 IP(Intraperitoneal)임.

• 관절염 점수와 조직병리점수 및 체중 변화로 평가하였고 각각의 결과는 아래와 같음

• 각 용량 별 SB5와 US 휴미라는 유사한 결과를 나타냄

• SB5는 US 허가 휴미라®와 유사하게 용량 의존적으로 in vivo 관절 점수 및 조직 병리 점수를 억제

1) 10mg/kg 투여 시 SB5와 US 휴미라는 총 14회 투여 후 유의한 효능을 보였고, Tg 197 mouse에서 관절염 및 조직병리학적 비교 시 대조군에 비해 통계적으로 유의한 저해를 보여주었음.(두 시험약간 통계적인 차이 없었음). 다만 체중에 있어서는 US 휴미라만 위약 대비 통계학적으로 유의하게 높았음.

위약대비 저해 효과	SB5	US 휴미라	p-value
관절염 억제	92.8 ± 2.72%	89.6 ± 3.13%	p=0.4244
조직병리	89.51 ± 2.66%	89.51 ± 3.35%	p=0.7617

2) 3mg/kg 투여시 두 시험약 모두 관절 병리학에 있어 위약 대비 유의하게 저해하였음. Tg 197 mouse에서 관절염 및 조직병리학적 비교 시 대조군에 비해 통계적으로 유의한 저해를 보여주었음.(두 시험약간 통계적인 차이 없었음). 두 시험약군 모두 위약 대비 체중에 있어 통계적 유의성이 없기는 하지만 높은 체중을 보여주었음.

위약대비 저해 효과	SB5	US 휴미라	p-value
관절염 억제	84.8 ± 5.74%	83.2 ± 3.57%	p=0.2572
조직병리	76.22 ± 5.84%	68.53 ± 6.87 %	p=0.6045

3) 0.5mg/kg에서는 두 시험약이 위약대비 중등도의 억제를 보였으나, 통계적으로 유의한 저해는 보이지 못했음. 두 투여군간 관절염 점수와 조직병리학적 평가에 있어 통계적인 차이는 없었음. 체중면에서는 대조군에 비해 통계적 유의성 없이 약간 두 시험군이 많이 나가는 것처럼 보였음.

위약대비 저해 효과	SB5	US 휴미라	p-value
관절염 억제	28.89 ± 6.87%	28.8 ± 4.85%	p=0.5977
조직병리	16.78 ± 5.51 %	12.59 ± 4.96%	p=0.6185

0.5mg/kg와 3mg/kg 투여 사이에는 모든 시험약에서 통계적으로 유의한 차이가 보였으나, 3mg/kg vs 10mg/kg에서는 통계적 차이는 보이지 않았음. ADA 발생에 의한 것일 수도 있음.

• 관절염 점수와 조직병리점수 결과

1)관절염 점수 결과

▸ Vehicle 대비 SB5 및 US-humira 결과 저용량(0.5mg/kg)을 제외한 3mg/kg, 10mg/kg에서

	는 통계적으로 유의한 결과를 나타냈음 ▸ 각 용량군 간 SB5와 US-humira의 비교 결과는 통계적으로 유의하지 않았음. 이에 대한 고찰은 두 시험약 간에 유사성이 높아 유의하게 다르지 않은 결과를 획득한 것으로 판단함. ▸ Humira 투여군 간 비교 결과는 0.5mg/kg vs 3mg/kg 에서는 통계적으로 유의한 결과를 나타냈으나 3mg/kg vs 10mg/kg 결과는 통계적으로 유의하지 않았음 2)조직병리학적 결과 ▸ Vehicle 대비 SB5 및 US-humira 결과 저용량(0.5mg/kg)을 제외한 3mg/kg, 10mg/kg에서는 통계적으로 유의한 결과를 나타냈음 ▸ 각 용량군 간 SB5와 US-humira의 비교 결과는 통계적으로 유의하지 않았음 ▸ Humira 투여군 간 비교 결과는 0.5mg/kg vs 3mg/kg 에서는 통계적으로 유의한 결과를 나타냈으나 3mg/kg vs 10mg/kg 결과는 통계적으로 유의하지 않았음 3)체중 변화 ▸ 체중 변화는 투여 용량별로 유의할만한 차이가 나타나지 않았음 • SB5와 US 휴미라와 비교 억제효과에는 유의미한 차이가 없었음. 또한 경향성에서 US-humira와 유사하게 나타났음.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 반복투여독성시험에서 수행한 약동학/독성동태학 내용으로 갈음함.

표 6: SB5 혹은 US 휴미라를 반복 피하 투여한 후의 Cynomolgus Monkey 에서 약동학/독성동태학 파라미터

Type of Study	Species	Dose (mg/kg)	Day	Sex	$AUC_{(0\text{-}168hr)}$ (μg-hr/mL)		C_{max} (μg/mL)	
					SB5	US Humira®	SB5	US Humira®
Repeat-dose toxicity study (4-week)	Cynomol-gus monkey	32	1	Female	45,200	54,100	309	379
				Male	46,600	45,800	324	314
			22	Female	133,000	152,000	1,010	1,300
				Male	147,000	171,000	1,020	1,290

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- SB5는 anti-TNF-alpha이며 해당 신호전달 체계에 따라 활성을 나타냄을 시험을 통해 확인하였음. 또한 soluble mAb으로 Fc 및 Fab functional test가 수행되었음(ADCC, CDC 포함).
- in vitro 효력시험에 사용한 similar range의 설정 근거에 대하여 추가로 제출한 자료를 검토한 결과 적합함을 확인함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 제출된 임상 프로그램은 1상 1건(SB5-G11-NHV, 건강한 시험대상자), 3상 1건(SB5-G31-RA, 류마티스 관절염 환자)임.
- 1상 임상시험으로 단회투여한 SB5와 EU/US 휴미라 간의 PK 동등성을 평가
- 안전성 유효성을 입증하는 핵심 임상시험은 류마티스 관절염 시험대상자들을 대상으로 수행된 3상 임상 1건이며, SB5와 EU/US 휴미라 간의 동등성을 평가하는 디자인으로 설계

6.2. 임상약리시험

- 금번 품목허가 신청을 위한 임상약리시험은 1건 제출되었고, 추가 시험으로 1건이 완료되었으나 제출되지 않았음. 추가 임상은 SC 제형의 개발을 위한 PFS와 Pen 제형에 대한 PK 비교 시험임

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법(투여기간)	평가항목	결과
1상	SB5-G11-NHV	To investigate and compare the PK profiles of SB5 and EU Humira® in healthy subjects.	Randomised, single-blind, three-arm, parallel group, single-dose study. Active Control/ Comparator	건강한 시험대상자 189명 (군 당 63명)	40mg SC 단회 10주간 안전성 F/U	PK 프로파일 비교	• 세 군 간 PK 파라미터 결과 유사하였으며, 사전 정의된 동등성 기준 범위(80-125%)에 포함되었음

- 임상시험 설계 : 건강한 대상자에 단회 투여 후 10주 뒤 분석을 수행함
  - 건강한 대상자 선정 이유 : 병존 질환(co-morbidity)이 없으며 면역반응을 감소시켜 약물 청소율에 영향을 미칠 수 있는 면역조절제 등의 병용 약물도 사용하지 않고, 환자군과 대비하여 표적매개 청소율(target-mediated clearance)도 적을 가능성이 높기 때문임
  - 10주 기간 : 아달리무맙의 terminal half-life가 14일 가량 되며, 건강한 피험자와 RA 환자가 비슷한 PK 양상을 보이므로, AUCinf의 최소 80% 이상을 포함하도록 10주 설정
  - 대상군 : 대조약군 대비 SB5 투여군의 약동학적 차이가 20%일 때 90%의 검정력으로 탐지할 수 있도록 각 군 당 56명의 표본크기로 시험을 완료하도록 산출함
- 평가변수

	1차 평가변수	2차 평가변수
EMA	AUCinf, Cmax	AUClast(EMA only), AUC0-336, Tmax, Vz/F, λz(Terminal rate constant), T1/2, CL/F, %AUCextrap, Vital signs, physical examination, 실험실적 결과, ECG, AE, SAE, 주사부위평가, 면역원성(ADA, Nab)
FDA	AUCinf, AUClast, Cmax	

- 1상 임상시험(SB5-G11-NHV) 약동학적 비교동등성 평가 결과

1. 분석군 정보의 인구학적 특성은 투여군 간 유사하였음.
2. 대조약 Humira의 참고할만한 정보(※ humira assessment report)
   - T1/2 : 2 weeks
   - Vss : 5-6 liters
   - Tmax : 5 days
   - Anti-adalimumab antibodies(AAA)의 영향 : 건강한 대상자에서 AAA positive의 빈도는 0-33% 였고, 이로 인한 효과 가림(interference) 존재함.
3. PK 평가변수 분석 결과 SB5와 EU-, US 휴미라의 비교 값은 사전 정의된 동등성 한계 내에 포함됨.

SB5 vs. EU 휴미라

Table 11-4. ANOVA for PK parameters AUC_{inf}, AUC_{last}, and C_{max} comparing SB5 to EU sourced Humira® (PK population)

PK Parameter (unit)	Treatment	N	n	Geo-LS Means	Ratio A/B	90% CI of Ratio
AUC_{inf} (µg·h/mL)	SB5	62	53	2262.1	0.990	0.885; 1.108
	EU sourced Humira®	63	61	2284.3		
AUC_{last} (µg·h/mL)	SB5	62	53	2007.0	1.027	0.915; 1.153
	EU sourced Humira®	63	61	1954.0		
C_{max} (µg/mL)	SB5	62	53	3.229	0.957	0.870; 1.054
	EU sourced Humira®	63	61	3.373		

A = SB5; B = EU sourced Humira®.
ANOVA = Analysis of variance; LS Means = least squares means; CI = confidence interval; N = number of subjects in PK population; n = number of subjects who contributed to analysis.
Subjects whose T_{max} being 1 of the last 3 points in the respective profiles, were excluded from the ANOVA.
Source: Table 14.2-2.1

SB5 vs. US 휴미라

Table 11-5. ANOVA for PK parameters AUC_{inf}, AUC_{last}, and C_{max} comparing SB5 to US sourced Humira® (PK population)

PK Parameter (unit)	Treatment	N	n	Geo-LS Means	Ratio A/B	90% CI of Ratio
AUC_{inf} (µg·h/mL)	SB5	62	53	2262.1	1.001	0.890; 1.126
	US sourced Humira®	62	57	2259.4		
AUC_{last} (µg·h/mL)	SB5	62	53	2007.0	1.025	0.911; 1.153
	US sourced Humira®	62	57	1958.4		
C_{max} (µg/mL)	SB5	62	53	3.229	0.972	0.881; 1.073
	US sourced Humira®	62	57	3.321		

A = SB5; B = US sourced Humira®.
ANOVA = Analysis of variance; LS Means = least squares means; CI = confidence interval; N = number of subjects in PK population; n = number of subjects who contributed to analysis.
Subjects whose T_{max} being 1 of the last 3 points in the respective profiles, were excluded from the ANOVA.
Source: Table 14.2-2.1

EU vs. US 휴미라

Table 11-6. ANOVA for PK parameters AUC_{inf}, AUC_{last}, and C_{max} comparing EU sourced Humira® to US sourced Humira® (PK population)

PK Parameter (unit)	Treatment	N	n	Geo-LS Means	Ratio A/B	90% CI of Ratio
AUC_{inf} (µg·h/mL)	EU sourced Humira®	63	61	2284.3	1.011	0.904; 1.131
	US sourced Humira®	62	57	2259.4		
AUC_{last} (µg·h/mL)	EU sourced Humira®	63	61	1954.0	0.998	0.887; 1.122
	US sourced Humira®	62	57	1958.4		
C_{max} (µg/mL)	EU sourced Humira®	63	61	3.373	1.016	0.920; 1.121
	US sourced Humira®	62	57	3.321		

A = EU sourced Humira®; B = US sourced Humira®.
ANOVA = Analysis of variance; LS Means = least squares means; CI = confidence interval; N = number of subjects in PK population; n = number of subjects who contributed to analysis.
Subjects whose T_{max} being 1 of the last 3 points in the respective profiles, were excluded from the ANOVA.
Source: Table 14.2-2.1

- 1상 임상시험(SB5-G11-NHV) 안전성 평가 결과
  1. SB5와 휴미라 투여군 간의 특이할만한 안전성 프로파일은 나타나지 않았음
  2. 사망례는 발생하지 않았으며, SAE가 두 건 발생했고 각 군에서 1건씩 보고되었으나 모두 IP와는 관련이 없었음
- 1상 임상시험(SB5-G11-NHV) 면역원성 평가 결과
  1. 면역원성 평가를 위해 샘플링을 0, 15, 71일에 수행하였다. ADA 전체 발생률은 97.9%(185/189명)이며, SB5군에서 98.4%(62/63명), EU-휴미라 군에서 95.2%(60/63명), US-휴미라 군에서 100%(63/63명)이었음
  2. Nab(중화항체) 전체 발생률은 80.5%(149/185명)이며, SB5군에서 79.0%(49/62명), EU-휴미라 군에서 80.0%(48/60명), US-휴미라 군에서 82.5%(52/63명)이었음
  3. 시간 또는 ADA titre(저-중-고)에 따른 유효성 결과 분석 자료
  - 시간에 따른 발생률 : ADA 양성/음성 군에 대한 각각의 time별 결과를 투여군 간 비교함. 세 군 모두 대부분의 시험대상자가 ADA 양성이었고 결과는 군 간 유사함
  - ADA titre에 따른 평가변수 결과 : 세 군 모두 대부분의 시험대상자가 ADA 양성이었기 때문에 ADA의 역가로 저-중-고로 분류한 약동학 결과를 제출함. 결과는 세 군 간 유사함을 확인할 수 있었음.

▸ 투여군 간 ADA 발생과 중화항체 발생의 통계학적 차이는 없었음. SB5와 휴미라 간의 ADA 및/또는 중화항체 발생은 유사하였음

▸ ADA 발생에 의한 약동학 영향을 평가한 결과 AUCinf, AUClast, Cmax 결과에서 ADA 양성 및 음성군에서 사전 정의된 동등성 범위를 충족하였으므로 대조약과 시험약 간의 약동학 프로파일은 유사하다고 할 수 있음.

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증을 위한 임상시험으로 총 1건의 안전성·유효성 시험이 제출되었고 류마티스관절염 환자에서 SB5, EU-, US-humira 투여의 효과를 확인하고자 함. 국내에서 해당 임상은 '14.06.20.에 승인됨.

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
3상	SB5-G31-RA	To demonstrate the equivalence of SB5 to Humira® in terms of the ACR20 response rate at Week 24 in subjects with moderate to severe RA	Randomised, double-blind, parallel group, multicentre study. Active Control/ Comparator	MTX 불응인 중증도-중증인 RA 환자 544명(SB5 : 271명, 휴미라 273명)	40mg SC Q2W	52주 투여기간 + 8주 안전성 F/U	[1차 평가변수] • ACR20 w24 [2차 평가변수] • ACR20 w52 • ACR 50, 70 w24 등	• 군 간 사전 정의된 동등성 범위 내에 포함되었음[-15%, 15%]

		despite MTX therapy.						

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 바이오시밀러로서 류마티스관절염 환자분들을 대상으로 수행한 임상을 제출하였고, 이를 통한 적응증 외삽을 요청할 계획임. 대조약으로는 EU-humira를 사용하였음.
- 임상시험 설계 : 류마티스관절염 환자에 Q2W for 24주 후 휴미라 투여군은 SB5 및 휴미라 지속 투여군으로 재무작위배정됨
- 총 747명이 스크리닝되었고, 이 중 544명이 무작위배정되었음. 무작위배정군에 대한 인구학적 정보는 군 간 유사하였음.
- 평가변수

1차 평가변수	제 24 주에서 ACR20 반응
2차 평가변수	• 제 52 주에서 ACR20 반응 • 제 24 주 및 제 52 주에서 ACR 50% 반응 기준 (ACR50) 반응 및 ACR 70% 반응 기준(ACR70) 반응 • 제 24 주 및 제 52 주에서 ACR 반응 지수 점수 (ACR-N) : Numeric index of the AC response • 제 24 주까지 ACR-N 의 곡선하 면적 (AUC) • 제 24 주 및 제 52 주에서 제 0 주 대비 DAS28 점수 (28 관절 수에 기반한 질병 활성 점수)의 변화 • 제 24 주 및 제 52 주에서 유럽 류마티스 학회 반응 • 제 24 주까지 제 0 주 대비 DAS28 변화의 AUC • 제 52 주에서 주요 임상적 반응 (연속 6 개월 동안 ACR70 반응) • 제 52 주에서 제 0 주 대비 수정 총 Sharp 점수 (mTSS)의 변화
안전성 평가변수	• AE (경증, 중등도 및 중증으로 분류함)의 발생률 • 중대한 AE (SAE)의 발생률 • 임상검사실 수치 • 활력 징후
약동학 평가변수	• 제 0 주, 4 주, 8 주, 12 주, 16 주 및 24 주에서 농도 (Ctrough)
면역원성 평가변수	• 항-약물 항체의 발생률 • 중화 항체의 발생률 - 0,4,8,16,24,32,40,52주째 검사 실시.

- 3상 임상시험(SB5-G31-RA) 약동학적 비교동등성 평가 결과
  1. 분석군 정보는 아래와 같으며 인구학적 특성은 투여군 간 유사하였음.
  2. PK 평가변수(제0, 4, 8, 12, 16, 24주에서의 Ctrough 농도) 분석 결과 SB5와 EU-휴미라의 비교 값은 유사하였음.

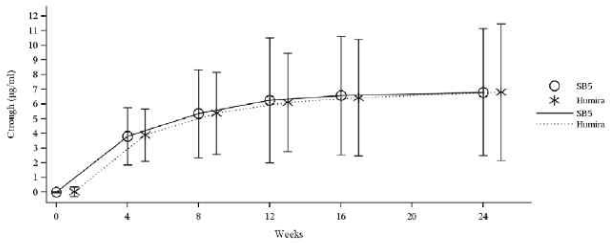


Figure 11-2. Mean (SD) Serum Trough (Pre-dose) Concentration-time Profiles from Week 0 to Week 24

3. ADA status에 따른 PK 평가변수 분석 결과, ADA에 따라 PK에 영향을 주는 것처럼 보여 면역원성에 따른 상세한 PK 결과 분석 및 고찰 자료를 추가로 제출받아 검토한 결과, 몇 구간에서 군간 유효성의 수치적 차이는 변동성에 기인한 것이었으며, 대다수 구간에서는 동등한 것으로 판단되었고, 면역원성은 유효성에 군간 유사한 영향을 미쳤다고 판단됨.

- 3상 임상시험(SB5-G31-RA) 유효성 평가 결과

1. 24주째 ACR20 반응률은 SB5군에서 72.4(173/239명), 휴미라군에서 72.2%(171/237명)으로 95% CI는 [-7.83%, 8.13%]로 동등성 한계 [-15%, +15%]내에 포함되었음

Table 11-4. Primary Analysis of ACR20 Response Rate at Week 24 (Per-protocol Set 1)

Treatment	n/n'	(%)	Estimated Difference in Proportions	95% CI
SB5 40 mg (N=239)	173/239	(72.4)	0.1%	[−7.83%, 8.13%]
Humira® 40 mg (N=237)	171/237	(72.2)		

N = number of subjects in the Per-protocol Set 1; n = number of responders; n' = number of subjects with an assessment
ACR20 = American College of Rheumatology 20% response criteria; CI = confidence interval
Nonparametric randomisation-based analysis of covariance was used with region as a stratification factor and baseline C-reactive protein (CRP) value as a covariate.
Source: Table 14.2-2.1

2. 시간에 따른 ACR20 반응율의 변화 및 비반응자 비율에 대한 두 군 간 차이(95% CI [-7.03%, 8.56%] 또한 동등성 한계 내에 포함되었음

3. 2차 평가변수 분석 결과

① 52주 ACR20 반응율은 SB5 76.9%(163/212명) vs Humira/humira 71.2%(79/111명), Humira/SB5 81.1%(86/106명) vs Humira/humira 71.2%(79/111명), SB5 76.9%(163/212명) vs Humira overall 76.0%(165/217명)으로 나타났음

② 24주 ACR50 반응율은 SB5 38.1%(91/239명) vs 휴미라 39.7%(94/237명)

24주 ACR70 반응율은 SB5 19.2%(46/239명) vs 휴미라 20.3%(48/237명)

③ 52주 ACR50 반응율은 SB5 49.1%(104/212명) vs Humira/humira 51.4%(57/111명), Humira/SB5 53.8%(57/106명) vs Humira/humira 51.4%(57/111명), SB5 49.1%(104/212명) vs Humira overall 52.5%(114/217명)으로 나타났음

52주 ACR70 반응율은 SB5 31.1%(66/212명) vs Humira/humira 30.6%(34/111명), Humira/SB5 26.4%(28/106명) vs Humira/humira 30.6%(34/111명), SB5 31.1%(66/212명) vs Humira overall 28.6%(62/217명)으로 나타났음

④ 기타 2차 유효성 평가변수는 동등성 범위 내에 포함됨.

4. 유효성의 하위군 분석

① ADA 결과에 따른 평가변수는 유의한 상관관계가 있었음(p=0.015). 또한 24주 ACR20 등 다수의 평가변수에서 ADA positive 군의 유효성이 감소하는 것을 확인함.(고찰 결과 : 3상 임상시험 약동학적 비교동등성 비교결과 3. 내용 참조)

② CRP level(p=0.669), 연령(p=0.865), 지역(p=0.998), 성별(p=0.443), 인종(Asian이 없어 판단되지 않음)에 대한 평가변수는 유의한 영향을 주지 않는 것으로 판단됨.

③ ADA status(24주, 52주)에 따른 2차 평가변수에 대한 분석 중, 24주 SB5 투여군에서 낮은 유효성을 보인 평가변수는 아래와 같았음.

- 24주 ACR50 : SB5군에서 ADA(+) 28.8% vs ADA(-) 43.3%
  ADA(+)에서 SB5 28.8% vs 휴미라 35.6%
- 52주 ACR20 : SB5군에서 ADA(+) 56.6% vs ADA(-) 80.2%
  ADA(+)에서 SB5 56.6% vs 휴미라 77.8%
- 52주 ACR50 : SB5군에서 ADA(+) 25.0% vs ADA(-) 47.9%
  ADA(+)에서 SB5 25.0% vs 휴미라 39.5%

• 3상 임상시험(SB5-G31-RA) 안전성 평가 결과

1. 24주까지 나타난 전체 AE 발현율은 211명(39.0%)였고, SB5 투여군(97명, 36.2%)과 휴미라 투여군(114명, 41.8%)에서의 발생률은 유사함.
   24주까지 나타난 TEAE는 전체 207명(38.3%)로 SB5(96명, 35.8%), 휴미라 투여군(111명, 40.7%)로 유사함.
   24주까지 나타난 SAE는 전체 11명(2.0%)로 SB5(3명, 1.1%), 휴미라 투여군(8명, 2.9%)로 나타남.
2. 52주까지 나타난 전체 AE 발현율은 297명(54.9%)였고, SB5 투여군(141명, 52.6%), 휴미라 overall(156명, 57.1%), 휴미라/휴미라(69명, 54.3%)에서의 발생률은 유사함.
   52주까지 나타난 TEAE는 전체 294건(54.3%)로 SB5(140명, 52.2%), 휴미라 overall(154명, 56.4%), 휴미라/휴미라(69명, 54.3%)에서의 발생률은 유사함.
   52주까지 나타난 SAE는 전체 25명(4.6%)로 SB5(9명, 3.4%), 휴미라 투여군(16명, 5.9%), 휴미라/휴미라(6명, 4.7%)에서의 발생률은 유사함.
3. 사망례는 휴미라 투여군에서 발생하였으나 모두 시험약과 관련 없음으로 판정됨.
4. 안전성의 하위군 분석
   ① ADA 결과에 따른 안전성 결과는 24주 및 52주에서 투여군 간 큰 차이를 보이지 않음.
   ② 연령에 따른 24주 및 52주의 안전성 결과는 군 간 큰 차이를 보이지 않음.

• 3상 임상시험(SB5-G31-RA) 면역원성 평가 결과

○ 면역원성 평가를 위해 샘플링을 0, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 52주에 수행하였다. 결과는 모든 군에서 유사하게 나타남.

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• PK 임상 결과, SB5, EU-, US- 휴미라 간에 약동학적 결과는 사전 정의된 동등성 범위 내에 포함됨. ADA에 의

한 영향 또한 군 간 유사함.

- 3상 임상 결과, SB5, EU-휴미라 간에 1차 평가변수인 24주차 ACR20는 사전 정의된 범위 내에 포함됨.
- 3상 임상에서의 면역원성 : ADA 및 NAb 발생률을 군 간 비교하고, 이에 따른 영향을 sub-group analysis를 통해 확인하고자 함
  - 1상 임상 : ADA 및 Nab에 의해 PK 및 안전성 측면에서의 유의한 차이는 확인되지 않음.
  - 3상 임상 : ADA 및 Nab에 의해 PK 측면에서는 큰 영향이 확인되지 않음.
    안전성 측면에서는 큰 영향이 확인되지 않음.
    유효성 측면에서는 24주차에 ACR20 반응률이 대조군에 비해 낮았으나, 전반적인 경향성을 분석해 볼 때 해당 결과는 일회성/우연성에 기인한 것임

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- PK 임상 및 3상 임상 결과, SB5, EU-, US- 휴미라 간에 안전성 결과는 군 간 유의할만한 차이를 나타내지 않음
- 3상 임상 결과 중 교차 투여 이후에 고려할만한 안전성 프로파일은 확인되지 않음.
- 보고된 이상사례 및 약물이상반응은 휴미라의 안전성 프로파일과 크게 다르지 않았음.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 동등생물의약품과 대조약 사이의 잠재적 차이점을 발견할 수 있는 민감한 시험모델이 사용된 경우
  - 건강한 시험대상자에서 수행된 1상 임상시험과, 류마티스 관절염에서 수행된 3상 임상시험의 적절성에 대해 설명하였음 : 두 군에 대한 선정 타당함
- 적응증 간의 작용 기전과 관여하는 수용체가 동일한 경우
  - TNF-α에 대한 MOA를 확인하고 휴미라 허가사항에 기재된 적응증에서의 TNF 역할에 대해 고찰하고 질환 간 비교하였음
- 안전성과 면역원성에 대한 특성이 충분히 알려진 경우
  - 휴미라의 사용례와 기존 사용 경험에 대해 기술하고 수행된 임상시험에서의 안전성 결과를 통해 SB5와 대조약간의 유사성을 보여주었음
- 소아 적응증에의 외삽에 대한 자료
  - 휴미라 적응증 중 소아 적응증에서의 항정상태 평균 혈중 농도에 대한 정보를 근거로, 소아와 성인 적응증 간 큰 차이를 보이지 않으며, 휴미라의 pop PK 자료에서 몸무게로 보정한 경우 성별/연령에 따라 청소율에 미치는 영향이 크지 않았음을 근거로 하여 외삽이 가능하다고 설명하였음

; 종합적으로 판단할 때 적응증 외삽은 가능한 것으로 보임. 그러나 현재 국내에서의 휴미라 재심사 종료 여부를 판단하면 현재 부여 가능한 소아 적응증은 없으며, 성인에 대한 적응증 중에서도 일부 부여할 수 없는 적응증이 있음. 따라서 현재 재심사 종료된 적응증을 외삽으로 부여 가능하다고 최종 판단함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 EMA 허가(Imraldi®) : 2017.08.24.

[참고] 허가신청 당시(2016.08.31.)에는 허가현황 없었음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 휴미라와 비교자료 제출