의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.04.06.	접수번호	20160076880
신청구분		자료제출 (■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국애브비(주)		
제 품 명		휴미라프리필드시린지주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아달리무맙		
분류번호		439 (기타의 조직세포의 치료 및 진단)		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액 주사 함량 : 1 프리필드시린지(0.4mL) 중 아달리무맙 40밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2017.06.21.		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	저장방법 : 밀봉용기, 차광보관, 냉장보관(2~8℃) 사용기간 : 제조일로부터 24개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		<휴미라 고농도 제형> · FDA : 2015.11.23.(PFS), 2016.03.09.(Pen) · EMA : 2015.06.25.(PFS), 2015.11.05.(Pen)		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	김미애, 남경탁, 박윤주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 김신영, 도희정, 서수경 (기시) 박혜원, 도희정, 서수경
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김진수, 정재호, 김기만

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인

1. 류마티스 관절염

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

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

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

2. 건선성 관절염

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

3. 축성 척추관절염

(1) 강직성 척추염

기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 중증의 강직성 척추염의 치료

(2) 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염

방사선학적 검사에서 강직성 척추염이 확인되지 않으나, 상승된 CRP 수치 및/또는 MRI상 객관적인 염증의 징후를 보이는 중증 축성 척추관절염의 치료. 이 약은 비스

테로이드성항염증제(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

7. 베체트 장염

스테로이드 또는 면역억제제 등의 통상적인 치료에도 적절한 반응이 나타나지 않는 베체트 장염의 치료

8. 화농성 한선염

기존의 전신 요법에 적절한 반응을 나타내지 않는 중등도에서 중증의 활성 화농성 한선염의 치료

9. 포도막염

코르티코스테로이드에 적절한 반응을 나타내지 않은 성인의 비-감염성 중간 포도막염, 후포도막염 및 전체포도막염의 치료

소아

1. 소아 크론병(6 - 17세)

일차 영양요법, 코르티코스테로이드, 면역조절제 등의 치료에 적절한 반응을 나타내

지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 소아 환자(6 - 17세)에서 중증의 활성 크론병의 치료

2. 소아 특발성 관절염

(1) 다관절형 소아 특발성 관절염

하나 이상의 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대해 부적절한 반응을 보인 2세 이상의 소아 및 청소년에서 활성 다관절형 소아 특발성 관절염의 치료

(2) 골부착부위염 관련 관절염

기존 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 6세 이상 어린이 및 청소년의 활성 골부착부위염 관련 관절염의 치료

3. 소아 판상 건선

국소 치료 및 광선요법에 적절한 반응을 나타내지 않거나 해당 치료가 부적절한 4세 이상의 어린이 및 청소년의 중증 만성 판상 건선의 치료

○ 용법・용량

환자가 자가 주사하는 것이 적절하며 필요시 치료 추적이 가능하다고 의사가 판단하는 경우, 환자는 주사방법에 대한 교육을 받은 후 이 약을 자가 주사할 수 있다.

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 중지하고 재발의 증상과 징후가 나타나면 이 약을 재투여 할 수 있다. 8주 이상의 투여 중지 후 재투여에 대한 경험은 거의 없다.

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

이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40 mg 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 지속 여부를 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 효

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

6. 베체트 장염
성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회에 160 mg을 피하로 투여하고 이어서 첫 투여 2주 후에 80 mg을 투여한다. 첫 투여 4주 후부터는 40 mg을 격주로 투여한다.
12주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다.

7. 화농성 한선염
이 약의 권장용량은 첫 회에 160 mg을 피하로 투여하고 (하루에 4번 주사하거나, 이틀에 걸쳐 2번씩 주사할 수 있다), 이어서 첫 투여 2주 후에 80 mg을 투여한다(하루에 2번 주사한다). 첫 투여 4 주 후 부터는 40 mg을 매 주 투여한다. 필요 시, 이 약의 치료 기간 동안 항생제를 계속 투여할 수 있다.
12주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다.
치료를 중단해야 하는 경우, 40mg 매주 투여로 재투여할 수 있다.

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

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

소아
1. 소아 크론병

체중이 < 40 kg인 소아 크론병 환자
소아 중증 크론병에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 주에 아달리무맙 40 mg을 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 20 mg을 투여한다. 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 유도 요법동안 이상반응에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고, 첫 주에 80 mg을 투여하고(하루에 2번 주사할 수 있다) 첫 투여 후 2주 후에 40 mg을 투여할 수 있다.
유도 요법 후, 이 약 20 mg을 2주에 1회 피하 주사한다. 충분한 반응이 나타나지 않

는 일부 환자의 경우 매주 이 약 20 mg 투여로 빈도를 높이는 것이 유익할 수 있다.

체중이 ≥ 40 kg인 소아 크론병 환자

소아 중증 크론병에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 주에 80 mg을 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 40 mg을 투여한다. 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 유도 요법동안 이상반응에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고, 첫 주에 160 mg을 투여하고(하루에 2번 주사할 수 있다) 첫 투여 후 2주 후에 80 mg을 투여할 수 있다. 유도 요법 후, 이 약 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다. 충분한 반응이 나타나지 않는 일부 환자의 경우 매주 이 약 40 mg 투여로 빈도를 높이는 것이 유익할 수도 있다.

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

2. 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 단독 요법으로 투여할 수 있다.

2~12세 다관절형 소아 특발성 관절염

2 - 12세 다관절형 소아 특발성 관절염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은, 24 mg/㎡ BSA(body surface area)에서 최대 아달리무맙 40 mg(4 - 12세) 또는 20 mg(2 - 4세 미만)을 단회 피하주사를 통해 격주 투여한다. 40 mg 미만이 요구되는 환자에게 바이알을 사용할 수 있다. 40 mg 용량을 투여하는 소아환자의 경우 펜이나 프리필드 시린지 사용이 가능하다. 주사 용량은 40 mg/0.8 mL 바이알에 대한 환자의 신장 및 체중에 따라 선택한다(표 1).

표 1. 40 mg/0.8 mL 바이알 사용할 경우, 다관절형 소아 특발성 관절염 소아의 신장 및 체중에 따른 용량(ml) (표 1).

신장(cm)	체중 (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70

80	0.2 mL (10 mg)	0.3 mL (15 mg)	0.3 mL (15 mg)	0.3 mL (15 mg)									
90	0.2 mL (10 mg)	0.3 mL (15 mg)	0.3 mL (15 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.4 mL (20 mg)							
100	0.3 mL (15 mg)	0.3 mL (15 mg)	0.3 mL (15 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)					
110	0.3 mL (15 mg)	0.3 mL (15 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.4mL (20 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)		
120	0.3 mL (15 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)
130		0.4 mL (20 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)
140		0.4 mL (20 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.8 mL (40 mg)*
150			0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*
160			0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*
170				0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 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)*
180					0.6 mL (30 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 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)*	0.8 mL (40 mg)*

*최대 단회 투여량 : 2-4세 미만 20 mg(0.4 ml), 4-12세 40 mg(0.8 ml)
40 mg 용량을 투여하는 소아환자의 경우 펜이나 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 펜과 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 미만이 요구되는 환자에게 바이알을 사용할 수 있다. 40 mg 용량을 투여하는 소아환자의 경우 펜이나 프리필드시린지 사용이 가능하다. 주사 용량은 40 mg/0.8 mL 바이알에 대한 환자의 신장 및 체중에 따라 선택한다(표 2).

표 2. 40 mg/0.8 mL 바이알 사용할 경우, 골부착부위염 관련 관절염 환자의 신장 및 체중에 따른 용량 (mL)

신장 (cm)	체중 (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2 mL (10 mg)	0.3 mL (15 mg)	0.3 mL (15 mg)	0.3 mL (15 mg)									
90	0.2 mL (10 mg)	0.3 mL (15 mg)	0.3 mL (15 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.4 mL (20 mg)							
100	0.3mL (15 mg)	0.3mL (15 mg)	0.3 mL (15 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)					
110	0.3 mL (15mg)	0.3 mL (15mg)	0.4 mL (20mg)	0.4mL (20mg)	0.4 mL (20mg)	0.5 mL (25mg)	0.5 mL (25mg)	0.5 mL (25mg)	0.5 mL (25mg)	0.6 mL (30mg)	0.6 mL (30mg)		
120	0.3 mL (15 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)
130		0.4 mL (20 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)
140		0.4 mL (20 mg)	0.4 mL (20 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.8 mL (40 mg)*
150			0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*
160			0.5 mL (25 mg)	0.5 mL (25 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*	0.8 mL (40 mg)*
170				0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.6 mL (30 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 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)*
180					0.6 mL (30 mg)	0.7 mL (35 mg)	0.7 mL (35 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)*	0.8 mL (40 mg)*

* 최대 단회 투여량 : 40 mg
40 mg 용량을 투여하는 소아환자의 경우 펜이나 프리필드시린지 사용이 가능하다.

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

3. 소아 판상 건선

소아 판상 건선에 대한 이 약의 권장용량은, 0.8mg/kg (1회 최대 용량 40 mg)을 처음 2회는 매주 피하주사하고, 이후에는 격주로 투여한다. 16주 이후에도 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

만약 이 약으로 다시 치료할 경우, 위에서 제시한 용량과 치료기간을 따라야 한다.
소아 판상 건선으로 4세 미만의 어린이에게 이 약을 사용한 적은 없다.
40 mg 미만이 요구되는 환자에게 바이알을 사용할 수 있다. 40 mg 용량을 투여하는 소아환자의 경우 펜이나 프리필드시린지 사용이 가능하다. 주사 용량은 40 mg/0.8 mL 바이알에 대한 환자의 체중에 따라 선택한다 (표 3).

표 3. 40 mg/0.8 mL 바이알 사용할 경우,소아 판상 건선 환자의 체중에 따른 용량 (mL)

체중 (kg)	소아 판상 건선 용량
13 - 16	0.2 mL (10 mg)
17 - 22	0.3 mL (15 mg)
23 - 28	0.4 mL (20 mg)
29 - 34	0.5 mL (25 mg)
35 - 40	0.6 mL (30 mg)
41 - 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

*최대 단회 투여량 : 40 mg
40 mg 용량을 투여하는 소아환자의 경우 펜이나 프리필드시린지 사용이 가능하다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 감염 : 이 약의 투여 전, 투여 동안 및 투여 후 결핵을 포함한 감염에 대해 면밀히 모니터링해야 한다. 이 약의 배설에 5개월까지 소요될 수 있으므로 이 기간 동안 모니터링을 지속해야 한다. 만성 또는 국소화된 감염 등 활동성 감염 환자의 경우 감염이 조절될 때까지 이 약의 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 이 약의 치료

로 인한 위험 및 이익에 대하여 고려하여야 한다. 이 약의 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 이 약의 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 이 약의 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 이 약을 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

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

② 결핵

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

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

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

활동성 결핵으로 진단된 경우에는 이 약의 투여를 시작해서는 안 된다.

잠복성 결핵으로 진단된 경우에는, 이 약의 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 이 약의 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 이 약을 투여받는 환자들의 결핵 재활성화 위험

을 감소시킨다. 항결핵 예방요법에도 불구하고, 이 약을 투여 받는 동안 활동성 결핵이 발생한 경우가 있었다. 또한 잠복성 결핵 결과가 음성이었던 환자에서 이 약을 투여받고 활성 결핵이 발생하고, 활성 결핵 치료가 성공적으로 실시된 몇몇 환자에서도 TNF 저해제로 투여받는 동안 활성 결핵이 다시 나타난 바가 있다.

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

만약 이 약으로 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 이 약을 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. 이 약을 이용한 장기간 공개 임상시험에서 악성종양의 전체 발현율은 나이, 성별, 인종이 맞춰진 전체 인구에서 예상되는 발현율과 유사했다. 현재의 지식으로 TNF 저해제를 투여받는 환자에서 림프종 또는 다른 악성종양의 발생 위험 가능성을 배제할 수 없다.

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

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

악성종양의 병력이 있는 환자를 포함하거나 이 약 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 이 약의 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.

이 약이 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

이 약을 포함한 TNF 저해제의 사용으로 B형 간염 만성 보균자에서 병증이 재활성화 될 수 있으며, 일부는 치명적이었다. 이 보고내용의 대부분은 다른 면역억제제를 함께 투여받는 환자에게서 나타났으며, 이는 또한 B형 간염 재활성화를 일으킬 수 있다. B형 간염의 감염 위험이 있는 환자는 이 약을 투여 받기 전 감염 여부에 대한 검사를 하여야 한다. B형 간염 보균자로 확인된 환자에게 TNF 저해제를 처방하는 경우, 의사는 주의를 기

울여야 한다. B형 간염 보균자이고, TNF 저해제의 치료를 요하는 환자는 이 약을 투여받는 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 이 약의 투여를 중지하고 적절한 치료와 함께 항바이러스제 치료를 시작해야 한다.

4) 신경학적 반응

이 약을 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 이 약의 투여를 고려하는 경우 주의를 기울여야 한다. 이러한 이상이 진행되면 이 약의 중단을 고려하여야 한다.

중등도 포도막염과 중추 신경계 탈수초성장애 간의 연관성은 알려져있다. 비-감염성 중등도 포도막염 환자에서 이 약 치료 전 중추신경계 탈수초성 장애 여부를 측정하는 신경학적 평가를 하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

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

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

이 약을 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 이 약과 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. 이 약의 여러 적응증에서 가장 자주 나타난 약물이상반응들이 포함되었다. 신체기관 열에서 (*)로 표시된 부분은 1. 경고, 4. 일반적 주의 항에서 자세한 내용을 확인할 수 있다.

2) 베체트 장염 : 일본의 베체트 장염 연구에서의 안전성 프로파일은 이미 연구된 이 약의 안전성 프로파일과 유사하였다.

3) 화농성 한선염: 이 약으로 매주 치료받은 화농성 한선염 환자의 안전성 프로파일은 이미 알려진 이 약의 안전성 프로파일과 유사하였다.

4) 포도막염: 이 약으로 치료받은 비-감염성 포도막염 환자의 안정성 프로파일은 이미 알려진 이 약의 안전성 프로파일과 유사하였다.

<표 1. 임상시험 중 약물이상반응>

신체기관	빈도	약물이상반응
감염	매우 자주	기도 감염(상기도 및 하기도 감염, 폐렴, 부비동염, 인두염, 비인두염, 폐렴 헤르페스 바이러스 포함)
	자주	전신 감염(패혈증, 칸디다증, 인플루엔자 포함), 장내 감염(위장염바이러스 포함), 피부 및 연조직 감염(손발톱주위염, 연조직염, 괴사성 근막염, 바이러스성 수막염, 게실염, 상처 감염, 농가진, 괴사근막염, 대상포진), 귀 감염, 구내감염(단순포진, 구강 헤르페스, 치아 감염 포함), 생식기 감염(진균성 외음부 및 질 감염 포함), 비뇨기계 감염(신우신염 포함), 진균 감염, 관절 감염
	때때로	기회감염과 결핵(콕시디오이데스진균증, 히스토플라스마증, 계형결핵균 복합체 감염), 신경 감염(바이러스성 수막염 포함), 눈 감염, 박테리아 감염
양성, 악성 및 미확인 신생물(낭종 및 폴립 포함)(*)	자주	양성종양, 악성흑색종을 제외한 피부암(기저세포암, 편평세포암을 포함)
	때때로	림프종, 실질기관종양(유방암, 폐종양, 갑상선 종양 포함), 악성흑색종
혈액계 및 림프계 이상(*)	매우 자주	백혈구감소증(호중구감소증, 무과립구증 포함), 빈혈
	자주	저혈소판증, 백혈구증가증

	때때로	특발성 혈소판감소성 자반증
	드물게	범혈구감소증
면역계 이상	때때로	과민반응, 알레르기(계절성 알레르기 포함)
대사 및 영양계 이상	매우 자주	지질증가
	자주	저칼륨혈증, 고뇨산혈증, 혈중나트륨농도이상, 저칼슘혈증, 고혈당증, 저인산혈증, 탈수증
정신계 이상	때때로	감정이상(우울증 포함), 불안, 불면증
신경계 이상	매우 자주	두통
	자주	피부지각이상(감각저하증 포함), 편두통, 신경뿌리압박
	때때로	떨림, 신경병증
	드물게	다발성경화증
눈의 이상	자주	시각장애, 결막염, 눈꺼풀염, 눈부종
	때때로	복시
귀 및 미로 이상	자주	어지럼증
	때때로	난청, 이명
심장 이상	자주	빈맥
	때때로	부정맥, 울혈성 심부전
	드물게	심정지
혈관 이상	자주	고혈압, 홍조, 혈종
	때때로	혈관동맥 폐색증, 혈전정맥염, 대동맥류
호흡, 흉부 및 종격 이상	자주	기침, 천식, 호흡곤란
	때때로	만성 폐쇄성 폐질환, 간질성 폐질환, 폐렴
위장관계 이상	매우 자주	복통, 구역 및 구토
	자주	위장관출혈, 소화불량, 위식도역류 질환, 건조증후군
	때때로	췌장염, 연하곤란, 얼굴부종
간 및 담즙계	매우 자주	간 효소 상승
	때때로	담낭염, 담석증, 빌리루빈 상승, 지방간
피부 및 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

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

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

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

콜라겐 질환 : 홍반성 루푸스 증후군

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

내분비계 : 부갑상선 장애

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

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

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

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

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

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

6) 감염 : 성인 및 소아에 대한 주요 대조 임상시험에서, 감염률은 이 약 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 이 약을 계속 투여하였다. 심각한 감염 발생률은 이 약 투여군이 0.04/환자-년이고 위약 및 활성 대조약 투여군은 0.03/환자-년이었다. 이 약을 이용한 성인 및 소아에 대한 대조 및 공개 임상시험에서 심각한 감염(드물게 발생한 치명적 감염을 포함)이 보고되었으며, 이는 결핵(속립성 및 폐 이외 부위 포함) 및 침습적 기회 감염(예. 파종성 히스토플라스마증, 폐포자충 폐렴, 아스페르길루스증 및 리스테리아증)을 포함한다. 결핵 사례의 대부분은 치료 시작 후 최초 8개월 이내에 발생하였으며, 이는 잠복 질환의 재발을 반영하는 듯하다.

7) 악성종양과 림프증식성 질환 : 소아 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염 및 골부착부위염 관련 관절염) 환자를 대상으로 655.6 환자-년 노출된 249명에서의 임상시험 동안 악성종양이 관찰되지 않았다. 또한, 소아 크론병 환자를 대상으로 498.1환자-년 노출된 192명에서의 임상시험 동안 악성종양이 관찰되지 않았다.

판상 건선 소아 환자를 대상으로 80.0 환자-년 노출된 77명의 소아 환자에서의 임상시험 동안 악성 종양이 관찰되지 않았다. 중등도에서 중증의 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염), 크론병, 궤양성대장염, 화농성 한선염, 건선, 포도막염 환자를 대상으로 12주 이상 실시한 성인에 대한 주요 대조 임상시험에서 림프종, 비흑색종 피부암 이외에도 악성종양이 투여군 5,291명 중에서 6.8/1,000 환자-년, 대조군 3,444명 중에서 6.3/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다(치료기간의 중간값은 이 약의 투여군에서는 4.0개월, 대조군에서는 3.8개월이었다). 비흑색종 피부암은 투여군에서 8.8/1,000 환자-년 및 대조군에서 3.2/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다. 피부암중에서 편평세포암종은 투여군에서 2.7/1,000 환자-년, 대조군에서 0.6/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다. 림프종의 비율은 투여군에서 0.7/1,000 환자-년, 대조군에서 0.6/1,000 환자-년이었다.

대조 임상시험과 진행 중 또는 완료된 공개 연장 시험에서, 림프종 및 비흑색종 피부암 이외에 관찰된 악성종양의 발생률은 약 8.5/1,000 환자-년이다. 비흑색종 피부암의 관찰된 비율은 약 9.6/1,000 환자-년이며, 림프종이 관찰된 비율은 약 1.3/1,000 환자-년이다. 이 임상시험기간의 중앙값은 약 3.3년이며, 최소 1년 동안 이 약을 투여받은 6,427명의 환자들 또는 26,439.6 환자-년 투여를 초과하는 치료 시작 1년 이내에 악성종양으로 발전한 환자들을 포함했다.

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

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

9) 건선 : 발현 및 악화

이 약을 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. 국소치료에도 불구하고 증상이 호전되지 않거나, 악화되는 심각한 경우에는 이 약의 투여 중지를 고려해야만 한다.

10) 간 효소 상승

· 류마티스 관절염 임상시험 : 류마티스 관절염에 대한 대조 임상시험에서(4건의 임상시험), ALT의 상승은 이 약 또는 위약을 투여한 환자에서 유사했다. 초기 류마티스 관절염 환자에서(3년 미만의 유병기간)(1건의 임상시험), ALT의 상승은 병용 투여군(이 약/메토트렉세이트)에서 메토트렉세이트 단독군 또는 이 약 단독군에 비해 더 자주 발생했다. 다관절형 소아 특발성 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 일부 트랜스아미나제의 상승이 나타났으나 위약과 이 약 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 이 약 투여군과 대조군간의 ALT상승은 유사하였다.

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

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

· 화농성 한선염 임상시험 : 화농선 한선염에 대한 대조 임상시험에서, 투여군의 0.3%와 대조군의 0.6%에서 ≥ 3 X ULN의 ALT 상승이 발생하였다.

· 소아 특발성 관절염 임상시험 : 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.

· 판상 건선 임상시험 : 판상 건선 소아 환자에 대한 3상 임상시험에서 ≥ 3 X ULN의 ALT 상승은 발생하지 않았다.

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

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

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

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

<표 2. 시판 후 조사 및 제4상 시험에서의 이상사례>

신체기관	이상사례
감염 및 기생충 감염	게실염

간담도계 이상	B형 간염의 재활성화, 간부전, 간염
신경계 이상	탈수초성 장애(예. 시신경염), 길랑-바레 증후군, 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 신경내분비선암)
근골격계 및 결합조직 이상	루프스 유사 증후군
심장 이상	심근경색증
전신 및 투여부위 이상	발열

13) 국내 시판 후 조사 결과

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 1건

이 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.

4. 일반적 주의

1) 알레르기 반응 : 임상시험 동안 이 약의 피하주사로 인한 심각한 알레르기 반응은 드물게 보고되었다. 이 약 투여 후 아나필락시스를 포함한 중대한 알레르기 반응이 보고된 바 있다. 만일 아나필락시스 반응이나 다른 심각한 알레르기 반응이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.
2) 면역억제 : 이 약을 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 이 약에서 보고되었다. 이러한 보고의 이 약에 대한 원인 상관관계는 불분명하다. 이 약을 투여하는 동안 혈액질환을 암시하는 징후 또는 증상(예, 지속적인 발열, 타박상, 출혈, 창백)이 발현되는 경우 즉각적인 의학적 처치를 받도록 모든 환자를 교육해

야 한다. 심각한 혈액학적 이상이 확정된 환자는 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다.

4) 예방접종 : 이 약 또는 위약을 투여한 226명의 성인 류마티스 관절염 환자에 대한 시험에서 표준 23가 폐구균 백신과 3가 인플루엔자 백신에 대한 항체반응과 유사한 반응이 관찰되었다. 이 약을 투여받은 환자에게 생백신을 투여한 경우 이에 의한 이차적인 감염 전파에 대한 이용 가능한 자료는 없다. 이 약을 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. 이 약을 투여받은 환자에서도 울혈성 심부전이 악화된 사례가 보고되었다. 경증 심부전(NYHA classI/II) 환자에게 이 약 투여시 주의해야 하며 중등도 또는 중증 심부전 환자에게 투여해서는 안 된다. 울혈성 심부전이 새롭게 발생하거나 증상이 악화된 환자의 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

6) 자가면역 과정 : 이 약의 투여로 자가면역 항체가 형성될 수 있다. 이 약의 장기투여가 자가면역질환 발생에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 만일 이 약으로 치료 후 환자에게서 루푸스양 징후를 암시하는 증상을 나타내고 dsDNA에 대한 항체가 양성이라면 이 약의 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. 이 약과 아나킨라의 병용 투여가 권장되지 않는다. 감염 및 기타 잠재적 약물학적 상호작용의 위험 증가 가능성으로 이 약과 다른 생물학적 DMARDs (예. 아나킨라 및 아바타셉트) 또는 다른 TNF 저해제와의 병용투여는 권장되지 않는다.

8) 수술 : 이 약을 투여받은 환자에서 수술 절차의 안전성 경험은 제한적이다. 만일 수술 절차가 계획된다면 이 약의 긴 반감기를 고려해야 한다. 이 약 투여동안 수술이 필요한 환자는 감염에 대해 면밀히 모니터링하고 적절한 조치를 취해야 한다. 이 약 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. 이 약이 협착을 일으키거나 악화시키지 않는다는 것을 나타내는 자료가 있다.

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

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

5. 상호작용

1) 이 약은 류마티스 관절염 환자에서 단독요법 및 메토트렉세이트와의 병용 요법 모두에 대해 연구되었다. 시험결과 이 약 또는 메토트렉세이트의 용량조절 필요성은 나타나지 않았다. 공식적인 약동학 시험에서 이 약과 메토트렉세이트 이외의 약물과의 상호작용을 평가하지 않았다. 임상시험에서 이 약과 일반적으로 사용되는 DMARDs(sulfasalazine,

hydrochloroquine, leflunomide 및 parenteral gold), 글루코코르티코이드, 살리실산염, 비스테로이드성항염증제 또는 진통제를 병용 투여 시 상호작용이 나타나지 않았다.

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

2) 생백신과 이 약의 병용 투여는 권장되지 않는다.

3) 아나킨라와 이 약의 병용 투여는 권장되지 않는다.

4) 약물/실험실 검사 상호작용 : 이 약과 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 이 약 투여는 신생아의 정상 면역반응에 영향을 줄 수 있다. 임신기간 동안 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 임신할 가능성이 있는 여성은 임신을 예방하기 위한 적절한 피임요법을 하며 이 약의 최종 투여 후 최소 5개월간 피임을 지속할 것이 강력히 권장된다.

이 약에 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 이 약의 마지막 투여 후 5개월 동안 생백신 투여는 권장되지 않는다.

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

7. 소아에 대한 투여

이 약은 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), 크론병(6 - 17세) 제외].

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 용량 조절이 요구되지 않는다. 이 약의 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.

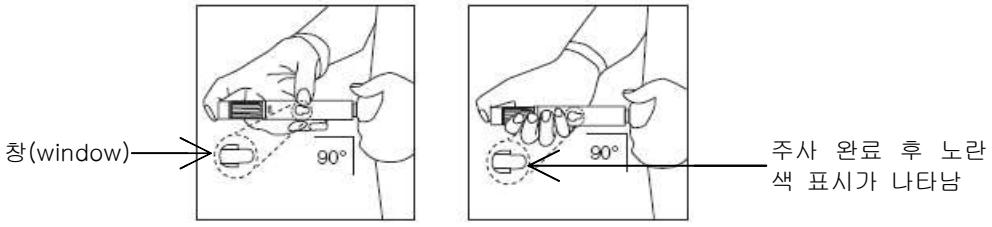
9. 과량투여시의 처치

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. 펜형 제품의 경우 몸체에 있는 창(window)을 통해 확인한다. 주사 전 제품을 흔들거나 떨어뜨리지 않는다.
   회색 뚜껑 및 자주색 뚜껑을 주사 직전에 제거한다.
3) 프리필드시린지
   주사부위를 동봉된 알콜솜으로 닦는다. 주사바늘 덮개를 벗기고, 주사부위를 부드럽게 잡아 고정한 후 피부와 45도 각도로 주사한다.
4) 펜(pen) 형
   ① 주사부위를 동봉된 알콜솜으로 닦는다. 회색 뚜껑 및 자주색 뚜껑을 주사 직전에 제거한다. 펜의 회색부분을 한손으로 잡는다. 펜의 회색 뚜껑(1) 및 자주색 뚜껑(2)에 손이 닿지 않도록 펜의 가운데를 손으로 잡는다. 회색 뚜껑(1)이 위로 향하도록 잡는다.
   다른 손으로 회색 뚜껑(1)을 즉시 당겨서 제거한다. 작은 회색 주사바늘 커버와 덮개가 함께 제거되었는지 확인하며, 뚜껑을 다시 씌우면 안 된다. 주사침에서 몇 방울의 액이 나오는 것은 정상이다.
   ② 펜의 자주색 뚜껑(2)을 잡아당겨 벗긴 후 버린다. 자주색 작동 버튼이 노출되어 펜을 사용할 준비가 된다. 약물이 방출될 수 있으므로, 적절한 주사위치를 잡기 전까지 자주색 작동 버튼을 누르거나 뚜껑을 다시 씌우면 안 된다.
   ③ 한 손으로 주사부위의 깨끗한 피부를 아래 그림처럼 부드럽게 잡아 고정시킨다.
   ④ 펜의 흰색 끝부분을 창이 보이도록 하여 피부와 직각(90도)이 되도록 놓는다. 창으로 보여 지는 몇 방울의 기포는 정상이다.
   ⑤ 펜의 몸체를 잡고 주사부위에 가볍게 눌러 주사준비를 한 다음 집게손가락 또는 엄지손가락으로 주사기 윗부분의 자주색 버튼을 누른다. 바늘이 나올 때 나는 '딸깍' 소리가 들리고, 바늘에 찔리는 따끔함이 느껴진다.
   ⑥ 약 10초간 유지하여 완전히 주사되도록 한다.
   ⑦ 주사 동안 노란색 표시가 펜의 창내로 이동하며, 노란색 표시의 이동이 멈추면 주사가 끝난 것이다. 노란색 표시는 펜의 주사막대의 일부분이다. 노란색 표시가 창에 나타나지 않는다면, 주사막대가 적절히 이동하지 않은 것이고, 주사가 완전히 이루어지지 않

은 것이다.



5) 이 약의 주사기에 다른 약물을 혼합해서는 안 된다. 사용하지 않고 남은 부분은 버린다. 일회용이며 재사용하지 않는다. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

11. 저장상의 주의사항

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. 기타

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

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ 기허가품목 휴미라주40밀리그램 및 휴미라40밀리그램바이알과 동일

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 (바심조)	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료(유재)	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	‘16.04.06	‘16.04.06	‘16.04.06	‘16.04.06	-	‘16.04.20
보완요청 일자	2차: ’17.05.25.	1차: ‘17.01.20 2차 : ’17.05.25	‘16.11.29	-	-	-
보완접수 일자	2차: ’17.05.26.	1차: ’17.05.02 2차: ’17.05.26.	‘16.12.15	-	-	-
최종처리 일자	‘17.06.21	‘17.06.12	‘16.12.21	‘16.09.29	-	‘16.06.02

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조

[별표1] Ⅱ.자료제출의약품 - 1) 신규품목 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

제출자료 / 구분	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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	x	○	x	x	x	x	○	x		○		○
면제사유	* 효력시험자료 : 휴미라주 최초 허가 당시 제출된 자료로 갈음 * 단회투여독성시험자료 : 휴미라주의 최초 허가 당시 제출된 단회투여독성시험자료 제출																																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료

2) 물리화학적 성질에 관한 자료

3) 제조방법에 관한 자료

4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품 및 시약·시액에 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 시험방법이 기재된 자료

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료
1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
가. 단회투여독성시험(기제출자료와 동일)
바. 기타독성시험자료(국소독성시험)

6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- [포도막염] 현재 기허가 휴미라와 동일 허가사항 부여(재심사 포함)

* 소아 크론병 관련하여 최근 허가변경('17.5.29.)에 따른 내용(중등증 크론병)은 반영하지 않았음

※ 사용상의 주의사항은 휴미라주40밀리그램(아달리무맙,유전자재조합)과 동일하게 부여
(다만, 유해사례·약물유해반응을 이상사례, 약물이상반응으로 정정함)

- Formulation 변경에 따른 국소내성시험에서의 별다른 징후는 관찰되지 않았음. 각 제형 성분의 농도는 임상 및 허가 시 사용하고자 하는 것과 동일한 용량임을 확인하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 휴미라주의 신규 formulation 개발(40mg/0.8ml → 40mg/0.4ml)에 따른 품목 추가 및 효능효과 추가, 용법용량 변경, 사용상의 주의사항 변경 반영 민원임
- 효능효과 추가 : 포도막염 - 기검토된 사항(기허가 휴미라에 이미 반영되어 있음)이나 신청사항이 해당 민원 신청 당시 보완 전 신청사항과 동일해 보완으로 자료 요구
- 용법용량 변경 : 포도막염 효능효과 추가에 따른 용법용량 추가
- 사용상의 주의사항 변경 : 현재 미허가된 휴미라 펜의 함량 변경(40mg/0.4mL)에 따른 사용상의 주의사항 변경 내용 해당

1.2. 기원 및 개발경위

[효능효과 추가 - 포도막염]

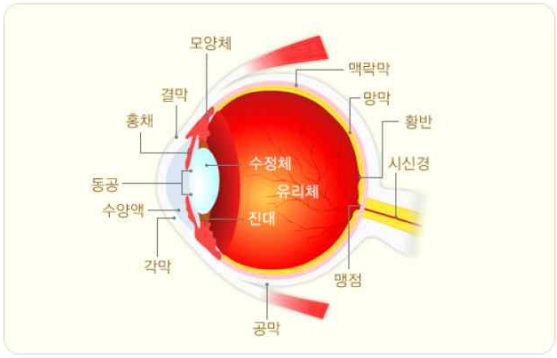
- 포도막염은 홍채, 모양체, 맥락막을 포함한 눈의 포도막을 감염시키는 것을 의미하며, 중증 염증, 시각 장애, 고통을 수반하는 증상을 동반하며 점점 쇠퇴하는 질환임. 포도막염은 위치에 따라 전포도막염 (anterior uveitis), 중간포도막염(intermediate uveitis), 후포도막염 (posterior uveitis), 또는 전체포도막염 (panuveitis)(세 위치 전부 걸침)으로 분류되고, 후포도막염이나 전체포도막염의 경우 시각 장애나 시각 상실과 같은 위험이 있음. 또한, 포도막염은 또한 감염과정의 원인에 따라 전염성 또는 비감염성으로 분류 가능함
- 후향연구에 따르면, 포도막염의 모든 감염 부위는 잠재적으로 시각장애나 상실 가능성 있음. 전체포도막염이나 후포도막염일 경우 그 위험성은 훨씬 높아짐. 모든 포도막염, 특히 후포도막염의 경우 잠재적으로 영구 장애에 이를 수 있는 위험이 높기 때문에 이에 대한 적절한 치료법이 요구됨
- 비-감염성 포도막염에 대해 유일하게 승인된 치료법은 corticosteroid(국소, 구강, 안구 내 - 질병의 유형이나 중증도에 따라 corticosteroid의 복용 경로가 결정). 비감염성 중간포도막염, 후포도막염 그리고 전체포도막염 환자에서 corticosteroid의 장기 복용으로 인한 부작용의 위험을 감소시키기 위해, 추가적으로 스테로이드 보존성 치료법에 대한 필요성 대두
- 다수의 논문에서, 포도막염의 다양한 유형에서 anti-TNF 인자를 임상학적으로 사용하여 치료한 것에 대해 확인하였으나 포도막염에서 anti-TNF의 잘 통제된 임상시험 데이터는 부족하고 이 치료법에 대해 anti-TNF은 승인되지 않았음.

[고농도 제형 개발]

- 기허가된 제품 40mg/0.8mL(50mg/mL)의 농도에서 40mg/0.4mL(100mg/mL)로 변경된 고농도 제형을 허가받고자 함임.
- 주사-관련 통증은 현행 제형에 대하여 흔하게 보고되는 이상사례(adverse event; AE)임. 고농도(HC) 제형은 주사량이 적고 통증 감각의 원인으로 고려되는 현행 제형 중의 첨가제를 제거했기 때문에 주사-관련 통증을 감소시킴으로써 환자의 편의와 치료 순응도 개선에 기여할 수 있음.
- 새로운 첨가제는 추가되지 않았음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

[효능효과 추가 - 포도막염]

포도막염(Uveitis)	
개요	포도막은 안구의 가장 바깥막인 각막, 공막(흰자위)속에 있는 중간막으로 홍채, 수정체를 잡아주는 섬모체(모양체), 그리고 눈 바깥의 광선을 차단하는 맥락막으로 구성되어 있음. 포도막은 망막과 공막의 중간층에 해당하는 막으로서 생긴 모양이 마치 포도 껍질처럼 생겼다 하여 그리스어원으로 포도막이라 불리게 되었음. 이 포도막은 혈관이 많은 눈안의 조직으로, 포도막염은 이들 부위뿐만 아니라 안구내에 발생하는 염증성 또는 비염증성 염증을 모두 말함. 포도막염은 주로 포도막 혈관계의 염증에 의하여 발생하나 인접 조직인 망막, 유리체, 공막, 각막의 염증에 의해 2차적으로 염증이 파급될 수 있으며, 침범된 〈그림. 포도막의 해부학적 구조〉 

	부위에 따라 홍채염, 섬모체(모양체)염, 맥락막염이라고도 부름.
원인	포도막염은 병인에 따라 감염성과 비감염성으로 나뉨. 감염성의 원인으로는 세균, 바이러스, 곰팡이, 기생충 등이 있고 비감염성은 다시 외인성과 내인성으로 나뉨. 외인성은 외상, 수술 등 물리적 손상으로 인해 생기고 내인성은 대부분 면역학적 기전으로 인해 발생하며, 내인성 포도막염 환자 중에서도 여러 가지 검사에서 이상이 없는 진단을 하는 추세임.
증상	포도막염의 흔한 증상은 시력저하, 날파리증, 통증, 눈충혈, 눈물흘림, 눈부심 등으로, 단안이나 양안에서 전신적인 바이러스 감염이나 결막염에서 나타나는 고름, 눈꺼풀 달라붙음, 가려움 혹은 다른 전형적인 외안부 소견 등의 증상 없이 눈이 충혈되는 경우에 의심해 봐야 함. 또한 많은 질환들이 포도막염 형태로 최초 발견될 수 있는데 소아에서는 연소성류마티스성관절염, 선암, 사르코이드증, 강직성척추염 등이 있고, 성인에서는 베체트병이 있음. 이외에도 앞포도막염과 관련된 전신질환에는 단순헤르페스, 대상포진, 매독, 톡소플라즈마증, 결핵, 악성종양, 보그트-고야나기하라다(VKH) 증후군 등이 있음.
검사	포도막염의 진단을 위해서는 문진, 세극등 검사, 안전검사가 필요하고, 원인을 알아내고 분류를 위해서는 혈액검사, 흉부방사선촬영, 소변검사, 형광안저조영검사 등 전신검사를 받음
진단 및 분류	포도막염은 다른 눈 질환과 달리 첫 검사에서 원인을 찾아내기 어려운 경우가 많음. 그 이유는 한 원인이 다양한 염증형태를 나타낼 수 있고, 또한 대부분의 포도막염이 자가면역반응에 의하여 발생하는데 이런 경우 감염성 질환처럼 한 두 가지 검사로 원인균을 확인 할 수 있는 것이 아니기 때문임. 포도막염은 염증이 눈 속에서 주로 어느 부위에서 발생하였는지에 따라 크게 앞포도막염, 중간포도막염, 뒤포도막염, 그리고 전체포도막염으로 분류함.
치료	포도막염 환자를 보면 먼저 내인성 염증인지, 세균감염이나 종양 등으로 인한 이차적인 염증인지를 잘 감별한 다음 치료를 시작해야 함. 대부분의 포도막염은 내인성 염증으로 자가면역반응과 밀접한 관계가 있다고 생각되며 전신적인 류마티스 질환을 동반하는 경우도 있음. 급성의 포도막염이 발생하면 통증과 함께 홍채후유착을 방지해야 하므로 국소적인 스테로이드 점안과 함께 조절마비제를 점안하여 치료해야함. 염증이 심한 경우 스테로이드 제재의 전신투여나 싸이클로스포린 등의 면역억제제가 필요할 때도 있음.
합병증	만성적으로 재발하는 포도막염 자체로도 시력이 저하될 수 있으며, 시신경을 침범하거나 황반부종이 발생한 경우에도 이차적으로 시력감소가 있을 수 있음. 그 외에 포도막염의 합병증으로는 홍채유착, 홍채위축, 백내장, 녹내장, 망막전막, 망막박리, 망막 위축, 포도막 위축, 시신경 위축, 안내혈괄신생, 유리체출혈 등이 올 수 있고 매우 심한 경우에는 결국 시력상실과 안구로 상태가 발생할 수 있음. *안구로: 눈의 전반적인 기능이 매우 저하되어 검은 동자 혼탁, 안압저하, 눈크기 감소, 시력상실 등이 발생된 상태

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토를 통해 포도막염 효능효과 추가에 대한 검토가 진행되었음
  ▸ 결과 : 포도막염 효능효과 인정
- 허가변경 민원을 통해 포도막염 효능효과에 대한 허가사항 조정하여 최종 허가변경 완료됨.(2016.12.14.)

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

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 함량, 미생물 한도, 순도, 삼투압)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 만니톨, 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(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 삼투압, 기능)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 장기보존시험, 가속 및 가혹시험 결과를 제출함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존시험, 가속 및 가혹시험과 광안정성시험 결과를 제출함

시험항목	[장기]	[가속]	[가속]
조건	5° C	25° C/60%RH	40° C/75%RH
결과	적합함	적합함	적합함

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 - 품질 및 공정의 대표성이 인정되는 배치의 장기보존시험자료를 토대로 신청한 사용기한을 인정함.
- 완제의약품 - 품질 및 공정의 대표성이 인정되는 배치의 장기보존시험자료를 토대로, '보관조건 2-8℃, 밀봉용기'에서 '제조일로부터 24개월'의 사용기간을 인정함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 휴미라주 및 프리필드시린지의 최초 허가 당시 제출되었던 단회투여독성시험자료 1건 및 국소내성시험 1건이 제출되었음.
- 해당 시험은 모두 GLP를 준수하였으며 이에 대한 결과보고서가 포함되어 제출되었음.
- 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여독성시험	Mouse	IV	단회	560mg/kg bwt	O
국소독성시험	NZ rabbit	IV, SV, PV	단회	98.7-101.7mg/mL	O

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 국소내성시험에서는 휴미라의 기허가제품과 고농도-휴미라를 시험물질로 수행됨. 세 개의 고농도

formulation 휴미라(98.7-101.7mg/mL)가 IV, SC, PV(Paravenous)로 투여되었음. 총 24-120시간 동안 회복기를 가졌으며 위약 대비 국소내성에 대한 평가가 수행됨.

- Formulation 변경에 따른 국소내성시험에서의 별다른 징후는 관찰되지 않았음. 각 제형 성분의 농도는 임상 및 허가 시 사용하고자 하는 것과 동일한 용량임을 확인하였음. 다양한 투여경로(허가 신청 경로를 포함하여)를 통해 비교하였으나 투여 경로 간 차이 또한 발견되지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 별도의 자료는 제출되지 않았음. 기허가된 휴미라주에서 약리활성에 대한 자료를 확인하였으므로 기제출자료로 갈음함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

[효능효과 추가 - 포도막염]

- 신청 효능효과 관련 임상시험 현황(3상 2건, 연장시험 1건)

[고농도 제형 개발]

- 고농도 제형에 관한 임상 총 6건 : 1상 2건, 2상 4건

6.2. 임상약리시험

- 고농도 제형 개발 관련 생물약제학시험(BA, BE) (건강한 시험대상자)

Tabular Listing of Clinical Studies

Type of Study	Study ID	Location of Study Report	Objective of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product; Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
BA	M12-159	5.3.1.1	Compare BA as well as injection-related pain of three adalimumab 100 mg/mL formulations in Physiolis PFS (Treatments A, B, C) with current adalimumab in current PFS (Treatment D)	Phase 1, single-blind, single-dose, randomized, parallel-group study	Three adalimumab 100 mg/mL formulations and current adalimumab; 40 mg; SC	200 Treatment A 50 Treatment B 50 Treatment C 50 Treatment D 50	Healthy subjects	Single dose	Complete; full
BE	M10-867	5.3.1.2	Compare PK, immunogenicity, safety, and tolerability of HC adalimumab in Physiolis PFS (Regimen A) to current adalimumab in current PFS (Regimen B)	Phase 1, single-blind, single-dose, randomized, parallel-group study	HC adalimumab and current adalimumab; 40 mg; SC	300 Regimen A 151 Regimen B 149	Healthy subjects	Single dose	Complete; full

- **(M12-159) 생체이용률(BA)시험 결과(※** 개발 신규제형군 3군, 기허가 제품 1군)

  ① 약동학 결과에 따른 생체이용률 결과 : 기허가제품군과 비교하여 신규제형 두 군은 유사한 생체이용률을 보였으나, 신규 제형 한 군의 경우 다른 신규제형군보다 높은 생체이용률을 보였다 (약동학적 결과 신규제형 한 군에서 높은 Cmax 값을 나타냈고, 이에 따라 AUC 값도 상대적으로 높게 나타났음)

  ② 안전성 : 이상사례 보고 건 수는 각 군 당 유사하였고, 중대한 이상사례 등은 보고되지 않았음

- **(M10-867) 비교생체이용률(BE)시험 결과**

  ① 약동학 평가(Cmax, Tmax, AUC1344): 약동학적 결과값은 모두 HC 휴미라 군에서 더 높은 값을 나타냄.

  ② 생체이용률 추정치 및 생물학적동등성 평가의 90%의 신뢰구간 : Cmax 및 AUC1344의 90% 신뢰구간은 80-125% 범위 안에 포함됨.

  ③ 안전성 : 두 군 간 안전성 프로파일은 유사하였고, 주사 부위 통증에 대한 결과는 A군에서 낮게 나타남

→ 약동학적, 생체이용률, 안전성 및 면역원성 측면에서 선택된 고농도 제형의 휴미라는 기허가 휴미라와 유사한 결과를 나타냈음(사전 정의한 동등성 범위 내에 포함됨).

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

[효능효과 추가 - 포도막염]

- 제출된 자료는 3상 임상 2건으로, *활성 또는 비활성화된* 비-감염성 중간/후/전체 포도막염 환자에서의 안전성 유효성 시험임.

Study #	시험 제목	투여용량 및 경로	투여 기간	피험자수 (계획/실제)	적응증	1차 평가변수
M10-877 : VISUAL Ⅰ (Complete)	Randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter study, including a Japan sub-study	Adalimumab 80 mg loading dose, followed by 40 mg given eow SC starting at Week 1 or matching placebo	Up to 80 weeks	266/239 (including Japan sub-study) [32/16]	Adult subjects requiring high-dose corticosteroids for **active non-infectious intermediate, posterior, or panuveitis.**	Time to treatment failure (inability to achieve and maintain disease control) analyzed using a composite of 4 components of the primary endpoint: inflammatory, chorioretinal and/or inflammatory retinal vascular lesions; AC cell grade; VH grade; and visual acuity
M10-880 : VISUAL Ⅱ (Complete)	Randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter study, including a Japan sub-study	Adalimumab 80 mg loading dose, followed by 40 mg given eow SC starting at Week 1 or matching placebo	Up to 80 weeks	250/261 (including Japan sub-study) [30/32]	Adult subjects with **inactive non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis** who required chronic oral corticosteroids with oral prednisone ≥ 10 mg/day (or oral corticosteroid equivalent) to maintain this inactive disease state.	Time to treatment failure (inability to maintain disease control) analyzed using a composite of 4 components of the primary endpoint: inflammatory, chorioretinal and/or inflammatory retinal vascular lesions; AC cell grade; VH grade; and visual acuity (see criteria specific to subjects with inactive uveitis at baseline
M11-327 (on-going)	Open-label multicenter study	Adalimumab 40 mg eow SC	To be completed in 2018	400/423	Adult subjects with non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis who participated in Studies M10-877 or M10-880 and who either discontinued from the study for having met the endpoint of treatment failure or successfully completed the study.	

[고농도 제형 개발]

- 류마티스관절염 환자 대상 2상 4건

Type of Study	Study ID	Location of Study Report	Objective of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product; Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Efficacy	M13-390	5.3.5.1	Compare PK, PD, immunogenicity, safety, and tolerability of HC adalimumab in current PFS (Regimen A) to current adalimumab in current PFS (Regimen B)	Phase 2b, double-blind, randomized, parallel-group study; stratification by concomitant MTX use	HC adalimumab and current adalimumab; 40 mg; SC	100 Regimen A 27 (HC ADA + MTX) 23 (HC ADA only) Regimen B 29 (current ADA + MTX) 21 (current ADA only)	Subjects with RA	24 weeks	Complete; full
Efficacy	M13-692	5.3.5.1	Further assess the safety, tolerability, efficacy and immunogenicity of HC adalimumab	Phase 2b, OLE of Study M13-390	HC adalimumab; 40 mg; SC	88 HC ADA + MTX 47 Monotherapy	Subjects with RA	24 weeks	Complete; full

Type of Study	Study ID	Location of Study Report	Objective of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product; Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Safety	M11-964	5.3.5.4	Compare injection-related pain of a single dose of HC adalimumab in Physiolis PFS to a single dose of current adalimumab in current PFS	Phase 2, randomized, single-blind, 2-period, crossover	HC adalimumab and current adalimumab; 40 mg; SC	61 Sequence C/D 31 Sequence D/C 30	Subjects with RA	2 weeks (eow dosing)/ 1 week (ew dosing)	Complete; full
Safety	M12-783	5.3.5.4	Compare injection-related pain of a single dose of HC adalimumab in Physiolis PFS to a single dose of current adalimumab in current PFS	Phase 2, randomized, single-blind, 2-period, crossover	HC adalimumab and current adalimumab; 40 mg; SC	64 Sequence C/D 33 Sequence D/C 31	Subjects with RA	2 weeks (eow dosing)/ 1 week (ew dosing)	Complete; full

AAA = anti-adalimumab antibody; BA = bioavailability; BE = bioequivalence; C/D = current adalimumab followed by HC adalimumab; D/C = HC adalimumab followed by current formulation; DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drug; eow = every other week; ew = every week; MTX = methotrexate; OLE = open-label extension; PD = pharmacodynamic; PFS = prefilled syringe; PK = pharmacokinetic; RA = rheumatoid arthritis; SC = subcutaneous

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[효능효과 추가 - 포도막염]

[M10877]

연구 제목: 활성화된 비-감염성 중간포도막염, 후포도막염, 전체포도막염으로 인해 높은 양의 corticosteroid가 필요한 환자의 유지요법으로서의 인간 항-TNF 단일클론항체 adalimumab의 유효성과 안전성에 대한 다기관 연구 - 일본인 환자에서의 하위 연구 포함

[M10880]

연구 제목: 비활성된 비-감염성 중간포도막염, 후포도막염 환자에서 인간의 adalimumab 항-TNF 단일클론항체의 유효성과 안전성에 대한 다기관 연구 - 일본인 환자에서의 하위 연구 포함

[고농도 제형 관련]

• **(M11-964) 류마티스 관절염 환자에서 2개 제형의 안전성 및 내약성 평가**

① 안전성 결과

- AE 측면에서 두 군 간 유의한 차이는 나타나지 않았음.

② 통증 관련평가

- 주사직후 및 15분 후 VAS : 고농도 휴미라가 기존 휴미라보다 평균 주사부위 통증에 있어 유의하게 낮았고, 시험대상자 내 차이에서도 통증 부위 감소 퍼센트의 중앙값이 큰 폭으로 감소했다.
- MPQ-SF(Short form McGell Questionnaire) 결과 또한 고농도군에서 유의하게 더 낮았고, 시험대상자 내 차이 또한 유의하게 감소하였다.
- 기존에 생물학적제제를 투여받은 적이 없는 하위집단과 현재 아달리무맙 사용자 하위집단에서의 결과는 전체 집단과 유사한 결과로 나타났다. 그러나 각 시험대상자 군 내에서의 결과는 현재 아달리무맙 사용군에서의 감소가 더 컸다.

• **(M12-783) 류마티스 관절염 환자에서 2개 제형의 안전성 및 내약성 평가**

① 안전성 결과

- AE 측면에서 두 군 간 유의한 차이는 나타나지 않았음. 사망 및 SAE는 보고되지 않았다.

② 통증 관련평가

- 측정 시점과 관계없이 모든 평가 항목에서 두 군 간 고농도 휴미라에서 통증 측면에서의 개선을 나타냈다.
- 주사직후 및 15분 후 VAS : 고농도 휴미라가 기존 휴미라보다 평균 주사부위 통증에 있어 주사직후에는 유의하게 낮았고 15분 후에는 소폭 감소함을 확인하였다, 시험대상자 내 차이에서도 통증 부위 감소 퍼센트의 중앙값이 큰 폭으로 감소했다.
- MPQ-SF(Short form McGell Questionnaire) 결과 또한 고농도군에서 대부분 유의하게 더 낮았고, 시험대상자 내 차이 또한 유의하게 감소하였다.

• **(M13-390) 류마티스 관절염 환자에서 2개 제형의 약동학, 약력학, 안전성 등 평가**

① 유효성 결과

- DAS28 : 두 제형 간 유의한 차이를 나타내지 않았다. 그러나 MTX로 층화된 값은 12주에서 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다(기존 휴미라보다 HC 휴미라가 더 효과가 있는 쪽으로의 결과를 획득). 이후 24주에 측정된 DAS28 값은 두 군 간 큰 차이를 나타내지 않았다.

- ACR20/50/70, HAQ-DI, SF-36 : 두 군 간 유사한 결과를 나타냈고, MTX 사용을 고려했을 때에도 다르지 않은 결과를 나타냈다.

② 면역원성

: AAA 비율은 새로운 제형(7/50, 14%)와 기허가 제형(8/50, 16%) 간에 동등하게 나타났다. MTX 병용 대상자 또는 휴미라 단독 투여군에서 또한 두 군은 유사하게 나타났다.

AAA 비율은 MTX를 병용하지 않는 시험대상자에 비해 MTX를 병용하는 시험대상자에서 더 낮게 나타났다. 이 결과는 HC 군 및 기존 휴미라 군 간에는 큰 차이를 나타내지 않았다.

③ 안전성

: 두 군 간의 유의할만한 차이는 나타나지 않았다.

④ 하위그룹 분석(MTX 병용에 따른 DAS28 결과의 통계적 분석)

- 공변량(베이스라인 DAS28-CRP 값), 제형 및 MTX에 대한 상호작용 효과를 포함시켜 2 way 공분산 분석(ANCOVA) 수행
- 12주차에 전체 집단에 대하여 DAS28-CRP 면에서 두 제형 간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었고 MTX 병용 여부에 따라 층화했을 때 통계학적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다.

• **(M13-692) 류마티스 관절염 환자에서 새로운 제형의 안전성, 내약성, 유효성 등 평가**

- 이전 M13-390 시험을 완료한 시험대상자를 대상으로 고농도 군으로 전환 투여

① 유효성 결과

- DAS28 : 베이스라인 대비 36주 및 48주에서의 DAS28 결과 기존 투여군과 관계없이 두 군 간 유사한 결과를 나타냈다.
- ACR20/50/70 : 베이스라인 대비 36주 및 48주에서의 ACR20/50/70 결과 기존 투여군과 관계없이 두 군 간 유사한 결과를 나타냈다.

② 면역원성

: 결과만 객관적으로 확인했을 때 장기적으로 투여 후 AAA를 분석한 결과,
MTX 병용군 : HC 군에서 더 높은 AAA+ 발현을 나타냄
휴미라 단독군 : 기존 휴미라 군에서 더 높은 AAA+ 발현을 나타냄

③ 안전성

: 두 군 간의 유의할만한 차이는 나타나지 않았다.

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

[효능효과 추가 - 포도막염]

• 유효성에 대한 자료는 인정 가능하며, 현재 기검토된 민원 당시 제출된 자료 추가하여 효능효과 및 용법용량을 획득하도록 할 것.

[고농도 제형 개발]

• PK 결과에서 HC 휴미라의 Serum 농도가 기존 휴미라에 비해 높게 나타났으나 추후 제출된 임상의 결과를 통해 해당 결과가 안전성 및 유효성에 추가적인 영향을 주지 않을 것이라 예상됨

6.3.3. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 제출된 임상 결과를 종합할 때, 추가하고자 하는 효능효과에 있어 추가적 안전성 고려사항은 없음. 또한 본 고농도 휴미라에서도 기존 휴미라와 대조하여 별다른 안전성 발견사항 없었음. 따라서 사용

상의 주의사항에 반영할 내용 및 추가 고려사항 없음.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 효능효과 추가 : 포도막염에 대한 휴미라의 유효성은 인정 가능하나, 허가사항의 조정이 필요함.(기허가 휴미라의 기검토 민원에 따름)
- 사용상의 주의사항 : 타당함

	휴미라 기허가품목의 현재 허가사항 (기검토된 민원을 통해 포도막염 검토 완료 후)	본 민원 신청사항
효 능 효과	**9. 포도막염** 코르티코스테로이드에 적절한 반응을 나타내지 않은 성인의 비-감염성 중간 포도막염, 후포도막염 및 전체포도막염의 치료	**9. 포도막염** 성인의 비-감염성 중간 포도막염, 후포도막염 및 전체포도막염의 치료
용 법 용량	**8. 포도막염** 성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회 80 mg 투여하고 이어서 첫 투여 1주 후부터 40mg을 격주로 투여한다. 이 약은 단독 또는 코르티코스테로이드 또는 면역억제제 (생물학적 면역억제제 제외)와 병용하여 사용할 수 있다. 코르티코스테로이드는 임상경험에 따라 양을 줄일 수 있다.	**8. 포도막염** 성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회 80 mg 투여하고 이어서 첫 투여 1주 후부터 40mg을 격주로 투여한다. 이 약은 단독 또는 코르티코스테로이드와 병용하여 사용할 수 있다. 임상 경험이나 비-생물학적 면역조절제에 따라 양을 줄일 수 있다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국과 유럽의 허가현황 제출함

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교자료 제출함