안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2012년 8월 10일

담당자	연구관	과 장
송현	백경민	최영주

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국애보트(주), 대표자:유홍기	② 문서번호	20120101633
③ 제 품 명	휴미라주40밀리그람(아달리무맙, 유전자재조합)	④ 구분	수입, 전문의약품
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1프리필드시린지(0.8ml) 중 아달리무맙(숙주: CHO cell, 벡터:pA205, 종세포주:M-910321-6) 40밀리그램		
⑥ 성 상	무색투명한 유리용기에 거의 무색투명한 액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 프리필드시린지 또는 프리필드시린지가 내부에 장착된 펜형		
⑦ 신청효능·효과	**류마티스관절염** 메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 중등도에서 중증의 활동성 류마티스관절염의 치료 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 성인의 중증의 활동성 및 진행성 류마티스관절염의 치료 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARD와 병용투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용투여가 부적절한 경우에는 단독투여한다. 이 약과 메토트렉세이트와의 병용투여는 관절손상 진행속도를 감소시키고(X-선측정 결과) 신체활동기능을 향상시킨다. **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. **강직성 척추염** 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 중증의 강직성 척추염의 치료 **크론병** 코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중증의 활성 크론병의 치료 유도요법의 경우 이 약은 코르티코스테로이드제와 병용 투여한다. 코르티코스테로이드제에 내약성이 없거나, 지속적인 병용투여가 부적절한 경우 단독 투여할 수 있		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	다. **건선** 싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나, 금기이거나, 내약성이 없는 성인의 중등도에서 중증의 만성 판상 건선의 치료. **다관절형 소아 특발성 관절염** 이 약과 메토트렉세이트를 병용하여 하나 이상의 DMARDs(disease modifying antirheumatic drugs)에 대해 부적절한 반응을 보인 4-17세 소아 및 청소년에서 활성 다관절형 소아 특발성 관절염의 치료. 이 약은 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 메토트렉세이트와 함께 지속적으로 투여하는 것이 부적절할 경우 단독 요법으로 투여할 수 있다. 이 약은 4 세 미만 소아를 대상으로 연구된 바 없다. **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
⑧ 신청용법·용량	**류마티스관절염** 성인 류마티스관절염환자에 대한 이 약의 권장용량은 아달리무맙 40mg을 2주에 1회 피하주사한다. 이 약을 투여하는 동안 메토트렉세이트의 병용투여를 유지한다. 글루코코르티코이드, 살리실산염, 비스테로이드성항염증제(NSAID), 진통제, 다른 DMARD의 병용투여를 유지할 수 있다. 단독요법의 경우 이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40mg 1주 1회로 증량하면 유용한 효과를 얻을 수 있다. **건선성 관절염과 강직성 척추염** 건선성 관절염 또는 강직성 척추염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 40mg을 2주에 1회 피하 주사한다. 상기 효능효과에 대해 임상적인 반응은 보통 치료 12주 이내에 나타나며, 이 기간 내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다. **크론병** 성인 중증 크론병에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 주에 80mg 투여하고 첫 투여 후 2주후에 40mg 투여한다. 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는 , 유도요법동안 이상 반응에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고, 첫 주에 160mg 투여(하루에 4번 주사하거나, 이틀에 걸쳐 2번씩 주사할 수 있다) 하고 첫 투여 후 2주후에 80mg 투여할 수 있다. 유도요법후, 아달리무맙 40mg을 2주에 1회 피하 주사한다. 만약 투여를 중지하고 재발의 증상과 징후가 나타나면 이 약을 재 투여 할 수 있다. 8주이상의 투여 중지 후 재 투여에 대한 경험은 거의 없다. 유지요법동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다. 이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40mg 1주 1회로 증량하면 유용한 효과를 얻을 수 있다.

4주까지 반응을 보이지 않는 환자의 경우 12주까지 투여하여 반응을 나타낼 수 있다. 이 기간내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

건선

성인에 대한 이 약의 권장용량은 첫 회에 80mg을 피하로 투여하고, 이어서 첫 투여 후 1주일 후에 시작하여 40mg을 격주로 투여한다.

16주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

이 약을 투여하는 동안 다른 병용약물(예, 코르티코스테로이드제, 면역조절제)은 최적화 되어야 한다.
이 약의 초기투여는 류마티스관절염, 건선성 관절염 ,강직성 척추염 ,크론병 또는 건선의 진단과 치료에 경험 있는 전문의의 감독 하에 투여되어야 한다.
의사는 환자가 자가 주사하는 것이 적절하며 필요시 치료 추적이 가능하다고 판단하는 경우, 환자는 주사방법에 대한 교육을 받은 후 이 약을 자가 주사 할 수 있다.

다관절형 소아 특발성 관절염

이 약은 4 세 미만 소아를 대상으로 연구된 바 없다. 체중 15 kg 미만 소아 환자 대상 치료에 대한 가능한 데이터는 제한적이다.

4 – 12 세 다관절형 소아 특발성 관절염

4 – 12 세 다관절형 소아 특발성 관절염 환자에 대한 이 약 권장 용량은 24 mg/㎡ BSA(body surface area)에서 최대 아달리무맙 40 mg 단회 피하 주사를 통해 격주 투여한다. 주사 용량은 환자의 신장 및 체중에 따라 선택한다. (표 1).

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

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

* 최대 단회 투여량은 40mg(0.8ml)

13 – 17 세 다관절형 소아 특발성 관절염

13 – 17 세 청소년의 경우 체표면적과 상관없이 40 mg을 격주로 투여한다.

40 mg 용량을 모두 투여하는 환자의 경우 40 mg 펜과 40 mg 프리필드 시린지도 가능하다.

	지금까지 나온 데이터에 따르면 임상 반응은 대체로 투여 12 주 이내에 도달한다. 이 기간 내에 반응을 보이지 않은 환자의 경우 투여 지속여부를 신중히 재고한다. **궤양성 대장염** 성인 중등도에서 중증의 궤양성 대장염에 대한 이 약의 권장 용량은 160mg을 투여하고(하루에 4번 주사하거나 이틀에 걸쳐서 2번씩 주사할 수 있다) 첫 투여 2주 후에 80mg을 투여하는 것이다. 유도요법 후 40mg을 격주로 피하 주사한다. 유지요법동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다. 이 약에 대한 반응이 감소한 환자 중 일부는 40mg 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.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	제조일로부터 24개월, 밀봉용기, 냉장보관(2~8℃)
⑩ 기원 및 개발경위	•대장에 염증이 생기는 만성 장 질환인 궤양성 대장염은 완치할 수 있는 치료법이 아직 없으며, 약물치료에는 항염증제(설파살라진, 메살라민), 부신피질호르몬제 등의 약물이 가장 흔하게 사용됨. 수술적 치료법의 경우 복잡하고 후유증이 크기 때문에 가능한 한 약물요법만으로 치료하는 것을 원칙으로 하고 있음. 휴미라(아달리무맙)은 기존 치료제에 반응이 없는 궤양성 대장염 환 자 800여명 대상으로 3상 2건 수행하였음. 중등도 내지 중등의 활성 궤양성 대장염 치료제로서 자가 주사할 수 있는 치료법임
⑪ 약리작용기전	TNF에 특이적으로 결합하여, blocking 함으로써 TNF와 세포표면의 TNF 수용체의 p55, p75와의 상호작용을 저해함 TNF에 의해 유도 및 조절되는 백혈구의 이동과 관련된 부착 분자 수치를 변화시키는 등 생물학적 반응을 조절함
⑫ 국내외 사용현황	미국 2002.12.31 성인 RA 치료제로 최초 품목허가 EU 2003.9.8 품목허가/2012.4.4 궤양성 대장염 추가 2009.6 이후 전세계 80개국 이상에서 허가 한국: 2006.7.19 RA 대상 최초 품목허가(RA, PsA, AS, CD, PS)
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 (식품의약품안전청고시 제 2012-3호, 2012.2.16)
⑭ 검토결과	시정적합

<참고사항>

1) **2012.3.23 의약품 동의 안전성 ·유효성 심사결과통지서**
   - •효능효과/용법용량 추가 : 다관절형 소아 특발성 관절염
   - •사용상의 주의사항 추가

2) **2012.7.13 의약품 동의 안전성 ·유효성 심사결과통지서**
   - •효능효과/용법용량 추가 : 궤양성 대장염

3) 허가조건
   1. 약사법 제34조제4항 및 같은법시행규칙 제30조제1항제1호가목 규정에 의한 재심사 대상품목임.

- 대상 효능·효과 : 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 건선
- 재심사기간 : 2006.7.19 ~ 2012.7.18 (6년)
- 재심사신청기간 : 2012.7.19 ~ 2012.10.18

2. 약사법 제32조 제1항 및 같은 법 시행규칙 제35조제1항 제2호 가목의 규정에 의한 재심사대상품목임.
- 대상 효능·효과 : 다관절형 소아 특발성 관절염
- 재심사기간 : 2012.8.10 ~ 2016.8.9 (4년)
- 재심사신청기간 : 2016.8.10 ~ 2016.11.9

3. 신약 등의 재심사기준(식품의약품안전청고시 제2011-60호, 2011.10.10)을 준수할 것.

4. 만약 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 관련규정에 의거 행정처분할 수 있다.

붙임 1. 허가사항(시정사항 포함)
2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 허가사항 - 휴미라40밀리그람(아달리무맙, 유전자재조합), 한국애보트(주)

○ 효능·효과

류마티스관절염

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

이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 성인의 중증의 활동성 및 진행성 류마티스관절염의 치료

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

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

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.

강직성 척추염

기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 중증의 강직성 척추염의 치료

크론병

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

유도요법의 경우 이 약은 코르티코스테로이드제와 병용 투여한다. 코르티코스테로이드제에 내약성이 없거나, 지속적인 병용투여가 부적절한 경우 단독 투여할 수 있다.

건선

싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나, 금기이거나, 내약성이 없는 성인의 중등도에서 중증의 만성 판상 건선의 치료.

다관절형 소아 특발성 관절염

이 약과 메토트렉세이트를 병용하여 하나 이상의 DMARDs(disease modifying anti rheumatic drugs)에 대해 부적절한 반응을 보인 4 - 17세 소아 및 청소년에서 활성 다관절형 소아 특발성 관절염의 치료.

이 약은 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 메토트렉세이트와 함께 지속적으로 투여하는 것이 부적절할 경우 단독요법으로 투여할 수 있다. 이 약은 4 세 미만 소아를 대상으로 연구된 바 없다.

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

○ 용법·용량

류마티스관절염

성인 류마티스관절염환자에 대한 이 약의 권장용량은 아달리무맙 40mg을 2주에 1회 피하주사한다. 이 약을 투여하는 동안 메토트렉세이트의 병용투여를 유지한다.
글루코코르티코이드, 살리실산염, 비스테로이드성항염증제(NSAID), 진통제, 다른 DMARD의 병용투여를 유지할 수 있다.
단독요법의 경우 이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40mg 1주 1회로 증량하면 유용한 효과를 얻을 수 있다.

건선성 관절염과 강직성 척추염

건선성 관절염 또는 강직성 척추염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 40mg을 2주에 1회 피하 주사한다.

상기 효능효과에 대해 임상적인 반응은 보통 치료 12주 이내에 나타나며, 이 기간내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

크론병

성인 중증 크론병에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 주에 80mg 투여하고 첫 투여 후 2주후에 40mg 투여한다. 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는 , 유도요법동안 이상 반응에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고, 첫 주에 160mg 투여(하루에 4번 주사하거나, 이틀에 걸쳐 2번씩 주사할 수 있다) 하고 첫 투여 후 2주후에 80mg 투여할 수 있다.
유도요법후, 아달리무맙 40mg을 2주에 1회 피하 주사한다. 만약 투여를 중지하고 재발의 증상과 징후가 나타나면 이 약을 재 투여 할 수 있다. 8주이상의 투여 중지 후 재 투여에 대한 경험은 거의 없다.
유지요법동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다.
이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40mg 1주 1회로 증량하면 유용한 효과를 얻을 수 있다.
4주까지 반응을 보이지 않는 환자의 경우 12주까지 투여하여 반응을 나타낼 수 있다. 이 기간내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

건선

성인에 대한 이 약의 권장용량은 첫 회에 80mg을 피하로 투여하고, 이어서 첫 투여 후 1주일 후에 시작하여 40mg을 격주로 투여한다.

16주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

이 약을 투여하는 동안 다른 병용약물(예, 코르티코스테로이드제, 면역조절제)은 최적화 되어야 한다.
이 약의 초기투여는 류마티스관절염, 건선성 관절염 ,강직성 척추염 ,크론병 또는 건선의 진단과 치료에 경험 있는 전문의의 감독 하에 투여되어야 한다.
의사는 환자가 자가 주사하는 것이 적절하며 필요시 치료 추적이 가능하다고 판단하는 경우, 환자는 주사방법에 대한 교육을 받은 후 이 약을 자가 주사 할 수 있다.

다관절형 소아 특발성 관절염

이 약은 4 세 미만 소아를 대상으로 연구된 바 없다. 체중 15 kg 미만 소아 환자대상 치료에 대한 가능한 데이터는 제한적이다.

4 - 12 세 다관절형 소아 특발성 관절염

4 - 12 세 다관절형 소아 특발성 관절염 환자에 대한 이 약 권장 용량은 24 mg/㎡ BSA(body surface area)에서 최대 아달리무맙 40 mg 단회 피하 주사를 통해 격주 투여한다. 주사 용량은 환자의 신장 및 체중에 따라 선택한다. (표 1).

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

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

* 최대 단회 투여량은 40mg(0.8ml)

13 – 17 세 다관절형 소아 특발성 관절염

13 – 17 세 청소년의 경우 체표면적과 상관없이 40 mg을 격주로 투여한다.

40 mg 용량을 모두 투여하는 환자의 경우 40 mg 펜과 40 mg 프리필드 시린지도 가능하다.

지금까지 나온 데이터에 따르면 임상 반응은 대체로 투여 12 주 이내에 도달한다. 이 기간 내에 반응을 보이지 않은 환자의 경우 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

궤양성 대장염

성인 중등도에서 중증의 궤양성 대장염에 대한 이 약의 권장 용량은 160mg을 투여하고(하루에 4번 주사하거나 이틀에 걸쳐서 2번씩 주사할 수 있다) 첫 투여 2주 후에 80mg을 투여하는 것이다. 유도요법 후 40mg을 격주로 피하 주사한다.

유지요법동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다.

이 약에 대한 반응이 감소한 환자 중 일부는 40mg 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.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 감염: 이 약의 투여전, 투여안 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 치료로 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 중대한 감염 또는 폐혈증이 발생한 환자의 경우 감염이 조절될 때 까지 이 약의 투여를 중단해야 하며, 적절한 항균 또는 항-진균 치료를 시작해야 한다. 재발성 감염 병력 또는 감염되기 쉬운 기저상태(면역억제제를 병용투여 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 억제제를 투여 받고 있는 환자들에게서 보고되었다. 또한 폐혈증, 드물게 결핵, 캔디다증, 리스테리아증, 레지오넬라증 및 뉴모시스티스(pneumocystis)가 이 약을 포함한 TNF 억제제의 사용에서 보고되었다. 감염과 관련된 입원 또는 치명적인 결과가 보고되었으며, 중대한 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, 시판후 조사에서 이러한 사실을 뒷받침하는 보고가 있었다. 특히 폐렴, 신우신염, 폐혈성 관절염, 폐혈증과 같은 중대한 감염이 보고되었다.

② 결핵

이 약을 투여받고 있는 환자에게서 결핵이 보고되었으며, 이중 대부분은 폐외 또는 파종성 결핵이다. 모든 용량에서 관찰했지만, 특히 추천용량보다 높은 용량으로 이 약을 투여했을 때 결핵의 발현율이 높았다. 이 약으로 치료를 시작하기 전 모든 환자의 활동성 또는 비활동성(잠복성) 결핵 감염에 대해 평가해야 한다. 이 평가에는 개인의 결핵 병력 또는 과거 활동성 결핵 환자에 대한 노출 가능성과 과거 및 현재 면역억제요법과 함께 자세한 의학적 병력이 포함되어야 한다. 모든 환자에서 투베르쿨린 피부 검사와 흉부 X-선과 같은 적절한 스크리닝 시험을 실시해야 한다.(국가별 권장사항을 적용할 수 있음) 이 약을 처방하는 자는 특히 중증 질환자나 면역기능저하환자에서 투베르쿨린 위음성(false negative) 결과가 나타날 수 있음을 상기해야 한다.

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.

만약 잠복성 결핵이 의심된다면, 결핵의 치료에 대해 전문적 지식을 지닌 의사의 상담을 받아야 한다. 비활동성(잠복성) 결핵으로 진단된 경우에는, 이 약의 투여 시작 전 항결 핵 예방요법과 함께 잠복성 결핵에 대한 적절한 치료를 시작해야 하며, 국가별 권장사항 에 따라야 한다. 만약 결핵에 대한 중요 위험인자를 지니고 있고, 잠복성 결핵 테스트에서 음성이라면, 이 약의 투여 시작 전 항-결핵 치료를 또한 고려해야 한다. 이 환자에 대한 항-결핵 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 또는 활동성 결핵의 병력이 있고, 적절한 치료에 대한 확인이 이루어 지지 않은 환자의 경우도, 이 약의 투여 시작 전 항-결핵 치료를 또한 고려해야 한다. 이전에 잠복성 또는 활동성 결핵에 대한 치료를 받은 몇 명의 환자는, 이 약을 투여 받는 동안 활동성 결핵으로 발전하였다.

만약 이 약으로 치료하는 동안이나 치료 후 결핵을 암시하는 증상/증후(예, 지속성 기침, 쇠약/체중감소, 미열)가 나타나는 경우 의사에게 즉시 알리도록 환자에게 교육해야 한다.

③ 기타 기회감염

침습적 진균 감염을 포함한 기회감염이 이 약을 투여 받고 있는 환자들에서 관찰되었다. 이 감염들은 TNF 억제제를 투여 받고 있는 환자들에게서 일관되게 나타나지 않았으며, 이는 적절한 치료의 지연을 야기하였고, 때로는

치명적인 결과를 초래하였다.

TNF 억제제를 투여받고 있는 환자들은 히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증, 또는 분아균증(blastomycosis), 아스페르길루스증, 캔디다증 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 전 까지 TNF 억제제의 사용을 중단하도록 고려되어야 한다.

2) 악성종양과 림프증식성 질환

TNF-길항제에 대한 임상시험의 대조군시험동안 TNF-길항제를 투여받은 환자에서 대조군 환자에 비해 더 많은 림프종 사례가 관찰되었다. 그러나 발생이 드물었고 위약군 환자의 추적조사기간이 TNF-길항제를 투여받은 환자에 비해 더 짧았다. 더욱이 오래 지속된, 매우 활동성인, 염증성 질환을 가진 류마티스관절염 환자는 배경 림프종 위험이 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-길항제를 투여받는 환자에서 림프종 또는 다른 악성종양의 발생 위험 가능성을 배제할 수 없다.

TNF-길항제를 투여받는 어린이와 청소년들에서 악성종양이 보고되었고, 일부는 치명적이었다. 이 보고된 경우 중 대략 절반의 경우는 호치킨 및 비호치킨 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 병용투여하고 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-메르캅토퓨린의 병용투여는 물론이고 이전에 인플리시맙으로 치료를 받았었다. 이 약과 아자티오프린 또는 6-메르캅토퓨린의 병용투여 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 기간동안 비흑색종 피부암 존재 여부에 대한 검사를 받아야 한다.

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

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

3) B형 간염 재활성화

이 약을 포함한 TNF 억제제의 사용으로 B형 간염 만성 보균자에서 병증이 재활성화 될 수 있으며, 일부는 치명적이었다. 이 보고내용의 대부분은 다른 면역 억제제를 함께 투여받는 환자에게서 나타났으며, 이는 또한 B형 간염 재활성화를 일으킬 수 있다. B형 간염의 감염위험이 있는 환자는 이 약을 투여 받기 전 감염 여부에 대한 검사를 하여야 한다. B형 간염 보균자로 확인된 환자에게 TNF 억제제를 처방하는 경우, 의사는 주의를 기울여야 한다. B형 간염 보균자이고, TNF 억제제의 치료를 요하는 환자는 이 약을 투여 받는 동안 및 투여가 끝난 후 수 개월 동안 감염의 증상/징후를 철저히 관찰해야 한다. B형 간염 보균자의 재활성화를 방지하기 위해 항바이러스

제와 TNF 억제제를 함께 사용하는 것에 대한 적절한 치료법은 알려진바 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 길항제는 드물게, 다발성 경화증을 포함한 중추신경계 탈수초성질환(demyelinating disease)과 길레-바랭 증후군(Guillian Barre syndrome)을 포함한 말초의 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.

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. 이상반응

1) 이 약은 pivotal 대조 및 공개 임상시험을 통해 60개월 이상에 걸쳐 7,552명의 환자에 대하여 연구되었다. 이 임상시험들에는 단기 및 장기 질병상태를 보이는 류마티스관절염 환자 뿐만아니라 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자 및 크론병 환자, 궤양성 대장염 환자 및 건선 환자와 다관절 소아 특발성 관절염 환자가 포함되었다. 표 1의 자료는 대조 임상시험 기간 동안 이 약을 투여받은 5,029명의 환자와 위약 또는 활성 대조약을 투여받은 3,035명의 환자를 포함한 주요 대조 임상시험 결과를 근거로 한 것이다. 주요 임상시험 중 이중맹검, 대조 임상시험 기간동안 이상반응으로 인해 투여를 중단한 환자의 비율은 이 약 투여군이 5.8%이고 대조군이 5.9%였다.

일반적으로 소아환자에서의 이상반응은 성인환자에서 나타난 이상반응의 빈도 및 타입과 유사하였다.

이 약을 이용한 대조임상시험에서 가장 빈번히 나타났던 이상반응들 중 하나를 근거로 약 14%의 환자들이 주사부위반응이상을 경험 할 것으로 예상할 수 있다.

아래 표1 은 주요 임상시험에서 임상적 및 실험실 검사 모두 적어도 이 약과 인과관계의 가능성이 있는 이상반응을 발현부위와 빈도별(매우 자주-1/10이상; 자주-1/100 초과 및 1/10 미만; 때때로-1/1000초과 및 1/100이하; 드물게-1/1000 미만)로 요약하였다. 각각의 발현빈도 그룹안에, 이상반응은 심각성이 감소하는 순서로 배열되었다. 이 약의 여러 적응증에서 나타난 이상반응 중 가장 자주 나타난 이상반응들이 포함되었다. 신체기관 열에서 (*)로 표시된 부분은 금기 또는 기타 이상 반응에서 자세한 내용을 확인할 수 있다.

<표 1. 임상시험 중 이상반응>

신체기관	빈도	이상반응
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), 비뇨기계 감염(신우신염 포함), 진균 감염
	때때로	기회감염과 결핵(콕시디오이데스진균증, 히스토플라스마증, 계형결핵균 복합체 감염), 신경 감염(바이러스성 수막염 포함), 눈 감염, 박테리아 감염, 관절 감염
양성 및 악성 종양(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, 고요산혈증, 혈중나트륨농도이상, 저칼슘혈증, 고혈당증, 저인산혈증, 탈수증
정신계 이상	때때로	감정이상(우울증 포함), 불안, 불면증
신경계 이상	매우자주	두통
	자주	피부지각이상(감각저하증 포함), 편두통, 좌골신경통
	때때로	떨림, 신경병증
	드물게	다발성신경염
눈의 이상	자주	시각장애, 결막염
	때때로	눈꺼풀염, 눈부종, 복시
귀 및 미로 이상	자주	어지럼증
	때때로	난청, 이명
심장 이상	자주	빈맥
	때때로	부정맥, 울혈성 심부전
	드물게	심정지
혈관 이상	자주	고혈압, 홍조, 혈종
	때때로	혈관동맥 폐색증, 혈전정맥염, 대동맥류
호흡, 흉부 및 종격 이상	자주	기침, 천식, 호흡곤란
	때때로	만성 폐쇄성 폐질환, 간질성 폐질환, 폐렴
위장관계 이상	매우 자주	복통, 구역 및 구토
	자주	위장관출혈, 소화불량, 위식도역류 질환, 건조증후군
	때때로	췌장염, 연하곤란, 얼굴부종
간 및 담즙계	매우 자주	간 효소 상승
	때때로	담낭염, 담석증, 빌리루빈 상승, 지방간
피부 및 피하조직 이상	매우 자주	발진(박리성 발진 포함)
	자주	가려움증, 두드러기, 타박상(자색반증 포함), 피부염(습진 포함), 조갑박리증, 다한증
	때때로	야간발한, 흉터
근골격계, 결합조직	매우 자주	

및 골 이상	자주 때때로	근골격통 근경련(혈중크레아틴인산활성효소 증가 포함) 횡문근융해, 전신홍반루프스
신장 및 비뇨 이상	자주 때때로	혈뇨, 신기능 손상 야뇨증
생식기계 및 유방 이상	때때로	발기부전
전신이상 및 투여 부위 이상	매우 자주 자주 때때로	주사 부위 반응(주사부위 홍반 포함) 흉통, 부종 감염
임상 실험실 검사	자주	응고 및 출혈이상(활성화부분트롬보플라스틴시간 지연 포함), 자가항체시험양성(이중나선DNA항체 포함), 혈중 락트산탈수효소 증가
상해 및 중독	자주	치유 부전

◎ 기타 이상반응

이 약으로 치료를 받은 류마티스 관절염 환자에게 5% 미만의 드문 발생률로 나타난 기타 중대한 이상반응은 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, 화농성관절염, 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

비뇨생식계: 방광염, 신장 결석, 월경 장애, 신우신염

2) 주사부위반응: 주요 대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자의 14%가 이 약을 투여했을 때 가장 흔히 나타난 이상반응인 주사부위반응(홍반 및/또는 가려움증, 출혈, 통증 또는 부종)을 나타낸 반면, 위약 또는 활성 대조군을 투여한 환자에서는 8%에서 이러한 반응이 나타났다. 주사부위반응은 일반적으로 투여 중단이 필요하지는 않았다.

3) 감염: 주요 대조 임상시험에서, 감염율은 이 약 투여군이 1.50/환자-년(patient year)이고 위약 및 활성 대조약 투여군은 1.42/환자-년이었다. 감염은 주로 비인두염, 상기도 감염 및 부비동염으로 구성되었다. 대부분의 환자들은 감염이 소실된 후 이 약을 계속 투여하였다. 중대한 감염 발생율은 이 약 투여군이 0.03/환자-년이고 위약 및

활성 대조약 투여군은 0.03/환자-년이었다. 이 약을 이용한 대조 및 공개 임상시험에서 중대한 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, 아스퍼길루스증 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 환자를 대상으로 192.5 환자-년 노출된 171명에서의 임상시험 동안 악성종양이 관찰되지 않았다. 중등도에서 중증의 류마티스관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 궤양성대장염 및 건선 환자를 대상으로 12주 이상 실시한 주요 대조 임상시험에서 림프종, 비흑색종 피부암 이외에도 악성종양이 투여군 4,527명 중에서 6.1/1000 환자-년, 대조군 2,730명 중에서 5.2/1000 환자-년의 비율로 생성되었다(치료기간의 중간값은 이 약의 투여군에서는 5.4개월, 대조군에서는 4.0개월이었다). 비흑색종 피부암은 투여군에서 9.5/1000 환자-년 및 대조군에서 3.7/1000 환자-년 의 비율로 생성되었다. 피부암중에서 편평세포암종은 투여군에서 3.0/1000 환자-년 , 대조군에서 0.7/1000 환자-년 의 비율로 생성되었다. 림프종의 비율은 투여군에서 0.8/1000 환자-년, 대조군에서 1.5/1000 환자-년 이었다.

대조 임상시험과 진행중 또는 완료된 공개 연장 시험에서, 림프종 및 비흑색종 피부암 이외에 관찰된 악성종양의 발생율은 약 8.2/1000 환자-연이다. 비흑색종 피부암의 관찰된 비율은 약 10.2/1000환자-연이며, 림프종이 관찰된 비율은 약 1.3/1000 환자-연이다. 이 임상시험기간의 중앙값은 약 3.2년이며, 최소 1년 동안 이약을 투여받은 5,331명의 환자들 또는 21,800 환자-연 투여를 초과하는 치료 시작 1년 이내에 악성종양으로 발전한 환자들을 포함했다.

2003년 1월부터의 시판 후 경험에서 주로 류마티스 관절염 환자에서 보고된 전체적인 림프종 및 비흑색종 피부암 이외에 악성종양의 발생율은 약 1.7/1000 환자-년 이었다. 보고된 비흑색종 피부암과 림프종의 비율은 각각 약 0.2 및 0.4/1000 환자-연 이었다.

5) 자가항체: 류마티스 관절염에 대한 5건의 임상시험 중 여러 시점에서 혈청내 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 류마티스관절염과 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.

6) 건선 : 발현 및 악화

이 약을 포함하여 TNF저해제를 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 TNF저해제의 복용을 중단함으로써 건선이 호전되었다. 일부 환자들은 이후, 다른 TNF 저해제를 재 투여했을 때 건선이 재발하였다. 국소 치료에도 불구하고 증상이 호전되지 않거나, 악화되는 심각한 경우에는 이 약의 투여 중지를 고려해야만 한다.

7) 간 효소 상승

류마티스관절염 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 병용투여군(휴미라/메토트렉세이트)에서 메토트렉세이트 단독군 또는 휴미라 단독군에 비해 더 자주 발생했다.

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

모든 류마티스관절염 및 건선성 관절염 임상시험에서, 상승된 ALT를 나타내는 환자들은 증상이 없었고, 대부분 상승이 일시적이며 투여 지속시 소실되었다.

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

건선 임상시험: 건선에 대한 대조 임상시험에서, 투여군과 대조군간의 ALT상승은 유사하였다.

소아특발성관절염환자를 대상으로 한 임상시험에서 일부 트랜스아미나제의 상승이 나타났으나 위약과 아달리무맙 투여군에서 같거나 유사했으며, 대부분은 메토트렉세이트와 병용투여시 나타났다.

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

8) 시판후조사 또는 IV상 시험에서 보고된 추가적 이상반응: IV상 시험의 시판후조사에서 보고된 추가 이상 반응은 다음 표2와 같다.

<표 2. 시판후조사 및 제 4상 시험에서의 이상반응>

신체기관	이상 반응
감염 및 기생충 감염	게실염
간담도계 이상	B형 간염의 재활성화, 간부전
신경계 이상	탈수초성 장애(예. 시신경염), Guillain-Barré 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 상세불명의 종양	Hepatosplenic T-cell lymphoma, 백혈병
근골격계 및 결합조직 이상	루프스 유사 증후군
심장 이상	심근경색증

4. 일반적 주의

1) 알레르기 반응: 임상시험 동안 이 약의 피하주사로 인한 중대한 알레르기 이상반응은 드물게 보고되었으며, 이 약과 관련된 중대하지 않은 알레르기 반응은 드물었다. 시판후 아나필락시스를 포함한 중대한 알레르기 반응이 매우 드물게 보고되었다. 만일 아나필락시스 반응이나 다른 중대한 알레르기 반응이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다. 주사기 바늘 커버는 천연고무(라텍스)를 함유하고 있으며, 이는 라텍스에 민감한 환자에서 중증 알레르기 반응을 유발할 수 있다.

2) 면역억제: 이 약을 투여받은 64명의 류마티스관절염 환자에 대한 시험에서 지연성 과민반응의 억제, 면역글로불린 억제 또는 effector T-와 B세포, NK-세포, 단핵세포/마크로파지 및 호중구 수적 변화의 증거는 없었다.

3) 혈액학적 반응: TNF 차단제에서 드물게 재생불량빈혈을 포함한 범혈구감소증이 보고되었다. 의학적으로 중요한 혈구감소증(예, 저혈소판혈증, 백혈구감소증)을 포함한 혈액계의 이상반응이 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 환자에게 교육해야 한다. 중대한 혈액학적 이상이 확정된 환자는 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다.

4) 예방접종: 아달리무맙 또는 위약을 투여한 226명의 성인 류마티스관절염 환자에 대한 시험에서 표준 23가 폐구균 백신과 3가 인플루엔자 백신에 대한 항체반응과 유사한 반응이 관찰되었다. 이 약을 투여받은 환자가 생백신을 투여한 경우 이에 의한 이차적인 감염 전파에 대한 이용 가능한 자료는 없다. 이 약을 투여 받고 있는 환자는 생백신을 제외한 다른 백신을 병용투여 받을 수 있다.

5) 울혈성 심부전 : 다른 TNF 길항제를 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 증후를 암시하는 증상을 나타내고 dsDNA에 대한 항체가 양성이라면 이 약의 투여를 중지해야 한다.

7) TNF-알파 길항제와 아나킨라(anakinra)의 병용투여: 에타너셉트(다른 TNF-알파 길항제)와 아나킨라를 병용투여

한 임상 시험에서 중대한 감염이 관찰되었으며, 에타너셉트 단독 요법에 비해 추가적인 유익성이 없었다. 에타너셉트와 아나킨라의 병용시 관찰된 이상반응의 특성때문에, 아나킨라와 다른 TNF 길항제와의 병용으로 인해 유사한 독성이 있을 수 있다. 이 약과 아나킨라의 병용투여가 권장되지 않는다.
8) TNF-알파 길항제와 아바타셉트(Abatacept)의 병용투여: TNF-알파 길항제와 아바타셉트를 병용투여한 경우는 TNF-알파 길항제를 단독으로 투여한 경우에 비해 중대한 감염을 포함한 감염의 위험의 증가와 연관되어 있다. 이러한 병용투여가 임상적인 효과를 상승시킨다는 증거는 없다. 따라서 TNF-알파 길항제와 아바타셉트(Abatacept)의 병용투여는 권장되지 않는다.
9) 수술: 이 약을 투여받은 환자에서 수술 절차의 안전성 경험은 제한적이다. 만일 수술 절차가 계획된다면 아달리무맙의 긴 반감기를 고려해야 한다. 이 약 투여동안 수술이 필요한 환자는 감염에 대해 면밀히 모니터링하고 적절한 조치를 취해야 한다. 이 약 투여동안 관절성형술을 받는 환자에 대한 안전성 경험은 제한적이다.
10) 소장 폐색증: 크론병의 치료에 반응하지 않은 환자는 외과적 치료를 요하는 고정된 섬유성협착을 보일 수 있다. 이 약이 협착을 일으키거나 악화시키지 않는다는 것을 나타내는 자료가 있다.
11) 간·신장애 환자: 이러한 환자군에 대해서 연구되지 않았으며 권장용량이 없다.
12) 이 약이 운전이나 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다.

5. 상호작용
1) 이 약은 류마티스관절염 환자에서 단독요법 및 메토트렉세이트와의 병용요법 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 병용투여시 상호작용이 나타나지 않았다.
이 약 단독투여에 비해 메토트렉세이트와 병용투여시 항체 생성율이 더 낮았다. 메토트렉세이트를 투여하지 않고 이 약 단독투여시 항체 생성율과 이 약의 제거율이 증가했으며, 아달리무맙의 효과는 감소했다.
2) 생백신과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.
3) 아나킨라와 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.
4) 약물/실험실 검사 상호작용: 이 약과 실험실 검사 사이에 알려진 간섭은 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부에 대한 이 약의 투여경험은 없다. 원숭이에 대한 발생독성시험에서 모체 독성, 배독성 또는 최기형성이 나타나지 않았다. 출생후 독성과 수정능력에 미치는 영향에 대한 전임상시험 자료는 없다. TNF알파 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.
2) 이 약이 모유로의 분비여부 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[다관절형 소아 특발성 관절염(4-17세) 제외].

8. 고령자에 대한 투여
이 약의 용량조절이 요구되지 않는다. 이 약의 임상시험에 참가한 환자 중 65세 이상이 10.8%이고 75세 이상이 약 2.3%였으며 이들 환자군과 더 젊은 환자군 사이에 전반적인 유효성의 차이는 관찰되지 않았다. 이 환자군에서 용량조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여시의 처치
임상시험 중 용량제한 독성은 관찰되지 않았다. 평가된 최고 용량은 10mg/kg의 수회 정맥투여였다. 과량투여의 경

우 이상반응의 증상이나 증후 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 3cm정도 떨어져서 주사한다.

2) 새로운 주사부위가 약하거나, 멍들거나, 충혈되거나 딱딱한 경우에는 투여해서는 안 된다. 투여전 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)를 통해 확인한다. 주사전 제품을 흔들거나 떨어뜨리지 않는다.

회색 뚜껑 및 자주색 뚜껑을 주사 직전에 제거한다.

3) 프리필드시린지

① 주사부위를 동봉된 알콜솜으로 닦는다. 주사바늘 덮개를 벗기고, 주사부위를 부드럽게 잡아 고정한 후 피부와 45도 각도로 주사한다.

② 주사기 바늘 커버는 건조고무(라텍스)를 함유하고 있으므로 이에 민감한 사람은 이를 취급하지 않아야 한다.

4) 펜(pen) 형

① 주사부위를 동봉된 알콤솜으로 닦는다. 회색 뚜껑 및 자주색 뚜껑을 주사 직전에 제거한다. 펜의 회색부분을 한 손으로 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(2로 표시됨)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.

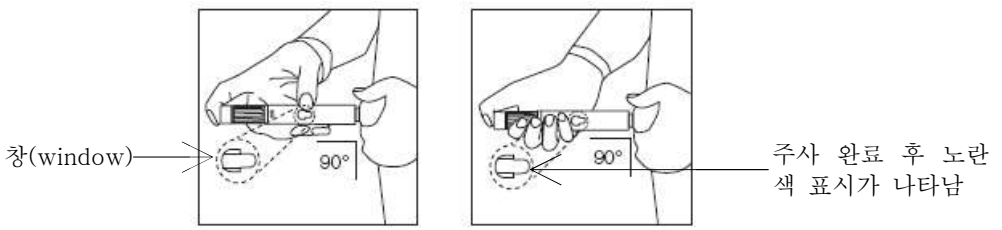
③ 한 손으로 주사부위의 깨끗한 피부를 아래 그림처럼 부드럽게 잡아 고정시킨다.

④ 펜의 흰색 끝부분을 창이 보이도록 하여 피부와 직각(90도)가 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 누른 후 약 10초간 유지하여 완전히 주사되도록 한다.

⑥ 주사동안 노란색 표시가 펜의 창내로 이동하며, 노란색 표시의 이동이 멈추면 주사가 끝난 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. 사용전까지 포장을 뜯지 않고 용기 상자내부에 보관한다.

12. 기타

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

□ 저장방법 및 사용기간

기허가 사항과 동일(제조일로부터 24개월, 밀봉용기, 냉장보관(2~8℃). 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가심사규정(식품의약품안전청고시 제2012-3호, 2012.2.16.) 제6 [별표 1] II. 자료 제출 의약품 2)당해 품목허가 변경

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
1. 새로운 효능·효과 제출자료	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	X
면제사유																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

* 자료제출 증명서 제출

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

•휴미라주40밀리그람(아달리무맙, 유전자재조합)은 TNF에 대한 단클론항체로서 TNF와 그 수용체의 결합으로 인해 유도되는 면역반응의 조절을 그 기전으로 하고 있으며, 국내에서는 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 건선을 적응증으로 품목허가 받았음.

•본 제제는 다관절형 소아 특발성 관절염에 대한 적응증 추가를 위해 다관절 소아 류마티스 관절염 소아 피험자를 대상으로 실시한 DE038_PK, DE038P_OLE 3상 임상 시험 2건의 시험결과를 제출하였음. PedACR30 반응 및 위약 대비 질병 악화 평가를 통해 본제제의 유효성을 확인하였음. 추가적으로 사용상의 주의사항을 변경하였음(의약품 등의 안전성·유효성 심사결과 통지서 ; 2012.3.23)

•또한 궤양성 대장염에 대한 적응증 추가를 위해 M06-826, M06-827 3상 임상 2건과 두 시험에 대한 장기적 안전성과 효과를 관찰한 M010-223 시험결과를 제출하였으며 2건의 3상 시험(M06-826, M06-827)에서 위약 대비 160/80/40mg regimen의 임상관해의 유의한 개선을 확인하였음. 임상 시험 완료 후 유효기간이 지난 시험약의 투여를 확인하였으며 M06-826, M06-827 시험에서 각각 4명, 5명, 그리고 연장시험에서 8명을 포함하여 총 17명의 피험자가 1일~372일이 지난 의약품을 총23회 투약되었음, 이는 3개의 임상시험에서의 전체 투약건수 **0.04%**에 해당함. 민감성 분석 결과 임상시험결과에 영향을 미치지 않았으므로 제출한 임상시험결과를 바탕으로 적응증 추가의 타당성이 인정됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 이 약은 TNF에 대한 단클론항체로서 TNF와 그 수용체의 결합으로 인해 유도되는 면역반응의 조절을 그 기전으로 하고 있음.

• 미국에서는 2002.12.31 성인 류마티스 관절염 치료제로 품목허가 되었고, EU에서는 2003.9.8에 품목허가되었으며, 2012.4.4에 궤양성 대장염의 적응증이 추가되었음. 국내에서는 2006.7.19 류마티스 관절염을 적응증으로 하여 품목허가 받았고, 이후 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 건선 적응증을 추가하였음.

1.2. 약리작용기전

•본 제제는 TNF에 특이적으로 결합하여 TNF와 세포표면의 TNF 수용체의 p55, p75와의 상호작용을 저해함.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

• 이 약은 주성분은 adalimumab으로 CHO 세포에서 발현시킨 재조합 인간 단클론항체이며 TNFα에 결합함.

3. 안정성에 관한 자료

•해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

•해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

• 해당사항 없음

6. 임상시험에 관한 자료

• 신청 효능·효과 : 다관절형 소아 특발성 관절염 및 궤양성 대장염 추가

(중략)

다관절형 소아 특발성 관절염

이 약과 메토트렉세이트를 병용하여 하나 이상의 DMARDs(disease modifying anti rheumatic drugs)에 대해 부적절한 반응을 보인 4-17세 소아 및 청소년에서 활성 다관절 소아 특발성 관절염의 치료.
이 약은 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 메토트렉세이트와 함께 지속적으로 투여하는 것이 부적절할 경우 단독 요법으로 투여할 수 있다. 이 약은 4 세 미만 소아를 대상으로 연구된 바 없다.

궤양성 대장염

코르티코스테로이드 및 6-MP(6-mercaptopurine) 또는 AZA(azathioprine)를 포함한 통상적인 치료에 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없거나 금기인 성인의 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료

• 신청 용법·용량 : 다관절형 소아 특발성 관절염 및 궤양성 대장염에 대한 용법용량 추가

(중략)

다관절형 소아 특발성 관절염

이 약은 4 세 미만 소아를 대상으로 연구된 바 없다. 체중 15 kg 미만 소아 환자대상 치료에 대한 가능한 데이터는 제한적이다.

4 - 12 세 다관절형 소아 특발성 관절염

4 - 12 세 다관절형 소아 특발성 관절염 환자에 대한 이 약 권장 용량은 24 mg/㎡ BSA(body surface area)에서 최대 아달리무맙 40 mg 단회 피하 주사를 통해 격주 투여한다. 주사 용량은 환자의 신장 및 체중에 따라 선택한다. (표 1).

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

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

* 최대 단회 투여량은 40mg(0.8ml)

13 - 17 세 다관절형 소아 특발성 관절염

13 - 17 세 청소년의 경우 체표면적과 상관없이 40 mg을 격주로 투여한다.

40 mg 용량을 모두 투여하는 환자의 경우 40 mg 펜과 40 mg 프리필드 시린지도 가능하다.

지금까지 나온 데이터에 따르면 임상 반응은 대체로 투여 12 주 이내에 도달한다. 이 기간 내에 반응을 보이지 않은 환자의 경우 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

궤양성 대장염

성인 중등도에서 중증의 궤양성 대장염에 대한 이 약의 권장 용량은 160mg을 투여하고(하루에 4번 주사하거나 이틀에 걸쳐서 2번씩 주사할 수 있다.) 첫 투여후 2주 후에 80mg을 투여한다. 유도요법 후, 이 약의 권장 용량은 40mg을 격주로 피하 주사한다.

유지요법동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다.

이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40mg 1주 1회로 증량하면 유용한 효과를 얻을 수 있다.

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

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

•다관절형 소아 특발성 관절형의 효능효과를 추가하기 위해 제출한 3상 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

임상 단계	시험번호	시험명 / 시험목적	피험자 수
1	DE038_PK	다관절 소아 류머티스 관절염 소아를 대상으로 인간 항 TNF 단클론 항체 아달리무맙의 안전성, 유효성, 약동학을 평가하는 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험	- 다관절 류마티스 관절염이 있는 소아 환자 - 무작위배정 133명
2	DE038P_OLE	다관절 소아 류머티스 관절염 소아를 대상으로 인간 항 TNF 단클론 항체 아달리무맙의 안전성, 유효성, 약동학을 평가하는 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험 (OLE 고정 용량 단계 16 주까지 interim)	고정용량 단계 106명

•궤양성 대장염의 효능효과를 추가하기 위해 제출한 3상 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

임상 단계	시험번호	시험명	시험디자인	피험자수 (계획/안전성분석)
3	M06-826	중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염 환자에서 임상적 관해 유도에 대해 인간 항 TNF 단일클론 항체 아달리무맙을 평가하는 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험	1차 목적 : 중등증에서 중증 활성 궤양성 대장염 환자에서 임상적 관해 유도에 대한 아달리무맙 2차 투여요법의 유효성 및 안전성 평가/ 공개 기간 동안 임상적 관해 유지에 대한 추가 정보 수집	561/576
3	M06-827	중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염 환자의 임상적 관해 유도 및 유지에 대해 인간 항 TNF 단일클론 항체 아달리무맙을 평가하는 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험	1 차 목적: 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염 (UC) 환자에서 임상적 관해의 유도 및 유지에 대한 아달리무맙의 유효성 및 안전성을 평가 2 차 목적: 피하 (SC) 투여 후 아달리무맙의 약동학 (PK) 평가	500/517
3	M010-223	궤양성 대장염 환자에 대한 반복 투여의 장기간 안전성 및 내약성을 평가하는 인간 항 TNF 단일클론 항체 아달리무맙 다기관 공개 시험	목적: M06-826 또는 Study M06-827에 참여해 성공적으로 종료한 궤양성 대장염 환자를 대상으로 아달리무맙 반복 투여의 장기적 반응 유지, 안전성, 내약성을 평가, 공개시험	600이상 /498

7. 국내외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 소아 궤양성 대장염에 대한 효능효과를 가지고 있는 레미케이드의 정보 제출.