의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.02.28.</td><td>접수번호</td><td>20240020292</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">(주)셀트리온</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">앱토즈마주80밀리그램(토실리주맙)(유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">토실리주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액주사제
1바이알(4밀리리터) 중 토실리주맙 80밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.2.12.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오허가TF</td><td>허가담당자</td><td>김미애 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유기시)유전자재조합의약품과
(위해성관리계획)바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유기시) 김영은 주무관, 강소영 주무관, 배창준 연구관, 김호정 과장
(위해성관리계획) 김보라 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>경인청 의료제품실사과</td><td>GMP
담당자</td><td>김민기 주무관, 조철호 주무관, 최선옥 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 류마티스 관절염(성인) - 메토트렉세이트(MTX)를 포함한 이전에 한 가지 이상의 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 불내성인 성인의 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료 - 메토트렉세이트와의 병용투여 시 관절손상 진행속도의 감소(X-선 측정결과)와 신체 기능의 향상 2. 전신형 소아 특발성 관절염 - 비스테로이드성 소염진통제(NSAID) 및 전신성 코르티코스테로이드(Corticosteroid)에 대한 반응이 적절하지 않은 2세 이상의 전신형 소아 특발성 관절염 환자의 치료 3. 다관절형 소아 특발성 관절염 - 메토트렉세이트(MTX)에 대한 반응이 적절하지 않은 2세 이상의 다관절형 소아 특발성 관절염 환자의 치료

○ 용법·용량

1. 류마티스 관절염(성인) • 이 약은 단독 투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARD와 병용 투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용 투여가 부적절한 경우에는 단독 투여할 수 있다. • 성인의 활동성 류마티스 관절염에 대해, kg(몸무게)당 8 mg을 4주 1회 정맥 투여하며, 100 kg 이상의 환자에 대해서는 정맥 투여 시 800 mg을 초과해서는 안 된다. • 간 효소의 상승, 호중구감소증 및 혈소판감소증 등의 실험실적 검사치 이상이 발생한 경우 용량 조절이 권장된다. • 투여 시 생리식염 주사액으로서 최종 100 mL가 되도록 희석하고, 1시간 이상 점적정주 한다.

2. 전신형 소아 특발성 관절염(2세 이상)
• 이 약은 메토트렉세이트와 병용 투여한다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용 투여가 부적절한 경우에는 단독 투여할 수 있다.
• 몸무게 30kg미만 : 전신형 소아 특발성 관절염에 대해, kg(몸무게)당 12mg을 2주 1회 정맥 투여한다.
• 몸무게 30kg이상 : 전신형 소아 특발성 관절염에 대해, kg(몸무게)당 8mg을 2주 1회 정맥 투여한다.
• 100 kg 이상의 환자에 대해서는 정맥 투여 시 800 mg을 초과해서는 안 된다.
• 간 효소의 상승, 호중구감소증 및 혈소판감소증 등의 실험실적 검사치 이상이 발생한 경우 용량 조절이 권장된다.
• 투여 시 생리식염 주사액으로서 최종 100 mL(몸무게가 30kg 미만인 경우 50mL)가 되도록 희석하고, 1시간 이상 점적정주 한다.

3. 다관절형 소아 특발성 관절염(2세 이상)
• 이 약은 메토트렉세이트와 병용 투여한다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용 투여가 부적절한 경우에는 단독 투여할 수 있다.
• 몸무게 30kg미만 : 다관절형 소아 특발성 관절염에 대해, kg(몸무게)당 10mg을 4주 1회 정맥 투여한다.
• 몸무게 30kg이상 : 다관절형 소아 특발성 관절염에 대해, kg(몸무게)당 8mg을 4주 1회 정맥 투여한다.
• 100 kg 이상의 환자에 대해서는 정맥 투여 시 800 mg을 초과해서는 안 된다.
• 간 효소의 상승, 호중구감소증 및 혈소판감소증 등의 실험실적 검사치 이상이 발생한 경우 용량 조절이 권장된다.
• 투여 시 생리식염 주사액으로서 최종 100 mL가 되도록 희석하고(몸무게가 30kg 미만인 경우 50mL), 1시간 이상 점적정주 한다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 악템라주(토실리주맙)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고
1) 감염
토실리주맙을 포함한 면역억제제를 투여 받은 환자들에서 심각하고 때로는 치명적일 수 있는 감염이 보고되고 있다. 활동성 감염이 있는 환자들에서는 토실리주맙 투여를 시작하지 않도록 한다.

환자에게 심각한 감염이 나타난 경우에는 감염이 통제될 때까지 이 약의 투여를 중단하도록 한다. 의료 전문가는 재발성 또는 만성 감염 병력이 있거나 쉽게 감염될 수 있는 기저 상태(예. 게실염, 당뇨병) 환자들에서 토실리주맙의 사용을 고려할 때에는 주의하도록 한다. 토실리주맙은 급성기 반응을 유발하는 사이토카인인 IL-6의 작용을 억제하여 급성 염증의 징후 및 증상이 억제되며 이로 인하여 감염의 발견이 늦어져 악화될 수도 있으므로 중등도에서 중증의 류마티스 관절염 환자 중 토실리주맙을 포함한 생물의약품 투여 시 심각한 감염을 적절한 시점에 발견하기 위하여 환자의 상태를 충분히 관찰하고 문진할 것을 권장한다. 환자의 감염 가능성에 대해 평가할 때에는 C-반응 단백질(CRP), 호중구, 감염의 징후 및 증상에 대한 토실리주맙의 영향이 고려되어야 하며 증상이 경미하여 급성기 반응으로 인정되지 않을 경우에도 백혈구 수, 호중구 수의 변동에 주의하고 감염이 의심될 경우 흉부 X선, CT 등의 검사를 통하여 적절한 처치를 하도록 한다. 신속한 평가와 적절한 치료가 이루어지기 위하여 감염을 암시하는 특정 증상이 나타날 때에는 즉시 의료 전문가에게 연락하도록 환자들을 지도한다.

2) 결핵

류마티스 관절염에 대한 다른 생물학적 치료에서 권장되는 것과 마찬가지로 토실리주맙 투여를 시작하기 전 잠복 결핵 감염에 대하여 검진해야 한다. 잠복 결핵이 있는 환자들은 토실리주맙 투여를 시작하기 전 표준 항결핵 요법으로 치료한다. 환자 개인에 적절한 결핵 치료 시작 여부를 결정하는데 있어 결핵 치료에 전문지식을 가진 의사와의 상담이 권고된다. 토실리주맙 투여를 시작하기 전 잠복 결핵 감염 검사 결과 음성인 환자를 포함하여 투약 중 결핵의 징후 및 증상에 대한 면밀한 모니터링을 해야 한다.

3) 바이러스 재활성화

류마티스 관절염에 생물학적 치료를 실시할 경우 바이러스 재활성화(예. B형 간염 바이러스)가 보고된 바 있다.

4) 게실염의 합병증

토실리주맙에 대해 게실염의 합병증으로서의 게실 천공이 드물게 보고되었다. 위장 궤양이나 게실염의 이전 병력이 있는 환자들에서는 주의해서 토실리주맙을 사용하도록 한다. 위장 천공과 연관될 수 있는 게실염의 초기 식별을 위하여 열을 동반한 복통, 출혈 및/또는 원인 불명의 배변 습관 변화와 같이 게실염의 합병증을 잠재적으로 보여주는 증상이 나타난 환자들은 즉시 검진해야 한다.

5) 아나필락시스를 포함한 과민반응

아나필락시스를 포함한 심각한 과민반응이 토실리주맙과 관계가 있음이 보고되었다. 해외의 시판 후 조사에서, 아나필락시스를 포함한 과민반응 및 사망사례가 토실리주맙을 단독 혹은 병용요법으로 투여하여 관절염 치료를 받은 환자에서 보고되었다. 아나필락시스를 포함한 과민반응은 이전에 과민반응이 나타난 경우와 아닌 경우 모두에서 발생하였으며 토실리주맙의 첫 점적주사 시 일찍이 발생한 바 있다. 이러한 반응은 환자가 스테로이드나 항히스타민제로 사전 치료를 했더라도 과민반응을 경험했다면 더 심각하거나 잠재적으로 치명적일 수 있다. 토실리주맙의 점적주사 시 아나필락시스를 적절히 관리하고 의학적 대처가 가능한 전문가에 의해 투여되도록 한다. 토실리주맙 피하 투여를 하는 동안 아나필락시스 반응이 나타나는 경우 즉시 적절한 치료를 할 수 있도록 한다. 만일 아나필락시스 반응이나 다른 심각한 과민반응/심각한 주사 부위 반응이 발생한다면 토실리주맙의 투여를 즉시 멈추고 투

여를 영구적으로 중단해야 한다. 토실리주맙에 대해 과민반응이 나타나는 것으로 알려진 환자에게는 토실리주맙을 투여해서는 안 된다.

6) 활동성 간 질환과 간 장애

활동성 간 질환자 또는 간 장애 환자에게 토실리주맙의 투여는 권장하지 않는다.

7) 간 효소 상승

임상시험에서 토실리주맙의 투여와 관련하여 간 손상은 진행되지 않는 일시적 또는 간헐적인 간 효소의 경미한 또는 중간 정도의 상승이 흔히 보고되었다. 잠재적 간독성 약물(예. MTX)과 토실리주맙을 병용투여 할 때 간 효소 상승의 빈도가 증가하는 것이 관찰되었다. 임상적으로 검사할 때, 빌리루빈을 포함한 다른 간 기능 검사들도 고려되어야 한다. ALT 또는 AST가 1.5 x ULN(정상 상한치)을 초과하여 상승한 환자들에서 토실리주맙의 투여를 고려할 때에는 주의해야 한다. ALT 또는 AST 기저치가 5 x ULN을 초과하는 환자들에 대해서는 치료가 권장되지 않는다. 류마티스관절염의 경우, 치료의 처음 6개월 동안은 매 4~8주마다 그 이후에는 매 12주마다 ALT 및 AST 수치를 검사하도록 한다. 간 효소에 근거한 변경 권장사항에 대해서는 '5. 일반적 주의' 항을 참고한다. 반복 검사로 확인한 ALT 또는 AST의 상승이 3~5 x ULN을 초과하는 경우에는 토실리주맙의 투여를 중단한다. 전신형 소아 특발성 관절염 및 다관절형 소아 특발성 관절염 치료의 경우, 2번째 투여시 ALT 및 AST 수치를 검사하도록 하고, 그 이후에는 '5. 일반적 주의' 항을 참고한다.

8) 혈액검사 이상

토실리주맙은 호중구감소증 발생을 높이며 혈소판 수 감소와 관련이 있다. 장기간 확장 연구 및 시판 후 임상경험에서 토실리주맙과 연관된 호중구감소증 관련 감염이 흔하지 않게 보고되었다. 토실리주맙으로 인한 혈소판의 감소는 임상시험에서 발생한 심각한 출혈과는 관련이 없다. 이전에 토실리주맙으로 치료 받지 않은 환자 중 절대 호중구 수(ANC)가 2 x 10^9/L 미만인 환자들에 대해서는 투여를 시작하는 것이 추천되지 않는다. 낮은 혈소판 수(즉 혈소판 수가 100 x $10^3/\mu$L 미만)의 환자들에서 토실리주맙 투여의 시작을 고려할 때에는 주의하여야 한다. 절대 호중구 수 0.5 x 10^9/L 미만 또는 혈소판 수 50 x $10^3/\mu$L 미만인 환자들에 대해서는 치료가 권장되지 않는다. 현재까지 토실리주맙을 가지고 진행한 임상시험에서 호중구감소와 심각한 감염증의 발생 간에 분명한 관련성은 없으나 심각한 호중구감소증은 중증의 감염 위험 증가와 관련이 있을 수 있다. 류마티스관절염의 경우, 치료 시작 4~8주 후에 그리고 그 이후에는 3개월마다 호중구와 혈소판을 측정한다. 절대 호중구 수 및 혈소판 수에 근거한 용량 조절 권장사항에 대해서는 '5. 일반적 주의' 항을 참고한다. 전신형 소아 특발성 관절염 및 다관절형 소아 특발성 관절염 치료의 경우, 2번째 투여시 호중구와 혈소판을 측정하고 그 이후에는 '5. 일반적 주의' 항을 참고한다.

9) 지질 매개변수의 상승

토실리주맙을 투여 받은 환자들에서 총 콜레스테롤, LDL, HDL, 중성지방(트리글리세리드)을 비롯한 지질 매개변수들의 상승이 관찰되었다. 대부분의 환자에서 죽종형성 지수는 증가하지 않았고 총 콜레스테롤 상승은 지질강하제에 의한 치료에 반응하였다. 토실리주맙 투여 시작 4~8주 후에 지질 매개변수들에 대한 평가를 수행하도록 한다. 환자들은 고지혈증 관리에 대한 가이드라인에 따라 관리되어야 한다.

10) 신경계 장애

토실리주맙이 탈수초질환에 끼치는 영향은 알려져 있지 않으나 다발성경화증 및 만성 염증

성 탈수초 다발신경병증이 류마티스 관절염 임상시험에서 드물게 보고되었다. 탈수초 질환이 강력히 의심되는 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링한다. 처방의는 기 질환자 혹은 최근 탈수초질환이 발병한 환자에서의 토실리주맙 사용을 주의하여야 한다.

11) 암

류마티스 관절염 환자들에서는 암 발생의 위험이 증가한다. 면역조절제는 암의 위험을 증가시킬 수 있다.

12) 예방접종

생백신 및 약독화 생백신과 토실리주맙의 동시 투여에 대한 임상적 안전성이 확립되지 않았으므로, 생백신 및 약독화 생백신을 토실리주맙과 동시 투여하지 않도록 한다. 무작위 공개 라벨 연구에서 류마티스 관절염 환자에게 23가 폐렴구균백신 및 파상풍 백신을 투여했을 때 토실리주맙과 MTX를 병용 투여한 군과 MTX를 단독 투여한 군에서 유사한 반응을 나타냈다.

생백신을 투여 받은 사람으로부터 토실리주맙을 투여 받은 환자로의 감염의 2차 전염에 대한 활용 가능한 자료는 없다. 토실리주맙을 투여 받은 환자에서의 예방접종 효과에 대한 자료는 없다. IL-6 억제가 새로운 항원에 대한 일반적인 면역반응을 방해할 수 있기 때문에 모든 환자에게는 토실리주맙의 투여를 시작하기 전 최신의 예방접종 가이드라인에 따라 예방접종을 진행하는 것이 추천된다. 생백신과 토실리주맙의 투여 시작과의 간격은 최신의 예방접종 가이드라인에 따라야 한다.

13) 심혈관 위험

류마티스 관절염 환자들은 심혈관 장애에 대한 위험이 증가한 상태에 있으므로 통상적인 표준 치료의 일부로서 위험 인자들(예. 고혈압, 고지혈증)을 관리하도록 한다.

14) TNF 저해제와의 병용

토실리주맙을 TNF 저해제나 류마티스 관절염에 대한 다른 생물의약품과 함께 사용한 경험은 없다. 토실리주맙을 다른 생물의약품과 함께 사용하는 것은 권장되지 않는다.

15) 대식세포 활성화 증후군

대식세포 활성화 증후군은 전신형 소아 특발성 관절염 환자들에서 발생할 수 있는 심각한 질환이다. 토실리주맙은 대식세포 활성화 증후군 환자들에 대해서는 연구된 바 없다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 심각한 감염증이 있는 환자(감염증이 악화될 우려가 있다)
2) 활동성 결핵 환자(증세를 악화시킬 우려가 있다)
3) 이 약 및 이 약의 성분에 과민증 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염 합병증이 있는 환자 또는 감염증이 의심되는 환자
2) 결핵의 기감염자(특히 결핵의 과거 병력이 있는 환자 및 흉부 X선상 결핵 치유 소견이 있는 환자)
3) 감염 감수성 증가 상태에 있는 환자
4) 간질성 폐렴의 기왕력이 있는 환자
5) 위장 궤양이나 장관 게실이 있는 환자

6) 백혈구 감소, 호중구 감소, 혈소판 감소가 있는 환자
7) 활동성 간 질환이나 간 장애가 있는 환자

4. 약물이상반응

1) 류마티스관절염 환자

(1) 토실리주맙을 투여한 성인 류마티스 관절염 시험대상자에 대한 임상 경험

류마티스 관절염 환자를 대상으로 토실리주맙 정맥 투여의 안전성이 5건의 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 시험에서 평가되었다.

이중 눈가림 대조 기간은 4건의 연구에서는 6개월이었고 2건의 연구에서는 최대 2년이었다. 이중 눈가림 대조 연구들에서 774명의 환자들이 토실리주맙 4 mg/kg을 MTX와 병용하여 투여 받았고 1,870명의 환자들이 토실리주맙 8 mg/kg을 MTX 또는 다른 DMARDs와 병행하여 투여 받았으며 288명의 환자들이 토실리주맙 8 mg/kg을 단독으로 투여받았다. 장기 노출 모집단에는 연구의 이중 눈가림 대조 기간이나 공개 라벨 연장 단계에서 토실리주맙을 최소 1회 투여 받은 모든 환자들이 포함되었다.

이 모집단의 환자 4,009명 중 3,577명이 최소 6개월 동안, 3,309명이 최소 1년 동안, 2,954명이 최소 2년 동안, 2,189명이 3년 동안 치료를 받았다.

가장 흔하게 보고된 약물이상반응(단독요법으로서 또는 DMARDs와 병행하여 토실리주맙을 정맥 투여한 환자의 5% 이상에서 발생)은 상기도 감염, 비인두염, 두통, 고혈압, ALT 증가였다. 표 1에 열거된 약물이상반응은 기관 계통 분류 별로 그리고 다음과 같이 정의된 빈도 범주 별로 제시된 것이다.

- 매우 흔함(≥ 1/10)
- 흔함(≥ 1/100 to < 1/10)
- 흔하지 않음(≥ 1/1,000 ~ < 1/100)

표 1. 이중 눈가림 대조 기간 동안 단독요법으로서 또는 MTX나 다른 DMARDs와 병용하여 토실리주맙을 투여 받은 류마티스 관절염 환자들에서 발생한 약물이상반응의 요약

기관 계통 분류	**매우 흔함**	**흔함**	**흔하지 않음**
감염	상기도 감염	연조직염, 폐렴, 구강 단순 포진, 대상 포진	게실염
위장관 장애		복통, 구강 궤양형성, 위염	구내염, 위궤양
피부 및 피하조직 장애		발진, 가려움, 두드러기	
신경계 장애		두통, 어지러움	
검사(investigations)		간 효소 증가, 체중 증가, 총 빌리루빈 증가*	
혈관 장애		고혈압	

혈액 및 림프계 장애		백혈구감소증, 호중구감소증	
대사 및 영양 장애	고콜레스테롤혈증*		고중성지방혈증
내분비 장애			갑상선 기능저하증
안과 질환		결막염	
전신 및 투여 부위		말초 부종, 과민반응, 주사 부위 반응	
호흡기, 흉부, 종격동 질환		기침, 호흡 곤란	
신장 질환			신결석증

* 일반적 실험실적 모니터링에 의해 수집된 수치상승들을 포함함

① 감염

6개월 대조 시험에서 모든 감염의 발생률이 위약 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 112건인데 비해 토실리주맙 8 mg/kg + DMARDs군에서는 100환자-년 당 127건으로 보고되었다. 장기 노출 모집단에서는 토실리주맙에 대한 감염의 총 발생률이 100환자-년 당 108건이었다. 6개월 대조 임상시험에서 심각한 감염의 발생률이 위약 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 3.9건인데 비해 토실리주맙 8 mg/kg + DMARDs군에서는 100환자-년 당 5.3건이었다. 단독요법 시험에서는 심각한 감염의 발생률이 토실리주맙 투여군에서는 100환자-년 당 3.6건, MTX군에서는 100환자-년 당 1.5건이었다. 장기 노출 모집단에서는 심각한 감염(세균, 바이러스, 진균)의 총 발생률이 100환자-년 당 4.7건이었다.

또 다른 24주 대조 임상시험에서 모든 감염의 발생률이 토실리주맙 8 mg/kg + DMARDs군에서 100환자-년 당 124.8건, 토실리주맙 162 mg 피하 투여 + DMARDs군에서 100환자-년 당 124.8건으로 보고되었으며 심각한 감염의 발생률이 토실리주맙 투여군에서는 100환자-년 당 3.5건, 토실리주맙 162 mg 피하 투여 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 3.1건이었다.

보고된 심각한 감염으로는 폐내 또는 폐외 질환이 존재하는 활성 결핵, 칸디다증 · 아스페르길루스증 · 콕시디오이데스진균증 및 폐포자충을 포함한 침습성 폐감염, 폐렴, 연조직염, 대상 포진, 위창자염, 게실염, 패혈증, 세균성 관절염이 있었는데 일부는 치명적 결과를 야기하기도 하였다. 기회 감염 사례들이 보고되었다.

② 위장 천공

6개월 대조 임상시험에서 토실리주맙 요법에 관한 위장 천공의 총 발생률은 100환자-년 당 0.26건이었다. 장기 노출 모집단에서는 위장 천공의 총 발생률이 100환자-년 당 0.28건이었다. 토실리주맙에 대한 위장 천공의 보고는 전신성 화농성 복막염, 하부 위장 천공, 누공 및 농양을 포함한 게실염의 합병증으로서 주로 보고되었다.

③ 주입 반응

6개월 대조 임상시험에서, 투여와 관련된 이상사례(투여 동안 또는 투여 후 24시간 이내에 발생된 선택 반응들)가 토실리주맙 8 mg/kg + DMARDs군 환자의 6.9%에서, 그리고 위약 +DMARDs군 환자의 5.1%에서 보고되었다. 투여 동안 보고된 사건들은 주로 고혈압이었다.

투여 완료 후 24시간 이내에 보고된 사건들은 두통과 피부 반응(발진, 두드러기)이었다. 이 사건들로 인해 치료가 제한되지는 않았다.

④ 아나필락시스 반응

토실리주맙과 연관된 아나필락시스를 포함한 임상적으로 유의한 과민반응과 투여 중지 요구는 24주 대조 임상시험에서 0.1%(3/2,644)로 보고되었고 모든 노출 모집단에서 0.2%(8/4,009)로 보고되었다. 또 다른 24주 대조 임상시험에서 토실리주맙 8 mg/kg + DMARDs군 환자의 1.1%(7/631), 토실리주맙 162 mg 피하 투여 + DMARDs군 환자의 0.8%(5/631)에서 보고되었다. 이러한 반응은 일반적으로 토실리주맙의 2~4번째 투여 시 관찰되었다. 심각한 과민반응이 발생한 경우 즉시 적절한 의학적 치료가 이루어져야 한다. 해외의 시판 후 조사에서 토실리주맙 투여 중 치명적인 아나필락시스 반응이 보고되었다.

⑤ 스티븐스-존슨 증후군

해외의 시판 후 조사에서 토실리주맙 투여 중 스티븐스-존슨 증후군이 보고되었다.

⑥ 면역원성

6개월 대조 임상시험에서 총 2,876명의 환자가 항 토실리주맙 항체에 대하여 검사되었다. 46명(1.6%)의 환자들에서 항 토실리주맙 항체가 발현되었다. 6명은 연관성이 있는 의학적으로 유의한 과민반응을 보였는데 그 중 5명은 치료를 영구 중지하였다. 30명(1%)의 환자들에서 중화 항체가 발현되었다.

⑦ 악성종양

24주의 대조 연구기간 동안 대조군의 환자가 8건의 악성종양을 진단 받은 것에 비하여 토실리주맙을 투여 받은 환자 중에서는 15건의 악성종양이 진단되었다. 노출량을 보정한 발생률은 토실리주맙 투여군(100환자-년 당 1.32 건) 및 위약과 DMARDs를 투여한 군(100환자-년 당 1.37건)이 서로 유사하였다. 모든 약물 노출 집단에서 24주의 대조 연구기간 동안 관찰된 악성종양의 발생 비율은 일정하게 유지되었다.

(2) 토실리주맙을 피하 투여한 성인 류마티스 관절염 시험대상자에 대한 임상 경험

류마티스 관절염 환자를 대상으로 토실리주맙을 피하 투여한 2건의 이중 눈가림, 대조, 다국가, 다기관 시험이 수행되었다. 1,262명의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 비열등성 시험으로 토실리주맙 162 mg 매주 피하 투여군과 토실리주맙 8 mg/kg 4주 간격 투여군의 유효성과 안전성을 비교하였다. 다른 한 가지의 시험은 위약 대비 우월성 평가 임상시험으로서 656명의 환자를 대상으로 토실리주맙 162 mg을 2주 간격으로 피하 투여하거나 위약을 투여하여 안전성과 유효성을 평가하였다. 두 건의 임상시험 모두에서 환자들은 비생물학적 DMARDs 제제를 투여 받은 배경이 있다.

임상시험 결과 토실리주맙의 안전성은 정맥 투여하는 토실리주맙의 알려진 안전성 프로파일과 유사하며 예외 사항으로 토실리주맙 피하 투여 시 좀 더 자주 주사 부위 반응이 발생하였다.

① 주사 부위 반응

매주 토실리주맙을 피하 투여한 군과 토실리주맙 투여군을 비교한 임상시험에서 6개월간의 대조기간 동안 주사 부위 반응의 빈도는 토실리주맙을 피하로 매주 투여한 군에서 10.1%(64/631)이며 토실리주맙 투여군에서 2.4%(15/631)이었다. 토실리주맙을 격주로 피하 투여한 군과 위약 투여군을 비교한 임상시험에서 관찰된 주사 부위 반응 발생비율은 토실리주맙을 격주로 피하 투여한 군과 위약 투여군이 각각 7.1%(31/437), 4.1%(9/218)이었다. 이러

한 주사 부위 반응(부종, 소양증, 통증 및 혈종 포함)은 경증에서 중등도로 나타났다. 대다수는 별도의 치료 없이 회복되었으며 약물 치료 중단이 필요하지 않았다.

② 면역원성

토실리주맙을 매주 피하 투여한 군과 토실리주맙 투여군을 비교한 임상시험에서 6개월간의 대조기간 동안 토실리주맙 피하 투여군에서는 0.8%(5/625) 및 토실리주맙 투여군에서는 0.8%(5/627)에서 항 토실리주맙 항체가 발생하였다. 이들 중 모두 중화 항체가 생성되었다. 토실리주맙 피하 투여군 0.2%(1/625)에서 IgE 동종형(isotype) 양성 반응이 나타났다.

토실리주맙을 격주로 피하 투여한 군과 위약 투여군을 비교한 임상시험에서 토실리주맙 피하 투여군은 1.6%(7/434) 위약 투여군은 1.4%(3/217)에서 항 토실리주맙 항체가 생성되었다. 이들 중 토실리주맙 피하 투여군은 1.4%(6/434), 위약 투여군은 0.5%(1/217)에서 중화 항체가 생성되었다. 토실리주맙 피하 투여군의 0.9%(4/434)에서 IgE 동종형(isotype) 양성 반응을 보였다. 모든 약물 노출군 중 토실리주맙을 피하로 투여 받은 1,454명의 환자 전체(> 99%)에 대해 항 토실리주맙 항체에 대한 검사를 진행하였다. 13명(0.9%)의 환자가 항 토실리주맙 항체가 생성되었으며, 그들 중 12명의 환자(0.8%)에서 중화 항체가 생성되었다. 비율은 토실리주맙 투여군에서 얻어진 것과 유사하였다. 항체의 생성이 이상사례 혹은 임상 반응의 감소에 끼치는 연관성은 발견되지 않았다.

2) 소아 특발성 관절염 환자

전신형 소아 특발성 관절염 환자 및 다관절형 소아 특발성 관절염 환자의 부작용은 성인 류마티스 관절염환자와 일반적으로 비슷하였다. 표 2에 열거된 약물이상반응은 기관 계통 분류 별로 그리고 다음과 같이 정의된 빈도 범주 별로 제시된 것이다.

• 매우 흔함(≥ 1/10)
• 흔함(≥ 1/100 to < 1/10)
• 흔하지 않음(≥ 1/1,000 ~ < 1/100)

표 2. 단독요법으로서 또는 MTX와 병용하여 토실리주맙을 투여 받은 전신형 소아 특발성 관절염 환자 및 다관절형 소아 특발성 관절염 환자들에서 발생한 약물이상반응의 요약

기관계통분류	**부작용**	**빈도**		
		매우 흔함	흔함	흔하지 않음
감염				
	상기도감염	다관절형 소아 특발성 관절염, 전신형 소아 특발성 관절염		
	비인두염	다관절형 소아 특발성 관절염 , 전신형 소아 특발성 관절염		
위장관 장애				

	오심		다관절형 소아 특발성 관절염	
	설사		다관절형 소아 특발성 관절염, 전신형 소아 특발성 관절염	
전신 및 투여 부위				
	주입관련 반응		다관절형 소아 특발성 관절염1, 전신형 소아 특발성 관절염2	
신경계 장애				
	두통	다관절형 소아 특발성 관절염	전신형 소아 특발성 관절염	
검사(investigations)				
	간 효소 증가		다관절형 소아 특발성 관절염	
	호중구 감소	전신형 소아 특발성 관절염	다관절형 소아 특발성 관절염	
	혈소판 감소		전신형 소아 특발성 관절염	다관절형 소아 특발성 관절염
	콜레스테롤 증가		전신형 소아 특발성 관절염	다관절형 소아 특발성 관절염

1. 다관절형 소아 특발성 관절염 환자의 주입관련반응은 두통, 오심, 저혈압을 포함한다.
2. 전신형 소아 특발성 관절염 환자의 주입관련반응은 발진, 두드러기, 설사, 상복부 불편, 관절통, 두통을 포함한다.

(1) 전신형 소아 특발성 관절염 환자

토실리주맙을 투여한 전신형 소아 특발성 관절염 시험대상자에 대한 임상 경험

전신형 소아 특발성 관절염 환자를 대상으로 토실리주맙 정맥투여의 안전성이 12주동안 2세~17세의 환자 112명에서 평가되었다. 12주의 이중눈가림 대조 연구들에서 75명의 환자들이 토실리주맙 8 mg/kg 또는 12 mg/kg 투여 받았다.

성인 류마티스 관절염 환자와 비교했을 때, 전신형 소아 관절염 환자는 비인두염, 호중구수의 감소, 간 효소 증가 및 설사는 발생 빈도가 높았고, 콜레스테롤 증가는 발생빈도가 낮았다.

① 감염

12주의 대조 시험에서 모든 감염의 발생률이 토실리주맙군에서는 100환자-년 당 344.7건, 위약군에서는 100환자-년 당 287.0건으로 보고되었다. 진행중인 공개 라벨 연장 단계(Part2)

에서, 감염의 총 발생률이 100환자-년 당 306.6건으로 유사하였다.
12주의 대조 시험에서 심각한 감염의 발생률이 토실리주맙군에서 100환자-년 당 11.5건 이었다. 1년의 공개 라벨 연장 단계 심각한 감염의 총 발생률은 100환자-년 당 11.3이었다. 보고된 심각한 감염은 성인 류마티스 관절염 환자에서 보여진 부작용과 유사하였다.
② 주입 반응
주입반응은 투여 동안 또는 투여 후 24시간 이내에 발생된 모든 반응들을 말한다. 12주의 대조 시험에서, 토실리주맙 투여군의 4%에서 이상사례가 발생하였다. 한 건의 심각한 반응(혈관 신경 부종)이 발생하였고 환자에게 투여를 중지하였다. 12주의 대조 시험에서, 토실리주맙 투여군의 16%와 위약군의 5.4%에서 이상사례가 발생하였다. 토실리주맙의 투여군에서의 이상사례는 발진, 두드러기, 설사, 상복부 불편, 관절통 및 두통을 포함하였다. 이 중 두드러기는 심각한 이상사례였다.
③ 과민 반응
토실리주맙과 연관된 과민반응과 투여 중지 요구는 공개 라벨 연구 및 대조연구에서 1% 미만(1명/112명)으로 보고되었다.
④ 면역원성
총 112명의 환자가 항 토실리주맙 항체에 대하여 검사되었다. 2명의 환자들에게 항 토실리주맙 항체가 발현되었다. 그 중 한 명은 과민반응을 보였으며, 투여를 중지하였다.
(2) 다관절형 소아 특발성 관절염 환자
토실리주맙을 투여한 전신형 소아 특발성 관절염 시험대상자에 대한 임상 경험
다관절형 소아 특발성 관절염 환자를 대상으로 토실리주맙 정맥투여의 안전성이 2세~17세의 환자 188명에서 평가되었다. 환자의 노출은 184.4 환자-년이었다.
성인 류마티스 관절염 환자와 비교했을 때, 다관절형 소아 관절염 환자는 비인두염, 두통, 오심 및 호중구수의 감소의 발생 빈도가 높았고, 콜레스테롤 증가는 발생빈도가 낮았다.
① 감염
모든 감염의 발생률이 토실리주맙군에서는 100환자-년 당 163.7건이었다. 가장 흔한 부작용은 비인두염과 상기도감염이었다. 심각한 감염의 발생비율은 토실리주맙 10mg/kg의 투여를 받는 30kg미만의 환자(100환자-년 당 12.2건)가 토실리주맙 8mg/kg의 투여를 받는 30kg이상의 환자(100환자-년 당 4.0건)의 발생비율보다 높았다.
투여중지가 발생하는 심각한 감염의 발생비율도 토실리주맙 10mg/kg의 투여를 받는 30kg미만의 환자(21.4%)가 토실리주맙 8mg/kg의 투여를 받는 30kg이상의 환자(7.6%)의 발생비율보다 높았다.
② 주입 반응
주입반응은 투여 동안 또는 투여 후 24시간 이내에 발생된 모든 반응들을 말한다. 모든 노출집단에서 11명의 환자(5.9%)가 이상사례를 경험하였고, 38명의 환자(20.2%)가 이상사례를 경험하였다. 투여 시 가장 흔한 이상사례은 두통, 오심, 저혈압이었고, 투여 후 24시간 이내에 발생된 가장 흔한 이상사례은 어지러움, 저혈압이었다.
일반적으로, 관찰된 주입 반응은 성인 류마티스 관절염 환자 및 전신형 소아 특발성 관절염 환자의 주입반응과 유사하였다.
③ 과민 반응
토실리주맙과 연관된 중요한 과민반응 및 투여중지는 보고되지 않았다.

④ 면역원성

10mg/kg의 투여를 받는 30kg미만의 환자 중 1명의 환자에서 항 토실리주맙 항체가 발현되었다. 과민반응은 없었다. 이후에 투여를 중지하였다.

3) 국내 시판 후 조사 결과 (악템라주(토실리주맙))

(1) 국내에서 6년 동안 류마티스 관절염 환자 1,007명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적 조사 결과, 이상사례 발현율은 23.24%(234명/1,007명, 397건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 9.73%(98명/1,007명, 139건)이며, 가려움증 1.09%(11명/1,007명, 12건), 발진 1.09%(11명/1,007명, 11건), 대상포진 0.50%(5명/1,007명, 6건), 백혈구감소증 0.50%(5명/1,007명, 5건), 인두염 0.40%(4명/1,007명, 5건), 상기도감염 0.30%(3명/1,007명, 5건), 기침, 근육통, 어지러움, 연조직염이 각각 0.30%(3명/1,007명, 3건), 폐렴, 말초부종이 각각 0.20%(2명/1,007명, 3건), 과립 백혈구 감소증, 접촉성 피부염, 홍반성 발진, 오심, 가슴 통증, 통증, 알레르기 반응, 오한으로 인한 떨림, 체중 증가, 얼굴 부종, 패혈증, 감염, 주사 부위 반응, 불면증, 류마티스성 관절염 악화가 각각 0.20%(2명/1,007명, 2건), 주사부위가려움 0.10%(1명/1,007명, 2건), 탈모, 국소 피부 반응, 그물 울혈반, 물집 발진, 표피 괴사 용해, 피부 묘기증, 기관지염, 가래 증가, 만성 폐쇄성 기도질환, 호흡 곤란, 복통, 궤양성 구내염, 구토, 궤양성 대장염, 소장염, 위창자 내 공기참, 관절통, 관절병증, 관절염, 근육염, 등 통증, 열, 결핵균 감염, 독감 유사 증후, 부종, 체온 감각 변화, 감각이상, 수막뇌염, 신경병증, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 상세 불명의 지질 대사 장애, 간기능이상, SGOT 증가, SGPT 증가, 간효소 증가, 빌리루빈혈증, 질소혈증, 농양, 주사 부위 발진, 백혈구 증가증, 심장혈관질환, 얕은 연조직염, 범혈구 감소증, 쏘임이 각각 0.10%(1명/1,007명, 1건) 보고되었다.

중대한 이상사례 발현율은 5.16%(52명/1,007명, 80건)이며, 폐렴 0.50%(5명/1,007명, 6건), 관절통 0.50%(5명/1,007명, 5건), 연조직염 0.40%(4명/1,007명, 4건), 골절, 패혈증, 수술적 중재가 각각 0.30%(3명/1,007명, 3건), 근육통, 상태 악화, 대상포진, 척추관 협착, 자궁 섬유종, 심근 경색증, 위궤양이 각각 0.20%(2명/1,007명, 2건), 관절병증, 관절염, 관절증, 근육염, 기관지염, 부비동염, 만성 폐쇄성 기도질환, 인두염, 폐질환, 구토, 복통, 설사, 위장관 출혈, 장 폐쇄, 출혈성 십이지장 궤양, 결핵균 감염, 독감 유사 증후, 말초 부종, 수근관 증후군, 오한으로 인한 떨림, 전신 부종, 감염, 농양, 얕은 연조직염, 추간판 탈출증, 주사 부위 염증, 두통, 수막뇌염, 다발성 골수종, 고혈압, 심장혈관질환, 범혈구 감소증, 용혈성 요독 증후군, 류마티스성 관절염 악화, 자가 항체 반응, 발진, 표피 괴사 용해, 저나트륨혈증, 혈장 삼투질 농도 감소, 부신기능부전, 급성 신부전, 폐색전증이 각각 0.10%(1명/1,007명, 1건) 보고되었다.

이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 1.69%(17명/1,007명, 24건)이며, 연조직염 0.30%(3명/1,007명, 3건), 폐렴 0.20%(2명/1,007명, 3건), 패혈증, 대상포진이 각각 0.20%(2명/1,007명, 2건), 관절통, 근육통, 만성 폐쇄성 기도 질환, 결핵균 감염, 독감유사증후, 오한으로 인한 떨림, 감염, 농양, 얕은 연조직염, 수막뇌염, 심장 혈관 질환, 범혈구 감소증, 류마티스성 관절염 악화, 표피 괴사 용해가 각각 0.10%(1명/1,007명, 1건) 보고되었다.

- 예상하지 못한 이상사례 발현율은 14.30%(144명/1,007명, 206건)이었고, 관절통 1.09%(11명/1,007명, 12건), 탈모 0.99%(10명/1,007명, 10건), 근육통, 소화 불량, 얼굴부종이 각각

0.70%(7명/1,007명, 7건), 관절병증 0.50%(5명/1,007명, 6건), 다리 통증, 등 통증, 가슴통증이 각각 0.50%(5명/1,007명, 5건), 통증, 골절, 불면증이 각각 0.40%(4명/1,007명, 4건), 관절염, 설사, 수술적 중재가 각각 0.30%(3명/1,007명, 3건), 골격통, 골다공증, 근육염, 상태 악화, 피부 결절, 손발톱 곰팡이증, 접촉성피부염, 홍반성발진, 위식도 역류, 기관지염, 감각 이상, 척추관 협착, 불안, 자궁 섬유종, 심근 경색증, 주사 부위 염증, 류마티스성 관절염 악화가 각각 0.20%(2명/1,007명, 2건), 손발톱 주위염 0.10%(1명/1,007명, 2건), 관절염 악화, 관절증, 근육 골격 통증, 병적 골절, 무력증, 부종, 상세 불명의 압통, 수근관 증후군, 알레르기 반응, 전신 부종, 체온 감각 변화, 건선, 그물 울혈반, 물집 발진, 습진, 여드름, 종기증, 지루, 진균 피부염, 표피 괴사 용해, 피부건성, 피부묘기증, 구강건조, 소장염, 위창자 내 공기참, 잇몸염, 장 폐쇄, 출혈성 십이지장 궤양, 치주 파괴, 궤양성대장염, 위장관출혈, 흑색변, 혀 질환, 가래 증가, 가래 질환, 만성 폐쇄성 기도 질환, 비염, 폐렴, 폐부종, 폐침윤, 감각 저하, 경련, 마비, 수막뇌염, 신경근병변, 신경병증, 편두통, 급성 신부전, 빈뇨, 소변 이상, 질소혈증, 방광염, 식욕 부진, 약물 의존, 상세 불명의 낭종, 얕은 연조직염, 찢긴 상처, 추간판 질환, 건성안, 고밀도지질 단백 감소, 당뇨 합병증, 저나트륨혈증, 체중 감소, 혈장 삼투질농도 감소, 농양, 쇼그랜 증후군, 중이염, 경부 림프절염, 림프절병증, 백혈구 증가증, 다발성 골수종, 자가항체 반응, 마이봄샘염, 백내장, 멍, 폐색전증, 부신기능 부전, 외음부 질환, 질염, 두근거림, 심혈관질환, 용혈성요독증후군, 쏘임, 귀울림, 정맥 질환이 각각 0.10%(1명/1,007명, 1건) 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 3.87%(39명/1,007명, 46건)이었다. 근육통 0.30%(3명/1007명, 3건), 가슴통증, 통증, 접촉성 피부염, 홍반성발진, 얼굴부종, 불면증, 류마티스성관절염악화가 각각 0.20%(2명/1007명, 2건), 관절통, 관절병증, 관절염, 근육염, 등통증, 부종, 알레르기반응, 체온감각변화, 탈모, 그물울혈반, 물집발진, 표피괴사용해, 피부묘기증, 궤양성대장염, 소장염, 위창자내공기참, 가래증가, 만성폐쇄성기도질환, 폐렴, 감각이상, 수막뇌염, 신경병증, 질소혈증, 얕은 연조직염, 농양, 백혈구증가증, 심혈관질환, 쏘임이 각각 0.10%(1명/1007명, 1건) 보고되었다.

중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 3.57%(36명/1,007명, 51건)이며, 관절통 0.50%(5명/1,007명, 5건), 골절, 수술적 중재가 각각 0.30%(3명/1,007명, 3건), 근육통, 상태 악화, 자궁섬유종, 심근경색증, 척추관 협착이 각각 0.20%(2명/1,007명, 2건), 관절병증, 관절염, 관절증, 근육염, 만성 폐쇄성 기도 질환, 폐렴, 기관지염, 폐부종, 얕은 연조직염, 추간판 질환, 수근관 증후군, 전신 부종, 설사, 출혈성 십이지장 궤양, 수막뇌염, 다발성 골수종, 농양, 류마티스성 관절염 악화, 자가항체 반응, 저나트륨혈증, 혈장 삼투질 농도 감소, 표피 괴사 용해, 부신기능 부전, 급성 신부전, 심혈관질환, 용혈성 요독 증후군, 주사 부위 염증, 폐색전증이 각각 0.10%(1명/1,007명, 1건) 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.79%(8명/1,007명, 10건)이며, 관절통, 근육통, 만성 폐쇄성 기도 질환, 폐렴, 얕은 연조직염, 수막뇌염, 농양, 류마티스성 관절염 악화, 표피 괴사 용해, 심혈관질환이 각각 0.10%(1명/1,007명, 1건)이었다.

(2) 국내에서 4년 동안 전신형 소아 특발성 관절염 환자와 다관절형 소아 특발성 관절염 환자 32명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 34.38%(11명/32명, 18건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 18.75%(6명/32명, 8건)이며, 관절통 12.50%(4명/32명, 4건), 성조숙증, 가슴통증, 두드러기, 발진이 각각 3.13%(1명/32명, 1건)가 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 9.38%(3명/32명, 4

건)이며, 골절, 관절통, 서혜부 탈장, 십이지장궤양이 각각 3.13%(1명/32명, 1건)가 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.
예상하지 못한 이상사례 발현율은 21.88%(7명/32명, 9건)이었고, 골절, 수두, 성조숙증, 림프절병증, 혈뇨, 서혜부 탈장, 두근거림, 십이지장궤양, 가슴통증이 각각 3.13%(1명/32명, 1건)가 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 6.25%(2명/32건, 2건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 9.38%(3명/32건, 3건)이며, 골절, 서혜부 탈장, 십이지장궤양이 각각 3.13%(1명/32건, 1건)가 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.
(3) 토실리주맙에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2018.8.31.)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 토실리주맙에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 없었다.

5. 일반적 주의

1) 토실리주맙은 TNF 저해제, IL-1R 저해제, 항 CD20 단일클론항체 및 선택적 공동 자극 조절제와 같은 생물학적 DMARD와의 병용 투여 시 면역 억제 및 감염이 증가할 가능성이 있어 토실리주맙과 이들 약물과의 병용 투여에 대해 연구한 바가 없다. 생물학적 DMARD와 토실리주맙과의 병용 투여는 피하도록 한다.
2) 절대 호중구 수(ANC) 2 x 10^9/L 미만, 혈소판 100 x $10^3/\mu$L 이하, 또는 ALT 또는 AST가 정상 상한치(ULN)의 1.5배를 초과하는 환자에게 토실리주맙의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.
3) 검사치 이상이 있을 경우 아래와 같이 용량을 조절한다.
(1) 류마티스관절염 환자
① 간 효소 이상

검사값	**조치**
> 1~3 x ULN	해당되는 경우 병용 MTX 용량을 조절한다. 이 범위 내에서 증가가 지속되는 경우에는 알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파라긴산 아미노전이효소(AST)가 정상화될 때까지 토실리주맙 투여를 중단하고 임상적으로 적절한 경우 투여를 재개한다.
> 3~5 x ULN (반복 검사로 확인한 값)	< 3 x ULN이 될 때까지 토실리주맙의 투여를 중단하고 > 1~3 x ULN에 대한 상기 권장사항을 따른다. > 3 x ULN의 증가가 지속되는 경우에는 토실리주맙의 투여를 중지한다.
> 5 x ULN	토실리주맙의 투여를 중지한다.

② 낮은 절대 호중구 수(ANC)
이전에 토실리주맙으로 치료받지 않은 환자 중 절대 호중구 수(ANC)가 2 x 10^9/L 미만의 환자에 대해서는 투여를 시작하는 것이 권장되지 않는다.

검사값	**조치**

(cells x 10^9/L)	
> 1	용량을 그대로 유지한다.
0.5 ~ 1	토실리주맙의 투여를 중단한다. ANC > 1 x 10^9/L로 증가할 때 토실리주맙의 투여를 재개한다.
< 0.5	토실리주맙의 투여를 중지한다.

③ 낮은 혈소판 수

검사값 (cells x $10^3/\mu$L)	조치
50~100	토실리주맙의 투여를 중단한다. 혈소판 수 > 100 x $10^3/\mu$L이 되었을 때 토실리주맙의 투여를 재개한다.
< 50	토실리주맙의 투여를 중단한다.

(2) 전신형 소아 특발성 관절염 환자

① 간 효소 이상

검사값	조치
> 1~3 x ULN	해당되는 경우 병용 MTX 용량을 조절한다. 이 범위 내에서 증가가 지속되는 경우에는 알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파라긴산 아미노전이효소(AST)가 정상화될 때까지 토실리주맙 투여를 중단한다.
> 3~5 x ULN	해당되는 경우 병용 MTX 용량을 조절한다. < 3 x ULN이 될 때까지 토실리주맙의 투여를 중단하고 > 1~3 x ULN에 대한 상기 권장사항을 따른다.
> 5 x ULN	토실리주맙의 투여를 중지한다. 검사치 이상에 대한 투여중지에 관한 사항은 환자 개개인에 대한 의학적 평가에 근거하여야 한다.

② 낮은 절대 호중구 수(ANC)

검사값 (cells x 10^9/L)	조치
> 1	용량을 그대로 유지한다.
0.5 ~ 1	토실리주맙의 투여를 중단한다. ANC > 1 x 10^9/L로 증가할 때 토실리주맙의 투여를 재개한다.
< 0.5	토실리주맙의 투여를 중지한다. 검사치 이상에 대한 투여중지에 관한 사항은 환자 개개인에 대한 의학적 평가에 근거하여야 한다.

③ 낮은 혈소판 수

검사값 (cells x $10^3/\mu L$)	조치
50~100	해당되는 경우 병용 MTX 용량을 조절한다. 토실리주맙의 투여를 중단한다. 혈소판 수 > 100 x $10^3/\mu L$이 되었을 때 토실리주맙의 투여를 재개한다.
< 50	토실리주맙의 투여를 중단한다. 검사치 이상에 대한 투여중지에 관한 사항은 환자 개개인에 대한 의학적 평가에 근거하여야 한다.

(3) 다관절형 소아 특발성 관절염 환자

① 간 효소 이상

검사값	조치
> 1~3 x ULN	해당되는 경우 병용 MTX 용량을 조절한다. 이 범위 내에서 증가가 지속되는 경우에는 알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파라긴산 아미노전이효소(AST)가 정상화될 때까지 토실리주맙 투여를 중단한다.
> 3~5 x ULN	해당되는 경우 병용 MTX 용량을 조절한다. < 3 x ULN이 될 때까지 토실리주맙의 투여를 중단하고 > 1~3 x ULN에 대한 상기 권장사항을 따른다.
> 5 x ULN	토실리주맙의 투여를 중지한다. 검사치 이상에 대한 투여중지에 관한 사항은 환자 개개인에 대한 의학적 평가에 근거하여야 한다.

② 낮은 절대 호중구 수(ANC)

검사값 (cells x 10^9/L)	조치
> 1	용량을 그대로 유지한다.
0.5 ~ 1	토실리주맙의 투여를 중단한다. ANC > 1 x 10^9/L로 증가할 때 토실리주맙의 투여를 재개한다.
< 0.5	토실리주맙의 투여를 중지한다. 검사치 이상에 대한 투여중지에 관한 사항은 환자 개개인에 대한 의학적 평가에 근거하여야 한다.

③ 낮은 혈소판 수

검사값 (cells x $10^3/\mu L$)	조치
50~100	해당되는 경우 병용 MTX 용량을 조절한다. 토실리주맙의 투여를 중단한다. 혈소판 수 > 100 x $10^3/\mu L$이 되었을 때 토실리주맙의 투여를 재

	개한다.
< 50	토실리주맙의 투여를 중단한다. 검사치 이상에 대한 투여중지에 관한 사항은 환자 개개인에 대한 의학적 평가에 근거하여야 한다.

4) 경증 신장 장애가 있는 환자들에 대해서는 용량 조절이 불필요하다. 중등도에서 중증의 신장 장애가 있는 환자들에서의 토실리주맙에 대한 연구는 이루어지지 않았다. 이러한 환자들에 대해서는 신장 기능을 면밀히 모니터링하도록 한다.
5) 아나필락시스성쇼크, 아나필락시양증이 나타나는 일이 있으므로 적절한 약물 치료(아드레날린, 부신피질호르몬제, 항히스타민제 등)나 긴급 처치를 즉시 실시할 수 있도록 해야 한다. 이상이 인정된 경우에는 즉시 투여를 중지한다.
6) 토실리주맙 정맥 투여 중 또는 투여 당일에 주입 반응(발열, 오한, 구역질, 구토, 두통, 발진 등)이 발현할 가능성이 있기 때문에 환자 상태를 충분히 관찰한 다음 이상이 인정된 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치(항히스타민제, 해열진통제 투여 등)를 실시한다.
7) 토실리주맙 피하 투여 후 주사 부위 반응(홍반, 소양감, 혈종, 종창, 출혈, 동통 등)이 나타난 것이 보고되었으므로 투여 시에는 주사 부위 반응의 발현에 주의하고 필요에 따라 적절한 처치를 행하여야 한다.
8) 감염증이 있는 환자에게 토실리주맙을 투여하는 것에 의해 감염증이 심각해질 우려가 있기 때문에 아래와 같은 점에 유의한다.
① 투여를 시작할 때 폐렴 등의 감염증의 유무를 확인한다. 덧붙여 류마티스 관절염의 임상증상(발열, 권태감, 림프절종창 등)은 감염의 증상과 유사하기 때문에 충분하게 판별하여야 한다.
② 감염 감수성 증가 상태에서는 기회 감염이 표면화할 우려가 있기 때문에, 투여를 피하는 것이 바람직하다. 덧붙여 림프구 수 감소가 계속될 경우(기준으로서 500/μL)는 투여를 시작하지 않는다.
③ 감염증이 있는 경우는 감염증의 치료를 우선으로 한다.
9) 류마티스 관절염에 대한 생물의약품을 투여 받은 B형 간염 바이러스 보균 환자 및 B형 간염 바이러스 감염의 기왕력이 있는(HBs 항원 음성이지만 HBc 또는 HBs 항체 양성)환자에 있어 B형 간염 바이러스의 재활성화가 보고되고 있다. 환자들은 토실리주맙 투여 시작에 앞서 HBV 감염 여부를 검사하여야 한다. B형 간염 바이러스 보균 환자 및 B형 간염 바이러스 감염 기왕력자에게 토실리주맙을 투여할 경우 최신 B형 간염 치료 가이드라인에 따른 간 기능 검사치나 간염 바이러스 지표의 모니터링을 하는 등 B형 간염 바이러스의 재활성화의 징후나 증상의 발현에 주의한다.
10) 토실리주맙의 투여에 의해 급성기 반응(발열, CRP 증가 등), 감염 증상이 억제되어 감염증 발견이 늦을 가능성이 있기 때문에 급성기 반응이 인정되지 않을 때에도 백혈구 수, 호중구 수를 정기적으로 측정하고, 이러한 변동 및 천명, 기침, 인두통 등의 증상으로 감염증이 의심되는 경우에는 흉부 X선, CT 등의 검사를 실시해 적절한 처치를 실시해야 한다. 또 호흡기 감염뿐만 아니라 피부 감염이나 요로 감염 등의 자타각 증상에 대해서도 주의하고

이상이 발견된 경우에는 신속하게 담당 의사에게 상담하도록 환자를 지도해야 한다.
11) 결핵의 기감염자에서는 증상의 표면화 및 악화의 가능성을 부정할 수 없기 때문에 토실리주맙의 투여에 앞서 결핵에 대한 충분한 문진(결핵의 기왕력, 결핵 환자와의 밀접한 접촉력 등), 흉부 X선 검사 및 투베르쿨린 반응 검사를 실시하고 적당히 흉부 CT 검사, 인터페론 감마 수치 측정(퀀티페론) 등을 실시하여 결핵 감염의 유무를 확인하여야 한다. 특히 결핵 감염이 의심되는 환자에게는 복수의 검사에 의해 적절하게 감염의 유무를 확인하고 결핵의 진료 경험이 있는 의사에게 상담하여야 한다. 또 결핵의 활동성이 확인되었을 경우에는 결핵의 치료를 우선시해야 한다. 덧붙여 환자에 대해 결핵의 증상이 의심되는 경우(지속하는 기침, 발열 등)는 신속하게 담당 의사에게 상담하도록 설명하여야 한다.
아래에 해당되는 환자는 원칙적으로 토실리주맙의 투여 시작 전에 적절한 항 결핵약을 투여한다.① 흉부영상검사에서 비활동성 결핵과 일치하거나 추정되는 음영을 갖는 환자② 결핵의 치료력(폐외결핵을 포함)을 갖는 환자③ 투베르쿨린 반응 검사나 인터페론 감마 수치 측정(퀀티페론) 등의 검사에 의해 기감염이 강하게 의심되는 환자④ 결핵환자와의 밀접한 접촉력을 갖는 환자
12) 토실리주맙 투여 중에는 생백신 접종에 의해 감염될 우려가 있으므로 생백신 접종은 실시하지 않도록 한다.
13) 임상시험에서 흉막염(감염증을 특정할 수 없었던 것을 포함)이 보고되었다. 투여 기간 중에 흉막염(소견 : 흉수 저장, 흉부통, 호흡 곤란 등)이 인정될 경우에는 그 병인을 충분히 판별하고 감염증이 아닌 경우도 고려하여 적절한 처치를 실시한다.
14) 총콜레스테롤수치, 중성지방(트리글리세리드) 수치, LDL 콜레스테롤수치의 증가 등 지질 검사치 이상이 나타나는 일이 있으므로 투여 개시 3개월 후를 기준으로 이후는 필요에 따라서 지질 검사를 실시하고 임상검사상 필요하다고 인정된 경우에는 고지혈증치료제의 투여 등 적절한 처치를 고려한다.
15) 간 장애를 일으킬 가능성이 있는 약제와 병용하는 경우나 활동성 간 질환 또는 간 손상 환자에게 투여하는 경우에는 트랜스아미나아제 수치 상승에 주의하는 등 관찰을 충분히 실시하고 이상이 인정된 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 실시해야 한다.
16) 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향에 관한 연구는 수행되지 않았다. 그러나 어지러움이 흔히 보고되었다는 점을 고려할 때 이 이상사례를 경험하는 환자들에게는 이상사례가 해소될 때까지 운전을 하거나 기계를 사용하지 말 것을 권하도록 한다.
17) 토실리주맙에 대한 의존이 야기될 가능성에 대한 연구는 수행되지 않았지만 이용 가능한 자료에 의거하여 토실리주맙의 치료에 의해 의존성이 야기된다는 증거는 없다.
18) 임상시험에서 심장애가 관찰되고 있으므로 환자 상태를 충분히 관찰하고 필요에 따라서 심전도 검사, 혈액검사, 흉부초음파검사 등을 실시하여야 한다. 심질환 합병증이 있는 환자에 투여할 경우 정기적으로 심전도 검사를 실시하고 그 변화에 주의한다.

6. 상호작용

상호작용연구는 성인을 대상으로만 수행되었다. 주 1회 10~25 mg MTX와 토실리주맙 단회용량 10 mg/kg의 병용 투여는, MTX 노출에 대하여 임상적으로 유의한 효과가 없었다. 집단 약동학 분석에서는 토실리주맙의 청소율에 대한 MTX, 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 코르티코스테로이드계 약물의 영향이 탐지되지 않았다. 토실리주맙은 TNF 저해제와 같은 생

물학적 DMARDs의 병용투여에 대해 연구된 바 없다. 간 CYP450 효소의 발현은 만성 염증을 자극하는 IL-6와 같은 사이토카인에 의해 억제된다. 그러므로 토실리주맙과 같은 강력한 사이토카인 억제 요법이 도입될 때 CYP450 발현이 역전될 수도 있다. 배양된 사람 간세포를 이용한 생체 외 연구들은 IL-6가 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 효소 발현의 감소를 야기함을 보여주었다. 토실리주맙은 이들 효소의 발현을 정상화한다. CYP2C8에 미치는 영향에 대해서는 알려지지 않았다.
류마티스 관절염 환자들에서의 연구에서는 토실리주맙 단회 용량 투여 1주일 후 심바스타틴(CYP3A4) 수치가 57% 감소했는데 이것은 건강한 시험대상자들에서 관찰된 농도와 비슷하거나 약간 더 높은 것이었다. 토실리주맙의 치료를 시작하거나 중지할 때 CYP450 3A4, 1A2, 2C9(즉 아토르바스타틴, 칼슘채널 차단제, 테오필린, 와파린, 페니토인, 사이클로스포린 또는 벤조디아제핀계)에 의해 개별적으로 조절되거나 대사되는 의약품을 투여 중인 환자들에 대해서는 치료 효과를 유지하기 위하여 용량을 증가시켜야 할 필요가 있을 수도 있으므로 모니터링 되어야 한다. 긴 반감기($t_{1/2}$)로 인해 CYP450 효소 활성에 대한 토실리주맙의 효과가 치료 중단 후에도 몇 주 동안 유지될 수 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임산부에서의 토실리주맙의 사용에 관한 충분한 데이터는 없다. 동물 연구에서는 고용량에서 자연유산/배태아 사망의 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 사람에 대한 잠재적 위험은 알려져 있지 않다. 가임 여성들은 치료 동안 및 치료 후 3개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 하며, 임산부는 치료적 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 투여하도록 한다(사이노몰거스 원숭이에 대해 토실리주맙이 태반 관문을 통과하는 것이 보고되고 있다).
2) 토실리주맙이 사람 모유로 배출되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 토실리주맙의 모유로의 배출에 관한 연구가 동물들에서 수행되지 않았다. 수유를 계속할 것인지 중지할 것인지 또는 토실리주맙으로 투여를 계속할 것인지 중지할 것인지에 대한 결정을 할 때에는 유아에 대한 수유의 편익과 여성에 대한 토실리주맙의 편익을 고려하여야 한다.

8. 소아에 대한 투여

저체중 출생아, 신생아 또는 영아에 대한 안전성은 확립되어있지 않다. 2세 미만의 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다. 피하 투여는 소아 환자를 대상으로 연구된 바 없다. 설치류에 대한 시험에서 토실리주맙은 어린 생쥐에게 독성을 나타내지 않았다. 특히 골격 성장, 면역 기능과 성적 성숙에 대한 장애가 없었다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하되어 있으므로 환자 상태를 충분히 관찰하면서 신중하게 투여해야 한다. 다국가 임상시험에서 토실리주맙을 투여 받은 2,644명의 환자 중 류마티스 관절염 환자 435명이 65세 이상이었으며 75세 이상은 50명이었다. 65세 이상에서 토실리주맙을 투여 받은 군에서 이상사례 발생 빈도는 65세 미만의 경우보다 높았다.

10. 임상 검사치에의 영향

1) 류마티스관절염 환자

(1) 호중구 감소

6개월 대조 시험들에서, 1 x 10^9/L 미만으로의 호중구 수 감소가 위약 + DMARDs를 투여 중인 환자들에서는 0.1% 미만으로 발생하였지만, 토실리주맙 8 mg/kg + DMARDs를 투여 중인 환자들에서는 3.4%에서 발생하였다. 1 x 10^9/L 미만의 절대 호중구 수가 나타난 환자의 대략 절반이 치료 시작 후 8주 이내에 이 상태에 도달하였다. 0.5 x 10^9/L 미만으로의 감소가 토실리주맙 8 mg/kg + DMARDs를 투여 받는 환자의 0.3%에서 보고되었다. 호중구성 백혈구 감소증이 있는 감염증이 보고되었다. 감염이 호중구성 백혈구감소증과 관련되었는지는 명확하지 않다. 모든 노출집단에서 호중구 수 감소의 패턴과 발생률은 6개월 대조 임상 시험들에서 나타난 것과 일관된 결과를 나타냈다.

(2) 혈소판 감소

6개월 대조 시험들에서 100 x $10^3/\mu$L 미만으로의 혈소판 수 감소가 위약 + DMARDs를 투여 중인 환자들에서는 1% 미만으로 발생하였지만 토실리주맙 8 mg/kg + DMARDs를 투여 중인 환자들에서는 1.7%에서 발생하였다. 모든 노출집단에서 혈소판 감소의 패턴과 발생률은 6개월 대조 임상시험들에서 나타난 것과 일관된 결과를 보였다. 시판 후 매우 드물게 범혈구감소증이 보고되었다.

(3) 간 효소 상승

6개월 대조 시험기간 동안 3 x ULN을 초과하는 ALT 또는 AST의 일시적 상승이 MTX를 투여 중인 환자들에서는 4.9%에서 관찰되었지만 토실리주맙 8 mg/kg을 투여 중인 환자들에서는 2.1%에서 관찰되었고 또 위약 + DMARDs를 투여 중인 환자들에서는 1.5%에서 관찰되었지만 토실리주맙 8 mg/kg + DMARDs를 투여 받는 환자들에서는 6.5%에서 관찰되었다. 토실리주맙 단독요법에 MTX와 같은 잠재적 간독성 약물을 병용하는 것은 이러한 상승의 빈도를 증가시켰다. 5 x ULN을 초과하는 ALT 또는 AST의 상승이 토실리주맙 단독요법 환자의 0.7%, 토실리주맙 + DMARDs 환자의 1.4%에서 관찰되었는데 이 환자들의 대다수가 토실리주맙의 치료를 영구 중지하였다. 이러한 상승은 임상적 관련성이 있는 직접 빌리루빈의 증가와 관련성이 없었을 뿐만 아니라 간염 또는 간 기능 부전의 임상적 증거와도 관련성이 없었다. 이중 눈가림 대조기간 동안 ULN을 초과하는 간접 빌리루빈의 상승이 발생하였는데, 일반적 실험실적 영역으로 수집된 것으로서 토실리주맙 8 mg/kg + DMARDs 환자의 6.2%에서 발생하였다. 총 5.8%의 환자가 ULN의 1~2배의 간접 빌리루빈 상승을 경험하였고, 0.4%는 2배 초과 상승되었다. 모든 노출집단에서 ALT 또는 AST 상승의 패턴과 발생률은 6개월 대조 임상 시험들에서 나타난 것과 일관된 결과를 보였다.

(4) 지질 매개변수의 상승

6개월 대조시험에서 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤 및/또는 HDL 콜레스테롤과 같은 지질 매개변수들의 증가가 흔하게 보고되었다. 임상시험에서 일반적 실험실적 검사를 통해 토실리주맙을 투여 받은 환자의 약 24%가 6.2 mmol/L 이상의 지속적인 총 콜레스테롤 증가를 경험했으며 15%가 4.1 mmol/L 까지 지속적인 LDL 증가를 경험했다. 지질 매개변수들의 증가는 지질강하제에 의한 치료에 반응하였다. 모든 노출집단에서 지질 매개변수 증가의 패턴과 발생률은 6개월 대조 임상 시험에서 나타난 것과 일관된 결과를 보였다.

(5) 암

토실리주맙에 노출 후 암의 발생 가능성을 평가하기에는 임상 자료가 불충분하다. 장기 안전성 평가는 진행 중이다.

2) 전신형 소아 특발성 관절염 환자

(1) 호중구 감소

12주의 대조 시험의 일반적인 실험실적 모니터링에서, 1 x 10^9/L 미만으로의 호중구 수 감소가 토실리주맙 투여 중인 환자의 7%에서 발생하였다. 위약 투여중인 환자들에서는 발생하지 않았다. 공개 라벨 연장 단계에서 1 x 10^9/L 미만으로의 호중구 수 감소는 토실리주맙 투여 중인 환자의 15%에서 발생하였다.

(2) 혈소판 감소

12주의 대조 시험의 일반적인 실험실적 모니터링에서, 100 x $10^3/\mu$L 미만으로의 혈소판 수 감소가 3%의 위약 투여 중인 환자와 1%의 토실리주맙 투여 중인 환자에서 발생하였다. 공개 라벨 연장 단계에서 100 x $10^3/\mu$L 미만으로의 혈소판 수 감소가 토실리주맙 투여중인 환자의 3%에서 발생하였다. 이와 관련된 출혈은 없었다.

(3) 간 효소 상승

12주의 대조 시험의 일반적인 실험실적 모니터링에서, 3 x ULN을 초과하는 ALT의 상승은 5%, 3 x ULN을 초과하는 AST의 상승은 3%의 토실리주맙 투여중인 환자들에서 발생하였다. 위약 투여 중인 환자에서는 발생하지 않았다. 공개 라벨 연장 단계에서 3 x ULN을 초과하는 ALT의 상승은 12%, 3 x ULN을 초과하는 AST의 상승은 4%의 토실리주맙 투여중인 환자들에서 발생하였다.

(4) 면역글로불린 G

치료기간 동안 면역글로불린 G의 농도가 감소되었다. 치료기간 중 15명의 환자에서 정상범위 이하의 면역글로불린 G 농도로의 감소가 발생하였다.

(5) 지질 매개변수의 상승

12주의 대조 시험의 일반적인 실험실적 모니터링에서, 1.5 x ULN을 초과하고 2.0 x ULN 이하인 총콜레스테롤의 증가가 1.5%의 토실리주맙 투여중인 환자들에서 발생하였다. 위약 투여 중인 환자에서는 발생하지 않았다. 1.5 x ULN을 초과하고 2.0 x ULN 이하인 LDL 콜레스테롤의 증가는 1.9%의 토실리주맙 투여중인 환자들에서 발생하였다. 위약 투여 중인 환자에서는 발생하지 않았다.

공개 라벨 연장 단계에서 지질 매개변수 증가의 패턴과 발생률은 12주의 대조군 결과와 일관된 결과를 보였다.

3) 다관절형 소아 특발성 관절염 환자

(1) 호중구 감소

일반적인 실험실적 모니터링에서, 1 x 10^9/L 미만으로의 호중구 수 감소가 토실리주맙 투여중인 환자의 3.7%에서 발생하였다.

(2) 혈소판 감소

일반적인 실험실적 모니터링에서, 50 x $10^3/\mu$L 미만으로의 혈소판 수 감소가 토실리주맙 투여중인 환자 1%에서 발생하였다. 이와 관련된 출혈은 없었다.

(3) 간 효소 상승

일반적인 실험실적 모니터링에서, 3 x ULN을 초과하는 ALT의 상승은 3.7%, 3 x ULN을 초과하는 AST의 상승은 1% 미만의 토실리주맙 투여중인 환자들에서 발생하였다.

(4) 지질 매개변수의 상승

일반적인 실험실적 모니터링에서, 1.5~2 x ULN을 초과하는 총콜레스테롤의 증가 및 1.5~2 x

ULN을 초과하는 LDL콜레스테롤의 증가가 토실리주맙 투여중인 환자들 중 1명(0.5%)에서 발생하였다.

11. 과량투여 시의 처치

토실리주맙의 과량투여에 대해 이용할 수 있는 자료는 제한적이다. 우발적 과량투여의 증례 1건이 40 mg/kg의 단회 용량을 투여 받은 다발성골수종 환자에서 보고되었다. 이상사례는 관찰되지 않았다. 최대 28 mg/kg까지의 단회 용량을 투여 받은 건강한 지원자들에서 중대한 약물이상반응이 관찰되지 않았다. 하지만 용량-제한 호중구감소증이 관찰되었다.
과량투여 시 환자에 대해 이상사례의 표시 및 증상에 대해 모니터링할 것을 권고한다. 이상사례가 발생한 환자는 적절한 증상 치료를 받아야 한다.

12. 적용상의 주의

1) 조제 시
① 희석 시 및 희석 후에 거품이 생길 수 있는 격렬한 진동을 주지 않는다(이 약은 폴리소르베이트를 함유하고 있으므로 거품이 일어나기 쉽다).
② 사용시 조제하고 조제 후는 신속하게 사용하며 잔액은 폐기한다.
2) 투여 시
① 이 약은 점적정주용으로서만 투여하고 피하・근육 내에는 투여하지 않는다.
② 다른 주사제, 수액 등과 혼합하지 않는다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 바이알은 냉장(2~8℃) 보관해야 하며 냉동하여서는 안 된다.
2) 바이알은 직사광선을 피해 외부 포장 상자에 넣어 보관해야 한다.
3) 육안 상 불투명 입자, 변색 또는 기타 이물질이 관찰된 경우에는 사용해서는 안 된다.
4) 조제된 제품 : 생리식염주사액(0.45% 및 0.9% 염화나트륨 주사액)으로 희석 조제된 용액은 2 - 8℃에서 4일, 30℃에서 6시간 동안 물리적 및 화학적으로 안정하다. 미생물학적 관점에서 희석 조제된 용액은 즉시 사용되어야 한다. 즉시 사용되지 않는 경우 사용 전 보관 시간 및 상태는 사용자의 책임이며 통제되고 검증된 무균 상태에서 희석되지 않으면 통상 2~8℃에서 24시간 이상 안정하지 않다.
5) 이 약에는 보존제가 들어있지 않다.

14. 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 환자 917명을 대상으로 각 제형별 약동학, 약력학, 면역원성 및 유효성에 대한 동등성을 평가하는 임상시험을 수행했다.
- 313명의 건강한 지원자를 대상으로 진행된 피하주사(SC) 제형의 임상약리시험에서 혈중농도 곡선하면적(AUC0-inf, AUC0-last) 및 최대 혈청농도(Cmax)에서 이 약과 대조약이 약물동태학적으로 동등함이 확인되었다.

- 133명의 건강한 남성 지원자를 대상으로 진행된 정맥주사(IV) 제형의 임상약리시험에서 혈중농도 곡선하면적(AUC0-inf, AUC0-last) 및 최대 혈청농도(Cmax)에서 이 약과 대조약이 약물동태학적으로 동등함이 확인되었다. - 471명의 중등도에서 중증의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 진행된 IV 제형의 치료적 확증시험에서 32주차에 DAS28점수의 베이스라인 대비 변화를 비교한 결과, 이 약과 대조약의 치료적 동등성이 입증되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용기간 : 제조일로부터 18개월 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관

○ 제조원

일부공정위탁제조(제조의뢰자) : ㈜셀트리온, 대한민국, 인천광역시 연수구 아카데미로51번길 20 일부공정위탁제조(제조자) : ㈜바이넥스, 대한민국, 인천광역시 연수구 갯벌로 3 일부공정위탁제조(제조자) : 삼성바이오로직스주식회사, 대한민국, 인천광역시 연수구 송도바이오대로 300 (송도동, 삼성바이오로직스)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목에 의한 재심사대상 의약품

○ **(위해성 관리계획)** 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2제1항제6호에 따른 위해성관리계획 제출 대상 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료	기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2024.2.28.				
보완요청 일자	2024.7.10.	2024.7.5.	2024.7.5.	2024.5.2.	2024.6.24.
보완접수 일자	2025.1.6.	2025.1.7.	2025.1.7.	2024.6.17.	2025.1.7.
최종처리 일자	2025.2.12.	2025.2.6.	2025.2.6.	2024.6.25.	2025.2.6.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1]에 따른 구분

제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 동등생물의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	×	△	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	×	×	○	×	○	×	○	×	○	○
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(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
      (4) 기준 및 시험방법
      (5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      (6) 시험성적에 관한 자료
      (7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      (8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      (1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      (2) 제조방법에 관한 자료
      (3) 기준 및 시험방법
      (4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      (5) 시험성적에 관한 자료
      (6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      (7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      (1) 장기보존시험
      (2) 가속시험자료
      (3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      (1) 장기보존시험
      (2) 가속시험자료

(3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

(1) 항원성시험

(2) 면역독성시험

(3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

(4) 의존성

(5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내 · 외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목인 앱토즈마주80밀리그램(토실리주맙)은 악템라주(토실리주맙)의 동등생물의약품으로 허가신청되었음. 대조약으로 사용한 EU-악템라는 국내 품목허가된 악템라와 동등성을 입증하여 대조약으로 타당성이 인정됨.
- 토실리주맙은 용해성 및 막결합 IL-6 수용체에 결합하여 IL-6 결합의 경쟁적 차단으로 IL-6 신호를 억제하는 단클론 항체임.
- 비임상 측면에서 대조약과 품질 비교 및 in vitro 약력학 비교를 실시하여 대조약과 차이가 없음을 확인하였음. 원숭이 반복투여 독성시험에서 피하투여시 시험약과 대조약은 모두 내약성이 있었으며 시험약과 대조약간 전신 노출이 유사했음.
- 대조약과의 임상적 동등성 평가를 위하여 비교 약동학 시험(정맥투여 및 피하투여) 및 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하였음.

- 건강한 성인을 대상으로 한 단회 피하투여 임상시험(CT-P47 1.1) 또는 정맥투여 임상시험(CT-P47 1.2)에서 일차 약동학 평가변수인 AUCinf 및 Cmax에 대한 90% CI가 모두 사전 지정된 동등성 기준 [0.80, 1.25]내에 포함되어, 시험약과 대조약 간 약동학적 동등성을 피하 및 정맥 투여 경로 모두에서 입증하였음.
- 중증 또는 중증도의 류마티스 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험(CT-P47 3.1)에서 1차 유효성 평가변수(제12주 DAS28(ESR)의 기저치 대비 변화)의 통계적 분석 결과는 대조약과의 동등성을 입증하여 임상적 유사성을 보였음.
- 각 임상시험에서 안전성 프로파일은 대조약과 유사하였음.
- 면역원성 측면에서 항약물항체(ADA), 중화항체(NAb) 양성 비율은 대조약과 차이를 보이지 않았음.

- 토실리주맙의 작용기전과 관련된 생물학적 특성에 대한 유사한 물리화학적, 생물학적 활성 비교동등성 결과는 류마티스 환자를 대상으로 한 임상시험 결과를 다른 적응증에 외삽할 수 있음을 뒷받침함.
- 이상의 결과에서 앱토즈마주80밀리그램은 국내 허가된 악템라주의 동등생물의약품으로서 신청 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항의 신청사항은 타당함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 앱토즈마주80밀리그램(토실리주맙)(유전자재조합)
  (기타 명칭: CT-P47)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역조절제
- 약리작용 기전

토실리주맙은 인간 IL-6R의 IL-6 결합부위를 인식하고 IL-6 결합부위의 경쟁적 차단으로 IL-6 신호를 억제한다. 토실리주맙은 특히 용해성 및 막결합 IL-6 수용체(soluble and membrane-bound IL-6 receptor, sIL-6R 및 mIL-6R)에 결합하므로 각각 mIL-6R 또는 gp130을 발현하는 세포에서 전형적인 신호전달 및 트랜스 신호전달을 둘 다 억제한다.

1.2. 기원 및 개발경위

• 악템라주의 동등생물의약품으로 개발하였으며, 80mg 토실리주맙을 함유한 바이알로 제공된다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

• 대조약인 악템라주는 류마티스 관절염, 전신형 소아 특발성 관절염, 다관절형 소아 특발성 관절염으로 품목허가 되어있다. 신청한 앱토즈마주의 효능효과와 용법용량은 악템라주의 기허가 사항과 동일하다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• 임상시험계획 승인

- (2021.12.6.) 건강한 시험대상자에서 두 가지 토실리주맙 피하 주사 제형(CT-P47 및 EU 승인 로악템라)의 약동학 및 안전성을 비교하는 제1상, 무작위배정, 이중눈가림, 2개군, 평행군, 단회 투여 임상시험
- (2022.9.28.) 건강한 시험대상자를 대상으로 CT-P47의 자동주사기와 사전 충전형 주사기의 약동학 및 안전성을 비교하기 위한 제1상, 무작위배정, 공개, 2개군, 평행군, 단회 투여 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

• 명칭 : 토실리주맙

• 일반명 : 토실리주맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

• L-히스티딘, L-히스티딘염산염수화물, L-메티오닌, L-트레오닌, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(순도, 삼투압)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : -45－-35℃, 제조일로부터 36 개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40±5℃	원료의약품 보관 용기와 동일 재질의 용기	공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 36개월 장기보존시험 결과를 제출하였으며 기준내 적합하였음
중간조건시험	5±3℃		공정을 대표할 수 있는 배치의 12개월 중간시험 자료를 제출하였음
가속시험	25±2 ℃/60±5 RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 6개월 가속시험 결과를 제출하였음
가혹시험	40±2 ℃/ 75±5 % RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 3개월 가혹시험 결과를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		공정을 대표할 수 있는 배치의 광안정성 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간: 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 18개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	바이알	공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 18개월 장기보존시험 결과를 제출하였으며 기준내 적합하였음
가속시험	25±2℃/60±5% RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2℃/75±5% RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 3개월 가혹시험 결과를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 4주 반복투여 독성시험 자료 제출
- 요약표

구분	종	군당 마릿수	투여 경로	투여기간	투여량 (mg/kg)	GLP	Study#	시험결과

구분	종	군당 마릿수	투여 경로	투여기간	투여량 (mg/kg)	GLP	Study#	시험결과
반복	사이노몰거스 원숭이	3마리/군/성별	SC	4주 (주1회 SC투여)	0, 100 mg/kg	○	AA44AA	시험약과 대조약의 100 mg/kg/dose 피하 투여는 폐사, 임상 관찰, 체중, 사료 섭취, 혈액학적 지표에 영향을 미치지 않았다. 부형제 투여 군과 비교시 피브리노겐 감소, 글로불린 감소, AST, ALT 증가, 소변량 감소 등이 나타났으나 독성학적으로 유의미한 것으로 판단되지 않았으며 CT-P47 또는 EU-악템라간 유사한 경향을 나타냈다.

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

CT-P47 또는 EU-악템라(162mg/0.9mL PFS) 관련 사망률, 임상 소견, 체중 변화, 음식 섭취, 검안경 검사, ECG 매개변수, 혈액검사, 육안 또는 현미경상 차이는 관찰되지 않았다.

시험 기간 동안 피브리노겐 수치 감소, 글로불린 감소, 알부민/글로불린 비(A/G 비) 증가, 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT), 아스파르테이트 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST) 및 크레아티닌 키나아제 증가, 소변량 감소, 장기 중량(신장, 뇌하수체, 비장 및 자궁)의 차이의 소견이 관찰되었다. 단, 이러한 소견은 독성학적으로 관련 있는 것으로 간주되지는 않았다.

CT-P47로 치료받은 수컷의 경우 제8일에 피브리노겐 수치의 통계적으로 유의미한 대조군(부형제) 대비 감소가 관찰되었으며, EU-악템라로 치료받은 수컷에서 유의하지는 않았으나 피브리노겐 수치 감소가 제8일에 관찰되었다. CT-P47 및 EU-악템라로 치료받은 수컷 및 암컷의 경우 제28일에 피브리노겐 수치의 통계적으로 유의한 대조군(부형제) 대비 감소가 관찰되었으나, 피브리노겐 수치의 평균이 검사 전 평균에 미달했고 제8일 평균에 비해 소폭 증가했다. CT-P47과 EU-악템라 간에 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 치료 종료 시 관찰된 경미한 증가는 다른 응고검사 매개변수에서 변화가 관찰되지 않았고 이 소견을 설명할 수 있는 장기 변화가 없었다는 사실을 감안할 때 독성학적 관련성은 없는 것으로 간주된다.

CT-P47로 치료받은 수컷들 중 4번과 6번 동물의 감소로 인해 제8일 및 제28일에 대조군(부형제)과 비교하여 통계적으로 유의미한 글로불린의 감소가 관찰되었으며, 결과적으로 주로 수컷 1마리(동물 번호 4-21783)로 인해 A/G 비가 증가했다. 또한 암컷 1마리(동물 번호 13-36777)로 인해 CT-P47로 치료받은 암컷에서 글로불린이 감소하고 A/G 비가 증가했으나 통계적으로 유의하지는 않았다. CT-P47과 EU-악템라 간에 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 제8일의 글로불린 변동 크기, 치료 종료 시 감소가 관찰되지 않았다는 사실, 치료 기간 중에 또는 조직 및 장기의 현미경 평가 중에 평가된 이러한 소견을 설명할 수 있는 다른 매개변수 소견이 없었다는 사실을 감안할 때 이러한 변화는 독성학적으로 관련 없는 것으로 간주된다.

대조군(부형제)과 비교했을 때 통계적으로 유의한 차이는 없었으나 CT-P47로 치료받은 암컷 1마리(동물 번호 15-88940)에서 제28일에 ALT, AST 및 크레아티닌 키나아제의 증가가 관찰되었다. 조직이나 장기에서 이러한 변화를 설명할 수 있는 변화가 관찰되지 않았으므로 이러한 증가는 독성학적으로 관련 없는 것으로 간주된다.

CT-P47로 치료받은 수컷의 경우 대조군(부형제)과 비교하여 통계적으로 유의미한 소변량의 감소가 관찰되었으며, EU-악템라로 치료받은 수컷에서 유의하지는 않았으나 소변량 감소가 관찰되었다. CT-P47과 EU-악템라 간에 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. EU-악템라로 치료받은 암컷 1마리는 치료 전 수치에 비해 치료 종료 시 소변량이 소폭 감소한 것으로 나타났다. 장기와 조직에는 변화가 없었으므로 이러한 차이는 독성학적으로 관련 없는 것으로 간주되었다.
장기 중량의 경우 대조군(부형제)에 비해 CT-P47 및 EU-악템라로 치료받은 수컷에서 종단 체중에 비해 신장 중량이 감소하였으며, EU-악템라로 치료받은 암컷에서 종단 체중에 비해 뇌하수체 중량이 증가하였다. CT-P47로 치료받은 군에 비해 EU-악템라로 치료받은 군에서 수컷의 비장 중량(절대, 체중 및 뇌 중량 대비 상대) 감소와 암컷의 체중 대비 뇌하수체 중량 증가, 암컷의 체중 대비 자궁 중량 증가가 관찰되었다. CT-P47 또는 EU-악템라 치료에 기인할 수 있는 육안상 또는 현미경상 소견이 없었기 때문에 장기 중량에서 검출된 CT-P47과 EU-악템라의 차이는 부수적인 것으로 간주되어 독성학적 우려는 없는 것으로 판단되었다.
전반적으로 CT-P47과 EU-악템라 간에 독성학적으로 유의미한 차이는 없었다.

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식・발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

4.2.5. 국소내성

CT-P47의 반복 SC 주사에 대한 국소 내성은 4주 반복 투여 독성시험의 일환으로 평가되었다. CT-P47 비임상 DP 또는 EU-악템라 중 하나를 투여하였을 때, 대조군(부형제)과 비교하여 투여 부위 소견에서 독성학적으로 유의한 차이는 없었다.

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 사이노몰거스 원숭이에서 100mg/kg의 피하 반복투여 독성시험을 수행하였으며 시험약과 대조약 간 유의한 안전성의 차이는 나타나지 않았음.
  부형제 투여군과 비교시 피브리노겐 감소, 글로불린 감소, AST, ALT 증가, 소변량 감소 등이 나타났으나 조직 및 장기에 영향이 없어 독성학적으로 유의미한 것으로 판단되지 않았으며, CT-P47 또는 EU-악템라간 유사한 경향을 나타냈음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 앱토즈마와 악템라의 비교동등성을 평가하기 위하여, 일련의 시험관 내(in vitro) 효력시험을 수행하였다.

5.2. 효력시험

- 다음과 같은 시험을 수행하였으며 해당 자료는 모듈 3에도 제출되었다.
- in vitro 시험 개요

Study Design	Test System	Testing Facility
Primary Pharmacodynamics		
sIL-6R binding assay (ELISA)	*In vitro* (2-way using CT-P47 and EU-RoActemra)	CELLTRION
Cell-based mIL-6R binding assay (CELISA)		
Inhibition of IL-6-mediated cell proliferation assay		
Competition assay of IL-6 and CT-P47 binding to IL-6R		
Dissociation assay of IL-6 from IL-6/sIL-6R complex		
C1q binding assay (ELISA)		
FcγRI binding affinity (SPR)		
FcγRIIa binding affinity (SPR)		
FcγRIIb binding affinity (SPR)		
FcγRIIIa (F-type) binding affinity (SPR)		
FcγRIIIa (V-type) binding affinity (SPR)		
FcγRIIIb binding affinity (SPR)		
FcRn binding affinity (SPR)		
Secondary Pharmacodynamics		
No secondary pharmacodynamic studies have been performed.		

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 별도의 안전성 약리학 시험은 수행되지 않았다. 4주 반복투여 독성시험에서 심전도 및 심박수를 평가하였으며 100/kg/dose CT-P47 또는 EU-악템라를 투여받은 동물에서 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 4주 반복투여 독성시험에서 독성동태를 측정하였다.

CT-P47 또는 EU-악템라(로악템라)의 독성 및 TK를 평가하기 위해 28 일 GLP 시험에서 시험물질을 0 및 100mg/kg/용량의 용량 수준으로 시노몰구스 원숭이에게 SC 주사로 매주 투여했다. 총 18마리의 시노몰구스 원숭이가 독성 및 TK평가에 포함되었다(100mg/kg/dose 군 3마리/성별, 0mg/kg/dose 군 3마리/성별)(표 2.6.4-1). 제1일 및 제22일 투여 전, 각 투여 후 2, 8, 24, 48, 72, 96, 120 및 168시간에 TK 분석을 위해 혈액 검체를 채취했다. CT-P47 또는 EU-악템라 혈청 농도의 정량 하한은 150ng/mL였다. ADA의 존재를 나타내는 노출 변화가 있을 경우를 대비하여 제1일(투여 전) 및 제 28일(치료 종료)에 각 동물에서 항약물 항체(ADA) 분석을 위한 혈액 검체를 채취했으나, 제 1일 및 제 22일에 노출에 관찰된 변화가 없었기 때문에 ADA는 평가되지 않았다.

부형제 대조군에서 CT-P47 또는 EU-악템라의 모든 혈청 농도 값은 정량 하한(LLOQ) 미만이었다. 최대

혈중 농도가 관찰되기까지 소요된 시간(T_{max})은 CT-P47과 EU-악템라 간에 유사했다. AUC_{0-168} 및 C_{max}의 노출 차이는 0.9에서 1.1사이의 비로 수컷과 암컷 간에 차이가 관찰되지 않았다. 반복투여 후, AUC0-168 및 Cmax에 대한 토실리주맙 노출은 CT-P47의 경우 1.9~3.0, EU-악템라의 경우 2.0~2.7의 비로 제 1일보다 제 22일에 2~3배 더 높았다. 전반적으로 CT-P47과 EU-악템라는 유사한 TK를 보였다.

표 2.6.4-2: 원숭이 혈청 중 평균 CT-P47 또는 로악템라 독성동태 매개변수 요약

Interval (Day)	Dose Level (mg/kg)	Parameters	CT-P47		RoActemra	
			Male (n=3)	Female (n=3)	Male (n=3)	Female (n=3)
1	100	T_{max} (h)#	72	72	72	96
		AUC_{0-168} (μg*h/mL)	93706.913	86559.064	119223.191	111004.496
		C_{max} (μg/mL)	717.284	652.574	861.222	850.002
22	100	T_{max} (h)#	72	72	48	72
		AUC_{0-168} (μg*h/mL)	230128.938	243995.869	281504.304	260271.009
		C_{max} (μg/mL)	1586.878	1703.699	1986.461	2019.956

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 약리시험자료는 모듈3에 제출되었으며 시험약과 대조약 간 동등성에 대하여 검토되었다. 다양한 in vitro 약리시험을 수행하여 시험약과 대조약간 생물학적 특성의 동등성을 입증하였으며 타당함.
- 4주 반복투여 독성시험에서 독성동태를 측정하였으며, 100mg/kg을 반복 피하투여시 CT-P47의 AUC_t, C_{max} 값은 EU-악템라보다 살짝 낮았으나 전반적으로 유사한 TK 결과를 나타냈음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 실태조사를 완료하였음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 5건(1상 3건, 3상 2건)

동등성 비교 시험

- 1상 임상시험(CT-P47 1.1) : 건강한 성인 대상, 단회 피하투여
- 1상 임상시험(CT-P47 1.2) : 건강한 일본 남성 대상, 단회 정맥투여
- 3상 임상시험(CT-P47 3.1) : 류마티스 관절염 환자 대상, 정맥투여

AI 제형 관련 시험

- 1상 임상시험(CT-P47 1.3) : (PFS vs AI PK비교) 건강한 성인 대상, 단회 피하투여
- 3상 임상시험(CT-P47 3.2) : (AI 사용성 시험) 류마티스 관절염 환자 대상, 피하투여

단계	임상시험	디자인	시험대상자 수	투여용량, 투여기간	주요 결과
1상	CT-P47 1.1	무작위배정, 이중눈가림, 2파트, 평행군, 단회	총 271명 - 파트1(안전성) : 29명 (CT-P47군 14명, EU악템라군 15명)	162mg, 단회 피하투여	• 파트1에서 시험약의 초기 내약성 및 안전성을 확인하였음. • 파트2에서 CT-P47은 EU악템라와 비교 시 AUC_{0-inf}, AUC_{0-last}, C_{max}의 geometric

		투여	- 파트2 : 289명 CT-P47군 146명, EU 악템라군 143명)		LSMeans 비율의 양측 90% CI가 사전 정의된 동등성 마진인 0.80에서 1.25내에 포함되었음.
1상	CT-P47 1.2	무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 단회 투여	총 133명 CT-P47, EU악템라, US 악템라 1:1:1배정 (각 45, 44, 44명)	8mg/kg, 단회 정맥주입	• CT-P47, EU악템라, US악템라에서 AUCinf, Cmax의 각 쌍별 비교에서 geometric LSMeans 비율의 양측 90% CI가 사전 정의된 동등성 마진인 0.80에서 1.25내에 포함되었음.
3상	CT-P47 3.1	무작위배정, 이중눈가림, 다기관	류마티스 관절염 환자 총 471명 (CT-P47군 234명, EU 악템라군 237명)	8mg/kg, Q4W 정맥주입 - 치료기간1(0~24주) - 치료기간2(24주~48주, EOS 52주)	• 유효성 일차 평가변수인 ITT분석군에서 제12주 DAS(ESR)의 기저치 대비 변화 추정치에 대한 95% CI는 [-0.26, 0.24]로 -0.6~0.6의 동등성 한계 내에 완전히 포함되었음. • 안전성 전반적으로 이상사례는 CT-P47군과 EU악템라군 간 유사하였음. 항약물항체 발생률은 CT-P47군과 EU악템라군 간 유사하였음.
1상	CT-P47 1.3	무작위배정, 무작위배정, 공개, 평행군, 단회 투여	총 314명 (CT-P47 AI군 155명, PFS군 159명)	162mg, 피하투여	• CT-P47의 AI와 PFS 제형을 비교 결과 AUC_{0-inf}, C_{max}의 geometric LSMeans 비율의 양측 90% CI가 사전 정의된 동등성 마진인 0.80에서 1.25내에 포함되었음.
3상	CT-P47 3.2	단일군, 공개	류마티스 관절염 환자 총 33명	162mg, 피하투여 0주, 2주: AI투여, 이후 2주 혹은 1주 간격으로 PFS 투여 (12주 까지)	• 2주에 대상자가 평가하는 POST-SIAQ 지표 결과 등을 평가하였음

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

* 생체시료 분석법에 대한 자료 및 밸리데이션 자료를 제출하였음

- **CT-P47 1.3**

CT-P47의 AI와 PFS 간의 약동학 프로파일을 비교하기 위해 건강한 성인을 대상으로 한 1상 임상시험에서 단회 피하투여시 AUC0-inf, AUC0-t, Cmax를 주요 약동학 평가변수로 하여 약동학 평가를 수행하였다.

PK 분석군에서 CT-P47 AI 및 CT-P47 PFS를 SC로 단회 투여한 후 제43일까지 관찰된 토실리주맙의 혈청 농도는 투여군 간에 유사했다.

AUC0-inf 및 Cmax의 기하 LS 평균비에 대한 90% CI는 각 비교에 대해 80%~125%의 사전 정의된 동등성 한계 내에 있었으며, CT-P47 AI와 CT-P47 PFS 간에 약동학 유사함을 입증하였다.

표 2.7.2-13: 시험 CT-P47 1.3 토실리주맙 일차 혈청 약동학 매개변수의 통계 분석(ANCOVA) - PK 분석군

PK Parameter (unit)	Comparison	Treatment	n	Geometric LS Means[a]	Ratio of Geometric LS Means (Test/Reference)	90% CI
$AUC_{0\text{-}inf}$ (day·μg/mL)[a]	CT-P47 AI	Test	140	76.90	94.02	(85.87, 102.94)
	CT-P47 PFS	Reference	152	81.79		
C_{max} (μg/mL)[b]	CT-P47 AI	Test	150	8.61	90.25	(82.98, 98.16)
	CT-P47 PFS	Reference	157	9.54		

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)

- (CT-P47 1.1) CT-P47과 악템라 간의 약동학 프로파일을 비교하기 위해 건강한 성인을 대상으로 한 1상 임상시험에서 단회 피하투여시 $AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}t}$, C_{max}를 주요 약동학 평가변수로 하여 약동학 평가를 수행하였다.
- (CT-P47 1.2) CT-P47과 악템라 간의 약동학 프로파일을 비교하기 위해 건강한 일본인 남성을 대상으로 한 1상 임상시험에서 단회 정맥투여시 $AUC_{0\text{-}inf}$, C_{max}를 주요 약동학 평가변수로 하여 약동학 평가를 수행하였다.
- (CT-P47 3.1) 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 혈중 약물농도를 약동학 평가변수로 하여 약동학 평가를 수행하였다.

<1상 임상시험>

[CT-P47 1.1]

- **시험명**

건강한 시험대상자에서 두 가지 토실리주맙 피하 주사 제형(CT-P47 및 EU 승인 로악템라)의 약동학 및 안전성을 비교하는 제1상, 무작위배정, 이중눈가림, 2개군, 평행군, 단회 투여 임상시험

- **시험목적**

일차 목적(파트 2)

제43일까지 건강한 시험대상자를 대상으로 AUC0-inf, AUC0-last 및 Cmax 측면에서 CT-P47 및 EU-악템라의 PK 유사성을 입증하기 위함

이차 목적

(파트 1) 제43일까지 건강한 시험대상자를 대상으로 EU-악템라와 비교하여 투여 후 발생 이상사례(treatment-emergent adverse event, TEAE) 측면에서 CT-P47의 안전성을 평가하기 위함

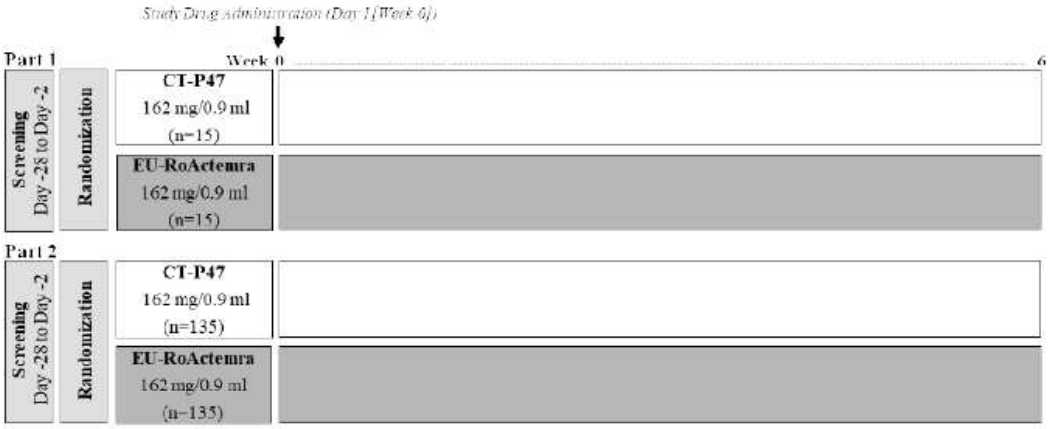
(파트 1 및 파트 2) 건강한 시험대상자를 대상으로 제43일까지 CT-P47 및 EU-악템라의 추가 PK, 안전성, 면역원성을 평가하기 위함

- **대상질환 및 시험대상자 수**

- 파트1에서 총 29명(CT-P47군 14명, EU-악템라군 15명)이 무작위배정됨
  파트2에서 총 289명(CT-P47군 146명, EU-악템라군 143명)이 무작위배정됨
- 시험 CT-P47 1.1은 19~55세의 건강한 시험대상자를 대상으로 실시되었으며, 남성의 체중은 60~100kg(둘 다 포함), 여성의 체중은 50~100kg(둘 다 포함), 체질량 지수(body mass index, BMI)는 18.5~28.0kg/m2(둘 다 포함)였다.

• **시험 내용**

- 건강한 성인을 대상으로 단회 피하투여, 이중눈가림, 평행군 설계
- 체중(70kg미만, 70kg 이상 90kg 미만, 90kg이상), 성별(남성 대 여성), 시험기관별로 층화되었다.



Day	1	2	3	4	5	6	7	8	10	13	16	19	22	29	36	43
Study drug administration	•															
Pharmacokinetics	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Immunogenicity	•									•						•
Safety	←															→

- 대조약물 : EU에서 유래한 악템라
- 각 파트는 독립적으로 수행되었으며, 각 파트에 대한 자료는 별도로 분석되었다.

• **평가변수**

(1) 약동학

- 일차 약동학 평가변수 : AUC_{0-inf}, AUC_{0-last}, C_{max}
- 이차 약동학 평가변수 :
  - Cmax도달 시간(T_{max})
  - 최종 제거 반감기($t_{½}$)
  - 총 농도-시간 곡선하면적의 백분율로서 0시간부터 무한대까지 외삽된 농도-시간 곡선하면적($\%AUC_{ext}$)
  - 최종 제거 속도 상수(λz)
  - 겉보기 총 전신 청소율(CL/F)
  - 최종 단계 중 겉보기 분포용적(Vz/F)
  - 각 시점에서 혈청 토실리주맙 농도

(2) 안전성 : 이상사례, 중대한 이상사례(SAE), 관심 이상사례(AESI)(감염, 과민반응, 주사부위 반응, 간 사건, 출혈, 위장관 천공, 악성종양, 탈수초질환), 임상실험실 결과 등

(3) 면역원성 : 항-약물항체(anti-drug antibodies, ADA), 중화항체(neutralizing antibodies, NAb)

<결과>

• **인구 통계학적 특성 및 베이스라인 특성**

<파트1>

- 총 29명(CT-P47군 14명, EU-악템라군 15명)이 1:1로 무작위배정되었다. CT-P47군 1명이 중단하였으며

사유는 동의를 철회였다.

- 시험 CT-P47 1.1 파트1의 시험대상자 인구통계 및 베이스라인 특성은 두 투여군 간에 유사했다. 대부분 남성(89.7%)이었으며 모두 아시안이었다. CT-P47 및 EU-악템라 각각에서 시험대상자의 연령 중앙값은 28.0세 및 30.0세였다. 시험대상자의 BMI는 스크리닝 시 각각 23.66kg/m2 및 23.10kg/m2였다. 시험대상자의 평균(SD) 체중은 스크리닝 시 각각 72.59kg 및 70.63kg이었다.

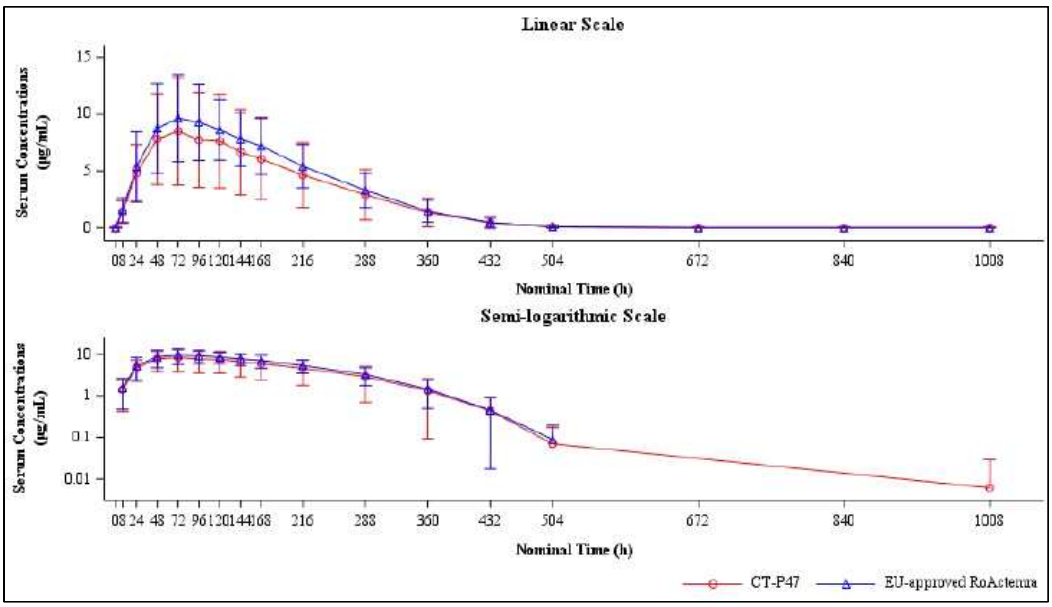
<파트2>

- 총 289명의 시험대상자가 파트 2 투여군(CT-P47 및 EU-악템라 군에 각각 146명 및 143명) 중 하나에 무작위 배정되었다. 총 284명(98.3%)의 시험대상자가 시험약을 투여했고 총 278명(96.2%)의 시험대상자가 시험을 완료했다. 총 6명(2.1%)의 시험대상자가 시험약 투여 후 시험을 영구 중단했다(동의 철회 5명(1.7%), 이상사례 1명(0.3%)).
- 시험 CT-P47 1.1 파트 2의 시험대상자 인구통계 및 베이스라인 특성은 두 투여군 간에 유사했다. CT-P47 및 EU-악템라 각각에서 시험대상자의 연령 중앙값(최소, 최대)은 26(19, 50)세 및 26(19, 51)세였다. 시험대상자의 평균 표준 편차(standard deviation, SD) BMI는 스크리닝 시 각각 23.88(2.32)kg/m2 및 23.83(2.14)kg/m2였다. 시험대상자의 평균(SD) 체중은 스크리닝 시 각각 70.39(9.66)kg 및 70.13(9.09)kg이었다. 전체적으로 투여군 전반에서 시험대상자들의 인구통계학적 프로파일은 동등했다.

- **약동학 결과**<파트1>
  - 분석 대상 및 약동학 결과

Table 3 Analysis Sets (ITT Set) – Part 1

Analysis Set, n	CT-P47	RoActemra	Overall
ITT	14	15	29
Safety	14	15	29
PK	14	15	29



<파트2>

- 약동학 분석 대상

ITT 분석군 내 289명의 무작위배정 시험대상자 중 284명(98.3%)의 시험대상자가 PK 분석군에 포함되었고 5명(1.7%)의 시험대상자가 제외되었다. 시험약 투여 전에 3명의 시험대상자가 동의를 철회했고 2명의

시험대상자가 시험자의 재량에 따라 시험을 영구 중단했다.

표 2.7.2-2: 시험 CT-P47 1.1 파트 2 약동학 분석군

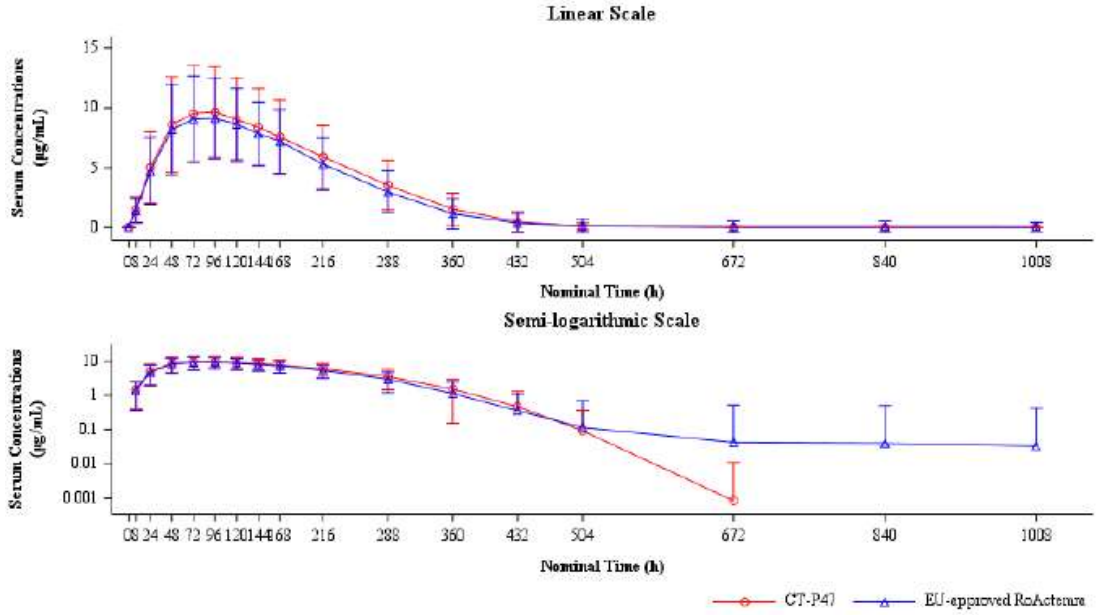
Number of Subjects (%)	CT-P47 (N=146)	EU-RoActemra (N=143)	Total (N=289)
Pharmacokinetic (PK) Set	144 (98.6%)	140 (97.9%)	284 (98.3%)

(1) 1차 약동학 평가변수

C_{max}에서 CT-P47과 EU-악템라의 AUC_{0-inf}, AUC_{0-last}, C_{max}의 기하 최소 제곱(least square, LS) 평균비에 대한 90% CI는 사전 정의된 동등성 기준 80%~125% 내에 있었다.

표 2.7.2-3: 시험 CT-P47 1.1 파트 2 의 토실리주맙 일차 혈청 약동학 매개변수의 통계 분석(ANCOVA) - PK 분석군

PK Parameter (unit)	Comparison	Treatment	n	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means (Test/Reference)	90% CI
AUC_{0-inf} (day·μg/mL)[a]	CT-P47	Test	138	79.37	107.92	(98.04, 118.80)
	EU-RoActemra	Reference	136	73.54		
AUC_{0-last} (day·μg/mL)[a]	CT-P47	Test	144	77.55	106.93	(97.36, 117.43)
	EU-RoActemra	Reference	139	72.52		
C_{max} (μg/mL)	CT-P47	Test	144	8.89	103.00	(94.67, 112.06)
	EU-RoActemra	Reference	140	8.63		



(2) 2차 약동학 평가변수

표 2.7.2-4: 시험 CT-P47 1.1 파트 2 이차 PK 평가변수 요약 - PK 분석군

PK Parameter (unit) Statistics	CT-P47 (N=144)	EU RoActemra (N=140)
T_{max} (day)		
n	144	140
Mean (SD)	3.824 (1.3059)	3.854 (1.2748)
CV%	34.1477	33.0727
Geometric mean	3.607	3.639
Median	3.989	3.989
Minimum, Maximum	1.00, 8.98	1.00, 6.99
$t_{1/2}$ (day)		
n	138	136
Mean (SD)	1.646 (0.67828)	1.666 (0.69780)
CV%	41.216	41.892
Geometric mean	1.569	1.581
Median	1.465	1.437
Minimum, Maximum	1.09, 6.39	1.05, 6.66
$\%AUC_{ext}$ (%)		
n	138	136
Mean (SD)	1.259 (4.2218)	1.294 (3.3311)
CV%	335.26	257.50
Geometric mean	0.4346	0.5042
Median	0.3247	0.4399
Minimum, Maximum	0.0951, 35.0	0.0911, 24.5
λ_z (1/day)		
n	138	136
Mean (SD)	0.4555 (0.096033)	0.4539 (0.10308)
CV%	21.085	22.708
Geometric mean	0.4417	0.4384
Median	0.4732	0.4822
Minimum, Maximum	0.108, 0.635	0.104, 0.658
CL/F (L/h)		
n	138	136
Mean (SD)	0.1020 (0.13254)	0.09874 (0.072807)
CV%	129.93	73.740
Geometric mean	0.08089	0.08634
Median	0.07296	0.08333
Minimum, Maximum	0.0312, 1.45	0.0286, 0.612
V_z/F (L)		
n	138	136
Mean (SD)	6.098 (11.413)	5.700 (4.9135)
CV%	187.16	86.207
Geometric mean	4.394	4.727
Median	3.802	4.376
Minimum, Maximum	1.50, 131	1.50, 38.7

• 안전성 결과

<파트1>

Table 6 Summary of Overall Adverse Events (Safety Set) – Part 1

Category, n (%)	CT-P47 (N=14)	RoActemra (N=15)	Total (N=29)
Total number of TEAEs	6	11	17
Number of subjects with at least one, n (%)			
TEAE	5 (35.7)	7 (46.7)	12 (41.4)
TESAE	0	0	0
TEAESI classified as injection site reactions	1 (7.1)	0	1 (3.4)
TEAESI classified as hypersensitivity[1]	0	1 (6.7)	1 (3.4)
TEAESI classified as infection	0	3 (20.0)	3 (10.3)
TEAESI classified as hepatic event, hemorrhage, gastrointestinal perforation, malignancy, or demyelinating disorder	0	0	0
TEAE leading to discontinuing study drug	0	0	0
TEAE leading to death	0	0	0

- 이상사례는 파트 1에서 CT-P47군 및 EU-악템라군에서 각각 5명(35.7%) 및 7명(46.7%)에서 보고되었다. 대부분의 이상사례는 1등급이었다. 임상시험 동안 사망이나 시험중단을 유도한 이상사례는 없었다.
- 관심 임상사례(AESI)는 CT-P47군에서 주사부위반응 1명(7.1%), 대조약에서 과민반응 1명(6.7%) 및 감염 3명(20%)가 보고되었다.
- 모든 실험실 결과(혈액학, 임상 화학, 뇨분석 결과)는 7건 제외하고 모두 정상이거나 임상적으로 유의하지 않은것으로 판단되었다.
  - CT-P47군에서 Grade 3 CPK 증가
  - EU 악템라군에서 Grade 4 neutrophil count 감소, Grade 4 hypertriglyceridaemia, Grade 1 eosinophilia 3건, high phosphate

<파트2>

(1)노출정도

모든 시험대상자는 162mg의 시험약 또는 대조약으로 1:1 무작위배정되어 1회 피하투여 받았다.

(2) 이상사례

파트 2에서, 이상사례(TEAE)는 CT-P47군에서 55명(38.2%), EU-악템라군에서 72명(51.4%)에 대해 보고되었다. 시험약과 관련있는 것으로 판단된 이상사례는 CT-P47군 47명(32.6%), EU-악템라군 61명(43.6%)이었다.

Table 12-2 Summary of Overall TEAEs – Part 2 (Safety Set)

	CT-P47 (N=144)	EU-approved RoActemra (N=140)	Total (N=284)
Total number of TEAEs	**103**	**134**	**237**
Number (%) of subjects with at least 1 TEAE	55 (38.2)	72 (51.4)	127 (44.7)
Related to the study drug	47 (32.6)	61 (43.6)	108 (38.0)
Unrelated to the study drug	18 (12.5)	25 (17.9)	43 (15.1)
Total number of TESAEs	**2**	**1**	**3**
Number (%) of subjects with at least 1 TESAE	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.1)
Related to the study drug	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Unrelated to the study drug	2 (1.4)	0	2 (0.7)
Total number of TEAEs leading to discontinuing study drug	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAEs classified as injection site reaction	**4**	**6**	**10**
Number (%) of subjects with at least 1 TEAE classified as injection site reaction	4 (2.8)	5 (3.6)	9 (3.2)
Total number of TEAEs classified as hypersensitivity[(a)]	**4**	**2**	**6**
Number (%) of subjects with at least 1 TEAE classified as hypersensitivity	4 (2.8)	2 (1.4)	6 (2.1)
Total number of TEAEs classified as infection	**10**	**25**	**35**
Number (%) of subjects with at least 1 TEAE classified as infection	10 (6.9)	25 (17.9)	35 (12.3)
Total number of TEAEs classified as hepatic event	**5**	**8**	**13**
Number (%) of subjects with at least 1 TEAE classified as hepatic event	4 (2.8)	5 (3.6)	9 (3.2)
Total number of TEAEs classified as hemorrhage	**2**	**0**	**2**
Number (%) of subjects with at least 1 TEAE classified as hemorrhage	2 (1.4)	0	2 (0.7)
Total number of TEAEs classified as gastrointestinal perforation	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAEs classified as malignancy	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAEs classified as demyelinating disorder	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAEs leading to death	**0**	**0**	**0**

(3) 흔하게 발생하는 이상사례

PT 기준으로 시험약과의 관련성과 관계없이 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 호중구 수 감소, COVID-19, 두통, 백혈구 수 감소, 주사부위 반응 순이었으며 시험군과 대조군 간 유사하였다.

Table 12-3 **Treatment-Emergent Adverse Events Reported for ≥2% of Subjects in Either Treatment Group by Preferred Term – Part 2 (Safety Set)**

Preferred Term[a], n (%)	CT-P47 (N=144)	EU-approved RoActemra (N=140)	Total (N=284)
Neutrophil count decreased	14 (9.7)	15 (10.7)	29 (10.2)
COVID-19	8 (5.6)	19 (13.6)	27 (9.5)
Headache	7 (4.9)	11 (7.9)	18 (6.3)
White blood cell count decreased	8 (5.6)	6 (4.3)	14 (4.9)
Injection site reaction	4 (2.8)	5 (3.6)	9 (3.2)
Hypersensitivity	4 (2.8)	2 (1.4)	6 (2.1)
Alanine aminotransferase increased	2 (1.4)	3 (2.1)	5 (1.8)
Aspartate aminotransferase increased	2 (1.4)	3 (2.1)	5 (1.8)
Cough	4 (2.8)	1 (0.7)	5 (1.8)
Ligament sprain	1 (0.7)	4 (2.9)	5 (1.8)
Oropharyngeal pain	4 (2.8)	1 (0.7)	5 (1.8)
Nausea	3 (2.1)	2 (1.4)	5 (1.8)
Diarrhoea	1 (0.7)	3 (2.1)	4 (1.4)
Arthralgia	0	3 (2.1)	3 (1.1)

(4) 이상사례(TEAE)의 중증도

• 파트2에서 대부분의 이상사례는 grade1 또는 grade2 였다.

• CT-P47군 4명[2.8%], EU-악템라군 8명[5.7%]에서 적어도 1건의 grade 3 이상사례가 보고되었다.

• CT-P47군 3명[2.1%], EU-악템라군 4명[2.9%]에서 적어도 1건의 grade 4 이상사례가 보고되었다.

<4등급 이상사례>

- CT-P47군 3명[2.1%] : CPK 증가 2명, 호중구 감소증 1명
- EU-악템라군 4명[2.9%]: ALT 및 AST 증가 1명(2건), CPK 증가 2명, 호중구 감소증 1명

(5) 사망 및 중대한 이상사례(SAE)

• 임상시험 기간동안 보고된 사망 사례는 없었다.

• 중대한 이상사례(SAE)는 CT-P47군 2명(2.5%) US-악템라군 1명(2.6%)에서 보고되었다.

- CT-P47군: 통증(교통사고로 인한), COVID-19
- US-악템라군: 두통

(6) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

임상시험 동안 시험중단을 유도한 이상사례는 없었다.

(7) 관심 임상사례(AESI)

• 주사부위 반응 : CT-P47군 4명[2.8%], EU-악템라군 5명[3.6%]. 모두 1등급 이었다.

* 주사부위 통증은 CT-P47군 7.08 mm, EU-악템라군 7.00mm였다

• hypersensitivity reaction : CT-P47군 4명[2.8%], EU-악템라군 2명[1.4%]

• infection: CT-P47군 10명[6.9%], EU-악템라군 25명[17.9%]

시험약과 대조약간의 차이는 COVID-19로 인하였으며 나머지 감염은 전체군의 1% 이하였다.

Table 12-6 Treatment-Emergent Adverse Events Classified as Infections – Part 2 (Safety Set)

Relationship, n (%) Preferred Term[a], n (%)	CT-P47 (N=144)	EU-approved RoActemra (N=140)	Total (N=284)
Total Number of TEAEs classified as infection	**10**	**25**	**35**
Number of subjects with at least 1 TEAE classified as infection	**10 (6.9)**	**25 (17.9)**	**35 (12.3)**
Related	5 (3.5)	17 (12.1)	22 (7.7)
Unrelated	5 (3.5)	8 (5.7)	13 (4.6)
COVID-19	8 (5.6)	19 (13.6)	27 (9.5)
Nasopharyngitis	0	2 (1.4)	2 (0.7)
Cystitis	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Furuncle	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Gastroenteritis	1 (0.7)	0	1 (0.4)
Hordeolum	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Molluscum contagiosum	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Paronychcia	1 (0.7)	0	1 (0.4)

• hepatic event : CT-P47군 4명[2.8%], EU-악템라군 5명[3.6%]

Table 12-7 Treatment-Emergent Adverse Events Classified as hepatic event – Part 2 (Safety Set)

System Organ Class[a] Preferred Term[a] Relationship, n (%)	CT-P47 (N=144)	EU-approved RoActemra (N=140)	Total (N=284)
Total Number of TEAEs classified as hepatic event	**5**	**8**	**13**
Number of subjects with at least 1 TEAE classified as hepatic event	**4 (2.8)**	**5 (3.6)**	**9 (3.2)**
Related	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (1.4)
Unrelated	2 (1.4)	4 (2.9)	6 (2.1)
Investigations	**4 (2.8)**	**5 (3.6)**	**9 (3.2)**
Alanine aminotransferase increased	2 (1.4)	3 (2.1)	5 (1.8)
Aspartate aminotransferase increased	2 (1.4)	3 (2.1)	5 (1.8)
Blood bilirubin increased	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.1)

• hemorrhage: CT-P47군 2명[1.4%], EU-악템라군 0명[0%]

• 위장관 천공, 악성종양, 탈수초 질환은 보고되지 않았다.

(8) 임상 실험실적 평가

- Creatine kinase 증가를 제외하고 모든 임상 화학, 혈액학, 소변검사 매개변수의 기저치 대비 유의한 변화는 없었다, creatine kinase의 평균값은 13일과 43일을 제외하고 투여군 간에 유사하였다.
- 가장 흔하게 보고된 3등급의 실험실 결과는 호중구수 감소였다(CT-P47 12명[8.3%], 악템라 21명[15.0%]).
- 가장 흔하게 보고된 4등급의 실험실 결과는 CPK 증가였다(CT-P47 5명[3.5%], 악템라 2명[1.4%]).

(9) 활력징후, 신체검사 소견

- 활력징후 : 활력징후 측정치의 베이스라인 대비 평균 변화는 작았으며, 두 파트 모두에서 어느 시점에서도 투여군 간에 주목할 만한 차이는 없었다.
- 12-유도 심전도 : 대다수의 시험대상자는 베이스라인 시 및 시험 전반에서 ECG가 정상이었다. 두 파

트 모두에서 시험자에 의해 임상적으로 유의한 것으로 간주되거나 이상사례로 보고된 개별 비정상 ECG 수치는 없었다.

- **면역원성**

<파트1>

EU-악템라군 2명(13.3%)에서 항약물항체 양성, 1명(6.7%)에서 중화항체 양성으로 나타났으나, 베이스라인 시점에 1명이 항약물항체 및 중화항체 양성이었다.

Table 9 Summary of Immunogenicity Testing (Safety Set) – Part 1

Time Point Result, n (%)	CT-P47 (N=14)	RoActemra (N=15)	Total (N=29)
At least one ADA positive	0	2 (13.3)	2 (6.9)
At least one NAb positive	0	1 (6.7)	1 (3.4)
ADA Result			
Baseline			
Positive	0	1 (6.7)	1 (3.4)
Negative	14 (100.0)	14 (93.3)	28 (96.6)
Day 13			
Positive	0	0	0
Negative	14 (100.0)	15 (100.0)	29 (100.0)
Day 43			
Positive	0	2 (13.3)	2 (6.9)
Negative	14 (100.0)	13 (86.7)	27 (93.1)
NAb Result			
Baseline			
Positive	0	0	0
Negative	0	1 (6.7)	1 (3.4)
Day 13			
Positive	0	0	0
Negative	0	0	0
Day 43			
Positive	0	1 (6.7)	1 (3.4)
Negative	0	1 (6.7)	1 (3.4)

<파트2>

파트2에서 ADA 양성인 대상자는 CT-P47군 20명[13.9%], EU-악템라군 29명[20.7%] 이었다. 중화항체 양성인 대상자는 CT-P47군 17명[11.8%], EU-악템라군 20명[14.3%] 이었다.

Table 12-9 Summary of Immunogenicity Testing – Part 2 (Safety Set)

Parameter Visit Result, n (%)	CT-P47 (N=144)	EU-approved RoActemra (N=140)	Total (N=284)
ADA			
At least 1 positive after study drug administration	**20 (13.9)**	**29 (20.7)**	**49 (17.3)**
Baseline			
Positive	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
Negative	143 (99.3)	139 (99.3)	282 (99.3)
Day 13			
Positive	0	4 (2.9)	4 (1.4)
Negative	142 (98.6)	133 (95.0)	275 (96.8)
Day 43 (EOS)			
Positive	20 (13.9)	28 (20.0)	48 (16.9)
Negative	123 (85.4)	111 (79.3)	234 (82.4)
NAb			
At least 1 positive after study drug administration	**17 (11.8)**	**20 (14.3)**	**37 (13.0)**
Baseline			
Positive	0	0	0
Negative	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
Day 13			
Positive	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Negative	0	3 (2.1)	3 (1.1)
Day 43 (EOS)			
Positive	17 (11.8)	19 (13.6)	36 (12.7)
Negative	3 (2.1)	9 (6.4)	12 (4.2)

[CT-P47 1.2]

• **시험명**

건강한 일본인 시험대상자를 대상으로 IV 주입 제형의 토실리주맙(CT-P47, EU-로악템라, US-악템라)의 PK 및 안전성을 비교하도록 설계된 1상, 무작위배정, 이중눈가림, 3개군, 평행군, 단회투여 시험

• **시험목적**

일차 목적 : 제56일(제8주)까지 건강한 시험대상자를 대상으로 AUC0-inf, AUC0-last 및 Cmax 측면에서 CT-P47, EU-악템라 및 US-악템라의 PK 유사성(CT-P47 대 EU-로악템라, CT-P47 대 US-악템라, EU-악템라 대 US-악템라)을 입증하기 위함.

이차 목적 : 제56일(제8주)까지 건강한 시험대상자를 대상으로 CT-P47, EU-악템라 및 US-악템라의 추가 PK 매개변수, 안전성, 면역원성을 평가하기 위함.

• **대상질환 및 시험대상자 수**

- 총 133명의 시험대상자가 투여군에 무작위배정되었다(CT-P47, EU-악템라 및 US-악템라 투여군에서 각각 45명, 44명 및 44명).
- 연령 18세 이상 55세 이하, 체중 50 kg 이상 100 kg 이하, 체질량 지수(BMI) 18.5 kg/㎡ 이상 28.0 kg/㎡ 이하의 건강한 성인 남성

• **시험 내용**

- 건강한 일본인 남성을 대상으로 단회 정맥 투여, 평행군 설계
- 체중(<70kg, 70kg~<90kg, ≥90kg), 성별(남성 대 여성)별로 층화되었다.



Day	1	2	3	4	8	15	21	28	35	42	49	56
Study drug administration	•											
Pharmacokinetics	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Immunogenicity	•					•						•
Safety	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→

- 대조약물 : EU에서 유래한 악템라, US에서 유래한 악템라

• **평가변수**

(1) 약동학

- 일차 약동학 평가변수 : AUC_{0-inf}, AUC_{0-t}, C_{max}
- 이차 약동학 평가변수 :
  - Cmax도달 시간(Tmax)
  - 최종 제거 반감기(t½)
  - 총 농도-시간 곡선하면적의 백분율로서 0시간부터 무한대까지 외삽된 농도-시간 곡선하면적($\%AUC_{ext}$)

- 최종 제거 속도 상수(λz)
- 겉보기 총 전신 청소율(CL/F)
- 최종 단계 중 겉보기 분포용적(Vz/F)
- 각 시점에서 혈청 토실리주맙 농도

(2) 안전성 : 이상사례, 중대한 이상사례(SAE), 관심 이상사례(AESI)(감염, 과민반응, 간 사건, 출혈, 위장관 천공, 악성종양, 탈수초질환), 임상실험실 결과 등

(3) 면역원성 : 항-약물항체(anti-drug antibodies, ADA), 중화항체(neutralizing antibodies, NAb)

<결과>

● 인구 통계학적 특성 및 베이스라인 특성

시험 CT-P47 1.2의 시험대상자 인구통계 및 베이스라인 특성은 세 투여군 간에 유사했다. 등록된 시험대상자는 모두 남성이었다. 시험대상자의 중앙값(최소, 최대) 연령은 CT-P47, EU-악템라 및 US-악템라 군에서 각각 27(19, 54)세, 27.5(19, 48)세 및 26.5(18, 54)세였다. 시험대상자의 평균(SD) BMI는 스크리닝 시 각각 21.92(2.10)kg/m2, 21.41(2.06)kg/m2, 21.84(2.02)kg/m2였다. 시험대상자의 평균(SD) 체중은 스크리닝 시 각각 64.53(7.73)kg, 62.71(7.20)kg, 63.36(6.97)kg이었다.

표 2.7.2-5: 시험 CT-P47 1.2 인구통계 요약 및 층화 세부 사항 – ITT 분석군

	CT-P47 (N=45)	EU-RoActemra (N=44)	US-Actemra (N=44)	Total (N=133)
Age (years)				
n	45	44	44	133
Mean (SD)	30.80 (11.14)	30.25 (9.56)	30.70 (11.03)	30.59 (10.53)
Median	27.00	27.50	26.50	27.00
Minimum, Maximum	19.00, 54.00	19.00, 48.00	18.00, 54.00	18.00, 54.00
Gender, n (%)				
Male	45 (100.0)	44 (100.0)	44 (100.0)	133(100.0)
Body Weight at Day -1, n (%)				
< 70 kg	36 (80.0)	36 (81.8)	36 (81.8)	108 (81.2)
70 kg to <90 kg	9 (20.0)	8 (18.2)	8 (18.2)	25 (18.8)
≥ 90 kg	0	0	0	0
Weight at Screening (kg)				
n	45	44	44	133
Mean (SD)	64.53 (7.73)	62.71 (7.20)	63.36 (6.97)	63.54 (7.30)
Median	63.90	61.60	61.55	62.70
Minimum, Maximum	51.80, 87.50	52.60, 78.40	51.80, 85.60	51.80, 87.50
Height at Screening (cm)				
n	45	44	44	133
Mean (SD)	171.45 (5.84)	171.05 (4.33)	170.27 (4.88)	170.93 (5.05)
Median	170.70	170.80	169.40	170.50
Minimum, Maximum	155.00, 181.80	161.00, 180.00	161.70, 182.00	155.00, 182.00

● 약동학 결과

<약동학 분석 대상>

ITT 분석군에 무작위로 배정된 시험대상자 133명 중 132명(99.2%)이 PK 분석군에 포함되었고 시험약 투여 전에 시험을 영구 중단한 시험대상자 1명(0.8%)이 PK 분석군에서 제외되었다.

표 2.7.2-6: 시험 CT-P47 1.2 PK 분석군

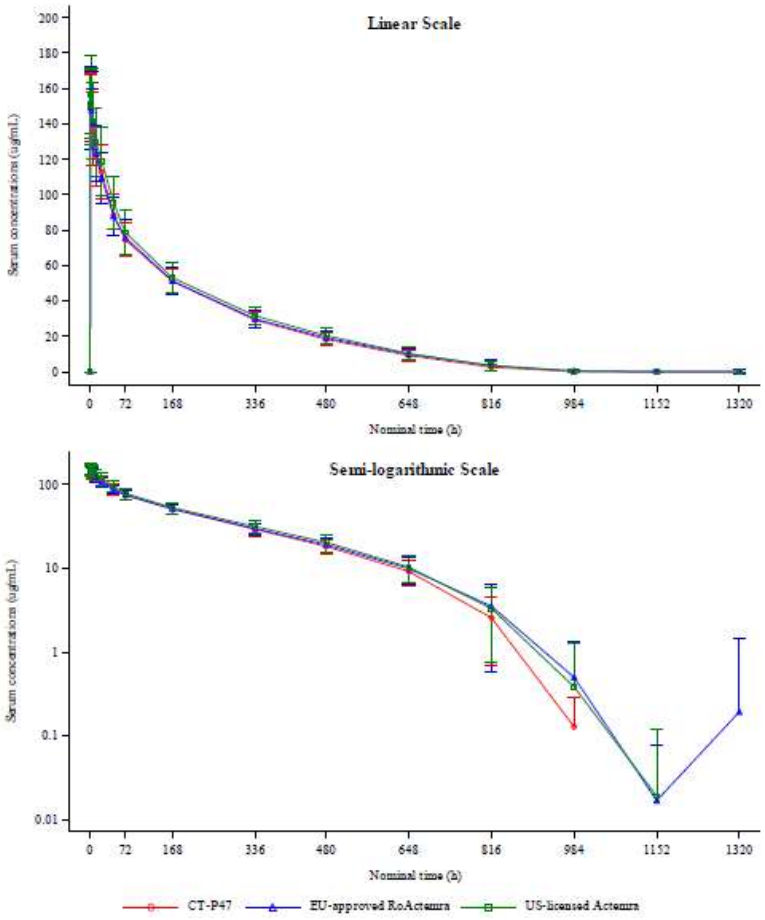
Number of Subjects (%)	CT-P47 (N=45)	EU-RoActemra (N=44)	US-Actemra (N=44)	Total (N=133)
PK Set	45 (100)	43 (97.7)	44 (100)	132 (99.2)

(1) 1차 약동학 평가변수

AUC0-inf, AUC0-last 및 Cmax의 기하 LS 평균비에 대한 90% CI는 전체 투여 비교에서 80%~125%의 사전 정의된 동등성 한계 내에 있었으며, 이는 CT-P47의 토실리주맙 노출이 EU-악템라 및 US-악템라의 노출과 유사함을 시사한다.

표 2.7.2-7: 시험 CT-P47 1.2 토실리주맙 일차 혈청 약동학 매개변수의 통계 분석(ANCOVA) - PK 분석군

PK Parameter (unit)	Comparison	Treatment	n	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means (Test/Reference)	90% CI
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hour·μg/mL)[a]	CT-P47	Test	45	26735.00	96.65	(92.09, 101.43)
	EU-RoActemra	Reference	42	27663.04		
	CT-P47	Test	45	26735.00	92.61	(88.30, 97.12)
	US-Actemra	Reference	44	28869.86		
	EU-RoActemra	Test	42	27663.04	95.82	(91.30, 100.57)
	US-Actemra	Reference	44	28869.86		
$AUC_{0\text{-}last}$ (hour·μg/mL)	CT-P47	Test	45	26637.45	96.41	(91.85, 101.19)
	EU-RoActemra	Reference	43	27630.43		
	CT-P47	Test	45	26637.45	92.99	(88.63, 97.57)
	US-Actemra	Reference	44	28644.65		
	EU-RoActemra	Test	43	27630.43	96.46	(91.89, 101.25)
	US-Actemra	Reference	44	28644.65		
C_{max} (μg/mL)	CT-P47	Test	45	154.15	97.51	(93.41, 101.79)
	EU-RoActemra	Reference	43	158.09		
	CT-P47	Test	45	154.15	96.44	(92.41, 100.64)
	US-Actemra	Reference	44	159.84		
	EU-RoActemra	Test	43	158.09	98.90	(94.73, 103.25)
	US-Actemra	Reference	44	159.84		



(2) 2차 약동학 평가변수

모든 이차 PK 평가변수 결과는 일차 결과에서 얻은 PK 유사성을 뒷받침한다.

PK parameter (unit) Statistic	CT-P47 (N=45)	EU- RoActemra (N=43)	US- Actemra (N=44)
T_{max} (hour)			
n	45	43	44
Mean (SD)	2.095 (1.1185)	1.782 (1.0087)	2.107 (0.9047)
CV%	53.3822	56.6018	42.9421
Geometric Mean	1.864	1.574	1.943
Median	2.000	1.083	2.000
Minimum, Maximum	1.00, 6.00	1.00, 6.00	1.00, 6.00
$t_{1/2}$ (hour)			
n	45	42	44
Mean (SD)	116.8 (31.890)	121.4 (34.312)	122.9 (30.569)
CV%	27.313	28.267	24.871
Geometric Mean	110.6	115.2	118.2
Median	127.9	125.5	126.2
Minimum, Maximum	43.1, 156	48.1, 172	47.8, 191
$\%AUC_{ext}$ (%)			
n	45	42	44
Mean (SD)	0.3847 (0.60873)	0.3619 (0.42680)	0.8021 (2.1325)
CV%	158.22	117.95	265.86
Geometric Mean	0.1717	0.1930	0.2454
Median	0.1328	0.1820	0.1552
Minimum, Maximum	0.0188, 3.43	0.0184, 1.99	0.0227, 14.0
λ_z (1/hour)			
n	45	42	44
Mean (SD)	0.006781 (0.0032665)	0.006455 (0.0028672)	0.006188 (0.0024633)
CV%	48.173	44.418	39.810
Geometric Mean	0.006265	0.006015	0.005864
Median	0.005419	0.005523	0.005490
Minimum, Maximum	0.00445, 0.0161	0.00403, 0.0144	0.00363, 0.0145
CL (mL/hour)			
n	45	42	44
Mean (SD)	19.31 (3.2891)	18.29 (2.7459)	17.65 (2.5723)
CV%	17.029	15.009	14.575
Geometric Mean	19.06	18.10	17.47
Median	19.50	18.31	17.47
Minimum, Maximum	13.4, 32.6	14.0, 28.0	12.9, 25.1
V_z (mL)			
n	45	42	44
Mean (SD)	3247 (999.16)	3190 (940.87)	3125 (832.38)
CV%	30.770	29.494	26.633
Geometric Mean	3043	3010	2980
Median	3453	3354	3191
Minimum, Maximum	992, 4820	1070, 5050	1070, 4730

• **안전성 결과**

(1) 노출정도

모든 시험대상자는 45mg의 시험약 또는 EU대조약, US 대조약으로 1:1:1 무작위배정되어 1회 8mg/kg 정맥투여 받았다.

(2) 이상사례

이상사례는 CT-P47군 24명[53.3%], EU-악템라군 24명[55.8%], US-악템라군 24명[54.5%]에 대해 보고되었다.

Table 12-2 Overall Summary of Adverse Events (Safety Set)

	CT-P47 (N=45)	EU-approved RoActemra (N=43)	US-licensed Actemra (N=44)	Total (N=132)
Total number of TEAEs	32	44	37	113
Number (%) of subjects with at least 1 TEAE	24 (53.3)	24 (55.8)	24 (54.5)	72 (54.5)
Number (%) of subjects with at least 1 TESAE	0	0	0	0
Number (%) of subjects with at least 1 TEAESI classified as hypersensitivity, including anaphylaxis	0	0	1 (2.3)	1 (0.8)
Number (%) of subjects with at least 1 TEAESI classified as infection	3 (6.7)	2 (4.7)	4 (9.1)	9 (6.8)
Number (%) of subjects with at least 1 TEAESI classified as hepatic event	3 (6.7)	3 (7.0)	2 (4.5)	8 (6.1)
Number (%) of subjects with at least 1 TEAESI classified as hemorrhage (medically significant bleeding events)	0	1 (2.3)	0	1 (0.8)
Number (%) of subjects with at least 1 TEAESI classified as gastrointestinal Perforation	0	0	0	0
Number (%) of subjects with at least 1 TEAESI classified as malignancy	0	0	0	0
Number (%) of subjects with at least 1 TEAESI classified as demyelinating disorder	0	0	0	0
Number (%) of subjects with at least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	0	0	0	0
Number (%) of subjects with at least 1 TEAE leading to death	0	0	0	0

(3) 흔하게 발생하는 이상사례

임상시험 동안 보고된 이상사례는 다음과 같았다. 세 군간 SOC별 이상사례 발생은 전반적으로 유사하였다.

가장 흔하게 보고된 이상사례는 호중구 수 감소(15 [33.3%], 13 [30.2%], 12 [27.3%]), 백혈구 수 감소(3 [6.7%], 4 [9.3%], 3 [6.8%]) 였다.

Table 12-3 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Set)

System Organ Class[a] Preferred Term[a], n (%)	CT-P47 (N=45)	EU-approved RoActemra (N=43)	US-licensed Actemra (N=44)	Total (N=132)
Total number of TEAEs	32	44	37	113
Number (%) of subjects with at least 1 TEAE	24 (53.3)	24 (55.8)	24 (54.5)	72 (54.5)
Investigations	17 (37.8)	20 (46.5)	16 (36.4)	53 (40.2)
Neutrophil count decreased	15 (33.3)	13 (30.2)	12 (27.3)	40 (30.3)
White blood cell count decreased	3 (6.7)	4 (9.3)	3 (6.8)	10 (7.6)
Blood creatine phosphokinase increased	2 (4.4)	2 (4.7)	2 (4.5)	6 (4.5)
Alanine aminotransferase increased	2 (4.4)	1 (2.3)	1 (2.3)	4 (3.0)
Blood bilirubin increased	0	2 (4.7)	1 (2.3)	3 (2.3)
C-reactive protein increased	0	2 (4.7)	1 (2.3)	3 (2.3)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (1.5)
Blood cholesterol increased	0	0	1 (2.3)	1 (0.8)
Blood triglycerides increased	0	1 (2.3)	0	1 (0.8)
Low density lipoprotein increased	0	0	1 (2.3)	1 (0.8)
White blood cell count increased	0	1 (2.3)	0	1 (0.8)
Infections and infestations	3 (6.7)	2 (4.7)	4 (9.1)	9 (6.8)

Nasopharyngitis	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.3)	3 (2.3)
Upper respiratory tract infection	2 (4.4)	0	1 (2.3)	3 (2.3)
Gastroenteritis	0	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (1.5)
Pharyngitis	0	0	1 (2.3)	1 (0.8)
Immune system disorders	3 (6.7)	2 (4.7)	2 (4.5)	7 (5.3)
Seasonal allergy	3 (6.7)	2 (4.7)	1 (2.3)	6 (4.5)
Hypersensitivity	0	0	1 (2.3)	1 (0.8)
Gastrointestinal disorders	1 (2.2)	4 (9.3)	0	5 (3.8)
Abdominal discomfort	0	1 (2.3)	0	1 (0.8)
Enterocolitis	0	1 (2.3)	0	1 (0.8)
Glossodynia	1 (2.2)	0	0	1 (0.8)
Stomatitis	0	1 (2.3)	0	1 (0.8)
Toothache	0	1 (2.3)	0	1 (0.8)
General disorders and administration site conditions	0	2 (4.7)	1 (2.3)	3 (2.3)
Pyrexia	0	2 (4.7)	0	2 (1.5)
Malaise	0	0	1 (2.3)	1 (0.8)
Nervous system disorders	0	2 (4.7)	1 (2.3)	3 (2.3)
Headache	0	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (1.5)
Presyncope	0	1 (2.3)	0	1 (0.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (2.2)	0	2 (4.5)	3 (2.3)
Acne	1 (2.2)	0	0	1 (0.8)
Eczema	0	0	1 (2.3)	1 (0.8)
Rash	0	0	1 (2.3)	1 (0.8)
Hepatobiliary disorders	1 (2.2)	0	1 (2.3)	2 (1.5)
Hepatic function abnormal	1 (2.2)	0	1 (2.3)	2 (1.5)
Injury, poisoning and procedural complications	0	2 (4.7)	0	2 (1.5)
Contusion	0	1 (2.3)	0	1 (0.8)
Post-traumatic pain	0	1 (2.3)	0	1 (0.8)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	1 (2.3)	1 (0.8)
Hypertriglyceridaemia	0	0	1 (2.3)	1 (0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	1 (2.3)	1 (0.8)
Oropharyngeal discomfort	0	0	1 (2.3)	1 (0.8)
Rhinorrhoea	0	0	1 (2.3)	1 (0.8)

(4) 이상사례(TEAE)의 중증도

- grade 1 또는 2의 이상사례는 총 26명(19.7%)에서 보고되었다.
- grade 3: CT-P47군 15명[33.3%], EU-악템라군 11명[25.6%], US-악템라군 11명[25.0%]
- grade 4: CT-P47군 1명[2.2%], EU-악템라군 4명[9.3%], US-악템라군 4명[9.1%]

대부분의 grade 3 또는 4의 이상사례는 호중구 수 감소였다(grade3 32명, grade4 8명).

(5) 사망 및 중대한 이상사례(SAE)

임상시험 기간동안 보고된 사망 및 중대한 이상사례는 없었다.

(6) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

임상시험 동안 시험중단을 유도한 이상사례는 없었다.

(7) 관심 임상사례(AESI)

- 과민반응 : CT-P47군 0명[0%], EU-악템라군 0명[0%], US-악템라군 1명[2.3%]
- 감염: CT-P47군 3명[6.7%], EU-악템라군 2명[4.7%], US-악템라군 4명[9.1%]
- hepatic event: CT-P47군 3명[6.7%], EU-악템라군 3명[7.0%], US-악템라군 2명[4.5%]
- hemorrhage: CT-P47군 0명[0%], EU-악템라군 1명[2.3%], US-악템라군 0명[0%]
- 위장관 천공, 악성종양, 탈수초 질환은 보고되지 않았다.

(8) 임상 실험실적 평가

creatine kinase와 CRP를 제외하고 모든 임상 화학, 혈액학, 소변검사 매개변수의 평균값과 중앙값에서 각 군 간에 주목할 만한 차이는 없었다. creatine kinase 및 CRP의 평균 값은 군간 유사하였으나, 기저치로부터의 차이값은 몇몇 대상자에서의 증가로 인하여 일부시점에서 군간 차이가 있었다.

(9) 활력징후, 신체검사 소견

- 활력징후 : 활력징후 측정치의 베이스라인 대비 평균 변화는 작았으며, 투여군 간에 주목할 만한 차이는 없었다.
- 12-유도 심전도 : 투여 후 비정상 ECG 수치는 임상적으로 의미있는 것으로 판단되지 않았으며 이상사례로 보고된 사례는 없었다.

• 면역원성

ADA 양성으로 한번이라도 보고된 대상자는 CT-P47군, EU-악템라군, US-악템라군에서 각각 5명(11.1%), 1명(2.3%), 2명(39.6%)이었다. 중화항체 양성으로 한번이라도 보고된 대상자는 CT-P47군, EU-악템라군, US-악템라군에서 각각 2명(4.64%), 0명(0%), 1명(2.3%)이었다.

CT-P47군 2명 및 EU-악템라군 1명에서 기저시점에 항약물항체 양성이었다.

Table 12-8 Summary of Immunogenicity Assay (Safety Set)

Immunogenicity Test Visit, n (%) Result, n (%)	CT-P47 (N=45)	EU-approved RoActemra (N=43)	US-licensed Actemra (N=44)	Total (N=132)
ADA				
At Least One Positive ADA After Administration	5 (11.1)	1 (2.3)	2 (4.5)	8 (6.1)
Baseline	45 (100.0)	43 (100.0)	44 (100.0)	132 (100.0)
Negative	43 (95.6)	42 (97.7)	44 (100.0)	129 (97.7)
Positive	2 (4.4)	1 (2.3)	0	3 (2.3)
Day 15	45 (100.0)	43 (100.0)	44 (100.0)	132 (100.0)
Negative	44 (97.8)	43 (100.0)	44 (100.0)	131 (99.2)
Positive	1 (2.2)	0	0	1 (0.8)
Day 56 (EOS)	45 (100.0)	43 (100.0)	43 (97.7)	131 (99.2)
Negative	41 (91.1)	42 (97.7)	41 (93.2)	124 (93.9)
Positive	4 (8.9)	1 (2.3)	2 (4.5)	7 (5.3)
NAb				
At Least One Positive NAb After Administration	2 (4.4)	0	1 (2.3)	3 (2.3)
Baseline	2 (4.4)	1 (2.3)	0	3 (2.3)
Negative	2 (4.4)	1 (2.3)	0	3 (2.3)
Positive	0	0	0	0
Day 15	1 (2.2)	0	0	1 (0.8)
Negative	1 (2.2)	0	0	1 (0.8)
Positive	0	0	0	0
Day 56 (EOS)	4 (8.9)	1 (2.3)	2 (4.5)	7 (5.3)
Negative	2 (4.4)	1 (2.3)	1 (2.3)	4 (3.0)
Positive	2 (4.4)	0	1 (2.3)	3 (2.3)

6.5. 유효성 및 안전성

<3상 임상시험>

[CT-P47 3.1]

• 시험명

중등도-중증 활성 RA 환자를 대상으로 MTX와 병용투여 시 2개의 IV 제형(CT-P47 및 EU 승인 로악템라)의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 3상, 무작위배정, 활성 대조군, 이중 눈가림, 2개군, 평행군, 다회 투여 시험

• 시험목적

일차 목적 : 류마티스 관절염 환자에서 제12주에 DAS28(ESR)의 기저치 대비 변화율에 대한 CT-P47과 EU 악템라의 유효성에서의 동등성을 입증

이차 목적 : 기타 유효성 평가 및 약동학, 안전성, 면역원성 평가

• 대상질환 및 시험대상자 수

<대상질환>

- 주요 선정기준

시험 모집단은 시험약의 첫 투여(제1일) 전 최소 24주 동안 2010년 ACR/EULAR 분류 기준(Aletaha *et al.*, 2010)에 따라 RA 진단을 받은 18세~75세 남성 또는 여성 환자(둘 다 포함)로 구성되었다. 환자는 스크리닝 시 다음 모두에 의해 정의된 중등도-중증 질병 활성을 가졌다.

- 부종 관절 6개 이상(평가대상 관절 66개 중)
- 압통 관절 6개 이상(평가대상 관절 68개 중)
- ESR ≥28mm/hour 또는 혈청 CRP 농도 ≥1.0mg/dL(≥10mg/L), DAS28(ESR 또는 CRP) ≥3.2

- 주요 제외기준

- 다음의 제제를 받은 환자 : RA의 치료를 위한 합성 타겟 DMARD(s) (예: tofacitinib, baricitinib) 및/또는 모든 목적의 IL-6 길항제
- 1가지 이상의 RA에 대하여 허가된 생물학적제제를 받은 환자

<시험대상자 수>

치료기간 I에 471명 무작위 배정함(CT-P47 234명, 악템라 237명)

Set	CT-P47	RoActemra	Total
ITT	234	237	471
Per-protocol	213	207	420
PK	234	237	471
Safety	234	237	471

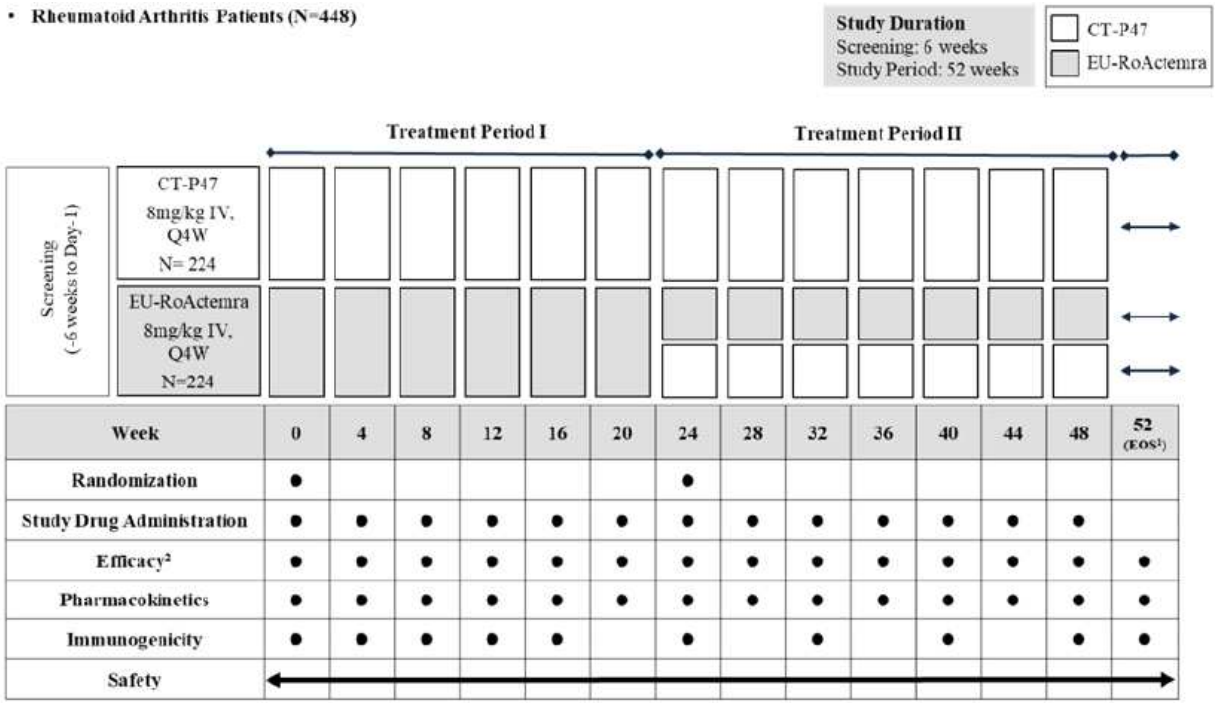
- 대상자 수 산출

336명의 환자(CT-P47 및 EU-악템라의 각 투여군에서 168명의 환자)의 표본 크기는 제12주 DAS28(ESR) 점수의 베이스라인 대비 평균 변화 차이에 대한 양측 95% 신뢰 구간을 기반으로 CT-P47 및 EU-악템라의 동등성을 입증하기 위해 최소 90%의 통계적 검정력을 제공한다. 표본 크기 계산에서 동등성 한계 -0.6~0.6, 2건의 단측 2.5% 유의 수준, 표준 편차(SD) 1.43 및 제12주 베이스라인 대비 평균 변화의 실제 차이 0을 가정했다. 중도탈락률은 25%로 가정하였으므로, 약 448명의 환자(CT-P47 및 EU-악템라의 각 투여군에서 224명의 환자)를 무작위 배정 계획하였다.

• 시험내용

CT-P47 또는 EU-악템라(8mg/kg, 800mg/dose 이하)를 Q4W로 IV 투여한다.

MTX 10~25mg/week, 경구 또는 비경구[근육 주사 또는 SC] 용량) 및 엽산(≥5mg/week, 경구 용량)를 병용하였으며, MTX 투여량 및 경로는 시험 시작부터 종료까지 유지되었다.



- 치료기간 I (0~24주)
  • CT-P47 또는 EU-악템라 투여군에 1:1 비로 무작위배정 하였다.
  • 층화인자 : 체중(<100kg 또는 ≥100kg), 스크리닝 시 28개의 관절수를 사용한 질병 활성 점수(DAS28) (적혈구 침강 속도[erythrocyte-sedimentation rate, ESR]) 점수(>5.1 또는 ≤5.1), RA 치료에 대해 승인된 이전 생물의약품 사용(예 또는 아니요)에 따라 층화하였다.
- 치료기간 II (24~52주)
  • EU-악템라 군에 처음 무작위로 배정된 환자는 EU-악템라를 계속 진행하거나 CT-P47로의 전환을 위해 1:1 비로 다시 무작위배정 하였다.
  • 층화인자 : 제20주 DAS28(ESR) 점수에 의해 질병 활성도에 따라 층화되었다(<2.6 대 ≥2.6).

• 평가변수

(1) 유효성

일차 유효성 평가변수

- 제12주 DAS28(ESR) 점수의 베이스라인 대비 평균 변화

이차 유효성 평가변수

- ACR20, ACR50, and ACR70
- ACR의 개별 구성 요소
- 종합 ACR 반응
- DAS28(C-reactive protein [CRP])
- 제12주를 제외한 DAS28(erythrocyte sedimentation rate [ESR])
- DAS28의 개별 구성 요소
- EULAR 반응 기준(ESR/CRP)
- 간소화 질병 활성 지수(Simplified disease activity index, SDAI) 및 임상 지병 활성 지수 (clinical disease activity index, CDAI)
- ACR/EULAR 관해(Boolean 기반 정의)
- 36개 항목의 약식 건강 설문조사(SF-36)

- 관절 손상 진행

(2) 안전성 : 이상사례(adverse events, AEs) 및 중대한 이상사례(serious AEs, SAEs), 관심 이상사례(AESI : 감염, 과민반응(아나필락시스 포함), 간 사건, 출혈, 위장관 천공, 악성종양, 탈수초 질환), 임상실험실 결과

(3) 면역원성 : 항-약물항체(anti-drug antibodies, ADA), 중화항체(neutralizing antibodies, NAb)

<결과>

• 인구통계학적 특성

RA와 관련된 전반적인 인구통계학적 특성은 첫 번째 무작위배정을 기반으로 CT-P47 및 EU-악템라 군 간에 균형이 잘 잡혀 있었다. 베이스라인 층화 인자(체중, 스크리닝 시 DAS28[ESR] [>5.1 또는 ≤ 5.1] 및 이전 생물학적 제제 사용)도 투여군 간에 각 범주에 대해 유사한 분포를 보였다. 제24주 투여 전에 EU-악템라 군에 처음으로 무작위배정된 환자는 EU-악템라 유지군 또는 CT-P47 전환군에 1:1 비로 다시 무작위배정되었다. EU-악템라 군의 두 번째 무작위배정은 제20주 DAS28[ESR] 점수에 의해 층화되었다(<2.6 또는 ≥2.6). RA와 관련된 전반적인 인구학적 특성은 치료기간 I에서 EU-악템라 투여군과 CT-P47 투여군 간에 균형을 이루었으며, 치료기간 II에서도 군간 유사한 특성을 보였다.

- 치료기간 I

Table 11-3 Demographics and Stratification Details: ITT Set

	CT-P47 (N=234)	RoActemra (N=237)	Total (N=471)
Age (years)			
n	234	237	471
Mean (SD)	55.1 (10.98)	54.4 (11.61)	54.8 (11.3)
Median	57.0	55.0	56.0
Min, max	20, 73	22, 73	20, 73
Gender, n (%)			
Male	53 (22.6)	57 (24.1)	110 (23.4)
Female	181 (77.4)	180 (75.9)	361 (76.6)
Screening Weight (kg)			
n	234	237	471
Mean (SD)	76.68 (16.826)	75.51 (17.771)	76.09 (17.300)
Median	74.90	72.00	73.70
Min, max	39, 131.5	45, 149.7	39, 149.7
Body Weight on Day 1, n (%)			
<100 kg	208 (88.9)	210 (88.6)	418 (88.7)
≥100 kg	26 (11.1)	27 (11.4)	53 (11.3)
DAS28 (ESR) score at Screening, n (%)			
DAS28 (ESR) >5.1	229 (97.9)	230 (97.0)	459 (97.5)
DAS28 (ESR) ≤5.1	5 (2.1)	7 (3.0)	12 (2.5)
Prior biologic use approved for RA treatment, n (%)			
Yes	58 (24.8)	62 (26.2)	120 (25.5)
No	176 (75.2)	175 (73.8)	351 (74.5)

- 치료기간 II

Table 11-4 Demographics and Stratification Details: ITT-Treatment Period II Subset

	CT-P47 Maintenance (N=225)	RoActemra Maintenance (N=109)	Switched to CT-P47 (N=110)	Total (N=444)
Age (years)				
n	225	109	110	444
Mean (SD)	55.2 (10.96)	55.6 (11.39)	53.4 (11.70)	54.9 (11.26)
Median	57.0	57.0	54.0	56.5
Min, max	20, 73	27, 73	22, 73	20, 73
Gender, n (%)				
Male	49 (21.8)	35 (32.1)	21 (19.1)	105 (23.6)
Female	176 (78.2)	74 (67.9)	89 (80.9)	339 (76.4)
Screening Weight (kg)				
n	225	109	110	444
Mean (SD)	76.70 (16.943)	75.85 (18.037)	75.48 (18.342)	76.19 (17.537)
Median	75.00	72.00	72.00	73.60
Min, max	39, 131.5	45.5, 149.7	45, 135.9	39, 149.7
Body Weight on Day 1, n (%)				
<100 kg	200 (88.9)	95 (87.2)	98 (89.1)	393 (88.5)
≥100 kg	25 (11.1)	14 (12.8)	12 (10.9)	51 (11.5)
DAS28 (ESR) score at Screening, n (%)				
DAS28 (ESR) >5.1	220 (97.8)	108 (99.1)	105 (95.5)	433 (97.5)
DAS28 (ESR) ≤5.1	5 (2.2)	1 (0.9)	5 (4.5)	11 (2.5)
Prior biologic use approved for RA treatment, n (%)				
Yes	55 (24.4)	25 (22.9)	33 (30)	113 (25.5)
No	170 (75.6)	84 (77.1)	77 (70)	331 (74.5)
DAS28 (ESR) score at Week 20, n (%)				
DAS28 (ESR) <2.6	124 (55.1)	60 (55.0)	62 (56.4)	246 (55.4)
DAS28 (ESR) ≥2.6	101 (44.9)	49 (45.0)	48 (43.6)	198 (44.6)

• 기저질환 특성

ITT 분석군의 경우, RA 진단 후 경과 시간은 투여군 간에 유사했다. RA 진단 후 평균(SD) 경과 시간은 CT-P47 군의 경우 8.602(6.8115)년이었고 EU-악템라 군의 경우 9.099(7.4799)년이었다. 대다수의 환자(350명[74.3%]의 환자)는 >10개의 관절이 관여되었다(CT-P47 군 177명[75.6%] 및 EU-악템라 군 173명[73.0%]).

ITT 치료 기간 II 하위군의 경우, RA 진단 후 경과 시간은 모든 군에서 유사했다. RA 진단 후 평균(SD) 경과 시간은 CT-P47 유지, EU-악템라 유지 및 CT-P47 전환군에서 각각 8.666(6.9032), 8.928(7.9938) 및 9.507(7.2029)년이었다. 대다수의 환자(332명[74.8%])는 >10개의 관절이 관여되었다(CT-P47 유지군, EU-악템라 유지군, CT-P47 전환군 각각 172명[76.4%], 72명[66.1%], 88명[80%]).

ITT 분석군 및 ITT 치료 기간 II 하위군의 모든 환자는 CRP 또는 ESR이 비정상이었고 RA 증상을 ≥6주 경험했다.

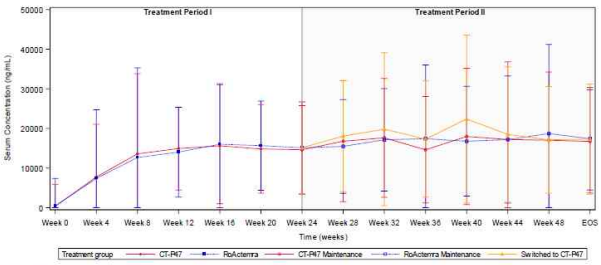
- 병용약물(메토트렉세이트 및 엽산)

MTX의 용량은 시작 시점에서 CT-P47군 19.28(4.869) mg/week, 악템라군 19.31(4.669) mg/week였으며, 시점별 시험약과 대조약간 유사하였다. 32주부터 MTX 용량 조절이 가능하여 약간 감소하였으나 시험약과 대조약간 MTX 용량은 유사하였다.

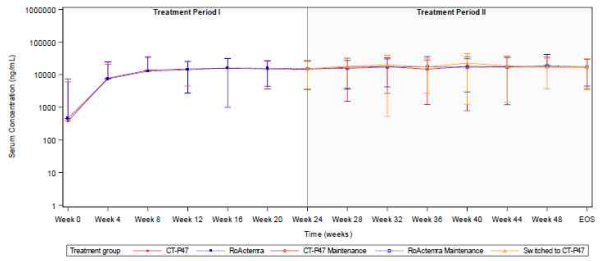
● **약동학 결과**

- 52주까지의 혈중 약물 (tocilizumab) 농도 :

PK sampling은 제 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48주 및 EOS 시점에 진행되었으며, PK군 및 PK-Treatment Period Ⅱ subset군에서 혈중 약물 농도는 전반적으로 군간 유사하였다 (Figure 9 and Figure 10). 투여기간 Ⅱ의 40주차 스위칭 군의 혈중 약물농도의 평균값이 CT-P47 유지군 및 RoActemra 유지군 대비 다소 높았지만, 이는 해당 시점에 일부 스위칭 군의 환자에게서 확인된 70,000 ng/mL이상의 높은 값의 영향을 받았을 가능성을 배제할 수 없다. 투여기간 Ⅱ 40주차에서 세 군간의 중앙값을 비교했을 때, CT-P47 유지군에서 14,400 ng/mL, RoActemra 유지군에서 13,500 ng/mL, 그리고 스위칭 군에서 14,450 ng/mL로 세 군간 유사한 것으로 확인하였다.



Abbreviation: EOS, End-of-Study.
Note. Lower bar in linear scale is truncated at 0, when (mean – SD) of the serum concentration for each visit is less than or equal to 0.
Source: Study CT-P47 3.1 Post-hoc Figure 2.003
Figure 9: Mean (±SD) Serum Concentration of Tocilizumab - Linear Scale (PK, PK-Treatment Period II subset)



Abbreviation: EOS, End-of-Study.
Note. Lower bar in semi-logarithmic scale is not displayed, when (mean – SD) of the serum concentration for each visit is less than or equal to 0.
Source: Study CT-P47 3.1 Post-hoc Figure 2.003
Figure 10: Mean (±SD) Serum Concentration of Tocilizumab – Semi-logarithmic Scale (PK, PK-Treatment Period II subset)

● **유효성 결과**

<일차 유효성 평가변수 분석 결과>

제12주 DAS(ESR)의 베이스라인 대비 변화 추정치에 대한 95% CI는 ITT 및 PP 분석군 모두에서 -0.6~0.6의 동등성 한계 내에 완전히 포함되었다(ITT 분석군 95% CI: [-0.26, 0.24] 및 PPS 95% CI: [-0.20, 0.29]).

Table 11-9 Analysis of Change from Baseline of DAS28 (ESR) at Week 12 (ANCOVA): ITT Set and PPS

Analysis set Parameter Treatment	n	LS mean (SE)	Estimate of Treatment Difference	95% CI of Treatment Difference
ITT Set				
DAS28 (ESR) at Week 12				
CT-P47	221	-3.01 (0.121)	-0.01	(-0.26, 0.24)
RoActemra	225	-3.00 (0.120)		
PPS				
DAS28 (ESR) at Week 12				
CT-P47	213	-3.05 (0.121)	0.04	(-0.20, 0.29)
RoActemra	207	-3.09 (0.119)		

● 민감도 분석

ITT 분석군의 제12주 DAS28(ESR)의 베이스라인 대비 변화에 대해 다중 대치(MI) ANCOVA를 사용한 민감도 분석시 치료 차이 추정치에 대한 95% CI는 전체적으로 ±0.6의 동등성 한계 내에 있었으며 이는 투여군 간 치료 동등성을 나타냈다(95% CI: [-0.25, 0.24]).

Table 11-10 Analysis of Change from Baseline of DAS28 (ESR) at Week 12 (ANCOVA) (Multiple Imputation): ITT Set

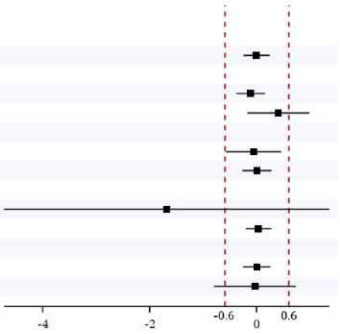
Analysis set Parameter Treatment	n	LS mean (SE)	Estimate of Treatment Difference	95% CI of Treatment Difference
ITT Set				
DAS28 (ESR) at Week 12				
CT-P47	234	-3.01 (0.122)	-0.01	(-0.25, 0.24)
RoActemra	237	-3.00 (0.121)		

* Missing values in the change from baseline of DAS28 (ESR) at Week 12 were imputed using regression method with treatment, body weight (<100 kg or ≥100 kg) measured on Day 1, baseline DAS28 (ESR) score, and prior biologic use approved for RA treatment (yes or no) as covariates.

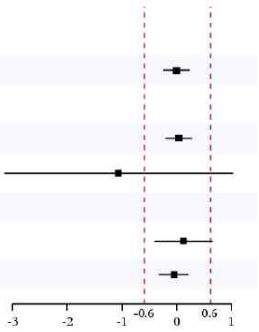
• 하위군 분석

인구학적 하위군의 연령, 성별, 민족, 제1일 체중, 스크리닝 시 DAS28(ESR) 점수와 질병 인자 하위군의 RA 치료용으로 승인된 이전 생물학적제제 사용은 대개 제12주 DAS28(ESR)의 베이스라인 대비 평균 변화에 큰 영향을 미치지 않았다.

Subgroup	CTP-47 n	CTP-47 LS Mean (SE)	RoActemra n	RoActemra LS Mean (SE)	Estimate of Treatment Difference (95% CI)
Overall					
All patients	221	-3.01 (0.121)	225	-3.00 (0.120)	-0.01 (-0.26, 0.24)
Age					
18-64 years	172	-3.09 (0.132)	177	-2.97 (0.129)	-0.12 (-0.39, 0.15)
>= 65 years	49	-2.75 (0.303)	48	-3.14 (0.320)	0.39 (-0.19, 0.98)
Sex					
Male	50	-3.14 (0.207)	55	-3.08 (0.195)	-0.07 (-0.58, 0.45)
Female	171	-3.00 (0.169)	170	-3.00 (0.168)	0.00 (-0.28, 0.28)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	6	-3.54 (0.633)	4	-1.85 (0.997)	-1.69 (-4.73, 1.35)
Not Hispanic or Latino	215	-2.97 (0.126)	221	-3.00 (0.122)	0.03 (-0.22, 0.27)
Body Weight on Day 1					
< 100kg	197	-3.12 (0.101)	199	-3.12 (0.100)	-0.01 (-0.26, 0.25)
>= 100kg	24	-2.88 (0.278)	26	-2.84 (0.275)	-0.04 (-0.81, 0.73)

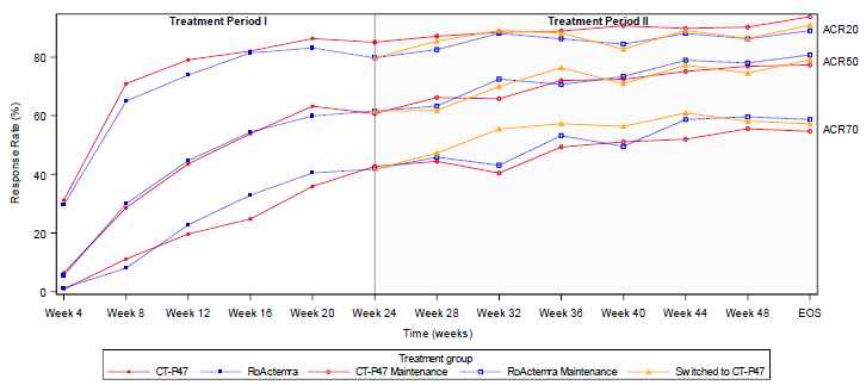


Subgroup	CTP-47 n	CTP-47 LS Mean (SE)	RoActemra n	RoActemra LS Mean (SE)	Estimate of Treatment Difference (95% CI)
Overall					
All patients	221	-3.01 (0.121)	225	-3.00 (0.120)	-0.01 (-0.26, 0.24)
DAS28(ESR) score at Screening					
> 5.1	216	-3.02 (0.123)	219	-3.05 (0.123)	0.03 (-0.22, 0.28)
<= 5.1	5	-3.03 (0.732)	6	-1.96 (0.532)	-1.07 (-3.17, 1.02)
Prior biologic use approved for RA					
Yes	58	-2.83 (0.234)	60	-2.94 (0.237)	0.12 (-0.42, 0.65)
No	163	-3.08 (0.137)	165	-3.02 (0.134)	-0.06 (-0.34, 0.21)



<이차 유효성 평가변수 분석 결과>

- ACR20, ACR50, and ACR70 : ACR 20/50/70% 반응을 달성한 시험대상자 비율의 경우 ITT 및 ITT-Treatment Period II subset군에서 EOS 시점까지 전반적으로 증가하는 경향을 보였으며 대체적으로 군간 유사하였다.



Abbreviations: ACR, American College of Rheumatology; EOS, End-of-Study.
Source: Study CT-P47 3.1 Post-hoc Figure 3.008
Figure 3: Proportion of Patients Achieving Response according to the Criteria for ACR20, ACR50, and ACR70 (ITT, ITT-Treatment Period II subset)

- DAS28(C-reactive protein [CRP])

DAS28(CRP)는 기저치 대비 감소하였으며 시험군과 대조군 간 유사하였다.

Visit Statistic	CT-P47 (N=234)	RoActemra (N=237)	
DAS28 (CRP)			
Baseline [a] Mean (SD)	5.510 (0.7422)	5.451 (0.8123)	
Week 12 [b] Mean (SD)	-2.404 (1.1067)	-2.392 (1.1349)	
Week 24 [b] Mean (SD)	-2.989 (1.0776)	-2.889 (1.2039)	
Visit Statistic	**CT-P47 Maintenance (N=225)**	**RoActemra Maintenance (N=109)**	**Switched to CT-P47 (N=110)**
Week 24 [b] Mean (SD)	-2.996 (1.0759)	-2.901 (1.1998)	-2.941 (1.1892)
Week 32 [b] Mean (SD)	-3.050 (1.1131)	-3.104 (1.0427)	-3.171 (1.0769)

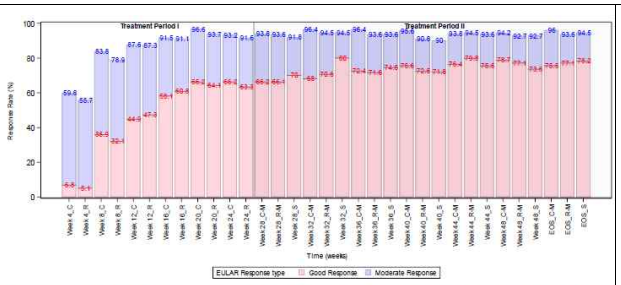
- DAS28(erythrocyte sedimentation rate [ESR])

DAS28(ESR)는 기저치 대비 감소하였으며 시험군과 대조군 간 유사하였다.

Visit Statistic	CT-P47 (N=234)	RoActemra (N=237)	
DAS28 (ESR)			
Baseline [a] Mean (SD)	6.426 (0.6197)	6.363 (0.7047)	
Week 12 [b] Mean (SD)	-3.091 (1.3174)	-3.070 (1.3349)	
Week 24 [b] Mean (SD)	-3.858 (1.2402)	-3.720 (1.3945)	
Visit Statistic	**CT-P47 Maintenance (N=225)**	**RoActemra Maintenance (N=109)**	**Switched to CT-P47 (N=110)**
Week 24 [b] Mean (SD)	-3.868 (1.2344)	-3.703 (1.3874)	-3.846 (1.3369)
Week 32 [b] Mean (SD)	-3.921 (1.2548)	-3.994 (1.1753)	-4.218 (1.1380)

- DAS28 기반으로 EULAR 반응을 달성한 시험대상자 비율 :

- 베이스라인 대비 임상 질병활성도 지수 (Clinical Disease Activity, CDAI) 및 단순 질병활성도 지수

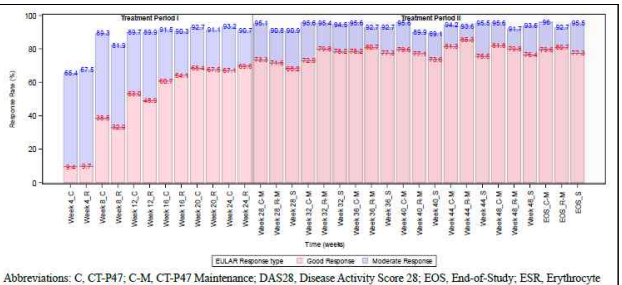


Abbreviations: C, CT-P47; C-M, CT-P47 Maintenance; DAS28, Disease Activity Score 28; EOS, End-of-Study; ESR, Erythrocyte Sedimentation Rate; EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology; R, RoActemra; R-M, RoActemra Maintenance; S, Switched to CT-P47.

Note. The red figures represent the good response rate and the blue figures represent the sum of the good and the moderate response rate.

Source: Study CT-P47 3.1 Post-hoc Figure 3.010

Figure 4: Proportion of Patients achieving EULAR Good and Moderate Response based on DAS28 (ESR) (ITT, ITT-Treatment Period II subset)



Abbreviations: C, CT-P47; C-M, CT-P47 Maintenance; DAS28, Disease Activity Score 28; EOS, End-of-Study; ESR, Erythrocyte Sedimentation Rate; EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology; R, RoActemra; R-M, RoActemra Maintenance; S, Switched to CT-P47.

Note. The red figures represent the good response rate and the blue figures represent the sum of the good and the moderate response rate.

Source: Study CT-P47 3.1 Post-hoc Figure 3.010

Figure 5: Proportion of Patients achieving EULAR Good and Moderate Response based on DAS28 (ESR) (ITT, ITT-Treatment Period II subset)

(Simplified Disease Activity, SDAI) 변화 : ITT군 및 ITT-Treatment Period II subset군에서 CDAI 및 SDAI의 베이스라인 대비 EOS 시점까지 변화 값의 평균은 군간 유사하였다.

• 안전성 결과

(1) 노출정도

- 치료 기간 I 동안 총 투여량의 평균(SD)은 2개 군 간에 유사했다(CT-P47 군에서 3406.3[838.38]mg, RoActemra 군에서 3290.3[867.11]mg)
- 치료 기간 II에서 32주까지 총 투여량의 평균(SD)은 3개 군 간에 유사했다(CT-P47 유지 군에서 1570.2[510.82]mg, RoActemra 유지 군에서 1522.7[503.03]mg, CT-P47로 전환 군에서 1565.1[512.07]mg).

Table 12-3 Summary of Study Drug Administration (Overall Period [up to Week 32]): Safety Set

	Initial Randomization		2nd Randomization		
	CT-P47 (N=234)	RoActemra (N=237)	CT-P47 Maintenance (N=225)	RoActemra Maintenance (N=109)	Switched to CT-P47 (N=110)
Total Number of Doses Received					
n	234	237	225	109	110
Mean (SD)	8.5 (1.20)	8.3 (1.50)	8.7 (0.68)	8.7 (0.63)	8.7 (0.69)
Median	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
Min, max	1, 9	2, 9	4, 9	6, 9	6, 9
Total Administered Dose (mg)					
n	234	237	225	109	110
Mean (SD)	4916.0 (1287.60)	4717.0 (1384.14)	5023.0 (1168.85)	4876.4 (1189.71)	4968.2 (1204.63)
Median	4895.0	4726.0	4973.0	4835.0	4842.5
Min, max	744, 7200	776, 7200	1789, 7200	2760, 7200	2402, 7200

(2) 이상사례

[치료 기간 I]

치료 기간 I의 이상사례 결과는 다음과 같았다.

Table 12-4 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Period I): Safety Set

	CT-P47 (N=234)	RoActemra (N=237)	Total (N=471)
Total number of TEAEs	**496**	**512**	**1008**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE	188 (80.3)	187 (78.9)	375 (79.6)
Related to the study drug	113 (48.3)	119 (50.2)	232 (49.3)
Unrelated to the study drug	132 (56.4)	142 (59.9)	274 (58.2)
Total number of TESAEs	**10**	**12**	**22**
Number (%) of patients with at least 1 TESAE	10 (4.3)	9 (3.8)	19 (4.0)
Related to the study drug	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Unrelated to the study drug	9 (3.8)	8 (3.4)	17 (3.6)
Total number of TEAEs leading to study drug discontinuation	**3**	**14**	**17**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	3 (1.3)	12 (5.1)	15 (3.2)
Related to the study drug	3 (1.3)	10 (4.2)	13 (2.8)
Unrelated to the study drug	0	2 (0.8)	2 (0.4)
Total number of TEAEs classified as Infection	**156**	**121**	**277**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as Infection	110 (47.0)	84 (35.4)	194 (41.2)
Total number of TEAEs classified Hypersensitivity Reactions	**5**	**8**	**13**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as hypersensitivity reactions	3 (1.3)	7 (3.0) [a]	10 (2.1)
Total number of TEAEs classified as Hepatic Event	**90**	**106**	**196**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as hepatic event	60 (25.6)	73 (30.8)	133 (28.2)
Total number of TEAEs classified as Hemorrhage [b]	**3**	**6**	**9**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as hemorrhage	3 (1.3)	6 (2.5)	9 (1.9)
Total number of TEAEs classified as malignancy	**0**	**1**	**1**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as malignancy	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Total number of TEAEs classified as gastrointestinal perforation	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAEs classified as demyelinating disorder	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAEs leading to Death	**0**	**0**	**0**

- 이상사례

치료 기간 I에서 최소 1건의 이상사례를 경험한 환자 비율은 두 투여군 간에 유사했다(CT-P47군 188명 [80.3%], EU-악템라군 187명[78.9%]).

- 임상시험용의약품과의 연관성

시험자에 의해 시험약과의 연관성을 배제할 수 없는 이상사례는 두 군간 유사했다.(CT-P47군 113명 [48.3%], EU-악템라군 119명[50.2%]).

Table 12-10 **Treatment-Emergent Adverse Events Considered by the Investigator to be Related to the Study Drug Reported for ≥3% of Patients in Either Treatment Group using Preferred Term (Treatment Period I): Safety Set**

	CT-P47 (N=234)	RoActemra (N=237)	Total (N=471)
Preferred Term	**Number (%) of patients**		
Alanine aminotransferase increased	24 (10.3)	33 (13.9)	57 (12.1)
Neutropenia	19 (8.1)	20 (8.4)	39 (8.3)
Leukopenia	17 (7.3)	20 (8.4)	37 (7.9)
Upper respiratory tract infection	16 (6.8)	15 (6.3)	31 (6.6)
Hypercholesterolaemia	12 (5.1)	11(4.6)	23 (4.9)
Aspartate aminotransferase increased	9 (3.8)	13 (5.5)	22 (4.7)
Thrombocytopenia	6 (2.6)	8 (3.4)	14 (3.0)
Transaminases increased	6 (2.6)	8 (3.4)	14 (3.0)
Lymphopenia	3 (1.3)	9 (3.8)	12 (2.5)

• 이상사례(TEAE)의 중증도

대부분의 이상사례는 grade 1 또는 2 였다.

• 사망 및 중대한 이상사례(SAE)

- 사망은 보고되지 않았다.

- 중대한 이상사례는 CT-P47군 10명(4.3%), EU-악템라군 9명(3.8%)에서 보고되었다. 시험자에 의해 시험약과의 연관성을 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 각 군에서 1명이었다.

Table 12-13 **Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Period I): Safety Set**

System Organ Class	CT-P47 (N=234)	RoActemra (N= 237)	Total (N= 471)
Preferred term	**Number (%) of patients**		
Total number of TESAEs	**10**	**12**	**22**

Number of patients with at least 1 TESAE	**10 (4.3)**	**9 (3.8)**	**19 (4.0)**
Related to the study drug	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Unrelated to the study drug	9 (3.8)	8 (3.4)	17 (3.6)
Cardiac disorders	**0**	**3 (1.3)**	**3 (0.6)**
Acute myocardial infarction – grade 2, unrelated	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Coronary artery disease – grade 3, unrelated	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Coronary artery stenosis – grade 4, unrelated	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Myocardial ischaemia – grade 3, unrelated	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Myocardial ischaemia – grade 4, unrelated	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Gastrointestinal disorders	**1 (0.4)**	**0**	**1 (0.2)**
Inguinal hernia – grade 3, unrelated	1 (0.4)	0	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions	**1 (0.4)**	**0**	**1 (0.2)**
Peripheral swelling – grade 2, unrelated	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Infections and infestations	**3 (1.3)**	**2 (0.8)**	**5 (1.1)**
COVID-19 pneumonia – grade 3, unrelated	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Erysipelas – grade 3, related	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Lyme disease – grade 3, unrelated	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Pyelonephritis – grade 3, unrelated	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Urosepsis – grade 3, unrelated	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Injury, poisoning and procedural complications	**0**	**1 (0.4)**	**1 (0.2)**
Femur fracture – grade 3, unrelated	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**1 (0.4)**	**0**	**1 (0.2)**
Bone loss – grade 2, unrelated	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**0**	**1 (0.4)**	**1 (0.2)**
Pancreatic neoplasm – grade 3, unrelated	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Nervous system disorders	**0**	**1 (0.4)**	**1 (0.2)**
Monoparesis – grade 3, unrelated	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Psychiatric disorders	**1 (0.4)**	**0**	**1 (0.2)**
Schizophrenia – grade 3, unrelated	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Reproductive system and breast disorders	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**	**2 (0.4)**
Cervical cyst – grade 3, unrelated	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Endometrial hyperplasia – grade 2, unrelated	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**1 (0.4)**	**0**	**1 (0.2)**
Pleural effusion – grade 3, unrelated	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Vascular disorders	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**	**2 (0.4)**
Extremity necrosis – grade 3, unrelated	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Venous thrombosis limb – grade 2, related	1 (0.4)	0	1 (0.2)

- 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

시험요법 중단으로 이어진 이상사례는 CT-P47군 3명(1.3%), EU-악템라군 12명(5.1%)에서 보고되었다. 시험자에 의해 시험약과의 연관성을 배제할 수 없는 시험요법 중단으로 이어진 이상사례는 CT-P47군 3명(1.3%), EU-악템라군 10명(4.2%)였다.

Table 12-15 **Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Period I): Safety Set**

System Organ Class Preferred term	CT-P47 (N=234)	RoActemra (N= 237)	Total (N= 471)
	Number (%) of patients		
Total number of TEAEs leading to study drug discontinuation	3	14	17
Number of patients with at least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	3 (1.3)	12 (5.1)	15 (3.2)
Related to the study drug	3 (1.3)	10 (4.2)	13 (2.8)
Unrelated to the study drug	0	2 (0.8)	2 (0.4)
Blood and lymphatic system disorder	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.6)
Neutropenia – grade 2, related	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Neutropenia – grade 4, related	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Immune system disorders	0	3 (1.3)	3 (0.6)
Hypersensitivity – grade 2, related	0	2 (0.8)	2 (0.4)
Hypersensitivity – grade 3, related	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Infections and infestations	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Cellulitis – grade 3, related	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Investigations	1 (0.4)	5 (2.1)	6 (1.3)
Alanine aminotransferase increased – grade 3, related	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
Aspartate aminotransferase increased – grade 2, related	0	2 (0.8)	2 (0.4)
Electrocardiogram QT prolonged – grade 1, related	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Transaminases increased – grade 2, related	0	1 (0.4) [a]	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Pain in extremity – grade 2, unrelated	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Urticaria – grade 2, related	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Vascular disorders	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Extremity necrosis – grade 3, unrelated	0	1 (0.4)	1 (0.2)

- 관심 이상사례

- 감염: 110 (47.0%), 84 (35.4%)

- 과민반응: 3 (1.3%), 7 (3.0%), 과민반응의 가장 흔한 증상은 발진이었으며 CT-P47군 2명(0.9%), EU-악템라군 5명(2.1%)에서 보고되었다.

Table 12-19 **Treatment-Emergent Adverse Events Classified as Hypersensitivity Reactions by Relationship and Intensity (Treatment Period I): Safety Set**

System Organ Class Preferred Term Relationship	CT-P47 (N=234)	RoActemra (N=237)	Total (N=471)
	Number (%) of patients		
Total number TEAEs classified as hypersensitivity reactions	5	8	13
Number of patients with at least 1 TEAE classified as hypersensitivity reactions	3 (1.3)	7 (3.0)	10 (2.1)
Related	3 (1.3)	7 (3.0)	10 (2.1)
Unrelated	0	0	0
Immune system disorders	3 (1.3)	7 (3.0)	10 (2.1)
Hypersensitivity	3 (1.3)	7 (3.0)	10 (2.1)
Related	3 (1.3)	7 (3.0)	10 (2.1)
Grade 1	2 (0.9)	0	2 (0.4)
Grade 2	1 (0.4)	6 (2.5)	7 (1.5)
Grade 3	0	1 (0.4)	1 (0.2)

- hepatic event: 60 (25.6%), 73 (30.8%), 시험자에 의해 시험약과의 연관성을 배제할 수 없는 hepatic

event는 CT-P47군 35명(15.0%), EU-악템라군 46명(19.4%)이었다.

Table 12-20 Treatment-Emergent Adverse Events Classified as Hepatic Event by Preferred Term (Treatment Period I): Safety Set

System Organ Class Preferred Term	CT-P47 (N=234)	RoActemra (N=237)	Total (N=471)
	Number (%) of patients		
Total number TEAEs classified as hepatic event	**90**	**106**	**196**
Number of patients with at least 1 TEAE classified as hepatic event	**60 (25.6)**	**73 (30.8)**	**133 (28.2)**
Related	35 (15.0)	46 (19.4)	81 (17.2)
Unrelated	28 (12.0)	30 (12.7)	58 (12.3)
Hepatobiliary disorders	**13 (5.6)**	**7 (3.0)**	**20 (4.2)**
Drug-induced liver injury [a]	7 (3.0)	1 (0.4)	8 (1.7)
Hyperbilirubinaemia	3 (1.3)	4 (1.7)	7 (1.5)
Hypertransaminasaemia	3 (1.3)	1 (0.4)	4 (0.8)
Hepatic steatosis	2 (0.9)	0	2 (0.4)
Hepatotoxicity	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Investigations	**50 (21.4)**	**68 (28.7)**	**118 (25.1)**
Alanine aminotransferase increased	37 (15.8)	48 (20.3)	85 (18.0)
Aspartate aminotransferase increased	12 (5.1)	17 (7.2)	29 (6.2)
Transaminases increased	6 (2.6)	11 (4.6)	17 (3.6)
Gamma-glutamyltransferase increased	5 (2.1)	2 (0.8)	7 (1.5)
Liver function test increased	3 (1.3)	6 (2.5)	9 (1.9)
Hepatic enzyme increased	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.6)
Blood bilirubin increased	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Bilirubin conjugated increased	0	1 (0.4)	1 (0.2)

- hemorrhage: 3 (1.3%), 6 (2.5%). CT-P47군의 1건을 제외하고는 모두 임상시험용의약품과 관련성이 없는 것으로 보고되었다.
- 악성종양: EU-악템라군에서 grade 3 pancreatic neoplasm 1건이 보고되었다.
- 위장관 천공 및 탈수초 질환은 보고되지 않았다.

• 흔하게 보고된 이상사례

흔하게 보고된 이상사례는 감염, ALT 증가, 백혈구감소증, 호중구감소증 순이었으며 시험약과 대조약간 발생률은 유사하였다.

Table 12-7 Treatment-Emergent Adverse Events Reported for ≥3% of Patients in Either Treatment Group using Preferred Term (Treatment Period I): Safety Set

Preferred Term	CT-P47 (N=234)	RoActemra (N=237)	Total (N=471)
	Number (%) of patients		
Upper respiratory tract infection	50 (21.4)	40 (16.9)	90 (19.1)
Alanine aminotransferase increased	37 (15.8)	48 (20.3)	85 (18.0)
Leukopenia	20 (8.5)	25 (10.5)	45 (9.6)
Neutropenia	19 (8.1)	23 (9.7)	42 (8.9)
Nasopharyngitis	18 (7.7)	19 (8.0)	37 (7.9)
Hypercholesterolaemia	16 (6.8)	19 (8.0)	35 (7.4)
Aspartate aminotransferase increased	12 (5.1)	17 (7.2)	29 (6.2)

Hypertension	9 (3.8)	12 (5.1)	21 (4.5)
Lymphopenia	9 (3.8)	13 (5.5)	22 (4.7)
Pharyngitis	9 (3.8)	4 (1.7)	13 (2.8)
Thrombocytopenia	9 (3.8)	8 (3.4)	17 (3.6)
Hyperlipidaemia	8 (3.4)	5 (2.1)	13 (2.8)
Headache	7 (3.0)	9 (3.8)	16 (3.4)
Transaminases increased	6 (2.6)	11 (4.6)	17 (3.6)
Hypersensitivity	3 (1.3)	8 (3.4)	11 (2.3)

[치료기간 2] (32주 까지)

치료기간 2의 이상사례 결과는 다음과 같았다.

Table 12-5 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Period II [up to Week 32]): Safety-Treatment Period II Subset

	CT-P47 Maintenance (N=225)	RoActemra Maintenance (N=109)	Switched to CT-P47 (N=110)	Total (N=444)
Total number of TEAEs	**185**	**77**	**85**	**347**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE	112 (49.8)	49 (45.0)	47 (42.7)	208 (46.8)
Related to the study drug	61 (27.1)	23 (21.1)	29 (26.4)	113 (25.5)
Unrelated to the study drug	75 (33.3)	35 (32.1)	26 (23.6)	136 (30.6)
Total number of TESAEs	**5**	**3**	**2**	**10**
Number (%) of patients with at least 1 TESAE	4 (1.8)	3 (2.8)	2 (1.8)	9 (2.0)
Related to the study drug	3 (1.3)	0	0	3 (0.7)
Unrelated to the study drug	1 (0.4)[a]	3 (2.8)	2 (1.8)	6 (1.4)
Total number of TEAEs leading to study drug discontinuation	**4**	**2**	**0**	**6**

Number (%) of patients with at least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	4 (1.8)	2 (1.8)	0	6 (1.4)
Related to the study drug	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
Unrelated to the study drug	3 (1.3)	2 (1.8)	0	5 (1.1)
Total number of TEAEs classified as Infection	**40**	**20**	**17**	77
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as infection	36 (16) [a]	18 (16.5)	15 (13.6)	69 (15.5)
Total number of TEAEs classified as Hepatic Event	**34**	**14**	**14**	**62**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as hepatic event	27 (12)	12 (11.0)	12 (10.9)	51 (11.5)
Total number of TEAEs classified as Hemorrhage [b]	**1**	**0**	**2**	**3**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as hemorrhage	1 (0.4)	0	2 (1.8)	3 (0.7)
Total number of TEAEs classified as Gastrointestinal Perforation	**1**	**0**	**0**	**1**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as gastrointestinal perforation	1 (0.4) [a]	0	0	1 (0.2)
Total number of TEAEs classified as Hypersensitivity Reaction	**0**	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAEs classified as Malignancy	**0**	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAEs classified as Demyelinating Disorder	**0**	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAEs leading to Death	**1**	**0**	**0**	**1**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE leading to death	1 (0.4) [a]	0	0	1 (0.2)

• 이상사례

투여기간 2에서 최소 1건의 이상사례를 경험한 환자 비율은 세 투여군 간에 유사했다(CT-P47군, EU-악템라 유지군, CT-P47로 전환군 각각에서 112명[49.8%], 49명[45.0%], 47명[42.7%]).

• 임상시험용의약품과의 연관성

시험자에 의해 시험약과의 연관성을 배제할 수 없는 이상사례는 세 군간 유사했다.(CT-P47군, EU-악템라 유지군, CT-P47로 전환군 각각에서 61명[27.1%], 23명[21.1%], 29명[26.4%])

• 이상사례(TEAE)의 중증도

대부분의 이상사례는 grade 1 또는 2 였다.

• 사망 및 중대한 이상사례(SAE)

- CT-P47군에서 1명의 사망이 보고되었으며 grade 5 peritonitis로 시험약과의 연관성은 없는 것으로 보고되었다.
- 중대한 이상사례는 CT-P47군, EU-악템라 유지군, CT-P47로 전환군에서 각각 4명(1.8%), 3명(2.8%), 2명(1.8%)로 보고되었다. 시험자에 의해 시험약과의 연관성을 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 CT-P47군에서 3명(1.3%)명이었다.

Table 12-14 **Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Period II [up to Week 32]): Safety-Treatment Period II Subset**

System Organ Class Preferred term	CT-P47 Maintenance (N=225)	RoActemra Maintenance (N=109)	Switched to CT-P47 (N=110)	Total (N=444)
	Number (%) of patients			
Total number of TESAEs	**5**	**3**	**2**	**10**
Number of patients with at least 1 TESAE	**4 (1.8)**	**3 (2.8)**	**2 (1.8)**	**9 (2.0)**
Related to the study drug	3 (1.3)	0	0	3 (0.7)
Unrelated to the study drug	1 (0.4)	3 (2.8)	2 (1.8)	6 (1.4)
General disorders and administration site conditions	**0**	**1 (0.9)**	**0**	**1 (0.2)**
Chest pain – grade 3, unrelated	0	1 (0.9)	0	1 (0.2)
Infections and infestations	**2 (0.8)**	**1 (0.9)**	**0**	**3 (0.7)**
Arthritis bacterial – grade 3, unrelated	0	1 (0.9)	0	1 (0.2)
Peritonitis – grade 5, unrelated	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
Pneumonia – grade 3, related	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
Investigations	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**1 (0.2)**
Interferon gamma release assay positive – grade 2, related	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**0**	**1 (0.9)**	**0**	**1 (0.2)**
Osteoarthritis – grade 3, unrelated	0	1 (0.9)	0	1 (0.2)
Nervous system disorders	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**1 (0.2)**
Syncope – grade 3, related	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
Reproductive system and breast disorders	**0**	**0**	**1 (0.9)**	**1 (0.2)**
Uterine haemorrhage – grade 3, unrelated	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**1 (0.4)**	**0**	**1 (0.9)**	**2 (0.5)**
Interstitial lung disease – grade 3, unrelatec	0	0	1 (0.9)	1 (0.2)
Respiratory failure – grade 3, related	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)

• 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

시험요법 중단으로 이어진 이상사례는 CT-P47군 4명(1.8%), EU-악템라 유지군 2명(1.8%), CT-P47로 전환군에서 0명이었다. 시험자에 의해 시험약과의 연관성을 배제할 수 없는 시험요법 중단으로 이어진 이상사례는 CT-P47군 1명(ALT증가) 이었다.

• 관심 이상사례

- 감염: CT-P47군, EU-악템라 유지군, CT-P47로 전환군에서 각각 36 (16%), 18 (16.5%), 15 (13.6%)이었다. 임상시험약과의 연관성을 배제하지 못하는 감염은 19 (8.4%), 7 (6.4%), 4(3.6%)이었다.
- 과민반응: 보고되지 않았다.
- hepatic event: CT-P47군, EU-악템라 유지군, CT-P47로 전환군에서 각각 27 (12%), 12 (11.0%), 12 (10.9%) 이었다. 시험자에 의해 시험약과의 연관성을 배제할 수 없는 hepatic event는 17 (7.6%), 10 (9.2%), 11 (10%)이었다.

Table 12-21 **Treatment-Emergent Adverse Events Classified as Hepatic Event by Relationship and Intensity (Treatment Period II): Safety-Treatment Period II Subset**

System Organ Class Preferred Term Relationship	CT-P47 Maintenance (N=225)	RoActemra Maintenance (N=109)	Switched to CT-P47 (N=110)	Total (N=444)
	Number (%) of patients			
Total number TEAEs classified as hepatic event	**34**	**14**	**14**	**62**
Number of patients with at least 1 TEAE classified as hepatic event	**27 (12)**	**12 (11.0)**	**12 (10.9)**	**51 (11.5)**
Related	17 (7.6)	10 (9.2)	11 (10)	38 (8.6)
Unrelated	10 (4.4)	3 (2.8)	2 (1.8)	15 (3.4)
Hepatobiliary disorders	**1 (0.4)**	**1 (0.9)**	**0**	**2 (0.5)**
Drug-induced liver injury	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
Hypertransaminasaemia	0	1 (0.9)	0	1 (0.2)
Investigations	**26 (11.6)**	**11 (10.1)**	**12 (10.9)**	**49 (11.0)**
Alanine aminotransferase increased	17 (7.6)	7 (6.4)	5 (4.5)	29 (6.5)
Aspartate aminotransferase increased	10 (4.4)	5 (4.6)	5 (4.5)	20 (4.5)
Transaminases increased	3 (1.3)	0	2 (1.8)	5 (1.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0.9)	0	0	2 (0.5)
Liver function test increased	1 (0.4)	0	2 (1.8)	3 (0.7)

- hemorrhage: CT-P47군 1 (0.4%), CT-P47로 전환군 2 (1.8%)에서 보고되었다. CT-P47 전환군의 1건을 제외하고는 모두 임상시험용의약품과 관련성이 없는 것으로 보고되었다.
- 위장관 천공: CT-P47군 1명에서 보고되으며, grade 5 peritonitis로 시험약과의 연관성은 없는 것으로 보고되었다.
- 악성종양 및 탈수초 질환은 보고되지 않았다.

• 흔하게 보고된 이상사례

투여기간 2에서 흔하게 보고된 이상사례는 ALT증가, 잠복결핵, 백혈구 감소증, AST증가 등이었다.

Table 12-8 **Treatment-Emergent Adverse Events Reported for ≥3% of Patients in Any Treatment Group using Preferred Term (Treatment Period II [up to Week 32]): Safety-Treatment Period II Subset**

Preferred Term	CT-P47 Maintenance (N=225)	RoActemra Maintenance (N=109)	Switched to CT-P47 (N=110)	Total (N=444)
	Number (%) of patients			
Alanine aminotransferase increased	17 (7.6)	7 (6.4)	5 (4.5)	29 (6.5)
Latent tuberculosis	12 (5.3)	2 (1.8)	3 (2.7)	17 (3.8)
Leukopenia	11 (4.9)	0	7 (6.4)	18 (4.1)
Aspartate aminotransferase increased	10 (4.4)	5 (4.6)	5 (4.5)	20 (4.5)
Upper respiratory tract infection	10 (4.4)	7 (6.4)	4 (3.6)	21 (4.7)
Blood creatine phosphokinase MB increased	5 (2.2)	5 (4.6)	2 (1.8)	12 (2.7)
Neutropenia	5 (2.2)	2 (1.8)	5 (4.5)	12 (2.7)

[전체 안전성 결과]

Table 12-6 **Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Overall Period [up to Week 32]): Safety Set**

	Initial Randomization		2nd Randomization		
	CT-P47 (N=234)	RoActemra (N=237)	CT-P47 Maintenance (N=225)	RoActemra Maintenance (N=109)	Switched to CT-P47 (N=110)
Total number of TEAEs	**681**	**674**	**660**	**303**	**310**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE	202 (86.3)	200 (84.4)	194 (86.2)	93 (85.3)	89 (80.9)
Related to the study drug	130 (55.6)	135 (57.0)	125 (55.6)	57 (52.3)	63 (57.3)
Unrelated to the study drug	152 (65.0)	157 (66.2)	145 (64.4)	72 (66.1)	69 (62.7)
Total number of TESAEs	**15**	**17**	**14**	**4**	**9**
Number (%) of patients with at least 1 TESAE	14 (6.0)	14 (5.9)	13 (5.8)	4 (3.7)	7 (6.4)
Related to the study drug	4 (1.7)	1 (0.4)	4 (1.8)	0	1 (0.9)
Unrelated to the study drug	10 (4.3) [a]	13 (5.5)	9 (4.0) [a]	4 (3.7)	6 (5.5)
Total number of TEAEs leading to study drug discontinuation	**7**	**16**	**4**	**2**	**1**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	7 (3.0)	14 (5.9)	4 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)
Related to the study drug	4 (1.7)	10 (4.2)	1 (0.4)	0	1 (0.9)
Unrelated to the study drug	3 (1.3)	4 (1.7)	3 (1.3)	2 (1.8)	0
Total number of TEAEs classified as Infection	**196**	**158**	**191**	**73**	**76**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as infection	124 (53.0) [a]	98 (41.4)	120 (53.3) [a]	45 (41.3)	45 (40.9)
Total number of TEAEs classified as Hypersensitivity reactions	**5**	**8**	**5**	**1**	**1**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as hypersensitivity reactions	3 (1.3)	7 (3.0) [b]	3 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.9)
Total number of TEAEs classified as Hepatic Event	**124**	**134**	**120**	**61**	**62**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as hepatic event	70 (29.9)	85 (35.9)	67 (29.8)	38 (34.9)	38 (34.5)
Total number of TEAEs classified as Hemorrhage [c]	**4**	**8**	**4**	**3**	**5**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as hemorrhage	4 (1.7)	7 (3.0)	4 (1.8)	3 (2.8)	4 (3.6)
Total number of TEAEs classified as Gastrointestinal Perforation	**1**	**0**	**1**	**0**	**0**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as gastrointestinal perforation	1 (0.4) [a]	0	1 (0.4) [a]	0	0
Total number of TEAEs classified as malignancy	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as malignancy	0	1 (0.4)	0	0	0
Total number of TEAEs classified as Demyelinating Disorder	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAEs leading to Death	**1**	**0**	**1**	**0**	**0**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE leading to death	1 (0.4) [a]	0	1 (0.4) [a]	0	0

Table 12-9 **Treatment-Emergent Adverse Events Reported for ≥5% of Patients in Any Treatment Group using Preferred Term (Overall Period [up to Week 32]): Safety Set**

	Initial Randomization		2nd Randomization		
	CT-P47 (N=234)	RoActemra (N=237)	CT-P47 Maintenance (N=225)	RoActemra Maintenance (N=109)	Switched to CT-P47 (N=110)
Preferred Term	**Number (%) of patients**				
Upper respiratory tract infection	58 (24.8)	48 (20.3)	57 (25.3)	26 (23.9)	20 (18.2)
Alanine aminotransferase increased	44 (18.8)	55 (23.2)	42 (18.7)	25 (22.9)	25 (22.7)
Leukopenia	26 (11.1)	26 (11.0)	26 (11.6)	9 (8.3)	14 (12.7)
Neutropenia	22 (9.4)	27 (11.4)	20 (8.9)	10 (9.2)	15 (13.6)
Nasopharyngitis	21 (9.0)	21 (8.9)	20 (8.9)	10 (9.2)	11 (10.0)
Hypercholesterolaemia	19 (8.1)	21 (8.9)	19 (8.4)	12 (11.0)	9 (8.2)
Aspartate aminotransferase increased	17 (7.3)	22 (9.3)	17 (7.6)	10 (9.2)	10 (9.1)
Latent tuberculosis	12 (5.1)	5 (2.1)	12 (5.3)	2 (1.8)	3 (2.7)
Lymphopenia	11 (4.7)	14 (5.9)	11 (4.9)	7 (6.4)	4 (3.6)
Hypertension	10 (4.3)	15 (6.3)	10 (4.4)	8 (7.3)	7 (6.4)
Thrombocytopenia	10 (4.3)	9 (3.8)	10 (4.4)	6 (5.5)	3 (2.7)
Transaminases increased	9 (3.8)	13 (5.5)	8 (3.6)	4 (3.7)	8 (7.3)
Blood creatine phosphokinase MB increased	8 (3.4)	12 (5.1)	8 (3.6)	10 (9.2)	2 (1.8)
Headache	7 (3.0)	10 (4.2)	7 (3.1)	3 (2.8)	7 (6.4)

(3) 임상 실험실적 평가

치료기간 1에서 임상화학, 혈액학, 뇨분석 결과에서 기저치로부터 평균 변화에서 두 군간 유의한 차이는 없었음.

치료기간 2에서 기저치로부터의 평균 변화는 세 군간 유사하였음.

<개별 대상자에서 임상적으로 유의미한 비정상>

대부분의 비정상은 CTCAE 등급을 만족하지 않거나 1 또는 2등급이었으며, 두 군간 주목할 만한 차이는 없었다.

Table 12-26 **Laboratory Parameters of Most Severe CTCAE Grading (Grade 3 or Higher) Recorded Post-Baseline (Overall Period [up to Week 32]: Safety Set**

	Initial Randomization		2nd Randomization		
Laboratory CTCAE Term	CT-P47 (N=234)	RoActemra (N=237)	CT-P47 Maintenance (N=225)	RoActemra Maintenance (N=109)	Switched to CT-P47 (N=110)
Grade	Number (%) of patients				
Chemistry					
ALT increased					
Grade 3	2 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
AST increased					
Grade 3	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
Blood bilirubin increased					
Grade 3	0	1 (0.4)	0	1 (0.9)	0
CPK increased					
Grade 3	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
Grade 4	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
Cholesterol high					
Grade 3	0	2 (0.8)	0	1 (0.9)	1 (0.9)
Hyperkalemia					
Grade 3	0	1 (0.4)	0	1 (0.9)	0
Hypertriglyceridemia					
Grade 3	3 (1.3)	1 (0.4)	3 (1.3)	0	1 (0.9)
Grade 4	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0	0
Hypocalcemia					
Grade 3	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
Hypoglycemia					
Grade 3	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
Hypokalemia					
Grade 3	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
Hematology					
Lymphocyte count decreased					
Grade 3	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)
Neutrophil count decreased					
Grade 3	11 (4.7)	16 (6.8)	11 (4.9)	8 (7.3)	8 (7.3)
Grade 4	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0
White blood cell decreased					
Grade 3	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0

(4) 활력징후, 신체검사 소견

- 활력징후 및 체중 : 베이스라인 대비 변화는 적었으며, 투여군 간에 주목할 만한 차이는 없었다.
- 과민반응 모니터링 : 두 군간 유의한 차이는 없었다.
- 심전도 : 임상적으로 유의미한 ECG 이상이 각 군별 1명(0.4%)에서 보고되었다. 임상시험 기간동안 3% 미만의 환자에서 비정상이 보고되었으며 임상적으로 의미있는 ECG 결과는 이상사례로 보고되었다.
- 신체검사: 대부분은 정상이었으며 일부 비정상이 나타났으나 각 군간 유의한 차이는 없었다.
- 결핵 검사

• 24주 IGRA 결과 양성: 총 51명(CT-P47군 27[11.5%], 악템라군 24[10.1%])
51명 중 16명만 최종 양성으로 판정하였음(CT-P47군 11[4.7%], 악템라군 5[2.1%])

• 면역원성 결과

시험 CT-P47 3.1에서 각 시점별 ADA 및 Nab의 발생률은 시험군과 대조군 간 유사하였다. 악템라에서 CT-P47 전환 후 ADA 및 Nab의 발생률은 각 군간 유사하였다.

Table 12-28 **Summary of Positive Conversion in ADA or NAb (Treatment Period I: Safety set and Treatment Period II [up to Week 32]: Safety-Treatment Period II Subset)**

	CT-P47 (N=234)	RoActemra (N=237)	
Treatment Period I			
Positive Conversion in ADA	6/223 (2.7)	4/222 (1.8)	
Positive Conversion in NAb	10/231 (4.3)	8/233 (3.4)	
	CT-P47 Maintenance (N=225)	**RoActemra Maintenance (N=109)**	**Switched to CT-P47 (N=110)**
Treatment Period II			
Positive Conversion in ADA	1/205 (0.5)	3/98 (3.1)	0/100
Positive Conversion in NAb	1/209 (0.5)	1/102 (1.0)	0/102

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 6.5.항 참고

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 오토인젝터(AI) 사용성에 대한 3상 임상시험

[CT-P47 3.2]

- **시험명**

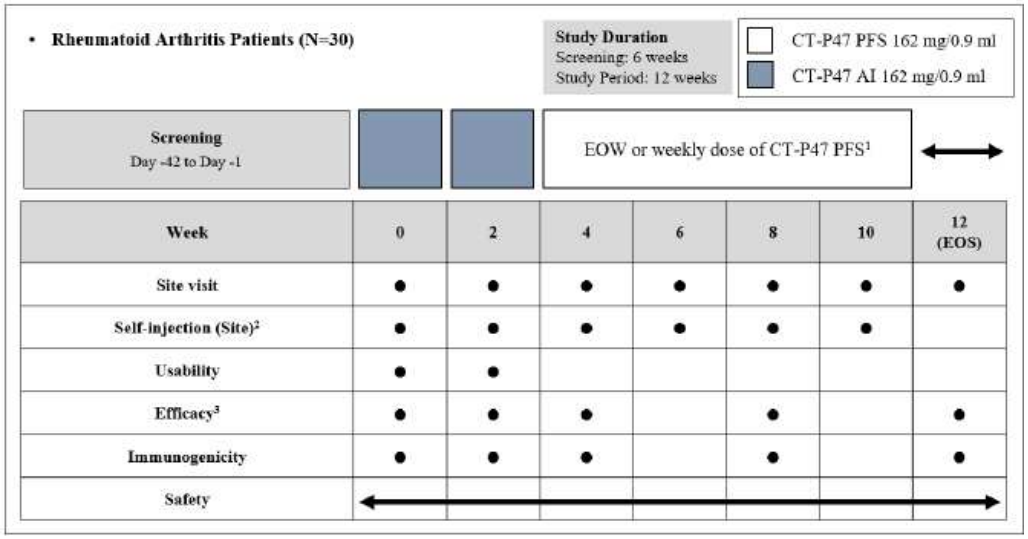
중등도에서 중증의 류마티스 환자를 대상으로 CT-P47 오토인젝터의 피하투여의 사용성을 평가하기 위한 단일군, 공개, 다회투여, 3상 임상시험

- **시험목적**

일차 목적 : 이 연구의 주요 목적은 2주차에 환자가 평가한 자동 주사기(AI)의 사용성을 평가하는 것이다(POST-self-injection assessment questionnaire [SIAQ]).

이차 목적 : 2차 목적은 2주차까지 AI의 추가 사용성 평가 및 12주 동안의 유효성, 안전성, 면역원성을 평가하는 것이다.

- **시험방법**



Week	0	2	4	6	8	10	12 (EOS)
Site visit	●	●	●	●	●	●	●
Self-injection (Site)[2]	●	●	●	●	●	●	
Usability	●	●					
Efficacy[3]	●	●	●		●		●
Immunogenicity	●	●	●		●		●
Safety	←	—	—	—	—	—	→

[1] The study drug of CT-P47 PFS was administered by EOW or weekly based on clinical response by investigator's discretion from Week 4 to Week 10.

[2] The investigator or designated study center staff instructed the patients on the proper use of each device before first self-injection of each device at Week 0 (CT-P47 AI) and Week 4 (CT-P47 PFS). Thereafter, at Weeks 0, 2, 4, 6, 8 and 10 where usability, efficacy, or safety (including immunogenicity) assessment was performed, patients self-injected the study drug at the study center under the investigator or designated study center staff's supervision. In case the dosing frequency was increased to weekly, the injections on Weeks 5, 7 and/or 9, which are not specified in this table could be self-injected at home. However, if a self-injection was not able to be performed at home, the study drug could be administered at the study center.

[3] An independent joint count assessor assigned to each study center assessed joint counts. If possible, it was recommended that the joint count assessments were performed independently by the same person, at each study center throughout the entire study period.

- **주요 결과**

- 대상자 수 : 33명이 등록되었다.

Summary of Analysis Sets

	CT-P47 SC (N=33)
Analysis Set	n (%)
Intent-to-Treat	33 (100%)
Safety	33 (100%)
Usability	32 (97.0%)

(1) 자가 주사 평가 설문지(SIAQ)

사용성 세트에서 2주차에 각 도메인의 평균 점수는 다음과 같았다.

- 자가 주사에 대한 느낌은 주사 후 8.28이었다.
- 자기 이미지는 주사 후 8.83이었다.
- 자기 자신감은 주사 후 7.11이었다.
- 주사 중 또는 주사 후 통증과 피부 반응은 주사 후 9.62였다.
- 자가 주사 장치의 사용 용이성은 주사 후 8.30이었다.
- 자가 주사에 대한 만족도는 주사 후 7.98이었다.

(2) 자가투여 성공률

Table 11-6 Summary of Successful Self-Injection Rate: Usability Set

	CT-P47 SC (N=32)	
Visit	Successful Self-Injection[a]	Overall Successful Self-Injection[b]
Week 0, n (%)	32 (100)	32 (100)
Week 2, n (%)	32 (100)	32 (100)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- CT-P47 3.1 임상시험에서 유효성 분석 결과는 CT-P47이 중등도-중증 활성 RA 환자에서 EU-악템라와 동등하다는 것을 입증했다. 일차 유효성 평가변수인 제12주 DAS28(ESR)의 베이스라인 대비 평균 변화는 ITT 및 PP 분석군 모두에서 사전 정의된 기준(-0.6, 0.6)을 95% CI로 충족했다. 이러한 결과는 치료 기간 I에서 CT-P47 및 EU-악템라군 간의 모든 이차 평가변수에 대한 비교 가능한 결과로도 뒷받침된다. 또한, 치료 기간 II 동안 CT-P47 및 EU-악템라 유지군뿐만 아니라 CT-P47 전환군에서도 유사한 정도의 지속적인 유효성을 달성했다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 본 신청의 CT-P47에 대한 전체 안전성 데이터베이스는 중등도 - 중증 활성 RA 환자 504명과 CT-P47, EU-악템라 또는 US-악템라에 노출된 755명의 건강한 시험대상자로 구성된다. CT-P47 임상 개발 프로그램에서 확인된 안전성 위해성은 EU-악템라/US-악템라의 알려진 이상사례 프로파일과 일치한다. CT-P47 및 대조 의약품으로 치료 중 보고된 시험약 영구 중단으로 이어지는 이상사례, 중대한 이상사례, 관심이상사례 및 이상사례의 분석은 이러한 사례의 강도, 약물 관계 및 빈도와 관련하여 어떠한 차이도 발견하지 못했다. CT-P47은 내성이 양호했으며 CT-P47의 안전성 프로파일은 대조 의약품의 안전성 프로파일과 유사했으며 US-악템라의 USPI 및 EU-악템라의 안전성 특성과 일치했다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 약동학과 관련하여 CT-P47과 EU-악템라 간 약동학적 동등성을 피하 및 정맥 투여 경로 모두에서 확인하였음.

- 건강한 성인을 대상으로 단회 피하(SC)투여, 평행군 설계로 시험약과 EU대조약의 약동학을 비교하였으며, CT-P47 및 EU-악템라의 $AUC_{0\text{-inf}}$, $AUC_{0\text{-last}}$ 및 C_{max}에 대한 기하 LS 평균비의 90% CI는 동등성 기준(80~125%)을 만족하였음.

- 건강한 성인을 대상으로 단회 정맥(IV) 주입, 평행군 설계로 시험약과 EU대조약, US대조약 간 약동학을 비교하였으며 AUC_{0-inf} 및 Cmax에 대한 기하 LS 평균비의 90% CI는 모든 군간 비교에서 동등성 기준(80~125%)을 만족하였음.
- 3상 임상시험에서 시험약과 대조약의 혈중 농도를 측정하였으며 두 군간 유사하였음.
- CT-P47의 PFS와 AI 간의 약동학적 동등성을 확인하였음.

• 유효성과 관련하여 3상 임상시험(CT-P47 3.1)에서 중증 또는 중증도의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 CT-P47과 EU-악템라 간의 유효성의 동등성을 입증하였다.

- 일차 유효성 평가변수인 ITT군에서의 제12주 DAS28(ESR)의 베이스라인 대비 평균 변화의 LSMeans로 보정된 차이(adjusted difference)에 대한 95% CI는 [-0.26, 0.24]으로 사전정의된 동등성 한계인 [-0.6~0.6] 내에 완전히 포함되었다. PPS군 대상으로 분석한 결과도 마찬가지로 동등성 한계 내에 포함되었음. 이차 평가변수에서도 군 간 유사한 결과를 나타냈음.

• 안전성과 관련하여 시험약과 대조약간 안전성 프로파일은 임상적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다.

- 시험약과 대조약을 비교한 1.1, 1.2, 3.1 임상시험에서 전반적인 안전성 결과는 시험약과 대조약간 유사하였음.

• 면역원성과 관련하여 CT-P47은 대조약과 비교한 3건의 임상시험에서 피하 및 정맥 투여 모두에서 항약물항체 및 중화항체 발생률은 악템라와 유사하였음.

- 정맥투여에서의 면역원성 결과, CT-P47 1.2 임상시험에서 CT-P47가 대조약보다 항약물항체 및 중화항체 발생률이 높게 나타났으나 대상자수가 적었고 CT-P47 3.1 임상시험에서의 면역원성 결과가 유사함을 고려하여 시험약과 대조약간 면역원성에 차이가 없는 것으로 판단함.

• 결론적으로 임상시험으로부터의 약동학, 유효성 및 안전성 결과에서 신청 품목은 국내 허가된 악템라의 바이오시밀러로서 타당함

7. 국내 외에서의 사용 및 허가 현황등에 관한 자료

• 해당사항 없음

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

• 악템라주(토실리주맙)(제이더블유중외제약(주))와의 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)셀트리온	**허가일**	2025.2.12.
제품명	앱토즈마주80밀리그램(토실리주맙)(유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v2.1(2025.2.)
주성분 및 함량	1바이알(4밀리리터) 중 토실리주맙 80밀리그램		
효능·효과 (요약)	1. 류마티스 관절염(성인) 2. 전신형 소아 특발성 관절염 3. 다관절형 소아 특발성 관절염		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
• 심각한 감염 • 게실염의 합병증 • 호중구 감소증 • 간독성	· 일반적인 약물감시 활동 · 추가적 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서(안) 전문가용 설명서 환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 혈소판 감소증 및 잠재적 출혈 위험 • 지질 매개변수의 상승과 잠재적 심혈관 및 뇌혈관 위험 • 악성 종양	· 일반적인 약물감시 활동 · 추가적 감시활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서(안) 전문가용 설명서 환자용 설명서
• 탈수초 질환 • 면역원성		첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
-	-	-