의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.12.23.</td><td>접수번호</td><td>20220238764</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)엘지화학</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">젤렌카오토인젝터주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">아달리무맙</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
1오토인젝터(0.4밀리리터) 중 아달리무맙 40밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.12.14.</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>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>김미애 주무관, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유기시)유전자재조합의약품과
(위해성관리계획)바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유기시) 최경민 주무관, 방주연 심사원, 최예진 주무관, 도희정 연구관, 김호정 과장
(위해성관리계획) 서지숙 주무관, 김보라 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>대전청 의료제품실사과</td><td>GMP
담당자</td><td>안수진 심사원, 김은희 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

성인 1. 류마티스 관절염 메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 중등도에서 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 성인의 중증의 활동성 및 진행성 류마티스 관절염의 치료 이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARDs와 병용투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용투여가 부적절한 경우에는 단독투여한다. 이 약과 메토트렉세이트와의 병용투여는 관절손상 진행속도를 감소시키고(X-선측정 결과) 신체활동기능을 향상시킨다. 2. 건선성 관절염 이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 활동성 및 진행성 건선성 관절염의 치료. 이 약은 다발성, 대칭성 아형을 지닌 환자의 말초 관절손상 진행속도를 감소시키고(X-선측정 결과), 신체활동기능을 향상시킨다. 3. 축성 척추관절염 (1) 강직성 척추염 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 중증의 강직성 척추염의 치료 (2) 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염 방사선학적 검사에서 강직성 척추염이 확인되지 않으나, 상승된 CRP 수치 및/또는 MRI상 객관적인 염증의 징후를 보이는 중증 축성 척추관절염의 치료. 이 약은 비스테로이드성항염증제(NSAIDs) 약물에 대한 반응이 적절하지 않거나, 불내성인 환자에 사용한다. 4. 성인 크론병(만 18세 이상)

코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료 유도 요법의 경우 이 약은 코르티코스테로이드제와 병용투여한다. 코르티코스테로이드제에 내약성이 없거나, 지속적인 병용투여가 부적절한 경우 단독투여할 수 있다.

5. 건선
전신치료 또는 광선요법이 필요한 성인의 중등도에서 중증의 만성 판상 건선의 치료

6. 궤양성 대장염
코르티코스테로이드 및 6-MP(6-mercaptopurine) 또는 AZA(azathioprine)를 포함한 통상적인 치료에 대해 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 성인의 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료

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

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

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

소아

1. 소아 크론병(만 6 - 만 17세)
일차 영양요법, 코르티코스테로이드, 면역조절제 등의 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 소아 환자(만 6 - 만 17세)에서 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료

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

치료
(2) 골부착부위염 관련 관절염
기존 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 만 6세 이상 어린이 및 청소년의 활성 골부착부위염 관련 관절염의 치료

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

○ 용법·용량

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

80 mg의 투여는 하루에 40 mg을 2번 주사한다. 160 mg의 투여는 하루에 40 mg을 4번 주사하거나, 이틀에 걸쳐 40 mg을 2번씩 주사할 수 있다.

성인

1. 류마티스 관절염
성인 류마티스 관절염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다. 이 약을 투여하는 동안 메토트렉세이트의 병용투여를 유지한다. 글루코코르티코이드, 살리실산염, 비스테로이드성항염증제(NSAIDs), 진통제, 다른 DMARDs의 병용투여를 유지할 수 있다.
단독요법의 경우 이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하면 유용한 효과를 얻을 수 있다.

2. 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염
건선성 관절염, 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다.
상기 효능·효과에 대해 임상적인 반응은 보통 치료 12주 이내에 나타나며, 이 기간 내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

3. 성인 크론병
성인 중등도에서 중증 크론병에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 주에 아달리무맙 80 mg을 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 40 mg을 투여한다. 빠른 효과를 얻어야 할 필

요가 있는 경우에는, 유도 요법동안 이상 반응에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고, 첫 주에 160 mg을 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 80 mg을 투여할 수 있다. 유도 요법의 경우 이 약은 코르티코스테로이드제와 병용투여한다. 코르티코스테로이드제에 내약성이 없거나, 지속적인 병용투여가 부적절한 경우 단독투여할 수 있다.
유도 요법 후, 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다. 만약 투여를 중지하고 재발의 증상과 징후가 나타나면 이 약을 재투여 할 수 있다. 8주 이상의 투여 중지 후 재투여에 대한 경험은 거의 없다.
유지 요법 동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다.
이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하면 유용한 효과를 얻을 수 있다.
4주까지 반응을 보이지 않는 환자의 경우 12주까지 투여하여 반응을 나타낼 수 있다. 이 기간 내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

4. 건선

성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회에 아달리무맙 80 mg을 피하로 투여하고, 이어서 첫 투여 후 1주일 후에 40 mg을 격주로 투여한다.
16주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.
충분한 반응이 나타나지 않는 환자는 40mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다. 증량 후 충분한 반응이 나타나지 않는 환자의 경우에는 이 약의 지속적 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여의 유용성과 위험성을 신중히 재고한다.

5. 궤양성 대장염

성인 중등도에서 중증의 궤양성 대장염에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 160 mg을 투여하고 첫 투여 2주 후에 80 mg을 투여하는 것이다. 유도 요법 후 40 mg을 격주로 피하주사한다.
유지 요법 동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다.
이 약에 대한 반응이 감소한 환자 중 일부는 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다.
지금까지 나온 데이터에 따르면 임상 반응은 대체로 투여 2-8주 이내에 도달한다. 이 기간 내에 반응을 보이지 않은 환자의 경우 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

6. 베체트 장염

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

7. 화농성 한선염

이 약의 권장용량은 첫 회에 160 mg을 피하로 투여하고, 이어서 첫 투여 2주 후에 80 mg을 투여한다. 첫 투여 4 주 후 부터는 40 mg을 매주 투여 또는 80 mg을 격주 투여한다. 필요 시, 이 약의 치료 기간 동안 항생제를 계속 투여할 수 있다.
12주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다.
치료를 중단해야 하는 경우, 40mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여로 재투여할 수 있다.

8. 포도막염

성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회 80 mg 투여하고 이어서 첫 투여 1주 후부터 40mg을 격주로 투여한다.
이 약은 단독 또는 코르티코스테로이드 또는 면역억제제 (생물학적 면역억제제 제외)와 병용하여 사용할 수 있다. 코르티코스테로이드는 임상 경험에 따라 양을 줄일 수 있다.

소아

1. 소아 크론병

만 6세 이상의 소아 크론병 환자에서 이 약의 권장 투여 용량은 체중을 기반으로 한다. 이 약은 피하 투여한다.

체중 (kg)	유도 용량	유지 용량
40 kg 미만	• 첫 주에 40mg 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 20mg 투여 • 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 고용량의 유도요법 동안 이상사례에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고 아래 용량을 투여할 수 있다. - 첫 주에 80mg 투여하고, 첫 투여 후 2주 후에 40mg 투여	20mg 격주 투여
40 kg 이상	• 첫 주에 80mg 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 40mg 투여	40mg 격주 투여

	• 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 고용량의 유도요법 동안 이상사례에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고 아래 용량을 투여할 수 있다. - 첫 주에 160mg 투여하고, 첫 투여 후 2주 후에 80mg 투여	

충분한 반응이 나타나지 않는 환자의 경우 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다.
• 40 kg 미만: 20 mg 매주 투여
• 40 kg 이상: 40 mg 매주 투여 또는 80 mg 격주 투여
12주까지 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다.

2. 소아특발성 관절염

(1)다관절형 소아 특발성 관절염

이 약은 만 2세 미만 소아 또는 체중 10 kg 미만 환자를 대상으로 연구된 바 없다. 이 약의 권장 투여 용량은 체중을 기반으로 한다. 이 약은 메토트렉세이트와 병용하여 투여한다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 메토트렉세이트와 함께 지속적으로 투여하는 것이 부적절할 경우에는 이 약을 단독요법으로 투여할 수 있다.

체중 (kg)	용량
10 kg 이상 30 kg 미만	20mg 격주 투여
30 kg 이상	40mg 격주 투여

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

(2) 골부착부위염 관련 관절염

만 6세 이상의 골부착부위염 관련 관절염 환자에 대한 이 약의 권장 투여 용량은 체중을 기반으로 한다.

체중 (kg)	용량
15 kg 이상 30 kg 미만	20mg 격주 투여
30 kg 이상	40mg 격주 투여

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

3. 소아 판상 건선

소아 판상 건선에 대한 이 약의 권장 투여 용량은 체중을 기반으로 한다. 16주 이후에도 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

체중 (kg)	용량
15 kg 이상 30 kg 미만	20mg을 처음 2회는 매주 피하주사하고,

	이후에는 격주 투여
30 kg 이상	40mg을 처음 2회는 매주 피하주사하고, 이후에는 격주 투여

만약 이 약으로 다시 치료할 경우, 위에서 제시한 용량과 치료기간을 따라야 한다.
소아 판상 건선으로 만 4세 미만의 어린이에게 이 약을 사용한 적은 없다.

○ 사용상의 주의사항

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

1. 경고

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

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

① 심각한 감염

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

② 결핵

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

아달리무맙으로 치료를 시작하기 전 모든 환자의 활동성 또는 비활동성(잠복성) 결핵 감염

에 대해 평가해야 한다. 이 평가에는 개인의 결핵 병력 또는 과거에 활동성 결핵 환자에 노출되었을 가능성과 과거 및 현재 면역억제요법에 대한 자세한 의학적 평가가 포함되어야 한다. 모든 환자에서 투베르쿨린 피부 검사와 흉부 X-선과 같은 적절한 스크리닝 시험을 실시해야 한다(국가별 권장사항을 적용할 수 있음).
특히 결핵이 널리 유행되는 지역에서 이민오거나 혹은 그곳을 여행한 환자들 또는 활동성 결핵 환자와 긴밀한 접촉이 있었던 환자들에서 진단되지 않은 잠복성 결핵이 가능하다는 것을 고려해야만 한다.
활동성 결핵으로 진단된 경우에는 아달리무맙의 투여를 시작해서는 안 된다.
잠복성 결핵으로 진단된 경우에는, 아달리무맙의 투여 시작 전 항결핵 예방요법과 함께 적절한 치료를 시작해야 하며, 국가별 권장사항에 따라야 한다. 결핵 테스트 결과가 음성일지라도 결핵의 중대한 위험인자를 갖고 있거나 여러 위험인자가 있는 환자 및 과거 활성 또는 잠복성 결핵의 병력이 있으나 적절한 치료가 확인되지 않은 환자 또한 아달리무맙의 투여 시작 전에 항결핵 예방요법을 고려해야한다. 이 환자에 대한 항결핵 치료 시작은 잠복성 결핵 감염에 대한 위험과 항결핵 치료의 위험 두 가지를 모두 고려한 후에 결정되어야만 한다. 만약 필요하다면, 결핵치료의 경험이 있는 의사와 상담하여야만 한다.
잠복성 결핵 감염 환자의 항결핵 치료는 아달리무맙을 투여받는 환자들의 결핵 재활성화 위험을 감소시킨다. 항결핵 예방요법에도 불구하고, 아달리무맙을 투여 받는 동안 활동성 결핵이 발생한 경우가 있었다. 또한, 잠복성 결핵 결과가 음성이었던 환자에서 아달리무맙을 투여받고 활성 결핵이 발생하고, 활성 결핵 치료가 성공적으로 실시된 몇몇 환자에서도 TNF 저해제로 투여받는 동안 활성 결핵이 다시 나타난 바가 있다.
아달리무맙으로 치료받는 환자는 잠복성 결핵이 위음성일 수 있으므로, 활성 결핵의 증상 및 징후가 모니터링되어야 한다. 투베르쿨린 위음성(false negative) 결과의 위험은 중증 질환자나 면역기능저하환자에서 특히 고려해야한다.
만약 아달리무맙으로 치료하는 동안이나 치료 후 결핵을 암시하는 증상/징후(예. 지속성 기침, 쇠약/체중감소, 미열, 무기력)가 나타나는 경우 의사에게 즉시 알리도록 환자를 교육해야 한다.
③ 기타 기회감염
침습적 진균 감염을 포함한 기회감염이 아달리무맙을 투여 받고 있는 환자들에서 관찰되었다. 이 감염들은 TNF 저해제를 투여 받고 있는 환자들에게서 일관되게 나타나지는 않았으며, 이는 적절한 치료의 지연을 야기하였고, 때로는 치명적인 결과를 초래하였다.
TNF 저해제를 투여받고 있는 환자들은 히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증, 또는 분아균증(blastomycosis), 아스페르길루스증, 칸디다증 및 기타 기회감염들에 좀 더 감수성이 높다. 발열, 권태감, 체중 감소, 발한, 기침, 호흡곤란 및/또는 폐 침윤, 또는 기타 심각한 (쇼크를 동반하거나 동반하지 않은) 전신질환이 나타난 환자는 즉시 진단 평가를 위한 의학적 조치를 취해야 한다.
진균증이 풍토병인 지역에 머물거나 여행한 환자의 경우, 전신적인 진균 감염의 징후가 나타나면, 침습적인 진균 감염을 의심해야 한다. 환자들은 히스토플라스마증 및 기타 침습적 진균 감염의 위험이 있으므로, 임상 의사들은 병원균이 확인되기 전까지 실험적 항진균 치

료를 고려해야 한다. 활성 감염 상태인 몇몇의 환자들은 히스토플라스마증의 항원 및 항체 검사에서 음성을 나타낼 수 있다. 이러한 환자들에게 실험적 항진균 치료제의 투여는, 침습적 진균 감염의 치료 및 진단에 전문가인 의사와 상담하여 결정되어야 하며, 심각한 진균 감염의 위험 및 항진균 치료의 위험을 모두 고려하여야 한다. 심각한 진균 감염이 발생한 환자 또한 감염이 조절되기 전까지 TNF 저해제의 사용 중단이 고려되어야 한다.

2) 악성종양과 림프증식성 질환

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

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

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

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

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

중등증에서 중증의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자들을 대상으로 다른 TNF 저해제인 인플릭시맵을 사용하여 실시한 탐색적 임상시험에서, 현재 흡연 중이거나 기존에 흡연하였던 사

람의 경우 비교군의 환자보다 인플릭시맵 치료를 받은 환자군에서 악성 종양이 많이 보고되었다. 과도한 흡연으로 인해 악성종양의 위험성이 증가한 환자는 물론 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자에 대한 TNF-α 저해제 치료 고려 시 주의가 필요하다.

아달리무맙이 형성이상증이나 대장암의 발생 위험에 영향을 미치는지 여부는 현재 알려지지 않았다. 형성이상증 또는 대장암종의 위험이 증가되었거나(예, 오래 지속되는 궤양성 대장염 또는 원발성 경화성 담관염), 형성이상증 또는 대장암종의 병력이 있는 모든 궤양성 대장염 환자들은 치료 시작 전 및 치료 중에 주기적으로 형성이상증에 대해 확인해야한다. 대장 내시경검사 및 생검 등 국가별 권장사항에 따라 평가한다.

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

4) 신경학적 반응
아달리무맙을 포함한 다른 TNF 저해제는 드물게, 다발성 경화증 및 시신경염을 포함한 중추신경계 탈수초성 질환(demyelinating disease)과 길랑-바레 증후군(Guillian Barre syndrome)을 포함한 말초 탈수초성 질환의 임상 증상 및/또는 방사선 증거의 새로운 발현 혹은 악화와 관련이 있다. 중추신경계 및 말초신경계 탈수초성 질환의 기왕력이 있거나 최근에 발현된 환자에게 아달리무맙의 투여를 고려하는 경우 주의를 기울여야 한다. 이러한 이상이 진행되면 아달리무맙의 중단을 고려하여야 한다.
중등도 포도막염과 중추 신경계 탈수초성 장애 간의 연관성은 알려져 있다. 비-감염성 중등도 포도막염 환자에서 아달리무맙 치료 전 중추신경계 탈수초성 장애 여부를 측정하는 신경학적 평가를 하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 아달리무맙 또는 이 약의 성분에 과민증인 환자
2) 활동성 결핵 또는 패혈증, 기회감염과 같은 다른 중증 감염이 있는 환자(경고항 참조)
3) 중등도 내지 중증의 심부전(NYHA class Ⅲ/Ⅳ) 환자

3. 이상사례

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

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

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

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

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

3) 화농성 한선염: 아달리무맙으로 매주 치료받은 화농성 한선염 환자의 안전성 프로파일은 이미 알려진 아달리무맙의 안전성 프로파일과 유사하였다.

4) 포도막염: 아달리무맙으로 치료받은 비-감염성 포도막염 환자의 안정성 프로파일은 이미 알려진 아달리무맙의 안전성 프로파일과 유사하였다.

<표 1. 임상시험 중 약물이상반응>

신체기관	빈도	약물이상 반응
감염	매우 자주	기도 감염(상기도 및 하기도 감염, 폐렴, 부비동염, 인두염, 비인두염, 폐렴 헤르페스 바이러스 포함)
	자주	전신 감염(패혈증, 칸디다증, 인플루엔자 포함), 장내 감염(위장염바이러스 포함), 피부 및 연조직 감염(손발톱주위염, 연조직염, 괴사성 근막염, 바이러스성 수막염, 게실염, 상처 감염, 농가진, 괴사근막염, 대상포진), 귀 감염,

		구내감염(단순포진, 구강 헤르페스, 치아 감염 포함), 생식기 감염(진균성 외음부 및 질 감염 포함), 비뇨기계 감염(신우신염 포함), 진균 감염, 관절 감염
	때때로	기회감염과 결핵(콕시디오이데스진균증, 히스토플라스마증, 계형결핵균 복합체 감염), 신경 감염(바이러스성 수막염 포함), 눈 감염, 박테리아 감염
양성, 악성 및 미확인 신생물(낭종 및 폴립 포함)(*)	자주	양성종양, 악성흑색종을 제외한 피부암(기저세포암, 편평세포암을 포함)
	때때로	림프종, 실질기관종양(유방암, 폐종양, 갑상선 종양 포함), 악성흑색종
혈액계 및 림프계 이상(*)	매우 자주	백혈구감소증(호중구감소증, 무과립구증 포함), 빈혈
	자주	저혈소판증, 백혈구증가증
	때때로	특발성 혈소판감소성 자반증
	드물게	범혈구감소증
면역계 이상	때때로	과민반응, 알레르기(계절성 알레르기 포함)
대사 및 영양계 이상	매우 자주	지질증가
	자주	저칼륨혈증, 고뇨산혈증, 혈중나트륨농도이상, 저칼슘혈증, 고혈당증, 저인산혈증, 탈수증
정신계 이상	때때로	감정이상(우울증 포함), 불안, 불면증
신경계 이상	매우 자주	두통
	자주	피부지각이상(감각저하증 포함), 편두통, 신경뿌리압박
	때때로	떨림, 신경병증
	드물게	다발성경화증
눈의 이상	자주	시각장애, 결막염, 눈꺼풀염, 눈부종
	때때로	복시
귀 및 미로 이상	자주	어지럼증
	때때로	난청, 이명
심장 이상	자주	빈맥
	때때로	부정맥, 울혈성 심부전
	드물게	심정지
혈관 이상	자주	고혈압, 홍조, 혈종
	때때로	혈관동맥 폐색증, 혈전정맥염, 대동맥류
호흡, 흉부 및 종격 이상	자주	기침, 천식, 호흡곤란
	때때로	만성 폐쇄성 폐질환, 간질성 폐질환, 폐렴
위장관계 이상	매우 자주	복통, 구역 및 구토
	자주	위장관출혈, 소화불량, 위식도역류 질환, 건조증후군
	때때로	췌장염, 연하곤란, 얼굴부종
간 및 담즙계	매우 자주	간 효소 상승
	때때로	담낭염, 담석증, 빌리루빈 상승, 지방간
피부 및 피하조직 이상	매우 자주	발진(박리성 발진 포함)
	자주	가려움증, 두드러기, 타박상(자색반증 포함), 피부염(습진 포함), 조갑박리증, 다한증
	때때로	야간발한, 흉터
근골격계 및 결합조직 이상	매우 자주	근골격통
	자주	근경련(혈중크레아틴인산활성효소 증가 포함)

	때때로	횡문근융해, 전신홍반루푸스
신장 및 비뇨 이상	자주	혈뇨, 신기능 손상
	때때로	야뇨증
생식기계 및 유방 이상	때때로	발기부전
전신이상 및 투여 부위 이상	매우 자주	주사부위반응(주사부위 홍반 포함)
	자주	흉통, 부종
	때때로	염증
임상 실험실 검사	자주	응고 및 출혈이상(활성화부분트롬보플라스틴시간 지연 포함), 자가항체시험 양성(이중나선DNA항체 포함), 혈중 락트산탈수효소 증가
상해 및 중독	자주	치유 부전

◎ 기타 이상사례

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

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

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

콜라겐 질환: 홍반성 루푸스 증후군

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

내분비계: 부갑상선 장애

혈액계: 무과립구증, 과립구감소증, 백혈구감소증, 림프종 유사반응, 범혈구감소증, 적혈구 증가증

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

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

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

신경계: 착란, 다발성 경화증, 감각이상, 경막하혈종, 떨림

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

피부 및 부속물 : 연조직염, 얕은 연조직염, 대상포진

특수감각: 백내장

혈전증: 다리혈전

비뇨생식기계: 방광염, 신장 결석, 월경 장애, 신우신염

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

하지는 않았다.

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

7) 악성종양과 림프증식성 질환: 소아 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염 및 골부착부위염 관련 관절염) 환자를 대상으로 655.6 환자-년 노출된 249명에서의 임상시험 동안 악성종양이 관찰되지 않았다. 또한, 소아 크론병 환자를 대상으로 498.1환자-년 노출된 192명에서의 임상시험 동안 악성종양이 관찰되지 않았다.
판상 건선 소아 환자를 대상으로 80.0 환자-년 노출된 77명의 소아 환자에서의 임상시험 동안 악성 종양이 관찰되지 않았다. 중등도에서 중증의 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염), 크론병, 궤양성대장염, 화농성 한선염, 건선, 포도막염 환자를 대상으로 12주 이상 실시한 성인에 대한 주요 대조 임상시험에서 림프종, 비흑색종 피부암 이외에도 악성종양이 투여군 5,291명 중에서 6.8/1,000 환자-년, 대조군 3,444명 중에서 6.3/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다(치료기간의 중간값은 아달리무맙의 투여군에서는 4.0개월, 대조군에서는 3.8개월이었다). 비흑색종 피부암은 투여군에서 8.8/1,000 환자-년 및 대조군에서 3.2/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다. 피부암중에서 편평세포암종은 투여군에서 2.7/1,000 환자-년, 대조군에서 0.6/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다. 림프종의 비율은 투여군에서 0.7/1,000 환자-년, 대조군에서 0.6/1,000 환자-년이었다.
대조 임상시험과 진행 중 또는 완료된 공개 연장 시험에서, 림프종 및 비흑색종 피부암 이외에 관찰된 악성종양의 발생률은 약 8.5/1,000 환자-년이다. 비흑색종 피부암의 관찰된 비율은 약 9.6/1,000 환자-년이며, 림프종이 관찰된 비율은 약 1.3/1,000 환자-년이다. 이 임상시험기간의 중앙값은 약 3.3년이며, 최소 1년 동안 아달리무맙을 투여받은 6,427명의 환자들 또는 26,439.6 환자-년 투여를 초과하는 치료 시작 1년 이내에 악성종양으로 발전한 환자들을 포함했다.
2003년 1월부터 2010년 12월까지의 시판 후 경험 중 주로 류마티스 관절염 환자에서 보고된 악성종양의 발생 비율은 약 2.7/1,000 환자-년이었다. 비흑색종 피부암과 림프종의 발생 비율은 각각 약 0.2 및 0.3/1,000 환자-년이었다.

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

9) 건선: 발현 및 악화
아달리무맙을 포함하여 TNF 저해제를 사용 시, 농포성 건선 및 손발바닥 건선을 포함하여 건선이 첫 발현되는 경우와 이미 존재하던 건선이 악화되는 경우들이 보고되었다. 이 환자들의 대다수는 면역억제제(예. MTX, 코르티코스테로이드)를 병용하고 있었으며, 일부는 입원치료가 필요했다. 대부분의 환자는 TNF 저해제의 복용을 중단함으로써 건선이 호전되었다. 일부 환자들은 이후, 다른 TNF 저해제를 재 투여했을 때 건선이 재발하였다. 국소 치료에도 불구하고 증상이 호전되지 않거나, 악화되는 심각한 경우에는 아달리무맙의 투여 중지를 고려해야만 한다.

10) 간 효소 상승
· 류마티스 관절염 임상시험 : 류마티스 관절염에 대한 대조 임상시험에서(4건의 임상시험), ALT의 상승은 아달리무맙 또는 위약을 투여한 환자에서 유사했다. 초기 류마티스 관절염 환자에서(3년 미만의 유병기간)(1건의 임상시험), ALT의 상승은 병용 투여군(아달리무맙/메토트렉세이트)에서 메토트렉세이트 단독군 또는 아달리무맙 단독군에 비해 더 자주 발생했다. 다관절형 소아 특발성 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 일부 트랜스아미나제의 상승이 나타났으나 위약과 아달리무맙 투여군에서 같거나 유사했으며, 대부분은 메토트렉세이트와 병용 투여 시 나타났다.
· 건선성 관절염 임상시험 : ALT의 상승은 류마티스 관절염 임상시험의 환자에 비해 건선성 관절염 환자에 대한 임상시험(2건의 임상시험)에서 더 자주 발생하였다.
· 모든 류마티스 관절염, 다관절형 소아 특발성 관절염 및 건선성 관절염 임상시험에서, 상승된 ALT를 나타내는 환자들은 증상이 없었고, 대부분 상승이 일시적이며 투여 지속시 소실되었다.
· 크론병 및 궤양성 대장염 임상시험 : 대조 임상시험에서 아달리무맙 투여군과 대조군간의 ALT상승은 유사하였다.
체중에 따라 조정된 유도 요법 후 체중에 따라 조정된 유지 요법(최대 52주)의 유효성과 안전성을 평가한 소아 크론병의 3상 임상시험에서, 시험대상자의 2.6%(5/192)에서 ≥ 3 X ULN의 ALT 상승이 발생하였고, 이 중 4명은 베이스라인에서 면역억제제를 병용 투여하였다.
· 건선 임상시험 : 건선에 대한 대조 임상시험에서, 투여군과 대조군간의 ALT 상승은 유사하였다.

· 화농성 한선염 임상시험 : 화농선 한선염에 대한 대조 임상시험에서, 투여군의 0.3%와 대조군의 0.6%에서 ≥ 3 X ULN의 ALT 상승이 발생하였다.
· 소아 특발성 관절염 임상시험 : 만 4 - 만 17세 다관절형 소아 특발성 관절염 환자와 만 6 - 만 17세 골부착부위염 관절염 환자의 3상 대조 임상 시험에서, 투여군의 6.1%와 대조군의 1.3%에서 ≥ 3 X ULN의 ALT 상승이 발생하였다. 대부분의 ALT 상승은 메토트렉세이트 병용 사용에 따라 발생하였다. 만 2세에서 만 4세 미만의 다관절형 소아 특발성 관절염 환자에 대한 3상 임상시험에서, ≥ 3 X ULN의 ALT 상승은 발생하지 않았다.
· 판상 건선 임상시험 : 판상 건선 소아 환자에 대한 3상 임상시험에서 ≥ 3 X ULN의 ALT 상승은 발생하지 않았다.
· 포도막염 임상시험: 포도막염에 대한 대조 임상시험에서, 투여군의 2.4%와 대조군의 2.4%에서 ≥ 3 X ULN의 ALT 상승이 발생하였다.
모든 적응증의 임상시험에서 상승된 ALT를 나타내는 환자들은 증상이 없었고, 대부분 상승이 일시적이며 투여 지속 시 소실되었다. 그러나 간부전을 포함한 중증의 간손상이 아달리무맙을 포함한 TNF 저해제를 투여받은 환자의 시판 후 보고에서 아주 드물게 나타났다. 아달리무맙 투여와의 관계는 명백하지 않다.

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

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

<표 2. 시판 후 조사 및 제4상 시험에서의 이상사례>

신체기관	**이상사례**
감염 및 기생충 감염	게실염
간담도계 이상*	B형 간염의 재활성화, 간부전, 간염
신경계 이상*	탈수초성 장애(예. 시신경염), 길랑-바레 증후군, 뇌혈관 사고
호흡, 흉부 및 종격계 이상	폐색전증, 흉막삼출, 폐섬유증
피부 및 피하 조직 이상	피부 혈관염, 스티븐스-존슨 증후군, 혈관부종, 건선의 발생 또는 악화(손발바닥 농포성 건선 포함), 다형홍반, 탈모, 태선모양 피부반응**
면역계 이상*	아나필락시스, 사르코이드증
위장관계 이상*	장 천공
양성, 악성 및 미확인 신생물*	Hepatosplenic T-cell lymphoma, 백혈병, 메르켈세포암(피부 신경내분비 선암)
근골격계 및 결합조직 이상	루푸스 유사 증후군
심장 이상	심근경색증
전신 및 투여부위 이상	발열
* 1. 경고, 4. 일반적 주의 항에서 자세한 내용을 확인할 수 있다.	

**아달리무맙을 포함한 TNF 저해제를 투여 받고 있는 환자들에게서 발생하였다.

13) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과 (휴미라주(아달리무맙))

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

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

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

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

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

이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.24%(21명/1,698명, 21건)이며, 림프절병증은 2건, 설사, 복막염, 고창, 모낭염, 비염, 편도염, 말라리

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

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

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

③ 국내에서 4년 동안 소아 크론병 환자 143명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 18.18%(26명/143명, 47건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 14.69%(21명/143명, 26건)이며, 백혈구감소증 2.80%(4명/143명, 4건), 발진 2.10%(3명/143명, 3건), 설사, ALT증가, AST증가 각 1.40%(2명/143명, 2건), 대변내혈액, 마비성장폐쇄, 장천공, 가려움증, 국소피부반응, 두드러기, 상세불명의 간기능검사 이상, 충수돌기염, 권태, 주사부위홍반, 칸디다증, 신우신염, 모낭염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다.

중대한 이상사례 발현율은 5.59%(8명/143명, 13건)이며, 복통 1.40%(2명/143명, 2건), 창자괴사, 대변내혈액, 마비성장폐쇄, 장폐쇄, 장천공, 소장폐쇄, 충수돌기염, 복막염, 열, 칸디다증, 신우신염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 3.50%(5명/143명, 5건)이며, 마비성장폐쇄, 장천공, 충수돌기염, 칸디다증, 신우신염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 6.29%(9명/143명, 17건)이며, AST증가 2.10%(3명/143명, 3건), 창자협착증 1.40%(2명/143명, 2건), 대장혈종, 위장염, 창자괴사, 마비성장폐쇄, 장폐쇄, 소장폐쇄, 충수돌기염, 헬리코박터파이로리위염, C반응단백질증가, 적혈구침강속도증가, 난치성통증, 명시안된수술후합병증이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 2.80%(4명/143명, 4건)이며, AST증가 1.40%(2명/143명, 2건), 마비성장폐쇄, 충수돌기염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다.

중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 3.50%(5명/143명, 5건)이며, 창자괴사, 마비성장

폐쇄, 장폐쇄, 소장폐쇄, 충수돌기염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.40%(2명/143명, 2건), 마비성장폐쇄, 충수돌기염이 각 0.70%(1명/143명, 1건) 보고되었다.

④ 국내에서 4년 동안 성인 화농성 한선염 환자 및 소아 판상 건선 환자 19명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 42.11%(8명/19명, 12건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 31.58%(6명/19명, 10건)이며, 한선염 15.79%(3명/19명, 4건), 여드름 5.26%(1명/19명, 2건), 소양증, 종기, 편도염, 발열이 각각 5.26%(1명/19명, 1건)으로 보고되었다. 중대한 이상사례 및 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례 발현율은 21.05%(4명/19명, 6건)이었고, 한선염 15.79%(3명/19명, 4건), 여드름 5.26%(1명/19명, 2건)으로 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 21.05%(4명/19명, 6건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 및 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

⑤ 국내에서 포도막염에 대해 재심사를 위하여 4년 동안 155명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 8.39%(13명/155명, 총 25건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 3.23%(5명/155명, 6건)이며, 안구 불편감, 주사부위 과민증, 주사 부위 통증, 지각 이상, 근육통, 습진 각 0.65%(1명/155명, 1건) 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 없었고, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 1.29%(2명/155명, 2건) 안구 불편감, 주사부위 과민증 각 0.65%(1명/155명, 1건) 보고되었다.

⑥ 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2021.5.31)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계를 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 근육-골격계 이상: 관절통, 관절병증
- 대사 및 영양계 이상: 체중증가, 고지혈증
- 전신 및 투여부위 이상: C반응단백질증가, 주사부위 덩어리, 주사부위 멍듦, 상태악화
- 호흡기계 이상: 가래증가
- 정신계 이상: 식욕증가
- 중추 및 말초신경계 이상: 보행이상
- 생식기계 이상(여성): 월경과다
- 소화기계 이상: 흑색변
- 감염: 농양, 종기증
- 피부 및 피하조직계 이상: 각화과다증

14) 국내 관찰연구 결과 (휴미라주(아달리무맙))

국내에서 베체트장염에 대해 6년 동안 50명을 대상으로 관찰 연구한 결과, 이상사례의

발현율은 인과관계와 상관없이 72%(36/50, 총 122건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 8%(4명/50명, 11건)	예상하지 못한 약물이상반응 14%(7명/50명, 9건)
때때로(0.1~5%미만)	각종 위장관 장애	복통, 상복부 통증, 설사, 오심	입 궤양 형성, 베체트 증후군, 상복부 통증, 변비
	감염 및 기생충 감염	급성 신우신염, 파종 결핵, 인두염	
	각종 정신 장애		수면 장애
	전신 장애 및 투여 부위 병태	발열	주사 부위 경화
	대사 및 영양 장애	섭식 저하	섭식 저하
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침	
	피부 및 피하 조직 장애		접촉 피부염

4. 일반적 주의

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

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

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

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

5) 울혈성 심부전: 다른 TNF 저해제를 사용한 임상시험에서 울혈성 심부전의 악화와 울혈성 심부전으로 인한 사망률 증가가 관찰되었다. 아달리무맙을 투여받은 환자에서도 울혈성

심부전이 악화된 사례가 보고되었다. 경증 심부전(NYHA classI/II) 환자에게 아달리무맙 투여 시 주의해야 하며 중등도 또는 중증 심부전 환자에게 투여해서는 안 된다. 울혈성 심부전이 새롭게 발생하거나 증상이 악화된 환자의 경우 아달리무맙의 투여를 중단해야 한다.
6) 자가면역 과정: 아달리무맙의 투여로 자가면역 항체가 형성될 수 있다. 아달리무맙의 장기투여가 자가면역질환 발생에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 만일 아달리무맙으로 치료 후 환자에게서 루푸스양 징후를 암시하는 증상을 나타내고 dsDNA에 대한 항체가 양성이라면 아달리무맙의 투여를 중지해야 한다.
7) 생물학적 DMARDs 또는 TNF 저해제와의 병용투여: 에타너셉트(다른 TNF 저해제)와 아나킨라를 병용 투여한 임상 시험에서 심각한 감염이 관찰되었으며, 에타너셉트 단독 요법에 비해 추가적인 유익성이 없었다. 에타너셉트와 아나킨라의 병용 시 관찰된 이상사례의 특성 때문에, 아나킨라와 다른 TNF 저해제와의 병용으로 인해 유사한 독성이 있을 수 있다. 아달리무맙과 아나킨라의 병용 투여가 권장되지 않는다. 감염 및 기타 잠재적 약물학적 상호작용의 위험 증가 가능성으로 아달리무맙과 다른 생물학적 DMARDs (예. 아나킨라 및 아바타셉트) 또는 다른 TNF 저해제와의 병용투여는 권장되지 않는다.
8) 수술: 아달리무맙을 투여받은 환자에서 수술 절차의 안전성 경험은 제한적이다. 만일 수술 절차가 계획된다면 아달리무맙의 긴 반감기를 고려해야 한다. 아달리무맙 투여동안 수술이 필요한 환자는 감염에 대해 면밀히 모니터링하고 적절한 조치를 취해야 한다. 아달리무맙 투여 동안 관절성형술을 받는 환자에 대한 안전성 경험은 제한적이다.
9) 소장 폐색증: 크론병의 치료에 반응하지 않은 환자는 외과적 치료를 요하는 고정된 섬유성 협착을 보일 수 있다. 아달리무맙이 협착을 일으키거나 악화시키지 않는다는 것을 나타내는 자료가 있다.
10) 간 · 신장애 환자: 이러한 환자군에 대해서 연구되지 않았으며 권장 용량이 없다.
11) 아달리무맙이 운전이나 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다.

5. 상호작용

1) 아달리무맙은 류마티스 관절염 환자에서 단독 요법 및 메토트렉세이트와의 병용 요법 모두에 대해 연구되었다. 시험결과 아달리무맙 또는 메토트렉세이트의 용량조절 필요성은 나타나지 않았다. 공식적인 약동학 시험에서 아달리무맙과 메토트렉세이트 이외의 약물과의 상호작용을 평가하지 않았다. 임상시험에서 아달리무맙과 일반적으로 사용되는 DMARDs(sulfasalazine, hydrochloroquine, leflunomide 및 parenteral gold), 글루코코르티코이드, 살리실산염, 비스테로이드성항염증제 또는 진통제를 병용 투여 시 상호작용이 나타나지 않았다.
아달리무맙 단독 투여에 비해 메토트렉세이트와 병용 투여 시 항체 생성률이 더 낮았다. 메토트렉세이트를 투여하지 않고 아달리무맙 단독 투여 시 항체 생성률과 아달리무맙의 제거율이 증가했으며, 아달리무맙의 효과는 감소했다.
2) 생백신과 아달리무맙의 병용 투여는 권장되지 않는다.
3) 아나킨라와 아달리무맙의 병용 투여는 권장되지 않는다.
4) 약물/실험실 검사 상호작용 : 아달리무맙과 실험실 검사 사이에 알려진 간섭은 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 원숭이에 대한 발생독성시험에서 모체 독성, 배아 독성 또는 최기형성이 나타나지 않았다. 출생후 독성과 수태능에 미치는 영향에 대한 비임상시험 자료는 없다. TNF 알파 저해 작용으로 인해 임신기간 중 아달리무맙 투여는 신생아의 정상 면역반응에 영향을 줄 수 있다. 임신기간 동안 아달리무맙은 태아에 대한 잠재적 유익성이 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 임부에게 투여해야 한다. 임신할 가능성이 있는 여성은 임신을 예방하기 위한 적절한 피임요법 사용과 아달리무맙의 최종 투여 후 최소 5개월간 피임을 지속할 것을 고려하여야 한다.

임신 중 노출에 대한 전향적 코호트 등록 연구에서, 임신 1기 동안 아달리무맙을 최소 1 회 투여한 류마티스 관절염 또는 크론병이 있는 257명의 여성과 아달리무맙을 투여받지 않은 류마티스 관절염 또는 크론병이 있는 120명의 여성이 등록되었다.

일차 평가변수는 주요 출생결함의 발생률이었다. 주요 출생결함이 있는 한 명이상의 생존 신생아 출산으로 종료된 임신율은 아달리무맙을 투여받은 여성에서 6/69(8.7%), 치료를 받지 않은 류마티스관절염 여성에서 5/74 (6.8%) (보정하지 않은 odd ratio 1.31, 95% 신뢰구간 0.38-4.52)이었고, 아달리무맙을 투여받은 크론병 16/152 (10.5%), 치료를 받지 않은 크론병 여성에서 3/32 (9.4%)(보정하지 않은 odd ratio 1.14, 95% 신뢰구간 0.31-4.16)이었다. 류마티스관절염과 크론병의 베이스라인 차이를 보정한 odd ratio는 1.10 (95% 신뢰구간 0.45-2.73)이었다.

이차 평가변수인 경미한 출생결함, 조기분만, 저체중, 심각한 또는 기회 감염에서 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (보정한 odd ratio 0.84, 95% 신뢰구간 0.34, 2.05). 사산이나 악성 종양은 보고되지 않았다.

이 등록연구는 적은 표본 크기와 무작위연구 설계가 아니라는 방법론적인 한계로 데이터 해석에 영향을 줄 수 있다.

아달리무맙은 임신 중 아달리무맙으로 치료받은 여성에서 태반을 통과하여 태아의 혈청으로 들어간다. 결과적으로 이 유아들은 감염의 위험이 증가될 수 있다. 자궁에서 아달리무맙에 노출된 유아의 경우, 임신 중 아달리무맙의 마지막 투여 후 5개월 동안 생백신 투여는 권장되지 않는다.

2) 출판된 문헌의 제한된 정보에서 모유로 분비되는 아달리무맙의 농도는 매우 낮으며, 인간의 모유 내 아달리무맙 농도는 모체 혈청 수치의 0.1%에서 1% 정도이다. 경구로 섭취한 면역글로불린 G 단백질은 장내에서 단백질 분해되고 생체이용률이 낮으므로, 모유 수유하는 소아에 대한 아달리무맙의 전신 영향 가능성은 거의 없을 것이다. 모유 수유의 발달 및 건강상 이익은 아달리무맙에 대한 수유부의 임상적 필요성과 아달리무맙 또는 수유부의 기존 상태로 인한 소아에 대한 잠재적인 유해성과 함께 고려해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

아달리무맙은 소아 환자에 대해 연구되지 않았으므로 추가적인 자료를 얻을 때까지 만 18세 이하 소아에 대한 투여는 권장되지 않는다[소아 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염, 골부착부위염 관련 관절염), 크론병(만 6 - 만 17세) 및 판상 건선 제외].

8. 고령자에 대한 투여

아달리무맙의 용량 조절이 요구되지 않는다. 아달리무맙의 임상시험에 참가한 환자 중 만 65세 이상이 9.4%이고 만 75세 이상이 약 2.0%였으며 이들 환자군과 더 젊은 환자군 사이에 전반적인 유효성의 차이는 관찰되지 않았다. 이 환자군에서 용량조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여시의 처치

임상시험 중 용량제한독성은 관찰되지 않았다. 평가된 최고 용량은 10 mg/kg의 수회 정맥 투여였다. 과량투여의 경우 이상사례의 증상이나 징후 또는 효과를 모니터링하고 적절한 대증적 처치를 한다.

10. 적용상의 주의사항

1) 주사방법에 대한 교육을 받은 후 환자가 자가주사할 경우, 자가주사 부위는 대퇴부 또는 복부를 포함하며 주사부위는 교대로 바꿔야 한다. 새로운 주사부위는 앞서 주사한 부위에서 최소 3 cm 정도 떨어져서 주사한다.

2) 새로운 주사부위가 약하거나, 멍들거나, 충혈되거나 딱딱한 경우에는 투여해서는 안 된다. 투여 전 변색 및 이물질에 대해 육안으로 관찰한다. 주사액은 무색투명해야 하며, 주사액이 변색 또는 불투명하거나 이물이 있을 경우 투여하지 않는다. 오토인젝터형 제품의 경우 몸체에 있는 창(Window)을 통해 확인한다. 주사 전 제품을 흔들거나 떨어뜨리지 않는다. 뚜껑을 주사 직전에 제거한다.

3) 프리필드시린지

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

4) 오토인젝터형

① 주사부위를 동봉된 알코올 솜으로 닦는다. 오토인젝터 캡을 일직선으로 분리한 후, 엄지와 검지를 사용하여 주사부위를 팽팽히 한다.
② 오토인젝터를 피부와 직각(90도)가 되도록 놓는다.
③ ‘딸깍’ 소리가 나며 주입이 시작될 때까지 오토인젝터를 주사부위에 누른다.
④ 주입이 완료됨을 알리는 2차 ‘딸깍’ 소리가 날 때까지 약 6초 동안 유지하여 완전히 주사되도록 한다. 완전히 주사되었을 시, 오토인젝터 창이 노란색으로 나타난다.
⑤ 사용된 오토인젝터 및 캡을 버린다. 일회용이며 재사용하지 않는다.

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

11. 저장상의 주의사항

1) 이 약은 동결을 피하여 냉장 보관(2 - 8℃)한다. 사용 전까지 포장을 뜯지 않고 용기 상자 내부에 보관한다.
2) 이 약은 냉장조건을 벗어난 경우 1회에 한하여 25℃ 이하에서 최대 30일간 보관할 수 있으며, 빛을 피하여 보관하여야 한다. 냉장조건을 벗어난 제품은 다시 냉장보관해서는 안되며, 30일 이내 사용하거나 폐기하여야 한다.

12. 기타

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

13. 전문가를 위한 정보

1) 비교동등성 입증 정보
(1) 이 약은 품질, 비임상, 임상시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.
(2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 건강한 성인 남성 지원자와 류마티스 관절염 환자 총 499명을 대상으로 임상시험을 수행하였다. 116명의 건강한 성인 남성 지원자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 혈중농도 곡선하면적(AUC_{inf}) 및 최대 혈청농도(C_{max})에서 대조약과 약물동태학적으로 동등하게 나타났다. 383명의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 진행된 치료적 확증시험에서 치료 전 대비 치료 후 24주차의 질병 활성도 지수(DAS28-ESR)의 변화는 이 약을 투여한 군(-2.45점)과 대조약군(-2.53점)이 통계학적으로 동등하게 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용기간 : 제조일로부터 36개월
저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관

○ 제조원

자사제조 : ㈜엘지화학, 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명1로 151

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>

○ **(특허)** 특허관계 확인서가 제출된 의약품

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	2022.12.23.				
보완요청 일자		(1차)2023.4.12. (2차)2023.11.14.	(1차)2023.4.12. (2차)2023.11.14.	2023.3.13.	2023.4.12.
보완접수 일자		(1차)2023.8.11. (2차)2023.11.16.	(1차)2023.8.11. (2차)2023.11.16.	2023.7.21.	2023.8.11.
최종처리 일자	2023.12.14.	2023.12.1.	2023.12.1.	2023.7.26.	2023.11.13.

[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]

- 신청 품목인 '젤렌카프리필드시린지주, 젤렌카오토인젝터주'는 기존 휴미라의 동등생물의약품으로 개발되었으며, 개발과정에서 1상과 3상은 저농도제형(40mg/0.8mL)으로, 중간에 변경에 따라 고농도제형 제품으로 임상 1상을 추가 수행하였음.
- 휴미라(아달리무맙)는 TNF-α에 특이적으로 결합하여 TNF 수용체의 p55 및 p75 세포 표면과의 상호작용을 차단함으로써 TNF의 생물학적 기능을 중화하는 완전한 인간화 항체임. 국내에는 40mg/0.4ml, 40mg/0.8ml, 80mg/0.8ml, 20mg/0.2ml의 바이알, 프리필드시린지, 펜 등 다양한 제형으로 허가되어 있고 엘지화학에서는 젤렌카프리필드시린지 20mg/0.2ml, 40mg/0.4ml, 80mg/0.8ml 제형과 젤렌카오토인젝터주 40mg/0.4ml 펜에 대해 허가 신청함.
- 이에 대한 근거자료로 저농도제형으로 실시한 건강인에서의 1상 및 류마티스 관절염 환자에서의 3상 대조약과 비교임상시험과, 건강인에서 최초개발 저농도 제형(40mg/0.8ml)과 고농도 제형(40mg/0.4mL) 간의 PK 비교임상시험에서의 비교자료가 제출되어 동등성을 입증하였음.

[약어 및 정의]

- ACR American College of Rheumatology, 미국 류마티스학회
- ACR20 ACR 20% improvement criteria, 미국 류마티스학회의 기준에 따라 류마티스 관절염이 20% 이상 개선되는 비율
- AI Auto-injector, 오토인젝터
- CRP C-reactive protein C-반응성 단백

- DAS28 Disease activity score 28 joints, 28개 관절에서의 질병활성도
- ESR Erythrocyte sedimentation rate, 적혈구침강속도
- MTX Methotrexate, 메토트렉세이트
- PASI Psoriasis Area and severity index, 건선 중증도 지수
- PFS Pre-filled Syringe, 프리필드시린지
- RA Rheumatoid arthritis, 류마티스 관절염
- SDAI Simplified disease activity index, 단순화된 질병 활성도 지수

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역억제제.
- 약리작용 기전 : 아달리무맙은 TNF-α(tumour necrosis factor alpha)에 특이적으로 결합하여 TNF-α가 p55와 p75 세포 표면의 TNF 수용체와 상호작용하는 것을 억제함으로써, TNF-α의 생물학적 기능(biological function)을 중화시킴. 또한 아달리무맙은 TNF에 의해 유도되거나 조절되는 생물학적 반응을 조절
- 기타 약물의 간단한 설명 : 휴미라(아달리무맙)의 동등생물의약품

1.2. 기원 및 개발경위

- 휴미라주의 동등생물의약품

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기허가된 휴미라주와 동일하게 신청

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점 : 감염, 활동성 결핵 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 2014.10.22. (건강인 1상)
- 2016.05.27. (RA 3상)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 아달리무맙

- 일반명 : 아달리무맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 순도, 숙주유래단백질, 미생물한도, N-glycan) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 백당, L-아르기닌염산염, L-메티오닌, 폴리소르베이트 80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 기능시험(오토인젝터만 해당)) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-75±5℃	원료의약품 보관용기와 동일 재질의 병	품질을 대표할 수 있는 배치의 48개월 이상 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	-20±5℃		품질을 대표할 수 있는 배치의 6개월 가속시험자료 제출
가속시험	5±3℃		품질을 대표할 수 있는 배치의 6개월 가속시험자료 제출
가혹시험	고온, pH, 산화, 빛 등		품질을 대표할 수 있는 배치의 가혹시험자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	완제의약품 보관용기와 동일 재질의 PFS	품질을 대표할 수 있는 배치의 36개월 이상 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	25±2℃/60±5% RH		품질을 대표할 수 있는 배치의 6개월 가속시험자료 제출
가혹시험	40±2℃/75±5% RH		품질을 대표할 수 있는 배치의 3개월 가속시험자료 제출
광안정성	ICH Q1B		품질을 대표할 수 있는 배치의 광안정성 자료 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '제조일로부터 36개월'은 타당함.

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 원숭이에서의 13주 반복독성시험을 Humira®와 비교하여 두 약물간의 동등성을 확인
- 요약표

시험종류	Study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험 (13주 반복)	SBL353-003	Cynomolgus Monkey	피하 주1회	총13주	G1 (0 mg/kg), G2 (LBAL 32 mg/kg), G3 (LBAL 83 mg/kg), G4 (Humira® 83mg/kg)	O	NOAEL : 83mg/kg Humira®와 유사한 결과

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)

- 전 용량군에서 사망동물이나 빈사동물은 관찰되지 않았음. LBAL투여군 모두에서 임상증상, 체중, 사료소비량, 안검사, 심전도, 뇨검사, 혈액학, 혈액생화학, 장기중량, 뇨검사, 육안병리 또는 장기중량등에서 시험물질과 관련된 유의한 독성반응은 나타나지 않았음.
- 투여기간 종료 후 조직병리 검사에서 LBAL투여군 (32 and 83 mg/kg)의 비장의 백수 (white pulp) 또는 장간막/악하 림프절 및 peryer's patch의 2차 여포의 germinal center에서 림프구세포의 세포밀도 감소가 관찰되었음. 이러한 변화는 83 mg/kg 회복군의 비장 및 악하림프절에서도 남아 있었음. 면역

화학적 검사에서, LBAL투여군 (32 and 83 mg/kg)의 비장 및 흉선 조직의 CD20, CD21, 또는/그리고 CD68에 대한 양성반응의 감소가 관찰되었음.

- 비장에서의 CD20, CD21에 대한 양성반응의 감소 경향은 고용량 (83 mg/kg) 회복 군에서도 계속 관찰되었음. 또한, 투여 종료 후의 암컷에서는 관찰되지 않았던 흉선의 CD21에 대한 양성반응 감소 경향은 회복군에서 뒤늦게 관찰 되었음. 이러한 변화들은 Humira® 고용량 투여군(83 mg/kg)에서도 동일하게 관찰되었으며, 이는 LBAL과 Humira®의 동일한 과도한 약리작용인 TNF-a의 저해에 의한 면역계통 세포의 분화, 증식 또는 성숙과정에 영향을 미치는 것으로 판단되었음.
- 독성동태 검사에서 첫 회 및 13회 LBAL 투여 후 32, 83 mg/kg 용량 에서 C_{max}, AUC_{168h}, 는 용량 증가에 따라 증가하는 경향을 보였음. 반복 투여 후 유의적인 성별차는 관찰되지 않았지만, 반복투여에 의한 축적현상은 32, 83 mg/kg 투여군 암수 모두에서 관찰 되었음. 같은 용량 (83 mg/kg)에서 Humira®와 LBAL의 평균혈중농도-시간 곡선은 비슷하게 관찰되었고, C_{max}, T_{max}, AUC168h의 값도 서로 차이를 보이지 않았음.
- 이러한 결과로부터 LBAL의 no observed adverse effect level(NOAEL)은 83 mg/kg으로 판단되었음. 동일 용량인 83 mg/kg 군에서 LBAL과 Humira®의 과도한 약리작용의 차이 또는 독성동태학적 차이는 관찰되지 않았음.

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.

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 사이노몰구스 원숭이를 이용한 13주 반복투여독성시험(TK 및 면역원성 평가 포함)에서, Humira®와 비교한 LBAL의 독성학적, 독성동태, 면역원성 프로파일은 유사함.

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

● *In vitro*

- Fab-related biological activity

- Fc-related biological activity
- Fab-and Fc-related biological activity

● *in vivo*

● ADME

- 원숭이에서 단회 피하투여시 약물동력학 측정
- 반복투여는 독성시험 TK자료제출

● 안전성 약리시험을 별도로 수행되지 않았으나 독성시험에서 확인된 중요 기관에 대한 이상 영향은 없었음.

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

• *In vitro*

Soluble TNF α 에 대한 결합 친화도

SPR technology 를 이용한 Biacore 를 통해 Soluble TNF α 에 대한 LBAL LC 및 Humira® LC 의 결합 친화도를 측정함. Sensorgram 으로부터 구한 결합 속도 상수와 해리 속도 상수로부터 평형 해리상수 (K_D)를 산출하여 결합 친화도의 지표로 사용함. Soluble TNF α 에 대한 LBAL LC 완제 의약품의 K_D는 Humira® LC (한국, 일본, 유럽 총9배치)와 유사하였음.

Membrane-bound TNF α 에 대한 결합 활성

Membrane-bound TNF α 에 대한 LBAL LC 및 Humira® LC의 결합 활성을 ELISA 로 측정하였음. 시험물질의 Dose response (% Binding calculated from fluorescence intensity) curve 로부터 얻은 EC_{50} 값을 사용하여, 표준물질에 대한 Relative binding activity를 계산하고 결합 활성의 지표로 사용함. Membrane-bound TNF α 에 대한 LBAL LC 완제 의약품의 Relative binding activity는 Humira® LC (한국, 일본, 유럽 총 9 배치)와 유사함.

Fc γ Rs 및 FcRn 에 대한 결합 친화도

SPR technology 를 이용한 Biacore 를 통해, Fc γ RI, Fc γ RIIa (Allotype R), Fc γ RIIIa (Allotype V) 또는 FcRn 에 대한 LBAL LC 및 Humira® LC 의 결합 친화도를 측정함. Sensorgram 으로부터 K_D를 계산하여 결합 친화도의 지표로 사용함. Fc γ RI, Fc γ RIIa (Allotype R) 및 Fc γ RIIIa (Allotype V)에 대한 LBAL LC 완제 의약품의 K_D는 Humira® LC (한국, 일본, 유럽 총 9 배치)와 유사함.

LBAL LC 완제 의약품 2 개 배치의 FcRn 에 대한 K_D는 Humira® LC (한국, 일본, 유럽)와 유사하나 1 종의 LBAL LC 완제 의약품 배치(14AL70-1)는 Humira® LC 보다 상대적으로 다소 높은 값을 나타내었음. 그러나 해당 배치의 원료 의약품 (13AL30-2)의 FcRn 결합력이 Humira® LC 와 유사하게 평가되었고 LBAL LC 와 Humira® LC (총 9 배치) 간의 FcRn 에 대한 K_D 는 통계적으로 유의한 차이가 없었음. 따라서 LBAL LC 완제의약품과 원료의약품의 FcRn 결합력이 Humira® LC 와 유사하게 평가된 것을 확인함.

C1q 에 대한 결합 활성

C1q에 대한 LBAL LC 및 Humira® LC의 결합 활성을 ELISA로 측정하였음. 시험물질의 Dose response (% Binding calculated from absorbance) curve 로부터 얻은 EC_{50} 값을 사용하여, 표준물질에 대한 상대 결합 활성을 계산하고 이를 결합 활성의 지표로 사용함. C1q에 대한 LBAL LC 완제의약품의 상대 결합 활성은 Humira® LC (한국, 일본, 유럽 총 9 배치)와 유사하였음.

TNF α 에 대한 중화능

TNF α에 대한 LBAL LC 및 Humira® LC의 중화능 (Potency)을 Cell-based assay로 측정하였음. 시험물질의 Dose response (%Neutralization calculated from absorbance) curve로부터 얻은 NC_{50} 값을 사용하여 표준물질에 대한 상대 중화능을 계산하고 이를 중화능의 지표로 사용하였음. TNF α 에 대한 LBAL LC 완제의약품의 상대 중화능은 Humira® LC (한국, 일본, 유럽 총 9 배치)와 유사하였음.

CDC 활성

LBAL LC 및 Humira® LC의 CDC 활성을 Cell-based assay 를 통해 연구하였음. Cytotoxic Activity 는 시판되는 Assay kit (Cyto Tox 96® Non-Radioactive Cytotoxicity Assay, Promega)로 측정하였고 Dose response curve 는 시험 물질의 농도에 따른 Completely lysed cells 의 흡광도에 대한 비율 (% CDC)을 플롯팅하여 작성하였으며 Curve 로부터 얻어진 EC_{50}값을 사용하여 표준물질에 대한 상대 CDC 활성을 계산하고 이를 CDC 활성에 대한 지표로 사용하였음. LBAL LC 완제의약품의 상대 CDC 활성은 Humira® LC (한국, 일본, 유럽 총 9 배치)와 유사하였음.

ADCC 활성 (Reporter Gene Bioassay)

LBAL LC 및 Humira® LC의ADCC 활성은 시판되는Assay kit (ADCC Reporter Bioassay, Core Kit, Promega)를 통해 측정됨. Dose response curve 는 시험 물질의 농도에 따른 Chemiluminescence intensity ratio (ratio of chemiluminescence intensity to that of the group without the material tested)를 플롯팅하여 작성하였고 Curve 에서 얻은 EC_{50} 값을 사용하여 표준물질에 대한 상대 ADCC 활성을 계산하였음. 1 배치의 LBAL LC 완제의약품의 ADCC 활성은 Humira® LC (한국, 일본, 유럽 총 9 배치)와 유사한 상대 ADCC 활성을 나타내었음. 하지만 나머지 2 배치(AL13-DP-01: 0.873, 14AL70-1: 0.794)의 LBAL LC 는 Humira® LC (0.920~1.09) 보다 낮은 값을 나타내었음.

mTNF α-mediated Reverse Apoptosis 유도능

LBAL LC 및 Humira® LC의 mTNF α-mediated reverse apoptosis 유도능은 Flow cytometry 를 사용한 Cell-based assay 에 의해 측정됨. Dose response curve 는 시험 물질의 농도에 따른 Apoptosis induction activity (%)를 플롯팅하여 작성됨. Curve 에서 얻은 EC_{50} 값을 사용하여 표준물질에 대한 상대 활성을 계산하고 이를 Apoptosis induction 활성의 지표로 사용함. LBAL LC 완제의약품 및 원료의약품의 상대 Apoptosis induction 활성은 Humira® LC (한국, 유럽 총 6 Batches)의 Mean ± 3SD 범위 (0.756 ~ 1.12)에 포함되어 유사한 Reverse

apoptosis 유도능을 갖는 것으로 판단함.

- *In vivo*

  Human TNF가 과발현되어 관절염이 유발되는 Tg197 transgenic 마우스에 LBAL, Humira® Kor, Humira® EU 1, 3, 10 mg/kg 을 3주령부터 각 시료당 8마리(암/수 4마리씩)의 동물에 주 2회씩, 7주간 총 14회 반복적으로 복강투여하였음. 시험 기간 동안 주 1회 각 동물의 다리의 관절염 증상을 육안적으로 관찰하여 점수화하였으며(최대 3점/개체), 시험 종료 후 각 동물의 뒷다리 조직 슬라이드를 제작하여 각 개체의 조직병리학적 관절염 점수(최대 4점/개체)를 산출하였음.

  LBAL과 Humira® Kor, Humira® EU는 육안적, 조직학적 관절염 증상억제 및 체중증가양상에서 차이가 없음을 보여주었음. 투여기간 동안 3주차에서 9주차까지는 모든 용량에서 LBAL과 Humira® Kor, Humira® EU는 육안적 관절염 점수가 통계적으로 차이가 없었음. 마지막 10주차에서 LBAL 3 mg/kg가 Humira® EU 3 mg/kg보다 조직병리점수가 조금 더 낮았고, LBAL 10 mg/kg가 Humira® Kor보다 조직병리점수가 조금 더 높았음. 하지만 LBAL과 Humira® Kor, Humira® EU 모두 10 mg/kg에서 3 week control의 조직병리점수와 통계적으로 차이가 없는 점수를 보여준 것으로 미루어 세 약물은 동등한 효능을 보여주고 있다고 판단됨. 그리고 시험기간 동안의 육안적 관절염 점수를 합산하여 비교하였을 때 LBAL과 Humira® Kor, Humira® EU는 통계적으로 차이가 없음을 보여주었음.

  이로 볼 때, LBAL은 관절염을 개선시키는 효과가 있고, 그 약효는 Humira® Kor, Humira® EU와 생체에서 동등하다고 판단됨.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 안전성 약리시험은 수행되지 않았음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- 군당 Cynomolgus 수컷 원숭이 6 마리에 LBAL 과 한국 Humira®, 유럽 Humira®를 1 mg/kg 용량으로 단일 피하 투여하였음. 두 군의 시간에 따른 혈중 농도 곡선은 유사하였고, C_{max}, AUC의 군간 차이는 5% 이내임을 확인하였음. 두 군의 파라미터들 간의 유의적인 검정은 student t-test (2-tailed, unpaired)를 통해 실시하였고, C_{max}, AUC에 대해 p value가 0.05 이상으로 두 그룹간의 유의적인 차이는 보이지 않았음.
- 또한 두 군 모두 단회 투여에 따른 임상적인 이상 소견 및 체중 변화등의 독성학적 이상 증상도 관찰되지 않았음.
- 종합적으로 판단해 보건데 Cynomolgus 수컷 원숭이에서 LBAL은 Humira®와 1 mg/kg 단회 투여 후 독성, 약물동태 측면에서 유사함을 확인하였음.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- *in vitro* 약리시험에서도 충분히 동등성을 보였으며, 추가로 수행된 관절염 Tg 마우스 모델에서의 효과유사성 및 원숭이에서의 PK 혈중 농도 동등성이 확인되었음.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 일본허가 신청 시 제출된 자료임을 공증한 자료제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

(저농도 조성제품)

- 임상 1상 시험(LG-ALCL001): 건강한 피험자 대상 약동학 평가
- 임상 3상 시험(LG-ALCL002): 류마티스성 관절염 환자에서 유효성, 안전성 및 면역원성 비교

(고농도 조성제품과 저농도 조성제품 비교)

- 임상 1상 시험 (LBAL23N811): 건강한 피험자 대상 약동학 평가

단계(상)	시험번호	디자인	시험목적	대상환자	투여용량 시험대상자수	투여기간	주요결과
1	LG-ALCL001	무작위배정, 이중맹검, 2개군, 평행군	건강한 성인 남성 시험대상자에서 LBAL 40mg/0.8mL 와 Humira® 40mg/0.8mL,단회 투여시 약동학, 안전성, 내약성, 및 면역원성을 비교	건강한 남자 성인 (한국인)	LBAL 40mg/0.8mL PFS와 Humira®40mg/0.8mL PFS비교 **108 cases/114 cases** (LBAL group: **54/56** cases, Humira® group: **54/58** cases)	단회 투여	**(약동학)** 약동학 파라미터의 기하평균은 LBAL군에서는 C_{max}가 4.426 μg/mL, AUC_{inf}가 3,130.432 μg·h/mL이었고, Humira®군에서는 C_{max}가 4.373 μg/mL, AUC_{inf}가 3,277.785 μg·h/mL이었음. 약동학 파라미터의 기하평균비(LBAL군/ Humira®군) 추정값 [양측 90% CI]은 **C_{max}와 AUC_{inf}에 대해 각각 1.01 [0.92-1.11] 및 0.96 [0.83-1.10]임.** 이들 기하평균비의 양측 90% CI는 생물동등성 기준범위인 0.80-1.25 이내에 포함되었으므로, LBAL군은 Humira®군과 생물학적으로 동등함이 입증됨. **(면역원성)** ADA 양성율이 약동학, 유효성, 안전성에 미치는 영향을 평가한 결과, LBAL에서의 영향이 Humira®와 유의한 차이가 없는 것으로 판단됨.

3	LG-ALCL002	무작위 배정, 이중맹검, 3개군, 평행군	활동성 류마티스관절염 환자에서 MTX와 병용(2주 1회 투여)	활동성 류마티스관절염 환자 (한국/일본)	LBAL 지속치료군 (치료기 I과 치료기 II 모두 LBAL 40 mg/0.8 mL; 이하 L-L군이라 칭함), 전환치료군 (치료기 I에는 휴미라 40 mg/0.8 mL, 치료기 II에는 LBAL 40 mg/0.8mL; 이하 H-L군이라 칭함), 휴미라 지속치료군 (치료기 I과 치료기 II 휴미라 40 mg/0.8 mL; 이하 H-H군이라 칭함) 381 cases/383 cases (LBAL 지속치료군: 191/192 cases 전환치료군 : 96/96 cases 휴미라 지속치료군: 94/95 cases).	52주까지 수행(24주 1차 평가변수 측정)	**(약동학)** 약동학 파라미터 모두 동등성 범위내 확인. **(유효성)** FAS군에서 **투여 24주에서의 DAS28-ESR 변화량** (최소자승평균)에 있어 LBAL군 대 Humira®군의 약물군 간 차이 추정값 [양측 95% 신뢰구간]이 0.083 [-0.1385~0.3044]이었다. 이 추정값과 양측 95% 신뢰구간은 시험계획서에 정의된 동등성 허용범위 (-0.6~0.6)에 포함됨. **(안전성)** 임상 실험실학적 검사, 활력 징후, 12-lead ECG, 흉부 방사선 촬영에서는 두 군 모두에서 임상적으로 의미있는 변화가 나타나지 않았음. **(면역원성)** ADA 및 nAb의 양성률은 두 군 간에 실질적으로 다르지 않았으며, ADA에 의한 약동학과 안전성 영향도 LBAL과 Humira® 간에 차이가 없다고 판단
1	LBAL23N81	무작위 배정, 공개, 2개군, 평행군	건강한 성인 남성 시험대상자에서 LBAL 40mg/0.8mL 와 LBAL 40mg/0.4mL, 간 약동학, 안전성, 내약성, 및 면역원성을 비교하는	건강한 남자 성인 (일본인)	LBAL 40mg/0.4mL PFS, LBAL 40mg/0.8mL PFS **284 cases/288 cases** (고농도군: 140/144 cases 저농도군: 144/144 cases)	단회 투여	**(약동학)** 로그 변환한 약동학 파라미터의 평균 차이 (고농도군 - 저농도군)에 대한 추정값 [양측 90% CI]은 **C_{max}와 $AUCl_{ast}$에 대해 각각 log 0.9402 [log 0.8919~log 0.9911] 및 log 1.0893** [log 1.0056~log 1.1800]이었음. 이 로그 변환한 평균 차이의 양측 90% CI 모두가 시험계획서에 정의된 동등성 허용기준 (log 0.80~log 1.25) 이내에 포함되어, 고농도 제형과 저농도 제형 간의

			제 1 상, 무작위 배정, 단일 눈가림, 2 개 군, 평행군, 단일 투여 임상시험				**생물학적 동등성이 검증 (면역원성)** - ADA 양성 및 중화항체 양성인 시험대상자의 수는 약제 간 유사하였음.

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

LBAL완제의약품 개요

- LBAL은 기허가된 Humira® (아달리무맙)의 동등생물의약품으로 개발된 피하 주사용 제형임. LBAL 완제 의약품은 세 가지 용량의 프리필드시린지 (이하 PFS라 칭함) (20 mg/0.2 mL, 40 mg/0.4 mL, 80 mg/0.8 mL)와 한 용량의 펜 (40 mg/0.4 mL)으로 개발되었음. 세 가지 용량의 PFS는 동일한 제형으로 충전량만 다른 제품이며, 오토인젝터는 한 개의 PFS에 추가로 오토인젝터를 조립한 제품임.
- 임상시험에서 사용된 모든 제형은 PFS이다. 한국에서 건강한 성인 남성을 대상으로 한 I상 시험 (LG-ALCL001, 이하 시험 001이라 칭함)과 메토트렉세이트에 적절하게 반응하지 않는 활동성 RA환자를 대상으로 한 일본-한국 III상 시험 (LG-ALCL002, 이하 시험 002라 칭함)에서는 저농도 제형 (Humira® 40 mg/0.8 mL 및 LBAL 40 mg/0.8 mL)이 사용되었고, 건강한 성인 남성을 대상으로 일본에서 진행한 생물학적동등성 시험 (시험 LBAL23N81, 이하 BE 시험이라 칭함)에서는 저농도 제형 (LBAL 40 mg/0.8 mL)과 고농도 제형 (LBAL 40 mg/0.4 mL)이 사용되었음.

생체시료 분석법

- 시험 001에서는 혈청 약물 수치, 혈청 ADA (anti-drug antibody) 수치, 혈청 ADA의 중화 활성을 형광면역시험법 (FIA)으로 측정하였음. 시험 002와 BE 시험에서는 혈청 약물 수치를 FIA 법으로 측정하였고, 혈청 ADA 수치와 혈청 ADA의 중화 활성은 전기화학발광 면역시험법 (ECLIA)로 측정하였음.

6.4. 임상약리시험

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

(1) LG-ALCL001

<table>
<tr><td>시 험 명</td><td>건강한 성인 남성을 대상으로 LBAL 40 mg과 Humira® 40 mg을 단회 피하 주사 시의 약동학, 안전성 및 내약성 비교를 위한 이중눈가림, 무작위배정, 평행군 임상시험</td></tr>
<tr><td>임상단계</td><td>1상</td></tr>
<tr><td>시험목적</td><td>• 일차 목적
- 건강한 남성 피험자에서 PK 변수 (AUC_{0-inf}, C_{max})의 동등성을 입증
• 이차 목적
- 두 제형 간 안전성 프로파일/내약성/면역원성 평가</td></tr>
<tr><td>시험대상자</td><td>단회 투여, 이중 눈가림, 무작위배정, 평행군 임상시험
• LBAL 40mg 혹은 Humira® 40mg 복부 단회 피하 주사
• 시험대상자 수 : 총 116명
: AUC 및 C_{max} 의 변이계수를 약 33%로 산정. 이를 근거로 시험약과 대조약 투여 간에 약동학 파라미터의 차이가 5%임을 가정하였을 때 두 경우의 약동학 파라미터의 기하평균비의 90% 신뢰구간이 동등성 범위 기준(0.8~1.25)을 만족하기 위해 유의수준 0.05 에서 80% 이상의 검정력으로 확인할 수 있는 시험대상자 수는 92 명.
: 임상시험 수행 과정 중의 시험대상자 탈락률(20%)을 고려하여, 최종 시험대상자 수는 116 명으로 결정
• 약동학적 동등성 마진 : Adalimumab의 AUC_{inf}, C_{max} 등의 약동학 파라미터를 로그 변환 후 대조약에 대한 시험약의 비를 구하고 이의 양측 (two-sided) 90% 신뢰구간을 산출하여 [0.8 -1.25]와 비교
<table>
<tr><th>Treatment</th><th>Intention to treat set</th><th>Safety analysis set[a]</th><th>Per protocol set[b]</th></tr>
<tr><td>LBAL</td><td>58</td><td>56</td><td>54</td></tr>
<tr><td>Humira®</td><td>58</td><td>58</td><td>54</td></tr>
<tr><td>Total</td><td>116</td><td>114</td><td>108</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>시험약물</td><td>LBAL 40mg 혹은 Humira® 40mg 복부 단회 피하 주사</td></tr>
<tr><td>시험내용</td><td>• 각 투여군에서 모든 피험자는 시험약을 제 1일에 PFS 를 통한 SC로 투여(40 mg) 받으며, 이후 57일 동안 PK, 안전성 및 면역원성을 평가.
• 스크리닝 기간 (제 -21 일 ~ 제 -2 일)
• 입원 (제 -1 일)
• 시험 기간 (제 1 일 ~ 제 65 일)
• 시험약은 피험자의 하복부 (배꼽 주변 5 cm 제외)에 투여됨.
• PK 분석을 위한 혈액 검체는 다음의 시점에 채취: 제 1 일 투여 전 및 시험약 투여 후 4, 8(Day 1), 24, 36 (Day 2), 48, 60 (Day 3),72, 84 (Day 4), 96, 108 (Day 5), 120, 132 (Day 6), 144(Day 7), 168(Day 8), 192 (Day 9), 216 (Day 10), 360(Day 16), 528(Day 23), 696(Day 30), 864(Day 37), 1200 (Day 51), and 1536(Day 65) 시간</td></tr>
</table>

주요 선정 기준 및 제외 기준	• 주요 선정기준 - 20~45세의 건강한 남성 - BMI 19~28 kg/m^2 • 주요 제외 기준 - 현증 결핵 환자이거나 잠복 결핵 환자 또는 결핵의 과거력이 있거나 결핵을 포함하여 만성 또는 국소 감염 등 활성 감염이 있는 자 - 투약 예정일 기준 1개월 이내에 패혈증을 포함하여 입원을 요하거나 항생제 치료가 필요한 심각한 감염이 있었던 자 - 시험약 및 대조약 성분을 포함한 약물, 단백질 의약품이나 기타 다른 약물(아스피린,항생제 등)에 과민반응 또는 임상적으로 유의한 과민반응의 병력이 있는 자 - 과거 휴미라(Humira®) 또는 인간 면역글로불린 G1 (IgG) 단일 클론 항체 의약품 투여를 받은 경험이 있는 자 - 투약 예정일 2개월 이내에 다른 임상시험에 참여하여 임상시험용 의약품을 투여 받은 자(이전 임상시험 참여일로부터의 시간은 각 해당 임상시험용 의약품 투약일을 기준으로 한다). 단, 이전 참여한 임상시험에서 복용한 시험약의 반감기가 2주 이상인 경우 해당 시험약 예상 반감기의 5배 이상의 시간이 지난 후 참가할 수 있음. - 임상적으로 유의한 간, 신장, 신경계, 호흡기계, 위장관계, 내분비계, 혈액・종양, 심혈관계, 비뇨기계, 근골격계에 해당하는 질환 또는 정신 질환, 자가면역질환이 있거나 과거력이 있는 자 - 3 분 이상 휴식 후 앉아서 측정한 활력징후에서 수축기혈압 혹은 확장기 혈압이 다음에 해당하는 수치를 보인 자: 수축기혈압 90mmHg 미만이거나 140mmHg 초과 또는 확장기혈압 50mmHg 미만이거나 90 mmHg 초과인 자 - 혈청 검사 (HBsAg, HCV Ab, HIV Ab)에서 양성 결과를 보인 자
평가변수	• 1차 평가 변수 - AUC_{0-inf}, C_{max} • 2차 평가 변수 - AUC_{0-last}, Partial AUC (AUC_{day8}, AUC_{day16}, AUC_{day23}, AUC_{day30}, AUC_{day37}, AUC_{day51}), T_{max}, $t_{1/2}$ and CL/F • 안전성 및 면역원성 평가변수 - 이상반응, 활력징후, 신체검진, 국소 내약성 평가, 흉부방사선 검사, 심전도 검사, 임상실험실 (혈액학, 일반화학, 요검사) 검사, 혈청 검사, 인터페론-γ 방출 검사, 약물 선별 검사, ADA (nAb) 분석
통계분석	1. 인구학적 정보 기술통계적으로 제시하며, 무작위배정 된 치료군에 따른 차이를 비교 2. 안전성 평가 기술통계적으로 제시하며, 이상반응의 발생 양상을 비롯하여 활력징후, 심전도검사, 임상실험실검사 등의 검사 결과를 총괄적으로 검토하여 필요 시 치료군별로 통계적으로 비교할 수 있음. 3. 약동학 평가

	약동학 파라미터는 각 치료군별로 기술통계학적으로 제시. Baseline serum에서 Adalimumab에 대한 항체가 확인된 대상자는, 약동학 평가에서 제외함. Adalimumab의 AUC_{inf}, C_{max} 등의 약동학 파라미터를 로그 변환 후 대조약에 대한 시험약의 비를 구하고 이의 양측 (two-sided) 90% 신뢰구간을 산출하여 [0.8 – 1.25]와 비교. 평가변수 중 T_{max}, $t_{1/2}$, CL/F는 기술통계적으로 제시함. AUC_{last},와 partial AUCs 또한 90% 신뢰구간을 산출하여 제시함. 4. 면역원성 평가 두 약제의 면역원성을 평가하기 위해서 항약제항체(ADA; Anti-drug antibody)가 발생한 대상자의 수를 빈도와 백분율로 치료군 별로 제시하고 치료군간 차이가 있는지 Chi-square test혹은 Fisher’s exact test로 검정
결과 (도표화 자료 등)	• 시험대상자 배정 및 베이스라인 특성 - 시험군 간 베이스라인과 인구학적 특성은 유사하였음. - 특히 일차 평가 변수의 공변량 중 체중도 잘 분포되었음. • **약동학** **○ 일차 PK 파라미터**

Parameter	Geometric mean		Geometric mean ratio [a]
	LBAL group (N=54).	Humira group (N=54).	[two-sided 90%CI]
C_{max}(μg/mL)	**4.426**	**4.373**	**1.01[0.92～1.11]**
AUC_{last}(μg•h/mL)	2722.851	2781.686	0.98[0.86～1.11]
AUC_{inf}(μg•h/mL)	**3130.432**	**3277.785**	**0.96[0.83～1.10]**

- 약동학 분석군에서, 약동학 파라미터의 기하평균비 (LBAL군/Humira®군) 추정값 [양측 90% CI]은 **C_{max}와 AUC_{inf}에 대해 각각 1.01 [0.92-1.11] 및 0.96 [0.83-1.10] 였음**. 이들 기하평균비의 양측 90% CI는 사전에 정의된 동등성 범위 0.80 에서 1.25 내 포함되었으며, 약동학적 특성에 있어 LBAL와 Humira® 는 생물학적으로 동등함(bioequivalent)을 시사함.

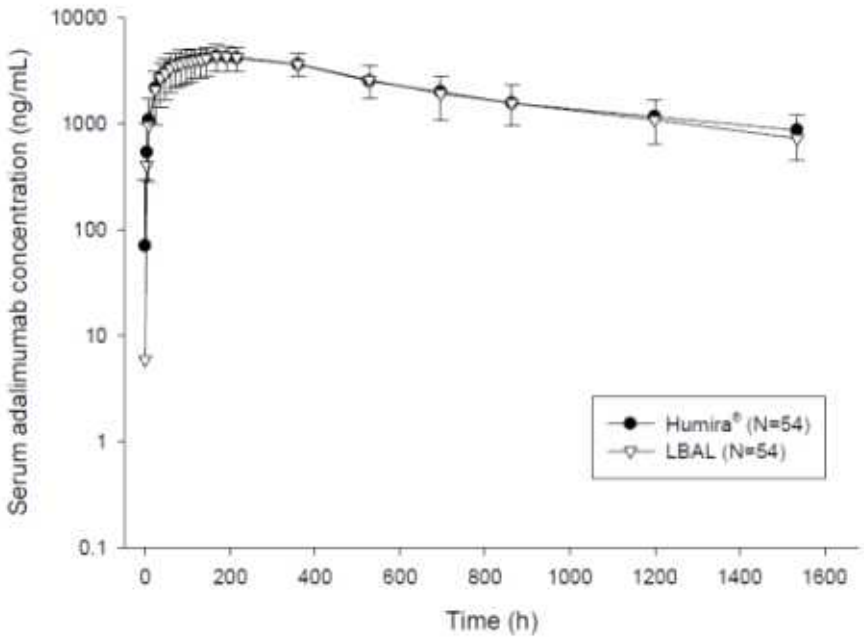


Figure 4. Mean serum concentration-time profiles after single subcutaneous administration of Humira® 40 mg or LBAL 40 mg (Log-linear scale)
Error bars represent standard deviation (Upward: Humira®, Downward: LBAL)

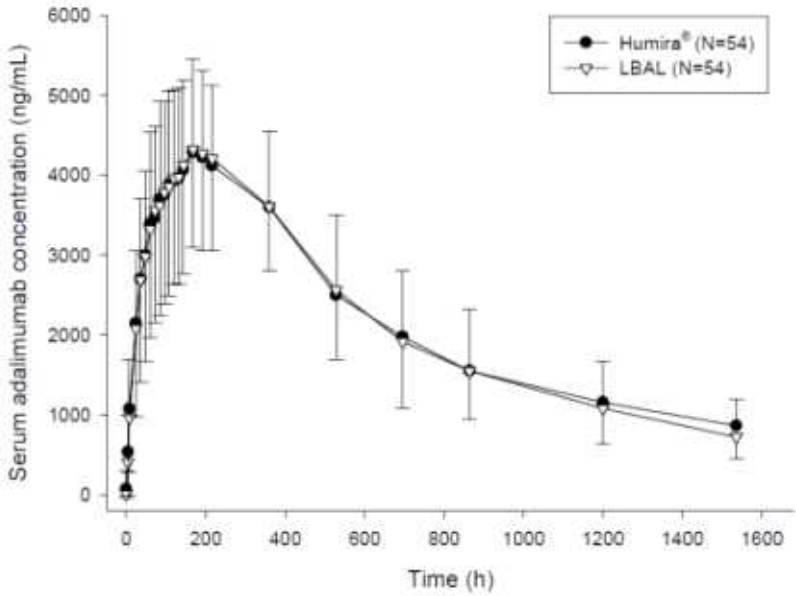


Figure 3. Mean serum concentration-time profiles after single subcutaneous administration of Humira® 40 mg or LBAL 40 mg (Linear scale)
Error bars represent standard deviation (Upward: Humira®, Downward: LBAL)

○ **이차 약동학 파라미터** : 동등 범위 내 확인됨.

Table 8. Summary of Pharmacokinetic Parameters of Adalimumab by Treatment Group

	LBAL (N = 54)				Humira® (N = 54)				GMR[b]	90% CI
	Geometric mean	Arithmetic mean	SD	CV%	Geometric mean	Arithmetic mean	SD	CV%		
C_{max} (mg/L)	4.426	4.608	1.281	27.8	4.373	4.528	1.145	25.3	1.01	0.92 - 1.11
T_{max} (h)		168.1 (48.0 – 360.2)[a]				191.5 (60.0 – 360.4)[a]				
AUC_{last} (h*mg/L)	2722.851	2913.846	1026.642	35.2	2781.686	2996.193	1106.943	36.9	0.98	0.86 - 1.11
AUC_{inf} (h*mg/L)	3130.432	3354.711	1228.749	36.6	3277.785	3698.691	2054.632	55.6	0.96	0.83 - 1.10
AUC_{day8} (h*mg/L)	508.467	547.541	201.257	36.8	519.062	548.964	168.859	30.8	0.98	0.87 - 1.11
AUC_{day14} (h*mg/L)	1257.303	1314.117	384.373	29.2	1257.751	1304.741	337.646	25.9	1.00	0.91 - 1.10
AUC_{day21} (h*mg/L)	1759.534	1823.359	482.519	26.5	1745.12	1807.259	460.903	25.5	1.01	0.92 - 1.10
AUC_{day28} (h*mg/L)	2113.509	2188.456	572.758	26.2	2089.502	2171.960	581.522	26.8	1.01	0.92 - 1.11
AUC_{day35} (h*mg/L)	2367.355	2457.265	662.115	26.9	2343.194	2448.819	698.878	28.5	1.01	0.92 - 1.11
AUC_{day42} (h*mg/L)	2688.146	2811.207	821.602	29.2	2674.88	2826.949	903.575	32.0	1.00	0.90 - 1.12
V_z/F (L)	-	6.522	1.984	30.4	-	7.529	4.036	53.6		-
CL/F (L/h)	-	0.014	0.006	43.8	-	0.014	0.007	50.8		-
$t_{1/2}$ (h)		355.3 (99.1 – 971.7)[a]				404.3 (79.0 – 5241.4)[a]				-

GMR, geometric mean ratio; CI, confidence interval; SD, standard deviation; CV, coefficient of variation
[a] Median (min-max)
[b] Ratio of LBAL to Humira®

- **안전성**

○ **이상반응**

시험 001의 시험 설계는 건강한 한국 성인 남성에게 LBAL 40 mg/0.8 mL 또는 Humira® 40 mg/0.8 mL을 단회 피하 투여했을 때의 약동학, 안전성, 내약성을 두 제형 간에 비교하는 것을 목표로 한 단일기관 무작위배정 이중눈가림 활성약 대조 평행군 시험이었음. 임상시험용의약품 투여군은 임상시험용의약품 투여 후 65일까지의 안전성을 평가하기 위한 LBAL과 Humira® 2개군으로 정의되었음.

안전성 분석군은 114명 (LBAL군 56명, Humira®군 58명)으로 이루어졌고, 모든 시험대상자가 임상시험용의약품을 투여하였음.

이상반응의 발생률은 LBAL군과 Humira®군에서 57.1% 및 63.8%이었고, 약물 이상반응의 발생률은 같은 순서로 46.4% 및 53.4%였음. 이상반응과 약물 이상반응 모두에서 발생률은 군 간에 실질적으로 다르지 않았음.

표. 이상반응의 간략한 요약 (안전성 분석군)

	LBAL group (N=56)			Humira group (N=58)		
	n	(%)	#	n	(%)	#
Adverse Events	32	(57.1)	71	37	(63.8)	77
Adverse Drug Reactions	26	(46.4)	54	31	(53.4)	57
FATAL	0	-	-	0	-	-
Serious Adverse Events	0	-	-	1	(1.7)	4
Adverse Events leading to withdrawal of the study	0	-	-	0	-	-
Adverse Events of SEVERE	1	(1.8)	1	1	(1.7)	4

시험대상자의 2% 이상에서 관찰된 이상반응과 약물 이상반응은 빈번하게 발생한

이상반응은 두 군 모두 상기도 감염이었음. 상기도 감염의 발생률은 LBAL군과 Humira®군에서 21.4% 및 22.4%로, 군 간에 크게 다르지 않았음.

LBAL군에서 Humira®군에 비해 2% 이상 높게 나타난 이상반응은 (LBAL군 및 Humira®군)은 과민성 (5.4%, 3.4%), 근골격 불편감, 근육통 (각각 5.4%, 0.0%,), 관절통, 반점, 복부 불편감, 피부 탈락, 비 점막 장애, 절지동물에 물림 (각각 3.6%, 0.0%)이었음. 하나 이상의 이상반응 (두통, 구인두 통증, 한랭감, 주사 부위 불편감, 콧물)이 Humira®군에서 LBAL군에 비해 2% 높은 발생률을 나타내었음.

앞서 언급한, LBAL군에서 Humira®군에 비해 2% 이상 높은 발생률을 보인 이상반응 중 약물 이상반응 발생률은 (LBAL, Humira® 순으로) 과민성 (5.4%, 3.4%), 근골격 불편감 (5.4%, 0.0%), 근육통, 관절통, 반점, 복부 불편감 (각각 3.6%, 0.0%)이었음. 이들 사례는 모두 중대하지 않았고, '중증' 사례는 아래 기술된 과민성 (LBAL군) 한 건이었으며, 결과는 '회복됨'이었다. '사망' 사례는 없었음.

Table 2.7.4-3 시험대상자의 2% 이상에서 관찰된 이상반응 및 약물 이상반응 (안전성 분석군)

MedDRA v17.0	Adverse Events						Adverse Drug Reactions					
	LBAL group (N=56)			Humira group (N=58)			LBAL group (N=56)			Humira group (N=58)		
Preferred Term	n	(%)	#	n	(%)	#	n	(%)	#	n	(%)	#
Overall	32	(57.1)	71	37	(63.8)	77	26	(46.4)	54	31	(53.4)	57
Upper respiratory tract infection	12	(21.4)	12	13	(22.4)	13	8	(14.3)	8	10	(17.2)	10
Headache	5	(8.9)	5	9	(15.5)	13	4	(7.1)	4	9	(15.5)	13
Injection site erythema	4	(7.1)	4	5	(8.6)	5	4	(7.1)	4	5	(8.6)	5
Oropharyngeal pain	3	(5.4)	3	5	(8.6)	5	3	(5.4)	3	4	(6.9)	4
Hypersensitivity	3	(5.4)	3	2	(3.4)	2	3	(5.4)	3	2	(3.4)	2
Musculoskeletal discomfort	3	(5.4)	3	0	-	-	3	(5.4)	3	0	-	-
Myalgia	3	(5.4)	3	0	-	-	2	(3.6)	2	0	-	-
Back pain	2	(3.6)	2	3	(5.2)	3	2	(3.6)	2	2	(3.4)	2
Dizziness	2	(3.6)	2	2	(3.4)	2	1	(1.8)	1	2	(3.4)	2
Diarrhoea	2	(3.6)	2	2	(3.4)	2	1	(1.8)	1	2	(3.4)	2
Nasal closure	2	(3.6)	2	1	(1.7)	1	2	(3.6)	2	1	(1.7)	1
Arthralgia	2	(3.6)	3	0	-	-	2	(3.6)	3	0	-	-
Plaque	2	(3.6)	2	0	-	-	2	(3.6)	2	0	-	-
Abdominal discomfort	2	(3.6)	2	0	-	-	2	(3.6)	2	0	-	-
Dermabrasion	2	(3.6)	2	0	-	-	1	(1.8)	1	0	-	-
Nasal mucosal disorder	2	(3.6)	2	0	-	-	0	-	-	0	-	-
Arthropod bite	2	(3.6)	2	0	-	-	0	-	-	0	-	-
Contusion	1	(1.8)	1	2	(3.4)	2	1	(1.8)	1	1	(1.7)	1
Rhinitis allergic	1	(1.8)	1	2	(3.4)	2	0	-	-	0	-	-
Cold feeling	0	-	-	3	(5.2)	3	0	-	-	3	(5.2)	3
Injection site discomfort	0	-	-	2	(3.4)	2	0	-	-	2	(3.4)	2
Rhinorrhoea	0	-	-	2	(3.4)	2	0	-	-	1	(1.7)	1

중대한 이상반응은 LBAL군에서는 관찰되지 않았고, Humira®군에서의 발생율은 1.7%이었음. (1명에서 4건으로, 인대 염좌 3건과 척추 내 추간판 돌출 1건). 이는

한 건의 교통사고로 일어났음. 인과관계는 연구자에 의해 배제되었음.
시험 중단을 초래한 이상반응은 없었음.
'중증' 이상반응은 LBAL군과 Humira®군의 각각 1.8% (1명, 과민성) 및 1.7% (1명에서 4건, 앞서 언급한 중대한 이상반응)에서 관찰되었음. LBAL군에서, 과민성 증상은 두드러기와 소양증으로 임상시험용의약품 투여 후 10일에 발생하였고 발병 24일에 코르티코스테로이드와 항히스타민제 치료 후 '회복/소실'되었음. 이 사례는 약물 이상반응이었음.
시험 001에서는, 임상시험용의약품 투여부위의 내약성을 조사하기 위해 이상반응과는 별개로 임상시험용의약품 투여 후 3일간 주사 부위 반응을 조사하였음. 주사 부위 반응은 LBAL군과 Humira®군의 12.5% (7명에서 7건 - 홍반 3건, 출혈 2건, 소양증 및 압통 각 1건) 및 13.8% (8명에서 8건 - 홍반 5건, 압통, 주사 부위 불편감, 저림 각 1건)에서 발생하였고, 발생률은 군 간에 실질적으로 다르지 않았음. '중증' 주사 부위 반응은 관찰되지 않았고, LBAL군에서의 홍반 3건 중 1건과 Humira®군에서의 홍반 5건 중 2건은 '중등증'이었으며, 나머지는 모두 '경증'이었음. 이들 주사 부위 반응은 시험기간 중에 모두 회복되었음.
실험실 검사, 활력 징후, 심전도 검사, 흉부 방사선촬영에서는 두 군 모두 임상적으로 의미 있는 변화가 나타나지 않았음.

- **면역원성**

시험 001에서는 임상시험용의약품 투여 전과 임상시험용의약품 투여 65일에 면역원성 시험을 실시하였음.
임상시험용의약품 투여 전에는 LBAL군과 Humira®군 모두에서 ADA가 나타나지 않았음. 임상시험용의약품 투여 65일에는 ADA의 양성률이 LBAL군과 Humira®군에서 각각 44.4% (54명 중 24명) 및 48.2% (56명 중 27명)으로, 군 간에 실질적으로 다르지 않았음. nAb도 ADA 양성인 모든 검체에서 양성이었음.

Table 2.7.2-7 ADA 의 양성률 (안전성 분석군) (시험 001)

		LBAL group (N=54)		Humira® group (N=56)	
	Anti-drug antibody	N	(%)	N	(%)
Pre-dose	Positive	0	(0.0)	0	(0.0)
	Negative	54	(100.0)	56	(100.0)
Day 65	Positive	24	(44.4)	27	(48.2)
	Negative	30	(55.6)	29	(51.8)

(약동학에 미치는 영향)
두 군 모두 C_{max}는 양성 시험대상자와 음성 시험대상자에서 유사하였고, 반면 AUC_{last}와 AUC_{inf}는 양성 비율이 더 낮았음. C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}는 두 군 모두에서

	양성 시험대상자에서 비교시와 음성 시험대상자에서 비교 시 각각 유의하게 다르지 않았음. 따라서, LBAL군과 Humira® 군에서 ADA가 약동학에 영향을 미치기는 하였으나 그 영향은 두 군 간에 유의하게 다르지 않았음.

Anti-drug Antibody	Item	LBAL group						The Humira group					
		Number of cases	Mean	SD	Minimum value	Median	Maximum value	Number of cases	Mean	SD	Minimum value	Median	Maximum value
Positive	Cmax (μg/mL)	24	4.509	1.323	2.18	4.340	7.21	25	4.390	1.159	2.38	4.850	6.38
	AUClast (μg·h/mL)	24	2230.007	903.864	1035.57	2117.444	4585.67	25	2350.297	850.274	854.52	2152.269	4333.55
	AUC_{inf} (μg·h/mL)	24	2516.147	924.214	1131.13	2355.962	4911.63	25	3107.450	2561.688	912.61	2328.892	13513.15
Negative	Cmax (μg/mL)	30	4.687	1.264	2.71	4.580	7.23	29	4.646	1.140	2.55	4.790	6.59
	AUClast (μg·h/mL)	30	3460.917	762.698	2214.86	3246.425	5252.00	29	3552.999	1003.039	1522.46	3514.762	5276.19
	AUC_{inf} (μg·h/mL)	30	4025.561	1017.045	2613.64	3740.957	6546.20	29	4208.382	1335.951	1775.13	4097.019	6464.44

결론	• 약동학 LBAL 40mg 과 Humira® 40mg의 단회 피하투여시 90% CI에서 AUC_{inf} 및 C_{max} 의 geometric mean ratios를 비교시 동등성 범위 0.8~1.25내 포함되었음. • 안전성 - 두 제품의 성인 남성에서의 1회 투여시 내약성이 좋았음. • 면역원성 - ADA 양성 및 중화항체 양성인 시험대상자의 수는 두 제품 간 유사하였음.

(2) LBAL23N81

시 험 명	건강한 성인 남성을 대상으로 LBAL 40 mg/0.4mL과 LBAL 80 mg/0.4mL을 단회 피하 주사 시의 약동학, 안전성 및 내약성 비교를 위한 공개, 무작위배정, 평행군 임상시험
임상단계	1상
시험목적	BE 시험은 LBAL의 주요 약물 농도가 상이한 제형 (40 mg/0.4 mL [고농도 제형] 또는 40 mg/0.8 mL [저농도 제형])을 단회 피하 투여한 건강한 성인 남성에서 두 제품의 생물학적 동등성을 검증하는 것을 목표로 함.
시험대상자	단회 투여, 무작위배정, 평행군 임상시험 • (40 mg/0.4 mL [고농도 제형] 또는 40 mg/0.8 mL [저농도 제형]) 단회 피하 주사 • 시험대상자 수 : 총 288명 : 생물학적동등성 분석군은 혈청 약물 농도의 C_{max}및 AUC_{last} 수치를 산출할 수 있는 시험대상자로, 284명이 포함 되었음 (고농도군 140명, 저농도군 144명).
시험약물	시험약 (LBAL 40 mg/0.4 mL) 또는 대조약 (LBAL 40 mg/0.8 mL)을 단회로 피하투

<table>
<tr><td></td><td>여함.
Table9.4-1 investigational drug dosage forms, contents, lot numbers, and storage methods9.41
<table>
<tr><th>Investigational drug</th><th>Dosage form</th><th>Content</th><th>Lot No.</th><th>Storage method</th></tr>
<tr><td>Test Drug</td><td>Injection
(Pre-filled syringe)</td><td>1 syringe (0.4 mL) contains 40 mg of LBAL</td><td>8H12</td><td rowspan="2">Store at 2-8 ℃, protected from light, from freezing.</td></tr>
<tr><td>Reference Drug</td><td>Injection
(Pre-filled syringe)</td><td>1 syringe (0.8 mL) contains 40 mg of LBAL</td><td>8H11</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>시험내용</td><td>• 각 투여군에서 모든 피험자는 시험약을 제 1일에 PFS 를 통한 SC로 투여(40 mg) 받으며, 이후 65일 동안 PK, 안전성 및 면역원성을 평가함.
• 입원 (제 -1 일)
• 시험 기간 (제 1 일 ~ 제 65 일)
• 시험약은 피험자의 하복부 (배꼽 주변 5 cm 제외)에 투여됨.
• PK 분석을 위한 혈액 검체는 다음의 시점에 채취: 제 1 일 투여 전 및 시험약 투여 후 4, 8, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 168, 192, 216, 360, 528, 696, 864, 1200, 1536 시간</td></tr>
<tr><td>주요 선정 기준 및 제외 기준</td><td>• 주요 선정기준
- 20~40세의 건강한 남성
- BMI 18.5~25 kg/m^2
• 주요 제외 기준
- 스크리닝 단계에서의 임상 증상, 인터페론-γ 방출 검사, 흉부 X선 검사 결과 상에 활동성 결핵 또는 잠복 결핵이 양성으로 나타난 자
- 다음과 같은 질병을 앓고 있거나 병력이 있는 자: 중증 감염 (패혈증, 주폐포자충 폐렴, 신우신염 등), 기회 감염 (거대세포바이러스 감염증, 대상포진 등), 만성 또는 재발성 감염 (입원 또는 항생제 치료를 요하는), 간질성 폐렴
- 스크리닝에서 약물 알러지, 약물 과민증, 또는 prick test를 통한 LBAL 알러지 반응에 양성을 보인 자
- 과거 휴미라(Humira®) (개발 중인 동등생물의약품 포함) 또는 인간 면역글로불린 G1 (IgG) 단일 클론 항체 의약품 투여를 받은 경험이 있는 자
- 투약 예정일 16주 이내에 다른 임상시험에 참여하여 임상시험용 의약품을 투여 받은 자
- 임상적으로 유의한, 심장, 간, 신장, 폐, 혈액, 위장관계, 갑상선, 정신 신경증, 대사 또는 전해질 등에 질환이 있거나 과거력이 있어 연구자에 의해 임상시험 참</td></tr>
</table>

	여가 부적절 하다고 판단되는 자 - 스크리닝 혈청 검사 (HBsAg,, HBsAb, HBcAb, HCV Ab, syphilis seroreactivity, HIVAg Ab)에서 양성 결과를 보인 자
평가변수	• 1차 평가 변수 - AUC_{last}, C_{max} • 2차 평가 변수 - AUC_{∞}, t_{max}, CL/F, $t_{1/2}$, MRT, kel, and Vd/F • 안전성 및 면역원성 평가변수 - AE, SAE, 특별관심 AE(주사주입반응, 과민반응, 감염, 악성종양), 면역원성, 추가적인 ECG 및 활력 징후 모니터링(수축기 및 이완기 혈압, 심장박동수, 호흡률, 체온)을 통한 과민성/알레르기성 반응확인, 활력 징후 및 체중, ECG, 신체 검사, 인터페론-γ방출 검사, 흉부 X선, 임신 테스트, 임상 실험실 테스트(혈액학, 혈청학, 뇨검사), 100-mm VAS를 이용한 국소 통증 확인, 결핵 징후 검사, 전처치 및 병용 약물 투여 모니터링. 시험대상 적합성 판별을 위한 B 및 C형 간염, HIV 검사, 매독 검사
통계분석	1. 인구학적 정보 기술통계적으로 제시하며, 무작위배정 된 치료군에 따른 차이를 비교 2. 안전성 평가 기술통계적으로 제시하며, 이상반응의 발생 양상을 비롯하여 활력징후, 심전도검사, 임상실험실검사 등의 검사 결과를 총괄적으로 검토하여 필요 시 치료군별로 통계적으로 비교할 수 있음. 3. 약동학 평가 약동학 파라미터는 각 치료군별로 기술통계학적으로 제시. Baseline serum에서 Adalimumab에 대한 항체가 확인된 대상자는, 약동학 평가에서 제외함. Adalimumab의 AUC_{last}, C_{max} 등의 약동학 파라미터를 로그 변환 후 대조약에 대한 시험약의 비를 구하고 이의 양측 (two-sided) 90% 신뢰구간을 산출하여 [0.8 – 1.25]와 비교. 평가변수 중 T_{max}, $t_{1/2}$, CL/F는 기술통계적으로 제시함. AUC_{inf}또한 90% 신뢰구간을 산출하여 제시함. 4. 면역원성 평가 두 약제의 면역원성을 평가하기 위해서 항약제항체(ADA; Anti-drug antibody)가 발생한 대상자의 수를 빈도와 백분율로 치료군 별로 제시하고 치료군간 차이가 있는지 Chi-square test혹은 Fisher’s exact test로 검정
결과 (도표화 자료 등)	• 참여자 Figure 11.1-1 Composition of biological equivalence analysis objects11.11 Analysis set: Subjects who administerd the study drug Subjects who administerd the: 288 subjects Biological equivalence analysis: 284 subjects Treatment Arm: Test Drug: 140 subjects Treatment Arm: Reference Drug: 144 subjects Excluded from Bioequivalence: 4 Treatment Arm: Test Drug: 4 Treatment Arm: Reference Drug: 0

• 시험대상자 배정 및 베이스라인 특성

- 시험군 간 베이스라인과 인구학적 특성은 유사하였음.
- 특히 일차 평가 변수의 공변량 중 체중도 잘 분포되었음.

• **약동학**

○ 일차 PK 파라미터

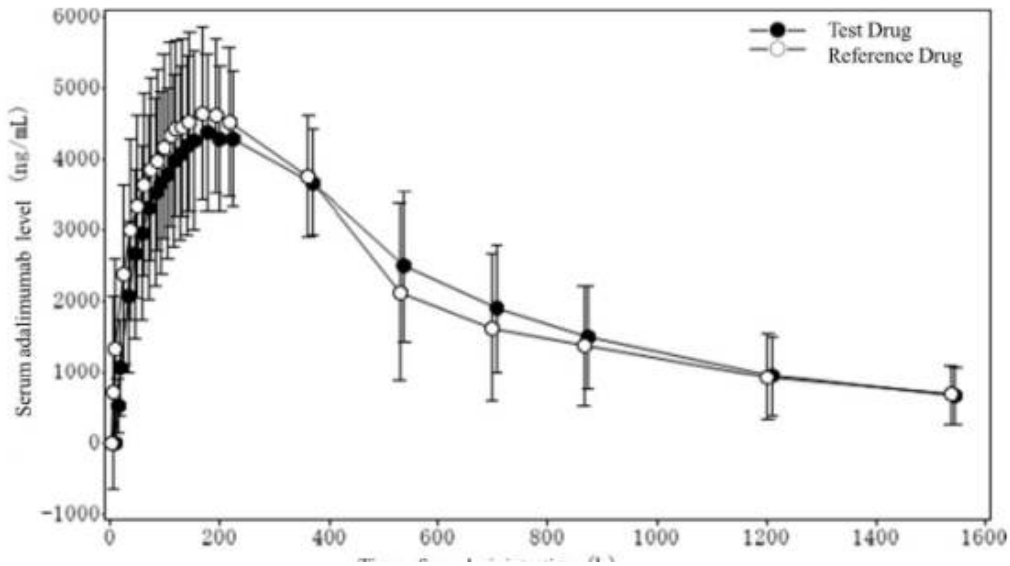
표. 약동학 파라미터 (생물학적동등성 분석군) (BE 시험)

Item	High concentration formulation group			Low concentration formulation group		
	Number of cases	Arithmetic mean	SD	Number of cases	Arithmetic mean	SD
C_{max} (μg/mL)	140	4.734	1.241	144	5.069	1.561
AUC_{last} (μg·h/mL)	140	2946.478	1023.946	144	2770.651	1126.672
AUC_{inf} (μg·h/mL)	135	3374.199	1339.761	138	3170.261	1400.589
t_{max} (h)	140	186.3	66.3	144	170.4	62.6
MRT (h)	140	465.18	132.60	144	407.00	149.27
Kel (1/h)	135	0.0030	0.0023	138	0.0039	0.0030
$t_{1/2}$ (h)	135	352.72	198.34	138	303.80	208.62
CL/F (mL/h)	135	13.890	5.797	138	15.335	6.880
Vd/F (mL)	135	5818.6	2083.4	138	5165.7	2268.6

표. 약동학 파라미터에서의 치료군 간 비교 (생물학적동등성 분석군) (BE 시험)

Item	Mean [a]		Difference of Mean [a,b]		Ratio of Mean [c]	
	Group of low-concentration formulations in the high-concentration formulation group		Estimate	Two-sided 90%CI	Estimate	Two-sided 90%CI
Cmax (μg/mL)	0.6608	0.6876	-0.0268	-0.0497 ~ -0.0039	0.9402	0.8919 ~ 0.9911
AUClast (μg·h/mL)	3.4410	3.4039	0.0372	0.0024 ~ 0.0719	1.0893	1.0056 ~ 1.1800

- 약동학 분석군에서, 로그변환한 약동학 파라미터의 평균 차이 (고농도군 - 저농도군)에 대한 추정값 [양측 90% CI]은 C_{max}와 AUC_{last}에 대해 각각 log 0.9402 [log 0.8919~log 0.9911] 및 log 1.0893 [log 1.0056~log 1.1800]이었음. 이 로그변환한 평균 차이의 양측 90% CI 모두가 시험계획서에 정의된 동등성 허용기준 (log 0.80~log 1.25) 이내에 포함되어, 고농도 제형과 저농도 제형 간의 생물학적 동등성이 검증됨.



○ **이차 약동학 파라미터** : 두 투여군 간 유사하였음.

Actual value

Item	Test Drug						Reference Drug					
	Number of cases	Mean	SD	Minimum value	Median	Maximum value	Number of cases	Mean	SD	Minimum value	Median	Maximum value
Cmax (μg/mL)	140	4.734	1.241	2.38	4.455	9.19	144	5.069	1.561	2.31	4.845	16.40
AUC_T (h·μg/mL)	140	2946.478	1023.946	1006.32	2944.469	6412.13	144	2770.651	1126.672	740.86	2625.492	5932.58
AUC_∞ (h·μg/mL)	135	3374.199	1339.761	1286.81	3175.680	8862.50	138	3170.261	1400.589	1072.28	2746.206	7599.37
Tmax (h)	140	186.3	66.3	72	168.2	360	144	170.4	62.6	4	168.0	361
MRT (h)	140	465.18	132.60	180.4	493.94	687.1	144	407.00	149.27	168.3	393.08	674.2
Kel (1/h)	135	0.0030	0.0023	0.001	0.0023	0.012	138	0.0039	0.0030	0.001	0.0029	0.011
t1/2 (h)	135	352.72	198.34	58.6	305.35	836.7	138	303.80	208.62	63.1	240.38	759.2
CL/F (mL/h)	135	13.890	5.797	4.51	12.596	31.08	138	15.335	6.880	5.26	14.566	37.30
Vd/F (mL)	135	5818.6	2083.4	1867	5933.1	11642	138	5165.7	2268.6	1638	5058.1	14070
AUC_T/AUC_∞ (%)	135	91.11	8.10	61.4	93.94	99.6	138	92.55	9.56	27.7	97.26	99.5

- **안전성**

○ **이상반응**

안전성 분석군에는 288명 (고농도군 144명, 저농도군 144명)이 포함되었고, 모든 시험대상자가 임상시험용의약품을 투여 받았음.

이상반응의 발생률은 고농도군과 저농도군에서 49.3% 및 48.6%였고, 약물이상반응의

발생률은 같은 순서로 40.3% 및 41.7%이었음. 이상반응과 약물이상반응 모두에 있어 발생률은 군 간에 실질적으로 다르지 않았음.

표. 이상반응의 간략한 요약 (안전성 분석군)

	High concentration formulation group (N=144)			Low concentration formulation group (N=144)		
	n	(%)	#	n	(%)	#
Adverse Events	71	(49.3)	126	70	(48.6)	154
Adverse Drug Reactions	58	(40.3)	102	60	(41.7)	127
FATAL	0	-	-	0	-	-
Serious Adverse Events	0	-	-	0	-	-
Adverse Events of discontinuation of the study	0	-	-	0	-	-
Adverse Events of SEVERE	0	-	-	0	-	-

N = number of subjects analyzed, n = number of subjects expressed, % = expression rate, # = number of events expressed

가장 빈번한 이상반응은 두 군 모두에서 주사 부위 홍반으로, 군 간에 동일한 발생률 (모두 15.3%)을 나타내었음.

고농도군에서 저농도군에 비해 2% 이상 높았던 이상반응은 (고농도군, 저농도군 순으로)은 알라닌 아미노 전이 효소 증가 (7.6%, 4.9%), 비인두염 (6.9%, 2.8%), 주사 부위 타박상 (2.8%, 0.7%), 인두염 (2.8%, 0.0%), 콧물 (2.1%, 0.0%)이었음. 그리고 한 건 이상의 이상반응 (두통, 구인두 통증, 설사, 홍반, 주사 부위 발진, 혈액 빌리루빈 증가, 가려움증, 구내염)이 저농도군에서 고농도군에 비해 2% 이상 높은 발생률을 나타내었음. 앞서 언급된, 고농도군에서 저농도군에 비해 2% 이상 더 많이 발생한 이상반응 중 약물이상반응은 (고농도군, 저농도군 순으로) 비인두염 (6.3%, 2.8%), 인두염, 콧물 (각각 2.1%, 0.0%)이었음. 이들은 모두 중대하지 않았고, '중증' 사례는 관찰되지 않았으며, 결과는 '회복됨'이었음.

표. 모든 군의 시험대상자의 2% 이상에서 관찰된 이상반응과 약물이상반응 (안전성 분석군)

	Adverse Events						Adverse Drug Reactions					
	High concentration formulation group			Low concentration formulation group			High concentration formulation group			Low concentration formulation group		
MedDRA/J v22.1	(N=144)			(N=144)			(N=144)			(N=144)		
Preferred Term	n	(%)	#	n	(%)	#	n	(%)	#	n	(%)	#
Overall	71	(49.3)	126	70	(48.6)	154	58	(40.3)	102	60	(41.7)	127
Injection site erythema	22	(15.3)	22	22	(15.3)	22	22	(15.3)	22	22	(15.3)	22
Alanine aminotransferase increased	11	(7.6)	11	7	(4.9)	7	6	(4.2)	6	5	(3.5)	5
Nasopharyngitis	10	(6.9)	10	4	(2.8)	4	9	(6.3)	9	4	(2.8)	4
Drug eruption	9	(6.3)	9	8	(5.6)	8	9	(6.3)	9	8	(5.6)	8
Headache	6	(4.2)	6	11	(7.6)	12	3	(2.1)	3	10	(6.9)	10
Injection site pruritus	5	(3.5)	5	4	(2.8)	4	5	(3.5)	5	4	(2.8)	4
Injection site bruising	4	(2.8)	4	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1	0	-	-
Pharyngitis	4	(2.8)	4	0	-	-	3	(2.1)	3	0	-	-
Muscle enzyme increased	3	(2.1)	3	1	(0.7)	1	0	-	-	0	-	-

Rhinorrhoea	3	(2.1)	3	0	-	-	3	(2.1)	3	0	-	-
Oropharyngeal pain	2	(1.4)	2	6	(4.2)	6	2	(1.4)	2	6	(4.2)	6
Diarrhoea	2	(1.4)	3	5	(3.5)	5	2	(1.4)	3	5	(3.5)	5
Cough	2	(1.4)	2	3	(2.1)	3	2	(1.4)	2	2	(1.4)	2
Pyrexia	2	(1.4)	2	3	(2.1)	3	2	(1.4)	2	3	(2.1)	3
Erythema	1	(0.7)	1	5	(3.5)	6	1	(0.7)	1	4	(2.8)	4
Injection site rash	1	(0.7)	1	4	(2.8)	4	1	(0.7)	1	4	(2.8)	4
Blood bilirubin increased	1	(0.7)	1	4	(2.8)	4	0	-	-	0	-	-
Lymphadenopathy	1	(0.7)	2	3	(2.1)	3	1	(0.7)	2	3	(2.1)	3
Eosinophil count increased	1	(0.7)	1	3	(2.1)	3	1	(0.7)	1	3	(2.1)	3
Pruritus	0	-	-	4	(2.8)	5	0	-	-	2	(1.4)	2
Stomatitis	0	-	-	3	(2.1)	3	0	-	-	3	(2.1)	3

N = number of subjects analyzed, n = number of subjects expressed, % = expression rate, # = number of events expressed

사망, 중대한 이상반응, '중증' 이상반응 또는 시험 중단을 초래한 이상반응은 없었음.

실험실 검사 (혈액학 및 생화학)와 활력 징후의 경우, 각 항목의 평균과 중앙값이 두 군 모두 참고범위 이내로 유지되었음. 소변검사에서는 두 군 모두 대부분의 시험대상자가 참고범위 이내로 유지되었음. 12-lead ECG 또는 결핵(TB) 검사 (임상증상, X-ray, IFN-γ release)에서는 이상반응에 해당하는 비정상적 소견이 관찰되지 않았음.

- **면역원성**

BE 시험에서는 임상시험용의약품 투여 전과 투여 65일에 면역원성 검사를 실시하였음.

임상시험용의약품 투여 전의 ADA 양성률은 고농도 제형군에서 8.3% (12/144건), 저농도 제형군에서 11.8% (17/144건)이었음. ADA 양성에서의 nAb 양성률은 고농도 제형군에서 25.0% (3/12건), 저농도 제형군에서 17.6% (3/17건)이었음. 임상시험용의약품 투여 65일에는, ADA 양성률이 고농도 제형군에서 98.6% (141/143명), 저농도 제형군에서 100.0% (143/143명)이었음. ADA 양성에서의 nAb 양성률은 고농도 제형군에서 90.8% (128/141건), 저농도 제형군에서 88.1% (126/143건)이었음.

ADA와 nAb의 양성률은 두 군 간에 크게 다르지 않았음. 또한, ADA 역가의 분포도 두 군 간에 크게 다르지 않았음.

(약동학에 미치는 영향)

임상시험용의약품 투여 65일에는 ADA 음성인 경우가 적어 (2명) 양성 시험대상자와 음성 시험대상자만에서 ADA가 약동학에 미치는 영향을 평가하는 것이 어려웠기 때문에, 이들 하위군에서의 약동학 파라미터는 고농도 제형군과 저농도 제형군에서 역가 분포의 50% 지점인 256을 기준으로 하여 고역가 (>256)와 저역가 (≤

	256)로 나누어 비교하였음. 고농도 제형군과 저농도 제형군 모두에서, C_{max}는 고역가 시험대상자 및 저역가 시험대상자에서 유사했던 반면, AUC_{last}와 AUC_{inf}는 각각 고역가 시험대상자에서 더 낮았음. 하지만 각각 고역가 시험대상자와 저역가 시험대상자 내에서 고농도 제형군과 저농도 제형군 간의 C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}는 유의하게 차이나지 않았음. 따라서, ADA는 고농도 제형군과 저농도 제형군에서의 약동학에 영향을 미쳤으나 그 영향의 정도는 두 군 간에 실질적으로 다르지 않았음.
결론	• 약동학 - 두 제형군간 로그변환된 C_{max} 및 AUC_t의 비율은 동등성 범위 0.8~1.25 사이에 존재하여 생물학적으로 동등함을 입증함. • 안전성 - 안전성 분석군은 저농도, 고농도제형 144명씩 288명에서 조사되었으며 이상반응, 약물이상반응이 유사한 빈도로 발생했으며 치명적이거나 심각한 이상사례는 없었음. • 면역원성 - 두 제형군의 면역원성에 의한 약동학적, 안전성에 미치는 영향은 없는 것으로 판단됨.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 수행되지 않음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 수행되지 않음

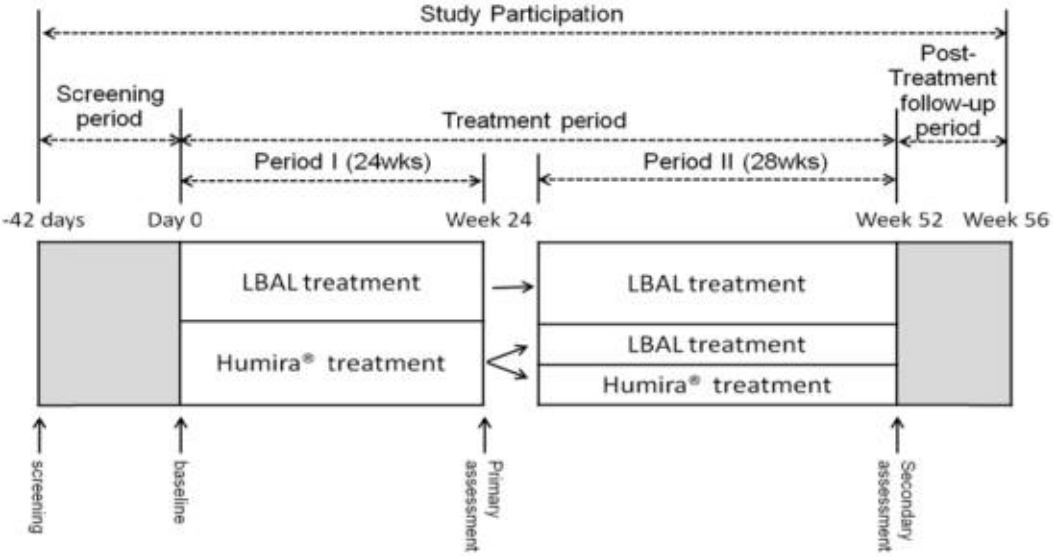
6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 류마티스 관절염 환자에서 임상 3상 시험 1건 수행(LG-ALCL002)

시 험 명	LBAL 제3상 임상시험 메토트렉세이트 (methotrexate, MTX)에 부적절한 반응을 보인 활동성 류마티스 관절염 환자에게 LBAL 40 mg 또는 Humira® 40 mg 격주 피하 주사를 MTX와 병용했을 때의 효능 및 안전성에서의 동등성을 평가하기 위한 다기관 (대한민국, 일본), 이중눈가림, 무작위배정, 병행군 제3상 임상시험
임상단계	3상
시험목적	본 임상시험의 목적은 메토트렉세이트 (MTX)에 부적절한 반응을 보인 활동성 류마티스 관절염 환자에게 LBAL 40 mg 또는 Humira® 40 mg 격주 피하 주사를 MTX와 병용했을 때의 효능과 면역원성을 포함한 안전성이 동등함을 입증하는 것임.

	효능의 동등성은 치료 24주 후에 평가함. 또한, LBAL은 장기간에 걸쳐 투여될 것이므로 장기적 효능과 안전성도 비교함. 실제 진료 상황에서 원래의 생물학적 제제에서 바이오시밀러 제품으로 전환될 경우에 대한 효능과 안전성에 대해서도 평가함. (1) 1차 목적 - 24주차에서 LBAL과 Humira® 간의 효능 동등성 비교 (2) 2차 목적 - 24주간의 치료 후 LBAL과 Humira® 간에 면역원성을 포함한 안전성 비교 - 52주차에 LBAL과 Humira® 간 장기적 효능 비교 - 52주간의 치료 후 LBAL과 Humira® 간 장기 면역원성 및 PK 비교 - 56주 연구기간 (치료기간 52주 및 치료 후 추적관찰 기간 4주)에 대한 장기 안전성 비교 - 24주간의 치료 후 임상시험용의약품을 Humira®에서 LBAL로 변경한 LBAL 전환군과 임상시험용의약품을 Humira® 로 지속한 Humira® 지속군 간의 다음 i~iii 항 평가 i.52주차에서의 효능 ii.52주 치료에 대한 면역원성 및 PK 특성 iii. 56주 연구기간 (치료기간 52주 및 치료 후 추적관찰 기간 4주)에 대한 안전성
시험대상자	시험대상자군은 아래와 같으며, 모든 시험대상자는 치료기간 동안 MTX도 병용함. (1) LBAL-LBAL 군 베이스라인부터 52주차까지 치료기간에 걸쳐 LBAL로 치료받은 시험대상자 (2) Humira®-LBAL 군 치료기간 I 동안에는 Humira®로 치료받고 치료기간II 동안에는 LBAL로 치료받은 시험대상자 (3) Humira®-Humira® 군 베이스라인부터 52주차까지 치료기간에 걸쳐 Humira®로 치료받은 시험대상자 치료기간 I에는 2개 치료군이 있음. 두 치료군은 24주차에 1차 효능 평가변수와 면역원성을 포함한 안전성 및 PK 특성을 평가하는데 사용됨. (1) LBAL 치료군 치료기간 I 동안 LBAL로 치료받은 시험대상자 (2) Humira® 치료군 치료기간 I 동안 Humira®로 치료받은 시험대상자
시험약물	시험치료 LBAL 40 mg을 격주로 피하주사 대조치료 Humira® 40 mg을 격주로 피하주사 병용투여: MTX의 안정적 용량: 각 국가에 허가된 용량으로 한국은 7.5~20 mg/week
시험내용	한국과 일본에서 56주간 진행되는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 병행군, 대조약(Humira®) 비교 임상시험으로, MTX에 부적절한 반응을 보이는 활동성 류마티스 관절염 환자에서 LBAL 40 mg 또는 Humira® 40 mg 격주 피하 주사를 MTX와 병용했

	을 때의 효능 및 면역원성을 포함한 안전성이 동등함을 평가함. 주요 동등성 평가는 24주차의 자료를 사용하여 수행하며, 효능, 면역원성, PK 특성에 대해서는 52주 자료를 사용한 장기간 효과에 대한 비교를 수행하며, 안전성에 대해서는 치료 후 추적관찰 기간을 포함하는 56주 자료가 사용됨. 약물을 Humira®에서 LBAL로 전환한 경우에서의 효능과 안전성을 평가하기 위해, Humira®를 투여하는 시험대상자의 절반은 24주차 이후에 LBAL을 투여함. 연구에는 다음 기간이 포함되어 있음; - 스크리닝 기간: 6주까지 - 치료기간 I: 이중눈가림 주요 치료기간 24주 - 치료기간 II: 추가적인 이중눈가림 치료기간 28주 - 치료 후 안전성 추적관찰 기간: 치료기간의 마지막 방문 후 4주 • 
주요 선정 기준 및 제외 기준	• 주요 선정기준 (1) 시험대상자 동의서에 서명할 당시 만20이상 75세 이하인 남녀 환자 (2) 임상시험 상세내용에 관한 설명을 들은 후 자발적으로 임상시험에 참여할 것과 모든 지시사항을 충분히 이해하여 이에 따를 것을 자발적으로 서면 동의한 환자 (3) 스크리닝 최소 3개월 전에 활동성 류마티스 관절염 진단을 받은 환자. 또한, 스크리닝 당시 1987년 개정된 미국 류마티스학회 (ACR) 분류기준에 따라 활동성 류마티스 관절염의 기준에 부합하며 1991년 개정된 ACR의 기능적 분류기준에 따라 Functional class I, II, 또는 III로 분류된 환자 (4) 활동성 류마티스 관절염에 대한 다음 기준을 만족하는 환자: i) 스크리닝 및 베이스라인에서 부종관절 (swollen joints)이 6개 이상 (총 66개*의 평가관절 중)이고 압통관절 (tender joints)이 6개 이상 (총 68*개의 평가

관절 중)

* 인공관절 및 관절유합술로 고정한 관절은 제외

ii) 스크리닝 및 베이스라인에서 ESR ≥ 28 mm/hr 또는 스크리닝에서 CRP ≥ 1.0 mg/dL (1회의 재검사가 허용됨)

iii) 스크리닝 및 베이스라인에서 DAS28-ESR ≥ 3.2

(5) 스크리닝 기간 시작 전에 최소한 12주 동안 투여된 MTX에 대해 위 (4)에 정의된 부적절한 반응을 보인 환자로, 임상시험용의약품의 첫 투여 전 최소한 4주간 안정적인 용량 (7.5~20 mg/주 이내에서 각 국에 허가된 용량)을 투여한 환자

(6) 가임환자의 경우에는 스크리닝 및 베이스라인에서 임신검사 결과가 음성인 환자. 성별에 상관없이 모든 시험대상자는 시험기간 동안 적절한 피임법을 사용하여 임신을 피할 수 있어야 함. (1년 이상 폐경되었거나 임신 가능성이 없는 (예: 자궁적출술을 받은 환자) 여성환자에게는 임신검사가 필요하지 않음).

- 주요 제외 기준

(1) 현재 심혈관, 폐, 간, 신장, 위장관, 갑상선, 혈액, 정신신경 또는 대사/전해질 이상 질환과 같은 중대한 질환을 동반한 환자 (CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events] Version 4.0의 Grade 3을 참고하여 시험자가 판단함).

(2) 스크리닝에서 현재의 임상증상, 흉부 X-ray, IFN-γ release 검사 (1회의 재검사 허용)에 근거하여 활동성 결핵 또는 잠복결핵이 있는 환자. 단, 잠복결핵 환자나 시험자가 판단하기에 잠복결핵에 대한 치료가 필요한 환자의 경우에는 환자가 잠복환자에 대해 국가별 치료법으로 치료를 받았다면 등록 가능함.

(3) 다음 질환 중 하나라도 병력이 있거나 현재 동반한 환자:

i) 패혈증

ii) 탈수초질환 (다발성경화증, 길랑-바레 증후군 [Guillain-Barre syndrome] 등)

iii) 림프세포증식질환

iv) 인공관절에 발생한 감염

v) 류마티스 관절염에 의한 유의적인 2차 전신질환 혹은 류마티스관절염 이외의 자가면역질환 (전신홍반루푸스, 건선 등). 그러나, 쇼그렌 (Sjogren) 증후군이나 만성 갑상선염이 있는 환자는 시험에 등록될 수 있음.

(4) 본 임상시험에서 임상시험용의약품의 첫 투여 전 24주 이내에 다음 질환 중 어느 하나라도 병력이 있거나 현재 동반한 환자:

i) 중대한 감염질환 (세균성 폐렴, 폐포자충 폐렴, 신우신염 등)

ii) 기회감염 (사이토메갈로바이러스, 대상포진 등)

iii) 만성 또는 재발성 감염질환

	(5) 스크리닝에서 HBs antigen, HBs antibody, HBc antibody, HCV antibody 또는 HIV antigen 및 antibody 검사 중 어느 것에라도 혈청반응 양성인 환자 (1회의 재검사 허용). 그러나, HBs antibody 및/또는 HBc antibody 검사 결과가 양성인 환자의 경우, HBs antigen이 음성이고 HBV-DNA 역가가 2.1 log copies/mL 미만이면 등록 가능함. (6) 울혈성 심부전 환자 (7) 현재 악성종양이 있거나 임상시험용의약품 첫 투여 전 5년 이내에 해당 병력이 있는 환자. 그러나, 비침습성 기저세포암종이나 편평세포암종 또는 자궁경부암 0기에서 회복된 환자는 등록 가능함. (8) 잘 조절되지 않는 당뇨병이 있는 환자 (스크리닝에서 HbA1c ≥ 8.0% (1회의 재검사 허용)) (9) 스크리닝에서 임상실험실 검사 결과 질환이 예상 해당되는 환자 (1회의 재검사 허용) (10) 과거 류마티스관절염등 다른 의약품 치료이력이 있는 환자:(상세정보 계획서 참조) (11) 중대한 약물 알러지나 약물 과민반응, 또는 LBAL 및/또는 Humira®의 성분에 과민반응 병력이 있는 환자 (12) 알코올 및/또는 약물남용의 현재 또는 과거 병력이 있는 환자 (13) 임신 중이거나 임신 가능성 및/또는 수유 중인 환자, 또는 임상시험 기간 동안 임신할 계획이 있는 환자 (14) 시험자의 판단에 본 시험에 적합하지 않은 환자 (예: 시험절차를 준수하지 않을 가능성 등)
평가변수	• 유효성: - 1차: 기저치 대비 24주차에서 DAS28-ESR 점수의 평균 변화량 - 2차: (1) 기저치 대비 12주차 및 52주차에서 DAS28-ESR 점수의 평균 변화량 (2) 12, 24, 52주차에서 ACR20에 대한 반응률 (3) 12, 24, 52주차에서 ACR50에 대한 반응률 (4) 12, 24, 52주차에서 ACR70에 대한 반응률 (5) 12, 24, 52주차에서 저활성률 (즉, DAS28-ESR ≤ 3.2) (6) 12, 24, 52주차에서 관해율 (즉, DAS28-ESR < 2.6) (7) 기저치 대비 12, 24, 52주차에서 DAS28-CRP 점수의 평균 변화량 (8) 12, 24, 52주차에서 DAS28-ESR을 이용한 EULAR 반응률 • 안전성: (1) 이상반응 (2) 활력징후 (3) 12-Lead ECG

	(4) 임상실험실 검사 (5) 결핵 (TB) 검사 (임상 증상, x-ray, IFN-γ release 검사) (6) 간염바이러스 검사 (HBs antigen, HBc antibody, HBs antibody, HBV-DNA quantitative, HCV antibody test) (7) 자가면역항체 검사 (anti-dsDNA antibody (IgG), antinuclear antibody) (8) 면역원성 검사 (anti-drug antibody, neutralizing antibody) • 약동학: 12, 24, 52주차에서 약물의 최저 혈청 농도 수치
통계분석 (검토의뢰: 제품화지원팀)	효능에서의 LBAL과 Humira®의 동등성은 주 분석군인 Full Analysis Set (FAS)을 이용하여 동등성 검정에 대해 2.5% 유의수준에서의 Two One Sided Test(TOST) 로 신뢰구간 (CI)를 통해 동등성 검정을 실시함 (기저치 대비 24주 후의 DAS28-ESR 점수 변화량의 동등성 한계: -0.6, 0.6). 연속형 변수인 효능 평가변수에 대해서는, 독립변수로 치료군, 시험기관이 속한 국가, 이전의 생물학적 DMARD 사용여부의 고정 범주형 효과와 함께 공변량으로 DAS28-ESR 기저 점수가 포함된 모델로 공분산분석 (ANCOVA) 분석을 수행하여 치료군 차이의 점추정치와 신뢰구간을 추정함. 52주에서 연속형 변수인 효능 평가변수에 대해서는 치료군 차이의 점추정치와 신뢰구간을 추정함. 모든 효능, 안전성, PK 자료는 기술통계량을 사용하여 각 투여군에 대해 요약함. 수집된 모든 자료는 무작위배정된 시험치료의 첫 투여일 대비 실제 투여 주수로 평가함. 첫 번째 눈가림해제 자료분석 (24주 자료분석)은 모든 환자가 24주 평가를 완료하거나 24주 방문 전에 시험에서 중도탈락했을 때 수행하고, 관련 자료는 데이터베이스에 넣음. 장기적 효능과 안전성을 평가하기 위한 이차 자료분석 (52주 분석)은 모든 시험 대상자가 52주 평가를 완료하고 치료 후 추적관찰 기간 후의 56주 평가를 완료했거나 시험에서 중도탈락함으로써 시험이 완료되었을 때 수행함. <피험자 수 산출근거> 시험 디자인이 본 시험과 유사한 몇 건의 시험 중에서, DMARD 에 대해 부적절한 반응을 나타낸 활성 류마티스 관절염 환자로서 Humira®로만 치료받은 환자에서 수행된 DE011 시험이 동등성 한계를 선정하고 시험대상자 수를 추정하기 위한 비교대상으로 간주하고자 선정되었음. DE011 시험에서 Humira® 치료군의 DAS28 에서의 기저치 대비 변화량의 표준편차는 1.6 이었음. 제품간 실제 차이가 0.0 이고 임상시험에서 LBAL 치료군과 Humira® 치료군에서의 표준편차가 1.6 으로 동일하다는 가정 하에서, DAS28-ESR 의 기저치 대비 변화량의 군간 차이의 양측 95% 신뢰구간이 동등성 한계(-0.6,0.6)에 포함되기 위해 90% 또는 그 이상의 통계적 검정력을 가지기 위해서 nQuery Advisor7.0 에 의해 372 명 (군당 186 명)의 시험대상자수가 산출되었고, '15.4.6 일관성 기준'에서 기술된 일본인에서의 일관성 기준을 시뮬레이션 상 80% 이상의 검정력으로 확인하기 위해 372 명의 FAS 례수가 필요하며, 이에 2%의 FAS 탈락률을 고려하여 총 380 명의 시험대상자

가 등록되었음.

결과
(도표화 자료 등)

• 시험대상자 배정 및 베이스라인 특성

- 시험군 간 베이스라인과 인구학적 특성은 유사하였음. (연령, 질환 상태 등)

• **유효성**

○ 일차 평가변수

1차 평가변수인 투여 후 **24주 DAS28-ESR의 베이스라인 대비 변화량** (이하 DAS28-ESR 변화량 이라 칭함)임. FAS1에서 투여 후 24주에서의 DAS28-ESR 변화량 (최소자승평균)에 있어 LBAL군 대 Humira®군의 **약물군 간 차이 추정값 [양측 95% 신뢰구간]이 0.083 [-0.1385~0.3044]이었음. 이 추정값과 양측 95% 신뢰구간은 동등성 허용범위 (-0.6~0.6)에 포함**되었음.

PPS1에서도 LBAL군과 Humira®군 간 유효성의 동등성이 입증되었음.

표. 투여 후 24주 유효성의 동등성 (FAS1)

	Least Square Means with 95% CI
The change from baseline in DAS28-ESR	
LBAL (N=191)	-2.448 [-2.6308, -2.2659]
Humira (N=190)	-2.531 [-2.7077, -2.3549]
Estimated treatment difference	0.083 [-0.1385, 0.3044]

Analysis by ANCOVA modeling. DAS28-ESR at baseline were used as factors, with RDs and without drug group. National and biological DMARDs use history, and as covariates.

표. 투여 후 24주 유효성의 동등성 (PPS1)

	Least Square Means with 95% CI
The change from baseline in DAS28-ESR	
LBAL (N=170)	-2.473 [-2.6466, -2.2984]
Humira (N=172)	-2.585 [-2.7531, -2.4161]
Estimated treatment difference	0.112 [-0.1006, 0.3247]

Analysis by ANCOVA modeling. DAS28-ESR at baseline were used as factors, with RDs and without drug group. National and biological DMARDs use history, and as covariates.

베이스라인 DAS28-ESR 또는 국가에서의 약물군 유효성의 일관성을 확인하기 위해, 1차 평가변수의 ANCOVA 모형에 “약물군 및 베이스라인 DAS28-ESR” 또는 “약물군 및 국가” 상호 작용 조건을 각각 추가하여 이들 상호 작용을 독립적으로 평가하였음. FAS1에서 상호 작용 효과 조건의 p-value가 약물군 및 베이스라인 DAS28-ESR에 대해서는 0.236이고 약물군 및 국가에 대해서는 0.143으로, 이 중 어느 것도 상호 작용을 나타내지 않았음. 마찬가지로, PPS1에서도 상호 작용 효과가 관찰되지 않았음.

○ 하위군 분석

약물군 간에 시험대상자의 배경이 유효성에 미치는 영향을 비교하기 위해, **DAS28-ESR 변화량을 하위군별로 (연령, 성별, 생물학적 DMARD 사용 이력, 국가, 베이스라인 DAS28-ESR, 베이스라인 MTX 용량) 분석**하였음.

각각의 하위군에 대해 DAS28-ESR 변화량을 약물군 간에 비교했을 때, 평균 차이가 0.6 이하인 경우 약물군 간에 주요한 차이가 없었음.

FAS1의 모든 배경 요인 하위군 분석에서 투여 후 24주의 DAS28-ESR 변화량은 약물군 간에 크게 다르지 않았고, PPS1에서도 동일했음.

표. 투여 후 24주의 하위군별 DAS28-ESR 변화량 (FAS1)

Variable	Subgroup	LBAL			Humira		
		n	Mean	SD	n	Mean	SD
Overall		191	-2.5187	1.1185	190	-2.5654	1.2493
Age	< 65 years	143	-2.5143	1.1432	149	-2.5479	1.3270
	≥ 65 years	48	-2.5318	1.0529	41	-2.6292	0.9237
Gender	Male	30	-2.8638	1.1522	28	-2.9179	1.3114
	Female	161	-2.4544	1.1038	162	-2.5045	1.2322
Status of previous use of a biological DMARD	Yes	34	-2.5369	1.0922	42	-2.7876	1.4349
	No	157	-2.5147	1.1275	148	-2.5024	1.1892
Country	Japan	113	-2.6993	1.1094	113	-2.8107	1.1670
	Korea	78	-2.2571	1.0860	77	-2.2055	1.2858
DAS28-ESR baseline score (median = 6.0880)	< median	93	-2.2449	1.0355	97	-2.1501	1.0693
	≥ median	98	-2.7785	1.1372	93	-2.9986	1.2812
MTX dose at baseline	≤ 10 mg/week	97	-2.4694	1.0777	97	-2.5492	1.3481
	> 10 mg/week	94	-2.5696	1.1626	93	-2.5824	1.1442

표. 투여 후 24주의 하위군별 DAS28-ESR 변화량 (PPS1)

Subgroup Variable		LBAL			Humira		
		n	Mean	SD	n	Mean	SD
Overall		170	-2.5824	1.0816	172	-2.6314	1.1702
Age	< 65years	132	-2.5938	1.0863	135	-2.6169	1.2470
	≥ 65years	38	-2.5426	1.0789	37	-2.6845	0.8441
Gender	Male	24	-3.0636	0.9035	26	-2.9425	1.2615
	Female	146	-2.5032	1.0906	146	-2.5760	1.1489
Status of previous use of a biological DMARD	Yes	32	-2.5443	1.0771	38	-2.8121	1.4062
	No	138	-2.5912	1.0864	134	-2.5802	1.0947
Country	Japan	103	-2.7737	1.0744	104	-2.8480	1.1155
	Korea	67	-2.2882	1.0329	68	-2.3001	1.1822
DAS28-ESR baseline score (median = 6.0680)	< median	82	-2.2466	0.9560	89	-2.1545	1.0112
	≥ median	88	-2.8952	1.1029	83	-3.1428	1.1165
MTX dose at baseline	≤ 10 mg/week	87	-2.4924	1.0369	86	-2.6078	1.2789
	> 10 mg/week	83	-2.6767	1.1252	86	-2.6550	1.0573

○ 2차 평가변수

2차 평가변수는 L-L군과 H-H군 결과를 비교하여 평가하였음.

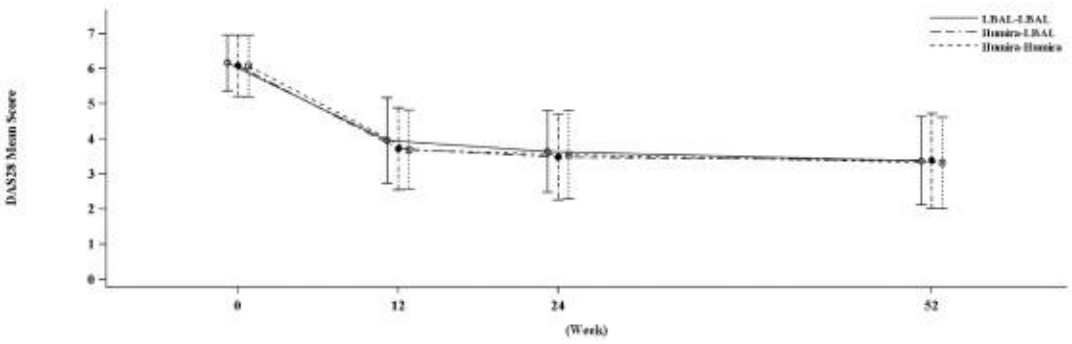
① (DAS28-ESR)투여기 12주 및 52주에서의 점수 변화량 (최소자승평균)

DAS28-ESR 변화량 (최소자승평균)에 있어, L-L군 대 H-H군의 투여군 간 차이의 추정값 [양측 95% 신뢰구간]은 투여 후 12주가 0.210 [-0.0512~0.4713]이고, 투여 후 52주에는 0.002 [-0.2893~0.2939]였음. 투여 후 12주와 52주 모두 DAS28-ESR 변화량 (최소자승평균)은 L-L군과 H-H군에서 크게 다르지 않았음.

표. 12주 및 52주에서의 DAS28-ESR 변화량 L-L군 대 H-H군의 투여군 간 차이 (FAS1)

	Least Square Means with 95% CI
Week 12	
The change from baseline in DAS28-ESR	
LBAL-LBAL (N=191)	-2.184 [-2.3595, -2.0089]
Humira-Humira (N=94)	-2.394 [-2.6224, -2.1661]
Estimated arm difference	
LBAL-LBAL vs. Humira-Humira	0.210 [-0.0512, 0.4713]
Week 52	
The change from baseline in DAS28-ESR	
LBAL-LBAL (N=191)	-2.732 [-2.9278, -2.5366]
Humira-Humira (N=94)	-2.735 [-2.9893, -2.4798]
Estimated arm difference	
LBAL-LBAL vs. Humira-Humira	0.002 [-0.2893, 0.2939]

DAS28-ESR 변화량 (평균 ± SD)은 L-L군과 H-H군에서 전체 투여 기간 동안 크게 다르지 않았음.



② ACR 평가

ACR20 반응률은 L-L군과 H-H군에서 (이하 같은 순서로) 투여기 12주에는 78.5% 및 85.1%, **24주에는 83.8%** 및 **87.2%,** 52주에는 79.6% 및 81.9%였음.

ACR50 반응률은 투여기 12주에는 48.2% 및 60.6%, 24주에는 58.1% 및 69.1%, 52주에는 68.1% 및 69.1% 였음.

ACR70 반응률은 투여기 12주에는 24.6% 및 22.3%, 24주에는 33.0% 및 40.4%, 52주에는 46.6% 및 53.2% 였음.

ACR20 반응률과 ACR70 반응률은 전체 투여기간 동안 L-L군과 H-H군에서 크게 다르지 않았음. ACR50 반응률은 12주에는 군 간 차이에 대한 양측 95% 신뢰구간에 0이 포함되지 않았으나, 24주 이후에는 0이 포함되어 군 간에 실질적으로 다르지 않았음.

표. ACR20, ACR50, ACR70 반응률 (투여기 전체) (FAS1)

Variable Week	Treatment Arm	N	Responder n (%)	Non-responder n (%)	Response rate difference relative to Humira - Humira	95% confidence interval
			ACR20			
Week 12	LBAL-LBAL	191	150 (78.5)	41 (21.5)	-6.6	-15.8 - 2.7
	Humira-Humira	94	80 (85.1)	14 (14.9)		
Week 24	LBAL-LBAL	191	160 (83.8)	31 (16.2)	-3.5	-12.0 - 5.1
	Humira-Humira	94	82 (87.2)	12 (12.8)		
Week 52	LBAL-LBAL	191	152 (79.6)	39 (20.4)	-2.3	-12.0 - 7.3
	Humira-Humira	94	77 (81.9)	17 (18.1)		
			ACR50			
Week 12	LBAL-LBAL	191	92 (48.2)	99 (51.8)	-12.5	-24.6 - -0.3
	Humira-Humira	94	57 (60.6)	37 (39.4)		
Week 24	LBAL-LBAL	191	111 (58.1)	80 (41.9)	-11.0	-22.7 - 0.6
	Humira-Humira	94	65 (69.1)	29 (30.9)		
Week 52	LBAL-LBAL	191	130 (68.1)	61 (31.9)	-1.1	-12.5 - 10.4
	Humira-Humira	94	65 (69.1)	29 (30.9)		
			ACR70			
Week 12	LBAL-LBAL	191	47 (24.6)	144 (75.4)	2.3	-8.1 - 12.7
	Humira-Humira	94	21 (22.3)	73 (77.7)		
Week 24	LBAL-LBAL	191	63 (33.0)	128 (67.0)	-7.4	-19.4 - 4.5
	Humira-Humira	94	38 (40.4)	56 (59.6)		
Week 52	LBAL-LBAL	191	89 (46.6)	102 (53.4)	-6.6	-18.9 - 5.7
	Humira-Humira	94	50 (53.2)	44 (46.8)		

○Humira®에서 LBAL로의 전환 투여의 효과 평가

H-L군에서의 DAS28-ESR 변화량 (평균 ± SD)은 투여 12주, 24주, 52주에 각각 -2.3727 ± 1.1484, -2.6048 ± 1.3686, -2.7046 ± 1.3209였음. 임상시험용의약품 전

환 후인 52주에는 임상시험용의약품 전환 전인 24주에 비해 DAS28-ESR 변화 량(절대치)이 감소하는 경향이 없었음.

또한, H-L군과 H-H군에서의 DAS28-ESR (평균 ± SD)은 (이하 같은 순서로) 투여기 24주에는 3.4841 ± 1.2256 및 3.5530 ± 1.2617이고, 투여기 52주에는 3.3843 ± 1.3498 및 3.3203 ± 1.3020이었음. DAS28-ESR (평균 ± SD)은 투여 후 24주와 52주에 두 군 간에 크게 다르지 않았음.

- **약동학**

치료 24주에서의 혈청 최저 농도값의 기하평균은 LBAL군과 Humira®군에서 각각 **7,319.970 ng/mL 및 6,329.303 ng/mL이었다. LBAL군 대 Humira®군의 혈청 최저 농도 (기하평균) 비 [양측 90% CI]는 1.157 [0.928-1.442]로, 혈청 최저 농도가 두 군 간에 크게 다르지 않은 것으로 나타났음.**

투여 후 12주, 24주, 52주에서의 혈청 최저 농도값의 기하평균은 L-L군에서는 각각 5,772.726 ng/mL, 7,319.970 ng/mL, 7,018.768 ng/mL이었고, H-H군에서는 각각 4,778.629 ng/mL, 6,129.941 ng/mL, 6,433.830 ng/mL이었다. L-L군과 H-H군 모두 제12주에 약간 더 낮은 수치를 나타내었으나, 제24주와 제52주에는 유의하게 다르지 않았다. 투여 후 52주 L-L군 대 H-H군의 최저 혈청농도 (기하평균)의 비 [양측 90% CI]는 1.091 [0.814-1.462]로, 최저 혈청농도가 두 군 간에 크게 다르지 않은 것으로 나타났음.

전환치료군 (H-L군)에서의 혈청 최저농도의 기하평균은 투여 후 12주, 24주, 52주에 각각 5,516.637 ng/mL, 6,539.852 ng/mL, 6,630.677 ng/mL로, 혈청 최저농도가 임상시험용의약품을 전환하기 전 (치료 24주)과 후 (치료 52주)에 크게 다르지 않았음. 투여 후 24주 및 52주에 H-L군에서의 H-H군 대비 혈청 최저농도 (기하평균)의 비 [양측 90% CI]는 각각 1.067 [0.760-1.498] 및 1.031 [0.715-1.484]로 H-L군과 H-H군에서의 혈청 최저농도의 기하평균이 투여 후 24주와 52주에 크게 다르지 않았고, Humira®에서 LBAL로 전환 투여 시에 약동학 면에서 특별한 우려사항은 없었음.

- **안전성**

○ 이상반응 및 약물이상반응

투여기 I에서의 이상반응 발생률은 LBAL군과 Humira®군에서 같은 순서로 68.2% 및 71.2%이었고, 약물이상반응 발생률은 39.1% 및 37.7%이었음. 이상반응과 약물이상반응 모두 발생률이 약물군 간에 실질적으로 다르지 않았음. '사망'은 관찰되지 않았음. 또한, 중대한 이상반응, 임상시험용의약품의 중단을 초래한 이상반

응, ‘중증’ 이상반응도 투여군 간에 유의하게 다르지 않았음.

투여기 및 추적관찰기에서의 이상반응 발생률은 L-L군, H-L군, H-H군에서 같은 순서로 81.3%, 88.5%, 85.3%이었고, 약물 이상반응 발생률은 49.0%, 47.9%, 46.3%이었음. 이상반응과 약물이상반응 모두 발생률에 있어 투여군 간에 유의하게 다르지 않았음. 한편, 중대한 이상반응의 발생률에서는 투여군 간에 차이가 있었음. 이 차이는 주로 중대한 감염 이상반응의 발생률 차이에서 기인하였음.

표. 투여기 I에 나타난 이상반응의 간략한 요약 (안전성 분석군 1)

	LBAL (N=192)	Humira (N=191)
	Treatment Phase I	Treatment Phase II
	n (%) #	n (%) #
Adverse Events	131 (68.2) 420	136 (71.2) 394
Adverse Drug Reactions	75 (39.1) 175	72 (37.7) 193
FATAL	0 - -	0 - -
Serious Adverse Events	16 (8.3) 20	9 (4.7) 10
Adverse Events of serious infections	8 (4.2) 10	2 (1.0) 2
Adverse Events of leading to discontinuation	12 (6.3) 17	9 (4.7) 10
SEVERE Adverse Events	5 (2.6) 5	2 (1.0) 2

N = number of subjects analyzed, n = number of subjects expressed, % = expression rate, # = number of events expressed

표. 투여기 및 추적관찰기 동안 나타난 이상반응의 간략한 요약 (안전성 분석군 1)

	LBAL-LBAL (N=192)	Humira-LBAL (N=96)	Humira-Humira (N=95)
	Treatment Phase and Follow-up Phase	Treatment Phase and Follow-up Phase	Treatment Phase and Follow-up Phase
	n (%) #	n (%) #	n (%) #
Adverse Events	156 (81.3) 674	85 (88.5) 416	81 (85.3) 338
Adverse Drug Reactions	94 (49.0) 255	46 (47.9) 242	44 (46.3) 128
FATAL	0 - -	0 - -	0 - -
Serious Adverse Events	34 (17.7) 44	8 (8.3) 9	8 (8.4) 11
Adverse Events of serious infections	15 (7.8) 18	4 (4.2) 4	0 - -
Adverse Events of leading to discontinuation	17 (8.9) 22	6 (6.3) 7	4 (4.2) 4
SEVERE Adverse Events	8 (4.2) 9	3 (3.1) 3	1 (1.1) 1

N = number of subjects analyzed, n = number of subjects expressed, % = expression rate, # = number of events expressed

○ 흔한 이상반응

가장 흔한 이상반응은 두 군 모두에서 **바이러스 상기도 감염으로, 두 군에서 10% 이상의 높은 빈도**를 나타내었음.

H-H군에 비해 L-L군에서 2% 이상 높은 발생률을 나타낸 이상반응은 (L-L군, H-H군 순으로) 발진 (6.3%, 0.0%), 상기도 감염 (5.7%, 3.2%), 설사 (5.2%, 2.1%), 체중 증가 (4.2%, 1.1%), 구강 헤르페스 (3.6%, 1.1%), 소양증 (3.1%, 1.1%), 당뇨병, 구인두 통증, 구내염 (각각 2.6%, 0.0%)이었음. 발생률이 H-H군에서 L-L군에 비해 2% 이상 높았던 이상반응 (바이러스 상기도 감염, 기침, 관절통, 기타 18사례)도 관찰되었음. 앞서 언급한 L-L군에서 H-H군에 비해 2% 이상 높은 발생률을 나타낸 이상반응 중, 약물이상반응은 L-L군에서 발생한 상기도 감염뿐이었음 (4.7%, 1.1%).

비교적 흔한 이상반응에 대해 발현 시점을 분석하였음.

투여기 동안 L-L군 또는 H-H군 시험대상자의 2% 이상에서 발생한 이상반응에 대하여, 임상시험용의약품 투여 시작 시점부터 12주 단위로 기간을 나누어 최초 발생 시간을 분석하였음.

각 기간 (0 ~ <12주, 12주 ~ <24주, 24주 ~ <36주, 36주 ~ <48주, 48주 ~ <56주)에서, 최초 이상반응 발생률은 L-L군에서는 각각 55.2%, 11.3%, 9.1%, 3.0%, 1.9%이고 H-H군에서는 각각 45.3%, 20.4%, 5.6%, 10.5%, 3.5%로, 두 군 모두에서 0 ~ <12주에 최고 발현률을 나타내었음. 또한, 12주 시간 간격의 후반부에 개별 이상반응 발현률이 증가된 사례는 관찰되지 않았음.

다음으로, 투여기와 추적 관찰기 동안 L-L군 또는 H-H군 시험대상자의 2% 이상에서 관찰된 이상반응을 최초 발생에 국한하지 않고, 투여기 I 또는 투여기 II의 시작 시간에 대해 분석하였음.

투여기 II의 발생률이 투여기 I의 발생률보다 높은 사례가 몇 건 있기는 하였으나, 차이 (투여기 II의 발생률 - 투여기 I의 발생률)가 L-L군에서는 최대 1.1%이었고 (시험대상자 수 차이가 2명이었음), H-H군에서는 최대 3.2%였음 (시험대상자 수 차이가 3명이었음). 두 군 모두 투여기 II의 발생률이 투여기 I에 비해 크게 웃도는 사례는 없었음.

○ 사망은 관찰되지 않음

○ 중대한 이상반응

중대한 이상반응의 발생률은 L-L군과 H-H군에서 17.7% (34명에서 44건) 및 8.4% (8명에서 11건)이었음. L-L군과 H-H군에서 중대한 이상반응 발생률이 상이한 것은 주로 중대한 감염 이상반응의 발생률이 서로 다른 것에서 기인하였음.

- 특별 관심대상 이상반응 이외의 중대한 이상반응 발생률은 L-L군과 H-H군에서 8.3% (16명에서 18건) 및 8.4% (8명에서 11건)로, 군 간에 실질적으로 다르지 않았음. 이 중, 약물이상반응은 L-L군에서는18건 중 2건에서 발생하였고 (발열 및 쿠싱 증후군 각 1건), H-H군에서는 11건 중 3건이 발생하였음 (프린츠메탈 협심증, 결장염, 의식 소실 각 1건). 연구자는 L-L군에서 발생한 4건 (자궁 평활근종, 골관절

염, 류마티스 결절, 발열)은 인과관계가 없다고 간주하였으나, 의뢰자는 인과관계를 배제할 수 없다고 판정하였음.

○ 임상시험용의약품의 투여 중단을 초래한 이상반응
임상시험용의약품의 중단을 초래한 이상반응의 발생률은 L-L군과 H-H군에서 **8.9% (17명에서 22건) 및 4.2%** (4명에서 4건)이었음.
L-L군에서는 임상시험용의약품의 중단을 초래한 이상반응 중에서 5건의 약물 이상반응 **(농포성 발진, 혈소판 감소증, 폐렴, 주사 부위 반응, 약물 발진 각 1건)을 포함하여 22건 중 8건의 중대하지 않은 사례가 발생**하였음. 이들 약물 이상반응은 모두 특별 관심대상 이상반응이었음. H-H군에서는 임상시험용의약품의 중단을 초래한 이상반응 중에서 4건 중 2건의 중대하지 않은 사례가 발생하였는데, 이 중 1건은 약물이상반응 (기질성 폐렴)이었음. 기질성 폐렴은 특별 관심대상 이상반응이었음.
H-L군에서 중단을 초래한 이상반응의 발생률은 6.3% (6명에서 7건)으로, Humira® 투여 시 (I기)에 5.2% (5명에서 6건)이고, LBAL 투여 시 (II기)에 1.0% (1명에서 1건)이었음. 7건 중 6건의 중대하지 않은 사례가 발생하였는데, 이 중 2건은 약물이상반응이었음 (Humira® 투여 시 I기에 발생한 두드러기, LBAL 투여 시 II기에 발생한 림프 세포 증식성 장애). 이들 약물이상반응은 모두 특별 관심대상 이상반응이었다. H-L군에서의 '중증' 이상반응 발생률은 3.1% (3명에서 3건)으로, Humira® 투여 시 (I기)에는 1.0% (1명에서 1건)이고, LBAL 투여 시 (II기)에는 2.1% (2명에서 2건)이었음. 이들은 모두 중대한 이상반응들이었음.

○ **'중증' 이상반응**
'중증' 이상반응의 발생률은 L-L군과 H-H군에서 4.2% (8명에서 9건) 및 1.1% (1명에서 1건)이었음. L-L군에서는 '중증' 이상반응 중에서 9건 중 1건의 중대하지 않은 사례 (골다공증)가 발생하였음. 골다공증은 임상시험용의약품과의 인과관계가 없는 것으로 판단되었음. H-H군에서 나타난 1건의 '중증' 이상반응 (관절통)은 중대하지 않았고, 약물이상 반응이었음.
H-L군에서의 '중증' 이상반응 발생률은 3.1% (3명에서 3건)으로, Humira® 투여 시 (I기)에는 1.0% (1명에서 1건)이고, LBAL 투여 시 (II기)에는 2.1% (2명에서 2건)이었다. 이들은 모두 중대한 이상반응들이었음.

- **면역원성**

베이스라인 (무작위배정), 투여 후 12주, 24주, 52주에 면역원성 검사를 실시하였음. ADA 양성률 (전체), 즉 베이스라인을 포함하여 치료기 52주까지 어느 시점에

든 ADA 양성을 나타낸 시험대상자의 백분율은 L-L군, H-H군, H-L군에서 각각 8.3% (16/192명), 8.4% (8/95명), 11.5% (11/96명)이었음. nAb의 양성률 (전체)은 각각 7.8% (15/192건), 8.4% (8/95건), 10.4% (10/96건)이었음.

군간 ADA와 nAb의 양성률은 세 군 간에 크게 다르지 않았음. H-H군에서는 ADA 양성이 베이스라인 때 관찰되었으나, 각 시점에 새롭게 양성인 시험대상자의 비율, 즉 베이스라인 때는 ADA 음성이었고 각 시점 (제12주, 제24주, 제52주, 전체)에는 ADA 양성인 시험대상자의 비율은 각각 5.3% (5/95명), 3.2% (3/95명), 2.1% (2/95명), 7.4% (7/95명)이었음.

치료기 II에 처음으로 ADA 양성을 나타낸 시험대상자의 비율은 H-H군에서 1.1% (1/95명), H-L군에서 2.1% (2/96명)이었고, Humira®에서 LBAL로 전환함으로써 ADA 양성률이 주요하게 증가된 경우는 없었음.

표. ADA 및 nAb의 양성률 (안전성 분석군 1) (시험 002)

		LBAL-LBAL (N=192) n (%)	Humira®-Humira® (N=95) n (%)	Humira®-LBAL (N=96) n (%)
Anti-drug antibody	Baseline	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
	Week 12	6 (3.1)	5 (5.3)	4 (4.2)
	Week 24	9 (4.7)	4 (4.2)	7 (7.3)
	Week 52	5 (2.6)	3 (3.2)	5 (5.2)
	Overall (Baseline to Week 52)	16 (8.3)	8 (8.4)	11 (11.5)
	Subjects with Positive for the first time after treatment phase II	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (2.1)
Neutralizing antibody	Baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Week 12	6 (3.1)	5 (5.3)	4 (4.2)
	Week 24	8 (8.4)	4 (4.2)	7 (7.3)
	Week 52	5 (2.6)	3 (3.2)	4 (4.2)
	Overall (Baseline to Week 52)	15 (7.8)	8 (8.4)	10 (10.4)
	Subjects with Positive for the first time after treatment phase II	1 (0.5)	1 (1.1)	1 (1.0)

N = number of subjects included in the analysis; n = number of Positive with Anti-drug Antibody or neutralizing Abs; (%) = Positive

(면역원성이 약동학에 미치는 영향)

ADA 양성이고 약동학 분석에 포함된 시험대상자는 투여 후 12주, 24주, 52주에 L-L군에서 각각 5명, 9명, 5명이고, H-H군에서는 각각 5명, 4명, 3명이었음.

L-L군과 H-H군 모두에서, 양성 시험대상자 대다수가 각 군에서 음성 시험대상자에 대한 1사분범위보다 낮은 혈청 약물 수치를 나타내었고 많은 시험대상자가 정량하한 미만의 수치를 나타내었음. 따라서, LBAL 및 Humira®의 ADA는 약동학에 대해 유사한 영향을 나타내며 양성 시험대상자에서 혈중 약물 수치를 감소시킨 것으로 간주되었음.

(면역원성이 유효성에 미치는 영향)

	ADA가 유효성에 미치는 영향을 평가하기 위해, 베이스라인을 포함하여 치료기 52주까지 어느 시점에서든 ADA 양성을 나타낸 시험대상자를 ADA 양성으로 평가하였고 어느 시점에도 ADA 음성인 시험대상자는 ADA 음성으로 평가하였음. DAS28-ESR 변화량이 0.6 이하인 경우에는 현재의 질환 활동성에 관계없이 치료반응성이 없다고 평가되는 것을 근거로 하여, DAS28-ESR 변화량이 0.6 이하인 시험대상자와 ACR20 달성률간에 연관성을 비교하였음. L-L군과 H-H군 모두에서 치료반응을 나타내지 않은 시험대상자의 비율은 대부분의 시점에서 ADA 양성군이 ADA 음성군에 비해 많았고, ACR20을 달성한 시험대상자의 비율은 ADA 양성군에서 ADA 음성군보다 적었음. 따라서 **ADA 양성이 치료 유효성을 약화시킨 것으로 나타났지만, LBAL과 Humira®의 군에서 ADA가 유효성에 미치는 영향은 유사**하였음. 또한, 오리지날 의약품인 Humira® 허가용 임상시험에서는, 본 임상시험과는 다르게 MTX를 병용하지 않았지만, 치료 24주째의 ACR20 달성률이 ADA 음성군(56.9%)에 비해 ADA 양성군에서 (27.5%) 더 낮은 것으로 보고되었음. 즉, 시험 002에서의 L-L군 및 H-H군에 대한 결과는 위 결과와 일치하였음. **(면역원성이 안전성에 미치는 영향)** ADA가 안전성에 미치는 영향을 평가하기 위해, 베이스라인을 포함하여 치료기 52주까지 어느 시점에서든 ADA 양성을 나타낸 시험대상자를 ADA 양성으로 평가하였고 어느 시점에도 ADA 음성인 시험대상자는 ADA 음성으로 평가하였음. 이상반응 및 약물이상반응의 발생률은 L-L군과 H-H군 모두에서 ADA 양성 시험대상자와 ADA 음성 시험대상자가 유의하게 다르지 않았고, 또한 각각 ADA 양성 시험대상자와 ADA 음성 시험대상자 내에서 모두 L-L군과 H-H군 간에 유의하게 다르지 않았음. 즉, ADA와 이상반응 간 연관성을 고려하였을 때, L-L군에서의 이상반응 위해성은 H-H군과 유사한 것으로 판단되었음. 따라서, L-L군에서 ADA의 안전성에 미치는 영향은 H-H군에서의 영향을 상회한다고 간주되지 않았음.
결론	• 유효성 - 1차 평가변수인 24주에서 DAS28-ESR의 베이스라인 대비 변화량에 대해 동등성 입증 뿐만 아니라 다른 2차 평가변수들에서도 대조약과의 동등성을 보임. • 약동학 - 환자 혈액에서 12주, 24주, 52주에서의 혈중 농도 비교시, 12주에서는 조금 차이가 있어 보였으나, 24주 및 52주째 대조약과 유사함. • 안전성 - 52주까지 평가시 대조군 대비 전반적인 이상반응 및 약물이상반응 사례는 유사했

	으나, ‘임상시험용의약품의 중단을 초래한 이상반응’ 등이 높게 발생함. • 면역원성 - ADA 양성 및 중화항체 양성인 시험대상자의 수는 두 제품 간 유사하였고, 약동학, 유효성 및 안전성에 미치는 영향이 크게 없는 것으로 판단됨.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

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

- PK 시험결과 LBAL 40mg 과 휴미라 40mg의 단회 피하투여시 90% CI에서 AUC_{inf} 및 C_{max}의 geometric mean ratios를 비교 시 사전에 정의된 동등성 범위 0.8~1.25내 포함되었음. 또한, 저농도 제형군과 고농도 제형군간 PK 동등성을 입증하였음.
- 3상 임상시험결과 LBAL은 1차 평가변수인 24주에서 DAS28-ESR의 베이스라인 대비 변화량에 대해 동등성 입증 뿐만 아니라 다른 2차 평가변수들에서도 대조약과의 동등성을 보였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 기 허가된 대조약과 유사한 이상반응 종류 및 발생율을 확인함.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 동등생물의약품의 허가를 위한 생물학적 동등성, 안전성 및 유효성을 입증함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본 허가 (2021.3.23.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 휴미라주40밀리그램 및 유플라이마의 허가사항 비교 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)엘지화학	**허가일**	2023.12.14
제품명	젤렌카프리필드시린지주20mg/0.2mL(아달리무맙,유전자재조합) 젤렌카프리필드시린지주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합) 젤렌카프리필드시린지주80mg/0.8mL(아달리무맙,유전자재조합) 젤렌카오토인젝터주40mg/0.4mL(아달리무맙,유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v2.1(2023.12.13)
주성분 및 함량	(프리필드시린지주) 1 프리필드시린지(0.2 밀리리터) 중 아달리무맙 20밀리그램 (프리필드시린지주) 1 프리필드시린지(0.4 밀리리터) 중 아달리무맙 40밀리그램 (프리필드시린지주) 1 프리필드시린지(0.8 밀리리터) 중 아달리무맙 80밀리그램 (오토인젝터주) 1 오토인젝터(0.4 밀리리터) 중 아달리무맙 40밀리그램		
효능·효과	프리필드시린지주 20mg, 40mg 및 오토인젝터주 40mg (성인) 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 축성 척추관절염, 성인 크론병(만 18세 이상), 건선, 궤양성 대장염, 화농성 한선염, 베체트 장염, 포도막염 (소아) 소아 크론병(만6~만17세), 소아 특발성 관절염, 소아 판상 건선 프리필드시린지주 80mg (성인) 류마티스 관절염, 성인 크론병(만 18세 이상), 건선, 궤양성 대장염, 화농성 한선염, 베체트 장염, 포도막염 (소아) 소아 크론병(만6~만17세)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
- 심각한 감염	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적 의약품 감시 활동 - 시판후 조사(사용성적 조사)	첨부문서(안) 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서
- 결핵		

- 악성종양		
- 탈수초성 질환(다발성 경화증, 길랑-바레증후군, 시각신경염 포함)		
- 자궁 내 젤렌카에 노출된 유아에서 BCG 생백신 접종에 따른 BCG 질환		
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 진행 다초점 백색질 뇌증	・일반적인 의약품 감시 활동 ・추가적 의약품 감시 활동 - 시판후 조사(사용성적 조사)	첨부문서(안) 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서
- 가역적 후뇌 백질 뇌 병증 증후군		-
- 궤양성 대장염 환자에서의 대장 선암종		첨부문서(안) 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
- 면역기능 저하자	・일반적인 의약품 감시 활동 ・추가적 의약품 감시 활동 - 시판후 조사(사용성적 조사)	첨부문서(안)
- 건선, 궤양성 대장염, 소아 특발성 관절염의 간헐적 치료 (episodic treatment)		-
- 만 6세부터 만 17세 소아 크론병 환자 치료에 대한 장기 안전성 정보		첨부문서(안)