의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2019.03.14.</td><td>접수번호</td><td>20190045397</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)셀트리온</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">(신청사항) 램시마피하주사120mg
→ (최종) 램시마프리필드시린지주120mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">인플릭시맵</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 무색 또는 옅은 갈색이고 투명에서 탁한 용액이 무색투명한 프리필드 시린지 또는 안전가드가 장착된 프리필드시린지에 든 주사제
함량 : 1 프리필드시린지(1 밀리리터) 중 인플릭시맵 120 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2020.02.25.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 30개월</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA : 2019.11.22.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단
허가총괄팀</td><td>허가담당자</td><td>이지영, 남경탁, 오정원</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과
첨단바이오제품과
구강소화기기과</td><td>심사담당자</td><td>송현, 박혜원, 백대현, 오호정
이은경, 이경욱, 채규한
우정남, 엄준호, 안치영
안보희, 유홍일, 김세중, 최선옥</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>임나영, 유대규, 채규한</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

다음 류머티스성 관절염 환자에서의 증상, 증후 및 신체기능의 개선 : - 메토트렉세이트를 포함, 질환 완화 약제(DMARD)에 대한 반응이 불충분한 활성 관절염 - 기존에 메토트렉세이트 및 다른 DMARD로 치료받은 적이 없는 중증, 활성, 진행성 관절염. 이러한 환자군에서는 X선 측정으로 평가 시 관절 손상 진행 속도의 감소가 관찰되었다.

○ 용법·용량

이 약은 정맥 주입용이 아니며 피하 주사를 통하여 투여되어야 한다. **성인** 류머티스성 관절염 이 약은 인플릭시맵 정맥 부하 용량 투여로 시작하여야 한다. 최초 3 mg/kg을 2시간 이상에 걸쳐 정맥 주입하고, 최초 투여일로부터 2주 후에 3 mg/kg을 다시 정맥 주입한다. 마지막 정맥 투여 후 4주 후에 이 약 120 mg를 피하 투여한다. 이 후, 매 2주마다 120 mg씩 피하 투여한다. 이 약으로 치료하는 동안 코르티코스테로이드제나 면역억제제와 같은 다른 치료와 병용할 수 있다. 이 약 투여 첫 12주 이내에 치료적 유익성이 보이지 않는 환자는 투여 지속 여부를 재고해야 한다. 인플릭시맵을 정맥 주입 받는 유지 요법에서 램시마 피하주사로 투여 경로를 변경하려는 경우, 8주 간격의 인플릭시맵 3 mg/kg 정맥 주입 중 마지막 정맥 주입 후 8주 후에 이 약 120 mg을 매 2주마다 피하투여한다. 매 8주마다 3 mg/kg보다 더 높은 수치의 인플릭시맵을 정맥 주입 받은 환자가 램시마 피하주사를 투여 받는 경우에 대한 정보는 충분하지 않다. 피하 투여 요법에서 정맥 투여 요법으로 변경하는 경우에 대해서는 알려진 바가 없다. 만일 피하 투여를 놓친 경우, 투여일로부터 7일 이하의 시간이 경과한 경우 투여 시점을 놓쳤다고 인지한 시점에 이 약을 피하 주사하고 예정된 다음 투여 일정에 맞추어 투여를 지속한다. 피하 투여를 놓친 지 8일 이상 경과한 경우, 놓친 투여는 생략하고 예정된 다음 투여 일정에 맞추어 투여를 지속한다. 류머티스성 관절염에서, 이 약의 최종 투여로부터 16주 이내의 기간에 증상 증후가 재발하면 다시 투여할 수 있다. 임상 시험 자료에 의하면 1년 미만의 투여 중지 기간을 두고 재투여했을 때 지연형 과민반응은 흔하지 않게(uncommon) 보고되었다. 16주 이상의 투여 중지 기간 후 재투여 시의 안전성 및 유효성에 대해서는 알려진 바가 없다. 이 약은 의사 또는 의료 전문가의 지시에 따라 사용되어야 한다. 피하 투여 기술에 대

한 적절한 교육 후에 의사 또는 의료 전문가가 자가 주사가 적절하다고 결정하면 환자는 이 약을 자가 주사해도 된다.

○ 사용상의 주의사항

램시마프리필드시린지주 120mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)

1. 경고

1) 감염

인플릭시맵으로 환자를 치료하기 전, 후 및 치료 중에 결핵을 포함한 감염에 대하여 면밀히 조사해야 한다. 인플릭시맵이 소실되기까지 6 개월까지 소요되므로 이 기간 동안 계속하여 모니터링해야 한다. 심각한 감염 또는 패혈증이 발생될 경우 인플릭시맵의 투여를 중단해야 한다. 만성 감염 환자나 재발성 감염의 병력이 있는 환자에게 인플릭시맵 또는 인플릭시맵과 면역억제제의 병용 투여를 고려할 때는 주의를 기울여야 한다. 환자는 감염에 대한 위험 가능 인자들을 조언 받고 적절히 이 인자들에의 노출을 피해야 한다.

종양괴사인자 알파(TNF α)는 염증반응을 매개하고 세포면역반응을 조절한다. 실험적 자료에 의하면 TNF α 는 세포내 감염 제거에 필수적인 것으로 알려져 있다. 임상적 경험에 의하면 인플릭시맵으로 치료받은 일부 환자에서 감염에 대한 방어기능이 약화되었다. TNF α 저해 시 발열과 같은 감염증상을 은폐할 수 있으므로 주의해야 한다. 진단과 치료의 지연을 최소화하기 위하여 심각한 감염의 비정형 임상 발현의 조기 인식이 매우 중요하다.

폐포자충증, 히스토플라스마증, 거대세포바이러스증, 비정형 마이코박테리아 감염증, 리스테리아증, 아스페루길루스증, 칸디다증 등의 기회감염이 인플릭시맵을 투여 받는 환자에서 나타났다. 히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증 또는 분아균증과 같은 침습성 진균감염이 유행하는 지역에 거주했거나 여행을 다녀온 환자의 경우 치료 시작 전 인플릭시맵 사용의 유익성 및 위험성을 신중히 판단해야 한다.

인플릭시맵으로 치료받은 환자에게서 중대한 전신 질환이 발생한다면 아스페르길루스증, 칸디다증, 폐포자충증, 히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증 또는 분아균증과 같은 침습성 진균감염을 의심해보아야 한다. 침습성 진균감염은 국소적 질환보다는 파종성으로 나타날 수 있으며, 일부 활성감염 환자에서는 항원과 항체 시험에서 음성 결과가 나올 수도 있다. 진단을 위한 정밀검사가 시행되는 동안 적절한 경험적 항진균 치료가 고려되어야 한다. 경험적 항진균 치료를 할지에 대한 결정은 가능하다면 침습성 진균감염의 진단 및 치료에 전문성을 가진 의료진과 상의해야 하며, 중증의 진균감염의 위험성과 항진균 치료의 위험성 모두를 고려하여야 한다.

2) 결핵

결핵, 바이러스 감염, 패혈증 및 폐렴을 포함한 세균감염, 침습성 그리고 다른 기회감염이 인플릭시맵 투여환자에서 보고되었고 이 중 몇몇은 치명적이었다. 인플릭시맵 투여환자에서 활성 결핵이 보고되었는데, 대부분의 결핵이 폐 이외의, 국소 또는 파종 질환으로 나타났음에 주목하여야 한다.

인플릭시맵으로 치료를 시작하기 전에 모든 환자의 활성 및 비활성(잠복) 결핵에 대하여 평가해야 한다. 이 평가에는 개인의 결핵병력 또는 예전의 결핵 접촉가능성, 이전 및/또는 현재의 면역억제요법과 함께 자세한 의학적 병력이 포함되어야 한다. 투베르쿨린 피부시험과 흉부 X 선 검사와 같은 적절한 선별검사를 모든 환자에게 행해야 한다(국가별 권장사항이 적용될 수 있다). 이러한 검사 수행 여부를 환자의 주의 카드(Alert card)에 기록할 것이 권장된다. 인플릭시맵을 처방하는 자는, 특히 중증 질환자나 면역기능저하 환자에서 투베르쿨린 위음성 결과가 나타날 위험이 있음을 상기해야 한다. 활성 결핵으로 진단된 경우에는 인플릭시맵으로 치료를 시작해서는 안 된다.
아래에 기재된 모든 상황에서, 인플릭시맵 치료의 유익성과 위험성을 신중히 고려해야 한다. 잠복 결핵이 의심되는 경우, 결핵 치료 전문의와 상담해야 한다. 결핵에 대한 복합 또는 유의한 위험 인자를 가지며 잠복 결핵에 대해 음성 결과를 보인 환자의 경우에는, 인플릭시맵으로 치료하기 전에 결핵에 대한 치료가 먼저 고려되어야 한다. 잠복 혹은 활성 결핵의 병력이 있으나 적절한 치료 여부가 확인되지 않은 환자의 경우에는, 인플릭시맵으로 치료하기 전에 결핵에 대한 치료가 먼저 고려되어야 한다. 인플릭시맵으로 치료받은 환자에서 잠복 결핵의 치료 도중과 이후에 활성 결핵이 보고되었다. 잠복 결핵으로 진단되는 경우에는 인플릭시맵으로 치료하기 전에 결핵에 대한 치료가 먼저 시작되어야 하며 국가별 권장사항을 따른다.
만일 인플릭시맵으로 치료하는 동안이나 치료 후 결핵을 암시하는 증상/징후(예 : 지속성 기침, 쇠약/체중감소, 미열)가 나타나는 경우는 의학적 조언을 구하도록 모든 환자에게 알려야 한다.

3) 악성종양과 림프세포증식질환
TNFα 저해제의 임상시험 중 대조군을 둔 시험에서, 림프종을 포함한 악성종양이 TNFα 저해제를 투여받은 군에서 대조군보다 더 많이 관찰되었다. 인플릭시맵의 허가된 모든 적응증에 대한 임상시험에서 인플릭시맵 투여군에서의 림프종 발현율이 일반인에게서 예상되는 발현율보다는 높았으나, 림프종의 발생은 드물었다. 더욱이, 위험도 추정을 어렵게 하는 장기간 매우 활성인 염증성 질환이 있는 류머티스성 관절염 환자에서 림프종의 기저위험(background risk)은 증가한다. 현재 알려진 바에 따르면, TNFα 저해제를 투여받는 환자에서의 림프종이나 다른 악성종양의 발생 위험도는 배제될 수 없다. 악성종양 병력이 있는 환자에게 TNFα 저해제 치료를 고려할 때 또는 악성종양이 발생한 환자에게 치료를 계속할 것을 고려할 때 주의를 기울여야 한다.
인플릭시맵 정맥주사의 시판 후 조사에서 인플릭시맵을 포함한 TNFα 저해제를 투여받은 환자에서 드물게 간비장 T-세포 림프종이 보고되었다. 이 드문 유형의 T-세포 림프종은 매우 공격적인 질환 경과를 보이며 일반적으로 치명적이다. 거의 모든 환자는 아자치오프린이나 6-머캅토퓨린을 TNFα 저해제와 동시에 또는 TNFα 저해제 직전에 투여받았다.. 아자치오프린이나 6-머캅토퓨린과 같은 면역억제제를 투여받고 있는 환자에게 인플릭시맵의 투여를 시작하거나 계속하기 전에, 면역억제요법을 계속할 필요가 있는지 병용 치료의 위험 가능성 측면에서 주의 깊게 평가해야 한다. 간비장 T-세포 림프종과 인플릭시맵과의 인과관계는 명확하지 않다.

중등도에서 중증의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자들에 대해 인플릭시맵의 사용을 평가하기 위해 실시한 탐색적 임상시험에서, 대조군보다 인플릭시맵 투여군에서 더 많은 악성종양이 보고되었다. 모든 환자들이 심한 흡연력이 있었다.
또한 건선환자로서 광범위한 면역억제제 치료를 받았거나 장기간 PUVA 치료를 받은 적이 있는 환자에 인플릭시맵을 투여할 때는 주의해야 한다. 특히, 이전에 광선요법으로 치료받은 환자는 비흑색종피부암을 주의하여 관찰하여야 한다.
인플릭시맵을 투여받은 환자 중 새로이 형성이상이 진단된 환자에서의 종양 발생 위험 증가 여부는 확인되지 않았으므로, 환자 개개인별 위험 대 이익을 주의 깊게 평가해야 하고 투여 중단을 고려해야 한다.
류머티스성 관절염과 다른 적응증에 대한 TNFα 저해제의 시판 후 사용에서 급성과 만성 백혈병 사례가 보고되었다. TNFα 저해제 치료를 받지 않은 경우에도, 류머티스성 관절염 환자에서 일반인보다 백혈병 발생 위험성이(약 2 배) 더 높을 수 있다.
인플릭시맵을 포함한 TNFα 저해제 치료를 받는 환자에게서 흑색종과 메르켈세포암이 보고되었다(‘4. 이상사례’ 항 참조). 모든 환자에게, 특히 피부암의 위험요인이 있는 환자의 경우, 주기적인 피부 검사가 권장된다.
스웨덴 국민건강 레지스트리의 자료를 이용한 인구기반 후향적 코호트스터디에서 만 60 세 초과 연령이 포함된 생물학적제제를 사용하지 않은 환자 또는 일반집단에 비해 인플릭시맵을 투여받은 류마티스 관절염 여성환자에서 자궁경부암의 발생률이 증가하였다. 인플릭시맵과 자궁경부암의 인과관계는 배제될 수 없다. 만 60 세 초과 연령을 포함하여 이 약을 투여받는 여성은 정기검진을 지속하여 받아야 한다.

4) 전신주사반응 및 국소투여부위 반응, 과민성
① 인플릭시맵은 전신 주사부위 반응, 아나필락시스 쇼크 및 지연형 과민반응과 관련이 있다,
아나필락시스 반응을 포함한 급성 반응이 인플릭시맵 투여 중(수 초 이내) 또는 수시간 이내에 발생할 수 있다. 급성반응이 발생할 경우 인플릭시맵의 투여를 즉시 중단해야 한다.
이러한 이유로 인해, 최초 정맥 투여는 아드레날린, 항히스타민, 코르티코스테로이드 및 인공 기도유지기가 즉시 이용 가능한 곳에서 이루어져야 한다. 경미하고 일과성인 반응을 예방하기 위해 항히스타민제, 하이드로코르티손 및/또는 파라세타몰과 같은 약물로 전치료를 할 수 있다.
② 인플릭시맵 피하주사와 관련된 국소주사부위반응이 보고되었다.
국소주사부위반응은 인플릭시맵 피하주사와 관련하여 홍반, 통증, 가려움증, 종창, 경화, 혈종, 부종, 멍, 차가움, 자극, 감각이상, 궤양, 두드러기, 용혈, 발진, 딱지를 포함한 반응이 대부분 경증에서 중등도로 주사부위 투여 부위에 제한되어 발생하였다. 이들 반응의 대부분은 피하주사 후 즉시 또는 24 시간 이내 발생할 수 있다. 이 반응들은 별도의 치료없이 자발적으로 해결되었다.

5) B 형간염 재활성화
인플릭시맵을 포함한 TNFα 저해제를 투여받은 B 형간염 바이러스 보균자에서 B 형간염 재활성화가 보고되었다. 몇몇 사례는 치명적이었다. HBV 감염 위험이 있는 환자에

게 인플릭시맵을 투여하기 전에 HBV 감염에 대하여 평가하여야 한다. HBV 표면항원 양성환자는 B 형간염 치료 전문의와 상담받을 것이 권장된다. 인플릭시맵의 치료가 필요한 HBV 보균자들은 치료 중 및 치료 후 수 개월간 활동성 HBV 감염 증상과 징후에 대해 면밀히 모니터링해야 한다. HBV 재활성화를 예방하기 위하여 HBV 보균자에게 항바이러스제와 TNFα 저해제를 병용 투여한 자료는 충분하지 않다. HBV 가 재활성화된 환자는 인플릭시맵의 투여를 중지하고 적절한 보조 치료와 함께 효과적인 항바이러스 치료를 시작하여야 한다.

6) 간, 담도계

인플릭시맵을 투여받은 환자에서 황달, 비감염성 간염(몇몇 경우는 자가면역 감염의 양상을 보였다), 담즙울체가 시판 후 드물게 보고되었다. 중증의 간 반응은 인플릭시맵 투여 2 주 후에서 1 년 이상까지 나타났고, 많은 경우 간 아미노기전이효소 수치는 간 손상이 발견되기 전까지 상승하지 않았다. 간 이식이나 사망을 초래한 간 부전사례들도 보고되었다.

간기능 이상의 증상 또는 징후를 보인 환자는 간 손상에 대한 진단을 받아야 하며 황달 및/또는 현저한 ALT 의 상승(예 : 정상범위의 최고한도의 5 배 이상)이 나타나는 경우, 인플릭시맵의 투여를 중단하고 철저한 검사를 실시해야 한다.

7) 심부전

인플릭시맵은 심부전 환자에서의 이상반응과 관련이 있으며 심부전 환자에게 인플릭시맵을 투여하는 경우 다른 치료방법 등을 우선 충분히 고려한 후 사용해야 한다.

NYHA Class III-IV 심부전 환자에서 인플릭시맵의 사용을 평가한 무작위 임상시험 결과 10 mg/kg 을 투여받은 환자에서 사망률이 더 높게 나타났으며 심혈관계 이상반응 역시 5, 10 mg/kg 을 투여받은 군에서 더 높게 나타났다. 시판 후 보고 자료에 따르면, 인플릭시맵을 투여받는 환자에서 심부전이 악화되었다는 보고가 있으며, 또한 드물게 이전에 심혈관계 질환의 병력이 없던 환자에서 인플릭시맵 투여 후 심부전이 발생하였다는 보고도 있다. 이들 환자 중 일부는 만 50 세 이하였다. 심부전 환자에게 인플릭시맵을 투여하기로 결정하였다면 치료기간 동안 면밀히 모니터링해야 하며 투여기간 중 심부전의 증상이 악화되거나 새로운 심부전 증상이 나타나는 경우 인플릭시맵의 투여를 중지해야 한다.

8) TNFα 저해제와 아나킨라의 병용 투여

임상시험에서 에타너셉트(TNFα 저해제)와 아나킨라(사람 인터류킨-1 수용체 저해제) 병용 투여 시 중증 감염과 호중구감소증이 발생하였고, 에타너셉트 단독투여와 비교 시 별도의 유익성이 없었다. 에타너셉트와 아나킨라 병용 투여 시 나타나는 이상반응의 특성상 아나킨라와 다른 TNFα 저해제를 병용 투여하는 경우에도 유사한 독성이 나타날 수 있으므로 인플릭시맵과 아나킨라의 병용 투여는 권장되지 않는다.

9) TNFα 저해제와 아바타셉트의 병용 투여

임상시험에서 TNFα 저해제와 아바타셉트의 병용 투여 시 TNFα 저해제 단독투여보다 중증 감염을 포함한 감염의 위험성이 증가하였고, 임상적 유익성은 증가하지 않았

다. TNF α 저해제와 아바타셉트의 병용 투여에서 나타나는 이상반응의 특성으로 인하여, 인플릭시맵과 아바타셉트의 병용 투여는 권장되지 않는다.

10) 다른 생물학적 치료제와의 병용 투여
인플릭시맵과 같은 치료목적을 위해 사용되는 다른 생물학적 치료제와 인플릭시맵의 병용 사용에 대한 정보는 불충분하다. 인플릭시맵과 이러한 생물학적 치료제와의 병용 투여는 감염의 위험성을 증가시킬 수 있는 가능성 때문에 권장되지 않는다.

11) 생물학적 치료제 간의 교체
한 생물학적 치료제에서 다른 생물학적 치료제로 교체할 경우, 생물학적 활성이 중복되면서 감염의 위험성을 더욱 증가시킬 수 있으므로 환자를 모니터링해야 한다.

12) 생백신/치료적 감염성 물질
항 TNF α 치료를 받는 환자들에서, 생백신을 투여한 경우 나타나는 백신 접종에 대한 반응이나 생백신에 의한 이차적인 감염 전파에 대한 자료는 제한적이다. 생백신의 사용은 파종성 감염을 포함한 임상적 감염을 초래할 수 있다. 인플릭시맵과 생백신을 동시에 투여하는 것은 권장되지 않는다.
생약독화균(예 : 암의 치료를 위한 BCG 방광 점적주입)과 같은 치료적 감염성 물질의 사용은 파종성 감염을 포함한 임상적 감염을 초래할 수 있다. 인플릭시맵과 치료적 감염성 물질을 동시에 투여하는 것은 권장되지 않는다.

13) 사백신
인플릭시맵의 류머티스성 관절염 임상시험(ASPIRE)의 하위군에서, 각 치료군에서 유사한 비율의 환자들에서 다가 폐렴구균 백신에 대한 항체역가가 2 배 증가하였는데, 이는 인플릭시맵이 T-세포 독립적 체액 면역반응에 영향을 주지 않는다는 것을 나타낸다.

14) 자가면역
항 TNF α 치료로 인한 TNF α 의 상대적 결핍은 자가면역반응을 일으킬 수 있다. 만일 인플릭시맵으로 치료 후 환자가 루푸스양 증후를 암시하는 증상을 나타내고 dsDNA 에 대한 항체가 양성이라면 인플릭시맵의 투여를 중지해야 한다.

15) 신경계 반응
인플릭시맵 및 TNF α 저해제들은 드물게 시신경염, 발작 및 다발성 경화증을 포함한 중추신경계 탈수초성 질환과 길랑-바레 증후군을 포함한 말초신경계 탈수초성 질환의 유발 또는 임상증상 및/또는 방사선학적 검사 결과의 악화와 연관되었다. 이러한 신경계 장애를 가진 환자에게 인플릭시맵을 사용할 때는 주의하여야 하며, 이러한 신경계 장애가 나타나면 인플릭시맵의 중단을 고려하여야 한다.

16) 혈액계 반응
인플릭시맵을 투여받은 환자에서 백혈구감소증, 호중구감소증, 저혈소판증, 범혈구감소증 사례(일부는 치명적인 결과를 보였다)가 보고되었으나, 인플릭시맵과의 인과관계

는 분명치 않다. 고위험군이 확인되지는 않았으나, 인플릭시맵을 중증의 혈액계 이상이나 병력이 있는 환자에게 투여할 때는 주의해야 한다. 인플릭시맵을 투여받는 중 혈액 질환이나 감염(예를 들면, 지속적인 발열)을 암시하는 증상이나 징후가 나타나는 모든 환자는 즉시 의학적 조언을 받아야 한다. 중증의 혈액이상이 나타나는 환자의 경우 인플릭시맵의 투여 중지를 고려해야 한다.

17) 기타
① 인플릭시맵으로 치료받은 환자에서의 수술경험에 대한 안전성은 제한적이다. 만일 수술이 계획되어 있다면 인플릭시맵의 반감기가 길다는 사실을 고려해야 한다. 투여받는 중 수술이 필요한 환자는 감염에 대해 면밀히 관찰하고, 적절한 대응이 이루어져야 한다.
② 인플릭시맵의 수정 및 일반 생식 기능에 대한 효과에 대해 결론을 내리기 위한 충분한 비임상 자료가 없다.
③ 관절성형술을 시술 받은 환자에서의 인플릭시맵의 치료경험에 대한 안전성은 제한적이다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 및 부형제 또는 다른 마우스 단백질에 과민성의 병력이 있는 환자
2) 결핵 및 다른 중증감염(패혈증, 농양 등), 기회감염 환자
3) 중등도에서 중증의 심부전 환자(NYHA class III/IV)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
경미한 울혈성 심부전 환자(NYHA class I/II)
(심장의 상태를 주의 깊게 모니터링해야 하고 심부전이 새로 나타나거나 증상이 악화될 경우 이 약의 투여를 중단해야한다)

4. 약물이상반응
1) 인플릭시맵 정맥주사로 수행한 임상시험에서, 투여환자의 약 60%와 위약 투여환자의 40%에서 이상사례가 관찰되었다. 주입관련 반응이 가장 흔하게 보고된 이상사례이었다. 주입관련 반응(호흡곤란, 두드러기 및 두통)이 치료 중지의 가장 흔한 원인이었다.
류머티스 관절염 환자를 대상으로 한 인플릭시맵 피하주사의 안전성 프로파일(인플릭시맵 피하주사군 170 명과 인플릭시맵 정맥주사군 178 명을 대상으로 평가하였다)은 잘 알려진 인플릭시맵 정맥주사의 안전성 프로파일과 동등하였다.
중대한 이상사례(전국 암 협회 이상사례에 대한 공통 용어 분류[NCI CTCAE] 버전 4.03 에 따라 grade ≥ 3 로 정의됨) 또한 인플릭시맵 피하주사군과 정맥주사군이 동등하게 나타났다(6.5% vs. 5.6%).
표 1 에 임상시험으로부터의 경험에 근거한 이상사례뿐만 아니라 시판 후 조사로부터 보고된 이상사례(일부는 치명적이었다)를 열거하였다. 발현 부위별로, 이상사례는 다음과 같이 빈도를 분류하여 열거하였다.
매우 자주(10% 이상) ; 자주(1%~10% 미만) ; 때때로(0.1%~1% 미만) ; 드물게(0.01%~0.1% 미만) ; 매우 드물게(0.001%~0.01% 미만).

시판 후 사례는 크기를 모르는 모집단으로부터 자발적으로 보고되므로, 빈도를 추정하기가 불가능하다. 따라서, 이러한 이상사례의 빈도는 빈도불명으로 분류하였다. 각 빈도별로, 이상사례는 심각성이 감소하는 순서로 나열하였다.

표 1. 인플릭시맵 정맥주사의 임상시험 및 시판 후 조사에서의 이상사례

구분	발생빈도
감염증	자 주 : 바이러스 감염(예 : 인플루엔자, 헤르페스바이러스 감염) 때 때 로 : 패혈증, 결핵, 농양, 세균감염, 진균감염, 연조직염, 칸디다증, 안와연조직염 빈도불명 : 원충감염, 기회감염(비정형 마이코박테리아 감염증, 폐포자충증, 히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증, 크립토콕쿠스증, 아스페루길루스증, 리스테리아증), B 형간염 재활성화, 살모넬라증, 사르코이드증양 반응, 백신돌파감염(임신기간 동안 이 약을 투여받은 임부가 출산한 영아)*
양성, 악성 및 상세불명의 종양 (낭종 및 폴립 포함)	드 물 게 : 림프종, 자궁경부암 빈도불명 : 간비장 T-세포 림프종(대부분 크론병과 궤양성 대장염 : 주로 청소년과 젊은 성인), 림프종(비호지킨림프종 및 호지킨 질환 포함), 어린이 및 청소년 악성종양, 백혈병, 흑색종, 메르켈세포암, 혈구탐식성 림프조직구증식증
혈액 및 림프계통 질환	때 때 로 : 호중구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 림프구감소증, 림프절병증, 림프구증가증 빈도불명 : 무과립구증(임신 기간 동안 이 약을 투여받은 임부가 출산한 영아를 포함), 혈전성 혈소판감소성 자반증, 범혈구감소증, 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반증
면역계질환	자 주 : 혈청병 유사 반응 때 때 로 : 아나필락시스 반응, 루푸스양 증후군, 알레르기성 호흡기계 증상 빈도불명 : 아나필락시스 쇼크, 혈청병, 혈관염
정신계질환	때 때 로 : 우울증, 기억상실, 착란, 초조, 무관심, 신경과민, 졸음, 불면증
신경계질환	자 주 : 두통, 어지러움, 현기증 때 때 로 : 중추신경계 탈수초성 질환(다발성 경화증 유사 질환), 다발성신경병증 드 물 게 : 수막염, 주입 후 24 시간 이내에 발생한 뇌혈관사고 빈도불명 : 말초 탈수초성 질환(예 : 길랑-바레 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경증, 다발성 운동 신경병증), 중추신경계 탈수초성 질환(예 : 시신경염), 횡단성 척수염, 경련, 신경병증, 감각저하, 감각이상

안질환계	때 때 로 : 내안구염, 결막염, 각막염, 안와 부종, 다래끼
심장질환	때 때 로 : 심부전의 악화, 부정맥(주입 후 24 시간 이내에 발생한 사례를 포함), 실신, 서맥, 청색증, 심계항진 드 물 게 : 빈맥, 주입 후 24 시간 이내에 발생한 심근허혈/심근경색 빈도불명 : 심부전, 심막액
혈관계질환	자 주 : 홍조 때 때 로 : 저혈압, 말초성허혈, 고혈압, 점상출혈, 반상출혈, 혈전성정맥염, 혈종, 혈관경련, 안면홍조 드 물 게 : 순환부전
호흡기계 및 흉부질환	자 주 : 하기도감염(예 : 기관지염, 폐렴), 상기도감염, 호흡곤란, 부비동염 때 때 로 : 폐부종, 비출혈, 기관지수축, 흉막염 드 물 게 : 흉막삼출 빈도불명 : 간질성 폐질환(급속 진행성 질환, 폐섬유증 및 폐렴 포함)
위장관계	자 주 : 구역, 설사, 복통, 소화불량 때 때 로 : 게실염, 변비, 위식도 역류, 구순염 드 물 게 : 장천공, 장협착, 위장관출혈 빈도불명 : 췌장염
간 및 담즙 질환	자 주 : 간 트랜스아미나제 상승 때 때 로 : 간기능이상, 담낭염 드 물 게 : 간염 빈도불명 : 간부전, 자가면역성 간염, 간세포손상, 황달
피부 및 피하조직 질환	자 주 : 발진, 가려움, 두드러기, 발한증가, 피부건조 때 때 로 : 수포성발진, 피부진균증, 조갑진균증, 습진, 지루, 딸기코, 절종증, 과각화증, 종기, 피부 이상착색, 탈모 드물게: 태선양 반응 빈도불명 : 독성표피괴사용해, 스티븐스-존슨 증후군, 건선(신규발생 및 농포성(주로 손바닥 및 발바닥)), 다형성 홍반, 선형 IgA 수포성 진피증, 급성 전신 발진농포증
근골격계 및 결합조직 질환	때 때 로 : 근육통, 관절통, 요통

신장 및 비뇨기계	때 때 로 : 신우신염, 요로감염
생식기계 질환	때 때 로 : 질염
전신질환 및 투여부위 반응	자 주 : 흉통, 주입관련 반응, 피로, 발열 때 때 로 : 상처치유 저해, 주사부위 반응, 오한, 부종, 동통 드 물 게 : 육아종성 병변
검사	때 때 로 : 자가항체 양성, 보체 인자 이상

* 소결핵증(bovine tuberculosis)을 포함(파종성 BCG 감염)

① 전신 투여 반응 및 국소 주사부위반응

활성 류마티스 관절염 환자를 대상으로 수행한 1/3 상 임상시험에서 인플릭시맵 피하주사와 메토트렉세이트를 병용투여 후 평가한 안전성 프로파일을 평가하였음.

인플릭시맵 피하주사 투여군은 168 명, 인플릭시맵 정맥주사 투여군은 175 명이었다.

전신 투여 반응(예, 발진, 가려움증, 홍조 및 부종)의 발생 빈도는 인플릭시맵 피하투여군(제 6 주부터 투여)에서 100 환자・년(patient・year) 당 1.2 였고, 정맥투여 후 인플릭시맵 피하투여로 교차투여(제 30 주부터)한 환자에서 100 환자・년(patient・year) 당 2.1 이었다. 모든 전신 투여반응은 경증에서 중등도였다.

국소 주사부위반응(예, 주사부위 홍반, 통증, 가려움증, 종창)의 발생 빈도는 인플릭시맵 피하투여군(제 6 주부터 투여)에서 100 환자・년(patient・year) 당 17.6 였고, 정맥투여 후 인플릭시맵 피하투여로 교차투여(제 30 주부터)한 환자 100 환자・년(patient・year) 당 21.4 이었다. 이들 반응은 경증에서 중등도였고 하루 안에 별도 치료없이 자발적으로 해결되었다.

시판 후 경험에서 후두/인두 부종 및 중증 기관지연축을 포함한 아나필락시스양 반응 사례와 경련이 인플릭시맵 정맥투여와 관련이 있었다. 인플릭시맵 주입 도중 또는 투여 후 2 시간 이내 일시적인 시력 소실이 보고되었다. 심근 허혈/경색, 부정맥 사례(일부는 치명적) 또한 보고되었고, 이중 일부는 일시적인 관련성이 있었다.

② 지연형 과민반응

임상시험에서 지연형 과민반응이 때때로 발생하였고, 인플릭시맵을 투여하지 않은 기간이 1 년 미만

일 때 발생하였다. 징후와 증상에는 발열과 발진을 동반한 근육통 이나 관절통을 포함되며 일부 환자들은 가려움증, 얼굴, 손이나 입술 부종, 연하곤란, 두드러기, 인후염 및 두통을 경험한 일부 환자도 있었다.

인플릭시맵을 투여하지 않은 기간이 1 년을 넘는 환자에서 지연형 과민반응의 발생 빈도 자료는 충분하지 않지만, 임상시험에서 얻은 제한적인 자료에서 인플릭시맵을 투여하지 않은 기간이 길수록 지연형 과민반응의 발생 위험이 증가하였다.

③ 면역원성

인플릭시맵 피하 투여 후 항-인플릭시맵항체 발생 빈도는 인플릭시맵 정맥투여보다 높지 않았으며, 유효성(DAS28 과 ACR20 으로 평가) 및 안전성에 유의한 영향을 주지 않는다는 것이 입증되었다.

④ 감염

결핵, 패혈증 및 폐렴을 포함한, 세균감염, 침습성 진균성, 바이러스성, 기타 기회 감염이 인플릭시맵을 투여한 환자에서 관찰되었다. 이 감염 중 일부는 치명적이었다.

5%를 초과하는 사망률을 보인 가장 빈번하게 보고된 기회감염은 폐포자충, 칸디다증, 리스테리아증, 아스페르길루스증를 포함하였다.
임상시험 중 감염에 대한 치료를 받은 환자는 위약 투여군 25%에 비해 인플릭시맵 투여군은 36%였다.
시판후 자발적 보고에서 감염은 가장 흔한 심각한 이상사례였다. 이중 일부는 치명적인 결과를 가져왔다. 사망의 거의 50%가 감염과 관련되어 있었다. 결핵의 경우, 속립결핵 및, 폐외결핵을 포함하여 치명적인 사례가 가끔 보고되었다.
⑤ 악성종양과 림프세포증식질환 : 5,494 환자・년(patient・year)에 해당하는 임상시험들에서 인플릭시맵 정맥주사를 투여받은 환자 5,780 명 중 5 건의 림프종과 26 건의 비림프종 악성종양이 보고되었다. 반면 941 환자・년(patient・year)에 해당하는, 1,600 명의 위약을 투여받은 환자들에서는 림프종은 보고되지 않았고 비림프종 악성종양은 1 건이 보고되었다. 인플릭시맵 정맥주사 임상시험들에 대한 장기 추적 조사 연구에서 5 년까지 추적한 결과, 6,234 환자・년(patient・year)(환자 3,210 명) 중 5 건의 림프종과 38 건의 비림프종 악성종양이 보고되었다. 시판 후 조사에서도 림프종을 포함한 악성종양 사례가 보고되었다.
현재 흡연자이거나 이전에 흡연자였던, 중등도에서 중증의 만성 폐쇄성 폐질환 환자들을 대상으로 실시한 탐색적 임상시험에서, 157 명의 환자들이 크론병 혹은 류머티스성 관절염 치료 용량의 인플릭시맵을 투여받았다. 이 중 9 명에서 악성종양이 발생했으며, 1 건의 림프종이 포함되었다. 추적 조사 기간의 중간값은 0.8 년이었다(발생률 5.7%(95% 신뢰구간 2.65%~10.6%)). 77 명의 대조군 환자 중 1 건의 악성종양이 보고되었다(추적 조사 기간의 중간값은 0.8 년 ; 발생률 1.3%(95% 신뢰구간 0.03%~7.0%)). 대다수의 악성종양은 폐 혹은 두경부에 발생했다.
⑥ 심부전 : 울혈성심부전(CHF) 환자에서 인플릭시맵을 평가하기 위한 제 2 상 연구에서, 인플릭시맵 정맥주사로 치료받은 환자(특히 10 mg/kg, 즉 허가된 최대 용량의 두 배 이상의 용량으로 치료받은 환자)에서 심부전 악화로 인한 사망률이 증가하는 것으로 나타났다. NYHA Class Ⅲ-Ⅳ인 울혈성심부전 환자(좌심실 박출계수 ≤35%) 150 명을 대상으로 한 임상시험에서는 6 주간 3 번에 걸쳐 인플릭시맵 정맥주사 5 mg/kg, 10 mg/kg 투여 및 위약을 투여하였다. 38 주째 인플릭시맵 정맥주사를 투여받은 101 명 중 9 명(5 mg/kg 2 명, 10 mg/kg 7 명)이 사망하였으며 위약 투여군에서는 49 명중 1 명이 사망하였다. 위약에 비해 인플릭시맵 정맥주사 10 mg/kg 과 5 mg/kg 투여군에서 호흡곤란, 저혈압, 협심증, 어지러움이 증가하는 경향이 있었다. 인플릭시맵은 경증의 심부전 환자에서는 연구된 바 없다. 시판 후 조사에서 인플릭시맵을 투여받은 환자 중 확인된 위험인자(precipitating factors)가 있을 때 및 없을 때 심부전 악화가 보고된 바 있다. 또한 시판 후 조사에서 기존에 다른 심혈관계 질환을 가진 환자 중 심부전을 포함, 드물게 새로이 발생한 심부전도 보고되었다. 이 환자 중 몇몇은 만 50 세 미만이었다.
⑦ 간・담도계 : 인플릭시맵 정맥주사를 투여한 임상시험에서 경증-중등도의 ALT 및 AST 상승이 보고되었다. 이들은 심각한 간손상으로 이어지지는 않았다. 정상치보다 5 배 이상 높은 ALT 상승이 보고되었다(‘표 2’ 참조). 인플릭시맵을 단독 투여 시 및 다른 면역억제제와 병용 투여했을 때 대조군에 비해 인플릭시맵 투여군에서 더 많은 비율의 환자가 아미노전이효소치(AST 보다 ALT 가 더 자주) 상승을 나타냈다. 대부분

의 아미노전이효소치 상승은 일시적이었으나, 소수의 환자에서는 더 오래 지속되었다. 대부분 AST 및 ALT 상승을 보인 환자들은 무증상이었으며, 효소치 이상은 인플릭시맵 투여 지속 여부 또는 병용 투여 약물 변경과 상관없이 감소 또는 해소되었다.

표 2. 인플릭시맵 정맥주사의 임상시험에서 ALT 가 상승된 환자의 비율

적응증	환자수		추적기간 중간값(주) [2]		>1 에서 <3× ULN		≥3×ULN		≥5×ULN	
	위약	인플릭시맵	위약	인플릭시맵	위약	인플릭시맵	위약	인플릭시맵	위약	인플릭시맵
류머티스성 관절염 [1]	375	1,087	58.1	58.3	24.0%	34.4%	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
강직성 척추염	76	275	24.1	101.9	14.5%	51.1%	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
건선성 관절염	98	191	18.1	39.1	16.3%	49.5%	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
판상 건선	281	1,175	16.1	50.1	23.8%	49.4%	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

[1] 인플릭시맵 투여군은 인플릭시맵과 메토트렉세이트를 모두 투여받았으며, 위약 투여군은 메토트렉세이트만 투여받았음

[2] 추적기간의 중간값은 투여된 환자를 기준으로 함

⑧ 항핵항체(antinuclear antibodies, ANA) / 이중나선(ds) DNA 항체 : 임상시험에서 임상시험 참여 전(baseline) ANA 음성이었던 인플릭시맵 투여 환자 중 약 절반이 임상시험 기간 중 양성을 나타내었으며 위약 투여군에서는 약 1/5 이 양성으로 나타났다. 항 dsDNA 항체는 인플릭시맵 투여군의 약 17%와 위약 투여군 환자의 0%에서 새로이 검출되었다. 최종평가 시 인플릭시맵 투여군 환자의 57%는 항 dsDNA 항체 양성을 유지하였다. 그러나 루푸스 및 루푸스양 증후군은 때때로 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 운전 및 기계조작 능력에 이 약이 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없으나 피로를 느끼는 환자는 운전 또는 기계조작을 피하도록 주의해야 한다.

2) 환자에게 이 약을 투여하기 전 이 약의 부작용에 대해 충분히 설명하여야 하며 만일 감염이 있는 환자에게 이 약을 투여하는 경우 매 방문 시 전반적인 건강상태를 확인하여야 한다.

6. 상호작용

1) 류머티스성 관절염, 건선성 관절염 환자에서 인플릭시맵 정맥주사를 메토트렉세이트 및 기타 면역조절제와 병용 투여하였을 때 인플릭시맵에 대한 항체형성이 감소하고 인플릭시맵의 혈장농도를 증가시키는 것으로 나타났다. 그러나, 이 결과는 인플릭시맵과 이에 대한 항체의 혈청분석 방법의 한계로 불명확하다.

2) 코르티코스테로이드류는 인플릭시맵의 약물동력학에 임상적 연관성이 있는 정도의 영향을 주지 않는 것 같다.

3) 이 약과 다른 생물학적 치료제와의 병용 투여
아나킨라 또는 아바타셉트를 포함하여 이 약과 같은 치료 목적을 위해 사용되는 다른 생물학적 치료제와 이 약을 병용 투여하는 것은 권장하지 않는다.
4) 인플릭시맵과 다른 주성분 간의 가능한 상호작용에 대해 알려진 바는 없다.
5) 이 약과 생백신의 병용 투여는 권장되지 않는다('1. 경고' 항 참조).
6) 이 약과 치료적 감염성 물질의 병용 투여는 권장되지 않는다('1. 경고' 항 참조).

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
인플릭시맵 정맥주사에 노출된 약 300 명의 임부로부터의 시판 후 보고에서 임신 결과에 대해 예상치 못한 효과의 징후는 나타나지 않았다.
인플릭시맵은 TNF α 를 저해하므로 임신 중 투여 되면 신생아의 정상적인 면역반응에 영향을 줄 수 있다. 선택적으로 마우스 TNF α 의 기능 활성을 저해하는 동종항체를 사용한 마우스 발생독성 연구에서는 모체독성, 배자독성이나 기형유발성의 암시가 나타나지 않았다.
현재까지의 임상 경험이 위험성을 배제하기에는 너무 제한적이므로, 임신 중에 인플릭시맵의 투여는 권장되지 않는다.
인플릭시맵은 다른 IgG 항체와 같이 태반을 통과하며 임신 중에 인플릭시맵을 투여받은 환자에게서 태어난 태아의 혈중에서 6 개월까지 측정되었다. 결과적으로 이러한 태아는 감염의 위험이 높을 수 있으며, 이러한 태아에게 생백신을 투여할 때는 주의하여야 한다.
2) 가임 여성
가임 여성은 임신을 예방하기 위하여 적절한 피임을 시행하고 인플릭시맵으로 치료 후 최소 6 개월까지 피임해야 한다.
3) 수유부
인플릭시맵이 모유 중으로 분비되거나 태아에게 섭취된 후 전신적으로 흡수되는지 여부는 알려지지 않았다. 사람 면역글로불린은 모유 중으로 이행되므로, 인플릭시맵으로 치료한 후 최소한 6 개월까지는 수유를 중단해야 한다.

8. 어린이 및 청소년에 대한 투여
만 18 세 이하의 어린이 및 청소년 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 수립되지 않았다. 따라서 이 약은 성인을 대상으로만 투여되어야 한다.

9. 고령자에 대한 투여
류머티스 관절염 환자에 대한 임상시험에서, 심각한 감염의 발생은 인플릭시맵을 메토트렉세이트와 병용하여 투여한 환자 중 만 65 세 미만인 환자(4.6%)보다 만 65 세 이상의 환자(11.3%)에서 더 높았다.

10. 과량투여 시의 처치
독성을 나타내지 않고 단일용량으로 20mg/kg 까지 인플릭시맵 정맥주사가 이루어진 바 있다. 최대 240mg 의 이 약 반복투여에서도 독성이 나타나지 않았다. 이 약의 과량

투여에 대한 특정 치료법은 없다. 과량투여가 일어난 경우에는 환자에게 즉시 적절한 대증요법을 행해야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 투여 전, 이 약이 실온으로 되도록 한다(30 분). 바늘 커버는 이 약이 실온으로 될 때까지 제거하여서는 안 된다. 용액은 무색투명해야하며, 무색에서 담갈색으로 이물질이 없어야 한다.
2) 주사방법에 대해 교육을 받은 후 환자가 자가주사할 경우, 자가주사 부위는 대퇴부, 복부 또는 상완부를 포함하며 주사부위는 교대로 바꿔야 한다. 새로운 주사부위는 앞서 주사한 부위에서 최소 3cm 정도 떨어져서 주사한다.
3) 새로운 주사부위가 약하거나, 멍들거나, 충혈되거나 딱딱한 경우에는 투여해서는 안된다. 주사 전 제품을 흔들거나 떨어뜨리지 않는다.
4) 프리필드시린지
알코올솜을 이용하여 주사부위를 깨끗이 소독한다. 주사바늘 덮개를 벗기고, 주사부위를 부드럽게 잡아 고정한 후 피부에 주사한다.
5) 이 약의 주사기에 다른 약물을 혼합해서는 안된다. 사용하지 않고 남은 부분은 버린다. 일회용이며 재사용하지 않는다. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
6) 미사용제품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기한다.

12. 저장상의 주의

1) 이 약은 어린이들의 손이 닿지 않는 곳에 보관하여야 한다.
2) 사용기간이 지난 약은 사용해서는 안 된다.
3) 냉장온도에서 보관한다(2° C - 8° C). 이 약을 냉동 보관해서는 안 되며 외부 포장에 담아 빛으로부터 보호해야 한다.
4) 이 약은 외부포장에 보관된 채로 최대 25° C 에서 28 일간 사용기한 내에서 보관할 수 있다. 이 경우 다시 냉장온도로 보관해서는 안 된다. 상온보관 시 외부포장에 새로운 사용기간을 기재해야 하며 해당 사용기한이나 외부포장에 기입된 사용기한이 지나면 이 약을 폐기해야 한다.
5) 약이 무색 투명하거나 무색에서 담갈색이 아니거나 이물질이 발견될 경우, 사용해서는 안 된다.
6) 이 약을 폐수 또는 생활 쓰레기를 통해 버리지 말아야 한다. 더 이상 사용하지 않는 약의 폐기방법은 약사에게 문의해야 한다. 이러한 조치는 환경을 보호하는 데 도움이 된다.

전문가를 위한 정보

1) 약리학적 정보
인플릭시맵은 수용성 및 막 투과 형태의 종양괴사인자 알파(TNF α)와 높은 친화도로 결합하여 TNF α 와 수용체의 결합을 억제하고 TNF α 의 생물학적 활성을 중화한다. 또한, 보체 또는 주효세포(effector cell)와 함께 세포 용해(lysis)를 유도할 수 있는 것으로 알려져 있다. 시험관 내(in vitro)에서 인플릭시맵은 세포 표면에 발현된 Fc 수용

체, 보체 요소(complement component)인 C1q 의 다양한 다형성(polymorphic) 변이체와 결합하여, 항체-의존성 세포독성(ADCC) 및 보체-의존성 세포독성(CDC)를 매개한다.

2) 약동학적 정보

① 흡수

건강한 성인에게 이 약 120, 180 및 240 mg 을 단회 피하주사하였을 때, 이 약의 Cmax 및 AUC 는 약물의 용량에 비례하여 증가하였다. 평균 Cmax 의 값은 이 약 120, 180 및 240 mg 을 단회 피하 주사 시 각각 10.0, 15.1 및 23.1 μg/mL 이었으며, 모든 용량에서 Tmax 는 169 ~170 시간으로 유사하였다. 모든 용량에서 투여 후 12 주가 지난 후에도 인플릭시맵은 혈청에서 검출되었다. 이 약의 생체이용률은 60.56 % (90% CI: 51.93 - 70.63)이다.

이 약 120 mg 을 활동성 류머티스 관절염 환자에게 반복 투여 (제 0, 2 주에서 인플릭시맵 정맥 주입; 제 6 주부터 격주로 이 약 피하주사) 시, 제 22 주에서 평균 Ctrough 은 약 13.0 μg/mL 였다.

② 분포

건강한 성인에게 이 약 120, 180 및 240 mg 을 단회 피하주사 시 이 약의 평균 분포 용적은 7.3 ~ 8.8 L 였으며, 이는 투여 용량과 무관하였다.

류머티스 관절염 환자에서 환자의 연령 또는 체중과 관련한 분포 용적의 주요한 차이는 관찰되지 않았다.

③ 대사

이 약의 대사에 관한 연구는 수행되지 않았다.

④ 배설

건강한 성인을 대상으로 한 임상시험에서 이 약 120 mg 을 피하주사하였을 때, 인플릭시맵의 청소율은 19.31 mL/hr 였다. 류머티스 관절염 환자에서 이 약 120 mg 을 반복 투여하였을 때에 인플릭시맵의 청소율은 22 주 후에 18.75 mL/hr 였다.

변형되지 않은(unchanged) 인플릭시맵은 소변에서 검출되지 않았다.

류머티스 관절염 환자에서 환자의 연령 또는 체중과 관련한 청소율의 주요한 차이는 관찰되지 않았다.

⑤ 특정 집단에서의 약동학

고령자

고령자에서 이 약의 피하주사에 관한 약동학 연구는 수행되지 않았다.

소아

이 약은 소아 환자에게는 권장되지 않는다. 소아 집단을 대상으로 한 이 약의 피하주사에 대한 자료는 없다.

간장애 및 신장애

간 또는 신장 질환을 갖고 있는 환자에서 이 약에 관한 연구는 수행되지 않았다.

3) 임상시험 정보

활동성 류머티스 관절염 환자를 대상으로 한 제 1/3 상 임상시험 (CT-P13 3.5)

본 임상시험은 3 개월 이상에 걸쳐 메토트렉세이트(MTX) 투여에 적절한 반응을 보이고 있지 않은 만 18 ~ 만 75 세의 남성 또는 여성의 활동성 류머티스 관절염 환자에

서 이 약(인플릭시맵(CT-P13))의 약동학, 유효성 및 안전성을 평가하기 위하여 다회 투여, 무작위배정, 평행군의 디자인으로 수행되었으며, 파트 1과 파트 2로 구성되어 있다.

파트 1은 48명의 류머티스 관절염 환자에서 이 약의 최적 용량을 결정하기 위하여 수행되었다. 48명의 환자들은 인플릭시맵 3 mg/kg을 정맥 주입하는 군 (코호트 1), 이 약 90 mg을 피하주사하는 군 (코호트 2), 이 약 120 mg을 피하주사하는 군 (코호트 3) 또는 이 약 180 mg을 피하주사하는 군 (코호트 4)에 무작위로 배정되었다. 코호트 1의 환자들은 제 0 및 2주에서 인플릭시맵을 정맥 주입하고, 제 6주 및 그 이후 8주 마다 제 54주까지 인플릭시맵을 정맥 주입한다. 코호트 1 ~ 3의 환자들은 제 0 및 2주에서 인플릭시맵을 정맥 주입하고, 제 6주 및 그 이후 2주마다 제 54주까지 이 약을 피하주사한다. 모든 코호트에 배정된 환자들은 이 약 피하주사 또는 인플릭시맵 정맥 주입과 함께 경구 또는 비경구 용량의 10 ~ 25 mg/week 메토트렉세이트 및 경구 용량의 엽산 (≥ 5 mg/week)을 병용 투여했다.

파트 2는 348명의 류머티스 관절염 환자에서 인플릭시맵 정맥 주입과 비교하여 이 약의 치료적 비열등성을 입증하기 위하여 수행되었다. 파트 2는 제 30주 투여까지는 이중 눈가림으로, 이후 24주 (제 54주) 투여 동안에는 공개로 수행되었다. 348명의 환자들은 2개의 군에 무작위로 배정된다. 1군에 배정된 환자들은 제 0 및 2주에서 인플릭시맵을 정맥 주입하고, 제 6주 및 그 이후 제 22주까지 8주마다 인플릭시맵을 정맥 주입하며, 이 약(인플릭시맵 피하주사)의 위약은 제 6주 및 그 이후 제 28주까지 2주마다 투여한다. 인플릭시맵 정맥 주입은 제 30주에 이 약의 피하주사로 전환되어 제 54주까지 투여한다. 2군에 배정된 환자들은 제 0 및 2n에서 인플릭시맵을 정맥 주입하고, 제 6주 및 그 이후 2주마다 제 54주까지 이 약을 피하주사한다. 인플릭시맵 정맥 주입의 위약은 제 6, 14 및 22주에 투여한다. 모든 환자들은 이 약 피하주사 또는 인플릭시맵 정맥 주입과 함께 경구 또는 비경구 용량의 10 ~ 25 mg/week 메토트렉세이트 및 경구 용량의 엽산 (≥ 5 mg/week)을 병용 투여했다.

<유효성 결과>

본 임상시험에서 유효성은 파트 2의 일차 평가변수 및 파트 1, 2의 이차 평가변수로서 평가되었다.

파트 1 - 이차 평가변수

파트 1의 이차 평가변수인 DAS28 (CRP, ESR)의 평균 (SD) 점수는 4개 코호트 모두에서 유사했다. ACR20, ACR50 및 ACR70 기준에 따라 임상 반응을 달성한 환자들의 비율은 제 54주까지 DAS28(CRP/ESR)보다 더 가변적이었지만 작은 표본 크기를 염두했을 때 CT-P13 IV 3mg/kg와 CT-P13 SC 코호트 사이에서는 전반적으로 유사했다.

파트 2 - 일차 및 이차 평가변수

파트 2의 일차 유효성 평가변수인 제 22주의 DAS280 (CRP)로 측정한 질병활성도의 베이스라인 대비 평균 변화 값에 대하여 이 약과 인플릭시맵 정맥 주입을 비교한 결과, 둘의 차이는 사전 정의된 비열등성 마진보다 훨씬 높았으며, 따라서 인플릭시맵 정맥 주입 대비 이 약의 비열등성은 입증되었다.

Population Arm	n	LS Mean (SE)	Estimate of Treatment Difference	95% CI of Treatment Difference
Efficacy Population				
CT-P13 IV 3 mg/kg	171	1.95 (0.209)	0.28	(0.03, 0.53)

CT-P13 SC 120 mg	164	2.22 (0.221)		

DAS28 (CRP), DAS28 (ESR) 및 ACR20 의 베이스라인 대비 제 30 주의 변화 값과 같은 이차 유효성 평가변수에 있어서도 이 약의 유효성은 입증되었다.

4) 비임상 정보

반복 투여 독성 시험은 정맥 주입용 인플릭시맵(램시마 주)으로 랫드(Sprague Dawley Rat)를 대상으로 수행되었다. 수행한 시험을 근거로 인간에 대해 특별한 위해성을 나타내지 않는다.

이 약의 유전독성 시험은 수행되지 않았으나, 과거 동물에 수행된 유전독성 시험으로부터 유전독성의 징후는 보고되지 않았다. 발암성 시험도 수행되지 않았으나, 과거 동물에 수행된 TNFα 저해 시험으로부터 우려할 만한 근거는 없었다. 마찬가지로, 생식·발생 독성시험 역시 수행되지 않았다. 그러나, 과거 동물에 수행된 생식·발생 독성시험에서 쥐의 기능적 활성을 선택적으로 저해하는 유사항체(analogous antibody)를 사용했을 때 쥐에서 모계독성, 배아독성 및 최기형성의 증거는 없었다.

이 약의 주사 부위의 국소 내성은 반복 투여 독성 시험 내에서 국소 내성을 평가하기 위한 단회 투여 시험을 수행함으로서 평가되었다. 이 시험은 뉴질랜드 흰 토끼 (New Zealand White rabbit)를 대상으로 수행하였다. 이 시험에서 사람에게 사용되는 주성분의 실제 농도와 동일한 120 mg/mL 의 농도 (절대 용량으로서는 80.4 mg 에 해당)로 단회 피하 주사를 통해 투여 되었으며, 일시적인 경도/경미한 백혈구 침윤 외에는 이상 징후가 관찰되지 않았기 때문에 사람에게 안전성 문제를 제기할 가능성은 낮을 것으로 간주된다

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 30개월

1.3 허가조건

○ (재심사) 6년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호다목

○ (위해성관리계획) v2.1

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	일회용 주사침
신청일자	'19.03.14.	'19.03.14.	'19.03.14.	'19.03.15.	'19.03.18.	'19.03.15.
보완요청일자	'19.07.10.	'19.07.08.	'19.12.12.	'19.06.21.	'19.05.17.	'19.05.03.
보완접수일자	'20.01.08.	'20.01.08.	'20.01.06.	'20.01.09.	'20.01.09.	'20.01.09.
최종처리일자	'20.02.25.	'20.02.17.	'20.01.08.	'20.02.13.	'20.02.13.	'20.02.13.

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식약처 고시)
제6조 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품. 10.기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																															
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나														
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	○	○	X	○	X	○	X	○	○
면제사유	제4호가목 내지 마목의 독성시험에 관한 자료는 신청 품목이 기허가된 램시마주와 제조공정이 동일하나, 여과단계가 다른 피하투여 제형으로 국소 독성시험자료로 갈음 가능.																																			

○ 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 구성 성분 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 자료
      (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

바. 기타 독성시험자료

3) 국소내성시험

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 환자 및 의사에게 편의성을 제공하고자, 기허가된 동등생물의약품 램시마주100mg(인플릭시맵)와 한 외여과/정용여과를 제외한 모든 원료의약품 제조공정이 동일한 피하투여 제형으로 개발되었음.
- 비임상시험은 정맥주사와 피하투여 제형이 일부 여과단계를 제외하고 나머지는 동일한 배양 및 제조공정임을 감안, 독성시험의 경우 국소내성 시험만 실시하였으며 내약성 양호했음.
  약리작용에 대한 자료는 CT-P13 IV DS, CT-P13 SC DS nonclinical & clinical CT-P13 SC DP batches 타겟에 대한 결합 친화도와 중화능, Fc 수용체 및 C1q에 대한 친화도 비교, 랫드에서 단회 투여 후 PK 비교시험 실시.
- 건강한 대상자 1상 시험 실시하여 IV(램시마주)와 SC 제형간 PK 평가를 실시한 결과, SC의 용량 비례적인 약동학적 프로파일을 확인하였음. 또한 IBD 환자에서 약력학적 파라미터가 제54주까지 감소함을 확인
- 류마티스 관절염 환자 대상 IV 제형(램시마주)과 SC 제형 간의 안전성, PK/PD 유효성을 평가한 1/3상 시험 결과, SC 투여는 IV에 비해 흡수가 느리고 생체이용률이 감소할 수 있음. RA에서 IV 3mg/kg 투여 후 달성되는 노출 및 IV 투여 후 Ctrough 이상의 달성을 위한 적절한 용량으로 3가지 SC 용량이 평가되었음. 3상 파트에서 1차 평가변수인 W22의 베이스라인 대비 DAS28-CRP의 평균 변화를 분석한 결과 IV 제형과 SC 제형간 유효성 측면에서의 비열등성을 확인하였음.
- 유효성 측면에서 IV와 SC 제형을 비교 평가한 적응증은 류마티스성 관절염 밖에 없음. 그 외 환자 대상으로 비교 시험, 특히 유효성 및 안전성 측면에서 비교 평가를 실시하지 않은 '강직성 척추염', '건선성 관절염', '판상 건선'에 대한 외삽은 별도 임상 자료나 적절한 타당성이 제출되지 않아 현재 제출한 자료를 기반으로 류마티스 관절염에 대한 적응증만 인정.

[약어 및 정의]

- TNFα = 종양 괴사 인자 알파
- IBD : 염증성 장 질환, CD : 크론병, UC : 궤양성 대장염
- CT-P13 SC = 인플릭시맵 피하투여 주사 제형

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 램시마프리필드시린지주120mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)
- 약리작용 기전 : 수용성의 그리고 막전위 형태의 종양 괴사 인자 α(tumour necrosis-factor-alpha, TNFα)에 높은 친화도를 가지고 있음. TNFα에 결합함으로써, 인플릭시맵은 TNFα 수용체의 활성을 막고 TNFα의 생물학적 활성을 중화시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 주성분인 CT-P13(인플릭시맵)은 처음 정맥 투여 제형으로 개발되어 대조약인 '레미케이드주사100mg(인플릭시맵)(단클론항체,유전자재조합)'의 동등생물의약품으로서 2012.7.20. 품목허가를 득하였음[램시마주100mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)]

- 신청사는 동일한 주성분으로 프리필드시린지나 안전 덮개가 조립된 프리필드시린지(PFS-S)로 이용 가능한 피하주사제(CT-P13 SC)를 제조하였으며, 이 제품은 CT-P13 SC 주성분 120mg을 함유하고 있음. 각 주사기는 단일 투여 시 120±12mg/ml 농도의 1ml 용액에 120mg 인플릭시맵을 투여하도록 설계되었음. 피하 투여 제형의 개발 목적은 적절한 투여 방법 교육 후 환자들이 이 약을 자가 투여할 수 있는 옵션을 제공하기 위함임.

- CT-P13 SC 개발의 근거는 환자와 처방자 모두에게 더 큰 편의성을 제공하고 사용 적합성을 향상시키는데에 있음. 또한 SC투여는 주사 투여를 위해 의사와 병원을 방문하는 것이 편리하지 않거나 용이하지 않은 환자들로 하여금 인플릭시맵에 대한 접근성을 증대시킬 것으로 예상됨
  - 2시간이 소요되는 IV 투여와 비교하여 SC는 2분 이내의 시간에 주입되어 IV 투여의 편리한 대안으로 개발. 자가 투여 가능.

- CT-P13 SC의 용량은 IV 제형의 3 mg/kg, 5 mg/kg 용량을 투여 한 후 달성되는 노출과 밀접히 일치하도록 설정되었고, 동시에 Ctrough 가 최적의 유효성을 위한 임계값 이상을 유지할 수 있음을 보장할 수 있도록 제안되었음.

- CT-P13 SC 원료의약품의 제조방법은 한외여과/정용여과(UF/DF) 단계를 제외하면 CT-P13 IV 원료의약품 제조 공정과 동일하며 이는 제형의 변경에 따른 것임. 최종 제형은 IV 가 동결건조 파우더(바이알), SC가 액상(프리필드시린지임)

- 신청 제품(피하주사)은 유럽에서 램시마주100mg(정맥주사)의 계열 내 확장(line extension)으로 2019.11.22.에 허가되었음. 정맥주사 제형인 램시마주100mg은 미국에서 2016.4.5.(상품명 : Inflectra®), 유럽에서 2013.09.10.(상품명 Remsima)로 품목허가를 득하였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 제품의 효능·효과는 기허가된 램시마주(정맥주사 제형)의 효능·효과 중 크론병(CD)과 궤양성 대장염 (UC)을 제외한 램시마®의 성인 적응증과 동일하도록 신청하였으나, 최종적으로 류마티스 관절염만 남기고 조정 신청하였음. 소아 환자들에 대한 인플릭시맵의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았기 때문에, CT-P13 SC를 18세 미만 환자들에게 사용되는 것은 제안되지 않음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역억제에 따른 감염, 결핵, 악성종양 등이 대표적인 이상사례로 알려져 있음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 승인 이력

시험번호	승인일자	시험제목
CT-P13 1.5	2016.5.4	건강한 자원자에서 CT-P13의 피하투여와 정맥 투여 시 안전성과 약동학 평가를 위한 공개, 용량 증가, 단회 투여, 제 1상 임상시험
CT-P13 1.6	2016.9.6	활동성 크론병 및 활동성 궤양성대장염 환자에서 피하투여용 CT-P13과 정맥투여용 CT-P13 간의 약동학, 유효성 및 안전성 평가를 위한 공개, 무작위배정, 평행군, 제1상
CT-P13 3.5	2016.9.6	활동성 류마티스관절염 환자에서 피하투여용 CT-P13과 정맥투여용 CT-P13 간의 유효성, 약동학 및 안전성 평가를 위한 무작위배정, 평행군, 제 1/3상 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 인플릭시맵(Infliximab)
- 일반명 : 인플릭시맵(Infliximab)

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 아세트산, 아세트산나트륨수화물. 소르비톨, 폴리소르베이트80

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당사항 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 ■제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 함량, 해제력 및 활주력)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40±5°C	원료의약품과 동일 재질	공정밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 제조일로부터 48개월의 장기보존시험자료
가속시험	5±3°C		공정밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 제조일로부터 12개월의 가속시험자료
가혹시험	25±2°C/60±5%RH		공정밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 온도 및 광 등 조건에서의 가혹시험 자료

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8℃	완제의약품과 동일 재질	공정밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 제조일로부터 33개월의 장기보존시험자료
가속시험	25±2°C/60±5%RH		공정밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 제조일로부터 6개월의 가속시험자료
가혹시험	40±2°C/75±5%RH		공정밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 온도 및 광 등 조건에서의 가혹시험 자료

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 : 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '-45 ~ -35℃ 이하, 제조일로부터 48개월, 차광보관' 인정
- 완제의약품 : 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 30개월' 인정

- 사용 중 안정성 : 신청한 사용상의 주의사항 인정

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 토끼 대상으로 피하 단회 투여 국소내성 시험만 실시하였으며 양호한 내약성을 보였음.

시험종류	시험번호	GLP	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/ml)	결과
국소내성시험	B15613	Y	뉴질랜드 흰토끼 (10마리/군)	SC	단회	0,120	• 이 시험계에서 CT-P13의 피하 투여는 양호한 내약성을 보였음. - 비정상적 임상 증상이나 징후 관찰되지 않았고, 모두 정상 체중이었음. 주사부위 관찰 결과 비정상 증상 없었음. → 육안 및 조직병리학 검사 결과에 근거하여 국소 내약성의 정도는 'none'으로 분류되었음.

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- IV 제형과 SC 제형은 일부 여과단계를 제외하고 나머지는 동일한 배양 및 제조공정을 가지고 있으므로 별도의 반복투여독성시험 자료가 반드시 필요하지 않다고 판단됨. 다만, 피하 투여에 따른 국소 내약성 평가는 필요하며, 약물에 의한 주사부위에서의 양호한 내약성을 확인하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- *in vitro* 효력시험(TNF α 결합도와 중화능, Fc 수용체들에 대한 결합 친화력, C1q 결합 친화력 평가)
- 랫드에서 정맥 투여 또는 피하 투여(단회) 후의 약동학 평가 실시

5.2. 효력시험

- 배양공정은 동일하고 정제공정 중 최종 단계인 한외여과/정용여과(UF/DF)를 제외하고 동일한 제조공정을 통해 생산된 CT-P13 IV 와 SC 제형간의 TNF α 중화능, TNF α 결합 친화력, FcRIIIa(V type) 결합 친화력, FcRn 결합 친화력, C1q 결합 친화력에 대한 CT-P13 IV DS, CT-P13 SC DS, nonclinical & clinical CT-P13 SC DP batches들을 비교 평가한 결과 유사하였음.

평가항목	평가물질	결과
1차 약력학		
in vitro		
생물학적 활성 평가 (세포기반 TNF α 중화 시험)	CT-P13 IV DS, CT-P13 SC DS nonclinical & clinical CT-P13 SC DP batches	• Human TNF α, mouse sarcoma WEHI-164 cell line • 각 배치간 TNF α 중화능은 유사하였음.
TNF α 결합 친화력(ELISA)	상동	• Human TNF α • 각 배치간 TNF α 결합 친화력은 유사하였음.
FcRIIIa(V type) 결합 친화력(SPR)	상동	• FcRIIIa(V type) • 각 배치간 FcRIIIa(V type)에 대한 상대적 결합 친화력은 유사하였음.
FcRn 결합 친화력(SPR)	상동	• Human FcRn • 각 배치간 FcRn에 대한 상대적 결합 친화력은 유사하였음.
C1q 결합 친화력(ELISA)	상동	• Human C1q. human TNF α • 각 배치간 C1q에 대한 상대적 결합 친화력은 유사하였음.

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험 : 미수행

- 인플릭시맵이 인간 및 침팬지외의 다른 종에서 얻은 TNFα와 교차반응하지 않는 것을 이전 시험에서 확인. 또한 인플릭시맵 제품을 대상으로 수행한 충분한 임상 자료가 있기 때문에 비임상시험은 불필요

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 랫드에서 정맥 투여 또는 피하 투여(단회) 후의 약동학 평가 실시하였음. CT-P13은 랫트 TNFα에 결합하지 않지만, CT-P13 SC 비임상 개발 프로그램의 일환으로 랫트를 이용한 약동학 시험 수행. 따라서, 비-반응성종을사용한 시험의 결과는 인간 PK/TK 반응을 대표하지 않을 수 있음.

평가항목	시험번호	시험계	투여경로·용량	결과
랫드에서 단회 IV bolus vs. SC 투여 후 PK	8331067	수컷 랫드	IV, SC 단회투여 (IV) 10,20,40mg/kg	- 두 제형을 20 및 40 mg/kg으로 투여했을 때 CT-P13 IV 의 노출은 CT-P13 SC보다 높았음 - 평균 Cmax 및 AUC0-672hr 값의 증가는 CT-P13 IV 및 CT-P13 SC 모두에서 일반적으로 용량 비례적. 예외적으로 CT-P13 SC의 40~80 mg/kg으로 증가하는 AUC0-672hr 는 용량비례보다는 적게 증가.

			(SC) 20,40,80mg/kg	- 20 및 40 mg/kg CT-P13 SC 투여군과 10, 20 및 40 mg/kg CT-P13 IV 투여군을 비교하였을 때, CT-P13 SC의 생체이용률은 58.4 ~ 68.3% 범위. - 면역원성: ADA 양성결과는 CT-P13을 피하투여했을 때 주로 나타났으며 ADA의 발생빈도는 용량이 증가함에 따라 증가.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- IV 제형과 SC 제형은 동일한 배양 공정 및 한외여과/정용여과 정제공정만 제외하면 동일한 제조공정을 가지고 있음. 효력 시험 중 IV와 SC 제형간의 타겟인 TNFα에 대한 결합 및 중화능, Fc 수용체, FcRn, C1q에 대한 두 제형의 결과는 유사하였음.
- 랫드는 관련 동물종은 아니지만, 단회 IV, SC 투여 통해 약동학 프로파일 비교하였음. IV, SC 제형 모두에서 전반적으로 용량비례적인 약동학 프로파일 관찰하였으며, SC의 생체이용률 확인. IV와 SC 제형간의 특성 확인하였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 총 3건 : 1상 2건, 1/3상 1건
  - 건강한 시험대상자 참여, 공개라벨, 용량 증량 1상 2건
  - 류마티스 관절염 환자 대상, 1/3상 시험

6.2. 임상약리시험 및 핵심임상시험

- (1상) 건강한 성인 대상의 PK 평가
  (1/3상) 류마티스 관절염 환자 대상 PK 평가 항목 포함

단계	시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1	CT -P13 1.5	SC 투여의 안전성 및 PK 평가	공개라벨, 용량증량, 단회투여	18~55세 건강한 자원자 N=38 SC 120 mg: 6 180 mg: 7 240 mg: 7 IV 3 mg/kg: 10 5 mg/kg: 8	<u>시험약(PFS)</u> CT-P13 SC 120mg, 180mg, 240mg <u>대조약</u> CT-P13 IV 3mg/kg 또는 5mg/kg 2시간 주입	Day0 단회 투여	• 1차 평가변수 : AE 등 • 2차 평가변수 :면역원성 AUC0-inf, AUC0-last, %AUCextrap Cmax, Tmax, Vz, λz, T1/2 등	CT-P13 SC 120, 180 및 240 mg와 CT-P13 IV 3 및 5 mg/kg 용량 투여 후 CT-P13 약동학적 프로파일이 선형적이고 용량-비례적 CT-P13 IV 용량 코호트에 대한 CT-P13 SC 용량 코호트의 BA(90% CI)은 60.56% (51.93%-70.63%)
1	CT -P13 1.6	SC 와 IV의 PK, 유효성, 안전성 평가	공개라벨, 무작위배정, 평행군	IBD 환자 파트 1: CD n=44 파트 2: CD 및 UC n= 최소 130	<u>시험약</u> CT-P13 SC 120mg, 180mg, 240mg <u>대조약</u> CT-P13 IV 5mg/kg 2시간 주입	부하용량기 W0~W6 유지기 W6~W54	• 1차 평가변수 (파트 1) W22~W30의 항정상태에서 AUCτ (파트2) W22의 Ctrough 비교	파트 1 완료 파트 2: (진행중) W30까지의 자료만 이용가능 제22주부터 28주까지 평균 AUCτ 은 SC 코호트에 대해 용량 비례성을 보였음. SC 코호트의 평균 AUCss8W 은 IV 코호트보

단계	시험	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								다 더 높았고, SC 코호트를 걸쳐 용량 비례성 보였음.
1/3	CT-P13 3.5	(파트 1) SC최적 용량 결정 (파트 2) IV 대비 SC의 치료적 비열등성 확립	무작위배정, 평행군, 유효성, PK 및 안전성 평가	RA 환자 파트 1 48명 무작위배정 파트 2 : 348명 무작위배정	(파트 1) W0, W2 : IV 3 mg/kg W6~W54 코호트 1 : IV 3mg/kg W6, 이후 W54까지 Q8W 코호트 2 SC 90mg (PFS) W6, 이후 W54까지 Q2W 코호트 3 SC 120mg (PFS) W6, 이후 W54까지 Q2W 코호트 4 SC 180mg (PFS) W6, 이후 W54까지 Q2W (파트 2) W0, W2 : IV 3 mg/kg W6~W54 Arm1 IV 3회 투여, 이후 W22까지 Q8W W30부터는 IV→SC 120mg로 스위치, W54까지 Q2W Arm2 W6~W54까지 SC Q2W	부하용량기 W0~W6 유지기 W6~W54	• 1차 평가변수 (파트 1) W22~W30의 항정상태에서 AUC τ (파트 2) W22에 CT-P13 IV 대비 SC의 비열등성(DAS28-CRP를 이용한 임상반응)	파트 1 완료 파트 2: (진행중) W30까지의 자료만 이용가능 Ctrough 값은 시험 기간 동안 모든 SC 코호트에서 최소 목표치보다 훨씬 더 높았으며, 용량-비례적 증가를 나타냈음. 일반적으로 평균 약력학 파라미터 농도는 각 코호트에서 제54주까지 각 시점에서 측정된 베이스라인으로부터 감소

6.2.1 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학/약력학 시험(PK/PD)

- 건강한 성인 대상 1상, 류마티스 관절염 환자 대상 1/3상
  - (CT-P13 1.5)건강한 성인 대상, CT-P13 IV vs. SC의 안전성 및 약동학, 약력학 평가
- CT-P13 SC 120, 180 및 240 mg와 CT-P13 IV 3 및 5 mg/kg 용량 투여 후 CT-P13 약동학적 프로파일이 선

형적이고 용량-비례적임을 확인. CT-P13 IV 용량 코호트에 대한 CT-P13 SC 용량 코호트의 생체이용률구간은 60.56%

- (CT-P13 3.5)류마티스 관절염(RA) 환자 대상 CT-P13 IV vs. SC의 안전성 및 약동학, 약력학, 유효성 평가 1/3상 시험의 파트 1

• CT-P13 3.5 시험의 파트 1에서 1차 PK 변수로서 제22주에서 30주 사이 항정상태의 AUC 계산했고, 파트 2에서는 2차 약동학 평가변수로 제22주부터 제30주 사이의 AUCτ 및 Cmax와 제54주까지의 Ctrough를 평가했음.

• CT-P13 IV 3 mg/kg를 W0, 2, 6 투여 후 매 8주마다 투여하는 것과 SC 90, 120, 180 mg을 매2주마다 투여하는 것은 투여 경로의 특성에 따라 Cmax, AUC, Tmax, Ctrough 같은 PK 특성에서 차이가 관찰될 수 있음. 또한 SC 투여는 IV에 비해 흡수가 느리고 생체이용율이 감소할 수 있음.

(PK) Ctrough 값은 시험 기간 동안 모든 SC 코호트에서 최소 목표치보다 훨씬 더 높았으며, 용량-비례적 증가를 나타내었음. SC 코호트의 용량 선형성(linearity)은 제22주부터 30주까지의 Ctrough,ss, AUCτ, AUCss8W 및 Cmax,ss 결과를 근거로 확인

(PD) 일반적으로 평균 약력학 파라미터(RF, anti-CCP, CRP, ESR) 농도는 각 코호트에서 제54주까지 각 시점에서 측정된 베이스라인으로부터 감소했음.

6.2.2. 집단 약동학시험

• (CT-P13 3.5) 파트 1 관련 집단 약동학 보고서

- 류마티스 관절염 환자에서 CT-P13과 DAS28의 집단 약동학, PK-PD 모델링, 류마티스 관절염 및 강직성 척추염 환자에서 안전성과 CRP의 탐색적 분석
- CT-P13 의 집단 약동학, CT-P13의 RA 집단 약동학 PK-PD 모델링에서의 DAS28, RA와 AS의 안전성에 대한 노출 반응 관련성 분석
- PK 및 PK-PD 시뮬레이션 결과, SC regimen(120mg Q2W, 120mg Q4W, 180mg Q4W) 후보
- 최종적으로 CT-P13 SC regimen은 120mg Q2W, 180mg Q4W가 RA 환자에 대한 추가 연구에 필요한 용법·용량으로 선정.

• (CT-P13 3.5) 파트 2 관련 집단 약동학 보고서

- 류마티스 관절염 환자에서 DAS28, 안전성, CRP의 집단 PK-PD 모델링

· 체중과 면역원성반응은 CT-P13 의 노출에 대해 낮거나 중간정도의 영향을 주는 것으로 나타났음. DAS28 점수 시뮬레이션 결과, 항정상태에서 이후의 CT-P13 SC 120mg Q2W 투여는 CT-P13의 유효성에 유의한 영향을 주지 않았음. 이는 노출 감소에도 불구하고 환자들은 여전히 노출-반응(E-R) 관련성에 대해 거의 최대 효과를 유도하는 항정상태 농도를 달성했다는 것임. 1회 투여를 잊었을 경우에도 이후 C 120mg Q2W 투여를 통해 타겟 노출 실패 환자는 낮은 비율이었음.

· 탐색적 E-R 분석 결과, CT-P13 노출(AUCτ, Cmax and Ctrough)과 안전성 파라미터(IRR 및 감염)간의 특별히 강하거나 명백한 관련성이 있는 것을 밝혀내지 못했음.

- 최종적으로 SC 120mg Q2W 이 RA 환자를 위한 최적 용량이고, 비만 환자, MTX 투여 환자나 면역원성이 발생한 환자 같은 하위군을 위한 용량 보정은 필요치 않음

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

• 환자 대상의 CT-P13 SC와 IV 제형간의 유효성·안전성 평가 비교 시험 : CT-P13 3.5 1건

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
1/3	CT-P13 3.5	무작위배정, 평행군 IV vs. SC의 유효성, PK, 안전성 평가	3개월 이상 MTX에 적절히 반응하지 않은 활동성 류마티스 관절염 환자	파트 1 용량 부하 W0, W2 IV 3mg/kg 유지 IV 3mg/kg W6, 이후 8주간격 SC 90, 120, 180mg W6, 이후 Q2W 파트 2: * 용량 부하 : W0, W2 IV 3mg/kg 2회 투여(2시간 주입) • CT-P13 SC 120 mg 투여 (W6-W54) • CT-P13 IV 3mg/kg 투여, W30에 SC로 전환하여 W54까지 투여 (위약 SC W6-W28)	54주	MTX	• 1차 평가변수 (파트 1) W22~W30의 항정상태에서 AUCτ (파트 2) W22에 CT-P13 IV 대비 SC의 비열등성 (DAS28-CRP를 이용한 임상반응)	(파트 1) 1차 평가변수인 W22~W30의 항정상태에서 IV vs. SC 투여 환자간 AUCτ를 비교한 결과, IV 3mg/kg의 평균 AUCτ는 SC보다 높았음. 모든 SC 코호트에서 Ctroughss를 포함한 평균 Ctrough는 W52까지의 시험기간 동안 표적 노출보다 더 큰 농도를 보였음 (파트 2) 1차 평가변수인 베이스라인 대비 W22의DAS28-CRP 평균 변화 분석 -LS 평균(SE)값이 SC 120 mg 군에서 2.22(0.221), IV 3 mg/kg 군에서 1.95(0.209)였음. ; 차이 0.28, 95% CI의 하한 0.03으로 비열등성 한계 -0.6보다 컸음(ITT군)

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 램시마 IV 제형의 IV 3mg/kg와 SC 제형 90mg, 120mg, 180mg의 약동학을 비교했을 때 SC 120mg Q2W 투여가 류마티스 관절염에서 인플릭시맵의 목표 유효 농도 1㎍/ml 의 Ctrough를 초과하여 안정적으로 유지했음.
- 이를 기반으로 선택한 SC 제형의 선택용량인 120mg Q2W를 IV 3 mg/kg와 유효성 측면의 비열등성에 대하여 비교 분석했을 때(W22의 베이스라인 대비 DAS28-CRP의 평균 변화), LS 평균(SE)값이 SC 120 mg 군에서 2.22(0.221), IV 3mg/kg군에서 1.95(0.209)였음. ; 차이 0.28, 95% CI의 하한 0.03으로 비열등성 한계 -0.6보다 컸음(ITT군). 따라서 SC 제형은 IV제형과 유사하면서도 유효성 측면에서 SC에 더 우호적인 결과를 보였음.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전반적으로 CT-P13 SC는 양호한 내약성을 보였고, 유지기 동안 SC의 안전성 프로파일은 IV의 안전성 프로파일과 유사하였음.
- RA 환자에서 IV와 SC 투여 비교시 SC가 더 낮은 투여 관련 반응이 보고되었음. 다만, 주사부위 반응의 경우, IV에 비해 SC가 더 높은 비율을 보였음. 감염을 포함한 다른 TEAE와 관련하여 IV, SC 사이의 주목할 만한 안전성 프로파일 차이의 일관성은 보이지 않았음.
- SC 제형에서 예상한 바와 같이 IV 제형에 비해 Cmax 는 낮았고 Ctrough는 더 높은 임계값을 유지하였으

나, CT-P13 IV와 CT-13 SC을 투여 받은 환자의 경우 감염의 유무에 따른 두 하위군 사이에 Ctrough 농도의 유의한 차이점은 관찰되지 않았음. CT-P13 IV와 SC 임상에서 수행된 과거 연구 결과와 사후 분석에서 따르면, 증가된 인플릭시맵 혈청 농도는 안전성 위험을 증가시키지 않았음.

6.4. 가교자료 : 해당 사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- '램시마프리필드시린지주120mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)'는 정맥주사로 개발된 '램시마주100mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)'에 비해 류마티스 관절염 환자에서 유효성 측면에서 사전 정의된 비열등성 기준을 만족하였고, 피하 투여에 따른 내약성은 양호했으며, 피하투여 제형의 주사부위반응을 정맥주사 제형과 피하 투여 제형의 안전성 프로파일은 전반적으로 유사하였음.
- 임상 1상(건강한 성인), 3상(RA)에서 '램시마주100mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)'와 신청품목 '램시마프리필드시린지주120mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)'를 비교하고 RA(류마티스 관절염)를 대상으로 하여 신청하였으며, 이에 대한 유효성 측면에서의 비열등성 및 안전성 프로파일의 유사성을 인정하여 신청한 류마티스 관절염에 대한 타당성 인정됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA : 2019.11.22.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 램시마주100mg(인플릭시맵)과의 비교표 작성