의약품 품목 허가보고서

접수일자		2018.07.03.	접수번호	20180077061
신청구분		자료제출의약품 (■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국애브비㈜		
제 품 명		휴미라프리필드시린지주20mg/0.2mL(아달리무맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		아달리무맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 무색투명 또는 연한 갈색에 유백광의 액이 주사침이 부착된 무색투명한 유리 프리필드시린지에 든 주사제 함량 : 1 프리필드시린지(0.2mL) 중 아달리무맙 20 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2019.04.25.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광보관, 냉장보관 (2~8 °C), 제조일로부터 24개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	허가담당자	이지영, 남경탁, 오정원
심사부서		유전자재조합의약품과 구강소화기기과 첨단바이오제품과	심사담당자	송현, 박혜원, 김세은, 오호정 채인희, 이응태, 김세중, 최선옥 백정희, 엄준호, 안치영
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	임나영, 김영림, 최승진

* 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

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(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(6 - 17세)
일차 영양요법, 코르티코스테로이드, 면역조절제 등의 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 소아 환자(6 - 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 2세 이상의 소아 및 청소년에서 활성 다관절형 소아 특발성 관절염의 치료
(2) 골부착부위염 관련 관절염
기존 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없는 6세 이상 어린이 및 청소년의 활성 골부착부위염 관련 관절염의 치료

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

4. 소아 포도막염
기존치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나 내약성이 없거나 해당 치료가 부적절한 2세 이상 소아의 특발성 관절염과 관련된 만성 비-감염성 전방 포도막염의 치료

○ 용법·용량

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

성인

1. 류마티스 관절염

성인 류마티스 관절염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다. 이 약을 투여하는 동안 메토트렉세이트의 병용투여를 유지한다.

글루코코르티코이드, 살리실산염, 비스테로이드성항염증제(NSAIDs), 진통제, 다른 DMARDs의 병용투여를 유지할 수 있다.

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

2. 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염

건선성 관절염, 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다.

상기 효능·효과에 대해 임상적인 반응은 보통 치료 12주 이내에 나타나며, 이 기간 내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

3. 성인 크론병

성인 중등도에서 중증 크론병에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 주에 아달리무맙 80 mg을 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 40 mg을 투여한다. 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 유도 요법동안 이상 반응에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고, 첫 주에 160 mg을 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 80 mg을 투여할 수 있다. 유도 요법의 경우 이 약은 코르티코스테로이드제와 병용투여한다. 코르티코스테로이드제에 내약성이 없거나, 지속적인 병용투여가 부적절한 경우 단독투여할 수 있다.

유도 요법 후, 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다. 만약 투여를 중지하고 재발의 증상과 징후가 나타나면 이 약을 재투여 할 수 있다. 8주 이상의 투여 중지 후 재투여에 대한 경험은 거의 없다.

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

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

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

4. 건선

성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회에 아달리무맙 80 mg을 피하로 투여하고, 이

어서 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 투여로 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다. 투여 빈도증가 후 충분한 반응이 나타나지 않는 환자의 경우에는 이 약의 지속적 매주 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 1주 1회로 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다.
지금까지 나온 데이터에 따르면 임상 반응은 대체로 투여 2-8주 이내에 도달한다. 이 기간 내에 반응을 보이지 않은 환자의 경우 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

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(하루에 2번 주사한다). 첫 투여 4 주 후 부터는 40 mg을 매 주 투여한다. 필요 시, 이 약의 치료 기간 동안 항생제를 계속 투여할 수 있다.
12주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다.
치료를 중단해야 하는 경우, 40mg 매주 투여로 재투여할 수 있다.

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

소아
1. 소아 크론병

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

체중 (kg)	유도 용량	유지 용량
40 kg 미만	• 첫주에 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. • 첫주에 80mg을 투여하고(하루에 2번 주사할 수 있다), 첫 투여 후 2주 후에 40mg 투여	20mg 격주 주여
40 kg 이상	첫주에 80mg 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 40mg 투여 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 고용량의 유도요법 동안 이상사례에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고 아래 용량을 투여할 수 있다. • 첫주에 160mg을 투여하고(하루에 2번 주사할 수 있다), 첫 투여 후 2주 후에 80mg 투여	40mg 격주 투여

충분한 반응이 나타나지 않는 일부 환자의 경우 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다.
• 40 kg 미만: 20mg 매주 투여
• 40 kg 이상 : 40mg 매주 투여
매주 투여로 빈도를 높이는 것이 유익할 수 있다.

2. 소아 특발성 관절염
(1) 다관절형 소아 특발성 관절염
이 약은 2세 미만 소아를 대상으로 연구된 바 없다. 체중 15 kg 미만 소아 환자 대상 치료에 대한 가능한 데이터는 제한적이다.
이 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
10kg이상 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

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

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

이 약은 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 kg이상 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 4세 미만의 어린이에게 이 약을 사용한 적은 없다.

4. 소아 포도막염

이 약의 권장 투여 용량은 체중을 기반으로 한다. 이 약은 메토트렉세이트와 병용하여 투여할 수 있다.

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

포도막염에 대하여 2세 미만의 소아에 대한 이 약의 사용경험은 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

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

세균성, 진균성, 침습적 진균(파종성 또는 폐외 히스토플라스마증, 아스페르길루스증, 콕시디오이데스진균증), 바이러스성으로 인한 중대한 감염, 기생충에 의한 감염 또는

기타 기회감염이 TNF 저해제를 투여 받고 있는 환자들에게서 보고되었다. 또한 패혈증, 드물게 결핵, 칸디다증, 리스테리아증, 레지오넬라증 및 뉴모시스티스(pneumocystis)가 이 약을 포함한 TNF 저해제의 사용에서 보고되었다. 감염과 관련된 입원 또는 치명적인 결과가 보고되었으며, 심각한 감염은 대부분 선행 질환과 함께 감염을 일으키기 쉬운 면역억제제를 병용 투여한 환자에서 발생했다.

① 심각한 감염
이 약을 투여받고 있는 환자에게 심각한 감염의 위험이 증가되는 경우가 임상시험에서 나타났으며, 시판 후 조사에서 이러한 사실을 뒷받침하는 보고가 있었다. 특히 폐렴, 신우신염, 패혈성 관절염, 패혈증과 같은 심각한 감염이 보고되었다.

② 결핵
이 약을 투여받고 있는 환자에게서 결핵(재활성화 및 발병 포함)이 보고되었으며, 폐결핵 및 폐외결핵(예, 파종성)이 포함되었다.
이 약으로 치료를 시작하기 전 모든 환자의 활동성 또는 비활동성(잠복성) 결핵 감염에 대해 평가해야 한다. 이 평가에는 개인의 결핵 병력 또는 과거에 활동성 결핵 환자에 노출되었을 가능성과 과거 및 현재 면역억제요법에 대한 자세한 의학적 평가가 포함되어야 한다. 모든 환자에서 투베르쿨린 피부 검사와 흉부 X-선과 같은 적절한 스크리닝 시험을 실시해야 한다 (국가별 권장사항을 적용할 수 있음).
특히 결핵이 널리 유행되는 지역에서 이민오거나 혹은 그곳을 여행한 환자들 또는 활동성 결핵 환자와 긴밀한 접촉이 있었던 환자들에서 진단되지 않은 잠복성 결핵이 가능하다는 것을 고려해야만 한다.
활동성 결핵으로 진단된 경우에는 이 약의 투여를 시작해서는 안 된다.
잠복성 결핵으로 진단된 경우에는, 이 약의 투여 시작 전 항결핵 예방요법과 함께 적절한 치료를 시작해야 하며, 국가별 권장사항에 따라야 한다. 결핵 테스트 결과가 음성일지라도 결핵의 중대한 위험인자를 갖고 있거나 여러 위험인자가 있는 환자 및 과거 활성 또는 잠복성 결핵의 병력이 있으나 적절한 치료가 확인되지 않은 환자 또한 이 약의 투여 시작 전에 항결핵 예방요법을 고려해야한다. 이 환자에 대한 항결핵 치료 시작은 잠복성 결핵 감염에 대한 위험과 항결핵 치료의 위험 두 가지를 모두 고려한 후에 결정되어야만 한다. 만약 필요하다면, 결핵치료의 경험이 있는 의사와 상담하여야만 한다.
잠복성 결핵 감염 환자의 항결핵 치료는 이 약을 투여받는 환자들의 결핵 재활성화 위험을 감소시킨다. 항결핵 예방요법에도 불구하고, 이 약을 투여 받는 동안 활동성 결핵이 발생한 경우가 있었다. 또한 잠복성 결핵 결과가 음성이었던 환자에서 이 약을 투여받고 활성 결핵이 발생하고, 활성 결핵 치료가 성공적으로 실시된 몇몇 환자에서도 TNF 저해제로 투여받는 동안 활성 결핵이 다시 나타난 바가 있다.
이 약으로 치료받는 환자는 잠복성 결핵이 위음성일 수 있으므로, 활성 결핵의 증상 및 징후가 모니터링되어야 한다. 투베르쿨린 위음성(false negative) 결과의 위험은 중증 질환자나 면역기능저하환자에서 특히 고려해야한다.
만약 이 약으로 치료하는 동안이나 치료 후 결핵을 암시하는 증상/징후(예. 지속성 기침, 쇠약/체중감소, 미열, 무기력)가 나타나는 경우 의사에게 즉시 알리도록 환자를 교

육해야 한다.

③ 기타 기회감염
침습적 진균 감염을 포함한 기회감염이 이 약을 투여 받고 있는 환자들에서 관찰되었다. 이 감염들은 TNF 저해제를 투여 받고 있는 환자들에게서 일관되게 나타나지는 않았으며, 이는 적절한 치료의 지연을 야기하였고, 때로는 치명적인 결과를 초래하였다.
TNF 저해제를 투여받고 있는 환자들은 히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증, 또는 분아균증(blastomycosis), 아스페르길루스증, 칸디다증 및 기타 기회감염들에 좀 더 감수성이 높다. 발열, 권태감, 체중 감소, 발한, 기침, 호흡곤란 및/또는 폐 침윤, 또는 기타 심각한 (쇼크를 동반하거나 동반하지 않은) 전신질환이 나타난 환자는 즉시 진단 평가를 위한 의학적 조치를 취해야 한다.
진균증이 풍토병인 지역에 머물거나 여행한 환자의 경우, 전신적인 진균 감염의 징후가 나타나면, 침습적인 진균 감염을 의심해야 한다. 환자들은 히스토플라스마증 및 기타 침습적 진균 감염의 위험이 있으므로, 임상 의사들은 병원균이 확인되기 전까지 실험적 항진균 치료를 고려해야 한다. 활성 감염 상태인 몇몇의 환자들은 히스토플라스마증의 항원 및 항체 검사에서 음성을 나타낼 수 있다. 이러한 환자들에게 실험적 항진균 치료제의 투여는, 침습적 진균 감염의 치료 및 진단에 전문가인 의사와 상담하여 결정되어야 하며, 심각한 진균 감염의 위험 및 항진균 치료의 위험을 모두 고려하여야 한다. 심각한 진균 감염이 발생한 환자 또한 감염이 조절되기 전까지 TNF 저해제의 사용 중단이 고려되어야 한다.

2) 악성종양과 림프증식성 질환
TNF 저해제에 대한 임상시험의 대조 시험동안 TNF 저해제를 투여받은 환자에서 대조군 환자에 비해 더 많은 림프종 사례가 관찰되었다. 그러나 발생이 드물었고 위약군 환자의 추적조사기간이 TNF 저해제를 투여받은 환자에 비해 더 짧았다. 더욱이 오래 지속된, 매우 활동성인, 염증성 질환을 가진 류마티스 관절염 환자는 림프종의 기저 위험(background risk)이 증가되어 있고 이는 위험 추정을 어렵게 한다. 이 약을 이용한 장기간 공개 임상시험에서 악성종양의 전체 발현율은 나이, 성별, 인종이 맞춰진 전체 인구에서 예상되는 발현율과 유사했다. 현재의 지식으로 TNF 저해제를 투여받는 환자에서 림프종 또는 다른 악성종양의 발생 위험 가능성을 배제할 수 없다.
TNF 저해제를 투여받는 어린이와 청소년들에서 악성종양이 보고되었고, 일부는 치명적이었다. 이 보고된 경우 중 대략 절반의 경우는 호지킨 및 비호지킨 림프종을 포함한 림프종이었다. 나머지 다른 경우들에서는 여러 다양한 악성 종양들이 나타났으며, 일반적으로 면역억제와 연관되어 드물게 나타나는 악성종양도 포함되었다. 악성종양은 중간값으로 치료 30개월 후에 나타났으며, 대부분의 환자가 면역억제제를 병용 투여하고 있었다. 이는 시판 후 조사에서 보고되었으며, 등록과 자발적인 시판 후 보고서를 포함한 여러 경로에서 나타났다.
이 약을 투여받은 환자에서, Hepatosplenic T-cell lymphoma(HSTCL)가 시판후 조사에서 매우 드물게 보고되었고, 공격적 림프종(종종 치명적임)이 드물게 확인되었다. 대부분의 환자들은 염증성대장질환의 치료를 위하여 아자티오프린 또는 6-메르캅토푸린의 병용 투여는 물론이고 이전에 인플리시맵으로 치료를 받았었다. 이 약과 아자티

오프린 또는 6-메르캅토푸린의 병용 투여 시의 잠재적인 위험성을 주의깊게 고려해야 한다. 이 약 복용환자에서 HSTCL의 발생 위험 가능성은 배제할 수 없다
악성종양의 병력이 있는 환자를 포함하거나 이 약 투여 중 악성종양이 발생한 환자에게 투여를 지속한 시험은 실시되지 않았다. 따라서 이러한 환자군에 투여를 고려시 추가적인 주의를 기울여야 한다. 모든 환자, 특히 과다한 면역억제제 치료의 병력이 있는 환자나, PUVA 치료의 병력이 있는 건선 환자들은 이 약의 투여 시작 전 및 투여 기간 동안 비흑색종 피부암 존재 여부에 대한 검사를 받아야 한다.
TNF 저해제를 류마티스 관절염과 다른 적응증에서 사용하여 급성 및 만성 백혈병이 나타난 경우가 보고되었다. 류마티스 관절염이 있는 환자들은 TNF 저해제를 투여받지 않더라도 다른 사람들에 비해 백혈병이 발병될 확률이 (2배까지) 높을 수 있다.
중등증에서 중증의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자들을 대상으로 다른 TNF 저해제인 인플릭시맵을 사용하여 실시한 탐색적 임상시험에서, 현재 흡연중이거나 기존에 흡연하였던 사람의 경우 비교군의 환자보다 인플릭시맵 치료를 받은 환자군에서 악성 종양이 많이 보고되었다. 과도한 흡연으로 인해 악성종양의 위험성이 증가한 환자는 물론 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자에 대한 TNF-α 저해제 치료 고려 시 주의가 필요하다.
이 약이 형성이상증이나 대장암의 발생 위험에 영향을 미치는지 여부는 현재 알려지지 않았다. 형성이상증 또는 대장암종의 위험이 증가되었거나(예, 오래 지속되는 궤양성 대장염 또는 원발성 경화성 담관염), 형성이상증 또는 대장암종의 병력이 있는 모든 궤양성 대장염 환자들은 치료 시작 전 및 치료 중에 주기적으로 형성이상증에 대해 확인해야한다. 대장 내시경검사 및 생검 등 국가별 권장사항에 따라 평가한다.

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

4) 신경학적 반응
이 약을 포함한 다른 TNF 저해제는 드물게, 다발성 경화증 및 시신경염을 포함한 중추신경계 탈수초성질환(demyelinating disease)과 길랑 바레 증후군(Guillian Barre syndrome)을 포함한 말초 탈수초성질환의 임상 증상 및/또는 방사선 증거의 새로운 발현 혹은 악화와 관련이 있다. 중추신경계 및 말초신경계 탈수초성질환의 기왕력이 있거나 최근에 발현된 환자에게 이 약의 투여를 고려하는 경우 주의를 기울여야 한

다. 이러한 이상이 진행되면 이 약의 중단을 고려하여야 한다.
중등도 포도막염과 중추 신경계 탈수초성장애 간의 연관성은 알려져있다. 비-감염성 중등도 포도막염 환자에서 이 약 치료 전 중추신경계 탈수초성 장애 여부를 측정하는 신경학적 평가를 하여야 한다.

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

3. 약물이상반응
1) 이 약은 치료적 확증 대조 및 공개 임상시험을 통해 60개월 이상에 걸쳐 9,506명의 환자에 대하여 연구되었다. 이 임상시험들에는 단기 및 장기 질병상태를 보이는 류마티스 관절염 환자뿐만 아니라 건선성 관절염 및 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염) 환자 및 크론병 환자, 궤양성 대장염 환자 및 건선 환자, 화농성 한선염 환자, 포도막염 환자와 소아 특발성 관절염 (다관절 소아 특발성 관절염 및 골부착부위염 관련 관절염) 환자가 포함되었다. 표 1의 자료는 대조 임상시험 기간 동안 이 약을 투여받은 6,089명의 환자와 위약 또는 활성 대조약을 투여받은 3,801명의 환자를 포함한 주요 대조 임상시험 결과를 근거로 한 것이다. 주요 임상시험 중 이중 눈가림, 대조 임상시험 기간 동안 이상사례로 인해 투여를 중단한 환자의 비율은 이 약 투여군이 5.9%이고 대조군이 5.4%였다.
일반적으로 소아환자에서의 이상사례 성인 환자에서 나타난 이상사례의 빈도 및 타입과 유사하였다.
이 약을 이용한 대조 임상시험에서 가장 빈번히 나타났던 이상사례들 중 하나를 근거로 약 13%의 환자들이 주사부위반응을 경험할 것으로 예상할 수 있다.
아래 표 1은 주요 임상시험에서 임상적 및 실험실 검사 모두 적어도 이 약과 인과관계의 가능성이 있는 약물이상반응을 발현부위와 빈도별(매우 자주-1/10 이상 ; 자주-1/100 이상 및 1/10 미만 ; 때때로-1/1,000 이상 및 1/100 미만 ; 드물게-1/1,000 미만)로 요약하였다. 각각의 발현빈도 그룹 안에, 약물이상반응은 심각성이 감소하는 순서로 배열되었다. 이 약의 여러 적응증에서 가장 자주 나타난 약물이상반응들이 포함되었다. 신체기관 열에서 (*)로 표시된 부분은 1. 경고, 4. 일반적 주의 항에서 자세한 내용을 확인할 수 있다.

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

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

4) 포도막염: 이 약으로 치료받은 비-감염성 포도막염 환자의 안정성 프로파일은 이

미 알려진 이 약의 안전성 프로파일과 유사하였다.

<표 1.임상시험 중 약물이상반응>

신체기관	빈도	약물이상반응
감염	매우 자주	기도 감염(상기도 및 하기도 감염, 폐렴, 부비동염, 인두염, 비인두염, 폐렴 헤르페스 바이러스 포함)
	자주	전신 감염(패혈증, 칸디다증, 인플루엔자 포함), 장내 감염(위장염바이러스 포함), 피부 및 연조직 감염(손발톱주위염, 연조직염, 괴사성 근막염, 바이러스성 수막염, 게실염, 상처 감염, 농가진, 괴사근막염, 대상포진), 귀 감염, 구내감염(단순포진, 구강 헤르페스, 치아 감염 포함), 생식기 감염(진균성 외음부 및 질 감염 포함), 비뇨기계 감염(신우신염 포함), 진균 감염, 관절 감염
	때때로	기회감염과 결핵(콕시디오이데스진균증, 히스토플라스마증, 계형결핵균 복합체 감염), 신경 감염(바이러스성 수막염 포함), 눈 감염, 박테리아 감염
양성, 악성 및 미확인 신생물(낭종 및 폴립 포함)(*)	자주	양성종양, 악성흑색종을 제외한 피부암(기저세포암, 편평세포암을 포함)
	때때로	림프종, 실질기관종양(유방암, 폐종양, 갑상선 종양 포함), 악성흑색종
혈액계 및 림프계 이상(*)	매우 자주	백혈구감소증(호중구감소증, 무과립구증 포함), 빈혈
	자주	저혈소판증, 백혈구증가증
	때때로	특발성 혈소판감소성 자반증
	드물게	범혈구감소증
면역계 이상	때때로	과민반응, 알레르기(계절성 알레르기 포함)
대사 및 영양계 이상	매우 자주	지질증가
	자주	저칼륨혈증, 고뇨산혈증, 혈중나트륨농도이상, 저칼슘혈증, 고혈당증, 저인산혈증, 탈수증
정신계 이상	때때로	감정이상(우울증 포함), 불안, 불면증
신경계 이상	매우 자주	두통
	자주	피부지각이상(감각저하증 포함), 편두통, 신경뿌리압박
	때때로	떨림, 신경병증
	드물게	다발성경화증
눈의 이상	자주	시각장애, 결막염, 눈꺼풀염, 눈부종
	때때로	복시
귀 및 미로 이상	자주	어지럼증
	때때로	난청, 이명
심장 이상	자주	빈맥
	때때로	부정맥, 울혈성 심부전
	드물게	심정지
혈관 이상	자주	고혈압, 홍조, 혈종
	때때로	혈관동맥 폐색증, 혈전정맥염, 대동맥류
호흡, 흉부 및 종격 이상	자주	기침, 천식, 호흡곤란
	때때로	만성 폐쇄성 폐질환, 간질성 폐질환, 폐렴
위장관계 이상	매우 자주	복통, 구역 및 구토
	자주	위장관출혈, 소화불량, 위식도역류질환, 건조증후군
	때때로	췌자염, 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, 전신홍반루프스
신장 및 비뇨 이상	자주	혈뇨, 신기능 손상
	때때로	야뇨증
생식기계 및 유방 이상	때때로	발기부전
전신이상 및 투여부위 이상	매우 자주	주사부위반응(주사부위 홍반 포함)
	자주	흉통, 부종
	때때로	염증
임상 실험실 검사	자주	응고 및 출혈이상(활성화부분트롬보플라스틴시간 지연 포함), 자가항체시험 양성(이중나선DNA항체 포함), 혈중 락트산탈수효소 증가
상해 및 중독	자주	치유 부전

◎ 기타 이상사례

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

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

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

콜라겐 질환 : 홍반성 루푸스 증후군

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

내분비계 : 부갑상선 장애

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

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

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

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

신경계 : 착란, 다발성 경화증, 감각이상, 경막하혈종, 떨림

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

피부 및 부속물 : 연조직염, 얕은 연조직염, 대상포진

특수감각 : 백내장

혈전증 : 다리혈전

비뇨생식기계 : 방광염, 신장 결석, 월경 장애, 신우신염

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

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

7) 악성종양과 림프증식성 질환 : 소아 특발성 관절염(다관절형 소아 특발성 관절염 및 골부착부위염 관련 관절염) 환자를 대상으로 655.6 환자-년 노출된 249명에서의 임상시험 동안 악성종양이 관찰되지 않았다. 또한, 소아 크론병 환자를 대상으로 498.1환자-년 노출된 192명에서의 임상시험 동안 악성종양이 관찰되지 않았다.
판상 건선 소아 환자를 대상으로 80.0 환자-년 노출된 77명의 소아 환자에서의 임상시험 동안 악성 종양이 관찰되지 않았다. 소아 포도막염 환자를 대상으로 58.4 환자-년 노출된 60명의 소아환자에서의 임상시험동안 악성 종양이 관찰되지 않았다. 중등도에서 중증의 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염), 크론병, 궤양성대장염, 화농성 한선염, 건선, 포도막염 환자를 대상으로 12주 이상 실시한 성인에 대한 주요 대조 임상시험에서 림프종, 비흑색종 피부암 이외에도 악성종양이 투여군 5,291명 중에서 6.8/1,000 환자-년, 대조군 3,444명 중에서 6.3/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다(치료기간의 중간값은 이 약의 투여군에서는 4.0개월, 대조군에서는 3.8개월이었다). 비흑색종 피부암은 투여군에서 8.8/1,000 환자-년 및 대조군에서 3.2/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다. 피부암중에서 편평세포암종은 투여군에서 2.7/1,000 환자-년, 대조군에서 0.6/1,000 환자-년의 비율로 생성되었다. 림프종의 비율은 투여군에서 0.7/1,000 환자-년, 대조군에서 0.6/1,000 환자-년이었다.
대조 임상시험과 진행 중 또는 완료된 공개 연장 시험에서, 림프종 및 비흑색종 피부암 이외에 관찰된 악성종양의 발생률은 약 8.5/1,000 환자-년이다. 비흑색종 피부암의 관찰된 비율은 약 9.6/1,000 환자-년이며, 림프종이 관찰된 비율은 약 1.3/1,000 환자-년이다. 이 임상시험기간의 중앙값은 약 3.3년이며, 최소 1년 동안 이 약을 투여받은 6,427명의 환자들 또는 26,439.6 환자-년 투여를 초과하는 치료 시작 1년 이내에 악성종양으로 발전한 환자들을 포함했다.
2003년 1월부터 2010년 12월까지의 시판 후 경험 중 주로 류마티스 관절염 환자에서 보고된 악성종양의 발생 비율은 약 2.7/1,000 환자-년 이었다. 비흑색종 피부암과 림프종의 발생 비율은 각각 약 0.2 및 0.3/1,000 환자-년이었다.

8) 자가항체 : 류마티스 관절염에 대한 5건의 임상시험 중 여러 시점에서 혈청 내 자가항체에 대한 검사를 실시했다. 이러한 적절히 디자인된 대조 임상시험에서 기저 항

핵항체(ANA, anti-nuclear antibody)가 음성이었던 환자 중 이 약 투여군의 11.9%와 위약 및 활성 대조군의 8.1%에서 24주째 양성을 나타냈다. 모든 류마티스 관절염과 건선성 관절염에 대해 이 약을 투여받은 3,441명 중 2명에서 새롭게 발생된 루프스양 증후군임을 시사하는 임상 증상이 나타났으며 이 환자는 투여 중단 후 개선되었다. 루프스성 신장염이나 중추신경계 증상이 나타난 환자는 없었다.

9) 건선 : 발현 및 악화

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

10) 간 효소 상승

· 류마티스 관절염 임상시험 : 류마티스 관절염에 대한 대조 임상시험에서(4건의 임상시험), ALT의 상승은 이 약 또는 위약을 투여한 환자에서 유사했다. 초기 류마티스 관절염 환자에서(3년 미만의 유병기간)(1건의 임상시험), ALT의 상승은 병용 투여군(이 약/메토트렉세이트)에서 메토트렉세이트 단독군 또는 이 약 단독군에 비해 더 자주 발생했다. 다관절형 소아 특발성 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 일부 트랜스아미나제의 상승이 나타났으나 위약과 이 약 투여군에서 같거나 유사했으며, 대부분은 메토트렉세이트와 병용 투여 시 나타났다.
· 건선성 관절염 임상시험 : ALT의 상승은 류마티스 관절염 임상시험의 환자에 비해 건선성 관절염 환자에 대한 임상시험(2건의 임상시험)에서 더 자주 발생하였다.
· 모든 류마티스 관절염, 다관절형 소아 특발성 관절염 및 건선성 관절염 임상시험에서, 상승된 ALT를 나타내는 환자들은 증상이 없었고, 대부분 상승이 일시적이며 투여 지속시 소실되었다.
· 크론병 및 궤양성 대장염 임상시험 : 대조 임상시험에서 이 약 투여군과 대조군간의 ALT상승은 유사하였다.

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

· 건선 임상시험 : 건선에 대한 대조 임상시험에서, 투여군과 대조군간의 ALT 상승은 유사하였다.
· 화농성 한선염 임상시험 : 화농선 한선염에 대한 대조 임상시험에서, 투여군의 0.3%와 대조군의 0.6%에서 ≥ 3 X ULN의 ALT 상승이 발생하였다.
· 소아 특발성 관절염 임상시험 : 4세~17세 다관절형 소아 특발성 관절염 환자와 6세~17세 골부착부위염 관절염 환자의 3상 대조 임상 시험에서, 투여군의 6.1%와 대조군의 1.3%에서 ≥ 3 X ULN의 ALT 상승이 발생하였다. 대부분의 ALT 상승은 메

토트렉세이트 병용 사용에 따라 발생하였다. 2세에서 4세 미만의 다관절형 소아 특발성 관절염 환자에 대한 3상 임상시험에서, ≥ 3 X ULN의 ALT 상승은 발생하지 않았다.

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

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

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

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

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

<표 2. 시판 후 조사 및 제4상 시험에서의 이상사례>

신체기관	이상사례
감염 및 기생충 감염	게실염
간담도계 이상	B형 간염의 재활성화, 간부전, 간염
신경계 이상	탈수초성 장애(예. 시신경염), 길랑-바레 증후군, 뇌혈관사고
호흡, 흉부 및 종격계 이상	폐색전증, 흉막삼출, 폐섬유증
피부 및 피하 조직 이상	피부 혈관염, 스티븐스-존슨 증후군, 혈관부종, 건선의 발생 또는 악화(손발바닥 농포성 건선 포함), 다형홍반, 탈모
면역계 이상	아나필락시스, 사르코이드증
위장관계 이상	장 천공
양성, 악성 및 미확인 신생물	Hepatosplenic T-cell lymphoma, 백혈병, 메르켈세포암(피부 신경내분비 선암)
근골격계 및 결합조직 이상	루프스 유사 증후군
심장 이상	심근경색증
전신 및 투여부위 이상	발열

13) 국내 시판 후 조사 결과

① 국내에서 6년 동안 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 건선 환자를 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, 림프

절병증 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, 관절 종창, 포도막염 각 3건, 등 통증, 사지 통증, 감각 이상, 무력(증), 림프절병증 각 2건, 결장염, 복막염, 장관 경색, 위장관 궤양, 장피부누공, 명치불쾌감, 치루, 고창, 모낭염, 비염, 편도염, 말라리아, 기관지 폐렴, 감염성 윤활낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 농포성 발진, 항문 농양, 복막 농양, 경부 통증, 강직성 척추염, 대뇌출혈, 마비, 치매, 신경근병증, 기억장애, 폐 출혈, 눈마름, 압통, 종양 절제(술), 간독성, 추골 탈구, 현기증, 피부병변은 각각 1건이 보고되었다.
이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.24%(21명/1,698명, 21건)이며, 림프절병증은 2건, 설사, 복막염, 고창, 모낭염, 비염, 편도염, 말라리아, 기관지 폐렴, 감염성 윤활낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 농포성 발진, 관절 종창, 콧물, 폐 출혈, 포도막염, 무력(증), 간독성, 현기증, 피부병변은 각각 1건이 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 1.12%(19명/1,698명, 20건)이며, 설사는 2건, 말라리아, 감염성 윤활낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 항문 농양, 복막 농양, 결장염, 복막염, 장관 경색, 장피부누공, 대뇌출혈, 마비, 치매, 강직성 척추염, 등 통증, 무력(증), 추골 탈구, 폐 출혈, 간독성은 각 1건이 보고되었고, 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.35%(6명/1,698명, 6건)이며, 복막염, 말라리아, 감염성 윤활낭염, 크립토코쿠스 폐렴, 폐 출혈, 간독성 각 1건이 보고되었다.

② 국내에서 4년 동안 소아특발성관절염(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, 관

절부기, 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 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.
예상하지 못한 이상사례 발현율은 3.57%(1명/28명, 1건)이었고, 이 1건은 관절부기였으며, 이는 본제와 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, 상세불명의간기능검사이상, 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, 마비성장폐쇄, 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.

④이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2018.1.31)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

4. 일반적 주의

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

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

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

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

5) 울혈성 심부전 : 다른 TNF 저해제를 사용한 임상시험에서 울혈성 심부전의 악화와 울혈성 심부전으로 인한 사망률 증가가 관찰되었다. 이 약을 투여받은 환자에서도 울혈성 심부전이 악화된 사례가 보고되었다. 경증 심부전(NYHA classⅠ/Ⅱ) 환자에게 이 약 투여시 주의해야 하며 중등도 또는 중증 심부전 환자에게 투여해서는 안 된다. 울혈성 심부전이 새롭게 발생하거나 증상이 악화된 환자의 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

6) 자가면역 과정 : 이 약의 투여로 자가면역 항체가 형성될 수 있다. 이 약의 장기투

여가 자가면역질환 발생에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 만일 이 약으로 치료 후 환자에게서 루푸스양 징후를 암시하는 증상을 나타내고 dsDNA에 대한 항체가 양성이라면 이 약의 투여를 중지해야 한다.

7) 생물학적 DMARDs 또는 TNF 저해제와의 병용투여 : 에타너셉트(다른 TNF 저해제)와 아나킨라를 병용 투여한 임상 시험에서 심각한 감염이 관찰되었으며, 에타너셉트 단독 요법에 비해 추가적인 유익성이 없었다. 에타너셉트와 아나킨라의 병용 시 관찰된 이상사례특성 때문에, 아나킨라와 다른 TNF 저해제와의 병용으로 인해 유사한 독성이 있을 수 있다. 이 약과 아나킨라의 병용 투여가 권장되지 않는다. 감염 및 기타 잠재적 약물학적 상호작용의 위험 증가 가능성으로 이 약과 다른 생물학적 DMARDs (예. 아나킨라 및 아바타셉트) 또는 다른 TNF 저해제와의 병용투여는 권장되지 않는다.

8) 수술 : 이 약을 투여받은 환자에서 수술 절차의 안전성 경험은 제한적이다. 만일 수술 절차가 계획된다면 이 약의 긴 반감기를 고려해야 한다. 이 약 투여동안 수술이 필요한 환자는 감염에 대해 면밀히 모니터링하고 적절한 조치를 취해야 한다. 이 약 투여 동안 관절성형술을 받는 환자에 대한 안전성 경험은 제한적이다.

9) 소장 폐색증 : 크론병의 치료에 반응하지 않은 환자는 외과적 치료를 요하는 고정된 섬유성 협착을 보일 수 있다. 이 약이 협착을 일으키거나 악화시키지 않는다는 것을 나타내는 자료가 있다.

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

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

5. 상호작용

1) 이 약은 류마티스 관절염 환자에서 단독요법 및 메토트렉세이트와의 병용 요법 모두에 대해 연구되었다. 시험결과 이 약 또는 메토트렉세이트의 용량조절 필요성은 나타나지 않았다. 공식적인 약동학 시험에서 이 약과 메토트렉세이트 이외의 약물과의 상호작용을 평가하지 않았다. 임상시험에서 이 약과 일반적으로 사용되는 DMARDs(sulfasalazine, hydrochloroquine, leflunomide 및 parenteral gold), 글루코코르티코이드, 살리실산염, 비스테로이드성항염증제 또는 진통제를 병용 투여 시 상호작용이 나타나지 않았다.
이 약 단독투여에 비해 메토트렉세이트와 병용 투여 시 항체 생성률이 더 낮았다. 메토트렉세이트를 투여하지 않고 이 약 단독투여시 항체 생성률과 이 약의 제거율이 증가했으며, 이 약의 효과는 감소했다.

2) 생백신과 이 약의 병용 투여는 권장되지 않는다.

3) 아나킨라와 이 약의 병용 투여는 권장되지 않는다.

4) 약물/실험실 검사 상호작용 : 이 약과 실험실 검사 사이에 알려진 간섭은 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 원숭이에 대한 발생독성시험에서 모체 독성, 배아 독성 또는 최기형성이 나타나지 않았다. 출생후 독성과 수태능에 미치는 영향에 대한 비임상시험 자료는 없다. TNF 알파 저해 작용으로 인해 임신기간 중 이 약 투여는 신생아의 정상 면역반응에 영향을 줄 수 있다. 임신기간 동안 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 임신할 가능성이 있는 여성은 임신을 예방하기 위한 적절한 피임요법을 하며 이 약의 최종 투여 후 최소 5개월간 피임을 지속할 것이 강력히 권장된다.
이 약에 노출된 임부의 임상 데이터는 제한적이다.
아달리무맙은 임신 중 아달리무맙으로 치료받은 여성에서 태반을 통과하여 태아의 혈청으로 들어간다. 결과적으로 이 유아들은 감염의 위험이 증가될 수 있다. 자궁에서 아달리무맙에 노출된 유아의 경우, 임신 중 이 약의 마지막 투여 후 5개월 동안 생백신 투여는 권장되지 않는다.

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

7. 소아에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 용량 조절이 요구되지 않는다. 이 약의 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 정맥투여였다. 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. 펜형 제품의 경우 몸체에 있는 창(window)을 통해 확인한다. 주사 전 제품을 흔들거나 떨어뜨리지 않는다.
회색 뚜껑 및 자주색 뚜껑을 주사 직전에 제거한다.

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

4) 펜(pen)형
① 주사부위를 동봉된 알콤솜으로 닦는다. 회색 뚜껑 및 자주색 뚜껑을 주사 직전에 제거한다. 펜의 회색부분을 한손으로 잡는다. 펜의 회색 뚜껑(1) 및 자주색 뚜껑(2)에 손이 닿지 않도록 펜의 가운데를 손으로 잡는다. 회색 뚜껑(1)이 위로 향하도록 잡는다.
다른 손으로 회색 뚜껑(1)을 즉시 당겨서 제거한다. 작은 회색 주사바늘 커버와 덮개가 함께 제거되었는지 확인하며, 뚜껑을 다시 씌우면 안 된다. 주사침에서 몇 방울의 액이 나오는 것은 정상이다.

② 펜의 자주색 뚜껑(2)을 잡아당겨 벗긴 후 버린다. 자주색 작동 버튼이 노출되어 펜을 사용할 준비가 된다. 약물이 방출될 수 있으므로, 적절한 주사위치를 잡기 전까지 자주색 작동 버튼을 누르거나 뚜껑을 다시 씌우면 안 된다.

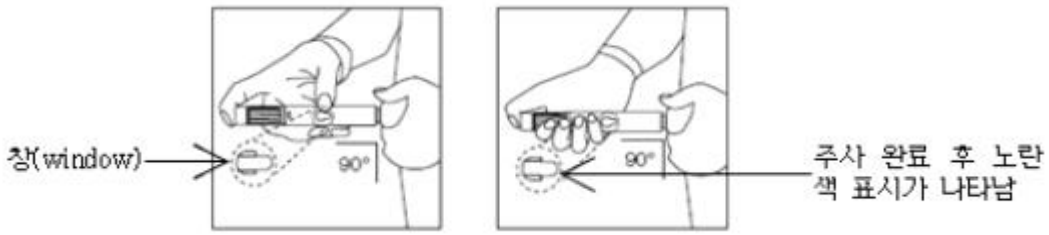
③ 한 손으로 주사부위의 깨끗한 피부를 아래 그림처럼 부드럽게 잡아 고정시킨다.

④ 펜의 흰색 끝부분을 창이 보이도록 하여 피부와 직각(90도)이 되도록 놓는다. 창으로 보여 지는 몇 방울의 기포는 정상이다.

⑤ 펜의 몸체를 잡고 주사부위에 가볍게 눌러 주사준비를 한 다음 집게손가락 또는 엄지손가락으로 주사기 윗부분의 자주색 버튼을 누른다. 바늘이 나올 때 나는 ‘딸깍’ 소리가 들리고, 바늘에 찔리는 따끔함이 느껴진다.

⑥ 약 10초간 유지하여 완전히 주사되도록 한다.

⑦ 주사 동안 노란색 표시가 펜의 창내로 이동하며, 노란색 표시의 이동이 멈추면 주사가 끝난 것이다. 노란색 표시는 펜의 주사막대의 일부분이다. 노란색 표시가 창에 나타나지 않는다면, 주사막대가 적절히 이동하지 않은 것이고, 주사가 완전히 이루어지지 않은 것이다.



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

11. 저장상의 주의사항

이 약은 동결을 피하여 냉장 보관(2 - 8℃)한다. 사용 전까지 포장을 뜯지 않고 용기 상자 내부에 보관한다. 이 약은 1회에 한하여 25℃ 이하에서 14일간 보관할 수 있으며, 빛을 피하여 보관하여야 한다. 실온 보관되었던 제품은 다시 냉장 보관해서는 안 된다. 25℃ 이하에서 보관 시, 14일 내 사용되지 않은 약은 폐기하여야 한다.

12. 기타

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

13. 전문가를 위한 정보

1) 임상약리학적 정보

① 일반 정보

아달리무맙은 TNF에 특이적으로 결합하여 TNF와 p55 및 p75 세포 표면 TNF 수용체의 상호작용을 차단함으로써 TNF의 생물학적 기능을 중화시킨다. TNF는 자연적으로 발생하는 사이토카인으로서 정상적인 염증 및 면역 반응에 관여한다. 또한 아달리무맙은 백혈구 이동(ELAM-1, VCAM-1 및 ICAM-1, IC50 1-2 × 10-10M)의 원인이 되는 부착 분자의 수치 변화와 같이 TNF에 의해 유도되거나 조절되는 생물학적 반응을 조절한다.

② 약력학적 정보

이 약을 투여한 후 류마티스 관절염 환자에서 베이스라인과 비교하여 염증의 급성 단계 반응물질(C-반응성 단백질[C-reactive protein; CRP]과 적혈구 침강속도[erythrocyte sedimentation rate; ESR] 과 혈중 사이토카인[IL-6]) 수치가 급격히 감소하였다. 또한 소아 특발성 관절염, 크론병, 궤양성 대장염 및 화농성 한선염 환자에서 CRP 수치 감소뿐만 아니라 크론병 환자의 대장에서 인간 백혈구 항원(human leukocyte antigen; HLA-DR) 및 골수세포형과산화효소(myeloperoxidase; MPO)와 같은 염증 표지자와 TNF가 유의하게 감소하였다. 연골 손상의 원인이 되는 조직 리모델링을 일으키는matrix metalloproteinase(MMP-1 및 MMP-3)의 혈중 수치 또한 이 약의 투

여 후 감소하였다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염,강직성 척추염 환자는 경증부터 중등도의 빈혈 및 림프구 수 감소뿐 아니라 호중구와 혈소판 수 증가를 종종 경험한다. 이 약이 약을 투여 받은 환자는 대개 만성 염증의 혈액학적 징후에서 개선을 경험하였다.

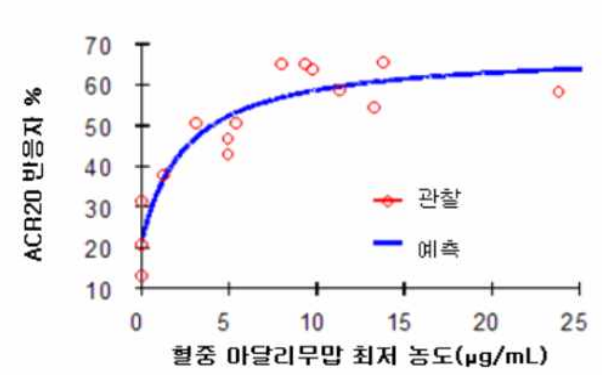


그림 1: 농도-효과 연관성

③ 약동학적 정보

흡수

건강한 성인 대상자 59명에게 아달리무맙 40 mg을 단회 피하 투여한 아달리무맙의 흡수 및 분포는 느리며 투여 후 약 5일 뒤에 평균 최대 혈중 농도에 도달하였다. 3건의 시험에서 40 mg 단회 피하 단회 투여 후 추정한 아달리무맙의 절대 생체이용률은 평균 64%였다.

분포 및 배설

아달리무맙의 단일 투여 약동학은 0.25-10 mg/kg 범위의 정맥 내 투여에 대한 여러 시험에서 확인되었다. 4.7-6.0 L 범위의 분포 용적(distribution volume; Vss)은 아달리무맙이 혈관과 혈관 외액 사이에 거의 비슷하게 분포함을 나타내었다. 아달리무맙은 일반적으로 12 mL/h 이하의 청소율로 천천히 배설된다. 평균 최종 단계 반감기는 약 2주였으며 범위는 10-20일이었다. 청소율 및 반감기는 시험된 투여량 범위에서 상대적으로 변화가 없었고 최종 반감기는 IV 투여 및 SC 투여에서 비슷하였다. 여러 류마티스 관절염환자 활액에서의 혈중 아달리무맙 농도 범위는 31-96%였다.

정상상태(steady-state)에서의 약동학

류마티스 관절염 환자에게 격주로 아달리무맙 40 mg을 SC 투여한 후의 반감기를 근거로 아달리무맙의 축적을 예측할 수 있었으며 평균 정상상태 최저 농도는 각각 약 5 mcg/mL(메토트렉세이트[MTX] 병용 투여하지 않은 경우) 및 8-9 mcg/mL (MTX 병용 투여한 경우)였다. 정상상태 혈중 아달리무맙 최저 수치는 격주 및 매주 SC 투여한 20, 40 및 80 mg의 투여량에 따라 거의 비례적으로 증가하였다. 2년 이상의 장기간 투여 시험에서 시간에 따른 청소율의 변화는 확인되지 않았다.

건선 환자의 경우 메토트렉세이트의 병용 투여 없이 아달리무맙 40 mg 격주 투여 동안 평균 정상상태 최저 농도는 5 mcg/mL였다.

0주차에 아달리무맙 160mg을 투여 받은 후 2주차에 80 mg을 투여 받은 화농성 한선염 환자의 혈중 아달리무맙 최저 농도는 2주차와 4주차에 약 7-8 mcg/mL에 도달하

였다. 12주차부터 36주차까지의 평균 정상상태 최저 농도는 매주 아달리무맙 40 mg 투여 동안 약 8-10 mcg/mL였다.
포도막염 환자의 경우 0주차에 도입용량인 아달리무맙 80 mg을 투여하고 1주차부터 격주마다 아달리무맙 40 mg을 투여했을 때 평균 정상상태 농도는 약 8-10 mcg/mL였다.
집단 약동학과 약동학/약력학 모델링 및 시뮬레이션 결과, 매주 40 mg의 아달리무맙 투여와 비교하여 격주 80 mg 투여한 환자의 아달리무맙 노출 및 효능이 유사한 것으로 예측하였다(성인 류마티스 관절염, 화농성 한선염, 궤양성 대장염, 크론병 또는 건선환자 및 40kg 이상의 소아 크론병 환자).
1,200명 이상 환자 데이터의 집단 약동학 분석을 통해 메토트렉세이트의 병용 투여가 아달리무맙의 겉보기 청소율(apparent clearance; CL/F)에 본질적인 영향을 미친다는 것이 확인되었다('5. 상호작용' 참조). 예상한 바와 같이 체중 증가 및 항-아달리무맙 항체의 존재 하에 아달리무맙의 겉보기 청소율이 높아지는 경향이 있었다.
보다 중요하지 않은 다른 요인들도 확인하였다. 권장된 투여량보다 낮은 투여량을 받은 환자, 높은 류마티스인자를 가진 환자 또는 CRP 농도가 높은 환자의 겉보기 청소율은 높을 것으로 예측되었다. 이러한 요인은 임상적으로 중요할 가능성이 낮다.
비방사선학적 축성 척추관절염 환자에게 격주마다 아달리무맙 40 mg을 피하투여한 후 68주차의 평균(±SD) 최저 정상상태 농도는 8.0 ± 4.6 μg/mL였다.
크론병 환자의 경우, 0주차에 유도용량인 아달리무맙 160 mg을 투여하고 2주차에 아달리무맙 80 mg을 투여했을 때 2주차와 4주차의 평균 혈중 아달리무맙 최저 수치는 약 12 mcg/mL였다. 격주마다 아달리무맙 40 mg의 유지용량을 투여 받은 크론병 환자에서 24주차와 56주차의 평균 정상상태 최저 수치는 약 7 mcg/mL로 관찰되었다.
궤양성 대장염 환자의 경우, 0주차에 유도용량인 아달리무맙 160 mg을 투여하고 2주차에 아달리무맙 80 mg을 투여했을 때 유도 기간 동안의 혈중 아달리무맙 최저 농도는 약 12 mcg/mL에 도달하였다. 격주마다 아달리무맙 40 mg의 유지용량을 투여 받은 궤양성 대장염 환자에서의 평균 정상상태 최저 수치는 약 8 mcg/mL로 관찰되었다.
베체트병이 있는 일본 환자의 경우, 0주차에 도입용량인 아달리무맙 160 mg을 투여하고 2주차에 아달리무맙 80 mg을 투여했을 때 유도 기간 동안의 혈중 아달리무맙 최저 농도는 약 13 mcg/mL에 도달하였다. 격주마다 아달리무맙 40 mg의 유지용량을 투여 받은 장내 베체트병이 있는 일본 환자에서의 평균 정상상태 최저 수치는 약 9 mcg/mL로 관찰되었다.

특수 집단
특수한 집단에서의 약동학은 집단 약동학 분석을 사용하여 조사하였다.

고령 환자
연령은 아달리무맙의 겉보기 청소율에 대해 최소한의 영향을 미치는 것으로 나타났다. 집단 분석에서 40-65세 환자(n=850) 및 ≥65세 환자(n=287)의 평균 체중을 보정한 청소율은 각각 0.33 및 0.30mL/h/kg이었다.

소아 환자
다관절형 소아 특발성 관절염이 있는 4-17세의 환자에게 격주마다 아달리무맙 24

mg/m2(최대 40 mg)를 피하투여한 후 평균 최저 정상상태(20-48주차에 측정한 수치) 혈중 아달리무맙 농도는 아달리무맙과 메토트렉세이트를 병용 투여했을 때 5.6 ± 5.6 μg/mL (102% CV), 메토트렉세이트를 병용 투여하지 않았을 때 10.9 ± 5.2 μg/mL (47.7% CV)였다. 20 mg 아달리무맙을 격주마다 피하투여한 <30 kg인 환자에서 메토트렉세이트를 병용 투여하거나 병용 투여하지 않았을 때 평균 정상상태 혈중 아달리무맙 농도는 각각 6.8 μg/mL 및 10.9 μg/mL였다. 40 mg 아달리무맙을 격주마다 피하투여한 ≥30 kg인 환자에서 메토트렉세이트를 병용 투여하거나 병용 투여하지 않았을 때 평균 정상상태 혈중 아달리무맙 농도는 각각 6.6 μg/mL 및 8.1 μg/mL였다. 다관절형 소아 특발성 관절염이 있는 2세이상 4세미만 또는 ≥4세의 <15 kg인 환자에게 아달리무맙 24 mg/m2를 투여했을 때의 평균 최저 정상상태 혈중 아달리무맙 농도는 아달리무맙과 메토트렉세이트를 병용 투여하지 않은 경우 6.0 ± 6.1 μg/mL (101% CV), 메토트렉세이트를 병용 투여한 경우 7.9 ± 5.6 μg/mL (71.2% CV)였다.
골부착부염 관련 관절염 환자에게 24 mg/m2(최대 40 mg)를 격주마다 피하투여한 후 평균 최저 정상상태(24주차에 측정한 수치) 혈중 아달리무맙 농도는 아달리무맙과 메토트렉세이트를 병용 투여하지 않은 경우 8.8 ± 6.6 μg/mL, 메토트렉세이트를 병용 투여한 경우 11.8 ± 4.3 μg/mL였다.
중등증부터 중증의 활동성 크론병 소아 환자에서의 공개 연장 시험 아달리무맙 유도 용량은 0주차와 2주차에 체중 절단점(cut-off)인 40 kg에 따라 각각 160/80 mg 또는 80/40 mg이었다. 4주차에 환자는 체중에 따라 표준용량(격주 40/20 mg) 또는 저용량(격주 20/10 mg) 유지 투여군에 1:1의 비율로 무작위 배정되었다. 4주차에 도달한 평균(±SD) 혈중 아달리무맙 최저 농도는 ≥40 kg인 환자(160/80mg)의 경우 15.7 ± 6.6 μg/mL, <40 kg인 환자(80/40 mg)의 경우 10.6 ± 6.1 μg/mL였다.
무작위 배정된 치료를 지속한 환자에서 52주차의 평균(±SD) 아달리무맙 최저 농도는 표준용량 투여군의 경우 9.5 ± 5.6 μg/mL, 저용량 투여군의 경우 3.5 ± 2.2 μg/mL였다. 52주 동안 아달리무맙 격주 투여를 지속한 환자에서 평균 최저 농도는 유지되었다. 격주에서 매주 투여 요법으로 투여량을 증량한 환자의 경우 52주차의 평균(±SD) 아달리무맙 혈중 농도는 각각 15.3 ± 11.4 μg/mL(매주 40/20 mg) 및 6.7 ± 3.5 μg/mL(매주 20/10 mg)였다.
만성 판상형 건선이 있는 소아 환자에게 격주로 아달리무맙 0.8 mg/kg(최대 40 mg)을 피하투여한 후 평균 ±SD 정상상태 아달리무맙 최저 농도는 약 7.4 ± 5.8 μg/mL (79% CV)였다.

성별
환자의 체중을 보정한 후 성별과 관련된 약동학 차이는 관찰되지 않았다.

인종
인종간 면역글로불린 청소율의 차이는 예상되지 않는다. 코카시안이 아닌 인종의 제한된 데이터로부터, 아달리무맙에 대한 중요한 약동학적 차이는 관찰되지 않았다.

간장애 및 신장애 환자

간 또는 신장 기능 장애가 있는 환자에서 유효한 약동학 데이터가 없다.

질병 상태
건강한 지원자와 류마티스 관절염 환자는 유사한 아달리무맙 약동학을 보였다.

2) 임상시험 정보
① 성인
류마티스 관절염
모든 류마티스 관절염 임상시험에서 3,000명 이상의 환자를 대상으로 이 약이 약을 평가하였다. 이 약의 안전성 및 유효성은 5건의 무작위배정, 이중눈가림 된 시험에서 평가하였다. 일부 환자는 60개월 이상의 기간 동안 이 약을 투여 받았고, 일부는 최대 120개월의 기간 동안 이 약을이 약을 투여 받았다. 이 약 40 mg/0.8 mL과 비교한 이 약 40 mg/0.4 mL에 대한 투여 부위 통증은 2건의 무작위 배정, 활성대조, 단일 눈가림, 두 기간 교차시험으로 평가하였다.
RA 시험 I (DE009)은 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염이 있는 18세 이상의 환자 271명을 대상으로 평가하였으며, 이 환자들은 1-4개의 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drug),(예: 히드록시클로로퀸, 경구 또는 주입 가능한 금, 아자티오프린, D-페니실라민, 설파살라진) 치료에 실패 이력이 있고 매주 12.5-25 mg (메토트렉세이트 내약성이 없는 경우 10 mg)의 메토트렉세이트에 대해 효능이 불충분하며 메토트렉세이트 투여량을 매주 10-25 mg으로 일정하게 유지하였다. 환자는 6개 이상의 종창 관절 및 9개 이상의 압통 관절이 있었으며 ACR 기준에 따라 류마티스관절염로 진단되었다. 이들은 24주 동안 격주마다 20, 40 또는 80 mg의 이 약이 약이나 위약을 투여 받았다.
RA 시험 II (DE011)는 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염이 있는 18세 이상의 환자 544명을 대상으로 평가하였으며, 이들은 최소 하나의 DMARD(예: 메토트렉세이트, 설파살라진, 히드록시클로로퀸, 경구 또는 주입 가능한 금, D-페니실라민, 아자티오프린) 치료에 실패한 이력이 있었다. 환자는 10개 이상의 종창 관절 및 12개 이상의 압통 관절이 있었으며 ACR 기준에 따라서도 진단되었다. 이들은 26주 동안 이 약 20 mg 또는 40 mg을 위약과 격주로 번갈아 피하 투여 받거나 매주 피하 투여 받았다. 위약은 동일한 기간 동안 매주 투여 받았다.
RA 시험 III (DE019)는 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염이 있는 18세 이상의 환자 619명을 대상으로 평가하였으며, 매주 12.5-25 mg (메토트렉세이트내약성이 없는 경우 10 mg)의메토트렉세이트에 대해 효능이 불충분하며 메토트렉세이트 투여량을 매주 12.5-25 mg으로 일정하게 유지하였다. RA 시험 I과는 다르게, RA 시험 III의 환자는메토트렉세이트외의 DMARD 치료 실패 이력이 필요하지 않았다. 환자는 6개 이상의 종창 관절 및 9개 이상의 압통 관절이 있었으며 ACR 기준에 따라 류마티스 관절염으로 진단되었다. 이 시험에는 3개의 군이 있었다. 첫 번째 군은 52주 동안 매주 위약을 투여 받았다. 두 번째 군은 52주 동안 매주 이 약 20 mg 을 투여 받았다. 세 번째 군은 이 약 40 mg과 위약을 격주로 번갈아 투여 받았다. 첫 52주 동안 투여를 완료한 후 457명의 환자는 최대 60개월 동안 격주로 이 약 40 mg/메토트렉세이트를 투여 받는 공개 연장 시험에 등록되었다. 첫 52주 동안 투여를 완료한 후 457

명의 환자는 최대 10년 동안 격주로 이 약 40mg /메토트렉세이트를 투여 받는 공개 연장 시험에 등록되었다.

RA 시험 IV (DE031)는 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염이 있는 18세 이상의 환자 636명을 평가하였다. 이 환자들은 최소 3개월 동안 류마티스 관절염 진단에 대한 ACR 기준을 충족했으며 최소 6개의 종창 관절 및 9개의 압통 관절을 가지고 있었다. 최소한 28일 동안 치료가 안정적이었을 경우, DMARD-I 또는 기존의 류마티스 치료를 유지하는 것이 허용되었다. 환자는 24주 동안이 약 격주 40 mg투여군 또는 위약군에 무작위 배정되었다.

RA 시험 V (DE013)는 중등증에서 중증의 활동성 초기 류마티스 관절염(평균 질병 기간이 9개월 미만)이 있는 메토트렉세이트투여 이력이 없는 성인 환자 799명을 대상으로 평가하였다. 이 시험에서는 104주 동안 류마티스 관절염에서 류마티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키고 관절 손상의 진행 속도를 줄이는 데 대한 이 약 40 mg 격주/메토트렉세이트 병용 치료, 이 약 40 mg 격주 단일 치료 및 메토트렉세이트단일 치료의 효능을 평가하였다. 첫 104주 동안 투여를 완료한 후 497명의 환자는 최대 10년 동안이 약 격주로 40 mg을 투여 받는 공개 연장 시험에 등록되었다.

RA 시험 VI 및 VII는 각각 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염이 있는 ≥18세 환자 60명을 대상으로 평가하였다. 등록된 환자는 당시 이 약 40 mg/0.8 mL를 투여 받는 중이며 평균 투여 부위 통증이 최소 3cm (0-10cm VAS)인 환자, 또는 이 약40 mg/0.8 mL를 투여 받기 시작한 생물학적 치료 이력이 없는 환자였다. 환자는 이 약 40 mg/0.8 mL 또는 이 약40 mg/0.4 mL 단일 투여군으로 무작위 배정된 후 다음 파트에 교차 투여된다.

RA 시험 I-V의 결과는 ACR 반응 기준을 사용하여 류마티스 관절염에서 개선을 보인 환자 비율로 표현하였다. RA 시험 I, II 및 III의 일차 평가변수와 RA 시험 IV의 이차 평가변수는 24주 또는 26주차에 ACR 20 반응에 도달한 환자의 비율이었다. RA 시험 V의 일차 평가변수는 52주차에 ACR 50 반응에 도달한 환자 비율이었다. RA 시험 III 및 V의 52주차에서 추가적인 일차 평가변수는 질병 진행의 지연이었다(엑스레이 결과로 확인). RA 시험 III 또한 삶의 질 변화를 일차 평가변수로 설정하였다. RA 시험 VI 및 VII의 일차 평가변수는 0-10 cm VAS로 측정한 투여 직후의 투여 부위 통증이었다.

임상 반응

RA 시험 I, II 및 III

이 약을 투여 받은 환자 중 ACR 20, 50 및 70 반응에 도달한 환자 비율은 3건의 시험 모두에서 일관적이었다. 3건의 시험 결과는 표 3에 요약한다.

표 3: 위약대조 시험에서의 ACR 반응(환자 비율)

반응	RA 시험 I[a*]		RA 시험 II[a*]		RA 시험 III[a*]	
	위약/MTX	이 약[b]/MTX	위약/MTX	이 약[b]/MTX	위약/MTX	이 약[b]/MTX
	n=60	n=63	n=110	[*]n=113	n=200	n=207
ACR 20						
6개월	13.3%	65.1%	19.1%	46.0%	29.5%	63.3%
12개월	NA	NA	NA	NA	24.0%	58.9%
ACR 50						

6개월	6.7%	52.4%	8.2%	22.1%	9.5%	39.1%
12개월	NA	NA	NA	NA	9.5%	41.5%
ACR 70						
6개월	3.3%	23.8%	1.8%	12.4%	2.5%	20.8%
12개월	NA	NA	NA	NA	4.5%	23.2%

[a] RA 시험 I 24주차, RA 시험 II 26주차, RA 시험 III 24주차 및 52주차

[b] 40mg 이 약 격주 투여

* p<0.01, ACR 20, 50, 70에 대한 모든 시점에서 이 약 vs. 위약

RA 시험 II에서 매주 이 약 40 mg을 투여 받은 환자 또한 6개월차에 통계적으로 유의하게 ACR 20, 50 및 70 반응률에 각각 53.4%, 35.0% 및 18.4% 도달하였다.

RA 시험 III에 대한 ACR 반응 기준의 구성요소 결과는 표 4에 제시되었다. 아래에 제시한 결과는 일반적으로 수행된 각 시험을 대표하는 것이다.

ACR 반응률 및 모든 ACR 반응 기준의 개선은 104주차까지 유지되었다. RA 시험 III에서 2년 동안 이 약투여군의 24%가 6개월 동안 ACR 70 반응을 유지한 것으로 정의되는 주요 임상 반응에 도달하였다. ACR 반응은 RA 시험 III의 공개 연장 시험에서 이 약 치료를 지속한 환자 중 비슷한 비율의 환자에서 최대 60개월 동안 유지되었다. RA 시험 III의 공개 연장에서 ACR 반응자 중 대다수의 환자가 최대 10년간의 추적조사 시 반응을 유지했다. 격주 이 약 40 mg 투여군으로 무작위 배정된 환자 207명 중 114명은 5년 동안 격주로 이 약 40 mg을 지속적으로 투여 받았다. 이들 중 86명(75.4%)은 ACR 20 반응, 72명(63.2%)은 ACR 50 반응, 41명(36%)은 ACR 70 반응에 도달하였다. 207명의 환자 중 81명은 10년 동안 이 약 40 mg을 지속적으로 투여 받았다. 이들 중 64명(79.0%)은 ACR 20 반응, 56명(69.1%)은 ACR 50 반응, 43명(53.1%)은 ACR 70 반응에 도달하였다.

표 4: RA 시험 III에서의 ACR 반응 구성요소

	베이스라인	24 주차	52 주차	베이스라인	24 주차	52 주차
매개변수(중앙값)	위약/MTX (N=200)			이 약[a]/MTX (N=207)		
압통 관절 수(0-68)	26.0	15.0	15.0	24.0	8.0*	6.0*
종창 관절 수(0-66)	17.0	11.0	11.0	18.0	5.0*	4.0*
의사의 전반적 질병 활성도 평가[b]	63.0	35.0	38.0	65.0	20.0*	16.0*
환자의 전반적 질병 활성도 평가[b]	53.5	39.0	43.0	52.0	20.0*	18.0*
통증[b]	59.5	38.0	46.0	58.0	21.0*	19.0*
장애 척도(HAQ)[c]	1.50	1.25	1.25	1.50	0.75*	0.75*
CRP (mg/L)	10.0	9.0	9.0	10.0	4.0*	4.0*

[a] 40mg 이 약 격주 투여

[b] 시각적 아날로그 척도. 0 점 = 최고, 100 점 = 최악

[c] 건강 평가 설문조사의 장애 척도. 0 점 = 최고, 3 점 = 최악. 옷 입기/치장하기, 일어나기, 먹기, 걷기, 뻗기, 잡기, 위생 유지 및 일상 활동 유지 등을 수행할 수 있는 환자의 능력 측정

* p<0.001, 이 약 vs. 위약, 베이스라인으로부터 평균 변화에 기초함

RA 시험 III에서 24주차에 ACR 20 반응에 도달한 환자의 84.7%는 52주차에도 반응을 유지하였다. 다음의 그림은 시험 III 및 II에서이 약에 대한 ACR 20 반응의 지속성을 나타낸다.

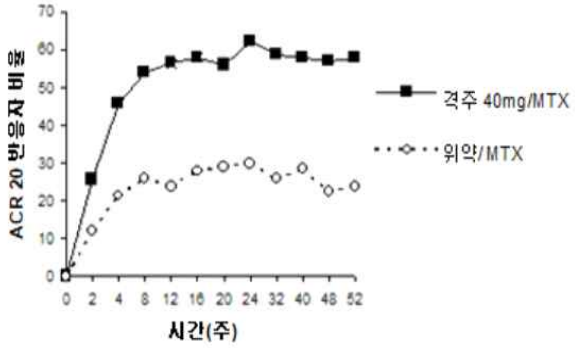


그림 2: 52주 동안 RA 시험 III ACR 20 반응

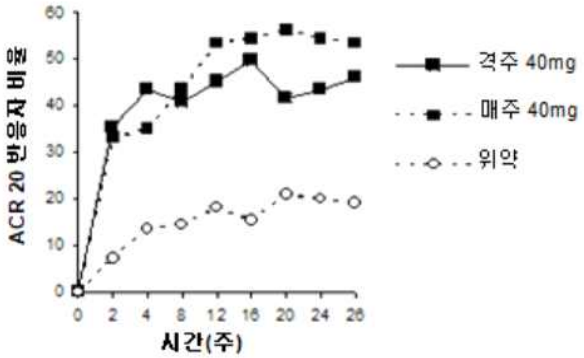


그림 3: 26주 동안 RA 시험 II ACR 20 반응

RA 시험 IV

이 약이 약과 함께 표준치료를 투여 받은 환자의 ACR 20 반응은 위약과 함께 표준치료를 투여 받은 환자에 비해 통계적으로 유의하게 우수하였다($p<0.001$). 이 약이 약과 다른 DMARD의 병용 투여와 관련된 고유의 이상사례는 관찰되지 않았다.

RA 시험 I-IV에서 이 약을 투여 받은 환자는 위약을 투여 받은 환자보다 더 빠르고 자주 ACR 20, 50 및 70 반응에 도달하였다. RA 시험 I에서 1주차(첫 시험 방문)의 ACR 20 반응에 대해 이 약을이 약을 투여 받은 환자(26.0%)와 위약을 투여 받은 환자(5.0%) 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다. ACR 20 반응에 대한 통계적으로 유의한 차이는 RA 시험 II, III 및 IV의 2주차(첫 시험 방문)에 이 약을 투여 받은 환자(각각 36.4%, 29.1% 및 33.7%)와 위약을 투여 받은 환자(각각 7.3%, 13.0% 및 8.6%) 사이에서도 확인되었다. 첫 ACR 50 및 70 반응까지의 시간은 4건의 시험 모두에서 유사한 패턴으로 나타났다.

메토트렉세이트를 병용 투여하지 않은 일부 환자에서 매주 40 mg으로 이 약의 투여 빈도를 증가시킴에 따라 추가 이익이 유도될 수 있다. 이는 불완전한 반응을 보인 환자의 투여 빈도를 격주 40 mg에서 매주 40mg으로 증가시킨 장기간 공개 연장 시험에서 확인되었다.

RA 시험 V

메토트렉세이트의 투여 이력이 없는 초기 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 RA

시험 V에서, 이 약과 메토트렉세이트의 병용 치료는 52주차에 메토트렉세이트 단일 치료 및 이 약 단일 치료와 비교하여 더 빠르고 유의하게 큰 ACR 반응을 유발했으며 이 반응은 104주까지 지속되었다(표 5참조).
52주차에 ACR 반응 기준의 모든 개별적인 구성요소는 이 약/메토트렉세이트 치료로 인해 개선되었으며 개선은 104주까지 유지되었다.
2년간의 시험 동안, 이 약/메토트렉세이트 병용 치료를 받은 환자 중 48.5%가 주요 임상 반응(6개월 연속 ACR 70)에 도달했으며, 이에 비해 메토트렉세이트 단일 치료를 받은 환자는 27.2% ($p<0.001$), 이 약 단일 치료를 받은 환자는 24.5% ($p<0.001$)가 주요 임상 반응에 도달하였다.

표 5: RA 시험 V에서의 ACR 반응(환자 비율)

반응	MTX[b] N=257	이 약[c] N=274	이 약/MTX N=268
ACR 20			
52 주차	62.6%	54.4%	72.8%
104 주차	56.0%	49.3%	69.4%
ACR 50			
52 주차	45.9%	41.2%	61.6%
104 주차	42.8%	36.9%	59.0%
ACR 70			
52 주차	27.2%	25.9%	45.5%
104 주차	28.4%	28.1%	46.6%
주요 임상 반응[a]			
104 주차	27.2%	24.5%	48.5%

[a] 주요 임상 반응은 6개월 연속 ACR 70 반응에 도달한 것으로 정의한다.
[b] $p<0.05$, ACR 20에 대한 이 약/MTX vs. MTX
$p<0.001$, ACR 50, 70 및 주요 임상 반응에 대한 이 약/MTX vs. MTX
[c] $p<0.001$, 이 약/MTX vs. 이 약

RA 시험 V의 공개 연장시험에서 ACR 반응률은 최대 10년간의 추적조사 시에 유지되었다. 이 약 격주 40 mg이 약이 약 투여군으로 무작위 배정된 환자 542명 중 170명은 10년 동안 이 약 격주 40 mg이 약투여를 지속하였다. 이들 중 154명(90.6%)은 ACR 20 반응, 127명(74.7%)은 ACR 50 반응, 102명(60.0%)은 ACR 70 반응에 도달하였다. 52주차에 이 약/메토트렉세이트 병용 치료를 받은 환자 중 42.9%가 임상적 관해(질병 활성도 점수[Disease Activity Score; DAS28]-CRP <2.6)에 도달하였고, 이에 비해 메토트렉세이트 단일 치료를 받은 환자는 20.6%, 이 약 단일 치료를 받은 환자는 23.4%가 임상적 관해에 도달하였다. 이 약/메토트렉세이트 병용 치료는 최근에 중등증부터 중증의 류마티스 관절염을 진단 받은 환자가 낮은 질병 상태에 도달하는 데 있어 메토트렉세이트($p<0.001$) 및 이 약이 약 단일 치료($p<0.001$)보다 통계적 및 임상적으로 우수하였다(표 6참조). 기존에 이 약 단일 치료 또는 이 약/메토트렉세이트 병용 치료로 무작위 배정되어 공개 연장 시험에 등록된 342명의 대상자 중 171명이 10년 동안의 이 약 치료를 완료하였다. 이들 중 109명(63.7%)이 10년차에 질병 관해를 보고하였다.

표 6: RA 시험 V에서의 DAS28 반응

DAS28 반응	MTX N=257	이 약 N=274	이 약/MTX N=268
52 주차			
베이스라인(평균)	6.3	6.4	6.3
베이스라인으로부터 평균 변화(평균 ± SD)	-2.8 ± 1.4[a]	-2.8 ± 1.5[b]	-3.6 ± 1.3
관해된 환자 비율(DAS28<2.6)	20.6%[a]	23.4%[b]	42.9%
104 주차			
베이스라인(평균)	6.3	6.3	6.3
베이스라인으로부터 평균 변화(평균 ± SD)	-3.1 ± 1.4[a]	-3.2 ± 1.4[b]	-3.8 ± 1.3

[a] p<0.001, 이 약/메토트렉세이트 vs. 메토트렉세이트

[b] p<0.001, 이 약/메토트렉세이트 vs. 이 약

방사선학적 반응

RA 시험 III에서 이 약을 투여 받은 환자의 류마티스 관절염 평균 지속 기간은 약 11년이었으며 구조적 관절 손상은 방사선 촬영을 통해 평가하였고 수정된 전체 샤프 점수(modified total Sharp score; TSS) 및 구성요소, 미란(erosion) 점수 및 관절 간격 협착(joint space narrowing score; JSN)의 변화로 결과를 표시하였다. 손/손목 및 발의 앞부분의 방사선 사진은 베이스라인, 6개월 및 12개월에 판독하였다. 12개월 결과는 표 7에 제시한다. 6개월 때 TSS 및 미란 점수의 변화에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었고 12개월 때 유지되었다. 52주차에 이 약/메토트렉세이트를 투여 받은 환자는 MTX만 단독 투여 받은 환자보다 방사선학적 진행이 더딘 것으로 확인되었다.

표 7: MTX를 병용 투여한 RA 시험 III에서 12개월간의 방사선학적 변화

	위약 N=200	이 약[a] N=207	이 약[a]와 위약간 차이	p 값
수정된 전체 샤프 점수의 변화(평균)	2.7	0.1	-2.6	≤0.001[b]
미란의 변화(평균)	1.6	0.0	-1.6	≤0.001
새로운 미란 없음(환자 비율 %)	46.2	62.9	16.7	≤0.001
JSN 점수의 변화(평균)	1.0	0.1	-0.9	0.002

[a] 격주 40mg 투여

[b] ranked ANCOVA 분석에 기초함

RA 시험 III의 공개 연장 시험에서 특정 용량의 이 약을 투여 받은 기존의 환자 중 77%는 2년차에 방사선 촬영으로 평가하였다. TSS로 측정한 결과, 환자는 구조적 손상의 억제를 유지했다. 54%의 환자는 구조적 손상의 진행이 없었다(0점 이하의 TSS 변화로 정의). 격주로 이 약 40 mg을 기존에 투여 받은 환자 중 55%는 5년차에 방사선 촬영으로 평가하였다. 환자의 구조적 손상 억제는 지속적이었으며 50%는 구조적 손상의 진행이 없었다(0점 이하의 TSS 변화로 정의).

RA 시험 III의 공개 연장 시험에서 구조적 손상의 진행률 감소는 환자의 하위군에서 8-10년 동안 유지되었다. 격주로이 약 40 mg을 기존에 투여 받은 환자 207명 중 81명의 환자를 8년차에 방사선 촬영으로 평가하였다. 이들 중 48명의 환자는 구조적 손상의 진행이 없었다(베이스라인으로부터 mTss 변화가 0.5 이하). 격주로 이 약 40 mg을 기존에 투여 받은 환자 207명 중 79명의 환자를 10년차에 방사선 촬영으로 평가하였다. 이들 중 40명의 환자는 구조적 손상의 진행을 보이지 않았다(베이스라인으로부터 mTss 변화가 0.5 이하).

RA 시험 V에서의 구조적 관절 손상은 RA 시험 III과 동일하게 평가하였다. 방사선학

적 진행의 억제(TSS, 미란 점수 및 JSN의 변화로 평가)는 52주차와 104주차 모두, 메토트렉세이트 또는 이 약 단일 투여군보다 이 약/메토트렉세이트 병용 투여군에서 높게 관찰되었다(표 8참조).

표 8: RA 시험 V에서 52주차의 방사선학적 평균 변화

	MTX[a] N=257 (95% 신뢰구간)	이 약[b] N=274 (95% 신뢰구간)	이 약/MTX N=268 (95% 신뢰구간)
전체 샤프 점수	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)
미란 점수	3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)
JSN 점수	2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)

[a] p<0.001, 52주차 및 104주차에서 이 약/MTX vs. MTX

[b] p<0.01, 52주차 이 약/MTX vs. 이 약

p<0.001, 104주차 이 약/MTX vs. 이 약

52주 및 104주간의 투여 이후, 질병 진행이 없는(베이스라인으로부터 수정된 전체 샤프 점수의 변화 ≤0.5점) 환자의 비율은 이 약/메토트렉세이트 병용 치료군(각각 63.8% 및 61.2%)이 메토트렉세이트 단일 치료군(각각 37.4%, 33.5%, p<0.001)과 이 약 단일 치료군(각각 50.7%, p<0.002 및 44.5%, p<0.001)에 비해 유의하게 높았다.
RA 시험 V의 공개 연장 시험에서 베이스라인으로부터 10년차까지 수정된 전체 샤프 점수의 평균 변화는 메토트렉세이트 단일 치료군, 이 약 단일 치료군 및 이 약/메토트렉세이트 병용 치료군으로 기존에 무작위 배정된 환자에서 각각 10.8점, 9.2점 및 3.9점이었다. 방사선학적 진행이 없는 환자의 비율은 각각 31.3%, 23.7% 및 36.7%였다.

삶의 질 및 신체적 기능
5건의 적절하고 잘 제어된 시험 모두에서 건강 평가 설문조사(Health Assessment Questionnaire; HAQ)의 장애 척도를 사용하여 건강 관련 삶의 질을 평가하였고, 이는 RA 시험 Ⅲ에서 사전에 명시된 52주차의 일차 평가변수였다. 4건의 시험 모두에서 이 약의 모든 투여/계획은 베이스라인으로부터 6개월차까지 HAQ의 장애 척도에 대해 위약보다 통계적으로 유의하게 큰 개선을 보였다. RA 시험 Ⅲ에서 베이스라인으로부터 52주차까지의 HAQ 평균(CI) 개선은 이 약/메토트렉세이트이 약 환자의 경우 -0.60 (-0.65, -0.55)이었고 위약/메토트렉세이트 환자(p<0.001)의 경우 -0.25 (-0.33, -0.17)였다.이 약/메토트렉세이트를 투여 받은 환자 중 63%는 시험의 이중눈가림 부분에서 52주차에 0.5 이상의 HAQ 개선에 도달하였다. 이 환자들 중 82%는 104주차까지 개선이 유지되었으며 비슷한 비율의 환자가 공개 연장시험의 260주차(5년)까지 반응이 유지되었다. 신체적 기능이 개선되고 치료를 지속한 대부분의 환자는 공개 연장 시험의 520주차(10년)까지 개선이 유지되었다.
적절하게 잘 제어된 4건의 시험 모두에서 일반적인 건강 관련 삶의 질을 평가하기 위해 약식 건강 조사(SF-36) 또한 사용하였다. 4건의 시험 모두에서 이 약의 모든 투여/계획은 베이스라인으로부터 6개월차까지의 SF-36 신체적 구성요소 요약 점수에 대해 통계적으로 유의하게 큰 개선을 보였고 이는 RA 시험 Ⅲ의 52주차에서도 유지되었다. SF-36의 평균 개선 또한 156주차(36개월)의 측정 종료 시점까지 유지되었다. 시험 Ⅱ 및 Ⅳ의 SF-36 정신적 구성요소 요약 점수 또한 6개월차에 이 약가 위약보다

통계적으로 유의하게 높았다. 이 약을 40mg 격주투여한 4건의 시험 모두에서 베이스라인으로부터 6개월차까지 SF-36의 통증 및 활력 영역 점수는 위약과 비교하여 이 약을 투여 받은 환자에서 통계적으로 유의하게 큰 개선을 보였다. 이러한 결과는 분석한 3건의 시험 모두 6개월차에 피로가 통계적으로 유의하게 감소함을 나타낸 만성 질환 치료의 기능적 평가(functional assessment of chronic illness therapy; FACIT) 점수로 뒷받침되었으며 RA 시험 III의 52주차에서도 유지되었다.
RA 시험 V에서 HAQ 장애 척도 및 SF-36의 신체적 구성요소는 52주차에 메토트렉세이트 단일 치료군 및 이 약 단일 치료군 모두와 비교하여 이 약/메토트렉세이트 병용 치료군에서 더욱 개선되었다($p<0.001$). 이 개선은 104주차까지 유지되었다. 공개 연장 시험을 완료한 250명의 대상자에서 신체적 기능의 개선은 10년의 치료 동안 유지되었다.

투여 부위 통증
통합 교차 RA 시험 VI 및 VII의 경우 아달리무맙 40mg/0.8mL과 아달리무맙 40mg/0.4mL 사이에서 투여 직후 투여 부위 통증에 대해 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다(평균 VAS 3.7cm vs. 1.2cm, 0-10cm 척도, $p<0.001$). 이는 투여 부위 통증의 84% 중앙값 감소를 나타낸다.

건선성 관절염
2건의 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 시험에서 건선성 관절염 환자 413명을 대상으로 이 약안전성과 유효성을 평가하였다. PsA 시험 I (M02-518)에는 중등증부터 중증의 활동성 건선성 관절염(>3개의 종창 관절 및 >3개의 압통 관절)이 있는 성인 환자 313명이 등록되었으며 이들은 다음의 유형 중 하나에서 NSAID 치료에 대해 부적절한 반응을 보였다: (1) 원위지절간관절(distal interphalangeal; DIP) 관련(N=23), (2) 다관절형 관절염(류마티스 결절이 없고 건선이 존재)(N=210), (3) 단절성 관절염(N=1), (4) 비대칭성 건선성 관절염(N=77), 또는 (5) 강직성 척추염 유사(N=2). 등록 시 MTX 치료(>1개월 동안 안정적 용량 ≤30 mg/주) 중이었던 환자(313명 중 158명)는 동일 용량으로 메토트렉세이트를 계속 투여 받을 수 있었다. 24주의 이중눈가림 기간 동안 격주로 이 약 40 mg 또는 위약을 투여 받았다. 12주간 수행한 PsA 시험 II (M02-570)는 DMARD 치료에 부적절한 반응을 보인 100명의 환자를 대상으로 하였다. 두 시험의 완료 후 383명의 환자는 공개 연장시험에 등록되어 격주로 40 mg의 이 약이 약을 투여 받았다.

ACR 및 PASI 반응
위약과 비교하여, 이 약의 치료는 질병 활성도 측정에서 개선을 보였다(표 9 및 10 참조). 이 약을 투여 받은 건선성 관절염 환자 중, 첫 방문 시점(2주차)에서 일부 환자의 임상적 반응이 명백하였다. 비록 단절성 관절염 및 강직성 척추염 유사 하위유형에는 극소수의 환자가 등록되었지만 PsA의 각 하위유형 환자에서도 비슷한 반응이 관찰되었다. 베이스라인에서 메토트렉세이트치료를 병용 투여 받거나 병용 투여 받지 않은 환자에서도 반응이 비슷하였다.
최소 3% 체표면적(body surface area; BSA)이 건선과 관련된 환자에서 건선 면적 및

중증도 지수(Psoriatic Area and Severity Index; PASI) 반응을 평가하였다. 24주차에 PASI가 75% 또는 90% 개선에 도달한 환자의 비율은 이 약 투여군(N=69)에서 각각 59%와 42%였고, 이에 비해 위약군(N=69)에서는 각각 1%와 0%였다(p<0.001). PASI 반응은 첫 방문 시점(2주차)에 일부 환자에서 명백하였다. 베이스라인에서 메토트렉세이트 치료를 병용 투여 받거나 병용 투여 받지 않은 환자에서도 반응이 비슷하였다.

표 9: 위약대조 건선성 관절염 시험에서의 ACR 반응(환자 비율)

반응	위약 N=162	이 약 N=151	위약 N=49	이 약 N=51
	PsA 시험 I		PsA 시험 II	
ACR 20				
12 주차	14%	58%[a]	16%	39%[b]
24 주차	15%	57%[a]	N/A	N/A
ACR 50				
12 주차	4%	36%[a]	2%	25%[a]
24 주차	6%	39%[a]	N/A	N/A
ACR 70				
12 주차	1%	20%[a]	0%	14%[b]
24 주차	1%	23%[a]	N/A	N/A

[a] 이 약와 위약 사이의 모든 비교에 대해 p<0.001

[b] 이 약와 위약 사이의 모든 비교에 대해 p<0.05

N/A 해당 없음

표 10: 건선성 관절염 PsA 시험 I에서의 질병 활성도 구성요소

매개변수: 중앙값	베이스라인	24 주차	베이스라인	24 주차
	위약 N=162		이 약* N=151	
통증이 있는 관절 수[a]	23.0	17.0	20.0	5.0
종창 관절 수[b]	11.0	9.0	11.0	3.0
의사의 전반적 평가[c]	53.0	49.0	55.0	16.0
환자의 전반적 평가[c]	49.5	49.0	48.0	20.0
통증[c]	49.0	49.0	54.0	20.0
장애 척도(HAQ)[d]	1.0	0.9	1.0	0.4
CRP[e]	7.8	7.4	8.0	2.1

* 중앙값 변화를 기초로 이 약 vs. 위약 비교에 대해 p<0.001

[a] 0-78 척도

[b] 0-76 척도

[c] 시각적 아날로그 척도. 0점 = 최고, 100점 = 최악

[d] 건강 평가 설문조사의 장애 척도. 0점 = 최고, 3점 = 최악. 옷 입기/치장하기, 일어나기, 먹기, 걷기, 뻗기, 잡기, 위생 유지 및 일상 활동 유지 등을 수행할 수 있는 환자의 능력 측정

[e] 정상 범위: 0-2.87mg/L

최대 136주 동안의 공개 연장시험에서 ACR 반응은 유지되었다.

건선성 관절염 시험에서 방사선학적 변화를 평가하였다. 손, 손목 및 발의 방사선 사진은 환자가 이 약 또는 위약을 투여 받은 이중눈가림 기간의 베이스라인과 24주차, 그리고 모든 환자가 공개 연장 시험의 이 약을 투여 받은 48주차에 수집하였다. 원위지절간관절을 포함한 수정된 전체 샤프 점수(modified Total Sharp Score; mTss)(즉,

류마티스 관절염에서 사용한 TSS와 동일하지 않음)를 사용하였다.
이 약 치료는 위약 치료와 비교하여 말초 관절 손상의 진행률을 감소시켰고, 이는 베이스라인으로부터 mTss 점수(평균 ± SD) 변화로 측정하였으며 위약군의 경우 0.8 ± 2.5 (24주차), 이 약 투여군의 경우 0.0 ± 1.9 (48주차)였다($p<0.001$).
베이스라인으로부터 48주차까지 방사선학적 진행이 없는 이 약 투여군(n=102) 중, 84%는 144주간의 치료 동안 방사선학적 진행을 보이지 않았다.

삶의 질 및 신체적 기능
이 약을 투여 받은 환자는 24주차에 위약과 비교하여 HAQ 및 약식 건강 조사(SF-36) 평가 결과 신체적 기능에 있어서 통계적으로 유의한 개선이 확인되었다. 개선된 신체적 기능은 최대 136주차의 공개 연장 시험동안 지속되었다.

축성 척추관절염 임상시험
강직성 척추염
활동성 강직성 척추염(ankylosing spondylitis; AS)이 있는 성인 환자 393명을 대상으로 2건의 무작위배정, 24주 이중눈가림, 위약대조 시험에서 이 약 40 mg의 격주 투여에 대한 안전성과 유효성을 평가하였다. 2건 중 규모가 큰 시험(AS 시험 I 또는 M03-607)에는 활동성 강직성 척추염이 있고 기존의 치료에 부적절한 반응을 보인 성인 환자 315명이 등록되었다. 활동성 강직성 척추염은 다음의 3가지 기준 중 최소 2가지를 충족하는 것으로 정의한다: (1) 강직성 척추염 질병 활성도 지수(Bath AS disease activity index; BASDAI] 점수 ≥4 cm, (2) 전체 요통에 대한 시각적 아날로그 점수(visual analog score; VAS) ≥40 mm, (3) 오전 강직 ≥1시간. 눈가림 기간 후 공개 연장시험 기간 동안 환자는 최대 236주의 추가 기간 동안 이 약 40mg을 격주로 피하투여 받았다.
그 결과 이 약을 투여 받은 환자는 위약을 투여 받은 환자와 비교하여 강직서 척추염의 징후 및 증상이 통계적으로 유의하게 개선되었다. 그림 4와 표 11 및 12에 제시한 바와 같이, 질병 활성도 측정으로 확인한 유의한 개선은 2주차에 처음 관찰되었고 24주까지 유지되었다.
전체 척추 강직증이 있는 환자는 이 시험에 포함되었다(n=11). 이 환자들의 반응은 전체 강직증이 없는 환자들과 유사하였다.

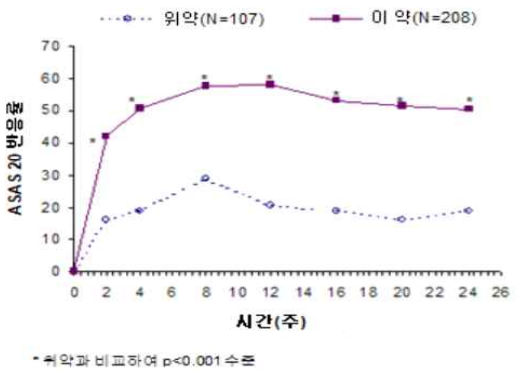


그림 4: 방문별 ASAS 20 반응

표 11: 위약대조 AS 시험에서의 유효성 결과 – AS 시험 I 징후 및 증상 감소

반응	위약 N=107	이 약 N=208
ASAS[a] 20		
2 주차	16%	42%***
12 주차	21%	58%***
24 주차	19%	51%***
ASAS 50		
2 주차	3%	16%***
12 주차	10%	38%***
24 주차	11%	35%***
ASAS 70		
2 주차	0%	7%**
12 주차	5%	23%***
24 주차	8%	24%***
BSADAI[b] 50		
2 주차	4%	20%***
12 주차	16%	45%***
24 주차	15%	42%***

***,** 2, 12, 24주차에서 이 약와 위약 사이의 모든 비교에 대해 $p<0.001$, $p<0.01$에서 통계적으로 유의함

[a] 강직성 척추염에서의 평가

[b] 강직성 척추염 활동 지수

위약을 투여 받은 환자 6%와 비교하여 이 약을 투여 받은 환자 22%가 24주차에 낮은 수준의 질병 활성도(4개의 ASAS 반응 매개변수 각각의 수치가 <20 [0-100mm 척도])에 도달하였다 ($p<0.001$).

표 12: 강직성 척추염 질병 활성도의 구성요소

	베이스라인 평균	24 주차 평균	베이스라인 평균	24 주차 평균
	위약 N=107		이 약 N=208	
ASAS 20 반응 기준*				
환자의 전반적 질병 활성도 평가[a]*	65	60	63	38
전체 요통*	67	58	65	37
염증[b]*	6.7	5.6	6.7	3.6
BASFI[c]*	56	51	52	34
BASDAI[d] 점수*	6.3	5.5	6.3	3.7
BASMI[e] 점수*	4.2	4.1	3.8	3.3
이주부터 벽까지의 거리(cm)	15.9	15.8	15.8	15.4
요추 굴곡(cm)	4.1	4.0	4.2	4.4
목 회전(각도)	42.2	42.1	48.4	51.6
요추방향 굴곡(cm)	8.9	9.0	9.7	11.7
복사뼈 사이의 거리(cm)	92.9	94.0	93.5	100.8
CRP[f]*	2.2	2.0	1.8	0.6

[a] 시각적 아날로그 척도(VAS) 0점 = “없음” 및 100점 = “중증”으로 측정 시에, 최소 20% 및 10점이 개선된 대상자의 비율

[b] BASDAI(‘d’ 에서 정의) 5번 및 6번 질문의 평균

[c] 강직성 척추염 기능 지수

[d] 강직성 척추염 질병 활성도 지수

[e] 강직성 척추염 운동능력 지수

[f] C-반응성 단백질(mg/dL)
[*] 24주차에 이 약와 위약 사이의 모든 비교에 대해 통계적으로 유의함

2건의 시험 중 규모가 작은 무작위, 이중눈가림, 위약대조 시험(AS 시험 II, M03-606)의 강직성 척추염 환자 82명에서도 비슷한 경향이 확인되었다.
환자 보고 결과는 2건의 강직성 척추염 시험 모두에서 일반적인 건강 상태 설문조사 SF-36 및 질병 특이적 강직성 척추염 삶의 질 설문조사(Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire; ASQoL)를 사용하여 평가하였다. 12주차의 SF-36 신체적 구성 요소 점수는 이 약을 투여 받은 환자(평균 변화 6.93)가 위약을 투여 받은 환자(평균 변화 1.55, $p<0.001$)에 비해 유의하게 개선되었으며 이는 24주차까지 유지되었다(평균 변화 7.44 vs. 1.85).
ASQoL의 결과는 전반적인 삶의 질 개선을 입증하는 이 결과를 뒷받침한다. 이 약을 투여 받은 환자(평균 변화 -3.15, $p<0.001$)는 위약을 투여 받은 환자(평균 변화 -0.95, $p<0.001$)와 비교하여 12주차에 통계적으로 유의하게 개선되었으며, 이는 24주차까지 유지되었다(평균 변화 -3.58 vs -1.06).
비방사선학적 축성 척추관절염(방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염)
비방사선학적 축성 척추관절염(non-radiographic axial spondyloarthritis; nr-asSpA) 환자를 대상으로 2건의 무작위, 이중눈가림, 위약대조 시험에서 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다. nr-axSpA I 시험에서는 활동성 nr-axSpA가 있는 환자를 평가하였다. nr-axSpA II 시험은 공개 연장 이 약 치료 동안 질병 관해에 도달한 활동성 nr-axSpA 환자를 대상으로 한 치료 중단 시험이었다.
nr-axSpA I 시험
무작위배정, 12주 이중눈가림, 위약대조 시험인 nr-axSpA I 시험에서는 활동성 nr-axSpA(질병 활성도의 평균 베이스라인 점수[강직성 척추염 질병 활성도 지수(BASDAI)]가 이 약 투여군의 경우 6.4, 위약군의 경우 6.5) 환자 185명을 대상으로 이 약 40 mg 격주 투여를 평가하였으며, 이 환자들은 ≥1개의 NSAID에 대해 부적절한 반응 또는 불내성이 있거나 NSAID가 금지된 환자였다. 여기에 포함된 환자들은 ASAS 축성 SpA 기준에 따라 분류되었고, 강직성 척추염에 대해 수정된 뉴욕 기준을 충족하는 환자 및 건선이나 건선성 관절염이 있는 환자는 제외하였다. 일차 유효성 평가변수는 12주차에 ASAS 40 반응에 도달한 환자 비율이었다.
베이스라인에서 33명(18%)의 환자는 질병 조절 항류마티스제를 병용 투여 받았고 146명(79%)은 NSAID를 병용 투여 받았다. 이중눈가림 기간 후 공개 연장 기간 동안 환자는 최대 144주간 추가적으로 이 약 40 mg을 격주 피하투여 받았다. 12주차 결과에 따르면 전체 치료군 및 양성 MRI 또는 증가된 CRP를 보인 환자 모두에서 위약과 비교하여 이 약을 투여 받은 환자의 활동성 nr-axSpA 징후 및 증상이 통계적으로 유의하게 개선되었다(표 13). nr-axSpA의 징후 및 증상이 감소했음을 입증한 변수는 24주차 및 68주차에서도 지속되거나 계속 개선되었으며 156주차까지 유지되었다.

표 13: 위약대조 시험 nr-axSpA I에서의 유효성 결과#

이중눈가림	위약	이 약

12 주차에서의 반응	N=94	N=91
ASAS[a] 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS 부분 관해	5%	16%*
BASDAI[b] 50	15%	35%**
ASDAS[c,d,e]	-0.3	-1.0***
ASDAS 비활성 질병	4%	24%***
SF-36 PCS[d,f]	2.0[m]	5.5**
HAQ-S[d,g]	-0.1	-0.3*
hs-CRP[d,h,i]	-0.3	-4.7***
SPARCC[j] MRI 천장 관절 [d,k]	-0.6	-3.2**
SPARCC MRI 척추 [d,l]	-0.2	-1.8**

[a] 국제 척추관절염 학회의 평가

[b] 강직성 척추염 질병 활성도 지수

[c] 강직성 척추염 질병 활성도 점수

[d] 베이스라인으로부터의 평균 변화

[e] 위약 n=91, 이 약 n=87

[f] 약식-36 건강 상태 설문조사™ 버전 2 신체적 구성요소 요약 점수

[g] 척추관절증에 대해 수정한 건강 평가 설문조사

[h] 고감도 C-반응 단백질(mg/L)

[I] 위약 n=73, 이 약 n=70

[j] 캐나다의 척추관절염 연구 컨소시엄

[k] 위약 및 이 약 n=84

[l] 위약 n=82, 이 약 n=85

[m] n=93

*** p값 < 0.001

** p값 < 0.01

* p값 < 0.05

[#] HAQ-S와 hs-CRP의 경우 이전 관찰치 적용(Last observation carried forward; LOCF) 분석, SF-36과 SPARCC MRI 점수의 경우 관찰된 사례 분석, 기타 모든 범주형 변수의 경우 비응답자 결측값 대체(non-responder imputation; NRI) 분석

염증의 억제

이 약을 투여 받은 환자에서 hs-CRP와, 천장관절 및 척추의 MRI로 측정한 염증 징후의 유의한 개선은 각각 156주차와 104주차까지 유지되었다. 천장관절에 대한 SPARCC MRI는 131명의 환자에서 이용 가능했고 척추에 대한 SPARCC MRI는 130명의 환자에서 이용 가능했으며 베이스라인으로부터 104주차까지의 평균 변화는 각각 -3.8 및 -1.4였다.

삶의 질 및 신체적 기능

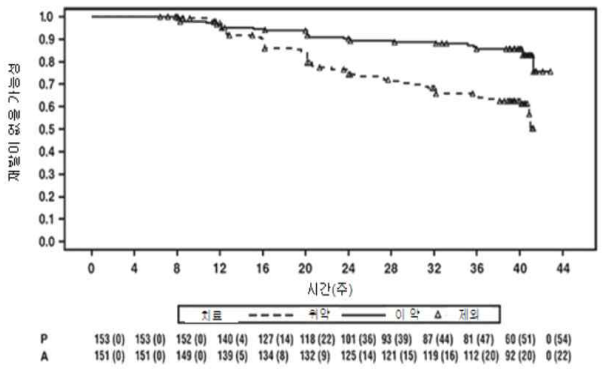
건강 관련 삶의 질 및 신체적 기능은 HAQ-S 및 SF-36 설문조사를 사용하여 평가하였다. 이 약는 위약과 비교하여 베이스라인으로부터 12주차까지 HAQ-S 전체 점수 및 SF-36 신체적 구성요소 요약(Physical Component Summary; PCS)에 대해 통계적으로 유의하게 큰 개선을 보였다. SF-36 PCS 점수 및 HAQ-S 전체 점수 결과는 각각 52주

차, 68주차 및 156주차까지 지속되었다.

nr-axSpA Ⅱ 시험

≥2개의 NSAID에 대해 부적절한 반응을 보이거나 NSAID에 불내성 또는 금지 사유가 있는 활동성 nr-axSpA(평균 베이스라인 질병 활성도[BASDAI]가 7.0) 환자 673명은 nr-axSpA Ⅱ 공개 연장 시험의 표지 기간에 등록되어 28주간 격주로 이 약 40mg을 투여 받았다. 이 환자들은 천장관절이나 척추의 염증에 대해 MRI 또는 증가된 hs-CRP와 같은 객관적 증거를 가지고 있었다. 공개 연장 시험 기간 동안 최소 12주차에 지속 관해에 도달한 환자(N=305)(16, 20, 24 및 28주차 ASDAS <1.3)는 이중눈가림, 위약대조 기간(총 시험 기간 68주)의 추가 40주 동안 이 약 40mg 격주 투여군(N=152) 또는 위약군(N=153)으로 무작위 배정되었다. 이중눈가림 기간 동안 flared대상자는 최소 12주 동안의 이 약 40mg 격주 구조요법이 허용되었다.

일차 유효성 평가변수는 시험의 68주차까지 재발이 없는 환자 비율이었다. 재발은 4주 간격의 2회 연속 방문에서 ASDAS ≥ 2.1로 정의하였다. 이 약을 투여 받은 대다수의 환자는 위약을 투여 받은 환자와 비교하여 이중눈가림 기간 동안 질병 재발이 없었다(70.4% vs. 47.1%, p<0.001)(그림 5).



참고: P = 위약(위험[재발] 환자 수), A = 이 약(위험[재발] 환자 수)

그림 5: nr-axSpA Ⅱ에서 재발까지의 시간을 요약한 카플란-메이어 곡선

치료 중단에 배정된 그룹에서 재발한 환자 68명 중 65명은 12주간의 이 약 구조요법을 완료하였고 이 중 37명(56.9%)은 공개 연장 시험을 재개하고 12주 후에 다시 질병 관해에 도달하였다(ASDAS <1.3).

68주까지 지속적으로 이 약을 투여 받은 환자는 이중눈가림 기간 동안 치료 중단으로 배정된 환자와 비교하여 활동성 nr-axSpA의 징후 및 증상에 대해 통계적으로 유의하게 큰 개선을 보였다(표 14).

표 14: nr-axSpA Ⅱ 위약대조 기간에서의 유효성 결과

이중눈가림 68 주차에서의 반응	위약 N=153	이 약 N=152
ASAS[a,b] 20	47.1%	70.4%***
ASAS[a,b] 40	45.8%	65.8%***
ASAS[a] 부분 관해	26.8%	42.1%**
ASDAS[c] 비활성 질병	33.3%	57.2%***
부분 재발[d]	64.1%	40.8%***

[a] 국제 척추관절염 학회의 평가

[b] 환자가 활동성 질병을 가지고 있는 경우 베이스라인은 공개라벨 베이스라인으로 정의한다.

[c] 강직성 척추염 질병 활성도 점수

[d] 부분 재발은 연속 2회 방문에서 ASDAS가 ≥1.3이고 <2.1인 것으로 정의한다.

*** p값 < 0.001

** p값 < 0.01

크론병

무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험에서 중등증부터 중증의 활동성 크론병(크론병 활성도 지수[Crohn's Disease Activity Index; CDAI]가 ≥220 및 ≤450)이 있는 성인 환자를 대상으로 이 약 다중 투여의 안전성과 유효성을 평가하였다. 안정적 용량의 아미노살리실산염, 코르티코스테로이드 및/또는 면역조절제의 투여가 허용되었으며 79%의 환자는 이러한 약물 중 최소 하나의 투여를 지속하였다.

2건의 시험에서 임상적 관해(CDAI <150의 정의)의 유도를 평가하였다. CD 시험 I (M02-403)에서 TNF 차단제 투여 이력이 없는 환자 299명은 다음의 치료군 중 하나로 무작위 배정되었다: 0주차와 2주차에 위약을 투여 받는 위약군, 0주차에 이 약 160 mg과 2주차에 이 약 80 mg을 투여 받는 160/80 투여군, 0주차에 이 약 80 mg과 2주차에 이 약 40 mg을 투여 받는 80/40 투여군, 0주차에 이 약 40mg과 2주차에 이 약 20 mg을 투여 받는 40/20 투여군. 임상 결과는 4주차에 평가하였다.

두 번째 유도 시험인 CD 시험 II (M04-691)에서, 인플릭시맙 치료에 반응을 보이지 않거나 불내성이 있는 325명의 환자는 0주차에 이 약 160 mg과 2주차에 이 약 80 mg을 투여 받거나 0주차와 2주차에 위약을 투여 받는 집단으로 무작위 배정되었다. 임상 결과는 4주차에 평가하였다.

CD 시험 III (M02-404)에서 임상적 관해의 유지를 평가하였다. 이 시험에서 활동성 질병이 있는 환자 854명은 공개라벨 이 약을 0주차에 80 mg, 2주차에 40 mg 투여 받았다. 그런 다음 환자는 4주차에 격주 40 mg 이 약 투여군, 매주 40 mg 이 약 투여군, 또는 위약군으로 무작위 배정되었다. 전체 시험 기간은 56주였다. 4주차에 임상 반응을 보인 환자(CR-70 = CDAI ≥70 감소)는 4주차에 임상 반응을 보이지 않은 환자와 별도로 계층화하여 분석하였다.

임상적 관해의 유도

TNF 차단제 투여 이력이 없거나(CD 시험 I), 또는 인플릭시맙 치료에 반응을 보이지 않거나 불내성이 있는 것(CD 시험 II)과는 상관 없이 160/80 mg 이 약을 투여 받은 환자의 대부분은 4주차에 위약과 비교하여 임상적 관해를 유도하였다(표 15 참조).

표 15: CD 시험 I 및 CD 시험 II에서 임상적 관해의 유도(환자 비율)

	CD 시험 I		CD 시험 II	
	위약 N=74	이 약 160/80mg N=76	위약 N=166	이 약 160/80mg N=159
4 주차				
임상적 관해	12%	36%*	7%	21%*
임상 반응	34%	58%**	34%	52%**

임상적 관해는 CDAI 점수 <150 으로 정의한다. 임상적 반응은 최소 70 점의 CDAI 감소로 정의한다.

* 비율에 대한 이 약 vs. 위약 쌍비교, p<0.001

** 비율에 대한 이 약 vs. 위약 쌍비교, p<0.01

임상적 관해의 유지

CD 시험 Ⅲ의 4주차에 환자의 58%(499명/854명)가 임상 반응을 보였고 일차 분석에서 평가되었다. 4주차에서 임상 반응을 보인 환자의 대부분이 26주차와 56주차의 위약 유지군 환자와 비교하여 이 약 40 mg 격주 유지군에서 임상적 관해에 도달하였다(표 16 참조). 매주 이 약 치료를 받은 집단은 이 약을 격주로 투여 받은 집단과 비교하여 유의하게 높은 관해율을 입증하지 못했다.

표 16: CD 시험 Ⅲ에서 임상적 관해의 유지(환자 비율)

평가변수	위약 N=170	격주 40mg 이 약 N=172	매주 40mg 이 약 N=157
26 주차			
임상적 관해	17%	40%*	47%*
임상 반응	28%	54%*	56%*
56 주차			
임상적 관해	12%	36%*	41%*
임상 반응	18%	43%*	49%*

임상적 관해는 CDAI 점수 <150으로 정의한다. 임상적 반응은 최소 70점의 CDAI 감소로 정의한다.

* 비율에 대한 이 약 vs. 위약 쌍비교, p<0.001

시험 동안 관해에 도달한 4주차 반응을 보인 환자 중 격주로 이 약을 투여 받은 환자가 위약 유지군의 환자보다 더 장기간 관해를 유지하였다. 56주차에 질병과 관련된 입원 및 수술은 위약과 비교하여 이 약을 투여 받은 환자에서 통계적으로 유의하게 감소하였다.

CD 시험 I의 환자 117명/276명과 CD 시험 Ⅱ 및 Ⅲ의 환자 272명/777명은 최소 3년의 공개라벨 이 약 치료 동안 추적되었다. 각각 88명(75.2%)과 189명(69.5%)의 환자는 임상적 관해가 지속되었다. 임상 반응(CR-70)은 각각 107명(91.5%)과 248명(91.2%)의 환자에서 유지되었다.

117명/854명(CD 시험 Ⅲ)은 스크리닝과 베이스라인 시점 모두에서 배출 누공(draining fistula)을 가지고 있었다. 누공 치유의 평가를 위해 시험에서 사용한 아달리무맙의 두 투여량 모두에 대한 데이터를 통합하였다. 26주차에 누공 치유된 환자의 비율은 아달리무맙을 투여 받은 환자(21명/70명[30.0%])가 위약을 투여 받은 환자(6명/47명[12.8%])에 비해 통계적으로 유의하게 높았다. 완전한 누공 치유는 아달리무맙 투여군과 위약 투여군의 각각 23명/70명(32.9%)과 6명/47명(12.8%)에서 56주차까지 유지되었다.

135명의 환자가 등록된 내시경 시험(M05-769)에서 점막 치유에 대한 이 약의 영향을 확인하였다. 12주차의 점막 치유는 이 약 투여군 중 27.4%, 위약 투여군 중 13.1%에서 확인되었고(p=0.056) 52주차의 점막 치유는 이 약을 투여 받은 환자 중 24.2%, 위약을 투여 받은 환자 중 0%에서 확인되었다(p<0.001).

삶의 질

CD 시험 I과 CD 시험 II에서 이 약 80/40 mg 및 160/80 mg 투여군으로 무작위 배정된 환자는 위약군 환자에 비해 질병 특이적 염증성 장질환 설문조사(inflammatory bowel disease questionnaire; IBDQ) 전체 점수에서 통계적으로 유의한 개선을 보였으며, CD 시험 III의 경우 26주차와 56주차에 위약군 환자와 비교하여 아달리무맙 치료군 사이에서도 이러한 개선이 관찰되었다.

궤양성 대장염

2건의 무작위, 이중눈가림, 위약대조 시험에서 중등증부터 중증의 활동성 궤양성 대장염(Mayo 점수 6-12점, 내시경 항목 점수 2-3점)이 있는 성인 환자를 대상으로 이 약 다중 투여의 안전성과 유효성을 평가하였다. 안정적 용량의 아미노살리실산염, 코르티코스테로이드 및/또는 면역조절제의 병용 투여가 허용되었다.

UC-I 시험에서 임상적 관해의 유도(Mayo ≤2점, >1점인 항목별 점수는 없는 것으로 정의)를 평가하였다. UC-I 시험에서 TNF 길항제 투여 이력이 없는 환자 390명은 0주차와 2주차에 위약 투여군, 0주차에 160 mg 이 약투여 후 2주차에 80 mg 투여군, 또는 0주차에 80 mg 이 약 투여 후 2주차에 40 mg 투여군으로 무작위 배정되었다. 2주차 후에 두 아달리무맙 투여군의 환자는 아달리무맙을 격주로 40 mg 투여 받았다. 임상적 관해는 8주차에 평가되었다.

UC-II 시험에서 248명의 환자는 0주차에 160 mg 이 약, 2주차에 80 mg 및 이후 격주로 40 mg 투여 받았으며 246명의 환자는 위약을 투여 받았다. 임상 결과는 8주차에 관해의 유도, 52주차에 관해의 유지에 대해 평가하였다.

160/80 mg 이 약을 투여 받은 대상자는 위약과 비교하여 UC-I 시험(각각 18% vs. 9%, p=0.031)과 UC-II 시험(각각 17% vs. 9%, p=0.019)에서 통계적으로 유의하게 큰 비율로 8주차에 임상적 관해에 도달하였다. UC-II 시험의 8주차에 관해에 도달했던 이 약 투여군 중 21명/41명(51%)은 52주차에 관해를 유지하였다.

전체 UC-II 시험군과 전체 Mayo 점수당 치료 8주차에 반응한 환자의 결과는 표 17에 제시한다.

표 17: UC-II 시험에서 반응, 관해 및 점막 치유(환자 비율)

	위약	격주 40 mg 이 약	이 약 160/80/40 mg 8 주차 반응자
	N=246	N=248	N=125
52 주차			
임상 반응	18%	30%*	47%
임상적 관해	9%	17%*	29%
점막 치유	15%	25%*	41%
≥90 일 동안 스테로이드 사용 없는 관해율[a]	6% (N=140)	13%* (N=150)	20% (N=90)
8 주차 및 52 주차			
지속적 반응	12%	24%**	-
지속적 관해	4%	8%*	-
지속적 점막 치유	11%	19%*	-
임상적 관해는 Mayo 점수가 ≤2 이고 >1 인 항목별 점수가 없는 것으로 정의한다.			
* 비율에 대한 이 약 vs. 위약 쌍비교, p<0.05			

** 비율에 대한 이 약 vs. 위약 쌍비교, p<0.001

a 베이스라인에서 코르티코스테로이드를 투여 받은 환자 중

UC I와 UC II 시험의 통합 분석에서 입원의 모든 원인 및 UC와 관련된 입원율이 통계적으로 유의하게 감소했음을 관찰하였다.

UC-II 시험에서 약 40%의 환자가 인플릭시맙을 통한 항-TNF 치료에 실패한 이력이 있었다. 이러한 환자에서 아달리무맙의 효능은 항-TNF 투여 이력이 없는 환자와 비교하여 감소하였다. 항-TNF 치료에 실패 이력이 있는 환자 중 52주차 관해율은 위약군에서 3%, 아달리무맙군에서 10%에 도달하였다.

UC 시험 I 및 II의 환자는 공개라벨 장기간 확장 시험(UC-III)으로 전환할 수 있는 선택권이 있었다. 3년간의이 약 치료 후 74%(268명/360명)의 환자에서 부분 Mayo 점수당 임상적 관해가 지속되었고 최소 4년간 이 약 치료를 받은 환자의 경우 75%(97명/130명)가 부분 Mayo 점수당 임상적 관해가 지속되었다. 1년 이상의 치료 후 반응 도달에 실패한 환자는 매주 40 mg으로 투여 빈도를 증가시킴으로써 치료 이익을 받을 수 있었다.

삶의 질

UC 시험 II에서 이 약 160/80 mg 투여군으로 무작위 배정된 환자는 위약과 비교하여 52주차에 질병 특이적 염증성 장질환 설문조사(IBDQ) 전체 점수의 개선에 도달하였다 (p=0.007).

베체트 장염

기존의 치료(스테로이드 또는 면역억제제)에 부적절한 반응을 보인 장내 베체트병이 있는 일본인 환자 대상의 공개, 비통제(uncontrolled) 시험에서 24주차에 현저한 개선율은 45.0%(9명/20명)였다. 현저한 개선은, 종합적인 질병 평가 척도를 사용하여 위장 증상의 전반적 평가와 내시경 평가 점수 모두 ≤1점인 환자의 비율로 정의하였고 이는 궤양의 크기 및 위장 증상 개선을 둘 다 반영한다.

판상 건선

무작위배정, 이중눈가림 시험에서 전신 치료 또는 광선치료의 대상자인 만성 판상 건선(≥10% BSA 관련, 건선 영역 및 중증도 지수[Psoriasis Area and Severity Index; PASI] ≥12 또는 ≥10)이 있는 성인 환자에서 이 약의 안전성과 유효성을 시험하였다. 건선 시험 I과 II에 등록된 환자 중 73%는 전신 치료나 광선치료를 받은 이력이 있었다. 또한 무작위 배정된 이중눈가림 시험(건선 시험 III)에서 전신 치료의 대상자인 손 및/또는 발의 건선을 동반한 중등증부터 중증의 만성 판상형 건선이 있는 성인 환자에서도 이 약의 안전성과 유효성을 시험하였다.

건선 시험 I (M03-656)은 3개의 치료 기간 동안 1,212명의 환자를 평가하였다. A 기간에 환자는 위약을 투여 받거나 초기 용량 80 mg의 이 약을 투여 받은 후 일주일 뒤부터 격주로 40 mg을 투여 받았다. 16주간의 치료 후 최소 PASI 75 반응(베이스라인과 비교하여 최소 75%의 PASI 점수 개선)에 도달한 환자는 B 기간에 진입하여 공개라벨 40 mg 이 약을 격주로 투여 받았다. 33주차에 ≥PASI 75 반응이 유지되고 기존에 A 기간에서 활성 치료로 무작위 배정된 환자는 C 기간에 무작위 재배정되어 추가

19주 동안 격주로 40 mg 이 약 또는 위약을 투여 받았다. 모든 치료군에서 평균 베이스라인 PASI 점수는 18.9점이었고 베이스라인에서 의사의 전반적 평가(Physician’s Global Assessment; PGA) 점수의 범위는 “중등증”(환자의 53%)-“중증”(41%)-“매우 중증”(6%)이었다.

건선 시험 Ⅱ (M04-716)에서는 271명의 환자에서 메토트렉세이트 및 위약에 대해 이 약의 안전성과 유효성을 비교하였다. 환자는 위약, 메토트렉세이트 초기 용량인 7.5mg을 투여 받은 후 12주차까지 최대 25 mg으로 증량하여 투여 받거나, 이 약 초기 용량 80 mg을 투여 받은 후 일주일 뒤부터 16주 동안 격주로 40 mg을 투여 받았다. 16주 이상의 치료를 통해 이 약과 메토트렉세이트를 비교한 이용가능한 데이터는 없다. MTX를 투여 받고 8주차 및/또는 12주차에 ≥PASI 50 반응에 도달한 환자는 추가로 투여량을 증량하지 않았다. 모든 치료군에서 평균 베이스라인 PASI 점수는 19.7점이었고 베이스라인 PGA 점수의 범위는 “경증”(<1%)-“중등증”(48%)-“중증”(46%)-“매우 중증”(6%)이었다.

임상2상 및 임상3상 건선 시험에 모두 참여한 환자는 이 약을 추가로 최소 108주 동안 투여 받는 공개라벨 확장 시험(M03-658)에 등록할 수 있었다.

건선 시험 I과 Ⅱ에서 일차 평가변수는 베이스라인으로부터 16주차에 PASI 75 반응에 도달한 환자의 비율이었다(표 18 및 19 참조).

표 18: 16주차의 Ps 시험 I (REVEAL) 유효성 결과

	위약 N=398 n(%)	격주 이 약 40mg N=814 n(%)
≥PASI 75[a]	26 (6.5)	578 (70.9)[b]
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0)[b]
PGA: 개선/최소	17 (4.3)	506 (62.2)[b]
[a] PASI 75 반응에 도달한 환자 비율은 중심이 보정된 비율로 계산하였다. [b] p<0.001, 이 약 vs. 위약		

표 19: 16주차의 Ps 시험 Ⅱ (CHAMPION) 유효성 결과

	위약 N=53 n(%)	MTX N=110 n(%)	격주 이 약 40mg N=108 n(%)
≥PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6)[a,b]
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7)[c,d]
PGA: 개선/최소	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1)[a,b]
[a] p<0.001, 이 약 vs. 위약 [b] p<0.001, 이 약 vs. 메토트렉세이트 [c] p<0.01, 이 약 vs. 위약 [d] p<0.05, 이 약 vs. 메토트렉세이트			

건선 시험 I에서 PASI 75 반응에 도달하여 33주차에 위약으로 무작위 재배정된 환자의 28%는 이 약을 지속적으로 투여 받은 환자의 5%와 비교하여(p<0.001) “적절한 반응의 실패(loss)”을 경험하였다(베이스라인과 비교하여 <PASI 50 반응을 나타내고 33주차와 비교하여 PASI 점수가 6점 이상 감소한, 33주 후 52주차 이하의 PASI 점수).

위약으로 무작위 재배정된 후 적절한 반응 도달에 실패하여 공개라벨 확장 시험에 등록된 환자 중 38% (25명/66명)과 55% (36명/66명)는 각각 12주와 24주의 재치료를 받은 후 PASI 75 반응에 다시 도달하였다.
16주차와 33주차의 PASI 75 반응자 총 233명은 건선 시험 I에서 52주 동안 지속적으로 이 약을 투여 받았으며 공개라벨 확장 시험에서 이 약을 지속적으로 투여 받았다. 이 환자들에서 PASI 75와 PGA 개선 또는 최소 반응률은 공개라벨에서의 추가 108주 치료 후 각각 74.7%와 59.0%였다(총 160주).
건선 시험 II에서 이 약 치료로 무작위 배정된 총 94명은 공개라벨 확장 시험에서 이 약을 지속적으로 투여 받았다. 이 환자들에서 PASI 75와 PGA 개선 또는 최소 반응률은 공개라벨에서의 추가 108주 치료 후 각각 58.1%와 46.2%였다(총 124주).
총 347명의 안정적인 반응자가 공개라벨 확장 시험에서 중단 및 재치료 평가에 참여하였다. 재발까지의 시간 중앙값(PGA가 “중등증” 또는 최악으로 감소)은 약 5개월이었다. 중단 기간 동안 반동현상(rebound)을 경험한 환자는 없었다. 재치료 기간에 등록된 환자 중 76.5% (218명/285명)은 중단 동안의 재발 여부와 관계 없이 재치료 16주 후 PGA “개선” 또는 “최소” 반응을 보였다(중단 기간 동안 재발 또는 재발되지 않은 환자에서 각각 69.1% [123명/178명], 88.8% [95명/107명]).
위약(시험 I 및 II) 및 MTX(시험 II)와 비교하여 베이스라인으로부터 16주차에 DLQI(피부학적 삶의 질 지수)에서 유의한 개선이 입증되었다. 시험 I에서 SF-36의 신체적 및 정신적 구성요소 요약 점수 또한 위약과 비교하여 유의하게 개선되었다.
공개라벨 확장 시험에서 PASI 반응이 50% 미만으로 감소하여 격주 40mg에서 매주 40mg으로 투여량을 증량한 환자 중 각각 26.4% (92명/349명)와 37.8% (132명/349명)는 12주차와 24주차에 PASI 75 반응에 도달하였다.
건선 시험 III (REACH)은 중등증부터 중증의 만성 판상형 건선과 함께 손 및/또는 발 건선이 있는 72명의 환자를 대상으로 위약에 대해 이 약의 효능 및 안전성을 비교하였다. 환자는 이 약 초기 용량 80mg을 투여 받은 후 일주일 뒤부터 16주 동안 격주로 이 약 40mg을 투여 받거나 위약을 투여 받았다. 16주차에 통계적으로 유의하게 많은 비율의 이 약 투여군 환자가 위약군 환자에 비해 손 및/또는 발에 대해 PGA ‘개선’ 또는 ‘거의 개선’에 도달하였다(각각 30.6% vs. 4.3% [P=0.014]).
건선 시험 IV는 중등증부터 중증의 손발톱 건선이 있는 성인 환자 217명에서 위약에 대해 이 약의 안전성과 유효성을 비교하였다. 환자는 이 약 초기 용량 80mg을 투여 받은 후 일주일 뒤부터 16주 동안 격주로 이 약 40mg을 투여 받거나 위약을 투여 받았고, 추가 26주 동안 공개라벨 이 약 치료를 받았다. 손발톱 건선은 수정된 손발톱 건선 중증도 지수(mNAPSI) 및 손톱 건선에 대한 의사의 전반적 평가(PGA-F)를 사용하여 평가하였다. 위약에 무작위 배정된 환자와 비교하여 이 약에 무작위 배정된 환자 중 통계적으로 유의하게 높은 비율의 환자가 26주차에 mNAPSI에서 최소 75% 개선(mNAPSI 75)에 도달하였다(표 20 참조). NAPSI의 개선율은 이 약 투여군 환자가 위약군 환자보다 16주차(44.2% vs.7.8%)와 26주차(56.2% vs 11.5%)에 통계적으로 유의하게 높았다.
이 약 투여군에서 통계적으로 유의하게 높은 비율의 환자는 위약군과 비교하여 26주차에 베이스라인으로부터 2등급 이상 개선하여 PGA-F “개선” 또는 “최소”에 도달하였다. 이 시험에서 이 약는 다양한 범위(BSA ≥10%와 BSA <10% 및 ≥5%)의 손

발톱 건선 환자에서 치료 이익을 입증하였으며 위약과 비교하여 두피 건선에서도 통계적으로 유의한 개선을 보였다.

표 20: 26주차의 유효성 결과

평가변수	위약 N=108	격주 이 약 40mg N=109
≥mNAPSI 75(%)	3.4	46.6[a]
PGA-F 개선/최소 및 2 등급 이상 개선(%)	6.9	48.9[a]
전체 손발톱 NAPSI 변화율(%)	-11.5	-56.2[a]
mNAPSI = 0 (%)	0	6.6b
손발톱 통증 수치 등급 척도의 변화	-1.1	-3.7[a]
손발톱 건선 신체적 기능 중증도 점수의 변화	-0.8	-3.7[a]
B-SNIPI 50 두피(%)	N=12 0.4	N=18 58.3[b]

[a] p<0.001, 이 약 vs. 위약

[b] p<0.05, 이 약 vs. 위약

B-SNIPI 50: 베이스라인 두피 점수보다 6 점 이상 증가한 대상자 중 Brigham 두피 손톱 역위 손-발바닥 건선 지수(Brigham Scalp Nail Inverse Palmo-Plantar Psoriasis index; B-SNIPI)의 두피 구성요소가 최소 50% 감소

52주차까지 이 약 치료를 지속적으로 투여 받은 환자 중 65.0%가 mNAPSI 75 반응에 도달하였고 61.3%는 PGA-F 반응에 도달하였다.
이 약을 투여 받은 환자는 위약과 비교하여 26주차의 DLQI(피부학적 삶의 질 지수)가 베이스라인으로부터 통계적으로 유의하게 개선되었다. 26주차에 베이스라인으로부터의 평균 감소(개선)는 이 약군(N=94)에서 8.0, 위약군(N=93)에서 1.9였다.

화농성 한선염
전신 항생제 치료에 불내성 또는 부적절한 반응을 보이거나 금지 사유가 있는 중등증에서 중증의 화농성 한선염(hidradenitis suppurativa; HS) 성인 환자를 대상으로 무작위, 이중눈가림, 위약대조 시험에서 이 약의 안전성과 유효성을 평가하였다. HS-I 시험과 HS-II 시험의 환자는 최소 3개의 농양 또는 염증성 결절이 있는 Hurley II단계 또는 III단계 질병을 가지고 있었다.
HS-I 시험(M11-313)은 2개의 치료 기간에서 307명의 환자를 평가하였다. A 기간에서 환자는 0주차에 위약 또는 이 약 초기 용량 160 mg, 2주차에 80 mg, 4주차부터 11주차까지 매주 40mg을 투여 받았다. 항생제 병용 투여는 시험 동안 허용되지 않았다. 12주간의 치료 후 A 기간에 이 약을 투여 받은 환자는 B 기간에 3개의 치료군 중 하나로 무작위 재배정되었다(12주차부터 35주차까지 매주 이 약 40mg 투여군, 격주 이 약 40mg 투여군, 또는 위약군). A 기간에 위약으로 무작위 배정된 환자는 B 기간에 매주 이 약 40mg 투여군으로 배정하였다.
HS-II 시험(M11-810)은 2개의 치료 기간에서 326명의 환자를 평가하였다. A 기간에서 환자는 0주차에 위약 또는 이 약 초기 용량 160 mg, 2주차에 80 mg, 4주차부터 11주차까지 매주 40 mg을 투여 받았다. 환자 중 19.3%는 시험 동안 베이스라인의 경구 항생제 치료를 지속하였다. 12주간의 치료 후 A 기간에 이 약이 약을 투여 받은 환자는 B 기간에 3개의 치료군 중 하나로 무작위 재배정되었다(12주차부터 35주차까지 매

주 이 약 40 mg 투여군, 격주 이 약 40 mg 투여군, 또는 위약군). A 기간에 위약으로 무작위 배정된 환자는 B 기간에 위약군으로 배정하였다.
HS-I 시험과 HS-II 시험에 참여한 환자는 이 약 40 mg을 매주 투여 받는 공개라벨 확장 시험에 등록될 수 있었다. 모든 아달리무맙 투여군의 평균 노출은 762일이었다. 3개의 치료군 모두 국소 소독 세척을 매일 실행하였다.

임상 반응
염증 병변의 임상 반응은 화농성 한선염 임상 반응(HiSCR: 전체 농양 및 염증성 결절 수가 최소 50% 감소하고 베이스라인과 비교하여 농양 수가 증가하거나 배출 누공의 수가 증가하지 않음)을 사용하여 평가하였다. HS와 관련된 피부 통증의 감소는 11점 척도에서 초기 베이스라인 점수가 3점 이상이었던 환자에서 수치 등급 척도를 사용하여 평가하였다.
12주차에 위약과 비교하여 유의하게 높은 비율의 이 약 투여 환자가 HiSCR에 도달하였다. 12주차에 HS-II 시험에서 유의하게 높은 비율의 환자는 HS와 관련된 피부 통증이 임상적으로 의미 있게 감소됨을 경험하였다(표 21 참조). 이 약을 투여 받은 환자는 치료 초기 12주 동안 질병 재발의 위험이 유의하게 감소하였다.

표 21: HS 시험 I과 II의 12주차에서의 유효성 결과

	HS 시험 I		HS 시험 II	
평가변수	위약	매주 이 약 40mg	위약	매주 이 약 40mg
화농성 한선염 임상 반응(HiSCR)[a]	N=154 40 (26.0%)	N=153 64 (41.8%)*	N=163 45 (27.6%)	N=163 96 (58.9%)***
피부 통증 ≥30% 감소[b]	N=109 27 (24.8%)	N=122 34 (27.9%)	N=111 23 (20.7%)	N=105 48 (45.7%)***

* $p<0.05$, 이 약 vs. 위약
*** $p<0.001$, 이 약 vs. 위약
[a] 무작위 배정된 모든 환자
[b] 수치 등급 척도 0-10점을 기초로 베이스라인에서 HS와 관련된 피부 통증 평가 ≥3점인 환자. 0점 = 피부 통증 없음, 10점 = 상상할 수 있는 최악의 피부 통증

지속적으로 이 약을 매주 투여 받는 집단에 무작위 배정된 환자의 12주차 전체 HiSCR 비율은 96주차까지 유지되었다. 96주 동안 매주 이 약 40 mg을 장기간 투여 받은 환자에서 새로운 안전성 결과는 확인되지 않았다.
위약과 비교하여 베이스라인으로부터 12주차의 큰 개선은 피부학적 삶의 질 지수(DLQI)로 측정한 피부 특이적 건강 관련 삶의 질(HS-I 시험 및 HS-II 시험), 치료 만족 설문조사 – 약물(TSQM)로 측정한 환자의 전반적인 약물 치료 만족(HS-I 시험 및 HS-II 시험), 그리고 SF-36의 신체적 구성요소 요약 점수로 측정한 신체적 건강(HS-I 시험)으로 입증하였다.

포도막염
독립적인 앞포도막염 환자를 제외하고 비감염성 중간포도막염, 후포도막염 및 전체포도막염(“후부에 영향을 미치는 비감염성 포도막염”으로도 알려짐)이 있는 성인 환

자를 대상으로 2건의 무작위, 이중눈가림, 위약대조 시험(UV 시험 I [M10-877] 및 UV 시험 II [M10-880])에서 이 약의 안전성과 유효성을 평가하였다. 환자는 위약을 투여 받거나 초기 용량 80mg의 이 약을 투여 받은 후 일주일 뒤부터 격주로 40mg을 투여 받았다. 안정적 용량의 비생물학적 면역억제제를 병용 투여하는 것은 허용되었다. 두 시험의 일차 효능 평가변수는 '치료 실패까지의 시간'이었다. 초기 질병 제어 이후 치료 실패까지의 시간을 연장하면 질병 재발, 염증 및 시력 상실의 위험이 감소된다. 치료 실패는 염증성 맥락망막 및/또는 염증성 망막 혈관 병변, 전방(anterior chamber; AC) 세포 등급, 유리체 혼탁(vitreous haze; VH) 등급 및 최대교정시력(best corrected visual acuity; BCVA)를 기반으로 복합적인 구성요소 결과를 통해 정의하였다.

UV 시험 I은 코르티코스테로이드(10-60mg/일의 경구 프레드니손) 치료에도 불구하고 활동성 포도막염이 있는 환자 217명을 평가하였다. 모든 환자는 시험 등록시 프레드니손의 표준 용량 60mg/일을 투여 받은 후 의무적으로 테이퍼링(tapered) 계획에 따라 코르티코스테로이드를 15주차까지 중단하였다.

UV 시험 II는 베이스라인에서 질병 제어를 위해 만성 코르티코스테로이드(10-35 mg/일의 경구 프레드니손) 치료가 필요한 비활동성 포도막염 환자 226명을 평가하였다. 환자는 이후 의무적으로 테이퍼링 계획에 따라 코르티코스테로이드를 19주차까지 중단하였다.

임상 반응

두 시험 결과는 이 약을 투여 받은 환자가 위약을 투여 받은 환자와 비교하여 치료 실패의 위험이 통계적으로 유의하게 감소했음을 입증하였다(표 22 참조). 두 시험은 위약과 비교하여 치료 실패율에 대한 이 약의 초기에 지속적인 영향을 입증하였다(그림 6 참조).

표 22: UV 시험 I과 II의 치료 실패까지의 시간

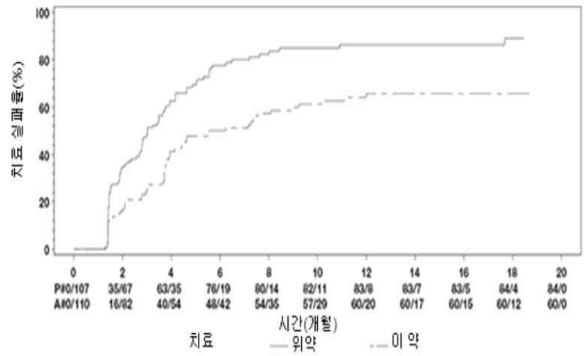
분석 치료	N	실패 N(%)	치료 실패까지의 시간(개월)	HR[a]	HR[a] 에 대한 95% CI	P 값[b]
UV 시험 I에서 6주차 또는 그 이후 치료 실패까지의 시간						
일차 분석(ITT)						
위약	107	84 (78.5)	3.0	-	-	-
아달리무맙	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	<0.001
UV 시험 II에서 2주차 또는 그 이후 치료 실패까지의 시간						
일차 분석(ITT)						
위약	111	61 (55.0)	8.3	-	-	-
아달리무맙	115	45 (39.1)	NE[c]	0.57	0.39, 0.84	0.004

참고: 6주차 이후의 치료 실패(UV 시험 I) 또는 2주차 이후의 치료 실패(UV 시험 II)는 사건으로 계산되었다. 치료 실패 외의 이유로 인한 중단은 중단 시점에서 제외되었다.

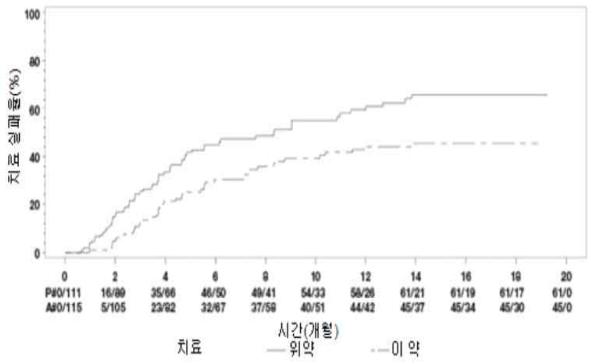
[a] 치료를 인자로 설정한 비례 위험 회귀 모델의 아달리무맙 vs. 위약 HR

[b] 로그 순위 검정의 양측 P값

[c] NE = 추정할 수 없음. 위험 환자의 절반 미만이 사건을 경험하였다.



UV 시험 I



UV 시험 II

그림 6: 6주차 이후(UV 시험 I) 또는 2주차 이후(UV 시험 II)

치료 실패까지의 시간을 요약한 카플란-메이어 곡선

두 시험 모두에서 일차 평가변수의 모든 요소는 이 약군과 위약군 사이의 전반적인 차이에 점증적으로 기여하였다(표 23).

표 23: UV 시험 I과 II의 치료 실패 구성 요소

	UV I			UV II		
치료 실패까지의 시간의 구성 요소	HR[a]	95% CI	P 값 [b]	HR[a]	95% CI	P 값 [b]
새로운 활동성 염증성 병변	0.38	(0.21-0.69)	0.001	0.55	(0.26-1.15)	0.105
전방 세포 등급	0.51	(0.30-0.86)	0.01	0.7	(0.42-1.18)	0.18
유리체 혼탁 등급	0.32	(0.18-0.58)	<0.001	0.79	(0.34-1.81)	0.569
최대교정시력	0.56	(0.32-0.98)	0.04	0.33	(0.16-0.70)	0.002
참고: 6 주차 이후의 치료 실패(UV 시험 I) 또는 2 주차 이후의 치료 실패(UV 시험 II)는 사건으로 계산되었다. 치료 실패 외의 이유로 인한 중단은 중단 시점에서 제외되었다. [a] 치료를 인자로 설정한 비례 위험 회귀 모델의 아달리무맙 vs. 위약 HR [b] 로그 순위 검정의 양측 P값						

또한 UV 시험 I에서 AC 세포 등급, 유리체 혼탁 등급 및 logMAR BCVA(6주차 전의 최적 상태에서 마지막 방문까지의 평균 변화, P값은 각각 0.011, <0.001 및 0.003)의 변화에 대해 위약과 비교하여 아달리무맙에 유리하게 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다.

UV 시험 I 및 UV 시험 II의 비통제 장기간 확장에 포함된 417명의 환자 중 46명이 부적합한 것으로 간주되었고(예: 당뇨망막병증에 의한 합병증 진행, 백내장 수술 또는

유리체절제술로 인해) 효능의 일차 분석에서 제외되었다. 나머지 371명의 환자 중 276명의 평가 가능한 환자는 78주간의 공개라벨 아달리무맙 치료를 완료하였다. 관찰된 데이터 접근법을 기반으로, 222명(80.4%)은 매일 ≤7.5mg의 스테로이드 투여를 동반한 무활동기였고(활동성 염증성 병변 없음, AC 세포 등급 ≤0.5+, VH 등급 ≤0.5+) 184명(66.7%)은 스테로이드를 투여하지 않는 무활동기였다. BCVA는 78주차에 눈의 88.4%에서 개선 또는 유지되었다(5문자 미만으로 하락). 78주 전에 시험을 중단한 환자 중 11%는 이상사례, 5%는 아달리무맙 치료에 대한 불충분한 반응으로 인해 중단하였다.

삶의 질
UV 시험 I에서 이 약 치료는 NEI VFQ-25로 측정한 시력과 관련된 기능 및 건강 관련 삶의 질을 유지시켰다.

② 소아
소아 특발성 관절염
다관절성 소아 특발성 관절염(pJIA)
다양한 소아 특발성 관절염 발생 유형(가장 흔한 류마티스인자 음성 또는 양성 다관절성 및 확장성 소수 관절염)을 가진 활동성 다관절성 또는 다관절 과정 소아 특발성 관절염이 있는 소아를 대상으로 2건의 시험(pJIA I 및 II)에서 이 약이 약의 안전성과 유효성을 평가하였다.

pJIA I
다관절성 소아 특발성 관절염(juvenile idiopathic arthritis; JIA)이 있는 171명의 아동(4-17세)을 대상으로 다기관, 무작위, 이중눈가림, 평행군 시험에서 이 약이 약의 안전성과 유효성을 평가하였다. 공개라벨 유도 단계(open-label lead in; OL LI)에서 환자는메토트렉세이트를 투여 받은 환자 또는메토트렉세이트를 투여 받지 않은 환자의 두 집단으로 계층화되었다. 비-메토트렉세이트층에 있는 환자는 메토트렉세이트 투여 이력이 없거나 시험 약물을 투여하기 최소 2주 전에 MTX를 중단한 환자였다. 환자는 안정적 용량의 NSAID 및/또는 프레드니손(≤0.2 mg/kg/일 또는 최대 10 mg/일)의 투여를 유지하였다. OL LI 단계에서 모든 환자는 24 mg/m2, 최대 40 mg의 이 약을 16주 동안 격주로 투여 받았다. 연령별 환자 분포 및 OL LI 단계 동안 투여 받은 최소, 중앙값, 최대 용량은 표 24에 제시한다.

표 24: 연령별 환자 분포와 OL LI 단계 동안 투여 받은 이 약 용량

연령군	베이스라인 환자 수 n(%)	최소, 중앙값 및 최대 용량
4-7 세	31 (18.1)	10, 20 및 25mg
8-12 세	71 (41.5)	20, 25 및 40mg
13-17 세	69 (70.4)	25, 40 및 40mg

16주차에 소아 ACR 30 반응을 입증한 환자는 이중눈가림(double blind; OB) 단계에서 무작위 배정되어 추가 32주 동안, 또는 질병이 재발할 때까지 이 약 24 mg/m2, 최대

40 mg을 투여 받거나 위약을 격주로 투여 받았다. 질병 재발 기준은 6개의 소아 ACR 핵심 기준 중 3개 이상이 베이스라인으로부터 ≥30% 악화되고, ≥2개의 활동성 관절 및 6개의 기준 중 >30%의 개선을 보이는 기준이 1개를 넘지 않는 것으로 정의하였다. 32주 후 또는 질병 재발 시 환자는 공개라벨 연장 단계에 등록될 수 있었다.

표 25: JIA 시험에서 소아 ACR 30 반응

계층	MTX		비-MTX	
단계				
OL-LI 16 주				
소아 ACR 30 반응(n/N)	94.1% (80/85)		74.4% (64/86)	
이중눈가림	이 약 (n=38)	위약 (n=37)	이 약 (n=30)	위약 (n=28)
32 주 마지막에서의 질병 재발[a] (n/N)	36.8% (14/38)	64.9% (24/37)[b]	43.3% (13/30)	71.4% (20/28)[c]
질병 재발까지의 시간 중앙값	>32 주	20 주	>32 주	14 주

[a] 48주차 소아 ACR 30/50/70 반응은 위약을 투여 받은 환자보다 유의하게 높았다.

[b] p=0.015

[c] p=0.031

16주차에 반응을 보인 환자(n=144) 중, 시험 전반에 걸쳐 이 약을 투여 받은 환자는 OLE 단계에서 최대 6년간 ACR 30/50/90 반응이 유지되었다. 전체적으로 19명의 대상자는 6년 이상 이 약을 투여 받았으며 이들 중 11명은 베이스라인 연령군 4-12세, 8명은 베이스라인 연령군 13-17세였다.
이 약과 메토트렉세이트를 병용 투여했을 경우 이 약을 단독 투여했을 때보다 전반적인 반응은 일반적으로 우수했으며 보다 적게 항체가 발생하였다. 이러한 결과를 고려해볼 때, 이 약을 메토트렉세이트와 병용 투여하는 것이 권장되며 메토트렉세이트의 투여가 적절하지 않은 환자는 단일 요법으로 사용하는 것이 권장된다.

pJIA II
중등증부터 중증의 활동성 다관절성 JIA가 있는 32명의 아동(2세-<4세 아동 또는 체중이 <15kg인 4세 이상의 아동)을 대상으로 공개라벨, 다기관 시험에서 이 약의 안전성과 유효성을 평가하였다. 환자는 24 mg/m2 체표면적(body surface area; BSA), 최대 20 mg의 이 약을 최소 24주 동안 SC 단일 주입을 통해 격주로 투여 받았다. 시험 동안 대부분의 대상자는 MTX를 병용 투여하고 있었으며 일부에서 코르티코스테로이드 또는 NSAID 병용 투여를 보고하였다.
12주차와 24주차에 관찰된 데이터 접근법을 사용한 소아 ACR 30 반응은 각각 93.5%와 90.0%였다. 12주차와 24주차에 소아 ACR 50/70/90에 도달한 대상자의 비율은 각각 90.3%/61.3%/38.7%와 83.3%/73.3%/36.7%였다. 24주차에 반응(소아 ACR 30)을 보인 환자(30명 중 27명) 중 이 기간 동안 이 약을 투여 받은 환자는 OLE 단계에서 최대 60주 동안 ACR 30 반응이 유지되었다. 전반적으로 20명의 대상자가 60주 이상 이 약을 투여 받았다.

골부착부염 관련 관절염

골부착부염 관련 관절염이 있는 46명의 소아 환자(6-17세)를 대상으로 다기관, 무작위, 이중눈가림 시험에서 이 약의 안전성과 유효성을 평가하였다. 환자는 24 mg/m2 체표면적(body surface area; BSA), 최대 40 mg의 이 약 또는 위약을 12주 동안 투여하는 집단 중 하나로 무작위 배정되었다. 이중눈가림 기간 후 공개라벨공개 라벨(open-label; OL) 기간 동안 환자는 이 약 24 mg/m2 BSA, 최대 40 mg을 추가 192주 동안 격주로 피하 투여 받았다. 일차 평가변수는 베이스라인부터 12주차까지 관절염(기형 또는 통증 및/또는 압통을 동반한 운동 상실 관절로 인한 것이 아닌 부종)이 있는 활동성 관절 수의 변화율이었으며 이 약군의 평균 비율 감소는 -62.6%인 반면 위약군에서는 -11.6%였다. 관절염이 있는 활동성 관절 수의 개선은 공개라벨 기간 동안 156주차까지 유지되었다. 환자의 대다수는 부착부염 부위의 수, 압통 관절 수(tender joint count; TJC), 종창 관절 수(swollen joint count; SJC), 소아 ACR 30 반응, 소아 ACR 50 반응 및 소아 ACR 70 반응과 같은 이차 평가변수의 임상적 개선을 입증하였으며, 이러한 개선은 공개라벨 기간 동안 156주차까지 유지되었다.

소아 크론병

소아 크론병 활동도 지수(Pediatric Crohn's Disease Activity Index; PCDAI) 점수가 >30인 것으로 정의되는 중등증부터 중증의 크론병(Crohn' s disease; CD)이 있는 6-17세의 소아 환자 192명을 대상으로 체중(<40 kg 또는 ≥40 kg)에 따른 이 약의 유도 및 유지 치료에 대한 효능 및 안전성을 평가하기 위해 다기관, 무작위, 이중눈가림 임상시험을 설계하여 이 약을 평가하였다. 대상자는 CD에 대한 기존 치료(코르티코스테로이드 및/또는 면역조절제 포함)에 실패한 이력이 있어야 했다. 또한 대상자는 인플릭시맙에 대한 반응 도달에 실패했거나 불내성이 있을 수 있다.

모든 대상자는 베이스라인 체중을 기반으로 한 투여량으로 공개라벨 유도 치료를 받았다. 체중이 ≥40 kg인 환자의 경우 0주차에 160 mg, 2주차에 80 mg을 투여 받았으며 <40 kg인 환자의 경우에는 각각 80 mg과 40 mg을 투여 받았다.

4주차에 대상자는 표 26에 제시된 바와 같이 저용량 또는 표준 용량 유지 요법을 받는 시점의 체중에 따라 각 투여군에 1:1로 무작위 배정되었다.

표 26: 유지 요법

환자 체중	저용량	표준용량
<40kg	격주 10mg	격주 20mg
≥40kg	격주 20mg	격주 40mg

유효성 결과

시험의 일차 평가변수는 26주차에 PCDAI 점수 ≤10점으로 정의되는 임상적 관해였다. 임상적 관해 및 임상 반응(PCDAI 점수가 베이스라인으로부터 최소 15점 감소되는 것으로 정의) 비율은 표 27에 제시한다. 코르티코스테로이드 또는 면역조절제의 중단율은 표 28에 제시한다.

표 27 소아 CD 시험의 PCDAI 임상적 관해 및 반응

	표준용량 격주 40/20mg	저용량 격주 20/10mg	P값*

	N=93	N=95	
26 주차			
임상적 관해	38.7%	28.4%	0.075
임상 반응	59.1%	48.4%	0.073
52 주차			
임상적 관해	33.3%	23.2%	0.100
임상 반응	41.9%	28.4%	0.038
* 표준용량 vs 저용량 비교에 대한 p값			

표 28: 소아 CD 시험의 코르티코스테로이드 또는 면역조절제 중단 및 누공 관해

	표준용량 격주 40/20mg	저용량 격주 20/10mg	P 값 [1]
코르티코스테로이드 중단	N=33	N=38	
26 주차	84.8%	65.8%	0.066
52 주차	69.7%	60.5%	0.420
면역조절제 중단 [2]	N=60	N=57	
52 주차	30.0%	29.8%	0.983
누공 관해 [3]	N=15	N=21	
26 주차	46.7%	38.1%	0.608
52 주차	40.0%	23.8%	0.303

[1] 표준용량 vs 저용량 비교에 대한 p값

[2] 면역조절제 치료는 대상자가 임상 반응 기준을 충족했을 때 시험자의 재량으로 26주차 이후에만 중단할 수 있었다.

[3] 최소 2번의 연속적인 베이스라인 후 방문 동안, 베이스라인에서 배출이 진행되었던 모든 누공의 폐쇄로 정의

26주차와 52주차에 두 치료군에서 체질량지수 및 신장 속도에 대해 베이스라인으로부터 통계학적으로 유의한 증가(개선)가 관찰되었다. 삶의 질 매개변수(IMPACT Ⅲ 포함)에 대해서도 두 치료군 모두에서 베이스라인으로부터 통계적 및 임상적으로 유의한 개선이 관찰되었다.

소아 CD 시험의 환자는 공개라벨 장기간 확장 시험에서 투여를 지속할 수 있는 선택권이 있었다. 5년간의 이 약 치료 이후 환자의 74% (37명/50명)은 임상적 관해가 지속되었고 환자의 92% (46명/50명)는 PCDAI에 따라 임상 반응이 지속되었다.

소아 판상 건선

국소 치료 및 일광요법이나 광선요법으로 부적절하게 제어된 중증의 만성 판상형 건선(PGA ≥4 또는 >20% BSA 관련 또는 매우 두꺼운 병변을 동반한 >10 % BSA 관련 또는 PASI ≥20 또는 임상적으로 관련된 얼굴, 생식기, 손/발 개입을 동반한 PASI ≥ 10으로 정의)이 있는 4세 소아 환자 114명을 대상으로 무작위, 이중눈가림, 통제 시험에서 이 약의 효능을 평가하였다.

환자는 격주 0.8 mg/kg(최대 40mg) 이 약, 격주 0.4 mg/kg(최대 20mg) 이 약, 또는 매주 0.1-0.4 mg/kg(최대 25mg) 메토트렉세이트를 투여 받았다. 16주차에 이 약 0.8 mg/kg 투여군에 무작위 배정된 환자가 MTX에 무작위 배정된 환자보다 더 많은 수에서 호의적인 유효성 반응(예: PASI 75)을 보였다.

표 29: 16주차의 소아 판상 건선 유효성 결과

	MTX[a] N=37	이 약 격주 0.8mg/kg N=38
PASI 75[b]	12 (32.4%)	22 (57.9%)
PGA: 개선/최소[c]	15 (40.5%)	23 (60.5%)
[a] MTX = 메토트렉세이트 [b] P=0.027, 이 약 0.8mg/kg vs. MTX [c] P=0.083, 이 약 0.8mg/kg vs. MTX		

PASI 75 및 PGA 개선이나 최소에 도달한 환자는 최대 36주간의 치료를 중단하였으며 질병 제어의 실패(PGA 반응 도달 실패)에 대해 모니터링되었다. 그런 다음 환자는 추가 16주 동안 아달리무맙 0.8 mg/kg을 격주로 재투여하였으며 재투여 동안 관찰된 반응은 이전의 이중눈가림 기간에 관찰된 것과 유사하였다: PASI 75 반응 78.9%(19명 중 15명), PGA 개선 또는 최소 52.6 %(19명 중 10명).
시험의 공개라벨 기간에 PASI 75 및 PGA 개선이나 최소 반응은 새로운 안전성 결과 없이 추가적으로 최대 52주 동안 유지되었다.

소아 포도막염
최소 12주간의 메토트렉세이트 치료에 반응하지 않고 활동성 소아 특발성 관절염과 관련된 비감염성 전방포도막염이 있는 2세부터 <18세의 소아 환자 90명을 대상으로 무작위, 이중눈가림, 통제 시험에서 이 약의 안전성과 유효성을 평가하였다. 환자는 메토트렉세이트의 베이스라인 투여량과 함께 위약, 또는 20 mg 아달리무맙(체중이 < 30 kg인 경우)이나 40 mg 아달리무맙(체중이 ≥30 kg인 경우)을 격주로 투여 받았다. 일차 평가변수는 '치료 실패까지의 시간'이었다. 치료 실패를 확인하는 기준은 안구 염증의 악화, 또는 비-개선의 지속, 또는 지속적인 안구 동반질환을 동반한 부분적인 개선, 또는 안구 동반질환의 악화, 허용되지 않은 병용 약물의 투여, 장기간 동안 치료의 보류 등이 있다.

임상 반응
아달리무맙은 위약과 비교하여 치료 실패까지의 시간을 유의하게 지연시켰다(그림 7 참조, 로그 순위 검정에서 p<0.0001). 치료 실패까지의 시간 중앙값은 위약을 투여 받은 환자의 경우 24.1주인 반면, 아달리무맙을 투여 받은 환자에서는 절반 미만이 치료 실패를 경험하였기 때문에 치료 실패까지의 시간 중앙값을 추정할 수 없었다. 아달리무맙은 위험비에서 제시한 바와 같이 위약과 비교하여 치료 실패의 위험을 75 % 까지 유의하게 감소시켰다(HR = 0.25 [95% CI: 0.12-0.49]).

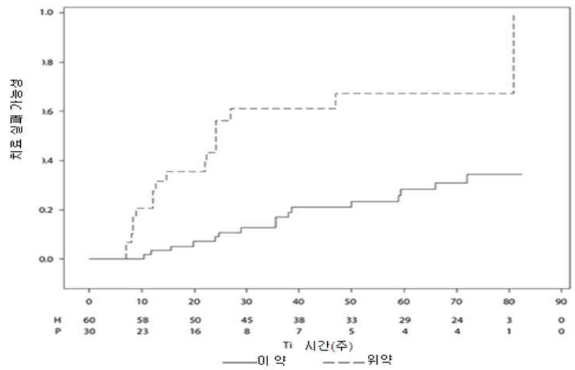


그림 7: 소아 UV 시험에서 치료 실패까지의 시간을 요약한 카플란-메이어 곡선

③ 면역원성
항-아달리무맙 항체의 형성은 아달리무맙의 청소율 증가 및 효능 감소와 관련된다. 항-아달리무맙 항체의 존재와 이상반응 사이의 상관관계는 명백하지 않다.
면역원성 분석이 의약품마다 다르기 때문에 다른 의약품의 항체 비율과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

성인
류마티스 관절염 시험 I, Ⅱ 및 Ⅲ의 환자에서 6-12개월 동안 다양한 시점에서 항-아달리무맙 항체에 대해 검사하였다. 확증시험에서 항-아달리무맙 항체가 아달리무맙을 투여 받은 환자의 5.5% (58명/1053명)에서 확인되었고, 그에 반해 위약을 투여 받은 환자에서는 0.5% (2명/370명)에서 확인되었다. 메토트렉세이트를 병용 투여 받지 않은 환자의 경우 항체 발생률은 12.4%였고 아달리무맙을 메토트렉세이트와 병용 투여한 경우에는 0.6 %였다.
건선성 관절염 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 투여 받은 환자의 10 % (38명/376명)에서 확인되었다. 메토트렉세이트를 병용 투여 받지 않은 환자의 경우 항체 발생률은 13.5 % (24명/178명)였고 아달리무맙을 메토트렉세이트와 병용 투여한 경우에는 7 % (14명/198명)였다.
강직성 척추염 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 투여 받은 환자의 8.3 % (17명/204명)에서 확인되었다. 메토트렉세이트를 병용 투여 받지 않은 환자의 경우 항체 발생률은 8.6 % (16명/185명)였고 아달리무맙을 메토트렉세이트와 병용 투여한 경우에는 5.3 % (1명/19명)였다.
비방사선학적 축성 척추관절염 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 지속적으로 투여 받은 환자의 8명/152명(5.3 %)에서 확인되었다.
크론병 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 투여 받은 환자의 2.6% (7명/269명)에서 확인되었다.
중등증에서 중증의 활동성 UC 환자에서 아달리무맙을 투여 받은 환자의 항-아달리무맙 항체 생성률은 5.0%였다.
장내 베체트병이 있는 일본인 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 투여 받은 환자의 5% (1명/20명)에서 확인되었다.
건선 환자에서 항-아달리무맙 항체는 메토트렉세이트를 병용 투여하지 않은 아달리무맙 투여 환자의 8.4 % (77명/920명)에서 확인되었다. 메토트렉세이트를 병용 투여하지 않고 장기간 아달리무맙을 투여하고 중단 및 재투여 시험에 참여한 판상형 건선 환자에서 재투여 후 항-아달리무맙 항체의 발생률은 2.3 %였고 중단 전에 관찰된 발생률인 1.9%와 유사하였다.
중등증에서 중증의 화농성 한선염 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 투여 받은 환자의 10.1% (10명/99명)에서 확인되었다.
비감염성 포도막염 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 투여 받은 환자의 4.8% (12명/249명)에서 확인되었다.

소아
4-17세의 다관절성 소아 특발성 관절염 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 투여 받은 환자의 16%에서 확인되었다. 메토트렉세이트를 병용하지 않은 환자의 경우 발생률은 26%였고 아달리무맙을 메토트렉세이트와 병용 투여한 경우에는 6%였다. 2세부터 <4세 또는 체중이 <15 kg인 4세 이상의 다관절성 소아 특발성 관절염 환자의 7%에서 항-아달리무맙 항체가 확인되었고 1명의 환자는 메토트렉세이트를 병용 투여하는 중이었다.
골부착부위염 관련 관절염 환자에서 항-아달리무맙 항체는 아달리무맙을 투여 받은 환자의 11% (5명/46명)에서 확인되었다. 메토트렉세이트를 병용 투여 받지 않은 환자의 경우 항체 발생률은 14% (3명/22명)였고 아달리무맙을 메토트렉세이트와 병용 투여한 경우에는 8% (2명/24명)였다.
중등증에서 중증의 활동성 소아 크론병 환자에서 아달리무맙을 투여 받은 환자의 항-아달리무맙 항체 생성률은 3.3%였다.
소아 건선 환자에서 0.8 mg/kg 아달리무맙을 단일 투여 받은 환자의 항-아달리무맙 항체 생성률은 13% (5명/38명)였다.

3) 비임상 안전성 자료
비임상 데이터에 따르면 아달리무맙은 단회 투여 독성, 반복 투여 독성 및 유전 독성 시험을 근거로 인간에 대해 특별한 위해성을 나타내지 않는다.
발암성, 돌연변이원성 및 생식 기능 장애
배아 태아 발달 독성/주산기 발달 연구는 사이노몰로거스(cynomologous) 원숭이에서 0, 30 및 100 mg / kg (그룹 당 9-17 마리의 원숭이)의 용량으로 수행되었으며, 아달리무맙이 태아에게 해를 입힌다는 증거는 없었다. 설치류 TNF에 대한 교차 반응이 제한적인 항체 및 설치류에서 중화 항체의 개발에 대한 적절한 모델이 없기 때문에 아달리무맙에 대한 발암성 연구나 생식기능 및 출생 후 독성 에 대한 표준 평가는 수행되지 않았다.
아달리무맙의 발암 가능성이나 생식기능에 대한 영향을 평가하기 위한 장기간 동물 시험은 수행된 바 없다.
생체 내 마우스 소핵시험(micronucleus test) 또는 살모넬라-대장균(Ames) 분석법을 통해 각각 아달리무맙의 염색체 이상 유발 또는 돌연변이 유발 영향이 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광보관, 냉장보관 (2~8 ° C), 제조일로부터 24개월

1.3 허가조건

○ (재심사) 4년 잔여

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호나목

1. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제2호가목의 규정에 의한 재심사대상 의약품임

- 대상 효능・효과 : 화농성 한선염
- 재심사기간 : 2019.04.25. ~ 2019.12.13. (4년 잔여)
- 재심사신청기간 : 2019.12.14. ~ 2020.3.13.

2. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제2호가목의 규정에 의한 재심사대상 의약품임
- 대상 효능・효과 : 소아 판상 건선
- 재심사기간 : 2019.04.25. ~ 2019.12.13. (4년 잔여)
- 재심사신청기간 : 2019.12.14. ~ 2020.03.13.

3. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제2호가목의 규정에 의한 재심사대상 의약품임
- 대상 효능・효과 : 포도막염
- 재심사기간 : 2019.04.25. ~ 2020.12.13.(4년 잔여)
- 재심사신청기간 : 2020.12.14. ~ 2021.03.13.

4. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제2호가목의 규정에 의한 재심사대상 의약품임
- 대상 효능・효과 : 소아포도막염
- 재심사기간 : 2019.04.25. ~ 2022.04.05.(4년 잔여)
- 재심사신청기간 : 2022.04.06. ~ 2022.07.05.

5. 신약등의 재심사 기준(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.

6. (휴미라 40mg과 동일)

7. 만일 정당한 사유 없이 상기조건을 이행하지 아니 할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음. 다만, 관련 규정 변경 또는 운영상 필요하다고 인정되는 경우에는 상기조건을 재검토 할 수 있음. 끝.

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	기타 (의료기기)
신청일자	'18.04.11.	'18.04.11.	'18.04.11.	'18.04.12.	-	'18.04.12.
보완요청일자	'18.09.10.	'18.09.06.	'18.08.01.	-	-	'18.05.25.
보완접수일자	'19.03.11.	'19.03.11.	'18.10.04.	-	-	'19.03.11.
최종처리일자	'19.04.25.	'19.04.16.	'18.12.21.	'18.06.21.	-	'19.04.09.

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시)

제6조 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품. 1)신규품목 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	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○
면제사유	제4호 독성에 관한 자료 및 제5호 약리작용에 관한 자료는 기허가 40mg/0.4ml 제품과 충전량만 차이나므로 기제출자료로 갈음. 제6호나목 가교자료는 해당 없음.																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
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]

- 신청 제품은 기허가 품목인 휴미라펜주 40 mg/ 0.4 ml, 휴미라프리필드시린지주 40 mg/ 0.4 ml 제형과 주성분 농도, 제조원 동일하고 충전되는 용량만 상이함. 신청한 제형은 프리필드시린지만 신청하였음.
- 신청 효능·효과는 기허가 휴미라프리필드시린지주 40 mg/ 0.4 ml 제형과 동일하지만, 소아 크론병, 소아 특발성 관절염, 소아 판상 건선 용법·용량에 대한 체표면적이나 체중 기반 용량 투여에서 체중 절단치(30kg)를 기준으로 한 고정용량을 신청하였음. 기허가된 휴미라 제제의 소아 적응증 핵심임상시험자료들(BSA 기반 투여 후 고정용량 투여 후 약동학, 유효성, 안전성 비교 분석 자료 포함) 과 집단 약동학 분석 자료, 노출-반응 분석 자료를 통해 기허가된 체표면적 등의 기준 대비 고정용량 투여가 유사한 유효성 및 안전성 결과를 보일 수 있음을 입증하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 휴미라프리필드시린지주20mg/0.2ml(아달리무맙, 유전자재조합)
- 작용기전 : 휴미라(성분명 아달리무맙)는 TNF에 특이적으로 결합하여 TNF 수용체의 p55 및 p75 세포 표면과의 상호작용을 차단함으로써 TNF의 생물학적 기능을 중화하는 완전한 인간화 항체. TNF에 의해 유도되거나 조절되는 생물학적 반응(예, 백혈구 이동을 담당하는 부착 분자 수치 변화)을 조절함

1.2. 기원 및 개발경위

- 휴미라프리필드시린지주20mg/0.2ml은 기허가된 휴미라프리필드시린지주40mg/0.4ml은 ml 당 함량이 100mg/ml

으로 동일함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기허가된 휴미라 제형 제출 자료로 갈음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 아달리무맙의 작용기전과 관련된 면역억제로 인한 감염, 악성 종양, B형 간염 재활성화가 투여 후 중요한 이상사례로 알려져 있음.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 아달리무맙
- 일반명 : 아달리무맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 만니톨, 폴리소르베이트80

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 장기보존시험, 가속 및 가혹시험 결과를 제출함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존시험, 가속 및 가혹시험 결과를 제출함

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

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

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음(기 허가시 제출자료로 갈음)

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음(기 허가시 제출자료로 갈음)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성 : GCP 준수 확인

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 다관절형 소아 특발성 관절염
  3상 : DE038(BSA 기반, 고정용량), M10-240(고정 용량), M10-444(BSA 기반, 고정용량)
  시판 후 관찰 등록 연구 : P10-262
- 골부착부위염 관련 관절염
  3상 : M11-328(BSA 기반, 고정용량)
- 소아 판상 건선
  3상 : M04-717(kg 당)
- 소아 크론병
  3상 :M06-806(체중 기반, 고정용량) 고정용량, M06-807(연장시험)
  시판 후 관찰 등록 연구 : P11-292
- 소아 포도막염
  3상(연구자주도) : SYCAMORE(고정용량)
- 다관절형 소아 류마티스 관절염(pJRA) 환자에서 공개라벨 연장기 동안의 약동학 평가: DE038-R&D/06/577
- 약력학 시험 (R&D/16/0762) : JIA 와 소아 건선 환자에서의 고정용량에 대한 집단 약동학 시뮬레이션 및 노출-반응 관계

(1) 소아 포도막염 : 총 1건, 3상 1건(유럽 TOC 제출) : 휴미라 80mg 허가 신청 시 제출된 자료와 동일

- 3상 : [SYCAMORE] 소아 특발성 관절염과 관련된 포도막염의 치료를 위해 메토트렉세이트와 병용한 아달리무맙의 임상 유효성, 안전성 및 비용 효과성에 관한 무작위 배정, 대조 임상시험

(2) 성인 건선 매주 요법 추가 : 총 3건, 2상 2건, 2/3상 1건(기제출. 유럽 TOC 제출) : 휴미라 80mg 허가 신청 시 제출된 자료와 동일

- 2상 : [M02-528] 아달리무맙 (D2E7)의 안전성과 치료 효과를 중등도부터 중증의 만성 판상 건선 환자를 대상으로 조사한 2상 다기관 연구
- 2상 : [M02-529] 아달리무맙 (D2E7)의 안전성과 치료 효과를 중등도에서 중증의 만성 판상 건선 환자를 대상으로 조사한 2상 다기관 확장 연구
- 2/3상 : [M03-658] 아달리무맙에 관한 선행 임상 연구에 참여한 피험자들을 대상으로 한 중등도에서 중증에 이르는 만성 판상 건선에 대한 다기관 공개 연장 연구

6.3. 생물약제학시험

• 해당사항 없음

6.4 임상약리시험

(1) 약동학시험(DE038 - R&D/06/577)

다관절형 소아 특발성 관절염 환자(4~17세)에 대한 아달리무맙 투여후 안전성, 유효성, 약동학을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험(3상)의 공개라벨 고정용량 자료에 대한 약동학 평가

• 결과

- 고정용량 vs. BSA 용량간의 시뮬레이션된 아달리무맙 농도 프로파일

: BSA 에 비해 고정용량 투여의 최저 및 최고 혈청 농도의 평균 및 중간값이 약간 더 높았음(9.01%~12.71%). 최저 및 최고 농도의 95th percentile value는 BSA 용량에 비해 고정용량이 중등도 정도로만 높았음(최저 17.11%, 최고 17.65%)

(2) 약력학시험(PD)(R&D/16/0762)

소아 특발성 관절염 환자 및 소아 건선 환자에서 고정용량에 대한 집단 약동학 시뮬레이션 및 노출-반응 관계

• 결과

총 524명의 소아 적응증(pJIA, ERA, Ps, CD) 환자의 약동학 자료를 이용하여 아달리무맙의 소아 집단 약동학 모델을 만들었으며, 이를 이용하여 소아 특발성 관절염과 소아 건선 환자에서 아달리무맙 노출 평가

: 30kg 또는 40kg 체중 절단치를 기준으로 아달리무맙 20mg 또는 40mg 격주 피하투여에 대한 시뮬레이션 실시

: 다관절형 소아 특발성 관절염에서 2세이고 10kg인 경우 추가적인 15kg cutoff를 만들고 10mg 또는 20mg 격주 SC 적용

- 시뮬레이션 결과 소아 특발성 관절염과 소아 건선 환자에서 고정용량 투여와 기허가된 체표면적 투여, 체중 기반 투여는 유사한 아달리무맙 농도를 보였음. 다관절형 소아 특발성 관절염 환자에서 노출과 유효성(PedACR)간의 상관관계를 분석한 결과, 중간정도의 노출-반응 관계 보였음. 제한된 수이기는 하나, 골부착부위염에서도 pJIA와 유사한 결과 보였음. 소아 건선에서도 노출과 유효성 간의 관련성을 보였음.
- 15kg 미만 환자에서 20mg 고정용량 투여시 BSA 용법으로 투여한 것보다 노출이 약간 더 높을 수도 있으나, 노출-반응

모델링과 시뮬레이션에 근거할 때 20mg 고정용량이 유효성이나 안전성 변화를 유발할 것으로 예상되지 않음.

- 노출과 안전성 간 관련성에서도 적응증별로 일관되게 농도와 이상사례 발생률간 명백한 관련성을 보이지 않았음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1 유효성·안전성 시험 개요

• 다른 휴미라 제제들이 효능·효과 추가시 기 제출한 소아 임상시험 결과 보고서 제출

• 기허가된 80mg/0.8ml과 농도가 동일한 제형이므로 성인에 대한 자료는 기 허가된 제제의 자료로 갈음

• 소아 적응증 3상 8건 : 소아 크론병 3상 시험 2건(연장시험 1건 포함), 소아 pJIA 3상 3건, 소아 골부착부위염 3상 1건, 소아 판상 건선 3상 1건, 소아 포도막염 3상 1건

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
소아 크론병							
3	M06-806	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 안전성, 유효성 약동학 평가	6-17세 중등도에서 중증 소아 크론병 환자 192명	유도요법 ≥40kg : W0 160mg - W2 80mg < 40kg : W0 80mg - W2 40mg 유지요법 W4부터 시작 고용량: ≥ 40 kg :40 mg SC eow, < 40 kg: 20 mg SC eow 저용량: ≥ 40 kg: 20 mg SC eow < 40 kg: 10 mg SC eow	52주	1차 평가변수 : 26주차에 PCDAI 임상적 완화를 나타낸 시험대상자의 비율	■ OL 유도용량 및 유지용량(저, 고용량) 투여는 소아 크론병 환자에서 효과적인 임상관해 유도 및 유지를 입증. - PCDAI 임상관해: 고용량군 46.8%, 저용량군 44.7%로 성인 임상 시험(M02-404)에서 보인 각각 46.2%, 33.5% 와 유사한 결과 - 고용량과 저용량 비교결과 26주째 PCDAI 임상 관해율은 38.7%(고) vs. 28.4%(저)로 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았음(p=0.075)
3	M06-807	M06-806에서 임상반응 입증한 소아 환자의 장기 투여 평가 다기관, 공개라벨	M06-806에서 임상반응 입증한 소아 환자 100명	M06-806 연장시험 M06-806의 DB기간 등록 시 ≥40kg : Ada 40mg 격주 <40kg : Ada 20mg 격주 OL 기간 등록 시 같은 용량 계속 투여 (40mg 매주 또는 20mg 매주)	6.5년	시간 경과에 따른 임상적 완화 및 반응, SAE 및 AEs의 발생률	■ 2015.1.31.까지 중간분석 결과 아달리무맙 장기 투여는 관해 달성 및 유지에 효과적이었음. - 288주째까지 PCDAI 임상관해 달성 환자는 약 2/3 ■ 5년까지의 장기 투여에서 일반적으로 안전하고 내약성 좋았음.
소아 다관절형 특발성 관절염							
3	DE038	다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조	4~17세 다관절형 JIA 환자 171명	OL LI(open-label lead-in, 16주) (n=171) DBI(n=133; OLE LI에 반응있었던 Pt만 무작위배정, 32주간 또는 질환악화 발생시까지 투여),	408주까지	non-MTX 계층에서 DB 기간 동안 질병 급성 악화(flare)를 경험한 ada로 치료받은 시험대상자 비율	■ DB 기간 중 non-MTX 계층에서 DB 기간 동안 질병 급성 악화(flare)의 감소는 아달리무맙 투여군이 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 우월함을 입증 (질환악화 비율

				OLE BSA (n=128, 추가 44주간 투여) Ada 24 mg/m2 BSA eow 피하 (SC) (최대 40 mg) 또는 위약 OLE FD (n=106, 240주 또는 시판허가시까지) Ada 20 mg 또는 40 mg FD eow SC (<30kg : 20mg eow ≥30kg : 40mg eow)			위약 : Ada = 71.4% : 43.3%, p=0.031)
3b	M10-444	공개라벨, 다기관 시험	2-4세 vs. 4세 이상이고 >15kg 미만 JIA 환자 32명	Ada: 24 mg/m2 BSA (최대 20 mg) eow SC	24주 완료 후 연장 투여 가능	SAEs 및 AEs 발생률	■ 이전에 더 높은 연령에서 수행된 JIA 임상시험 결과와 안전성 프로파일 일관됨. ■ 12주째~120주째간 80% 이상의 시험대상자가 PedACR30/50반응 달성
3	M10-240	다기관, 공개라벨	일본인 소아 pJIA 환자 (4~17세) 25명	Ada: 20 mg (<30kg)또는 40 mg(≥30kg)(eow SC	2008. 2 ~ 허가 시까지	16주차에서의 PediACR30 반응률	■ 중간분석(60주간 투여) - 16주째 PediACR30 은 MTX 투여 환자에서 90.0%(18/20), non-MTX 투여군은 92.0%(23/25).으로 일본인 환자에서의 아달리무맙의 유효성을 입증. ■ 연령 13세(7.0~17.0세), 체중 39.5kg(16.5~59.4kg)
소아 골부착부위염							
3	M11-328	이중 눈가림, 위약대조, 다기관 공개라벨기 포함	소아 골부착부위염 6~<18세 46명	Ada 24 mg/m2 BSA (최대 40 mg) eow SC 또는 pbo	204주	관절염이 있는 활성 관절 (변형으로 인한 것이 아닌 종창이 있거나 LOM + 통증 및/또는 압통이 있는 관절)의 수의 베이스라인으로부터 12주차까지의 변화율.	■ 12주째 관절염이 있는 활성 관절의 퍼센트 변화는 위약군 -11.6%, Ada -62.6%(p=0.039)으로 아달리무맙 투여군이 통계적으로 유의하게 높은 감소 달성
소아 판상 건선							
3	M04-717	다기관, 무작위배정, 이중 위약, 이중 눈가림	소아 중증 판상 건선 환자 114명	Ada 0.8 mg/kg (최대 40 mg) eow SC 또는 0.4 mg/kg (최대 20 mg) eow SC MTX: 주 당 0.1 mg/kg ~ 0.4 mg/kg(최대25 mg/주)	최대 56주	ada 0.8 mg/kg versus MTX. 16A주차에 ≥ PASI 75를 달성한 시험대상자의 비율, 16A주차에 PGA 0,1을 달성한 시험대상자의 비율,	■ Ada 0.8mg/kg은 판상 건선의 중증도 감소시켰음 - MTX : Ada : PASI75 달성률 32.4% : 57.9%(p=0.027) :PGA0/1 달성률 40.5% : 60.5%(p=0.083)
소아 포도막염							
3	SYCAMORE	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 MTX병용	포도막염 관련 JIA 환자 (2~<18세) 90명	Ada 또는 Pbo <30kg : 20mg Q2W ≥30kg : 40mg Q2W	최대 18개월	치료실패까지의 시간	■ 아달리무맙+MTX는 위약+MTX에 비해 치료 실패까지의 시간을 유의하게 지연시킴. - 위약군 중간값 24.1개월, 아달리무맙군은 18개월 동안 중간값 도달하지 않았음. HR 0.25(95% CI 0.12, 0.49)(p<0.0001)

6.5.3 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) : 해당 사항 없음

6.5.4. 기타 임상시험(Supportive studies) : 해당 사항 없음

6.5.5 1개 이상의 시험에서 얻은 자료 분석 보고서 : 해당 사항 없음

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서

임상시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	평가항목	결과
P10-262 (STRIVE)	장기간, 다기관, 종적, 시판후 관찰 등록 연구	중등도에서 중증 활성 pJIA 환자 (2~<4세) 846명	휴미라 또는 MTX 현지 허가사항에 따른 BSA 또는 FD 용법	장기 안전성 및 유효성	▪ 6, 7년째 중간 결과(10년 계획) -2015.6.1./2016.6.1.까지 새로운 안전성 신호 관찰되지 않았음.
P11-292 (CAPE)	장기, 비중재 등록연구	중등도에서 중증 활성 소아 크론병 환자(6~17세) 299명	휴미라 또는 IMM (특히, MTX, 6-MP 또는 AZA) 현지 허가 사항에 따라 투여	장기 안전성 및 효능	▪ 2년째 중간 결과(10년 계획) - 2016.5.31.까지 새로운 안전성 신호 관찰되지 않았음.

6.5.7. 유효성 결과 및 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 성인 적응증에 대한 아달리무맙의 유효성, 안전성 측면에서의 임상적 유익성에 대한 부분은 기허가된 휴미라 제제의 허가시 검토되었음.
- 신청한 소아 적응증에 대한 아달리무맙의 유효성 및 안전성에 대한 임상적 유익성과 관련한 핵심 임상시험자료는 기 허가된 휴미라 제제 품목허가 신청 시 이미 검토된 자료임. 각 임상시험의 1차 평가변수에 대한 유효성 및 양호한 안전성 프로파일을 입증하였음.
- 고정 용법용량을 통한 아달리무맙 투여시 다른 휴미라 제품들에서 확인된 BSA 기반 용량에서 관찰된 유효성, 안전성 측면에서 유사할 것으로 판단됨.

6.5.8 유익성-위해성 평가 : 해당 사항 없음

6.6. 가교자료 : 해당 사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 신청한 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항에 대한 근거 자료 타당함. 적합

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 휴미라 20mg/0.2mL 프리필드시린지 : 유럽 2017.12.8. / 미국 : 2017.4.28

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목인 동일성분(아달리무맙) 함유 품목과의 비교표 제출