안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2014년 7월 16일

담당자	연구관	과 장
송현	남경탁	최영주

① 회 사 명	(유)한국비엠에스제약	② 문서번호	접수번호: 20140077054 접수일자: 2014.04.28.
③ 제 품 명	오렌시아서브큐프리필드시린지125 밀리그램(아바타셉트)	④ 구분	전문의약품, 수입, 기타의 조직세포의 치료 및 진단 (분류번호 : 439)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 프리필드시린지 중 아바타셉트(별규) 125.875 밀리그램		
⑥ 성 상	이 약은 무색 내지 연한 노란색의 맑거나 약간 유백색의 용액이 무색투명한 유리시린지에 담겨 조립된 프리필드시린지로 눈에 보이는 미립자가 없다.		
⑦ 신청효능·효과	전과 동일		
⑧ 신청용법·용량	**성인 류마티스 관절염** 아바타셉트는 단독치료제로 사용하거나 또는 TNF 저해제를 제외한 DMARDs와 병용으로 투여할 수 있다. 1) 피하 투여 요법 이 약은 일주일에 한 번 피하 투여용으로만 사용해야 한다. 이 약은 오렌시아주250밀리그램(아바타셉트) 정맥 부하 용량 투여 없이 시작할 수 있다. 의사가 필요하다고 판단하는 경우, 정맥 부하 용량 투여로 치료를 시작하는 환자는 표 1의 체중에 따른 분류에 따라 한 번의 정맥 주입으로 시작하여야 한다. 정맥 투여 후 하루 이내에 이 약의 첫 피하 투여를 실시해야 한다. 오렌시아 정맥 투여를 받고 있던 환자가 피하 투여로 변경하는 경우에는 다음에 계획된 정맥 투여 용량 대신에 첫 피하 투여 용량을 적용한다. 2) 정맥 투여 요법		

<table>
<tr><td></td><td>부하 용량으로서 오렌시아주250밀리그램(아바타셉트)을 이용한 정맥 투여는 표 1에 제시한 체중 범위별 투여량을 참고하여 30분간 정맥 내 주입으로 투여해야한다.

표 1. 정맥 투여 시 오렌시아주250밀리그램(아바타셉트)의 용량
<table><tr><th>환자 체중</th><th>용량</th><th>바이알 개수[a]</th></tr><tr><td>< 60 kg</td><td>500 mg</td><td>2</td></tr><tr><td>60 내지 100 kg</td><td>750 mg</td><td>3</td></tr><tr><td>> 100 kg</td><td>1 g</td><td>4</td></tr></table>[a] 각 바이알에는 아바타셉트 250mg이 들어있다.</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td>전과 동일</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td>용법·용량(부하용량 투여 관련) 변경</td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>CD80/86이 T세포의 CD28과 상호작용하는 것을 방지. T세포의 완전활성화를 저해하는 CTLA4 부위를 통해 항원존재세포 위의 CD80/86과 가역적으로 결합하여 활성 T 세포 증식, 염증 전 사이토카인의 생성, 그리고 자가 항체 분비와 같은 중요 염증 전 진행에 영향을 줌</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외 사용현황</td><td>품목허가 : 2013.05.31</td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td>생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품</td></tr>
<tr><td>⑭ 검토결과</td><td>적합</td></tr>
<tr><td colspan="2">붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서</td></tr>
</table>

(붙임 1) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항, [별표 1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 2. 새로운 용법·용량

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)														
자료범위 2. 새로운 용법·용량	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	△	△	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	4. 바. 기타 독성시험자료 및 5. 가. 효력시험자료 및 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료는 이전 허가 시 제출된 자료로 갈음함																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

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

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성·유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

- 아바타셉트 IV 부하 용량 투여 없이 SC 투여군 vs. 아달리무맙 투여군을 비교하였을 때 유효성 및 안전성 면에서 아바타셉트 투여군이 아달리무맙 대비 비열등함을 입증한 임상시험 결과와 이전 품목 허가 신청 시에 제출한 적이 있는 임상시험결과(MTX에 불충분한 반응 보인 RA 환자 집단에서 IV 부하용량을 포함한 SC 투여군 vs. IV 투여군 비교 시 유효성 및 안전성 프로파일의 비열등성을 입증)를 종합적으로 고려하여 볼 때 이 약 투여 시 IV 부하용량 여부와 상관없이 SC 투여만으로도 IV 부하용량을 투여했을 때와 유사한 유효성 및 안전성 프로파일을 기대할 수 있을 것으로 판단됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 기존의 오렌시아서브큐프리필드시린지125밀리그램(아바타셉트)의 용법·용량은 오렌시아주250밀리그램(아바타셉트)를 먼저 정맥주사로 부하용량 투여 후에 이어서 이 약을 투여하도록 되어 있음.
- IM101-235 연구(AMPLE)의 결과 부하용량의 투여 여부가 이 약의 유효성에 영향을 주지 않았으므로 부하용량의 투여를 선택적으로 실시할 수 있도록 용법·용량을 변경하고자 하였음.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 1건의 임상시험성적이 제출되었음(3상 1건)
  - 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같음

연번	단계	시험번호	디자인	대상 질환	시험대상자수 (N)	용법용량	결과
1	3b	IM101-235	다기관, 전향적, 비열등성, 무작위배정, 연구자 눈가림, 2-군, 평행	MTX 치료에 실패하고, 생물학적 DMARD 치료 경험이 없는 중등도에서 중증 활성 RA 성인 환자	646 (아바타셉트 : 318) (아달리무맙 : 328)	아바타셉트 125mg weekly SC 아달리무맙 40mg Q2W	IV 부하용량 없이 SC 아바타셉트 투여 대비 아달리무맙의 유효성 및 안전성을 평가 -1차 평가변수인 12개월째 ACR20 반응율의 두 투여군간 차이가 비열등성 마진인 12% 이내에 포함되어 아달리무맙에 대한 비열등성을 만족

6.2.1. 검토의견

- 류마티스관절염 환자를 대상으로 정맥투여 부하용량 없이 피하투여 시 대조약 대비 비열등성을 만족하였으므로 변경의 타당성이 인정됨.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 미국 허가사항 제출

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 오렌시아주250밀리그램(아바타셉트)와의 허가사항 비교