안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2013년 9월 24일

담당자	연구관	과 장
송현	백경민	최영주

① 회 사 명	한국애브비(주)	② 문서번호	20120121293 접수일 : 2012.09.03.
③ 제 품 명	휴미라주40밀리그램바이알 (아달리무맙, 유전자재조합)	④ 구분	의약품/수입/전문 분류번호 : 439
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1바이알(817.6 mg) 중 아달리무맙(숙주 : CHO 세포) 40밀리그램		
⑥ 성 상	거의 무색투명한 액이 무색투명한 유리바이알에 충전된 주사제		
⑦ 신청효능·효과	**<u>류마티스 관절염</u>** 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 DMARD와 병용투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용투여가 부적절한 경우에는 단독투여한다. 이 약과 메토트렉세이트와의 병용투여는 관절손상 진행속도를 감소시키고(X-선측정 결과) 신체활동기능을 향상시킨다. **<u>건선성 관절염</u>** 이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 활동성 및 진행성 건선성 관절염의 치		

	료. 이 약은 다발성, 대칭성 아형을 지닌 환자의 말초 관절손상 진행 속도를 감소시키고(X-선측정 결과), 신체활동기능을 향상시킨다. **강직성 척추염** 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 중증의 강직성 척추염의 치료 **크론병** 코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중증의 활성 크론병의 치료 유도요법의 경우 이 약은 코르티코스테로이드제와 병용 투여한다. 코르티코스테로이드제에 내약성이 없거나, 지속적인 병용투여가 부적절한 경우 단독 투여할 수 있다. **건선** 싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나, 금기이거나, 내약성이 없는 성인의 중등도에서 중증의 만성 판상 건선의 치료. **다관절형 소아 특발성 관절염** 이 약과 메토트렉세이트를 병용하여 하나 이상의 DMARDs(disease modifying anti rheumatic drugs)에 대해 부적절한 반응을 보인 4-17세 소아 및 청소년에서 활성 다관절형 소아 특발성 관절염의 치료. 이 약은 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 메토트렉세이트와 함께 지속적으로 투여하는 것이 부적절할 경우 단독 요법으로 투여할 수 있다. 이 약은 4 세 미만 소아를 대상으로 연구된 바 없다. **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

⑧ 신청용법·용량	**류마티스 관절염** 성인 류마티스 관절염 환자에 대한 이 약의 권장용량은 아달리무맙 40mg을 2주에 1회 피하주사한다. 이 약을 투여하는 동안 메토트렉세이트의 병용투여를 유지한다. 글루코코르티코이드, 살리실산염, 비스테로이드성항염증제(NSAID), 진통제, 다른 DMARD의 병용투여를 유지할 수 있다. 단독요법의 경우 이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40mg 1주 1회로 증량하면 유용한 효과를 얻을 수 있다. **건선성 관절염과 강직성 척추염** 건선성 관절염 또는 강직성 척추염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 40mg을 2주에 1회 피하 주사한다. 상기 효능효과에 대해 임상적인 반응은 보통 치료 12주 이내에 나타나며, 이 기간 내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다. **크론병** 성인 중증 크론병에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 주에 80mg 투여하고 첫 투여 후 2주후에 40mg 투여한다. 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 유도요법 동안 이상 반응에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고, 첫 주에 160mg 투여(하루에 4번 주사하거나, 이틀에 걸쳐 2번씩 주사할 수 있다) 하고 첫 투여 후 2주후에 80mg 투여할 수 있다. 유도요법 후, 아달리무맙 40mg을 2주에 1회 피하 주사한다. 만약 투여를 중지하고 재발의 증상과 징후가 나타나면 이 약을 재투여 할 수 있다. 8주이상의 투여 중지 후 재투여에 대한 경험은 거의 없다. 유지요법 동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다. 이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40mg 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.

건선

성인에 대한 이 약의 권장용량은 첫 회에 80mg을 피하로 투여하고, 이어서 첫 투여 후 1주일 후에 시작하여 40mg을 격주로 투여한다.

16주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

이 약을 투여하는 동안 다른 병용약물(예, 코르티코스테로이드제, 면역조절제)은 최적화 되어야 한다.
이 약의 초기투여는 류마티스 관절염, 건선성 관절염 ,강직성 척추염, 크론병 또는 건선의 진단과 치료에 경험 있는 전문의의 감독 하에 투여되어야 한다.
의사는 환자가 자가 주사하는 것이 적절하며 필요시 치료 추적이 가능하다고 판단하는 경우, 환자는 주사방법에 대한 교육을 받은 후 이 약을 자가 주사 할 수 있다.

다관절형 소아 특발성 관절염

이 약은 4 세 미만 소아를 대상으로 연구된 바 없다. 체중 15 kg 미만 소아 환자대상 치료에 대한 가능한 데이터는 제한적이다.

4 - 12 세 다관절형 소아 특발성 관절염
4 - 12 세 다관절형 소아 특발성 관절염 환자에 대한 이 약 권장 용량은 24 mg/㎡ BSA(body surface area)에서 최대 아달리무맙 40 mg 단회 피하 주사를 통해 격주 투여한다. 주사 용량은 환자의 신장 및 체중에 따라 선택한다(표 1).

표 1. 다관절형 소아 특발성 관절염 소아의 신장 및 체중에 따른 용량(ml)

신장 (cm)	총 체중(kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7

140	[redacted]	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150	[redacted]		0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160	[redacted]		0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170	[redacted]			0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180	[redacted]				0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

* 최대 단회 투여량은 40mg(0.8ml)

13 - 17 세 다관절형 소아 특발성 관절염
13 - 17 세 청소년의 경우 체표면적과 상관없이 40 mg을 격주로 투여한다.

40 mg 용량을 모두 투여하는 환자의 경우 40 mg 펜과 40 mg 프리필드 시린지도 가능하다.

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

궤양성 대장염
성인 중등도에서 중증의 궤양성 대장염에 대한 이 약의 권장 용량은 160mg을 투여하고(하루에 4번 주사하거나 이틀에 걸쳐서 2번씩 주사할 수 있다.) 첫 투여 2주 후에 80mg을 투여하는 것이다. 유도요법 후 40mg을 격주로 피하 주사한다.

유지요법 동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다.

이 약에 대한 반응이 감소한 환자 중 일부는 40mg 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.

⑨ 신청저장방법 및 사용기간	제조일로부터 18개월, 밀봉용기, 냉장보관(2℃-8℃)
⑩ 기원 및	• 프리필드시린지 또는 프리필드시린지가 내부에 장착된 펜형인 '휴

개발경위	미라주40밀리그람(아달리무맙, 유전자재조합)'외에 바이알 형태의 제제 개발
⑪ 약리작용기전	• TNF에 특이적으로 결합하여 차단함으로써 TNF와 세포표면의 TNF 수용체의 p55, p75와의 상호작용을 저해 • TNF에 의해 유도 및 조절되는 백혈구의 이동과 관련된 부착 분자 수치를 변화시키는 등 생물학적 반응을 조절함
⑫ 국내외 사용현황	• 국내 2006.7.19 휴미라주40밀리그람(아달리무맙, 유전자재조합) 허가 - 프리필드시린지 또는 프리필드시린지가 내부에 장착된 펜형 • 미국 2002.12.31./유럽 2003.09.08. 허가
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약청 고시 제2012-3호, 2012.02.16.)
⑭ 검토결과	적합
붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서	

(붙임 1) 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청 고시 제2012-3호, 2012.02.16.) 제6조 II. 자료제출의약품 1) 신규품목

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		
9. 기타 따로 분류되지 않은 품목																																				
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	X	○	○	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	○
면제사유	• 기 허가 제품에 대한 바이알 제형 추가로, 용기만 변경되었으며 충전 이전의 제조방법에는 변경이 없음. 따라서 3. 가)의 자료는 기허가 제품인 휴미라주40밀리그람의 자료를 근거로 갈음함 • 기 허가 제품에 대한 바이알 제형 추가로, 다른 약리작용을 보이지 않으므로 4, 5, 6의 자료는 기허가 제품인 휴미라주40밀리그람의 자료를 근거로 갈음함																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료

2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료

3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)

4) 기준 및 시험방법

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

2) 제조방법에 관한 자료

3) 기준 및 시험방법

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

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]

- 본 신청 제품은 기허가된 '프리필드시린지 또는 프리필드시린지가 내부에 장착된 펜형'인 '휴미라주40밀리그람(아달리무맙, 유전자재조합)'외에 소아 투여를 위하여 바이알 형태로 개발한 제품임.
- 기 허가된 제품의 효능·효과와 동일한 내용으로 품목허가를 신청한 건으로 주성분 및 부형제의 변경이 없고 단순 용기만 변경한 제품임.
- 따라서 약리작용에 관한 자료, 독성에 관한 자료, 임상시험성적에 관한 자료는 기 허가 제품의 품목허가 신청 시 제출된 자료로 갈음함.
- 또한 충전 이전의 제조방법에는 변경이 없으므로 원료의약품의 안정성에 관한 자료는 기허가 제품인 휴미라주40밀리그람의 자료를 근거로 갈음함.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 기 허가된 프리필드 시린지 제형에 바이알 제형을 추가하고자 품목허가 신청. 바이알 제형은 프리필드 시린지 제형 이전에 최초로 개발되어, 휴미라주 품목허가를 위한 임상시험에 사용되었음. 국내에서는 바이알 제형이 허가되지 않았으나, 미국에서는 최초 허가 당시(2002.12.31.)에 두 제형을 동시에 허가받았음.
- 프리필드시린지 제형의 효능효과 중 다관절형 소아 특발성 관절염을 2012.8.10.자로 허가받았으나, 분할 투여가 필요한 소아에 사용하기가 적절하지 않아, 소아에게 투여 가능한 바이알 제형을 추가로 허가받고자 하였음.

1.2. 약리작용기전

- 주성분인 아달리무맙은 TNF에 특이적으로 결합하여 차단함으로써 TNF와 세포표면의 TNF 수용체의 p55, p75와의 상호작용을 저해하며, TNF에 의해 유도 및 조절되는 백혈구의 이동과 관련된 부착 분자 수치를 변화시키는 등 생물학적 반응을 조절함.

3. 안정성에 관한 자료

- 완제의약품에 대한 장기보존시험자료 (18개월), 가속시험자료(6개월), 가혹시험 자료(6개월)를 제출하였음.

7. 국내외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 미국 2002.12.31. 품목허가

- 유럽 2003.09.08. 품목허가

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 기 허가된 휴미라주40밀리그람(아달리무맙, 유전자재조합)은 2006.07.19.에 프리필드시린지 제형에 대해 최초 품목허가 되었고, 2007.05.23.에 프리필드시린지를 펜에 장착한 제형을 추가하였음. 기 허가된 제품과 비교하여 신청 제품은 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항이 동일함.

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2013년 9월 24일

담당자	연구관	과 장
김봉화	백경민	최영주

회 사	한국애보트(주)	제품명	휴미라주40밀리그램바이알
성분명	아달리무맙	제 형	주사제
구분	□ 제조 ■ 수입	분류번호	0439
신 청	□ 1) 신약 ■ 2) 자료제출의약품(신규 품목) □ 3) 당해품목 허가변경		
제출자료	자료제출의약품(신규 품목)		
주성분에 대한 정보	주성분(원료약품 및 그 분량)		
	아달리무맙 40 밀리그램		
주성분 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■역가 ■ 함량 ■ 기타(전도도)		
제제 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 □ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(삼투압, 실용량시험, 주사제용 유리용기시험)		
종합 검토의견	적합		

자료제출의약품(신규 품목)

구분 \ 제출자료	자 료 번 호														
	1	2													
		가							나						
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○