안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2014년 2월 12일

담당자	연구관	과 장
송현	백경민	최영주

① 회 사 명	한국애브비주식회사	② 문서번호	20130194239
③ 제 품 명	휴미라주40밀리그램바이알 (아달리무맙, 유전자재조합)	④ 구분	전문의약품, 수입, 기타의 조직세포의 치료 및 진단(분류번호 : 439)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 바이알(817.6 mg) 중 아달리무맙 40밀리그램(숙주 : CHO 세포)		
⑥ 성 상	거의 무색투명한 액이 무색투명한 유리바이알에 충전된 주사제		
⑦ 신청효능·효과	**류마티스 관절염** 메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 중등도에서 중증의 활동성 류마티스관절염의 치료 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 성인의 중증의 활동성 및 진행성 류마티스관절염의 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. **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. **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 NSAIDs 약물에 대한 반응이 적절하지 않거나, 불내성인 환자에 사용한다. **성인 크론병(18세 이상)** 코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료 유도요법의 경우 이 약은 코르티코스테로이드제와 병용 투여한다. 코르티코스테로이드제에 내약성이 없거나, 지속적인 병용투여가 부적절한 경우 단독 투여할 수 있다. **소아 크론병** 일차 영양요법, 코르티코스테로이드, 면역조절제 등의 치료에 적절한 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 소아 환자(6 - 17세)에서 중증의 활성 크론병의 치료 **건선** 싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나, 금기이거나, 내약성이 없는 성인의 중등도에서 중증의 만성 판상 건선의 치료. **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 **다관절형 소아 특발성 관절염** 이 약과 메토트렉세이트를 병용하여 하나 이상의 DMARDs(disease modifying antirheumatic 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.
⑧ 신청용법·용량	**류마티스 관절염** 성인 류마티스관절염환자에 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 유

	용한 효과를 얻을 수 있다. **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 40mg을 2주에 1회 피하 주사한다. 상기 효능효과에 대해 임상적인 반응은 보통 치료 12주 이내에 나타나며, 이 기간내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다. **크론병** 성인 중등도에서 중증 크론병에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 주에 80 mg 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 40 mg 투여한다. 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 유도 요법동안 이상 반응에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고, 160 mg 투여(하루에 4번 주사하거나, 이틀에 걸쳐 2번씩 주사할 수 있다) 하고 첫 투여 후 2주 후에 80 mg 투여할 수 있다. 유도 요법 후, 이 약 40 mg을 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. 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 지속 여부를 신중히 재고한다. **소아 크론병** 체중이 < 40 kg인 소아 크론병 환자: 소아 중증 크론병에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 주에 40 mg 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 20 mg 투여한다. 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 유도 요법동안 이상 반응에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고, 첫 주에 80 mg 투여(하루에 2번 주사할 수 있다) 하고 첫 투여 후 2주 후에 40 mg 투여할 수 있다. 유도 요법 후, 이 약 20 mg을 2주에 1회 피하 주사한다. 충분한 반응이 나타나지 않는 일부 환자의 경우 매주 이 약 20 mg 투여로 빈도를 높이는 것이 유익할 수 있다. 체중이 ≥ 40 kg인 소아 크론병 환자: 소아 중증 크론병에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 주에 80 mg 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 40 mg 투여한다. 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 유도 요법동안 이상 반응에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고, 첫 주에 160 mg 투여(하루에 2번 주사할 수 있다) 하고 첫 투여 후 2주 후에 80 mg 투여할 수 있다. 유도 요법 후, 이 약 40 mg을 2주에 1회 피하 주사한다. 충분한 반응이 나타나지 않는 일부 환자의 경우 매주 이 약 40 mg 투여로 빈도를 높이는 것이 유익할 수도 있다.

12주까지 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 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 류마티스관절염, 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		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			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					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 12주 이내에 도달한다. 이 기간 내에 반응을 보이지 않은 환자의 경우 투여 지속여부를 신중히 재고한다. <u>궤양성 대장염</u> 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. 유지요법동안 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 개발경위	'휴미라주40밀리그람'과 동일한 효능·효과, 용법·용량으로 변경허가 신청 사용상의 주의사항 중 제형 특이적인 부분을 바이알에 해당되는 내용으로 변경
⑪ 약리작용기전	• 사람 종양괴사인자 알파(TNFα)에 특이적으로 결합함으로써 TNFα와 세포표면의 TNFα 수용체의 p55, p75와의 상호작용을 저해 • TNFα에 의해 유도 및 조절되는 백혈구의 이동과 관련된 부착 분자 수치를 변화시키는 등 생물학적 반응을 조절함
⑫ 국내외 사용현황	휴미라주40밀리그램바이알(아달리무맙, 유전자재조합) 2013.09.24. 휴미라주40밀리그램(아달리무맙, 유전자재조합) 2006.07.19.
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목·허가 심사규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조 제23조 제1항 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품
⑭ 검토결과	적합
붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서	

(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 1. 새로운 효능·효과, 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 1. 새로운 효능·효과	○	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	○	○
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	X	○	X
면제사유	기 허가된 휴미라주40밀리그램(아달리무맙, 유전자재조합)과 동일한 효능효과, 용법용량을 신청하였고 휴미라주40밀리그램(아달리무맙, 유전자재조합)의 품목허가증을 제출하였으므로 6. 가. 임상시험자료집을 갈음함.																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

- ‘휴미라주40밀리그램바이알’은 기존의 프리필드시린지 또는 펜 제형인 ‘휴미라주40밀리그램’과 동일한 효능효과, 용법용량으로 품목변경허가 신청하였음. 사용상의 주의사항의 경우 안전성 정보는 기허가된 ‘휴미라주40밀리그램’과 동일하나, 제형 특이적인 부분은 바이알에 해당되는 내용으로 변경 신청하였음. 해당 내용에 대한 타당성이 인정되어 반영하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- ‘휴미라주40밀리그램바이알(아달리무맙, 유전자재조합)’은 프리필드시린지 또는 펜형인 ‘휴미라주40밀리그램’ 보다 먼저 개발된 제형임
- ‘휴미라주40밀리그램(아달리무맙, 유전자재조합)’의 경우 국내에서 2006.07.19.에 허가된 이후 다관절형 소아 특발성 관절염, 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추 관절염, 소아 크론병에 대한 효능효과를 추가하였음
- 소아 환자를 위한 투약이 프리필드시린지와 펜으로는 적절하지 않아 바이알 제형인 ‘휴미라주40밀리그램바이알’의 품목허가를 2013.09.24에 받았음
- 이번 품목 변경허가 신청은 ‘휴미라주40밀리그램’에만 반영되어 있던 효능효과를 추가하고자 하는 것임

7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료

- 휴미라주40밀리그램(아달리무맙, 유전자재조합)의 품목허가증을 제출하였음