의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2017.04.28</td><td>접수번호</td><td>20170097520</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국노바티스(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">일라리스주사액(카나키누맙,유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록
번호)</td><td colspan="3">카나키누맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액 주사
함량 : 1 바이알(1mL) 중 카나키누맙 150.0밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2018.08.09</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">- FDA 허가 : 2016.12.22
- EMA 허가 : 2017.02.23</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>김미애, 남경탁, 최영주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 도희정, 송현, 오일웅,
오호정
(기시) 박혜원, 오일웅 오호정</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>임나영, 김영림, 최승진</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 크리오피린 관련 주기적 증후군 (Cryopyrin-Associated Periodic Syndroms, CAPS) : 다음을 포함한 2세 이상의 소아 및 성인에서의 크리오피린 관련 주기적 증후군

- 가족성 한냉 자가염증성 증후군 (Familial Cold Autoinflammatory Syndrom, FCAS/ 가족성 한냉 두드러기 (Familial Cold Urticaria, FCU)
- 머클-웰스 증후군 (Muckle-Wells Syndroms, MWS)
- 신생아 발현 다발성 염증 질환 (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID)/ 만성 영아 신경 피부 관절 증후군 (Chronic Infantile Neurolocial, Cutaneous, Articular Syndrom, CINCA)

2. 전신성 소아 특발성 관절염 (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis) : 기존의 전신 요법에 적절한 반응을 나타내지 않는 2세 이상의 환자에서 활동성 전신성 소아 특발성 관절염

○ 용법·용량

1. 크리오피린 관련 주기적 증후군 (Cryopyrin-Associated Periodic Syndroms, CAPS) :

- 피하 주사로서 8주 간격으로 투여함을 원칙으로 하며, 권장되는 초회용량은 다음과 같다.

1) 성인 및 4세 이상의 소아

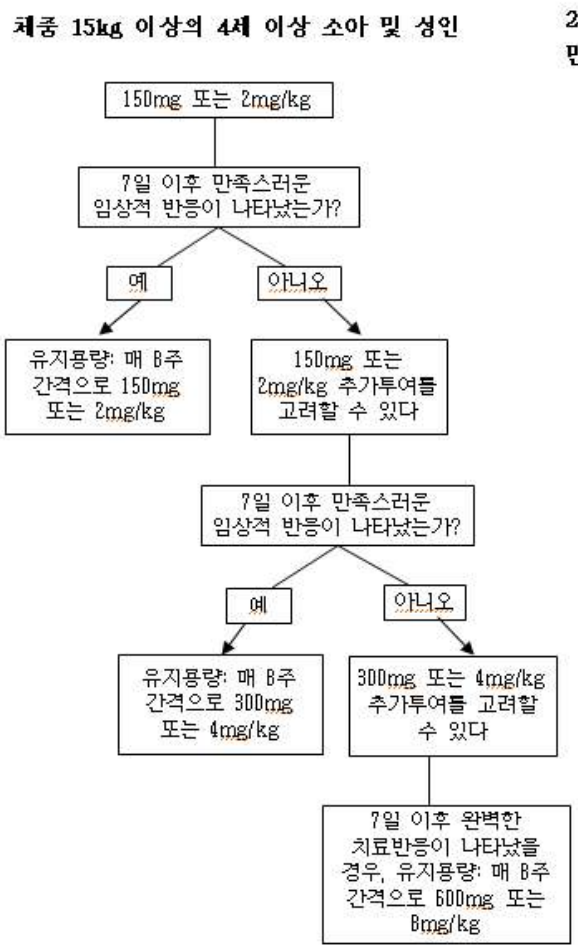
체중	용량
> 40 kg	150 mg
15 kg-40 kg	2 mg/kg
7.5 kg - < 15 kg	4 mg/kg

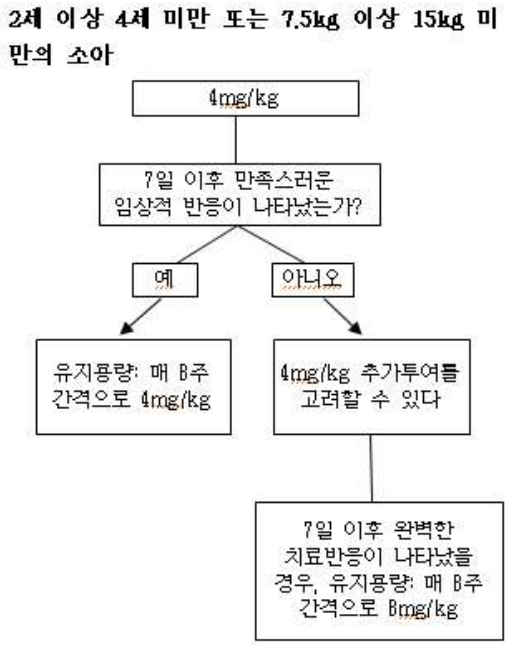
2) 2세 이상 4세 미만의 소아 : 체중 7.5 kg 이상인 경우, 4 mg/kg

- 초회용량 150 mg 또는 2 mg/kg으로 투여 받는 환자 : 치료 시작 후 7일이 지나도 충분한 임상적 반응 (발진과 다른 일반적인 염증 증상의 회복)이 나타나지 않는다면, 150 mg 또는 2 mg/kg에서 이 약의 두 번째 투여가 고려

될 수 있다. 그 후에 완전한 치료 반응이 나타난다면, 매 8주마다 300 mg 또는 4 mg/kg로 증량 투여가 유지되어야 한다. 만일, 용량 증가 후 7일이 지난 뒤에도 충분한 임상적 임상 반응이 관찰되지 않는다면, 300 mg 또는 4 mg/kg에서 세 번째로 용량을 증량할 수 있다. 세 번째 용량 증가 후 완전한 치료 반응이 관찰된다면 매 8주마다 600 mg 또는 8 mg/kg으로 유지하여 투여한다 .

- 초회용량 4 mg/kg으로 투여 받는 환자 : 치료 시작 후 7일이 지나도 충분한 임상적 반응이 나타나지 않는다면, 이 약 4 mg/kg의 두 번째 투여가 고려될 수 있다. 이 후 완전한 치료반응이 나타난다면, 증량된 용량인 8 mg/kg으로 매 8주마다 유지하여 투여한다.
- 4주 미만의 간격으로 약물을 투여하거나, 600 mg 또는 8 mg/kg를 넘는 용량을 투여한 임상적 경험은 제한적이다.





2. 전신성 소아 특발성 관절염 (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, SJIA)

체중 7.5 kg 이상인 환자에 대한 이 약의 권장용량은 피하주사, 4주 간격으로 4 mg/kg (최대 300 mg)이다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 종양 괴사 인자 (tumor necrosis factor, TNF) 억제제와 이 약의 병용은 이것이 중대한 감염의 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 권장되지 않는다.
2) 백신 접종 : 생백신은 이 약과 동시에 투여되어서는 안 된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
- 이 약 주성분 및 다른 첨가제에 과민증인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 이 약은 중대한 감염의 발생률 증가와 관련이 있다. 의사는 감염이 있는 환자, 감염이 재발한 이력이 있거나 또는 감염에 대해 취약할 수 있는 기저 질환을 가진 환자에게 이 약 투여 시 주의해야 한다.
2) 악성 종양 : 이 약 치료 환자에서 악성 종양 사건이 보고되었다. 항-인터루킨(interleukin, IL)-1 치료에서 악성 종양 발생의 위험은 알려지지 않았다.
3) 과민 반응 : 이 약 치료에서 과민 반응이 보고되었다. 이들 보고된 사례의 대부분은 경증이었다. 2,300명이 넘는 환자를 대상으로 한 이 약의 임상 개발 중, 아낙필락시스양 또는 아낙필락시스 반응은 보고되지 않았다. 그러나, 주사 가능한 단백질에서 드물지 않은 중증 과민 반응의 위험을 배제할 수 없다.
4) 대식세포 활성화 증후군 (SJIA 환자)
대식세포 활성화 증후군 (Macrophage activation syndrome, MAS)은 류마티스 질환이 있는 특정 SJIA 환자에서 발생할 수 있는 생명을 위협하는 질환으로 알려져 있으며, 적극적으로 치료해야 한다. 감염 증상 또는 SJIA의 악화가 MAS의 유발인자로 알려져 있기 때문에, 의사는 이에 주목해야 한다. 임상 시험 경험에 근거하여, 이 약은 SJIA 환자에서 MAS의 발생률을 증가시키는 것으로 보이지 않지만 확정적인 결론을 내릴 수는 없다.
5) 호중구 감소증 : 이 약을 포함하여 IL -1을 억제하는 의약품에서 호중구감소증이 관찰되었다. 호중구감소증 환자의 경우 이 약 치료를 시작해서는 안 된다. 치료 시작 전 호중구 수 평가가 권장된다.

4. 약물이상반응
CAPS, SJIA, 통풍성 관절염 또는 기타 IL-1 베타 매개성 질환, 및 건강한 지원자 대상의 중재 시험에서, 약 250명의 어린이 (2 ~ 17세)를 포함하여 2,300명이 넘는 시험대상자가 이 약으로 치료받았다.
가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 감염이었으며, 대부분 상기도 감염이었다. 중대한 감염이 관찰되기는 했지만, 보고된 반응 대부분은 경증 내지는 중등증이었다. 장기 치료에서 약물이상반응의 유형 또는 빈도에 대한 영향은 관찰되지 않았다.
이 약으로 치료한 환자에서 과민 반응과 기회 감염이 보고되고 있다.
1) CAPS
총 211명의 성인 및 소아 CAPS 환자 (FCAS/FCU, MWS, 및 NOMID/CINCA 포함)가 임상 시험에서 이 약을 투여받았다. 위약과 비교한 이 약의 안전성이 주요 3상 임상시험에서 연구되었으며, 이 시험은 8주 공개 라벨 기간 (파트 I), 이후 24주 무작위 배정, 이중-눈가림 및 위약-조절 중단 기간 (파트 II), 및 이 약 치료의 16주 공개 라벨 기간 (파트 III)으로 이루어졌다. 모든 환자는 이 약

150 mg 피하 또는 체중이 ≥15 kg이고 ≤40 kg인 경우 2 mg/kg으로 치료받았다

표 1. 주요 CAPS 임상 시험에서 보고된 약물이상반응 요약표

제 3상 시험				
	파트I	파트II		파트III
	이 약 N=35 n(%)	이 약 N=15 n(%)	이 약 N=16 n(%)	이 약 N=31 n(%)
감염 (Infections and infestations)				
비인두염	4 (11.4%)	5 (33.3%)	3 (18.8%)	4 (12.9%)
요로 감염	0	2 (13.3%)	0	1 (3.2%)
상기도 감염	1 (2.9%)	1 (6.7%)	1 (6.3%)	1 (3.2%)
바이러스 감염	3 (8.6%)	2 (13.3%)	3 (18.7%)	1 (3.2%)
일반적인 장애 및 투여 부위 상태				
주사 부위 반응	3 (8.6%)	2 (13.4%)	1 (6.3%)	1 (3.2%)
신경계 장애				
어지러움/현기증	3 (8.6%)	0	0	3 (9.7%)

용량을 증가하는 장기, 공개 시험에서 감염 (위장염, 기도 감염, 및 상기도 감염), 구토 및 어지러움은 다른 용량군보다 600 mg 또는 8 mg/kg 용량군에서 더욱 빈번하게 보고되었다.

2) SJIA

2 ~ <20세의 SJIA 환자 총 201명이 임상 시험에서 이 약을 투여 받았다. 2개의 주요 3상 시험에서, 위약과 비교한 이 약의 안전성이 연구되었다.

MedDRA 버전 15.0 기관계 분류에 따라 이상반응이 나열된다. 각 기관계 분류 내에서 약물이상반응은 빈도 범주에 따라 가장 흔한 것이 먼저 제시된다. 빈도 범주는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100); 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000); 알 수 없는 빈도(이용 가능한 자료로 추정할 수 없음). 각 빈도 그룹 내에서, 중대성이 낮아지는 순서로 약물이상반응이 제시된다.

표 2. 주요 SJIA 임상 시험에서 보고된 약물이상반응 요약표

	G2301			G2305		빈도 범주
	파트I	파트II				
	이 약 N=177 n(%)	이 약 N=50 n(%)	위약 N=50 n(%)	이 약 N=43 n(%)	위약 N=41 n(%)	
감염 (Infections and infestations)						
감염 (예, 비인두염 (바이러스성) 상기도감염, 폐렴, 비염, 인두염, 편도선염, 부비강염, 요로감염, 위장염, 바이러스 감염)	97 (54.8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30.2%)	5 (12.2%)	매우 흔하게

위장 장애						
복통 (상부)	25 (14.1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2.4%)	매우 흔하게
일반적인 장애 및 투여 부위 상태						
주사 부위 반응*						
경증	19 (10.7%)	6 (12.0%)	2 (4.0%)	0	3 (7.3%)	매우 흔하게
중등증	2 (1.1%)	1 (2.0%)	0	0	0	흔하게
*주사 부위 반응은 시험 중단을 초래하지 않았음.						

3) 소아 환자
2 ~ 17세 연령 범위의 소아 CAPS 환자 80명이 있었으며, 전체적으로 전체 CAPS 환자 (성인 및 소아 환자로 구성, N=211)와 비교하여 소아 환자에서 감염성 에피소드의 전반적인 빈도와 중증도를 포함한 이 약의 안전성과 내약성 프로파일과 관련하여 임상적으로 의미 있는 차이는 없었다. 가장 빈번하게 보고된 감염 사례는 상기도 감염이었다.
추가적으로, 2세 미만 소아 환자 6명이 소규모 공개 임상 시험에서 평가되었다. 이 약의 안전성 프로파일은 2세 이상 환자와 유사한 것으로 나타났다.

4) 노인 환자
65 세 이상 환자에서 유의한 안전성 프로파일 차이는 관찰되지 않는다.

5. 일반적 주의
감염
이 약의 치료는 의학적 중재가 필요한 활동성 감염 환자를 대상으로 시작되거나 지속되어서는 안 된다.
이 약의 치료 중, 비정상적 또는 기회 감염의 드문 사례 (아스페르길루스증, 비정형 마이코박테리아 감염, 대상 포진 포함)가 보고되었다. 이들 보고된 사례는 이 약과의 인과 관계를 배제할 수 없다.

임상 시험에서 PPD 피부 반응 검사를 받은 CAPS 환자의 약 12%에 대하여 이 약의 치료 중 추적 관찰 검사 결과는 양성이었으며, 잠복 또는 활동성 결핵 감염의 임상 증거는 없었다.
이 약과 같은 IL-1 억제제의 사용이 결핵의 재발 위험을 증가시키는지 여부는 알려지지 않았다. 치료 시작 전, 모든 환자는 활동성 또는 잠복 결핵 감염에 대해 평가되어야 한다. 특히 성인 환자의 경우, 이 평가가 세부 병력을 포함해야 한다. 예를 들어, 결핵 피부 반응 검사, 인터페론-감마-분비-검사 (Interferon-Gamma-Release- Assay, IGRA) 또는 흉부 X-선과 같은 적절한 스크리닝 검사가 모든 환자에서 시행되어야 한다 (국내의 권장 사항이 적용될 수 있다). 환자는 이 약의 치료 중 및 치료 후에 결핵의 징후와 증상에 대해 면밀하게 모니터링 되어야만 한다. 모든 환자는 이 약 치료 중 결핵을 시사하는 징후 또는 증상 (예, 지속적인 기침, 체중 감소, 미열)이 나타나는 경우 의학적 조언을 구하도록 교육받아야 한다. 특히 고위험 환자에서 PPD 검사가 음성에서 양성으로 전환 될 경우, 결핵 감염을 스크리닝 하기 위하여 다른 방법

이 고려되어야 한다.

6. 상호작용
이 약과 다른 의약품과의 상호작용은 공식적으로 연구된 바 없다. 간 CYP450 효소의 발현은 IL-1 베타와 같이 만성 염증을 자극하는 사이토카인에 의해 억제될 수 있다. 따라서, CYP450의 발현은 카나키누맙 (canakinumab)과 같은 강력한 사이토카인 억제 요법을 도입하는 경우 정상화될 수 있다. 이것은 용량이 개별적으로 조절되는 좁은 치료역 (therapeutic index)의 CYP450 기질에서 임상적으로 적절하다. 이러한 종류의 의약품으로 치료 중인 환자에서 카나키누맙으로 치료시작 시, 효과 또는 활성 물질 농도에 대한 치료적 모니터링이 시행되어야 하며 필요에 따라 의약품의 개별 용량이 조절되어야 한다.
임상 시험에서, 이 약은 요산염 저하 치료 (urate lowering therapy, ULT)와 함께 안전하게 투여되었다.
중대한 감염의 발생률 증가는 다른 IL-1 차단제와 TNF 억제제의 병용 투여와 관련이 있었다. 이 약을 TNF 억제제와 함께 사용하는 것은 이것이 중대한 감염의 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 권장되지 않는다.
이 약을 투여 받는 환자에 대한 생백신 접종의 효과 또는 생백신에 의한 이차적인 감염 전파에 대한 자료는 없다. 따라서, 생백신은 이 약과 병용 투여되지 않아야 한다. 가능하다면 소아와 성인 환자는 이 약 치료 시작 전 현행 예방접종 지침에 따라 모든 예방접종을 완료할 것이 권고된다.
건강한 성인 시험대상자를 대상으로 하는 시험의 결과에서 이 약 300 mg 단회 투여는 독감 및 당화 단백질 기반 수막구균 백신 예방 접종 후 항체 반응의 유도와 지속에 영향을 미치지 않았음이 입증되었다.
4세 이하 CAPS 환자 대상의 56주, 공개 시험의 결과에서, 생백신이 아닌, 표준 치료 어린이 예방접종을 시행한 모든 환자에서 보호 수준의 항체가 발생하였음을 보여주었다.

7. 임부, 가임여성 및 수유부에 대한 투여
1) 임부 및 가임여성
임부 또는 가임 여성에서 카나키누맙 사용 경험은 제한적이다. 동물 시험은 생식 독성과 관련하여 직 · 간접적으로 유해한 영향을 보여주지 않는다. 태아/모체에 대한 위험은 알려지지 않았다. 동물 생식 시험이 인간에 대한 반응을 항상 예측하는 것은 아니기 때문에, 카나키누맙은 명확하게 필요한 경우에만 임부에게 투여되어야 한다.
마우스의 항-마우스 IL-1 베타 항체를 이용한 마우스 시험에서 출산 및 분만에 대한 영향은 나타나지 않았다.

2) 수유부
카나키누맙이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 동물 시험에 따르면, 마우스의 항-마우스 IL-1 베타 항체는 젖을 먹는 마우스 새끼의 발생에 바람직하지 않은 효과를 나타내지 않았고, 이 항체는 마우스 새끼에게 이행된 것으로 나타났다. 이 약의 치료 중 수유는 권장되지 않는다.

8. 소아 및 노인에 대한 투여
1) 소아
크리오피린 관련 주기적 증후군 (CAPS) : 2세 미만의 CAPS 환자에서 이 약의 안전성 · 유효성은 입증되지 않았다. 2세 미만의 환자에 대한 자료는 제한적이다.
전신성 소아 특발성 관절염 (SJIA) : 2세 미만의 SJIA 환자에서 이 약의 안전성 · 유효성은 입증되지 않았다.
2) 노인 : 노인 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여
1) 신장애 환자 : 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
2) 간장애 환자 : 이 약은 간장애 환자를 대상으로 특별히 연구된 바 없다. 이 약은 인간 IgG 면역글로불린 항체이므로, 간장애가 이 약의 약동학에 영향을 끼치지 않을 것으로 예상된다.

10. 임상 검사치에의 영향
1) CAPS
- 혈액학
CAPS 환자를 대상으로 한 이 약의 임상 시험 중 헤모글로빈 평균값이 증가했고 백혈구, 호중구, 혈소판 평균값이 감소했다.

- 간 아미노전이효소
CAPS 환자에서 아미노전이효소의 상승이 드물게 관찰되었다.
- 빌리루빈
이 약으로 치료 받은 CAPS 환자에서 아미노전이효소의 동반 상승이 없는 무증상성 및 경증 혈청 빌리루빈 상승이 관찰되었다.

2) SJIA
- 혈액학
위약 군 환자 2명 (4.0%)과 비교하여 이 약군 환자 5명 (10.4%)에서 ≤0.8× 정상하한 (lower limit of normal, LLN)의 백혈구 수 (white blood cell count, WBC) 감소가 보고되었다.
1x109/L미만으로의 일시적인 절대 호중구 수 (absolute neutrophils count, ANC)의 감소가 위약 군 환자 1명 (2.0%)과 비교하여 이 약군 환자 3명 (6.0%)에서 보고되었다. ANC <0.5x109/L인 1건의 증례가 이 약 군에서 관찰되었고, 위약 군에서는 관찰되지 않았다.
경증 (<LLN 및 >75x109/L) 및 일시적인 혈소판 수 감소가 이 약 치료 환자 3명(6.3%) vs 위약 치료 환자 1명 (2.0%)에서 관찰되었다.
- ALT/AST
>3× 정상 상한 (upper limit of normal, ULN)의 높은 ALT 및/또는 AST 가 이 약 치료 환자 2명 (4.1%) 및 위약 치료 환자 1명 (2.0%)에서 보고되었다. 다음 방문 시, 모든 환자는 수치가 정상이었다.

11. 과량 투여 시의 처치
이 약의 과량 투여 경험은 제한적이다. 초기 임상 시험에서, 환자 및 건강한 지원자는 급성 독성의 증거 없이 10 mg/kg의 고용량을 정맥 내 또는 피하로 투여 받았다. 과량 투여의 경우, 어떠한 약물이상반응의 징후, 증상 또는 효과에 대해 환자를 모니터링하고 필요 시, 적절한 대증 요법을 시작할 것을 권고한다.

12. 적용상의 주의
1) 의사가 적절하다고 판단한 경우, 주사방법을 적절하게 교육한 후 환자 또는 보호자가 이 약을 주사할 수 있으며, 필요 시 의학적 조치를 취할 수 있다.
2) 이 약은 개별 사용을 위하여 일회용 바이알로 공급된다. 사용 전 실온에 세워 둔다. 용액은 입자가 없어야하고 유백색으로 투명하다. 또한 용액은 무색이거나 혹은 밝은 갈색-황색조를 띨 수 있다.
3) 투약을 위한 용량에 맞추어 필요한 양을 조심스럽게 취하고, 27G X 0.5 “주사 바늘과 1mL 주사기를 사용하여 피하 주사한다. 바이알이 개봉되면 주사액을 즉시 사용한다. 흉터 조직에 주사하는 경우 이 약에의 노출이 불충분할 수 있으므로, 흉터 조직으로의 주사는 피한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 개봉하지 않은 바이알은 2℃ ~ 8℃에서 보관해야 한다.
2) 이 약은 냉동보관하지 않는다.
3) 이 약은 빛을 피하기 위하여 원래의 포장용기에서 보관한다.
4) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

14. 기타
- 생식능
인간의 생식능력에 대한 이 약의 잠재적 영향에 대하여 공식적인 시험은 수행되지 않았다. 카나키누맙은 마모셋 (C. jacchus)의 수컷 수태능 파라미터에 효과를 나타내지 않았다. 마우스의 항-마우스 IL-1 베타 항체는 수컷 또는 암컷 마우스의 수태능에 바람직하지 않은 효과를 나타내지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관하고 얼리지 말 것, 차광보관
- 사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.2)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

2. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

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	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	′17.4.28			-		-
보완요청 일자	(1차)′17.11.24 (2차)′18.7.16	(1차)′17.11.22 (2차)′18.7.11	′17.8.16	-	′17.11.10	-
보완접수 일자	(1차)′18.6.1 (2차)′18.7.26	(1차)′18.6.1 (2차)′18.7.26	′18.1.26	-	′18.6.4	-
최종처리 일자	′18.8.9	′18.8.6	′18.3.5	-	′18.6.18	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] II. 자료제출의약품 1) 신규품목 6. 동일 투여경로의 새로운 제제형태

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	o	x	x	x	x	x	x	x	x	o	o	o	o	o	o	o		△	x	x	o	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	x	△	x	o	o
제출여부	o	x	x	x	x	x	x	x	x	o	o	o	o	o	o	o		x*	x	x	o	x	x	x	x	x	x	x	x	x*	x	o	x	o	o	
면제사유	· 제5호다목 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료는 기허가품목에 대해 동일투여경로 새로운 제형 신규의약품으로서 해당없음. 또한 임상시험에서 제형간 약동학적 특성 비교 결과 제출																																			

○ 제출자료 목록

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

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]

- 신청품목은 기허가 일라리스주(카나키누맙, 유전자재조합)(피하주사, 동결건조바이알)과 동일 투여 경로, 새로운 제형으로 허가신청하는 품목임. 두 제형간 생물학적동등성을 입증함으로써 기허가의 모든 효능효과를 부여받고자 하는 것으로서 신청사가 제출한 제출자료 범위 및 내용은 타당하다고 판단됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 142 자격요법제(비특이성 면역원제포함)

- 일라리스주사액(카나키누맙,유전자재조합)
- 효능·효과 : 기허가 일라리스주(동결건조바이알 제형)와 동일
  2세 이상의 소아 및 성인에서 크리오피린 관련 주기적 증후군 (Cryopyrin-Associated Periodic Syndroms, CAPS),
  2세 이상의 환자에서 활동성 전신성 소아 특발성 관절염

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가 희귀의약품인 일라리스주(카나키누맙, 유전자재조합)(피하주사, 동결건조바이알)는 2015.12.30.에 크리오피린 관련 주기적 증후군과 전신성 소아 특발성 관절염에 대해 국내에서 희귀의약품으로 허가되었고, 미국은 2009.6.17. 유럽은 2009.10.23.에 품목허가 되었음.
- 신청품목인 일라리스주사액은 주성분 카나키누맙이 150 mg/1mL 농도인 액상바이알 피하주사 제제이며, 기허가 품목 동결건조바이알 제형인 일라리스주는 한 바이알에 주성분 카나키누맙을 150 mg 포함하여 투여 시 주사용수에 녹여 150 mg/1mL으로 조제한 후 피하주사하는 것임. 신청품목 일라리스주사액은 기허가품목과 주성분의 최종 투여 농도(150 mg/1mL)와 투여경로(피하주사)가 동일한 품목임
- 신청품목은 기허가품목과 동일투여경로(피하주사) 새로운 제형(동결건조바이알→액상바이알)로서, 희귀의약품 지정된 효능·효과 범위 내에서 기 허가품목과 동일한 적응증(크리오피린 관련 주기적 증후군과 전신성 소아 특발성 관절염)으로 신규 허가신청함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기허가 일라리스주(동결건조바이알 제형)와 동일

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 카나키누맙
- 일반명 : 카나키누맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 색도, 순도, 미생물한도시험, 함량) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 폴리소르베이트80, L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, 만니톨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 함량, 폴리소르베이트80 함량, 삼투압) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

제품명, 원료약품 및 그 분량, 성상, 제조방법, 포장단위, 저장방법 및 사용(유효)기간, 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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8℃	완제의약품과 동일	적합
가속시험	25℃/60%RH	완제의약품과 동일	적합
가혹시험	40℃/75%RH	완제의약품과 동일	적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 - 품질의 대표성이 인정되는 임상 3배치 및 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험 자료를 토대로, -60℃에서 제조일로부터 36개월의 사용기간을 인정함
- 완제의약품 - 품질의 대표성이 인정되는 임상 3배치 및 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험 자료를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 24개월의 사용기간을 인정함

4. 독성에 관한 자료

- 기허가품목에 대해 동일투여경로 새로운 제형 신규의약품으로서 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가품목에 대해 동일투여경로 새로운 제형 신규의약품으로서 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건(1상 1건)
  - 1상 시험(A2104)으로 기허가품목인 동결건조바이알과 액상제형(PFS) 간 생물학적동등성 평가하여 기허가품목과 약동학, 약력학적 동등함을 입증하였음.

6.2. 임상약리시험

- 시판 제형인 동결건조 바이알 제형과 신청 품목인 액상 제형 간 생물학적동등성시험 수행

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
1상	A2104	무작위배정, 평행군, 공개 단회투여, 두 개의 제형 간 생물학적 동등성평가 시험	건강한 시험 대상자	150 mg/1mL, 피하투여	단회 (120일 추적관찰)	[평가변수] ▸ 약동학, 안전성, 약력하, 면역원성	▸ 제제 간 생물학적동등성이 확인되었음
			▸ 약동학적 결과 : 동결건조 바이알 제형과 액상 제형에서 두 제형은 동등함. ▸ 약력학 결과 : 동결건조 바이알 제형과 액상 제형의 두 제형에서 카나키누맙에 대한 체내 변화를 총 IL-1β으로 비교하였을 때 유사한 약력학 양상을 보임. 동결건조 바이알 제형과 액상 제형에서 PD 파라미터인 IL-1β의 Cmax, AUClast, AUCinf 산술평균값은 매우 유사함. ▸ 안전성 결과 : 동결건조 바이알 제형과 액상 제형에서 이상사례 발현빈도는 거의 유사하였음. - 전반적으로 본 임상시험에서 새롭게 발현된 이상사례는 없었으며 따라서 동결건조 바이알 제형과 액상 제형의 안전성 프로파일은 유사하다고 판단됨 ▸ 면역원성 결과 : 동결건조 바이알 제형과 액상 제형에서 면역원성 발생빈도는 약 3% 정도로 유사함.				

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 6.2. 임상약리시험 참조

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목인 일라리스주사액은 주성분 카나키누맙이 150 mg/1mL 농도인 액상바이알 피하주사제제이며, 기허가 품목 동결건조바이알 제형인 일라리스주는 한 바이알에 주성분 카나키누맙을 150 mg 포함하여 투여 시 주사용수에 녹여 15 0mg/1mL으로 조제한 후 피하주사하는 것으로 동일투여경로의 새로운 제형으로 개발된 품목임.
- 신청품목(액상 바이알 제형)과 기허가 품목(동결건조 분말 바이알 제형) 간 생물학적동등성을 입증함으로써 신청 효능효과를 입증하기 위한 임상시험 자료를 제출하지 않고 기허가의 적응증을 외삽하여 부여함.
  - 두 제형간 단회 피하투여한 생동시험 결과, PD에서도 유사한 프로파일과 파라미터 결과값을 나타냈으며, 면역원성 및 안전성에서도 두 제형간 유사한 결과를 얻었음.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- FDA 허가 : 2016.12.22
- EMA 허가 : 2017.02.23

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

- 기허가 제품(동결건조바이알 제형) 허가시 제출 자료로 갈음

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국노바티스㈜	**허가일**	2018.08.09
제품명	일라리스주사액(카나키누맙, 유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.2(2018.5.24.) *Korean version
주성분 및 함량	카나키누맙 150mg		
효능·효과	1. 크리오피린 관련 주기적 증후군 (Cryopyrin-Associated Periodic Syndroms, CAPS) : 다음을 포함한 2세 이상의 소아 및 성인에서의 크리오피린 관련 주기적 증후군 - 가족성 한냉 자가염증성 증후군 (Familial Cold Autoinflammatory Syndrom, FCAS/ 가족성 한냉 두드러기 (Familial Cold Urticaria, FCU) - 머클-웰스 증후군 (Muckle-Wells Syndroms, MWS) - 신생아 발현 다발성 염증 질환 (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID)/ 만성 영아 신경 피부 관절 증후군 (Chronic Infantile Neurolocial, Cutaneous, Articular Syndrom, CINCA) 2. 전신성 소아 특발성 관절염 (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis) : 기존의 전신 요법에 적절한 반응을 나타내지 않는 2세 이상의 환자에서 활동성 전신성 소아 특발성 관절염		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
감염	·일반적 의약품 감시(PV) 활동 ·지정된 감염판정위원회에 의한 검토와 판정 ·임상시험 ACZ885G2403 : SJIA 레지스트리 ·일라리스 환자 모니터링 프로그램	·첨부문서, 환자 리마인드 카드, 보건의료전문가용 정보, 환자 모니터링 프로그램, 환자용 사용설명서
기회감염		·첨부문서, 환자 리마인드 카드, 보건의료전문가용 정보, 환자 모니터링 프로그램

호중구감소증	·일반적 의약품 감시(PV) 활동 ·임상시험 ACZ885G2403 : SJIA 레지스트리 ·일라리스 환자 모니터링 프로그램	·첨부문서, 보건의료전문가용 정보, 환자 모니터링 프로그램, 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
면역원성/알레르기원성	·일반적 의약품 감시(PV) 활동 ·임상시험 ACZ885G2403 : SJIA 레지스트리 ·포괄적 면역원성 보고서 ·일라리스 환자 모니터링 프로그램	·첨부문서, 보건의료전문가용 정보, 환자 모니터링 프로그램, 환자용 사용설명서
자가면역 반응	·일반적 의약품 감시(PV) 활동 ·임상시험 ACZ885G2403 : SJIA 레지스트리 ·일라리스 환자 모니터링 프로그램	·환자 모니터링 프로그램, 보건의료전문가용 정보
악성종양	·일반적 의약품 감시(PV) 활동 ·지정된 악성종양판정위원회에 의한 검토와 판정 ·임상시험 ACZ885G2403 : SJIA 레지스트리 ·일라리스 환자 모니터링 프로그램	·첨부문서, 보건의료전문가용 정보, 환자 모니터링 프로그램, 환자용 사용설명서
약인성 간 손상(간 아미노전이효소와 빌리루빈의 상승)	·일반적 의약품 감시(PV) 활동 ·임상시험 ACZ885G2403 : SJIA 레지스트리 ·일라리스 환자 모니터링 프로그램	·첨부문서, 환자 모니터링 프로그램
지단백 대사 장애		·보건의료전문가용 정보, 환자 모니터링 프로그램
카나키누맙-면역억제제 병용요법의 독성		·첨부문서, 환자 모니터링 프로그램, 환자용 사용설명서
대식구 활성화증후군(MAS) (SJIA 환자)	·일반적 의약품 감시(PV) 활동 ·지정된 MAS 판정위원회에 의한 검토와 판정 ·임상시험 ACZ885G2403 : SJIA 레지스트리 ·일라리스 환자 모니터링 프로그램	·첨부문서, 환자 리마인드 카드, 보건의료전문가용 정보, 환자 모니터링 프로그램
백신과의 상호작용	·일반적 의약품 감시(PV) 활동 ·일라리스 환자 모니터링 프로	·첨부문서, 보건의료전문가용 정보, 환자 모니터링 프로그

	그램	램, 환자용 사용설명서
약력학적 상호작용		·첨부문서, 환자 모니터링 프로그램, 환자용 사용설명서
CYP450 효소에 의해 소실되는 약물과의 상호작용		·첨부문서, 환자 모니터링 프로그램
3. 중요한 부족정보		
임신과 모유 수유	·일반적 의약품 감시(PV) 활동 ·임상시험 ACZ885G2403 : SJIA 레지스트리 ·일라리스 환자 모니터링 프로그램	·첨부문서 「사용상의 주의사항」, 보건의료전문가용 정보, 환자 리마인드 카드, 환자 모니터링 프로그램, 환자용 사용설명서
신장 기능에 대한 장기적 영향		·환자 모니터링 프로그램
성장에 대한 영향		·환자 모니터링 프로그램
장기적 안전성 데이터	·일반적 의약품 감시(PV) 활동 ·임상시험 ACZ885G2403 : SJIA 레지스트리 ·임상시험 ACZ885G2306 : β-SPECIFIC 4(활동성 SJIA 환자를 대상으로 카나키누맙 용량 감량 또는 투여 간격 연장의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 공개라벨 임상시험) ·일라리스 환자 모니터링 프로그램	·환자 모니터링 프로그램
장기적 유효성		·환자 모니터링 프로그램