안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2015년 4월 24일

담당자	연구관	과 장
송현	남경탁	박윤주

① 회 사 명	한국애브비(주)	② 문서번호	접수번호: 20150058286 접수일자: 2015.04.02.
③ 제 품 명	휴미라주40밀리그램바이알 (아달리무맙)	④ 구분	전문의약품, 수입, 기타의 조직세포의 치료 및 진단 (분류번호 : 439)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 바이알(817.6㎎) 중 아달리무맙(별규) 40.0 밀리그램		
⑥ 성 상	거의 무색투명한 액이 무색투명한 유리바이알에 충전된 주사제		
⑦ 신청효능·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** 싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나, 금기이거나, 내약성이 없는 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 **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 중증의 활성 크론병의 치료 **2. 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
⑧ 신청용법·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(하루에 4번 주사하거

나, 이틀에 걸쳐 2번씩 주사할 수 있다) 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, 이어서 첫 투여 후 1주일 후에 40 mg을 격주로 투여한다.
16주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.

5. 궤양성 대장염

성인 중등도에서 중증의 궤양성 대장염에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 160 mg을 투여하고(하루에 4번 주사하거나 이틀에 걸쳐서 2번씩 주사할 수 있다) 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 격

주로 투여한다.
12주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속 여부를 신중히 재고한다.

소아

1. 소아 크론병

체중이 < 40 kg인 소아 크론병 환자

소아 중증 크론병에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 주에 아달리무맙 40 mg을 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 20 mg을 투여한다. 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 유도 요법동안 이상반응에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고, 첫 주에 80 mg을 투여하고(하루에 2번 주사할 수 있다) 첫 투여 후 2주 후에 40 mg을 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 mg을 투여하고 첫 투여 후 2주 후에 40 mg을 투여한다. 빠른 효과를 얻어야 할 필요가 있는 경우에는, 유도 요법동안 이상반응에 대한 위험성이 증가한다는 것을 알리고, 첫 주에 160 mg을 투여하고(하루에 2번 주사할 수 있다) 첫 투여 후 2주 후에 80 mg을 투여할 수 있다.
유도 요법 후, 이 약 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다. 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.

2. 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 약은 메토트렉세이트와 병용하여 투여한다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 메토트렉세이트와 함께 지속적으로 투여하는 것이 부적절할 경우에는 이 약을 단독요법으로 투여할 수 있다.

<table>
<tr><td></td><td>
<u>2 – 12세 다관절형 소아 특발성 관절염</u>
2 – 12세 다관절형 소아 특발성 관절염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은, 24 mg/㎡ BSA(body surface area)에서 최대 아달리무맙 40 mg(4 – 12세) 또는 20 mg(2 – 4세 미만)을 단회 피하주사를 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)
<table>
<tr><td>신장
(cm)</td><td colspan="13">체중(kg)</td></tr>
<tr><td></td><td>10</td><td>15</td><td>20</td><td>25</td><td>30</td><td>35</td><td>40</td><td>45</td><td>50</td><td>55</td><td>60</td><td>65</td><td>70</td></tr>
<tr><td>80</td><td>0.2</td><td>0.3</td><td>0.3</td><td>0.3</td><td colspan="9"></td></tr>
<tr><td>90</td><td>0.2</td><td>0.3</td><td>0.3</td><td>0.4</td><td>0.4</td><td>0.4</td><td colspan="7"></td></tr>
<tr><td>100</td><td>0.3</td><td>0.3</td><td>0.3</td><td>0.4</td><td>0.4</td><td>0.4</td><td>0.5</td><td>0.5</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>110</td><td>0.3</td><td>0.3</td><td>0.4</td><td>0.4</td><td>0.4</td><td>0.5</td><td>0.5</td><td>0.5</td><td>0.5</td><td>0.6</td><td>0.6</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>120</td><td>0.3</td><td>0.4</td><td>0.4</td><td>0.4</td><td>0.5</td><td>0.5</td><td>0.5</td><td>0.6</td><td>0.6</td><td>0.6</td><td>0.6</td><td>0.7</td><td>0.7</td></tr>
<tr><td>130</td><td></td><td>0.4</td><td>0.4</td><td>0.5</td><td>0.5</td><td>0.5</td><td>0.6</td><td>0.6</td><td>0.6</td><td>0.6</td><td>0.7</td><td>0.7</td><td>0.7</td></tr>
<tr><td>140</td><td></td><td>0.4</td><td>0.4</td><td>0.5</td><td>0.5</td><td>0.6</td><td>0.6</td><td>0.6</td><td>0.7</td><td>0.7</td><td>0.7</td><td>0.7</td><td>0.8*</td></tr>
<tr><td>150</td><td></td><td></td><td>0.5</td><td>0.5</td><td>0.6</td><td>0.6</td><td>0.6</td><td>0.7</td><td>0.7</td><td>0.7</td><td>0.7</td><td>0.8*</td><td>0.8*</td></tr>
<tr><td>160</td><td></td><td></td><td>0.5</td><td>0.5</td><td>0.6</td><td>0.6</td><td>0.7</td><td>0.7</td><td>0.7</td><td>0.8*</td><td>0.8*</td><td>0.8*</td><td>0.8*</td></tr>
<tr><td>170</td><td></td><td></td><td></td><td>0.6</td><td>0.6</td><td>0.6</td><td>0.7</td><td>0.7</td><td>0.8*</td><td>0.8*</td><td>0.8*</td><td>0.8*</td><td>0.8*</td></tr>
<tr><td>180</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0.6</td><td>0.7</td><td>0.7</td><td>0.8*</td><td>0.8*</td><td>0.8*</td><td>0.8*</td><td>0.8*</td><td>0.8*</td></tr>
</table>
* 최대 단회 투여량 : 2-4세 미만 20 mg(0.4 ml), 4-12세 40 mg(0.8 ml)

<u>13세 이상의 다관절형 소아 특발성 관절염</u>
13세 이상의 청소년의 경우 체표면적과 상관없이 40 mg을 격주로 투여한다.

40 mg 용량을 모두 투여하는 환자의 경우 40 mg 펜과 40 mg 프리필드시린지도 가능하다.

지금까지 나온 데이터에 따르면 임상 반응은 대체로 투여 12주 이내에 도달한다. 이 기간 내에 반응을 보이지 않은 환자의 경우 투여 지속여부를 신중히 재고한다.
</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td>전과 동일</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td>효능효과 추가(베체트장염) 및 변경(소아 특발성 관절염 연령)</td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>TNF에 특이적으로 결합하여 TNF에 의해 유도 및 조절되는 백혈구의 이동과 관련된 부착 분자 수치를 변화시키는 등 생물학적 반응을 조절</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외 사용현황</td><td>품목허가 : 2013.09.24</td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td>생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2015-2호, 2015.01.29.) 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 제2015-2호, 2015.01.29.) 제6조, 제23조 제1항, [별표 1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과

구분 \ 자료번호	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		
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	○	○
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	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]

- 베체트 장염 환자 치료에 대한 효능·효과를 추가하기 위해 일본 허가 시 제출되었던 일본 인 베체트 장염 환자에 대한 임상시험결과보고서를 제출하였음. 시험대상자 수, 객관적 지표 등의 제한점이 있기는 하나, 전반적인 휴미라(아달리무맙)의 임상적 이점이 예상됨. 다만 신청자가 제출한 허가 후 관찰 연구 계획에 따라 국내 환자들에 대한 이 약의 안전성 ·유효성 정보 조사가 필요하다고 판단됨
- 기허가된 효능·효과인 '다관절형 소아 특발성 관절염'의 적용 연령 확대는 이전 임상시험에 참여했던 시험대상자의 추적관찰 후 이루어진 분석을 통해 18세 이상에서도 유효성이 유지되고 안전성 프로파일이 유사함을 확인하여, 변경 신청 사항의 타당성이 인정됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 한국애브비는 여러 기관에 반복해서 급성 염증이 발현되는 만성, 재발성, 전신 염증 질환인 베체트병 중 복통과 설사 증상을 특징으로 하는 베체트 장염에 대하여 효능·효과 추가를 신청하였음. 베체트 병은 지중해 연안에서부터 중동, 중앙 아시아, 중국 및 일본에 걸친 비단길의 벨트존에서 흔하게 나타나는 질병으로 미국이나 유럽 국가에서는 흔하지 않음. 베체트 장염은 베체트병 환자의 3~25%에서 발생함.
- 베체트장염 환자는 여러 위장관 증상 및 징후를 보이는데, 회장 및 맹장 부위에서 구멍이 뚫린 모양(punched-out)의 궤양, 복통, 복부 불편감, 설사 등이 나타난다. 중증의 증상을 보이는 베체트장염 환자는 상당한 장 출혈의 고위험을 가지고 있음.
- 베체트 장염에 대한 약물의 치료 반응 및 예후를 파악할 수 있는 객관적인 지표는 아직 마련되어 있지 않음.
- 그동안 베체트장염의 위장관 병변 치료제는 확립되어있지 않았고, 베체트장염 적응증으로 승인받은 약물은 없었음. 베체트장염은 크론병이나 궤양성 대장염과 같은 염증성 장 질환과 유사한 증상을 보이기 때문에 코르티코스테로이드, 5-aminosalicylate, salazosulfapyridine, azathioprine, 6-mercaptopurine 등이 자주 사용되고 있었으나 중등증 ~ 중증의 베체트장염에 충분히 효과적인 약물들은 아님.
- 일본에서는 일본 베체트장염 환자를 대상으로 실시한 휴미라 3상 임상시험(M11-509) 결과에 근거하여 2013년 5월에 휴미라주의 베체트장염 치료 적응증을 허가하였으며. 한국애브비도 이를 근거로 국내 효능·효과 추가를 신청하였음.
- 다관절형 소아 특발성 관절염의 적용 연령 확대(2세~17세 → 2세 이상)는 이전에 제출된 3상 임상시험(DE038) 시험의 시험대상자들 중 시험 기간 동안 18세 이상이 된 시험대상자와 18세 미만인 시험대상자의 유효성과 안전성을 비교분석한 결과를 제출하여 적용 연령 확대 신청을 하였음.

1.2. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토 완료(관련 : 유전자재조합의약품과-132(2015.02.04.))

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 베체트 장염 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	3	M11-509	공개라벨,단일군, 다기관	15세 이상의 베체트 장염 환자	20	휴미라 PFS 제0주 160 mg, 제2주 80 mg, 제4주~제50주 40 mg Q2W SC	• 기존 치료에 불응성인 베체트 장염 일본인 환자에게 아달리무맙 160mg(W 0)/80mg(W2)/40mg(W4~, Q2W)을 투여하는 것은 질병활성과 QOL을 개선시켰음. • 1차 평가변수인 24주째 '눈에 띄는 개선'을 보이는 시험대상자 비율의 평가 결과, 24주째 '뚜렷한 개선 비율'은 45% 였고 52주째는 60%로 24주째의 결과를 유지 또는 향상시켰음. 아달리무맙의 유효성은 52주 동안 유지되었으며 안전성 면에서도 좋은 내약성 보였음

6.2.1. 검토의견

• 베체트 장염 추가와 관련한 임상시험 결과 타당성이 인정됨. 다만, 제출한 허가 후 관찰 연구 계획에 따라 국내 환자들에 대한 이 약의 안전성·유효성 정보 조사가 필요하다고 판단됨.(허가조건 부관)

• 다관절형 소아 특발성 관절염의 적용 연령 확대(2세~17세 → 2세 이상)는 이전에 제출된 3상 임상시험(DE038) 시험의 시험대상자들 중 시험 기간 동안 18세 이상이 된 시험대상자와 18세 미만인 시험대상자의 유효성과 안전성을 비교분석한 결과를 제출하여 18세 이상이 되어서도 유효성(PEDACR30/50/70/90)이 계속 유지되며, 이상반응도 유사함을 보였음.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

• 일본 허가사항 제출

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

• 해당사항 없음