# 안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2014년 10월 22일

| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
|---|---|---|
| 송현 | 남경탁 | 최영주 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ① 회 사 명 | 한국애브비(주) | ② 문서번호 | 접수번호: 20130197941<br>접수일자: 2013.12.02. |
| ③ 제 품 명 | 휴미라주40밀리그램<br>(아달리무맙) | ④ 구분 | 전문의약품, 수입,<br>기타의 조직세포의 치료 및 진단<br>(분류번호 : 439) |
| ⑤ 원료약품분량<br>(주성분) | 1 프리필드시린지(0.8㎖) 중<br>아달리무맙(별규) 40 밀리그램 | | |
| ⑥ 성 상 | 무색투명한 유리용기에 거의 무색투명한 액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 프리필드시린지 또는 프리필드시린지가 내부에 장착된 펜형 | | |
| ⑦ 신청효능·효과 | 성인<br>1. **류마티스 관절염**<br>메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 중등도에서 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료<br>이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 성인의 중증의 활동성 및 진행성 류마티스 관절염의 치료<br>이 약은 단독투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARDs와 병용투여할 수 있다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용투여가 부적절한 경우에는 단독투여한다.<br>이 약과 메토트렉세이트와의 병용투여는 관절손상 진행속도를 감소시키고(X-선측정 결과) 신체활동기능을 향상시킨다.<br><br>2. **건선성 관절염**<br>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<br>(1) 강직성 척추염<br>기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 중증의 강직성 척추염의 치료<br>(2) 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염<br>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.<br><br>4. 성인 크론병(18세 이상)<br>코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료<br>유도 요법의 경우 이 약은 코르티코스테로이드제와 병용투여한다. 코르티코스테로이드제에 내약성이 없거나, 지속적인 병용투여가 부적절한 경우 단독투여할 수 있다.<br><br>5. 건선<br>싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나, 금기이거나, 내약성이 없는 성인의 중등도에서 중증의 만성 판상 건선의 치료<br><br>6. 궤양성 대장염<br>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<br><br>소아<br>1. 소아 크론병(6 - 17세)<br>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<br><br>2. 다관절형 소아 특발성 관절염(2 - 17세)<br>하나 이상의 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대해 부적절한 반응을 보인 2 - 17세 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.<br><br>**성인**<br>**1. 류마티스 관절염**<br>성인 류마티스 관절염 환자에 대한 이 약의 권장 용량은 아달리무맙 40 mg을 2주에 1회 피하주사한다. 이 약을 투여하는 동안 메토트렉세이트의 병용투여를 유지한다.<br>글루코코르티코이드, 살리실산염, 비스테로이드성항염증제(NSAIDs), 진통제, 다른 DMARDs의 병용투여를 유지할 수 있다.<br>단독요법의 경우 이 약에 대한 반응이 감소한 환자는 40 mg 1주 1회로 증량하면 유용한 효과를 얻을 수 있다.<br><br>**2. 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 중증 축성 척추관절염**<br>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.<br>상기 효능효과에 대해 임상적인 반응은 보통 치료 12주 이내에 나타나며, 이 기간 내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.<br><br>**3. 성인 크론병**<br>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 주사하거나, 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.<br>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.<br>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.<br>4주까지 반응을 보이지 않는 환자의 경우 12주까지 투여하여 반응을 나타낼 수 있다. 이 기간 내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.<br><br>**4. 건선**<br>성인에 대한 이 약의 권장 용량은 첫 회에 아달리무맙 80 mg을 피하로 투여하고, 이어서 첫 투여 후 1주일 후에 40 mg을 격주로 투여한다.<br>16주 이내에 반응을 나타내지 않는 환자의 경우에는 투여 지속여부를 신중히 재고한다.<br><br>**5. 궤양성 대장염**<br>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.<br>유지 요법 동안 임상 지침에 따라 코르티코스테로이드제의 투여를 서서히 줄일 수 있다.<br>이 약에 대한 반응이 감소한 환자 중 일부는 40 mg 1주 1회로 증량하여 유용한 효과를 얻을 수 있다.<br>지금까지 나온 데이터에 따르면 임상 반응은 대체로 투여 2-8주 이내에 도달한다. 이 기간 내에 반응을 보이지 않은 환자의 경우 투여 지속여부를 신중히 재고한다.<br><br>**소아**<br>**1. 소아 크론병**<br>체중이 < 40 kg인 소아 크론병 환자<br>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.<br>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.

2 - 12세 다관절형 소아 특발성 관절염

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)

| 신장 (cm) | 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 투여량 : 2-4세 미만 20 mg(0.4 ml), 4-12세 40 mg(0.8 ml)

| | |
|---|---|
| | 13 - 17세 다관절형 소아 특발성 관절염<br>13 - 17세 청소년의 경우 체표면적과 상관없이 40 mg을 격주로 투여한다.<br><br>40 mg 용량을 모두 투여하는 환자의 경우 40 mg 펜과 40 mg 프리필드시린지도 가능하다.<br><br>지금까지 나온 데이터에 따르면 임상 반응은 대체로 투여 12주 이내에 도달한다. 이 기간 내에 반응을 보이지 않은 환자의 경우 투여 지속여부를 신중히 재고한다. |
| ⑨ 신청저장방법 및 사용기간 | 전과 동일 |
| ⑩ 기원 및 개발경위 | 다관절형 소아 특발성 관절염 대상 소아 환자의 연령을 4세에서 2세로 확대<br>- 기타 효능·효과, 용법·용량 중 문단 재정렬 |
| ⑪ 약리작용기전 | TNF에 특이적으로 결합하여 TNF에 의해 유도 및 조절되는 백혈구의 이동과 관련된 부착 분자 수치를 변화시키는 등 생물학적 반응을 조절 |
| ⑫ 국내외 사용현황 | 품목허가 : 2006.07.19 |
| ⑬ 관련조항 | 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(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

| 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 | ○ | ○ |
| 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]

• 기 허가된 4 – 17세 다관절형 소아 특발성 관절염 환자의 효능·효과 추가 시 제출했던 임상시험(DE038) 결과를 바탕으로 적용 연령을 확대하기 위하여 제출한 2세 – 4세 미만 또는 4세 이상이며 체중 15 kg 이하의 활성 소아 특발성관절염 환자(JIA)에 대한 임상시험결과보고서를 검토한 결과 해당 효능·효과에 대한 이 약의 임상적 이점이 있다고 판단됨.

## 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 기원 및 개발경위

• 2012년 8월에 추가한 효능·효과인 다관절형 소아 특발성 관절염의 적용 연령을 '4세~17세'에서 '2세~17세'로 확대하기 위해 3상 임상시험을 수행하고 이를 근거로 효능·효과, 용법·용량 변경을 신청하였음. 추가로 안전성 정보 갱신 자료를 근거로 사용상의 주의사항 변경을 함께 신청하였음.

## 6. 임상시험에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

#### 6.1.1. 개요

• 소아 특발성 관절염 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 | M10-444 | 공개라벨, 다기관, 다국가 시험 | 활성 소아 특발성관절염 (JIA) | 32 | 2주 간격 피하투여, 24 mg/m$^2$ BSA (최대 20mg) | - 1차 평가변수인 안전성 측면에서는 대체적으로 좋은 내약성을 보였고, 이전에 JIA 환자에서 이 약으로 수행한 이전의 안전성 프로파일과 다르지 않았음<br>• 마지막 시험대상자의 24주째까지의 방문에서 Cutoff 하여 분석한 결과, 2세~4세 미만 또는 4세 이상이며 체중 15kg 미만인 중등도에서 중증 활성 다관절형 특발성 관절염 또는 다관절형 특발성 관절염으로 진행 중인 시험대상자에서 12주째와 24주째 모두 베이스라인 대비 PedACR30/50/70/90 및 관절평가, CRP, CHQ-PF50, DICHAQ의 개선을 보여주었음. |

#### 6.2.1. 검토의견

• 소아 특발성 관절염에 환자에 대한 연령 확대(4세에서 2세로 확대)에 대한 타당성이 인정됨.
• 기타 문구 수정, 단순 위치 변경함

## 7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

• 유럽 허가사항 제출

## 8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

• 휴미라의 특성 및 기 허가품목과의 비교자료 제출