의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.12.01	접수번호	20170260999
신청구분		자료제출의약품(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		㈜한국얀센		
제 품 명		심퍼니주(골리무맙, 유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		골리무맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 :용액주사제 함량 : 1 바이알(4 mL) 중 골리무맙 50밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2015.02.17 (허가번호: 5023)		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	냉장(2-8℃)보관, 밀봉용기, 동결을 피할 것, 차광보관 제조일로부터 24개월		
	허가조건	붙임1. 참조		
국외 허가현황		• (프리필드시린지/오토인젝터) 미국 : 2009.4.24 /유럽 2009.10.01 • (Simponi Aria : 정맥투여주사) 미국 2013.07.18		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	신숙진, 남경탁, 박윤주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(사전검토시) 송현, 도희정, 서수경
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 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. 류마티스 관절염

이 약은 메토트렉세이트와 병용하여 투여한다.

메토트렉세이트를 포함한 질환완화약제(DMARDs) 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 류마티스 관절염의 치료

이 약은 관절 손상 진행 속도를 감소시키고(X-선 측정 결과) 신체 활동 기능을 향상시킨다.

2. 건선성 관절염

이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 병용하여 투여한다.

기존의 질환완화약제(DMARDs) 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 환자에서 활성 건선성 관절염의 치료

이 약은 X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연 및 신체 활동 기능을 향상시킨다.

3. 강직성 척추염

보편적인 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 강직성 척추염의 치료

○ 용법·용량

이 약 2 mg/kg을 30분간 정맥 내 주입한다. 제0주, 제4주에 투여하고 이후 8주마다 투여한다.

이 약의 투여는 주입 관련 문제를 다룰 수 있는 숙련된 의사가 실시하고 감독해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 심각한 감염

- 이 약을 투여받은 환자에서 결핵, 세균성 패혈증, 침습성 진균, 기타 기회감염을 포함한 입원 또는 사망이 발생하였다.

- 심각한 감염이나 패혈증이 발생한 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.
- 잠복성 결핵 검사 결과 양성인 경우, 이 약을 투여하기 전에 결핵 치료를 시작해야 한다.
- 잠복 결핵 감염 검사 결과 음성인 환자를 포함하여 투약 중 결핵의 징후 및 증상에 대한 면밀한 모니터링을 해야 한다.

2) 악성종양

- 이 약을 포함한 종양괴사인자 알파(TNFα) 저해제를 투여받은 어린이 및 청소년에서 림프종 및 다른 악성종양이 보고되었으며, 일부는 치명적이었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약의 주성분 또는 부형제에 과민성의 병력이 있는 환자
- 활성 결핵, 패혈증과 같은 중증의 다른 감염, 기회감염이 있는 환자
- 중등도에서 중증의 심부전이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

간질성 폐렴의 기왕력이 있는 환자. 기왕력이 있는 환자는 투여 중 주기적인 모니터링이 필요하며 재발 시에는 투여를 중단하고 적절한 조치를 취할 것

4. 약물이상반응

심퍼니를 투여 받은 6,161명의 환자(류마티스 관절염 3,090명, 건선성 관절염 634명, 강직성 척추염 768명, 궤양성 대장염 1,245명, 중증 지속성 천식 231명 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 활성 축성 척추관절염 193명 포함)를 대상으로 실시한 임상 2, 3상 시험으로부터 안전성 데이터를 얻었다.

류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염 및 궤양성 대장염 환자에 대한 치료적 확증 시험에서 상기도 감염이 가장 흔한 약물이상반응으로 심퍼니 피하 투여군에서 12.6%, 대조군에서는 11%가 보고되었다. 가장 심각한 약물이상반응은 심각한 감염(패혈증, 폐렴, 결핵, 침습성 진균 및 기회감염을 포함), 탈수초 질환, 림프종, HBV 재활성화, 울혈성 심부전, 자가면역 질환(루프스 유사 증상) 및 혈액학적 반응이었다.

심퍼니 투여 후 나타난 약물이상반응을 표 1에 요약하였다.
심퍼니를 피하 투여 및 정맥 투여 하였을 때 안전성 프로파일은 전반적으로 유사하였다.
약물이상반응은 기관계별 카테고리 내에서 다음과 같이 가장 빈번하게 발생하는 반응부터 기술하였다.

매우 흔하게(≥1/10) ;
흔하게(≥1/100, <1/10) ;
흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100) ;
드물게(≥1/10,000, <1/1,000) ;
빈도불명(현재의 자료로는 구체적인 빈도를 추정할 수 없음).

표 1. 임상시험에서 심퍼니 투여 시의 약물이상반응 요약

감염 및 기생충 침입	
매우 흔하게	상기도 감염(코인두염, 인두염, 후두염 및 비염)
흔하게	세균성 감염(연조직염), 하기도 감염(폐렴), 바이러스 감염(인플루엔자 및 헤르페스), 기관지염, 부비동염, 표재 진균감염, 고름집(농양)
흔하지 않게	패혈성 쇼크를 포함한 패혈증, 신우신염
드물게	B형 간염 재활성화, 기회감염(침습성 진균감염[히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증, 뉴모시스티스병], 세균성, 비정형성 마이코박테리아성 및 원충성), 세균성 관절염, 히스토플라스마증, 콕시디오이데스 진균증, 뉴모시스티스병, 결핵, 감염성 윤활낭염
양성, 악성 및 상세불명의 신생물	
드물게	림프종, 백혈병
빈도불명	소아악성종양*
검사 수치 이상	
흔하게	알라닌 아미노전이효소(ALT) 상승, 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 상승
흔하지 않게	호중구 감소
혈액 및 림프계 장애	
흔하게	빈혈
흔하지 않게	백혈구감소증,혈소판감소증, 범혈구감소증
면역계 장애	
흔하게	자가항체 양성, 심각하지 않은 알레르기 반응
신경계 장애	
흔하게	어지러움, 지각(감각)이상
드물게	탈수초성 질환(중추 및 말초)
심장 장애	
드물게	울혈성 심부전(새로운 발현 또는 악화)
혈관 장애	
흔하게	고혈압
드물게	혈관염(전신성)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	
흔하지 않게	간질성 폐질환

위장관계 장애	
흔하지 않게	변비
피부 및 피하조직 장애	
흔하게	발진, 탈모증
흔하지 않게	건선(새로운 발현 또는 악화, 손바닥/발바닥 및 고름물집(농포성)), 수포성 피부반응
드물게	혈관염(피부)
근골격계 및 결합조직 장애	
드물게	루푸스양 증후군
전신 장애 및 투여부위 상태	
흔하게	발열, 주사부위반응(주사부위 홍반, 두드러기, 경화, 통증, 타박상, 가려움, 자극, 지각(감각)이상))
* 소아특발성관절염 임상시험에서 피부림프종 1건 보고됨	

① 감염(‘5. 일반적 주의’ 참조)
치료적 확증 시험의 위약 대조 기간 중 상기도 감염은 대조군의 11%(인년당 발생률 0.55건 ; 95% 신뢰구간 : 0.46, 0.64)에 비해 심퍼니 투여군의 12.6%(인년당 발생률 0.61건; 95% 신뢰구간 : 0.55, 0.67)에서 보고된 가장 흔한 약물이상반응이었다. 약 4년(중앙값)의 추적관찰 동안 상기도 감염의 발생률은 심퍼니 피하 투여군에서 인년당 0.35건(95% 신뢰수준 : 0.34, 0.36)이었다.

치료적 확증시험의 위약 대조 기간 중, 감염은 심퍼니 피하 투여군에서 23.0%(인년당 발생률 1.32건 ; 95% 신뢰구간 : 1.23, 1.41), 대조군의 20.2%(인년당 발생률 1.22건 ; 95% 신뢰구간 : 1.09, 1.36)에서 나타났다. 약 4년(중앙값)간의 추적 관찰 동안 심퍼니 피하 투여군에서 감염의 발생률은 인년당 0.81건(95% 신뢰수준 : 0.79, 0.83)이었다.

심퍼니 피하 투여군에서 패혈증, 폐렴, 연조직염, 고름집(농양), 기회감염 및 결핵을 포함한 심각한 감염이 나타났다.
류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염, 궤양성 대장염에 대한 임상시험에서 위약 대조 기간 중 심각한 감염은 심퍼니 투여군에서 1.2%, 대조군에서 1.2%에서 나타났다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 환자 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염에 대한 대조 임상시험의 추적 관찰 기간 동안 인년당 심각한 감염의 발생률은 심퍼니 100 mg 피하 투여군에서 0.07건(95% 신뢰구간 : 0.05, 0.11), 심퍼니 50 mg 피하 투여군에서 0.03건(95% 신뢰구간 : 0.01, 0.06) 및 위약군에서 0.04건(95% 신뢰구간 : 0.02, 0.07)이었다. 궤양성 대장염 환자에서 심퍼니 피하 투여 유도 요법에 대한

임상시험의 위약 대조기간 중, 심각한 감염은 심퍼니 투여군에서 0.8%, 위약군에서 1.5%로 나타났다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 궤양성 대장염 환자에 대한 3년(중앙값)까지의 추적관찰기간 동안, 심퍼니 50 mg 피하 투여군 보다 심퍼니 100 mg 피하 투여군에서 기회감염 및 결핵을 포함한 심각한 감염의 발생률이 더 높았다. 모든 심각한 감염의 인년당 발생률은 심퍼니 100 mg 피하 투여군에서 0.04건(95% 신뢰수준 : 0.04, 0.05), 심퍼니 50 mg 피하 투여군에서 0.03건(95% 신뢰수준 : 0.02, 0.03) 이었다. 이러한 결과는 임상 3상 시험의 설계 및 투여군별 추적관찰기간이 달랐다는 점을 고려하였을 때 달라질 수 있다.

류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 궤양성 대장염 환자, 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염에 대한 임상시험에서 결핵의 발생률은 심퍼니 50 mg을 투여한 군(1,599명)에서 100인년당 0.31건(신뢰구간: 0.11, 0.29)이었고, 대조군(868명)에서는 100인년당 0건(신뢰구간 : 0.00, 0.59)이었다. 결핵의 경우 폐와 폐외결핵을 포함하였다. 대다수의 결핵들은 결핵의 유병률이 높은 국가들에서 발생하였다.

② 악성종양

- *림프종*

치료적 확증 시험 기간 동안 심퍼니 피하 투여군에서 림프종 발생률은 일반인에서 예상되는 것보다 높게 나타났다. 3년(중앙값)까지의 추적관찰 동안, 림프종의 발생률은 심퍼니 50 mg 피하 투여군에 비해 심퍼니 100 mg 피하 투여군에서 높게 나타났다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염, 궤양성 대장염 환자에 대한 임상시험 결과, 림프종은 심퍼니 투여군에서 11명이 발병하였다. 심퍼니 50 mg 피하 투여군에서 1명[100인년당 발생률 0.03건(95% 신뢰구간 : 0.00, 0.15)], 심퍼니 100 mg 피하 투여군에서 10명[100인년당 발생률 0.13건(95% 신뢰구간 : 0.06, 0.24)], 위약군에서 0건(0.00, 0.57)이 각각 발생하였다. 이러한 결과는 이상사례의 규모가 작았다는 점과 3상 임상시험의 설계 및 투여군별 추적 관찰 기간이 달랐다는 점을 고려하였을 때 달라질 수 있다. 림프종의 대다수는 기존에 종양괴사인자(TNF) 저해제에 노출된 적이 있으며 질병을 오래 앓아왔고 완치되기 힘든 환자들이 등록되었던 류마티스 관절염에 대한 임상시험에서 나타났다.

- *림프종외의 악성종양*

치료적 확증 시험의 위약 대조 기간 중 비림프종 악성종양(비흑색종 피부암은 제외)의 발생률은 심퍼니 피하 투여군과 대조군 간에 유사하게 나타났다. 약 4년간의 추적관찰 동안, 비림프종 악성종양(비흑색종 피부암은 제외)의 발생률은 일반인과 유사하였다.

치료적 확증 시험의 약 3년간의 추적관찰기간동안, 비흑색종 피부암은 위약투

여군에서 5명, 심퍼니 50 mg 피하 투여군에서 10명, 심퍼니 100 mg 피하 투여군에서 31명 [골리무맙 투여군에서 환자 100인년당 발생률은 심퍼니 50mg 피하 투여군에서 0.27건(95% 신뢰구간 : 0.13, 0.49), 심퍼니 100mg 피하 투여군에서 0.41건(95% 신뢰구간 : 0.28, 0.58), 위약 투여군에서 0.96건(95%신뢰구간: 0.31, 2.24)]이었다.

• *천식 임상시험에서 보고된 사례*
중증 지속성 천식 환자들을 포함한 탐색적 임상시험에서, 심퍼니 피하 투여군이 대조군에 비해 악성종양이 더 많이 발생하였다. 천식 환자군에 대한 이러한 결과의 유의성은 알려지지 않았다.

③ 탈수초성 질환(5. 일반적 주의 참조)
류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염, 궤양성 대장염 환자에 대한 치료적 확증 시험에서 약 3년(중앙값)까지의 추적관찰 동안, 탈수초 질환의 발생률은 심퍼니 50 mg 피하 투여군보다 심퍼니 100 mg 피하 투여군에서 높게 나타났다. 이러한 결과는 소수의 보고 건수, 3상 임상시험의 설계 및 투여군별 추적관찰기간이 달랐다는 점을 고려하였을 때 달라질 수 있다.

④ 간 효소 상승
종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여 받은 환자들에서 급성 간 부전을 포함한 중증 간 부작용이 보고되었다.
류마티스 관절염 및 건선성 관절염 치료적 확증 시험 중 대조 시험 기간 중 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 경미한 상승(>1, 및 < 3× ULN)이 심퍼니 피하 투여군과 대조군 간에 유사한 비율로 보고되었다(22.1%～27.4%). 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염 임상에서 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 경미한 상승이 대조군(10.6%)보다 심퍼니 피하 투여군(26.9%)에서 더 높은 비율로 보고되었다. 류마티스 관절염 및 건선성 관절염의 약 5년(중앙값)간의 추적 관찰 동안 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 경미한 상승은 심퍼니 투여군과 대조군 간에 유사하게 나타났다.

궤양성 대장염 환자에서의 심퍼니 피하 투여유도 요법의 위약 대조 기간에서 경미한 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 상승(>1 및<3X ULN)이 심퍼니 피하 투여군 및 대조군에서 보고되었다(각 7.8% 및 6.9%). 궤양성 대장염 환자에 대한 치료적 확증 임상시험의 약 2년(중앙값)의 추적관찰 동안, 심퍼니를 피하 투여 받은 환자에서 경미한 ALT 상승을 보인 환자의 비율은 24.7%이었다.

류마티스 관절염 및 강직성 척추염 환자에 대한 심퍼니 피하 투여 치료적 확증 시험기간 중 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 정상 상한치 대비 5배 이상의 상승

이 대조군(0.0%)에 비해 심퍼니 피하 투여군(0.4%～0.9%)에서 더 높게 나타났다. 그러나 건선성 관절염 시험대상자에서는 이러한 경향이 관찰되지 않았다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자에 대한 약 5년(중앙값)의 추적관찰 동안 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 정상 상한치 대비 5배 이상의 상승은 심퍼니 피하 투여군과 위약군 간에 유사하였다. 일반적으로 이러한 간 효소 상승은 증상을 동반하지 않았다. 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염 환자에 대한 1년의 추적관찰 동안 보고된 사례는 없다.

궤양성 대장염의 유도 요법 치료적 확증 시험의 대조 시험 기간 중, 5배의 알라닌 아미노전이효소 상승이 심퍼니 피하 투여군과 위약군에서 유사하게 나타났다(각 0.3%, 1.0%). 궤양성 대장염 환자에 대한 임상시험 중 약 2년(중앙값)의 추적 관찰 동안, 5배 이상의 알라닌 아미노전이효소 상승을 보인 시험대상자의 비율은 0.8%이었다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염의 치료적 확증 시험 기간 중 이전에 간 장애를 가지고 있었고 심퍼니 피하 투여와 병용약물을 함께 투여한 한 명의 시험대상자에서 황달을 동반하는 치명적인 비감염성 간염이 발병하였다. 이에 대한 심퍼니 피하 투여의 기여 인자 또는 악화 요인으로서의 역할은 배제할 수 없다. 3상 임상시험에서 많은 환자들이 간 효소의 상승을 일으키는 약물을 병용하고 있었기 때문에 심퍼니 피하 투여와 간 효소 상승 간의 관계는 명확하지 않다.

심퍼니 정맥 투여의 치료적 확증 시험기간 중, 간 효소 상승은 심퍼니 피하 투여와 비슷하게 관찰되었으나, 다음의 결과에서 차이가 있었다.
건선성 관절염 환자에 대한 심퍼니 정맥 투여 치료적 확증 시험의 대조 시험 기간 중, 경미한 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 상승(>1 및<3X ULN)이 대조군(26%)에 비해 심퍼니 정맥 투여군(34%)에서 더 높게 나타났다. 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 상승(≥3 및<5X ULN)은 대조군(0.4%)에 비해 심퍼니 정맥 투여군(2.9%)에서 더 높게 나타났다. 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 정상 상한치 대비 5배 이상의 상승은 대조군(0.4%)에 비해 심퍼니 정맥 투여군(1.4%)에서 더 높게 나타났다.

⑤ 주사부위반응
치료적 확증 시험의 위약 대조 기간 중 심퍼니를 피하 투여 받은 시험대상자의 5.4%, 위약군의 2%가 주사부위반응을 경험하였다. 대다수의 주사부위반응은 경증 및 중등도였고 가장 빈번하게 나타난 소견은 주사부위 홍반이었다. 일반적으로 주사부위반응으로 인해 약물의 투여 중지가 필요하지는 않았다.
 심퍼니를 정맥 투여한 치료적 확증 시험의 대조시험 기간 동안, 대조군의 0.2% 및 심퍼니 투여군의 2.8%에서 주입반응을 경험하였다. 가장 흔하게 나타

난 주입반응은 발진과 두통이었다. 심각한 주입반응은 보고되지 않았다.
류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염 및 중증의 지속성 천식의 임상 2상, 3상 대조 임상시험과 궤양성 대장염의 2/3상 임상시험에서, 심퍼니를 피하 투여 또는 정맥 투여받은 환자에서 심퍼니와 관련 있는 것으로 보이는 아니필락시스 반응은 나타나지 않았다.

⑥ 항 핵항체(antinuclear antibodies, ANA)/항 이중나선 DNA(dsDNA) 항체
종양괴사인자(TNF) 저해제의 투여는 자가 항체의 형성 및 드물게 루푸스 유사 증후군의 발생과 연관되어 있다.
치료적 확증 시험의 1년간의 추적관찰 동안 심퍼니 피하 투여군의 3.5%, 대조군의 2.3%에서 새로운 ANA-양성(1:160 역가 이상)이 나타났다. 기저치에서 항 dsDNA가 음성으로 나타났던 환자들을 대상으로 한 1년간의 추적관찰 동안에서 항 dsDNA 항체 형성 빈도는 1.1%였다.

⑦ 면역원성
류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자에게 심퍼니 피하 투여 시 골리무맙에 대한 항체는 52주 간 심퍼니를 투여받은 환자의 5%에서 검출되었으며, 이들 중 대부분이 중화 항체를 가지고 있었다. 골리무맙에 대한 항체 발생은 세 가지 질환 간에 유사한 비율을 보였다. 메토트렉세이트를 병용투여 받은 환자들은 메토트렉세이트 없이 심퍼니 피하 투여만 받은 환자들보다 골리무맙에 대한 항체 수치가 낮았다(각각 약 3%, 8%).

궤양성 대장염에 피하 투여 후, 골리무맙에 대한 항체는 54주간 심퍼니를 피하 투여받은 환자의 2.7%에서 검출되었다. 양성 항체반응을 보인 환자의 68%가 시험관 내에서 중화항체를 가진다고 판정되었다. 심퍼니 피하 투여와 면역조절제(아자치오프린, 6-머캅토퓨린 및 메토트렉세이트)를 병용하였을 때, 면역조절제 없이 심퍼니를 피하 투여받은 환자보다 골리무맙에 대한 항체 발생률이 낮았다(각 1.3% 및 3.4%).

류마티스 관절염 환자에서 메토트렉세이트를 병용하여 심퍼니를 정맥 투여한 후, 골리무맙에 대한 항체가 약 1년 동안 심퍼니를 투여 받은 환자의 4.2%(39/922)에서 검출되었다. 양성 항체반응을 보인 모든 환자들이 시험관 내에서 중화 항체를 가진다고 판정되었다.

소수의 환자들이 골리무맙에 대한 항체에 대하여 양성 반응을 보인 것은 골리무맙에 대한 항체와 임상적 효능 또는 안전성 척도간의 관계에 대하여 명백한 결론을 이끌어내는 것은 어렵다

위의 자료는 시험 결과가 분석의 민감도와 정확성에 의해 크게 결정되는 ELISA 분석에서 골리무맙에 대한 항체에 양성 반응을 보인 것으로 판명되는 환자들의 퍼센트를 반영한다. 추가적인 분석에서 항체양성의 발현율은 검체 채취, 검체 시점, 병용약물과 기저 질환을 포함한 여러 가지 요소들에 의해 영향을 받을 것이다. 이러한 이유들로 인해 이 약에 대한 항체의 발현율과 다른 제품에 대한 항체의 발현율의 비교는 어렵다.

⑧ 시판 후 조사 경험

아래의 빈도는 심퍼니 피하 및 정맥 투여에 대한 전세계 시판 후 조사에서의 약물이상반응 보고율을 반영하며, 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 정확하게 예측하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 약물이상반응은 다음과 같이 발생빈도에 따라 기술하였다. 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, 개별 보고 건수를 포함), 빈도 불명(현재의 자료로는 구체적인 빈도를 추정할 수 없음).

일반적 장애 및 주사 부위 반응	
흔하게	주입 관련 반응
양성, 악성 및 명시되지 않은 신생물	
드물게	흑색종, 메르켈세포 암종
빈도불명*	간비장T세포림프종
면역계 장애	
드물게	심각한 전신성 과민성 반응(아나필락시스 반응 포함) 사르코이드증
피부 및 피하조직 장애	
드물게	피부탈락, 수포성 피부반응

* 다른 종양괴사인자(TNF) 저해제에서는 관찰되었으나, 심퍼니에 대한 임상시험에서는 관찰되지 않았음.

5. 일반적 주의

1) 감염

심퍼니를 투여 받는 환자들은 입원이나 사망에 이르는 다양한 기관계와 부위들에서의 심각한 감염 발생의 위험이 커진다. 심퍼니를 포함한 종양괴사인자(TNF) 저해제 투여환자에서 세균성(패혈증 및 폐렴을 포함), 마이코박테리아(결핵), 사망을 포함한 침습성 진균 및 기회감염이 보고되었다. 국소적 질환보다는 파종성 질환에 걸린 환자가 더 빈번하게 나타났다. 이러한 심각한 감염 중 일부는 기저질환에 더해서 면역억제요법을 병용 투여 받아 감염이 쉽게 일어날 수 있는 환자에게서 나타났다.

히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증 또는 분아균증과 같은 침습성 진균감염이 유행하는 지역에 거주했거나 여행을 다녀온 환자의 경우, 결핵의 위험에

노출된 경우, 기회감염의 병력을 가진 경우, 감염이 쉽게 되는 상태에 놓인 경우에는 심퍼니 요법을 시작 또는 지속하기 전에 이 약 치료의 유익성 및 위험성을 반드시 신중하게 고려하여야 한다.
심퍼니 치료에 고위험군인 환자에서, 심각한 전신 질환이 발생하는 경우 침습성 진균 감염을 의심하여야 한다. 일부의 활성 감염 환자에서 항원 항체 시험은 음성으로 나올 수 있다. 진단을 위한 정밀검사(workup)가 수행되는 동안 적절한 항진균제의 경험적 사용이 고려되어야 한다. 항진균제의 경험적 사용을 위한 결정은 가능한 한 침습성 진균 감염에의 진단 및 치료에 전문적 지식을 갖춘 의사와 협의하여 결정되어야 하며 심각한 진균 감염의 위해성과 항진균 치료의 위해성을 모두 고려하여야 한다.
심퍼니는 임상적으로 중요한 활성 감염 환자에게 투여해서는 안 된다. 만성 감염이 있거나 재발된 감염의 병력이 있는 환자에게 심퍼니의 투여를 고려할 때에는 반드시 주의를 기울여야 한다. 환자는 감염에 대한 잠재적 위험인자에의 노출에 대해 적절하게 조언을 받고 피하여야 한다. 환자가 심퍼니를 투여 받는 동안이나 치료이후 결핵을 포함한 감염들의 증상이나 증후의 발생을 면밀하게 관찰해야 한다. 심퍼니는 소실되는 데에 5개월까지 걸리기 때문에 이 기간 동안에 지속적으로 관찰해야 한다. 환자에게서 심각한 감염, 기회 감염, 또는 패혈증이 발생하면 심퍼니 투여를 중단해야 한다. 심퍼니를 투여 받는 동안 새로운 감염이 발생하면 면밀한 관찰을 해야 하며 면역이 약화된 환자를 위한 적절한 진단을 신속하고 완전하게 실시해야 한다. 또한 증상이 조절될 때까지 적절한 항미생물학적 또는 항진균 치료를 실시해야 하며 환자를 면밀하게 관찰해야 한다.

2) 결핵
과거에 잠복 또는 활성 결핵에 대한 치료를 받았던 환자들을 포함하여 종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여 받았던 환자들에게서 새로운 결핵 감염 또는 결핵 재발의 경우들이 관찰되었다. 이 대부분의 보고서에서 결핵은 국소적 또는 파종성 질환으로 폐외에서 나타났다.
심퍼니로 치료를 시작하기 전과 치료하는 동안에 정기적으로 모든 환자의 결핵 위험인자(활성 결핵 환자와 가까이 접촉한 경우를 포함)에 대하여 반드시 평가하고 잠복 결핵 감염에 대하여 검사해야 한다. 이 평가는 결핵 병력이나 가능한 과거의 결핵 환자 접촉 이력과 과거와 현재의 면역 억제 치료 이력을 포함해야 한다. 적절한 스크리닝 시험에서 투베르쿨린 피부 또는 혈액 검사와 흉부 X-ray는 모든 환자에서 실시해야 한다(지역별 권고사항이 적용될 수도 있다). 이들 시험들의 실시는 환자의 의무기록지에 기록해야한다. 의사들은 특별히 심하게 아팠거나 면역이 억제되었던 환자들에서 투베르쿨린 피부 시험 결과가 위음성으로 나올 위험을 주의해야 한다. 만일 활성 결핵이 진단되면 심퍼니 투여를 시작해서는 안 된다. 심퍼니로 치료를 시작하기 전에 잠복 결핵 감염 치료

를 반드시 선행하여야 한다. 종양괴사인자(TNF) 저해제 치료를 하기 전에 잠복 결핵 감염에 대한 치료는 치료 중 결핵 재발의 위험성을 감소시키는 것으로 나타났다. 잠복 또는 활성 결핵의 과거력이 있으나 적절한 치료여부가 확인되지 않은 환자의 경우에는 심퍼니로 치료를 시작하기 전에 결핵에 대한 치료를 반드시 먼저 고려해야 한다. 특히 중증 질환자나 면역이 저하된 환자의 경우 잠복 결핵에 대한 검사에서 위음성 결과가 나타날 수 있다. 잠복 결핵에 대해 음성 결과를 보였음에도 불구하고 결핵에 대해 유의한 위험 인자를 가진 환자의 경우에는, 심퍼니로 치료를 시작하기 전에 잠복 결핵에 대한 치료를 반드시 먼저 고려해야 한다. 또한, 이러한 환자에게는 전문가의 자문을 받은 후에 잠복 결핵 감염 및 항 결핵 치료의 위험성을 모두 고려한 상태에서만 결핵에 대한 치료를 시작할 지의 여부를 결정해야 한다.
잠복 결핵을 치료하는 동안이나 치료 후, 심퍼니로 치료 받은 환자들에서 활성 결핵 사례가 발생했다. 심퍼니를 투여 받은 환자(치료 시작 전 잠복 결핵 감염에 음성결과가 나타난 환자, 잠복 결핵 치료를 받고 있는 환자 또는 이전에 결핵 감염 치료를 받은 환자를 포함)에 대해서는, 활성 결핵의 징후 및 증상 여부에 대해 면밀하게 모니터링하여야 한다. 특별히 환자가 최근에 결핵의 유병률이 높은 국가를 여행하였거나 또는 활성 결핵을 가진 사람과 가깝게 접촉하였을 때 심퍼니를 투여하는 동안에 새로운 감염이 발병된 환자에게서 결핵을 심각하게 고려해야 한다.

3) 침습성 진균 감염
심퍼니를 투여 받은 환자들이 진균이 유행하는 지역에 거주하거나 여행하게 되었을 때 그 환자들에게서 중증의 전신적 질병이 발병 되면 침습성 진균 감염을 의심해야 한다. 진단이 이루어지는 동안에 적절한 경험적인 항진균 치료를 고려해야 한다. 활성 감염이 있는 일부 환자들에서 히스토플라스마증에 대한 항원 항체 시험 결과가 음성일 수 있다. 이러한 환자의 관리에는 침습성 진균감염에 대한 치료 및 진단에 전문가인 의사의 자문을 받는 것을 고려하여야 한다.

4) B형간염 재활성화
다른 면역억제제의 사용 시 관찰된 바와 같이, 종양괴사인자(TNF) 저해제의 사용은 바이러스의 만성 보균자(즉, 표면 항원 양성)인 환자에서 B형간염 바이러스의 재활성화와 관련이 있었다. 몇 가지 사례에서 종양괴사인자(TNF) 저해제 치료와 함께 발생한 B형 간염 바이러스 재활성화는 치명적이었다. 이 보고들의 대부분은 면역억제제를 병용투여 받는 환자들에서 발생하였다. 심퍼니를 포함한 면역억제제 치료를 시작하기 전에는 B형간염 바이러스(HBV) 감염 여부를 반드시 검사하여야 한다. B형간염 표면 항원에 대하여 양성 반응이 나타난 환자는 B형간염 치료 전문의의 자문을 받는 것이 권장된다. HBV 보균자에 대하여

심퍼니를 포함한 종양괴사인자(TNF) 저해제를 처방하기 이전에 치료의 유익성과 위험성을 고려해야 한다. 항 바이러스 치료가 B형간염 바이러스(HBV)를 예방하기 위해 종양괴사인자(TNF) 저해제를 병용하는 B형간염 바이러스(HBV) 보균자에게서 B형간염 바이러스(HBV) 재활성 위험을 줄이는지에 대한 충분한 데이터는 없다. B형간염의 만성 보균자이면서 종양괴사인자(TNF) 저해제 치료가 필요한 환자는 치료를 시작하기 전, 치료하는 동안 및 심퍼니의 치료를 중단한 후 수 개월간 반드시 적절하게 활성 B형간염 바이러스(HBV) 감염의 임상적이고 실험실적인 증상에 대하여 평가받고 모니터링을 해야 한다.

B형간염 바이러스(HBV) 재활성화가 나타난 환자는 종양괴사인자(TNF) 저해제의 투여를 중단하고 적절한 지지요법을 시작해야 한다. B형간염 바이러스(HBV) 재활성화 조절 이후의 종양괴사인자(TNF) 저해제 투여 재개의 안전성은 알려져 있지 않다. 그러므로 의사들은 이러한 상황에서 종양괴사인자(TNF) 저해제의 재개를 고려할 때 주의해야 하고 환자를 면밀하게 관찰해야 한다.

5) 악성종양

종양괴사인자(TNF) 저해제 치료가 악성종양의 발생에 미치는 잠재적인 역할은 알려지지 않았다. 현재까지 알려진 바에 따르면, 종양괴사인자(TNF) 저해제로 치료받는 환자들에서 림프종, 백혈병 또는 다른 악성종양의 발병 가능한 위험성은 배제할 수 없다. 악성종양의 병력이 있는 환자에게 종양괴사인자(TNF) 저해제의 치료를 고려하거나 악성종양이 발생한 환자에게 치료를 계속할 것을 고려할 때에는 반드시 주의를 기울여야 한다.

- *소아악성종양*

청소년성 특발성 관절염(JIA), 크론병 또는 다른 질환의 치료를 위해 종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여 받은(만 18세 이하에서 치료를 시작) 어린이, 청소년 및 성인(만 22세 이하)에서 시판 후 이상사례로 악성종양이 보고되었으며, 일부는 치명적이었다. 보고된 사례의 약 절반은 호지킨(Hodgkin's)과 비호지킨(non-Hodgkin's)을 포함한 림프종이었고, 나머지 사례들은 다양한 종류의 악성종양이었으며, 어린이와 청소년에서 일반적으로 관찰되지 않는 악성종양을 포함하였다. 다른 사례들은 다양한 다른 악성 종양과 면역억제와 연관된 드문 악성종양을 포함하였다. 악성종양들은 최초 종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여 이후 중앙값 30개월째(1～84개월) 발생하였다. 대부분의 환자들은 메토트렉세이트, 아자치오프린 또는 6-머캅토퓨린과 같은 면역억제제를 병용투여 받고 있었다. 이 사례들은 시판 후 경험에서 보고되었고 레지스트리와 시판 후 자발 보고를 포함한 다양한 경로를 통해 얻어졌다. 어린이와 청소년에서 종양괴사인자(TNF) 저해제의 악성종양 발생에 대한 위험성은 배제할 수 없다.

• *림프종 및 백혈병*

심퍼니를 포함한 모든 종양괴사인자(TNF) 저해제의 임상시험의 대조 연구 기간 중 림프종은 종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여 받은 군이 대조군에 비해 더 많이 관찰되었다. 심퍼니에 대한 임상 2, 3상 시험에서 심퍼니 투여군에서 림프종의 발생률은 일반인에서의 예상치보다 높았다. 시판 후 이상사례 연구에서 백혈병의 사례가 종양괴사인자(TNF) 저해제로 치료받은 환자들에서 나타났다. 종양괴사인자(TNF) 저해제 치료를 받지 않은 경우에도, 류마티스 관절염 및 다른 만성 염증 질환 환자, 특히 높은 활성 질환 및/또는 면역억제제 치료에 대하여 만성적으로 노출된 환자에서 림프종이 발생될 수 있는 위험성이 일반인보다 수 배까지 더 높을 수 있다. 장시간 서 있고, 높은 활성의, 염증성 질환을 가진 류마티스 관절염 환자에서 림프종과 백혈병에 대한 배경 위험이 증가하였으며, 이는 위험 추정을 복잡하게 만든다.

다른 TNF 저해제를 투여 받은 환자에서 간비장T세포림프종(HSTCL) 발생에 대한 드문 시판후 보고가 있었다(‘4. 약물이상반응’ 참조). 이런 드문 형태의 T세포 림프종은 매우 공격적인 질병과정을 보이며 대개 치명적이다. TNF 저해제 사례의 거의 대부분은 크론병 환자 또는 궤양성 대장염 환자에서 보고되었다. 대다수는 청소년 및 젊은 성인 남성에서 보고되었다. 이러한 환자들 중 거의 모두는 진단 시 또는 진단 전에 아자치오프린(AZA) 또는 6-머캅토퓨린(6-MP)을 TNF 저해제와 함께 병용투여 받았다. 아자치오프린 및 6-머캅토퓨린과 심퍼니를 병용하는 데 있어 잠재적인 위험성을 주의 깊게 고려하여야 한다. TNF 저해제를 투여 받은 환자에서 간비장T세포림프종의 발생가능성을 배제할 수 없다.

류마티스 관절염과 다른 적응증에 대한 이 약을 포함한 종양괴사인자(TNF) 저해제의 사용에서 급성 및 만성 백혈병 사례가 보고되었다. 종양괴사인자(TNF) 저해제 치료를 받지 않은 경우에도, 류마티스 관절염 환자에서 백혈병이 발생할 수 있는 위험성이 일반인보다 (약 2배) 더 높을 수 있다.

• *림프종외의 악성종양*

심퍼니를 투여한 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 궤양성 대장염에 대한 2, 3상 대조 임상시험 기간 중 비림프종 악성종양(비흑색종 피부암은 제외)의 발생률은 심퍼니를 투여 받은 군과 대조군에서 유사하게 나타났다.

중증 지속성 천식 환자에서 심퍼니의 사용을 평가한 탐색적 임상시험에서 악성종양은 대조군보다 심퍼니를 투여 받은 군에서 더 많이 보고되었다(‘4. 약물이상반응’ 참조). 이러한 결과에 대한 유의성은 알려지지 않았다.

악성종양이 발생한 환자에서 종양괴사인자(TNF) 저해제 투여 지속을 고려할 때

또는 알려져 있는 악성종양(성공적으로 치료된 비흑색종 피부암을 제외)을 가진 환자에게서 치료를 시작하기 전에 심퍼니를 포함한 종양괴사인자(TNF) 저해제의 위험성과 유익성을 고려해야 한다.

악성 종양이 발병할 가능성이 높은 환자들은(예 : 중등도에서 중증의 만성폐쇄성 폐질환 환자, 사이클로포스파미드를 병용 투여 받는 베게너 육아종증 환자)에게 다른 종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여한 대조 임상시험에서 대조군과 대비하여 종양괴사인자(TNF) 저해제(인플릭시맵) 투여군에서 악성 종양은 대부분 폐 또는 머리와 목에서 더 많이 발생하였다. 이 모든 환자들은 심한 흡연 이력을 가졌다. 그러므로 만성폐쇄성 폐질환 환자에서뿐만 아니라 심한 흡연으로 인해 악성 종양이 발병할 위험성이 증가한 환자에게도 종양괴사인자(TNF) 저해제를 사용할 때는 주의해야 한다.

- *대장형성이상/대장암*

심퍼니의 투여가 형성이상 및 대장암을 발생시킬 위험성에 영향을 주는지는 알려져 있지 않다. 이형성 및 대장암의 위험성이 증가된 궤양성 대장염 환자(예를 들어, 오래 지속된 궤양성 대장염 또는 원발성 경화성 담관염 환자) 또는 이형성 및 대장암의 병력이 있는 환자는 치료전 및 질병경과에 있어 주기적으로 이형성이 있는지 검사해야 한다. 이러한 평가는 국내 권고사항에 따른 대장 내시경 검사 및 조직 검사를 포함하여야 한다. 심퍼니를 투여 받은 환자에서 새롭게 이형성을 진단받은 경우 개별 환자별로 위험성과 유익성에 대해 주의 깊게 검토하여 심퍼니의 투여를 지속할지 고려하여야 한다.

- *피부암*

심퍼니를 포함한, 종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여 받은 환자에게서 흑색종과 메르켈세포 암종이 보고되었다 (‘4. 약물이상반응’ 참조). 특히 피부암에 위험인자를 갖는 모든 환자에 있어서, 주기적인 피부 검사가 권장된다.

6) 울혈성 심부전(CHF)

울혈성 심부전이 새로이 발현되거나 악화되었던 사례들이 심퍼니를 포함한 종양괴사인자(TNF) 저해제의 치료에서 보고되었다. 울혈성 심부전(CHF)의 치료에 대한 다른 종양괴사인자 저해제에 대한 여러 탐색적인 연구에서 종양괴사인자(TNF) 저해제로 치료 받는 많은 울혈성 심부전(CHF)을 가진 환자들에서 입원이 필요할 정도로 울혈성 심부전(CHF)이 악회되거나 사망률이 증가하였다.

심퍼니는 울혈성 심부전(CHF) 환자를 대상으로 연구되지 않았다. 심부전 환자에게 심퍼니를 사용할 때에는 반드시 주의를 기울여야 한다. 심부전 환자에게 심퍼니를 투여하기로 결정하였다면 치료를 실시하는 동안 반드시 면밀하게 모니터링 해야 하며 심부전의 증상이 악화되거나 새로 나타나는 경우 심퍼니의

투여를 중단해야 한다.

7) 탈수초성장애
종양괴사인자(TNF) 저해제의 사용은 다발성 경화증(MS)을 포함한 중추신경계 탈수초성 질환, 길랑-바레 증후군을 포함한 말초신경계 탈수초성 질환의 임상 증상 및/또는 방사선학적 검사 결과의 새로운 발현 혹은 악화와 관련이 있었다. 중심성 탈수초, 다발성 경화증(MS), 시신경염, 말초 탈수초성 다발성 신경병증의 사례들은 심퍼니로 치료 받는 환자들에서는 드물게 보고되었다.
의사는 이러한 중추 또는 말초 신경계 탈수초성 질환을 가진 환자에게 심퍼니를 포함한 종양괴사인자(TNF) 저해제의 투여를 고려할 경우 유익성과 위험성을 고려하여 반드시 주의를 기울여야 한다. 만약, 이러한 질환이 발생하면 심퍼니의 중단을 반드시 고려해야 한다.

8) 심퍼니와 아나킨라의 병용투여
임상시험에서 다른 종양괴사인자(TNF) 저해제(에타너셉트)와 아나킨라를 병용투여 시 심각한 감염과 호중구 감소증이 발생하였고, 종양괴사인자(TNF) 저해제 단독요법에 비하여 부가적인 임상적 이익은 없었다. 이러한 병용투여 시 나타나는 이상사례의 특성상 아나킨라와 다른 종양괴사인자(TNF) 저해제를 병용하는 경우에도 유사한 독성이 나타날 수 있으므로 심퍼니와 아나킨라의 병용투여는 권장되지 않는다.

9) 심퍼니와 아바타셉트의 병용투여
임상시험에서 종양괴사인자(TNF) 저해제와 아바타셉트의 병용 투여 시 종양괴사인자(TNF) 저해제 단독투여보다 심각한 감염을 포함한 감염의 위험성이 증가하였고, 임상적 이익은 증가하지 않았다. 종양괴사인자(TNF) 저해제와 아바타셉트의 병용투여에서 나타나는 이상사례의 특성으로 인하여, 심퍼니와 아바타셉트의 병용투여는 권장되지 않는다.

10) 심퍼니와 다른 생물학적제제 등(Biological therapeutics)과의 병용투여
심퍼니와 동일한 조건으로 치료에 사용되는 다른 생물학적제제 등과 심퍼니의 병용투여에 대한 정보는 불충분하다. 감염의 위험성을 증가시킬 수 있는 가능성이 있으므로, 심퍼니와 이러한 생물학적제제 등과의 병용투여는 권장되지 않는다.

11) 생물학적제제 등(Biological therapeutics) 간의 교체
한 생물학적제제 등에서 다른 생물학적제제 등으로 교체할 경우 생물학적 활성의 중복이 감염의 위험성을 증가시킬 수 있으므로, 반드시 환자에서 감염의 징후가 나타나는지 지속적으로 모니터링해야 한다.

12) 혈액학적 반응
심퍼니를 포함한 종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여 받은 환자에서 범혈구감소증, 백혈구감소증, 호중구감소증, 재생불량성빈혈, 혈소판감소증이 보고되었다. 혈액 질환(예를 들면, 지속적인 발열, 멍, 출혈, 창백함)을 암시하는 증상이나 증후가 나타나는 모든 환자는 즉시 의학적 조언을 받아야 한다. 중증의 혈액이상이 확인된 환자의 경우 심퍼니의 투여 중지를 고려해야 한다. 현재 또는 과거에 유의한 혈구 감소증의 병력이 있었던 환자에게 심퍼니를 투여할 때에는 반드시 주의를 기울여야 한다.

13) 백신 접종
생백신/치료적 감염성 물질
심퍼니를 투여 받은 환자는 생백신을 제외하고는 병용백신을 동시에 접종받을 수 있다. 종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여 받는 환자들에서, 생백신을 투여한 경우 나타나는 백신 접종에 대한 반응이나 생백신에 의한 이차적인 감염 전파에 대한 자료는 제한적이다. 생백신의 사용은 파종성 감염을 포함한 임상적 감염을 초래할 수 있다.
생약독화균(예 : 암의 치료를 위한 BCG 방광 점적주입)과 같은 치료적 감염성 물질의 사용은 파종성 감염을 포함한 임상적 감염을 초래할 수 있다. 심퍼니와 치료적 감염성 물질을 동시에 투여하는 것은 권장되지 않는다.

사백신
건선성 관절염 환자에 대한 임상 3상 시험에서 폐렴구균 다당류 백신에 대한 항체 역가가 2배 이상 증가하는 적절한 면역반응이 심퍼니를 투여한 군 및 위약 투여군에서 유사하게 나타났다. 심퍼니를 투여한 군 및 위약군 모두 메토트렉세이트를 병용하지 않은 시험대상자에 비해 메토트렉세이트를 병용한 시험대상자가 폐렴구균 백신에 대한 반응이 낮았다. 이 자료를 통하여 심퍼니가 폐렴구균 백신에 대한 체액성 면역반응을 저해하지 않는다고 볼 수 있다.

14) 알레르기 반응
과민반응
시판 후 경험에서, (아나필락시스 반응이 포함된) 심각한 전신적 과민 반응이 심퍼니를 투여한 후에 보고되었다. 이 반응들 중 일부는 심퍼니의 최초 투여 이후에 발생하였다. 만약, 아나필락시스 반응이나 다른 심각한 알레르기 반응이 일어나면, 반드시 심퍼니의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 실시해야 한다.

15) 운전 및 기계조작

심퍼니는 운전 및 도구나 기계를 사용하는데 있어 능력에 경미한 영향을 미칠 수 있다. 심퍼니를 투여한 후 어지러울 수 있으며 이 경우 운전이나 도구 또는 기계 사용을 하지 않아야 한다.

16) 신장 및 간기능 장애 환자
심퍼니에 대해 신장 또는 간기능 장애 환자를 대상으로 한 연구는 실시된 바가 없다. 이러한 환자에 대한 권장 용량은 없다. 심퍼니를 간장애 환자에게 사용할 때 주의하여 사용해야 한다.

17) 수술
심퍼니로 치료 받은 환자에서의 관절 성형술을 포함한 수술 경험에 대한 안전성 경험은 제한적이다. 수술 계획이 있다면 심퍼니의 반감기가 길다는 사실을 고려해야 한다. 심퍼니를 투여 받는 중 수술이 필요한 환자는 감염에 대해 면밀히 관찰하고, 적절한 대응을 해야 한다.

18) 면역 억제 반응
종양괴사인자(TNF)가 염증에 영향을 주고 세포 면역 반응을 조절하기 때문에 심퍼니를 포함하여 종양괴사인자(TNF) 저해제가 감염에 대한 숙주 방어와 악성 종양에 영향을 미칠 수 있는 가능성이 있다.

19) 자가면역 과정
심퍼니를 포함한 종양괴사인자(TNF) 저해제 치료에 의해 항핵항체(ANA)의 형성이 유발될 수 있으며 드물게 루푸스양 증후군이 발병할 수 있다. 심퍼니의 치료 이후에 루프스 같은 증상이 나타나면 심퍼니의 투여는 중단되어야 한다.

6. 상호작용
상호작용 시험은 실시되지 않았다.

1) 다른 생물학적제제 등과의 병용투여
심퍼니와 동일한 조건으로 치료에 사용되는 아나킨라, 아바타셉트를 포함하는 다른 생물학적제제 등과 심퍼니의 병용은 권장되지 않는다(‘5. 일반적 주의’ 참조).
다른 종양괴사인자(TNF) 저해제들이 아니킨라 또는 아바타셉트와 병용투여된 류마티스 관절염 임상시험에서 유익성 없이 심각한 감염 위험의 증가가 관찰되었다. 따라서 아나킨라 또는 아바타셉트와 골리무맙의 병용투여는 권장되지 않는다. 리툭시맙 투여 이후 종양괴사인자(TNF) 저해제를 연달아 투여하는 류마티스 관절염 환자에서 심각한 감염이 더 높은 비율로 관찰되었다.

2) 생백신/치료적 감염성 물질
생백신 및 치료적 감염성 물질은 심퍼니와 병용하여서는 안 된다(‘5. 일반적 주의’ 참조). 임신 기간 동안에 심퍼니를 투여받은 임부가 출산한 유아는 6개월까지 감염 증가의 위험성이 있을 수 있다. 자궁 내에서 심퍼니에 노출되었던 유아에게 생백신을 투여하는 것은 산모가 임신 기간 동안에 마지막으로 심퍼니를 투여한 시점으로부터 6개월까지 권장되지 않는다.

3) 메토트렉세이트
심퍼니를 정맥으로 투여하였을 때, 심퍼니의 청소율에 대한 메토트렉세이트의 유의한 영향은 보이지 않았다. 심퍼니 피하 투여 후, 메토트렉세이트의 병용투여는 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자에서 정상 상태에서 심퍼니의 최저농도를 높이는 결과를 나타내었다. 그러나 이러한 자료가 심퍼니 또는 메토트렉세이트의 용량조절이 필요하다는 것을 의미하지는 않는다.

4) Cytochrome P450 기질
만성 염증이 발생한 동안에 사이토카인(예 : 종양괴사인자 알파(TNFα)) 수치의 증가로 인해 CYP450 효소 형성이 억제될 수 있다. 따라서 사이토카인 활성을 억제하는 분자, 즉 심퍼니가 CYP450 효소 형성을 정상화시킬 수 있다는 것이 예측된다. 좁은 치료 범위를 가지는 CYP450 기질로 치료받는 환자들에서 심퍼니의 시작 또는 중단에 따라서 효과(예 : 와파린) 또는 약물 농도(예 : 사이클로스포린 또는 테오필린)의 모니터링이 권장되고 약물의 개별 용량은 필요에 따라서 조정될 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
배태자 발생 독성시험으로 사이노몰거스 원숭이의 임신 1기에 심퍼니를 체중당 50 mg(제안된 임상 용량인 4주에 1회 50 mg 피하 투여에 비하여 용량/체중 비로서 500배 이상)을 투여하였다. 이 시험에서 얻은 모체의 혈청 농도 평균피크(1,576 μg/mL)는 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염에서 피하 투여로 4주에 1회 50 mg을 투여하였을 때 정상 상태 Cmax(1.71 μg/mL, 중앙값)에 비해 900배 높은 것이었다. 임신 2기 말에 수집된 탯줄 혈액 검체로부터 태아는 임신 중 심퍼니에 노출되었다는 것을 보여주었다. 태아 혈청 농도는 모체 혈청 농도의 약 50%이었다. 이 시험에서 심퍼니의 자궁 내 노출이 태아의 발달에 결함을 초래하지는 않았다.

임신 2기, 3기 및 수유기에 심퍼니를 투여한 사이노몰거스 원숭이에서 출생전후 발달 시험이 수행되었다. 출생 시 및 출생 후 6개월까지 신생아의 혈청에서

심퍼니가 검출되었다. 이 시험에서 모체 혈청 농도의 평균 피크(1,482 μg/mL)는 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염에서 피하 투여로 4주에 1회 50 mg을 투여하였을 때 정상 상태 Cmax(1.71 μg/mL, 중앙값)에 비해 860배 높은 것이었다. 임신 중 및 산후 기간 동안 심퍼니에 대한 노출은 유아 발달에 결함을 초래하지는 않았다.
그러나 동물 생식 및 발생에 대한 시험 결과가 항상 인간에서 나타나는 반응에 대하여 예측적인 것은 아니다.

골리무맙은 임신 중에 태반을 통과하고, 임신 중에 종양괴사인자(TNF) 억제 단일클론 항체 제제를 투여받은 여성에게서 태어난 영아의 혈청에서 6개월까지 이 약물이 검출되었다. 심퍼니를 투여한 환자로부터 태어난 영아는 최대 6개월까지 감염의 위험성이 증가할 수 있다. 그러나 자궁 내에서 심퍼니에 노출되었던 영아에게 생백신을 투여하는 것은 산모에게 마지막으로 심퍼니를 투여한 이후 6개월까지 권장되지 않는다('5. 일반적 주의' 13) 백신 참조).

임신할 가능성이 있는 여성의 경우, 심퍼니로 치료하는 동안 임신이 되지 않도록 반드시 상담을 받거나 적절한 피임약을 사용해야 하고 심퍼니의 마지막 투여 이후 최소한 6개월 간 피임약의 사용을 지속해야 한다.

심퍼니를 임부에게 투여할 경우 치명적인 위해를 유발하거나 생식 능력에 영향을 미치는지는 알려진 바가 없다. 심퍼니는 반드시 확실하게 필요한 경우에만 임부에게 투여해야 한다.

2) 수유부
심퍼니를 임신 및 수유 중에 투여한 사이노몰거스 원숭이의 산전 및 산후 발달 시험에서 심퍼니는 모체 혈청 농도의 약 350배 낮은 농도로 모유에서 검출되었다. 심퍼니가 사람 모유에 분비되거나 섭취 후 전신 흡수가 되는지는 알려져 있지 않다. 많은 약물과 면역글로불린이 사람 모유로 분비되며, 영아에서 심퍼니에 의한 약물이상반응 발생의 잠재성이 있으므로 수유부에서의 약물의 중요성을 고려하여 수유 또는 약물 투여의 중단에 관한 결정을 해야 한다.

3) 수태능
심퍼니의 수태능에 대한 동물시험은 실시되지 않았다. 생쥐 종양괴사인자 알파(TNFα)의 기능적 활성을 선택적으로 저해하는 유사 항체를 이용한 생쥐 수태능 시험에서 수태능에 대한 영향은 보이지 않았다.

8. 어린이 및 청소년(만 18세 미만)에 대한 투여
18세 미만의 어린이 및 청소년에서 심퍼니의 안전성 및 유효성은 확립되지 않

았다.

9. 고령자(만 65세 이상)에 대한 투여

노인 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 피하 투여로 진행된 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 환자에 대한 3상 임상시험과 정맥 투여로 진행된 류마티스 관절염 환자에 대한 3상 임상시험에서 이상사례, 중대한 이상사례, 심각한 감염은 심퍼니를 투여 받은 65세 이상의 고령 환자에서 젊은 환자들과 비교할 때 전반적으로 차이가 없었다. 정맥 투여로 진행된 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자에 대한 3상 임상시험에서, 65세 이상의 고령 환자가 18~65세 환자들과 다르게 반응을 나타낸다고 결정하기에는 사례가 불충분했다. 궤양성 대장염 환자에 대한 임상시험에서, 고령 환자가 18~65세 환자들과 다르게 반응을 나타낸다고 결정하기에는 사례가 불충분하였다. 일반적으로 고령군에서의 감염 발생률이 더 높으므로, 고령자에게 심퍼니를 투여할 때에는 반드시 주의를 기울여야 한다. 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염 연구에서 65세 이상의 환자는 없었다.

10. 부형제

심퍼니는 소르비톨(E420)을 함유한다. 흔하지 않은 유전적 문제인 과당내성을 가진 환자는 심퍼니를 사용하면 안 된다.

11. 과량투여 시의 처치

임상시험에서 가장 체중이 무거운 환자가 100 kg이었으며 골리무맙 약 1,000 mg 단회 정맥 투여를 받았다. 심퍼니의 과량투여에 대한 시험은 없었다. 과량투여 시에는 환자에게 이상사례의 징후 또는 증상이 있는지 모니터링하고, 즉시 적절한 대증치료를 실시하는 것이 권장된다.

12. 적용상의 주의

① 환자의 체중에 근거하여 이 약의 용량과 바이알수를 계산한다. 이 약은 4 mL 당 골리무맙 50 mg을 포함하고 있다.

② 용액에 변색이 없는 것을 확인한다. 이 약은 단백질이므로 약간의 고운 반투명 입자를 함유할 수 있다. 불투명한 입자, 변색, 이물질이 육안으로 보이면 사용하지 않는다.

③ 생리식염 주사액으로 최종 용액의 부피가 100 mL가 되도록 희석한다. 100 mL에 유리병 또는 주입백에 든 생리식염 주사액에서 이 약의 용량만큼을 뽑아서 버리고 이 약을 주입할 수 있다. 생리식염 주사액 대신, 0.45% w/v 염화나트륨 주사액을 사용하여 같은 방법으로 희석할 수도 있다.

④ 천천히 이 약의 전량을 100 mL 정맥투여용 또는 주입백에 넣고 부드럽게 섞는다.

⑤ 투여 전 육안으로 주사액의 변색 및 미립자 혼입여부를 관찰한다. 불투명한 입자, 변색, 이물질이 육안으로 보이면 사용하지 않는다.
⑥ 주입용액은 30±10분에 걸쳐 투여하며 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으므로 한번 용해 및 희석하고 나면 실온에서 차광하여 보관하고 정맥주입은 준비 후 6시간 이내에 완료해야 한다.
⑦ 일렬의(in-line), 멸균성, 비발열성의 단백 결합이 적게 되는 필터(구멍크기 0.22 ㎛ 이하)를 가진 주입세트를 사용한다. 사용하지 않은 주입용액을 재사용을 위해 저장해서는 안 된다.
⑧ 이 약과 다른 제제를 동시에 투여할 수 있는 물리적, 생화학적 적합성 시험을 실시하지 않았다. 이 약과 동시에 다른 제제를 동일한 주입 라인으로 투여해서는 안 된다.
⑨ 사용되지 않은 제품이나 폐기물은 관련규정에 따라 처리하여야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 냉장(2~8℃) 보관한다. 냉동시키거나 흔들지 않는다.
2) 사용하기 전까지 외부포장 안에 바이알을 보관하여 차광시킨다.
3) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
4) 용액을 희석한 후에는 차광시켜 실온에 보관하여야 하며 주입은 준비 후 6시간 이내에 완료되어야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

기허가사항과 동일

1.3 허가조건

1. 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조 제1항 제1호의 규정에 의한 재심사대상품목임.
  - 대상 효능·효과 : 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염
  - 재심사기간 : 2015.02.17.~2018.08.13.(6년 잔여)
  - 재심사신청기간 : 2018.08.14.~2018.11.13.

2. 신약등의 재심사기준(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.

3. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 관련 규정에 의거 행정처분할 수 있음. 끝.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

1) 접수번호 20170148284(접수일자 2017.06.30., 결과회신 2017.11.14.)

변경내용: 효능·효과(건선성 관절염, 강직성 척추염), 사용상의 주의사항 변경

신청내용: 효능·효과, 사용상의 주의사항 변경과 관련한 제출 자료의 타당성 여부

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'17.12.01.	사전검토결과로 갈음				
보완요청 일자						
보완접수 일자						
최종처리 일자	'17.12.27.					

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조

[별표1] Ⅱ.자료제출의약품 - 2)당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	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)															
제출자료	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○
면제사유	5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료로 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능																																			

○ 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

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 건선성 관절염(PsA) 및 강직성 척추염(AS)에 대한 대조군 대비 우월성을 입증하였음.
  - 최초 신청 시에 제출한 PsA 24주, AS 28주 중간 보고서 외에 60주 최종 결과보고서를 각각 제출하였으며 골리무맙 투여군에서 관찰된 중간 분석 시의 유효성이 52주째 평가시까지 유지됨을 확인하였음. 강직성 척추염에서 1차 평가변수인 16주째 ASAS20의 한국인 환자에 대한 위약 대비 골리무맙 투여군의 효과가 적었으나, 다른 주요 이차 유효성 평가변수에서는 전체 결과와 유사하게 골리무맙 투여군이 우월한 효과를 보였던 점 등을 고려하여 적은 환자수로 인한 결과로 예상되므로 한국인 강직성 척추염 환자에서도 골리무맙 2mg/kg 임상적 잇점을 줄 수 있을 것으로 판단됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 심퍼니주(골리무맙, 유전자재조합)
- 작용기전 : 사람 종양괴사인자 알파(TNF α)에 결합하여 TNF α의 생물학적 활성을 중화시키는 사람 면역글로불린 G1(IgG1) 단클론 항체

1.2. 기원 및 개발경위

- 심퍼니주는 TNF α 저해를 통하여 피하 투여 경로로 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염을 포함한 축성 척추염, 궤양성 대장염에 대한 허가를 득하였음(프리필드시린지 제형 및 오토인젝터 제형으로 2012.08.14.와 2013.08.05.)
- 신청 품목인 심퍼니주(IV 제형)는 류마티스 관절염에 대한 정맥투여를 통해 임상적 유익성을 증명하고 2015.2.17.에 품목허가를 득하였음
- 미국 2009.4.24.(피하), 2013.07.18.(정맥), 유럽은 2009.10.01.에 허가를 득하였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

(1) 건선성 관절염

- 건선관절염은 건선과 관련이 있는 만성, 염증성, 일반적으로 류마티스 인자 음성인 관절염임.일반 백인에서 건선의 유병률은 약 2%. 건산 환자의 약 6% - 39%가 PsA를 나타냄. 건선관절염은 30 - 55세에 최고치를 나타내며 남성과 여성에게 동등하게 영향을 미침. 건선관절염은 말초 관절, 축 골격, 천장관절, 손톱, 부착부에 침범하며 건선성 피부 병변과 관계가 있음. PsA 환자의 절반 이상이 X-선 촬영결과 미란의 증거를 나타낼 수 있고 환자의 최대 40%가 중증의 미란성 관절병증을 나타냄. 건선관절염은 기능손상, 삶의 질 (QoL) 감소, 사망률 증가를 발생시킴.
- NSAIDs, 코르티코스테로이드. DAMRD 요법, 생물의약품(아달리무맙 서톨리주맙, 에타너셉트, 골리무맙 등)

2) 강직성 척추염

- 강직성 척추염(AS)은 천장 관절에 그리고 종종 축 골격, 골부착부, 말초 관절에 침범하는 병인이 알려지지 않은 만성 염증 질환. AS은 여성보다 남성에게 더 많이 영향을 미치며 유병률은 전세계적으로 0.1-0.5%. 골부착부에 만성 염증이 있으면 주로 축 골격에서 새로운 골형성, 인대결합체, 관절굳음증이 발생됨. 이는 관절 가동범위의 두드러진 손실과 장애를 발생시킬 수 있는 축상 관절굳음증. 이 질병은 포도막염, 심장염, 폐섬유증, 장의 염증, 심장 전도 이상을 포함하여 골격외 발현증상을 나타낼 수도 있음. 척추관절병증의 하위그룹으로 간주되는 강직성 척추염은 인간 백혈구 항원

-B27 (HLA-B27) 항원의 존재와 강력한 관련이 있음.

- NSAID, DMARDs, TNF 저해제인 생물의약품 등

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역저하와 관련된 감염(비인두감염, 뇨로 감염 등), 악성종양, 활성 TB 발생 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신청 효능효과 관련 국내 임상시험 승인 현황(승인일 : 2014.12.01.)
  (강직성 척추염) 활동성 강직성 척추염이 있는 시험대상자에서 정맥내 투여 항-TNF α 단클론 항체 골리무맙의 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험
- 사전검토(접수번호 20170148284/ 결과회신 2017.11.14.)
  - 효능·효과(건선성 관절염, 강직성 척추염), 사용상의 주의사항 변경

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성

- 미국 허가 신청 관련 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 강직성 척추염(CNTO148AKS3001) 3상 1건, 건선성 관절염 3상 1건(CNTO148PSA3001) 제출

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 핵심임상시험

• 건선성 관절염 : CNTO148PSA3001(3상)

• 강직성 척추염 : CNTO148AKS3001(3상)

단계	시험	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	결과
3	CNTO 148 PSA3001	다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조	건선성 관절염 480명	G1(n=239) W0,4,12,20 위약 IV → W24,28 이후 8주 간격 W52까지 골리무맙 2mg/kg G2(n=241) W0,4,12 이후 8주간격으로	52주	• 1차 평가변수인 W14의 ACR20 달성 피험자 비율에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보였음(골리무맙: 위약 = 75.1% : 21.8%; 차이 53.4%, p<0.001). • 주요 2차 평가변수(W14의 ACR50 달성 / W14의 PASI75반응 비율/total modified vdH-S score의 베이스라인 대비 W24의 변화 등)에서도 모두 골리무맙군이 위약군에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보였음.

단계	시험	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	결과
				W52까지 골리무맙 2mg/kg IV 주입		
3	CNTO 148 AKS3001	다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조	강직성 척추염 208명	G 1(n=103) W0,4,12 에 위약 IV → W16, 20 이후, 8주 간격 골리무맙 2mg/kg G 2(n=105) W0,4 이후 8주 간격으로 W52까지 골리무맙 2mg/kg IV 주입	52주	• 골리무맙은 1차 평가변수인 W16에 ASAS20 반응자의 비율이 위약군 대비 유의하게 높았음 골리무맙 : 위약 = 73.3% : 26.2%(△47.1%, p<0.001). • 주요 2차 평가변수(W16 ASAS 40 반응달성 비율/W16 BASDAI 가 50% 이상 개선 비율/W16 BASFI 변화)에서도 모두 골리무맙군이 통계적으로 위약군 대비 우월한 결과를 보였음.

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 유효성·안전성시험 개요 참조

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 골리무맙 정맥 주사는 건선성 관절염 환자에서 증상 및 징후 감소를 1차 평가변수인 14주째 ACR20 달성 시험대상자 비율 및 주요 2차 평가변수인 ACR50, PASI75, total modified vdH-S 점수변화 등을 통해 입증하였음. 건선성 관절염에서 24주의 관절에 대한 구조적 손상 결과만으로 관련 효능효과에 대한 유효성을 충분히 입증할 수 있는지에 대한 보조 자료로서 52주간의 최종 결과보고서를 제출하였으며 24주째에 관찰되었던 결과가 52주까지 지속적으로 유지됨을 확인하였음.
- 골리무맙 정맥 주사는 활성 강직성 척추염 환자에서 증상 및 징후 감소를1차 평가변수인 16주째 ASAS20 도달 시험대상자의 비율 및 주요 2차 평가변수인 ASAS40, BASDAI, BASDFI를 통해 입증하였음. 강직성 척추염에 대한 임상시험 결과 중 제한된 환자수이기는 하나, 한국인에 대한 하위분석 결과 전체 임상결과와 다르게 1차 평가변수에서 위약군이 더 높은 결과를 보이나, 골리무맙 투여군의 반응률은 전체 반응률과 유사하고 기타 다른 영향 인자를 찾을 수 없어, 환자수의 제한으로 인해 발생한 결과로 예상되는 바임.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 위약군 대비 전체 AE 발생사례는 골리무맙군이 약간 높지만, 기허가된 골리무맙 피하투여 임상시험의 안전성 프로파일 및 RA에 대하여 허가된 안전성 프로파일과 비교했을 때는 유사한 결과가 나왔으며 악성종양이나, 심각한 감염, 활성 TB의 발생 등 관심 이상사례면에서 위약군과 유사한 결과를 보였으므로 강직성 척추염과 건선성 관절염에 대한 골리무맙 정맥투여의 안전성 프로파일은 품목허가를 위한 수용가능한 수준임.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 전체적으로 골리무맙 2mg/kg IV 투여는 강직성 척추염 및 건선성 관절염에서 임상적 유익성을 증명했다고 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- (프리필드시린지/오토인젝터) 미국 : 2009.4.24 /유럽 2009.10.01
- (Simponi Aria : 정맥투여주사) 미국 2013.07.18./신청적응증 2017.10.20. 추가 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목 심퍼니 피하제형과의 허가사항 비교