안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2015년 12월 23일

담당자	연구관	과 장
김신영	남경탁	박윤주

① 회 사 명	㈜한국얀센	② 문서번호	접수번호: 20150175810 접수일자: 2015.10.12.
③ 제 품 명	심퍼니오토인젝터주 (골리무맙)	④ 구분	전문의약품, 수입, 자격료법제 (분류번호 : 142)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 주입기(1.0 ㎖) 중 골리무맙(별규) 100밀리그램		
⑥ 성 상	무색에서 담황색 액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 투명 유리 프리필드시린지가 주입기에 장착된 제품이다		
⑦ 신청효능·효과	1. 류마티스 관절염 이 약은 메토트렉세이트와 병용하여 다음과 같은 적응증에 투여한다. 1) 메토트렉세이트를 포함한 질환완화약제(DMARD) 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 류마티스 관절염의 치료 및 신체활동 기능(Physical function)의 향상 2) 기존에 메토트렉세이트로 치료받은 적이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 류마티스 관절염의 치료 3) X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연 2. 건선성 관절염 이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 병용하여 다음과 같은 적응증에 투여한다. 1) 기존에 질환완화약제(DMARD) 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 환자에서 활성 건선성 관절염의 치료 2) X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연 및 신체활동 기능(Physical function)의 향상 3. 축성 척추관절염 이 약은 다음과 같은 적응증에 투여한다.		

	1) 강직성 척추염: 보편적인 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 강직성 척추염의 치료 2) 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염: 방사선학적 검사에서 강직성 척추염이 확인되지 않으나, 상승된 CRP 수치 및/또는 MRI상 객관적인 염증의 징후를 보이는 성인의 중증 활성 축성 척추관절염의 치료. 이 약은 비스테로이드성항염증제(NSAIDs) 약물에 대한 반응이 적절하지 않거나, 불내성인 환자에 사용한다. 4. 궤양성 대장염 이 약은 다음과 같은 적응증에 투여한다. 코르티코스테로이드나 6-머캅토퓨린 또는 아자치오프린 등 보편적인 치료법에 불충분한 반응을 보이거나, 그러한 치료에 내약성이 없거나 또는 금기인 성인의 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염
⑧ 신청용법·용량	이 약의 투여는 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염 및 궤양성 대장염을 진단 및 치료했던 경험이 있는 숙련된 의사에 의해 실시 및 감독되어야 한다. 피하 주사 방법에 대하여 적절히 훈련받은 다음, 담당의사가 적합하다고 판단하는 경우에 환자는 이 약을 자가 주사할 수 있다. 이 때 필요하면 의학적 추적조사도 동반될 수 있다. 다회 투여가 필요한 경우에는 이미 주사된 부위를 피하여 주사한다. **성인(만 18세 이상)** 1. 류마티스 관절염: 이 약 50 mg을 월 1회로 매월 정기적인 날짜에 피하주사한다. 이 약은 메토트렉세이트와 병용 투여한다. 2. 건선성 관절염: 이 약 50 mg을 월 1회로 매월 정기적인 날짜에 피하주사한다. 3. 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염: 이 약 50 mg을 월 1회로 매월 정기적인 날짜에 피하주사한다. 이 약은 류마티스 관절염 환자에게 메토트렉세이트와 병용 투여해야 하며, 건선성 관절염이나 강직성 척추염 환자에게 단독 또는 메토트렉세이트나 다른 비생물학적 질환완화약제(DMARD)와 병용 투여할 수 있다. 현재까지의 자료를 바탕으로 보면 일반적으로 투여 12~14주 이내(3~4회 투여 후)에 임상 반응을 나타내는 것으로 보인다. 이 기간 내에 치료적 유익성

	을 보이지 않는 환자는 투여 지속 여부를 재고해야 한다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 환자 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염 환자에서 3~4회 투여 이후 적절한 임상반응을 달성하지 못한 체중 100 kg 이상의 환자에서 이 약 50 mg 용량과 100 mg 용량에서 특정한 중대한 약물유해반응의 증가하는 위험을 비교하여 월 1회 100 mg까지 이 약을 증량하는 것이 고려될 수 있다. 100 mg 용량을 3~4회 추가 투여한 후에 치료적 유익성을 보이지 않는 환자는 투여 지속 여부를 재고해야 한다. 4. 궤양성 대장염: 이 약 200 mg을 치료 첫 주에, 그로부터 2주 뒤에 100 mg을 피하주사한다. 이후에 4주에 한번 100 mg을 피하주사한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	전과 동일
⑩ 기원 및 개발경위	효능효과 추가(방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염)
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 : 2013.08.05
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2015-41호, 2015.07.01.) 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 제2015-41호, 2015.07.01.) 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	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								
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]

• 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염에 대한 임상시험 결과 신청 적응증에 대한 안전성·유효성이 인정됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염에 대한 임상시험 결과를 근거로 효능·효과 추가 신청

1.2. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• 사전검토 완료(관련 : 유전자재조합의약품과-1160(2015.09.15.))

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염 환자를 대상으로 한 1건의 임상시험 성적이 제출되었음(3상 1건)

- 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같음

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자수(N)	용법용량	결과
1	3b	P07642	3b, 2-part, 무작위배정, 평행군, 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조 후 공개 라벨	18-45세 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염 환자	198명 **Part Ⅰ** 시험군 97명 위약 100명 **Part Ⅱ** 시험군 189명	**Part Ⅰ** : 골리무맙 50mg 위약 : W 0,4,8,12 SC **Part Ⅱ(연장)** : 골리무맙 50mg SC : W16, 이후 W48까지 Q4W 투여	• 1차 유효성 평가변수는 이중 눈가림기 중 제16주 ASAS 20 반응 평가 시험대상자 비율이며, 활성 축성 SpA 치료에서 위약 대비 GLM 50mg의 효과를 비교하였음. 그 결과 ASAS20 반응 도달자 비율은 위약군 40.0%, 골리무맙 50mg군 71.1%로 골리무맙 투여군이 위약군보다 통계적으로 유의하게 높았음 (p<0.0001). • 주요 2차 평가변수인 ASAS40, BASDAI50, ASAS 부분완화 at W16, 베이스라인부터 제16주까지의 SPARCC MRI SI 관절점수 변화 모두 위약 대비 골리무맙 투여군이 통계적으로 유의하게 높은 개선을 보였음. • 전체 환자 중 16주까지 평가에서 골리무맙 투여군만 4명의 항약물항체 발생 환자가 확인되었으나, 유효성 및 안전성에는 영향을 미치지 않았음. • 골리무맙 투여는 일반적으로 안전하고 좋은 내약성을 보였으며 기존의 다른 적응증 대상의 임상시험들에서 관찰된 것과 다른 새로운 안전성 징후는 없었음.

6.2.1. 검토의견

- 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염 환자를 대상으로 한 임상시험 결과 타당성이 인정됨.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 유럽 허가사항 제출

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음