안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2015년 2월 17일

연구관	연구관	과 장
송현	남경탁	최영주

① 회 사 명	㈜한국얀센	② 문서번호	접수번호 : 20130178279 접수일자 : 2013.11.04
③ 제 품 명	심퍼니주(골리무맙)	④ 구분	전문의약품, 수입, 자격료법제(분류번호 : 142)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 바이알(4㎖) 중 골리무맙(별규) 50밀리그램		
⑥ 성 상	무색~담황색 용액이 무색투명한 바이알에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	**류마티스 관절염** 이 약은 메토트렉세이트와 병용하여 다음과 같은 적응증에 투여한다. 1) 메토트렉세이트를 포함한 질환완화약제(DMARDs) 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 류마티스 관절염의 치료 2) 관절 손상 진행 속도 감소(X-선 측정 결과) 및 신체 활동 기능의 향상		
⑧ 신청용법·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.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관 제조일로부터 24개월		
⑩ 기원 및 개발경위	정맥투여 제형 추가		
⑪ 약리작용기전	사람 종양괴사인자 알파(TNFα)에 결합하여 TNFα의 생물학적 활성을 중화시키는 사람 면역글로불린 G1(IgG1) 단클론 항체		
⑫ 국내외 사용현황	○국내 허가 • 심퍼니프리필드시린지주50밀리그램(골리무맙, 유전자재조합) :'12.08.14 • 심퍼니오토인젝터주50밀리그램(골리무맙, 유전자재조합):'13.08.05.		

	○ 국외 허가 -(프리필드시린지/오토인젝터) 미국 : 2009.4.24 /유럽 2009.10.01 -(Simponi Aria : 정맥투여주사) 미국 2013.07.18.
⑬ 관련조항	「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] II. 자료제출의약품
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

1)「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호에 의한 재심사 대상(잔여) 의약품임.

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 1) 신규 품목 9. 기타 따로 분류되지 않은 품목

자료번호 / 구분	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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	○	○	○	○	○	×	○	×	○	○
면제사유	4. 독성시험자료 및 5. 약리작용에 관한 자료는 기허가 품목(프리필드시린지 및 오토인젝터) 허가 신청 시 제출자료와 동일자료 제출로 갈음 6. 나. 가교자료는 기허가 제품과 동일 주성분임을 고려하여 면제																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료

2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료

3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)

4) 기준 및 시험방법

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

8) 용기 및 포장에 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

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

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]

- MTX 치료에도 불구하고 활성인 RA 환자 592명에게 MT 단독 대비 골리무맙 2 mg/kg + MTX 0주, 4주, 이후 8주 간격으로 정맥 투여하여 유효성 및 안전성을 평가한 결과, 1차 평가변수인 14주째 ACR20 반응률 및 관절 손상 진행 등의 주요 2차 평가 변수에서의 임상적 유익성을 확인하였으며 신청 효능·효과, 용법·용량에 대한 타당성이 인정됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 피하 투여 경로로 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염에 대한 임상시험을 수행하여 현재 국내에서는 프리필드시린지 제형 및 오토인젝터 제형으로 2012.08.14와 2013.08.05에 각각 품목허가를 받았으며, 2014.05.23.에 궤양성 대장염 추가함.
- 신청한 심포니주(IV 제형)는 류마티스 관절염에 대한 정맥투여를 통해 임상적 유익성을 증명하고 이를 효능·효과로 신청하였음.

1.2. 약리작용기전

- 이 약(성분명 골리무맙)은 인간 종양괴사인자(TNF) α의 soluble 및 transmembrane form에 결합하여 TNFα의 생물학적 활성을 중화시킴.

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- 기준및시험방법 검토서 참고

※ 기허가 품목과 동일한 원료의약품을 사용하여 제조됨.

3 안정성에 관한 자료

- 원료의약품은 -40℃ 이하에서 사용기간 36개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 36개월 장기보존시험자료를 근거로 인정
- 완제의약품은 2~8℃에서 사용기간 24개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 24개월 장기보존시험자료를 근거로 인정

4. 독성에 관한 자료

- 기허가 품목(프리필드시린지 및 오토인젝터) 허가 신청 시 제출자료와 동일자료 제출로 갈음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가 품목(프리필드시린지 및 오토인젝터) 허가 신청 시 제출자료와 동일자료 제출로 갈음

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 류마티스관절염 환자 대상 임상시험 자료 제출.

- 임상시험성적자료
  : 총 3건(1상 임상자료 1건, 3상 임상자료 2건)
- 주요 임상시험 결과 제출 목록은 아래와 같음.

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자 수 (N)	용법용량	결과
1	1상	C0524T14	-	류마티스 관절염 환자	51	100mg SC Q4W 2mg/kg IV Day1,85	• 류마티스 관절염 환자에서 골리무맙 피하 또는 정맥 투여하여 PK, PD 평가
2	3상	C0524T12	무작위배정 이중눈가림 위약대조	MTX 투여에도 불구하고 활성인 류마티스관절염 환자	643	2mg/kg 또는 4mg/kg를 12주 간격 정맥투여	• 4 mg/kg + MTX 투여군에서 유의한 ACR50 반응자 비율의 증가를 보였음.
3	3상	CNTO148ART3001	무작위배정 이중눈가림 위약대조	MTX 투여에도 불구하고 활성인 류마티스관절염 환자	592	Group Ⅰ (n=395) 골리무맙 2mg/kg를 W0, 4, 이후 8주 간격 투여 + MTX Group Ⅱ (n=197) 위약 IV 주입 W0, 4, 12, 16, 20 + MTX	• 1차 평가변수인 14주째 ACR20 반응률은 (위약군 ; 골리무맙군 = 24.9% : 58.5%, p<0.001)으로 유의하게 높았으며, 기존 피하 투여 제형의 반응율과도 유사하였음. • 새로운 안전성 신호는 보이지 않았음.

6.1.2. 검토의견

• 류마티스관절염 환자를 대상으로 위약 대비 우월성 확인을 통해 통계적으로 유의한 유효성이 확인하였으며, 기허가 품목인 피하투여 제제와의 유사성이 확인됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• (프리필드시린지/오토인젝터) 미국 : 2009.4.24 /유럽 2009.10.01

• (Simponi Aria : 정맥투여주사) 미국 : 2013.07.18.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 심퍼니프리필드시린지주50밀리그램(피하 투여 제형)과의 허가사항 비교

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2015년 2월 17일

담당자	연구관	과 장
김진아	남경탁	최영주

회 사	(주)한국얀센	제품명	심퍼니주 (골리무맙, 유전자재조합)
성분명	골리무맙	제 형	주사제
구분	□ 제조 ■ 수입	분류번호	142
신 청	□ 1) 신약 ■ 2) 자료제출의약품 □ 3) 당해품목 허가변경		

제출자료

구분 \ 제출자료	자료번호															
	1	2														
		가								나						
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
비고	1. 제2호 및 제3호의 자료는 기허가 프리필드시린지 및 오토인젝터 제형의 품목허가 제출 자료와 동일함															

주성분에 대한 정보	주성분(원료약품 및 그 분량)
	약제 1 바이알(4 mL) 중, 골리무맙 50 mg
주성분 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■역가 ■ 함량 □ 기타
제제 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 □ 함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(삼투압, 실용량시험)
종합 검토의견	적합