안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2014년 11월 25일

담당자	연구관	과 장
송현	남경탁	최영주

① 회 사 명	한국화이자제약㈜	② 문서번호	접수번호: 20140121165 접수일자: 2014.07.11.
③ 제 품 명	엔브렐주사25밀리그램 (에타너셉트)	④ 구분	전문의약품, 수입, 기타의 조직세포의 치료 및 진단 (분류번호 : 439)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 바이알(76.2 ㎎) 중 에타너셉트(별규) 25밀리그램		
⑥ 성 상	투명한 바이알에 충전된 백색 동결 건조물		
⑦ 신청효능·효과	1. 성인 1) 류마티스 관절염 - 메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drugs)에 반응이 적절하지 않은 중등도에서 중증의 성인 활동성 류마티스 관절염에 단독 또는 메토트렉세이트와 병용투여 - 메토트렉세이트에 내약성이 없거나, 메토트렉세이트 치료를 지속하기 부적절한 경우 단독투여 - 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 중증의 활동성 및 진행성 류마티스 관절염 - 류마티스 관절염 환자에 단독 또는 메토트렉세이트와 병용투여시, X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연 2) 건선성 관절염 이전에 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 및 진행성 건선성 관절염 3) 축성 척추관절염 - 강직성 척추염 : 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 중증의 강직성 척추염 - 방사선상으로 확인되지 않는 축성 척추관절염 : 방사선상으로 확인되지 않으나, CRP 상승 및/또는 MRI와 같은 객관적인 염증 징후를 보이는 중증 축성 척추관절염. 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs)에 반응이 적절하지 않은 환자에게 사용		

	4) 건선 싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나 금기이거나 내약성이 없는 중등도 또는 중증의 건선 **2. 소아** 1) 소아 특발성 관절염 - 메토트렉세이트에 대한 반응이 적절하지 않거나 또는 내약성이 없는 2세 이상의 소아 및 청소년의 다수 관절염(류마티스 인자 양성 또는 음성) 및 확장성 소수 관절염(Extended Oligoarthritis) - 메토트렉세이트에 대한 반응이 적절하지 않거나 또는 내약성이 없는 12세 이상의 청소년의 건선성 관절염 - 기존 치료요법에 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 12세 이상의 청소년의 골부착부위염 관련 관절염
⑧ 신청용법·용량	**1. 성인(18세 이상)** 1) 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 방사선상으로 확인되지 않는 축성 척추관절염 1회 25 mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50 mg을 주 1회 피하주사한다. 2) 건선 1회 25 mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50 mg을 주 1회 피하주사한다. 또는, 1회 50 mg을 주 2회 12주까지 피하주사하고, 필요한 경우 그 이후에 1회 25 mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50 mg을 주 1회 피하주사한다. 이 약의 투여는 건선이 없어질 때까지(최대 24주까지) 계속되어야 한다. 일부 성인 환자에 있어, 24주 이상의 지속 치료가 적절할 수 있다. 12주 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다. 이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 25 mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50 mg을 주 1회 피하주사한다. 환자는 의사의 판단과 개별 환자의 필요에 따라 연속적 또는 간헐적으로 치료받을 수 있다. 간헐적 치료 시, 최초 주기 이후 치료 주기에는 1회 25 mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50 mg을 주 1회 피하주사한다. **2. 소아** 소아 환자에서 이 약의 투여 용량은 체중을 기준으로 한다. 체중이 62.5 kg 미만인 환자는 엔브렐주사 25 mg/mL 제제를 사용하여 정확하게 kg

	당 투여용량(mg)을 투여해야만 한다. 체중이 62.5 kg 이상의 환자는 정해진 용량의 프리필드시린지를 사용할 수 있다. 1) 소아 특발성 관절염(2세~17세) 1회 kg 당 0.4 mg(1회 최대 25 mg까지)을 주 2회(3~4일 간격으로) 피하주사하거나 1회 kg 당 0.8 mg(1회 최대 50 mg까지)을 주 1회 피하주사한다. 4개월 후에도 아무런 반응이 없는 환자의 경우에는 투약을 중단해야 한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	전과 동일
⑩ 기원 및 개발경위	효능효과 추가(방사선학적으로 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 : 2003.10.06.
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]

- `방사선학적으로 확인되지 않은 축성 강직성 척추염 환자에 대한 임상시험 검토 결과 위약 대비 이 약은 질병 활성, 기능의 개선 등을 보였고 전체적인 유효성 패턴은 기 허가된 강직성 척추염에서 관찰된 것과 유사하였음. 안전성 측면에서 새롭거나 예상하지 못한 안전성 이슈는 발생하지 않았으므로 이 약의 임상적 이점에 대한 타당성이 인정됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- Spondyloarthritis(척추관절염, SpA)는 관절 염증, 지염(enthesitis), 눈, 피부, 심혈관계의 관절 외 증상의 특징이 있는 만성 염증성 질환임. 본 신청 건에서는 엔브렐의 기 허가된 효능·효과인 강직성 척추염 외에 방사선학적으로 확인되지 않는 강직성 척추염을 추가하고자 하였음.
- 강직성 척추염과 방사선학적으로 확인되지 않는 축성관절염은 축성 척추관절염에 해당하므로 이를 반영하여 효능·효과를 추가하고자 하였음. 효능·효과 추가에 따른 용법·용량 변경을 함께 신청하였고 이전에 사전검토 완료된 사용상의 주의사항 변경도 함께 신청하였음.

1.2. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토 완료(관련 : 유전자재조합의약품과-637(2014.08.05.))

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 방사선학적으로 확인되지 않는 축성 척추관절염 환자를 대상으로 한 1건의 임상시험성적이 제출되었음(3상 1건)
  - 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같음

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자수(N)	용법용량	결과
1	3	B1801031	다기관, 이중 눈가림, 위약 대조, 무작위 배정	방사선학적으로 확인되지 않은 초기 축성 강직성 척추염	215	에타너셉트 주1회 50mg 피하투여	- 방사선학적으로 확인되지 않는 축성 강직성 척추염(nr-AxSpA) 환자로서, 2가지 이상의 NSAIDs에 불충분한 반응을 보인 215명(mITT 집단)을 대상으로 이 약 매주 50 mg을 피하로 투여하는 12주 이중 눈가림, 위약 대조 시험 수행. 이중 눈가림 기간이 끝나면, 92주간의 공개 라벨기 동안 이 약 50 mg을 매주 투여. - 1차 평가변수로 이중 눈가림 기간 동안 제12주째 ASAS40 달성 환자의 비율을 평가한 결과, 위약 대비 우월한 증상 개선을 보였음(위약군 : 엔브렐 투여군 = 15.74% : 32.38%, p=0.0062). 다수의 평가변수들도 위약 대비 유의한 개선을 보였음(ASAS20, ASAS5/6 등).

6.2.1. 검토의견

- 방사선학적으로 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

- 한국애브비(주)의 휴미라주와 비교 자료 제출