# 안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2014년 11월 25일

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

| | | | |
|---|---|---|---|
| ① 회 사 명 | 한국화이자제약㈜ | ② 문서번호 | 접수번호: 20140121204<br>접수일자: 2014.07.11. |
| ③ 제 품 명 | 엔브렐50밀리그램프리필드주<br>(에타너셉트) | ④ 구분 | 전문의약품, 수입,<br>기타의 조직세포의 치료 및 진단<br>(분류번호 : 439) |
| ⑤ 원료약품분량<br>(주성분) | 이 약 프리필드시린지(1.0 ml) 중<br>에타너셉트(별규) 50.0 밀리그램 | | |
| ⑥ 성 상 | 무색투명 또는 유백색내지 연한 황색의 액이 충전된 프리필드시린지 | | |
| ⑦ 신청효능·효과 | 1. 성인<br>1) 류마티스 관절염<br>- 메토트렉세이트를 포함한 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drugs)에 반응이 적절하지 않은 중등도에서 중증의 성인 활동성 류마티스 관절염에 단독 또는 메토트렉세이트와 병용투여<br>- 메토트렉세이트에 내약성이 없거나, 메토트렉세이트 치료를 지속하기 부적절한 경우 단독투여<br>- 이전에 메토트렉세이트로 치료받지 않은 중증의 활동성 및 진행성 류마티스 관절염<br>- 류마티스 관절염 환자에 단독 또는 메토트렉세이트와 병용투여시, X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연<br>2) 건선성 관절염<br>이전에 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 및 진행성 건선성 관절염<br>3) 축성 척추관절염<br>- 강직성 척추염 : 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 중증의 강직성 척추염<br>- 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<br>싸이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 전신 치료요법에 대해 반응이 없거나 금기이거나 내약성이 없는 중등도 또는 중증의 건선<br><br>**2. 소아**<br>1) 소아 특발성 관절염<br>- 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)<br>- 메토트렉세이트에 대한 반응이 적절하지 않거나 또는 내약성이 없는 12세 이상의 청소년의 건선성 관절염<br>- 기존 치료요법에 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 12세 이상의 청소년의 골부착부위염 관련 관절염 |
| ⑧ 신청용법·용량 | **1. 성인(18세 이상)**<br>1) 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 방사선상으로 확인되지 않는 축성 척추관절염<br>1회 25 mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50 mg을 주 1회 피하주사한다.<br><br>2) 건선<br>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.<br>이 약의 재투여가 필요한 경우, 투여기간에 대한 위의 지침을 따라야 하며, 1회 25 mg을 주 2회 피하주사하거나 1회 50 mg을 주 1회 피하주사한다.<br>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.<br><br>**2. 소아**<br>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.<br><br>1) 소아 특발성 관절염(2세~17세)<br>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 : 2007.12.12. |
| 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.<br>- 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