안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

허가일 : 2013년 8월 5일

담당자	연구관	과 장
송현	백경민	최영주

① 회 사 명	㈜ 한국얀센	② 문서번호	20120145079 (접수일 : 2013.03.26.)
③ 제 품 명	심퍼니오토인젝터50밀리그램 (골리무맙, 유전자재조합)	④ 구분	전문, 수입, 142
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 프리필드시린지(0.5ml) 중 골리무맙 50밀리그램 (숙주 : Sp2/0 세포)		
⑥ 성 상	무색~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 2) 기존에 메토트렉세이트로 치료받은 적이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 류마티스 관절염의 치료 3) X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연시키고 신체 활동기능을 향상시킴 **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 지연시키고 신체 활동기능을 향상시킴		

	3. 강직성 척추염 이 약은 다음과 같은 적응증에 투여한다. 1) 보편적인 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 강직성 척추염
⑧ 신청용법·용량	이 약의 투여는 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염을 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. 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. **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** 이 약 50 mg을 월 1회로 매월 정기적인 날짜에 피하주사한다. 현재까지의 자료를 바탕으로 보면 일반적으로 투여 12~14주 이내(3~4회 투여 후)에 임상 반응을 나타내는 것으로 보인다. 이 기간 내에 치료적 유익성을 보이지 않는 환자는 투여 지속 여부를 재고해야 한다. 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 mg 까지 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.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	냉장(2~8℃), 동결을 피할 것, 차광보관, 밀봉용기 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	2012년 08월 14일에 기허가 받은 심퍼니프리필드시린주50밀리그램(골리무맙, 유전자재조합)과 medical device만 다른 동일한 제품

⑪ 약리작용기전	사람 종양괴사인자 알파(TNFα)에 결합하여 TNFα의 생물학적 활성을 중화시키는 사람 면역글로불린 G1(IgG1) 단클론 항체
⑫ 국내외 사용현황	○한국 2012.4.14 품목허가[심퍼니프리필드시린지주50밀리그램(골리무맙, 유전자재조합)] ○미국 (FDA 2009.4.품목허가) ○유럽 (EMA 2009.10. 품목허가)
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 (식품의약품안전청 고시 제2013-2호, 2013.01.16.)
⑭ 검토결과	시정 적합
붙임 1. 시정사항 2. 안전성유효성 검토 요약 보고서	

붙임 1. 시정사항

- 심퍼니오토인젝터50밀리그램(골리무맙, 유전자재조합), (주)한국얀센

□ **성상**

무색에서 담황색 액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 투명 유리 프리필드시린지가 주입기에 장착된 제품이다.

□ **원료약품 및 그 분량**

<비공개>

□ **저장방법**

냉장(2~8℃), 동결을 피할 것, 차광보관, 밀봉용기

□ **포장단위**

1 주입기 내, 1 프리필드시린지(0.5 mL) x 제조원 포장단위

□ **기준및시험방법**

1. **성상 :** 이 약은 무색에서 담황색 액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 투명 유리 프리필드시린지가 주입기에 장착된 제품이다.

□ **효능·효과**

1. 류마티스 관절염

이 약은 메토트렉세이트와 병용하여 다음과 같은 적응증에 투여된다.

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 투여된다.

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. 강직성 척추염

이 약은 다음과 같은 적응증에 투여된다.

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

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 심각한 감염

- 이 약을 투여 받은 환자에서 결핵, 세균성 폐혈증, 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) 악성 종양

- 이 약을 포함한 종양괴사인자 알파(TNFα) 저해제를 투여 받은 어린이 및 청소년에서 림프종 및 다른 악성 종양이 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. 약물유해반응

이 약을 피하로 투여받은 2578명의 환자(류마티스 관절염 1600명, 건선성 관절염 394명, 강직성 척추염 353명 및 중증 지속성 천식 231명 포함)를 대상으로 실시한 임상 2, 3상 시험으로부터 안전성 데이터를 얻었다.

상기도 감염은 16주에 걸쳐 진행된 비교(혹은 대조) 3상 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 시험에서 대조군에서는 5.8%에서 보고된 것에 비하여 이 약 투여군에서는 7.2%에서 보고된 가장 흔한 약물유해반응이다. 가장 심각한 약물유해반응에는 패혈증, 폐렴, 결핵, 침습성 진균 및 기회성 감염을 포함한 심각한 감염과 탈수초 질환, 림프종, B형 간염 바이러스의 재활성화, 울혈성 심부전, 루프스 양 증후군과 같은 자가면역반응, 혈액질환이 포함된다(4. 일반적 주의 참조).

이 약의 투여에서 관찰된 약물유해반응을 표 1에 요약하였다. 약물유해반응은 기관계별 카테고리

내에서 다음과 같이 가장 빈번하게 발생하는 반응부터 기술하였다 : 매우 자주(10% 이상); 자주(1%~10% 미만); 때때로(0.1%~1% 미만); 드물게(0.01%~0.1% 미만); 매우 드물게(0.01% 미만); 빈도불명(현재의 자료로는 구체적인 빈도를 추정할 수 없음).

시판 후 조사에서 나타난 약물유해반응은 이 약의 전 세계적인 시판 후 사용으로부터 보고되었다. 그러나, 이러한 유해사례들은 불확실한 크기의 모집단으로부터 자발적으로 보고되었으므로, 항상 빈도를 신뢰성 있게 예측할 수 있거나 이 약의 노출에 대한 인과관계를 확립할 수 있는 것은 아니다.

표 1. 임상시험 및 시판 후 조사에서 관찰된 약물유해반응

감염 및 침습	
매우 자주	상기도 감염(코인두염, 인두염, 후두염 및 비염)
자주	세균성 감염(연조직염), 바이러스 감염(인플루엔자 및 헤르페스) 기관지염, 부비동염, 표재 진균감염
때때로	패혈성 쇼크, 패혈증. 결핵, 하기도 감염(폐렴), 기회감염(침습성 진균감염[히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증, 주폐포자충], 세균성, 비정형성 미코박테륨성 및 원충성), 고름집(농양), 신우신염, 세균성 관절염, 감염성 윤활낭염
드물게	B형 간염 재활성화
양성, 악성 및 명시되지 않은 신생물	
때때로	신생물 종양(피부암, 편평세포암종, 멜라노사이트반점)
드물게	림프종, 백혈병, 흑색종
빈도불명	소아악성종양*, 메르켈 세포 암종*
실험실적 검사	
자주	알라닌 아미노전이효소(ALT) 상승, 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 상승
때때로	호중구 감소
간담즙성장애(Hepatobiliary disorder)	
때때로	담석증, 간장애
혈액 및 림프계 장애	
자주	빈혈
때때로	백혈구 감소증, 혈소판 감소증
드물게	범혈구 감소증
빈도불명	빈혈(재생불량성빈혈)*
면역계 장애	
자주	알레르기성 반응(기관지경련, 과민반응, 두드러기), 자가항체 양성
드물게	심각한 전신적 과민반응(아나필락시스 반응), 유육종증, 혈관염(전신성)

내분비계 장애	
때때로	갑상선 장애(갑상선 저하증, 갑상선 항진증, 갑상선종)
대사성 및 영양관련 장애	
때때로	혈중 포도당 증가, 지질 증가
정신적 장애	
자주	우울증, 불면증
신경계 장애	
자주	어지러움, 지각(감각)이상, 두통
때때로	탈수초성 질환(중추 및 말초), 균형 장애, 미각부전
안구 장애	
때때로	시력장애(흐려 보임, 시력 감퇴), 결막염 눈 알레르기(안구 소양증, 안구 과민증)
심장 장애	
때때로	울혈성 심부전(새로운 발현 또는 악화), 부정맥, 허혈성 관상 동맥 질환
혈관 장애	
자주	고혈압
때때로	혈전증(심부정맥혈전증, 대동맥), 레이노드 현상, 홍조
호흡계, 흉부 및 종격동계 장애	
때때로	천식과 관련된 증상들(천명 및 기관지 과민증)
드물게	간질성 폐질환
위장관계 장애	
자주	변비, 소화불량, 위장관 및 복부 통증, 오심
때때로	위장관 염증성 질환(위염, 대장염) 역류성 식도염, 구내염
피부 및 피하조직 장애	
자주	탈모증, 피부염, 가려움증, 발진
때때로	건선(새로운 발현, 기존에 있던 건선의 악화, 손바닥/발바닥 및 고름물집(농포성)), 두드러기, 혈관염(피부)
드물게	피부 박리
근골격계 및 결합조직 장애	
드물게	루푸스양 증후군
신장 및 비뇨기계 장애	
때때로	방광 질환
드물게	신장애
생식계 및 유방 장애	
때때로	유방 질환, 월경 장애
전신장애 및 투여부위 상태	
자주	발열, 무기력증, 주사부위반응(주사부위 홍반, 두드러기, 경화, 통증, 타박상, 가려움, 자극, 지각(감각)이상), 회복 기능 손상, 가슴 불편감
상처, 중독, 시술 합병증	
때때로	뼈 골절
* 다른 종양괴사인자(TNF) 저해제에서는 관찰되었으나, 이 약에 대한 임상시험에서는 관찰되지 않았음.	

① 감염(4. 일반적 주의 참조)

16주 동안 진행되었던 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자에 대한 임상 3상 시험에서 상기도 감염은 가장 흔하게 보고되었던 이상반응이며, 이 약을 투여 받은 군의 7.2%[100인년당 발생률(95% 신뢰구간): 26.3(22.1, 31.2)]및 대조군의 5.8%[100인년당 발생률(95% 신뢰구간): 22.9 (16.6, 30.7)]에서 나타났다.

약 3년(중앙값)의 추적관찰 동안 상기도 감염의 100인년당 발생률(95% 신뢰구간)은 이 약 투여군에서 17.4건(16.4, 18.6)이었다.

16주 동안 진행되었던 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염에 대한 비교 임상 3상 시험에서 감염은 이 약을 투여 받은 군의 28.3%[100인년당 발생률(95% 신뢰구간) 128.0(118.3, 138.2)], 대조군의 24.7%[100인년당 발생률(95% 신뢰구간): 116.6(101.8, 132.9)]에서 나타났다. 약 3년간의 추적 관찰 기간 동안 이 약 투여군에서 감염의 100인년당 발생률(95% 신뢰구간)은 96.0건(93.5, 98.6)이었다.

16주 동안 진행되었던 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염에 대한 비교 임상 3상 시험에서 심각한 감염이 이 약을 투여 받은 군의 1.4%[100인년당 발생률(95% 신뢰구간): 5.7(3.8, 8.2)], 대조군의 1.3%[100인년당 발생률(95% 신뢰구간): 4.2(1.8, 8.2)]에서 나타났다. 16주 시험에서 이 약 100 mg 투여군의 심각한 감염의 발생률은 100인년당 발생률(95% 신뢰구간)이 7.4건(4.6, 11.1)이었고, 이 약 50 mg 투여군은 3.3건(1.3, 6.9), 위약 투여군은 4.2건(1.8, 8.2)이었다. 이 약 투여군에서 관찰된 심각한 감염은 패혈증, 폐렴, 연조직염, 고름집(농양), 침습성 진균감염, B형 간염 감염 및 결핵 등이 있었다. 류마티스 관절염의 임상 2상 시험과 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염의 임상 3상 시험에서 약 3년간의 추적 관찰 기간 동안 기회 감염 및 결핵을 포함한 심각한 감염의 발생률은 50 mg 보다 100 mg 투여군에서 더 높게 나타났다. 모든 심각한 감염에 대한 100인년당 발생률(95% 신뢰구간)은 이 약 100 mg을 투여 받은 군에서 5.1건(4.4, 5.9), 이 약 50 mg 투여 받은 군에서 3.0건(2.4, 3.8)이었다.

② 악성종양

림프종

임상 2b, 3상 시험의 대조 기간 및 약 3년간의 추적 관찰 기간 중 이 약을 투여 받은 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자에서의 림프종 발생률은 일반인에서의 예상치보다 높았다. 약 3년의 중앙값을 둔 추적 관찰 기간 동안 50 mg 투여군보다 100 mg 투여군에

서 림프종 발생률이 더 높게 나타났다. 림프종은 7명의 환자에서 발병하였다. 50 mg 투여군에서 1 명[100인년당 발생률(95% 신뢰구간): 0.04건(0.00, 0.24)], 100 mg 투여군에서 6명[100인년당 발생률(95% 신뢰구간): 0.18건(0.06, 0.38)], 위약군에서 0건(0.00, 0.84)이 각각 발병하였다. 이러한 결과는 유해사례의 규모가 작았다는 점과 임상 3상 시험의 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 임상 2상 시험에서 나타났다.

림프종외의 악성종양

류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염에 대한 임상 2b, 3상 시험 중 대조 기간 및 약 3년간의 추적 관찰 기간 동안 림프종 외의 악성종양 발생률(비흑색종 피부암은 제외)은 이 약을 투여 받은 군과 대조군 간에 유사하게 나타났다.

류마티스 관절염의 임상 2b, 3상 시험에서 약 3년간의 추적 관찰 기간 중 33명이 비흑색종 피부암이 진단받았다. 위약군에서 5명, 이 약 50 mg에서 10명, 100 mg에서 18명이 발병하였고 이 질환의 100인년당 발생률(95% 신뢰구간)은 전체 이 약 투여군에서 0.49건(0.33, 0.71), 위약군에서 1.40건(0.46, 3.28)이었다.

또한 류마티스 관절염에 대한 임상 2b, 3상 시험의 약 3년간의 추적 관찰 기간 동안 비흑색종 피부암 및 림프종외의 악성종양은 34명의 피험자들에서 발병하였다. 위약군에서는 2명, 이약 50 mg 투여군에서 18명, 100 mg 투여군에서는 14명이 발병하였고, 100인년당 발생률(95% 신뢰구간)은 전체 이 약 투여군에서 0.56건(0.38, 0.79), 위약군에서 0.56건(0.07, 2.02)이었다.

천식 임상시험에서 보고된 사례

52주간 진행된 중증 지속성 천식 환자들이 포함된 탐색적 임상시험에서 부하 용량으로 각 투여군 용량의 150%를 투여하고 이 후 매 4주마다 200 mg, 100 mg 또는 50 mg를 피하로 투여하였다. 전체 이 약 투여군(230명) 중 8명에게 악성종양이 발생하였고 위약군(79명)에서는 한 명도 발생하지 않았다. 림프종은 1명, 비흑생종 피부암 2명, 다른 종류의 악성종양이 5명에서 발생하였다. 악성종양의 종류에 관하여 특정한 분류는 하지 않았다.

위약 대조 기간 중 이 약 투여군의 전체 악성종양의 100인년당 발생률(95% 신뢰구간)은 3.19건(1.38, 6.28)이었다. 이 약 투여군에서 림프종의 100인년당 발생률(95% 신뢰구간)은 0.40건(0.01, 2.20)이였고 비흑색종 피부암은 0.79건(0.10, 2.86), 다른 악성 종양은 1.99건(0.64, 4.63)이었다. 위약군에서 이런 악성종양들의 100인년당 발생률(95% 신뢰구간)은 0.00(0.00,

2.94)이었다. 악성종양은 대조군보다 이 약 투여군에서 더 많이 보고되었다. 천식 환자군에 대한 이러한 결과의 유의성은 알려지지 않았다.

③ 탈수초성 질환 (4. 일반적 주의 참조)

류마티스 관절염에 대한 임상 2상 시험과 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염에 대한 임상 3상 시험에서 약 3년간의 추적 관찰 결과 탈수초성 질환의 발생률은 50 mg 투여군보다 100 mg 투여군에서 더 높게 나타났다.

④ 간 효소 상승

종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여 받은 환자들에서 급성 간 부전을 포함한 중증 간 부작용이 보고되었다.

16주 동안 진행되었던 류마티스 관절염, 건선성 관절염에 대한 임상 3상 시험 중 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 경미한 상승(>1, < 3× ULN : 정상 상한치를 초과하되 3배 미만)이 이 약을 투여 받은 군과 대조군 간에 유사한 비율로 보고되었다(22.1%～27.4%). 강직성 척추염에 대한 임상시험에서는 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 경미한 상승이 대조군(3.9%)보다 이 약을 투여 받은 군(25.6%)에서 더 높은 비율로 보고되었다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염에 대한 임상 3상 시험에서 약 3년간의 추적 관찰 기간 동안 알라닌 아미노전이효소(ALT) 경미한 상승은 이 약 투여군과 대조군 간에 유사하게 나타났다. 강직성 척추염 피험자에서는 이 약 투여군에서 알라닌 아미노전이효소(ALT) 경미한 상승이 대조군보다 많이 발생하였다.

16주간의 류마티스 관절염, 강직성 척추염 임상시험에서 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 정상 상한치 대비 5배 이상의 상승이 때때로 나타났고, 대조군(0.0%)에 비해 이 약 투여군(0.4%～0.9%)에서 더 높게 나타났다. 그러나 건선성 관절염 피험자에서는 이러한 경향이 관찰되지 않았다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염에 대한 3상 시험에서 약 3년간의 추적 관찰 기간 동안 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 정상 상한치 대비 5배 이상의 상승은 이 약 투여군과 위약군 모두에서 유사하였다. 일반적으로 이러한 간 효소 상승은 증상을 동반하지 않았고 이 약을 계속 투여하거나 중지할 경우 또는 병용약물을 변경하였을 때 비정상 수치가 감소하거나 해결되었다.

류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염에 대한 임상 2상, 3상 시험에서 이전에 간 장애를 가지고 있었고 이 약을 투여한 한 명의 피험자에서 황달을 동반하는 치명적인 비감염성 간염이 발병하였다. 이에 대한 이 약의 기여 또는 악화 요인으로서의 역할은 배제할 수 없

다. 3상 시험에서 많은 환자들이 간 효소의 상승을 일으키는 약물을 복용하고 있었기 때문에 이 약과 간 효소 상승 간의 관계는 명확하지 않다.

⑤ 주사부위반응

16주 동안 진행되었던 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염에 대한 임상 3상 시험에서 주사부위반응은 이 약을 투여군에서 5.8%, 대조군에서 2.2% 가 나타났다. 이 약에 대한 항체는 주사 부위 반응의 위험성을 증가시킬 수 있다. 대다수의 주사부위반응은 경증 및 중등도였고, 가장 빈번하게 나타난 소견은 주사부위 홍반이었다. 주사 부위 반응은 일반적으로 약물의 투여 중지를 필요로 하지는 않았다.

류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 중증 지속성 천식에 대한 비교 임상 2, 3상 시험에서 아나필락시스 반응은 이 약을 투여받은 군에서 발생하지 않았다.

⑥ 항 핵항체(antinuclear antibodies, ANA)/항 이중나선 DNA(dsDNA) 항체

종양괴사인자(TNF) 저해제의 투여는 자가 항체의 형성 및 드물게 루푸스 유사증후군의 발생과 연관되어 있다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염에 대한 임상 3상 시험 중 1년간의 추적기간에서 이 약을 투여 받은 군의 4.0%, 대조군의 2.6%에서 기저치와 비교할 때 새로운 ANA-양성(1:160 역가 이상)이 나타났다. 기저치에서 항-dsDNA가 음성으로 나타났던 환자들을 대상으로 1년간 추적 관찰하였을 때 항-dsDNA 항체는 때때로 나타났다.

⑦ 면역원성

이 약에 대한 항체는 52주간 진행된 류마티스 관절염, 건선성 관절염과 강직성 척추염에 대한 임상 3상 시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 5%에서 검출되었다. 유사한 비율이 이 3개의 적응증에서 각각 관찰되었다. 이 약을 메토트렉세이트와 함께 투여 받은 환자들은 메토트렉세이트 없이 이 약만 투여 받은 환자들보다 이 약에 대한 항체 수치가 낮았다(각각 약 3%, 8%). 임상 2, 3상 시험에서 이 약에 대하여 양성 항체 반응을 보인 환자들은 대부분 세포 기반 분석에 의한 측정에 따라서 이 약에 대한 중화 항체를 가진다고 판정되었다. 소수의 환자들이 이 약에 대한 항체에 대하여 양성 반응을 보인 것은 이 약에 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 이 약에 대한 항체에 양성 반응을 보인 것으로 판명되는 환자들의 퍼센트를 반영한다. 추가적인

분석에서 항체양성의 발현율은 검체 채취, 검체 시점, 병용 약제와 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.

4. 일반적 주의

1) 감염

이 약을 투여 받는 환자들은 입원이나 사망에 이르는 다양한 기관계와 부위에 관련한 심각한 감염 발생이 증가하는 위험이 증가한다. 이 약을 포함한 종양괴사인자(TNF) 저해제 투여환자에서 세균성(패혈증 및 폐렴을 포함), 마이코박테리아(결핵), 사망을 포함한 침습성 진균 및 기회감염이 보고되었다. 이러한 중대한 감염 중 일부는 기저질환에 더해서 면역억제요법을 병용 투여 받아 감염이 쉽게 일어날 수 있는 환자에게서 나타났다. 히스토플라스마증, 콕시디오이데스 진균증 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 이 약의 요법을 시작하기 전에 이 약 치료의 유익성 및 위험성을 반드시 신중하게 고려하여야 한다. 국소적 질환보다는 파종성 질환에 걸린 환자가 더 빈번하게 나타났다. 종양괴사인자(TNF) 저해제와 아바타셉트 또는 아나킨라의 병용 요법은 심각한 감염의 높은 위험성과 연관되어 있었다. 따라서 이 약과 다른 생물학적제제 등과의 병용 투여는 추천되지 않는다. 이 약은 임상적으로 중요한 활성 감염 환자에게 투여해서는 안된다. 코르티코스테로이드 또는 메토트렉세이트와 같은 면역억제제를 병용투여 받고 다른 질환을 가진 환자들은 더 높은 감염의 위험에 있을 수 있다. 만성 감염이 있거나 재발된 감염의 병력이 있는 환자에게 이 약의 투여를 고려할 때에는 반드시 주의를 기울여야 한다. 환자는 감염에 대한 잠재적 위험인자에의 노출에 대해 적절하게 조언을 받고 피하여야 한다. 환자가 이 약을 투여 받는 동안이나 치료 이후 결핵을 포함한 감염들의 증상이나 증후의 발생을 면밀하게 관찰해야 한다. 이 약은 소실되는 데에 5개월까지 걸리기 때문에 이 기간 동안에 지속적으로 관찰해야 한다. 환자에게서 심각한 감염, 기회 감염, 또는 패혈증이 발생하면 이 약을 중단해야 한다. 이 약을 투여 받는 동안 새로운 감염이 발생하면 면밀한 관찰을 해야 하며 면역이 약화된 환자를 위한 적절한 진단이 신속하고 완전하게 실시해야 한다. 또한 적절한 항미생물학적 또는 항진균 치료가 증상이 조절될 때까지 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. 이 약으로 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 결핵이나 가능한 과거의 결핵에 접촉과 과거와 현재의 면역 억제 치료를 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 이 약의 치료를 시작해서는 안 된다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 잠복 결핵 감염 치료를 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 이 약으로 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, 이 약으로 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.

이 약을 투여 받은 환자(치료 시작 전 잠복 결핵 감염에 음성결과가 나타난 환자를 포함)에 대해서는, 이 약으로 치료하는 동안이나 치료 후 활성 결핵의 징후 및 증상 여부에 대해 면밀하게 모니터링하여야 한다. 특별히 환자가 최근에 결핵의 유병율이 높은 국가를 여행하였거나 또는 활성 결핵을 가진 사람과 가깝게 접촉하였을 때 이 약을 투여하는 동안에 새로운 감염이 발병된 환자에게서 결핵을 심각하게 고려해야 한다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염에 대한 대조 임상 2, 3상 시험에서 활성 결핵의 발생률은 이 약을 투여한 군(2347명)에서 100인년당 0.23건이었고 대조군(674명)에서는 0건이었다. 결핵의 경우 폐와 폐외결핵을 포함하였다. 대다수의 결핵들은 결핵의 유병율이 높은 국가들에서 발생하였다.

3) 침습성 진균 감염

이 약을 투여 받은 환자들이 진균이 유행하는 지역에 거주하거나 여행하게 되었을 때 그 환자들에게서 중대한 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. 이 환자들에게 경험적인 진균 치료를 수행할지 여부는 침습성 진균감염에 대한 치료와 진단의 전문가인 의사와의 상담을 통하여 여러 진균 감염과 항진균 치료로 인한 위험인자들을 고려하여 가능할 때에 이루어져야 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. 이 약을 포함한 면역억제제 치료를 시작하기 전에는 B형간염 바이러스(HBV) 감염여부를 반드시 검사하여야 한다. B형간염 표면 항원에 대하여 양성 반응이 나타난 환자는 B형간염 치료 전문의의 자문을 받는 것이 권장된다. HBV 보균자에 대하여 이 약을 포함한 종양괴사인자(TNF) 저해제를 처방하기 이전에 치료의 유익성과 위험성을 고려해야 한다. B형간염의 만성 보균자이면서 종양괴사인자(TNF) 저해제 치료가 필요한 환자는 치료를 시작하기 전, 치료하는 동안 및 이 약의 치료를 중단한 후 수 개월간 반드시 적절하게 활성 B형간염 바이러스(HBV) 감염의 임상적이고 실험실적인 증상에 대하여 평가받고 모니터링을 해야 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. 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, 백혈

병 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 유해사례로 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

이 약을 포함한 모든 종양괴사인자(TNF) 저해제의 임상시험의 대조 기간 중 림프종은 종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여 받은 군이 대조군에 비해 더 많이 관찰되었다. 이 약에 대한 임상 2, 3상 시험에서 이 약 투여군에서 림프종의 발생률은 일반인에서의 예상치보다 높았다. 시판 후 유해사례 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.

백혈병

류마티스 관절염과 다른 적응증에 대한 종양괴사인자(TNF) 저해제의 시판 후 사용에서 급성 및 만성 백혈병 사례가 보고되었다. 종양괴사인자(TNF) 저해제 치료를 받지 않은 경우에도, 류마티

스 관절염 환자에서 백혈병이 발생할 수 있는 위험성이 일반인보다 (약 2배) 더 높을 수 있다.

림프종외의 악성종양

이 약을 투여한 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염에 대한 임상 2, 3상 시험의 중 대조 기간 중 비림프종 악성종양(비흑색종 피부암은 제외)의 발생률은 이 약을 투여 받은 군과 대조군에서 유사하게 나타났다.

중증 지속성 천식 환자에서 이 약의 사용을 평가한 탐색적 임상시험에서 악성종양은 대조군보다 이 약을 투여 받은 군에서 더 많이 보고되었다. (3. 약물유해반응 참고). 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 이 약을 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 연구에서 대조군과 대비하여 종양괴사인자(TNF) 저해제(인플릭시맵) 투여군에서 악성종양은 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.

피부암

이 약을 포함한, 종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여 받은 환자에게서 흑색종이 보고되었다. 메르켈세포 암종이 다른 종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여 받은 환자에게서 보고되었다(3. 약물유해반응 참고). 특히 피부암에 위험인자를 갖는 모든 환자에 있어서, 주기적인 피부 검사가 권장된다.

6) 울혈성 심부전(CHF)

울혈성 심부전이 새로이 발현되거나 악화되었던 사례들이 이 약을 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 악화되거나 사망률이 증

가하였다. 이 약은 울혈성 심부전(CHF) 환자를 대상으로 연구되지 않았다. 심부전 환자에게 이 약을 사용할 때에는 반드시 주의를 기울여야 한다. 심부전 환자에게 이 약을 투여하기로 결정하였다면 치료를 실시하는 동안 반드시 면밀하게 모니터링 해야 하며 심부전의 증상이 악화되거나 새로 나타나는 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

7) 신경계 반응

종양괴사인자(TNF) 저해제의 사용은 다발성 경화증(MS)을 포함한 중추신경계 탈수초성 질환, 길랑-바레 증후군을 포함한 말초신경계 탈수초성 질환의 임상증상 및/또는 방사선학적 검사 결과의 새로운 발현 혹은 악화와 관련이 있었다. 중심성 탈수초, 다발성 경화증(MS), 시신경염, 말초 탈수초성 다발성 신경병증의 사례들은 이 약으로 치료 받는 환자들에서는 드물게 보고되었다.

의사는 이러한 중추 또는 말초 신경계 탈수초성 질환을 가진 환자에게 이 약을 포함한 종양괴사인자(TNF) 저해제의 투여를 고려할 경우 유익성과 위험성을 고려하여 반드시 주의를 기울여야 한다. 만약, 이러한 질환이 발생하면 이 약의 중단을 반드시 고려해야 한다.

8) 이 약과 아나킨라의 병용투여

임상시험에서 다른 종양괴사인자(TNF) 저해제(에타너셉트)와 아나킨라를 병용투여 시 중대한 감염과 호중구 감소증이 발생하였고, 종양괴사인자(TNF) 저해제 단독요법에 비하여 부가적인 임상적 편익은 없었다. 이러한 병용투여 시 나타나는 유해사례의 특성상 아나킨라와 다른 종양괴사인자(TNF) 저해제를 병용하는 경우에도 유사한 독성이 나타날 수 있으므로 이 약과 아나킨라의 병용투여는 권장되지 않는다.

9) 이 약과 아바타셉트의 병용투여

임상시험에서 종양괴사인자(TNF) 저해제와 아바타셉트의 병용 투여 시 종양괴사인자(TNF) 저해제 단독투여보다 중대한 감염을 포함한 감염의 위험성이 증가하였고, 임상적 편익은 증가하지 않았다. 종양괴사인자(TNF) 저해제와 아바타셉트의 병용투여에서 나타나는 유해사례의 특성으로 인하여, 이 약과 아바타셉트의 병용투여는 권장되지 않는다.

10) 이 약과 다른 생물학적제제 등(Biological therapeutics)과의 병용투여

이 약과 동일한 조건으로 치료에 사용되는 다른 생물학적제제 등과 이 약의 병용투여에 대한

정보는 불충분하다. 감염의 위험성을 증가시킬 수 있는 가능성이 있으므로, 이 약과 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

이 약을 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 이 약의 투여 중지를 고려해야 한다. 현재 또는 과거에 유의한 혈구 감소증의 병력이 있었던 환자에게 이 약을 투여할 때에는 반드시 주의를 기울여야 한다.

13) 백신 접종

이 약을 투여 받은 환자는 생백신을 제외하고는 병용백신을 동시에 접종받을 수 있다. 이 약을 투여 받은 환자에게 생백신을 투여한 경우 나타나는 백신 접종에 대한 반응이나 감염위험 또는 전염에 대한 자료는 없다. 건선성 관절염 환자에 대한 임상 3상 시험에서 폐렴구균 다당류 백신에 대한 항체 역가가 2배 이상 증가하는 적절한 면역반응이 이 약을 투여한 군 및 위약 투여군에서 유사하게 나타났다. 이 약을 투여한 군 및 위약군 모두 메토트렉세이트를 병용하지 않은 피험자에 비해 메토트렉세이트를 병용한 피험자가 폐렴구균 백신에 대한 반응이 낮았다. 이 자료를 통하여 이 약이 폐렴구균 백신에 대한 체액성 면역반응을 저해하지 않는다고 볼 수 있다.

14) 알러지반응

라텍스 감수성

프리필드시린지/주입기(오토인젝터) 내의 시린지 위에 있는 주사침 덮개는 라텍스가 포함된 건조 천연 고무로 제조되었으므로, 라텍스에 민감한 환자에서 과민성 반응이 유발될 수 있다.

과민반응

시판 후 경험에서, (아나필락시스 반응이 포함된) 중대한 전신적 과민 반응이 이 약을 투여한 후에 보고되었다. 이 반응들 중 일부는 이 약의 최초 투여 이후에 발생하였다. 만약, 아나필락시스 반응이나 다른 중대한 알러지 반응이 일어나면, 반드시 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 실시해야 한다.

15) 운전 및 기계조작

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

16) 신장 및 간 손상

이 약에 대해 신장 또는 간기능 장애 환자를 대상으로 한 연구는 실시된 바가 없다. 이러한 환자에 대한 권장 용량은 없다. 이 약이 간장애 환자에게 사용할 때 주의하여 사용해야 한다.

17) 수술

이 약으로 치료 받은 환자에서의 관절 성형술을 포함한 수술 경험에 대한 안전성 경험은 제한적이다. 수술 계획이 있다면 이 약의 반감기가 길다는 사실을 고려해야 한다. 이 약으로 투여받는 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 이 약을 포함하여 종양괴사인자(TNF) 저해제가 감염에 대한 숙주 방어와 악성종양에 영향을 미칠 수 있는 가능성이 있다.

19) 자가 면역 과정

종양괴사인자(TNF) 저해제 치료에 의해 유발되는 종양괴사인자 알파 (TNFα)의 상대적인 결핍은 자가 면역 과정의 시작을 유발할 수 있다. 만일 환자에게 이 약 치료 이후에 루푸스 같은 증상이 발병하고 항 dsDNA 항체 양성이 나타나면 이 약의 투여는 중단되어야 한다.

5. 상호작용

상호작용 시험은 실시되지 않았다.

1) 다른 생물학적제제 등과의 병용투여

이 약과 동일한 조건으로 치료에 사용되는 아나킨라, 아바타셉트를 포함하는 다른 생물학적제제 등과 이 약의 병용은 권장되지 않는다. (4. 일반적 주의 참조)

2) 생백신

생백신은 이 약과 병용하여서는 안 된다. (4. 일반적 주의 참조) 임신 기간 동안에 이 약을 투여 받은 임부가 출산한 유아는 6개월까지 감염 증가의 위험성이 있을 수 있다. 자궁 내에서 이 약에 노출되었던 유아에게 생백신을 투여하는 것은 산모가 임신 기간 동안에 마지막으로 이 약을 투여한 시점으로부터 6개월까지 권장되지 않는다.

3) 메토트렉세이트

류마티스 관절염의 치료에서 이 약은 메토트렉세이트와 함께 병용 투여해야 한다. 메토트렉세이트와의 병용 투여의 여부는 건선성 관절염과 강직성 척추염의 치료에서 이 약의 효능과 안전성에 영향을 주지 않는 것으로 보여졌다. 이 약은 건선성 관절염과 강직성 척추염의 치료에서 메토트렉세이트 없이 사용될 수 있다. 이 약과 메토트렉세이트를 류마티스 관절염, 건선성 관절염 또는 강직성 척추염 환자에게 병용하였을 때, 이 약의 항정상태(Steady-State)에서 최저 혈중농도가 높아졌으나, 이로 인해 이 약 또는 메토트렉세이트의 용량 조절이 필요하지는 않다.

4) 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염을 위한 생물학적제제 등

심각한 감염의 증가하는 위험성은 아무 유익성 없이 다른 종양괴사인자(TNF) 저해제들이 아나킨라 또는 아바타셉트와 병용투여된 류마티스 관절염 임상 연구에서 관찰되었다. 따라서 아나킨라 또는 아바타셉트와 이 약의 병용 투여는 권장되지 않는다. 리투시맙 투여 이후 종양괴사인자(TNF) 저해제를 연달아 투여하는 류마티스 관절염 환자에서 심각한 감염의 더 높은 비율이 관찰되었다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염를 치료하는데 승인받은 다른 생물학적제제 등과 이 약의 병용 투여를 권장하기 위한 정보는 불충분하다.

5) Cytochrome P450 기질

만성 염증이 발생한 동안에 사이토카인(예, TNF α) 수치의 증가로 인해 CYP450 효소 형성이

억제될 수 있다. 따라서 사이토카인 활성을 억제하는 분자, 즉 이 약이 CYP450 효소 형성을 정상화시킬 수 있다는 것이 예측된다. 좁은 치료 범위를 가지는 CYP450 기질로 치료 받는 환자들에서 이 약의 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.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약을 임부에게 투여한 충분한 자료는 없다. 이 약은 종양괴사인자(TNF)의 저해 때문에 임신 중에 투여된 신생아의 정상 면역 반응에 영향을 미칠 수 있다.

동물 시험에서 임신, 배아/태아 발생, 분만 또는 출생 후 발생에 대한 직접적 또는 간접적인 유해한 효과는 나타나지 않았다. 그러나 동물 생식 및 발생에 대한 연구가 항상 인간 반응에 대하여 예측적인 것은 아니므로 이 약이 임부에게 투여할 경우 치명적인 위험을 유발하거나, 생식능력에 영향을 줄 수 있을 지는 알려진 바가 없다.

임부에 대한 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 이 약은 반드시 확실하게 필요한 경우에만 임부에게 투여해야 한다. 임신할 가능성이 있는 여성의 경우, 이 약으로 치료하는 동안 임신이 되지 않도록 반드시 상담을 받거나, 적절한 피임약을 사용해야 하고 이 약의 마지막 투여 이후 최소한 6개월 간 피임약의 사용을 지속해야한다.

IgG 항체는 임신 중에 태반을 통과하고, 임신 중에 이 항체를 투여 받은 환자에서 태어난 영아의 혈청에서 6개월까지 검출되었다. 이 약은 IgG 항체이므로, 이 약을 투여한 환자로부터 태어난 영아는 최대 6개월까지 감염의 위험성이 증가할 수 있다. 그러므로, 이러한 자궁 내에서 이 약에게 노출되었던 영아에게 생백신을 투여할 때는 산모에게 마지막으로 이 약을 투여한 이후 6개월까지 주의를 기울여야 한다. (4. 일반적 주의 12) 백신 접종항 참조)

2) 수유부

이 약은 원숭이에서 모유 중으로 분비되고, 사람 면역글로불린이 모유 중으로 분비되기 때문에 이 약을 투여하는 동안 또는 마지막 투여 이후 6개월까지 수유를 해서는 안된다.

원숭이에서 출생전후 발생시험 결과 이 약은 임신 및 수유 중 피하로 투여하였을 때 모유 중에서 모체 혈청 농도의 약 400배 미만(400-fold lower than)의 수준으로 검출되었다.

3) 수태능

이 약의 수태능에 대한 동물 시험은 실시되지 않았다. 생쥐 종양괴사인자 알파(TNFα)의 기능적

활성을 선택적으로 저해하는 유사 항체를 이용한 생쥐 수태능 시험에서 수태능에 대한 영향은 보이지 않았다.

7. 어린이 및 청소년(만 18세 미만)에 대한 투여

안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분치 않으므로, 이 약을 만 18세 미만의 어린이 및 청소년에게 사용하는 것은 권장되지 않는다. 어린이 및 청소년 환자를 대상으로 이 약에 대한 특정 연구는 실시된 바가 없다.

8. 고령자(만 65세 이상)에 대한 투여

류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 환자에 대한 임상 3상 시험에서 유해사례, 중대한 유해사례, 중대한 감염은 이 약을 투여 받은 65세 이상의 고령 환자(N=155)에서 젊은 환자들과 비교할 때 전반적으로 차이가 없었다. 일반적으로 고령군에서의 감염 발생률이 더 높으므로, 고령자에게 이 약을 투여할 때에는 반드시 주의를 기울여야 한다. 고령자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

9. 부형제

이 약은 소르비톨(E420)을 함유한다. 과당내성의 흔하지 않은 유전적 문제를 가진 환자는 이 약을 사용하면 안 된다.

10. 과량투여시의 처치

임상시험에서 10㎎/㎏까지 단회 정맥 투여하였을 때, 용량제한독성이 나타나지 않았다. 임상시험에서 가장 체중이 무거운 환자가 100 ㎏이였으며 이 약 1,000 ㎎ 단회 정맥 투여를 받았다. 이 약의 과량 투여에 대한 연구는 없었다. 과량투여 시에는 환자에게 유해사례의 징후 또는 증상이 있는지 모니터링하고, 즉시 적절한 대증치료를 실시하는 것이 권장된다.

11. 적용상의 주의

이 약의 투여에 대한 전반적인 지침은 첨부문서에 따른다. 환자들이 첨부문서에 따라 처방받은 전량을 투여 받을 수 있도록 지도하여야 한다.

•투여를 놓친 경우

만일 환자가 이 약을 계획된 날짜에 투여하는 것을 잊었을 경우, 놓친 용량은 환자가 기억하

는대로 바로 투여해야 한다. 환자가 놓친 용량을 만회하기 위해 2배 용량을 투여하지 않도록 지도해야 한다.

- 만일 투여용량을 놓친 기간이 2주 미만이면, 놓친 용량을 투여하고 이후 원래 정해진 월주기를 유지한다.
- 만일 투여용량을 놓친 기간이 2주 이상이면, 놓친 용량을 투여하고 그 날짜부터 새로운 월주기를 시작해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 적합성 시험을 실시하지 않았으므로 이 약은 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.
2) 냉장(2~8℃) 보관한다. 냉동시키거나 흔들지 않는다.
3) 외부포장 안에 프리필드시린지/주입기(오토인젝터)를 보관하여 차광시킨다.
4) 적절한 투여를 위하여 피하 투여하기 30분전부터 이 약을 실온에서 보관할 수 있다. 다른 방식으로 이 약을 따뜻하게 해서는 안 된다. 투여하기 전에 입자와 변색에 대해 육안으로 검사해야 한다. 이 약이 만일 변색되었거나 뿌옇거나 외부 입자가 있으면 사용해서는 안 된다. 프리필드시린지/주입기(오토인젝터) 안에 있는 잔여물은 사용해서는 안 된다.
5) 프리필드시린지의 주사침 마개는 마른 천연 고무(라텍스의 일종)를 함유하고 있다. 라텍스에 민감한 사람은 이를 취급하지 말아야 한다. 주사부위는 교대로 바꿔야 하며 피부가 따갑거나 멍이 있거나 붉거나 또는 딱딱한 부위에는 투여해서는 안 된다.
6) 사용되지 않은 제품이나 폐기물은 관련규정에 따라 처리하여야 한다.
7) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

13. 기타

1) 기존에 3개 이상의 종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여하였음에도 불구하고 불충분한 반응을 보였던 류마티스 관절염 환자에 대한 유효성은 확립되지 않았다.

2) 기존에 질환완화약제(DMARD) 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 활성 건선성 관절염 환자에 대하여 구조적 손상을 평가한 임상시험 결과를 하위그룹별로 나누어 분석한 결과 다관절 대칭형을 제외한 다른 하위그룹에서 유의한 차이를 보여주지 못했다.

붙임 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 (식품의약품안전청고시 제2013-2호, 2013.01.16.)
제6조, 제23조 제1항, [별표 1] II. 자료제출의약품 9. 기타 따로 분류되지 않은 의약품

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)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	x	○	x	x	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○
면제사유	· 기 허가 제품에 외부 주입기를 부착한 신규 제품으로 실제 원료의약품과 완제의약품에는 변경이 없음 · 따라서 3. 가. 3), 4. 가, 다, 라 및 5. 라의 자료는 기 허가 시 검토된 자료를 근거로 면제함																																			

○ **제출자료 목록**

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조 결정, 물리화학적 성질에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 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 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합적 검토의견]

• 이 약은 기허가된 2012.08.14.에 허가 받은 심퍼니프리필드시린지주50밀리그램(골리무맙, 유전자재조합)과 medical device만 다른 동일한 제품으로, 신청한 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항과 관련한 제출 자료는 기허가된 제품과 동일함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 이 약은 TNF 알파 저해제로 분류됨. TNF의 발현 증가는 건선성 관절염 및 강직성 척추염과 같은 척추 관절병증 뿐 아니라 류마티스 관절염과 같은 만성 염증성 질환과도 관련이 있으며, 이들 질병의 특징인 관절 염증과 구조적 손상의 중요한 매개인자임. 본제는 사람 TNFα의 수용성 및 transmembrane 형태와 친화성이 높고 안정한 복합체를 형성하여 TNF가 그 수용체에 결합하는 것을 막는 사람 단클론항체임. TNFα에 본 제제가 결합하면 TNFα 역가가 효과적으로 중화되기 때문에, 과도한 TNFα에 의해 유발되는 유해한 효과들이 예방될 수 있을 것임.
- 심퍼니오토인젝터주50밀리그램(골리무맙,유전자재조합)은 2012.08.14.에 허가 받은 심퍼니프리필드시린지주50밀리그램(골리무맙, 유전자재조합)과 medical device만 다른 동일한 제품임.
  즉, 1차 포장은 프리필드시린지로 동일하나, 2차 포장인 medical device가 심퍼니주사는 UltraSafe, 심퍼니오토인젝터주는 AutoInjector의 차이만 존재함. 즉, 허가 받은 심퍼니주사50밀리그램과 모든 심사 자료가 동일하며, 신청하는 허가사항 또한 제품명과 제조방법 중 조립 부분의 일부 사항을 제외하고는 차이가 없음.
- 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항에 대한 신청사항 및 제출자료는 동일하며, 이에 따른 심퍼니오토인젝터주50밀리그램(골리무맙, 유전자재조합)의 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 검토의견도 동일함.

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

• 이 약의 주성분인 골리무맙은 사람 종양괴사인자 알파(Tumor necrosis factor alpha, TNFα)에 결합하는 fully human IgG1λ 단클론항체로, Sp2/0 세포를 이용하여 생산됨. 벨리무맙은 TNFα가 수용체에 결합하는 것을 방지하여 그 활성을 중화시키는 면역조절제임.

• 완제의약품은 기허가 심퍼니프리필드시린지주와 1차 용기(primary container) 시스템까지 동일하나, 피하 자가 투여를 돕기 위한 펜타입의 주입기가 장착된 제형임. 1회용 제품으로 1 프리필드시린지(0.5 mL) 당 50 mg의 주성분이 포함되어 있음.

• 원료의약품 및 완제의약품의 제조소 및 제조공정도 기허가 심퍼니프리필드시린지주와 동일하며, 주입기 장착 공정 및 라벨링 공정만 차이를 보임. 주입기 장착 공정 및 공정관리 시스템, 공정 밸리데이션에 대한 자료가 제출되었음.

3 안정성에 관한 자료

- 원료의약품은 -40℃ 이하가 권장 보관조건으로 사용기간 36개월로, 기허가 품목의 허가사항 적용
- 완제의약품은 2~8 ℃가 권장 보관조건으로 사용기간 24개월이 신청되었으며, 기존 원료 제조원의 원료의약품으로 제조된 상업용 생산규모 배치의 36개월 장기보존시험자료 및 추가된 원료 제조소에서 생산된 원료의약품 배치로 제조된 상업용 생산규모 배치의 18개월 장기보존시험자료를 근거로 인정하였음.

4. 독성에 관한 자료

- Cynomolgus monkey를 이용한 독성시험 결과, 주2회 SC 및 주1회 IV 50mg/kg 까지 내성이 좋은 편이었음. 생식발생독성 결과, 본 제제는 태반을 통과하여 태자가 노출됨. 반복투여독성 및 생식발생독성시험, 국소내성시험의 일부로 면역원성 시험이 수행되었음.

•상세시험 요약표 첨부

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	시험결과
반복 투여 독성	C.monkey	SC	6개월(주2회,26주) + 회복기 12주	0, 25,50	Y	• NOAEL 50mg/kg • 약동학 - 반감기 14~16일 • 면역원성(항원성시험 결과 참조) - 저용량 1마리, 대조군 2마리
	C.monkey	IV	1개월(주1회, 3주) 회복기 37일	10,50	Y	• NOAEL 50mg/kg이상 (내성 좋은 편) • 면역원성: 10mg/kg 투여군에서 4/10마리가 항체 생성으로 인하여 serum 골리무맙 빨리 제거됨. • 반감기 짧은 편 (2~4일) • 초기 비임상시험에서는 반감기 짧은 편이었음. 원숭이에서 빈번하게 저용량에서 항체 생성되어 accelerated CL
	C.monkey	IV	6개월(주1회,25주) +회복기 12주	25,50	Y	• NOAEL 50mg/kg 이상 • 성별 노출차이 없었음. 항정상태는 Day 113, 17회 투여째임. • 면역원성: 1/32마리(25mg/kg 투여군 암컷1마리)
	Mouse CD-1	IV	3또는 6개월 (주1회) +회복기 3개월	0, 10,40 (TNFα 매개 면역과정을 감소시키기에 충분한 용량 이상임)	Y	√ cV1q : muraine G2a isotype(human IgG1의 functional anlague) : 마우스의 TNFα에 높은 친화력으로 결합하여 중화시킴. • NOAEL 40mg/kg 이상 • 높은 cV1q 혈청 농도가 시험기간 동안 유지 • 면역원성 - 일부가 항체 관찰되었으나, serum으로부터 약물 clearance에는 영향 안줌.

■ 유전독성

: 항체의약품으로 큰 분자 크기로 인하여 핵막을 통과하여 DNA나 다른 염색체와 상호작용할 것으로 예상되지 않아, 미실시.

■ 발암성 시험

: 골리무맙은 설치류의 TNFα을 저해하지 못하기 때문에 설치류에서의 발암성 시험을 수행하지 못함.

Cynomolgus Monkey를 이용한 반복투여독성시험에서 9개월까지 골리무맙을 노출시켰을 때 증식과 관련된 어떤 변화도 관찰하지 못하였음

anti-mouse TNFα인 cV1q를 이용한 CD-1 마우스 반복투여독성시험에서도 투여와 관련된 증식성 변화는 관찰되지 않았음.

생식 발생 독성	Mouse CD-1	IV (주1회)	M : 10주 F : 3주	10,40	Y	• NOAEL >40mg/kg • 면역원성 -암컷에서 0,10,40mg/kg 군에서 각 12.5, 52.0,19% 항체 양성
	C.monkey	SC	GD20-GD50 (주2회,4주)	25,50	Y	• 안전성 - 골리무맙 관련 모체 독성변화 없음(일부 유산은 골리무맙 투여시작시점에 임신한 것이 아닌 것으로 밝혀져, 약물과 관련 없는 것으로 간주) - 태아에서도 골리무맙 관련 영향 관찰되지 않음. - NOAEL 50mg/kg • TK - 임신한 원숭이에서 정상 원숭이와 유사하게 용향의 존적으로 노출 증가(용량 2배 증가 시 Cmax 및 AUC 2.46, 2.70 증가) - 태아는 장기생성기 전반에 거쳐 골리무맙에 노출. 태반 통과. • 면역원성: 1/12(25mg/kg)마리, serum에서 골리무맙 빨리 제거됨.
	Mouse CD-1	IV (주1회)	F : G6-GD12	10,40	Y	√ cV1q muG2a (C258A) • 안전성 - 모체 및 자손 NOAEL >40mg/kg
	C.monkey	SC	GD50-LD33 (주2회,20주)	25,50	Y	• 안전성 - F1에서 골리무맙 관련 이상 관찰 안됨. - 모체 및 자손 NOAEL 50mg/kg 이상. • TK - 용량 2배 증가시, Cmax 증가 약 4배 - 유즙 내 골리무맙 농도는 고용량에서 4ug/ml로 낮은 편이었음. 수유기 모체 농도의 약 1/350. - 태반 통과. • 면역원성 - 5/12마리(25mg/kg), 이 중 1마리는 골리무맙 빠른 제거. 대조군에서도 양성반응.
	Mouse CD-1	IV (주1회)	F: GD6-LD15	10,40	Y	• 안전성 - cV1q 관련 모체 독성 관찰 안됨. 일부 모체에서 수유기 후반에 soft or liquid feces 관찰됨

							- F1에서 시험약물 관련 사망, 독성 관찰되지 않음 - serum 및 milk에서 cV1q 농도 용량의존적으로 존재. -모체 NOAEL >40mg/kg 자손 NOEL 암컷 10mg/kg, 수컷 40mg/kg
	Mouse CD-1		IV (주1회)	F: GD6-GD18 또는 GD6-LD15	40 subset 1 : G6,12,18 subset 2 : G6,12,18, L3,9,15	Y	• 안전성 - 모체 및 자손 NOAEL >40mg/kg - cV1q 관련 사망이나, 모체 및 자손의 임상적 이상 관찰 안됨.
국소 내성	C.Monkey		SC (주2회) 또는 IV	단회	0,10	Y	• 안전성 - 투여부위에 약한 홍반, 부종 및 열 - 투여부위 생검 결과 골리무맙 관련 변화 없었음 원숭이에 SC 단회 투여시 IV 투여와 전신노출도 유사 - IV 3/4마리, 1/4마리 항체 생성(역가는 SC가 약간 더 높음) • **생체이용율** - BA 최소 77% , AUC 기준 BA 113%
	T-2000-009	C.Monkey	SC	1개월 (주2회,4주)	0,10	Y	• 안전성 - 약한 부종, 홍반, 열, thickening(대조군 포함) 생검 시 대조군에서는 주사부위 현미경적 변화 없었음. - 중등증의 만성염증 및 만성 혈관염(IGIV 투여군 및 골리무맙 투여군) : human IgG(IGIV 및 골리무맙) SC 반복 투여에 의한 국소면역반응으로 관련성 있어 보임
	T-2001-007	C.Monkey	SC	3주 (주2회, 3주)	50	N	• 안전성 - 경증-중등증: 피하주사부위 홍반, 부종, pain. 열감, thickening - 50mg/kg SC 각 투여후 지속적으로 축적됨. - 면역원성 : 항체 생성은 검출되지 않았음
기타 독성	T-2000-004 (조직교차 반응성)	Human Tissues	in vitro	단회	1,10,200 μg/ml	Y	• 사람 조직 대부분과 반응성 보이지 않았음

■ 면역원성 시험

: 5건의 non-GLP 및 1건의 GLP 단회투여 시험, 2건의 non-GLP 및 6건의 GLP 반복투여 시험 실시

: SC 투여 10mg/kg 투여 시(T-2000-009)항체 생성이 관찰되었으며, 이로 인해 원숭이 serum에서 골리무맙의 제거가 증가하였으나, 50mg/kg(T-2001-007)에서는 투여 도중 및 노출 기간 동안 항체가 검출되지 않았음. 골리무맙 항체 생성에 대한 용량의존성은 없는 것으로 보임.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

• 1차 약력학 시험을 통해, 골리무맙의 결합작용, 작용기전, TNFα 중화능, Fc 매개 기능, 종교차반응성, 그리고 RA 모델 등에서의 활성에 대해 확인하였음.

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

• 반복투여독성시험의 일부로 안전성약리시험이 수행되었으며, 심혈관계, 호흡기계, 중추신경계 평가가 이루어졌음. 안전성 약리 평가가 독성시험에서 함께 평가되었으며, 골리무맙 투여와 관련된 영향을 확인하지 못했음.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

• 골리무맙은 대체적으로 태반을 통과함. 임신한 원숭이에게 골리무맙 투여시 태반을 통과하여 태아의 serum까지 도달하였음. 유즙으로도 배설되나, 매우 낮은 농도임. 생산세포주와 제형 변경에 따른 비교시험이 실시되었으며, 세포주간, 제형 간에 PK parameter가 동등함을 확인하였음. 25 또는 50mg/kg을 주1회 또는 주2회 투여한 독성시험 결과, 골리무맙의 반감기는 11.16~17.66일이었음.

5.4. 검토의견

• 본 제제는 TNFα에 높은 친화성을 가지고 결합하며, TNFα 매개의 세포 반응을 효과적으로 중화하였음. 또한 관절염 동물모델에서 TNFα에 의한 영향을 효과적으로 중화시켰음. 안전성 약리시험 결과 약물과 관련된 이상소견을 관찰하지 못했음. 본 제제는 전형적인 IgG를 바탕으로 한 흡수 및 분포 결과를 보여주었으며, 대체적으로 태반을 통과하며, 유즙으로도 일부 배설되었음.

6. 임상시험에 관한 자료

• 임상시험성적자료

: 류마티스 관절염 7건(1상 3건, 2상 1건, 3상 3건), 건선성 관절염(3상 1건), 강직성 척추염(3상 1건)
기타 적응증(천식 2상 1건, 포도막염 1/2a상 1건, 건강한 피험자 1상 5건)

: 프리필드시린지 vs 오토인젝터 사용과 관련된 임상 1건(C0999D01) 제출

6.1. 임상시험자료집

- 3상 시험에 대한 임상시험 목록 요약표

임상단계	시험번호	디자인	대상환자	투여용량	피험자수	투여기간	결과
3	C0524T05	다기관, 이중맹검, 위약대조, 무작위배정, 4군, 평행군	RA	50, 100 mg 4주 간격 골리무맙 단독 또는 MTX 병용	637 (치료634명)	주요 시험기간: 48주 장기연장시험 : 52주~252주	MTX naive RA 환자에서 24주째 ACR 20 변화에서 위약+MTX 투여군에 비해 골리무맙(50m, 100mg)+MTX 군에서 높은 반응율을 확인

						F/U 268주	
3	C0524T06	다기관, 이중맹검, 위약대조, 무작위배정, 4군, 반복투여	RA	50, 100 mg 4주 간격 단독 투여 또는 MTX와 병용	444	주요 시험기간 : 48주 연장시험기간 : 252주까지 F/U : 268주까지	MTX 치료에도 불구하고, 활성 RA 피험자를 대상으로 한 C052T06 시험에서는 444명 중 한국인 54명이 참여하였으며, 1차 평가변수인 Week14 ACR 20반응율에 있어 골리무맙 조합군 (50mg, 100mg)+MTX은 위약+MTX 군에 비해 통계학적으로 유의하게 반응율이 높았음. 공동 1차 평가변수인 24주째의 HAQ 점수는 위약+MTX 군보다 골리무맙 50mg 또는 100mg +MTX 투여군, 골리무맙 조합군+MTX 군에서 통계적으로 유의한 수준에서 개선되었음.
3	C0524T11	다기관, 이중맹검, 위약대조, 무작위배정, 3군, 평행군	RA	50, 100 mg 4주 간격, 총 6회	461	주요 시험 : 20주 장기연장시험 : 252주 F/U : 268주까지	활성 RA 및 이전 생물학적 항-TNFα제로 치료받았던 피험자에서 위약대조군에 비해 골리무맙 군에서 높은 비율이 14주째 ACR 20에 도달하였음
3	C0524T08	다기관, 이중맹검, 위약대조, 무작위배정, 3군	PsA	50, 100 mg 4주 간격	405	주요 시험: 52주 장기 연장: 252주까지 F/U 268주까지	건선성 관절염에서 위약+MTX 대비 골리무맙+MTX 투여 중등도에서 중증의 활성 PsA 환자에서 징후 및 증상의 감소를 보였음. 1차 평가변수인 14주째 ACR20 반응 분석 시 골리무맙 50mg 투여군과 MTX 병용했을 때 MTX 단독 투여군에 비해 ACR 반응비율이 유의하게 높았으며 100mg 골리무맙 +MTX 조합군까지 함께 분석 시에도 위약 + MTX보다 반응율이 높았음
3	C0524T09	다기관, 이중맹검, 위약대조, 무작위배정, 3군, 평행군	AS	50, 100 mg 4주 간격	356	주요 시험 : 100주 장기 연장 : 252주까지 F/U 268주까지	강직성 척추염 환자를 대상으로 14주 ASAS(ASsessment in Ankylosing Spondylitis) 20 반응이 나타난 피험자 비율은 위약군보다 골리무맙 50mg 군및 골리무맙 100mg군에서 유의적

							으로 높았음.

6.2. 가교자료

한국인 피험자의 임상시험 결과는 류마티스 관절염(C0524T05, C0524T06) 및 강직성 척추염(C0524T06) 피험자 대상 임상시험 3건에 포함되어 가교자료로 제출되었음. 한국인과 외국인간의 유효성 평가결과 및 안전성 평가결과가 유사하게 나타난 바, 외국인에 대한 허가사항을 한국인에게 용량 조정 없이 적용가능하다고 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

국가	허가현황
한국 '심퍼니프리필드시린지주50밀리그램(골리무맙, 유전자재조합)'	승인 : 2012년 8월 14일
EU	승인 : 2009년 10월 6일
캐나다	승인 : 2009년 4월
호주	승인 : 2009년 11월 6일
뉴질랜드	승인 : 2009년 12월 17일
미국	승인 : 2009년 4월 24일

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- TNF 저해제 계열인 휴미라, 엔브렐의 SmPC 제출

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2013 년 8 월 5 일

담당자	연구관	과 장
김진아	백경민	최영주

회 사	㈜ 한국얀센	제품명	심퍼니오토인젝터50밀리그램
성분명	골리무맙	제 형	주사제
구분	□ 제조 ■ 수입	분류번호	142
신 청	□ 1) 신약 ■ 2) 자료제출의약품(신규 품목) □ 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																

주성분에 대한 정보	주성분(원료약품 및 그 분량)
	골리무맙 50 밀리그램
주성분 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■역가 ■ 함량 □ 기타(삼투압)
제제 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 □ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(삼투압, 실용량시험)
종합 검토의견	시정 적합