의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.11.01.</td><td>접수번호</td><td>20220206076</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜한국얀센</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">심퍼니오토인젝터주(골리무맙, 유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">골리무맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">이 약 1 주입기(1.0mL) 중 골리무맙 100 밀리그램
이 약 1 주입기(0.5mL) 중 골리무맙 50 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">류마티스 관절염 단독요법</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약 100mg을 월 1회로 매월 정기적인 날짜에 피하주사한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2013.08.05. 최초허가/ 2022.11.28. 변경허가</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">유럽(EMA) : 2009.10.01. 최초허가
미국(FDA) : 2009.04.24. 최초허가
일본(PMDA) : 2019.03.08. 최초허가/ 2019.03.08. 적응증 추가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사관, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 최민정 주무관, 도희정 연구관, 오유용 연구관(과장 직무대리)</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·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
메토트렉세이트에 내약성이 없거나 메토트렉세이트와의 병용투여가 부적절한 환자에게는 이 약을 단독으로 투여한다.
메토트렉세이트와 병용투여시, X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연시키고 신체활동 기능(Physical function)을 향상시킨다.

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

○ 용법·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 약을 메토트렉세이트와 병용투여하는 경우 : 이 약 50 mg을 월 1회로 매월 정기적인 날짜에 피하주사한다.
- 이 약을 메토트렉세이트와 병용하지 않는 경우 : 이 약 100mg을 월 1회로 매월 정기적인 날짜에 피하주사한다.

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 단독투여 또는 메토트렉세이트와 병용투여할 수 있다. 이 약은 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 유익성을 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 용량

에서 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.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 심각한 감염

• 이 약을 투여 받은 환자에서 결핵, 세균성 패혈증, 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(TNF α) 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. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

간질성 폐렴의 기왕력이 있는 환자. 기왕력이 있는 환자는 투여 중 주기적인 모니터링이 필요하며 재발 시에는 투여를 중단하고 적절한 조치를 취할 것

4. 약물이상반응

심퍼니를 투여 받은 6,161명의 환자(류마티스 관절염 3,090명, 건선성 관절염 634명, 강직성 척추염 768명, 궤양성 대장염 1,245명, 중증 지속성 천식 231명 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 활성 축성 척추관절염 193명 포함)를 대상으로 실시한 임상 2, 3상 시험으로부터 안전성 데이터를 얻었다.

류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염 및 궤양성 대장염 환자에 대한 치료적 확증 시험에서 상기도 감염이 가장 흔한 약물이상반응으로 이 약 투여군에서 12.6%, 대조군에서는 11%가 보고되었다. 가장 심각한 약물이상반응은 심각한 감염(패혈증, 폐렴, 결핵, 침습성 진균 및 기회감염을 포함), 탈수초 질환, 림프종, HBV 재활성화, 울혈성 심부전, 자가면역 질환(루프스 유사 증상) 및 혈액학적 반응이었다.

심퍼니 투여 후 나타난 약물이상반응을 표 1에 요약하였다.

심퍼니를 피하 투여 및 정맥 투여 하였을 때 안전성 프로파일은 전반적으로 유사하였다.

약물이상반응은 기관계별 카테고리 내에서 다음과 같이 가장 빈번하게 발생하는 반응부터 기술하였다.

매우 흔하게(≥1/10) ;

흔하게(≥1/100, <1/10) ;

흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100) ;

드물게(≥1/10,000, <1/1,000) ;

빈도불명(현재의 자료로는 구체적인 빈도를 추정할 수 없음).

표 1. 임상시험에서 심퍼니 투여 시의 약물이상반응 요약

감염 및 기생충 침입	
매우 흔하게	상기도 감염(코인두염, 인두염, 후두염 및 비염)
흔하게	세균성 감염(연조직염), 하기도 감염(폐렴), 바이러스 감염(인플루엔자 및 헤르페스), 기관지염, 부비동염, 표재 진균감염, 고름집(농양)
흔하지 않게	패혈성 쇼크를 포함한 패혈증, 신우신염
드물게	B형 간염 재활성화, 기회감염(침습성 진균감염[히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증, 뉴모시스티스병], 세균성, 비정형성 마이코박테리아성 및 원충성), 세균성 관절염, 히스토플라스마증, 콕시디오이데스 진균증, 뉴모시스티스병, 결핵, 감염성 윤활낭염
양성, 악성 및 상세불명의 신생물	
드물게	림프종, 백혈병
빈도불명	소아악성종양*
검사 수치 이상	
흔하게	알라닌 아미노전이효소(ALT) 상승, 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 상승
흔하지 않게	호중구 감소
혈액 및 림프계 장애	
흔하게	백혈구 감소증(호중구 감소증 포함), 빈혈
흔하지 않게	혈소판 감소증, 범혈구감소증
면역계 장애	
흔하게	자가항체 양성, 중대하지 않은 알레르기 반응
신경계 장애	
흔하게	어지러움, 지각(감각)이상
드물게	탈수초성 질환(중추 및 말초)
심장 장애	
드물게	울혈성 심부전(새로운 발현 또는 악화)

혈관 장애	
흔하게	고혈압
드물게	혈관염(전신성)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	
흔하지 않게	간질성 폐질환
위장관계 장애	
흔하지 않게	변비
피부 및 피하조직 장애	
흔하게	발진, 탈모증
흔하지 않게	건선(새로운 발현 또는 악화, 손바닥/발바닥 및 고름물집(농포성)), 수포성 피부반응
드물게	혈관염(피부)
근골격계 및 결합조직 장애	
드물게	루푸스양 증후군
전신장애 및 투여부위 상태	
흔하게	발열, 주사부위반응(주사부위 홍반, 두드러기, 경화, 통증, 타박상, 가려움, 자극, 지각(감각)이상))
* 소아특발성관절염 임상시험에서 피부림프종 1건 보고됨	

① 감염(‘5. 일반적 주의’ 참조)

치료적 확증 시험의 위약 대조 기간 중 상기도 감염은 대조군의 11%(인년당 발생률 0.55건 ; 95% 신뢰구간 : 0.46, 0.64)에 비해 심퍼니 투여군의 12.6%(인년당 발생률 0.61건; 95% 신뢰구간 : 0.55, 0.67)에서 보고된 가장 흔한 약물이상반응이었다. 약 4년(중앙값)의 추적관찰 동안 상기도 감염의 발생률은 심퍼니 투여군에서 인년당 0.35건(95% 신뢰수준 : 0.34, 0.36)이었다.

치료적 확증시험의 위약 대조 기간 중, 감염은 심퍼니 투여군에서 23.0%(인년당 발생률 1.32건 ; 95% 신뢰구간 : 1.23, 1.41), 대조군의 20.2%(인년당 발생률 1.22건 ; 95% 신뢰구간 : 1.09, 1.36)에서 나타났다. 약 4년(중앙값)간의 추적 관찰 동안 심퍼니 투여군에서 감염의 발생률은 인년당 0.81건(95% 신뢰수준 : 0.79, 0.83)이었다.

심퍼니 투여군에서 패혈증, 폐렴, 연조직염, 고름집(농양), 기회감염 및 결핵을 포함한 심각한 감염이 나타났다.

류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염, 궤양성 대장염에 대한 임상시험에서 위약 대조기간 중 심각한 감염은 심퍼니 투여군에서 1.2%, 대조군에서 1.2%에서 나타났다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 환자 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염에 대한 대조 임상시험의 추적 관찰 기간 동안 인년당 심각한 감염의 발생률은 이 약 100 mg 투여군에서 0.07건(95% 신뢰구간 : 0.05, 0.11), 이 약 50 mg 투여군에서 0.03건(95% 신뢰구간 : 0.01, 0.06) 및 위약군에서 0.04건(95% 신뢰구간 : 0.02, 0.07)이었다. 궤양성 대장염 환자에서 심퍼니 유도요법에 대한 임상시험의 위약 대조기간 중, 심각한 감염은 심퍼니 투여군에서 0.8%, 위약군에서 1.5%로 나타났다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 궤양성 대장염 환자에 대한 3년(중앙값)까지의 추적관찰기간 동안, 심퍼니 50 mg 투여군 보다 심퍼니 100 mg 투여군에서 기회감염 및 결핵을 포함한 심각한 감염의 발생

률이 더 높았다. 모든 심각한 감염의 인년당 발생률은 심퍼니 100 mg 투여군에서 0.04건(95% 신뢰수준 : 0.04, 0.05), 심퍼니 50 mg 투여군에서 0.03건(95% 신뢰수준 : 0.02, 0.03) 이었다. 이러한 결과는 임상 3상 시험의 설계 및 투여군별 추적관찰기간이 달랐다는 점을 고려하였을 때 달라질 수 있다.
류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 궤양성 대장염 환자, 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염에 대한 임상시험에서 결핵의 발생률은 심퍼니 50 mg을 투여한 군(1,599명)에서 100인년당 0.31건(신뢰구간: 0.11, 0.29)이었고, 대조군(868명)에서는 100인년당 0건(신뢰구간 : 0.00, 0.59)이었다. 결핵의 경우 폐와 폐외결핵을 포함하였다. 대다수의 결핵들은 결핵의 유병률이 높은 국가들에서 발생하였다.
② 악성종양
• 림프종
치료적 확증 시험 기간 동안 심퍼니 투여군에서 림프종 발생률은 일반인에서 예상되는 것보다 높게 나타났다. 약 3년(중앙값)까지의 추적관찰 동안, 림프종의 발생률은 심퍼니 50 mg 투여군에 비해 심퍼니 100 mg 투여군에서 높게 나타났다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염, 궤양성 대장염 환자에 대한 임상시험 결과, 림프종은 심퍼니 투여군에서 11명이 발병하였다. 50 mg 투여군에서 1명[100인년당 발생률 0.03건(95% 신뢰구간 : 0.00, 0.15)], 100 mg 투여군에서 10명[100인년당 발생률 0.13건(95% 신뢰구간 : 0.06, 0.24)], 위약군에서 0건(0.00, 0.57)이 각각 발생하였다. 이러한 결과는 이상사례의 규모가 작았다는 점과 3상 임상시험의 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 임상시험에서 나타났다.
• 림프종외의 악성종양
치료적 확증 시험의 위약 대조 기간 중 비림프종 악성종양(비흑색종 피부암은 제외)의 발생률은 심퍼니 투여군과 대조군 간에 유사하게 나타났다. 약 4년간의 추적관찰 동안, 비림프종 악성종양(비흑색종 피부암은 제외)의 발생률은 일반인과 유사하였다. 치료적 확증 시험의 약 3년간의 추적관찰기간동안, 비흑색종 피부암은 위약투여군에서 5명, 50 mg 투여군에서 10명, 100 mg 투여군에서 31명 [골리무맙 투여군에서 환자 100인년당 발생률은 50mg 투여군에서 0.27건(95% 신뢰구간 : 0.13, 0.49), 100mg 투여군에서 0.41건(95% 신뢰구간 : 0.28, 0.58), 위약 투여군에서 0.96건(95%신뢰구간: 0.31, 2.24)]이었다.
• 천식 임상시험에서 보고된 사례
중증 지속성 천식 환자들을 포함한 탐색적 임상시험에서, 심퍼니 피하 투여군이 대

조군에 비해 악성종양이 더 많이 발생하였다.
천식 환자군에 대한 이러한 결과의 유의성은 알려지지 않았다.
③ 탈수초성 질환(5. 일반적 주의 참조)
류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염, 궤양성 대장염 환자에 대한 치료적 확증 시험에서 3년(중앙값)까지의 추적관찰 동안, 탈수초 질환의 발생률은 심퍼니 50 mg 투여군보다 심퍼니 100 mg 투여군에서 높게 나타났다. 이러한 결과는 소수의 보고 건수, 3상 임상시험의 설계 및 투여군별 추적관찰기간이 달랐다는 점을 고려하였을 때 달라질 수 있다.
④ 간 효소 상승
종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여 받은 환자들에서 급성 간 부전을 포함한 중증 간 부작용이 보고되었다.
류마티스 관절염 및 건선성 관절염 치료적 확증 시험 중 대조 시험 기간 중 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 경미한 상승(>1, 및 < 3× ULN)이 심퍼니 투여군과 대조군 간에 유사한 비율로 보고되었다(22.1%～27.4%). 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염 임상에서 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 경미한 상승이 대조군(10.6%)보다 심퍼니 투여군(26.9%)에서 더 높은 비율로 보고되었다. 류마티스 관절염 및 건선성 관절염의 약 5년(중앙값)간의 추적 관찰 동안 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 경미한 상승은 심퍼니 투여군과 대조군 간에 유사하게 나타났다.
궤양성 대장염 환자에서의 심퍼니 유도 요법의 위약 대조 기간에서 경미한 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 상승(>1 및 <3X ULN)이 심퍼니 투여군 및 대조군에서 보고되었다(각 7.8% 및 6.9%). 궤양성 대장염 환자에 대한 치료적 확증 임상시험의 약 2년(중앙값)의 추적관찰 동안, 심퍼니를 투여 받은 환자에서 경미한 ALT 상승을 보인 환자의 비율은 24.7%이었다.
류마티스 관절염 및 강직성 척추염 환자에 대한 심퍼니 피하 투여 치료적 확증 시험기간 중 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 정상 상한치 대비 5배 이상의 상승이 대조군(0.0%)에 비해 심퍼니 투여군(0.4%～0.9%)에서 더 높게 나타났다. 그러나 건선성 관절염 시험대상자에서는 이러한 경향이 관찰되지 않았다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자에 대한 약 5년(중앙값)의 추적관찰 동안 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 정상 상한치 대비 5배 이상의 상승은 심퍼니 투여군과 위약군 간에 유사하였다. 일반적으로 이러한 간 효소 상승은 증상을 동반하지 않았다. 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염 환자에 대한 1년의 추적관찰 동안 보고된 사례는 없다.
궤양성 대장염의 유도 요법 치료적 확증 시험의 대조 시험 기간 중, 5배의 알라닌 아미노전이효소 상승이 이 약 투여군과 위약군에서 유사하게 나타났다(각 0.3%,

1.0%). 궤양성 대장염 환자에 대한 임상시험 중 약 2년(중앙값)의 추적 관찰 동안, 5배 이상의 알라닌 아미노전이효소 상승을 보인 시험대상자의 비율은 0.8%이었다. 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염의 치료적 확증 시험기간 중 이전에 간 장애를 가지고 있었고 이 약과 병용약물을 함께 투여한 한 명의 시험대상자에서 황달을 동반하는 치명적인 비감염성 간염이 발병하였다. 이에 대한 이 약의 기여 인자 또는 악화 요인으로서의 역할은 배제할 수 없다. 3상 임상시험에서 많은 환자들이 간 효소의 상승을 일으키는 약물을 병용하고 있었기 때문에 이 약과 간 효소 상승 간의 관계는 명확하지 않다.
심퍼니 정맥 투여의 치료적 확증 시험기간 중, 간 효소 상승은 심퍼니 피하 투여와 비슷하게 관찰되었으나, 다음의 결과에서 차이가 있었다.
건선성 관절염 환자에 대한 심퍼니 정맥 투여 치료적 확증 시험의 대조 시험 기간 중, 경미한 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 상승(>1 및<3X ULN)이 대조군(26%)에 비해 심퍼니 정맥 투여군(34%)에서 더 높게 나타났다. 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 상승(≥3 및<5X ULN)은 대조군(0.4%)에 비해 심퍼니 정맥 투여군(2.9%)에서 더 높게 나타났다. 알라닌 아미노전이효소(ALT)의 정상 상한치 대비 5배 이상의 상승은 대조군(0.4%)에 비해 심퍼니 정맥 투여군(1.4%)에서 더 높게 나타났다.
⑤ 주사부위반응
치료적 확증 시험의 위약 대조 기간 중 심퍼니를 피하 투여 받은 시험대상자의 5.4%, 위약군의 2%가 주사부위반응을 경험하였다. 대다수의 주사부위반응은 경증 및 중등도였고 가장 빈번하게 나타난 소견은 주사부위 홍반이었다. 일반적으로 주사부위반응으로 인해 약물의 투여 중지가 필요하지는 않았다.
심퍼니를 정맥 투여한 치료적 확증 시험의 대조시험 기간 동안, 대조군의 0.2% 및 심퍼니 투여군의 2.8%에서 주입반응을 경험하였다. 가장 흔하게 나타난 주입반응은 발진과 두통이었다. 심각한 주입반응은 보고되지 않았다.
류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염 및 중증의 지속성 천식의 임상 2상, 3상 대조 임상시험과 궤양성 대장염의 2/3상 임상시험에서, 심퍼니를 투여 받은 환자에서 심퍼니와 관련 있는 것으로 보이는 아니필락시스 반응은 나타나지 않았다.
⑥ 항 핵항체(antinuclear antibodies, ANA)/항 이중나선 DNA(dsDNA) 항체
종양괴사인자(TNF) 저해제의 투여는 자가 항체의 형성 및 드물게 루푸스 유사 증후군의 발생과 연관되어 있다.
치료적 확증 시험의 1년간의 추적관찰 동안 심퍼니 투여군의 3.5%, 대조군의 2.3%에서 새로운 ANA-양성(1:160 역가 이상)이 나타났다. 기저치에서 항 dsDNA가 음성으로 나타났던 환자들을 대상으로 한 1년간의 추적관찰 동안에서 항 dsDNA 항체 형

성 빈도는 1.1%였다.

⑦ 면역원성

류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자에게 피하 투여 시, 이 약에 대한 항체는 52주간 이 약을 투여 받은 환자의 5%에서 검출되었으며, 이들 중 대부분이 중화 항체를 가지고 있었다. 이 약에 대한 항체 발생은 세 가지 질환 간에 유사한 비율을 보였다. 메토트렉세이트를 병용투여 받은 환자들은 메토트렉세이트 없이 이 약만 투여 받은 환자들보다 이 약에 대한 항체 수치가 낮았다(각각 약 3%, 8%).

궤양성 대장염에 피하 투여 후, 골리무맙에 대한 항체는 54주간 이 약을 투여 받은 환자의 2.7%에서 검출되었다. 양성 항체반응을 보인 환자의 68%가 시험관 내에서 중화항체를 가진다고 판정되었다. 이 약과 면역조절제(아자치오프린, 6-머캅토퓨린 및 메토트렉세이트)를 병용하였을 때, 면역조절제 없이 이 약을 투여 받은 환자보다 골리무맙에 대한 항체 발생률이 낮았다(각 1.3% 및 3.4%).

류마티스 관절염 환자에서 메토트렉세이트를 병용하여 심퍼니를 정맥 투여한 후, 골리무맙에 대한 항체가 약 1년 동안 심퍼니를 투여 받은 환자의 4.2%(39/922)에서 검출되었다. 양성 항체반응을 보인 모든 환자들이 시험관 내에서 중화 항체를 가진다고 판정되었다.

소수의 환자들이 이 약에 대한 항체에 대하여 양성 반응을 보인 것은 골리무맙에 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 골리무맙에 대한 항체에 양성 반응을 보인 것으로 판명되는 환자들의 퍼센트를 반영한다. 추가적인 분석에서 항체양성의 발현율은 검체 채취, 검체 시점, 병용약물과 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.

⑧ 시판 후 조사 경험

아래의 빈도는 이 약에 대한 전세계 시판 후 조사에서의 약물이상반응 보고율을 반영하며, 불특정 다수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 발생빈도를 정확하게 예측하는 것은 일반적으로 가능하지 않다. 이상약물반응은 다음과 같이 발생빈도에 따라 기술하였다. 매우 흔하게(≥1/10) ; 흔하게(≥1/100, <1/10) ; 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100) ; 드물게(≥1/10,000, <1/1,000) ; 매우 드물게(<1/10,000, 개별 보고 건수를 포함), 빈도 불명(현재의 자료로는 구체적인 빈도를 추정할 수 없음).

양성, 악성 및 명시되지 않은 신생물	
드물게	흑색종, 메르켈세포 암종
빈도불명*	간비장T세포림프종

면역계 장애	
드물게	심각한 전신성 과민성 반응(아나필락시스 반응포함), 사르코이드증
피부 및 피하조직 장애	
흔하지 않게	수포성 피부반응
드물게	태선양 반응, 피부탈락
* 다른 종양괴사인자(TNF) 저해제에서는 관찰되었으나, 심퍼니에 대한 임상시험에서는 관찰되지 않았음.	

⑨ 국내 시판 후 조사결과

1) 국내에서 6년 동안 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추 관절염 환자 621명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 26.09%(162명/621명, 265건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 9.98%(62명/621명, 97건)이며, 전신 가려움 1.29%(8명/621명, 8건), 코인두염 0.81%(5명/621명, 6건), 상기도 감염, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 상승 각 0.64%(4명/621명, 4건), 발진 0.48%(3명/621명, 4건), 대상포진, 관절통, 등 통증, 주사부위 발진, 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 상승 각 0.48%(3명/621명, 3건), 구내염, 주사부위 가려움, 어지러움 각 0.32%(2명/621명, 2건), 홍조 0.16%(1명/621명, 6건), 오심 0.16%(1명/621명, 2건) 감염성 관절염, 구강포진, 다래끼, 단순 포진, 마이코박테리아 감염, 비염, 요로감염, 위장염, 인두염, 편도염, 건선, 두드러기, 탈모증, 기미, 백반증, 안면 종창, 여드름, 설사, 변비, 복부 불편감, 위장관장애, 구토, 만성 위염, 근육통, 근위축, 류마티스 관절염, 허기, 발열, 통증, 열감, 종창, 주사부위 과민 반응, 혈중 크레아틴인산활성효소 증가, 감각 저하, 레이노 현상, 천골 골절, 치골 골절, 간질성방광염, 눈꺼풀부종, 포도막염, 양극성 장애, 저혈당 각 0.16%(1명/621명, 1건)이 보고되었다.

중대한 이상사례 발현율은 1.77%(11/621명, 14건)이며, 류마티스 관절염, 관절통, 등 통증, 회전근개 증후군, 감염성 관절염, 위장염, 급성 신우신염, 불안정 협심증, 심장정지, 위장관 장애, 치질, 저혈당, 척추 압박 골절, 양극성 장애 각 0.16%(1명/621명, 1건)이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 0.64%(4명/621명, 6건)이며, 류마티스관절염, 감염성 관절염, 위장염, 위장관 장애, 저혈당, 양극성 장애 각 0.16%(1명/621명, 1건)이 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 17.71%(110명/621명, 170건)이었고, 전신 가려움 1.61%(10명/621명, 10건), 관절통 1.13%(7명/621명, 7건), 설사, 등 통증 각 0.81%(5명/621명, 5건), 소화불량, 기침 각 0.64%(4명/621명, 4건), 구내염, 복부 불편감, 위장관 장애, 복통, 상복부통, 피부염 각 0.48%(3명/621명, 3건), 오심, 허기 각 0.32%(2명/621명, 3건), 구토, 구강 건조, 위식도역류질환, 근육통, 골다공증, 근골격통, 사지통증, 섬유근통, 가려움, 다한증, 통증, 혈중 트리글리세리드 증가, 타박상, 배뇨 장애 각 0.32%(2명/621명, 2건), 홍조 0.16%(1명/621명, 6건), 근골격 경직, 감각 저하 각 0.16%(1명/621명, 2건), 만성 위염, 구강 내 궤양형성, 대장염, 미란성 위염, 아프타구

내염, 위궤양, 위염, 치주병, 치질, 혈변, 근위축, 경부통증, 관절 종창, 추간판 돌출, 회전근개 증후군, 기미, 백반증, 안면 종창, 여드름, 과다각화증, 열감, 종창, 가슴불편함, 말초 부종, 부종, 안면 부종, 피로, 한랭감, 혈중 크레아틴인산활성효소 증가, 간효소 상승, 고밀도 지질단백질 감소, 체중 증가, 헤모글로빈 감소, 혈당 증가, 혈중 젖산탈수소효소 증가, 다래끼, 위장염, 편도염, 대장균성 방광염, 모낭염, 치주염, 알레르기 비염, 천식, 천골 골절, 치골 골절, 상처, 척추 압박 골절, 간질성방광염, 당뇨신장병증, 혈뇨, 눈꺼풀 부종, 포도막염, 결막출혈, 결막염, 시력 장애, 양극성 장애, 공황 장애, 급성 스트레스 장애, 불면증, 우울증, 레이노현상, 안면 홍조, 저혈압, 저혈당, 고지혈증, 식욕부진, 불안정 협심증, 심실성빈맥, 심장정지, 체위성 어지러움, 현기증, 불규칙 월경, 유방 성형술 각 0.16%(1명/621명, 1건)이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 5.15%(32명/621명, 52건)이었으며, 전신 가려움 1.29%(8명/621명, 8건), 관절통, 등 통증 각 0.48%(3명/621명, 3건), 구내염 0.32%(2명/621명, 2건), 홍조 0.16%(1명/621명, 6건), 오심 0.16%(1명/621명, 2건) 설사, 복부 불편감, 위장관 장애, 구토, 만성 위염, 근육통, 근위축, 기미, 백반증, 안면 종창, 여드름, 허기, 통증, 열감, 종창, 혈중 크레아틴인산활성효소 증가, 다래끼, 위장염, 편도염, 천골 골절, 치골 골절, 간질성방광염, 눈꺼풀 부종, 포도막염, 양극성 장애, 레이노 현상, 저혈당, 감각 저하 각 0.16%(1명/621명, 1건)이었다.

중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 1.45%(9명/621명, 11건)이며, 관절통, 등 통증, 회전근개 증후군, 위장염, 불안정 협심증, 심장정지, 위장관 장애, 치질, 저혈당, 척추 압박 골절, 양극성 장애 각 0.16%(1명/621명, 1건)이 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.48%(3명/621명, 4건)이며, 위장염, 위장관장애, 저혈당, 양극성 장애 0.16%(1명/621명, 1건)이었다.

2) 국내에서 5년 6개월 동안 궤양성 대장염 환자 130명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 21.54%(28명/130명, 43건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 4.62%(6명/130명, 9건)이며, 복통, 항문 출혈, 결핵, 폐렴, 알레르기성 비염, 발열, 빈혈, 철 결핍성 빈혈, 심계항진이 각각 0.77%(1명/130명, 1건) 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 7.69%(10명/130명, 14건)이며, 궤양성 대장염이 3.85%(5명/130명, 5건), 급성 신우신염과 백내장이 각각 0.77%(1명/130명, 2건), 거대세포 바이러스 대장염, 결핵, 폐렴, 회전근개 증후군, 폐 색전증이 각각 0.77%(1명/130명, 1건) 보고되었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 결핵 및 폐렴이 각각 0.77% (1명/130명, 1건) 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 16.15%(21명/130명, 27건)이었고, 궤양성 대장염 5.38%(7명/130명, 7건), 복통 1.54%(2명/130명, 3건), 백내장 0.77%(1명/130명, 2건), 설

사, 위염, 항문 출혈, 알레르기성 비염, 폐 색전증, 호흡곤란, 근육통, 회전근개 증후군, 두드러기, 피부병, 모낭염, 발목 골절, 두통, 심계항진, 철 결핍성 빈혈이 각각 0.77%(1명/130명, 1건) 보고되었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 3.85%(5명/130명, 5건)이었고, 복통, 항문 출혈, 알레르기성 비염, 심계 항진, 철 결핍성 빈혈이 각각 0.77% (1명/130명, 1건) 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 6.15%(8명/130명, 9건)이며, 궤양성 대장염 3.85%(5명/130명, 5건), 백내장 0.77%(1명/130명, 2건), 회전근개 증후군과 폐 색전증이 각각 0.77%(1명/130명, 1건)보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

3) 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2018.12.31.)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 없었다.

5. 일반적 주의

1) 류마티스관절염 환자에 대한 이 약의 단독투여는 메토트렉세이트 병용요법이 불가능한 경우에 한해 고려되어야 한다. 이 약은 단독투여보다 메토트렉세이트와의 병용투여 시 유효성이 더 좋은 것으로 나타났다.

2) 감염

심퍼니를 투여 받는 환자들은 입원이나 사망에 이르는 다양한 기관계와 부위들에서의 심각한 감염 발생의 위험이 커진다. 심퍼니를 포함한 종양괴사인자(TNF) 저해제 투여환자에서 세균성(패혈증 및 폐렴을 포함), 마이코박테리아(결핵), 사망을 포함한 침습성 진균 및 기회감염이 보고되었다. 국소적 질환보다는 파종성 질환에 걸린 환자가 더 빈번하게 나타났다. 이러한 심각한 감염 중 일부는 기저질환에 더해서 면역억제요법을 병용 투여 받아 감염이 쉽게 일어날 수 있는 환자에게서 나타났다.

히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증 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 심퍼니 요법을 시작 또는 지속하기 전에 이 약 치료의 유익성 및 위험성을 반드시 신중하게 고려하여야 한다.

심퍼니 치료에 고위험군인 환자에서, 심각한 전신 질환이 발생하는 경우 침습성 진균 감염을 의심하여야 한다. 일부의 활성 감염 환자에서 항원 항체 시험은 음성으로 나올 수 있다. 진단을 위한 정밀검사(workup)가 수행되는 동안 적절한 항진균제의 경험적 사용이 고려되어야 한다. 항진균제의 경험적 사용을 위한 결정은 가능한 한 침습성 진균 감염에의 진단 및 치료에 전문적 지식을 갖춘 의사와 협의하여 결정되

어야 하며 심각한 진균 감염의 위해성과 항진균 치료의 위해성을 모두 고려하여야 한다.
심퍼니는 임상적으로 중요한 활성 감염 환자에게 투여해서는 안 된다. 만성 감염이 있거나 재발된 감염의 병력이 있는 환자에게 심퍼니의 투여를 고려할 때에는 반드시 주의를 기울여야 한다. 환자는 감염에 대한 잠재적 위험인자에의 노출에 대해 적절하게 조언을 받고 피하여야 한다. 환자가 심퍼니를 투여 받는 동안이나 치료이후 결핵을 포함한 감염들의 증상이나 증후의 발생을 면밀하게 관찰해야 한다. 심퍼니는 소실되는 데에 5개월까지 걸리기 때문에 이 기간 동안에 지속적으로 관찰해야 한다. 환자에게서 심각한 감염, 기회 감염, 또는 패혈증이 발생하면 이 약을 중단해야 한다. 심퍼니를 투여 받는 동안 새로운 감염이 발생하면 면밀한 관찰을 해야 하며 면역이 약화된 환자를 위한 적절한 진단을 신속하고 완전하게 실시해야 한다. 또한 증상이 조절될 때까지 적절한 항미생물학적 또는 항진균 치료를 실시해야 하며 환자를 면밀하게 관찰해야 한다.
3) 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.
심퍼니로 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 결핵 병력이나 가능한 과거의 결핵 환자 접촉 이력과 과거와 현재의 면역 억제 치료 이력을 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. 심퍼니로 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 심퍼니로 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 고

려해야 한다. 또한, 이러한 환자에게는 전문가의 자문을 받은 후에 잠복 결핵 감염 및 항 결핵 치료의 위험성을 모두 고려한 상태에서만 결핵에 대한 치료를 시작할지의 여부를 결정해야 한다.

잠복 결핵을 치료하는 동안이나 치료 후, 심퍼니로 치료 받은 환자들에서 활성 결핵 사례가 발생했다. 심퍼니를 투여 받은 환자(치료 시작 전 잠복 결핵 감염에 음성결과가 나타난 환자, 잠복 결핵 치료를 받고 있는 환자 또는 이전에 결핵 감염 치료를 받은 환자를 포함)에 대해서는, 활성 결핵의 징후 및 증상 여부에 대해 면밀하게 모니터링하여야 한다. 특별히 환자가 최근에 결핵의 유병률이 높은 국가를 여행하였거나 또는 활성 결핵을 가진 사람과 가깝게 접촉하였을 때 심퍼니를 투여하는 동안에 새로운 감염이 발병된 환자에게서 결핵을 심각하게 고려해야 한다.

4) 침습성 진균 감염

심퍼니를 투여 받은 환자들이 진균이 유행하는 지역에 거주하거나 여행하게 되었을 때 그 환자들에게서 중증의 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. 이러한 환자의 관리에는 침습성 진균감염에 대한 치료 및 진단에 전문가인 의사의 자문을 받는 것을 고려하여야 한다.

5) 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. 심퍼니를 포함한 면역억제제 치료를 시작하기 전에는 B형간염 바이러스(HBV) 감염 여부를 반드시 검사하여야 한다. B형간염 표면 항원에 대하여 양성 반응이 나타난 환자는 B형간염 치료 전문의의 자문을 받는 것이 권장된다. HBV 보균자에 대하여 심퍼니를 포함한 종양괴사인자(TNF) 저해제를 처방하기 이전에 치료의 유익성과 위험성을 고려해야 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. B형간염의 만성 보균자이면서 종양괴사인자(TNF) 저해제 치료가 필요한 환자는 치료를 시작하기 전, 치료하는 동안 및 심퍼니의 치료를 중단한 후 수 개월간 반드시 적절하게 활성 B형간염 바이러스(HBV) 감염의 임상적이고 실험실적인 증상에 대하여 평가받고 모니터링을 해야 한다. B형간염 바이러스(HBV) 재활성화가 나타난 환자는 종양괴사인자(TNF) 저해제의 투여를 중단하고 적절한 지지요법을 시작해야 한다. B형간염 바이러스(HBV) 재활성화 조절 이

후의 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.

6) 악성종양

종양괴사인자(TNF) 저해제 치료가 악성종양의 발생에 미치는 잠재적인 역할은 알려지지 않았다. 현재까지 알려진 바에 따르면, 종양괴사인자(TNF) 저해제로 치료받는 환자들에서 림프종, 백혈병 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 이상사례로 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 및 백혈병

심퍼니를 포함한 모든 종양괴사인자(TNF) 저해제의 임상시험의 대조 연구 기간 중 림프종은 종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여 받은 군이 대조군에 비해 더 많이 관찰되었다. 심퍼니에 대한 임상 2, 3상 시험에서 심퍼니 투여군에서 림프종의 발생률은 일반인에서의 예상치보다 높았다. 시판 후 이상사례 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.

다른 TNF 저해제를 투여 받은 환자에서 간비장T세포림프종(HSTCL) 발생에 대한 드

문 시판후 보고가 있었다(‘4. 약물이상반응’ 참조). 이런 드문 형태의 T세포 림프종은 매우 공격적인 질병과정을 보이며 대개 치명적이다. TNF 저해제 사례의 거의 대부분은 크론병 환자 또는 궤양성 대장염 환자에서 보고되었다. 대다수는 청소년 및 젊은 성인 남성에서 보고되었다. 이러한 환자들 중 거의 모두는 진단 시 또는 진단 전에 아자치오프린(AZA) 또는 6-머캅토퓨린(6-MP)을 TNF 저해제와 함께 병용투여 받았다. 아자치오프린 및 6-머캅토퓨린과 심퍼니를 병용하는 데 있어 잠재적인 위험성을 주의 깊게 고려하여야 한다. TNF 저해제를 투여 받은 환자에서 간비장T세포림프종의 발생가능성을 배제할 수 없다.

류마티스 관절염과 다른 적응증에 대한 이 약을 포함한 종양괴사인자(TNF) 저해제의 사용에서 급성 및 만성 백혈병 사례가 보고되었다. 종양괴사인자(TNF) 저해제 치료를 받지 않은 경우에도, 류마티스 관절염 환자에서 백혈병이 발생할 수 있는 위험성이 일반인보다 (약 2배) 더 높을 수 있다.

• 림프종외의 악성종양

심퍼니를 투여한 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 및 궤양성 대장염에 대한 2, 3상 대조 임상시험 기간 중 비림프종 악성종양(비흑색종 피부암은 제외)의 발생률은 심퍼니를 투여 받은 군과 대조군에서 유사하게 나타났다.

중증 지속성 천식 환자에서 심퍼니의 사용을 평가한 탐색적 임상시험에서 악성종양은 대조군보다 심퍼니를 투여 받은 군에서 더 많이 보고되었다(‘4. 약물이상반응’ 참조). 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 심퍼니를 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 임상시험에서 대조군과 대비하여 종양괴사인자(TNF) 저해제(인플릭시맵) 투여군에서 악성 종양은 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.

• 대장형성이상/대장암

심퍼니의 투여가 형성이상 및 대장암을 발생시킬 위험성에 영향을 주는지는 알려져 있지 않다. 이형성 및 대장암의 위험성이 증가된 궤양성 대장염 환자(예를 들어, 오래 지속된 궤양성 대장염 또는 원발성 경화성 담관염 환자) 또는 이형성 및 대장암의 병력이 있는 환자는 치료전 및 질병경과에 있어 주기적으로 이형성이 있는지 검

사해야 한다. 이러한 평가는 국내 권고사항에 따른 대장 내시경 검사 및 조직 검사를 포함하여야 한다. 심퍼니를 투여 받은 환자에서 새롭게 이형성을 진단받은 경우 개별 환자별로 위험성과 유익성에 대해 주의 깊게 검토하여 심퍼니의 투여를 지속할지 고려하여야 한다.

• 피부암

심퍼니를 포함한, 종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여 받은 환자에게서 흑색종과 메르켈세포 암종이 보고되었다 ('4. 약물이상반응' 참조). 특히 피부암에 위험인자를 갖는 모든 환자에 있어서, 주기적인 피부 검사가 권장된다.

7) 울혈성 심부전(CHF)

울혈성 심부전이 새로이 발현되거나 악화되었던 사례들이 심퍼니를 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 악회되거나 사망률이 증가하였다. 심퍼니는 울혈성 심부전(CHF) 환자를 대상으로 연구되지 않았다. 심부전 환자에게 심퍼니를 사용할 때에는 반드시 주의를 기울여야 한다. 심부전 환자에게 심퍼니를 투여하기로 결정하였다면 치료를 실시하는 동안 반드시 면밀하게 모니터링 해야 하며 심부전의 증상이 악화되거나 새로 나타나는 경우 심퍼니의 투여를 중단해야 한다.

8) 탈수초성장애

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 심퍼니로 치료 받는 환자들에서는 드물게 보고되었다.

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

9) 심퍼니와 아나킨라의 병용투여

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

10) 심퍼니와 아바타셉트의 병용투여

임상시험에서 종양괴사인자(TNF) 저해제와 아바타셉트의 병용 투여 시 종양괴사인자(TNF) 저해제 단독투여보다 심각한 감염을 포함한 감염의 위험성이 증가하였고, 임상적 이익은 증가하지 않았다. 종양괴사인자(TNF) 저해제와 아바타셉트의 병용투여에서 나타나는 이상사례의 특성으로 인하여, 심퍼니와 아바타셉트의 병용투여는 권장되지 않는다.

11) 심퍼니와 다른 생물학적제제 등(Biological therapeutics)과의 병용투여

심퍼니와 동일한 조건으로 치료에 사용되는 다른 생물학적제제 등과 심퍼니의 병용투여에 대한 정보는 불충분하다. 감염의 위험성을 증가시킬 수 있는 가능성이 있으므로, 심퍼니와 이러한 생물학적제제 등과의 병용투여는 권장되지 않는다.

12) 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.

13) 혈액학적 반응

심퍼니를 포함한 종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여 받은 환자에서 범혈구감소증, 백혈구감소증, 호중구감소증, 무과립구증, 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 심퍼니의 투여 중지를 고려해야 한다. 현재 또는 과거에 유의한 혈구 감소증의 병력이 있었던 환자에게 심퍼니를 투여할 때에는 반드시 주의를 기울여야 한다.

14) 백신 접종

생백신/치료적 감염성 물질

심퍼니를 투여 받은 환자는 생백신을 제외하고는 병용백신을 동시에 접종받을 수 있다. 종양괴사인자(TNF) 저해제를 투여 받는 환자들에서, 생백신을 투여한 경우 나타나는 백신 접종에 대한 반응이나 생백신에 의한 이차적인 감염 전파에 대한 자료는 제한적이다. 생백신의 사용은 파종성 감염을 포함한 임상적 감염을 초래할 수 있다.

생약독화균(예 : 암의 치료를 위한 BCG 방광 점적주입)과 같은 치료적 감염성 물질의 사용은 파종성 감염을 포함한 임상적 감염을 초래할 수 있다. 심퍼니와 치료적 감염성 물질을 동시에 투여하는 것은 권장되지 않는다.

사백신

건선성 관절염 환자에 대한 임상 3상 시험에서 폐렴구균 다당류 백신에 대한 항체 역가가 2배 이상 증가하는 적절한 면역반응이 심퍼니를 투여한 군 및 위약 투여군에서 유사하게 나타났다. 심퍼니를 투여한 군 및 위약군 모두 메토트렉세이트를 병

용하지 않은 시험대상자에 비해 메토트렉세이트를 병용한 시험대상자가 폐렴구균 백신에 대한 반응이 낮았다. 이 자료를 통하여 심퍼니가 폐렴구균 백신에 대한 체액성 면역반응을 저해하지 않는다고 볼 수 있다.

15) 알레르기 반응

라텍스 민감도

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) 심각한 전신적 과민 반응이 심퍼니를 투여한 후에 보고되었다. 이 반응들 중 일부는 심퍼니의 최초 투여 이후에 발생하였다. 만약, 아나필락시스 반응이나 다른 심각한 알레르기 반응이 일어나면, 반드시 심퍼니의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 실시해야 한다.

16) 운전 및 기계조작

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

17) 신장 및 간기능 장애 환자

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

18) 수술

심퍼니로 치료 받은 환자에서의 관절 성형술을 포함한 수술 경험에 대한 안전성 경험은 제한적이다. 수술 계획이 있다면 심퍼니의 반감기가 길다는 사실을 고려해야 한다. 심퍼니를 투여 받는 중 수술이 필요한 환자는 감염에 대해 면밀히 관찰하고, 적절한 대응을 해야 한다.

19) 면역 억제 반응

종양괴사인자(TNF)가 염증에 영향을 주고 세포 면역 반응을 조절하기 때문에 심퍼니를 포함하여 종양괴사인자(TNF) 저해제가 감염에 대한 숙주 방어와 악성종양에 영향을 미칠 수 있는 가능성이 있다.

20) 자가면역 과정

심퍼니를 포함한 종양괴사인자(TNF) 저해제 치료에 의해 항핵항체(ANA)의 형성이 유발될 수 있으며 드물게 루푸스양 증후군이 발병할 수 있다. 심퍼니의 치료 이후에 루프스 같은 증상이 나타나면 심퍼니의 투여는 중단되어야 한다.

6. 상호작용

상호작용 시험은 실시되지 않았다.

1) 다른 생물학적제제 등과의 병용투여

심퍼니와 동일한 조건으로 치료에 사용되는 아나킨라, 아바타셉트를 포함하는 다른 생물학적제제 등과 심퍼니의 병용은 권장되지 않는다('5. 일반적 주의' 참조).

다른 종양괴사인자(TNF) 저해제들이 아니킨라 또는 아바타셉트와 병용투여된 류마티스 관절염 임상 시험에서 유익성 없이 심각한 감염 위험의 증가가 관찰되었다. 따라서 아나킨라 또는 아바타셉트와 골리무맙의 병용 투여는 권장되지 않는다. 리툭시맙 투여 이후 종양괴사인자(TNF) 저해제를 연달아 투여하는 류마티스 관절염 환자에서 심각한 감염이 더 높은 비율로 관찰되었다.

2) 생백신/치료적 감염성 물질

생백신 및 치료적 감염성 물질은 심퍼니와 병용하여서는 안 된다('5. 일반적 주의' 참조). 임신 기간 동안에 심퍼니를 투여 받은 임부가 출산한 유아는 6개월까지 감염 증가의 위험성이 있을 수 있다. 자궁 내에서 심퍼니에 노출되었던 유아에게 생백신을 투여하는 것은 산모가 임신 기간 동안에 마지막으로 심퍼니를 투여한 시점으로부터 6개월까지 권장되지 않는다.

3) 메토트렉세이트

심퍼니를 정맥으로 투여하였을 때, 심퍼니의 청소율에 대한 메토트렉세이트의 유의한 영향은 보이지 않았다. 심퍼니 피하 투여 후, 메토트렉세이트의 병용투여는 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자에서 정상 상태에서 심퍼니의 최저농도를 높이는 결과를 나타내었다. 그러나 이러한 자료가 심퍼니 또는 메토트렉세이트의 용량조절이 필요하다는 것을 의미하지는 않는다.

4) 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 심퍼니가 CYP450 효소 형성을 정상화시킬 수 있다는 것이 예측된다. 좁은 치료 범위를 가지는 CYP450 기질로 치료 받는 환자들에서 심퍼니의 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.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

배태자 발생 독성시험으로 사이노몰거스 원숭이의 임신 1기에 심퍼니를 체중 당 50 mg(제안된 임상 용량인 4주에 1회 50 mg에 비하여 용량/체중비로서 500배 이상) 을 투여하였다. 이 시험에서 얻은 모체의 혈청 농도 평균피크(1,576 μg/mL)는 류마티

스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염에서 피하 투여로 4주에 1회 50 mg을 투여하였을 때 정상 상태 Cmax(1.71 μg/mL, 중앙값)에 비해 900배 높은 것이었다. 임신 2기 말에 수집된 탯줄 혈액 검체로부터 태아는 임신 중 심퍼니에 노출되었다는 것을 보여주었다. 태아 혈청 농도는 모체 혈청 농도의 약 50%이었다. 이 시험에서 심퍼니의 자궁 내 노출이 태아의 발달에 결함을 초래하지는 않았다.
임신 2기, 3기 및 수유기에 심퍼니를 투여한 사이노몰거스 원숭이에서 출생전후 발달 시험이 수행되었다. 출생 시 및 출생 후 6개월까지 신생아의 혈청에서 심퍼니가 검출되었다. 이 시험에서 모체 혈청 농도의 평균 피크(1,482 μg/mL)는 류마티스 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염에서 피하 투여로 4주에 1회 50 mg을 투여하였을 때 정상 상태 Cmax(1.71 μg/mL, 중앙값)에 비해 860배 높은 것이었다. 임신 중 및 산후 기간 동안 심퍼니에 대한 노출은 유아 발달에 결함을 초래하지는 않았다.
그러나 동물 생식 및 발생에 대한 시험 결과가 항상 인간에서 나타나는 반응에 대하여 예측적인 것은 아니다.
골리무맙은 임신 중에 태반을 통과하고, 임신 중에 TNF 억제 단일클론 항체 투여를 받은 여성에게서 태어난 영아의 혈청에서 6개월까지 항체가 검출되었다. 심퍼니를 투여한 환자로부터 태어난 영아는 최대 6개월까지 감염의 위험성이 증가할 수 있다. 그러나 자궁 내에서 심퍼니에 노출되었던 영아에게 생백신을 투여하는 것은 산모에게 마지막으로 심퍼니를 투여한 이후 6개월까지 권장되지 않는다(‘5. 일반적 주의’ 13) 백신 참조).
임신할 가능성이 있는 여성의 경우, 심퍼니로 치료하는 동안 임신이 되지 않도록 반드시 상담을 받거나, 적절한 피임약을 사용해야 하고 심퍼니의 마지막 투여 이후 최소한 6개월 간 피임약의 사용을 지속해야 한다.
심퍼니를 임부에게 투여할 경우 치명적인 위해를 유발하거나 생식능력에 영향을 미치는지는 알려진 바가 없다. 심퍼니는 반드시 확실하게 필요한 경우에만 임부에게 투여해야 한다.
2) 수유부
심퍼니를 임신 및 수유 중에 투여한 사이노몰거스 원숭이의 산전 및 산후 발달 시험에서, 심퍼니는 모체 혈청 농도의 약 350배 낮은 농도로 모유에서 검출되었다. 심퍼니가 사람 모유에 분비되거나 섭취 후 전신 흡수가 되는지는 알려져 있지 않다. 많은 약물과 면역글로불린이 사람모유로 분비되며, 영아에서 심퍼니에 의한 약물이상반응 발생의 잠재성이 있으므로 수유부에서의 약물의 중요성을 고려하여 수유 또는 약물 투여의 중단에 관한 결정을 해야 한다.
3) 수태능
심퍼니의 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.

8. 어린이 및 청소년(만 18세 미만)에 대한 투여

18세 미만의 어린이 및 청소년에서 심퍼니의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자(만 65세 이상)에 대한 투여

노인 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 피하 투여로 진행된 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염 환자에 대한 3상 임상시험과 정맥 투여로 진행된 류마티스 관절염 환자에 대한 3상 임상시험에서 이상사례, 중대한 이상사례, 심각한 감염은 심퍼니를 투여 받은 65세 이상의 고령 환자에서 젊은 환자들과 비교할 때 전반적으로 차이가 없었다. 정맥 투여로 진행된 건선성 관절염 및 강직성 척추염 환자에 대한 3상 임상시험에서, 65세 이상의 고령 환자가 18~65세 환자들과 다르게 반응을 나타낸다고 결정하기에는 사례가 불충분했다. 궤양성 대장염 환자에 대한 임상시험에서, 고령 환자가 18~65세 환자들과 다르게 반응을 나타낸다고 결정하기에는 사례가 불충분하였다. 일반적으로 고령군에서의 감염 발생률이 더 높으므로, 고령자에게 심퍼니를 투여할 때에는 반드시 주의를 기울여야 한다. 방사선학적으로 강직성 척추염이 확인되지 않는 축성 척추관절염 연구에서 65세 이상의 환자는 없었다.

10. 부형제

심퍼니는 소르비톨(E420)을 함유한다. 과당내성의 흔하지 않은 유전적 문제를 가진 환자는 심퍼니를 사용하면 안 된다.

11. 과량투여 시의 처치

임상시험에서 가장 체중이 무거운 환자가 100 kg이었으며 골리무맙 약 1,000 mg 단회 정맥 투여를 받았다. 심퍼니의 과량 투여에 대한 시험은 없었다. 과량투여 시에는 환자에게 이상사례의 징후 또는 증상이 있는지 모니터링하고, 즉시 적절한 대증치료를 실시하는 것이 권장된다.

12. 적용상의 주의

심퍼니의 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 기억하는대로 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.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 적합성 시험을 실시하지 않았으므로 이 약은 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.
2) 냉장(2~8℃) 보관한다. 냉동시키거나 흔들지 않는다. 이 약은 외부포장이 개봉되지 않은 상태로 최대 25℃ 이하에서 최대 30일까지 한번 보관될 수 있다. 이후에는 다시 냉장 보관될 수 없다. 이 약은 반드시 차광 보관되어야 하며, 냉장고에서 이 약을 꺼낸 후 30일 이내에 사용하지 않으면 폐기해야 한다.
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) 프리필드시린지/주입기(오토인젝터)의 주사침 마개는 건조 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.

14. 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.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월
저장방법 : 냉장(2~8℃), 동결을 피할 것, 차광보관, 밀봉용기

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당

- 관련 : 유전자재조합의약품과-4316호, 2022.10.14.

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2022.11.01.	-	-	-	-	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-	-
최종처리 일자	2022.11.28.	-	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능・효과, 2. 새로운 용법・용량

구분 \ 제출자료	자료번호																																				
	1	2															3						4						5				6		7	8	비고
		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 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	제4호 바목 기타 독성시험 자료 및 제5호 가목 효력시험자료, 다목 흡수, 분포, 대사 및 배설시험 자료는 동일 작용 기전으로 동일 적응증에 적용하므로 기제출자료로 갈음																																				

○ 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

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

(1) 항원성시험

(2) 면역독성시험

(3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

(4) 의존성

(5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

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

[심사자 종합의견]

- 본 신청 건은 류마티스관절염 환자에서 단독요법에 관련한 효능・효과, 용법・용량에 추가하기 위함이며, 일본의 3상 임상을 근거자료로 신청했음.
- 효능・효과 추가와 관련 핵심 시험 3상 1건을 제출했으며, DMARD(MTX 포함) 효과 불충분 RA환자에서 제 14주(1차 평가변수) ACR 20 반응이 학회 기준)에 도달한 환자의 비율이 50mg 및 100mg 4주 1회 투여가 위약 대비 우월성함을 입증했으며, 즉 14주의 ACR20%개선은, CNTO148 100 mg군이 58.8% (60/102례), 위약군이 19.0% (20/105례)로, 위약군과 비교해 CNTO148 100 mg군에서 통계학적으로 유의한 차이가 확인 ($p<0.0001$: 카이제곱검정)됨. 나머지 평가변수에서도 통계적 우월성을 입증하였음. 특히 유효성 결과는 제출된 최종 분석시점인 52주까지도 유지되는 것이 확인하였고 안전성 관련 기존 류마티스 관절염 임상시험에서 발생된 프로파일과 거의 유사하였으며 면역원성 특이점은 없었음. 다만 두 용량 다 효과가 우수하였고 내약성이 좋았으며, 단독요법에서 100mg을 설정한 타당성에 대한 자료를 보완으로 제출하였음.

[약어 및 정의]

- CCP : 순환 시트룰리네이트 펩티드(CyClic citrullinated peptide)
- CRP : C-반응성 단백(C-Reactive Protein)
- CNTO148 : 골리무맙
- DAS : 질병 활성점수(disease activity score)
- DMARD : 항류마티스제(Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
- ESR : 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate)
- GLM : 골리무맙(golimumab)
- HAQ : 건강 평가 설문 장애지수(Health Assessment Questionnaire)
- JSN : 관절강 협착(joint space narrow)
- RA : 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)
- SDC : 검출 가능 최소 변화량(smallest detectable change)
- TSS : 총 샤프 스코어(total sharp score)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

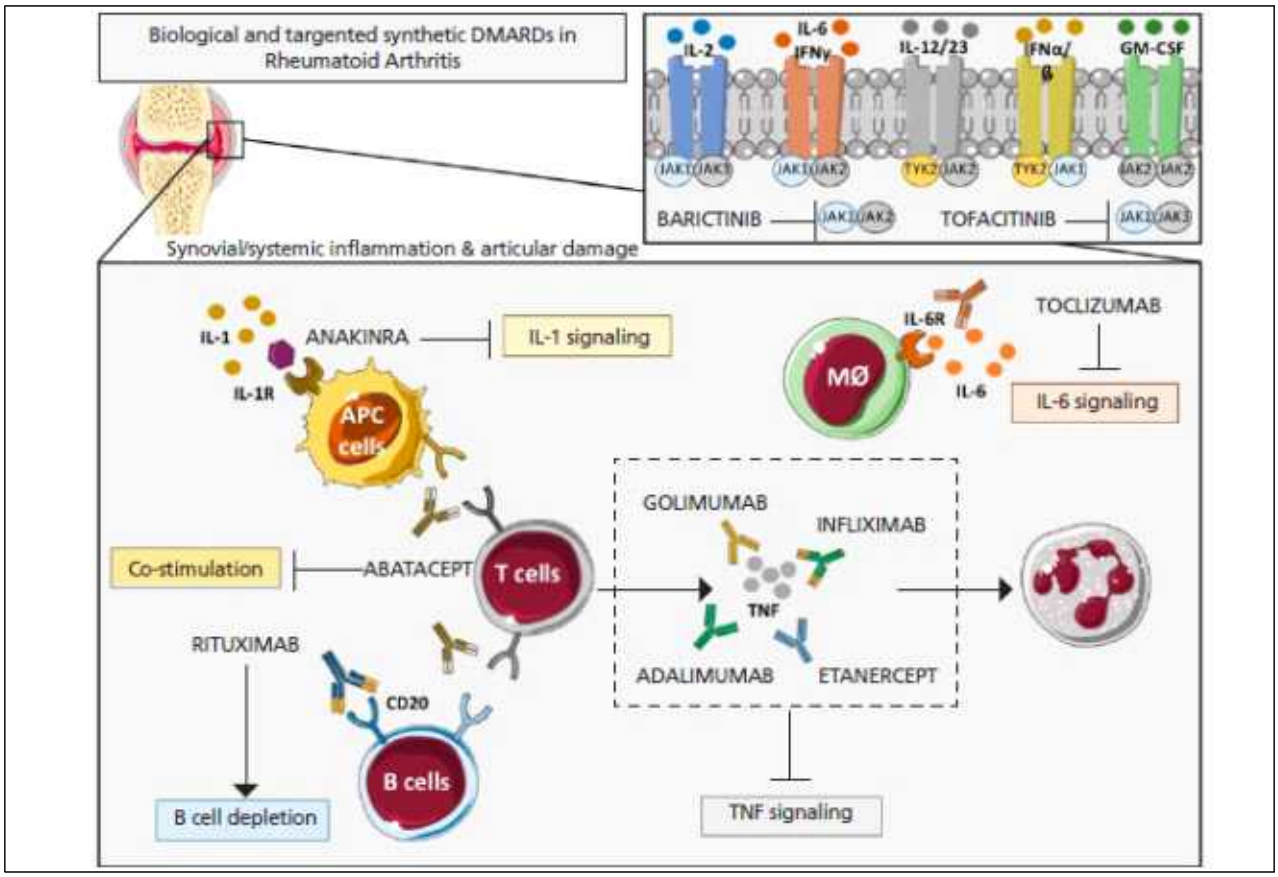
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 종양괴사인자(이하, TNF)α에 대한 완전인간화 면역글로불린(Ig)G-1κ 단클론 항체로 면역억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- 심퍼니(골리무맙)는 TNFα저해제로 개발된 항체의약품으로 국내에서 2012.08.14.에 허가되었으며, 현재 허가사항은 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 방사선학적으로 확인되지 않는 축성 척추관절염, 강직성 척추염, 궤양성대장염에 대해 허가되어 있음. 류마티스 관절염의 MTX 병용투여에 추가하여, 기존 MTX에 내약성이 없거나 병용투여가 부적절한 환자에서의 단독요법에 대해 효능・효과 및 용법・용량에 추가하며, 사용상의 주의사항 내용을 추가한 건임.

1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

- 치료제
  - 전통적으로 류마티스관절염치료제는 '질병 조절 항류마티스제(DMARDs), 또는 '비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)'로 분류
  - 류마티스관절염의 치료목표는 활막의 염증을 억제하고, 통증을 줄이며, 관절 파괴를 막아서 신체기능의 악화를 예방하는 것임. 종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF)나 인터루킨(interleukin, IL)-6 등의 전염증성 사이토카인들이 류마티스관절염 병태생리에 중요하다. 생물학적제제는 분자량이 큰 단백질이며 세포막을 투과하는 능력이 없음. 따라서, 생물학적제제는 세포 밖의 염증 매개물질을 높은 특이도로 타겟팅함. 이런 생물학적제제에는 전염증성 사이토카인들과 세포막 관련 면역단백들이 있음. 1990년대 말부터 20여 년간 사용된 항 TNF 제제 등의 생물학적제제는 류마티스관절염 치료에 큰 진보를 가져왔다. 하지만, 단백유도 생물학적제제는 감염증 발생위험이 높고, 주사형태이며 가격이 비싼 단점이 있음.



  - 현재 국내에 신청한 효능·효과와 유사한 내용으로 허가된 유전자재조합의약품은 TNF 저해제인 엔브렐(에타너셉트), 휴미라주(아달리무맙), 레미케이드(인플릭시맵)가 있고 CD20 억제제(B세포고갈)인 오렌시아(아바타셉트), 맙테라(리툭시맙)이 있음. 이중 생물학적 제제 단독 사용도 가능한 제품으로 허가된 제품은 휴미라, 엔브렐, 오렌시아가 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 감염, 과민반응, 호중구 감소증, 염증성 장질환의 악화 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 단독요법에 대한 자료는 일본에서만 임상실시 및 허가

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음(기허가 신청 시 제출한 자료로 갈음)

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음(기허가 신청 시 제출한 자료로 갈음)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 일본(PMDA) ToC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 핵심 임상시험 3상 1건
  - DMARD치료를 받았음에도 활동성을 갖는 환자에서의 임상시험 자료 제출
    시험번호:JNS012-JPN-04

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 임상 3상 1건

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과

	(번호							
JNS012-JPN-04 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 CNTO148 (Golimumab)의 단일제제 투여시험								
2/3상	JNS012-JPN-04 (일본단독 실시)	다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조	류마티스관절염 환자 (DMARD 치료를 받았음도 활동성을 갖는 환자 군당 100명씩 총 300명 계획	시험대상자를 3가지 투여군 (위약군, CNTO148 50 mg군 또는 CNTO148 100 mg군) 중 하나에게 1: 1: 1의 비율로 무작위 배치 이중맹검을 위해 위약군에는 위약 2개의 주사기, CNTO148 50 mg 및 CNTO148 100 mg군에는, 위약과 CNTO148 50 mg 또는 CNTO148 100 mg을 조합한 각 2개의 주사기를 사용해 4주에 1회 피하투여. 16주 이후, 위약군에는, 위약 대신에 CNTO148 50 mg을 투여하고, CNTO148 50 mg군 및 CNTO148 100 mg군은 그대로 투여량을 계속함.	이중눈가림(16주) 장기(120주 보고서는 16주 및 52주 2개의 결과 보고서 제출됨)	※임상시험 기간 중 다음 약물은 병용금지, 만약 투여필요시 임상시험 중지 1)알킬화 약물 2) 류마티스관절염 치료를 목적으로 하는 생화학적제제	유효성 1차 평가변수: 14주째 ACR20 개선 안전성 약동학	- 14주의 ACR20%개선은, CNTO148 100 mg군이 58.8% (60/102례), 위약군이 19.0% (20/105례)로, 위약군과 비교해 CNTO148 100 mg군에서 통계학적으로 유의한 차이가 확인 (p<0.0001: 카이제곱검정). - 위약군과 CNTO148 50 mg군을 비교한 결과, CNTO148 50 mg군에서 14주의 ACR20%개선은 50.5% (51/101례)로, 위약군과 비교해 통계학적으로 유의한 차이이 확인 (p<0.0001: 카이제곱검정).

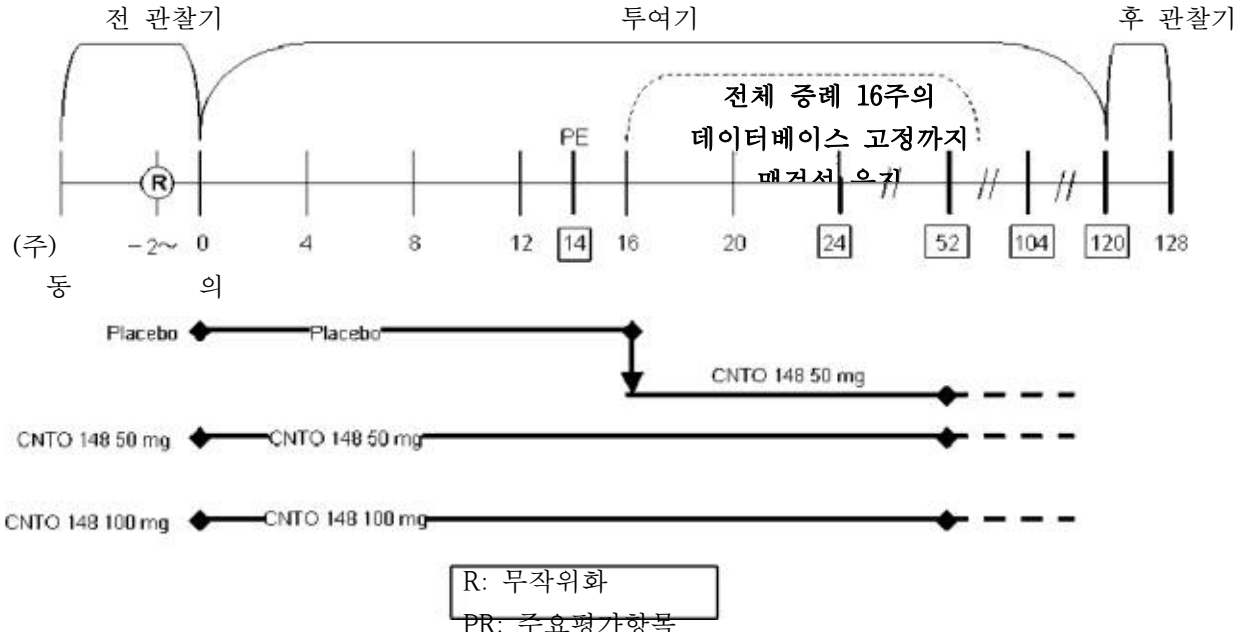
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

JNS012-JPN-04
류마티스관절염 환자를 대상으로 한 CNTO148 (Golimumab)의 단일제제 투여시험
(용량반응성시험 및 유효성 검증)

○ 핵심 3상 시험의 용법・용량 (50mg 및 100mg Q4W) 설정 근거
- 본 임상시험에서 선택된 CNTO148 의 용량: 1회당 투여량은 50 mg 또는 100 mg, 투여간격은 4주에 1회, 투여기간 (횟수)은 장기 116주간 (30회)까지 실시.
  ※단 허가변경을 위해 신청된 결과보고서(JNS012-JPN-04)는 52주까지의 중간결과 보고가 제출됨.

[설정근거]
MTX병용을 위한 이전 임상시험에서 수행된 용량과 동일*하게 50 mg과 100 mg을 설정함. 이 용량은 기 허가시 제출된 임상(1상 및 3상)에서 내약성이 확인된 용량임. 투여간격 역시 기 허가사항에 준하여 4주 간격으로 정했음. 투약기간은 CNTO148 은 장기 투여되었을 때의 유효성, 안전성 및 약동학적 특성을 평가하기 위해 설정됨.

○ 핵심 3상 시험 설계



○ 핵심 3상 시험 환자 집단

- 등록 전 3개월 이전에 류마티스관절염으로 진단받았으며, 동의 획득시에 ACR의 분류기준 (1987)에 따라 류마티스관절염으로 확정 진단받은 환자
- 과거 (동의 획득전) 1개 약물 이상 DMARD치료에서 효과가 없었던 환자

• 목적

(1) 유효성 평가

1) 임상효과

ACR 개선기준

EULAR 개선기준

2) 관절 X선 평가

(2) 안전성 평가

1) 이상반응

2) 투여부위 반응 평가

3) 임상검사, 바이탈사인, 흉부X선

(3) 약동학적 특성

• 대상 질환 및 시험대상자 수

- 류마티스 관절염 환자 300명 무작위배정
  (50mg Q4W : 100mg Q4W: 위약 = 1:1:1)

• 샘플 사이즈 : 약 300명

시험 목적은, **14주의 ACR20%개선에**서, CNTO148 50 mg 및 100 mg을 투여했을 때, 위약투여에 대한 우월성을 검증하는 것임

본 임상시험에서 각 군의 ACR20%개선을, CNTO148 투여군에 대해서는 기존 제3상시험 (C0524T05 시험, C0524T06시험)을, 위약군에 대해서는 유사약의 국내시험을 참고하여, CNTO148 50 mg군 35%, CNTO148 100 mg군 45%, 위약군을 15%로 추정했음
시험대상자 수 설정에는, CNTO148 100 mg군과 CNTO148 50 mg군의 검출력이 각각 90% 이상의 조건을 만족하기 위해 필요한 시험대상자 수를 시뮬레이션으로 검토함. 이 때, 검정절차는 다중성을 고려하여, 폐쇄 테스트절차 (Closed Testing Procedure)를 활용해, CNTO148 100 mg군과 위약군 비교를 실시하고, 유의차가 확인된 경우에만, CNTO148 50 mg군과 위약군의 비교를 실시토록 했음.
그 결과, 1군 95증례에서, CNTO148 100 mg군, CNTO148 50 mg군의 검출력이 모두 90% 이상이었다. 따라서, 이 시험에서 목표분석대상 시험대상자 수를 1군 95증례로 설정하고, 무작위 배정된 시험대상자 중, 조기중지, 탈락 등으로 인해 유효성분석에서 제외되는 시험대상자 비율을 5%정도로 추정해, 1군 당 100증례를 확보목표로 시험대상자 수로 설정

<선정·제외기준>
(선정기준)
1. 본 임상시험 실시에 앞서, 사용되는 약물과 임상시험에 관련해 충분히 설명하여, 본인으로부터 문서로 임상시험 참가동의를 얻은 환자
2. 20세 이상 75세 미만 (동의 획득시)의 남녀
3. 등록전 3개월 이전에 류마티스관절염으로 진단받았으며, 동의 획득시에 ACR의 분류기준 (1987) (부록 16.1.1 임상시험 실시계획서 별지 3 참조)에 따라 류마티스관절염으로 확정 진단받은 환자
4. **과거 (동의 획득전) 1개 약물 이상 DMARD치료에서 효과가 없었던 환자**
5. DMARD 치료 중인 경우, 최초투여 전 4주간 이상 DMARD를 Wash-out할 수 있는 환자
6. 등록시 및 최초투여 직전에 6군데 이상의 관절종창과 6군데 이상의 관절압통이 있는 환자
주) 인공관절치환술, 관절고정술을 시술한 경우에는 평가대상관절에서 제외
7. 아래의 4가지 기준 중 2가지 이상에 해당하는 활동성이 있는 환자
   1) 등록시 C-반응성 단백질 (이하, CRP)이 2.0 mg/dL 이상, 또는 적혈구 침강속도 [이하, ESR (Westergren법; 1시간수치)]가 28 mm 이상
   2) 등록시에 아침 경직시간이 30분이상 지속
   3) 등록시 (또는 등록이전)에 실시한 X선검사를 통해 골미란이 확인됨
   4) 등록시에 항Cyclic citrullinated peptide 항체 (이하, 항CCP 항체) 또는 류마토이드인자가 양성 (또한, 기준치 상한을 초과한 경우는 양성으로 간주한다.)

• 용법 • 용량
① 용량군(1:1:1 배정, 각 100명)
-50mg 4qw SC
-100mg 4qw SC
-위약 4qw SC

② 치료기간
-52주 + 안전성 추적관찰
: 52주의 위약대조 기간은 기존 핵심 3상임상시험의 기간을 참조
투여간격: 116주에 1회 투여간격: 4주에 1회
투여횟수: 최초투여 (0주)부터 116주의 총 30회
(1) 최초투여~16주 임상시험약 투여직전

시험대상자를 3개 투여군 중 하나에 무작위로 배치했다. 투여간격 허용범위는 예정일 (최초투여일로부터 기산: 이하 동일)의 ±7일 이내로 했다.

위약군: 4주에 1회, 위약 (0.5 mL 및 1.0 mL)을 피하투여

CNTO148 50 mg군: 4주에 1회, CNTO148 50 mg (0.5 mL) 및 위약 (1.0 mL)을 피하투여

CNTO148 100 mg군: 4주에 1회, CNTO148 100 mg (1.0 mL) 및 위약 (0.5 mL)을 피하투여

(2) 16주~120주 (최종투여 후 4주)까지

투여간격 허용범위는 예정일의 ±14일 이내로 했다. 16주만 예정일의 ±7일 이내로 했다.

1) 16주 DBL전

위약군 : 4주에 1회, CNTO148 50 mg (0.5 mL) 및 위약 (1.0 mL)을 피하투여

CNTO148 50 mg군 : 4주에 1회, CNTO148 50 mg (0.5 mL) 및 위약 (1.0 mL)을 피하투여

CNTO148 100 mg군 : 4주에 1회, CNTO148 100 mg (1.0 mL) 및 위약 (0.5 mL)을 피하투여

2) 16주 DBL후

위약군: 4주에 1회, CNTO148 50 mg (0.5 mL)을 피하투여

CNTO148 50 mg군: 4주에 1회, CNTO148 50 mg (0.5 mL)을 피하투여

CNTO148 100 mg군: 4주에 1회, CNTO148 100 mg (1.0 mL)을 피하투여

• 시험약 정보

	임상시험약: CNTO148		대조약: 위약 (임상시험약과 식별불가능)	
제형	사전충진형 주사기에 들어있는 주사용 액제		사전충진형 주사기에 들어있는 주사용 액제	
액량	0.5 mL	1.0 mL	0.5 mL	1.0 mL
조성	0.5 mL 중에 CNTO148을 50 mg 함유	1.0 mL 중에 CNTO148을 100 mg 함유	CNTO148을 함유하지 않음	
첨가물	D-솔비톨, L-히스티딘, L-염산히스티딘, 폴리소르베이트-80		D-솔비톨, L-히스티딘, L-염산히스티딘, 폴리소르베이트-80	
성상	무색~황색투명한 액, pH 약 5.5		무색~황색투명한 액, pH 약 5.5	
유효기한	제조 후 24개월		제조 후 24개월	
저장방법	차광, 차가운 장소 보관 (2~8℃; 동결되지 않게 할 것)		차광, 차가운 장소 보관 (2~8℃; 동결되지 않게 할 것)	
Lot번호	09HE, 12HH, 16HL, 20IB	08HE, 13HH, 17HL, 21IB	09HE, 12HH, 16HL, 20IB	08HE, 13HH, 17HL, 21IB

• 병용약물

병용금지약물

(1) 임상시험기간 중 (동의 획득시로부터 최종투여 후 12주)

1) 알킬화약물 (시클로포스파미드, 질소 머스터드 등)

2) 류마티스관절염 치료를 목적으로 하는 생화학적 제제 (항TNF α 제, 항IL-6제 등; 적응외 사용을 포함)

3) 생백신 접종

4) 그 외 임상시험약

(2) 최초투여 4주전부터 최종투여 후 12주까지

아래에 제시한 약물사용은 안전성 및 유효성 평가에 영향을 미칠 가능성이 있으므로 금지했다.
전신성 면역억제제 (사이클로스포린, 아자티오프린 등; 미조리빈 및 타크로리무스를 포함)

조건부 병용금지약물
최초투여 4주전부터 120주의 평가종료까지, DMARD [MTX를 포함]의 병용을 금지했다. 단, 24주 이후의 평가에서, 명확한 효과감소나 효과부족 (ACR20%개선에 도달하지 않는 등)과 임상시험 책임자 또는 임상시험 분담의사가 판단한 경우에 한해, DMARD의 병용을 가능하게 했다.

조건부 병용가능약물 :안전성 및 유효성 평가에 영향을 미칠 가능성이 있으므로, 가능하다면 그 내용을 변경하지 않고 지속

(1) NSAID
최초투여 2주전부터 16주의 평가종료까지는, 류마티스관절염의 치료목적으로 사용되었던 NSAID는 일정용량으로 사용토록 하고, 중지, 용량의 변경 및 신규추가는 금지했다. 단, 최초투여 이후, NSAID투여에 의한 이상반응 (소화관장애 등)이 나타난 경우의 용량 및 종류의 변경 또는 류마티스관절염의 질환활동성 개선에 의한 감량 및 중지는 가능하게 했다.

(2) 코르티코스테로이드
최초투여 2주전부터 16주의 평가종료까지는, 류마티스관절염의 치료목적으로 사용되었던 경구 및 직장을 통해 투여한 코르티코스테로이드는 일정용량으로 사용토록 하고, 중지, 용량의 변경 및 신규추가는 금지했다. 병용가능한 약물은 1개 약물로 한정했다. 단, 최초투여 이후, 스테로이드투여에 의한 이상반응이 나타난 경우의 용량 및 종류의 변경 또는 류마티스관절염의 질환활동성 개선에 의한 감량 및 중지는 가능하게 했다.
최초투여 4주전부터 52주 평가종료까지는, 류마티스관절염 치료목적으로 사용되었던 근육 내, 정맥 내 또는 경막 외 투여를 통한 코르티코스테로이드 병용을 금지했다. 52주 이후 병용가능하게 했다.
가능하다면, 류마티스관절염 치료 이외의 코르티코스테로이드는 사용하지 않도록 했다.

(3)항결핵약물
항결핵감염 진단검사의 결과, 항결핵약물 (원칙으로서 INH)에 의한 예방투여가 필요하다고 판단된 시험대상자에 대해, 최초투여일의 3주 이상 전부터 최소한 6개월, INH를 투여토록 했다. 단, 과거에 항결핵약물의 예방투여를 6개월 이상 받은 적이 있는 시험대상자는 INH를 투여할 필요는 없는 것으로 간주했다. 아래에 INH에 의한 예방투여방법을 제시했다.

• 결과
○ 인구학적 특성
- 총 308명 무작위배정
위약 (N = 105), 골리무맙 50mg Q4W (N = 101) 또는 골리무맙 100mg Q4W (N = 102)
FAS에서, 성별은 81.8% (252/308례)가 여성이었다. 연령의 중앙치는 54세, 65세 이상의 시험대상자는 14.9% (46/308례)였다. 신장 및 체중의 중앙치는, 각각 158 cm 및 53 kg임.

항목	측정값
Total No. of Subjects	308
Sex	
N	308

Category, N (%)	
Male	56 (18.2)
Female	252 (81.8)
Age(yrs)	
N	308
Mean (SD)	52.3 (11.41)
Median	54.0
Range Min; Max	26; 73
Weight(kg)	
N	308
Mean (SD)	54.79 (10.918)
Median	53.00
Range Min; Max	36.0; 97.4
Duration of disease (years from onset to informed consent)	
N	308
Mean (SD)	8.86 (8.497)
Median	6.20
Range Min; Max	0.3; 38.8
Number of tender joints(0-68)	
N	308
Mean (SD)	15.7 (9.25)
Median	13.5
Range Min; Max	6; 59
Number of swollen joints(0-66)	
N	308
Mean (SD)	12.9 (6.50)
Median	11.0
Range Min; Max	6; 46
CRP (mg/dL)	
N	308
Mean (SD)	2.456 (2.6169)
Median	1.465
Range Min; Max	0.02; 15.70
ESR (mm/hr)	
N	308
Mean (SD)	47.9 (30.18)
Median	43.0
Range Min; Max	2; 190
DAS28 (ESR) score	
N	308
Mean (SD)	5.893 (1.0404)
Median	5.954
Range Min; Max	2.49; 8.49

○ 유효성

- 1차 평가변수

· 두 골리무맙 투여 그룹 모두에서 ACR20은 14 주에 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 효과를 나타냄.

14주의 ACR20%개선은, CNTO148 100 mg군이 58.8% (60/102례), 위약군이 19.0% (20/105례)로, 위약군과 비교해 CNTO148 100 mg군에서 통계학적으로 유의한 차이가 확인되었다 (p<0.0001: 카이제곱검정). 나아가, 폐쇄 테스트절차에 근거해 위약군과 CNTO148 50 mg군을 비교한 결과, CNTO148 50 mg군에서 14주의 ACR20%개선은 50.5% (51/101례)로, 위약군과 비교해 통계학적으로 유의한 차이가 확인 (p<0.0001: 카이제곱검정). 감도분석을 목적으로 PPS를 대상으로 동일한 분석을 실시한 결과, 동일한 결과 재현

표 11.4.1-1. ACR20 Response at Week 14 [FAS]

CNTO148

	Placebo	50 mg	100 mg
Total No. of Subjects	105	101	102
ACR 20			
n	105	101	102
Subjects in response	20 (**19.0**)	51 **(50.5)**	60 **(58.8)**
p value		<0.0001	<0.0001

Subjects in response (%)

- 2차 평가변수

· 14주 ACR 50% 개선, ACR 70% 개선, ACR 90% 개선

14주 ACR 50% 개선 및 ACR 70% 개선은 골리무맙 100 mg군에서 각각 32.4% (33/102명) 및 11.8% (12/102명)로, 위약군[각각 5.7% (6/105명) 및 1.0% (1/105명)]와 비교해서 통계학적으로 유의한 개선이 있었다(p<0.0001 및 p=0.0013). ACR 90% 개선은 골리무맙 100 mg군[2.0% (2/102명)]이 위약군[0% (0/105명)]보다 유효율이 높았지만 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.1493).

골리무맙 50 mg군 ACR 50% 개선 및 ACR 70% 개선은 각각 28.7% (29/101명) 및 12.9% (13/101명)로, 위약군과 비교해서 통계학적으로 유의한 개선이 있었다(p<0.0001 및 p=0.0007). ACR 90% 개선은 골리무맙 50 mg군[3.0% (3/101명)]이 위약군보다 유효율이 높았지만 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.0752).

표 2.7.3.3-13 14주 ACR 50% 개선, ACR 70% 개선 및 ACR 90% 개선

		GLM	
	위약	50 mg	100 mg
Total No. of Subjects	105	101	102
n	105	101	102
ACR 50			
Subjects in response (%)	6(5.7)	29(28.7)	33(32.4)
p value		<0.0001	<0.0001
ACR 70			
Subjects in response (%)	1 (1.0)	13(12.9)	12(11.8)
p value		0.0007	0.0013
ACR 90			
Subjects in response (%)	0	3(3.0)	2(2.0)
p value		0.0752	0.1493

X2검정

출처 : 임상시험 총괄 보고서 (제16주) 표 11.4.1-3

16주까지 ACR 20% 개선의 경시적 추이는 다음과 같다. 양군 모두 ACR 50% 개선, ACR 70% 개선 및 ACR 90% 개선에서도 경시적으로 동일했다.

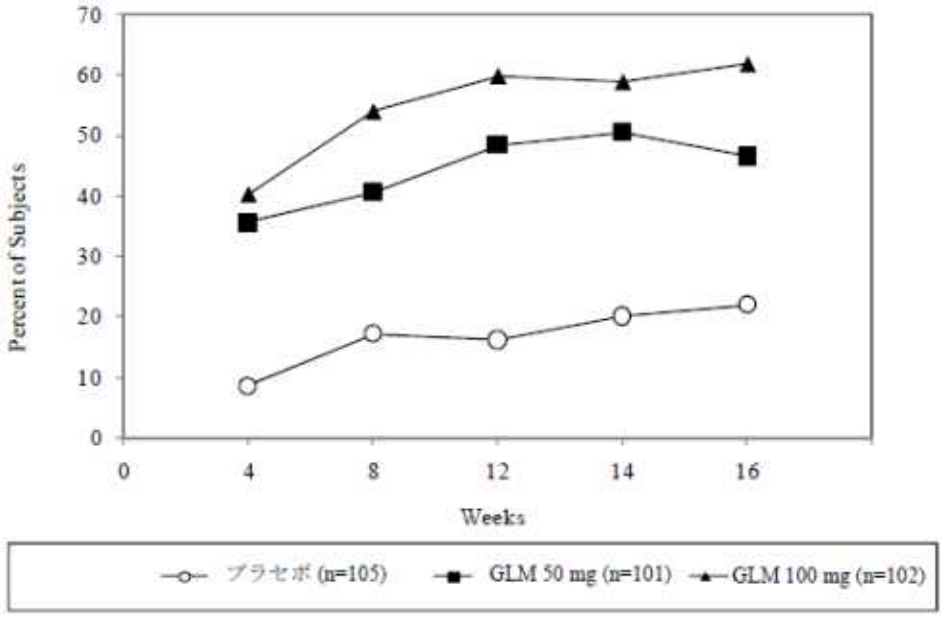


그림 2.7.3.3-2 16주까지 ACR 20% 개선의 경시적 추이

· 14주에서 DAS28 베이스라인으로부터의 변화

14주에서 DAS28 (ESR) 베이스라인으로부터 변화량의, 위약군에 대한 CNTO148 50 mg군 및 CNTO148 100 mg군의 최소제곱평균치의 차이 (양측 95%신뢰구간)는 각각 -1.21 (-1.55~-0.87) 및 -1.56 (-1.90~-1.23)을 보였으며, 위약군에 대해 통계학적으로 유의한 차이가 확인

14주에서 DAS28 (CRP) 베이스라인으로부터 변화량의, 위약군에 대한 CNTO148 50 mg군 및 CNTO148 100 mg군의 최소제곱평균치의 차이 (양측 95%신뢰구간)는 각각 -1.15 (-1.48~-0.82) 및 -1.44 (-1.77~-1.12)을 보였으며, 위약군에 대해 통계학적으로 유의한 차이가 확인

표 11.4.1-8. Change from Baseline in DAS28 (Using ESR) at Week 14 [FAS]

	CNTO148		
	Placebo	50 mg	100 mg
Total No. of Subjects	105	101	102
Week 14			
N	94	97	100
Mean (SD)	-0.32 (1.159)	-1.52 (1.121)	-1.90 (1.284)
Median	-0.22	-1.48	-1.85
Range Min; Max	-4.0;3.1	-4.5;1.0	-5.0;1.2
lsmeans (95%CI)	-0.32 (-0.56;-0.08)	-1.53 (-1.77;-1.30)	-1.89 (-2.12;-1.65)
diff from Placebo lsmeans (95% CI)		-1.21 (-1.55;-0.87)	-1.56 (-1.90;-1.23)
p value		<0.0001	<0.0001

The p value is based on the ANCOVA with factor for treatment, baseline value as a covariate.
program : ET009_FL_020.sas
date: 2009/12/22 12: 56

표 11.4.1-9 Change from Baseline in DAS28 (Using CRP) at Week 14 [FAS]

	CNTO148

	Placebo	50 mg	100 mg
Total No. of Subjects	105	101	102
Week 14			
N	94	97	100
Mean (SD)	-0.34 (1.120)	-1.50 (1.115)	-1.82 (1.258)
Median	-0.29	-1.44	-1.90
Range Min; Max	-4.0;2.9	-3.9;1.4	-5.2;1.4
lsmeans (95%CI)	-0.35 (-0.59;-0.12)	-1.51 (-1.74;-1.28)	-1.80 (-2.02;-1.57)
diff from Placebo lsmeans (95%CI)		-1.15 (-1.48;-0.82)	-1.44 (-1.77;-1.12)
p value		<0.0001	<0.0001

The p value is based on the ANCOVA with factor for treatment, baseline value as a covariate.
program : ET010_FL_020.sas

· 24주 ACR 20% 개선, ACR 50% 개선, ACR 70% 개선 및 ACR 90% 개선

24주 ACR 20% 개선, ACR 50% 개선 및 ACR 70% 개선은 골리무맙 50 mg군에서 각각 46.5% (47/101명), 27.7% (28/101명) 및 16.8% (17/101명) 및 골리무맙 100 mg군에서 각각 69.6% (71/102명), 42.2% (43/102명) 및 21.6% (22/102명)로, 모두 위약군[각각 17.1% (18/105명), 7.6% (8/105명) 및 1.9% (2/105명)]와 비교해서 통계학적으로 유의한 개선이 있었음(골리무맙 50 mg군 : p<0.0001, p=0.0001 및 p=0.0002, 골리무맙 100 mg군 : 모두 p<0.0001). ACR 90% 개선은 골리무맙 50 mg군[5.0% (5/101명)]에서 위약군[0% (0/105명)]와 비교해서 통계학적으로 유의한 개선이 있었음(p=0.0210).

표 2.7.3.3-14 24주의 ACR 20% 개선, ACR 50% 개선, ACR 70% 개선 및 ACR 90% 개선

		GLM	
	위약	50 mg	100 mg
Total No. of Subjects	105	101	102
n	105	101	102
ACR 20			
Subjects in response (%)	**18(17.1)**	**47(46.5)**	**71 (69.6)**
p value		<0.0001	<0.0001
ACR 50			
Subjects in response (%)	8(7.6)	28 (27.7)	43(42.2)
p value		0.0001	<0.0001
ACR 70			
Subjects in response (%)	2(1.9)	17(16.8)	22(21.6)
p value		0.0002	<0.0001
ACR 90			
Subjects in response (%)	0	5(5.0)	3(2.9)
p value		0.0210	0.0767

출처 : 임상시험 총괄 보고서 (52주) 표 11.4.1.2-10

4주부터 52주까지 각 평가 시점의 ACR 20% 개선, ACR 50% 개선, ACR 70% 개선 및 ACR 90% 개선은 표 2.7.3.6-부록-61과 같다. 골리무맙 50 mg군 및 골리무맙 100 mg군 ACR 20% 개선, ACR 50% 개선,

ACR 70% 개선 및 ACR 90% 개선은 28주부터 52주까지 개선을 유지했다.

표 2.7.3.6-부록-61 52주까지 각 평가 시점에서 ACR 20% 개선, ACR 50% 개선, ACR 70% 개선 및 ACR 90% 개선 JNS012-JPN-04 시험 (FAS)

	위약	위약-GLM 50mg Crossover(Week16-52)	GLM 50mg	GLM 100mg
Total No. of Subjects	105	92	101	102
Subjects in response				
Week 4				
n	105	-	100	102
ACR 20	9(8.6)	-	36(36.0)	41 (40.2)
ACR 50	1 (1.0)	-	8(8.0)	11 (10.8)
ACR 70	0	-	2(2.0)	3(2.9)
ACR 90	0	-	1 (1.0)	0
Week 8				
n	99	-	100	100
ACR 20	18(18.2)	-	40(40.0)	55(55.0)
ACR 50	5(5.1)	-	14(14.0)	22(22.0)
ACR 70	1 (1.0)	-	4(4.0)	6(6.0)
ACR 90	0	-	1 (1.0)	0
Week 12				
n	95	-	98	100
ACR 20	17(17.9)	-	49(50.0)	61 (61.0)
ACR 50	4(4.2)	-	24(24.5)	35(35.0)
ACR 70	1 (1.1)	-	9(9.2)	10(10.0)
ACR 90	0	-	2(2.0)	1 (1.0)
Week 14				
n	94	-	97	100
ACR 20	21 (22.3)	-	51 (52.6)	60(60.0)
ACR 50	7(7.4)	-	29(29.9)	33(33.0)
ACR 70	1 (1.1)	-	13(13.4)	12(12.0)
ACR 90	0	-	3(3.1)	2(2.0)
Week 16				
n	94	-	96	100
ACR 20	23(24.5)	-	47(49.0)	63(63.0)
ACR 50	9(9.6)	-	31 (32.3)	36(36.0)
ACR 70	2(2.1)	-	14(14.6)	17(17.0)
ACR 90	0	-	5(5.2)	2(2.0)
Week 20				
n	-	92	94	100
ACR 20	-	49(53.3)	50(53.2)	61 (61.0)
ACR 50	-	21 (22.8)	34(36.2)	35(35.0)
ACR 70	-	10(10.9)	16(17.0)	18(18.0)
ACR 90	-	2(2.2)	2(2.1)	2(2.0)
Week 24				
n	-	92	93	100
ACR 20	-	54(58.7)	48(51.6)	72(72.0)
ACR 50	-	27(29.3)	29(31.2)	43(43.0)
ACR 70	-	13(14.1)	17(18.3)	22(22.0)
ACR 90	-	1 (1.1)	5(5.4)	3(3.0)
Week 28				
n	-	92	91	98
ACR 20	-	51 (55.4)	50(54.9)	71 (72.4)
ACR 50	-	31 (33.7)	33(36.3)	42(42.9)
ACR 70	-	17(18.5)	19(20.9)	22(22.4)
ACR 90	-	4(4.3)	3(3.3)	5(5.1)
Week 32				
n	-	91	91	98
ACR 20	-	52(57.1)	58(63.7)	72(73.5)
ACR 50	-	31 (34.1)	40(44.0)	43(43.9)
ACR 70	-	18(19.8)	17(18.7)	26(26.5)
ACR 90	-	5(5.5)	2(2.2)	7(7.1)
Week 36				

n	-	89	89	97
ACR 20	-	60(67.4)	55(61.8)	75(77.3)
ACR 50	-	35(39.3)	36(40.4)	52(53.6)
ACR 70	-	20(22.5)	22(24.7)	23(23.7)
ACR 90	-	3(3.4)	4(4.5)	5(5.2)
Week 40				
n	-	87	90	95
ACR 20	-	57(65.5)	60(66.7)	76(80.0)
ACR 50	-	34(39.1)	37(41.1)	45(47.4)
ACR 70	-	20(23.0)	19(21.1)	27(28.4)
ACR 90	-	4(4.6)	3(3.3)	7(7.4)
Week 44				
n	-	87	86	95
ACR 20	-	60(69.0)	60(69.8)	76(80.0)
ACR 50	-	35(40.2)	40(46.5)	59(62.1)
ACR 70	-	14(16.1)	22(25.6)	34(35.8)
ACR 90	-	4(4.6)	4(4.7)	7(7.4)
Week 48				
n	-	86	85	95
ACR 20	-	59(68.6)	67(78.8)	75(78.9)
ACR 50	-	39(45.3)	40(47.1)	50(52.6)
ACR 70	-	23(26.7)	20(23.5)	32(33.7)
ACR 90	-	7(8.1)	3(3.5)	8(8.4)
Week 52				
n	-	85	84	94
ACR 20	-	60(70.6)	60(71.4)	77(81.9)
ACR 50	-	42(49.4)	38(45.2)	54(57.4)
ACR 70	-	23(27.1)	22(26.2)	35(37.2)
ACR 90	-	10(11.8)	3(3.6)	8(8.5)

- 기타 유효성 측정결과

ACR 컴포넌트(Component), HAQ, ACR-N의 경우 1차 유효성 및 주요 2차 평가변수와 일치하였고 일부 2 차 평가 변수는 골리무맙과 위약 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없음에도 불구하고, 모든 2 차 평가 변수는 52 주까지 지속적 또는 지속적인 수치 개선과 함께 일관된 개선 경향을 보여주었음.

○ 안전성

JNS012-JPN-04 시험에서 203명에게 골리무맙을 투여했다. 임상시험용 의약품의 16주까지 평균 투여 횟수는 어느 투여군이나 4회로, 거의 모즌 증례가 규정대로 투여했다. 골리무맙의 누적 투여량 중앙값(최소값;최대값)은 위약군이 0.0(0; 0)mg, 골리무맙 50mg 군이 200.0(50; 200)mg, 골리무맙 100mg 군이 400.0(100; 400)mg 이었다. 52 주까지 평균 투여 횟수는 위약군이 3.8 회, 위약→골리무맙 50mg 군이 8.7회, 골리무맙 50mg 군이 11.9 회, 골리무맙 100mg 군이 12.5 회이었다. 골리무맙의 누적 투여량 중앙값(최소값;최대값)은 위약군이 0.0(0;0)mg, 위약→골리무맙 50mg 군이 450.0(150; 450)mg, 골리무맙 50mg 군이 650.0(50; 650)mg, 골리무맙 100mg 군이 1300.0(100; 1300)mg 이었다.

표 2.7.4.1-5 노출 상황 (JNS012-JPN-04 시험 16 주까지)

		GLM		
	Placebo	50 mg	100 mg	Combined
Total No. of Subjects	105	101	102	203
Avg number of adminiSTrations	4	4	4	4
Avg duration of exposure (day)	105	110	111	111

Total number of STudy agent injections	790	790	806	1596
Cumulative dose (mg)				
N	105	101	102	203
Mean(SD)	0.0(0.00)	195.5(23.56)	395.1(35.54)	295.8(104.45)
Median	0.0	200.0	400.0	200.0
Range Min; Max	0;0	50;200	100;400	50;400

program : CT019_S_020.sas

date : 2009/12/14 14:55

표 2.7.4.1-6 노출 상황 (JNS012-JPN-04 시험 52 주까지)

		Placebo→GLM 50mg Crossover	GLM		
	Placebo	(Week16-52)	50mg	100mg	All GLM
Total No. of Subjects	105	92	101	102	295
Avg duration of follow-up (week)	15.0	35.1	47.7	50.3	44.7
Avg number of adminiSTrations	3.8	8.7	11.9	12.5	11.1
Total number of STudy agent injections	790	1471	2259	2399	6129
Cumulative dose (mg)					
N	105	92	101	102	295
Mean(SD)	0.0(0.00)	437.0(51.82)	595.0(142.39)	1251.0(194.35)	772.5(382.34)
Median	0.0	450.0	650.0	1300.0	650.0
Range Min; Max	0;0	150;450	50;650	100;1300	50;1300

program : CT012_S_010.sas

date : 2010/07/12 15:03

- 약물이상반응

16 주까지

JNS012-JPN-04 시험에서 이상반응 발현 비율은 위약군이 64.8%(68/105명), 골리무맙 50mg 군이 62.4%(63/101명), 골리무맙 100mg 군이 60.8%(62/102명)로, 위약군과 골리무맙을 단독 투여한 골리무맙 투여군(골리무맙 50mg 군 및 골리무맙 100mg 군)의 발현 비율은 동일한 정도이었다. SOC 별로는 골리무맙 100mg 군에서 높은 순으로 '감염증 및 기생충증'의 발현 비율이 가장 높고 다음으로 '일반·전신질환 및 투여부위 장애', '피부와 부속기관 장애'가 높았지만 위약군에 비해 골리무맙 투여군에서 발현 비율이 높다는 일관된 경향은 없었다. 골리무맙 투여군에서 발현 비율이 높은 이상반응은 골리무맙 100mg 군에서 높은 순으로 비인두염(위약군, 골리무맙 50mg 군, 골리무맙 100mg 군, 이하 동일 순서 : 14.3%, 15.8%, 16.7%), 주사 부위 홍반(3.8%, 6.9%, 5.9%), 습진(5.7%, 3.0%, 2.0%)이었다.

JNS012-JPN-04 시험의 어느 투여군에서 발현 비율 5% 이상인 이상반응 (16 주까지)

이상반응명(MedDRA/J V12.0)				GLM								
	Placebo			50mg			100mg			Combined		
SOC PT	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수
분석대상 증례수	105			101			102			203		
이상반응 발현 증례수	68	(64.8)	125	63	(	146	62	(60.8)	135	125	(61.6)	281

					62.4)							
감염증 및 기생충증	25	(23.8)	30	27	(26.7)	32	29	(28.4)	35	56	(27.6)	67
비인두염	15	(14.3)	19	16	(15.8)	19	17	(16.7)	18	33	(16.3)	37
피부와 부속기관 장애	13	(12.4)	13	14	(13.9)	17	11	(10.8)	12	25	(12.3)	29
습진	6	(5.7)	6	3	(3.0)	4	2	(2.0)	2	5	(2.5)	6
홍반	1	(1.0)	1	5	(5.0)	5	0		0	5	(2.5)	5
일반・전신질환 및 투여부위 장애	10	(9.5)	14	10	(9.9)	28	11	(10.8)	19	21	(10.3)	47
주사 부위 홍반	4	(3.8)	7	7	(6.9)	21	6	(5.9)	10	13	(6.4)	31

출처 : 임상시험 종괄 보고서(52w) 표 14.3.1-5

52 주까지

위약군에서 68.6%(72/105명), 위약 → 골리무맙 50mg 군에서 75.0%(69/92명), 골리무맙 50mg 군 85.1%(86/101명), 골리무맙 100mg 군 85.3%(87/102명)이었다. SOC별로 발현 비율이 높은 순으로 위약군에서는 '감염증 및 기생충증', '피부와 부속기관 장애', '임상 검사', 위약 → 골리무맙 50mg 군, 골리무맙 50mg 군, 골리무맙 100mg 군에서는 모두 '감염증 및 기생충증', '위장장애', '피부와 부속기관 장애'이었다. 위약군에서 가장 많이 발생한 이상반응은 비인두염(15.2%, 16/105명)이고 다음으로 습진(6.7%, 7/105명) 및 주사 부위 홍반(3.8%, 4/105명)이었다. 위약 → 골리무맙 50mg 군에서 가장 많이 발생한 이상반응은 비인두염(10.9%, 10/92명)이고 다음으로 발진(5.4%, 5/92명), 상기도 염증, 우치(치질), 변비, 주사 부위 홍반 및 간기능검사 이상(각 4.3%, 4/92명)이었다. 골리무맙 50mg 군에서 가장 많이 발생한 이상반응은 비인두염(27.7%, 28/101명)이고 다음으로 주사 부위 홍반(10.9%, 11/101명), 상기도 염증 및 설사(각 7.9%, 8/101명), 습진 및 홍반(각 5.9%, 6/101명)이었다. 골리무맙 100mg 군에서 가장 많이 발생한 이상반응은 비인두염(23.5%, 24/102명)이고 다음으로 주사 부위 홍반(13.7%, 14/102명), 상기도 염증(10.8%, 11/102명), 습진(8.8%, 9/102명), 간기능검사 이상(6.9%, 7/102명), 두통(5.9%, 6/102명)이었다.

표 2.7.4.7-부록-40 JNS012-JPN-04 시험 어느 투여군에서 발현 비율 3% 이상 이상반응(52 주까지)

이상반응명 (MedDRA/JV12.0)	Placebo→GLM 50mg			GLM								
	Placebo			Crossover (Week16-52)			50mg			100mg			All GLM+MTX		
SOC PT	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수
분석대상증례수	105			92			101			102			295		
이상반응 발현 증례수	72	(68.6)	137	69	(75.0)	193	86	(85.1)	370	87	(85.3)	410	242	(82.0)	973
감염증 및 기생충증	27	(25.7)	32	31	(33.7)	33	52	(51.5)	91	48	(47.1)	70	131	(44.4)	194
비인두염	16	(15.2)	20	10	(10.9)	10	28	(27.7)	46	24	(23.5)	27	62	(21.0)	83
위장염	1	(1.0)	1	3	(3.3)	3	5	(5.0)	5	4	(3.9)	4	12	(4.1)	12
인두염	0		0	2	(2.2)	2	5	(5.0)	5	5	(4.9)	6	12	(4.1)	13
모포염	0		0	1	(1.1)	1	3	(3.0)	3	2	(2.0)	2	6	(2.0)	6

신경계 장애	5	(4.8)	5	6	(6.5)	6	13	(12.9)	18	15	(14.7)	26	34	(11.5)	50
두통	2	(1.9)	2	2	(2.2)	2	2	(2.0)	2	6	(5.9)	14	10	(3.4)	18
부동성 현기증	2	(1.9)	2	1	(1.1)	1	3	(3.0)	5	4	(3.9)	5	8	(2.7)	11
심장질환	0		0	3	(3.3)	3	3	(3.0)	4	1	(1.0)	1	7	(2.4)	8
동계	0		0	3	(3.3)	3	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	5	(1.7)	5
혈관장애	1	(1.0)	1	2	(2.2)	2	4	(4.0)	4	5	(4.9)	5	11	(3.7)	11
고혈압	0		0	2	(2.2)	2	2	(2.0)	2	4	(3.9)	4	8	(2.7)	8
호흡기, 흉곽 및 종격장애	6	(5.7)	7	15	(16.3)	18	13	(12.9)	16	19	(18.6)	25	47	(15.9)	59
상기도 염증	3	(2.9)	3	4	(4.3)	5	8	(7.9)	10	11	(10.8)	16	23	(7.8)	31
해소	0		0	3	(3.3)	3	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	5	(1.7)	5
위장관계 장애	7	(6.7)	8	19	(20.7)	24	34	(33.7)	46	33	(32.4)	45	86	(29.2)	115
우치(치질)	2	(1.9)	2	4	(4.3)	4	3	(3.0)	3	5	(4.9)	5	12	(4.1)	12
설사	1	(1.0)	1	1	(1.1)	1	8	(7.9)	8	2	(2.0)	2	11	(3.7)	11
변비	1	(1.0)	1	4	(4.3)	4	3	(3.0)	3	2	(2.0)	2	9	(3.1)	9
치육염	0		0	3	(3.3)	3	3	(3.0)	3	3	(2.9)	3	9	(3.1)	9
구내염	0		0	1	(1.1)	1	4	(4.0)	4	4	(3.9)	4	9	(3.1)	9
상복부통	0		0	0		0	3	(3.0)	3	4	(3.9)	4	7	(2.4)	7
피부와 부속기관 장애	15	(14.3)	15	16	(17.4)	21	25	(24.8)	35	28	(27.5)	46	69	(23.4)	102
습진	7	(6.7)	7	2	(2.2)	2	6	(5.9)	7	9	(8.8)	11	17	(5.8)	20
발진	1	(1.0)	1	5	(5.4)	6	5	(5.0)	6	5	(4.9)	6	15	(5.1)	18
홍반	1	(1.0)	1	0		0	6	(5.9)	6	0		0	6	(2.0)	6
근육・골격계 장애	7	(6.7)	8	12	(13.0)	14	14	(13.9)	16	6	(5.9)	8	32	(10.8)	38
배부통	2	(1.9)	2	2	(2.2)	2	3	(3.0)	3	2	(2.0)	2	7	(2.4)	7
일반・전신질환 및 투여부위 장애	10	(9.5)	14	9	(9.8)	22	17	(16.8)	66	19	(18.6)	81	45	(15.3)	169
주사부위 홍반	4	(3.8)	7	4	(4.3)	16	11	(10.9)	52	14	(13.7)	57	29	(9.8)	125
주사부위 혈종	1	(1.0)	2	3	(3.3)	3	2	(2.0)	3	1	(1.0)	1	6	(2.0)	7
임상검사	13	(12.4)	15	14	(15.2)	15	17	(16.8)	23	25	(24.5)	48	56	(19.0)	86
간 기능 검사 이상	3	(2.9)	3	4	(4.3)	4	2	(2.0)	2	7	(6.9)	9	13	(4.4)	15
알라닌 아미노 전이 효소 증가	0		0	2	(2.2)	2	4	(4.0)	4	3	(2.9)	4	9	(3.1)	10
상해, 중대 및 처치 합병증	12	(11.4)	14	7	(7.6)	9	13	(12.9)	17	15	(14.7)	19	35	(11.9)	45
좌상	2	(1.9)	2	2	(2.2)	2	4	(4.0)	5	3	(2.9)	3	9	(3.1)	10

- 사망

발생 없음

- 중대한 이상반응

(1) 16주까지

시험의 중대한 이상반응 발현 비율은 투여군별로 위약군 1.9%(2/105명), 골리무맙 50mg 군 1.0%(1/101명), 골리무맙 100mg 군 2.0%(2/102명)로, 투여군 간에 큰 차이는 없었다. 발현한 중대한 이상반응은 위약군에서 대상포진 및 기질화 폐렴, 골리무맙 50mg 군에서 음낭수종, 골리무맙 100mg 군에서 봉와직염 및 일과성 뇌허혈 발작이었다.

표 2.7.4.2-13 중대한 이상반응(JNS012-JPN-04 시험 16 주까지)

이상반응명(MedDRA/J V12.0)				GLM								
	Placebo			50mg			100mg			Combined		
SOC PT	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수
분석대상 증례수	105			101			102			203		
이상반응 발현 증례수	2	(1.9)	2	1	(1.0)	1	2	(2.0)	2	3	(1.5)	3
감염증 및 기생충증	1	(1.0)	1	0		0	1	(1.0)	1	1	(0.5)	1
봉와직염	0		0	0		0	1	(1.0)	1	1	(0.5)	1
대상포진	1	(1.0)	1	0		0	0		0	0		0
신경계 장애	0		0	0		0	1	(1.0)	1	1	(0.5)	1
일과성 뇌허혈 발작	0		0	0		0	1	(1.0)	1	1	(0.5)	1
호흡기, 흉곽 및 종격장애	1	(1.0)	1	0		0	0		0	0	0	0
기질화 폐렴	1	(1.0)	1	0		0	0		0	0	0	0
선천성, 가족성 및 유전성 장애	0		0	1	(1.0)	1	0		0	1	(0.5)	1
음낭수종	0		0	1	(1.0)	1	0		0	1	(0.5)	1

표 2.7.4.2-14 중대한 이상반응 목록(JNS012-JPN-04 시험 16 주까지)

투여군	시험대상자번호	연령(세)/성별	MedDRA/J V 12.0 PT	지속기간 발현일	지속기간 (일)	결과	임상시험용 의약품과의인과관계 정도	임상시험용 의약품과의인과관계	임상시험용 의약품처치
위약	S-024-01	36/여성	대상포진	111	58	경쾌	중등도	가능성 적음	투여 중지
	S-119-05	62/여성	기질화 폐렴	71		미회복	중등도	가능성 적음	없음
GLM50mg	S-133-02	60/남성	음낭수종	108	97	회복	고도	관련 없음	없음
GLM100mg	S-039-02	38/남성	봉와직염	31	30	회복	고도	가능성 큼	없음
	S-140-03	61/여성	일과성 뇌허혈 발작	12	13	회복	중등도	관련 없음	투여 중지

출처 : 임상시험 총괄 보고서 14.3.2.2

(2) 52주까지

JNS012-JPN-04 시험의 중대한 이상반응 발현 비율은 위약군 2.9%(3/105명), 위약 → 골리무맙 50mg 군 7.6%(7/92명), 골리무맙 50mg 군 5.9%(6/101명), 골리무맙 100mg 군 5.9%(6/102명)이었다. 발현한 중대한 이상반응은 위약군에서 각각 1명씩 발현한 대상포진, 세균성 관절염 및 기질화 폐렴이었다. 위약 → 골리무맙 50mg군에서는 각각 2명씩 발현한 백내장, 결장 폴립, 류마티스 관절염, 각각 1명씩 발현한 봉와직염, 녹내장, 족변형이었다. 이 중, '봉와직염, 류마티스 관절염 및 녹내장'은 동일한 1명의 시험대상자에게 발현했다. 골리무맙 50mg 군에서는 각각 1명씩 발현한 위장염, 치수염, 신우신염, 난소신생물, 발작성 빈맥, 류마티스 관절염, 추간판 돌출, 음낭수종이었다. 이 중 '발작성 빈맥 및 류마티스 관절염', '치수염 및 추간판 돌출'은 각각 동일한 1명의 시험대상자에게 발현했다. 골리무맙 100mg 군에서는 각각 1명씩 발현한 유방암, 치아감염, 봉와직염, 기질화 폐렴, 두개내 동맥류, 일과성 뇌허혈 발작이었다.

표 2.7.4.2-17 중대한 이상반응(JNS012-JPN-04 시험 52 주까지)

	Placebo			Placebo→GLM 50mg Crossover (Week16-52)			GLM 50mg			GLM 100mg			GLM All		
SOC PT	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수
분석대상증례수	105			92			101		102				295		
이상반응 발현 증례수	3	(2.9)	3	7	(7.6)	9	6	(5.9)	8	6	(5.9)	6	19	(6.4)	23
감염증 및 기생충증	2	(1.9)	2	1	(1.1)	1	3	(3.0)	3	2	(2.0)	2	6	(2.0)	6
봉와직염	0		0	1	(1.1)	1	0		0	1	(1.0)	1	2	(0.7)	2
위장염	0		0	0		0	1	(1.0)	1	0		0	1	(0.3)	1
대상포진	1	(1.0)	1	0		0	0		0	0		0	0		0
치수염	0		0	0		0	1	(1.0)	1	0		0	1	(0.3)	1
신우신염	0		0	0		0	1	(1.0)	1	0		0	1	(0.3)	1
치아감염	0		0	0		0	0		0	1	(1.0)	1	1	(0.3)	1
세포성 관절염	1	(1.0)	1	0		0	0		0	0		0	0		0
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭포 및 폴립 포함)	0		0	0		0	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	2	(0.7)	2
유방암	0		0	0		0	0		0	1	(1.0)	1	1	(0.3)	1
난소신생물	0		0	0		0	1	(1.0)	1	0		0	1	(0.3)	1
신경계 장애	0		0	0		0	0		0	2	(2.0)	2	2	(0.7)	2
두개내 동맥류	0		0	0		0	0		0	1	(1.0)	1	1	(0.3)	1
일과성 뇌허혈 발작	0		0	0		0	0		0	1	(1.0)	1	1	(0.3)	1
안장애	0		0	3	(3.3)	3	0		0	0		0	3	(1.0)	3
백내장	0		0	2	(2.2)	2	0		0	0		0	2	(0.7)	2
녹내장	0		0	1	(1.1)	1	0		0	0		0	1	(0.3)	1
심장질환	0		0	0		0	1	(1.0)	1	0		0	1	(0.3)	1
발작성 빈맥	0		0	0		0	1	(1.0)	1	0		0	1	(0.3)	1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	1	(1.0)	1	0		0	0		0	1	(1.0)	1	1	(0.3)	1
기질화 폐렴	1	(1.0)	1	0		0	0		0	1	(1.0)	1	1	(0.3)	1
위장장애	0		0	2	(2.2)	2	0		0	0		0	2	(0.7)	2
결장 폴립	0		0	2	(2.2)	2	0		0	0		0	2	(0.7)	2
근육・골격계 장애	0		0	3	(3.3)	3	2	(2.0)	2	0		0	5	(1.7)	5
관절 류마티스	0		0	2	(2.2)	2	1	(1.0)	1	0		0	3	(1.0)	3
추간판 돌출	0		0	0		0	1	(1.0)	1	0		0	1	(0.3)	1
족변형	0		0	1	(1.1)	1	0		0	0		0	1	(0.3)	1
선천성, 가족성 및 유전성 장애	0		0	0		0	1	(1.0)	1	0		0	1	(0.3)	1
음낭수종	0		0	0		0	1	(1.0)	1	0		0	1	(0.3)	1

표 2.7.4.2-18 중대한 이상반응 목록표(JNS012-JPN-04 시험 52 주까지)

투여군	임상시험 대상자 번호	연령 (세)	성별	MedDRA/J V12.0 PT	발현일	지속 기간 (일)	결과	정 도	임상시험용 의약품과의 인과관계	임상시험용 의약품 처치
Placebo/ Placebo →GLM 50mg	S-002-10	51	여	관절 류마티스	288	145	회복	중등도	관련없음	없음 (변경없음)
	S-022-02	55	여	세포성 관절염	57	122	회복	고도	많이 없음	미해당
	S-024-01	36	여	대상포진	111	58	경쾌	중등도	가능성 적음	투여중지
	S-031-03	73	여	백내장	204	57	회복	중등도	관련없음	없음 (변경없음)

	S-039-01	66	남	결장 폴립	334	30	회복	중등도	많이 없음	없음
	S-106-04	67	여	족변형	265		미회복	경도	관련없음	(변경없음)
	S-116-01	52	남	결장 폴립	235	6	회복	중등도	관련없음	없음
	S-119-05	62	여	기질화 폐렴	71	141	회복	중등도	가능성 적음	(변경없음)
	S-128-01	58	여	봉와직염	221	54	회복	중등도	가능성 적음	없음 (변경없음)
				관절 류마티스	259	31	회복	중등도	관련없음	투여중지
				녹내장	267	51	회복	중등도	관련없음	미해당
	S-131-02	68	여	백내장	222	111	회복	경도	관련없음	없음 (변경없음)
GLM 50 mg	S-002-06	46	여	신우신염	237	33	회복	고도	가능성큼	투여중지
	S-023-06	35	여	난소신생물	117	53	회복	중등도	관련없음	투여중지
	S-046-01	71	남	발작성 빈맥	126	26	회복	중등도	많이 없음	없음 (변경없음)
				관절 류마티스	165	82	경쾌	중등도	관련없음	투여중지
	S-133-02	60	남	음낭수종	108	97	회복	고도	관련없음	없음
	S-137-05	36	여	위장염	232	51	회복	중등도	많이 없음	(변경없음)
	S-151-02	68	남	치수염	138		미회복	중등도	많이 없음	없음
				추간판 돌출	321		미회복	중등도	많이 없음	없음 (변경없음)
GLM 100mg	S-001-08	51	여	유방암	161	90	경쾌	고도	많이 없음	투여중지
	S-029-01	57	여	치아감염	77	20	회복	중등도	관련없음	미해당
	S-039-02	38	남	봉와직염	31	30	회복	고도	가능성큼	없음
	S-119-03	71	여	기질화 폐렴	117	123	회복	중등도	가능성 적음	(변경없음)
	S-127-02	61	여	두개내 동맥류	261	41	회복	경도	가능성 적음	미해당
	S-140-03	61	여	일과성 뇌허혈 발작	12	13	회복	중등도	관련없음	투여중지

출처 : 임상시험 총괄 보고서(52 주) 표 14.3.2.2

16주

JNS012-JPN-04 시험에서 투여 중지에 이른 이상반응은 투여군별로 위약군 2.9%(3/105명), 골리무맙 50mg 군 2.0%(2/101명), 골리무맙 100mg 군 1.0%(1/102명)이었다. 개별 이상반응에서는 골리무맙군의 어느 투여군이나 2명 이상에게 발현해 투여 중지에 이른 이상반응은 없었다.

표 2.7.4.2-21 투여 중지에 이른 이상반응(JNS012-JPN-04 시험 16 주까지)

이상반응명 (MedDRA/J V12.0)	Placebo			GLM 50mg			GLM 100mg			GLM Combined		
SOC PT	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수
분석대상 증례수	105			101			102			203		
이상반응 발현 증례수	3	(2.9)	3	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1	3	(1.5)	3
감염증 및 기생충증	2	(1.9)	2	0		0	0		0	0		0
대상포진	1	(1.0)	1	0		0	0		0	0		0
비정형 마이코박테리아 감염	1	(1.0)	1	0		0	0		0	0		0
신경계 장애	0		0	0		0	1	(1.0)	1	1	(0.5)	1
일과성 뇌허혈 발작	0		0	0		0	1	(1.0)	1	1	(0.5)	1

안장애	0	0	1	(1.0)	1	0	0	1	(0.5)	1		
백내장	0	0	1	(1.0)	1	0	0	1	(0.5)	1		
간 및 담도계 질환	0	0	1	(1.0)	1	0	0	1	(0.5)	1		
간장애	0	0	1	(1.0)	1	0	0	1	(0.5)	1		
임상 검사	1	(1.0)	1	0	0	0	0	0		0		
간기능검사 이상	1	(1.0)	1	0	0	0	0	0		0		

출처 : 임상시험 종괄 보고서(52 주) 표 14.3.1-14

52주

JNS012-JPN-04 시험에서 52 주까지 임상시험용 의약품 투여 중지에 이른 이상반응의 발현 비율은 위약 군에서 2.9%(3/105명), 위약 → 골리무맙 50mg 군에서 3.3%(3/92명), 골리무맙 50mg 군에서 5.0%(5/101 명), 골리무맙 100mg 군에서 2.9%(3/102명)이었다.

어느 투여군이나 2명 이상에게 발현한 임상시험용 의약품 투여 중지에 이른 이상반응은 없었다.

표 2.7.4.2-23 투여 중지에 이른 이상반응(JNS012-JPN-04 시험 52 주까지)

이상반응명 (MedDRA/J V12.0)	Placebo			Placebo→GLM 50mg Crossover (Week16-52)			GLM 50mg			GLM 100mg			GLM 전체		
SOC PT	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수	증례수	(%)	건수
분석대상 증례수	105			92			101			102			295		
이상반응 발현 증례수	3	(2.9)	3	3	(3.3)	3	5	(5.0)	5	3	(2.9)	3	11	(3.7)	11
감염증 및 기생충증	2	(1.9)	2	0		0	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	2	(0.7)	2
기관지폐렴	0		0	0		0	0		0	1	(1.0)	1	1	(0.3)	1
대상포진	1	(1.0)	1	0		0	0		0	0		0	0		0
신우신염	0		0	0		0	1	(1.0)	1	0		0	1	(0.3)	1
비정형 마이코박테리아 감염	1	(1.0)	1	0		0	0		0	0		0	0		0
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭포 및 폴립 포함)	0		0	0		0	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1	2	(0.7)	2
유방암	0		0	0		0	0		0	1	(1.0)	1	1	(0.3)	1
난소신생물	0		0	0		0	1	(1.0)	1	0		0	1	(0.3)	1
신경계 장애	0		0	0		0	0		0	1	(1.0)	1	1	(0.3)	1
일과성 뇌허혈 발작	0		0	0		0	0		0	1	(1.0)	1	1	(0.3)	1
안장애	0		0	0		0	1	(1.0)	1	0		0	1	(0.3)	1
백내장	0		0	0		0	1	(1.0)	1	0		0	1	(0.3)	1
간 및 담도계 질환	0		0	0		0	1	(	1	0		0	1	(	1

간장애	0		0	0		0	1	1.0) (	1	0		0	1	0.3) (	1
피부와 부속기관 장애	0		0	1	(1.1)	1	0		0	0		0	1	(0.3)	1
건선	0		0	1	(1.1)	1	0		0	0		0	1	(0.3)	1
근육・골격계 장애	0		0	1	(1.1)	1	1	(1.0)	1	0		0	2	(0.7)	2
류마티스 관절염	0		0	1	(1.1)	1	1	(1.0)	1	0		0	2	(0.7)	2
임상 검사	1	(1.0)	1	1	(1.1)	1	0		0	0		0	1	(0.3)	1
간기능검사 이상	1	(1.0)	1	0		0	0		0	0		0	0		0
HTLV-1 검사 양성	0		0	1	(1.1)	1	0		0	0		0	1	(0.3)	1

출처 : 임상시험 총괄 보고서(52 주) 표 14.3.1-15

○ 면역원성

항골리무맙 항체 양성률

- 일본인 RA 환자에게 MTX 비병용 하에서 골리무맙을 반복 피하 투여 시 투여 52주까지 항골리무맙 항체 양성률은 3.7%(11/295명)이었다(JNS012-JPN-04 시험). MTX 병용 하에서 골리무맙을 반복 피하 투여된 201명의 시험대상자에서 투여 52주까지 항골리무맙 항체 양성의 시험대상자는 없었다 (JNS012-JPN-03시험).
- 외국인 RA 환자에게 MTX 비병용 또는 병용 하에서 골리무맙을 반복 피하 투여 시 투여 24주까지항골리무맙 항체 양성률은 6.3%(C0524T05 시험), 2.1%(C0524T06 시험) 및 3.7%(C0524T11시험)로, 해외 제Ⅲ상 시험 전체(C0524T05 시험, C0524T06 시험 및 C0524T11시험)는 4.3%이었다. 한편, 투여 52주까지 항골리무맙 항체 양성률은 4.0(C0524T06 시험)~6.5%(C0524T05 시험), 투여 104주까지 항골리무맙 항체 양성률은 6.3(C0524T06 시험)~7.1%(C0524T05 시험)이었다. 항골리무맙 항체 양성률은 투여 24주부터 투여 52주에 걸쳐, 또, 투여 52주에서 투여 104주에 걸쳐 약간 상승했다.
- 또, 해외 제Ⅲ상 시험 전체(C0524T05 시험, C0524T06 시험 및 C0524T11시험)를 통해 외국인 RA 환자에게 골리무맙을 100mg용량으로 반복 피하 투여 시 투여 24주까지 항골리무맙 항체 양성률은 MTX 비병용 하 및 병용 하에서 각각 8.3 및 2.5%이었다. 따라서, MTX 비병용 하의 항골리무맙 항체 양성률은 MTX 병용 하와 비교해서 약간 높은 수치이었다.
- 외국인 RA 환자에게 골리무맙을 반복 피하 투여 시 (C0524T05 시험 및 C0524T06 시험), 투여 52주까지 항골리무맙 항체 양성으로 판정되어 평가 가능한 검체를 획득한 시험대상자의 100%(30/30명) 및 94.1%(16/17명)에 중화능이 있었다.

항골리무맙 항체의 영향

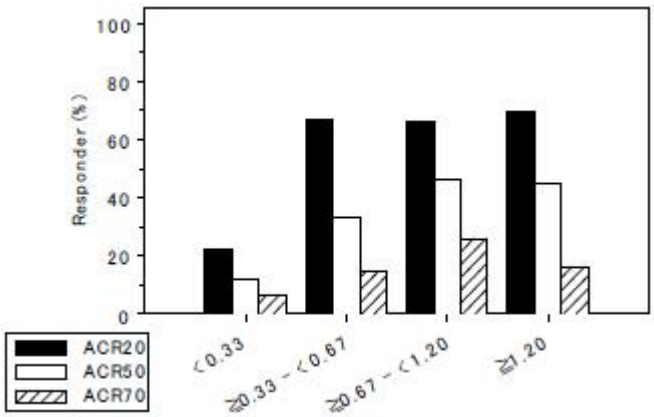
- 일본인 RA 환자에게 MTX 비병용 하에서 투여 0주부터 골리무맙을 50mg및 100mg용량으로 반복 피하 투여 시 항골리무맙 항체 양성은 어느 용량이나 4명이었다. 투여 24주에서는 어느 항골리무맙 항체 양성 시험대상자나 ACR 20% 개선이 없었지만 투여 52주에서는 7명 중 4명(각 용량 2명)에서 ACR 20% 개선이 있었다. 50mg군의 1명은 투여 24주 전에 중지하고 투여 24주 이후 유효성 데이터가 없었기 때문에 평가할 수 없었다.
- 외국인 RA 환자에게 골리무맙을 반복 피하 투여 시 투여 24주에 ACR 20% 개선을 보인 시험대상자

비율은 투여 24주까지 항골리무맙 항체 양성이었던 시험대상자군에서 45.2%(14/31명)로 항골리무맙 항체 양성(항골리무맙 항체 검출 불능 포함)이었던 시험대상자군(55.5%, 400/721명)과 비교해서 약간 낮은 수치이었다.

- 일본수행 및 해외 다국가 임상시험에서 항골리무맙 항체 양성률은 낮았음. 해외 임상시험에서 항골리무맙 항체 양성 시험대상자의 외관 전신 클리어런스는 항체 음성인 시험대상자와 비교해서 29%로 수치가 높았던 것이 모집단 약물동태(PPK)분석 결과임. 제출된 제Ⅱ/Ⅲ상 임상시험(JNS012-JPN-04 시험)에서 소수 증례이지만 항골리무맙 항체 양성이 된 시험대상자의 혈청 중 골리무맙 농도의 중앙값은 항체 음성 시험대상자와 비교해서 수치가 낮았음.

○ 약동학

- CNTO148을 반복 피하투여했을 때의 각 채혈시점에서 혈청 중 CNTO148 농도의 기술통계량 및 혈청 중 CNTO148 농도 [중앙치 (사분위범위)] 추이를 각각 표 14.4-1 및 그림 11.5.2-1에 제시했다. CNTO148 50 mg군 및 CNTO148 100 mg군 모두에서, 혈청 중 CNTO148 농도의 편차는 큰 반면 (CV%: 65.8 ~ 95.1%), 각 채혈시점에서의 혈청 중 CNTO148 농도 (중앙치)는, 투여량 증가에 거의 비례하여 상승했다.
- CNTO148 50 mg군 및 CNTO148 100 mg군의 각각 12주와 16주의 혈청 중 CNTO148 농도를 비교한 결과, CNTO148 50 mg군의 12주 및 16주의 혈청 중 CNTO148 농도 [중앙치 (사분위범위)]는 각각 0.52 (0.21~0.88) 및 0.46 (0.19~0.75) μg/mL, CNTO148 100 mg군의 12주 및 16주의 혈청 중 CNTO148 농도 [중앙치 (사분위범위)]는 각각 1.17 (0.49~1.698) 및 1.04 (0.43~1.84) μg/mL로, 모든 투여군에서, 12주와 16주의 혈청 중 CNTO148 농도는 비슷한 정도였다. 이 사실을 통해, 12주에서 혈청 중 CNTO148 농도는 정상상태에 도달하고 있음이 시사되었다.
- 혈중농도와 효과와의 관계를 비교한 결과 혈청 중 골리무맙 농도가 0.33μg/mL 미만인 시험대상자군에서 ACR 20% 개선, ACR 50% 개선 및 ACR 70% 개선은 다른 시험대상자군과 비교해서 유효율이 낮았다.



52주 혈청 중 골리무맙 농도(μg/mL)

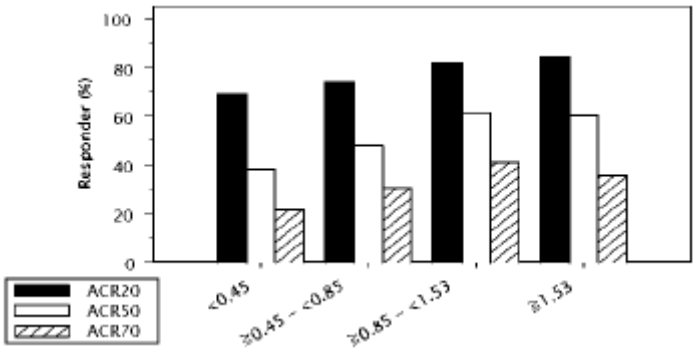
<0.33μg/mL	≧0.33 ~ <0.67μg/mL	≧0.67 ~ <1.20μg/mL	≧1.20μg/mL
n = 49	n = 48	n = 50	n = 49

출처 : 임상시험 총괄 보고서(제16주) 그림 11.5.2-7

그림 2.5.4.1-9 16주혈청 중 골리무맙 농도와 ACR 20% 개선,
ACR 50% 개선 및 ACR 70% 개선과의 상관(JNS012-JPN-04 시험)

JNS012-JPN-04 시험의 골리무맙 50mg군 및 골리무맙 100mg군의 52주 혈청 중 골리무맙 농도를 통합해

사분위수를 이용해 부분군화했을 때 각 부분군의 52주 ACR 20% 개선, ACR 50% 개선 및 ACR 70% 개선은 그림 2.5.4.1-10과 같다. 혈청 중 골리무맙 농도와 유효성과의 사이에 명확한 상관은 없었지만 52주에서도 16주와 동일하게 혈청 중 골리무맙 농도가 0.45μg/mL 미만인 시험대상자군의 ACR 20% 개선, ACR 50% 개선 및 ACR 70% 개선은 다른 시험대상자군과 비교해서 유효율이 낮았다.



52주의 혈청 중 골리무맙 농도(μg/mL)

<0.45μg/mL	≧0.45 ~ <0.85μg/mL	≧0.85 ~ <1.53μg/mL	≧1.53μg/mL
n = 42	n = 46	n = 44	n = 45

출처 : 임상시험 총괄 보고서(52주)그림 11.5.3-2
그림 2.5.4.1-10 52주 혈청 중 골리무맙 농도와 ACR 20% 개선,
ACR 50% 개선 및 ACR 70% 개선과의 상관 (JNS012-JPN-04 시험)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 장기 임상(52주까지) 평가 결과, MTX에 반응이 불충분화 RA환자에서 골리무맙 단독투여에도 효과 개선 및 장기 효과유지 확인

시험번호	투여군	증상 및 징후개선효과	
JNS012-JPN-04		14주의 ACR 20% 개선	52주의 ACR 20% 개선

MTX 효과 불충분군에서 골리무맙 단독	위약	19.0%(20/105명)	-
	GLM 50mg	**50.5%(51/101명)***	**71.4%(60/84명)**
	GLM 100mg	**58.8%(60/102명)***	**81.9%(77/94명)**
	위약→GLM 50mg	-	**70.6%(60/85명)**

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 약의 투여로 발현하는 이상반응은 모두 항TNF α 제제 유약에서 확인된 것과 마찬가지로 이 약만 특유의 이상반응은 없었음. 또, 발현 비율도 마찬가지로 이 약만 특별히 주의할 이상반응은 없었음. 골리무맙 안전성 프로파일은 항TNF α 제제 유약에서 확립되어 있는 안전성 프로파일과 일치함. 골리무맙은 면역억제작용이 있기 때문에 감염증 및 악성종양 위험이 있어, 골리무맙 투여 시 이러한 이상반응 발현에 주의가 필요하며 허가사항(사용상의 주의사항)에 반영되어 관리됨.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심 3상 시험 1건 평가 결과, MTX에 불충분한 효과를 나타낸 류마티스관절염 환자에서 위약 대비 골리무맙의 임상적 유익성이 입증되었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(EMA) : 2009.10.01. 최초허가
- 미국(FDA) : 2009.04.24. 최초허가
- 일본(PMDA) : 2019.03.08. 최초허가/ 2019.03.08. 적응증 추가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 류마티스 관절염에 대한 단독요법이 허가된 휴미라주의 허가사항 비교 자료 제출