안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2014년 5월 23일

담당자	연구관	과 장
송현	남경탁	최영주

① 회 사 명	㈜한국얀센	② 문서번호	20130173641
③ 제 품 명	심퍼니프리필드시린지주 (골리무맙, 유전자재조합)	④ 구분	전문의약품, 수입, 자격료법제(분류번호 : 142)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1개(1 ml) 중 골리무맙 100밀리그램(숙주 : Sp2/0 세포)		
⑥ 성 상	무색에서 담황색이 충전되어 있는 주사침이 부착된 투명 유리 프리필드시린지		
⑦ 신청효능·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 중증		

	의 활성 강직성 척추염의 치료 4. 궤양성 대장염 이 약은 다음과 같은 적응증에 투여된다. 1) 보편적인 치료에서 불충분한 반응을 보인 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료 2) 징후나 증상을 완화 3) 임상적 차도를 유도 4) 점막 치료 유도 5) 삶의 질 향상 6) 임상 반응 유지 7) 장기 임상적 차도 획득 8) 장기 점막 치료 획득
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. 다회 투여가 필요한 경우에는 이미 주사된 부위를 피하여 주사한다. 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. 4. 궤양성 대장염: 이 약 200 mg을 치료 첫 주에, 그로부터 2주 뒤에 100 mg을 피하주사한다. 이후에 4주에 한번 100 mg을 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 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.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	전과 동일
⑩ 기원 및 개발경위	효능·효과 및 용법·용량 추가, 사용상의 주의사항 갱신
⑪ 약리작용기전	사람 종양괴사인자 알파(TNFα)에 결합하여 TNFα의 생물학적 활성을 중화시키는 사람 면역글로불린 G1(IgG1) 단클론항체
⑫ 국내외 사용현황	○국내 허가 • 심퍼니프리필드시린지주50밀리그램(골리무맙, 유전자재조합) : 2012.8.14. ○ 국외 허가 미국 : 2009.4.24.(궤양성 대장염 추가 2013.5.15.) 유럽 : 2009.10.1.(궤양성 대장염 추가 2013.9.23.)
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품
⑭ 검토결과	시정적합 - 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 중 일부 신청사항 시정
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약 보고서	

(붙임 1) 시정사항

- 심퍼니프리필드시린지주(골리무맙, 유전자재조합), ㈜한국얀센

□ 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 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 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. 강직성 척추염

이 약은 다음과 같은 적응증에 투여한다.

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

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, 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 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.

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.

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 환자에서 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 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.

(붙임 2) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조, 제1항, [별표 1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나										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)	가	나	다	라	마	바								
자료범위 1. 새로운 효능·효과	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
자료범위 2. 새로운 용법·용량	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	△	△	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	4. 바. 기타 독성시험자료, 5. 가. 효력시험자료 및 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료는 이전 허가 시 제출된 자료로 갈음함																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

<안전성·유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

• 궤양성 대장염에 대한 효능·효과 추가를 위한 임상시험 자료를 검토한 결과, 중등도에서 중증의 활동성 궤양성 환자에서 이 약의 임상반응 유도 및 유지에 대한 유효성이 인정됨

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 본 신청 건은

1) 임상시험자료를 근거로 궤양성 대장염에 대한 효능·효과 및 용법·용량을 추가하고자 하였음
2) 류마티스 관절염 환자에 대해 골리무맙을 정맥 투여한 임상시험의 안전성 정보를 반영하여 사용상의 주의사항을 일부 변경하고자 하였음
3) 심퍼니프리필드시린지 100 mg/1ml 포장단위 추가 및 제품명 변경 신청
   - 기존 심퍼니프리필드시린주50밀리그램(50 mg/0.5ml)에 100 mg/1ml 포장단위를 추가하고자 하였음
   - 두 포장단위를 포함하여 기존의 '심퍼니프리필드시린지주50밀리그램(골리무맙, 유전자재조합)'을 '심퍼니프리필드시린지주(골리무맙, 유전자재조합)'로 제품명 변경

1.2. 약리작용기전

• 신청 의약품은 종양괴사인자 알파(TNF-α) 저해제로 분류됨. TNF-α의 발현 증가는 건선성 관절염 및 강직성 척추염과 같은 척추관절병증뿐 아니라 류마티스 관절염과 같은 만성 염증성 질환과도 관련이 있으며, 이들 질병의 특징인 관절 염증과 구조적 손상의 중요한 매개인자임. 이 약은 사람 TNF-α와 복합체를 형성하여 TNF-α가 그 수용체에 결합하는 것을 저해하는 사람 단클론항체임

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염 환자를 대상으로 이 약을 피하투여한 2건의 임상시험성적이 제출되었음(2/3상 1건, 3상 1건)
   - 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같음

연번	단계	시험번호	디자인	대상 질환	시험대상자수 (N)	용법용량	결과
1	2/3	C0524T17	무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군 시험	중등도~중증 활성 궤양성 대장염	1,065	SC 위약 골리무맙(W0/W2) 100 mg/50 mg, 200 mg/100 mg, 400 mg/200 mg	1차 평가변수로 용량 선정 후 Part II에 무작위배정 된 시험대상자를 대상으로 제6주에 임상 반응에 대한 평가를 한 결과, 위약군(29.7%)에 비해 골리무맙 200 mg/100 mg 및 400 mg/200 mg군(각각 51.8% 및 55.0%)에서 유의하게 높았음 (p<0.0001)

2	3	C0524T18	무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관 시험	중등도~중증 활성 궤양성 대장염	등록 1,228 (1차 분석 집단 : 464)	Q4W SC 1차 분석 집단 1. 위약 2. 골리무맙 50mg 3. 골리무맙 100mg	1차 평가변수로서 54주간 임상반응을 유지한 시험대상자의 비율은 위약군(31.2%) 대비 골리무맙 100 mg 49.7%(p<0.001), 골리무맙 50 mg 47.0%(p=0.010)로 유의한 개선을 보였음 * 1차 분석 집단 : 유도 치료 제6주째 골리무맙에 대한 임상반응이 있었던 시험대상자

6.2.1. 검토의견

- 이 약은 중등도에서 중증의 활동성 궤양성 대장염 환자에서 임상 반응 유도 및 유지에 대한 유효성을 보였음

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 미국 품목허가(2009.04.24.)/궤양성 대장염 추가(2013.05.15.)
- EU 품목허가(2009.10.01.)/궤양성 대장염 추가(2013.09.23.)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- TNF-α 저해제인 레미케이드(인플릭시맵)와의 비교