안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 8월 14일

연구관	연구관	과 장
정용주 백대현	송치원	최영주

① 회 사 명	녹십자(주)	② 문서번호	접수번호 : 20130159914 접수일자 : 2013.09.30
③ 제 품 명	뉴라펙프리필드시린지주 (페그테오그라스팀)	④ 구분	전문의약품, 수입, 기타의 혈액 및 체액용약 (분류번호 : 339)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 프리필드시린지(0.6㎖) 중 페그테오그라스팀(별규) 6밀리그램		
⑥ 성 상	무색 투명한 용액이 충전된 무색 투명한 유리프리필드시린지 주사제		
⑦ 신청효능·효과	고형암 및 악성 림프종에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 중증 호중구감소증 기간 감소		
⑧ 신청용법·용량	이 약 6 mg을 세포독성 화학요법 완료 후 약 24시간 후에 피하주사한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	냉장(2~8℃)보관, 밀봉용기 제조일로부터 36개월		
⑩ 기원 및 개발경위	기존 G-CSF 제품은 항암화학요법에 의한 호중구 감소증을 적응증으로 하나, 짧은 반감기로 인하여 매일 약 10일간 투여해야 하는 불편함이 있음. 이러한 G-CSF 분자에 PEG를 결합함으로써 혈장 내 반감기 감소를 통해 효력을 지속시킬 수 있음. 이로 인해 항암화학요법의 각 주기당 단회 투여가 가능하고, 또한 체중에 대한 용량 조절이 필요 없는 제제를 개발하고자 함.		
⑪ 약리작용기전	페그테오그라스팀은 G-CSF 계열에 속하는 의약품으로서, 돌연변이형 G-CSF에 methoxy-maleimide-poly ethyleneglycol (PEG)가 결합된 지속형 돌이변이형 G-CSF임.		
⑫ 국내외 사용현황	해당사항 없음.		
⑬ 관련조항	「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] II. 자료제출의약품		
⑭ 검토결과	적합		

<참고사항>

1)「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목에 의한 재심사대상 의약품임.

붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서

(붙임 1) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항, [**별표 1] II. 자료제출의약품 9. 기타 따로 분류되지 않은 품목**

자료번호 / 구분	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							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	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	○	○	○	×	○	×	×	○
면제사유	4. 다. 유전독성시험, 라. 발암성시험은 유전자재조합의약품임을 고려하여 관련 가이드라인에 따라 미실시 인정 4. 바. 국소독성시험은 반복투여독성시험으로 갈음 5. 라. 기타 약리작용에 관한 자료는 해당사항 없음 6. 나. 가교자료 및 7. 국내외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료는 해당사항 없음																																			

○ 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

마. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성 유효성 검토 요약)>

[심사자 종합 검토의견]

- 3상 임상시험 결과 1차 유효성 평가시의 비열등성을 만족하였으며, 대조군 대비 이상반응 발생률의 유의한 차이가 없음

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- G-CSF 는 호중구-과립구계열의 전구세포(progenitor cell)의 증식(proliferation), 분화(differentiation), 활성화(activation)에 주요하게 작용하는 성장인자(growth factor)임.
- G-CSF 는 성숙한 호중구의 식작용(phagocytosis), 화학주성(chemotaxis), 항체의존성 세포독성(antibody dependent cellular cytotoxicity) 등의 기능을 강화시켜 줌.
- 따라서, G-CSF 를 투여함으로써 골수세포 단계에서부터 호중구의 전구체가 성숙/분화하는 전 과정을 자극하여 호중구의 생성속도를 증가시키고 성숙된 호중구의 골수로부터의 유리를 촉진시켜 절대호중구수(absolute neutrophil count: ANC)를 증가시키는 효능을 얻을 수 있음.
- 기존 G-CSF 제품은 항암화학요법에 의한 호중구 감소증을 적응증으로 하나, 짧은 반감기로 인하여 매일 약 10일간 투여해야 하는 불편함이 있음.
- Pegteograstim 투여로 인해 기존의 filgrastim 제제에 비해 투여 횟수 감소(항암화학요법 주기별로 단회 투여) 및 용량조절 불필요에 따른 환자 편이성을 기대함.

1.2. 약리작용기전

- Pegteograstim은 G-CSF 계열에 속하는 의약품으로서, 돌연변이형 G-CSF methoxy-maleimide-poly ethyleneglycol (PEG)가 결합된 지속형 돌이변이형 G-CSF임.
- Pegteograstim의 경우 결합된 변형된 G-CSF 분자에 PEG를 결합함으로써 혈장 내 반감기 감소를 통해 효력을 지속시킴.

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- 기준및시험방법 검토서 참고

3 안정성에 관한 자료

- 원료의약품은 2~8℃에서 사용기간 30개월이 신청되었으며, 30개월 장기보존시험자료를 근거로 인정
- 완제의약품은 2~8℃에서 사용기간 36개월이 신청되었으며, 36개월 장기보존시험자료를 근거로 인정

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량	결론
단회투여 독성시험	SD 랫드	SC	-	0, 0.1, 1, 3, 10 mg/kg	개략의 치사량 (> 10 mg/kg)

반복투여 독성시험	SD 랫드	SC	26주	0, 0.1, 0.3, 1 mg/kg	NOAEL (300 μg/kg/wk)
	C. monkey	SC	4주(주1회)	0, 0.1, 0.33, 1 mg/kg	NOAEL (> 1000 μg/kg)
생식발생독성시험 - 수태능 및 초기배발생독성시험	SD 랫드	SC	수컷 : 교배 전 4주부터 9주간, 주 1회 투여 암컷 : 교배 전 2주 ~ 임신 6일	0, 100, 300, 1000 μg/kg	parental NOAEL (300 μg/kg) reproductive NOAEL (1000 μg/kg)
생식발생독성시험 - 배태자 발생독성시험	임신 SD 랫드	SC	임신 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18일	0, 0.1, 0.3, 1 mg/kg	NOAEL (1000 μg/kg)
생식발생독성시험 - 배태자 발생독성시험	NZW 토끼	SC	임신 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18일 매 2일마다 1회 투여	0, 0.05, 0.25, 1 mg/kg	모체에 대한 NOAEL (5 μg/kg/dose) 태자에 대한 NOEL (5 μg/kg/dose)
생식발생독성시험 - 출생전후발생 및 모체기능시험	SD 랫드	SC	임산 6, 13, 20일 및 수유 4, 11, 18일	0, 100, 300, 1000 μg/kg	모체 및 생식 NOEL (1000 μg/kg/dose)

4.2. 검토의견

- 페그테오그라스팀의 독성시험결과 약리작용에 의한 독성 이외의 특이사항이 확인되지 않았으며, 제출된 독성시험 구성 및 내용은 전반적으로 타당함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- in vitro 역가 분석 시험에서 시험물질은 Neulasta에 비해 높은 역가를 나타냄.
- 렛드에 피하 또는 정맥 단회 투여시 농도 의존적으로 호중구가 증가하였으며 neulasta와 유사한 양상을 나타냄.
- 호중구 감소증 유발 랫드 모델을 이용한 효력시험에서 시험물질 60~100 ug/kg 투여시와 Neulasta 100 ug/kg 투여시의 호중구 감소증 지속기간이 유사하였음.

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 원숭이를 대상으로 심혈관계 및 호흡기계에 미치는 영향을 평가한 결과 300㎍/kg까지 시험물질 관련 영향 없음

5.3. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

- SD 랫드 및 원숭이에 정맥 또는 피하로 단회투여 시 Neulasta와 유사한 약동학적 특성을 나타냄.

5.4. 검토의견

- 페그테오그라스팀은 기허가된 지속형 제제인 Neulasta와 유사한 효력 및 약동학적 특성을 나타냄

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 정상인, 화학요법 예정인 유방암 환자 대상 임상시험 자료 제출.

- 임상시험성적자료
  : 총 3건, 1상 임상자료 1건, 2상 임상자료 1건, 3상 임상자료 1건
- 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같음

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자수(N)	용법용량	결과
1	1	GCPGC_P1	Part A: 무작위배정, 이중눈가림 위약대조 용량증량 Part B: 공개 대조군	건강인	38명	**A군 :** 30, 100, 300 μg/kg 의 GCPGC 3 가지 용량군에 대하여 각 군별로 10명 **단회 피하투여** (시험약 8 명,위약 2 명) **B군 :** Neulasta® 100 μg/kg 을 8 명의 피험자에게 단회 피하투여	GCPGC 30 ~ 100 μg/kg 용량범위 내에서 안전성과 내약성이 우수함.
2	2	GCPGC_P2/3, Stage Ⅰ	다기관, 무작위, 단일눈가림	DA 또는 TAC 요법 예정인 유방암	60명	• 시험약 I (GCPGC 3.6mg) : 30명 • 시험약 II(GCPGC 6mg) : 30명 -Cycle 1의 항암화학요법 완료(1d) 후 24시간 경과 뒤(2d) GCPGC 3.6mg 또는 6mg을 단회 피하주사, **(대조약이 없음)** -항암화학요법 4 주기 또는 최대 6 주기	3.6 mg 과 6 mg 간의 의미 있는 안전성 차이는 없는 것으로 판단됨.
3	3	GCPGC_P2/3, Stage Ⅱ	다기관, 무작위, 이중눈가림	DA 또는 TAC 요법 예정인 유방암	120명	• 시험군 (GCPGC 6mg) : 60명 • 대조군 (Neulasta® 6mg) : 60명 -Cycle 1의 항암화학요법 완료(1d) 후 24시간 경과 뒤(2d) 시험약 또는 대조약 6mg을 단회 피하주사, -항암화학요법은 최대 6 주기까지 진행	• 유효성 -1차 유효성: : 1 차 유효성 평가 시 비열등성 만족함. -2차 유효성 : 모든 분석군에서, 'ANC 2000 /mm^3 이상 회복되는 기간'(시험군이 더 짧음)을 제외하고, 시험군과 대조군 간 의미있는 차이 없었음. • 안전성 3상 임상 내 이상반응 발생률 및 혈소판 감소, 빈혈 발생률에 있어 시험군과 대조군 간 발생율의 유의한 차이가 없음

6.1.2. 검토의견

- 정상인, 화학요법 예정인 유방암 환자 대상에서의 임상시험을 통해 페그테오그라스팀의 고형암 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 중증 호중구감소증에 대해 대조약 대비 비열등성이 입증됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 뉴라스타(페그필그라스팀)과의 비교표 제출

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 8월 14일

담당자	연구관	과 장
박혜원	송치원	최영주

회 사	㈜녹십자	제품명	뉴라펙프리필드시린지주
성분명	페그테오그라스팀	제 형	주사제
구분	■ 제조 □ 수입	분류번호	339
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)
	페그테오그라스팀 6 밀리그램
주성분 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 □ 기타
제제 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 이상독성부정시험 □ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(주사제의 실용량시험)
종합 검토의견	적합