안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2015년 7월 30일

연구관	연구관	과 장
이정윤 백대현	송치원	박윤주

① 회 사 명	㈜한독테바	② 문서번호	접수번호 : 20130197678 접수일자 : 2013.12.02
③ 제 품 명	롱퀵스프리필드주 (리페그필그라스팀)	④ 구분	전문의약품, 수입, 기타의 혈액 및 체액용약 (분류번호 : 339)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 프리필드시린지(0.6㎖) 중 리페그필그라스팀(별규) 6밀리그램		
⑥ 성 상	무색투명한 액이 무색투명한 프리필드시린지에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	고형암 및 악성 림프종에 대한 세포독성 화학요법을 투여 받는 환자의 중증 호중구감소증 기간 감소		
⑧ 신청용법·용량	이 약 6mg을 항암화학요법 이후 약 24시간 후에 피하주사한다. 소아에 대한 투여 17세 이하의 소아환자에 있어 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것 제조일로부터 24개월		
⑩ 기원 및 개발경위	기존 G-CSF 제품은 항암화학요법에 의한 호중구 감소증을 적응증으로 하나, 짧은 반감기로 인하여 매일 약 10일간 투여해야 하는 불편함이 있음. G-CSF 에 23kDa 의 평균분자량을 가지는 폴리에틸렌 글리콜 (polyethylene glycol, PEG)을 결합시켜, 혈중에서 G-CSF 의 약효를 장기간 유지하도록 함으로써, 항암화학요법의 각 주기당 단회 투여하는 제제를 개발하고자 함.		
⑪ 약리작용기전	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(antibodydependent 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		

⑫ 국내외 사용현황	외국사용현황 - 유럽 : 2013.07.25.(Lonquex(Lipegfilgrastim))
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 1) 신규 품목 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		
제출 자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출 여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	×	○	×	○	×	○	○
면제 사유	4. 다. 유전독성시험, 라. 발암성시험은 유전자재조합의약품임을 고려하여 관련 가이드라인에 따라 미실시 인정 5. 나. 안전성약리시험은 반복투여독성시험의 일부로 수행 5. 라. 기타 약리작용에 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

나. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

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]

- 신청자가 제출한 임상시험 결과 안전성·유효성이 확인되었으며, 신청 근거가 타당한 것으로 판단됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 기존 G-CSF 제품은 항암화학요법에 의한 호중구 감소증을 적응증으로 하나, 짧은 반감기로 인하여 매일 약 10일간 투여해야 하는 불편함이 있음. G-CSF 에 23kDa 의 평균분자량을 가지는 폴리에틸렌 글리콜 (polyethylene glycol, PEG)을 결합시켜, 혈중에서 G-CSF 의 약효를 장기간 유지하도록 함으로써, 항암화학요법의 각 주기당 단회 투여하는 제제를 개발하고자 함.

1.2. 약리작용기전

- 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(antibodydependent 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

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- 기준및시험방법 검토서 참고

3 안정성에 관한 자료

- 원료의약품은 2~8℃에서 사용기간 6개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 6개월 장기보존시험자료를 근거로 인정
- 완제의약품은 2~8℃에서 사용기간 24개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 24개월 장기보존시험자료를 근거로 인정

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

- 랫드에 대한 단회투여 독성시험결과 독성 증상 없음
- 랫드에 대한 26주 반복투여 독성시험 결과, 100ug/kg 이상 투여시 후지 관절 부종, 호중구 증가, 비장종대 관찰. 모든 반응은 기존 G-CSF 제제에서 관찰된 반응과 유사하였으며 예상치 못한 특이한 반응은 없었음.
- 원숭이에 대한 4주 및 13주 반복투여 독성시험 결과, 용량의존적으로 호중구 증가 및 비장종대 관찰, 13주 반복투여시 50%의 개체에서 노출에 영향을 줄 정도로 항-약물 항체 발생
- 토끼에 대한 배태자발생독성시험 결과 모체의 경우 200 ug/kg 군에서 사료섭취 및 체중 감소, 태자의 경우 50 ug/kg 이상에서 유산발생 및 태자무게 감소, 200 ug/kg 군에서 태자사망률이 증가. 이러한 배태자독성시험 결과는 Neulasta의 시험결과와 유사함

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	랫드	피하	-	10,000 μg/kg	O	· 사망개체 없음, 신경계 영향 없음 · 시험물질관련 독성 증상 없음
반복투여 독성시험	랫드	피하	4주	0, 100, 500, 1,500 μg/kg/week	O	· NOAEL > 1500 μg/kg/week
반복투여 독성시험	랫드	피하	13주 (회복기 6주)	0, 100, 500, 1,000 μg/kg/week	O	· NOAEL >1000 μg/kg (모든 결과는 시험물질의 약리작용에 의함)
반복투여 독성시험	랫드	피하	26주 (회복기 8주)	0, 100, 500, 1000 μg/kg/week	O	· NOAEL >1000 μg/kg (모든 결과는 시험물질의 약리작용에 의함)
반복투여 독성시험	원숭이 (C. Monkey)	피하	4주	0, 100, 500, 1,500 μg/kg/week	O	· NOAEL > 1500 μg/kg/week
반복투여 독성시험	원숭이 (C. Monkey)	피하	13주	0, 100, 500, 1,000 μg/kg	O	· NOAEL > 1000 ug/kg/week
생식발생 독성시험	토끼 (NZW)	피하	임신 Days 6 ~ 18일	0, 10, 50, 200 μg/kg, 격일로 투여	O	· 모체와 태자 모두 200까지 투여시 영향 없음 · NOAEL = 200 ug/kg/day
생식발생 독성시험	토끼 (NZW)	피하	임신 Days 6 ~ 18일	0, 10, 50, 200 μg/kg, 격일로 투여	O	· 모체에 대한 NOAEL=50 ug/kg/day · 태자에 대한 NOAEL=10 ug/kg/day
기타독성시험 - 국소독성	토끼 (NZW)	정맥 근육 동맥내 피하	-	5,000μg/kg	O	시험물질과 관련된 임상증상, 육안적, 현미경적 변화 없음

4.2. 검토의견

- 유의한 독성이 관찰되지 않았으며, 관찰된 혈액학적 수치 등의 증가는 약리작용에 의한 것으로 판단됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 시험 물질은 in vitro bioassay에서 G-CSF 수용체를 발현하는 세포(NFS-60)의 증식을 특이적으로 활성화
- 호중구 감소증 유발 랫드 모델을 이용한 효력시험에서 시험물질 25~150 ug/kg 투여시 Neulasta와 유사한 호중구 증가 양상을 나타냄

5.3. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

- 단회 피하 투여시 최고 혈장 농도는 랫드에서 투여 후 12시간, 사이노몰거스 원숭이에서 투여 후 9시간에 도달 하였으며, 반감기는 각각 6.42시간 및 10.56시간 이었음
- 대조약인 뉴라스타와 유사한 노출도 및 약력학적 활성 나타냄

5.4. 검토의견

- 리페그필그라스팀은 호중구 증가와 관련한 약리기전에 부합하는 타당한 효력시험 결과를 나타냄

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 고형암 환자 등 대상 임상시험 자료 제출.

- 임상시험성적자료
  : 총 6건(1상 임상자료 3건, 2상 임상자료 1건, 3상 임상자료 2건)
- 주요 확증적 임상시험 결과 제출 목록은 아래와 같음.

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자 수 (N)	용법용량	결과
1	3상	XM22-03	다국가, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 활성 대조 시험	고위험 Stage Ⅱ, Ⅲ 또는 Ⅳ 유방암이 있는 환자 중 4 주기 동안 정기적인 CTX 로 독소루비신/ 도세탁셀을 Ⅳ 투여 받기로 예정된 환자	202	각각의 CTX 주기 제 2 일에 6 mg XM22 또는 6mg 페그필그라스팀(뉴라스타®) 단회 피하투여	• 대조약 대비 중증의 호중구 감소증 발생에 대한 비열등성이 확인됨.
2	3상	XM22-04	다국가, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 시험	Stage Ⅲb /Ⅳ 비소세포폐암 환자 중 4 주기 동안 CTX 로 시스플라틴/ 에토포시드를 Ⅳ 투여 받기로 예정된 환자	373	각각의 CTX 주기 제 4 일에 6 mg XM22 또는 위약 단회 피하 투여	• 위약 대비 첫 번째 주기 열성 호중구 감소증 발생률에 대한 우월성이 확인됨.

6.1.2. 검토의견

• 화학요법 항암제 투여 환자를 대상으로 위약 대비 우월성 및 대조약 대비 비열등성이 확인됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 유럽 허가 : 2013.07.25.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 기허가 품목(뉴라스타프리필드시린지주)와의 허가사항 비교

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2015년 7월 30일

담당자	연구관	과 장
박혜원	송치원	박윤주

회 사	(주)한독테바	제품명	롱퀵스프리필드주(리페그필그라스팀)
성분명	리페그필그라스팀	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)
	리페그필그라스팀 6밀리그램
주성분 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 ■ 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