안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 10월 27일

연구관	연구관	과 장
김영은	정지원	최영주

① 회 사 명	㈜한국로슈	② 문서번호	접수번호 : 20130108964 접수일자 : 2013.07.01.
③ 제 품 명	맙테라피하주사1400밀리그램 (리툭시맙)	④ 구분	전문의약품, 수입, 항악성종양제 (분류번호 : 421)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 바이알(11.7 밀리리터) 중 리툭시맙(별규) 1400 밀리그램		
⑥ 성 상	무색내지 황색의 맑거나 유백색인 액체가 충전된 무색투명한 바이알 주사제		
⑦ 신청효능·효과	○ 림프종 - 재발성 또는 화학요법 내성인 여포형 림프종(B세포 비호지킨 림프종 IWF 분류중 B, C, D형) - 이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종에서 화학요법과 병용투여 - 여포형 림프종에서 유도요법 실시 후 유지요법 - CD20 양성의 미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종(DLCL)[CHOP 화학요법(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone으로 구성, 8주기 투여)과 병용하여 투여해야한다.]		
⑧ 신청용법·용량	성인 환자에 대한 맙테라 피하제제의 권장용량은 환자의 체표면적에 관계없이 고정 용량 1400mg을 피하 주사하는 것이다. ○ 림프종 치료기간 중 용량조정 감량은 바람직하지 않다. 이 약을 표준 화학요법과 병용투여하는 경우 화학요법제의 감량지침을 적용하도록 한다. 1. 여포형 비호지킨 림프종 ● 병용요법 - 이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 여포형 비호지킨 림프종 환자에서 유도요법으로 화학요법과 병용할 경우 첫 주기에 맙테라		

	정맥제제를 체표면적 m^2당 375mg씩 투여하고 이후 주기부터 맙테라 피하제제를 주기 당 고정용량 1400mg씩 8주기까지 투여한다. - 이 약은 글루코코르티코이드 정맥 투여 후(해당되는 경우만), 매 화학요법 투여 주기 제 1일에 투여한다. ● 유지요법 - 이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종 : 유도요법에 반응하는 환자에게 2개월에 한 번씩 맙테라 피하제제 1400mg을 질환 진행시까지 또는 최대 2년간 유지요법으로 투여한다 (유도요법 최종 투여로부터 2개월 후 유지요법 시작). - 재발성/불응성 여포형 림프종 환자 : 유도요법에 반응하는 환자에게 3개월에 한번씩 맙테라 피하제제 1400mg을 질환 진행시까지 또는 최대 2년간 유지요법으로 투여한다(유도요법 마지막 투여로부터 3개월 후 유지요법 시작). 2. 미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종 CHOP 화학요법과 병용하여 투여한다.[다른 화학요법과의 병용투여에 대한 안전성 및 유효성은 확인된 바 없다.] 권장용량은 첫 주기에 맙테라 정맥제제를 체표면적 m^2당 375mg씩 투여한 후 맙테라 피하제제를 주기 당 고정용량 1400mg씩 8주기까지 투여한다. 이 약은 글루코코르티코이드 정맥 투여 후, 매 화학요법 투여 주기 제 1일에 투여한다. 다른 화학요법 구성 약물들은 이 약 주입 후에 투여해야 한다. ○ 주입방법 매회 이 약 투여 30-60분전에 해열제(아세트아미노펜 등) 및 항히스타민제(디펜히드라민 등)를 투여하여야 한다. 비호지킨 림프종 환자의 치료계획 중 글루코코르티코이드가 포함되어 있지 않은 경우 전투약을 고려해 보아야 한다. - 피하 주사 : 맙테라 피하제제를 사용한다. 이 약은 약 5분간 피하 주사로만 투여해야한다. 피하 주사침이 막힐 가능성이 있으므로 이를 방지하기 위해 투여 직전에 주사기에 주사침을 부착한다. 복부에 주사한다. 붉거나 멍들거나 아프거나 딱딱한 피부, 또는 모반(moles)이나 상처가 있는 부위에 절대 주사하지 않는다. 다른 부위에 주사했던 자료가 없으므로 주사는 복부에 한정한다. 이 약 투여 중 다른 피하주사약물을 투여할 경우, 이 약 주사 부위와 다른 곳에 주사하는 것이 바람직하다. 만약 주사하는 도중에 멈추었을 경우

	적절히 같은 부위 또는 다른 부위에 재개할 수 있다. - 점적정맥주사 : 맙테라 정맥 제제를 사용한다. 자세한 용법용량은 맙테라 주의 제품 설명서를 참조한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 2-8℃ 보관 제조일로부터 30개월
⑩ 기원 및 개발경위	피하투여 제형 추가
⑪ 약리작용기전	B세포 표면 항원 CD 20에 특이적 결합함으로써 주요 B-세포가 질병에 미치는 영향을 차단하여 자가항체 생산을 중지
⑫ 국내외 사용현황	외국사용현황 • 유럽 : 2014.03.21
⑬ 관련조항	「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시 제2013-21호, 2013.04.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] II. 자료제출의약품
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

1) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호다목에 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 제2013-21호, 2013.04.05.) 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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	X	X	X	X	X	X	○	X	○	X	○	○
면제사유	4. 가. 단회투여독성시험, 마. 생식발생독성시험자료, 바. 기타 독성시험자료, 5. 가. 효력시험자료, 나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료 및 라. 기타 약리작용에 관한 자료는 기허가 제품과 동일 주성분임을 고려하여 면제 4. 다. 유전독성시험, 라. 발암성시험은 유전자재조합의약품임을 고려하여 관련 가이드라인에 따라 미실시 인정 6. 나. 가교자료는 기허가 제품과 동일 주성분임을 고려하여 면제																																			

○ 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

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

바. 기타독성시험자료

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]

- 기존에 허가된 맙테라주와 동일한 주성분을 사용하고 있으나 침투증진제인 히알루로니다제를 추가하여 피하제제로 개발함.
- 여포형 림프종 환자에서 맙테라 피하주사의 고정용량(1400mg) 투여가 맙테라 정맥주사(375mg/m2)와 비교하여 Ctrough에서 비열등함을 확인하였으며 3상 임상시험에서 전반적인 유효성과 안전성이 유사함을 확인하여 림프종 관련 전반적인 적응증에 대하여 품목허가 신청하였으며 타당함.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 정맥투여 제제인 '맙테라주(리툭시맙)' 이 기허가 되어있으며 피하투여 제제인 '맙테라피하주사1400밀리그램'을 추가하고자 함.
- 재조합 인간 히알루로니다제(rHuPH20)를 침투 증진제로 사용함

1.2. 약리작용기전

- 리툭시맙 : CD20에 결합하여 ADCC, CDC, 세포사 유도 작용을 나타내어 CD20을 발현하는 B림프구를 제거함
- 투과증진제(재조합인간히알루로니다제, rHuPH20) : 국소에서 히알루로난을 분해하여 약물의 침투를 증진

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- 기준및시험방법 검토서 참고

3 안정성에 관한 자료

- 원료의약품은 -20℃에서 사용기간 24개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 24개월 장기보존시험 자료를 근거로 인정
- 완제의약품은 2~8℃에서 사용기간 30개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 30개월 장기보존시험 자료를 근거로 인정

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

- 주성분 : C. monkey에서 13주 반복투여독성시험을 수행하였으며, NOAEL은 20 mg/kg으로 확인되었음.

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험	원숭이 (C. monkey)	피하투여	8주 (주1회) 13주 회복기	20mg/kg	O	- NOAEL : 20 mg/kg/week - 약리작용에 의한 B세포 감소 관찰
기타독성 -국소내성	토끼	피하투여	단회	20mg/kg	O	- 특이사항이 관찰되지 않음

• 새로운 첨가제(재조합인간히알루로니다제, rHuPH20) : C. monkey에서 최대 39주 반복투여독성시험을 수행하였으며, NOAEL은 2 mg/kg으로 확인되었음.

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험	원숭이 (C. monkey)	피하투여	7일 (매일, 1회)	5mg/kg	O	- NOAEL : 5 mg/kg/day - 시험물질 관련 주요한 독성이 관찰되지 않음
반복투여 독성시험	원숭이 (C. monkey)	피하투여	39주 (주1회) 4주 회복기	0, 0.02, 0.2, 2mg/kg	O	- NOAEL : 2 mg/kg/week - 시험물질 관련 주요한 독성이 관찰되지 않음
생식발생 독성 -배태자발생	마우스	피하투여	임신 6~15	0, 3, 9, 18mg/kg	O	- 배태자 독성 NOAEL 3mg/kg/day - 모체 독성 NOAEL 18mg/kg/day - 9mg/kg 이상 용량에서 한배새끼 수의 감소(late resorption 수 증가) 태아 체중 감소
생식발생 독성 -출생전후 발생	마우스	피하투여	임신 6~22 또는 수유 20일까지	0. 3. 9mg/kg	O	- NOAEL 9mg/kg/day

4.2. 검토의견

• 리툭시맙 및 첨가제(히알루로니다제)를 대상으로 한 독성시험결과는 전반적으로 타당함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험자료

• 마우스 이종이식 종양모델와 원숭이에서 IV와 SC 투여를 비교하는 시험을 수행하였으며 IV와 SC 투여 모두에서 기전에 따른 종양억제 및 B세포 고갈을 확인함

• 히알루로니다제 사용시 피하투여시의 침투가 증진됨을 확인하는 다양한 효력시험을 수행함

5.3. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

• 재조합인간히알루로니다제를 동시에 투여한 경우 더 빠른 흡수를 확인함.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 유방암환자 대상 임상시험 자료 제출.

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 임상자료 1건, 3상 임상자료 1건
- 제출된 임상시험 목록은 아래와 같음.

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자 수 (N)	용법용량	결과
1	1	BP22333	2단계, 공개	여포형 림프종	301명	• 1단계 : 375, 635, 800 mg/m2 단회 피하투여 • 2단계 : 1400mg	• 1단계 리툭시맙 IV와 동등한 혈중 최저 농도(Ctrough)를 나타내는 리툭시맙 SC 용량을 결정함.

						피하투여(유지요법 기간 동안)	-각 환자에서 얻은 집단 약동학 자료를 이용하여 리툭시맙 SC 1400mg이 리툭시맙 IV 375mg/m^2과 유사할 것으로 예상 • 2단계 Ctrough에서 리툭시맙 SC 1400mg이 리툭시맙 IV 375mg/m^2보다 비열등함을 입증. -SC와 IV의 Ctrough의 기하평균값의 비는 2달 간격 투여 3달 간격 투여에서 각각 1.23, 1.10이었으며 90% CI의 하한은 각각 1.01, 0.85로 비열등성 마진인 0.8보다 높음을 확인함
2	3	BO223334	다기관, 무작위배정, 공개	여포형 림프종	410명	유도요법 : 3주간격으로 CHOP 또는 CVP와 병용 유지요법 : 8주 간격으로 24개월간 투여	약동학 - 리툭시맙 SC제제와 IV제제의 7주기 후의 Ctrough의 비는 1.52(90% CI 1.36, 1.70)로 SC에서 비열등함을 확인함 유효성 - 객관적 반응을 보인 환자는 리툭시맙 IV군 84.4%, 리툭시맙 SC군 83.4%임.

6.1.2. 검토의견

• 여포형림프종 환자를 대상으로 기허가 품목인 정맥투여 제제와 비열등성 확인(약동학 비교 포함)을 통해 통계적으로 유의한 유효성이 확인됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 유럽 품목허가 : 2014.03.21

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 국내 유사제품과의(맙테라주(정맥투여)) 비교표 제출

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2014년 10월 27일

담당자	연구관	과 장
김수정	정지원	최영주

회 사	㈜한국로슈	제품명	맙테라피하주사1400밀리그램 (리툭시맙)
성분명	리툭시맙	제 형	주사제
구분	□ 제조 ■ 수입	분류번호	421
신 청	□ 1) 신약 ■ 2) 자료제출의약품 중 신규 품목 □ 3) 자료제출의약품 중 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)
	리툭시맙(1,400 밀리그램 / 11.7 밀리리터)
주성분 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 □ 무균시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 □ 기타
제제 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 □ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(주사제 실용량시험, 삼투압시험)
종합 검토의견	적합