<별지1>

안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2014 년 7 월 24 일

담당자	연구관	과 장
장정인	김세은	박윤주

① 회 사 명	㈜한국아브노바	② 문서번호	20140044100 접수일 : 2014.3.11
③ 제 품 명	압노바비스쿰에프20mg주사액(에프-2)[비스쿰알붐(숙주목:프락시니)20mg에서 추출한15mg 압축액]	④ 구분	완제수입품목 전문의약품
⑤ 원료약품분량 (주성분)	<전과동> ○ 원료약품 및 그 분량		

전체단위	1앰플 (1 밀리리터) 중									
세부구성	배합목적	원료명	활성물질용량	규격	분 량	단 위	제조원	DMF	별도처방	비고
	주성분	20밀리그람비스쿰알붐(숙주목:프락시니)에서추출한15밀리그람의압축액		별첨규격(전과동)	1	밀리리터			×	

⑥ 성 상	<전과동> 무색투명한 앰플에 무색내지 엷은 황색의 액이 들어있는 주사액
⑦ 신청효능·효과	종양의 치료, 종양 수술 후 재발의 예방, 전암증(前癌症)병소病巢, 조혈기관의 악성질환, 골수기능의 자극, 악성 흉막삼출의 치료(추가)
⑧ 신청용법·용량	다음과 같은 용량에 따라 피하주사한다. * 별도로 처방된 경우를 제외하고는 치료는 ABNOBAviscum 0.02mg (5단계) 1ml를 1주에 3회 투여하는 방식으로 시작하여 치료용량에 도달할 때까지 후속적 용량의 증가가 필요하다. * 각 단계별로 8회씩 투여하며 강한 반응 (하루이상 지속되는 불쾌감이나 몸살기, 5cm이상되는 홍반, 심한열)이 발생할 경우에는 1/2ml 또는 그 이하로 양을 줄여 투여한 이후 조심스럽게 양을 증가시킨다. * 만약 처음에 ABNOBAviscum 0.02mg(5단계)로도 너무 심한 반응이 나타날 경우에는 투여 용량을 반으로 줄여서 주사하거나 주사빈도를 바꾸거나 다른

	종류의 숙주나무로 만든 ABNOBAviscum 제제로 전환하여야 한다. * 1주3회의 투약이 적당하며 환자의 상태가 변하면 단계를 바꾸어야 한다. 최적의 개인 반응을 나타내는 용량이 결정되면 12-24개월 동안 사용한다. 방사선 치료나 화학치료 후 또는 수술 후에는 환자의 개인 반응 수준의 변화에 따라 용량 조절이 필요하며 4주 이상의 치료중단이 있는 경우에는 예방적 수단으로 1주 동안은 적정량의 1/2로 감량하여 사용한다. * 치료의 절대적 기간이란 없지만 상태가 호전되면 2년 후부터는 주2회로 감하고, 3년후에는 8주의 투여후 4주의 휴지기를 가질 수 있으며 7년동안 경과가 좋을 경우 투약을 중단할 수 있다. 치료중에는 여행이나 휴가시에도 투약이 계속되어야 함은 물론이다. 흉막삼출의 경우 시술 전에 흉강 내의 삼출액을 배액하여 폐가 완전히 확장되어 있는 것을 확인하고, 삼출액을 최대한 제거한 후 삼출액이나 0.9% 생리식염수에 압노바비스쿰에프 20mg주사액(에프-2)[비스쿰알붐(숙주목:프락시니)20mg에서 추출한15mg압축액] 5앰플을 혼합하여 흉강 내로 주입한다. 흉막유착의 정도와 새로 생성되는 삼출액의 양에 따라 투여간격을 결정하여 흉막유착이 일어날 때까지(최대 5회) 시행한다. 흉막유착이 일어나면 흉강 내 주사를 중단하고 피하주사로 바꾼다.(변경)
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	<전과동> 밀봉용기, 냉암소보관 (1~15℃) 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	악성 흉막삼출액은 사망한 암환자의 약 15%에서 발견됨. 전체 삼출성 흉막액의 42~77% 차지함. 악성 흉수가 발생하면 중앙생존기간이 3~12개월 정도로 예후가 불량하며, 대부분의 흉막유착술 치료에서 부작용이 나타나고 있음 흉막유착술에 사용되는 화학적 경화제는 talc, tetracycline, bleomycin, 피시바닐 등이 있으나, 부작용 등으로 대체약제 사용이 시급함.
⑪ 약리작용기전	-
⑫ 국내외 사용현황	<국내 승인현황> - 비스쿰알붐(숙주목 4가지- 프락시니, 아비에티스, 쿠에르쿠스, 말리)를 주성분으로 하여 용량별로 37개품목 허가 - 비스쿰알붐(숙주목:프락시니)로 기허가된 품목은 4개품목임(압노바비스쿰에프 20mg / 2mg / 0.2mg / 0.02mg주사액) <국외 승인현황> - 독일의약품집(ROTE LISTE 2012) 수재 • Zytostatika - Antineoplastische Mittel 내에 수재되어 있음 - 독일, 이집트, 페루 허가있음 • 흉막삼출에 대한 효능효과는 이집트에만 허가됨 ※ “탈크(Talc)(산제, 에어로졸제)” 희귀의약품지정 고시 개정안 의견조회 중(2014.6.11): 악성 흉막삼출의 치료

⑬ 관련조항	한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정
⑭ 검토결과	시정적합

붙임 1. 시정사항
2. 안전성·유효성 검토 요약

[붙임 1] 시정사항 - 압노바비스쿰에프20mg 주사액, 한국아브노바(주)

한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정(식약처 고시)에 근거하여 다음 사항을 시정하였습니다.

1. 효능효과를 다음과 같이 시정하였습니다.

'종양의 치료, 종양수술 후 재발의 예방, 전암증 병소 조혈기관의 악성질환, 골수기능의 자극'에서 '1. 종양의 치료, 종양수술 후 재발의 예방, 전암증 병소 조혈기관의 악성질환, 골수기능의 자극 2. 악성 흉막삼출'(추가)

2. 용법용량을 다음과 같이 시정하였습니다.

1. 종양의 치료, 종양수술 후 재발의 예방, 전암증 병소 조혈기관의 악성질환, 골수기능의 자극 다음과 같은 용량에 따라 피하주사한다. * 별도로 처방된 경우를 제외하고는 치료는 ABNOBAviscum 0.02mg (5단계) 1ml를 1주에 3회 투여하는 방식으로 시작하여 치료용량에 도달할 때까지 후속적 용량의 증가가 필요하다. * 각 단계별로 8회씩 투여하며 강한 반응 (하루이상 지속되는 불쾌감이나 몸살기, 5cm이상되는 홍반, 심한열)이 발생할 경우에는 1/2ml 또는 그 이하로 양을 줄여 투여한 이후 조심스럽게 양을 증가시킨다. * 만약 처음에 ABNOBAviscum 0.02mg(5단계)로도 너무 심한 반응이 나타날 경우에는 투여 용량을 반으로 줄여서 주사하거나 주사빈도를 바꾸거나 다른 종류의 숙주나무로 만든 ABNOBAviscum 제제로 전환하여야 한다. * 1주3회의 투약이 적당하며 환자의 상태가 변하면 단계를 바꾸어야 한다. 최적의 개인 반응을 나타내는 용량이 결정되면 12-24개월동안 사용한다. 방사선 치료나 화학치료 후 또는 수술 후에는 환자의 개인 반응 수준의 변화에 따라 용량 조절이 필요하며 4주 이상의 치료중단이 있는 경우에는 예방적 수단으로 1주 동안은 적정량의 1/2로 감량하여 사용한다. * 치료의 절대적 기간이란 없지만 상태가 호전되면 2년 후부터는 주2회로 감하고, 3년후에는 8주의 투여후 4주의 휴지기를 가질 수 있으며 7년동안 경과가 좋을 경우 투약을 중단할 수 있다. 치료중에는 여행이나 휴가시에도 투약이 계속되어야 함은 물론이다. 흉막삼출의 경우 시술 전에 흉강 내의 삼출액을 배액하여 폐가 완전히 확장되어 있는 것을 확인하고, 삼출액을 최대한 제거한 후 삼출액이나 0.9% 생리식염수에 압노바비스쿰에프 20mg주사액(에프-2)[비스쿰알붐(숙주목:프락시니)20mg에서 추출한15mg압축액] 5앰플을 혼합하여 흉강 내로 주입한다. 흉막유착의 정도와 새로 생성되는 삼출액의 양에 따라 투여간격을 결정하여 흉막유착이 일어날 때까지(최대 10회) 시행한다. 흉막유착이 일어나면 흉강 내 주사를 중단하고 피하주사로 바꾼다. 2. 악성 흉막삼출(추가) 시술 전에 흉강 내의 삼출액을 배액하여 폐가 완전히 확장되어 있는 것을 확인하고, 삼출액을 최대한 제거한 후 0.9% 생리식염수에 압노바비스쿰에프 20mg주사액(에프-2) 5앰플을 혼합하여 흉강 내로 주입한다. 흉막유착의 정도와 새로 생성되는 삼출액의 양에 따라 투여간격을 결정하여 흉막유착이 일어날 때까지(최대 5회) 시행한다.

3. 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

1. 경고

앰플주사제는 용기 절단시 유리파편이 혼입되어 부작용이 초래할 수 있으므로 사용시 유리 파편 혼입이 최소화될 수 있도록 신중하게 절단 사용하되, 특히 어린이, 노약자 사용시에는 각별히 주의할 것

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민반응의 병력이 있는 환자
2) 임신한 환자에 있어서는 꼭 필요한 경우를 제외하고는 사용을 피할 것.

3. 이상반응

악성 흉막삼출 환자를 대상으로 수행한 국내 제3상 임상시험결과, 시험약물[압노바비스쿰에프 20mg주사액(에프-2)]을 투여받은 68명의 환자에게서 발생한 시험약물과 '관련 있을 가능성이 있음' 이상의 이상반응은 다음과 같으며 이중 시험약물과 관련된 중대한 이상반응은 1명에서 2건, 통증, 흉막염이 보고되었다.

[드물게(0.1%미만), 때때로(0.1~5% 미만)]

1) 소화기계 : 때때로 소화불량(1.47%), 구토(1.47%)
2) 전신 : 발열(32.35%), 때때로 오한(4.4.1%), 피로(1.47%), 통증(1.47%)
3) 근골격계 : 때때로 등통(1.47%), 근육쇠약(1.47%), 근육통(1.47%)
4) 신경계 : 때때로 현기증(1.47%0
5) 호흡기계 : 때때로 호흡곤란(1.47%), 흉막염(1.47%), 흉막통(1.47%)

4. 일반적주의

1) 이따금 피하주사 부위에 직경 3cm 까지의 염증반응이 나타날 수 있으나, 우려할 현상은 아니다.
2) 체온의 경미한 상승, 주사부위의 국소염증반응, 감기몸살 같은 느낌이나 나른함, 현기증과 조홍, 이러한 반응들은 환자의 면역반응 능력을 나타내는 것으로 증상 자체로는 해가 되지 않으며 오히려 환자가 압노바비스쿰 주사액에 반응하고 있음을 나타내는 바람직한 현상이다.
3) 압노바비스쿰 주사액 투여에 의한 발열은 해열제로 낮출 필요가 없다. 그러나 발열기간이 3일을 초과할 경우에는 감염이나 종양으로 인한 발열인가 의심해 보아야 한다.
4) 몸살증상, 두통, 현기증, 설사, 빈뇨 등이 하루이상 지속될 때, 38℃ 이상의 체온상승, 주사부위가 5cm 이상 붉게 부어오르는 증상이 나타나면 증상이 사라질 때까지 추가투여를 연기해야 할 뿐 아니라, 추가 투여시에는 투여 농도를 낮추거나 용량을 줄여야 한다.
5) 국소성 혹은 전신성 담마진, 수포형성, 발진, 다형 삼출성 홍반, Quincke-부종, 오한, 호흡곤란, 기관지 경련, 쇽 등의 알레르기 혹은 알레르기형 반응이 드물게 관찰된다. 이러한 증상이 발견되면 치료를 멈추고 의사에게 정밀한 검사를 받아야 한다.

5. 소아 및 고령자에 대한 투여

악성 흉막삼출에 대한 임상시험에서 20세 미만, 80세 초과 고령자를 대상으로 한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 소아 및 80세 초과 고령자에 대한 사용은 의사가 판단하여 그 치료의 유익

성이 그에 상응하는 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 사용한다.

6. 과량투여시의 처치

1) 과량 투여로 인하여 설사, 잦은 배뇨 욕구, 현기증, 피로와 두통과 같은 이상증상이 발생하였다면, 증상이 사라진 다음에 투여량을 줄여 치료를 계속할 수 있고, 다른 숙주나무의 비스쿰알붐으로 바꿔야 할 수도 있다.

7. 기타

악성 흉막삼출에 대한 국내 임상시험결과는 다음과 같다.

1) 악성 흉수로 진단되어 흉막유착술이 필요한 환자로 등록된 68명 중 유효성 평가가 가능한 62명에 대한 약물투여 시술 4주 후 흉막 유착술에 대한 반응율(완전관해+부분관해)은 96.77%(60명/62명, ITT군) 및 96.3%(52명/54명, PP군)였으며, 재발율에 대한 평가는 수행되지 않았다.
2) 시술은 최대 5회까지 이루어졌으며, 이중 1회 시술의 유착술 반응율은 80.65%(50명/62명), 2회는 11.29%(7명/62명), 3회 3.23%(2명/62명), 4회 3.23%(2명/62명) 및 5회 1.61%(1명/62명)이었다.

[붙임 3] 안전성·유효성 검토요약

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 한약(생약)제제 등의 품목허가신고에 관한 규정[별표 1] II.자료제출의약품 4. 새로운 효능군 의약품

의약품	자료번호	1	2	3				4								5			6		7	8
				가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나		
				1)	2)	1)	2)						1)	2)	3)							
	자료범위	○	x	×	×	×	×	x	x	x	x	x	x	x	x	○	×	×	○	×	○	○
	제출여부	○	x	×	×	×	×	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	×	○	○

주1) 자료번호 1부터 8까지는 다음과 같다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
   라. 생식발생독성시험자료
   마. 발암성시험자료
   바. 기타독성시험자료
      1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
      2) 의존성
      3) 항원성 및 면역독성
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
   나. 가교자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 시정적합
- 임상시험결과보고서 검토 및 신뢰성 조사 결과에 따라 효능추가는 타당함
- 임상시험결과보고서에 따라 효능효과, 용법용량 및 사용상의주의사항을 시정함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 제출

2. 구조결정·물리화학적 성질에 관한 자료

- 해당사항없음

3. 안정성에 관한 자료

3.가. 원료의 안정성시험 : 해당 사항 없음

3.나. 완제의약품의 안정성시험 : 해당 사항 없음

4. 독성에 관한 자료 : 해당 사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 제출된 효능효과자료는 일반적인 약리작용에 관한 자료임
- 임상시험계획 승인 시에는 신청 효능효과가 허가된 국가(이집트)의 사용례 및 악성흉막삼출 환자에 대한 국내 사용례를 제출하였음

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- 임상시험성적자료 : 국내에서 실시한 총 1건의 임상시험결과보고서 제출[치료적확증시험 1건]
  1) 3상 임상시험: 악성 흉막삼출에서 미슬토 압축액(압노바비스쿰 주사액)의 유효성 및 안전성에 관한 다기관, 단일군, 공개, 공동 제3상 임상연구

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 3상 임상자료 1건

- 악성 흉막삼출에서 미슬토 압축액(압노바비스쿰 주사액)의 유효성 및 안전성에 관한 다기관, 단일군, 공개, 공동 제3상 임상연구

• 제출된 3상 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

[표1] Efficacy : 악성 흉막삼출

시험번호	디자인	선정기준	투여방법	목표 피험자수 (N)	ITT분석군 (N)	PP분석군(N)
AB-MPE: 2010_CSR_v1.0_05NOV2013	다기관, 단일군, 공개, 공동	1. 서명을 한 서면 대상자 동의 A. 자발적으로 서명을 하고 날짜를 적은 규제 및 시험기관의 지침을 준수하는 IRB/IEC로부터 승인받은 서면 대상자 동의서. 이는 정상적인 대상자 치료의 일부가 아니면 어떠한 임상시험 계획서 관련 절차라도 실시하기 전에 받아야 한다. 2. 표적집단 A. 악성 흉수로 진단된 환자 중 흉막유착술이 필요한 환자 B. 배액 12시간에서 24시간 이내에 폐의 완전한 팽창이 일어나야 함 C. 예상 잔여 생존기간이 2개월 이상인 환자 D. 카르노프스키 지수가 50 이상인 환자 3. 연령 및 성별: 20세 이상 80세 이하의 남녀	흉막유착의 정도와 새로 생성되는 삼출액의 양에 따라 투여간격(약3~7일)을 결정하여 흉막유착이 일어날 때까지 시행한다.	68	62	54

6.1.2. 검토의견

• 임상시험결과 흉막유착술에 대한 유효성 및 안전성이 인정됨

6.2. 가교자료 : 해당 사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 품목허가서, 독일의약품집(2012)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 제출