안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2015년 4월 15일

연구관	연구관	과 장
김영은 백대현	정지원	최영주

① 회 사 명	한국릴리(유)	② 문서번호	접수번호 : 20140088532 접수일자 : 2014.05.19
③ 제 품 명	사이람자주10밀리그램/밀리리터 (라무시루맙)	④ 구분	전문의약품, 수입, 항악성종양제 (분류번호 : 421)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 바이알(10㎖) 중 라무시루맙(별규) 100.0밀리그램 이 약 1 바이알(50㎖) 중 라무시루맙(별규) 500.0밀리그램		
⑥ 성 상	투명에서 연한 유백색 및 무색에서 연노랑 용액이 무색투명한 바이알에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	플루오로피리미딘 또는 백금을 포함한 항암화학요법 도중이나 이후에 질병이 진행된 진행성 또는 전이성의 위 또는 위식도 접합부 선암 환자에게 단독요법 또는 파클리탁셀과 병용요법으로 사용		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 2주마다 8 mg/kg을 약 60분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여한다. 단독요법 또는 파클리탁셀과 병용요법으로 투여한다. 환자는 기저 질환의 진행 또는 허용 불가능한 독성이 나타나기 전까지 이 약의 치료를 지속해야 한다. 병용투여 시 이 약은 파클리탁셀 주입 전에 투여한다. 이 약은 급속정맥주입(intravenous push or bolus)으로 투여하지 않는다. ○ 전처치 1) 이 약을 주입하기 전 모든 환자들은 정맥 내 히스타민 H_1 길항제(예 : 디펜히드라민 염산염)로 전처치한다. 2) 1 또는 2등급의 주입 관련 반응을 경험한 환자의 경우 덱사메타손(또는 이와 동등한 약물)과 아세트아미노펜을 이 약 주입 전에 전처치한다. ○ 용량 조절 주입 관련 반응(infusion related reaction, IRR)		

	1) 1 또는 2등급의 주입 관련 반응의 경우 이 약의 주입 속도를 50% 감소시킨다. 2) 3 또는 4등급의 주입 관련 반응의 경우 이 약을 영구적으로 중단한다. <u>고혈압</u> 1) 중증의 고혈압인 경우 의학적 관리로 조절될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 2) 항고혈압 요법으로 조절할 수 없는 중증의 고혈압의 경우 이 약을 영구적으로 중단한다. <u>단백뇨</u> 1) 요단백 수치가 ≥2 g/24 h인 경우 이 약의 투여를 중단한다. 일단 요단백 수치가 <2 g/24 h로 회복되면 2주마다 한 번씩 6 mg/kg의 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 요단백 수치가 ≥2 g/24 h로 재발하는 경우 이 약의 투여를 중단하고 요단백 수치가 <2 g/24 h로 회복되면 2주마다 한 번씩 5 mg/kg으로 용량을 감량한다. 2) 요단백 수치가 >3 g/24 h인 경우 또는 신증후군이 있는 경우 이 약을 영구적으로 중단한다. <u>상처 치유 합병증</u> 1) 수술이 예정되어 있는 경우 미리 이 약의 투여를 중단한다. 환자가 상처 치유 합병증을 나타내는 경우 상처가 완전히 치유될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. <u>동맥혈전색전증(arterial thromboembolic events, ATE), 위장천공, 3 또는 4등급의 출혈</u> 1) 이 약을 영구적으로 중단한다. ○ 투여 1) 투여 전에 입자 물질 및 변색 여부에 대해 희석 용액을 육안으로 검사해야 한다. 입자 물질 또는 변색이 확인된 경우 그 용액을 폐기한다. 2) 희석된 이 약의 주입액은 주입 펌프를 사용하여 별도의 주입 라인을 통해 60분 이상에 걸쳐 투여한다. 단백질 보존성 0.22 마이크론 필터의 사용이 권장된다. 주입 종료 시 라인은 0.9% 생리식염주사액으로 세척한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	신약 품목허가 신청

⑪ 약리작용기전	라무시루맙은 타겟인 VEGFR-2에 결합 후 리간드(VEGF-A, VEGF-C 및 VEGF-D)와의 결합을 방해하여 신호전달 차단에 의한 신생혈관 형성을 억제
⑫ 국내외 사용현황	외국사용현황 • 미국 품목허가 : 2014.04.21
⑬ 관련조항	「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] I. 신약
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

1)「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 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] I. 신약 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품**

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. 발암성시험, 마. 생식발생독성시험은 유전자재조합의약품임을 고려하여 관련 가이드라인에 따라 미실시 인정 5. 나. 안전성약리시험은 반복투여독성시험의 일부로 수행 5. 라. 기타 약리작용에 관한 자료는 해당사항 없음 6. 나. 가교자료는 '항암제의 가교자료 면제를 위한 세부지침(식약처 가이드라인)'에 따라 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

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

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 위암에 대한 임상시험 결과 안전성·유효성이 확인되었으며, 위암에 대한 신청 근거가 타당한 것으로 판단됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 라무시루맙은 혈관내피 증식인자 수용체-2(VEGFR-2)에 대한 단클론항체이며, VEGFR-2는 VEGF로 유도되는 신생혈관 생성의 주요 매개체로 알려짐. VEGFR-2가 과발현되고 표준치료가 없는 종양을 대상으로 개발을 진행하였으며, 전이성 또는 진행성 위암을 대상으로 임상 개발을 진행함

1.2. 약리작용기전

- 라무시루맙은 타겟인 VEGFR-2에 결합 후 리간드(VEGF-A, VEGF-C 및 VEGF-D)와의 결합을 방해하여 신호전달 차단에 의한 신생혈관 형성을 억제

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- 기준및시험방법 검토서 참고

3 안정성에 관한 자료

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

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

- 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 5주간 반복투여 독성시험 실시 결과 40mg/kg까지 독성 관찰되지 않음(NOAEL = 40mg/kg)
- 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 39주간 반복투여 독성시험 실시 결과 신장 및 성장판에 시험물질에 의한 병변이 확인되었으며 NOAEL은 확인되지 않음.

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험	원숭이 (C. monkey)	정맥투여	5주(6주 회복)	0, 4, 12, 40 mg/kg	O	· NOAEL : 40mg/kg · 시험 약물 관련 영향 없음
반복투여 독성시험	원숭이 (C. monkey)	정맥투여	주1회, 12주 또는 39주 투여	0, 5, 16, 50 mg/kg	O	· NOAEL : 확인 안됨. · 주요독성반응 : 신독성, 골단성장판의 골연골증 및 비후
조직교차 반응	사람 및 원숭이 (C. monkey) 조직	-	-	-	O	· 인간과 원숭이 조직에서 반응성 유사

4.2. 검토의견

• 별도의 배태자 발생시험을 실시하지 않았으나 기존의 연구결과들로부터 시험물질이 배태자발생에 미치는 영향을 충분히 예측할 수 있으므로 별도의 시험은 불필요 할 것으로 사료됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

• IMC1121B(라무시루맙)은 KDR(사람 VEGFR2)에 용량의존적으로 결합하며, 마우스 수용체에는 결합하지 않음
• IMC1121B은 VEGFR-2에 특이적이며 VEGFR-1 또는 VEGFR-3에는 결합하지 않음
• IMC1121B은 무흉선 마우스에 투여한 인체 내피 콜로니 형성 세포에 의한 혈관신생을 저해
• DC101(라무시루맙의 마우스 동형 단백질)은 인체 위암 이종 이식 모델(NCI-N87, MKN-45)에서 종양 증식을 유의하게 억제
• DC101은 서로 다른 일차 사람 위암 피하 이종이식 모델을 이용한 17개의 시험 중 7개에서 50% 미만의 대조군 대비 시험군의 종양 성장 억제를 유도
• DC101은 인체 위 암종 MKN-45 종양 모델에서 40일 째 생존동물의 종양 크기 변화 측정 시, 파클리탁셀과 병용투여 시 단독투여보다 종양크기를 더 감소시킴

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

• 39주의 원숭이 반복독성시험에서 안과학적 검사, 관련된 안전성 약리(혈압, ECG, 체온, CNS 및 호흡 관찰) 평가를 실시하여 별도의 안전성 약리시험은 실시하지 않음

5.3. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

• 누드마우스에 15mg/kg 이상 투여시 축적이 발생함
• 원숭이에게 단회 정맥투여 시 반감기는 68.2~90.1시간, 청소율은 0.32~0.38 mL/h/kg 이었음

5.4. 검토의견

• 라무시루맙은 VEGFR-2에 특이적으로 결합하며 종양 모델 동물에서 종양 성장을 억제하였으므로 약리기전에 부합하는 타당한 효력시험 결과를 나타냄

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 고형암, 위암등 환자 대상 임상시험 자료 제출.
- 임상시험성적자료
  : 총 19건(1상 임상자료 6건, 2상 임상자료 10건, 3상 임상자료 3건)
- 대표적인 치료적 확증 임상시험 결과 제출 목록은 아래와 같음.

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자 수 (N)	용법용량	결과
1	3	I4T-IE-JVBD (Regard)	위약 대조, 이중눈가림,	진행성 위암	355명 라무시루맙 238명	• 10mg/kg Q3W • 단독요법	• 시험약은 위약에 비하여 1차 평가변수인 OS를 위약군보다

			다기관		위약 117명		통계적으로 유의하게 개선하였음
2	3	I4T-IE-JVBE (Rainbow)	위약 대조, 이중눈가림, 다기관	진행성 위암	665명 라무시루맙+파클리탁셀 : 330명 위약+파클리탁셀 : 335명	・8mg/kg Q2W ・파클리탁셀 병용	・시험약은 파클리탁셀과 병용시 1차 평가변수인 OS를 위약군보다 통계적으로 유의하게 개선하였음

6.1.2. 검토의견

• 임상시험결과(Rainbow) 백인과 아시아인 환자 간 단백뇨와 호중구 감소증의 발생율에 차이가 발견되어 사용상의 주의사항에 관련 내용을 반영

6.2. 가교자료

• 해당사항 없음

• 신청 질환은 위암의 2차 요법으로서 「항암제의 가교자료 면제를 위한 세부지침」에 따라 '1회 이상 전신항암요법을 시행하였으나 재발한 전이성 위암에 대한 2차 요법'에 해당하므로 가교제출 면제 대상임

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 미국 품목허가 2014.04.21.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 쓰시푸란주와 허가사항 비교자료 제출

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2015년 4월 15일

담당자	연구관	과 장
김광제	정지원	최영주

회 사	한국릴리(유)	제품명	사이람자주 (라무시루맙, 유전자재조합)
성분명	라무시루맙(유전자재조합)	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)
	라무시루맙 (10 mg/ 1 mL)
주성분 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 □ 무균시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(삼투압, Heterogeneity)
제제 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 □ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(주사제 실용량시험, 삼투압시험, Heterogeneity, 폴리소르베이트 80)
종합 검토의견	적합