의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016. 02. 05	접수번호	20160024944
신청구분		생물학적 제제 등의 품목허가·심사규정 제6조 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		한국노바티스㈜		
제 품 명		루센티스주프리필드시린지(라니비주맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		라니비주맙 -숙주 : E.coli 60E4 -벡터 : pY0317xaptet		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		이 약 1 프리필드시린지 (0.165mL) 중, 라니비주맙 1.650mg		
신청 사항	효능효과	신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료		
	용법용량	이 약 0.5 mg 투여를 권장한다. 이것은 0.05 mL을 주사하는 것이다. 이 약은 1개월 이상의 투여간격을 두고 투여하도록 한다. 1개의 프리필드시린지는 반드시 1회의 유리체내 투여에만 사용해야 한다. 이 약을 유리체내 주사 시에는 자격을 갖춘 경험이 있는 안과의에 의해 투여되어야 한다. **신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료** 이 약의 치료는 첫 3개월(loading phase) 동안 한 달에 한 번씩 투여한 후 유지기를 가지며, 유지기 동안 환자들은 매 달 시력을 모니터링 한다. 만약 환자가 5 시표 이상의 시력 저하가 있을 경우 (ETDRS 또는 Snellen line 평가), 이 약을 재투여해야 한다. **당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료** 이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매 달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때 까지 투여되어야 한다. 만약 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 당뇨병성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매 달의 시력검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다.		

		망막중심정맥폐쇄성(Central Retinal Vein Occlusion) 및 망막분지정맥폐쇄성(Branch Retinal Vein Occlusion) 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 투여되어야 한다. 망막중심정맥폐쇄성(CRVO) 황반부종에 의한 시력 손상의 경우 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매달의 시력검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다. **병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료** 이 약을 1회 투여 후 환자를 모니터링하여 질병 활성 (시력 저하 및/또는 병변활성의 징후가 나타나는 경우)이 있는 경우 재투여를 권장한다. 모니터링에는 임상검사, 광간섭단층촬영(OCT) 또는 형광안저조영술(FA)이 포함될 수 있다. 투여 첫 1년 동안 대개의 환자들이 1회 또는 2회 투여를 받으나 몇몇 환자들은 더 잦은 투여가 있을 수 있으므로, 투여 첫 1년 중 투여 첫 2개월 동안은 매달 모니터링 하고, 이후에는 최소 3달에 한번 모니터링 하는 것을 권장한다. 투여 첫 1개월 및 2개월에서 질병활성을 보인 환자의 경우는 더 자주 모니터링 하는 것을 권장한다. 투여 첫 1년 이후 모니터링의 주기는 처방의사에 의해 결정되어야 한다. 투여 간격은 한 달 이상이어야 한다. 이 약과 비쥬다인(베르테포르핀)의 병용투여에 대한 임상적 경험은 없다.
최종 허가 사항	**허가일자**	2016.12.29.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	없음
국외 허가현황		• 유럽

허가부서	유전자재조합의약품과	**허가담당자**	김진아, 김세은, 박윤주
심사부서	유전자재조합의약품과	**심사담당자**	(안유) 김미애, 김세은, 박윤주 (기시) 김진아, 김세은, 박윤주
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	**GMP 담당자**	김기완, 정재호, 김기만

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료

○ 용법·용량

이 약 0.5 mg 투여를 권장한다. 이것은 0.05 mL을 주사하는 것이다. 이 약은 1개월 이상의 투여간격을 두고 투여하도록 한다.
1개의 프리필드시린지는 반드시 1회의 유리체내 투여에만 사용해야 한다. 이 약을 유리체내 주사 시에는 자격을 갖춘 경험이 있는 안과의에 의해 투여되어야 한다.

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료

이 약의 치료는 첫 3개월(loading phase) 동안 한 달에 한 번씩 투여한 후 유지기를 가지며, 유지기 동안 환자들은 매 달 시력을 모니터링 한다. 만약 환자가 5 시표 이상의 시력 저하가 있을 경우 (ETDRS 또는 Snellen line 평가), 이 약을 재투여해야 한다.

당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료

이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매 달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때 까지 투여되어야 한다. 만약 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 당뇨병성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매 달의 시력검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다.

망막중심정맥폐쇄성(Central Retinal Vein Occlusion) 및 망막분지정맥폐쇄성(Branch Retinal Vein Occlusion) 황반부종에 의한 시력 손상의 치료

이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 투여되어야 한다. 망막중심정맥폐쇄성(CRVO) 황반부종에 의한 시력 손상의 경우 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매달의 시력검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다.

병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료

이 약을 1회 투여 후 환자를 모니터링하여 질병 활성 (시력 저하 및/또는 병변활성의 징후가 나타나는 경우)이 있는 경우 재투여를 권장한다.

모니터링에는 임상검사, 광간섭단층촬영(OCT) 또는 형광안저조영술(FA)이 포함될 수 있다.

투여 첫 1년 동안 대개의 환자들이 1회 또는 2회 투여를 받으나 몇몇 환자들은 더 잦은 투여가 있을 수 있으므로, 투여 첫 1년 중 투여 첫 2개월 동안은 매달 모니터링 하고, 이후에는 최소 3달에 한번 모니터링 하는 것을 권장한다. 투여 첫 1개월 및 2개월에서 질병활성을 보인 환자의 경우는 더 자주 모니터링 하는 것을 권장한다. 투여 첫 1년 이후 모니터링의 주기는 처방의사에 의해 결정되어야 한다.

투여 간격은 한 달 이상이어야 한다.

이 약과 비쥬다인(베르테포르핀)의 병용투여에 대한 임상적 경험은 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 성분에 과민증
2) 환자안구 또는 안구 주변의 감염이 있거나 감염이 의심되는 환자
3) 중증의 안내 염증이 있는 환자

2. 이상반응

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성

3개의 3상 임상시험 (MARINA, ANCHOR 및 PIER)에 참여한 환자 중 안전성(분석)군 1,315명의 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 환자에 대하여 안전성 분석을 시행하였다. 환자들은 24개월 동안 이 약을 투여받았으며 440명의 환자가 추천용량인 0.5 mg을 투여받았다.

유리체내 주사와 관련하여 안구내염, 열공망막박리, 망막열공, 의인성 외상성 백내장 등의 중대한 이상반응이 발생하였다. 이 약 투여 환자들에서 관찰된 기타 중대한 안구관련 이상반응으로는 안내 감염과 안압증가가 있었다.

아래에 나열된 이상반응은 3개의 임상시험 모두에서 대조군(위약 또는 베르테포르핀 PDT)을 투여받은 환자에서보다 이약 0.5 mg를 투여받은 환자에서 더 높은 비율로 (적어도 2%) 발생하였다. 따라서 이것은 잠재적인 약물 이상반응으로 여겨진다. 아래 안전성정보는 병용 투여된 이 약 0.5 mg투여군의 440명 환자에서 발생한 모든 주사과정 관련 및 잠재적인 약물관련 이상반응을 포함한다.

Antiplatelet Trialists' Collaboration에서 정의된 것처럼 혈관질환에 의한 사망, 치명적이지 않은 심근경색, 치명적이지 않은 허혈성 뇌졸중, 치명적이지 않은 출혈성 뇌졸중을 포함하는 동맥 혈전색전성 반응은 강력한 전신 VEGF 억제와 관련이 있다. 모든 3개의 3상 임상시험(MARINA, ANCHOR 및PIER)의 1년차 결과를 합쳐보았을 때, 전체적인 동맥 혈전색전성 반응은 대조군(1.1%)과 비교시 이 약 0.5 mg을 투여받은 환자(2.5%)에게서 더 높았다. 그러나 MARINA연구의 2년차 결과에서 동맥 혈전색전성 반응의 비율은 이 약 0.5mg로 치료받은 환자와(2.6%) 대조군 (3.2%)사이에서 유사하였다.

당뇨병성 황반부종

이 약의 안전성은 이 약으로 치료한 당뇨병성 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 102명 및 235명을 대상으로 실시한 1년의 위약대조시험(RESOLVE) 및 1년의 레이저 대조시험(RESTORE)에서 평가되었다. 요로감염이 흔하게 관찰되었다. 그 외 보고된 안구 및 비안구적 이상반응은 그 빈도와

중증도에서 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

완료된 무작위, 이중맹검, 다국가임상시험에서 얻어진 안전성 데이터의 메타 분석 결과, 대조군(0.27/100 patients years)에 비해 이 약 0.5mg로 치료받은 당뇨병성 황반부종 환자군(1.85/100 patients years)에서 심각하지 않은 안구 외 상처 감염/염증의 발생률이 높게 나타났다. 이 약과의 연관성은 밝혀지지 않았다.

망막정맥폐쇄

이 약의 안전성은 이 약으로 치료한 망막분지정맥폐쇄 및 망막중심정맥폐쇄에 따른 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 264명 및 261명을 대상으로 실시한 12개월의 BRAVO 및 CRUISE 시험에서 평가되었다. 두 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상반응은 그 빈도와 중증도가 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

병적근시

이약의 안전성은 이 약으로 치료한 병적근시 환자 224명을 대상으로 실시한 12개월의 임상시험(RADIANCE)에서 평가되었다. 이 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상반응은 그 빈도와 중증도가 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

임상시험에서 나타난 이상반응 요약

아래는 임상시험에서 나타난 이상반응을 기관 및 장기별로 빈도가 높은 것에서 낮은 것의 순서로, 각각의 빈도 분류 내에서는 중증도가 낮아지는 순서대로 이상반응을 기재하였다.
(매우 흔하게(1/10 이상), 흔하게(1/100~1/10), 흔하지 않게(1/1,000~1/100), 드물게(1/10,000~1/1,000), 매우 드물게(1/10,000미만)

신경계통 장애

매우 흔하게 : 두통
흔하게 : 뇌졸중

안구 장애

매우 흔하게 : 결막출혈, 안구동통, 유리체부유물, 망막출혈, 유리체박리,안구자극, 이물감, 시야장애, 눈꺼풀염, 안구충혈, 안구건조, 유리체염, 안구내염증, 눈물분비증가, 안구소양증
흔하게 : 안구불쾌감, 결막충혈, 후낭혼탁, 결막염, 망막상피세포분리, 망막변성, 망막장애, 망막박리, 망막열공, 망막색소상피열공, 시력 감소, 유리체출혈, 유리체장애, 포도막염, 홍채염, 홍채섬모체염, 백내장, 낭밑백내장, 반점성 각막염, 각막찰과상, 전방흐림, 시력흐림, 주사부위 출혈, 안구출혈, 알러지성 결막염, 안구분비물, 광시증, 눈부심, 눈꺼풀부종, 안구동통
흔하지 않게 : 각막병증, 각막선, 안구내염, 눈꺼풀 자극, 실명, 각막부종, 전방축농, 충혈, 홍채유착, 각막축적, 주사부위 통증, 주사부위 자극, 비정상적 안구감각

기관지, 흉부 및 종격 장애

흔하게 : 기침

소화기 장애

흔하게 : 오심

피부 및 피하 조직 장애

흔하게: 알러지 반응 (발진, 두드러기, 소양증, 홍반)

근골격계 및 결합조직 장애
매우 흔하게 : 관절통

감염
매우 흔하게: 상기도 감염
흔하게 : 인플루엔자, 요로 감염*
*당뇨병성 황반부종에서만 관찰됨.

혈액 및 림프계 이상
흔하게: 빈혈

정신 질환
흔하게: 불안

기타
매우 흔하게: 안내압 증가

국내 시판 후 조사결과
(1) 국내에서 6년 동안 3995명(신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자 3992명(중심성 망막증, 망막하신생혈관막, 망막색소상피박리 각 1명 포함), 망막중심정맥폐쇄성 황반부종 (CRVO) 환자 1명, 망막분지정맥폐쇄성 황반부종 (BRVO) 환자 2명)을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 2.33%(93명/3995명, 104건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 1.45%(58명/3995명, 66건)로 결막출혈 13건, 안내이물감 8건, 안구동통 7건, 망막색소상피열공, 두통 각 4건, 망막출혈, 결막충혈, 안구충혈 각 3건, 유리체부유물, 각막미란, 시력흐림, 안압증가 각 2건, 유리체출혈, 안구불쾌감, 망막박리, 시력감소, 전방염증, 녹내장, 저안압, 허혈성시신경병증, 어지러움, 오심, 안구내염, 골수형성이상증후군, 두드러기 각 1건이 보고되었다. 중대한 유해사례는 0.18%(7명/3995명, 11건)로 망막출혈, 유리체출혈 각 3건, 망막박리 2건, 망막색소상피열공, 녹내장, 골수형성이상증후군 각 1건이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응 발현율은 0.10%(4명/3995명, 7건)로 망막출혈 2건, 망막색소상피열공, 유리체출혈, 망막박리, 녹내장, 골수형성이상증후군 각 1건이 보고되었다. 예상하지 못한 유해사례 발현율은 0.28%(11명/3995명, 12건)로 어지러움 3건, 폐쇄각녹내장, 맥락막박리, 녹내장, 저안압, 허혈성시신경병증, 설사, 비인두염, 주사부위반응, 골수형성이상증후군 각 1건이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 0.10%(4명/3995명, 5건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 유해사례 발현율은 0.03%(1명, 2건)이며, 녹내장, 골수형성이상증후군 각 1건 보고되었다.
(2) 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료(1989-2013.12.)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
- 시각장애 : 녹내장

3. 일반적 주의

1) 유리체내 투여 관련 반응
- 이 약은 반드시 유리체 주사로만 투여되어야 한다.
- 이 약을 포함하여 일반적으로 유리체내 주사는 안내염, 안내감염, 열공망막박리, 망막열공, 의인성 외상성 백내장을 동반할 수 있다.
- 이 약 투여 시에는 항상 적절한 무균주사기술을 실시하도록 한다. 또한, 감염 발생시 조기 치료할 수 있도록 주사 후 1주일 동안 환자를 모니터링 한다. 환자는 안구내염이나 위에 언급된 반응을 암시하는 증상이 나타났을 때 지체 없이 보고해야 한다.
- 이 약 투여 후 60분 이내에 일시적 안압증가가 나타날 수 있으며, 지속적인 안압증가 또한 보고된 바 있다. 안압과 시신경 유두 관류는 적절하게 모니터링 하고 유지시킨다.

2) 동맥 혈전 색전증
- 유리체내에 혈관 내피 성장 저해제 투여 후 동맥 혈전 색전증이 발생할 잠재적인 위험이 있다. 제3상 임상시험에서, 동맥 혈전 색전증에 대한 전체 빈도는 이 약 투여군 과 대조군 사이에 유사하였다. 이 약 0.5mg 투여군으로 치료된 환자에서 이 약 0.3 mg 또는 대조군으로 치료된 환자에서보다 숫자적으로 더 높은 뇌졸중 발생률이 관찰되었으나, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 뇌졸중 발생률의 차이는 이전 뇌졸중 병력 또는 일과성 허혈 발작과 같은 뇌졸중 위험 요소가 있는 환자에게서 더 커질 수 있다. 따라서 이러한 환자들은 이 약의 치료가 적절한지 그리고 잠재적인 위험을 상회하는 유익성이 있는지에 대하여 전문의에 의해 주의 깊게 평가되어야 한다.

3) 면역원성
- 모든 치료용 단백질 약물과 마찬가지로, 이 약은 잠재적인 면역원성이 있다.

4) 양안 치료
- 이 약을 양쪽 눈에 동시에 투여할 경우의 유효성은 연구된 바 없으며, 전신성 이상반응의 위험이 증가함을 보이는 데이터는 없다.

5) 환자군에 대한 한정된 자료
- 이 약은 활동전신감염 환자 또는 망막분리증 또는 황반원공과 같은 눈의 이상이 있는 환자에서 연구된 바 없다.

6) 기타
- 환자들은 안내 감염의 중증도가 증가하여 안내 항체 형성의 임상적 징후가 될 수 있을 경우에는 보고하도록 지시되어야 한다. 이 약은 이전 유리체내 주사를 받은 환자에 대해서는 연구된 바 가 없다. 이 약은 다른 항-VEGF 제제 (전신 혹은 안구)와 동시에 투여되어서는 안된다.
- 다음과 같은 경우에 투여는 보류되어야 하며 치료가 다음 계획된 치료보다 빨리 재개되어서는 안된다.
  · 최대 교정 시력(BCVA)이 마지막 시력 평가와 비교시 30 시표 이상 감소했을 경우
  · 안압이 30mmHg 이상일 경우
  · 망막 열공
  · 중심와를 포함한 망막 하 출혈시, 또는 출혈의 크기가 전체병변 부위의 50% 이상일 경우
  · 이전 혹은 이후 28일내에 안내 수술을 수행하였거나 계획된 경우
  치료는 열공 망막 박리 혹은 3기 또는 4기의 황반 원공이 발생했을 시 중단되어야 한다.

4. 상호작용

이 약에 대한 상호작용 시험은 공식적으로 실시되지 않았다.

당뇨병성 황반 부종 및 망막분지정맥폐쇄성 황반 부종 환자에서 이 약 및 레이저 광응고술의 보조 사용

이 약은 임상시험에서 레이저 광응고술과 병용투여 된 경험이 있다. 같은 날 병용시, 광응고술을 시행한 뒤 적어도 30분 후에 이 약이 투여되어야 한다. 이 약은 이전에 레이저 광응고술을 받았던 환자

에게 투여될 수 있다.

5. 가임여성, 임부 및 수유부에 대한 투여

가임여성

임신의 가능성이 있는 여성은 치료 기간 중에 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

임부

- 임신 중 이 약에 노출되었던 임상 시험 자료는 없다.
- 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 연구에서 이 약은 임신 또는 배자/태자 발생에 직접 또는 간접적 유해성를 나타내지 않았다.
- 이 약의 안구 투여 후 전신 노출은 낮다. 하지만 이 약의 기전을 고려했을 때 이 약은 잠재적으로 최기형성 및 배자/태자 독성이 있는 것으로 여겨져야 한다. 따라서 이 약의 유익성이 태아에 잠재적 위험을 상회하는 경우가 아니면 임신 중에 투여되어서는 안 된다. 임신을 원하는 여성이 이 약으로 치료받은 경우, 마지막 투여일로부터 적어도 3개월 후에 임신하는 것이 추천된다.

수유부

이 약이 모유로 이행되는지 여부는 아직 알려진 바 없다. 이 약을 사용하는 동안에 모유수유는 추천되지 않는다.

수태능

수태능과 관련된 자료는 없다.

6. 소아에 대한 투여(18세 미만)

소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았기 때문에 이 약의 사용은 추천되지 않는다.

7. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 당뇨병성황반부종 환자에 대한 투여 경험은 제한적이다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 간장애 환자에 대한 연구가 시행되지 않았다. 그러나 이러한 환자군에 대한 특별한 고려는 필요하지 않다.

10. 운전 및 기계 조작

이 약 치료과정은 일시적인 시각 장애를 유도하여 운전이나 기계를 사용하는데 영향을 미칠 수 있다. 이러한 증상을 경험한 환자들은 이러한 일시적인 시각 장애가 진정되기 전까지 운전이나 기계 조작을 해서는 안 된다.

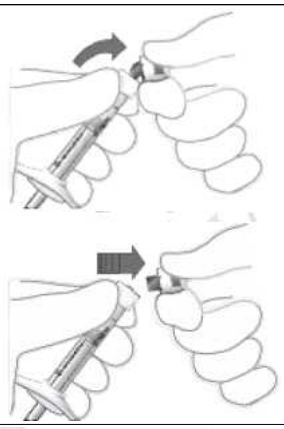
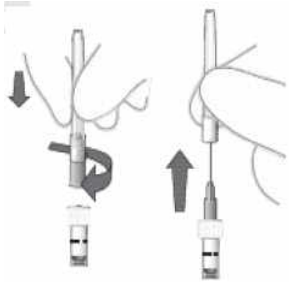
11. 과량 투여시 처치

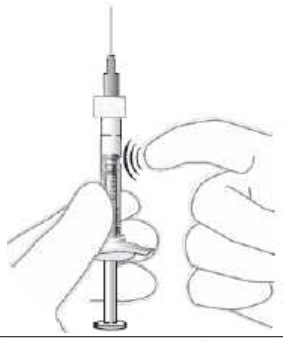
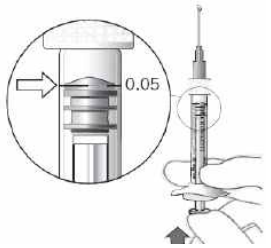
습성 연령관련 황반변성에 대한 임상시험 및 시판 후 조사 자료에서 과량투여(권장된 0.05mL보다 많은 양을 주사한 경우)가 보고되었다. 과량투여와 관련된 가장 빈번한 이상반응은 안압의 증가와 안구

통증이었다. 만약 과량 투여가 발생하면, 안압을 모니터링 하고 치료해야 하며, 필요하다고 생각될 경우 의사와 상담해야 한다.
임상시험에서, 습성 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 환자에게 1회 주사량 0.05~0.10mL 중이 약으로써 2mg까지 투여된 바 있다. 안구 및 전신 이상반응의 유형과 빈도는 이 약 0.5mg(0.05mL 중)의 것과 동등하였다.

12. 적용상의 주의

이 약 한 프리필드시린지는 반드시 일회 투여 용도로만 사용한다. 주사 후 사용하지 않은 약은 반드시 폐기한다.
모든 비경구로 사용되는 의약품에서처럼, 이 약은 투여 전 변색 및 미립자에 대한 시각적 조사를 해야 한다.
주사과정은 무균 상태 하에서 실시되어야 하며, 이는 시술시 손의 소독, 무균 장갑, 무균 천, 무균의 검안경(또는 이와 동등한)을 포함한다. 무균 천자술 도구는 예방적 조치로서 준비되어야 한다. 과민반응에 대한 환자의 병력은 유리체내 주사 전에 주의 깊게 평가되어야 한다. 주사 전 적절한 마취제와 안구주변의 피부, 눈꺼풀, 안구 표면을 소독하기 위한 광범위 살균제가 투여되어야 한다.
프리필드시린지는 무균상태이다. 프리필드시린지의 포장이 손상된 경우, 사용하지 않는다. 트레이가 봉함상태를 유지하지 않으면 프리필드시린지의 무균성은 보증할 수 없다. 만약 주사액이 변색, 혼탁, 또는 미립자가 있는 경우 프리필드시린지를 사용하지 않는다.
유리체내 투여를 위하여 30G*1/2인치의 주사침이 사용되어야 한다,
봉함된 트레이의 개봉 및 이후의 단계는 무균상태 하에서 실시되어야 하며 용량은 0.05mL로 설정되어야 한다.
사용방법은 다음과 같다.

1) 시린지 캡을 꺾어 분리 후(돌리거나 비틀지 않는다), 폐기한다.	
2) 30G*1/2인치의 멸균 주사침을 시린지의 루어락(Luer Lock) 위에서 돌려 시린지에 견고하게 장착한다. 3) 조심스럽게 주사침 뚜껑을 위로 잡아당겨 제거한다. * 어떠한 경우에도 주사침을 닦지 않는다.	

4) 주사침이 위로 향하도록 시린지를 잡는다. 만약 기포가 있는 경우, 기포가 시린지의 윗부분까지 올라갈 때까지 손가락으로 시린지를 부드럽게 두드린다.	
5) 시린지를 눈높이로 들고 플런저 고무마개(Rubber stopper)의 몸 부분의 아래 모서리가 시린지에 표시된 표선과 일치될 때까지 플런저를 조심스럽게 밀어 올린다. • 이 과정을 통해 공기 및 과량의 주사액을 배출하고 0.05mL의 투여량을 설정한다.	
6) 주사바늘은 수평의 경선을 피하면서 안구의 중심을 향하여 각막 윤부 뒤 3.5-4.0mm 지점에서 유리체강 안으로 삽입되어야 한다.	
7) 0.05 mL 분량의 주사액이 주입되도록 플런저 고무마개(Rubber stopper)가 시린지의 끝에 닿을 때까지 천천히 주사한다.	
8) 반복적인 시술을 위해, 공막의 주사부위는 이전부위와 겹쳐지지 않도록 교대로 투여되어야 한다.	
9) 주사 후, 주사침 뚜껑을 다시 닫거나, 시린지에서 주사침을 분리하지 않는다. 주사침과 함께 사용한 시린지를 폐기한다.	

13. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 2~8℃에서 냉장보관하며 얼려서는 안 된다. 포장에 표시된 사용기간이 지난 것은 사용하지 않는다. 이 약 프리필드시린지는 차광상태로 보관되어야 하며, 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

이 약 프리필드시린지 사용 전, 봉함된 트레이 상태로 실온(25℃)에서 24시간까지 보관할 수 있다.

이 약 0.165mL이 브로모부틸 플런저 고무마개, 회색 브로모부틸 고무 팁 캡과 흰색의 단단한 봉함용 씰로 구성된 시린지 캡, 루어락 어댑터(Luer Lock adapter)와 함께 프리필드실린지(type 1 유리)에 들어있다. 프리필드시린지는 밀대(Plunger rod) 및 손잡이 지지대(finger grip)를 가지며 봉함된 트레이 안에 포장된다.

한 개의 포장은 프리필드시린지 1개를 포함한다.

14. 기타

망막중심정맥폐쇄성(Central Retinal Vesin Occlusion) 및 망막분지정맥폐쇄성(Branch Retinal Vein Occlusion) 황반 부종에 의한 시력 손상의 치료

망막분지정맥폐쇄 및 망막중심정맥폐쇄에 따른 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 265명 및 262명에게 이 약을 투여한 BRAVO 및 CRUISE시험 결과, BRAVO시험 (망막분지정맥폐쇄성 황반부종)에서는 3개월째 5글자 이하의 개선을 보인 환자 26명 중 15명이 추가 투여에 의해 3개월 이후 0글자 이상의 시력 변화를 보였다.

이에 비해 CRUISE 시험(망막중심폐쇄성 황반부종)에서는 3개월째 3글자 이하의 개선을 보인 환자 17명 중 6명이 추가 투여에 의해 0글자 이상의 변화를 타나낸 것으로 보고되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 냉장보관(2-8℃), 동결을 피할 것, 차광을 위하여 원포장을 유지할 것, 제조일로부터 36개월

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 생물학적 제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 1) 신규 품목 6. 동일 투여경로의 새로운 제제형태

구분 \ 자료번호	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		
제출범위[7]	○	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	○

7. 현재 허가되어 있는 제조판매(수입)품목과 원액, 제형 및 투여경로가 동일하나 제제형태가 다른 품목(예: 액상주사제 → 동결건조주사제로 변경)에 해당하는 경우에는 자료번호 2. 가, 자료번호 3. 가의 자료 제출을 면제할 수 있다.

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 기 허가되어있는 바이알 주사제 제형의 루센티스주10밀리그람/밀리리터(라니비주맙,유전자재조합)의 프리필드시린지 제형인 루센티스프리필드시린지의 품목허가를 신청함.
- 생물학적 제제 등의 품목허가·심사규정 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 중 '동일 투여경로의 새로운 제제형태'에 해당하는 의약품으로서 독성에 관한 자료 및 약리작용에 관한 자료는 면제대상이며, 루센티스주10밀리그람/밀리리터와 원료 및 완제의약품의 최종원액 구성 및 농도가 동일한 프리필드시린지 단위용기제형 추가이므로 임상시험성적에 관한 자료의 제출 또한 불필요함.
- 루센티스주10밀리그람/밀리리터와 효능·효과가 동일하며, 용법·용량 및 사용상의 주의사항은 바이알 관련 내용을 프리필드시린지에 맞도록 변경함.
- 사용상의 주의사항 중 프리필드 사용방법 관련 근거자료로서 Package Leaflet 자료와 유럽 SmPC를 제출하였고 검토한 결과 타당함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

루센티스®는 Human vascular endothelial growth factor A(VEGF-A)를 타겟으로 하는 인간 재조합 immunoglobulin G1 kappa isotype 단일클론 항체입니다.

1.2. 기원 및 개발경위

루센티스®는 세계 각국에서 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료, 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료, 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료, 병적근시로 인한 맥락막 신생혈

관 형성에 따른 시력 손상의 치료의 적응증에 등록되어 사용되고 있습니다. 당사는 루센티스®의 새로운 단위용기제형(프리필드시린지) 추가를 위해 루센티스프리필드시린지(라니비주맙)의 의약품 수입품목 허가를 신청하고자 합니다.

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- 외국 허가 현황

국가	허가승인일
EU	2013년 10월 24일
스위스	2014년 1월 29일
일본	2014년 3월 24일
호주	2013년 11월 5일
캐나다	2014년 5월 28일

- EU 허가사항 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

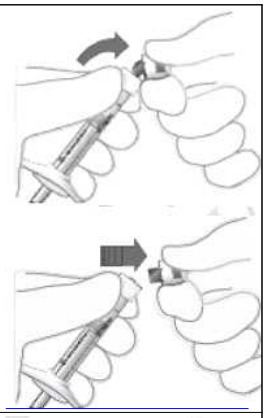
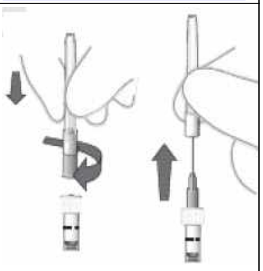
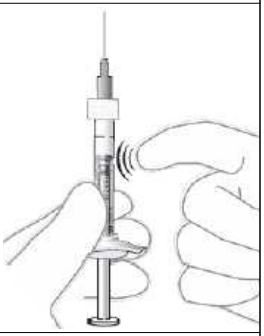
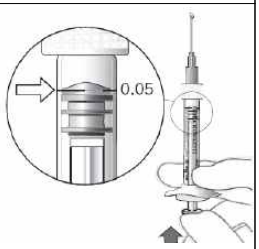
- 아일리아프리필드시린지와의 비교표 제출

- 효능·효과는 기허가 루센티스주10밀리그람/밀리리터와 동일하게 신청하였으며, 용법·용량 및 사용상의 주의사항은 제형 특이적인 추가자료 제출하여 기허가 루센티스주10밀리그람/밀리리터와의 변경대비표 제출함

	루센티스주10밀리그람/밀리리터 (바이알 제형) **- 기허가**	**루센티스프리필드시린지** **- 신청 품목**
효 능 효과	신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료	좌 동
용 법 용량	이 약 0.5 mg 투여를 권장한다. 이것은 0.05 mL을 주사하는 것이다. 이 약은 1개월 이상의 투여간격을 두고 투여하도록 한다. 1 개의 바이알은 반드시 1회의 유리체내 투여에만 사용해야 한다. 1 개의 바이알을 1회 이상의 투여에 사용할 경우 오염 및 감염의 위험이 있다. 이 약을 유리체내 주사 시에는 자격을 갖춘 경험이 있는 안과의에 의해 투여되어야 한다. **신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료** 이 약의 치료는 첫 3개월(loading phase) 동안 한 달에 한 번씩 투여한 후 유지기를 가지며, 유지기 동안 환자들은 매 달 시력을 모니터링 한다. 만약 환자가 5 시표 이상의 시력 저하가	이 약 0.5 mg 투여를 권장한다. 이것은 0.05 mL을 주사하는 것이다. 이 약은 1개월 이상의 투여간격을 두고 투여하도록 한다. 1개의 프리필드시린지는 반드시 1회의 유리체내 투여에만 사용해야 한다. 〈삭제〉 이 약을 유리체내 주사 시에는 자격을 갖춘 경험이 있는 안과의에 의해 투여되어야 한다. **신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료** - 좌 동 -

	있을 경우 (ETDRS 또는 Snellen line 평가), 이 약을 재투여해야 한다. **당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료** 이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매 달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때 까지 투여되어야 한다. 만약 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 당뇨병성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매 달의 시력검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다. **망막중심정맥폐쇄성(Central Retinal Vein Occlusion) 및 망막분지정맥폐쇄성(Branch Retinal Vein Occlusion) 황반부종에 의한 시력 손상의 치료** 이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 투여되어야 한다. 망막중심정맥폐쇄성(CRVO) 황반부종에 의한 시력 손상의 경우 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매달의 시력검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다. **병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료** 이 약을 1회 투여 후 환자를 모니터링하여 질병 활성 (시력 저하 및/또는 병변활성의 징후가 나타나는 경우)이 있는 경우 재투여를 권장한다. 모니터링에는 임상검사, 광간섭단층촬영(OCT) 또는 형광안저조영술(FA)이 포함될 수 있다. 투여 첫 1년 동안 대개의 환자들이 1회 또는 2회 투여를 받으나 몇몇 환자들은 더 잦은 투여가 있을 수 있으므로, 투여 첫 1년 중 투여 첫 2개월 동안은 매달 모니터링 하고, 이후에는 최소 3달에 한번 모니터링 하는 것을 권장한다.	**당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료** - 좌 동 - **망막중심정맥폐쇄성(Central Retinal Vein Occlusion) 및 망막분지정맥폐쇄성(Branch Retinal Vein Occlusion) 황반부종에 의한 시력 손상의 치료** - 좌 동 - **병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료** - 좌 동 -

	투여 첫 1개월 및 2개월에서 질병활성을 보인 환자의 경우는 더 자주 모니터링 하는 것을 권장한다. 투여 첫 1년 이후 모니터링의 주기는 처방의사에 의해 결정되어야 한다. 투여 간격은 한 달 이상이어야 한다. 이 약과 비쥬다인(베르테포르핀)의 병용투여에 대한 임상적 경험은 없다.	
사용상의 주의사항	**12. 적용상의 주의** 이 약 한 바이알<신설>은 반드시 일회 투여 용도로만 사용한다. 주사 후 사용하지 않은 약은 반드시 폐기한다. 모든 비경구로 사용되는 의약품에서처럼, 이 약은 투여 전 변색 및 미립자에 대한 시각적 조사를 해야 한다. 주사과정은 무균 상태 하에서 실시되어야 하며, 이는 시술시 손의 소독, 무균 장갑, 무균 천, 무균의 검안경(또는 이와 동등한)을 포함한다. 무균 천자술 도구는 예방적 조치로서 준비되어야 한다. 과민반응에 대한 환자의 병력은 유리체내 주사 전에 주의 깊게 평가되어야 한다. 주사 전 적절한 마취제와 안구주변의 피부, 눈꺼풀, 안구 표면을 소독하기 위한 광범위 살균제가 투여되어야 한다. 약물을 바이알에서 취하기 전에, 고무마개의 외부가 소독되어야 한다. 5 ㎛의 필터바늘을 1 mL의 시린지에 끼운다. 바이알에서 내용물을 취할 때에는 바이알을 바로 세운 상태에서 필터바늘을 바이알 마개의 중심에 꽂고 바늘이 바이알 바닥의 가장자리에 닿을 때까지 넣는다. 바이알을 바로 세운 상태로부터 약간 기울여 내용물을 모두 취한다. 필터바늘을 바이알에 남긴채 시린지를 필터바늘로부터 분리한다. 필터바늘은 버려져야 하며 유리체내 주사에 사용되어서는 안 된다. 그 다음 필터바늘은 유리체내 주사를 위해 무균 주사바늘로 바꾸어 끼워야 한다. 이 때, 무균 상태에서 바늘을 바꿔야 하며 시린지에 바늘을 단단히 고정해야 한다. 주사바늘이 빠지지 않도록 주사바늘의 캡을 제거하고 플런저 팁으로 신중하게 주사 내 공기를 빼낸 후 시린지의 0.05 mL 표시선까지 내용물을 취한다. 이 때, 주사바늘을 닦거나 플런저를 뒤로 당겨서는 안 된	**12. 적용상의 주의** 이 약 한 프리필드시린지는 반드시 일회 투여 용도로만 사용한다. 주사 후 사용하지 않은 약은 반드시 폐기한다. 모든 비경구로 사용되는 의약품에서처럼, 이 약은 투여 전 변색 및 미립자에 대한 시각적 조사를 해야 한다. 주사과정은 무균 상태 하에서 실시되어야 하며, 이는 시술시 손의 소독, 무균 장갑, 무균 천, 무균의 검안경(또는 이와 동등한)을 포함한다. 무균 천자술 도구는 예방적 조치로서 준비되어야 한다. 과민반응에 대한 환자의 병력은 유리체내 주사 전에 주의 깊게 평가되어야 한다. 주사 전 적절한 마취제와 안구주변의 피부, 눈꺼풀, 안구 표면을 소독하기 위한 광범위 살균제가 투여되어야 한다. 프리필드시린지는 무균상태이다. 프리필드시린지의 포장이 손상된 경우, 사용하지 않는다. 트레이가 봉함상태를 유지하지 않으면 프리필드시린지의 무균성은 보증할 수 없다. 만약 주사액이 변색, 혼탁, 또는 미립자가 있는 경우 프리필드시린지를 사용하지 않는다. 유리체내 투여를 위하여 30G*1/2인치의 주사침이 사용되어야 한다, 봉함된 트레이의 개봉 및 이후의 단계는 무균상태 하에서 실시되어야 하며 용량은 0.05mL로 설정되어야 한다. 사용방법은 다음과 같다.

	다. 주사바늘은 수평의 경선을 피하면서 안구의 중심을 향하여 각막 윤부 뒤 3.5-4.0mm 지점에서 유리체강 안으로 삽입되어야 한다. 그 다음 0.05 mL 분량의 주사액이 주입된다. 반복적인 시술을 위해, 공막의 주사부위는 이전 부위와 겹쳐지지 않도록 교대로 투여되어야 한다. <신설>	1) 시린지 캡을 꺾어 분리 후(돌리거나 비틀지 않는다), 폐기한다.	
		2) 30G*1/2인치의 멸균 주사침을 시린지의 루어락(Luer Lock) 위에서 돌려 시린지에 견고하게 장착한다. 3) 조심스럽게 주사침 뚜껑을 위로 잡아당겨 제거한다. * 어떠한 경우에도 주사침을 닦지 않는다.	
		4) 주사침이 위로 향하도록 시린지를 잡는다. 만약 기포가 있는 경우, 기포가 시린지의 윗부분까지 올라갈 때까지 손가락으로 시린지를 부드럽게 두드린다.	
		5) 시린지를 눈높이로 들고 플런저 고무마개(Rubber stopper)의 돔 부분의 아래 모서리가 시린지에 표시된 표선과 일치될 때까지 플런저를 조심스럽게 밀어 올린다. • 이 과정을 통해 공기 및 과량의 주사액을 배출하고 0.05mL의 투여량을 설정한다.	
		6) 주사바늘은 수평의 경선을 피하면서 안구의 중심을 향하여 각막 윤부 뒤 3.5-4.0mm 지점에서 유리체강 안으로 삽입되어야 한다.	
		7) 0.05 mL 분량의 주사액이 주입되도록 플런저 고무마개(Rubber stopper)가 시린지의 끝에 닿을 때까지 천천히 주사한다.	

		8) 반복적인 시술을 위해, 공막의 주사부위는 이전부위와 겹쳐지지 않도록 교대로 투여되어야 한다. 9) 주사 후, 주사침 뚜껑을 다시 닫거나, 시린지에서 주사침을 분리하지 않는다. 주사침과 함께 사용한 시린지를 폐기한다.
	13. 보관 및 취급상의 주의사항 이 약은 2~8℃에서 냉장보관하며 얼려서는 안된다. 포장에 표시된 사용기간이 지난 것은 사용하지 않는다. 이 약 바이알은 차광상태로 보관되어야 하며, 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 사용 전, 개봉하지 않은 바이알은 상온(25℃)에서 24시간까지 보관할 수 있다. <신설> 이 약 0.3 mL 가 클로로부틸 고무마개와 함께 유리바이알(무색의 type I 유리)에 들어있다. 한 개의 포장은 바이알 1개, 바이알에서 내용물을 취하기 위한 필터바늘 1개, 유리체 주사를 위한 바늘 1개 및 시린지 1개를 포함한다.	**13. 보관 및 취급상의 주의사항** 이 약은 2~8℃에서 냉장보관하며 얼려서는 안된다. 포장에 표시된 사용기간이 지난 것은 사용하지 않는다. 이 약 프리필드시린지는 차광상태로 보관되어야 하며, 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 이 약 프리필드시린지 사용 전, 봉함된 트레이 상태로 실온(25℃)에서 24시간까지 보관할 수 있다. 이 약 0.165mL이 브로모부틸 플런저 고무마개, 회색 브로모부틸 고무 팁 캡과 흰색의 단단한 봉함용 씰로 구성된 시린지 캡, 루어락 어댑터(Luer Lock adapter)와 함께 프리필드실린지(type 1 유리)에 들어있다. 프리필드시린지는 밀대(Plunger rod) 및 손잡이 지지대(finger grip)를 가지며 봉함된 트레이 안에 포장된다. 한 개의 포장은 프리필드시린지 1개를 포함한다.

끝.