생물의약품 허가보고서

접수일자		2015.09.03.	접수번호	20150152562
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		한국애브비주식회사		
제 품 명		시나지스주사액100밀리그램(팔리비주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		팔리비주맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액주사 함량 : 1 바이알(1ml) 중 팔리비주맙 100밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2016.09.06.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		해당사항 없음		
허가부서		유전자재조합의약품과	허가담당자	박혜원, 김세은, 박윤주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 김미애, 김세은, 박윤주 (기시) 박혜원, 김세은, 박윤주
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김진수, 정재호, 김기만

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

RSV질환에 대한 위험이 높은 소아에서 RSV(Respiratory Syncytial Virus)로 인해 입원이 필요한 심각한 하기도 질환의 예방
- 재태 기간 35주 이하로 태어나고 RSV 계절 시작시점에 생후 6개월 이하인 소아
- 최근 6개월 이내에 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia) 치료가 필요했던 만 2세 이하의 소아
- 혈류역학적으로(haemodynamically) 유의한 선천성 심장 질환이 있는 만 2세 이하의 소아

○ 용법·용량

권장용량

이 약의 권장용량은 체중 kg당 15 mg이며 지역사회에서 RSV 위험이 예상되는 기간 동안 한 달에 한 번 투여한다. 최초 투여는 RSV 계절이 시작되기 전에 이루어져야 하며 이후 투여는 RSV 계절 동안 매달 이루어져야 한다. RSV 계절 동안 이 약을 체중 kg 당 15 mg 미만의 용량으로 투여하거나 한 달에 한 번 투여보다 더 낮은 빈도로 투여했을 때의 유효성은 확립되지 않았다.

이 약을 투여한 주요한 3상 임상시험을 포함하여 대부분의 사용 경험이 한 계절 동안 5회 주사이었다. 5회를 초과하여 투여한 자료는 제한적이므로, 5회를 초과하여 투여한 후 예방측면에서의 유익성은 확립되지 않았다.

재입원 위험을 줄이기 위해 이 약을 투여받는 동안 RSV로 인해 입원한 소아는 RSV 계절 동안 이 약의 매달 투여를 지속하는 것이 권장된다.

심폐우회술(cardiac bypass)을 받는 소아의 경우, 이 약의 적절한 혈청 수준을 유지하기 위해 수술 후 안정화되자마자 이 약 15 mg/kg을 주사하는 것을 권장한다. 계속해서 RSV 질환의 위험이 높은 소아에서는 나머지 RSV 계절

동안 매달 연속 투여해야 한다.

투여방법

이 약은 근육내 주사하며 주로 대퇴부의 전외측에 주사한다. 좌골신경 손상 위험이 있으므로 주사부위로 둔부 근육을 일상적으로 사용해서는 안 된다. 표준 무균기술을 이용하여 주사하며 주사용량이 1 mL를 넘는 경우 분할투여해야 한다.

이 약은 다른 의약품이나 멸균주사용수 이외의 다른 희석제와 함께 혼합해서는 안 된다.

이 약의 투여시 '적용상의 주의'항을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약 투여 후 매우 드물게 아나필락시스 및 아나필락시스 쇼크를 포함한 알레르기 반응이 보고되었다. 일부 경우에서는 사망이 보고되었다.
2) 이 약 투여 후 아나필락시스 및 아나필락시스 쇼크를 포함한 중증 과민반응 발생 시 이를 치료하는 약물을 즉시 사용할 수 있어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 성분(팔리비주맙, 글리신, 히스티딘)에 과민증이 있는 환자
2) 다른 인간화된 단일클론항체에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중등증에서 중증의 급성 감염자 또는 열성 질환자

4. 이상반응

1) 소아 예방 시험에서 보고된 약물유해반응은 이 약과 위약 투여군에서 유사했다. 대부분의 약물유해반응은 일시적이며, 경증 내지 중등증이었다.
2) 미숙아, 기관지폐이형성증이 있는 소아 및 선천성 심장질환이 있는 소아에 대한 임상시험에서 임상적 및 실험실적으로 이 약과 관련가능성이 있는 이상반응을 신체기관과 빈도에 따라 나열하면 다음과 같다. (매우 흔함: 1/10 이상, 흔함: 1/100 이상 1/10 미만, 흔하지 않음: 1/1,000 이상 1/100 미만, 드물게: 1/10,000 이상, 1/1,000미만)

IMpact-RSV 임상시험

미숙아와 기관지폐이형성증이 있는 소아에 대한 예방 임상시험에서 약물유해반응을 신체기관별 또는 소아의 임상적 카테고리, 성별, 연령, 재태기간, 국가, 종족/인종 또는 이 약의 4분위(quartile) 혈청 농도에 따른 소집단으로 평가 시 의학적으로 중요한 차이는 관찰되지 않았다. 활동성 RSV 감염이 없는 소아와 RSV로 입원한 소아 사이에 안전성 양상의 유의적인 차이가 관찰되지 않았다. 약물유해반응으로 인한 이 약의 영구 중단은 드물었다(0.2%). 위약군과 이 약 투여군에서 사망례는 유사했고 약물과 관련되지 않았다.

CHD 임상시험

선천성 심장 질환 임상시험에서, 약물유해반응을 신체 기관별 또는 심장 카테고리(청색성 또는 비청색성)에 따른 소아 소집단에서 평가 시 의학적으로 중요한 차이는 관찰되지 않았다. 중대한 이상 반응의 발생률은 위약군에 비해 이 약 투여군에서 유의하게 더 낮았다. 이 약과 관련된 중대한 이상반응은 보고되지 않았다. 계획에 따른 수술, 계획보다 이른 수술 또는 긴급한 수술로 분류된 심장 수술의 발생률은 두 군에서 균형을 이루었다. RSV 감염과 관련된 사망은 이 약 투여군에서 2명과 위약군에서 4명 발생하였고, 약물과 관련이 없었다.

표 1 미숙아와 기관지폐이형성증 또는 선천성 심장 질환이 있는 소아를 대상으로 한 임상시험에서의 약물유해반응 (IMpact-RSV, CHD 임상시험)

신체기관	빈도	약물유해반응
피부 및 피하조직계 이상	매우 흔함	발진
전신이상 및 투여부위 상태	매우 흔함	발열
	흔함	주사부위 반응

액상 제형 임상시험

액상 제형과 동결건조 제형을 직접 비교하기 위한 2개 임상시험이 수행되었다. 첫 번째 시험에서, 전체 153명의 미숙아로 태어난 신생아가 다른 순서로 2개 제형 모두를 투여받았다. 두 번째 시험에서, 만성 폐질환이 있는 미숙아로 태어난 신생아 또는 소아 환자 211명 및 202명이 액상 제형 또는 동결건조 제형의 팔리비주맙을 각각 투여 받았다. 또한 2개 추가 임상시험에서, 액상 제형이 활성 대조군(소아 시험대상자 3,918명)으로 사용되어 기관지폐이형성 또는 혈역학적으로 중대한 선천성심장병이 있는 미숙아로 태어난 신생아 및 소아의 심각한 RSV 감염 예방요법제로서 평가되었다. 유해사례, 유해사례로 인한 시험약 투여 중단, 사망 건의

전체적인 발생률 및 패턴은 동결건조 제형의 임상 개발 과정에서 관찰된 것과 일치하였다. 팔리비주맙과 관련된 사망 건은 없었으며, 새롭게 확인된 약물유해반응도 없었다.

면역원성

IMpact-RSV 임상시험에서, 4회 주사 후 항-팔리비주맙 항체의 발생률은 위약군에서 1.1%, 이 약 투여군에서 0.7%였다. 두 번째 계절동안 이 약을 투여받은 소아환자 56명 중 1명이 일시적이며 낮은 역가반응성을 나타냈다. 이 반응성은 이상반응이나 혈청 팔리비주맙 농도 변화와는 연관이 없었다. 면역원성은 CHD 임상시험에서는 평가되지 않았다.

항-팔리비주맙 항체는 4개의 추가 임상시험에서 이 약을 투여받은 4,337명의 환자(재태기간 35주 이하의 미숙아, 생후 6개월 이하의 소아, 또는 기관지폐이형성증이나 혈역학적으로 유의한 선천성 심장 질환이 있는 24개월 미만의 소아)에서도 평가되었고, 서로 다른 시점에서 0%-1.5%에서 관찰되었다. 항체의 존재와 이상반응간의 연관성은 관찰되지 않았다. 그러므로, 항-약물 항체(ADA) 반응은 임상적 관련성이 없다.

3) 시판 후 경험 :

이 약의 사용에서 다음의 이상반응들이 보고되었다. 이 이상반응들은 불명확한 환자 수에서 자발적으로 보고되었기 때문에 빈도 또는 이 약과의 원인관계를 정확히 측정하는 것이 가능하지 않다.

혈액 및 림프계 이상	저혈소판증
면역계 이상	아나필락시스, 아나필락시스 쇼크 (일부 경우에서는 사망이 보고됨)
신경계 이상	경련
호흡기계 이상	무호흡
피부 및 피하조직계 이상	두드러기

1998년부터 2002년까지 4회의 RSV 계절에 이 약을 투여하는 동안 보고된 시판 후 중대한 자발적 이상반응을 평가하였다. 이 약을 지시에 따라 투여하고, 투여 기간이 한 계절 이내였을 때, 총 1,291건의 중대한 보고가 있었다. 이들 보고 중 6회 이상 투여한 후에 이상반응은 단지 22건 발생하였다(6회 투여 후 15건, 7회 투여 후 6건, 8회 투여 후 1건). 이들 이상반응은 5회 투여 후의 이상반응과 특성이 유사하였다.

1998년부터 2000년 사이에 환자 순응도 등록을 통해 추적조사한 약 20,000명의 유아군에 대해 이 약의 투여 일정과 이상반응을 모니터링하였다. 이 군에서 1,250명의 유아가 6회 투여받았고, 183명의 유아가 7회, 27명의

유아가 8회 또는 9회의 주사를 투여받았다. 6회 이상 투여한 후 환자에게서 관찰된 이상반응은 5회 투여 후와 그 특성 및 빈도에 있어서 유사하였다.

- 혈액 및 림프계 이상반응 : 심각한 혈소판감소증 (혈소판수 < 50,000 / μL)
- 일반적인 이상반응 및 주사부위 상태 : 주사부위의 국소 반응
- 면역계 이상반응 : 심각한 급성 과민반응 및 아나필락시스 (호흡곤란, 청색증, 두드러기, 소양증, 혈관부종, 근육긴장저하, 불감응성 등을 포함)가 보고되었다. 보고된 과민반응 중 어느 것도 치명적이지 않았다. 이러한 반응과 이 약에 대한 항체생성간의 연관성은 알려지지 않았다.

4) 인간 항-인간항체(human anti-human antibody, HAHA) 반응

IMpact-RSV 임상시험 중 첫 치료 과정 동안 약 1%의 환자에서 이 약에 대한 항체가 관찰되었다. 이는 일시적이며 역가가 낮고 연속 사용(첫 번째 및 두 번째 계절)에도 불구하고 소실되었으며 두 번째 계절에는 56명 중 55명에서 검출되지 않았다.(첫 번째 계절에 역가를 나타낸 2명 포함). 따라서, HAHA 반응은 아직 임상적 관련성을 관찰하지 못하였다.

면역원성을 선천성 심장질환이 있는 소아에 대한 임상시험에서 시험하지 않았다.

5. 일반적 주의

1) 만일 의사가 이 약의 중단이 더 큰 위험을 수반하지 않는다고 판단한다면 중등증에서 중증의 급성 감염 또는 열성 질환 시 이 약의 사용을 보류한다. 경증 상기도 감염과 같은 경증 열성 질환은 일반적으로 이 약 투여를 연기하는 이유가 되지 않는다.
2) 다른 근육내 주사제와 마찬가지로 혈소판감소증이나 다른 응고 이상이 있는 환자에게 투여 시 주의한다.
3) 이 약을 한 RSV 계절 동안 투여 후 다음 RSV 계절에 이어서 투여 시 이 약의 유효성은 이를 목적으로 한 연구를 통해 공식적으로 조사되지 않았다. 이러한 환자에서 다음 RSV 계절동안 RSV 감염 위험이 증가할 가능성에 대해서는 이러한 목적의 임상시험이 수행되지 않았으므로 결론 내릴 수 없다.

6. 상호작용

1) 공식적인 약물상호작용은 연구되지 않았으나 현재까지 아무 상호작용이 보고되지 않았다.
2) 미숙아와 기관지폐이형성증이 있는 소아에 대한 제 3상 IMpact-RSV 시험에서 통상의 소아기 백신, 인플루엔자 백신, 기관지확장제나 코르티코스테로이드제를 투여받는 환자비율은 위약군과 이 약 투여군이

유사했고 이러한 약물을 투여받은 환자에서 이상반응의 증가가 관찰되지 않았다.

3) 단일클론항체는 RSV에만 특이적이므로 이 약이 백신들에 대한 면역반응을 방해할 것으로 예상되지 않는다.

4) 이 약은 몇몇 항원 검출-기반 분석과 같은 면역-기반 RSV 진단 시험을 간섭할 수 있다. 또한 이 약은 세포 배양시 바이러스 복제를 억제하므로 바이러스 배양분석을 간섭할 수도 있다. 이 약은 역전사효소중합효소연쇄반응-기반 분석을 간섭하지 않는다. 분석 간섭은 거짓음성 RSV 진단 시험 결과를 유발할 수 있다. 그러므로 진단시험 결과가 나오면 임상 판단 지침에 따른 임상소견과 함께 사용되어야 한다.

7. 임부에 대한 투여

이 약은 성인에 대한 적응증이 없고 동물에 대한 생식시험을 실시하지 않았다. 또한 임부에 투여 시 태아에 유해한 영향을 유발하는지 또는 생식능력에 영향을 주는지 알려지지 않았다.

8. 발암성, 돌연변이성, 수정 장애

발암성, 돌연변이성과 생식독성은 연구되지 않았다.

9. 과량투여 시 처치

임상시험에서 3명의 소아환자가 각각 20.25 mg/kg, 21.1 mg/kg 및 22.27 mg/kg의 과용량을 투여받았고 아무 의학적 결과가 확인되지 않았다. 시판 후 조사결과에서 최대 85 mg/kg의 과용량 투여가 보고된 바 있고, 몇 건에서 이상반응이 보고되었으나 이 약의 권장용량인 15 mg/kg 용량에서 관찰된 것과 다르지 않았다. 과량투여 시 이상반응 및 부작용의 징후 및 증상을 모니터링하고 즉시 대증 요법을 실시하도록 한다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약과 팔리비주맙 동결건조 제형을 혼합하지 않는다.

2) 이 약은 희석하지 않는다.

3) 이 약 바이알을 흔들지 않는다.

4) 50 mg 또는 100 mg을 정확히 취할 수 있도록 이 약의 바이알은 0.5 mL 또는 1 mL 보다 더 많은 양이 충진되어 있다.

5) 사용방법: 바이알 뚜껑의 탭 부분을 제거하고, 70% 에탄올 또는 이와 동등한 것으로 마개를 닦는다. 바이알 속으로 주사침을 넣고, 주사기로 적정한 양의 액을 취한다.

6) 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않고, 단회 사용용이므로, 주사기에 약을 취한 후 즉시 투여하여야 한다.
7) 약을 취한 바이알은 다시 사용하지 않고 쓰고 남은 부분은 버린다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 사용기간 : 제조일로부터 36개월

1.3 허가조건

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품임.
   - 재심사 기간 : 2016.09.06. ~ 2017.03.29.(잔여 6년)
   - 재심사 신청기간 : 2017.03.30. ~ 2017.06.29.
2. "신약 등의 재심사기준"(식품의약품안전처고시 제2014-61호, 2014.02.14.)을 준수할 것.
3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 사전검토

○ 기허가 동결건조 제형의 시나지스주(팔리비주맙) 50mg 및 100mg에 액상 제형인 시나지스주사액(팔리비주맙) 50mg 및 100mg을 추가로 허가받고자 안전성·유효성에 관한 자료를 사전검토받음
   - 시나지스 액상 제형과 동결건조 제형의 상대적 생체이용률 및 생물학적동등성을 평가하기 위해 2개의 임상시험(MI-CP080, MI-CP097)을 수행

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] II. 자료제출의약품 1) 신규품목 6. 동일 투여경로의 새로운 제제형태

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																			
	1	2																	3						4						5				6		7	8
		가								나									가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
제출자료[7]	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	○	○	○	△	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	x	x	x	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○
면제사유	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
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 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 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 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
6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 기허가된 동결건조 제형의 시나지스주(팔리비주맙) 50밀리그램 및 100밀리그램에 추가로 액상제형인 시나지스주사액(팔리비주맙) 50밀리그램 및 100밀리그램의 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, 임상시험성적에 관한 자료는 사전 검토로 기 검토된 바 있음[임상시험계획에 관한 자료, 2015.03.05.)]
- 사전 검토 결과 "제출한 임상시험 자료는 '제형 변경에 따른 임상시험 관련' 자료 제출요건을 충족한다"고 회신되어 추가적인 임상시험 자료의 검토는 불필요하며, 신청한 허가사항 중 동결건조 제형에만 해당하는 내용은 삭제하고, 액상제형에 해당하는 내용을 추가하며, 나머지 공통된 부분은 현 동결건조 제형의 허가사항에 맞도록 수정함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 기타의 화학요법제, RSV 질환에 대한 위험이 높은 소아에서 RSV(Respiratory Syncytial Virus)로 인해 입원이 필요한 심각한 하기도 질환의 예방
- 시나지스주사액100밀리그램(팔리비주맙)

1.2. 기원 및 개발경위

- 본 제품은 호흡기세포융합바이러스(RSV, respiratory syncytial virus)의 융합 단백질의 A antigenic site의 에피토프와 결합하는 인간 IgG1 단클론항체로서 RSV 질환의 위험이 높은 소아의 RSV로 의해 입원을 요하는 심각한 하기도 질환 예방에 사용함
- 시판 중인 시나지스주는 동결건조 제형으로, 주사 전에 바이알에 들어있는 동결건조 분말을 첨부된 주사용수에 녹여 100 mg/mL 농도로 조제하여 사용하나, 액상 제형인 시나지스주사액은 주사 전 별도의 조제 절차 없이 바로 투약할 수 있어 조제 준비 시간이 단축되고, 기존 동결건조 제형에서 나타날 수 있는 조제의 오류를 방지함

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 팔리비주맙
- 일반명 : 팔리비주맙(Palivizumab)

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 순도, 함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 글리신, 히스티딘, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 함량)

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

제품명, 원료약품 및 그 분량, 성상, 제조방법, 포장단위, 저장방법 및 사용(유효)기간, 기준 및 시험방법, 제조원 등 품질에 관한 자료의 적절성을 검토한 결과, 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 장기보존시험과 가속시험 결과를 제출함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존시험, 가속 및 가혹시험과 광안정성시험 결과를 제출함

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 - 품질의 대표성이 인정되는 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험자료를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 24개월의 사용기간을 인정함
- 완제의약품 - 품질의 대표성이 인정되는 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험자료를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 36개월의 사용기간을 인정함

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 시나지스 액상 제형과 동결건조 제형의 상대적 생체이용률 및 생물학적동등성을 평가하기 위해 2개의 임상시험(MI-CP080, MI-CP097)을 수행함(사전검토 받음)

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
1상	MI-CP080	· **건강한 성인** 지원자에게 팔리비주맙 액제와 동결 건조제제의 안전성과 내약성, 약동학, 면역원성 비교시험	이중 눈가림, 무작위 배정, 평행군	체중이 150 kg 이하이고, 18세~49세인 건강한 성인 남성과 임신하지 않은 여성(60명)	IM 주사의 경우, 시험 0일차와 30일차에 시험약을 3 mg/kg 투여, IV 주입의 경우, 시험 0일차에 시험약을 15 mg/kg투여		약동학 면역원성	· LIQ 팔리비주맙의 안전성, 약동학 및 면역원성 양상은 LYO 팔리비주맙과 유사하였음
2상	MI-CP097	· **미숙아(임신 35주 이하)의 병력이 있는 생후 6개월 이하의 소아**에게 15 mg/kg의 용량을 IM으로 투여한 경우, 팔리비주맙 액제의 약동학(최저 농도), 안전성, 내약성을 팔리비주맙 동결 건조제와 비교하는 것	무작위 배정, 이중 눈가림, 2-기간, 교차	미숙아(임신 35주 이하)로 태어난 생후 6개월 이하의 소아(153명)	A군 (시험 0일차에 LIQ 팔리비주맙을 단회 투여하고, 시험 30일차에 LYO 팔리비주맙을 단회 투여) 또는 B군 (시험 0일차에 동결 건조제 팔리비주맙을 단회 투여하고, 시험 30일차에 액제 팔리비주맙을 단회 투여)		약동학 안전성 내약성	· LIQ 팔리비주맙과 LYO 팔리비주맙 간의 생물학적 동등성이 입증됨 - 안전성, 내약성 유사