허가 심사 검토서

(■최초, □변경)

2014.12.04.

담당자	연구관	과 장
김영은 김수정	정지원	최영주

① 회 사 명	(유)한국비엠에스제약	② 문서번호	20140115193 20140115087
③ 제 품 명	여보이주50밀리그램/10밀리리터(이필리무맙) 여보이주200밀리그램/40밀리리터(이필리무맙)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 희귀 항악성 종양제 (분류번호 421)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 바이알(10.7밀리리터) 중 이필리무맙 별규 53.5 밀리그램 1 바이알(42.6밀리리터) 중 이필리무맙 별규 213.0 밀리그램		
⑥ 성 상	이 약은 입자를 함유하는 투명 또는 유백색, 무색 또는 엷은 황색의 액이다.		
⑦ 신청효능·효과	수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료		
⑧ 신청용법·용량	**1. 권장용량** 3mg/kg 용량을 정맥을 통해 90분에 걸쳐서 매 3주마다 투여하되 총 4회 투여한다. **2. 권장 용량 조정** • 중등증의 면역 매개 이상반응이나 내분비병증 증상이 나타나면 계획된 투여를 보류한다. 1일 프레드니손으로 7.5mg 또는 이에 상응하는 양 미만을 투여 받고 있으며, 이상반응이 완전히 호전되거나 부분적으로 호전된 환자 (0-1등급)에게는 이 약 3mg/kg을 매 3주 간격 투여를 재개하고, 계획된 4회 모두 투여한 시점 또는 첫 투여로부터 16주 시점 중 빠른 시기까지 투여한다. • 다음과 같은 상황에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다: ◦ 지속적인 중등증 이상반응이 나타나거나 코르티코스테로이드 용량을 프레드니손으로 1일 7.5 mg 또는 이에 상응하는 양으로 줄일 수 없는 경우 ◦ 첫 투여로부터 16주 이내에 총 치료 과정을 완료하지 못한 경우 ◦ 다음을 포함한 중증 또는 생명을 위협하는 이상반응: ▪ 복통, 발열, 장폐색, 또는 복막 징후와 동반되는 대장염; 배변 횟수 증가 (기준 시점보다 7회 이상 증가), 대변실금, 24시간 이상의 정맥 주사를 통한 수분공급이 필요한 경우, 위장관 출혈 및 위장관 천공 ▪ 아스파테이트 아미노전이효소 (AST) 또는 알라닌 아미노전이효소 (ALT)가 정상상한치의 5배를 초과하거나 총빌리루빈이 정상상한치의 3배를 초과하는 경우 ▪ 스티븐-존슨 증후군, 독성표피괴사, 또는 전층 피부궤양 또는 괴사/수포성/ 출혈성 소견과 합병된 발진		

	▪ 중증 운동성 또는 감각성 신경병증, 길랑-바레 증후군, 또는 중증근무력증 ▪ 기관계를 포함하는 중증 면역매개 반응 (예, 신장염, 폐렴, 췌장염, 비감염성 심근염) ▪ 국소 면역억제 치료에 반응하지 않는 면역매개 안과질환
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	차광하여, 냉장 보관 (2~8℃) 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	희귀의약품 허가 신청
⑪ 약리작용기전	이필리무맙은 CTLA-4/ CD80/CD86 상호작용을 저해하여 종양 특이적 항원에 대한 T세포의 반응을 강화하는 면역기전을 이용하여 항종양 활성을 나타낸다.
⑫ 국내외 사용현황	FDA : 2011.03.25. EMA : 2011.07.13.
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.7.5.)
⑭ 검토결과	조건부 허가 1. 임상시험(CA184169) 완료 후 최종 결과고보서를 2017.12.31.까지 제출할 것. 2. 만일 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있다.

<참고사항>

이필리무맙은 다음과 같이 희귀의약품으로 지정 고시되어 있음

173	이필리무맙(Ipilimumab) (주사제)	진행성(절제가 불가능하거나 전이성) 흑색종

붙임 1. 안전성유효성 검토요약

붙임 2. 기준 및 시험방법 검토요약

붙임1. 안전성 유효성 검토요약

(붙임 2) 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록(유전자재조합의약품)>

○ 제출자료 요약(예시)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

이필리무맙은 T-세포 하위군에서 발현된 세포독성 T-림프구 항원 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4/ CD152)에 특이적인 완전 인체 단일클론 면역글로불린 (fully human monoclonal immunoglobulin, (IgG1κ))이다. 이필리무맙은 CTLA-4 의 저해 신호를 차단하는 T 세포 강화제(T-cell potentiator)로서, T 세포를 활성 및 분화하고, 림프구의 종양 세포 침투하여 종양 세포를 괴사토록 한다. 이필리무맙의 기전은 T 세포 중개적 면역 반응(T-cell-mediated immune response)을 촉진하는 간접적인 작용이다.

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- [붙임 2]기준 및 시험방법 검토요약 참고

3 안정성에 관한 자료

- [붙임 2]기준 및 시험방법 검토요약 참고

4. 독성에 관한 자료

4.1 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	시험결과
반복투여 독성시험	원숭이	IV	2주 (3일 간격 3회 투여)	3, 10	O	시험 약물 관련 영향 없음
	원숭이	IV	2주 (3일 간격 3회 투여)	3, 30	O	NOAEL: 30mg/kg 주요 독성: 혈액학적 독성
	원숭이	IV	6개월	10	O	NOAEL: 설정하지 못함 주요 독성: 면역과 관련한 이상반응
조직교차 반응성	인긴과 원숭이 조직에서 반응성 유사					

4.2 검토의견

• 해당 의약품은 희귀의약품으로 생물학적제제등의 품목허가심사규정 제24조제2항에 따라 관련 자료 제출 면제

5. 약리작용에 관한 자료

5.1 효력 시험

• 이필리무맙은 사람과 원숭이의 림프구에 결합, 활성화 시킨다.
• 마우스, 랫드의 CTLA4에는 결합하지 않음. 레서스 원숭이의 CTLA4에는 결합을 나타냄
• 사람 CTLA4를 발현하는 transgenic MC38 종양모델 마우스에서 항종양 효과가 나타남을 확인함.

5.2 안전성 약리시험

• 심혈관계, 호흡기계, 중추신경계에 대하여 독성 발견되지 않았음.

5.3 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

• 원숭이에서 용량 의존성을 나타냄
• 원숭이 단회투여 약력학 시험에서 반감기는 약 169~275시간, AUC는 약 48,900~59,500 μg·hr/ml이었다.

5.4 검토의견

• 이필리무맙은 CTLA-4에 특이적으로 결합하였으며 종양 모델에서 효과적으로 종양성작을 억제하는 효력 시험자료를 제출, 적합.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집

- 임상시험 목록 요약표

임상 단계	시험번호	디자인	대상환자	투여용량	피험자수	결과
3상	MDX010-20	무작위 배정, 이중 눈가림, 다기관	절제불가능한 3기 및 4기 흑색종	3 mg/kg	137명	- 기존 치료 대비 이필리무맙 단일 요법에서 OS 중앙값을 개선하였다.

6.2. 검토의견

• 임상시험 결과 절제불가능한 흑색종 환자에서 그 유효성을 증명, 적합

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• FDA : 2011.3.25.
• EMA : 2011.7.13.

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

• 여보이주는 국내 유사제품이 없음.