안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2007년 7월 26일

담당자	연구관	팀 장
남경탁	백경민	손여원

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국노바티스(주)	② 문서번호	접수번호:20060221844 접수일:2006.9.28
③ 제 품 명	루센티스주10밀리그람/ 밀리리터(라니비주맙)	④ 구분	의약품, 수입, 전문 분류번호 : 439
⑤ 원료약품분량	이 약 1 바이알(0.3 밀리리터) 중 주성분 : 라니비주맙 (별규) 3 mg (숙주 : 요청에 따라 생략, 벡터 : 요청에 따라 생략)		
⑥ 성 상	투명 내지 유백광이 있는 무색~엷은 황색의 액이 무색투명한 바이알에 들어있는 주사제		
⑦ 신청효능·효과	신생혈관성 연령관련 황반변성의 치료		
⑧ 신청용법·용량	이 약 0.5mg (0.05ml) 투여를 권장한다. 1개의 바이알은 반드시 1회의 유리체내 투여에만 사용하며 분할투여하지 않는다. 이 약을 유리체내 주사시에는 자격을 갖춘 경험이 있는 안과의에 의해 투여되어야 한다. 이 약의 치료는 첫 3개월(loading phase) 동안 한 달에 한 번씩 투여한 후 유지기를 가지며, 유지기동안 환자들은 매달 시력을 모니터링 한다. 만약 환자가 5 시표 이상의 시력 저하가 있을 경우(ETDRS 또는 Snellen line 평가), 다시 이 약을 투여한다. 이 약은 1개월 이상의 투여간격을 두고 투여하도록 한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 사용기간: 제조일로부터 18개월		
⑩ 기원 및 개발경위	연령관련 황반변성(Age-related macular degeneration, AMD)을 일으키는 VEGF의 생체활성을 지속적이고 강력하게 중화시키기 위해 개발된 신약		
⑪ 약리작용기전	rhuMAb VEGF에 대해 높은 친화력을 갖는 인간화 단클론항체의 Fab 부분(moiety)		
⑫ 국내외 사용현황	FDA 허가(2006.6.30), 스위스 허가(2006.8.25)		

⑬ 관련조항	식품의약품안전청고시 제2006-42호(2006.9.12) “생물학적제제등허가 및심사에관한규정” 제19조제1항(재조합의약품)
⑭ 검토결과	시정적합
참고사항 붙임 1. 시정사항	

붙임 1. 시정사항

1. 제조원, 원료약품 및 그분량, 성상, 제조방법, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 저장방법 및 사용기간은 다음과 같이 시정할 것.

1) 제조원

요청에 따라 생략

2) 원료약품 및 그분량

요청에 따라 생략

3) 성상

투명하거나 유백광이 있는 무색 또는 엷은 황색의 액이 무색투명한 바이알에 들어있는 주사제

4) 제조방법 : 별첨

5) 효능·효과

신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성의 치료

6) 용법·용량

이 약 0.5mg (0.05mL)투여를 권장한다.
1 개의 바이알은 반드시 1회의 유리체내 투여에만 사용하며 분할투여하지 않는다. 이 약을 유리체내 주사시에는 자격을 갖춘 경험이 있는 안과의에 의해 투여되어야 한다.
이 약의 치료는 첫 3개월(loading phase) 동안 한 달에 한 번씩 투여한 후 유지기를 가지며, 유지기동안 환자들은 매달 시력을 모니터링 한다. 만약 환자가 5 시표 이상의 시력 저하가 있을경우 (ETDRS 또는 Snellen line 평가), 다시 이 약을 투여한다. 이 약은 1개월 이상의 투여간격을 두고 투여하도록 한다.
이 약 한 바이알은 반드시 일회 투여 용도로만 사용한다.
모든 비경구로 사용되는 의약품에서처럼, 이 약은 투여전 변색 및 미립자에 대한 시각적 조사를 해야한다. 환자는 유리체내 주사 3일 전후로 하루에 4번씩 항균 점안액을 스스로 투여하도록 지시되어야 한다.
주사과정은 무균 상태 하에서 실시되어야 하며, 이는 시술시 손의 소독, 무균장갑, 무균천, 무균의 검안경(또는 이와 동등한) 및 무균의 천자술 사용(필요시)을 포함한다.

과민반응에 대한 환자의 병력은 유리체내 주사 전에 주의깊게 평가되어야 한다. 안구 주변의 피부, 눈꺼풀 그리고 안구 표면이 소독되어야 한다. 주사전 적절한 마취제와 광범위 살균제가 투여되어야 한다.
약물을 바이알에서 취하기 전에, 고무마개의 외부가 소독되어야 한다. 5㎛의 필터바늘을 1mL의 시린지에 끼운다. 이 약 바이알에서 내용물을 취할때에는 바이알을 바로 세운 상태에서 취해야 한다. 필터바늘은 바이알로부터 내용물을 취한 후 버려져야 하며 유리체내 주사에 사용되어서는 안된다. 그 다음 필터바늘은 유리체내 주사를 위해 무균 바늘로 바꾸어 끼워야 한다. 플런저 팁으로 시린지의 0.05mL 표시선까지 내용물을 취한다.
주사바늘은 안구의 중심을 향하여 수평의 경선을 피하면서 각막 윤부 뒤로
3.5-4.0mm가 유리체강 안으로 삽입되어야 한다. 그 다음 0.05mL분량의 주사액이 주입된다. 반복적인 시술을 위해, 공막의 주사부위는 이전부위와 겹쳐지지 않게 교대로 투여되어야 한다.

7) 사용상의주의사항

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
총 1,323명의 환자가 3개의 제 3상 임상시험에 등록되었다. 총 859명의 환자는 적어도 12개월간동안, 452명의 환자는 24개월동안 이 약을 투여받았다. 첫해의 치료 기간동안 총 9,200회의 주사가 투여되었고 FVF2598g(MARINA)연구중 2년째 연구가 포함된 경우 13,000회 이상의 주사가 투여되었다. 440명의 환자가 추천용량인 0.5mg을 투여받았다.
유리체내 주사와 관련하여 안구내염, 열공망막박리, 망막열공, 의인성 외상성 백내장 등의 중대한 이상반응은 0.1% 미만으로 발생하였다. 이 약 투여 환자들에서 관찰된 기타 중대한 안구관련 이상반응으로는 안내 감염과 안압증가가 있었으며, 1% 미만에서 발생하였다.
아래에 나열된 이상반응은 FVF2598g(MARINA), FVF2587g(ANCHOR) 및 FVF3192g(PIER)의 3개의 임상시험 모두에서 대조군(위약 또는 베르테포르핀 PDT)을 투여받은 환자에서보다 이약 0.5mg을 투여받은 환자에서 더 높은 비율로 (적어도 3%) 발생하였다. 따라서 이것은 잠재적인 약물 이상반응으로 여겨진다. 아래 안전성정보는

병용투여된 0.5mg투여군의 440명환자에서 발생한 모든 투여과정 관련 및 잠재적인 약물관련 이상반응을 포함한다.

이상반응은 기관 및 장기별로 그 빈도에 따라 기록되었다
(매우 흔하게(1/10 이상), 흔하게(1/100~1/10), 흔하지않게(1/1,000~1/100), 드물게(1/10,000이상 1/1,000미만), 매우드물게(1/10,000미만)

심장 장애
흔하지 않게 : 심방세동
신경계통 장애
매우 흔하게 : 두통
안구 장애
매우 흔하게 : 결막출혈, 안구동통, 유리체부유물, 망막출혈, 안압증가. 유리체박리, 안구염증, 안구자극, 백내장, 이물감, 시야장애, 눈꺼풀염, 망막하 섬유증, 안구충혈, 시력감소/시력흐림, 안구건조, 유리체염
흔하게 : 안구불쾌감, 결막충혈, 후낭혼탁, 망막 삼출물, 주사부위 반응, 눈물분비증가, 안구소양증, 결막염, 망막상피세포 분리, 황반변증
흔하지 않게 : 망막변성, 홍채염, 홍채섬모체염, 점상 각막염(punctuate keratitis), 각막병증, 패임, 각막선, 망막장애, 유리체장애, 눈부심, 핵백내장, 전방부 발적, 각막 찰과상, 폐쇄각녹내장, 유리체출혈, 포도막염, 안구내염, 망막박리, 망막열공, 안구출혈, 눈꺼풀부종, 눈꺼풀 자극, 실명, 각막부종, 전방축농
기관지, 흉부 및 종격 장애
흔하지 않게 : 기침, 천명, 상기도 분비물 증가
소화기 장애
흔하게 : 오심
피부 및 피하 조직 장애
흔하지 않게 : 태선양 각화증
근골격계 및 결합조직 장애
흔하게 : 관절통, 요통
감염
흔하게 : 기관지염, 빈혈
혈관장애
매우 흔하게 : 고혈압/ 혈압상승

Antiplatelet Trialists' Collaboration에서 정의된 것 처럼 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 및 PIER)의 1년차 결과를 합쳐보았을 때, 전체적인 동맥 혈전색전성 반응은 대조군(1.1%)과 비교시 이 약 0.5mg을 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.

3. 일반적 주의

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 투여시에는 항상 적절한 무균주사기술을 실시하도록 한다. 또한, 감염 발생시 조기 치료할 수 있도록 주사 후 1주일 동안 환자를 모니터링한다. 환자는 안구내염이나 위에 언급된 반응을 암시하는 증상이 나타났을 때 지체없이 보고해야 한다.

안압증가는 이 약 투여 후 60분 이내에서 나타날 수 있다. 따라서, 안압과 시신경 유두 관류는 적절하게 모니터링하고 유지시킨다.

이 약을 양쪽 눈에 동시에 투여할 경우의 안전성과 유효성은 연구된 바 없다. 만약 양쪽 눈에 동시에 투여될 경우 전신 노출의 증가를 유도할 수 있으며, 이는 전신 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다.

모든 치료용 단백질 약물과 마찬가지로, 이 약은 잠재적인 면역원성이 있다.

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.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
임부
이 약이 임부에게 사용된 자료는 없으며 이 약에 대한 동물 생식 연구는 수행되지 않았다. 이 약 성분의 전신 노출은 안내 투여 후 매우 낮을것으로 예상되나, 그 기전 때문에 이 약 성분은 잠재적으로 기형발생 및 배아/태아 독성을 가질 것으로 여겨진다. 따라서, 이 약은 명백히 필요한 경우에만 임부에게 사용되어야 한다.
수유부
이 약이 모유로 이행되는지 여부는 아직 알려진 바 없다. 이 약을 사용하는 동안에 모유수유는 추천되지 않는다.

6. 소아 및 청소년에 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 (65세 이상)
고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

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 안된다.

11. 과량투여시 처치
임상시험에서 2건의 우연한 과량투여가 보고되었다. 한 명의 환자는 무작위 배정된 용량(0.3mg)대신 이 약 1.2mg을 투여받았고, 다른 환자는 0.5mg 대신 2.0mg을 투여받았다. 경증의 일시적인 안압의 증가를 제외하고는 과량투여와 관련된 이상반응은 나타나지 않았다. 만약 과량 투여가 발생하면, 안압이 모니터링되고 치료되어야 하며 필요하다고 생각될 경우 의사에 의해서 진행되어야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
 이 약은 2~8℃(36~46°F)에서 냉장보관하며 얼려서는 안 된다. 포장에 표시된 사용기간이 지난 것은 사용하지 않는다. 이 약 바이알은 차광상태로 보관되어야 하며, 어린이의 손이 닿지 않는곳에 보관한다.

13. 기타
이 약 0.3mL가 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.

8) 저장방법 및 사용기간
밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 사용기간 : 제조일로부터 18개월

제조방법

요청에 따라 생략