## □ 안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록

○ 관련규정 : 생물학적제제등의허가및심사에관한규정 (식품의약품안전청고시 제2006-42호, 2006.9.12.) 제19조 제1항 (약사법에 의하여 제조 또는 수입품목허가를 받고자 하는 재조합의약품), [별표 2] I. 신약, 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품 및 제20조 제1항

| 자료번호 / 구분 | 1 | 2 | 3 | | 4 | | | | | | 5 | | | 6 | | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 가 | 나 | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 가 | 나 | | |
| 1. 제출자료 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | △ | △ | △ | ○ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 2. 제출여부 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | × | × | ○ | ○ | × | ○ | ○ | × | ○ | ○ |
| 3. 면제사유 | 제4호 다, 라, 마목의 자료 및 5호 나목의 자료는 면제사유서로 갈음.<br>제6호 나목의 자료는 [별표 7] 외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법, I. 대상 제2호 라.의 '국소적용 목적으로 사용되는 것으로 전신적인 효과를 나타내지 않는 의약품'에 해당되므로 면제 | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(자사기준 및 시험방법 포함)

3. 안정성에 관한 자료
   가. 장기보존시험자료 및 가속시험자료
      1) 18개월 장기보존시험자료
      2) 6개월 가속시험자료
   나. 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
   가. 반복독성시험자료
      1) 4주 회복기를 갖는 사이노몰거스 원숭이에 대한 4주 시험 ; 2주마다 rhuFab V2의 유리체내 다회 투여 (유리체 PK 데이터)(98-358-1757)
      2) 4주 회복기를 갖는 사이노몰거스 원숭이에 대한 13주 시험; 2주마다 rhuFab V2의 유리체내 다회 투여(98-361-1757)
      3) 사이노몰거스 원숭이에 대한 rhuFab V2에 대한 16주 유리체내 독성시험 (GLP) 9

주간 총 4번 투여하고 7주간 비치료 회복기간(99-539-1757)

4) 8주의 회복기를 갖은 사이노몰거스 원숭이에 대한 rhuFab VEGF의 26주 유리체내 주사 독성 시험(01-463-1757)

바. 기타독성시험자료

1) 토끼에서 RFB002를 유리체내 투여했을 때 국소 내약성 시험(98-359-1757)
2) 토끼에서 RFB002를 유리체내 투여했을 때 국소 내약성 시험(00-205-1757)
3) 토끼에서 RFB002를 유리체내 투여했을 때 국소 내약성 시험(02-406-1757)
4) 비오틴이 부착된 2세대 인간화 단일클론항체(rhuMAb VEGF V2)와 정상조직의 교차반응성 (In vitro test)(98-279-1754)
5) RFB002의 용혈 가능성, 혈액 적합성, 유리액 적합성 시험(98-360-1757)

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

1) 레이져로 유도된 맥락막 신생혈관 사이노몰거스 원숭이에서 베르테포르핀 PDT정맥주사와 rhuFab VEGF의 유리체내 주사 병용 요법시 안전성 평가 (Study No. 00-580-1757)
2) 기니아피그에서 rhuFab V2 진피투여 후 VEGF 유도에 대한 투과성의 억제를 알아보기 위함.(part II) (Study No. 01-401E-1757)
3) 기니아 피그에 rhuFab V2를 진피투여한 후 투과성에 있어서 VEGF 유도성 변화의 억제 연구(Pharmacodynamic report) (Study No. 01-401G-1757)
4) rhVEGF 유도된 HUVEC 증식에 대한 라니비주맙의 효과(Study No. BARD_4.FBV.0.RPT.1_0)
5) rhVEGF 유도된 HUVEC 조직 발현에 대한 라니비주맙의 효과(개정안) (Study No. BARD_4.FBV.0.RPT.2_0)
6) Surface Plasmon Resonance에 의한 VEGF의 isoform에 대한 라니비주맙의 결합 연구(Biacore Technology) (Study No. bard-4.FBV.0.RPT.3_0)
7) 인간 보체 C1q와 Fc 감마 수용체에 대한 라니비주맙의 결합의 부족(Study No. MEDCEHM_4.FBV.0.RPT.4_0)
8) rhuFab VEGF를 유리체내 주사 시 맥락막 신생혈관 억제에 대한 시험(Study No. 99-166-1757)
9) VEGF isoform에 대한 라니비주맙의 결합 분석(Study No. 05-0852-1757)
10) 토끼의 VEGF에 대한 rhuFab2의 결합 친화도(Study No. 05-1201)
11) Validation study : 레이져 dbegegls 맥락막 신생혈관 사이노몰거스 원숭이에서 rhuFab VEGF의 유리체내 주사 후 안전성과 유효성 평가(Study No. 02-108-1757)

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 정상 토끼에서 rhuFab VEGF의 유리체내 투여후 약동학 (Study No. 98-223-1757)
2) 정상 토끼에 대한 유리체내 투여에 따른 rhuFab VEGF의 약물동태학 (연장된 Pilot 연구) (Study No. 98-223A-1757)
3) 수컷 및 암컷 사이노몰거스(cynomolgus) 원숭이에 대한 rhuFab V2의 단회유리체내투여의 약물동태학 연구 (Study No. 00-141-1757)
4) 수컷 및 암컷 사이노몰거스(cynomolgus) 원숭이에 대한 rhuFab V2의 단회유리체내투여의 약물동태학에 대한 Pilot 연구 (Study No. 00-142-1757)
5) 정상 토끼에 대한 두 가지 제조공정을 통해 생산된 rhuFab V2의 단회유리체내 투여에 따른 유리체 약물동태학의 비교 (Study No. 02-082-1757)
6) 정상 토끼에 대한 단회유리체내 투여시 2개의 세포주에서의 rhuFab V2의 유리체내 약물동태학 비교 (Study No. 02-291-1757)
7) 토끼에 대한 rhuFab V2의 결막하, 전방내 및 유리체내 주사에 따른 약물동태학 Pilot 연구(Study No. 02-311-1757)
8) 토끼에 라니비주맙(루센티스$^{TM}$)을 유리체내 및 앞방내주사 후 약동학 연구 (Study No. 03-0520-1757)
9) Final report : 토끼와 사이노몰거스 원숭이에서 정맥투여 및 유리체내 투여 후 약동학적 연구( (Study No. 05-0269-1757), 7개의 PK 연구 분석
10) 정상 토끼에 대한 정맥투여에 따른 rhuFab2의 약물 동태학(Study No. 99-101-1757)

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

<u>임상약리시험</u>

1) 신생혈관성 연령관련 황반변성 피험자에 대한 rhuFab V2 유리체내 단회 투여의 안전성, 내약성, 약물동태학 및 활성을 평가하기 위한 제1상, 다기관 시험 (FVF1770g)
2) 신생혈관성 연령관련 황반변성 피험자에 대한 rhuFab V2 용량 증량, 유리체내 다회 투여의 안전성, 내약성, 약물동태학을 평가하기위한 제1상, 공개 라벨, 무작위 배정 시험(FVF2425g)

<u>치료적 탐색시험</u>

1) 신생혈관성 연령관련 황반변성 피험자에 대한 rhuFab V2 유리체내 다회 투여의 안전성, 내약성, 약물동태학 및 활성을 평가하기 위한 제1/2상, 다기관, 용량 증가, 대조 시험(FVF2128g)

2) 신생혈관성 연령관련 황반변성 환자에 대한 rhuFab V2의 유리체내 주사 반복투여와 베르테포르핀(비쥬다인) 광역학요법의 복합요법의 안전성, 내약성 및 유효성에 대한 다기관, 단일맹검, 제 I/II 상 임상시험(FVF2428g)

치료적 확증시험

1) 우세한 전형적 황반하 신생혈관성 연령관련 황반변성 환자에서, 광역학요법(photodynamic therapy) 베르테포르핀 (Verteporfin) (상품명 비쥬다인®,Visudyne®)과 비교한 rhuFab V2 (라니비주맙, Ranibizumab)의 유효성과 안전성에 대한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 치료약대조, 제 3상 임상시험(FVF2587g)
2) 최소의 전형적 또는 잠재적 황반하 신생혈관성 연령관련 황반변성 환자에 대한 rhuFab V2 (라니비주맙, Ranibizumab)의 유효성과 안전성에 대한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 제 3상 임상시험(FVF2598g)
3) 연령관련 황반변성에 대해 전형적인 CNV 이차성을 갖는 혹은 갖지않는 황반하 맥락막 신생혈관 환자에 대한 라니비주맙(Ranibizumab)의 유효성과 안전성에 대한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 제 3b상 임상시험(FVF3192g)

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료. 끝.