□ 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 라, 마, 바목의 자료는 면제사유서로 갈음. 제6호 나목의 자료는 [별표 7] 외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법, I. 대상 제2호 나.의 '표준요법 또는 이에 준하는 치료법이 없는 경우(항암제)'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) 아바스틴주(베바시주맙) 24개월 장기보존시험자료 및 3개월 가속시험자료
   나. 가혹시험자료
      1) 취급 및 선적 시 안정성, 광안정성시험 자료
      2) 희석 후 안정성시험자료

4. 독성에 관한 자료
   나. 반복독성시험자료
      1) cynomolgus 원숭이에서 4주 정맥투여 후 4주 회복 시 rhuMAb VEGF의 독성 (96-181-1751)
      2) cynomolgus 원숭이에서 13주 정맥투여 후 4주 회복 시 rhuMAb VEGF의 독성 (96-182-1751)

3) cynomolgus 원숭이에서 26주 정맥투여후 12주 회복시 rhuMAb VEGF의 독성 (96-194-1751)

4) 2주 동안 Cynomolgus 원숭이에 irinotecan, 5-FU 및 leucovorin과 병용 투여한 rhuMAb VEGF의 독성 및 독성동태에 관한 pilot 시험(00-376-1756)

다. 생식발생독성시험자료

1) 토끼에서 rhuMAb VEGF의 정맥투여시 용량-범위 발생 독성시험(01-223-1751)

2) 토끼에서 rhuMAb VEGF의 정맥투여시 발달 독성시험(02-029-1751)

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

1) 혈관 내비 성장 인자 단백질(VEGF):중화 단클론 항체에 의한 생물학적 활성부위의 확인

2) 항VEGF 중화 항체에 의한 미세종양의 성장 및 혈관신생 완전 억제

3) Humanized 중화 항체의 Fab Fragment와 VEGF:2.4Å 해상도에서 결정 구조와 경계면에서의 mutational 분석

4)고형종양 및 기타 장애의 치료에서 항 VEGF단클론 항체의 humanization

나. 일반약리시험자료

1) rhuMAb VEGF의 용혈가능성 및 혈액 적합성 시험(study no.96-221-1751)

2) rhuMAb VEGF와 인체 조직간 교차반응성에 대한 면역조직화학시험(Study no.96-326-1751)

3) Dermal rabbit wound 모델에서 rhuMAb VEGF의 안전성 평가(Study no.96-407, 407A, 407B-1751)

4) 토끼 Full-thickness linear incision skin wound 모델(전층 선형 절개 피부 상처 모델)에서 rhuMAb VEGF의 활성 및 용량 범위 시험(Study no.97-373A-1751, 97-373B-1751)

5) 토끼 전층 선형 절개 피부 상처 모델에서 2세대 rhuMAb VEGF의 용량 반응 시험

6) Cynomolgus 원숭이에 정맥투여시 rhuMAb VEGF(GN1751)의 항혈관형성 효과를 평가할 수 있는 모델의 개발(Study no.99-158-1754)

7) Cynomolgus 원숭이에 정맥으로 투여한 1세대 rhuMAb VEGF(GN1751)와 2세대 rhuMAb VEGF(GN1754)의 항혈관형성 효과에 대한 시험(Study no.99-159-1754)

8) 어린 토끼에서 성장판 이형성에 대한 ruMAb VEGF(Study no.98-075-1751)

9) 토끼에서 난소기능에 대한 rhuMAb VEGF영향(Study no.97-166-1751,97-166A-1751)

10) 토끼 정맥 혈전증 모델에서 혈전형성에 대한 rhuMAb VEGF영향(Study no.02-125-1751)

11) rhuMAb VEGF의 신장 침착에 대한 시험(study no.99-537-1751)

12) 경미한 신손상을 가진 NZW토끼에서 rhuMAb VEGF의 영향(Study no.01-220-1751)

13) BSA에 의한 단백뇨를 가진 토끼에서 사전 용량 반응 시험(Study no.01-193-1751)

다. 흡수분포대사배설시험자료

1) 약물동태분석:암컷 NU/NU(athymic) nude 마우스에 정맥 및 복강내투여시 rhuMAb VEGF의 약물동태(Report no. 96-416-1751PK)
2) 약물동태분석: 암컷 마우스에 정맥 및 피하투여시 rhuMAb VEGF의 약물동태(Report no. 96-195-1751PK)
3) 약물동태분석:수컷 랫트에서 rhuMAb VEGF의 약물동태(Report no. 96-196-1751PK)
4) 수컷 cynomolgus원숭이에서 rhuMAb VEGF의 단회 정맥/피하투여후 약물동태(Report no. 96-211-1751)
5) 정맥투여후 토끼에서 ^{125}I-rhuMAb VEGF의 조직분포(Report no. 96-323-1751)
6) Platinol-AQ(cisplatin) 및 Taxol과 병용시 rhuMAb VEGF의 안전성 및 약물동태평가(Report no. 96-375-1751, 96-375-1751PK)
7) 2주간 Irinotecan, 5-FU 및 Leucovorin과 병용 정맥 투여시 rhuMAb VEGF의 독성 및 독성동태에 대한 PILOT시험(Report no. 00-376-1751, 반복독성시험자료 4)
8) 정상 토끼에 정맥투여후 rhuMAb VEGF(1세대와 2세대;full length)의 약물동태(Report no. 96-023-1751)
9) 정상 랫트에 정맥으로 투여시 2 cell-line으로부터 생산된 rhuMAb VEGF(Contro vs New)의 약물동태연구(Report no. 99-119-1751)

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

<u>임상약리시험</u>

1) 진행성 악성종양 환자에서 rhuMAb VEGF의 초기 안전성 및 약물동태양상을 평가하는 제1상, 공개, 다기관, 용량-확대 임상시험(Report no. AVF737g)
2) 진행성 고형암 환자에서 화학요법과 병용한 다회투여 재조합 인체화 단클론 항-VEGF 항체(rhuMAb VEGF)의 안전성 및 약물동태를 평가하는 제 1상, 공개, 다기관, 용량-확대시험(Report no. FRAVF0761g)

<u>치료적 탐색시험</u>

1) 전이성 대장암 환자에 5-FU/leucovorin과 병용 투여한 recombinant humanized monoclonal anti-VEGF antibody(rhuMAb VEGF)의 약물동태, 유효성 및 안전성을 평가하는 제2상, 다회투여, 무작위, 다기관 임상시험(Report no. AVF0780g)
2) 재발된 전이성 유방암에서 재조합 인체화 단클론 항-VEGF항체(rhuMAb VEGF) 단독요법의 안전성, 유효성 및 약물동태를 평가하는 제2상, Open-Label, 다회투여, 다기관 연구(Report no. AVF0776g)

치료적 확증시험

1) 국소 재발성 또는 전이성 유방암에서 1차요법으로 투여된 파클리탁셀과 베바시주맙 병용요법과 파클리탁셀 단독요법간의 무작위 3상 임상시험(Report no. E2100)
2) 이전에 치료받은 전이성 유방암 환자에서 카페시타빈 화학요법과 rhuMab VEGF (Bevacizumab) 병용요법의 유효성, 안전성 및 약물동태를 평가하기 위한 제3상, Open-Label, 다회투여, 다기관 연구(Report no. AVF2119g)
3) 전이성 대장암환자에서 rhuMAb VEGF와 화학요법 병용시 안전성 및 유효성을 평가하는 제3상, 다기관, 무작위, active control 임상시험(Report no. AVF2107g)

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

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