의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2016.04.25.</td><td>접수번호</td><td>20160093326</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제5호 희귀의약품
「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">박스앨타(유) [→ (현재) 샤이어파마코리아(유)]</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">오니바이드주(나노리포좀이리노테칸)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">나노리포좀이리노테칸</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">이 약 1mL 중 이리노테칸염산염 5mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">젬시타빈을 기반으로 하는 항암요법 이후 진행된 전이성 췌장암 환자의 치료에 플루오로우라실 및 류코보린과 병용하여 사용. 이 약을 전이성 췌장암 환자의 치료에 단독으로 사용해서는 안 된다.</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약을 이리노테칸염산염을 포함한 제제의 대체제로 사용해서는 안 된다.

1. 권장용량
- 플루오로우라실 및 류코보린을 투여하기 전에 이 약을 투여한다.
- 이 약의 권장용량은 70 mg/m2이며, 매 2주마다 90분에 걸쳐 점적 정맥주사한다.
병용투여하는 플루오로우라실과 류코보린의 용법용량은 각 제품의 허가사항과 이 약의 임상시험 정보에 따를 것을 권장한다. 이 약의 임상시험 시, 매 2주마다 이 약을 투여한 다음 류코보린 400 mg/m2을 30분에 걸쳐 정맥투여하였고, 그 다음 플루오로우라실 2400 mg/m2을 46시간에 걸쳐 정맥투여하였다.
- UGT1A1*28 대립유전자에 동형접합체인 환자에 대한 권장 시작용량은 50 mg/m2으로 90분에 걸쳐 점적 정맥주사한다. 약물 관련 독성이 없을 경우 다음 주기부터 이 약을 70 mg/m2로 증량할 수 있다.
- 혈청 빌리루빈이 정상 상한치 이상인 환자에 대한 권장용량은 없다.
- 전처치: 이 약 투여 30분 전 코르티코스테로이드 및 항구토제를 투여한다.

2. 이상반응 발생 시의 용량조절
- 이상반응이 나타날 경우 추천되는 용량조절은 다음과 같다.
<table>
<tr><td>독성</td><td>발생 차수</td><td>이 약 70 mg/m2</td><td>이전에 70 mg/m2로</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>NCI CTCAE
v4.0 1)</td><td></td><td>투여 중인
환자에서의
용량조절</td><td>증량한 적이 없는
UGT1A1*28 대립유
전자에 동형접합체인
환자에서의 용량조절</td></tr>
<tr><td rowspan="5">3등급 또는
4등급의 이상반응</td><td colspan="3">- 투여를 보류한다.
- 중증도와 상관없이 지연 발현 설사2)에는 로페라마이드 투여를 시작한다.
- 임상적으로 금기가 아닌 이상, 중증도와 상관없이 조기 발현 설사3)의 경우, 아트로핀 0.25 mg ~ 1 mg을 정맥 또는 피하 투여한다.
- 이상반응 1등급 이하로 회복되면 아래의 용량으로 투여를 재개한다.</td></tr>
<tr><td>1차</td><td>50 mg/m2</td><td>43 mg/m2</td></tr>
<tr><td>2차</td><td>43 mg/m2</td><td>35 mg/m2</td></tr>
<tr><td>3차</td><td>이 약 투여 중단</td><td>이 약 투여 중단</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>간질성 폐질환</td><td>1차</td><td>이 약 투여 중단</td><td>이 약 투여 중단</td></tr>
<tr><td>아나필락시스 반응</td><td>1차</td><td>이 약 투여 중단</td><td>이 약 투여 중단</td></tr>
</table>
1) NCI CTCAE v4.0 : NCI 이상반응 공통용어 기준 버전 4.0
2) 지연 발현 설사 : 이 약 투여 1일 후 발현
3) 조기 발현 설사 : 이 약 투여 24 시간 이내 발현
</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td>2017. 08. 30.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>정욱진, 이윤숙, 최영주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유)전설희, 김소희, 오호정
(기시)하성진, 윤경은, 오호정</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>안창수, 서진주, 우선욱, 정명훈</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

젬시타빈을 기반으로 하는 항암요법 이후 진행된 전이성 췌장암 환자의 치료에 플루오로우라실 및 류코보린과 병용하여 사용. 이 약을 전이성 췌장암 환자의 치료에 단독으로 사용해서는 안 된다.

○ 용법·용량

이 약을 이리노테칸염산염을 포함한 제제의 대체제로 사용해서는 안 된다.

1. 권장용량
- 플루오로우라실 및 류코보린을 투여하기 전에 이 약을 투여한다.
- 이 약의 권장용량은 70 mg/m2이며, 매 2주마다 90분에 걸쳐 점적 정맥주사한다.
병용투여하는 플루오로우라실과 류코보린의 용법용량은 각 제품의 허가사항과 이 약의 임상시험 정보에 따를 것을 권장한다. 이 약의 임상시험 시, 매 2주마다 이 약을 투여한 다음 류코보린 400 mg/m2을 30분에 걸쳐 정맥투여하였고, 그 다음 플루오로우라실 2400 mg/m2을 46시간에 걸쳐 정맥투여하였다.
- UGT1A1*28 대립유전자에 동형접합체인 환자에 대한 권장 시작용량은 50 mg/m2으로 90분에 걸쳐 점적 정맥주사한다. 약물 관련 독성이 없을 경우 다음 주기부터 이 약을 70 mg/m2로 증량할 수 있다.
- 혈청 빌리루빈이 정상 상한치 이상인 환자에 대한 권장용량은 없다.
- 전처치: 이 약 투여 30분 전 코르티코스테로이드 및 항구토제를 투여한다.

2. 이상반응 발생 시의 용량조절
- 이상반응이 나타날 경우 추천되는 용량조절은 다음과 같다.

독성 NCI CTCAE v4.0 1)	발생 차수	이 약 70 mg/m2 투여 중인 환자에서의 용량조절	이전에 70 mg/m2로 증량한 적이 없는 UGT1A1*28 대립유전자에 동형접합체인 환자에서의 용량조절
	- 투여를 보류한다.		

<table>
<tr><td rowspan="4">3등급 또는
4등급의 이상반응</td><td colspan="3">- 중증도와 상관없이 지연 발현 설사2)에는 로페라마이드 투여를 시작한다.
- 임상적으로 금기가 아닌 이상, 중증도와 상관없이 조기 발현 설사3)의 경우, 아트로핀 0.25 mg ~ 1 mg을 정맥 또는 피하 투여한다.
- 이상반응 1등급 이하로 회복되면 아래의 용량으로 투여를 재개한다.</td></tr>
<tr><td>1차</td><td>50 mg/m2</td><td>43 mg/m2</td></tr>
<tr><td>2차</td><td>43 mg/m2</td><td>35 mg/m2</td></tr>
<tr><td>3차</td><td>이 약 투여 중단</td><td>이 약 투여 중단</td></tr>
<tr><td>간질성 폐질환</td><td>1차</td><td>이 약 투여 중단</td><td>이 약 투여 중단</td></tr>
<tr><td>아나필락시스 반응</td><td>1차</td><td>이 약 투여 중단</td><td>이 약 투여 중단</td></tr>
</table>

1) NCI CTCAE v4.0 : NCI 이상반응 공통용어 기준 버전 4.0
2) 지연 발현 설사 : 이 약 투여 1일 후 발현
3) 조기 발현 설사 : 이 약 투여 24 시간 이내 발현

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 과민성이 있는 환자
2) 중증의 간장애 환자 또는 말기 간질환자
3) 중증의 신장애 환자 (크레아티닌청소율<30mL/min) 또는 투석이 요구되는 말기 신질환자
4) 플루복사민 병용투여 환자
5) 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자(이 약은 유당을 포함하고 있다)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 간장애 환자 (간기능 장애를 악화시킬 위험이 있다.)
2) 신장애 환자 (사용 경험이 적다)
3) 고령자
4) 광과민증 병력이 있는 환자

3. 이상 반응
1) 일본에서 실시한 특발성폐섬유증환자(총 265명) 대상 위약대조 임상시험 중 233명(87.9%)의 피험자에서 이상반응이 보고되었다. 가장 흔한 이상반응은 광과민증(51.7%), 식욕부진(23.0%), γ-GTP 상승(20.0%), 위불쾌감(14.0%), 구역(12.1%) 등이었다. 임상시험 중 보고된 주요 이상반응을 아래 표에 발현부위별 빈도에 따라

기재하였다. 빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100, <1/10), 흔하지 않게 (≥ 1/1000, <1/100). 빈도불명

발현부위	발현빈도			
	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	빈도 불명
정신신경계		졸음, 현기증, 휘청거림, 두통, 두중감, 미각이상		불안, 불면, 우울
소화기계	식욕부진, 위불쾌감, 구역	설사, 가슴쓰림, 복부팽만, 구토, 변비, 역류성 식도염, 구내염, 복부불쾌, 복통, 구진염	입술 진무름	
피부	광과민증	발진, 가려움증, 홍반, 습진, 편평태선		
순환기계		두근거림		
혈액		백혈구증가, 호산구증가	혈소판감소	백혈구감소 무과립구증 호중구감소
근골격계		근골격통		
전신		피로, 체중감소, 발열, 화끈거림		
실험실검사	간효소(γ-GTP, AST, ALT) 수치 상승	알카라인 포스파타제 상승, LDH 상승 빌리루빈 상승		

2) 일본을 제외한 외국에서 실시한 건강한 성인 및 특발성폐섬유증 환자(총 1,650명) 대상 임상시험에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구역(32.4%), 발진(26.2%), 설사(18.8%), 피로(18.5%), 소화불량(16.1%), 식욕부진(11.4%), 두통(10.1%), 광과민증(9.3%)등 이었다. 임상시험 중 보고된 주요 이상반응을 아래 표에 발현부위별 빈도에 따라 기재하였다. 빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100, < 1/10).

발현부위	발현빈도	
	매우 흔하게	흔하게
정신신경계	두통	불면, 어지러움, 졸음, 미각이상, 혼수
소화기계	소화불량, 구역, 설사	위식도성 역류 질환, 구토, 복부팽만, 복부불쾌, 복통, 상복부통증, 위불쾌감, 위염, 변비, 장내가스참
호흡기계		호흡곤란, 기침, 습성기침(객담이나 점액의

		배출을 수반하는 기침)
혈관계		안면홍조
피부	광과민증, 발진	가려움증, 홍반, 피부건조, 홍반성 발진, 반점발진, 소양성발진, 일광화상
근골격계		근육통, 관절통
전신	피로, 식욕부진	무력감, 가슴통증, 체중감소, 식욕 감퇴
감염		상기도감염, 비뇨기계감염
실 험 실 검 사		간효소 수치(ALT, AST, ɣ-GTP) 상승

4. 일반적 주의

1) 이 약 투여 시 광과민증이 매우 흔하게 보고되었다. 이 약 투여기간 동안 직사광선(태양등 포함) 노출을 피하거나 최소화해야 한다. 외출시에 긴소매 의복, 모자 등을 착용하고, 양산, 자외선 차단제 등을 사용하며, 광과민증을 일으키는 약물의 복용을 피해야한다.

2) 이 약 투여 시 피부 이상반응(광과민증, 발진, 가려움증 등)이 나타날 수 있다. 이러한 경우, 의사에게 신속하게 알리도록 해야 한다. 또한 중증도에 따라 용량감량 또는 일시적인 투여중지를 고려해야 한다.

3) 이 약 투여시 간효소(AST, ALT 등) 수치 상승을 동반하는 간기능 장해, 황달이 나타날 수 있다. 따라서 이 약을 투여하기 전에 간기능 검사(ALT, AST, 빌리루빈)를 실시한다. 투여시작 후에는 정기적으로(최초 6개월 동안 1개월마다, 그 이후에는 3개월마다) 검사를 실시하여 환자 상태를 모니터링해야 한다.

4) 이 약 투여시 간효소 수치가 유의하게 상승할 경우, 용량조절 또는 투여중단을 고려해야 한다.

① 간효소(ALT/AST) 수치가 정상상한치의 3~5배 상승한 경우 : 투여약물 중 농도상승의 원인이 될 수 있는 약물을 모두 중단하고, 환자를 면밀히 모니터링한다. 필요시 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단한다. 간기능 검사결과 정상범위 이내이고 내약성을 보인다면, 1일 권장용량으로 재증량할 수 있다.

② 간효소(ALT/AST) 수치가 정상 상한치의 5배 이내 상승 및 고빌리루빈혈증 등의 증상을 동반할 경우 : 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 동일 환자에게 재투여 해서는 안된다.

③ 간효소(ALT/AST) 수치가 정상 상한치의 5배 초과 상승할 경우 : 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 동일 환자에게 재투여 해서는 안된다.

5) 위장관계 이상반응(식욕부진, 구역, 설사 등)이 나타날 경우, 환자의 중증도에 따라 용량감량 또는 투여중단을 고려한다.

6) 무과립구증, 백혈구감소, 호중구 감소가 나타날 수 있으므로, 정기적으로 혈액검사를 실시한다. 환자를 면밀히 모니터링하고, 필요시 투여중지 등 적절한 처치를 실시한다.

7) 이 약 투여시 졸음, 어지러움, 휘청거림, 피로 등의 증상이 나타날 수 있으므로, 자동차 운전 등 위험을 수반하는 기계조작을 하지 않도록 주의한다. 또한 어지러움이 개선되지 않거나 악화될 경우 용량감량 또는 투여중지를 고려해야 한다.

8) 이 약 투여 시 체중감소가 흔하게 보고되었다. 따라서 이 약을 투여하는 환자의 체중을 모니터링 해야 하며, 임상적으로 유의한 체중감소가 나타날 경우 칼로리 섭취를 적절히 증가시켜야 한다.

5. 상호작용

1) CYP1A2 저해제 : 플루복사민은 CYP1A2에 대한 강력한 저해제로 이 약과 병용투여시 피르페니돈의 노출이 4배 증가하였다. 따라서 이 약은 플루복사민과 병용투여해서는 안된다. 중등도의 CYP1A2 저해제 (예. 시프로플록사신, 아미오다론, 프로파페논)와의 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 주의해야 한다. CYP1A2 및 이 약 대사에 관여하는 다른 CYP 동종효소(예, CYP2C9, 2C19, 및 2D6)를 모두 저해하는 약물과 이 약의 병용투여는 피해야 한다.

2) CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 저해제 (예. 아미오다론, 플루코나졸, 클로람페니콜, 플루옥세틴, 파록세틴) : CYP1A2 저해제와 병용투여시 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 주의해야 한다.

3) CYP1A2 유도제 : 강력한 CYP1A2 유도제와 이 약의 병용투여시 피르페니돈의 노출이 유의하게 감소할 수 있으므로 이 약과 병용투여는 피해야 한다. 중등도의 CYP1A2 유도제 (예. 오메프라졸)와의 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 낮아질 수 있다.

4) CYP1A2 및 이 약 대사에 관여하는 다른 CYP 동종효소를 모두 유도하는 강력한 유도제(예. 리팜피신) : 이 약과 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 유의하게 감소할 수 있으므로 가능한 이 약과 병용투여하지 않는다.

5) 흡연 : 흡연은 강력한 CYP1A2 유도제로 흡연자에서 피르페니돈 노출은 비흡연자에 비해 약 50% 감소하였다. 따라서 이 약의 투여기간동안 금연해야 한다.

6) 자몽주스 : 자몽주스는 CYP1A2를 저해하므로 이 약을 투여하는 동안 자몽주스 섭취를 제한하여야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부를 대상으로 이 약을 투여한 임상시험자료는 없다. 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에 대한 투여는 권장되지 않는다. 고용량 (≥1000mg/kg/day)이 노출된 랫트에서 임신기간 연장, 출생률 저하가 나타났고, 토끼에서 유산 또는 조산이 나타났다. 동물시험에서 피르페니돈 및 그 대사체는 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 랫트와 토끼에서 최기형성은 확인되지 않았다.

2) 피르페니돈 또는 대사체가 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으므로, 수유부는 이 약을 투여시 수유를 피해야 한다. 랫드에서 피르페니돈과 그 대사체가 모유로 이행되었고, 수유중기 이후에 출생아의 체중증가가 억제되었다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 18 세 이하의 소아에 대한 사용경험이 없기 때문에 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여
일반적으로 고령자는 생리 기능이 저하되어 있을 가능성이 높으므로, 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다.

9. 과량 투여시의 처치
1) 피르페니돈의 과량투여에 대한 임상적 경험은 제한적이다. 일본을 제외한 외국에서 건강한 성인에게 1 회 6캡슐 (267mg/캡슐), 1 일 3 회 (1 일4806mg)까지 투여한 시험에서 발현된 이상 반응은 경증으로 일시적이었으며 이 약의 이상 반응으로 가장 흔하게 보고된 증상들과 일치하였다.
2) 과량투여시 환자의 활력징후를 모니터링하고, 임상적 상태를 면밀히 관찰하면서 의학적 처치를 실시해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 의약품의 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

11. 기타
1) 차이니스햄스터 폐유래 배양세포를 이용한 광염색체이상시험에서 광조사에 의한 염색체 구조이상이 나타났다.
2) 기니피그에 대한 피부 광독성시험에서 피르페니돈 투여후 자외선 (UVA 및 UVB) 조사시 피부독성이 나타났다. 또한 피르페니돈으로 유도된 광독성은 자외선차단제에 의해 유의하게 감소됨을 확인하였다.
3) 마우스 및 랫트에 대한 발암성시험(104주) 결과 간세포종양(마우스 800 mg/kg/일 이상, 랫트 750 mg/kg/일 이상) 및 자궁종양(랫트 1500mg/kg/일)의 발생증가가 나타났으나, 모두 설치류 특이적인 기전에 의한 영향으로 간주되었다.
4) 랫트 및 개에 대한 안전성약리시험(심혈관계 시험)에서 혈압저하(랫트300mg/kg), 심박수 증가(랫트, 개 모두 100mg/kg 이상), 방실 차단 (랫트 100mg/kg 이상), 심실성기외수축(랫트
300mg/kg), QTc 간격 영향(개 100mg/kg 이상)이 관찰되었다. 또한 in vitro시험에서 심근활동전위와 hERG 전류에 대한 영향은 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

차광용기, 냉장(2~8℃)보관, 얼리지 말 것, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 희귀, 재심사, 위해성관리계획

1. 희귀의약품

2. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제2호 나목에 의한 재심사대상의약품임
   - 재심사기간 : 2017. 8. 29. ~ 2021. 8. 28. (4년)
   - 재심사신청기간 : 2021. 8. 29. ~ 2021. 11. 28. (3개월)

3. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것

4. 위해성관리계획(의약품심사조정과-000, 2017. 00. 00.)을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.04.25.				
보완요청 일자		2016.07.29.	2016.07.29.	2017.01.10.	
보완접수 일자		2017.03.31.	2017.03.31.	2017.06.22.	
최종처리 일자	2017.08.29.				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호

[별표1] II. 자료제출의약품 5. 새로운 용법용량 의약품, 7. 새로운 제형(동일투여경로)

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | |

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 신청품목은 의약품의품목허가・신고・심사규정 제2조 제5호 및 제28조에 의거, 희귀의약품으로 지정되어 검토되었음.

제2조(정의)
5. "희귀의약품"이란 적용대상이 드물고 적절한 대체의약품이 없어 긴급한 도입이 요구되는 의약품으로서 「희귀의약품지정에관한규정」(식품의약품안전청 고시)에 정하여 고시한 의약품을 말한다.

제28조(개량신약 등의 안전성·유효성 심사자료의 제출범위 등) ① 희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함한다)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있으며, 특히 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험자료를 치료적 확증임상시험자료로 갈음할 수 있다.

- 본 안유심사 검토결과, 젬시타빈 기반 치료에 실패한 전이성 췌장암 환자에서 시험약과 5-FU 병용군은 5-FU 단독투여군에 비하여 생존기간의 연장(시험군 6.1개월, 대조군 4.2개월)이 입증되었음. 관련규정 요건에 의한 제출자료를 모두 제출하였고, 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨.
- 한국인을 포함한 아시아인에서 호중구감소증 등 혈액학적이상반응이 빈발하였고 그 중증도가 높으며 투약지연과 감량이 다발함
  - RMP를 통해 한국인에서 발생가능한 호중구 감소증 등 혈액학적 독성에 대하여 의료전문가와 환자에게 정보를 제공하고 안전관리하고자 함, 타당
  - UGT1A1*28에 대한 동질접합체 환자들에 대한 시작 권장용량 설정은 주성분이 동일한 이리노테칸 제제의 허가사항을 참고하여 FDA와 논의 후 결정되었으며 실제 임상시험에서 신청한 용법용량과 동일하게 약물을 투여 받았을 때 안전성・유효성을 확보할 수 있었음
- 오니바이드주의 RMP 계획으로 환자등록연구계획서, 환자용 사용설명서, 전문가용 설명자료를 제출하였음

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

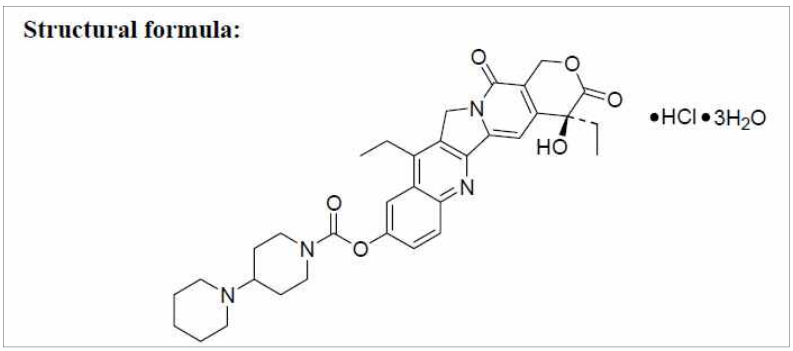
1.1. 제품정보

- 제품명 : 오니바이드주
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)

1.2. 기원 및 개발경위

- 오니바이드주는 이리노테칸(Irinotecan)을 sucrosofate염 형태로 리포좀에 캡슐화(encapsulation)한 나노리포좀화 이리노테칸 정맥주사제로, 포장단위가 50mg/10mL인 액상바이알이며, 주성분의 코드명은 MM-398 또는 PEP02이다. 이리노테칸을 리포좀 나노입자에 캡슐화한 기술은 약물 적재량(drug load) 및 생체내 안정성을 증가시켜 체내 장기 순환을 가능하게 한다. 그 결과, 약물 침전(drug deposition)을 증가시켜 더 높은 항종양 활성을 보이게 된다.
- 이리노테칸은 토포아이소머레이즈-1(topoisomerase-1) 억제제로, 항암제로 사용되고 있는 약물이다. 이리노테칸 염산염은 수용성인 camptothecin 유도체이며, 화학명은 '(S)-4,11-diethyl-3,4,12,14-tetrahydro-4-hydroxy-3,14-dioxo1H-pyrano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-9-yl-[1,4' bipiperidine]-1'-carboxylate, monohydrochloride, trihydrate'이고, 구조식은 C33H38N4O6 • HCl • 3H2O, 분자량은 677.19이다 (그림 1).

그림 1. 이리노테칸염산염 구조식



- 오니바이드주의 주성분인 MM-398(Nanoliposomal Irinotecan)은 약 110 nm 지름의 단일 지질이중막으로 둘러쌓인 소포(vesicle)로, 수용성인 소포 내부에 sucrosofate염 형태로 겔화 혹은 침전된 이리노테칸이 들어 있다 (그림 2). 지질층은 1,2-Distearoyl-sn-glycero- 3-phosphocholine (DSPC), 콜레스테롤 및 N-(carbonyl-methoxypolyethlyene glycol-2000)-1,2-distearoly-sn-glycero-3 -phosphoethanolamine (MPEG-2000-DSPE)로 구성되어 있으며, 인지질 분자와 PEG 분자가 약 200:1의 비율로 이루어져 있다 (그림 3).

- 오니바이드주(Nanoliposomal Irinotecan)는 MM-398 리포좀을 수용성 버퍼액에 분산시켜 액상주사제로 제조하였으며, 원료약품 및 그 분량은 다음과 같다 (그림 4).

그림 2. 리포좀의 크기 비교

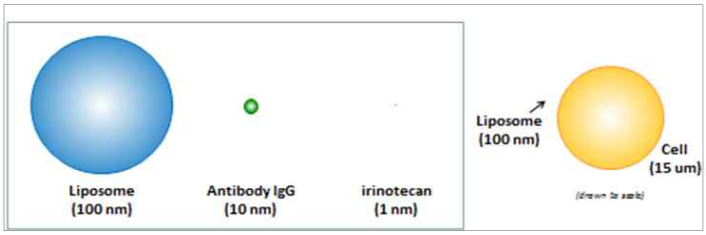


그림 3. MM-398의 단면구조
<업체 비공개 요청에 따라 비공개>

그림 4. 오니바이드주(Nanoliposomal Irinotecan)의 원료약품 및 그 분량

Component	Reference to Quality Standard	Function	Amount (mg/mL)
Irinotecan hydrochloride	USP	Active pharmaceutical ingredient	5.00
DSPC	In-house	Vesicle-forming lipid	6.81
Cholesterol	USP/Ph. Eur.	Vesicle-forming lipid	2.22
MPEG-2000-DSPE	In-house	Vesicle-forming lipid	0.12
2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethanesulfonic acid (HEPES)	In-house	Buffer	4.05
Sodium chloride	USP/Ph. Eur.	Isotonicity agent	8.42
Water for Injection	USP/Ph. Eur.	Diluent	q.s. to 1.0 mL

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 주지하다시피, 췌장암은 초기증상이 없기 때문에 매우 나쁜 예후를 보이는 암종이다. 국가암등록사업 연례 보고서(2012년 암등록통계)에 따르면 2012년 암발생현황 중 췌장암은 5,403 건으로 2012년 암발생자수로는 8위에 해당하고 전체 암발생 중 2.4%를 차지하지만, 5년 상대생존율은 8.8%, 10년 상대생존율은 6.5%에 불과하다 (그림 9).
- 게다가, 췌장암의 요약병기별 5년 암상대생존율은 타 암종에 비하여 매우 낮다 (그림 10).
- 또한 American Cancer Society의 'Cancer Facts & Figures 2014'에 따르면 진행 병변이나 전이 병변이 있는 환자의 경우, 5년 생존율이 불과 2% 밖에 되지 않으며, 모든 병기에서 1년 생존율은 27%이다 [첨부 3-1].

그림 9. 국가암등록사업 연례보고서 중

<주요 암종 5년 상대생존율 추이, 남녀전체 Trends in 5-year relative survival of major sites, Both sexes>

단위: % Unit: %

발생 순위 Incidence rank	암종 Site	발생기간 Period of diagnosis				
		'93-'95	'96-'00	'01-'05	'06-'10	'08-'12
	모든 암 All cancers	41.2	44.0	53.8	65.0	68.1
1	갑상선 Thyroid	94.2	94.9	98.3	99.9	100.1
	<중 략>					
8	췌장 Pancreas	9.4	7.6	8.1	8.2	8.8

그림 10. 국가암등록사업 연례보고서 중

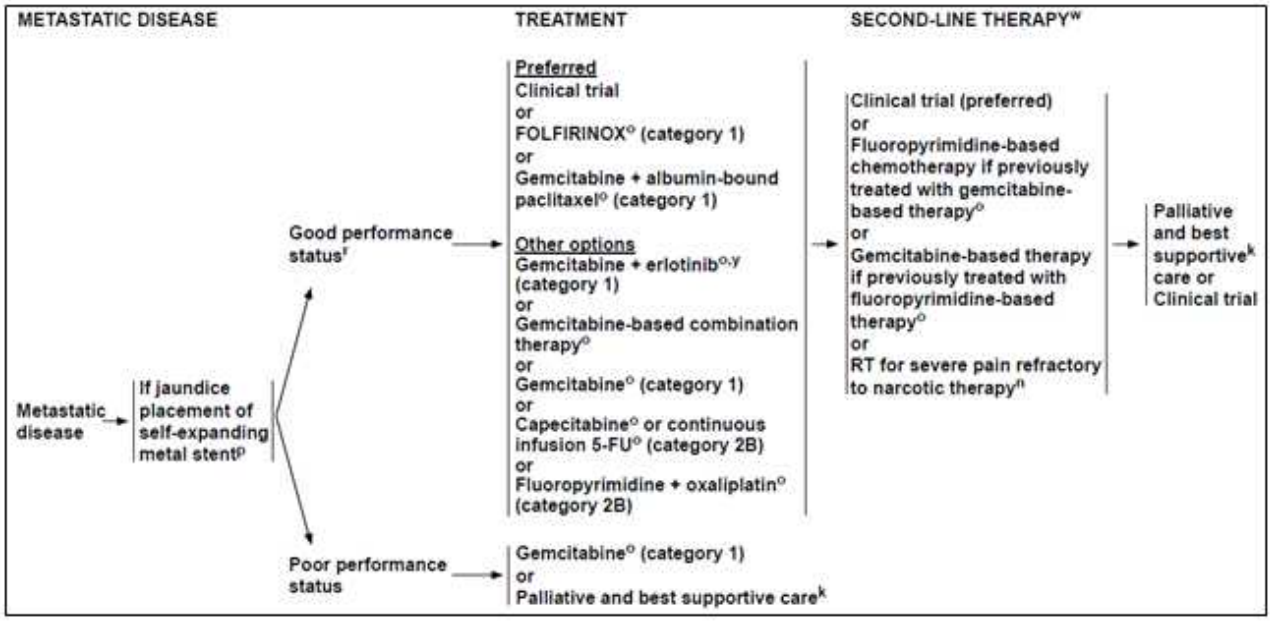
<주요 암종 요약병기별 5년 상대생존율, 남녀전체 5-year relative survival of major sites by summary stage, Both sexes>

단위: % Unit: %

발생 순위 Incidence rank	암종 Site	SEER summary stage (발생연도 2008-2012 Year of diagnosis 2008-2012)			
		국한 Localized	국소 Regional	원격 Distant	모름 Unknown
	모든 암 All cancers	87.9	71.3	19.1	53.8
1	갑상선 Thyroid	100.5	100.4	71.4	99.0
2	위 Stomach	94.6	58.3	5.7	46.5
3	대장 Colon and rectum	94.5	80.4	18.6	61.3
	<중 략>				
8	췌장 Pancreas	27.4	12.5	1.7	10.7

- 환자가 정기적으로 항암화학요법 치료를 받는다 하더라도, 절제가능하지 않은 췌장암은 화학요법에 저항성이 높고, 예후가 불량한 치명적 질환으로 존속하게 된다. 보다 더 효과적인 1차 치료가 계속 생기고 있지만, 결국 암은 진행이 될 것이고, 환자는 이에 대한 후속 치료가 필요하게 될 것이다.
- NCCN Guideline에 따르면 전이성 췌장암 1차 치료로 임상시험, FOLFIRINOX(류코보린, 플루오로우라실, 이리노테칸 및 옥살리플라틴 항암화학병용요법) 및 젬시타빈+아브락산(albumin-bound paclitaxel)을 권고하고 있다.
- 2차 치료로는 임상시험을 권고하고 있으며, 젬시타빈을 기반으로 하는 1차 치료에 실패한 경우에는 플루오로피리미딘계(플루오로우라실) 기반으로 하는 치료가, 플루오로우라실(이하 5-FU이라 함)을 기반으로 하는 1차 치료에 실패한 경우에는 젬시타빈을 기반으로 하는 치료가 2차 치료 요법으로 제시되어 있다 (그림 11)[첨부 3-2].
- 상기와 같이 현재 선행 치료를 받았던 전이성 췌장암 환자를 위한 2차 표준치료는 없다. 미국에서는 단일제제 젬시타빈(gemcitabine)은 이전에 5-FU를 투여받은 적이 있는 환자의 2차 치료로 승인을 받았으며, 전체 생존기간(overall survival)의 중앙값은 5.7개월이었다 ([첨부 3-3] Gemzar® 처방 정보).

그림 11. NCCN Guideline 중



- 1차 치료로도 승인을 받은 젬시타빈(gemcitabine)은 이를 이미 사용한 전력이 있다면 질병 진행 이후에는 항암 화학요법으로 사용할 수 없다. 젬시타빈(gemcitabine) 치료를 시행한 후에는 1차 치료나 선행 치료에 뒤따르는 치료를 포함한 췌장암 치료에도 승인을 받은 단일제제인 플루오로피리미딘계 약물(5-FU)이 지지(supportive) 치료와 병합하여 폭넓게 사용되어 왔다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 나노리포좀이리노테칸

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 □ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ■ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃	HDPE 병	적합
가속시험	25℃/60% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 차광 냉장보관(2℃ - 8℃), 얼리지 말 것, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기 및 가속 안정성자료가 기준에 적합함

4. 독성에 관한 자료

<업체 비공개 요청에 따라 비공개>

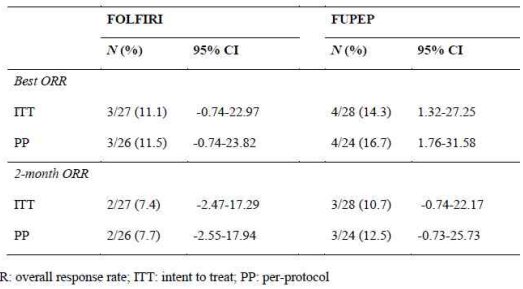
5. 약리작용에 관한 자료

<업체 비공개 요청에 따라 비공개>

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

6.1.1. 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	결과
§ 효능효과: 전이성 췌장암 환자 (젬시타빈을 투여받은 적이 있는 진행성 췌장암 환자에게 플루오로우라실 및 류코보린과 병용투여)					
1상	PEP0201	공개, 단일군 ,1상	진행성 고형종양, 11명	PEP02를 60, 120 또는 180mg/m^2로 매 3주마다 1회씩(치료코스) 90분간 정맥주입	• MTD - PEP02를 매 3주마다 1회씩, 90분간 주입시, 120mg/m^2으로 결정 • DLT - CTC grade 3 감염, 3일 이상 지속된 CTC grade 4 혈액학적 독성(백혈구감소증, 호중구감소증), CTC grade 3 발열성 호중구감소증, grade 3 설사 발생
1상	PEP0203	공개, 단일군 ,1상	진행성 고형종양, 16명	1일차에 PEP02, 60mg/m^2 ~ 120mg/m^2, 90분간 정맥(IV) 주입 후, 1일차와 8일차에 5-FU 2,000mg/m^2 및 LV 200mg/m^2 투여. 투여는 3주마다 반복하였고, 1회 치료주기로 간주.	• MTD - 1일차와 8일차에 매주 1회씩 5-FU/LV를 병용투여하면서, 매 21일마다 투여된 80mg/m^2 • 전체 질병조절률(Disease control rate)은 73.3% (95% C.I.: [44.9%; 92.2%]). 부분반응은 위암 환자 1명 (#401, 80 mg/m^2 용량 수준), 유방암 환자 1명 (#107, 100 mg/m^2 용량 수준)에서 나타났으며, 반응지속시간이 각각 142일과 76일.
2상	PEP0208	공개, 단일군 , 2상	젬시타빈-기반 치료에 실패한 전이성 췌장암 환자 40명	MM-398 120 mg/m^2q3w	1차 평가변수 • 3-개월 생존은 환자가 PEP02 치료 시작(주기 1의 1일차) 후 90번째 날짜에 생존해 있는 경우 : 95% CI: 58.8-87.5% 종양 반응률: 7.5% (95% CI: 1.6- 20.4%) 질병조절률(Disease control rate)은 50.0% (95% CI: 33.8-66.2%)
2상	PEPCOL	공개, 무작위 배정, 2상	조직학적으로 입증된 결장 또는 직장 선암, 55명	치료군 1 FOLFIRI1 또는 변경 FOLFIRI-3 +/- bevacizumab 5 mg/kg 치료군 2: MM-398 80 mg/m^2+ 5-FU2400mg/m^2+ LV400mg/m^2q2wIV+ /-bevacizumab5mg/kg	 주목할 내용은 FUPEP 투여요법의 RR (14.3%)은 FOLFIRI-1(0%)보다는 mFOLFIRI-3(17.6%)에 더 가까웠다. mCRC 환자에서 FOLFIRI-3 투여요법을 2차 치료법으로 평가했던 이전 시험에서 RR은 bevacizumab이 없는 경우 7.4%-23.0% 사이, bevacizumab 첨가 시 22.4%와 35.0% 사이였다. PEPCOL 시험의 예비적 결과에 따라 이전에 젬시타빈-기반 치료를 받은 경험이 있는 전이성 췌장암 환자의 임상 3상 시험(NAnoliPosomaL 이리노테칸, NAPOLI-1)에 FUPEP 요법을 3번째 투여군으로 추가하였다. FUPEP가 5FU보다 우수한 것으로 나타났다.
3상	MM-398-07-03-01 (NAPOLI-1)	공개, 무작위 배정, 3상	젬시타빈-기반 치료에 실패한 전이성 췌	A 군: MM-398 120 mg/m^2q3w B 군: 5-FU 2000mg/m^2+ LV200mg/m^2qw	1차 평가변수: OS

			장암 환자 417명	C 군: MM-398 80 mg/m^2+ 5-FU2400mg/m^2+ LV400mg/m^2q2w (추가된 군)	표 4-1: NAPOLI-1 CSR: 임상시험 1 차 유효성 분석 (전체 생존)

1 차 유효성 분석: 전체 생존	단일요법 비교				병용치료 비교			
	MM-398	5-FU/LV	p-value[2]	위험비(hazard ratio)[2]	MM-398 + 5-FU/LV	5-FU/LV	p-value[2]	위험비(hazard ratio)[2]
ITT 분석군								
N	151	149			117	119		
OS 의 중앙값, 개월 (95% CI)[1]	4.9 (4.23, 5.62)	4.2 (3.58, 4.86)	0.9416	0.99	6.1 (4.76, 8.87)	4.2 (3.29, 5.32)	0.0122	0.67
사망, n (%)	129 (85.4)	109 (73.2)			75 (64.1)	80 (67.2)		
중도절단(censoring) 사유								
생존, n (%)	18 (11.9)	28 (18.8)			37 (31.6)	27 (22.7)		
추적조사 실패, n (%)	3 (2.0)	1 (0.7)			1 (0.9)	1 (0.8)		
추적조사에서 동의서 철회 피험자, n (%)	1 (0.7)	11 (7.4)			4 (3.4)	11 (9.2)		

<업체 비공개 요청에 따라 비공개>

6.1.2. 검토의견

- 젬시타빈 기반 치료에 실패한 전이성 췌장암 환자에서 시험약과 5-FU 병용군은 5-FU 단독투여군에 비하여 생존기간의 연장(시험군 6.1개월, 대조군 4.2개월)이 입증되었음. 관련규정 요건에 의한 제출자료를 모두 제출하였고, 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨.

6.2. 가교자료 : 제출면제 (희귀의약품)

※ 의약품의 품목허가신고심사규정

[별표 6] 외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법

Ⅰ. 대상

1. 이 규정에서의 검토대상 의약품은 신약(천연물신약 포함)으로 한다.
2. 제1호에도 불구하고 다음 각 목의 어느 하나의 경우는 제외한다.
   가. 희귀의약품 또는 희귀의약품 지정이 해제된 품목

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: 2015. 10. 22.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 희귀의약품