<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>
- (주)한국얀센, “욘델리스주사 1.0mg, 0.25mg”

○ 관련규정 : 제2조제1항제1호, 제7조제1항 희귀의약품>

의약품	자료번호	기원	물리화학적성질	안정성			독성									약리			임상		외국현황	국내현황
				장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상	가교		
												국소	의존성	항원성	면역							
	자료범위1)	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	△	×	×	○	×	○	○
	제출여부2)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	×	○	○	○	○	×	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료

: 장기보존 시험자료 (24개월 장기보존 시험자료), 가속·가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여 독성 시험자료

1) 마우스에서의 엑티나시딘 743 단회 투여 독성시험
2) 마우스에서의 엑티나시딘 743 단회 투여 및 회복 시험
3) 랫드에서의 단회 정맥투여 시험(2주 회복기)
4) 랫드에서의 단회 정맥투여시험 (3주 회복기)
5) SD 랫드에서의 R279741 의 50ug/kg 의 3시간 혹은 24시간 정맥주입의 단회 투여 (3주 회복기 시험: 5558) 에서의 R279741의 약물동태 연구
6) 수컷 피숴 344 랫드에서의 엑티나시딘 743의 용량 탐색 시험
7) 수컷 피숴 344 랫드에서의 엑티나시딘 743의 단회 투여 용량 탐색 시험
8) 피숴 344 랫드에서의 엑티나시딘 743의 단회 투여 독성시험
9) 원숭이에서의 ET-743 의 단회 정맥 투여
10) 비글견에서의 엑티나시딘 743의 약물동태 및 용량 탐색 시험
11) 비글견에서의 ET-743단회 투여 독성 시험

나. 반복투여 독성 시험자료

1) 마우스에서의 ET-743 의 정맥 투여 (3시간 주입)의 반복투여 독성시험

---

1) 안유규정 적용조항에 따라 제출하여야 하는 자료 목록을 ○ △ × .
2) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○ × .

2) 마우스에서의 ET-743 의 단회 및 다회 정맥 투여 독성 및 회복 양상 평가시험
3) CD2F1 마우스에서의 엑티나시딘 743의 5일간 매일 투여의 독성 시험
4) 랫드에서의 ET 743 의 정맥투여의 반복투여독성시험 (5일)
5) 암컷 피숴 344 랫드에서의 5일 ET 743의 독성시험
6) 암컷 피숴 344 랫드에서의 3주의 매주 5일간 투여의 ET 743의 독성시험
7) 원숭이에서의 4주기 투여의 용량 탐색 독성 시험
8) 원숭이에서의 정맥 투여의 3주기 혹은 4주기 용량 탐색 시험
9) 원숭이에서의 4주기 정맥 투여의 만성 독성시험
10) 트라벡테딘 : 8주 회복기를 가지는 원숭이에서의 8주기 투여의 만성독성시험
11) 비글견에서의 5일 연속 투여의 ET-743 의 용량 탐색 시험
12) 비글견에서의 5일간 연속 투여의 ET-743 의 정맥투여독성시험
13) 비글견에서의 엑티나시딘 743의 5일간 연속 투여시의 정맥투여 독성시험의 최종 분석 결과 (독성동태-PK 평가)
14) SD 랫드에서의 6 주 정맥투여 (3주 회복기, 3시간 정맥점적주입) 시험의 중도의 5536 시험의 2.5 (암컷), 10, 25, 50, 75 (수컷만) ug/kg 투여의 3주에서의 R279741의 독성동태시험자료
15) 원숭이에서의 4주기 정맥 주입의 용량 탐색 시험 에서의 R279141의 독성동태시험자료
16) 원숭이에서의 R279741 의 3시간 점적 주입의 3개월 독성시험의 중간인 3주기 혹은 4주기 투여에서의 독성동태평가

다. 단회 반복 투여독성 이외 시험자료
1) 토끼에서의 엑티나시딘 743의 용량 탐색적 생식발생시험
2) 토끼에서의 엑티나시딘 743의 정맥 투여 발생시험
3) 랫드에서의 엑티나시딘 743의 정맥투여 용량 탐색적 발생독성시험
4) 랫드에서의 엑티나시딘 743의 정맥 발생독성시험
5) 시험관내 인간 말초혈액 림프구에서의 염색체이상시험
6) 살모넬라/ E. coli 플레이트 접종 유전독성 시험
7) 마우스 적혈구 세포의 소핵시험
8) 뉴질랜드 흰색 암컷 토끼에서의 트라벡테딘의 국소내성 및 조직반응 비교 시험
9) 토끼에서의 에크테이나스시딘 ET-743 의 정맥투여 및 정맥주위 투여 자극성 시험

5. 약리작용에 관한 시험자료
1) HF(hollow fiber) 포함하여 누드마우스에서의 종양(연골육종, 골육종, 섬유육종) 생체내 시험
2) ET-743와 ET-729에 의한 간세포, 간 및 간외세포주에서의 세포독성
3) 엑테나시딘 743 & 729의 체외 스케줄 의존 활성: 대사활성 육종세포주에서 MTS proliferation assay를 이용하여 측정한 즉각/지연 세포독성효과의 약역학
4) 임상관련 혈장농도에서의 ET-743의 단백결합과 다양한 리간드로의 치환
5) 트라벡테딘 정맥투여시 암수 Cynomolgus 원숭이에서의 일부 간효소활성 영향
6) 시토크롬 p450억제에 대한 ET 743 영향 연구

7) ET-743에 의해 가능한 사람배양간세포에서의 CYP 유도
8) 엑테나시딘 743(R279741) 정맥투여시 암수 Cynomolgus 원숭이에서의 일부 간효소활성 영향 시험
9) 암수 SPF Sprague-Dawley 랫드에서의 R279741에 의한 간약물대사효소의 유도 및 억제 가능성 연구
10) 사람간미세소체에서의 선택적 시토크롬 P450활성에 대한 트라벡테딘의 영향: 약물상호작용 가능성
11) 아스테미졸과 비교하여 HERG-이입 HEK293 세포의 세포막 K^+전류 (I_{Kr})에의 트라벡테딘의 영향
12) 태아쥐 심근세포 모델에서 ET743의 심독성 예비 결과
13) 마취된 Cynomolgus 원숭이에서의 전신혈액동력학 및 호흡변화에 대한 트라벡테딘 영향
14) 랫드에서의 단일정맥투여 안정성시험: Modified Irwin's Test
15) 랫드에서의 ^{14}C-ET-743 동태시험
16) 랫드에서의 ^{14}C-ET-743 담즙배설시험
17) 랫드에서의 ^{14}C-ET-743 대사안정성시험
18) 마우스에서의 엑티나시딘 743의 동태샘플링시험
19) 마우스에서의 ET-743 동태시험의 최종분석결과
20) 마우스와 랫드에서의 ET-743 동태시험
21) 마우스와 랫드에서의 ET-743 정맥투여독성시험의 최종분석결과
22) *mdrlab* knockout 마우스와 야생형 대조군에서의 ET-743 독성학 및 분포
23) 동물과 사람에서의 R279741(ET-743)의 혈장단백결합과 혈액분포
24) 수컷 Sprague-Dawley 랫드에서의 ^{14}C-R279741 61㎍/㎏ 단일정맥주사 후 R279741의 혈장동태와 조직분포
25) 랫드, 마우스, Cynomolgus 원숭이 및 남성의 간세포 일차세포배양에서의 R279741(ET-743) 체외대사
26) ^{14}C-R279741 0.08mg/kg 단일정맥주사 후 랫드에서의 R279741(ET 743) 및 그 대사물의 담즙배설
27) MCF7 사람유선암종이 이식된 암컷 Balb/c 누드 마우스에서의 ^{14}C-R279741 200ug/kg 단일정맥주사 후 종양조직에의 약물분포
28) 수컷 Cynomolgus 원숭이과 남성의 간세포하분획 및 이종발현사람CYP를 포함한 E-coli 세포막에서의 R279741 대사 및 그 대사와 관련된 시토크롬 P-450 동종효소 측정에 관한 체외시험
29) 사람, 개, 마우스 CFU-GM 전구세포에 대한 엑테나시딘 743의 골수독성
30) 암수 마우스에서의 ET-743 및 N-desmethyl 유도체인 ET-729의 단일정맥투여 후 비교약동학 시험

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

<임상약리시험자료>

1) 고형암 환자에서의 매 21일 주기에서 180분에 걸친 엑티나시딘(ET-743)의 단회 정맥주입시 안전성 평가를 위한 1상 약물동력 임상시험
2) 고형암 환자에서의 매 21일 주기에서 60분에 걸친 엑티나시딘(ET-743) 의 단회 정맥주입시 안

전성 평가를 위한 1상 PK 임상시험

3) 고형암 환자를 대상으로 한 엑티나시딘(ET-743)의 21일 주기의 24시간에 걸친 정맥주입의 안전성 평가를 위한 약물동태연구

4) 고형암 환자에서

엑티나시딘 (ET-743) 의 21일 주기 5회의 정맥주입에서의 안전성 평가를 위한 1상 및 약물동력시험

5) 진행된 고형암 환자에서의 엑티나시딘 (ET-743) 의 21일 주기의 72시간의 정맥주입 시의 안전성 평가를 위한 1상 임상시험 및 약물동태시험

6) 진행된 암 환자를 대상으로 한 ET-743의 4주 주기의 3주 연속 투여의 1시간 정맥주입시의 안전성 평가를 위한 1상 임상시험 및 PK 시험

7) 진행된 암 환자에서의 4주 주기의 3주간 매주 3시간 정맥주입의 ET-743의 안전성 평가를 위한 1상 임상시험 및 약물동태시험

8) 트라벡테딘 (ET-743)의 암 환자에서의 간독성 약동학/약력학 분석

9) 암 환자에서의 트라벡테딘 (ET-743) 의 집단 약동학 분석

10) 암환자에서 트라벡테딘에 의한 호중구감소증의 집단 약동학 및 약력학 평가

11) ET-743 정맥 투여받은 환자의 혈장에서의 대사체 ET-729 (N-desmethyl ET-743) 분석

<치료적 탐색 / 확증 임상시험자료>

1) 진행된 연조직 육종 성인 피험자에서의 ET-743의 2상 임상시험

2) 진행되거나 전이된 이전 치료를 받은 연조직 육종 환자에서의 매 3주 24시간 정맥 주입의 ET-743의 임상 및 약물동태 초기 임상 2상 시험

3) 진행되거나 전이된 연조직 육종 환자에서의 2차 혹은 3차 치료제로서의 2상 임상 시험

4) 진행되거나 전이된 연조직 육종 환자에서의 1차 치료제로서의 ET-743의 2상 시험

5) 진행되거나 전이된 연조직 육종 환자에서의 2차 혹은 3차 치료제로서의 ET-743 2상 임상시험

6) 이전 화학요법 치료를 받은 진행되거나 전이된 연조직 육종 환자에서의 ETC-743 의 3시간 투여 임상 2상 시험

7) 안트라사이클린 및 이포스파미드 치료 (병용 및 연속 요법)후 국소적으로 진행되거나 전이된 지방육종 혹은 평활근 육종 환자에서의 2개의 다른 스케줄(4주 주기의 3주 투여 요법 대 3주 주기의 1주 투여 요법)에 따른 욘델리스의 무작위, 다기관, 공개라벨 시험

8) 이전 치료 경험이 있는 진행되거나 재발한 육종의 성인과 소아 환자에서의 ET-743 의 2상 임상시험

나. 가교자료 : 희귀의약품 면제

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료 : EMEA 승인 (2007.9.17), 미국 및 유럽 희귀의약품 지정

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

: 염산독소루비신, 이포스파마이드와의 비교자료 끝.