의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.03.17	접수번호	20160046021
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		입센코리아(주)		
제 품 명		디페렐린에스알주22.5mg		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		트립토렐린파모산염		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알 중 트립토렐린파모산염(별규) 31 mg(트립토렐린으로서 22.5 mg)		
신청 사항	효능효과	호르몬 의존성 국소진행성 또는 전이성 전립선 암		
	용법용량	이 약은 1바이알을 6개월(24주)에 한 번씩 단회 근육내 주사한다. 주사로 투여하는 다른 의약품과 마찬가지로, 주사 부위는 주기적으로 바꾸어야 한다. 이 약은 미세과립의 현탁액이므로 의도하지 않은 정맥 내 주사는 엄격히 금지되어 있으며, 의사의 감독 하에 투여하여야 한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2017.12.01		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		프랑스 허가 2009.11.10		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	정욱진,이윤숙,최영주
심사부서		종양약품과	심사담당자	(안유) 전설희,김소희,한의식 (기시) 김동환,윤경은,오호정

GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	신동한,황혜령

* 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

호르몬 의존성 국소진행성 또는 전이성 전립선 암

○ 용법·용량

이 약은 1바이알을 6개월(24주)에 한 번씩 단회 근육내 주사한다. 주사로 투여하는 다른 의약품과 마찬가지로, 주사 부위는 주기적으로 바꾸어야 한다. 이 약은 미세과립의 현탁액이므로 의도하지 않은 정맥 내 주사는 엄격히 금지되어 있으며, 의사의 감독 하에 투여하여야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 이 약 투여와 관련하여 아나필락시 쇽 및 맥관 부종이 드물게 보고되었다. 반응이 나타나면 즉시 투여를 중단하고 적절한 증상치료를 해야 한다. 2) 전이성 척추 손상(metastatic vertebral lesion)이나 요로폐쇄증을 수반한 환자는 치료 초기 몇 주 동안 세심하게 관찰하여야 한다. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) GnRH. 이의 유사체 또는 이 약의 첨가제에 과민반응의 병력이 있는 환자 2) 호르몬 비의존성 전립선암 환자 3) 양쪽 고환 절제술을 받은 후, 이 약에 의해 더 이상 테스토스테론의 감소를 기대할 수 없는 환자 4) 임상적으로 명백한 골다공증 또는 골밀도의 저하와 같은 골다공증 위험이 있는 환자 5) 소아 6) 진단된 뇌하수체 샘종 환자 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 고혈압 환자(혈압강하제를 투여 받는 환자는 고혈압 치료의 조절이 필요할 수 있다.) 4. 이상반응 1) 국소 진행성 또는 전이성, 호르몬 의존성 전립선 암으로 고통받는 환자들은 일반적으로 나이가 많고 이 나이의 모집단에서 겪는 다른 질병도 흔히 앓고 있으므로 환자의 90% 이상이 보고된 이상반응에 포함되며 종종 인과관계를 평가하기가 어렵다. 기타 GnRH 작용제 치료 또는 외과적 거세술 후 관찰된 바와 같이 이 약 치료와 관련하여 가장 흔하게 관찰된 이상반응은 예상된 약리학적 영향에 의한 것이었다: 테스토스테론 수치가 초기에

증가한 이후 테스토스테론이 거의 완벽하게 억제. 환자의 약 50%에서 관찰된 반응으로는 열감(50%), 발기부전(4%), 성욕 감소(3%)가 있었다. 면역-알러지(드문)와 주사 부위(<5%) 반응을 제외하고 모든 이상반응은 테스토스테론 변화와 관련이 있는 것으로 알려졌다.

2) 이 약의 치료와 최소한의 관련이 있는 것으로 판단된 이상반응들은 다음과 같이 보고되었다. 이들 반응의 대부분은 생화학적 또는 외과적 거세술과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.

이상반응의 빈도는 다음과 같이 분류하였다: 아주 흔한(≥1/10); 흔한(≥1/100, <1/10); 흔하지 않은(≥1/1000, <1/100); 드문(≥1/10000, <1/1000), 아주 드문(<1/10000).

기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게	빈도는 모름
혈액 및 림프계				자반증	
귀 및 미로			귀울림	어지러움	
내분비계				당뇨병	
시력				눈의 이상감각 시각장애	시야 흐림
위장관계		구역	복통, 변비, 설사, 구토	복부팽만, 구강건조 미각이상 고창	
전신 및 투여부위	무력증	피로, 주사부위 발적, 주사부위 염증, 주사부위 통증, 주사부위 반응, 부종	졸음증, 통증 오한으로인한떨림 기면	가슴통, 기립곤란 인플루엔자 유사 증상발열	권태감
면역계				아나필락시스 반응 과민증	
감염				비인두염	
실험실 이상			ALT 증가 AST 증가 혈중 크레아티닌 증가 혈액 요소 증가 체중 증가	혈액 알칼리성 포스파타제 증가 체온 증가 체중 감소	혈압증가
대사 및 영양			식욕부진 통풍 식욕증가		
근골격계	등통증	근골격계 통증 사지 통증	관절통 근육경련 근육약화	관절경직 관절부종 근골격계 강직	골통

			근육통	골관절염	
신경계	다리감각이상	어지러움, 두통	감각이상	기억이상	
정신계		성욕감소	우울 불면증 성급함 감정요통	착란상태 활동 감소 행복감	불안
생식계 및 유방		발기부전	여성형유방 유방통 고환위축 고환통	사정기능상실	
호흡기계, 후두, 종격			호흡곤란	기좌호흡 비출혈	
피부 및 피하조직	다한증		여드름 탈모증 가려움증 발진	수포	혈관신경성 부종 두드러기
혈관	안면홍조		고혈압	저혈압	

3) 이 약은 방출 지연 제형을 처음 주사한 후 첫 주 내에 순환하는 테스토스테론 수치의 일시적인 증가를 유발한다. 순환하는 테스토스테론 수치가 초기에 증가되어 소수의 환자(<5%)의 경우, 일반적으로 요 증상(< 2%) 그리고/또는 전이성 통증(5%)의 증가가 분명한 전립선 암의 징후와 증상이 일시적으로 악화(주로 암 관련 통증이 증가하는 것으로 나타남)되는 것을 경험할 수도 있지만 증상적으로 관리가 가능하다. 이러한 증상은 일시적이고, 일반적으로 1~2주후에 사라진다.

전이로 인한 요도 폐쇄나 척수 압박과 같은 질병 증상의 악화가 나타날 수 있다. 따라서 전이성 척수 병소 및/또는 상부 또는 하부 요로 폐쇄가 있는 환자들은 치료 첫 주 동안 면밀히 관찰하여야 한다.

4) 전립선 암 치료를 위하여 합성 GnRH 아날로그를 사용하면 골 소실이 증가할 수 있으며 골다공증과 골절의 위험을 증가시킬 수 있다. 이로 인하여 골 전이가 부정확하게 진단되기도 한다.

5) GnRH 작용제로의 치료는 이전에 알려지지 않은 성선자극세포 뇌하수체 선암의 존재를 밝힐 수 있다. 뇌하수체출혈의 특징은 갑작스런 두통, 시작 장애 및 안근마비이다.

6) GnRH 아날로그 치료를 받고 있는 환자에서 림프구 세포 수가 증가한 것이 보고되었다. 이러한 이차적 림프구 증가증은 GnRH 유도 거세와 관련이 있으며, 성선호르몬이 흉선 회선과 관련이 있음을 보여준다.

7) 이 약에 대한 과민성과 아나필락시스 반응이 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) GnRH 작용제의 사용은 골밀도의 감소를 초래할 수 있다. 남성에서, 비스포스포네이트와 GnRH 작용제의 병용 투여는 골 미네랄 손실을 감소시킨다는 초기 결과가 있다. 골다공증의 추가적 위험 요소가 있는 환자에 대해 특별한 주의가 요구된다 (예를 들면, 만성적인 알코올 남용, 흡연자, 항경련제 또는 코르티코이드와 같은 골밀도를 감소시키는 약물의 장기 투여, 골다공증의 가족력, 영양실조).

2) GnRH 작용제로 치료하는 동안 드물게 생식샘자극세포 뇌하수체 샘종이 보고되었다. 이러한 환자들은 갑작스런 두통, 구토, 시각 장애, 안근마비가 나타나는 뇌하수체출혈을 동반할 수 있다.

3) 우울증과 같은 감정변화가 보고되었다. 우울증이 있는 환자들은 치료 과정 동안 면밀히 관찰해야 한다.
4) 이 약은 투여 용량 당 1 mmol 이하의 나트륨(23 mg)을 포함하며, 주성분은 나트륨이 없다
5) 항응고제를 투여 받는 환자는 주사부위의 혈전 위험에 특별히 주의를 기울여야 한다
6) 전립선암
(1) 다른 GnRH 작용제와 마찬가지로 치료 초기에 혈장 테스토스테론의 농도가 일시적으로 상승할 수 있다. 골통증, 신경병증, 혈뇨, 요도 또는 방광배출구 폐쇄와 같은 증상이 악화되거나 새로운 증상이 나타날 수 있다. 전립선암의 일시적인 증상 악화가 치료 첫 주에 가끔 나타난 사례가 있다. 치료 초기에 초기 테스토스테론 수치 증가와 임상적 증상 악화를 억제하는 목적으로 항남성호르몬제의 추가적인 투여를 고려할 수 있다.
(2) 일부 환자들은 전립선암의 일시적인 증상 악화 및 암 관련 통증 (전이 통증)의 일시적인 증가를 경험할 수 있으며, 이는 대증요법으로 조절될 수 있다.
(3) 척수압박 또는 요관폐쇄가 GnRH 작용제 투여 시 보고되었다. 척수압박 또는 신장손상이 나타나면, 이러한 합병증의 표준 치료요법을 실시해야 하고 극단의 경우 즉각 고환절제술(수술적 거세)을 고려해야 한다. 특히, 척수압박의 위험이 있는 척추 전이 환자와 요관폐쇄 환자에서는 치료 개시 첫 수 주간 환자를 주의 깊게 관찰해야 한다. 같은 이유로 척수압박의 징후가 보이는 환자에서는 치료개시부터 특별한 주의를 기울여야 한다.
(4) 수술적 거세 이후, 트립토렐린은 더 이상 혈중 테스토스테론 수치의 감소를 유발하지 않는다.
(5) 양측 고환절제술 또는 GnRH 유사약물의 투여로 인한 장기간 남성호르몬의 결핍은 골 손실의 위험 증가와 관련이 있으며 골다공증 및 골절의 위험 증가를 초래한다.
(6) 또한, 역학적 자료에서, 남성호르몬 결핍 치료 동안 환자들이 대사적 변화 (예, 당 불내성) 또는 심혈관계 질환의 위험 증가를 경험할 수 있는 것으로 나타났다. 그러나 전향적 자료는 GnRH 유사약물 치료와 심혈관계 사망률의 증가 간 관련성을 입증하지 못했다. 대사 질환 또는 심혈관계 질환에 대해 고위험군인 환자들은 치료를 시작하기 전에 주의깊게 평가해야 하고 남성호르몬 결핍 치료 기간 동안 적절히 모니터링해야 한다.
(7) 트립토렐린의 치료 용량 투여는 뇌하수체-생식샘 축을 억제시킨다. 이 약을 투여 중단 후 일반적으로 정상기능이 회복된다. 따라서 GnRH 유사약물의 투여 중 및 투여중단 후에 수행되는 뇌하수체-생식샘 기능의 진단 검사는 잘 못 해석 될 수 있다.
(8) 산성 인산가수분해효소의 일시적인 증가가 치료 초기에 관찰될 수 있다.
(9) 혈중 테스토스테론의 농도가 1 ng/mL를 초과하지 않도록 정기적으로 체크하는 것이 바람직하다.
(10) 실험실검사 : 이 약에 대한 반응은 테스토스테론 혈중수치 및 전립선특이항원을 측정하여 모니터하여야 한다. 테스토스테론 수치는 약물의 투여 전 및 투여 후 즉시 측정되어야 한다.
(11) 남성환자에서 심근경색, 급성심장사, 뇌졸중으로의 발생위험 증가가 GnRH 작용제의 사용과 연관있음이 보고되었다. 보고된 odds ratios를 근거로 위험성은 낮아 보이지만, 전립선암환자에게 치료를 결정할 때는 심혈관계 위험요인을 면밀히 관찰하여야만 한다. GnRH 작용제를 투여받는 환자는 심혈관계 질환으로의 진행이 의심되는 증상과 징후에 대해 모니터링 받아야 하며, 최신의 임상 치료법에 따라 관리되어야 한다.
(12) GnRH 작용제를 투여받는 남성환자에서 고혈당증 및 당뇨병으로의 진행 위험 증가가 보고되었다. 고혈당증은 당뇨병으로의 진행 또는 당뇨환자에서 혈당조절의 악화로 인해 나타날 수 있다. GnRH 작용제를 투여받는 환자의 혈당 그리고/또는 당화혈색소(HbA1c)를 주기적으로 모니터링 하고, 고혈당증 또는 당뇨병에 대해 최신의 치료법으로 관리해야 한다.
6. 상호작용
1) 프로락틴 수치를 증가시키는 약물을 함께 투여하지 않는다. 이들은 시상하부에서 GnRH 수용체의 수치를 감소시킬 수 있다.
2) 트립토렐린을 뇌하수체 성선자극호르몬 분비를 변화시키는 약물과 함께 사용할 경우, 특별한 주의가 요구되며 호르몬 검사와 함께 면밀하게 모니터링 하는 것이 권장된다.

7. 소아에 대한 투여
이 약은 소아를 대상으로 시험되지 않았고 적응대상이 아니다.

8. 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향
운전 및 기계 조작 능력에 미치는 효과에 관한 연구는 수행된 바 없으나 치료 중 발생 가능한 이상 반응 또는 기저 질환으로부터 유래한 어지럼증, 졸음 및 시야 장애로 인해 운전 및 기계 조작 능력이 저하될 수 있다.

9. 임상검사치에의 영향
약물/실험실 검사 상호작용 : 트립토렐린의 장기적인 투여는 뇌하수체-생식샘 축을 억제시킨다. 따라서 이 약의 투여 중 및 투여중단 후, 뇌하수체-생식샘 기능의 진단 검사를 혼동시킬 수 있다.

10. 과량투여시의 처치
임상시험에서 과량투여경험은 없다. 마우스 및 랫트의 단회투여 독성시험결과, 트립토렐린 LD50은 마우스에서 체중 kg당 400 mg이었고, 랫트에서 체중 kg당 250 mg이었다. 이는 약 사람 상용량의 7,000배 및 4,000배에 해당한다. 만약 과량투여 사례가 발생하면 치료는 즉시 중단되어야 하고 적절한 대증요법이 행해져야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 파우더는 사용 직전에 현탁해야 한다. 따라서 제공된 용매만을 사용하여야 한다. 부드럽게 흔들어서 균질하고 유백색의 현탁액을 만들어야 한다. 제품 설명서와 아래의 용해 지시사항을 엄격히 따라야 한다.

2) 1회만 사용하여야 한다. 사용하지 않은 현탁액은 반드시 폐기하여야 한다.

3) 사용한 주사 바늘은 지정된 용기에 폐기하여야 한다. 남아있는 제품은 폐기하여야 한다.

분말은 주사용수 2ml로 현탁한다.

4) 주사 바늘 1개를 사용하여 용매를 주사기로 뽑아 내고 파우더가 담긴 바이알로 옮긴다. 파우더가 완전히 분산되도록 바이알을 부드럽게 흔들어 균질하고 유백색 현탁액이 되도록 해야 한다. 현탁액이 만들어지면, 주사기로 다시 뽑아낸다. 주사 바늘을 바꾸고 현탁액을 즉시 주사해야 한다.

5) 용해 직후 투여하지 않는 경우 현탁액을 폐기하여야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 25°C이하 보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.03.17				
보완요청 일자					
보완접수 일자					
최종처리 일자	2017.12.01				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약청고시) 제5조제2항 별표 II.자료제출의 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																비고
	1	2															3				4						5			6		7	8	
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)														
제출자료	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	○	※	※	○	×	○	○	주3,4
제출여부	○	×	×	×	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	새로운 이성질체 또는 염류에 해당하지 않기 때문에 (일반독성 시험자료를) 면제																																

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성
3) 항원성 및 면역독성
4) 작용기전독성
5) 대사물
6) 불순물
7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수
3) 분포
4) 대사
5) 배설

6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
1) 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 자료제출의약품에 대한 품목허가 신청 건으로 신청품목인 디페렐린에스알주에 대한 2, 3상 임상시험자료를 근거로 신청하였다.
- 신청품목과 기허가품목인 디페렐린 11.25, 3.75 mg(각각 3개월, 1개월 제제)과의 비교에서 PK 프로파일은 용량반응의 비선형성을 나타내었으며 안전성·유효성 측면에서 유사한 것으로 나타났다.

※ 기허가 주사제 3.75mg, 11.25mg 있음. 함량변경[22.5mg], 용법용량 변경[1개월 1회, 3개월 1회 → 6개월 1회]

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 약리작용 기전
- 기타 약물의 간단한 설명
- 당해 의약품의 간단한 특장점

1.2. 기원 및 개발경위

- 자료제출의약품-3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 5. 새로운 용법용량

  ※ 기허가 주사제 3.75mg, 11.25mg 있음. 함량변경[22.5mg], 용법용량 변경[1개월 1회, 3개월 1회 → 6개월 1회]
- 당사는 현재 triptorelin pamoate를 주성분으로 하는 디페렐린 피알주 22.5mg 인 3개월 지속 방출형 주사제를 전립선암 및 자궁내막증으로 적응증으로 하여 허가 받아 판매하고 있다.

  여기에 더하여 환자의 치료 순응도를 위하여 제제를 6개월마다 1회투여 할수 있도록 제제를 개선한 디페렐린 피알주 22.5mg을 개발하였고 이에 이 품목의 허가신청을 하였다.

  본 의약품은 D,L 락타이드 글리코라이드 공중합체 매트릭스 내에 triptorelin pamoate 미세입자가 분산되어 있는 동결건조물을 함유하고 있다.

  Tripterelin은 합성 펩타이드 천연 GnRH 유사체로서 생체 내에서 반감기가 수시간으로 매우 짧습니다. 이는 하루에 여러 번 injection를 필요로 하여 환자의 치료 순응도에 크게 장애가 된다.

  이를 위하여 6개월 지속방출을 보장할 수 있는 지속방출형 미세입자를 기본으로 하는 동결건조물을 개발하게 되었고 2개의 D,L 락타이드 글리코라이드 공중합체 (PLG 85/15 and PLG 75/25)가 triptorelin peptide를 캡슐화하는데 사용되었습니다. 이러한 미세입자 (microgradules)는 만니톨, 폴리소르베이트 80, 카멜로스 소디움, 주사용수로 이루어진 동결건조용 용액과 같이 바이알에 충진되고 밀봉된 후 gamma-irradiation을 통해 멸균되어 제조된다.

  본 의약품의 임상연구결과, 진행성 전립선 암 환자에서 총 2회(12개월 투여기간) 근육주사 투여하였을 때, 주사 후 4주차에 피험자의 97.5%에서 테스토스테론 수치가 거세수준으로 떨어졌고, 주사 후 2개월에서 12개월까지 피험자의 93.0%가 거세수준을 유지하였다.
- 국내외 개발현황에 관한 자료 : 프랑스 허가 2009.11.10.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 이 의약품의 제안된 대상 적응증에 대한 일반적인 특성(관련 질환에 대한 병인적 상태, 환자분포, 유병률, 치료율 등의 역학적 현황 포함)
- 대상 적응증의 원인, 진단기준
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 : 국내 기허가 품목 중 유사한 기전으로 작용하는 제제 및 동 적응증의 치료제 현황 등

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 성분 또는 이 성분계열의 알려진 일반적인 부작용이나 특성

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

다음의 사항을 간략히 기술한다.

- 사전검토를 받은 경우 사전검토요청사항과 이들 결과에 관한 사항

① 최초민원신청: 20110046930(2011.04.25)
② 1차보완: 종양약품과-657(2011.06.21)호, 기시, 안정성, 국소독성, 임상시험자료
③ 2차보완: 종양약품과-28(2012.01.10)호, 기시, 안정성, 임상시험자료(사용상의 주의사항)
④ 자료 미비로 처리불가 판정: 종양약품과-323(2012.03.02)호
⑤ 자진취하: 2012.09.17
⑥ 민원재신청: 20130175452(2013.10.28)
⑦ 보완: 종양약품과-474(2014.05.12)호, 기시 보완, 안유 시정적합 회신
⑧ 자진취하: 2014.05.30
⑨ 민원재신청: 20140227927(2014.12.26)
⑩ 적합회신: 종양약품과-4(2016.01.05)호.
⑪ 자진취하: 2016.02.01

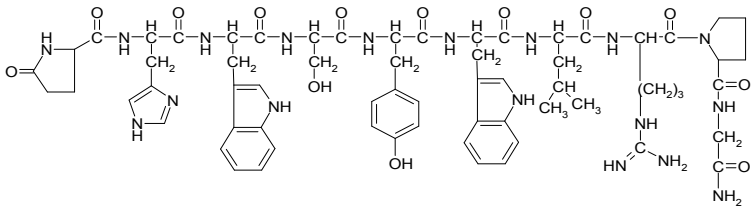
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 트립토렐린파모산염
- 일반명

  L-pyroglutamyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-serinyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-L-glycine-amide · pamoate
- 분자식 : $C_{87}H_{98}N_{18}O_{19}$
- 구조식



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)

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

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

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항 : 밀봉용기, 25°C이하 보관, 제조일로부터 36개월
- 외국의 CPP, 의약품집 등 공인된 자료에 수재된 사항 :

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 원료약품 및 그 분량, 성질, 제조방법, 기준 및 시험방법 등을 검토하여 저장방법과 사용기한의 기재사항이 적절한지 검토하고, 그 항목들의 근거를 뒷받침하는 자료가 충분한 지를 기재한다.

4. 독성에 관한 자료

- 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약청고시) 제5조제2항 별표 II.자료제출의 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제), 새로운 이성질체 또는 염류에 해당하지 않기 때문에 (일반독성 시험자료를) 면제

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

- 임상시험자료로 갈음함

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 랫트에게 triporelin(22.5mg) microparticle 서방형주사제를 근육주사하였을 때 트립토렐린 방출상태 및 테스토스테론 농도 측정

  → (트립토렐린 혈중 농도) 투여후 1일 안에 최고 혈중농도가 나타났고, 28일(4주)까지 감소한 후 140일(20주)까지 일정한 농도를 나타내며, 168일(24주)에는 감소하였다.

  → (테스토스테론 혈중 농도) 투여후 6시간 안에 농도가 증가한 후 빠르게 낮은 농도로 감소함. 168일(24주)까지 일정한 농도를 유지함. 182일(26주)에는 테스토스테론 농도가 상승하였다.

  → 6개월 기간 동안 거세수준을 유지하는 것을 확인하였다.

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 3상 1건, 2상 2건

단계	임상시험제목(번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy : 국소 진행성 또는 전이성, 호르몬 의존성 전립선 암							
3상	DEB-TRI6M-301	다기관, 공개, 비비교	전이성 전립선 암 환자 120명	1회 투여 후 169일(24주) 2차 투여 (근육주사)	6개월	1차목적 가. 29일에 테스토스테론 혈중농도가 거세농도에 도달하는지 여부 나. 2개월부터 12개월까지 거세농도가 유지되는지 여부 2차 목적 가. 투여후 1차 및 2차 투여 후2시간 안에 LH 자극이 없어지는지 여부 나. PSA농도 변화 다. 안전성평가 라. 2차 투여후 48시간내에 거세농도 이상으로 테스토스테론 농도 증가 현상이 없는지 평가 마. 테스토스테론의 약력학평가 바. 트립토렐린의 약동학적 평가	6개월 제형은 화학적 거세를 유발하고 유지하는데 효과적이고, 안전성 및 유효성 결과는 시관중인 1개월 및 3개월 제제와 동일(~~자세한 결과는 아래 참조~~)
2상	DEB-TRI6M-2	무작위,	전 이 성	단회투여		1차목적	PLGA 혼합 비율

	01	단일 맹검	전립선암환자 24명	(근육주사)		가. 투여 후 28일에 테스토스테론 혈중 농도가 거세농도에 도달하는지 여부 나. 2개월부터 6개월까지 거세농도가 유지되는지 여부 2차 목적 가. 안전성 평가 나. PSA농도 변화 다. 테스토스테론의 약력학평가	이 다른 3종류의 6개월 제형 중 가장 최적의 비율을 찾음(제형A)
2상	DEB-99-TRI-03	단일기관, 공개, 비비교	전이성 전립선암, 10명	단회투여 (근육주사)		1차목적 가. 29일에 테스토스테론 혈중농도가 거세농도에 도달하는지 여부 나. 2개월부터 6개월까지 거세농도가 유지되는 환자 백분율 2차 목적 가. 테스토스테론 약력학 변수 나. 트렙토렐린 약동학 변수	29일에 모든 환자가 거세농도에 도달함, 거세농도는 4개월까지 모든 환자에서 유지되었고 90%가 5개월까지 유지되었음

6.3. 생물약제학시험

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

6.6.3. 가교자료평가

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 자료제출의약품에 대한 품목허가 신청 건으로 신청품목인 디페렐린에스알주에 대한 2, 3상 임상시험자료를 근거로 신청하였다.
- 신청품목과 기허가품목인 디페렐린 11.25, 3.75 mg(각각 3개월, 1개월 제제)과의 비교에서 PK 프로파일은 용량반응의 비선형성을 나타내었으며 안전성·유효성 측면에서 유사한 것으로 나타났다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 프랑스 허가당시 제출자료증명서, CPP

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

허가항목	디페렐린 피알주 11.25mg (triptorelin pamoate)	디페렐린 피알주 22.5mg (triptorelin pamoate)
원료약품 및 그 분량	1 바이알중 mg 주성분 트립토렐린파모에이트 19.4 트립토렐린으로서 15.0 유리중합체 DL 락타이드 글리코라이드공중합체 250.0 부형제 만니톨 85.0 증점제 카멜로스 나트륨 30.0 분산제 폴리소르베이트80 2.0	1 바이알중 mg 주성분 트립토렐린파모에이트 31.0 트립토렐린으로서 22.5 유리중합체 DL 락타이드 글리코라이드공중합체 (75/25) 118.0 유리중합체 DL 락타이드 글리코라이드공중합체 (85/15) 64.0 부형제 만니톨 85.0 증점제 카멜로스 나트륨 30.0 분산제 폴리소르베이트80 2.0
성 상	부서지기 쉬운 미황색 덩어리의 동결건조물이 든 바이알과 무색투명한 용액이 든 앰플	좌와 동일
저장방법 및 사용(유효)기간	저장방법: 밀봉용기, 25°C이하 보관 사용(유효)기간: 제조일로부터 24개월	저장방법: 밀봉용기, 25°C이하 보관 사용(유효)기간: 제조일로부터 36개월
효능효과	호르몬 의존성 국소진행성 또는 전이성 전립선암 생식기 및 외부 생식기의 자궁내막증 (1단계~4단계)	국소 진행성 또는 전이성, 호르몬 의존성 전립선암
용법용량	호르몬 의존성 국소진행성 또는 전이성 전립선 암: 이약을 매 3개월마다 1회 근육주사한다.	디페렐린 피알주 22.5 mg의 권고 용량은 22.5mg triptorelin (1바이알)을 6개월(24주)에 한번씩 단회 근육내 주사하는 것이다. 주사로 투여하는 다른 의약품과 마찬가지로, 주

	자궁내막증 이약을 매 3개월마다 1회 근육주사한다. 생리주기 5일째에 시작해야 한다. 치료기간은 자궁내막증의 정도와 치료기간중 관찰되는 기능적 및 해부학적 임상증상의 변화에 따라 달라질 수 있다. 원칙적으로 자궁내막증은 최소 3개월이상 최대 6개월 동안 치료되어야 한다. 트립토렐린 또는 다른 GnRH유사체 치료의 2차 치료과정으로 투여하는 것은 바람직하지 않다.	사 부위는 주기적으로 바꾸어야 한다. 디페렐린 피알주 22.5 mg는 미세과립의 현탁액이므로 의도하지 않은 정맥 내 주사는 엄격히 금지되어 있다. 디페렐린 피알주 22.5 mg은 의사의 감독 하에 투여하여야 한다. 신장 또는 간 장애 환자에서 용량 조절은 필요없다. 신생아, 유아, 소아, 청소년에서 디페렐린 피알주 22.5 mg의 안전성과 유효성이 확립되지 않았으므로, 디페렐린 피알주 22.5 mg을 이들 모집단에서의 사용은 부적합하다.

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명		허가일	
제품명		위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	
주성분 및 함량			
효능·효과			

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
000	*조사계획명/일정*	*종류* *해당자료 붙임 첨부*
2. 중요한 잠재적 위해성		
000	*조사계획명/일정*	*종류* *해당자료 붙임 첨부*
3. 중요한 부족정보		
000	*조사계획명/일정*	*종류* *해당자료 붙임 첨부*

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)