안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2013년 11월 1일

연구관	연구관	과 장
김영은	정지원	최영주

① 회 사 명	㈜사노피-아벤티스코리아	② 문서번호	접수번호 : 20120178283 접수일자 : 2012.12.27
③ 제 품 명	잘트랩주25mg/mL (애플리버셉트)	④ 구분	전문의약품, 수입, 항악성종양제 (분류번호 : 421)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 바이알(4 ㎖(8 ㎖)) 중 애플리버셉트(별규) 100(200) 밀리그램		
⑥ 성 상	눈으로 보이는 입자가 없으며 무색 내지 옅은 노란색을 띄는 투명한 액체가 무색투명한 바이알에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	이리노테칸 및 5-FU를 기본으로 하는 화학요법(FOLFIRI)과 병용하여, 옥살리플라틴을 포함하는 화학요법 치료에 저항성이거나 이후 진행된 전이성 결장직장암의 치료		
⑧ 신청용법·용량	매 2주마다 이 약 4 mg/kg를 FOLFIRI요법(5-플루오로우라실(fluorouracil, 5-FU), 류코보린, 이리노테칸) 시작 이전에 1시간동안 정맥주입한다. 질병이 진행되거나 허용되지 않는 독성이 발생할 때까지 투여를 지속한다. 용량조절/투여중단/투여지연에 대한 권장사항 1) 투여중단 - 다음의 경우, 이 약의 투여를 중단한다(사용상 주의사항 중 '다음 환자에는 신중히 투여할 것' 참조) • 중증의 출혈, 위장관계 천공 • 누공 • 항고혈압 치료로 적절히 조절되지 않는 고혈압, 또는 고혈압위기(hypertensive crisis) 또는 고혈압성뇌병증의 발생 • 동맥 혈전색전증 • 4등급의 정맥 혈전색전증(폐색전 포함) • 신증후군 또는 혈전성미세혈관병증 • 증증의 과민반응(기도경련, 호흡곤란, 혈관부종, 아나필락시스) • 의학적 중재가 필요한 상처치유관련 합병증 • 후두부 가역적 뇌병증 증후군(posterior reversible encephalopathy		

syndrome (PRES)(가역적 후백질 뇌병증 증후군(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)으로도 알려져 있다.)

- 수술이 예정되어 있는 경우 최소 4주 이전에 이 약의 투여를 일시적으로 중단한다.

2) 애플리버셉트와 FOLFIRI 병용요법(이 약/FOLFIRI요법)의 투여지연 또는 용량조절

호중구감소증 또는 혈소판감소증 (사용상 주의사항 중 '다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '이상반응' 참조)	호중구수가 $1.5x10^9$/L 또는 혈소판수가 $75x10^9$/L 이상이 될 때까지 이 약/FOLFIRI요법의 투여를 늦춘다.
열성 호중구감소증 또는 호중구감소성 패혈증	이리노테칸의 용량을 15-20% 감량한다. 재발의 경우, 추가적으로 이후 주기에서의 5-FU 일시정맥주사(bolus) 및 정맥주입 용량을 20% 감량한다. 이리노테칸과 5-FU의 용량감량 이후 재발한 경우, 이 약의 용량을 2mg/kg로 감량하는 것을 고려할 수 있다. G-CSF의 투여를 고려할 수 있다.
경증 및 중등도 과민반응(홍조, 발진, 두드러기 및 가려움) (사용상 주의사항 중 '다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '이상반응' 참조)	반응이 완화될 때까지 치료를 일시적으로 중단한다. 임상적 상황에 따라 코르티코스테로이드 그리고/또는 항히스타민제로 치료할 수 있다. 이후 주기에서, 코르티코스테로이드 그리고/또는 항히스타민제로 전처치하는 것을 고려할 수 있다.
중증의 과민반응(기도경련, 호흡곤란, 혈관부종, 아나필락시스 포함) (사용상 주의사항 중 '다음 환자에는 투여하지 말 것' 및 '다음 환자에는 신중히 투여할 것' 참조)	이 약/FOLFIRI요법의 투여를 중단하고, 의학적으로 적절하게 치료한다.

3) 애플리버셉트의 투여지연 및 용량조절

고혈압 (사용상 주의사항 중 '다음 환자에는 신중히 투여할 것' 참조)	고혈압이 조절될 때까지 이 약의 투여를 일시적으로 중단한다. 중증 고혈압이 다시 발생할 경우, 조절될 때까지 중단하고 이후 주기에서 이 약의 용량을 2mg/kg로 감량한다.

단백뇨 (사용상 주의사항 중 '다음 환자에는 신중히 투여할 것' 참조)	2g/24시간 이상의 단백뇨일 경우, 이 약의 투여를 중단하고, 2g/24시간 미만일 때 투여를 다시 시작한다. 재발할 경우, 2g/24시간 미만일 때까지 투여를 중단하고 이후에는 이 약을 2mg/kg로 감량한다.

4) 이 약과 병용투여시, FOLFIRI요법의 용량조절

증증의 구내염 및 손-발바닥 홍반성감각이상 증후군	5-FU 일시정맥주사(bolus) 및 정맥주입 용량을 20% 감량한다.
중증의 설사	이리노테칸의 용량을 15-20% 감량한다. 이후 주기에서 중증 설사가 재발한 경우, 추가적으로 5-FU 일시정맥주사(bolus) 및 정맥주입 용량을 20% 감량한다. 위의 두 가지 용량감량에도 중증 설사가 지속될 경우, FOLFIRI요법 투여를 중단한다. 필요시 지사제 투여 및 재수화 처치로 치료할 수 있다.

- 이리노테칸 및 5-FU와 관련된 이외의 독성에 대해서는, 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

특수 환자군

- 고령자(사용상 주의사항 중 '고령자에 대한 투여' 참조) : 3상 임상시험에서 65세 이상/75세 미만인 환자는 28.2%이었고, 75세 이상인 환자는 5.4% 이었다. 고령자에서의 용량조절은 필요하지 않다.
- 간장애 환자(사용상 주의사항 중 '일반적 주의' 참조) : 이 약에 대한 간장애의 영향을 평가하는 목적의 연구는 실시되지 않았으나, 임상시험 자료들은 경증-중등증의 간장애 환자에서 이 약의 용량조절이 필요하지 않음을 나타냈다. 중증의 간장애 환자에 대한 자료는 없다.
- 신장애 환자(사용상 주의사항 중 '일반적 주의' 참조) : 이 약에 대한 신장애의 영향을 평가하는 목적의 연구는 실시되지 않았으나, 임상시험 자료들은 경증-중등증의 신장애 환자에서 이 약의 용량조절이 필요하지 않음을 나타냈다. 중증 신장애 환자에 대한 자료가 제한적이므로, 이들 환자에게 사용시 주의한다.
- 소아 : 전이성 결장직장암에서, 이 약의 소아에 대한 사용 경험은 없다.

	투여시 일반적 주의사항 - 이 약은 1시간에 걸쳐 정맥주입으로만 투여한다. 약액의 높은 삼투압(1000 mOsmol/kg)으로 인해, 희석되지 않은 약액은 일시정맥주사(intravenous push or bolus) 해서는 안된다. 이 약은 유리체내주사로 투여해서는 안된다. - 항암제 사용경험이 있는 의사의 지도하에 투여한다. - 투여 전의 희석에 대해서는 사용상 주의사항 중 '10. 적용상의 주의사항'을 참조한다. - 희석된 용액은 0.2 마이크론(micron)의 폴리에테르술폰(polyethersulfone) 필터를 포함하는 아래와 같은 재질의 주입세트를 이용하여 투여한다. • DEHP(bis(2-ethylhexyl) phthalate) 가 함유된 폴리염화비닐(polyvinyl chloride, PVC) • DEHP가 없는, TOTM(trioctyl-trimellitate)이 함유된 PVC • 폴리프로필렌(polypropylene) • 폴리에틸렌 마감처리된 PVC(polyethylene lined PVC) • 폴리우레탄(polyurethane) - 불화 폴리염화비닐리덴(polyvinylidene fluoride) 또는 나일론 재질의 필터는 사용해서는 안된다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃) 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	혈관생성억제를 통해 옥살리플라틴 기반 화학요법을 투여 받았던 전이성 결장직장암 환자에 대한 새로운 치료제로 개발
⑪ 약리작용기전	애플리버셉트는 표적화된 혈관생성억제제로, 약리학적으로 특정 VEGF 리간드(VEGF-A, 태반성장인자(PlGF), VEGF-B)에 결합하여 혈관내피세포 성장인자(VEGF) 경로를 차단하도록 설계된 재조합 인간 융합 단백질임
⑫ 국내외 사용현황	외국사용현황 • 미국 품목허가 : 2012.08.03. • 유럽 품목허가 : 2013.02.01.
⑬ 관련조항	「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시 제2012-129호, 2012.12.27.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] II. 자료제출의약품
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

1)「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호다목에 의한 재심사대상 의약품임.

붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서

(붙임 1) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2012-129호, 2012.12.27.) 제6조, 제23조 제1항, [**별표 1] II. 자료제출의약품 9. 기타 따로 분류되지 않은 품목**

자료번호 / 구분	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																	
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○
면제사유	4. 다. 유전독성시험, 라. 발암성시험은 유전자재조합의약품임을 고려하여 관련 가이드라인에 따라 미실시 인정 5. 라. 기타 약리작용에 관한 자료는 해당사항 없음																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료

2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료

3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)

4) 기준 및 시험방법

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 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 시험방법

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성 유효성 검토 요약)>

[심사자 종합 검토의견]

- 전이성 결장직장암 환자를 대상으로 한 안전성·유효성의 타당성이 인정됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 혈관생성억제를 통해 옥살리플라틴 기반 화학요법을 투여 받았던 전이성 결장직장암 환자에 대한 새로운 치료제로 개발

1.2. 약리작용기전

- 애플리버셉트는 내인성 리간드(VEGF-A, PlGF, VEGF-B)에 결합하여 상대되는 수용체(VEGFR1 및 VEGFR2)와의 결합을 저해하고, 이에 따라 수용체의 활성화 및 수용체가 매개하는 신호와 그에 따른 병리학적 활성을 차단함.

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- 기준및시험방법 검토서 참고

3 안정성에 관한 자료

- 원료의약품은 -20℃에서 사용기간 24개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 36개월 장기보존시험자료를 근거로 인정
- 완제의약품은 2~8℃에서 사용기간 36개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 36개월 장기보존시험 자료를 근거로 인정

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

- 랫트와 마우스에 애플리버셉트의 반복투여는 항-아플리버셉트 항체 반응(ADA)으로 생성을 유발하였으며, 이로 인한 사망률 및 신독성(신장 사구체내 변역 복합체의 축적)으로 인해 반복투여 독성시험에는 적합하지 않음을 확인
- 원숭이 및 토끼에서의 ADA 반응은 투여지속과 함께 빈도가 증가하였으나, 항아플리버셉트 항체 반응의 존재와 관련한 독성의 사례는 없었으며 전반적 안전성 프로파일의 변경이 관찰되지 않음.

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	랫드 (SD)	정맥주입	단회	0, 150, 500	X	NOAEL : 150 mg/kg · 150mg/kg용량에서 일시적 피부병변 및 꼬리 변색 초래 · 중증도의 체중 증가 감소 및 사료 섭취 감소 · 최대 치사량 및 최대 내약 용량 > 500mg/kg
단회투여 독성시험	랫드 (SD)	정맥주입	단회	0, 50, 150, 500	O	

반복투여 독성시험	마우스 (CD-1)	피하	4주 (주3회)	0, 10, 15	X	· 신독성 관련 항-VEGF Trap 항체 반응 발생
반복투여 독성시험	마우스 (SCID)	피하	4주 또는 8주 (주2회)	0, 2.5, 25	X	· 8주간 25mg/kg을 투여한 군에서의 체중 감소가 나타난 것을 제외하고 특별한 이상반응이나 행동의 변화가 없었음 · 용량 비례하게 VEGF + VEGF Trap complex 증가
반복투여 독성시험	랫드 (SD)	피하	4주 (주3회)	0, 10, 15	X	· 신독성 관련 항-VEGF Trap 항체 반응 발생 · ≥10 mg/kg/adm 의 투여 용량에서 사망과 ≥ 2 mg/kg/adm 의 용량에서 신장 사구체와 세뇨관 변화.
반복투여 독성시험	랫드 (SD)	피하	4주 (주3회)	0, 2, 5	X	
반복투여 독성시험	랫드 (SD)	피하	4주 (주3회)	0, 0.5, 1	X	
반복투여 독성시험	랫드 (nude)	피하	4주 또는 8주 (주2회)	0, 25	X	· SD랫드와 유사한 신장소견 발생. 아플리버셉트 농도 감소.
반복투여 독성시험	랫드 (SD)	피하	13주 (주3회)	0, 0.1, 0.5, 1, 2	O	NOAEL : 0.1 mg/kg · 신독성 관련 항-VEGF Trap 항체 반응 발생
반복투여 독성시험	원숭이	정맥	4주 (주1회)	0, 2, 10, 30	O	· 최대 30mg/kg용량에서 우수한 내약성 보임 · 10, 30mg/kg 투여된 암컷에서 투여기간 종료시점에 약간의 성숙 난포, 과립층 세포, 및/또는 난포막 세포 수 감소가 관찰 · ≥2mg/kg 용량에서 부신 피질 변화
반복투여 독성시험	원숭이	정맥주입	13주 (주1회)	0, 3, 10, 30	O	· 3마리 원숭이가 VEGF Trap 투여와 관련되지 않은 것으로 간주된 빈사상태 · 모든 용량에서 구부린 자세와 척추 후만증 · 붉은색 콧물이 종종 관찰 · 평균 적혈구 헤모글로빈 및 헤마토크릿 수의 약간의 증가, 알부민 감소, 난소 및 자궁 중량 감소 · 신장, 골, 부신, 난소에서 조직병리학적 변화 관찰
반복투여 독성시험	원숭이	정맥주입	27주 (15주까지 주1회->2주1회)	0, 3, 10, 30	O	· 3mg/kg 투여된 1마리 수컷 안락사 - 비출혈로 인한 빈혈, 백혈구, 망상적혈구 및 호중구수 증가 및 헤모글로빈, 헤마토크릿, 적혈구 및 혈소판 수 감소 · 콜레스테롤 증가, 알부민 감소, CRP 증가, 요중 알부민과 요단백 농도 증가 · 재채기, 얼룩진 붉은 털, 건조한 피부, 부종, 주둥이 또는 아래턱의 반점 또는 발적, 구부린 자세, 식욕 감소, 빈약함 및 저활동성, 체중 감소 (체중 감소로 인하여 투여일정 2주1회로 변경) · 암컷에서 프로게스테론, FSH 등 주기적 변동 없어짐, 수컷 정자 이동성 및 이상정자 형태 유도(회복) · 신장, 비강, 골, 난소에서 현미경적 소견, 소화관의 혈관 변화 등

반복투여 독성시험	원숭이	피하	4주 (주3회)	0, 1.5, 5, 15	O	· 적혈구 증가 · 대퇴부 성장판, 난소, 신장에서의 현미경적 소견, 알부민 감소, 요단백 농도 증가
반복투여 독성시험	원숭이	피하	13주 (주2회)	0, 1.5, 5, 15, 30	O	· 투여기간 후 사망 및 화합물과 관련된 임상징후 관찰되지 않음 · 혈압 상승 및 평균 헤모글로빈, 헤마토크릿 및 적혈구 수 증가, 콜레스테롤 증가 · 대퇴부 성장판, 난소, 신장에서의 현미경적 소견 · 한 마리 원숭이에서 유리 VEGF Trap 수준의 현저한 감소로 인해, 항체 반응이 발생
생식발생 독성시험	원숭이	정맥	27주 (15주까지 주1회->2주1회)	0, 3, 10, 30	O	반복투여독성시험(수태능) · 심각한 난소 호르몬의 감소 및 FSH 수준의 증가와 관련된 무월경 또는 불규칙한 월경 관찰 · ≥ 3mg/kg용량에서 손상된 황체 발달 및 성숙 난포 감소 동반 : 난소 무게 변화 · 수컷의 생식 호르몬 수치에 대한 효과 없었음. 정자이동성의 감소 및 정자의 형태적 이상 증가(가역적)
생식발생 독성시험	토끼 (NZW)	정맥	2주	0, 15, 30, 45	X	수태하지 않은 암컷 토끼에서 예비 시험
생식발생 독성시험	토끼 (NZW)	정맥	GD6, 9, 12, 15, 18	0, 3, 15, 45	X	배태자 발생 독성 시험(예비 용량 확인 시험) · 통계적으로 유의하지는 않았으나 45mg/kg에서 태자 수 감소, 모든군에서 새끼 무게 감소 · 모체 NOAEL : 3mg/kg
생식발생 독성시험	토끼 (NZW)	정맥	GD6, 9, 12, 15, 18	0, 3, 15, 60	O	배태자 발생 독성 시험 · 60 mg/kg 용량군 일부 유산 · 60mg/kg 군에서 평균 자궁 중량 감소(한배당 낮은 개체수) · 3mg/kg 이상 군에서 외부 기형 및 내장 기형, 골격 기형 등 관찰 · 유리 VEGF-Trap의 평균 혈장 농도가 용량 비례하게 증가 · 모체 NOAEL : 3mg/kg · 발달 NOAEL < 3mg/kg
생식발생 독성시험	미성숙 원숭이	정맥	13주 (주1회)	0, 0.5, 3, 30	O	발육기 동물에서의 시험 · 골격계 영향 : 성장판 연골의 비후, 골밀도 및 요 중 골 재흡수 지표 및 성장판의 방사선적 변화 나타남 · 성숙한 동물에 대해 수행된 관찰 결과와 유사함
국소독성 시험	토끼	정맥, 근육내, 피하	단회	24.4, 25, 100 mg/mL	O	· 주사부위에서 VEGF Trap 관련 국소반응 관찰
조직교차 반응	33개 인간조직	-	-	5.0, 25.0 μg/mL	O	· 특정 착색 관찰되지 않음

용혈시험	원숭이 혈액	-	-	0.69, 2.09, 4.17mg/mL	X	· 용혈 유발하지 않았으며 생리식염수와 비교하여 혈청이나 혈장에서 응집 또는 침전물 생성을 초래하지 않음
용혈시험	사람 혈액	-	-	0.5, 2.0, 4.0 mg/mL	X	
용혈시험	사람 혈액	-	-	8.0 mg/mL	X	

4.2. 검토의견

• 애플리버셉트를 대상으로 한 독성시험 항목 및 결과는 전반적으로 타당함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

• 애플리버셉트는 인간 VEGF-A165, 인간 VEGF-A121, 인간 PlGF-1, 인간 PlGF-2, 인간 VEGF-B108, 마우스 VEGF-A164, 마우스 VEGF-A120, 마우스 PlGF-2, 랫트 VEGF-A164 , 토끼 VEGF-A165와 결합하였으나, 인간 VEGF-C 와 인간 VEGF-D는 애플리버셉트와 결합하지 않음

• 다양한 암종에 대한 항종양 활성 시험 결과 대조군 대비 종양부피의 감소 등의 효력이 확인됨.

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

• 원숭이를 대상으로 중추신경계 및 심혈관계, 랫드를 대상으로 한 호흡기계에 미치는 영향을 평가한 결과 30mg/kg 또는 250mg/kg까지 시험물질 관련 유의한 영향 없음

5.3. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

• 애플리버셉트 IV 투여 후 멀티컴파트먼트(multicompartmental) 혈청 PK 프로파일을 나타내었고 천천히 제거되었으며, 중심 컴파트먼트의 용적보다 약간 높은 항정상태 분포용적Vss)을 나타냄

• 애플리버셉트 SC 생체이용률은 마우스 94%, 원숭이 85% 였고, 반면 랫트에서는 33% 였으며, SC 투여 후 비선형 약동학(PK) 프로파일 나타냄

• 낮은 용량(sub-saturating dose)에서는 자유 애플리버셉트가 내인성 VEGF와 결합하여 애플리버셉트 복합체를 형성하여 상대적으로 소실이 빠르게 나타남

• [125I]-표지된 아플리버셉트의 IV 투여 후 평가 시 방사성의 가장 높은 조직 농도는 클리어런스 기관(organ)과 기타 많이 관류된(perfused) 조직에서 확인되었고, 그 다음 간(11.4%), 신장(1.33%), 비장 (0.42%), 폐(0.34%), 심장(0.19%)의 순이었음.

5.4. 검토의견

• 애플리버셉트는 혈관내피세포 성장 인자(VEGF)에 높은 특이성으로 결합하여 VEGF 경로 차단을 통해 항종양 효과를 나타냄

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 정상인, 고형암(난소암, 췌장암, 비소세포폐암 등) 환자, 전이성 직장결장암 환자 대상 임상시험 자료 제출.

- 임상시험성적자료
  : 총 17건, 1상 임상자료 10건, 2상 임상자료 4건, 3상 임상자료 3건
- 전이성 직장결장암 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험 결과 제출 목록은 아래와 같음.

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자 수 (N)	용법용량	결과
1	3	EFC10262 /VELOUR	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	전이성 직장결장암	총 1,226명 시험군 612명, 위약군 614명	-아플리버셉트 정맥,4mg/kg(q2w) - FOLFIRI	· OS 중앙값은 시험군에서 13.50개월, 위약군에서 12.06개월로 유의한 차이를 나타냄. · PFS 중앙값은 시험군에서 6.90 개월, 위약군에서 4.67 개월로 유의한 차이를 나타냄 · ORR은 시험군 19.8%, 위약군 11.1%

6.1.2. 검토의견

• 전이성 직장결장암 환자를 대상으로 한 임상시험을 통해 대조군 대비 통계적으로 유의한 유효성이 확인됨.

6.2. 가교자료

6.2.1. 가교시험(가교자료)

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자 수 (N)	용법용량	결과
1	3	EFC10262 /VELOUR	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	전이성 직장결장암	한국인 총65명 시험군 26명, 위약군 39명	-아플리버셉트 정맥,4mg/kg(q2w) - FOLFIRI	· 한국인 대상으로 분석한 결과 대조약 대비 OS 중앙값, PFS 중앙값, ORR은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음.

6.2.2. 검토의견

• 가교자료 분석 결과 대조약 대비 유효성에서 통계적으로 유의한 차이를 확인하지 못하였으나, 이는 시험대상자 수의 한계로 인한 것이며, 집단 약동학 분석 결과 백인과의 차이가 확인되지 않아 한국인에 대한 별도의 용량조정 등은 필요하지 않음.(백인 총 1,378명과 한국인 총 75명(약 5%) 집단 약동학 비교)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 허가(2013.01.02.)사항 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 아바스틴주와의 비교자료 제출

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2013년 11월 1일

담당자	연구관	과 장
박혜원	정지원	최영주

회 사	(주)사노피-아벤티스코리아	제품명	잘트랩주25mg/mL (애플리버셉트)
성분명	애플리버셉트	제 형	용액 주사
구분	□ 제조 ■ 수입	분류번호	421

신 청

■ 1) 신약
□ 2) 자료제출의약품 중 신규 품목
□ 3) 자료제출의약품 중 당해품목 허가변경

제출자료

구분 \ 제출자료	자료번호														
	1	2													
		가								나						
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
신약, 자료제출의약품																
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
비고																

주성분에 대한 정보

주성분(원료약품 및 그 분량)

애플리버셉트 (25mg/mL)

주성분 시험항목

■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험
■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■역가 ■ 함량
■ 기타(색상, 전하이질성, 올리고당 프로파일, 이소아스파테이트 함량)

제제 시험항목

■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험
■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험
□ 이상독성부정시험 □ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가
■ 함량 ■ 기타(실용량시험, 전하 이질성, 이소아스파테이트 함량)

종합 검토의견

적합