안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2014년 5월 26일

담당자	연구관	과 장
이정윤	송치원	최영주

① 회 사 명	한국노바티스(주)	② 문서번호	20130214723
③ 제 품 명	루센티스주10밀리그람/밀리리터 (라니비주맙, 유전자재조합)	④ 구분	전문의약품, 수입, 기타의 조직세포의 치료 및 진단(분류번호 : 439)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 바이알(0.3밀리리터) 중 라니비주맙 3 밀리그램(숙주 : *E.coli*)		
⑥ 성 상	투명하거나 유백광이 있는 무색 또는 엷은 황색의 액이 무색투명한 바이알에 들어있는 주사제		
⑦ 신청효능·효과	신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료		
⑧ 신청용법·용량	이 약 0.5 mg 투여를 권장한다. 이것은 0.05 mL을 주사하는 것이다. 이 약은 1개월 이상의 투여간격을 두고 투여하도록 한다. 1 개의 바이알은 반드시 1회의 유리체내 투여에만 사용해야 한다. 1 개의 바이알을 1회 이상의 투여에 사용할 경우 오염 및 감염의 위험이 있다. 이 약을 유리체내 주사 시에는 자격을 갖춘 경험이 있는 안과의에 의해 투여되어야 한다. **신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료** 이 약의 치료는 첫 3개월(loading phase) 동안 한 달에 한 번씩 투여한 후 유지기를 가지며, 유지기 동안 환자들은 매 달 시력을 모니터링 한다. 만약 환자가 5 시표 이상의 시력 저하가 있을 경우 (ETDRS 또는 Snellen line 평가), 이 약을 재투여해야 한다. **당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료** 이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매 달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때 까지 투여되어야 한다. 만약 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 당뇨병성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매 달의 시력검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때		

	까지 치료를 유지해야 한다. **망막중심정맥폐쇄성(Central Retinal Vein Occlusion) 및 망막분지정맥폐쇄성(Branch Retinal Vein Occlusion) 황반부종에 의한 시력 손상의 치료** 이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 투여되어야 한다. 망막중심정맥폐쇄성(CRVO) 황반부종에 의한 시력 손상의 경우 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매달의 시력검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다. **병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료** 이 약을 1회 투여 후 환자를 모니터링하여 질병 활성 (시력 및/또는 병변활성의 징후가 나타나는 경우)이 있는 경우 재투여를 권장한다. 모니터링에는 임상검사, 광간섭단층촬영(OCT)또는 형광안저조영술(FA)이 포함될 수 있다. 투여 첫 1년 동안 대개의 환자들이 1회 또는 2회 투여를 받으나 몇몇 환자들은 더 잦은 투여가 있을 수 있으므로, 투여 첫 1년 중 투여 첫 2개월 동안은 매달 모니터링 하고, 이후에는 최소 3달에 한번 모니터링 하는 것을 권장한다. 투여 첫 1년 이후 모니터링의 주기는 처방의사에 의해 결정되어야 한다. 투여 간격은 한 달 이상이어야 한다. 이 약과 비쥬다인(베르테포르핀)의 병용투여에 대한 임상적 경험은 없다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	효능·효과 및 용법·용량 추가, 사용상의 주의사항 변경
⑪ 약리작용기전	전과 동일
⑫ 국내외 사용현황	○ 국내허가 루센티스주10밀리그람/밀리리터(라니비주맙,유전자재조합) : 2007.7.27. ○ 국외허가 • 미국 : 2006.6.30.(최초허가) • 유럽 : 2007.1.22.(최초허가) / 2013.7.4.(신청효능·효과 추가)
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품

⑭ 검토결과	시정적합 - 용법·용량, 사용상의 주의사항 중 일부 신청사항 시정
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

(붙임 1) 시정사항

□ 용법·용량

병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료
이 약을 1회 투여 후 환자를 모니터링하여 질병 활성(시력 저하 및/또는 병변활성의 징후가 나타나는 경우)이 있는 경우 재투여를 권장한다.
모니터링에는 임상검사, 광간섭단층촬영(OCT) 또는 형광안저조영술(FA)이 포함될 수 있다.
투여 첫 1년 동안 대개의 환자들이 1회 또는 2회 투여를 받으나 몇몇 환자들은 더 잦은 투여가 있을 수 있으므로, 투여 첫 1년 중 투여 첫 2개월 동안은 매달 모니터링 하고, 이후에는 최소 3달에 한번 모니터링 하는 것을 권장한다. 투여 첫 1개월 및 2개월에서 질병 활성을 보인 환자의 경우는 더 자주 모니터링 하는 것을 권장한다. 투여 첫 1년 이후 모니터링의 주기는 처방의사에 의해 결정되어야 한다.

투여 간격은 한 달 이상이어야 한다.

이 약과 비쥬다인(베르테포르핀)의 병용투여에 대한 임상적 경험은 없다.

(붙임 2) 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조, 제1항, [별표 1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나										가	나	다	라	가	나		
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)														
자료범위 1. 새로운 효능·효과	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
자료범위 2. 새로운 용법·용량	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	△	△	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	X
면제사유	4. 바. 기타 독성시험자료, 5. 가. 효력시험자료, 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료, 8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료는 이전 허가 시 제출된 자료로 갈음함																																			

○ 제출자료 목록

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

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

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

- '병적근시로 의한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료'에 대한 효능·효과 추가를 위한 임상시험 자료를 검토한 결과, 현재의 표준 치료인 vPDT에 비해 우월성이 입증되었으며, PM으로 인한 이차적인 CNV로 인한 시력 손상을 가진 환자에서 0.5mg의 용량으로 치료하였을 때 시력 향상에 유효성이 인정됨. 단, 투여 초기에 질병 활성을 보이는 환자의 경우 자주 모니터링을 권장하도록 용법·용량을 일부 시정함
- 사용상의 주의사항 변경 신청 사항 중 '일반적 주의' 항에 양쪽 눈에 동시에 투여할 경우의 안전성에 관한 사항은 제출 자료에 근거하여 타당하였으며 '유효성이 연구된 바 없음'을 명시하도록 시정함. 상호작용에 대한 내용은 실시한 임상시험의 내용만 기술한 것으로 타당하지 않아 삭제하도록 함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 정맥폐쇄가 나타나는 환자들에서는 면역반응에 의한 안구 내 VEGF가 증가하여 신생혈관이 활발하게 생성되고, 혈관투과성이 높아져 누수 및 부종이 발생함. 중심 및 분지망막정맥에서의 부종으로 인해 망막정맥폐쇄가 일어나면 결국에는 황반에 부종이 생기고 이는 영구적인 시력손상으로 이어질 수 있음
- 루센티스주는 라니비주맙을 주성분으로 하는 주사액으로, 2007년 7월 27일 '신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성의 치료'로 허가되었으며, 이후 '당뇨병성 황반부종에 의한 시력손상의 치료', '망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료'를 추가하였고 이 번 신청에서 '병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료'를 추가하고자 하였음

1.2. 약리작용기전

- 상피세포 증식 및 새로운 혈관 생성 시 상피세포 이동을 매개하여 신생혈관을 생성 및 증식시키는 역할을 하는 혈관내피성장인자(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)에 대한 항체의약품으로, 망막정맥폐쇄를 매개하는 VEGF-A에 수용체 대신 결합하여 VEGF-A의 활성(신생혈관 생성 및 혈관 투과성 증가)을 직접적으로 차단함

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

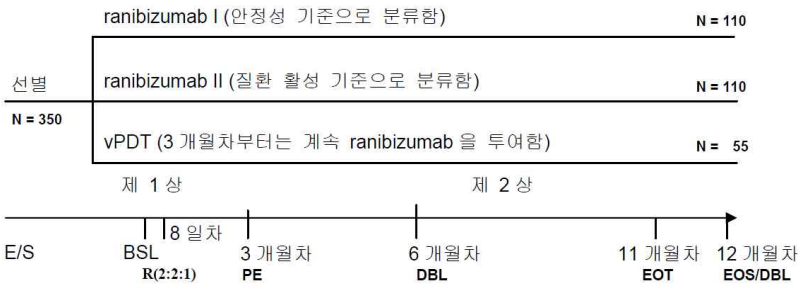
6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건(3상 임상자료 1건)
- 제출된 임상시험은 아래 표와 같음

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자수(N)	용법용량	결과
1	3상	RFB002F2301 (RADIANCE)	무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 활성대조 (시험기간 12개월)	병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성	350명	하단에 별도로 기록*	기저시점으로부터 1개월에서 3개월까지에 걸쳐 BCVA의 평균 변화에 있어, 두 라니비주맙 치료군(안정성 기준으로 분류된 군, 질환 활성 기준으로 분류된 군) 모두 vPDT(2.2글자)에 비하여 통계적으로 유의한 우월성(각 10.5글자, 10.6글자)을 나타냄(p<0.00001).

*) 용법용량

그림 1-1 연구 RFB002F2301 의 일반적인 연구 설계



시험약	명 수
루센티스 0.5 mg/0.05 mL(안정성 기준으로 분류) - 1일과 1개월 최소 2번의 이 약 투여 - 안전성 기준 평가는 기저상태, 1개월, 2개월에 평가함 - 질환 활성이 존재하면 월간 주사 방식으로 치료 계속 - 3번의 연속 월간 평가에 안정적일 때까지 계속	110
루센티스 0.5 mg/0.05 mL(질환 활성 기준으로 분류) - 1일에 이 약 투여 - 1개월부터 질환 활성이 관찰될 때만 치료함 ※ 질환 활성 평가 : OCT 및 FA로 평가하여, 활성 누출이나 망막 내 혹은 망막하 유체로 인한 시각장애로 정의함	110
베르테포르핀 PDT(3개월부터는 루센티스 투여 가능) - 1일에 베르테포르핀 PDT 투여 - 3개월부터 이 약 투여 vs 이 약과 베르테포르핀 PDT 병용 중에 선택 가능	55

6.1.2. 검토의견

- 2013년 사전검토와 이번 품목 변경허가 시 제출자료 검토 결과 현재의 표준 치료인 베르테포르핀 PDT에 비해 우월성이 입증되었으며, 병적근시로 인한 이차적인 맥락막 신생혈관으로 인한 시력 손상을 가진 환자에서 0.5mg의 용량으로 치료하였을 때 시력 향상에 유효성이 인정됨

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 추가하고자 하는 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 포함한 SmPC, clinical overview 제출

효능·효과	미국	유럽	한국
신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료	2006.06.30.	2007.01.22.	2007.07.27.
당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료	2012.08.10.	2011.01.30.	2011.03.22.
망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료	2010.06.22.	2011.05.27.	2012.01.06.
병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료	-	2013.07.04.	신청 효능·효과