의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.10.07	접수번호	20160200519
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		한국다케다제약(주)		
제 품 명		루프린디피에스주22.5밀리그램(류프로렐린아세트산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		류프로렐린아세트산염		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 프리필드시린지 중 류프로렐린아세트산염22.5밀리그램		
신청 사항	효능효과	1. 전립선암 2. 폐경 전 유방암		
	용법용량	보통 성인에는 24주 1회 류프로렐린아세트산염으로서 22.5 mg을 피하주사한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2017.12.13		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		일본 허가 : 2015.11		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	정명아,이윤숙,최영주
심사부서		종양약품과	심사담당자	(안유) 전설희,김소희,오호정 (기시) 하성진,윤경은,오호정
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	안창수,이근

* 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

1. 진행성 전립선암 2. 폐경 전 유방암

○ 용법·용량

보통 성인에는 24주 1회 류프로렐린아세트산염으로서 22.5 mg을 피하주사한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 전이성 척추 손상(metastatic vertebral lesion)이나 요로폐쇄증을 수반한 환자는 치료 초기 몇 주 동안 세심하게 관찰하여야 한다(초회 투여시 초기의 혈청 테스토스테론 농도 상승에 동반하여, 원질환의 증상이 악화될 가능성이 있다.). 2) 남성환자에서 심근경색, 급성심장사, 뇌졸중으로의 발생위험의 증가가 GnRH 작용제의 사용과 연관있음이 보고되었다. 보고된 odds ratios를 근거로 위험성은 낮아보이지만, 전립선암환자에게 치료를 결정할 때는 심혈관계 위험요인을 면밀히 관찰하여야 한다. GnRH 작용제를 투여받는 환자는 심혈관계 질환으로의 진행이 의심되는 증상과 징후에 대해 모니터링 받아야 하며, 현재의 임상 치료법에 따라 관리되어야 한다. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 1) 이 약의 성분, LHRH 유사약물에 대해 과민반응의 병력이 있는 환자 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부 3) 호르몬 비의존성 전립선암 환자 4) 양쪽 고환 절제술을 받은 후, 이 약에 의해 더 이상 테스토스테론의 감소를 기대할 수 없는 환자 5) 진단된 뇌하수체 샘종 환자 6) 소아 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 1) 폐경전 유방암 : 자궁에 점막하 근종이 있는 환자(출혈 증상이 악화될 가능성이 있다.) 2) 당뇨병 환자 3) 고혈압 환자(고혈압의 악화 위험이 있다.) 4) 우울증의 병력이 있는 환자(우울증 재발 또는 악화 위험이 있다.)

4. 이상반응

다음의 이상반응은 24주 지속성 제제의 임상시험이나, 4주간 또는 12주간 지속성의 서방형제제에 대한 임상시험 조사 또는 자발적보고 등에서 나타난 것이다.

이 약은 서방형제제이므로, 최종 투여 후에도 약효 유지기간 중에는 환자의 상태를 관찰한다.

1) 전립선암

일본내 임상시험에서, 류프로렐린아세트산염으로서 22.5㎎이 투여된 81례 중 45례(55.6%)에서 실험실적 검사수치의 이상을 포함한 이상반응이 나타났다. 주요 이상반응은, 주사부위 경결 17.3%(14/81례), 주사부위 홍반 13.6%(11/81례), 주사부위 동통 6.2%(5/81례), 당뇨병 6.2%(5/81례), 홍조 6.2%(5/81례) 등이었다.

	5% 이상	0.1～5% 미만	0.1% 미만	빈도 불명※
1) 간장주1)	LDH 상승	황달, AST(GOT), ALT(GPT), γ-GTP, AL-P 상승		
2) 내분비계	홍조, 열감	두통, 불면, 안면홍조, 현기증, 발한, 성욕감퇴, 발기장애, 여성형유방, 고환위축, 회음부 불쾌감		
3) 근•골격계		관절통, 골동통, 어깨•허리•사지 등의 동통, 보행곤란, 손발 등의 경직	근육통, 골량저하	
4) 피부		피부염, 두부발모		
5) 비뇨기계		빈뇨, 혈뇨, BUN 상승		
6) 순환기		심전도 이상, 심흉비 증대		
7) 혈액		빈혈, 혈소판 감소		
8) 소화기		오심, 구토, 식욕부진, 변비	설사	
9) 과민증		발진, 소양		
10) 투여부위 주1)	경결	동통, 발적		농양, 종창, 궤양, 소양, 육아종, 종기, 열감, 괴사 등의 주사부위 반응
11) 기타		부종, 흉부압박감, 오한, 권태감, 구진, 사지의 마비, 체중증가, 지각이상, 난청, 이명, 발열, 총 콜레스테롤 상승, 트리글리세라이드 상승, 요산상승, 고칼륨혈증, 혈당치 상승	무력감	발작

※제조판매 후 자발적 보고로 인한 빈도 불명

주1) 관찰을 충분히 실시할 것.

2) 폐경전 유방암

일본내 임상시험에서, 류프로렐린아세트산염으로서 22.5㎎이 투여된 83례 중 77례(92.8%)에서 실험실학적 검사수치 이상을 포함한 이상반응이 나타났다. 주요 이상반응은, 홍조 50.6%(42/83례), 주사부위 경결 43.4%(36/83례), 주사부위 동통 28.9%(24/83례), 백혈구 수 감소 18.1%(15/83례), 관절통 16.9%(14/83례), 주사부위 홍반 15.7%(13/83례), 주사부위 종창 14.5%(12/83례), 체중증가 14.5%(12/83례), 두통 13.3%(11/83례), 권태감 12.0%(10/83례), 근골격경직 12.0%(10/83례), 다한증 10.8%(9/83례), 심계항진 8.4%(7/83례), 지방간 7.2%(6/83례), 주사부위내 출혈 6.0%(5/83례), 심전도 QT 연장 6.0%(5/83례), 골다공증 6.0%(5/83례), 고혈압 6.0%(5/83례) 등이었다.

	5% 이상	0.1~5% 미만	0.1% 미만	빈도 불명※
1) 저에스트로겐 증상	홍조, 열감, 머리에 피가 쏠림, 어깨결림, 두통, 불면, 현기증, 발한	성욕감퇴, 냉감, 시각장애, 정신불안정		
2) 여성 생식기		부정출혈, 질 건조, 성교통, 질염, 대하 증가, 난소 과잉자극증상, 유방의 동통 • 팽만감 • 위축		
3) 근 • 골격계	관절통, 골동통 등의 동통	손발 등의 경직, 요통, 근육통, 근경련, 골량의 저하, 혈청 인 상승, 고칼륨혈증		
4) 피부		여드름, 피부건조, 탈모, 다모, 손톱의 이상		
5) 정신 신경계		기면, 초조감, 기억력 저하, 주의력 저하, 지각이상		
6) 과민증		발진, 소양		
7) 간장주1)		AST(GOT), ALT(GPT), AL-P, LDH, γ-GTP, 빌리루빈 상승	황달	
8) 소화기		오심, 구토, 식욕부진, 복통, 복부팽만감, 설사, 변비, 구내염, 구갈		
9) 순환기		심계항진, 혈압 상승		
10) 혈액		적혈구 증가, 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 감소, 부분 트롬보플라스틴시간 연장		

11) 비뇨기계		빈뇨, 배뇨장애, 혹은 BUN의 증가		
12) 투여부위 주1)	경결	동통, 발적		농양, 종창, 궤양, 소양, 육아종, 종기, 열감, 괴사 등의 주사부위 반응
13) 기타		피로, 권태감, 무력감, 입술·사지의 떨림, 수근관증후군, 이명, 난청, 흉부불쾌감, 부종, 체중 증가, 하지통, 숨참, 발열, 총콜레스테롤 상승, LDL콜레스테롤 상승, 트리글리세라이드 상승, 고칼륨혈증	체중 감소, 미각이상, 갑상선기능이상	발작

※제조판매 후 자발적 보고로 인한 빈도 불명
주1) 관찰을 충분히 실시할 것.

5. 일반적 주의
1) 이 약은 내분비요법제로서, 전립선암 및 폐경 전 유방암에 대해 사용하는 경우에는, 암에 대한 약물 요법에 대해 충분한 지식•경험이 있는 의사에 의해, 이 약에 의한 치료가 적절하다고 판단된 환자에 대해서만 사용한다.
2) 이 약은 24주 지속형 제제로서, 서방형 약제가 주사부위에 오래 머물러, 경결 등의 주사부위 반응이 발현되는 경우가 있으므로, 주사부위를 매회 변경하고, 주사부위를 비비지 않도록 환자에게 설명하는 등 충분히 주의하여 투여한다. (3. 이상반응, 6, 적용상의 주의사항 참조)
3) 이 약은 24주 지속의 서방형제제로서 24주를 초과한 간격으로 투여하면 뇌하수체-성선계 자극작용에 의해 성선호르몬 농도가 상승하고 임상소견이 일과성으로 악화될 우려가 있으므로, 24주 1회 용법을 준수한다.
4) 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부 X선 이상 등을 동반한 간질성폐렴(0.1% 미만)이 나타나는 경우가 있으므로, 환자의 상태를 충분히 관찰하고, 이상이 나타난 경우에는, 부신피질호르몬제 투여 등의 적절한 처치를 실시한다.
5) 아나필락시스(0.1% 미만)가 나타나는 경우가 있으므로, 문진을 충분히 실시하고, 투여 후에는 충분히 관찰하며, 이상이 나타난 경우에는 적절한 처치를 실시한다.
6) AST(GOT), ALT(GPT)의 상승 등을 동반하는 간기능장애, 황달(빈도 불명)이 나타나는 경우가 있으므로, 환자의 상태를 충분히 관찰하고, 이상이 나타난 경우에는 적절한 처치를 실시한다.
7) 당뇨병의 발병 또는 악화(빈도 불명)가 나타나는 경우가 있으므로, 이상이 나타난 경우에는 적절한 처치를 실시한다.

8) 뇌하수체졸중(빈도 불명)이 뇌하수체선종 환자에서 보고되었으므로, 초회 투여 직후에 두통, 시력 시야장애 등이 나타난 경우에는, 검사 후 외과적 치료 등의 적절한 처치를 실시한다.
9) 심근경색, 뇌경색, 정맥혈전증, 폐색전증 등의 혈전색전증(빈도 불명)이 나타나는 경우가 있으므로, 환자의 상태를 충분히 관찰하고, 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 실시한다.
10) 전립선암
① 초회 투여 초기에, 고활성 LH-RH 유도체로서의 뇌하수체-성선계 자극작용에 의한 혈청 테스토스테론 농도의 상승에 동반된 골동통의 일과성 악화가 나타나는 경우가 있는데, 이러한 증상이 나타난 경우에는 대증요법을 실시한다. 또한, 요로폐쇄 또는 척수압박(5%이상)이 나타날 우려가 있으므로 신중하게 투여하고, 투여개시 1개월 동안에는 충분히 관찰하여, 이러한 증상이 나타난 경우에는 적절한 처치를 실시한다.
② 우울상태(0.1% 미만)가 나타나는 경우가 있으므로, 환자의 상태를 충분히 관찰한다.
③ 심부전(0.1~5% 미만)이 나타나는 경우가 있으므로, 충분히 관찰하고, 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 실시한다.
④ 장기간의 안드로겐차단요법시 QT 연장이 관찰되었다. 의료진들은 선천성 long QT 증후군, 전해질 이상 또는 울혈성심부전환자와 Class IA(예. 퀴니딘, 프로카인아마이드) 또는 Class III(예. 아미오다론, 소타롤)과 같은 항부정맥 약물을 투여받는 환자에서 안드로겐차단요법의 유익성이 위험성을 상회하는지 고려해야만 한다.
11) 폐경전 유방암
① 초회 투여 초기에, 고활성 LH-RH 유도체로서의 뇌하수체-성선계 자극작용에 의한 혈청 에스트로겐 농도의 상승에 동반된 골동통의 일과성 악화가 나타나는 경우가 있는데, 이러한 증상이 나타난 경우에는 대증요법을 실시한다.
② 이 약으로 항종양효과가 얻어지지 않고 진행이 나타난 경우에는, 투여를 중지한다.
③ 에스트로겐 저하작용에 기인한 갱년기장애 유사증상인 우울상태(0.1~5% 미만)이 나타나는 경우가 있으므로, 환자의 상태를 충분히 관찰한다.
④ 이 약의 사용을 시작할 때, 원칙적으로 호르몬수용체의 발현 유무를 확인하고, 호르몬 수용체가 음성으로 판단된 경우에는 이 약을 사용하지 않는다.
⑤ 치료시점에 임신하지 않은 것을 확인하고, 치료기간 중에는 비호르몬성 피임을 실시하게 한다.
⑥ 에스트로겐 저하작용에 의한 골량의 저하가 나타나는 경우가 있으므로, 장기에 걸쳐 투여하는 경우에는, 가능한 한 골밀도 검사를 실시하며 신중히 투여한다.

6. 상호작용
이 약으로 약동학을 근거로 한 약물 상호작용 연구는 실시되지 않았다. 그러나 류프로렐린아세트산염은 펩티드로서 시토크롬 P-450 효소가 아닌 펩티드분해효소에 의해 분해되며 단백결합율이 46%밖에 되지 않으므로 약물상호작용이 발생할 것으로 예상되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 토끼에게 임신 6일째 체중 kg당 0.00024 mg, 0.0024 mg과 0.024 mg(사람 용량의 1/300~1/3)을 투

여 시 용량-관련된 주요 태자 이상 증가를 나타냈다. 랫트를 이용한 유사시험에서는 태자 기형증가가 나타나지 않았다. 토끼의 경우 상위 두 고용량에서 그리고 랫트의 경우 최고용량에서 태자 사망률이 증가하고 태자 체중이 감소했다. 태자 사망률에 대한 영향은 이 약으로 인한 호르몬 농도 변화에 따른 논리적 결과이다. 따라서 임신기간 동안 이 약의 투여 시 자발적인 유산의 가능성이 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는다.
2) 랫트에서 유즙으로의 이행이 보고되었으므로 수유부에게는 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여
안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 소아에게는 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여
일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 신중히 투여하여야 한다.

10. 임상검사치에의 영향
이 약을 투여한 여성에서 뇌하수체-생식샘계가 억제되었고 일반적으로 투여 중단 3개월 이내에 정상 기능으로 회복되었다. 따라서 약물 투여동안과 투여 중단 후 3개월까지의 뇌하수체 생식샘자극과 생식샘기능의 진단 검사의 결과 해석이 잘못될 수 있다.

11. 과량투여시의 처치
류프로렐린아세트산염의 데포제제를 급성 과량투여 한 결과에 대한 임상적 경험은 없다. 동물시험에서 사람에 대한 권장용량의 약 133배까지 투여 시 호흡곤란, 활동 감소와 주사부위의 국소 자극이 나타났다. 전립선암 환자에게 류프로렐린아세트산염을 매일 피하주사하는 초기 임상에서 1일 20 mg의 고용량의 2년간 투여 시 이상반응은 1일 1 mg 용량에서 관찰되는 것과 다르지 않았다. 과량투여시 환자를 면밀히 모니터링 해야 하며 대증적이고 보조요법으로 처치한다.

12. 적용상의 주의사항
1) 투여경로: 피하주사로만 사용한다. (정맥주사에서 혈전증을 유발할 우려가 있다.)
2) 투여방법: 피하주사 시에는 다음 사항에 주의한다.
① 주사부위는 상완부, 복부, 둔부의 피하로 한다.
② 주사부위는 매회 변경하고, 동일 부위의 반복주사는 실시하지 않는다.
③ 주사바늘이 혈관 내로 들어가지 않은 것을 확인한다.
④ 주사부위를 비비지 않도록 환자를 지도한다.
3) 조제법: 사용 시 조제하고, 현탁 후에는 즉시 사용한다.
① 투여준비를 위해 백색 플런저(plunger)를 시린지의 뒤쪽 스토퍼(stopper)에 스토퍼가 돌 때까지 돌려 끼운다(해당제제에 한함).
② 주사바늘을 위로하여 주사기를 똑바로 세우고 첫 번째 스토퍼가 중앙에 있는 청색선에 다다를 때까지 플런저를 서서히 눌러(6~8초) 희석액을 방출한다.
③ 주사기를 세운 상태로 균일한 현탁액을 생성하기 위해 입자를 부드럽게 완전히 섞는다. 현탁액은

우윳빛을 띤다.
④ 주사기를 똑바로 세우고 다른 한손으로 주사침 덮개를 돌리지 말고 위쪽으로 당겨 제거한다.
⑤ 주사기를 세운 상태로 플런저를 눌러 주사기 내부의 공기를 제거한다.
⑥ 투여 시에는 안전장치의 방향을 확인하여 점 표시(round mark)가 투여자의 얼굴을 향하도록 한다. 현탁 후 즉시 주사기 내부의 용량을 피하주사한다. 현탁액은 쉽게 침전되므로 현탁 후 즉시 사용한다. 우연히 혈관이 관통되었다면 luer lock 연결부위 바로 아래에 흡인된 혈액이 보일 수 있으며 이 경우 주사바늘의 투명한 hub를 통해 혈액이 보인다.
⑦ 투여 후, 안전장치가 펼쳐져 딱 소리가 날 때까지 엄지손가락으로 위로 눌러준다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
이 약은 냉동 보관하지 않는다.

14. 기타
1) 랫트와 마우스에 대해 2년간 발암성 시험을 실시하였다. 랫트에 대해 체중 kg당 고용량(0.6~4 mg)을 매일 피하주사 시 24개월째에 용량-관련된 양성 뇌하수체 증식과 양성 뇌하수체 샘종 증가가 관찰되었다. 용량 관련성은 없으나 암컷은 췌장 섬세포(islet-cell) 샘종이, 수컷은 고환 간질세포 샘종(저용량군에서 최대 발생)이 유의적으로 증가했다. 마우스에 대해 1일 체중 kg당 60 mg의 고용량을 2년간 투여 시 이 약 유도성 종양 또는 뇌하수체 이상이 관찰되지 않았다. 환자에서 명백한 뇌하수체 이상 없이 류프로렐린아세트산염으로서 1일 10 mg의 고용량을 3년간 투여하고 1일 20 mg의 고용량을 2년간 투여했다.
2) 박테리아와 포유동물계를 이용한 이 약의 돌연변이성 시험을 실시하였고 돌연변이 유발 가능성의 증거는 없었다.
3) 이 약 및 이 약의 유사약물의 성인에 대한 임상 및 약리시험에서 약물을 최대 24주까지 연속투여하고 중단했을 때 생식능력의 억제가 완전히 가역적임을 나타냈다.
4) 전립선암 : 이 약의 투여에 의해 뇌경색, 정맥혈전증, 폐색전증이 나타났다는 보고가 있다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온(1~30℃)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	2016.10.07				
보완요청 일자		1차: 2016.11.25 2차: 2017.04.25	1차: 2016.11.25 2차: 2017.04.25		
보완접수 일자		1차: 2017.04.07 2차: 2017.06.09	1차: 2017.04.07 2차: 2017.06.09		
최종처리 일자	2017.12.13				

<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 : 의약품의품목허가·신고·심사규정 제5조제2항 별표 II.자료제출의 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제)

<table>
<tr><td rowspan="3">구분 \ 제출자료</td><td colspan="26">자 료 번 호 주1)</td><td rowspan="3">비고</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1</td><td colspan="17">2</td><td colspan="4">3</td><td colspan="6">4</td><td colspan="5">5</td><td colspan="2">6</td><td rowspan="2">7</td><td rowspan="2">8</td></tr>
<tr><td colspan="8">가</td><td colspan="9">나</td><td colspan="2">가</td><td colspan="2">나</td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>라</td><td>마</td><td>바</td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>가</td><td>나</td></tr>
<tr><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>1)</td><td>2)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td>○</td><td>※</td><td>※</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>×</td><td>※</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>△</td><td>○</td><td>※</td><td>※</td><td>○</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>주3,4</td></tr>
<tr><td>제출여부</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>면제사유</td><td colspan="27">• 동일성분(류프로렐린아세트산염)으로 고용량 제제(30 mg)가 기허가되어 있으므로 독성에 대한 자료 제출이 요구되지 않음</td><td></td></tr>
</table>

○ 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
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 생식발생독성시험자료
마. 발암성시험자료
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
라. 약물상호작용 등에 관한 자료

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
나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 류프로렐린 고함량 제제의 품목허가신청 건으로 6개월 제형(22.5밀리그램)을 허가받고자 임상시험자료를 제출하였다.
- 시험약물 투여 시 신뢰구간의 하한값이 90%이상이므로 ~~비열등성마진과 관계없이~~ 시험약은 테스토스테론 억제효과가 있는 것으로 판단된다.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 루프린디피에스주22.5밀리그램(류프로렐린아세트산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제 (421)
- 약리작용 기전 : LHRH(황체호르몬 분비호르몬) 억제제
- 기타 약물의 간단한 설명
- 당해 의약품의 간단한 특장점

1.2. 기원 및 개발경위

- 속성 LHRH(황체호르몬 분비호르몬) agonist로 초기에는 뇌하수체에 작용하여 FSH와 LH가 일시적으로 증가하게 되고 이로 인하여 '테스토스테론 surge'나 '확산현상 (flare up)' 으로 테스토스테론의 합성을 증가시키게 됨, 장기적인 자극을 통해 LHRH 수용체의 down regulation을 초래하여 뇌하수체에서 LH와 FSH 분비와 테스토스테론, 에스트라디올의 생성을 막아 4주 이내에 테스토스테론은 거세수준까지 도달(에스트라디올은 폐경기수준으로 저하)
- 한국에서 다른 용량으로 이미 허가되어 판매 중으로 3.75mg 1개월 제형, 11.25mg 3개월 제형이 의료현장에서 이용되고 있음, 이번에 신청하고자 하는 제품은 6개월 1회 투여의 서방형제제로 전립선암과 폐경전 유방암에 대해 효능을 나타내는 의약품임
- 장기간의 호르몬요법이 필요한 암환자의 경우 장기 지속형의 서방형제제를 사용하게 되면 통원횟수 및 투여횟수 감소에 의해 신체적, 정신적, 경제적 부담을 경감시켜 줄 수 있음, 환자의 병의 상태나 라이프사이클 등을 고려하여 기존제제와의 적절한 조합사용이 가능하여 환자가 선택할 수 있는 투여방법의 폭이 넓어질 수 있음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1.3.1. 전립선암

(1) 전립선암의 역학

일본내 암에 의한 사망률은 매년 증가하고 있으며, 암은 1981년부터 사망원인 1위가 되었다.

암에 의한 사망숫자는 그 후에도 계속 증가하여, 1980년에는 약 16만명이었지만, 2011년에는 약 36만명이 되었다.

전체 사망의 약 30%가 암에 의한 사망이며, 사망원인 제 2위인 심장질환에 의한 사망의 약 2배이다.

전립선암은 다른 암의 이환율이 감소 또는 유지상태를 나타내는 중에도, 이환율 증가가 지속 되고 있는 암이다. 일본의 2005년 전립선암 추정 환자수는 42,997명이며, 남성에게 있어 위암, 폐암에 이은 제 3위의 암이다. 또한, 향후의 환자수는 2015-2019년에 86,800명, 2020-2024년에 105,800명, 2025-2029년에 118,200명으로 증가할 것이 예상되고 있다.

전립선암의 사망자 수는, 2011년에는 10,823명이었으나, 향후의 사망자 수는 2015-2019년에 13,400명, 2020-2024년에 14,700명, 2025-2029년에는 15,700명으로 환자수와 동일하게 증가가 예상되고 있다.

(2) 전립선암의 진단과 치료

전립선암의 진단은, 일반적으로 직장검사와 혈청 PSA 측정으로 실시되며, 경직장적 초음파 가이드 하의 전립선 생검으로 확정진단 된다. 생검 등에 의해 채취된 전립선조직은, 전립선암의 조직학적 악성도 지표인 Gleason 분류에 근거하여 2부터 10의 점수로 나뉜다.

또한, 직장검사나 PSA 측정, 골 신티그래피에 추가로 CT, MRI 등의 검사결과로부터, TNM 악성 종양의 분류 개정 제 7판(2009년)의 TNM 분류에 근거하여, 임상병기가 분류된다.

위험도 분류(D'Amico 분류, NCCN 분류 등)나 노모그램은, 이러한 혈청 PSA 수치, Gleason 분류, TNM 분류 같은 평가를 조합하여, 전립선암 재발가능성, 생존예후 등을 추측하고, 치료법의 결정에 이용된다.

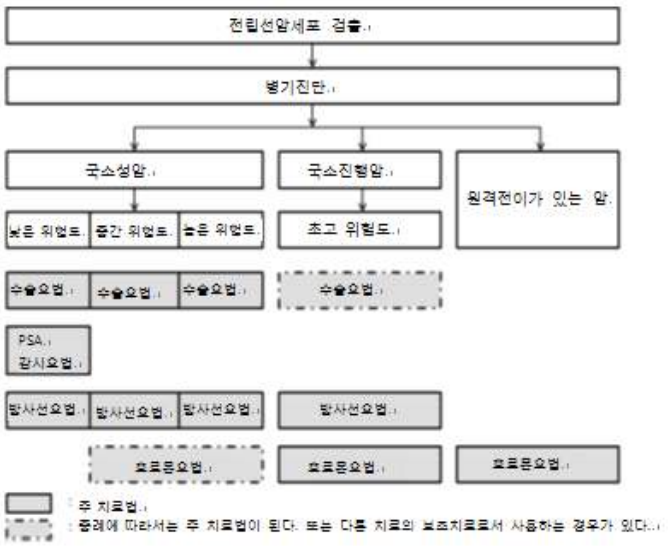


그림 2.5.1.2- 1 전립선암 초기치료의 알고리즘(전립선암 진료가이드라인 2012년 판 일부개정)

「전립선암 진료가이드라인(2012년 판)」에 기재되어 있는 전립선암 초기치료 알고리즘을 그림 2.5.1.2-1에 나타낸다. 전립선암환자의 치료법은, 환자의 연령, Performance Status, 합병증 유무 등의 의학적 정보뿐 아니라, 환자의 인생관도 고려하여, 환자와 의사가 상담한 후 종합적으로 결정하는 것이 바람직하다고 되어 있다. 초기 전립선암에는, 수술요법(전립선 적출술) 및 방사선요법이 실시되는 경우가 많은데, 중간위험도 또는 고위험도의 국소암, 초고위험도의 국소 진행암, 원격 전이가 있는 암은 모두 안드로겐 제거요법에 의한 호르몬요법이 1차 선택으로 되어 있다. 일반적으로 호르몬요법은 테스토스테론의 생성을 억제하는 LH-RH 효능약 단독요법, 또는 치료효과의 증강을 기대하며, 디히드로테스토스테론과 안드로겐수용체의 결합을 경쟁적으로 저해하는 항안드로겐제와 LH-RH 효능약을 병용하는 maximal androgen blockade 요법이 광범위하게 시행되고 있다. LH-RH 효능약은, 4주 지속형과 12주 지속형의 서방형제제가 일본에서 사용되고 있으며, 2012년에는 4주 지속형의

LH-RH 억제제도 일본내에서 전립선암 치료제로 승인되었다.

1.3.2. 폐경 전 유방암

(1) 유방암의 역학

일본에서 2005년 유방암의 추정 환자수는 50,695명으로, 여성에게서 제 1위의 암이다. 향후 환자수는 2015-2019년에 59,700명, 2020-2024년에 61,500명, 2025-2029년에는 60,800명으로 증가할 것으로 예상되며, 사망수치도 2011년 12,731명이었던 것에 비해, 2015-2019년에 14,000명, 2020-2024년에 14,700명, 2025-2029년에는 14,900명으로 향후 증가가 예상되고 있다[5]. 연령단계별 여성의 유방암 이환율은 30대부터 증가하여, 40대에 피크를 나타냈다가, 그 후 점차 감소한다. 또한, 연령단계별 이환율의 추이를 보면, 모든 연령에서 크게 증가하고, 특히 40대부터 50대에 증가비율이 커서, 다른 암에 비해 젊은층의 환자수가 크다.

(2) 유방암의 진단과 치료

유방암은 많은 경우, 진단시 이미 원격전이를 동반하고 있으면서도 임상적 진단방법으로는 검출되지 않기 때문에, 「미소전이」라는 개념이 정착되어 있으며, 「전신질환」으로 생각되고 있다. 국소요법(외과적요법, 병태에 따라 방사선요법을 추가) 후에 실시되는 수술 후 약물 요법은, 영상진단에서는 잡히지 않는 잠재적 미소전이를 억제하고, 장래의 전이·재발을 예방하기 위해, 또는 그 출현을 가능한 한 지연시키기 위해 실시되고 있다. 수술 후 약물요법은 내분비요법, 화학요법, 분자표적치료로 분류되며, 치료를 진행하는 유방암의 생물학적 특성에 알맞게, 적절한 수술 후 약물요법이 선택된다.

최신의 총괄적 유전자분석에 따르면, 유방암의 생물학적 특성은 크게 5가지 서브타입(luminal A, luminal B, HER-2 enriched, basal-like, normal cell-like)로 분류할 수 있음이 밝혀졌다. 이 중, 전체 유방암의 65~70%을 차지하는 가장일반적인 타입이 luminal 타입으로, 에스트로겐 의존 증식성을 나타내는 환자의 대부분과 일치하고 있다. 또한, 에스트로겐 의존 증식성 유방암은 일본여성에서 전체 유방암의 80%를 차지한다는 보고가 있다. 이러한 에스트로겐 의존 증식성의 유방암에 대한 수술 후 약물요법으로는, 내분비요법이 선택된다.

내분비요법은 화학요법에 비해 안전성이 높고, 장기간 지속투여가 가능하기 때문에, 적절히 사용하면 환자의 QOL 유지를 중시하는 치료가 가능해진다. 특히, 폐경전 유방암에서는, 난소에서 분비되는 에스트라디올(이하, E2)이 강력한 유방암세포 증식 자극인자이므로, E2 등의 성스테로이드 분비를 강력하게 억제하는 LH-RH 효능약이나 항에스트로겐제인 쿠엔산타목시펜 (이하, TAM)이 범용되고 있다.

폐경전 에스트로겐 의존 증식성 유방암에 대해서는 난소유래의 내인성 에스트로겐 수준을 저하 시키는 것이 중요하다고 생각되고 있다. TAM과 난소기능 억제제인 LH-RH 효능약의 병용투여와 화학요법을 비교한 임상시험이 다수 존재하며, 메타분석 결과에서, 폐경전 유방암환자의 수술 후 내분비요법은 난소적출이나 화학요법에 비해 progression free survival(PFS) 등에서 동일 또는 그 이상의 치료효과가 나타났다[16]. 또한, 월경에 대해서도 난소적출이나 화학요법이 비가역적인데 비해, 가역적인 내분비요법은 젊은 여성에게 내약성이 좋다. 유방암 초기치료의 지침을 나타낸 St. Gallen consensus meeting에서도, 폐경전 유방암환자의 수술 후 보조요법으로서 TAM이 표준치료로 권장되며, 2001년 2월의 동일 회의에서 LH-RH 효능약이 표준치료로 추가되었다. 2013년 3월의 동일 회의에서도 에스트로겐 감수성의 폐경전 수술후 환자에게 대한 LH-RH 효능약 및 TAM 병용은 변함 없이 표준치료로 인지되고 있으며, 일본내에서도 많은 병원에서 동일 회의의 권장에 따라 수술 후 보조요법이 실시되고 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 류프로렐린 제제의 알려진 이상반응

1) 중대한 이상반응

(1) 호흡기계 : 드물게 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선 이상을 수반하는 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰해야 한다. 이상이 확인될 경우에는 부신피질호르몬제 투여 등 적절한 처치를 한다.

(2) 과민반응 : 드물게 아나필락시양 증상이 나타날 수 있으므로 문진을 충분히 하고 투여 후는 관찰을 충분히 하여 이상이 확인될 경우에는 적절한 처치를 한다.

(3) 간장 : AST, ALT의 상승 등을 동반하는 간기능 장애, 황달이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 확인되는 경우 적절한 처치를 한다.

(4) 내분비계 : 당뇨병이 나타나거나 증상의 악화가 나타날 수 있으므로 이상이 확인되는 경우 적절한 처치를 한다.

(5) 자궁내막증, 자궁근종, 폐경전 유방암 : 때때로 에스트로겐 저하에 기인한 갱년기장애 형태의 우울 상태가 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰한다.

(6) 전립선암

① 정신신경계 : 드물게 우울증이 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰한다.

② 내분비계(5% 이상) : 뇌하수체-생식샘계 자극작용에 의한 혈청테스토스테론 농도의 상승에 의해 골통증의 일과성 악화, 요로폐색 또는 척수압박이 보일 수 있으므로 이러한 경우에는 대증요법 등 적절한 처치를 한다.

(7) 뇌하수체 졸중(pituitary apoplexy) : 뇌하수체 샘종환자에서 뇌하수체졸중(pituitary apoplexy) 발병이 보고된 바 있으므로 이 약의 최초 투여 후 즉시 두통, 시각장애, 시야장애 등의 증상이 나타나면 검사 후 외과적 치료와 같은 적절한 처치를 행한다.

2) 기타의 이상반응

(1) 자궁내막증, 자궁근종, 폐경전유방암

① 내분비계 : 얼굴 화끈거림, 열감, 안면홍조, 어깨결림, 두통, 불면/수면장애, 어지러움, 발한, 때때로 성욕감퇴, 냉감, 시각장애, 우울/정서불안의 저에스트로겐 증상이 나타날 수 있다.

② 생식기계 : 때때로 부정출혈, 질건조, 성교통, 질염, 대하 증가, 난소 과잉자극 증상, 유방통증・긴장감・위축, 유즙분비, 월경장애

③ 근・골격계 : 관절통, 골통증 등의 통증, 때때로 관절경직, 요통, 근육통, 근경련, 골밀도(bone mineral content)의 저하, 혈청인상승, 고칼슘혈증, 관절장애

④ 피부 : 때때로 여드름, 피부건조, 탈모, 다모, 손톱이상, 피부반응, 모발이상

⑤ 정신신경계 : 때때로 졸음, 초조감, 기억력 저하, 주의력 저하, 감각 이상, 신경증, 신경근육장애, 불안, 망상, 인격장애

⑥ 과민반응 : 때때로 발진, 가려움증

⑦ 간장 : 때때로 AST, ALT, ALP, LDH, γ-GTP, 빌리루빈 상승, 드물게 황달

⑧ 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 식욕부진, 복통, 복부팽만감, 설사, 변비, 구내염, 구갈, 식욕변화, 구강 건조

⑨ 순환기계 : 때때로 심계항진, 혈압상승, 실신, 빈맥

⑩ 혈액 및 림프계 : 적혈구 증가, 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 감소, aPTT연장, 반상출혈, 림프절병증

⑪ 비뇨기계 : 때때로 빈뇨, 배뇨곤란, BUN의 상승

⑫ 주사부위 : 때때로 통증, 경화, 발적 등의 주사부위 반응, 드물게 농양

⑬ 기타 : 때때로 피로, 권태감, 무력감, 입술・사지마비, 수근관 증후군, 이명, 난청, 흉부불쾌감, 부종, 체중증가, 하지통, 호흡곤란, 발열, 총 콜레스테롤 상승, LDL 콜레스테롤 상승, 트리글리세리드 상승, 고칼륨혈증, 드물게 체중감소, 미각이상, 갑상선기능이상, 전신통증, 체취, 인플로엔자양 증후군, 비염, 결막염, 안과질환

⑭ 자궁내막증 : 남성호르몬 효과(남성화, 여드름, 지루, 다모, 음성 변화), 우울, 신경근장애, 전신통증, 신경증, 졸도, 빈맥, 구강건조, 불안, 인격장애, 망상, 반상출혈, 유즙분비, 안과질환, 림프절병증

⑮ 자궁근종 : 우울, 전신통증, 구강건조, 식욕상승, 신경증, 복부팽만감, 과다근육긴장증, 인플루엔자 유사 증후군, 질냄새

⑯ 이 약 1개월 데포제제를 이용한 조절된 임상시험에서 자궁근종으로 진단된 환자에게 이 약의 고용량(7.5 mg)의 류프로렐린 데포를 투여했다. 이 용량에서 관찰되고 저용량에서는 나타나지 않은 이 약과 잠재적으로 관련된 것으로 생각된 이상반응은 설염, 감각저하, 유즙분비, 신우신장염, 요장애였다. 일반적으로 고용량에서 저에스트로겐 효과의 발생율이 더 높았다.

⑰ 이 약을 투여 받은 20명의 건강한 여성 피험자를 포함한 약동학 시험에서 이전에 보고되지 않은 일부 이상반응은 얼굴 부종, 초조, 후두염과 귀통증이었다.

⑱ 조절된 임상시험에서 자궁내막증(6개월 투여) 또는 자궁근종(3개월 투여)환자에 대해 이 약 3.75mg을 투여했다. 자궁내막증 환자에서 이중 에너지 X-선 흡수계측기(DEXA)로 측정한 6개월째 척추 골밀도가 치료전에 비해 평균 3.9% 감소했다. 투여 중단 6개월 또는 12개월 후 측정한 환자의 경우 평균 골밀도는 투여 전 2% 이내로 회복되었다. 자궁근종 환자에 대해 이 약 3.75 mg을 3개월간 투여하고 정량 디지털방사선촬영술(QDR)로 척추 섬유주 골밀도를 측정시 기저선에 비해 평균 2.7% 감소했다. 투여 중단 6개월 후 회복되는 경향이 관찰되었다.

(2) 전립선암

① 간장 : LDH 상승, 때때로 황달, AST, ALT, γ-GTP, ALP의 상승

② 내분비계 : 홍조, 열감, 때때로 두통, 안면홍조, 어지러움, 발한, 성욕감퇴, 발기부전, 여성형유방, 고환위축, 회음부 불쾌감

③ 근・골격계 : 때때로 관절통, 골통증, 어깨・허리・사지 등의 동통, 보행곤란, 드물게 근육통, 골밀도(bone mineral content) 저하

④ 피부 : 때때로 피부염, 두부발모, 진균성 피부감염

⑤ 비뇨기계 : 때때로 빈뇨, 배뇨곤란, 혈뇨, BUN의 상승, 야간뇨, 요로감염증, 전립선특이항원 증가, 다뇨증

⑥ 순환기계 : 때때로 심전도 이상, 심흉비 증대

⑦ 혈액계 : 때때로 빈혈, 혈소판감소, 말초혈액순환장애

⑧ 소화기계 : 때때로 위염, 구역, 구토, 식욕부진, 드물게 설사

⑨ 과민반응 : 때때로 발진, 가려움증

⑩ 주사부위 : 흔하게 주사부위 부종, 때때로 통증, 경화, 발적 등의 주사부위 반응, 주사부위자극, 드물게 농양

⑪ 기타 : 흔하게 체중감소, 때때로 부종, 흉부압박감, 추위, 권태감, 입술・사지마비, 체중증가, 감각이상, 난청, 이명, 발열, 총 콜레스테롤 상승, 트리글리세리드 상승, 요산 상승, 고칼륨혈증, 혈당 상승, 단백뇨, 망

상적혈구수 증가, 드물게 무력감, 피로, 근쇠약

(3) 시판후 조사

이 약 또는 류프로렐린아세트산염 주사제의 다른 제형에서 다음의 이상반응이 관찰되었다. 류프로렐린은 다양한 적응증이 있으므로 이러한 이상반응의 일부는 모든 환자에게 적용되지 않을 수 있다. 이러한 이상반응의 대부분이 인과관계가 확립되지 않았다.

① 전신 : 복부비대, 무력증, 추위, 발열, 전신통증, 두통, 감염, 염증, 광과민반응, 종창(관자뼈), 황달, 중증 간손상

② 심혈관계 : 급성심장사, 협심증, 서맥, 심장부정맥, 울혈성심부전, ECG 변화/허혈, 고혈압, 저혈압, 잡음, 심근경색, 정맥염, 폐색전, 뇌경색, 뇌졸중, 실신, 빈맥, 혈전증, 일과성허혈발작, 정맥류

③ 소화기계 : 변비, 설사, 구강건조, 십이지장궤양, 삼킴곤란, 위장관출혈, 위장장애, 간기능 장애, 식욕증가, 간기능검사 이상, 구역, 소화궤양, 직장 폴립, 갈증, 구토

④ 내분비계 : 당뇨병, 갑상선비대

⑤ 혈액 및 림프계 : 빈혈, 반상출혈, 림프부종, PT 증가, aPTT 증가, 혈소판 감소, 백혈구 감소, 백혈구 증가

⑥ 대사 및 영양계 : BUN 증가, 칼슘 증가, 혈청크레아티닌 증가, 탈수, 부종, 고지질혈증(총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 트리글리세리드), 고인산혈증, 저혈당, 저단백혈증, 칼륨 감소, 요산 증가, 빌리루빈 증가

⑦ 근골격계 : 강직성척추증, 관절장애, 관절통, 근육통, 골반섬유증, 척추골절, 마비, 건초염양 증상

⑧ 신경계 : 불안, 망상, 우울증, 어지러움, 감각저하, 불면증, 졸음, 성욕증가, 현기증, 기억장애, 기분동요, 신경증, 신경근육장애, 무감각, 감각이상, 말초신경병증, 수면장애, 경련

⑨ 호흡기계 : 기침, 호흡곤란, 비출혈, 객혈, 인두염, 가슴막삼출, 가슴막마찰음, 폐렴, 폐섬유증, 폐침윤, 호흡기 장애, 부비동충혈

⑩ 피부 : 피부암, 귀암, 피부염, 피부건조, 털성장, 탈모, 인후내 경결절, 색소침착, 가려움증, 발진, 피부병변, 두드러기

⑪ 특수감각기계 : 비정상적 시각, 약시, 흐린 시야, 눈건조, 청력장애, 안과질환, 미각장애, 이명

⑫ 비뇨기계 : 방광연축, 유방통, 유방압통, 여성형유방, 혈뇨, 실금, 파열적 및 지속적 질출혈을 포함한 월경장애, 음경종창, 음경장애, 전립선통증, 고환 위축, 고환통, 고환 크기 감소, 요장애, 빈뇨, 요폐색, 요로감염, 요절박

⑬ 독립된 사례의 아나필락시가 보고되었다.

⑭ 주사부위 : 통증, 염증, 무균농양, 경화와 혈종을 포함한 주사부위 반응

⑮ 우울증과 다른 정신 질환의 병력을 갖고 있는 환자 중 많은 환자들에서 드물게 자살 관념과 시도의 보고가 있었다. 이 약 치료동안 우울증의 발생과 악화의 가능성이 있는 환자는 상담을 받아야 한다.

⑯ 시판 후 조사에서 LHRH 유사약물의 투여 후 드물게 뇌하수체출혈 사례가 보고되었다. 이 같은 사례 중 대부분의 경우에 뇌하수체 샘종이 진단되었다. 대부분의 경우 LHRH 유사약물 투여 후 2주 이내에 나타났고 몇몇 경우는 투여 후 몇 시간 이내에 나타났다. 뇌하수체출혈은 두통, 구토, 시력 변화, 시각근육마비, 정신상태 변화 및 허혈이 함께 나타난다. 이 경우 지체 없이 의료 시술을 해야 한다. 이 같은 근거에 따라 진단된 뇌하수체 샘종 환자에는 LHRH 유사약물을 투여해서는 안된다.

⑰ 여성환자 : 심재정맥혈전색전증, 폐색전증, 심근경색, 뇌졸중 및 일과성허혈발작을 포함하는 중증의 정맥 및 동맥 혈전색전증이 보고되었다. 일시적인 연관성이 일부의 사례에서 보고되었지만, 대부분의 경우는 위험요인 또는 병용약물 등의 작용과 복합적이었다. GnRH작용제의 사용과 이 증상들 간의 인과관계가

알려지지 않았다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 류프로렐린아세테이트
- 일반명
- 분자식
- 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)

<분말부> : 락트산중합체(별규), 스테아르산(JP), D-만니톨(JP)

<액체부> : D-만니톨(JP), 카르복시메틸셀룰로오스나트륨(JP), 폴리소르베이트 80(JP)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<분말부>

■ 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(삼투압비,방출시험,통침성) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

<액체부>

■ 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(삼투압비,실용량 시험) **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.

<분말>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	batch	측정시기(월)	결과
장기	25℃/60% RH	HDPE병	Z327A03 Z327A04 Z327A05	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24	적합
가속	40℃/75% RH			0, 1, 3, 6	적합

<액제>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	batch	측정시기(월)	결과
장기	25℃/60% RH	HDPE병	Z327A03 Z327A04 Z327A05	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24	적합
가속	40℃/75% RH			0, 1, 3, 6	적합

- 3로트의 안정성 자료가 제출되고, 시간에 따른 변화 없이 적합하여 신청한 36개월의 사용기간에 적합함.

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청품목의 저장방법에 대한 신청사항 : 실온보관, 36개월
- 외국의 CPP, 의약품집 등 공인된 자료에 수재된 사항 : 해당사항 없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 기허가 루프린디피에스주11.25밀리그램과 비교하여 방출시험, 잔류용매, 제제균일성 시험 외에는 모두 루프린

디피에스주 기준 이내로 설정되었고, 시험항목은 액체부의 불용성미립자 시험이 추가되었다.

- pH, 삼투압비는 실측치에 맞게 설정되었다.

분말부 pH 실측	분말부 삼투압비	액제부 pH 실측	액체부 삼투압비
6.4 ~ 6.5	1.5	6.6~6.7	1.5

- 제조공정 중 사용되는 두 잔류용매에 대하여 가이드라인 기준인 600, 3000ppm 이내로 설정.
- 쓸 때 녹여쓰는 주사제로 질량편차시험으로 제제균일성 시험을 실시하여야 되나, 함량균일성 시험으로 관리.
- 유연물질이 루프린디피에스주 등 대부분 제품이 미설정되었으나 엘리가드 주 등에서는 설정.

: 순도시험에 관한자료를 받아 주성분의 공정부산물제외하고 유연물질이 없음을 확인필요<보완>

*엘리가드주(20070827 허가)

4. 유연물질시험 : O-Acetyl-Ser4 Leuprorelin 혹은 D-Try5 Leuprorelin 1.5% 이하, 기타유연물질은 각 1.0% 이하, 유연물질의 총합은 3.5% 이하이어야 한다.

- 방출액 및 방출 기준설정 근거 제출.
- 3로트의 안정성 자료가 제출되고, 시간에 따른 변화 없이 적합하여 신청한 36개월의 사용기간에 적합하였다.

4. 독성에 관한 자료

- 동일성분(류프로렐린아세트산염)으로 고용량 제제(30 mg)가 기허가되어 있으므로 독성에 대한 자료 제출이 요구되지 않는다.

5. 약리작용에 관한 자료

- 임상시험성적에 관한 자료로 갈음함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명(허가국 : 일본)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 2상 1건, 3상 2건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 study, study임

6.3. 생물약제학시험

6.4. 임상약리시험

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	평가항목	결 과
2상	치료경험이 없는 전립선암환자를 대상으로 한 제 II상시험 (CPH-001)	공개, 다기관	각 용량 (22.5 mg, 30 mg, 45 mg) 6례, 근육내투여	안전성: 이상반응 약물동태: 혈청 중 TAP-144 농도 약력학적 작용: 혈청 중 테스토스테	22.5mg 군은 임상시험 실시계획서에 정해진 안전성 및 약력학적 작용의 모든 평가기준을 만족시켰으므로, 22.5 mg의 근육내투여 코호트에 대한 이행이 가능한 것으로 판단되어, TAP-144-SR(6M)의 일본내 임상용량은 22.5 mg/ 24주가 타당하다고 생각되었다.

			코호트: 6례, 총 증례수: 24례	론 농도, 혈청 중 황체형성호르몬(LH) 농도, 혈청 중 난포 자극호르몬(FSH) 농도	또한 피하투여 코호트에서 판단된 임상용량에 근거하여 실시한 IM 22.5mg 군에서는, 혈청 중 TAP-144의 Cmax가 SC 22.5mg 군에 비해 약 1.2배 높은 수치를 나타냈지만, 피하투여 시와 근육내투여 시의 약동학적 및 약력학적 작용의 프로파일이 대체로 유사한 결과였으며, 안전성에 있어서도 현저한 차이는 나타나지 않았다. 따라서, 근육내투여의 안전성, 약동학적 및 약력학적 작용은, 피하투여 시에 비해 특별히 큰 차이가 없는 것으로 생각되었다.

(1) 약동학적 분석

	SC 22.5 mg 군						
	N	평균치	SD	최소값	제 1 사분위	중앙값	제 3 사분위	최대값
AUC (0-4032) (ng·hr/mL)	6	799.5	178.75	648	671.0	743.5	861.0	1130
AUC (0-tlqc) (ng·hr/mL)	6	798.5	179.27	645	671.0	742.5	860.0	1130
MRT (0-tlqc) (hr)	6	957.3	74.669	829	933.0	966.0	1020	1030
Cmax (ng/mL)	6	4.653	0.97389	3.08	3.830	5.070	5.340	5.53
Tmax (hr)	6	0.9945	0.042913	0.917	1.000	1.000	1.000	1.05
AUC (0-inf) (ng·hr/mL)	6	830.3	172.69	679	713.0	783.0	874.0	1150
λz (hr^{-1})	6	0.0008282	0.00029570	0.000484	0.0006270	0.0007690	0.001010	0.00131
T1/2 (hr)	6	927.2	320.72	528	683.0	906.0	1110	1430
CL/F (L/hr)	6	27.92	4.9337	19.5	25.80	28.80	31.50	33.1
Vz/F (L)	6	37720	15253	19600	23700	38200	50300	56300
MRT (hr)	6	1145	115.18	998	1030	1165	1240	1270

N : 증례수, SD : 표준편차
Source : 5.3.3.2-1 (표 11.4-2)

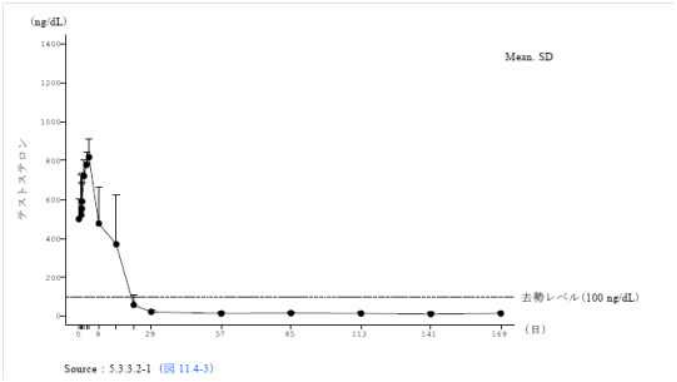
혈청 중 TAP-144 농도는, 임상시험용의약품 투여 직후에, 급속히 상승한 후, 투여 8일 후까지 급속히 저하되었다. 그 후, 투여 2주 후부터 투여 3주 후까지 다시 상승하고, 투여 3주 후부터 투여 24주 후까지의 기간에 걸쳐 서서히 저하되었다. 임상시험용의약품 투여 후의 약물동태는 2 봉성을 나타냈다.

혈청 중 TAP-144의 약동학적 파라미터를 표 2.7.6.1-5에 나타냈다. 모든 증례가 투여 1시간 후에 Cmax에 도달하고, Cmax는 4.653 ± 0.97389 ng/mL(평균값 ± 표준편차), AUC(0-tlqc)는 798.5 ± 179.27 ng • hr/mL(평균값 ± 표준편차)였다.

(2) 약력학적 작용의 평가

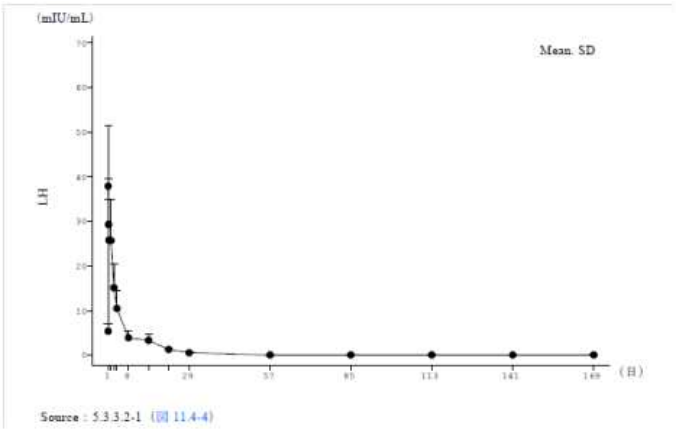
1) 혈청 중 테스토스테론 농도

혈청 중 테스토스테론 농도는, 모든 증례가 투여개시 후 일단 상승한 후, 투여 4주 후까지 거세 수준 이하(≤ 100 ng/dL)로 억제되고, 그 후, 투여 24주 후까지 그 억제효과가 지속되었다. 투여 24 주 후의 혈청 중 테스토스테론 농도(평균값 ± 표준편차)는, 14.5 ± 7.50 ng/dL였다.



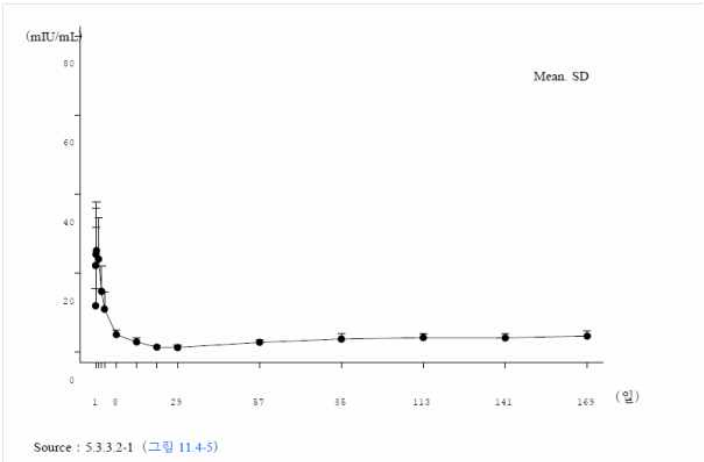
2) 혈청 중 LH 농도

농도는 투여 후 일과성으로 상승했으나, 그 후 그 후 투여 4주 후까지 서서히 저하되었고, 투여 24주 후까지 유지되었다.



3) 혈청 중 FSH 농도

농도는 투여 후 일과성으로 상승했으나, 그 후 그 후 투여 4주 후까지 서서히 저하되었고, 투여 8주 후부터 투여 24주 후까지는 기준값 범위내의 추이를 보였다.



- 검토의견

- 22.5, 30, 45 mg의 IM/SC 투여 시 약동약력학적 결과 비교를 통해 22.5 mg SC로 용법용량을 설정한 근거를 제시해야한다.

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

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험제목 (번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 일정</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="7">§ 효능효과: 전립선암, 폐경 전 유방암</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>호르몬 치료를 받은 전립선암 환자를 대상으로 한 제Ⅲ상 시험(CPH-002)</td><td>다기관, 공개, 무작위 배정, 비열등성</td><td>전립선암 환자, 160명</td><td>TAP-144-SR(6M) 군은 TAP-144로 22.5mg을 24주 간격으로 2회 피하투여했다. TAP-144-SR(3M) 군은 TAP-144로 11.25mg을 12주 간격으로 4회 피하투여했다.</td><td>임상시험용의약품 투여기간에 대한 혈청 중 테스토스테론 농도의 거세수준(≤100ng/dL)으로의 유지율</td><td>- 유효성
표2.7.2.1-4 혈청 중 테스토스테론 농도의 거세수준(≤100ng/dL)에 대한 유지율(FAS)
TAP-144-SR(6M)군 / TAP-144-SR(3M)군
대상피험자수(명): 81 / 79
유지한 피험자수(명): 81 / 78
유지율의 점추정값(%) (양측 95% 신뢰구간): 100.0(95.548, 100.000) / 98.7(93.148, 99.968)
군간차(%)(TAP-144-SR(6M)군-TAP-144-SR(3M)군) (양측 95% 신뢰구간): 1.3(-3.380, 6.828)
Source: 5.3.5.1-1(표11.4-1)
- 안전성
임상시험용의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 이상반응 발현빈도는, TAP-144-SR(6M)군에서 55.6%(45/81례), TAP-144-SR(3M)군에서 45.6%(36/79례)였다. 임상시험용의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 이상반응 중, 모든 투여군에서 10% 이상 발현된 이상반응은, TAP-144-SR(6M)군 및 TAP-144-SR(3M)군의 순으로 각각, 주사부위 경결 17.3%(14/81례), 12.7%(10/79례), 주사부위 홍반 13.6%(11/81례), 7.6%(6/79례)였다.</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>호르몬 치료를 받지 않은 폐경 전 유방암 환자를 대상으로 한 제Ⅲ상 시험(CPH-202)</td><td>다기관, 공개, 무작위 배정, 비열등성</td><td>유방암 환자, 167명</td><td>TAP-144-SR(6M) 군은 TAP-144로 22.5mg을 24주 간격으로 2회 피하투여했다. TAP-144-SR(3</td><td>혈청 중 E2 농도 및 기타 호르몬 동태</td><td>유효성
표2.7.2.2-2 혈청 중 E_2농도의 폐경기수준(≤ 30pg/mL)에 대한 억제율(투여 4주~48주 후)(FAS)
TAP-144-SR(6M)군 / TAP-144-SR(3M)군
대상증례수(명): 83 / 84
억제한 증례수(명): 81 / 81</td></tr>
</table>

				M) 군 은 TAP-144로 11.25mg을 12주 간격으로 4회 피하투여했다.		억제율의 점추정값(%) (양측 95% 신뢰구간) 97.6(91.565, 99.707) 96.4(89.916, 99.257) 군간차(%)(TAP-144-SR(6M)군-TAP-144-SR(3M)군) (양측 95% 신뢰구간) 1.2(-5.241, 7.806) Source: 5.3.5.1-2(표11.4-1) 안전성 임상 시험용의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 이상반응의 발현빈도는, TAP-144-SR(6M) 군에서 92.8%(77/83례), TAP-144-SR(3M)군에서 95.2%(80/84례)였다. 임상 시험용의약품과의 인과 관계를 부정할 수 없는 이상반응의 발현빈도 중, 모든 투여군에서 10% 이상으로 발현된 이상반응 은, TAP-144-SR(6M)군 및 TAP-144-SR(3M)군의 순으로 각각, 화끈거림 48.2%(40/83례), 52.4%(44/84 례), 주사부위 경결 42.2%(35/83례), 38.1%(32/84례), 주사부위 동통 27.7%(23/83례), 28.6%(24/84례) 등으로 나타났다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• **전립선암**

① 환자군 분석

- 선정・제외기준:

3. 일본인이며 병리조직학적 전립선암으로 진단을 확립 받은 사람.
4. 진단 시 임상진단이 TNM 분류에서 T1b~T4, N 불문, M 불문인 사람.
5. 스크리닝 검사 시 미국 동해안 암 임상시험 그룹(ECOG)에 의한 일반상태(P.S.)가 0~2인 사람.
6. 스크리닝 검사 시를 포함한 검사 전 12주 전 범위에서 측정간격을 4주 이상 두고 측정한 PSA값이 그 기간의 최저값부터 25% 이상이고 2ng/mL 이상의 악화를 보이지 않는 사람.
7. 동의취득 시 연령이 20세 이상 85세 이하인 사람.
8. 스크리닝 검사 시에 시판약 3개월 제제(Leuplin SR 주사용 키트 11.25)를 투여 중인 사람.
9. 임상시험용의약품 투여시작 예정일 시점에서 시판약 3개월 제제(Leuplin SR 주사용 키트 11.25), 시판약 1개월 제제(Leuplin 주사용 3.75 및 키트 3.75)의 투여기간의 합계가 24주 이상 96주 이내인 사람.
   단, 전립선적제술 및/또는 방사선치료에 대한 neoadjuvant 내분비치료로 투여한 기간은 앞의 기간에 포함되지 않는다.
10. 비스테로이드성 항안드로겐 제제를 병용하고 있는 경우는 임상시험용의약품 투여시작 예정일 시점에서 비스테로이드성 항안드로겐 제제를 12주 이상 계속 사용하고 있는 사람.

- 등록된 환자: 군간 차이를 나타내지 않음

② 유효성

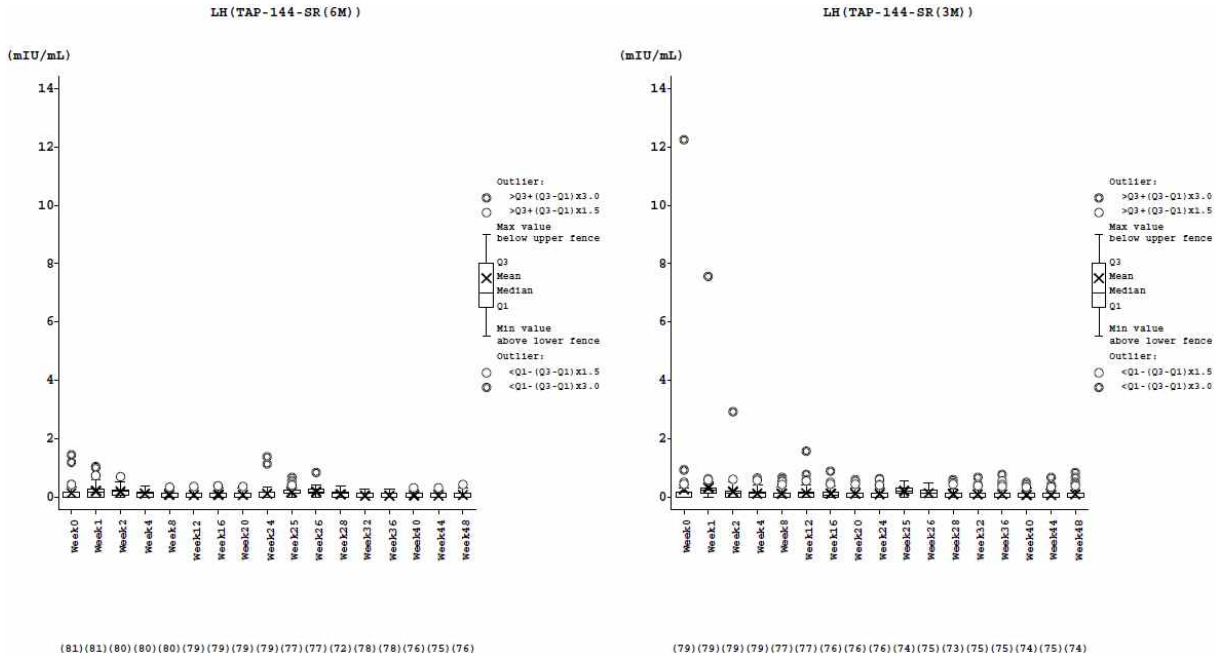
- 임상시험용의약품 투여기간의 혈청 중 테스토스테론 농도의 거세수준(≤100ng/dL)에 대한 유지율

표2.7.2.1-4 혈청 중 테스토스테론 농도의 거세수준(≤100ng/dL)에 대한 유지율(FAS)

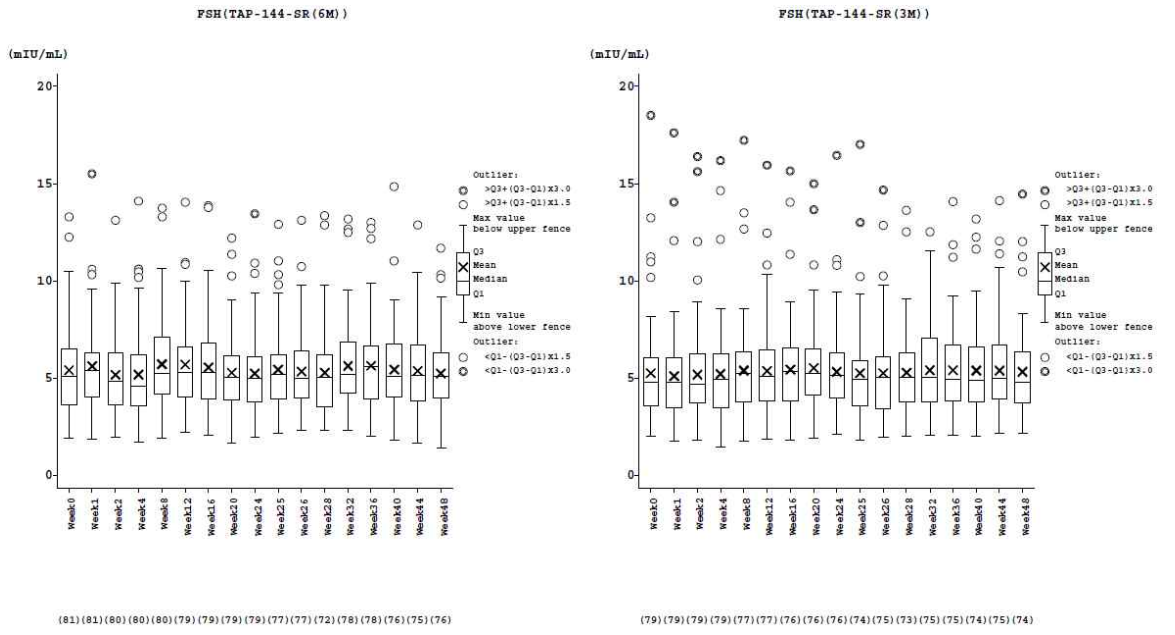
	TAP-144-SR(6M)군	TAP-144-SR(3M)군
대상피험자수(명)	81	79
유지한 피험자수(명)	81	78
유지율의 점추정값(%) (양측 95% 신뢰구간)	100.0(95.548, 100.000)	98.7(93.148, 99.968)
군간차(%)(TAP-144-SR(6M)군 -TAP-144-SR(3M)군) (양측 95% 신뢰구간)	1.3(-3.380, 6.828)	

Source: 5.3.5.1-1(표11.4-1)

- 혈청 중 LH 농도



- 혈청 중 FSH 농도



- PSA

표2.7.3.2-A-3 PSA로 본 병세 진행의 유무(FAS)

투여군	N	유	무
TAP-144-SR(6M)	80	6(7.5)	74(92.5)
TAP-144-SR(3M)	77	5(6.5)	72(93.5)

N 및 숫자는 증례수, ( ) 안은 증례비율(%)
Source: 5.3.5.1-1(표11.4-10)

- 종양반응 평가

표2.7.3.2-A-4 최대종합효과(FAS)

투여군	N	평가판정				
		CR	PR	SD	PD	NE
TAP-144-SR(6M)	79	0(0.0)	0(0.0)	11(13.9)	0(0.0)	68(86.1)
TAP-144-SR(3M)	76	0(0.0)	0(0.0)	9(11.8)	2(2.6)	65(85.5)

N 및 숫자는 증례수, ( ) 안은 증례비율(%)
Source: 5.3.5.1-1(표11.4-16)

③ 안전성

- 안전성 요약

표 2.7.4.2-A- 2 제 III 상시험(CPH-002)에서의 이상반응 개요

	TAP-144-SR(6M) (N=81)		TAP-144-SR(3M) (N=79)	
	건수	례수	건수	례수
모든 사건	316	75(92.6)	318	71(89.9)
관련 있음	92	45(55.6)	84	36(45.6)
관련 없음	224	30(37.0)	234	35(44.3)
Grade 1	161	16(19.8)	162	16(20.3)
Grade 2	142	48(59.3)	138	42(53.2)
Grade 3	12	10(12.3)	16	11(13.9)
Grade 4	0	0(0.0)	2	2(2.5)
Grade 5	1	1(1.2)	0	0(0.0)
임상시험용의약품 관련 처치가 투여중지인 이상반응	3	2(2.5)	4	3(3.8)
중대한 이상반응	11	10(12.3)	10	8(10.1)
관련 있음	2	2(2.5)	1	1(1.3)
관련 없음	9	8(9.9)	9	7(8.9)
임상시험용의약품 관련 처치가 투여중지인 이상반응	1	1(1.2)	1	1(1.3)
사망	1	1(1.2)	0	0(0.0)

임상시험용의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 이상반응 발현빈도는, TAP-144-SR(6M)군에서 55.6%(45/81례), TAP-144-SR(3M)군에서 45.6%(36/79례)였다. 임상시험용의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 이상반응 중, 모든 투여군에서 10% 이상 발현된 이상반응은, TAP-144-SR(6M)군 및 TAP-144-SR(3M)군의 순으로 각각, 주사부위 경결17.3%(14/81례), 12.7%(10/79례), 주사부위 홍반 13.6%(11/81례), 7.6%(6/79례)였다.

이상반응의 대부분은 Grade 1 또는 Grade 2였다. Grade 3 이상의 이상반응이 나타난 증례는, TAP-144-SR(6M)군에서는, Grade 3이 12.3%(10/81례) 및 Grade 5가 1.2%(1/81례), TAP-144-SR(3M)군에서는, Grade 3이 13.9%(11/79례) 및 Grade 4가 2.5%(2/79례) 나타났다. Grade 4의 이상반응은, TAP-144-SR (3M)군에서 2례(폐선암 1례, 혈중 트리글리세라이드 증가 1례), Grade 5의 이상반응은, TAP-144 -SR (6M)군에서 1례(원격전이를 동반한 위암)였다. 이 중, 임상시험용의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 Grade 3의 이상반응은,

TAP-144-SR(6M)군에서는, 폐경색 및 고혈압이, 각각 1.2%(1/81례), 또한, TAP-144-SR(3M)군에서는, 주사부위 궤양 및 말초동맥 폐쇄성질환이, 각각 1.3%(1/79례), Grade 4의 이상반응은, 혈중 트리글리세라이드 증가가 1.3%(1/79례)에 나타났으며, Grade 5의 이상 반응은 나타나지 않았다. 양 투여군간에 이상반응의 종류 및 발현빈도에는 큰 차이가 없었다.

투여군간 발현빈도에 5% 이상의 차이가 나타난 임상시험용의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 이상반응은, 당뇨병(2형당뇨병 포함), 주사부위 홍반이었으며, 모두 TAP-144-SR(6M)군에 많이 나타났으나, 중증도는 모두 Grade 2 이하였다.

• **유방암**

① 환자군 분석

- 주요 선정기준 :

(3) 원발소의 Estrogen Receptor(ER), Progesterone Receptor(PgR) 중 적어도 한쪽이 양성이며, 또, HER-2가 음성인 사람.

(4) TNM 분류(UICC, Seventh Edition, 2009년 분류를 따른다)에서 T1~T3, N 불문, M0이다(등록시점의 화상진단으로 적어도 폐·간·뼈로의 원격전이가 없는지 확인하고 있다. 단, 화상진단은 등록시점 12주 전 이내의 성적을 이용하는 것도 가능하도록 한다). 또, 액와림프절 전이 개수(n)는 제한하지 않는다.

(5) 수술방식은 문제삼지 않는다. 단, 유방온존술을 시행한 경우, 원칙적으로 온존유방에 대한 수술 후 방사선조사를 실시하도록 한다.

(6) 수술 전 치료 및 본 임상시험에 선행한 수술 후 보조치료로써의 화학치료의 유무는 문제삼지 않는다(화학치료의 내용은 의료기관별로 통일하는 것이 바람직하다).

(7) 본 등록시점의 12주 전 이내에 월경이 확인된다. 또는, 등록시점의 12주 전 이내에 측정한 FSH가 40mIU/mL 미만이고 E2가 10pg/mL 이상이다. 또한, 화학치료를 실시한 경우, 화학치료 종료 후 12주 이내에 화학폐경하지 않은 것(FSH가 40mIU/mL 미만이고 E2가 10pg/mL 이상)이 확인되었다.

(8) 수술 후 12주 이내 또는 본 임상시험에 선행하는 수술 후 보조치료(수술 후 방사선조사 제외) 종료 후 12주 이내에 임상시험용의약품 및 타목시펜구연산염(TAM)의 투여시작이 가능하다. 단, 본 임상시험에 선행하는 수술 후 보조치료는 등록시점에 완료되었을 것.

- 등록된 환자 : 군간 차이를 나타내지 않음

표2.7.3.2-B-1 인구통계학적 및 기타 기준값의 특성(무작위화된 증례)(계속)

		TAP-144-SR(6M)군 (N=83)	TAP-144-SR(3M)군 (N=84)	합계 (N=167)
HER2(FISH법)	양성	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	음성	13(15.7)	23(27.4)	36(21.6)
	equivocal	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	미실시	70(84.3)	61(72.6)	131(78.4)
ECOG P.S.	0	83(100.0)	84(100.0)	167(100.0)
	1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
월경 (1차 투여 전까지)	유	82(98.8)	81(96.4)	163(97.6)
	무	1(1.2)	3(3.6)	4(2.4)
최종월경부터 1차 투여까지의 기간(일)	Min<=-<=28	72(87.8)	73(90.1)	145(89.0)
	29<=-<=56	8(9.8)	6(7.4)	14(8.6)
	57<=-<=Max	2(2.4)	2(2.5)	4(2.5)
	평균값±SD	17.0±13.27	15.9±14.28	16.4±13.75
혈청 중 E_2농도	Min<=-<=29	7(8.4)	11(13.1)	18(10.8)

(pg/mL)(투여 전)	30<=-<=Max 평균값±SD	76(91.6) 168.0±162.99	73(86.9) 138.2±125.45	149(89.2) 153.0±145.66
방사선조사	유 무	52(62.7) 31(37.3)	59(70.2) 25(29.8)	111(66.5) 56(33.5)
수술 전 및 수술 후 화학치료	유 무	0(0.0) 83(100.0)	1(1.2) 83(98.8)	1(0.6) 166(99.4)
유방암치료이력(기타)	유 무	0(0.0) 83(100.0)	0(0.0) 84(100.0)	0(0.0) 167(100.0)
골조송증 치료제의 병용 유무	유 무	5(6.0) 78(94.0)	5(6.0) 79(94.0)	10(6.0) 157(94.0)
흡연이력	흡연경험 없음 현재 흡연자 과거에 흡연자였으나 현재는 비흡연자	55(66.3) 9(10.8) 19(22.9)	54(64.3) 11(13.1) 19(22.6)	109(65.3) 20(12.0) 38(22.8)

N: 증례수, ( ) 안은 증례비율 (%), SD: 표준편차

Source: 5.3.5.1-2(표11.2-1)

② 유효성

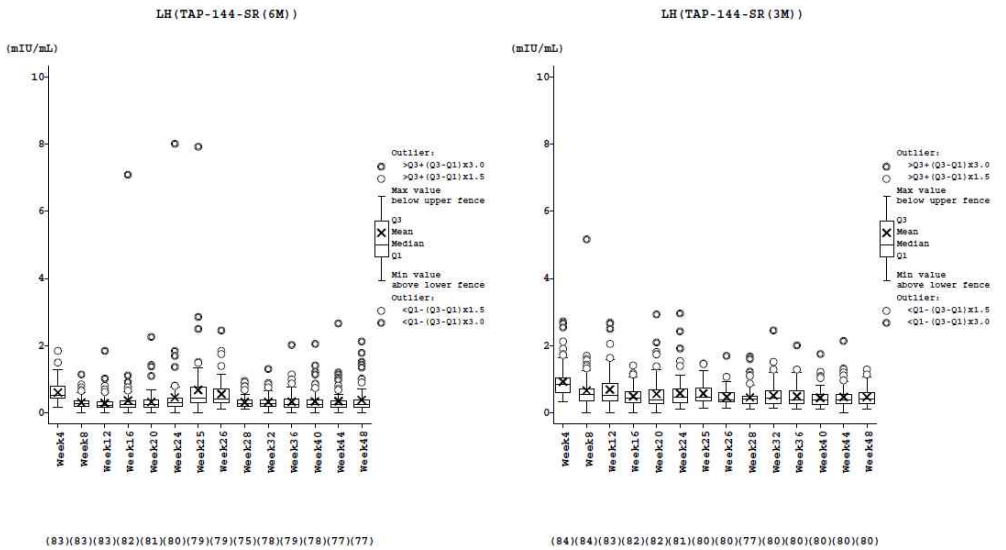
- 혈청 중 E2농도의 폐경기수준(≤30pg/mL)에 대한 억제율(투여 4주~48주 후)

표2.7.2.2-2 혈청 중 E2농도의 폐경기수준(≤30pg/mL)에 대한 억제율(투여 4주~48주 후)(FAS)

	TAP-144-SR(6M)군	TAP-144-SR(3M)군
대상증례수(명)	83	84
억제한 증례수(명)	81	81
억제율의 점추정값(%) (양측 95% 신뢰구간)	97.6(91.565, 99.707)	96.4(89.916, 99.257)
군간차(%)(TAP-144-SR(6M)군-TAP-144-SR(3M)군) (양측 95% 신뢰구간)	1.2(-5.241, 7.806)	

Source: 5.3.5.1-2(표11.4-1)

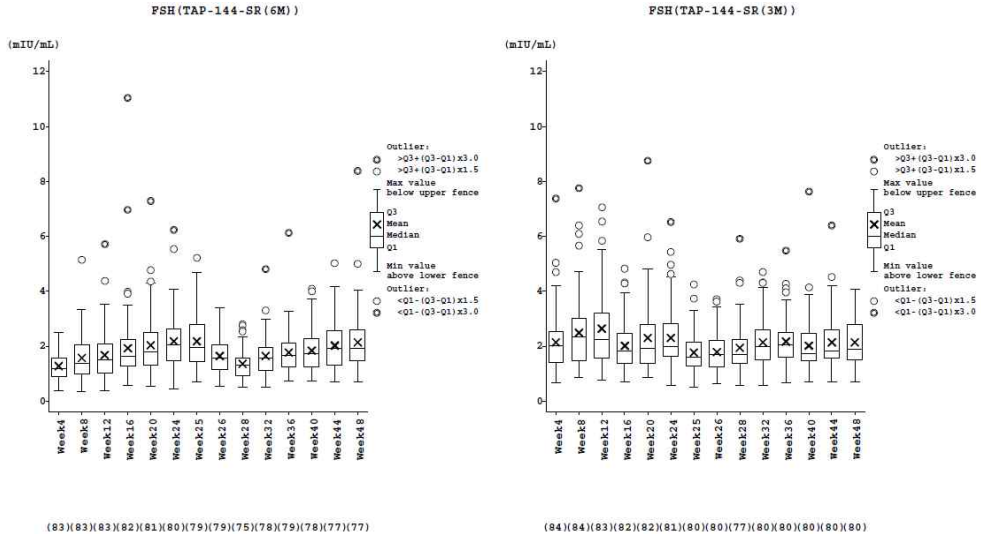
- 혈청 중 LH 농도



투여 4주 후의 혈청 중 LH 농도는 1mIU/mL(중앙값) 이하로 억제되었고, 이후 투여 48주 후까지 1mIU/mL 이하의 수준으로 유지되었다. 혈청 중 E2농도와 동일하게 투여 4주 후 시점에서 억제되었고, 효과는 투여 48주 후까지 지속되었으며 두 군간에서 차이는 거의 확인되지 않았다.

- 혈청 중 FSH 농도

투여 4주 후 혈청 중 FSH 농도는 2.5mIU/mL(중앙값) 이하로 억제되었고 이후 투여 48주 후까지 2.5mIU/mL 이하의 수준으로 유지되었다. 혈청 중 E2농도와 동일하게 투여 4주 후 시점에 억제되었고 효과는 투여 48주 후까지 지속되었으며 두 군간에서 차이는 거의 확인되지 않았다.



- DFS

투여 48주 후까지 어느 한 질환(재발, 이차암, 사망(원병사(death of cancer), 타병사(death of diseases)))을 발현한 증례는 2명[TAP-144-SR(6M)군: 1명, TAP-144-SR(3M)군: 1명]이었다. TAP-144-SR(6M)군의 1명은 Day 193(투여 27주 후)에 액와림프절에 재발이, 한편 TAP-144-SR(3M)군의 1명은 Day 22(투여 3주 후)에 자궁경부암 제0기(이차암)가 확인되었다. 투여 48주 후 무병생존율은 TAP-144-SR(6M)군이 98.8%(양측 95% 신뢰구간: 96.36~100.00), TAP-144-SR(3M)군이 98.8%(양측 95% 신뢰구간: 96.45~100.00)였다.

- 월경상황

표2.7.3.2-B-2 월경상황(FAS)

항목/평가시점/카테고리		TAP-144-SR(6M)군			TAP-144-SR(3M)군		
		증례수	월경 있음 (%)	월경 없음 (%)	증례수	월경 있음 (%)	월경 없음 (%)
분석대상 증례수		83			84		
월경상황	투여 전	83	32(38.6)	51(61.4)	84	30(35.7)	54(64.3)
	4주	83	49(59.0)	34(41.0)	84	42(50.0)	42(50.0)
	8주	83	1(1.2)	82(98.8)	84	0(0.0)	84(100.0)
	12주	83	0(0.0)	83(100.0)	83	0(0.0)	83(100.0)
	16주	82	0(0.0)	82(100.0)	82	0(0.0)	82(100.0)
	20주	81	0(0.0)	81(100.0)	82	0(0.0)	82(100.0)
	24주	80	0(0.0)	80(100.0)	81	0(0.0)	81(100.0)
	28주	80	0(0.0)	80(100.0)	80	0(0.0)	80(100.0)
	32주	78	0(0.0)	78(100.0)	80	0(0.0)	80(100.0)
	36주	79	0(0.0)	79(100.0)	80	0(0.0)	80(100.0)
	40주	78	0(0.0)	78(100.0)	80	0(0.0)	80(100.0)
	44주	77	0(0.0)	77(100.0)	80	0(0.0)	80(100.0)
	48주	77	0(0.0)	77(100.0)	80	0(0.0)	80(100.0)

Source: 5.3.5.1-2(표11.4-8)

③ 안전성

- 안전성 요약

표 2.7.4.2-B- 1 이상반응의 개요

	TAP-144-SR(6M) (N=83)		TAP-144-SR(3M) (N=84)	
	건수	례수	건수	례수
모든 사건	716	81(97.6)	707	82(97.6)
관련 있음	372	77(92.8)	363	80(95.2)
관련 없음	344	4(4.8)	344	2(2.4)
Grade 1	478	11(13.3)	522	15(17.9)
Grade 2	223	58(69.9)	172	54(64.3)
Grade 3	14	11(13.3)	13	13(15.5)
Grade 4	1	1(1.2)	0	0(0.0)
Grade 5	0	0(0.0)	0	0(0.0)
임상 시험용의약품 관련 저지가 투여중지인 이상반응	5	3(3.6)	3	3(3.6)
중대한 이상반응	2	2(2.4)	5	5(6.0)
관련 있음	2	2(2.4)	0	0(0.0)
관련 없음	0	0(0.0)	5	5(6.0)
임상 시험용의약품 관련 저지가 투여중지인 이상반응	1	1(1.2)	0	0(0.0)
사망	0	0(0.0)	0	0(0.0)

임상 시험용의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 이상반응의 발현빈도는, TAP-144-SR(6M) 군에서 92.8%(77/83례), TAP-144-SR(3M)군에서 95.2%(80/84례)였다. 임상 시험용의약품과의 인과 관계를 부정할 수 없는 이상반응의 발현빈도 중, 모든 투여군에서 10% 이상으로 발현된 이상반응 은, TAP-144-SR(6M)군 및 TAP-144-SR(3M)군의 순으로 각각, 화끈거림 48.2%(40/83례), 52.4%(44/84 례), 주사부위 경결 42.2%(35/83례), 38.1%(32/84례), 주사부위 동통 27.7%(23/83례), 28.6%(24/84례), 백혈구 수 감소 18.1%(15/83례), 16.7%(14/84례), 주사부위 홍반 15.7%(13/83례), 8.3%(7/84례), 관절통 13.3%(11/83례), 11.9%(10/84례), γ-글루타밀트랜스퍼라제 증가 3.6%(3/83례), 11.9%(10/84례), 권태감 10.8%(9/83례), 9.5%(8/84례), 근골격 경직 10.8%(9/83례), 8.3%(7/84례), 다한증 10.8%(9/83례), 7.1% (6/84례), 두통 10.8%(9/83례), 4.8%(4/84례)였다.

두 투여군간의 발현빈도에 5% 이상의 차이가 나타난 임상 시험용의약품과의 인과관계를 부정할 수 없는 이상반응은, 주사부위 홍반, 두통, γ-글루타밀트랜스퍼라제 증가 및 동계였으며, 주사부

위 홍반, 두통 및 동계는, TAP-144-SR(6M)군에서 많이 나타났다. 대부분의 이상반응 중증도는

Grade 1 또는 Grade 2였으며, Grade 3의 이상반응은 TAP-144-SR(3M)군에서 γ-글루타밀트랜스퍼라제 증가가 3례에 나타났다(증례번호: 2205-001, 2205-002, 2214-008).

- 치료중단 및 용량조절

임상 시험용의약품의 투여중지에 이르게 된 이상반응의 발현빈도는, TAP-144-SR(6M)군에서 3.6%(3/83례), TAP-144-SR(3M)군에서 3.6%(3/84례)였다. 그 내역은, TAP-144-SR(6M)군에서, 관절

경직, 폐경기증상 및 피부건조(1례 3건), 간기능검사 이상(1례) 및 간질성폐질환(1례), TAP-144-SR (3M)군에서는, 간기능이상, 방사선성 폐장염 및 γ-글루타밀트랜스퍼라제 증가가 각각 1례였다. 이 중, 임상 시험용의약품과의 인과관계를 부정할 수 없으며 임상 시험용의약품 투여중지에 이르게 된 이상반응은, TAP-144-SR(6M)군에서 3례(관절경직, 폐경기증상 및 피부건조 1례, 간기능검사 이상 1례, 간질성폐질환 1례), TAP-144-SR(3M)군에서 2례(방사선성 폐장염 1례, γ-글루타밀트랜스퍼라제 1례)였다.

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

• 에스트로겐 기준 30pg/ml의 타당성

- 중요한 것은 leuprolide 비롯한 GnRH agonist를 사용하였을 때 폐경과 같은 상황을 만들 수 있는지 여부이다.
- 폐경의 정의에 해당하는 estradiol level과 같은 수준을 만들 수 있으면 용인가능

1) 우리나라 폐경의 기준 (항암치료 시행하는 유방암 환자 기준)

(가) 50세 이상의 폐경 여성 (마지막 월경일로부터 1년 이상 생리가 없는 경우)

(나) 50세 미만의 여성 중 다음 중 한가지 이상을 만족하는 경우

① 항암치료 전 1년 이상 무월경인 경우

② 무월경 기간이 1년 이내인 경우와 자궁적출술 상태의 여성은 항암치료 전 3-6개월 이상 간격을 두고 시행한 혈중 FSH농도가 30~40 mIU/ml 이상인 경우

③ 항암치료 전 혈중 FSH 농도가 30~40 mIU/ml 이하인 여성에서 항암요법 종료 이후 또는 난소 방사선요법 시행 이후 또는 항에스트로겐 투여 중 3-6개월 이상 간격을 두고 시행한 혈중 FSH 농도가 연속하여 30~40 mIU/ml 이상인 경우

④ 양측 난소절제술에 의한 인공 폐경인 경우

** estradiol 농도는 딱히 명시되어 있지 않지만 일반적으로 폐경시 estradiol <30 pg/ml임

2) 과거 유방암환자 대상 leuprolide 투여하였던 대규모 연구에서도 estradiol suppression threshold를 30 pg/ml 로 잡았던 경우가 있음 (TABLE study. J Clin Oncol 25:2509-2515, 2007)

- 최근들어 연구자들이 ovarian suppression의 기준을 점점 더 낮게 설정하여 연구를 진행하고 있고 complete suppression 이 고위험군, 젊은 유방암 환자에서 더 예후를 좋게한다는 근거들이 나오고 있으나 이미 진행된 연구라면 위의 두가지 근거로 estradiol 30pg/ml를 기준으로 삼아도 문제가 없을 것으로 판단한다.

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과	1. 전립선암 2. 폐경 전 유방암	1. 진행성 전립선암 2. 폐경 전 유방암	
용법용량	보통 성인에는 24주 1회 류프로렐린아세트산염으로서 22.5 mg을 피하주사한다.		

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 일본 허가 : 2015.11

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	**루프린디피에스주22.5밀리그램(류프로렐린아세트산염)**	**루크린데포주3.75밀리그램(류프로렐린아세트산염)**	**루크린주(류프로렐린아세트산염)**	**루크린데포주11.25밀리그램(류프로렐린아세트산염)**	**루크린데포피디에스주11.25밀리그램(류프로렐린아세트산염)**	**엘리가드주22.5밀리그램(류프로렐린아세트산염)**	**루크린데포피디에스주30밀리그램(류프로렐린아세트산염)**
	한국다케다제약(주)	한국애브비(주)	한국애브비(주)	한국애브비(주)	한국애브비(주)	한올바이오파마(주)	한국애브비(주)
	품목허가 신청	1994-01-26	1994-10-07	2002-01-17	2005-07-29	2007-08-27	2010-11-22
주성분	1프리필드시린지 중 류프로렐린**아세트산염 22.5mg**	1 바이알 중 류프로렐린아세트산염 3.75mg (류프로렐린으로서 3.57mg)	1 바이알 중 류프로렐린아세트산염 14.0mg	1 바이알 중 류프로렐린아세트산염 11.25mg (류프로렐린으로서 10.72mg)	1 프리필드 듀얼-챔버 시린지 중 - 앞챔버(분말부분) 130mg 중 류프로렐린아세트산염 11.25mg (류프로렐린으로서 10.72mg)	1 시린지 B(29.2mg) 중 류프로렐린아세트산염 29.2mg [시린지 A와 B(375mg) 중 실제 전달량으로서 22.5mg]	1 프리필드 듀얼-챔버 시린지 중 -앞챔버(분말 부분)352.9mg 중 류프로렐린**아세트산염 30mg** (류프로렐린으로서 28.58mg)
효능효과	1. 전립선암 2. 폐경 전 유방암	1. 자궁내막증 2. 과다월경, 하복통, 요통 및 빈혈 등을 수반한 자궁근종에서 근종핵의 축소 및 증상의 개선 3. 전립선암 4. 폐경전 유방암 5. 중추성 사춘기조발증	1. 진행성 전립선암 2. 고환절제술 적용이 곤란하거나 에스트로겐 투여로 효과가 없는 전립선암 3. 생식샘자극호르몬 (hMG, hCG, FSH)과 병행하여 체외수정을 위한 배란유도	1. 자궁내막증 2. 자궁근종 3. 진행성 전립선암	1. 자궁내막증 2. 과다월경, 하복통, 요통 및 빈혈 등을 수반한 자궁근종에서 근종핵의 축소 및 증상의 개선 (이 제제는 체중이 무거운 환자, 자궁종대가 고도인 환자에 한함.) 3. 진행성 전립선암 4. 폐경전 유방암	1. 자궁내막증 2. 과다월경, 하복통, 요통 및 빈혈 등을 수반한 자궁근종에서 근종핵의 축소 및 증상의 개선(이 제제는 체중이 무거운 환자, 자궁종대가 고도인 환자에 한함) 3. 전립선암 4. 폐경전 유방암	진행성 전립선암
용법용량	보통 성인에는 **24주 1회** 류프로렐린아세트산염으로서 22.5 mg을 피하주사한다.	1. ~2. (생략) 3. 전립선암, 폐경전 유방암 : 보통 성인에는 4주 1회 류프로렐린아세트산염으로서 3.75 mg을 피하주사한다. 4. (생략)	1. 전립선암 : 보통 류프로렐린아세트산염으로서 1일 1회 1 mg(0.2 mL)을 피하주사한다. 2. 배란유도 : (생략)	1. ~2. (생략) 3. 진행성 전립선암 : 보통 성인에는 12주 1회 류프로렐린아세트산염으로서 11.25 mg을 피하주사한다.	1. 자궁내막증 (생략) 2. 진행성 전립선암, 폐경전 유방암 : 보통 성인에는 12주 1회 류프로렐린아세트산염으로서 11.25 mg을 피하주사한다. 3. 자궁근종(생략)	1. 자궁내막증 : (생략) 2. 자궁근종 : (생략) 3. 전립선암, 폐경전 유방암 : 보통 성인에는 **4주 1회** 류프로렐린아세트산염으로서 3.75 mg을 피하주사한다.	**6개월마다 1회** 류프로렐린아세트산염으로서 30mg을 피하주사한다.
성상		현탁용 앰플과 백색의 분말동결건조물이 충진된 바이알	무색 투명한 바이알에 든 무색의 멸균주사액	백색분말이 든 무색 바이알 및 무색투명한 액이 든 무색 앰플	앞쪽 챔버에는 백색분말, 뒤쪽 챔버에는 무색투명한 액이 충진되어 있는 주사침이 부착된 1회용 프리필드 듀얼-챔버 시린지	흰색의 분말동결건조제제가 든 분말부 본체와 무색투명한 액이 든 액체부로 이루어졌으며 주사침이 장착된 유리재질의 듀얼프리필드 시린지 주사제이	앞쪽 챔버에는 백색분말, 뒤쪽 챔버에는 무색투명한 액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 1회용 프리필드 듀얼-챔버 시린지

						다. 분말부에 액체부 전량을 이동시켜 녹일 때 흰색의 현탁액이다.	
비고	주사침 -의료기기 검토 필요						첨부물- 주사침

<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)