안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

허가일: 2013년 6월 21일

담당자	연구관	과 장
송현	백경민	최영주

①회 사 명	㈜글락소스미스클라인	②문서번호	20110145661 (120밀리그램) 20110145476 (400밀리그램) (접수일 : 2011.12.22.)
③제 품 명	벤리스타주120밀리그램(벨리무맙) (단클론항체, 유전자재조합) 벤리스타주400밀리그램(벨리무맙) (단클론항체, 유전자재조합)	④구분	의약품, 전문/수입, 142
⑤원료약품분량 (주성분)	1 바이알 중 (120 mg/vial), 벨리무맙(숙주 : NS0 세포) 120 mg 1 바이알 중 (400 mg/vial), 벨리무맙(숙주 : NS0 세포) 400 mg		
⑥성 상	흰색 내지 흰색에 가까운 동결건조 덩어리가 무색 투명한 유리바이알에 든 쓸 때 녹여 쓰는 주사제. 재구성 후에는 유백색광을 내는 무색~연한 노란색의 액이다.		
⑦신청 효능·효과	표준요법으로 치료중인 자가 항체 양성인 활동성 전신홍반루푸스 성인 환자의 치료		
⑧신청 용법·용량	**투여 계획** 이 약은 정맥 내 연속주입으로만 투여되어야 하며 투여 전 조제 및 희석해야 한다. 정맥 내 단회주입(IV push 또는 IV bolus)으로 투여해서는 안된다. 권장 용량은 10mg/kg이며 초기 3회 투여는 2주 간격으로 투여하고 그 이후에는 4주 간격으로 투여한다. 정맥 내 연속주입용으로 조제, 희석하고 1시간에 걸쳐 투여한다. 환자에서 주입 반응이 나타난다면 주입 속도를 늦추거나 투여를 중단할 수 있다. 환자가 심각한 과민 반응을 경험한다면 즉시 주입을 중지해야 한다. **전처치** 이 약의 투여 전에 주입반응과 과민반응의 예방을 위해 전처치를 고려해야 한다.		

용액의 조제

이 약은 정맥 내 연속주입용으로 1회용 바이알에 든 건조분말로서 제공되며 무균 조건에서 아래와 같이 조제 및 희석되어야 한다.

조제 방법

1. 냉장고에서 이 약을 꺼내 바이알이 실온이 되도록 10~15분간 방치한다.
2. 이 약 분말을 멸균 주사용수로 아래와 같이 혼합할 때 조제 용액은 벨리무맙 80mg/mL의 농도가 된다.
   - 120mg 바이알을 멸균 주사용수 1.5mL와 혼합한다.
   - 400mg 바이알을 멸균 주사용수 4.8mL와 혼합한다.
3. 거품의 발생을 최소화하기 위해 멸균 주사용수를 바이알의 옆면으로 흘려 혼합하고 60초간 바이알은 부드럽게 돌려준다. 용해될 때까지 5분마다 60초간 바이알을 부드럽게 돌려 섞고 조제하는 동안 실온으로 방치한다. 흔들어 섞지 않는다. 일반적으로 조제는 멸균 주사용수를 첨가 후 10~15분 이내에 완료되지만 30분까지 소요될 수 있다. 조제 용액은 차광하여 보관한다.
4. 이 약을 조제하기 위해 조제기기를 이용하는 경우 500rpm을 초과해서는 안되며 바이알을 30분 이상 돌려서는 안된다.
5. 조제가 완료되면 용액은 유백색광을 띠는 무색 또는 연한 노란색으로 입자가 보이지 않아야 한다. 그러나 작은 공기 방울이 나타날 수 있으며 이는 허용될 수 있다.

희석 방법

6. 포도당 주사용액은 이 약과 배합될 수 없다. 조제된 용액은 정맥 내 연속주입을 위해 0.9% 생리식염수 250mL로 희석하여야 한다. 생리식염수 250mL 주입백 또는 병에서 환자의 투여 용량으로 필요한 이 약의 조제 용액의 용량에 상응하는 양 만큼의 생리식염수를 버린 후 조제 용액의 필요량을 주입백 또는 병에 첨가한다. 용액을 혼합하기 위해 주입백 또는 병을 부드럽게 거꾸로 한다. 바이알에 남아있는 용액은 버려야 한다.
7. 투여 이전에 조제 용액 중 미립자 및 변색을 육안으로 관찰한다. 미립자 및 변색이 확인되면 용액을 버린다.
8. 조제 용액을 즉시 사용하지 않는다면 차광하여 2~8℃에서 냉장 보관한다. 생리식염수로 희석된 이 약의 용액은 2~8℃에서 냉장 보관하거나 실온 보관한다.

   이 약의 조제부터 주입 완료까지의 총 시간은 8시간을 초과해서는 안된다.
9. 이 약과 폴리염화비닐 또는 폴리올레핀 백과의 부적합성은 관찰되지 않았다.

투여 방법

	1. 이 약의 희석 용액은 정맥 내 연속주입용으로만 1시간에 걸쳐 투여되어야 한다. 2. 이 약은 아나필락시스를 처치할 준비가 된 전문가에 의해 투여되어야 한다. 3. 이 약은 다른 약물을 투여중인 동일한 정맥라인으로 동시 주입해서는 안된다. 다른 약물과 이 약의 병용 투여를 평가하기 위한 물리적 또는 생화학적 적합성 연구는 실시되지 않았다.
⑨신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 냉장(2-8℃) 차광보관 , 제조일로부터 48개월
⑩기원 및 개발 경위	전신홍반루푸스(SLE) 치료를 위해 부작용 또는 독성이 적게 나타나 표준요법으로 안전하게 투여할 수 있고 질병 활성도 감소시켜 악화를 감소시키고 조직 손상을 지연시키며 스테로이드 제제의 투여를 최소화할 수 있는 새로운 치료제 필요
⑪약리작용기전	B세포 생존 인자(survival factor)인 가용성 BLyS가 B세포 상의 그 수용체에 결합하는 것을 차단하는 B 림프구 자극제 (BLyS) 특이적 저해제
⑫국내외사용현황	미국 2011.3.9 품목허가 유럽 2011.7.13 품목허가
⑬관련조항	생물학적제제 등의 품목·허가 심사규정 (식품의약품안전처 고시 제2013-21호, 2013.04.05)
⑭검토결과	시정 적합
붙임 1. 시정사항 2. 안전성유효성 검토요약 보고서	

(붙임 1) 시정사항

- 벤리스타주120밀리그램(벨리무맙)(단클론항체, 유전자재조합), 벤리스타주400밀리그램(벨리무맙)(단클론항체, 유전자재조합), ㈜글락소스미스클라인

□ 효능·효과

표준요법으로 치료 중인 자가 항체 양성인 활동성 전신홍반루푸스 성인 환자의 치료

□ 용법·용량

이 약의 권장 용량은 10mg/kg이며 초기 3회 투여는 2주 간격으로 투여하고 그 이후에는 4주 간격으로 투여한다. 정맥 내 연속주입용으로 조제, 희석하고 1시간에 걸쳐 투여한다.
주입 반응 및 과민 반응을 예방하기 위한 전처치를 고려해야 한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 감염

이 약을 포함한 면역억제제를 투여 받은 환자들에서 심각하고 때로는 치명적일 수 있는 감염이 보고되고 있다. 활동성 감염이 있는 환자들에서는 이 약 치료를 개시하지 않도록 한다. 환자에게 중대한 감염이 나타난 경우에는 감염이 통제될 때까지 이 약의 투여를 중단하도록 한다. 신속한 평가와 적절한 치료가 이루어지기 위하여, 감염을 암시하는 특정 증상이 나타날 때에는 즉시 의료 전문가에게 연락하도록 환자들을 지도한다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

이 약의 성분에 대하여 아나필락시스의 기왕력이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이 약은 다음 환자군에서 연구된 적이 없으며, 치료의 이득과 위험을 고려하여 투여 결정을 해야 한다.

- 중증의 활성 중추신경계 전신홍반루푸스
- 중증의 활성 루푸스 신염
- HIV
- B형 또는 C형 간염의 병력 또는 최근 감염
- 저감마글로불린혈증(IgG <400 mg/dl) 또는 IgA 결핍(IgA<10mg/dl)
- 주요 장기 이식 또는 조혈모세포골수 이식 또는 신장 이식의 병력

4. 이상반응

1) 임상시험 경험

총 2,133명의 환자를 대상으로 한 3건의 대조임상시험에서, 표준 요법과 함께 위약을 투여한 경우와

비교하여 표준 요법과 함께 이 약을 투여했을 경우에 대한 결과가 아래에 기술되어 있다. 환자들은 정맥 내 연속주입으로 0일, 14일, 28일째와 이후 매 28일마다 1시간에 걸쳐 이 약 1 mg/kg (N=673), 4 mg/kg (N=111) 10 mg/kg (N=674), 또는 위약 (N=675)을 투여 받았다.
두 건의 임상시험에서는 48주 동안, 다른 한 건의 임상시험에서는 72주 동안 이 약을 투여하였다. 이 약 투여 시 명백하게 용량 의존적으로 증가를 보이는 주요 이상반응은 없었기 때문에, 아래에 요약된 안전성 자료는 용량이 표시되지 않는 한 3개의 용량을 모두 통합하여 표기하였다.
모집단의 평균 연령은 39세(18-75세)이며, 여성이 94%, 백인은 52%였다. 임상시험에서, 위약 투여군의 92% 및 이 약 투여군의 93%에서 이상반응이 보고되었다.
가장 흔한 중대한 이상반응은 중증의 감염이었다(이 약 투여군의 6.0%, 위약 투여군의 5.2%).
임상시험에서 환자들의 5% 이상에서 발생한, 가장 흔하게 보고된 이상반응은 구역, 설사, 발열, 비인두염, 기관지염, 불면증, 사지 통증, 우울증, 편두통, 인두염이었다.
대조 임상시험 중 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 피험자의 비율은 이 약 투여군의 6.2%, 위약 투여군의 7.1%이었다. 투여 중단을 초래한 가장 흔한 이상반응은(이 약 또는 위약 투여군의 1% 이상에서 나타난) 주입반응(이 약 1.6%, 위약 0.9%), 루푸스 신염 (이 약 0.7%, 위약 1.2%), 감염(이 약 0.7%, 위약 1.0%)이었다.

52주 이상 노출된 472명을 포함하는 전신홍반루푸스 환자 674명이 참여한 3건의 임상시험 중 이 약 10 mg/kg의 노출에 따른 안전성 자료는 아래와 같다. 제시된 안전성 자료 중 일부 피험자의 경우, 52주 이후의 자료를 포함한다.

대다수의 피험자는 전신홍반루푸스에 대하여 다음의 병용 치료 중 1가지 이상을 함께 투여 받고 있었다: 면역조절제, 항말라리아제, 비스테로이드성항염증제(NSAID)이상반응은 이 약 투여군의 93% 및 위약 투여군의 92%에서 보고되었다. 가장 자주 보고된 이상반응은 (전신홍반루푸스에 대하여 이 약 + 표준 요법 투여를 받은 피험자의 10% 이상, 위약보다 1% 이상 높은 발생률) 오심, 설사, 및 발열이었다. 이상반응으로 인해 치료를 중단한 환자의 비율은 이 약 및 위약 투여군 모두에서 7%였다.

이상반응 요약표

이 약 10 mg/kg을 투여했을 때 발생한 이상반응을 MedDRA 기관계 분류 및 발생 빈도에 따라 정리하였다. 사용된 빈도 범주는 다음과 같다:

매우 흔함	≥ 1/10
흔함	≥ 1/100에서 <1/10
흔하지 않음	≥ 1/1000에서 <1/100

각각의 빈도 군에서, 중대함이 높은 순서로 나타내었다.

기관계 분류	빈도	이상반응
감염	매우 흔함	세균 감염, 예, 기관지염, 방광염
	흔함	바이러스성 위장염, 인두염, 코인두염
혈액 및 림프계 장애	흔함	백혈구 감소증
면역계 장애	흔함	과민 반응*
	흔하지 않음	아나필락시스 반응, 혈관 부종
정신 질환	흔함	우울증, 불면증
신경계 장애	흔함	편두통

위장 장애	매우 흔함	설사, 오심
피부 및 피하 조직 장애	흔하지 않음	두드러기, 발진
근골격 및 결합조직 장애	흔함	사지통
전신 장애 및 투여 부위 상태	흔함	주입-관련 반응*, 발열

*'과민반응'은 아나필락시스를 포함하는 용어의 통칭이며, 저혈압, 혈관부종, 두드러기 또는 기타 발진, 소양증 및 호흡곤란 등을 포함하는 다양한 증상으로 발현될 수 있다. '주입-관련 반응'은 용어의 통칭이며 서맥, 근육통, 두통, 발진, 두드러기, 발열, 저혈압, 고혈압, 어지러움 및 관절통 등의 다양한 증상으로 발현될 수 있다. 징후 및 증상이 중복되기 때문에, 과민 반응과 주입 반응을 모든 사례에서 구별할 수는 없다.

2) 사망

임상시험 기간 동안 위약보다 이 약 투여군에서 더 많은 사망이 보고되었다. 3건의 임상시험에서 2133명의 환자 중 총 14건의 사망이 위약 대조, 이중 맹검 투여 기간 동안 발생하였다.; 위약 투여군 3/675(0.4%), 이 약 1 mg/Kg군 5/673(0.7%), 이 약 4 mg/Kg군 0/111(0%), 이 약 10 mg/Kg군 6/674(0.9%). 사망의 뚜렷한 주요 원인은 없었으며 감염, 심혈관계 질환, 자살과 같은 원인들을 포함하였다.

3) 심각한 감염

심각하고, 때때로 치명적인 감염이 이 약을 포함한 면역 억제제를 투여 받은 환자에서 보고되었다. 전문가들은 만성 감염을 나타내는 환자에서 이 약의 사용을 고려할 때 주의해야 한다. 만성 감염을 치료 중인 환자는 이 약의 투여를 시작해서는 안 된다. 이 약을 투여하는 동안 새로운 감염이 나타났을 경우 이 약의 투여 중단을 고려하고 환자를 면밀히 모니터링 해야 한다.

대조 임상시험에서 감염의 전반적인 빈도는 위약 환자에서 67%에 비하여 이 약 투여 환자에서 71%였다. 가장 빈번한 감염(이 약 투여 환자의 > 5% 에서 나타난)은 상기도 감염, 요로감염, 비인두염, 부비동염, 기관지염, 인플루엔자였다. 중증 감염은 이 약 투여군의 6.0%, 위약 투여군의 5.2%에서 나타났다. 가장 빈번한 중증 감염은 폐렴, 요로감염, 봉와직염, 기관지염이었다. 투여 중단을 초래한 감염은 이 약 투여군의 0.7%, 위약 투여군의 1.0%에서 나타났다. 사망을 초래한 감염은 이 약 투여군의 0.3%(4/1458), 위약 투여군의 0.1%(1/675)에서 나타났다.

4) 악성 종양

악성 종양의 진행에 대하여 이 약 투여의 영향은 알려지지 않았다. 대조 임상시험에서 악성 종양(비흑색종 피부암 포함)이 이 약 투여군의 0.4%, 위약 투여군의 0.4%에서 보고되었다. 대조 임상시험에서 비흑색종 피부암을 제외한 악성 종양(비흑색종 피부암 포함)이 이 약 투여군의 0.2%(3/1458), 위약 투여군의 0.3%(2/675)에서 각각 보고되었다. 다른 면역 조절제와 마찬가지로 이 약의 작용기전은 악성 종양의 진행에 대한 위험성을 증가시킬 수 있다.

5) 아나필락시스를 포함한 과민반응

아나필락시스 및 사망을 포함한 과민반응이 이 약 투여 후 보고되었고, 급성 과민반응의 발생의 지연이 관찰되었다. 제한된 자료에 따르면, 복합적인 약물 알레르기 또는 중대한 과민반응의 병력이 있는 환자에서 위험성이 증가할 수 있다. 대조 임상시험에서 과민 반응(주입 당일에 발생)이 이 약

투여군의 13%(191/1458), 위약 투여군의 11%(76/675)에서 관찰되었다. 아나필락시스는 이 약 투여군의 0.6%(9/1458), 위약 투여군의 0.4%(3/675)에서 관찰되었다. 임상 소견은 저혈압, 혈관 부종, 두드러기 또는 기타 발진, 소양증, 호흡곤란을 포함하였다. 과민반응과 주입반응의 징후 및 증상은 중복되기 때문에 서로 구별하는 것은 불가능하였다. 일부 환자(13%)들은 전처치를 시행하였으며 이는 과민반응을 완화시키거나 은폐할 수 있다. 그러나 전처치 과민반응의 빈도 또는 중증도를 약화시키는지를 판단하기 위한 증거는 불충분하다. 이 약은 아나필락시스를 처치할 수 있도록 준비된 전문가에 의해 투여되어야 한다. 심각한 반응의 경우 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 약물요법이 투여되어야 한다. 환자는 이 약 투여 이후 적절한 시기동안 모니터링 되어야 한다. 환자는 과민 반응의 징후와 증상을 인지하고 과민반응이 발생 시 즉각적인 치료를 받도록 교육되어야 한다. 또한, 지연형(비-급성) 과민반응이 관찰되었으며, 발진, 오심, 피로, 근육통, 두통 및 안면 부종과 같은 증상을 포함하였다.

6) 주입 반응

대조 임상시험에서, 주입과 관련된 이상반응(주입 당일에 발생)이 이 약 투여군의 17%(251/1458), 위약 투여군의 15%(99/675)에서 보고되었다. 심각한 주입 반응(과민반응 제외)은 이 약 투여군의 0.5%, 위약 투여군의 0.4%에서 보고되었으며 서맥, 근육통, 두통, 발진, 두드러기, 저혈압을 포함하였다. 가장 흔한 주입 반응(이 약 투여군의 3% 이상에서 발생)은 두통, 구역, 피부 반응이었다. 과민 반응과 주입 반응의 징후 및 증상은 중복되기 때문에 서로 구별하는 것은 불가능하였다. 일부 환자(13%)들은 전처치를 시행하였으며 이는 주입 반응을 완화시키거나 은폐할 수 있다. 그러나 전처치 주입반응의 빈도 또는 중증도를 약화시키는지를 판단하기 위한 증거는 불충분하다. 이 약은 주입반응을 처치할 수 있도록 준비된 전문가에 의해 투여되어야 한다. 환자에서 주입 반응이 나타난다면 주입 속도를 늦추거나 투여를 중단할 수 있다. 전문가는 주입반응으로 나타날 수 있는 과민반응의 위험성을 인지하고 환자를 주의 깊게 관찰하여야 한다.

7) 우울증

대조 임상시험에서, 정신질환 사례는 위약 투여군(12%)보다 이 약 투여군(16%)에서 더 자주 보고되었고, 주로 우울증 관련 사례(이 약 6.3% 및 위약 4.7%), 불면증(이 약 6.0% 및 위약 5.3%), 불안(이 약 3.9% 및 위약 2.8%)과 관련 있었다. 심각한 정신질환 사례는 이 약 투여군의 0.8%(1 mg/kg, 10 mg/kg군에서 각각 0.6%, 12.%), 위약 투여군의 0.4%에서 보고되었다. 심각한 우울증은 이 약 투여군의 0.4%(6/1458), 위약 투여군의 0.1%(1/675)에서 보고되었다. 이 약 투여군에서 2건의 자살(0.1%)이 보고되었다. 심각한 우울증 또는 자살행동이 보고된 환자들의 대부분은 과거에 우울증 또는 다른 심각한 정신장애의 기왕력이 있으며, 대부분은 향정신성 약물을 투여 받고 있었다. 이 약의 투여가 이러한 사례들의 위험성 증가와 관련 있는지는 알려져 있지 않다.

이 약을 투여 받는 환자가 우울증, 자살생각 또는 다른 감정 변화를 새로 경험하거나 이러한 증상의 악화를 경험한다면 전문가와 상의하도록 지도해야 한다.

8) 면역원성

두 건의 임상시험에서 이 약에 대한 항체가 10 mg/kg을 투여한 환자 563명 중 4명(0.7%), 1 mg/kg을 투여한 환자 559명 중 27명(4.8%)에서 검출되었다. 10 mg/kg 투여군에서 보고된 빈도는 높은 약물 농도의 존재 하에서 더 낮은 검출 감도로 인해 실제의 빈도보다 과소 평가되었을 것이다. 중화항체는 이 약 1mg/kg을 투여한 3명의 환자에서 검출되었다. 이 약에 대한 항체를 가진 3

명의 환자는 구역, 홍반성 발진, 소양증, 안검 부종, 두통, 호흡곤란과 같은 경증의 주입 반응을 경험하였으며 이 중 생명을 위협하는 반응은 없었다. 이 약에 대한 항체의 임상적인 관련성은 알려지지 않았다.

위 자료들은 특정 분석에서 벨리무맙에 대한 항체 시험결과가 양성인 환자들의 비율을 반영한다. 분석에서 항체 양성으로 관찰된 빈도는 분석 감도 및 특이성, 분석 방법, 검체 취급방법, 검체 수집 시기, 병용약물, 내재 질환 등의 요인들에 의해 크게 좌우된다. 이러한 이유로 다른 제품에 대한 항체 빈도와 벨리무맙 항체 빈도의 비교는 잘못 해석될 수 있다.

9) 시판 후 조사

시판 후 아래 이상반응이 확인되었으며, 이는 불특정한 인구에서 자발적으로 보고되었으므로, 발현 빈도나 이 약과의 인과관계의 평가가 항상 신뢰할 수 있는 것은 아니다.

* 치명적 아나필락시스

5. 일반적 주의

1) 예방접종

임상적 안전성이 확립되어 있지 않으므로, 생백신을 이 약과 동시 투여하거나 이 약 투여 전 30일 이내에 투여해서는 안 된다. 생백신을 투여 받은 환자에서 이 약 투여 환자로의 감염의 이차 전이 또는 새로운 예방접종에 대한 이 약의 영향에 관한 이용 가능한 자료는 없다. 이 약의 작용기전으로 인해 이 약은 예방접종의 반응을 간섭할 수 있다.

2) 다른 생물학적 제제 요법 또는 정맥 내 투여용 시클로포스파미드의 병용

B-세포 표적 치료를 포함한 다른 생물학적 제제 요법 또는 정맥 내 투여용 시클로포스파미드와 이 약의 병용은 연구되지 않았다. 따라서, 이 약과 생물학적 제제 요법 또는 정맥 내 투여용 시클로포스파미드와의 병용은 권장되지 않는다.

3) 이 약 투여 6개월 후에도 질환 조절에 대한 개선이 이루어지지 않은 연장 투여에 대한 자료가 충분하지 않으므로 투여 지속 여부에 대한 유익성을 고려해야 한다.

6. 상호작용

이 약에 대한 공식적인 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 전신홍반루푸스 환자의 임상시험에서, 이 약은 코르티코스테로이드, 항말라리아약, 면역조절제, 면역억제제(아자치오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 포함), 안지오텐신 계열 항고혈압제, HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴 계열), 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)를 포함하는 다른 약물과 병용 투여되었고, 벨리무맙의 약동학에 이러한 병용약물의 임상적으로 유의한 영향의 증거는 없었다. 다른 약물의 약동학에 대한 이 약의 영향은 평가되지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부를 대상으로 이 약을 사용하여 실시한 적절하고, 잘 통제된 임상 시험은 없다. 이 약을 포함하여 면역글로불린G(IgG) 항체는 태반을 통과할 수 있다. 동물 생식발생독성시험이 사람에서의 반응을 항상 예측할 수는 없기 때문에, 임신 기간 동안 이 약은 임부에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 투여해야 한다. 임신의 가능성이 있는 여성은 이 약의 투여 기간 및 최종 투여 후 최소 4개월 동안 적절한 피임을 시행해야 한다.

임신한 사이노몰거스 원숭이에게 임신 20일부터 150일까지 매 2주 마다 이 약 0 mg/kg, 5 mg/kg, 150 mg/kg의 용량(고용량은 예측된 최대 사람 노출의 약 9배 용량)을 정맥 내 연속주입으로 투여한 비임상 생식발생독성시험이 수행되었다. 이 약은 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 시험된 조건하에서 이 약은 직접적 또는 간접적인 최기형성과 관련이 없었다. 태자 사망은 0 mg/kg, 5 mg/kg, 150 mg/kg 군에서 임신한 암컷의 각각 14%, 24%, 15%로 관찰되었고, 젖먹이 쥐의 사망은 0%, 8%, 5%의 빈도로 발생하였다. 태자 및 젖먹이 쥐의 사망 원인은 알려지지 않았다. 이러한 소견의 사람에 대한 연관성은 알려지지 않았다. 기타 투여 관련 소견들은 어미와 젖먹이 모두에서 예측된 가역적인 B 세포의 감소 및 젖먹이 원숭이에서의 IgM의 가역적인 감소에 한정되었다. 이 약을 투여 중지한 뒤 어미 원숭이는 분만 후 약 1년째 그리고 젖먹이 원숭이는 3개월째에 B-세포 수가 회복되었다. 자궁 내에서 이 약에 노출된 젖먹이 원숭이의 IgM 수치는 6개월째에 회복되었다.

2) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지 또는 섭취 후 전신으로 흡수되는지 여부는 알려져 있지 않다. 그러나 이 약은 사이노몰거스 원숭이에서 유즙으로 분비되었다. 모체 항체가 모유로 분비되기 때문에, 수유 중지 또는 약물의 투여 중단은 유아에 대한 모유 수유의 중요성 및 수유부에 대한 약물의 중요성을 고려하여 결정되어야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에 포함된 65세 이상인 환자의 수가 충분치 않아서 고령자에 대한 반응 차이를 평가할 수 없었다. 고령자에게 이 약을 투여 시 주의해야 한다.

10. 과량 투여

이 약의 과량투여에 대한 임상적 경험은 없다. 20 mg/kg까지의 2회 용량을 사람에게 정맥 내 연속주입 하였을 때 1 mg/kg, 4 mg/kg, 10 mg/kg의 용량과 비교하여, 이상반응의 빈도 또는 중증도의 증가는 나타나지 않았다.

11. 적용상의 주의

이 약은 정맥 내 연속주입으로만 투여되어야 하며 투여 전 조제 및 희석해야 한다. 정맥 내 단회주입(IV push 또는 IV bolus)으로 투여해서는 안 된다.

권장 용량은 10 mg/kg이며 초기 3회 투여는 2주 간격으로 투여하고 그 이후에는 4주 간격으로 투여한다. 정맥 내 연속주입용으로 조제, 희석하고 1시간에 걸쳐 투여한다.

환자에서 주입 반응이 나타난다면 주입 속도를 늦추거나 투여를 중단할 수 있다. 환자가 심각한 과민 반응을 경험한다면 즉시 주입을 중지해야 한다.

1) 전처치

이 약의 투여 전에 주입반응과 과민반응의 예방을 위해 전처치를 고려해야 한다.

2) 용액의 조제

이 약은 정맥 내 연속주입용으로 1회용 바이알에 든 건조분말로서 제공되며 무균 조건에서 아래와 같이 조제 및 희석되어야 한다.

3) 조제 방법

(1) 냉장고에서 이 약을 꺼내 바이알이 실온이 되도록 10~15분간 방치한다.

(2) 이 약 분말을 멸균 주사용수로 아래와 같이 혼합할 때 조제 용액은 벨리무맙 80 mg/mL의 농도가 된다.(120 mg 바이알의 경우 멸균 주사용수 1.5mL와 혼합하고, 400 mg 바이알의 경우 멸균 주사용수 4.8mL와 혼합한다.)

(3) 거품의 발생을 최소화하기 위해 멸균 주사용수를 바이알의 옆면으로 흘려 혼합하고 60초간 바이알은 부드럽게 돌려준다. 용해될 때까지 5분마다 60초간 바이알을 부드럽게 돌려 섞고 조제하는 동안 실온으로 방치한다. 흔들어 섞지 않는다. 일반적으로 조제는 멸균 주사용수를 첨가 후 10~15분 이내에 완료되지만 30분까지 소요될 수 있다. 조제 용액은 차광하여 보관한다.

(4) 이 약을 조제하기 위해 조제기기를 이용하는 경우 500rpm을 초과해서는 안 되며 바이알을 30분 이상 돌려서는 안 된다.

(5) 조제가 완료되면 용액은 유백색광을 띠는 무색 또는 연한 노란색으로 입자가 보이지 않아야 한다. 그러나 작은 공기 방울이 나타날 수 있으며 이는 허용될 수 있다.

4) 희석 방법

(1) 포도당 주사용액은 이 약과 배합될 수 없다. 조제된 용액은 정맥 내 연속주입을 위해 0.9% 생리식염수 250 mL로 희석하여야 한다. 생리식염수 250 mL 주입백 또는 병에서 환자의 투여 용량으로 필요한 이 약의 조제 용액의 용량에 상응하는 양 만큼의 생리식염수를 버린 후 조제 용액의 필요량을 주입 백 또는 병에 첨가한다. 용액을 혼합하기 위해 주입 백 또는 병을 부드럽게 거꾸로 한다. 바이알에 남아있는 용액은 버려야 한다.

(2) 투여 이전에 조제 용액 중 미립자 및 변색을 육안으로 관찰한다. 미립자 및 변색이 확인되면 용액을 버린다.

(3) 조제 용액을 즉시 사용하지 않는다면 차광하여 2~8℃에서 냉장 보관한다. 생리식염수로 희석된 이 약의 용액은 2~8℃에서 냉장 보관하거나 실온 보관한다. 이 약의 조제부터 주입 완료까지의 총 시간은 8시간을 초과해서는 안 된다.

(4) 이 약과 폴리염화비닐 또는 폴리올레핀 백과의 부적합성은 관찰되지 않았다.

5) 투여 방법

(1) 이 약의 희석 용액은 정맥 내 연속주입용으로만 1시간에 걸쳐 투여되어야 한다.

(2) 이 약은 아나필락시스를 처치할 준비가 된 전문가에 의해 투여되어야 한다.

(3) 이 약은 다른 약물을 투여 중인 동일한 정맥라인으로 동시 주입해서는 안 된다.

(4) 다른 약물과 이 약의 병용 투여를 평가하기 위한 물리적 또는 생화학적 적합성 연구는 실시되지 않았다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 동결을 피하여 2~8℃ 냉장 보관한다.

2) 차광보관을 위해 포장 상태로 보관한다. 끝.

(붙임 2) 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-21호, 2013.04.05) 제6조, 제23조 제1항, [별표 1] I. 신약 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	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)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	x	x	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
면제사유	· 4. 가의 자료는 반복투여독성시험에 포함되어 실시되었으므로 갈음함 · 4. 다, 라의 자료는 물질의 특성을 고려하여 면제함																																			

○ 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

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

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 확인할 수 있는 자료 등)

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

- 전신홍반루푸스(이하 SLE) 치료를 위해 기존의 표준 치료에도 불구하고 질병 활성이 높은 환자에 대한 제제를 개발하고자 하였음.
- 이 약은 완전 사람 IgG1λ 단클론항체의 일종으로, B세포 생존인자인 가용성 사람 B세포 자극인자(BLyS)에 특이적으로 결합하여 BLyS가 성숙 B세포에 있는 자신의 수용체에 결합하는 것을 방지함으로써 B세포의 생존을 억제하는 기전을 나타냄.
- 원숭이를 이용한 비임상시험에서 BLyS에 대한 특이적 결합 및 생물학적 활성을 확인하였고, 독성시험에서도 시험약과 관련된 약리작용 이외에 특별한 독성학적 이상 소견을 관찰하지 못했음.
- SLE 피험자를 대상으로 2상 및 3상 2건을 수행한 결과, 이 약은 질병활성 개선 비율(SRI response)에 있어 위약 대비 높은 결과를 보여주었으며, 안전성 측면에서는 위약군과 유사한 프로파일을 보여주었음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 전신홍반루푸스(Systemic lupus erythematosus; SLE)는 자가 항체 생산, B 림프구 기능 이상, 만성 염증을 나타내는 예측 불가능한 임상적 경과를 특징으로 하는 만성 자가 면역 질환임.

- SLE의 임상적 진단에는 B 림프구의 조절장애와 관련 있는 것으로 생각되는 특징들이 포함됨. B 림프구 자극인자(B lymphocyte stimulator; BLyS) 단백질은 B 림프구의 강력한 co-stimulator이며, 자가면역 질환에서 사람 및 동물 모델의 B 림프구 자극인자의 증가가 관찰됨. 이러한 B 림프구 자극인자의 증가는 병원성 자가 항체를 생산하거나 염증을 촉진하는 B세포 아집단 (B림프구 자극인자가 증가되지 않은 경우 하향 조절됨)의 존속에 기여함. 따라서 B 림프구 자극을 감소시켜 자가 항체 생산을 감소시키기는 B 림프구 자극인자에 대한 길항제와 관련된 치료 전략은 전신홍반루푸스에서 치료적 유익성을 나타낼 것으로 예측됨.

- 아직까지 전신홍반루푸스를 완치하는 방법은 알려져 있지 않고, 또한 지속적이고 완전한 관해 역시 드물게 나타남. 전신홍반루푸스에 대한 근본 적인 치료제는 없는 상황으로 현재 표준 요법은 루푸스로 인해 나타나는 다양한 증상의 완화를 위해 코티코스테로이드(주요 유지요법), 항말라리아약(히드록시클로로퀸 등), 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 시클로포스파미드와 같은 세포독성 치료제 및 면역억제제/면역조절제를 투여하는 것임. 이 중 전신홍반루푸스를 적응증으로 허가 받은 제제는 코티코스테로이드 및 항말라리아약(히드록시클로로퀸) 뿐이며, 이러한 제제들은 임상시험을 통해 전신홍반루푸스 치료에 유효성 및 안전성이 입증되지 않았으며, 기존의 표준요법들은 심각한 독성 초래할 수 있음(골다공증, 골 괴사, 대사 장애, 감염 위험성 증가, 부종 등).

- 따라서, 현재 전신홍반루푸스의 치료를 위해 부작용 또는 독성이 적게 나타나 표준요법으로 안전하게 투여될 수 있고 질병 활성도를 감소시켜 악화(flare)를 감소시키고 조직 손상을 지연시키며 스테로이드 제제의 투여를 최소화 할 수 있는 새로운 치료제가 절실히 필요한 상황임

- Human Genome Sciences(HGS)에 의해 개발된 벨리무맙(LymphoStat-B; BENLYSTA로도 알려져

있음)은 전신홍반루푸스 치료에 대해 미국에서는 2011.3.9.에, 캐나다에서는 2011.7.6., 유럽에는 2011.7.13.에 품목허가를 받았음.

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- 이 약의 주성분인 벨리무맙은 수용성 사람 B 림프구 자극인자(Blys)에 결합하는 fully human IgG1λ 단클론항체로, NS0 세포를 이용하여 생산된다. 벨리무맙은 BLyS가 성숙 B세포에 있는 수용체에 결합하는 것을 방지함으로써 B세포의 생존을 억제한다.
- 완제의약품은 바이알 당 120 mg 및 400 mg의 주성분이 포함된 동결건조 제형임.
- 원료의약품 및 완제의약품의 제조소 및 제조공정에 대한 자료가 모두 제출되었으며, 주성분의 품질 및 안전성을 확보할 수 있도록 적절한 공정 및 공정관리 시스템이 확립되어 있음. 관련 입증자료로서 공정관리 시스템과 공정 개발, 공정 밸리데이션에 대한 자료가 제출되었음.

3 안정성에 관한 자료

- 원료의약품은 -40℃ 이하가 권장 보관조건으로 사용기간 48개월에 대한 장기보존시험자료가 제출되었음.
- 완제의약품은 2~8 ℃가 권장 보관조건으로 사용기간 48개월이 신청되었으며, 120 mg 및 400 mg 각각 파일럿 배치의 48~60개월 장기보존자료 및 실생산규모 배치의 24~36개월 장기보존시험자료를 근거로 인정하였음.

4. 독성에 관한 자료

- 사람과 유사한 친화도를 가지고 벨리무맙과 결합하여 적절한 동물종으로 선정된 Cynomolgus monkey를 이용하여 독성시험을 수행하였음.
- 정맥 및 피하 투여를 통해 말초 및 림프조직 B 세포수의 감소는 독성 효과보다도 약리작용에 의한 것임.
- 생식발생독성시험 결과, 벨리무맙은 모체 독성, 발달독성, 최기형성에 대한 영향이 없었음. 6개월 투여 후 수태능에 대한 영향 평가 결과, 약물 투여관련 변화는 관찰되지 않았음.

•상세시험 요약표 첨부

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
반복투여 독성시험	C.monkey	IV	4주(주1회) +4주 회복기	0, 5, 15, 50	Y	• NOEL<5mg/kg. NOAEL <50mg/kg
	C.monkey	IV	2주간격, 3또는6개월 투여 + 회복기 8개월	0, 5, 15, 50	Y	• 0~50mg/kg까지 원숭이에게 격주 IV 투여 시 좋은 내성을 보였음. 시험약의 AE 관련된 임상 징후 보이지 않았음.
	C.monkey (임신안한 암컷)	IV	15일 (Day1,4,15)	0,121,97,125	N	• 150mg/kg IV 투여 모체 및 태아, 신생아 독성 연구를 위한 예비 연구 • NOAEL =125mg/kg
생식독성	C.monkey	IV	150일	0 , 5, 150	Y	• 모체에 대한 Lymphopstat-B의 독성 및

시험	(임신한 암컷)		(격주투여)			TK 평가 • NOAEL - F0암컷: > 150 mg/kg, F1수컷: > 150 mg/kg, F1암컷: > 150 mg/kg - 모든 군에서 내성 좋은 편. 모체, 태아 또는 infants에 대한 시험약 관련 AE 없었음.
국소 내약성	C.monkey	SC	7일 (Day1,3,5,7)	25	Y	• 동결건조 제형 및 액상제형 모두 25 mg/kg의 용량으로 SC 단회투여 또는 반복투여 (제1, 3, 5, 7일)했을 때 극소의 피부자극과 현미경적 소견을 나타내었으나 벨리무맙에 의한 것으로 생각되지 않았음
면역원성	C.monkey	SC	22주 (13주 투여기 +9주 회복기)	0,1mg/kg/day (2x/주), 1mg/kg/day (4x/주)	Y	• 시험약 13주간 SC 투여하고 9주간의 회복기를 가졌을 때 우수한 내약성 보임 • 원숭이 1마리에서 벨리무맙 항체 확인되었으나, TK 프로파일 변화 없었음.
조직 교차 반응성	인간 및 C. monkey 조직	Ex vivo	1일	사람 조직: 2, 10, 50, 225 μg/mL 원숭이 조직 2, 10, 50, 225 μg/mL	Y	• 사람 및 원숭이 모두 특이적 염색 관찰되지 않았음.
품질 및 약리학 연구	Balb/c 마우스	IV IP	28일	0,5, 10	N	• 설치류는 벨리무맙에 대하여 내약성을 잘 나타내지 못했음. - 투여 후 아나필락시스성 사망 관찰
	기니픽	IV IC, IP	1일	0, 1, 3, 105	N	
	뉴질랜드 흰토끼	IV (bolus)	1일	15	N	
	뉴질랜드 흰토끼	IV (bolus)	1일	10	N	
	뉴질랜드 흰토끼	IV (bolus)	1일	10	Y	

5. 약리작용에 관한 자료

5.1 효력시험

- BLyS 및 BLyS 수용체에 대한 발현, BLyS의 B세포 증식, 이로 인한 면역글로불린 분비를 평가하였음.
- 벨리무맙을 이용하여 사람 및 원숭이의 BLyS에 대한 특이적 결합 및 저해 효과를 확인하였음.

5.2. 안전성약리시험

- 심혈관계 및 중추신경계 영향을 반복투여독성시험 중 일부로 평가하였음. 호흡기계는 별도로 평가수행하지 않았음.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

1) 제형 변경에 따른 동등성 비교 PK

- C. monkey를 대상으로 비임상, PK 평가 및 임상 1,2상 시험에 사용된 제형과 임상 3상 시험에 사용된 제형의 PK 동등성을 확인하였음.

2) 전반적인 PK/TK 시험 결과, 벨리무맙의 특성은 다른 단클론항체와 크게 다르지 않음.

- C. monkey 대상으로 단회 투여, 4주 독성시험, 6개월 독성시험, 생식발생독성시험, 동등성 시험, 생체이용율 시험, 22주 면역원성 시험을 통해 총 203마리에 대해 면역원성 시험을 수행했고, 1회 이상 투여 후 면역원성 측정 동물은 124마리, 이 중 항체생성은 12마리였음. 항체 생성 동물 중 PK가 변화한 동물은 총 6마리임.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집

- 임상시험 목록 요약표

- 임상시험성적자료 : (연장시험 포함) 총6건, 1상 임상자료 2건, 2상 임상자료 2건, 3상 임상자료 2건
- 3상 임상시험에 대한 자료는 아래 표와 같음.

임상단계	시험번호	디자인	대상질환	투여용량	피험자수	결과
3	C1056 (BLISS-76) (interim report)	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 76주 시험	SLE	• IV(총 76주) 1) 위약 IV 2) 벨리무맙(IV) 1, 10mg/kg : Day0,14,28 및 이후 28일 간격 투여	819	• 1차 평가변수인 52주째의 반응율을 평가한 결과, 10 mg/kg + 표준치료법이 질병 활성도의 유의한 개선을 나타내며 전반적으로 내약성이 좋았음.
3	C1057 (BLISS-52)	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 52주 시험	SLE	• IV (총 52주) 1) 위약 IV 2) 벨리무맙(IV) 1, 10mg/kg : Day0,14,28 및 이후 28일 간격 투여	865	• 52주째에 위약 + 표준 치료법과 비교되었을 때 Belimumab 10 mg/kg + 표준 치료법에 의해 유의하게 더 큰 반응이 달성됨으로써 이 요법의 일차 유효성 평가변수가 충족되었음.

6.2. 가교자료

연번	단계	시험번호	디자인	대상 질환	피험자수 (N)	용법용량	결과
1	3	C1057 (BLISS-52)	다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 52주 시험	SLE	73/865	• IV (총 52주) 1) 위약 IV 2) 벨리무맙(IV) 1, 10mg/kg : Day0,14,28 및 이후 28일 간격 투여	• 한국인 vs 비한국인 간의 집단약동학, 유효성, 안전성에 대한 비교 분석 자료 제출하였음. 벨리무맙의 유효성 및 안전성, 약동학은 전체 시험 집단에서 관찰된 것과 동일범위에 있음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

국가	허가 일자
미국	2011.03.09.
캐나다	2011.07.06.
유럽	2011.07.13.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 전신홍반루푸스를 효능효과로 가지고 있는 의약품 ‘폴라닐정(한불제약)’ 및 ‘피디정(제이더블유중외신약)’과의 비교표 제출.

9. 기타

• 유럽 제조판매 증명서 및 미국 판매증명서 제출.

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2013 년 6 월 21 일

담당자	연구관	과 장
김진아	백경민	최영주

회 사	㈜글락소스미스클라인	제품명	벤리스타주120밀리그램
성분명	벨리무맙	제 형	주사제
구분	□ 제조 ■ 수입	분류번호	142

신 청

■ 1) 신약
□ 2) 자료제출의약품(신규 품목)
□ 3) 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)
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
비고																

주성분에 대한 정보

주성분(원료약품 및 그 분량)

벨리무맙 120 밀리그램

주성분 시험항목

■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험
■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■역가 ■ 함량
□ 기타(삼투압)

제제 시험항목

■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험
■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험
□ 이상독성부정시험 ■ 함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가
■ 함량 ■ 기타(제제균일성, 재구성 시간, 재구성후 성상)

종합 검토의견

적합

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2013 년 6 월 21 일

담당자	연구관	과 장
김진아	백경민	최영주

회 사	㈜글락소스미스클라인	제품명	벤리스타주400밀리그램
성분명	벨리무맙	제 형	주사제
구분	□ 제조 ■ 수입	분류번호	142
신 청	■ 1) 신약 □ 2) 자료제출의약품(신규 품목) □ 3) 당해품목 허가변경		

제출자료

구분 \ 제출자료	자 료 번 호															
	1	2														
		가								나						
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
비고																

주성분에 대한 정보	주성분(원료약품 및 그 분량)
	벨리무맙 400 밀리그램
주성분 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■역가 ■ 함량 □ 기타(삼투압)
제제 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 ■ 함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(제제균일성, 재구성 시간, 재구성후 성상)
종합 검토의견	적합