[붙임]

생물의약품 허가보고서

접수일자		2015.6.30.	접수번호	20150113475
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		한국유씨비제약(주)		
제 품 명		플레그리디펜주스타터팩(페그인터페론베타-1a,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		페그인터페론베타-1a		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 주사제, 미분류 함량 : 1 프리필드펜(0.5 mL) 중 63, 94 마이크로그램		
최종 허가 사항	허가일자	2016.07.11.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		유럽 2014.07.22. 미국 2014.08.15.		
허가부서		유전자재조합의약품과	허가담당자	박혜원, 김세은, 박윤주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 김세은, 박윤주
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 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 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

재발성 다발성 경화증의 치료

○ 용법·용량

권장용량은 125㎍을 2주에 1회 피하주사한다.

1) 용량 적정 일정

최초 투여 시에는 독감유사증상의 발생을 감소시키기 위하여 용량적정이 필요하다. 최초 투여 시 63㎍으로 시작하여 14일 후에 94㎍으로 증량하고, 28일 후에 125㎍을 투약하고 이후 2주마다 125㎍을 지속 투여하는 것을 권장한다.

용량 적정 일정

용량	일정*	투여량
용량 1	0일째	63㎍
용량 2	2주차(14일)	94㎍
용량 3	4주차(28일)	125㎍

*14일(2주)마다 투여

2) 플레그리디 스타터팩

플레그리디 스타터팩은 초기의 2가지 용량인 63 ㎍과 94 ㎍으로 별도로 구성되어 있다.

3) 투여부위

의사는 환자에게 자가투여 방법에 대한 적절한 교육을 실시해야 한다. 주사 부위를 매번 바꾸어 가며 투여하도록 해야 하며 일반적인 피하 주사부위는 복부, 팔 및 허벅지이다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 간 손상: 인터페론베타 투여 후 혈청 간 아미노전이효소 수치의 상승, 간염 및 자가면역 간염을 포함한 간 손상 및 드물게 중증의 간부전이 보고되었다. 이 약물의 임상시험에서 간효소 상승 및 간 손상이 보고되었다. 간 손상 증상에 대해 환자들을 모니터링 해야 한다.

2) 우울증 및 자살충동: 우울증 및 자살충동은 인터페론베타를 투여한 환자에게 그 빈도가 증가한다고 보고되고 있다. 이 약물의 투여 중 우울증 및 자살충동의 증상을 보고하도록 해야 하며 우울증 또는 기타 정신 증상이 있는 환자에서 이 약의 투여 중지를 고려하여야 한다.

3) 혈전미세혈관병증 : 인터페론베타 제제를 투여 시, 혈전성혈소판감소성자반증(TPP :

Thrombotic thrombocytopenic purpura) 또는 용혈성요독증후군(HUS : Hemolytic uremic syndrome)을 포함한 혈전미세혈관병증이 치명적인 경우를 포함하여 보고되었다. 사례는 치료기간 중 다양한 시점에서 보고되었으며, 인터페론베타 제제를 투여 시작 후 몇 주 내지 몇 년 후에도 발생될 수 있다. 초기 임상적 특징으로는 혈소판 감소증, 새로운 고혈압의 발병, 발열, 중추 신경계 증상(예 : 혼동, 불완전마비), 신기능 부전 등이 있다. 혈전미세혈관병증을 나타내는 실험실 검사 결과로는 혈소판 수치 감소, 혈청 내 젖산탈수소효소 (LDH) 농도 증가, 혈액도말검사 상 용혈과 분열 적혈구(적혈구 분절화) 등이 있다. 그러므로, 혈전미세혈관병증의 임상적 특징이 관찰되는 경우에는, 혈중 혈소판 농도, 혈청 내 젖산탈수소효소 농도, 혈액도말검사, 신장 기능에 대한 추가 검사가 권장된다. 혈전미세혈관병증으로 진단된 경우, 즉각적인 치료(혈장 교환 고려)가 필요하며, 즉시 이 약 투여를 중지하는 것이 권장된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1)이 약의 구성 성분 또는 다른 인터페론 제제 (인터페론베타 또는 페그인터페론)에 대하여 과민증이 있는 환자

2) 임신 중 여성

3) 중증 우울증 및 자살충동이 있는 경우

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중증의 신장애 환자는 약물노출이 증가할 수 있다.

2) 중증의 간장애 환자

3) 중증의 골수억제 환자

4) 관상동맥질환, 울혈성심부전, 부정맥 등의 심질환 환자는 투여초기에 증상의 악화에 대하여 모니터링해야 한다.

4. 이상반응

이 약 125 ㎍을 2주에 1회 피하주사 시 가장 흔하게 나타나는 이상반응은 주사부위 발적, 인플루엔자 유사증상, 발열, 두통, 근육통, 오한, 주사부위 통증, 무력감, 주사부위 가려움증 및 관절통이다. 이 약 125 ㎍을 2주에 1회 피하주사 한 환자에서 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응은 독감 유사 증상이다 (1 % 미만).

<u>임상시험</u>

재발성 다발성 경화증 환자를 대상으로 한 2건의 임상시험(Study 1 : ADVANCE, Study 2 : ATTAIN)에서 총 1,468명의 환자가 총 노출 177주 (41개월, 연간 1932 인에 해당) 동안 이 약을 투여 받았다. 총 1,093명의 환자가 1년 이상, 415명의 환자가 최소 2년 동안 이 약을 투여 받았다.

임상시험 ADVANCE 위약대조 단계(Study 1의 Year 1)에서 512명의 환자가 2주에 1회, 500명의 환자가 4주에 1회 이 약 125 ㎍을 투여 받았다. 모든 환자가 이 약을 투여 받은 ADVANCE 연구의 Year 2 임상 및 2년 안전성 연장시험 ATTAIN에서의 경험은 ADVANCE 연구의 Year 1 위약대조 단계에서의 경험과 일치하였다.

이 약 125 ㎍를 2주에 1회 피하주사 한 512명의 환자 및 48주 동안 위약을 투여 받은 500명의 환자에서 약물관련 이상반응(위약보다 2% 이상 높은 빈도의 이상반응)을 표에 요약하였다.

	이상반응	이 약 (N=512) (%)	위약 (N=500) (%)	빈도*
신경계 이상	두통	44	33	매우 흔하게
위장관계 이상	구역	9	6	흔하게
	구토	5	2	흔하게
근골격계 및 연결 조직 이상	근육통	19	6	매우 흔하게
	관절통	11	7	매우 흔하게
일반 및 주사부위 이상	주사부위 발적	62	7	매우 흔하게
	인플루엔자 유사증상	47	13	매우 흔하게
	발열	45	15	매우 흔하게
	오한	17	5	매우 흔하게
	주사부위 통증	15	3	매우 흔하게
	무력감	13	8	매우 흔하게
	주사부위 가려움증	13	1	매우 흔하게
	고열	4	1	흔하게
	통증	5	3	흔하게
	주사부위 부종	3	0	흔하게
	주사부위 열	3	0	흔하게
	주사부위 혈종	3	1	흔하게
	주사부위 발진	2	0	흔하게
검사	체온 증가	6	3	흔하게
	알라닌 아미노전이효소 (ALT) 증가	6	3	흔하게
	아스파라긴산 아미노전이효소 (AST) 증가	4	2	흔하게
	감마-글루타민-전이효소(GGT) 증가	3	1	흔하게
피부 및 피하조직 이상	가려움증	4	1	흔하게

* 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게 (10 % 이상), 흔하게 (1 % 이상

10 % 미만), 흔하지 않게 (0.1 % 이상 1 % 미만), 드물게 (0.01 % 이상 0.1 % 미만), 매우 드물게 (0.01 % 미만)

독감 유사 증상

인플루엔자 유사 질환은 이 약 125 μg을 2주에 1회 투여 받은 환자의 47 % 및 위약 투여 환자의 13 %에서 나타났다. 독감 유사 증상 (예: 인플루엔자 유사질환, 오한, 고열, 근골격통, 근육통, 통증, 고열)은 치료 초기에 가장 현저히 나타나며 일반적으로 6개월 이후에 감소하였다. 독감 유사 증상을 보인 환자의 90 %는 경증 또는 중등도이었고, 중증의 증상은 나타나지 않았다. ADVANCE 연구의 위약 대조 단계 동안 이 약을 투여 받은 환자의 1 % 미만에서 독감 유사 증상으로 인하여 투여가 중단 되었다.

주사 부위 반응

주사 부위 반응 (예: 주사 부위 발적, 통증, 가려움증 또는 부종)은 이 약 125 μg을 2주에 1회 투여 받은 환자의 66 % 및 위약 투여 환자의 11 %에서 보고되었다. 주사 부위 발적은 주사 부위 반응 중 가장 흔하게 보고되었다. 주사 부위 반응을 경험한 환자의 95 %는 경증 또는 중등도의 증상이었다. 임상시험에서 이 약을 투여 받은 1,468명의 환자 중 1명은 주사 부위 괴사를 경험하였고, 이는 표준적인 의학적 치료로 회복되었다.

간 효소 이상

간 효소는 위약과 비교하여 이 약을 투여한 환자에서 더 증가하였다. 대부분의 증가는 3xULN 미만이었다. 5xULN 초과한 ALT 및 AST의 상승은 위약투여 환자에서 각각 1 % 및 1 % 미만, 이 약 투여 환자에서 2 % 및 1 % 미만으로 보고되었다. 빌리루빈 상승을 동반한 혈청 간 효소의 상승은 임상시험에서 이 약을 투여하기 전 이미 간 기능 검사 이상이 관찰된 2명의 환자에서 나타났다. 간 효소 이상은 이 약 투여 중단 후 회복 되었다.

혈액학적 이상

$3.0x10^9$ 미만의 백혈구 수 감소는 이 약 투여 환자의 7 %, 위약 투여 환자의 1 %에서 각각 나타났다. 평균 백혈구 수는 이 약을 투여한 환자에서 정상한계 이내였다. 백혈구 수 감소는 감염의 위험 증가 또는 심각한 감염과 관련이 없다. 백혈구 수(0.5×10^9/L 미만)(1 % 미만), 호중구 수 (1.0×10^9/L 이하)(1 % 미만) 및 혈소판 수 (100×10^9/L 이하)(1 % 이하)의 임상적으로 유의한 감소는 이 약 투여 환자와 위약 투여 환자에서 유사하였다. 이 약을 투여한 환자에서 2건의 심각한 이상반응이 보고되었다: 1례 (1 % 미만)는 심각한 혈소판 감소증 (혈소판 수 $10x\ 10^9$/L 미만) 이었고, 다른 1례 (1 % 미만)는 심각한 호중구 감소증 (호중구 수 0.5×10^9/L 미만) 이었다. 두 환자 모두 이 약 투여 중단 후 회복 되었다. 적혈구 수는 이 약 및 위약 투여 환자에서 유의한 차이가 없었다.

과민반응

과민반응은 이 약 125 μg을 2주에 1회 투여한 환자의 16 % 및 위약 투여 환자의 14 % 에서 보고되었다. 이 약 투여 환자의 1 % 미만의 환자는 중대한 과민반응 (예. 혈관부종, 두드러기)을 경험하였고, 이는 항히스타민제 및 코르티코스테로이드 치료 후 즉시 회복되었다.

우울증 및 자살충동

우울증 및 자살충동은 이 약 125 μg을 2주에 1회 투여한 환자 및 위약 투여 환자의 8 % 에서 보고되었다. 우울증 및 자살충동과 관련된 중대한 이상반응은 이 약 투여 환자 및 위

약 투여 환자에서 유사하였고, 각각 1 % 미만이었다.

발작

발작은 이 약 125 ㎍을 2주에 1회 투여한 환자 및 위약 투여 환자에서 유사하였고, 각각 1 % 미만이었다.

심혈관계 이상

심혈관계 이상은 이 약 125 ㎍을 2주에 1회 투여한 환자 및 위약 투여 환자에서 유사하였고, 각각 7 % 이었다. ADVANCE 연구에서 이 약을 투여한 환자에서 중대한 심혈관계 이상은 보고되지 않았다.

5. 일반적 주의

1) 과민반응: 이 약을 포함한 인터페론베타 치료의 드문 합병증으로 중대한 과민반응이 보고되었다. 중대한 과민반응이 나타나면 이 약의 투여를 중단하여야 한다.
2) 주사부위 반응: 주사부위 괴사를 포함한 주사부위 반응은 인터페론베타의 피하 투여 시 보고되었다. 임상시험에서 이 약을 투여한 환자 1명이 주사부위 괴사를 경험하였다. 한군데 괴사가 나타난 이후에 치료 중단 여부는 괴사의 정도에 따라 달라진다.
3) 말초 혈구수 감소: 인터페론베타를 투여 받은 환자에서 드물게 나타나는 범혈구 감소증 및 중대한 혈소판 감소증을 포함하여 말초 혈구 수 감소가 보고되었다. 이 약 투여 환자에서 드물게 나타나는 심각한 호중구 감소증 및 혈소판 감소증을 포함하는 혈구 감소증이 보고되었다. 말초 혈구 수의 감소 증상 및 징후에 대하여 환자들을 모니터해야 한다.
4) 신장증후군(Nephrotic syndrome): 인터페론베타 제제의 투여기간 중, 허탈성 국소 분절 사구체경화증(FSGS : Collapsing focal segmental glomerulosclerosis), 미세변화 사구체신염(MCD : minimal change disease), 막 증식성 사구체신염(MPGN : membranoproliferative glomerulonephritis), 막사구체병증(MGN : membranous glomerulopathy) 등을 포함하여 다른 기저 신장 질환을 동반한 신장증후군 증례가 보고된 바 있다. 투여기간 중 다양한 시점에서 이상반응이 보고되었고, 인터페론베타 제제를 투여한 지 수년 후 이상반응이 발생할 수도 있다. 부종, 단백뇨, 신기능 부전 등과 같은 조기 징후 또는 증상에 대한 정기적 모니터링이 권장되며, 특히 신질환 고위험군 환자들의 경우, 더욱 그러하다. 이러한 경우, 신장증후군에 대한 신속한 치료가 요구되며, 이 약의 투여 중지를 고려하여야 한다.
5) 실험실 검사 이상: 실험실 검사 이상은 인터페론제제의 투여와 관련이 있다. 이 약 치료 중인 환자들에게 간 기능 검사와 함께, 완전 및 분화된 백혈구 세포 수, 혈소판 수 및 혈액화학 검사가 권장된다. 특히 골수억제 환자들은 완전 및 분화된 백혈구 세포 수, 혈소판 수에 대해 더 면밀한 모니터링이 필요하다.
6) 발작: 발작은 인터페론베타 투여와 관련이 있다. 발작의 이력이 있는 환자에서는 주의하여 투여하여야 한다.
7) 심장질환: 인터페론베타를 투여하는 환자에서 심장질환의 악화가 보고되었다. 울혈성심부전, 관상동맥질환, 부정맥과 같은 심장질환이 있는 환자는 특히 치료 초기에 임상증상이 악화되는지를 면밀히 모니터 해야 한다.
8) 면역원성: 이 약에 대한 면역원성은 최소 1~2년 동안 재발성 다발성 경화증 환자에게서 평가되었다. 1 % 미만 (5/715)의 환자에서 인터페론베타-1a에 대해 지속적인 치료 후 나타나는 중화항체가 생성되었다. 환자의 3 % (18/681)에서 PEG 성분에 대한 지속적인 치료 후 항체가 나타났다. ADVANCE 연구에서 인터페론 또는 이 약의 PEG 성분에 대한 항체의 생성은 약력학적 반응, 안전성 또는 임상적 유효성에 영향을 미치는지는 알 수 없다. 페길화(pegylation)는 몇몇 단백질의 면역원성을 감소시킨다고 보고되었다. 이 약에 대한 항체

생성률은 페길화 되지 않은 기타 인터페론베타 제제 보다 낮았다. 혈청항체를 감지하기 위한 다양한 분석법의 사용, 다양한 아미노산 서열, 항체 양성 여부에 대한 정의의 다양성 및 분명한 환자군에 의해 서로 다른 품목 간 면역원성을 비교하기는 어렵다.

9) 운전 및 기계조작에 미치는 영향

이 약의 사용이 운전이나 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.

6. 상호작용

이 약의 약물 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다. 재발을 경험한 환자는 이 약물과 함께 코르티코스테로이드의 표준치료를 수행할 수 있다. 인터페론베타는 사람의 P-450 효소 활성을 감소시키는 것으로 보고되었으므로 치료영역이 좁은 약물 또는 시토크롬 P-450 에 의존적 대사를 가지는 약물(항우울제, 항전간제 등)과의 병용투여 시 주의하여야 한다.

7. 임부 및 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부 : 임신중 이 약 투여에 대한 정보는 제한되어 있으나, 자연유산 위험이 증가한다는 보고가 있다. 임신중 치료를 시작하는 것은 금기되어진다.

2) 수유부 : 이 약의 사람의 모유를 통한 배출 여부는 알려져 있지 않다. 하지만 유아에게 중대한 이상반응의 잠재성이 있으므로 수유의 중단 또는 이 약의 투여중지 여부를 결정해야 한다.

3) 수태능 : 페그인터페론베타-1a이 사람 수태능에 미치는 영향에 관한 자료는 없다. 이 약을 rhesus 원숭이 암컷에 투여한 결과, 고용량의 투여동물에서 무배란과 유산의 부작용이 발견되었다. 수컷에 대한 페그인터페론베타-1a의 수태능의 영향은 알 수 없다.

4) 가임여성 : 이 약을 투여하는 가임기 여성은 적절한 피임방법을 취해야 한다. 이 약을 투여하는 도중에 임신을 하거나 임신계획이 있는 환자에게는 잠재적 위험을 알리고 약의 투여중지를 고려해야 한다. 이 약의 치료 시작 전 높은 재발율을 보였던 환자는, 임신중 이 약의 중단에 따른 심각한 재발 위험과 이 약 복용에 따른 자연유산의 위험증가 가능성에 대해 비교 검토해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 이상 고령 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

10. 간 장애 환자에 대한 투여

중증의 간 장애 환자에 이 약을 투여 시 특별한 주의 및 면밀한 모니터링을 고려하여야 한다.

11. 과량투여시의 처치

과량투여에 대해 보고된 적은 없으나 과량 투여 시 적절한 치료를 받아야 한다.

12. 적용상의 주의

1) 주사 전 준비사항

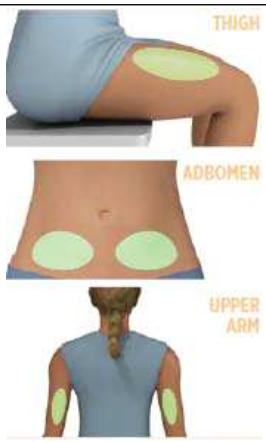
① 냉장고에서 플레그리디 펜을 꺼내어 상자의 유효기간을 확인하고, 유효기간이 지난 약물은 사용하지 않는다.

② 펜을 냉장고에서 꺼낸 후 약 30분간 실온에 방치한다. 이 때 펜을 따뜻하게 하기 위해 뜨

거운 물을 넣는 등 외부의 열을 가해서는 안 된다.
③ 알콜솜, 거즈, 반창고 및 사용한 펜을 폐기하기 위한 통을 준비한다.
④ 주사 전에는 캡을 제거하지 않는다.
⑤ 비누를 이용하여 손을 깨끗이 씻는다.

2) 투여부위 및 투여방법
① 플레그리디펜은 피하주사한다.
② 염증, 피부 홍조, 멍, 감염 또는 상처가 있는 부위에 주사하지 않는다.
③ 투여부위는 허벅지, 복부, 상완이며 이전 투여부위와 겹치지 않게 선택한다.

환자를 위한 투여방법 설명

①		1. 주사부위 선택 • 주사부위를 선택하고 알콜솜으로 주사부위를 닦은 후 피부를 건조시킨다. • 허벅지, 복부 또는 상완에 주사하여야 한다. • 주사 전에 주사 부위를 만지지 않는다.
②		2. 캡 제거 • 캡을 잡아 당겨 제거한다. • 바늘은 바늘 보호부 (guard)에 가려져 있어 보이지 않는다.
③		3. 위치(position pen) 확인 • 녹색 줄무늬가 눈 앞에 보이도록 플레그리디펜을 주사부위에 놓는다. • 녹색 줄무늬가 보이지 않는 것은 사용하지 않는다. • 주사부위에 플레그리디펜을 직각(90°)으로 세워 잡는다.
④		4. 주사 • '클릭' 소리가 중단되고 녹색 체크표시가 나타날 때 까지 주사부위를 누르며 잡고 있는다. • 펜을 아래로 누르면 바늘이 삽입되고 자동적으로 주사가 시작될 것이다. • 펜을 피부에서 들어 올리지 않는다. 주사가

		완료될 때까지 움직이지 않는다. 아래로 눌러 주며 펜을 90°로 세워 잡고 주사가 완료될 때까지 상태를 유지한다.
		• '클릭' 소리를 여러 차례 들을 수 있다. 주사 상태 표시 창에 녹색 줄무늬가 움직일 것이다. 펜의 '클릭' 소리는 주사가 완료되면 멈출 것이다. 이는 약 5초 소요된다. • 주사 완료를 확인한다. 표시창에 녹색 체크표시(√)가 나타났는지 확인 한다.
⑤		5. 펜 제거 • 플레그리디펜을 주사부위에서 들어 올려 뺀다. 바늘 보호부가 바늘을 완전히 덮어 감출 것이다.

13. 기타

비임상 정보

1) 발암성

페그인터페론베타-1a는 동물을 대상으로 발암성에 대한 시험을 수행하지 않았다.

2) 돌연변이

페그인터페론베타-1a는 박테리아를 이용한 in vitro 복귀돌연변이(Ames)시험에서 돌연변이 및 인간 림프구 in vitro 분석에서 염색체 이상이 유발되지 않았다.

3) 생식 이상

페그인터페론베타-1는 임신동물에 대한 발생독성시험은 수행되지 않았다. 월경주기 (5주까지)를 통해 성적으로 성숙한 암컷 rhesus 원숭이를 이용하여 mg/kg (체중 70 kg으로 가정)으로 70배 까지의 치료용량으로 페그인터페론베타-1a를 주 1회 피하투여 할 때 생리불순, 무배란, 혈청황체호르몬의 감소가 나타났다. 이는 페길화하지 않은 인터페론베타에서의 관찰된 양상과 일치하였다. 이는 이 약 투여를 중단 하 후에 가역적이었다. 전임상 자료를 인간에 외삽 하는 것에 대한 타당성은 알려지지 않았다.

4) 독성

인간 인터페론베타-1a는 rhesus 원숭이에서 약리학적 활성이었다. Rhesus 원숭이에서 인간

인터페론의 면역원성 때문에, 이 연구의 기간은 5주로 제한되었다. 5주 동안 rhesus 원숭이를 이용하여 mg/kg (체중 70 kg으로 가정)으로 55배 까지의 치료용량으로 페그인터페론베타-1a를 주 1회 피하투여 할 때 독성의 징후가 나타나지 않았다.

5) 최기형성

임신한 동물에서 페그인터페론베타-1a에 대한 생식독성 시험은 수행되지 않았다. 다른 인터페론베타 화합물의 연구에서는 최기형성을 나타내지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 제조일로부터 36개월
사용기간 : 밀봉용기, 냉장(2-8℃)에서 차광 보관

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(제2015-2호, 2015.01.29.) 별표1. 10. 기타

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	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	○	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	○	○
면제사유	제24조 제2항 : “희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있으며, 특히 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황 하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험자료를 치료적 확증 임상시험자료로 갈음할 수 있다.”																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 질환에 적합한 임상시험 디자인과 평가변수를 통해 유효성에 대한 명확한 증거와 수용할 수 있는 안전성 프로파일을 나타내었으며 허가에 적합함
  - 재발성 다발성경화증의 임상적 평가변수와 2차 변수, 민감도 분석에서 통계적으로 일관성 있는 유효성을 보임, 전반적으로 125ug 요법이 효과가 큼을 일관되게 보여줌
  - 중증도에 따른 소그룹 분석에서도 일관성 있는 임상결과를 보임
  - 안전성 프로파일은 기허가된 아보넥스와 유사함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 페그인터페론 베타-1a는 글리코실화된 재조합 인터페론베타-1a로서 N-터미날에 페길화된 성분

1.2. 기원 및 개발경위

- 인터페론 베타 치료법의 미 충족 요구사항인 주사 횟수를 줄이기 위해 개발
- 국내·외 개발현황 : 유럽연합 EMA에서 2014년 7월 22일, 미국 FDA에서 2014년 8월 15일, 호주 TGA로부터 2014년 11월 10일 시판 승인

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품의 안정성 - 장기보존과 가속 및 가혹시험 결과를 제출함. 품질의 대표성이 인정되는 파일럿 및 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험자료를 토대로, -70℃에서 제조일로부터 60개월의 사용기간을 인정함.
- 완제의약품의 안정성 - 장기보존, 가속 및 가혹과 광안정성시험 결과를 제출함. 품질의 대표성이 인정되는 파일럿 및 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험자료를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 36개월의 사용기간을 인정함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (ug/kg)
반복투여 독성시험		원숭이	피하 또는 근육	5 주	0, 2, 10, 100
유전독성 시험	복귀돌연변이	S. thyphimurium, E. coli	-	-	11.2, 35.4, 112, 354, 1120ug/plate
	염색체 이상	사람 말포 혈액 림프구	-	-	0, 8, 16, 32, 64, 128, 256, 50, 1120 mcg/mL

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 원숭이를 이용한 5주 반복투여 독성시험에서 독성 관찰되지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 약리시험 결과는 인터페론 베타-1a 의 알려진 약리학적 특성과 일치

5.2. 효력시험

- 시험약과 인터페론 베타-1a와의 type I 인터페론 수용체 사슬 UFNAR2에 대한 결합력 차이 없음
- 인터페론 베타-1a에 비해 2배 낮은 항 바이러스 활성, 2.4배 낮은 항증식 활성 보임
- 약리효과로서 체온 상승, 혈중 neopterin 증가
- 흑색종, 유방암, 신장세포암, 대장암 이식 동물모델에서 항 종양효과 관찰됨

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 반복투여 독성시험에서 안전성약리 평가변수 확인 결과 유의한 영향 없었음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 인터페론 베타-1a에 비해 감소된 청소율(>30배), 연장된 반감기(>3 배), 그리고 증가된 노출도를 나타냄
- 조직 분포는 인터페론 베타-1a와 유사하며 주로 신장을 통해 제거됨

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 인터페론 베타-1a와 유사한 약리활성을 보이며 약동학적 특성은 인터페론 베타-1a와 비교하여 더 적은 투약 빈도에 대한 근거를 제시함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 7건, 1상 4건, 3상 3건
  - 1상 시험으로 단회투여, 용량 탐색, 경로 탐색, 프리필드 및 자동주사기 비교
  - 신장애 약물 영향을 평가
  - 주요 3상 1건 및 연장 시험 1건, 추가 1건

6.2. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	105HV103	건강한 시험대상자에서 프리필드 시린지 또는 자동주사기로 투여되는 시험약의 약동학적 특성, 안전성 및 내약성 평가	무작위배정, 공개, 교차 설계	건강한 시험대상자 55	125 ug	2회 (1, 22일)	약동학, 안전성	페그인터페론베타-1a 자동주사기와 프리필드시린지의 약동학 지표 및 안전성 양상을 유사
1상	105HV101	건강한 시험자를 대상으로 안전성 및 내약성 평가	무작위배정, 눈가림, 용량증가	건강한 시험대상자 60	31, 63, 125, 188 ug 피하 또는 근육 투여	단회투여	약동학, 약력학, 안전성	· 최대 188 ug을 근육 또는 피하주사 시 안전성 및 내약성이 우수 · 63 ug 및 그 이상의 용량에서 피하 또는 근육주사 한 페그인터

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								페론베타-1a은 6MU를 근육주사한 대조약물(Avonex) 보다 더 많은 노출 및 더 긴 반감기 보임
1상	105HV102	건강한 시험자를 대상으로 안전성 및 내약성 평가	단일기관, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 다용량, 평행군 설계	건강한 시험대상자 69	63, 125, 188 ug	4회 (1, 15, 29, 43일)	약동학, 안전성	· AUC과 Cmax는 용량 의존적으로 증가하며 축적은 관찰되지 않음 · 가장 높은 내약성 용량은 125ug 이었음
1상	105RI101	건강한 피험자와 신장애 환자를 대상으로 약동학 평가	공개, 다기관, 비무작위배정, 연속군 설계	신장애 환자 29명 및 건강한 피험자 6	63, 125 ug	단회투여	약동학, 약력학, 안전성	· 경증, 중등도 및 중증의 신장애는 페그인터페론베타-1a의 노출을 약간 증가시킴 · 125 ug 용량 단회투여는 신장애 환자에서 내약성 우수

6.3. 유효성 및 안전성

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
3상	105MS301	1년 동안 RMS 환자에서 년간 재발율을 감소에 대한 BIIB017의 유효성 확인	다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 평행군, 위약 대조	재발성 다발성 경화증 환자 1512	125 ug, 격주 또는 4주마다 투여	총 치료기간 96주, 최대 108주	유효성 - 재발률 약동학 및 약력학, 안전성	· 1년 동안 재발율이 4주 및 2주 간격 투여군에서 위약대비 각각 27.5%, 35.6% 감소 · 2주 간격 투여 및 4주 간격 투여의 안정성 프로파일은 유사하였으며 내약성 우수
3상	105MS302	재발성 다발성 경화증 환자에서의 장기 안전성 및 내약성 평가	다기관, 평행군, 용량-용법 눈가림 설계	05MS301 시험이 완료 된 대상자 517	125 ug, 격주 또는 4주마다 투여	총 치료기간 96주	임상적 및 실험실적 다발성 경화증 활성, 안전성	· 격주 투여시 임상적 및 실험실적 다발성 경화증 활성도에 있어서 더 높은 효과 제공 · 125 ug 지속 투여시 안전성 및 내약성 우수
3상	105MS302 (연장시험)	재발성 다발성 경화증 환자에서 일회용 자동주사기의 안전성과 내약성을 평가하기 위함	다기관, 평행군, 용량-용법 눈가림 설계	Study 105MS301 시험이 완료 된 대상자 39	125 ug	총 치료기간 96주	일회용 자동주사기 사용 관련 이상반응 빈도	자동주사기와 프리필드시린지의 안전성 프로파일 유사

6.4. 가교자료

- 해당 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 본 임상시험 결과는 재발성 다발성 경화증 환자에 대한 양호한 유효성과 안전성 프로파일을 뒷받침 하고 있음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA 2014년 7월 22일 허가, FDA 2014년 8월 15일 허가, 호주 TGA 2014년 11월 10일 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 레비프주(머크(주)) 및 아보넥스주(한국유씨비제약(주))와 비교자료 제출