안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2016 년 1 월 12 일

담당자	연구관	과 장
서지숙	지승완	홍성화

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	㈜ 협진무약(수입사) (제조사: Pharming Group N.V)	② 문서번호	20140232356
③ 제 품 명	루코네스트주(Ruconest) (코네스타트 알파, 유전자재조합사람C1에스테라제억제제)	④ 구분	의약품, 수입
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 바이알 중,		

배합 목적	원료명	규 격	분 량	단 위
주성분	코네스타트 알파(유전자재조합 사람 C1 에스테라제 억제제)	별규	2100	유니트
동결방지삼투압조정제	자당	EP	937	밀리그램
완충제	구연산나트륨	EP	83.3	밀리그램
완충제	구연산	EP	1.0	밀리그램

⑥ 성 상	무색투명한 유리바이알에 백색 내지 아주 옅은 황백색의 케이크 형태의 동결건조분말을 함유하고 있다.
⑦ 신청효능·효과	구강인두 및 후두부를 제외한 성인의 유전성 혈관부종의 급성발작증상치료
⑧ 신청용법·용량	용법 1) 정맥으로만 투여한다. 2) 투여 전, 1 바이알 당 14mL의 주사용수로 용해되고, 용해된 용액의 투여용량은 약 5분에 걸쳐 천천히 정맥투여되어야 한다. 용량 HAE의 치료경험이 있는 검증된 의료진의 지시하에 루코네스트주 치

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

<table>
<tr><td></td><td>료를 시작한다.
<table><tr><td>성인</td><td>루코네스트주 투여 용량</td><td>루코네스트주 용해액
(150IU/mL)의 투여용량</td></tr><tr><td>체중 84kg 미만</td><td>체중 kg당 50 IU 을 1회 정맥 투여</td><td>체중(kg)을 3으로 나눈 양</td></tr><tr><td>체중 84kg 이상</td><td>4,200 IU(2 바이알)을 1회 정맥 투여</td><td>28mL</td></tr></table>루코네스트주의 권고 용량은 50 IU/kg(체중)이고, 최대 4200 IU(2 바이알)까지 투여될 수 있고, 약 5분에 걸쳐 천천히 정맥 투여되어야 한다.
만약 발작 증상이 지속되면, 추가 용량으로 권고용량(50 IU/kg에서 4,200 IU까지)이 투여될 수 있다. 단, 1회 용량이 4200 IU를 초과하여서는 안 되며, 24시간 내에 2회를 초과하여 투여하여서도 안 된다.

<u>투여용량 계산</u>
먼저 환자의 체중을 정한다.
- 체중 84kg 미만 : 체중 84kg 미만의 환자들은 아래 식에 따라 투여용량을 계산한다.

$$\text{투여용량(ml)} = \frac{\text{체중 X 50 (IU/kg)}}{\text{150 (IU/ml)}} = \frac{\text{체중(kg)}}{3}$$
.

- 체중 84kg 이상 : 체중 84kg 이상의 환자들의 투여용량은 28ml 이고, 즉 4,200 IU (2 바이알)에 해당한다.</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법
및 사용기간</td><td>제조일로부터 4년
2~25℃에서 보관하며, 차광을 위해 원 포장상태로 보관한다.</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및
개발경위</td><td>C1 에스터라제 억제제 : classical complement pathway 및 contact/fibrinolytic pathway에 작용

유전성 혈관부종 : 1만명 ~ 5만명 중 한명꼴로 발생하며, C1 에스터라제 억제제 유전자의 유전적 변이로 인하여 정상적인 단백질이 발현되나 발현량이 매우 적은 Type I과, 비기능성 C1 에스터라제 억제제가 발현되어 정상적 기질과 반응을 못하여 classical complement pathway 및 contact/fibrinolytic pathway를 억제하지 못하는 type II가 있음. 유전성 혈관부종에 있어서의 부종은 가려움증을 동반하지 않는 비함몰성 부종으로</td></tr>
</table>

	반복적으로 나타나는 것이 특징임. 증상은 환자마다 다양하며 손발이 붓는 증상부터 극심한 복통이 동반되거나, 기도부종으로 호흡이 곤란하여 생명에 위협이 있을 수 있음 **루코네스트(Ruconest)** : 유전자 재조합 C1 에스터라제 억제제, 형질전환된 토끼의 젖에서 단백질을 분리 정제함
⑪ 약리작용기전	내인성 사람 C1에스테라제 억제제와 동일한 작용기전
⑫ 국내외 사용현황	국내 기허가 유사제제: 베리너트주 500유니트(2011.11.11)
⑬ 관련조항	O 희귀 의약품 지정에 관한 규정(식약처 고시 제2014-148호, 2014.8.29) 제2조제1항 "의약품등의 안전에 관한 규칙(총리령 제1022호, 2013.3.23)"에 따라 제4조제1항2호, 기준및시험방법에 관한 자료는 면제됨 O 생물의약품 품목허가·심사에 관한 규정(식약처 고시 제2015-2호, 2015.1.29)
⑭ 검토결과	적 합

<참고사항>

1) 희귀의약품

붙임 1. 시정사항 (허가신청시)/의약품등안전성유효성심사결과통지서 (단독심사시)

2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가・신고・심사규정(식품의약품안전청고시 제2015-2호, 2015.01.29) 제5조제2항 [별표1] 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

의약품 ( )	자료번호	기원	물리화학적성질	안정성			독성2)									약리3)			임상		외국현황	국내현황
				장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상	가교		
												국소	의존성	항원성	면역							
	자료범위	○	○	○	△	△	○	△	△	△	△	△	△	△	△	○	△	△	○	△	○	○
	제출여부	○	○[1)]	○	○	○	○[2)]	○[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	X[2)]	○[3)]	○[3)]	X	○	X[4)]	○	○

※ 1) 희귀의약품의 경우에는 제조과정 중에 사용되는 물질(세포기질, 배지 등), 내인성・외래성 미생물 부정, 바이러스 제거 검증, 무독화 검증 등 제품의 품질(안전성)을 확보하기 위한 최소한의 자료

2) 희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함)로 갈음할 수 있음

3) 희귀의약품은 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있음

4) 희귀의약품 가교자료 제출 면제

○ 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

<안전성 유효성 검토 요약>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 루코네스트주는 사람 C1 에스테라제 억제제(human C1 inhibitor)에 대해 유전자 인코딩을 발현하는 토끼의 젖으로부터 정제된 recombinant human C1 inhibitor(rhC1INH; Conestat Alfa)를 함유하고 있다. 유전자 재조합 형태의 아미노산 서열은 사람 C1INH의 서열과 동일하다.
- EMA(2010.10.28) 및 미국(2014.7.26)의 허가를 받은 제품임

1.2. 약리작용기전

- C1INH는 보체계에서 고전 경로의 complement component 1(C1)의 활성화된 subcomponent인 C1s(C1 esterase)와 C1r의 유일하게 알려진 억제제이다. 또한 C1INH는 보체의 렉틴 경로의 Mannan Binding protein(MBP)-associated protease(MASPs)를 억제한다. 그리고, 혈장의 접촉계에서 활성화된 Factor XII, Factor XI 및 Kallikrein에 대한 주요 억제제이다. Target 단백분해제인 C1 esterase, Kallikreinm FActor XIa, Factor XIIa에 대한 rhC1INH의 억제능력은 내인성(혈장유래)사람 C1INH와 매우 유사한 것으로 in vitro 시험에서 확인되었다.
- 유전성혈관부종(HAE)는 드문 유전성 질환으로 functional C1INH 단백질 결핍으로부터 기인되는데, 약 50,000명 중 1명의 유병률을 보이는 것으로 추정된다. 급성혈관부종발작에서 보체계와 접촉계는 불충분하게 조절되므로, 혈관 투과성을 증가시키고 연조직 부종을 일으키는 혈관활성 단백질인 bradykinin과 C2-kinin의 국소배출을 초래한다. Functional C1INH의 투여는 보체계와 접촉계의 항상성 조절을 회복시키며 증상을 해소시킬수 있다.

2. 구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- C1 억제제(C1INH)는 세르핀 상과에 속하는 세린 단백질 분해효소 억제제이다. 이것은 6개의 N-글리코실화와 적어도 7개 면의 O-글리코실화를 가진 478개의 아미노산을 함유한 혈장 단일-사슬 당단백이다. 사람 아미노산 배열을 가진 유전자재조합 C1억제제(rhC1INH)는 고도로 정제된 형질전환 토끼의 젖에서 생산되었다. 그 단백질은 분자량 67kDa이고, 그 중 21%는 올리고당 구조를 가지고 있다. rhC1INH에 있는 N-연결 올리고당은 주로 양측수성, 복합타입구조, 모노- 및 디시알산화된다. rhC1INH에 있는 O-연결 올리고당은 이당, 삼당 및 사당류로 전하가 없거나 모노 또는 디시알산화된다. 조성화된 원료의약품 rhC1INH는 6.5% 수크로오즈를 함유한 pH 6.8의 20mM citrate buffer내에서 주성분 rhC1INH를 함유한다.

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품 3 배치 보관조건 하(-20±5℃, 3년)에서 안정성 자료 제출
- 완제의약품 3 배치 보관조건 하(2~25℃, 48개월)에서 안정성 자료 제출

4. 독성에 관한 자료

- 설치류 및 비설치류에서 단회독성 및 반복독성시험 수행하였다.

- 단회독성시험 중, 설치류에서 NOAEL은 1250 U/kg으로 판단하였고, 비설치류에서는 해당동물의 사망은 관찰되지 않았다.

5. 약리작용에 관한 자료

- (효력시험) in-vitro 모델에서 rabbit C1과 rhC1INH의 억제효과는 1:1 complex 형성을 확인하였다. 또한, in-vivo 시험에서도 동물로부터 정제한 C1과 재조합사람C1INH의 공유결합을 확인, 유사한 억제효과를 일으킴이 확인되었다.
- (안전성약리시험) 4마리 비글견에서 rhC1INH 625U/kg을 투여, 심장박동수, 혈액순환, 호흡수 등 측정한 결과 이상반응은 관찰되지 않았음. 이는 호흡계 및 심혈관계에 있어 이상반응을 발생시키지 않을 것으로 판단되었다.

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 구강인두 및 후두부를 제외한 성인의 유전성 혈관부종의 급성발작증상 치료
- 신청 용법·용량 : 신청사항 참조

  루코네스트 주의 구강인두 및 후두부를 제외한 성인의 유전성 혈관부종의 급성발작증상 치료에 대한 효과와 안전성을 확인함

Study	Design	Dose/Number of subjects	Demographics	비고
1205 RCT US Canada	Randomized (1:1:1) Double-blind, place-controlled HAE 환자	단회투여 50 IU/kg (12명),100IU/kg(13명) 또는 Saline(13명)	17~66세 10M, 28F	(Primary endpoint: VAS) -rhC1INH 100U/kg 및 50 U/kg 대비 생리식염수 그룹에서 VAS가 통계학적으로 유의성 있는 차이가 확인됨 - 최소증상까지의 시간에 있어서 1% 유의수준 하, 100U/kg 대비 saline 그룹 통계학적으로 유의성 있는 감소는 없었음.
1205 OLE US Canada	Open-label study≥12세 HAE 환자	50IU/kg: 64명(168 attacks) 추가 50 IU/kg 투여: 17명	13-61세 24M, 38F	- 50U/kg 투여, 필요시 4시간안에 추가 50U/kg 투여(최대 100U/kg) - 발작증상 발생 시 지속적인 rhC1INH 반복 투여 결과, 새로운 이상사례는 확인된 바 없음
1304 RCT Italy, Spain, UK, Israel Romania	Randomized (1:1) double-blind, placebo controlled HAE 환자	단회 투여 100 IU/kg(16명) Saline(16명)	17-71세 15M, 17F	HAE 급성혈관부종환자에게 100U/kg rhC1INH 정맥투여 시, 모든 해부학적 위치에서 증상경감이 시작까지의 시간 및 최소증상까지의 시간(VAS 점수 20 mm 아래로 떨어진 시점)유의성 있는 차이가 확인됨
1304 OLE Italy, Spain, UK, Israel Romania	Open-label study≥12세 HAE 환자	2100 IU : 57명(194 발작) 추가 2100 U or 4200 U(84 발작)	16-68세 20M, 37F	- 2100U(1 바이알) 정맥 투여(처음 약물 주입 후 4시간 안에 1~2바이알 추가투여가능)하였음 - rhC1INH 반복 투여결과 새로

Argentina				운 안전성 이슈는 확인되지 않았음
1310 RCT US, Italy Israel Romania Poland Hungary Bulgaria Macedonia Serbia	Randomized (3:2) Double-blind, Placebo-controlled ≥13세 HAE 환자	단회투여 50IU/kg(<84kg) 4,200 IU 투여(최대)(≥84kg): 43명 Saline: 31명 Option for recuse dose 루코네스트 5명, Saline 13명	17-69세 28M, 47F	1차 유효성평가변수: 주요 발작 부위에서 증상의 경감 까지의 시간(TEQ 1, 2번) 2차 유효성평가변수: 모든 부위에서 최소 증상까지의 시간 - rhC1INH 투여 결과, 증상의 경감시작까지의 시간이 saline 대비 임상적으로 유의성 있게 나타났음(90 min vs 152 min(Saline) - 안전성 측면에 있어서, 혈전색전증 또는 아나필락틱 반응과 같은 이상사례는 없었음.
1310 OLE US, Italy Israel Romania Poland Hungary Bulgaria Macedonia Serbia SouthAfrica	Open-label Study ≥13세 HAE 환자	단회투여 50IU/kg(<84kg) 4,200 IU 투여(최대)(≥84kg): 44명(170 발작) 추가 2차 투여(84발작)	17-70세 18M, 26F	- 지속적인 발작 증상 치료로써 rhC1INH가 투여되었음 - 그 결과, rhC1INH의 반복적인 투여 시 증상경감시작까지의 시간이 기존의 1310 RCT에서와 유사하게 나타났음
1202&1203 네덜란드 헝가리 폴란드 스페인, 영국	Open-label, 16-65세 HAE 환자	100 IU/kg(발작 당) 14명(21발작), 이 중 7명은 2번 발작	22-56세 4M, 10F	- 유전성급성혈관부종환자를 대상을 100 U/kg을 정맥투여시 지속적인 치료가 이루어졌으며 안전성 역시 확인되었음
1101(PK) 네덜란드	Open-label	- 100U/kg, 5 dose, 3 week interval - 건강한 사람 대상	12명(24주입)	성인을 대상으로 rhC1INH를 반복투여하였을 때의 안전성(면역원성) 및 내성, PK 평가 결과, 임상적인 이상반응은 발견되지 않음 하지만, 심각한 이상반응(심각한 알러지반응) 확인되었으나, 이는 피험자 선정시 제외되었어야 했던 경우에 해당되었음 또 다르게 발생한 이상반응은 평균항체가 증가였음. 이는 재조

				합 단백질이 주입됨에 따라 발생한 것으로 판단됨.
1106(PK) 네덜란드	Open-label	- 6.25, 12.5, 25, 50, 100U/kg 2 assending dose, 5주간격 Asymptomatic HAE 환자	14명(59주입)	PK 및 PD 분석 결과, rhC1INH는 pdC1INH에 비해 상대적으로 빠른 청소율을 나타냈었음. 50 U/kg 및 100U/kg 투여 시 baseline 대비 C4의 수치를 증가시켰음
청소년 (Integrated) **1205+1304**				- Primary Endpoint: 증상의 경감시작까지의 시간 (VAS 점수가 baseline 대비 20mm 감소한 경우) - Secondary Endpoint: 최소 증상까지의 시간 최소증상이라 함은 overall severity VAS 점수가 모든 해부학적 부위에 대해 20mm 미만인 경우 - 16명의 대상자가 50번의 발작증세에 대한 치료받음 50번의 발작증세 중 44번의 single location(복부: 26, 말초: 9, 안면-후두-인두: 7,

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 및 EU(28개국)에서 사용되고 있음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	국내허가제품	신청제품
상품명	베리너트 주 (사람 C1-에스테라제 억제제)	루코네스트 주 (유전자 재조합 사람 C1-에스테라제 억제제)
회사명	(주)한독약품	협진무약(주)
원료약품 및 분량(주성분)	1바이알 당 사람C1-에스테라제 억제제---500U	유전자재조합 사람C1에스테라제 억제제---2100 U
효능효과	성인 및 청소년의 복부, 안면 및 후두부에서 발생한 유전성 혈관 부종의 I형 및 II형 급성 발작 증상 치료	구강인두 및 후두부를 제외한 성인의 유전성 혈관부종의 급성발작증상치료
용법용량	투여용법 조제한주사액은 천천히 정맥주사 또는 정맥 주입하여 투여한다.	용법 1) 정맥으로만 투여한다. 2) 투여 전, 1 바이알 당 14mL의 주사용

<table>
<tr>
<td></td>
<td>조제한 주사액은 즉시 투여하는 것을 권장하며, 늦어도 조제 후 8시간 이내에 투여해야 한다.
<u>투여용량</u>
성인 및 청소년의 체중 1kg 당 20 IU를 정맥투여한다.</td>
<td>수로 용해되고, 용해된 용액의 투여용량은 약 5분에 걸쳐 천천히 정맥투여되어야 한다.
용량
HAE의 치료경험이 있는 검증된 의료진의 지시하에 루코네스트주 치료를 시작한다.
<table><tr><th>성인</th><th>루코네스트주 투여 용량</th><th>루코네스트주 용해액 (150IU/mL)의 투여용량</th></tr><tr><td>체중 84kg 미만</td><td>체중 kg당 50 IU을 1회 정맥 투여</td><td>체중(kg)을 3으로 나눈 양</td></tr><tr><td>체중 84kg 이상</td><td>4,200 IU(2 바이알)을 1회 정맥 투여</td><td>28mL</td></tr></table>루코네스트주의 권고 용량은 50 IU/kg (체중)이고, 최대 4200 IU(2 바이알)까지 투여될 수 있고, 약 5분에 걸쳐 천천히 정맥 투여되어야 한다.
만약 발작 증상이 지속되면, 추가 용량으로 권고용량(50 IU/kg에서 4,200 IU까지)이 투여될 수 있다. 단, 1회 용량이 4200 IU를 초과하여서는 안 되며, 24시간 내에 2회를 초과하여 투여하여서도 안 된다.

<u>투여용량 계산</u>
먼저 환자의 체중을 정한다.
- 체중 84kg 미만 : 체중 84kg 미만의 환자들은 아래 식에 따라 투여용량을 계산한다.
$$\text{투여용량 (ml)} = \frac{\text{체중 X 50 (IU/kg)}}{\text{150 (IU/ml)}} = \frac{\text{체중(kg)}}{3}$$
.

- 체중 84kg 이상 : 체중 84kg 이상의</td>
</tr>
</table>

		환자들의 투여용량은 28ml 이고, 즉 4,200 IU (2 바이알)에 해당한다.

9. 기타

- 미국 및 유럽 CPP 제출