의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.06.07.</td><td>접수번호</td><td>20210132452</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">삼성바이오에피스(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">아멜리부주10밀리그램/밀리리터(라니비주맙,유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">라니비주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 투명하거나 유백광이 있는 무색 또는 엷은 황색의 액이 무색투명한 바이알에 들어있는 주사제
함량 : 1 바이알(0.23 밀리리터) 중 라니비주맙 2.3 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.05.13.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 30개월</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">FDA(21.09.17), EMA(21.08.18)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 남주선, 김남수</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품연구과
신속심사과
구강소화기기과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>최예진, 최민정, 도희정, 정지원
엄소영, 윤경은, 이광문
신우영, 김문신, 최영주
하민지, 강신영, 임천일, 박기숙
이진영, 김영림, 김은주</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>조성혜, 지영혜, 김은주</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 증식성 당뇨망막병증의 치료 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료

○ 용법·용량

이 약 0.5 mg 투여를 권장한다. 이것은 0.05 mL을 주사하는 것이다. 이 약은 1개월 이상의 투여간격을 두고 투여하도록 한다. 1개의 바이알은 반드시 1회의 유리체내 투여에만 사용해야 한다. 1개의 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, 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 또는 증식성 당뇨망막병증의 치료 이 약의 초기치료는 매달 최적의 시력에 도달 및/또는 질병활성 여부를 모니터링하며 한 번씩 투여한다. 초기투여는 3회 또는 그 이상의 매달 투여가 필요할 수 있다. 이후, 모니터링 및 투여 주기는 시력 및/또는 해부학적 지표에 의해 평가된 질병활성에 근거하여 개별화한다. 질병활성 모니터링에는 임상검사, 기능검사 또는 영상기법(예, 광간섭단층촬영(OCT) 또는 형광안저조영술 (FA))이 포함될 수 있다. 예를 들어, 치료 후 연장 요법(treat-and-extend regimen)에 따라 치료되는 경우, 질병활성(광간섭단층촬영 (OCT)를 통한 삼출 징후 확인) 또는 시력 손상 재발의 징후가 다시 나타날 때까지 투여 간격은 습성 연령관련 황반변성의 경우 2주, 당뇨병성 황반부종과 증식성 당뇨망막병증의 경우 한 달씩 단계적으로 연장될 수 있다. 질병활성이 재발할 경우, 투여 간격은 단축되어야 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 매달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 망막정맥폐쇄성 황반부종

에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매달의 시력검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다.

맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료

이 약은 1회 투여하고, 이후 치료 및 모니터링은 환자의 질병활성 및 시력 저하에 따라 개별적으로 결정되어야 한다.

질병활성의 모니터링에는 임상검사, 기능검사 또는 영상기법(예, 광간섭단층촬영(OCT) 또는 형광안저조영술(FA))이 포함될 수 있다.

병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력손상의 치료에서, 투여 첫 1년 동안 대개의 환자들이 1회 또는 2회 투여를 받으나 몇몇 환자들은 더 잦은 투여가 필요할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 라니비주맙 또는 이 약의 성분에 과민증인 환자

2) 환자 안구 또는 안구 주변의 감염이 있거나 감염이 의심되는 환자

3) 중증의 안내 염증이 있는 환자

2. 약물이상반응

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성

3개의 3상 임상시험(MARINA, ANCHOR 및 PIER)에 참여한 환자 중 안전성(분석)군 1,315명의 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자에 대하여 안전성 분석을 시행하였다. 환자들은 24개월 동안 라니비주맙을 투여받았으며 440명의 환자가 추천용량인 0.5 mg을 투여받았다.

유리체내 주사와 관련하여 안구내염, 열공망막박리, 망막열공, 의인성 외상성 백내장 등의 중대한 이상사례가 발생하였다. 라니비주맙 투여 환자들에서 관찰된 기타 중대한 안구관련 이상사례로는 안내 감염과 안압증가가 있었다.

아래에 나열된 이상사례는 3개의 임상시험 모두에서 대조군(위약 또는 베르테포르핀 PDT)을 투여받은 환자에서보다 라니비주맙 0.5 mg를 투여받은 환자에서 더 높은 비율로(적어도 2%) 발생하였다. 따라서 이것은 잠재적인 약물 이상반응으로 여겨진다. 아래 안전성정보는 병용 투여된 라니비주맙 0.5 mg 투여군의 440명 환자에서 발생한 모든 주사과정 관련 및 잠재적인 약물관련 이상사례를 포함한다.

Antiplatelet Trialists' Collaboration에서 정의된 것처럼 혈관질환에 의한 사망, 치명적이지 않은 심근경색, 치명적이지 않은 허혈성 뇌졸중, 치명적이지 않은 출혈성 뇌졸중을 포함하는 동맥 혈전색전성 반응은 강력한 전신 VEGF 억제와 관련이 있다. 모든 3개의 3상 임상시험(MARINA, ANCHOR 및 PIER)의 1년차 결과를 합쳐보았을 때, 전체적인 동맥 혈전색전성 반응은 대조군(1.1%)과 비교 시 라니비주맙 0.5 mg을 투여받은 환자(2.5%)에게서 더 높았다. 그러나 MARINA연구의 2년차 결과에서 동맥 혈전색전성 반응의 비율은 라니비주맙 0.5mg로 치료받은 환자와 (2.6%) 대조군 (3.2%) 사이에서 유사하였다.

당뇨병성 황반부종

라니비주맙의 안전성은 라니비주맙으로 치료한 당뇨병성 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 102명 및 235명을 대 상으로 실시한 1년의 위약대조시험(RESOLVE) 및 1년의 레이저 대조시험(RESTORE)에서 평가되었다. 요로감염이 흔하게 관찰되었다. 그 외 보고된 안구 및 비안

구적 이상사례는 그 빈도와 중증도에서 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

완료된 무작위, 이중맹검, 다국가임상시험에서 얻어진 안전성 데이터의 메타 분석 결과, 대조군(0.27/100 patients years)에 비해 라니비주맙 0.5 mg로 치료받은 당뇨병성 황반부종 환자군(1.85/100 patients years)에서 심각하지 않은 안구 외 상처 감염/염증의 발생률이 높게 나타났다. 라니비주맙과의 연관성은 밝혀지지 않았다.

망막정맥폐쇄성 황반부종

라니비주맙의 안전성은 라니비주맙으로 치료한 망막분지정맥폐쇄 및 망막중심정맥폐쇄에 따른 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 264명 및 261명을 대상으로 실시한 12개월의 BRAVO 및 CRUISE 시험에서 평가되었다. 두 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상사례는 그 빈도와 중증도가 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성

라니비주맙의 안전성은 라니비주맙으로 치료한 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성 환자 224명을 대상으로 실시한 12개월의 임상시험(RADIANCE)에서 평가되었다. 이 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상사례는 그 빈도와 중증도가 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

병적근시 또는 신생혈관성 연령관련 황반변성 이외의 원인으로 인한 맥락막 신생혈관 형성

라니비주맙의 안전성은 라니비주맙으로 치료한 병적근시 또는 신생혈관성 연령관련 황반변성 이외의 원인으로 인한 맥락 막 신생혈관 형성 환자 171명을 대상으로 실시한 12개월의 임상시험(MINERVA)에서 평가되었다. 이 시험에 서 보고된 안구 및 비안구적 이상사례는 그 빈도와 중증도가 신생혈관성 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

당뇨병성 망막병증

라니비주맙의 안전성은 라니비주맙으로 치료한 증식성 및 중간 정도의 중증(moderately severe)에서 중증(severe)의 비증식성 당뇨망막병증 환자 395명을 포함하는 24개월의 임상시험(Protocol S) 및 임상시험 RESTORE, REVEAL, REFINE에서 평가되었다. 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상사례는 당뇨망막병증을 가진 당뇨환자에게서 예상되는 것과 비슷하거나, 그 빈도와 중증도가 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

임상시험에서 나타난 이상반응 요약

아래는 라니비주맙 임상시험에서 나타난 이상반응을 기관 및 장기별로 빈도가 높은 것에서 낮은 것의 순서로, 각각의 빈도 분류 내에서는 중증도가 낮아지는 순서대로 이상반응을 기재하였다.

(매우 흔하게(1/10 이상), 흔하게(1/100~1/10), 흔하지 않게(1/1,000~1/100), 드물게(1/10,000~1/1, 000), 매우 드물게(1/10,000미만))

신경계통 장애

매우 흔하게: 두통

흔하게: 뇌졸중

안구 장애

매우 흔하게: 결막출혈, 안구동통, 유리체부유물, 망막출혈, 유리체박리, 안구자극, 이물감, 시야장애, 눈꺼풀염, 안구충혈, 안구건조, 유리체염, 안구내염증, 눈물분비증가, 안구소양증

흔하게: 안구불쾌감, 결막충혈, 후낭혼탁, 결막염, 망막상피세포분리, 망막변성, 망막장애, 망막박리, 망막열공, 망막색소상피열공, 시력 감소, 유리체출혈, 유리체장애, 포도막염, 홍채염, 홍채섬모체염, 백내장, 낭밑백내장, 반점성 각막염, 각막찰과상, 전방흐림, 시력흐림, 주사부위 출혈, 안구출혈, 알러지성 결막염, 안구분비물, 광시증, 눈부심, 눈꺼풀부종, 안구동통
흔하지 않게: 각막병증, 각막선, 안구내염, 눈꺼풀 자극, 실명, 각막부종, 전방축농, 충혈, 홍채유착, 각막축적, 주사부위 통증, 주사부위 자극, 비정상적 안구감각

기관지, 흉부 및 종격 장애
흔하게: 기침

소화기 장애
흔하게: 오심

피부 및 피하 조직 장애
흔하게: 알러지 반응 (발진, 두드러기, 소양증, 홍반)

근골격계 및 결합조직 장애
매우 흔하게: 관절통

감염
매우 흔하게: 상기도 감염
흔하게: 인플루엔자, 요로 감염*
*당뇨병성 황반부종에서만 관찰됨.

혈액 및 림프계 이상
흔하게: 빈혈

정신 질환
흔하게: 불안

기타
매우 흔하게: 안내압 증가

국내 시판 후 조사결과 (루센티스주(라니비주맙))
(1) 국내에서 6년 동안 3995명(신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자 3992명(중심성 망막증, 망막하신생혈관막, 망막색소상피박리 각 1명 포함), 망막중심정맥폐쇄성 황반부종 (CRVO) 환자 1명, 망막분지정맥폐쇄성 황반부종 (BRVO) 환자 2명)을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 2.33%(93명/3995명, 104건)이었고, 이 중 라니비주맙과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.45%(58명/3995명, 66건)로 결막출혈 13건, 안내이물감 8건, 안구동통 7건, 망막색소상피열공, 두통 각 4건, 망막출혈, 결막충혈, 안구충혈 각 3건, 유리체부유물, 각막미란, 시력흐림, 안압증가 각 2건, 유리체출혈, 안구불쾌감, 망막박리, 시력감소, 전방염증, 녹내장, 저안압, 허혈성시신경병증, 어지러움, 오심, 안구내염, 골수형성이상증후군, 두드러기 각 1건이 보고되었다. 중대한 이상사례는 0.18%(7명/3995명, 11건)로 망막출혈, 유리체출혈 각 3건, 망막박리 2건, 망막색소상피열공, 녹내장, 골수형성이상증후군 각 1건이 보고되었다. 이 중 라니비주맙과 인과관계를 배제할

수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 0.10%(4명/3995명, 7건)로 망막출혈 2건, 망막색소상피열공, 유리체출혈, 망막박리, 녹내장, 골수형성이상증후군 각 1건이 보고되었다. 예상하지 못한 유해사례 발현율은 0.28%(11명/3995명, 12건)로 어지러움 3건, 폐쇄각녹내장, 맥락막박리, 녹내장, 저안압, 허혈성시신경병증, 설사, 비인두염, 주사부위반응, 골수형성이상증후군 각 1건이 보고되었다. 이 중 라니비주맙과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.10%(4명/3995명, 5건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.03%(1명, 2건)이며, 녹내장, 골수형성이상증후군 각 1건 보고되었다.

(2) 라니비주맙에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2013.12.)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 라니비주맙에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

· 시각장애: 녹내장

3. 일반적 주의

1) 유리체내 투여 관련 반응

- 이 약은 반드시 유리체 주사로만 투여되어야 한다.
- 이 약을 포함하여 일반적으로 유리체내 주사는 안내염, 안내감염, 열공망막박리, 망막열공, 의인성 외상성 백내장을 동반할 수 있다.
- 이 약 투여 시에는 항상 적절한 무균주사기술을 실시하도록 한다. 또한, 감염 발생시 조기 치료할 수 있도록 주사 후 1주일 동안 환자를 모니터링 한다. 환자는 안구내염이나 위에 언급된 반응을 암시하는 증상이 나타났을 때 지체 없이 보고해야 한다.
- 성인에게서, 이 약 투여 후 60분 이내에 일시적 안압증가가 나타날 수 있으며, 라니비주맙 투여 후 지속적인 안압증가 또한 보고 된 바 있다. 안압과 시신경 유두 관류는 적절하게 모니터링 하고 유지시킨다.

2) 동맥 혈전 색전증

- 유리체내에 혈관 내피 성장 저해제 투여 후 동맥 혈전 색전증이 발생할 잠재적인 위험이 있다. 제3상 임상시험에서, 동맥 혈전 색전증에 대한 전체 빈도는 라니비주맙 투여군과 대조군 사이에 유사하였다. 라니비주맙 0.5 mg 투여군으로 치료된 환자에서 라니비주맙 0.3 mg 또는 대조군으로 치료된 환자에서보다 숫자적으로 더 높은 뇌졸중 발생률이 관찰되었으나, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 뇌졸중 발생률의 차이는 이전 뇌졸중 병력 또는 일과성 허혈 발작과 같은 뇌졸중 위험 요소가 있는 환자에게서 더 커질 수 있다. 따라서 이러한 환자들은 라니비주맙의 치료가 적절한지 그리고 잠재적인 위험을 상회하는 유익성이 있는지에 대하여 전문의에 의해 주의 깊게 평가되어야 한다.

3) 면역원성

- 모든 치료용 단백질 약물과 마찬가지로, 라니비주맙은 잠재적인 면역원성이 있다.

4) 양안 치료

- 라니비주맙을 양쪽 눈에 동시에 투여할 경우의 유효성은 연구된 바 없으며, 전신성 이상반응의 위험이 증가함을 보이는 데이터는 없다.

5) 환자군에 대한 한정된 자료

- 라니비주맙은 활동전신감염 환자 또는 망막분리증 또는 황반원공과 같은 눈의 이상이 있는

환자에서 연구된 바 없다.

6) 기타

- 환자들은 안내 감염의 중증도가 증가하여 안내 항체 형성의 임상적 징후가 될 수 있을 경우에는 보고하도록 지시되어야 한다. 라니비주맙은 이전 유리체내 주사를 받은 환자에 대해서는 연구된 바 없다. 라니비주맙은 다른 항-VEGF 제제(전신 혹은 안구)와 동시에 투여되어서는 안된다.
- 다음과 같은 경우에 투여는 보류되어야 하며 치료가 다음 계획된 치료보다 빨리 재개되어서는 안 된다.
  · 최대 교정 시력(BCVA)이 마지막 시력 평가와 비교 시 30시표 이상 감소했을 경우
  · 안압이 30 mmHg 이상일 경우
  · 망막 열공
  · 중심와를 포함한 망막 하출혈시, 또는 출혈의 크기가 전체병변 부위의 50% 이상일 경우
  · 이전 혹은 이후 28일내에 안내 수술을 수행하였거나 계획된 경우
  · 치료는 열공 망막 박리 혹은 3기 또는 4기의 황반 원공이 발생했을 시 중단되어야 한다.

4. 상호작용

라니비주맙에 대한 상호작용 시험은 공식적으로 실시되지 않았다.

당뇨병성 황반부종 및 망막분지정맥폐쇄성 황반부종 환자에서 라니비주맙 및 레이저 광응고술의 보조 사용

라니비주맙은 임상시험에서 레이저 광응고술과 병용투여 된 경험이 있다. 같은 날 병용 시, 광응고술을 시행한 뒤 적어도 30분 후에 라니비주맙이 투여되어야 한다. 라니비주맙은 이전에 레이저 광응고술을 받았던 환자에게 투여될 수 있다.

병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료

병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료에서 라니비주맙과 비쥬다인(베르테포르핀)의 병용 투여에 대한 임상적 경험은 없다.

5. 가임여성, 임부 및 수유부에 대한 투여 가임여성

임신의 가능성이 있는 여성은 치료 기간 중에 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

임부

- 임신 중 라니비주맙에 노출되었던 임상 시험 자료는 없다.
- 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 연구에서 라니비주맙은 임신 또는 배자/태자 발생에 직접 또는 간접적 유해성를 나타내지 않았다.
- 라니비주맙의 안구 투여 후 전신 노출은 낮다. 하지만 라니비주맙의 기전을 고려했을 때 라니비주맙은 잠재적으로 최기형성 및 배자/태자 독성이 있는 것으로 여겨져야 한다. 따라서 라니비주맙의 유익성이 태아에 잠재적 위험을 상회하는 경우가 아니면 임신 중에 투여되어서는 안 된다. 임신을 원하는 여성이 라니비주맙으로 치료받은 경우, 마지막 투여일로부터 적어도 3개월 후에 임신하는 것이 추천된다.

수유부

- 라니비주맙이 모유로 이행되는지 여부, 모유수유를 받는 영아 혹은 모유 생성 및 분비에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 라니비주맙을 사용하는 동안에 모유수유는 추천되지 않는다.

수태능

- 수태능과 관련된 자료는 없다.

6. 소아에 대한 투여 (18세 미만)
소아 및 청소년에 대한 라니비주맙의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분하지 않기 때문에 라니비주맙의 사용은 추천되지 않는다. 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상이 있는 12세~17세 청소년 환자에서 제한된 투여 경험이 있다.

7. 고령자에 대한 투여 (만 65세 이상)
고령자에서 라니비주맙의 용량 조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 당뇨병성황반부종 환자에 대한 투여 경험은 제한적이다.

8. 신장애 환자에 대한 투여
신장애 환자에서 라니비주맙의 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
라니비주맙은 간장애 환자에 대한 연구가 시행되지 않았다. 그러나 이러한 환자군에 대한 특별한 고려는 필요하지 않다.

10. 운전 및 기계 조작
라니비주맙 치료과정은 일시적인 시각 장애를 유도하여 운전이나 기계를 사용하는데 영향을 미칠 수 있다. 이러한 증상을 경험한 환자들은 이러한 일시적인 시각 장애가 진정되기 전까지 운전이나 기계 조작을 해서는 안 된다.

11. 과량 투여 시 처치
습성 연령관련 황반변성에 대한 임상시험 및 시판 후 조사 자료에서 과량투여(권장된 0.05 mL보다 많은 양을 주사한 경우)가 보고되었다. 과량투여와 관련된 가장 빈번한 이상반응은 안압의 증가와 안구 통증이었다. 만약 과량 투여가 발생하면, 안압을 모니터링 하고 치료해야 하며, 필요하다고 생각될 경우 의사와 상담해야 한다.
임상시험에서, 습성 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 환자에게 1회 주사량 0.05~0.10 mL 중 라니비주맙으로써 2mg까지 투여된 바 있다. 안구 및 전신 이상반응의 유형과 빈도는 라니비주맙 0.5 mg(0.05 mL 중)의 것과 동등하였다.

12. 적용상의 주의
이 약 한 바이알은 반드시 일회 투여 용도로만 사용한다. 주사 후 사용하지 않은 약은 반드시 폐기한다. 모든 비경구로 사용되는 의약품에서처럼, 이 약은 투여 전 변색 및 미립자에 대한 시각적 조사를 해야 한다.
주사과정은 무균 상태 하에서 실시되어야 하며, 이는 시술 시 손의 소독, 무균 장갑, 무균 천, 무균의 검안경(또는 이와 동등한)을 포함한다. 무균 천자술 도구는 예방적 조치로서 준비되어야 한다. 과민반응에 대한 환자의 병력은 유리체내 주사 전에 주의 깊게 평가되어야 한다. 주사 전 적절한 마취제와 안구주변의 피부, 눈꺼풀, 안구 표면을 소독하기 위한 광범위 살균제가 투여되어야 한다.

유리체강 내 주입의 준비를 위해서 다음의 1회용 의료기기를 필요로 한다:
- 5 µm 필터바늘 (18 G x 1-1/2", 제공됨)
- 1 mL 무균 시린지 (0.05 mL 표기, 한 개의 포장 안에 포함되지 않음)
- 주사바늘 (30 G x 1/2", 제공됨)

약물을 바이알에서 취하기 전에, 고무마개의 외부가 소독되어야 한다. 5 µm의 필터바늘을 1 mL의 무균 시린지에 끼운다.

바이알에서 내용물을 취할 때에는 바이알을 바로 세운 상태에서 필터바늘을 바이알 마개의 중심에 꽂고 바늘이 바이알 바닥의 가장자리에 닿을 때까지 넣는다. 바이알을 바로 세운 상태로부터 약간 기울여 내용물을 모두 취한다. 필터바늘을 바이알에 남긴 채 시린지를 필터바늘로부터 분리한다. 필터바늘은 버려져야 하며 유리체내 주사에 사용되어서는 안 된다. 그 다음 필터바늘은 유리체내 주사를 위해 무균 주사바늘로 바꾸어 끼워야 한다. 이 때, 무균 상태에서 바늘을 바꿔야 하며 시린지에 바늘을 단단히 고정해야 한다. 주사바늘이 빠지지 않도록 주사바늘의 캡을 제거하고 플런저 팁으로 신중하게 주사 내 공기를 빼낸 후 시린지의 0.05 mL 표시선까지 내용물을 취한다. 이 때, 주사바늘을 닦거나 플런저를 뒤로 당겨서는 안 된다.

성인에게서 주사바늘은 수평의 경선을 피하면서 안구의 중심을 향하여 각막 윤부 뒤 3.5-4.0 mm 지점에서 유리체강 안으로 삽입되어야 한다. 그 다음 0.05 mL 분량의 주사액이 주입된다. 반복적인 시술을 위해, 공막의 주사부위는 이전부위와 겹쳐지지 않도록 교대로 투여되어야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 2~8℃에서 냉장보관하며 얼려서는 안 된다. 포장에 표시된 사용기간이 지난 것은 사용하지 않는다. 이 약 바이알은 차광상태로 보관되어야 하며, 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 사용 전, 개봉하지 않은 바이알은 실온(30℃)에서 한 달까지 보관할 수 있다.

이 약 0.23 mL가 클로로부틸 고무마개와 함께 유리바이알(무색의 type I 유리)에 들어있다.

한 개의 포장은 다음의 내용물을 포함하고 있다:
- 바이알 1개
- 바이알에서 내용물을 취하기 위한 필터바늘 1개
- 주사바늘 1개

14. 기타

망막중심정맥폐쇄성(Central Retinal Vein Occlusion) 및 망막분지정맥폐쇄성(Branch Retinal Vein Occlusion) 황반부종에 의한 시력 손상의 치료

망막분지정맥폐쇄 및 망막중심정맥폐쇄에 따른 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 265명 및 262명에 게 라니비주맙을 투여한 BRAVO 및 CRUISE 시험 결과, BRAVO 시험 (망막분지정맥폐쇄성 황반부종)에서는 3개월째 5글자 이하의 개선을 보인 환자 26명 중 15명이 추가 투여에 의해 3개월 이후 0글자 이상의 시력 변화를 보였다.

이에 비해 CRUISE 시험(망막중심폐쇄성 황반부종)에서는 3개월째 3글자 이하의 개선을 보인 환자 17명 중 6명이 추가 투여에 의해 0글자 이상의 변화를 나타낸 것으로 보고되었다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 비교동등성 입증 정보

대조약과의 동등성: 이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.

이 약과 대조약과의 동등성 입증을 위해 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자 705명을 대상으로 유효성에 대한 동등성을 평가하는 임상시험을 수행하였다. 8주차 최대교정시력(best corrected visual acuity, BCVA)의 베이스라인 대비 변화에 대한 LS 평균은 전체분석군(full analysis set)에서 분석 시 이 약 투여군(6.18글자)과 대조약 투여군(6.99글자)이 통계학적으로 동등하게 나타났다.

1.3 허가조건

○ **(재심사) 4**년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호나목

○ **(위해성 관리계획) v 1.1**

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질 관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	임상통계 관련 자료	RMP 관련 자료	일회용 주사침
신청일자	‘21.06.07.	‘21.06.08	‘21.06.08.	‘21.06.08.	‘21.08.18.	‘21.08.18.	‘21.06.14.
보완요청일자	‘22.02.03.	‘22.01.28.		‘21.12.27.	‘21.09.09.	‘21.09.14.	
보완접수일자	‘22.03.02.	‘22.03.02.		‘22.03.04.	‘22.03.08.	‘22.03.08.	
재보완요청일자	‘22.04.26.	‘22.04.26.					
재보완접수일자	‘22.05.06.	‘22.05.09.					
최종처리일자	‘22.05.13	‘22.05.11.	‘22.03.22.	‘22.03.28.	‘22.04.05.	‘22.04.07.	‘21.09.14.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
[별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 동등생물의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	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)														
동등생물의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	x	△	x	x	x	x	○	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	○	x	○	x	x	x	x	○	x	○	x	○	x	○	○
면제사유	-																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 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 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   나. 반복투여독성시험자료

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]

- '아멜리부주(코드명: SB11, 라니비주맙)'는 '루센티스주 10mg(라니비주맙)'의 동등생물의약품으로 허가 신청됨. 비임상 시험자료는 독성시험으로 반복투여독성시험이 실시되어 대조약과의 유사한 소견을 보였고 , 약리시험은 다양한 in vitro 시험 자료를 통해 대조약과의 동등성을 입증함. 임상시험 자료로서 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 환자에서 대조약과의 약동학적 분석 및 안전성 유효성, 면역원성을 비교하는 3상 임상시험 1건이 제출되었고 대조약과의 동등성을 입증하였음.
- 제출된 동등성 (품질, 비임상 및 임상자료) 평가자료에 따라, 루센티스주의 효능효과 중 재심사중인 효능효과를 제외하고 대조약과 동일하게 효능효과, 용법용량 및 사용상주의사항의 허가사항 부관이 타당하다고 판단됨.

[약어 및 정의]

- SB11 : 아멜리부주의 코드명, 인간화 항 VEGF-A 단일클론 항체 Fab 분절체
- VEGF : Vesicular Endotherial Growth Factor(혈관 내피세포 성장인자)
- AMD : neovascular(wet) Age-related Macular Degeneration, 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성
- BCVA : Best Corrected Visual Acuity 최대교정시력
- CST : Central Subfield Thickness, 중심영역두께
- PRN : pro re nata (as needed) 필요시
- OCT : Optical Coherence Tomography 빛간섭단층촬영
- T&E : Treat and extend PRN과 고정주기요법의 혼합요법임
- IVT : intravitreal 유리체내

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아멜리부주10밀리그램/밀리리터(라니비주맙,유전자재조합)
- 약리작용 기전 : 라니비주맙은 인간화 항 VEGF-A 단일클론 항체의 Fab 분절체로서, VEGF-A isoforms과 결합하여 VEGF-A의 VEGF 수용체와의 결합을 억제하여 혈관내피세포 성장인자의 신호전달을 차단함
- 루센티스(라니비주맙)의 동등생물의약품

1.2. 기원 및 개발경위

- 아멜리부주은 루센티스주의 동등생물의약품으로 개발되었으며, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항이 동일하게 신청됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 대조약인 루센티스주와 동일(재심사중인 적응증은 제외)
- AMD는 신생혈관의 생성이 주 원인이므로 혈관내피성장인자의 작용을 차단하기 위한 항체치료제 등을 안구내 주사로 투여하는 것이 일차치료임

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 안구내 투여/안구관련 이상반응 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- (2017.9.18. 임상승인) 신생혈관성 연령 관련 황반변성이 있는 시험대상자에서 SB11(라니비주맙 동등생물의약품)과 루센티스® 간 유효성, 안전성, 약동학 및 면역원성을 비교하는 제 3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 다기관 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 라니비주맙
- 분자식 : $C_{2158}H_{3282}N_{562}O_{681}S_{12}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 삼투압, 순도, 미생물한도)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 히스티딘, 히스티딘염산염일수화물, 트레할로스이수화물, 폴리소르베이트20, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제(폴리소르베이트20)
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(삼투압, 순도)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5℃	원료의약품 보관 용기와 동일 재질의 병	공정을 대표할 수 있는 배치의 48개월 장기보존 안정성 결과 제출
가속시험	5±3℃		공정을 대표할 수 있는 배치의 6개월 가속시험 결과 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	완제의약품 보관 용기	공정을 대표할 수 있는 배치의 36개월 장기보존 안정성 결과 제출
가속시험	25±2℃/ 60±5% RH		공정을 대표할 수 있는배치의 6개월 가속시험 결과 제출
가혹시험	40℃±2℃/ 75±5% RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 3개월 가혹시험 결과 제출
광안정성	ICH Q1B		공정을 대표할 수 있는 배치의 광안정성 자료 제출
사용중 안정성	30±2℃/ 65±5%RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 1개월 상온 노출 시험 결과 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 사이노몰거스 원숭이를 이용한 반복투여독성시험에서 SB11 및 루센티스를 2주 1회 (총 3회; 제1일, 제15일, 제29일) IVT로 0.5 mg/eye을 4주 반복 투여한 결과 양호한 내약성을 보였음. 두 제품 간 평가한 두 용량에서 독성학적 프로파일상 차이는 관찰되지 않았음.

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량(mg/kg)	GLP 준수	결과
반복 투여	사이노몰거스 원숭이 군당 n=4 (F)	IVT	4주 2주 1회 (총 3회; 제1일, 제15일, 제29일)	SB11, 미국 루센티스 0.5 mg/eye	○	- 모든 시험 지표에서 시험물질과 관련된 변화는 없었고, 부형제 대조군 대비 SB11 또는 루센티스 투여군에서 나타난 일부 통계학적 차이는 산발성이거나 독성학적으로 유의하지 않다고 고려되었다. (이러한 변화는 배경 대조 데이터의 범위 내에 있었고 해당하는 조직병리학적 소견이 없었기 때문) - 안과 검사 결과 대조군 대비 SB11 또는 루센티스 투여군에서 뚜렷한 변화가 보이지 않았고, 조직병리학적 검사 결과 모든 동물의 안구에서 주사 관련 염증 변화가 나타나지 않았다. - 독성동태와 면역원성시험은 미수행됨

- 유전독성시험, 발암성, 생식발생독성시험, 면역원성 : 미수행
- 국소 내성(4주 반복투여독성시험 중 평가) : 반복투여독성시험의 부분으로 갈음 가능

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성 프로파일 평가는 사이노몰거스 원숭이에서의 주1회씩, 4주간 반복투여독성시험을 통해 평가되었으며 두 제품간 유사한 독성학 프로파일을 확인하였음.
- 독성동태시험은 루센티스 공개 자료에서 라니비주맙의 전신 노출과 임상적 효과 간에는 분명한 상관성이 없다고 함에 따라 미수행됨
- 면역원성 시험은 SB11 및 미국 루센티스®를 투여한 동물에서 관찰된 프로파일을 고려 시잠재적인 ADA 형성과 관련된 전신 및/또는 안구 변화는 없는 것으로 여겨졌고, 실제 안구로부터 유리체액의 반복적인 샘플링하는 것에 대한 한계가 있어 미수행되었고 인정 가능함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 라니비주맙은 사람 VEGF-A에서 유래한 재조합 단클론항체의 Fab 분절체로서 내피세포 표면에서 VEGF-A의 수용체인 Flt-1(VEGFR-1) 및 KDR(VEGFR-2)과 VEGF-A 간의 결합을 차단함으로써 VEGF-A의 생물학적 활성을 중화함. 유리체 내 주사를 통한 VEGF-A의 생물학적 활성 중화는 안구 내 신생혈관성의 형성을 억제함.

<in vitro시험>

- 시험약물 : SB11, EU 루센티스®, 미국 루센티스®, 한국 루센티스®

• VEGF-A 165 결합 검사

· 효소면역측정법(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)을 사용하여 SB11과 루센티스의 VEGF-A 165와 상대적 결합 활성을 측정

· SB11의 상대적 VEGF-A 165 결합 활성(relative VEGF-A 165 binding activities)은 EU 루센티스의 상대적 VEGF-A 165 결합 활성 혹은 미국 루센티스의 상대적 VEGF-A 165 결합 활성과 동등했으며, 사전에 설정된 동등성 범위 안에 포함됨. 따라서, SB11과 EU/미국 루센티스는 상대적 VEGF-A 165 결합 활성 측면에서 동등함

역가 검사①(VEGF165 중화 검사)

· VEGF-A 165 중화 시험은 리포터 유전자 시스템(reporter gene system)을 사용하여 VEGF 으로부터 유도된 표적 유전자의 발현에 대한 SB11및 루센티스의 억제 효과를 측정함

· SB11의 상대적 VEGF-A 165 중화 효능(relative VEGF-A 165 neutralization potencies) 은 EU 루센티스의 상대적 VEGF-A 165 중화 효능 혹은 미국 루센티스의 상대적 VEGF-A 165 중화 효능과 동등했으며, 사전에 설정된 동등성 범위 안에 포함됨. 따라서, SB11과 EU/미국 루센티스는 상대적 VEGF-A 165 중화 효능 측면에서 동등함

역가 검사②(HUVEC 항증식 검사)

· 내피세포의 분열의 경우, 신생혈관 형성의 주요 특징이기 때문에, SB11과 루센티스의 VEGF-의존 세포증식 억제 활성(anti-proliferation activity)을 측정하기 위해 HUVEC 세포 증식 억제 시험을 수행함.

· SB11의 상대적 세포증식 억제 활성은 EU/미국 루센티스의 상대적 세포증식 억제 활성 혹은 미국 루센티스의 상대적 세포증식 억제 활성과 동등했으며, 사전에 설정된 동등성 범위 안에 포함되었다. 따라서, SB11과 EU 루센티스는 상대적 세포증식 억제 활성 측면에서 동등함

역가 검사③(VEGF-A 121 중화 검사: VEGF-A 이성체(isoform)에 대한 결합시험

· 선택적 splicing을 통해 다양한 이성체(isoforms)가 생성될 수 있음. VEGF-A의 수용체 결합 도메인은 모든 VEGF-A 이성체에 동일하게 존재함 [Muller et al., 1998]. 이론적으로 라니비주맙은 모든 VEGF-A 이성체에 결합할 수 있으므로, 우세하게 발현되는 이성체인 VEGF-A 121에 대한 SB11과 루센티스의 상대적 중화 효능을 ELISA를 사용하여 측정함

· SB11 배치의 상대적 VEGF-A 121 중화 효능(relative VEGF-A 121 neutralization potencies)은 EU/미국 루센티스와 VEGF-A 121 중화 효능이 유사했으며, 사전에 정의된 동등성 범위 내에 포함되었다. 따라서, SB11과 EU/미국 루센티스의 상대적 VEGF-A 121 중화 효능은 동등함

역가 검사④(VEGFR1 세포주를 사용한 VEGF-A 165 중화 시험) · VEGFR1 세포주를 사용한 VEGF-A 165 중화 시험의 side-by-side 비교 결과 SB11 배치의 상대적 VEGF-A 165 중화 효능(relative VEGF-A 165 neutralization potencies)은 EU/미국 루센티스와 VEGF-A 165 중화 효능이 유사하였고 동등성 범위내 존재 · 따라서, SB11과 EU/미국 루센티스의 상대적 VEGF-A 165 중화 효능은 동등함
VEGF-A 110 결합 시험: VEGF-A isoform에 대한 결합시험 · SB11과 루센티스의 상대적 VEGF-A 110 결합 활성(relative VEGF-A 110 binding activities)은 ELISA를 사용하여 측정되었음 · VEGF-A 110 결합 활성 시험의 side-by-side 결과 SB11 배치의 상대적 VEGF-A 110 결합 활성은 EU/미국 루센티스와 VEGF-A 110 결합 활성이 유사했다. 따라서, SB11과 EU/미국 루센티스의 상대적 VEGF-A 110 결합 활성은 동등함
VEGF-A 121 결합 시험: VEGF-A isoform에 대한 결합시험 · SB11과 루센티스의 상대적 VEGF-A 121 결합 활성(relative VEGF-A 121 binding activities)은 ELISA를 사용하여 측정되었음 · VEGF-A 121 결합 활성 시험의 side-by-side 결과 SB11 배치의 상대적 VEGF-A 121 결합 활성은 EU/미국 루센티스와 VEGF-A 121 결합 활성이 유사했다. 따라서, SB11과 EU/미국 루센티스의 상대적 VEGF-A 121 결합 활성은 동등함
VEGF-A 189 결합 시험: VEGF-A isoform에 대한 결합시험 · SB11과 루센티스의 상대적 VEGF-A 189 결합 활성(relative VEGF-A 189 binding activities)은 ELISA를 사용하여 측정됨 · VEGF-A 189 결합 활성 시험의 side-by-side 결과 SB11 배치의 상대적 VEGF-A 189 결합 활성은 EU/미국 루센티스와 VEGF-A 189 결합 활성이 유사했음. 따라서, SB11과 EU/미국 루센티스의 상대적 VEGF-A 189 결합 활성은 동등함
SPR을 사용한 VEGF-A 165 결합 및 VEGF군(family) 결합 특이성 시험 · SB11과 루센티스의 VEGF-A 165결합 활성은 orthogonal method인 SPR을 사용하여 부가적으로 측정 · SPR을 사용하여 측정된 상대적 VEGF-A 165 결합 활성(relative VEGF-A 165 binding activities) 결과에서 SB11 배치의 상대적 VEGF-A 165결합 활성은 EU/미국 루센티스와 VEGF-A 165 결합 활성이 유사했다. 따라서, SB11과 EU/미국 루센티스의 상대적 VEGF-A 165 결합 활성은 동등함 · 라니비주맙은 VEGF-A에 특이적으로 결합한다고 알려져 있으므로, VEGF-A에 대한 SB11과 루센티스의 결합 특이성은 SPR을 사용해 다른 VEGF family와 대비하여 확인하였음. Side-by-side 분석 결과, SB11과 루센티스는 다른 VEGF family에는 아무런 결합 친화도를 보이지 않았으며, VEGF-A에 특이적으로 결합하는 것을 확인. 따라서, SB11과 루센티스의 VEGF-A 특이성(specificity)은 동등함

<in vivo시험>

- 미제출
  - 눈에 작용하는 특성상, 눈에서의 생물학적 활성을 측정하는데 있어 in vitro 시험이 가장 민감하고 정확하므로 추가적 in vivo 효력은 생략가능

5.2. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.2.1. 흡수

- 미제출
  - 유리체내 투여 후 전신노출 검출은 거의 불가능함을 사유로 제시

5.2.2. 분포

- 해당사항 없음

5.2.3. 대사

- 해당사항 없음

5.2.4. 배설

- 해당사항 없음

5.3. 약리에 대한 심사자의견

- in vitro 효력시험에서 다양한 VEGF-A isoforms를 이용한 생물학적 활성시험(VEGF 결합력, VEGF 중화력, HUVEC 항증식력 등)이 실시되었으며 루센티스와 동등성 범위에 있음을 입증함
- in vivo 시험보다 in vitro 시험이 더 민감한 시험으로 in vivo 시험 면제가 가능하다고 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 실태조사 실시 (2021.12.1.) : 임상시험 실시기관 및 의뢰자 실태조사 실시
  결과보고서(2022.1.12.) : 특이사항 없음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 3상 1건

※ 건강한 피험자에서의 1상 미수행 사유 :

- SB11과 루센티스는 안구내 투여제품으로 전신 노출(systemic exposure)에 대한 약동학 비교평가로 생물학적 동등성을 판단하는 것은 유의하지 않음.
- 건강한 지원자를 대상으로 한 약동학 연구는 유리체내 투여가 매우 침습적인 방법임에 따라 윤리적으로도 한계가 있다고 판단됨
- 따라서, SB11과 루센티스의 전신 노출에 대한 전반적 평가를 뒷받침하기 위해 임상3상 시험의 하위그룹을 대상으로 약동학 프로파일을 평가하였으나 유리체 내 투여 후 측정된 혈장 라니비주맙 농도는 미미하고 (negligible) 변동성이 컸음.

단계	시험번호	디자인	시험목적	대상환자	투여용량, 시험대상자수, 투여기간	결과
3상	SB11-G31-AMD	무작위 배정, 활성대조, 이중맹검	신생혈관성 연령관련 황반변성이 있는 시험대상자에서 루센티스와 비교하여	신생혈관성 연령관련 황반변성 환자	SB11 또는 루센티스® 0.5mg 에 1:1 비율(총 704명)로 무작위 배정되어 4주마다 시험눈에 IVT 로	**(약동학)** - 무작위 배정된 총 705명의 환자들 중, 약동학 분석군은 54(7.7%)명 (SB11 치료군에서 25 [7.1%]명, 미국 루센티스 치료군에서 29 [8.2%]명)의 환자로 구성됨 - 모든 투여 후(post-dose) 시점에서 약물의 혈중농도의 산술 평균(arithmetic mean)값은 SB11의 경우 1346.5 pg/mL에서 1952.2 pg/mL의 범위를, 루센티스의 경우 771.2 pg/mL에서 1298.0 pg/mL 범

			SB11 의 유효성, 안전성, 약동학 및 면역원성을 평가		투여, 48 주까지(총 13회) 투여 받고 마지막 평가는 제 52 주에 완료, 피험자중 약동학 분석자는 군당 20명씩	위를 보임. 변동성(variability) (변동 계수, [CV%]로 측정되었음)의 경우, 모든 투여 후 시점에 걸쳐 SB11은 63.61%에서 96.03%, 루센티스는 39.39%에서 97.73%의 범위를 보였으며, 두 치료군의 표준편차(SD)는 겹침. - 혈중 약물 농도의 변동성이 관찰되었고, 평균 값(geometric mean)의 90% 신뢰구간 (confidence intervals, CIs)이 겹쳤음을 고려할 때, SB11과 루센티스의 52주까지의 모든 시점에서 투여 후 약물 농도는 전반적으로 유사했다고 할 수 있음 **(유효성)** - FAS에서의 8주에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 최소제곱(least squares, LS) 평균은 SB11 치료군과 루센티스 치료군 간 동등했다 (SB11 치료군에서 6.18 글자, 루센티스 치료군에서 6.99 글자). 8주에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 보정된(adjusted) 차이는 −0.80 글자 [90% CI: −1.827 글자, 0.219 글자]였으며, 90% CI는 사전 정의된 동등성 범위인 [−3 글자, 3 글자] 내 포함됨 - PPS-CST에서 4주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화에 대한 LS 평균은 SB11 치료군과 루센티스 치료군 간 동등했다 (SB11 치료군에서 −108.40 μm, 루센티스 치료군에서 −100.05 μm). 4주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화에 대한 보정된 차이는 −8.35 μm [95% CI: −19.446 μm, 2.747 μm]였으며, 95% CI는 사전 정의된 동등성 범위인 [−36 μm, 36 μm] 내 포함됨 - 2차 유효성 평가변수 역시 동등성을 입증함(상세 결과 본문에 반영) **(안전성)** - TEAE는 SB11 치료군에서 255(72.9%)명, 루센티스 치료군에서 256 (72.3%)명 발생했고, Study eye에서 5%이상의 발생률을 보인 안구 TEAEs는 총 76 (10.8%)명의 환자(SB11 치료군에서 38 [10.9%]명, 루센티스 치료군에서 38 [10.7%]명)에서 146건 발생하여 두 군간 유사성을 보임. - 전반적으로 SB11과 루센티스 치료군의 안전성 특성(예: 안구 및 비-안구 TEAE의 발생률 및 중증도, 치료 중단으로 이어진 TEAEs, 안구 및 비-안구 중대 이상반응, AESIs 등)이 유사함 **(면역원성)**

						- ADA발생률은 매 시점의 전체 발생률 측면에서도 SB11과 루센티스 치료군에서 유사하였음 - 52주까지 전체 ADA 양성으로 보고된 환자 수(%)는 SB11 치료군에서 14 (4.2%)명, 루센티스 치료군에서 18 (5.5%)명이였음

6.3. 생물약제학시험

- 약동학 및 면역원성 평가를 위한 임상3상 시험(SB11-G31-AMD)의 생체 시료 분석 방법 및 분석 방법에 대한 밸리데이션 보고서 제출함

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 3상 임상시험 중 54명 대상 하위분석 결과

- 모든 투여 후(post-dose) 시점에서 약물의 혈중농도의 산술 평균(arithmetic mean)값은 SB11의 경우 1346.5 pg/mL에서 1952.2 pg/mL의 범위를, 루센티스의 경우 771.2 pg/mL에서 1298.0 pg/mL 범위를 보였다. 모든 방문에 대하여, 대부분 환자의 SB11 및 루센티스 투여 전(pre-dose) 약물의 혈중농도는 정량 불가함(non-quantifiable). 변동성(variability) (변동 계수, coefficient of variation [CV%]로 측정되었음)의 경우, 모든 투여 후 시점에 걸쳐 SB11은 63.61%에서 96.03%, 루센티스는 39.39%에서 97.73%의 범위를 보였으며, 두 치료군의 표준편차(SD)는 겹침.
- 혈중 약물 농도의 변동성이 관찰되었고, 평균 값(geometric mean)의 90% 신뢰구간 (confidence intervals, CIs)이 겹쳤음을 고려할 때, SB11과 루센티스의 52주까지의 모든 시점에서 투여 후 약물 농도는 전반적으로 유사했다고 할 수 있음. 이에 더해, 약동학 분석군에서 양 군 모두 안전성 프로파일(치료 관련 이상반응 [treatment-emergent adverse events, TEAEs], 안구 TEAE, 전신 TEAE)에 특이적인 차이가 관찰되지 않았음
- SB11과 루센티스의 관찰된 혈중 약물 농도의 중앙값(median values)은 모델 기반의(model-based) 예측된 정상 상태(steady-state) 혈중 라니비주맙 농도의 중앙값과 유사함. 52주까지 관찰된 SB11과 루센티스의 최대 혈중농도는 시험관 내(in vitro) 세포 증식 시험(cellular proliferation assay)에서 측정된 바에 따라(내피세포 [human umbilical vein endothelial cells, HUVEC]에 기반하여 측정되었음), EC50(VEGF-A의 생물학적 활성을 50 %까지 억제하는 데 필요한 라니비주맙의 농도 범위(11-27 ng/mL)보다 낮은 수준이었음 [Lucentis® 미국 Prescribing Information (PI)]. 따라서, 두 치료군 모두에서 측정된 혈중 라니비주맙 농도는 임상적 관련성이 없다(not clinically relevant)할 수 있음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 수행되지 않음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

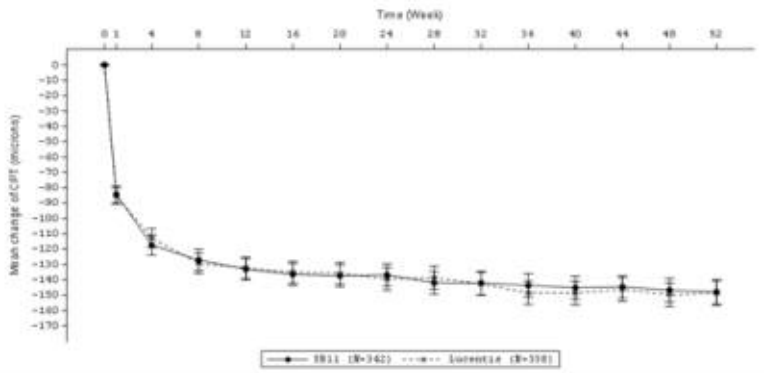
- 수행되지 않음

6.4.4. 약력학시험(PD)

- 임상3상 시험(SB11-G31-AMD)에서, 망막 두께(예: 중심구역 두께 [central subfield thickness, 이하 'CST'], 중

심점 두께 [central point thickness, 이하 'CPT'], 중심망막 병변 두께 [central retinal lesion thickness, 이하 'CRLT'])의 변화는 라니비주맙의 약력학(pharmacodynamic) 측면을 잘 반영한다고 할 수 있으며, 따라서 망막 두께 변화가 광간섭 단층촬영(optical coherence tomography, OCT)으로 측정됨. 또한, CNV 크기 및 CNV 누출 혹은 출혈 여부와 같은 병변 특성이 안저 촬영(fund미국 photography, FP) 및 형광안저촬영(fluorescein angiography, FA)을 사용하여 평가함. 전반적으로, 제 24주 및 52주에서의 CST, CRLT 및 전체 CNV 크기 및 활성 CNV 누출을 보이는 환자 비율의 베이스라인 대비 변화 등은 SB11과 루센티스 치료군 간 유사했음 52주까지의 CPT 변화는 다음과 같이 유사함

52주까지의 CPT의 베이스라인 대비 평균 변화 (계획서 순응군[PPS-CST], Study SB11-G31-AMD)



6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 1건의 3상 임상시험에서 평가하였음(요약표는 6.2 참조)

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

시 험 명	<Protocol No.> SB11-G31-AMD 신생혈관성 연령 관련 황반변성이 있는 시험대상자에서 SB11(라니비주맙 동등생물의약품)과 루센티스® 간 유효성, 안전성, 약동학 및 면역원성을 비교하는 제 3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 다기관 임상시험(제3상)
임상단계	3상
시험목적	1차 목적 - 신생혈관성 AMD 환자를 대상으로 SB11 대비 루센티스®의 유효성의 동등성 증명 2차 목적 - SB11 및 루센티스®의 안전성 평가 - SB11 및 루센티스®의 면역원성 평가 - PK 평가에 참여하는 대상자의 SB11 및 루센티스®의 전신 노출 평가 ※ (BCVA 24/52week 변화, CST 24/52week 변화등)은 FAS, PPS 모두 제시하여 비교하였고, 일부항목(CRLT, CVN등)은 FAS를 분석군으로 함.
평가변수	(유효성 평가변수) 1차 평가변수 - 8주에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화

	▸ Full Analysis Set (FAS) consists of all subjects who are randomized at the randomization visit. Following the intent-to-treat principle, subjects will be analysed according to the treatment group they are assigned to at randomization. However, subjects who do not qualify for randomization and are inadvertently randomized into the study will be excluded from the FAS, provided these subjects do not receive IP during the study period. The FAS will be the primary analysis set for BCVA. - 4주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화 **이차 유효성 평가변수** - 24주 및 52주에서 CST의 베이스라인 대비 변화 - 24주 및 52주에서의 CRLT의 베이스라인 대비 변화 - 24주 및 52주까지의 시간 경과에 따른 BCVA의 베이스라인 대비 변화 - 24주 및 52주에 BCVA에서 베이스라인 대비 15글자 미만의 시력 소실을 보인 환자 비율 - 24주 및 52주에 BCVA에서 베이스라인 대비 15글자 이상의 시력 향상을 보인 환자 비율 - 24주와 52주에서의 총 CNV 크기(CNV 면적)의 베이스라인 대비 변화 - 24주 및 52주에서의 활성 CNV 누출(Leakage)이 있는 환자 비율 **(안전성 평가변수)** 치료 후 발생한 이상반응 발생률, 치료 후 발생한 안구 이상반응, 치료 후 발생한 비-안구 이상반응, 이상반응의 인과관계, 이상반응의 중증도
주요 선정 및 제외 기준	• 주요 선정 기준 1. 스크리닝 시 만 50 세 이상 2. 임상시험 눈에서 AMD 에 이어 *활성 황반하 맥락막 혈관 신생(CNV) 병변을 처음 진단받음 * 활성 CNV 는 형광 안저 혈관조영술(FA) 결과에서 누출 및 광간섭 단층촬영(OCT) 결과에서 망막내액 또는 망막하액이 있음을 나타냄(스크리닝 시 중앙 판독 센터에서 확인 필요) 3. CNV 영역이 시험 눈에서 총 병변의 최소 50% 를 차지해야 함(스크리닝 시 중앙 판독 센터에서 확인) 4. 임상시험 눈의 FA 평가 결과 크기에서 총 병변 넓이가 9.0 DA(유두 영역) 이하(스크리닝 시 중앙 판독 센터 에서 확인) 5. 스크리닝과 무작위배정 전 제 0 주(제 1 일)에 당뇨병성 망막증 조기 치료 시험(ETDRS) 표 또는 2702 숫자 표를 사용하여 검사한 임상시험 눈의 최대 교정 시력(BCVA)이 20/40~20/200(글자 점수가 73~34) 6. 비가임 여성(예: 영구적 불임시술을 받았거나 폐경후[스크리닝 전 다른 의학적 원인 없이 무월경 기간 12 개월로 정의]), 또는 스크리닝부터 IP 의 마지막 ITV 주입 후 3 개월까지 연 1% 미만의 실패율을 달성할 수 있는 최소 두 가지 형태의 적절한 피임법(예: 경구, 주입, 질내, 경피 또는 이식 호르몬 피임제, 자궁내 장치 또는 자궁내 호르몬 방출 장치 사용, 양측성 난관 폐쇄, 파트너가 정관절제술을 받음, 장벽 피임법, 금욕)을 사용하는 데 동의하는 파트너(각각 남성 또는 여성)가 있는 가임 여성 대상자 또는 남성 대상자 7. 모든 시험 관련 절차 전에 시험대상자로부터 서면 시험대상자 동의서를 받아야 함(시험대상자가 법적 실명 상태거나 문맹인 경우, 전체 동의 논의 과정에 참관인이 참여해야 함) 8. 예정된 방문과 평가를 모두 책임지고 시행할 수 있는 능력과 의향 • 주요 제외 기준 1. 망막하 또는 망막내 출혈이 임상시험 눈 전체 병변의 50%를 초과하거나 FA 평가 결과 황반하 혈액이 크기 면에서 1 DA 이상(스크리닝 시 중앙 판독 센터에서 확인) 2. FA 평가 결과 임상시험 눈의 중심와를 포함한 흉터, 섬유증 또는 위축(스크리닝 시 중앙 판독 센터에서 확인)

	3. FA 평가 결과 눈 히스토플라스마증, 외상, 다초점 맥락막염, 혈관모양 병증, 맥락막 파열 이력 또는 병적 근시(PM)와 같은 기타 원인에 의해 한쪽 눈에 CNV 가 있음(스크리닝 시 중앙 판독 센터에서 확인) 4. FA 평가 결과 임상시험 눈의 황반이 포함된 망막색소상피 파열이 있음(스크리닝 시 중앙 판독 센터에서 확인) 5. 어떤 단계에서든 임상시험 눈에 황반원공이 있음(스크리닝 시 중앙 판독 센터에서 확인) 6. 시험자의 소견상 IP 의 유효성에 영향을 줄 수 있는 임상시험 눈의 AMD 외 모든 동시 황반 이상(망막전막, 황반 모세혈관확장증, 망막혈관 이상을 포함하되 이에 국한되지 않음) 7. 임상시험 눈에 유리체절제술 이력이 있음 8. 임상시험 눈에 섬유주절제술 또는 기타 여과 수술 이력이 있음 9. 임상시험 눈에 황반하 수술 또는 기타 AMD 에 대한 외과 수술 이력이 있음 10. 기타 모든 안구내 수술(백내장 수술 및 레이저 광응고술 포함) 또는 무작위배정 전 90 일 이내에 받은 임상시험 눈의 안구주위 수술 이력(무작위배정 전 30 일 이내에 받지 않은 안검 수술은 제외) 11. 어느 한쪽 눈에 신생혈관성 AMD 를 치료할 목적으로 이전에 IVT 항혈관 내피 성장인자(항 VEGF) 치료(예: 베바시주맙, 애플리버셉트, 라니비주맙)를 받음 12. 무작위배정 전 90 일 이내에 전신 항 VEGF 치료를 받음. 이러한 치료는 시험 기간 중 허용되지 않음 13. 무작위배정 전 30 일 이내에 신생혈관성 AMD 를 치료할 목적으로 전신 치료 또는 요법(처방된 생약제제 포함)을 받음. 이러한 치료 및 요법은 시험 기간 중 허용되지 않음. 하지만 건강기능식품이나 비타민, 미네랄은 허용됨 14. 무작위배정 전 180 일 이내에 임상시험 눈에 IVT 지속형 약물 전달 이식물(예: 유리체내 코르티코스테로이드 이식물) 삽입. 이러한 치료는 시험 기간 중 허용되지 않음 15. 무작위배정 전 90 일 이내에 임상시험 눈에 연속 30 일 이상 국소용 안구 코르티코스테로이드를 투여 받음 16. 임상시험 눈 굴절 이상의 구면렌즈 대응치가 근시성 8 디옵터 초과 17. 임상시험 눈에 수정체 없음 또는 후낭 없음(이전의 후방 인공수정체(IOL) 삽입술과 관련하여 YAG[Yttrium Aluminium Garnet] 후낭절개술로 인해 발생하지 않은 경우) 18. 어느 한쪽 눈에 공막연화증이 있음 19. 현재 임상시험 눈에 유리체 출혈이 있음 20. 어느 한쪽 눈에 활성 또는 최근의(무작위배정 전 28 일 이내) 안구내, 안구외, 안구주위 염증 또는 감염 21. 어느 한쪽 눈에 특발성 또는 자가면역 관련 포도막염 병력 22. 임상시험 눈의 망막박리 병력 23. 임상시험 눈의 전층 황반원공 병력 24. 임상시험 눈의 각막이식 병력 25. 중심시야를 침범 또는 위협하는 진행 녹내장 또는 시신경병증이 있음 26. 임상시험 눈에 조절되지 않는 고안압증(항녹내장 약물을 사용한 치료에도 안압이 25mmHg 이상인 경우로 정의됨)이 있음 27. 혈관조영 주입용 플루오레세인나트륨에 대한 알레르기 병력 28. 이전에 한쪽 눈에 신생혈관성 AMD 를 치료하기 위한 안구 임상시험용 의약품 또는 신생혈관성 AMD 를 치료하기 위한 전신 임상시험용 의약품의 임상시험에 참여한 적이 있음. 이러한 참여는 시험 기간 중에는 허용되지 않음 29. 무작위배정 전 90 일 이내에 신생혈관성 AMD 외의 안구 또는 전신 질환을 치료하려는 목적으로 안구 또는 전신 임상시험용 의약품(건강기능식품, 비타민, 미네랄 제외) 시험에 참여함. 이러한 참여는 해당 임상시험용 의약품이 건강기능식품, 비타민 또는 미네랄이라도 시험 기간에는 허용되지 않음

	30. 어느 한쪽 눈에 AMD 가 아닌 당뇨망막병증(경증의 비증식성 당뇨망막병증 제외), 당뇨황반 부종 또는 망막혈관병의 병력 또는 임상적 근거가 있음 31. 시험자의 소견상 대상자의 안전성 위험을 증가시키거나 그렇지 않으면 유효성이나 안전성 평가를 방해할 수 있는 임상시험 눈의 모든 동시 안구 질환. 여기에는 각막 혼탁, 백내장, 적절한 안저 시각화 및 안저 영상화가 불가능한 안구매체, 무작위배정 후 시험 기간 중 압평안압측정을 막는 안구 표면 이상이 포함되지만 여기에 국한되지 않음 32. 시험자 소견상 IP 사용을 금하는 기타 질병, 대사장애, 신체검사 소견 또는 임상 검사실 소견 이력 33. 임신부 또는 수유부. 모든 여성은 스크리닝 시 혈청 임신검사를 받아야 함 34. 임상시험기관 직원, 시험 수행과 직접 관련되는 개인 또는 그 직계 가족구성원, 재소자 및 합법적으로 시설에 수용된 자
시험방법	- 시험 대상자는 SB11 또는 루센티스군에 1:1 비율로 무작위 배정되어 4 주마다 시험 눈에 IVT로 0.5 mg을 투여 받게 된다. 임상시험용의약품(SB11 또는 루센티스)은 48 주까지(총 13회) 투여 받고 마지막 평가는 제 52 주에 완료
통계학적 분석	일차 유효성 분석 일차 유효성 분석은 공분산 분석 모델(analysis of covariance, ANCOVA)을 이용하여 4 주에 CST의 베이스라인 대비 변화를 전체 분석군(full analysis set, FAS) 및 임상시험계획서 순응군(Per-protocol Set for CST, PPS-CST)에 대해 수행하였으며, 베이스라인 CST 를 공변량으로, 지역(또는 통합 센터)과 치료군을 요인(factors)으로 하였다. SB11 및 루센티스 간 CST의 동등성은 4 주에 베이스라인 대비 CST의 최소 제곱 평균(least squares [LS] mean, 이하 LS 평균) 변화의 SB11 및 루센티스 간 차이의 양측 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)이 사전 정의된 동등성 범위인 [−36 μm, 36 μm] 이내에 놓이는 경우 선언되었다. 미국 식품의약청 및 대한민국 식품의약품안전처 제출 시, 일차 유효성 분석은 공분산 분석 모델을 이용하여 8주에 BCVA의 베이스라인 대비 변화를 FAS에 대해 수행하였으며, 베이스라인 CST 를 공변량으로, 지역(또는 통합 센터)과 치료군을 요인으로 하였다. SB11 및 루센티스 간 BCVA의 동등성은 8주에 베이스라인 대비 BCVA의 LS 평균 변화의 SB11 및 루센티스 간 차이의 양측 90% CI이 사전 정의된 동등성 범위인 [−3 글자, 3 글자] 이내에 놓이는 경우 선언되었다. PPS-CST에서의 CST 일차 분석 시, 결측값(missing data)은 대체(impute)되지 않았다. FAS에서의 BCVA 일차 분석 시, 결측값은 일차 분석 시기 이전에 시험을 중단(withdraw)한 환자들에 한해 대체되었다. BCVA에 대하여, 결측값은 모노톤 결측 패턴(monotone missing pattern) 및 회귀 방법(regression method) 가정 하 다중 대체(multiple imputation, MI) 방법을 사용하여 대체되었다.
시험군	총 1,095명이 스크리닝 되었고, 이 중 705명이 본 임상시험에 무작위 배정됨 705명의 무작위 배정된 환자들 중, 351명이 SB11 치료군에, 354명이 루센티스 치료군에 무작위 배정됨 총 634 (89.9%)명의 환자(SB11 치료군에 307 [87.5%]명, 루센티스 치료군에 327 [92.4%] 명)가 52주의 시험을 완료함. 52주 이전, 71 (10.1%)명의 환자(SB11 치료군에 44 [12.5%]명, 루센티스 치료군에 27 [7.6%]명)가 IP 투여를 중단하였다. IP 중단(withdrawal)의 가장 흔한 이유는 '임상시험대상자 동의 취소' 임 **표 1 배정군** **SB11** / **미국 Lucentis** / **Total** **n** (%) / **n** (%) / **n** (%) Randomized Analysis Set: 351 (100.0) / 354 (100.0) / 705 (100.0) Full Analysis Set: 351 (100.0) / 353 (99.7) / 704 (99.9) Per-protocol Set for BCVA: 336 (95.7) / 333 (94.1) / 669 (94.9) Per-protocol Set for CST: 342 (97.4) / 338 (95.5) / 680 (96.5) Safety Analysis Set: 350 (99.7) / 354 (100.0) / 704 (99.9) Pharmacokinetic Analysis Set: 25 (7.1) / 29 (8.2) / 54 (7.7)

표 2 치료군 별 기저질환 특성(무작위 배정군, Study SB11-G31-AMD)

Characteristics	SB11 N = 351	미국 Lucentis N = 354	Total N = 705
BCVA (ETDRS letter score)			
n	351	354	705
Mean	58.7	57.9	58.3
SD	10.42	10.82	10.62
Median	60.0	59.0	60.0
Min, Max	34, 73	33, 73	33, 73
CST (microns)			
n	351	354	705
Mean	403.55	411.65	407.62
SD	113.806	121.307	117.619
Median	390.00	396.00	392.00
Min, Max	166.0, 843.0	143.0, 830.0	143.0, 843.0
CPT (microns)			
n	351	354	705
Mean	312.91	324.68	318.82
SD	135.142	142.142	138.728
Median	282.50	294.75	289.50
Min, Max	89.5, 908.0	26.5, 847.5	26.5, 908.0
CRLT (microns)			
n	351	354	705
Mean	348.38	360.08	354.26
SD	137.133	143.915	140.601
Median	319.00	329.25	324.00
Min, Max	112.5, 975.5	42.0, 887.0	42.0, 975.5
Total lesion area (mm^2)			
n	351	354	705
Mean	8.212	8.326	8.269
SD	4.9763	5.4720	5.2277
Median	7.510	7.345	7.430
Min, Max	0.03, 21.40	0.00, 22.66	0.00, 22.66
Area of CNV (mm^2)			
n	351	354	705
Mean	7.988	8.135	8.062
SD	4.8455	5.3760	5.1156
Median	7.390	7.175	7.280
Min, Max	0.03, 21.40	0.00, 22.66	0.00, 22.66
Lesion type, n (%)			
No CNV	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
Classic CNV	28 (8.0)	27 (7.6)	55 (7.8)
Classic and Occult	115 (32.8)	124 (35.0)	239 (33.9)
Occult	208 (59.3)	202 (57.1)	410 (58.2)
Disciform Scar	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Years since first diagnosis of neovascular AMD			
n	351	354	705
Mean	0.21	0.13	0.17
SD	0.557	0.411	0.490
Median	0.10	0.10	0.10
Min, Max	0.0, 4.5	0.0, 7.0	0.0, 7.0
IOP (mmHg)			
n	351	354	705
Mean	15.28	15.16	15.22
SD	2.754	2.665	2.708
Median	15.00	15.00	15.00

Characteristics	SB11 N = 351	미국 Lucentis N = 354	Total N = 705
Min, Max	8.0, 22.0	7.0, 24.0	7.0, 24.0

결과 (도표화 자료 등)

(유효성 분석)

① 일차 유효성 분석 결과(한국 및 미국 1차 평가변수)

8주에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 일차 분석

FAS 군에서 8주 차 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 LS 평균은 SB11 치료군과 루센티스 치료군 간 동등했다 (SB11 치료군에서 6.18 글자, 루센티스 치료군에서 6.99 글자). 8주에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 보정된 차이는 −0.80 글자 [90% CI: −1.827 글자, 0.219 글자]였으며, 90% CI는 사전 정의된 동등성 범위인 [−3글자, 3글자] 내 포함됨.

표3. 8주에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 분석 (전체 분석군, Study SB11-G31-AMD) (Imputation Method: MI-MAR)

Timepoint	Treatment	n	LS Mean (SE)	Difference (SB11 - 미국 Lucentis)		
				Mean	(SE)	[90% CI]
Week 8	SB11 (N = 351)	351	6.18 (0.52)	−0.80	(0.62)	[−1.827, 0.219]
	미국 Lucentis® (N = 353)	353	6.99 (0.51)			

② 4주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화에 대한 일차 분석 (유럽에서의 1차 평가변수)

PPS-CST에서 4주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화에 대한 일차 분석은 표6에 제시되어 있다. PPS-CST에서 4주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화에 대한 LS 평균은 SB11 치료군과 루센티스 치료군 간 동등했다 (SB11 치료군에서 −108.40 μm, 루센티스 치료군에서 −100.05 μm). 4주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화에 대한 보정된 차이는 −8.35 μm [95% CI: −19.446 μm, 2.747 μm]였으며, 95% CI는 사전 정의된 동등성 범위인 [−36 μm, 36 μm] 내 완전히 포함되었다.

표 6: 4주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화에 대한 분석 (계획서 순응군[PPS-CST], Study SB11-G31-AMD)

Timepoint	Treatment	n	LS Mean (SE)	Difference (SB11 - 미국 Lucentis)		
				Mean	(SE)	[95% CI]
Week 4	SB11 (N = 342)	342	−108.40 (4.65)	−8.35	(5.65)	[−19.446, 2.747]
	미국 Lucentis (N = 338)	338	−100.05 (4.64)			

4주에서의 CPT의 베이스라인 대비 변화

4주에서의 CPT의 베이스라인 대비 변화에 대한 보조 분석이 PPS-CST 및 FAS에서 수행되었다. PPS-CST에서의 4주에서의 CPT의 베이스라인 대비 변화에 대한 분석은 표7에 요약되어 있다.

표7. 4주에서의 CPT의 베이스라인 대비 변화 (계획서 순응군[PPS-CST], Study SB11-G31-AMD)

Time point	Treatment	n	LS Mean (SE)	Difference (SB11 - 미국 Lucentis)		
				Mean	(SE)	[95% CI]
Week 4	SB11 (N = 342)	342	−122.70 (5.16)	−12.10	(6.26)	[−24.389, 0.194]
	미국 Lucentis (N = 338)	338	−110.60 (5.13)			

이차 유효성 결과

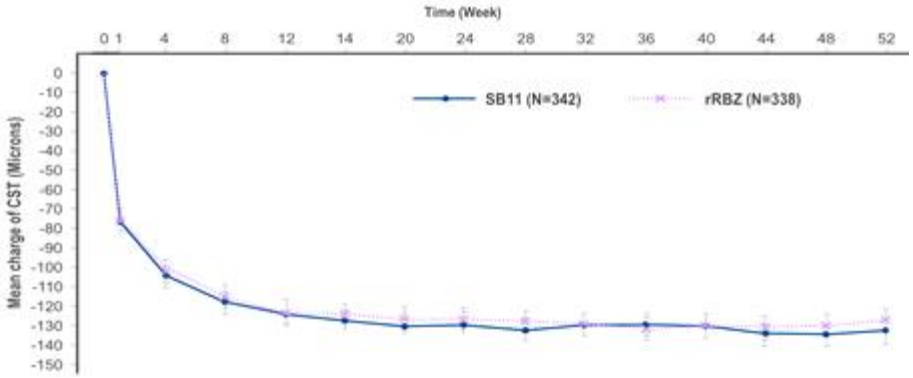
① 24주 및 52주에서 CST의 베이스라인 대비 변화

중앙 판독 센터 측정에 기반한 24 주 및 52주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화 평가 결과는 SB11 치료군과 루센티스 치료군 간 유사했음 (그림4 참조).

그림4 : 52주까지의 CST의 베이스라인 대비 평균 변화 (계획서 순응군[PPS-CST], Study SB11-G31-AMD)

PPS-CST에서 24주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화는 SB11 치료군에서 −135.68 μm, 루센티스 치료군에서 −126.09 μm이었다. 24주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화에 대한 SB11과 루센티스 치료군 간 보정된 차이는 −9.59 μm이었으며, 차이에 대한 95% CI는 [−19.095 μm, −0.091 μm]

PPS-CST에서 52주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화는 SB11 치료군에서 −139.55 μm, 루센티스 치료군에서 −124.46 μm이었다. 52주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화에 대한 SB11과 루센티스 치료군 간 보정된 차이는 -15.09 μm이었으며, 차이에 대한 95% CI는 [−25.617 μm, −4.563 μm]



FAS에서 24주 및 52주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화 분석 시, 위와 유사한 결과가 도출되었으며, FAS에서 얻어진 결과는 PPS-CST에서의 결과를 뒷받침한다.

표 8. 24주 및 52주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화 (계획서 순응군[PPS-CST], Study SB11-G31-AMD)

Time point	Treatment	n	LS Mean (SE)	Difference (SB11 - 미국 Lucentis)		
				Mean	(SE)	[95% CI]
Week 24	SB11 (N = 342)	323	−135.68 (4.09)	−9.59	(4.84)	[−19.095, −0.091]
	미국 Lucentis (N = 338)	324	−126.09 (4.00)			
Week 52	SB11 (N = 342)	304	−139.55 (4.57)	−15.09	(5.36)	[−25.617, −4.563]
	미국 Lucentis (N = 338)	317	−124.46 (4.43)			

② 24주 및 52주에서의 CRLT의 베이스라인 대비 변화

중앙 판독 센터 측정에 기반한 24 주 및 52주에서의 CRLT의 베이스라인 대비 변화 평가 결과 SB11 치료군과 루센티스 치료군 간 유사했음

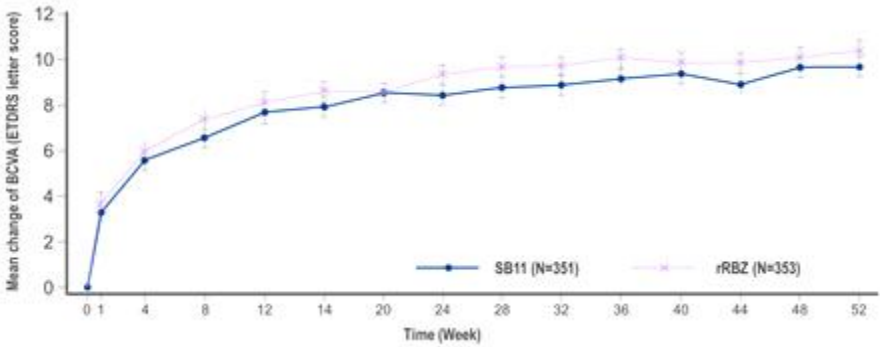


그림 5. 52주까지의 BCVA의 베이스라인 대비 평균 변화 (전체 분석군, Study SB11-G31-AMD)

FAS에서 24주에서의 CRLT의 베이스라인 대비 변화는 SB11 치료군에서 −147.67 μm, 루센티스 치료군에서 −138.41 μm이었다. 24주에서의 CRLT의 베이스라인 대비 변화에 대한 SB11과 루센티스 치료군 간 보정된 차이는 −9.27 μm이었으며, 차이에 대한 95% CI는 [−20.969 μm, 2.439 μm] 이었음

FAS에서 52주에서의 CRLT의 베이스라인 대비 변화는 SB11 치료군에서 −161.00 μm, 루센티스 치료군에서 −149.46 μm이었다. 52주에서의 CRLT의 베이스라인 대비 변화에 대한 SB11과 루센티스 치료군 간 보정된 차이는 -11.53 μm이었으며, 차이에 대한 95% CI는 [−23.211 μm, 0.418 μm]이었음

표9 : 24주 및 52주에서의 CRLT의 베이스라인 대비 변화에 대한 분석 (전체 분석군, Study SB11-G31-AMD)

Time point	Treatment	n	LS Mean (SE)	Difference (SB11 - 미국 Lucentis)		
				Mean	(SE)	[95% CI]
Week 24	SB11 (N = 351)	328	−147.67 (5.07)	−9.27	(5.96)	[−20.969, 2.439]
	미국 Lucentis (N = 353)	335	−138.41 (4.92)			
Week 52	SB11 (N = 351)	308	−161.00 (5.10)	−11.53	(5.95)	[−23.211, 0.418]
	미국 Lucentis (N = 353)	327	−149.46 (4.90)			

③ 24주 및 52주까지의 시간 경과에 따른 BCVA의 베이스라인 대비 변화

24 주 및 52주에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화는 SB11 치료군과 루센티스 치료군 간 유사함

FAS 군에서 24주 차의 BCVA의 베이스라인 대비 변화는 SB11 치료군에서 8.52 글자, 루센티스 치료군에서 9.33 글자였다. 24주에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 SB11과 루센티스 치료군 간 보정된 차이는 −0.80 글자이었으며, 차이에 대한 90% CI는 [−2.071 글자, 0.462 글자]

FAS 군에서 52주 차의 BCVA의 베이스라인 대비 변화는 SB11 치료군에서 9.79 글자, 루센티스 치료군에서 10.41 글자였다. 52주에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 SB11과 루센티스 치료군 간 보정된 차이는 −0.62 글자이었으며, 차이에 대한 90% CI는 [−2.092 글자, 0.857 글자]

PPS-BCVA에서 24주 및 52주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화 분석 시, 위와 유사한 결과가 도출되었으며, PPS-BCVA에서 얻어진 결과는 FAS에서의 결과를 뒷받침함

표 10: 24주 및 52주까지의 BCVA의 베이스라인 대비 변화 (전체 분석군, Study SB11-G31-AMD)

Time point	Treatment	n	LS Mean (SE)	Difference (SB11 - 미국 Lucentis®)		
				Mean	(SE)	[90% CI]
Week 24	SB11 (N = 351)	333	8.52 (0.65)	−0.80	(0.77)	[−2.071, 0.462]
	미국 Lucentis (N = 353)	338	9.33 (0.64)			
Week 52	SB11 (N = 351)	309	9.79 (0.76)	−0.62	(0.90)	[−2.092, 0.857]
	미국 Lucentis (N = 353)	327	10.41 (0.74)			

④ 24주 및 52주에 BCVA에서 베이스라인 대비 15글자 미만의 시력 소실을 보인 환자 비율

24주 및 52주에 BCVA에서 베이스라인 대비 15글자 미만의 시력 소실을 보인 환자 비율에 대한 FAS 군에서의 분석 결과SB11 및 루센티스 치료군 간 유사함

FAS에서 24주에 BCVA에서 베이스라인 대비 15글자 미만의 시력 소실을 보인 환자의 경우, SB11 치료군에서 97.9% [326/333 명], 루센티스 치료군에서 99.4% [336/338 명] 이었다. 24주에서 SB11 및 루센티스 치료군 간의 보정된 차이는 −1.54 [95% CI: −3.279, 0.206] 임.

FAS에서 52주에 BCVA에서 베이스라인 대비 15글자 미만의 시력 소실을 보인 환자의 경우, SB11 치료군에서 96.8% [299/309 명], 루센티스 치료군에서 97.9% [320/327 명] 이었다. 52주에서 SB11 및 루센티스 치료군 간의 보정된 차이는 −1.24 [95% CI: −3.764, 1.275] 임.

표 11: 24주 및 52주에 BCVA에서 베이스라인 대비 15글자 미만의 시력 소실을 보인 환자 비율 (전체 분석군, Study SB11-G31-AMD)

Time point	Treatment	n	LS Mean (SE)	Difference (SB11 - 미국 Lucentis®)		
				Mean	(SE)	[95% CI]
Week 24	SB11 (N = 351)	333	326	97.9	−1.54	[−3.279, 0.206]
	미국 Lucentis (N = 353)	338	336			
Week 52	SB11 (N = 351)	309	299	96.8	−1.24	[−3.764, 1.275]
	미국 Lucentis (N = 353)	327	320			

⑤ 24주 및 52주에 BCVA에서 베이스라인 대비 15글자 이상의 시력 향상을 보인 환자 비율

24주 및 52주에 BCVA에서 베이스라인 대비 15글자 이상의 시력 향상을 보인 환자 비율에 대한 FAS 군에서의 분석 결과SB11 및 루센티스 치료군 간 유사했다.

FAS 군에서 24주 차에 BCVA에서 베이스라인 대비 15글자 이상의 시력 향상을 보인 환자의 경우, SB11 치료군에서 25.5% [85/333 명], 루센티스 치료군에서 27.2% [92/338 명] 이었다. 24주에서 SB11 및 루센티스 치료군 간의 보정된 차이는 −1.91 [95% CI: −8.554, 4.730] 였다.

FAS 군에서 52주 차에 BCVA에서 베이스라인 대비 15글자 이상의 시력 향상을 보인 환자의 경우, SB11 치료군에서 34.6% [107/309 명], 루센티스 치료군에서 37.6% [123/327 명] 이었다. 52주에서 SB11 및 루센티스 치료군 간의 보정된 차이는 −3.17 [95% CI: −10.509, 4.163] 였다.

표 12: 24주 및 52주에 BCVA에서 베이스라인 대비 15글자 이상의 시력 향상을 보인 환자 비율 (전체분석군, Study SB11-G31-AMD)

Time point	Treatment	n′	Responder		Difference (SB11 - 미국 Lucentis®)	
			n	(%)	Adjusted Difference (%)	[95% CI]
Week 24	SB11 (N = 351)	333	85	25.5	−1.91	[−8.554, 4.730]
	미국 Lucentis (N = 353)	338	92	27.2		
Week 52	SB11 (N = 351)	309	107	34.6	−3.17	[−10.509, 4.163]
	미국 Lucentis (N = 353)	327	123	37.6		

⑥ 24주와 52주에서의 총 CNV 크기(CNV 면적)의 베이스라인 대비 변화

중앙 판독 센터의 평가에 기반한 24주와 52주에서의 총 CNV 크기(CNV 면적)의 베이스라인 대비 변화에 대한 FAS 군에서의 분석 결과SB11 및 루센티스 치료군 간 유사했다.

FAS 군에서 24주 차의 총 CNV 크기(CNV 면적)의 베이스라인 대비 변화의 경우, SB11 치료군에서 −3.98 mm2, 루센티스 치료군에서 −3.91 mm2 이었다. 24주에서 SB11 및 루센티스 치료군 간의 보정된 차이는 −0.07 mm2 [95% CI: −0.711 mm2, 0.572 mm2] 였다.

FAS 군에서 52주 차의 총 CNV 크기(CNV 면적)의 베이스라인 대비 변화의 경우, SB11 치료군에서 −5.17 mm2, 루센티스 치료군에서 −4.62 mm2 이었다. 52주에서 SB11 및 루센티스 치료군 간의 보정된 차이는 -0.55 mm2 [95% CI: −1.200 mm^2, 0.105 mm^2] 였다.

표 13: 24주와 52주에서의 총 CNV 크기(CNV 면적)의 베이스라인 대비 변화 (전체 분석군, Study SB11-G31-AMD)

Time point	Treatment	n	LS Mean (SE)	Difference (SB11 - 미국 Lucentis)		
				Mean	(SE)	[95% CI]
Week 24	SB11 (N = 351)	325	−3.98 (0.27)	−0.07	(0.33)	[−0.711, 0.572]
	미국 Lucentis (N = 353)	329	−3.91 (0.27)			
Week 52	SB11 (N = 351)	303	−5.17 (0.28)	−0.55	(0.33)	[−1.200, 0.105]
	미국 Lucentis (N = 353)	313	−4.62 (0.27)			

⑦ 24주 및 52주에서의 활성 CNV 누출(Leakage)이 있는 환자 비율

중앙 판독 센터의 평가에 기반한 24주와 52주에서 활성 CNV 누출이 있는 환자 비율에 대한 FAS 군에서의 분석 결과SB11 및 루센티스 치료군 간 유사했다.

FAS 군에서 24주 차의 활성 CNV 누출이 있는 환자의 경우, SB11 치료군에서 52.1% [158/303 명], 루센티스 치료군에서 59.1% [185/313 명] 이었다. 24주에서 SB11 및 루센티스 치료군 간의 보정된 차이는 −1.80 [95% CI: −8.972, 0.5364] 였다.

FAS 군에서 52주 차에 활성 CNV 누출이 있는 환자의 경우, SB11 치료군에서 52.1% [158/303 명], 루센티스 치료군에서 59.1% [185/313 명] 이었다. 52주에서 SB11 및 루센티스 치료군 간의 보정된차이는 −7.36 [95% CI: −14.959, 0.243] 였다.

표 14: 24및 52주에서의 활성 CNV 누출이 있는 환자 비율 (전체 분석군, Study SB11-G31-AMD)

Time point	Treatment	n′	Responder		Difference (SB11 - 미국 Lucentis)	
			n	(%)	Adjusted Difference (%)	[95% CI]
Week 24	SB11 (N = 351)	325	210	64.6	−1.80	[−8.972, 5.364]
	미국 Lucentis (N = 353)	329	218	66.3		
Week 52	SB11 (N = 351)	303	158	52.1	−7.36	[−14.959, 0.243]
	미국 Lucentis (N = 353)	313	185	59.1		

(안전성 분석)

이상반응 개요

임상시험용 의약품 첫 투여 후 시험 종료까지 발생한 이상반응 (treatment-emergent adverse events, 이하, 'TEAE')은 총 1807건으로 511 (72.6%)명의 환자에게서 보고됨

- TEAE는 SB11 치료군에서 255 (72.9%) 명, 루센티스 치료군에서 256 (72.3%)명으로 보고
- SB11치료군에서 총 910건, 루센티스 치료군에서 총 897건의 TEAE가 보고됨

  보고된 TEAE발생률과 중증도(severity)는 SB11 치료군과 루센티스 치료군간 전반적으로 유사했음. 보고된 TEAEs중, study eye에서 430건의 안구 TEAEs가 217 (30.8%)명의 환자에서 보고 되었고 235건의 안구 TEAEs가 fellow eye에서 169 (24.0%)명의 환자에서 시험 기간 동안 보고됨
- Study eye에서 안구 TEAEs가 SB11 치료군의 112 (32.0%)명 환자에서, 루센티스 치료군의 105 (29.7%)명의 환자에서 보고 되었고, fellow eye에서 안구 TEAEs가 SB11 치료군의 92 (26.3%)명 환자에서, 루센티스 치료군의 77 (21.8%)명 환자에서 보고됨
- Study eye에서 보고된 총 안구 TEAEs는 SB11 치료군에서 202건이었고 루센티스 치료군에서 228건이었고, fellow eye에서 보고된 총 안구 TEAEs는 SB11 치료군에서 118건이었고 루센티스 치료군에서 117건임. Study eye 또는 fellow eye에서 보고 된 TEAE발생률과 중증도(severity)는 SB11 치료군과 루센티스 치료군간 전반적으로 유사.

보고된 TEAEs중, 1142건의 비-안구 TEAEs가 399 (56.7%)명의 환자에서 보고됨

- 비-안구 TEAEs는 SB11 치료군에서 194 (55.4%) 명, 루센티스 치료군에서 205 (57.9%)명이었음
- SB11치료군에서 590건의 비-안구 TEAEs와 루센티스 치료군에서 552건의 비-안구 TEAEs가 보고됨

보고된 비-안구 TEAEs 발생률과 중증도(severity)는 SB11 치료군과 루센티스 치료군간 전반적으로 유사했음.

PT 수준에서, 가장 흔한 TEAE는 비인후두염(nasopharyngitis) (SB11치료군에서 37 [10.6%]명, 루센티스 치료군에서 35 [9.9%]명), 안내압 증가(intraocular pressure increased) (SB11치료군에서 24 [6.9%]명, 루센티스 치료군에서 29 [8.2%]명), 신생혈관성 연령관련 황반변성(SB11치료군에서 25 [7.1%]명, 루센티스 치료군에서 23 [6.5%]명) 등이었음).

치료 후 발생한 안구 이상반응 (Ocular Treatment-emergent Adverse Events)

Study eye에서 발생한 안구 TEAEs

각 치료 군의 study eye에서 5%이상의 환자에서 발생한 PT별 안구 TEAEs는 에 제공되어 있음.

표 15: 각 치료군의 Study Eye에서 5%이상 발생한 SOC, PT별 치료 후 발생한 안구 이상반응(안전성 분석군, Study SB11-G31-AMD)

System Organ Class Preferred Term	SB11 N = 350			미국 Lucentis N = 354			Total N = 704		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Any ocular TEAEs in the study eye	112	(32.0)	202	105	(29.7)	228	217	(30.8)	430
Any ocular TEAEs with incidence ≥ 5% of patients in the study eye[a]	38	(10.9)	59	38	(10.7)	87	76	(10.8)	146
Eye disorders	16	(4.6)	19	18	(5.1)	20	34	(4.8)	39
Conjunctival haemorrhage	16	(4.6)	19	18	(5.1)	20	34	(4.8)	39
Investigations	23	(6.6)	40	26	(7.3)	67	49	(7.0)	107
Intraocular pressure increased	23	(6.6)	40	26	(7.3)	67	49	(7.0)	107

종합적으로, 217 (30.8%)명의 환자(SB11 치료군에서 112 [32.0%]명, 루센티스 치료군에서 105 [29.7%]명)가 study eye에서 430건의 안구 TEAEs를 경험하였다. Study eye에서 5%이상의 발생률을 보인 안구 TEAEs는 총 76 (10.8%)명의 환자(SB11 치료군에서 38 [10.9%]명, 루센티스 치료군에서 38 [10.7%]명)에서 146건이었다. Study eye에서 가장 흔하게 보고된 안구 TEAEs는 안내압 증가(SB11 치료군에서 23 [6.6%]명, 루센티스 치료군에서 26 [7.3%]명), 결막출혈(conjunctival hemorrhage) (SB11 치료군에서 16 [4.6%]명, 루센티스 치료군에서 18 [5.1%]명) 등이었다. SOC, PT별 study eye에서 모든 안구 TEAEs는 CTD에 제공되어 있다.

Fellow Eye에서 발생한 안구 TEAEs

각 치료 군의 fellow eye에서 5%이상의 환자에서 발생한 PT별 안구 TEAEs는 에 제공됨

표 15: 각 치료군의 Fellow Eye에서 5%이상 발생한 SOC, PT별 치료 후 발생한 안구 이상반응 (안전성 분석군, Study SB11-G31-AMD)

System Organ Class Preferred Term	SB11 N = 350			미국 Lucentis N = 354			Total N = 704		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Any ocular TEAEs in the fellow eye	92	(26.3)	118	77	(21.8)	117	169	(24.0)	235
Any ocular TEAEs with incidence ≥ 5% of patients in the fellow eye[a]	25	(7.1)	25	22	(6.2)	22	47	(6.7)	47
Eye disorders	25	(7.1)	25	22	(6.2)	22	47	(6.7)	47
Neovascular age-related macular degeneration	25	(7.1)	25	22	(6.2)	22	47	(6.7)	47

종합적으로, 169 (24.0%)명의 환자(SB11 치료군에서 92 [26.3%]명, 루센티스 치료군에서 77 [21.8%]명)가 fellow eye에서 235건의 안구 TEAEs를 경험함. Fellow eye에서 5%이상의 발생률을 보인 안구

TEAEs는 총 47 (6.7%)명의 환자(SB11 치료군에서 25 [7.1%]명, 루센티스 치료군에서 22 [6.2%]명)에서 47건이었음. Fellow eye에서 가장 흔하게 보고된 안구 TEAEs는 신생혈관성 연령관련 황반변성(SB11 치료군에서 25 [7.1%]명, 루센티스 치료군에서 22 [6.2%]명)이었음

치료 후 발생한 비-안구 이상반응(Non-ocular Treatment-emergent Adverse Events)

각 치료 군에서 5%이상의 환자에서 발생한 PT별 비-안구 TEAEs는 에 제공됨

표 16: 각 치료군에서 5%이상 발생한 SOC, PT별 치료 후 비-안구 이상반응 (안전성 분석군, Study SB11-G31-AMD)

System Organ Class Preferred Term	SB11 N = 350			미국 Lucentis N = 354			Total N = 704		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Non-ocular TEAEs	194	(55.4)	590	205	(57.9)	552	399	(56.7)	1142
Any non-ocular TEAEs with incidence ≥ 5% of patients[a]	52	(14.9)	60	60	(16.9)	77	112	(15.9)	137
Infections and infestations	37	(10.6)	42	35	(9.9)	40	72	(10.2)	82
Nasopharyngitis	37	(10.6)	42	35	(9.9)	40	72	(10.2)	82
Vascular disorders	17	(4.9)	18	26	(7.3)	37	43	(6.1)	55
Hypertension	17	(4.9)	18	26	(7.3)	37	43	(6.1)	55

E = frequency of events; N = total number of patients; n = number of patients with event;
TEAE = treatment-emergent adverse event
Percentages were based on number of patient in the Safety Set.
[a] The incidence of non-ocular TEAEs reported ≥ 5% in either treatment group was based on Preferred Term.
Non-ocular TEAE was coded 미국ing MedDRA version 20.1 coding dictionary
System Organ Classes were presented alphabetically; Preferred Terms were sorted within each system organ class in descending order of patient frequency of SB11. If the frequency of the Preferred Terms were tied, the Preferred Terms were ordered alphabetically.

종합적으로, 399 (56.7%)명의 환자(SB11 치료군에서 194 [55.4%]명, 루센티스 치료군에서 205 [57.9%]명)가 1142건의 비-안구 TEAEs를 경험함. 5%이상의 발생률을 보인 비-안구 TEAEs는 총 112 (15.9%)명의 환자(SB11 치료군에서 52 [14.9%]명, 루센티스 치료군에서 60 [16.9%]명)에서 137건이었음. 가장 흔하게 보고된 비-안구 TEAEs는 인후두염(SB11 치료군에서 37 [10.6%]명, 루센티스 치료군에서 35 [9.9%]명), 고혈압(hypertension) (SB11 치료군에서 17 [4.9%]명, 루센티스 치료군에서 26 [7.3%]명) 이었음.

이상반응의 인과관계

치료 후 발생한 이상반응의 인과관계

대부분의 TEAEs는 임상시험용의약품과 인과관계가 성립되지 않았다(1807건의 TEAEs중 1761건). SB11 치료군의 21(6.0%)명 환자에서 27건의 TEAEs가 시험약들과 연관이 있었다. 루센티스 치료군의 10(2.8%)명 환자에서 19건의 TEAEs가 시험약과 연관이 있었음

SOC수준에서, 시험약과 연관된 가장 흔하게 보고된 TEAEs는 눈 질환(SB11 치료군에서 16[4.6%]명, 루센티스 치료군에서 9 [2.5%]명), 임상검사(SB11 치료군에서 4 [1.1%]명, 루센티스 치료군에서 1 [0.3%]명) 등이었음

치료 후 발생한 안구 이상반응의 인과관계

Study eye 또는 fellow eye에서 치료 후 발생한 안구 이상반응의 인과관계

Study eye에서 대부분의 안구 TEAEs는 시험약과 인과관계가 성립되지 않았음(430건의 안구 TEAEs중 390건). SB11 치료군의 19(5.4%)명 환자에서 25건의 안구 TEAEs가 시험약과 연관이 있었고, 루센티스 치료군의 9(2.5%)명 환자에서 15건의 안구 TEAEs가 시험약과 연관이 있었음. Fellow eye에서 시험약과 연관된 안구 TEAEs는 보고 되지 않음.

치료 후 발생한 비-안구 이상반응의 인과관계

대부분의 비-안구 TEAEs는 시험약과 인과관계가 성립되지 않았다(1142건의 비-안구 TEAEs중 1136건). SB11치료군의 2 (0.6%)명 환자에서 2건의 비-안구 TEAEs가 시험약과 연관이 있었다. 루센티스 치료군의 1 (0.3%)명 환자에서 4건의 비-안구 TEAEs가 IP와 연관이 있었음.

이상반응의 중증도

치료 후 발생한 이상반응의 중증도

대부분의 TEAEs는 경미(mild) 또는 중등도(moderate) 이었다. 총 1807건의 TEAEs중, 239 (33.9%)명의 환자에서 보고된 1159 TEAEs는 경미하였고(SB11 치료군의 117 [33.4%]명 환자에서 567건, 루센티스 치료군의 122 [34.5%]명 환자에서 592건), 213 (30.3%)명의 환자에서 보고된 573 TEAEs는 중등도이었고(SB11 치료군의 106 [30.3%]명 환자에서 297건, 루센티스 치료군의 107 [30.2%]명 환자에서 276건), 그리고 59 (8.4%)명의 환자에서 보고된 75 TEAEs는 중증(severe) 이었다(SB11 치료군의 32 [9.1%]명 환자에서 46건, 루센티스 치료군의 27 [7.6%]명 환자에서 29건)

중증의 TEAEs중, PT수준에서 가장 흔하게 보고된 중증의 TEAEs는 망막출혈(retinal hemorrhage) (SB11 치료군에서 3 [0.9%]명, 루센티스 치료군에서 1 [0.3%]명), 백내장(SB11 치료군에서 2 [0.6%]명, 루센티스 치료군에서 1 [0.3%]명), 사망(death) (SB11 치료군에서 1 [0.3%]명, 루센티스 치료군에서 2 [0.6%]명), 폐렴(pneumonia) (SB11 치료군에서 1 [0.3%]명, 루센티스 치료군에서 2 [0.6%]명) 등이었음.

치료 후 발생한 안구 이상반응의 중증도

Study eye에서 치료 후 발생한 안구 이상반응의 중증도

Study eye에서 대부분의 안구 TEAEs는 경미 또는 중등도 였음.

SB11 치료군의 study eye에서 77 (22.0%)명의 환자에서 보고된 139건의 안구 TEAEs, 루센티스 치료군의 study eye에서 72 (20.3%)명의 환자에서 보고된 165건의 안구 TEAEs가 경미하였음. SB11 치료군의 study eye에서 28 (8.0%)명의 환자에서 보고된 53건의 안구 TEAEs, 루센티스 치료군의 study eye에서 29 (8.2%)명의 환자에서 보고된 58건의 안구 TEAEs가 중등도였음. SB11 치료군의 study eye에서 7 (2.0%)명의 환자에서 보고된 10건의 안구 TEAEs, 루센티스 치료군의 study eye에서 4 (1.1%)명의 환자에서 보고된 5건의 안구 TEAEs가 중증이었음.

치료 후 발생한 비-안구 이상반응의 중증도

대부분의 비-안구 TEAEs는 경미 또는 중등도임. SB11 치료군에서 91 (26.0%)명의 환자에서 보고된 347건의 비-안구 TEAEs, 루센티스 치료군에서 101 (28.5%)명의 환자에서 보고된 343건의 비-안구 TEAEs가 경미하였음. SB11 치료군에서 81 (23.1%)명의 환자에서 보고된 213건의 비-안구 TEAEs, 루센티스 치료군에서 82 (23.2%)명의 환자에서 보고된 187건의 비-안구 TEAEs가 중등도임. SB11 치료군에서 22 (6.3%)명의 환자에서 보고된 30건의 비-안구 TEAEs, 루센티스 치료군에서 22 (6.2%)명의 환자에서 보고된 22건의 비-안구 TEAEs가 중증임

면역원성 평가결과

SB11 치료군의 330명의 환자와 루센티스 치료군의 327명의 환자에서 52주까지의 전체 ADA (**overall ADAs up to Week 52**) 결과가 보고되었다. 매 시점 대부분의 환자들의 경우 ADA 음성으로 보고되었으며, ADA 양성인 환자 중, NAb를 보이는 환자의 비율은 두 치료군 간 유사했음

4주까지 전체 ADA 양성으로 보고된 환자 수(%)는 SB11 치료군에서 8 (2.4%)명, 루센티스 치료군에서 5 (1.5%)명이었으며, 8주까지 전체 ADA 양성으로 보고된 환자 수(%)는 SB11 치료군에서 8 (2.4%)명, 루센티스 치료군에서 7 (2.1%)명이었다. 24주까지 전체 ADA 양성으로 보고된 환자 수(%)는 SB11 치료군에서 10 (3.0%)명, 루센티스 치료군에서 10 (3.1%)명이었으며, 52주까지 전체 ADA 양성으로 보고된 환자 수(%)는 SB11 치료군에서 14 (4.2%)명, 루센티스 치료군에서 18 (5.5%)명이었음(**표18: ADA 발생율**)

Time point	Parameter	Assessment	SB11 (N=378)	Lucentis® (N=380)
			n/n' (%)	n/n' (%)
Week 4 overall	ADA	Positive	8/330 (2.4)	5/327 (1.5)
		Negative	318/330 (96.4)	320/327 (97.9)
		Inconclusive	4/330 (1.2)	2/327 (0.6)
Week 8 overall	ADA	Positive	8/330 (2.4)	7/327 (2.1)
		Negative	318/330 (96.4)	318/327 (97.2)
		Inconclusive	4/330 (1.2)	2/327 (0.6)
Week 24 overall	ADA	Positive	10/330 (3.0)	10/327 (3.1)
		Negative	316/330 (95.8)	316/327 (96.6)
		Inconclusive	4/330 (1.2)	1/327 (0.3)
Week 52 overall	ADA	Positive	**14/330 (4.2)**	**18/327 (5.5)**
		Negative	312/330 (94.5)	308/327 (94.2)
		Inconclusive	4/330 (1.2)	1/327 (0.3)

면역원성에 의한 약동학 분석

약동학 분석군에서 오직 3 명의 환자만이 ADA 양성 결과를 보였으므로, 약동학에 미치는 면역원성의 영향 평가가 수행되지 않았다

면역원성에 의한 유효성 분석

전체 ADA 결과에 따른 일차 유효성 평가변수의 부분집합 군 분석 중 8주까지의 overall ADA 결과에 따른 BCVA의 베이스라인 대비 변화를 FAS로 분석 시, ADA 양성 환자 부분집합군에서, 8주까지의 BCVA의 베이스라인 대비 변화의 관찰된 LS 평균은 SB11 치료군의 경우 1.29 글자 (8명), 루센티스 치료군의 경우 4.77 글자 (7명) 이었으며, ADA 음성 환자 부분집합군에서는, SB11 치료군의 경우 6.48 글자(318명), 루센티스 치료군의 경우 6.97 글자(318명) 이었다 (MI-MAR).

시험 종료 시(Week 52) 까지의 전체 항-약물 항체에 의한 치료 후 이상반응

시험 종료 시(Week 52) 까지, 전체 항-약물 항체(overall anti-drug antibody) 양성인 환자 수는 SB11치료군에서 14 (4.2%)명, 루센티스 치료군에서 18 (5.2%)명이었다. 시험 종료 시까지 전체 항-약물 항체 음성인 환자 수는 SB11치료군에서 312 (94.5%)명, 루센티스 치료군에서 308 (94.2%)명이었다.

시험 종료 시까지 전체 항-약물항체가 양성으로 보고된 환자 24명(SB11치료군의 11명 환자에서 29건, 루센티스 치료군의13명 환자에서 29건)으로부터 총 58건의 TEAEs가 관찰되었다. SOC수준에서, 시험 종료시까지 전체 항-약물 항체 양성으로 판명된 환자에서 가장 흔하게 보고된 TEAEs는 눈 질환(SB11 치료군의 6명 환자에서 12건, 루센티스 치료군의5명 환자에서 13건), 감염(SB11치료군의 5명 환자에서 5건, 루센티스 치료군의4명 환자에서 6건) 등이었다.

시험 종료 시까지 전체 항-약물항체가 음성으로 보고된 환자 448명(SB11치료군의 252명 환자에서 824건, 루센티스 치료군의223명 환자에서 818건)으로부터 총 1642건의 TEAEs가 관찰되었다. SOC수준에서, 시험 종료시까지 전체 항-약물 항체 양성으로 판명된 환자에서 가장 흔하게 관찰된 TEAEs는 눈 질환(SB11치료군의 115명 환자에서 210건, 루센티스 치료군의118명 환자에서 222건), 감염(SB11치료군의 102명 환자에서 156건, 루센티스 치료군의86명 환자에서 127건), 임상검사(SB11치료군의 45명 환자에서 87건, 루센티스 치료군의42명 환자에서 123건) 등이었다.

시험 종료 시(Week 52) 까지의 Study eye또는 Fellow eye에서 전체 항-약물 항체에 의한 치료 후 안구 이상반응

시험 종료 시까지 전체 항-약물항체가 양성으로 판단된 환자 중, SB11 치료군에서 14명 중 5(35.7%)명의 환자, 루센티스 치료군에서 18명의 환자 중 4 (22.2%)명의 환자가 study eye에서 안구 TEAEs를 경험하였다. 또한, SB11 치료군에서 14명 중 2(14.3%)명의 환자, 루센티스 치료군에서 18명의 환자 중 2 (11.1%)명의 환자가 fellow eye에서 안구 TEAEs를 경험하였다(표 19).

시험 종료 시까지 전체 항-약물항체가 음성으로 판단된 환자 중, SB11 치료군에서 312명 중 95 (30.4%)명의 환자, 루센티스 치료군에서 308명의 환자 중 95 (30.8%)명의 환자가 study eye에서 안구 TEAEs를 경험하였다. 또한, SB11 치료군에서 312명 중 79 (25.3%)명의 환자, 루센티스 치료군에서 308명의 환자 중 69 (22.4%)명의 환자가 fellow eye에서 안구 TEAEs를 경험하였다(표 19).

표 19: Study Eye 또는 Fellow Eye에서 52주차 까지의 전체 항-약물항체에 의한 SOC, PT별 안구 치료 후 안구 이상반응(안전성 분석군, Study SB11-G31-AMD)

Eye Subgroup	SB11 (N = 350) n / n'	 (%)	 E	미국 Lucentis® (N = 354) n / n'	 (%)	 E
Study eye						
Overall ADA positive	**5 / 14**	**(35.7)**	**11**	**4 / 18**	**(22.2)**	**9**
Overall ADA negative	95 / 312	(30.4)	177	95 / 308	(30.8)	206
Inconclusive	1 / 4	(25.0)	1	1 / 1	(100.0)	1
Fellow eye						
Overall ADA positive	2 / 14	(14.3)	2	2 /18	(11.1)	4
Overall ADA negative	79 / 312	(25.3)	101	69 / 308	(22.4)	106

베이스라인부터, SB11은 7명이 ADA 양성이었고, 시험 lucentis는 4명이 ADA 양성이었으나 시험 종료시 루센티스 군이 18명 ADA 양성으로 살짝 증가하였고, ADA 양성군에서의 이상반응은 SB11 및 lucentis가 각 35.7% 및 22.2%로 크게 차이나지 않고, ADA 음성 및 다른 눈에서의 이상반응은 거의 유사했음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신생혈관성 연령관련 황반변성 질환은 루센티스의 대표 효능효과이지만 SB11과 루센티스 간 잠재적인 차이를 감지할 수 있는 가장 민감한 적응증으로 간주됨.따라서, 신생혈관성 연령관련 황반변성은 SB11과 루센티스 간 치료적 동등성을 입증하기 위한 임상3상 시험(SB11-G31-AMD)의 환자군으로 선정됨
- 임상3상 시험(SB11-G31-AMD)을 통하여 SB11과 루센티스 간 유효성의 동등성이 입증되었으며, 결과는 다음과 같다.
  - 한국 및 미국에서 설정된 기능적 평가를 수행한 FAS에서의 8주에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 최소자승 평균은 SB11 치료군과 루센티스 치료군 간 동등함을 입증함 (SB11 치료군에서 6.18 글자, 루센티스 치료군에서 6.99 글자). **8주에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화에 대한 보정된(adjusted) 차이는 −0.80 글자 [90% CI: −1.827 글자, 0.219 글자]였으며, 90% CI는 사전 정의된 동등성 범위인 [−3 글자, 3 글자] 내 포함.**
  - PPS-CST에서 4주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화에 대한 LS 평균은 SB11 치료군과 루센티스 치료군 간 동등했다 (SB11 치료군에서 −108.40 µm, 루센티스 치료군에서 −100.05 µm). 4주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화에 대한 보정된(adj미국ted) 차이는 −8.35 µm [95% CI: −19.446 µm, 2.747 µm]였으며, 95% CI는 사전 정의된 동등성 범위인 [−36 µm, 36 µm] 내 포함됨

- 이차 유효성 평가변수(예: ① 52주에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화, ②BCVA 에서 베이스라인 대비 15 글자 미만의 시력 소실을 보인 환자 비율, ③BCVA에서 베이스라인 대비 15글자 이상의 시력 향상을 보인 환자 비율, ④CST 및 CRLT의 베이스라인 대비 변화, ⑤망막내 또는 망막하 액이 없는 환자의 비율, ⑥ 총 CNV 크기의 베이스라인 대비 변화 및 ⑦활성 CNV 누출이 있는 환자 비율)는 SB11과 루센티스 치료군 간 유사했으며, 이러한 결과는 일차 유효성 분석 결과에서 입증된 임상적 동등성을 추가적으로 뒷받침함

- 52주에서의 BCVA의 베이스라인 대비 변화 [FAS] SB11 치료군에서 9.79 글자, 루센티스 치료군에서 10.41 글자였다. 52주에서의 SB11과 루센티스 치료군 간 보정된 차이는 −0.62 글자이었으며, 차이에 대한 90% CI는 [−2.092 글자, 0.857 글자] 이었다 - 52주에 BCVA에서 베이스라인 대비 15글자 이상의 시력 향상을 보인 환자 비율 [FAS] SB11: 34.6%, 루센티스®: 37.6% - 52주에 BCVA에서 베이스라인 대비 15글자 미만의 시력 소실을 보인 환자 비율 [FAS] SB11: 96.8%, 루센티스®: 97.9% - 52주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화 PPS-CST에서 52주에서의 CST의 베이스라인 대비 변화는 SB11 치료군에서 −139.55 μm, 루센티스 치료군에서 −124.46 μm이었다. 52주에서의 SB11과 루센티스 치료군 간 보정된 차이는 -15.09 μm이었으며, 차이에 대한 95% CI는 [−25.617 μm, −4.563 μm]이었다 - 52주에서의 CRLT의 베이스라인 대비 변화 [FAS] SB11: −161 μm, 루센티스®: −149 μm - 52주에서의 총 CNV 크기(CNV 면적)의 베이스라인 대비 변화 [FAS] SB11: −5.2 mm2, 루센티스®: −4.6 mm2 - 52주에서의 활성 CNV 누출이 있는 환자의 빈도 [FAS] SB11: 52.1%, 루센티스®: 59.1%

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 대조약인 루센티스(라니비주맙)는 10년 이상 임상적으로 널리 사용되어 약물의 약리학, 유효성 및 안전성 프로파일이 잘 규명된 제품임. 신생혈관성 연령관련 환자에서 SB11과 루센티스의 안전성 프로파일은 임상적으로 유의한 차이를 보이지 않았음. 또한, 전체 시험 기간 동안 라니비주맙의 잘 알려진 안전성 위험 외에 새롭거나 예상치 못한 안전성 위험 또한 관찰되지 않음

6.4. 가교자료

- 해당없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(2021.8.18.) 및 미국(2021.9.17.) 허가(제품명: byooviz)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	삼성바이오에피스(주)	**허가일**	‘22.05.13.
제품명	아멜리부주10밀리그램/밀리리터(라니비주맙,유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v 1.1, ‘21.06.
주성분 및 함량	라니비주맙 2.3 밀리그램		
효능·효과	신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 증식성 당뇨망막병증의 치료 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
감염성 안구내염	**· 일반적인 의약품 감시 활동** - 사용상의 주의사항 반영: 3. 일반적 주의 항에 적절한 무균주사기술 권장사항, 감염 발생시 조기 치료할 수 있도록 주사 후 1주일 동안 환자 모니터링, 환자에게 안구내염을 시사하는 임상적 징후가 나타날 경우 보고하도록 교육하는 내용이 제시 12. 적용상의 주의 항에 유리체내 투여용 SB11주 조제에 대한 단계별 지시사항이 제시 - 용법용량 반영: 바이알은 일회용이며, 처방의약품으로만 제한되어 자격을 갖춘 경험이 있는 안과의가 투여해야 함이 제시 **· 추가적인 의약품 감시 활동** - 국내 : 시판 후 사용성적조사 (허가일로부터 4년, 600례)	첨부문서(안), 환자용 사용설명서
안구염증		
망막 박리 및 망막 열공		
안압상승		

2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
라니비주맙과 병용 투여하는 비쥬다인 (베르테포르핀-PDT)(PM)	**· 일반적인 의약품 감시 활동** - 사용상의 주의사항에 반영: 4. 상호작용 항에 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료에서 라니비주맙과 비쥬타인 (베르테포르핀)의 병용 투여에 대한 임상적 경험은 없음이 기술 되어 있음 - 용법용량 반영: 바이알은 일회용이며, 처방의약품으로만 제한되어 자격을 갖춘 경험이 있는 안과의가 투여해야 함이 제시 **· 추가적인 의약품 감시 활동** - 국내 : 시판 후 사용성적조사 (허가일로부터 4년, 600례)	첨부문서(안) 환자용 사용설명서
CNV(nAMD는 제외) 증세의 진행에 대한 장기적 효과	**· 일반적인 의약품 감시 활동** - 사용상의 주의사항에 부족 정보는 언급되어 있지 않음 - 용법용량 : 바이알은 일회용이며, 처방의약품으로만 제한되어 자격을 갖춘 경험이 있는 안과의가 투여해야 함이 제시 **· 추가적인 의약품 감시 활동** - 국내 : 시판 후 사용성적조사 (허가일로부터 4년, 600례)	