의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2018.12.21.</td><td>접수번호</td><td>20180312131</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀신약(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한독</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">울토미리스주(라불리주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">라불리주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사
함량 : 1 바이알(30 밀리리터) 중 라불리주맙 300밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">발작성 야간 혈색소뇨증 (PNH)이 있는 성인 환자의 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">1) 권장 용법용량
PNH 성인 환자 (18세 이상)에서 권장되는 용법용량은, 초기 용량 이후 유지 용량으로 구성되며, 정맥 내 점적 투여한다. 투여량은 표 1에서와 같이, 환자의 체중에 따른다. 유지 용량은 초기 용량 투여 2주 후부터 8주 간격으로 한 번씩 시행한다. 투약 일정은 예정된 투여일의 ±7일까지 (이 약의 첫 번째 유지 용량 제외) 때때로 변경될 수 있지만 그 다음 투여는 원래 일정에 따라 관리해야 한다.
솔리리스에서 이 약으로 바꾸는 환자의 경우, 이 약의 초기 용량은 마지막 솔리리스 투여 2주 후에 투여되어야 하며, 유지 용량은 표 1에 보이는 바와 같이 초기 용량 투여 2주 후에 시작하여 매 8주 간격으로 투여한다.
표 1: 체중에 따른 이 약의 용량
<table>
<tr><td>체중 범위(kg)</td><td>초기 용량(mg)</td><td>유지 용량(mg)</td></tr>
<tr><td>40이상 60미만</td><td>2400</td><td>3000</td></tr>
<tr><td>60이상 100미만</td><td>2700</td><td>3300</td></tr>
<tr><td>100이상</td><td>3000</td><td>3600</td></tr>
</table>
PNH는 만성 질환으로 이 약의 치료를 평생 동안 계속하는 것이 권장된다.
2) 조제 및 투여
이 약의 각 바이알은 일회용으로만 사용한다.
이 약의 최종 희석액 농도는 5 mg/mL가 되어야 한다.
무균적으로 조제해야 한다.
다음과 같이 이 약을 조제한다:
1. 개별 환자의 체중과 처방 용량에 따라 희석할 바이알의 숫자를 결정한다.
2. 희석 전에, 바이알의 용액을 육안으로 확인해야 한다; 용액은 이물질이나 침전물이 없어야 한다. 이물질이나 침전물이 있는 경우에는 사용하지 않는다.
3. 계산된 용량의 의약품을 적절한 개수의 바이알로부터 빼내고 염화나트륨 9 mg/mL (0.9%) 주사용액을 희석액으로 사용하여 주입 백에 희석한다. 다음 투여 참조표를 참고한다. 제품은 부드럽게 섞는다. 흔들어서는 안된다.
4. 희석 후에, 주입될 최종 용액의 농도는 5 mg/mL 이다.
5. 조제된 용액은 조제된 후 바로 투여해야 한다. 급속 정맥 주사 (IV push) 또는 일</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td>시 정맥주사 (IV bolus)로 투여해서는 안된다. 최소 주입시간에 대해 아래 투여 참조표를 참고한다. 주입 시 반드시 0.22 μm필터를 사용해야 한다.
6. 의약품이 희석 후 바로 사용되지 않을 경우에는, 예상 주입 시간을 고려하여 2°C - 8°C 에서 보관시간이 24시간을 초과해서는 안된다.
표 2: 초기 용량 투여 참조표
<table><tr><td>체중 범위 (kg)[a]</td><td>초기 용량 (mg)</td><td>이 약의 부피 (mL)</td><td>희석 염화나트륨 부피[b] (mL)</td><td>총 부피 (mL)</td><td>최소 주입시간 분(시간)</td></tr><tr><td>40이상 60미만</td><td>2400</td><td>240</td><td>240</td><td>480</td><td>114 (1.9)</td></tr><tr><td>60이상 100미만</td><td>2700</td><td>270</td><td>270</td><td>540</td><td>102 (1.7)</td></tr><tr><td>100이상</td><td>3000</td><td>300</td><td>300</td><td>600</td><td>108 (1.8)</td></tr></table>a 치료 시점의 체중
b 이 약은 염화나트륨 9mg/mL (0.9%) 용액으로만 희석해야 한다.
표 3: 유지 용량 투여 참조표
<table><tr><td>체중 범위 (kg)[a]</td><td>유지 용량 (mg)</td><td>이 약의 부피 (mL)</td><td>희석 염화나트륨 부피[b] (mL)</td><td>총 부피 (mL)</td><td>최소 주입시간 분(시간)</td></tr><tr><td>40이상 60미만</td><td>3000</td><td>300</td><td>300</td><td>600</td><td>140 (2.4)</td></tr><tr><td>60이상 100미만</td><td>3300</td><td>330</td><td>330</td><td>660</td><td>120 (2.0)</td></tr><tr><td>100이상</td><td>3600</td><td>360</td><td>360</td><td>720</td><td>132 (2.2)</td></tr></table>a 치료 시점의 체중
b 이 약은 염화나트륨 9mg/mL (0.9%) 용액으로만 희석해야 한다.
사용하지 않은 의약품은 관련 규정에 따라 폐기해야 한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2020.05.21.</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">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국 2018.12.21. 허가
유럽 2019.7.2. 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단 허가총괄팀</td><td>허가담당자</td><td>김미애, 남경탁, 오정원</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
(RMP 일부)바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유)송현, 도희정, 오호정
(기시)박혜원, 도희정, 오호정
(RMP 일부) 이은경, 이경욱, 채규한</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>조성혜, 유대규, 채규한</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 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

성인의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)의 치료

○ 용법·용량

이 약은 환자의 체중에 따라 표1에 정한 용량으로 정맥 내 점적 투여한다.
초기 용량 투여 2주 후부터 8주 마다 한 번씩 유지 용량으로 투여한다.
투여일정은 예정된 투여일의 ±7일까지(이 약의 첫 번째 유지 용량 제외) 때때로 변경될 수 있지만, 그 다음 투여는 원래 일정에 따라 관리해야 한다.

에쿨리주맙 제제에서 이 약으로 바꾸는 경우, 에쿨리주맙 제제 마지막 투여 2주 후에 이 약을 환자의 체중에 따라 표1에 정한 용량(초기용량)을 투여하고, 이후 2주 후부터 8주마다 한 번씩 유지 용량으로 투여한다.

표 1 : 체중에 따른 이 약의 용량

체중 범위(kg)	초기 용량(mg)	유지 용량(mg)
40이상 60미만	2400	3000
60이상 100미만	2700	3300
100이상	3000	3600

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 중대한 수막구균 감염

작용 기전에 의해, 이 약의 사용은 수막구균 감염/패혈증(*Neisseria meningitidis*)에 대한 환자의 감수성을 증가시킨다. 수막구균성 질환은 어느 혈청군에 의해서도 발생할 수 있다. 감염의 위험성을 낮추기 위하여, 이 약의 투여가 지연됨으로 인한 위험성이 수막구균 감염 발생의 위험성보다 큰 경우를 제외하고는 모든 환자들은 반드시 이 약의 투여를 시작하기 최소한 2주 전에 수막구균 예방접종을 해야만 한다. 수막구균 예방접종을 한 후 2주가 지나기 전에 이 약의 투여를 시작하는 환자는 예방접종 후 2주까지 적절한 예방적 항생요법 치료를 받아야 한다. 흔한 병원성 수막구균 혈청군을 예방하기 위하여 가능하다면 혈청군 A, C, Y, W135 및 B에 대한 백신이 권장된다. 환자들은 백신 사용을 위한 최신의 예방접종 지침에 따라 백신을 접종 혹은 재접종 받아야 한다. 만약 환자가 에쿨리주맙 제제를 투여하다가 이 약으로 바꾸는 경우, 의사는 최신의 예방접종 지침에 따라 수막구균 예방접종이 되었는지 확인해야 한다.

예방접종이 수막구균 감염을 막는데 충분하지 않을 수 있다. 적절한 항생제 사용에 대한 공식

적인 지침 제공을 고려해야 한다. 이 약을 투여받은 환자에서 중대한 수막구균 감염/패혈증 사례가 보고된 바 있고, 다른 말단 보체 억제제로 치료받은 환자에서 중대하거나 치명적인 수막구균 감염/패혈증 사례가 보고되었다. 모든 환자에 대하여 수막구균 감염 및 패혈증의 초기 증상이 나타나는지 반드시 모니터링 해야 하며, 감염이 의심되는 경우에는 즉시 평가하고, 적절한 항생제로 치료한다. 환자는 이러한 증상이나 징후에 대해 통보받아, 즉각적인 의학적 조치를 받을 수 있어야 한다. 의료진은 환자에게 환자용 정보 안내서 및 환자용 안전성 카드를 제공해야 한다.

2) 예방접종

예방접종으로 보체가 더욱 활성화 될 수 있다. 결과적으로, 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)를 포함한 보체-매개 질환이 있는 환자의 경우, 용혈과 같은 기저질환의 증상과 징후가 증가할 수 있다. 그러므로, 환자는 권장 예방접종 후 질병 증상을 더욱 면밀히 관찰해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자
2) 치료되지 않은 수막구균*(Neisseria meningitidis)* 감염 환자
3) 수막구균(*Neisseria meningitidis*) 백신을 현재 접종하지 않은 환자 또는 백신 접종 이후 2주 이내 이 약 투여를 시작한 환자로서 적절한 예방적 항생요법 치료를 받지 않은 환자(단, 이 약 투여 지연에 따른 위험이 수막구균 감염 발생 위험보다 중대한 경우는 제외)(1. 경고 1) 중대한 수막구균 감염 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 기타 전신 감염

활성 전신감염이 있는 환자를 이 약으로 치료 시 주의해서 투여해야 한다. 이 약은 말단 보체 활성을 차단하므로 환자들은 감염, 특히 *Neisseria* 균 및 피낭성 세균(encapsulated bacteria) 감염에 대한 감수성이 증가할 수 있다.

기타 말단 보체 억제제를 투여한 환자들에서 파종성 임균 감염을 포함하는 *N. meningitidis* 외의 Neisseria 종에 의한 중대한 감염이 보고되었다.

잠재적인 중대한 감염과 그 증상 및 징후에 대한 인식을 높이기 위하여 환자용 설명서를 제공해야 한다. 임질 예방에 관해 환자에게 조언해야 한다.

4. 약물이상반응

가장 흔한 약물이상반응은 두통, 상기도감염, 비인두염이었다. 임상시험 환자 중 가장 중대한 약물이상반응은 수막구균 감염 및 수막구균 패혈증이었다.

임상시험에서 관찰된 약물이상반응은 표 1에 기재되었다. 매우 흔하게 (≥1/10) 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10) 또는 때때로 (≥1/1,000 ~ <1/100)의 빈도로 보고된 이 약의 약물이상반응은 기관계 분류(system organ class) 및 우선 용어(preferred term)에 따라 기재하였다. 각 빈도군 내에서, 약물이상반응은 중증도가 감소하는 순서로 기재되었다.

표 1: 임상시험에서 PNH 환자 261명에서 발생한 약물이상반응

MedDRA 기관계 분류	매우 흔하게 (≥1/10);	흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)	때때로 (≥1/1,000 ~ <1/100)
감염	상기도감염, 비인두염		수막구균 감염, 수막구균 패혈증

신경계 장애	두통	어지러움	
위장 장애		구토, 메스꺼움, 설사, 복부 통증, 소화불량	
피부 및 피하조직 장애		발진, 가려움증	
근골격계 및 결합조직 장애		요통, 관절통, 근육통, 근경련	
전신 장애 및 투여부위 상태		발열, 인플루엔자 유사 증상, 피로, 오한, 무기력	

PNH 임상시험을 포함한 모든 임상시험에서 이 약으로 인한 가장 중대한 약물이상반응은 수막구균성 감염/패혈증이었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 수막구균 감염은 수막구균성 패혈증으로 나타났다. 환자는 수막구균성 패혈증의 증상이나 징후에 대해 통보받아, 즉각적인 의학적 조치를 받을 수 있어야 한다.

5. 일반적 주의

1) 투여 중단

PNH 환자가 이 약의 투여를 중단하게 되는 경우, PNH 클론 크기 또는 헤모글로빈의 갑작스러운 감소와 동반된 LDH 증가로 나타나는 용혈의 징후 및 증상, 또는 피로, 헤모글로빈뇨증, 복통, 숨가쁨 (호흡곤란), 주요 혈관성 이상사례(혈전증 포함), 연하곤란 또는 발기부전과 같은 징후의 재발에 대해 면밀히 모니터링해야 한다. 이 약을 중단한 환자는 용혈 및 기타 반응을 추적하기 위해 최소 16주 동안 모니터링해야 한다. 중단 후에 LDH 증가를 포함하여, 용혈의 증상이나 징후가 나타나는 경우, 이 약의 치료 재개를 고려해야 한다.

2) 주입 반응

이 약을 투여하는 동안 주입반응이 나타날 수 있다. 임상시험에서, 일부 PNH 환자는 경미하고 일시적인 주입반응 (예, 하부 요통 및 주입-관련 통증)을 경험하였다. 주입반응 사례 중 심혈관계 불안정성의 징후나 호흡 곤란이 발생할 경우, 이 약의 주입을 중단하고 적절한 조치를 취해야 한다.

3) 면역원성

치료용 단백질로 치료하는 경우 면역 반응이 유도될 수 있다. PNH 환자 대상 시험 (N = 261)에서 이 약 치료-관련 항약물항체가, 단 1건 (0.38%)만 보고되었다. 이 항약물항체는 본질적으로 일시적이고 저역가이며 임상적인 반응이나 이상사례들과 상관 관계가 없었다.

4) 나트륨 함량

이 약은 바이알 당 5 mmol의 나트륨을 함유한다. 이는 나트륨 조절 식이요법 중인 환자에서 고려되어야 한다.

6. 약물상호작용

상호작용에 대한 시험이 수행되지 않았다.

정맥주사용 인체 면역글로불린(IVIg) 치료는 이 약과 같은 단클론항체의약품의 엔도좀(endosomal) Fc 수용체(FcRn) 재순환 기전을 방해하여 혈중 약물 농도를 감소시킬 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신 가능성이 있는 여성

임신 가능성이 있는 여성은 약물 투여 기간 중과 약물 투여 후 8개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

2) 임부

임신 중 노출에 대한 정보는 없다.

이 약을 이용한 비임상 생식독성시험은 수행되지 않았다. 마우스 대리 분자(BB5.1)를 이용하여 마우스에서 생식독성시험이 수행되었으며, 생식기관의 C5 차단 효과를 평가했다. 이 시험에서 특정시험물질과 관련한 생식독성은 확인되지 않았다. 인간 IgG는 인간의 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있으며, 따라서 이 약은 태아 순환에서 잠재적으로 말단 보체 억제를 유발할 수 있다.

동물시험 결과들은 생식독성 평가 면에서 충분하지 않다.

임신한 여성에서 이 약을 사용하는 것은 위험성과 유익성에 대한 평가를 하는 것이 고려된다.

3) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 비임상시험 중 마우스에서 대리 분자 BB5.1을 이용하여 수행한 생식독성시험에서 수유를 통한 새끼에 대한 이 약의 유해한 효과는 없었다.

영아에 대한 위험은 배제할 수 없다.

많은 의약품과 면역글로불린들이 사람의 모유로 분비되고, 수유 중인 영아에서 잠재적인 중대한 이상사례 발생 위험성이 있으므로, 이 약 투여 중 그리고 투여 후 8개월까지는 수유를 중단해야 한다.

4) 생식능력

이 약을 이용한 생식능력에 대한 비임상시험은 수행되지 않았다.

마우스대리분자 (BB5.1)를 이용하여 마우스에서 실시한 비임상 생식독성시험에서, 이 약을 투여받은 암컷 또는 수컷의 생식능력에 대한 유해한 효과는 확인되지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 PNH 환자에서 용량 보정은 필요하지 않다. 이 약에 대한 투여 경험이 제한적이기는 하지만 고령자에게 이 약을 투여할 때 특별한 주의가 필요하다는 증거는 없다.

10. 신장 및 간 장애

신장이나 간 장애에 미치는 영향을 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 신장이나 간 장애 환자에서 용량 조절이 필요하다는 증거는 없다.

11. 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

운전 및 기계사용에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다.

12. 과량투여

현재까지 과량투여에 대한 사례는 보고되지 않았다. 이 약을 과량 투여한 환자들은 주입을 즉시 중단하고 면밀한 모니터링을 해야 한다.

13. 적용상의 주의

조제 및 투여

이 약의 각 바이알은 일회용으로만 사용한다.

이 약의 최종 희석액 농도는 5 mg/mL가 되어야 한다.

무균적으로 조제해야 한다.

다음과 같이 이 약을 조제한다;

가. 개별 환자의 체중과 처방 용량에 따라 희석할 바이알의 숫자를 결정한다.

나. 희석 전에, 바이알의 용액을 육안으로 확인해야 한다; 용액은 이물질이나 침전물이 없어야 한다. 이물질이나 침전물이 있는 경우에는 사용하지 않는다.

다. 계산된 용량의 의약품을 적절한 개수의 바이알로부터 빼내고 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 주사용액을 희석액으로 사용하여 주입 백에 희석한다. 다음 투여 참조표를 참고한다(표 2 및 표 3). 제품은 부드럽게 섞는다. 흔들어서는 안된다.

라. 희석 후에, 주입될 최종 용액의 농도는 5 mg/mL이다.

마. 조제된 용액은 조제된 후 바로 투여해야 한다. 급속 정맥 주사(IV push) 또는 일시 정맥 주사(IV bolus)로 투여해서는 안된다. 최소 주입 시간에 대해 아래 투여 참조표를 참고한다(표 2 및 표 3). 주입 시 반드시 0.22 ㎛ 필터를 사용해야 한다.

바. 의약품을 희석 후 바로 사용하지 않을 경우에는, 예상 주입시간을 고려하여 2℃ - 8℃에서 24시간을 초과해서 보관해서는 안된다.

표 2 : 초기 용량 투여 참조표

체중 범위 (kg)[a]	초기 용량(mg)	이 약의 부피 (mL)	희석 염화나트륨 부피[b] (mL)	총 부피 (mL)	최소 주입시간 분(시간)
40이상 60미만	2400	240	240	480	114 (1.9)
60이상 100미만	2700	270	270	540	102 (1.7)
100이상	3000	300	300	600	108 (1.8)

a 투약 시점의 체중

b 이 약은 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%)용액으로만 희석해야 한다.

표 3 : 유지 용량 투여 참조표

체중 범위 (kg)[a]	유지 용량 (mg)	이 약의 부피 (mL)	희석 염화나트륨 부피[b] (mL)	총 부피 (mL)	최소 주입시간 분(시간)
40이상 60미만	3000	300	300	600	140 (2.4)
60이상 100미만	3300	330	330	660	120 (2.0)
100이상	3600	360	360	720	132 (2.2)

a 투약 시점의 체중

b 이 약은 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%)용액으로만 희석해야 한다.

사용하지 않은 의약품은 관련 규정에 따라 폐기해야 한다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약의 바이알은 차광하여 2-8℃의 냉장 상태로 보관한다. 사용 시점까지 원래의 포장에 그대로 보관한다. 포장에 기재된 유통기한이 지난 제품은 사용하지 않는다. 냉동하거나 흔들지

않는다.

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

4) 희석 후에는 즉시 의약품을 사용해야 한다. 그러나 희석 후 제품은 2° C-8° C에서 최대 24시간, 실온에서 최대 6시간까지 보관 가능하다. 실온 보관되었던 제품은 다시 냉장 보관해서는 안 된다.

15. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

라불리주맙은 높은 친화도로 보체 단백질 C5에 특이적으로 결합하여, C5a (염증 유발 아나필라톡신) 및 C5b (말단 보체 복합체 [C5b-9]의 생성 소단위)로의 분리를 억제하고 C5b-9의 생성을 방지하는 말단 보체 억제제이다.

이 약은 미생물의 옵소닌작용과 면역 복합체의 제거에 필수적인 보체 활성화 과정의 초기 과정을 억제한다.

2) 약력학적 정보

보체 억제제를 사용하지 않은 환자와 에쿨리주맙 제제 치료 경험이 있는 PNH 환자 모두에서 이 약의 투여 후, 혈청 내 유리 C5 (0.5 μg/mL 미만)의 즉각적이고 완전한 억제가 첫 번째 주입이 끝날 때 관찰되었으며, 전체 26주 치료 기간 동안 지속되었다(그림 1 및 그림 2).

그림 1: 보체-억제제 경험이 없는 PNH 환자에서 유리 C5 vs 시간 프로파일

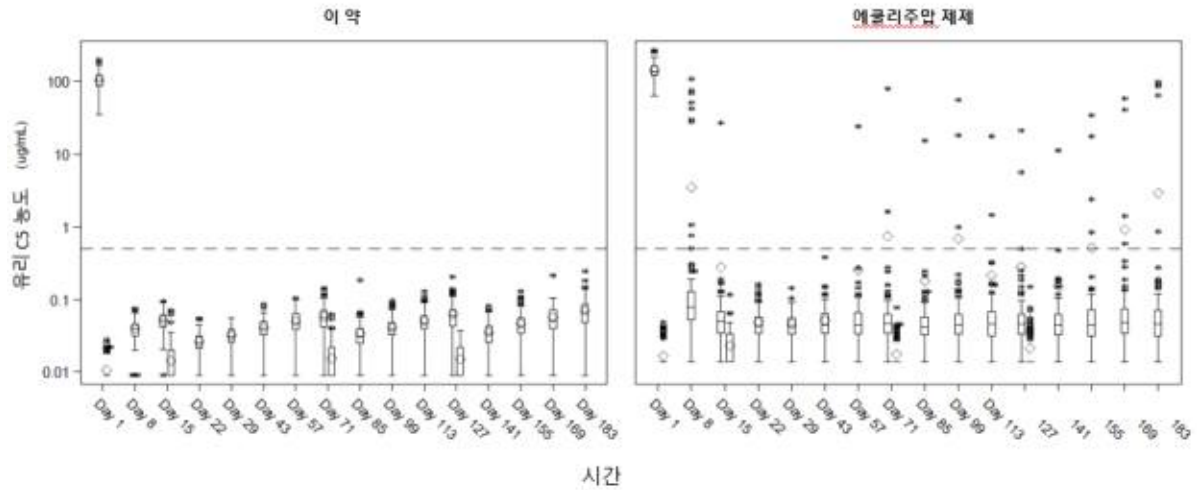


그림 2: 에쿨리주맙 치료 경험이 있는 환자에서 유리 C5 vs 시간 프로파일

PNH 환자의 약리학적 반응의 범위와 지속기간은 이 약에 대해 노출 의존적이었다. < 0.5 μg / mL 미만의 유리 C5 수준은 혈관 내 최대 용혈조절 및 완전한 말단 보체 억제와 상관관계가 있었다.

3) 약동학적 정보

PNH 환자에 대한 2건의 대조 시험에서, 초기 용량 및 매 8주에 한 번 유지 용량 투여를 포함하는 이 약의 권장 체중-근거 용량 요법에서, 첫 투여 후 혈청 내 이 약의 항정 상태 치료 농도에 도달하였고 26주간의 투여 기간 동안 지속되었다. 약동학 집단 분석 결과 이 약의 약동학은 시험된 용량범위 (200~5400mg) 및 일정 (최대 매 12주 간격 투여)에 따라 용량 의존적이었다.

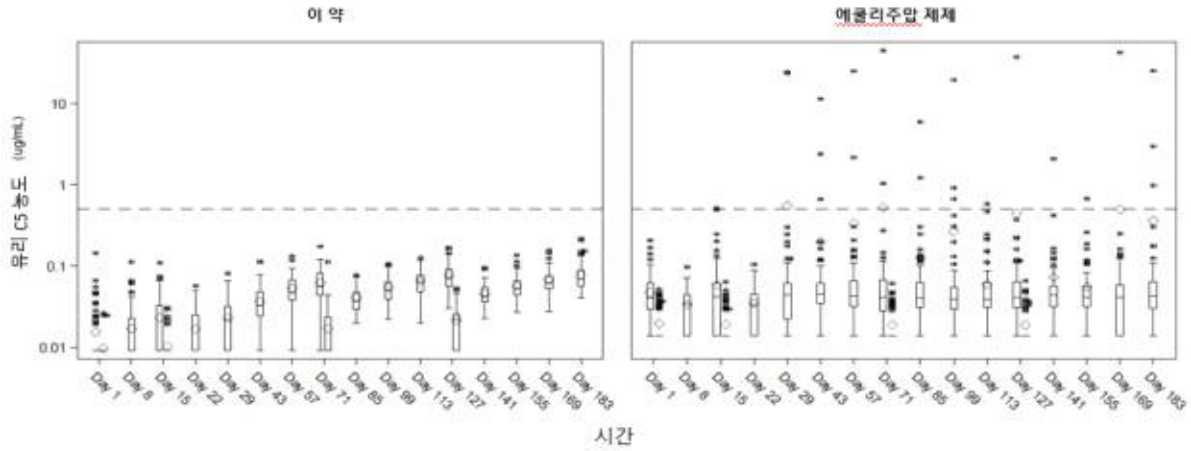


표 4: 보체 억제제 경험이 없는 PNH 환자 및 에쿨리주맙 제제-치료경험이 있는 PNH 환자에서 이 약의 약동학적 매개변수 평균± SD (%CV)

		N	보체-억제제 경험 없는 환자군	N	에쿨리주맙 제제-치료 환자군
C_{max} (μg/mL)	LD	125	771 ± 166 (21.5)	95	843 ± 204 (24.1)
	MD	124	1379 ± 276 (20.0)	95	1386 ± 268 (19.4)
C_{trough} (μg/mL)	LD	125	391 ± 137 (35.0)	96	405 ± 121 (29.9)
	MD	124	473 ± 158 (33.4)	95	501 ± 143 (28.6)

LD = 초기 용량; MD = 유지 용량

흡수

이 약의 투여 경로는 정맥 내 점적 주입이며 투여 형태는 용액이므로, 투여되는 용량 전체가 생물학적으로 이용 가능한 것으로 간주한다. 최고 혈중농도 도달 시간 (t_{max})은 주입 종료 (EOI, End of Infusion) 또는 주입 종료 직후로 예상된다. 연구된 용량과 처방 범위에서 이 약은 용량 비례적이며 시간 선형성 약동학 (PK)을 보였다.

분포

체중-근거 용량 요법 연구 결과 PNH 환자의 항정 상태에서의 평균 분포용적 (표준 편차 [SD])은 5.34 (0.92) L이었다.

생체내 변환 및 배설

면역글로불린 감마 (IgG) 단일클론 항체로서, 이 약은 내인성 IgG와 동일한 방식으로 대사(이화작용을 통해 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해) 될 것으로 예상되며, 유사한 배설의 대상이 된다. 이 약에는 자연적으로 발생하는 아미노산만을 포함하며 알려진 활성 대사물은 없다. PNH 환자에서의 말단 제거 반감기 및 이 약의 제거 평균 (SD)값은 각각 49.7(8.9)일 및 0.00332 (0.000941) L/h 이다.

특수 집단

성별, 인종, 나이(노인), 간 또는 신장 장애의 영향에 대한 공식적인 약동학 시험은 수행되지 않았다. 그러나, 집단-PK 평가에 기초하여 건강한 지원자 대상자와 PNH 환자에서 이 약의 약동학에 대한 성별, 연령, 인종 및 간 또는 신장 기능에 대한 영향이 확인되지 않았기 때문에 용량 조정이 필수적이지 않은 것으로 간주된다.

4) 임상시험 정보

PNH 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하는 2건의 공개라벨, 무작위배정, 활성 대조, 비열등성 3상 시험이 수행되었다.

시험 1 : 보체 억제제 치료에 경험이 없으며, 활성 용혈을 보이는 PNH 환자 대상 시험

시험 2 : 과거 6개월 이상 에쿨리주맙 제제를 투여받은 후 임상적으로 안정적인 PNH 환자 대상 시험

이 약은 용법용량 항에 기술된 권장 투여량 (26주 동안 4회 투여)에 따라 투여되었으며, 에쿨리주맙은 시험이 진행되는 시점에 PNH의 표준 치료요법이었던, 허가된 솔리리스®(에쿨리주맙) 용법・용량에 따라 투여되었다.

환자는 이 약 또는 에쿨리주맙 제제로 치료를 시작하기 전이나 시작하는 시점에 수막구균 감염에 대해 예방접종을 받거나, 또는 예방접종 후 2주까지 적절한 항생제로 예방적 치료를 받았다.

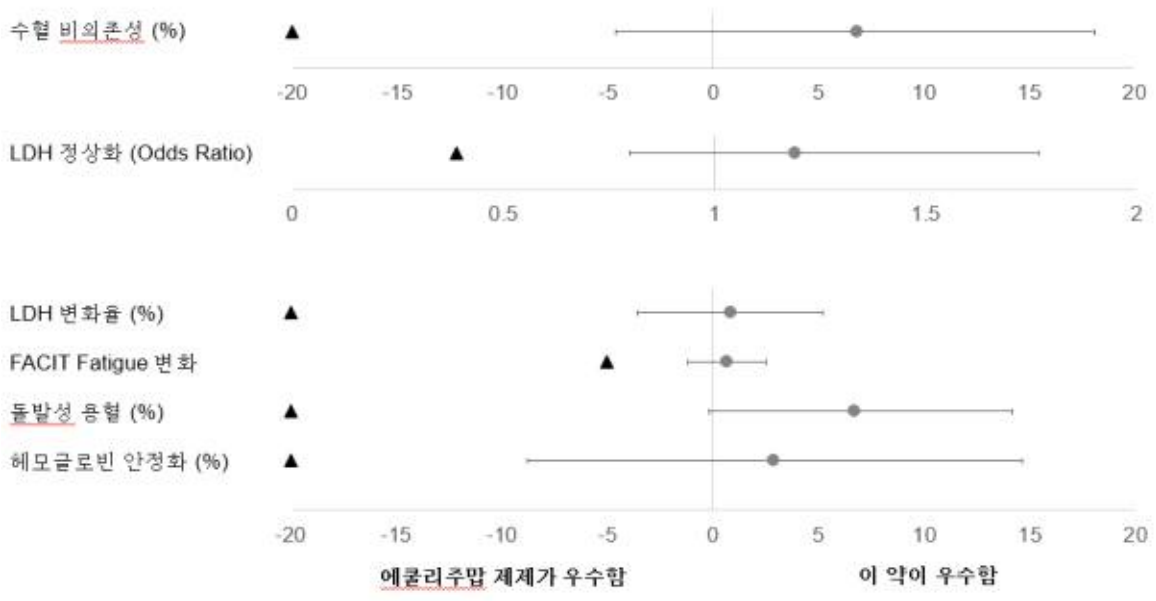
시험 1 : 보체-억제제 경험이 없는 PNH 환자 대상 시험

보체-억제제 경험이 없는 환자 대상 시험은, 제26주, 다기관, 공개 라벨, 무작위배정, 활성 대조군, 비열등성, 3상 시험으로, 시험에 참여 이전에 보체 억제제 치료를 받은 적이 없는 246명의 환자에서 실시되었다.

PNH 병력은 이 약과 에쿨리주맙 군 간에 유사했다. 12개월 간 수혈 이력은 이 약과 에쿨리주맙 치료군 간에 유사했다. 두 투여군 모두에서 80% 이상의 환자가 시험 참여 전 12개월 이내에 수혈 이력이 있었다. 보체-억제제 경험이 없는 환자 집단의 대부분은 베이스라인에서 용혈성이 높았다; 등록된 환자 86.2%는 PNH에서 혈관 내 용혈의 직접적인 측정치인 LDH가 정상 상한 수치의 3배 이상 증가한 것으로 나타났다. 총 RBC 클론 크기의 중앙값은 33.75%였고, 지속적인 활성 용혈이 나타나는 환자와 일관되게 과립구 클론 크기는 92.55%로 크게 나타났다.

공동 일차 평가변수는 수혈 비의존성 및 LDH 수치의 정상화(LDH levels ≤ 1 × ULN(정상치 상한); LDH의 정상치 상한은 246 U/L)로 직접 측정되는 용혈이었다. 두 개의 공동 일차 평가변수는, 임상시험계획서의 특정 지침에 따른 pRBC 수혈 비의존성 및 제29일부터 제183일까지의 LDH 수치 정상화로서, 1차 목표를 달성하였으며, 이 약이 에쿨리주맙에 비해 비열등하다는 것이 통계적으로 유의미하다는 것을 보여주었다. 이 약은 또한 4개의 주요 이차 평가변수 모두에 대해 에쿨리주맙에 비해 통계적으로 유의미한 비열등성을 달성했다 (그림 3).

그림 3: 공동 일차 및 이차 평가변수 분석 - 전체 분석 세트 (보체-억제제 경험이 없는 환자 대상 시험)



에쿨리주맙 군의 66.1%와 비교하여 이 약을 투여받은 군의 환자 중 73.6%가 183일까지 수혈 비의존성을 달성했다. 수혈을 피한 환자의 비율에서 이 약과 에쿨리주맙 치료군의 차이는 6.8% (95% CI: -4.66%, 18.14%)였다. 이 약을 투여받은 군 (에쿨리주맙 222건 vs 이 약 155건)에서 수혈되는 총 횟수 또한 더 낮았다. LDH 정상화로 조정된 유병률 (제29일에서 제183일까지의 LDH 수준 ≤ 1 × ULN)은 이 약을 투여받은 군에서 53.6%, 에쿨리주맙군에서 49.4%였다. 이 약과 에쿨리주맙의 비교를 위해 조정된 교차비는 1.187 (95% CI : 0.796, 1.769)이었다. 첫 번째 LDH 정상화까지 소요된 시간은 이 약의 경우 24일, 에쿨리주맙의 경우 29일이었다.

베이스라인에서 제183일까지 LDH의 평균 변화율은 이 약을 투여받은 군에서 -76.84%, 에쿨리주맙 군에서 -76.02%였다. 치료군 간의 평균 차이는 -0.83% (95% CI : -5.21%, 3.56%)였다.

베이스라인에서 제183일까지 FACIT-Fatigue 총 점수의 평균 변화는 이 약을 투여받은 군에서 7.07, 에쿨리주맙 군에서 6.40이었고, 베이스라인에서 3점 향상이 임상적으로 유의미한 개선인 것으로 간주되었다. 치료군 간의 평균 차이는 0.67 (95% CI : -1.21, 2.55)이었다. 두 치료군 모두 FACIT- Fatigue로 측정된 피로 회복이 나타났으며, 이 약은 모든 시점에서 FACIT-Fatigue 점수가 솔리리스보다 우수하였다.

치료 중 LDH가 < 1.5x ULN 미만으로 감소한 후, LDH가 ≥ 2x ULN 이상 증가하는 혈관내 용혈의 징후나 증상이 악화되거나 새롭게 나타나는 것을 돌발성 용혈이라고 정의하는데, 이 약을 투여받은 군 환자의 4% 및 에쿨리주맙 군 환자의 10.7%에서 경험하였다. 치료군 간의 차이는 -6.7% (95% CI : -14.21%, 0.18%)였다.

제183일까지의 헤모글로빈 안정화는 이 약을 투여받은 군에서 68.0%, 에쿨리주맙 군에서 64.5%의 환자에서 달성되었다. 치료군 간의 차이는 2.9% (95% CI : -8.80%, 14.64%)였다.

통계적으로 유의한 비열등성이 공동 일차 평가변수와 4가지 주요 이차 평가변수 모두에서 달성되었기 때문에, 돌발성 용혈 평가변수에 대해 미리 설정된 계층적 검사 순서에 따라 우월성을 평가하였다. 돌발성 용혈에 대한 치료의 차이 (p = 0.0558)는 우월성에 대해 사전에 명시된 임계치(p <0.05)에 도달하지 않았고, 더 이상의 검사는 시행되지 않았다. 돌발성 용혈의 발생률은 이 약을 투여받은 군 (5명 환자에서 5건)보다 에쿨리주맙 군 (13명 환자에서 15건)에서 2배 이상 높았다. 에쿨리주맙 군에서 관찰된 15건의 돌발성 용혈 중 7건은 0.5 μg/mL 초과하여 증가된 유리 C5와 관련이 있었다. 이 약을 투여받은 군의 환자 중에서는 유리 C5가 0.5 μg/mL를 초과하여 상승한 환자는 없었다.

<u>시험 2 : 이전에 에쿨리주맙 제제로 치료받은 PNH 환자 대상 시험</u>

에쿨리주맙 제제-치료 경험자 대상 시험은, 제26주, 다기관, 공개 라벨, 무작위배정, 활성 대조군, 3상 시험으로 최소 6개월 이상 에쿨리주맙으로 치료 받은 후 임상적으로 안정적인 195명의 PNH 환자에서 실시되었다.

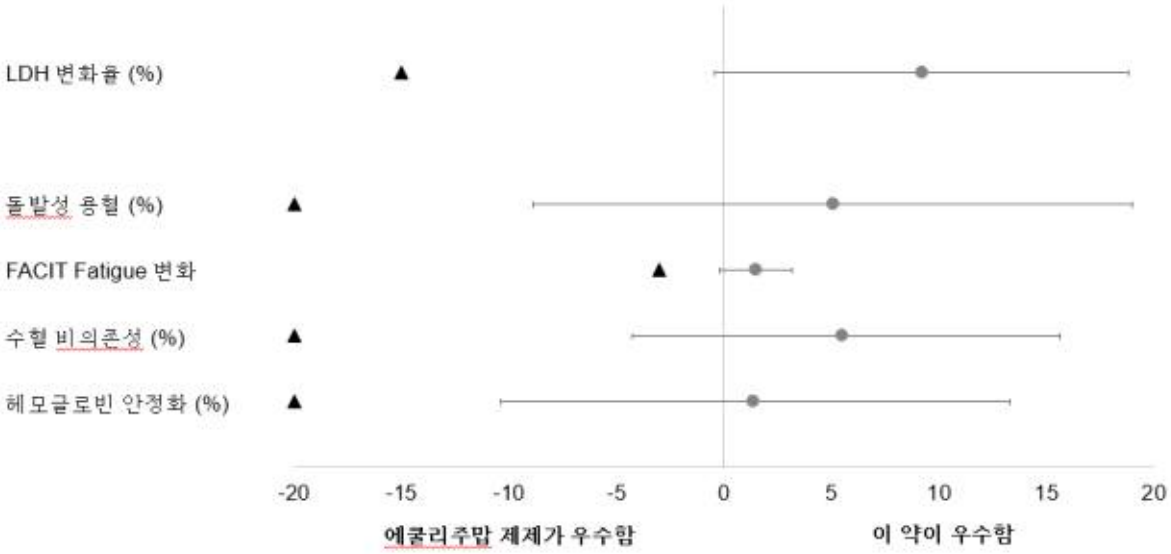
PNH 병력은 이 약과 에쿨리주맙 치료군 간에 유사했다. 12 개월 간 수혈 내역은 이 약과 에쿨리주맙 치료군 간에 유사했으며, 두 치료군에서 87% 이상의 환자가 시험 참여 전 12개월 이내에 수혈을 받지 않았다. 시험 참여기준에 따라, 모든 환자는 베이스라인에서 용혈을 조절하였다; 이는 지속적으로 에쿨리주맙 치료를 받고있는 군과 동일하다. 평균 총 PNH RBC 클론 크기는 60.05%였고 평균 PNH 과립구 클론 크기는 83.30%이었으며, 평균 총 PNH 단핵구 클론 크기는 85.86%였다.

일차 평가변수는 베이스라인으로부터 LDH의 비율 변화로 측정된 용혈이었다. 이차 평가변수에는 돌발성 용혈, 삶의 질 (FACIT-Fatigue), 수혈 비의존성 (TA) 및 헤모글로빈 안정화 환자 비율이 포함된다.

에쿨리주맙 제제-치료 경험자 대상 시험에서 베이스라인에서 제183일까지 일차 평가변수인, LDH 변화율(%)이 일차 목표를 충족시켰으며 이 약이 에쿨리주맙과 비교하여 통계적으로 유의미한 비열등성을 보였다. 이 약은 또한 4개의 주요 이차 평가변수 모두에 대해 에쿨리주맙에 비

해 통계적으로 유의미한 비열등성을 달성했다. 일차변수와 모든 주요 이차 평가변수 모두에서 이 약이 우수했다 (그림 4).

그림 4: 일차 및 이차 평가변수 분석- 전체 분석 세트 (에쿨리주맙 제제-치료 경험자 대상 시험)



베이스라인에서 제183일까지 LDH의 평균 변화는 이 약을 투여받은 군에서 1% (-0.82%)미만의 감소를 보였고 에쿨리주맙 군에서 8% (+8.39%)보다 큰 증가를 보였으며, 치료 차이 (이 약 - 에쿨리주맙)는 -9.21% (95% CI: -18.84%, 0.42%)였다.

보체-억제제 경험이 없는 환자 대상 시험과 동일하게 정의되는 돌발성 용혈은 이 약을 투여받은 군 환자 중 아무에게서도 나타나지 않았고 에쿨리주맙 군 환자 중 5명 (5.1%)에게서 나타났다. 치료군 간의 차이는 -5.1% (95% CI : -18.99%, 8.89%)였다. 돌발성 용혈의 발생률은 에쿨리주맙 군 (7건)이 이 약을 투여받은 군(0건)보다 높았다. 에쿨리주맙 군에서 발생한 7건의 돌발성 용혈 중 4건은 0.5 μg/mL 초과하여 증가된 유리 C5와 관련이 있었다. 이 약을 투여받은 군에서는 돌발성 용혈 사례가 없었으며 이 약을 투여받은 군의 환자 중에서는 0.5μg/mL 초과한 유리 C5 상승 사례는 없었다.

베이스라인에서 제183일까지의 FACIT-Fatigue 총 점수의 평균 변화는 이 약을 투여받은 군에서 2.01, 에쿨리주맙 군에서 0.54였다. 치료군 간의 최소 제곱 평균값의 차이는 1.5 (95% CI : -0.2, 3.2)였다. 두 치료군 모두 FACIT- Fatigue로 측정한 피로 회복이 나타났으며, 이 약은 8일 후 모든 시점에서 에쿨리주맙보다 우수하였다.

수혈 비의존성은 제26주에 에쿨리주맙 군 환자에서 82.7% 달성한데 비해 이 약을 투여받은 군 환자에서 87.6% 달성되었다. 수혈을 피한 환자의 비율에서 이 약과 에쿨리주맙 치료군의 차이는 5.5% (95% CI: -4.27%, 15.68%)였다.

제183일까지의 헤모글로빈 안정화는 이 약을 투여받은 군에서 76.3%, 에쿨리주맙 군에서 75.5%의 환자에서 달성되었다. 치료군 간의 차이는 1.4% (95% CI : -10.41%, 13.31%)였다.

통계적으로 유의한 비열등성이 일차 평가변수와 4가지 주요 이차 평가변수 모두에서 달성되었기 때문에 LDH의 베이스라인으로부터 변화율에 대해 사전에 명시된 계층적 검사 순서에 따라 우월성 평가를 계속하였다. 우월성에 대한 치료 차이에 대한 평가는 우월성에 대해 사전에 명시된 유의 수준($p < 0.05$)에 도달하지 않은 p-값=0.0583을 보였고, 따라서 계층 구조에서 추가적인 검사는 시행되지 않았다.

전반적으로, 보체-억제제 치료 경험이 없거나 에쿨리주맙 치료 경험이 있는 환자 모두에서 이 약으로 치료하는 것은 C5 조절을 더 잘함으로서 전반적인 돌발성 용혈의 위험 감소 및 약동학-

관련 돌발성 용혈 위험을 제거하는데 임상적으로 의미있는 유익성이 있었다.

장기 유효성 및 안전성 자료

장기간의 안전성 및 유효성 데이터는 임상 1b상/2상(n = 39)에서 이 약으로 초기에 치료받고, 연장 연구 기간에 계속해서 치료받은 PNH 환자들로부터 확보하였고, 평균 LDH 값, 수혈 비의존성, 평균 헤모글로빈 값으로 확인된 바와 같이 2년 이상 모든 PNH 측정치에서 이 약의 지속적인 효과가 입증되었고, 안전성 프로파일이 임상 3상 시험의 결과와 일치함이 입증되었다.

5) 비임상 정보

라불리주맙의 조직 교차-반응성은 인간 조직 패널에 대한 결합을 검사함으로써 평가되었다. 이 시험에서 검사된 인간 조직 패널에서의 C5 발현은 C5 발현에 대해 발표된 보고들과 일치한다. 예상하지 못한 조직간 교차 반응은 관찰되지 않았다.

26주간 독성 시험에서, 마우스 C5에 대한 대리 항체를 가진 마우스에서 수행된 치료는 시험한 독성 변수에 영향을 미치지 않았다. 생체 밖 (ex vivo) 분석에서 C5에 의해 유도된 용혈 활성은 암컷과 수컷 마우스 모두에서 시험 과정 내내 효과적으로 차단되었다.

동물 생식독성시험은 라불리주맙을 사용하여 수행하지 않았지만, 마우스 대리 보체억제 항체인 BB5.1을 사용하여 실시하였다. 마우스의 대리 생식독성시험에서 뚜렷한 치료 관련 효과나 부작용이 관찰되지 않았다. 기관 형성 과정에서 항체에 대한 모체의 노출이 발생했을 때, 높은 항체 투여량 (체중 비교에 근거하여 인간에게 최대로 권장되는 라불리주맙 투여량의 약 4배)에 노출된 모체에서 태어난 230 마리의 자손에서 망막 이형성증 2건과 배꼽 탈장 1건이 관찰되었다; 그러나 이러한 노출은 태아 손실이나 신생아 사망을 증가시키지 않았다.

라불리주맙의 유전독성과 발암 가능성을 평가하기 위한 동물시험은 수행되지 않았다.

비임상 자료는 마우스에서 마우스대리분자 BB5.1을 사용하는 비임상시험에 기초하여 인간에 대한 특별한 위험을 나타내지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2～8℃) 보관, 얼리지 말 것
- 사용(유효)기간 : 제조일로부터 30개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1.「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.2)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

2. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	‘18.12.21	‘18.12.21	‘18.12.21	‘18.12.21	해당없음
보완요청 일자	-	(1차) ‘19.05.27 (2차) ‘19.12.24	(1차) ‘19.05.27 (2차) ‘19.12.24	‘19.12.13	해당없음
보완접수 일자	-	(1차) ‘19.10.25 (2차) ‘20.01.03	(1차) ‘19.10.25 (2차) ‘20.01.03	‘20.02.10	해당없음
최종처리 일자	‘20.05.21	‘20.05.08	‘20.05.08	‘20.03.08	해당없음

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품

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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	X	○	X	X	○	○	○	X	○	X	○	X	○	○
면제사유	제4호가목 단회투여독성시험자료는 반복투여독성시험자료로 갈음 제4호다목 유전독성시험자료 및 라목 발암성시험 자료는 ICH S6에 의거하여 제출 면제 제5호나목 안전성 약리에 관한 자료는 적절한 동물종이 없어 미실시 타당성 인정 제6호나목 가교자료는 위해성 관리계획에 대한 자료로 갈음(희귀신약)																																			

○ 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

3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

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]

- 라불리주맙의 작용 기전은 에쿨리주맙과 마찬가지로, 보체 구성요소 5 (C5)에 결합하여 보체 경로 전환 효소에 의한 활성화를 차단함으로써, 염증을 촉진하는 아나필라톡신 C5a의 방출 및 C5b를 통한 말단 보체 복합체의 형성을 방지함. 이 약은 에쿨리주맙에 비해 강화된 라불리주맙의 약동학/약력학 프로파일은 PNH 환자의 치료 유효성, 삶의 질 (QoL), 의료자원 활용 및 환자 순응도를 잠재적으로 향상시키기 위해 개발되었으며, 건강한 자원자 및 PNH 환자에서의 임상시험을 수행하였음.
- 핵심임상시험은 보체 억제제 투여 경험이 있는 환자 또는 보체 억제제 투여경험이 없는 환자를 대상으로 3상 2건을 실시하였으며, 기허가된 치료제인 에쿨리주맙 대비 이 약의 비열등성을 평가하였음. 사전 정의된 비열등성 한계에 대해 1차 평가변수 및 주요 2차 평가변수 모두에 대해 비열등성을 만족하였으며, 안전성 프로파일은 에쿨리주맙과 유사하였음.
- 에쿨리주맙에 비해 더 완전하고 지속적인 보체 억제 활성을 보이면서, 유사한 안전성 프로파일을 보였다는 점에서 PNH 환자에 대한 이 약의 임상적 잇점이 입증되었다고 판단됨.

[약어 및 정의]

- ALXN1210 = Ravulizumab(라불리주맙)
- TA(transfusion avoidance) : 수혈 회피
- LDH-N(normalization of lactate dehydrogenase) : 젖산탈수소효소 정상화
- MAVEs(major adverse vascular events) : 주요 혈관 이상사례

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 선택적 면역억제제
- 약리작용 기전 : 라불리주맙은 보체 구성요소 5 (C5)에 결합하여 보체 경로 전환 효소에 의한 활성화를 차단함으로써, 염증을 촉진하는 아나필라톡신 C5a의 방출 및 C5b를 통한 말단 보체 복합체의 형성을 방지하는 인간화 단일 클론 항체(IgG2/G4). C5에 특이적으로 결합함으로써, 말단 보체 매개 염증, 세포 활성화 및 세포 용

해에 길항작용을 함.

- 라불리주맙과 에쿨리주맙은 일차 염기서열의 99% 이상이 동일하며, 특히 동일한 C5 epidope motif를 표적으로 하고, 따라서 동일한 작용 기전을 가짐.

  개발사인 Alexion 사는 항체의 CDR 영역에서 아미노산을 치환하여 pH 의존 친화성 변화를 통한 음세포 작용 후 항체 재이용을 증가시켰음.

  : 라불리주맙은 pH 6.0에서 C5로부터 분리되어 인간 FcRn와 결부되도록 특별히 조작되었음(정상 pH가 7.4인 혈관 내 공간에서는 C5와의 결합에 미치는 영향이 미미함). 따라서 음세포 작용 이후 초기 엔도솜의 산화된 환경에서는 항체:C5 복합체의 분리가 증가함. 그러므로 유리 항체는 FcRn을 통해 초기 엔도솜으로부터 혈관 구획으로 돌아가서 재활용되며, 이로써 라불리주맙의 말단 반감기가 연장됨

  => 라불리주맙의 제거 반감기는 약 49.7일로 에쿨리주맙의 반감기 12일에 비해 4배 이상 증가

- 에쿨리주맙과 마찬가지로, 라불리주맙의 작용기전은, 유도되거나 길항되는 2 차 경로와 무관하게, 전적으로 C5와 결합을 통해 이루어짐. 에쿨리주맙에 비해 강화된 라불리주맙의 약동학/약력학 프로파일은 PNH 환자의 치료 유효성, 삶의 질 (QoL), 의료자원 활용 및 환자 순응도를 잠재적으로 향상시킴.

1.2. 기원 및 개발경위

- 라불리주맙은 안전성과 유효성을 유지하면서 기허가된 PNH 치료제인 에쿨리주맙과 관련된 면역원성 없이, 말단 보체 억제 기간을 연장하도록 고안되었음
- 미국 2018.12.21. 허가
- 동일 작용 기전을 가지고 있는 유사제제로 동일 신청사의 ‘솔리리스주(에쿨리주맙)’ (2010.01.22. 허가)가 있음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)**

  - 발작성 야간 혈색소뇨증은 진행성이고 파괴적이며 생명을 위협하는 매우 희귀한 질환으로, 이 질환에서는 조절되지 않는 보체 활성화로 인해 주로 혈관 내 용혈 및 혈전 형성을 통한 전신 합병증이 초래됨.

    진단 시의 연령 중앙값은 30대 초반임. PNH의 전 세계 유병률은 100만명당 15.9건으로 추정되며, 서구 국가보다 아시아에서 더 빈번하게 발생. 일본의 경우, PNH의 유병률은 주민 100만명당 ~3.6명으로 추정됨.

  - PNH 질병 활성의 특징은 보체 매개성 용혈임. 발작성 야간 혈색소뇨증은 CD55 및 CD59 부족을 초래하는 PIG-A 유전자의 체성(획득) 돌연변이에 의해 유발되며, 이는 세포 표면에서 자연적으로 발생하는 주요 말단 보체 억제 돌연변이임.

    세포 표면에 이러한 보체 억제 단백질이 존재하지 않으면, 대체 보체 경로의 지속적 활성화 및 만성적인 혈관 내 용혈이 초래됨. 혈관 내 용혈 시에는 유리 헤모글로빈이 방출되어, 산화질소 소모 및 지속적인 평활근 세포 수축과 함께 중증 혈전색전증의 위험 증가가 초래. 만성 중증 빈혈 또한 빈번히 발생함. 감염, 외상 또는 격렬한 신체 활동 이후의 보체 활성화 증가로 인해 언제든지 질병 상태의 악화가 나타날 수 있음. 보체 매개성 혈관 내 용혈의 가장 우수한 직접 척도는 젖산 탈수소효소(LDH)임.

  - PNH 환자는 상당한 이환 및 사망의 위험에 처하게 됨. 에쿨리주맙을 이용할 수 있기 전에, PNH 환자의 몇 가지 코호트에서 보고된 사망률은 5년 시점에 약 35%였고 진단 후 생존 기간의 중앙값은 10년이었음. 혈전색전성 사건은 PNH 환자에서 주된 사망 원인이며, 폐 고혈압과 간, 신장, 뇌, 장 같은 주요 장기의 말단 장기 손상은 혈전색전성 사건의 후유증임. 이와 같이 유해한 질병의 진행과정으로 인해 PNH 환자의 삶의 질이 저하되며, 여기에는 약화를 초래하는 피로, 만성 통증, 불량한 신체적 기능, 숨참, 복통, 발기부전, 항응고 작용의 필요성으로 인한 잦은 치료적 중재와 입원, 수혈 및/또는 투석의 필요성에 기인한 자립 불능과 사회적 고

립이 포함될 수 있음.

• **현재 이용 가능한 치료법**

- PNH에 대해 승인된 유일한 약물인 에쿨리주맙(솔리리스®)은 EU와 미국에서 2007년에 허가되었고 이후 2010년에 일본을 포함한 전 세계 여러 국가에서 허가되었음.

  에쿨리주맙은 특별히 말단 보체 캐스케이드의 C5를 표적으로 하여, C5a 및 C5b로 보체가 활성화되는 동안 분해를 억제하는 선택적인 인간화 mAb임

  성인 PNH 환자(> 40 kg)에서 에쿨리주맙의 권장 투여는 유도요법으로 4주 동안 600 mg을 주 1회 IV 투여한 후에 유지투여로써 5주째 및 이후 2주(14 ± 2일)마다 900 mg을 투여하는 것임

• **충족되지 않은 의학적 요구**

- PNH의 효과적인 치료를 위해서는 말단 보체 활성화를 즉각적이고 완전하며 지속적으로 억제하여 용혈을 차단하고 혈전증을 예방하는 것이 요구됨.

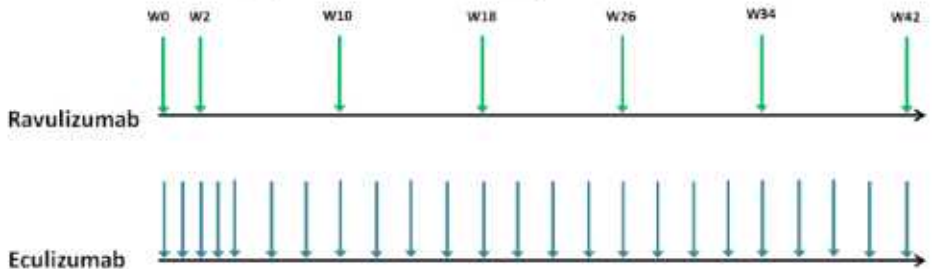
  에쿨리주맙은 PNH 환자의 치료 패러다임을 전환시키고 기대수명을 개선하였지만 에쿨리주맙을 투여한 일부 환자에서는 C5 차단이 최적의 수준에 미치지 못하여 돌발성 용혈 및 그와 관련된 PNH 이환의 잠재적 위험이 남아 있으며, 이렇게 되면 혈전색전성 사건의 위험성이 재발되어 생명을 위협할 수 있음. 모든 PNH 환자에서 전체 투여 기간 동안 용혈을 완전히 억제하는 치료의 필요성이 존재

- 에쿨리주맙 치료는 빈번한(격주) 주입을 필요로 함. PNH가 만성 질환임을 고려할 때, 에쿨리주맙 투여 요법은 치료 일정에 맞추기 위해 결근이나 결석을 하게 되고 이동 일정 및 다른 생활 일정을 면밀히 정할 필요성을 포함하여 환자에게 유의한 부담을 줄 수 있음

- 라불리주맙은 그보다 긴 투여 간격에 걸쳐 유효 농도를 유지하도록 하는 종합적인 모델링 및 시뮬레이션 분석을 기반으로 설계되었음. q8w 투여 요법은 환자의 부담을 줄일 수 있고 PK 최저치를 더 적게 발생시킴으로써, 에쿨리주맙과 연관된 불완전한 보체 억제의 위험성을 최소화함.

  주입 빈도 감소(에쿨리주맙 투여 시 연간 26회의 주입과 비교하여 라불리주맙 투여 시 연간 6회의 주입; 그림 1)로 인해 결근 또는 결석 일수가 더 적고 치료 순응도가 더 우수하며 이용 가능성이 개선됨으로써 삶의 질이 개선될 가능성이 있음.

그림 1: 라불리주맙 q8w 요법 vs 에쿨리주맙 q2w 요법



- 라불리주맙은 더 낮은 빈도의 투여 및 돌발성 용혈의 위험 감소에 대한 이러한 요구에 대처. 라불리주맙은 즉각적인 작용 발현을 나타내어, 첫 번째 주입 종료 시에 효과적인 보체 차단 및 완전한 말단 보체 억제를 보임 에쿨리주맙에 비해 라불리주맙의 혈청 반감기가 더 길기 때문에 약리학적 활성이 더 길게 나타나며, 따라서 라불리주맙의 유지요법을 더 낮은 빈도로 투여하는 것이 가능함.

  또한 라불리주맙의 투여 요법은 4배 연장된 투여 간격에 걸쳐 즉각적이고 완전하고 지속적인 C5 억제를 제공하는 체중 기반 투여 패러다임을 이용함으로써 성인 체중 범위 전반에서 노출 차이를 줄이도록 최적되었음. 이와 같이 PNH 환자에서 최적화된 라불리주맙 투여는 항상 C5의 완전한 억제를 초래함. q8w의 투여 간격을

통해 PD 효과가 개선되고 라불리주맙 최저치(trough)가 더 적게 나타난다는 점을 함께 고려하면, 돌발성 용혈의 잠재적 위험 및 그로 인한 파괴적 영향이 감소됨으로써 환자의 전반적 건강과 삶의 질이 개선될 것으로 예상됨.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- (관심이상반응) 수막구균성 감염, 주입반응, 중대한 피부 약물이상반응, 심장 장애, 혈관부종

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 승인 현황

승인일	신청사	제목
2016.01.27	퀸타일즈트랜스내셔널코리아	발작성 야간 혈색소뇨증 환자에게 정맥 내 투여한 ALXN1210 의 안전성, 내약성, 유효성, 약동학 및 약력학 평가를 위한 공개, 환자 내 용량 증량 시험(ALXN120-PNH-103)
2016.01.27	퀸타일즈트랜스내셔널코리아	발작성 야간 혈색소뇨증 환자에게 정맥 내 투여한 ALXN1210 의 유효성, 안전성, 내약성, 면역원성, 약동학 및 약력학 평가를 위한 제2상, 공개, 다회 용량 증량 시험(ALXN120-PNH-201)
2016.11.15	퀸타일즈트랜스내셔널코리아	보체 억제제의 투여 경험이 없는 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 성인 환자에서 ALXN1210 대 에쿨리주맙의 제3상, 무작위배정, 공개, 활성 대조 시험(ALXN120-PNH-301)
2016.12.09.	퀸타일즈트랜스내셔널코리아	보제 억제제의 투여 경험이 없는 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS) 성인 및 청소년 환자에서 ALXN120의 단일군 시험(ALXN120-aHUS-311)
2017.5.15	한국아이큐비아(주)	비정형 용혈성 요독증후군 소아청소년 대상자에 대한 ALXN1210의 제3상, 공개, 다기관 임상시험(ALXN120-aHUS-312)
2017.5.22	퀸타일즈트랜스내셔널코리아	현재 에쿨리주맙 치료를 받고 있는 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 성인 환자에서 ALXN1210 대 에쿨리주맙의 제3상, 무작위배정, 공개라벨, 활성 대조 시험(ALXN1210-PNH-302)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 라불리주맙
- 일반명 : 라불리주맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 □확인
■기타(성상, 삼투압, 미생물 한도, 영상기반 모세관 전기영동, LC 펩티드 지도, Polysorbate 80, 숙주세포 유래 단백질, 환원 마이크로칩 모세관 전기영동, 비-환원 마이크로칩 모세관 전기영동, 크기 배제 크로마토그래피, 올리고당 프로파일링, C5 결합력, 용혈성 시험, 단백질 농도)
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

• 인산이수소나트륨, 인산수소나트륨, 염화나트륨, 폴리소르베이트 80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 □역가 □이상독성부정 □함습도 □확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 영상기반 모세관 전기영동, LC 펩티드 지도, 환원 마이크로칩 모세관 전기영동, 비-환원 마이크로칩 모세관 전기영동, 크기 배제 크로마토그래피, C5 결합력, 용혈성 시험, 단백질 농도) **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	2-8℃	원료의약품과 동일 재질	공정을 대표할 수 있는 배치로 18개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	23-27℃		공정 밸리데이션 배치에서 12개월의 가속시험자료 제출
가혹시험	교반, 온도, 산화, 탈아미드화, 산, 염기, 동결/해동, glycation	cryogenic vial 또는 polypropylene tube 등	품질의 대표성이 인정되는 배치에서 가혹시험자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8℃	완제의약품과 동일 재질	공정을 대표할 수 있는 배치로 30개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	23-27℃		공정 밸리데이션 배치에서 12개월의 가속시험자료 제출
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료 제출
사용 중 안정성	희석 후 23-27℃ 6시간 또는 2-8℃ 24시간	IV bag	품질의 대표성이 인정되는 배치에서 사용 중 안정성 자료 제출

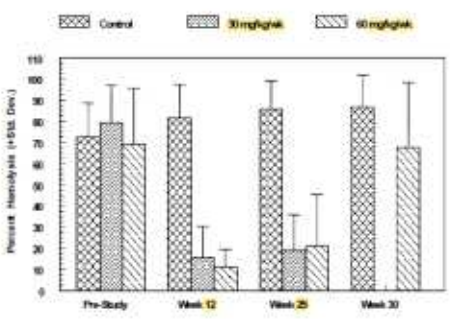
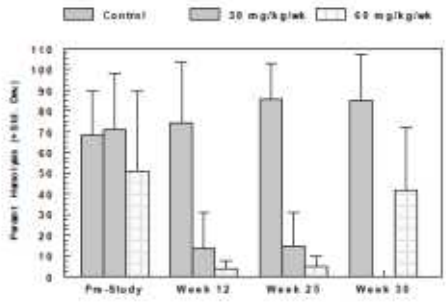
3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 : 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 18개월
- 완제의약품 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃)보관, 얼리지 말 것, 제조일로부터 30개월

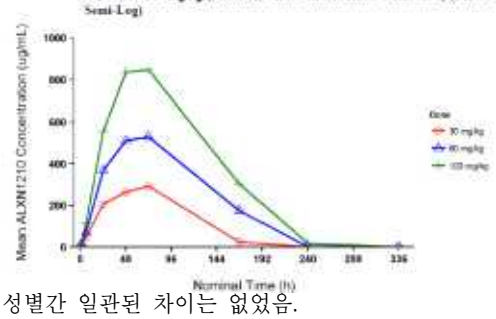
신청사항에 대한 적절성을 검토한 결과 타당함

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	용량 (mg/kg)	GLP	결과	시험번호
반복투여 독성시험	마우스 (7F/군)	4주 IV (용량 탐색 시험) 주1회 (30mg/kg/week) 또는 2회 (60mg/kg/week) 또는 3회 (9mg/kg/week) 4주 이상	0,30,60,90 mg/kg/week	Y	• 시험물질 : 대리 mAb BB5.1 (murine C5-specific mAb) • 암컷 CD-1 마우스에 BB5.1 주1회~3회로 4주이상 투여시 독성 결과는 관찰되지 않았음. • 혈청 분석 결과 BB5.1 투여한 마우스의 용혈 예방 범위는 60 vs. 90mg/kg/wk군에서 유사하였음 30mg/kg/wk군은 60, 90mg/kg/wk보다 약간 적은 용혈 예방 효과를 보였으며, 앞으로 마우스 독성 시험에서 권고되는 고용량은 60mg/kg/wk.	6709-109
	마우스	26주 IV + 4주 회복기 주1회 (30mg/kg/week) 또는 2회 (60mg/kg/week)	0,30,60 mg/kg/week 용량 설정 : 예비시험(6709-109 ; 보고서 미제출) 결과 CD-1 마우스에서 60, 90mg/kg/wk 투여는 유사한 적혈구 용혈 예방 효과 보였음.	Y	• 시험물질 : 대리 mAb BB5.1 (murine C5-specific mAb) • 사망률, 임상적 관찰, 체중, 사료 섭취, 안과 검진, 임상 및 해부학적 병리 평가 등 실시 - 독성 평가 결과 투여에 의한 영향 없었음. • 30,60mg/kg/week 군의 마우스에서 평균 퍼센트 용혈 감소(W12, W25) -용혈 시험(chicken erythrocyte 적용) - W12과 W25의 평균 용혈 예방의 범위(extent; 용혈 예방 증가)은 두 투여군에서 유사하였으나, 평균 퍼센트 용혈은 60mg/kg/wk 군에서 약간 적었음. - 대조군은 시험기간 동안 평균 퍼센트 용혈 수치가 변하지 않았음. - 4주 회복기 후 평균 퍼센트 용혈은 거의 시험 전 수치가 되었음. • NOAEL 60mg/kg/week	6709-108

						Figure 1 Mean Haemolytic Activity of BB5.1 in Mouse Serum Males  Females 	
생식·발생독성시험	수태능 및 초기배발생 (Seg I)	마우스 (25/성/군)	교미전~ 초기임신(GD13) 주1회, 또는 주 2회 IV	IV 0,30,60mg/kg/wk	Y	• 시험물질 : 대리 mAb BB5.1 • 결과 - 시험물질 관련 사망이나 임상적 결과는 관찰되지 않았음. 체중, 체중 증가, 사료 섭취는 BB5.1에 영향을 받지 않았음. 시험물질관련 부검 결과도 없었음. - 60mg/kg/wk 수컷의 전립선 절대 및 상대 무게의 적은 감소가 있기는 했지만 생식행동에는 영향이 없었음. 정자 수나 운동성에 영향 없었음. 제왕절개 파라미터 상에 대한 뚜렷한 변화도 없었으며, 이는 BB5.1가 착상 및 배태자 생존에 영향을 미치지 않음을 의미 - 용혈 활성 분석 결과, 평균 서펜스 용혈은 시험군에서 일반적으로 ≤50% 였으며, 이는 BB5.1의 전신 노출을 의미함. - NOAEL (수컷) 60mg/kg/week (암컷, 암컷과 수컷의 수태능, 배태자 생존) ≥60mg/kg/week	6709-104
	배태자생존및성장 (Seg II)	마우스 (25/군)	(Group1, 3) GD6,9,12,15 (Group 2) GD 6, 12	IV 0,30,60mg/kg/wk	Y	• 시험물질 : 대리 mAb BB5.1 • 결과 - 생존률, 임상 관찰 결과, 체중, 체중 증가 변화, 사료 섭취는 BB5.1에 의한 영향을 받지 않았음. - 부검 결과도 눈에 띄는 결과 없음. - 자궁 무게, 제왕절재, 태자 무게는 평가군간에 유사하였으며, 이는 BB5.1이 배태자 생존률 및 성장에 영향을 미치지 않음을 의미 - 태자 기형 : BB5.1 60mg/kg/wk군에서 60제대 탈장 1건, 망막이형성증 2건 - 용혈 : 평균 퍼센트 용혈이 시험약군에서 <70% 이었으며 이는 BB5.1의 전신 노출을 의미. - NOAEL	6709-105

						(모체 및 배태자 독성) ≥60mg/kg/week (발달 독성) 30mg/kg/wk	
	출생전후발달(모체기능포함) (Seg Ⅲ)	마우스 (37/군)	(Group1, 3) GD6,9,12,15 LD2,6,9,12,15,18 (Group 2) GD 6, 12, 18 LD 6, 12, 18	IV 0,30,60mg/kg/wk	Y	• 시험물질 : 대리 mAb BB5.1 • 결과 - 시험물질 관련 사망이나 임상적 관찰 관찰 결과 없었음. 임신 및 수유 기간 중 체중이나 사료 섭취는 BB5.1에 의한 영향을 받지 않았음. - 시험물질 관련 부검 결과는 없었음. - F1 자손의 출산 및 새끼 결과에 대한 뚜렷한 이상은 없었음. 생존 및 모든 성숙 관련 마커들은 투여군간 유사하였음. F1 자손의 탐색적 활동, 습득 및 기억도 BB5.1 투여의 영향을 받지 않았음. - F1 수컷의 성숙기 및 암컷의 성숙기 및 임신 기간에 영향 없었으며, F1 세대의 전체적인 생식행동에 영향 없었음. - 용혈 LD14에 샘플링했기 때문에 BB5.1가 제거되기에 충분한 시간이었음. 다만, 대조군에 비해서는 시험약군의 퍼센트 용혈이 낮았으므로 BB5.1의 전신 노출을 시사함. - (NOAEL) 모체 및 F1 발달, F2의 출산까지의 생식행동: ≥ 60mg/kg/week	6709-107
국소내성 시험		토끼 (6/성/군)	단회 및 반복 Phase A(단회) 0,30,60,100 Phase B(반복) 주1회, 5회 투여 0,30,60,100	SC 0,30,60,100 mg/kg/wk	Y	• 시험물질 : ALXN1210 • 독성, TK 평가 포함 • 결과 단회 SC 투여시 100mg/kg 군 일부 동물에서 투여 후 4~6시간내에 주사부위의 피부 탈색을 동반한 경증의 임상징후가 관찰되었으나, 전반적으로 양호한 내약성 보였음. 60, 100mg/kg 군에서 음낭 부위 피부 탈생이 day 8부터 관찰되었음. 회복기 15일 후 모든 용량군에서 염증/면역반응의 증거가 관찰되었으며, 이는 피브리노겐, 호중구, 혈소판, 알부민, 글로불린, 알부민/글로불린 비, APTT 및/또는 사이토카인((TNF-α, IL-6, IFN-γ, MCP-1, and IP-10)에 대한 영향이 있음을 시사 반복 투여시 : 동일용량 2회 투여시 중증의 임상징후, 신장 손상, 염증 효과, 혈관 및 혈관주위 염증, 혈전이 관찰됨(때때로 발생한 괴사 및/또는 용혈, 영향받은 조직에서의 면역복합체 deposit이 관찰되었음. 이러한 결과들은 면역계에 대한 외부 단백질을 투여받았을 때 실험실 동물에서 발생할 수 있는 면역학적 반응과 일치함. 따라서 자연적으로 발생하는 면역반응이며, 독성 반응은 아닌 것으로 보임. 토끼에 이 약을 반복 SC 투여시 모든 용량군에서 부정적인(adverse) 영향은 있는 것으로 간주. - 면역원성 : 96개 샘플 분석 - TK Cmax, AUCTlast, AUC0-168은 day1에 30~100mg/kg에서 용량 의존적 결과	1727-050

					Figure 4-1. ALXN1210 Mean Concentration-Time Profiles Following Single Dose, Subcutaneous Administration of ALXN1210 to Male and Female Rabbits at 30, 60, or 100 mg/kg (Phase A, Males and Females Combined) (Linear and Semi-Log)  성별간 일관된 차이는 없었음. 말단 반감기는 일반적으로 계산이 가능하지 않았음. 대부분의 동들이 day15(단회투여) 또는 day24/25(2회 투여후) ADA 양성이었음. TK에 대한 ADA의 영향은 단회 투여군(ADA onset 전에 Tlast에 도달), 반복투여군(독성 관련 조기 종료)에서 평가할 수 없었음.	
조직 교차반응성 시험	정상 인간 조직 조직당 3-공여자	2,20㎍/ml		Y	• 대부분의 인간 조직에 있는 단백성 물질에 염색됨 • 다음 조직 중 세포질 및/또는 세포질성 과립에서 염색 : 대장, 식도, 림프절, 부갑상선, 비장, 편도선의 단핵세포, 혈액도말 및 골수 중의 혈소판, 골수 중의 거핵구, 나팔관, 간(간세포), 담도, 자궁경부의 상피, 폐의 중피 - C5는 순환하는 혈청 단백질임. 염색된 내피세포 종류는 이전에 알려지지 않은 C5 발현 부위이거나 유사하지만 관련성 없는 단백질 sequence나 구조와 종교차반응을 한 것일 수 있음. 그러나, 단백질성 물질의 염색을 제외하고, 이 시험에서 관찰된 모든 염색은 사실상 세포질에서 이루어졌고, 시험물질이 세포질과 세포질성 구조에 접근가능할 가능성은 거의 없음	20039106
조직 교차반응성시험	정상 Non-Human Primate (C. monkey) 조직 조직당 2마리 공여	2,20㎍/ml			• C. monkey의 단백질성 물질에 염색 • 다음 조직의 세포질 및/또는 세포질성 과립에 염색 : 림프절, 비장, 편도선의 단핵세포 나팔관의 내피 - C5는 순환하는 혈청 단백질임. 염색된 내피세포 종류는 이전에 알려지지 않은 C5 발현 부위이거나 유사하지만 관련성 없는 단백질 sequence나 구조와 종교차반응을 한 것일 수 있음. 그러나, 단백질성 물질의 염색을 제외하고, 이 시험에서 관찰된 모든 염색은 사실상 세포질에서 이루어졌고, 시험물질이 세포질과 세포질성 구조에 접근가능할 가능성은 거의 없음 - ALXN1210은 인간 C5에 특이적이고 C.monkey C5는 인식하지 못해야 함. 원숭이 조직에서 관찰된 염색 패턴은 인간 조직 교차반응성 시험 결과보다 강도 및 빈도가 약함. 원숭이 조직에서 관찰된 염색 결과는 C5로 인한 염색 결과가 아닌 건조, 고정 등에 의한 변화일 것임.	20039107

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 4주, 26주 반복투여독성시험(마우스, IV), 생식발생독성시험(마우스, SC), 국소 내약성 시험(토끼), 조직교차반응성시험(정상인간조직, 원숭이) 결과 제출

- 라불리주맙은 인간 C5에만 결합하는 약물이므로 독성시험은 주로 마우스 대리항체인 BB5.1를 이용하여 마우스에서 4주, 26주간 정맥 투여한 후 평가되었음. 26주까지의 반복투여독성시험 결과 NOAEL은 60mg/kg/week로 확인되었음. 대조군 대비 용혈 예방 효과가 관찰되었음.
- 마우스를 이용한 생식발생독성시험(BB5.1 이용)을 수행하였으며 수태능 및 초기 배발생시험에서의 NOAEL은 60mg/kg/week, 발달 독성시험 결과 NOAEL은 (모체 및 배태자 독성) ≥60mg/kg/week, (발달 독성) 30mg/kg/wk(60mg/kg/week 군에서 태자 기형 관찰), 출생전후 발달 시험에서 모체 및 F1 발달, F2의 출산까지의 생식행동에 대한 NOAEL은 ≥60mg/kg/week이었음.

  (발달 독성) 30mg/kg/wk(60mg/kg/week 군에서 태자 기형 관찰)인데 사용상의 주의사항 중 전문가용 정보에서 비임상 정보로 기술되었음.
- 토끼에서의 ALXN1210의 국소내성 평가 결과, 단회 SC는 양호한 내약성을 보였고, 반복 SC 투여후에는 외래 단백질의 투여로 인한 면역복합체 생성으로 인해 면역반응 관찰되었으며, 이는 인간에서의 국소 내약성과 직접적으로 관련된다고 판단되지는 않음.
- 정상 인간 및 사이노물구스 원숭이의 조직을 이용하여 ALXN1210의 조직교차반응성을 평가한 결과, 인간 조직에서는 라불리주맙의 결합 프로파일 관찰했으나, 원숭이 조직에서는 제한적, 비특이적 결합을 나타냈음. 인간 조직에서의 결합의 대부분은 세포질에 있었고, 생체 내에서 세포질과 세포질에 있는 구조물들이 라불리주맙에 닿을 가능성은 거의 없음. 인간과 원숭이간의 결합 차이를 확인함으로써 C. monkey가 관련 독성학 동물종이 아니라는 주장을 다시한번 확인.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 1차 약력학(PD)연구를 통해 독성 시험을 위한 종을 선택하고 인간 C5, FcRn에 대한 ALXN1210의 결합 후 동태가 pH에 따라 어떤 영향 받는지 평가

: ALXN1210은 pH 7.4에서 C5에 대해 높은 친화도를 유지하고 에쿨리주맙과 동일한 항원결정기를 인식

- 2차 약력학에서는 ALXN1210의 효과기 기능 가능성 평가

- ALXN1210 및 에쿨리주맙에 대한 pH 영향 평가 :

ALXN1210은 에쿨리주맙 중쇄의 4개 아미노산을 치환함으로써, 최종 단계 보체 억제 기간을 늘려 약물의 반감기를 높였음.

중쇄 가변 부위의 첫번째 및 두번째 항원 결정 부위에서 두 개의 아미노산 치환 (Y27H 및 S57H)은 초기 엔도솜의 산화적 환경 (pH 6.0)에서 C5에 대한 결합을 불안정하게 만드는 반면, pH 7.4의 혈관 구획에서는 C5에 대한 결합 친화도를 충분하게 유지해서 최종 단계의 보체 경로에서 길항 작용을 하도록 만들었음. 세번째 중사슬 불변 부위 영역 (CH3)에서 두 개의 치환체 (M428L 및 N434S)는 FcRn에 대한 결합을 촉진하고, 초기 엔도솜으로부터 혈관 구획으로 FcRn에 의해 재사용되는 항체의 비율을 증가시키기 위해 도입되었다. 이러한 불변 부위의 치환체들은 pH 6.0에서 FcRn에 대한 ALXN1210의 친화도를 높였음.

⇒ 아미노산 치환을 통해 C5 및 FcRn에 대한 결합에서의 변화시킴으로써\는 음세포 작용 후 초기 엔도솜의 산성화된 환경에서, 항체:C5 복합체에서 해리를 증가시켜서 항원-매개 클리어런스를 유의하게 약화시키고 초기 엔도솜으로부터 혈관 구획으로 FcRn에 의해 재사용되는, 이용가능한 항체의 비율을 증가시키도록 함.

- ALXN1210의 항원 결정기 지도화

: 10 종의 비인간 유인원 및 13 종의 비유인원 포유동물의 C5 단백질 서열 배치는, 밝혀진 4 개의 잔기 중에 W917이 인간 C5의 고유한 것이라는 것을 나타냈음.

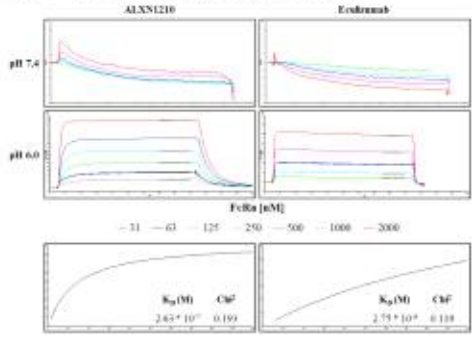
• 인간 C5 가 존재할 때 in vivo에서 ALXN1210 및 에쿨리주맙의 비교

: C5가 유전적으로 결핍되어 외인성 단백질에 대한 면역 반응을 나타낼 수 없는 NOD-scid 마우스 모델에서 PK 수행한 결과, ALXN1210은 마우스 PK 모델에서 에쿨리주맙에 비해 뚜렷이 긴 반감기를 보였음.

• Fc γR들에 대한 결합 및 C1q에 대한 결합 평가

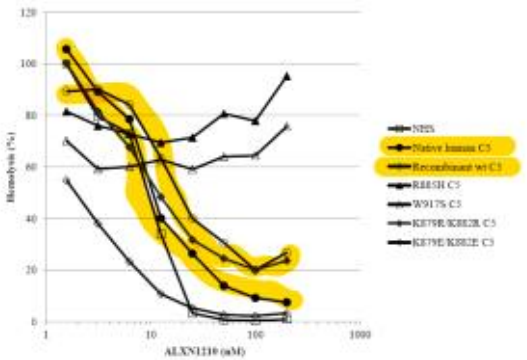
: ALXN1210은 보체 성분 C1q 및 Fc 감마 수용체 (Fc γR)에 결합하지 않거나 약한 결합을 보임으로써 CDC 또는 ADCC를 매개할 수 없음을 의미.

5.2. 효력시험

번호	항목	결과
1차 약력학		
RTR-0003v1.0	pH가 인간 유래의 C5 및 FcRn에 결합하는 ALXN1210과 에쿨리주맙의 약물 동태에 미치는 영향에 대한 In vitro 평가(SPR)	• 중쇄의 가변 부위(CDR region)을 Tyr-27-His, Ser-57-His로 치환한 경우, 에쿨리주맙에 비해 C5에 대한 ALXN1210의 K_D가 pH7.4에서 약 17배, pH6.0에서 36배가 되어 C5에 대한 친화력이 전체적으로 약화됨. C5에 대한 ALXN1210 친화력의 pH 의존성이 positions 27 및/또는 57에 도입된 hisitidine의 protonation 상태의 변화로 인한 것인지 명확하지 않음. 그러나 다른 항 C5 항체에서 이들 돌연변이와 추가적인 histiding 치환을 조합했을 때 pH6.5 미만에서 좀더 많은 친화력 상실이 일어났음 표 1: 정제된 인간 유래의 C5에 대한 ALXN1210 및 에쿨리주맙 pH 의존적 결합에 대한 동태학적 변수 pH / 결합 속도: K_a (1/M*s) / 해리 속도: K_d (1/s) / 해리 상수: K_D (M) / Chi² ALXN1210 8.0 / 6.25 x 10^5 / 1.33 x 10^{-4} / 2.13 x 10^{-10} / 0.055 7.4 / 4.62 x 10^5 / 2.27 x 10^{-4} / 4.91 x 10^{-10} / 0.045 7.0 / 4.28 x 10^5 / 3.90 x 10^{-4} / 9.11 x 10^{-10} / 0.028 6.5 / 4.08 x 10^5 / 8.94 x 10^{-4} / 2.19 x 10^{-9} / 0.172 6.0 / 3.63 x 10^5 / 3.54 x 10^{-3} / 2.18 x 10^{-8} / 0.373 에쿨리주맙 8.0 / 1.39 x 10^5 / 2.04 x 10^{-4} / 1.47 x 10^{-10} / 0.104 7.4 / 1.10 x 10^5 / 3.23 x 10^{-4} / 2.93 x 10^{-10} / 0.094 7.0 / 8.86 x 10^4 / 6.34 x 10^{-4} / 7.15 x 10^{-10} / 0.032 6.5 / 8.41 x 10^4 / 1.73 x 10^{-3} / 2.06 x 10^{-8} / 0.037 6.0 / 7.05 x 10^4 / 4.28 x 10^{-3} / 6.06 x 10^{-8} / 0.092 출처: RTR-0003v1.0 ALXN1210은 pH 7.4에서 C5에 대해 높은 친화도를 유지하고 에쿨리주맙과 동일한 항원결정기를 인식. 에쿨리주맙의 작용 기전은, 예를 들면 C5에 결합, pH 7.4에서 혈관 구획에서 주로 일어남. pH 7.4에서 C5에 대한 ALXN1210의 친화도 (해리 상수는 순환계에 존재하는 C5 농도의 기준선 보다 낮은 상태에서 3 배 정도 높았음. 3번째 중쇄의 불변부위(constant region) domain(CH3)의 Met-428-Leu, Asn-434-Ser 돌연변이는 에쿨리주맙에 비해 pH 6.0에서 FcRn에 대한 ALXN1210의 친화력을 약 10배 강하게 만들었음. pH7.4에서는 두 항체 모두 FcRn에 특이적인 결합을 나타내지 않음. 그림 1: ALXN1210 및 에쿨리주맙의 FcRn 결합에 대한 동태학 

<table>
<tr><td></td><td></td><td>- C5와 FcRn 모두에 대한 결합 부위를 변경하는 것은 pinocytosis(음세포작용) 후 초기 endosome의 산성화된 환경에서 항체: C5 복합체→ free 항체로의 해리를 증가시켜 타켓 매개 약물 배치(TMDD)을 유의하게 약화시킴. 초기 endosome으로부터 혈관 구성요소로 되돌아가는 항체 재사용 비율을 증가시킴.</td></tr>
<tr><td>RTR-0006v1.0</td><td>인간 C5의 ALXN1210 결합 부위 epitope mapping 및 비-인간 C5에 대한 ALXN1210의 예측 교차 반응성

m5G1.1 : ALXN1210의 murine Ab</td><td>• 목적 : 독성학, PK, PD 평가를 위해 사용가능한 동물 종의 적합성 평가
1) C5 fragments와 m5G1.1의 peptides의 immunoblotting 조합, 에쿨리주맙의 임상 자료, 인간 및 non-human C5의 서열 정리 및 C5 variant(MG7 domain의 point mutation)에 대한 ALXN1210의 binding kinetic 평가를 통해 K879/K882, R885 and W917이 ALXN1210의 C5 결합에 중요한 residue임을 확인
- 높은 상관성이 있는 항체들(에쿨리주맙, m5G1.1)의 이미 확인된 epitope와 마찬가지로, 인간 C5의 MG7 domain의 4개 residue((K879, K882, R885 and W917)가 ALXN1210 결합에 중요한 것으로 입증되었음
※임상 연구의 자료에서 인간 유래의 C5의 아르기닌 885 (R885) 돌연변이가 ALXN1210의 부모 항체 (기원이 된 항체)인 에쿨리주맙의 결합을 파괴할 수 있었음)
2) 비-인간 교차 반응성 시험에서 특히 중요하게 작용하는 것은 인간 특이적인 W917이었음.
- W917 중 serine이 돌연변이된 인간 C5에는 ALXN1210의 특이적 결합이 관찰되지 않았음.

Table 2: Recombinant C5 variants and percent purity
<table><tr><td>Sample Name</td><td>RAA031</td><td>RAA047</td><td>RAA048</td><td>RAA049</td><td>RAA050</td></tr><tr><td>Mutation</td><td>None (WT)</td><td>R885H</td><td>W917S</td><td>K879R_K882R</td><td>K879E_K882E</td></tr><tr><td>Purity</td><td>97 %</td><td>94 %</td><td>88 %</td><td>89 %</td><td>97 %</td></tr></table>
그림 3: 재조합 C5 변이체를 보충한, C5 고갈 혈청에서 닭의 적혈구에 대한 ALXN1210-매개 길항 작용


출처: RTR-0006v1.0

3) ALXN1210은 in vitro 상에서 어떤 non-human primate 혈청에서 C5에 대한 항원 결합 부위가 >약 8배 molar인 경우에도 약리학적 활성이 없었음.
- W917S C5 variant에 대한 적은 결합과 일관되게 침팬지, 개코원숭이(baboon), rhesus macaque(히말라야 원숭이), cynomolgus macaque(필리핀 원숭이), 비글견, 토끼, 기니픽, 랫드 또는 마우스의 혈청을 이용한 in vitro 시험에서 ALXN1210은 약리학적 활성을 보이지 않았음.</td></tr>
</table>

표 2: C5 변이체에 대한 ALXN1210 결합의 동태학적 변수

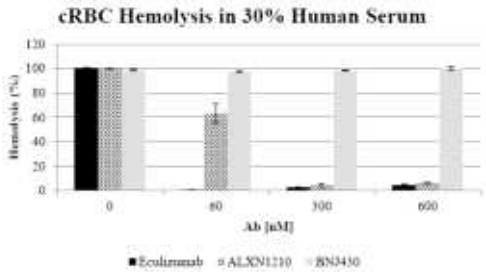
Analyte	결합 속도: K_a (1/M * s)	해리 속도: K_d (1/s)	해리 상수: K_D (M)	Chi^2
인간 유래의 C5 (hC5)	4.26×10^5	2.33×10^{-4}	5.01×10^{-10}	0.0259
재조합 야생형 마입 C5 (RAA031)	4.33×10^5	3.49×10^{-4}	8.06×10^{-10}	0.0591
R885H C5 (RAA047)	어떤 결합도 검출되지 않음			
W917S C5 (RAA048)	어떤 결합도 검출되지 않음			
K879R_K882R C5 (RAA049)	1.18×10^5	2.09×10^{-4}	1.77×10^{-9}	2.6
K879E_K882E C5(RAA050)	8.36×10^4	1.06×10^{-4}	1.27×10^{-9}	0.0772

속약어: K_a = 결합 속도; K_d = 해리 속도; K_D = 해리 상수
출처: KTR-000013.0

4) 에쿨리주맙, ALXN1210, anti-mouse C5 IgG2/G4 Ab(BNJ430)의 보체 매개 용혈에 대한 길항 작용 평가

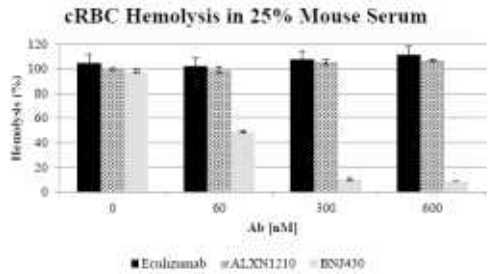
ⓐ 42명의 건강한 자원자의 혈청에서 에쿨리주맙은 60nM((~0.8:1 molar ratio of antigen binding sites to C5)에서 거의 완전한 cRBC 용혈 저해. ALXN1210은 60nM에서 부분 용혈 저해 및 더 높은 농도에서 완전 저해 보였음. BNJ430은 인간 C5에 결합하지 않으므로 어떤 농도에서도 용혈에 대한 영향 없었음.

Figure 8: Antagonism of complement-mediated hemolysis in human serum



ⓑ 마우스 혈청에서는 BNJ430가 60nM에서 부분적인 cRBC 용혈 저해 보였고 더 높은 항체 농도에서는 거의 완전한 용혈 저해를 보였음. 에쿨리주맙과 ALXN1210은 어떤 농도에서도 용혈에 대한 영향 없었음.

Figure 9: Antagonism of complement-mediated hemolysis in mouse serum supplemented with C5-depleted human serum



ⓒ non-human primates(chimpanzee, baboon, rhesus macaque and cynomolgus macaque) 또는 독성 시험에 흔히 사용되는 다른 동물등(비글, 토끼, 기니픽, 랫드)의 혈청에서의 용혈 저해를 평가한 결과, 에쿨리주맙, ALXN1210, BNJ430 모두 어떤 농도에서도 용혈에 대한 영향 없었음.

⇒ 독성, PK, PD 시험에서 평가되는 어떤 동물 종에서도 비-인간 C5에 대한 ALXN1210의 결합은 불충분. 인간에서의 ALXN1210의 PK, PD 모델링에 적절한 평가가능 non-human 종이 없음.

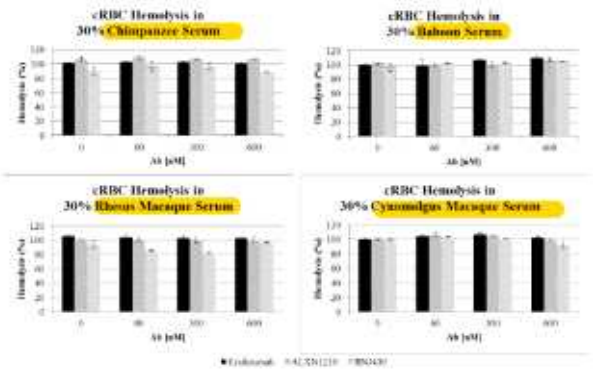
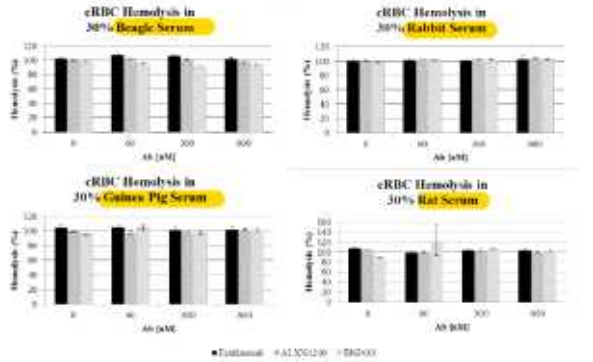
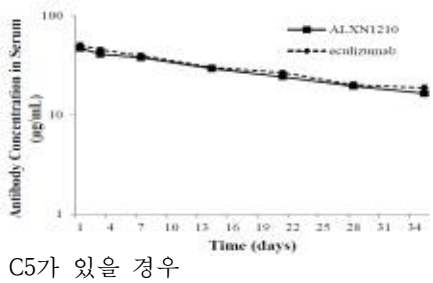
		Figure 10: Complement-mediated hemolysis in chimpanzee, baboon, rhesus macaque and cynomolgus macaque serum in the presence of anti-C5 antibodies  Figure 11: Complement-mediated hemolysis in beagle, rabbit, guinea pig and rat serum in the presence of anti-C5 antibodies 
RTR-0008	NOD(non-obese diabetic)-scid 마우스에서 인간 C5(항원)이 존재하거나 없는 상황에서 ALXN1210 및 에쿨리주맙을 단회 투여 시 약동학 및 약력학 비교 평가 ※NOD-scid 마우스 : 유전적으로 C5가 결핍되어 있고, 인간 C5 나 인간화 항체에 대해 면역반응을을 증가시킬 수 있는 능력이 없음. ALXN1210 100㎍ 단회 IV(day 0) → 인간 C5을 day0~35까지 SC 투여 (day 1, 250 ㎍/마우스 부하 용량 이후, 50 ㎍ 일 2회) (예비시험에서 나온 항정상태 혈청 C5 수준 약 20㎍/ml 도달) → 혈청 약물 농도, 혈청 중 용혈능 평가	• 인간 C5 존재 하에 ALXN1210의 중쇄 CDR의 Tyr-27-His and Ser-57-His 돌연변이가 항원 매개 제거를 약화시켜, 에쿨리주맙 대비 PK/PD을 개선시키는지 여부 평가 ※ pH7.4에서 C5 결합에 대한 최소한의 효과를 보이고 pH 6.0에서 C5에 대한 항체 결합능을 불안정하게 만들기 위해 첫 번째, 두 번째 보체 결정 부위인 Tyr-27-His, Ser-57-His mutation. • 결과 - C5가 없을 경우 ALXN1210 및 에쿨리주맙의 PK 프로파일은 유사 (반감기도 (ALXN1210)25.37 ± 1.02일, (에쿨리주맙) 27.65 ± 2.28일로 유사) Figure 1: Pharmacokinetics of ALXN1210 and Eculizumab in the NOD-scid Mice in the Absence of Human C5  - C5가 있을 경우 ALXN1210은 >3배의 긴 반감기 ::(ALXN1210) 13.40 ± 2.18일 (에쿨리주맙) 3.93 ± 0.54일

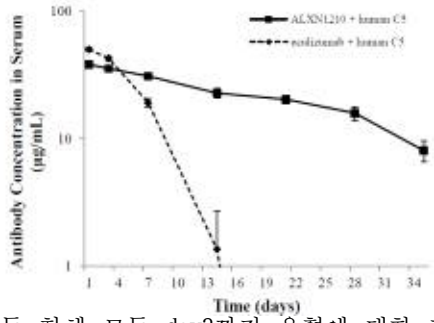
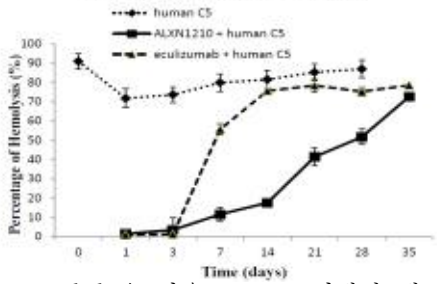
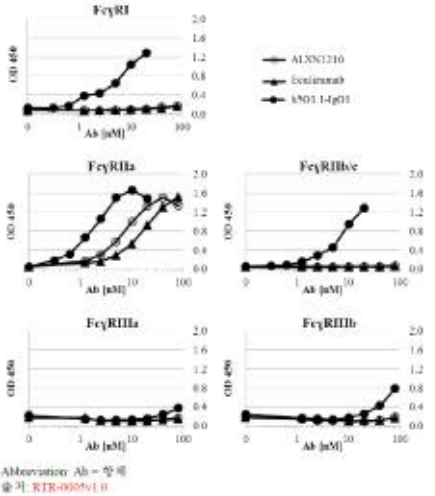
		Figure 2: Pharmacokinetics of ALXN1210 and Eculizumab in the NOD-scid Mice in the Presence of Human C5  • 두 항체 모두 day3까지 용혈에 대한 거의 전체의 저해를 보였으며, day14에는 에쿨리주맙이 C5에 대한 길항제로 작용하지 않았으나, ALXN1210은 여전히 약 83% 저해를 보여고, day 28까지 부분적인 저해를 보였음. Figure 4: Percentage of Hemolytic Activity in the Presence and Absence of ALXN1210 and Eculizumab in the NOD-scid Mice  ⇒ ALXN1210은 마우스 PK 모델에서 에쿨리주맙에 비해 뚜렷이 긴 반감기를 보였음. ⇒ ALXN1210의 확대된 노출은 에쿨리주맙 대비 확대된 PD 효과(용혈저해)와도 연관됨. 따라서 ALXN1210의 Tyr-27-His, Ser-57-His mutations은 인간 보체 C5가 있을 때 NOD-scid 마우스에서 에쿨리주맙을 능가하는 PK/PD 효과의 개선을 보임. M428L 및 N434S 치환은 인간 FcRn에 대한 결합 친화도를 향상시키도록 유전자 조작되었으며, 쥐 과의 동물 FcRn에 대한 결합 효과는 알려져 있지 않다. 따라서 이 모델은 ALXN1210의 PK에 대한 M428L 및 N434S 돌연변이 치환이 미치는 영향 (contribution)을 평가하기 위한 것이 아님
2차 약력학		
RTR-0005v1.0	Fcγ receptor색에 대한 ALXN1210, 에쿨리주맙, h5G1.1-IgG1 결합 비교 평가	• ALXN1210, 에쿨리주맙 h5G1.1-IgG1 은 연관성이 높은 항체들로, 모두 인간화 항체, 인간 C5에 대한 epitope 가 동일함. h5G1.1-IgG1 : 에쿨리주맙과 동일한 humanized variable region을 가지고 있는 IgG1 isotype Ab. 본 시험에서 대조물질로 사용. h5G1.1-IgG1 자체는 Antigen 과 관련된 세포 부재 시에 ADCC나 CDC를 이끌어내지는 못하지만, IgG1 isotype Fc region은 effector function molecule에 완전히 결합하는 것으로 예상됨 ALXN1210과 에쿨리주맙은 모두 human hybrid IgG2-G4 Fc을 포함. 두 항체 모두 수용성 antigen에 직접적으로 작용하기 때문에 ADCC, CDC 평가를 항 수 없었음. 대신 FcγRs와 C1q에대한 결합을 측정하였음. -(FcγR) ELISA, SPR FcγR1, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIb/c, FcγRIIIa, FcγRIIIb (C1q) Biolayer interferometry, SPR

Table 4: Summary of interactions between ALXN1210, Eculizumab, h5G1.1-IgG1 and FcγRs or C1q

	FcγRI (K_D)	FcγRIIa (K_D)	FcγRIIb/c (K_D)	FcγRIIIa (K_D)	FcγRIIIb (K_D)	C1q (K_D)
ALXN1210						
ELISA	-	++	-	-	-	
SPR Steady state kinetics	3.75 μM	2.31 μM	8.09 μM	7.23 μM	3.33 μM	
Biolayer Interferometry						-
Eculizumab						
ELISA	-	++	-	-	-	
SPR Steady state kinetics	3.78 μM	2.58 μM	9.84 μM	6.78 μM	3.49 μM	
Biolayer Interferometry						-
h5G1.1-IgG1						
ELISA	++	+++	++	-	-	
SPR Steady state kinetics / single cycle kinetics	0.123 μM	0.80 μM	3.06 μM	0.85 μM	3.89 μM	
Biolayer Interferometry						+++

그림 9: Fc-감마 수용체 I, IIa, IIb/c, IIIa, IIIb 에 대한 다가 항체 복합체의 결합



Abbreviation: Ab = 항체

출처: RTR-0009v1.0

- (ELISA) ALXN1210과 에쿨리주맙은 FcγRI, FcγRIIb/c, FcγRIIIa., FcγRIIIb에 대한 검출가능한 결합이 없었음. FcγRIIa에 대해서는 대조군 대비 각각 4배, 8배 약한 결합 보였음.
  (SPR) FcγR에 대한 결합이 매우 약했고 항체들끼리도 거의 구분이 되지 않았음;FcγRI (~ 4 μM), FcγRIIa (~ 2 μM), FcγRIIb (~ 9 μM), FcγRIIIa (~ 7 μM), FcγRIIIb (~ 3 μM).
- C1q에 대해서도 ALXN1210과 에쿨리주맙은 결합하지 않았음.

⇒ soluble Antigen 및 효과기 분자에 대한 약한 결합 둘 다를 지니기 때문에, ALXN1210은 보체-의존성 세포독성 (CDC) 또는 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC)을 in vivo에서 개시할 능력이 없을 수 있음

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 미실시

- 라불리주맙은 인간 C5에만 특이적으로 결합하므로 안전성 약리를 평가하기에 적절한 동물종이 없음.
- 다만, 장기간 C5를 차단하는 에쿨리주맙의 임상 사용례에서 CNS, 심혈관계, 호흡기계에 대한 위험성 증가는 관찰되지 않았음.

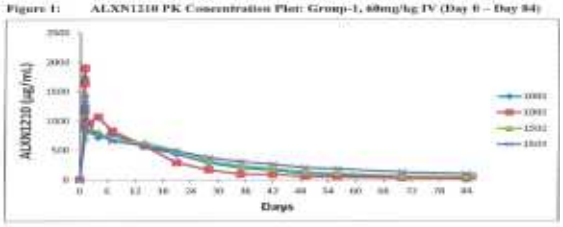
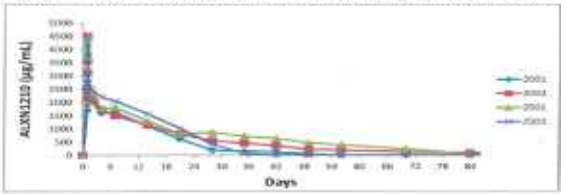
5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 라불리주맙의 약물동태학은 C. monkey(1727-009), 뉴질랜드 흰토끼(1727-050)에서 단회, 반복 투여 후 평가

- C.monkey에서 단회 IV 투여 후 16주 PK 평가 결과, 라불리주맙의 노출은 용량 비례보다는 적에 증가했는데, 이는 ADA의 영향으로 인한 clearance 증가때문으로 추정됨. 그러나 Cmax는 용량 비례식으로 증가. 평가 동물 수의 제한으로 인해 성별간 PK 변수 비교 어려움.
- 원숭이(IV 단회, PK) 및 토끼(국소 내약성 시험, TK 평가/단회 SC)에서 높은 면역원성이 관찰되었음. 그러나 인간 C5에 특이적인 ALXN1210의 특성을 고려할 때 비임상시험에서의 PK/TK, ADA 생성 결과는 인간에서의 면역반응을 예측하기에 한

계가 있음.

번호	항목	결과
1727-009	C. monkey에서 단회 정맥 주입 후 ALXN1210의 약동학 평가 16주 시험(2회 정맥주입, 각 주입 간 2시간 간격) 2마리/성/군 ALXN1210 60, 150mg/kg 단회 IV 주입(2시간 동안)	• (non-GLP) • (PK) ECL ALXN1210의 최고 혈장 농도 : 60mg/kg 군에서 1440~1920 μg/ml, 150mg/kg 군에서 3790~4510μg/ml - 60mg/kg 군에서는 day112까지 약물 검출 가능한 수준, 150mg/kg군에서는 day 70에 2/4마리에서 검출가능한 약물 관찰 안되었고(BLQ), day 112에는 3/4마리가 검출되지 않았음. - AXLN1210은 C. moneky의 C5에 결합하지 않기 때문에 각 동물에서 정량되는 약물 농도는 혈청 내 total drug임 - 60mg/kg 군 원숭이들에서는 주입 시작 1시간째부터 day 112까지 ALXN1210이 정량 가능한 농도로 검출되었으나 150mg/kg 군 원숭이에서는 주입 1시간째부터 day 56(4마리 모두), day 98(2마리), day 112(1마리)까지 ALXN1210이 정량 가능한 농도로 검출되었음. 150mg/kg군에서의 정량가능한 약물 농도 소실은 ADA 생성과 관련되어 있음. 그러나, 60mg/kg 군의 ADA 양성에서는 뚜렷한 말단 반감기의 감소가 없었고 150mg/kg 의 ADA 음성 동물과 유사 - ADA 양성이 나타나기 전 60mg/kg 군의 ALXN1210 평균 반감기는 150mg/kg군보다 39% 높았음. 그러나 결과값의 범위가 overlapping 되고 있음(9.42-22.5 days for 60 mg/kg group, and 8.13-16.0 days for 150 mg/kg dose) => ADA가 원숭이에서 ALXN1210의 제거를 증가시키고, 전신 노출을 감소시키는 것과 관련되어 있을 수 있다는 것을 시사함. • (ADA) non-valiated method 7/8마리가 ADA 양성으로 높은 면역원성을 나타냈음(75~100%) • 결론 - PK 파라미터 중 평균 Cmax, AUC의 기하평균 결과는 용량이 증가함에 따라 ALXN1210의 전신 노출이 증가한다는 것을 시사 • AUCinf : 용량 비례보다 작은 정도로 ALXN1210의 노출이 증가하였으며, 이는 ADA 매개 제거(clearance)증가 때문일 것으로 생각됨. • Cmax로 평가시, 용량 비례적으로 증가하였음. 그러나, ADA로 인한 ALXN1210 제거의 증가로 인해 노출에 대한 용량군간 차이가 있었음. - 성별간 PK 파라미터 결과는 적은 평가 개체로 인해 결론을 내리지 못했음.

		Figure 1: ALXN1210 PK Concentration Plot: Group-1, 60mg/kg IV (Day 0 – Day 84)  Figure 2: ALXN1210 PK Concentration Plot: Group-2, 150mg/kg IV (Day 0 – Day 84) 

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험에서 에쿨리주맙의 아미노산 치환으로 인한 라불리주맙의 C5에 대한 높은 특이성 및 반감기 증가를 관찰.

- 인간 C5와 ALXN1210 결합에 중요한 항원 결정기를 확인하였음.
- 라불리주맙은 인간 C5에만 특이적으로 결합하기 때문에 in vivo 모델에서 평가하기에는 제한점이 있음. 그럼에도 불구하고 C5가 결핍되어, 외인성 단백질에 대한 면역 반응을 나타낼 수 없는 NOD-scid 마우스 모델에서 PK 시험을 수행한 결과, ALXN1210이 에쿨리주맙에 비해 항원 매개 제거를 거의 보이지 않게 되어 이 마우스 PK 모델에서 유의하게 더 긴 반감기를 가짐을 보임.
- 적절한 동물종이 없어서 안전성 약리시험은 수행하지 않았으며 이에 대한 타당성 인정됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 FDA 허가 당시 제출자료 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- PNH에 대해 진행 중 또는 완료 임상시험 8건.

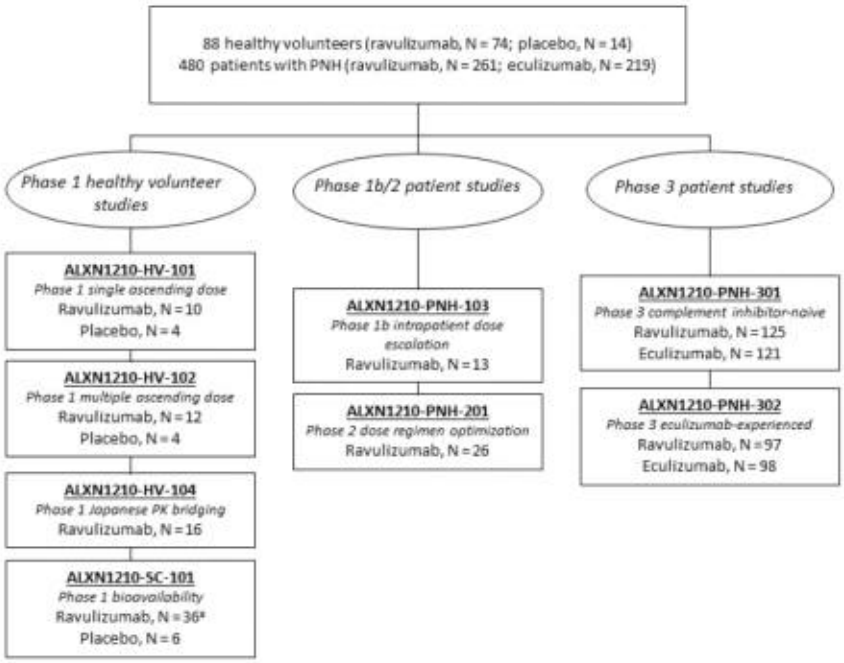
- 건강한 시험대상자 참여 4건(88명= 시험약 74명, 위약 14명), PNH 환자 4건(480명 = 라불리주맙 261명 + 에쿨리주맙 219명)

: 건강한 시험대상자 1상 4건(ALXN1210-HV-102,-102.,-104, ALXN1210-SC-101)

: PNH 환자 대상 1b상 1건, 2상 1건(ALXN1210-PNH-103,-201)

: PNH 환자 대상 3상 2건(ALXN1210-PNH-301,-302) 52주 CSR 제출

그림 1: 라불리주맙 PNH 임상 개발 프로그램



6.3. 생물약제학시험

- 라불리주맙 IV vs. SC 생체이용률 시험 1상 1건

6.4. 임상약리시험

단계	시험	시험목적	디자인	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1	ALXN1210-HV-101	건강한 지원자에서 ALXN1210의 단회 용량 증량 투여 후 안전성, 내약성, 면역원성, PK/PD	무작위배정, 눈가림, 위약대조, 단회 투여, 순차별 코호트, 용량 증량, 단일기관	ALXN1210 IV, 단회 Cohort 1: 200 mg(n=4) Cohort 2: 400 mg(n=6) PBO Cohort 1:n=2	단회	(안전성) AEs 등 (PK) Cmax, Tmax, AUC (PD) Total and free complement C5 concentration 등	• 14명 • 건강한 시험대상자에서 ALXN1210 200mg, 400mg 투여는 양호한 내약성을 보였으며, 반감기가 연장되었음. PK 파라미터는 용량 증가정도보다 약간 작게 증가했음. 다양한 PD 평가변수에서 단회 IV 투여 후 6개의 PD 평가변수에 대해 베이스라인 대비 용량 의존적인 감소를 보였음.

				Cohort 2:n=2:			
1	ALXN1210-HV-102	건강한 지원자에서 ALXN1210의 반복 용량 증량 투여 후 안전성, 내약성, 면역원성, PK/PD	무작위배정, 눈가림, 위약대조, 반복 투여, 순차별 코호트, 용량 증량, 단일기관	ALXN1210 IV Cohort 1 : 400 mg q4w (5 doses) Cohort 2 : 800 mg q4w (5 doses) PBO IV q4w (5 doses)	113일	(안전성) AEs 등 (PK) Cmax, Tmax, AUC (PD) Total and free complement C5 concentration 등	• 16명 • 건강한 시험대상자에서 28일 간격으로 ALXN1210 400mg, 80mg IV 반복 투여하는 것은 양호한 내약성을 보였으며, 반감기가 연장되었음. PK 파라미터 결과는 용량 의존적인 프로파일을 보였으며, 약력학적 반응(cRBC 용혈, 총 C5 혈청 농도 및 free C5 혈청 농도)은 용량 및 노출 의존적이었음. 400mg, 800mg 28일 간격 5회 IV 투여 후 약물로 유도되는 면역원성은 관찰되지 않았음.
1	ALXN1210-HV-104	건강한 일본인에서 ALXN1210의 단회 및 반복 투여 후 안전성, 내약성, 면역원성, PK/PD	공개라벨, 비대조 단일기관, 단일 증량, 순차 코호트	ALXN1210 IV Cohort 1 : 400 mg 단회 Cohort 2 : 800 mg 단회 Cohort 3 : 800 mg q4w (5 doses)	코호트 1, 2 : 단회 코호트 3 : 113일	(안전성) AEs 등 (PK) Cmax, Tmax, AUC (PD) Total and free complement C5 concentration 등	• 16명 • 건강한 일본인 대상자에서 ALXN1210은 양호한 내약성을 보였음. 400~800mg 시험범위 내에서 용량 의존적인 PK/PD를 보였음.

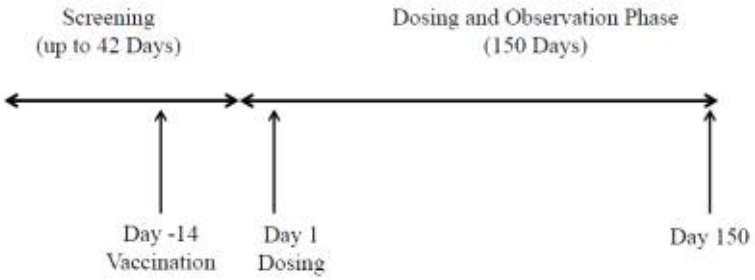
(ALXN1210-HV-101) 건강한 시험대상자에서 ALXN1210 단회 정맥 투여 시 안전성, 내약성, 약동학, 약력학을 평가하기 위한 1상, 무작위배정, 눈가림, 위약 대조, 단회 용량 증량 시험

• 목적

(1차) 건강한 시험대상자에게 ALXN1210 단회 투여시 안전성, 내약성을 평가

• 설계

- 1상, 무작위배정, 눈가림, 위약 대조, 단회 용량 증량 시험



- 시험약 투여 최소 2주 전에는 4가 수막구균 백신(MCV4) 백신 투여받아야 함(최근 3년 이내 MCV4 백신을 투여받지 않았거나, 이전에 백신 투여를 한하였으나, 적절한 문서화가 되어 있지 않은 경우), 예방적 항생제 투여도 필요
200mg 코호트(20일간 항생제 예방요법 실시), 400mg 코호트(40일간 항생제 예방요법 실시)

• 시험대상자 및 수 : 건강한 남녀 14명. 순차적 용량 코호트 모집.

• 용법・용량

・Cohort 1, 200 mg (4 active and 2 placebo)
・Cohort 2, 400 mg (6 active and 2 placebo)

- 사람에 대한 첫투여 시험이었으므로 코호트 당 처음 2명은 ALXN1210 1명, 위약 1명으로 투여.
- 200mg 코호트 투여 후 day15에 안전성 검토 위원회(SRC) 검토 후 용량 증량 결정.

• 평가변수

(안전성) ECGs, 신체 검사, 활력징후, 실험실 검사, AEs

(PK) Cmax, Tmax, AUCt, AUC∞, λz, t1/2, CL, Vd (day 150까지 샘플링)

(PD) Total and free complement C5 concentration, cRBC hemolysis, Plasma C5b-9 (coactivator binding inhibitor; CBI assay), WieslabTM CAP activity, WieslabTM CCP activity

(면역원성) ADA

• 결과

건강한 시험대상자에서 ALXN1210 200mg, 400mg 투여는 양호한 내약성을 보였으며, 반감기가 연장되었음. PK 파라미터는 용량 증가정도보다 약간 작게 증가했음. 다양한 PD 평가변수에서 단회 IV 투여 후 6개의 PD 평가변수에 대해 베이스라인 대비 용량 의존적인 감소를 보였음.

(약동학)

- ALXN1210은 단회 200mg, 400mg 후 평균 기하 반감기가 32.4일, 30.8일로 연장된 PK 노출 보였음.
- PK 평가변수(AUCt, AUC∞, and Cmax) 는 용량 비례 정도보다 약간 더 적게 증가하였음.

(약력학)

- C5 농도 : 위약 투여 대상자는 상대적으로 안정적 평균 총 C5 농도 및 free C5 농도를 유지하였음.
  ALXN1210 투여군은 총 C5 및 free C5 농도 감소

	ALXN1210 200mg	ALXN1210 400mg
베이스라인 대비 주입 종료 시점의 퍼센트 총 C5 농도의 변화	-15.42%(-12.71% ~-20.77%)	-14.10% (1.22% ~-18.08%)
베이스라인 대비 최대 개별 총 C5 농도 퍼센트 감소	-13.19% ~ -20.77%	0.47% ~ -20.57%
베이스라인 대비 종료 시점의 퍼센트 free C5 농도의 변화	-99% (-99.28% ~ -99.79%)	
베이스라인 대비 최대 개별 free C5 농도 퍼센트 감소	-99.58% ~ -99.72%	-99.38% ~ -99.79%

- chicken Red blood(cRBC) hemolysis : 위약 투여군은 평균 cRBC 용혈이 안정적으로 유지되었음.
  ALXN1210 투여군은 빠른 cRBC 용혈 억제 onset이 관찰되었음. 시간에 따른 cRBC 용혈 억제는 용량 의존적이었음.

	ALXN1210 200mg	ALXN1210 400mg
주입종료시점에 베이스라인 대비 평균 퍼센트 변화(범위)	-100% (-100% to -100%)	-97% (-89.89% to -100.00%)
베이스라인 대비 최대 퍼센트 변화	-100% to -100%	-92.13% to -100%

- 보체 경로활성화 반응

: 위약 투여군은 CPP, CAP 활성이 안정적이었으나, ALXN1210 투여군은 베이스라인 대비 활성 감소하였음.

		ALXN1210 200mg	ALXN1210 400mg
CCP (고전보체경로) 활성화 반응	주입종료시점에 베이스라인 대비 평균 퍼센트 CCP 활성 변화	-78.82% (-76.54% to -80.75%)	-88.68% (-79.16% to -94.54%)
	베이스라인 대비 최대 CPP 활성 퍼센트 변화(범위)	-77.88% to -83.25%	-83.15% to -94.54%
CAP (대체경로)활성화 반응	주입종료시점에 베이스라인 대비 평균 퍼센트 CAP 활성 변화	-87.90% (-83.43% to -95.21%)	-95.42% (-92.50% to -98.01%)
	베이스라인 대비 최대 CAP 활성 퍼센트 변화(범위)	-84.68% to -95.62%	-93.89% to -98.18%

- 보체 C5b-9 혈장 농도

: : 위약 투여군은 C5b-9 활성이 안정적이었으나, ALXN1210 투여군은 베이스라인 대비 활성 감소하였음.

	ALXN1210 200mg	ALXN1210 400mg
투여 4시간 후 베이스라인 대비 평균 퍼센트 변화(범위)	-28.22% (-1.06% to -45.81%)	-43.07% (-23.78% to -54.00%)
마지막 샘플링 시점(168hr)에 베이스라인 대비 최대 퍼센트 변화	-28.22% [19.11%]	-40.73% [10.92%]

- 면역원성 : day 150까지 모든 시험대상자가 ADA 음성

(안전성) ALXN1210 투여 대상자 중 7명(70.0%)이 21건의 TEAE 경험. 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 두통. TEAE는 대부분 경증이었음. 시험 중 관찰된 모든 TEAE는 시험 중 회복되었으며 주입관련 반응 없었음.

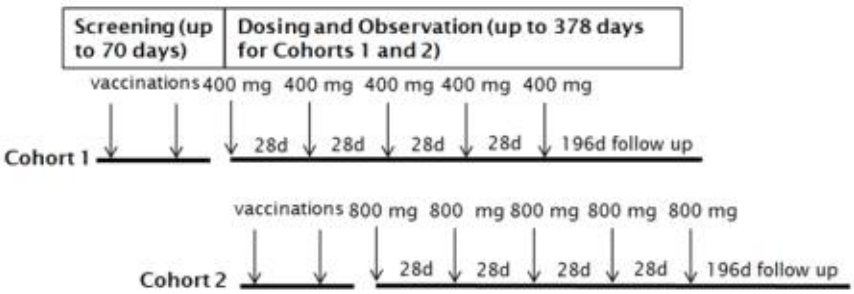
(ALXN1210-HV-102) 건강한 시험대상자에서 ALXN1210 반복 정맥 투여 시 안전성, 내약성, 약동학, 약력학을 평가하기 위한 1상, 무작위배정, 눈가림, 위약 대조, 용량 증량 시험

• 목적

(1차) 건강한 시험대상자에게 ALXN1210 반복 IV 투여시 안전성, 내약성을 평가

• 설계

- 1상, 무작위배정, 눈가림, 위약 대조, 반복투여, 용량 증량 시험



- 시험약 투여 최소 56일 이전, 3년 이하의 기간에 MCV4 예방접종 문서 있어야 함.
  시험약 투여 day1 보다 최소 56일 전에 serogroup B vaccine 예방접종(day 1 보다 최소 28일 이전에 booster 투여)

• 시험대상자 및 수 : 건강한 남녀 16명. 순차적 용량 코호트 모집.

• 용법・용량

・Cohort 1, ALXN1210 400mg(또는 위약, 3:1 배정) 5회 IV 투여(28일 간격)
・Cohort 2, ALXN1210 800mg(또는 위약, 3:1 배정) 5회 IV 투여(28일 간격)

• 평가변수

(안전성) ECGs, 신체 검사, 활력징후, 실험실 검사, AEs

(PK) Cmax, Tmax, AUCt, AUC∞, λz, t1/2, CL, Vd

(PD) serum total 및/또는 free C5 농도, cRBC hemolysis, CAP 및 CCP의 시간에 따른 퍼센트 변화.

(면역원성) ADA

• 결과

건강한 시험대상자에서 28일 간격으로 ALXN1210 400mg, 80mg IV 반복 투여하는 것은 양호한 내약성을 보였으며, 반감기가 연장되었음. PK 파라미터 결과는 용량 의존적인 프로파일을 보였으며, 약력학적 반응(cRBC 용혈, 총 C5 혈청 농도 및 free C5 혈

청 농도)은 용량 및 노출 의존적이었음. 400mg, 800mg 28일 간격 5회 IV 투여 후 약물로 유도되는 면역원성은 관찰되지 않았음.

(약동학)

- ALXN1210은 400~800mg 범위 내에서 용량 의존적인 약동학 프로파일을 보였음.
  중간 반감기는 31.3 days(400mg군), 33.5 days(800mg 군)

Table 24: Pharmacokinetic Dose Proportionality – Power Model – Pharmacokinetic Population

Parameter	Period	Geometric Mean		Slope	90% Confidence Interval
		Cohort 1 400 mg	Cohort 2 800 mg		
AUC_t (h*ug/mL)	1	36781.853	78638.360	1.057	0.870 – 1.243
	5	84623.383	196755.279	1.163	0.972 – 1.354
C_{max} (ug/mL)	1	133.355	269.808	0.977	0.705 – 1.249
	5	208.151	452.224	1.071	0.857 – 1.285
C_{trough} (ug/mL)	1	32.899	71.907	1.086	0.887 – 1.285
	5	95.362	233.512	1.230	1.002 – 1.457

Abbreviations: AUC_t = area under the serum concentration-time curve to the end of the dosing interval; C_{max} = maximum observed serum concentration; C_{trough} = minimum observed serum concentration. Source: Table 14.2.1.4

(약력학)

- cRBC 용혈, 총 C5 혈청 농도, free C5 혈청 농도로 평가하 약력학 반응의 범위 및 기간도 용량, 노출 의존적이었음.
  약물로 유도된 면역원성은 관찰되지 않았음.

(안전성) ALXN1210 투여군들에서 예측하지 못한 안전성 우려는 관찰되지 않았고, 전반적으로 양호한 내약성을 보였음. 사망이나 기타 SAE, 시험약 중단을 유도한 AE는 없었음. 시험 기간 동안 ECG 평가변수나 활력징후 상의 베이스라인 대비 뚜렷한 변화는 없었음. ALXN1210 2용량군 별 TEAE는 유사하였음. 모든 TEAE는 시험기간 중 회복되었음.

(ALXN1210-HV-104) 건강한 일본인 시험대상자에서 ALXN1210 단회 증량 및 반복 set 투여 시 안전성, 내약성, 약동학, 약력학을 평가하기 위한 1상, 공개라벨 시험

• 목적

(1차) 건강한 일본인에서 ALXN1210 단회 및 반복 투여 후 안전성 및 내약성 평가

• 설계 : 1상, 공개라벨, 단일용량상승(single ascending dose (SAD) and multiple set dose (MSD) 투여 후 안전성, 내약성, PK, PD 면역원성 평가

• 기간 : 코호트 1,2 참여 대상자는 시험약 투여 후 120-day (Cohort 1) 또는 140-day (Cohort 2)까지 관찰기 포함하여 27주 또는 30주까지 참여
코호트 3대상자는 투여기 112일 포함 52주째까지 F/U

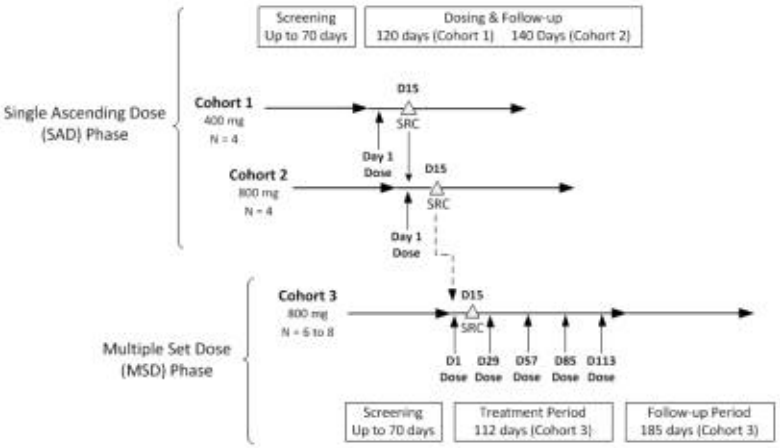
• 시험대상자 및 수 : 총 16명 참여
(코호트 1,2등 군당 4명, 코호트 3은 군당 8명 계획)

• 용법・용량

・Cohort 1, 400 mg 단회 투여(n=4)
- 코호트 1 마지막 대상자의 Day 15 이후 안전성 평가하여 다음 코호트로 진행
・Cohort 2, 800 mg 단회 투여(n=4)
・Cohort 3, 800 mg Q4W, 총 5회 (n=8)

※ 용량 선정

ALXN1210-HV-101 시험 결과, 약물의 반감기는 30.8일(CV 10.2%)~32.4일(CV 16.2%)이었음.



건강한 대상자에서 단회 IV 주입(200, 400mg) 후 PD 평가변수들은 용량 의존적으로 베이스라인 대비 변화함을 보였고, 2~8주 이내에 베이스라인 수준으로 돌아왔음. PD 효과는 주입 종료 직전에 바로 나타났음.

• 평가변수

(PK) Cmax, tmax, Ctrough, AUCt, λz, t½, CL, Vss, 항정상태, 항정상태의 축적

(PD) total and free human complement protein C5 농도, cRBC hemolysis 등

(안전성) 신체 검사, 활력징후, ADA 발생빈도, ECGs, 실험실 검사, SAEs

• 결과

(약동학) ALXN1210은 400~800mg 시험범위 내에서 용량 의존적으로 노출됨. 반감기는 코호트 1에서는 28.2일, 코호트 2에서는 31.7일, 코호트 3은 34.6일.

(약력학) 코호트 3에서 free C5농도의 베이스라인 대비 마지막 투여시의 퍼센트 변화는 (400mg) -99.1%, (800mg) -99.4%. 마지막 ALXN1210 투여 후 말단 보체 저해는 베이스라인 수준으로 돌아가기 시작함. 코호트 3에서 말단 보체 저해는 day197(마지막 투여 후 84일째)에도 유지되었음.

(면역원성) 코호트 1에서 2명, 코호트 3에서 2명, 총 4명에서 ADA 발생했고, 이 중 3/4명의 ADA 양성은 일시적이었음. 4명 중 1명(단회 400mg)은 RA 진단받았으며, ADA 양성 역가가 몇 개월간 지속되었고 F/U 시점에서 회복되지 않았음. ADA 양성은 낮은 역가를 가지고 있었고 에쿨리주맙 교차반응성이 없었음(4명/16명). ADA가 PK/PD에 영향을 미친다는 증거는 없었음

(안전성) ALXN1210 400mg, 800mg 단회투여, 800mg 반복투여는 양호한 내약성을 보였음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- PNH 환자를 대상으로 한 임상시험은 1b 상 1건(ALXN 1210- PNH-103), 2상 1건(ALXN 1210- PNH-201)
  3상 2건(ALXN 1210- PNH-301: C5 억제제 투여 경험 없는 환자 대상/ ALXN 1210- PNH-302:C5 억제제 투여 경험 있는 환자)

단계	임상시험	목적	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
1b	ALXN 1210-PNH -103 (ongoing)	성인 PNH 환자에서 ALXN1210 반복 IV 투여의 안전성, 내약성, 유효성, 면역원성, PK, PD	공개라벨, 비대조, 반복투여, 다기관, 순차적 코호트에서 환자내 및 환자간 용량증량	성인 PNH 환자 13명	○ 1차 평가기 ALXN1210 IV 코호트 1a: (n=2) 400 mg on Day 1, Day 8, 600 mg on Day 15, 900 mg on Day 29 and q4w 코호트 1b: (n=4)	1차 평가기 169일 + 3년까지 연장기	일차 유효성 평가변수 : 베이스라인부터 제 169일까지 LDH 수치의 변화	1차 평가기에서 ALXN1210 900mg Q4W, 1800mg Q4W 는 성공적으로 평균 LDH 수치를 감소시켰음(코호트 1 85.9% 감소, 코호트 2 84.7% 감소)

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>보체 저해제 naive 환자</td><td></td><td>600 mg on Day 1, Day 15,
900 mg on Day 29
and q4w

코호트 2: (n=7)
600 mg on Day 1,
900 mg on Day 15,
1800 mg on Day 29
and q4w

○ 연장기
<u>ALXN1210 IV</u>
코호트 1:
900 mg q4w, 이후에는 체중 기반 투여 Q8W
코호트 2:
1800 mg q4w, 이후에는 체중 기반 투여 Q8W

<u>유지용량(Q8W)</u><table><tr><td>≥ 40~<60 kg</td><td>3000 mg</td></tr><tr><td>≥60~<100 kg</td><td>3300 mg</td></tr><tr><td>≥ 100 kg</td><td>3600 mg</td></tr></table></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>2</td><td>ALXN1210-PNH-201

(ongoing)</td><td>성인 PNH 환자에서 ALXN1210 반복 IV 투여 후 안전성, 내약성, 유효성, 면역원성, PK, PD 평가</td><td>공개라벨, 비대조, 다기관, 반복 증량 투여, 순차적 코호트

보체 저해제 치료에 naive 환자</td><td>26명</td><td>1차 평가기
<u>ALXN1210 IV</u>
코호트 1:(n=6)
1400 mg on Day 1,
1000 mg on Day 15, Day 29
and q4w

코호트 2: (n=6)
2000 mg on Day 1,
1600 mg on Day 22, Day 43
and q6w

Cohort 3: (n=7)
1600 mg on Day 1,Day 15,
2400 mg on Day 29
and q8w

Cohort 4: (n=7)
3000 mg on Day 1,
5400 mg on Day 29
and q12w

유지기
<u>ALXN1210 IV</u>
코호트1 : 1000mg Q4W, 이후 유지용량으로 Q8W

코호트2 : 1600mg Q4W, 이후 유지용량으로 Q8W

코호트3 : 2400mg Q4W, 이후 유지용량으로 Q8W

<u>유지용량(Q8W)</u><table><tr><td>≥ 40~<60 kg</td><td>3000 mg</td></tr><tr><td>≥60~<100 kg</td><td>3300 mg</td></tr><tr><td>≥ 100 kg</td><td>3600 mg</td></tr></table>코호트4 : 5400mg Q12W</td><td>1차 평가기 코호트1~3 253일,
코호트 4 281일

3년까지 연장기</td><td>(1차) 베이스라인 대비 제253일째 LDH 수치 변화</td><td>유지용량(코호트 1 1000mg Q4W, 코호트2 1600mg Q6W, 코호트 3 2400mg Q8W, 코호트 4 5400mg Q12W)에서 ALXN1210은 1차 평가기 동안 평균 LDH 수치를 감소시켰음.</td></tr>
<tr><td colspan="8">§ Efficacy :</td></tr>
<tr><td>3</td><td>ALXN1210-PNH-301</td><td>에쿨리주맙 대비 ALXN1210의 비열등성;</td><td>3상, 무작위배정(1:1), 공개라벨,</td><td>성인 PNH 환자</td><td>○ 1차 평가기
<u>ALXN1210 IV</u>
Day1 체중 기반 부하용량 →</td><td>26주 1차 평가기+ 2년까지</td><td>공동 일차 유효성 평가변수</td><td>공동 1차 평가변수(day29~ day 183의 계획서에 명시된 가이드라인</td></tr>
</table>

	(ongoing)	ALXN1210의 안전성, 내약성, 면역원성, PK/PD, 장기 안전성 및 유효성; 연장기간 동안 에쿨리주맙→ ALXN1210으로 스위치한 안전성, 유효성 평가	다기관, 활성 대조 보체 억제제 치료제 naive인 PNH환자 대상	246명 라불리주맙 125명 에쿨리주맙 121명	Day15 및 이후 Q8W 유지 용량 투여 **부하용량** ≥ 40~<60 kg: 2400 mg ≥60~<100 kg: 2700 mg ≥ 100 kg: 3000 mg **유지용량(Q8W)** ≥ 40~<60 kg: 3000 mg ≥60~<100 kg: 3300 mg ≥ 100 kg: 3600 mg **에쿨리주맙 IV** 600mg QW 4회, 이후 900mg Q2W **○ 연장기** **ALXN1210 IV** 코호트1 : 1000mg Q4W, 이후 유지용량으로 Q8W 코호트2 : 1600mg Q4W, 이후 유지용량으로 Q8W 코호트3 : 2400mg Q4W, 이후 유지용량으로 Q8W **유지용량(Q8W)** ≥ 40~<60 kg: 3000 mg ≥60~<100 kg: 3300 mg ≥ 100 kg: 3600 mg 코호트4 : 5400mg Q12W	연장투여	1)제183일까지 수혈 회피 2)제29일~제183일까지 LDH 수치의 정상화(LDH-N)로 직접 측정한 용혈반응	에 따라 pRBC 수혈의 회피 및 LDH-N)에 대해 ALXN1210은 에쿨리주맙 대비 통계적으로 유의한 비열등성을 만족하였음. 두 공동 1차 평가변수 모두 ALXN1210에 더 좋은 결과를 얻었음. 1) 수혈회피 : 두 군간 차이 6.8%(95% CI: -4.66%, 18.14%)으로, 치료 차이의 95% CI 하한이 사전 정의된 NIM -20% 보다 큰 차이를 보였음. 2) LDH-N 빈도 (LDH levels ≤ 1 × ULN) 두 군간 오즈비 1.187 (95% CI: 0.796, 1.769)으로, 오즈비 95% CI 하한이 사전 정의된 NIM 0.39 보다 큰 차이를 보였음.
3	ALXN1210-PNH-302 (ongoing)	에쿨리주맙 대비 ALXN1210의 비열등성; ALXN1210의 안전성, 내약성, 면역원성, PK/PD, 장기 안전성 및 유효성	3상, 무작위배정(1:1), 공개라벨, 다기관, 활성 대조 과거 6개월 이상 에쿨리주맙 투여 후 임상적으로 안정적인 PNH 환자	성인 PNH 환자 195명 라불리주맙 97명 에쿨리주맙 98명	**○ 1차 평가기** **ALXN1210 IV** Day1 체중 기반 부하용량 → Day15 및 이후 Q8W 유지 용량 투여 **부하용량** ≥ 40~<60 kg: 2400 mg ≥60~<100 kg: 2700 mg ≥ 100 kg: 3000 mg **유지용량(Q8W)** ≥ 40~<60 kg: 3000 mg ≥60~<100 kg: 3300 mg ≥ 100 kg: 3600 mg **에쿨리주맙 IV** 900mg Q2W **○ 유지기** **ALXN1210 IV** 유지용량 Q8W (에쿨리주맙→ALXN1210으로 스위치한 환자는 부하용량 투여, 2주후부터 유지요법 q8w)	26주 1차 평가기+ 2년까지 연장투여	일차 유효성 평가변수 : 베이스라인에서 제183일((W26)까지 LDH-PCHG를 통해 직접 측정한 용혈.	베이스라인에서 day 183까지의 LDH 퍼센트 변화는 에쿨리주맙 대비 ALXN1210의 통계적으로 유의한 비열등성 기준을 만족하였음. 두 군간 LS 평균 차이 -9.21% (95% CI: -18.84%, 0.42%)으로, 95% CI 상한이 사전 정의된 NIM 15% 미만이었음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

보체 억제제의 투여 경험이 없는 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 성인 환자에서 ALXN1210 vs. 에쿨리주맙의 제3상, 무작위배정, 공개, 활성 대조 시험(ALXN 1210- PNH -301)

- 제183일까지(W26)까지의 1차 평가기 완료에 대한 결과보고서 + W52 CSR 추가(보완답변 제출시)

• 목적

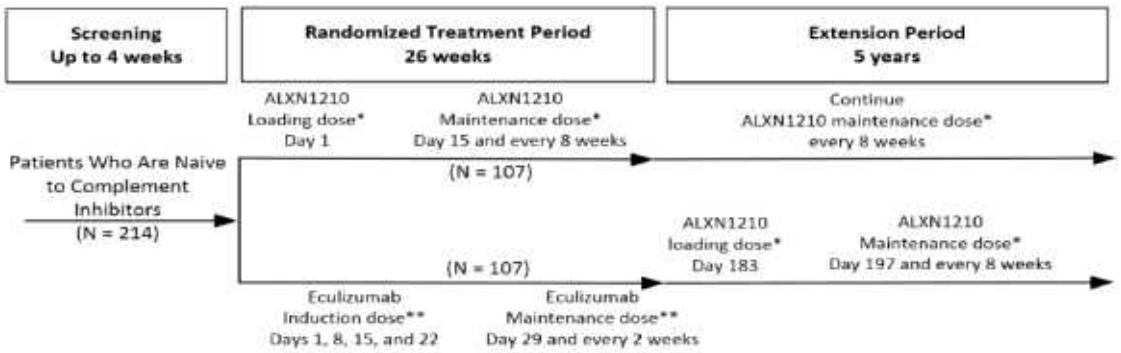
(1차) 보체 억제제로 치료를 받은 적이 없는 PNH 성인 환자를 대상으로 에쿨리주맙 대비 ALXN1210의 비열등성을 평가.

* 비열등성은 투여 26주 후:

1) 수혈 회피(TA) 비율 차이(ALXN1210 - 에쿨리주맙)의 95% CI 하한이 -20%보다 큰 경우, 그리고

2) 젖산 탈수소효소 정상화(LDH-N)에 대해 에쿨리주맙과 비교한 ALXN1210 대응비의 95% CI 하한이 0.39보다 큰 경우, 비열등성으로 평가

• 설계 : 제3상, 공개, 무작위배정, 활성 대조, 다기관 임상시험



* ALXN1210 용량: 부하 용량 = 체중이 40 kg 이상 60 kg 미만인 경우 2400 mg, 60 kg 이상 100 kg 미만인 경우 2700mg, 100 kg 이상인 경우 3000 mg; 유지 용량 = 체중이 40 kg 이상 60 kg 미만인 경우 3000 mg, 60 kg 이상 100 kg 미만인 경우 3300 mg, 100 kg 이상인 경우 3600 mg

** 에쿨리주맙 용량: 유도 용량 = 600 mg; 유지 용량 = 900 mg

• 시험대상자 및 수

: 보체 억제제 투여 경험이 없는 PNH 성인 환자 246명((ALXN1210 n=125, 에쿨리주맙 n=121)

• 용법・용량

① 라불리주맙

유도	제1일	40kg~<60kg	2400mg
		60~<100kg	2700mg
		100kg~	3000mg
유지	제15일 및 이후 Q8W	40kg~<60kg	3000mg
		60~<100kg	3300mg
		100kg~	3600mg

② 솔리리스(에쿨리주맙)

유도	제1, 8, 15, 22일에 600mg IV
유지	제29일, 이후 q2w 900mg

• 평가변수

1) 공동 일차 유효성 평가변수

본 시험의 공동 일차 유효성 평가변수는 다음과 같다:

- 제183일(제26주)까지 수혈을 받은 적이 없으며 임상시험계획서에서 규정하는 지침에 따라 수혈을 받을 필요가 없는 환자의 비율로 정의되는 수혈 회피 (TA, Transfusion avoidance)
- 제29일(유지 용량 시작 후 처음 예정된 평가 상태)부터 제183일(제26주)까지 LDH 수치의 정상화(LDH-N)로 직접 측정한 용혈

반응

※ pRBC(농축 적혈구) 수혈 실시 기준
• 수혈이 필요한 중증도의 징후 또는 증상이 있는 상태에서 헤모글로빈 수치가 9 g/dL 이하인 경우
• 임상 징후 또는 증상의 유무와 상관없이 헤모글로빈 수치가 7 g/dL 이하인 경우

2) 주요 이차 유효성 평가변수

주요 이차 유효성 평가변수(계층적 방식으로 검정 예정)

1. 베이스라인부터 제183일(제26주)까지 LDH 수치의 백분율 변화
2. 베이스라인부터 제183일(제26주)까지 만성질환 요법의 기능적 평가(FACIT)-피로 척도, 버전 4로 평가한 삶의 질(QoL)의 변화
3. 돌발 용혈반응(요법을 실시하는 동안 LDH 수치가 <1.5 × 정상치 상한[ULN]까지 감소한 후 ≥2 × ULN까지 상승한 상태에서 적어도 하나의 새로운 또는 악화된 혈관 내 용혈반응의 증상 또는 징후(피로, 혈색소뇨증, 복통, 숨참[호흡곤란], 빈혈[헤모글로빈 <10 g/dL], 주요 혈관 이상반응[MAVE, 혈전증 포함], 연하곤란 또는 발기부전)로 정의됨)이 있는 환자의 비율
4. 헤모글로빈이 안정화된(제183일(제26주)까지 수혈을 받지 않은 상태에서 헤모글로빈 수치가 베이스라인 대비 ≥2 g/dL감소를 회피한 것으로 정의됨) 환자의 비율

3) 기타 이차 유효성 평가변수

- 유럽암 연구 및 치료 기구(EORTC), 삶의 질 설문지-주요 30 척도(QLQ-C30), 버전 3.0에 따른 베이스라인부터 제183일(제26주)까지의 변화
- LDH-N의 첫 발생까지 시간
- 제183일(제26주)까지 수혈한 농축 적혈구(pRBC) 총 단위
- 베이스라인부터 제183일(제26주)까지 PNH의 임상 증상(피로, 혈색소뇨증, 복통, 숨참, 흉통, 연하곤란 및 발기부전)의 변화
- 제183일(제26주)까지 MAVE를 경험하는 환자의 비율

4) 약동학 및 약력학 평가변수

- 시간 경과에 따른 혈청 ALXN1210 및 에쿨리주맙 농도 변화
- 시간 경과에 따른 닭 적혈구(cRBC) 용혈작용 변화(탐색적)
- 시간 경과에 따른 유리 보체 성분 5(C5) 농도 변화

5) 안전성 평가변수

에쿨리주맙 대비 ALXN1210의 안전성과 내약성은 신체검사, 활력징후, 심전도(ECG), 실험실 평가, 그리고 이상반응(AE)과 중대한 이상반응(SAE)의 발생률로 평가. 항약물 항체(ADA)가 발생한 환자의 비율도 평가.

• 결과

(유효성)

• 공동 1차 평가변수(day29~ day 183의 계획서에 명시된 가이드라인에 따라 pRBC 수혈의 회피 및 LDH-N)에 대해 ALXN1210은 에쿨리주맙 대비 통계적으로 유의한 비열등성을 만족하였음. 두 공동 1차 평가변수 모두 ALXN1210에 더 좋은 결과를 얻었음.

(day29 ~day183)	ALXN1210	에쿨리주맙	
수혈 회피	73.6%	66.1%	두 군간 차이 6.8%(95% CI: -4.66%, 18.14%) ► 치료 차이의 95% CI 하한이 사전 정의된 NIM -20% 보다 큰 차이를 보였음.
LDH-N 빈도 (LDH levels ≤ 1 × ULN)	0.536	0.494	두 군간 오즈비 1.187 (95% CI: 0.796, 1.769). ► 오즈비 95% CI 하한이 사전 정의된 NIM 0.39 보다 큰 차이를 보였음.

• 주요 2차 평가변수 4가지에 대해서도 통계적으로 유의한 비열등성을 달성

(day29 ~day183)	ALXN1210	에쿨리주맙	
베이스라인 대비 LDH의 평균 퍼센트 변화	-76.84%	-76.02%	두 군간 평균 차이 -0.83%(95% CI: -5.21%, 3.56%) ►95% CI 상한이 사전 정의된 NIM 20% 보다 작음
베이스라인 대비 FACIT-Fatigue 총 점수의 평균 퍼센트 변화	7.07	6.40	두 군간 평균 차이 0.67(95% CI: -1.21, 2.55) ►95% CI 하한이 사전 정의된 NIM -5 보다 큼
돌발 용혈반응	4.0%	10.7%	두 군간 차이 -6.7% (95% CI: -14.21%, 0.18%). ►95% CI 상한이 사전 정의된 NIM 20% 보다 작음
헤모글로빈 안정화	68.0%	64.5%	두 군간 차이 2.9% (95% CI: -8.80%, 14.64%) ►95% CI 하한이 사전 정의된 NIM -20% 보다 큼

(PK/PD)

- ALXN1210 의 체중기반 투여 시작 후, 항정상태의 치료 혈청 농도는 즉시 달성되었고 전체 26주 투여기간 동안 지속되었음. 즉각적이고 완전한 혈청 C5(말단 보체) 억제가 첫 번째 ALXN1210 주입 종료시에 평균 free C5 혈청 농도<0.5 ㎍/ml이었으며, 전체 26주 시험 기간 동안 유지되었음. 반대로 에쿨리주맙 투여 후에는 평균 free C5 혈청 농도 <0.5 ㎍/ml가 지속되지 않았음.

(안전성)

- ALXN1210은 보체 억제제 투여경험이 없는 성인 PNH 환자에서 에쿨리주맙과 유사한 안전성 프로파일을 가지고 있으며, 양호한 내약성을 보였음
- 가장 빈번하게 보고된 AE는 두통(투여군간 유사; ALXN1210 : 에쿨리주맙 = 36.0%: 33.1%).

■ (추가 제출) W52 CSR(보완 자료 제출 시 포함)

- 분포
- W52까지의 유효성 자료
  - 공동 1차 평가변수인 수혈 회피, LDH-N
  - 주요 2차 평가변수인 4가지
- PD : W52까지의 free C5 수치
- W52 까지의 안전성 자료(라불리주맙 노출, SAE, 관심이상반응, MAVE 등)
- 면역원성(ADA)

- Day183(연장 투여시 시작)에

  이전에 라불리주맙 무작위배정 환자→라불리주맙 투여 지속

  에쿨리주맙 → 라불리주맙 스위치하여 W52까지도 지속

Period	Time Window	Study Assessment	Exposure to Study Drug in Treatment Group	
			라불리주맙 →라불리주맙	에쿨리주맙 →라불리주맙
1	0~6개월	무작위배정 투여기(1차 평가)	라불리주맙	에쿨리주맙
2	>6~≤12개월	연장	라불리주맙	라불리주맙
3	>12~≤18개월	연장	라불리주맙	라불리주맙
4	>18개월~52주	연장	라불리주맙	라불리주맙

(분포)

Period 1에 246명, 연장 투여기(Period 2~4)명에는 243명이 참여. 연장기 동안 투여 중단은 3.3%(8/243명)(의사결정, 임신)

(유효성)

① TA는 전반적으로 라불리주맙→라불리주맙 유지 군에서 시간이 지남에 따라 안정적이었음(처음 26주 동안 TA 74.2%, Period 2에서 76.6%)

- Period 1 동안 수혈회피(TA)한 환자의 >90% 가 Period2에도 이 반응 유지했고, Period 1에서 수혈 필요했던 환자 중 37.5%가 Period 2에는 수혈 회피.

Table 4: Number (%) of Patients Achieving Transfusion Avoidance Per Protocol Specified Guidelines in the Ravulizumab to Ravulizumab Group Through Period 2 (Extension Set)

			Period 2 Compared to Period 1			
	Ravulizumab to Ravulizumab (N = 124)					
Parameter	Period 1	Period 2	Maintaining Response	Maintaining No Response	Gaining Response	Losing Response
Number of patients (n)	92	95	83	20	12	9
Percentage (%)	74.2	76.6	90.2	62.5	37.5	9.8
95% CI			(84.15, 96.29)	(45.73, 79.27)	(20.73, 54.27)	(3.71, 15.85)

Notes: Period 1 = 0 to 6 months; Period 2 = > 6 to ≤ 12 months.
Transfusion avoidance was defined as the proportion of patients who remained transfusion free and did not require a transfusion per protocol specified guidelines through each period.
Patients who withdrew from the study due to lack of efficacy were considered as non-responders and were counted in the group requiring transfusions.
The data cutoff date for the 52-week update was 04 Sep 2018 for Study ALXN1210-PNH-301.

에쿨리주맙→라불리주맙으로 스위치한 환자에서도 TA은 안정적으로 유지되었음.

Table 5: Number (%) of Patients Achieving Transfusion Avoidance Per Protocol Specified Guidelines in the Eculizumab to Ravulizumab Group Through Period 2 (Extension Set)

			Period 2 Compared to Period 1			
	Eculizumab to Ravulizumab (N = 119)					
Parameter	Period 1	Period 2	Maintaining Response	Maintaining No Response	Gaining Response	Losing Response
Number of patients (n)	79	80	69	29	11	10
Percentage (%)	66.4	67.2	87.3	72.5	27.5	12.7
95% CI			(80.01, 94.67)	(58.66, 86.34)	(13.66, 41.34)	(5.33, 19.99)

② LDH-N

- day183에 라불리주맙→라불리주맙 유지군은 LDH-N 48%, day365에는 LDH-N 44%.
- day183에 에쿨리주맙→라불리주맙 유지군은 LDH-N 42%, day365에는 LDH-N 40.3%.

③ (주요 2차 평가변수) LDH 수치

- day 183의 LDH 수치 및 퍼센트 변화는 day 365에도 두 군 모두에서 유지되었음.

④ FACIT-Fatigue

- day 183의 베이스라인 대비 FACIT-Fatigue 변화는 day 365에도 두 군 모두에서 유지되었음.

⑤ 돌발 용혈 반응

- 라불리주맙→라불리주맙 군에서 돌발 용혈 반응 경험 환자 수는 안정적(Period 1에 5명, Period 2에 4명)
- 에쿨리주맙 →라불리주맙에서 돌발 용혈 반응 경험 환자 수는 더 감소 (Period 1에 13명, Period 2에 2명)

⑥ 헤모글로빈 안정화

- 라불리주맙→ 라불리주맙 군 : Period 1 68.5%, Period 2 73.4%
  에쿨리주맙→ 라불리주맙 군 : Period 1 64.7%, Period 2 65.5%

⑦ Free C5 level

- 라불리주맙→ 라불리주맙 군은 모든 환자가 free C5 <0.5㎍/ml을 모든 시점에서 W52까지 유지.
  에쿨리주맙→ 라불리주맙 군 : free C5 수치가 개선되었고, 스위치 후에는 free C5>0.5㎍/ml인 환자가 없었음.

(안전성)

- 전체적인 TEAE는 시간이 지남에 따라 감소, 대부분 Grade 1 또는 2. SAEs의 빈도도 시간이 지남에 따라 감소.
  - 52주 cutoff 까지 2명 사망(연장 1기 동안 1명은 pulmonary sepsis(unlikely), 1명은 lung adenocarcinoma(not related))
  - 수막구균 감염 보고되지 않았음.
  - 주요 혈관 사건은 연장기 동안 3명에서 보고(혈전 2명, 심부정맥 혈전 1명)
  - 라불리주맙 유지군에서 임신 1명 보고되었고 시험 중단. 건강한 아기 제왕절개로 출산.

(면역원성)

- Period 1에서 투여 후 ADA 양성 2명(라불리주맙 1명, 에쿨리주맙 1명). 연장기 동안 새로운 ADA 양성 환자 없었음.

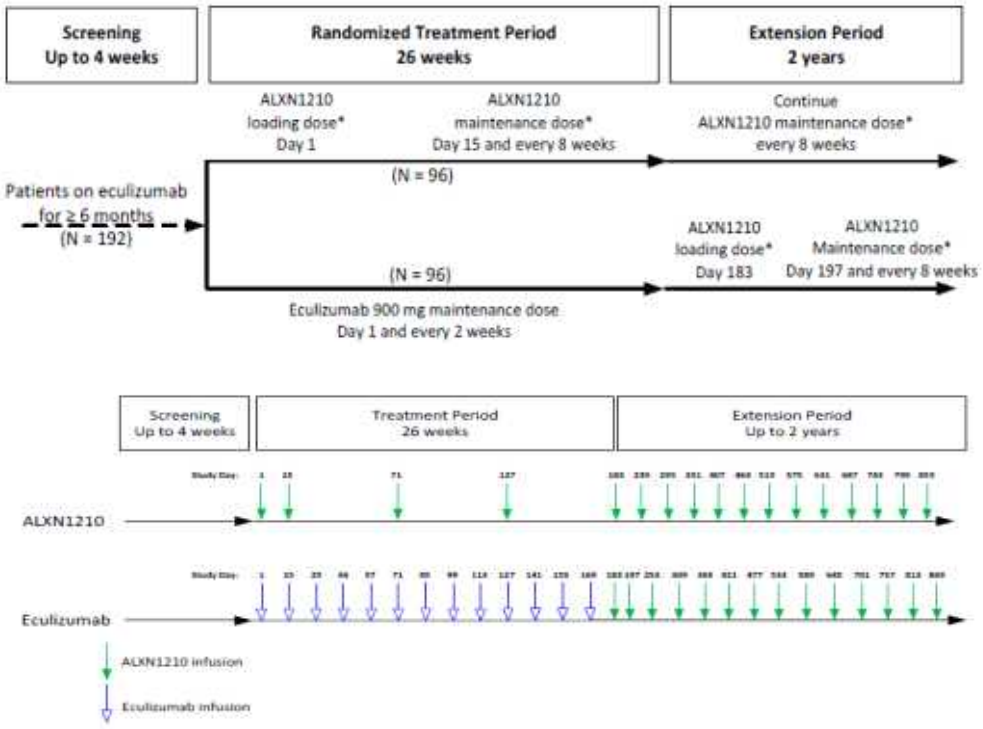
현재 에쿨리주맙 치료를 받고 있는 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 성인 환자에서 ALXN1210 대 에쿨리주맙의 제3상, 무작위배정, 공개라벨, 활성 대조 시험(ALXN1210-PNH-302)

• 목적

(1차) 과거 6개월 이상 에쿨리주맙 치료를 받고 임상적으로 안정된 성인 PNH 환자에서 에쿨리주맙 대비 ALXN1210의 비열등성을 평가

• 설계

- 제3상, 공개라벨, 무작위배정, 활성 대조, 다기관 시험



• 연장투여(집근처 의료시설에서 약물 투여 가능)

- 제 183일에 모든 평가 완료 후 모든 환자는 연장기에 들어가며 의약품이 등록되거나 승인(국가별 규정에 따라)될 때 또는 최대 2년 중 빠른 날짜까지 ALXN1210 투여
  : ALXN1210 무작위배정군은 유지용량 q8W,
  에쿨리주맙 무작위배정군은 2주후 ALXN1210 부하용량 투여 후 이후 체중 기준으로 ALXN1210 유지용량 q8W

• 시험대상자 및 수

과거 6개월 이상 에쿨리주맙 치료를 받고 임상적으로 안정된 성인 PNH 환자 195명

(라불리주맙 97명, 에쿨리주맙 98명)

• 용법 • 용량

① 라불리주맙

시험 투여 제1일: 환자의 마지막 에쿨리주맙 투여 후 2주

• IV

유도	제1일	40kg~<60kg	2400mg
		60~<100kg	2700mg
		100kg~	3000mg
유지	제15일 및 이후 Q8W(15,71,127일차)	40kg~<60kg	3000mg
		60~<100kg	3300mg
		100kg~	3600mg

② 에쿨리주맙

유지	제1일 및 183일까지 q2w 900mg IV

• 평가변수

(유효성)

(일차) 베이스라인에서 제183일((W26)까지 LDH-PCHG를 통해 직접 측정한 용혈.

(주요 이차(계층적 방식으로 검정 예정))

1. LDH ≥ 2 × ULN으로 상승한 상태에서 혈관 내 용혈의 징후나 증상(피로, 혈색소뇨, 복통, 숨가쁨[호흡곤란], 빈혈[헤모글로빈 < 10g/dL], MAVE[주요 혈관 이상반응; major adverse vascular event, 혈전증 포함], 연하곤란 또는 발기장애)이 새롭게 1건 이상 나타나거나 악화된 것으로 정의되는 돌발 용혈반응 환자의 비율
2. 베이스라인에서 제183일까지 FACIT(만성 질환 요법의 기능적 평가 – 피로 척도; Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), 버전 4를 통해 평가한 삶의 질(QoL) 변화
3. 베이스라인에서 제183일까지 수혈을 하지 않았으며 임상시험계획서에 명시된 지침에 따라 수혈이 필요하지 않은 환자의 비율로 정의되는 수혈 회피(TA)
4. 베이스라인에서 제183일까지 수혈을 하지 않고 베이스라인으로부터 헤모글로빈 수치의 저하가 ≥ 2g/dL 회피하는 것으로 정의되는 헤모글로빈 안정화 환자 비율

(기타 이차)

- 베이스라인에서 제183일까지 수혈된 pRBC의 총 단위 수
- 제183일에 LDH가 정상 범위인 환자의 비율
- 베이스라인에서 제183일까지 EORTC(유럽 암연구 및 치료기구;European Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30(삶의 질 평가 주요 30 척도; Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale), 버전 3.0의 변화
- 베이스라인에서 제183일까지 PNH의 임상증상(피로, 혈색소뇨, 복통, 숨가쁨, 흉통, 연하곤란 및 발기장애) 변화
- 베이스라인에서 제183일까지 MAVE를 경험한 환자의 비율

(약동학/약력학(PK/PD))

- 시간 경과에 따른 혈청 ALXN1210 및 에쿨리주맙 농도 변화
- 시간 경과에 따른 닭 적혈구(cRBC) 용혈 활성 변화(탐색적)
- 시간 경과에 따른 유리 보체성분5(C5) 농도 변화

(안전성)

에쿨리주맙 대비 ALXN1210의 안전성과 내약성은 신체 검사, 활력징후, 심전도(ECG), 실험실 평가 및 부작용(AE) 및 중대한 이상반응(SAE)의 발생률, ADA

• 결과

(1차 평가변수)

베이스라인에서 day 183까지의 LDH 퍼센트 변화는 에쿨리주맙 대비 ALXN1210의 통계적으로 유의한 비열등성 기준을 만족하였음.

	ALXN1210	에쿨리주맙	
LS mean (SEM) percent change in LDH	-0.82% (3.033%)	8.39% (3.041%)	두 군간 LS 평균 차이 -9.21% (95% CI: -18.84%, 0.42%) ►95% CI 상한이 사전 정의된 NIM 15% 미만이었음.

- ALXN1210 군은 베이스라인 대비 0.82%(SEM 3.033%) 감소했고, 에쿨리주맙 군은 8.39%(SEM 3.041%)로 증가 : (ALXN1210-에쿨리주맙) -9.21% (95% CI: -18.84%, 0.42%)

(주요 2차 평가변수) 4가지에 대해서도 통계적으로 유의한 비열등성을 달성

(~day183)	ALXN1210	에쿨리주맙	
돌발 용혈반응	0%	5.1%	두 군간 차이 -5.1% (95% CI: -18.99%, 8.89%). ►95% CI 상한이 사전 정의된 NIM 20% 보다 작음
FACIT-Fatigue 총 점수 평균 변화	2.01	0.54	두 군간 LS 평균 차이 1.47 (95% CI: -0.21, 3.15) ►95% CI 하한이 사전 정의된 NIM -3 보다 큼
수혈 회피(TA)	87.6%	82.7%	두 군간 차이 5.5%(95% CI: -4.27%, 15.68%) ►95% CI 하한이 사전 정의된 NIM -20% 보다 큼
헤모글로빈 안정화	76.3%	75.5%	두 군간 차이 1.4% (95% CI: -10.41%, 13.31%). ►95% CI 하한이 사전 정의된 NIM -20% 보다 큼

(약동학 및 약력학)

- 에쿨리주맙 투여 경험이 있는 환자에서 ALXN1210을 체중 기반으로 투여한 결과, ALXN1210의 항정상태 치료 혈청 농도는 즉시 도달했고, 26주 기간 동안 유지되었음.
- 혈청 C5(말단 보체)의 완전한 억제가 ALXN1210 첫 주입 종료시에 관찰되었으며
  (평균 free C5 혈청 농도<0.5 ㎍/ml), 26주 기간 유지되었음
  반대로 에쿨리주맙군은 평균 free C5 혈청 농도<0.5 ㎍/ml를 일관되게 유지하지 못했음.

(안전성)

- ALXN1210은 에쿨리주맙 투여 경험이 있는 성인 PNH 환자에서 에쿨리주맙과 유사한 안전성 프로파일을 가지고 있으며, 양호한 내약성을 보였음.
- 가장 빈번하게 보고된 nonserious AE는 두통(투여군간 유사; ALXN1210 : 에쿨리주맙 = 26.8% : 17.3%). 두통 대부분 Grade 1 또는 2의 중증도였고, 치료를 필요로 하지 않았음.

⇒ PNH 환자에서 ALXN1210의 이익/위해 프로파일 분석 결과, 에쿨리주맙에서 ALXN1210으로 스위치하였을 때 안전하고 유효할 것임을 임증.

1차 평가변수인 주요 2차 평가변수 4자기에서 ALXN1210 은 통계적으로 에쿨리주맙 대비 비열등함을 입증하였고, 치료 효과의 차이는 ALXN1210에 일관되게 우호적인 결과였음.

에쿨리주맙과 비교했을 때 ALXN1210은 전체 26주 기간 동안 돌발성 용혈 발생 없이 말단 보체의 완전하고 지속적인 억제를 통해 질환 조절에 더 좋은 효과를 보였음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

(ALXN1210-PNH-103) PNH 환자에 ALXN1210 IV 투여후 안전성, 내약성, 약동학, 약력학을 평가하기 위한 공개라벨, 환자내용량 증량 시험, 1b상 : (1차 평가기; day169까지의 결과)

• 실시기관 : 한국 7개 기관, 오스트레일리아 3개 기관, 총 10개 기관.

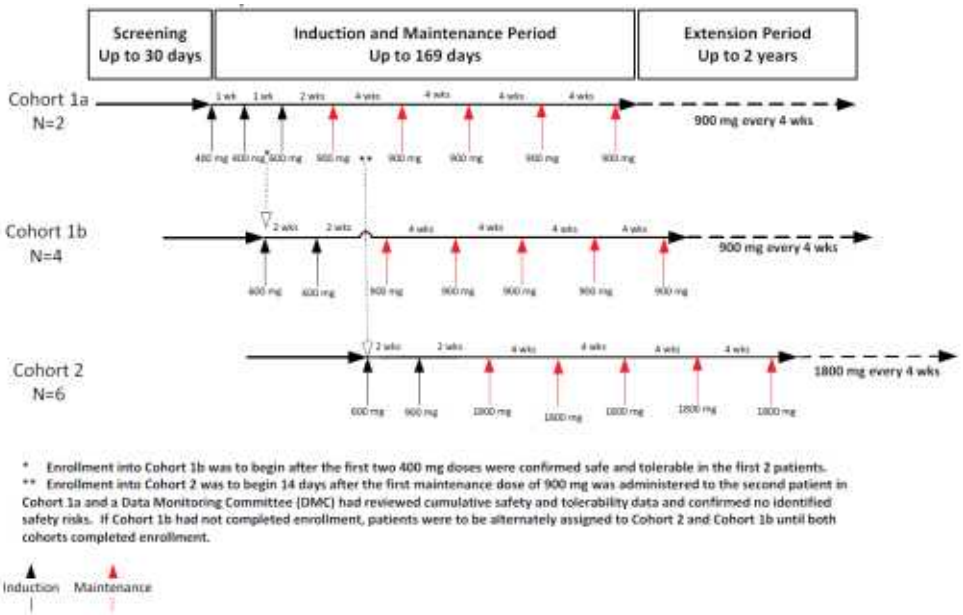
• 시험기간 : 2015.11.12.~ (마지막 환자 24주 평가 완료) 2016.7.14

• 목적

(1차) 보체 저해제 치료 경험이 없는(naive) PNH 환자에 ALXN1210 반복 IV 투여 후 안전성, 내약성, 유효성 평가

(2차) PK, PD, 면역원성 평가

• 설계 : 1b상, 공개라벨, 반복투여, 환자내 용량 증량



- 예상 최저 치료농도가 100 μg/mL 및 200 μg/mL(각각 코호트1과 2)를 상회하는 ALXN1210의 안전성, 내약성 및 유효성 평가를 목적으로, 두 가지 유지용량 요법을 시험
- 유도용량 투여 계획은 처음 2명의 환자의 경우 잠정적 치료 유지용량 수준까지 안전하게 용량을 증량하고, 이후 후속 환자들에서는 더 신속히 증량하여 치료 하 용량에 노출되는 환자 수를 최소화하고, 가능한 빨리 잠정적 치료용량 수준에 도달할 수 있도록 고안
- 코호트 1a에 제안된 시작 유도용량 400mg은 건강한 시험대상자에서 단회 IV 투여 후 안전하고 내약성이 좋은 것으로 확인(ALXN1210-HV-101). 이 시험의 PK/PD 자료에서 100 μg/mL보다 높은 혈청 최저농도는 세포기반 용혈시험(cRBC) 에서 용혈작용의 99% 이상을 억제하며 혈청 유리 C5 수치를 유사하게 낮추는 것으로 나타났음.

  : 소수의 환자들을 대상으로 최초 유도용량(400mg)을 50%까지 증량(코호트 1a, n=2).

  이 최초 환자 쌍에서 2회 투여의 안전성을 입증한 후, 600mg에서 시작하는 유도용량으로 코호트 1b (n=4)에 추가 환자들을 등록.

  코호트 1a에서 첫 번째 유지용량 900mg의 안전성을 확인한 후, 600mg에서 시작하는 유도용량으로 코호트 2(n=2)에 환자들을 등록하여 4주 후 이차 유지용량 1800mg에 도달하도록 한다. 소수의 환자들을 먼저 평가하고 코호트와 유도 용량 투여 사이에 시간간격을 둠으로써, 유도용량을 안전하게 증량하여 환자들이 예상 치료 유지용량에 안전하고 신속하게 도달.

• 시험대상자 및 수 : 보체 치료제 naive PNH 환자 12명

추정 표준편차(SD) 45%로 베이스라인으로부터 LDH의 평균 대응표본 차이 -40% 를 검출하는 데 약 80%의 검정력을 제공. 이는 제 1종 오류율 5%를 갖는 양측, 대응표본 t-검정(2-sided, paired t-test)에 기초

• 용법・용량

① 코호트 1a (n=2):

유도기는 400mg의 ALXN1210을 주1회로 제 1일과 8일에 2회 투여 후 제 15일에 600mg의 단회투여, 그로부터 2주 후(즉, 첫

번째 투여 4주 후) 각 900mg의 5회 투여로 이루어진 월1회 유지용량 요법을 제 29일에 시작

: 이러한 투여 요법은 100 μg/mL를 상회하는 최저 ALXN1210 농도의 95% CI 하한치를 유지할 것으로 예상.

: 코호트 1b 등록 전에 400 mg 2회 투여의 안전성 및 내약성을 처음 2명의 환자에서 확인

② 코호트 1b (n=4):

유도기는 제 1일에 600mg (코호트 1a에서 최초 유도용량의 50% 증량)의 투여와 2주 후인 제 15일에 600mg의 2차 투여.

각 900mg의 5회 투여로 이루어진 월1회 유지용량 요법은 600mg의 2차 투여 2주 후인 제 29일에 시작.

③ 코호트2 (n=6):

제 43일(즉, 첫 번째 900mg 유지용량 투여 후 14일 시점)까지 코호트 1a의 처음 환자 2명 이상에서 안전성 자료를 검토한 후, 코호트 2 투여를 시작.

코호트 2에서 환자의 유도기는 제 1일에 ALXN1210 600 mg의 투여, 제 15일에 900mg의 투여

: 이러한 용량은 투여 처음 28일 동안 코호트 1a에서의 400mg 및 600mg 유도용량과 유사한 노출을 야기할 것으로 예상.

각 1800mg의 5회 유지용량으로 이루어진 월1회 유지용량 요법은 제 29일에 시작.

: 이러한 투여 요법은 유도기 중 100 μg/mL 및 유지기 중 200 μg/mL를 상회하는 95% CI 최저 ALXN1210 농도의 하한치를 유지할 것으로 예상.

- 제169일 후 제477일까지 동일한 유지 용량 q4w 투여 지속. 제449일부터(그리고 모든 후속 용량에 대해) 시험약을 희석하지 않고 10mg/ml의 농도로 투여

- 제477일부터 체중 기반 용량 투여

• 평가변수

일차 유효성: • 베이스라인부터 제 169일까지 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 수치의 변화 이차 유효성: • 용혈 관련 혈액학 파라미터의 변화: 유리 헤모글로빈, 합토글로빈, 망상적혈구 수치, PNH 적혈구(red blood cell, RBC) 클론, D-이합체 • PNH 임상 증상의 변화: 피로, 복통, 호흡곤란, 연하곤란, 흉통, 발기부전 탐색적 유효성: • 베이스라인으로부터의 수혈 필요성 변화 • 질병 관련 생체표지자(만성신장질환 지표. 예: 추정 사구체여과율[estimated glomerular filtration rate. eGFR], 단회뇨 알부민:크레아티닌 비, 폐동맥 고혈압에 대한 혈장 뇌성나트륨이뇨펩티드[brain natriuretic peptide, BNP])의 베이스라인으로부터의 변화 • 만성 질환 요법의 기능적 평가(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT) -피로 척도, 버전 4 및 유럽 암 연구 및 치료 기관, 삶의 질 설문지-주요 30 척도, 버전 3.0(EORTC) 척도를 통한 삶의 질 (quality of life, QoL)의 베이스라인으로부터의 변화 • 주요 혈관 이상반응(major adverse vascular event, MAVE)의 베이스라인으로부터의 변화 면역원성: • 항약물항체(anti-drug antibody, ADA) 측정치 약동학/약력학: • 시간 경과에 따른 혈청 ALXN1210 농도 변화 • cRBC 용혈반응 변화 • 유리 C5 및 총 C5 농도 변화 안전성: • 신체검사 및 활력징후 • 심전도(electrocardiogram, ECG) 변화 • 실험실 검사치 변화 • 이상반응(Adverse event, AE), 중대한 이상반응(serious adverse event, SAE)

• 결과

13명의 환자가 유도용량 투여 후 day169까지 유지용량(코호트 1 900mg(n=6), 코호트 2 1800mg (n=7)을 투여받은 후 연장기로 넘어갔음.

(유효성)

1차 평가기에서 ALXN1210 900mg Q4W, 1800mg Q4W 는 성공적으로 평균 LDH 수치를 감소시켰음.

베이스라인	Day 169	
	Cohort 1 (900 mg q4w)	Cohort 2 (1800 mg q4w)
6~7x ULN LDH(활성 PNH)	85.9%↓	84.7%↓

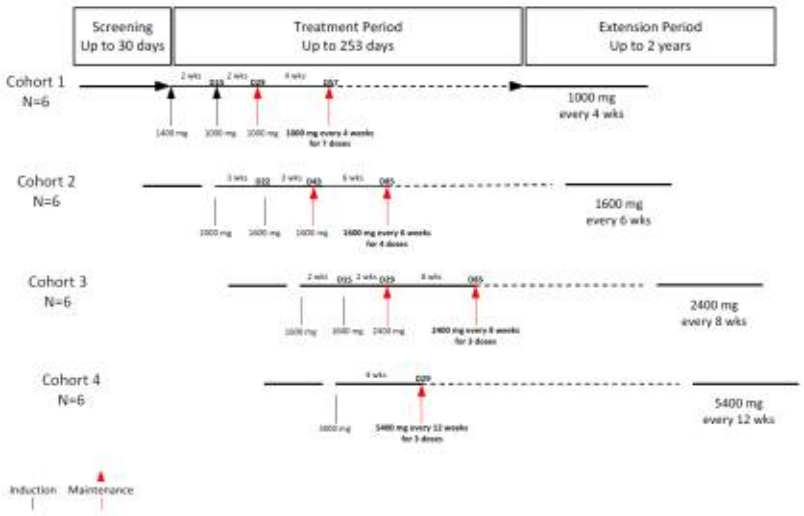
(ALXN120-PNH-201)발작성 야간 혈색소뇨증 환자에게 정맥 내 투여한 ALXN1210 의 유효성, 안전성, 내약성, 면역원성, 약동학 및 약력학 평가를 위한 제2상, 공개, 다회 용량 증량 시험
- 유지기 종료시까지의 자료 기반 보고서(코호트 4 의 day281 방문 포함)

• 목적

(1차) 보체 억제제 투여 경험이 없는 PNH 환자에서 ALXN1210 반복 IV 투여시 안전성, 내약성, 유효성 평가

• 설계

- 캐나다, 프랑스, 독일, 한국, 스페인, 대만, 영국 7개국 15개 기관
- 2상, 공개라벨, 반복투여, 용량 증량



- 평가가능한 최소 20명의 환자를 모집하기 위해 26명 이상 등록
- 각 코호트는 순서대로 등록. 다음 코호트 시작전에 DMC에서 안전성 자료 리뷰
  : 코호트 1의 2번째 환자 2번째 유도기 용량 투여 15일 이후, 코호트 2의 시작을 결정
  : 코호트 2의 2번째 환자 2번째 유도기 용량 투여 15일 이후, 코호트 3의 시작을 결정
  : 코호트 3의 2번째 환자 2번째 첫 번째 유지기 용량 15일 이후, 코호트 4의 시작을 결정
  : 코호트 4의 2번째 환자 3000mg 유도 용량 투여 약 7일후, 안전성 리뷰
  : 코호트 4의 2번째 환자 첫 번째 5400mg 유지 용량 투여 약 7일후, 안전성 리뷰

- 총 투여기간(유도+유지) 약 253일, 253일째 장기 연장시험에 참여가능(투여기 중의 ALXN1210 유지용량과 동량으로). 연장기는 약 2년까지로 예상됨.

• 시험대상자 및 수 :보체 억제제 투여 경험이 없는, LDH≥3XULN인 18세 이상의 PNH 환자 26명

Analyzed for primary evaluation: N = 26

Cohort 1 (1000 mg q4w): N = 6

Cohort 2 (1600 mg q6w): N = 6

Cohort 3 (2400 mg q8w): N = 7

Cohort 4 (5400 mg q12w): N = 7

※ 베이스라인 대비 제253일째(코호트4, day281) LDH 의 평균 차이 -40%(SD 45%)를 약95% 검정력으로 검출할 수 있도록 20명 필요. 2-sided paired t-test, with 5% type I error rate. 15% 탈락률 고려하면 26명까지 등록

• 용법 • 용량

Cohort	Patients	Induction	Maintenance
1	6	1400 mg on Day 1 1000 mg on Day 15	1000 mg on Day 29 and then every 28 days or 4 weeks (Days 57, 85, 113, 141, 169, 197, 225, 253*)
2	6	2000 mg on Day 1 1600 mg on Day 22	1600 mg on Day 43 and then every 42 days or 6 weeks (Days 85, 127, 169, 211, 253*)
3	6	1600 mg on Day 1 1600 mg on Day 15	2400 mg on Day 29 and then every 56 days or 8 weeks (Days 85, 141, 197, 253*)
4	6 to 8	3000 mg on Day 1	5400 mg on Day 29 and then every 84 days or 12 weeks (Days 113, 197, 281*)

* First visit in the extension period, but the predose assessments on Day 253 (Cohorts 1, 2, and 3) or Day 281 (Cohort 4) are part of the maintenance period.

• 평가변수

(유효성)

(1차) 베이스라인 대비 제253일째 LDH 수치 변화

(2차) 용혈 관련 혈액학적 파라미터의 변화 ;free hemoglobin, haptoglobin, reticulocyte count, PNH red blood cell (RBC) clone, and D-dimer

PNH의 임상적 악화에 대한 변화 : 피로, 복부 통증, 호흡곤란, 연하곤란, 흉통, 발기부전

(면역원성) ADA, (PK/PD) 시간에 따른 혈청 ALXN1210 농도의 변화(Cmax, Ctrough), free and 총 C5 농도 변화, chickenRBC 용혈능 변화

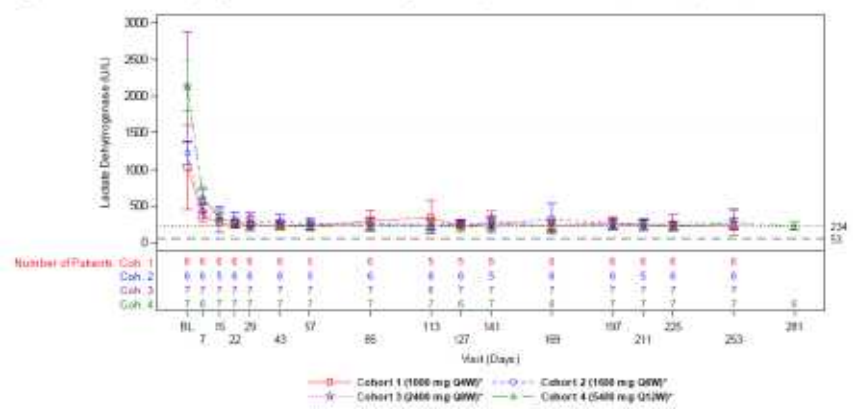
(안전성) 신체검사 및 활력징후, ECGs, 실험실 검사, AE 및 SAEs

• 결과

(1차 유효성)

- 유지용량(코호트 1 1000mg Q4W, 코호트2 1600mg Q6W, 코호트 3 2400mg Q8W, 코호트 4 5400mg Q12W)에서 ALXN1210은 1차 평가기 동안 평균 LDH 수치를 감소시켰음.
- 모든 코호트에 걸쳐 베이스라인 대비 평균 LDH 수치는 첫 주입시점(day7)에 감소하였음.
- day 22에 모든 코호트에서 평균 LDH는 ULN에 도달하였고, 1차 평가기간 동안 유지되었음.
- 베이스라인 대비 day 253까지 LDH의 전체 LS 평균 퍼센트 변화(SEM)는 -81.23%(9.422% ; 모든 코호트 통합), 코호트 4에서는 베이스라인 대비 day281에 -89.58%(3.037%)였음.

Figure 3: Lactate Dehydrogenase: Mean Values During the Primary Evaluation Period (Full Analysis Set)



제253일에 LDH≤1.5 × ULN가 된 환자는 23명/26명이었고, LDH≤1.0 × ULN(ULN=234 U/L)가 된 환자는 11명/26명이었음.

(2차 유효성)

- 첫주입 시점(day 7)에 베이스라인 대비 free Hemoglobin의 감소가 관찰되었음.
  free Hemoglobin의 감소와 LDH 반응과 일관되게 1차 평가기 동안 감소하는 경향을 보였음.
  26명 중 4명만 검출 가능한 haptoglobin을 보였음.
- 평균 망상적혈구 수(%) 및 D-dimer(혈전증 관련 질환의 진단)는 1차 평가기 동안 임상적으로 의미있는 개선을 보이지 못했음.
  PNH RBC clone의 변화는 다양했고, 평가가능한 환자수가 제한되어 주의를 해서 해석해야 함.

환자들은 PNH 임상 악화(피로, 복부통증, 호흡곤란, 연하곤란, 발기불능)에 대한 개선을 보고했음.

(PK / PD / 면역원성)

[PK]

ALXN1210 Ctrough는 모든 코호트에서 유사했으나, Cmax는 용량이 증가함에 따라 증가. 코호트당 다른 투여 간격으로 인해 정식 용량 의존적평가는 완전히 이루어지지 못했음. ALXN1210의 항정상태는 모든 코호트에서 도달하였음. 항정상태에 도달하기까지의 시간은 코호트 별 다른 유도 및 유지용량 일정 때문에 다르게 나타났음. 본 시험에서 유사한 Ctrough로 인해 용량 전체에 걸쳐 유사한 PD 반응(cRBC 용혈, 총 C5 혈청 농도, free C5 혈청 농도)이 관찰되었음.

[면역원성] 1차 평가기 동안에 ADA 양성 환자는 없었음.

(안전성)

- 26명 환자에서 184건의 TEAE 보고되었음(58 TEAEs in Cohort 1, 40 TEAEs in Cohort 2, 49 TEAEs in Cohort 3, and 37 TEAEs in Cohort 4). 가장 흔하게 보고된 AE는 두통(13/26명, 50.0%), 상기도감염(7/26명, 26.9%).
  TEAE의 대부분이 ALXN1210 투여와 관련이 없는 것으로 간주되었음. 9/26명이 약물과 관련있는 TEAE로 보고(주사부위 부종, 피부 병소, 수막구균성 패혈증). AE의 대부분이 ALXN1210 투여 지속 중 해결되었음.
  8명/26명이 11건의 SAE 경험(요로감염, 두통, 오심, 수막구균성 패혈증, 반구진발진 등으로 모든 SAE는 ALXN1210 투여 지속 중에 후유증이 있거나 없는 채로 회복.
  사망이나 투여 중단 관련 TEAE 없었으며 전반적으로 임상적으로 유의한 실험실수치 변화 없었음.

⇒ ALXN1210은 매 12주마다 투여 후 양호한 내약성을 보였그며, LDH 수치의 빠르고 지속적인 감소를 보였으며, 유효성 평가변수들(LDH, free hemoglobin, QoL)에서 개선을 보였음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

(1) 안전성 결과 통합 분석 (총 441명)

PNH 환자에게 IV 투여하는 라불리주맙의 안전성 평가 결과

(3상 2건) ALXN1210-PNH-301, -302

- 제3상 시험 PNH 집단에서, AE를 경험한 환자의 백분율은 통합 라불리주맙 치료군과 통합 에쿨리주맙 치료군 간 유사(87.8% vs 87.2%)
- Grade 3 중증도의 AE를 경험한 환자의 백분율은 통합 라불리주맙군과 통합 에쿨리주맙군 간 유사(12.6% vs 15.1%).
- 중대한 이상반응(SAE)을 경험한 환자의 백분율은 2개의 통합 치료군 간 유사하였다(통합 라불리주맙: 6.8%, 통합 에쿨리주맙: 7.8%
- MAVE의 빈도는 낮았다(통합 라불리주맙: n = 2, 통합 에쿨리주맙: n = 1)

⇒ 전체적으로, 두 통합 치료군의 결과에 따라 통합 라불리주맙군의 AE 프로파일은 통합 에쿨리주맙군과 유사

(1상, 3건)(시험 ALXN1210-HV-101, 시험 ALXN1210-HV-102, 시험 ALXN1210-HV-104)
- 라불리주맙 IV는 내약성이 우수.

PNH 연장 집단에서의 흔한 이상반응
- 최대 100주 동안의 장기 라불리주맙 치료에서, 보고된 AE의 빈도 및 종류에서 변화는 관찰되지 않았음. 이러한 ALXN1210-PNH-103 및 ALXN1210-PNH-201의 통합 집단에서 장기 연장 치료 기간 동안의 AE 프로파일은 개별 시험에서 이전 일차 평가 기간 동안 보고된 바와 일치. 라불리주맙의 초기 주입 시 보고되었던 두통과 피로 등의 이상반응은 이후 주입 시 발생하지 않는 경향을 보였고, 이에 따라 AE 비율이 감소.

(면역원성)
- 3상시험 2건에서 라불리주맙과 에쿨리주맙군은 유사한 비율로 ADA 양성을 보였으며, ADA가 안전성에 미치는 뚜렷한 영향은 없었음. PNH 연장집단에서 자료 마감일까지 각 시험기간 동안 언제든 ADA 양성 보인 환자는 없었음.
  건강한 자원자 대상 1상시험에서 ADA 양성 보인 대상자 없었고, SC-101 시험에서 라불리주맙 IV 군 1명이 보고되었음나, 역가낮았음. 면역원성이 라불리주맙의 PK/PD에 미치는 뚜렷한 영향 없었음. 건강한 자원자 대상 시험 HV-104 시험에서 4명이 ADA 양성 보였으나, 모두 마지막 추적관찰까지는 ADA 음성이었음(관찰된 ADA의 역가는 낮았고, PK/PD 중화효과 징후 관찰되지 않았음.)

(특수집단)
전체적으로, 제3상 시험 PNH 집단의 하위군별 안전성 프로파일에 대한 분석 결과 라불리주맙의 전반적인 안전성 프로파일에 영향을 미치는 것으로 간주된 민감한 하위군(체중, 연령, 성별, 지역, 인종)은 확인되지 않았음.

(2) 유효성 결과 통합 분석 (총 441명)
제 3 상 시험 모두 전반에 걸쳐, 라불리주맙은 PNH 환자에서 용혈 감소 및 조절의 유지에 있어 에쿨리주맙 대비 통계학적으로 유의한 비열등성을 달성.
모든 유효성 평가변수에 대해, CI 및 NIM 한계 간 큰 차이는 시험 결과의 증거력 확립

점 추정치는 제 3 상 시험의 일차 평가변수 모두에 대해 그리고 핵심 이차 유효성 평가변수 모두에 대해 에쿨리주맙보다 라불리주맙에 유리하였음. 중요한 점은, 두 시험 모두에서 에쿨리주맙과 비교하여 라불리주맙으로 치료 받았을 때 더 적은 환자에서 돌발성 용혈이 발생.

결과의 일관성 및 완건성은 PNH 병태생리학의 연속을 대변하는 모든 유효성 평가변수 전반에 걸쳐 PNH의 치료에서 라불리주맙이 효과적이었음. 수혈 이력이나 이전의 에쿨리주맙 치료 이력에 관계 없이, 성인 PNH 환자에서 유효성이 증명되었음.

치료 효과는 모든 하위집단 전반에 걸쳐 일관되었음. 2 건의 제 3 상 시험에 대한 유효성 결과 비교는 보체 억제제-미경험 및 에쿨리주맙-경험 PNH 환자 모두 라불리주맙 치료에 반응함을 보여 줌. 에쿨리주맙을 투여 중인 환자는 유효성의 손실 없이 라불리주맙으로 전환할 수 있음.

라불리주맙 3상 용법・용량 설정
: 건강한 자원자 및 PNH 환자에서 광범위한 용량 및 용법에 대한 제 1 상 및 제 2 상 PK, PD, 및 LDH를 이용한 모델링 및 시뮬레이션 방법을 사용
: 라불리주맙 체중 기반 부하 용량 투여 후 항정상태 치료 혈청 농도에 즉시 도달, 26주 치료기간 전반에 걸쳐 q8w 유지 투여로 지속. PNH-301,-302 시험에서 투여 간격 종료 시점의 라불리주맙 Ctrough는 모든 환자에서 항상 목표 치료 PK 역치(175㎍/ml)를 초과하여 일관되게 유지되었음. 2 건의 제 3 상 시험에서 (ALXN1210-PNH-301 및 ALXN1210-PNH-302), 혈청 C5 (말단 보체)의 즉각적이고 완전한 억제가 첫 투여 종료 시점까지 관찰되었고 (유리 C5 혈청 농도 < 0.5 μg/mL와 함께), 이는 라불리주맙 그룹의 모든 환자에서 전 26-주 치료 기간 전반에 걸쳐 유지되었음 반면, 에쿨리주맙 그룹의 일부 환자에서 유리 C5 혈청 농도 ≥ 0.5 μg/mL가 관찰되었음.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 건강한 지원자와 PNH 환자에서의 라불리주맙의 단회 및 반복투여를 통한 약동학 평가 결과(약동학 시험, 집단약동학 시험, 노출-반응 분석 등) 약물 농도 및 반응에 임상적으로 유의한 영향을 미치는 인자는 없었으며, 체중이 유의하게 영향을 미치는 공변량이었음. PNH 환자에서, 라불리주맙은 제안한 용법·용량으로 투여 시 라불리주맙 체중 기반 부하 용량 투여 후 항정상태 치료 혈청 농도에 즉시 도달, 26주 치료기간 전반에 걸쳐 q8w 유지 투여로 지속. PNH-301,-302 시험에서 투여 간격 종료 시점의 라불리주맙 Ctrough는 모든 환자에서 항상 목표 치료 PK 역치(175㎍/ml)를 초과하여 일관되게 유지되었음. PNH 환자에서 제안한 용법·용량으로 투여시 약물의 노출과 유효성(LDH 수치의 감소) 간의 상관관계가 잘 입증되었음.
- 유사한 작용기전으로 인해 에쿨리주맙 대비 우월성 시험을 실시하는 것은 현재 실시된 3상 시험에서는 어려울 것으로 판단되며, 기 허가된 PNH 치료제인 에쿨리주맙 대비 비열등성 평가를 하는 설계의 타당성 인정됨.
  2건의 3상 시험에서 라불리주맙은 에쿨리주맙 투여 경험이 있는 환자와 에쿨리주맙 투여 경험이 없는 환자 모두에서, 에쿨리주맙 대비 사전 정의된 비열등성 기준을 만족하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 라불리주맙은 양호한 내약성을 보였고 에쿨리주맙과 유사한 안전성 프로파일을 보였다고 판단됨. 주요 안전성 이슈였던 수막구균 감염은 사용상의 주의사항, 의사 및 환자 교육, 백신 투여 등을 통해 적절히 관리될 수 있을 것으로 보임. 임상시험 중 발생한 PNH 환자 3명에서의 수막구균 감염/패혈증의 발생은 회복되었으며, 약물 투여 중단은 없었음.

6.6. 가교자료

- 희귀신약의 경우 가교자료를 위해성 관리계획 자료로서 갈음 가능

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 라불리주맙은 2건의 3상 시험에서 라불리주맙은 에쿨리주맙 투여 경험이 있는 환자와 에쿨리주맙 투여 경험이 없는 환자 모두에서, 임상적 유익성을 입증하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 허가 2018.12.21.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유사 작용기전으로 동일한 효능·효과(발작성 야간 혈색소뇨증)에 사용하는 제품인 솔리리스주(에쿨리주맙)((주)한독)와의 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 비교표 제출

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜한독	허가일	2020.05.21.
제품명	울토미리스주(라불리주맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.2(20.05.20.)
주성분 및 함량	1 바이알(30 밀리리터) 중 라불리주맙 300밀리그램		
효능·효과	성인의 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
수막구균 감염	1. 일반적인 의약품 감시 활동 2. 추가적인 의약품 감시 활동 수행: PNH registry	일반적인 위해성 완화 조치방법: 첨부문서, 의사의 처방전에 따름 추가적인 위해성 완화 조치방법: · 의료인 및 환자를 위한 교육용 자료 - 의사를 위한 PNH 환자 처방 가이드 - PNH 환자를 위한 안내서 - 환자 안전성 정보 카드 · 유통 관리 시스템(백신접종 또는 예방적 항생요법을 받은 환자만 라불리주맙을 받을 수 있도록 한다) · 연1회 의료인 대상 백신 재접종 공지
2. 중요한 잠재적 위해성		
PNH 환자에서 약물 중단 후 심각한 용혈	1. 일반적인 의약품 감시 활동 2. 추가적인 의약품 감시 활동 수행: PNH registry	일반적인 위해성 완화 조치방법: 첨부문서 추가적인 위해성 완화 조치방법: · 의료인 및 환자를 위한 교육용 자료 - 의사를 위한 PNH 환자 처방 가이드 - PNH 환자를 위한 안내서
면역원성		
중대한 감염		
PNH 환자에서 악성종양 및 혈액학적 이상		일반적인 위해성 완화 조치방법: 첨부문서 추가적인 위해성 완화 조치방법: 해당사항 없음

3. 중요한 부족정보		
임산부 및 수유부에서의 사용	1. 일반적인 의약품 감시 활동: 추적조사 설문지 2. 추가적인 의약품 감시 활동 수행: PNH registry	일반적인 위해성 완화 조치방법: 첨부 문서 추가적인 위해성 완화 조치방법: ・의료인 및 환자를 위한 교육용 자료 - 의사를 위한 PNH 환자 처방 가이드 - PNH 환자를 위한 안내서