의약품 품목 허가보고서

접수일자		2021.07.28	접수번호	20210192990
신청구분		동등생물의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)종근당		
제 품 명		루센비에스주10밀리그램/밀리리터(라니비주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		라니비주맙		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형 : 용액주사제 함량 : 1 바이알(0.3 밀리리터) 중 라니비주맙 3 밀리그램		
신청 사항	효능효과	1. 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 2. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 3. 증식성 당뇨망막병증의 치료 4. 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 5. 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료		
	용법용량	이 약 0.5 mg 투여를 권장한다. 이것은 0.05 mL을 주사하는 것이다. 이 약은 1개월 이상의 투여간격을 두고 투여하도록 한다. 1 개의 바이알은 반드시 1회의 유리체내 투여에만 사용해야 한다. 1 개의 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 투여 한다. 초기 투여는 3회 또는 그 이상의 매달 투여가 필요할 수 있다. 이 후, 모니터링 및 투여 주기는 시력 및/또는 해부학적 지표에 의해 평가된 질활성에 근거하여 개별화 한다. 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 손상		

		의 경우 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여한다. 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.
최종 허가 사항	허가일자	2022.10.20.
	효능·효과	붙임 1. 참조
	용법·용량	붙임 1. 참조
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조
	허가조건	붙임 1. 참조
국외 허가현황		-

허가부서	첨단제품허가담당관	허가담당자	김미애 주무관, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서	유전자재조합의약품과	심사담당자	최예진 주무관, 최민정 주무관, 도희정 연구관, 오우용 연구관(과장 직무대리)
GMP* 평가부서	대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	남상국 심사원, 이광문 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 2. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 3. 증식성 당뇨망막병증의 치료 4. 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 5. 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. 1 개의 바이알은 반드시 1회의 유리체내 투여에만 사용해야 한다. 1 개의 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 당뇨성 망막병증의 치료** 이 약의 초기치료는 매달 최적의 시력에 도달 및/또는 질병활성 여부를 모니터링하며 한 번씩 투여 한다. 초기 투여는 3회 또는 그 이상의 매달 투여가 필요할 수 있다. 이 후, 모니터링 및 투여 주기는 시력 및/또는 해부학적 지표에 의해 평가된 질병활성에 근거하여 개별화 한다. 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 황반부종의 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 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 망막정맥폐쇄성 황반부종에 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

이 약은 루센티스주10밀리그램/밀리리터(라니비주맙,유전자재조합)을 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 라니비주맙 성분에 과민증

2) 환자안구 또는 안구 주변의 감염이 있거나 감염이 의심되는 환자

3) 중증의 안내 염증이 있는 환자

2. 약물이상반응

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성

라니비주맙이 투여된 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 이상

사례로는 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 및PIER)의 1년차 결과를 합쳐보았을 때, 전체적인 동맥 혈전색전성 반응은 대조군(1.1%)과 비교시 라니비주맙 0.5 mg을 투여받은 환자(2.5%)에게서 더 높았다. 그러나 MARINA 연구의 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 대상으로 실시한 1년의 위약대조시험(RESOLVE) 및 1년의 레이저 대조시험(RESTORE)에서 평가되었다. 요로감염이 흔하게 관찰되었다. 그 외 보고된 안구 및 비안구적 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 0.5mg로 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 맥락막 신생혈관 형성 환자 171명을 대상으로 실시한 12개월의 임상시험(MINERVA)에서 평가되었다. 이 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상사례는 그 빈도와

중증도가 신생혈관성 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

임상시험에서 나타난 이상반응 요약

아래는 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, 홍체염, 홍체섬모체염, 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 본 제와 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 본 제와 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 본 제와 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 이상사례간에 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, 라니비주맙 투여 후 60분 이내에 일시적 안압증가가 나타날 수 있으며, 지속적인 안압증가 또한 보고된 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. 제 3상 임상시험에서, 동맥 혈전 색전증에 대한 전체 빈도는 라니비주맙 투여군 과 대조군 사이에 유사하였다. 라니비주맙 0.5mg 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 허혈발작과 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 비교시 30 시표 이상 감소했을 경우

· 안압이 30mmHg 이상일 경우

· 망막 열공

· 중심와를 포함한 망막 하 출혈시, 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 황반 부종 및 망막분지정맥폐쇄성 황반 부종 환자에서 라니비주맙 및 레이저 광응고술의 보조 사용

라니비주맙은 임상시험에서 레이저 광응고술과 병용투여 된 경험이 있다. 같은 날 병용시, 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 병용투여에 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 기전을 고려했을 때 라니비주맙은 잠재적으로 최기형성 및 배자/태자 독성이 있는 것으로 여겨져야 한다. 따라서 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

- 라니비주맙의 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 투여시 처치

습성 연령관련 황반변성에 대한 임상시험 및 시판 후 조사 자료에서 과량투여(권장된 0.05mL보다 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 0.05~0.10mL 중 라니비주맙으로써 2mg까지 투여된 바 있다. 안구 및 전신 이상반응의 유형과 빈도는 라니비주맙 0.5mg(0.05mL 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, 라니비주맙은 투여 전 변색 및 미립자에 대한 시각적 조사를 해야 한다.

주사과정은 무균 상태 하에서 실시되어야 하며, 이는 시술시 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“, 한 개의 포장 안에 포함되지 않음)

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 남긴채 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 3.5-4.0mm 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. 바이알은 차광상태로 보관되어야 하며, 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 사용 전, 개봉하지 않은 바이알은 상온(25℃)에서 24시간까지 보관할 수 있다.

이 약 0.3 mL 가 클로로부틸 고무마개와 함께 유리바이알(무색의 type I 유리)에 들어있다.

한 개의 포장은 바이알 1개, 바이알에서 내용물을 취하기 위한 필터바늘 1개를 포함한다.

14. 기타

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

망막분지정맥폐쇄 및 망막중심정맥폐쇄에 따른 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 265명 및 262명에게 라니비주맙을 투여한 BRAVO 및 CRUISE시험 결과, BRAVO시험 (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 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성 환자 310명을 대상으로 치료적 확증 임상시험을 수행하였다. 약물 투여 후 기저치 대비 3개월 시점의 최대 교정시력(BCVA)에서 15글자 미만의 시력 손실을 보인 환자 비율은 이 약 투여군 97.95% (143/146명)과, 대조약 투여군 98.62% (143/145명)이 확인되어 통계학적으로 동등하게 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 36개월

1.3 허가조건

○ (재심사) 4년

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

○ (위해성관리계획)

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

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	안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	‘21.7.28	‘21.7.28	‘21.7.28	‘21.7.28	‘21.7.28
보완요청일자		‘22.4.11	‘21.10.22	‘22.4.11	‘22.4.11
보완접수일자		‘22.8.19	‘22.3.25	‘22.8.19	‘22.8.19
최종처리일자	‘22.10.20.	‘22.10.13	‘22.3.25	‘22.10.13	‘22.10.13

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 제2부 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품의 제출자료 종류 및 범위 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)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	x	△	x	x	x	x	○	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	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 구성성분등에 관한 자료
      (2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      (3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
      (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 자료
      (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

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]

- 신청 품목은 ‘루센티스주 10mg’의 동등생물의약품으로서 재심사 진행중인 적응증을 제외하고 동일한 허가사항으로 신청함. 질환별 유사성, 약물 작용기전, 일반적으로 노출-반응 평가 결과에 대한 외삽 타당성에 대한 자료가 제출되었음
- 비임상 시험에는 독성시험으로 반복투여독성시험(TK포함)이 실시되었고, 약리는 *in vitro* 및 *in vitro* 자료가 제출됨. 임상 1건에서는 3상 시험에서 동등성 포함 유효성 및 안전성 평가가 수행되었으며

(유효성/동등성)

- 일차 유효성 평가변수는 PP군에서 3개월에서의 BCVA의 기저치 대비 15글자 미만의 시력 손실을 보인 환자의 비율 비교시 동등함(CKD 97.95%(143/146명), 루센티스 치료군에서 98.62%(143/145명)) 차이는 0.66 이었으며, 95% CI: −3.63, 2.32였으며, 95% CI는 사전 정의된 동등성 범위인 [±11.5%] 내 포함.

(PK/안전성/면역원성)

- PK시험 목적은 약동학적 동등성 평가를 목적으로 하는 것이 아닌, 안전성을 비교하기 위함이었고, 22명의 대상자에 대하여 약동학 분석을 진행하였을 때, 최고혈중농도(C_{max}) 및 투여 후 마지막 채혈시점까지의 AUC_{last}는 유사하였으며, 이외 약동학 파라미터도 유사하였음
- Safety set에 해당하는 310명 중 157명(50.65%, 311건)에서 한 건 이상의 이상반응이 발현. 투여군 별로 살펴보면, CKD-701 투여군은 80명(51.28%)에서 158건, 루센티스 투여군은 77명(50.00%)에서 153건. 임상시험용의약품과 관련성을 배제할 수 없다고 판단된 약물이상반응은 48명(15.48%)에서 72건, 중대한 이상반응은 31명(10.00%)에서 33건, 중대한 약물이상반응은 5명(1.61%)에서 6건으로 보고되었음. 특별 관심대상의 이상반응(AESI)의 경우, 14명(4.52%)에서 14건으로, CKD-701 투여군과 루센티스 투여군에서 각각 6명(3.85%)에서 6건, 8명(5.19%)에서 8건이 발현. 추가로 시험안 및 비시험안에서 발현한 안구 이상반응(Ocular AE), 비안구 이상반응(Non-Ocular AE)은 각각 57명(18.39%)에서 83건, 24명(7.74%)에서 32건, 106명(34.19%)에서 196건 발생. 다만 안구관련 이상반응이 시험군과 대조군간에 5%정도 차이가 있었으나 대부분 경증 및 중등증이었으며, 대조약물의 임상시험에서 알려진 이상반응이었음

- 면역원성은 낮았으며, 투여 후 12개월 시점까지 CKD-701에 대한 항체(ADA)가 양성으로 확인된 대상자는 CKD-701 투여군에서는 없었으며, 루센티스 투여군에서는 2명(1.3%)로 확인됨. 전체 임상시험기간 동안 간 시점별 항체 발생률 및 12개월까지 누적 발생률 비교 시, 투여군간 차이가 확인되지 않았으며(P>0.05), 각 시점별 중화항체 발생률 또한 차이 없음

- 이를 근거로 효능효과, 용법용량 및 사용상주의사항에서 루센티스와의 허가 사항을 동일하게 작성하였으며 위해성 완화조치가 적합하게 작성. 시판 후 조사계획을 위한 시험대상자수는 4년 600례로 계획해옴. 외삽 신청한 적응증은 모두 재심사가 끝난 적응증임

[약어 및 정의]

- CKD-701 = 루센티스 시밀러(루센비에스주), 인간화 항 VEGF-A 단일클론 항체 Fab 분절
- AMD: neovascular(wet) age-related macular degeneration, 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성
- BCVA best corrected visual acuity 최대교정시력
- CRT Central Retinal Thickness, 중심 망막 두께
- PRN pro re nata (as needed) 필요시
- T&E Treat and extend PRN과 고정주기요법의 혼합요법임, 본 임상시험에서는 초기 3회까지는 고정, 이후 PRN으로 평가함
- ETDRS Chart Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Chart, 조기치료당뇨망막병증연구 시
- IVT intravitreal 유리체내
- FA Fluorescein Angiography, 플루오레세인 형광안저조영술

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용 기전 :
  - 인간화 항 VEGF-A 단일클론 항체 Fab 분절로서, VEGF-A isoform과 결합하여 VEGF-A의 VEGF 수용체와의 반응을 통한 작용기전 억제
  - VEGF(혈관 내피세포 성장인자) 단백질에 작용해 안구 내에 신생혈관이 생성되는 것을 차단하고 삼출물이 누출되는 것을 막는 작용
- 기타 약물의 간단한 설명 : 루센티스(라니비주맙)의 동등생물의약품

1.2. 기원 및 개발경위

- 루센티스주와 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항이 동일하게 작성

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 대조약인 루센티스주와 동일하게 신청

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 안구내 투여/안구관련 이상반응 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- (2018.7.31.) 신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성 환자에서 CKD-701과 Lucentis®의 유효성, 안전성, 약동학적 특성 및 면역원성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 평행, 제3상 임상시험

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 라니비주맙
- 일반명 : 라니비주맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 순도, 미생물한도, 삼투압, 폴리소르베이트 20)
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, 트레할로스이수화물, 폴리소르베이트 20, 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(순도, 함량, 삼투압, 폴리소르베이트 20)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존 시험	-20±5℃	Bottle/ 원료의약품 보관용기와 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	5±3℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	25±2℃/60±5% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 3개월 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3° C	바이알/ 완제의약품 보관용기와 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	25±2℃/60±5% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2℃/75±5% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 3개월 가혹시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 ‘밀봉용기, 차광하여 냉장 보관(2-8℃), 제조일로부터 36개월’은 타당함.

4. 비임상시험성적에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 (CTD 4.2.3)

4.1.1. 개요

- CKD-701과 루센티스는 4주간의 2주 1회 0.5 mg/eye 용량 수준에서 내약성이 양호하였음.약물과 관련된 이상은 관찰되지 않았으며, CKD-701, 루센티스, vehicle이 투여된 원숭이에서 안전성 및 전신 노출에 차이가 없었고, 두 약물의 안전성 프로파일은 유사함.

시험종류	study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량(mg/kg)	GLP 준수	결과
반복투여	2017-0201 (이탈리아)	사이노몰거스 원숭이 군당 n=5/0 (M/F)	ITV	4주 2주 1회 →4주 회복 (총 3회; 제1일, 제15일, 제29일)	CKD-701 루센티스® 500μg/eye	○	- 조직병리학: 시험군의 1/5에서 망막에서 중심의 염증성, 외상성 병변 관찰→technique related change - 혈액학: 시험군의 5/5, 대조군의 2/5에서 호중구 증가→normal fluctuation for the species(without a clear trend) **<TK>** -전신노출: CKD-701/루센티스 Ratio는 AUC: 0.73, Cmax 0.96. 두 군에서 모두 축적 없음 -유리체노출: CKD-701(range 40200 - 75000 ng/mL, n=3), 루센티스(range 54400 - 86500 ng/mL, n=3) **<ADA>** -시험군에서 2/4, 대조군에서 2/5

- **동물실험 종, 성별의 적절성**

- 특수한 투여경로(유리체내 투여)를 고려했을 때 기 수행된 루센티스의 경우도, FDA pharmacology review of Lucentis BLA application에 따르면, monkey가 가장 적합한 동물 모델임
- 안구 내 국소 투여 경로를 고려하고 다양한 비임상시험과 루센티스®의 임상 투여에서 밝혀진 바와 같이 성별에 관계없이 약물 관련 표적 기관 및/또는 전신 독성이 없다는 점도 고려하여 최소한의 사이노몰거스 원숭이 수를 선정하여 시험함

① 반복독성시험

※ 루센티스주의 원숭이, 26주 ITV 투여시 반복독성 시험 결과

- 평균 혈청 농도는 유리체내 농도보다 약 460~1000배 더 낮았음

4.1.2. 독성에 대한 심사자의 검토의견

- 동등생물의약품의 대조군과 safety profile 비교를 위한 시험인 점을 감안하여 4주간 비교시험으로, 약물의 투여경로 및 특성을 고려할 때, 동등성을 평가할 수 있는 적절한 설계였으며 유사한 TK 결과 및 안전성 프로파일 결과를 확인함

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 라니비주맙은 사람 VEGF-A에서 유래한 재조합 단클론 항체로서 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 혈관신생을 역행시키고 안구 내 신생혈관성의 형성을 억제함.

<in vitro시험>

- 제출자료

- VEGF165, VEGF121, VEGF110 결합 affinity ELISA
- VEGF165, VEGF121, VEGF110 결합 SPR
- VEGF 165/121 중화능 시험 : Cell-based assay (HUVEC을 이용)

<in vivo시험>

study #		시험약물	결과
기니피그에서 루센티스주와 CKD-701의 VEGF-A 유도 혈관 투과성 억제 효과의 비교			
KPC-P160042	miles assay VEGF 165, VEGF 121 and VEGF aa 207-318	-루센티스 또는 CKD-701 0, 0.2, 0.4, 0.8, 1.67, 3.33 및 8nM -양성 대조: 히스타민 -음성대조: BSA	- 혈관투과성 억제 효과(등쪽 피부에 유출된 염색약의 pixel 측정)는 루센티스주와 CKD-701 사이에 유의한 차이 없음

5.2. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.2.1. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- New Zealand White (NZW) rabbit 의 유리체 내에 500 ug/rabbit 단회 투여 후, 유리체, 안방수, 혈청에서의 라니비주맙 농도 측정
- sampling 시점: 투여 후 8시간, 1, 1.5, 2, 3, 5, 8, 15, 29일
- 1차 평가기준: AUCinf (유리체)
  2차 평가기준: Cmax, AUCinf (안방수체, 혈청)

- 결과
  - Lucentis® (S. Korea) 대비 CKD-701의 비율을 비교했을 때 안방수 및 혈청 내의 Cmax는 각각 1.07 및 1.02로 평가되었고, 유리체액, 안방수 및 혈청 내의 AUCinf는 각각 1.04, 1.00 및 1.04로 평가(동등성 확인)
  - Lucentis® (Europe) 대비 CKD-701의 비율을 비교했을 때 안방수 및 혈청 내의 Cmax는 각각 0.943 및 1.06이며, 유리체액, 안방수 및 혈청 AUCinf는 각각 1.08, 0.988 및 1.06으로 평가되어 두 약물의 약동학적 동등성을 확인함

5.3.2. 분포

- **단백 결합**: 해당사항 없음
- **조직 분포**: 해당사항 없음

5.3.3. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 해당사항 없음

5.3.4. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 해당사항 없음

5.3. 약리에 대한 심사자의 검토의견

- *in vitro* 효력 시험에서 생물학적 활성시험으로 VEGF-A165에 대해 VEGF 결합 검사, 역가 검사(VEGF 중화 검사, HUVEC 항증식 검사)를 제출하였으며 눈에 가장 주되게 발현되는 isoform으로써 A165(약 60%), A121(약 30%), A110과의 결합력 및 중화능 검사 결과 대조약과의 동등함을 입증함
- *in vivo* 효력시험 기니피그 혈관 투과성 증가 모델에서 VEGF 165, VEGF 121 and VEGF aa 207-318에 대한 유효성 비교에서 유의한 차이 없음
- 토끼에서 평가한 흡수시험에서도 2가지 루센티스(한국, 유럽)와 CKD-701의 유리체 및 안방수체, 혈청에서의 AUC 및 Cmax 측정 시 동등성 확인

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 실태조사 실시

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 3상 1건

- 1상 임상시험은 두 제품의 생물학적 동등성의 입증에 필요한 기본적인 요소이지만, 유리체내 주입된 라니비주맙의 혈청 농도가 매우 낮아 과학적으로 무의미하고 가변성이 높기 때문에 실시되지 않았음. 3상 임상시험의 하위군으로 탐색적 약동학적 평가 인정 가능함

단계(상)	시험번호	디자인	시험목적	대상환자	투여용량, 시험대상자수, 투여기간	결과
3		무작위배정, 활성대조, 이중맹검	환자군에서 CKD-701과 루센티스의 최고 혈중농도(serum maximum concentration, C_{max}) 및 AUC_{last} 및 유효성(BCVA 및 CRT등) 의 동등함, 안전성 및 면역원성 비교	신생혈관성 연령관련 황반변성환자	CKD-701 또는 루센티스® 0.5mg 에 1:1 비율로 무작위 배정되어 4 주마다 시험 눈에 ITV 로 투여, 첫 3 개월(loding phase) + 이후 9개월(PRN 투여)	**(약동학)** - 실험실적으로 50% 억제를 나타내는 농도 (IC 50 0.060 nM 2.91 μ g/L) 를 고려하였을 때 투여 후 1 일째 CKD 701 투여군 및 Lucentis 투여군 의 일부 대상자 에서 해당 값을 상회하는 농도가 관찰되었으나 투여 7 일 이후에는 모든 대상자에서 해당 값보다 낮게 관찰되어 체내에서 빠르게 소실되는 것이 관찰. 따라서 CKD 701 투여로 인한 전신적인 영향은 미미할 것으로 판단됨 **(유효성)** - 기저치 대비 3 개월 시점의 최대 교정시력 (BCVA)에서 15 글자 미만의 시력 손실을 보인 환자의 비율: 주분석군인 PP Set 에서 기저치 대비 3 개월 시점의 최대 교정시력 (BCVA)에서 15 글자 미만의 시력 손실을 보인 환 자의 비율을 투여군간 비교한 결과 CKD 701 투여군과 Lucentis ® 투여군의 차이에 대한 95% 신뢰구간 [-3.63, 2.32] 이 동등성 한계인 ±11.5% 내에 포함됨을 확인하였다 FA Set 분석에서도 95% 신뢰구간이 동등성 한계범위 내에 포함되어, 동일한 결과를 확인함 <기저치 대비 3개월 시점의 최대 교정시력(BCVA)에서 15글자 미만의 시력 손실을 보인 환자의 비율(PPS)> Variable / 투여군: CKD-701 (n=146), Lucentis® (n=145) / Group Difference: Difference, 95% CI, P-value[1] Subject who lost<15 letters in BCVA (%) — Month 3: 97.95% (143/146명), 98.62% (143/145명), -0.66, -3.63, 2.32, 0.6667 [1] 투여군 간 비교를 위한 Cochran Mantel Haenszel Test (Covariate: PCV 유무) - 2차 유효성 평가변수 5가지 항목 역시 동등성을 입증함 ① 기저치 대비 3, 6, 12개월 시점의 최대 교정시력(BCVA) 평균변화 ② 기저치 대비 6, 12개월 시점의 최대 교정시력(BCVA)에서 15글자 미만의 시력 손실을 보인 환자의 비율 ③ 기저치 대비 3, 6, 12개월 시점의 최대 교정시력(BCVA)에서 15글자 이상의 시력 호전을 보인 환자의 비율 ④ 기저치 대비 1, 3, 6, 12개월 시점의 중심망막두께(CRT) 변화

						⑤ 투약 후 3, 6, 12개월 시점에서 망막내액 또는 망막하액이 보이지 않는 환자의 비율 (상세 결과 본문 참조) **(안전성)** - 임상시험용의약품 투여상황 전체 임상시험 기간 동안 임상시험용의약품 투여횟수는 CKD-701 투여군과 Lucentis ® 투여군에서 각각 평균 8.36 회 (±3.13), 평균 8.26 회 (± 2.92), Loading phase 이후 PRN 투여기준을 따른 9 개월 동안에는 각각 평균 5.76 회 (±2.76), 평균 5.43 회 (±2.75)로, 모두 투여군간 통계적으로 유의한 차이가 없음 (p=0.6187, p=0.2980) - 이상반응 (TEAE) 이상반응(TEAE), 약물이상반응 (ADR), 중대한 이상반응 (SAE), 중대한 약물이상반응(SADR), 특별 관심대상의 이상반응 (AESI), 시험안 및 비시험안에서의 안구 이상반응(Ocualr AE), 비안구 이상반응 (Non Ocualr AE) 모두 이상반응 발현율에 대한 투여 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않음 (all p> 0.05). <이상반응(TEAE) 표약, n(%)[건] (Safety Analysis Set)> CKD-701 (n=156) / Lucentis (n=154) / Total (n=310) / p-value[1] 이상반응(TEAE): 80(51.28)[158] / 77(50.00)[153] / 157(50.65)[311] / 0.8214C 약물이상반응(ADR): 28(17.95)[42] / 20(12.99)[30] / 48(15.48)[72] / 0.2273C 중대한 이상반응(SAE): 16(10.26)[16] / 15(9.74)[17] / 31(10.00)[33] / 0.8796C 중대한 약물이상반응(SADR): 2(1.28)[2] / 3(1.95)[4] / 5(1.61)[6] / 0.6834F 특별 관심대상의 이상반응(AESI): 6(3.85)[6] / 8(5.19)[8] / 14(4.52)[14] / 0.5675C [시험안] 안구 이상반응(Ocular AE): 30(19.23)[47] / 27(17.53)[36] / 57(18.39)[83] / 0.6995C [비시험안] 안구 이상반응(Ocular AE): 14(8.97)[15] / 10(6.49)[17] / 24(7.74)[32] / 0.4138C 비안구 이상반응(Non-Ocular AE): 52(33.33)[96] / 54(35.06)[100] / 106(34.19)[196] / 0.7479C [1] 투여군간 비교를 위한 검정 결과 (Chi-square test (C) or Fisher's exact test (F)) **(면역원성)** - 면역원성 평가 결과 투여 후 12 개월 시점까지 CKD 701에 대한 항체(ADA)가 양성으로 확인된 대상자는 CKD 701 투여군 에서는 없었으며 , Lucentis ® 투여군에서는 2 명 (1.3%)로 확인됨. 전체 임상시험 기간 동안 각 시점별 항체 발생률 및 12 개월까지 누적 발생률 비교 시 , 모든 시점에서 투여군간 통계적으로 유의한 차이가 확인되지 않았으며 (all p> 0.05), 각 시 점별 중화항체 발생률 또한 모든 시점에서 투여 군간 유의한 차이가 확인되지 않음((all p>0.05)

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 임상3상 시험(약동학 및 면역원성 평가를 위한)의 생체 시료 분석 방법 및 분석 방법에 대한 밸리데이션이 수행자료 제출됨

6.4. 임상약리시험

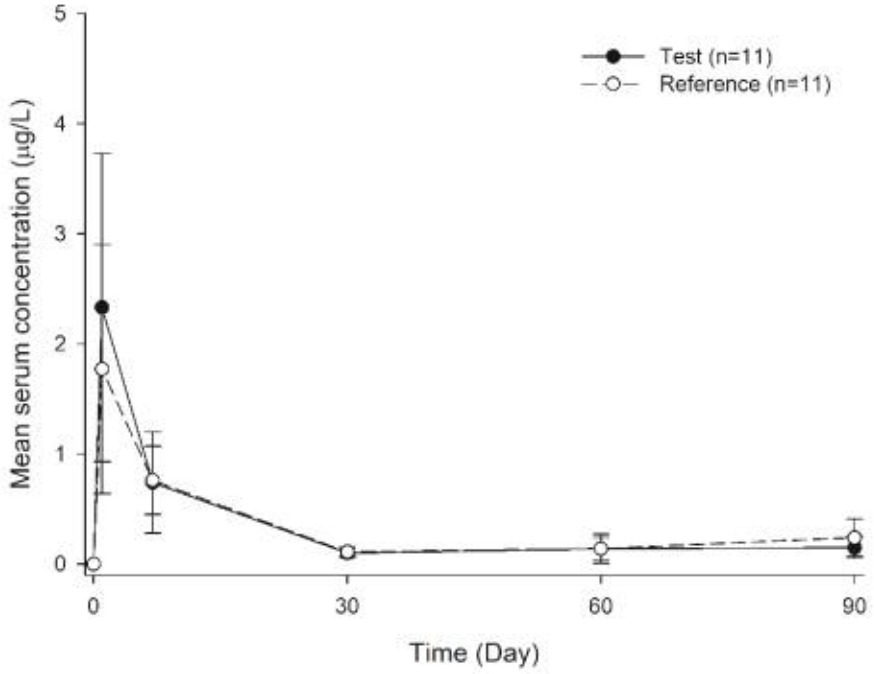
6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

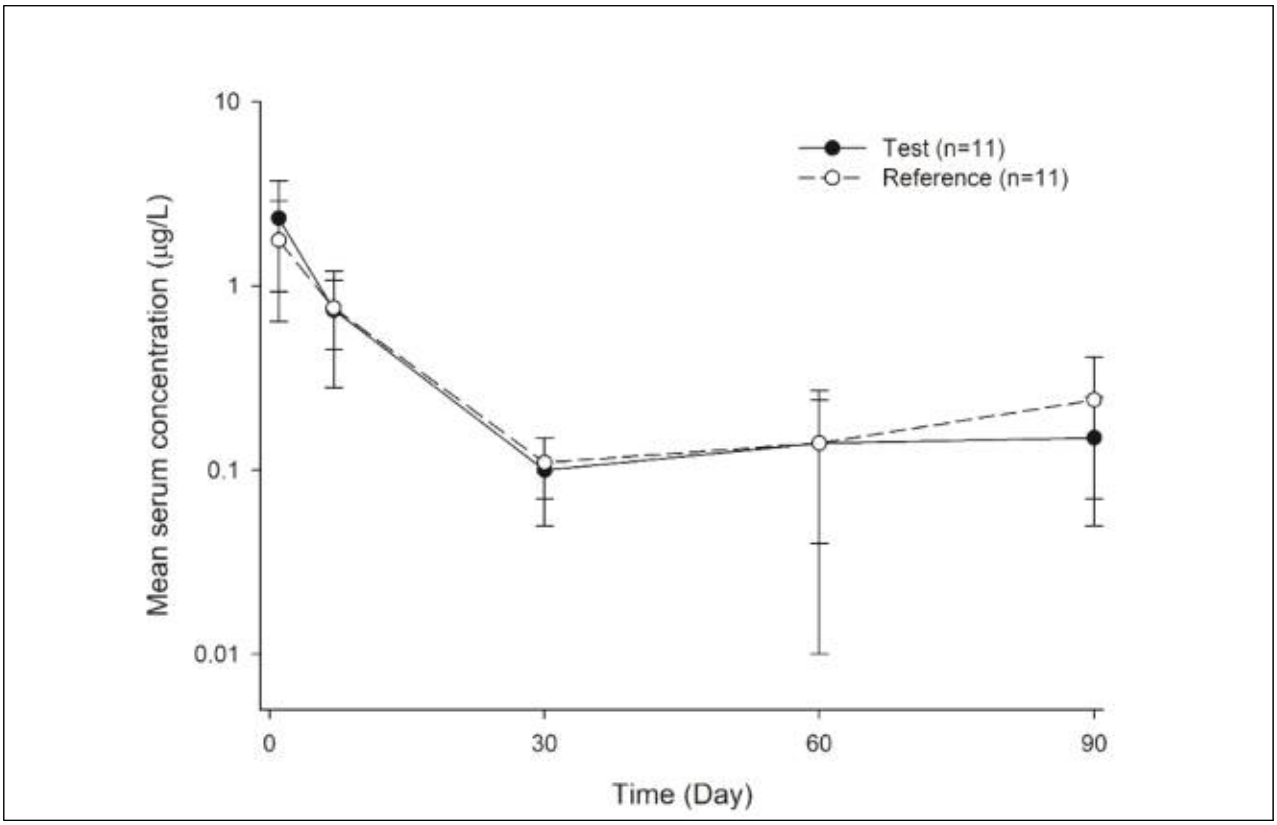
- 3상에서 일부환자(24명)에서 수행

약동학 결과

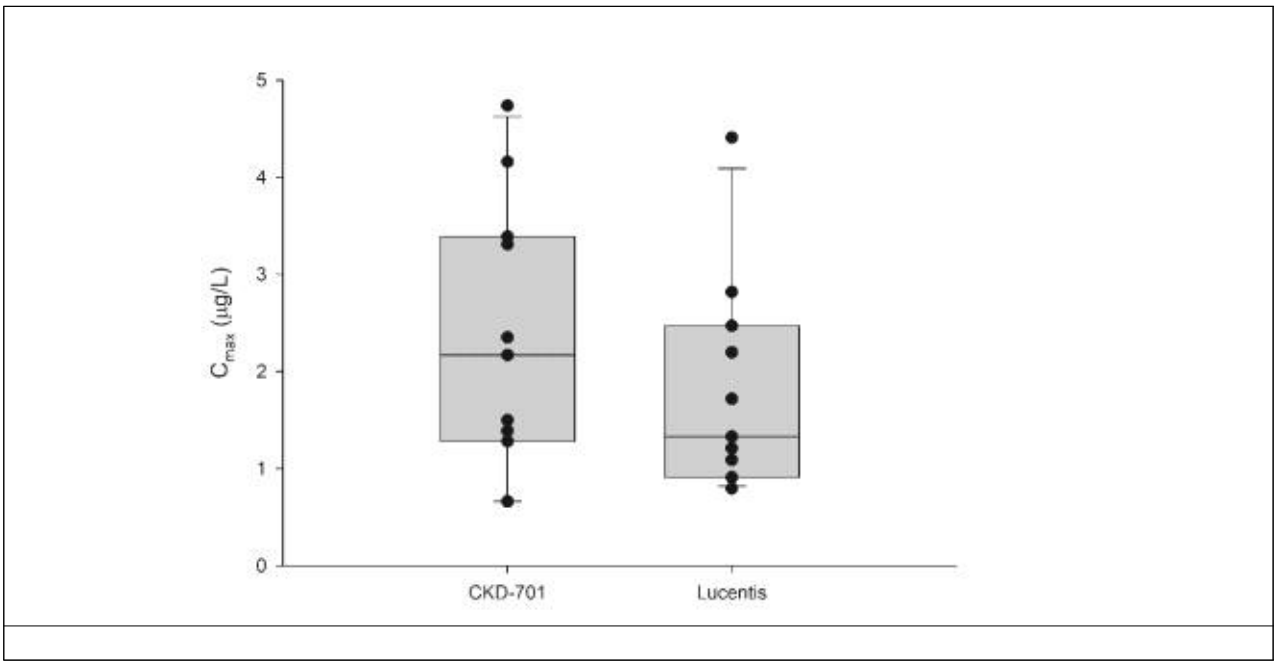
채혈에 동의한 총 24 명의 대상자 중 , 채혈 기간 도중 임상시험용의약품 약물 농도에 영향을 미치는 의약품 (베바시주맙 투여)을 병용투여 비시험안 투여 한 2 명 SN01008, SN01028 을 제외하고, 나머지 22 명의 대상자에 대하여 약동학 분석을 진행함. 시험약 (CKD 701 0.5 mg) 을 한 달에 한 번 유리체내 투여 시 평균 혈중 농도 시간 양상은 대조약 (Lucentis 0.5 을 한 달에 한 번 유리체내 투여 시와 유사하였음.

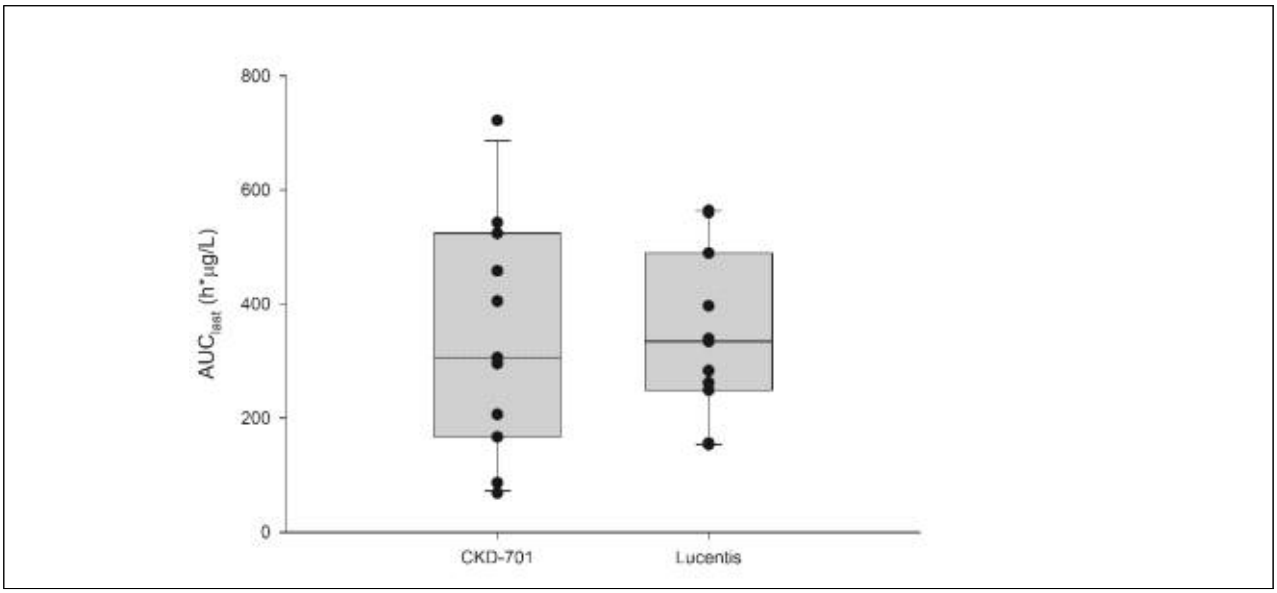
평균 Cl , C_{w1} , $C_{trough1}$, $C_{trough2}$, $C_{trough3}$ 의 경우 시험약은 0.00, 2.33, 0.74, 0. 10 , 0.14, 0.15 μg/L 로, 대조약은 0.00, 1.77, 0.76, 0.11, 0.14, 0.24 μg/L 로 관찰되었으며, 평균 C max 및 AUC last 의 경우 , 시험약은 2.33 μg/L 및 343.95 hr* μg/L, 대조약은 1.81 μg/L 및 344.42 hr* μg/L로 산출됨





<Mean Systemic Ranibizumab Concentration Time Profile (up: linear scale, down: log scale>





CKD-701 및 Lucentis ® 의 투여 후 최고 혈중 농도 (C_{max}) 및 투여 후 마지막 채혈시점까지의 혈중 농도 시간 곡선하 면적의 범위 (AUC_{last}) 는 유사하였으며 <위 그림>, 그 외 약동학 파라미터도 유사함.

Ranibizumab을 유리체내 투여하는 기 수행된 연구에서 Ranibizumab을 유리체내로 주사하는 경우 Ranibizumab의 전신 노출이 크지 않다는 것이 알려져 있다 . 본 임상시험에서 측정된 전신 노출 양상은 기존 알려진 정보와 같이 1차 소실되는 양상이었고, 최고 혈중 농도의 평균은 Avery et al. 이 수행한 연구에서 측정한 평균 최고 혈중농도 (5.31 ± 6.29 μg/L) 보다 낮았으며, Woo et 이 수행한 연구와 유사한 범위 내에서 관찰할 수 있었음. Ranibizumab이 실험실적으로 50% 억제를 나타내는 농도 (IC_{50} = 0.060 nM = 2.91 μ g/L)를 고려하였을 때 , 투여 후 1 일째 CKD-701 투여군 및 Lucentis 투여군의 일부 대상자에서 해당 값을 상회하는 농도가 관찰되었으나, 투여 7 일 이후에는 모든 대상자에서 해당 값 보다 낮게 관찰되어 체내에서 빠르게 소실되는 것이 관찰됨. 따라서 CKD-701 의 투여로 인한 전신적인 영향은 미미함

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 수행되지 않음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 수행되지 않음

6.4.4. 약력학시험(PD)

- 라니비주맙은 vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) isoforms (예: VEGF110, VEGF121 및 VEGF165)에 높은 친화도로 결합한다. 약력학적으로, 라니비주맙 (ranibizumab)은 혈관내피세포성장인자-A(이하 ‘VEGF-A’ 또는 ‘VEGF’)에 선택적으로 결합하여 혈관 신생 및 세포 증식에 대한 억제 효과를 보임. 즉, VEGF와 VEGF 티로신 인산화(tyrosine kinase) 수용체의 상호작용이 저해됨[Lucentis® SmPC; Pandey AN, 2013]. 라니비주맙은 1 nM 미만의 IC50 VEGF 수용체를 발현하는 세포인 HUVEC에서 용량 의존적으로 VEGF 유도 증식을 저해함. 과거의 생체 내*(in vivo)* 연구는 변형된 Miles 분석에서도 수행되었으며, 유리체 내 투여된 라니비주맙이 VEGF-유도된 혈관 투과성을 저해함을 보였음 [Lucentis® SmPC]. 약력학 시험을 해석할 수 있는 명백한 약력학 바이

오마커(이하, ‘PD biomarker’)가 없기 때문에, 약력학 데이터는 생체 내(in vivo) 데이터, 동물 및 사람을 대상으로 한 연구들에 의존한다 [Lucentis® EPAR, 2007]. 임상3상 시험에서, 중심망막 두께 [central retinal thickness, 이하 ‘CRT’]의 변화는 라니비주맙의 약력학(pharmacodynamic) 측면을 잘 반영한다고 할 수 있으며, 따라서 망막 두께 변화가 광간섭 단층촬영(optical coherence tomography, OCT)으로 측정되었다. 전반적으로, 1, 3, 6 및 12개월에서의 CRT의 베이스라인 대비 변화 등은 CKD-701군과 루센티스 치료군 간 유사했음. 두 투여군 모두 모든 시점에서 통계적으로 유의하게 중심망막두께(CRT)를 감소시켰으며(all $p<0.0001$), 이러한 중심망막두께(CRT) 평균 변화에 대한 투여군간 차이는 모든 시점에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 1건의 3상 임상시험에서 안전성과 유효성이 평가(동등성 입증)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

시 험 명	신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성 환자에서 CKD-701과 Lucentis®의 유효성, 안전성, 약동학적 특성 및 면역원성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 평행, 제3상 임상시험
임상단계	3상
시험목적	<u>1차 목적</u> -신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성 환자를 대상으로, CKD-701 또는 Lucentis® 을 유리체내 투여하여, CKD-701과 Lucentis®의 유효성이 동등함을 입증 <u>2차 목적</u> -CKD-701과 LUCENTIS®의 안전성을 비교 평가 -CKD-701과 LUCENTIS®의 약동학적 특성을 비교 평가 -CKD-701과 LUCENTIS®의 면역원성을 비교 평가
평가변수	<u>1차 유효성 평가변수</u> -기저치 대비 3개월 시점의 최대 교정시력(Best Corrected Visual Acuity, BCVA)에서 15글자 미만의 시력손실을 보인 환자의 비율 <u>2차 유효성 평가변수</u> 1) 기저치 대비 3, 6, 12개월 시점의 최대교정시력(Best Corrected Visual Acuity, BCVA) 평균변화 2) 기저치 대비 6, 12개월 시점의 최대교정시력(Best Corrected Visual Acuity, BCVA)에서 15글자 미만의 시력 손실을 보인 환자의 비율 3) 기저치 대비 3, 6, 12개월 시점의 최대교정시력(Best Corrected Visual Acuity, BCVA)에서 15글자 이상의 시력 호전을 보인 환자의 비율 4) 기저치 대비 1, 3, 6개, 12개월 시점의 중심망막두께(Central Retinal Thickness, CRT by OCT) 변화 5) 투약 후 3, 6, 12개월 시점에서 망막내액 또는 망막하액이 보이지 않는 환자의 비율

안전성 평가변수

-이상반응, 실험실 검사, 병용약물, 기타

약동학 평가변수(PK 평가에 참여하는 군 당 12 명의 대상자)

-C1, Cw1, Ctrough1, Ctrough2, Ctrough3를 통한 전신 노출 평가

-채혈일정: **Day 0**(visit 2, 약물 투여 전; 0h), Day 1(visit 2-1, C1), Day 7(visit 3, Cw1), **Day 30**(visit 4, Ctrough1), **Day 60**(visit 5, Ctrough2), Day 90(visit 6, Ctrough3)

면역원성 평가변수

-항체(ADA) ALC 중화항체(Neutralizing antibody)

*면역원성: visit 1, visit 4(Day 30), visit 5(Day 60), visit 6(Day 90), visit 9(Day 180), visit 15(Day 360)/조기종료방문(ET)

주요 선정 및 제외 기준

(주요 **선정기준)**

- 본 임상시험에서는 시험 안으로 선정된 한쪽 눈만 평가한다. 시험대상자의 한쪽 눈만 선정기준에 부합하는 경우에는 해당 눈이 시험 안이 되며, 양쪽 눈 모두 선정기준에 부합하는 경우에는 최근에 신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성(AMD)으로 진단받은 눈이 시험 안이 된다. 단, 연구자의 판단에 따라 다른 기준으로 시험 안을 선택할 수 있으며, 이 경우 해당 사유에 대한 기록을 남기도록 한다.

1. 만 50 세 이상
2. [시험안] 연령 관련 황반변성(AMD)에 의한 활동성(active)의 중심와하 맥락막 신생혈관 병변(subfoveal CNV lesion)이 있는 경우

Active	최근에 시력저하가 있는 경우
Subfoveal	맥락막 신생혈관의 경계 내 황반의 중심오목 부위(중심와: fovea)를 포함.
CNV lesion	맥락막 신생혈관(choroidal neovascularization), 출혈(hemorrhage), 출혈 외의 사유로 인한 형광 차단(blocked fluorescence not from hemorrhage), 망막 색소 상피 박리(detachment of the retinal pigment epithelium), 섬유화(fibrosis)를 포함

3. [시험안] 스크리닝 시점에서 전체 병변의 크기가 12 disc area(DA) 이하(혈액(blood), 반흔(scar), 신생혈관(neovascularization)을 포함)
4. [시험안] 스크리닝 시점에서 맥락막 신생혈관 (CNV)의 영역이 전체 병변 크기의 50% 이상
5) [시험안] 스크리닝 시점 및 무작위 배정 (Visit 2) 전 시행한 검사에서 최대 교정시력이 20/32 ~ 20/200(letter score: 78 ~ 34 , ETDRS 시력표 사용)
6) 본 임상시험에 자의로 참여를 결정하고 문서 동의를 시행한 환자

시험방법

8.1 임상시험용 의약품 정보

	시험약	대조약
일반명	Ranibizumab	Ranibizumab
코드명/제품명	CKD-701 주	루센티스 주
원료약품 및 그 분량	라니비주맙 3mg/0.3ml(10mg/ml)	라니비주맙 3mg/0.3ml(10mg/ml)
성상 및 제형	투명하거나 유백광이 있는 무색 또는 엷은 황색의 액이 무색 투명한 유리 바이알에 들어있는 주사제	투명하거나 유백광이 있는 무색 또는 엷은 황색의 액이 무색 투명한 유리 바이알에 들어있는 주사제
저장방법	밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8 ℃)	밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8 ℃)
제조사	㈜종근당	한국노바티스㈜

***투여용량 및 투여방법**

8.4 투여경로 및 투여방법

치료기(Treatment period)			
Loading phase (Monthly 투여, 3개월)		Loading phase 이후 (PRN 투여, 9개월)	
CKD-701 투여군	Lucentis® 투여군	CKD-701 투여군	Lucentis® 투여군
○	□	○	□
○ CKD-701 0.5mg(0.05mL), 유리체내 투여, □ Lucentis® 0.5mg(0.05mL), 유리체내 투여			

선정/제외기준에 적합한 것으로 확인된 시험대상자는 시험군과 대조군에 각각 1:1의 비율로 무작위 배정된다. 첫 3개월 동안은 무작위배정을 통해 배정된 군에 따라 임상시험용의약품을 한 달에 한 번 0.5mg(0.05mL)을 유리체내 투여한다. 이후 9개월 동안은 매월 설정된 PRN 투여 기준에 따라 투여여부를 결정하며, 이외 기타 연구자의 판단 하에 투여가 가능하나 반드시 타당한 사유를 남겨야 한다. 이전 투여 후 14일 이내 투여되어서는 안되며, 누락된 투여는 대체 될 수 없다. 1개의 바이알은 반드시 1회의 유리체내 투여에만 사용해야 하며, 이 약을 유리체내 주사 시에는 자격을 갖춘 유리체내 주사시술 경험이 있는 안과의(투약 전담 시험자)에 의해 투여되어야 한다. 임상시험용의약품을 투여하는 담당자는 지정되어야 하며, 약물의 조제 및 투여 전체 과정에서 철저히 멸균 절차를 준수한다. 임상시험용의약품을 사용한 후 시험약은 자체 폐기한다.

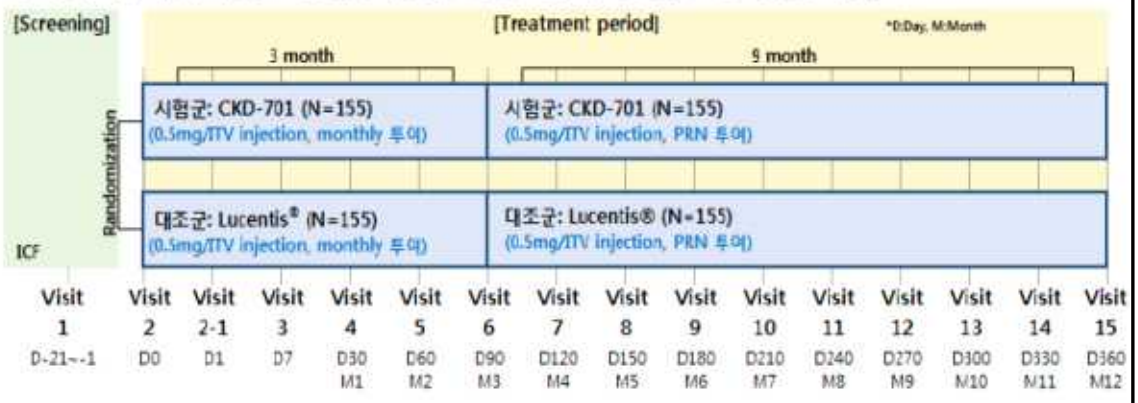
[PRN 투여기준]

1) 기저치(Visit2, Baseline) 및 임상시험 기간 내 가장 높은 시력과 비교하여 5시표 이상의 시력(ETDRS) 저하
2) 망막하액(subretinal fluid) 또는 망막내액(intraretinal fluid)이 있는 경우(새로운 또는 남아있는 경우를 포함)
3) 망막하 또는 망막내 출혈(새로운 또는 남아있는 경우를 포함)
4) 새롭게 발생한 신생혈관의 생성
5) OCT로 측정한 중심망막두께가 가장 낮은 이전 값과 비교하여 50μm 이상 증가한 경우

***투여기간**

-12개월

다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조, 평행, 3상 임상시험



※용법/용량선택 근거

- 본 연구는 동등생물의약품 연구로 기 허가된 루센티스 주의 허가용법과 동일하게 설정하였다.

	[검토의견] 허가된 용량은 “첫 3개월(loading phase) 동안 한 달에 한 번씩 투여 후 유지기를 가지며, 이 후 유지기에서는 매 달 시력도달 및/또는 해부학적 지표에 의해 평가된 질병 활성에 근거하여 개별화함”이다. 본 임상은 루센티스의 허가사항(PRN)요법에 유사하게 디자인 되었었음. 다만 1차 평가변수는 3개월 유도기에서 측정하므로 PRN에 의한 변수는 배제됨
통계학적 분석	유효성 평가변수 및 분석방법 - 기저치 대비 3개월시점의 최대교정시력(Best Corrected Visual Acuity, BCVA)에서 15글자 미만의 시력손실을 보인 환자의 비율: 1차 유효성평가변수인 기저치 대비 3 개월 시점의 BCVA 에서 15 글자 미만의 시력손실을 보인 환자 비율은 투여군 간 시험대상자 수와 비율을 제시하고 기저치 PCV 유무를 공변량으로 보정한 Cochran Mantel Haenszel test 를 실시하여 투여군 차이의 95% 신뢰구간이 동등성 한계인 -11.5% 와 11.5% 안에 포함될 경우 동등성을 입증한 것으로 판단. (PPS군 주 분석군 / <분석군 정의> **FAS군** 무작위배정된 모든 시험대상자를 분석에 포함하는 배정된 대로의 분석 원칙 (Intention to treat Princip le; ITT) 을 가장 근접하고 완전하게 적용할 수 있는 분석 대상 집단을 뜻한다 . 따라서, 임상시험에 무작위배정되고 임상시험용의약품을 1 회 이상 투여한 후 , 최소 1 회 이상 유효성 평가를 실시한 시험대상자를 대상으로 정의한다. **PPS군** FAS 중에서 첫 3개월(Loading Phase) 동안 중대한 임상시험계획서 위반(major protocol deviation) 없이 투여를 모두 진행하여 유효성 평가를 완료한 시험대상자로 정의하며 아래에 해당하는 시험대상자는 PPS에서 제외한다. PPS는 본 임상시험의 가설검정을 위한 주 분석 대상군으로 설정한다. 1) 선정/제외기준과 관련된 중대한 임상시험계획서 위반 2) 병용 금지 약물과 관련된 중대한 임상시험계획서 위반 3) 검사누락: 선정제외기준 검사, 1차 유효성 평가 4) 임상시험용 의약품 투여 오류 - 첫 3개월 (Loading Phase) 간 임상시험용 의약품을 투여해야 하나 생략한 경우 - 배정군과 상이한 임상시험용약품 투여 5) Central Reading Center 판독 결과, 임상시험 참여에 부적합하다고 판단한 경우 6) 기타 안전성 및 유효성에 심각한 영향을 미칠 수 있는 임상시험계획서 위반 등 검토의견: 설정한 1차 평가변수인 “기저치 대비 BCVA에서 15글자 미만의 시력손실을 보인 환자의 비율”은 SB11에서 설정한 “기저치 대비 BCVA 평균변화”에 비해 덜 민감한 평가변수로 판단되나, 오리지널의약품의 pivotal 3상 시험에서 설정했던 1차 평가변수로 가장 잘 알려진 결과이다. 따라서 1차 평가변수로 설정 인정이 타당했음
시험군	♦ 목표 대상자 수: 310명(군당 155명) ♦ 스크리닝 대상자 수: 376명

	♦ 등재 대상자 수: 312명(CKD-701 투여군: 156명, Lucentis® 투여군: 156명) ♦ 완료(12M)* 대상자 수: 277명(CKD-701 투여군: 135명, Lucentis® 투여군: 142명) *계획된 전체 임상시험 기간(12개월)을 완료한 시험대상자 ♦ 분석에 포함된 대상자 수 1) Safety Set: 310명(CKD-701 투여군: 156명, Lucentis® 투여군: 154명) 2) FA Set: 309명(CKD-701 투여군: 156명, Lucentis® 투여군: 153명) 3) PP Set*: 291명(CKD-701 투여군: 146명, Lucentis® 투여군: 145명) * FA Set 중에서 첫 3개월(Loading Phase) 동안 중대한 임상시험계획서 위반 없이 투여를 모두 진행하여 유효성 평가를 완료한 시험대상자로 정의함. 단, PP Set의 6개월, 12개월 시점에서의 유효성 평가는 각 평가시점에서 중대한 임상시험계획서 위반이 없고 유효성 평가 결과가 확보된 시험대상자를 대상으로 분석함 ♦인구학적 정보 **<Table 11> 인구학적 정보 (Full Analysis Set)**

	CKD-701 (n=156)	Lucentis (n=153)	Total (n=309)
연령 (세)			
n	156	153	309
Mean(SD)	72.52(8.15)	71.75(8.77)	72.14(8.45)
Median	72.00	72.00	72.00
Min, Max	51.00, 90.00	50.00, 94.00	50.00, 94.00
P-value[1]			0.4258[T]
연령대, n(%)			
만 50세 미만	-	-	-
만 50-59세	9(5.77)	14(9.15)	23(7.44)
만 60-69세	45(28.85)	43(28.10)	88(28.48)
만 70-79세	70(44.87)	65(42.48)	135(43.69)
만 80-89세	30(19.23)	29(18.95)	59(19.09)
만 90세 이상	2(1.28)	2(1.31)	4(1.29)
P-value[2]			0.8604[C]
고령자, n(%)			
만 65세 미만	26(16.67)	32(20.92)	58(18.77)
만 65세 이상	130(83.33)	121(79.08)	251(81.23)
P-value[2]			0.3390[C]
성별, n(%)			
남성	97(62.18)	87(56.86)	184(59.55)
여성	59(37.82)	66(43.14)	125(40.45)
P-value[2]			0.3411[C]

	- 투여군간 연령, 연령대 및 고령자, 성별에 대한 인구학적 특성을 비교한 결과, 투여군간 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목없었고, 신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성에 대한 임상시험용의약품 투여 전 특성 비교결과 투여군간 유의한 차이보이는 항목 없으며, 과거 병력 중 SOC 별 분류에 대한 투여군간 차이 없음
결과 (도표화 자료 등)	**(유효성 분석)** **○ 일차 유효성 분석 결과** **기저치 대비 3개월 시점의 최대교정시력(BCVA)에서 15글자 미만의 시력 손실을 보인 환자의 비율** 주 분석군인 PP Set에서, 기저치 대비 3개월 시점의 최대 교정시력(BCVA)에서 15글자 미만의 시력 손실을 보인 환자의 비율을 투여군간 비교한 결과, CKD-701 투여군과 Lucentis® 투여군의 차이에 대한 95% 신뢰구간[-3.63, 2.32]이 동등성 한계인 ±11.5% 내에 포함됨을 확인하였다. FA Set 분석에서도 95% 신뢰구간이 동등성 한계범위 내에 포함되어, 동일한 결과를 확인하였다.

<기저치 대비 3개월 시점의 최대 교정시력(BCVA)에서 15글자 미만의 시력 손실을 보인 환자의 비율(PPS)>

Variable		투여군		Group Difference		
		CKD-701 (n=146)	Lucentis® (n=145)	Difference	95% CI	P-value[1]
Subject who lost<15 letters in BCVA (%)	Month 3	97.95% (143/146명)	98.62% (143/145명)	-0.66	-3.63, 2.32	0.6667

[1] 투여군 간 비교를 위한 Cochran Mantel Haenszel Test (Covariate: PCV 유무)

○ 2차 유효성 평가변수

① 기저치 대비 3, 6, 12개월 시점의 최대 교정시력(BCVA) 평균 변화

CKD-701 투여군과 Lucentis® 투여군 모두 기저치 대비 3, 6, 12개월 시점에 최대 교정시력(BCVA)을 통계적으로 유의하게 증가시켰으며(all p<0.0001), 투여군간 비교 시, 모든 시점에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음(all p>0.05).

<기저치 대비 3, 6, 12개월 시점의 최대 교정시력(BCVA) 평균 변화(PPS)>

Variable		CKD-701 (n=146)			Lucentis® (n=145)			Group difference	P-value[2]
		n	LS-Mean	P-Value[1]	n	LS-Mean	P-Value[1]		
BCVA (letters)	CFB at 3 Months	146	7.14	<0.0001^{T}	145	6.28	<0.0001^{W}	0.87	0.4301
	CFB at 6 Months	144	6.93	<0.0001^{W}	143	7.36	<0.0001^{W}	-0.43	0.7427
	CFB at 12 Months	134	6.84	<0.0001^{W}	138	7.22	<0.0001^{W}	-0.38	0.7962

CFB=Change from baseline

[1] 기저치 대비 변화량에 대한 Paired T-test (T) or Wilcoxon Signed Rank Test (W) 결과

[2] 투여군 간 LS-Mean 비교를 위한 ANCOVA 결과 (Covariate: PCV 유무)

② 기저치 대비 6, 12개월 시점의 최대 교정시력(BCVA)에서 15글자 미만의 시력 손실을 보인 환자의 비율

CKD-701 투여군과 Lucentis® 투여군의 기저치 대비 6, 12개월 시점의 최대 교정시력(BCVA)에서 15글자 미만의 시력 손실을 보인 환자의 비율을 비교한 결과, 모든 시점에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음(all p>0.05).

<기저치 대비 6, 12개월 시점의 최대 교정시력(BCVA)에서 15글자 미만의 시력 손실을 보인 환자의 비율(PPS)>

Variable		투여군		Group Difference	
		CKD-701 (n=146)	Lucentis® (n=145)	Difference	P-value[1]
Subject who lost<15 letters in BCVA (%)	Month 6	97.92% (141/144명)	97.90% (140/143명)	0.02	0.9892
	Month 12	95.52% (128/134명)	95.65% (132/138명)	-0.07	0.9771

[1] 투여군 간 비교를 위한 Cochran Mantel Haenszel Test (Covariate: PCV 유무)

③ 기저치 대비 3, 6, 12개월 시점의 최대 교정시력(BCVA)에서 15글자 이상의 시력 호전을 보인 환자의 비율

CKD-701 투여군과 Lucentis® 투여군의 기저치 대비 3, 6, 12개월 시점의 최대 교정시력(BCVA)에서 15글자 이상의 시력 호전을 보인 환자의 비율을 비교한 결과에서도 모든 시점에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음(all p>0.05).

<기저치 대비 3, 6, 12개월 시점의 최대 교정시력(BCVA)에서 15글자 이상의 시력 호전을 보인 환자의 비율(PPS)>

Variable		투여군		Group Difference	
		CKD-701 (n=146)	Lucentis® (n=145)	Difference	P-value[1]
Subject who gain≥15 letters in BCVA (%)	Month 3	16.44% (24/146명)	17.24% (25/145명)	-0.89	0.8394
	Month 6	21.53% (31/144명)	19.58% (28/143명)	1.92	0.6889
	Month 12	24.63% (33/134명)	21.01% (29/138명)	3.53	0.4890

[1] 투여군 간 비교를 위한 Cochran Mantel Haenszel Test (Covariate: PCV 유무)

④ 기저치 대비 1, 3, 6, 12개월 시점의 중심망막두께(CRT) 변화

CKD-701 투여군과 Lucentis® 투여군 모두 기저치 대비 1, 3, 6, 12개월 시점에 중심망막두께(CRT)를 통계적으로 유의하게 감소시켰으며(all p<0.0001), 투여군간 비교 시, 모든 시점에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음(all p>0.05).

<기저치 대비 1, 3, 6, 12개월 시점의 중심망막두께(CRT) 변화(PPS)>

Variable		CKD-701 (n=146)			Lucentis® (n=145)			Group difference	P-value[2]
		n	LS-Mean	P-Value[1]	n	LS-Mean	P-Value[1]		
CRT (㎛)	CFB at 1 Months	146	-97.36	<0.0001[W]	144	-98.87	<0.0001[W]	1.51	0.9088
	CFB at 3 Months	146	-119.33	<0.0001[W]	145	-124.52	<0.0001[W]	5.19	0.7405
	CFB at 6 Months	144	-118.16	<0.0001[W]	143	-128.81	<0.0001[W]	10.65	0.5130
	CFB at 12 Months	134	-123.50	<0.0001[W]	138	-130.84	<0.0001[W]	7.34	0.6741

CFB=Change from baseline
[1] 기저치 대비 변화량에 대한 Paired T-test (T) or Wilcoxon Signed Rank Test (W) 결과
[2] 투여군 간 LS-Mean 비교를 위한 ANCOVA 결과 (Covariate: PCV 유무)

⑤ 투약 후 3, 6, 12개월 시점에서 망막내액 또는 망막하액이 보이지 않는 환자의 비율

투약 후 3, 6, 12개월 시점에서 망막내액 또는 망막하액이 보이지 않는 환자의 비율을 투여군간 비교한 결과에서도, 모든 시점에서 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않음(all p>0.05).

<기저치 대비 3, 6, 12개월 시점에서 망막내액 또는 망막하액이 보이지 않는 환자의 비율(PPS)>

Variable		투여군		Group Difference	
		CKD-701 (n=146)	Lucentis (n=145)	Difference	P-value[1]
Subject without subretinal or intraretinal fluid (%)	Month 3	54.11% (79/146명)	64.14% (93/145명)	10.11	0.0795
	Month 6	48.61% (70/144명)	48.25% (69/143명)	-0.24	0.9673
	Month 12	50.00% (67/134명)	52.17% (72/138명)	2.24	0.7130

[1] 투여군 간 비교를 위한 Cochran Mantel Haenszel Test (Covariate: PCV 유무)

(약동학적 평가결과): 요약

(6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK) 결과참조)

Ranibizumab은 안구내 투여 후 전신으로 순환되는 비율이 낮은 것으로 알려져 있어(FDA Label), 약동학적 평가는 두 약물의 동등성 평가가 아닌 임상시험용의약품 의 전신 노출 정도를 탐색하고, 안전성에 미치는 영향을 평가하고자 함에 그 목적을 두었으며, 이에 24명에게 약동학 채혈하는 것으로 계획되었음

채혈 기간 도중 임상시험용의약품 약물 농도에 영향을 미치는 의약품(Bevacizumab) 을 병용투여(비시험안 투여)한 2명을 제외한 22명의 대상자에 대하여 약동학 분석이 진행됨. 투여 전(Day 0), 투여 후 1일(Day 1), 투여 후 7일(Day 7), 2번째 투여 전(Day 30), 3번째 투여 전(Day 60), 4번째 투여 전(Day 90)에 채혈을 시행하여 약동학 분석을 실시한 결과, CKD-701

및 Lucentis®의 투여 후 최고 혈중 농도(Cmax) 및 투여 후 마지막 채혈시점까지의 혈중 농도-시간 곡선하 면적의 범위(AUClast)는 유사하였으며, 그 외 약동학 파라미터도 유사했음. Ranibizumab이 실험실적으로 50% 억제를 나타내는 농도(IC50 = 0.060 nM = 2.91 μg/L) 를 고려하였을 때, 투여 후 1일째 CKD-701 투여군 및 Lucentis 투여군의 일부 대상자에서 해당 값을 상회하는 농도가 관찰되었으나, 투여 7일 이후에는 모든 대상자에서 해당 값보다 낮게 관찰되어 체내에서 빠르게 소실되는 것이 관찰되었음. 따라서 CKD-701 투여로 인한 전신적인 영향은 미미할 것으로 판단됨

(안전성 분석)

♦ 임상시험용의약품 투여상황

전체 임상시험 기간 동안 임상시험용의약품 투여횟수는 CKD-701 투여군과 Lucentis® 투여군에서 각각 평균 8.36회(±3.13), 평균 8.26회(±2.92), Loading phase 이후 PRN 투여기준을 따른 9개월 동안에는 각각 평균 5.76회(±2.76), 평균 5.43회(±2.75)로, 모두 투여군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음(p=0.6187, p=0.2980).

♦ 이상반응(TEAE)

이상반응(TEAE), 약물이상반응(ADR), 중대한 이상반응(SAE), 중대한 약물이상반응 (SADR), 특별 관심대상의 이상반응(AESI), 시험안 및 비시험안에서의 안구 이상반응 (Ocualr AE), 비안구 이상반응(Non-Ocualr AE) 모두 이상반응 발현율에 대한 투여 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(all p>0.05).

<이상반응(TEAE) 요약, n(%)[건] (Safety Analysis Set)>

	CKD-701 (n=156)	Lucentis (n=154)	Total (n=310)	p-value[1]
이상반응(TEAE)	80(51.28)[158]	77(50.00)[153]	157(50.65)[311]	0.8214C
약물이상반응(ADR)	28(17.95)[42]	20(12.99)[30]	48(15.48)[72]	0.2273C
중대한 이상반응(SAE)	16(10.26)[16]	15(9.74)[17]	31(10.00)[33]	0.8796C
중대한 약물이상반응(SADR)	2(1.28)[2]	3(1.95)[4]	5(1.61)[6]	0.6834F
특별 관심대상의 이상반응(AESI)	6(3.85)[6]	8(5.19)[8]	14(4.52)[14]	0.5675C
[시험안] 안구 이상반응(Ocular AE)	30(19.23)[47]	27(17.53)[36]	57(18.39)[83]	0.6995C
[비시험안] 안구 이상반응(Ocular AE)	14(8.97)[15]	10(6.49)[17]	24(7.74)[32]	0.4138C
비안구 이상반응(Non-Ocular AE)	52(33.33)[96]	54(35.06)[100]	106(34.19)[196]	0.7479C

[1] 투여군간 비교를 위한 검정 결과 (Chi-square test (C) or Fisher's exact test (F))

- 가장 빈번하게 발현한 이상반응은 'Dry eye'로 15명(4.84%, 16건)에서 보고되었고, 다음으로 'Neovascular age-related macular degeneration'이 12명(3.87%, 13건), 'Nasopharyngitis'가 8명(2.58%, 10건), 'Vitreous floaters'가 6명(1.94%, 6건) 등의 순으로 보고되었다. 각각의 상세 이상반응 발현율에 대한 투여군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이는 없었음(all p>0.05).

- 시험안에서 가장 빈번하게 발현한 안구 이상반응(Ocular AE)은 'Dry eye'로 14명(4.52%, 15건)에서 보고되었고, 다음으로 'Vitreous floaters'가 6명(1.94%, 6건), 'Conjunctival haemorrhage'가 5명(1.61%, 7건) 등의 순으로 보고됨.

<Table 44> [시험안] 안구 이상반응(Ocular AE), n(%)[건] (Safety Analysis Set)

System organ class Preferred term	CKD-701 (n=156)	Lucentis (n=154)	Total (n=310)	p-value[1]
Subjects with at least one Ocular TEAE	30(19.23)[47]	27(17.53)[36]	57(18.39)[83]	0.6995C
Injury, poisoning and procedural complications	-	1(0.65)[1]	1(0.32)[1]	0.4968F
Foreign body in eye	-	1(0.65)[1]	1(0.32)[1]	0.4968F

[1] 투여군간 비교를 위한 검정 결과 (Chi-square test (C) or Fisher's exact test (F))

- 비안구 이상반응(Non Ocular AE)은 'Nasopharyngitis'가 8명(2.58%, 10건)에서 보고되어 가장 많았고, 다음으로 'Urticaria' 및 'Alanine aminotransferase increased'가 각각

Eye disorders	29(18.59)[38]	23(14.94)[29]	52(16.77)[67]	0.3892[c]
Dry eye	9(5.77)[10]	5(3.25)[5]	14(4.52)[15]	0.2849[c]
Vitreous floaters	5(3.21)[5]	1(0.65)[1]	6(1.94)[6]	0.2142[c]
Conjunctival haemorrhage	1(0.64)[1]	4(2.60)[6]	5(1.61)[7]	0.2127[a]
Retinal haemorrhage	3(1.92)[3]	2(1.30)[2]	5(1.61)[5]	1.0000[c]
Conjunctivitis allergic	2(1.28)[2]	2(1.30)[2]	4(1.29)[4]	1.0000[c]
Foreign body sensation in eyes	2(1.28)[2]	2(1.30)[2]	4(1.29)[4]	1.0000[c]
Visual acuity reduced	2(1.28)[2]	2(1.30)[2]	4(1.29)[4]	1.0000[c]
Visual impairment	-	3(1.95)[5]	3(0.97)[5]	0.1214[c]
Eye pruritus	3(1.92)[3]	-	3(0.97)[3]	0.2476[c]
Conjunctival hyperaemia	2(1.28)[2]	-	2(0.65)[2]	0.4984[c]
Ocular hyperaemia	1(0.64)[1]	1(0.65)[1]	2(0.65)[2]	1.0000[c]
Ocular hypertension	1(0.64)[1]	1(0.65)[1]	2(0.65)[2]	1.0000[c]
Cataract	1(0.64)[1]	-	1(0.32)[1]	1.0000[c]
Entropion	1(0.64)[1]	-	1(0.32)[1]	1.0000[c]
Eye irritation	-	1(0.65)[1]	1(0.32)[1]	0.4968[c]
Macular fibrosis	-	1(0.65)[1]	1(0.32)[1]	0.4968[c]
Neovascular age-related macular degeneration	1(0.64)[1]	-	1(0.32)[1]	1.0000[c]
Retinal pigment epithelial tear	1(0.64)[1]	-	1(0.32)[1]	1.0000[c]
Retinal tear	1(0.64)[1]	-	1(0.32)[1]	1.0000[c]
Vision blurred	1(0.64)[1]	-	1(0.32)[1]	1.0000[c]
Infections and infestations	2(1.28)[2]	3(1.95)[3]	5(1.61)[5]	0.6834[c]
Conjunctivitis	2(1.28)[2]	-	2(0.65)[2]	0.4984[c]
Conjunctivitis viral	-	1(0.65)[1]	1(0.32)[1]	0.4968[c]
Endophthalmitis	-	1(0.65)[1]	1(0.32)[1]	0.4968[c]
Hordeolum	-	1(0.65)[1]	1(0.32)[1]	0.4968[c]
Investigations	1(0.64)[4]	3(1.95)[3]	4(1.29)[7]	0.3693[a]
Intraocular pressure increased	1(0.64)[4]	3(1.95)[3]	4(1.29)[7]	0.3693[a]
General disorders and administration site conditions	2(1.28)[3]	-	2(0.65)[3]	0.4984[a]
Injection site pain	2(1.28)[3]	-	2(0.65)[3]	0.4984[a]

5명(1.61%, 6건), ‘Gastritis’ 및 ‘Hypertension’이 각각 5명(1.61%, 5건) 등의 순으로 보고됨.

- 약물이상반응(ADR)도 ‘Dry eye’가 6명(1.94%, 7건)으로 가장 빈번하게 발현하였고, 다음으로 ‘Foreign body sensation in eyes’, ‘Retinal haemorrhage’, ‘Vitreous floaters’가 각각 4명(1.29%, 4건), ‘Intraocular pressure increased’가 3명(0.97%, 5건), ‘Eye pruritus’, ‘Neovascular age-related macular degeneration’이 각각 3명(0.97%, 3건) 등의 순으로 보고됨. 각각의 상세 이상반응 발현율에 대한 투여군간 비교에서 통계적으로 유의한 차이는 없었음(all p>0.05).

- 중대한 이상반응(SAE)은 ‘Coronavirus infection’, ‘Pneumonia’, ‘Bile duct stone’, ‘Contusion’, ‘Cerebral infarction’이 각각 2명(0.65%, 2건), ‘Endophthalmitis’, ‘Arthritis’, ‘Lumbar spinal stenosis’ 등이 각각 1명(0.32%, 1건)에서 보고되었다. 각각의 상세 이상반응 별 투여군간 비교 시, 통계적으로 유의한 차이를 나타내는 항목은 없었음(all p>0.05).

- 중대한 약물이상반응(SADR)은 CKD-701 투여군과 Lucentis® 투여군에서 각각 2명(1.28%)에서 2건, 3명(1.95%)에서 4건 보고되었고, 발현율에 대한 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p=0.6834). CKD-701 투여군에서 발현한 중대한 약물이상반응은 ‘Cardiac failure acute’, ‘Myocardial infarction’, Lucentis® 투여군에서 발현한 중대한 약물이상반응은 ‘Acute myocardial infarction’, ‘Glaucoma’, ‘Endophthalmitis’, ‘Carotid artery stenosis’로, 상세 이상반응 별 투여군간 비교 시 마찬가지로 통계적으로 유의한 차이를 나타내는 항목은 없었음(all p>0.05). ‘Cardiac failure acute’, ‘Carotid artery stenosis’ 외에는 모두 Lucentis® 임상시험에서 이미 보고되어 알려진 이상반응이었으며, ‘Glaucoma’, ‘Cardiac failure acute’ 외에는 모두 최종 회복/해결되었음

- 특별 관심대상의 이상반응(AESI)은 ‘Retinal haemorrhage’가 4명(1.29%, 4건)으로 가장 빈번하였고, 다음으로 ‘Ocular hypertension’이 2명(0.65%, 2건), ‘Acute myocardial infarction’, ‘Myocardial infarction’, ‘Conjunctivitis viral’, ‘Endophthalmitis’, ‘Carotid artery stenosis’, ‘Cerebral infarction’, ‘Gastric ulcer haemorrhage’, ‘Intraocular pressure increased’가 각각 1명(0.32%, 1건)에서 보고되었다. 특별 관심대상의 이상반응(AESI) 또한 각각의 상세 이상반응 별 투여군간 비교 시,

통계적으로 유의한 차이를 나타내는 항목은 없었음

♦ 전체 임상시험 기간 동안 임상시험용의약품 투여전 대비 투여후의 실험실 검사, 활력징후, 신체검사 결과에서 혈압을 제외한 모든 항목에서 투여군간 유의한 차이 는 관찰되지 않았다. 수축기/이완기 혈압의 경우, CKD-701 투여군에서 3, 6, 12개월 투여 후 기저치 대비 통계적으로 유의한 감소가 확인되었으나 정상범위 수준에서의 변동이었으며, Lucentis® 투여군에서는 모든 시점에서 기저치 대비 유의한 변화가 확인되지 않았다. 수축기 혈압은 투여 후 3개월 시점의 변화량에서, 이완기 혈압은 투여 후 3, 6개월 시점의 변화량에서 투여군간 유의한 차이를 보였으나 수축기/이완기 혈압 모두 12개월 시점에서 유의한 차이는 없었으며, 'Hypertension' 등 혈압과 관련한 이상반응 및 약물이상반응 발현율에서 투여군간 유의한 차이는 확인되지 않았음

· 안구관련 이상반응의 중증도는 다음과 같으며, 대부분 경증 및 중등증이었으며, 중증 이상반응은 두군에서 1.28, 1.3%로 유사하게 발생했음

<Table 47> 중증도별 이상반응(TEAE), n(%)[건] (Safety Analysis Set)

System organ class Preferred term	CKD-701 (n=156)			Lucentis (n=154)			Total (n=310)		
	경증	중등증	중증	경증	중등증	중증	경증	중등증	중증
Subjects with at least one TEAE	46(29.49)[76]	45(28.85)[73]	9(5.77)[9]	47(30.52)[71]	40(25.97)[73]	7(4.55)[9]	93(30.00)[147]	85(27.42)[146]	16(5.16)[18]
Eye disorders	26(16.67)[33]	13(8.33)[15]	2(1.28)[2]	19(12.34)[25]	14(9.09)[14]	2(1.30)[3]	45(14.52)[58]	27(8.71)[29]	4(1.29)[5]
Dry eye	7(4.49)[8]	3(1.92)[3]	-	1(0.65)[1]	4(2.60)[4]	-	8(2.58)[9]	7(2.26)[7]	-
Vitreous floaters	5(3.21)[5]	-	-	1(0.65)[1]	-	-	6(1.94)[6]	-	-
Conjunctival haemorrhage	1(0.64)[1]	-	-	4(2.60)[6]	-	-	5(1.61)[7]	-	-
Foreign body sensation in eyes	2(1.28)[2]	-	-	2(1.30)[2]	-	-	4(1.29)[4]	-	-
Visual impairment	-	-	-	3(1.95)[5]	-	-	3(0.97)[5]	-	-
Neovascular age-related macular degeneration	1(0.64)[1]	6(3.85)[6]	1(0.64)[1]	2(1.30)[2]	3(1.95)[3]	-	3(0.97)[3]	9(2.90)[9]	1(0.32)[1]
Visual acuity reduced	2(1.28)[2]	-	-	1(0.65)[1]	1(0.65)[1]	-	3(0.97)[3]	1(0.32)[1]	-
Retinal haemorrhage	2(1.28)[2]	1(0.64)[1]	-	-	1(0.65)[1]	1(0.65)[1]	2(0.65)[2]	2(0.65)[2]	1(0.32)[1]
Cataract	1(0.64)[1]	1(0.64)[1]	1(0.64)[1]	1(0.65)[1]	-	-	2(0.65)[2]	1(0.32)[1]	1(0.32)[1]
Eye pruritus	2(1.28)[2]	1(0.64)[1]	-	-	-	-	2(0.65)[2]	1(0.32)[1]	-
Conjunctival hyperaemia	2(1.28)[2]	-	-	-	-	-	2(0.65)[2]	-	-
Macular fibrosis	1(0.64)[1]	-	-	1(0.65)[1]	-	-	2(0.65)[2]	-	-
Ocular hyperaemia	1(0.64)[1]	-	-	1(0.65)[1]	-	-	2(0.65)[2]	-	-
Ocular hypertension	1(0.64)[1]	-	-	-	1(0.65)[1]	-	1(0.32)[1]	1(0.32)[1]	-
Glaucoma	1(0.64)[1]	-	-	-	-	1(0.65)[1]	1(0.32)[1]	-	1(0.32)[1]
Blepharitis	-	-	-	1(0.65)[1]	-	-	1(0.32)[1]	-	-
Entropion	1(0.64)[1]	-	-	-	-	-	1(0.32)[1]	-	-
Eye irritation	-	-	-	1(0.65)[1]	-	-	1(0.32)[1]	-	-
Ocular discomfort	-	-	-	1(0.65)[1]	-	-	1(0.32)[1]	-	-
Retinal tear	1(0.64)[1]	-	-	-	-	-	1(0.32)[1]	-	-
Uveitis	-	-	-	1(0.65)[1]	-	-	1(0.32)[1]	-	-
Vision blurred	1(0.64)[1]	-	-	-	-	-	1(0.32)[1]	-	-
Conjunctivitis allergic	-	2(1.28)[2]	-	-	2(1.30)[2]	-	-	4(1.29)[4]	-
Iris neovascularisation	-	-	-	-	1(0.65)[1]	-	-	1(0.32)[1]	-
Macular hole	-	-	-	-	1(0.65)[1]	-	-	1(0.32)[1]	-
Retinal pigment epithelial tear	-	1(0.64)[1]	-	-	-	-	-	1(0.32)[1]	-
Ocular ischaemic syndrome	-	-	-	-	-	1(0.65)[1]	-	-	1(0.32)[1]

(면역원성 평가)

투여전 항체생성을 확인했을 때, 두군 다 항체가 양성 시험자는 없었으며, 투여 후 12개월 시점까지 CKD-701에 대한 항체(ADA)가 양성으로 확인된 대상자는 CKD-701 투여군에서는 없었으며, Lucentis® 투여군에서는 2명(1.30%)으로 확인되었음. 전체 임상시험 기간 동안 각 시점별 항체 발생률 및 12개월까지 누적 발생률 비교 시, 모든 시점에서 투여군간 통계적으로 유의한 차이가 확인되지 않았으며(all $p>0.05$), 각 시점별 중화항체 발생률 또한 모든 시점에서 투여군간 유의한 차이가 확인되지 않음(all $p>0.05$).

루센티스 투여 군에서만 12개월째 2명의 ADA 발생자가 확인되어, 약동학분석, 유효성 분석, 안전성 분석은 추가적으로 실시되지 않음

<Table 71> 시점별 면역원성 검사(ADA) 및 중화항체 검사(nAb) (Safety Analysis Set)

	CKD-701 (n=156)	Lucentis (n=154)	Total (n=310)
Baseline, n(%)	156	154	310
Positive	-	-	-
Negative	156(100.00)	154(100.00)	310(100.00)
P-value[1]			-
ADA Positive	-	-	-
nAb - positive	-	-	-
Visit 4(1M), n(%)	155	153	308
Positive	-	-	-
Negative	155(100.00)	153(100.00)	308(100.00)
P-value[1]			-
ADA Positive	-	-	-
nAb - positive	-	-	-
Visit 5(2M), n(%)	151	152	303
Positive	-	-	-
Negative	151(100.00)	152(100.00)	303(100.00)
P-value[1]			-
ADA Positive	-	-	-
nAb - positive	-	-	-
Visit 6(3M), n(%)	147	150	297
Positive	-	-	-
Negative	147(100.00)	150(100.00)	297(100.00)
P-value[1]			-
ADA Positive	-	-	-
nAb - positive	-	-	-
Visit 9(6M), n(%)	145	148	293
Positive	-	-	-
Negative	145(100.00)	148(100.00)	293(100.00)
P-value[1]			-
ADA Positive	-	-	-
nAb - positive	-	-	-
Visit 15/EOS(12M), n(%)	135	142	277
Positive	-	2(1.41)	2(0.72)
Negative	135(100.00)	140(98.59)	275(99.28)
P-value[1]			0.4985[F]

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- PK 확인은 약동학적 동등성 평가를 목적으로 하는 것이 아니었으며, 안전성을 비교하기 위함이었으며 안전성 프로파일상 차이가 확인되지 않음. 다만, 변동성이 큰 변수임에도 불구하고 치료군 간에 Cmax 및 AUC의 표준변차 구간은 겹침을 확인하였고, 기존 루센티스의 약동학 투여 시 예측된 정상상태의 혈중 라니비주맙의 농도의 중앙값과 유사한 값을 보였음
- 3상 유효성 평가 결과 기저치 대비 3 개월 시점의 최대 교정시력 (BCVA)에서 15 글자 미만의 시력 손실을 보인 환자의 비율은 주분석군인 PP Set 에서 기저치 대비 3 개월 시점의 최대 교정시력 (BCVA)에서 15 글자 미만의 시력 손실을 보인 환 자 의 비율을 투여군간 비교한 결과 CKD 701 투여군과 Lucentis ® 투여군의 차이에 대한 95% 신뢰구간에서 [-3.63, 2.32]으로 동등성 한계인 ±11.5% 내에 포함됨을 확인하였다 FA Set 분석에서도 95% 신뢰구간이 동등성 한계범위 내에 포함되어, 동일한 결과를 확인함. 다른 2차 평가변수 5개의 세부평가항목 역시 동등성이 입증됨

- 대조약인 루센티스(라니비주맙)는 10년 이상 임상적으로 널리 사용되어 약물의 약리학, 유효성 및 안전성 프로파일이 잘 규명된 제품임. 이상반응(TEAE), 약물이상반응 (ADR), 중대한 이상반응 (SAE), 중대한 약물이상반응(SADR), 특별 관심대상의 이상반응 (AESI), 시험안 및 비시험안에서의 안구 이상반응(Ocualr AE), 비안구 이상반응 (Non Ocualr AE) 모두 이상반응 발현율에 대한 투여 군간 차이는 통계적으로 유의하지 않음 (all p> 0.05). 다만, 전체적인 안구이상반응이 시험안 18.59%, 비시험안 14.94%로 5%가량 발생율이 차이났으나 대부분 경증 및 중등증이었으며, 루센티스 임상시 알려진 이상반응임. 신생혈관성 연령관련 환자에서 CKD-701과 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

- 신생 혈관성 습성 연령관련 황반변성의 경우 대상 환자군에서 대조약과의 동등성이 입증되었으나, 나머지 신청한 질환(당뇨병성 황반부종, 망막정맥폐쇄성 황반부종, 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력손상)에 대한 외삽 타당성을 인정받기 위해서는 (적응증간 투여용법용량도 차이남) 확증적 임상 시험에서 동등성을 비교한 질환 외에, 추가적으로 신청한 적응증(질환)의 유사성, 약물 작용기전, 일반적으로 노출-반응 평가 결과 등을 종합하여, 수행된 임상시험외의 신청한 효능효과(적응증 외삽) 및 용법용량의 타당성 자료를 보완을 통해 제출함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 허가 진행사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 루센티스주 10밀리그램/밀리리터와의 비교자료 제출

<붙임 2-1> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)종근당	**허가일**	2022.10.20
제품명	루센비에스주10밀리그램/밀리리터(라니비주맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver 2.0(2022.08.18)
주성분 및 함량	1 바이알(0.3 밀리리터) 중 라니비주맙 3 밀리그램		
효능·효과	1. 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 2. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 3. 증식성 당뇨망막병증의 치료 4. 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 5. 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
안구내염	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 사용성적조사	첨부문서(안) 환자용 사용설명서 전문가용 설명자료
안구내 염증		
망막박리 및 망막열공		
안압증가		
2. 중요한 잠재적 위해성		
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부에 대한 투여	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 사용성적조사	첨부문서(안) 환자용 사용설명서 전문가용 설명자료
소아에 대한 투여		