의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.12.27.</td><td>접수번호</td><td>20210294625</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한독</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">울토미리스주100mg/mL(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 : 용액주사제
함량 : 1 바이알(3 밀리리터) 중 라불리주맙 300 밀리그램
1 바이알(11 밀리리터) 중 라불리주맙 1100 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">성인의 발작성 야간 혈색소뇨증, 성인 및 소아에서 보체 매개성 혈전성 미세혈관병증(TMA)을 억제하기 위한 비정형 용혈성 요독 증후군</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">성인(18세 이상) 발작성 야간 혈색소뇨증 또는 비정형 용혈성 요독 증후군 환자의 경우, 이 약은 환자의 체중에 따라 표 1의 용량 및 투여간격으로 정맥내 점적 투여한다. 초기 용량 투여 2주 후부터 8주 마다 한 번씩 유지 용량으로 투여한다.
(상세내용 생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.12.28.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td></td><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) : 2020.10.09. 허가
유럽(EMA) : 2020.11.18. 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사관, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과(위해성관리계획)</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김지원 주무관, 도희정 연구관, 장정윤(정지원) 과장
(기시) 최예진 주무관, 도희정 연구관, 장정윤(정지원) 과장
(RMP) 권도연(이진영) 주무관, 김영림 연구관, 김은주 과장</td></tr>
</table>

GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김해인 심사관, 이경욱 사무관, 김은주 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 성인의 발작성 야간 혈색소뇨증 (PNH : paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)의 치료

2. 성인 및 소아에서 보체 매개성 혈전성 미세혈관병증(TMA)을 억제하기 위한 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS : atypical Hemolytic Uremic Syndrome)의 치료

사용제한
시가(Shiga) 톡신 생성 대장균에 의한 용혈성 요독 증후군(STEC-HUS) 환자에는 허가되지 않았다.

○ 용법·용량

성인(18세 이상) 발작성 야간 혈색소뇨증 또는 비정형 용혈성 요독 증후군 환자의 경우, 이 약은 환자의 체중에 따라 표 1의 용량 및 투여간격으로 정맥 내 점적 투여한다. 초기 용량 투여 2주 후부터 8주 마다 한 번씩 유지 용량으로 투여한다.

표 1. 성인 환자에서 체중에 따른 이 약의 용량 및 투여간격

체중 범위(kg)	초기 용량(mg)	유지 용량(mg)*	투여 간격
40이상 60미만	2400	3000	8주마다
60이상 100미만	2700	3300	8주마다
100이상	3000	3600	8주마다

*유지 용량은 초기 용량 투여 2주 후에 투여한다.

체중 40kg 이상의 소아 비정형 용혈성 요독 증후군 환자에게는 체중에 따라 표 1의 성인 용량 및 투여간격으로 정맥 내 점적 투여한다.
체중 40kg 미만의 소아 비정형 용혈성 요독 증후군 환자에게는 체중에 따라 표 2의 용량 및 투여간격으로 정맥 내 점적 투여한다. 초기 용량 투여 2주 후부터 4주 또는 8주마다 한 번씩 유지용량으로 투여한다.

표 2. 체중 40kg 미만의 소아 비정형 용혈성 요독 증후군 환자에서 체중에 따른 이 약의 용량 및 투여간격

체중 범위(kg)	초기 용량(mg)	유지 용량(mg)*	투여 간격
5이상 10미만	600	300	4주마다
10이상 20미만	600	600	4주마다
20이상 30미만	900	2100	8주마다
30이상 40미만	1200	2700	8주마다

*유지 용량은 초기 용량 투여 2주 후에 투여한다.

투여일정은 예정된 투여일의 ±7일까지(이 약의 첫 번째 유지 용량 제외) 때때로 변경될 수 있지만, 그 다음 투여는 원래 일정에 따라 투여해야 한다.
에쿨리주맙 제제에서 이 약으로 바꾸는 경우, 에쿨리주맙 제제 마지막 투여 2주 후에 이 약을 환자의 체중에 따라 표 1 및 표 2에서 정한 초기용량을 투여하고, 초기 용량 이후 2주 후부터 8주마다 한 번씩 유지 용량으로 투여한다.
혈장반출 또는 혈장 교환, 또는 신선 동결 혈장 주입(PE/PI)는 이 약의 혈청 수치를 감소시킬 수 있다. 임상시험에서 PE/PI 사용 후 이 약의 보충 용량 투여에 대한 경험은 없다.

○ 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 공식적인 지침 제공을 고려해야 한다. 이 약을 투여받은 환자에서 중대한 수막구균 감염/패혈증 사례가 보고된 바 있고, 다른 말단 보체 억제제로 치료받은 환자

에서 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, 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.

이 약 및 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.

만 18세 미만의 환자는 헤모필루스 인플루엔자(Haemophilus influenzae) 및 폐렴구균 감염(pneumococcal infections)에 대해 백신 접종을 받아야하며, 해당 연령 그룹에 대한 국가 예방접종 권장 사항을 엄격히 준수해야 한다.

4. 약물이상반응

가장 흔한 약물이상반응은 설사, 오심, 구토, 비인두염 및 두통이다. 임상시험 환자 중 가장 중대한 약물이상반응은 수막구균 감염 및 수막구균 패혈증이다.

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 대분류(system organ class) 및 대표 용어(preferred term)에 따라 기재하였다. 각 빈도군 내에서, 약물이상반응은 중증도가 감소하는 순서로 기재되었다.

표 1. 임상시험에서 발생한 약물이상반응

MedDRA 기관계 대분류	매우 흔하게 (≥1/10);	흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)	때때로 (≥1/1,000 ~ <1/100)
감염 및 기생충 감염	상기도감염, 비인두염		수막구균 감염, 수막구균 패혈증
각종 신경계 장애	두통	어지러움	
각종 위장관 장애	설사, 오심	복통, 구토, 소화불량	
피부 및 피하조직 장애		발진, 소양증	
근골격 및 결합조직 장애		관절통, 등허리통증, 근육통, 근육 연축	
전신 장애 및 투여부위 병태	발열, 피로	인플루엔자 유사 질병, 무력증	오한
면역계 장애			아나필락시스 반응[a], 과민증[a]
손상, 중독, 처치 합병증		주입 관련 반응	

[a] 시판 후 경험에서 추정

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

5. 일반적 주의

1) 발작성 야간 혈색소뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, 이하 PNH) 환자에서 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) 비정형 용혈성 요독 증후군(atypical Hemolytic Uremic Syndrome, 이하 aHUS) 환자에서 투여 중단

aHUS 치료를 위한 이 약의 투여 기간은 최소 6개월이어야 하며, 그 기간 이후의 투여는 각 환자에 따라 개별적으로 고려되어야 한다. 주치의(또는 임상적으로 필요한 의료인)의 결정에 따라, TMA 재발 위험이 높은 환자는 만성적 요법이 필요할 수 있다.

라불리주맙 중단에 대한 특정 자료는 없다. 장기 전향적 관찰 연구에서, 보체 C5 억제제 요법(에쿨리주맙)의 중단으로 TMA 재발률이 13.5배 더 높아졌으며 요법을 지속한 환자에 비해 신장 기능이 감소하는 경향을 보였다.

환자가 라불리주맙 투여를 반드시 중단해야 하는 경우, 지속적으로 TMA의 징후 및 증상에 대해 면밀한 모니터링을 실시해야 한다. 그러나 모니터링이 중증 TMA 합병증의 예측 또는 예방에 불충분할 수 있다.

다음 중 어느 것이든 관찰되는 경우, 중단 후 TMA 합병증으로 확인할 수 있다:

(i) 다음과 같은 실험실 검사 결과 중 최소 2가지가 동시에 관찰되는 경우: 베이스라인 또는 라불리주맙 투여 중 최고 혈소판 수치 대비 혈소판 수치의 25% 이상 감소, 베이스라인 또는 라불리주맙 투여 중 최저치 대비 혈청 크레아티닌의 25% 이상 증가, 혹은 베이스라인 또는 라불리주맙 투여 중 최저치 대비 혈청 LDH의 25% 이상 증가(결과는 28일 간격을 둔 2차 측정으로 확인되어야 한다)

또는

(ii) 다음과 같은 TMA 증상 중 하나: 정신 상태 변화 또는 발작, 또는 심혈관 이상, 심장막염, 위장관 증상/설사, 또는 혈전증을 포함한 기타 신장 외 TMA 증상.

라불리주맙을 중단한 후 TMA 합병증이 발생하는 경우, 초기 용량 및 유지 용량으로 시작하여 라불리주맙 투여 재개를 고려한다.

3) 주입 반응

이 약을 투여하는 동안 알레르기 또는 과민반응(아나필락시스 포함)을 유발하는 주입반응이 나타날 수 있다. 임상시험에서, PNH 및 aHUS 환자(PNH 환자 487명 중 6명, aHUS 환자 89명 중 4명)는 경미하고 일시적인 주입반응 [예, 하부 등허리통증, 혈압 강하, 혈압 상승, 사지 불편감, 약물 과민성(알레르기 반응) 및 미각이상(불쾌한 맛)]을 경험하였다. 이러한 반응들로 인해 이 약의 중단이 요구되지 않았다. 주입반응 사례 중 심혈관계 불안정의 징후나 호흡기 손상이 발생할 경우, 이 약의 주입을 중단하고 적절한 지원 조치를 취해야 한다.

4) 면역원성

치료용 단백질로 치료하는 경우 면역 반응이 유도될 수 있다. PNH 환자 대상 시험 (N = 487) 및 aHUS 환자 대상 시험 (N = 89)에서 이 약 치료-관련 항약물항체가, 단 2건 (0.35%)만 보고되었다. 이 항약물항체는 본질적으로 일시적이고 저역가이며 임

상적인 반응이나 이상사례들과 상관 관계가 없었다.
5) 나트륨 함량
이 약은 3mL 바이알 당 4.6mg, 11mL 바이알 당 16.8mg의 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

소아 환자에서 PNH 치료를 위한 이 약의 사용은 1건의 소아 임상 연구(만 9세 ~ 만 17세 환자 12명)으로부터의 근거로 뒷받침된다. 소아 및 성인 환자에서 PNH 치료에 대한 안전성 및 유효성은 유사한 것으로 보인다.

소아 환자에서 aHUS 치료를 위한 이 약의 사용은 1건의 소아 대상 임상시험(생후 10개월 ~ 만 17세 환자 14명)으로부터의 근거로 뒷받침된다. 소아 및 성인 환자에서 aHUS 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 유사한 것으로 보인다.

9. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 PNH 및 aHUS 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

간 장애에 미치는 영향을 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 그러나 약동학 자료에서 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않은 것으로 제안되었다.

신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

aHUS 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에는 다른 보체 매개성 TMA 질환이 있는 환자(신장애 환자, 일부는 투석을 받고 있었음)가 포함되었으며, 이러한 집단에서 용량 조절은 필요하지 않았다.

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 50 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 50 mg/mL이다.
마. 조제된 용액은 조제된 후 바로 투여해야 한다. 급속 정맥 주사(IV push) 또는 일시 정맥주사(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)
5이상 10미만	600	6	6	12	85 (1.4)
10이상 20미만	600	6	6	12	45 (0.8)
20이상 30미만	900	9	9	18	35 (0.6)
30이상 40미만	1200	12	12	24	31 (0.5)
40이상 60미만	2400	24	24	48	45 (0.8)
60이상 100미만	2700	27	27	54	35 (0.6)
100이상	3000	30	30	60	25 (0.4)

[a] 투약 시점의 체중
[b] 이 약은 주사용 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)
5이상 10미만	300	3	3	6	45 (0.8)
10이상 20미만	600	6	6	12	45 (0.8)
20이상 30미만	2100	21	21	42	75 (1.3)
30이상 40미만	2700	27	27	54	65 (1.1)

40이상 60미만	3000	30	30	60	55 (0.9)
60이상 100미만	3300	33	33	66	40 (0.7)
100이상	3600	36	36	72	30 (0.5)

[a] 투약 시점의 체중

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

이 희석액은 약 30분 동안 주위 공기에 노출시켜 투여 전에 실내 온도(18 ~ 25 ° C)가 되도록 해야 한다. 이 희석액을 전자레인지를 이용해 데우거나 주위 공기 온도 이외의 열원으로 가열해서는 안 된다.

이 약 10 mg/mL 제품과 100 mg/mL 제품을 함께 혼합해서는 안 된다.

사용하지 않은 의약품은 관련 규정에 따라 폐기해야 한다.

제품이 버려지는 양이 없도록 개별 환자의 체중에 따른 최적의 바이알 조합(3mL 및 11mL)에 대해 다음 표를 참고한다(표 4 및 표 5).

표 4. 최적의 바이알 조합 (초기 용량 투여)

체중 범위 (kg)	이 약의 부피 (mL)	바이알 수	
		3 mL	11 mL
5이상 10미만	6	2	-
10이상 20미만	6	2	-
20이상 30미만	9	3	-
30이상 40미만	12	4	-
40이상 60미만	24	8	-
60이상 100미만	27	9	-
100이상	30	10	-

표 5. 최적의 바이알 조합 (유지 용량 투여)

체중 범위 (kg)	이 약의 부피 (mL)	바이알 수	
		3 mL	11 mL
5이상 10미만	3	1	-
10이상 20미만	6	2	-
20이상 30미만	21	7	-
30이상 40미만	27	9	-
40이상 60미만	30	10	-
60이상 100미만	33	-	3
100이상	36	1	3

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 4시간까지 보관 가능하다. 실온 보관되었던 제품은 다시 냉장 보관해서는 안된다.

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

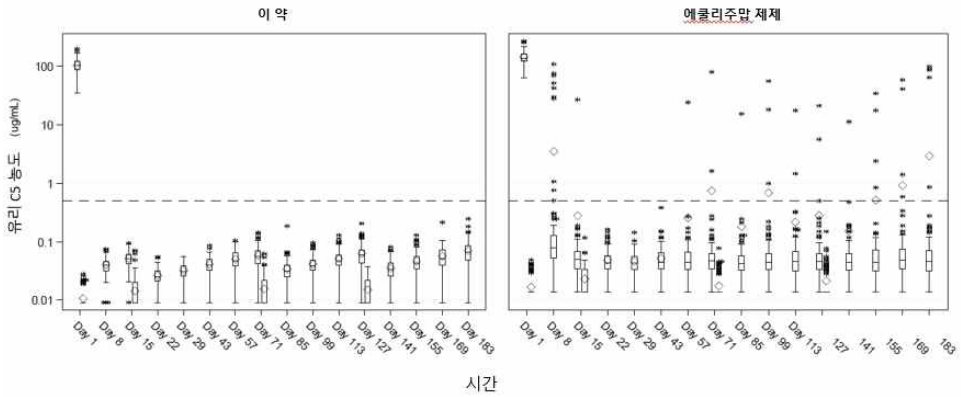
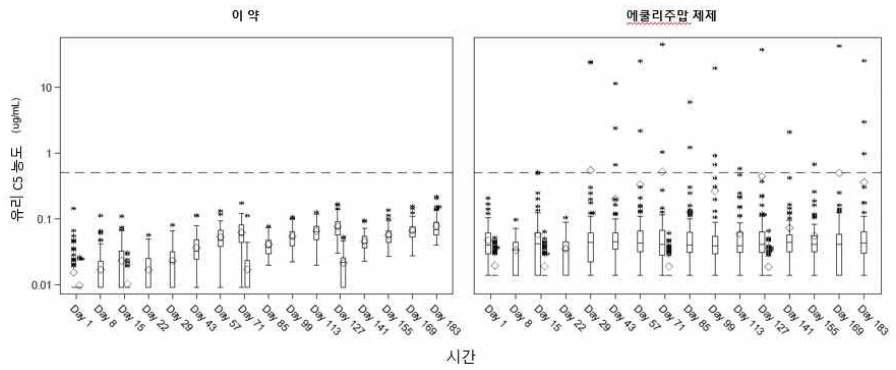


그림 2. 에쿨리주맙 치료 경험이 있는 환자에서 유리 C5 vs 시간 프로파일



aHUS를 가진 성인 및 소아 환자에서 첫번째 주입이 끝날 때부터 26주 치료 기간 내내 혈청 유리 C5의 즉각적이고 완전한 억제가 관찰되었다.

PNH 및 aHUS 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 6. 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 및 aHUS 환자의 항정 상태에서의 평균 분포용적 (표준 편차 [SD])은 각각 5.35 (0.92) L 및 5.22 (1.85) L이었다.

생체내 변환 및 배설

면역글로불린 감마 (IgG) 단일클론 항체로서, 이 약은 내인성 IgG와 동일한 방식으로 대사(이화 작용을 통해 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해) 될 것으로 예상되며, 유사한 배설의 대상이 된다. 이 약에는 자연적으로 발생하는 아미노산만을 포함하며 알려진 활성 대사물은 없다. PNH 및 aHUS 환자에서의 말단 제거 반감기 및 이 약의 제거 평균 (SD)값은 각각 49.7(8.9)일 및 0.08 (0.022) L/day, 그리고 51.8 (16.2)일 및 0.08 (0.04) L/day 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 및 aHUS 환자에서 이 약의 약동학에 대한 성별, 연령, 인종 및 간 또는 신장 기능에 대한 영향이 확인되지 않았기 때문에 용량 조정이 필수적이지 않은 것으로 간주된다.

라불리주맙의 약동학은 투석 환자를 포함하여 다양한 신장 장애 및 연령대의 aHUS 환자에서 연구되었다. 단백뇨 환자를 포함하여 이러한 소집단에서 지적된 약동학 파라미터에서 차이가 관찰되지 않았다.

4) 임상시험 정보

발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)

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.

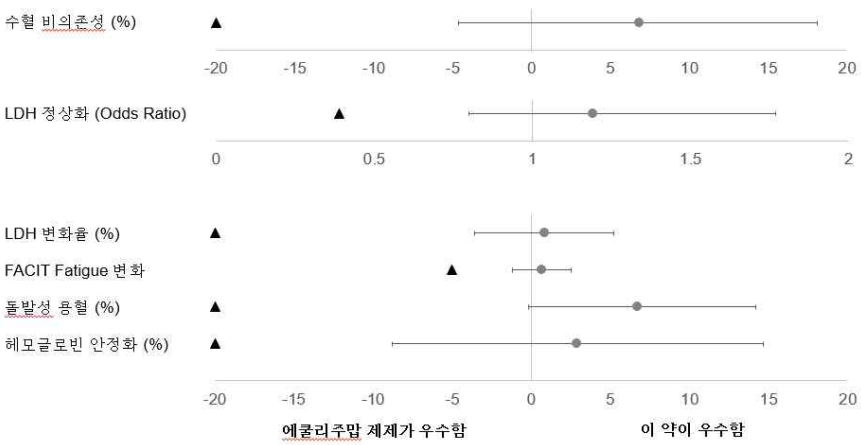
시험 1 : 보체-억제제 경험이 없는 PNH 환자 대상 시험

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)

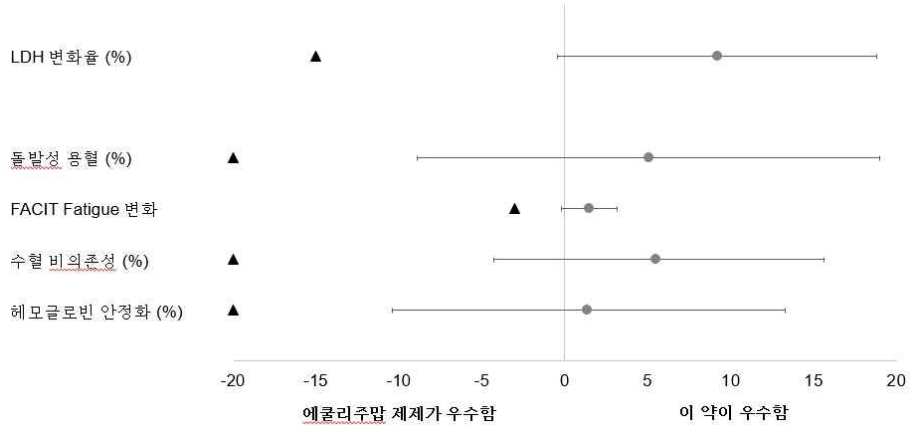


에쿨리주맙 군의 66.1%와 비교하여 이 약을 투여받은 군의 환자 중 73.6%가 183일까지 수혈 비의존성을 달성했다. 수혈을 피한 환자의 비율에서 이 약과 에쿨리주맙 치료군의 차이는 6.8% (95% CI: -4.66%, 18.14%)였다. 이 약을 투여받은 군 (에쿨리주맙 222건 vs 이 약 155건)에서 수혈되는 총 횟수 또한 더 낮았다. LDH 정상화로 조정된 유병률 (제29일에서 제183일까지의 LDH 수준 ≤ 1 × ULN)은 이 약을 투여받은 군에서 53.6%, 에쿨리주맙군에서 49.4%였다. 이 약과 에쿨리주맙의 비교를 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.
시험 2 : 이전에 에쿨리주맙 제제로 치료받은 PNH 환자 대상 시험
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 비해 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.
PNH에서 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.
비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS)
aHUS 환자에서 라불리주맙의 안전성 및 유효성은 2건의 공개, 단일군, 제3상 시험에서 평가되었다. 시험 ALXN1210-aHUS-311에는 성인 aHUS 환자가 등록되었다. 시험 ALXN1210-aHUS-312에는 소아 aHUS 환자가 등록되었다.
시험 1 : 성인 aHUS 환자 대상 시험
이 성인 대상 시험은 시험에 등록되기 전 보체 억제제 투여 경험이 없는 환자를 대상으로 수행된 다기관, 단일군, 제3상 시험이었다. 이 시험은 26주의 초기 평가 기간(Initial Evaluation Period)으로 이루어졌으며 환자들은 최대 4.5년 동안의 연장 기간 참여가 허용되었다.
문서로 기록된 TMA가 있는 총 58명의 환자가 등록되었다. 등록 기준에서 thrombospondin 1형 모티프를 갖는 금속분해효소 및 disintegrin, member 13(ADAMTS13) 결핍, Shiga 독소 대장균 관련 용혈성 요독 증후군(STEC HUS) 및 코발라민 C 대사에서의 유전적 결함으로 인한 TMA를 보이는 환자는 제외되었다. 2명의 환자가 Shiga 독소 대장균 관련 용혈성 요독 증후군(STEC-HUS)의 확진으로 인해

전체 분석대상군에서 제외되었다. 따라서 이러한 모집단에서 이 약의 사용에 대한 정보는 없다. 환자 대부분이 베이스라인 시점에 신장 외 aHUS 징후 또는 증상이 있었다. 베이스라인에서, 환자의 71.4%(n = 41)가 만성 신장질환(CKD) 5기였다.

일차 평가변수는 26주 초기 평가 기간 동안에 혈액학적 매개변수(혈소판 수 및 LDH)의 정상화 및 베이스라인 대비 혈청 크레아티닌의 ≥ 25% 개선으로 정의되는 완전 TMA 반응이었다. 환자들은 최소 4주(28일) 간격으로 얻은 별도의 2회 평가 및 그 사이의 임의 측정에서 각 완전 TMA 반응 기준을 충족해야 했다. 환자가 투석 중이었던 동안 얻은 모든 혈청 크레아티닌 값은 모든 분석에서 제외되었다. 환자가 베이스라인 시점에 투석 중인 경우, 베이스라인 값으로 사용할 첫 번째 유효 크레아티닌 값은 투석 후 ≥ 6일의 첫 번째 측정 값이다. 환자가 전체 26주의 초기 평가 기간 동안 투석을 받는 경우, 베이스라인 크레아티닌 값을 계산하지 않는다.

이차 평가변수에는 완전 TMA 반응까지의 시간, 시간 경과에 따른 완전 TMA 반응 상태, 투석 요건, 추정 사구체여과율(eGFR)로 평가한 CKD 병기, 헤모글로빈 반응 및 삶의 질(QoL)에서의 베이스라인 대비 변화가 포함되었다.

완전 TMA 반응은 표 7에 제시된 바와 같이 26주의 초기 평가 기간 동안 환자 56명 중 30명(53.6%)에서 관찰되었다.

표 7. 26주 초기 평가 기간 동안 완전 TMA 반응 및 완전 TMA 반응 요소 분석 (ALXN1210 aHUS 311)

	계	반응자	
		n	비율(95% CI)[a]
완전 TMA 반응	56	30	0.536 (0.396, 0.675)
완전 TMA 반응 요소			
혈소판 수 정상화	56	47	0.839 (0.734, 0.944)
LDH 정상화	56	43	0.768 (0.648, 0.887)
베이스라인 대비 혈청 크레아티닌의 ≥25% 개선	56	33	0.589 (0.452, 0.727)
혈액학적 정상화	56	41	0.732 (0.607, 0.857)

[a] 비율에 대한 95% CI는 연속성에 대해 교정한 무증상 Gaussian 근사법에 기초하였다.

약어: CI = confidence interval(신뢰구간); LDH = lactate dehydrogenase(젖산 탈수소효소); TMA = thrombotic microangiopathy(혈전성 미세혈관병증).

추가로 4명의 환자는 26주의 초기 평가 기간 이후 완전 TMA 반응이 확인되었다 (169일, 302일, 401일 및 407일째에 완전 TMA 반응이 발생함). 전체적인 완전 TMA 반응 결과는 56명의 환자 중 34명에서 나타났다 (60.7%; 95% CI: 47.0%, 74.4%). 혈소판 수 정상화의 경우 48명(85.7%; 95% CI: 75.7%, 95.8%), LDH 정상화의 경우 47명(83.9%; 95% CI: 73.4%, 94.4%), 신장 기능 개선의 경우 35명(62.5%; 95% CI: 48.9%,

76.1%)으로 개별 요소 반응이 증가하였다.

완전 TMA 반응은 중위 시간 86일(7~169일)에 도달되었다. 평균 혈소판 수 증가는 라불리주맙을 시작한 직후에 빠르게 관찰되어 베이스라인 시점 118.52 × 10^9/L에서 제8일에 240.34 ×10^9/L로 증가되었으며, 초기 평가 기간(26주)의 모든 후속 방문에서 227 × 10^9/L이 넘는 값이 유지되었다. 이와 유사하게, 평균 LDH 값은 투여 첫 2개월 동안 베이스라인 대비 감소했으며 초기 평가 기간(26주) 기간 동안 지속되었다. 표 8은 시험 ALXN1210-aHUS-311에 대한 이차 유효성 결과를 요약한 것이다.

eGFR로 측정한 신장 기능이 라불리주맙 투여 중 개선되거나 유지되었다. 베이스라인 시점에 대부분 CKD 4기 또는 5기였던 환자 모집단의 2/3(32/47)가 CKD 병기가 1단계 이상 개선되었다. 만성 신장질환 병기는 26주의 초기 평가 기간 동안 완전 TMA 반응 도달 후 많은 환자(19/30)에서 지속적으로 개선되었다. 시험 등록 시점에 투석이 필요했던 환자 29명 중 17명은 이용 가능한 추적관찰 기간 종료까지 투석을 중단할 수 있었으며, 베이스라인 시점에 투석을 받고 있지 않았던 환자 27명 중 6명은 이용 가능한 추적관찰 기간에 결국 투석을 받았다. 환자들은 건강 관련 QoL 개선을 보고했다.

표 8. 시험 ALXN1210-aHUS-311에 대한 이차 유효성 결과

매개변수	시험 ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
혈액학적 TMA 매개변수, 제183일	절대값(n=48)	베이스라인 대비 변화(n=48)
혈소판(10^9/L) 혈액	237.96 (73.528)	114.79 (105.568)
평균(SD)	232.00	125.00
중앙값	194.46 (58.099)	-519.83 (572.467)
LDH (U/L) 혈청	176.50	-310.75
평균(SD)		
중앙값		
초기 평가 기간 동안 확증적 결과를 갖는 베이스라인 대비 헤모글로빈의 ≥ 20 g/L 증가	40/56	
n/N	0.714 (0.587, 0.842)	
비율(95% CI)**		
베이스라인 대비 CKD 병기 변화, 제183일	32/47	
개선	0.681 (0.529, 0.809)	
n/m	2/13	
비율(95% CI)**	0.154 (0.019, 0.454)	
악화***		
n/m		
비율(95% CI)*		

eGFR (mL/min/1.73 m^2), 제183일 평균(SD) 중앙값	절대값(n=48) 51.83 (39.162) 40.00	베이스라인 대비 변화(n=47) 34.80 (35.454) 29.00
FACIT-피로 점수, 베이스라인 대비 >3점 개선, 제183일 n/m 비율(95% CI)*	37/44 0.841 (0.699, 0.934)	

주: m: 제183일 방문에서 이용 가능한 환자 수. 만성 신장 질환(CKD) 병기는 국립신장재단 만성 신장질환 병기(National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage)에 기초하여 분류하였다. 5기는 최악의 범주로 간주되며 1기는 최선의 범주로 간주된다. 베이스라인은 요법을 시작하기 전 이용 가능한 마지막 eGFR에 기초하여 도출하였다. 개선: 베이스라인 시점의 CKD 병기 대비. 개선: 베이스라인 시점에 1기인 경우는 개선될 수 없으므로 제외하였다. *95% 신뢰구간(95% CI)은 Clopper-Pearson 방법을 사용한 정확한 신뢰 한계를 기준으로 한다. **비율에 대한 95% 신뢰구간(95% CI)은 연속성에 대해 보정한 무증상 Gaussian 근사법에 기초한다. ***베이스라인 시점에 5기인 환자는 더 이상 악화될 수 없으므로 제외하였다.
약어: eGFR = estimated glomerular filtration rate(추정 사구체여과율); FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy(만성 질병 요법의 기능적 평가); LDH = lactate dehydrogenase(젖산 탈수소효소); TMA = thrombotic microangiopathy (혈전성 미세혈관병증).

투여 26주 후 이 약 및 에쿨리주맙을 사용한 시험의 유효성 결과에서 관찰 가능한 임상적으로 의미있는 차이는 없었다.
시험 2 : 소아 aHUS 환자 대상 시험
이 시험은 소아 환자를 대상으로 수행된 26주의 진행 중인 다기관, 단일군, 제3상 시험이다.
보체 매개성 TMA 진단이 문서로 확인된 총 21명의 에쿨리주맙 투여 경험이 없는 환자가 등록되었고, 그 중 18명이 전체 분석 세트에 포함되었다. 등록 기준에서 ADAMTS13 결핍, STEC-HUS, 코발라민 C 대사에서의 유전적 결함으로 인한 인한 TMA를 보이는 환자는 제외되었다. 따라서 이러한 모집단에서 라불리주맙의 사용에 대한 정보는 없다. 두 명의 환자에게 초회 용량이 투여되고, 한 명의 환자에게 2회 용량이 투여되었으나, 보체 매개성 TMA가 확인되지 않아 이후 중단하고 전체 분석 대상군에서 제외하였다.
최초 투여 시점에서 평균 연령은 6.4세였다. 베이스라인 시점의 전체 평균 체중은 22.2 kg였다. 환자의 대부분이 베이스라인 체중 범주 ≥ 10~< 20 kg에 속했다. 환자 대부분(72.2%)이 베이스라인 시점 투여 전 신장 외 징후(심혈관, 폐, 중추 신경계, 위장, 피부, 골격근) 또는 aHUS의 증상이 있었다. 베이스라인에서, 환자의 33.3%(n =

6)가 CKD 5기였다.
보체 매개성 TMA 진단이 문서로 확인된 총 10명의 에쿨리주맙에서 이 약으로 전환한 환자가 등록되었다. 환자는 등록 전에 에쿨리주맙에 대한 임상적 반응을 보여야 했다.
일차 평가변수는 26주 초기 평가 기간 동안에 혈액학적 매개변수(혈소판 수 및 LDH)의 정상화 및 베이스라인 대비 혈청 크레아티닌의 ≥ 25% 개선으로 정의되는 완전 TMA 반응이었다. 환자들은 최소 4주(28일) 간격으로 얻은 별도의 2회 평가 및 그 사이의 임의 측정에서 모든 완전 TMA 반응 기준을 충족해야 했다. 이차 평가변수에는 완전 TMA 반응까지의 시간, 시간 경과에 따른 TMA 반응 상태, 투석 요건, 추정 사구체여과율(eGFR)로 평가한 CKD 병기, 헤모글로빈 반응 및 삶의 질(QoL)에서의 베이스라인 대비 변화가 포함되었다.
완전 TMA 반응은 표 9에 제시된 바와 같이 26주의 초기 평가 기간 동안 투여 경험이 없는 환자 18명 중 14명(77.8%)에서 관찰되었다.

표 9. 26주 초기 평가 기간 동안 완전 TMA 반응 및 완전 TMA 반응 요소 분석 (ALXN1210 aHUS 312)

	계	반응자	
		n	비율(95% CI)[a]
완전 TMA 반응	18	14	0.778 (0.524, 0.936)
완전 TMA 반응 요소			
혈소판 수 정상화	18	17	0.944 (0.727, 0.999)
LDH 정상화	18	16	0.889 (0.653, 0.986)
베이스라인 대비 혈청 크레아티닌의 ≥25% 개선	18	15	0.833 (0.586, 0.964)
혈액학적 정상화	18	16	0.889 (0.653, 0.986)

주: 환자 1명은 라불리주맙의 2회 투여 후 시험 참여를 중지했다.
[a] 비율에 대한 95% CI는 연속성에 대해 교정한 무증상 Gaussian 근사법에 기초하였다.
약어: CI = confidence interval(신뢰구간); LDH = lactate dehydrogenase(젖산 탈수소효소); TMA = thrombotic microangiopathy(혈전성 미세혈관병증).

초기 평가 기간 중 완전 TMA 반응은 중위 시간 30일(15~97일)에 도달되었다. 완전 TMA 반응을 보인 모든 환자에서 초기 평가 기간 동안 반응이 유지되었으며 신장 기능에서 지속적인 개선이 관찰되었다. 평균 혈소판 수 증가는 라불리주맙을 시작한 직후에 빠르게 관찰되어 베이스라인 시점 60.50 × 10^9/L에서 제8일에 296.67 × 10^9/L로 증가되었으며, 초기 평가 기간(26주)의 모든 후속 방문에서 296 × 10^9/L이 넘는 값이 유지되었다.
추가로 3명의 환자는 26주의 초기 평가 기간 이후 완전 TMA 반응이 확인되었다

(291일, 297일 및 353일째에 완전 TMA 반응이 발생함). 따라서, 18명의 소아 환자 중 17명 (94.4%)이 완전 TMA 반응을 보였다 (95% CI: 72.7%, 99.9%). 혈소판 수 정상화, LDH 정상화, 신장 기능 개선 각각의 경우 18명 중 17명(94.4%; 95% CI: 72.7%, 99.9%)으로 개별 요소 반응이 증가하였다.

표 10은 시험 ALXN1210-aHUS-312에 대한 이차 유효성 결과를 요약한 것이다.

시험 등록 시 투석이 필요했던 환자 6명 모두 투석을 중단할 수 있었다. 그 중 5명은 제43일까지 이미 중단하였다. 시험 중 투석을 시작한 환자는 없었다. 환자 모집단의 대부분(15/17)이 제183일까지 CKD 병기가 1기 이상 개선되었다. 환자 14명은 2기 이상의 개선을 보였다. 환자들은 또한 건강 관련 QoL 개선을 보고했다.

표 10. 시험 ALXN1210-aHUS-312에 대한 이차 유효성 결과

매개변수	시험 ALXN1210-aHUS-312 (N=18)	
혈액학적 TMA 매개변수, 제183일	관찰값(n=17)	베이스라인 대비 변화(n=17)
혈소판(10^9/L) 혈액	304.94 (75.711)	245.59 (91.827)
평균(SD)	318.00	247.00
중앙값	262.41 (59.995)	-2044.13 (1328.059)
LDH (U/L) 혈청	247.00	-1851.50
평균(SD)		
중앙값		
초기 평가 기간 동안 확증적 결과를 갖는 베이스라인 대비 헤모글로빈의 ≥ 20 g/L 증가	16/18	
n/N	0.889 (0.653, 0.986)	
비율(95% CI)*		
베이스라인 대비 CKD 병기 변화, 제183일	15/17	
개선[a]	0.882 (0.636, 0.985)	
n/m	0/11	
비율(95% CI)*	0.000 (0.000, 0.285)	
악화[b]		
n/m		
비율(95% CI)*		
eGFR (mL/min/1.73 m^2), 제183일	관찰값(n=17)	베이스라인 대비 변화(n=17)
평균(SD)	108.5 (56.87)	85.4 (54.33)
중앙값	108.0	80.0
FACIT-피로 점수, 제183일	관찰값(n=9)	베이스라인 대비 변화(n=9)
평균(SD)	48.22 (5.848)	16.78 (14.704)
중앙값	52.00	10.00

주: m: 제183일 방문에서 이용 가능한 환자 수. 만성 신장 질환(CKD) 병기는 국립신장재단 만성 신장질환 병기(National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease

Stage)에 기초하여 분류하였다. 5기는 최악의 범주로 간주되며 1기는 최선의 범주로 간주된다. 베이스라인은 요법을 시작하기 전 이용 가능한 마지막 eGFR에 기초하여 도출하였다. 개선: 베이스라인 시점의 CKD 병기 대비. 악화: 베이스라인 시점에 1기인 경우는 개선될 수 없으므로 제외하였다. *95% 신뢰구간(95% CI)은 Clopper Pearson 방법을 사용한 정확한 신뢰 한계를 기준으로 한다. **비율에 대한 95% 신뢰구간(95% CI)은 연속성에 대해 보정한 무증상 Gaussian 근사법에 기초한다. ***베이스라인 시점에 5기인 환자는 더 이상 악화될 수 없으므로 제외하였다.
약어: eGFR = estimated glomerular filtration rate(추정 사구체여과율); FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy(만성 질병 요법의 기능적 평가); LDH = lactate dehydrogenase(젖산 탈수소효소); TMA = thrombotic microangiopathy (혈전성 미세혈관병증).

aHUS를 포함한 보체 매개성 TMA 치료를 위한 이 약의 유효성은 소아 및 성인 환자에서 유사한 것으로 보인다. 투여 26주 후 이 약 및 에쿨리주맙(C10-003)을 사용한 시험의 유효성 결과에서 관찰 가능한 임상적으로 의미있는 차이는 없었다.
에쿨리주맙 투여 경험이 있는 환자에서, 이 약으로의 전환은 안정적인 혈액학적 파라미터 및 신장 파라미터로 입증된 바와 같이 질병 조절을 유지하였고, 안전성에 명백한 영향을 주지 않았다.
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 보체 억제 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

사용(유효)기간 : 제조일로부터 18개월 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8° C)보관, 얼리지 말 것

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (위해성 관리계획)

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2(위해성 관리 계획의 작성)

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2021.12.27.	2021.12.27.	2021.12.27.	-	2021.12.27.	-
보완요청 일자	2022.06.02.	2022.06.01.	(1차)2022.03.15. (2차)2022.09.22.	-	2022.04.20.	-
보완접수 일자	2022.09.08.	2022.09.13.	(1차)2022.09.15. (2차)2022.10.04.	-	2022.09.13.	-
최종처리 일자	2022.12.28.	2022.12.19.	2022.10.06.	-	2022.10.12.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 6. 유효성분의 함량만의 증감

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																						비고
	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	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○			
면제사유	제4호가목, 단회투여독성시험은 반복투여독성시험에 관한 자료로 갈음 제6호나목, 가교자료는 희귀의약품이므로 면제																																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 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
      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
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청한 울토미리스주 100 mg/ml(라불리주맙) 제품은 기허가 울토미리스주(라불리주맙) 10 mg/ml과 동일한 효능효과, 용법용량의 동일 주성분(라불리주맙) 고농도 제품으로 신규신청한 품목임. 기허가 저농도 제품과 첨가제의 조성이 다르나, 이미 주사제의 첨가제로 다수 사용된 바가 있는 첨가제로 첨가제 성분 중 L-아르기닌(안정화제) 및 백당(등장화제)이 추가되었으나 안전성에는 영향을 주지 않았다고 사료됨. 계면활성제인 폴리소르베이트가 100mg/ml에서 4배정도 낮은 농도이므로 안전하다고 판단됨.
- 다만, 고농도 제품 사용상의 주의사항 중 적용상의 주의사항에 최대 희석 부피, 주입시간 등 상세 투여방법을 반영함.
- 환자 치료시 정맥 주입 시간을 단축시키고, 환자당 필요한 바이알 수를 줄임으로서 병원에서 조제 시간 및 투약 오류의 가능성 감소 등 전반적으로 치료 과정의 개선할 수 있다는 장점이 있다고 판단됨.
- 제출자료로서는 기허가 제품(라불리주맙 10 mg/mL)의 고농도 제품으로 라불리주맙 10 mg/mL 제제와의 분석 비교동등성평가자료가 제출됨(품질심사자 심사).
- 제출된 임상시험(ALXN1210-PNH-201) 결과
  - 라불리주맙 10 mg/mL에서 라불리주맙 100 mg/mL로의 변경으로 인해 LDH 수준에 대한 주목할 만한 영향은 관찰되지 않았으며, 개별 환자의 LDH 수준은 시간이 경과함에 따라 유지되었음을 입증하였음.
  - 전체 안전성 자료는 라불리주맙 100 mg/mL의 안전성 프로필이 라불리주맙 10 mg/mL의 알려진 안전성 프로필과 일치하였고, 추가적인 새로운 이상반응은 관찰되지 않았음.
  - 라불리주맙 혈청 최저 농도는 라불리주맙 10 mg/mL와 라불리주맙 100 mg/mL의 투여 후 유사하였음.
- 결론적으로 제출된 임상시험을 근거로, 라불리주맙 100 mg/mL은 기허가 제품인 라불리주맙 10 mg/mL과 비교하여 유효성 및 안전성이 유사하다고 판단되는바 제출된 자료의 타당성이 입증되었다고 사료됨.
- 보완 내용은 기허가제품 울토미리스주 10 mg/ml에 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS) 적응증 추가(접수번호 : 20210250709)에 대한 보완 내용으로 품목변경허가(2022.05.13. 승인) 후 보완 내용을 울토미리스주 100 mg/ml에 추가하였음.

[약어 및 정의]

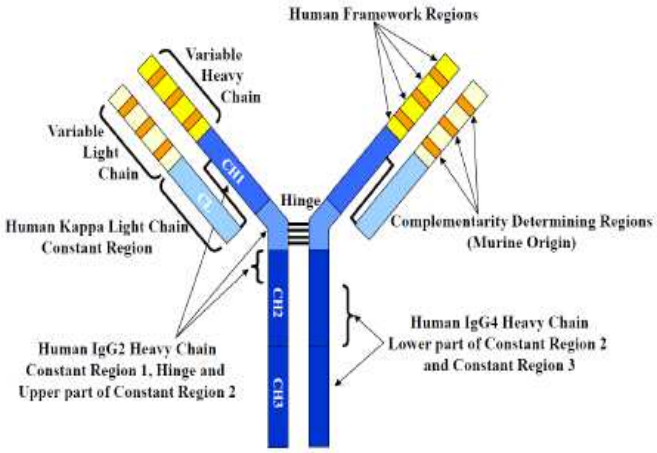
- ADA antidrug antibody: 항약물 항체
- AESI adverse event of special interest: 특별 관심 대상 이상반응
- aHUS atypical hemolytic uremic syndrome: 비정형 용혈성 요독 증후군
- BLA Biologics Licensing Application: 생물학적 제제 허가 신청
- CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use: 약물사용자문위원회
- CMC Chemistry Manufacturing Control: 화학, 제조, 품질관리
- CSR clinical study report: 임상시험 결과보고서
- ICH International Council for Harmonisation: 국제의약품규제조화위원회
- LDH lactate dehydrogenase: 젖산 탈수소효소
- PNH paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 발작성 야간 혈색소뇨증
- URTI upper respiratory tract infection: 상기도 감염

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 선택적 면역억제제
- 약리작용 기전

라불리주맙 재조합 항체의 도식적 표현



· 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 용해에 길항작용을 함.

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

· 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 증가됨.

· 라불리주맙은 안전성과 유효성을 유지하면서 에쿨리주맙과 관련된 면역원성 없이, 말단 보체 억제 기간을 연장하도록 고안되었음. 라불리주맙과 에쿨리주맙은 일차 염기서열의 99%이상이 동일하며, 특히 동일한 C5 epitope motif를 표적으로 하고, 따라서 동일한 작용 기전을 가짐.

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

1.2. 기원 및 개발경위

- 라불리주맙은 신속한 작용 발현 및 에쿨리주맙에 비해 더 긴 약리학적 활성을 제공하도록 길어진 혈청 반감기를 통해 효과적인 보체 차단을 제공하도록 고안되었다. 라불리주맙은 에쿨리주맙에 비해 환자와 의사에게 덜 빈번한 투여 옵션을 제공하여, 현재 에쿨리주맙 q2w 치료를 받는 환자의 삶의 질(QoL)을 개선시키면서, 투여 빈도 때문에 에쿨리주맙을 영구 중단할 수 있는 환자들에게 더 광범위한 치료 접근을 가능하게 할 수 있다.
- 본 품목은 기허가 품목 '울토미리스주(라불리주맙)'를 고농도로 개발한 제제이며(10 mg/mL → 100 mg/mL), 3mL 및 11mL 두가지 바이알 용량으로 현재 허가된 라불리주맙 10 mg/mL 제제와 분석 비교동등성을 정립하도록 설계되었다.

- **농도가 더 높은 제제에 관한 이론적 근거**

· 라불리주맙 10 mg/mL 제제를 투여하는 경우 성인에서 1.7~2.4 시간의 주입 시간이 필요하다(표 1).
· 라불리주맙 주입 시간이 줄어들면 최초 제출에서 입증된 안전성과 유효성을 유지하면서 환자의 만족도를 개선할 기회를 제공할 수 있다. 주입 시간이 감소하면 환자 주입을 모니터링하는 데에 필요한 시간도 줄어들므로, 주입 일정과 병원의 인력 자원에게도 이로울 수 있다. 따라서 Alexion은 더 짧은 주입 시간(성인에서 0.4~0.9시간) 동안 환자에게 10배 더 적은 양을 주입하여, 환자의 투여 경험을 개선할 잠재력을 제공할 수 있도록 더 높은 농도의 라불리주맙 IV 제제(100 mg/mL)를 개발하였다. 또한, 라불리주맙 100 mg/mL 제제가 300 mg 및 1100 mg 바이알로 제공될 것이므로, 각 용량을 준비하는 데에 필요한 바이알 수가 줄어들며, 이로써 조제 시간 및 투약 오류 가능성이 감소할 것이다.

표 1: 라불리주맙 10 mg/mL 및 100 mg/mL 제제의 주입 시간 및 총 주입량 비교

용량 유형	체중 범위(kg)	라불리주맙 용량(mg)	라불리주맙 10 mg/mL		라불리주맙 100 mg/mL	
			총량(mL)[a]	최소 주입 시간(min [h])	총량(mL)[a]	최소 주입 시간(min [h])
부하	≥ 5 ~ < 10[b]	600	120	228 (3.8)	12	85 (1.4)
	≥ 10 ~ < 20[b]	600	120	113 (1.9)	12	45 (0.8)
	≥ 20 ~ < 30[b]	900	180	86 (1.5)	18	35 (0.6)
	≥ 30 ~ < 40[b]	1200	240	77 (1.3)	24	31 (0.5)
	≥ 40 ~ < 60	2400	480	114 (1.9)	48	45 (0.8)
	≥ 60 ~ < 100	2700	540	102 (1.7)	54	35 (0.6)
	≥ 100	3000	600	108 (1.8)	60	25 (0.4)
유지	≥ 5 ~ < 10[b]	300	60	113 (1.9)	6	45 (0.8)
	≥ 10 ~ < 20[b]	600	120	113 (1.9)	12	45 (0.8)
	≥ 20 ~ < 30[b]	2100	420	194 (3.3)	42	75 (1.3)
	≥ 30 ~ < 40[b]	2700	540	167 (2.8)	54	65 (1.1)
	≥ 40 ~ < 60	3000	600	140 (2.4)	60	55 (0.9)
	≥ 60 ~ < 100	3300	660	120 (2.0)	66	40 (0.7)
	≥ 100	3600	720	132 (2.2)	72	30 (0.5)

[a] 총량은 완제의약품 양과 동일한 양의 생리식염수 희석액의 합이었다.
[b] 체중 <40 kg 에 대한 용량은 aHUS 환자에게만 적용되었다.
약어: aHUS = 비정형 용혈성 요독 증후군.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

질병 설명

- PNH(Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: 발작성 야간 혈색소뇨증

· 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.
· 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 고립이 포함될 수 있음.

- aHUS (Atypical Hemolytic Uremic Syndrome): 비정형 용혈성 요독 증후군

・혈관 내에 혈전이 만들어지면서 혈액의 흐름을 방해하고 적혈구가 파괴되어 용혈성 빈혈이 발생하는 병으로 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 급성 신장 손상 및 추가적인 신장 합병증이 특징인 희귀하고, 진행성이며, 생명을 위협하는 질환임.

・주된 근본 원인은 보체의 대체 경로 조절 장애로, 그 결과 보체 활성화가 조절되지 않아 보체 활성화가 염증, 내피 활성화 및 손상과 전혈전성(prothrombotic)/전응고성(procoagulant) 상태를 유발하여 전신 혈전성 미세혈관병증(TMA)를 초래함.

・비정형 용혈성 요독 증후군은 모든 연령의 환자에서 유발되는 유전적, 만성, 그리고 진행성인 염증 질환이다. 보체 시스템의 통제 결함은 선천적, 후천적이거나 양자 모두에 해당되며, 보체 시스템의 만성적이고 조절되지 않는 활성화를 야기함.

・질환이 유발된 환자들은 신장, 중추신경계 등을 포함하는 다발 기관계 손상을 포함하는 TMA 전신 임상 합병증의 위험성을 평생 동안 가지게 되고, 진단 시점으로부터 1년 이내에 신장 기능상실, 투석, 및/또는 사망의 높은 위험성을 동반하는 매우 불량한 예후에 직면하게 됨.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

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, 미생물한도, 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) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 인산이수소나트륨, 인산수소나트륨, L-아르기닌, 백당, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(성상, 순도, 전하이질성시험, 삼투압, 전도도, 미생물한도) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제(Polysorbate 80) ■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) **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
장기보존시험	-25~-15℃	원료의약품 보관용기와 동일 재질	공정을 대표할 수 있는 배치의 30개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
	2-8℃		공정을 대표할 수 있는 배치의 18개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	23-27℃		공정을 대표할 수 있는 배치의 12개월 가속시험 결과를 제출하였음
가혹시험	교반, 고온, 산화, 탈아미드화, 동결/해동	원료의약품 보관용기와 동일 재질 또는 바이알	품질의 대표성이 인정되는 배치에서 가혹시험 결과를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8℃	완제의약품과 동일 재질	공정을 대표할 수 있는 배치의 18개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음

가속시험	23-27℃		공정을 대표할 수 있는 배치의 12개월 가속시험 결과를 제출하였음
가혹시험	ICH Q1B		공정을 대표할 수 있는 배치의 광안정성 시험 결과를 제출하였음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 완제의약품 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8° C)보관, 얼리지 말 것, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 ‘밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8° C)보관, 얼리지 말 것, 제조일로부터 18개월’은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

* 기허가 제제와 동일한 용법용량이므로 기허가기 제출된 독성 시험 결과 참고

시험종류	종 및 계통 시험번호	투여방법	용량 (mg/kg)	GLP	결과
반복투여 독성시험	마우스 (7F/군) 6709-109	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 독성시험에서 권고되는 고용량은 60mg/kg/wk.
	마우스 6709-108	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 용혈 수치가 변하지 않았음. - 4주 회복기 후 평균 퍼센트 용혈은 시험 전 수치가 되었음. • NOAEL 60mg/kg/week
생식·발생독성 수태능 및 초기 배	마우스 (25/성/군) 6709-104	교미전~초기임신(GD13) 주1회, 또는	IV 0,30,60mg/kg/wk	Y	• 시험물질 : 대리 mAb BB5.1 • 결과 - 시험물질 관련 사망이나 임상적 결과는 관찰되지 않았음. 체

시험	발생 (Seg I)		주 2회 IV			중, 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
	배태자 생존 및 성장 (Seg II)	마우스 (25/군) 6709-105	(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, BB5.1이 배태자생존률 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 (모체 및 배태자 독성) ≥60mg/kg/week (발달 독성) 30mg/kg/wk
	출생전후 발달 (모체 기능 포함) (Seg III)	마우스 (37/군) 6709-107	(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

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EU TOC 제출: 울토미리스 100 mg/ml에 대해 2020.11.18.에 승인되었고, 당시 제출자료증명서(TOC 공증본)를 제출하였음.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 2상 1건

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- **제형에 관한 설명**

・현재 허가된 라불리주맙 완제의약품은 30 mL 일회용 바이알에 포함된 10 mg/mL 용액으로 공급되며, 새로운 제제인 라불리주맙 100 mg/mL는 3 mL 및 11 mL 일회용 바이알에 포함된 100 mg/mL 용액으로 공급될 것이다. 세 가지 모든 바이알 크기의 용기 및 포장은 USP/Ph. Eur. Type 1 유리 바이알, Flurotec를 입힌 부틸 고무마개, 폴리프로필렌 플립-오프 캡이 있는 알루미늄 씰로 구성되어 있다. 두 제제 모두 IV 투여를 위해 상용화된 식염수(0.9% 염화나트륨 주사; 국가별 약전)에 희석하여 주입하도록 설계되어 있다.

・표 3에서 라불리주맙 100 mg/mL의 제안된 사용 및 투여 방법을 라불리주맙 10 mg/mL의 허가된 사용 및 투여 방법과 비교하였다.

Table 3: Preparation and Administration Conditions of Ravulizumab 10 mg/mL and 100 mg/mL Formulations

	Ravulizumab 10 mg/mL (Approved)	Ravulizumab 100 mg/mL (Proposed)
Dilution for administration	1:1 with 0.9% NaCl to a final concentration of **5 mg/mL**.	1:1 with 0.9% NaCl to a final concentration of **50 mg/mL**.
Shelf life of drug product	**24** months at 2-8°C	**18** months at 2-8°C
Dosing solution storage	**24** hours stability of reconstituted admixture at 2-8°C, including **6** hours at ambient conditions	**24** hours stability of reconstituted admixture at 2-8°C, including **5** hours at ambient conditions

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 제시된 자료는 시험 ALXN1210-PNH-201 연장 기간의 자료이다.
- 분석 목적은 라불리주맙 10 mg/mL와 라불리주맙 100 mg/mL의 PK와 면역원성을 비교하는 것이다. 약력학 자료(혈청 유리 보체 인자 5 (C5) 농도)는 시험 ALXN1210-PNH-201에 서 사용된 유리 C5 분석법이 최신 Gyros-기반(제3상) 유리 C5 분석법이 아닌 기존의 리간드-결합(제1상과 2상) 유리 C5 분석법이었기 때문에 이러한 비교의 일부로 포함되지 않는다.
- 시험 ALXN1210-PNH-201의 4개 코호트에 걸쳐 총 25명의 환자가 라불리주맙 100 mg/mL를 투여받았다: 코호트 1~3, N = 18 (코호트당 6명); 코호트 4, N = 7 (ALXN1210-PNH-201 CSR 목록 16.2.2.1). 25명의 환자 중 대다수는 남성(76.0%)이었으며 대부분 백인(60.0%)이었다. 베이스라인 평균(SD) 연령은 44.6(16.54)세이며 베이스라인 평균(SD) 체중은 78.1(14.82) kg이었다(표 4). 환자의 약 1/4(24.0%)이 아시아인이었다.

약동학 결과

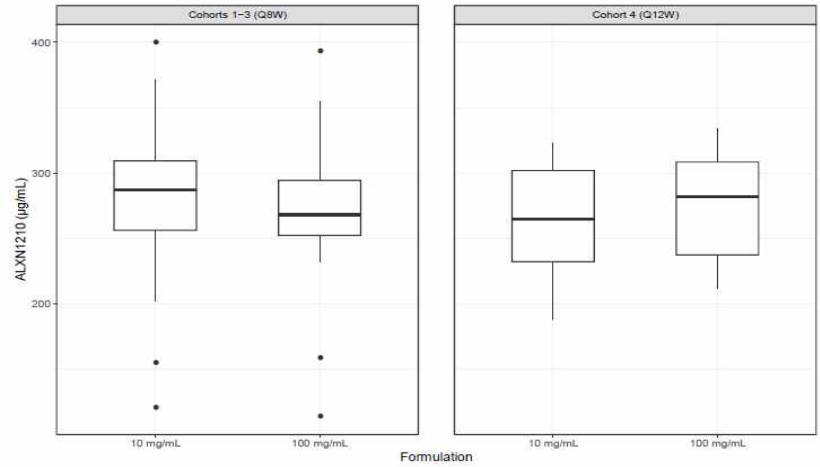
- 라불리주맙 10 mg/mL와 라불리주맙 100 mg/mL 투여 후 평균(SD) 라불리주맙 혈청 최저 농도는 코호트 1~3 통합 및 코호트 4에 대해(선형 척도와 세미 로그 척도) 그림 4와 그림 5에 각각 제시된다. 방문별 라불리주맙 혈청 최저 농도의 요약은 코호트 1~3에 대해 표 5에 그리고 코호트 4에 대해 표 6에 제공된다.
- 라불리주맙 혈청 최저 농도는 라불리주맙 10 mg/mL와 100 mg/mL IV 제형의 투여 후 유사하였다.
- 제형 간에 라불리주맙 혈청 최저 농도의 통계적 차이(즉, p-값 >0.05)가 있는지를 확인하기 위해 대응표본(paired) t-검정을 이용하여, 두 가지 다른 제형의 투여 후 평균 최저 농도를 비교하였다(그림 6).
- 10 mg/mL와 100 mg/mL 제형의 모든 투여 후 개별 평균 라불리주맙 최저 농도의 계산이 포함되었다. 코호트 1~3에서에서, 라불리주맙 10 mg/mL와 100 mg/mL 투여 후 평균 라불리주맙 혈청 최저 농도는 각각 277.7과 267.1 μg/mL였다. 코호트 4에서, 라불리주맙 10 mg/mL와 100 mg/mL 투여 후 평균 라불리주맙 혈청 최저 농도는 각각 263.5과 274.3 μg/mL였다. 라불리주맙 10 mg/mL와 라불리주맙 100 mg/mL를 비교한 p-값은 코호트 1~3의 경우 0.189, 코호트 4의 경우 0.266이었다.

Table 4: Demographics and Baseline Characteristics (100 mg/mL Formulation Set)

Variable	Categories	Total (N = 25)
Sex	Male	19 (76.0)
	Female	6 (24.0)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	21 (84.0)
	Not reported	3 (12.0)
	Hispanic or Latino	1 (4.0)
	Missing/Unknown	0
Race	White	15 (60.0)
	Asian	6 (24.0)
	Not reported	3 (12.0)
	Other	1 (4.0)
	American Indian or Alaska Native	0
	Black or African American	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
Variable	**Statistics**	**Total (N=25)**
Age at first Infusion	N	25
	Mean (SD)	44.6 (16.54)
	Median	41.6
	min, max	18.8, 80.2
Baseline Weight (kg)	N	25
	Mean (SD)	78.1 (14.82)
	Median	77.4
	min, max	47.0, 115.8
Baseline height (cm)	N	25
	Mean (SD)	174.8 (10.62)
	Median	173.5
	min, max	154.0, 195.0
Baseline BMI (kg/m^2)	N	25
	Mean (SD)	25.4 (3.24)
	Median	25.3
	min, max	19.8, 36.1

Note: The horizontal line in the middle of each box indicates the median, and the top and the bottom borders of the box mark the 75th and 25th percentiles, respectively. The whiskers represent the 1.5 interquartile range of the lower and upper quartiles. Outliers are represented by dots beyond the whiskers. Data for Patients 0282-002 and 0336-002 were excluded because mean ravulizumab trough concentration following administration of the 100 mg/mL formation were not available.
Abbreviations: ALXN1210 = ravulizumab; Q8W = once every 8 weeks; Q12W = once every 12 weeks.

Figure 6: Box Plot of Ravulizumab Serum Trough Concentration by Formulation (100 mg/mL Formulation Set)



약동학 결론

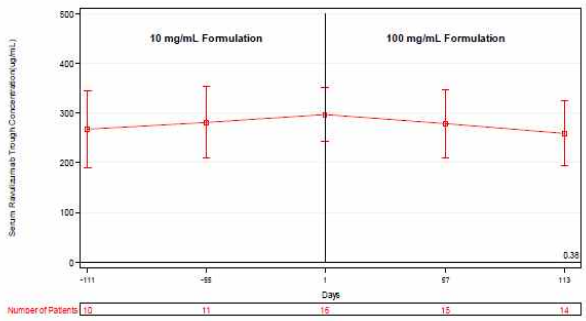
- 라불리주맙 혈청 최저 농도는 라불리주맙 10 mg/mL와 라불리주맙 100 mg/mL의 투여 후 유사하였다.

면역원성 결과

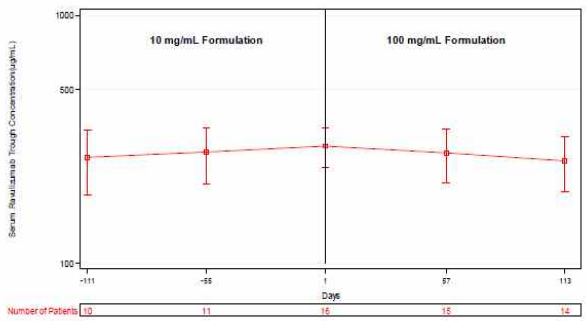
- 코호트 1~4에서 10 mg/mL IV 제형 또는 100 mg/mL IV 제형을 이용하여 라불리주맙에 노출되는 동안 시험 ALXN1210-PNH-201 연장 기간의 PNH 환자(100 mg/mL 제형 세트)에서 치료 후 발생한 ADA-양성 샘플은 관찰되지 않았다.

Figure 4: Mean (SD) Ravulizumab Serum Trough Concentrations for Cohorts 1 To 3 (100 mg/mL Formulation Set)

a. Linear Scale



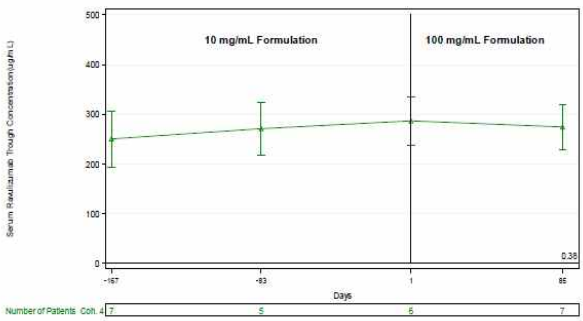
b. Semi-log Scale



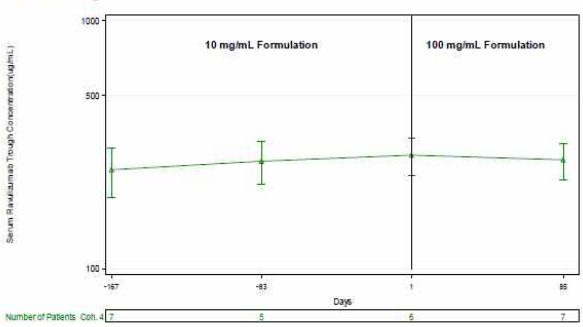
Note: Days indicated are relative to the day of formulation change, which for this figure occurred on Day 1. Amendment 5 to the protocol did not require PK samples for Cohort 2 on Day -111 and for Cohort 3 on Day -55, largely accounting for the reduced numbers of patients on those days.

Figure 5: Mean (SD) Ravulizumab Serum Trough Concentrations for Cohort 4 (100 mg/mL Formulation Set)

a. Linear Scale



b. Semi-log Scale



Note: Days indicated are relative to the day of formulation change, which for this figure occurred on Day 1.
Abbreviation: SD = standard deviation.

Table 5: Summary of Ravulizumab Serum Trough Concentrations - Cohorts 1 to 3 (100 mg/mL Formulation Set)

Visit[a]	Formulation	Statistic	Ravulizumab Serum Trough Concentration (µg/mL) Cohorts 1 - 3 (N = 18)
Day -111	10 mg/mL	N	10
		Geo mean (CV% Geo mean)	254.6 (36.90)
		Median (min, max)	294.5 (110[b], 394)
Day -55	10 mg/mL	N	11
		Geo mean (CV% Geo mean)	270.3 (32.71)
		Median (min, max)	282.0 (121[c], 365)
Day 1	10 mg/mL	N	16
		Geo mean (CV% Geo mean)	292.5 (18.61)
		Median (min, max)	286.0 (200, 405)
Day 57	100 mg/mL	N	15
		Geo mean (CV% Geo mean)	269.4 (29.80)
		Median (min, max)	267.0 (113[c], 420)
Day 113	100 mg/mL	N	14
		Geo mean (CV% Geo mean)	249.9 (30.33)
		Median (min, max)	261.5 (116[c], 367)

[a] Visits indicated by day relative to day of change to ravulizumab 100 mg/mL, which occurred on Day 1 for this table. All samples were obtained at trough, ie, prior to any dose administration on the given day.
[b] This minimum C_{trough} value was from Patient 0320-001 with a baseline body weight of 47 kg.
[c] These minimum C_{trough} values were from the same patient (Patient 0424-001) with a baseline body weight of 115.8 kg.

Table 6: Summary of Ravulizumab Serum Trough Concentrations - Cohort 4 (100 mg/mL Formulation Set)

Visit[a]	Formulation	Statistic	Ravulizumab Serum Trough Concentration (µg/mL) Cohort 4 (N = 7)
Day -167	10 mg/mL	n	7
		Geo mean (CV% Geo mean)	244.3 (24.39)
		Median (min, max)	238.0 (157[b], 326)
Day -83	10 mg/mL	n	5
		Geo mean (CV% Geo mean)	266.3 (20.97)
		Median (min, max)	292.0 (199, 316)
Day 1	10 mg/mL	n	6
		Geo mean (CV% Geo mean)	282.8 (18.26)
		Median (min, max)	291.5 (208, 350)
Day 85	100 mg/mL	n	7
		Geo mean (CV% Geo mean)	270.9 (17.27)
		Median (min, max)	282.0 (212, 334)

[a] Visits indicated by day relative to day of change to ravulizumab 100 mg/mL, which occurred on Day 1 for this table. All samples were obtained at trough, ie, prior to any dose administration on the given day.
[b] This minimum C_{trough} value was from Patient 0422-002 with a baseline body weight of 79 kg.

면역원성 결론

- 라불리주맙 혈청 최저 농도는 라불리주맙 10 mg/mL와 라불리주맙 100 mg/mL의 투여 후 유사하였다.
- 어떤 코호트에서도 라불리주맙 10 mg/mL 또는 라불리주맙 100 mg/mL에 노출되는 동안 PNH 환자의 혈청 샘플에서 치료 후 발생한 ADA-양성 샘플은 관찰되지 않았다.
- 라불리주맙을 투여받은 PNH 환자에서 라불리주맙 제형제형(10 mg/mL 또는 100 mg/mL)이 라불리주맙 의 PK 또는 면역원성에 미치는 뚜렷한 영향은 없다.

Table 14.2.5.1.1
Anti-Drug Antibodies for Cohorts 1-3
100 mg/mL Formulation Set

Visit	Formulation	Cohorts 1-3 (N=18)
Day -111 pre Switch	10 mg/mL	
Negative		10 (55.6)
Positive		0 (0.0)
Indeterminate		0 (0.0)
Missing		8 (44.4)
Day -55 pre Switch	10 mg/mL	
Negative		11 (61.1)
Positive		0 (0.0)
Indeterminate		0 (0.0)
Missing		7 (38.9)
Day 1 of the 100 mg/mL, pre-dose	10 mg/mL	
Negative		16 (88.9)
Positive		0 (0.0)
Indeterminate		0 (0.0)
Missing		2 (11.1)

Note: Samples were collected predose.
Note: Day 1 represents first Ravulizumab 100 mg/mL unit dose IV formulation. Patients switched from the 10 mg/mL ravulizumab formulation to the 100 mg/mL formulation on Day 1037 in Cohort 1, Day 1023 in Cohort 2 and Day 981 in Cohort 3.
Note: As required by protocol, samples were only collected on Day -111 for Cohorts 1 and 3.
Source: ADaM.ADBL, ADaM.ADIS
Based on data cutoff date of 16Apr2019

Table 14.2.5.2.1
Anti-Drug Antibodies for Cohort 4
100 mg/mL Formulation Set

Visit	Formulation	Cohort 4 (N=7)
Day -167 pre Switch	10 mg/mL	
Negative		7 (100)
Positive		0 (0.0)
Indeterminate		0 (0.0)
Missing		0 (0.0)
Day -83 pre Switch	10 mg/mL	
Negative		5 (71.4)
Positive		0 (0.0)
Indeterminate		0 (0.0)
Missing		2 (28.6)
Day 1 of the 100 mg/mL, pre-dose	10 mg/mL	
Negative		6 (85.7)
Positive		0 (0.0)
Indeterminate		0 (0.0)
Missing		1 (14.3)

Note: Samples were collected predose.
Note: Day 1 represents first Ravulizumab 100 mg/mL unit dose IV formulation. Beginning on Day 953, patients in Cohort 4 switched from the 10 mg/mL ravulizumab formulation to the 100 mg/mL formulation.
Source: ADaM.ADSL, ADaM.ADIS
Based on data cutoff date of 26Apr2019

약리학적 결론

- 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자에게 정맥 내내(IV) 투여된 2가지 라불리주맙 제형의 약동학(PK; 라불리주맙의 혈청 최저 농도)과 면역원성(항약물항체[ADA] 형성)을 비교하였음.
- 라불리주맙 혈청 최저 농도는 라불리주맙 10 mg/mL와 라불리주맙 100 mg/mL의 투여 후 유사하였음.
- 어떤 코호트에서도 라불리주맙 10 mg/mL 또는 라불리주맙 100 mg/mL에 노출되는 동안 PNH 환자의 혈청 샘플에서 치료 후 발생한 ADA 양성 샘플은 관찰되지 않았음.
- 기허가시 제출된 임상시험에서의 면역원성 결과를 보면, PNH 및 aHUS에서의 ADA-양성은 1% 미만으로 낮은 면역원성 발생률을 보였고 임상적 반응 및 AE와의 상관관계도 없었음. 따라서 면역원성은 PK, PD, 안전성 및 유효성에 어떠한 영향도 주지 않았음을 입증함.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

시험 번호	시험 목적	시험 설계 및 대상환자	환자 수	용량 및 요법 및 치료기간	평가변수	임상시험결과
ALXN1210-PNH-201 (2상)	PNH 성인 환자에서 ALXN1210 IV 반복 투여의 안전성, 내약성, 유효성, 면역원성, PK 및 PD 평가	보체 억제제 치료 경험이 없는 PNH 환자의 순차적 코호트에서의 제2상, 공개, 비대조, 다기관, 반복 용량 증량 시험	26명 ALXN1210 코호트 1: 6 코호트 2: 6 코호트 3: 7 코호트 4: 7	253일(코호트 1-3) 또는 281일(코호트 4)의 일차 평가 기간에 이어, 최대 3년의 연장 기간	일차 평가변수: 라불리주맙 10 mg/mL에서 라불리주맙 100 mg/mL로 변경 후 LDH 수준	- 10 mg/mL 유지용량에서 1차 평가 기간 동안 평균 234 U/L LDH 수치를 감소되었고, 100 mg/mL로 변경 후에도 LDH 수치 감소가 안정적으로 유지되었음.

				일차 평가 기간: ALXN1210 IV *코호트 1:* 제 1 일에 1400 mg, 제 15 일과 제 29 일에 그리고 4 주마다 한 번(q4w) 1000 mg *코호트 2:* 제 1 일에 2000 mg, 제 22 일과 제 43 일에 그리고 6 주마다 한 번(q6w) 1600 mg *코호트 3:* 제 1 일과 제 15 일에 1600 mg, 제 29 일에 그리고 8 주마다 한 번(q8w) 2400 mg *코호트 4:* 제 1 일에 3000 mg, 제 29 일에 그리고 12 주마다 한 번(q12w) 5400 mg 연장 기간: ALXN1210 IV *코호트 1:* 초기에 1000 mg q4w, 그 다음 체중-근거 용량 [b] q8w[c] *코호트 2:* 초기에 1600 mg q6w, 그 다음 체중-근거 용량 [b] q8w[c] *코호트 3:* 초기에 2400 mg q8w, 그 다음 체중-근거 용량 [b] q8w[c] *코호트 4:* 5400 mg q12w[c]	비교	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [ALXN1210-PNH-201] PNH 성인 환자에서 ALXN1210 IV 반복 투여의 안전성, 내약성, 유효성, 면역원성, PK 및 PD 관찰을 위한 공개, 비대조, 다기관, 반복 용량 증량 시험				
2상 임상시험	보체 억제제 치료 경험이 없는 PNH 환자의 순차적 코호트에서의 제2상, 공개, 비대조, 다기관, 반복 용량 증량 시험 26명 ALXN1210 코호트 1: 6 코호트 2: 6 코호트 3: 7 코호트 4: 7	**일차 평가 기간:** 코호트 1: 제1일에 1400 mg, 제15일과 제29일에 그리고 4주마다 한 번(q4w) 1000 mg 코호트 2: 제1일에 2000 mg, 제22일과 제43일에 그리고 6주마다 한 번(q6w) 1600 mg 코호트 3: 제1일과 제15일에 1600 mg, 제29일에 그리고 8주마다 한 번(q8w) 2400 mg 코호트 4: 제1일에 3000 mg, 제29일에 그리고 12주마다 한 번(q12w) 5400 mg **연장 기간:** 코호트 1: 초기에 1000 mg q4w, 그 다음 체중-근거 용량 q8w 코호트 2: 초기에 1600 mg q6w, 그 다음 체중-근거 용량 q8w 코호트 3: 초기에 2400 mg q8w, 그 다음 체중-근거 용량 q8w	일차 평가변수: 라불리주맙 10 mg/mL에서 100 mg/mL로 변경 후 LDH 수준 비교	**일차평가변수** - 10 mg/mL 유지용량에서 1차 평가기간 동안 평균 234 U/L LDH 수치를 감소되었고, 100 mg/mL로 변경 후에도 LDH 수치 감소가 안정적으로 유지되었음. - 라불리주맙 100 mg/mL의 안전성 프로필이 라불리주맙 10 mg/mL의 알려진 안전성 프로필과 일치하였음. - 라불리주맙 100 mg/mL에 대한 추가적인 새로운 이상반응은 관찰되지 않았음.

		코호트 4: 5400 mg q12w 253일(코호트 1-3) 또는 281일(코호트 4)의 일차 평가 기간에 이어, 최대 3년의 연장 기간		

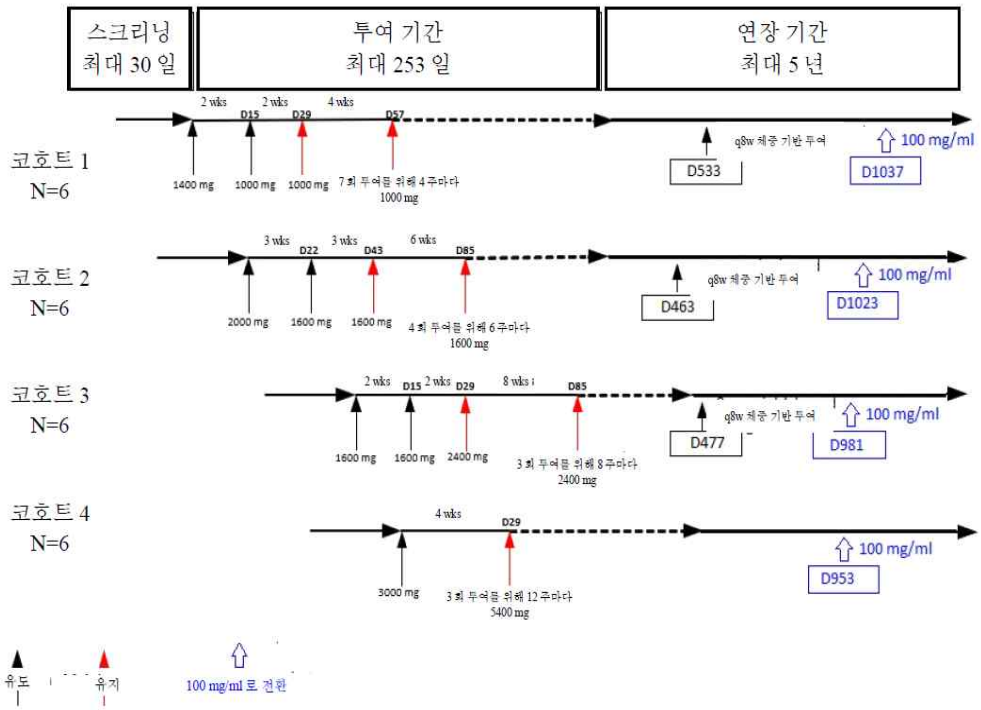
제463일(코호트 2), 제477일(코호트 3), 및 제533일(코호트 1)부터, 체중-근거 유지 용량은 다음과 같이 투여되었다: 체중이 ≥ 40 ~ < 60 kg인 환자에 대해 3000 mg, ≥ 60 ~ < 100 kg인 환자에 대해 3300 mg, 및 ≥ 100 kg인 환자에 대해 3600 mg.

제953일(코호트 4), 제981일(코호트 3), 제1023일(코호트 2), 및 제1037일(코호트 1)부터, 환자는 현재 용량 요법을 유지하면서, 라불리주맙 10 mg/mL에서 라불리주맙 100 mg/mL로 변경하였다.

표 1 시험 ALXN1210-PNH-201 의 코호트에서 자료 평가, 용량 요법 변경, 및 제형 변경에 대한 방문 개요

코호트	방문			
	일차 평가 기간 종료	제 3 상 체중-근거 용량 요법 [a] 으로 전환	라불리주맙 100 mg/mL IV 제형으로 변경 [b]	본 제출을 위한 평가 마감
1	제 253 일	제 533 일	제 1037 일	제 1149 일
2	제 253 일	제 463 일	제 1023 일	제 1135 일
3	제 253 일	제 477 일	제 981 일	제 1093 일
4	제 281 일	NA	제 953 일	제 1037 일

그림 2 ALXN1210-PNH-201 시험 도식



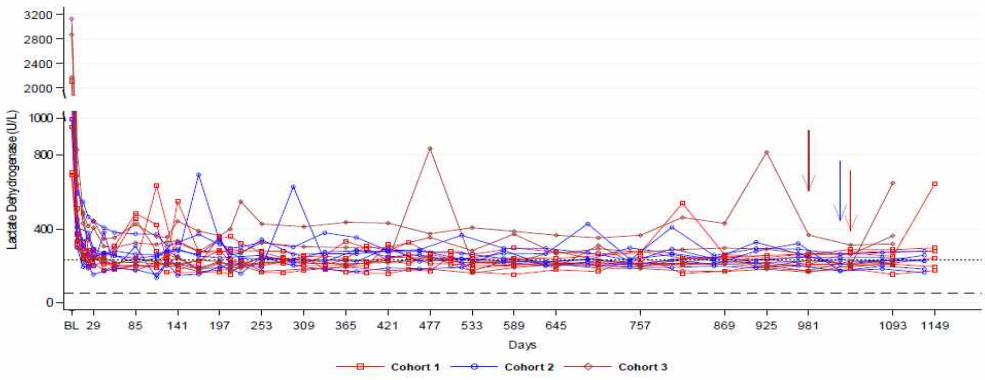
환자집단	시험 ALXN1210-PNH-201의 4개 코호트에 걸쳐 총 25명의 환자가 라불리주맙 100 mg/mL를 투여받았다: 코호트 1~3, N=18 (코호트당 6명); 코호트 4, N=7. 25명의 환자 중 대다수는 남성(76.0%)이었으며 대부분 백인(60.0%)이었다. 베이스라인 평균(SD) 연령은 44.6(16.54)세이며 베이스라인 평균(SD) 체중은 78.1(14.82) kg이었다(표 4). 환자의 약 1/4(24.0%)이 아시아인이었다.

Table 4: Demographics and Baseline Characteristics (100 mg/mL Formulation Set)

Variable	Categories	Total (N = 25)
Sex	Male	19 (76.0)
	Female	6 (24.0)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	21 (84.0)
	Not reported	3 (12.0)
	Hispanic or Latino	1 (4.0)
	Missing/Unknown	0
Race	White	15 (60.0)
	Asian	6 (24.0)
	Not reported	3 (12.0)
	Other	1 (4.0)
	American Indian or Alaska Native	0
	Black or African American	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
Variable	**Statistics**	**Total (N=25)**
Age at first Infusion	N	25
	Mean (SD)	44.6 (16.54)
	Median	41.6
	min, max	18.8, 80.2
Baseline Weight (kg)	N	25
	Mean (SD)	78.1 (14.82)
	Median	77.4
	min, max	47.0, 115.8
Baseline height (cm)	N	25
	Mean (SD)	174.8 (10.62)
	Median	173.5
	min, max	154.0, 195.0
Baseline BMI (kg/m^2)	N	25
	Mean (SD)	25.4 (3.24)
	Median	25.3
	min, max	19.8, 36.1

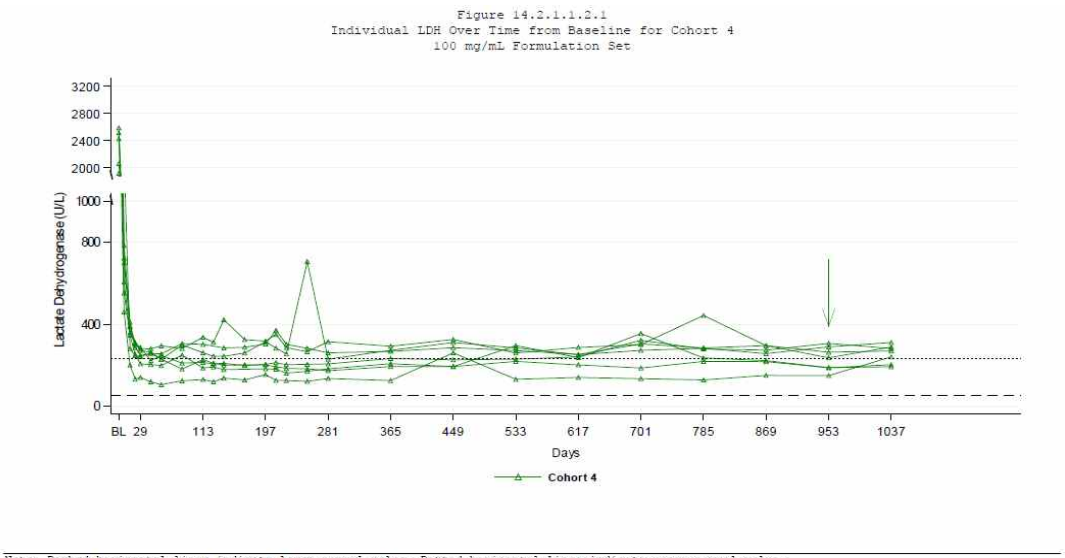
통계적방법	베이스라인 대비 제253일째(코호트4, day281) LDH 의 평균 차이 -40%(SD 45%)를 약 95% 검정력으로 검출할 수 있도록 20명 필요. 2-sided paired t-test, with 5% type I error rate. 15% 탈락률 고려하면 26명까지 등록
유효성 평가변수	LDH 수치 변화
유효성결과	・평균 LDH 자료는 라불리주맙 10 mg/mL에서 라불리주맙 100 mg/mL로 변경 후 LDH 수준에 대한 주목할 만한 영향이 없음을 보여주었다(그림 2와 그림 3). 개별 LDH 수준은 4개 코호트에서 베이스라인부터 평가 마감까지 시간이 경과함에 따라 안정적으로 유지되었다(ALXN1210-PNH-201 CSR 별첨 그림 14.2.1.1.1.1 및 그림 14.2.1.1.2.1.

Figure 14.2.1.1.1
Individual LDH Over Time from Baseline for Cohorts 1-3
100 mg/mL Formulation Set



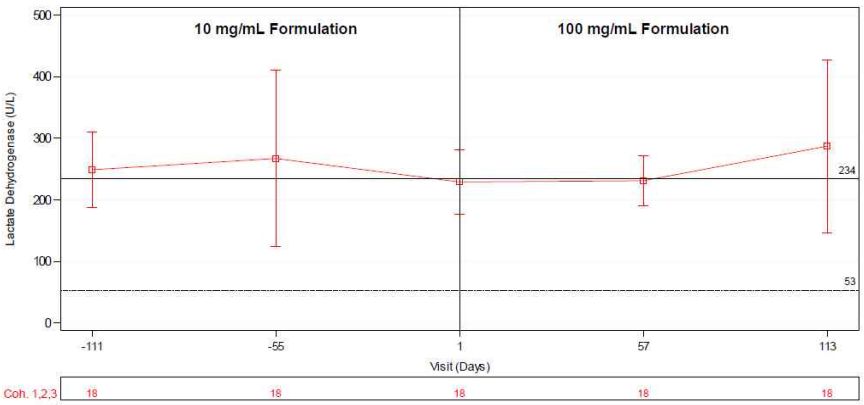
BL=Baseline. Baseline is defined as the average of all available values prior to first Ravulizumab infusion.
Note: Dashed horizontal lines indicate lower normal value. Dotted horizontal lines indicate upper normal value.
Note: Arrows represent the switch to 100 mg/mL formulation.

・특정 시점에 3명의 환자에게서 LDH 증가가 관찰되었는데, 그 중 2명은 감염과 관련된 이상반응(AE)(라불리주맙 100 mg/mL로 변경 후 제113일에 인플루엔자 A와 호흡기 감염)에 기인할 수 있으며, 세 번째 환자는 구체적인 원인을 확인할 수 없었다(변경



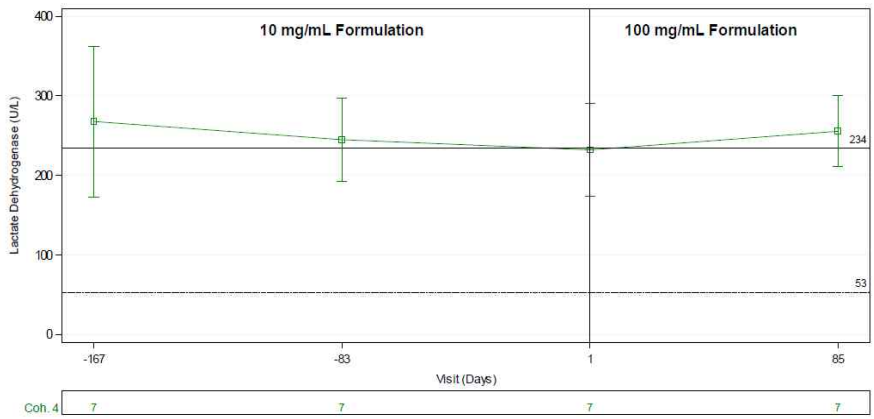
Note: Dashed horizontal lines indicate lower normal value. Dotted horizontal lines indicate upper normal value.
Note: Arrows represent the switch to 100 mg/mL formulation.
Note: The maintenance dose was 5400 mg for Cohort 4.
Beginning on Day 953 for patients in Cohort 4, patients switched from the 10 mg/mL ravulizumab formulation to the 100 mg/mL formulation. This represents Day 1 of the switch to first dose using ravulizumab 100 mg/mL IV formulation.

Figure 2: Mean (±SD) LDH (U/L) Prior To and After the Change to Ravulizumab 100 mg/mL– Cohorts 1 To 3 (100 mg/mL Formulation Set)



전 제-55일에 LDH 증가).

Figure 3: Mean (±SD) LDH (U/L) Prior To and After the Change to Ravulizumab 100 mg/mL – Cohort 4 (100 mg/mL Formulation Set)



[검토의견]

제출된 ALXN1210-PNH-201 결과, 모든 코호트에서 일차 유효성 평가변수인 LDH 수치는 감소하였고, 100 mg로 변경 후에도 낮은 LDH 수치는 유지됨을 확인하였음.

안전성결과

이상반응

*모든 AE는 달리 언급되지 않는 한, TEAE이었다.

· TEAE의 전체 노출-보정 발생률은 라불리주맙 10 mg/mL에 대해 507.8 events/100 PY, 라불리주맙 100 mg/mL에 대해 400 events/100 PY였다(표 2). 라불리주맙 100 mg/mL로 변경 후 보고된 TEAE 중 시험자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 간주된 사건은 없었다.

Table 2: Overview of All Treatment-Emergent Adverse Events and Serious Adverse Events by Formulation From Baseline to Data Cutoff Date (Safety Set)

	Ravulizumab 10 mg/mL (N=26)		Ravulizumab 100 mg/mL (N=25)[a]	
Variables	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)
Total patient-years of exposure to ravulizumab	NA	70.5	NA	8.5
Treatment-emergent adverse events (TEAEs)	26 (100)	358 (507.8)	13 (52.0)	34 (400.0)
Related TEAEs	11 (42.3)	22 (31.2)	0	0
Not related TEAEs	26 (100)	336 (476.6)	13 (52.0)	34 (400.0)
Grade 1	25 (96.2)	220 (312.1)	8 (32.0)	19 (223.5)
Grade 2	19 (73.1)	102 (144.7)	7 (28.0)	11 (129.4)
Grade 3	11 (42.3)	29 (41.1)	4 (16.0)	4 (47.1)
Grade 4	4 (15.4)	7 (9.9)	0	0
Grade 5	0	0	0	0
TEAEs leading to study drug interruption	0	0	0	0
TEAEs leading to study drug discontinuation	0	0	0	0
TEAEs of special interest	8 (30.8)	15 (21.3)	2 (8.0)	2 (23.5)
Serious treatment-emergent adverse events (SAEs)	9 (34.6)	21 (29.8)	2 (8.0)	2 (23.5)
Related SAEs	2 (7.7)	2 (2.8)	0	0
Not related SAEs	9 (34.6)	19 (27.0)	2 (8.0)	2 (23.5)
SAEs leading to study drug interruption	0	0	0	0
SAEs leading to study drug discontinuation	0	0	0	0
Death	0	0	0	0

주: 백분율은 각 열의 환자 수를 기준으로 한다. 즉, % = n/N*100.
TEAE 는 라불리주맙(10 mg/mL 또는 100 mg/mL)의 첫 투여일 또는 그 이후에 시작된 사건이다.
관련된 AE/SAE 는 관련 가능성이 있는(possible), 관련 가능성이 높은(probable), 또는 관련성이 확실한(definitely related) 경우로 정의된다. 관련되지 않은 AE/SAE 는 관련이 없는(not related) 또는 관련 가능성이 적은(unlikely related) 경우로 정의된다.
100 환자-년당 (사건 수)로 정의된, 환자-년 노출로 보정한 AE.
1 등급 = 경증; 2 등급 = 중등증; 3 등급 = 중증; 4 등급 = 생명을 위협하는; 5 등급 = 치명적인.
AE 는 MedDRA 21.0 을 이용하여 코드화한다.
별첨의 자료 마감일은 시험 ALXN1210-PNH-201 에 대해 2019 년 4 월 26 일이다.

흔한 이상반응

· 라불리주맙 100 mg/mL로 변경 후 가장 빈번히 보고된 AE는 라불리주맙 10 mg/mL에서 보고된 대로 계속해서 두통 및 상기도 감염이었다(표 3). 2명 이상의 환자에게서 보고된 기타 AE에는 복부 통증, 호중구 수 감소, 및 요통이 포함되었다. 라불리주맙 100 mg/mL로 변경 후 보고된 모든 AE는 라불리주맙 10 mg/mL의 안전성 프로파일과 일치하였다.

사망

· 라불리주맙 100 mg/mL로의 변경 전후 자료 마감일(2019년 4월 26일)까지 사망한 환자는 없었다.

중대한 이상반응

· 라불리주맙 100 mg/mL로 변경 후, 2명의 환자가 SAE를 경험하였다(표 4).

- 신산통(Renal colic)의 병력이 있는 환자 ALXN1210-PNH-201-0336-002는 10 mg/mL 투여 중 한 번(제16일) 그리고 100 mg/mL로 변경 후 한 번(제1139일) 상태의 일시적 악화를 경험하였다. 후자의 경우는 기존의 신장결석증에 이차적인 SAE였다.
- 환자 ALXN1210-PNH-201-0424-001은 라불리주맙 100 mg/mL로 변경 후 엔테로박터(Enterobacter) 패혈증이 있는 것으로 보고되었다. 이 환자는 라불리주맙 10

Table 3: Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in ≥ 5% of Patients by MedDRA System Organ Class, Preferred Term, and Formulation From Baseline to Data Cutoff Date (Safety Set)

	Ravulizumab 10 mg/mL (N=26)		Ravulizumab 100 mg/mL (N=25)	
System Organ Class Preferred Term	n (%)	E (rate)	n (%)	E (rate)
Total patient-years of exposure to ravulizumab	NA	70.5	NA	8.5
Patients with treatment-emergent adverse events (TEAEs)	26 (100)	358 (507.8)	13 (52.0)	34 (400.0)
Infections and infestations				
Influenza	4 (15.4)	6 (8.5)	1 (4.0)	1 (11.8)
Nasopharyngitis	9 (34.6)	14 (19.9)	1 (4.0)	1 (11.8)
Upper respiratory tract infection	12 (46.2)	25 (35.5)	1 (4.0)	1 (11.8)
Cystitis	2 (7.7)	4 (5.7)	0	0
Gastroenteritis	2 (7.7)	2 (2.8)	0	0
Rhinitis	2 (7.7)	2 (2.8)	0	0
Urinary tract infection	2 (7.7)	6 (8.5)	0	0
Viral infection	2 (7.7)	2 (2.8)	0	0
Gastrointestinal disorders				
Abdominal pain	5 (19.2)	9 (12.8)	2 (8.0)	2 (23.5)
Constipation	2 (7.7)	3 (4.3)	1 (4.0)	1 (11.8)
Nausea	4 (15.4)	6 (8.5)	1 (4.0)	1 (11.8)
Diarrhoea	3 (11.5)	3 (4.3)	0	0
Dyspepsia	2 (7.7)	2 (2.8)	0	0
Vomiting	2 (7.7)	2 (2.8)	0	0
Nervous system disorders				
Headache	14 (53.8)	32 (45.4)	3 (12.0)	4 (47.1)
Dizziness	3 (11.5)	4 (5.7)	0	0
Investigations				
Neutrophil count decreased	1 (3.8)	3 (4.3)	2 (8.0)	4 (47.1)
Alanine aminotransferase increased	2 (7.7)	2 (2.8)	1 (4.0)	1 (11.8)
Aspartate aminotransferase increased	2 (7.7)	2 (2.8)	1 (4.0)	1 (11.8)
Blood bilirubin increased	2 (7.7)	5 (7.1)	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	2 (7.7)	2 (2.8)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Back pain	6 (23.1)	14 (19.9)	2 (8.0)	2 (23.5)
Arthralgia	3 (11.5)	4 (5.7)	0	0
Flank pain	2 (7.7)	2 (2.8)	0	0
Muscle spasms	2 (7.7)	2 (2.8)	0	0
Musculoskeletal stiffness	2 (7.7)	2 (2.8)	0	0
Pain in extremity	3 (11.5)	3 (4.3)	0	0
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia	2 (7.7)	4 (5.7)	0	0
Hemolysis	2 (7.7)	2 (2.8)	0	0

mg/mL 투여 중 엔테로박터 세균혈증을 포함한 일련의 SAE를 경험하였으며 이후 라불리주맙 100 mg/mL을 투여하는 동안 재발된 엔테로박터 세균혈증에 이차적인 패혈증이 발생하였다(표 4).

- 두 SAE는 일시적이었으며 해결되었다.
- 라불리주맙 10 mg/mL 투여 중, 임상시험 결과보고서의 일차 평가 기간 자료 마감마감(즉, 코호트 1~3의 경우 제253일, 코호트 4의 경우 제281일) 이후 라불리주맙 100 mg/mL로 변경 하기 이전에, 4명의 환자가 SAE를 경험하였다(표 4).
- 초기 제출서에서, 수막구균 감염과 수막구균 패혈증을 경험한 2명의 환자에 대해 자세히 보고되었으나, 이후 자료 마감일(2019년 4월 26일)까지 추가적인 수막구균 감염은 보고되지 않았다.

주입 일시 중지 또는 시험약 중단을 초래한 이상반응

- 라불리주맙 100 mg/mL로의 변경 전이나 후에 주입 일시 중지 또는 시험약 중단을 초래한 AE는 없었다.

특별 관심 대상 이상반응

- AESI의 노출-보정 발생률은 라불리주맙 10 mg/mL에 대해 21.3 events/100 PY, 라불리주맙 100 mg/mL에 대해 23.5 events/100 PY였다.
- 라불리주맙 100 mg/mL로 변경 후 보고된 AESI의 전체 프로파일은 라불리주맙 10 mg/mL의 알려진 AESI 프로파일과 일치하였다.

Table 4: Overview of All Serious Adverse Events Before and After the Change to Ravulizumab 100 mg/mL Formulation

Patient ID	Serious Adverse Event (Preferred Term)	Onset/Resolution Day	Onset after Change to Ravulizumab 100 mg/mL (Yes/No)
Cohort 1			
ALXN1210-PNH-201-0272-002	Food poisoning[b]	Day 815/820	No
ALXN1210-PNH-201-0426-001[a]	Febrile neutropenia	Day 134/140	No
ALXN1210-PNH-201-0432-001[a]	Pyrexia	Day 111/115	No
Cohort 2			No
ALXN1210-PNH-201-0282-001[a]	Meningococcal infection	Day 57/67	No
ALXN1210-PNH-201-0336-002	Renal colic[b]	Day 1139/Day 1140	Yes
ALXN1210-PNH-201-0424-001[a]	Urinary tract infection	Day 142/149	No
	Post procedural complication	Day 219/224	No
	Hyperbilirubinaemia[b]	Day 587/589	No
	Infection[b]	Day 910/914	No
	Klebsiella bacteraemia[b]	Day 925/930	No
	Femoral neck fracture[b]	Day 947/949	No
	Urinary tract infection bacterial[b]	Day 993/1011	No
	Enterobacter bacteraemia[b]	Day 993/1011	No
	Enterobacter sepsis[b]	Day 1107/Day 1113	Yes
Cohort 3			
ALXN1210-PNH-201-0272-004[a]	Rash maculo-papular	Day 79/91	No
	Meningococcal sepsis	Day 222/504	No
	Seizure[b]	Day 744/744	No
ALXN1210-PNH-201-0320-001[a]	Papillary thyroid cancer	Day 247/269	No
	Upper respiratory tract infection	Day 437/442	No
	Bile duct obstruction[b]	Day 941/947	No
ALXN1210-PNH-201-0433-001[a]	Headache	Day 2/3	No
	Nausea	Day 2/3	No
Cohort 4			
ALXN1210-PNH-201-0425-001[a]	Haemolysis	Day 253/255	No

[a] Patients who already had SAEs in the initial submission through the cutoff dates for the Primary Evaluation Period (ie, Day 253/Day 281).
[b] SAEs with an onset after the cutoff dates for the Primary Evaluation Period.
Abbreviations: ID = identification number; SAE = serious adverse event.

- 라불리주맙 100 mg/mL로 변경 후 주입-관련 반응은 보고되지 않았다. 라불리주맙 10 mg/mL 투여 중, 환자 1명은 각 주입 시작 후 몇 분 동안 요통을 경험했으며(주입-관련반응으로 보고됨보고됨) 이는 자연적으로 해결되었다.

활력징후, 신체검사 소견 및 기타 안전성과 관련된 사항

- 본 제출서에는 활력징후에 대한 자료 또는 기타 안전성 자료가 제공되지 않는다.
- 어떤 코호트에서도 라불리주맙 10 mg/mL 또는 라불리주맙 100 mg/mL에 노출되는 동안 치료 후 발생한 ADA 양성 샘플은 관찰되지 않았다.

시판 후 자료

- 라불리주맙 100 mg/mL에 대한 시판 후 자료는 없다.

결론

- 라불리주맙의 제형 변경(10 mg/mL에서 100 mg/mL로)에 따른 뚜렷한 영향이 없음을 보여주었다.
- 라불리주맙 100 mg/mL의 전체 안전성 프로파일은 라불리주맙 10 mg/mL의 안전성 프로파일과 일치하였다.
- 라불리주맙 100 mg/mL로 변경 후 가장 빈번히 보고된 AE는 라불리주맙 10 mg/mL에 대해 보고된 대로 계속 해서 두통과 URTI(upper respiratory tract infection)였다. 자료 마감일(2019년 4월 26일일)까지, 라불리주맙 100 mg/mL로의 변경 전이나 후에 사망 또는 시험약 중단을 초래한 AE는 없었다.
- 라불리주맙 100 mg/mL로 변경 후 주입-관련 반응은 보고되지 않았다. 라불리주맙 100 mg/mL로 변경 후 수막구균 감염은 보고되지 않았다.

	· 어떤 코호트에서도 라불리주맙 10 mg/mL 또는 라불리주맙 100 mg/mL에 노출되는 동안 치료 후 발생한 ADA 양성 샘플은 관찰되지 않았다.
검토의견	· 라불리주맙의 제형 변경(10 mg/mL에서 100 mg/mL로)에 따른 일차 유효성 평가인 LDH 수준의 변화는 관찰되지 않았으며. 시간이 경과함에 따라 안정적으로 유지됨을 확인하였음. · 라불리주맙 100 mg/mL의 안전성 프로필이 라불리주맙 10 mg/mL의 알려진 안전성 프로필과 일치하였음. · 라불리주맙 100 mg/mL에 대한 추가적인 새로운 이상반응은 관찰되지 않았음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 단일 시험(ALXN1210-PNH-201)의 자료로 구성되었기 때문에 해당사항 없음.

권장 용법용량과 관련된 임상 정보의 분석

- 라불리주맙 10 mg/mL에 대해 승인된 체중-근거 용량 요법은 라불리주맙 100 mg/mL에 유효하며 조절은 필요하지 않다.

유효성의 지속성 및/또는 내성 효과

- 라불리주맙 10 mg/mL 투여 중 및 라불리주맙 100 mg/mL로 변경 후 25명의 환자에서 시간 경과에 따른 안정적인 LDH 수준은 유효성이 계속 유지됨을 나타낸다.

유익성 및 위해성에 관한 결론

- 라불리주맙 100 mg/mL는 환자 경험을 개선하기 위해 개발되었다. 광범위한 품질 자료집에서 확보한 라불리주맙 10 mg/mL 및 라불리주맙 100 mg/mL 제제 간 분석 비교동등성 근거에 따라, 라불리주맙 100 mg/mL의 안전성 및 유효성에 임상적으로 의미 있는 영향을 미칠 수 있는 특별한 잔여 불확실성 또는 잠재적 차이는 존재하지 않는다고 결론지었다. ICH Q5E 지침의 원칙에 따라, 분석 비교동등성만으로도 제품의 비교동등성이 입증된다. 그러나 Alexion은 진행 중인 ALXN1210-PNH-201시험에서 추가 임상 자료를 보완 보조 자료로 생성하여 라불리주맙 100 mg/mL 제제의 등록 패키지를 더 강화하였다.
- 라불리주맙 100 mg/mL로 확보된 PK 자료는 혈청 최저 농도가 투여 기간 내내 규명된 목표치인 175 μg/mL보다 높게 유지된다는 점을 확인해 주었다. 라불리주맙 약리학과 혈관 내 용혈 조절 간에 강력한 관련성이 있다는 점을 고려하면, 이러한 자료도 라불리주맙 100 mg/mL의 임상 유효성 프로필과 라불리주맙 10 mg/mL의 임상 유효성 프로필의 비교동등성을 뒷받침한다. 이 관련성은 라불리주맙 100 mg/mL으로 변경한 후 확보된 LDH 결과를 통해 확인된다.
- 라불리주맙 100 mg/mL 투여 시 내약성이 우수하였고 주입 관련 반응은 보고되지 않았다.
- 포괄적인 분석 패키지와 진행 중인 ALXN1210-PNH-201시험에서 확보한 보완 보조 임상 자료를 기

반으로 라불리주맙 10 mg/mL과 라불리주맙 100 mg/mL의 비교동등성을 최종적으로 결정하였다. 라불리주맙 100 mg/mL 투여 시 라불리주맙 10 mg/mL 투여와 일치하는 긍정적인 유익성-위해성 프로필이 유지된다. 자료는 라불리주맙 10 mg/mL에 허가된 동일한 투여 요법에 따라 라불리주맙 100 mg/mL을 사용할 수 있음을 뒷받침한다. 요약하면, 라불리주맙 100 mg/mL은 잠재적으로 환자에게 라불리주맙 10 mg/mL에 비해 주입 시간이 더 짧은 편의성이라는 이익을 제공한다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전체적으로, 라불리주맙 10 mg/mL에서 라불리주맙 100 mg/mL로의 변경으로 인해 LDH 수준에 대한 주목할 만한 영향은 관찰되지 않았으며, 개별 환자의 LDH 수준은 시간이 경과함에 따라 유지되었음을 입증하였음.
- 결론적으로 제출된 자료에 근거하여, 시간 경과에 따른 LDH 수준으로 평가한 유효성에 대해 라불리주맙 제형 변경(10 mg/mL에서 100 mg/mL로)의 뚜렷한 영향은 없다고 판단됨.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 라불리주맙 100 mg/mL로 변경 후 가장 빈번히 보고된 이상반응(AE)은 라불리주맙 10 mg/mL에 대해 보고된 것과 일치하였으며 여기에는 두통과 상기도 감염이 포함되었음.
- 라불리주맙 100 mg/mL로의 변경 전이나 후에 사망 또는 시험약 중단을 초래한 AE는 없었고, 라불리주맙 100 mg/mL로 변경 후 주입-관련 반응은 보고되지 않았음.
- 어떤 코호트에서도 라불리주맙 10 mg/mL 또는 라불리주맙 100 mg/mL에 노출되는 동안 치료 후 발생한 ADA 양성 샘플은 관찰되지 않았음.
- 전체 안전성 자료는 라불리주맙 100 mg/mL의 안전성 프로필이 라불리주맙 10 mg/mL의 알려진 안전성 프로필과 일치한다고 판단됨.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 임상시험(ALXN1210-PNH-201) 결과
  - 라불리주맙 10 mg/mL에서 라불리주맙 100 mg/mL로의 변경으로 인해 LDH 수준에 대한 주목할 만한 영향은 관찰되지 않았으며, 개별 환자의 LDH 수준은 시간이 경과함에 따라 유지되었음을 입증하였음.
  - 전체 안전성 자료는 라불리주맙 100 mg/mL의 안전성 프로필이 라불리주맙 10 mg/mL의 알려진 안전성 프로필과 일치하였고, 추가적인 새로운 이상반응은 관찰되지 않았음.
  - 라불리주맙 혈청 최저 농도는 라불리주맙 10 mg/mL와 라불리주맙 100 mg/mL의 투여 후 유사하였음.
- 결론적으로 제출된 임상시험을 근거로, 라불리주맙 100 mg/mL은 기허가 제품인 라불리주맙 10 mg/mL과 비교하여 유효성 및 안전성이 유사하다고 판단되는바 제출된 자료의 타당성이 입증되었다고 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(2020.10.09.), 유럽(2020.11.18.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당품목과 ‘울토미리스주(라불리주맙) 및 솔리리스주(에쿨리주맙)’의 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한독	허가일	2022.12.28.
제품명	울토미리스주100mg/mL(라불리주맙)	위해성관리 계획 번호 (버전, 날짜)	v3.1
주성분 및 함량	1 바이알(3 밀리리터) 중 라불리주맙 300 밀리그램 1 바이알(11 밀리리터) 중 라불리주맙 1100 밀리그램		
효능·효과	1. 성인의 발작성 야간 혈색소뇨증 (PNH : paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)의 치료 2. 성인 및 소아에서 보체 매개성 혈전성 미세혈관병증(TMA)을 억제하기 위한 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS : atypical Hemolytic Uremic Syndrome)의 치료 사용제한 시가(Shiga) 독신 생성 대장균에 의한 용혈성 요독 증후군(STEC-HUS) 환자에는 허가되지 않았다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
- 수막구균 감염	**일반적인 의약품 감시 활동** **추가적인 의약품 감시 활동**	· 첨부문서 · 의료인 및 환자 교육용자료 · 유통관리시스템 · 연 1회 의료인 대상 백신 재접종 공지
2. 중요한 잠재적 위해성		
- PNH 환자에서 약물 중단 후 심각한 용혈 - aHUS 환자에서 약물 중단 후 중증 TMA 합병증 - 면역원성 - 중대한 감염	**일반적인 의약품 감시 활동** **추가적인 의약품 감시 활동**	· 첨부문서 · 의료인 및 환자 교육용자료

- PNH 환자에서 악성종양 및 혈액학적 이상	**일반적인 의약품 감시 활동** **추가적인 의약품 감시 활동**	· 의료인 및 환자 교육용자료
3. 중요한 부족정보		
- 임부 및 수유부에서의 사용	**일반적인 의약품 감시 활동** **추가적인 의약품 감시 활동**	· 첨부문서 · 의료인 및 환자 교육용자료
· 위해성 완화 조치 방법 - 첨부문서(안), 의료인 및 환자 교육용자료		