의약품 품목허가 보고서

접수일자		2019.05.31	접수번호	20190094701
신청구분		희귀신약		
신 청 인 (회사명)		한국다케다제약㈜		
제 품 명		탁자이로주(라나델루맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		라나델루맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형 : 용액주사 함량 : 1 바이알(2밀리리터) 중 라나델루맙 300밀리그램		
신청 사항	효능효과	성인 및 청소년(12세 이상)에서 유전성 혈관부종 발작의 일상적인 예방		
	용법용량	이 약은 유전성 혈관부종이 있는 환자 치료에 경험이 있는 의사의 감독 하에 초기 투여가 시작되어야 한다. 투여용량 이 약은 1회 300 mg을 2주 간격으로 피하투여한다. 치료 중 6개월 이상 발작 없이 안정적인 환자는 1회 300mg씩 매 4주 간격 투여로 감량을 고려해야 한다. 이 약은 급성 유전성 혈관부종 발작 치료 용도가 아니다. 투여를 놓친 경우 이 약의 투여를 놓친 경우, 환자는 가능한 한 빨리 투여하고 차후 투여 시점까지의 투여 간격이 최소 10일 이상이 되어야 한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2021.02.26		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		유럽 : 2018.11.22 미국 : 2018.08.23		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	김미애, 남주선, 정현철
심사부서		(안유, 기시) 유전자재조합의약품과 (위해성관리계획 일부) 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 송현, 도희정, 정지원 (위해성관리계획 일부) 한송이, 승호선, 문은희 (기시) 최예진, 도희정, 정지원
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	임나영, 지영혜, 문은희

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준및시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인 및 청소년(12세 이상)에서 유전성 혈관부종 발작의 일상적인 예방

○ 용법·용량

이 약은 1회 300 mg을 2주 간격으로 피하투여한다. 치료 중 6개월 이상 발작 없이 안정적인 환자는 1회 300 mg씩 4주 간격 투여로 감량할 수 있다. 이 약은 급성 유전성 혈관부종 발작 치료에 사용해서는 안 된다. 이 약의 투여를 놓친 경우, 환자는 가능한 한 빨리 투여하고 차후 투여 시점까지의 투여 간격이 최소 10일 이상이 되어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약에 대한 과민반응이 관찰된 적이 있다. 중증의 과민반응의 경우에는 이 약의 투여를 즉시 중단하고, 적절한 치료를 시작해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

3. 약물이상반응

안전성 정보 요약

이 약에서 가장 흔하게 (52.4%) 관찰된 약물이상반응은 주사 부위 통증, 홍반 및 멍을 포함한 주사 부위 반응이었다. 이 중 97%는 경증이었고, 90%가 평균 6분 이후 증상이 발현되며 1일 이내에 완화되었다. 1.2%의 과민반응이 (경증 및 중등도 가려움, 혀의 불편 및 저림) 관찰되었다.

약물이상반응 목록 표

표1은 이 약을 최소 1회 투여 받은 유전성 혈관 부종(HAE)이 있는 84명의 시험대상자가 포함된 HELP 시험에서 관찰된 약물이상반응 목록 표이다.

표1에 기재된 약물이상반응의 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100); 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000) : 매우 드물게(<1/10,000)

표1: 이 약에 대해 보고된 약물이상반응

신체 기관계	약물이상반응	빈도
면역계 이상	과민성*	흔하게
신경계 이상	어지러움	흔하게
피부 및 피하조직 이상	반구진발진	흔하게
근골격계 및 결합조직 이상	근육통	흔하게
전신 이상 및 투여부위 반응	주사 부위 반응**	매우 흔하게
검사 (investigations)	알라닌 아미노전달효소 증가	흔하게
	아스파르테이트 아미노전달효소 증가	흔하게

*과민성은 다음을 포함한다: 가려움, 혀의 불편 및 저림

** 주사 부위 반응은 다음을 포함한다: 통증, 홍반, 멍, 불편, 혈종, 출혈, 가려움, 부기, 경화, 감각이상, 반응, 온감, 부종 및 발진.

소아 환자군

이 약의 안전성을 12세 이상 18세 미만인 시험대상자 23명을 대상으로 평가하였다. 분석 결과 전체 시험대상자에 대한 임상시험 결과와 일치하였다.

면역원성

이 약 치료는 시험대상자의 11.9% (10/84)에서 항-약물 항체 (Anti-drug antibodies, ADA) 응급치료 발생과 관련이 있었다. 모든 항체의 역가는 낮았다. ADA 반응은, ADA 양성 시험대상자의 20%(2/10)에서 일시적이었다. 이 약으로 치료받은 시험대상자의 2.4%(2/84)가 중화 항체에 양성으로 검사되었다.
이 약에 대한 중화 항체를 포함한 ADA의 발생은 약동학(PK) 및 약력학(PD) 프로파일 또는 임상 반응에 대하여 부정적인 영향을 나타내지는 않았다.

의심되는 약물이상반응의 보고

의약품의 허가 후 의심되는 약물이상반응의 보고는 중요하다. 이는 의약품의 유익성/위해성 균형을 지속적으로 감시하게 한다. 의료 전문가는 국가 보고 시스템을 통하여 의심되는 약물이상반응을 보고하도록 한다.

4. 일반적 주의

1) 이 약은 급성 HAE 발작 치료 용도가 아니다. HAE 발작이 발생한 경우에는, 허가된 구제 약물(rescue medication)로 개별 치료를 시작해야 한다. 정상 C1-INH 활성을 가진 HAE 환자에서 이 약 사용에 대한 이용 가능한 데이터는 없다.
2) 이 약과 활성화 부분트롬보플라스틴시간(aPTT) 검사의 상호작용에 의해, 이 약은 aPTT를 증가시킬 수 있다. aPTT 검사에서 사용된 시약은 혈중 칼리크레인의 활성화를 통하여 내인성 응고를 시작한다. 이 약에 의한 혈중 칼리크레인의 억제는 이 분석에서 aPTT를 증가시킨다. 이 약으로 치료받은 환자에서 aPTT의 증가는 비정상적인 출혈 이상사례와 관련이 없다. 치료군 간에 국제 표준화 비율 (INR) 차이는 없었다.
3) 이 약은 바이알 당 1 mmol (23mg) 미만의 나트륨을 함유한다. 즉, 본질적으로 나트륨이 없다.

5. 상호작용

약물간 상호작용 시험은 실시되지 않았다. 이 약의 특성을 근거하였을 때, 병용되는 의약품과의 상호작용은 예상되지 않는다.

구제약물인 C1 에스테라제 억제제와의 병용 사용은, 약물 기전에 근거한 예측대로 이 약-cHMWK 반응에 대한 부가적인 효과를 초래한다.

6. 임부, 수유부 및 생식능

임부

임부에서 이 약 사용에 대한 데이터는 없거나 제한적이다. 동물 시험에서 생식 또는 발생 독성 측면의 직접 또는 간접적인 유해효과가 나타나지 않았다. 예방적인 조치로, 임신 중 이 약 사용은 피하는 것이 좋다.

수유부

인체에서 이 약의 유즙 분비는 알려져 있지 않다. 인간 IgG 는 생후 며칠 동안 유즙으로 분비 된다고 알려져 있고, 그 후 곧 낮은 농도로 감소한다; 결과적으로, 이 짧은 기간동안 모유 수유한 소아에 대한 위해성을 배제할 수 없다. 임상적으로 필요한 경우 모유 수유 중 이 약을 사용할 수 있다.

생식능

생식능에 대한 이 약의 영향은 인체에서 평가되지 않았다. 이 약은 게잡이 원숭이(cynomolgus monkeys)에서 수컷 및 암컷 수태능에 대하여 영향을 주지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

이 약의 12세 미만 소아에 대한 안전성 및 유효성은 입증되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약 투여에 연령은 영향을 끼치지 않을 것으로 예상된다. 따라서, 65세 이상 환자에서 용량조절은 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에 대한 시험은 수행되지 않았다. 신장애는 이 약 노출 혹은 안전성 프로파일에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 따라서, 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에 대한 시험은 수행되지 않았다. 간장애는 이 약 노출에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 따라서, 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

11. 과량 투여 시의 처치

과량 투여에 대한 보고는 없었다. 과량 투여의 잠재적인 증상 및 징후 규명을 위한 이용가능 정보는 없다. 증상이 발생한 경우에는 대증치료가 권장된다. 이용 가능한 해독제는 없다.

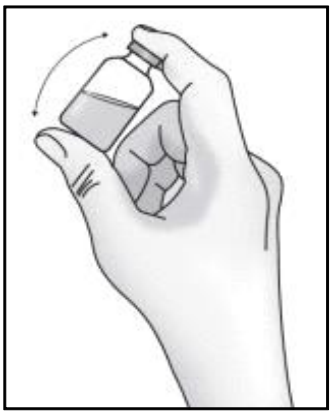
12. 적용상의 주의

이 약은 피하주사용이며, 각 바이알은 일회용이다.
주사는 권장 주사 부위에 제한적으로 사용한다: 복부, 허벅지 및 상완 후면.
주사 부위는 돌아가면서 주사하는 것이 권장된다.
이 약은 유전성 혈관부종이 있는 환자 치료에 경험이 있는 의사의 감독 하에 초기 투여가 시작되어야 한다

이 약은 의료전문가로부터 피하주사에 대해 교육받은 후에만 자가 투여 또는 간병인이 투여할 수 있다.

다음을 잘 읽고, 이해하여 이 약의 단계별 투여방법을 잘 따른다. 문의사항이 있을 경우, 의사, 약사 혹은 간호사에게 문의하도록 한다.

1단계: 이 약의 준비



a) 투약 15 분 전, 바이알이 실온 (15 ~ 25℃)이 되도록 냉장고에서 꺼낸다.

b) 손과 주사 부위를 잘 씻는다. 손을 씻고 난 뒤, 투여하기 전까지 다른 표면 혹은 인체, 특히 얼굴에 닿지 않도록 한다.

c) 이 약과 첨부물을 잘 보이는 곳에 놓는다.

d) 포장용기로부터 바이알을 꺼낸다. 단, 바이알 마개 (덮개)가 없는 경우에는 사용하지 않도록 한다.

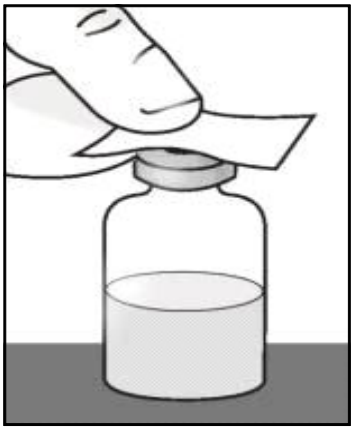
e) 액이 잘 섞이도록, 바이알을 가볍게 3~5 회 뒤집는다. 거품이 생길 정도로 흔들지 않는다.

f) 변색 혹은 부유 입자가 있는지 바이알을 확인한다. (일반적으로 투명하거나 미황색이다.) 변색되거나 부유입자가 있으면 사용하지 않는다.

주의: 흔들지 말 것.



g) 바이알의 플라스틱 마개를 제거한다. 고무 마개는 제거하지 않는다.



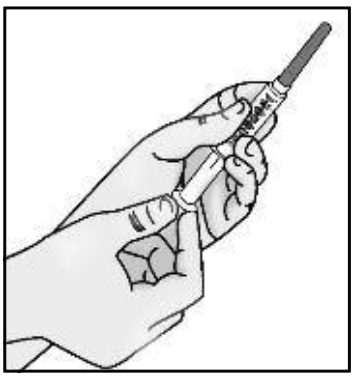
h) 편평한 곳에 바이알을 놓는다. 고무 마개를 알코올 솜으로 닦고 마를 때까지 기다린다.

2단계: 주사기에 1회용 주사바늘(바이알용) 부착

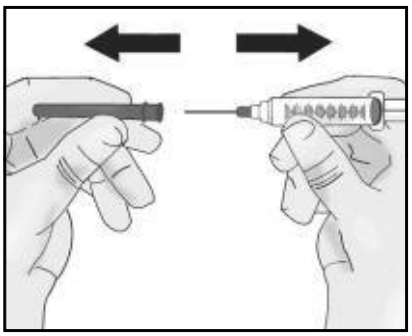


a) 1 회용 주사바늘(바이알용)(18G)을 3 mL 주사기에 돌려 끼운다.

> **주의:** 주사기에 부착할 때 주사바늘 마개를 제거하지 않는다.

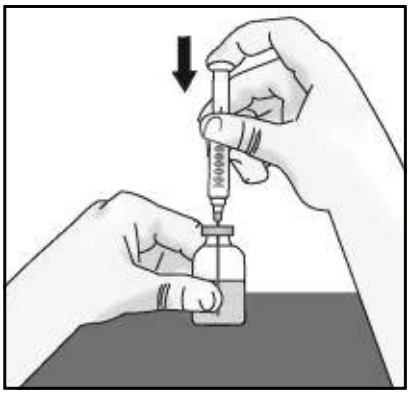


b) 바이알 용액과 동일한 양의 공기를 주사기에 채우기 위하여 플런저를 뒤로 당긴다.



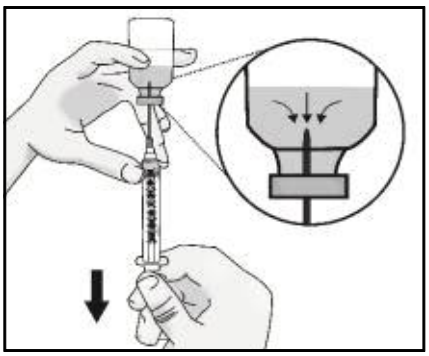
c) 주사바늘에 닿지 않도록 주의하며 주사바늘 마개를 제거한다. 이때, 플런저를 당기지 않는다.

3단계: 이 약의 주사기로 이동 및 주입용 주사바늘로 교체



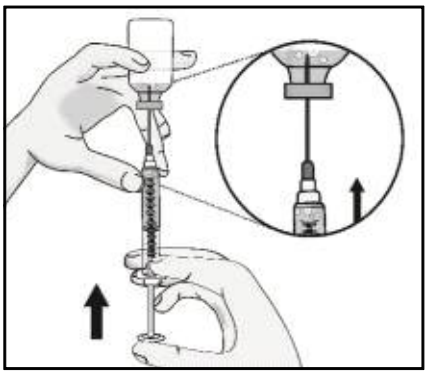
a) 고무마개 중앙에 주사바늘을 넣는다.

b) 공기가 바이알에 주입되도록 플런저를 아래로 누르고, 계속해서 플런저를 누르고 있도록 한다.



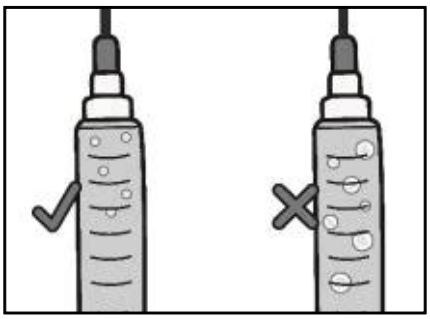
c) 천천히 바이알과 주사기를 거꾸로 든다. 바이알의 모든 용액이 주사기에 담길 수 있도록 플런저를 뒤로 당긴다.

주의: 플런저를 당기는 동안 공기가 유입되는 것을 막기 위하여, 주사바늘의 끝이 용액 내에 위치하도록 한다.

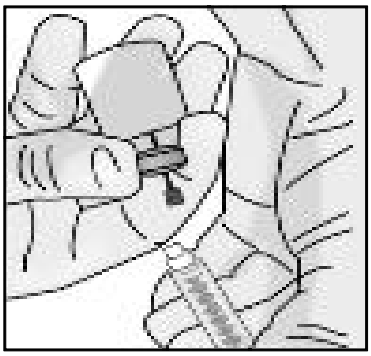


d) 주사기의 큰 공기 방울을 제거하기 위하여 공기방울이 주사기 상단으로 올라올 때까지 손가락으로 주사기를 가볍게 두드린다.

천천히 플런저를 눌러 공기가 다시 바이알에 들어가도록 하며, 주사기 상단에 용액이 닿을 때까지 한다.

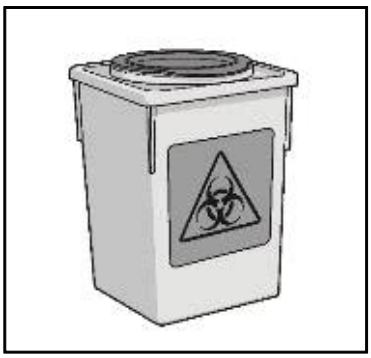


큰 공기방울이 제거 될 때까지 반복한다.

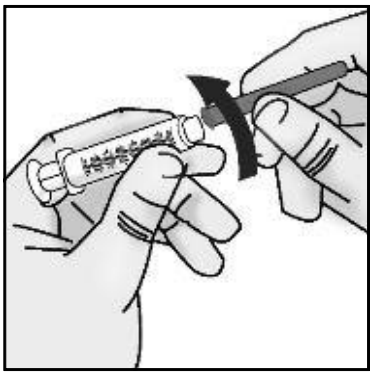


e) 바이알에서 주사바늘을 제거하지 않은 상태로, 주사바늘 윗부분을 잡고 주사기를 시계 반대 방향으로 돌려 주사기와 바늘을 분리한다.

주사기를 다시 위로 향하게 한다.



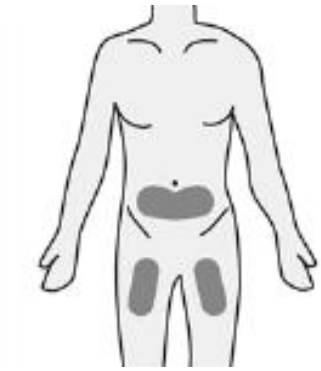
f) 1 회용 주사바늘(바이알용)(18G)과 바이알을 지정된 용기에 폐기한다.



g) 1 회용 주사바늘(주입용)(27Gx1/2, 0.4 x 13mm)을 주사기에 돌려 끼운다.

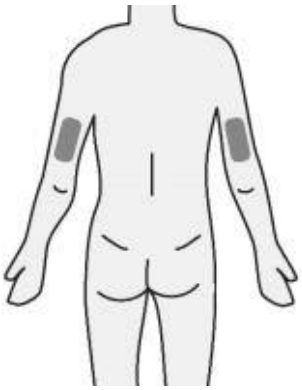
주의: 주사기에 부착할 때 주사바늘 마개를 제거하지 말 것. 바이알용 주사바늘은 통증 및 출혈을 일으킬 수 있으므로 이 약 주사에 사용하지 말 것

4단계: 주사 부위 선택 및 준비



a) 배(복부), 허벅지, 상완에서 주사 부위를 선택한다. 피하에 주사되어야 한다.

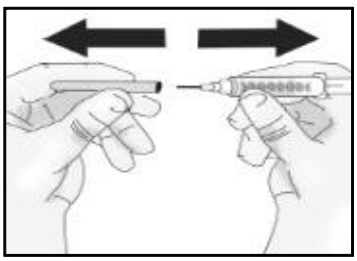
b) 주사 부위를 알코올 솜으로 닦고, 건조 시킨다.



주의:

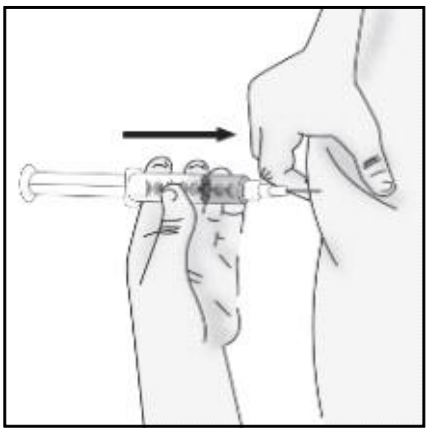
- 피부건강을 위하여 다른 주사 부위를 선택하도록 한다.
- 주사부위는 상처 및 배꼽 부분에서 최소 5cm 떨어지도록 한다. 멍 들었거나, 붓거나, 통증이 있는 부위는 선택하지 않는다.
- 자가 투여 시, 상완 외곽 부분은 추천되지 않는다.

5단계: 주사



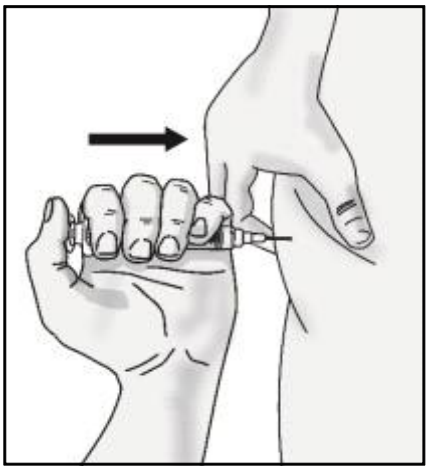
a) 주사기에서 주사바늘 마개를 제거하되, 주사바늘에 닿지 않게 한다. 플런저를 당기지 않고, 바늘 끝을 만지거나, 다른 곳에 닿지 않도록 한다.

주의: 이 약을 실온에서 주사기에 투여 준비를 한 뒤 2시간 이내에 투여하도록 한다.

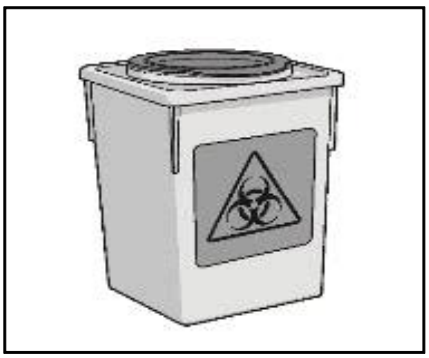


b) 깨끗한 투여 부위를 가볍게 3cm 정도 잡고, 주사바늘을 넣는다.

주의: 피하에 주사한다. 너무 얕거나 (표피층) 또는 깊게 (근육) 주사하지 않는다.



c) 이 약이 주입될 때까지 플런저를 천천히 누른다. 피부의 접힌 부분을 놓으며 부드럽게 바늘을 제거한다. 주사바늘을 다시 마개로 닫지 않는다.



d) 1 회용 주사바늘(주입용)(27Gx1/2)과 주사기를 지정된 용기에 폐기한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 냉장보관(2~8℃) 한다.
2) 얼리지 않는다.
3) 차광을 위하여 바이알을 케이스에 넣어 보관한다.
4) 바이알은 사용기한을 넘지 않는 범위에서, 25℃ 이하에서 14일간 보관 가능하다. 동 보관 후 다시 냉장보관 하지 않는다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

작용기전

이 약은 인간 단클론 항체 (IgG1/ κ-경쇄)이다. 이 약은 활성 혈중 칼리크레인의 단백질 분해 활성을 억제한다. 혈중 칼리크레인 활성의 증가는 고분자-키니노겐 (high molecular-weight-kininogen, HMWK)의 단백질 분해를 통해 쪼개진 HMWK(cleaved HMWK, cHMWK)및 브래디키닌(bradykinin)을 생성하여 HAE 환자에서 혈관부종 발작을 초래한다. 이 약은 지속적으로 혈중 칼리크레인을 조절하여 HAE 환자에서 브래디키닌 생성을 제한한다.

약력학적 효과

cHMWK 농도의 감소로 측정한 혈중 칼리크레인의 농도-의존적 억제는 HAE가 있는 시험대상자에서 이 약의 150 mg 매 4주, 300 mg 매 4주 또는 300mg 매 2주 SC 투여 후에 관찰되었다. cHMWK 생성 비율은 IC_{50} 5705 ng/mL에서 최대 53.7%까지 감소하였다.

2) 약동학적 정보

HAE 환자에서 이 약의 단회 및 반복 투여 약동학에 대한 시험이 실시되었다. 이 약의 약동학자료는

12개월까지 피하 투여 후, 400 mg까지 반복 노출에 대하여 선형의 용량-노출 반응을 보였다. 피하 투여 후 이 약의 절대적 생체이용률은 측정되지 않았다. HELP 시험에서, 300 mg 매 2주로 치료받은 환자의 정상상태에서 투여 간격에 따른 평균(SD) 곡선하면적 (AUCtau,ss) , 정상상태에서의 최대 농도 (Cmax.ss) 및 정상상태에서의 최소농도(Cmin.ss)는 각각 408 μg*day/mL (138), 34.4 μg/mL (11.2) 및 25.4 μg/mL (9.18) 이었다. 정상상태 농도에 도달하는 예상 기간은 약 70일이었다.

흡수

피하 투여 후, 최대 농도 도달 시간은 약 5일이다. 피하주사 부위 (허벅지, 팔 또는 복부) 및 자가-투여는 이 약의 흡수에 영향을 주지 않았다.

분포

HAE가 있는 환자에서의 이 약의 평균 (SD) 분포 용적은 14.5 L (4.53) 이었다. 이 약은 치료용 단클론 항체이며 혈장 단백질과 결합하지 않을 것으로 예상된다.

배설

이 약의 평균(SD) 총 인체 청소율은 0.0297 L/h (0.0124)였고, 말단 소실 반감기는 약 14일이었다.

특수집단

성별, 연령, 임산부 또는 신장애나 간장애 존재여부를 포함한 특수 집단에서의 이 약의 약동학적 평가는 실시되지 않았다.

집단약동학 분석에서, 체중을 보정하였을 때 성별 및 나이 (12 ~75세) 가 이 약의 청소율 및 분포용적에 영향이 없음이 확인되었다.

체중이 청소율의 다양성을 설명하는 중요한 공변량으로 확인되었으나, 300 mg씩 매 2주 투여 용법은 해당 적응증에 충분한 투여용량이다.

신장애 및 간장애

IgG 단클론 항체는 주로 세포내 이화작용을 통해 제거되므로, 신장애 또는 간장애는 이 약의 청소율에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

이에 따라, 집단약동학 분석에서 신장애(추정 GFR: 60 ~ 89 mL/min/1.73 m^2 [경증, N=98] 및 30 ~ 59 mL/min/1.73m^2 [중등도, N=9])는 이 약의 청소율 또는 분포 용적에 영향을 주지 않았다.

3) 임상시험 정보

HELP 시험

HELP 시험은 1형 및 2형 HAE가 있는 125명의 (성인 115명, 청소년 10명) 시험대상자에서 실시한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 평행군 임상시험이다. 26주 시험 기간 동안 시험대상자는 기저치-발작 비율로 계층화한 4개의 군중 하나에 3:2:2:2 비율로 (위약, 이 약 150 mg 매 4주, 이 약 300 mg 매 4주 또는 이 약 300 mg 매 2주 피하투여) 무작위 배정된다.

88명 (70%)의 여성 시험대상자의 연령 중앙값(범위)은 42세 (12 ~73세)였다. 후두혈관부종 발작 병력은 시험대상자의 65% (81/125)에서 보고되었고, 56% (70/125)는 이전에 장기간 예방치료 중이었다. 임상시험 도입기 동안, 평균 발작 비율은 월 3.7회였고, 시험대상자의 52%(65/125)는 월 3회 이상 발작을 겪었다.

ITT군 분석에서 이 약 투여 군은 일차 및 이차 유효성 평가 변수 모두에서 위약 대비 평균 HAE 발작 비율이 통계적으로 유의하게 감소하였다. (표 2)

표2. 일차 및 이차 유효성 측정 결과 - ITT군

평가변수 통계[a]	위약 (N=41)	이 약		
		150 mg 매 4 주 (N=28)	300 mg 매 4 주 (N=29)	300 mg 매2주 (N=27)
일차 평가변수 - 0일 ~ 182일까지 HAE 발작 횟수				
LS 평균 (95% CI) 월간 발작 비율[b]	1.97 (1.64, 2.36)	0.48 (0.31, 0.73)	0.53 (0.36, 0.77)	0.26 (0.14, 0.46)
% 위약 대비 감소 (95% CI)[c]		76 (61, 85)	73 (59, 82)	87 (76, 93)
보정 p-값[d]		<0.001	<0.001	<0.001
이차 평가변수 - 0일 ~ 182일까지 급성 치료를 필요로 하는 HAE 발작 횟수				
LS 평균 (95% CI) 월간 발작 비율[b]	1.64 (1.34, 2.00)	0.31 (0.18, 0.53)	0.42 (0.28, 0.65)	0.21 (0.11, 0.40)
% 위약 대비 감소 (95% CI)[c]		81 (66, 89)	74 (59, 84)	87 (75, 93)
보정 p-값[d]		<0.001	<0.001	<0.001
이차 평가변수 - 0일 ~ 182일까지 중등증 또는 중증의 HAE 발작 횟수				
LS 평균 (95% CI) 월간 발작 비율[b]	1.22 (0.97, 1.52)	0.36 (0.22, 0.58)	0.32 (0.20, 0.53)	0.20 (0.11, 0.39)
% 위약 대비 감소 (95% CI)[c]		70 (50, 83)	73 (54, 84)	83 (67, 92)
보정 p-값[d]		<0.001	<0.001	<0.001

Note: CI = 신뢰구간(confidence interval); LS = 최소제곱(least squares)

[a] 결과는 포아송 회귀모델에 의해 도출되며 이는 고정 효과에 대한 치료군(범주형)의 과분산 및 정규화된 기저치-발작 비율(연속)을 설명하기 위함이며, 각 시험대상자에서 시간의 로그값은 오프셋 변수로 관찰되었다.

[b] 모델-기반 투여기간 동안 HAE 발작 비율 (발작 / 4주)

[C] 위약 대비 감소율(%)은 100% (1-비율 비)*에 해당. 비율 비는 모델 기반 투여기간 동안 HAE 발작 비율

[d] 다중 검정에 대한 보정 p-값

기저 기간의 장기예방요법 이력, 후두 발작 및 발작 비율과 관계없이, 평균적인 HAE 발작 비율의 감소가 위약군에 비하여 이 약 치료군에서 지속적으로 높았다. 발작이 없는 시험대상자의 비율은 표3에 제시되어 있다.

표3. 치료 기간 동안 발작이 없는 시험대상자 백분율

기준	위약	이 약		
		150 mg 매 4 주	300 mg 매 4 주	300 mg 매2주
치료 기간 (0일 ~ 182일, 26주)				
n	41	28	29	27
발작 없음	2%	39%	31%	44%

임상시험의 마지막 16주 (70일 ~ 182일) 동안 발작이 없었던 환자의 백분율은 위약군에서 환자의 3%

인데 반해 300 mg 매 2주 군에서는 77% 였다.
300 mg 매 2주 또는 매 4주인 시험대상자 100% 및 150 mg 매 4주인 시험대상자 89%가 기저 기간에 비해 HAE 발작 비율이 최소 50% 감소하였다.

삶의 질과 관련된 건강
모든 이 약 투여군은 위약군에 비하여 혈관부종과 관련된 삶의 질(AE-QoL) 평가 전체 및 영역별 (기능, 피로/기분, 두려움/수치심 및 영양) 점수의 개선이 관찰되었다. 표4와 같이 가장 큰 점수 개선은 기능 점수에서 관찰되었다. 6점 감소는 임상적으로 의미 있는 개선이다. AE-QoL 전체 점수에서 임상적으로 유의미한 개선에 도달한 환자의 백분율은 위약군에서 환자의 37%인 반면, 300 mg 매 4주 및 300 mg 매 2주 군에서 각각 65% (교차비 vs 위약, [95%CI]=3.2), 63% (2.9 [1.1,3.7]) 및 81% (7.2[2.2, 23.4]) 이었다.

표4. HELP 시험에서 26주차에서의 AE-QoL 점수[a] 변화 - 위약 vs 이 약

26주차에서 베이스라인 대비 LS 평균 변화 (SD)	위약	이 약
AE-QoL 전체 점수	-4.7 (18.8)	-19.5 (18.6)
기능 점수	-5.4 (22.7)	-29.3 (22.9)
피로/기분 점수	-1.8 (23.3)	-13.0 (23.1)
두려움/수치심 점수	-9.0 (24.0)	-18.8 (23.7)
영양 점수	0.5 (22.5)	-17.0 (22.3)

AE-QoL = 혈관 부종과 관련된 삶의 질, LS = 최소제곱, SD = 표준편차
[a] 점수가 낮을수록 장애가 더 적음을 또는 건강 관련 삼의 질이 더 좋아짐을 의미함

HELP 연장 시험
HAE 발작 예방을 위한 일상적 유지요법에 대한 이 약의 장기 안전성 및 유효성이 공개 HELP 연장 시험에서 평가되었다.
증상 유형 1형 또는 2형 HAE의 총 212명의 성인 및 청소년 시험대상자가 이 시험에서 최소 1번 이 약을 투여 받았으며, HELP 시험에서 전환(Rollover)된 시험대상자 109명 및 12주에 1회 이상의 기저 발작 병력이 있는 103명의 신규 또는 비-전환 시험대상자 (제1b 임상시험의 19명의 시험대상자 포함)가 포함되어 있다. 시험대상자는 병원에서 의료전문가에게 처음 2회 투여를 받고, 적절한 교육을 받은 뒤 자가투여를 시작하였다. 중간 분석에서 효과가 치료 1년까지 유지되는 것으로 나타났다.

4) 비임상 정보
랫드 (최대 28일까지)와 게잡이 원숭이 (최대 6개월까지)에서 주 1회 피하 주사를 평가한 반복 투여 시험에서 라나델루맙은 최대 50 mg/kg (최대 시험 용량)의 용량에서 내약성이 좋았으며 장기(organ) 독성은 확인되지 않았다. 게잡이 원숭이에서 6개월 투여 후 노출은, AUC에 근거하였을 때 300 mg 매 2주 투여에서 나타난 것 보다 약 23배 더 높았다.
이 약은 DNA 또는 기타 염색체 물질과의 직접적인 상호작용은 예상되지 않는데, 이는 전적으로 자연 발생 아미노산으로만 이루어져 있고 무기 또는 합성 링커 또는 기타 비 단백 부분을 함유하지 않기 때문이다; 그러므로 유전 독성 평가는 실시되지 않았다.
증거 비중 접근법에 기반할 때 이 약은 발암성 위험도가 낮다고 간주되므로, 동물에서 발암성은 평가

되지 않았다.
이 약의 수태능에 대한 영향은 성적으로 성숙한 게잡이 원숭이에서 평가되었다. 13주 시험에서, 라나델루맙 주 1회 피하 투여는 10 또는 50 mg/kg(최대 시험 용량)에서 수컷 또는 암컷 수태능에 영향을 미치지 않았다. 성적으로 성숙한 게잡이 원숭이의 수태능 시험에서의 노출은, C_{max} 및 AUC에 근거할 때, 300 mg 매 2주 투여 시에 관찰된 것보다 각각 20배, 22배 더 높았다.
ePPND 시험에서 임신한 게잡이 원숭이에게 10 또는 50 mg/kg(최대 시험 용량)의 용량으로 주 1회 투여하였을 때, 임신 및 분만, 배태자 발달, 새끼(offspring)의 생존, 성장, 및/또는 출생 후 발달에 이 약과 관련된 영향이 없었다. ePPND 시험에서의 노출은 AUC에 근거할 때, 300 mg 매 2주 투여 시에 관찰된 것보다 32배 더 높았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 차광(상자 내 보관)하여 냉장(2～8℃) 보관
사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월

1.3 허가조건

1. 「희귀질환관리법」 제19조제4호 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제22조제3항, 제4항에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.
- 재심사기간 : 2021.2.26. ~ 2032.2.25. (11년)
- 재심사신청기간 : 2032.2.26. ~ 2032.5.25.
2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.2)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
3. 만일, 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

□ 「희귀질환관리법」 제19조제4호에 따른 재심사 대상 의약품으로 신청하여 재심사기간 11년(소아 적응증 포함) 부여에 대하여 중앙약사심의위원회 자문 결과 타당함

1.5 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	’19.5.31.	’19.5.31.	’19.5.31.	’19.5.31.	해당없음
보완요청일자	-	(1차)’19.10.21. (2차) ’20.9.4.	(1차)’19.10.21. (2차) ’20.9.4.	’20.4.6.	해당없음
보완접수일자	-	(1차)’20.7.6. (2차) ’20.9.14.	(1차)’20.7.6. (2차) ’20.9.14.	’20.7.2.	해당없음
최종처리일자	’21.2.26.	’21.1.19.	’21.1.19.	’20.7.7.	해당없음

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나															
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	△	○	○	○	X	○	X	○	○
면제사유	제4조다목 유전독성시험자료는 단클론항체의약품으로 DNA 또는 다른 염색체 물질과 직접 상호작용할 것으로 예상되지 않아 제출 면제 제4조 라목 발암성시험자료는 생물의약품으로서 약물기전 상 발암 유발 가능성이 있다고 판단되지 않음. 제6조나목 가교자료는 희귀신약의 경우 위해성관리계획 자료로 갈음 가능																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   마. 생식발생독성시험자료
   바. 기타독성시험자료
      1) 국소내성시험
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
   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]

- 라나델루맙은 유전성 혈관부종(HAE)에 대한 일상적인 예방 약물로 개발된 희귀의약품임. 유전성 혈관부종은 C1-INH(C1-억제제, 에스테르분해효소 억제제)의 부재로 인해 발생하며, 현재 일상적인 예방을 위하여 국내 허가된 약물은 없음. C1-INH의 부재로 인한 혈장 칼리크레인(pKal)의 과도한 활성은, 국소 부종, 염증 및 통증의 특징적인 HAE 증상을 유발하는 혈관 확장제인 브래디키닌의 과도한 분비로 이어짐.
- 라나델루맙은 혈장 칼리크레인에 결합하여 활성 혈장 칼리크레인 단백질 분해 활성을 저해하는 약물로서, 비임상시험 결과 사람에 대해 특별이 우려되는 안전성 문제는 없다고 보임.
- 핵심임상시험으로서 12세 이상의 소아 및 성인 환자 125명 를 대상으로 한 6개월 평가 3상 1건(DX-2930-03) 제출(150mg Q4W, 300mg Q2W, 300mg Q4W, 위약군). 1차 평가변수인 6개월간의 연구자가 확인한 HAE 발작 수를 포함한 3가지의 2차 평가변수에 대하여 라나델루맙군은 모두 통계적으로 유의한 위약과의 차이를 보였고, 특히 300mg Q2W 투여군이 가장 효과가 좋았음. DX-2930-03 시험을 완료하고 연장시험(DX-2930-04)에 참여한 환자들은 앞선 시험에서 관찰된 효과를 유지하였음(참여 환자의 50% 이상이 9개월 이상 약물 노출). 안전성 측면에서 주로 관찰된 이상사례는 주사부위반응이었고, 일부 과민반응도 있었음(사용상의 주의사항에 반영)
- 제출된 자료 검토 결과, 특별한 안전성 고려사항은 없다고 판단되나 제출한 임상시험 내에서 노출된 범위는 약 1년이어서 허가 후 위해성 관리 계획을 통한 장기 안전성 관찰 실시

[약어 및 정의]

- 유전성 혈관 부종(HAE, hereditary angioedema)
- 라나델루맙 = DX-2930 = SHP643
- 혈장칼리크레인= pKal
- C1-INH : C1-에스테르분해효소 억제제

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타 혈액 질환 약물
- 약리작용 기전 : 라나델루맙은 재조합 완전 인간 IgG1 카파 경쇄 단클론항체로서 혈장 칼리크레인에 결합하여 활성 혈장 칼리크레인 단백질 분해 활성을 저해.

  혈장 칼리크레인(pKal)의 활성이 증가하면, 고분자량 키니노겐(HMWK, high-molecular-weight-kininogen)이 절단된 HMWK으로 절단되는 단백질 분해 과정을 통해 유전성 혈관부종(HAE) 환자의 혈관부종 발작을 일으킴. 라나델루맙은 혈장 칼리크레인 활성의 조절을 지연시킴으로써 HAE 환자의 브래디키닌(bradykinin)생성을 제한함.

  - HAE에서 pKal 활성은 C1-INH(C1-억제제) 부재로 인해 조절 장애를 보이며, 그 결과 과도한 양의 브래디키닌 (bradykinin)이 분비됨. 브래디키닌은 국소 부종, 염증 및 통증의 특징적인 HAE 증상을 유발하는 혈관 확장제임.

1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약의 주성분 라나델루맙은 유전성 혈관부종과 관련된 표적으로 알려진 혈장 칼리크레인에 결합하여 그 활성을 억제하는 약물로 유전성 혈관 부종 (HAE) 환자에서 혈관 부종의 예방을 위한 요법으로서 개발되었음.
- 미국에서는 2013.11.26.에 희귀 지정을 받고 2018.08.23. 에 품목허가를 득하였음.

  유럽에서는 2015.10.09.에 희귀지정을 받고 2018.11.22.에 품목허가를 득했음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 유전성 혈관 부종(HAE, hereditary angioedema)
  - 유전성 혈관 부종은 C1-INH 단백질의 결핍 또는 기능 장애를 유발하는, C1 억제제 (C1-INH) 유전자의 돌연변이에서 기인한 장기간의 쇠약성을 동반하며, 생명을 위협하는 질병임. HAE는 임상적으로 안면, 후두부, 위장관 (GI), 사지 및/또는 생식기의 피하 또는 점막하 부종의 예측할 수 없는, 간헐적인 발작으로 발현됨. 부종은 5 일 이상 지속될 수 있음. 대부분의 환자는 매년 수 차례 발작을 경험함.
  - HAE는 희귀 질환이며 정확한 유병률은 알려져 있지 않지만 현재 추정치는 10,000 명당 1 건 ~ 50,000 명당 1 건임 환자의 삶의 질 (QoL)은 HAE 발작의 만성적이고 반복적인 특성 및 질식으로 인한 사망 위험에 비추어 극적으로 영향을 받음. HAE가 있는 모든 환자의 대략 50%가 일생 동안 후두 발작을 경험할 것이지만, 어떤 환자가 이처럼 가장 두려운 발작 위치에 위험을 가지고 있는지 예측할 수 있는 효과적인 방법은 없음.

    아시아 인구집단(한국, 중국, 대만, 일본)을 대상으로 실시된 몇 건의 HAE 시험이 있었지만, 유병률을 추정한 모든 시험은 단일 삼차 병원의 병원 설문조사 및/또는 후향적 차트 검토를 활용. 따라서 이러한 시험 내에서 보고된 유병률은 대단히 적게 추산되었음. 그러나 유병률은 천만 명당 3.1명에서 천만 명당 8.2명의 범위에 있음.

- 사망 및 이환 : HAE 환자에서 나타나는 C1 억제인자(C1 INH) 결핍은 피부나 점막의 비-소양성 종창 발작을 초래할 수 있음. 혈관부종 발작은 전구 증상과 연관이 있을 수 있는데, 이러한 증상은 일반적으로 피로, 발진 및 근육통을 포함. 종창 에피소드는 사지, 안면, 위장관, 비뇨생식기계 또는 후두에 영향을 미칠 수 있음. 발작은 경증에서 중증까지 범위의 위해 정도를 나타내고 최대 5일 이상 지속할 수 있음; 대부분의 환자가 연간 여러 번의 발작을 경험. 위장 침범 시 오심, 구토 및 설사가 유발; 복부 발작이 발생하면 심지어 급성 수술 응급상황처럼 보일 수도 있음. 복부 발작은 종종 오심, 구토, 중증 통증과 연관이 있음; 복부 응급상황과 닮아 있는 장 증상 때문에 불필요한 수술을 할 수도 있음.

  후두 종창은 생명을 위협할 수 있으며, 이러한 발작은 주로 HAE에 서술되는 사망률의 30~40%를 차지. 환자의 50%에서 발생할 수 있는 후두 부종은 상기도 폐쇄로 인한 치명적인 질식을 유발할 수 있고, 따라서 질병의 중요한 임상 특성임. 모든 HAE 환자의 대략 50%가 일생 동안 후두 발작을 경험할 것이며, 어떤 환자가 후두 발작 위험에 처해 있는지 예측할 수 있는 방법은 없음. 치료받지 않은 후두 발작으로 인한 사망 발생률은 30%~40%이며 사망 위험은 진단을 받은 환자 대비 미진단 환자에서 3배 더 큼. 따라서 HAE 발작은, 종종 응급실에서 즉각적으로 치료해야 함
- 일반 인구집단과 비교하여 대상 집단에 발생하는 다양한 위해 정도의, 광범위한 동반 질환 및/또는 임상 상태가 존재. 소아기 질환 및 고혈압, 암, 우울증, 당뇨병, 감염처럼 고령 집단에서 나타나는 만성 질환 등 다수의 집단 특이적인 질환도 존재한다. 집단에 기반을 둔 시험은 연령에 따라 만성 질환 발생률이 증가하기 때문에, 고령 환자에서 대체로 더 높은 유병률의 동반 질환이 존재

  (알레르기 또는 아나필락시스, 빈혈, 불안 또는 우울증, 관절염, 만성 폐쇄성 폐질환, 당뇨병, 체액 및 전해질 장해, 고혈압, 저혈압, 갑상선 기능저하증, 간 질환, 비만, 소양증, 두드러기 등)

- 약 85%의 환자가 정상적인 기능을 보이는 C1-INH 단백질의 생산이 매우 저하된 제 1형 HAE를 보유하고 있으며, 나머지 ~15%의 환자는 제 2형 HAE를 보유하며, 기능이 손상된 C1-INH의 수치가 정상이거나 상승되어 있는 경우임. C1-INH의 주된 표적은 보체 프로테아제인 C1r 및 C1s, 응고 프로테아제 인자인 XIa (FXIa) 및 인자 XIIa (FXIIa) 및 접촉 시스템 프로테아제인 pKal임. C1-INH 결핍은 이러한 단백 분해 캐스케이드에서 조절 장애를 유발함.

- 혈장 칼리크레인 (Plasma kallikrein, pKal)이 HAE와 관련된 표적으로 확립되어 있음.

  HAE에서 pKal 활성은 C1-INH 부재로 인해 조절 장애를 보이며, 그 결과 과도한 양의 브래디키닌(bradykinin)이 분비됨. 브래디키닌은 국소 부종, 염증 및 통증의 특징적인 HAE 증상을 유발하는 혈관 확장제임. 따라서, pKal 억제제를 이용하여 브래디키닌 생산 수준에서 개입하는 방법은 HAE에 대한 매력적이고 합리적인 치료 전략을 제시함. HAE에서 약물 표적으로서의 pKal의 중요성은 급성 HAE 발작의 치료에 대해 유효성이 입증된 선택적 pKal 억제제이며, pichia pastoris에서 발현된 단기 작용성 60개 아미노산으로 구성된 재조합 펩티드인 에칼란티드(ecallantid)에서 관찰된 효과를 통해 입증되었음. 병인에 있어 pKal 조절 장애에 대한 다른 승인된 HAE 치료의 작용 기전으로부터 추가적으로

뒷받침될 수 있음.

• HAE 치료법

- HAE 급성기 치료 방안은 다음을 포함:

・C1-억제인자 농축제제 (인간 혈장 유래): (Berinert, Cetor, Cinryze)

・재조합 C1-억제제: (rhucin) 루코네스트(Ruconest)

・브라디키닌 B2 수용체 길항제: 이카티반트(icatibant) (Firazyr)

- 예방 목적의 치료는 다음을 포함:

・C1-억제인자 농축제제

・안드로겐/합성대사 스테로이드(anabolic steroid): danocrine (다나졸[Danazol])

・항섬유소용해제

HAE가 혈관부종의 비-알레르기 형태이므로, 증상은 항히스타민, 코르티코스테로이드 및 에피네프린과 같은 알레르기 반응 치료제에 반응하지 않음. 합성대사 스테로이드가 많은 환자에서 발작 빈도 감소에 효과적이지만, 유의한 부작용과 연관이 있음. 합성대사 스테로이드는 남성 호르몬이므로, 이들의 부작용은 특별히 여성 환자에서 심각해질 수 있음. 또한 이러한 약물은 임신한 여성과 소아에게 투여할 수 없음.

- HAE 공동체 및 합의 지침에서는 장기 예방요법(LTP)을 위해 pdC1-INH 농축제제 또는 안드로겐 사용을 권장함 그러나 수많은 금기, 치료 계열 이상반응(AE), AE가 발생할 위험 요인, 치료에 대한 내성 그리고 더 높은 또는 더 많은 투여 빈도 필요, 돌발 발작 위협 및 낮은 무발작 비율로 인해 전반적으로 HAE 조절은 만족스럽지 못한 상태임. HAE에 대해 유효성이 개선되고 투여가 편리한 새로운 치료요법을 지속적으로 찾은 결과, 일상 활동을 중단하지 않으면서 질병 부담을 더 줄이는 라나델루맙 같은 새로운 예방 목적 치료제에 관한 근거가 제공되었음. 성인 뿐만 아니라 청소년에서도 이러한 충족되지 않은 요구가 상당한데, 이는 발작 양상이 이 두 집단에서 유사하기 때문임.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• 이 성분 또는 이 성분계열의 알려진 일반적인 부작용은 과민반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항 : 해당 사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 라나델루맙
- 일반명 : 라나델루맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 인산수소나트륨이수화물, 시트르산일수화물, L-히스티딘, 염화나트륨, 폴리소르베이트80, 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, 폴리소르베이트80) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-60 ~ -80℃	원료의약품과 동일 재질	공정을 대표할 수 있는 배치로 36개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	2 ~ 8℃		공정밸리데이션 배치로 6개월의 가속시험 자료 제출
가혹시험	온도, 산화, 극단의 pH, 빛, 교반		공정을 대표할 수 있는 배치에서 가혹시험 자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2 ~ 8℃	완제의약품과 동일 재질	공정밸리데이션 배치로 24개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	25±2℃/60±5%RH		공정밸리데이션 배치로 6개월의 가속시험 자료 제출
가혹시험	온도		공정밸리데이션 배치에서 가혹시험 자료 제출
사용중안정성	25℃		공정밸리데이션 배치로 4주간의 사용 중 안정성시험 자료 제출
광안정성	ICH Q1B		공정밸리데이션 배치에서 광안정성 자료 제출

3.3. 신청사항

- 원료의약품 : -60 ~ -80 ℃, 36개월
- 완제의약품 : 밀봉용기, 차광(상자 내 보관)하여 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	GLP	용량 (mg/kg)	결과
단회투여 독성시험	SD 랫드 (6/성/군)	SC	단회 투여 + 14일 회복기	N	0,25,50	• TK 포함 • NOAEL 50mg/kg • 랫드 단회 SC 주사 후 이 약의 내약성은 양호. - APTT가 연장된 모든 동물에서 비정상 출혈 패턴 또는 출혈 체질은 관찰되지 않았음. → 감소된 칼리크레인 활성은 내인성 응고 경로를 제한하기 때문에, 증가된 APTT는 라나델루맙의 간접적인 약리학적 효과임.
	C. monkey (2/성/군)	SC	단회 투여 + 28일 회복기	N	25,50	• NOAEL 50mg/kg • 이 약과 관련된 임상소견 또는 체중에 미치는 영향 없었음. 혈액학 및 혈청 화학 매개변수는 이 약의 영향을 받지 않았음. → 증가된 APTT는 칼리크레인을 억제하는 라나델루맙의 약리학적 효과이며, 본 시험의 맥락에서 유해한 것으로 간주되지 않음
	수컷 C.monkey (3M/군) 투여 개시 시점에 약2~3세	SC	단회 투여 + 42일 회복기	N	20 DX2 20 DX4	• 두 제형(부형제 성분 동일, 농도 차이) 모두에서 라나델루맙은 양호한 내약성 보였음. • 이 약과 관련된 임상적 관찰 소견 또는 체중, 혈액학 검사, 응고 검사, 혈청 화학 검사 또는 소변 검사에 대한 영향은 없었음.
	암컷 C.monkey (3F/군) 투여 개시 시점에 약3~4세	SC	단회 투여 + 42일 회복기	N	20 Patheon Inc, Rentschler	• 이 약과 관련된 임상적 관찰 소견 또는 체중, 먹이 섭취, 혈액학 검사, 응고 검사, 혈청 화학 검사 또는 소변 검사 매개 변수에 대한 영향은 없었음 • 라나델루맙은 양호한 내약성 보였으며 두 제조소에서 생산한 lot들은 유사
	C.monkey (2/성/군) 투여 개시 시점에 약2~3세	IV 주입	단회 투여 + 28일 관찰기	N	5,25,50	• SC 투여는 Tmax가 연장되어 필요 시 (on-demand)" 발작 치료에 적합하지 않을 수 있음. 따라서, 급성 HAE 발작에 대해 IV 투여 경로를 평가 • 라나델루맙은 양호한 내약성 보였음
반복투여 독성시험	SD 랫드 (6/성/군)	SC	주1회 4주 (총 5회)	Y	0,5,25,50	• NOAEL 50mg/kg • 이 약과 관련된 치사 또는 임상적 소견은 관찰되지 않았음. 전반적으로 양호한 내약성을 보였음 · 안과 검사 또는 육안적 검사에서 이 약 관련 소견은 관찰되지 않았음.
	C.monkey (3~5/성/군) 투여 개시 시점에 약3~5세	SC	주1회 4주 (총 5회)	Y	0,5,25,50	• NOAEL 50mg/kg • 이 약은 양호한 내약성 보였음 • 라나델루맙과 관련된 임상 소견 또는 체중, 임상 병리학 매개 변수, 혈압, 호흡수 또는 장기 무게에 대한 영향은 나타나지 않았음. 라나델루맙과 관련된 안과적, 육안적 및 현미경적 소견은 확인되지 않았음.
	C.monkey (4~6/성/군) 투여 개시 시점에 약2.7~3.3세	SC	주1회, 6개월 (총 27회)	Y	0,5,25,50	• NOAEL 50mg/kg • 이 약 6개월 SC 투여는 양호한 내약성을 보였음. 라나델루맙과 관련된 임상 소견 또는 체중, 임상 병리학 매개 변수 또는 장기 무게에 대한 영향은 나타나지 않았음. 라나델루맙과관련된 ECG, 안과적, 육안적 및 현미경적 소견은 확인되지 않았음.
	C.monkey (3~5/성/군) 투여 개시 시점에 약2~4세	IV 주입	주1회, 4주 (총 5회)	Y	0,5,25,50	• NOAEL 50mg/kg • 라나델루맙 IV 주입은 양호한 내약성을 나타냈음. • 라나델루맙과 관련된 임상 소견 또는 체중, 임상 병리학 매개 변수 또는 장기 무게에 대한 영향은 나타나지 않았음. 라나델루맙과관련된 ECG, 안과적, 육안적 및 현미경적 소견은 확인되지 않았음.
생식 · Seg I	C. monkey	SC	주1회, 13주	Y	0,10,50	• 수태능 및 초기배발생 • NOAEL 50mg/kg

발생 독성 시험	Seg II	-	-	-	-	-	• 단독 배태자 발생시험은 수행하지 않았으나, ePPND 시험에서 배태자 발달 평가 포함하였음.
	Seg III	C.monkey (모체 18마리/군	SC	주1회, 약 20주 GD20~	Y	0,10,50	• 출생전후 발달(모체 기능 포함) • NOAEL 50mg/kg
기타 독성시험		인간 조직	(in vitro)	30분 배양	Y	0.5, 10 μg/mL	• 경도~중등도의 내피세포 세포질 및 선택적인 신경 조직 염색 관찰되었음.
		뉴질랜드 흰토끼	IVT	단회	N	1, 2, 3 mg/eye	• 안구 적응증 개발 위해 실시 • 3mg/eye 1마리의 섬모체에서 중등도의 단핵구 침윤 및 맥락막에서 경미한 단핵구 침윤이 확인됨. 안압 변화는 없었음. • MTD : 2 mg/eye
		C. monkey	IVT	단회	N	1, 2, 3 mg/eye	• 안구 적응증 개발 위해 실시 • 1 mg/eye 의 용량을 투여한 모든 동물에서 안구 자극 양성을 나타냈고, 본 시험은 단회 IVT 주사 후 7 일간의 관찰 후에 중단됨. 1 mg/eye 의 용량은 MTD 를 초과하는 용량이었음.
		국소 내성 시험					• 단회 및 반복투여 독성시험에 포함하여 평가. 내약성 양호

* APTT(Activated Partial Thromboplastin time) : 활성화부분트롬보플라스틴시간. 혈액 응고에 관여하는 트롬보플라스틴 응고시간 측정하여 응고능 조사

* DX2=103 mg/mL concentration., DX4=207 mg/mL concentration. —

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 인간과 유사한 타겟 결합력을 고려한 동물종의 선정 및 소아를 포함하기 위한 어린 동물에서의 독성시험 설계는 타당함. 유전 질환에 대한 장기 투여를 고려한 6개월 반복투여독성시험 평가, 투여경로의 선택, 독성 최대 용량 50mg/kg의 선정도 타당성이 인정됨
- 랫드 및 원숭이를 대상으로 한 독성시험에서 NOAEL은 평가한 최고용량인 50mg/kg이었으며, 전반적으로 양호한 내약성을 보였음. 4주 또는 6개월 동안 SC 투여한 후 사이노몰거스 원숭이에서의 전신 노출은 대체로 수컷 및 암컷에서 용량 비례적으로 증가하였음.
- 성숙한 수컷 및 암컷의 사이노몰거스 원숭이의 수태능에 미치는 영향을 평가한 시험에서, 평가된 모든 매개 변수에 대하여 라나델루맙과 관련된 효과는 관찰되지 않았음. 사이노몰거스 원숭이 대상 ePPND 시험에서 평가한 모든 매개 변수에 대하여 라나델루맙과 관련된 효과는 나타나지 않았음. 수태능 및 ePPND 시험 모두에서 최고 투여 용량 (50 mg/kg)이 NOAEL로 결정되었음.
- 6개월 원숭이 SC 반복투여독성시험 및 임상시험 DX-2930-03 (300 mg, 격주)의 노출에 근거했을 때 비임상시험에서 인간 투여 용량의 최소 22배 및 23배의 노출을 이용하여 독성 평가가 적절히 이루어졌으며, 양호한 내약성을 확인하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- (in vitro) 종특이성 평가를 통해 라나델루맙이 마우스, 랫드, 사이노몰거스 원숭이 및 인체의 활성 혈장 칼리크레인(pKal)의 단백질 분해 활성에 대한 강력하고 특이적인 억제제임을 확인
- (ex vivo) 라나델루맙의 투여를 통해, pKal 활성화의 산물인 절단된 HMWK(cHMWK)의 감소를 인간 혈장 및 랫드 및 원숭이 혈장에서 관찰하였음.
- (in vivo) 카라기난을 통해 유발된 부종의 감소를 통해 라나델루맙의 생체 활성 평가
-랫드와 원숭이의 반복투여독성시험 중 함께 안전성 약리평가(중추신경계, 심혈관계, 호흡기계)
- (ADME) 랫드 및 사이노몰구스 원숭이에서 PK 및 TK 평가

5.2. 효력시험

항목	시험설계	결과
1차 약리학		
종특이성 평가	*in vitro*	• 라나델루맙에 의해 유도된 pKal 억제는 브래디키닌 생성 및 합성 펩티드 기질의 가수분해를 모두 감소시킴. - 랫드 및 사이노몰거스 원숭이의 pKal 억제수준이 인간 pKal 억제와 유사 • 마우스, 랫드, 토끼, 사이노몰구스 원숭이 혈장에서 얻은 pKal에 대한 억제 상수 평가 - 라나델루맙은 마우스, 랫드 및 사이노몰거스 원숭이 혈장에서 얻은 pKal에 대한 서브 나노몰 단위의 강력한 억제제. 그러나, 정제 토끼 pKal에 대해서는 다소 낮은 억제 효과를 보였음 • pKal에 대한 라나델루맙의 결합 위치 결정 - 라나델루맙은 활성형 pKal에 결합하지만, 해당 효소의 불활성 자이모겐 형태인 프리 칼리크레인 (prekallikrein)에는 결합하지 않음.
pKal 활성 평가	*in vitro*	• SD 랫드와 C.monkey 혈장 이용, western blot ① 단회 SC 투여 랫드 : 덱스트란 황산염 매개 활성화 후, 25,50mg/kg 용량의 라나델루맙을 투여 받은 랫드에서 HMWK pKal 매개 단백 분해가 방지 ② 단회 SC 투여 C. monkey혈장 샘플 : 단회 라나델루맙은 혈장 검체를 카올리 매개 활성화된 HMWK pKal 매개 단백질 분해 방지
SD 랫드와 C.monkey 혈장에서의 생물활성 평가	*in vitro*	
카라기난 유도 발 부종 모델에서 항염증 활성에 대한 용량 반응 평가 (SD 랫드)	*in vivo*	• 라나델루맙 (0,1,3,10,30mg/kg) 단회 투여 후 카라기난 SC 투여 • 리나델루맙은 카라기난으로 유발된 부종을 용량의존적으로 억제. → 랫드에 라나델루맙을 SC 투여한 결과, IP로 투여 받은 동물에 비해 카라기난 유발성 발 부종의 발현이 지연되었으며, 그 중증도가 감소 • 혈청 라나델루맙 농도는 IP, SC 경로 모두에서 용량이 증가함에 따라 증가.
2차 약력학 **- 라나델루맙의 표적 외 세린 단백 분해 효소를 억제 가능성 및 Fc 매개 효과기 기능에 대한 평가**		
기타 단백질분해효소 및 Fc effector 기능에 대한 off-target 저해 효과 평가	*in vitro*	인간 혈청 • HAE 환자는 HAE 발작 기간 동안 cHMWK의 혈장 농도 상승 - 해당 접촉 시스템 활성화 표지자는 HAE를 동반 또는 동반하지 않은 환자에서 얻은 혈장을 카올린(kaolin) 및 덱스트란 황산염(dextran sulfate)과 같은 시약으로 처리하여 활성화 시킨 후에도 시험관 내에서 증가

		- 카올린(kaolin) 및 황산 덱스트란(dextran sulfate)는 FXII에서 FXIIa으로의 자가 활성화를 촉발시키며, 이후 FXIIa는 프리 칼리크레인으로 전환되어 pKal을 활성화시킴.→HMWK 절단→생체 활성형 펩티드인 브래디키닌 및 N 말단 중쇄 (64 kDa) 및 C 말단 경쇄 (46 kDa) 사이의 이황화 결합으로 구성되어 있는 절단된 키니노겐을 모두 분비 카올린은 황산 덱스트란보다 더 효능이 있는 contact system activator. • 정상 인간 혈장 중에서 라나델루맙의 pKal 억제능 평가 - 라나델루맙은 혈장 중에서 HMWK 절단을 촉발시키는 카올린 및 황산 덱스트란을 용량 의존적으로 억제 • pKal을 포함하는 단백 분해 효소 계열의 하나인 세린 단백 분해 효소는 촉매 기전 및 주요 활성 아미노산을 공유하므로, 라나델루맙이 다른 세린 단백 분해 효소를 억제할 가능성에 대해 평가 - 라나델루맙은 평가된 세린 단백분해 효소를 억제하지 않았음. : 라나델루맙이 pKal과 가장 유사한 세린 단백 분해 효소인 FXIa를 억제하지 않았음
ADCC, CDC 평가	*in vitro*	• 리툭시맙(양성 대조)은 표적 세포 (Daubi B 세포)에서 ADCC 및 CDC를 유도하였으나, 라나델루맙 매개 ADCC 및 CDC는 관찰되지 않았음.
Fc 수용체 및 Clq와 라나델루맙과의 상호작용	*in vitro*	• 정제 Fc 수용체 및 Clq에 대한 라나델루맙의 해리 상수 (KD) -해리상수 K_D 값은 다른 항체에 대해 보고된 값과 거의 동일하거나 더 높았음. 라나델루맙은 Clq와 모든 Fc 수용체에, 효과기 기능을 강화하도록 조작된 항체들보다 낮은 친화도로 결합. - 라나델루맙은 Fc 수용체 또는 Clq에 예상하지 못한 높은 친화도 결합을 나타내지 않음

5.3. 안전성약리시험

- 랫드 및 사이노몰구스 원숭이 반복투여 독성시험에 포함하여 평가

: 랫드에서는 CNS에 대한 영향 평가를 위한 기능 관찰 종합 평가(FOB)가 포함되었으며, C.monkey에서는 CV (심박수 [HR], 혈압, 심전도 [ECG] 매개 변수) 및 호흡기 (호흡수)에 대한 영향을 평가하였음.

항목	동물종	투여 경로 및 기간	용량 (mg/kg)	결과	GLP
중추신경계	SD 랫드	SC 주1회, 4주 (총 5회)	0,5,25,50	• SD 랫드를 이용한 FOB(functional observational battery, 기능관찰 종합 평가) - 어떤 측정 시점에서도 투여 관련 기능 또는 행동 파라미터에 대한 영향 없었음.	Y
심혈관계	C. monkey	SC	0,5,25,50	• 심박수, 혈압, ECG 평가 - day28에 50mg/kg군 수컷의 심박수 감소 관찰되었고, 약물과의 관련성이 있을 것으로 생각되었으나, 변화의 정도에 기반해, 부작용으로 간주되지는 않았음.	Y
심혈관계	C. monkey	SC	0,5,25,50	• 심박수, 혈압, ECG 평가 - 심박수, ECG 간격, ECG 파동 형태에 대한 AE 없었음	Y
심혈관계	C. monkey	IV 주입	0,5,25,50	• 심박수, 혈압, ECG 평가 - 심박수, ECG 간격, ECG 파동 형태, 혈압에 대한 AE 없었음	Y
호흡기계	C. monkey	SC	0,5,25,50	• 호흡수 평가 - 호흡수에 대한 라나델루맙 관련 영향 없었음.	Y
호흡기계	C. monkey	IV 주입	0,5,25,50	• 호흡수 평가 - 호흡수에 대한 라나델루맙 관련 영향 없었음.	Y

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 랫드 및 C. monkey에서 PK 및 TK 분석
- 랫드 및 사이노몰거스 원숭이 모두에서, SC 또는 IV 투여 경로를 이용하여 투여한 PK 프로파일에 있어 유의한 성별 차이는 관찰되지 않았음.
- **(단회 SC)** 랫드 및 사이노몰거스 원숭이에서 라나델루맙의 단회 SC 투여 후 흡수는 IgG 단클론 항체에 대하여 예상되는 바와 일치하였음. Cmax는 최대 농도 (Cmax)는 랫드 및 사이노몰거스 원숭이에서 각각 투여 후 1~4 일 및 2~3 일째에 도달. Cmax 및 AUC 측면의 노출은 두 가지 동물종 모두에서 용량이 증가함에 따라 증가

  겉보기 말단 반감기 (t1/2)는 랫드에서 2~4 일, 사이노몰거스 원숭이에서는 6~13 일 범위.

  라나델루맙의 SC 생체 이용률은 사이노몰거스 원숭이에서 약 66%.

  (반복 4주 SC) 랫드에서 5, 25 또는 50 mg/kg 용량을 4 주간 주 1 회 SC 경로를 통해 반복 투여한 결과, Cmax 및 AUC 측면에서의 라나델루맙 노출이 용량이 증가함에 따라 거의 용량 비례적인 수준으로 증가. Tmax는 투여 후 1-4 일에 도달.

  그러나, 라나델루맙은 랫드에서 높은 면역원성을 나타냈으며, 시험 제29일째에 ADA 발생률이 79%. 또한, 라나델루맙의 용량이 증가함에 따라 ADA 의 발생률 및 역가가 증가하는 경향이 나타났음. 반복 투여에 따른 전신 노출은 ADA 에 의해 영향을 받았음.

  대조적으로, 사이노몰거스 원숭이에서 라나델루맙에 의한 ADA 유도의 발생률은 대체로 낮았으며, 뚜렷한 용량 의존성을 보이지 않았음.

(반복, 4주 IV 및 6개월 SC) 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 단회 IV 투여한 후, 라나델루맙은 전형적인 IgG1 mAb 의 PK 프로파일과 일치하는, 낮은 전신 청소율 및 낮은 분포 용적을 나타냈음. 겉보기 말단 t1/2 는 사이노몰거스 원숭이에서 19 일.

SC 또는 IV 경로로 투여 시, 전신 노출에 있어 유의한 성별 차이는 관찰되지 않았음.

라나델루맙에 대한 노출은 거의 용량 비례적인 수준으로 증가.

SC 투여 후 Tmax은 투여 후 약 2~5 일. 사이노몰거스 원숭이에서의 라나델루맙의 반감기가 길었기 때문에, 주 1 회 반복 투여 후 더 높은 노출이 관찰되었음. 라나델루맙의 축적비는 약 2 ~ 3 배였음.

랫드와 달리, 사이노몰거스 원숭이에서 라나델루맙에 의한 ADA 유도의 발생률은 대체로 낮았으며, 뚜렷한 용량 의존성을 보이지 않았음.

(면역원성) SC 투여 후 ADA 유도의 발생률은 9% ~ 14%의 범위. IV 투여는 SC 투여에 비해 낮은 면역원성을 보였으며 이 경우 ADA 유도 발생률은 약 3%. ADA 유도는 사이노몰거스 원숭이에서 라나델루맙의 노출에 일관적인 영향을 미치지 않았음. 대부분의 ADA 양성 사이노몰거스 원숭이는 해당 투여군의 다른 원숭이와 비교시, 유사한 독성 동태학적 프로파일을 나타냈음. ADA 의 높은 역가는 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 6-개월 독성 및 보강된 출생 전 및 출생 후 발달 (ePPND) 시험에서의 노출 감소와 관련된 것으로 나타났음.

(생식발생독성시험 중 TK) 라나델루맙은 혈장으로부터 모유로의 낮은 이행을 나타냈음. 새끼에서의 노출은 모체 용량에 대해 용량 의존적이었음.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 라나델루맙은 마우스, 랫드, 사이노몰거스 원숭이 및 인체의 활성 혈장 칼리크레인(pKal)의 단백질 분해 활성에 대한 강력하고 특이적인 억제제임.
- pKal에 의해 생성된 cHMWK에 대한 효과적인 억제능을 통하여, 시험관 내 인체 혈장 중에서, 그리고 라나델루맙을 투여 받은 랫드 및 사이노몰거스 원숭이 혈장 중에서 생체 외 시험을 통해 입증. 라나델루맙은 랫드 카라기난 (carrageenan) 유발성 부종 모형에서 부종을 감소시킴으로서 염증 억제 관련된 생체 내 활성 확인
- 환자 혈장 중에 존재할 것으로 예상되는 최대 농도 초과하는 농도(최소 1μM)에서 20가지 세린 단백분해 효소를 저해하지 않는 특이성이 높은 pKal 억제제였음. 라나델루맙은 pKal의 활성 부위에 특이적으로 결합하며, 결합 시스템 활성화 촉발 인자가 존재하지 않는 조건에서 혈장 중 순환하는 프리칼리크레인 자이모겐과 상호 작용을 보이지 않았음.
- ADCC 및 CDC에 대한 평가, Fc 수용체 해리상수 등에 근거하여, 라나델루맙은 효과기 기능을 유발할 것으로 예상되지 않음.
- 반복투여독성시험에서 포함된 안전성 약리평가 결과, 라나델루맙은 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계에 영향을 미치지 않았음.
- 라나델루맙은 IgG1 분자에 대해 예상되는 바와 같이 전형적인 PK 동태 나타냈음(낮은 청소율, 낮은 분포용적 및 긴 반감기, 생체이용율 약 66%). 랫드에서는 높은 면역원성으로 인해 반복투여 후 노출 감소되었으나, 사이노몰구스 원숭이에서는 SC, IV 투여 경로 모두 면역원성이 대체로 낮았으며, ADA 양성 동물은 다른 동물들과 유사한 TK 프로파일을 보였음. 이 약은 원숭이에서 낮은 수준의 모유이행을 나타냈음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1 임상시험자료의 신뢰성(GLP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명서 확인

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 4건, 1상 2건, 3상 2건(연장 1건 포함)
  - 1상 시험으로 건강한 시험대상자 및 성인 HAE 환자에 대한 라나델루맙의 안전성 평가
  - 12세 이상의 HAE 환자를 대상으로 한 3상 시험(DX-2930-03 [HELP 시험] 및 그 연장시험(DX-2930-04 [Help 연장 시험]). 각 1건 수행
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 DX-2930-03(HELP 시험)임

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1) : 미실시

6.4. 임상약리시험

단계	시험 번호	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
1a	DX-2930-01	무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 단회투여 용량증량	건강한 시험대상자 32명	라나델루맙 0.1, 0.3, 1.0, 3.0mg/kg 위약 SC	단회 투여	안전성, 내약성, PK	• 건강한 시험대상자에게 라나델루맙 단회 피하투여는 DLT 없이 3.0mg/kg까지 양호한 내약성을 보였음. • 임상적으로 유의한 라나델루맙 vs. 위약간의 차이, 라나델루맙과 관련된 AE는 관찰되지 않았음. • PK 분석 결과 긴 반감기를 보였으며, 탐색적 생체표지자 분석 결과, 라나델루맙의 혈장 칼리크레인 억제 활성 관찰되었음.
1b	DX-2930-02	무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 반복투여 용량증량	HAE type I, II 37명 18세 이상	라나델루맙 30 mg 100 mg 300 mg 400mg 위약 SC	2회, 14일 간격	안전성, 내약성, PK, 면역원성, PD, C1-INH에 대한 칼리크레인 억제 효과, HAE 발작특성화	• 라나델루맙의 약물 농도는 용량 의존적이었으며, 다른 단클론항체의약품처럼 긴 반감기를 보였음 • PD 분석 결과 라나델루맙 100mg은 혈장 칼리크레인 활성에 중등도의 영향을 미친 반면, 300mg, 400mg은 HAE 환자의 혈장에서 혈장 칼리크레인 활성에 직접적인 영향을 미쳤음. 30mg은 HAE 환자의 혈장 칼리크레인 활성에 대한 영향을 보이지 않았음. • 라나델루맙의 장기간 HAE 발작의 예방에 대한 개념 증명 입증되었음. HAE 발작 예방에 대한 통계적으로 유의한 효과가 관찰되었음. 특히 위약에 비해, 300mg, 400mg군은 발작률을 100%, 88% 감소시켰음.

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

(DX-2930-01) 건강한 시험대상자에서 라나델루맙의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 1상, 이중 눈가림, 단회 용량증량 시험

• (1차) 목적

- 건강한 성인 시험대상자에 다른 용량의 라나델루맙 단회 피하 투여 시 안전성 및 내약성 평가

• 설계

- 1상, 단일기관(미국), 무작위배정(시험약: 위약 = 3:1), 이중 눈가림, 단회 피하 투여, 위약 대조 시험

• 대상 질환 및 시험대상자 수

- 건강한 시험대상자 32명

• 용법・용량

① 라나델루맙 0.1, 0.3, 1.0, 3.0mg/kg 단회 SC

② 위약 단회 SC

• 평가변수

(안전성) AE, SAE, 활력징후(혈압, 심박수, 경구 측정 체온, 호흡수), 신체 검사, 임상 실험실 검사, 12-lead ECG, 혈장 ADA

(PK) Cmax, Tmax, AUC0-last, AUC0-∞, Vd/F, CL/F, 말단제거속도 상수(λz), 말단 반감기

(PD) 혈장 칼리크레인 활성에 대한 라나델루맙의 약력학적 효과

• 결과

- 이 시험의 안전성 및 약동학 결과를 토대로 이후 임상시험에서 사용할 용량 선정
- (안전성) 이 약은 양호한 내약성을 보였고, 단회로 최고용량 3.0mg/kg 투여와 관련된 용량제한독성(DLT) 없었음. 라나델루맙과 위약군간에 임상적으로 유의한 차이는 없었음.
  사망이나, SAE, AE로 인한 투여 중단 환자 없었음. 임상적으로 유의한 ECG 비정상 결과 없었음. ADA 관찰된 환자 없었음.
- (약동학) PK 프로파일은 선형, 용량 의존적 약물 노출을 나타냈음. 약물의 소실은 일반적인 단클론항체에서 관찰된 것과 일치하였음.
  (약력학) 라나델루맙 표적인 pKaL의 활성에 대한 라나델루맙 용량의존적 억제 확인. 3.0 mg/kg 군에서 수집한 혈장에서 cHMWK 감소 관찰

(DX-2930-02) 유전성 혈관부종 환자에서 라나델루맙의 안전성, 내약성, 약동학을 평가하기 위한 1b 상, 이중 눈가림, 반복 투여 용량 증량 시험

• (1차) 목적

- HAE 환자에게 서로 다른 용량의 라나델루맙 피하 반복투여 후 안전성, 내약성 평가.

• 설계

- 1상, 다기관, 무작위배정(시험약: 위약 = 2:1), 이중 눈가림, 반복(2회) 피하 투여, 위약 대조 시험

• 대상 질환 및 시험대상자 수

- 18세 이상 성인 HAE(제1형 및 제2형)환자 37명 등록

• 용법・용량 / 참여 기간 약 120일(17주)

① 라나델루맙 30mg, 100mg, 300mg ; 14일 간격 총 2회 SC 투여

② 위약

• 평가변수

(PK) Cmax, Tmax, AUC0-t,

(안전성) AEs, 활력징후, 임상실험실 검사, 12-lead ECG, 혈장 ADA 검사

(PD) 혈장 칼리크레인 활성에 대한 라나델루맙의 약력학적 효과

(유효성) (탐색적) 주간 HAE 발작 건수

• 결과

(약동학) HAE 시험대상자에서 PK 프로파일은 시험 용량 내에서 선형의 용량 의존적 약물 노출 보였음. 이는 높은 수준에서 최대 저해가 나타나는 것을 뒷받침. 평균 반감기는 용량군 전반에서 약 14 일

(약력학) 2 건의 PD 분석시험 (형광발생 혈장 칼리크레인 활성 분석시험 및 웨스턴 블롯 cHMWK 분석시험)은 라나델루맙 300 및 400 mg 용량이 HAE 시험대상자의 혈장에서 혈장 칼리크레인 활성에 직접적 영향이 있는 것을 입증.

노출-반응(혈관부종 발작의 발생률) 상관관계 규명을 위한 사후 분석: 위약과 비교하여, 14 일 간격으로 투여한 라나델루맙 300 및 400 mg 치료군에서 발작 비율이 각각 100% 및 88% 감소

(유효성) 일차 유효성 평가변수: 제 8 일부터 제 50 일까지 주간 HAE 발작 건수

- 위약 대비 라나델루맙 투여군 모두가 위약 대비 통계적으로 유의한 감소(위약군 대비 400mg 87.8% ↓, 300mg+400mg 조합 91.1%↓)를 보였고, 특히 300mg군은 100% 감소
- 1차 유효성 평가 기간 동안 무발작 경험 환자 비율

위약군 : 300mg : 400mg = 27% : 100%(p=0.0256) : 82%(p=0.0300)

(안전성) 가장 흔하게 보고된 약물관련 TEAE는 주사부위 통증 및 두통. 사망이나 TEAE로 인한 약물 투여 중단 없었음. 실험실 평가, 활력징후, 신체 검사, ECG 평가 결과 중요한 안전성 신호는 없었음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK : 해당사항 없음. 미실시

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK: 해당사항 없음. 미실시

6.4.4. 집단 약동학시험

1) HAE 환자의 급성 발작에 대한 장기간 예방과 관련한 라나델루맙의 집단 약동학, PK/PD 및 노출-반응 분석
2) HAE 환자의 급성 발작에 대한 장기간 예방과 관련한 라나델루맙의 집단 약동학, PK/PD 및 노출-반응 분석
→ 집단 약동학 분석 결과, 하위집단을 위한 용량 보정은 필요하지 않음.

6.4.5. 약력학시험(PD) : 별도 시험 미실시.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 번호	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
3 (핵심)	DX-2930-03 (HELP 시험)	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조	HAE type I, II 125명 12세 이상	라나델루맙 300mg Q2W(n=27) 300mg Q4W(n=29) 150mg Q4W(n=28) 위약(n=41)	6개월	유효성, 안전성, PK, PD, 면역원성, QoL	• 1차 평가변수인 182일째까지의 HAE 발작수는 라나델루맙 150mg Q4W, 300mg Q2W, 30mg Q4W 모두 연구자 확인 HAE 발작수의 LS 평균에 있어 위약군 대비 통계적으로 유의한 감소를 입증하였음. 치료 효과정도는 300mg Q4W에 비해 300mg Q2W 군에서 전체 평가변수에 걸쳐 가장 컸고 일관되었음.
3 (진행중, 중간 CSR)	DX-2930-04 HELP 시험 연장	공개라벨	HAE type I, II 109명 12세 이상	라나델루맙 300mg Q2W 등록 212명(DX-2930-03 연장 참여+ 비-연장 피험자) 연장 109명, 비-연장 103명	30개월째까지 (132주 동안 최대 66회 투여)	안전성, 유효성, characterize outer bounds of dosing frequency, 면역원성, QoL, PK, PD	• 발작 예방에 대한 장기 효과 : DX-2930-03 시험에서 6개월간 라나델루맙 군의 HAE 발작 감소가 연장참여 환자들에서 규칙적 투여 일정 동안 유지되었음. • 1회 투여 후 첫 발작까진의 시간을 고려했을 때 4W 투여간격보다 더 넓은 투여간격을 해서는 안되며, Q2W 투여가 추가적인 잇점을 제공할 수 있다는 것을 시사

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(DX-2930-03) HAE 급성 발작에 대한 장기 예장을 위한 라나델루맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험(3상) (HELP)

• 목적

-(1차) HAE 발작을 예방하는데 있어 라나델루맙의 유효성 평가

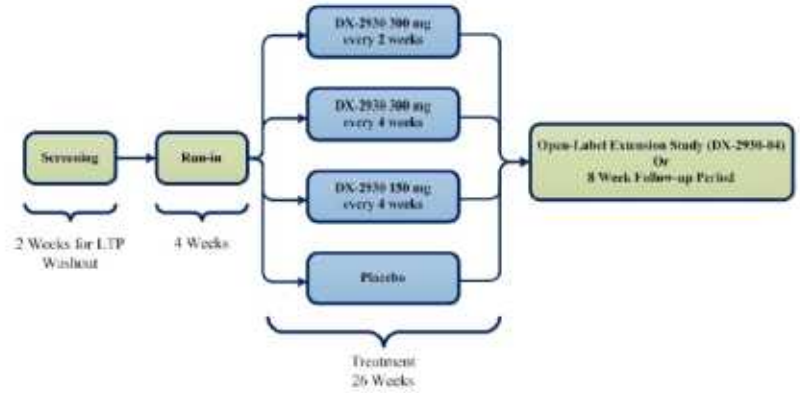
(2차) 라나델루맙 반복피하투여의 안전성 평가

(탐색적) 만성적 라나델루맙 투여의 약력학, 면역원성, 약동학 평가, 건강관련 삶의 질에 대한 영향 평가

• 설계

- 3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조

Figure 1. Overview of the Study Design



① 장기 예방적(LTP) 치료 휴약기 : 2주 이상, 연구자 판단에 따라. 18세 이상 환자.

② 도입기 : 4주. 베이스라인 HAE 발작 비율 결정하기 위함.

③ 치료기

: 이중 눈가림으로 각 코호트 당 라나델루맙- 위약 2:1 무작위배정 후 SC 반복투여(13회, 26주)

300mg Q2W : 300mg Q4W : 150mg Q4W

④ 공개라벨 연장기(OLE) (DX-2930-04)

⑤ 추적관찰기 : OLE 미참여 환자는 8주간 F/U

• 대상 질환 및 시험대상자 수

- Type I, II HAE 환자(12세 이상) 126명 무작위배정, 125명이 1회 이상 투여.
- 도입기 동안 4주당 연구자 확인한 발작이 1회 이상 경험한 HAE(type I, II) 환자로 진단.

• 용법・용량

300mg Q2W/300mg Q4W/150mg Q4W/위약

• 급성 발작의 관리

- 연구자의 일반적인 환자 처치 방식대로 관리(급성 발작 치료제 사용 포함). C1-INH 사용은 급성 발작 치료용만으로만 허용됨.

• 평가변수

(안전성) AE, 활력징후(혈압, 심박수, 체온, 호흡수 포함), 신체 검사, 실험실 검사, ECG

(PK) 라나델루맙 농도, (PD) 생체표지자 분석, 면역원성, C1-INH, C4, C1q, QoL(EQ5D) (유효성)

(1차 유효성 평가 변수) 유효성 평가기간(day0~day182) 동안 연구자가 확인한 HAE 발작 수

(2차 유효성 평가변수)(rank ordered)

- 유효성 평가기간(day0~182)동안 급성 치료가 필요한 HAE 발작(연구자 확인) 수
- 유효성 평가기간(day0~182)동안 중등도 또는 중증 HAE 발작 수
- Day 182동안 시험약 투여 후 day 14dp 발생한 연구자 확인 HAE 발작 수

(탐색적 유효성 평가변수)

- Day 14이후에 첫 HAE 발작까지의 시간
- 유효성 평가기간 동안 연구자 확인한 높은 사망(high-morbidity) HAE 발작 수

• 결과

(유효성)

- 1차 평가변수인 182일째까지의 HAE 발작수는 라나델루맙 150mg Q4W, 300mg Q2W, 30mg Q4W 모두 연구자 확인 HAE 발작수의 LS 평균에 있어 위약군 대비 통계적으로 유의한 감소를 입증하였음
  150mg Q4W: 300mg Q4W: 30mg Q2W = 75.6%↓: 73.3%↓: 86.9%↓(모두 p<0.001)
  도입기 동안 HAE 발작 수에도 불구하고 모든 투여군에서 일관되게 치료효과를 나타냈음.
- 2차 유효성 평가변수
  • 라나델루맙 3투여군 모두 급성 치료가 필요한 HAE 발작 수가 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였음. 150mg Q4W: 300mg Q4W: 30mg Q2W =80.8%↓: 74.2%↓: 87.39%↓(모두 p<0.001)
  • 라나델루맙 3투여군 모두 중등도 또는 중증의 HAE 발작이 위약 대비 통계적으로 유의하게 감소하였음. 150mg Q4W: 300mg Q4W: 30mg Q2W =70.5%↓: 73.3%↓: 83.4%↓(모두 p<0.001)
- 하위군 분석
  : 1차 유효성 결과와 일관되게 모든 하위군(연령, 성별, 체중, BMI, LTP 사용, 후두 발작)에서 HAE 발작 비율의 감소 비율은 도입기의 HAE 발작 비율과 상관없이 위약군 대비 높은 수치를 보였음.모든 하위군에 걸쳐 치료 효과는 300mg Q2W에서 가장 컸음.
- 무발작 환자 비율도 26주 투여기간 동안 위약군(2.4%)에 비해 라나델루맙 투여군(31.0~44.4%)이 높은 달성률을 보였음. 1개월째, 3개월째, 투여기 종료시점까지 라나델루맙 3투여군은 높은 무발작 비율 유지.
- 중증 HAE 발작 발생 비율 : 3가지 라나델루맙 투여군이 위약군에 비해 낮았음(34.1% vs. 7.4~17.9%)
- 청소년 집단
  : 비록 <18 세 연령군의 시험대상자 수가 3 개 라나델루맙 군 모두에서 적었지만, 6 명의 라나델루맙 시험대상자에서 관찰된 제 0 – 182 일 (치료 기간) 도중 평균 (SD) HAE 발작 비율이 위약군에 비해 낮았음. 이 결과는 ≥18 내지 <40 세 및 ≥40 내지 <65 세 연령군에서 위약과 비교하여 모든 라나델루맙 군에 걸쳐 HAE 발작의 백분율 감소가 유의하게 나타난 결과와 일관됨.

(PK/PD)

- 라나델루맙은 150mg Q4W~300mg Q3W 노출이 증가함에 따라 약물 농도도 증가하였음.
- 라나델루맙 투여군은 Day 0에 비해 투여기 동안의 모든 방문 시에 cHMWK 평균 퍼센트가 유의하게 낮았음. 라나델루맙 농도가 높을수록 낮은 cHMWK 이 관찰되었음. 평균 cHMWK 수치가 작을 때 월간 HAE 발작수도 적었음.

- ADA이나 중화항체 양성 여부에 따른 라나델루맙 노출 또는 cHMWK 수준의 차이는 없었음.

(안전성)

- 투여 관련 SAE 또는 사망은 보고되지 않았음.

- 라나델루맙 투여군중
  : AE의 대부분이 경증 또는 중등도였고 위약군과 유사.
- HAE 발작 외에 가장 흔한 TEAE는 주사부위 통증, 바이러스성 상기도감염, 주사부위홍반
- 실험실적 이상, 활력징후, 신체 검사, EGG 측면에서 확인된 안전성 신호는 없었음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

(DX-2930-04) HAE 급성 발작을 예방하는데 라나델루맙의 장기간 안전성 및 유효성 평가하는 공개라벨 시험(3상) (HELP study Extension)

• 목적
-(1차) HAE 발작을 예방하는데 있어 라나델루맙의 장기간 안전성 평가유효성 평가
• 설계
- 진행 중, 공개라벨, 장기 안전성 및 유효성 평가 연장시험
- 첫 번째 공개라벨 투여일로부터 364일째까지 계획(26회 초과 못함)→ 개정 3에서 924일째까지 총 66회
• 대상 환자 및 수
- 12세 이상 / DX-2930-03의 연장 참여자 150명, DX-2930-03 미참여자(nonrollovers); 총 150~250명
• 용법・용량 : 300mg Q2W를 기본으로 하되, 투여군 특성에 따라 초기 투여 일정 차이남.
• 평가변수
(유효성 평가변수)
- 연장투여 시험대상자들의 첫 번째 HAE까지의 시간, 투여기간 동안 연구자 확인 HAE 발작 수, 급성 치료가 필요한 연구자 확인 HAE 발작 수, 중등도 또는 중증 HAE 발작수, high-morbidity HAE 발작수

(안전성 평가변수) AE, 임상실험실 검사, 활력징후, 신체 검사 ECG
• 결과
(유효성) 발작 예방에 대한 장기 효과 : DX-2930-03 시험에서 6개월간 라나델루맙 군의 HAE 발작 감소가 연장참여 환자들에서 규칙적 투여 일정 동안 유지되었음. 월간 발작수 중간값 0(0.0~4.9/월)이 시험기간 동안 유지되었음.
(안전성) DX-2930-03시험에서 라나델루맙 투여하고 -04 시험에 참여한 환자들은 12개월의 투여 경험. 300mg Q2W 투여는 일반적으로 안전하고 양호한 내약성 보였음. 투여관련 SAE나 사망은 보고되지 않았음. tapering phase 동안에 안전성 고려사항이 발생하거나 AE 증가하지 않았음. HAE 발작 외에 보고된 AE들은 대부분 경증 또는 중등도였고, HAE 발작 외에 TEAE는 주사부위반응이었음.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) : 해당 사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

○ DX-2930-04에 참여한 청소년(12~7세, 21명), 성인(18~65세, 180명)에 대한 사후 분석

- PK에 기반하였을 때 청소년에서 용량 조정은 필요하지 않음.
- 전반적으로 12~17세 소아 환자와 18세 이상의 성인간에 안전성 및 내약성은 유사

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6) : 해당 사항 없음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심시험인 DX-2930-03에서 12세 이상의 HAE 환자 125명을 대상으로 라나델루맙의 유효성을 평가한 결과, 위약 대비 라나델루맙 3가지 투여군(150mg Q4W, 300mg Q2W, 300mg Q4W)은 1차 평가변수인 182일째까지의 HAE 발작수는 라나델루맙 150mg Q4W, 300mg Q2W, 30mg Q4W 모두 연구자 확인 HAE 발작수의 LS 평균에 있어 위약군 대비 통계적으로 유의한 감소를 입증하였음. 일차 및 모든 순위 차 이차 평가변수에 대하여 3 개 라나델루맙 군 모두에서 26 주 치료 기간 동안 시험자-확인 HAE 발작 비율의 위약 대비 감소가 고도로 일관되고 통계적으로 유의힌 유익성을 입증하였음
- DX-2930-03을 완료하거나 새로 참여한 HAE 환자를 대상으로 한 공개라벨 시험(DX-2930-04)에서 300mg Q2W투여는 HAE 발작 예방에 대해 DX-2930-03와 마찬가지로 좋은 효과를 보였으며(평균 0.00회의 발작 유지), 양호한 내약성을 보였음.
- 환자의 체중은 이 약의 배설에 유의한 공변량이었음. 고정용량 투여시 상대적으로 높은 변이성을 보이는 노출을 보이기는 했으나, 신청 용법・용량은 성인, 소아에서 치료범위 내에 있을 것으로 예상.
  3상 시험에서 평가한 150mg Q4W는 과체중(>100kg)에서는 낮은 유효성을 보일 것으로 예상되어 300mg 용법이 최종적으로 선택. 그러나 환자가 안정적인 무발작을 보일 경우 용법・용량을 300mg Q4W로 줄이는 것도 저체중(<50kg)의 환자에게는 잇점이 있을 것으로 임상 결과 기반으로 판단하였을 때 가능하다고 판단됨

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 라나델루맙은 임상 프로그램 전반에 걸쳐 시험대상자에서 대체로 내약성이 양호했음.
  : 핵심시험인 DX-2930-03 시험에서 라나델루맙 26주 치료 기간 동안 대체로 내약성이 양호. 치료-관련 SAE 또는 사망은 보고되지 않았음. 관련된 TEAE에 대해 뚜렷한 용량- 반응 양상이나 용량-의존적 또는 용량 제한 독성은 관찰되지 않았음
  : 진행중인 공개시험 DX-2930-04의 안전성 프로파일도 DX-2930-03 과 일치하였음.
- 두 가지 제3상 시험에서 가장 흔히 보고된 TEAE (HAE 발작 AE 제외)는 주사 부위 반응 (ISR)이었음
  특별관심대상 이상반응(AESI)인 과민반응 발생률은 낮은 편(4.0%)이고 해당 환자에서 아나필락시스 보고되지 않았음. 응고 장애의 발생률도 유사하게 낮았음.

6.4. 가교자료 : 희귀신약의 경우 위해성관리계획 자료로 갈음 가능

6.5. 임상에 대한 심사자의견

: 이 약의 전반적은 내약성은 양호하며, 임상적 이점을 입증하였음. 허가신청사항은 적합

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(2018.8.23.), 캐나다(2018.9.19.), 유럽(2018.11.22.) 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가된 유전성 혈관부종의 예방약물은 없음
- 유전성 혈관부종의 급성발작증상 치료제(피라지르프리필드시린지, 베리너트주, 루코네스트주)와의 허가사항 비교표 제출

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다케다제약(주)	**허가일**	2021.02.26
제품명	탁자이로주(라나델루맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	(최종 ver 1.2)
주성분 및 함량	1바이알(2밀리리터) 중 라나델루맙 300밀리그램		
효능·효과	성인 및 청소년(12세 이상)에서 유전성 혈관부종 발작의 일상적인 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
과민성	• 약물이상반응 보고 및 실마리 정보 발견을 넘어서는 일반적인 의약품 감시 활동 : 없음 • 추가적인 의약품 감시 활동 - DX-2930-04 연장시험 진행 - 한국에서의 시판후 조사	**• 일반적인 위해성 완화 조치:** 일반적인 위해성 완화 조치: 한국 제품설명서(PI)의 금기, 경고, 약물이상반응 항 한국 PI의 경고, 약물이상반응 항에서 과민성의 초기 징후 및 증상을 확인하고 보고하는 방법 **• 추가적인 위해성 완화 조치** - DHC(의료전문가용 서한; 전문가용 설명자료) - 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
면역원성	• 약물이상반응 보고 및 실마리 정보 발견을 넘어서는 일반적인 의약품 감시 활동 : 없음 • 추가적인 의약품 감시 활동 - DX-2930-04 연장시험 진행 - 한국에서의 시판후 조사	**• 일반적인 위해성 완화 조치:** - 한국 PI의 약물이상반응 항 **• 추가적인 위해성 완화 조치** - DHC(의료전문가용 서한; 전문가용 설명자료)
3. 중요한 부족정보		
소아 집단에서의	• 약물이상반응 보고 및 실마리 정	**• 일반적인 위해성 완화 조치:**

장기 안전성	보 발견을 넘어서는 일반적인 의약품 감시 활동 : 없음 • 추가적인 의약품 감시 활동 - DX-2930-04 연장시험 진행 - 한국에서의 시판후 조사	- 한국 PI의 약물이상반응 항 **• 기타 일반적인 위해성 완화 조치** - 전문의약품 **• 추가적인 위해성 완화 조치** - DHC(의료전문가용 서한; 전문가용 설명 자료)