안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2013년 3월 20일

담당자	연구관	과 장
김 신 영	정 지 원	최 영 주

① 회 사 명	바이엘코리아(주)	② 문서번호	20110112947 20110113008
③ 제 품 명	1. 아일리아주사(애플리버셉트) 2. 아일리아프리필드시린지	④ 구분	전문의약품, 수입
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1. 1 바이알(0.278 ml) 중 애플리버셉트(숙주 : CHO 세포) 11.12밀리그램 2. 1 프리필드시린지(0.165 ml) 중 애플리버셉트(숙주 : CHO 세포) 6.6밀리그램		
⑥ 성 상	아일리아주사(애플리버셉트) : 무색~연한 황색의 투명한 액이 무색투명한 유리 바이알에 든 주사제 아일리아프리필드시린지 : 무색~연한 황색의 투명한 액이 무색투명한 유리 시린지에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성의 치료		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 유리체내 주사로 투여되어야 한다. 이 약 투여 시 자격을 갖춘 유리체내 주사 경험이 있는 의사에 의해 투여되어야 한다. 이 약의 투여량은 50μL 이다. 이 약은 첫 3개월 동안 매월 1회 주사하고 이후 2개월마다 1회 주사한다. 유리체내 주사는 의학적 표준 및 적용 가능한 지침에 따라 실시되어야 한다. 일반적으로, 적절한 마취제와 국소 적용 광범위 살균제(예: 포비돈 아이오다인)를 포함한 무균법이 사용되어야 한다. 수술시 적용하는 손 소독, 무균 장갑, 무균 천(sterile drape), 무균 눈벌리개(Eyelid speculum) (또는 동등한 장비)가 권장된다. 유리체내 주사 직후, 환자의 안압 상승을 모니터링 해야 한다. 적절한 모니터링은 시신경 유두 관류(perfusion of optic nerve) 조사 또는 안압 측정법(tonometry)으로 이루어질 수 있다. 필요한 경우, 무균 천자술(sterile paracentesis)을 실시할 수 있어야 한다. 유리체내 주사 후 환자에게 안구내염[예: 눈 통증, 눈 충혈, 눈부심(photophobia), 시력 흐림(blurring of vision)]을 시사하는 증상이 있으면 지체 없이 보고하도록 지시하여야 한다. 각 바이알(프리필드시린지)은(는) 한쪽 눈 치료에만 사용해야 한다. 주사 후 사용하지 않은 제품은 폐기한다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	아일리아주사 : 밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 24개월 아일리아프리필드시린지 : 밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 24개월		
⑩ 기원 및 개발경위	· VEGF (vascular endothelial growth factor) Trap-Eye · 누출 맥락막 혈관에 근접한 눈에 선택적으로 치료적 농도에 도달시키고 전신 노출을 최소화하기 위한 유리체내 (intravitreal, IVT) 주사		
⑪ 약리작용기전	※ VEGF Trap - IgG1의 Fc 영역에 융합된 VEGF receptor-1 및 2의 주요 domain을 포함하		

	도록 설계 - 혈류 및 혈관 외 공간에 순환하는 VEGF 및 PlGF(Placental growth factor, 태반성장인자 ; VEGF receptor 1을 통해 작용하는 전-혈관신생 성장인자)와 결합하여 비활성화 시키는 길항제 - 유사 제제와 달리 PlGF와도 결합하는 것이 특징
⑫ 국내외 사용현황	미국 FDA 품목허가 2011.11.18
⑬ 관련조항	“생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정”(식품의약품안전청 고시 제2013-2호, 2013.01.16) 제6조제7조
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

○ 허가조건 : 재심사 대상품목

1. 약사법 제32조 및 같은법시행규칙 제35조제1항제1호 가목의 규정에 의한 재심사대상품목임
2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전청고시 제2011-60호. 2011.10.10)을 준수할 것
3. 만일 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 관련규정에 의거 행정처분할 수 있음

붙임 1. 안전성·유효성 검토요약 보고서

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청 고시 제2013-2호, 2013.01.16) 제6조 [별표1]

제출자료 / 구분	자료번호 주1)																																						
	1	2															3				4						5					6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	○	○	○	○	X	○	○	○	○	
면제사유	유전자재조합의약품의 경우 유전독성 및 발암성시험자료 면제가능(ICH S6)																																		

○ 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(배태자 발달, 유년기 동물 시험, 국소 내약성, Hemolysis and Flocculation Studies, Human tissue cross reactivity)

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

- 비임상 시험결과 및 임상시험결과를 종합할 때 생식발생독성시험에 따른 이상반응 이외에 특이한 안전성 관련 문제는 없었음. 생식발생독성시험 결과를 토대로 임산부의 사용제한을 사용상의 주의사항에 반영할 것.
- 16개의 임상시험결과를 제출하였고 이중 2개의 확증적시험으로 타당한 임상적 결과를 증명함.
- 종합적으로 허가를 위해 제출한 안전성 유효성 관련 심사자료는 적합함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- VEGF(vascular endothelial growth factor) Trap-Eye는 VEGF의 과발현 및 이에 따른 망막으로의 혈관 누출로 특징지어지는 안구 혈관 질환에 대한 새로운 치료제로 Regeneron Pharmaceuticals, Inc.에서 개발하였으며 Bayer Pharma와 함께 허가 진행함.
- 신청 투여 경로는 누출 맥락막 혈관에 근접한 눈에 직접 투여하는 유리체내 (intravitreal, IVT) 주사임.
- VEGF-Trap Eye는 유리체내 사용을 위해 제제화된 VEGF 억제제 약물, 연령 관련 황반 변성 (age-related mascular degeneration, AMD) 치료제로 개발됨. 동 계열의 다른 약물로는 현재 허가된 라니비주맙 (Lucentis)와 페갑타님 소디움 (Macugen) 등 2 종류가 있음.

1.2. 약리작용기전

- VEGF Trap
  - IgG1의 Fc 영역과 VEGF 수용체(receptor)-1 및 2 domain을 융합시킨 단백질
  - VEGF 수용체 부분이 혈류 및 혈관 외 공간에 순환하는 VEGF 및 PlGF(Placental growth factor, 태반성장인자 ; VEGF receptor 1을 통해 작용하는 전-혈관신생 성장인자) 와 결합하여 비활성화 시키는 길항제
  - 유사 제제와 달리 PlGF와도 결합하는 것이 특성

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- VEGF Trap; 애플리버셉트(INN)
  - 사람 IgG1의 Fc 영역과 VEGF 수용체 중 domain1과 2를 융합시켜 만든 재조합 단백질로 두 개의 동일한 폴리펩티드가 homodimer를 이루는 구조로 되어 있음
  - 분자량은 약 115 kDa으로 이 중 약 13%가 당으로 구성된 당단백질임
  - 생물학적 성질은 VEGF와 결합하여 VEGF가 세포의 VEGF 수용체와 결합하는 것을 방해함. Fc 구조에 따른 활성(예. ADCC, CDC 등)은 매우 적음

3. 안정성에 관한 자료

- 원료 및 완제의약품 3배치 이상에서 신청 저장기간(24 개월)에 대한 안정성 시험결과 제출하였고, 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

- 원숭이(Cynomolgus)에 임상경로인 IVT투여로 단회 및 35주까지 투여한 반복투여 독성시험결과 특이한 이상반응 나타나지 않았음. 단 임상투여 경로가 아닌 SC나 IV로 실시한 단독(랫트) 및 반복투여 독성시험(원숭이)에서는 IVT 보다 큰 노출도로 인한 이상반응이 관찰됨.
- 성숙된 원숭이에서 IV로 투여한 생식발생독성시험에서 생식호르몬의 감소, 정자 운동 이상 등의 이상반응이 나타났으며 배태자발생과 유년기동물시험에서도 성숙된 원숭이와 유사한 결과 보였음.

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량(mg/kg)	GLP 준수	결과

단회투여 독성시험	SD Rat	IV	1일	0, 150, 500	X	• 최대치사량 및 최대내약용량 > 500mg/kg
	SD Rat	IV	1일	0, 50, 150, 500	O	
반복투여 독성시험	제왕절개 유도 Mouse(CD-1) 암수 각 4마리	SC	4주	0, 10, 15	X	• 신독성 관련 항-VEGF Trap 항체 반응 발생
	중증 통합 면역결핍Mouse(SCID)	SC	4주 또는 8주	0, 2.5, 25	X	• 8주간 25mg/kg을 투여한 군에서의 체중 감소가 나타난 것을 제외하고 특별한 이상반응이나 행동의 변화 없었음
	Rat(SD)	SC	주3회 투여	0, 10, 15	X	• 신독성 관련 항-VEGF Trap 항체 반응 발생
	Rat(Nude)	SC	4주 또는 8주, 주2회 투여	0, 25	X	• 신독성 관련 항-VEGF Trap 항체 반응 발생
	Rat(SD)	**SC**	**13주**	**0, 0.1, 0.5, 1, 2**	**O**	**• 신독성 관련 항-VEGF Trap 항체 반응 발생**
	Monkey (cynomolgus)	IVT IV	6주 6주	0, 0.05, 0.25, 0.5 0, 3, 10	X	• 레이저 처리로 유발된 혈관신생(CNV)에 투여되었으며 유해 효과 없음
	Monkey (cynomolgus)	IVT	13주(Q2W)	0, 0.5	X	• 모든 동물들이 예정된 부검까지 생존 • 임상적 관찰 또는 체중 변화 관찰되지 않음 • 안구 주사 부위에 최소 또는 약간의 림프 조직 구성 침윤 - 주사 절차와 관련된 것으로 간주 • 일시적 안압 상승 - 액체의 급속 주사에 대하여 이차적인 안구 용적 증가로 인한 것으로 예측
	Monkey (cynomolgus)	**IVT**	**13주(Q4W)**	**0, 0.05, 0.25, 0.5**	**O**	**• 10주의 회복기간 포함 • VEGF-Trap 복합체 혈장농도 용량 비례 증가**
	Monkey (cynomolgus)	**IVT**	**1일 13주 -각6마리(m,f) -추가 각3마리(m,f)**	**0, 0.5 0, 0.5, 2, 4**	**O**	**• 기존 용량보다 고용량 - 단회 투여 시 이상반응 없음 • 회복기간 및 부검시까지 정상 한계 이내로 생존**
	Monkey (cynomolgus)	**IVT**	**13주**	**0, 2**	**O**	**• 임상징후, 체중 및 사료 섭취 평가에 기초하여 시험기간 동안 모든 군의 동물들 건강 유지**
	Monkey (cynomolgus)	**IVT**	**35.2주(Q4W)**	**0, 0.5, 2, 4**	**O**	**• VEGF Trap과 관련된 사망, 체중 사료 섭취, 임상병리 파라미터(보체 활성화 포함) 또는 장기 무게에 대한 영향 없었음**
	Monkey (cynomolgus)	IV(30분)	4주	0, 2, 10, 30	O	• 최대 30mg/kg용량에서 우수한 내약성 보임 • 10, 30mg/kg 투여된 암컷에서 투여기간 종료 시점에 약간의 성숙 난포, 과립층 세포, 및/또는 난포막 세포 수 감소가 관찰 • ≥ 2mg/kg 용량에서 부신 피질 변화
	Monkey (cynomolgus)	IV	13주	0, 3, 10, 30	O	• 3마리 원숭이가 VEGF Trap 투여와 관련되지 않은 것으로 간주된 빈사상태 • 모든 용량에서 구부린 자세와 척추 후만증 포함 • 붉은색 콧물이 종종 관찰 • 평균 적혈구 헤모글로빈 및 헤마토크릿 수의 약간의 증가가 모든 용량군에서 투여기간 동안 관찰 • 신장, 골, 부신, 난소에서 조직병리학적 변화 관찰
	Monkey (cynomolgus)	IV(30분)	26주(Q1W)	0, 3, 10, 30	O	• 3mg/kg 투여된 1마리 수컷 안락사 - 빈혈, 백혈구, 망상적혈구 및 호중구 수 증가 및 헤모글로빈, 헤마토크릿, 적혈구 및 혈소판 수 감소 • 콜레스테롤, 총 단백질, 알부민, 글로불린 및 알부민, 글로불린 비의 감소 및 중성지방, 요소 증가 : 비강 증대의 확증적 증상 • 재채기, 얼룩진 붉은 털, 건조한 피부, 부종, 주둥이 또는 아래턱의 반점 또는 발적, 구부린 자세, 식욕 감소, 빈약함 및 저활동성 • 평균 체중 감소
	Monkey	SC	4주	0, 1.5, 5, 15	O	• IVT 투여와 비교하여 더 높은 유리 VEGF Trap

	(cynomolgus)					노출 일어남 - 전신 독성 유발
	Monkey (cynomolgus)	SC	13주	0, 1.5, 5, 15, 30	O	• 사망, 임상 관찰, 혈액학과 혈청 임상 화학, 요 분석, 안과 검사 ECG 판독 결과, 혈압, 장기 무게, 육안 및 현미경 검사, 혈장 유리 VEGF Trap 수준 및 VEGF Trap에 대한 항체 존재 평가 • 투여기간 후 사망 및 화합물과 관련된 임상징후 관찰되지 않음 • 혈압 상승 및 평균 헤모글로빈, 헤마토크릿 및 적혈구 수 증가 • 한 마리 원숭이에서 유리 VEGF Trap 수준의 현저한 감소로 인해, 항체 반응이 발생
생식독성 시험	Monkey (cynomolgus)	IV	26주(15주간 Q1W-마지막 12주간 Q2W)	0, 3, 10, 30	O	• 심각한 난소 호르몬의 감소 및 FSH 수준의 증가와 관련된 무월경 또는 불규칙한 월경 관찰 • ≥ 3mg/kg용량에서 손상된 황체 발달 및 성숙 난포 감소 동반 : 난소 무게 변화 • 수컷의 생식 호르몬 수치에 대한 효과 없었음
배태자 발달시험	Rabbit(NZW)	IV	2주	0, 15, 30, 45	X	• 수태하지 않은 암컷
	Rabbit(NZW)	IV	G6, G9, G12, G15, G18	0, 3, 15, 45	X	• 수태한 암컷
	Rabbit(NZW)	IV	G6, G9, G12, G15, G18	0, 3, 15, 60	O	• 외부 기형 및 내장 기형, 골격 기형 등 관찰 • 유리 VEGF-Trap의 평균 혈장 농도가 용량 비례하게 증가 • 모체 NOAEL : 3mg/kg • 발달 NOAEL < 3mg/kg
유년기동물시험	Monkey (cynomolgus)	IV	13주	0, 0.5, 3, 30	O	• 골밀도 및 요 중 골 재흡수 지표 및 성장판의 방사선적 변화 나타남 • 성숙한 동물에 대해 수행된 관찰 결과와 유사함
국소내약성시험	Rabbit(NZW)	IV, IM, SC	-	24.4, 25, 100mg/ml	O	• 주사부위에서 VEGF Trap 관련 국소반응 관찰
구분	**Cell**	**투여방법**	**투여기간**	**용량**	**GLP 준수**	**결과**
기타시험	Monkey Blood	-	-	0.69, 2.09, 4.17mg/ml	X	• 용혈 유발하지 않았으며 생리식염수와 비교하여 혈청이나 혈장에서 응집 또는 침전물 생성을 초래하지 않음
	Human Blood	-	-	0.5, 2.0, 4.0mg/ml	X	
	Human Blood	-	-	8.0mg/ml	X	
	Human tissue	-	-	5.0, 25.0㎍/ml	O	• 특정 착색 관찰되지 않음

4.2. 검토의견

· 단독 및 반복 독성시험결과 유의한 이상반응이 관찰되지 않았으나 생식발생독성시험 시 이상반응을 보여 이러한 결과를 토대로 동 제품은 임산부 사용을 제한하는 내용을 사용상의 주의사항에 반영토록 함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 결합력 및 질환모델을 이용한 일차 약력학 평가에서 동 제품은 사람 세포에 picomole 농도로 특이적으로 결합하며 다른 리간드에는 반응하지 않음. 동물모델에서 시험한 결과 효과적으로 신혈관생성을 억제하고 혈관 누출(vascular leakage)를 저해함.
- 이차 약력한 평가 시 종양마우스 모델에서 항종양 효과가 용량반응적으로 나타났고, 마우스 및 랫드에서 혈압상승 효과를 보임.

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 원숭이에서 안전성약리시험 결과 유의한 치료관련 효과는 관찰되지 않음.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

• 원숭이 유리체에 IVT로 투여한 결과 전신적으로도 흡수되는 것이 관찰되었고 특히 간 등에 분포되는 것을 관찰할 수 있었음.

시험종류	종 및 계통	투여방법	용량	성별 및 개체수	시험결과
일차 약력학 : 결합력 및 질환모델에서의 효과 평가					
VEGF군 관련 리간드에 대한 VEGF Trap의 결합[1)]	N/A	N/A	NA	NA	• VEGF Trap은 마우스, 랫드 및 토끼의 VEGF에 결합할 뿐 아니라 마우스의 PlGF-2에도 결합
HUVEC에서 VEGF 의존성 수용체 인산화의 억제	VEGF 수용체를 발현하는 사람 제대 정맥 내피 세포(HUVEC)	외인성 VEGF 추가하여 증식 유도	VEGF 1nM	NA	• VEGF-유도 VEGFR-2 수용체의 인산화 및 칼슘 동원을 완전히 억제
VEGF Trap의 보체-의존성 세포독성 및 항체-의존성 세포-매개 세포독성 활성	HUVEC and human tumor cell lines: HT1080(fibrosarcoma), Calu-6 (lung), DLD-1 (colon), A431(epidermoid)	N/A	NA	NA	• VEGF Trap이 CDC 또는 ADCC 활성을 매개하지 않으며, VEGF 및 VEGF-R의 결합 및 격리를 통해서만 작용되는 것으로 판단
VEGF Trap의 맥락막 혈관 신생 및 VEGF-유도성 혈액-망막 파괴 억제	Mice, C57Bl/6 (wild type & 독시사이클린-유도성 로돕신 촉진자 조절하에 광수용체 내 VEGF 형질전환 유전자 발현하도록 조작된 형질전환 마우스)	SC, multiple injections or IVT, single injection SC, single injection or multiple injections	25 mg/kg or 4.92 μg/eye 25 mg/kg 25 mg/kg	Female / 10 Female / 10 (multiple laser burns in each eye) not specified / 9(18 eyes) not specified / 10(20 eyes)	• VEGF Trap inhibited breakdown of the blood-retinal barrier caused by intravitreal administration of recombinant human VEGF • VEGF Trap inhibited breakdown of the blood-retinal barrier caused by transgenic over-expression of VEGF in the retina
망막하 마트리젤 모델에서의 CNV 생성 억제 및 신생 CNV 회귀, CNV 관련 염증 및 섬유증 억제	Rats, Sprague-Dawley	SC, on days 2 and 6 following matrigel or SC, on days 10, 13 and 16 following matrigel	12.5 mg/kg	Female /6-8 or Male / 6-8 per experiment (12-16 eyes)	• CNV 유도 SD 랫드 • VEGF Trap-치료 동물에서는 CNV 미발생 • 새로 생성된 CNV 추가 성장의 억제 및 유의한 회귀 유발함
VEGF Trap의 CNV 발생 억제 및 영장류의 혈관 유출 회복	Monkeys, Cynomolgus	IV, 1/wk, beginning 1 week prior to laser or IVT, biweekly, beginning one week prior to laser or IVT, single injection, day 15 after laser	3, 10 mg/kg 50, 250, or 500μg/ eye 500μg/eye	Female /3 Male / 3 (9 laser spots in each eye)	• 레이저-유도 CNV에 대한 효과 평가 • 레이저 후 15일까지 위약을 IVT 또는 IV로 투여받은 동물들에서 레이저 화상 부위의 32.4%, 45.5%에서 활성 CNV 병변(Grade 4) 발생 • VEGF Trap 투여군에서는 Grade 4 CNV 병변 차단
당뇨병 질환 모델 랫트에서의 망막 혈관 유출 개선	Rats, Sprague-Dawley	IVT, single injection	3 μg / eye	Male / 5-8	• 당뇨병 유발 SD rat의 한쪽 눈에 VEGF Trap 투여 및 나머지 한쪽 눈에는 위약 투여하고 IV로 에반스 블루 염료를 투여받아 망막에서의 염료 농도 측정(기본적으로 당뇨병 대조군 망막에서 3배 더 측정됨) • 투여군에서 유의하게 감소함
망막 허혈을 통해 유도되는 병리학적 혈관신생의 억제	Mice, C57Bl/6	IVT, single injection	0.5 or 0.24μg/eye	Male or Female / 4	• 산소-유도 허혈성 망막병증 마우스 모델에 대한 항-혈관신생 특성 시험(출산 후 7일부터 고산소에 노출시켜 발생 - 중심 망막 내 미세혈관의 폐색 초래) • VEGF Trap 군에서 병리학적 망막

					혈관신생 억제 및 무혈관 부분에 혈관 재형성 정도 감소
각막 손상에 의해 유도된 염증 및 혈관 신생의 억제	Mice, Balb/C	복강 내 주사	12.5 mg/kg	not specified	• 수술용 봉합사를 간질 내에 넣어 유도된 각막 손상 모델 • VEGF Trap 군에서 각막 림프관 신생 및 혈관 신생 소멸
이차 약력학					
정상 및 종양 마우스에서 VEGF Trap 및 complex 수준에 따른 항-종양 효과와의 상관관계 (용량 반응 시험)	Mice, SCID (B16F1, 사람 A673 횡문근육종, 마우스 MMT 유방암종 피하 이식한)	SC	0.5, 1, 2.5, 10 or 25 mg/kg, 주2회	Male / 6	• 최종 주사 후 3일에 ELISA를 이용해 혈장 내 유리 VEGF Trap 및 Complex 수준 측정 • 종양 유형과 관계없이, 유리 VEGF Trap 수준은 용량 비례 증가
혈압에 대한 VEGF Trap의 영향	Rats, Wistar-Kyoto 또는 C57BL/6 mouse	SC, single injection	0, 0.05, 0.15, 0.5, 1, 2.5, 5, 10 or 25 mg/kg(Rat) 2.5, 25mg/kg(Mouse)	Male, 3-9	• 최소한 치료 48시간 전 및 치료 후 최대 2-3주 동안 기저 혈압 및 심박수 기록 • C57BL/6 mouse에서 수축기 및 이완기 혈압 모두 상승, 심박수 효과는 통계적으로 유의하지 않았음 • Rats, Wistar-Kyoto에서는 ≥0.5mg/kg 용량에서 용량 의존적 혈압 상승 유발됨, 심박수 효과는 통계적으로 유의하지 않았음
안전성 약리학 : 결합력 및 질환모델에서의 효과 평가					
Central Nervous System(중추신경계)	Monkeys, Cynomolgus	SC, twice weekly for 3 months IV, once weekly for 4 weeks IV, once weekly for 3 months IV, once weekly for 15 weeks, then every other week to 26 weeks	0, 1.5, 5, 15 or 30mg/kg 0, 2, 10 or 30mg/kg 0, 3, 10 or 30mg/kg 0, 3, 10 or 30mg/kg	Male, 4 or 6 and Female, 4 or 6 Male, 5 or 8 and Female, 5 or 8 Male, 4 or 8 and Female, 4 or 8 Male, 6 and Female, 6	• CNS 손상과 관련되었을 수 있는 유의한 치료-관련 효과 관찰
CardiovascularSystem(심혈관기능)	Monkeys, Cynomolgus	SC, twice weekly for 3 months IV, once weekly for 4weeks IV, once weekly for 3 months IV, once weekly for 15 weeks, then every other week to 26 weeks	0, 1.5, 5, 15 or 30 mg/kg 0, 2, 10 or 30 mg/kg 0, 3, 10 or 30 mg/kg 0, 3, 10 or 30 mg/kg	6 and Female, 4 or 6 Male, 5 or 8 and Female, 5 or 8 Male, 4 or 8 and Female, 4 or 8 Male, 6 and Female, 6	• 유의한 치료-관련 효과 나타나지 않음
Thrombosis(혈전증)	Rabbits, New Zealand White	IV, days -6, -3 and 1 relative to the time of injury	0, 0.3, 3 or 30 mg/kg	Males, 6-11	• 유의한 치료-관련 효과 나타나지 않음
Respiratory function(호흡기능)	Rats, Sprague Dawley	IV, single infusion	0, 10, 50 or 250 mg/kg	Males, 8	• 유의한 치료-관련 효과 나타나지 않음
상처치유(Incisonal)	Rabbits, New Zealand White	IV, days -2, 3, 7 and 11, with day 1 corresponding to	0, 0.3, 3 and 30mg/kg	Males, 12	• 절개 상처 치유 모델 : 용량과 관련된 혈관 밀도 감소

		the day of injury			
상처치유(Excisional)	Rabbits, New Zealand White	IV days -2, 5, 11 and 17, with day 1 corresponding to the day of injury	0, 0.3, 3 and 30mg/kg	Males, 9	• 절제 상처 이유 모델 : 섬유반응 및 혈관 신생 감소
약동학					
Absorption/Single Dose - PK	CD-1 Mice(m,f)	SC, IV	1mg/kg	M, F 각 5마리	• 성별효과 및 VEGF Trap의 생체이용률 등을 평가 • VEGF Trap SC 생체이용률은 94% • Serum free VEGF Trap concentrations detectable at 7 days post dose • No gender-dependency in free VEGF Trap PK parameters (IV dosing only)
Absorption/Single Dose - PK	Sprague-Dawley Rats(m, f)	SC, IV	1mg/kg	M, F 각 5마리	• VEGF Trap SC bioavailability was 32% • Serum free VEGF Trap concentrations detectable at 7 days post dose • No gender dependency in free VEGF Trap PK parameters (IV dosing only)
Absorption/Single Dose - PK	Cynomolgus Monkeys(m,f)	SC, IV	SC : 0.75. 1.5. 5. 15mg/kg IV : 5mg/kg	M, F 각 15마리 + 3마리/per group	• Increase in free VEGF Trap Cmax and AUC0-t was dose proportional between 0.75 and 1.5 mg/kg and between 5 and 15 mg/kg; increase in exposure was greater than dose proportional when comparing doses between these two dose ranges • Free VEGF Trap CL/F was dose dependent; similar for 0.75 and 1.5 mg/kg doses and lower (but similar) for 5 and 15 mg/kg doses • Free VEGF Trap total clearance may comprise a saturable process • Free VEGF Trap t1/2 similar for 0.75 and 1.5 mg/kg and longer (but similar) at 5 and 15 mg/kg doses • Free VEGF Trap SC bioavailability was 85% • No gender-dependency in free VEGF Trap PK parameters
Absorption/Single Dose - PK	Sprague-Dawley Rats(m, f)	SC	0.75, 1.5, 5, 15 mg/kg	M, F 각 5마리	• 평균 유리 VEGF Trap의 t1/2은 32-50시간으로 변동 심하였으며 용량 의존적인 것으로 나타남 • CL/F는 5 및 15mg/kg 용량과 비교하여 0.75 및 1.5mg/kg 용량에 대해 더 컸음
Distribution/[125I] Single Dose PK	Sprague-Dawley Rats(f)	IV	1 mg/kg	36 female / 3 per sampling time	• Vss, CL, t1/2 , and MRT for total radioactivity in serum were substantially greater than corresponding values for serum

					VEGF trap(ELISA results), making interpretation of data uncertain. • Radioactivity at 5 minutes post-dosing followed rank order of serum>liver>kidney>spleen>lung>heart • 가장 높은 방사능 조직 수준은 청소기관 및 기타 고도 관류 조직 • VEGF Trap의 분포가 대부분 순환으로 제한되며, 청소율이 빠르고 유의한 조직 축적은 일어나지 않는 것으로 사료됨
Distribution/Single Dose - PK	Pigmented New Zealand Rabbits (m)	IVT	0.5 mg/ eye	66 male / 3 per sampling time	• Free VEGF Trap t1/2 of approximately 5 days in vitreous • Entry of VEGF Trap into the circulation following IVT administration was slow • Plasma free VEGF Trap t1/2 was 157 hours and concentrations detected at 28 days post-dose • No anti-VEGF Trap antibodies detected
Toxicokinetic/Multiple Dose TK	Cynomolgus Monkeys(m,f)	IVT	50, 250, and 500 μg/eye	6 male + 6 female per group (mid- and high dose) per group; 4 male/4 female per group (low dose)	• 10주 회복기간을 포함한 14주 독성시험의 일부, 수컷 및 암컷 시노몰구수 원숭이에 월 1회 IVT 투여 후 유리 VEGF Trap의 혈장 및 유리액 농도, 혈장 VEGF Trap 복합체 농도 결정 • VEGF Trap 투여 후 1주에 유리체 내 유리 VEGF Trap 농도가 용량 비례 • 250, 500 군 모두에서 혈장 유리 VEGF Trap은 24시간 시점에 검출되었으며, 72시간, 7일에 재검출된 후 14일에는 검출되지 않았다. • 시험 중 임의의 동물들에 대한 혈장 검체에서 항-VEGF Trap 항체는 검출되지 않았다.
Toxicokinetic/Multiple Dose TK	Cynomolgus Monkeys(m,f)	IVT	1, 2(4주동안 주1회 IVT), and 4 mg /eye(12주간 총3회 IVT)	6m/6f (1 and 2mg/eye); 3m/3f (2mg/eye); 5m/5f (4 mg/eye)	• IVT 투여 후 투여량의 약 1-15%가 유리체 내에 남아있었고, 추정된 t1/2은 약 54-60시간이었음 • 혈장 유리 VEGF Trap은 투여 후 24시간의 검체 채취 시점에 처음 검출되었으며 일반적으로 이 시점에 최대(Tmax 범위 : 1-3일) • 시험 중 1마리 동물의 혈청에서 VEGF Trap 항체가 검출되었으며 유리 VEGF Trap 및 VEGF Trap 복합체의 청소율 증가가 관찰
Multiple Dose TK	Cynomolgus Monkeys(m,f)	IVT	0.5, 2, and 4 mg/eye 총 8개월동안 4주마다 각 용량을 IVT로	36 male / 36 female; 6 male + 6 female/group)	• Total (free plus bound) VEGF Trap remaining in plasma 7 days post dose ranged from approximately 35 to 54% of the IVT dose • Plasma free VEGF Trap cleared within 3-4 weeks of IVT dosing with no accumulation after

			투여받음		monthly dosing for 9 months. • Plasma VEGF Trap complex concentrations detectable for nearly 18 weeks following 9 monthly IVT doses • Maximum plasma concentrations of VEGF Trap complex achieved at approximately 2 mg/eye IVT doses • Vitreous free VEGF Trap concentrations were approximately dose proportional • Vitreous free VEGF Trap t1/2 approximately 50 to 56 hours. • Anti-VEGF Trap antibodies detected in 10 animals; no apparent effect on VEGF Trap clearance
Multiple Dose TK	Cynomolgus Monkeys(m,f)	IVT	2 mg/eye	11 male / 15 female; ¤1 m + ¤1 female/group	• Total (free plus bound) VEGF Trap remaining in plasma 3 days post dose ranged from approximately 40 to 57% of the IVT dose • Plasma VEGF Trap complex concentrations detectable over entire dosing interval • Vitreous free VEGF Trap estimated t1/2 approximately 40 to 50 hours
Renal Excretion	Sprague-Dawley Rats (f)	IV 단회투여	1 mg/kg	7 female(control) / 10female nephrectomized	• VEGF Trap의 신배설에 대한 잠재성평가를 위해 신장 절제 암컷 Rat과 가짜 수술군 배치 • Cmax, Tmax, AUC 및 t1/2에 대한 비교는 신장 절제 및 가짜 수술군간 차이 없었음

5.4. 검토의견

약리기전에 부합하는 타당한 효력시험결과를 나타냈으며 안전성약리시험 결과도 유의한 이상반응을 보이지 않았음.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 총 16건 제출
- 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같음.

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	피험자수 (N)	용법용량(mg/kg)	결과
1	1상	PDY6656	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 순차적 증량시험	건강한 자원자	16명	0, 1, 2, 4	• IV 단회 투여 후 혈압 파라미터에 대한 영향을 평가함 • Cmax값 및 노출, AUC는 용량 비례적 증가 • CL(Clearance)은 용량 의존적 감소 • 유리 VEGF Trap의 소실 반감기(t1/2)는

1) VEGF-A : 혈소판-유도 성장 인자 유전자 군(VEGF-B, C, D, E 및 PIGF 포함)으로 혈관 투과성 및 혈관신생 촉진 막 투과 수용체 티로신 키나아제, VEGFR-1, 2의 활성화 및 이에 대한 결합을 통해 매개됨 주로 VEGFR-2(혈관 내피 세포 표면에서 발현, 세포의 생존, 이동, 증상에 중요한 역할)를 통한 신호 전달에 의한 것으로 알려짐
VEGF-C, D : VEGFR-3에 결합, 림프관 발달 조절에 관여

							2-4mg/kg 용량에서 약 6일 • 투여 후 일시적 혈압 상승 발생하였으며, 최대값은 투여 후 2주 이내에 도달 - 추후 회복은 내인성 유리 VEGF의 존재에 따라 영향을 주는 것으로 판단
2	1상	PDY6655	단일 기관, 무작위배정, 공개형, 단회 투여, 교차, 2가지 순서 시험	건강한 자원자	40명	2	• IV 또는 SC 투여 후 혈압 효과 측정(전신 활성에 대한 대리 파라미터로 혈압 설정) : 투여 경로에 상관없이 3일부터 30일까지 24시간 평균 수축기 혈압 증가 • 내인성 유리 VEGF에 결합하는 것과 같은 결합 VEGF Trap 최대 편평상태-유사 농도에 도달하는데 1-2주 소요 • 최대 혈압 변화와 유사하며, 이 파라미터가 내인성 VEGF 결합에 의존적임을 시사
3	1상	VGFT-OD-0305	이중 눈가림, 위약 대조, 순차적-군, 용량-증가, 안전성, 내약성 및 생물학적 효과 시험	중심와 CNV 관련 AMD 질환	2명	0, 0.3, 1, 3, 5, 7, 10	• 3mg/kg용량에서 용량제한 독성 1명, Grade 2 단백뇨 및 Grade 4(치료 관련 악성 고혈압)이 확인된 후 종료 • 최대 1mg/kg의 정맥 주입은 대체로 안전하며 우수한 내약성 • 일시적 전신 효과 나타냄(BP로 측정) • 고용량 군에서는 VA, 초과 망막 두께, 중심와 두께 및 황반 용적의 적은 개선을 포함한 안구 PD 효과 관찰
4	1상	VGFT-OD-0306	공개형, 장기 안전성 및 내약성 시험	VGFT-OD-0305 완료한 환자		0, 0.3, 1, 3, 5, 7, 10	• 이전 시험의 3mg/kg용량에서 2명의 DLT로 인해 종료되어 본 시험은 조기 중단됨
5-1	1상	VGFT-OD-0502 Part A	공개, 용량 증가시험	AMD 환자	21명	0.05, 0.15, 0.5, 1, 2, 4	• 유리체 내로 투여된 VEGF Trap-Eye의 안전성 및 내약성 평가하기 위함 • 일차 유효성 평가변수 : 베이스라인으로부터 43일까지 CR/LT의 평균 퍼센트 변화(OCT로 평가) • PK 또는 PD, 일차 유효성 평가변수에 대하여 용량 의존적인 효과 나타냄
5-2		VGFT-OD-0502 Part B	pegaptanib sodium과 VEGF 비교하는 무작위배정, 이중 눈가림 시험	AMD 환자	2명		• 루센티스의 승인(마큐젠보다 우수한 유효성)으로 인해 마큐젠과의 비교가 본 프로그램과 관련성 없다고 판단하여 종료
5-3		VGFT-OD-0502 Part C	이중눈가림, 무작위배정	AMD 환자	28명	0.15, 4	• 12주 활성 관찰기간 이후 1년 연장 추적관찰기간동안의 안전성, 내약성, 망막 혈관구조 및 시각 기능 평가 • 일차 유효성 평가변수 : 베이스라인으로부터 43일까지 CR/LT의 평균 퍼센트 변화(OCT로 평가) : 유의한 변화 나타남 • PK 또는 PD에 대하여 용량 의존적인 효과 나타냄 • 전신 활성에 대한 근거 없음
6	2상	VGFT-OD-0508	이중맹검, 전향적, 무작위 배정시험	AMD 환자	157명	0.5mgqw, 0.5mgq12w, 2mgq4w, 2mgq12w, 4mgq12w	• VEGF Trap-Eye의 IVT 투여 후 베이스라인으로부터 제12주까지 CR/LT의 변화, 안전성 및 내약성 평가하기 위함 • 초기 매 4주 간격 투여가 매 12주 투여보다 더 효과적 • 전신 PD 및 PK 효과는 대체로 용량 의존적 • VIEW 1,2의 용량 및 투여시점에 대한 근거를 마련함
7	1상	VGFT-OD-0603	ITV-1과 ITV-2의 안전성 및 내약성 비교하기 위한 1상시험, 이중눈가림 (맹검 코호트와 공개 코호트로 구성)		맹검12명 (1:1) 공개8명	4	• ITV-1 과 ITV-2의 비교시험 : 1은 초기 개발 제제/ 2는 1과 비교하여 열 및 응력에 대한 안정성을 개선한 개선된 시판용 제제 • 두 가지 다른 제조 공정 및 제제와 관련된 PD, PK 또는 면역원성의 차이는 없었음

8	2상	VGFT-OD-0702(SN 14395)	단일눈가림(피험자), 무작위배정, 다기관 임상시험	W-AMD 기존 0502, 0508, 0603 시험을 완료한 환자	152명 (2:1)	PFS 2mg, 바이알 2mg (PRN)	• Tabulated 자료에만 존재
9	2상	VGFT-OD-0702.PK	다기관, 공개 연구의 약동학 하위시험	W-AMD	6명		• 기존 임상(VGFT-OD-0502, VGFT-OD-0508, VGFT-OD-0603)에 노출된 AMD 환자 6명에게 주사 후 PK를 위해 혈장 농도 분석한 하위시험 • 일차 목적은 최대 3년 동안 신생혈관성 AMD의 모든 하위 유형을 가진 피험자에 대한 장기 안전성 및 내약성 평가
10	**3상**	**VGFT-OD-0605 - VIEW 1**	**이중눈가림, 무작위배정, 활성대조**	**W-AMD**	**1217명 각 군당 1:1:1:1**	**0.5mgq4w, 2mgq4w, 2mgq8w 라니비주맙 0.5mgq4w**	• **VIEW 1 : 북미에서 수행(154개 기관)** • **VIEW 2: 아시아태평양, 유럽, 호주, 라틴아메리카(185개 기관)** • **라니비주맙과의 비열등성 유효성 평가 시험(10%)** • **일차 평가변수 : 4미터에서 ETDRS 차트로 평가한 52주에서의 시력이 유지되는 피험자 비율(15문자 미만으로 소실된 경우 시력 유지한 것으로 분류)** • **라니비주맙(94.4%)에 비열등, 임상적 동등** • **Q8W 군에서도 유사 결과 획득**
11	**3상**	**A36355 - VIEW 2**	**이중눈가림, 무작위배정, 활성대조**	**W-AMD**	**1240명 각 군당 1:1:1:1**	**0.5mgq4w, 2mgq4w, 2mgq8w 라니비주맙 0.5mgq4w**	
12	1상	VGFT-OD-0307	DME환자들에게 IV 투여된 시험약에 대한 1상, 이중눈가림, 위약 대조, 순차적-군, 용량-증가, 안전성, 내약성 및 생물학적 효과 시험	DME(당뇨병성 황반 부종)	9명	0, 0.3, 1, 3	• 위약과 비교하여 시험약 투여군에서 베이스라인과 비교한 BP 파라미터 변화의 평균 및 중앙값의 두드러진 차이는 없었음 • 명백한 전신효과 없었음 • 안전하며 우수한 내약성 보임 • 분명한 유효성 파라미터는 나타나지 않음
13	1상	VGFT-OD-0512	공개형 시험	DME(당뇨병성 황반 부종)	5명	4	• 안전성과 내약성 평가하기 위함 • DME 환자들에 대하여 우수한 내약성 • BP 변화를 포함한 전신 PD 효과는 관찰되지 않음
14	2상	VGFT-OD-0706	이중눈가림, 무작위배정, 다기관 임상시험	DME(당뇨병성 황반 부종)	219명	0.5Q4, 2Q4, 2Q8, 2PRN, laser re-treatment	• Intravitreally administered VEGF Trap-Eye at doses and dosing regimens of 0.5 mg q4, 2 mg q4, 2 mg q8, and 2 mg PRN maintained clinically and statistically significant improvements in vision and retinal thickness over laser during the first 24 weeks of this study in patients with DME. • VEGF Trap-Eye in this study was generally well tolerated, with an AE profile similar to that reported with other IVT anti-VEGF agents. Adverse events associated with the injection procedure were similar between laser and VEGF Trap-Eye.
15	3상	VGFT-OD-0819	무작위배정, 이중눈가림, 다기관 임상시험		3:2	2mg4qw 또는 sham 투여(매월 평가에 따라 2mg or sham 투여)	• 현재 진행중이며, 안전성 결과는 아직 미확보
16	3상	14130	무작위배정, 이중눈가림, 다기관 임상시험			2mg or sham	• 24주부터 48주까지 매월 평가되어 2mg PRN 또는 sham 투여 • 52주부터 76주까지 8주마다 추적관찰 후 2mg PRN(필요에 따라) 또는 sham 투여 • 48주동안 4주마다 sham 투여. • 52주부터 76주까지 8주마다 추적관찰 후

							2mg PRN 또는 sham 투여 • 현재 진행중이며, 안전성 결과는 아직 미확보

6.1.2. 검토의견

- 1, 2상 임상시험의 결과를 근거로 허가를 위한 확증적 임상을 진행하여 자료로 제출하였으며, 인정 타당함
- 확증적 임상시험은 2건(VEGF-OD-605; VIEW 1 study, A36355; VIEW 2 study)으로 VIEW1 study는 미국, 캐나다 등 북미국가 대상, VIEW 2 study는 아시아/태평양, 유럽, 남아메리카 대상으로 실시됨. 두 시험 모두 다기관, 무작위, 이중 눈가림 시험으로 기존의 ranibizumab을 활성대조군으로 한 비열등 디자인임. 일차 평가변수는 4미터에서 ETDRS 차트로 평가한 52주에서의 시력이 유지되는 피험자 비율(15문자 미만으로 소실된 경우 시력 유지한 것으로 분류)로서 전체적인 임상시험 디자인은 타당하고 결과도 비열등한 것으로 나타나서 활성대조군 대비 임상적 동등성을 증명하였음.
- 안전성 결과 분석 시 동 제품의 안전성 프로파일은 이미 허가된 ranibizumab과 유사한 것으로 관찰되어 타당한 것으로 사료됨.

6.2. 가교자료

6.2.1. 가교시험(가교자료)

6.2.2. 검토의견

- 해당없음(국소투여제)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA 허가(2011.11.18)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 루센티스주(라니비주맙, 2007.07.27)에 유사한 VEGF 유래 제제이나 구조가 다름

9. 기타

- 유럽 CPP 제출

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2013년 3월 20일

담당자	연구관	과 장
박혜원	정지원	최영주

회 사	바이엘코리아(주)	제품명	1. 아일리아주사(애플리버셉트) 2. 아일리아프리필드시린지
성분명	애플리버셉트	제 형	용액 주사
구분	□ 제조 ■ 수입	분류번호	04390
신 청	■ 1) 신약 □ 2) 자료제출의약품(신규 품목) □ 3) 당해품목 허가변경		

제출자료

구분 \ 제출자료	자료번호														
	1	2													
		가								나					
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
신약																
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
비고																

주성분에 대한 정보	주성분(원료약품 및 그 분량)
	1. 1 바이알(0.278 ml) 중 애플리버셉트 11.12밀리그램 2. 1 프리필드시린지(0.165 ml) 중 애플리버셉트 6.6밀리그램
주성분 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 □ 기타( )
제제 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 □ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(주사제의 실용량시험)
종합 검토의견	적합