의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023.2.7.	접수번호	20230026223
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)알테오젠		
제 품 명		테르가제주(베라히알루로니다제알파(히알루로니다제,유전자재조합))		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		베라히알루로니다제알파(히알루로니다제,유전자재조합)		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		용액주사제 1바이알(1밀리리터) 중 베라히알루로니다제알파(히알루로니다제,유전자재조합) 1500 아이.유		
최종 허가 사항	허가일자	2024.07.05.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		바이오의약품정책과(바이오허가TF)	허가담당자	김미애 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장
심사부서		(안유기시)유전자재조합의약품과 (위해성관리계획)바이오의약품품질관리과	심사담당자	[안유, 기시] 최경민 주무관(최초), 전설희 주무관(보완후), 최예진 주무관, 진미령 연구관, 장정윤 과장(최초), 김호정 과장(보완후) [위해성관리계획] 서지숙 주무관(최초), 김보라 심사원(보완후), 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서		(제조의뢰자, 원액제조원) 대전청 의료제품실사과 (완제제조원) 대구청 의료제품안전과	GMP 담당자	(제조의뢰자, 원액제조원) 이보라 주무관, 김은희 과장 (완제제조원) 김수지 심사원, 김효정 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

피하주사나 근육주사, 국소마취제 및 피하주입 시 침투력 증가

○ 용법·용량

1. 피하주입 시(대량 피하주사) 수액 피하주입을 시작하기 전에 주사 부위에 히알루로니다제로서 1,500 IU (1 mL)를 주사한다. 수액 피하주입을 시작할 때 주입용 바늘에서 2 cm 가량 위쪽의 튜브에 이 약을 주사한다. 수액 500 ~ 1,000 mL 투여 시 이 약 1,500 IU가 권장된다. 소아와 고령자에서는 수액제 투여 시의 속도와 총 투여량을 주의깊게 조절해야 하며 특히, 신장애가 있는 경우에는 수분과잉이 되지 않도록 주의한다. 2. 피하주사나 근육주사 시 이 약 1,500 IU를 투여할 주사액에 혼합하여 피하주사 또는 근육주사한다. 3. 국소마취제 이 약 1,500 IU를 투여할 국소마취제 주사액에 섞어서 사용한다. 안과에서 사용할 때에는 mL당 15 IU의 농도가 권장된다. 피하주사 주사액은 체내의 세포외액과 등장이어야 한다. 이 약은 일반적으로 사용되는 수액제들과 배합이 가능하다. 대량 피하주사에 생리식염주사액, 0.18% 염화나트륨 4% 포도당, 0.45% 염화나트륨 2.5% 포도당, 5% 포도당주사액과 함께 사용된 예가 보고되었다. 칼륨은 등장포도당이나 생리식염주사액에 34 mmol/L로 투여한다. 전해질을 함유하는 수액제가 전해질을 함유하지 않는 수액제보다 더 적합하며, 지나치게 빠르게 주입해서는 안 된다. 이 약은 모르핀, 디아모르핀, 히드로모르핀, 클로르프로마진, 메토클로프라미드, 프로마진, 덱사메타손, 국소마취제 및 에피네프린과 혼합하여 사용된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약에 쇼크의 병력이 있는 환자
2) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
3) 물리거나 쏘여서 생성된 부종
4) 감염증이나 암이 있는 부위 또는 그 주변(조직에 침투성을 증대시켜 암병소 및 감염부위를 확대시킬 수 있다.)
5) 원인불명의 조기 분만 시 마취
6) 선천성 심장 결손 환자, 정맥울혈 환자
7) 혈청 단백 수치가 5.5g%이하인 환자
8) 수유부

2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것
1) 약물 과민반응의 병력이 있는 환자

3. 이상사례
1) 안전성 정보
1건의 임상시험(ALT-BB4-01)에서 이 약을 최소 1회 투여받은 건강한 성인을 통하여 평가되었다.
가. 약물 알레르기 평가 (Part 1): 이 약을 건강한 성인 244명에게 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 피내투여를 실시하였다. 이 약을 약 0.02 mL (30 IU) 피내투여하여 피부반응검사를 실시했다. 약물알레르기반응으로 주사부위 두드러기 반응(Urticaria) 1명/244명 (0.41%) 이 보고되었다.
나. 안전성 평가 (Part 2): 피부반응검사에서 음성인 대상자 165명이 이 약을 1회 피하투여받았다. 다음 표에 이 약을 피하투여 시 보고된 약물이상반응을 체내 기관별로 분류하여 빈도별로 정리하였다. 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게 (10% 이상), 흔하게 (1% 이상 10% 미만), 흔하지 않게 (0.1% 이상 1% 미만), 드물게 (0.01% 이상 0.1% 미만), 매우 드물게 (0.01% 미만), 빈도 불명 (가용한 데이터로부터 추정 불가능함)

이상반응	이상반응 발생한 환자 수(비율) (N=165)	빈도
전신장애 및 투여부위 상태		
주사부위 홍반	20 (12.12%)	매우 흔하게
주사부위 모세혈관 확장	6 (3.64%)	흔하게
주사부위 변색	3 (1.82%)	흔하게
주사부위 멍	1 (0.61%)	흔하지 않게
한랭감	1 (0.61%)	흔하지 않게
주사부위 두드러기(Wheal)	1 (0.61%)	흔하지 않게
신경계		
두통	2 (1.21%)	흔하게
임상 검사		
감마글루타밀전이효소 증가	1 (0.61%)	흔하지 않게

생식 및 유방계		
월경통	1 (0.61%)	흔하지 않게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
인후 자극	1 (0.61%)	흔하지 않게

2) 기허가 동물 유래 히알루로니다제의 이상사례
가. 과민반응: 드물게 쇼크를 동반한 중증의 알레르기반응이 나타날 수 있다.
나. 투여부위: 드물게 국소 자극감, 발적, 통증, 감염확산, 출혈 및 멍이 나타날 수 있다. 대량피하주사와 관련하여 부종이 보고되었다.
다. 기타: 드물게 발열, 치아동요, 월경과다가 나타날 수 있다.
라. 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석•평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
• 면역계: 아나필락시스반응

4. 일반적 주의
1) 극히 소량으로도 알레르기 반응이 나타날 수 있다. 과민반응 등의 반응을 예측하기 위해 충분히 문진하고 사전에 피부반응검사(skin test)를 실시하는 것이 바람직하다.
2) 치료기간 중에 운전이나 위험한 기계조작을 할 경우에는 의사의 판단 하에 신중히 행한다.

5. 상호작용
1) 중금속염은 이 약의 길항제로 작용한다.
2) 살리실산 유도체를 함유하는 제제와 배합 시 이 약의 효능이 감약될 수 있다.
3) 알코올의 작용을 증강시킬 수 있으므로 이 약 투여 중이나 직후에는 알코올을 섭취하지 않는다.
4) 이 약의 과량투여 시 국소마취제 등 국소 적용 약물의 효능이 감약될 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임신 중 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 치료 상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
2) 이 약이 모유로 이행되는지 알려져 있지 않으므로 수유부에게는 투여하지 않는다.

7. 고령자에 대한 투여
일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 감량하는 등 주의한다.

8. 과량 투여시의 처치
1) 증상: 구역, 홍조, 두드러기, 빠른맥(빈맥), 호흡곤란, 쇼크, 호흡정지 등이 나타날 수 있다.
2) 처치: 이 약의 투여를 중지하고 홍조, 두드러기 등의 피부 증상이 나타나면 항히스타민제

를 투여하고 빠른맥(빈맥)이 나타날 경우 코르티코이드를 정맥주사할 수 있다. 쇼크가 나타날 경우에는 에피네프린, 산소 공급, 코르티코이드 정맥 투여 및 기도 유지 등의 처치를 하고 호흡정지가 나타날 경우 심폐소생술을 실시한다.

9. 적용상의 주의
1) 조제 후 즉시 사용한다.
2) 부종을 일으킬 수 있으므로 각막 또는 관절 내에 직접 투여하지 않는다.
3) 정맥주사하지 않는다.
4) 이 약은 헤파린 및 에피네프린과의 배합이 물리적으로 부적절하나(혼탁해짐), 임상에서는 매우 낮은 농도의 에피네프린과 혼합해서 문제없이 사용할 수 있다. 이 약은 푸로세미드, 벤조디아제핀계 약물, 페니토인, 술폰산염 계면활성제가 함유된 황산콘드로이틴 B, 담즙산염과는 배합하지 않는다.
5) 이 약은 알파차단제, 도파민 약물의 확산이나 흡수의 촉진을 위해 사용하지 않는다.

10. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
베라히알루로니다제알파(히알루로니다제,유전자재조합): 확산제로, 일시적 및 국소적으로 피부를 구성하는 주요 구성성분 중 하나인 히알루론산을 분해함으로써 약물 등과 같이 함께 투약된 물질의 확산 및 흡수를 촉진한다.
2) 약동학적 정보
건강한 성인 23명을 대상으로 이 약을 단회 피하투여하여 약동학적 특성을 평가하는 임상시험이 수행되었다. 이 약의 혈중 농도는 대부분 정량한계(0.313 ng/mL) 미만으로 측정되어, 이 약물의 피하투여시 전신 흡수가 거의 되지 않고 일부 전신 노출이 이루어지더라도 체내에서 빠르게 제거됨을 확인하였다.
3) 임상시험 정보
건강한 성인 244명을 대상으로 이 약(베라히알루로니다제알파(히알루로니다제,유전자재조합))의 안전성과 내약성을 평가하기 위한 임상시험(study no. ALT-BB4-01)이 1건 수행되었다.
Part I (알레르기 평가): 다기관, 2개군(시험약, 대조약), 무작위 배정(시험약, 대조약의 투약위치 무작위 배정), 이중눈가림, 위약대조 시험으로 이 약 피내투여 후 발생한 약물 알레르기 발현율을 평가하였다. 약물 알레르기 발현율은 시험군에서 0.41% (1/244명, 95% confidence interval (CI): [0.01, 2.26])로 시험의 1차 목적인 10% 미만보다 현저히 낮은 발생률을 확인하였다. 해당 알레르기 반응은 수분내에 바로 소실되었다.
Part Ⅱ (안전성 평가): 다기관, 2개군(시험군, 대조군), 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험으로 이 약을 피하투여 하여 안전성 및 내약성을 평가하였다. 기존 히알루로니다제 투여 시 흔하게 발생하는 것으로 알려진 투여부위 이상반응들이 관찰되었으며, 대부분 특별한 처치없이 소실되었다.
4) 비임상 정보
(1) 반복투여독성
랫드에 대한 반복투여독성시험에서 이상반응은 관찰되지 않았다
원숭이를 대상으로 베라히알루로니다제알파(히알루로니다제,유전자재조합)를 주 1회, 28일간 (총 5

회 투여) 최대 2 mg/kg의 용량으로 피하투여한 반복투여독성시험에서 잠재적 독성이 없는 것으로 확인되었다.
(2) 생식발생독성
랫드의 수태능 및 초기배 발생시험에서 베라히알루로니다제알파(히알루로니다제,유전자재조합)를 최대 18 mg/kg 용량으로 1일 1회 피하투여한 결과, 6 mg/kg 및 18 mg/kg 용량에서 정자 기형 발생률이 약 1% 가량 높았으나, 실제 수태능 및 배자 발생에 미치는 직접적 또는 간접적 유해 영향이 관찰되지 않았다.
랫드의 배•태자 발생시험 및 출생 전•후 발생 및 모체기능시험에서 직접적 또는 간접적 유해 영향이 관찰되지 않았다.
토끼의 배•태자 발생시험에서 베라히알루로니다제알파(히알루로니다제,유전자재조합)를 최대 8.64 mg/kg 용량으로 1일 1회 피하투여한 결과, 대조군과 비교 시 8.64 mg/kg 용량에서 내장 및 골격 변형이 관찰되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관
사용기간 : 제조일로부터 24개월

○ 제조원

전공정위탁제조(제조의뢰자): ㈜알테오젠, 대한민국, 대전광역시 유성구 유성대로 1628번길 62
일부공정위탁제조(제조자): 오송첨단의료산업진흥재단 바이오의약생산센터, 대한민국, 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명로 123
일부공정위탁제조(제조자): 동아에스티(주), 대한민국, 대구광역시 달성군 논공읍 논공로 493 N동, B동2

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목에 따른 재심사 4년 부관

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제7조의2제1항제6호에 해당하는 희귀의약품 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 개발계획 사전검토

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획에 관련 자료
신청일자	‘23.2.7.				
보완요청 일자	‘23.6.15.	‘23.6.13.	‘23.6.13.	‘23.4.3./’24.4.10.	‘23.6.7.
보완접수 일자	‘24.2.16.	‘24.2.16.	‘24.2.16.	‘23.6.2./’24.3.29.	‘24.2.16.
최종처리 일자	‘24.7.5.	‘24.6.3.	‘24.6.3.	‘24.4.17.	‘24.6.5.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1] 제2부. Ⅱ. 자료제출의약품 1. 이미 허가된 의약품과 숙주, 벡터계 또는 제조방법이 다른 의약품

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		
1. 이미 허가된 의약품과 숙주, 벡터계 또는 제조방법이 다른 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	X	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	○	X	X	○	○	○	○	○	X	○	X	○	○
면제사유	제5호라목(기타 약리작용(약물 상호작용)) : 재조합단백질의약품으로 사이토크롬 P450 매개 약물-약물 상호작용 가능성이 낮으므로 면제 가능																																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 히알루로니다제는 고분자 히알루론산을 저분자 히알루론산으로 분해함으로써 병용 투여된 약물의 흡수 및 분산을 촉진하는 약물로써 다수의 동물유래 히알루로니다제가 기허가되어 있음. 신청 품목은 인간 히알루로니다제인 HuPH20의 일부 구조 도메인을 인간 히알루로니다제인 Hyal-1의 해당 도메인으로 치환한 재조합 히알루로니다제임
- 기허가 히알루로니다제의 효능효과 중 피하주사나 근육주사, 국소마취제 및 피하주입 시 침투력 증가에 대하여 허가를 신청하였고, 동 효능효과에 해당하는 용법용량을 기허가 제품과 동일하게 신청하였음
- 신청품목은 질환에 대한 치료제가 아니고, 주사제의 보조제로 사용되므로 효소 역가로 히알루론산 분해 활성을 확인하고, 비임상시험에서 염료 확산 및 조직수복, 약물의 침투력 증가를 통해 유효성을 입증하였음
- 토끼를 이용한 생식발생독성시험에서 고용량 투여 시 기형이 발생하였으나 NOAEL은 0.99 mg/kg/day로 사람에게 투여하는 일일 최대 투여량 대비하여 340배의 safety margin을 확보하였음
  - 기존의 동일성분 제제와 같은 수준으로 임부, 수유부에 대한 투여를 명시함(임부의 경우, 위험-이익에 따라 투여, 수유부 금기)
- 건강한 성인을 대상으로 안전성, 내약성, 약동학을 평가하는 임상시험자료를 제출하였음. 피내 투여 후 약물 알레르기 발현율은 시험군에서 0.41% (1/244명, 95% CI [0.01, 2.26])로 95% 신뢰구간의 상한값이 10% 미만으로 나타나, 이 약의 안전성을 입증하였음. 또한 발생한 이상반응 대부분이 투여 부위와 관련된 경증의 이상반응(주사 부위 홍반, 주사 부위 모세 혈관 확장, 주사 부위 변색, 주사 부위 두드러기, 주사 부위 타박상)으로 내약성이 확인되었음
- 약동학 평가 결과 전신에서의 약물 노출은 확인되지 않았으며, 이는 혈액에서 빠르게 불활화된다는 알려진 히알루로니다제의 특성과 일치하였음

[약어 및 정의]

- rHuPH20 recombinant human hyaluronidase PH20 재조합 인간 히알루로니다제 PH 20

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 명칭 : ALT-BB4, Tergase, 테르가제주
- ALT-BB4는 ALT-B4를 유효성분으로 하는 완제의약품이다. ALT-B4는 재조합 인간 히알루로니다제 PH20(recombinant human hyaluronidase PH20; rHuPH20)의 변이체(variant)로써, rHuPH20과 동일한 작용기전을 갖는다. 인간 PH20은 509개의 아미노산으로 구성되는 당단백질이며, glycosyl-phosphatidylinositol (GPI) 도메인을 통해 정자의 세포막에 위치하는데, 이를 통해 난자를 둘러싸고 있고 cumulus cell의 주 구성성분인 히알루론산을 분해함으로써 수정을 촉진하는 역할을 한다.

  히알루론산은 고분자 물질로써 피부를 구성하는 주요 성분 중 하나이며, 약물의 피하 투여시 약물의 흡수나 분산을 저해한다. 히알루로니다제는 고분자 히알루론산을 저분자 히알루론산으로 분해함으로써 병용 투여된 약물의 흡수 및 분산을 촉진하는 약물로써 동물유래 히알루로니다제 등이 지난 70년 이상 사용되어 왔다.
- 신청 효능효과는 피하주사나 근육주사, 국소 마취제 및 피하주입 시 침투력 증가이다. 신청 용법용량은 수액 등의 대량 피하주사시 1500 IU를 피하주입 시작 전 해당 부위에 주사하거나 주입을 시작할 때 주입용 바늘 위쪽의 튜브에 주사한다. 피하주사나 근육주사, 국소마취제 사용시 1500 IU(1mL)를 주사액에 섞어서 사용한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 히알루로니다제는 피하를 구성하는 히알루론산을 국소적으로 분해함으로써, 고농도 약물의 피하에서의 흡수와 분산을 신속히 진행하게 한다. 기존의 동물 유래 히알루로니다제는 아나필락시스와 같은 알레르기 반응이 발생하거나 인수공통감염병의 전파와 같은 문제점이 우려된다. 이러한 문제점을 해결하기 위해, 미국 Halozyme 사에서 동종인 인간 유래 히알루로니다제인 HYLENEX를 개발하였고, 2005년 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받아 현재까지 시판중이다.
- 신청사는 현재 시판중인 HYLENEX와 차별화된 재조합 히알루로니다제 기술을 개발하였다. ALT-B4는 인간 히알루로니다제인 HuPH20의 일부 구조 도메인을 인간 히알루로니다제인 Hyal-1의 해당 도메인으로 치환한 재조합 히알루로니다제이다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 적응증 추가를 지지하는 주요 임상시험은 아래와 같다.

임상 시험번호	임상시험제목	임상승인번호 (승인일자)
ALT-BB4-01	건강한 성인을 대상으로 ALT-BB4 (재조합 인간 히알루로니다아제)의 안전성과 내약성 및 약동학 특성을 평가하기 위한제1상 임상시험	100270 (2021.09.15.)

- 사전검토: 바이오심사조정과-3355(2020.08.18.)

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

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 베라히알루로니다제알파(히알루로니다제,유전자재조합)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 삼투압, 당함량, 순도/불순물, 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염, L-메티오닌, 염화나트륨, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 폴리소베이트80)

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

- -70±10℃, 제조일로부터 44개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70±10℃, 44개월	bottle/ 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 44개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3℃, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	pH, H_2O_2, 42±1℃		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 차광, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 24개월	vial/ 완제의약품과	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음

가속시험	25±2℃, 60±5% RH, 6개월	동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	45±2℃, 60±5% RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 차광, 제조일로부터 24개월'은 타당함

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

구분	종	군당마릿수	투여경로	투여기간	투여량	GLP	Study#	시험결과
단회	SD 랫드	6M/군	SC, IV	-	0, 0.04, 0.2, 2 mg/kg	×	891-0003-TX	· 시험동물의 폐사(mortality)는 관찰되지 않았으며, ALT-B4와 관련된 이상 반응은 관찰되지 않았다. · NOAEL 2mg/kg
반복	SD 랫드	10M, 10F/군	SC	29일	0, 0.04, 0.2, 2 mg/kg QW(5회 투여)	○	891-0004-TX	· 빈사상태나 폐사한 동물은 발견되지 않았으며, 시험약물과 관련된 변화는 관찰되지 않았다. · 전신 노출은 2mg/kg 투여군에서만 관찰되었다. · NOAEL 2mg/kg/dose
	사이노몰거스 원숭이	·대조군, 2mg/kg군 : 5M/5F (회복군 2M/2F 포함) ·0.04, 0.2 mg/kg군 : 3M/3F	SC	28일+14일 회복기	0, 0.04, 0.2, 2 mg/kg QW(5회 투여)	○	20219234	· 어떤 시험 동물의 폐사도 없었다. · ALT-B4와 관련된 이상반응은 암컷 2 mg/kg/dose 군에서 미미한(minimally) 수준의 피브리노겐 농도 증가와 모든 군에서 미미한 수준(minimally)에서 경미한(mild) 수준의 세포 염증 반응, 출혈, 국소적 근세포의 퇴화 등이었으나 모두 회복기에 완전히 회복되었다. · NOAEL 2mg/kg/dose
생식발생	SD 랫드 (Seg I)	·독성시험 : 24M/24F ·TK : 8M/8F (대조군 4M/4F)	SC	암컷 : 총 22일~36일(교배전 2주+GD7) 수컷 : 총 84일~85일(교배전 9주부터 교배 완료시까지)	0, 2, 6, 18 mg/kg 매일 투여	○	891-0011-DR	· 임상 증상, 체중 변화, 사료 섭취, 수태 자궁의 무게, 발정 주기, 수태율 (수컷과 암컷의 수태율 등), 생식기관의 무게, 배아의 착상 수, 배아 발생 양상, 정자의 농도/운동성 등에서 ALT-B4와 관련된 변화는 관찰되지 않았다. · 6mg/kg/일 이상에서 정자의 기형 비율의 증가가 관찰되었으나 수태능이나 생식력에 영향을 주지 않는 것으로 판단되었다. · 수컷 및 암컷 NOAEL 18mg/kg/일
	SD 랫드 (Seg II, DRF)	8F/군	SC	GD 6일~17일	0, 2, 6, 18 mg/kg 매일 투여	×	891-0012-DR	· 황체(corpora lutea)의 수, 착상 위치, 생존 태자수, 폐사 태자 수, 태자의 머리-엉덩이 길이, 태자의 체중, 성비, 태자의 기형 여부 등에서 ALT-B4와 관련된 변화가 관찰되지

구분	종	군당마릿수	투여경로	투여기간	투여량	GLP	Study#	시험결과
								않았다. · NOAEL 18 mg/kg/일
	SD 랫드 (Seg II)	독성시험: 25F/군, TK: 8F/군	SC	GD 6일~17일	0, 2, 6, 18 mg/kg 매일 투여	○	891-0013-DR	· 황체의 수, 착상 위치, 태자의 몸무게 및 머리-엉덩이 길이, 암수 성비 등에서 시험 약물과 연관된 차이가 관찰되지 않았다. · NOAEL 18 mg/kg/일
	토끼 (Seg II)	24F/군, TK: 6F/군	SC	GD 6일~19일	0, 0.99, 2.88, 8.64 mg/kg 매일 투여	○	891-0021-DR	· 8.64 mg/kg/day 용량에서 2마리 태자에서 폐엽 과다의 기형이 관찰되었다. · 모체에서의 최대무독성용량(NOAEL)은 8.64 mg/kg/day · 배 • 태자발생에서의 NOAEL은 0.99 mg/kg/day
국소내성	미니피그	1M/군	SC	-	0, 0.04, 0.2, 2 mg/kg 단회투여	×	2089-031	· ALT-B4와 관련된 국소적 독성 반응은 관찰되지 않았다. 피부 관찰에서도 ALT-B4와 연관된 이상 반응은 관찰되지 않았다.
면역원성	in silico 및 in vitro		-		1.5, 15 ng/mL	×	BBPP19002-01	· In silico 면역원성 평가에서 27종의 대표적인 Human leukocyte antigen (HLA) type에 대해서 평가하였을 때, ALT-B4가 rHuPH20에 비하여 낮은 면역원성을 갖을 것으로 예측하였다. · CD4+ T-cell과 CD8+ T-cell의 증식 유발을 평가한 In vitro 면역원성 시험에서도 ALT-B4는 rHuPH20에 비교하여 동등하거나, 보다 낮은 면역원성을 보일 것으로 예상되었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- **동물 종**: 히알루론산의 종간 구조 차이가 없으므로 독성시험은 설치류인 랫드와 비설치류인 토끼 및 사이노몰거스 원숭이에서 수행하였고 타당하다.
- **반복 독성시험**:

- SD 랫드와 사이노몰거스 원숭이 대상 4주 반복 독성시험에서 ALT-B4의 NOAEL은 2mg/kg SC였다.
- ALT-B4의 비활성도가 약 70,000 IU/mg인 점을 고려한다면 반복독성시험에서의 ALT-B4의 NOAEL 140,000 IU/kg/dose에 해당한다. 따라서 70kg 성인을 기준으로 이 용량은 9,800,000 IU/dose에 해당하여, 일반적으로 1,500 IU/dose에 대하여 수 천배의 safety margin을 확보할 수 있었다.

- **생식발생 독성시험**: 랫드를 대상으로 한 수태능 및 초기배발생과 배태자 발생시험시험에서 NOAEL은 18mg/kg이었다.

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

Study #	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
일차 약력학					
<BALB/c-Nude 마우스에서 Dermal barrier reconstitution assay 및 Trypan blue dispersion assay를 이용한 ALT-B4 효력측정>					
Y01934	BALB/c-	intrader	단회	순차투여	BALB/c-nude 암컷 mouse에 ALT-B4를 피내로 투여하여 확산

Study #	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
	nude mice (6마리/군)	mal		2 units 혼합투여 2, 10, 100 units	(diffusion)의 정도를 투여 직후 2.5, 5, 20분에 관찰하였다 Trypan blue의 확산/분산은 ALT-B4의 용량에 비례하였으며, ALT-B4와 염료의 투약 간격에 반비례하는 결과를 확인하였다. 따라서 ALT-B4가 Trypan blue 염료의 확산/분산을 촉진시키는 것을 확인하였다.
<토끼를 이용한 ALT-B4의 안구마취 개시 및 지속시간 평가시험>					
ND-L2022092	뉴질랜드 화이트 토끼 (5마리/군)	좌안주위	단회	7.5 IU, 15 IU	국소마취제와 ALT-B4 7.5 IU/mL 또는 15 IU/mL 를 혼합하여 토끼의 좌안 안구 주위에 투여한 후, 총 60분 동안 각 평가시점별(0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60분)로 LED penlight를 이용하여 동공반사 여부를 육안으로 관찰하였다. 시험결과, 대조군(국소마취제 +생리식염수)에서는 마취제 투여 즉시 마취 효과가 나타나지 않았으나, ALT-B4가 포함된 군에서는 각각 5마리 중 3마리에서 즉각적인 마취의 개시가 관찰되었다. ALT-B4 투여는 같이 투여된 마취제의 흡수를 촉진시켜 안구마취 개시를 빠르게 하고 마취 유지시간을 지속시키는 효과가 있는 것을 확인하였다.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- ALT-B4에 대한 안전성 약리시험은 반복 독성 시험의 일부로써 수행되었다. 랫드에서 중추신경계에 대한 평가로써 운동량, 행동변화, 타액분비, 경련, 호흡수, 감각/운동 반사 반응 등의 기능관찰시험법(functional observation battery, FOB)을 통해 평가되었고, 결과 신경행동변화에 영향은 없었다. 원숭이에 ALT-B4 투여 후 행동 변화 등을 상세 관찰하였으며, 심전도 측정을 통한 심박수 및 심장박동 파형 등의 평가를 수행 결과 별다른 영향은 확인되지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- ALT-B4의 약물동태학적 특성을 확인하기 위하여 랫드에 ALT-B4를 단회 정맥 투여한 후 약동학적 파라미터를 측정하였으며, 원숭이에서 ALT-B4를 정맥 또는 피하로 투여하여 약동학적 파라미터를 측정 및 비교하였다.

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

시험항목 (Study #)	시험계/종	GLP	군당 마릿수	투여경로	투여량	시험결과
랫드에서 ALT-B4의 단회 정맥투여 약동학 시험 (2519133)	SD 랫드	×	4	IV Bolus	1mg/kg	· ALT-B4 1mg/kg을 랫드에 정맥 투여 시, 혈중 농도는 매우 빠르게 감소하였고, 반감기($T_{1/2}$)가 약 7분으로 확인되었다. 전체 청소율(CL)은 약 4.3 mL/min/kg으로 랫드에서 보고된 간에서의 혈류 속도 (55.2 mL/min/kg) 보다 느리게 측정되었다. 항정상태 에서의 체내분포용적(V_{dss})은 약 34.6 mL/kg로 랫드의 총 체액량 (668 mL/kg)보다 작게 측정되었다. 이러한 결과는 ALT-B4가 혈액 순환계로부터 빠르게 제거되는 것을 나타낸다.
원숭이에서 ALT-B4정맥 및 피하 투여	사이노몰거스 원숭이	×	3	IV Bolus SC	IV : 0.3, 3, 15, 30	· 6마리의 사이노몰거스 원숭이를 2군으로 나누었다. phase 1에 ALT-B4 0.3 mg, 3 mg/kg IV, phase 2에 ALT-B4 15 mg, 30 mg/kg IV 투여하였다. phase 3에 ALT-B4 1 mg/kg 3mg/kg을 SC, phase 4에

시험항목 (Study #)	시험계/ 종	GLP	군당 마릿수	투여 경로	투여량	시험결과
약동학 시험 [2089-034]					mg/kg SC : 1, 3, 10, 30mg/kg	10mg/kg 30mg/kg을 SC로 투여하였다. 각 phase간 투여간격은 4-5일로 하였다. · ALT-B4 3 ~ 30mg/kg을 IV로 투여 시 반감기($T_{1/2}$)는 0.3 ~ 0.87 시간으로 추정되며, 이는 ALT-B4가 혈액 순환계로부터 빠르게 제거됨을 나타낸다. · 피하투여된 ALT-B4는 전신노출에서 빠르게 흡수 후 신속하게 제거된다. 최고 용량군에서 ALT-B4의 혈장농도의 증가가 관찰되었으나 용량 의존적인 흡수 동역학은 3, 10 mg/kg 용량군에서 관찰되지 않았다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험
  - 피하주사나 근육주사시 침투력 증가에 대한 효력시험자료로서 ALT-B4에 의한 Trypan Blue염료의 확산/분산을 촉진을 마우스에서 평가하였다. 염료의 확산/분산은 ALT-B4의 용량에 비례하였으며, ALT-B4와 염료의 투약 간격에 반비례하는 결과를 보여주었다.
  - 국소마취제의 피하주입시 침투력 증가에 대한 효력시험자료로서 토끼를 이용한 국소 마취제의 효력 시험에서, ALT-B4의 혼합 후 국소 마취제의 효과가 더 빨리 나타나며 더 오래 지속됨을 확인하였다.
  - 이와 같은 동물에서의 효력 시험을 통해, ALT-B4가 혼합하여 투약되거나 또는 순차적으로 투약된 다른 약물/물질의 침투력을 증가시킴을 입증하였다.
- ADME
  - 랫드와 원숭이에 ALT-B4를 정맥투여 한 결과 반감기가 각각 약 7분, 0.3~0.87시간으로 확인되었다. 원숭이에서 피하 투여 시 ALT-B4가 빠르게 제거되었으며 IV 투여와 비교 시 전신 노출은 매우 낮았다.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 임상시험자료 제출(GCP 실태조사 수행 완료)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 1건
  - 1상 : ALT-BB4-01

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

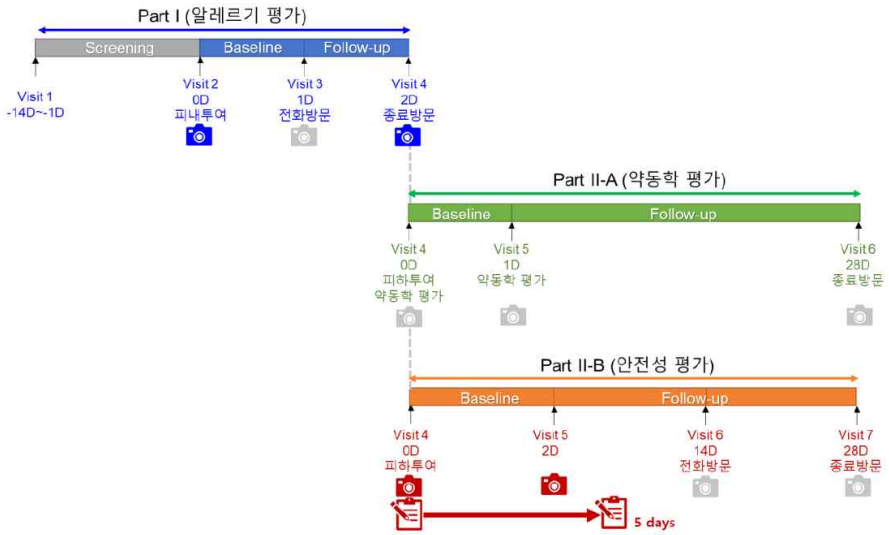
6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	결과
(ALT-BB4-01) 건강한 성인을 대상으로 ALT-BB4 (재조합 히알루로니다제)의 안전성과 내약성 및 약동학 특성을 평가하기 위한 제1상 임상시험					
1	ALT-BB4-01	Part I 다기관, 2개군, 무작위배정(1:1), 이	건강한 성인	Part I 0.02 mL, 피내 투여	피내 투여 후 약물 알레르기 평가로, 약물 알레르기 발현율은 시험군에서 0.41%

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	결과
		중눈가림, 위약대조, 피내 투여 Part Ⅱ-A 단일기관, 단일군, 공개, 피하투여 Part Ⅱ-B 다기관, 2개군, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조, 피하 투여		Part Ⅱ 1 mL, 피하 투여 ALT-BB4 : 1500 IU/mL	(1/244명, 95% CI [0.01, 2.26])로 95% 신뢰구간의 상한값이 10% 미만으로 나타나, 시험목표를 달성하였음 발생한 이상반응 대부분이 투여부위와 관련된 경증의 이상반응(주사 부위 홍반, 주사 부위 모세 혈관 확장, 주사 부위 변색, 주사 부위 두드러기, 주사 부위 타박상)이었음 약동학 분석군 23명 중 21명에서 피하 투여 후 전신 노출이 확인되지 않았음. 2명의 시험대상자는 혈중 약물 농도가 확인되었으나, 투여전후 결과가 유사하여 약물 노출은 아닌 것으로 판단되었음

- 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

- 본 임상시험은 건강한 성인을 대상으로 ALT-BB4 투여 후 약물 알레르기(Part Ⅰ), 약동학(Part Ⅱ-A), 그리고 안전성 및 내약성(Part Ⅱ-B)을 평가하기 위한 제1상 임상시험이다. Part Ⅰ에서 약물 알레르기 평가를 진행한 후, 음성반응으로 평가된 시험대상자에 한하여 Part Ⅱ-A(약동학 평가) 및 Ⅱ-B 임상시험(안전성 및 내약성 평가)에 등록하였다.



Part Ⅰ

- 시험대상자는 임상시험 실시기관에 내원하여 임상시험용 의약품(시험약/대조약)을 우측 또는 좌측 전완부에 피내로 단회 투여 받았다. 투여 후 30분 이내에 발생한 즉시형 약물 알레르기의 발생 여부를 관찰하였고, 이상반응이 없는 시험대상자는 귀가하였다. 추적관찰은 임상시험용 의약품 투여 후 2일 동안 시행되었으며, 추적관찰 기간 중 Visit 3 (투여 후 1일 시점)에서는 전화방문을 통해 이상반응을 확인하였고, Visit 4 (투여 후 2일 시점)에서는 시험기관 내원을 통해 투여 후 48시간 이내에 발생한 지연형 약물 알레르기의 발생 여부를 관찰하였다. 이상반응 확인 외에 각 방문별 예정된 조사 및 검사(선행•병용약물 조사, 활력징후 측정 등) 또한 시행되었다.

Part Ⅱ-A

- 시험대상자는 임상시험실시기관에 내원하여 예정된 검사 및 채혈을 시행한 후 임상시험용 의약품을

우측 또는 좌측 상박부에 피하로 단회 투여 받았다. 임상시험용 의약품 투여 3시간 후 정해진 시점별 채혈과 예정된 조사 및 검사를 시행한 후, 이상반응이 없는 시험대상자는 귀가하였다. 추적관찰은 임상시험용 의약품 투여 후 28일 동안 시행되었다. 추적관찰 기간인 Visit 5 (투여 후 1일 시점), Visit 6 (투여 후 28일 시점)에 임상시험실시기관을 내원하여 이상반응 발생 여부를 확인하고 예정된 채혈, 조사 및 검사를 시행하였다.

- 채혈 시점

· 임상시험용 의약품 투여 전 : 2시간(-2h), 1시간(-1h), 0시간(0h)

· 임상시험용 의약품 투여 후 : 10분(0.17h), 20분(0.3h), 30분(0.5h), 40분(0.7h), 50분(0.8h), 1시간(1h), 1시간 15분(1.25h), 1시간30분(1.5h), 2시간(2h), 2시간30분(2.5h), 3시간(3h) 및 24시간(24h)

Part Ⅱ-B

- 시험대상자는 시험기관에서 시험군 또는 대조군에 2:1로 무작위 배정을 받았으며, 임상시험용 의약품을 우측 또는 좌측의 상박부에 피하로 투여 받았다. 투여 후 30분 동안 전신 및 투여부위의 이상반응을 확인한 후, 이상반응이 발생하지 않은 대상자는 귀가하였다. 추적관찰은 임상시험용 의약품 투여 후 28일 동안 시행되었다. 추적관찰 기간인 Visit 5 (투여 후 2일 시점)에는 임상시험실시기관에 내원하여 이상반응을 확인하고 예정된 조사 및 검사를 시행하였으며, Visit 6 (투여 후 14일 시점)는 전화 방문으로 병용약물과 전신 및 투여부위의 이상반응을 확인하였다. Visit 7 (투여 후 28일 시점)에서는 안전성 평가와 예정된 조사 및 검사를 통해 ALT-BB4의 안전성 및 내약성을 평가하였다.

• 평가변수

- 유효성 평가변수: 해당사항 없음
- 안전성 평가변수

1) 주 평가변수

(1) Part Ⅰ에서 임상시험용 의약품 피내 투여 후 발생한 약물 알레르기 발현율

(2) Part Ⅱ에서 임상시험용 의약품 피하 투여 후 안전성 및 내약성 평가

2) 부 평가변수

(1) Part Ⅰ에서 임상시험용 의약품 피내 투여 후 30분 이내에 발생한 즉시형 약물 알레르기 발현율

(2) Part Ⅰ에서 임상시험용 의약품 피내 투여 후 48시간 이내에 발생한 지연형 약물 알레르기 발현율

(3) 임상시험용 의약품 투여 후 30분 및 48시간 시점의 투여부위 이상반응별 발현율

(4) 임상시험용 의약품 투여 후 30분 및 48시간 시점에서 발생한 두드러기 및 홍반의 크기

3) 기타 안전성 평가변수

(1) 이상반응

(2) 신체검사, 활력징후, 심전도 검사

(3) 실험실적 검사

- 약동학 평가변수

1) 일차 평가변수: Cmax, AUClast, t1/2, Tmax

2) 이차 평가변수: 기저치가 보정된 Cmax, AUClast, t1/2, Tmax

• 결과

시험대상자 임상시험 참여상태

Part Ⅰ에 참여한 290명의 시험대상자 중 23명이 Part Ⅱ-A에 참여하였으며, 259명이 Part Ⅱ-B에 참여하였다.

본 임상시험 Part Ⅰ (시험군/대조군)에 참여한 290명의 시험대상자 중 2.76% (8/290명)가 중도 탈락되어 97.24% (282/290명)가 Part Ⅰ을 완료하였다. 중도 탈락된 사유는 이상사례가 1.38% (4/290명)로 홍반(2명),

총 빌리루빈 증가(1명), 간 기능시험 증가, 악화(1명)의 사유로 중도 탈락되었다. 나머지 중도 탈락 사유는 시험대상자 동의철회 및 약물 알레르기 반응이 각각 0.69% (2/290명)로 확인되었다.
Part Ⅱ-A (시험군)에 참여한 23명의 시험대상자들은 중도탈락 없이 모두 임상시험을 완료하였다.
Part Ⅱ-B에서 대조군 87명에서는 중도 탈락된 시험대상자는 없었으며, 시험군 172명 중에서 1.74% (3/172명)가 중도 탈락되어 98.26% (169/172명)가 임상시험을 완료하였다. 중도 탈락된 사유는 시험대상자 동의철회가 1.16% (2/172명), 추적관찰 실패가 0.58% (1/172명)로 확인되었다.

안전성 평가결과

주 평가변수

Part Ⅰ에서 임상시험용 의약품 피내 투여 후 발생한 약물 알레르기 발현율

약물 알레르기 발현율은 시험군에서 0.41% (1/244명, 95% CI [0.01, 2.26])로 95% 신뢰구간의 상한값이 10% 미만으로 나타났다. 또한, 약물 알레르기가 발생하지 않은 대조군[0% (0/244명)]과 비교 시, 두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다(p=0.3173).

Part Ⅱ에서 임상시험용 의약품 피하 투여 후 안전성 및 내약성 평가

Part Ⅱ-A에서 이상반응 발생률은 39.13% (9/23명)로 전신 이상반응은 17.39% (4/23명), 투여부위와 관련된 이상반응은 26.09% (6/23명)로 전신 이상반응과 투여부위와 관련된 이상반응은 유사하게 나타났음을 확인할 수 있었다. 투여부위와 관련된 이상반응의 발생 시점은 임상시험용 의약품 투여 후 30분에 4.35% (1/23명), 48시간에 21.74% (5/23명)가 발생하여 투여 직후 보다는 시간이 경과한 후 이상반응이 발생한 것을 알 수 있었다.
Part Ⅱ-B의 이상반응 발생률은 대조군에서 5.56% (4/72명), 시험군에서 16.90% (24/142명)로 시험군에서 이상반응이 더 보고된 것을 확인할 수 있었으며, 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(p=0.0200).
전신 이상반응은 대조군에서 5.56% (4/72명), 시험군에서 0.70% (1/142명)로 보고되었다. 투여부위와 관련된 이상반응은 대조군에서는 보고되지 않았으며[0% (0/72명)], 시험군에서만 16.90% (24/142명)로 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(p<0.0001).
투여부위와 관련된 이상반응 발생 시점은 임상시험용 의약품 투여 후 30분 시점에서, 대조군에서는 투여부위와 관련된 이상반응이 발생하지 않았으며, 시험군에서는 3.52% (5/142명)로 두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다(p=0.1704). 임상시험용 의약품 투여 후 48시간 시점에서 대조군에서는 투여부위와 관련된 이상반응이 발생하지 않았으며, 시험군에서는 14.08% (20/142명)로 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(p=0.0003).

부 평가변수

Part Ⅰ에서 임상시험용 의약품 피내 투여 후 30분 내에 발생한 즉시형 약물 알레르기 발현율

임상시험용 의약품 피내 투여 후 30분 내에 발생한 즉시형 약물 알레르기는 Part Ⅰ의 대조군과 시험군 모두에서 발생하지 않았다.

Part Ⅰ에서 임상시험용 의약품 피내 투여 후 48시간 이내에 발생한 지연형 약물 알레르기 발현율

임상시험용 의약품 피내 투여 후 30분 이후부터 투여 48시간 이내에 발생한 지연형 약물 알레르기는 대조군에서는 보고되지 않았으며[0% (0/244명)], 시험군에서만 0.41% (1/244명)로 두드러기 반응(Urticaria)이 보고되었다. 또한, 두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다(p=0.3173).

임상시험용 의약품 투여 후 30분 및 48시간 시점의 투여부위 이상반응별 발현율

<두드러기(Wheal)>

두드러기(Wheal)은 팽진 증상으로, 알레르기 반응인 두드러기 반응(Urticaria)은 팽진 및 발적이 수반되는 증상으로 구분하여 수집되었다

Part I의 대조군에서 피내 투여 후 30분 시점에 0.41% (1/244명) 발생하였으나, 시험군에서는 발생하지 않았으며[0% (0/244명)], 두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다(p=0.3173). 피내 투여 후 48시간 시점에는 대조군과 시험군 모두에서 두드러기가 발생하지 않았다.

Part II-A에서는 피하 투여 후 30분 및 48시간 시점 모두에서 두드러기는 발생하지 않았다.

Part II-B의 경우, 대조군에서 피하 투여 후 30분 시점에 두드러기는 발생하지 않았으며, 시험군에서 0.70% (1/142명)로 두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다(p=1.0000). 피하 투여 후 48시간 시점에는 대조군과 시험군 모두에서 두드러기가 발생하지 않았다. 모든 Part (Part I, Part II-A 및 Part II-B)에서 대조약과 시험약 투여 시 두드러기는 거의 보고되지 않았음을 확인할 수 있었다.

<홍반(Erythema)>

Part I의 대조군에서 피내 투여 후 30분 시점에 0.82% (2/244명), 시험군에서 1.23% (3/244명)로 두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다(p=0.3173). 피내 투여 후 48시간시점에 대조군에서는 홍반이 발생하지 않았으며, 시험군에서 20.08% (49/244명)로 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(p<0.0001).

Part II-A에서는 시험약 피하 투여 후 30분 시점에 홍반 발생률은 4.35% (1/23명), 피하 투여 후 48시간 시점에는 8.70% (2/23명) 이었다.

Part II-B의 대조군에서 피하 투여 후 30분 시점에 홍반은 발생하지 않았으며, 시험군에서 2.82% (4/142명)로 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다 (p=0.3029). 피하 투여 후 48시간 시점에 대조군에서 홍반은 발생하지 않았으며, 시험군에서 9.15% (13/142명)로 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(p=0.0053).

홍반은 대조약 투여 시에는 투여방법에 따라 아주 낮은 발생률을 보이거나 발생하지 않은 것으로 나타났으며, 시험약 투여 후 48시간 시점에 발생하는 경향을 나타내고 있음을 확인하였다.

<투여부위 가려움(Localized itching)>

Part I, Part II-A 및 Part II-B의 모든 군에서 투여부위 가려움은 발생하지 않았다.

임상시험용 의약품 투여 후 30분 및 48시간 시점에서 발생한 두드러기 및 홍반의 크기

<두드러기(Wheal)>

Part I의 대조군에서 피내 투여 후 30분 시점에 두드러기가 발생한 시험대상자는 1명으로 평균 두드러기의 크기(Mean±SD)는 7.0 mm, 48시간 시점에 크기는 0 mm로 30분 대비 48시간 시점의 크기 변화량은 -7.0 mm이었다.

Part I의 시험군과 Part II-A 및 Part II-B의 대조군에서는 두드러기가 발생하지 않았으나, Part II-B의 시험군에서 피하 투여 후 30분 시점에 두드러기가 발생한 시험대상자는 1명으로 크기는 21.0 mm로 보고되었으며, 48시간 시점에 크기는 소실되어 0 mm로 30분 대비 48시간 시점의 크기 변화량은 -21.0 mm이었다.

<홍반(Erythema)>

Part I의 대조군에서 피내 투여 후 30분 시점에 홍반이 발생한 시험대상자는 2명으로 평균 홍반의 크기(Mean±SD)는 105.0±28.3 mm, 48시간 시점에 평균 홍반의 크기는 소실되어 0 mm로 30분 대비 48시간

시점의 평균 크기 변화량은 -105.0±28.3 mm이었다. 시험군에서 피내 투여 후 30분 시점에 홍반이 발생한 시험대상자는 3명, 48시간 시점에 발생한 시험대상자는 49명으로 각각의 평균 홍반의 크기는 4.8±21.0 mm, 25.2±9.1 mm로 30분 대비 48시간 시점의 크기 변화량은 20.5±26.0 mm이었다.
Part II-A의 피하 투여 후 30분 시점에 홍반이 발생한 시험대상자는 1명(Table 12.2.C (투여부위 이상반응별 발현율)) 이었으나, 해당 시험대상자의 결과가 ND로 수집되었다. 따라서, Table 12.2.D (두드러기 및 홍반의 크기)에서 30분 시점의 결과가 ND로 수집된 시험대상자는 분석에서 제외되었다. 48시간 시점에 홍반이 발생한 시험대상자는 2명으로 30분 시점의 평균 홍반의 크기는 0 mm, 48시간 시점의 평균 홍반의 크기는 35.0±7.1 mm로 30분 대비 48시간 시점의 크기 변화량은 35.0±7.1 mm이었다.
Part II-B의 대조군에서 피하 투여 후 30분 및 48시간 시점에는 홍반이 발생하지 않았다. 시험군에서 30분 시점에 홍반이 발생한 시험대상자는 4명, 48시간 시점에는 13명으로 각각의 평균 홍반의 크기는 17.4±26.9 mm, 26.8±26.0 mm로 30분 대비 48시간 시점의 평균 크기 변화량은 9.4±48.8 mm이었다.

기타 안전성 평가변수

이상반응

이상반응으로 수집된 두드러기(Wheal)는 Injection site urticaria의 PT term으로 반영되어 분석에 포함되었다.

<Part I>

Part I의 대조군에서 투여부위와 관련된 이상반응(TEAE) 발생률은 1.23% (3/244명, 3건), 시험군에는 24.59% (60/244명, 61건), 전신 이상반응 발생률은 1.23% (3/244명, 4건)로 모두 약물이상반응(ADR) 이었으며, 중대한 이상반응(SAE) 및 중대한 약물 이상반응(SADR)은 보고되지 않았다.
Part I에서 발생한 이상반응(TEAE)을 중증도에 따라 분류하였을 때, Part I의 대조군에서 투여부위와 관련된 이상반응(TEAE) 1.23% (3/244명, 3건), 시험군 24.59% (60/244명, 61건), 전신 이상반응 1.23% (3/244명, 4건) 모두 '경증'이었다.

Table 12.3.B Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) by System Organ Class and Preferred Term – Safety Analysis Set (Part I)

System Organ Class Preferred Term	Administration site-related adverse events NaCl (N=244) n (%)	[Events]	ALT-BB4 (N=244) n (%)	[Events]	Systemic adverse event (N=244) n (%)	[Events]
Subjects with any TEAEs	**3 (1.23)**	**[3]**	**60 (24.59)**	**[61]**	**3 (1.23)**	**[4]**
General disorders and administration site conditions	**3 (1.23)**	**[3]**	**60 (24.59)**	**[61]**	**0**	**[0]**
Injection site erythema	2 (0.82)	[2]	51 (20.90)	[52]	0	[0]
Injection site telangiectasia	0	[0]	8 (3.28)	[8]	0	[0]
Injection site discolouration	0	[0]	1 (0.41)	[1]	0	[0]
Injection site urticaria	1 (0.41)	[1]	0	[0]	0	[0]
Investigations	**0**	**[0]**	**0**	**[0]**	**2 (0.82)**	**[2]**
Blood bilirubin increased	0	[0]	0	[0]	1 (0.41)	[1]
Liver function test increased	0	[0]	0	[0]	1 (0.41)	[1]
Gastrointestinal disorders	**0**	**[0]**	**0**	**[0]**	**1 (0.41)**	**[1]**
Nausea	0	[0]	0	[0]	1 (0.41)	[1]
Nervous system disorders	**0**	**[0]**	**0**	**[0]**	**1 (0.41)**	**[1]**
Dizziness	0	[0]	0	[0]	1 (0.41)	[1]

TEAE=Treatment-Emergent Adverse Event.
Treatment-emergent AE is defined as any AE that was not present before the administration of IP but occurred after the initial dose of IP, or any pre-existing condition which worsens after the initial dose of IP.
Percentages are calculated by dividing by the number of subjects for each treatment. Subjects may have more than one adverse event per SOC and PT.
'Injection site urticaria' of NaCl group in Part I means wheal (LLT = Injection site wheal).
MedDRA version 25.0
Data source: Listing 16.2.6.1, Table 14.3.1.1.1.1

<Part II>

안전성 분석군을 대상으로 분석한 Part II-A에서 이상반응(TEAE) 발생률은 39.13% (9/23명, 11건)로 모두

약물이상반응(ADR) 이었다.
Part Ⅱ-B의 이상반응 발생률은 대조군에서 5.56% (4/72명, 8건), 시험군에서 16.90% (24/142명, 26건)로 모두 약물이상반응(ADR) 이었으며, Part Ⅱ 에서도 중대한 이상반응(SAE) 및 중대한 약물 이상반응(SADR)은 보고되지 않았다.
Part Ⅱ에서 발생한 이상반응을 중증도에 따라 분류하였을 때, Part Ⅱ-A에서 이상반응(TEAE) 39.13% (9/23명, 11건), Part Ⅱ-B의 대조군에서 발생한 이상반응 5.56% (4/72명, 8건), 시험군에서 발생한 이상반응 16.90% (24/142명, 26건) 모두 '경증' 이었다.

<약동학>
약동학 분석군 총 23명 중 ALT-BB4 1500 IU (1 mL)를 단회로 피하 투여한 후 21명의 시험대상자에서 모든 시점에서의 농도가 정량한계 미만(<0.313 ug/L)으로 나타났으며, 2명의 시험대상자에서는 농도가 1회 이상 정량한계 이상으로 나타났으나, 측정된 시점의 농도가 ALT-BB4 투여 전후 유사하였으므로 ALT-BB4 피하 투여로 인한 전신노출은 아닌 것으로 판단되었다. 따라서, ALT-BB4 1500 IU (1 mL) 주사제 단회 피하 투여로 인한 전신 노출은 거의 없는 것으로 판단된다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론
- 제출된 임상시험의 목적은 안전성, 내약성, 약동학을 평가이며 유효성 평가는 비임상시험자료로 입증하였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론
- 주평가 변수로 Part I 임상시험에서 임상시험용 의약품을 피내 투여 후 발생한 약물 알레르기를 평가하였다. 약물 알레르기 발현율은 시험군에서 0.41% (1/244명, 95% CI [0.01, 2.26])로 95% 신뢰구간의 상한값이 10% 미만으로 나타났다.
  - 임상시험용 의약품 피내 투여 후 30분 내에 발생한 즉시형 약물 알레르기 발현율은 Part I의 대조군과 시험군 모두에서 부재하였다. 임상시험용 의약품 피내 투여 후 30분 이후부터 투여 48시간 이내에 발생한 지연형 약물 알레르기 발현율은 대조군에서는 보고되지 않았으며, 시험군에서만 0.41% (1/244명)로 두드러기 반응(Urticaria)이 보고되었다. 또한, 두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다(p=0.3173).
  - 민감도 분석 결과, 기존의 분석 결과와 유사한 결과를 나타냈음을 확인하였으며, 모든 분석군에서 약물 알레르기 발현율은 대조군과 시험군 간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.
- Part I, Part Ⅱ에서 발생한 이상반응 대부분이 투여부위와 관련된 이상반응(주사 부위 홍반, 주사 부위 모세 혈관 확장, 주사 부위 변색, 주사 부위 두드러기, 주사 부위 타박상)으로 임상시험용 의약품과의 관련성이 많거나 명백함이 확인되었으나, 모두 '경증' 이었다. 해당 이상반응은 신청품목에서 예측되는 이상반응으로 대부분 회복되었으므로 내약성이 있다고 판단된다.

6.6. 가교자료
- 국내 임상시험자료로 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견
- 신청품목은 피하주사나 근육주사, 국소마취제 및 피하주입 시 침투력 증가를 목적으로 하는 약물로, 품질자료에서 효소 역가으로 히알루론산 분해 활성을 확인하고 비임상시험에서 염료 확산 및

조직수복, 약물의 침투력 증가를 통해 유효성을 입증하였으며, 인정가능하다.

- 임상시험의 일차목표는 피내 투여 후 약물 알레르기 평가로, 약물 알레르기 발현율은 시험군에서 0.41% (1/244명, 95% CI [0.01, 2.26])로 95% 신뢰구간의 상한값이 10% 미만으로 나타나, 시험목표를 달성하였다.
- 발생한 이상반응 대부분이 투여부위와 관련된 경증의 이상반응(주사 부위 홍반, 주사 부위 모세 혈관 확장, 주사 부위 변색, 주사 부위 두드러기, 주사 부위 타박상)으로 내약성이 확인되었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교 : 액상하이랙스주, 피시엘디주

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)알테오젠	허가일	2024.7.5.
제품명	테르가제주(베라히알루로니다제알파(히알루로니다제, 유전자재조합))	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver2.3(2024.7.5.)
주성분 및 함량	1바이알(1밀리리터) 중 베라히알루로니다제알파(히알루로니다제,유전자재조합) 1500 아이.유		
효능·효과	피하주사나 근육주사, 국소마취제 및 피하주입 시 침투력 증가		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토 항목	의약품 감시 계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
주사부위반응	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 사용성적조사	첨부문서(안) 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
중증의 알레르기 반응, 아나필락시스, 부종을 포함하는 심각한 과민반응	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 사용성적조사	첨부문서(안) 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서
3. 중요한 부족 정보		
소아 및 청소년(만19세 미만) 투여시 안전성	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 사용성적조사	첨부문서(안) 환자용 사용설명서 전문가용 사용설명서
임부 및 수유부 투여시 안전성		
고령자(만 65세이상) 투여 시 안전성		
신장애 환자 투여시 안전성		