의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.6.27.</td><td>접수번호</td><td>20220109641</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">동등생물의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">삼성바이오에피스(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">에피스클리주(에쿨리주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">에쿨리주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액주사제
1바이알(30밀리리터) 중 에쿨리주맙 300밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.1.19.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>김미애 주무관, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유기시)유전자재조합의약품과
(위해성관리계획)바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유기시) 김지원 주무관, 김영은 주무관, 김효진 주무관, 도희정 연구관, 김호정 과장
(위해성관리계획) 권도연 주무관, 김성민 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>신재섭 주무관, 한연해 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1) 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH : Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria) 용혈을 감소시키기 위한 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH : Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria) 환자의 치료. 수혈 이력과 관계없이, 높은 질병 활성을 의미하는 임상 증상이 있는 환자의 용혈에 임상적 이익이 확립되었다. 2) 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS : atypical Hemolytic Uremic Syndrome) 보체 매개성 혈전성 미세혈관병증을 억제하기 위한 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS : atypical Hemolytic Uremic Syndrome) 환자의 치료 사용제한 시가(Shiga) 독신 생성 대장균에 의한 용혈성 요독 증후군(STEC-HUS) 환자 대상의 적용을 권장하지 않는다.

○ 용법·용량

심각한 감염에 대한 위험을 줄이기 위해서 환자들은 최신의 백신 접종 지침(Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP) recommendations)에 따라 백신 접종을 해야 한다.(사용상의 주의사항 1. 경고 항 참고) 이 약은 정맥투여되어야 하며 급속정맥투여(IV push) 또는 일시정맥투여(IV bolus)로 투여해서는 안된다. <성인> 1) 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) - 첫 4주간은 매 7일마다 600 mg을 투여한다. - 네 번째 용량 투여 7일 후에 다섯 번째 용량으로 900 mg을 투여하고, - 그 후부터는 매 14일마다 900 mg을 투여한다. 이 약은 권장 투여량과 일정에 맞게 투여, 혹은 예정된 일정의 2일 전/후로 투여 되어야 한다. 2) 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS) - 첫 4주간은 매 7일마다 900 mg을 투여한다. - 네 번째 용량 투여 7일 후에 다섯 번째 용량으로 1200 mg을 투여하고,

- 그 후부터는 매 14일마다 1200 mg을 투여한다.

<소아>

1) 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS)

만 18세 미만의 aHUS 환자일 경우, 체중에 따라 다음의 일정으로 투여한다.

[표 1] 만 18세 미만 환자에서의 권장 투여법

환자 체중	초기 용량	유지 용량
40 kg 이상	4주간 매 7일마다 900 mg 투여	5주차에 1200 mg, 이후 매 14일마다 1200 mg 투여
30 kg이상 40 kg 미만	2주간 매 7일마다 600 mg 투여	3주차에 900 mg, 이후 매 14일마다 900 mg 투여
20 kg 이상 30 kg 미만	2주간 매 7일마다 600 mg 투여	3주차에 600 mg, 이후 매 14일마다 600 mg 투여
10 kg 이상 20 kg 미만	첫 주에 600 mg 투여	2주차에 300 mg, 이후 매 14일마다 300 mg 투여
5 kg 이상 10 kg 미만	첫 주에 300 mg 투여	2주차에 300 mg, 이후 매 21일마다 300 mg 투여

이 약은 권장 투여량과 일정에 맞게 투여, 혹은 예정된 일정의 2일 전/후로 투여되어야 한다.

<혈장교환요법 및 신선 동결혈장투여시>

성인 및 소아 비정형 요독증후군 환자에 대해 PE/PI(혈장 교환 요법(plasma exchange 또는 plasmapheresis), 또는 신선 동결 혈장 투여(fresh frozen plasma infusion))와 같은 부수적 시술을 받는 경우 추가 용량 투여가 필요하다.

[표 2] PE/PI 이후 이 약의 추가적 투여법

부수적 시술의 종류	최근 사용한 이 약의 용량	부수적 시술 시 이 약의 추가 투여 용량	추가 투여 시점
혈장 교환 요법 (plasma exchange or plasmapheresis)	300 mg	혈장 교환 요법 시행시마다 300 mg씩	혈장 교환 요법 이후 60분 이내
	600 mg 또는 그 이상	혈장 교환 요법 시행시마다 600 mg씩	
신선 동결 혈장 투여 (fresh frozen plasma infusion)	300 mg 또는 그 이상	신선 동결 혈장 투여 시마다 300 mg씩	신선 동결 혈장 투여 60분 이전

○ 사용상의 주의사항

이 약은 솔리리스주(에쿨리주맙)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고

중대한 수막구균 감염

작용기전으로 인하여 이 약의 사용은 중대한 수막구균 감염(패혈증 그리고/또는 뇌수막염)에 대한 환자의 감수성을 증가시킨다. 이 약의 투여 환자에게서 치명적이고 생명을 위협하

는 수막구균 감염이 발생하였다. 수막구균 감염은 어느 혈청군에 의해서도 발생할 수 있지만, 이 약의 투여 환자들은 흔하지 않은 혈청군(X 등)에 의한 질환이 발생할 수 있다.
감염의 위험성을 낮추기 위하여, 이 약의 치료가 지연됨으로 인한 위험성이 수막구균 감염 발생의 위험성보다 큰 경우를 제외하고는 모든 환자들은 반드시 이 약의 투여 시작 최소한 2주 전에 수막구균 백신을 투여받아야 한다. 만약 접종받지 않은 환자가 긴급히 이 약의 치료를 받아야 하면, 최대한 빨리 수막구균 백신을 투여받도록 한다. 수막구균 백신 접종 이후 2주 이내 이 약을 투여할 경우, 4가 수막구균 백신 접종 이후 2주 동안 적절한 예방적 항생요법으로 치료받아야 한다. 흔한 병원성 수막구균 혈청군을 예방하기 위하여 가능하다면 혈청군 A, C, Y, W135, B에 대한 백신이 권장된다. 환자들은 백신 사용을 위한 최신의 백신 접종 지침(Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP) recommendations)에 따라 백신을 접종 혹은 재접종받아야 한다.
백신 접종은 보체를 더욱 활성화시킬 수 있다. 결과적으로, PNH 및 aHUS를 포함한 보체 매개 질환을 가진 환자들은 용혈(PNH의 경우)이나 혈전성 미세혈관병증(TMA; aHUS의 경우)과 같은 그들의 기저 질환의 징후 및 증상이 증가하는 경험을 할 수 있다. 따라서, 지침에 따른 백신 접종 이후 질환의 증상에 대해 면밀히 관찰되어야 한다.

백신 접종은 수막구균 감염 위험을 줄일 수 있지만, 완전히 없애지는 않는다. 적절한 항생제 사용에 대한 공식 지침(예: 국내 성인 세균성 수막염의 임상 진료지침 권고안 등)을 고려하여야 한다.
수막구균 감염의 초기 징후나 증상이 나타나는지 면밀히 관찰하고, 감염이 의심되면 즉시 검사받아야 한다. 환자는 이러한 징후와 증상 및 즉시 치료를 받는 절차에 대해 안내받아야 하며, 담당 의사는 반드시 환자와 이 약의 치료의 위험과 이익을 상의하여야 한다. 수막구균 감염은 초기에 발견하고 치료하지 않으면 급격히 치명적이고 생명을 위협하게 될 수 있다. 중대한 수막구균 감염을 치료받는 환자는 이 약의 투여를 중지하도록 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분, CHO cell 또는 기타 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 치료되지 않은 중대한 수막구균(Neisseria meningitidis) 감염 환자
3) 수막구균(Neisseria meningitidis) 백신을 현재 접종하지 않은 환자 또는 백신 접종 이후 2주 동안 적절한 예방적 항생요법으로 치료를 받지 않은 환자(이 약의 치료를 늦추는 것이 수막구균 감염을 일으키는 것보다 중대하지 않은 경우)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 기타 전신 감염
작용기전으로 인하여 이 약의 치료는 활성 전신 감염이 있는 환자들에게 주의하여 투여하여야 한다. 이 약은 말단 보체 활성을 차단하므로 환자들은 감염, 특히 Neisseria균 및 피낭성 세균(encapsulated bacteria) 감염에 대한 감수성이 증가할 수 있다. 파종성 임균 감염을 포함하는 N. meningitidis 외의 Neisseria 종에 의한 중대한 감염이 보고되었다.

잠재적인 중대한 감염과 그 증상 및 징후에 대한 인식을 높이기 위하여 환자용 정보 안내서의 정보를 환자에게 제공해야 한다. 임질 예방에 관해 환자에게 조언해야 하고 위험성이 있는 환자는 정기적인 검사를 권고한다.
더욱이, 면역력이 약화된 환자와 호중구 감소 환자에서 아스페르길루스 감염이 발생하였다.
이 약을 투여받는 소아는 폐렴연쇄상구균(Streptococcus pneumonia)과 인플루엔자 간균 B형(Haemophilus influenza type b(Hib))에 의해 중대한 감염을 일으킬 위험이 증가할 수 있다. 폐렴연쇄상구균(Streptococcus pneumonia)과 인플루엔자 간균 B형(Haemophilus influenza type b(Hib))에 의한 감염을 예방하기 위해 최신의 백신접종 지침에 따라 백신 접종을 받도록 한다. 전신감염이 있는 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하도록 한다. 에쿨리주맙에 안정되고 유지 요법을 받는 환자에게 추가적인 백신 접종이 필요한 경우, 이 약 투여에 따른 백신 접종 시기를 신중히 고려해야 한다.

2) 실험실적 검사 결과 모니터링
발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)
PNH 환자의 혈청 LDH(Lactate dehydrogenase)를 포함한 혈관 내 용혈의 징후 및 증상을 관찰하여야 한다. 이 약으로 치료받는 PNH 환자는 LDH 수치를 확인하여 혈관 내 용혈을 관찰하여야 하며, 유지 기간 동안 권장 투여 일정(14 ± 2일) 내에서 용법・용량 조정이 필요할 수 있다(매 12일까지).

비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS)
이 약으로 치료받는 aHUS 환자는 혈소판 수, 혈청 LDH, 혈청 크레아티닌을 측정하여 미세혈관병증 여부를 관찰하여야 하며, 유지 기간 동안 권장 투여 일정(14 ± 2일) 내에서 용법・용량 조정이 필요할 수 있다(매 12일까지).

4. 이상사례
다음 표에 자발적 보고 및 완료된 임상시험에서 관찰된 약물이상반응을 제시하였다. 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ <1/10), 때때로(≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게(<1/1000)와 같은 발생빈도로 보고된 에쿨리주맙의 약물이상반응을 기관계 분류와 우선 용어에 따라 기재하였다. 같은 발생빈도 내에서 약물이상반응은 중증도 순으로 제시하였다.

[표 1] 시판 후 보고 및 완료된 임상시험에서 보고된 약물 이상 반응

MedDRA 기관계 분류	매우 흔하게 (≥ 1/10)	흔하게 (≥ 1/100 ~ < 1/10)	때때로 (≥ 1/1,000 ~ < 1/100)	드물게 (<1/1000)
감염 및 기생충감염		폐렴, 상기도 감염, 비인두염, 기관지염, 요로 감염, 구강 헤르페스	수막구균 감염[2], 패혈증, 패혈성 쇼크, 복막염, 하기도 감염, 진균 감염, 바이러스성 감염, 종기[1], 봉와직염, 독감, 위장감염, 방광염, 감염, 부비강염	아스페르길루스 (Aspergillus) 감염[3], 세균성 관절염[3], 비뇨생식기 임균 감염, 인플루엔자 간균 감염, 농가진, 치은염
양성, 악성, 불특정 신생물(낭종 및 용종 포함)				악성흑색종, 골수이형성증후군
혈액 및 림프계 장애		백혈구감소증, 빈혈	혈소판감소증, 림프구 감소증	용혈[3], 비정상적인 응고인자, 적혈구 응집, 응고 병증
면역계 장애			아나필락시스 반응, 과민증	
내분비 장애				바제도병
대사 및 영양장애			식욕감퇴	
정신 장애		불면	우울, 불안, 기분 변화(mood swings)	비정상적 꿈 (abnormal dream), 수면장애
신경계 장애	두통	현기증, 미각 이상	감각 이상, 떨림	실신
눈 장애			시야 흐림	결막 자극
귀 및 미로장애			이명, 현기증	
심장 장애			두근거림	
혈관 장애		고혈압	가속성 고혈압, 저혈압, 열감, 정맥 장애	혈종
호흡기, 흉부 및 종격 장애		기침, 입인두통	호흡곤란, 코피, 인후 자극, 비충혈, 콧물	
위장 장애		설사, 구토, 구역, 복부 통증	변비, 소화불량, 복부팽만	위-식도 역류 질환, 잇몸 통증
간담도계 장애				황달
피부 및 피하조직 장애		발진, 탈모, 소양증	두드러기, 홍반, 점상 출혈, 다한증, 피부 건조증	피부염, 피부 탈색소증
근골격 및 결합조직 장애		관절통, 근육통	근육경련, 뼈 통증, 요통, 목 통증, 관절 종창, 사지(팔다리) 통증	개구장애
신장 및 비뇨기 장애			신장 장애, 배뇨장애, 혈뇨	
생식기계 및 유방 장애			자발적 음경 발기	월경 장애
전신 장애 및 투여 부위 상태		열, 피로감, 인플루엔자 유사질환	부종, 가슴 불편함, 무력증, 가슴 통증, 주입 부위 통증, 오한	혈관외유출, 주입 부위 감각 이상, 더운 느낌
검사 (Investigations)			ALT 증가, AST 증가, GGT 증가, 적혈구 용적률 감소, 헤모글로빈 감소	쿰스시험 양성[3]
손상, 중독, 처치 합병증			주입 관련 반응	

1: 종기는 다음의 우선 용어(PT)를 포함한다: 종기, 대장종기, 신부종기, 피하종기, 치아종기, 간섬유종기, 직장종기
2: 수막구균 감염은 다음의 우선용어(PT)를 포함한다: 수막구균 감염, 수막구균 패혈증, 수막구균 수막염, 나이세리아 감염
3:시판 후 보고에서 확인된 약물 이상 반응
모든 임상시험에서, 가장 중대한 이상 반응은 수막구균 패혈증이었고, 이는 에쿨리주맙으로 치료받은 환자에서 수막구균 감염증의 흔한 증상이었다. 수막구균 패혈증의 징후와 증상에 대해 환자에게 알리고 즉시 의료 조치 받을 것을 환자에게 권고해야 한다. Neisseria gonorrhoeae, Neisseria sicca / subflava, Neisseria spp unspecified로 인한 패혈증을 포함하여 Neisseria 종의 다른 사례들이 보고되었다.
용혈 사례는 PNH 임상시험에서 에쿨리주맙의 투여 시기를 놓치거나 지연된 경우에 보고되었다(5. 일반적 주의 참조).
혈전성 미세혈관병증 합병증은 aHUS 임상시험에서 에쿨리주맙의 투여 시기를 놓치거나 지연된 경우에 보고되었다(5. 일반적 주의 참조).

1) 임상시험 경험
임상시험은 광범위하게 다양한 조건 하에서 수행되기 때문에 어떤 의약품의 임상시험에서 나타난 약물 이상 반응 비율을 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 약물이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 임상에서 관찰되는 약물 이상 반응 비율은 다를 수도 있다.
에쿨리주맙으로 치료받는 환자에서 나타나는 가장 중요한 약물이상반응은 수막구균 감염이다. PNH 임상시험에서 두 명의 환자에 수막구균 패혈증이 나타났다. 두 명 모두 이전에 수막구균 백신을 접종받은 환자였다. PNH 환자가 아닌 환자들을 대상으로 한 임상시험에서는 백신을 접종하지 않은 한 명의 환자에서 수막구균 뇌수막염(meningococcal meningitis)이 발생하였다. 후향적 aHUS 연구의 임상 후 추적 기간 동안 등록했던 백신 접종 환자 한 명에게서 수막구균 패혈증이 발생하였다.

발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)
다음은 195명의 성인 PNH 환자(만 18세 ~ 만 85세, 55%가 여성)가 에쿨리주맙에 노출되었을 때의 결과를 설명하는 자료이다. 모든 시험대상자는 혈관 내 용혈의 징후 또는 증상이 있었다. 에쿨리주맙에 대한 임상시험으로 위약 대조 시험(에쿨리주맙 투여군 43명, 위약군 44명), 단일군 임상시험 및 장기 연장시험이 있었고, 182명의 환자가 1년이상 치료받았다. 모든 환자는 에쿨리주맙의 권장용량으로 투여받았다. [표 2]는 에쿨리주맙을 투여받은 군에서 5% 이상의 비율로 나타나면서 위약군에 비해 더 많이 발생한 이상 사례를 요약한 것이다.

[표 2] 위약 대조 임상시험의 에쿨리주맙 투여군에 서 5% 이상의 비율로 나타나면서 위약군에 비해 발생률이 높은 이상 사례

이상 사례	에쿨리주맙(N=43) N(%)	위약(N=44) N(%)
두통	19(44)	12(27)
코인두염	10(23)	8(18)
요통	8(19)	4(9)
구역	7(16)	5(11)
피로	5(12)	1(2)
기침	5(12)	4(9)
단순포진 감염	3(7)	0
부비동염	3(7)	0
기도감염	3(7)	1(2)
변비	3(7)	2(5)
근육통	3(7)	1(2)
팔다리통증	3(7)	1(2)
인플루엔자 유사 증상	2(5)	1(2)

위약 대조 임상시험에서, 중대한 이상 사례는 에쿨리주맙 투여군에서 4명(9%), 위약군에서 9명(21%) 발생했다. 중대한 이상 사례에는 감염과 PNH의 진행이 포함되었다. 사망환자는 발생하지 않았으며, 혈전증은 에쿨리주맙 투여군에서는 발생하지 않았고, 위약군 1명에서 1건 발생하였다.

단일군 임상시험 또는 후속 시험을 통해 에쿨리주맙으로 치료받은 PNH 환자 193명 중 이상 사례는 위약 대조 임상시험에서 보고된 것과 유사했다. 중대한 이상 사례는 참여한 환자의 16%에서 발생했다. 가장 흔한 중대한 이상사례는 바이러스 감염(2%), 두통(22%), 빈혈(2%), 발열(2%)이었다.

비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS)

aHUS 환자에서 에쿨리주맙 치료의 안전성은 네 차례의 전향적 단일군 연구와 한 차례의 후향적 연구(aHUS 임상시험 3)를 통해 평가되었다. 전향적 단일군 연구 중 세 차례는 성인과 청소년 환자를 대상으로(aHUS 임상시험 1, 2, 4) 하였고, 한차례는 소아와 청소년 환자를 대상으로(aHUS 임상시험 5) 하였다.

다음은 aHUS 임상 1, 2, 4에 등록한 78명의 성인과 청소년 aHUS 환자로부터 얻은 자료이다. 모든 환자는 권장 용량을 투여받았고, 노출 기간의 중간 값은 67주였다(범위: 2 ~ 145주). [표 3]은 aHUS 임상 1, 2, 4를 합한 환자 중 최소 10%에서 보고된 모든 이상 사례를 요약한 것이다.

[표 3] aHUS 임상시험 1, 2, 4에 등록된 성인과 청소년 환자 중 10% 이상의 환자에서 발생한 이상 사례

MedDRA ver. 15.1	임상시험 1	임상시험 2	임상시험 4	합계
	N=17 N(%)	N=20 N(%)	N=41 N(%)	N=78 N(%)
혈관 장애				
고혈압[a]	10 (59)	9 (45)	7 (17)	26 (33)
저혈압	2 (12)	4 (20)	7 (17)	13 (17)
감염				
기관지염	3 (18)	2 (10)	4 (10)	9 (12)
코인두염	3 (18)	11 (55)	7 (17)	21 (27)
위염	3 (18)	4 (20)	2 (5)	9 (12)
상기도 감염	5 (29)	8 (40)	2 (5)	15 (19)
요로 감염	6 (35.3)	3 (15)	8 (20)	17 (22)
위장 장애				
설사	8 (47)	8 (40)	12 (32)	29 (37)
구토	8 (47)	9 (45)	6 (15)	23 (30)
구역	5 (29)	8 (40)	5 (12)	18 (23)
복통	3 (18)	6 (30)	6 (15)	15 (19)
신경계 장애				
두통	7 (41)	10 (50)	15 (37)	32 (41)
혈액·림프계 장애				
빈혈	6 (35)	7 (35)	7 (17)	20 (26)
백혈구감소증	4 (24)	3 (15)	5 (12)	12 (15)
정신과 장애				
불면증	4 (24)	2 (10)	5 (12)	11 (14)
신장·비뇨기 장애				
신장 장애	5 (29)	3 (15)	6 (15)	14 (18)
단백뇨	2 (12)	1 (5)	5 (12)	8 (10)
호흡기·흉부 장애				
기침	4 (24)	6 (30)	8 (20)	18 (23)
전신 또는 주사 부위 반응				
피로	3 (18)	4 (20)	3 (7)	10 (13)
말초 부종	5 (29)	4 (20)	9 (22)	18 (23)
발열	4 (24)	5 (25)	7 (17)	16 (21)
무력증	3 (18)	4 (20)	6 (15)	13 (17)
시각 장애	5 (29)	2 (10)	8 (20)	15 (19)
대사·영양 장애				
저칼륨혈증	3 (18)	2 (10)	4 (10)	9 (12)
양성·악성·비특이적 종양(낭종과 용종 포함)	1 (6)	6 (30)	1 (20)	8 (10)
피부·피하조직 장애				
발진	2 (12)	3 (15)	6 (15)	11 (14)
가려움	1 (6)	3 (15)	4 (10)	8 (10)
근골격·결합조직 장애				
관절통	1 (6)	2 (10)	7 (17)	10 (13)
요통	3 (18)	3 (15)	2 (5)	8 (10)

a. 고혈압, 가속성 고혈압, 악성 고혈압을 포함함.

aHUS 임상시험 1, 2, 4에서 환자의 60%(47/78)가 중대한 이상 사례를 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 중대한 이상 사례는 감염(24%), 고혈압(5%), 만성 신부전(5%)과 신장 장애(5%)였다. 다섯 명의 환자가 이상 사례로 인해 에쿨리주맙의 투여를 중단하였는데, 3명은 신장 기능의 악화로, 1명은 전신성 홍반성 루푸스(Systemic Lupus Erythematosus)로, 1명은 수막구균 뇌수막염에 의한 것이었다.

aHUS 임상시험 5는 22명의 소아와 청소년 환자를 포함하며, 이 중 18명의 소아 환자는 만

12세 미만이었다. 모든 환자는 에쿨리주맙의 권장 용량을 투여받았다. 노출 기간의 중간값은 44주였다. (범위: 1 ~ 87주)

[표 4]는 aHUS 임상시험 5에 등록한 환자 중 최소 10% 이상에게서 보고된 모든 이상 사례를 요약한 것이다.

[표 4] aHUS 임상시험 5에 등록한 소아와 청소년 환자 중 10% 이상의 환자에서 발생한 이상 사례

MedDRA ver. 15.1	만 1 개월 이상 ~ 만 12세 미만(N=18) N(%)	합계(N=22) N(%)
시각 장애	3 (17)	3 (14)
위장 장애		
복통	6 (33)	7 (32)
설사	5 (28)	7 (32)
구토	4 (22)	6 (27)
소화불량	0	3 (14)
전신 또는 주사 부위 반응		
발열	9 (50)	11 (50)
감염		
상기도 감염	5 (28)	7 (32)
코인두염	3 (17)	6 (27)
비염	4 (22)	4 (18)
요로 감염	3 (17)	4 (18)
도관 감염	3 (17)	3 (14)
근골격·결합조직 장애		
근육 경련	2 (11)	3 (14)
신경계 장애		
두통	3 (17)	4 (18)
신장·비뇨기 장애	3 (17)	4 (18)
호흡기·흉부 장애		
기침	7 (39)	8 (36)
구강 인두통	1 (6)	3 (14)
피부·피하조직 장애		
발진	4 (22)	4 (18)
혈관 장애		
고혈압	4 (22)	4 (18)

aHUS 임상시험 5에서 59%(13/22)의 환자가 중대한 이상 사례를 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 중대한 이상 사례는 고혈압(9%), 바이러스성 위장염(9%), 발열(9%)과 상기도 감염(9%)이었다. 한 명의 환자가 이상 사례(중증 초조)로 인해 에쿨리주맙의 투여를 중단하였다.

aHUS 임상시험 3(n=30)에 등록한 소아와 성인 환자로부터 후향적으로 수집된 이상사례 자료는, 두 전향적 임상시험에서 관찰된 바와 유사하였다. aHUS 임상시험 3은 만 18세 미만의 소아 환자 19명을 포함한다. 전반적으로, 임상시험 3에 등록한 aHUS 소아 환자에서 에쿨리주맙의 안전성은 성인 환자에서 관찰된 바와 유사한 것으로 보인다. 소아 환자에게서 발생한 가장 흔한(≥ 15%) 이상사례는 [표 5]에 제시되어 있다.

[표 5] aHUS 임상시험 3에 등록한 만 18세 미만 환자 중 최소 15% 이상에게서 발생한 이상 사례

MedDRA ver. 11.0	환자수 (%)			
	만 2세 미만 N=5 N(%)	만 2세 이상 만 12세 미만 N=10 N(%)	만 12세 이상 만 18세 미만 N=4 N(%)	합계 (n=19) N(%)
전신 또는 주사 부위 반응				
발열	4 (80)	4 (40)	1 (25)	9 (47)
위장 장애				
설사	1 (20)	4 (40)	1 (25)	6 (32)
구토	2 (40)	1 (10)	1 (25)	4 (21)
감염				
상기도 감염[a]	2 (40)	3 (30)	1 (25)	6 (32)
호흡기·흉부 장애				
기침	3 (60)	2 (20)	0 (0)	5 (26)
비충혈	2 (40)	2 (20)	0 (0)	4 (21)
심장 장애				
빈맥	2 (40)	2 (20)	0 (0)	4 (21)

a. 상기도 감염과 코인두염을 포함함.

2) 면역원성

다른 모든 단백질처럼 에쿨리주맙도 면역원성이 잠재되어 있다. 에쿨리주맙의 면역원성은 항에쿨리주맙 항체를 측정하는 두 종류의 면역학적 검정을 통하여 평가되었다. PNH 적응증에 대해서는 에쿨리주맙의 Fab 분절을 검출하는 직접적인 효소 면역 검사법(ELISA)을 이용하였고, aHUS 적응증과 추가적인 PNH 환자에 대해서는 에쿨리주맙 전체 분자를 검출하는 전기화학발광(ECL)을 이용하였다. ELISA 검사법으로는 PNH 환자군 196명 중 3명(2%)에서 에쿨리주맙에 대한 항체가 검출되었고 ECL 검사법으로는 PNH 환자군 161명 중 5명(3%)에서, aHUS 환자군 100명 중 3명(3%)에서 에쿨리주맙에 대한 항체가 검출되었다. ECL 검사법으로 평가 결과 양성 반응이 검출된 3명의 aHUS 환자와 5명의 PNH 환자의 샘플에서 중화 항체를 검출하기 위해 2 mcg/mL의 저감도 ECL 기반 중화 HAHA 분석 실험이 시행되었다. 161명의 PNH군 중 2명(1.2%)의 환자와 100명의 aHUS군 중 1명의 환자(1%)는 중화 항체에 대한 낮은 양성값을 보였다. 항체 생성과 임상적 반응 사이의 뚜렷한 연관성은 두 적응증 모두에서 보이지 않았다.

면역원성 자료는, ELISA 기반 분석 시험 그리고/또는 ECL 기반 분석 시험 검사 결과를 통해 에쿨리주맙에 대한 항체에 양성인 환자의 비율을 반영하며, 사용되는 분석 시험의 민감성과 특이성에 크게 좌우된다. 추가적으로 분석 시험에서 항체의 양성 검출 여부는 시료 처리, 시료 수집의 시점, 병용 약물과 기저 질환 등의 여러 요인들에 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로 에쿨리주맙에 대한 항체의 검출률과 다른 제품에 대한 항체의 검출률 비교는 부적절할 수 있다.

3) 시판 후 약물이상반응

이하의 약물이상반응은 에쿨리주맙의 허가 이후 사용 중에 밝혀진 것이다. 이러한 약물이상반응은 불확실한 규모의 집단으로부터 자발적으로 보고된 것이기 때문에 약물이상반응의 발생

빈도를 확실히 추정할 수 있거나, 에쿨리주맙의 노출에 대한 인과관계를 수립할 수 있는 것은 아니다.
중대하거나 치명적인 수막구균 감염의 사례들이 보고되었다.

4) 주입에 대한 반응(Infusion reactions)
모든 단백질 의약품과 마찬가지로 에쿨리주맙의 투여는 아나필락시스 또는 다른 과민반응과 같은 주입반응 혹은 면역원성을 나타낼 수 있다. 에쿨리주맙의 중단을 필요로 하는 주입반응이 나타난 PNH 또는 aHUS 환자는 없었다. 중증 주입반응을 경험하는 모든 환자에서 에쿨리주맙의 투여를 중단하고 적절한 치료를 받아야 한다.

5) 예상하지 못한 약물이상반응의 보고
허가 후 예상하지 못한 약물이상반응에 대한 보고는 중요하며, 이를 통해 의약품의 유익성/위해성을 계속해서 모니터링할 수 있다. 의료전문가들은 의심되는 이상 약물 반응을 '의약품 등 안전성 정보관리 규정'에 따라 보고해야만 한다.

6) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과 (솔리리스주(에쿨리주맙))
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 53명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 39.62%(21/53명, 총 46건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 0.00% (0명, 0건)	예상하지 못한 약물이상반응 3.77% (2/53명, 2건)
흔하게 (1% 이상 ~ 10% 미만)	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물	-	골수 섬유증
	각종 혈관 장애	-	홍조

5. 일반적 주의
1) 이 약의 중단 후 모니터링
발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자에서 이 약을 중단했을 경우
PNH 환자에서 이 약을 중단할 경우 중대한 혈관 내 용혈의 징후 및 증상을 면밀히 관찰하여야 한다. 중대한 용혈은 치료 시작 전과 비교하여 증가한 혈청 LDH 수치와 다음 중 한 가지로 확인할 수 있다.
- 일주일 이내 PNH 클론 크기가 25% 이상 절대적 감소(수혈로 인한 희석이 없을 때)
- 헤모글로빈 수치가 5 g/dL 미만 또는 일주일 이내 4 g/dL 초과 감소
- 협심증
- 정신 상태의 변화
- 혈청 크레아티닌 수치의 50% 증가
- 혈전증

이 약의 투여 중지 이후 중대한 용혈 또는 다른 반응이 나타나지 않는지 최소 8주 이상 관찰한다.
이 약의 투여 중지 이후에 중대한 용혈이 발생할 경우, 수혈(충전 적혈구), 또는 유동 세포분석법으로 PNH 적혈구가 전체 적혈구의 50% 이상일 경우 교환수혈, 항응고제, 코르티코스테로이드, 이 약의 치료의 재시작을 고려하여야 한다. PNH 임상시험에서, 16명의 환자가 에쿨리주맙의 치료를 중단하였다. 중대한 용혈은 관찰되지 않았다.

비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS) 환자에서 이 약을 중단했을 경우
일부 환자에서 에쿨리주맙의 투여 중지 이후 4주부터 127주까지 혈전성 미세혈관병증(TMA) 합병증이 관찰되었다. 투여 중지는 의학적으로 정당화되었을 경우에만 고려하여야 한다.
aHUS 임상시험에서 중앙 추적관찰 기간 24주 동안 61명의 환자(21명은 소아환자)가 에쿨리주맙의 치료를 중단하였다. 치료 중단 이후 12명의 환자에서 15건의 중증 TMA 합병증이 관찰되었으며, 추가로 허가된 용법·용량보다 감소된 용법·용량으로 치료받은 2명의 환자에서 2건의 혈전성 미세혈관병증 합병증이 발생하였다. 중증 TMA 합병증은 환자들의 유전적 변이, 고위험 다형성 혹은 자가항체 보유 여부와 관계없이 발생하였다. 이 환자들에서 신장 기능의 중증 악화, 질환 관련 입원 그리고 투석을 요하는 말기 신장 질환으로의 진행과 같은 중대한 의학적 합병증이 추가로 발생하였다. 에쿨리주맙의 재투여에도 불구하고 한 명의 환자가 말기 신장 질환으로 진행되었다. 이 약의 투약 중지 이후, aHUS 환자에서 혈전성 미세혈관병증(TMA) 합병증의 징후나 증상이 나타나지 않는지 최소 12주간 관찰한다. aHUS 환자가 이 약 투여를 중단할 경우, 중대한 TMA 합병증의 징후나 증상이 나타나지 않는지 면밀히 관찰하여야 한다. 모니터링으로 이 약을 중단한 환자의 중증 TMA 합병증을 예방 또는 예측하는 것은 불충분할 수 있다.
TMA의 임상적인 징후와 증상은 정신 상태의 변화, 발작, 협심증, 호흡곤란이나 혈전증 등이 있다. 추가적으로 다음 실험적 지표 중 두 가지가 발생하거나 한 가지가 반복적으로 측정되는 경우 TMA 합병증으로 볼 수 있다.
- 이 약의 치료 중 기저선이나 최대 혈소판 수 대비 25% 이상 혈소판 수가 감소
- 이 약의 치료 중 기저선이나 최저치 대비 25% 이상 혈청 크레아티닌이 증가
- 이 약의 치료 중 기저선이나 최저치 대비 25% 이상 혈청 LDH가 증가
이 약의 투여 중지 이후 TMA 합병증이 발생한다면 이 약의 치료의 재시작, 혈장 치료(혈장 교환 요법, 신선 동결 혈장 주입(PE/PI)) 또는 투석을 통한 신장 보조, 기계적 환기를 통한 호흡 보조와 같은 적절한 기관-특이적 보조 치료 요법, 또는 항응고제 치료를 고려하도록 한다.

2) 혈전의 예방과 관리
에쿨리주맙으로 치료 중 항응고제 치료 중단의 영향은 아직 확립되지 않았다. 따라서 에쿨리주맙으로 치료 중 항응고제 투여를 변경해서는 안 된다.

3) 첨가제
이 약은 바이알 당 1 mmol (23 mg) 이하의 나트륨을 함유한다. 이는 나트륨 조절 식이요법 중인 환자에서 고려하여야 한다.

6. 약물 상호작용
약물 상호작용에 대한 연구는 수행된 바 없다. 정맥주사용 인체 면역글로불린(IVIg) 치료는 에쿨리주맙과 같은 단클론항체의 엔도좀(endosomal) Fc 수용체(FcRn) 재순환 메커니즘을 방해하여 에쿨리주맙 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임부를 대상으로 한 에쿨리주맙에 대한 잘 수행된 대조 연구는 없다. 제한적이기는 하나, 임상시험 및 시판 후 조사에서 에쿨리주맙에 노출된 291명의 임부(212명의 정상 분만)를 대상으로 전향적 및 후향적으로 수집된 데이터를 통합 분석한 결과, 주요 선천적 기형 발생 3건과 신생아 사망 4건이 보고되었다. 이러한 데이터는 태아 기형 또는 태아- 신생아 독성의 위험이 증가하지 않음을 나타낸다. 그러나 잘 통제된 연구가 없기 때문에, 불확실성이 남아 있다.
재조합 IgG 분자(인간화 항-C5 항체)인 에쿨리주맙은 태반을 통과할 것으로 예상되며, 따라서 에쿨리주맙은 잠재적으로 태아의 순환 혈에서 말단 보체의 차단을 초래할 수 있다.
임신 중 치료되지 않은 PNH 및 aHUS와 관련하여 모체와 태아에게 위험성이 있으므로(임상적 고려사항 참조), 임부에서는 에쿨리주맙 치료를 시작하기 전과 치료를 받는 동안에 개별적인 위험 편익 분석이 요구되며, 치료가 명백히 필요한 경우에만 에쿨리주맙을 투여해야 한다. 또한, 지역 가이드라인에 따라 면밀한 임부 및 태아 모니터링이 권장된다.

임상적 고려 사항
질환과 관련된 모체 및/또는 태아/신생아 위험성
임신 중 PNH는 모체의 혈구감소증 악화, 혈전증, 감염, 출혈, 유산 및 모체 사망 증가 등의 예후와 태아의 사망 및 조산을 포함한 예후와도 관련이 있다. 임신 중 aHUS는 모체의 임신 중독증 및 조산 등의 예후와 태아/신생아의 자궁 내 성장 제한(IUGR), 태아 사망 및 저체중 출산과 같은 예후와 관련이 있다.

비임상시험 자료
마우스를 이용하여 마우스 항-C5 항체를 사람에 대한 체중 당 권장용량의 2 ~ 4배(저용량) 및 4 ~ 8배(고용량) 투여한 동물 생식실험이 수행되었다. 교배 전부터 임신 초기까지의 기간 중에 항체에 노출 시, 번식력이나 생식력은 감소하지 않았다. 기관형성 기간 중에 고용량의 항체에 노출된 어미에서 태어난 230 마리의 새끼 중, 망막 형성 이상이 2 례, 배꼽 탈장 1 례가 관찰되었다. 그러나 이러한 노출이 태자 손실이나 신생자 사망을 증가시키지 않았다. 착상부터 젖뗌 기간 중에 항체에 노출되었을 때 새끼들 중 수컷이 더 많이 죽어가거

나 죽었다(대조군에서 1/25 마리, 저용량군에서 2/25 마리, 고용량군에서 5/25 마리). 생존한 새끼들의 발달과 생식기능은 정상이었다.

2) 수유부
에쿨리주맙이 모유로 분비되는지의 여부는 알려져있지 않다. IgG가 모유에 분비되므로 에쿨리주맙도 마찬가지로 모유에 존재할 것이라고 예상되며, 수유 중인 유아에서 심각한 이상사례가 발생할 가능성이 있으므로, 치료 중 그리고 치료 이후 5개월까지 수유를 중단하여야 한다.

3) 생식능력
에쿨리주맙을 이용한 생식능력 시험은 수행되지 않았다.

8. 간장애
간장애 환자에서의 에쿨리주맙의 안전성과 유효성은 연구되지 않았다.

9. 운전 및 기계 조작능에 대한 영향
에쿨리주맙의 운전 및 기계 조작능에 대한 영향은 없거나 무시할만한 것으로 나타났다.

10. 소아에 대한 투여
만 18세 미만의 소아 PNH 환자의 치료에 대한 에쿨리주맙의 안전성과 유효성은 입증되지 않았다.
aHUS 치료를 위한 에쿨리주맙의 안전성과 유효성을 평가하는 네 번의 임상시험은 총 47명의 소아 환자들(생후 만 2개월 ~ 만 17세)을 포함한다. aHUS 치료를 위한 에쿨리주맙의 안전성과 유효성은 소아와 성인에서 유사한 것으로 나타난다.
수막구균 뇌수막염(Neisseria meningitidis), 폐렴연쇄상구균(Streptococcus pneumoniae)과 인플루엔자 간균 B형(Haemophilus influenza typeb(Hib))에 의한 감염의 예방을 위해 최신의 백신 접종 지침을 따라 백신 접종을 한다.

11. 고령자에 대한 투여
19명의 만 65세 이상 환자가(PNH 환자 15명 및 aHUS 환자 4명) 에쿨리주맙으로 치료를 받았다. 이들 시험에서는 연령에 따른 명백한 차이가 관찰되지 않았지만, 이것으로 만 65세 이상의 고령자가 만 65세 미만의 환자와 다른 임상양상을 보이는지 확인하기에는 환자수가 충분치 않다.

12. 높은 질병 활성을 의미하는 임상 증상이 있는 환자에 대한 투여
적혈구 수혈 이력이 없는 PNH 환자에서 에쿨리주맙의 유효성을 평가하였으며, 높은 질병 활성을 의미하는 임상 증상이 있는 환자의 용혈에 임상적 이익이 확립되었다.
높은 질병 활성은 증가된 용혈(LDH ≥ 정상치 상한선의 1.5배)과 함께 피로, 혈색소뇨증, 복

부 통증, 가쁜 숨(호흡곤란), 빈혈(헤모글로빈 < 100 g/L), 주요 이상 혈관 반응(혈전증 포함), 실어증 또는 발기 부전과 같은 임상 증상을 동반하는 것으로 정의된다.

13. 과량투여시의 처치
임상시험 동안 에쿨리주맙의 과량투여 사례는 보고되지 않았다

14. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 차광하여 냉장 보관(2 ~ 8 ° C)한다. 사용 전까지 포장을 뜯지 말고 포장된 상자 내에 보관한다. 이 약은 냉장조건을 벗어난 경우 유통기한 내에 한하여 30 ° C 이하에서 최대 1개월 간 보관할 수 있으며, 유통기한이 지난 제품은 사용하지 않는다. 냉동하거나 흔들지 않는다.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다

15. 적용상의 주의사항
1) 투여 준비
이 약은 10 mg/mL의 무균, 무방부제 에쿨리주맙 용액 30 mL가 들어있는 300 mg의 일회용 바이알이다. 이 약은 다음과 같은 과정으로 최종 혼합액 농도가 5 mg/mL가 되게 희석한다.
- 무균 시린지를 이용하여 바이알에서 필요량을 빼낸다.
- 권장용량을 주입 백에 옮긴다.
- 주입 백에 약물과 동등한 양의 희석액을 첨가하여 이 약이 최종 5 mg/mL이 되도록 희석한다.
(희석액으로 사용 가능한 수액: 0.9% 염화나트륨 주사액, 0.45% 염화나트륨 주사액, 5% 덱스트로스 주사액)

위와 같이 5 mg/mL로 희석된 최종 혼합액은, 이 약의 용량이 300 mg이라면 60 mL, 600 mg이라면 120 mL, 900 mg이라면 180 mL, 1200 mg이 라면 240 mL이 된다.
[표 6] 이 약의 투여 준비와 용량 구성

이 약 용량	희석액의 부피	최종 부피
300 mg	30 mL	60 mL
600 mg	60 mL	120 mL
900 mg	90 mL	180 mL
1200 mg	120 mL	240 mL

희석된 용액이 들어있는 주입 백을 부드럽게 거꾸로 세워 이 약이 희석액과 완전히 혼합될 수 있게 한다. 이 약에는 방부제가 포함되어 있지 않으므로 바이알에 남아 있는 약은 버린다.
투여 전에 이 혼합액을 실내 온도(18 ~ 25 ° C)가 되도록 둔다. 이 혼합액을 전자레인지를

이용해 데우거나 주위 공기 온도 이외의 열원으로 가열해서는 안 된다. 이 혼합액을 투여하기 전에 육안으로 미립자 및 변색이 없는지 확인해야 한다.

2) 투여
급속정맥투여(IV push) 또는 일시정맥투여(IV bolus)로 투여해서는 안 된다.
이 약의 혼합액은 중력 점적식, 시린지형 펌프 또는 주입 펌프를 이용하여 성인 35분 이상, 소아 1 ~ 4시간 동안 정맥 내 투여해야 한다. 이 약의 혼합액은 2 ~ 8 °C에서 24시간과 실온에서 24시간 동안 안정하다.

만약 이 약 투여 중 이상사례가 나타난다면, 담당의사가 판단하여 투여 속도를 늦추거나 중지한다. 투여 속도를 늦추는 경우 전체 투여 시간은 성인에서 2시간을 넘겨선 안 된다. 투여를 완료한 후에 주입 반응의 징후나 증상이 나타나는지 최소한 한시간 동안 환자를 관찰한다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용기간 : 제조일로부터 36개월
저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관

○ 제조원

수입자 : 삼성바이오에피스㈜, 대한민국, 인천광역시 연수구 송도교육로 76
전공정위탁제조(제조의뢰자) : 삼성바이오에피스㈜, 대한민국, 인천광역시 연수구 송도교육로 76

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목에 의한 재심사대상 의약품

○ **(위해성 관리계획)** 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2제1항제6호에 따른 위해성관리계획 제출 대상 <붙임 2 참조>

○ **(특허)** 특허관계 확인서가 제출된 의약품

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료	기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2022.6.27.				
보완요청 일자	(1차)2022.11.4. (2차)2024.1.4.	(1차)2022.11.3. (2차)2024.1.3.	(1차)2022.11.3. (2차)2024.1.3.	(1차)2023.6.12. (2차)2023.11.29.	(1차)2023.10.24. (2차)2024.1.4.
보완접수 일자	(1차)2023.4.17. (2차)2024.1.15.	(1차)2023.4.18. (2차)2024.1.15.	(1차)2023.4.18. (2차)2024.1.15.	(1차)2023.7.28. (2차)2023.12.11.	(1차)2023.4.18. (2차)2024.1.15.
최종처리 일자	2024.1.19.	2024.1.18.	2024.1.18.	2023.12.21.	2024.1.18.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1]에 따른 구분

제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 동등생물의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	×	△	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○
면제사유	제4호 나목 및 제5호 다목은 관련 동물종이 없으며, 시험약과 대조약 간 품질 및 약리학적 동등성에 근거하여 면제가능함																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      (1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      (2) 물리화학적 · 생물학적 성질에 관한 자료
      (3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
      (4) 기준 및 시험방법
      (5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      (6) 시험성적에 관한 자료
      (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. 기타 독성시험자료
(1) 항원성시험
(2) 면역독성시험
(3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)
(4) 의존성
(5) 기타

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(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목 에피스클리주(코드명: SB12, 에쿨리주맙)는 솔리리스주(에쿨리주맙)의 동등생물의약품으로 허가신청되었음. 대조약으로 사용한 EU-솔리리스는 국내 품목허가된 솔리리스주(에쿨리주맙)와 동등성을 입증하여 대조약으로 타당함. 솔리리스주(에쿨리주맙)는 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH), 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS), 시신경 척수염 범주 질환(NMOSD)에 대하여 허가되어 있으며 현재 '시신경 척수염 범주 질환(NMOSD)' 적응증에 대하여 재심사 수행중으로, 신청제품은 해당 적응증을 제외한 효능효과를 신청하였음.
- 주성분인 에쿨리주맙은 보체 단백질 C5에 높은 친화도로 특이적으로 결합하여, C5이 C5a와 C5b로 절단되는 것을 억제하고 말단 보체 복합체인 C5b-9의 생성을 방지하는 IgG2/4k 단클론항체임
- 대조약과의 비임상적 동등성 평가를 위하여 품질 비교 및 시험관내 약력학 비교를 실시하였고 결과는 동등하였음. 에쿨리주맙의 경우 관련 동물종이 없으며, 비임상적 동등성을 근거로 반복투여 독성시험자료가 면제가능한 것으로 판단됨.
- 대조약과의 임상적 동등성 평가를 위하여 비교 약동학 임상시험 및 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하였음.
  - 건강한 성인 대상 비교 약동학 임상시험에서 이 약은 EU-솔리리스 및 US-솔리리스와의 비교에서 일차 평가변수인AUCinf가 사전에 정의된 동등성 기준 안에 포함되어 약동학적 동등성을 입증하였으며, 말단 보체 활성도(C5) 비교 결과 약력학적으로 유사함을 확인함.
  - 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자 대상 치료적 확증 임상시험에서 이 약은 EU-솔리리스와의 비교에서 일차 평가변수인 제26주의 LDH 수치 및 제14주부터 제26주 및 제40주부터 제52주까지 LDH의 시간-조정 AUEC이 사전에 정의된 동등성 기준을 만족하여 임상적 동

등성을 입증하였음. 또한 다른 이차 유효성 평가변수에서도 시험약과 대조약 간 유사한 결과를 확인하였음.

- 이 약과 EU-솔리리스의 안전성 프로파일은 임상적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았고, 새로운 또는 예상하지 못한 안전성의 위험은 관찰되지 않았음.
- 면역원성과 관련하여 항약물항체는 전반적으로 낮게 나타났으며 이 약과 EU-솔리리스 간 유의한 차이는 관찰되지 않았음.
- 적응증별 작용기전이 동일한 것으로 판단되며, 작용기전과 관련된 생물학적 특성에 대한 시험약과 대조약과의 동등성 및 대표 적응증인 야간혈색소뇨증 환자를 대상으로 한 임상시험에서의 유효성 및 안전성 결과에서의 동등성은 다른 적응증에 대한 외삽을 뒷받침함.
- 이상의 결과를 종합하여 평가한 결과, 신청 품목은 솔리리스주(에쿨리주맙)의 동등생물의약품으로서 타당성이 인정됨.

[약어 및 정의]

- ADA 항약물항체
- aHUS 비정형 용혈성 요독 증후군
- IP 임상시험용의약품
- Nab 중화항체
- NMOSD 시신경 척수염 범주 질환
- PNH 발작성 야간 혈색소뇨증
- SD 표준편차
- TEAE 투약 후 발생한 이상사례

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명**: 에피스클리주(에쿨리주맙)
  - 에쿨리주맙을 주성분으로 하는 솔리리스를 대조약으로 하는 동등생물의약품
  - 기타 명칭: SB12
- **작용기전**
  - SB12의 주성분인 에쿨리주맙은 말단 보체 억제제로 보체 단백질 C5에 높은 친화도로 특이적으로 결합하여 보체 단백질 C5의 C5a와 C5b로의 절단을 억제하고 말단 보체 복합체 C5b-9의 생성을 방지한다.
  - 에쿨리주맙은 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자에서 조절되지 않은 말단 보체 활성화를

억제하고 및 그로 인한 보체 매개 혈관내 용혈을 방지한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- SB12는 중국 햄스터 난소(CHO) 포유동물 세포 발현 시스템에서 재조합 DNA 기술에 의해 생산되고 특정 바이러스 불활성화 및 제거 절차를 포함하는 다양한 친화성 및 이온교환 크로마토그래피크로마토그래피(chromatography) 단계에 의해 정제된 인간화 단일클론 항체(IgG2/4 Kappa)이다.
- 에쿨리주맙은 말단 보체 단백질인(terminal complement protein) C5에 선택적으로 결합하여 말단 보체 시스템의(terminal complement system) 활성화를 방지한다. C5에 대한 결합은 C5의 절단의 억제를 유도함으로써, C5a 및 C5b 생성 및 C5b-9 말단 보체 복합체의 생성을 방지한다. 조절되지 않은 보체 시스템은 다양한 면역, 염증성 또는 신경 퇴행성 관련 질환의 근본 원인이 될 수 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 대조약인 솔리리스주는 '시신경 척수염 범주 질환(NMOSD)' 적응증에 대하여 재심사 수행 중으로, 신청제품은 해당 적응증을 제외한 효능효과(발작성 야간 혈색소뇨증(PNH), 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS))를 신청하였음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 에쿨리주맙(Eculizumab)
- 분자식 : $C_{6442}H_{9916}N_{1696}O_{2034}S_{50}$
- CAS No.: 219685-50-4

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 트레할로스이수화물, 제일인산나트륨일수화물, 인산수소이나트륨칠수화물, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -70±10° C, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70±10°C, 36개월	bag/ 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3°C		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장 보관(2~8℃), 차광보관, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃, 36개월	바이알/	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 36개월 장기보존

		완제의약품과 동일 재질	시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃/60±5%RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2 ℃/75±5%RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 3개월 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 '제조일로부터 36개월'은 타당함.

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

· SB12와 솔리리스 간 동등성 증명을 위한 생체 내(in vivo) 시험은 수행되지 않았다. 에쿨리주맙은 사람의 C5 단백질에만 특이적으로 결합하고 다른 동물종의 C5에 결합하지 않는 종 특이적 특성을 가진 것으로 알려져 있다. 따라서, 생체 내(in vivo) 비임상 연구를 수행하기 위한 적절한 동물 종이 부재하며, 동물과 인간 사이 종간 차이가 여전히 존재하므로, 무관한 동물 종에서 시험이 수행될 경우, SB12와 솔리리스 사이의 유사성을 입증하기 위한 의미 있는 결과를 제공할 가능성이 거의 없다고 고려된다. 또한, 시험관 내(in vitro) 비임상 시험을 통해 바이오시밀러와 대조약 간 동등성을 충분히 증명하였고, 중대한 차이점이 없다고 판단되었으므로, 따라서 SB12와 솔리리스의 독성학 프로파일은 평가되지 않았다.

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 미실시

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

4.2.5. 국소내성

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 에쿨리주맙은 사람의 C5 단백질에만 특이적으로 결합하고 다른 동물종의 C5에 결합하지 않으므로 적절한 관련 시험동물종이 없음. 솔리리스 개발시 대리 약물로 anti-mouse C5 antibody를 이용하여 독성시험을 수행하였으나, 동등생물의약품 개발 시 대리 약물을 통한 비교는 의미가 없는 것으로 사료됨. 또한 대조약과 시험약의 동등성을 확인하기 위한 여러 품질 및 특성에 대한 비교가 수행되었으며 동등성을 입증하였으므로 반복투여독성시험의 면제는 타당함.

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험약과 대조약간의 생물학적 활성에서의 차이를 확인하기 위한 다양한 생체내 약리시험을 수행하였음.

5.2. 효력시험

- 다음과 같은 시험을 수행하였으며 해당 자료는 모듈 3에도 제출되었음.

5.2. 효력시험

Type of Study	Analytical Method		Results
Biological property	C5 inhibition assay	%Relative potency	The relative C5 inhibition potencies of SB12 are similar to those of Soliris®.
	Anti-hemolytic assay	%Relative potency	The relative anti-hemolytic potencies of SB12 are similar to those of Soliris®.
	C5 binding assay by ELISA	%Relative binding activity	The relative C5 binding activities of SB12 are similar to those of Soliris®.
	FcRn binding assay by SPR	%Relative binding affinity	The relative FcRn binding affinities of SB12 are similar to those of Soliris®.
Additional Biological property	C5 binding assay by SPR	binding affinity	The C5 binding affinities of SB12 are similar to those of Soliris®
	FcγRIa binding assay by SPR	binding affinity	The FcγRIa binding affinities of SB12 are similar to those of Soliris®.
	FcγRIIa binding assay by SPR	binding affinity	The FcγRIIa binding affinities of SB12 are similar to those of Soliris®.
	FcγRIIb binding assay by SPR	binding affinity	The FcγRIIb binding affinities of SB12 are similar to those of Soliris®.
	FcγRIIIa binding assay by SPR	binding affinity	The FcγRIIIa binding affinities of SB12 are similar to those of Soliris®.
	FcγRIIIb binding assay by SPR	binding affinity	No FcγRIIIb binding affinity are observed in both SB12 and Soliris®.
	C1q binding assay by ELISA	binding activity	The C1q binding activity of SB12 are similar to those of Soliris®.
	C5 polymorphic variants binding assay by ELISA	binding activity	The poor response to SB12 are observed to C5 polymorphic variants

ELISA = enzyme linked immunosorbent assay; FcRn = neonatal Fc receptor; SPR = surface plasmon resonance

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

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- 시험약과 대조약의 약동학을 비교하기 위한 생체내 시험은 수행되지 않았음.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 약리시험자료는 모듈3에 제출되었으며 시험약과 대조약 간 동등성에 대하여 검토되었음. 다양한 in vitro 약리시험을 수행하여 시험약과 대조약간 생물학적 특성의 동등성을 입증였으며 타당함.
- 시험약과 대조약의 악동학을 비교하기 위한 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험은 수행되지 않았으나 약동학에 영향을 미칠 수 있는 FcRn에 결합력에 대하여 시험약과 대조약간 동등함을 확인하였음. 관련 동물종이 없으며 품질 및 생물학적 활성에서 시험약과 대조약의 동등성에 근거할 때 해당항목의 면제는 타당함.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽(EMA) 허가신청 시 제출한 자료임을 공증한 자료를 제출함.

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 2건 (1상 1건, 3상 1건)
  - 1상 임상시험 1건: SB12-1001
  - 3상 임상시험 1건: SB12-3003

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 환자수	투여용량	투여기간	결과
1상	SB12-1001	무작위 배정, 이중 눈가림, 세 군, 평행군, 단회투여 임상시험	- 건강한 남성 또는 여성 총 240명 (SB12, EU 솔리리스, US 솔리리스에 각 80명)	300 mg (10 mg/mL) IV투여	- 건강한 성인: 단회	・SB12, EU 솔리리스, US 솔리리스 세 AUCinf의 쌍별 비교에서 geometric LSMeans 비율의 양측 90% CI가 사전 정의된 동등성 마진인 0.80에서 1.25 내에 포함되었음. ・평균 말단 보체 활성도를 통해 SB12, EU 솔리리스, US 솔리리스 간의 약력학을 비교하였음.
3상	SB12-3003	무작위 배정, 이중 눈가림, 다기관 임상시험	발작성 야간 혈색소뇨증 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 환자 총 49명 (솔리리스 to SB12 치료순서 25명, SB12 to 솔리리스 치료순서 24명)	첫 4주간 600 mg의 SB12 또는 솔리리스를 매 7일마다 투여 제4주에는 900 mg, 이후 매2주 간격으로 900 mg를 50주까지 투여 IV 투여	제26주에 전환, 제50주까지 투여 환자1:1 비율로 치료순서I (SB12 → 솔리리스) 또는 치료순서II (솔리리스 → SB12)배정.	・약동학 PNH 환자를 대상으로 다회 투여시 SB12와 솔리리스는 제0주에서 제52주까지 유사한 Ctrough를 나타냈음. ・유효성 일차 평가변수인 제26주의 LDH수치 (U/L) 및 제14주부터 제26주 및 제40주부터 제52주까지 LDH의 시간-조정 AUEC에서 시험약과 대조약이 유사함을 확인하였음 ・안전성 전반적으로 이상사례는 SB12 치료군과 솔리리스 치료군 간 유사하였음. 항약물항체 양성 또는 중화항체 양성은 보고되지 않았음.

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

* 생체시료 분석법에 대한 자료 및 밸리데이션 자료를 제출하였음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

<1상 임상시험>

• **시험명**

[SB12-1001] 건강한 성인 피험자에서 SB12(에쿨리주맙 동등생물의약품), EU 솔리리스, US 솔리리스의 약동학, 안전성, 내약성, 면역원성 및 약력학을 비교하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 세 군, 평행군, 단회 투여 임상시험

• **시험목적**

일차 목적: 건강한 성인 피험자를 대상으로 PK 프로파일을 SB12와 솔리리스 치료간 조사하고 비교하기 위함

이차 목적: 건강한 성인 피험자를 대상으로 PK, 안전성, 내약성, 면역원성 및 PD 프로파일을 SB12와 솔리리스 치료간 조사하고 비교하기 위함

• **대상질환 및 시험대상자 수**

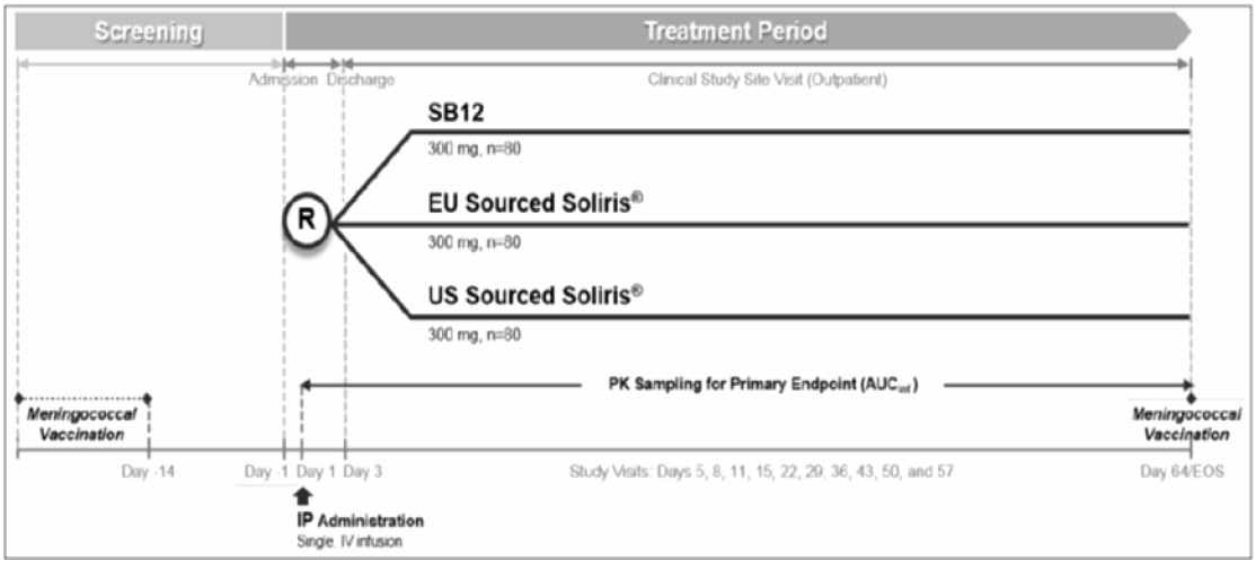
- 건강한 성인 남녀
- 총 240명이 무작위배정됨

표 3 치료군 별 피험자 분포(임상시험 SB12-1001)

Treatment	SB12	EU Soliris®	US Soliris®	Total
Number (%) of Subjects	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Randomized Set (RAN)	80 (100.0)	80 (100.0)	80 (100.0)	240 (100.0)
Safety Set (SAF)	80 (100.0)	80 (100.0)	80 (100.0)	240 (100.0)
Pharmacokinetic Analysis Set (PKS)	80 (100.0)	80 (100.0)	80 (100.0)	240 (100.0)

n = number of subjects
Percentages were based on the number of randomized subjects.

• **시험 내용**



- 용법용량 : 300 mg (10 mg/mL) 단회 IV 투여
- 무작위 배정된 모든 환자에서 약동학 평가를 위한 혈액 시료(blood sample)의 채혈이 주입 시작 후 0 (pre-dose), 0.58 (35분; 약물 주입 직후), 4, 8, 12, 24, 48, 96시간, 제8일(168시간), 제11일(240시간), 제15일(336시간), 제22일(504시간), 제29일(672시간), 제36일(840시간), 제43일(1008시간), 제50일(1176시간), 제57일(1344시간), 제64일(1512시간)에 진행되었다.

<결과>

• **인구 통계학적 특성 및 베이스라인 특성**

- 총 240명이 무작위배정되어 239명이 시험을 완료하였다.
- 임상시험SB12-1001에서 230명(95.8%)이 남성이었고 10명(4.2%)이 여성이었다. 대부분의 대상자는 백인(230명[95.8%])이었으며 히스패닉 또는 라틴계가 아니었다(236명[98.3%]). 인구학적 특성과 기타 베이스라인 특성은 치료군간 유사하였다.

• **약동학 결과**

SB12, EU 솔리리스, US 솔리리스의 약동학 프로파일을 비교하였다. 약동학 분석 대상군(PKS)을 대상으로한 SB12와 EU 솔리리스의 평균 혈청 농도-시간 프로파일의 선형(linear) 및 세미로그 스케일(semi-logarithmic scale) 그래프는 그림1과 같았다.

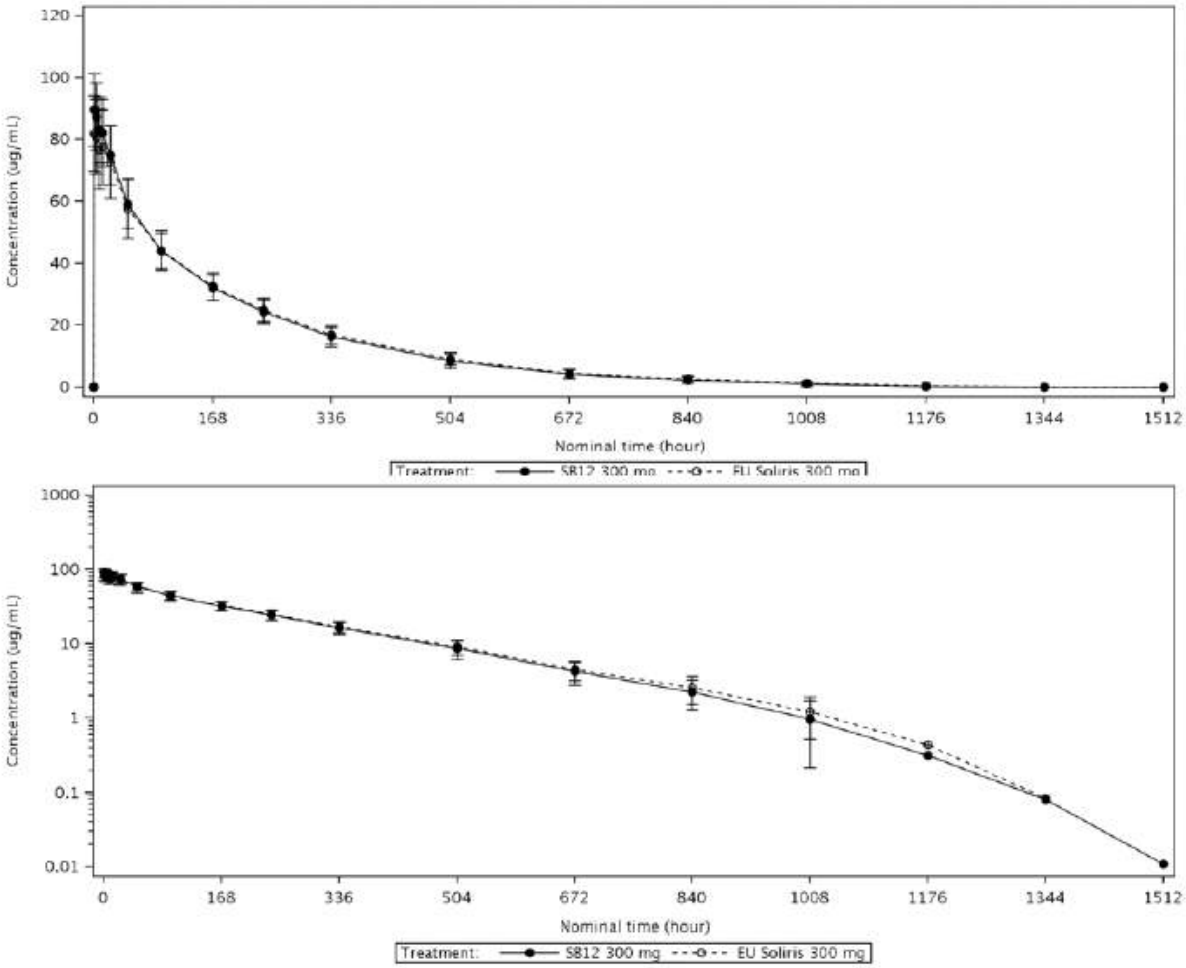


그림 1: SB12 와 EU Soliris®간 선형(상단) 및 세미로그(하단) 평균 혈청 농도-시간(약동학 분석군, SB12-1001)

Source: Section 5.3.3.1 CSR SB12-1001, Figure 11-1

<일차 약동학 평가변수>

- AUC_{inf} (약물 투여시간으로부터 무한시간까지의 혈중 농도-시간 곡선하면적) :

SB12와 EU 솔리리스간 AUC_{inf} geometric LSMean 비의 90% CI는 0.991(90% CI: 0.9541, 1.0285)로 사전 정의된 동등성 마진인 0.8에서 1.25내에 포함되었다(표5).

SB12와 US 솔리리스, EU 솔리리스와 US 솔리리스 간에도 AUC_{inf} geometric LSMean 비의 90% CI는 사전 정의된 동등성 마진인 0.8에서 1.25내에 포함되었다(표6, 표7).

표 5: SB12 와 EU Soliris®간 일차 약동학 파라미터의 통계 분석(약동학 분석군, Study SB12-3003)

PK Parameter	Treatment	N	n	Geometric Least Square Mean	Ratio A/B	90% CI of Ratio
AUC_{inf} (μg·h/mL)	SB12	80	80	16671.6	0.991	0.9541; 1.0285
	EU Soliris®	80	79	16830.3		

A = SB12; B = EU Soliris®
CI = confidence interval; n = number of subjects in the analysis; N = number of subjects in Pharmacokinetic Analysis Set; PK Parameter = pharmacokinetic parameter
Source: Section 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies, Table 5

표 6 SB12 와 US Soliris®간 일차 약동학 파라미터의 통계 분석(약동학 분석군, Study SB12-1001)

PK Parameter	Treatment	N	n	Geometric Least Squares Mean	Ratio A/B	90% CI of Ratio
AUC_{inf} (μg·h/mL)	SB12	80	80	16671.6	0.951	0.9140; 0.9904
	US Soliris®	80	80	17523.1		

표 7 EU Soliris®와 US Soliris®간 일차 약동학 파라미터의 통계 분석(약동학 분석군, Study SB12-1001)

PK Parameter	Treatment	N	n	Geometric Least Squares Mean	Ratio A/B	90% CI of Ratio
AUC_{inf} (μg·h/mL)	EU Soliris®	80	79	16830.3	0.960	0.9216; 1.0010
	US Soliris®	80	80	17523.1		

<이차 약동학 평가변수>

기타 약동학 파라미터(AUC_{last}, C_{max}, T_{max}, V_z, CL, $t_{1/2}$) 결과도 세 치료군간 유사하였다(표4).

표 4 약동학 파라미터의 요약(약동학 분석군, SB12-1001)

PK Parameter	Statistics	SB12 N=80	EU Soliris® N=80	US Soliris® N=80
AUC_{inf} (μg·h/mL)	n	80	79	80
	Mean	16834.3	17708.9	17773.1
	SD	2426.80	2449.89	3138.67
	Median	16339.7	16759.5	17513.4
	Min	12046	10801	11538
	Max	23813	22665	30742
AUC_{last} (μg·h/mL)	n	80	79	80
	Mean	16498.8	16709.1	17482.1
	SD	2373.26	2435.32	3128.54
	Median	16044.2	16493.3	17137.7
	Min	11835	10622	11325
	Max	23515	22382	30493
C_{max} (μg/mL)	n	80	80	80
	Mean	91.609	84.327	88.832
	SD	11.6870	12.5412	12.9380
	Median	89.205	83.435	87.750
	Min	69.01	61.75	62.07
	Max	120.59	120.81	124.69
T_{max} (h)	n	80	80	80
	Median	0.708	3.967	2.317
	Min	0.60	0.60	0.60
	Max	24.18	24.03	24.15
V_z (mL)	n	80	79	80
	Mean	4705.7	4656.7	4381.8
	SD	2030.73	718.33	658.27
	Median	4625.4	4514.7	4329.5
	Min	3042	2799	2722
	Max	21832	6337	6220
CL (mL/h)	n	80	79	80
	Mean	18.162	18.021	17.352
	SD	2.4399	2.7446	2.8219
	Median	18.360	17.900	17.130
	Min	12.60	13.24	9.76
	Max	24.91	27.77	26.00
$t_{½}$ (h)	n	80	79	80
	Mean	183.88	180.78	176.67
	SD	101.665	25.122	20.879
	Median	171.93	179.13	177.12
	Min	100.7	97.0	97.8
	Max	1051.5	232.3	247.0

Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects with available assessments; N = number of subjects in the Pharmacokinetic Analysis Set; SD = standard deviation
Source: Section 5.3.3.1 CSR SB12-1001, Table 11-3

● **약력학 결과**

약력학 평가를 위해 약동학분석대상군에서 평균 말단 보체 활성도-시간 및 기저치로부터의 말단 보체 활성도의 변화율 평균-시간의 모든 치료군 간 비교를 수행하였다.

PD 파라미터 말단 보체 활성도와 기저치에서의 보체 활성도의 변화율 평균은 SB12, EU 솔리리스군 간에 유사하였다(그림5).

PD 파라미터 말단 보체 활성도와 기저치에서의 보체 활성도의 변화율 평균은 SB12와 US 솔리리스 및 EU 솔리리스와 US 솔리리스군 간에도 유사하였다.

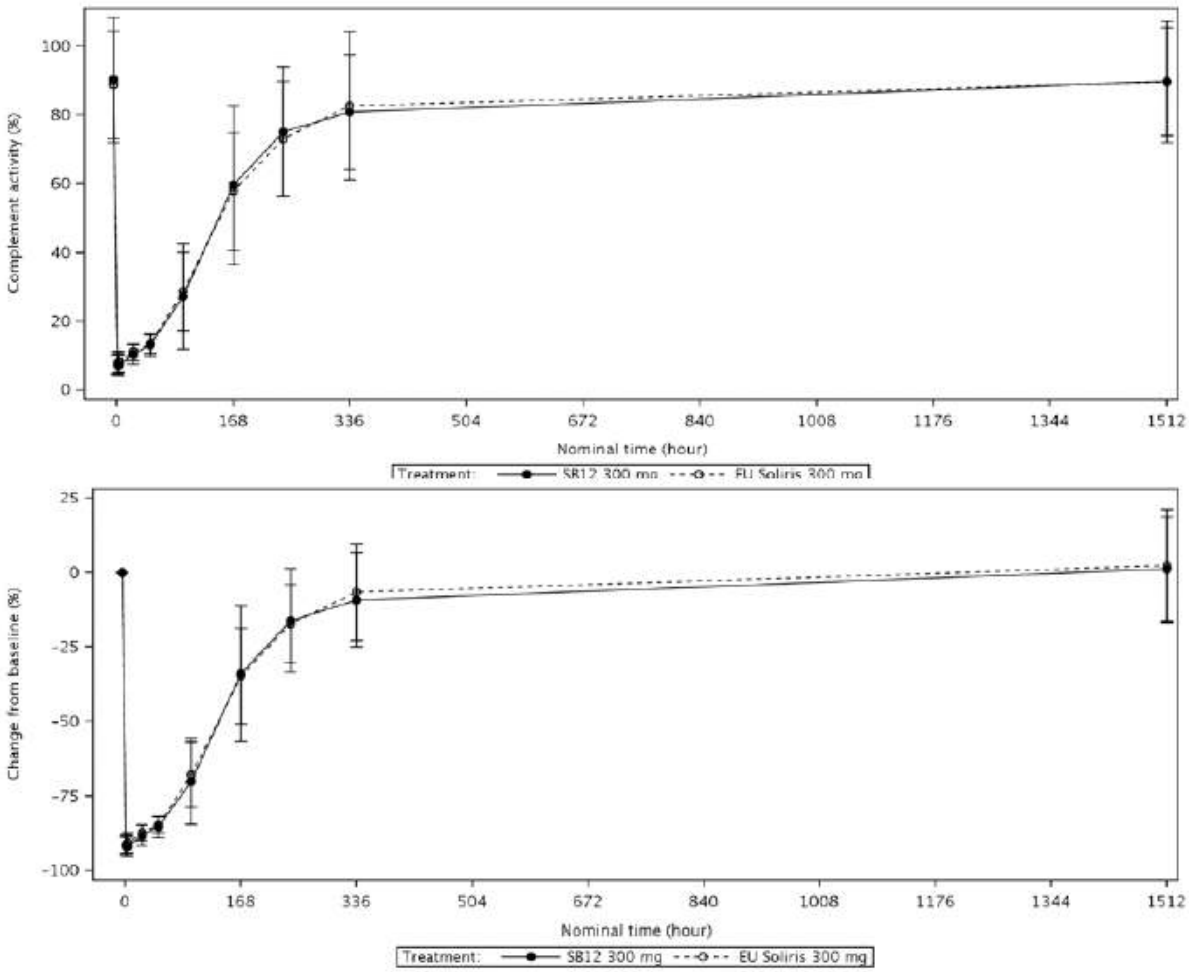


그림 5 **SB12 와 EU Soliris®간 평균 보체 활성도-시간(상단) 기저치로부터의 변화율 평균-시간(하단) 그래프(약동학 분석군, SB12-1001)**

• **안전성 결과**

- 이상사례 개요

표 7: 이상반응 결과 요약(안전성 분석군, Study SB12-1001)

Treatment	SB12 N=80			EU Soliris® N=80			US Soliris® N=80			Total N=240		
Category	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Any AEs	58	(72.5)	161	54	(67.5)	138	59	(73.8)	169	171	(71.3)	468
Any TEAEs	56	(70.0)	149	52	(65.0)	125	57	(71.3)	153	165	(68.8)	427
TEAE severity												
Mild	36	(45.0)	110	28	(35.0)	89	24	(30.0)	94	88	(36.7)	293
Moderate	19	(23.8)	38	23	(28.8)	34	32	(40.0)	58	74	(30.8)	130
Severe	1	(1.3)	1	1	(1.3)	2	1	(1.3)	1	3	(1.3)	4
TEAE causality												
Related	25	(31.3)	39	17	(21.3)	36	29	(36.3)	47	71	(29.6)	122
Not related	31	(38.8)	110	35	(43.8)	89	28	(35.0)	106	94	(39.2)	305
Any TEAEs leading to discontinuation of IP	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
Any SAEs	1	(1.3)	1	0	(0.0)	0	1	(1.3)	1	2	(0.8)	2
Any AESIs	6	(7.5)	6	4	(5.0)	4	3	(3.8)	3	13	(5.4)	13
Meningococcal infection	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
Other systemic infection	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.5)	2	2	(0.8)	2
Infusion-related reaction	6	(7.5)	6	4	(5.0)	4	1	(1.3)	1	11	(4.6)	11
Any TEAEs leading to death	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

AE = adverse event; AESI = AE of special interest; E = frequency of AEs; IP = investigational product; N = the total number of subjects in the Safety Set; n = number of subjects with event; SAE = serious AE; TEAE = treatment-emergent AE
Percentages were based on the number of subjects in the Safety Set.
If a subject had multiple events with different severity (or causality), then the subject was counted only once at the worst severity (or causality).
Source: Section 5.3.3.1 CSR SB12-1001, Table 12-1

• 이상사례

치료 후 발생한 이상사례(TEAE)는 표7에 요약되어 있다. TEAE가 발생했던 대상자의 비율은 SB12, EU 솔리리스, US 솔리리스군 간 유사하였다. 총 427건의 TEAE가 165명(68.8%)에서 보고되었다: SB12군 56명(70.0%)에서 149건, EU 솔리리스군 52명(65.0%)에서 125건, US 솔리리스군 57명(71.3%)에서 153건의 TEAE가 보고되었다.

• 사망

임상시험 기간 동안 사망은 없었다.

• 이상사례로 인한 임상시험 중단

세 군 모두에서 TEAE로 인해 임상시험을 중단한 대상자는 없었다.

• 중대한 이상사례

중대한 이상사례(Serious adverse event)는 2명에서 보고되었으나 모두 시험약과의 연관성은 없는 것으로 판단되었다. 보고된 중대한 이상사례는 SB12군에서 1명(1.3%) renal colic, EU 솔리리스군에서는 없음, US 솔리리스군에서 1명(1.3%) back pain이었다.

• 이상사례의 중증도

대부분의 이상사례는 경증(mild)에서 중등도(moderate)의 중증도였다. 총 3명(1.3%)의 대상자에서 중증(severe)의 이상사례(SB12, EU 솔리리스, US 솔리리스 치료군에서 각각 1명(1.3%))가 있었으나 모두 시험약과의 관계가 없는 것으로 보고되었다.

• 5% 이상의 대상자에서 보고된 이상사례

모든 군에서 가장 빈번하게 보고 된 TEAE는 '두통' 및 '비인두염'이었다. SB12 치료군의 17 (21.3 %)명에서 29건의 '두통'이, 18 (22.5 %)명에서 20건의 '비인두염'이 보고되었다. EU 솔리리스 치료군의 12 (15.0 %)명에서 17건의 '두통'이, 18 (22.5 %)명에서 21건의 '비인두염'이 보고되었다. US 솔리리스 치료군의 19 (23.8%)명에서 30건의 '두통'이, 10 (12.5%)명에서 10건의 '비인두염'이 보고되었다(표8).

표 8: TEAE 발생 피험자 수(%) 및 각 치료군에서 5% 이상 치료 후 발생한 이상반응 발생률(안전성 분석군, Study SB12-1001)

Treatment	SB12 N=80			EU Soliris® N=80			US Soliris® N=80			Total N=240		
Preferred Term	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Any TEAE	56	(70.0)	149	52	(65.0)	125	57	(71.3)	153	165	(68.8)	427
Headache	17	(21.3)	29	12	(15.0)	17	19	(23.8)	30	48	(20.0)	76
Nasopharyngitis	18	(22.5)	20	18	(22.5)	21	10	(12.5)	10	46	(19.2)	51
Rhinitis	7	(8.8)	9	7	(8.8)	7	4	(5.0)	4	18	(7.5)	20
Back pain	8	(10.0)	8	4	(5.0)	5	5	(6.3)	7	17	(7.1)	20
Upper respiratory tract infection	1	(1.3)	1	7	(8.8)	7	5	(6.3)	6	13	(5.4)	14
Infusion related reactions	6	(7.5)	6	4	(5.0)	4	1	(1.3)	1	11	(4.6)	11

Diarrhoea	2	(2.5)	2	2	(2.5)	2	7	(8.8)	7	11	(4.6)	11
Nausea	4	(5.0)	4	1	(1.3)	3	4	(5.0)	4	9	(3.8)	11
Influenza like illness	2	(2.5)	2	2	(2.5)	2	5	(6.3)	5	9	(3.8)	9
Oropharyngeal pain	2	(2.5)	2	4	(5.0)	4	3	(3.8)	3	9	(3.8)	9
Pain in extremity	2	(2.5)	2	1	(1.3)	1	5	(6.3)	6	8	(3.3)	9
Dizziness	1	(1.3)	1	0	(0.0)	0	5	(6.3)	6	6	(2.5)	7

E = frequency of TEAEs; N = the total number of subjects in the Safety Set; n = number of subjects with event; TEAE = treatment-emergent adverse event
Percentages were based on the number of subjects in the Safety Set.
If a subject had multiple events with different severity (or causality), then the subject was counted only once at the worst severity (or causality).
Source: Section 5.3.3.1 CSR SB12-1001, Table 12-2

· 면역원성

항약물항체 양성은 SB12군 2명(2.5%), EU 솔리리스 1명(1.3%), US 솔리리스 0명(0.0%)으로 전반적으로 항약물항체 양성은 낮게 나타났으며 세 군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 중화항체 양성은 세 군에서 모두 보고되지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성 시험

<3상 임상시험>

● 시험명

[SB12-3003] PNH 환자를 대상으로 SB12 (에쿨리주맙 동등생물의약품)와 솔리리스의 유효성, 안전성, 약동학 및 면역원성을 비교하는 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 제3상 연구

● 시험목적

일차 목적

· PNH 환자에서 LDH 를 평가하여 SB12 와 솔리리스의 유사한 임상적 유효성을 입증하기 위함.

이차 목적

· 다음에 근거하여 SB12 의 유효성을 솔리리스와 비교 평가

· 시간에 따른 LDH 프로파일

· 수혈받은 농축 적혈구(packed red blood cells, pRBC) 단위 수

· SB12 의 안전성과 내약성을 솔리리스와 비교 평가

· SB12 의 약동학(PK)을 솔리리스와 비교, 평가

· SB12 의 면역원성을 솔리리스와 비교 평가

· SB12 의 약력학(PD)을 솔리리스와 비교 평가

• **대상질환 및 시험대상자 수**

- 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자 총 49명

- 주요 선정기준

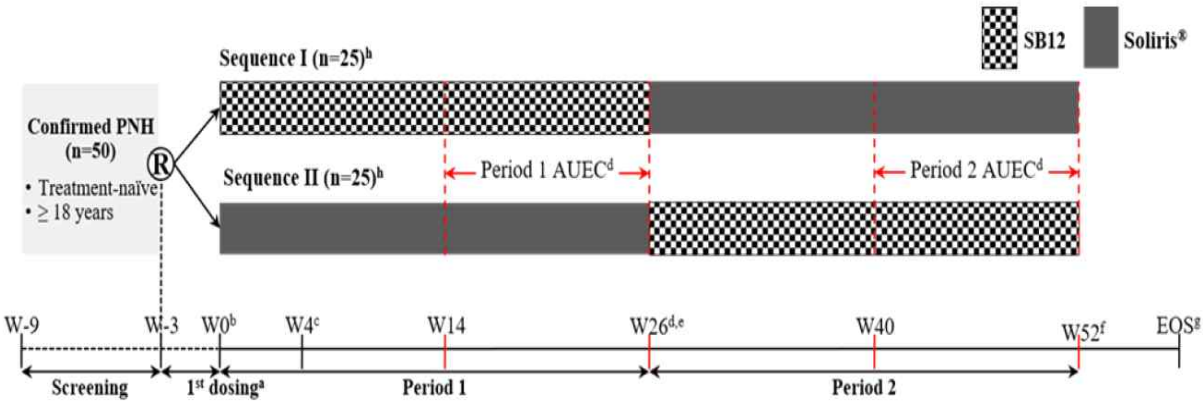
1. 18세 이상의 성인 남성 또는 여성.
2. PNH 진단 기록이 존재함.
3. 스크리닝에 실시한 고민감 유세포 분석(flow cytometry)에서 ≥ 10%의 과립구 또는 단핵구 클론 크기로 PNH 백혈구(WBC) 클론이 발견된 경우.
4. 스크리닝 당시 ≥ 1.5 × 정상 상한치(ULN, upper limit of normal)의 LDH 수치 기록이 존재함.
5. 스크리닝 전 12개월 이내에 빈혈로 수혈을 받았거나 스크리닝 시 PNH관련 증상 이력(예: 피로, 혈색소뇨증, 복통, 흉통, 숨가쁨[호흡 곤란], 삼킴곤란, 발기부전)이 있는 경우.
6. 수막구균 감염 위험을 낮추기 위해 모든 시험대상자는 해당 지역의 현 가이드라인 또는 솔리리스의 제품 특징 요약(SmPC, Summary of Product Characteristics)에 따라 IP 투여 개시일(제1일) 전 3년 이내 또는 제1일에 반드시 수막구균(Neisseria meningitidis) 백신을 접종 받아야 한다.

- 주요 제외기준

1. 보체 경로 억제제(에쿨리주맙 포함)를 사용한 치료 이력이 있는 경우.
2. IP 또는 IP의 성분이나 첨가제에 알려진 과민증이 있는 경우.
3. 스크리닝에서 다음과 같은 비정상적인 혈액학적 수치가 관찰된 경우:
   a. 절대 호중구수(ANC) ≤ 0.5 × 103/μL
   b. 혈소판 수치 < 70 × 103/μL
4. 수막구균성 질병 이력.
5. 조혈모세포 이식 이력.
6. 중대한 혈전증 병력(예: 뇌졸중, 심근경색, 폐색전 등).
7. IP 투여 개시일(제1일) 전 30일 이내에 활동성 세균, 바이러스, 진균증의 감염 확정 또는 의심 사례.
8. 다음 조건에 해당하는 경우, 해당 약물의 병용사용이 금지된다.
   a. 에리스로포이에틴, 전신성 코르티코스테로이드, 저분자량 헤파린, 철분 보충제, 안드로겐 치료 – IP 투여 개시일(제1일) 이전 최소 4주간 균일한 투여량이 지속되지 못한 경우.
   b. 와파린. 시험자의 재량에 따라 국제표준화비율(INR, international normalized ratio)이 IP 투여 개시일(제1일) 이전 최소 4주간 불안정한 상태일 경우.
   c. 사이클로스포린 – IP 투여 개시일(제1일) 이전 최소 8주간 균일한 투여량이 지속되지 못한 경우.
9. 스크리닝 전 30일 이내 또는 IP 반감기의 5배 이내 중 더 긴 기간을 기준으로 타 임상시험

용 의약품, 장치 또는 시술에 투여, 경험 또는 참여한 대상자.

10. 스크리닝 전 5년 이내에 악성종양 병력. 단, 완치된 자궁경부상피내암, 피부의 기저세포암, 피부의 편평상피암은 제외.
11. 기타 일체의 심장, 간, 면역, 폐, 류마티스 계통의 질병, LDH 상승을 야기하는 기타 질환(예: 종양, 근육퇴행위축, 간 및 담즙 관련 질병 등) 또는 시험에 등록할 경우 대상자가 위험에 처할 것이라고 시험자가 판단하는 이상.



- **시험내용**

· 환자는 1:1 의 비율로 치료순서 I (SB12 → 솔리리스)과 치료순서 II (솔리리스 → SB12)로 무작위 배정되었다. SB12 혹은 솔리리스로 무작위 배정된 환자는 일주일 간격으로 600 mg 의 에쿨리주맙을 정맥 내 주입으로 투여받았고(초기), 제 4 주에는 900 mg, 이후 매 2 주 간격으로 900 mg 를 투여받았다. 먼저 SB12 를 투여 받도록 무작위 배정된 환자들은 제 26 주에 솔리리스로 전환하여 제 50 주까지 투여받았고, 먼저 솔리리스를 투여받도록 무작위 배정된 환자들은 제 26 주에 SB12 로 전환하여 제 50 주까지 투여받았다.

<결과>

- **인구 통계학적 특성 및 베이스라인 특성**

· 평균 연령(SD)은 계획된 솔리리스 to SB12 치료 순서에서 36.3 (13.67)년이었고, 계획된 SB12 to 솔리리스 치료 순서에서 40 (13.44)년이었다.

· 체질량 지수(body mass index, BMI)의 경우, 계획된 솔리리스 to SB12 치료 순서에서 23.80 kg/m2, 계획된 SB12 to 솔리리스 치료 순서에서 24.20 kg/m2이었다. 대부분의 환자가 아시안(27 [54.0%]명)이었다. 유사한 수의 남성(28 [56.0%]명)과 여성(22 [44.0%]명) 환자가 임상시험에 등록되었다.

· PNH 질환의 평균(SD) 지속기간은 계획된 Soliris to SB12 치료 순서에서 5.065 (6.2190) 년, 계획된 SB12 to 솔리리스 치료 순서에서 7.298 (7.5906)년이었다. 총 계획된 솔리리스 to SB12 치료 순서에서 14 (56.0%)명, 계획된 SB12 to 솔리리스 치료 순서에서 16 (64.0%)명의 환자가 스크리닝 12 개월 전에 pRBC를 수혈받았다. 기저치에서의 평균 LDH는 두 계획된 치료 순서

에서 유사하였다(계획된 솔리리스 to SB12 치료 순서 2156.0 U/L, 계획된 SB12 to 솔리리스 치료 순서 2220.2 U/L). 기저치에서의 평균 헤모글로빈(hemoglobin) 수치는 계획된 치료 순서 간 유사하였다(계획된 솔리리스 to SB12 치료 순서 85.9 g/L, 계획된 SB12 to 솔리리스 치료 순서 89.1 g/L).

표 4: 인구학적 특성(무작위 배정군, Study SB12-3003)

Characteristics	Soliris® to SB12 N = 25	SB12 to Soliris® N = 25	Total N = 50
Age (years)[a]			
n	25	25	50
Mean	36.3	40.0	38.1
SD	13.67	13.44	13.55
Median	34.0	40.0	36.5
Min, Max	18, 79	19, 65	18, 79
Age group, n (%)			
< 65 years	24 (96.0)	24 (96.0)	48 (96.0)
≥ 65 years	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Gender, n (%)			
Female	14 (56.0)	8 (32.0)	22 (44.0)
Male	11 (44.0)	17 (68.0)	28 (56.0)
Child bearing potential, n (%)[b]			
Yes	12 (85.7)	6 (75.0)	18 (81.8)
No	2 (14.3)	2 (25.0)	4 (18.2)
Race, n (%)			
Asian	12 (48.0)	15 (60.0)	27 (54.0)
White	11 (44.0)	7 (28.0)	18 (36.0)
Other	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)
Indian (Indian subcontinent)	4 (16.0)	2 (8.0)	6 (12.0)
Chinese	3 (12.0)	5 (20.0)	8 (16.0)
Other	16 (64.0)	15 (60.0)	31 (62.0)
Height at Screening (cm)			
n	25	25	50
Mean	164.12	167.56	165.84
SD	8.467	9.794	9.226
Median	163.00	168.00	164.95
Min, Max	146.0, 180.0	149.0, 190.0	146.0, 190.0
Weight at Baseline (kg)			
n	25	25	50
Mean	64.65	68.44	66.54
SD	15.777	14.898	15.306
Median	61.00	65.00	63.00
Min, Max	43.0, 111.0	47.0, 100.0	43.0, 111.0
Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)[c]			
n	25	25	50
Mean	23.80	24.20	24.00
SD	4.331	3.805	4.039
Median	23.00	24.30	23.00
Min, Max	16.8, 37.5	17.4, 31.1	16.8, 37.5

표 5: 계획된 치료 순서의 기저 질병 특성(무작위 배정군, Study SB12-3003)

Characteristics	Soliris® to SB12 N = 25	SB12 to Soliris® N = 25	Total N = 50
Duration of PNH (years)[a]			
n	25	25	50
Mean	5.065	7.298	6.182
SD	6.2190	7.5906	6.9597
Median	3.760	5.800	4.050
Min, Max	0.00, 22.56	0.14, 29.28	0.00, 29.28
Patient received a prior pRBC transfusion, n (%)			
Yes	14 (56.0)	16 (64.0)	30 (60.0)
No	11 (44.0)	9 (36.0)	20 (40.0)
Total number of pRBCs in 12 months prior to Screening[b]			
n	25	25	50
Mean	3.8	6.4	5.1
SD	4.85	7.80	6.56
Median	1.0	4.0	2.0
Min, Max	0, 18	0, 28	0, 28
LDH (U/L) at Baseline			
n	25	25	50
Mean	2156.0	2220.2	2188.1
GM	1750.6	2001.6	1871.9
SD	1441.51	1054.60	1250.42
Median	2055.0	2115.0	2077.5
Min, Max	546, 6630	678, 5430	546, 6630
Reticulocyte count (%) at Baseline			
n	25	25	50
Mean	7.893	8.494	8.193
SD	5.2386	3.7704	4.5273
Median	6.330	9.310	7.305
Min, Max	1.57, 21.60	2.17, 15.00	1.57, 21.60
Haptoglobin (g/L) at Baseline			
n	25	25	50
Mean	0.050	0.050	0.050
SD	0.0000	0.0000	0.0000
Median	0.050	0.050	0.050
Min, Max	0.05, 0.05	0.05, 0.05	0.05, 0.05
Hemoglobin (g/L) at Baseline			
n	25	25	50
Mean	85.9	89.1	87.5
SD	19.96	25.04	22.47
Median	84.0	89.0	88.5
Min, Max	42, 121	38, 145	38, 145

- **분석대상군**

RAN군: 무작위배정된 모든 대상자

M-FAS군: 무작위배정된 모든 대상자 중 C5 gene polymorphism 양성이 아닌 대상자. 유효성 분석 결과가 전혀 없거나 IP를 투여받지 않은 대상자는 제외되었다.

PPS-AUEC군: M-FAS군에서 major 계획서 위반이 없고, AUEC 계산을 위한 충분한 LDH 결과가 있는 대상자. 솔리리스 부족으로 투여순서가 바뀐 대상자는 제외하였다.

PPS-single군: M-FAS군에서 major 계획서 위반이 없고, 26주의 LDH 결과가 있는 대상자

SAF군: 해당 기간에 적어도 한 번의 IP를 투여받은 모든 대상자

- **유효성 결과**

<일차 유효성 평가변수>

- 제26주의 LDH 수치(U/L):

SB12와 솔리리스군 간 제26주의 LDH 수치(U/L)는 동등하였다. PPS-single 분석군에서 SB12와 솔리리스 간의 제26주차 LDH의 최소 제곱 평균(LSMean) 차이에 대한 양측 95% CI는 SB12/솔리리스 34.48, 95% CI[-47.66, 116.62]였으며 사전 정의된 동등성 마진 [-337.2 to 337.2] 내에 완전히 포함되었다(표6).

표 6: 일차 유효성 평가 변수 분석: 제 26 주의 LDH 수치(U/L) (단일시점의 LDH 계획서 순응 분석 대상군, Study SB12-3003)

Parameter	Treatment	n	Least Square Mean[a]	Difference (SB12 – Soliris®) Estimate	95% CI
LDH (U/L) at Week 26	SB12 (N=23)	23	284.20	34.48	(–47.66, 116.62)
	Soliris® (N=23)	23	249.72		

CI = confidence interval; LDH = lactate dehydrogenase; n = number of patients in the analysis; N = number of patients who had been treated with SB12 or Soliris® in Period 1, respectively
[a]Least squares mean (LSMean) difference and its 95% CI in original scale were obtained by applying delta method to the LSMean ratio estimated from a linear model with natural log-transformed LDH at Week 26 as dependent variable, and treatment and gender as fixed effects.

· 민감도 분석

M-FAS군에 대한 분석에서 제26주차에 LDH 수치가 누락되지 않은 환자 중 SB12와 솔리리스 치료군간 제26주차에 LDH(U/L)의 추정된 LS Mean의 차이(SB12 - 솔리리스: 34.48, 95% CI[-47.66, 116.62])는 일차 분석결과와 일관되었다(표 8).

누락된 자료를 missing at random으로 가정한 다중 대입 분석을 통해 SB12와 솔리리스 치료군(SB12 - 솔리리스: 26.91, 95% CI [-56.24, 110.05])간 제26주에서 LDH (U/L)의 추정된 LSMean의 차이는 일차 분석결과와 일관되었다(표 8).

표 8: 일차 유효성 평가 변수의 민감도 분석: 제 26 주의 LDH (U/L) (수정된 전체분석군, Study SB12-3003)

Parameter	Treatment	n	Least Square Mean[a]	Difference (SB12 – Soliris®) Estimate	95% CI
Method: Complete case analysis					
LDH (U/L) at Week 26	SB12 (N=24)	23	284.20	34.48	(–47.66, 116.62)
	Soliris® (N=25)	23	249.72		
Method: Multiple imputation					
LDH (U/L) at Week 26	SB12 (N=24)	24	282.87	26.91	(–56.24, 110.05)
	Soliris® (N=25)	25	255.96		

- 제14주~제26주 및 제40주~제52주까지 LDH의 시간 조정 곡선하면적(AUEC):

PPS-AUEC분석군에서 SB12와 솔리리스 치료군의 제14주부터 제26주 및 제40주부터 제52주까지 LDH의 시간-조정 AUEC의 분석결과, SB12 와 솔리리스 치료군의 LDH의 시간-조정 AUEC의 추정된 기하학적(geometric) LSMean의 양측 90% CI (SB12/솔리리스: 1.08, 90% CI

[0.95, 1.23])도 사전 정의된 동등성 마진 [0.77 to 1.29]내에 또한 완전히 포함되었다.

표 7: 일차 유효성 평가 변수 분석: LDH 의 시간-조정 AUEC (LDH AUEC 의 계획서 순응 분석 대상군, Study SB12-3003)

Parameter	Treatment	n	Geometric Least Square Mean[a]	Ratio (SB12/Soliris®)	
				Estimate	90% CI
Time-adjusted AUEC (U/L) of LDH	SB12 (N=38)	38	279.65	1.08	(0.95, 1.23)
	Soliris® (N=38)	38	258.73		

AUEC = area under the effect curve; CI = confidence interval; n = number of patients in the analysis; N = the total number of pooled patients in the PPS-AUEC who belonged to SB12 or Soliris® treatment group in either Period 1 or 2, respectively

<이차 유효성 평가변수>

· 시간 경과에 따른 LDH 프로파일:

시간에 따른 LDH 프로파일에서 솔리리스 to SB12, SB12 to 솔리리스 치료 순서 모두에서 치료 개시(연구 치료의 단일 투여)후에 기저치로부터 LDH 수치가 감소하였다.

평균 LDH 수치는 제3주 이후부터 계획된 치료 순서 모두에서 LDH의 2× ULN 미만으로 유지되었다. 계획된 치료 순서간 시간에 따른 전체 LDH 프로파일은 M-FAS뿐만 아니라 PPS-AUEC 및 PPS-single분석군에서도 유사하였다.

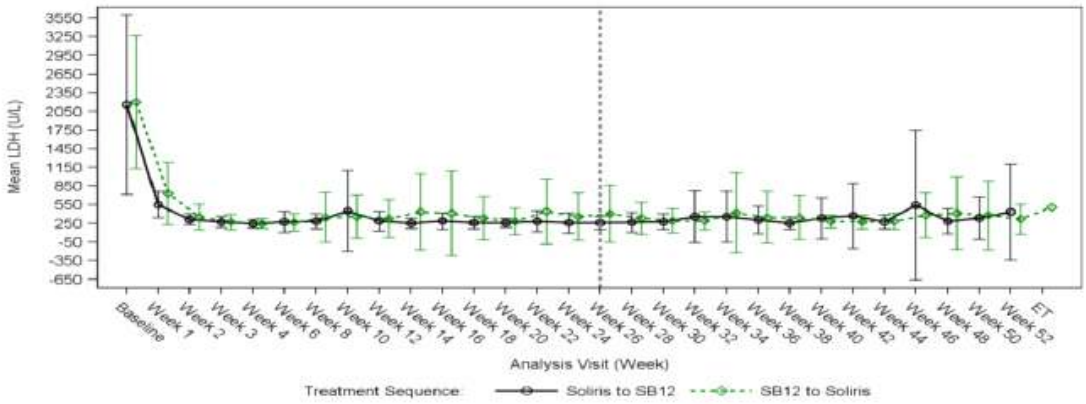


그림 2: 계획된 치료 순서 별 평균(± SD) LDH 프로파일의 Plot (수정된 전체분석군, Study SB12-3003)

· 전체 시험 기간 동안 수혈받은 pRBC 단위 수:

· 두 치료 순서 모두에서 pRBC의 전체 단위는 임상시험 치료 개시 후 감소되었다. 임상시험 기간 동안, 두 치료 순서간 수혈받은 pRBCs의 중앙값에서 통계적으로 유의미한 차이는 없었다(표 13).

표 13: 계획된 치료 순서 별 본 임상시험 기간동안 수혈받은 pRBC 의 단위 수(수정된 전체분석군, Study SB12-3003)

Study Overall/ Study Period	Soliris® to SB12 N = 25	SB12 to Soliris® N = 24	Total N = 49
Study Overall			
n	25	24	49
Mean	2.7	2.9	2.8
SD	4.85	8.05	6.55
Median	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 22	0, 39	0, 39
p-value[a]	0.4704	-	-
Pre-treatment[b]			
n	25	24	49
Mean	0.8	0.7	0.8
SD	1.37	1.08	1.23
Median	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 5	0, 4	0, 5
p-value[a]	> 0.9999	-	-
Study Period 1			
n	25	24	49
Mean	0.9	1.1	1.0
SD	2.06	3.72	2.96
Median	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 8	0, 18	0, 18
p-value[a]	0.4592	-	-
Study Period 2			
n	23	23	46
Mean	1.0	1.1	1.1
SD	2.61	4.05	3.37
Median	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 12	0, 19	0, 19
p-value[a]	0.4282	-	-

<기타 유효성 평가 변수>

- 제26주 및 제52주차 후 기준치로부터의 LDH 평균 감소 경향은 계획된 솔리리스 to SB12, 계획된 SB12 to 솔리리스 치료 순서군간 유사했다. 제26주 그리고/및 제52주차의 기타 질병 관련 실험실 매개변수에 대한 평균 변화는 계획된 솔리리스 to SB12, 계획된 SB12 to 솔리리스 치료 순서군간 유사했다.
- 모든 PNH 관련 증상에 대한 중증도 점수의 기준치로부터의 평균 감소 경향은 제26주 및 제52주에 계획된 솔리리스 to SB12, 계획된 SB12 to 솔리리스 치료 순서군 모두에서 관찰되었으며, 두 계획된 치료 순서군간 유사했다.
- M-FAS군에 대한 PNH 관련(Preferred Term, PT) 증상은 피로, 혈색소뇨증(소변 변색), 가슴 통증, 복통, 호흡 곤란, 연하 곤란 및 발기 부전이었다. 계획된 솔리리스 to SB12 치료 순서와 계획된 SB12 to 솔리리스 치료 순서 모두에서 모든 PNH 관련 증상에 대한 평균 중증도 점수(0-10점)의 추이가 제26주와 제52주에서 기저치로부터 감소하였다. PNH 관련 증상은 계획된 치료 순서 모두에서 유사하였다.

• **약동학 결과**

Table 11-15 Summary Statistics for Eculizumab C_{trough} (µg/mL) by Visit (Baseline, Week 26, and Week 52) and Actual Treatment Sequence Within Period (Pharmacokinetic Analysis Set)

Visit	Soliris® to SB12 N = 25	SB12 to All N = 24	SB12 to Soliris® N = 16	Unplanned IP Switch N = 8	Total N = 49
Baseline					
n	25	24	-	-	49
Mean	0.000	0.130	-	-	0.063
SD	0.0000	0.6348	-	-	0.4443
Median	0.000	0.000	-	-	0.000
Min, Max	0.00,0.00	0.00,3.11	-	-	0.00,3.11
%CV	N/A	489.9	-	-	700.0
Geo.Mean	N/A	3.110	-	-	3.110
Geo.SD	N/A	N/A	-	-	N/A
Geo.%CV	N/A	N/A	-	-	N/A
Week 26					
n	23	23	-	-	46
Mean	150.041	133.807	-	-	141.924
SD	62.6232	71.6412	-	-	67.0359
Median	148.470	100.750	-	-	135.445
Min, Max	45.28,282.86	50.57,298.82	-	-	45.28,298.82
%CV	41.7	53.5	-	-	47.2
Geo.Mean	135.832	117.475	-	-	126.321
Geo.SD	1.6255	1.6784	-	-	1.6518
Geo.%CV	51.6	55.5	-	-	53.5
Week 52					
n	21	22	14	8	43
Mean	129.084	116.563	127.102	98.120	122.678
SD	52.5487	53.8062	60.2749	36.4326	52.9396
Median	121.870	106.545	106.545	90.675	107.410
Min, Max	45.24,240.88	52.80,281.81	60.24,281.81	52.80,156.01	45.24,281.81
%CV	40.7	46.2	47.4	37.1	43.2
Geo.Mean	118.622	106.608	115.817	92.218	112.315
Geo.SD	1.5425	1.5293	1.5526	1.4618	1.5331
Geo.%CV	45.5	44.5	46.2	39.4	44.8

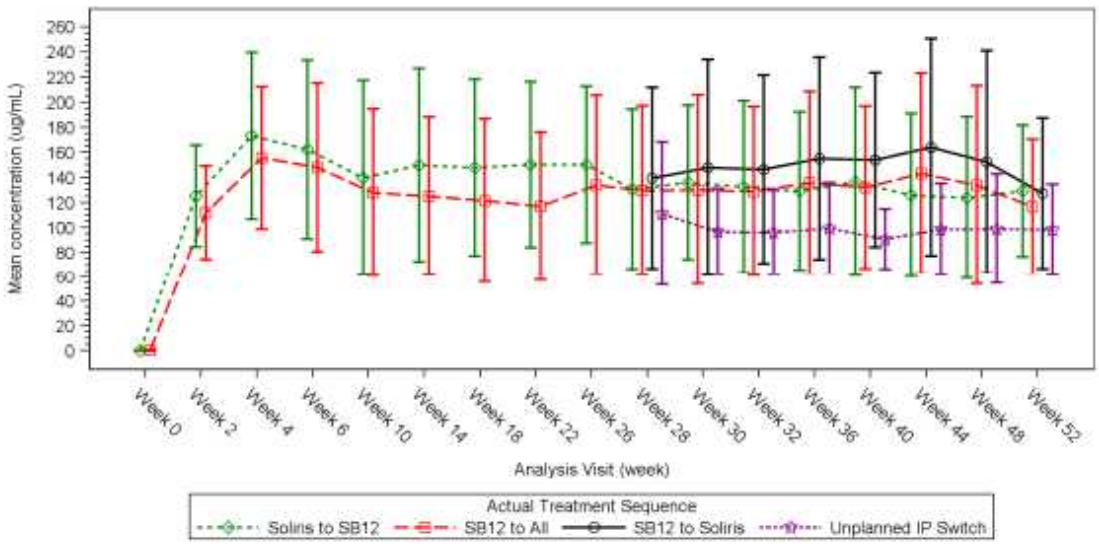


Figure 11-2 Plot for Mean (± SD) Eculizumab C_{trough} (µg/mL) by Actual Treatment Sequence (Pharmacokinetic Analysis Set)

· 에쿨리주맙의 C_{trough}는 양 치료군간 유사하였다.

· 전반적으로 SB12와 솔리리스군의 정상상태 농도(steady-state concentration)는 솔리리스 prescribing information에 기재된 것과 같이 제4주차에 달성된 것으로 나타났다.

・제26주의 평균(SD) 에쿨리주맙 C_{trough}는 실제의 솔리리스에서 SB12치료 순서군에서 150.041(62.6232) μg/mL, 실제의 SB12에서 All 치료 순서군에서 133.807(71.6412) μg/mL이었다. 제52주의 평균(SD) 에쿨리주맙 Ctrough는 실제의 솔리리스에서 SB12 치료 순서군에서 129.084(52.5487) μg/mL, 실제의 SB12에서 All 치료 순서군에서 116.563(53.8062) μg/mL이었다.
・대조약(Soliris) 수급 부족의 문제로 기간2에 총 8명의 시험대상자에서 계획되지 않은 IP전환이 있었으며 그로 인해 총 16명의 시험대상자만이 기간2에서 실제의 SB12 to 솔리리스 치료 순서군에 포함되었다. 이 16명의 실제의 SB12 to 솔리리스 치료 순서군에서 제52주의 평균(SD) 에쿨리주맙 Ctrough는 127.102(60.2749) μg/mL이었다.

● **약력학 결과**

・말단 보체 활성도와 기저치로부터의 말단 보체 활성도의 변화율은 양 군간 유사하였다. 제26주의 기저치로부터의 말단 보체 활성도의 변화율은 실제의 솔리리스 to SB12 순서군에서 -84.23(11.970)%, 실제의 SB12 to All 순서군에서 -80.06 (14.534)%이었다.
・제26주의 평균(SD) 말단 보체 활성도는 실제의 솔리리스 to SB12 순서군에서 14.91(11.234)%, 실제의 SB12 to All 순서군에서 20.24(16.631)% 이었다. 제52주의 평균(SD) 말단 보체 활성도는 실제의 솔리리스 to SB12 순서군에서 14.87 (14.641)%, 실제의 SB12 to All 순서군에서 17.50(20.086)% 이었다.
・대조약(솔리리스) 수급 부족의 문제로 기간 2에 총 8명의 시험대상자에서 계획되지 않은 IP 전환이 있었으며 그로 인해 총 16명의 시험대상자만이 기간 2에서 실제의 SB12 to 솔리리스 치료 순서군에 포함되었다. 이 16명의 실제의 SB12 to 솔리리스 치료 순서군에서 제52주의 평균 (SD) 말단 보체 활성도는 12.40 (10.793)%로, -86.51 (11.766)%의 기저치로부터의 보체 활성도의 변화율을 보였다

Table 11-16 **Summary Statistics for Terminal Complement Activities by Visit (Baseline, Week 26, and Week 52) and Actual Treatment Sequence Within Period (Pharmacodynamic Analysis Set)**

	Soliris® to SB12 N = 25		SB12 to All N = 24		SB12 to Soliris® N = 16		Unplanned IP Switch N = 8		Total N = 49	
Visit Statistics	Value	Change (%)	Value	Change (%)	Value	Change (%)	Value	Change (%)	Value	Change (%)
Baseline										
n	25	-	24	-	-	-	-	-	49	-
Mean	98.64	-	98.85	-	-	-	-	-	98.74	-
SD	24.437	-	17.531	-	-	-	-	-	21.116	-
Median	97.10	-	104.45	-	-	-	-	-	97.40	-
Min,	50.6	-	62.0	-	-	-	-	-	50.6	-
Max	146.9		128.4						146.9	
%CV	24.8	-	17.7	-	-	-	-	-	21.4	-
G.Mean	95.64	-	97.21	-	-	-	-	-	96.41	-
G.SD	1.294	-	1.212	-	-	-	-	-	1.253	-
G.%CV	26.2	-	19.4	-	-	-	-	-	22.9	-
Week 26										
n	23	23	23	23	-	-	-	-	46	46
Mean	14.91	−84.23	20.24	−80.06	-	-	-	-	17.58	−82.14
SD	11.234	11.970	16.631	14.534	-	-	-	-	14.290	13.333
Median	12.20	−87.47	14.30	−86.34	-	-	-	-	12.70	−86.92
Min,	5.0	−95.5	5.0	−95.4	-	-	-	-	5.0	−95.5
Max	59.5	−38.8	57.1	−46.4					59.5	−38.8
%CV	75.4	−14.2	82.2	−18.2	-	-	-	-	81.3	−16.2
G.Mean	12.49	N/A	15.01	N/A	-	-	-	-	13.69	N/A
G.SD	1.786	N/A	2.210	N/A	-	-	-	-	2.000	N/A
G.%CV	63.2	N/A	93.6	N/A	-	-	-	-	78.5	N/A
Week 52										
n	21	21	22	22	14	14	8	8	43	43
Mean	14.87	−84.68	17.50	−82.72	12.40	−86.51	26.43	−76.08	16.22	−83.68
SD	14.641	15.066	20.086	16.534	10.793	11.766	29.172	21.998	17.481	15.677
Median	11.60	−88.56	11.75	−87.44	7.90	−92.23	15.80	−83.63	11.60	−88.40
Min,	5.0	−95.5	5.0	−95.4	5.0	−95.4	5.0	−94.3	5.0	−95.5
Max	75.2	−22.7	94.4	−26.5	35.6	−64.0	94.4	−26.5	94.4	−22.7
%CV	98.5	−17.8	114.8	−20.0	87.0	−13.6	110.4	−28.9	107.8	−18.7
G.Mean	11.75	N/A	11.87	N/A	9.34	N/A	18.05	N/A	11.81	N/A
G.SD	1.896	N/A	2.313	N/A	2.099	N/A	2.409	N/A	2.095	N/A
G.%CV	71.1	N/A	101.0	N/A	85.6	N/A	108.0	N/A	85.3	N/A

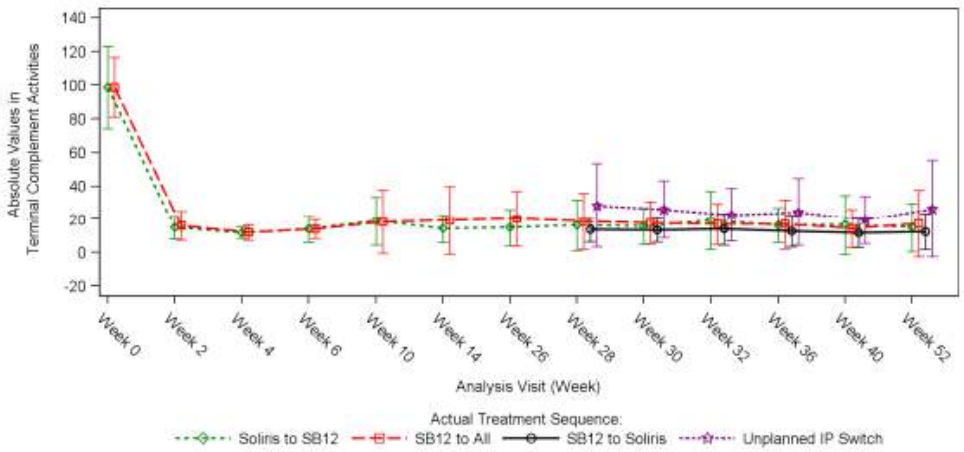


Figure 11-3 **Plot of Mean (± SD) Terminal Complement Activities by Actual Treatment Sequence (Pharmacodynamic Analysis Set)**

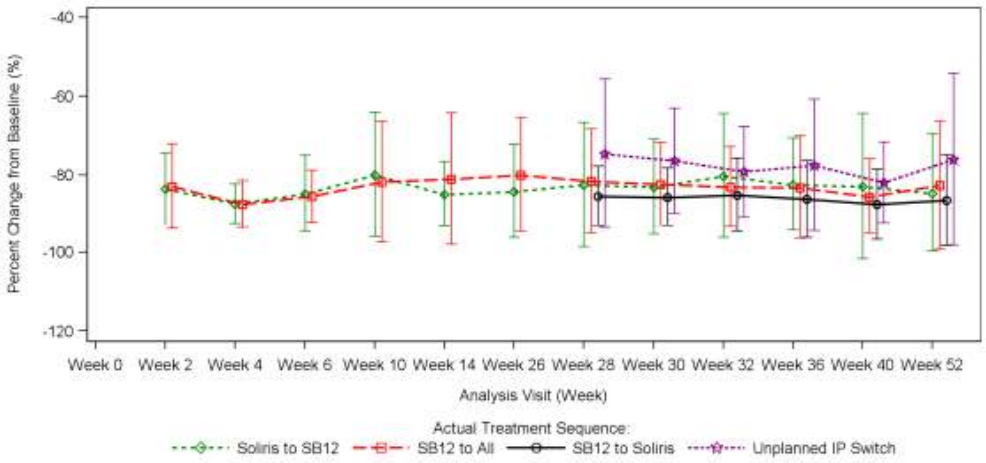


Figure 11-4 **Plot of Mean (± SD) Percent Change from Baseline in Terminal Complement Activities by Actual Treatment Sequence (Pharmacodynamic Analysis Set)**

- The lower limit of quantification was defined as 10%.
Source: Figure 14.2-3.2

- **안전성 결과**

- **노출**

Table 12-1 Summary of Exposure to Study Drug by Treatment Group (Safety Set)

Statistics	SB12	Soliris®	Total
Study Period 1	**N = 24**	**N = 25**	**N = 49**
Duration of exposure (day)[a]			
n	24	25	49
Mean	164.1	160.4	162.2
SD	25.84	39.06	32.96
Median	169.0	169.0	169.0
Min, Max	43, 175	1, 183	1, 183
Cumulative dose of IP (mg)			
n	24	25	49
Mean	11962.5	11568.0	11761.2
SD	1653.41	2663.76	2213.01
Median	12300.0	12300.0	12300.0
Min, Max	4200, 12300	300, 12300	300, 12300
Number of IV infusions of IP			
n	24	25	49
Mean	14.6	14.2	14.4
SD	1.84	3.08	2.53
Median	15.0	15.0	15.0
Min, Max	6, 15	1, 15	1, 15
Number of subjects with IP infusion interruption	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (2.0)
Subjects with 1 infusion interruption	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (2.0)
Subjects with 2 infusion interruptions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with more than 2 infusion interruptions	0 (0.0)	(0.0)	0 (0.0)
Study Period 2	**N = 23**	**N = 15**	**N = 38**
Duration of exposure (day)[a]			
n	23	15	38
Mean	171.6	169.5	170.8
SD	4.37	2.36	3.82
Median	169.0	169.0	169.0
Min, Max	168, 183	166, 176	166, 183
Cumulative dose of IP (mg)			
n	23	15	38
Mean	11700.0	11700.0	11700.0
SD	0.00	0.00	0.00
Median	11700.0	11700.0	11700.0
Min, Max	11700, 11700	11700, 11700	11700, 11700
Number of IV infusions of IP			
n	23	15	38
Mean	13.0	13.0	13.0
SD	0.00	0.00	0.00
Median	13.0	13.0	13.0
Min, Max	13, 13	13, 13	13, 13
Number of subjects with IP infusion interruption	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with 1 infusion interruption	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with 2 infusion interruptions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with more than 2 infusion interruptions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

- **이상사례**

- 이상사례 개요

・치료군 별 모든 이상사례에 대한 전반적인 요약은 표9에 제공되어 있다. 노출-조정 이벤트 비율(Exposure-adjusted event rate, EAER)은 이벤트 수/총 노출 시간에 대한 인-년(patient-year)으로 보고되었다. 인-년으로 보고된 총 노출 시간은 각 치료군의 모든 환자에 대한 치료 노출 기간의 합(sum)으로, unplanned IP switch로 인한 불균형한 약물 노출을 교정하기 위해 사용되었다.

・보고된 TEAE의 발생률 및 중증도는 SB12 및 솔리리스 치료군간 전반적으로 유사하였다.

Table 12-2 Overall Summary of All AEs by Treatment Group (Safety Set)

	SB12 N = 47 Person-years = 23.4			Soliris® N = 47 Person-year = 19.6			Total N = 49 Person-year = 43.1		
Subjects Experiencing	**n (%)**	**E**	**EAER**	**n (%)**	**E**	**EAER**	**n (%)**	**E**	**EAER**
Any Treatment-emergent adverse events (TEAEs)	34 (72.3)	119	5.09	32 (68.1)	99	5.05	42 (85.7)	218	5.06
TEAE Severity									
Grade 1	1 (2.1)	38	1.62	6 (12.8)	28	1.43	3 (6.1)	66	1.53
Grade 2	27 (57.4)	73	3.12	23 (48.9)	67	3.42	30 (61.2)	140	3.25
Grade 3	6 (12.8)	8	0.34	2 (4.3)	3	0.15	8 (16.3)	11	0.26
Grade 4	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)	0	0
Grade 5	0 (0.0)	0	0	1 (2.1)	1	0.05	1 (2.0)	1	0.02
TEAE Causality									
Related	3 (6.4)	5	0.21	8 (17.0)	15	0.77	11 (22.4)	20	0.46
Not Related	31 (66.0)	114	4.87	24 (51.1)	84	4.29	31 (63.3)	198	4.59
TEAE Outcome									
Recovered/Resolved		103	4.4		84	4.29		187	4.34
Recovered/Resolved With Sequelae		0	0		2	0.1		2	0.05
Recovering/Resolving		3	0.13		5	0.26		8	0.19
Not Recovered/ Not Resolved		11	0.47		7	0.36		18	0.42
Fatal		0	0		1	0.05		1	0.02
Unknown		2	0.09		0	0		2	0.05
TEAEs leading to IP discontinuation	0 (0.0)	0	0	1 (2.1)	1	0.05	1 (2.0)	1	0.02
TEAEs leading to death	0 (0.0)			1 (2.1)			1 (2.0)		
Adverse Events of Special Interest	0 (0.0)	0	0	4 (8.5)	5	0.26	4 (8.2)	5	0.12
Meningococcal infection	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)	0	0
Other systemic infection	0 (0.0)	0	0	1 (2.1)	1	0.05	1 (2.0)	1	0.02
Infusion-related reaction	0 (0.0)	0	0	3 (6.4)	4	0.2	3 (6.1)	4	0.09
Serious TEAEs	3 (6.4)	3	0.13	2 (4.3)	3	0.15	5 (10.2)	6	0.14
Serious TEAE Severity									
Grade 1	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)	0	0
Grade 2	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)	0	0
Grade 3	3 (6.4)	3	0.13	1 (2.1)	2	0.1	4 (8.2)	5	0.12
Grade 4	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)	0	0
Grade 5	0 (0.0)	0	0	1 (2.1)	1	0.05	1 (2.0)	1	0.02
Serious TEAE Causality									
Related	0 (0.0)	0	0	2 (4.3)	2	0.1	2 (4.1)	2	0.05
Not Related	3 (6.4)	3	0.13	0 (0.0)	1	0.05	3 (6.1)	4	0.09

COVID-19 infection									
Any TEAEs for COVID-19	8 (17.0)	8	0.34	3 (6.4)	3	0.15	10 (20.4)	11	0.26
TEAEs among COVID-19 infected subjects	10 (21.3)	43	1.84	6 (12.8)	23	1.17	10 (20.4)	66	1.53
Any Serious TEAEs for COVID-19	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)	0	0	0 (0.0)	0	0
Serious TEAEs among COVID-19 infected subjects	1 (2.1)	1	0.04	0 (0.0)	0	0	1 (2.0)	1	0.02

AE = adverse event; COVID-19 = Coronavirus Disease 2019; E = frequency of TEAEs; EAER = exposure-adjusted event rate; IP = investigational product; MedDRA® = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects with event; N = total number of subjects in Safety Set for each study period; NCI-CTCAE = National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE = treatment-emergent adverse event

- EAER was calculated as number of events / total exposure time in subject-years, where total exposure time in subject-years was sum of treatment exposure in years across all subjects in each treatment group.
- Percentages were based on N in each column.
- AEs were coded to system organ class and preferred term using MedDRA®, Version 21.0 coding dictionary.
- Severity assessment was done in accordance with NCI-CTCAE 5.0.
- If a subject had multiple events with different severity (or causality), then the subject was counted only once at the worst severity (or causality) for the number of subjects (n). Subjects with missing severity (or causality) were counted at the most severe (related) category and also the 'Missing' category separately in the summary.

Source: Table 14.3.1-1.3

Table 12-3 Overall Summary of All AEs by Actual Treatment Sequence Within Period 1 (Safety Set)

	Soliris® to SB12 N = 25		SB12 to All N = 24		Total N = 49	
Subjects Experiencing	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Any Treatment-emergent adverse events (TEAEs)	18 (72.0)	55	18 (75.0)	62	36 (73.5)	117
TEAE Severity						
Grade 1	3 (12.0)	11	0 (0.0)	18	3 (6.1)	29
Grade 2	12 (48.0)	40	17 (70.8)	42	29 (59.2)	82
Grade 3	2 (8.0)	3	1 (4.2)	2	3 (6.1)	5
Grade 4	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Grade 5	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
TEAE Causality						
Related	6 (24.0)	11	3 (12.5)	5	9 (18.4)	16
Not Related	12 (48.0)	44	15 (62.5)	57	27 (55.1)	101
TEAE Outcome						
Recovered/Resolved		47		53		100
Recovered/Resolved with Sequelae		2		0		2
Recovering/Resolving		3		1		4
Not Recovered/Not Resolved		2		8		10
Fatal		1		0		1
TEAEs leading to IP discontinuation	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
TEAEs leading to death	1 (4.0)		0 (0.0)		1 (2.0)	
Adverse Events of Special Interest	3 (12.0)	3	0 (0.0)	0	3 (6.1)	3
Meningococcal infection	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Other systemic infection	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
Infusion-related reaction	2 (8.0)	2	0 (0.0)	0	2 (4.1)	2
Serious TEAEs	2 (8.0)	3	0 (0.0)	0	2 (4.1)	3
Serious TEAE Severity						
Grade 1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Grade 2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Grade 3	1 (4.0)	2	0 (0.0)	0	1 (2.0)	2
Grade 4	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Grade 5	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	1 (2.0)	1
Serious TEAE Causality						
Related	2 (8.0)	2	0 (0.0)	0	2 (4.1)	2
Not Related	0 (0.0)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1
COVID-19 infection						
Any TEAEs for COVID-19	1 (4.0)	1	1 (4.2)	1	2 (4.1)	2
TEAEs among COVID-19 infected subjects	3 (12.0)	10	3 (12.5)	11	6 (12.2)	21
Any serious TEAEs for COVID-19	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Serious TEAEs among COVID-19 infected subjects	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

Table 12-4 Overall Summary of All AEs by Actual Treatment Sequence Within Period 2 (Safety Set)

	Soliris® to SB12 N = 23		SB12 to All N = 23		SB12 to Soliris® N = 15		Unplanned IP Switch N = 8		Total N = 46	
Subjects Experiencing	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Any TEAEs	15 (65.2)	46	16 (69.6)	55	10 (66.7)	32	6 (75.0)	23	31 (67.4)	101
TEAE Severity										
Grade 1	1 (4.3)	14	3 (13.0)	23	3 (20.0)	16	0 (0.0)	7	4 (8.7)	37
Grade 2	10 (43.5)	27	12 (52.2)	31	7 (46.7)	16	5 (62.5)	15	22 (47.8)	58
Grade 3	4 (17.4)	5	1 (4.3)	1	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1	5 (10.9)	6
Grade 4	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Grade 5	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
TEAE Causality										
Related	0 (0.0)	0	2 (8.7)	4	1 (6.7)	2	1 (12.5)	2	2 (4.3)	4
Not Related	15 (65.2)	46	14 (60.9)	51	9 (60.0)	30	5 (62.5)	21	29 (63.0)	97
TEAE Outcome										
Recovered/Resolved		43		44		27		17		87
Recovered/Resolved with Sequelae		0		0		0		0		0
Recovering/Resolving		2		2		2		0		4
Not Recovered/Not Resolved		1		7		3		4		8
Fatal		0		0		0		0		0
Unknown		0		2		0		2		2
TEAEs leading to IP discontinuation	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
TEAEs leading to death	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
Adverse Events of Special Interest	0 (0.0)	0	1 (4.3)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2	1 (2.2)	2
Meningococcal infection	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Other systemic infection	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Infusion-related reaction	0 (0.0)	0	1 (4.3)	2	0 (0.0)	0	1 (12.5)	2	1 (2.2)	2
Serious TEAEs	3 (13.0)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (6.5)	3
Serious TEAE Severity										
Grade 1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Grade 2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Grade 3	3 (13.0)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (6.5)	3
Grade 4	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Grade 5	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Serious TEAE Causality										
Related	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Not Related	3 (13.0)	3	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (6.5)	3
COVID-19 infection										
Any TEAEs for COVID-19	7 (30.4)	7	2 (8.7)	2	1 (6.7)	1	1 (12.5)	1	9 (19.6)	9
TEAEs among COVID-19 infected subjects	7 (30.4)	26	3 (13.0)	19	1 (6.7)	7	2 (25.0)	12	10 (21.7)	45
Any Serious TEAEs for COVID-19	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Serious TEAEs among COVID-19 infected subjects	1 (4.3)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (2.2)	1

- 이상사례

· 전체 임상시험 기간 동안 총 218건의 TEAE가 42명(85.7%)의 환자에서 보고되었다.

- SB12군의 34명(72.3%)의 환자에서 총 119건의 TEAE가 보고되었고, 솔리리스군의 32명(68.1%)의 환자에서 99건의 TEAE가 보고되었다.
- SB12와 솔리리스에 대한 EAER은 각각 5.09, 5.05으로 유사하였다. 각 치료에 대한 노출 기간은 SB12 치료군에서 23.4인-년, 솔리리스 치료군에서 19.6인-년이었다.

· 기간 1에서 총 36명(73.5%)의 환자가 117건의 TEAE를 보고하였다(실제의 솔리리스 to SB12 치료 순서의 18명[72.0%]의 환자에서 55건의 TEAE, 실제의 SB12 to All 치료 순서의 18명[75.0%]의 환자에서 62건의 TEAE가 보고되었다).

· 기간 2에서 총 31명(67.4%)의 환자가 101건의 TEAE를 보고하였다(실제의 솔리리스 to SB12 치료 순서에서 15명[65.2%]의 환자가 46건, 그리고 실제의 SB12 to All 치료 순서에서 16명[69.6%]의 환자가 55 건 TEAE를 보고). Unplanned IP Switch 치료 순서에서 TEAE가 있던 환자의 비율(75.0%; 8명 중 6명)은 다른 치료 순서에서 TEAE가 있던 환자의 비율과 유사하였다(65.2%에서 69.6%까지). Unplanned IP Switch 치료 순서의 1명의 환자에서 2건의 특별관심

대상(IRR)에서 임상시험용의약품 관련 TEAE가 있었으며, 계획되지 않은 임상시험용의약품 전환(unplanned IP switch)가 발생하기 이전에 보고되었다. 따라서, Unplanned IP Switch 치료 순서에서 모든 8명의 환자 중에 unplanned IP switch 로 인해 보고된 다른 안전성 이벤트는 없었다. 또한, Unplanned IP Switch 치료 순서에서 보고된 TEAE는 다른 실제의 치료 순서에서 보고된 전체 TEAE와 유사하였다.

*기간 2 동안 대조약의 일시적인 부족이 발생했다. 본 임상시험에 참여한 50명 중 총 8명(6.0%)의 환자가 unplanned IP switch로 인해 솔리리스 대신 SB12를 투여 받았다. 이 환자들은 분석군 정의에 따라 SAF에 포함되었으나, 실제의 치료 순서를 기반으로 분석되었기 때문에 'Unplanned IP Switch' 치료 순서로 개별적으로 분석되었고, SB12 to All 치료 순서에 포함되었다.

- 전체 임상시험 동안 총 22명(88.0%)의 환자가 실제의 솔리리스 to SB12 치료 순서에서 101건의 TEAE를 보고하였고 20명(83.3%)의 환자는 실제의 SB12 to All 치료 순서에서 117건의 TEAE를 보고하였다(실제의 SB12 to 솔리리스 치료 순서에서 14명[87.5%]의 환자에서 78건의 TEAE, Unplanned IP Switch 치료 순서에서 6명[75.0%]에서 39건의 TEAE가 있었다).

- 중증도

대부분의 TEAE는 임상시험 전반에 걸쳐 1등급(3명[6.1 %]의 환자에서 218건의 TEAE 중 66건) 또는 2등급(30명[61.2%]의 환자에서 218건의 TEAE 중 140건)이었으며 EAER는 각 등급에 대하여 양 군간 유사하였다. 1등급과 2등급의 TEAE가 있던 환자의 수는 양 군간 유사하였다(SB12: 28명[59.5%]; Soliris: 29명[61.7%]).

- 약물과의 인과관계

- 대부분의 TEAE(218건 중 198건)는 임상시험 전반에서 임상시험용의약품과 관련이 없는 것으로 간주되었으며, EAER는 SB12 치료군에서 4.87, 솔리리스군에서 4.29 으로 유사하였다. IP와 관련 없는 TEAE가 보고된 환자의 수는 두 치료군간 유사하였다(SB12: 31 [66.0%]명의 환자; 솔리리스: 24 [51.1%]명의 환자).
- 총 20건의 11명(22.4%)의 환자에서 TEAE가 임상시험용의약품과 관련이 있는 것으로 보고되었다. SB12군의 3명(6.4%)의 환자에서 5건의 TEAE가 임상시험용의약품과 관련이 있는 것으로 보고되었다. 솔리리스군의 8명(17.0%)의 환자에서 15건의 TEAE가 임상시험용의약품과 관련이 있는 것으로 보고되었다.
- PT 수준에서 가장 흔한 임상시험용의약품 관련 TEAE는 '두통'(각 SB12와 솔리리스 군에서 2명[4.3%]의 환자에서 4건의 TEAE)과 'ALT 증가'(SB12군에서 없음, 솔리리스군에서 2명[4.3%]의 환자에서 2건의 TEAE)이었다.

- 사망

· 솔리리스군에서 총 1명의 ‘문맥혈전증’으로 인한 사망자가 보고되었다. 이 사건은 연구자에 의해 임상시험용의약품과 관련이 없는 것으로 평가되었다.

● 중대한 이상사례

표 14: SOC, PT, 실제의 치료 순서 별 중대 이상반응(안전성 분석군, Study SB12-3003)

System Organ Class / Preferred Term	Soliris® to SB12 N =25			SB12 to All[a] N = 24			SB12 to Soliris® N = 16			Unplanned IP Switch N = 8			Total N = 49		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Any Serious Adverse Events	5	(20.0)	6	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	5	(10.2)	6
Blood and lymphatic system disorders	1	(4.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.0)	1
Haemolysis	1	(4.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.0)	1
General disorders and administration site conditions	1	(4.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.0)	1
Infusion site hypersensitivity	1	(4.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.0)	1
Hepatobiliary disorders	1	(4.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.0)	1
Portal vein thrombosis	1	(4.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.0)	1
Infections and infestations	2	(8.0)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(4.1)	2
Cellulitis	1	(4.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.0)	1
Wound infection bacterial	1	(4.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.0)	1
Injury, poisoning and procedural complications	1	(4.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.0)	1
Hand fracture	1	(4.0)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.0)	1

· 5명(10.2%)의 환자에서 총 6건의 중대한 이상사례(PT 용혈, 봉소염, 주입 부위 과민증, 문맥혈전증, 상처 감염 박테리아, 손 골절)가 보고되었다(표 14).

· SB12군의 3명(6.4%)에서 3건, 솔리리스군의 2명(4.3%)에서 3건의 중대한 이상사례가 보고되었다. 솔리리스군에서 두 건의 중대한 이상사례(‘봉와직염’ 및 ‘주입부위 과민증’)는 IP와 관련이 있는 것으로 간주되었다. ‘문맥혈전증’의 중대한 이상사례의 결과는 치명적이었고 다른 5건의 중대한 이상사례는 중증(3등급)으로 간주되었다. ‘봉와직염’을 제외한 중대한 이상사례가 보고된 환자는 모두 회복되었다.

● 특별 관심대상 이상사례

· 솔리리스군의 4명(8.5%)의 환자에서 5건(‘주입 부위 과민증’, ‘봉와직염’, ‘호흡 곤란’, ‘발진’ 및 ‘두드러기’)의 특별관심 대상 이상사례가 보고되었다(표 15). 모든 특별관심 대상 이상사례는 솔리리스군에서 보고되었다. 특별관심 대상 5건의 이상사례 중 ‘주입 부위 과민증’이 있던 1명의 환자가 임상시험을 중단하였다.

- ‘주입 부위 과민증’과 ‘봉와직염’은 각각 1명의 환자에서 보고되었으며 중증도 3등급의 SAE로 간주되었다. ‘봉와직염’은 사망으로 인해 환자가 임상시험에서 중단되었을 당시에 회복되지 않았다.
- 한 명의 환자에서 보고된 ‘호흡 곤란’ 및 ‘발진’은 중증도에서 2등급으로 간주되었다.
- ‘두드러기’는 1명의 환자에서 보고되었으며 중증도에서 2등급으로 간주되었다.

표 15: SOC, PT, 치료군 별 특별관심 대상 이상사례(안전성 분석군, Study SB12-3003)

System Organ Class	SB12 N = 47			Soliris® N = 47			Total N = 49		
Preferred Term	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Any TEAEs of Special Interest	0	(0.0)	0	4	(8.5)	5	4	(8.2)	5
General disorders and administration site conditions	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	1	(2.0)	1
Infusion site hypersensitivity	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	1	(2.0)	1
Infections and infestations	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	1	(2.0)	1
Cellulitis	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	1	(2.0)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	1	(2.0)	1
Dyspnoea	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	1	(2.0)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	(0.0)	0	2	(4.3)	2	2	(4.1)	2
Rash	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	1	(2.0)	1
Urticaria	0	(0.0)	0	1	(2.1)	1	1	(2.0)	1

- 임상실험적 평가 등

· 혈액검사

혈액검사 파라미터에 대한 평균 및 중앙값에는 뚜렷한 차이가 관찰되지 않았으며, 기저치로부터의 평균 값의 변화는 솔리리스 to SB12와 실제의 SB12 to All 순서 간 유사하였다. 기저치에서의 헤모글로빈은 실제의 솔리리스 to SB12 및 실제의 SB12 to All 순서에 대해 각각 85.9 g/L 및 88.5 g/L이었다. 제 26 주에서의 헤모글로빈은 실제의 솔리리스 to SB12 순서에서 106.7 g/L 및 실제의 SB12 to All 순서에서 108.2 g/L이었고, 제52주에서의 헤모글로빈은 솔리리스 to SB12 순서에서 113.8 g/L 및 실제의 SB12 to All 순서에서 109.2 g/L이었다. 각 혈액검사 파라미터는 솔리리스 to SB12 및 실제의 SB12 to All 순서 사이에서 유사하였다. 임상시험 동안 솔리리스 to SB12 및 실제의 SB12 to All 순서 모두에서 일부 혈액검사 파라미터에 임상적으로 유의미한 이상이 있었던 환자는 소수에 불과하였다. 제52주에 임상적으로 유의한 수준의 헤모글로빈을 가진 환자는 보고되지 않았다. 다른 혈액검사 파라미터의 임상적으로 유의미한 이상에 대한 뚜렷한 경향은 관찰되지 않았다.

· 화학 검사

화학 파라미터에 대한 평균 및 중앙값에는 뚜렷한 차이가 없었으며, 기저치로부터의 평균값의 변화는 솔리리스 to SB12와 SB12 to All 순서 간 유사하였다. 각 화학 파라미터에 대해, 관찰된 변경 패턴은 실제의 솔리리스 to SB12와 실제의 SB12 to All 순서 간 유사하였다. 연구 기간 동안 실제의 솔리리스 to SB12와 실제의 SB12 to All 순서에서 일부 화학 파라미터에서 임상적으로 유의미한 이상이 있었던 환자는 소수에 불과하였다. 화학 파라미터의 임상적으로 유의한 이상에 대한 뚜렷한 경향은 관찰되지 않았다.

· 응고

솔리리스 to SB12와 SB12 to All 순서에서 관찰된 응고 파라미터에 대한 평균 및 중앙값에서 뚜렷한 차이는 없었다. 각 응고 파라미터에 대해, 관찰된 이동 패턴은 솔리리스 to SB12와 실제의 SB12 to All 순서 간 유사하였다. 임상시험 동안 솔리리스 to SB12와 SB12 to All 순

서 모두에서 프로트롬빈(prothrombin) 시간 및 활성 부분 트롬보플라스틴(active partial thromboplastin) 시간에서 임상적으로 유의한 이상이 있었던 환자는 소수에 불과하였다. 응고 파라미터의 임상적으로 임상적으로 유의한 이상에 대한 뚜렷한 경향은 관찰되지 않았다.

· 요 검사

솔리리스 to SB12, 그리고 SB12 to All 순서 사이의 연속 파라미터에 대한 기저치로부터의 평균값의 뚜렷한 변화는 관찰되지 않았다.

· 기타 실험실 파라미터

페리틴(ferritin), 비타민 B12 및 엽산에 대한 중앙값의 뚜렷한 변화는 솔리리스 to SB12 치료 순서와 SB12 to All 치료 순서 간 관찰되지 않았다. 페리틴, 비타민 B12 및 엽산의 경우, 관찰된 변경 패턴은 솔리리스 to SB12 치료 순서와 SB12 to All 치료 순서 간 유사하였다.

· 활력 징후

평균 수축기 및 이완기 혈압, 심박수 및 체온의 변화가 기저치에서 제26주 및 제52주까지 거의 변하지 않았으며, 치료 순서간 뚜렷한 차이가 없었다. 제52주에서, 어떤 치료 순서에서도 활력 징후에서 임상적으로 유의한 이상(높음/낮음)이 관찰되지 않았다.

· 신체 검사 결과

임상시험 동안 신체 검사 평가에 뚜렷한 변화는 관찰되지 않았다.

· 심전도

임상시험 동안 임상적으로 유의한 비정상적인 심전도 결과는 관찰되지 않았다.

- **면역원성 결과**

모든 환자에서 항약물항체 양성은 보고되지 않았다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 시험약과 대조약 간의 약동학적 동등성을 비교한 1상 임상시험(SB12-1001)이 핵심 임상시험임 (6.4 임상약리시험 참고)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제26주의 LDH 수치는 SB12와 솔리리스군 간 동등했다. SB12와 솔리리스군 간 최소 제곱 평균(least squares mean, LS Mean) 차이에 대한 양측 95% CI (SB12-솔리리스: 34.48, 95% CI [-47.66, 116.62])는 95% CI 사전 정의된 동등성 마진 [-337.2 to 337.2] 내에 완전히 포함되었다.
- 제14주부터 제26주 및 제40주부터 제52주까지 LDH의 시간-조정 AUEC는 SB12와 솔리리스군 간 동등했다. SB12와 솔리리스군 간 추정된 기하학적(geometric) LS Mean의 양측 90% CI (SB12/솔리리스: 1.08, 90% CI [0.95, 1.23])는 사전 정의된 동등성 마진 [0.77 to 1.29]내에 완전히 포함되었다.
- 이차 유효성 평가변수로, 평균 LDH 수치는 제3주 이후부터 두 계획된 치료 순서 모두에 대해 2 × ULN 미만으로 유지되었다. 시간에 따른 전체 LDH 프로파일은 두 계획된 치료 순서 간 전체적으로 유사하였다. 두 계획된 치료 순서에서 pRBC의 전체 단위는 임상시험 치료 개시 후 감소되었다. 임상시험 기간 동안, 계획된 솔리리스 to SB12 치료 순서와 계획된 SB12 to 솔리리스 치료 순서 간 수혈된 pRBC의 중앙값에서 통계적으로 유의미한 차이는 없었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

PNH환자에서 SB12와 솔리리스의 안전성 프로파일은 임상적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았으며 전체 시험 기간 동안 에쿨리주맙의 알려진 안전성 위험 외에 새롭거나 예상하지 못한 안전성 위험은 관찰되지 않았다.

- 전반적인 모든 AE의 발생률은 SB12군과 솔리리스군 간 유사했다.
- 대부분의 TEAE는 1등급 및 2등급의 TEAE가 있던 환자의 수는 두 군 간 유사하였다.
- 중대한 이상반응의 발생률은 SB12군과 솔리리스군 간 유사했다. 총 6건의 중대한 TEAE ('용혈 [haemolysis]', '봉와직염[cellulitis]', '주입부위 과민증[infusion site hypersensitivity]', '문맥혈전증[portal vein thrombosis]', '상처감염세균[wound infection bacterial]', '손 골절[hand fracture]')가 5 (10.2%)명의 환자(SB12 치료군에서 3 [6.4%]명, Soliris 치료군에서 2 [4.3%]명)에서 보고되었다. 모든 이상사례는 치료에 기인하였다.
- 특별관심 대상 TEAE의 경우('주입 부위 과민증[infusion site hypersensitivity]', '봉와직염[cellulitis]', '호흡 곤란[dyspnoea]', '발진[rash]' 및 '두드러기[urticaria]'), Soliris 치료군에서만 4 (8.2 %)명의 환자에서 5건 보고되었다.
- Unplanned IP Switch 치료 순서에서 발생한 TEAE는 전반적으로 보고된 타 치료 순서의 TEAE와 유사했다.

- 임상 실험실 결과, 활력 징후 및 다른 안전성 파라미터는 임상적으로 관련된 차이나 예상하지 못한 이상반응을 보이지 않았다.
- SB12와 솔리리스군 간 ADA 발생률은 낮았고, 중화항체는 어떠한 치료군에서도 보고되지 않았다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 건강한 성인을 대상으로 한 1상 임상시험(SB12-1001)에서 시험약과 대조약 간의 약동학적 동등성을 입증하였다. SB12, EU 솔리리스, US 솔리리스 비교에서AUCinf는 사전 정의된 동등성 마진인 0.80에서 1.25내 완전히 포함되었다.
- 3상 임상시험(SB12-3003)에서 PNH 환자를 대상으로 SB12와 솔리리스간의 유효성 프로파일의 동등성을 입증하였다. 일차 평가변수인 제26주의 LDH수치(U/L) 및 제14주부터 제26주 및 제40주부터 제52주까지 LDH의 시간-조정 AUEC는 사전에 정의된 동등성 기준을 만족하였다. 기타 이차 유효성 평가변수 결과에서도 시험약과 대조약 간 유사함을 확인하였다.
- PNH 환자에서 SB12와 솔리리스의 안전성 프로파일은 임상적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았고, 에쿨리주맙의 새로운 또는 예상하지 못한 안전성의 위험은 관찰되지 않았다.
- 면역원성과 관련하여 항약물항체는 전반적으로 낮게 나타났으며 시험약과 대조약간 유의한 차이는 없었다. 중화항체는 보고되지 않았다.
- 임상시험에서의 약동학, 약력학, 유효성 및 안전성 결과에서 시험약은 대조약과 동등함을 입증하였다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 품목허가 2023.5.26.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 솔리리스주와의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	삼성바이오에피스(주)	**허가일**	2024.1.19.
제품명	에피스클리주(에쿨리주맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.3
주성분 및 함량	1 바이알(30밀리리터) 중 에쿨리주맙 300밀리그램		
효능·효과 (요약)	발작성 야간 혈색소뇨증, 비정형 용혈성 요독 증후군		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 수막구균 감염 · 패혈증을 포함하는 중대한 감염 · 아스페길루스(Aspergillus) 감염 · aHUS 환자에서 약물 중단으로 인한 중증 TMA 합병증 · 주입반응	· 일반적인 약물감시 활동 · 추가적 감시활동 *시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서(안) 전문가용 설명서 환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· PNH 환자에서 약물 중단 후 중대한 용혈	· 일반적인 약물감시 활동 · 추가적 감시활동 *시판 후 조사(사용성적조사)	첨부문서(안) 전문가용 설명서 환자용 설명서
· PNH 환자에서 악성 종양 및 혈액학적 이상		첨부문서(안)
· 면역원성		첨부문서(안) 전문가용 설명서
· 에쿨리주맙의 모체 노출 후 신생아의 중대한 감염		첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
-	-	-