의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.04.01.</td><td>접수번호</td><td>20220060906</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국다케다제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">탁자이로프리필드시린지주300mg(라나델루맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">라나델루맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 프리필드시린지
함량 : 1 바이알(2 밀리리터) 라나델루맙 300 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.11.24.</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">유럽(EMA) : 2020.05.07. 허가
미국(FDA) : 2022.02.08. 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김지원 주무관, 도희정 연구관, 장정윤(정지원) 과장
(기시) 김효진 주무관, 도희정 연구관, 장정윤(정지원) 과장
(RMP) 권도연(이진영) 주무관, 김영림 연구관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>김해인 심사원, 한연해(이경욱) 사무관, 안광수(김은주) 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

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

○ 용법·용량

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

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 이 약에 대한 과민반응이 관찰된 적이 있다. 중증의 과민반응의 경우에는 이 약의 투여를 즉시 중단하고, 적절한 치료를 시작해야 한다. **2. 다음 환자에는 투여하지 말 것** 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자 **3. 약물이상반응** 안전성 정보 요약 이 약에서 가장 흔하게 (52.4%) 관찰된 약물이상반응은 주사 부위 통증, 홍반 및 멍을 포함한 주사 부위 반응이었다. 이 중 97%는 경증이었고, 90%가 평균 6분 이후 증상이 발현되며 1일 이내에 완화되었다. 1.2%의 과민반응이 (경증 및 중등도 가려움, 혀의 불편 및 저림) 관찰되었다. 약물이상반응 목록 표 표1은 이 약을 최소 1회 투여 받은 유전성 혈관 부종(HAE)이 있는 84명의 시험대상자가 포함된 HELP 시험에서 관찰된 약물이상반응 목록 표이다.

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

표1: 이 약에 대해 보고된 약물이상반응

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

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

HELP 연장 시험에서의 안전성 데이터는 HELP 시험의 안전성 데이터와 일치한다 (표 1 참조)

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

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

일 또는 임상 반응에 대하여 부정적인 영향을 나타내지는 않았다.
의심되는 약물이상반응의 보고
의약품의 허가 후 의심되는 약물이상반응의 보고는 중요하다. 이는 의약품의 유익성/위해성 균형을 지속적으로 감시하게 한다. 의료 전문가는 국가 보고 시스템을 통하여 의심되는 약물이상반응을 보고하도록 한다.

4. 일반적 주의

1) 이 약은 급성 HAE 발작 치료 용도가 아니다. HAE 발작이 발생한 경우에는, 허가된 구제 약물(rescue medication)로 개별 치료를 시작해야 한다. 정상 C1-INH 활성을 가진 HAE 환자에서 이 약 사용에 대한 이용 가능한 데이터는 없다.

2) 이 약과 활성화 부분트롬보플라스틴시간(aPTT) 검사의 상호작용에 의해, 이 약은 aPTT를 증가시킬 수 있다. aPTT 검사에서 사용된 시약은 혈중 칼리크레인의 활성화를 통하여 내인성 응고를 시작한다. 이 약에 의한 혈중 칼리크레인의 억제는 이 분석에서 aPTT를 증가시킨다. 이 약으로 치료받은 환자에서 aPTT의 증가는 비정상적인 출혈 이상사례와 관련이 없다. 치료군 간에 국제 표준화 비율 (INR) 차이는 없었다.

3) 이 약은 1 단위 (프리필드시린지) 당 1 mmol (23mg) 미만의 나트륨을 함유한다. 즉, 본질적으로 나트륨이 없다.

5. 상호작용

약물간 상호작용 시험은 실시되지 않았다. 이 약의 특성을 근거하였을 때, 병용되는 의약품과의 상호작용은 예상되지 않는다.
구제약물인 C1 에스테라제 억제제와의 병용 사용은, 약물 기전에 근거한 예측대로 이 약-cHMWK 반응에 대한 부가적인 효과를 초래한다.

6. 임부, 수유부 및 생식능

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

수유부
인체에서 이 약의 유즙 분비는 알려져 있지 않다. 인간 IgG 는 생후 며칠 동안 유즙

으로 분비 된다고 알려져 있고, 그 후 곧 낮은 농도로 감소한다. 결과적으로, 이 짧은 기간동안 모유 수유한 소아에 대한 위해성을 배제할 수 없다. 임상적으로 필요한 경우 모유 수유 중 이 약을 사용할 수 있다.

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

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

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

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

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

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

12. 적용상의 주의
이 약은 피하주사용이며, 고정용량(300mg/2mL)의 즉시 사용가능한 주사침 기반의 일회용 프리필드 시린지이다.
주사는 권장 주사 부위에 제한적으로 사용한다: 복부, 허벅지 및 상완 뒤쪽.
주사 부위는 돌아가면서 주사하는 것이 권장된다.
이 약은 유전성 혈관부종이 있는 환자 치료에 경험이 있는 의사의 감독 하에 초기

투여가 시작되어야 한다.
이 약은 의료전문가로부터 피하주사에 대해 교육받은 후에만 자가 투여 또는 간병인이 투여할 수 있다.
다음을 잘 읽고, 이해하여 이 약의 단계별 투여방법을 잘 따른다. 문의사항이 있을 경우, 의사, 약사 혹은 간호사에게 문의하도록 한다.

사용 전 이 약 프리필드시린지의 구성부품 (그림 A).

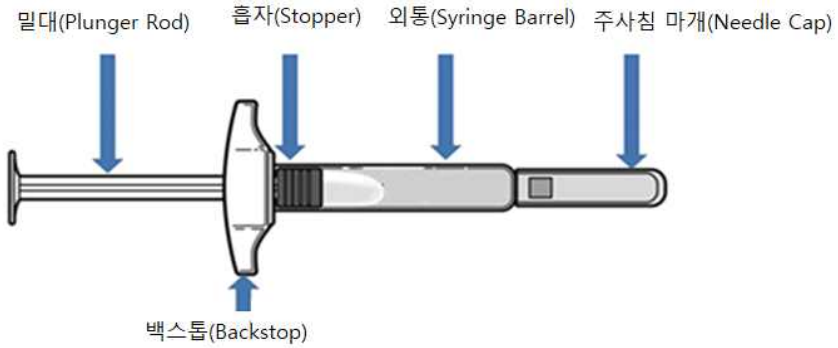


그림 A
1단계: 주사 준비
알코올 솜, 탈지면/거즈 패드, 반창고, 주사침 폐기용기를 준비하여 (그림 B), 깨끗하고 평평하며, 밝은 곳에 둔다. 이 물품들은 이 약 포장에 포함되어 있지 않다.

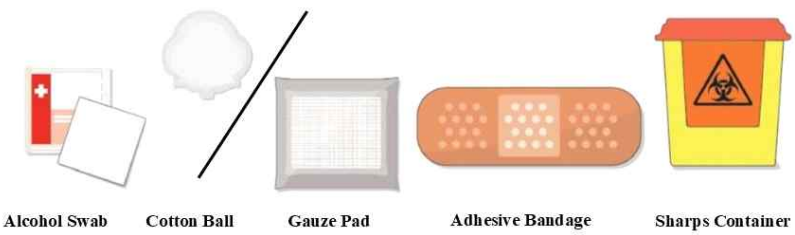


그림 B
이 약을 냉장고에서 꺼내고, 포장 상자를 열고, 트레이에서 이 약 프리필드시린지를

꺼낸다.
변조방지 포장이 개봉되거나 파손된 경우, 이 약을 사용해서는 안 된다.
주사 준비 전에, 프리필드시린지가 실온이 되도록 최소 15 – 30분 동안 놓아 둔다.
이 약은 따뜻한 온도에 민감하다. 이 약 프리필드시린지를 데우기 위해 온수 등 외부 열원을 사용해서는 안 된다.
주사 준비가 될 때까지 주사침 마개를 제거하지 않는다.
손을 비누와 물로 씻는다. 손을 완전히 건조시킨다 (그림 C).



그림 C
라벨에 표시된 사용기한을 확인한다 (그림 D).
사용기한이 경과된 경우, 이 약을 사용해서는 안 된다.

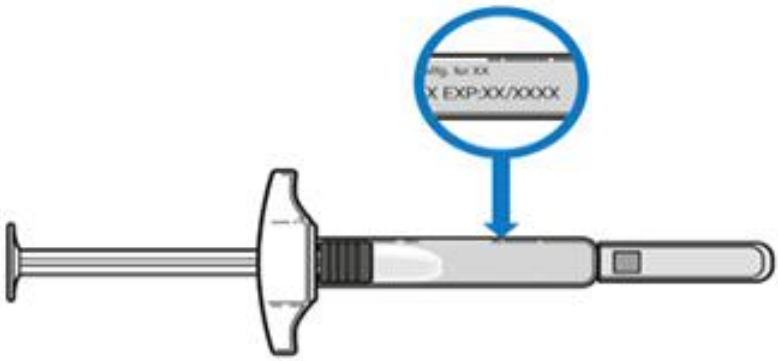


그림 D
이 약 프리필드시린지를 육안으로 검사하여 손상 여부를 확인하고 이 약이 무색에서 약간 노란색을 띠는지 확인한다.
주사기가 손상된 경우 (예: 주사기에 금이 간 경우), 제품을 사용해서는 안 된다.
이 약이 변색되거나 탁하거나 조각 또는 입자가 들어 있는 경우, 투여해서는 안 되며 의료전문가에게 연락한다.
이 약에 공기방울이 있을 수도 있다. 이는 정상적인 상태이며 투여 용량에 영향을 미치지 않는다.

2단계: 주사부위 선택 및 준비

이 약은 복부, 허벅지 또는 상완 뒤쪽에 주사해야 한다 (자가 주사하는 경우 바깥쪽 상완 부위에 투여하는 것은 권장되지 않는다) (그림 E).

피부 건강을 유지할 수 있도록 주사부위를 번갈아 선택하는 것이 중요하다. 다음 번 주사시에는 직전에 투여한 부위에서 최소 3 cm 이상 떨어진 부위에 주사해야 한다.

피부 자극감이 있거나, 붉어지거나, 멍이 들거나, 감염된 경우, 해당 피부 부위에 주사해서는 안 된다.

주사부위로 선택한 곳은 흉터 또는 배꼽에서 최소 5 cm 이상 떨어져 있어야 한다.

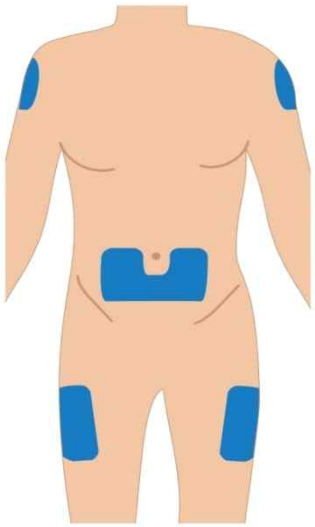


그림 E

주사부위를 알코올 솜으로 깨끗하게 닦고 건조시킨다.

알코올 솜으로 닦은 부위에 선풍기를 사용하거나 입으로 불어서 건조시켜서는 안 된다.

주사하기 전에 소독한 주사 부위를 만져서는 안 된다.

이 약 프리필드시린지에서 주사침 마개를 제거한다. 한 손으로 주사침 마개를 똑바로 당기면서 부드럽게 분리하고 다른 손으로 프리필드시린지의 중앙을 단단히 잡는다. 주사침 마개를 버린다 (그림 F).

이 약 주사침을 다시 마개로 닫아서는 안 된다.

주사침 마개를 제거한 상태에서 주사기를 떨어뜨리거나, 주사침이 손상되거나 구부러진 것처럼 보일 경우, 그 약을 사용해서는 안 된다.

주사침을 만지거나 주사침이 다른 것과 접촉하지 않게 해야 한다.



그림 F

3단계: 주사

연필을 쥐듯이 한 손으로 이 약 프리필드시린지를 잡는다. 주사침을 만지거나 밀대를 누르지 않도록 주의한다 (그림 G).



그림 G

다른 손으로, 깨끗이 닦은 주사부위의 피부를 가볍게 약 3 cm 정도 잡는다.

한 번의 짧고 빠른 동작으로, 주사침을 피부에 끝까지 찔러 넣는다. 주사침이 제자리에 에 있도록 한다 (그림 H).

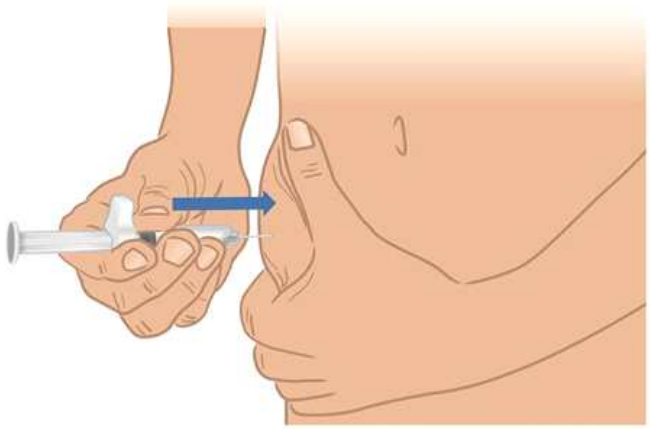


그림 H

주사액 전부가 주입되어 주사기가 빈 상태가 될 때까지 밀대를 서서히 밀어 넣은 후, 피부를 부드럽게 놓는다.

동일한 각도로 주사기를 유지하면서 주사침을 서서히 빼낸다 (그림 I).

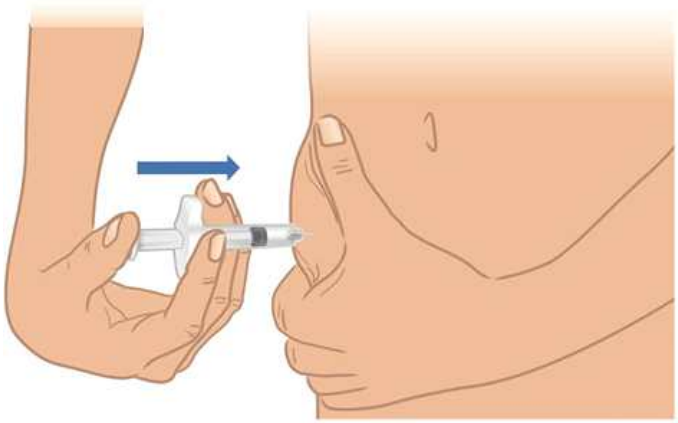


그림 I

필요한 경우 주사부위 위를 탈지면이나 거즈 패드로 누르고 10초간 유지한다.
주사부위를 문지르지 않는다. 약간의 출혈이 있을 수 있는데 이는 정상적인 현상이다.
필요 시, 주사부위에 반창고를 붙인다.
사용한 이 약 프리필드시린지를 폐기한다.
주사침을 만지지 않는다.
주사침에 찔리지 않기 위해, 주사침은 다시 마개로 닫지 않는다.
사용한 이 약 프리필드시린지는 사용한 직후 주사침 폐기용기에 넣는다.
이 약 프리필드시린지와 주사 용품을 재사용하면 안 된다.
중요사항: 주사침 폐기용기는 항상 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 냉장보관(2~8℃) 한다.
2) 얼리지 않는다.
3) 이 약은 차광을 위하여 외부 상자 포장에 넣어 보관한다.
4) 이 약은 사용기한을 넘지 않는 범위에서, 25℃ 이하에서 14일간 보관 가능하다. 실온 보관 후 다시 냉장보관 하지 않는다.
5) 멀티팩 내 프리필드시린지 1개를 냉장 보관 상태에서 꺼낸 경우, 나머지 프리필드시린지는 추후 필요 시 사용할 때까지 냉장 보관하도록 한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보
작용기전
이 약은 인간 단클론 항체 (IgG1/ κ-경쇄)이다. 이 약은 활성 혈중 칼리크레인의 단백질 분해 활성을 억제한다. 혈중 칼리크레인 활성의 증가는 고분자-키니노겐 (high

molecular-weight-kininogen, HMWK)의 단백질 분해를 통해 쪼개진 HMWK(cleaved HMWK, cHMWK)및 브래디키닌(bradykinin)을 생성하여 HAE 환자에서 혈관부종 발작을 초래한다. 이 약은 지속적으로 혈중 칼리크레인을 조절하여 HAE 환자에서 브래디키닌 생성을 제한한다.

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

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

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

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

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

특수집단
성별, 연령, 임산부 또는 신장애나 간장애 존재여부를 포함한 특수 집단에서의 이

약의 약동학적 평가는 실시되지 않았다.
집단약동학 분석에서, 체중을 보정하였을 때 성별 및 나이 (12 ~75세) 가 이 약의 청소율 및 분포용적에 영향이 없음이 확인되었다.
체중이 청소율의 다양성을 설명하는 중요한 공변량으로 확인되었으나, 300 mg씩 매 2주 투여 용법은 해당 적응증에 충분한 투여용량이다.

신장애 및 간장애
IgG 단클론 항체는 주로 세포내 이화작용을 통해 제거되므로, 신장애 또는 간장애는 이 약의 청소율에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.
이에 따라, 집단약동학 분석에서 신장애(추정 GFR: 60 ~ 89 mL/min/1.73 m^2[경증, N=98] 및 30 ~ 59 mL/min/1.73m^2[중등도, N=9])는 이 약의 청소율 또는 분포 용적에 영향을 주지 않았다.

3) 임상시험 정보
HELP 시험
HELP 시험은 1형 및 2형 HAE가 있는 125명의 (성인 115명, 청소년 10명) 시험대상자에서 실시한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 평행군 임상시험이다. 26주 시험 기간 동안 시험대상자는 기저치-발작 비율로 계층화한 4개의 군중 하나에 3:2:2:2 비율로 (위약, 이 약 150 mg 매 4주, 이 약 300 mg 매 4주 또는 이 약 300 mg 매 2주 피하투여) 무작위 배정된다.
88명 (70%)의 여성 시험대상자의 연령 중앙값(범위)은 42세 (12 ~73세)였다. 후두혈관부종 발작 병력은 시험대상자의 65% (81/125)에서 보고되었고, 56% (70/125)는 이전에 장기간 예방치료 중이었다. 임상시험 도입기 동안, 평균 발작 비율은 월 3.7회였고, 시험대상자의 52%(65/125)는 월 3회 이상 발작을 겪었다.
ITT군 분석에서 이 약 투여 군은 일차 및 이차 유효성 평가 변수 모두에서 위약 대비 평균 HAE 발작 비율이 통계적으로 유의하게 감소하였다. (표 2.)

표2. 일차 및 이차 유효성 측정 결과 - ITT군

평가변수 통계[a]	위약 (N=41)	이 약		
		150 mg 매4주 (N=28)	300 mg 매4주 (N=29)	300 mg 매2주 (N=27)
일차 평가변수 - 0일 ~ 182일까지 HAE 발작 횟수				
LS 평균 (95% CI) 월간 발작 비율[b]	1.97 (1.64, 2.36)	0.48 (0.31, 0.73)	0.53 (0.36, 0.77)	0.26 (0.14, 0.46)
% 위약 대비 감소 (95% CI)[c]		76 (61, 85)	73 (59, 82)	87 (76, 93)
보정 p-값[d]		<0.001	<0.001	<0.001

이차 평가변수 - 0일 ~ 182일까지 급성 치료를 필요로 하는 HAE 발작 횟수				
LS 평균 (95% CI) 월간 발작 비율[b]	1.64 (1.34, 2.00)	0.31 (0.18, 0.53)	0.42 (0.28, 0.65)	0.21 (0.11, 0.40)
% 위약 대비 감소 (95% CI)[c]		81 (66, 89)	74 (59, 84)	87 (75, 93)
보정 p-값[d]		<0.001	<0.001	<0.001
이차 평가변수 - 0일 ~ 182일까지 중등증 또는 중증의 HAE 발작 횟수				
LS 평균 (95% CI) 월간 발작 비율[b]	1.22 (0.97, 1.52)	0.36 (0.22, 0.58)	0.32 (0.20, 0.53)	0.20 (0.11, 0.39)
% 위약 대비 감소 (95% CI)[c]		70 (50, 83)	73 (54, 84)	83 (67, 92)
보정 p-값[d]		<0.001	<0.001	<0.001

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

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

[b] 모델-기반 투여기간 동안 HAE 발작 비율 (발작 / 4주)

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

[d] 다중 검정에 대한 보정 p-값

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

표3. 치료 기간 동안 발작이 없는 시험대상자 백분율

기준	위약	이 약		
		150 mg 매4주	300 mg 매4주	300 mg 매2주
치료 기간 (0일 ~ 182일, 26주)				
n	41	28	29	27
발작 없음	2%	39%	31%	44%

임상시험의 마지막 16주 (70일 ~ 182일) 동안 발작이 없었던 환자의 백분율은 위약군에서 환자의 3%인데 반해 300 mg 매 2주 군에서는 77% 였다.

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

삶의 질과 관련된 건강

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

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

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

AE-QoL = 혈관 부종과 관련된 삶의 질, LS = 최소제곱, SD = 표준편차

[a] 점수가 낮을수록 장애가 더 적음을 또는 건강 관련 삼의 질이 더 좋아짐을 의미함

HELP 연장 시험

HAE 발작 예방을 위한 일상적 유지요법에 대한 이 약의 장기 안전성 및 유효성, 약동학 (PK), 건강과 관련된 삶의 질에 대한 영향 (HRQoL)이 공개, 비대조 HELP 연장 시험에서 평가되었다.

증상 유형 1형 또는 2형 HAE의 총 212명의 성인 및 청소년 시험대상자 (12세 이상)가 이 시험에서 이 약 300mg의 매 2주 투여를 최소 1번 받았으며, HELP 시험에서 전환(Rollover)된 시험대상자 109명이 포함되었다. HELP 시험 내 무작위 배정군에 관계없이, 전환된(rollover) 시험대상자들은 시험 참여 시 이 약 300mg 1회분을 투여받았고, HAE 발작이 발생하기 전까지 추가 치료를 받지 않았다. 첫 HAE 발작 후, 모든 시험대상자들은 매 2주마다 이 약 300mg으로 공개 치료를 받았다. 이 시험에는 또한 12주 당 1회 이상의 기저발작 병력이 있는 103명의 신규 또는 비-전환 시험대상자 (제1b 임상시험의 19명의 시험대상자 포함)가 포함되었다. 비-전환 시험대상자는 시험 참여 시 매 2주마다 이 약 300mg을 받았다. 시험대상자는 병원에서 의료전문가에게 처음 2회 투여를 받고, 적절한 교육을 받은 뒤 자가투여를 시작하였

다.
이 연구에서 치료받은 대부분의 시험대상자들 (173/212; 81.6%)이 최소 30개월의 치료기간을 완료하였다 (전환 또는 비-전환 시험대상자였음). HELP 연장 시험의 평균(SD) 시간은 29.6(8.20)개월이었다. 대부분의 시험대상자들은 10 ~ 60초에 걸쳐 이 약을 자가 투여했다 (8,018회 주사의 60.6%).
HELP 연장 시험 기간 동안, 베이스라인과 비교하여 발작률이 지속적으로 감소하였는데, 전환 (92.4%) 및 비-전환 군(82.0%) 모두에서 이 약에 대한 유사한 반응을 보였고 전체 감소율은 87.4% 였다. HELP 시험에서 발작률 감소의 정도는 HELP 연장 시험에서 추가 감소 가능성을 제한했지만 전환 시험대상자에 대한 평균 발작률은 최종 분석 시점에서 더 감소했으며 그 범위는 월 0.08~0.26회였다. 또한 무 발작 기간의 평균(SD) 백분율은 97.7 (6.0)%이었고 무 발작 기간의 평균(SD) 지속기간은 415.0 (346.1)일이었다. 최대 무 발작 기간이 6개월 이상 또는 12개월 이상인 환자의 비율은 각각 81.8% 및 68.9%였다.

4) 비임상 정보
랫드 (최대 28일까지)와 게잡이 원숭이 (최대 6개월까지)에서 주 1회 피하 주사를 평가한 반복 투여 시험에서 라나델루맙은 최대 50 mg/kg (최대 시험 용량)의 용량에서 내약성이 좋았으며 장기(organ) 독성은 확인되지 않았다. 게잡이 원숭이에서 6개월 투여 후 노출은, AUC에 근거하였을 때 300 mg 매 2주 투여에서 나타난 것 보다 약 23배 더 높았다.
이 약은 DNA 또는 기타 염색체 물질과의 직접적인 상호작용은 예상되지 않는데, 이는 전적으로 자연 발생 아미노산으로만 이루어져 있고 무기 또는 합성 링커 또는 기타 비 단백 부분을 함유하지 않기 때문이다; 그러므로 유전 독성 평가는 실시되지 않았다.
증거 비중 접근법에 기반할 때 이 약은 발암성 위험도가 낮다고 간주되므로, 동물에서 발암성은 평가되지 않았다.
이 약의 수태능에 대한 영향은 성적으로 성숙한 게잡이 원숭이에서 평가되었다. 13주 시험에서, 라나델루맙 주 1회 피하 투여는 10 또는 50 mg/kg(최대 시험 용량)에서 수컷 또는 암컷 수태능에 영향을 미치지 않았다. 성적으로 성숙한 게잡이 원숭이의 수태능 시험에서의 노출은, C_{max}및 AUC에 근거할 때, 300 mg 매 2주 투여 시에 관찰된 것보다 각각 20배, 22배 더 높았다.
ePPND 시험에서 임신한 게잡이 원숭이에게 10 또는 50 mg/kg(최대 시험 용량)의 용량으로 주 1회 투여하였을 때, 임신 및 분만, 배태자 발달, 새끼(offspring)의 생존, 성장, 및/또는 출생 후 발달에 이 약과 관련된 영향이 없었다. ePPND 시험에서의 노출은 AUC에 근거할 때, 300 mg 매 2주 투여 시에 관찰된 것보다 32배 더 높았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효) 기간 : 제조일로부터 36개월 저장방법 : 밀봉용기, 차광, 냉장(2~8℃)에서 보관

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입자	한국다케다제약(주)	대한민국	서울특별시 송파구 올림픽로 300 37층(신천동, 롯데월드타워)
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch	아일랜드	Block 2 Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2
일부공정위탁제조(제조자)	Shire Human Genetic Therapies Inc. (Lexington)	미국	400 Shire Way, Lexington, MA 02421, USA
일부공정위탁제조(제조자)	Rentschler Biopharma SE	독일	Erwin-Rentschler-Str. 21 88471 Laupheim, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG	독일	Schützenstraße 87 and 99-101, 88212 Ravensburg, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Takeda Manufacturing Austria AG	오스트리아	Lange Allee 24, 1221, Vienna

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「희귀질환관리법」 제19조 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제22조에 따른 재심사 11년 잔여

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적

제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2022.04.01.	2022.04.01.	2022.04.01.	2022.04.01.	2022.04.01.	2022.04.01.
보완요청 일자	2022.07.20.	2022.07.20.	(1차)2023.06.15. (2차)2023.10.10.	2022.06.29.	2022.07.20.	2022.05.27.
보완접수 일자	2023.01.30.	2023.01.31.	(1차)2023.09.22. (2차)2023.10.20.	-	2023.01.31.	2023.02.03.
최종처리 일자	2023.11.24.	2023.03.02.	2023.11.14.	-	2023.02.20.	2023.02.15.

[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 > 9. 최종제품의 투여 형태나 용기가 다른 제품

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | |

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
2) 의존성
3) 항원성 및 면역독성
4) 작용기전독성
5) 대사물
6) 불순물
7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수
3) 분포
4) 대사
5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 허가신청은 기허가제품 탁자이로주(라나델루맙) (접수번호: 20190094701, 접수일: 2019.05.31.)와 효능·효과, 용법·용량이 동일한 제품으로 제형 변경(바이알(액상) → 프리필드시린지(액상))으로 허가를 신청함.
- 제출된 비임상시험 및 임상시험은 기허가제품 탁자이로주(라나델루맙) (접수번호: 20190094701, 접수일: 2019.05.31.)에 제출된 자료와 동일함으로 안전성 및 유효성에 대해서 적합하다고 판단됨.

[약어 및 정의]

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

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 탁자이로프리필드시린지주300mg(라나델루맙)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타 혈액 질환 약물
- 약리작용 기전 : 라나델루맙은 재조합 완전 인간 IgG1 카파 경쇄 단클론항체로서 혈장 칼리크레인에 결합하여 활성 혈장 칼리크레인 단백질 분해 활성을 저해.
  혈장 칼리크레인(pKal)의 활성이 증가하면, 고분자량 키니노겐(HMWK, high-molecular-weight-kininogen)이 절단된 HMWK으로 절단되는 단백질 분해 과정을 통해 유전성 혈관부종(HAE) 환자의 혈관부종 발작을 일으킴. 라나델루맙은 혈장 칼리크레인 활성의 조절을 지연시킴으로써 HAE 환자의 브래디키닌(bradykinin)생성을 제한함.
  - HAE에서 pKal 활성은 C1-INH(C1-억제제) 부재로 인해 조절 장애를 보이며, 그 결과 과도한 양의 브래디키닌 (bradykinin)이 분비됨. 브래디키닌은 국소 부종, 염증 및 통증의 특징적인 HAE 증상을 유발하는 혈관 확장제임.

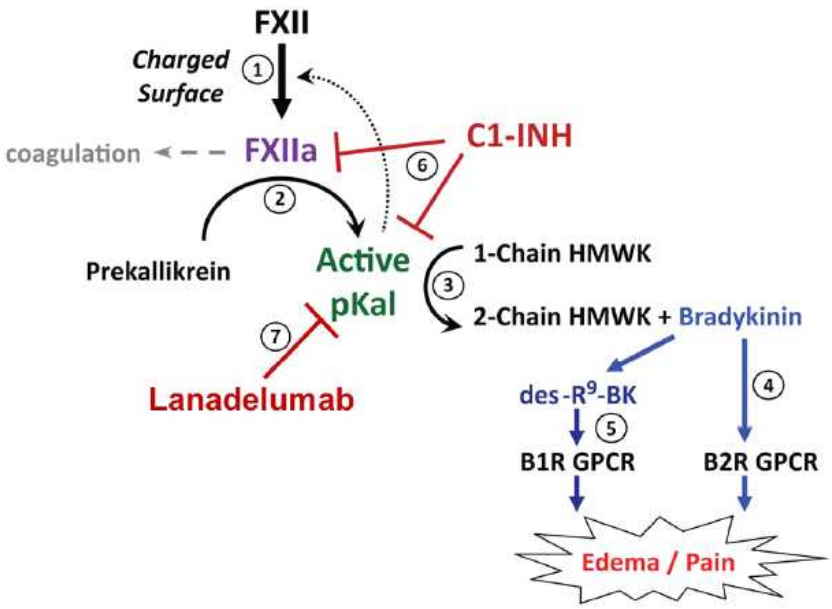
1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약의 주성분 라나델루맙은 유전성 혈관부종과 관련된 표적으로 알려진 혈장 칼리크레인에 결합하여 그 활성을 억제하는 약물로 유전성 혈관 부종 (HAE) 환자에서 혈관 부종의 예방을 위한 요법으로서 개발되었음.
- 미국에서 2013.11.26., 유럽에서 2015.10.09.에 희귀 지정을 받았음.
- 탁자이로프리필드시린지는 유럽(2020.05.07.)과 미국(2022.02.08.)에서 품목 허가됨.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **유전성 혈관 부종**
  - C1 에스터라제 억제제(C-INH)의 유전자 코딩의 돌연변이로 인해, C1-INH 단백질의 결핍(HAE Type I) 또는 기능 부전(HAE Type II)이 생김.
    C1-INH는 contact system의 protease인 혈장 칼리크레인 및 응고인자 XIIa뿐만 아니라, 초기 보체 protease들 중 주요한 serine protease의 저해제로 작용

Figure 1 **Plasma Kallikrein-Kinin System**



칼리크레인-키닌(contact system) 중 C1-INH의 결핍은 혈장 칼리크레인 활성 억제 작용을 소실하게 되어 HMWK으로터 유리된 브래디키닌의 양이 증가하고 되고, 내피세포 표면에서 B2 수용체에 결합하는 브래디키닌에 의해 혈관 누출이 발생함.

- 혈장 칼리크레인 (Plasma kallikrein, pKal)이 HAE와 관련된 표적으로 확립되어 있음.
  HAE에서 pKal 활성은 C1-INH 부재로 인해 조절 장애를 보이며, 그 결과 과도한 양의 브래디키닌(bradykinin)이 분비됨. 브래디키닌은 국소 부종, 염증 및 통증의 특징적인 HAE 증상을 유발하는 혈관 확장제임.

따라서, pKal 억제제를 이용하여 브래디키닌 생산 수준에서 개입하는 방법은 HAE에 대한 매력적이고 합리적인 치료 전략을 제시함. HAE에서 약물 표적으로서의 pKal의 중요성은 급성 HAE 발작의 치료에 대해 유효성이 입증된 선택적 pKal 억제제이며, pichia pastoris에서 발현된 단기 작용성 60개 아미노산으로 구성된 재조합 펩티드인 에칼란티드(ecallantid)에서 관찰된 효과를 통해 입증되었음. 병인에 있어 pKal 조절 장애에 대한 다른 승인된 HAE 치료의 작용 기전으로부터 추가적으로 뒷받침될 수 있음.

- **HAE 치료법**
  - HAE 급성기 치료 방안은 다음을 포함:
    - C1-억제인자 농축제제 (인간 혈장 유래): (Berinert, Cetor, Cinryze)
    - 재조합 C1-억제제: (rhucin) 루코네스트(Ruconest)
    - 브라디키닌 B2 수용체 길항제: 이카티반트(icatibant) (Firazyr)
  - 예방 목적의 치료는 다음을 포함:
    - C1-억제인자 농축제제
    - 안드로겐/합성대사 스테로이드(anabolic steroid): danocrine (다나졸[Danazol])
    - 항섬유소용해제

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 성분 또는 이 성분계열의 알려진 일반적인 부작용은 과민반응

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 : 라나델루맙
- 분자량: 145,716 Da
- CAS No.: 1426055-14-2

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 인산수소나트륨이수화물, 시트르산일수화물, L-히스티딘, 염화나트륨, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당사항 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
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 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -60 ~ -90°C, 제조일로부터 60개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-60~-90°C, 60개월	bottle/ 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 60개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3°C		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 결과 기준 내 적합하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 2~8℃에서 냉장 보관하며 얼리지 않는다. 차광을 위해 바이알을 원래 상자에 보관한다. 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃, 24개월	PFS/ 완제의약품과 동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2 ℃		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 3개월 가혹시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	GLP	용량 (mg/kg)	결과
단회투여 독성시험	SD 랫드 (6/성/군)	SC	단회 투여 + 14일 회복기	N	0,25,50	• TK 포함 • NOAEL 50mg/kg • 랫드 단회 SC 주사 후 이 약의 내약성은 양호. - 이 약과 관련된 임상적 관찰 소견 또는 먹이 섭취, 혈청 화학 검사 또는 소변 검사 매개 변수에 대한 영향은 없었음. - 25,50mg/kg 암컷에서 day7에 체중감소 관찰(각각 33%, 61.9% [통계적으로 유의]) - 25,50mg/kg에서 day 4 APTT 증가 25,50mg/kg에서 day 14 WBC 증가 - APTT가 연장된 모든 동물에서 비정상 출혈 패턴 또는 출혈 체질은 관찰되지 않았음. → 감소된 칼리크레인 활성은 내인성 응고 경로를 제한하기 때문에, 증가된 APTT는 라나델루맙의 간접적인 약리학적 효과임.
	C. monkey (2/성/군)	SC	단회 투여 + 28일 회복기	N	25,50	• NOAEL 50mg/kg • 이 약과 관련된 임상소견 또는 체중에 미치는 영향 없었음. 혈액학 및 혈청 화학 매개변수는 이 약의 영향을 받지

						않았음. • day 2에 50mg/kg 수컷에서 APTT 증가(투여전보다 27.6% 증가) → 증가된 APTT는 칼리크레인을 억제하는 라나델루맙의 약리학적 효과이며, 본 시험의 맥락에서 유해한 것으로 간주되지 않음
	수컷 C.monkey (3M/군) 투여 개시 시점에 약2~3세	SC	단회 투여 + 42일 회복기	N	20 DX2 20 DX4	• 두 제형(부형제 성분 동일, 농도 차이) 모두에서 라나델루맙은 양호한 내약성 보였음. • 이 약과 관련된 임상적 관찰 소견 또는 체중, 혈액학 검사, 응고 검사, 혈청 화학 검사 또는 소변 검사에 대한 영향은 없었음.
	암컷 C.monkey (3F/군) 투여 개시 시점에 약3-4세	SC	단회 투여 + 42일 회복기	N	20	• 이 약과 관련된 임상적 관찰 소견 또는 체중, 먹이 섭취, 혈액학 검사, 응고 검사, 혈청 화학 검사 또는 소변 검사 매개 변수에 대한 영향은 없었음 • 라나델루맙은 양호한 내약성 보였으며 두 제조소에서 생산한 lot들은 유사
	C.monkey (2/성/군) 투여 개시 시점에 약2~3세	IV 주입	단회 투여 + 28일 관찰기	N	5,25,50	• SC 투여는 Tmax가 연장되어 필요 시 (on-demand)“ 발작 치료에 적합하지 않을 수 있음. 따라서, 급성 HAE 발작에 대해 IV 투여 경로를 평가 • 라나델루맙은 양호한 내약성 보였음
반복투여 독성시험	SD 랫드 (6/성/군)	SC	주1회 4주 (총 5회)	Y	0,5,25,50	• NOAEL 50mg/kg • 이 약과 관련된 치사 또는 임상적 소견은 관찰되지 않았음. 전반적으로 양호한 내약성을 보였음 • 안과 검사 또는 육안적 검사에서 이 약 관련 소견은 관찰되지 않았음. • 라나델루맙 군의 대조군 대비 통계적으로 높은 APTT 관찰되었으나, 소견은 활성형 pKal을 억제하는 라나델루맙의 간접적인 약리학적 효과이며, 본 시험의 맥락에서 유해한 것으로 간주되지 않았음 • 일부 ALT, AST 증가가 관찰되었으나, 적은 변화 수준으로 부작용으로 간주되지 않았음. 일부 동물에서 쿠퍼세포 비대가 관찰되었으나, 간세포 손상의 현미경적 근거 부족하여 쿠퍼세포 비대와 간효소 수치 연관성은 결론내리기 어려움
	C.monkey (3~5/성/군) 투여 개시 시점에 약3~5세	SC	주1회 4주 (총 5회)	Y	0,5,25,50	• NOAEL 50mg/kg • 이 약은 양호한 내약성 보였음 • 라나델루맙과 관련된 임상 소견 또는 체중, 임상 병리학 매개 변수, 혈압, 호흡수 또는 장기 무게에 대한 영향은 나타나지 않았음. 라나델루맙과 관련된 안과적, 육안적 및 현미경적 소견은 확인되지 않았음.
	C.monkey (4~6/성/군) 투여 개시 시점에 약2.7~3.3세	SC	주1회, 6개월 (총 27회)	Y	0,5,25,50	• NOAEL 50mg/kg • 이 약 6개월 SC 투여는 양호한 내약성을 보였음. 라나델루맙과 관련된 임상 소견 또는 체중, 임상 병리학 매개 변수 또는 장기 무게에 대한 영향은 나타나지 않았음. 라나델루맙과관련된 ECG, 안과적, 육안적 및 현미경적 소견은 확인되지 않았음.
	C.monkey (3~5/성/군) 투여 개시 시점에 약2~4세	IV 주입	주1회, 4주 (총 5회)	Y	0,5,25,50	• NOAEL 50mg/kg • 라나델루맙 IV 주입은 양호한 내약성을 나타냈음. • 라나델루맙과 관련된 임상 소견 또는 체중, 임상 병리학 매개 변수 또는 장기 무게에 대한 영향은 나타나지 않았음. 라나델루맙과관련된 ECG, 안과적, 육안적 및 현미경적 소견은 확인되지 않았음.
생식·발생 독성시험 Seg I	C. monkey	SC	주1회, 13주	Y	0,10,50	• 수태능 및 초기배발생 • NOAEL 50mg/kg
생식·발생 독성시험 Seg II	-	-	-	-	-	• 단독 배태자 발생시험은 수행하지 않았으나, ePPND 시험에서 배태자 발달 평가 포함하였음.
생식·발생 독성시험 Seg III	C.monkey (모체 18마리/군	SC	주1회, 약 20주 GD20~	Y	0,10,50	• 출생전후 발달(모체 기능 포함) • NOAEL 50mg/kg
기타 독성시험	인간 조직	(in vitro)	30분 배양	Y	0.5, 10 μg/mL	• 경도~중등도의 내피세포 세포질 및 선택적인 신경 조직 염색 관찰되었음.
기타 독성시험	뉴질랜드 흰토끼	IVT	단회	N	1, 2, 3 mg/eye	• 안구 적응증 개발 위해 실시 • 3mg/eye 1마리의 섬모체에서 중등도의 단핵구 침윤 및 맥락막에서 경미한 단핵구 침윤이 확인됨. 안압 변화는 없었음. • MTD : 2 mg/eye

	C. monkey	IVT	단회	N	1, 2, 3 mg/eye	• 안구 적응증 개발 위해 실시 • 1 mg/eye 의 용량을 투여한 모든 동물에서 안구 자극 양성을 나타냈고, 본 시험은 단회 IVT 주사 후 7 일간의 관찰 후에 중단됨. • 임상 병리학적 변화는 염증을 시사하였으며, 여기에는 호중구 및 단핵구 농도의 증가, 경미 ~ 중등도 수준의 총 단백질 증가, 글로불린의 증가에서 기인한 알부민 및 글로불린 비율의 감소가 포함됨. • 오른쪽 눈에서 확인된 현미경적 소견에는 다양한 양의 염증 세포 침윤을 동반한 급성 염증 및 체액 및 전방, 후방 및 유리체 중의 혈장 단백질을 포함한 삼출액이 포함됨. 안압이 투여 전 수치와 비교하여 오른쪽 눈에서 감소함 • 1 mg/eye 의 용량은 MTD 를 초과하는 용량이었음.
	국소 내성 시험					• 단회 및 반복투여 독성시험에 포함하여 평가

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 동물종(랫드, 원숭이, 토끼) 선정 및 독성시험 설계는 타당하였음. 유전 질환에 대한 장기 투여를 고려한 6개월 반복투여독성시험 평가, 투여경로의 선택, 독성 최대 용량 50mg/kg의 선정도 타당성이 인정됨.
- 랫드 및 원숭이를 대상으로 한 독성시험에서 NOAEL은 평가한 최고용량인 50mg/kg이었으며, 전반적으로 양호한 내약성을 보였음. 라나델루맙의 주1회, 4주 또는 6개월 동안 SC 투여에 대한 전신 노출은 대체로 수컷 및 암컷에서 용량 비례적으로 증가하였음.
- 성숙한 수컷 및 암컷의 사이노몰거스 원숭이의 수태능에 미치는 영향을 평가한 시험에서, 평가된 모든 매개 변수에 대하여 라나델루맙과 관련된 효과는 관찰되지 않았음. 수태능 및 ePPND 시험 모두에서 최고 투여 용량 (50 mg/kg)이 NOAEL로 결정되었음.
- 6개월 원숭이 SC 반복투여독성시험 및 임상시험 DX-2930-03 (300 mg, 격주)의 노출에 근거했을 때 비임상시험에서 인간 투여 용량의 최소 22배 및 23배의 노출을 이용하여 독성 평가가 적절히 이루어졌으며, 양호한 내약성을 확인하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

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

5.2. 효력시험

항목	*시험설계*	결과
1차 약리학		
종특이성 평가	*in vitro*	• 라나델루맙에 의해 유도된 pKal 억제는 브래디키닌 생성 및 합성 펩티드 기질의 가수분해를 모두 감소시킴. - 합성 펩티드 기질인 Pro-Phe-Arg-AMC의 인간 pKal 매개 가수 분해 억제에 대

		하여, 억제 상수 (Ki)는 약 0.125 nM으로 결정 - **랫드 및 사이노몰거스 원숭이의 pKal 억제** (억제 상수 [Ki]가 각각 0.170 nM 및 0.069 nM) **수준이 인간 pKal 억제** (Ki가 0.125nM)**와 유사** • 마우스, 랫드, 토끼, 사이노몰구스 원숭이 혈장에서 얻은 pKal에 대한 억제 상수 평가 - 라나델루맙은 마우스, 랫드 및 사이노몰거스 원숭이 혈장에서 얻은 pKal에 대한 서브 나노몰 단위의 강력한 억제제. 그러나, 정제 토끼 pKal에 대해서는 다소 낮은 억제 효과를 보였음(Ki=14.1 nM). **• pKal에 대한 라나델루맙의 결합 위치 결정** - 라나델루맙은 공유 결합을 통해 고정된 항-결정화 단편 (fragment crystallizable, Fc) 항체에 의해 포획되었고, 상이한 형태의 pKal 또는 프리 칼리크레인은 해당 표면에 영향을 미치지 않았음. - <u>라나델루맙은 활성형 pKal에 결합하지만, 해당 효소의 불활성 자이모겐 형태인 프리 칼리크레인 (prekallikrein)에는 결합하지 않음.</u> - 라나델루맙 항원 결정기에는 활성 부위의 아미노산 및 활성 부위 부근의 잔기가 포함됨. 라나델루맙 HV(heavy chain variable region) CDR3가 혈장 칼리크레인의 활성 부위에 결합
SD 랫드와 C.monkey 혈장에서의 생물활성 평가 pKal 활성 평가	*in vitro*	• HMWK의 pKal 매개 단백 분해를 측정하기 위해 웨스턴 블롯 분석법 개발 ① 단회 SC 투여 랫드(25,50mg/kg)[WIL-446029] 샘플 : 덱스트란 황산염 매개 활성화 후, 25,50mg/kg 용량의 라나델루맙을 투여 받은 랫드에서 HMWK pKal 매개 단백 분해가 방지 ② 단회 SC 투여 C. monkey(50mg/kg)[WIL-446030]) 혈장 샘플 : 단회 라나델루맙은 혈장 검체를 카올리 매개 활성화된 HMWK pKal 매개 단백질 분해 방지
카라기난 유도 발 부종 모델에서 항 염증 활성에 대한 용량 반응 평가 (SD 랫드/10M/군)	*in vivo*	* 카라기난(Carageenan) : 해초에서 추출. 염증 유발. 랫드 혈장에 카라기난 첨가시 황성형 pKal 생성 * 현재 HAE 모델이 확립되어 있지 않음. 카라기난 유발 랫드 발부종 모델을 염증 반응 평가에 이용. • SD 랫드/IP, SC 투여 ; 항염증 양성대조군 -인도메타신 • 라나델루맙 (0,1,3,10,30mg/kg) 단회 투여 후 카라기난 SC 투여 • **<u>리나델루맙은 카라기난으로 유발된 부종을 용량의존적으로 억제.</u>** * 랫드 카라기난 발 부종 모형은 HAE 모형으로 간주되지는 않기 때문에 해당 모형에서의 유효 용량이 HAE 환자에서의 유효 용량 예측하는 데 사용되지 않았음. 라나델루맙이 랫드에서 생체 내 활성을 나타낸다는 사실 확인. - 카라니간 투여 30분전 라나델루맙 IP 주사 후 카라기난 유발성 반응을 용량 의존적으로 억제. 1 mg/kg 용량을 투여 받은 동물에서는 개선 효과가 관찰되지 않았지만, 30 mg/kg 용량의 라나델루맙을 IP 투여한 결과 인도메타신과 비슷한 효과가 관찰되었다 (62%의 부종 억제)가 관찰 - 카라니간 투여 30분전 라나델루맙 SC 주사 후 카라기난 유발성 반응을 용량 의존적인 반응. 30 mg/kg 용량에서 매우 완건한 효과가 나타났으며 (73%의 부족 억제), 1 mg/kg의 용량에서는경미하지만, 인식할 만한 효과가 관찰되었음. → **<u>랫드에 라나델루맙을 SC 투여한 결과, IP로 투여 받은 동물에 비해 카라기난 유발성 발 부종의 발현이 지연되었으며, 그 중증도가 감소</u>** 24시간 째 투여한 1 mg/kg SC에서 나타난 경미한 개선은, 라나델루맙을 통한 pKal의 예방적 억제가 급성 투여에 비해 더 효과적이라는 사실을 시사 • **혈청 라나델루맙 농도는 IP, SC 경로 모두에서 용량이 증가함에 따라 증가.** 투여 경로에 따라 투여 시점 차이로 인해 동일 용량에서 약물 농도 IP (카라기난 투여 30분 전) > SC (카라기난 투여 24시간 전)
2차 약력학 **- 라나델루맙의 표적 외 세린 단백 분해 효소를 억제 가능성 및 Fc 매개 효과기 기능에 대한 평가**		
기타 단백질분해효소 및 Fc effector 기능에 대한 off-target 저해 효과 평가	*in vitro*	인간 혈청 • HAE 환자는 HAE 발작 기간 동안 cHMWK의 혈장 농도 상승 - 해당 접촉 시스템 활성화 표지자는 HAE를 동반 또는 동반하지 않은 환자에서 얻은 혈장을 카올린(kaolin) 및 덱스트란 황산염(dextran sulfate)과 같은 시약으로 처리하여 활성화 시킨 후에도 시험관 내에서 증가 - **<u>카올린(kaolin) 및 황산 덱스트란(dextran sulfate)는 FXII에서 FXIIa으로의 자가 활성화를 촉발</u>**시키며, 이후 FXIIa는 프리 칼리크레인으로 전환되어 pKal을 활성화시킴.→HMWK 절단→생체 활성형 펩티드인 브래디키닌 및 N 말단 중쇄 (64

		kDa) 및 C 말단 경쇄 (46 kDa) 사이의 이황화 결합으로 구성되어 있는 절단된 키니노겐을 모두 분비 **카올린은 황산 덱스트란보다 더 효능이 있는 contact system activator.** **• 정상 인간 혈장 중에서 라나델루맙의 pKal 억제능 평가** - 라나델루맙은 혈장 중에서 HMWK 절단을 촉발시키는 카올린 및 황산 덱스트란을 용량 의존적으로 억제 - 혈장을 라나델루맙으로 전처리한 경우, 라나델루맙은 카올린으로 활성화된 혈장보다 더 적은 용량으로 황산 덱스트란으로 활성화된 혈장의 pKal 매개 HMWK 절단을 방지. : 카올린 매개 HMWK 절단을 저해하기 위해서는 라나델루맙이 0.4 μM 이상 필요. 황산 덱스트란 매개 HMWK 절단을 저해하기 위해서는 라나델루맙 80nM 필요 • pKal을 포함하는 단백 분해 효소 계열의 하나인 **세린 단백 분해 효소는 촉매 기전 및 주요 활성 아미노산을 공유하므로, 라나델루맙이 다른 세린 단백 분해 효소를 억제할 가능성**에 대해 평가 - 라나델루맙은 평가된 세린 단백분해 효소를 억제하지 않았음. : 라나델루맙이 pKal과 가장 유사한 세린 단백 분해 효소인 FXIa를 억제하지 않았음(전장 단백질 간에 74% 유사한 아미노산 서열 및 촉매 도메인 간에 82% 유사성).
ADCC, CDC 평가 (HUVEC cell 이용)	*in vitro*	• 라나델루맙은 Fab 도메인에서의 상호 작용을 통해 pKal 활성을 억제. Fc 도메인은 혈장 체류 시간의 연장을 통한 영향 외에, 라나델루맙의 임상적 유효성에 직접적으로 기여할 것으로 기대되지 않음. 그러나, 라나델루맙은 IgG1 항체이기 때문에, Fc 매개 효과기 기능에 대해 평가 • 리툭시맙(양성 대조)은 표적 세포 (Daubi B 세포)에서 ADCC 및 CDC를 유도하였으나, **라나델루맙 매개 ADCC 및 CDC는 관찰되지 않았음.**
Fc 수용체 및 C1q와 라나델루맙과의 상호작용	*in vitro*	**• 정제 Fc 수용체 및 C1q에 대한 라나델루맙의 해리 상수 (KD)** - 평가 Fc 수용체 : FcγRI (CD64), FcγRIIA (CD32a), FcγRIIB/C (CD32b/c), FcγRIIIA (CD16a), 및 FcγRIIIB (CD16b) → 해리상수 K_D 값은 다른 항체에 대해 보고된 값과 거의 동일하거나 더 높았음. 라나델루맙은 C1q와 모든 Fc 수용체에, 효과기 기능을 강화하도록 조작된 항체들보다 낮은 친화도로 결합. → **라나델루맙은 Fc 수용체 또는 C1q에 예상하지 못한 높은 친화도 결합을 나타내지 않음**

5.3. 안전성약리시험

- 랫드 및 사이노몰구스 원숭이 반복투여 독성시험에 포함하여 평가

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

항목	동물종	투여 경로 및 기간	용량 (mg/kg)	결과	GLP
중추신경계	SD 랫드 (10~15/성/군)	SC 주1회, 4주 (총 5회)	0,5,25,50	• SD 랫드를 이용한 FOB(functional observational battery, 기능관찰 종합 평가) * 사육상자 내에서 관찰, 사육상자에서 꺼내서 관찰, open field에서 관찰, 반응성 검사 및 운동량 등의 측정 - 어떤 측정 시점에서도 투여 관련 기능 또는 행동 파라미터에 대한 영향 없었음.	Y
심혈관계	C. monkey	SC	0,5,25,50	• 심박수, 혈압, ECG 평가 - day28에 50mg/kg군 수컷의 심박수 감소 관찰되었고, 약물과의 관련성이 있을 것으로 생각되었으나, 변화의 정도에 기반해, 부작용으로 간주되지는 않았음. * (이전 대조군 자료 기반, 수컷 원숭이의 베이스라인 심박수 수치의 2배 표준편차 이내) - 같은 기간에 50mg/kg 수컷은 투여후 7~22시간째 RR interval이 늘어나는 것을 관찰했는데, 이는 낮아진 심박수에 따라 반대의 관계(심박수와 RR 간격은 역의 관계)를 가지는 것으로 예상되는 바였으며 부작용으로 간주	Y

				되지는 않았음. 작은 변화정도에 근거하여 확장된 약동학적 프로파일과는 반대로 일시적인 효과가 나타나고, 다른 ECG 파라미터에는 동반된 변화 부족, 독성학적 임상 결과가 관찰되지 않았기 때문에 낮은 심박수는 독성학적 유의성을 가지지 않은 것으로 간주. 5, 25mg/kg 군의 수컷들과, 다른 모든 암컷에서는 라나델루맙 관련 ECG 효과 관찰되지 않았음.	
심혈관계	C. monkey	SC	0,5,25,50	• 심박수, 혈압, ECG 평가 - 심박수, ECG 간격, ECG 파동 형태에 대한 AE 없었음	Y
심혈관계	C. monkey	IV 주입	0,5,25,50	• 심박수, 혈압, ECG 평가 - 심박수, ECG 간격, ECG 파동 형태, 혈압에 대한 AE 없었음	Y
호흡기계	C. monkey	SC	0,5,25,50	• 호흡수 평가 - 호흡수에 대한 라나델루맙 관련 영향 없었음.	Y
호흡기계	C. monkey	IV 주입	0,5,25,50	• 호흡수 평가 - 호흡수에 대한 라나델루맙 관련 영향 없었음.	Y

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP	결과
단회 투여 후 흡수						
단회 SC 투여 후 용량 반응 시험 (TK)	SD 랫드 (6/성/군)	SC	단회 투여 + 14일 회복기	0.25,50	N	• ELISA • 50mg/kg 단회 SC 투여는 암컷 및 수컷에 대해 각각 AUC 16800 및 22600 μg・hr/mL 및 Cmax 값 93.3 및 129 μg/mL에 해당 • 25, 50 mg/kg 용량으로 SC 투여한 후, Cmax 및 AUClast 측면의 노출은 수컷에서는 용량 비례적인 수준 이하로 증가하였고, 암컷에서는 용량 비례적으로 증가.
단회 SC 투여 후 용량 반응 시험 (TK)	C.monkey (2/성/군)	SC	단회 투여 + 28일 회복기	25,50	N	• ELISA • 최고용량 50mg/kg에 대한 암컷 및 수컷에 대해 각각 AUC는 126000 및 135000 μg・hr/mL 및 Cmax 값 353 및 403 μg/mL
단회 SC 투여, 내약성 및 TK 평가	수컷 C.monkey (3M/군) 연령: 투여 개시시점에 약2~3세	SC	단회 투여 + 42일 회복기	20 DX2 DX4	N	• ELISA • 2가지 제형 평가(부형제 성분은 동일) -명목 농도 103 mg/mL (DX2 또는 FIL150M01으로도 알려짐, 실제 농도는 102.8 mg/mL) 또는 207 mg/mL (DX4로도 알려짐, 실제 농도는 207.3 mg/mL) • 라나델루맙 혈장 농도는 각 투여군 세 마리 동물 중 두 마리에서 투여 후 8시간째부터 시험 제 42일까지 검출되었음.
단회 SC 투여, 내약성 및 TK 평가 (TK)	암컷 C.monkey (3F/군)	SC	단회 투여 + 42일 회복기	20	N	• ECL • Patheon 사 및 Rentschler 사가 제조한 원료 의약품 간에 제조 공정 차이 평가하는 동등성 평가가 실시 • 두 제조사에서 제조한 의약품의 제조공정 차이 평가 결과 2가지 제형의 20 mg/kg 단회 SC 투여는 내약성 양호. 두 완제 의약품 모두, 모든 평가 파라미터에 영향이 없었음 • 평균 Cmax와 AUClast의 유사성에 기반하여 두 완제의 약품은 동등한 것으로 간주되었음.
단회 IV 또는 SC 투여후 PK, 내약성 평가	C.monkey (3M/군)	SC IV bolus	단회	20	N	• ELISA
단회 IV 주입, 용량 반응 시험 (TK)	C.monkey (2/성/군)	IV 주입	단회 투여 + 28일 관찰기	5,25,50	N	• ELISA • 최고용량인 50 mg/kg 용량은 수컷 및 암컷에서 각각 평균 AUClast 132000 및 143000 μg・hr/mL, Cmax 값 1300 및 1010 μg/mL
반복투여 후 흡수						

4주 반복투여 독성시험 (TK)	SD 랫드 (6/성/군)	SC	주1회, 4주 투여 + 28일 회복기	0,5,25,50	Y	• PK: ELISA; ADA Analysis: SPEAD assay followed by ECL assay • 면역원성 - 반복 SC 투여로 25 및 50 mg/kg 용량을 투여 받은 대부분의 동물 및 5 mg/kg 용량을 투여 받은 일부 동물에서 라나델루맙에 대한 노출의 상당한 감소가 초래. TK 평가 수컷의 17마리/18마리가 day29에 ADA 양성, 대체로 낮은 노출과 높은 역가 - 대조군에서도 ADA 양성 검출되었으나, 전반적으로 라나델루맙 용량 증가함에 따라 ADA 발생 및 역가가 증가하는 경향.
4주 반복투여 독성시험 (TK)	C.monkey (3~5/성/군)	SC	주1회, 4주 투여 + 28일 회복기	0,5,25,50	Y	• PK: ELISA; ADA Analysis: SPEAD assay followed by ECL assay • AUClast및 Cmax의 측면에서 라나델루맙에 대한 노출은 시험 제 0일 및 시험 제 21일째에 5~ 50 mg/kg 범위에 걸쳐 용량 수컷,암컷 모두 용량 비례적인 수준으로 증가 • 면역원성 - day29에 5mg/kg, 50mg/kg 각 1마리가 ADA 양성으로 확인되었고, ADA 음성 동물에 비해 평균 노출 대비 약 23%, 54% 더 낮았음.
6개월 반복투여 독성시험 (TK)	C.monkey (4~6/성/군)	SC	주1회, 6개월	0,5,25,50	Y	• PK: ELISA; ADA Analysis: SPEAD assay followed by ECL assay • 최고용량 50mg/kg에서 각각 평균 시험 제 25일째 AUC0-last 167000 및 168000 μg톒r/mL 및 Cmax 741 및 747 μg/mL에 해당 • 면역원성 - ADA양성은 대체로 낮았음. 28마리 중 4마리 (또는 14%, 5 mg/kg에서 두 마리, 50 mg/kg 투여군에서 두 마리), 뚜렷한 용량 의존성은 나타나지 않았음. ADA 양성 원숭이는 다른 원숭이들과 유사한 TK 프로파일. - 높은 역가 보인 원숭이 1마리(5mg/kg)는 더 낮은 전신 노출 나타내어, ADA가 해당동물의 라나델루맙 전신 노출에 영향을 미쳤다는 사실을 시사.
4주 IV 주입 독성시험 (TK)	C.monkey (3~5/성/군)	IV 주입	주1회, 4주	0,5,25,50	Y	• PK: ELISA; ADA Analysis: SPEAD assay followed by ECL assay • IV 주입 후, AUClast 및 Cmax으로 측정된 라나델루맙 노출은 용량이 증가함에 따라 거의용량 비례적인 수준으로 증가. AUClast를 통해 시사된 바와 같이 노출에 있어 성별 차이는 관찰되지 않았음. • 면역원성 : ADA 양성률 낮았음(제57일째 50 mg/kg 투여군 수컷 및 시험 제 9일째 50 mg/kg 투여군 암컷 1마리). 혈장 중 ADA 존재는 노출에 영향을 미치지 않음.
13주 반복투여 수태능 시험 (TK)	C.monkey (5/성/군)	SC	주1회, 13주 투여 + 4주회복기	0,10,50	Y	• PK: ELISA; ADA Analysis: ECL • ADA 30°% 관찰
임신 또는 nursing animal 시험						
강화된 출생전후발달독성시험(ePPND) (TK)	C.monkey (모체 18마리/군)	SC	GD20~분만시점 (약 GD163), 주1회 SC	0.10,50	Y	• 혈장 및 모유 샘플링 • Plasma PK: ECL; Milk PK: ECL; ADA Analysis: ECL • 일반적인 IgG1 mAb 의 동태와 마찬가지로, 출생 후 (PND) 제 7 일 및 28 일 째에 모유에서 라나델루맙이 검출되었지만, 라나델루맙은 혈장으로부터 모유로의 낮은 이행을 나타냈음. • 새끼에서의 노출은 모체 용량에 대해 용량 의존적으로 증가. 모체 대 새끼 노출비는 1 ~ 2.4 범위. • 새끼에서 ADA 검출(10,50mg/kg군 모두)
분포	라나델루맙은 작용 부위가 혈액 중에 있는 IgG1 단클론 항체이므로, 비임상 동물 종에 대한 비특이적인 단백질 결합 및 조직 분포 시험은 수행되지 않았음. 사이노몰거스 원숭이에 IV 투여한 후, 라나델루맙의 추정 Vss 는 낮은 수준으로 혈장 부피와 유사하였고, 이는 IgG 단클론 항체에 대해 예상되는 조직 분포가 제한과 일치하는 결과임.					
대사	라나델루맙의 IgG 의 이화 작용에 대해서는 잘 규명되어 있기 때문에, ICH Guidance S6(R1)에 따라, 인간 대사 효소 및 수송체 시스템을 이용한 대사 시험은 수행되지 않았음. 라나델루맙은 IgG1 단클론 항체이기 때문					

	에, 본 분자는 다른 내인성 항체와 유사하게 간 및 망상 내피계에 의한 단백 분해, 표적 매개 제거 및 비특이적 세포 내 이입(endocytosis)을 포함하는 몇 가지 경로를 통해 대사될 것으로 생각됨. 사이노몰구스 원숭이 대상 IV 투여 후 추정된 전신 청소율은 낮은 수준이었으며, 이는 IgG 단클론 항체에 대하여 예상되는 바와 일치.
배설	라나델루맙은 IgG1 단클론 항체이므로, 내인성 항체에서 관찰된 바와 동일한 배설 경로를 보일 것으로 생각됨. 따라서, 라나델루맙의 배설에 대해 조사하기 위한 시험은 수행되지 않았음. IV 투여 후 관찰된 겉보기 말단 반감기는 랫드에서 2~4 일, 사이노몰거스 원숭이에서는 12~19 일 범위 라나델루맙은 FcRn 수용체를 통한 태반 수송에 있어 가장 효율적으로 수송되는 IgG 아형으로 알려진 IgG1 mAb 이므로, 임신 중 태반 전이가 발생할 것으로 판단됨.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 라나델루맙은 마우스, 랫드, 사이노몰거스 원숭이 및 인체의 활성 혈장 칼리크레인(pKal)의 단백질 분해 활성에 대한 강력하고 특이적인 억제제임.
- 시험관 내 인체 혈장 및 라나델루맙을 투여 받은 랫드 및 사이노몰거스 원숭이 혈장 중에서 생체 외 시험을 통해 pKal에 의해 생성된 cHMWK에 대한 효과적인 억제능 확인하였음.
- 라나델루맙은 랫드 카라기난 (carrageenan) 유발성 부종 모형에서 부종을 감소시킴으로서 염증 억제 관련된 생체 내 활성을 확인하였음.
- 반복투여독성시험에서 포함된 안전성 약리평가 결과, 라나델루맙은 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계에 영향을 미치지 않았음.
- 라나델루맙은 낮은 청소율, 낮은 분포용적 및 긴 반감기, 생체이용율 약 66%의 PK를 보였음.
- 랫드에서는 높은 면역원성으로 인해 반복투여 후 노출 감소되었으나, 사이노몰구스 원숭이에서는 SC, IV 투여 경로 모두 면역원성이 대체로 낮았고, ADA 양성 동물은 다른 동물들과 유사한 TK 프로파일을 보였으며 원숭이에서 낮은 수준(0.20%)의 모유이행을 나타냈음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA TOC 자료제출

6.2. 임상시험자료집 개요

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

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

단계	시험	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과

	번호						
1a	DX-2930-01	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 단회투여 용량증량	건강한 시험대상자 18~55세 32명	라나델루맙 0.1, 0.3, 1.0, 3.0mg/kg (6명/군) 위약(8명) SC	단회투여	안전성, 내약성, PK	• 건강한 시험대상자에게 라나델루맙 단회 피하투여는 DLT 없이 3.0mg/kg까지 양호한 내약성을 보였음. • 임상적으로 유의한 라나델루맙 vs. 위약간의 차이, 라나델루맙과 관련된 AE는 관찰되지 않았음. • PK 분석 결과 긴 반감기를 보였으며, 탐색적 생체표지자 분석 결과, 라나델루맙의 혈장 칼리크레인 억제 활성 관찰되었음.
1b	DX-2930-02	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 반복투여 용량증량	HAE type I, II 37명 18세 이상	라나델루맙 30 mg(n=4) 100 mg(n=4) 300 mg(n=5) 400mg(n=11)* *두번째 투여를 위해 돌아가지 않은 환자 1명이 F/U 놓치고, 교체되었음 위약(n=13) SC	2회, 14일간격	안전성, 내약성, PK, 면역원성, PD, C1-INH에 대한 칼리크레인 억제 효과, HAE 발작특성화	• 라나델루맙의 약물 농도는 용량 의존적이었으며, 다른 단클론항체의약품처럼 긴 반감기를 보였음 • PD 분석 결과 라나델루맙 100mg은 혈장 칼리크레인 활성에 중등도의 영향을 미친 반면, 300mg, 400mg은 HAE 환자의 혈장에서 혈장 칼리크레인 활성에 직접적인 영향을 미쳤음. 30mg은 HAE 환자의 혈장 칼리크레인 활성에 대한 영향을 보이지 않았음. • 라나델루맙의 장기간 HAE 발작의 예방에 대한 개념증명 입증되었음. HAE 발작 예방에 대한 통계적으로 유의한 효과가 관찰되었음. 특히 위약에 비해, 300mg, 400mg군은 발작률을 100%, 88% 감소시켰음.

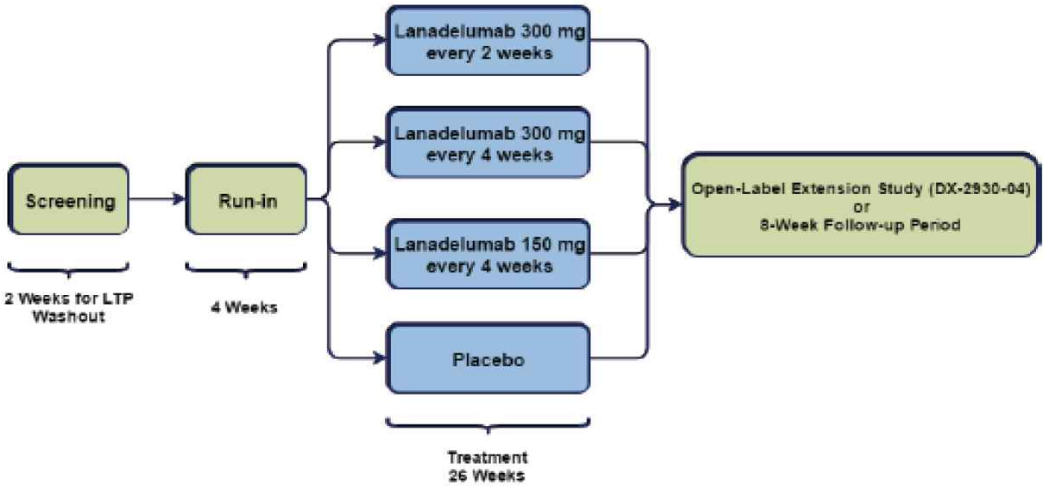
6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

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

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

시험명	**(DX-2930-03) HAE 급성 발작에 대한 장기 예장을 위한 라나델루맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험(3상) (HELP)**		
임상단계	3상	Study code.	DX-2930-03
임상시험 디자인	- 3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 ① 장기 예방적(LTP) 치료 휴약기 : 2주 이상, 연구자 판단에 따라. 18세 이상 환자.		

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>그림 1 Study Design Schematic for Study DX-2930-03


② 도입기 : 4주. 베이스라인 HAE 발작 비율 결정하기 위함.
③ 치료기 : 이중 눈가림으로 각 코호트 당 라나델루맙- 위약 2:1 무작위배정 후 SC 반복투여(13회, 26주)
300mg Q2W : 300mg Q4W : 150mg Q4W
- 층화 : 4주간 발작 1~<2, 2~<3, ≥3회
④ 공개라벨 연장기(OLE) (DX-2930-04)
⑤ 추적관찰기 : OLE 미참여 환자는 8주간 F/U</td></tr>
<tr><td colspan="2">시험목적</td><td>(1차) HAE 발작을 예방하는데 있어 라나델루맙의 유효성 평가
(2차) 라나델루맙 반복피하투여의 안전성 평가
(탐색적) 만성적 라나델루맙 투여의 약력학, 면역원성, 약동학 평가, 건강관련 삶의 질에 대한 영향 평가</td></tr>
<tr><td rowspan="4">시험내용</td><td>시험방법</td><td>• 대상 질환 및 시험대상자 수
- Type I, II HAE 환자(12세 이상) 126명 무작위배정, 125명이 1회 이상 투여
- 도입기 동안 4주당 연구자 확인한 발작이 1회 이상 경험한 HAE(type I, II) 환자로 진단</td></tr>
<tr><td>주요선정기준</td><td>1. Males and females 12 years of age or older at the time of screening.
2. Documented diagnosis of HAE (Type I or II) based upon all of the following:
- Documented clinical history consistent with HAE (subcutaneous or mucosal, nonpruritic swelling episodes without accompanying urticaria).
- Diagnostic testing results obtained during screening that confirm HAE Type I or II:
C1 inhibitor (C1-INH) functional level < 40% of the normal level.
Subjects with functional C1-INH level 40-50% of the normal level may be enrolled if they also have a C4 level below the normal range. Subjects may begin participating in the runin period before these diagnostic results are available. Subjects may be retested if results are incongruent with clinical history or believed by the Investigator to be confounded by recent LTP use.
- At least one of the following: Age at reported onset of first angioedema symptoms ≤ 30 years, a family history consistent with HAE Type I or II, or C1q within normal range.
3. Experiencing a baseline rate of at least 1 Investigator-confirmed HAE attack per 4 weeks as confirmed during the run-in period.</td></tr>
<tr><td>주요제외기준</td><td>1. Concomitant diagnosis of another form of chronic, recurrent angioedema, such as acquired angioedema (AAE), HAE with normal C1-INH (also known as HAE Type III), idiopathic angioedema, or recurrent angioedema associated with urticaria.</td></tr>
<tr><td>평가변수</td><td>(1차 유효성 평가 변수) 유효성 평가기간(day0~day182) 동안 연구자가 확인한 HAE 발작 수
(2차 유효성 평가변수)(rank ordered)
- 유효성 평가기간(day0~182)동안 급성 치료가 필요한 HAE 발작(연구자 확인) 수
- 유효성 평가기간(day0~182)동안 중등도 또는 중증 HAE 발작 수
- Day 182동안 시험약 투여 후 day 14dp 발생한 연구자 확인 HAE 발작 수</td></tr>
</table>

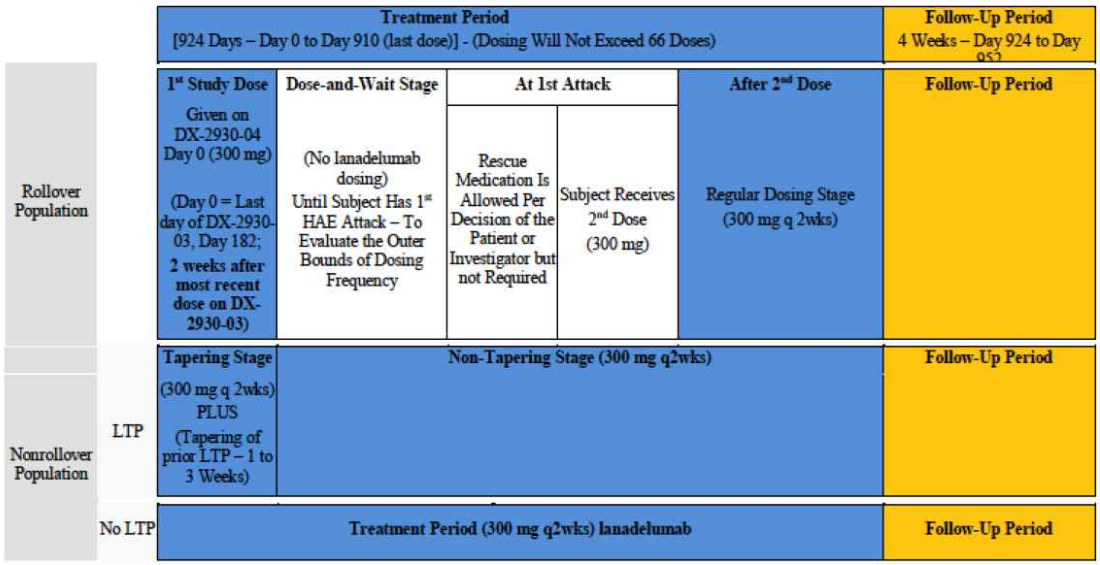
<table>
<tr><td></td><td></td><td>(탐색적 유효성 평가변수)
- Day 14이후에 첫 HAE 발작까지의 시간
- 유효성 평가기간 동안 연구자 확인한 높은 사망(high-morbidity) HAE 발작 수
* high-morbidity HAE 발작 : 다음 중 1개 이상에 해당하는 발작(중증, 입원(24시간 미만 입원은 제외), 유의한 혈역학 결과(수축기 혈압<90. IV hydration 필요 또는 실신 또는 실신유사증상 관련 또는 후두)</td></tr>
<tr><td>결과</td><td>유효성</td><td>인구학적 특성
・ITT 집단 시험대상자의 전체 연령 중앙값 (최소값, 최대값)은 42.4 세 (12 세, 73 세), 청소년 10명
・과거 HAE 진단은 90.4% (113/125)에서 제 1 형이었고 9.6% (12/125)에서 제 2 형.
・위약 시험대상자 51.2% (21/41) 및 라나델루맙 시험대상자 52.4% (44/84)가 월 ≥3 건 발작
도입기 HAE 발작 비율 중앙값은 라나델루맙 및 위약군에 걸쳐 유사
・125 명 중 70 명 (56.0%)이 선행 LTP 요법을 투여 중: 60 명 (48.0%)이 C1-INH 만 투여 받았고, 4 명 (3.2%)이 경구 요법 (안드로겐 또는 항- 섬유소용해제)을 투여 받았고, 6 명이 C1-INH + 경구 요법. C1-INH 만 투여 받은 시험대상자는 위약군에서 22 명 (53.7%)이었고 라나델루맙 군에서 38 명 (45.2%)
Table 7 Baseline HAE Attack Characteristics -ITT Population
<table>
<tr><th rowspan="2">Characteristic</th><th rowspan="2">Placebo (N=41)</th><th colspan="3">Lanadelumab</th><th rowspan="2">Total (N=125)</th></tr>
<tr><th>150 mg q4Wks (N=28)</th><th>300 mg q4Wks (N=29)</th><th>300 mg q2Wks (N=27)</th><th>Total (N=84)</th></tr>
<tr><td colspan="7">Run-in HAE Attack Rate (attacks/month)[b]</td></tr>
<tr><td>Mean
(SD)</td><td>4.02
(3.265)</td><td>3.22
(1.830)</td><td>3.71
(2.507)</td><td>3.52
(2.327)</td><td>3.48
(2.225)</td><td>3.66
(2.611)</td></tr>
<tr><td>Median
(Min, Max)</td><td>3.00
(1.0, 14.7)</td><td>3.18
(1.0, 6.7)</td><td>3.00
(1.0, 10.5)</td><td>3.11
(1.0, 9.0)</td><td>3.00
(1.0, 10.5)</td><td>3.00
(1.0, 14.7)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>유효성
・1차 평가변수인 182일째까지의 HAE 발작수는 라나델루맙 150mg Q4W, 300mg Q2W, 300mg Q4W 모두 연구자 확인 HAE 발작수의 LS 평균에 있어 위약군 대비 통계적으로 유의한 감소를 입증하였음
150mg Q4W: 300mg Q4W: 30mg Q2W = 75.6%↓: 73.3%↓: 86.9%↓(모두 p<0.001)
도입기 동안 HAE 발작 수에도 불구하고 모든 투여군에서 일관되게 치료효과를 나타냈음.
・라나델루맙 3투여군 모두 급성 치료가 필요한 HAE 발작 수(2차 유효성 평가변수)가 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였음. 150mg Q4W: 300mg Q4W: 30mg Q2W =80.8%↓: 74.2%↓: 87.39%↓(모두 p<0.001)
・라나델루맙 3투여군 모두 중등도 또는 중증의 HAE 발작이 위약 대비 통계적으로 유의하게 감소하였음. 150mg Q4W: 300mg Q4W: 30mg Q2W =70.5%↓: 73.3%↓: 83.4%↓(모두 p<0.001)
・치료 효과정도는 300mg Q4W에 비해 300mg Q2W 군에서 전체 평가변수에 걸쳐 가장 컸고 일관되었음.

하위군 분석
・1차 유효성 결과와 일관되게 모든 하위군(연령, 성별, 체중, BMI, LTP 사용, 후두 발작)에서 HAE 발작 비율의 감소 비율은 도입기의 HAE 발작 비율과 상관없이 위약군 대비 높은 수치를 보였음(단, 기타 인종 하위군 제외)). 모든 하위군에 걸쳐 치료 효과는 300mg Q2W에서 가장 컸음.
・무발작 환자 비율도 26주 투여기간 동안 위약군(2.4%)에 비해 라나델루맙 투여군(31.0~44.4%)이 높은 달성률을 보였음.
・1개월째, 3개월째, 투여기 종료시점까지 라나델루맙 3투여군은 높은 무발작 비율 유지.
・라나델루맙이 항정상태에 도달한 day70~day182에 HAE 무발작 비율은 위약 2.7%, 라나델루맙 군은 53.6%~76.9% 였음.
・중증 HAE 발작 발생 비율 : 3가지 라나델루맙 투여군이 위약군에 비해 낮았음(34.1% vs. 7.4~17.9%)</td></tr>
</table>

		· Day 0, Day 14, Day 28, Day 70이후 첫 번째 발작까지의 시간은 도입기의 HAE 발작률과 상관없이 위약군에 비해 라나델루맙 투여군이 유의하게 길었음. : 300mg Q2W군의 경우 환자의 >50%가 Day 0, Day 14, Day 28, Day 70이후 혈관부종 발작을 경험하지 않았음.
	안전성	· 투여 관련 SAE 또는 사망은 보고되지 않았음. · 라나델루맙 투여군 중 : AE의 대부분이 경증 또는 중등도였고 위약군과 유사. 투여중단과 관련된 중증 TEAE 2건을 경험한 환자는 1명(1.2%). SAE 경험 환자 4.8% · HAE 발작 외에 가장 흔한 TEAE는 주사부위 통증(라나델루맙 42.9%, 위약 29.3%), 바이러스성 상기도감염(라나델루맙 23.8%, 위약 26.8%), 두통(라나델루맙 20.2%, 위약 19.5%), 주사부위 홍반(라나델루맙 9.5%, 위약 2.4%) · 라나델루맙 투여 군에서 관심이상반응 : 5/84명(6.0%)/ 과민성 반응 1명, 주사부위반응 3명, 홍반 1명, 경화 1명 · 면역원성 : ADA 양성 9.6%(12/125; 라나델루맙군 10/84(11.9%), 위약군 2/41(4.9%)). 모두 낮은 역가. · 150mg Q4W에서 ADA 양성 2명은 낮은 역가의 중화항체 있었음. · 실험실적 이상, 활력징후, 신체 검사, EGG 측면에서 확인된 안전성 신호는 없었음. 300mg Q4W 1명이 무증상성, 중증의 ALT/AST 증가(정상 빌리루빈, 투여 중단 후 가역적). 3명(150mg Q4W 1명, 300mg Q2W 1명, 300mg Q4W 1명)이 무증상성, 일시적, 가역적인 ALT/AST(>3x ULN)(정상 빌리루빈/ 연구자에 의해 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주, AE로 보고되지 않음/ 투여 지속, 시험완료, 연장시험참여)
결론		· 핵심임상시험으로서 12세 이상의 소아 및 성인 환자 125명 를 대상으로 한 6개월 평가 3상 1건(DX-2930-03) 제출(150mg Q4W, 300mg Q2W, 300mg Q4W, 위약군). 1차 평가변수인 6개월간의

	연구자가 확인한 HAE 발작 수를 포함한 3가지의 2차 평가변수에 대하여 라나델루맙군은 모두 통계적으로 유의한 위약과의 차이를 보였고, 특히 300mg Q2W 투여군이 가장 효과가 좋았음. · DX-2930-03 시험을 완료하고 연장시험(DX-2930-04)에 참여한 환자들은 앞선 시험에서 관찰된 효과를 유지하였음(참여 환자의 50% 이상이 9개월 이상 약물 노출). 안전성 측면에서 주로 관찰된 이상사례는 주사부위반응이었고, 일부 과민반응도 있었음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

<table>
<tr><td colspan="2">시험명</td><td colspan="3">(DX-2930-04) HAE 급성 발작을 예방하는데 라나델루맙의 장기간 안전성 및 유효성 평가하는 공개라벨 시험(3상) (HELP study Extension)</td></tr>
<tr><td colspan="2">임상단계</td><td>3상</td><td>Study code.</td><td>DX-2930-04</td></tr>
<tr><td colspan="2">임상시험 디자인</td><td colspan="3">그림 3 Description of Study Periods


· 진행 중, 공개라벨, 장기 안전성 및 유효성 평가 연장시험
· 첫 번째 공개라벨 투여일로부터 364일째까지 계획(26회 초과 못함)→ 개정 3에서 924일째까지 총 66회</td></tr>
<tr><td colspan="2">시험목적</td><td colspan="3">(1차) HAE 발작을 예방하는데 있어 라나델루맙의 장기간 안전성 평가유효성 평가
(2차) 라나델루맙 반복피하투여의 장기 유효성 평가</td></tr>
<tr><td rowspan="2">시험 내용</td><td>시험 방법</td><td colspan="3">대상 환자 및 수
· 12세 이상 / DX-2930-03의 연장 참여자 150명, DX-2930-03 미참여자(nonrollovers); 총 150~250명
* nonrollover 참여자들은 DX-2930-03와 일부를 제외하고는 유사 선정기준
· DX-2930-03시험에서 최소 발작 횟수(4주당 1회)를 만족못해 참여 못했으나, DX-2930-04 시험 스크리닝 스크리닝 허용(12주당 1회 이상 가능)
· 중간 분석 자료에 포함된 안전성 분석 환자 212명</td></tr>
<tr><td>주요 선정 기준</td><td colspan="3">Subjects at least 12 years of age with a documented diagnosis of HAE (Type I or II) based upon all of the following:
· Documented clinical history consistent with HAE (SC or mucosal, nonpruritic swelling episodes without accompanying urticaria).
· Diagnostic testing results obtained during screening (or a prior DX-2930 study) that confirmed HAE Type I or II: C1 inhibitor (C1-INH) functional level <40% of the normal level. Subjects with functional C1-INH level 40-50% of the normal level could be enrolled if they also have a C4 level below the normal range. Subjects could be retested if results were incongruent with clinical history or believed by the investigator to be confounded by LTP use.</td></tr>
</table>

		・At least 1 of the following: age at reported onset of first angioedema symptoms ≤30 years, a family history consistent with HAE Type I or II, or C1q within normal range. ・A historical baseline HAE attack rate of at least 1 attack per 12 weeks.
	평 가 변수	**유효성 평가변수** ・연장투여 시험대상자들의 첫 번째 HAE까지의 시간 ・투여기간 동안 연구자 확인 HAE 발작 수, 급성 치료가 필요한 연구자 확인 HAE 발작 수, 중등도 또는 중증 HAE 발작수, high-morbidity HAE 발작수 **안전성 평가변수** ・AE, 임상실험실 검사, 활력징후, 신체 검사 ECG ・PK/PD, 자가 투여 주사에 대한 설문조사 등
결과	유효성	**유효성** ・발작 예방에 대한 장기 효과: DX-2930-03 시험에서 6개월간 라나델루맙 군의 HAE 발작 감소가 연장참여 환자들에서 규칙적 투여 일정 동안 유지되었음. 월간 발작수 중간값 0(0.0~4.9/월)이 시험기간 동안 유지되었음. ・Outer bound of dosing frequency: 첫 발작까지의 시간을 고려했을 때 Q4W 투여간격보다 더 넓은 투여간격을 해서는 안되며, Q2W 투여가 추가적인 잇점을 제공할 수 있다는 것을 시사함. ・단회 300mg 투여 2주 후 이전 위약군의 78.8%가 무발작(21.2%가 첫 번째 발작을 경험했다는 뜻), 4주후에는 무발작비율이 60.6%. dose-and-wait 기간 동안 단회 라나델루맙 투여 효과는 6주째에 무발작 비율 36.4%으로 약해졌음. ・발작 수 중간값 :연장 투여자이든, 비-연장 투여자이든 상관없이 투여 1개월 이내 월간 발작수는 0.00으로 첫 투여 후 예방이 시작된다는 것을 시사 ・발작 수의 감소 : 이 시험 시험대상자 대부분이 >50%의 발작수 감소를 보였으며, 이 시험에서 투여 후 낮은 발작수 평균, 중간값과 일관된 결과임. <50% 의 발작 감소를 경험한 환자는 소수로 13/212명(6.1%)였음. ADA 또는 중화항체 양성 환자는 없었음. **약동학/약력학** ・Day 182 라나델루맙의 약물 노출은 연령과 상관없이 DX-2930-03 vs. Study DX-2930-04 연장투여 환자, 비-연장 투여 환자의 300mg Q2W에서 유사하였음. 이는 라나델루맙의 PK가 시간에 비의존적임을 시사 ・모든 연장투여 환자와 비-연장투여 환자에서 라나델루맙 농도가 증가함에 따라 cHMWK 수준이 감소. 이를 통해 약물 농도와 cHMWK 간의 PK-PD 상관관계 확인 ・라나델루맙 300mg Q2W 투여 기간 동안 cHMWK의 약 50% 감소가 연장투여자 및 비-연장투여 모두에서 관찰되었음 ・ADA, NAb의 형성은 PK나 PD에 영향을 미치지 않았음. ADA나 NAb 양성여부와 상관없이 300mg Q2W연장투여 환자, 비-연장투여 환자에서 약물의 노출이나 cHMWK 수준에 차이가 없었음. **건강관련 삶의 질** ・베이스라인 대비 6개월까지 AE-QoL 및 도메인 점수에 있어 임상적으로 유의한 개선(점수 감소) 보였음((AE-QoL 총 점수 6점 이상 변화) * AE-QoL(Angioedema)-Quality of life : functioning, fatigue/mood, fear/shame, nutrition 4개 도메인에 대한 17개의 질문지, 각 item은 1점(never)~5점(very often). 0~100점

	안전성	・DX-2930-03시험에서 라나델루맙 투여에 참여한 환자들은 12개월의 투여를 경험하였음. ・300mg Q2W 투여는 일반적으로 안전하고 양호한 내약성 보였음. 투여관련 SAE나 사망은 보고되지 않았음. tapering phase 동안에 안전성 고려사항이 발생하거나 AE 증가하지 않았음. ・HAE 발작 외에 보고된 AE들은 대부분 경증 또는 중등도였고, HAE 발작 외에 TEAE는 주사부위반응이었음. ・ADA 발생률은 9.0%(19/212명)으로 연장 투여 환자 12명, 비연장투여 환자 7명 포함. 중화항체는 2.8%(6/212명)으로 모두 낮은 역가를 보였음. ADA 또는 NAb의 형성은 PK나 PD에 대한 영향 없었음. **자가 투여** ・첫 번째 투여는 병원에서 투여. 모든 투여를 병원에서 받을 수도 있지만, 환자 동의하게 훈련받은 경우, 체온 모니터링, record keeping 하고 가정에서 투여 가능. 대부분의 환자들이 병원투여 또는 가정 내 투여 병용. 안전하게 자가 투여할 수 있으며, 자가 투여와 연구진 투여 간에 안전성 프로파일에 있어 뚜렷한 차이는 없었음. 전체적으로, 159명의 시험대상자가 라나델루맙을 적어도 1회 자가 투여하였으며 총 1782회의 용량이 자가 투여되었음.
결론		・12세 이상이며 DX-2930-03에 참여했던 환자의 장기간 연장시험(DX-2930-04)에서 첫 발작까지의 시간은 위약과 비교했을 때 라나델루맙 군에서 감소하는 것으로 확인하였음. ・연장시험에서의 안전성 프로파일은 핵심인상 DX-2930-03과 유사함을 확인하였고, ADA 발생률도 모두 늦은 역가를 보였음.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- DX-2930-03, DX-2930-04 2건의 3상시험에서 일부 시험대상자에서 관찰된 아미노산 전환효소의 무증상성 증가가 관찰되어 이에 대한 전문가 검토 결과

1) 비임상 독성시험

・랫드 28일 반복SC 투여 독성시험 결과, 모든 용량의 암수 랫드에서 transaminase 증가 관찰(50mg/kg 수컷에서는 ALT, ALP만 통계적으로 유의하게 증가). 간 무게가 통계적으로 유의하지는 않았으나, 증가했고, 경미한 쿠퍼 세포의 과증식이 관찰되었음. 병리학적 검사에서는 간세포 손상에 대한 증거가 확인되지 않았음. 회복기 후 부검시에서는 이러한 결과 관찰 안됨. 간 관련 변화의 중증도는 경미하고 독성학적으로 유의하지 않은 것으로 간주되었음.

・모든 시험에서 최고 용량에서 노출된 원숭이에서 임상적으로 유의한 간 손상은 발견되지 않았음.

2) 임상시험

・1상 시험(DX-2930-01)에서 건강한 시험대상자에서 단회 투여 후 관찰된 ALT, AST의 증가는 임상적으로 유의하지 않았고, 알콜로 인한 것으로 연구자 판단. 라나델루맙과 관련된 아미노산 전환효소의 증가 사례는 없었음.

・1b상 시험(DX-2930-02) : 성인 HAE(Type I, II) 환자에게 2회 투여 후, 임상적으로 유의한 증가나 라나델루맙 투여와 관련되었다고 간주되는 간효소 수치 변화는 없었음.

・3상 시험(DX-2930-03) : ALT >1 ~ 3x ULN인 환자들의 수가 베이스라인에서 중등도의 불균형(위약군 9.76%, 라나델루맙 통합군 21.43%)이 존재했고, 다수의 환자가 대사성 증후군(비만, 지방간, 당뇨, 고혈압 등)을 기저질환으로 가지고 있었고, 체중과 BMI가 높았음. 라나레루맙 군에서는 ALT> 3x ULN로 상승한 환자가 4명/84명이었고, 이 중 1명은 투여 중단, 3명은 용량 조정 없이 투여 지속. 모든 증가는 일시적, 무증상으로서, 고빌리루빈혈증이나 ALP 증가와는 관련이 없었음.

・3상 시험(DX-2930-04) : 진행중인 공개라벨 시험에서 등록된 환자들은 2종류임(DX-2930-03 완료

후 장 vs. DX-2930-03 참여하지 않았으나, 처음 공개라벨 시험 참여) ALT > 3x ULN인 환자들은 6명/212명(2.8%). 모든 증가는 무증상성으로 고빌리루빈혈증이나 ALP 증가와 관련이 없었음. ALT/AST> 3x ULN으로 투여 중단한 환자는 1명. 6명중 5명은 일시적인 아미노산전환효소의 증가이고, 6번째 환자는 무증상성으로 중간보고시점에서 ALT 수치가 감소하기는 했으나, 여전히 ALT > 3x ULN.

2017.11.10.에 실시한 간생검결과, 기존에 만성 간질환이 있었음을 의미하는 결과 확인됨.

시험약의 혈장 농도와 ALT/AST 증가간에 상관관계 없음, 관련 시험대상자 모두에서 ADA 형성 없었음.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- **DX-2930-04에 참여한 청소년(12~7세, 21명), 성인(18~65세, 180명)에 대한 사후 분석**
  - 연령이 체중 보정 후 CL/F에 대한 영향은 보이지 않았음. 사후 PK 평가 결과, 성인에 비해 청소년은 AUCtau,ss 기준으로 약 37% 높았음. PK에 기반하였을 때 청소년에서 용량 조정은 필요하지 않음.
  - 150mg Q4W 1명, 300mg Q4W 3명, 300mg Q2W 2명, 위약군 4명으로 청소년 환자수가 적기는 했지만, 위약군에 비해 라나델루맙의 평균 HAE 발작 횟수의 감소는 18~<40세, 40세~<65세에서 관찰된 것과 일관되었음(300mg Q4W : 300mg Q2W =0.30(SD=0.263) : 0.31(SD=0.433))
  - DX-2930-04 시험의 연장 참여 18세 미만 환자(8명)와 18세 미만 비연장 환자(13명)에서도 유사한 결과 관찰. 모든 소아 환자들은 run-in period 나 투여전 베이스라인에 비해 HAE 발작 횟수가 >50% 감소.
  - 전반적으로 12~17세 소아 환자와 18세 이상의 성인간에 안전성 및 내약성은 유사

    : 소아 환자수가 적기는 했으나, 소아 환자의 TEAE와 성인 환자의 프로파일에는 유의한 차이가 없었음. 가장 빈번하게 보고되 투여 관련 TEAE는 주사부위 통증이었음. 3상 2건에서 소아 연장 참여 환자 1명이 ADA 양성이었고 중화활성을 보였으나, 임상적으로 나타난 결과는 없었음.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 12세 이상의 HAE 환자 125명을 대상한 임상시험(DX-2930-03)에서 라나델루맙의 유효성을 평가한 결과, 위약 대비 라나델루맙 3가지 투여군(150mg Q4W, 300mg Q2W, 300mg Q4W)은 1차 평가변수인 182일째까지의 HAE 발작수는 라나델루맙군에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 감소를 입증하였음. 일차 및 모든 순위차 이차 평가변수에 대하여 모든 라나델루맙에서 26 주 치료 기간 동안 시험자-확인 HAE 발작 비율의 위약 대비 감소가 통계적으로 유의한 유익성을 입증하였음.
- DX-2930-03을 완료하거나 새로 참여한 HAE 환자를 대상으로 한 공개라벨 시험(DX-2930-04)에서 300mg Q2W투여는 HAE 발작 예방에 대해 DX-2930-03와 마찬가지로 좋은 효과를 보였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 라나델루맙은 임상 프로그램 전반에 걸쳐 시험대상자에서 대체로 내약성이 양호하였음.
- 핵심시험인 DX-2930-03 시험에서 라나델루맙 26주 치료 기간 동안 대체로 내약성이 양호. 치료-관

련 SAE 또는 사망은 보고되지 않았음. 관련된 TEAE에 대해 뚜렷한 용량- 반응 양상이나 용량-의존적 또는 용량 제한 독성은 관찰되지 않았음. 연장시험인 DX-2930-04의 안전성 프로파일이서도 유사한 결과를 확인하였음.

- 두 가지 제3상 시험에서 가장 흔히 보고된 TEAE (HAE 발작 AE 제외)는 주사 부위 반응 (ISR)이었음.
- 특별관심대상 이상반응(AESI)인 과민반응 발생률은 낮은 편(4.0%)이고 해당 환자에서 아나필락시스 보고되지 않았음. 응고 장애의 발생률도 유사하게 낮았음.

6.6. 가교자료

- 희귀의약품으로 제출 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 12세 이상의 HAE 환자 125명을 대상한 임상시험(DX-2930-03)에서 라나델루맙의 유효성을 평가한 결과, 위약 대비 라나델루맙 3가지 투여군(150mg Q4W, 300mg Q2W, 300mg Q4W)은 1차 평가변수인 182일째까지의 HAE 발작수는 라나델루맙군에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 감소를 입증하였음. 일차 및 모든 순위차 이차 평가변수에 대하여 모든 라나델루맙에서 26 주 치료 기간 동안 시험자-확인 HAE 발작 비율의 위약 대비 감소가 통계적으로 유의한 유익성을 입증하였음.
- DX-2930-03을 완료하거나 새로 참여한 HAE 환자를 대상으로 한 공개라벨 시험(DX-2930-04)에서 300mg Q2W투여는 HAE 발작 예방에 대해 DX-2930-03와 마찬가지로 좋은 효과를 보였음.
- 라나델루맙은 임상 프로그램 전반에 걸쳐 시험대상자에서 대체로 내약성이 양호하였음.
- 핵심시험인 DX-2930-03과 서 라나델루맙 26주 치료 기간 동안 대체로 내약성이 양호. 치료-관련 SAE 또는 사망은 보고되지 않았음. 관련된 TEAE에 대해 뚜렷한 용량- 반응 양상이나 용량-의존적 또는 용량 제한 독성은 관찰되지 않았음. 연장시험인 DX-2930-04의 안전성 프로파일이서도 유사한 결과를 확인하였음.
- 두 가지 제3상 시험에서 가장 흔히 보고된 TEAE (HAE 발작 AE 제외)는 주사 부위 반응 (ISR)이었고, 특별관심대상 이상반응(AESI)인 과민반응 발생률은 낮은 편(4.0%)이고 해당 환자에서 아나필락시스 보고되지 않았음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(2022.02.08.), 캐나다(2020.09.25.), 유럽(2020.05.07.) 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

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

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다케다제약(주)	**허가일**	2023.11.24.
제품명	탁자이로프리필드시린지주 300mg(라나델루맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v3.2
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(2 밀리리터) 중 라나델루맙 300 밀리그램		
효능·효과	성인 및 청소년(12세 이상)에서 유전성 혈관부종 발작의 일상적인 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 과민성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서 - 전문가용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 면역원성 - 간독성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동	- 첨부문서(안) - 전문가용 설명서
3. 중요한 부족정보		
- 소아 집단에서의 장기 안전성 - 임부 및 수유부의 사용	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동	- 첨부문서(안) - 전문가용 설명서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)