의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.2.1.</td><td>접수번호</td><td>20220245512</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국아스트라제네카㈜</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">베이포투스주(니르세비맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">니르세비맙</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
1프리필드시린지(0.5밀리리터) 중 니르세비맙 50밀리그램
1프리필드시린지(1.0밀리리터) 중 니르세비맙 100밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.4.30.</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">미국('23.7.17), 유럽('22.10.31)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>김미애 주무관, 이내리 연구관, 오정원 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유, 기시) 유전자재조합의약품과
(위해성관리계획) 바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>[안유, 기시] 유전자재조합의약품과 임형섭 주무관(비임상), 최경민 주무관(최초), 김영은 주무관(보완후), 도희정 연구관(최초), 진미령 연구관(보완후), 장정윤 과장(최초), 김호정 과장(보완후)
[위해성관리계획] 안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>신재섭 주무관(최초), 윤아 심사원(보완후), 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

RSV(Respiratory Syncytial Virus)로 인한 하기도 질환의 예방 1. 생후 첫 RSV 계절에 진입하거나 생후 첫 RSV 계절 도중인 신생아 및 영아 2. 생후 두 번째 RSV 계절동안 중증 RSV 질환에 대한 위험이 높은 생후 24 개월 이하의 소아

○ 용법·용량

이 약은 근육 내 주사로만 투여한다. <u>생후 첫 RSV 계절에 진입하거나 생후 첫 RSV 계절 도중인 신생아 및 영아</u> 권장 용량은 체중이 5kg 미만인 영아는 50 mg 고정 용량의 단회 투여이고, 체중이 5 kg 이상인 영아는 100 mg 고정 용량의 단회 투여이다. 이 약은 RSV 계절 도중 태어난 영아의 경우 출생 시점부터 투여되어야 하고 RSV 계절에 태어나지 않은 경우, RSV 계절 진입시점 직전에 투여되는 것이 바람직하다. <u>생후 두 번째 RSV 계절에 진입하며 중증 RSV 질환에 대한 위험이 높은 소아</u> 권장 용량은 2 회의 근육 내 주사로 투여되는 200 mg 단회 투여이다(2 x 100 mg). <u>심폐우회술 (cardiopulmonary bypass)을 통한 심장 수술을 받는 소아</u> 심폐우회술 (cardiopulmonary bypass)을 통한 심장 수술을 받는 소아의 경우, 이 약의 혈청 농도를 적절한 수준으로 유지하기 위해 수술 후 환자가 안정화되자마자 추가 용량을 투여하는 것을 권장한다. 생후 첫 RSV 계절 수술이 이 약의 투여 후 90일 이내인 경우 추가 용량을 체중에 따라 투여한다(5kg 미만시 50 mg, 5kg 이상시 100 mg). 이 약의 투여 후 90일 이상 경과한 경우 추가 용량은 체중에 관계없이 50mg을 단회 투여한다. 생후 두 번째 RSV 계절

수술이 이 약의 투여 후 90일 이내인 경우 추가 용량은 체중에 관계없이 200mg을 투여해야 한다. 이 약의 투여 후 90일 이상 경과한 경우 추가 용량은 체중에 관계없이 100 mg 을 투여하여 남은 RSV 계절을 대비할 수 있다.

투여 방법

이 약은 근육 내 투여하며, 대퇴부 전외측이 선호된다. 좌골 신경 손상 위험이 있으므로 주사 부위로 둔부 근육을 일상적으로 사용해서는 안 된다. 2 회 주사하여야 하는 경우, 각기 다른 부위에 주사해야 한다. 사용, 취급 및 폐기에 대한 지침은 '사용상의 주의사항' 중 '8. 보관 및 취급상의 주의사항'을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 아나필락시스 등의 과민반응

아나필락시스를 포함한 중증 과민반응이 다른 IgG1 단일클론항체에서 관찰된 바 있다.
임상적으로 유의한 과민반응 또는 아나필락시스의 징후나 증상이 발생하는 경우, 즉시 투여를 중단하고 적절한 의약품 투여 및/또는 보조요법을 실시해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 아나필락시스 등의 중증의 과민반응의 이력이 있는 사람

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 임상적으로 유의한 출혈 장애를 보이는 환자에서의 사용

다른 모든 근육내 투여 주사와 같이, 이 약은 혈소판감소증, 혈액응고 장애가 있는 환자 또는 항응고제를 투여 중인 자에게는 신중히 투여되어야 한다.

4. 이상사례

1) 안전성 프로파일 요약

전체적으로, 2,966명의 만삭아 및 미숙아(재태 연령 [Gestational Age; GA] 29 주 이상)가 2건의 위약-대조 임상시험(D5290C00003 및 MELODY)에서 이 약을 투여 받았다.
가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 이 약 투여 후 14일내에 발생한 발진(0.7%)이었으며, 대부분은 경증에서 중등증의 중증도였다. 이 약 투여 후 7일 내에 발열(0.5%), 주사부위반응(0.3%)이 보고되었으며, 주사부위반응은 중대하지 않았다.

2) 약물이상반응에 대한 표 목록

표 1 은 D5290C00003 및 MELODY 의 통합 분석 결과를 바탕으로 한 약물이상반응을 보여준다 (모든 시험대상자).

임상시험에서 보고된 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류 (SOC)에 따라 분류된다. 각 SOC 내에서, 선호용어는 빈도의 내림차순으로 나열되고 이어 중증도의 내림차순으로 나열된다. 약물이상반응의 발생 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔함 (1/10 이상); 흔함 (1/100 이상 1/10 미만); 흔하지 않음 (1/1,000 이상 1/100 미만); 드물게 (1/10,000 이상 1/1,000 미만); 매우 드물게 (1/10,000 미만) 및 알 수 없음 (현재까지 모아진 자료로 추정할 수 없음).

표 1: 약물이상반응

MedDRA SOC	MedDRA 선호 용어	빈도
피부 및 피하 조직 장애	발진[1]	흔하지 않음
전신 장애 및 투여 부위 병태	주사 부위 반응[2]	흔하지 않음
	발열[3]	흔하지 않음

[1] 발진은 투여 후 14 일 이내에 발생한 다음과 같이 분류된 선호 용어: 발진, 반상-구진 발진, 반상 발진 으로 규정되었다.

[2] 주사 부위 반응은 투여 후 7 일 이내에 발생한 다음과 같이 분류된 선호 용어: 주사 부위 반응, 주사 부위 통증, 주사 부위 경화, 주사 부위 부종, 주사 부위 종창으로 규정되었다.

[3] 투여 후 7 일 이내에 발생한 발열.

<u>중증 RSV 질환에 대한 위험이 높은 영아 및 소아</u>

중증 RSV 질환에 대한 위험이 높은 918명의 영아를 대상으로 MEDLEY 임상시험에서 안전성이 평가되었다. 이들은 이 약 (614명) 또는 팔리비주맙 (304명)을 투여 받았고, 생후 첫 RSV 계절에 진입하는 재태 연령 29주 미만인 초미숙아 196명, 만성 폐 질환 또는 유의한 선천성 심장 질환이 있는 306명의 소아를 포함하였다.

생후 첫 RSV 계절에 이 약을 투여 받은 영아에서 이 약의 안전성 프로파일은 대조약인 팔리비주맙과 유사했고 재태 연령 29주 이상인 미숙아 및 만삭아를 대상으로 한 이 약의 안전성 프로파일과 유사했다. (D5290C00003 및 MELODY).

안전성은 만성 폐 질환 또는 유의한 선천성 심장 질환을 가지고 있는 소아에서 생후 첫 RSV 계절에 이 약 또는 팔리비주맙을 투여 받고 생후 두 번째 RSV 계절에 진입할 때 이 약을 투여 받는 소아 220명을 대상으로 평가되었다. 생후 첫 RSV 계절 및 두 번째 RSV 계절에 이 약을 투여 받은 소아 (180 명)에서 이 약의 안전성 프로파일은 생후 첫 RSV 계절에 팔리비주맙을 투여 받고 이어 생후 두 번째 RSV 계절에 이 약을 투여 받은 소아(40 명)의 경우와 유사하였다. 이 두 군에 속한 소아에서 이 약의 안전성 프로파일은 만삭아 및 미숙아(재태 연령 29 주 이상)를 대상으로 한 이 약의 안전성 프로파일과 유사했고 (D5290C00003 및 MELODY) 두 RSV 계절 모두에 팔리비주맙을 투여 받은 소아와 유사했다.

5. 상호작용

1) 상호작용에 대한 연구는 수행된 바 없다. 그러나 일반적으로 단일클론 항체는 사이토크롬 P450 효소에 직접적으로 영향을 미치지 않고 간 및 신장 전달체의 기질도 아니므로, 유

의한 약물 상호작용 가능성은 낮다.
2) 이 약의 표적이 외인성 바이러스이기 때문에 이 약으로 인한 약물 상호작용의 가능성은 낮다.
3) 이 약은 역전사효소 중합효소 연쇄 반응 (RT-PCR) 또는 RSV 융합 (F) 단백질 표면의 항원 부위 I, II 또는 IV 를 표적으로 하는 상용 항체를 이용한 신속 항원 검출 RSV 진단 분석을 간섭하지 않는다.
4) 백신과의 병용 투여
이 약은 RSV 에 특이적인 수동 면역 단일클론 항체이기 때문에 병용-투여되는 백신들에 대한 능동 면역 반응을 방해할 것으로 예상되지 않는다.
백신과의 병용 투여 경험은 제한적이다. 임상시험에서, 이 약이 일반적으로 소아 시기에 투여되는 백신들과 함께 투여되었을 때, 병용-투여 요법에 대한 안전성 및 반응원성 (reactogenicity) 양상은 소아 시기에 투여되는 백신만 투여할 때의 양상과 유사했다. 이 약은 소아 시기에 투여되는 백신들과 동시에 투여될 수 있다.
이 약은 다른 백신과 동일한 시린지 또는 바이알 내에서 혼합하여 사용하지 않아야 한다. 주사용 백신과 함께 투여될 때, 백신과 이 약은 별도의 시린지를 통해 각기 다른 주사 부위로 투여되어야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
이 약은 성인에 대한 적응증이 없고 동물에 대한 생식시험을 실시하지 않았다.

7. 과량투여 시의 처치
이 약의 과량투여 경험은 매우 제한적이다.
이 약 과량투여에 대해 특이적인 치료는 없다. 과량투여가 발생한 경우, 이상사례의 발생에 대해 환자를 모니터링하고 적절하게 대증 요법을 실시해야 한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항
보관에 대한 주의사항
1) 냉장 보관한다 (2℃-8℃). 냉장고에서 꺼낸 이후, 이 약은 최대 8 시간 동안 실온 (20℃-25℃)에서 보관될 수 있다. 냉장고에서 꺼낸 이후, 이 약은 8 시간 이내에 사용되거나 폐기되어야 한다.
2) 차광을 위해 프리필드시린지는 외부 카톤에 담긴 상태로 보관한다.
3) 얼리거나 흔들거나 열에 노출되어서는 안된다.
취급상의 주의사항
이 약 각각의 프리필드시린지는 1 회용이다.
투여 전 이물의 유무 및 변색 여부에 대해 육안으로 검사한다. 이 약은 투명 내지 유백색의, 무색 내지 노란색 용액이다. 액체가 뿌옇거나 변색되었거나 큰 이물 또는 외인성 이물이 관찰되는 경우, 이 약을 주사하지 않는다.
프리필드시린지를 떨어뜨렸거나 손상된 경우, 카톤의 봉함이 파손된 경우 또는 유효기한이

경과한 경우에는 사용하지 않도록 한다.

<u>투여 지침</u>

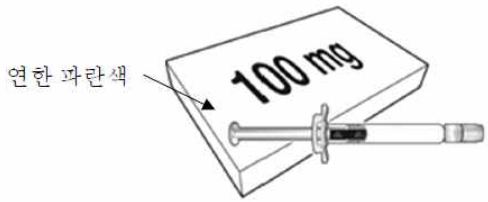
이 약은 근육 내로 투여되며, 바람직하게는 대퇴부 전외측에 주사한다. 좌골 신경손상 위험 때문에 둔부 근육을 주사 부위로 일상적으로 사용해서는 안된다.

이 약은 50 mg 및 100 mg 프리필드시린지로 통용된다. 필요에 따라 올바르게 50 mg 또는 100 mg 제형을 선택하도록 이 약의 카톤 및 프리필드시린지 표면의 라벨을 확인한다.

플런저 로드가 보라색인 이 약 50 mg (50 mg/0.5 mL) 프리필드시린지.

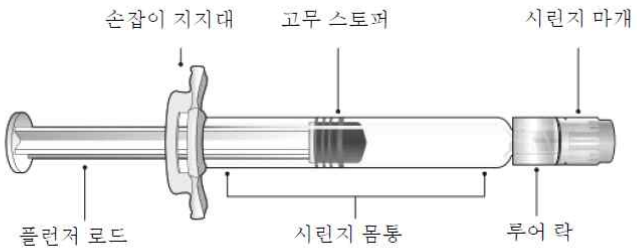


플런저 로드가 연한 파란색인 이 약 100 mg (100 mg/1 mL) 프리필드시린지.



프리필드시린지의 구성은 그림 1 을 참조한다.

그림 1: 루어 락 시린지의 구성



단계 1: 한 손으로 루어 락을 잡고 (플런저 로드나 시린지 몸통을 잡지 않도록 한다), 다른 손으로 시린지 마개를 반시계 방향으로 돌려 연다.

단계 2: 프리필드시린지에 루어 락 주사바늘을 약간의 저항이 느껴질 때까지 시계 방향으로 부드럽게 돌려 부착한다.

단계 3: 한 손으로 시린지 몸통을 잡고 다른 손으로 주사바늘 덮개를 뺀다. 고무 스토퍼가 움직일 수 있기 때문에 주사바늘 덮개를 빼는 동안 플런저 로드를 잡지 않도록 한다. 주사바늘을 건드리거나 주사바늘이 어디에도 닿지 않도록 한다. 주사바늘 덮개를 다시 씌우거나 시린지에서 분리하지 않는다.

단계 4: 이 약의 프리필드시린지의 모든 내용물을 근육 내 주사로 투여해야 하며, 대퇴부 전외측이 선호된다. 좌골 신경 손상 위험이 있으므로 주사 부위로서 둔부 근육을 일상적으로 사용해서는 안 된다.

단계 5: 사용한 시린지는 주사바늘과 함께 주사바늘 폐기용기에 담아 폐기하거나 관련 규정에 따라 즉시 폐기한다.
2 회 주사하여야 하는 경우, 각기 다른 주사 부위에서 1-5 단계를 반복한다.

배합금기
이 약은 다른 약제와의 배합적합성에 대한 연구가 없으므로 다른 약제와 혼합 투여해서는 안된다.

9. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
작용 기전
니르세비맙은 혈청 반감기를 연장하기 위해 Fc 영역의 삼중 아미노산 치환 (YTE)으로 변형된, RSV F 단백질의 융합 전 형태에 대한 재조합 중화 인간 IgG1 κ 장기지속형 단일클론 항체이다. 니르세비맙은 융합 전 단백질 표면의 항원 부위 Ø 에서 고도로 보존된 항원결정인자 (epitope)와 결합하는데, RSV 아형 A 및 B 균주에 대해 각각 KD = 0.12 nM 및 KD = 1.22 nM 의 해리 상수를 보였다. 니르세비맙은 바이러스 진입 과정에서 필수적인 막 융합 단계를 억제하여 바이러스를 중화시키고 세포 융합을 차단한다.

약력학적 효과
항바이러스 활성
RSV 에 대한 니르세비맙의 세포 배양 중화 활성이 배양된 Hep-2 세포를 사용한 용량-반응 모델에서 측정되었다. 니르세비맙은 RSV A 및 RSV B 분리주를 중화시켰는데, EC50 수치의 중앙값은 각각 3.2 ng/mL (0.48 에서 15 ng/mL 범위) 및 2.9 ng/mL (0.3 에서 59.7 ng/mL 범위)였다. 임상 RSV 분리주 (70 가지 RSV A 및 49 가지 RSV B)가 미국, 오스트레일리아, 네덜란드, 이탈리아, 중국 및 이스라엘 전반에 걸친 시험대상자로부터 2003년 및 2017년 사이에 수집되었고, 순환하는 균주에서 확인되는 가장 흔한 RSV F 염기서열 다형태로 코드화되었다.
니르세비맙은 고정된 인간 FcγRs (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, 및 FcγRIII)에 대한 시험관내 (in vitro) 결합과 모 단일클론 항체, IG7 및 IG7-TM (FcR 결합 및 효과기 기능을 감소시키기 위해 변형된 Fc 영역) 대비 동등한 중화 활성을 입증했다. RSV 감염의 코튼 랫드 모델에서, IG7 및 IG7-TM 은 폐와 비갑개에서 유사하게 RSV 복제의 용량-의존적 감소를 나타냈고, 이는 RSV 감염으로부터의 예방이 Fc-매개 효과기 기능이라기보다 니르세비맙의 중화 활성에 의존함을 강력하게 시사한다.

항바이러스 저항성
세포 배양에서
니르세비맙 존재 하에 RSV A2 및 B9320 균주의 세포 배양에서 3 계대 이후 탈출 변이가 선정되었다. 니르세비맙에 대해 감소된 감수성을 보인 재조합 RSV A 변이는 확인된 치환

N67I:N208Y (대조군 대비 103-배)를 동반하는 경우를 포함했다. 니르세비맙에 대해 감소된 감수성을 인 재조합 RSV B 변이는 확인된 치환 N208D (> 90,000 배), N208S (> 24,000 배), K68N:N201S (> 13,000 배), 또는 K68N:N208S (> 90,000 배)를 보인 경우를 포함했다. 중화 탈출 변이에서 확인된 모든 저항성과 관련된 치환은 니르세비맙 결합 부위에 위치했고 (아미노산 62-69 및 196-212) RSV F 단백질에 대한 결합 친화력을 감소시키는 것으로 나타났다.

감시 연구에서

전향적, 관찰, 국제 분자 역학 시험에서 (OUTSMART-RSV 및 INFORM-RSV), RSV F 단백질 염기서열의 유전적 다양성은 낮게 유지되고 있고 (RSV A 및 RSV B 모두 대부분의 아미노산이 99 % 넘게 보존됨) 니르세비맙 저항성과 관련된 치환을 보이는 변이의 유병률은 드물었다 (1 % 미만). 2015 년부터 지금까지 니르세비맙 결합 부위의 대부분의 아미노산 잔기는 RSV A 의 모든 부위 그리고 RSV B 에서 25 개 부위 중 22 개에서 여전히 고도로 보존되었다 (> 99 %). 2017 년부터 지금까지 RSV B 에서 널리 퍼진 결합 부위의 동시-발생 돌연변이 I206M:Q209R 은 니르세비맙에 대해 완전한 감수성을 유지한다(I206M:Q209R, 0.23 배 변화). 유행이 확대된 S211N 치환도 개별적으로 (1.2 배 변화) 그리고 동시 발생 치환 (I206M:Q209R:S211N, 0.5 배 변화) 모두에서 니르세비맙에 대한 감수성을 유지한다.

임상시험에서

MELODY, MEDLEY, MUSIC 그리고 D5290C00003 연구에서 체중이 5 kg 미만이면서 50 mg 의 니르세비맙 권장 용량을 투여 받은 시험대상자에서, 의학적 관리가 수반되는 RSV 하기도 감염 (MA RSV LRTI) 또는 모든 RSV 사례 정의를 보인 시험대상자 가운데 어느 치료군에서도 합의된 니르세비맙에 대한 저항성과 관련된 치환을 동반하는 RSV 분리주를 보인 경우는 없었다.

D5290C00003 연구(50 mg 의 니르세비맙 단회 투여를 받은 시험대상자)에서, RSV 감염 사례 정의에 해당되는 40 명의 시험대상자 중 2 명이 니르세비맙에 대한 저항성과 관련된 치환을 동반하는 변이를 보였다. RSV B 변이는 추천용량의 니르세비맙을 투여 받은 2 명의 시험대상자에서 발생했는데 I64T:K68E:I206M:Q209R 동시-발생 치환 또는 니르세비맙에 대해 감소된 감수성을 보이는 (IC50 >ULOQ) N208S 치환을 포함했다. 저항성과 관련된 치환은 니르세비맙 역가가 약해진 361 일 이후를 포함하여 MELODY, MEDLEY, 또는 MUSIC 연구의 어느 샘플 수집 시점에서도 주요 변이로 확인되지 않았다.

니르세비맙에 대해 저항성이 있는 변이가 RSV 의 F 단백질을 표적으로 하는 다른 단일클론 항체에 교차-저항성을 보일 수 있음을 보여주는 최소한의 자료가 있다. 팔리비주맙은 D5290C00003 연구에서 확인된 저항 관련 치환에 대해 완전한 중화 역가를 유지했다. 니르세비맙은 분자 역학 시험 및 팔리비주맙의 중화 회피 변이에서 확인된 팔리비주맙 저항성-관련 치환을 포함하는 재조합 RSV 에 대한 활성을 유지했다.

<u>약동학/약력학적 연관성</u>

D5290C00003 및 MELODY (일차 코호트)연구에서, 12.8 mg*day/mL 을 초과하는 혈청 AUC (베이스라인의 청소율에 근거하여)와 의학적 관리가 수반되는 RSV 하기도 감염(MA RSV LRTI)의 더 낮은 발생률 사이에 양의 상관관계가 관찰되었다. 생후 첫 RSV 계절인 영아의 경우 50 mg 또는 100 mg 의 근육내주사(IM) 용량 그리고 생후 두 번째 RSV 계절에 진입하는 소아에 대한 200 mg 근육내주사(IM) 용량이 권장되는 것은 이러한 결과에 근거한다.

면역원성

모든 치료 단백질과 마찬가지로, 면역원성의 가능성이 존재한다. 항체 형성 검출은 해당 분석의 민감도와 특이성에 크게 의존한다. 추가적으로, 분석에서 관찰된 항체 (중화 항체 포함) 양성 발생률은 분석 방법론, 샘플 취급, 샘플 수집 시점, 병용 의약품 및 시험 대상 소아 집단을 포함하는 일련의 요인에 따른 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로, 이 약에 대한 항체 발생률을 다른 제품에 대한 항체 발생률과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

D5290C00003 및 MELODY (일차 코호트)에서, 항-니르세비맙 항체는 투여 이후 361 일 동안 권장 용법으로 니르세비맙 단회 투여를 받은 84/1498 명 (5.6 %)의 영아에서 검출되었고, 68/1423 명 (4.8 %)이 YTE 도메인에 대한 항-약물 항체 (ADA) 검사 결과 양성이었다. MELODY 에서, 14/896 명 (1.6 %)의 시험대상자가 니르세비맙 중화 항체에 대한 검사 결과 양성이었다. MEDLEY 에서 생후 첫 RSV 계절에 니르세비맙 단회 투여를 받은 시험대상자의 경우, 투여 기간 이후 361 일 동안 영아 32/587 명 (5.5 %)에서 항-니르세비맙 항체가 검출되었다. 니르세비맙 중화 항체는 2/564 명 (0.4 %)의 영아에서 검출되었고 31/564 명 (5.5 %)의 영아가 YTE 도메인에 대한 ADA 에 대해 검사 결과 양성이었다. 생후 두 번째 RSV 계절에서 니르세비맙을 두 번째 투여 받은 180 명의 시험대상자 가운데, 8명의 시험대상자 (4.4 %)가 첫 RSV 계절의 투여 후 360 일까지 ADA 양성이었고 두 번째 RSV 계절의
150 일까지 검출 가능한 ADA 를 보인 경우는 없었다. 생후 두 번째 RSV 계절에서 ADA 양성인 10 명의 시험대상자 가운데 첫 RSV 계절에 양성이었던 경우는 없었다. 두 번째 RSV 계절에서, 8 명의 시험대상자가 항-YTE ADA 를 보였고 해당 시험대상자 중 1 명은 중화 항체도 보였다. MUSIC 연구에서 생후 첫 RSV 계절 또는 두 번째 RSV 계절에 니르세비맙을 투여 받은 시험대상자의 경우, 투여 기간 이후 151 일 동안 0/60 명 (0.0 %)의 소아에서 항-니르세비맙 항체가 검출되었다. 니르세비맙 중화 항체는 0/60 명 (0.0 %)의 소아에서 검출되었고 2/60 명 (3.3%)의 소아가 YTE 도메인에 대한 ADA 검사 결과 양성이었다.

니르세비맙에 대한 ADA 의 발생은 그 청소율 (5개월 까지), 유효성 또는 안전성에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

2) 약동학적 특성

니르세비맙의 약동학적 특성은 개별 시험 및 집단 약동학 분석 자료에 근거한다. 소아와 성인에서 25 mg 에서 300 mg 의 용량 범위에 걸쳐 임상적으로 유의한 근육내 주사 용량을 투여한 결과 니르세비맙의 약동학은 용량에 비례했다.

흡수

근육내 주사 투여 이후 추정되는 흡수 반감기는 1.7 일이었고, 절대 생체이용률의 추정값은 집단 약동학 분석에 근거하여 84 %이다. 최대 농도에 도달하는 시간의 중앙값은 6 일이었다 (1 에서 28 일 범위).

분포

집단 약동학 분석에 근거하여, 니르세비맙의 중심 및 말초 분포 용적의 추정값은 체중이 5 kg 인 영아의 경우 각각 216 mL 및 261 mL 이었다.

생체 내 변환

니르세비맙은 전신에 널리 분포한 단백분해 효소에 의해 분해되고 간 효소에 의해서는 대사되지 않는 인간 IgG1κ 단일클론 항체이다.

제거

니르세비맙은 전형적인 단일클론 항체이기 때문에 세포 내 분해대사를 통해 제거되고 임상적으로 시험된 용량에서 표적-매개 청소율에 대한 증거는 없다.

집단 약동학 분석에 근거하여, 니르세비맙의 추정 청소율은 체중이 5 kg 인 영아의 경우 3.42 mL/일이었고 최종 반감기는 약 71 일이었다.

특별 집단

인종

집단 약동학 분석에 근거하여 인종은 니르세비맙의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

신장애

신장애가 니르세비맙의 약동학에 미치는 영향을 조사하기 위해 수행된 임상시험은 없었다. 니르세비맙은 전형적인 IgG 단일클론 항체이기 때문에 큰 분자량으로 인해 신장에서 제거되지 않고, 신기능의 변화가 니르세비맙의 청소율에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

간장애

간장애가 니르세비맙의 약동학에 미치는 영향을 조사하기 위해 수행된 임상시험은 없었다. IgG 단일클론 항체가 간의 경로를 통해 주로 제거되지 않기 때문에, 간 기능의 변화가 니르세비맙의 청소율에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

중증 RSV 질환에 취약한 영아 및 소아

집단 약동학 분석에 근거하여 만성 폐 질환 또는 선천성 심장 질환은 니르세비맙의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. MEDLEY 에서의 제 151 일의 혈청 농도는 MELODY 에서의 경우와 유사했다.

생후 첫 RSV 계절에 진입하는 초미숙아(재태 연령 29 주 미만)와 생후 첫 RSV 계절 또는 두 번째 RSV 계절에 진입하는 만성 폐 질환 또는 선천성 심장 질환 소아에서 (MEDLEY), 외삽을 위해 사전에 정한 허용 기준을 만족하였다. 80 %를 초과하는 영아/소아가 단회 투여 이후 RSV 방어와 관련된 니르세비맙 노출을 달성했다.

면역저하 상태인 소아를 대상으로 한 혈청 노출(MUSIC)은 MELODY 의 건강한 영아의 경우와 유사했다. MUSIC 에서, 생후 처음 또는 두 번째 RSV 계절에 진입하는 80 % 이상의 면역저하 영아/소아가 RSV 방어와 관련된 니르세비맙 노출을 달성했다.

3) 임상시험 정보

<u>임상적 유효성</u>

이 약의 유효성 및 안전성이 생후 첫 RSV 계절에 진입하는 만삭아 및 미숙아(재태 연령 29 주 이상)를 대상으로 의학적 관리가 수반되는 RSV 하기도 감염(MA RSV LRTI)의 예방에 대하여 2건의 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조 다기관 시험 (D5290C00003 및 MELODY)에서 평가되었다. 이 약의 안전성 및 약동학은 생후 첫 RSV 계절에 진입하는 만성 폐 질환을 지닌 미숙아 또는 혈류역학적으로 유의한 선천성 심장 질환을 보이는 영아, 초미숙아(재태 연령 29 주 미만) 그리고 생후 두 번째 RSV 계절에 진입하면서 만성 폐 질환 또는 유의한 선천성 심장 질환이 있는 소아를 포함하여 중증 RSV 질환의 높은 위험에 처한 영아를 대상으로 한 무작위배정, 이중-눈가림, 팔리비주맙-대조, 다기관 시험 (MEDLEY)에서도 평가되었다.

이 약의 안전성 및 약동학은 생후 24개월 이하인 면역저하 소아를 대상으로 한 공개, 비대조, 단회 투여, 다기관 시험 (MUSIC)에서도 평가되었다.

만삭아 및 미숙아에서 의학적 관리가 수반되는 RSV 하기도 감염(MA RSV LRTI)에 대한 유효성 (D5290C00003 및 MELODY)

D5290C00003 은 생후 첫 RSV 계절에 진입하는 총 1,453 명의 조기 및 중기 미숙아 (재태 연령 29 주 이상 35 주 미만)를 50 mg 의 이 약 또는 위약을 근육내 주사로 단회 투여 받도록 무작위배정했다 (2:1). 무작위배정 시, 20.3 %는 재태 연령 29 주 이상 32 주 미만, 79.7 %는 재태 연령 32 주 이상 35 주 미만, 52.4 %는 남성, 72.2 %는 백인, 17.6 %는 아프리카계, 1.0 %는 아시아인이었으며, 59.5 %는 체중이 5 kg 미만이었다. 연령 중앙값은 2.80 개월이었고 (범위: 0.1 에서 11.9 개월), 53.2 %는 3.0 개월 이하였으며 32.6 %는 3.0 초과 6.0 개월 이하였고, 14.2 %는 생후 6.0 개월 초과였다.

MELODY (일차 코호트)는 생후 첫 RSV 계절에 진입하는 1,490 명의 만삭아 및 후기 미숙아 (재태 연령 35 주 이상)를 이 약(투여 시 체중이 5 kg 미만인 경우 이 약 50 mg 또는 체중이 5 kg 이상인 경우 이 약 100 mg) 또는 위약을 근육내 주사로 단회 투여 받도록 무작위배정했다 (2:1). 무작위배정 시, 14.0 %는 재태 연령이 35 주 이상 37 주 미만이었고, 86.0 %는 재태 연령이 37 주 이상이었으며, 51.6 %는 남성, 53.5 %는 백인, 28.4 %는 아프리카계, 3.6 %는 아시아인, 40.0 %는 체중 5 kg 미만이었다. 연령 중앙값은 2.60 개월이었고 (범위: 0.03 에서 11.10 개월), 57.9 %는 생후 3.0 개월 이하, 32.1 %는 생후 3.0 개월 초과 6.0 개월 이하, 10.0 %는 생후 6.0 개월 초과였다. MELODY 는 일차 분석 이후 계속해서 영아를 등록했고 전체적으로 3,012 명의 영아(모든 시험대상자)가 이 약(2,009 명) 또는 위약(1,003 명)을 투여 받도록 무작위배정되었다. 무작위배정 시, 12.0 %는 재태 연령 35 주 이상 37 주 미만, 88.0 %는 재태 연령 37 주 이상이었으며, 52.3 %는 남성이었고, 52.9 %는 백인, 14.5 %는 아프리카계, 5.3 %는 아시아인이었으며, 39.6 %는 체중이 5 kg 미만이었다. 연령 중앙값은 2.53 개월이었고 (범위: 0.00 에서 14.00 개월), 59.0 %는 생후 3.0 개월 이하였으며, 31.8 %는 3.0 초과 6.0 개월 이하, 9.1 %는 생후 6.0 개월 초과였다.

두 시험 모두에서 이 약 및 위약 군 간 인구학적 특성 및 베이스라인 특성은 유사했다.

D5290C00003 및 MELODY (일차 코호트)에 대한 일차 평가변수는 투여 후 150 일까지 주로 세기관지염이나 폐렴을 특징으로 하는 RT-PCR-확인된 RSV로 유발된 의학적 관리가 수반되는 하기도 감염(MA RSV LRTI)(입원 포함)의 발생률이었다. LRTI 징후는 하기도 침범 (예를 들어, 각종 건성수포음, 거품 소리, 수포음 또는 천명)를 가리키는 신체 검사의 다음 발견사항 중 하나, 그리고 적어도 1 가지 임상 중증도 징후 (호흡수 증가, 저산소 혈증, 급성 저산소성 또는 환기 부전, 새롭게 발생한 무호흡, 코 벌렁임, 수축, 그렁거림, 또는 호흡 고통에 기인한 탈수)를 보이는 경우로 규정되었다. 이 약은 생후 첫 RSV 계절에 진입하는 만삭아 및 미숙아(재태 연령 29 주 이상)를 대상으로 하는 두 임상시험에서 유효성을 입증했다(표 2 참고).

표 2: 만삭아 및 미숙아에서 투여 후 150 일까지 의학적 관리가 수반되는 RSV 하기도 감염(MA RSV LRTI)에 대한 유효성, D5290C00003 및 MELODY (일차 코호트)

군	치료	N	발생률 % (n)	유효성[a] (95 % CI)[a]
조기 및 중기 미숙아 재태 연령 29 주 이상 35 주 미만 D5290C00003	이 약	969	2.6 (25)	70.1 % (52.3, 81.2) p < 0.0001
	위약	484	9.5 (46)	
만삭아 및 후기 미숙아 재태 연령 35 주 이상 MELODY (일차 코호트)	이 약	994	1.2 (12)	74.5 % (49.6, 87.1) p < 0.0001
	위약	496	5.0 (25)	

[a] 위약 대비 상대 위험성 감소에 근거함. 사전에 규정된 다중성 통제.

임신 주수, 성별, 인종 및 지역에 따른 일차 유효성 평가변수의 하위군 분석 결과는 전체 집단의 결과와 일관적이다.
D5290C00003 (권장 용량) 및 MELODY (일차 코호트)에 대한 통합 분석이 D5290C00003 에 대한 자료가 밝혀진 이후 명시되었다. 투여 후 150 일까지 의학적 관리가 수반되는 RSV 하기도 감염(MA RSV LRTI), 입원을 동반한 의학적 관리가 수반되는 RSV 하기도 감염(MA RSV LRTI) 그리고 매우 중증의 의학적 관리가 수반되는 RSV 하기도 감염(MA RSV LRTI)에 대한 이 약의 유효성은 각각 79.5 % (95 % CI 65.9, 87.7), 77.3 % (95 % CI 50.3, 89.7) 및 86.0 % (95 % CI 62.5, 94.8)였다.

중증 RSV 질환에 취약한 영아와 소아에서 의학적 관리가 수반되는 RSV 하기도 감염(MA RSV LRTI)에 대한 유효성 (MEDLEY)

MEDLEY 는 만성 폐 질환 또는 선천성 심장 질환을 가지고 있는 영아와 미숙아(재태 연령 35 주 미만)을 포함하여 중증 RSV 질환의 위험이 높으면서 생후 첫 RSV 계절에 진입하는 총 925 명의 영아를 무작위배정했다. 영아는 이 약 근육내 주사 단회 투여(투여 시 체중이 5 kg 미만인 경우 이 약 50 mg 또는 체중이 5 kg 이상인 경우 이 약 100 mg) 후 4 회의

월 1 회 위약을 근육내 주사 투여받거나, 5 회의 월 1 회 팔리비주맙 15 mg/kg 근육내 주사 투여를 받았다(2:1). 무작위배정 시, 21.6 %는 재태 연령 29 주 미만, 21.5 %는 재태 연령 29 주 이상 32 주 미만, 41.9 %는 재태 연령 32 주 이상 35 주 미만, 14.9 %는 재태 연령 35 주 이상이었다. 이들 영아 가운데 23.5 %는 만성 폐 질환, 11.2 %는 선천성 심장 질환이 있었고, 53.5 %는 남성이었고, 79.2 %는 백인, 9.5 %는 아프리카계, 5.4 %는 아시아인이었으며, 56.5 %는 체중이 5 kg 미만이었다. 연령 중앙값은 3.46 개월 (범위: 0.07 에서 12.25 개월)이었고, 45.2 %는 생후 3.0 개월 이하, 33.6 %는 생후 3.0 개월 초과 6.0 개월 이하, 21.2 %는 생후 6.0 개월 초과였다.

만성 폐 질환 또는 선천성 심장 질환이 있는 생후 24 개월 이하의 고위험 소아가 두 번째 RSV 계절에 시험을 지속했다. 생후 첫 RSV 계절 동안 이 약을 투여 받은 시험대상자는 생후 두 번째 RSV 계절에 진입할 때 이 약 200 mg 의 두 번째 단회 투여를 받았고(180 명) 이후 4 회의 월 1 회 위약을 근육내 주사로 투여받았다. 생후 첫 RSV 계절 동안 팔리비주맙을 투여 받은 시험대상자는 생후 두 번째 RSV 계절에 진입할 때 이 약 또는 팔리비주맙 군에 1:1 로 재-무작위배정되었다. 이 약 시험군의 시험대상자 (40 명)는 200 mg 의 단회 고정 용량을 투여 받았고 뒤이어 4 회에 걸쳐 월 1 회 위약을 근육내 주사로 투여받았다. 팔리비주맙 군의 시험대상자(42 명)는 팔리비주맙 15 mg/kg 을 5 회 월 1 회 근육내 주사로 투여 받았다. 이들 소아 가운데, 72.1 %는 만성 폐 질환, 30.9 %는 선천성 심장 질환이 있었고, 57.6 %는 남자였고, 85.9 %는 백인, 4.6 %는 아프리카계, 5.7 %는 아시아인이었으며, 2.3 %는 체중이 7 kg 미만이었다. 인구학적 특성 및 베이스라인 특성은 이 약/이 약, 팔리비주맙/이 약 및 팔리비주맙/팔리비주맙 군 간에 유사했다.

초미숙아(재태 연령 29 주 미만)와 만성 폐 질환 또는 선천성 심장 질환이 있는 영아를 포함하여 중증 RSV 질환의 위험이 높은 영아 그리고 생후 두 번째 RSV 계절에 진입하는 생후 24 개월 이하의 만성 폐 질환 또는 선천성 심장 질환을 보이는 소아에서의 이 약의 유효성은 D5290C00003 및 MELODY 의 이 약의 유효성으로부터 약동학적 노출에 근거한 외삽을 통해 확립된다. MEDLEY 연구에서, 투여 후 150 일까지 의학적 관리가 수반되는 RSV 하기도 감염(MA RSV LRTI) 발생률은 이 약 시험군에서 0.6 % (4/616)였고 팔리비주맙 군에서 1.0 % (3/309)였다. 두 번째 RSV 계절에서 150 일까지 의학적 관리가 수반되는 RSV 하기도 감염(MA RSV LRTI) 사례는 없었다.

예방 지속 기간

니르세비맙 단회 투여를 통해 제공된 최소 예방 지속 기간은 임상 및 약동학 자료에 근거하여 최소 5 개월 이상이다.

4) 비임상 안전성 정보

사이노몰거스 원숭이에 대한 반복-투여 독성시험에서 유의한 결과는 관찰되지 않았다 (최대 300 mg/kg 정맥 내 투여(IV) 또는 300 mg 근육 내 투여(IM) 용량 수준).

청소년, 신생아 및 태아 조직을 포함하는 인간 조직 패널에 대한 조직 교차-반응성 시험 결과, 예상대로 어떠한 인간 조직에도 염색되지 않음을 보여주었다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간: 제조일로부터 24개월까지 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2～8℃) 보관

○ 제조원

수입(수입자) : 한국아스트라제네카(주), 서울특별시 강남구 영동대로 517 21층(삼성동, 아셈타워) 전공정위탁제조(제조의뢰자) : AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden 일부공정위탁제조(제조자) : AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Frederick Manufacturing Center, 633 Research Court, Frederick, MD 21703, USA 일부공정위탁제조(제조자) : Patheon Manufacturing Services LLC, 5900 Martin Luther King Jr. Highway Greenville, NC 27834, USA 일부공정위탁제조(제조자) : Packaging Coordinators, LLC, 3001 Red Lion Road, Philadelphia, PA 19114, USA

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목에 따른 재심사 대상 (6년)

○ **(위해성 관리계획)** '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정'(식약처 고시) 제7조의2제1항제1호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 자문 안건명 : 가교자료를 포함한 품목허가의 타당성

○ 결과 : 가교자료 관련, 약물의 작용기전(바이러스에 결합)을 고려 시 민족적 요인에 민감하지 않을 것으로 판단되며, 국내 RSV 검체에서 이 약의 결합부위가 잘 보존되어 있음을 확인한 결과 등을 고려 시 한국인 대상자 수가 소규모임에도 품목허가는 타당함. 한국인에 대한 자료를 확보하기 위한 추가적인 방안으로 재심사는 충분한 예수로 수행하고 유효성으로 RSV 감염률을 평가할 것을 권고함

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 유전자재조합의약품과-3993호(2022.07.25.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	RMP 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료
신청일자	'23.2.1.				
보완요청 일자	(1차)'23.7.11. (2차)'24.4.9.	(1차)'23.7.10. (2차)'24.4.5.	(1차)'23.7.10. (2차)'24.4.5.	(1차)'23.7.10. (2차)'24.4.8.	'23.9.8.
보완접수 일자	(1차)'24.1.31. (2차)'24.4.19.	(1차)'24.2.1. (2차)'24.4.19.	(1차)'24.2.1. (2차)'24.4.19.	(1차)'24.2.1. (2차)'24.4.19.	'24.1.18.
최종처리 일자	'24.4.30.	'24.4.25.	'24.4.25.	'24.4.24.	'24.1.26.

[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]에 따른 구분 > 제2부 > I. 신약 1. 유전자재조합의약품

<table>
<tr><td rowspan="3">구분 \ 제출자료</td><td colspan="30">자 료 번 호 주1)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1</td><td colspan="16">2</td><td colspan="5">3</td><td colspan="6">4</td><td colspan="4">5</td><td colspan="2">6</td><td rowspan="2">7</td><td rowspan="2">8</td></tr>
<tr><td colspan="8">가</td><td colspan="8">나</td><td colspan="3">가</td><td colspan="2">나</td><td rowspan="2">가</td><td rowspan="2">나</td><td rowspan="2">다</td><td rowspan="2">라</td><td rowspan="2">마</td><td rowspan="2">바</td><td rowspan="2">가</td><td rowspan="2">나</td><td rowspan="2">다</td><td rowspan="2">라</td><td rowspan="2">가</td><td rowspan="2">나</td></tr>
<tr><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>제출여부</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>○</td><td>×</td><td>×</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>×</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>면제사유</td><td colspan="30">- 제4호 가 목 및 제5호 나목의 자료는 반복투여독성시험의 일부로 평가하였음
- 제4호 다목, 라목의 경우 ICH S6에 따라 면제 가능.
- 제4호 마목 생식발생독성시험자료의 경우 신청품목은 사람에서 발현되어 있지 않은 바이러스 특이적인 표적에 결합하며, 목표한 임상에서의 집단(영아 및 소아)에 가임 여성이 포함되지 않음. 반복투여독성시험에서 생식조직에 영향을 나타내지 않았으며 조직교차 반응성시험에서 평가 결과 인간 생식조직(태반 포함)에 전혀 결합하지 않았음 등을 고려하여 면제 타당함.</td></tr>
</table>

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 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 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내 · 외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목인 베이포투스주(니르세비맙)은 다음 환자에서의 ‘RSV(respiratory syncytial virus)로 인한 하기도 질환(LRTI, Lower respiratory tract infection)의 예방’ 적응증으로 신약 품목허가 신청함
  - 생후 첫 RSV 계절에 진입하거나 생후 첫 RSV 계절 도중인 신생아 및 영아
  - 생후 두 번째 RSV 계절 동안 중증 RSV 질환에 대한 위험이 높은 생후 24 개월 이하의 소아
- 니르세비맙은 인간 IgG1κ 단클론항체로, 융합 전 형태의 RSV F 단백질에 결합하여 바이러스와 숙주 세포 간의 융합을 차단하여 바이러스를 억제하며, RSV A 및 RSV B 모두에 대하여 중화능력을 나타냄. Fc 영역의 삼중 아미노산 치환으로 긴 반감기를 가짐.
- 독성 및 약리에 관한 자료는 신청품목의 허가를 뒷받침하기에 적합함.
  - 적절한 동물종임을 입증한 사이노몰거스 원숭이에서의 4주 반복투여 독성시험 결과 NOAEL은 최고 용량인 300mg/ kg(IV), 300mg(IM)이었으며 이는 신청 용법용량에 대한 충분한 안전역을 제공함

- 니르세비맙의 작용기전, 결합력 및 여러 RSV에 대한 중화 활성을 효력시험에서 확인하였으며, 쥐에 예방적 단회투여시 상기도(비갑개)와 하기도(폐)에서 효과적으로 RSV 증식을 억제함을 확인하였음.

• 신청 효능·효과를 입증하기 위하여 3개의 핵심 임상시험을 제출함.

- '생후 첫 RSV 계절에 진입하거나 생후 첫 RSV 계절 도중인 신생아 및 영아' 의 경우, 핵심 임상시험 시험 3 및 MELODY에서 각각 재태연령 29주 이상 35주 미만에 태어난 건강한 조산아 및 재태연령 ≥35주에 태어난 건강한 후기 조산아 또는 만삭아를 대상으로함. 1차 유효성 평가변수인 투여 후 150일까지 의학적 관리가 수반되는 RSV 하기도 감염(MA RSV LRTI) 발생률에서 위약 대비 유의한 감소를 나타내어 유효성을 보임. 2차 평가변수인 RSV로 인한 입원도 니르세비맙 군이 위약보다 유의한 감소를 나타내어 유효성을 보였음.
- '생후 두 번째 RSV 계절 동안 중증 RSV LRTI 질환에 대한 위험이 높은 생후 24 개월 이하의 소아' 의 경우, 핵심 임상시험(MEDLEY)에서 재태연령 35주 미만에 태어난 조산아, 선천성 심질환(CHD) 또는 만성 폐질환(CLD)이 있는 소아(생후 24개월 이하)를 대상으로 함. 탐색적 평가변수인 투여 후 150 일까지 MA RSV LRTI 발생률에서 시험군에서 팔리비주맙군과 유사하였음. 유효성은 시험 3과 MELODY에서 등록한 대상자(니르세비맙 권장용량을 투여받은 대상자)에서 관찰된 니르세비맙 노출과 비교하여 MEDLEY에 등록한 대상자(첫 번째 또는 두 번째 RSV 시즌 동안)에서 관찰된 유사한 니르세비맙 노출을 기반으로 추정을 통해 확립되었음

• 신청 용법용량은 첫 번째 RSV 계절 시작 시점 또는 첫 번째 RSV 계절 동안 태어나 체중이 5kg 미만인 영아 및 5kg 이상인 영아에게 각각 50mg 및 100mg으로 근육 내(IM) 주사로 1회 투여되는 것임. 두 번째 RSV 계절에도 중증 RSV 질환에 취약한 상태로 남아 있는 생후 24개월 이하 소아의 경우는 200mg로 근육 내 주사로 투여하는 것임. 심폐우회술을 통해 심장 수술을 받는 소아의 경우, 수술 후 적절한 니르세비맙 혈청 수치를 보장하기 위해 수술 후 소아가 안정되는 즉시 니르세비맙 추가 용량을 권장함

• 안전성 측면에서, 니르세비맙의 신청용량의 투여는 전반적으로 내약성이 양호하였으며 안전성 프로파일은 수용가능한 정도였음. 니르세비맙 주요 안전성 문제는 단일클론항체 사용 시 관찰되는 아나필락시스와 같은 중증의 과민반응 및 중증의 피부반응이나, 임상시험에서 보고되지 않음

- ADA 발생은 낮은 편이었으며 약동학, 안전성 및 유효성에 영향을 미치지 않은 것으로 판단됨.

• 가교자료로 MELODY 및 MEDLEY 임상시험에서 한국인 자료를 발췌하여 분석하였음. 중앙약사심의위원회 심의를 통해 시험대상자의 수는 제한적이었으나 한국인에서의 니르세비맙 약동학 결과는 전체군의 약동학 결과범위 내에 포함된 점, 아시아인에서 안전성에 새로운 우려는 없었던 점, 한국의 RSV바이러스를 포함한 RSV바이러스의 변이 조사 결과, RSV A, RSV B 모두에서 니르세비맙의 결합부위는 대부분 잘 보존되어 있음이 확인되는 점 등 이 약의 작용기전을 고려 시 인종학적으로 민감할 것으로 사료되지 않으며 한국인에게서 안전성에 있어서 우려사항은 없는 것으로 판단되어 타당한 것으로 결론을 지음.

• 국내에 생후 첫 번째 RSV 계절에 진입하거나 RSV 계절 도중인 건강한 신생아 및 영아를 대상으로 한 RSV 예방 의약품이 없어 사회적 요구가 높고 임상적으로 RSV에 의한 하기도 감염을 감소시킴이 확인된 점, 관리가능한 안전성 프로파일을 보이는 점 등을 고려하였을 때, 위험보다 이익이 기대된다고 볼 수 있음.

• 이상의 결과를 종합하여 평가한 결과, 신청 품목의 허가는 타당함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 베이포투스주(니르세비맙)
  (기타명칭 : MEDI8897)
- 니르세비맙은 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) 융합 단백질의 융합 전 입체형태에 대한 재조합 중화 인간 면역글로불린 G1 카파(IgG1κ) 지속성 단클론항체다.
- 신청 효능효과는 RSV(Respiratory Syncytial Virus)로 인한 하기도 질환의 예방이다. 신청 용법용량은 생후 첫 RSV 계절 시작시점에 진입하는 영아의 경우 체중이 5kg 미만인 영아는 50 mg 고정 용량의 단회 투여, 체중이 5 kg 이상인 영아는 100 mg 고정 용량의 단회 투여이며, 생후 2 번째 RSV 계절에 진입하며 중증 RSV 질환에 대한 위험이 높은 소아의 경우 2 회의 근육 내 주사로 투여되는 200 mg 단회 투여(2x100mg)이다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 니르세비맙은 혈청 반감기를 연장하기 위해 Fc 영역에서 삼중 아미노산 치환(M252Y/S254T/T256E [YTE])으로 변형된 RSV 융합 단백질의 융합 전 형태에 대한 재조합 중화 인간 IgG1κ이다. 니르세비맙은 해당 융합 전 단백질의 항원성 부위인 Ø 내 고도로 보존된 항원결정인자에 결합하며 RSV 아형 A주 및 B주 모두에 대해 강력한 중화활성을 보인다. 니르세비맙은 바이러스의 진입 과정 가운데 필수적인 막 융합 단계를 억제하여 바이러스를 중화하고 세포 간 융합을 차단한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)
  호흡기 세포융합 바이러스는 영유아에서의 하기도 감염(LRTI)에 대한 원인인 주요 병원체이며 소아기 세기관지염 중 90%까지와 소아 폐렴 중 40%까지의 원인이라고 추산된다(Hall 2001). 출산 예정일에 태어난 건강한 영아를 비롯한 모든 영아의 경우 영아기에 원발성 RSV 감염을 동반하는 중증 RSV LRTI와 관련한 위험이 있다. 호흡기 세포융합 바이러스 LRTI는 1세 미만인 영아에서 가장 일반적인 입원 사유다(Hall 2012, Murray et al 2014, Rha et al 2020). 모든 영아가 중증 RSV LRTI에 걸릴 위험이 있으며 RSV LRTI로 병원에 입원한 대다수의 영아는 건강하고, 만삭에 태어났으며, 알려진 선행 위험 요인이 없었다(Hall et al 2013, Murray et al 2014, Rha et al 2020). 기저 동반질환이 중대한 일부 영아는 첫 번째 RSV 계절 이후 여전히 중증 RSV LRTI에 취약하며 여기엔 미숙아, 만성 폐질환(CLD)을 나타내는 영아, 선천성 심장병(CHD)을 나타내는 영아, 낭성 섬유증을 나타내는 영아, 신경근 질환을 나타내는 영아, 다운증후군 영아나 면역이 저하된 상태인 영아(선천성이나 후천성, 예컨대 항암화학요법이나 장기이식 포함)가 포함되어 있다(Chaw et al 2020a, Chaw et al 2020b, Resch et al 2009, Manzoni et al 2017).
- 현재 RSV 요법 및 미충족 의료 수요
  - 외래환자로서 RSV 감염 관리는 기본적으로 수분 유지를 뒷받침한다. 입원한 영아의 RSV 감염 입원 치료에는 질병의 중증도(예를 들어, 저산소혈증, 호흡 부전)에 따라 산소 보충, 비강 CPAP 또는 HFNC 요법 또는 기계적 환기가 포함될 수 있다(Baraldi et al 2014, Turnham et al 2017). 기관지확장제와 코르티코스테로이드는 RSV 세기관지염 관리에 대해 유익성을 나타내지 않았으므로 권장

되지 않는다(NICE 2021; Corneli et al 2007; Kerr 2007; Fernandes et al 2013; Gadomski and Scribani 2014; Fogelman 2014).

- 중증 RSV 질병에 대해 승인된 유일한 치료제는 흡입용 리바비린으로, 몇몇 EU 국가, 영국 및 US에서 허가되었다(EMA 2018b, PHE 2021, Virazole PI 2019, Martindale 2021). 그것은 RSV 복제를 억제하는 합성 구아노신 뉴클레오시드 유사체이며 질병 경과 초기에 시작할 필요가 있다. 리바비린은 장기간 에어로졸 투여의 필요성, 노출된 보건 의료인 사이의 잠재적 독성 효과 및 비용을 포함해 다수의 제한이 있다. 더 중요한 것은, 제한된 임상시험 자료(Hoover 2018)로 인해 유효성이 확립되지 않았으며 이의 사용이 권장되지 않는다는 것이다.
- 현재까지 RSV와 관련하여 허가된 백신은 없다. RSV 예방에 대해 유일하게 허가된 약제인 팔리비주맙(palivizumab)이다. 팔리비주맙은 RSV의 F 단백질에 대한 인간화된 RSV mAb이다(Johnson et al 1997). 약 1개월의 반감기로, 팔리비주맙은 RSV 시즌 동안 매달 투여(IM 주사)되어야 한다. 시즌 동안 한 달에 한 번의 보건 의료 방문의 부담은 순응도에 장벽이 될 수 있고, 팔리비주맙의 유익성을 감소시킬 수 있다(Wong et al 2018). 사용에 대한 국가의 권장사항은 더 제한적이며 팔리비주맙은 상대적으로 적은 집단의 고위험 영아에만 사용하도록 권고되어 소아 중 대부분이 보호를 받지 못하게 된다.
- 연장된 반감기와 더불어 니르세비맙이 RSV를 중화하고 바이러스의 진입을 막을 수 있는 능력으로 첫 번째 RSV 계절에 들어선 모든 영아와 두 번째 RSV 계절까지 중증 RSV 질환에 여전히 취약한 소아의 경우에서 체중대(weight-band)에 기반하는 단회 고정 투여를 통해 RSV 계절 동안의 RSV 예방을 제공할 수 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신청 적응증과 관련 국내 임상시험 승인 이력

임상시험 제목	국내 승인일자 (승인번호)
건강한 미숙아 및 만삭아에서 호흡기 세포융합 바이러스에 대해 반감기가 연장된 단일 클론 항체인 MEDI8897의 안전성과 유효성을 평가하는 3 상 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험(MELODY)	2019.07.19. (32308)
고위험 소아에서 호흡기 세포 융합바이러스에 대해 반감기가 연장된 단일클론항체인 MEDI8897의 안전성을 평가하는 2/3상 무작위, 이중 눈가림, 팔리비주맙 대조 임상시험(MEDLEY)	2019.09.04. (32308)

- 사전검토 (유전자재조합의약품과-3993(2022.07.25.))

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 니르세비맙(Nirsevimab)
- 분자식 : $C_{6482}H_{10028}N_{1700}O_{2050}S_{46}$
- CAS No.: 1989556-22-0

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 삼투압, 순도, 전하 이질성, 미생물한도, 폴리소르베이트80)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, L-아르기닌염산염, 백당, 폴리소르베이트80

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' 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -45~-35° C, 제조일로부터 30개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-45~-35° C, 30개월	bag/ 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 30개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	2~8° C, 12개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 12개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	23~27° C/55~65%RH, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가혹시험 자료를 제출하였음
Freeze-thaw시험	3x freeze-thaw		품질의 대표성이 인정되는 배치의 freeze-thaw 3회 반복 시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8 ℃, 24개월	PFS/ 완제의약품과	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음

가속시험	23~27 , 3개월	동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 3개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	38~42 ℃, 3개월		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 ‘밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 24개월’은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 반복투여독성시험 그리고 인간 조직 교차 반응성 시험을 수행하였다.
- 요약표

구분	종 및 계통	투여 경로	투여기간	투여량 (mg/kg)	군당 마리수(회복)	GLP 준수	Study #	시험결과
단회	단회투여독성시험은 수행하지 않았다.							
반복	사이노몰거스 원숭이	IV, IM	주 1회, 총 5회 투여 후 25주 회복	IV: 0, 50mg/kg, 300mg/kg IM: 0, 300mg (고정용량)	군당 6M(3)/6F(3) *니르세비맙 50mg/kg IV군만 3M/3F	○	1468-038	· 니르세비맙과 관련된 임상 관찰소견, 육안, 현미경 관찰 소견, 임상 파라미터 차이는 없었다. · NOAEL 300mg/kg(IV), 300mg(IM)
유전	ICH S6(R1)에 따라 유전독성시험은 수행하지 않았다.							
발암	ICH S6(R1)에 따라 발암성시험은 수행하지 않았다.							
생식발생	ICH S6(R1)에 따라 생식발생독성시험은 수행하지 않았다.							
국소내성	사이노몰거스 원숭이	-	-	-	-	-	-	· 반복투여 독성 시험에서 평가되었으며 니르세비맙과 관련된 국소자극의 징후는 없었다. 주입 부위에 일시적이고 가성인 홍반 및 부종의 소견이 관찰되었으며 이는 군간에 유사했다.
기타	인간 조직 전체패널	-	-	-	2, 40 ug/mL	○	20046491	· 조직 교차반응 없었음
	소아, 신생아, 태아 조직	-	-	-	1.5, 30 ug/mL	○	20060018	· 조직 교차반응 없었음

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 단회투여독성시험은 수행하지 않았다. 단회투여 후의 독성은 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 1개월 반복투여독성시험의 구성요소로서 평가하였다. 해당 시험에서 단회 투여 후 임상관찰과 임상병리 평가에서 니르세비맙의 유해한 국소 또는 전신 영향이 관찰되지 않았다.

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

[사이노몰거스 원숭이에서 25주 회복기를 포함한 1개월 반복투여독성시험]

- 25주간의 회복기를 포함하고 총 다섯 번의 투여를 1개월에 걸쳐 주 1회 IV 주입(30분)하거나 IM 투여한 이후 사이노몰거스 원숭이(3.1－4.2년령)를 대상으로 평가하였다. 근육 내(IM) 투여가 임상에서의 경로이며, 정맥 내(IV) 주입은 사람 대상 최초 임상시험에서 성인에게 사용한 경로였다.
- 제169일의 회복 부검 결과 니르세비맙의 유해한 국소나 전신 영향은 없었다고 나타났다. 제31일의 부검 시 경미한 니르세비맙 관련 소견에는 글로불린의 미미한 증가(300 mg/kg, IV의 수컷)가 포함되었으며 이는 다른 임상병리나 미시적인 평가변수에 대한 영향과 연관되지 않았다. 회복 기간(제57일~제169일)에 글로불린 값의 경우 300mg/kg을 IV 투여받은 수컷에서 계속 약간 증가했으며 300mg IM군에서도 통계적으로 증가하였다. 몇몇 동물(300mg을 IM 투여받은 암컷 1마리와 수컷 2마리)에서 최종 부검 시에 비장에서의 미시적인 변화(적색속질 대식세포 비대/증식)가 확인되었다. 이러한 미시적인 소견은 원숭이에게 외래 단백질을 투여함에 따라 일반적으로 보이며 혈행에서의 항체 청소와 관련이 있을 수 있다.
- 독성동태 결과를 통해 50mg/kg IV 내지 300mg/kg IV의 용량 범위에 걸쳐 니르세비맙은 첫 번째 IV 투여한 후 선형적이며 용량 비례적인 TK를 보였지만 TK 노출은 제29일에 마지막으로(다섯 번째로) 주 1회 투여한 후 용량 비례적인 것보다 약간 덜한 방식으로 증가했다. 니르세비맙 50mg/kg IV, 300mg/kg IV 및 300mg IM을 주 1회 실시한 이후 평균 $C_{max,5}$는 각각 3,772μg/mL, 13,360μg/mL 및 4,982μg/mL였으며 평균 AUC_{1-31}는 각각 61,590 μg・day/mL, 208,500 μg・day/mL 및 92,380 μg・day/mL였다. 각각 300mg/kg IV 및 300mg IM을 실시한 이후의 평균 $t_{1/2}$는 40.45일 및 39.91일이었다. 니르세비맙 혈청 노출은 모든 군에서 수컷과 암컷 가운데 유사했지만, 처치기 동안 수컷이 약간 더 높은 노출을 나타냈던 300mg/kg IV군에서는 예외였다. 회복기 동안 300mg/kg IV군에서는 수컷이 암컷과 비교하여 약간 더 높은 노출을 나타냈으며 300mg IM군에서는 암컷이 수컷과 비교하여 약간 더 높은 노출을 나타냈는데 아마 ADA 때문으로 판단된다. 면역원성에 대한 분석 결과 해당 시험의 동물 중 처치기 동안의 어느 시점에서도 ADA에 양성반응을 보이지 않았다. 동물 18마리(니르세비맙을 처치한 동물 12마리와 용매/대조용 동물 6마리) 중 4마리(300mg/kg IV에서의 수컷 1마리 및 암컷 1마리와 300mg IM에서의 수컷 1마리 및 암컷 1마리)는 회복기 동안 ADA에 양성반응을 보였으며 TK에의 영향은 가변적이었다.
- 300mg/kg IV 또는 300mg IM의 용량 수준까지 원숭이에게 니르세비맙을 주 1회 IV 또는 IM 투여(총 다섯 번의 투여)한 것은 국소 및 전신 모두에서 아무런 처치 관련 악영향과 연관되지 않았다. 해당 무독성량(NOAEL)은 300mg/kg IV 및 300mg IM으로 판단된다.

  300mg/kg/week IV의 NOAEL을 바탕으로 건강한 성인 지원자에서의 용량인 3,000mg IV와 관련하여 계산된 안전역은 Cmax에 근거해서 12배였고 AUC에 근거해서 4배였다. 300mg/week IM의 NOAEL을 바탕으로 첫 번째 RSV 계절에 들어서고 체중이 5kg 미만인 유아에 대한 50mg IM의 용량 및 체중이 5kg 이상인 유아에 대한 100mg IM의 용량과 관련하여 계산된 안전역은 Cmax에 근거해서 42배였고 AUC에 근거해서 8배였다. 200mg의 권장 용량을 투여받은 두 번째 RSV 계절에 들어선 소아와 관련한 안전역은 Cmax에 근거해서 26배였고 AUC에 근거해서 4배였다.

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- ICH S6에 따라 유전독성시험은 수행되지 않았다.

4.2.4. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- ICH S6에 따라 발암성시험은 수행되지 않았다.
  - 니르세비맙의 경우 비임상 모델이나 사람에서 발현되어 있지 않은 바이러스 특이적인 표적에 결합하기 때문에 발암성 평가는 필요하지 않다.

4.2.5. 생식・발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- ICH S6에 따라 생식발생독성시험은 수행되지 않았다.
  - 니르세비맙의 경우 비임상 모델이나 사람에서 발현되어 있지 않은 바이러스 특이적인 표적에 결합하기 때문에 생식발생 평가는 필요하지 않다.
  - 목표한 임상시험에서의 집단(영아 및 소아)에 가임 여성이 포함되어 있지 않다.
  - 반복투여독성시험에서 생식조직에 악영향을 나타내지 않았으며 조직교차 반응성 시험에서 인간 생식조직(태반 포함)에 결합하지 않았다.
  - 반복투여시험에서 어린 사이노몰거스 원숭이(3.1-4.2년령)를 대상으로 니르세비맙을 평가한 결과 발달하는 기관계에 미친 독성이나 약리학적 영향의 가능성이 나타나지 않았다.

4.2.5. 국소내성

- 국소내성

  사이노몰거스 원숭이에 대한 반복투여독성시험의 구성요소로서 평가하였다. 투여하기 전, 투여일에 투여한 지 2~4시간 후, 이 후 4일 동안 매일 주사 부위(IV, IM)를 평가하였다. 니르세비맙과 관련된 국소자극의 징후는 없었다. 일시적이고 가성인 홍반 및 부종의 소견이 관찰되었으며 이는 대개 처치한 동물과 대조용 동물 가운데 유사했고 주입부위에서의 염증 및 출혈인 미시적 소견과 상관관계가 있었다.

- 인간 조직의 전체 패널을 이용한 조직 교차 반응성 시험

  냉동된 인간 조직 전체 패널을 사용하여 면역조직화학적 방법으로 평가하였다. 니르세비맙에 의한 염색이 없어 조직 교차 반응성이 없었다.

- 소아, 신생아 및 태아의 조직을 이용한 니르세비맙의 조직 교차 반응성 시험

  조직당 제공자 한 명 내지 세 명의 동결절편조직을 이용하여 면역조직화학적 방법으로 평가하였다. 니르세비맙에 의한 염색이 없어 조직 교차 반응성이 없었다.

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 니르세비맙에 대한 항원(RSV F 단백질)은 비임상 모델이나 사람에서는 발현되지 않고, 조직교차 시험 결과 바이러스 특이적임. 또한 문헌에서 Fc 영역 내 YTE 치환이 실치류에서 항체 노출을 유의하게 줄인다고 알려져 있음. 따라서 인간과 FcRn 결합 친화력이 유사한 사이노몰거스 원숭이 종 선택은 적합하며, 용법・용량을 고려해서 1개월 반복독성시험의 수행은 타당함.
- 사이노몰거스 원숭이에서의 4주 반복투여 독성시험에서 NOAEL은 최고 용량인 300mg/ kg(IV),

300mg(IM)이었으며 이는 신청 대상군에 대한 충분한 안전역을 제공하므로 적절함.

- ICH S6에 따라 유전독성시험, 발암성시험 그리고 생식발생독성시험을 수행하지 않은 것은 인정 가능함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 니르세비맙의 작용 메커니즘, 항바이러스 활성(시험관 내와 생체 내), 항바이러스 내성(시험관 내), 약동학, 그리고 안전성에 대한 특성을 규명하기 위해 다음의 비임상시험을 수행하였다.
- RSV 아미노산 서열을 분석하여 니르세비맙 결합부위의 잔기보존을 평가하기 위한 연구를 수행하였다.

5.2. 효력시험

시험항목 (Study #)	시험계	투여 경로	투여 기간	투여량, 농도	시험결과
일차 효력시험					
<호흡기 세포융합 바이러스(RSV) A 및 B 실험실 균주에 대한 MEDI8897(니르세비맙) 그리고 그 전구체 1G7의 시험관내 항바이러스 활성>					
ID8897-0001	In vitro	-	-	-	• HEp-2 cell(인간 상피 암세포)에 RSV A2 감염 3일후 또는 B9320 감염 4일후 RSV F 단백질의 C site에 결합하는 항체를 이용하여 ELISA 방법으로 RSV replication 수준을 평가함으로써 니르세비맙의 항바이러스 활성을 측정하였다. • 결과: 1G7이 팔리비주맙보다 강력하게 RSV replication을 억제하였고 니르세비맙(1G7의 YTE 치환)은 IG7과 유사한 수준의 항바이러스 활성을 나타냈다.
<RSV 임상분리체 및 재조합 변이체에 대한 1G7의 체외 항바이러스 활성>					
ID8897-0002	In vitro	-	-	-	• HEp-2 cell에 RSV 임상분리체 및 재조합 변이체 감염 3-4일후 RSV F 단백질의 C site에 결합하는 항체를 이용하여 ELISA 방법으로 RSV replication 수준을 평가함으로써 1G7의 항바이러스 활성을 측정하였다. • 결과: - 1G7이 RSV A, B 임상분리체 95종(RSV A: 54종, RSV B: 41종)을 중화하였음 - 임상분리체 외에 재조합 F1 변이체 105종, F2 변이체 78종에 대한 1G7의 항바이러스 활성을 확인하였음
<MEDI8897 단클론항체 내성 변이주 바이러스의 생산 및 중화활성 분석>					
ID8897-0003 ID8897-0011	In vitro	-	-	-	• MEDI8897 존재 하에서 HEp-2 cell에 RSV A2 또는 RSV B9320을 감염시킨 후 3 라운드 배양과정을 통해 항체 내성 변이주를 확립 및 분리하였고 이 변이주의 F 유전자 서열을 시퀀싱하여 분석함 • 결과: 특정 위치에서의 아미노산 변이가 MEDI8897의 중화능력을 감소시킴을 확인함
<인간 및 사이노몰거스 원숭이 FcRn 수용체에 대한 MEDI8897 결합 친화력>					
ID8897-0005	In vitro	-	-	-	• SPR 기반 MEDI8897의 FcRn 결합 친화력이 인간과 사이노몰거스 원숭이 간에 유사하였음.

시험항목 (Study #)	시험계	투여 경로	투여 기간	투여량, 농도	시험결과
<여러 단클론항체의 RSV F 결합 경쟁시험>					
ID8897-0008	In vitro	-	-	-	• 결과: - RSV F에 결합하는 것으로 알려진 다른 항체(site A: 팔리비주맙; site B: 131-2A; site C: 1331H)와 D25(1G7 모체 항체)를 1ng/mL ~ 200ug/mL 농도로 감염된 HEp-2 cell에 전처리한 후 biotinylated 1G7 60ng/mL(half-maximal binding concentration)을 처리함 - 1G7과 D25만이 biotinylated 1G7의 결합을 농도 의존적으로 저해하며, 이를 통해 1G7이 기존에 알려진 RSV F 에피톱이 아닌 새로운 사이트에 결합함을 입증함
<MEDI8897 결합 부위 특성 분석: 구조결정 및 서열보존 분석>					
ID8897-0010	In vitro	-	-	-	• 1,888 종(RSV A: 1278종; RSV B: 610종)의 RSV F 서열을 분석한 결과 RSV A종에서 25개 중 24 서열이 그리고 RSV B종에서 25개 중 22개 서열이 99% 이상 보존되어 있고 1,888종에서 25개 아미노산의 서열 보존율은 96% 이상임을 확인함
<니르세비맙의 Fc 매개 효과기 특성 분석>					
ID8897-0033	In vitro	-	-	-	• 니르세비맙은 FcγR1, FcγRIIa, FcγRIIB, 그리고 FcγRIIIa에 결합할 수 있고 ADCP, ADNP, ADCD, ADNKA, 및 ADCC 효과기 기능을 나타냄
<RSV 감염 예방은 Fc 매개 효과기 기능보다 니르세비맙의 중화 활성에 의존한다.>					
ID8897-0031	In vitro	-	-	-	• 결과: HEp-2 cell 기반 RSV 감염 수준 평가 ELISA 시험에서 니르세비맙(1G7 YTE 치환), 1G7 그리고 1G7-TM의 IC50이 유사하였음
	목화 쥐	IM	단회	2.0, 1.0, 또는 0.5mg/kg	• 방법: 4-6주령 암컷 목화나무 쥐(그룹당 6-8마리)에 1G7 또는 1G7-TM을 농도별로 단회 투여 후 비강내로 WT RSV A2를 감염시켰다. 4일 후 폐와 비갑개를 샘플링하였고 플라크 형성시험으로 바이러스 titer를 분석함 • 결과: 1G7과 1G7-TM은 폐 및 비갑개에서 동등하고 용량 의존적인 RSV 복제 감소를 나타내었고, 이를 통해 Fc 매개 효과기 기능보다 중화활성이 RSV 감염 예방에 중요하다는 사실을 확인함
<목화나무 쥐에서 RSV A와 B에 대한 1G7의 항바이러스 작용>					
ID8897-0006	목화 쥐	IM	단회	0.125-3mg/kg	• 방법: 4-6주령 암컷 목화나무 쥐에 1G7 또는 1G7-TM을 농도별로 단회 투여 24시간 후 비강내로 RSV A2(1×10^6 pfu)를 감염시켰다. 4일 후 폐와 비갑개를 샘플링하였고 플라크 형성시험으로 바이러스 titer를 분석함 • 결과: 1G7이 폐 및 비갑개에서 용량 의존적인 RSV 복제 감소를 나타내었고, 대조군 팔리비주맙보다 6.5-11.3배 강력한 중화활성을 나타냄. 투여용량에서 RSV 감염의 면역증강 증거가 관찰되지 않았다.
ID8897-0007	목화 쥐	IM	단회	0.3125-1.5	• 방법: 4-6주령 암컷 목화나무 쥐에 1G7 또는 1G7-TM을

시험항목 (Study #)	시험계	투여 경로	투여 기간	투여량, 농도	시험결과
				mg/kg	농도별로 단회투여 24시간 후 비강내로 RSV B9320(1×10^6 pfu)를 감염시켰다. 4일 후 폐와 비갑개를 샘플링하였고 플라크 형성시험으로 바이러스 titer를 분석함 • 결과: - 1G7이 폐 및 비갑개에서 용량 의존적인 RSV 복제 감소를 나타내었고, 대조군 팔리비주맙보다 강력한 중화활성을 나타냄 - 90% 유효농도 값을 근거로 RSV A와 B 방어를 위한 니르세비맙의 표적 혈청농도를 예측하였고 이를 근거로 제2b상 임상시험 용량을 선택함 - 목화 쥐모델에서 1G7이 어떤 용량에서도 RSV 감염의 항체 의존성 면역증강(ADE)을 나타내지 않음
<니르세비맙은 목화 쥐에서 RSV A2의 면역원성을 방해하지 않는다.>					
ID8897-0032	목화 쥐	IM	단회	6mg/kg	• 방법: 니르세비맙 투여 1일 후 RSV A2, 1×10^6 pfu를 목화 쥐 비강 내 감염시킴. 니르세비맙 투여 69일 후, RSV A2를 동일 경로와 용량으로 2차 감염시킨 후 폐와 비갑개에서 RSV 증식과 혈청에서 RSV 중화항체 여부를 측정함 • 결과: - 1G7이 폐(하기도)와 비갑개(상기도)에서 RSV A2 증식을 억제함 - 니르세비맙 투여 69일 후 목화 쥐 혈청에서 니르세비맙 항체가 제거됨 - RSV 감염 76일 후, 니르세비맙 투여와 관계 없이 목화 쥐 혈청에서 RSV 중화항체가 존재함 - 1차와 같은 경로와 양으로 RSV 2차 감염 4일 후 폐와 비갑개 조직에서 RSV titer를 분석한 결과, 니르세비맙 투여와 관계 없이 1차 감염된 목화 쥐 모두 2차 감염으로부터 보호됨

[감시 바이러스학]

- 니르세비맙 결합부위에서의 잔기 보존을 후향적으로 평가하기 위해 1956~2016년 이후의 NCBI Bank 바이러스 데이터 베이스 분석결과 RSV 분리주(RSV A 및 RSV B)로부터 유래한 RSV F 단백질 서열을 분석 결과 니르세비맙 중화에의 감수성을 유의하게 줄이는 F 치환을 포함한 RSV 변이주의 경우 매우 낮은 빈도(1.0% 미만)로 과거에 전 세계에서 유행하였음을 확인하였다.
  - 니르세비맙에 결합하는 부위의 유전적 다양성이 낮았다. RSV A 및 RSV B 서열 중 니르세비맙 결합 부위의 보존율은 높았으며 니르세비맙은 거의 모든 현재 유행중인 변이주에대해 중화활성을 유지하였다. 유의한 내성 관련 치환을 포함한 변이주는 드물었고 한 계절에서 그 다음 계절로 빈도가 지속되지 않았거나 늘어나지 않았다. 2022~2023년의 최근 결과도 유사하였다.
- 니르세비맙 결합부위에서의 잔기 보존을 전향적으로 평가하기 위해 INFORM-RSV(글로벌) 연구를 수행하였으며, 2015.2~2021.6 기간 동안 북반구 14개국 및 남반구 3개국에서 수집된 RSV-양성 검체에

서 5,675개(2875개의 RSV A 및 2800개의 RSV B)의 단백질 염기서열 분석 결과, 니르세비맙 결합 부위의 아미노산 잔기가 RSV A 내 모든 25개 위치 및 RSV B 내 25개 위치 중 22개에 상당수 보존된 채로 유지되었다(>99%). 이는 후향적 관찰 결과와 일치한다.

- 2023년까지의 연구 결과를 추가로 제출하였으며 니르세미맙 결합 부위의 보존 및 내성에 관한 경향은 유사하였다. 해당 연구에서는 한국에서 유래한 RSV 바이러스가 포함되었으며 결합부위가 잘 보존되어 있음을 확인하였다.
- 다른 전향적 연구(OUTSMART-RSV(미국), INFORM-RSV(중국)) 결과도 유사하였다.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- ICH S7A에 따라 별도의 안전성 약리시험을 수행하지 않았다.

- 반복투여독성시험(1468-038)의 구성요소로서 제1일 및 제29일의 투여 전과 투여한 지 24시간 후 및 회복 부검 전에 평가한 ECG 파라미터를 통해 총 다섯 번의 투여 동안 주 1회 50mg/kg 정맥주사(IV), 300mg/kg IV 또는 300mg IM 이후 유해한 니르세비맙 관련 영향이 나타나지 않았다. 원숭이에서 중추신경계(CNS)나 호흡기계에 미치는 임의의 니르세비맙 관련 영향을 시사한 소견은 없었다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 니르세비맙의 비임상 약동학적 특성 및 면역원성은 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 GLP를 준수한 1개월간의 정맥 내 및 근육 내 반복투여독성시험에서 연구하였다.
- 사이노몰거스 원숭이에서 니르세비맙 항체 정량 및 혈청에서 니르세비맙에 대한 항체 분석 방법에 대한 밸리데이션 보고서를 제출하였다.

5.4.1. 흡수

- 사이노몰거스 원숭이에서 니르세비맙 50mg/kg 또는 300mg/kg의 주 1회 다섯 번 IV 투여 이후, 니르세비맙은 첫 번사이노몰거스 원숭이에게 실시한 니르세비맙 50mg/kg 또는 300mg/kg의 주 1회 다섯 번 IV 투여 이후, 니르세비맙은 첫 번째 투여하고 나서 선형적이고 용량 비례적인 TK를 보였던 반면 혈청 노출은 제29일에 마지막으로 투여한 후 용량 비례적인 것보다 약간 덜한 방식으로 증가하였다. 사이노몰거스 원숭이에게 300mg의 주 1회 다섯 번 IM 투여 이후 혈청 노출은 첫 번째 투여의 노출 대비 3배가량 증가하였다. 평균 최고 혈청 농도는 첫 번째 투여한 지 2.3일 후와 제29일에 다섯 번째 투여한 지 1일 후 관찰되었으며, 이를 통해 근육 내 주사부위로부터의 느린 흡수가 시사되었다. 노출에 있어 일관된 성별 관련 차이는 관찰되지 않았다.
- 해당 독성시험에서 용매를 처치한 동물이나 니르세비맙을 처치한 동물 중 5주간의 처치기 동안에는 모두 ADA에 양성반응을 보이지 않았던 반면, 니르세비맙을 처치한 동물 12마리 중 4마리(300mg/kg IV에서의 2마리와 300mg IM에서의 2마리)는 25주간의 회복기 동안 ADA에 양성반응을 보였으나 PK에의 영향은 가변적이었다. 사이노몰거스 원숭이에게 주 1회 다섯 번을 IV 또는 IM 투여한 이후 혈청 내 니르세비맙의 평균 최종 t1/2는 40일가량이었다.

5.4.2. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 니르세비맙에 대한 전형적인 조직 분포시험은 실시하지 않았다.
  - 니르세비맙은 IgG 단클론항체이고 분포는 세포외액에 한정될 가능성이 있다.

5.4.3. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 니르세비맙에 대한 시험관 내 또는 생체 내 대사시험은 실시하지 않았다.
  - 니르세비맙은 단클론항체이므로 소규모 펩티드 및 아미노산으로의 분해가 예상되며 활성대사체가 예상되지 않는다.

5.4.5. 배설

- 니르세비맙에 대한 배설시험은 실시하지 않았다.
  - 니르세비맙은 단클론항체이므로 이에 대해 예상되는 제거라면 내인성 IgG와 동일한 방식으로 망상내피계에 따른 내인성 청소를 통한 것이다. 신장에서의 배설은 예상되지 않는데 니르세비맙의 분자량이 사구체 여과보다 더 크기 때문이다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 목화쥐에 1G7(니르세비맙의 non-YTE 버전) 예방적 단회투여는 상기도(비갑개)와 하기도(폐)에서 동물 보델에서 효과적으로 RSV 증식을 억제하였고 Fab 매개 중화활성이 RSV 감염 예방의 주요기전임을 확인함.
- RSV F 서열을 분석한 결과 RSV A 및 RSV B 모두에서 결합부위 아미노살 서열이 잘 보존되어 있음을 확인하여 니르세비맙이 RSV에 의한 하기도 감염을 효과적으로 예방할 수 있음을 뒷받침함.
- 독성동태 시험 결과 수컷 원숭이 대상 반복투여 시 선형 약동학을 보였고 성별 차이는 없었음. 근육내 투여 시 약 3배 축적이 관찰되었으며 정맥 또는 근육내 투여 시 반감기는 약 40일로 단일클론항체의 평균 반감기보다 긴 편임
- 안전성 약리의 단독시험은 수행되지 않았으나, 독성과 결합된 사항에서 평가 시 특이사항 없었음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA 허가신청 시 제출된 자료임을 공증한 자료제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 6건
  - 핵심임상시험 : D5290C00003(시험 3), D5290C00004(MELODY), D5290C00005(MEDLEY)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	결과
건강한 성인에서 MEDI8897의 안전성, 내약성, 그리고 약동학을 평가하기 위한 제1상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 단계적 용량 증량 시험					
1상	D5290C0001	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 용량 증량 시험	건강한 성인(18세 이상 50세 미만) 총 136명 무작위 배정 시험군: 102명 배정 위약군: 34명 배정	니르세비맙 단회 투여: 300, 1000, 또는 3000 mg IV 니르세비맙 단회 투여: 100 또는 300mg IM 위약 단회 투여 IV, IM	- 투여용량에서 니르세비맙은 내약성이 좋았고 AE 발생 비율은 위약군과 유사하였다. - 선형적이고 용량 비례적인 PK를 보였고 니르세비맙의 반감기는 YTE 치환으로 인해 보통의 IgG1 항체보다 3-4배 이상의 85-117일이었다. - 니르세비맙에 대한 ADA 발생 비율이 낮았고 PK에 영향은 없었다.

건강한 조산아에서 호흡기 세포융합 바이러스에 대해 반감기가 연장된 단클론 항체인 MEDI8897의 안전성, 내약성, 그리고 약동학을 평가하기 위한 제Ib/IIa상 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 단계적 용량 증량 시험					
1b/2a상	D5290C0002	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 용량 증량 시험	건강한 조산아(32주 이상 35주 미만) 총 89명 무작위 배정 시험군: 71명 위약군: 18명	니르세비맙 단회 투여: 10, 25, 50mg IM 위약 단회 투여	- 안전성 프로파일은 니르세비맙과 위약군이 유사하였다. - 건강한 영아에서 선형적이고 용량 비례적인 PK를 보였고 니르세비맙의 긴 반감기(62.5-72.9일)가 확인되었다. - 투여 151일차에 50mg IM 투여군 중 87%가 비임상 EC90 한계치인 6.8ug/mL 이상의 혈청노출을 나타냈다. - 니르세비맙에 대한 ADA 발생이 PK에 미치는 영향은 없었다.
건강한 조산아에서 호흡기 세포융합 바이러스에 대해 반감기가 연장된 단클론 항체인 MEDI8897의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제IIb상 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험					
2b상	D5290C0003 (시험 3)	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조	건강한 조산아(29주 이상 35주 미만) 총 1,453명 무작위 배정 시험군:969명 배정 위약군: 484명 배정	니르세비맙 또는 위약 50mg 단회 IM 투여	- 약동학 50mg IM 투여한 시험군 97.8%에서 151일차에 니르세비맙 혈청 농도가 목표한 비임상 EC90 한계치 6.8ug/mL를 넘어섰다. ADA의 발생률은 낮았으며 ADA가 검출되었을 때 PK, 유효성이나 안전성에 미치는 명백한 영향은 없었다. - 유효성 <u>MA RSV LRTI</u> 위약 대비 이 약의 상대 위험도 감소는 70.1%(95% CI 52.3, 81.2; $p < 0.0001$)로 유의한 유효성을 입증하였음
건강한 후기 조산아 및 만삭아에서 호흡기 세포융합 바이러스에 대해 반감기가 연장된 단클론 항체인 니르세비맙(MEDI8897)의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제III상 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험(MELODY)					
3상	D5290C0004 (MELODY)	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조	GA 35주 이상에 태어나 첫 RSV 시즌에 진입한 건강한 조산아 총 3,012명 무작위 배정 시험군: 2,009명 배정 위약군: 1,003명 배정 *일차 코호트 1490명 시험군: 994명 배정 위약군: 496명 배정	니르세비맙 또는 위약 단회 투여: 50mg IM(5kg 미만), 100mg IM(5kg 이상)	- 약동학 단회 고정 용량(50mg IM, 5kg 미만; 100mg IM, 5kg 이상인 영아 대상)을 투여한 뒤 151일차에 니르세비맙 혈청 농도가 목표 노출을 달성했고 두 체중군에서 선형적인 방식으로 유사한 감소를 나타냈다. - 제151일까지의 안전성 코호트를 근거로 이 시험 기간 전반에서 PK 및 유효성이나 안전성에 미치는 명백한 ADA 영향은 없었다. - 유효성 <u>MA RSV LRTI</u> 일차코호트에서 위약 대비 이 약의 상대 위험도 감소는 74.5% (95% CI 49.6, 87.1; $p < 0.0001$)로 유의한 유효성을 입증하였음
고위험 소아에서 호흡기 세포융합 바이러스에 대해 반감기가 연장된 단클론 항체인 MEDI8897의 안전성을 평가하기 위한 제II/III상 무작위배정, 이중 눈가림, 팔리비주맙 대조 시험(MEDLEY)					
2/3상	D5290C0005 (MEDLEY)	무작위배정, 이중 눈가림, 팔리비주맙 대조	GA 35주 미만 조산아, 그리고 미성숙 CLD 또는 CHD를 가지고 첫 RSV 시즌에 들어가는 영아 1st RSV 시즌: 총 925명 무작위배정 시험군: 616명 배정 활성대조군: 309명 배정 2nd RSV 시즌	니르세비맙 단회 투여: 50mg IM(5kg 미만), 100mg IM(5kg 이상) 팔리비주맙 투여: 15mg/kg(IM, 월 1회씩 5회)	- 안전성 ・첫 번째 계절 팔리비주맙군과 니르세비맙군에서 이상사례 발생률, 중증도, SAE 발생률은 전반적으로 유사하였으며 니르세비맙군에서 높지 않았음. 사망이 각 1명(0.3%), 5명(0.8%)이었으나 모두 IP와 관련성은 없었음 ・두 번째 계절 사망으로 이어진 이상사례는 없었으며, 이상사례 발생률은 유사하였음. 3등급 이상의 이상사례 및 SAE는 니르세르맙 투여군에서 수치상 높았음 (보완자

			총 262명 무작위 배정 시험군: 180명 배정 활성대조군: 82명 배정 (대조약+대조약: 42명, 대조약+시험약: 40명)		료 라. 2) 참조) - 약동학 ・니르세비맙은 선형으로 감소하였으며 체중그룹간 농도는 겹쳤다. 시즌 1에서 미숙아 및 CLD /CHD그룹의 약동학은 비슷하였으며 건강한 신생아의 약동학과 유사하였음. ・ADA 발생률: 시즌1에서 5.8%(34/587명)였음. 시즌2에서는 9%(13/144명) 이었음(미숙아 미포함) - 유효성 ・첫 번째 계절 150일까지의 MA RSV LRTI 발생률은 팔리비주맙 1%, 니르세비맙 0.6%였음. 360일까지는 각 2.3%, 1.9% 였음. 150일까지의 입원을 동반한 MA RSV LRTI 발생률은 팔리비주맙0.6%, 니르세비맙 0.3%였음. 360일까지는 각 1%, 0.8% 였음. ・두 번째 계절 150일까지의 MA RSV LRTI 발생률은 두 군 모두에서 0이었음. 360일까지의 MA RSV LRTI 발생률은 팔리비주맙2.4%, 니르세비맙 2.5%였음. 입원을 동반한 MA RSV LRTI 발생률은 발생하지 않음.
면역이 손상된 연령이 24개월 이하인 소아에서 니르세비맙에 대한 안전성 및 내약성, 약동학, 그리고 항약물 항체의 발생을 평가하기 위한 제2상, 공개, 비대조, 단회투여 시험(MUSIC)					
2상	D5290C0008 (MUSIC)	공개, 비대조	투여 시점에 생애 첫 해이고, 첫 번째 RSV 시즌에 진입하는 면역저하 영아 및 투여 시점에 생애 두 번째 해이고, 두 번째 RSV 시즌에 진입하는 ≤24개월 소아 100명 (첫 번째 생애 48명, 두 번째 생애 52명)	1st RSV 시즌 니르세비맙 단회 투여: 50mg IM(5kg 미만), 100mg IM(5kg 이상) 2nd RSV 시즌 니르세비맙 단회 투여: 200mg IM(2X100mg)	- 안전성 ・첫 번째 계절 81명(81%) 대상자가 이상사례 보고, 6% 대상자가 IP와 연관성이 있었으며, 35% 대상자가 3등급 이상의 이상사례였다. 32% 대상자가 SAE를 보고하였으나 모두 IP와의 관련성은 없었음. 3명이 사망으로 이어지는 이상사례 보고(LRTI, 패혈성쇼크, 종양출혈)하였으나 모두 IP와 관련성은 없었음. - 약동학 ・기존에 알려진 결과와 일치하였음 ・ADA발생률: 11.3%(11/97명)이었으나 안전성과 약동학에 영향을 미치지 않았음 - 유효성 MA RSV LRTI 및 입원을 동반한 MA RSV LRTI은 발생하지 않았음

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

* 생체시료 분석법에 대한 자료 및 밸리데이션 자료를 제출하였다.

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

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

- 성인에서의 PK

- IV 및 IM 용량(시험 1, IV 300mg 내지 3,000mg과 IM 100mg 및 300mg)을 투여한 후 건강한 성인에서 니르세비맙 단회투여 PK를 연구하였다. 단회 IV 및 IM 투여한 이후 니르세비맙의 혈청 농도-시간 윤곽은 해당 용량 범위 전반에서 선형적인 PK를 나타냈다. 니르세비맙의 평균 t1/2 범위는 IV 용량군

전반에서 90일부터 117일까지 이르렀다. PK 노출은 IV 코호트에서 거의 용량 비례적으로 증가했으며 평균 CL의 범위는 40.3mL/day부터 47.6mL/day까지 이르렀다. IM 투여한 후 Cmax까지의 중앙값(범위) 시간은 6일(1일~28일)이었으며, 그 평균 t½의 범위는 85일부터 103일까지 이르렀다. 시험 1에서 모델에 기반한 생체이용률의 추산치는 87%였다.

- 영아에서의 PK

- 시험 2에서는 32주 이상 35주 미만의 재태연령에 태어난 건강한 조산아에 10mg, 25mg 및 50mg을 단회 IM 투여한 이후 니르세비맙의 평균 혈청 농도-시간 윤곽은 7일 후(즉 첫 번째 투여 후 시료 채취 시점)에 최고 농도가 나타났다. 노출은 10mg부터 25mg까지 용량 비례적인 것보다 덜한 방식으로 증가했으며(이 평가는 세 용량군과 관련한 시험대상자 수 차이에 좌우될 가능성이 있음에 유의할 것) 25mg부터 50mg까지 거의 용량 비례적으로 증가하였다. 151일에 50mg을 IM 투여한 이후 시험군 87%에서 니르세비맙 혈청 농도가 6.8μg/mL 비임상 EC90 한계치를 넘어섰다. 혈청에서의 평균 최종 t½ 범위는 IM 용량 전반에 걸쳐 62.5일부터 72.9일까지 이르렀다. 니르세비맙 PK에 대한 CHD나 CLD의 유의한 영향은 밝혀지지 않았다. 니르세비맙에 대한 ADA는 노출-반응 관계가 없음을 고려해서 임상에서 유의하지 않다고 여겨졌다.

[D5290C0001] 건강한 성인에서 MEDI-8897의 안전성, 내약성, 그리고 약동학을 평가하기 위한 제1상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 단계적 용량 증량 시험

- 시험목적

- 일차목표: 건강한 성인 시험대상자에게 단회, 고정 IV 용량인 300mg, 1,000mg, 3,000mg 또는 IM 용량인 100mg, 300mg을 투여했을 때 위약 대비 니르세비맙의 안전성 및 내약성을 평가

- 이차목표: 단회투여 후 혈청 니르세비맙 PK 평가 및 혈청 내 니르세비맙에 대한 ADA 평가

- 시험대상자: 18세 이상 50세 미만의 건강한 성인 136명(시험군 102명, 위약군 34명) 무작위배정
- 결과

- 약동학: 니르세비맙은 300mg, 1,000mg이나 3,000mg을 단회 IV 투여한 이후 선형적이고 용량 비례적인 PK를 보였으며 100mg이나 300mg을 단회 IM 투여한 이후 용량 비례적인 것보다 약간 덜한 PK를 보였다. 니르세비맙의 평균 t1/2 범위는 IV 및 IM 용량군 전반에서 85일부터 117일까지 이르렀으며, 이를 통해 YTE 삼중 아미노산 치환으로 인한 t1/2의 연장이 확인되었다. 평균 CL의 범위는 IV 코호트와 관련하여 40.3mL/day부터 47.6mL/day까지 이르렀다. 300mg IV 코호트와 비교하여 300mg IM 코호트에 있어 니르세비맙의 생체이용률은 77.3%였다. IM 투여를 실시한 후 최고 농도까지의 평균 시간은 5일 내지 9일이었다.

- 항-RSV 중화항체: 혈청 니르세비맙 농도는 모든 용량 수준에 걸쳐 혈청 항-RSV 중화항체 농도와 상관관계를 보였으며, 이를 통해 니르세비맙의 항 RSV 활성이 확인되었다.
- 면역원성: ADA의 발생률은 위약 및 니르세비맙 수용자에 대해 낮았고 유사하였다. 베이스라인 후 ADA는 위약군의 성인 33명 중 5명(15.2%)과 니르세비맙을 투여받은 성인 102명 중 14명(13.7%, 300mg IM군에서 13명, 1000mg IV군에서 1명)에서 검출되었다. 제361일에 ADA는 위약군의 시험대상자 3명(28명 중 3명, 10.7%)에서, 그리고 니르세비맙 전체군의 시험대상자 5명(95명 중 5명, 5.3%)에서 검출되었다. ADA의 존재는 PK나 안전성 윤곽에 영향을 미치지 않았다. 중화 ADA 및 니르세비맙

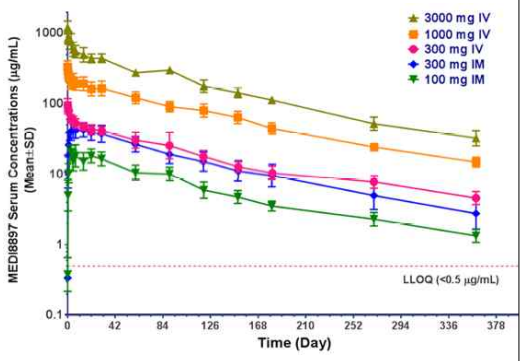


Table 11.4.4.1-1 Mean MEDI8897 Serum Single Dose PK Parameters

Cohort	t_{max} [day(s)], %CV, n	C_{max} (µg/mL), %CV, n	$AUC_{0\text{-}inf}$ (day*µg/mL), %CV, n	$t_{1/2}$ (days), %CV, n	CL/F*(mL/day), %CV, n	V_z/F^*(L), %CV, n
300 mg IV	0.08	97.0	6714.8	117	46.1	7.7
n = 6	172	21.9	21.7	19.6	17.3	24.8
	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5
1000 mg IV	0.06	333.8	25320	92.0	40.3	5.4
n = 6	0	22.4	17	12.6	15.4	26.7
	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5
3000 mg IV	0.21	1163	63580	89.8	47.6	6.1
n = 6	62.7	23.8	10.4	18.2	10.6	18.5
	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5
100 mg IM	5.5	20.4	2249.1	103	45.5	6.8
n = 6	71.4	29.4	17.9	11.3	15.4	24.5
	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5
300 mg IM	9.4	47.5	5193.7	85.3	64.6	7.4
n = 78	78.4	26.2	32.1	30.8	37.7	34
	n = 78	n = 78	n = 75	n = 75	n = 75	n = 75

의 YTE 영역에 대한 ADA 존재의 특성은 규명되지 않았다.

- 주요 안전성 결과

: 안전성 프로파일은 니르세비맙군(64명/102명; 62.7%)과 위약군(21명/34명; 61.8%)이 유사하였고 중증도는 대부분이 경증에서 중등도였다.

: 2건의 SAE(충수염 환자 1명, 총상 환자 1명)가 발생했지만 중단이나 사망을 유도한 AE는 없었다. 매우 흔하게 발생한 AE는 니르세비맙군에서 상기도 감염(18.6%) 그리고 위약군에서 두통(17.6%)이었다.

[D5290C0002] 건강한 조산아에서 호흡기 세포융합 바이러스에 대해 반감기가 연장된 단클론 항체인 MEDI8897의 안전성, 내약성, 그리고 약동학을 평가하기 위한 제Ib/IIa상 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 단계적 용량 증량 시험

- 시험목적
  - 일차목표: 32주 이상 35주 미만에 태어난 건강한 조산아에게 10mg, 25mg이나 50mg의 단회고정 IM 용량으로 투여했을 때 위약 대비 니르세비맙의 안전성 및 내약성을 평가
  - 이차목표: 단회투여 후 혈청 니르세비맙 PK 평가 및 혈청 내 니르세비맙에 대한 ADA 평가
- 시험대상자: 32주이상 35주미만의 건강한 조산아 89명(시험군 71명, 위약군 18명) 무작위배정
- 결과
  - 약동학: 건강한 조산아에게 10mg, 25mg이나 50mg을 단회 IM 투여한 이후 추산된 반감기의 범위는 62.5일부터 72.9일까지 이르렀다. 제151일에 50mg을 IM 투여한 이후 시험군 87%에서 니르세비맙 혈청 농도가 6.8µg/mL 비임상 EC90 한계치를 넘어섰다.

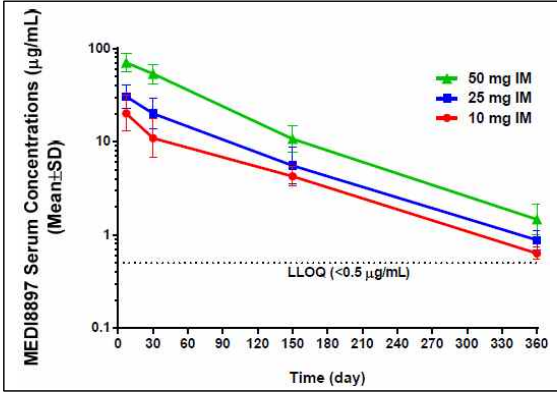


Table 11.4.4.1-1 MEDI8897 PK Parameters by Dose in Study D5290C00002 (Mean, %CV)

MEDI8897 Dose	T_{max} (day)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{1\text{-}151}$ (day*µg/mL)	AUC_{∞} (day*µg/mL)	$t_{½}$ (day)	CL/F (mL/day)	Vz/F (mL)
10 mg IM (n=8)	7.04	23.2	1940	2450	72.9	4.08	429
	0.969	40.0	41.7	N=1	N=1	N=1	N=1
	N=5	N=5	N=5				
25 mg IM (n=31)	7.04	30.9	2260	4320	66.2	6.05	581
	5.60	33.8	39	24.8	11.8	21.7	27.4
	N=29	N=29	N=29	N=6	N=6	N=6	N=6
50 mg IM (n=32)	6.93	71.7	5470	7510	62.5	7.01	633
	7.91	22.1	26.4	25.0	15.0	22.4	26.6
	N=31	N=31	N=31	N=14	N=14	N=14	N=14

- 항-RSV 중화항체: 혈청 항-RSV 중화항체 역가는 니르세비맙을 투여한 이후 용량 의존적으로 증가했으며 제151일까지 위약보다 유의하게 컸다. 니르세비맙 농도는 모든 용량 수준에 걸쳐 혈청 항-RSV 중화항체와 상관관계를 보였으며, 이를 통해 니르세비맙의 항-RSV 활성이 확인되었다.
- 면역원성: 베이스라인 후 ADA는 니르세비맙을 투여받은 시험대상자 중 28.2%(20/71명)와 위약을 투여받은 시험대상자 중 0.0%(17명 중 0명)에서 검출되었다. 제361일의 시료가 가용한 시험대상자 중 니르세비맙을 투여받은 시험대상자의 26.5%(18/68명)와 위약을 투여받은 시험대상자의 0.0%(0/16명)는 ADA가 양성이었다. 항약물 항체는 약동학이나 안전성 에 영향을 미친다고 여겨지지 않았다. ADA가 양성인 시험대상자 모두 항-YTE 항체를 나타냈다. 중화 ADA의 존재는 평가하지 않았다.
- 주요 안전성 결과

: 시험군과 위약군 사이의 안전성 프로파일은 유사하였고 시험군에서 용량 증가와 관련한 안전성 이슈는 없었다. 1건 이상의 TEAE를 경험한 수는 니르세비맙군(66명/71명; 93.0%)과 위약군(17명/18명; 94.4%)에서 유사하였고 AE로 인한 중단 또는 사망은 없었다.

: 니르세비맙군에서 매우 흔하게 보고된 TEAE는 상기도 감염(69.0%), 위장염(29.6%), 기침(25.4%), 발열(22.5%) 그리고 중이염(21.1%)였고 TEAE는 시험약 용법과 관련이 없었다. 위약군에서 매우 흔하게 보고된 TEAE는 상기도 감염(66.7%), 빈혈(33.3%), 위장염(22.2%), 기침(22.2%) 그리고 중이염(22.2%)였다. 니르세비맙군 13명(18.3%), 위약군 3명(16.7%)에서 하기도 감염이 확인되었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 체중
  - 다른 mAb 치료제처럼 체중은 니르세비맙의 PK에 대해 중요한 공변량이다.
- 연령
  - 니르세비맙은 성인과 조산아 및 만삭아를 대상으로 연구하였다. 월경 후 나이의 영향은 집단 PK 분석에서 추산되었고 소아에서 연령과 체중 간의 높은 상관관계가 있다.
- 성별
  - 2세 이하인 소아에서의 성별 차이가 예상되지 않아 별도의 시험을 실시하지 않았다.
- 인종
  - 인종은 해당 집단 PK 분석에서 니르세비맙의 청소율과 중심용적에 대해 통계적으로 유의한 공변량이라고 규명되었지만, 이렇게 추산된 인종의 영향(체중과 무관함)은 대개 전체 변동성 대비 소규모였다. 체중대별 투여를 받은 영아와 관련하여 인종군당 예측된 노출을 통해 인종군 가운데 임상에서 유의한 차이는 없음이 시사되었다.
- 신장애
  - 니르세비맙은 큰 분자량으로 인해 신장에서 제거되지 않으며, 신기능의 변화가 니르세비맙 CL에 영향을 줄 것으로 예상되지 않아 별도의 시험을 수행하지 않았다.
- 간장애
  - 항체 주로 세포 내 분해대사로 제거되며 간에서 대사되지 않는다. 간기능의 변화가 니르세비맙 CL에 영향을 줄 것으로 예상되지 않아 별도의 시험을 수행하지 않았다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험

임상에서의 니르세비맙 PK 특성을 규명하고 공변량(인구 통계, 베이라인 시 특성, 그리고 ADA)의 영향

을 평가하기 위해 시험대상자 2,184명에서 관찰된 혈청 농도를 이용하여 집단 PK 분석을 실시하였다.

- 결론
  - 체중 대비 용량(5kg 미만 50mg, 5kg 이상 100mg)은 첫 번째 RSV 시즌에 체중 1kg 이상인 유아에게 적합할 것으로 예상된다.
  - 시즌 2의 200mg 용량은 MELODY에서 효능과 관련된 것보다 높은 노출을 초래하는 반면, 3,000mg IV 투여받은 성인에서 달성된 것보다 상당히 낮았다.
  - CLD, CHD 또는 면역손상이 있는 대상자에서 니르세비맙 PK에 미치는 유의한 영향이 규명되지 않았다.
  - 인종의 영향은 전체 변동성 대비 소규모였다. 체중대별 분석시 인종간 임상에서 유의한 차이는 없음이 시사되었다.
  - ADA가 있는 피험자는 CL이 더 높은 것으로 예측되었지만 RSV 시즌 종료인 151일까지 노출-반응 관계가 없음을 고려해서 임상에서 유의하지 않다고 여겨졌다.

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 혈청 니르세비맙 농도와 RSV 중화항체 간의 상관관계
  - 혈청 항-RSV 중화항체 농도는 모든 용량 수준에 걸쳐 니르세비맙 혈청 농도와 상관관계를 보였다.
- RSV 중화항체 농도
  - 니르세비맙을 투여받았던 영아와 관련한 RSV 중화항체 농도는 예상대로 제151일과 제361일 사이에 감소했지만 베이스라인 시 농도보다 5배 넘게 높았으며, 제361일까지 높은 RSV 중화항체의 농도를 통해 제151일 이후의 방어를 뒷받침한다.
- 노출-반응 관계
  - 니르세비맙 노출(AUC)은 체중에 좌우된다. 시험 3의 하위군 분석을 통해 체중이 5kg을 넘는 영아에서의 더 낮은 유효성을 근거로 계절 1에서 체중이 5kg 미만인 영아에서 50mg, 체중이 5kg 이상인 영아에서 100mg 용량이 제안되었다. 예상되는 체중 범위를 근거로 계절 2 동안 200mg 용량이 제안되었다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 핵심 임상시험은 D5290C00003(시험3), D5290C00004(MELODY), D5290C00005(MEDLEY)이다.
- D5290C00008(MUSIC)에서 면역저하 소아를 대상으로 한 2상 임상시험을 수행하였다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

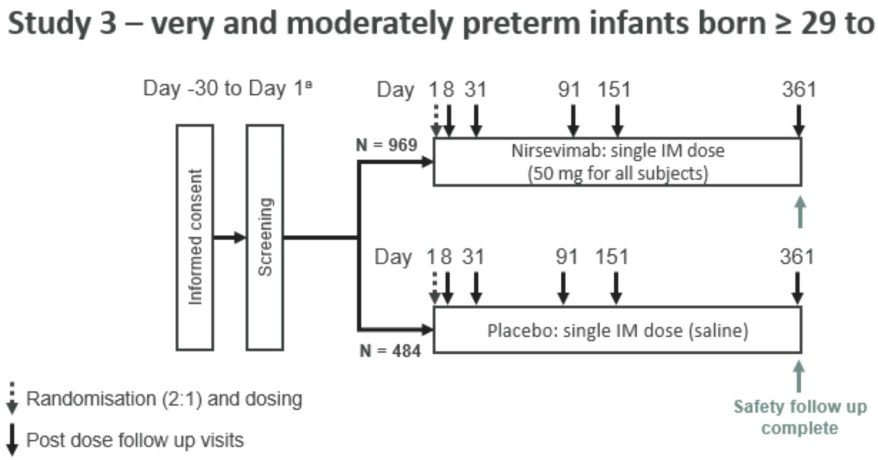
[D5290C0003(시험 3)]

1) 임상시험 설계

(1) 시험명

건강한 조산아에서 호흡기 세포융합 바이러스에 대해 반감기가 연장된 단클론 항체인 MEDI8897의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제IIb상 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험

(2) 시험방법



Study 3은 현지 또는 국가별 지침에 따라 RSV 예방요법을 받지 않았고 첫 번째 RSV 계절에 진입한, ≥ 29 ~ < 35 wGA에 태어난 미숙아 대상의 핵심, 제2b상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약(0.9% 생리식염수) 대조, 단회투여 시험이다. 니르세비맙 또는 위약의 단회 50 mg IM 용량 투여에 2:1 비율로 무작위배정되었다. 무작위배정은 반구(북반구와 남반구) 및 무작위배정 시 시험대상자의 연령(즉, ≤ 3.0개월, > 3.0 ~ ≤ 6.0개월, 및 > 6.0개월)에 따라 층화되었다. > 6.0개월인 영아의 등록은 약 500명으로 제한되었다. 유효성은 투여 후 150일까지 평가되었고 모든 시험대상자는 안전성 PK, 및 ADA에 대해 투여 후 약 360일 동안 추적관찰되었다.

2) 시험대상군

(1) 시험대상군 및 대상자 수

- 첫 번째 RSV 계절에 들어서고 현지 가이드라인이나 국가적인 가이드라인대로 RSV 예방을 받지 않을 29주 이상 35주 미만의 wGA에 태어난 조산아
- 1453명 무작위배정(시험군 969명, 위약군 484명)

(2) 주요 선정기준

- 29주 이상 35주 미만에 태어난 건강한 조산아
- 첫 RSV 계절 진입전 8개월 이하의 연령

(3) 주요 제외기준

- 팔리비주맙 투여에 적합한 대상자
- RSV 감염(이력), CHD, CLD, 호흡기의 선천성 기형, 발열, 신경 장애, 신장애, 간장애 등

3) 시험목적

- 일차목표: 위약 대비 RT-PCR로 확인된 RSV가 원인인 MA RSV LRTI의 감소와 관련하여 29주 0일과 34주 6일 GA 사이에 태어나고 첫 번째 RSV 계절에 들어선 건강한 조산아에게 단회 50mg IM 용량으로 투여했을 때 니르세비맙의 유효성을 평가하는 것이었다. 분석한 일차 평가변수는 5개월인 RSV 계절의 기간 동안 RT-PCR로 확인된 RSV가 원인인 MA LRTI(입원환자와 외래환자)의 발생률이었다.
- 이차목표: 유효성 – 위약 대비 RT-PCR로 확인된 RSV가 원인인 입원 감소와 관련한 니르세비맙의 유효성 평가. 안전성 – 위약 대비 단회 고정 IM 용량으로 투여했을 때 니르세비맙의 안전성 및 내약성 평가. PK – 니르세비맙의 단회투여 혈청 농도 평가. ADA – 혈청 내 니르세비맙에 대한 ADA 반응 평가
  혈청 내의 RSV 중화항체 농도를 측정할 뿐만 아니라 유전형 및 표현형 관련 분석을 통해 니르세비

맙에 대한 내성의 특성을 규명하기 위해 분석을 수행하였다.

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

- 일차 유효성 평가변수: 5개월의 RSV 계절의 기간 동안(즉, 투여 후 150일 동안) RT-PCR로 확인된 RSV로 인한 MA LRTI(입원환자 및 외래환자)의 발생률
- 이차 유효성 평가변수 : 5개월의 RSV 계절의 기간 동안 RT-PCR로 확인된 RSV가 원인인 입원 발생률
- 탐색적 평가변수
  - 의료 자원 이용 정도(예: 병원 및 중환자실 입원 횟수와 재원 기간; 호흡 지지요법 및 보충 산소요법을 요하는 시험대상자 수 및 사용 기간; 외래(예: 응급실[ER], 긴급 치료, 외래 클리닉) 방문 횟수 및 유형; 처방 및 일반의약품 수, 사용 기간)
  - RT PCR 확인 RSV로 인한 의학적 치료 대상 LRTI 시험대상자에 대한 간병인 부담(예: 간병인 결근 일수, 시험대상자의 어린이집 결석)

(2) 안전성 평가변수 : 이상사례, 면역원성 등

5) 시험대상자 구성(인구학적 특성 등)

출생 시 평균 wGA는 32.7주였고, 시험대상자의 35.2%는 ≥ 29 ~ ≤ 32 wGA에 태어났으며 시험대상자의 64.8%는 > 32 wGA에 태어났다. 총 59.5%(니르세비맙군에서 59.5%, 위약군에서 60.3%)의 시험대상자는 투여 시 체중이 < 5 kg이었다.

시험대상자의 72.2%는 백인, 17.6%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 52.4%는 남성이었고, 무작위배정 시 연령의 중앙값은 2.8개월(범위 0.1 - 11.9개월)이고 제1일의 체중의 중앙값은 4.4kg(범위 1.2kg - 11.1kg)이었다.

6) 약동학 결과

- 고정 50mg 용량을 단회 IM 투여한 이후 니르세비맙의 평균 혈청 농도는 단일 지수함수형으로 붕괴하였다. PK 파라미터 추산치를 정량화할 수 있는 시험대상자 48명의 하위 집합에 대해 비구획 분석을 수행하였다. 이렇게 추산된 겉보기 평균(SD) 반감기는 59.3(9.6)일이었다.
- 일차 평가변수에 대한 노출-반응 분석에서 제1사분위수 이상의 혈청 AUC가 임상적으로 효과적인 목표 노출로 확인되었다. 니르세비맙 노출(AUC)은 체중에 의존적이었으며, 체중이 ≥ 5 kg인 영아에서 높은 비율로 Study 3에서 최적이하(suboptimal) 노출을 보였다. 따라서 계절 1에서 체중이 ≥ 5 kg인 영아의 경우 목표 노출을 달성하기 위해 100 mg 용량이 제안되었다.

7) 유효성 결과

• 1차 평가변수 - MA RSV LRTI

Study 3 (ITT)에서 MA RSV LRTI의 일차 분석은 ≥ 29 ~ < 35 wGA에 태어난 조기 및 중기 미숙아에서 70.1% (위약 대비 RRR; 95% CI 52.3, 81.2; p < 0.0001)로, 투여 후 150일까지 MA RSV LRTI에 대한 유의한 유효성을 입증하였다.

니르세비맙의 제안된 용량을 투여 받은 시험대상자만 포함하도록 제한한, 일차 평가변수의 사후 분석에서, MA RSV LRTI 사건은 니르세비맙군 시험대상자의 1.2% (7/570)와 위약군 시험대상자의 9.0% (26/290)에서 보고되었으며, 이는 위약 대비 86.2% RRR의 유효성 점추정치에 해당한다(95 % CI 68.0% to 94.0%).

표. 29 wGA에 태어난 미숙아에서 일차 평가변수인 투여 후 150일까지 MA RSV LRTI에 대한 유효성 Study 3, Study 3 (제안된 용량)

Statistic	Very and moderately preterm infants born ≥ 29 to < 35 wGA			
	Study 3		Study 3 (제안된 용량) [a]	
	Placebo N = 484	Nirsevimab N = 969	Placebo N = 290	Nirsevimab N = 570
Poisson regression with robust variance (primary analysis)				
Subjects with events n (%)	46 (9.5)	25 (2.6)	NE	NE
Subjects requiring imputation n (%)	11 (2.3)	24 (2.5)	NE	NE
RRR (95% CI) p-value	70.1% (52.3% to 81.2%) p < 0.0001 [b]		NC	
Poisson regression with robust variance with adjustment of follow-up time				
Subjects with events n (%)	46 (9.5)	25 (2.6)	NE	NE
RRR (95% CI)	73.9% (57.5% to 84.0%) [d]		NE	
Cochran-Mantel-Haenszel test				
Subjects with events n (%)	46 (9.5)	25 (2.6)	26 (9.0)	7 (1.2)
RRR (95% CI)	72.9% (56.5% to 83.1%) [d]		86.2% (68.0% to 94.0%) [a]	

• 2차 유효성 평가변수 - 입원을 동반한 MA RSV LRTI

Study 3에서, 니르세비맙은 입원을 동반한 MA RSV LRTI에 대해 위약 대비 RRR 78.4% (95% CI, 51.9, 90.3, p = 0.0002)의 유의한 유효성을 입증했으며, Study 3 (제안된 용량)에서 해당 유효성은 위약 대비 RRR 86.5% (95% CI 53.5, 96.1)로 추정되었다.

8) 안전성 결과

- AE, ≥ 3등급 AE, SAE, ≥ 3등급 SAE, AESI와 치료-관련 AESI, 및 치료-관련 피부 반응의 발생률은 니르세비맙군과 위약군에서 유사하였다. 360일 동안 5건의 사망 사례가 발생했으며(니르세비맙군에서 2건, 위약군에서 3건), 치료와 관련되거나 급성 RSV 질환과 관련된 사례는 없었다. 중대한 이상반응은 니르세비맙군 시험대상자의 11.2%와 위약군 시험대상자의 16.9%에서 발생하였다. 시험자가 니르세비맙과 관련된 것으로 간주한 사망 사례나 SAE는 없었다.
  (안전성 시험결과 : MELODY 통합분석 참고)

9) 면역원성 결과

- ADA의 발생률은 낮았으며 ADA가 검출되었을 때 PK, 유효성이나 안전성에 미치는 명백한 영향은 없었다.

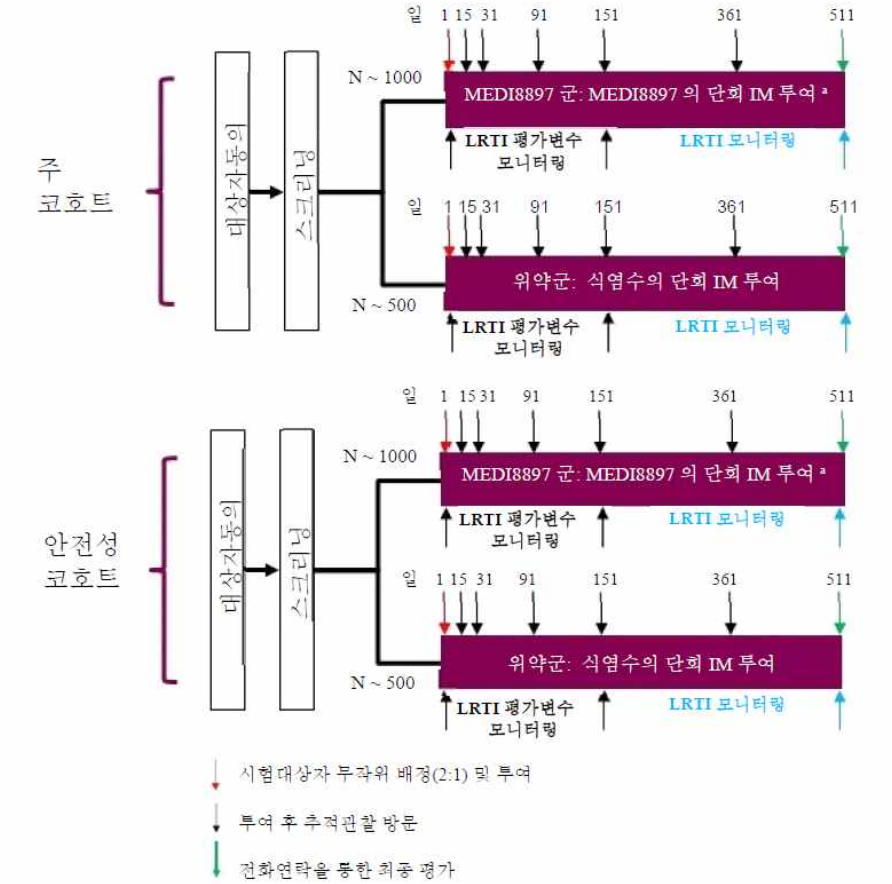
[D5290C0004(MELODY)]

1) 임상시험 설계

(1) 시험명

건강한 후기 조산아 및 만삭아에서 호흡기 세포융합 바이러스에 대해 반감기가 연장된 단클론 항체인 니르세비맙(MEDI8897)의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제Ⅲ상 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험

(2) 시험방법



MELODY는 현지 또는 국가별 지침에 따라 RSV 예방요법을 받지 않았고 첫 번째 RSV 계절에 진입한, 만삭아와 ≥ 35 wGA에 태어난 후기 미숙아를 대상으로 진행 중인, 핵심, 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 단회 투여 시험이다. 시험대상자는 단회 고정 IM 용량의 니르세비맙(체중이 < 5 kg인 시험대상자의 경우 50 mg 또는 체중이 ≥ 5 kg인 시험대상자의 경우 100 mg) 또는 위약(0.9% 생리식염수) 투여에 2:1로 무작위배정되었다. 무작위배정은 반구(NH와 SH) 및 무작위배정 시 시험대상자의 연령(≤ 3.0개월, > 3.0 ~ ≤ 6.0개월, 및 > 6.0개월)에 따라 층화되었다. 모든 시험대상자는 투여 후 약 510일 동안 추적관찰될 것이다.

2) 시험대상군

(1) 시험대상군 및 대상자 수

- 첫 번째 RSV 계절에 들어선 건강한 만삭아와 ≥ 35 wGA에 태어난 후기 미숙아
- 대상자 수
  - 모든 시험대상자 3012명 (니르세비맙 2009명, 위약 1003명)
  - 일차 분석군 1490명 (니르세비맙 994명, 위약 496명) : MELODY 시험은 팬데믹과 관련된 조치로 인해 RSV의 순환이 크게 감소한 점과 팬데믹 동안 시험 운영의 어려움을 완화하기 위해 일차 분석을 1490명을 대상으로 하기로 하였다.

(2) 주요 선정기준

- ≥ 35 wGA에 태어난 건강한 영아
- 생후 첫 RSV 계절에 들어가는 영아

(3) 주요 제외기준

- 팔리비주맙 투여에 적합한 대상자

- RSV 감염(이력), CHD, CLD, 호흡기의 선천성 기형, 발열, 신경 장애, 신장애, 간장애 등

3) 시험목적

- 일차 목적: 재태 연령 ≥ 35주 0일에 태어나고 첫 번째 RSV 계절에 진입한 영아에서 단회 고정 IM 용량으로 투여했을 때, 위약과 비교하여, RT-PCR로 확인된 RSV로 인한 MA RSV LRTI의 감소에 있어 니르세비맙의 유효성을 평가한다.
- 이차목적

· 유효성: 위약과 비교하여, RT-PCR로 확인된 RSV로 인한 입원의 감소에 있어 니르세비맙의 유효성을 평가한다.

· 안전성: 위약과 비교하여, 단회 고정 IM 용량으로 투여했을 때 니르세비맙의 안전성과 내약성을 평가한다.

· 약동학: 니르세비맙의 단회-투여 혈청 농도를 평가한다.

· 면역원성: 혈청에서 니르세비맙에 대한 ADA 반응을 평가한다.

4) 평가변수

(1) 유효성 평가변수

일차 유효성 평가변수 : MA RSV LRTI

이차 유효성 평가변수 : 입원을 동반한 MA RSV LRTI

탐색적 유효성 평가변수 : 보건 의료 자원 활용, RSV로 인한 의학적 치료 대상 LRTI 시험대상자에 대한 간병인 부담, 매우 중증의 MA RSV LRTI, 모든 RSV 호흡기 질환

(2) 안전성 평가변수 : 이상사례 및 면역원성 등

5) 시험대상자 구성(인구학적 특성 등)

MELODY(일차 코호트)에서 시험대상자의 53.5%는 백인, 28.4%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 51.6%는 남성이었고, 무작위배정 시 연령의 중앙값은 2.6개월(범위 0.03- 11.10개월)이고 제 1일의 체중의 중앙값은 5.5kg이었다(범위 1.8 - 11.5kg). MELODY의 대부분의 시험대상자는 출생 체중 > 2.5kg(위약 그룹에서 82.3% 및 니르세비맙 그룹에서 85.4%)이었고 출생 시 임신 주수 ≥ 37주인 만삭아(위약 그룹에서 84.6%와 니르세비맙 그룹에서 86.7%)였다. MELODY(모든 시험대상자)의 인구 통계학 및 베이스라인 특성은 일차 코호트의 특성과 유사했다.

6) 약동학 결과

- 단회 고정 50mg IM 용량(제1일에 체중이 5kg 미만인 영아 대상)이나 단회 고정 100mg IM 용량(제1일에 체중이 5kg 이상인 영아 대상)을 투여한 뒤 니르세비맙 혈청 농도는 두 체중군 모두에서 투여한 지 31일 후 선형적인 방식으로 감소했으며 5kg 미만인 시험대상자와 5kg 이상인 시험대상자 가운데 니르세비맙 혈청 농도가 상당히 중첩되었다.

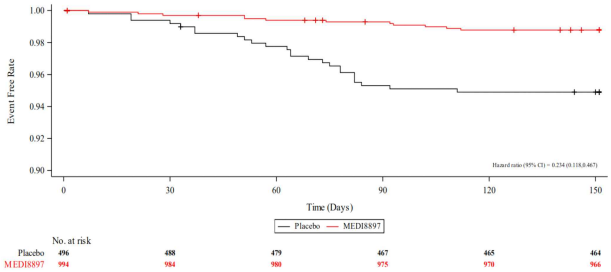
7) 유효성 결과

1차 유효성 평가변수-MA RSV LRTI

- MELODY (일차 코호트)에서 MA RSV LRTI의 일차 분석은 만삭아 및 ≥ 35 wGA에 태어난 후기 미숙아에서 74.5% (위약 대비 RRR; 95% CI 49.6, 87.1; $p < 0.0001$; 강건한 분산이 있는 포아송 회귀)로, 투여

후 150일까지 니르세비맙 단회 투여의 임상적으로나 통계적으로 유의한 유효성을 입증하였다.

- MA RSV LRTI의 첫 번째 발생까지의 시간에 대한 분석은 MELODY (일차 코호트)에서 위약 대비 니르세비맙의 유익성을 뒷받침한다.



- MELODY (일차 코호트)에서 MA RSV LRTI에 대한 성별, 인종, 체중군, 무작위배정시 연령 등에 대하여 하위군 분석은 모든 하위군에 걸쳐 니르세비맙에 대한 일관된 유효성 추정치를 보였다.

2차 유효성 평가변수 - 입원을 동반한 RSV LRTI

- 이차 평가변수인 투여 후 150일까지 입원을 동반한 MA RSV LRTI에 대한 유효성은 사전 명시된, 다중성-통제, 계층적 검정 전략에 따라 분석되었으며 MELODY (일차 코호트)/Study 3 통합군에서 유의하였다(위약 대비 RRR 73.5 (95% CI 50.2, 85.9, $p < 0.0001$).

  만삭아와 ≥ 29 wGA에 태어난 미숙아의 MELODY (일차 코호트)/Study 3 (제안된 용량) 통합군에서, 입원을 동반한 MA RSV LRTI에 대한 니르세비맙의 제안된 용량의 유효성은 77.3% (위약 대비 RRR; 95% CI 50.3, 89.7; $p = 0.0002$)로 유의하였다.

* MELODY (일차 코호트)에서는, 질병 발생률과 시험 수행에 대한 COVID-19 팬데믹의 영향으로 인해 적은 수의 사건에 기반하여(니르세비맙과 위약군에서 각각 6명[0.6%]과 8명[1.6%]), 입원을 동반한 MA RSV LRTI에 대해 통계적으로 유의하지 않은 결과를 보였다(62.1%; 95% CI -8.6, 86.8; $p = 0.0708$).

니르세비맙은 일차 평가변수인 MA RSV LRTI와 이차 평가변수인 입원을 동반한 MA RSV LRTI에 대해 투여 후 150일 동안 RSV 하위유형 A와 하위유형 B 모두에 활성을 나타냈으며, 위약에 비해 니르세비맙에서 일차 및 이차 사건이 있는 시험대상자의 비율이 수치상 더 낮았다.

탐색적 유효성 평가변수

- 보건 의료 자원 활용(HRU)

만삭아 및 ≥ 29 wGA에 태어난 미숙아에서 기타 유효성 평가변수에 대한 결과와 일관되게, 니르세비맙 치료군에서 병원이나 ICU에 입원한 시험대상자의 비율이 수치상 더 낮았으며, 호흡 지원 또는 산소 보충에 대한 요구가 감소하였고, 외래 방문이 더 적었다.

- 매우 중증의 MA RSV LRTI

매우 중증의 MA RSV LRTI 평가변수에 대한 유효성은 니르세비맙의 제안된 용량을 투여 받은 만삭아와 미숙아(≥ 29 wGA)에서 86.0% (위약 대비 RRR; 95% CI 62.5, 94.8)였다(MELODY [일차 코호트]/Study 3 [제안된 용량] 통합군).

- 모든 RSV 호흡기 질환

모든 MA RSV LRTI 및 모든 MA RSV (모든 검사) LRTI 사례와 관련된 중증도의 징후와 증상의 빈도는 MA RSV LRTI와 유사했다.

8) 안전성 결과

MELODY(모든 시험대상자)/시험 3 및 MELODY(모든 시험대상자)/시험 3(제안된 용량)에 대한 안전성 분석을 실시하였으며, 신청 용법용량인 MELODY(모든 시험대상자)/시험 3(제안된 용량)의 통합 안전성 분석 결과는 다음과 같았다.

(1) 노출

MELODY(모든 시험대상자)/시험 3(제안된 용량) 안전성 풀에서, 3854명의 시험대상자가 RSV 시즌 1에 니르세비맙(n = 2568) 또는 위약(n = 1286)으로 투여 받았다. 니르세비맙 그룹에서 53.6%의 시험대상자는 50mg 용량을 투여 받았고 46.4%의 시험대상자는 100mg 용량을 투여 받았다. 전반적으로, 95.2%의 시험대상자는 투여 후 150일 동안 추적관찰을 완료했고 58.7%의 시험대상자는 투여 후 360일 동안 추적관찰을 완료했다(즉, RSV 시즌 1을 완료함). 시험을 조기에 중단한 니르세비맙군의 시험대상자 131명(5.1%)과 위약군의 시험대상자 71명(5.5%)의 경우, 시험 조기 중단의 주요 사유는 추적 손실과 부모/보호자에 의한 시험 중단이었으며 이 두 가지 사유는 각 군의 시험대상자들 사이에서 비슷한 비율로 나타났다.

(2) 이상사례

투여 후 최소 150일 동안의 모든 AE 및 투여 후 1, 3, 7, 14 및 30일 이내에 발생한 AE에 대해 평가할 때 최소 1개의 AE가 있는 시험대상자의 비율(%)은 니르세비맙과 위약 그룹 간 유사했다. 투여 후 1일, 3일, 7일, 14일, 30일 이내에 사례가 발생한 시험대상자의 비율은 일반적으로 치료군 간에 균형을 이루었다. 대부분의 AE(78.8%)는 1등급 또는 2등급 중증도였다.

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/기관계별 이상사례

가장 흔한 AE(둘 중 한 투여그룹에서 >10%의 시험대상자)는 니르세비맙 대 위약 각각에 대해 상기도감염(31.8% 대 29.9%), 비인두염(19.0% 대 21.0%) 및 발열(11.8% 대 10.3%)이었다. 모든 이상사례를 경험한 시험대상자들의 비율은 니르세비맙군과 위약군 간에 유사하였다.

(4) 이상사례의 중증도

AE 대부분의 중증도는 1등급(니르세비맙을 투여 받은 시험대상자들 중 59.6% 및 위약을 투여 받은 시험대상자들 중 53.7%) 또는 2등급(니르세비맙을 투여 받은 시험대상자들 중 20.4% 및 위약을 투여 받은 시험대상자들 중 22.5%)이었다. 중증도 3등급 이상사례들은 니르세비맙군(3.5%)에서 위약군(5.7%)보다 낮은 비율로 보고되었다. 4등급 또는 5등급 이상사례들은 빈번하지 않았으며, 각 군의 시험대상자들 중 1% 이하에서 발생하였다. 니르세비맙군과 위약군에서 중증도 3등급 이상 AE를 경험한 시험대상자의 비율(각각 4.0%와 6.3%)은 유사하였다.

가장 흔한(각 군의 시험대상자들 중 0.5% 이상) 3등급 AE들은 세기관지염 (각각 0.5%와 1.4%) 및 하기도감염(각각 0.4%와 0.7%)이었다. 모든 4등급 AE PT는 위약군에 속한 시험대상자 2명(0.2%)의 하기도감염 이상사례를 제외하고, 각 치료군의 시험대상자들 중 최대 1명에서 보고되었다. 니르세비맙군의 시험대상자 2명(0.1%)이 5등급 위장염 AE를 경험하였고, 니르세비맙군의 시험대상자 2명(0.2%)이 5등급 사망 AE를 경험하였으며, 위약군의 시험대상자 2명이 IP와 관련되지 않은 5등급 폐렴 이상사례를 경험하였다. 다른 5등급 이상사례들은 1명 이상의 시험대상자에서 발생하지 않았다.

(5) 임상시험용의약품과의 연관성

시험자에 의해 IP 와 관련된 것으로 간주된 이상사례가 발생한 시험대상자의 비율은 니르세비맙 투여군과 위약 투여군 간에 낮고 유사했다(각각 1.3%와 1.4%). 모든 이상사례는 MELODY 연구 시험대상자에서 시험자가 평가한 피부 과민증의 AESI로 보고된 니르세비맙 투여군의 발진 중증도 3등급 1건을 제외하고는 중증도 1-2등급이었다

가장 빈번하게 보고된 IP 관련 이상사례(각 군에서 시험대상자 >1명)는 발진성 반상-구진(니르세비맙 0.3% 대 위약 0%), 과민성(0.2% 대 0.2%), 발열(0.1% 대 0.2%), 발진(0.1% 대 0%), 설사(<0.1% 대 0%), 주사부위 통증(<0.1% 대 0%), 호중구 수 감소(0% 대 0.2%)가 나타났다.

(6) 사망 및 중대한 이상사례

- 시험 기간 중에 제361일까지 9건의 사망이 발생하였다(니르세비맙군의 6명[0.2%] 및 위약군의 3명[0.2%]). 사망 중 어느 것도 시험자에 의하여 IP와 관련된 것으로 간주되지 않았으며, RSV로 인하여 발생한 것으로 알려졌거나 보고되지 않았다.

니르세비맙군과 위약군에서 SAE를 경험한 시험대상자의 비율(각각 7.6%와 10.5%)은 유사하였다. - 두 치료군 모두에서 가장 빈번하게 보고된 사례는 감염 및 기생충 감염의 SOC에서 발생했다(니르세비맙군 5.5% 및 위약군 8.6%). 개별 PT를 겪은 시험대상자의 비율은 대체로 두 치료군 간에 균형을 이루었다. 니르세비맙(및 위약)에서 PT별로 가장 빈번하게 보고된 SAE(두 치료군 모두 >1%)는 세기관지염(각각 1.3% 및 2.6%)이었다. 니르세비맙군에서는 IP 관련 SAE가 보고되지 않았다.

(7) 특별 관심대상 이상사례 : 즉각적인 과민성(아나필락시스 포함), 면역 복합 질환, 저혈소판증

MedDRA PT에 따른 AESIs 시험대상자 비율은 니르세비맙군과 위약군(각각 23.0%와 22.6%)에서 유사하였다: 각각 시험대상자의 22.5%와 22.4%에서 발생한 과민반응(아나필락시스 포함) 카테고리, 각각 시험대상자의 0.7%와 0.4%에서 발생한 혈소판감소증 카테고리. 호환 가능한 MedDRA PTs에 기반한 면역 복합 질환의 사례는 없었다. 니르세비맙(그리고 위약)군에서 가장 빈번하게 보고된 사례(모든 치료군의 시험대상자 (>1%)는 기침 (각각 4.7% 및 4.5%), 발진 (각각 4.4% 및 4.4%), 습진 (각각 4.0% 및 4.3%), 아토피성 피부염 (각각 2.4% 및 2.1%), 피부염 (각각2.2% 및 2.5%), 접촉성 피부염(각각1.4% 및 1.3%), 그리고 비강 폐쇄(각각1.2% 및 1.3%)였다.

IP 관련된 것으로 간주된 MedDRA PTs에 기반한 AESIs의 빈도는 니르세비맙과 위약군에서 유사하게 나타났다(각각0.5% 및 0.2%).

각 치료군에서 선정된 MedDRA PT를 기준으로 하는 AESI를 보고한 시험대상자의 비율은 유사하였으며 (각각 23.0%와 22.6%), IP와 관련된 것으로 간주된 AESI의 발생률은 낮았고, 니르세비맙군과 위약군 간에 유사하였다 (각각 0.5%와 0.2%).

(8) 임상실험실적 평가

시험 1 및 시험 2의 결과는 혈액학 또는 혈청 화학 매개변수에서 베이스라인 대비 임상적으로 유의한 변화를 나타내지 않았다. 이러한 발견사항과 영아에 대한 혈액 샘플 채취의 한계를 기반으로, 시험 3, MELODY, MEDLEY 또는 MUSIC에서 임상 실험실 평가는 전 세계적으로 수행되지 않았다.

9) 면역원성 결과

모든 MELODY 시험대상자 중 니르세비맙군 6.5%(1,945명 중 127명) 및 위약군 1.5%(962명 중 14명)가 베이스라인 후에 ADA를 나타냈다. 약동학 및 유효성이나 안전성에 미치는 명백한 ADA 영향은 없었다.

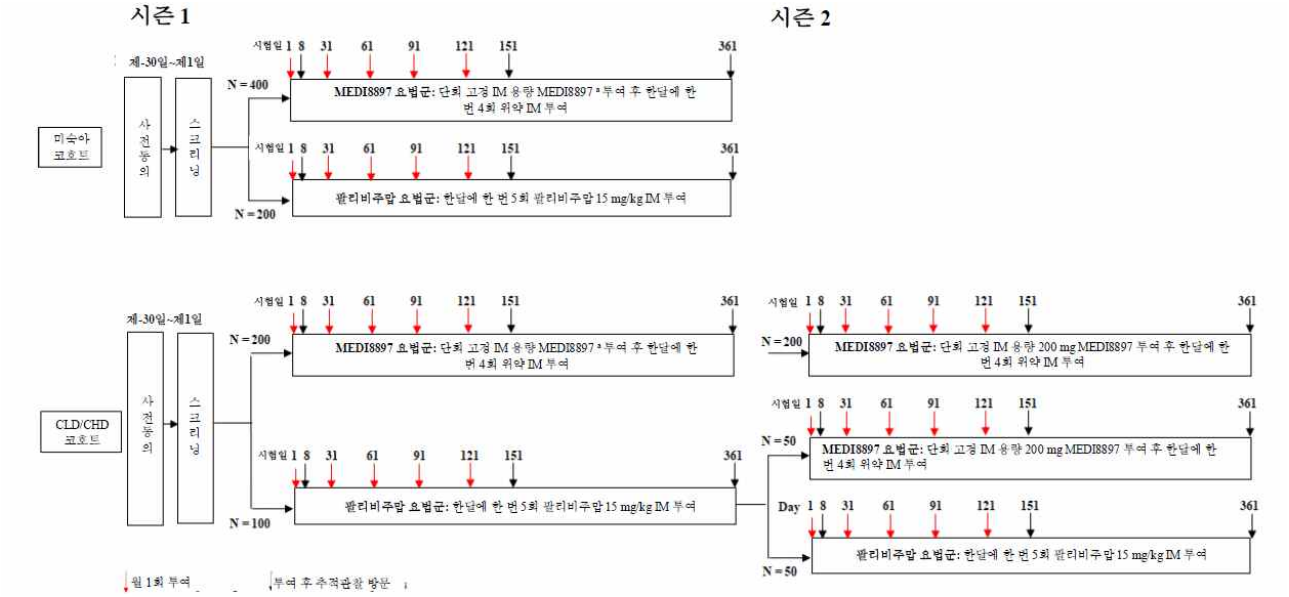
[D5290C0005(MEDLEY)]

1) 임상시험 설계

(1) 시험명

고위험 소아에서 호흡기 세포융합 바이러스에 대해 반감기가 연장된 단클론 항체인 MEDI8897의 안전성을 평가하기 위한 제II/III상 무작위배정, 이중 눈가림, 팔리비주맙 대조 시험

(2) 시험방법



- 계절 1의 니르세비맙 그룹에서, 용량 수준은 투여 시점의 체중에 따라 층화되었다; 시험대상자는 체중이 < 5 kg인 경우 니르세비맙 50 mg을 투여 받았고 체중이 ≥ 5 kg인 경우 니르세비맙 100 mg을 투여 받았다.
- 계절 1: 니르세비맙 또는 팔리비주맙에 2:1로 무작위배정
- 계절 2 (CLD/CHD 코호트만 해당): 계절 1에서 니르세비맙에 무작위배정된 시험대상자는 계절 2에서 니르세비맙을 투여 받았다. 계절 1에서 팔리비주맙 투여에 무작위배정된 시험대상자는 계절 2에서 니르세비맙 또는 팔리비주맙을 투여 받았다.

2) 시험대상군

(1) 시험대상군 및 대상자 수

- MEDLEY는 첫 번째나 두 번째 RSV 계절에 들어설 때 팔리비주맙을 투여받기에 적합하고 RSV 중증 질환의 위험이 높은 영아
- 계절 1: 925명(시험군 616명, 팔리비주맙군 309명)
- 계절 2(계절 1의 CLD/ CHD 코호트 262명 대상): 262명(시험군 180명, PALI/PALI 42명, PALI/NIRS 40명)

(2) 주요 선정기준

- 첫 번째 RSV 계절에 진입한, 팔리비주맙에 적합한 영아, 즉 CLD 또는 CHD가 없는 제태 연령 ≤35주 0일의 미숙아 및 CLD 및/또는 CHD가 있는 영아 및 어린이, 첫 번째 계절에 무작위 배정된 CLD/CHD가 있는 시험대상자는 두 번째 계절에 계속 참여

(3) 주요 제외기준

- RSV 감염(이력), 발열, 선천성 호흡기 기형, 간장애, 신장애, 신경장애 등

3) 시험목적

- 일차 목적 : 첫 번째 RSV 계절에 진입한 미숙아 및 첫 번째와 두 번째 RSV 계절에 진입한 CLD 또는 CHD가 있는 소아에게 투여했을 때 팔리비주맙과 비교하여 니르세비맙의 안전성과 내약성을 평가한다.
- 이차 목적 : 니르세비맙과 팔리비주맙의 혈청 농도를 평가하고, 혈청에서 니르세비맙과 팔리비주맙에 대한 ADA 반응을 평가하며, 니르세비맙의 기술적 유효성을 평가한다.

4) 평가변수

(1) 일차 평가변수:

· 모든 치료 후 발생한 이상반응, 치료 후 발생한 중대한 이상반응, 특별 관심 대상인 이상반응의 발생, 그리고 만성질환의 새로운 발병으로 평가한 니르세비맙의 안전성 및 내약성

(2) 이차 평가변수

· 니르세비맙과 팔리비주맙 혈청농도

· 니르세비맙 혈청 농도 요약

· 니르세비맙과 팔리비주맙의 혈청 내 ADA 발생률

· 시즌 1 및 시즌 2 동안 투여 1 이후 150일까지 RT-PCR로 확인된 RSV로 인한 MA LRTI(입원환자 및 외래 환자)의 발생률

· 시즌 1 및 시즌 2 동안 투여 1 이후 150일까지 RT-PCR로 확인된 RSV로 인한 입원의 발생률

5) 시험대상자 구성(인구학적 특성 등)

● 시험대상자 분포

- 계절 1: 925명이 니르세비맙(n = 616) 또는 팔리비주맙(n = 309)에 무작위배정되었다.
- 계절 2: RSV 계절 1에서 CLD/CHD 시험대상자 310명 중, 262명은 계절 1에서 추적관찰을 완료하고 MEDLEY RSV 계절 2에 계속 참여하였다(262명). NIRS/NIRS군 180명, PALI/NIRS 40명, PALI/PALI군 42명으로 무작위배정되었다.

● 인구학적 정보 및 베이스라인 질병 특성

- MEDLEY RSV 계절 1에서, 79.2%는 백인이고, 53.5%는 남성이었으며, 무작위배정 시 연령 중앙값은 3.46개월(범위 0.07 ~ 12.25개월)이었고, 제1일에 체중 중앙값은 4.5 kg (범위 1.7 ~ 12.2 kg)이었다. MEDLEY에서 대부분의 시험대상자는 출생 시 체중이 ≤ 2.5 kg이었으며(위약군의 88.7%, 니르세비맙군의 86.7%), 21.6%는 < 29 wGA에 태어났고, 21.5%는 ≥ 29 ~ < 32 wGA에 태어났으며, 41.9%는 ≥ 32 ~ < 35주에 태어났고, 만삭아를 포함하여 14.9%는 ≥ 35 wGA에 태어났다. 인구통계 및 질병 특성은 코호트와 하위집단에 걸쳐 치료군 간에 유사하였다(미숙아와 CLD/CHD 코호트, CLD, CHD, 및 < 29 wGA 하위집단 포함).
- MEDLEY RSV 계절 2에 계속 참여한 CHD/CLD 시험대상자 262명 중, 81명(30.9%)은 시험 등록 시 CHD가 있었다(PALI/PALI 그룹의 26.2%, PALI/NIRS 그룹의 35.0%, NIRS/NIRS 그룹의 31.1%) . 또한, 189명(72.1%)의 시험대상자는 시험 등록 시 CLD가 있었다(PALI/PALI 그룹의 76.2%, PALI/NIRS 그룹의 62.5%, NIRS/NIRS 그룹의 73.3%). RSV 계절 2에서 투여 시, 대부분의 시험대상자(97.7%)는 체중이 ≥ 7 kg이었다(43.9%는 체중이 ≥ 10 kg임).

6) 약동학 결과

- RSV 계절 1 동안에 단회 고정 50mg IM 용량(체중이 5kg 미만인 영아 대상)이나 단회 고정 100mg IM 용량(체중이 5kg 이상인 영아 대상)을 투여한 후 니르세비맙 혈청 농도는 아무런 PK 비선형성의 조짐도 없이 시간의 경과에 따라 단일 지수함수형으로 감소하였다. 5kg 미만의 체중군과 5kg 이상의 체중군에서 상당한 니르세비맙 농도의 중첩이 있었다. CLD/CHD 코호트의 시험대상자는 RSV 계절 1 동안의 조산 시험대상자 코호트와 동등한 혈청 농도를 나타냈다.

  RSV 계절 2 동안 니르세비맙의 단회 200mg IM 용량을 투여받았던 CLD/CHD 시험대상자의 경우에서 혈청 농도는 계절 2 동안 약간 더 높았으며 계절 1 동안의 체중 기반 용량과 계절 2 동안의 고정 용량

에 대해 상당한 혈청 농도의 중첩이 관찰되었다.
- MEDLEY의 니르세비맙 혈청 농도는 MELODY (일차 코호트)와 유사했으며 MEDLEY 자료를 포함한 집단 PK 분석에서 CLD 또는 CHD가 있는 영아와 그렇지 않은 영아의 PK 간에 통계적으로 유의한 차이는 확인되지 않았다.

7) 유효성 결과

- MA RSV LRTI 발생률(계절 1)

RSV 계절 1에서 첫 번째 투여 후 150일까지 MA RSV LRTI의 발생률은 니르세비맙군에서 0.6% (4/616명), 팔리비주맙군에서 1.0% (3/309명)로, 낮았고 균형을 이루었다. 유사하게 미숙아 코호트(각각 0.5%)와 CLD/CHD 코호트(1.0% 대 2.0%)에서 낮은 비율이 보고되었다.

- 입원을 동반한 MA RSV LRTI 발생률(계절 1)

RSV 계절 1의 첫 투여 후 150일까지, 니르세비맙과 팔리비주맙 치료군에서 각각 2명(0.3%) vs 2명(0.6%)의 시험대상자가 입원을 동반한 MA RSV LRTI가 있었다.

- MA RSV LRTI 발생률 및 입원을 동반한 MA RSV LRTI 발생률(계절 2)

계절 2의 첫 번째 투여 후 150일까지 MA RSV LRTI 또는 입원을 동반한 MA RSV LRTI 사례는 보고되지 않았다.

8) 안전성 결과

(1) 노출

MEDLEY(RSV 계절 1)에서 니르세비맙 그룹의 모든 시험대상자(총 918명, 니르세비맙군 614명, 팔리비주맙군 304명)는 최소 1회의 활성 용량을 투여 받았고 팔리비주맙 그룹의 90.5%의 시험대상자는 최소 5회의 활성 용량을 투여 받았다.

MEDLEY(RSV 계절 2)에서 NIRS/NIRS(180명) 및 PALI/NIRS(40명) 그룹의 모든 시험대상자(총 262명)는 최소 1회의 활성 용량을 투여 받았고 PALI/PALI(42명) 그룹의 90.5%의 시험대상자는 최소 5회의 활성 용량을 투여 받았다.

(2) 이상사례

계절 1

• 이상사례

전체 집단에서 AE, IP 관련 AE, ≥ 3등급 사건, SAE 및/또는 ≥ 3등급 사건, AESI, 선택된 MedDRA PT를 기반으로 하는 IP 관련 AESI 및 IP 관련 피부 반응이 있는 시험대상자의 비율(%)은 첫 번째 투여 후 360일 동안, 그리고 RSV 시즌 1의 모든 투여에 대해 투여 후 1, 3, 7 또는 14일 이내에 평가했을 때 니르세비맙과 팔리비주맙 그룹 간 일반적으로 균형을 이루었다.

전체 MEDLEY 모집단에서 첫 투여 후 360일까지의 AE 빈도는 니르세비맙군과 위약군 간에 유사했다(각각 72.3% vs 70.7%). AE의 빈도는 첫 번째 투여 후 360일(중증도 및 인과관계에 관계없이)까지 각 하위집단에서 치료군 간에 일반적으로 유사했다(각각 니르세비맙 vs 팔리비주맙의 경우 <29 wGA 하위집단에서 70.7% vs 68.4%, CLD 하위집단에서 69.2% vs 67.6%, CHD 하위집단에서 87.1% vs 87.9%). 이들 하위집단에서 PT 수준에서 치료군 간에 임상적으로 관련된 불균형은 관찰되지 않았다.

• 흔하게 발생하는 이상사례/기관계별 이상사례

니르세비맙(팔리비주맙 대비)에서 보고된 가장 흔한 AE(시험대상자의 >10%)는 상부호흡기감염(24.1% vs 25.7%), 발열(13.5% vs 14.1%), 비염(12.2% vs 13.2%), 코인두염(9.3% vs 12.8%)이었다. PT 수준에서 치료군 간에 임상적으로 관련된 불균형은 관찰되지 않았다.

• 이상사례의 중증도

전체 모집단에서 대부분의 시험대상자가 1등급 또는 2등급 중증도 사례가 가장 많았다. ≥3등급 사례 발생률은 니르세비맙군과 팔리비주맙군 간에 낮고 균형을 이루었다. ≥3등급 사례가 발생한 시험대상자 중 대다수가 3등급(6.8% vs 6.9%)이었으며, 4등급(0.5% vs 1.0%) 및 5등급(0.8% vs 0.3%) 사례가 그 뒤를 이었다. ≥3등급 사례 중 IP와 관련된 것으로 간주된 사례는 없었다.

3등급 이상의 AE는 감염 및 기생충 감염의 SOC에서 가장 빈번하게 보고되었다(4.1% vs 3.9%). 니르세비맙 대 팔리비주맙군에서 각각 ≥2명에서 보고된 3등급 사례(PT)는 세기관지염(8명 vs 2명), 폐렴, 호흡기 세포융합바이러스 세기관지염(4명 vs 0명), 위장염, 패혈증, 저산소증(각각 2명 vs 0명), 폐부종(1명 vs 2명), 상부호흡기감염(1명 vs 4명), 빈혈, 서혜부 탈장, 하부호흡기감염, 동성서맥, 요로감염(0명 vs 2명)이었다. 모든 4등급 또는 5등급 사례(PT)는 각각 1명의 시험대상자에서 발생했다.

• 임상시험용의약품과의 연관성

전체 모집단에서 IP 관련 이상사례의 빈도는 니르세비맙과 팔리비주맙 간에 낮고 유사했으며(각각 1.6% 및 2.0%), 모든 사례는 중증도 1 또는 2등급이었다. 니르세비맙 (및 팔리비주맙)에 대해 보고된 가장 흔한 IP 관련 이상사례(두 군 모두에서 >1명)는 초조(각각 3명 vs 0명), 체온 상승(각각 2명 vs 0명), 발열(각각 1명 vs 2명)이었다.

• 사망 및 중대한 이상사례

- MEDLEY에서 6건의 투여 후 발생한 사망(니르세비맙 그룹에서 5[0.8%] 명의 시험대상자 및 팔리비주맙 그룹에서 1[0.3%]명의 시험대상자)이 RSV 시즌 1에서 투여 후 360일(계절1)에 보고되었다. 니르세비맙 그룹에서 사망 원인은 COVID 19(제 162일) 및 세기관지염(제 52일) (각각 1명의 시험대상자; 미숙아 코호트)과 폐렴(제 19일), 심장성 쇼크(제 66일) 및 울혈성 심부전(제 19일)으로 기록되었다(각각 1명의 시험대상자; CHD 하위집단). 팔리비주맙 그룹에서 사망 원인은 CHD 하위집단의 1명의 시험대상자에서 세기관지염(제 155일)이었다.

- 전체 모집단에서 SAEs의 빈도는 니르세비맙군과 팔리비주맙군간에 유사하게 나타났다(각각13.0%와 12.5%). 중대한 AEs는 SOC 감염 및 기생충 감염(각각 8.3%와 6.6%)에서 가장 빈번하게 보고되었다(니르세비맙군 또는 팔리비주맙군 모두에서 시험대상자의 > 2%). 니르세비맙군(및 팔리비주맙군)에서 가장 흔하게 나타난 SAEs(> 2명의 시험대상자)는 세기관지염 (시험대상자 12명과 4명), 위장염 (시험대상자 5명과 1명), 기관지염 (시험대상자 각각 5명과 2명), 폐렴(시험대상자 각각 5명과 1명), 호흡기 융합 바이러스 세기관지염(시험대상자 각각 4 명과 2명), COVID-19, 그리고 바이러스성 URTI (시험대상자 각각 3명과 1명)였다. 첫 투여 후 1, 3, 7, 14, 및 30일 이내에 니르세비맙군과 팔리비주맙군에서의 SAE 비율은 유사했다. 시험자가 IP 관련된 것으로 간주한 SAE는 없었다.

• 피부반응

Season1의 IP 관련 피부반응 사례는 낮게 나타났고 치료군 간에 균형적이었다(니르세비맙군 2명(0.3%), 팔리비주맙군 2명(0.7%)).

• 특별 관심대상 이상사례

계절 1의 최초 투여 후 360일 동안 시험자 평가에 기반한 특별 관심대상 이상사례가 있는 시험대상자 비율은 낮았으며, 니르세비맙군의 3명의 시험대상자(0.5%), 팔리비주맙군의 0명의 시험대상자에서 발생했다.

한 건의 과민반응(피부 과민반응) AESI와 혈소판감소증 두 건이었다.

• 임상실험실적 평가

임상실험실 데이터는 Season 1에서 33명의 시험대상자(니르세비맙군 24명, 팔리비주맙군 9명) 및 Season 2에서 12명의 시험대상자(NIRS/NIRS군 8명, PALI/NIRS군 3명 및 PALI/PALI군 1명)에 대해 일본 내 시험기관에서만 수집되었다.

전체 모집단 및 미숙아 및 CLD/CHD 코호트를 대상으로 Season 1 또는 Season 2에서 적혈구 또는 백혈구 파라미터, 또는 간 또는 일반 화학 파라미터에 대해 평가했을 때 베이스라인부터 베이스라인 후 시험 방문까지 임상적으로 유의미한 변화는 없었다.

계절 2

• 이상사례

계절 2의 첫 번째 투여 후 150일 동안 모든 AE의 발생률은 일반적으로 투여 그룹에 걸쳐 균형을 이루었다(NIRS/NIRS 70.0%, PALI/NIRS 72.5%, PALI/PALI 69.0%). 선택된 MedDRA PT를 기반으로 하는 AESI의 발생률은 낮았고 일반적으로 투여 그룹에 걸쳐 균형을 이루었다. ≥ 3등급의 사건 및 SAE의 발생률은 PALI/PALI 그룹에 비해 NIRS/NIRS 및 PALI/NIRS 그룹에서 수적으로 더 높았다(그러나 이것은 첫 번째 투여 후 30일 동안 분석된 모든 시점에서 관찰되지는 않았다). 모든 투여 그룹에서 시험자 평가를 기반으로 사망의 결과, IP 관련 AE, NOCD 또는 AESI가 있는 AE는 없었다. MEDLEY의 RSV 계절 2에서 니르세비맙의 안전성 프로파일은 일반적으로 RSV 계절 1의 임상시험에 걸쳐 관찰된 것과 유사했다. 연속 2개 계절에서 니르세비맙을 투여 받거나 RSV 계절 1에서 팔리비주맙을 투여 받은 후 RSV 계절 2에서 니르세비맙을 투여 받는 것이 안전성에 해로운 영향을 미쳤다는 지표는 없었고, 과민성이 증가했다는 증거는 없었다.

• 흔하게 발생하는 이상사례/기관계별 이상사례

PT별 가장 흔한 AE(모든 치료군에서 >10% 시험대상자)는 NIRS/NIRS, PALI/NIRS, PALI/PALI 군에서 각각 하부 호흡기 감염(25.0%, 17.5%, 16.7%), 코인두염(12.2%, 15.0%, 21.4%), 발열(11.7%, 20.0%, 11.9%), 비염(12.2%, 10.0%, 14.3%), 설사(5.0%, 5.0%, 11.9%)였다.

• 이상사례의 중증도

계절 2의 CLD/CHD 코호트 시험대상자 다수는 1등급 또는 2등급 최고 중증도 사례를 겪었다. ≥3등급 이상 사례 발생률은 NIRS/NIRS 및 PALI/NIRS군이 PALI/PALI 군보다 수치상으로 더 높았다(NIRS/NIRS, PALI/NIRS, PALI/PALI에 대해 각각 7.2%, 10.0%, 2.4%). 치료군 간에 3등급 사례 발생률의 수치적 차이가 관찰되었으나, 이는 주로 감염 및 기생충 감염 SOC에서 발생한 사례에 기인한 것으로, 니르세비맙과의 인과관계 가능성은 낮음을 나타낸다. ≥3등급 사례 중 IP와 관련된 것으로 간주된 사례는 없었다.

• 임상시험용의약품과의 연관성

계절 2에서 보고된 IP 관련 이상사례는 없었다.

• 사망 및 중대한 이상사례

- 계절 2에서 사망은 보고되지 않았다.
- 중대한 이상사례 발생률은 전반적으로 낮았고, 수치로는 PALI/PAL군에 비해 NIRS/NIRS 및 PALI/NIRS군에서 더 높았다(NIRS/NIRS, PALI/NIRS, 및 PALI/PALI에 대해 각각 9.4%, 10.0%, 0%).

중대한 이상사례는 대부분 SOCs 감염 및 기생충 감염(각각 7.2%, 10.0%, 0%) 그리고 신경계 장애(각각 0%, 2.5% 및 0%)에서 대부분 빈번하게 보고되었다(모든 치료군에서 시험대상자의 > 2%). 보고된 가장 일

반적인 SAEs는(모든 치료군의 시험대상자 ≥ 2명) 바이러스성 기관지염(각각 시험대상자 3명, 0명, 0명), COVID-19 (각각 시험대상자 2명, 0명, 0명), 위장염 (각각 시험대상자 2명, 0명, 0명), 하기도 감염 (각각 시험대상자 2명, 1명, 0명), 그리고 상기도 감염(각각 시험대상자 2명, 0명, 0명)이었다. 시험자가 IP관련된 것으로 간주한 SAEs는 없었다.

• 피부반응

피부반응이 있는 시험대상자의 비율은 치료군들 간에 균형적으로 나타났다(NIRS/NIRS, PALI/NIRS 및 PALI/PALI에서 각각 12.8%, 7.5%, 및 11.9%). 계절 2에서 시험약과 관련된 피부반응은 보고되지 않았다.

• 특별 관심대상 이상사례

최초 투여 후 150일 동안 계절 2에서 보고된 시험자 평가 기반의 특별 관심대상 이상사례는 없었다.

• 임상실험실적 평가

계절 2에서 평가된 파라미터 또는 백혈구 파라미터, 또는 간 또는 일반 화학 파라미터에 대해 베이스라인부터 베이스라인 후 시험 방문까지 임상적으로 유의미한 변화가 없었다.

9) 면역원성 결과

- 계절 1 동안 시험에 사용할 수 있는 혈청 샘플이 있는 모든 시험대상자 중에서 항약물항체 발생률은 낮았으며 니르세비맙군과 팔리비주맙군간 유사하였다(각 5.8%(34/587명), 6.9%(20/289명)). 전반적으로 ADA 양성 시험대상자의 수가 적었지만 ADA는 니르세비맙의 약동학, 유효성 및 안전성에 영향을 미치지 않았다.

- 계절 2에서 NIRS/NIRS 그룹의 CLD/CHD 시험대상자(N = 180)에서, ADA는 제31일과 제151일에 각각 1/90명(1.1%)과 0/158명(0.0%)에서 검출되었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

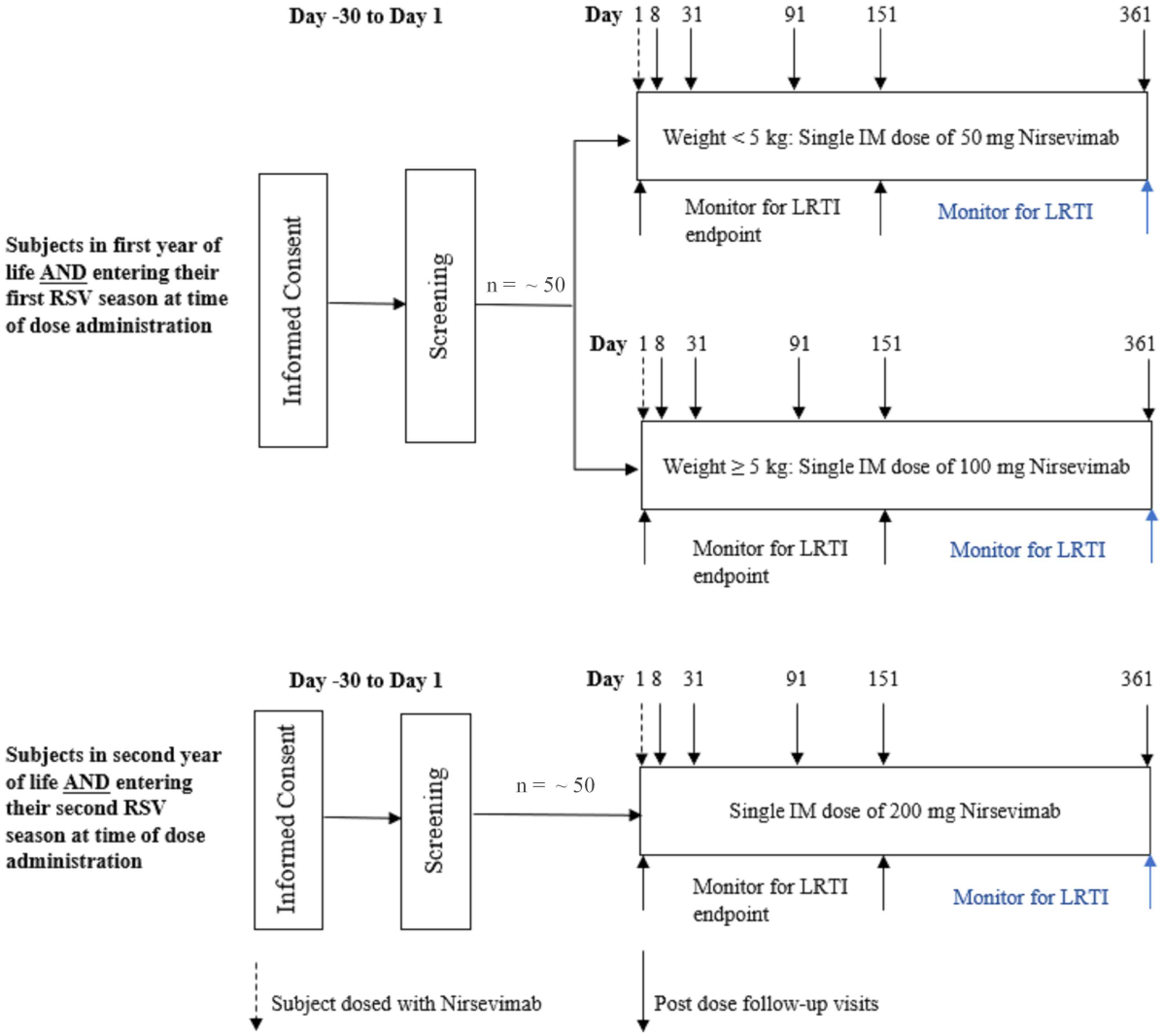
[D5290C00008(MUSIC)]

1) 임상시험 설계

(1) 시험명

생후 24개월 이하의 면역 저하 소아에서 니르세비맙에 대한 안전성 및 내약성, 약동학 및 항약물 항체의 발생을 평가하기 위한 2상, 공개 라벨, 비대조, 단회 투여 연구

(2) 시험방법



용량 투여 시점에 ≤ 24개월인 면역이 저하된 소아에서 니르세비맙의 안전성과 내약성, PK, ADA의 발생, 및 유효성을 평가하기 위해 진행 중인, 제2상, 공개, 비대조, 단회 투여 시험으로 시험대상자는 용량 투여 후 약 1년 동안 추적관찰해야 한다. 시험대상자는 LRTI에 대해 시험 전반에 걸쳐 모니터링되었다. 계획된 중간 분석은 2021년 말까지 전 세계적으로 등록된 시험대상자가 투여 후 제150일까지 추적관찰되었을 때 수행되었다.

- 첫 번째 RSV 계절에 진입한 약 50명의 시험대상자는 체중이 < 5 kg인 경우 50 mg 또는 체중이 ≥ 5 kg인 경우 100 mg의 니르세비맙을 단회, IM 투여
- 두 번째 RSV 계절에 진입한 약 50명의 시험대상자는 200 mg의 니르세비맙을 단회(별도의 부위에서 2 x 100mg 주사로 투여됨), IM 투여

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군 및 대상자수

- 용량 투여 시점에 ≤ 24개월인 면역이 저하된 소아
- 환자수 : 100명 (첫 번째 RSV 계절 48명, 두 번째 RSV 계절 52명)

(2) 주요 선정기준

시험대상자는 면역이 저하된 연령이 24개월 이하인 소아로 다음 조건 중 적어도 하나를 충족해야 했다: 면역결핍증(복합, 항체, 또는 기타 병인), HIV 감염, 장기 또는 골수 이식; 면역억제 화학요법, 전신의 고용량 코르티코스테로이드 요법, 또는 기타 면역억제 요법을 받은 경우.

(3) 주요 제외기준

감염이 있는 경우, 신장애, 간장애, 호흡기계의 선천정 기형, 다운증후군, 팔리비주맙을 투여 받은 적이 있는 경우 등은 제외되었다.

3) 시험목적

- 일차목표: 면역 손상 24개월 이하인 소아에게 투여했을 때 니르세비맙의 안전성 및 내약성 평가
- 이차목표: 니르세비맙 혈청 농도 평가, 혈청 내 니르세비맙에 대한 ADA 반응 평가, 단회 IM 용량으로 투여했을 때 니르세비맙의 유효성 평가

4) 평가변수

- 일차 평가변수: 모든 TEAEs, TESAEs, AESIs, NOCDs
- 이차 평가변수

· PK : 니르세비맙 혈청 농도 요약

· ADA : 혈청 내 니르세비맙에 대한 ADA 발생률

· 유효성 : 니르세비맙 투여 후 150일까지 RT-PCR로 확인된 RSV로 인한 MA LRTI(입원환자 및 외래환자)의 발생률

5) 통계분석 방법

(1) 대상자 수 설정

총 약 100명의 시험대상자가 연구에 등록할 계획이었다. 위험을 평가하기 위해, 이 2상 연구에서 니르세비맙에 노출된 100명의 시험대상자의 표본 크기는 실제 사건 비율이 3%인 경우 최소 1건의 부작용(AE)을 관찰할 95% 확률을 제공할 것이다. AE가 관찰되지 않은 경우, 이 연구는 실제 사건 발생률이 ≤ 3%라는 95% 신뢰도를 제공한다.

(2) 통계분석 방법

분석시점

이 연구에는 중간분석과 최종 분석의 두 가지 계획된 분석이 있었다. 중간분석은 2021년 말까지 전 세계적으로 등록된 모든 시험대상자가 151일까지 추적 관찰되었을 때 수행되었다. 중간 분석을 위해 등록된 시험대상자에 대해 적어도 151일까지 사용가능한 모든 데이터(안전성, PK, ADA 및 기술 효능)를 분석했다. 모든 피험자가 연구의 마지막 방문(즉, 361일)을 완료하면 최종 분석이 수행되었다.

6) 시험대상자 구성

(1) 시험대상자 분포

MUSIC 중간 분석에는 등록 및 투여되고 투여 후 제150일까지 추적관찰을 완료한, ≤ 24개월의 면역이 저하된 시험대상자 100명이 포함되었다. 첫 번째 RSV 계절에 진입한 48명의 시험대상자는 니르세비맙 50 mg/100 mg을 투여받았고, 두 번째 RSV 계절에 진입한 52명의 별도 시험대상자 그룹은 니르세비맙 200 mg을 투여받았다.

(2) 인구학적 정보 및 베이스라인 질병 특성

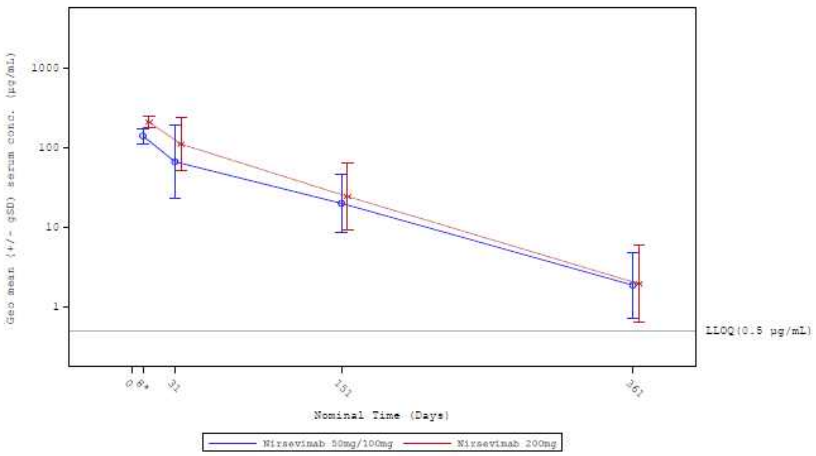
전체적으로, 대다수의 시험대상자는 남성(65.0%)이었고, 백인(45.0%) 또는 아시아인(28.0%) 이었으며, > 2.5 kg의 출생 시 체중 범주에 속하였다(83.0%). wGA 중앙값은 38.41이었다. RSV 계절 1에 진입한 시험대상자에서 투여 시점에(니르세비맙 50/100 mg; n = 36), 연령 중앙값은 7.64개월이며 체중 중앙값은 7.19kg였다. RSV 계절 2에 진입한 시험대상자에서 투여 시점에(니르세비맙 200 mg 그룹; n = 24), 연령 중앙값은 17.90개월이며 체중 중앙값은 10.12 kg이었다. 연령과 체중을 제외한, 시험대상자의 인구통계 및 주요 특성은 니르세비맙 50/100 mg과 200 mg 그룹 간에 일반적으로 균형을 이루었다.

시험 적합성은 다음 조건을 기반으로 하였다: 원발성 면역결핍증(시험대상자의 33.0%), HIV (8.0%), 장기 또는 골수 이식 이력(16%); 또는 면역억제 화학요법(20%), 전신의 고용량 코르티코스테로이드 요법(29.0%), 또는 기타 면역억제 요법(15.0%)을 받은 시험대상자.

7) 약동학 결과

- RSV 계절 1 동안에 단회 고정 50mg IM 용량(체중이 5kg 미만인 영아 대상), 단회 고정 100mg IM 용량(체중이 5kg 이상인 영아 대상), RSV 계절 2 동안 단회 200mg IM을 투여한 후 니르세비맙 혈청 농도는 시간의 경과에 따라 단일 지수함수형으로 감소하였다.
- 평균 니르세비맙 혈청 농도는 계절 1에서 니르세비맙 50 mg/100 mg을 투여받은 시험대상자보다 계절 2에서 니르세비맙 200 mg을 투여 받은 시험대상자에서 더 높았으나, 두 그룹 간에 상당히 겹쳤다.

Figure 4 **Geometric Mean Concentration (µg/mL) of Nirsevimab – Line Plot (Logarithmic Scale) (As-treated Population)**



8) 유효성 결과

투여 후 제360일까지 임상시험계획서에 정의된 MA RSV LRTI 사례는 발생하지 않았다.

Table 13 **Summary of Medically Attended RSV Respiratory Illness (As-treated Population)**

Subjects with	Number (%) of subjects
Through 150 days post dose	**Total (N = 100)**
MA RSV LRTI [a]	0
MA RSV LRTI with hospitalisation [b]	0
All MA RSV LRTI [c]	0
All MA RSV (any test) LRTI [d]	0
All MA RSV respiratory illness with hospitalisation [e]	0
All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation [f]	0
From 151 to 361 days post dose	**Total (N = 96)**
MA RSV LRTI [a]	0
MA RSV LRTI with hospitalisation [b]	0
All MA RSV LRTI [c]	2 (2.1)
All MA RSV (any test) LRTI [d]	3 (3.1)
All MA RSV respiratory illness with hospitalisation [e]	0
All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation [f]	1 (1.0)
Through 361 days post dose	**Total (N = 100)**
MA RSV LRTI [a]	0
MA RSV LRTI with hospitalisation [b]	0
All MA RSV LRTI [c]	2 (2.0)
All MA RSV (any test) LRTI [d]	3 (3.0)
All MA RSV respiratory illness with hospitalisation [e]	0
All MA RSV (any test) respiratory illness with hospitalisation [f]	1 (1.0)

9) 안전성 결과

(1) 노출

MUSIC에서 모든 시험대상자는 단일 용량의 니르세비맙을 투여 받았다. 첫 번째 RSV 시즌 1의 총 48명의 시험대상자가 50mg 또는 100mg 용량의 니르세비맙(체중대 투여를 기반으로)을 투여 받았고 두 번째 RSV 시즌의 52명은 200mg 용량의 니르세비맙을 투여 받았다.

(2) 이상사례

전체적으로 81명(81.0%)의 시험대상자가 771건의 이상사례를 보고하였다.

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/기관계별 이상사례

PT에 의해 가장 흔하게 보고된 TEAE는 상기도 감염(21명의 시험대상자[35.0%])이었고 SOC에 의한 가장 흔한 TEAE는 감염 및 기생충 감염(73명, 73.0%), 피부 및 피하 조직 장애(42명, 42.0%)와 위장 장애(33명, 33.0%)였다.

(4) 이상사례의 중증도

1등급 22%, 2등급 24%, 3등급 28%였으며 4등급과 5등급 이상사례(각 4%, 3%)는 낮았다.

(5) 임상시험약과의 연관성

6명(6.0%)의 시험대상자가 8건의 IP 관련 이상사례를 겪었다. 가장 흔하게 보고된 IP 관련 TEAE는 발열(4명 [4.0%])이었다. 다른 모든 IP 관련 TEAE는 각각 1명(1.0%)에게서 보고되었다. 모든 IP 관련 TEAE는 IP 투여 후 7일 이내에 발생했으며 1등급 및 2등급 중증도였다.

(6) 사망 및 중대한 이상사례

- 사망 : 3명(3.0%)에서 보고되었으며 LRTI 1명(1.0%), 패혈증 쇼크 1명(1.0%), 종양출혈 1명(1.0%)이었으며, 모두 IP와 관련된 것으로 간주되지 않았다.

- 중대한 이상사례 : 32명(32.0%)에서 86건의 중대한 이상사례가 보고되었으며 어떤 SAE도 IP와 관련된 것으로 간주되지 않았다.

(7) 특별 관심대상 이상사례

선택된 MedDRA PT를 기준으로 시험대상자 29명(29.0%)이 24건의 AESI를 겪었으며 과민성의 AESI가 22명(22.0%)의 시험대상자에서 발생하여 사례의 대다수를 차지했다.

(8) 임상실험실적 평가

임상실험실 데이터는 일본 내 시험기관에서 26명의 시험대상자에 대해 수집되었다. 평가된 실험실 파라미터의 평균값에서 경향성이나 베이스라인 대비 임상적으로 유의미한 변화는 없었다.

10) 면역원성 결과

MUSIC에서 11.3%(11/97)의 시험대상자가 베이스라인 후에 ADA 양성이었다. 11명 모두 YTE 치환에 대하여 양성이었고, 중화항체는 1명(1.0%)에서 보고되었다. ADA여부는 안전성 및 약동학에 영향을 미치지 않았다.

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

- 두 핵심 시험, MELODY와 Study 3에서 일차 평가변수가 충족되었으며, 니르세비맙의 단회 IM 투여는 첫 번째 RSV 계절에 진입한 만삭아 및 ≥ 29 wGA에 태어난 미숙아에서 일차 평가변수인 투여 후 150일까지 MA RSV LRTI에 대해 임상적으로나 통계적으로 유의한 유효성을 입증하였다.
  - ≥ 29 ~ < 35 wGA에 태어난 조기 또는 중기 미숙아(Study 3)에서, 니르세비맙은 일차 평가변수인 MA RSV LRTI의 발생률을 70.1%(위약 대비 RRR) 감소시켰다. 니르세비맙의 제안된 용량을 투여 받은 시험대상자에서 유효성은 86.2% (위약 대비 RRR; 95% CI 68.0, 94.0)였다.
  - 만삭아 및 ≥ 35 wGA에 태어난 후기 미숙아(MELODY, 일차 코호트)에서, 니르세비맙은 일차 평가변수인 MA RSV LRTI의 발생률을 74.5%(위약 대비 RRR; 95% CI 49.6, 87.1; $p < 0.0001$) 감소시켰다. 76.4%(위약 대비 RRR, 95% CI 62.3, 85.2)의 일관된 유효성이 MELODY(모든 시험대상자, 탐색적 분석)에서 추정되었다.
  - 니르세비맙의 제안된 용량을 투여 받은 만삭아 및 ≥ 29 wGA에 태어난 미숙아에 대해 사전 명시된, 다중성-통제 통합 분석(MELODY [일차 코호트]/Study 3 [제안된 용량] 통합군)에서, 니르세비맙은 투여 후 150일까지 입원을 동반한 MA RSV LRTI에 대해 77.3% (위약 대비 RRR; 95% CI 50.3, 89.7; $p = 0.002$)의 유의한 유효성을 입증하였다.

- 제안된 용량을 평가한 시험, 하위군, 사례 정의의 전반에 걸쳐 투여 후 150일까지 위약 대비 니르세비맙 단회 IM 투여의 일관된 유익성이 관찰되었다:

- 니르세비맙은 RSV A와 RSV B 모두에 대해 유효성을 보였으며, MA RSV LRTI 사례는 위약군에 비해 니르세비맙군에서 더 적었다.
- PK 외삽에 기반하여, 중증 RSV 질환에 걸릴 위험이 높은 영아에서 보호 수준은 유사할 것으로 예상된다:

- 첫 번째 RSV 계절에 진입한 초미숙아(< 29 wGA)의 고위험 하위집단, 및 첫 번째 또는 두 번째 RSV 계절에 투여된 CLD 및/또는 혈역학적으로 유의한 CHD가 있는 소아를 포함하여, 중증 RSV 질환에 걸릴 위험이 높은 소아는 유효성이 확립된 건강한 소아 집단과 유사한 혈청 노출을 달성하였다. 사전 명시된 성공적인 외삽의 기준이 충족되었다: > 80%의 시험대상자가 제안된 단회 용량 투여 후 적어도 5개월 동안 RSV 보호와 관련된 니르세비맙 노출을 달성하였다.
- 첫 번째 또는 두 번째 RSV 계절에 진입한 면역이 저하된 ≤ 24개월의 소아는 유효성이 확립된 건강한 영아 집단과 유사한 혈청 노출을 달성하였다; ≥80%는 투여 후 적어도 5개월 동안 RSV 보호와 관련된 니르세비맙 노출을 달성하였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 첫 RSV 시즌에 진입하는 다양한 영아 집단에 걸쳐 니르세비맙(50mg 또는 100mg)에 대해 바람직한 안전성 프로파일이 관찰되었다. ≥ 29wGA에 태어난 영아의 경우(MELODY 및 시험 3에서 통합된 자료), 안전성 프로파일은 일반적으로 위약과 유사했다. 각 코호트에서 < 29 wGA 영아와 함께, 미숙아와 CLD 또는 CHD가 있는 영아를 포함하여 중증 RSV 질병(MEDLEY)의 고위험에 있는 영아의 경우 니르세비맙에 대한 안전성 프로파일은 일반적으로 현재 표준치료인 팔리비주맙과 유사했다.
- MUSIC의 상대적으로 적은 시험 집단의 이용 가능한 자료를 기반으로, RSV 시즌 1 및 2에 투여된 니르세비맙의 안전성 프로파일은 니르세비맙에 대해 확인된 안전성 우려 없이 면역저하 영유아 집단에서 예상되는 것과 일치했다.
- MEDLEY의 RSV 시즌 2 자료(RSV 시즌 2에 중증 RSV 질병에 취약한 상태로 있고, 연속 2개의 RSV 시즌에 IP를 투여 받은 CLD 또는 CHD가 있는 소아에 대해)를 기반으로, 특별 관심대상 AESI에 대한 안전성 발견사항은 일반적으로 RSV 시즌 1의 발견사항과 유사했으며, 연속 시즌에 니르세비맙을 투여 받은 시험대상자에서 면역원성의 강화 또는 과민성 증가의 지표가 없었다.
- MELODY(모든 시험대상자)/시험 3(제안된 용량) 안전성 풀의 경우, 니르세비맙과 위약 그룹 간 AE의 유형 및 빈도가 일반적으로 균형을 이루었으며, IP 관련 AE, NOCD, IP 관련 피부 반응, 시험자가 평가한 피부 과민반응, 시험자 평가를 기반으로 한 AESI 와 호환 가능한 MedDRA PT를 기반으로 한 IP 관련 AESI가 있는 시험대상자의 비율은 낮았다. 니르세비맙 그룹에는 관련된 SAE가 없었다. 어떤 사망이나 NOCD도 시험자에 의해 IP와 관련된 것으로 간주되지 않았다. 신생아(무작위배정 시 < 28일령의 영아) 또는 투여 시점에 체중 < 2.5kg 영아에서 니르세비맙 투여 후 안전성 우려가 관찰되지 않았다.
- MEDLEY의 경우, 니르세비맙의 AE 프로파일은 RSV 질병에 대해 고위험에 있는 영아의 하위집단에 걸쳐, 일반적으로 팔리비주맙의 AE 프로파일과 유사했다. AE ≥ 3 등급, SAE, 사망 또는 NOCD 중 어떤 것도 시험자에 의해 IP와 관련된 것으로 간주되지 않았다. 투여 시점에 체중 < 2.5 kg 영아의 하위그룹에 대해, 안전성 프로파일 역시 니르세비맙과 팔리비주맙 그룹 간 유사했다. 안전성 발견사

항은 연속 2개 시즌 동안 팔리비주맙을 투여 받은 시험대상자와 비교할 때 연속 2개 시즌 동안 니르세비맙을 투여 받은 CHD/CLD 가 있는 시험대상자와 시즌 1에서 팔리비주맙을 투여 받은 후 시즌 2에서 니르세비맙을 투여받은 시험대상자에 대해 일반적으로 일치했다.

- 모든 시험 집단 전반에 걸쳐, 시험자 평가에 따라, 니르세비맙에 기인한 아나필락시스 또는 중대한 알레르기 반응 또는 저혈소판증의 AESI는 없었다. 시험자 평가에 의해 면역 복합 질환의 사건은 없었다. 단일 사례의 면역 복합 질환(호환되는 MedDRA PT 사건을 기반으로 함)은 투여 후 150일까지 니르세비맙에 대해 검출된 ADA가 없는 면역저하 시험대상자에서 베이스라인에 존재하는 기저 질환의 악화를 나타냈다.
- 전반적으로, 니르세비맙에 대해 베이스라인 후 ADA 양성인 니르세비맙 그룹의 시험대상자 수가 작고 자료가 제한적이었지만, ADA는 니르세비맙의 안전성에 영향을 미치는 것으로 보이지 않았다.
- 니르세비맙 이후에 또는 낮은 혈청 니르세비맙 농도 환경에서 두 번째 시즌에 첫 번째 감염과 관련해 악화된 질병의 증거는 없었다.
- 니르세비맙은 RSV에 특이적인 mAb이고 병용 투여된 백신에 대한 활성 면역 반응의 유도를 방해할 것으로 예상되지 않기 때문에 상용 소아 백신과 병용 투여될 수 있으며, 백신의 병용 투여 후 안전성 실마리 정보가 확인되지 않았다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도 가교시험 미실시

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 민족적 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	니르세비맙은 25~300mg IM 용량 범위 투여 후 선형의 PK를 나타내었습니다 (용량 비례적 증가). 표적 매개 CL의 증거는 없습니다(표적은 외인성 바이러스이므로).
Pharmacodynamic	Flat	Steep	권장 용량 및 용법 범위에서 유효성 및 안전성 에 대한 편평한 PD 곡선 제안된 용량에서 노출-반응 분석 결과, 노출 범위에서 일관된 유효성을 나타냅니다. 즉, 유효성에 대한 편평한 노출-효과 곡선. 니르세비맙은 전체 집단 및 아시아 집단 모두에서 첫 RSV 시즌에 진입하는 다양한 영아 집단에 대하여 우수한 안전성 프로파일(위약과 유사한 수준)을 나타냅니다.
Therapeutic range	Wide	Narrow	니르세비맙은 비내인성 단백질을 표적으로 하고 약리학과 관련된 독성을 유발하지 않기 때문에 예상되는 안전성 약리학적 문제는 없습니다. 니르세비맙은 내부 표적이 없으며 TCR 연구에서 인간 조직(정상 인간 조직, 청소년, 신생아 및 태아 인간 조직)과의 교차 반응성을 나타내지 않았습니다. 니르세비맙은 우수한 안전성 프로파일(위약과 유사)을 갖고 있으며, 제안된 영아 용량에 서 달성된 농도

			보다 몇 배 더 높은 혈청 농도에서 성인에게 안전한 것으로 확인되었으며, 이는 니르세비맙이 넓은 치료 용량 범위를 나타낸다는 것을 시사합니다.
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	체내에 광범위하게 분포된 효소를 통한 대사 니르세비맙은 인체에 광범위하게 분포되어 있는 단백질 분해효소에 의해 분해 및 제거되는 인간 mAb 입니다. 니르세비맙은 간효소에 의해 대사되지 않습니다. 니르세비맙은 Fc 영역에서 YTE 치환으로 생성되었지만, motavizumab에 대한 YTE 치환을 사용한 이전 연구에서는 PK 특성에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났습니다. 니르세비맙에서 확인된 PK 자료는 YTE로 인해 반감기가 연장되는 청소율 감소 외에는 PK에 차이를 나타내지 않습니다. 알려진 유전적 다형성 없음 니르세비맙은 알려진 유전적 다형성이 없는 광범위하게 발현된 단백질 분해효소에 의해 세망내피계를 통해 일차적으로 제거됩니다.
Bioavailability	high	Low	높은 생체 이용률, 음식의 영향이 예상되지 않습니다. 니르세비맙은 IM 주사를 통해 투여되므로, 식이 흡수의 영향은 관련이 없습니다. 니르세비맙은 IM 주사 후 높은 생체 이용률을 나타냅니다.
Protein binding	Low	High	단일클론 항체에 대해 해당사항 없습니다.
Drug interaction	Little	High	임상적으로 관련된 약물-약물 상호작용의 발생 가능성이 희박합니다. 단일클론 항체는 사이토크롬 P450 효소에 직접 영향을 미치지 않고 간 또는 신장 수송체의 기질이 아니기 때문에 일반적으로 유의한 약물-약물 상호작용 가능성이 크지 않습니다.전형적인 단일클론항체인 니르세비맙은 세포 내 이화작용에 의해 제거되며 주로 간이나 신장 경로를 통해 제거되지 않습니다. 또한 니르세비맙은 원인 병원체(RSV)의 단백질을 표적으로 하며 인간의 내인성 표적에는 결합하지 않습니다. 니르세비맙과 관련된 임상적으로 관련된 DDI의 가능성은 낮은 것으로 평가됩니다.
Mode of action	Non-systemic	Systemic	비-전신적 영향 니르세비맙은 전신 흡수를 필요로 하지만, 표적은 외인성 바이러스입니다. 니르세비맙은 RSV F 단백질의 고도로 보존된 형태적 에피토프를 표적으로 하고 인간 내인성 표적이 없기 때문에 한국인과 백인 간에 유전적 다형의 민족적 차이는 관련이 없습니다. 또한, 연구 3 및 MELODY 에서 니르세비맙 유효성의 하위군 분석에서 백인 및 비-백인 영아에서 유사한 유효성을 시사합니다.
Inappropriate use	Little potential	High	부적절한 사용 가능성이 경미함 니르세비맙은 일반 소아백신과 유사한 1회 근육주사로 보건의료인에 의해 투여됩니다. 따라서 투여 방법은 일반적인 소아용 백신보다 침습

			적이지 않으며 부적절한 사용 가능성 이 매우 낮습니다.
Multiple co-mediciation	Little	High	-

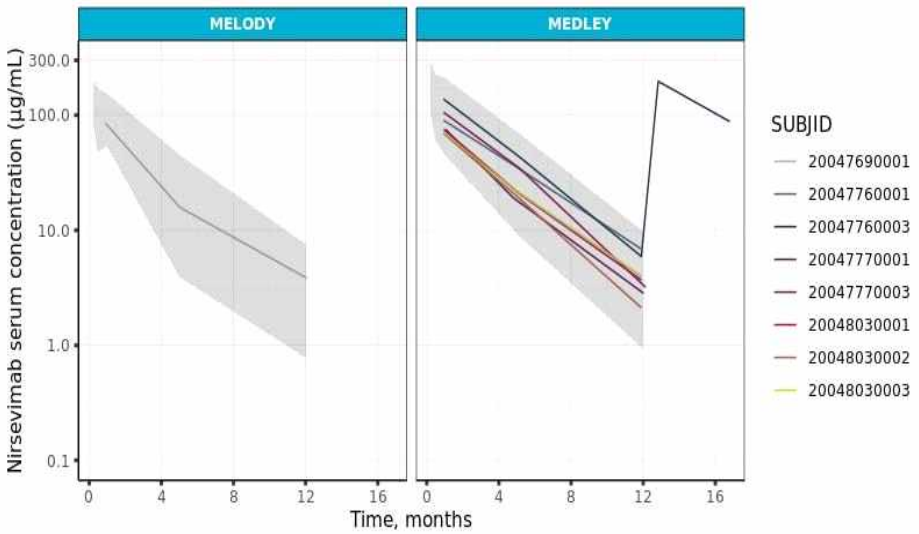
6.6.3. 가교자료평가

○ 한국인 시험대상자의 자료

2건의 3상 임상시험(MELODY, MEDLEY)에서 한국인 총 11명이 포함되었다(니르세비맙 투여군 8명, 위약군 3명).

- 한국인에서 RSV 하기도 감염은 보고되지 않았다
- 한국인에서 이 약과 인과관계 있는 이상사례 및 항약물항체는 보고되지 않았다
- 한국인 대상자에서의 혈청 농도(PK 프로파일)는 비-한국인(non-Korean) 대상자들에게서 관찰된 혈청농도의 5^{th} - 95^{th} % 농도 범위 안에 있었다(Fig. 1).

Figure 1 한국인 대상자에서의 니르세비맙 혈청농도를 비한국인 피험자 자료와 비교(MELODY,MEDLEY 연구)



회색부분: 각 연구에서 비-한국인 대상자들의 니르세비맙 혈청 농도의 5^{th} to 95^{th} percentile 범위를 표시함. 모든 대상자(실선)가 회색 범위 내로 관찰됨.
SUBJID = 대상자번호

※ 한국인 대상자 모집이 어려웠던 사유

- 대부분의 신생아가 그 가정의 유일한 아기인 경우가 많아 미허가 약제에 대한 보호자의 동의를 받기 어려움
- 시험기간이 COVID-19 기간으로서 병원 방문 환자의 비율 및 빈도도 낮아 대상자 모집에 어려움이 있었음

○ 아시아인 시험대상자의 자료

1. 집단약동학 분석

D5290C00001, D5290C00002, D5290C00003, D5290C00004, D5290C00005 연구를 바탕으로 Population PK modeling 분석을 하였으며 체중 및 연령(재태기간 및 실제 연령의 합)은 가장 중요한 공변량이었다. 인종은 통계적으로 유의한 공변량으로 밝혀졌으나, 중요한 공변량인 체중을 영향을

제외하고 분석시 전체적인 변동성에 비해 대체로 작았으며, 체중별 차등 용량을 영아에게 투여하였을 때 인종군별로 예상되는 노출은 인종군 간 임상적으로 명백한 차이를 보이지 않았다.

2. 유효성 분석

- MELODY 임상시험에서 1차 유효성 평가변수 결과는 통계적으로 유의하였으나, 아시아인 하위군에서 유효성은 대상자 수가 제한되어 결론에 이르지 못했음. 하위군 분석에서, Caucasian과 비 Caucasian에서의 RRR은 각각 75.6% 및 76.0%로 유사하였음.
- MEDLEY 임상시험에서, RSV LRTI의 발생률 및 입원을 동반한 RSV LRTI은 아시아인 하위군에서 관찰되지 않음

3. 안전성 분석

아시아인 하위군 혹은 대한민국 시험대상자에서 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았음

- 아시아인 하위군 집단 및 대한민국 시험대상자에서, 니르세비맙은 뚜렷한 안전성 우려사항 없이 내약성이 우수하였음.
- 안전성 사건들은 일반적으로 니르세비맙 및 위약군 간에 균형을 이룸
- 이상사례의 대부분은 강도에 있어서 경증 내지 중등증이었으며 아시아인 하위군에서 임상시험약과 관련된 이상사례의 비율은 낮았음.

○ 바이러스 분석

한국을 포함하여 여러 국가에서 유래된 RSV에 대하여 니르세비맙의 결합 부위 변이 및 내성을 확인하기 위한 후향적 연구 및 전향적 연구를 수행하였다.

니르세비맙은 항원성 부위 Ø(AA 62-6 및 195-227) 내의 불연속 부위(AA 62-9 및 196-212)에서 RSV F 단백질의 예비융합 형태와 결합하여 RSV를 중화하며(Zhu et al 2017), 이를 통해 RSV F 단백질이 바이러스와 세포막 사이의 융합을 매개하는 것을 방지합니다. RSV 복제는 본질적으로 오류가 발생하기 쉬운 자연적 다형을 나타내므로, 면역 예방의 효과는 항상 중화 에피토프의 보존과 중화 탈출 변이체의 발현에 대한 낮은 경향성에 의존해야 한다.

전향적 관찰 연구인 글로벌INFORM-RSV, 미국OUTSMART-RSV, 중국 SEARCH-RSV 분자 역학 및 감시 연구(2015-2021)이 수행되었으며, 후향적 연구로 NCBI GenBank(1956-2016)에서 입수한 RSV F 단백질 서열에 대해 분석했다.

- 결과

전체적으로 33개국(2,024개 RSV-A 및 1,602개 RSV-B)에서 3,626개의 공개된 RSV F 시퀀스와 18개 국가(2,888개 RSV-A 및 2,805개 RSV-B)에서 5,693개의 예상 RSV F 시퀀스가 수집 및 분석되었다. 이러한 분석에는 아시아의 RSV F 시퀀스 519개(RSV-A 221개 및 RSV-B 244개)와 특히 한국의 RSV F 시퀀스 32개(RSV-A 11개 및 RSV-B 21개)가 포함되었다.

2016년부터 2021년까지 니르세비맙의 임상 개발 기간 동안 니르세비맙 결합 부위 아미노산의 98% 이상이 RSV-A 25개 위치 모두와 RSV-B 25개 위치 중 23개 위치에서 고도로 보존된 상태를 유지했습니다. 시간적 및 지리적 분석에 따르면 니르세비맙 중화에 대한 감수성을 현저히 감소시키는 F 치환을 포함하는 RSV 변이체는 매우 낮은 빈도(<1%)로 나타났다.

최신 결과자료(글로벌INFORM-RSV의 2021~2023, 미국OUTSMART-RSV 2022-2023, 중국 SEARCH-RSV 2022-2023 후향적 관찰연구 2019-2023)에서도 기존과 유사한 결과를 나타냈으며, 업데이트된 자료에 포함된 한국에서 수집된 66개 검체에서도 니르세비맙 결합부위가 잘 보존되어 있음을 확인하였다.

세계적으로 RSV A 및 RSV B종에 대해 니르세비맙 결합 부위가 잘 보존되어 있고 유의한 내성 관련 치환을 가진 변이들은 드물고 다음 RSV 시즌에 계속되거나 빈도가 증가되지 않았다. 또한 니르세비맙은

북반구 및 남반구로부터 수집된 분리체들 중 F 서열 변이들을 포함한 다양한 재조합 RSV 바이러스들도 중화시켰다. 전세계적 데이터와 비교하여 한국의 RSV 종들 사이에는 유전적 다양성 및 중화 감수성에 유의한 차이가 예상되지 않았다.

○ 결론

니르세비맙의 표적 단백질은 인간에게 발현되는 것이 아니라 외부 바이러스에 발현되는 것이므로, 표적 분자 내에서의 유전적 다형성에의 인종적 차이가 없다. RSV A 및 RSV B의 F 단백질의 니르세비맙 결합 부위가 잘 보존되어 있는 사실에 근거할 때, 니르세비맙 내성 관련 치환을 가지는 변이들은 1% 미만으로 희소하고 지속되지 않으며, 니르세비맙은 전세계적으로 수집된 분리체들에 유래한 다양한 F 서열 변이들을 포함한 재조합 RSV 변이들도 중화시키므로, 니르세비맙은 지역적 요소에도 민감하지 않을 것으로 판단된다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 가교자료로 MELODY 및 MEDLEY 임상시험에서 한국인 자료를 발췌하여 분석하였음. 중앙약사심의위원회 심의를 통해 시험대상자의 수는 제한적이었으나 한국인에서의 니르세비맙 약동학 결과는 전체군의 약동학 결과범위 내에 포함되었음.
- 아시아인군에서 분석시 유효성에서는 한정된 수로 인하여 결과분석에 한계가 있었으나, 안전성에서 새로운 우려는 없었음.
- RSV바이러스(한국 유래 RSV바이러스 포함)에 대하여 전향적 및 후향적 연구를 수행하여 RSV바이러스의 변이 조사 결과, RSV A, RSV B 모두에서 니르세비맙의 결합부위가 대부분 잘 보존되어 있음을 확인하였음
- 이 약의 작용기전을 고려 시 인종학적으로 민감할 것으로 사료되지 않으며 한국인에게서 안전성에 있어서 우려사항은 없는 것으로 판단되어 타당한 것으로 판단함.

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- ‘생후 첫 RSV 계절 시작시점에 진입하거나 생후 첫 RSV 계절 도중인 신생아 및 영아’ 의 경우, 핵심 임상시험 시험 3 및 MELODY에서 각각 재태연령 29주이상 35주미만에 태어난 건강한 조산아 및 재태연령 ≥35주에 태어난 건강한 후기 조산아 또는 만삭아를 대상으로함. 1차 유효성 평가변수인 투여 후 150일까지 의학적 관리가 수반되는 RSV 하기도 감염(MA RSV LRTI) 발생률에서 위약 대비 유의한 유효성을 보임. 2차 평가변수인 RSV로 인한 입원도 니르세비맙 군이 위약 보다 유효성을 보였음.
- ‘생후 2 번째 RSV 계절 동안 중증 RSV LRTI 질환에 대한 위험이 높은 생후 24 개월 이하의 소아’ 의 경우, 핵심 임상시험(MEDLEY)에서 재태연령 35주 미만에 태어난 조산아, 선천성 심질환(CHD) 또는 만성 폐질환(CLD)이 있는 소아(생후 24개월 이하)를 대상으로 함. 탐색적 평가변수인 투여 후 150 일까지 MA RSV LRTI 발생률에서 시험군에서 팔리비주맙군과 유사하였음. 유효성은 시험 3과 MELODY에서 등록한 대상자(니르세비맙 권장용량을 투여받은 대상자)에서 관찰된 니르세비맙 노출과 비교하여 MEDLEY에 등록한 대상자(첫 번째 또는 두 번째 RSV 시즌 동안)에서 관찰된 유사한 니르세비맙 노출을 기반으로 추정을 통해 확립되었음
- 신청 용법용량은 첫 번째 RSV 계절 시작 시점 또는 첫 번째 RSV 계절 동안 태어나 체중이 5kg 미만인 영아 및 5kg 이상인 영아에게 각각 50mg 및 100mg으로 근육 내(IM) 주사로 1회 투여되는 것임.

두 번째 RSV 계절에도 중증 RSV 질환에 취약한 상태로 남아 있는 생후 24개월 이하 소아의 경우는 200mg로 근육 내 주사로 1회 투여하는 것임. 심폐우회술을 통해 심장 수술을 받는 소아의 경우, 수술 후 적절한 니르세비맙 혈청 수치를 보장하기 위해 수술 후 소아가 안정되는 즉시 니르세비맙 추가 용량을 권장함

- 안전성 측면에서, 니르세비맙의 신청용량의 투여는 전반적으로 내약성이 양호하였으며 안전성 프로파일은 수용가능한 정도였음. 니르세비맙 주요 안전성 문제는 단일클론항체 사용 시 관찰되는 아나필락시스와 같은 중대한 과민반응 및 중대한 피부반응이나 임상시험에서 보고되지 않음
- ADA 발생은 낮은 편이었으며 약동학, 안전성 및 유효성에 영향을 미치지 않은 것으로 판단됨.

7. 국내 외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 미국: 2023.07.17
- 유럽: 2022.10.31

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 스텔라라프리필드주(우스테키누맙)((주)한국얀센)와의 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	**허가일**	2024.4.30.
제품명	베이포투스주(니르세비맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1 S4*(2024.4.17.)*
주성분 및 함량	1프리필드시린지(0.5밀리리터) 중, 니르세비맙 50 밀리그램 1프리필드시린지(1.0밀리리터) 중, 니르세비맙 100 밀리그램		
효능·효과	RSV(Respiratory Syncytial Virus)로 인한 하기도 질환의 예방 1. 생후 첫 RSV 계절에 진입하거나 생후 첫 RSV 계절 도중인 신생아 및 영아 2. 생후 두 번째 RSV 계절동안 중증 RSV 질환에 대한 위험이 높은 생후 24 개월 이하의 소아		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 없음	-	-
3. 중요한 부족정보		
· 없음	-	-