의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025.08.21.</td><td>접수번호</td><td>20250071269</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국엠에스디(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">엔플론시아프리필드시린지(클레스로비맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">클레스로비맙</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
1 프리필드시린지(0.7 밀리리터) 클레스로비맙 105 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026.06.01.</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(FDA) : 2025.06.09. / 유럽(EMA) : 2026.04.15.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 주무관, 도희정 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김영은 주무관, 진미령 연구관, 김호정 과장
(기시) 송하림(최경민) 주무관, 권오석 연구관, 김호정 과장
(RMP) 신용관(서지숙) 주무관, 최찬웅 주무관(성윤선 사무관), 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>인경실 심사원, 문성은 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

다음 신생아 및 영아에서 호흡기 세포융합 바이러스(RSV, Respiratory Syncytial Virus)로 인한 하기도 질환의 예방 - 생후 첫 RSV 계절에 진입하거나 생후 첫 RSV 계절 도중인 신생아 및 영아

○ 용법·용량

이 약은 근육 내 주사(IM)로만 투여한다. 이 약의 권장용량은 105mg이며, 단회로 근육 내 주사한다. 이 약은 RSV 계절 도중 태어난 신생아 및 영아의 경우 출생 시점부터 단회로 투여한다. RSV 계절에 태어나지 않은 신생아 및 영아의 경우, 이 약에 의한 예방효과 기간을 고려하여 첫 RSV 계절이 시작되기 전에 단회로 투여한다(사용상의 주의사항 중 '10. 전문가를 위한 정보' 참조). <u>심폐우회술(cardiopulmonary bypass)을 통해 심장 수술을 받는 영아</u> 생후 첫 RSV 계절에 진입하거나 또는 RSV 계절 도중에 심폐우회술을 통해 심장 수술을 받는 영아는 수술 전에 이 약을 투여한 경우 혈청 농도를 적절한 수준으로 유지하기 위해 수술 후 환자가 안정화되자마자 이 약 105mg을 추가로 투여하는 것이 권장된다. <u>투여 방법</u> 이 약은 반드시 의료전문가가 투여해야 한다. 이 약은 대퇴부 전외측에 투여한다. 둔부나 주요 신경줄기 또는 혈관이 존재할 수 있는 부위에는 이 약을 투여해서는 안 된다. 추가적인 사용 지침은 사용상의 주의사항 중 '8. 적용상의 주의' 및 '9. 보관 및 취급상의 주의사항'을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 아나필락시스 등의 과민 반응
다른 인간 면역글로불린 G1(IgG1) 단일클론항체에서 아나필락시스 등의 중대한 과민 반응이 관찰되었다. 임상적으로 유의한 과민 반응 또는 아나필락시스의 징후나 증상이 발생하는 경우, 적절한 의약품 투여 및/또는 보조요법을 실시해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 아나필락시스 등의 중대한 과민 반응 이력이 있는 영아

3. 이상사례
1) 임상시험
2b/3상 임상시험과 3상 임상시험(004 및 007 임상시험)에서 이 약을 투여받은 신생아 및 영아 2,858명을 대상으로 이 약의 안전성을 평가하였다.

생후 첫 RSV 계절을 맞이하는 신생아 및 영아(004 임상시험)
004 임상시험은 조기 및 중기 미숙아(재태기간 29주 이상-35주 미만 출생)와 후기 미숙아 및 만삭아(재태기간 35주 이상 출생)를 대상으로 실시된 2b/3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관 시험이다. 시험대상자는 이 약 105mg(조기 및 중기 미숙아 422명을 포함한 총 2,412명) 또는 생리식염수 위약(조기 및 중기 미숙아 209명을 포함한 총 1,202명)에 무작위 배정(2:1)되어 근육 내 주사로 단회 투여받았다. 주사 후 30분 동안 시험대상자를 모니터링하였다. 투여 후 제1일부터 제42일까지 전자일지를 이용하여 안전성을 평가하였다. 이 약 투여 후 최대 365일까지 시험대상자의 중대한 이상사례 발생여부를 모니터링하였으며 일부 시험대상자들의 경우, 최대 515일까지 중대한 이상사례를 모니터링하였다.

표 1은 이 약을 투여한 시험대상자에게 발생한 약물이상반응을 요약한 것이다. 대부분(> 96%)의 약물이상반응은 경증 또는 중등증이었다.

표 1. 위약보다 높거나 같은 빈도로 보고된 약물이상반응(004 임상시험)

약물이상반응	이 약 (2,409명[1]) %	위약 (1,202명) %
주사 부위 홍반[2](투여 후 5일 이내 발생)	4.4	3.6
주사 부위 종창[2](투여 후 5일 이내 발생)	3.2	3.2
발진[3](투여 후 14일 이내 발생)	2.3	1.9

[1]이 표본크기는 안전성 분석집단에 포함된 시험대상자 수를 의미한다. 두 개 이상의 시험기관에 등록되고 시험약을 2회 이상 투여받은 3명의 대상자는 안전성 분석 집단에서 제외되었다.
[2]투여 후 제1일부터 제5일까지 전자일지를 이용하여 체계적으로 수집된다.
[3]다음과 같이 그룹화된 선호 용어로 정의된다 : 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 구진 발진, 반상-구진 발진, 소수포성 발진, 탈락성 발진, 알레르기 피부염, 약물 발진 및 독성 피부 발진

생후 첫 RSV 계절을 맞이하는 중증 RSV 질환 위험이 높은 신생아 및 영아(007 임상시험)

007 임상시험은 중증 RSV 질환에 대한 위험이 높은 신생아 및 영아를 대상으로 실시된 3상, 무작위배정, 부분눈가림, 팔리비주맙 대조, 다기관 시험이다. 시험대상자는 무작위 배정되어 이 약 105mg을 근육 내 주사로 단회 투여받은 후 1개월 후에 위약을 단회 투여받거나(446명), 팔리비주맙 15mg/kg을 근육 내 주사로 월 1회 주기로 총 3-5회 투여받았다(450명). 이 약을 투여받은 시험대상자 446명 중 176명은 미숙아 만성 폐 질환(CLD, Chronic Lung Disease)이나 혈류 역학적으로 유의한 선천성 심질환(CHD, Congenital Heart Disease)이 있었고, 270명은 미숙아 만성 폐 질환(CLD)이나 선천성 심질환(CHD)이 없는 조기 또는 중기 미숙아(재태기간 35주 이하)였다. 투여 후 30분 동안 시험대상자를 모니터링하였다. 제1일(1차 투여)부터 2차 투여 후 14일까지, 그리고 이후 매회 투여 후 14일 동안 전자일지를 이용하여 안전성을 평가하였다. 첫 RSV 계절 동안 중대한 이상사례 발생 여부를 최대 365일까지 모니터링하였다.

생후 첫 RSV 계절에 진입하는 중증 RSV 질환에 대한 위험이 높은 신생아 및 영아를 대상으로 평가된 이 약의 안전성 프로파일은 팔리비주맙과 대체로 유사하였으며 004 임상시험에서 이 약을 투여한 영아에서 관찰된 안전성 프로파일과 일관되었다.

4. 상호작용

1) 클레스로비맙은 분해반응을 통해 제거되기 때문에 대사성 약물-약물 상호작용은 예상되지 않는다. 이 약에 대한 공식적인 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

2) RT-PCR 또는 신속 항원 검출 RSV 진단 검사에 미치는 영향
이 약은 실험실적 연구에서 관찰된 바와 같이, 일부 면역학적 기반 RSV 진단 검사(예, 신속 항원 검사)에 영향을 미칠 수 있다. 신속 항원 RSV 진단 검사 결과가 음성이고 임상관찰 소견이 RSV 감염과 일치하는 경우, 역전사중합효소연쇄반응

(RT-PCR) 검사로 확인하는 것이 권장된다. 이 약은 RT-PCR 진단 검사를 간섭하지 않는다.

3) 백신 및 면역글로불린 제제와의 병용 투여
이 약은 소아 시기에 투여되는 백신들과 동시에 투여될 수 있다. 이 약이 일반적으로 소아 시기에 투여되는 백신들과 함께 투여되었을 때, 병용-투여 요법에 대한 안전성 양상은 소아 시기에 투여되는 백신만 투여할 때와 유사했다.
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.
이 약과 다른 면역글로불린 제제와의 병용 투여에 대한 연구는 수행된 바 없다.
RSV 계절에 팔리비주맙으로 예방치료를 시작한 경우, 이 후 이 약으로 팔리비주맙을 대체하는 것에 대한 데이터는 없다.

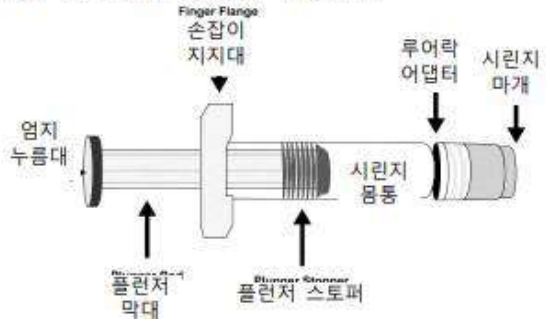
5. 임부 및 수유부에 대한 투여
이 약은 가임 연령의 여성에게 사용하지 않는다.

6. 소아에 대한 투여
생후 12개월을 초과한 소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

7. 과량투여 시의 처치
이 약의 과량투여에 대한 경험은 제한적이다. 이 약의 과량투여에 대한 특이적인 치료법은 없다. 과량투여가 발생한 경우, 약물이상반응이 나타나는지 환자를 모니터링하고 적절하게 대증 요법을 실시해야 한다.

8. 적용상의 주의
주사 전에, 이 약을 냉장고에서 꺼내고 약 15분 동안 두어 프리필드시린지를 실온이 되도록 한다. 투여 전에 용액과 용기를 육안으로 검사하여 이물질이나 변색이 있는지 확인해야 한다. 이 약은 투명하거나 연한 유백색을 띠고, 무색에서 옅은 황갈색 용액이다. 이물이 보이거나 변색된 경우에는 제품을 사용해서는 안 된다. 프리필드시린지가 떨어지거나 손상된 경우, 상자의 봉합이 파손된 경우, 또는 사용기한이 지난 경우에도 사용하지 말아야 한다. 프리필드시린지의 구성요소는 그림 1을 참조한다.

그림 1. 프리필드시린지 구성요소



1단계: 한 손으로 시린지 몸통을 잡고, 다른 손으로 시린지 마개를 반시계 방향으로 돌려 연다.
루어락 어댑터와 손잡이 지지대는 제거하지 않는다.
2단계: 멸균된 루어락 주사침을 주사기에 연결하고 시계 방향으로 돌려 단단히 고정한다. 이 제품은 점도가 높기 때문에 22-25 게이지 주사침을 사용한다.
3단계: 이 약 프리필드시린지의 내용물 전체를 대퇴부 전외측에 근육 내 주사로 투여한다. 둔부나 주요 신경줄기 및/또는 혈관이 존재할 수 있는 부위에는 이 약을 투여하지 않는다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 보관 시 주의사항
(1) 2℃-8℃ 사이에서 냉장 보관한다.
(2) 사용 전까지 프리필드시린지를 원래 상자 안에 차광하여 보관한다.
(3) 이 약은 20℃-25℃ 실온에서 최대 48시간 동안 보관할 수 있다. 냉장고에서 꺼낸 후 48시간 내에 사용해야 하며 그 후에는 폐기해야 한다.
(4) 얼리거나 흔들지 않는다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

가. 작용기전
클레스로비맙은 Fc 영역의 아미노산 3개가 YTE(M252Y/S254T/T256E)로 치환된, 재조합 인간 면역글로불린 G1 카파(IgG1κ) 중화 단일클론항체이다. 아미노산 치환으로 신생아 Fc 수용체와의 결합이 증가하여 클레스로비맙의 혈청 반감기가 연장되었다. 클레스로비맙은 RSV 바이러스의 융합(F) 단백질의 세포 외 도메인을 표적으로 하여 바이러스와 숙주 세포막의 융합 및 바이러스의 세포로의 유입을 억제하여 수동면역 효과를 나타낸다.

클레스로비맙은 F 단백질 내 항원부위 IV에 있는 보존된 항원결정인자(epitope)에 결합하는데 RSV 아형 A의 융합 전 F 당단백질과 융합 후 F 당단백질에 대해 평형 해리상수(K_D)는 각각 71pM 및 480pM이다.

나. 약력학적 정보

RSV 혈청 중화항체의 역가는 클레스로비맙 혈청 농도와 상관관계를 갖는다.

체중 5kg 영아에게 클레스로비맙을 근육 내 주사로 투여한 경우, 투여 4시간 후의 혈청 RSV 중화항체 역가는 기저치 대비 약 7배 증가한 것으로 추정되었으며, 약 7일 후에 최대 역가에 도달하였다.

<u>예방 지속 기간</u>

임상시험 자료에 따르면 이 약 단회투여 후의 예방 지속 기간은 최소 5-6개월이다(10. 전문가를 위한 정보 중 '3) 임상시험 정보' 참조).

약력학적 효과

항바이러스 활성

Hep-2 세포에 기반한 중화능 분석을 이용하여 RSV A형과 B형 분리균주에 대한 클레스로비맙의 효능을 측정하였다. 클레스로비맙은 1987년부터 2016년 사이에 북미 지역에서 수집된 임상 RSV 분리균주 47종을 중화시켰으며, RSV A형 분리균주(24명)의 EC_{50} 중앙값은 25pM(3.71ng/mL)(범위: 1.2-74pM[0.18-11.11ng/mL])이었고 RSV B형 분리균주(23명)의 EC_{50} 중앙값은 30pM(4.48ng/mL)(범위: 4-198pM[0.59-29.65ng/mL])이었다. 클레스로비맙은 2016년부터 2021년 사이에 미국 텍사스에서 분리된 최근 임상 RSV 분리균주 12종에 대해서도 중화 활성을 보였으며, RSV A형 분리균주(6명)의 EC_{50} 중앙값은 121pM(18.02ng/mL)(범위: 59-186pM[8.79-27.74ng/mL])이었고, RSV B형 분리균주(6명)의 EC_{50} 중앙값은 130pM(19.41ng/mL)(범위: 95-153pM[14.22-22.92ng/mL])이었다. 과거 분리균주와 비교하여 최근 분리균주에서 관찰된 상대적으로 높은 EC_{50} 값은 대조 바이러스에서도 동일한 증가가 관찰된 점을 고려할 때, 시험법 차이에 기인한 것으로 판단된다.

<u>항바이러스 내성</u>

세포배양

클레스로비맙 존재 하에 RSV A형 또는 RSV B형 균주를 세포배양에서 연속 계대배양한 결과 클레스로비맙-내성 바이러스 돌연변이체가 확인되었다. RSV A형의 경우 6회 계대 배양 후 4개의 변이체가, RSV B형은 9회 계대 배양 후 1개의 변이체가 확인되었다. 이들 변이체는 in vitro 분석에서 각각 클레스로비맙에 대한 감수성이

RSV A형의 경우 3,800배 초과, RSV B형의 경우 360배 초과하여 감소했으며, 4개의 RSV A형 변이체는 각각 G446E, S443P+K445N, S443P+G446E, S443P 치환을, RSV B형 변이체는 S443P 치환을 가지고 있었다.

감시 연구

GenBank 데이터베이스에 보고된 염기서열(2024년 4월 15일 기준)에 근거할 때 클레스로비맙의 RSV 결합 항원결정기는 높은 보존율(99.8%)을 보였으며, 접촉 잔기에서 13종의 다형성이 확인되었다. 이 중 가장 빈번하게 관찰된 변이(I432T, 0.04%)는 세포배양 중화능 분석에서 클레스로비맙에 대한 감수성을 RSV A형에서 4배, RSV B형에서 1.6배 감소시키는 것으로 나타났다. RSV A형 서열 3개에서 관찰된 G446E 변이는 세포배양 조건에서 선택된 내성 관련 치환으로 확인되었다.

2019년부터 2023년까지 북반구와 남반구를 포함한 8개국에서 수행된 글로벌 감시 연구에서, 다양한 연령대(생후 1세 미만부터 60세 초과)의 사람들로부터 수집된 임상 검체 유래 RSV 염기서열 중 RSV A형 300개와 RSV B형 255개 서열에서 클레스로비맙 결합 부위는 높은 보존성(>99%)을 유지하였다.

임상시험

004 임상시험에서 이 약 또는 위약 투여 후 1일부터 180일까지의 RSV 감염에서 클레스로비맙 결합부위(아미노산 426-447 위치)의 변이가 클레스로비맙 투여군(9.6%, 15명/156명)이 위약 투여군(1.3%, 2명/150명) 보다 3% 이상 변이 대립유전자 빈도(VAF, variant allele frequency)가 더 많이 관찰되었다. 결합 부위 변이의 대부분은 G446이었으며(RSV A형: G446E, G446R, G446W, RSV B형: G446E, G446R) 최소 1명의 시험대상자에서 50% 초과의 변이 대립유전자 빈도(VAF)가 관찰되었다. G446E, G446R, G446W 변이는 내성과 관련이 있으며 G446E, G446W 변이는 클레스로비맙에 대한 감수성을 RSV A형의 경우 2,941배 초과, RSV B형은 1,299배 초과되게 감소시키고, G446R은 RSV A의 경우 1,563배 초과되게 감소시켰다(RSV B형은 평가되지 않음). 클레스로비맙 투여 대상자 중 10% 미만의 변이 대립유전자 빈도(VAF)로 관찰된 변이는 RSV B형 F435S, S443L, G446V, V4471이었다.

007 임상시험에서 클레스로비맙 투여군에서 50% 초과의 변이 대립유전자 빈도(VAF)를 갖는 결합 부위 변이를 동반한 RSV 감염에는 RSV A형 G446W와 RSV B형 G446E, G446R이 포함되었다.

004 임상시험 및 007 임상시험에서 RSV 감염에서 관찰된 결합 부위 치환과 RSV 관련 의학적 치료가 필요한 하기도 감염(MALRI) 또는 입원 사이에 명확한 연관성은 관찰되지 않았다. 그러나, 투여 후 1일부터 150일까지 높은 변이 대립유전자 빈도로 나타난 변이의 경우 004 임상시험에서 RSV A형 G446W 변이를 가진 시험대상자 1

명이 RSV 관련 입원을 경험했고 007 임상시험에서 RSV B형 G446R 변이를 가진 시험대상자 1명이 RSV 관련 중증 MALRI 및 입원을 경험했다.

교차 내성

세포배양 중화시험에서 팔리비주맙 또는 니르세비맙 내성 관련 치환을 보유한 RSV 변이주에 대한 교차 내성은 관찰되지 않았다. 클레스로비맙은 팔리비주맙 내성 관련 치환 N262Y를 가진 RSV A형 또는 RSV B형 임상 분리주, 또는 니르세비맙 임상시험에서 관찰된 니르세비맙 내성 관련 치환 N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R은 RSV B형 야생형 대조 바이러스와 비교할 때 활성을 상실하지 않았다. 모든 니르세비맙 내성 관련 치환에 대해 클레스로비맙과의 교차 내성을 평가한 것은 아니다. 니르세비맙과 팔리비주맙 모두 세포배양에서 클레스로비맙 내성 관련 치환 G446E 또는 G446W를 보유한 RSV A형 및 B형 변이주를 중화하였다.

다. 면역원성

관찰된 항 약물 항체(Anti-Drug Antibody, ADA)의 발생률은 분석법의 민감도 및 특이도에 크게 영향을 받는다. 분석법의 차이 때문에, 아래 기술된 임상시험에서 관찰된 ADA 발생률을 다른 시험에서의 ADA 발생률과 의미 있게 비교하는 것은 불가능하다.

004 및 007 임상시험에서 제240일까지의 ADA 양성 비율은 각각 12%(124명/1,033명)와 13%(34명/261명)였다. MALRI 및 ADA의 낮은 비율로 인하여 ADA가 유효성에 미치는 영향은 알 수 없었다.
첫 RSV 계절에 투여된 이 약의 약물동태학, RSV 혈청 중화활성, 또는 안전성에 ADA가 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

2) 약동학적 정보

클레스로비맙의 약물동태학(PK)은 영아에게 20mg에서 210mg까지 단회 근육 내 주사(IM) 투여 시 용량에 거의 비례했다. 권장 용량인 105mg을 근육 주사했을 때, 1일부터 150일까지의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC_{0-150})의 기하 평균값은 6,470ug x d/mL(22.6%)이고, 최고 농도(C_{max})는 120ug/mL(25.4%)이며, 150일 농도(C_{150})는 10.3ug/mL(36.6%)이었다. 첫 번째 RSV 계절에서 클레스로비맙의 혈청 노출량은 004 임상시험에서 신생아와 영아, 007 임상시험의 미숙아와 재태기간 35주 이하(재태기간 29주 미만 포함)에 태어난 신생아, 그리고 007 임상시험의 만성 폐 질환(CLD) 또는 선천성 심질환(CHD)이 있는 신생아와 영아에서 유사했다.

흡수
클레스로비맙의 절대 생체 이용률은 77.8%로 추정되며 최고 농도 도달 시간 중앙값은 6.5일(2.5백분위와 97.5백분위는 각각 5.9일 및 7.4일)이다.
분포
클레스로비맙의 겉보기 분포용적은 체중 5kg인 일반적 영아에서 830mL로 추정된다.
배설
체중 5kg 영아의 경우, 클레스로비맙의 최종 반감기는 약 44.0일이며 추정 겉보기 청소율은 19.7 mL/day이다.
대사
클레스로비맙은 분해반응 경로를 통해 작은 펩타이드로 분해된다.
특수 집단
클레스로비맙의 약물동태학은 인종 또는 중증 RSV 질환에 대한 취약성 여부(즉 만성 폐 질환, 선천성 심질환, 또는 재태기간 29주 미만 출생)에 따른 임상적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. 신장 장애 또는 간 장애가 클레스로비맙의 약물동태학에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

3) 임상시험 정보
(1) 임상시험 설명
이 약의 유효성과 안전성은 미숙아와 만삭아를 대상으로 임상시험 004와 007에서 평가되었다.

생후 첫 RSV 계절을 맞이하는 신생아 및 영아에서 유효성 평가(004 임상시험)
004 임상시험은 RSV 계절 도중 또는 생후 첫 RSV 계절에 진입하는 신생아 및 영아를 대상으로 수행하였다. 이 약의 유효성을 평가하기 위해 조기 및 중기 미숙아(재태기간 29주 이상-35주 미만 출생)와 후기 미숙아 및 만삭아(재태기간 35주 이상 출생)를 대상으로 북반구와 남반구에 위치한 22개 국가에서 2b/3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관 시험을 실시하였다. 이 임상시험에서 다양한 중증도를 포괄하는 RSV 관련 질환의 예방에 대해 이 약의 유효성을 평가하였다. 시험대상자는 이 약 105mg(2,412명) 또는 생리식염수 위약(1,202명)에 2:1의 비로 무작위 배정되어 제1일에 근육 내 주사하였다.
이 약 또는 생리식염수를 투여받은 시험대상자의 연령 중앙값은 3.1개월(범위: 0-12개월)이었고 80%가 생후 6개월 미만, 16%가 생후 6개월 이상-9개월 미만, 4%가 생후 9개월 이상이었다. 시험대상자의 51%는 남아였다. 시험대상자의 18%는 재태기간 29주-이상 35주 미만 출생이고 82%는 재태기간 35주 이상 출생이었다. 인종 분포는 다음과 같다: 백인 45%, 아시아인 27%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 14%, 다인종

12%, 미국 인디언 또는 알래스카 원주민 2%. 한편 민족성의 경우, 히스패닉 또는 라틴계가 28%를 차지하였다.

1차 평가변수는 투여 후 150일까지 RSV 관련 의학적 관리가 수반되는 하기도 감염(MALRI, Medically Attended Lower Respiratory Infection)의 발생률이었다. MALRI는 의학적 관리가 수반되고, 기침 또는 호흡곤란 증상을 보이면서 하기도 감염(LRI, Lower Respiratory Infection) 지표(쌕쌕거림, 수포음/거품소리)나 중증도 지표(흉벽 함몰/수축, 저산소혈증, 빈호흡, 호흡 증상으로 인한 탈수) 중 하나 이상의 지표가 동반된 경우로 정의되었다. '의학적 관리가 수반됨(Medically Attended)' 은 외래 의원, 임상시험 기관, 응급실, 긴급 진료소 및/또는 병원 등 의료기관에 방문해 진료를 받은 모든 경우를 포함한다. 가설검정이 성공할 통계적 기준은 유효성의 95% 신뢰구간 하한이 25%를 초과하는 것이었다.

또한, 2차 평가변수로서 투여 후 150일까지의 RSV 관련 입원과 투여 후 180일까지의 RSV 관련 MALRI를 평가하였다. 투여 후 150일까지의 RSV 관련 입원의 경우, 가설검정이 성공할 통계적 기준은 유효성의 95% 신뢰구간 하한이 0%를 초과하는 것이었다.

모든 유효성 평가변수 측정에 RSV 양성인 RT-PCR 비인두(NP) 검체가 요구되었다.

표 2는 투여 후 1일부터 150일까지의 기간에 미숙아와 만삭아에서 관찰된 RSV 관련 질환 평가변수의 유효성 결과를 중증도 오름차순으로 요약한 것이다.

표 2. 미숙아 및 만삭아에게 투여 후 1일부터 150일까지의 기간 동안 관찰된 RSV 관련 질환의 발생률(004 임상시험)

RSV 관련 평가변수	이 약 (2,398명)[1]		위약 (1,201명)[1]		유효성(95% CI)[2] (p 값)
	증례 수	5개월간 발생률	증례 수	5개월간 발생률	
MALRI(LRI 또는 중증도 지표 1개 이상이 요구됨)	60	0.026	74	0.065	60.4% (44.1, 71.9) (p <0.001)
입원	9	0.004	28	0.024	84.2% (66.6, 92.6) (p <0.001)

[1]대상자 수는 전체분석세트(FAS) 집단에 포함되기에 적합한 시험대상자의 수

[2]유효성 추정치와 95% CI는 강건한(robust) 분산분석법을 적용한 수정된 Poisson 회귀 모델로 도출되었다.

재태기간, 생후 연령, 체중, 성별, 인종, 지역에 따른 하위군 분석에서 RSV 관련 MALRI와 입원은 전체 모집단 분석과 일관된 결과를 보였다.
투여 후 180일까지 분석한 결과, RSV 관련 MALRI(LRI 또는 중증도 지표가 1개 이상이어야 함) 측면의 유효성 추정치는 59.5%(95% CI: 43.3, 71.1)였다.
추가 예방요법이 없는 상태에서 두 번째로 맞이하는 RSV 계절(투여 후 365일-515일)에는 의료기관 방문이 필요한 RSV 관련 MALRI(LRI 또는 중증도 지표가 1개 이상이어야 함)의 발생률은 이 약을 투여한 시험대상자(1,008명 중 53건, 5개월 기준 발생률 0.055)와 위약을 투여한 시험대상자(501명 중 26건, 5개월 기준 발생률 0.054) 간에 유사하였다.

생후 첫 RSV 계절을 맞이하는 중증 RSV 질환 위험이 높은 신생아 및 영아에서 유효성 평가(007 임상시험)

007 임상시험은 RSV 계절 도중 또는 생후 첫 RSV 계절에 진입하는 신생아 및 영아를 대상으로 수행하였다. 이 약의 유효성을 평가하기 위해 조기(재태기간 29주 미만 출생) 또는 중기(재태기간 29주 이상-35주 이하 출생) 미숙아, 만성 폐 질환(CLD)이 있는 미숙아, 또는 재태기간과 무관하게 선천성 심질환(CHD)이 있는 영아로서, 중증 RSV 질환 발생의 위험이 높은 신생아 및 영아를 대상으로 북반구 및 남반구에 위치한 27개 국가에서 3상, 무작위배정, 부분눈가림, 팔리비주맙 대조, 다기관 시험을 실시하였다. 시험대상자는 이 약(446명) 또는 팔리비주맙(450명)에 무작위 배정되어 근육 주사로 투여받았다. 이 약에 무작위 배정된 시험대상자는 제1일에 이 약 105mg을 단회 투여받은 후 1개월 뒤에 위약을 1회 투여받았다. 팔리비주맙에 무작위 배정된 시험대상자는 제1일에 투여받은 다음, 총 3-5회에 걸쳐 월 1회 투여받았다.
이 약 또는 팔리비주맙을 투여한 시험대상자의 연령 중앙값은 2.5개월(범위 0-12개월)이었고 89%가 생후 6개월 미만, 9%가 생후 6개월 이상-9개월 미만, 2%가 생후 9개월 이상이었다. 시험대상자의 50%가 남아였다. 시험대상자의 28%는 만성 폐 질환(CLD)이 있었고, 11%는 선천성 심질환(CHD)이 있었고, 6%는 두 질환 모두 없이 재태기간 29주 미만에 출생하였으며, 55%는 두 질환 모두 없이 재태기간 29주 이상에 출생하였다. 인종 분포는 다음과 같았다: 백인 52%, 아시아인 18%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 15%, 다인종 12%, 미국 인디언 또는 알래스카 원주민 1%. 한편 민족성의 경우, 히스패닉 또는 라틴계가 32%를 차지하였다.
두 임상시험의 약물 동태학적 노출이 유사했기 때문에 004 임상시험에서 보고된 이 약의 유효성을 007 임상시험에 외삽하여, 조산으로 인한 만성 폐 질환(CLD)이 있거나 선천성 심질환(CHD)이 있는 미숙아 및 영아를 비롯해 중증 RSV 질환의 위험이 높은 영아에게 이 약 투여 시의 유효성을 파악하였다[10. 전문가를 위한 정보 중 '2) 약동학적 정보' 참조]. 007 임상시험에서 투여 후 150일까지 RSV와 관련된 의

학적 관리가 수반되는 하기도 감염(MALRI)(LRI 또는 중증도 지표가 1개 이상이어야 함)의 발생률은 이 약(3.6%, 95% CI: 2.0, 6.0)과 팔리비주맙(3.0%, 95% CI: 1.6, 5.3) 간 대체로 유사하였다. 투여 후 150일까지 RSV 관련 입원의 발생률도 이 약(1.3%, 95% CI: 0.4, 3.0)과 팔리비주맙(1.5%, 95% CI: 0.6, 3.3) 간 대체로 유사하였다.

4) 비임상 정보

랫드를 이용한 2주 반복투여 독성시험에서 이 약을 최대 300mg/kg/dose 용량까지 제1, 4, 7, 10, 13일에 정맥 투여하거나 이 약 25mg/dose를 제1일과 제13일에 근육 내 투여한 다음 4주 휴약기를 두어 안전성을 평가하였다. 독성학적 유의성이 있는 소견은 관찰되지 않았으며 전체적으로 무독성량(NOAEL)은 사람에게 권장되는 임상용량 105mg/dose 투여 시 노출량의 44배에 해당하는 300mg/kg/dose 이상(정맥 투여)이었다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월
- 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 얼리지 말 것

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	한국엠에스디(주)	대한민국	서울특별시 중구 한강대로 416 23층(남대문로5가,서울스퀘어)
일부공정위탁제조(제조자)	Lonza Biologics, Inc.	미국	101 International Drive, Portsmouth, New Hampshie(NH) 03801, USA
일부공정위탁제조(제조자)	Patheon Manufacturing Services LLC	미국	5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, North Carolina(NC) 27834, USA
일부공정위탁제조(제조자)	Merck Sharp & Dohme B.V.	네덜란드	Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN, Netherlands
일부공정위탁제조(제조의뢰자)	Merck Sharp & Dohme LLC	미국	126 East Lincoln Ave., Rahway, NJ 07065, USA

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(신약)** 「약사법」 제32조의2

○ **(위해성 관리계획)** 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (통계)
신청일자	2025.08.21.	2025.08.21.	2025.08.21.	-	2025.08.21.	2025.08.27.
보완요청 일자	2025.12.10.	2025.12.04.	(1차)2025.12.19. (2차)2026.04.20.	-	2025.12.05.	-
보완접수 일자	2026.04.08.	2026.04.09.	(1차)2026.04.13. (2차)2026.04.30.	-	2026.04.09.	-
최종처리 일자	2026.06.01.	2026.05.08.	2026.05.07.	-	2026.05.19.	2025.12.02.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1] 제2부 > I. 신약 > 1. 유전자재조합의약품

<table>
<tr><td rowspan="3">구분 \ 제출자료</td><td colspan="30">자 료 번 호 주1)</td></tr>
<tr><td>1</td><td colspan="16">2</td><td colspan="6">3</td><td colspan="6">4</td><td colspan="4">5</td><td colspan="2">6</td><td>7</td><td>8</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="8">가</td><td colspan="8">나</td><td colspan="3">가</td><td colspan="3">나</td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>라</td><td>마</td><td>바</td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>라</td><td>가</td><td>나</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><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><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>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><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>x</td><td>○</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>○</td><td>○</td><td>x</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
- 제4호 마목의 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) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적 · 생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 엔플론시아프리필드시린지(클레스로비맙)은 ‘생후 첫 RSV 계절에 진입하거나 RSV 계절 도중 태어난 신생아 및 영아에서 호흡기 세포융합 바이러스(Respiratory Syncytial Virus, RSV)로 인한 하기도 질환의 예방’ 을 적응증으로 신약 품목허가 신청하였음
- 클레스로비맙은 인간 IgG1 단클론항체로 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 적합함
  - 랫드에서의 반복투여 독성시험을 실시하였으며, NOAEL은 300mg/kg(IV), 25mg(IM)으로 이는 신청 용법용량에 대한 충분한 안전역을 제공함
  - ICH S6(R1)에 따라 유전독성시험, 발암성시험, 생식발생독성시험을 미실시하였으며 타당함
  - 클레스로비맙은 시험관 내(in vitro) 시험에서 RSV F 단백질에 결합함을 확인하였으며 RSV A 및 RSV B 중화활성을 나타냈음. 생체 내(in vivo) 시험에서 RSV 감염 목화 쥐 모델에서 클레스로비맙의 모항체 RB-1의 예방적 단회투여는 RSV A 및 RSV B에 대한 항바이러스 활성을 나타냈음
  - RSV F 서열을 분석한 결과 RSV A 및 RSV B 모두에서 결합부위 아미노살 서열이 잘 보존되어 있음을 확인하여 클레스로비맙이 RSV에 의한 하기도 감염을 효과적으로 예방할 수 있음을 뒷받침함
- 신청 용법·용량은 첫 RSV 계절에 신생아 및 영아에게 이 약 105mg을 근육 내 주사로 단회투여 하는 것으로 핵심 임상시험에서 사용된 용법·용량과 동일함.
- 생후 첫 RSV 계절에 진입하거나 RSV 계절 도중 태어난 신생아 및 영아를 대상으로 실시한 핵심 임상시험 MK-1654-004 및 중증 RSV 위험이 높은 신생아 및 영아를 대상으로 실시한 유효성 탐색 임상시험 MK-1654-007을 제출하였음
  - (유효성)

MK-1654-004에서 생후 첫 RSV 계절에 진입하거나 RSV 계절 도중 태어난 신생아 및 영아를 대상으로 위약 대비 우월성을 입증하였음. 클레스로비맙은 1일에서 150일까지의 RSV 관련 MALRI(외래 및 입원) 발생률을 위약 대비 60.4%(95% CI: 44.1%, 71.9%; p<0.001) 감소시켜 통계적으로 설정된 기준을 충족하였음. 클레스로비맙의 RSV A 및 RSV B에 대한 효능은 일관되었음

MK-1654-007에서 탐색적 유효성 평가 결과, 1일에서 150일까지의 RSV 관련 MALRI(외래 및 입원) 발생률은 클레스로비맙군 3.6%, 팔리비주맙군 3.0%로 유사하였음

  - (안전성)

임상시험에서 가장 높은 빈도로 보고된 이상사례는 자극 과민성, 졸림, 상기도 감염이었으며, 이상사례, 주사 부위 이상사례, 중대한 이상사례(SAE) 등의 발생 비율은 위약군과 유사하였음. 시험 중단으로 이어진 이상사례는 보고되지 않았음

- 가교자료로 핵심 임상시험(MK-1654-004)에 포함된 한국인에 대한 자료를 발췌하여 분석하였음.
  한국인 대상자에서 혈중 농도가 높은 것으로 나타났으나 낮은 연령과 낮은 체중이 약동학적 영향을 미친 요인으로 추정되었으며 안전성 측면에서는 전체 군(3,614명)과 유사한 경향을 나타내어 한국인에서 용량조절 등의 조치가 요구되지 않음. 한국인 대상자 수는 제한적이었으나, 한국 유래 RSV 바이러스에 대한 공개서열에 대한 RSV 바이러스에 대한 변이 분석 결과 결합부위의 변이는 매우 낮았으며, 이 약의 작용기전을 고려 시 인종학적으로 민감할 것으로 사료되지 않아 타당한 것으로 판

단함

- 이 약은 '생후 첫 RSV 계절에 진입하거나 RSV 계절 도중 태어난 신생아 및 영아에서 호흡기 세포융합 바이러스(Respiratory Syncytial Virus, RSV)로 인한 하기도 질환의 예방' 에 유효성을 입증하였으며, 온건한 안전성 프로파일을 보였음
- 클레스로비맙은 RSV의 외막 F 단백질을 표적으로 하고 있으나 팔리비주맙(Site Ⅱ)이나 니르세비맙(Site Ø)과는 다른 항원 부위인 Site Ⅳ에 결합함. 클레스로비맙은 임상시험에서 RSV 감염에 의한 외래 및 입원 감소시켰으며 온건한 안전성 프로파일을 보이는 점 등을 고려하였을 때 또 다른 치료옵션으로써 위험보다 이익이 기대된다고 볼 수 있음
- 위해성관리계획으로서 시판 후 조사를 수행 예정이며 타당함

[약어 및 정의]

약어	영어 설명	한국어 설명
ADA	Anti-drug antibody	항약물 항체
AE	Adverse event	이상사례
AESI	Adverse event of special interest	특별 관심 이상사례
ARI	acute respiratory infection	급성 호흡기 감염
CHD	Congenital heart disease	선천적 심장 질환
CI	Confidence interval	신뢰 구간
CLD	Chronic lung disease	만성 폐 질환
CV	Coefficient of variation	변동 계수
DDI	Drug-drug interactions	약물-약물 상호작용
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	체외막 산소 공급
E-R	Exposure-response	노출-반응
ICU	Intensive care unit	집중 치료실
IgG1	Immunoglobulin G1	면역 글로불린 G1
IM	Intramuscular	근육 내
IV	Intravenous	정맥 내
LRTI	Lower respiratory tract infection	하부 호흡기 감염
MALRI	Medically attended lower respiratory infection	의료 기관에서 치료받은 하부 호흡기 감염
MARM	Monoclonal Antibody Resistant Mutants	단클론항체 내성 돌연변이
Nab	Neutralizing antibody	중화 항체
PK	Pharmacokinetics	약물 동태학
popPK	Population pharmacokinetics	인구 약물 동태학
RSV	Respiratory syncytial virus	호흡기 합병증 바이러스
SNA	Serum neutralizing antibody	혈청 중화 항체
SOC	System organ class	시스템 기관 분류

URTI	Upper respiratory tract infection	상부 호흡기 감염
VAF	variant allele frequency	특정 유전자 변이가 개인의 유전자 중 차지하는 비율
WT	Wild Type	야생형
YTE	Substitutions in Fc region of RB1 to extend serum half-life	RB1의 Fc 영역에서 혈청 반감기를 연장하기 위한 대체

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 명칭 : 엔플론시아프리필드시린지(클레스로비맙)
- 성분명 : 클레스로비맙
- 작용기전 : 클레스로비맙은 Fc 영역의 아미노산 3개가 YTE(M252Y/S254T/T256E)로 치환된, 재조합 인간 면역글로불린 G1 카파(IgG1κ) 중화 단클론항체이다. 아미노산 치환으로 신생아 Fc 수용체와의 결합이 증가하여 클레스로비맙의 혈청 반감기가 연장되었다. 클레스로비맙은 RSV 바이러스의 융합(F) 단백질의 세포 외 도메인을 표적으로 하여 바이러스와 숙주 세포막의 융합 및 바이러스의 세포로의 유입을 억제하여 수동면역 효과를 나타낸다.
- 신청 적응증 : 생후 첫 RSV 계절에 진입하거나 RSV 계절 도중 태어난 신생아 및 영아에서 호흡기 세포융합 바이러스(Respiratory Syncytial Virus, RSV)로 인한 하기도 질환의 예방

1.2. 기원 및 개발경위

- 클레스로비맙
  - 클레스로비맙은 RSV F 단백에 결합해 바이러스/숙주세포 융합을 방해하고 RSV를 중화하는 완전 인간 IgG1 mAb이다. 클레스로비맙은 RSV F 단백질의 IV 부위에 결합하여, 바이러스/숙주 세포의 융합을 차단함으로써 RSV A형 및 RSV B형을 둘 다 중화시킨다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)

호흡기 세포융합 바이러스(RSV)는 영아에서 가장 흔한 기관지염인 하기도 감염(LRTI) 및 입원의 원인이다. 이 바이러스는 2가지 균주(RSV A형, RSV B형)를 가지며 RSV 시즌 동안 동시에 유행한다. 전세계적으로 RSV에 감염된 소아는 감염 후에 알레르기성 비-결막염, 반복적 천명(쌕쌕거림), 천식과 같은 만성 질환이 발생할 위험이 높아진다.

미숙아와 기저 질환이 있는 영아는 중증 RSV 감염에 취약하다. 중증 RSV 질환 위험이 높은 소아는 미숙아, 만성 폐 질환(CLD)이 있는 미숙아, 혈류역학적으로 유의한 선천성 심장 질환(CHD)이 있는 영아 등이다. 미숙아는 만삭아에 비해 중증 RSV 관련 경과가 초래될 위험이 높고 RSV와 관련된 병원 체류기간 중앙값은 2-17일이었다. 또한 이러한 영아의 최대 75%가 출생 시 임신 주수에 따라 집중치료실(ICU)에 입원했다. 임신 주수 29주 미만에 출생한 미숙아가 RSV 와 관련된 입원을 하는 비율은,

임신 주수가 더 긴 미숙아에 비해 2-4배였다. 1세 미만의 영아에 대한 의학적 및 인구통계학적 특성을 보정한 다변량 분석을 수행한 결과, CLD는 RSV 관련 입원에 대해 가장 강력한 위험인자로 확인되었다(발생률[incidence rate] 비 10.7; 95% CI: 8.4, 13.6).

중요한 것은 RSV 감염으로 입원하는 영아의 대부분(약 65%)은 기저 위험인자가 없으며 RSV 감염 외에는 건강한 상태라는 점이다. RSV는 전 세계 5세 미만 유아에서 급성 하기도 감염(LRI)의 약 28%와 이로 인한 사망의 13-22%를 야기하는 것으로 추산된다.

- 현행치료법

영아/유소아에서 RSV 예방을 위해 이용되는 현행 치료법은 다음과 같다.

- 시나지스(팔리비주맙) : RSV F 단백질을 겨냥한 인간화 예방적 단클론항체로써 RSV 질환에 대한 위험이 높은 소아(예: 임신 주수 35주 이하로 태어난 조산 이력이 있는 소아, 만성 폐 질환[CLD] 및 선천성 심장 질환[CHD]이 있는 2세 이하 유아)에서 RSV로 인해 입원이 필요한 심각한 하기도 질환을 예방하는 적응증으로 승인되었다.
- 베이포투스주(니르세비맙) : RSV F 단백질의 항원성 Ø부위를 표적으로 하며 YTE 치환이 되어 있는 인간 단클론항체로써 생후 첫 RSV 계절에 진입하거나 생후 첫 RSV 계절 도중인 신생아 및 영아, 생후 두 번째 RSV 계절동안 중증 RSV 질환에 대한 위험이 높은 생후 24 개월 이하의 소아에서 RSV로 인한 하기도 질환의 예방을 적응증으로 하여 승인되었다.

- 해결되지 않은 의학적 과제

클레스로비맙은 팔리비주맙과 니르세비맙을 포함한 다른 RSV 예방용 단클론항체와 유사하게, RSV의 외막 F 단백질을 표적으로 하여 바이러스의 세포 침입을 차단한다. 클레스로비맙은 팔리비주맙(Site II)이나 니르세비맙(Site Ø)과는 다른 항원 부위인 Site IV에 결합한다. 기존에 승인된 mAb 와는 다른 항원 부위에 결합하는 또 다른 치료 옵션이 될 수 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인

승인일자	계획서 번호	제목
2019.09.30	MK1654-002	조산아와 만삭아를 대상으로 MK-1654의 안전성과 내약성, 약동학을 평가하기 위한 이중눈가림, 무작위배정, 위약 대조, 단회 증량 투여 임상시험
2021.05.17	MK-1654-004	건강한 조산아와 만삭아를 대상으로 MK-1654의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제2b/3상, 이중눈가림, 무작위배정, 위약 대조 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: Clesrovimab
- 분자식: $C_{6526}H_{10092}N_{1732}O_{2042}S_{40}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 순도, 미생물한도, 잔류 숙주세포 DNA, 잔류 숙주세포 단백질, 폴리소르베이트 80 함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

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

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 단백질 함량, 폴리소르베이트 80 함량, 기능 시험)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -40±5℃, 제조일로부터 48개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40±5℃, 48개월	원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3℃, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	25±2℃, 60±5%RH, 1개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 얼리지 말 것, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 36개월	프리필드시린지/ 완제의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2℃, 60±5%RH, 6개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2℃, 75±5%RH, 3개월		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- EMA 허가사항 참조

SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

Do not freeze.

Keep the syringe in the outer carton in order to protect from light.

Do not shake.

Shelf life

30 months

Enflonsia may be kept at room temperature (20 °C - 25 °C) for a maximum 48 hours. After removal from the refrigerator, it must be used within 48 hours or discarded.

3.4. 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, 얼리지 말 것, 제조일로부터 36개월'은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

구분	종 및 계통	투여경로	투여기간	투여량 (mg/kg)	군당 마리수(회복)	GLP 준수	Study #	시험결과
단회	-							
반복	Wistar Han Rat	IV, IM	2주 IV: 1, 4, 7, 10, 13일 IM: 1,	IV: 0, 30, 100, 300 mg/kg IM: 0, 25 mg/dose	IV: 군당 21마리/성별 IM: 군당 15마리/성별	○	TT #16-1029	· 클레스로비맙 정맥투여군에서 시험약과 관련된 임상 관찰소견, 육안, 현미경 관찰 소견, 임상 파라미터 차이는 없었음. · 클레스로비맙 근육투여군에서 시험약 관련 임상 병리학적 변화는 관찰되지 않았음. · NOAEL 300mg/kg(IV), 25mg/dose(IM)

구분		종 및 계통	투여 경로	투여기간	투여량 (mg/kg)	군당 마리수(회복)	GLP 준수	Study #	시험결과
				13일					
유전		-							
발암		-							
생식발생		-							
기타	국소 내성	Wistar Han Rat	IM	단회	0, 25 mg/dose	군당 10마리/성별	○	TT #20-9012	· 상업용으로 신청된 제형(150 mg/mL)으로 수행한 단회 근육투여 국소내성 시험 결과 주사부위 소견은 정상범위였음.
	조직교차반응성	인간 조직 전체패널	-	-		-	○	TT #15-7811 [	· 조직 교차반응 없었음
		성인 및 소아(청소년, 신생아) 조직	-	-	2, 5 ug/mL	-	○	TT #16-9012	· 조직 교차반응 없었음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 단회투여 독성시험은 수행되지 않았다.

그러나 랫드에서의 정맥 및 근육 반복투여 독성시험(TT #16-1029)과 랫드에서의 근육투여 국소 내약성 시험(TT #20-9012)에서 단회투여 독성을 평가할 수 있었다(정맥투여는 최대 300 mg/kg/dose 용량까지, 근육투여는 25 mg/dose 용량 투여). 랫드에서 급성 독성의 증거는 발견되지 않았다. 랫드에 최대 300 mg/kg 용량까지 정맥 투여 후 달성된 높은 전신 노출(AUC0-72h = 9890 day*㎍/mL)에서도 급성 독성의 증거가 발견되지 않았다. 이 전신 노출은 생후 0-20개월 영아를 위한 치료적 임상 용량 투여 시의 AUC0-72h에 비해 40배를 초과하는 안전역(safety margin)이 확보되었으며, 이는 충분한 수준으로 판단된다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

랫드를 대상으로 2주 정맥 및 근육 투여 후 종합 기능적 관찰배터리(FOB)로 독성을 평가하고 4주 휴약기를 둔 독성시험(TT #16-1029)

이 시험은 13일 동안 3일 간격으로 클레스로비맙을 총 5회 정맥투여하여 잠재적 독성, 면역원성, 독성동태학 프로파일을 측정하고 약 4주 휴약기 동안 투여동안 관찰된 잠재적 변화의 가역성을 평가하기 위해 수행되었다. 또한 시험 제1일과 제13일에 총 2회에 걸쳐 근육투여 후의 국소내성을 평가하며 약 4주 휴약기에서 잠재적 국소 변화의 가역성을 평가하는 것도 이 시험의 목적이었다.

Wistar Han 랫드 4개 군(독성 평가를 위해 15 마리/성별/군, 독성동태학/면역원성 측정을 위해 6 마리/성별/군)에 클레스로비맙 (0, 30, 100, 300 mg/kg/dose)을 3일 간격으로 총 5회(시험 제 1, 4, 7, 10, 13일) 정맥투여했다. 추가적인 Wistar Han 랫드 2개 군(국소 내약성 평가를 위해 15 마리/성별/군)에 클레스로비

맙 (0 또는 25 mg/dose)을 시험 제1일과 제13일에 총 2회에 걸쳐 (투여 시 1일 1회) 근육주사했다. 제 16 일(마지막 투여 3일 후)에 중간 부검(10 마리/성별/군)을 실시했다. 약 4주 휴약기를 거친 후 최종 부검(5 마리/성별/군)을 실시했다.

독성은 사망, 임상 관찰, 체중, 먹이 섭취, 안과 검사, 임상병리학 및 해부병리학 검사를 토대로 평가하였다. 정맥 경로의 시험물질 투여군과 대조군의 검체에서 혈청 클레스로비맙 및 항-클레스로비맙 항체 농도를 측정했다. 첫 정맥투여 후(예상 Tmax에 근접한 투여 약 1시간 후)에 수컷 랫드를 대상으로 FOB를 평가했다. 근육주사 후 사망, 임상 관찰, 체중, 주사부위에 국한된 해부병리학 검사를 토대로 내약성을 평가했다.

모든 시험 동물은 예정된 종료 시점까지 생존했다. 어느 군에서도 시험물질에 관련된 임상 징후나, 체중, 먹이 섭취, 안과검사 또는 임상병리학적 변화는 보고되지 않았다.

클레스로비맙이 정맥투여된 랫드에서 장기 중량 변화는 발생하지 않았으며 클레스로비맙 투여와 관련된 육안 소견이나 조직형태학적 소견도 발견되지 않았다.

클레스로비맙이 근육투여된 랫드에서는 경미한 염증 및 림프절 비대가 관찰되었으나, 휴약기동안 완전히 회복되었다.

클레스로비맙의 독성동태학(TK) 파라미터는 [표 2.6.6: 2]와 [표 2.6.6: 3]에 제시되어 있다.

시험 제 1일의 클레스로비맙 평균 혈청 Cmax는 대략 용량에 비례적이었던 반면, 제 13 일의 평균 AUC0-72h 와 Cmax는 대체로 용량 비례보다 작게 증가했고 반복투여 후의 평균 Cmax 는 제 1 일에 측정된 것보다 경미하게 높았다 (1.2-1.6 배). 반복투여 후 제 13 일의 클레스로비맙 평균 겉보기 말단 반감기는 259-359시간(즉, 11-15일)이었다.

표 2.6.6: 2 랫드에 정맥 볼루스로 투여된 클레스로비맙의 평균(±SE) 혈청 독성동태학 파라미터: 시험 제 1 일 **(TT #16-1029)**

Day	Dose (mg/kg)[a]	Sex	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)
1	30	Female	718 ± 46.2	0.25 ± NC
		Male	776 ± 14.2	0.25 ± NC
		All	747 ± 25.3	0.25 ± NC
	100	Female	2190 ± ID	0.25 ± NC
		Male	2530 ± 111	0.25 ± NC
		All	2390 ± 115	0.25 ± NC
	300	Female	6600 ± 103	0.25 ± NC
		Male	7650 ± 307	0.25 ± NC
		All	7120 ± 276	0.25 ± NC

C_{max}=observed maximum concentration; ID=insufficient data for the calculation (n=2); h=hour(s); IV=intravenous(ly); LLQ=lower limit of quantitation; n=number; NC=not calculated; SE=standard error; T_{max}=time to reach maximum concentration.

[a] Clesrovimab concentrations in serum from all control group animals were below LLQ (LLQ=0.100 µg/mL) of the bioanalytical method.

표 2.6.6: 3 랫드에 정맥 볼루스로 투여된 클레스로비맙의 평균(±SE) 혈청 독성동태학 파라미터: 시험 제 13 일 (TT #16-1029)

Day	Dose (mg/kg)	Sex	$AUC_{0\text{-}72h}$[a,b] (day*μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (days)	T_{max} (h)
13	30	Female[c]	1940 ± ID	1140 ± 180	10.2 ± ID	0.25 ± NC
		Male	2470 ± ID	1280 ± 23.3	13.2 ± ID	0.25 ± NC
		All[c]	2210 ± ID	1210 ± 87.2	11.9 ± ID	0.25 ± NC
	100	Female	4920 ± ID	3250 ± 30.6	9.93 ± ID	0.25 ± NC
		Male	5800 ± ID	3870 ± 128	11.6 ± ID	0.25 ± NC
		All	5360 ± ID	3560 ± 151	10.8 ± ID	0.25 ± NC
	300	Female	8990 ± ID	7970 ± 103	16.8 ± ID	0.25 ± NC
		Male	10,800 ± ID	9680 ± 262	14.1 ± ID	0.25 ± NC
		All	9890 ± ID	8830 ± 401	15.0 ± ID	0.25 ± NC

$AUC_{0\text{-}72h}$=area under the plasma concentration-time curve from 0 to 72 hours; $AUC_{0\text{-}16d}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 16 days; C_{max}=observed maximum concentration; h=hour(s); ID=insufficient data; IV=intravenous(ly); LLQ=lower limit of quantitation; NC=not calculated; SE=standard error; $t_{1/2}$=half-life; T_{max}=time to reach maximum concentration.

Note: There was no evidence of a notable accumulation between the first dose and the last dose. The mean sex-combined $AUC_{0\text{-}16d}$ values over the course of the study were calculated (ie, $AUC_{0\text{-}72h}$ x 5) to be 11,050, 26,800, and 49,450 day*μg/mL following respective clesrovimab doses of 30, 100, and 300 mg/kg.

[a] Clesrovimab concentrations in serum from all control group animals were below LLQ (LLQ=0.100 μg/mL) of the bioanalytical method.

[b] $AUC_{0\text{-}72h}$ refers to the exposure calculated over a 3-day period following the last dose administered on Study Day 13.

[c] Anti-clesrovimab antibodies were observed in serum samples collected at 360 and 528 h postdose on Study Day 13 from one low dose Animal #16-0107.

클레스로비맙의 면역원성(ADA 반응)은 랫드에서의 2주 반복투여 독성시험의 일부로 평가되었다. 이 시험에서 저용량인 클레스로비맙 30 mg/kg/dose를 반복투여한 랫드 1마리에 한하여 ADA 반응이 관찰되었는데, 이는 다수 생물의약품의 시험동물에서 일반적으로 보고되는 수준이다.

결론적으로 2주 동안 주 1회 클레스로비맙을 정맥이나 근육으로 투여받은 랫드에서 시험물질에 관련된 전신 변화는 발견되지 않았다. 클레스로비맙이 근육투여된 랫드에서는 경미한 염증 및 림프절 비대가 관찰되었으나, 휴약기동안 완전히 회복되었다. 따라서 전신 독성에 관한 무독성 용량수준(NOAEL)은 ≥ 300 mg/kg/dose (AUC0-72h = 9890 day*μg/mL)였고 이 용량에서 달성되는 노출은 재태기간 25주 이상이고 생후 0-8 개월인 영아에 클레스로비맙 105 mg을 근육주사한 경우, 또는 재태기간 25주 이상이고 생후 9-20개월인 영아에 클레스로비맙 210 mg 을 근육주사한 경우의 임상 노출에 비해 40배를 초과하는 안전역(safety margin)이 확보되었으며, 이는 충분한 수준으로 판단된다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- ICH S6에 따라 유전독성시험은 수행되지 않았다.

클레스로비맙은 외래 표적을 겨냥하는 단클론항체로, 유전독성을 나타내거나 DNA를 비롯한 염색체 물질과 직접적인 상호작용을 일으킬 것으로 예측되지 않는다.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 생식발생 독성시험은 수행되지 않았다.

클레스로비맙의 신청 적응증은 임신 가능성이 있는 여성을 포함하지 않으며, ICH S6(R1) 가이드라인에서 세균과 바이러스와 같은 외래 표적을 겨냥한 제품의 경우 일반적으로 생식 독성시험의 수행은 예상되지 않는 것으로 명기되어 있다.

생식 조직(자궁경부, 자궁, 난소, 난관, 태반, 고환, 전립선)에 대한 표적-외 결합의 가능성은 성인, 청소

년, 신생아의 인간 조직을 대상으로 한 교차반응성 시험에서 평가되었고 생식계에 미치는 잠재적 영향은 4주 휴약기를 포함한 랫드 대상 2주간의 정맥 및 근육 투여 GLP시험에서 수컷 및 암컷 생식기관에 대한 광학 현미경 관찰을 통해 연구되었다. 그 결과 클레스로비맙이 수컷 또는 암컷 생식계에 영향을 미친다는 것을 시사하는 소견은 관찰되지 않았다. 따라서 생식 및 발달 독성시험은 실시되지 않았다.
ICH M3(R2) 및 ICH S11 가이드라인과 EMEA/CHMP/SWP/169215/2005 가이드라인에 기술된 소아 집단을 대상으로 하는 임상시험을 뒷받침하는 비임상 시험에 관한 지침에 의하면 출생 직후 또는 성장기 동물을 대상으로 하는 시험을 실시해야 할 만한 우려의 근거는 존재하지 않았다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- ICH S6에 따라 발암성 시험은 수행되지 않았다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

1) 랫드에서 수행된 단회 근육투여 국소내성시험 (TT #20-9012)

Wistar Han 랫드에 단회 근육투여한 후 시험물질인 클레스로비맙의 국소 내약성을 평가하기 위해 실시되었다. 제1일에 암컷과 수컷 Wistar Han 랫드(10 마리/성별/군) 2개 군에 클레스로비맙 (0 또는 150 mg/mL)을 0 또는 25 mg/kg 용량으로 단회 근육주사했다. 제4일(투여 3일 후)에 최종 부검을 실시했다. 운반체 제형은 L-히스티딘 0.78 mg/mL, L-히스티딘 염산일수화물 1.05 mg/mL, 수크로스 50 mg/mL, L-아르기닌 염산 14.75 mg/mL, 폴리소르베이트 80 0.20 mg/mL 를 함유한 pH 6.0 용액이었다. 다음 파라미터와 평가변수를 측정했다: 사망, 임상 징후, 체중, 육안 부검의 소견, 주사 부위 및 배액 림프절에 대한 조직병리학 검사.
클레스로비맙과 관련된 사망은 없었으며 주사부위의 육안 평가 및 조직형태학 평가에서는 어느 파라미터에도 영향이 관찰되지 않았다. 주사부위에서는 클레스로비맙에 관련된 변화가 발견되지 않았다. 따라서 운반체에 조제된 150 mg/mL 농도의 클레스로비맙 단회 근육투여 후의 주사부위 내성이 뒷받침되었다.

2) 조직 교차반응성(TCR)

① 클레스로비맙: 클레스로비맙의 교차 반응성 시험 (TT #15-7811)
클레스로비맙의 잠재적인 조직 교차반응성은 정상 성인 조직을 사용하여 평가되었다.
평가된 조직에서 특이적인 클레스로비맙 염색은 발견되지 않았다. 신장과 췌장에서 간질 대식세포 및 수지상세포의 염색이 최소 수준으로 보고되었으나 이는 독성학적으로 유의하다고 판단되지 않았으며, 이후 수행된 정상 성인, 청소년 및 신생아 인간 조직을 대상으로 한 교차반응성 시험에서는 이러한 소견이 관찰되지 않았다.
② 클레스로비맙: 클레스로비맙의 교차 반응성 시험 (TT #16-9012)
성인, 청소년, 신생아의 정상 인간 조직을 이용하여 클레스로비맙의 잠재적 조직 교차 반응성을 평가했다. 결합 검출을 위해, 정상 성인 인간 조직(공여자 3명), 청소년 인간 조직(조직 당 공여자 1-4명, 가능한 경우), 신생아 조직(조직 당 공여자 1-2명, 가능한 경우)으로 만든 동결절편에 2 개 농도(5 μg/mL 및 2 μg/mL)의 클레스로비맙을 가했다. 또한 시험물질과는 항원 특이성이 다른 인간 IgG1 항체인 HuIgG1 (대조물질)을 대조물질로 사용하였다.

시험에서 평가된 성인, 청소년 또는 신생아의 인간 조직에서 클레스로비맙에 의한 특이적 염색은 발견되지 않았다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 클레스로비맙은 RSV F 단백에 결합하며 해당 항원결정기는 동물 및 사람에서 발현되지 않아 표적 매개 독성을 평가할 수 있는 관련 독성학적 종은 존재하지 않으므로 랫드는 일반적인 독성 평가 동물로 타당함.
- 클레스로비맙은 랫드에서 정맥(IV) 및 근육(IM) 반복투여시 전신 독성을 야기하지 않았고 NOAEL은 최고 투여용량(300 mg/kg, 25 mg/dose) 이었음. 랫드에 300 mg/kg 용량의 정맥 투여 후 전신노출은 생후 0-20 개월 영아를 위한 치료적 임상 용량 투여 시의 40배를 초과하여 신청 대상군에 대한 충분한 안전역을 제공하였음.
- 근육주사 경로로 클레스로비맙을 투여시 국소 내성은 양호하였음. 성인, 청소년, 신생아의 인간 조직을 이용한 조직 교차반응성 시험에서 클레스로비맙은 특이적 염색을 나타내지 않았음.
- 클레스로비맙은 외래 표적을 겨냥하는 단클론항체로 ICH S6(R1)에 따라 유전독성시험, 발암성시험, 생식・발생독성시험은 실시되지 않았으며 타당함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

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

5.2. 효력시험

[1차 약리작용]

1) 시험관 내(in Vitro)

시험 번호	구분	시험결과
PD001	RSV 에 대한 클레스로비맙의 결합력 및 시험관내 활성	**• 클레스로비맙의 RSV에 대한 결합 친화도** RSV 융합 전과 융합 후 F 단백질에 대한 클레스로비맙과 모 mAb 인 RB-1 의 결합 친화도를 Biacore를 이용한 표면플라즈몬 공명(SPR)으로 측정했다. 클레스로비맙은 RSV 의 융합 전 F 단백질과 융합 후 F 단백질에 결합하였고 그 결합 해리상수(KD)는 각각 71 pM과 480 pM 이었다. 융합 전과 융합 후 F 단백질에 대한 친화도 차이는 주로 융합 후 F 단백질에 비해 융합 전 F 단백질의 해리 속도가 더 느리기 때문에 발생한다. **• 팔리비주맙 존재시 클레스로비맙의 RSV에 대한 결합** 클레스로비맙의 결합 항원결정기는 팔리비주맙과 다르다. 팔리비주맙은 II 부위로 알려져 있는 영역의 24 개 잔기로 이루어진, 선형적이고 입체구조를 갖

시험 번호	구분	시험결과
		는 항원결정기에 결합하며, RSV F 단백질을 겨냥한 인간화 mAb이다. 한 평가에서는 융합 전 또는 융합 후 RSV F 단백질이 40 μg/mL 농도의 팔리비주맙이 결합된 센서칩에 부착되도록 두었다. 그 다음 포획된 RSV 융합 전 및 융합 후 F 단백질 위에 100 μg/mL 농도의 RB-1 을 주입하였다. 센서칩의 한 채널은 RB-1 항체를 주입하지 않고 대조군으로 사용하였다. 센서그램 데이터에 따르면, 클레스로비맙의 모항체인 RB-1 mAb는 팔리비주맙이 존재하는 조건에서도 융합 전 및 융합 후 F 단백질 모두에 결합할 수 있었다. **• 클레스로비맙의 RSV A 및 RSV B에 대한 In Vitro 중화 활성** RSV A 형 Long 균주 및 RSV B 형 Washington 18537 균주에 대해 클레스로비맙과 모 mAb RB-1 의 in vitro 중화 역가를 측정했다. In vitro 중화 분석에서 클레스로비맙은 두 균주 모두를 중화할 수 있었고 그 IC50은 각각 0.8~11.6 ng/mL 와 0.5~5.2 ng/mL 였다. RSV A 및 RSV B 균주에 대한 IC50은 모항체 RB-1에서 각각 2.9~7.2 ng/mL 와 0.8~9.0 ng/mL였으며, 팔리비주맙에서 211.5 ng/mL 와 165.9 ng/mL를 나타냈다. **• In Vitro 바이러스 중화 분석에서 모 mAb인 RB-1에 의한 간섭 부재의 확인** 표적 세포 감염을 검출하는 용도로 항-F/항-N 항체의 혼합물 또는 항-N 항체 단독을 사용한 두 경우 모두 클레스로비맙 모 mAb 인 RB-1에 대해 유사한 IC50이 얻어졌기 때문에, RB-1 항체가 검출에 사용된 항-F 항체의 결합 또는 검출에 유의한 수준의 간섭을 일으키지 않는 것으로 간주된다. **• site Ⅱ가 변이된 RSV 융합 전 단백질에 대한 결합 분석** 클레스로비맙 모항체인 RB-1 또는 클레스로비맙 및 팔리비주맙이 DS-CAV-1로 알려진 융합 전 F 단백질과 in vitro 결합하는 것을 평가하고, 리신 272번 잔기가 글루탐산으로, 아스라파진 268번 잔기가 아르기닌으로 치환된 (K272E/N268R) 돌연변이 Ⅱ 부위를 가지는 융합 전 F 단백질과 in vitro 결합하는 것을 평가했다. 팔리비주맙은 DSCAV-1에만 결합하였으며 EC50은 30.7 ng/mL 였다. 팔리비주맙은 Ⅱ 부위가 제거된 단백질에는 결합하지 않았다. 클레스로비맙은 DS-CAV-1에 결합하였으며(EC50 9.5 ng/mL), Ⅱ 부위가 제거된 단백질에도 결합했다(EC50 10.0 ng/mL). 클레스로비맙과 그 모항체인 RB-1은 Ⅱ 부위에 K272E/N268R 돌연변이가 존재하는 융합 전 F 단백질과 결합하는 반면, 팔리비주맙은 그렇지 않아 클레스로비맙과 팔리비주맙이 RSV F 단백질의 서로 다른 부위에 결합한다는 것을 확인하였다. **• 클레스로비맙과 팔리비주맙 병용 시 In Vitro 항바이러스 활성** 팔리비주맙과 클레스로비맙의 결합 부위는 서로 다르기 때문에 두 항체 간 길항작용은 예상되지 않는다. 이를 확인하기 위해 RSV A(Long) 바이러스를 이용한 in vitro 바이러스 중화분석에서 클레스로비맙과 팔리비주맙 병용처리에 대하여 평가했다. 이 시험에서 클레스로비맙(0.05-10,000 ng/mL)과 팔리비주맙 단일 농도(IC50인 100 ng/mL)를 병용처리했다. 또한 클레스로비맙 단일 농도(IC50인 3 ng/mL)와 팔리비주맙(0.05-10,000 ng/mL)를 병용처리했다. 그 결과, 팔리비주맙 100 ng/mL 농도 조건에서는 클레스로비맙 최저 농도일지라도 병용처리 후 50%가 넘는 바이러스 중화가 관찰되었고 이는 간섭 효과가 없음을 보여준다.
PD003	클레스로비맙이 결합하는 RSV	**• 항원결정기(에피토프) 결정** shotgun 돌연변이원성 유전체 분석법(Davidson et al., 2014)을 사용하여 접촉

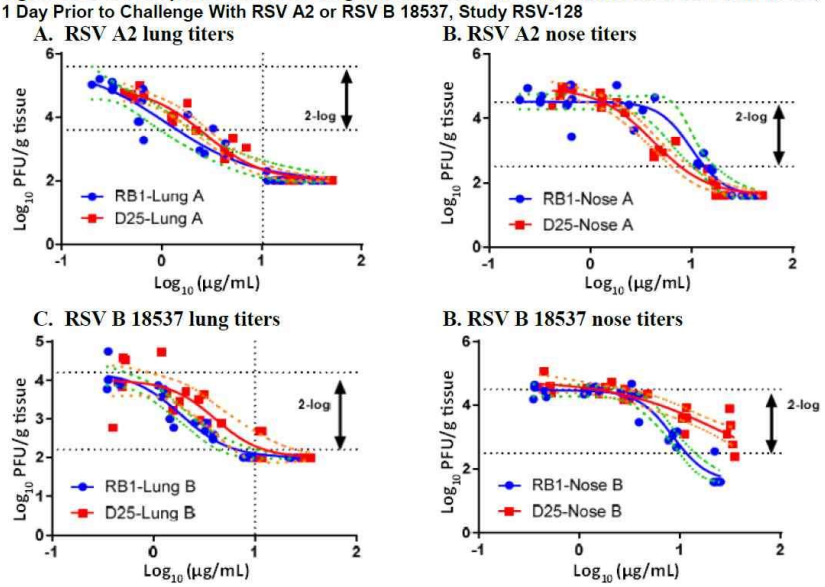
시험 번호	구분	시험결과
	상의 항원결정기 (에피토프) 결정	잔기에 대한 분석을 수행하였다. 이 분석을 위해 융합 전 및 융합 후 RSV F 단백질의 결정구조를 기반으로, 노출된 표면잔기 368개를 선정하고 관심 잔기를 하나씩 알라닌으로 치환하거나하여 포괄적 돌연변이 라이브러리를 구축하였다. 라이브러리를 클레스로비맙 모항체인 RB-1을 이용하여 스크리닝 결과 RSV F의 아르기닌 429번 잔기와 이소류신 432번 잔기가 RB-1 및 클레스로비맙 결합에 필수적인 잔기로 확인되었다. 해당 잔기를 알라닌으로 치환 시 팔리비주맙과 D25의 결합에는 영향을 미치지 않았으나 RB-1 결합은 유의하게 감소하였다. **• 결합 부위에 대한 결정구조(co-crystal structure) 분석** 항원-항체 상호작용을 원자 해상도 수준에서 시각화하기 위해 클레스로비맙 모항체 RB-1(Fab 단편)과 RSV F 간의 공동-결정구조가 확보되었다. 결정구조 분석 결과 클레스로비맙 모항체 RB-1 3개 분자가 융합 전 안정화된 RSV F(DS Cav1) 삼량체에 결합되어 있었다. RB-1은 융합 전 F 및 융합 후 F 단백질 모두에 결합하는 것으로 나타났다. 이 항체의 중쇄 및 경쇄는 둘 다 주로 상보성 결정영역(CDR) 루프를 통해 F 단백질의 F1 소단위체와 상호작용한다. 항체가 인식한 F 단백질 상의 항원결정기는 IV 부위로 알려진 영역과 겹치는 것으로 나타났다.
PD004	RSV 서열 다양성 및 임상에서 분리된 RSV에 대한 중화 능력	**• 클레스로비맙 결합 부위에서의 RSV 다양성(Diversity) 측정** RSV 임상 분리주의 서열 다양성은 GenBank 데이터베이스에 보고된 15,527개의 서열을 기반으로 분석되었으며, 클레스로비맙에 대한 RSV 결합 항원결정기와 비교되었다. 클레스로비맙에 대한 RSV 상 항원결정기는 비선형적임에도 불구하고, 상술한 분석에 의하면 F 단백질 IV 부위는 15,527개 서열 중 15,495개 서열에서 보존되어 있었다(99.8%). 클레스로비맙에 대한 항원결정기에서 총 13개의 변이형이 확인되었는데, 이 중 하나인 I432T 변이는 RSV A형 검체 5건 및 RSV B형 검체 1건에서 확인되었다(0.04%). 이 변이는 클레스로비맙의 결합 및 중화 활성을 저하시키는 것으로 밝혀졌다. RSV A형 및 RSV B 형 바이러스 배경적으로 발현된 이러한 I432T 변이는 경쟁적 증식 분석에서 야생형(WT) 바이러스에 의해 경쟁에서 밀려났다. 알라닌 스캐닝 돌연변이 생성에 의해 클레스로비맙의 결합에 결정적인 역할을 하는 것으로 결정된 F 아미노산 잔기 1개인 429번 아르기닌은 분석된 모든 15,527개 서열에서 보존되어 있었다. 이 데이터베이스에서 대부분의 RSV A형과 모든 RSV B형의 단클론항체 내성 돌연변이(MARM)에서 바이러스 회피(viral escape)에 있어 결정적 아미노산인 443번 세린은 15,527개 서열 중 >99.9%에서 보존되어 있었다. 446번 위치에서 G446E 변이를 가진 RSV A형 MARM 2개가 확인되었다(G446E). 이 변이는 데이터베이스에 등록된 RSV A형 F 서열 15,527개 중 3개(0.02%)에서 발견되었다. **• RSV 임상 분리주의 클레스로비맙에 의한 In Vitro 중화** In vitro 분석을 이용하여 클레스로비맙이 RSV 임상 분리주를 중화시키는 능력을 측정했다. F 단백질에 아미노산 변화가 있는 RSV 임상 분리주 47종으로 구성된 패널을 in vitro 중화 분석을 위해 선정하였다. 이 패널은 다양한 아형을 포함하는 광범위한 RSV 임상 분리주와 실험실 분리주로 구성되었다. 선정된 바이러스는 다양한 연도와 다양한 지리적 위치에서 분리된 것들이다.

시험 번호	구분	시험결과
		클레스로비맙은 in vitro 조건에서 시험된 47종 임상 분리주를 모두 중화시킬 수 있었고 클레스로비맙의 IC50 중앙값은 RSV A형 분리주에 대해 3.71 ng/mL(범위 0.46-11.11 ng/mL)였고 RSV B형 분리주에 대해 4.46 ng/mL (범위 0.58-29.65 ng/mL)였다. 46종 분리주로 구성된 패널에 대해 F 서열이 결정되었다. 이 패널의 46종 임상 분리주의 세포외 영역 서열을 GenBank(2020년) 데이터베이스에 등록된 RSV F 단백질의 3058개 서열과 비교했다. 이 패널의 46종 임상 분리주의 세포외 도메인 서열은 RSV 서열의 전체 계통수(phylogenetic tree) 전반에 걸쳐 분포하였으며, 이는 해당 임상 분리주 패널이 문헌에 보고된 RSV 분리주 F 단백질 서열의 광범위성을 대표하고 있음을 입증한다. **• 클레스로비맙 단클론항체-내성 바이러스 돌연변이(MARM)의 확인 (Identification) 및 특성 분석** - 클레스로비맙에 대한 바이러스 내성 발생 가능성을 확인하기 위해, 클레스로비맙 존재 하에서 연속 감염을 수행하여 MARM을 확인하였다. 6차에 걸친 연속 감염 후 클레스로비맙에 대해 총 4개의 RSV A형 MARM 가 생성되었다. 이후 추가로 3차례 연속 감염을 더 진행한 다음에 특성 분석을 위한 절차를 개시하였다. 해당 RSV A형 MARM 4개를 염기서열 분석한 결과, 클레스로비맙에 대해 보고된 결합 항원결정기 영역에 돌연변이를 보유한 것으로 확인되었다. In vitro 분석 결과, 클레스로비맙 및 모 항체 RB-1 모두 이들 4개의 MARM에 대해 중화 능력을 나타내지 못하였다. 각 MARM 바이러스에 대해 HEp-2 세포에서의 바이러스 증식 특성을 평가했다. MARM RB1-A1, RB1-A2, RB1-A5 바이러스는 RSV A2 실험실 바이러스에 비해 in vitro 증식 속도가 낮을 뿐만 아니라, 최고 역가도 더 낮았다. - 실험실 RSV B형 (Washington 균주) 바이러스에 대해서도 유사한 노력을 기울였다. 9차에 걸친 연속 감염 후 클레스로비맙에 대한 RSV MARM B형 균주가 1개 확인되었다. 이 RSV B형 균주 MARM 의 서열을 분석한 결과 클레스로비맙에 대해 보고된 결합 항원결정기 영역 내에 돌연변이가 있는 것으로 확인되었다. RSV B형 균주 MARM 바이러스 1개(P1A1으로 지칭함)에 대해 HEp-2 세포에서의 바이러스 증식 특성을 평가했다. RSV B형 Washington 실험실 바이러스에 비해 P1A1 바이러스의 in vitro 증식 속도는 더 낮을 뿐만 아니라 최고 역가도 더 낮았다.
PD005	클레스로비맙의 in vitro 사이토카인 방출 가능성	인간 PBMC와 전혈을 이용한 in vitro 사이토카인 방출 분석에서 클레스로비맙(0.1 to 1000 μg/mL)이 사이토카인 방출을 유도할 가능성을 분석했다. 플레이트에 결합된 mAb에 대해 인간 PBMC를 이용한 in vitro 사이토카인 방출 분석을 수행했다. T 세포에 발현된 수용체에 대해 알려진 자극성 항체인 항-CD3(OKT3 유사체)와 항-CD28(TGN1412 유사체)를 양성 대조물질로 사용하였다. 트라스투주맙은 대조군으로 사용하였다. 이러한 PBMC 와 전혈을 사용한 in vitro 사이토카인 방출 분석에서 클레스로

시험 번호	구분	시험결과
		비맙은 사이토카인 방출을 유도하지 않았다. 대상자간 결과에 차이가 있었으나 클레스로비맙 투여에 대한 전반적 반응은 양성 대조물질에 대한 반응과 유사했다.
PD007	클레스로비맙의 in vitro 사이토카인 방출 가능성	인간 전혈을 이용한 in vitro 사이토카인 방출 분석에서 클레스로비맙 (0.1 to 1000 μg/mL)이 사이토카인 방출을 유도할 가능성을 분석했다. 팔리비주맙, 트라스투주맙, 연구등급 항-CMV YTE mAb등이 추가 대조군으로 포함되었다. 9명의 건강한 공여자에서 얻은 전혈을 분석에 사용하였다. 전혈을 사용한 in vitro 사이토카인 방출 분석 결과 클레스로비맙은 사이토카인 방출을 유도하지 않았다. 클레스로비맙 투여에 대한 전반적 반응은 DPBS, 팔리비주맙, 트라스투주맙 및 항-CMV YTE mAb에 대한 반응과도 유사했다.

2) 생체 내(in Vivo)

시험 번호	시험동물	시험제목	시험결과
PD002	RSV 감염 코튼 랫드	수동 면역 코튼 랫드 모델에서 MK-1654 모항체인 RB-1에 대한 약동학 및 유효성 분석	* 클레스로비맙에 YTE 변경이 있으면 pH 7.4에서 설치류 FcRn 에 대한 친화도가 상승하여 항체 노출이 감소하는 것으로 확인되었기 때문에 클레스로비맙 대신 클레스로비맙 모항체인 RB-1이 사용되었다. **• 항바이러스 활성에 관한 RSV 챌린지 시험** 파일럿 시험이었으나, RSV A 2종에 대하여 모항체인 RB-1 및 D25(항-RSV 단클론항체)이 팔리비주맙보다 바이랄 로드를 감소시키는 것을 확인함. **• RSV A 및 RSV B에 대한 역가 결정** RSV A형과 RSV B형 챌린지 후에 EC90 과 EC50을 결정하기 위해 보다 구체적인 시험을 수행했다. 플라크(세포 집락) 감소 중화 분석을 이용하여 클레스로비맙 모항체 RB-1의 항바이러스 유효성을 측정했다. 클레스로비맙 모항체 RB-1를 항-RSV D25 mAb와 비교했다. 클레스로비맙 모항체 RB-1의 RSV A형과 B형 균주에서 하기도(폐)에 대한 EC90은 각각 10.3 μg/mL 및 6.4 μg/mL 였다. 한편 RSV A형과 B형 균주에서의 상기도(코)에 대한 EC90은 각각 22.6 μg/mL 및 20.4 μg/mL 였다. 코튼 랫드를 이용한 바이러스 중화 시험에서 얻어진 비임상 PK/PD 시험 데이터에 따르면, 혈청 중 RB-1 항체는 약 10 μg/mL 이하 농도에서 RSV A형 및 B형 균주 모두에 대해 폐의 바이러스 역가를 2 log 넘게 감소시킬 능력이 있음이 시사된다.

시험 번호	시험동물	시험제목	시험결과
			Figure 39. Dose-Response Curves of Lung and Nasal RSV Titers in Cotton Rats Dosed With mAbs, 1 Day Prior to Challenge With RSV A2 or RSV B 18537, Study RSV-128  • **클레스로비맙의 항바이러스 유효성에 작용기(Effector) 기능이 미치는 영향 평가** 클레스로비맙의 Fc 작용기(effector) 기능의 역할을 평가하기 위해 모항체인 RB-1의 Fc 영역 내 아미노산 중 234번과 235번 위치의 류신(L)을 알라닌(A)으로 치환하여 조작하였다(즉 L234A 및 L235A, LALA). 이러한 변이로 인해 Fc γ R에 대한 결합이 크게 감소하여 이 항체의 작용기 기능이 저하되었다. LALA-변형된 RB-1 mAb가 투여된 코튼 랫드에서는 비변형 클레스로비맙 모항체인 RB-1 mAb가 투여된 코튼 랫드와 비슷한 수준으로 RSV 에 대비한 보호 효과가 관찰되었다. 또한 이 두 시험에서는 코 보호에서도 유사한 결과가 확인되었다. 이 데이터는 코튼 랫드 챌린지 모델에서 LALA 변이가 항바이러스 활성에 뚜렷한 영향을 미치지 않았음을 시사한다..

[2차 약리작용]

시험 번호	시험제목	시험결과
PD006	사람 및 붉은털 원숭이의 적혈구 및 혈소판에 대한 In Vitro 표적-외 결합 측정	유세포 분석법을 이용하여 인간과 붉은 털 원숭이의 적혈구 및 혈소판에 대한 결합을 측정했다. 적혈구와 혈소판은 HER-2 및 PCSK9을 발현하지 않기 때문에 트라스투주맙과 PCSK9를 표적으로 하는 mAb를 대조물질로 사용하였다. 인간 및 붉은 털 원숭이의 적혈구 및 혈소판에 대한 클레스로비맙의 in vitro 비특이적(non-specific) 결합은 대조물질인 트라스투주맙 및 항-PCSK9 항체와 유사했다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 별도의 안전성 약리 시험은 수행되지 않았다. ICH S6(R1) 가이드라인에 따르면 클레스로비맙은 외부

표적(즉, RSV)을 직접 목적으로 하는 항체이기 때문에 안전성 약리학 시험은 요구되지 않는다. 그러나 클레스로비맙의 중추신경계 기능에 미치는 잠재적 영향을 평가하기 위해, 2주간 정맥 및 근육내 투여한 GLP 시험(TT #16-1029)에서 단회 정맥투여 후 4주간의 휴약기를 두고 랫드를 대상으로 FOB(종합적 기능 관찰 평가)를 실시하였다. 통상적 임상 관찰을 통해 기능적 평가변수 (예: 심혈관 및 호흡기)를 측정했다. 또한 심혈관계, 호흡기계, 신경계에서 채취한 조직을 대상으로 포괄적인 광학현미경 검사도 수행하였다. 랫드에 최고 용량 300 mg/kg에 이르기까지 클레스로비맙을 단회 정맥투여한 FOB 평가에서 변화는 발견되지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

[Wistar Han 랫드에서의 클레스로비맙 약물동태학] (PK006MK1654 시험)

Wistar Han 랫드에 클레스로비맙 3, 10, 30 mg/kg 용량을 정맥으로 또는 3 mg/kg 용량을 근육으로 단회 투여한 PK 시험에서 클레스로비맙의 PK를 평가했다.

이 시험에서 평가된 정맥 및 근육 투여 후의 PK 파라미터는 [Table 57]과 같았다. 클레스로비맙의 AUC0-inf 추정치는 용량 비례적 증가를 보였고 이는 정맥투여된 3개 용량수준에 용량-선형적인 PK 특성이 존재함을 보여준다. 클레스로비맙 3 mg/kg 근육투여 후의 생체이용률은 90.1%로 계산되었다.

Table 57. PK Parameters Estimates for MK-1654 Following IV and IM Administration in Wistar Han Rats

		Parameter Estimates (Mean ± Standard Deviation)		
Group	Dose (mg/kg)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (day*μg/mL)	CL (mL/day/kg)	Vd_{ss} (mL/kg)
1 (IV)	30	3350±190	8.98±0.522	51.6±4.14
2 (IV)	10	1060±157	9.58±1.30	95.5±15.8
3 (IV)	3	352±24.8	8.55±0.615	91.4±27.2
4 (IM)	3	317±49.8	9.64±1.54	96.1±12.8

[붉은 털 원숭이에 정맥 및 근육으로 단회투여된 클레스로비맙의 약물동태학] (PK002MK1654 시험)

붉은 털 원숭이를 대상으로 PK 시험을 수행했다. 이 PK시험에서는 암컷 붉은 털 원숭이에 클레스로비맙 1, 10, 30 mg/kg 용량을 단회 정맥투여 또는 10 mg/kg 용량을 단회 근육투여한 후 PK를 평가했다. 혈청 농도는 21일 동안 추적되었다.

이 시험에서 평가된 정맥 및 근육투여 용량군의 PK 파라미터는 [Table 58]에 제시되어 있다. 정맥투여의 경우, 클레스로비맙의 AUC0-inf 추정치는 용량 비례적 증가를 보였고, 이는 클레스로비맙 정맥투여 후의 PK는 용량 선형성을 갖는다는 것을 의미했다. 클레스로비맙 10 mg/kg 근육투여 후의 생체이용률은 94.7%였다.

평가된 정맥투여 용량 범위(1-30 mg/kg)에서 클레스로비맙의 노출은 용량에 따라 선형적으로 증가했다.

Table 58. PK Parameters Estimates for MK-1654 Following IV and IM Administration in Rhesus Monkeys

		Parameter Estimates (Mean ± Standard Deviation)		
Group	Dose (mg/kg)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (day*µg/mL)	CL (mL/day/kg)	Vd_{ss} (mL/kg)
1 (IV)	1	329±51.5	3.10±0.511	77.3±20.0
2 (IV)	10	3950±512	2.57±0.345	71.9±10.8
3 (IV)	30	13,500±1440	2.24±0.236	78.1±11.7
4 (IM)	10	4300±998	2.43±0.567	78.1±11.3

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- CD1 마우스에서 클레스로비맙의 생체분포 평가(PK003MK1654 시험)

건강한 암컷 CD1 마우스에 DyLight™ 650로 표지된 클레스로비맙 3 mg/kg 단회 정맥투여 후 14 일 동안 클레스로비맙의 생체 분포를 규명하였다. 클레스로비맙은 일관된 장기 분포 양상을 나타냈으며 조직:혈액 비는 약 1.0이거나 더 작았다. 다만, 예외적으로 제14일 비장, 폐 조직의 조직:혈액 비는 2.08 및 1.02이었다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- ICH S6(R1) 가이드에 따라 실시하지 않았다. 단클론항체이므로 단백질 분해과정을 거쳐 펩타이드와 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- ICH S6(R1) 가이드라인에 따라 클레스로비맙의 배설시험은 수행되지 않았다.

5.4.5. 기타 약리작용에 관한 자료 - 약물 상호작용

- 클레스로비맙은 내인성 표적과 반응하지 않으므로 약물-약물 상호작용 가능성을 평가하는 시험은 수행되지 않았다. 클레스로비맙은 비-내인성 항원인 RSV F 단백질을 표적으로 하는 특이성이 높은 단클론항체이기 때문에 동시투여된 약물의 PK에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다. 대사 효소나 약물 수송체에 대한 염증 매개성 효과도 예상되지 않는다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험에서
  - 클레스로비맙은 시험관 내(in vitro)에서 RSV F 단백질에 결합함을 확인하였으며, RSV A 및 RSV B에 대한 중화활성을 나타냈음. 생체 내(in vivo)에서 RSV 감염 코튼 랫드 모델에서 RSV A 및 RSV B에 대한 항바이러스 활성을 확인하였음.
  - RSV 바이러스에 대한 유전자 서열 분석 결과 RSV A 및 RSV B 모두에서 클레스로비맙의 결합부위가 대부분 잘 보존되어 있음을 확인하였음.
  - 클레스로비맙은 팔리비주맙과 결합부위에 차이가 있으며, 팔리비주맙의 존재는 클레스로비맙의 RSV 결합 및 항바이러스 활성에 영향을 미치지 않았음.
- 안전성약리시험 또는 일반약리시험자료

- 별도의 안전성 약리 시험은 수행되지 않았으나, 반복투여 독성시험에서 평가 결과 안전성 약리학 평가변수에 미치는 영향은 없었음.

• 흡수 · 분포 · 대사 및 배설시험자료

- 원숭이 및 랫드에서의 단회투여 약동학 시험 결과 클레스로비맙은 1~30mg/kg 용량 범위에서 선형 약동학을 보였으며 근육내 투여 시 생체이용률은 각 94.7%, 90.1%였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

• 제출(허가국 : 미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

• 임상시험성적자료 : 총 6건

- 1상 시험(3건) : 건강한 성인 대상 MK-1654-001 및 MK-1654-003,
  건강한 성인 및 소아 대상 MK-1654-008
- 1b/2a상 시험(1건) : 건강한 조산아 및 만삭아 대상 MK-1654-002
- 2b/3상 시험(1건) : 건강한 조산아 및 만삭아 대상 MK-1654-004
- 3상 시험(1건) : RSV 질병에 대한 위험이 높은 신생아 및 영아 대상 MK-1654-007

• 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 MK-1654-004임.

6.3. 생물약제학시험

• 해당사항 없음

* 생체시료 분석법에 대한 자료 및 밸리데이션 자료를 제출하였다.

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	PK 결과
	임상약리시험							
1상	MK-1654-001	건강한 성인에서 안전성과 내약성, 약동학, 약력학 연구	2단계, 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 용량증량	건강한 성인 152명	100mg IM:12명 300mg IM:48명 300mg IV:12명 1000mg IV:30명 3000mg IV:12명 Placebo(IM+IV): 38명	단회	IM 및 IV 투여의 안전성과 내약성 약동학	• 내약성 양호 • 용량의존적, 선형 PK • 성별에 따른 PK 차이 없었음 • IM 투여의 생체이용률 69%
1상	MK-1654-003	일본인 건강한 성인에서 안전성과 내약성,	이중눈가림, 무작위배정, 위약	건강한 일본인 남성 44명	100mg IM: 6명 300mg IM: 9명 300mg IV: 9명	단회	IM 및 IV 투여의 안전성과 내약성	• 내약성 양호 • 용량의존적, 선형 PK

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	PK 결과
		약동학, 약력학 연구	대조, 용량증량		1000mg IV: 9명 Placebo(IM+IV): 11명		약동학	• IM 투여의 생체이용률 77%
1b/2a상	MK-1654-002	조산아 및 만삭아에서 안전성과 내약성, 약동학 연구	이중 눈가림, 무작위배정, 위약대조, 용량증량 시험	조산아 및 만삭아	조산아 A: 20mg IM 8명 B: 50mg IM 31명 C: 75mg IM 40명 D:100mg IM 32명 만삭아 E:100mg IM 32명 위약군: IM 38명	단회	안전성과 내약성 약동학	• 내약성 양호 • 용량의존적, 선형 PK • 추정 반감기 44.9일

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

<건강한 성인에서의 약동학 시험 결과>

6.4.1.1. 건강한 시험대상자에서 MK-1654의 안전성, 내약성, 약물동태학, 약물동력학을 평가한 단회 증량투여 임상시험 (MK-1654-001)

건강한 성인 남성과 여성(비가임여성, WONCBP) 시험대상자 152명에서 클레스로비맙의 안전성, 내약성, PK, PD를 평가한 제1상, 2개 파트, 무작위배정, 위약-대조, 이중-눈가림 시험이다. 이 시험은 7개 패널로 구성되는데 1파트가 5개 증량 패널이고 2파트는 2개 투여확장 패널이다. 7개 패널 전체에서 시험대상자는 클레스로비맙 또는 위약(3:1) 단회투여 중 하나에 무작위 배정되었다.

단회투여 용량수준은 제1일에 근육경로로 투여한 패널들에서 100 또는 300 mg이었고 제1일에 2.5시간 동안 정맥주입 경로로 투여한 패널들에서 300, 1000, 3000 mg이었다.

근육주사 시의 추정 생체이용률은 약 69%였다. 말단 반감기는 약 73일-88일 범위였다. 단회 정맥투여 후 클레스로비맙의 혈청 농도, Cmax, AUC0-inf는 용량비례적으로 증가하였다.

표 2.7.2-rsvmabproph1: 1

1 파트 A 패널-E 패널과 2 파트 F 패널-G 패널에서 건강한 성인 시험대상자에 클레스로비맙 100, 300, 1000, 3000 mg 용량을 근육주사 또는 정맥주입으로 단회투여 후 측정된 기하평균(%GCV) 약물동태학 파라미터 요약 (계획서 순응[Per-Protocol] 집단)

					Geometric Mean (% GCV)									
Matrix	Route	Panel	Dose (mg)	N	AUC_{0-inf} (day*µg/mL)	AUC_{0-3d} (day*µg/mL)	AUC_{0-59d} (day*µg/mL)	AUC_{0-150d} (day*µg/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{90d} (µg/mL)	C_{150d} (µg/mL)	T_{max}* (day)	$t_{1/2}$ (day)	Bioavailability (%)[b]
Serum	IM	A	100	12	1220 (17.5)	16.9 (29.3)	483 (12.8)	857 (13.0)	11.1 (18.1)	4.59 (15.2)	2.85 (23.1)	5.97 (2.00 - 11.99)	87.6 (14.1)	--
		B+F[c]	300	48	3450 (21.4)	48.2 (33.5)	1380 (18.5)	2520 (18.9)	30.9 (23.2)	14.1 (24.6)	8.03 (23.4)[d]	5.98 (2.00 - 28.96)	78.0 (19.2)	68.9
	IV	C	300	12	5000 (17.0)	221 (13.6)	2100 (12.7)	3670 (14.0)	107 (12.3)	19.5 (18.1)	11.3 (22.3)	0.17 (0.10 - 0.17)	79.8 (13.6)	--
		D+G	1000	30	15100 (33.5)	673 (15.2)	6460 (18.4)	11200 (26.0)	322 (14.4)	55.5 (52.7)	34.5 (93.4)	0.17 (0.10 - 0.33)	72.8 (29.3)	--
		E	3000	12	45000 (30.6)	2280 (16.9)	19800 (18.5)	33300 (23.4)	1050 (15.8)	159 (36.2)	97.1 (59.9)	0.17 (0.10 - 0.17)	83.6 (16.0)	--

[a] Median (Minimum-Maximum).
[b] Bioavailability was calculated by using following formula: 300 mg IM Geometric Mean AUC_{0-inf}(Panel B + F, N = 48) / 300 mg IV Geometric Mean AUC_{0-inf} (Panel C, N=12).
[c] For 1 participant in Panel F, the date and time of collection of Day 360 sample indicated it was collected before dosing. Due to the discrepancy, this sample was excluded from analysis.
[d] N = 47, as 1 participant in Panel B had missing concentration data at Day 150. Therefore, C_{150d} was not calculated for 1 participant.
d = Day; GCV = Geometric coefficient of variation; IM = Intramuscular; IV=Intravenous; N = Number of participants.

Source: [P001MK1654: adam-adpp]

6.4.1.2. 건강한 성인 일본인 남성 시험대상자에서 MK-1654 의 안전성, 내약성, 약물동태학, 약물동력학을 평가한 단회 증량투여 임상시험 (MK-1654-003)

이 시험은 건강한 일본인 남성 시험대상자 44명에서 클레스로비맙의 안전성, 내약성, PK, PD를 평가한 제1상, 무작위배정, 위약-대조, 이중-눈가림 시험이다. 이 시험은 4개 패널로 구성되었다. 첫 패널에 시험대상자 8명이, 나머지 3개 패널에 각각 12명이 참여했다. 4개 패널 전체에서 시험대상자는 클레스로비맙 또는 위약(활성약:위약=3:1) 단회투여 중 하나에 무작위 배정되었다. 단회투여 용량수준은 제1일에 근육주사로 투여한 패널들에서 100 또는 300 mg이었고 제1일에 2.5시간 동안 정맥주입으로 투여한 패널들에서 300 또는 1000 mg이었다. 근육주사 시점 또는 정맥주입 시작 시점을 기준으로, 360일 동안 연속적 혈액 채취가 실시되었다. 전체 용량범위에서 단회 근육주사 또는 정맥주입된 클레스로비맙의 평균 혈청 Cmax와 AUC0-inf는 용량 비례적으로 증가한 것으로 보였다. 근육주사 시의 추정 생체이용률은 약 77%였다. 말단 반감기는 약 76일-91일 범위였다.

<영아에서의 약동학 시험 결과>

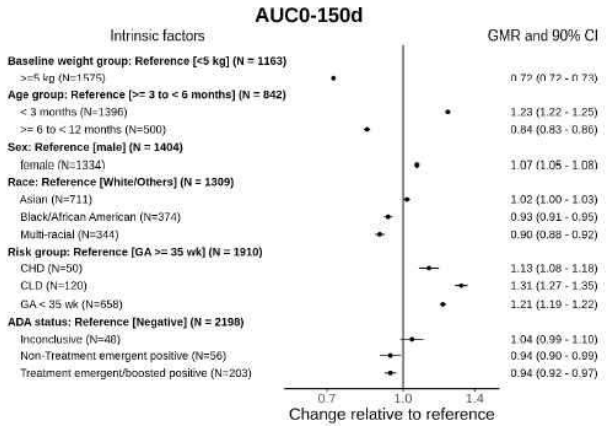
6.4.1.3. 조산아와 만삭아에서 클레스로비맙의 안전성, 내약성, 약물동태학을 평가한 이중-눈가림, 무작위배정, 위약-대조, 단회 증량 투여 시험 (MK-1654-002)

건강한 조산아와 만삭아 181명에서 클레스로비맙의 안전성, 내약성, PK를 평가한 제 1b/2a상, 무작위 배정, 위약-대조, 단회 증량 투여, 다기관, 글로벌, 이중-눈가림 시험이다. 스크리닝 시점에 재태기간 ≥29주-35주(즉, 조산아)이거나 >35주(즉, 만삭아)이고 출생일 기준 주수 ≥2주- 8개월이며, 체중 ≥ 2 kg인 영아가 이 시험에 등록되어 1번-5번 패널에 4:1 비로 무작위 배정되어 클레스로비맙 또는 위약을 투여받았다. 단회투여 용량수준은 20, 50, 75, 100 mg 근육주사였다. 근육주사 시점을 기준으로 365일 동안 혈액 검체를 채취했다. 클레스로비맙의 평균 혈청 농도와 PK 파라미터를 예측하기 위해 희박 PK 검체를 이용한 집단 PK 모델을 개발하였다. 추정 반감기는 44.9일로 길었고 클레스로비맙 용량 수준 전반에서 조산아(범위: 43.0일-48.8일)와 만삭아(43.0일) 간에 대체로 유사한 수준이었다. 클레스로비맙의 노출은 대체로 용량 비례적 방식으로 증가하였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 통합 소아 집단 PK 분석을 이용하여 시간 변화에 따른 체중, 연령, 성별, 인종, 민족성, CLD, CHD, 시간 변화에 따른 ADA 상태를 포함하는 공변량이 클레스로비맙의 노출에 미치는 영향을 평가했다.

그림 2.7.2-rsvmabproph1: 3
통합적 소아 분석 집단에서 클레스로비맙 노출 (AUC_{0-150d})에 공변량이 미치는 효과에 관한 Forest 그래프



- 체중

영아의 체중은 시간 함수로 변하기 때문에 이 소아 집단 PK 분석에서 체중이 시간 변화에 따른 공변량으로 포함되었다. 체중은 클레스로비맙 PK에 대한 유의한 공변량으로 확인되었다. 그러나 클레스로비맙의 노출-유효성 프로파일이 상대적으로 편평하기 때문에 첫 RSV 시즌을 맞은 영아의 체중 범위에서 공변량 체중이 클레스로비맙 PK에 미치는 영향의 크기는 임상적으로 의미 있다고 판단되지 않았다. 이는 전체 체중 하위군 전반에 걸쳐 MK-1654-004의 유효성이 서로 유사했고 MK-1654-007의 RSV 관련된 질환 평가변수의 발생률이 서로 유사했으며 MK-1654-004와 MK-1654-007의 안전성 프로파일이 유사했던 사실로 다시 한번 뒷받침되었다. 따라서 권장 용법용량은 체중과 무관하게 모든 영아에게 클레스로비맙 105 mg 단회 근육주사이다.

- 연령

최종 집단 PK 모델에서 연령과 인종이 통계적으로 유의한 공변량으로 확인되었다. 그러나 권장 용량인 105 mg에 상응하는 노출 범위 전반에서 클레스로비맙의 노출-반응 상관관계가 상대적으로 편평하기 때문에 이 공변량들이 클레스로비맙의 노출에 미치는 영향의 크기는 임상적으로 의미있다고 판단되지 않았다.

- 인종

소아 모델에서 인종은 유의한 공변량으로 확인되었다. 일본인에서의 제1상 시험(MK-1654-003 시험)과 비일본인 성인에서의 시험 (MK-1654-001 시험) 데이터를 이용한 집단 PK 분석에서 체중의 영향을 고려한 결과, 인종은 유의한 공변량으로 확인되지 않았다.

- 항 약물 항체(ADA)

소아 집단 PK 모델 분석에서 ADA 상태는 클레스로비맙 PK에 대해 유의한 공변량이 아니었다. ADA 음성인 참조군과 비교 시 투여 후 발현/증가한 ADA 양성 시험대상자에서 클레스로비맙 노출은 6% 더 낮았다. 비-투여 후 발현 ADA 시험대상자에서도 클레스로비맙 노출은 ADA 음성군에 비해 6% 더 낮았다. 이 차이는 임상적 의미가 있다고 판단되지 않는다.

- 기타

성별, CLD, CHD, 항 약물 항체(ADA)와 같은 기타 공변량은 클레스로비맙 PK에 통계적으로 유의한 공변량이 아니었다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

<집단 약동학 결과>

- 클레스로비맙은 소아에서 선형적 약물동태학을 보인다. 소아에서의 AUC 와 Cmax 는 대략 용량에 비례적으로 증가하며 반감기는 44.0일이었다. 이는 RSV 질환 예방을 위해 계절당 1회 투여가 가능함을 보여준다.
- 105 mg 단회 근육주사에 상응하는 노출 범위에서, 클레스로비맙의 노출-유효성 상관관계는 상대적으로 편평하다. 이는 첫 RSV 시즌에 태어나거나 진입하는 모든 영아에게 체중과 무관하게, 105 mg 단회 근육주사로 투여하는 것을 뒷받침한다.
- 중증 RSV 질환 위험이 높은 소아에 첫 RSV 시즌 동안 105 mg 단회 근육주사 후 측정된 (MK-1654-007 시험) 클레스로비맙의 약물동태학은 첫 RSV 시즌 동안 105 mg 단회 근육주사된 건강한 조산아 및 만삭아(MK-1654-004 시험)의 약물동태학과 전반적으로 유사하였다.
- 시험된 내인적 인자들(체중, 연령, 성별, 인종, 민족성, CLD, CHD, 또는 ADA 존재)을 고려한 용량 조정은 권장되지 않는다.
- ADA 생성은 클레스로비맙의 약물동태학 또는 약물동태학/SNA 상관관계에 의미있는 영향을 미치지 않았다.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 혈청 중화항체(SNA) 측정

혈청 중화항체(SNA) 역가는 클레스로비맙 농도와 상관관계를 가진다. 임상시험에서 클레스로비맙을 근육 및 정맥으로 투여한 성인과 근육으로 투여한 영아에서의 RSV SNA 역가는 용량 의존적 방식으로 증가했다. 클레스로비맙 농도와 SNA 역가 사이의 상관관계는 선형적 PK/PD 모델로 분석되었다. 이 분석에서 클레스로비맙 농도와 RSV SNA 역가 사이의 상관관계(즉 PK/SNA 상관관계)에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 공변량은 발견되지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
2b/3상	MK-1654-004	건강한 조산아 및 만삭아에서	이중눈가림, 무작위	건강한 조산아 및	- 클레스로비맙군 105mg, IM:	단회	유효성 : 150일까지의 RSV 관	• 유효성 150일까지의 RSV 관련

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		유효성과 안전성 연구	배정, 위약 대조	만삭아	2421명 - 위약: 1211명		련 MALRI 발생률 안전성과 내약성	MALRI 발생률은 클레스로비맙군 2.6%, 위약군 6.5%로, 유효성은 60.4%(95% CI: 44.1%, 71.9%; $p<0.001$)였음. 안전성 • 이상사례를 보고한 대상자 비율은 군간 유사하였음.
3상	MK-1654-007 (진행 중)	중증 RSV 질병 위험이 높은 신생아 및 영아에서 안전성, 유효성, 약동학 비교 연구	부분 눈가림, 무작위배정, 팔리비주맙 대조 시험	선천성 심장질환(CHD), 만성 폐 질환(CLD) 또는 미성숙 (재태기간 35 주 이하로 출생)의 위험인자로 인해 중증 RSV 질환 위험이 높은 신생아 및 영아	RSV 시즌1 - 클레스로비맙군 105mg, IM: 450명 - 팔리비주맙군: 451명 RSV 시즌2(공개) 클레스로비맙 210mg, IM	단회	안전성과 내약성	• 안전성 이상사례를 보고한 대상자 비율은 두 군간 유사하였음. • 유효성 150일까지의 RSV 관련 MALRI 발생률은 클레스로비맙군 3.6%, 팔리비주맙군 3.0%로 비슷했으며, 유효성 추정치는 -18.0%(95% CI: -155.5%, 45.5%)였음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[MK-1654-004]

시험명: 건강한 조산아와 만삭아를 대상으로 클레스로비맙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제2b/3상, 이중눈가림, 무작위배정, 위약 대조 임상시험

1) 임상시험 설계

- 첫 번째 RSV 시즌으로 들어가게 되는 생후 1년까지의 건강한 남녀 영아 3300명이 MK-1654나 위약을 단회 투여받도록 2:1의 비율로 무작위배정된다.

군명	군 유형	중재명	유형	투여 계형	단위 용량 함량	용량 수준	투여 경로	용법/치료기/ 백신접종 용법	용도	IMP/ NIMP 여부
MK-1654	시험군	MK-1654	생물학적 제제/백신	바이알	150 mg/mL	105 mg	IM	단회 투여	임상시험용	IMP
위약	위약 대조군	위약	기타	바이알	0 mg/mL	0 mg	IM	단회 투여	위약	IMP

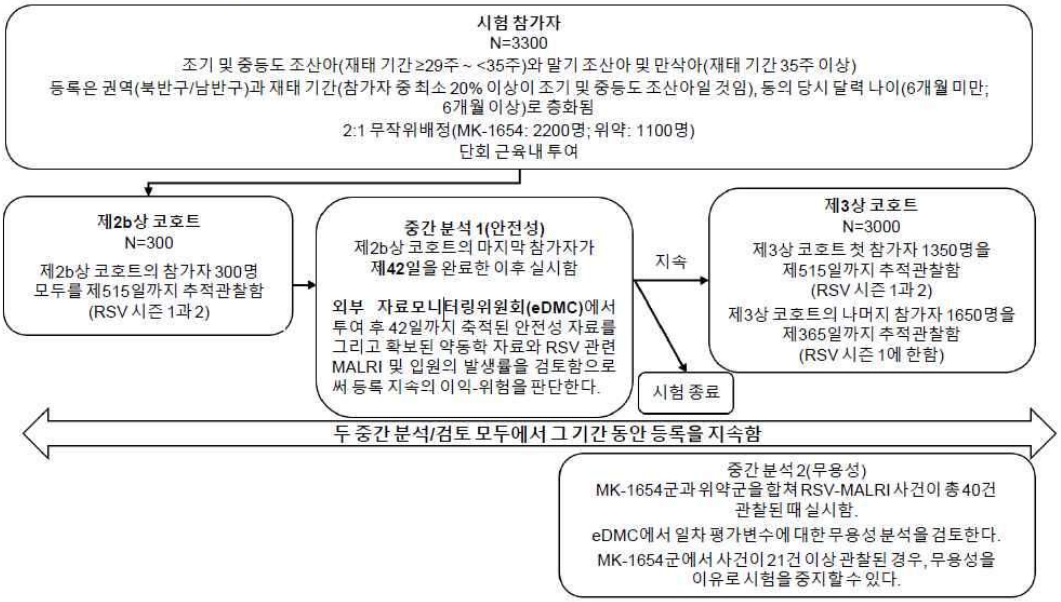
위약=멸균 식염수 0.9% 염화나트륨 주사액. 각각의 용량 수준과 일치하도록 등등한 부피의 식염수를 사용한다.
임상시험용 의약품(Investigational Medicinal Product, IMP)과 비임상시험용 의약품(Non-Investigational Medicinal Product, NIMP)의 정의는 유럽연합집행위원회에서 발행한 지침을 바탕으로 한다. 권역 및/또는 국가별로 IMP/NIMP 정의에 차이가 있을 수 있다. 이 경우, 현지 법률을 따른다.
IM = 근육내(intramuscular).

- 각 대상자는 스크리닝을 거친 후 무작위배정되어 제1일에 할당된 시험 중재를 받고 515일이나 365일 동안 추적관찰을 받는다. 첫 대상자 1650명(제2b상 코호트의 300명과 제3상 코호트의 첫 1350명)은 515일, 나머지 대상자(약 1650명)은 365일동안 시험에 참여한다.

층화인자

- 권역 : 북반구/ 남반구
- 재태기간 : 조기 및 중등도 조산아(≥29주~<35주)/ 말기 조산아 및 만삭아(재태기간 35주 이상)
- 동의 당시 달력나이 : 6개월 미만/ 6개월 이상

그림 1 MK-1654-004 시험 디자인



2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험 대상자 수

총 3300명을 계획하였으며, 총 3632명이 무작위배정되어 총 2614명이 1회의 투여를 받았음.

(2) 시험 대상군

<주요 선정기준>

1. 병력과 신체검사 결과 건강함
2. 조기 또는 중등도 조산아(재태기간 ≥29주 ~ 34주 6일)이거나 말기 조산아 또는 만삭아(재태기간 35주 이상)인 남녀 영아임.
3. 제2b상 코호트에 한해: 달력 나이로 생후 2주를 넘되 1년을 넘지 않고 정보에 기반한 문서화된 동의를 제공할 당시 첫 번째 RSV 시즌으로 들어감.
4. 제3상 코호트에 한해: 달력 나이로 생후 1년을 넘지 않고 정보에 기반한 문서화된 동의를 제공할 당시 첫 번째 RSV 시즌으로 들어감.

<주요 제외기준>

1. 국가 또는 지역 가이드라인이나 전문가 협회의 권고에 따라 팔리비주맙을 투여받는 데 적합하거나 그 투여가 권장됨.
2. 클레스로비맙의 종류를 불문한 성분에 대해 과민성이 있다는 사실이 알려져 있음.
3. 근육내 투여가 금기인 출혈성 질환이 있음.
4. 투여 전 72시간 이내의 최근에 직장 체온이 100.5° F(38.1° C) 이상이거나 겨드랑이 체온이

100.0° F(37.8° C) 이상인 상태를 동반한 질환이 있었음.

5. 모체 여성의 임신 기간 동안 모체 RSV 백신접종을 포함해 RSV의 예방을 위한 종류를 불문한 백신이나 mAb을 투여받은 이력이 있음.
6. 임상시험용의약품 또는 의료기기를 사용하는 중재 임상시험에 현재 참여하고 있거나 첫 투여분 투여 전의 시기를 불문한 시점이나 이 시험에 참여하는 동안에 참여했음.

3) 시험 목적

- 일차 목적: 투여 후 제1일부터 제150일까지의 RSV 관련 MALRI(Medically attended lower respiratory infection, 의학적 조치가 수반된 하기도 감염)(외래 및 입원)의 발생률을 통한 평가에서 클레스로비맙의 유효성을 위약과 비교 평가한다. 이상사례를 경험한 시험대상자의 비율을 평가하여 클레스로비맙의 안전성과 내약성을 위약과 비교 평가한다.
- 이차목적

· 유효성: 투여 후 제1일부터 제150일까지의 RSV 관련 입원의 발생률과 투여 후 제1일부터 제180일까지의 RSV 관련 MALRI의 발생률을 통한 평가에서 클레스로비맙의 유효성을 위약과 비교 평가한다.

4) 평가변수

- 일차 유효성 평가변수:
  - 투여 후 제1일부터 제150일까지 진단된 RSV 관련 MALRI(Medically attended lower respiratory infection, 의학적 조치가 수반된 하기도 감염)(외래 및 입원)의 발생률
- 이차 유효성 평가변수:
  - 투여 후 제1일부터 제150일까지의 RSV 관련 입원
  - 투여 후 제1일부터 제180일까지의 RSV 관련 MALRI

탐색적 유효성 평가변수:

- 투여 후 제1일부터 제150일까지에서 RSV 관련 중증 MALRI(외래 및 입원)를 경험한 대상자의 수
- 투여 후 제1일부터 제180일까지에서 RSV 관련 입원을 경험한 대상자의 수
- 투여 후 제1일부터 제150일까지에서 원인을 불문한 MALRI(외래 및 입원)를 경험한 대상자의 수
- 투여 후 제365일부터 제515일까지에서 RSV 관련 MALRI(외래 및 입원)를 경험한 대상자의 수
- 투여 후 제365일부터 제515일까지에서 RSV 관련 입원을 경험한 대상자의 수
- 면역원성(제1일(투여 전)과 투여 후 제150, 240, 365, 515일 시점)

- 약동학 평가변수 : 클레스로비맙 혈청 농도(투여 후 제7, 150, 240일 시점)
- 약력학 평가변수 : RSV에 대한 혈청 중화 활성(제1일(투여 전)과 투여 후 제7, 150, 240, 365, 515일 시점의 RSV A에 대한 SNA 역가)
- 기타 평가변수 : RSV F 유전자 서열분석과 MK-1654 감수성 검사

5) 인구학적 특성/기저질환 특성

환자 분포

- MK-1654 군: 2421명 무작위 배정, 2412명이 임상시험용의약품을 투여받았다(위약군에 무작위 배정된 1명의 대상자가 오류로 클레스로비맙 투여 포함)
- 위약군: 1211명 무작위 배정, 1202명이 위약을 투여받았다.

Table 10-1
Disposition of Participants
(All Randomized Participants)

	MK-1654 105 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	2,421		1,211		3,632	
Dosed at Day 1						
MK-1654 105 mg	2,411	(99.6)	1	(0.1)	2,412	(66.4)
Placebo	0	(0.0)	1,202	(99.3)	1,202	(33.1)
Trial Disposition						
Completed	2,104	(86.9)	1,049	(86.6)	3,153	(86.8)
Discontinued	159	(6.6)	83	(6.9)	242	(6.7)
Death	6	(0.2)	3	(0.2)	9	(0.2)
Lost To Follow-Up	65	(2.7)	33	(2.7)	98	(2.7)
Physician Decision[a]	12	(0.5)	4	(0.3)	16	(0.4)
Randomized By Mistake Without Study Treatment	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
Withdrawal By Parent/Guardian	75	(3.1)	40	(3.3)	115	(3.2)
Other	1	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.1)
Status Not Recorded	158	(6.5)	79	(6.5)	237	(6.5)

Each participant is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.
[a] One participant discontinued due to Physician Decision and died 402 days after study discontinuation. The death was recorded in the safety database and is included in the relevant safety tables.

인구학적 특성

중간분석시 인구학적 특성은 군 간 일반적으로 유사했다[표 10-3].

Table 10-3
Participant Characteristics
(All Dosed Participants)

	MK-1654 105 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	2,411		1,203		3,614	
Sex						
Male	1,228	(50.9)	617	(51.3)	1,845	(51.1)
Female	1,183	(49.1)	586	(48.7)	1,769	(48.9)
Age at Randomization (Months)						
<6	1,923	(79.8)	964	(80.1)	2,887	(79.9)
≥6 to <9	383	(15.9)	192	(16.0)	575	(15.9)
≥9	105	(4.4)	47	(3.9)	152	(4.2)
Mean	3.7		3.7		3.7	
SD	2.6		2.6		2.6	
Median	3.0		3.1		3.1	
Range	0 to 12		0 to 12		0 to 12	
Race						
American Indian Or Alaska Native	50	(2.1)	18	(1.5)	68	(1.9)
Asian	641	(26.6)	320	(26.6)	961	(26.6)
Black Or African American	326	(13.5)	171	(14.2)	497	(13.8)
Multiple	302	(12.5)	138	(11.5)	440	(12.2)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)
White	1,082	(44.9)	550	(45.7)	1,632	(45.2)
Missing[a]	9	(0.4)	5	(0.4)	14	(0.4)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	682	(28.3)	335	(27.8)	1,017	(28.1)
Not Hispanic Or Latino	1,660	(68.9)	834	(69.3)	2,494	(69.0)
Not Reported	17	(0.7)	10	(0.8)	27	(0.7)
Unknown	49	(2.0)	23	(1.9)	72	(2.0)
Missing	3	(0.1)	1	(0.1)	4	(0.1)
Gestational Age						
Early and Moderate Preterm Infant (≥29 to <35 weeks)	422	(17.5)	209	(17.4)	631	(17.5)
Late Preterm and Full-term Infant (≥35 weeks)	1,989	(82.5)	994	(82.6)	2,983	(82.5)
Region at Randomization						
Northern Hemisphere	1,650	(68.4)	814	(67.7)	2,464	(68.2)
Southern Hemisphere	761	(31.6)	389	(32.3)	1,150	(31.8)
Climate at Randomization						
Tropical/Sub-tropical	459	(19.0)	233	(19.4)	692	(19.1)
Temperate	1,952	(81.0)	970	(80.6)	2,922	(80.9)
Body Weight at Randomization (kg)						
Participants with data	2,411		1,203		3,614	
Mean	5.8		5.9		5.8	
SD	2.0		2.0		2.0	
Median	5.8		5.8		5.8	
Range	1.6 to 11.9		1.6 to 11.6		1.6 to 11.9	
Length at Randomization (cm)						
Participants with data	2,411		1,203		3,614	
Mean	59.2		59.3		59.2	
SD	7.6		7.5		7.5	
Median	59.5		59.5		59.5	
Range	37.8 to 80.0		39.7 to 80.5		37.8 to 80.5	

[a] Includes 8 participants from South Africa who have race reported as "Colored" which is not a standard category on the form.
SD=Standard deviation.

6) 유효성 결과

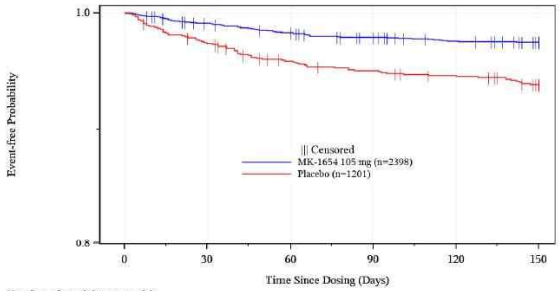
일차 유효성 평가변수 결과

- 투여 후 제1일부터 제150일까지 진단된 RSV 관련 MALRI(외래 및 입원) 발생률

클레스로비맙 투여는 용량 투여 후 1일에서 150일까지의 RSV 관련 MALRI(외래 및 입원) 발생률을 위약 대비 60.4%(95% CI: 44.1%, 71.9%; p<0.001)였 감소시켰다. 95% CI의 하한이 25%를 초과하여 통계적 성공 기준을 충족했다.

클레스로비맙의 RSV A 및 B 균주에 대한 효능은 전체 효능과 일관되었다(추정 RSV A 효능=44.4% [95% CI: 5.5%, 47.2%]; 추정 RSV B 효능=66.2% [95% CI: 67.3%, 78.3%]).

Figure 11-1
Kaplan-Meier Plot of Time From Dosing to First RSV-associated Outpatient or Inpatient MALRI
(Full Analysis Set Population)
(Days 1 to 150 Postdose)



Number of participants at risk

MK-1654 105 mg (n=2398)	2398	2366	2344	2324	2309	2294
Placebo (n=1201)	1201	1168	1142	1130	1122	1107

Number of events inside period

MK-1654 105 mg (n=2398)	21	20	9	8	2	0
Placebo (n=1201)	31	19	10	5	9	0

Table 11-1
Analysis of RSV-associated Outpatient and Inpatient MALRI
(Full Analysis Set Population)
(Days 1 to 150 Postdose)

Endpoint	MK-1654 105 mg (N=2411)				Placebo (N=1203)				Observed Efficacy (%)	
	n	Number of Cases	Total Follow-up Time in Months[a]	Incidence Rate Over 5 Months[b]	n	Number of Cases	Total Follow-up Time in Months[a]	Incidence Rate Over 5 Months[b]	Estimate (95% CI)[c]	p-Value[c] (1-sided)
RSV-associated Outpatient and Inpatient MALRI	2398	60	11685.6	0.026	1201	74	5710.5	0.065	60.4 (44.1, 71.9)	<0.001
By RSV Type										
RSV A	2398	29	11780.2	0.012	1201	26	5868.9	0.022	44.4 (5.5, 67.3)	
RSV B	2398	33	11786.1	0.014	1201	48	5797.4	0.041	66.2 (47.2, 78.3)	

Every participant is counted a single time for each applicable endpoint category. A participant may appear in more than one endpoint category. For each participant, only the first occurrence of the case for each endpoint category is counted for the analysis.
[a] One month is defined as 30 days for the total follow-up time calculation.
[b] Five months is defined as 150 days.
[c] Estimate and 95% CI of efficacy were estimated from the modified Poisson regression with robust variance method. For the RSV-associated MALRI endpoint, the model included the following covariates: hemisphere at randomization, gestational age group, and age group at randomization. For the analyses by RSV type, the model included only the term of treatment group assignment. One-sided p-value was estimated by an exact method. The statistical criterion for success requires the lower bound of the 95% CI of efficacy to be greater than 25%.
N=Number of participants randomized and dosed with MK-1654 105 mg or placebo.
n=Number of participants eligible for inclusion in the full analysis set population.
CI=Confidence interval; MALRI=Medically attended lower respiratory infection; RSV=Respiratory syncytial virus.

- 하위군 분석 결과 : 클레스로비맙의 위약 대비 관찰된 유효성은 인구통계학적 변수(태아 기간, 연령, 체중, 성별, 인종, 반구 지역, 무작위 배정 시 기후)에 기반한 분석된 하위군 간 일반적으로 비교적 유사했으며, 전체 인구와 일관되었다.

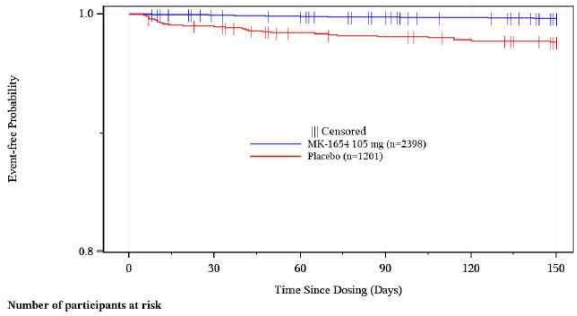
이차 유효성 평가변수 결과

- 투여 후 1일에서 150일까지의 RSV 관련 입원

클레스로비맙 투여는 용량 투여 후 1일에서 150일까지의 RSV 관련 입원 발생률을 위약 대비 84.2%(95% CI: 66.6%, 92.6%, p<0.001) 감소시켰다. 1일에서 150일까지의 RSV 관련 입원 발생률 감소에 대한 클레스

로비맙의 유효성은 RSV A 및 RSV B 모두에서 전체 결과와 일관되었다(RSV A=83.4% [95% CI: 48.5%, 94.6%]; RSV B=84.5% [95% CI: 57.6%, 94.3%]).

Figure 11-2
Kaplan-Meier Plot of Time From Dosing to First RSV-associated Hospitalization
(Full Analysis Set Population)
(Days 1 to 150 Postdose)



Number of participants at risk

MK-1654 105 mg (n=2398)	2398	2385	2381	2368	2360	2345
Placebo (n=1201)	1201	1187	1172	1166	1160	1152

Number of events inside period

MK-1654 105 mg (n=2398)	2	2	2	1	2	0
Placebo (n=1201)	12	7	4	3	2	0

Table 11-2
Analysis of RSV-associated Hospitalization
(Full Analysis Set Population)
(Days 1 to 150 Postdose)

Endpoint	MK-1654 105 mg (N=2411)				Placebo (N=1203)				Observed Efficacy (%)	
	n	Number of Cases	Total Follow-up Time in Months[a]	Incidence Rate Over 5 Months[b]	n	Number of Cases	Total Follow-up Time in Months[a]	Incidence Rate Over 5 Months[b]	Estimate (95% CI)[c]	p-Value[c] (1-sided)
RSV-associated Hospitalization	2398	9	11864.8	0.004	1201	28	5859.0	0.024	84.2 (66.6, 92.6)	<0.001
By RSV Type										
RSV A	2398	4	11879.9	0.002	1201	12	5916.0	0.010	83.4 (48.5, 94.6)	
RSV B	2398	5	11874.2	0.002	1201	16	5898.7	0.014	84.5 (57.6, 94.3)	

• 투여 후 1일에서 180일까지의 RSV 관련 MALRI(외래 및 입원)

클레스로비맙 투여는 용량 투여 후 1일에서 180일까지의 RSV 관련 MALRI(외래 및 입원) 발생률을 위약 대비 59.5%(95% CI: 43.3%, 71.1%) 감소시켰다. RSV A 및 B 균주에 대한 클레스로비맙의 관찰된 효능은 전체 효능과 일관되었다(추정 효능: RSV A=45.1% [95% CI: 9.0%, 66.8%]; RSV B=65.2% [95% CI: 45.9%, 77.6%]).

탐색적 유효성 평가변수 결과 (시즌 1)

• RSV 관련 입원 (투여 후 1일에서 180일까지)

FAS에서 투여 후 1일에서 180일까지의 RSV 관련 입원 발생률은 클레스로비맙군이 위약군보다 낮았다. RSV A 및 B에 대한 효능은 전체 효능과 일관되었다.

• RSV 관련 중증 MALRI

FAS에서 투여 후 1일에서 150일까지의 RSV 관련 중증 MALRI(외래 및 입원) 발생률은 클레스로비맙군이 위약군보다 낮았다.

RSV A 및 B에 대한 효능은 전체 효능과 일관되었다.

• RSV 관련 LRI 입원

FAS에서 클레스로비맙군은 위약군에 비해 RSV 관련 LRI 입원 발생률이 낮았다.

탐색적 유효성 평가변수 결과 (시즌 2)

• RSV 관련 MALRI

투여 후 365일에서 515일까지 클레스로비맙군과 위약군 간 RSV 관련 MALRI(외래 및 입원) 발생률은 일반적으로 비교적 유사했다.

• RSV 관련 입원

투여 후 365일에서 515일까지 클레스로비맙군과 위약군 간 RSV 관련 입원 발생률은 일반적으로 비교적 유사했다.

• RSV 관련 중증 MALRI

투여 후 365일에서 515일까지 두 개입군 모두 RSV 관련 중증 MALRI(외래 및 입원) 발생률은 낮았다(≤ 0.002).

7) 안전성 결과

(1) 노출

총 3614명의 대상자가 클레스로비맙 또는 위약을 단회 투여받았다.

(2) 이상사례

중간 CSR에서 안전성 결과는 다음과 같았다.

Table 14.3-1
Analysis of Adverse Event Summary
(All Participants as Treated Population)
(Days 1 Through 365 Postdose)

	MK-1654 105 mg		Placebo		Difference in % vs Placebo
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)[a]
Participants in population	2,409		1,202		
with one or more adverse events	1,816	(75.4)	918	(76.4)	-1.0 (-3.9, 2.0)
injection-site	231	(9.6)	120	(10.0)	-0.4 (-2.5, 1.6)
systemic	1,792	(74.4)	909	(75.6)	-1.2 (-4.2, 1.8)
with no adverse event	593	(24.6)	284	(23.6)	1.0 (-2.0, 3.9)
with drug-related[b] adverse events	587	(24.4)	296	(24.6)	-0.3 (-3.3, 2.7)
injection-site	231	(9.6)	120	(10.0)	-0.4 (-2.5, 1.6)
systemic	480	(19.9)	239	(19.9)	0.0 (-2.8, 2.8)
with non-serious adverse events	1,753	(72.8)	892	(74.2)	-1.4 (-4.4, 1.6)
with serious adverse events	278	(11.5)	149	(12.4)	-0.9 (-3.2, 1.3)
with serious drug-related[b] adverse events	1	(0.0)	1	(0.1)	-0.0 (-0.4, 0.2)
who died	7	(0.3)	3	(0.2)	0.0 (-0.5, 0.4)

[a] Estimated differences and CIs are calculated based on the Miettinen & Nurminen method and are provided in accordance with the statistical analysis plan.
[b] Determined by the investigator to be related to the treatment.
Reported adverse events include nonserious adverse events that occurred from Days 1 through 42 postdose and serious adverse events that occurred from visits Day 1 through Day 365 postdose.
MedDRA version 27.0 was used in the reporting of this study.
CI=Confidence interval.

최종 CSR의 안전성 결과는 중간 CSR에서 기술된 결과와 일반적으로 일치했다. 각 군 대상자의 대부분(>75%)이 1개 이상의 이상사례(AE)을 경험했다. 이상사례 발생률, 주사 부위 및 전신 이상사례, 관련성이

있는 것으로 보고된 이상사례, 비중대한 이상사례, 중대한 이상사례 발생률은 군 간 일반적으로 비교 가능했다[표 12-1].

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

투여 후 1일에서 365일까지 각 개입군에서 가장 빈번하게 보고된(>10%) 이상사례는 자극과민성(irritability), 상기도 감염, 그리고 졸림이었다.

(4) 이상사례의 중증도

두 군 모두에서 대부분의 대상자는 최대 독성 등급이 Grade 1 또는 2인 이상사례를 경험했다. Grade 3의 이상사례를 보고한 대상자의 비율은 두 군 모두에서 낮았다(≤0.2%). Grade 4의 이상사례는 보고되지 않았다.

(5) 임상시험약과의 연관성

임상시험약과 관련된 가장 빈번하게 보고된 (>5%) 약물이상반응은 1일부터 365일까지의 두 군 모두에서 주사 부위 통증, 졸림, 그리고 자극과민성이었다.

(6) 사망 및 중대한 이상사례

사망

안전성 분석군에서 클레스로비맙군의 사망자 비율은 0.3%(2409명 중 7명)이었고, 위약군은 0.2%(1202명 중 3명)였다. 사망 사례 중 임상시험용의약품과 관련이 있다고 판단된 사례는 없었다. 사망을 유발한 이상사례 또는 사망 시기와 연구 개입과의 관계에서 패턴은 관찰되지 않았다. 이상사례 PT(선호 용어)는 여러 SOC에 걸쳐 다양했으며 군 간 일반적으로 일관되었다.

- 모든 사망자는 무작위 배정 시 6개월 미만 영아였다.
- 9명은 무작위 배정 시 체중 5kg 미만 영아였다(6명은 클레스로비맙군, 3명은 위약군)
- 3명은 조산아(초기 및 중등도 조산아)였다(모두 클레스로비맙군).

RSV 시즌 2에서 추적된 대상자 중 용량 투여 후 365일차부터 515일차까지 사망 사례는 없었다.

Table 12-3
Participants With Adverse Events Resulting in Death
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(All Participants as Treated Population)
(Days 1 Through 365 Postdose)

	MK-1654 105 mg		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	2,409		1,202	
with one or more adverse events resulting in death	7	(0.3)	3	(0.2)
with no adverse events resulting in death	2,402	(99.7)	1,199	(99.8)
Blood and lymphatic system disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**
Coagulopathy	0	(0.0)	1	(0.1)
Cardiac disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**
Mitral valve disease	0	(0.0)	1	(0.1)
General disorders and administration site conditions	**4**	**(0.2)**	**1**	**(0.1)**
Death	3	(0.1)	1	(0.1)
Sudden infant death syndrome	1	(0.0)	0	(0.0)
Infections and infestations	**1**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**
Staphylococcal sepsis	1	(0.0)	0	(0.0)
COVID-19	0	(0.0)	1	(0.1)
COVID-19 pneumonia	0	(0.0)	1	(0.1)
Injury, poisoning and procedural complications	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**
Thermal burn	0	(0.0)	1	(0.1)
Renal and urinary disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**
Acute kidney injury	0	(0.0)	1	(0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**2**	**(0.1)**	**1**	**(0.1)**
Aspiration	1	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonitis	1	(0.0)	0	(0.0)
Acute respiratory failure	0	(0.0)	1	(0.1)

중대한 이상사례

클레스로비맙군과 위약군 간 중대한 이상사례 발생 비율은 RSV 시즌 1(용량 투여 후 1일에서 365일차) 및 RSV 시즌 2(용량 투여 후 365일에서 515일차) 모두에서 일반적으로 유사했다. 두 군 모두에서 가장 자주 보고된 주요 기관계 분류(SOC)는 감염 및 기생충 감염이었다. 투여 후 1일에서 365일까지 연구자가 판단한 관련성이 있는 SAE는 각 그룹당 1건씩 보고되었다:

- 클레스로비맙군의 1명의 대상자는 용량 투여 후 4일차에 체온 증가(최대 38° C) SAE를 경험했으며 10.75시간 지속된 후 완화되었다.
- 위약군의 1명의 대상자는 용량 투여 후 3일차에 B 전구형 급성 백혈병 SAE를 경험했다. 이 이상사례는 보고 시점까지 완화되지 않았다.

용량 투여 후 365일차부터 515일차까지 관련성이 있다고 판단된 SAE는 없었다.

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

단회투여 임상시험으로 이상사례로 인한 중단은 해당사항 없었다.

(8) 특별 관심대상 이상사례

- 아나필락시스/과민성

클레스로비맙군의 1명의 대상자는 용량 투여 후 3일차에 기관지 경련(Grade 2) 아나필락시스/과민반응 AESI를 경험했다. 이 사건은 중증 부작용이 아니었고, 연구자가 연구 개입과 관련이 없다고 판단했다. 위약군에서는 아나필락시스/과민반응이 보고되지 않았다.

- 발진

투여 후 1일에서 42일차까지의 발진 AESI 발생 비율은 두 군 모두에서 낮았다(≤0.5%). 모든 발진 AESI는 중증 부작용으로 보고되지 않았다. 모든 발진 AESI는 최대 중독 등급이 Grade 1로 평가되었다. 다만, 클레스로비맙군에서 1건의 Grade 3 두드러기 사건만 예외였다. Day 150 시점의 ADA 양성 소그룹에서도 발진 AESI는 보고되지 않았다.

(9) 임상실험실적 평가

이번 임상시험에서는 해당 검체를 수집하지 않았다.

(10) 활력징후, 신체검사 소견

체온은 투여 후 1일에서 5일차까지 eDiary에서 수집되었다. 열은 직장 온도 ≥102.2° F (≥39.0° C) 또는 겨드랑이 온도 ≥101.7° F (≥38.7° C)로 정의되었다. 용량 투여 후 1일에서 5일차까지 두 개입 그룹 모두에서 프로토콜에 따른 열의 정의에 해당하는 대상자의 비율은 낮았다(≤1.2%)

8) 약동학/약력학 결과

- 약동학 결과

무작위 배정 시 연령이 6개월 미만인 대상자의 모든 시점에서 클레스로비맙 혈청 농도는 연령이 6개월 이상인 대상자보다 높았다.

무작위 배정 시 체중이 5kg 미만인 대상자의 모든 시점에서 클레스로비맙 혈청 농도는 체중이 5kg 이상인 대상자보다 높았다.

- 약력학 결과 : RSV A에 대한 SNA 항체 농도

클레스로비맙군에서 RSV A에 대한 SNA 항체 농도는 용량 투여 전 1일차부터 7일차까지 증가하고, 7일차부터 150일차 이후(240일차, 365일차, 515일차)까지 감소했다. 모든 검사 시점에서 위약군은 낮은 SNA 항체 농도가 관찰되었다. 240일차까지의 SNA 항체 농도의 시간적 패턴은 240일차까지의 클레스로비맙 농도의 시간적 패턴과 유사했다.

9) 면역원성 결과

중간분석시 클레스로비맙에 대한 양성 ADA(치료 발생 및 치료 증강)를 가진 대상자의 비율은 22.8%였다. 특정 시점에서 이용가능한 ADA 결과에 기반하여 클레스로비맙에 대한 양성 ADA를 가진 대상자의 비율은 다음과 같다:

- 150일차: 5.7%
- 240일차까지(150일차 또는 240일차에서 ADA 양성): 12.0%
- 365일차까지(150일차, 240일차 또는 365일차에서 ADA 양성): 37.9%
- 515일차까지(150일차, 240일차, 365일차 또는 515일차에서 ADA 양성): 58.6%

- 항약물항체(ADA)와 유효성

클레스로비맙군에서 150일차(5.7%) 및 240일차까지(12.0%)의 ADA 양성 대상자 비율은 낮았다.

투여 후 1일에서 150일차까지의 RSV 관련 MALRI(외래 및 입원) 발생률은 ADA 양성 하위군보다 ADA 음성 하위군에서 높았다. * ADA는 150일에 처음 측정되었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

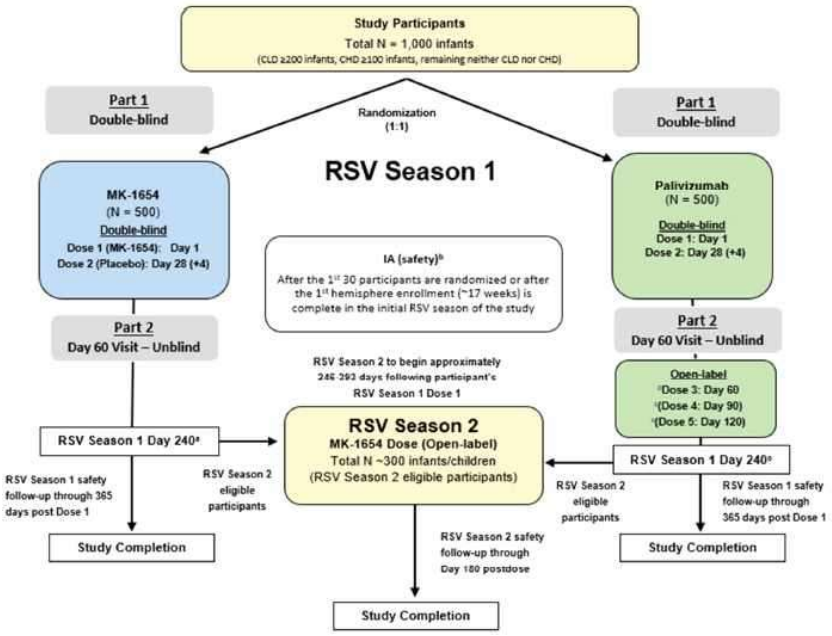
6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

[MK-1654-007]

시험명: 중증 RSV 질환의 위험이 높은 영유아를 대상으로 클레스로비맙의 안전성, 유효성, 약동학을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 무작위배정, 부분 눈가림, 팔리비주맙 대조 임상시험

1) 임상시험 설계

Figure 9-1
MK-1654-007 Study Design



2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험 대상자 수

1000명을 계획하였으며 901명이 무작위배정 되었다(시험군 450명, 팔리비주맙군 451명).

(2) 시험 대상군

재태기간 35주 이하의 남녀 영아 또는 조산성 CLD 또는 혈역학적으로 유의미한 CHD를 가진 영아 중, 출생 후 1세 이하이면서 동의 제공 시첫 RSV 계절을 맞이하는 영아가 이 연구에 등록되었다.

조기 또는 중등도 조산아군(CLD 또는 혈역학적으로 유의미한 CHD가 있는 시험대상자 제외): 재태기간 35주 0일 이하의 영아

CLD/CHD군: CLD 대상자는 기관지폐형성이상증으로도 알려진 조산성 CLD 대상자이며, CHD 대상자는 혈역학적으로 유의미한 CHD 대상자이다.

3) 시험 목적 및 평가변수

• 일차 목적

- 첫 RSV 시즌: 이상사례를 경험한 시험대상자의 비율을 평가하여 첫 RSV 시즌에 클레스로비맙의 안전성과 내약성을 팔리비주맙과 비교 평가한다.

• 이차 목적:

- 첫 RSV 시즌: 첫 RSV 시즌의 1차 용량 투여 후 제1-150일 동안 RSV 관련 MALRI(외래 환자 및 입원 환자)의 발생률을 평가하여 클레스로비맙의 유효성을 팔리비주맙과 비교 평가한다.
- 첫 RSV 시즌: 첫 RSV 시즌의 1차 용량 투여 후 제1-150일 동안 클레스로비맙 군과 팔리비주맙 군 각각 RSV 관련 입원의 발생률을 평가한다.
- 첫 RSV 시즌: 첫 RSV 시즌의 MK-1654 투여 후 제7, 150, 240일에 클레스로비맙의 혈청 PK 농도를 파악한다.
- 두 번째 RSV 시즌: 두 번째 RSV 시즌 투여 후 이상사례를 경험한 시험대상자의 비율을 평가하여 클레스로비맙의 안전성을 평가한다.
- 두 번째 RSV 시즌: 두 번째 RSV 시즌의 투여 후 제7일과 제150일에 클레스로비맙의 혈청 PK 농도를 파악한다.

4) 인구학적 특성/기저질환 특성

① 대상자 구성

- RSV 시즌 1

클레스로비맙군에 450명이 무작위 배정되어 446명이 1차 투여(클레스로비맙 105 mg), 228명 완료
팔리비주맙군에 451명이 무작위 배정되어 450명이 1차 투여(팔리비주맙), 230명 완료

- RSV 시즌 2

클레스로비맙 210mg 투여 및 42일 안전성 추적: 117명(이 중 60명(51.3%)이 첫 RSV 계절에 클레스로비맙 105 mg 투여, 57명(48.7%)이 첫 RSV 계절에 팔리비주맙 투여하였음)

② 인구학적/질병학적 특성

- RSV 시즌 1 투여 대상자(896명)

이 중간 CSR에 등록된 연구 인구의 기본 특성은 두 군 간 일반적으로 비교가능했다. 무작위 배정 시 중위 연령은 2.5개월이었으며, 대상자의 대부분(89.2%)은 6개월 미만 연령대였다. 또한, 등록 시 연령이 9개월 이상인 대상자는 1.5%였다. 중위 체중은 3.3 kg(범위: 1.1 to 9.6 kg)였다. 이 중간 CSR에 포함된 896명의 투여 대상자 중 495명(55.2%)은 CLD 또는 CHD가 아니며 재태기간 ≥29주로 분류되었으며, 250명(27.9%)은 CLD, 101명(11.3%)은 CHD, 50명(5.6%)은 CLD 또는 CHD가 아니며 태아 주수 <29주로 분류되었다.

- RSV 시즌 2 투여 대상자(117명)

RSV 시즌 2로 진행한 117명의 대상자는 RSV 시즌 1에서 클레스로비맙을 투여받은 60명과 팔리비주맙을 투여받은 57명으로 구성되었다. RSV 시즌 1에서 클레스로비맙 105 mg를 투여받은 대상자와 RSV 시즌 1에서 팔리비주맙을 투여받은 대상자의 RSV 시즌 2 시작 시 특성은 일반적으로 비교가능했다.

5) 안전성 결과

- RSV 시즌 1

군 간에 AE, 주사 부위 및 전신 AE, 개입 관련 AE, 비중대한 AE, 개입 중단으로 인한 AE, 그리고 중대한 부작용(SAE)의 비율은 일반적으로 비교가능했다.
두 군 간에 주사 부위 및 전신 AE의 비율은 일반적으로 유사하였으며 중 대부분은 최대 중증도가 Grade 1 또는 2였고, 주사 부위 부종 및 홍조의 최대 크기는 1인치 이하였다.
두 군의 대상자 중 97% 이상은 해당 용량 후 최대 체온이 100.4° F(38.0° C) 미만이었다. 두 군 중 어느 쪽에서도 1.3% 이하의 대상자만이 프로토콜에 따른 열의 정의에 해당했다.
두 군에서 SAE를 경험한 대상자의 비율은 일반적으로 유사하였으며(클레스로비맙군 22.2%, 팔리비주맙군 24.4%), 클레스로비맙군에서 약과 관련된 것으로 보고된 SAE는 없었다. RSV 시즌 1 동안 12명의 사망자가 발생했다(클레스로비맙군 8명[1.8%], 팔리비주맙군 4명[0.9%]). 어느 사례도 연구 개입과 관련이 있다고 보고되지 않았다.
아나필락시스/과민증 AESI가 보고되지 않았으며 발진 AESI를 경험한 대상자의 비율은 낮았다). 모든 AESI는 Grade 1이었고, ADA 양성 하위 그룹의 대상자에게는 보고되지 않았다.
- RSV 시즌 2
RSV 시즌 2의 117명의 대상자 중 60.7%가 1개 이상의 AE를 경험했다. 클레스로비맙 210mg를 투여받은 후 주사 부위 및 전신 AE, 개입 관련 AE, 비중대한 AE, SAE를 보고한 대상자의 비율은 일반적으로 시즌 1과 유사하였다. RSV 시즌 2에는 사망자가 보고되지 않았고, 아나필락시스/과민증 AESI가 보고되지 않았다. 한 대상자(RSV 시즌 1에서 팔리비주맙을 받은)는 Grade 1의 약물 발진인 발진 AESI를 경험했지만 중대하지 않았으며, 연구자가 연구 개입과 관련이 있다고 판단했다.

6) 유효성 결과
• RSV 관련 MALRI(외래 및 입원) 발생률 (1차 투여 후 1일~150일, RSV 시즌 1)
- RSV 시즌 1에서 1차 투여 후 150일까지 RSV 관련 MALRI(외래 및 입원)의 발생률은 클레스로비맙군(발생률 3.6%)과 팔리비주맙군(발생률 3.0%) 간 일반적으로 비교 가능했다. 팔리비주맙에 대한 클레스로비맙의 추정 효능은 -18.0%(95% CI: -155.5%, 45.5%)였다.
- RSV A 및 B에 대한 RSV 관련 MALRI 발생률 감소는 전체 결과와 일반적으로 일치했다.

• RSV 관련 입원 발생률 (1차 투여 후 1일~150일, RSV 시즌 1)
- RSV 시즌 1에서 1차 투여 후 150일까지 RSV 관련 입원 발생률은 클레스로비맙군(발생률=1.3%, 95% CI: 0.4%, 3.0%)과 팔리비주맙군(발생률=1.5%, 95% CI: 0.6%, 3.3%) 간 유사하였다.

7) 약동학 결과
- RSV 시즌 1
최대 농도는 RSV 시즌 1에서 클레스로비맙 105 mg 투여 후 약 7일 만에 달성되었으며 이후 240일까지 점차 감소했다. 무작위 배정 시 연령이 6개월 미만인 대상자는 6개월 이상인 대상자보다 혈청 농도가 높았다. 무작위 배정 시 체중이 5 kg 미만인 대상자는 5 kg 이상인 대상자보다 높았다.

8) 기타 결과

• 약력학 결과 : RSV A에 대한 SNA 항체 농도

RSV 시즌 1과 RSV 시즌 2에서 MK-1654군에서 RSV A에 대한 SNA 항체 농도는 1차 투여 전 1일차부터 7일차까지 증가한 후 7일차 이후 감소하였으며 SNA 항체 농도의 시간적 패턴은 클레스로비맙 혈청 농도 패턴과 유사했다. RSV A에 대한 SNA 항체 농도는 RSV 시즌 1에서 클레스로비맙 105mg를 받은 대상자와 RSV 시즌 1에서 팔리비주맙을 받은 대상자 간 유사했다.

• 면역원성 결과 : ADA

- RSV 시즌 1 : 150일차 4.5%, 240일차까지(150일차 또는 240일차 중 어느 시점에서나 ADA 양성) 13.0%
- RSV 시즌 2 :
  · RSV 시즌 1에서 클레스로비맙을 받은 대상자: 7일차 1.0%, 150일차까지 7.7%

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

• 해당사항 없음

MK-1654-004와 MK-1654-007의 대상군에 차이가 있어 별도의 통합분석은 실시하지 않았음.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

• 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 첫 RSV 시즌에 태어나거나 진입하는 신생아와 영아에서 클레스로비맙 투여는 RSV 관련 MALRI(외래 및 입원) 발생률을 감소시켰다. RSV A 및 B에 대한 클레스로비맙의 유효성은 전체 결과와 일치하여 클레스로비맙이 두 RSV 균주 모두에 대해 유효성이 있음을 확인하였다. RSV 관련 입원 발생률 등 기타 유효성 평가변수에서도 일관된 결과를 나타냈다.
- 일차 유효성 평가변수는 투여 후 1일에서 150일차의 RSV 관련 MALRI(외래 및 입원) 발생률이었으며, 이는 온대 기후에서 일반적인 RSV 계절 기간과 일치한다. 또한 의료 종사자가 RSV 계절 시작 시기와 클레스로비맙 투여 시점을 유연하게 조정할 수 있도록 하고 5개월을 초과하는 RSV 계절이 있는 지역을 지원하기 위해 투여 후 1일에서 180일차 MALRI 발생률을 보조 평가변수로 평가했다. 클레스로비맙은 투여 후 1일에서 150일차 및 1일에서 180일차 모두에서 RSV 관련 MALRI(외래 및 입원) 발생률을 감소시켰다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- MK-1654-004에서 클레스로비맙과 위약군 모두에서 대부분(>75%)의 대상자가 1개 이상의 이상사례(AE)을 경험했으며 주사 부위 및 전신 이상사례의 발생 비율은 군 간 일반적으로 유사했다.
  두 RSV 시즌 모두에서 중대한 이상사례(SAE) 발생 비율은 군 간 유사했다(클레스로비맙군 11.5%, 위약군 12.4%).
- MK-1654-007에서 클레스로비맙은 내약성이 있었으며, 안전성 프로파일은 팔리비주맙군과 전반적으로 유사하였다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성

클레스로비맙은 첫 RSV 시즌에 태어나거나 진입하는 신생아와 영아에서 RSV 하기도 감염 질환을 예방함에 있어 우수한 유익성-위해성 프로파일을 입증하였다.

제 2b/3상 임상시험 MK-1654-004의 결과는 RSV 첫 시즌에 태어나거나 진입하는 건강한 미숙아와 만삭아에게 근육경로로 단회투여된 클레스로비맙 105 mg은 제 1-150일의 RSV 관련 MALRI 발생률, 제 1-150일의 RSV 관련 입원 발생률, 그리고 제 1-180일의 RSV 관련 MALRI(의학적 조치가 수반된 하기도 감염) 발생률을 낮추는 데 효과적이라는 증거를 제시한다.

중증 RSV 질환 위험이 높은 영아를 대상으로 한 MK-1654-007은 통계적 비교를 위해 설계되지 않았으나 클레스로비맙의 유효성이 팔리비주맙과 유사한 경향이 있음을 시사한다. 임상시험 MK-1654-004 및 MK-1654-007의 하위군 분석 결과는 전체 집단의 상응하는 분석 결과와 전반적으로 일치했다.

- 위해성

클레스로비맙은 첫 RSV 시즌에 태어나거나 진입하는 신생아와 영아에서 내약성이 양호하였고 위약 또는 팔리비주맙과 비교할 만한 안전성 프로파일을 나타냈다. 클레스로비맙의 안전성 프로파일은 건강한 영아와 중증 RSV 질환의 위험이 높은 영아에서 서로 유사하였다.

두 건의 임상시험 모두에서 주사 부위 이상사례, 전신 이상사례, 시험 중재치료 관련 이상사례, 중대한 이상사례를 비롯한 이상사례를 경험한 시험대상자의 비율은 전반적으로 중재 치료군 간에 유사했다. 보고된 이상사례의 대부분은 최대 독성 1 또는 2 등급이었다. 클레스로비맙에 대한 과민반응 SAE는 관찰되지 않았다. 투여 후 제 1-14일 동안 1건 이상의 발진 이상사례를 경험한 시험대상자의 비율은 전반적으로 군 간에 유사했다. 모든 발진은 중대하지 않았으며 1 등급 또는 2 등급이었다. 보고된 이상사례의 다수는 의학적 치료 없이 또는 최소의 의학적 치료를 통해 효과적으로 관리될 것으로 예상된다.

- 클레스로비맙은 첫 RSV 시즌에 태어나거나 진입하는 신생아와 영아에서 RSV 하기도 감염 질환을 예방함에 있어 우수한 유익성-위해성 프로파일을 입증하였다. 클레스로비맙의 유효성과 안전성 결과는 RSV 질환에 가장 취약한 집단인 신생아와 영아를 위한 예방적 중재로서 체중과 무관하게 클레스로비맙 단일 용량을 투여할 수 있음을 보여준다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도 가교시험 미실시

핵심 3상 임상시험(MK-1654-004)에서 포함된 한국인 결과를 발췌하여 분석하였다.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	치료적 용량 범위에서 대략 용량 비례적이다.
Pharmacodynamic	Flat	Steep	105 mg 투여 시의 노출 범위에서 노출-유효성 관계가 편평하고 임상개발 프로그램 전체에서 클레스로비맙이 대체로 잘 내약되었다.

Therapeutic range	Wide	Narrow	첫 RSV 시즌에 단회투여하는 105 mg 용량의 클레스로비맙이 평가되었으며 치료적 범위가 넓었다.
Metabolism	Minimal Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	클레스로비맙은 CYP 나 UGT 를 통한 대사 없이 내인적 IgG 와 동일한 방식의 분해 경로를 통해 작은 펩티드와 아미노산들로 분해될 것으로 예상된다.
Bioavailability	high	Low	생체이용률 추정치가 77.8%(근육주사)이다. 경구로 투여하지 않는다.
Protein binding	Low	High	mAb는 단백결합이 의미 없다.
Drug interaction	Little	High	약물-약물, 약물-음식, 약물-질병 상호작용의 가능성이 낮다.
Mode of action	Non-systemic	Systemic	전신이 노출되지만, 유력한 작용 부위는 호흡기이다.
Inappropriate use	Little potential	High	전문의료인이 투여하므로 가능성이 낮다.
Multiple co-mediciation	Little	High	영아 집단 대부분에서 여러 약물(소아용 백신은 제외)과 함께 투여될 가능성이 낮다.

6.6.3. 가교자료평가

1) 분석대상군 분포

MK-1654-004에서는 시험대상자 총 3614명이 무작위배정되었으며, 이중 한국인은 22명이 포함되었다. 2411명이 클레스로비맙군이었으며 이 중 14명이 한국인이었고 434명이 동아시아인(일본, 중국, 한국의 시험기관에서 등록된 시험대상자들)이었다.

2) 약동학

클레스로비맙의 혈청 농도-시간 프로파일이 한국인 하위집단, 동아시아인 하위집단, 동아시아인 이외 하위집단 간에 비슷했다. 한국인 하위집단은 표본 크기(n=14)가 작았으며 한국인 하위집단에서 낮은 체중과 무작위 배정시 연령이 낮았던 점이 수치상 더 높은 클레스로비맙 혈청 농도에 기여했을 수 있다.

3) 유효성

클레스로비맙은 투여 후 제 1-150일에 LRI/중증도 지표 2개 이상을 요구하는 RSV 관련(외래 및 입원) MALRI의 발생률을 위약보다 감소시켰으며, 위약과 비교한 클레스로비맙의 유효성 추정치는 전체 집단은 88.0%(95% CI: 76.1%, 94.0%), 동아시아인 하위집단은 100.0%(95% CI: -72.1%, 100.0%)였다. 한국인 하위집단에서는 RSV 관련 MALRI 증례가 보고되지 않았다.

4) 안전성

한국인 하위집단, 동아시아인 하위집단에서 주사부위 이상사례와 전신 이상사례, 시험 중재치료 관련 이상사례, 중대하지 않은 이상사례, SAE 를 포함해 이상사례가 발생한 클레스로비맙 시험대상자의 비율은 전체 집단에서 이상사례를 경험한 클레스로비맙군 시험대상자의 비율과 전반적으로 일관됐다.

클레스로비맙에 대한 ADA 양성인 시험대상자의 비율은 제150일과 제240일에 한국인 하위집단, 동아시아인 하위집단, 동아시아인 이외 하위집단 간 전반적으로 유사했다.

○ 한국유래 바이러스 분석

클레스로비맙의 결합 부위 변이 및 내성을 확인하기 위하여 공개 서열 데이터베이스 및 RSV 임상 분리균에서 서열 분석 결과 클레스로비맙의 결합부위인 F 단백질의 Site IV에서 아미노산 변이는 낮음을 확인하였다.

공개 서열 데이터베이스인 GenBank와 GISAID(2025년 6월 기준)에 등재된 서열 데이터를 활용하여 RSV F 단백질의 클레스로비맙 결합부위인 Site IV를 검토하였다. GenBank에서는 가용할 수 있는 완전한 RSV F 염기서열 21,402개 중 193개(0.9%)가 한국에서 수집된 검체였다. 193개 서열 중 어느것도 RSV F 단백질의 Site IV에서 아미노산 치환은 없었다. GISAID에서는 가용할 수 있는 완전한 RSV F 염기서열 45,642개 중 275개(0.6%)가 한국에서 수집된 검체였다. 한국 유래 서열 275개 중 RSV-A 검체 1개에서만 RSV F 단백질의 Site IV에 아미노산 치환(K445R)이 확인되었다. K445R 치환의 표현형 분석 결과 클레스로비맙의 중화 효능에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

MK-1654-004 시험에서 한국인 대상자 22명 중 3명에서 비인두 도말 검체가 수집되었다. 이들 3명 중 1명만 RSV양성으로 확인되었으며, 해당 RSV 양성 검체에 대한 서열분석 결과 RSV F 단백질 Site IV에서 아미노산치환이 관찰되지 않았다.

전 세계적으로 순환 중인 변이와 구별되는 한국 특이적 변이의 근거는 없었다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 가교자료로 핵심 임상시험 MK-1654-004에 포함된 한국인 자료에 대하여 분석하였음. 한국인 수는 제한적이었으나, 한국인에서 RSV 관련 MALRI가 보고되지 않았으며 안전성 측면에서 새로운 우려는 없었음.
- 약동학 측면에서 한국인에서의 혈중 농도의 상한치가 높았으나 이는 포함된 한국인 대상자의 연령 및 체중이 낮은 것이 원인으로 판단되었으며 전반적으로 하위집단 간 유사하였음.
- 한국 유래 RSV 바이러스에서도 클레스로비맙의 결합부위가 대부분 잘 보존되어 있음을 확인하였음.
- 외래 물질(바이러스)에 결합하는 이 약의 작용기전을 고려 시 인종학적으로 민감할 것으로 사료되지 않으며 한국인에게서 안전성에 있어서 우려사항은 없는 것으로 판단되어 타당한 것으로 판단함.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 용량 설정의 타당성
  - 105mg의 근육투여는 내약성이 양호하였으며 노출-반응 분석결과 노출-유효성 상관관계는 첫 RSV 시즌의 투여량인 105 mg 근육주사에 상응하는 노출 범위에서 상대적으로 편평하여. 연령이나 CLD, CHD와 같은 기타 공변량과 상관없이 동일용량으로 설정되었음.
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험 MK-1654-004에서는 생후 첫 RSV 계절에 진입하거나 RSV 계절 도중 태어난 신생아 및 영아를 대상으로 위약 대비 우월성을 입증하였으며, MK-1654-007에서는 중증 RSV 위험이 높은 신생아 및 영아를 대상으로 팔리비주맙 대비 안전성을 비교하고 탐색적으로 유효성을 비교하였음.
- 유효성의 타당성
  - MK-1654-004에서 클레스로비맙은 1일에서 150일까지의 RSV 관련 MALRI(외래 및 입원) 발생률을

위약 대비 60.4%(95% CI: 44.1%, 71.9%; p<0.001) 감소시켜 통계적으로 설정된 기준을 충족하였음. 클레스로비맙의 RSV A 및 B 균주에 대한 효능은 일관되었음(추정 RSV A 효능=44.4% [95% CI: 5.5%, 67.3%]; 추정 RSV B 효능=66.2% [95% CI: 47.2%, 78.3%]).

- MK-1654-007에서 탐색적 유효성 평가 결과, 1일에서 150일까지의 RSV 관련 MALRI(외래 및 입원) 발생률은 클레스로비맙군 3.6%, 팔리비주맙군 3.0%로 유사하였음.

- 안전성의 타당성
  - MK-1654-004에서 클레스로비맙과 위약군 모두에서 대부분(>75%)의 대상자가 1개 이상의 이상사례(AE)을 경험하였음. 주사 부위 및 전신 부작용, 개입 관련 이상사례, 비중대한 이상사례, 중대한 이상사례(SAE)의 발생 비율은 군 간 일반적으로 유사하였음.
  - MK-1654-007에서 클레스로비맙은 내약성이 있었으며, 안전성 프로파일은 팔리비주맙군과 전반적으로 유사하였음.
- 바이러스 변이 분석
  - 공개서열 데이터베이스(Genbank, GISAID) 및 RSV 임상 분리균에서 유전자 서열을 분석 결과 클레스로비맙의 효과에 영향을 미치는 F 단백질의 Site IV 부위에서 아미노산 변이는 낮음을 확인함.
- 가교자료의 타당성 : 가교평가에 대한 심사자 의견 참고

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2025.06.09.
- 유럽(EMA) : 2026.04.15.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 베이포투스주와의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국엠에스디(주)	**허가일**	2026.06.01.
제품명	엔플론시아프리필드시린지(클레스로비맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.3
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(0.7 밀리리터) 클레스로비맙 105 밀리그램		
효능·효과	다음 신생아 및 영아에서 호흡기 세포융합 바이러스(RSV, Respiratory Syncytial Virus)로 인한 하기도 질환의 예방 - 생후 첫 RSV 계절에 진입하거나 생후 첫 RSV 계절 도중인 신생아 및 영아		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
-	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서(안) • 환자용 사용설명서

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