의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.12.28.	접수번호	1) 20170276979(프리필드시린지) 2) 20170278130(프리필드펜)
신청구분		신약(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		암젠코리아유한회사		
제 품 명		1) 레파타주프리필드시린지(에볼로쿠맙) 2) 레파타주프리필드펜(에볼로쿠맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		에볼로쿠맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액 주사 함량 : 1) 이 약 1 프리필드시린지 (1.0mL) 중 에볼로쿠맙 140밀리그램 2) 이 약 1 프리필드펜 (1.0mL) 중 에볼로쿠맙 140밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2017.4.13.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	기허가사항과 동일		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2015.8.27.), 유럽(2017.7.17)		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	김미애, 남경탁, 최영주
심사부서		(안유·기시)유전자재조합의약품과 (RMP)바이오의약품품질관리과 (시험법)첨단바이오제품과 (주사침)구강소화기기과	심사담당자	(안유, 기시) 송현, 김진아, 김지현, 오일웅, 오호정 (RMP) 정수경, 김영림, 최승진 (통계) 신우영 (시험법) 강소영, 엄준호, 안치영 (주사침) 김진호
GMP* 평가부서		해당없음	GMP 담당자	해당없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성・유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능・효과

1) 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증
원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 포함) 또는
혼합형 이상지질혈증 환자에서 식이요법에 대한 보조요법으로 투여
- 최대내약용량의 스타틴으로 충분히 LDL-콜레스테롤(LDL-C)이 조절되지 않는 환자에서 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질 저하 요법과 병용 투여
- 스타틴 불내성 환자에서 이 약 단독 또는 다른 지질 저하요법과 병용 투여

2) 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증
만 12세 이상의 소아 및 성인의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 다른 지질저하제(스타틴, 에제티미브, 지질분리반출법 등)와 병용 투여

3) 죽상경화성 심혈관계 질환
확립된 죽상경화성 심혈관계 질환(심근경색, 뇌졸중 또는 말초 동맥 질환)을 가진 성인 환자에서 다른 위험 인자들의 교정에 대한 보조요법으로 LDL-C 수준을 저하시킴으로써 심혈관 위험을 감소시키기 위해 최대내약용량의 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질 저하요법과 병용 투여

○ 용법・용량

이 약의 투여를 시작하기 전에, 고지혈증 또는 혼합형 이상지질혈증의 2차 원인(예, 신증후군, 갑상선기능저하증)은 제외되어야 한다.

용량

1) 성인 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증
이 약의 권장 용량은 2주 1회 140 mg 또는 월1회 420 mg 이다; 두 량은 임상적으로 동등하다.

2) 만 12세 이상의 소아 및 성인의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증
이 약의 권장 용량은 월 1회 420 mg이다.

3) 성인의 확립된 죽상경화성 심혈관계 질환
이 약의 권장 용량은 2주 1회 140 mg 또는 월1회 420 mg 이다; 두 용량은 임

상적으로 동등하다.

4) 신장애환자
경증 내지 중등도의 신장애 환자에서 용량을 조절할 필요가 없다. 중증 신장애 환자 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m2)의 경우 사용상의 주의사항 중 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'을 참조한다.

5) 간장애환자
경증 간장애 환자에서 용량을 조절할 필요가 없다. 중등도 내지 중증의 간장애 환자에 대해서는 사용상의 주의사항 중 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'을 참조한다.

6) 고령자(만 65세 이상)
만 65세 이상의 고령자에서 용량을 조절할 필요가 없다.

7) 소아
원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증에 대해 만 18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 활용 가능한 자료는 없다.
동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 대해 만 12세 미만의 소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 활용 가능한 자료는 없다.

투여방법

이 약은 피하로 주사한다. 복부, 허벅지 또는 상완에 피하로 투여하며,
주사부위는 번갈아 주사하고 피부가 무르거나, 멍들거나 또는 빨갛거나
딱딱한 부위에는 주사하지 않는다.

이 약은 정맥 또는 근육주사 하지 않는다.

140 mg의 용량은 단일 프리필드펜(프리필드시린지)을 사용하여 투여 되어야 한다. 420 mg 의 용량은 3개의 프리필드펜(프리필드시린지)을 사용하여 30분 이내에 연속하여 투여해야 한다.

이 약은 적절한 교육을 실시한 후에 환자가 자가 투여하도록 한다. 또한 이 약 투여에 대한 교육을 받은 자가 투여를 할 수 있다.

각 프리필드펜(프리필드시린지)은 1회용이다.

투여 방법에 대해, 제품 포장에 동봉된 "사용설명서"를 참고한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

주성분 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

신장애환자
중증의 신장애환자(eGFR < 30 mL/min/1.73 m2)에 대해서는 연구된 바 없다. 중증의 신장애환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의해야 한다.

간장애환자
중등도의 간장애환자에서 이 약의 총 노출감소가 관찰되어 LDL-C 저하효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 이러한 환자군에서는 면밀한 모니터링이 필요하다.

중증의 간장애환자(Child-Pugh C)에 대해 연구된바 없다. 중증의 간장애환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의해야 한다.

건조천연고무
유리 프리필드펜(프리필드시린지)의 주사침 커버는 건조천연고무(라텍스유도체)로 만들어져 알러지 반응을 일으킬 수 있다.

나트륨함량
이 약은 용량별 1 mmol 나트륨(23 mg) 미만을 함유하고 있다. 즉, 이는 '나트륨-프리'에 해당된다.

3. 약물 이상반응

안전성 프로파일 요약

주요 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 비인두염(7.4 %), 상기도 호흡기 감염(4.6 %), 요통(4.4 %), 관절통(3.9 %), 인플루엔자(3.2 %) 및 주사부위반응(2.2 %)이었다. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자군의 안전성 프로파일은 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자군에서 나타난 것과 일치하였다.

이상사례 요약표

주요 대조군 임상시험에서 보고된 이상사례는 시스템 기관계 및 빈도에 따라 표1에 나타내었다; 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ < 1/100), 드물게(≥1/10,000 ~ < 1/1,000) 및 매우 드물게(< 1/10,000).

표1. 이상사례 목록

감염	인플루엔자	흔하게
	비인두염	흔하게
	상기도감염	흔하게
면역계장애	발진	흔하게

	두드러기	흔하지 않음
위장관계장애	오심	흔하게
근골격계 및 결합조직장애	등통증	흔하게
	관절통	흔하게
일반적 장애 및 투여부위 이상	주사부위반응	흔하게

선별된 이상사례의 설명

주사부위반응
가장 흔한 주사부위 반응은 주사부위 멍, 홍반, 출혈, 주사부위 통증 및 부종이었다.

면역원성

임상시험에서 이 약을 최소 1회 용량을 투여 받은 환자의 0.3% (17,992명의 환자 중 48명)에서 결합 항체 형성에 양성을 보였다(이 중 4명은 일시적인 항체를 가짐). 결합 항체에 대해 양성을 보인 환자는 이후 중화항체에 대해 평가되었으며, 중화항체에 대해 양성인 환자는 없었다. 항-에볼루쿠맙 결합 항체의 존재는 이 약의 약동학 양상, 임상반응 또는 안전성에 영향을 주지 않았다.

4.일반적주의

이 약이 운전 및 기계 사용에 미치는 영향은 알려지지 않았다.

5.상호작용

이 약에 대해서 공식적인 약물-약물 상호작용 연구는 실시되지 않았다.

이 약과 스타틴 간 약동학 상호작용이 이 약의 주요 임상시험에서 평가되었다. 스타틴 병용투여 환자에서 이 약의 청소율이 약 20% 증가하는 것으로 관찰되었다. 이러한 청소율의 증가는 스타틴의 전단백질 전환효소 서브틸리신/케신9형(PCSK9) 농도 증가 효과에 따른 것이며, 이는 지질에 대한 이 약의 약력학적 효과에는 영향을 주지 않았다. 이 약과 병용투여 시 스타틴 용량 조절은 필요하지 않다.

이 약과 에제티미브 및 스타틴 이외의 다른 지질저하제 사이에 약동학 및 약력학 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

임부

임신 여성에서 이 약 사용에 대한 자료는 없거나 제한적이다.

동물 생식독성 연구는 임신과 신생자 발생에 대한 직간접적 효과를 나타내지 않았다.

환자의 임상적 상태가 이 약의 투여를 요구하는 경우가 아니면 이 약을 임신 기간 동안 투여하지 않는다.

수유부

이 약이 모유로 이행되는지 알려지지 않았다.

수유중인 신생아/유아에 미치는 위험을 배제할 수 없다.

이 약 치료의 유익성 및 수유의 유익성을 고려하여 수유중단 또는 이 약 치료 중단 여부를 결정해야 한다.

수태능

이 약이 인간의 생식에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물 연구에서는 월 1회 이 약 420 mg을 투여 받은 환자보다 높은 노출의 농도 시간 곡선 하 면적(AUC) 수태능에 대한 어떠한 영향도 나타내지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 사용경험은 제한적이다. 만 12세 이상 ~ 만 18세 미만의 14명의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자가 임상시험에 포함되었다. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 성인 환자와 소아 환자 사이에 안전성 차이는 관찰되지 않았다.

원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 소아 환자에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 이중 눈가림 임상시험에서 총 18,546 명의 환자 중 만 65세 이상이 7,656 (41.3%), 만 75세 이상이 1,500 (8.1%) 이었다. 이 연령대의 환자군과 이보다 젊은 연령대의 환자군 사이에 안전성 또는 유효성의 전반적 차이는 관찰되지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

월 1회 이 약 420 mg을 투여 받는 환자의 최대 300배 높은 용량 노출로 실시한 동물 연구에서 관찰된 이상사례는 없었다.

이 약의 과량투여에 대한 특별한 처치는 없다. 과량투여의 경우 환자는 증상에 대한 처치를 하고, 필요시 지지요법을 실시한다.

10. 적용상의 주의

이 약의 투여를 위해서, 제품설명서의 '프리필드펜 (프리필드시린지) 사용설명서'를 참고한다.

이 약은 적절한 교육 후에 환자가 자가 투여하도록 한다. 또한 이 약 투여에 대한 교육을 받은 자가 투여를 할 수 있다.

각 프리필드펜(프리필드시린지)은 1회용이다.

투여 전에 용액을 검사해야 한다. 입자를 포함하거나 혼탁 또는 변색되었다면 용액을 주사하지 않는다.

호환성 연구가 없으므로 이 약을 다른 제제와 혼합해서는 안된다.

주사 부위가 불편하지 않도록, 주사 전 프리필드펜(프리필드시린지)을 실온(최대 25° C)에 둔다. 프리필드펜(프리필드시린지)의 모든 용량을 한 번에 주사한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

냉장보관하며(2° C - 8° C), 얼려서는 안된다.

차광을 위해 이 약을 원래의 포장에 보관하도록 한다.

이 약을 냉장고에서 꺼내면 원래의 약물 포장 상자 그대로 실온(최대25° C)에 보관하며 30일 이내에 사용해야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적특성

작용기전

에볼로쿠맙은 PCSK9와 특이적으로 결합하여 순환하는 PCSK9가 간세포 표면의 저밀도 지단백 수용체(LDLR)에 결합하는 것을 억제함으로써 PCSK9로 인한 LDLR 분해를 방지한다. 간 LDLR 수치가 증가함으로써 혈청 LDL-콜레스테롤(LDL-C) 수치는 감소하게 된다.

약력학적효과

임상시험에서, 이 약은 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합 이상지질혈증 환자에서 비결합 PCSK9, LDL-C, 총 콜레스테롤(TC), 아포지단백B(ApoB), 비고밀도 지단백 콜레스테롤(non-HDL-C), TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, 초저밀도지단백 콜레스테롤(VLDL-C), TG 및 지단백(a)(Lp(a))을 감소시켰고 HDL-C 및 ApoA1을 증가시켰다.

이 약 140 mg 또는 420 mg의 단회 피하투여는 4시간까지 순환하는 비결합 PCSK9의 최대 억제를 보이고 이후 각 14일 및 21일 반응에서 평균 최저점에 도달하는 LDL-C의 감소를 나타내었다. 비결합 PCSK9 및 혈청 지단백의 변화는 이 약 투여 중단 시 가역적이었다. 이 약 휴약기 동안 베이스라인을 초과하는 비결합 PCSK9 또는LDL-C는 관찰되지 않았고, 이는 투여기 동안 PCSK9 및 LDL-C의 생성을 증가시키는 보상기전이 발생하지 않음을 시사한다.

2주 1회 140 mg 및 월 1회 420 mg의 피하 투여 요법은 평균 LDL-C 저하(10주째 및 12주째의 평균)에서 동등하였으며, 위약 투여군과 비교하여 베이스라인 대비 -72 ~ -57 %의 결과를 보였다. 이 약의 단독요법 또는 다른 지질 저하제와의 병용요법 시 유사한 LDL-C의 감소를 나타내었다.

원발성 고콜레스테롤 혈증 및 혼합형 이상지질혈증에서 임상적 효과

이 약 투여 후 빠르면 1주 만에 약 55~75 %의 LDL-C 감소에 도달하였고 이는 장기 투여 기간 동안 유지되었다. 2주 1회 140 mg 및 월 1회 420 mg을 투여한 후 최대 반응은 일반적으로 1 ~ 2주 내에 나타났다. 이 약은 모든 하위군에서 위약 및 에제티미브 대비 효과적이었고, 연령, 인종, 성별, 지역, 체질량지수, 국가 콜레스테롤 교육 프로그램 위험(NCEP risk), 현재 흡연 여부, 베이스라인 관상동맥 심장질환(CHD) 위험요인, 조기 CHD의 가족력, 글루코오스내성(즉, 2형 당뇨병, 대사증후군, 또는 둘 모두 아님), 고혈압, 스타틴 용량 및 강도, 베이스라인 비결합 PCSK9, 베이스라인 LDL-C 및 베이스라인 TG와 같은 하위군 간에 주목할 만한 차이는 관찰되지 않았다.

어느 한 용량으로 치료한 모든 일차 고지혈증환자의 80 ~ 85 %에서 이 약은 10주째 및 12주째 평균으로 측정한 LDL-C 수준이 50% 이상 감소함을 입증하였다. 10주째 및 12주째 평균으로서 이 약의 두 가지 용량 중 하나로 투여한 환자의 최대 99%가 2.6 mmol/L 미만의 LDL-C을 달성했고, 최대 95%가 1.8 mmol/L 미만의 LDL-C을 달성했다.

이 약과 스타틴과의 병용, 다른 지질저하제 및 스타틴과의 병용 투여

LAPLACE-2는 스타틴(로수바스타틴, 심바스타틴 또는 아토르바스타틴)과 이 약을 병용투여 하도록 무작위 배정된 원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 환자 1,896 명을 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 12 주 임상시험이다. 로수바스타틴 또는 심바스타틴을 병용 투여한 경우 위약군과 이 약 투여군을 비교하였고, 아토르바스타틴을 병용 투여한 경우 에제티미브 투여군 및 위약 투여군을 이 약 투여군과 비교하였다.

로수바스타틴과 심바스타틴을 병용하는 경우 이 약은 위약에 비해 베이스라인 대비 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG 및 Lp (a)의 10주째 및 12주째의 평균치를 유의하게 감소시켰으며 HDL-C를 증가시켰다($p < 0.05$). 아토르바스타틴을 병용하는 경우 이 약은 위약과 에제티미브 투여군에 비해 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 및 Lp(a) 를 유의하게 감소 시켰다($p < 0.001$). (표2 및 3 참조)

RUTHERFORD-2는 지질 저하 요법을 받고 있는 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 329 명을 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약-대조, 12 주임상시험이다. 이 약은 위약과 비교하여 10주째 및 12주째의 평균으로서 베이스라인 대비 LDL-C를 유의하게 감소시켰다($p < 0.001$). 이 약은 위약과 비교하여 10주째 및 12주째의 평균으로서 베이스라인 대비 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 VLDL-C, TG 및Lp (a)를 유의하게 감소시켰으며, HDL-C와 ApoA1을 증가시켰다($p < 0.05$) (표2 참조).

표2. 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자에서 위약과 비교한 이 약의 치료효과 – 10주째 및 12주째의 평균으로서 베이스라인 대비 평균 백분율 변화 (%, 95% CI)

임상시험	투여요법	LDL-C	Non-HDL-	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C	HDL-C	TG (%)	ApoA1	TC/HDL-	ApoB/ApoA

		(%)	C (%)				(%)	(%)		(%)	C Ratio %	1 Ratio %
LAPLACE-2 (HMD) (로수바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴 병용투여)	140 mg Q2W (N = 555)	−72b (-75,-69)	−60b (-63,-58)	−56b (-58,-53)	−41b (-43,-39)	−30b (-35,-25)	−18b (-23,-14)	6b (4,8)	−17b (-22,-13)	3b (1,5)	−45b (-47,-42)	−56b (-59,-53)
	420 mg QM (N = 562)	−69b (-73,-65)	−60b (-63,-57)	−56b (-58,-53)	−40b (-42,-37)	−27b (-31,-24)	−22b (-28,-17)	8b (6,10)	−23b (-28,-17)	5b (3,7)	−46b (-48,-43)	−58b (-60,-55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	−61b (-67,-55)	−56b (-61,-51)	−49b (-54,-44)	−42b (-46,-38)	−31b (-38,-24)	−22b (-29,-16)	8b (4,12)	−22b (-29,-15)	7a (3,12)	−47b (-51,-42)	−53 (-58,-48)
	420 mg QM (N = 110)	−66b (-72,-61)	−60b (-65,-55)	−55b (-60,-50)	−44b (-48,-40)	−31b (-38,-24)	−16b (-23,-8)	9b (5,14)	−17b (-24,-9)	5a (1,9)	−49b (-54,-44)	−56b (-61,-50)

약어: Q2W = 2 주1 회, QM = 월1 회, HMD = 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증; HeFH = 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증; [a]위약과 비교 시 p 값< 0.05. [b]위약과 비교 시p 값< 0.001.

스타틴 불내성 환자

GAUSS-2는 스타틴에 불내성 또는 스타틴의 유효 용량에 불내성인 환자 307 명을 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 에제티미브-대조, 12 주 임상시험이다. 이 약은 에제티미브와 비교하여 LDL-C를 유의하게 감소시켰다(p < 0.001). 이 약은 에제티미브와 비교하여 10주째 및 12주째의 평균으로서 베이스라인 대비 TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 및 Lp (a)를 유의하게 감소시켰다(p < 0.001) (표3 참조).

스타틴 병용 없이 이 약 단독 투여

MENDEL-2는 614 명의 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자를 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약 및 에제티미브-대조, 12 주 임상시험이다. 이 약은 위약 및 에제티미브와 비교하여 10주째 및 12주째의 평균치로서 베이스라인 대비 LDL-C를 유의하게 감소시켰다(p < 0.001). 이 약은 위약 및 에제티미브와 비교하여 10주째 및 12주째의 평균치로서 베이스라인 대비 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 및 Lp (a)를 유의하게 감소시켰다(p < 0.001). (표3 참조).

표3. 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자에서의 에제티미브와 비

교한 이 약의 치료효과-10주째 및 12주째의 평균으로서 베이스라인 대비 평균 백분율 변화(%, 95% CI)

임상시험	투여요법	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C Ratio %	ApoB/ApoA1 Ratio %
LAPLACE-2 (HMD) (아토르바스타틴병용군)	140mg Q2W (N = 219)	-43c (-50, -37)	-34c (-39, -30)	-34c (-38, -30)	-23c (-26, -19)	-30c (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7c (4, 10)	-2 (-9, 5)	7c (4, 9)	-27c (-30, -23)	-38c (-42, -34)
	420mg QM (N = 220)	-46c (-51, -40)	-39c (-43, -34)	-40c (-44, -36)	-25c (-29, -22)	-33c (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8c (5, 12)	-8 (-21, 5)	7c (2, 11)	-30c (-34, -26)	-42c (-47, -38)
GAUSS-2 (스타틴불내성)	140mg Q2W (N = 103)	-38b (-44, -33)	-32b (-36, -27)	-32b (-37, -27)	-24b (-28, -20)	-24b (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5a (2, 9)	-27b (-32, -23)	-35b (-40, -30)
	420mg QM (N = 102)	-39b (-44, -35)	-35b (-39, -31)	-35b (-40, -30)	-26b (-30, -23)	-25b (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30b (-35, -25)	-36b (-42, -31)
MENDEL-2 (스타틴 병용 없이 이 약 단독 투여)	140mg Q2W (N = 153)	-40b (-44, -37)	-36b (-39, -32)	-34b (-37, -30)	-25b (-28, -22)	-22b (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6a (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29b (-32, -26)	-35b (-39, -31)
	420mg QM (N = 153)	-41b (-44, -37)	-35b (-38, -33)	-35b (-38, -31)	-25b (-28, -23)	-20b (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4a (1, 7)	-28b (-31, -24)	-37b (-41, -32)

약어: Q2W = 2 주1 회, QM = 월1 회, HMD = 원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합성 이상지질혈증, [a]에제티미브와 비교 시 $p < 0.05$, [b]에제티미브와 비교 시 p 값< 0.001, [c] 에제티미브와 비교 시 명목 p 값< 0.001.

원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증에서의 장기유효성

DESCARTES는 식이요법 단독, 아토르바스타틴 또는 아토르바스타틴과 에제티미브의 병용요법을 투여 받은 고지혈증 환자 901 명을 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약-대조, 52 주임상시험이다. 이 약 월 1회 420 mg은 52 주에 베이스라인 대비 LDL-C를 위약보다 유의하게 감소 시켰다($p < 0.001$).
치료효과는 12 주에서 52 주까지의 LDL-C 감소로 입증된 바와 같이 1 년 이상 지속되었다. 위약과 비교하여 52주에 베이스라인 대비 LDL-C의 감소는 LDL-C 및 심혈관계 위험에 최적화된 지질 저하 요법들에서 일관 되게 나타났다.

이 약은 위약과 비교하여 52주에 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG 및 Lp (a)를 유의하게 감소시켰고 HDL-C 및 ApoA1을 증가시켰다(p < 0.001) (표4).

표4. 원발성 고콜레스테롤혈증과 혼합형 이상지질혈증 환자에서 위약과 비교한 이 약의 치료효과- 52주까지 베이스라인 대비 평균 백분율 변화(%, 95% CI)

임상시험	투여요법	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C Ratio %	ApoB/ApoA1 Ratio %
DESCARTES	420 mg QM (N = 599)	-59[b] (-64, -55)	-50[b] (-54, -46)	-44[b] (-48, -41)	-33[b] (-36, -31)	-22[b] (-26, -19)	-29[b] (-40, -18)	5[b] (3, 8)	-12[b] (-17, -6)	3[a] (1, 5)	-37[b] (-40, -34)	-46[b] (-50, -43)

주: QM = 월1 회, [a]위약과 비교 시 명목p 값< 0.001, [b]위약과 비교 시 p 값< 0.001.

OSLER와 OSLER-2는 '모'시험에서 치료를 완료한 환자에서 이 약의 장기 안전성과 유효성을 평가하기 위한 두 건의 진행 중인 무작위 배정, 대조, 공개라벨 연장 임상시험이다. 각 연장 임상시험에서 환자는 임상시험의 첫 해 동안 이 약 + 표준치료(에볼로쿠맙군) 또는 단일 표준치료(대조군)에 2 : 1 의 비율로 무작위 배정되었다. 첫 해가 끝날 때(OSLER 52 주 및 OSLER-2 48 주), 모든 환자는 4 년(OSLER) 또는1 년(OSLER-2) 동안 이 약을 공개 라벨로 투여 받을 수 있는 이 약 투여기에 등록될 수 있는 자격이 되었다.

총 1,324 명의 환자가 OSLER에 등록 되었다. 이 약 월 1회 420 mg은 대조군과 비교하여 12 주째와 52 주째에 LDL-C를 베이스라인 대비 유의하게 감소시켰다(nominal p < 0.001). 치료 효과는 모시험의 12 주부터 공개 라벨 연장시험의 112 주까지 LDL-C 감소로 입증된 바와 같이 124 주 동안 유지되었다. 총2,928 명의 환자가 OSLER-2에 등록 되었다. 이 약은 대조군과 비교하여 12주에 LDL-C를 베이스라인 대비 유의하게 감소 시켰다(nominal p < 0.001). 공개 라벨 연장 임상시험에서 12 주부터 24 주까지 LDL-C 의 감소가 입증된 바와 같이 치료효과가 유지되었다. 이 약은 대조군과 비교하여 OSLER 임상시험에서 베이스라인부터 52 주까지 그리고, OSLER-2 임상시험에서 베이스라인부터 24주까지 TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG 및 Lp (a)를 유의하게 감소 시켰으며, HDL-C와 ApoA1을 증가시켰다(nominal p < 0.001). LDL-C와 다른 지질 매개변수는 OSLER 또는 OSLER-2의 시작 시점에 이 약 중단 후 12 주이내에 반등의 증거 없이 베이스라인으로 회복하였다.

TAUSSIG는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함한 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 다른 지질 저하 요법의 보조제로서 이 약의 장기 안전성과 유효성을 평가하기 위해 진행중인 다기관, 공개라벨, 5 년 연장 임상시험이다. 총 102 명의 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증 환자와 96 명의

동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자가 TAUSSIG 임상시험에 등록되었다. 이 임상시험에서 등록 시 2 주 420 mg 으로 시작한 분리 반출법을 받는 환자를 제외한 모든 환자는 처음에 이 약 월 1회 420 mg을 투여 받았다. 비-분리반출법 환자의 투여 빈도는 LDL-C 반응과 PCSK9 수치에 근거하여 2 주에 1회 420 mg까지 증량할 수 있다. 이 약의 장기사용은 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 LDL-C의 감소로 보여진 바와 같이 지속적인 치료 효과가 입증 되었다(표5).

기타 지질 매개 변수(TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C 및ApoB/ApoA1)의 변화는 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 장기 약물 투여의 지속적인 효과를 입증하였다.

표5. 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 LDL-C에 대한 이 약의 효과–OLE 36주까지 베이스라인 대비 중앙값 백분율 변화

환자인구집단 (N)	OLE week 12 (n = 16)	OLE week 24 (n = 8)	OLE week 36 (n = 5)
중증FH (N = 102)	-47	-45	-48

주: OLE = 공개라벨연장, N (n) = 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증 중간분석세트의 특정 예정 방문(n)에서 평가 가능한 환자 수(N) 및 관찰된 LDL 수치를 가진 환자 수.

지속적으로 매우 낮은 수준의 LDL-C (즉, 0.65 mmol / L 미만[25 mg/dL 미만])에 대한 장기 안전성은 확인되지 않았다. LDL-C 수치가 0.65 mmol / L 미만인 환자와 LDL-C가 높은 환자의 안전성 프로파일 사이에 임상적으로 유의한 차이가 없음을 입증하는 활용 가능한 자료가 있다.

동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 치료

TESLA는 만 12 ~ 65 세의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 49 명을 대상으로 한 다국가, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약-대조12 주 임상시험이다. 다른 지질 저하제(예: 스타틴, 담즙산 결합수지)의 보조제로서 이 약 월 1 회420 mg은 위약과 비교하여 12 주에 LDL-C와 ApoB를 유의하게 감소시켰다($p < 0.001$) (표6). 기타지질매개변수(TC, 비-HDL-C, TC/HDL-C 및 ApoB/ApoA1)의 변화는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 이 약 투여의 치료 효과를 입증 하였다.

표6. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 위약과 비교한 이 약의 치료 효과–12주까지 베이스라인 대비 평균 백분율 변화(%, CI 95%)

임상시험	투여요법	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	TC/HDL-C Ratio %	ApoB/ApoA1 Ratio %
TESLA (HoFH)	420mg QM (N =	-32b (-45, -19)	-30a (-42, -18)	-23b (-35, -11)	-27a (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0.1 (-9, 9)	0.3 (-15, 16)	-26a (-38, -14)	-28a (-39, -17)

	33)										

주: HoFH = 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증; QM = 월1회; [a]위약과 비교시 nominal p 값< 0.001; [b]위약과 비교 시 p 값< 0.001.

동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에서의 장기 유효성

TAUSSIG 임상시험에서, 이 약의 장기 사용은 분리반출법을 받지 않는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 약 20 % ~ 30 % 의 LDL-C 감소가 입증 되었으며, 분리반출법을 받는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 경우 약 15 % ~ 25 %의 LDL-C 감소가 입증 되었다(표7). 기타 지질 매개 변수(TC, ApoB, 비-HDL-C, TC/HDL-C 및ApoB/ApoA1)의 변화는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 이 약의 장기투여의 지속적인 효과를 입증하였다. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 청소년 환자(만 12 세 이상 만 18 세 미만) 13명에서의 LDL-C 감소 및 기타 지질 매개 변수의 변화는 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 전체 인구 집단과 유사하다.

표7. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 LDL-C에 대한 이 약의 효과-36주까지 베이스라인 대비 평균 백분율 변화

환자인구집단(N)	OLE week 12	OLE week 24	OLE week 36
HoFH (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
비-분리반출법 (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
분리반출법 (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

주: OLE = 공개라벨연장. N (n) = HoFH 중간분석세트의 특정 예정 방문(n)에서 평가 가능한 환자 수(N) 및 관찰된 LDL 수치를 갖는 환자수.

죽상경화성 질병 부담에 대한 효과

혈관 내 초음파(IVUS)로 측정한, 이 약 월 1회 420 mg 투여의 죽상동맥경화성 질병 부담에 대한 효과는 안정된 최적의 스타틴 요법을 받는 관상 동맥 질환 환자 968명에서 78주 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조군 시험에서 평가 되었다. 이 약은 위약대조군과 비교하여 죽상종용적비율(PAV; 1.01% [95% CI 0.64, 1.38], p < 0.0001) 및 총죽상종용적(TAV; 4.89 mm^3[2.53,7.25],p<0.0001)을 감소시켰다. PAV으로 측정한 죽상경화증의 퇴행은 이 약 또는 위약을 투여 받은 환자의 각각 64.3% (95% CI 59.6, 68.7) 및 47.3% (95% CI 42.6, 52.0)에서 관찰 되었다. TAV 으로 측정 시 이 약 또는 위약을 투여 받은 환자 중 61.5% (95% CI 56.7, 66.0) 및 48.9% (95% CI 44.2, 53.7)에서 각각 관찰 되었다. 퇴행을 입증하는 환자의 비율은 위약 투여군에 비해 현저하게 높았다. 이 시험에서 죽상경화성 질환의 퇴행 및 심혈관계 질환 사이의 상관관계는 밝히지 않았다.

확립된 죽상경화성 심혈관질환 성인 환자에서 심혈관계 위험의 감소

이 약의 임상시험(FOURIER)은 만 40 ~ 86 세(평균연령 만 62.5 세)의 확립된 죽상경화성 심혈관 질환을 가진 27,564 명의 시험대상자를 대상으로 하는 무작위 배정, 이벤트 구동형(event-driven), 이중 눈가림 임상시험이다; 81 %는 이전에 심근경색을 경험하였고, 19 %는 이전에 뇌졸중을 경험하였고, 13 %는 말초동맥질환이 있었다. 99 % 이상의 환자가 중등 내지 고강도의 스타틴 및 항혈소판제, 베타차단제, ACE 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제와 같은 적어도 하나의 다른 심혈관계 약물을 투여하였다; 베이스라인 LDL-C의 중앙값(Q1, Q3) 은 2.4 mmol/L (2.1, 2.8)이었다. 이벤트 지표에 더해, 모든 환자가 최소 1 개의 주요 심혈관계 위험인자 또는 2 개의 경미한 심혈관계 위험인자를 가지고 있어, 절대 CV 위험도 측면에서도 투여 그룹 간에 균형을 이루었다; 80 %는 고혈압, 36 %는 당뇨 환자였고, 28 %는 매일 흡연하는 사람이었다. 환자는 이 약(2 주 1회 140 mg 또는 월 1 회 420 mg) 또는 위약에 1:1로 무작위 배정 되었다; 평균 추적 관찰기간은 26 개월 이었다.

임상시험 전반에 걸쳐 LDL-C의 실질적인 감소가 관찰 되었으며, 각 평가 시 LDL-C 범위 중앙값은 0.8 ~ 0.9 mmol/L이었다. 환자의 25 %는 0.5 mmol/L 미만의 LDL-C 농도에 도달하였다. 매우 낮은 수치의 LDL-C 도달에도 불구하고 새로운 안전성 문제는 관찰되지 않았다; 새로운 당뇨병 및 인지 관련 사건의 빈도는 LDL-C 수치가 0.65 mmol/L 미만인 환자와 LDL-C 수치가 높은 환자에서 유사하였다.

이 약은 최초 심혈관계 질환으로 인한 사망까지의 시간, 심근경색, 뇌졸중, 관상동맥 재관류술 또는 불안정협심증으로 인한 입원으로 정의되는 심혈관계 질환의 위험을 유의하게 감소시켰다(표8 참조); 일차 및 주요 이차 복합 평가변수에 대한 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 곡선은 약 5 개월에서 분리되었으며 절대 위험 감소의 규모는 시간이 지남에 따라 꾸준히 증가 하였다(그림1. MACE 3 년Kaplan Meier 곡선참조). 객관적인 MACE 복합 상대 위험도는 20 %까지 감소하였다. 베이스라인 이후 하위그룹의 탐색적 랜드마크 분석에서 1 차년도 이후의 일차 및 이차 종합 평가변수에 대한 이 약의 상대 위험 감소는 치료 첫 해에 관찰된 것 보다 컸다. 치료 효과는 모든 하위 그룹(연령, 질병유형, 베이스라인LDL-C, 베이스라인 스타틴 강도, 에제티미브 사용 및 당뇨병 포함)에서 일관성이 있었으며 심근경색, 뇌졸중 및 관상동맥 재관류술의 위험 감소가 원인 이었다; 전반적인 심혈관계 사망률에는 유의한 차이가 관찰되지 않았으나, 임상시험은 이러한 차이를 감지하도록 설계되지 않았다.

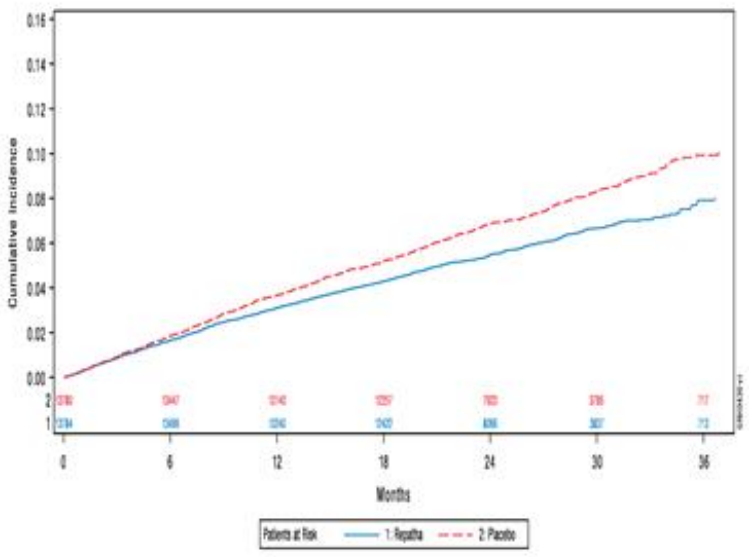
표8. 이 약의 주요 심혈관계 질환에 대한 효과

	위약 (N=13,780) n(%)	이 약 (N=13,784) n(%)	위험비 (95% CI)[a]	p 값[b]
MACE+ (MACE 관상동맥 재관류술, 또는 불안정 협심증으로 인한 입원의 복합)	1,563 (11.34)	1,344 (9.75)	0.85 (0.79, 0.92)	< 0.0001

MACE (심혈관계 사망, 심근경색, 또는뇌졸중의복합)	1,013 (7.35)	816 (5.92)	0.80 (0.73, 0.88)	< 0.0001
심혈관계사망	240 (1.74)	251 (1.82)	1.05 (0.88, 1.25)	0.62
모든 원인의 사망	426 (3.09)	444 (3.22)	1.04 (0.91, 1.19)	0.54
심근경색(치명적/비치명적)	639 (4.64)	468 (3.40)	0.73 (0.65, 0.82)	< 0.0001[c]
뇌졸중(치명적/비치명적)	262 (1.90)	207 (1.50)	0.79 (0.66, 0.95)	0.0101[c]
관상동맥 재관류술	965 (7.00)	759 (5.51)	0.78 (0.71, 0.86)	< 0.0001[c]
불안정 협심증으로 인한 입원[d]	239 (1.7)	236 (1.7)	0.99 (0.82, 1.18)	0.89

[a]IVRS를 통해 수집된 무작위 층화 요인에 의해 계층화된 Cox 모델 기반.
[b]IVRS를 통해 수집된 무작위 층화 요인에 의해 계층화된 2-sided log-rank test.
[c]명목유의성.
[d]불안정 협심증으로 인한 입원까지의 시간 평가는 사후 시행됨.

그림1. MACE 사례(심혈관계사망, 심근경색 또는 뇌졸중의 복합)까지의 시간; 3 년 카플란마이어(Kaplan Meier)



소아집단

소아 집단에 대한 이 약의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 만 12세 이상 만 18세 미만의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 청소년 환자 14명이 이 약의 임상시험에 포함되었다. 청소년과 성인 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 사이에 안전성 또는 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

2) 약동학적특성

흡수 및 분포

건강한 성인에게 이 약 140 mg 또는 420 mg을 단회 피하 투여한 후 3 ~ 4일 내에 최대 혈청 농도 중간값에 도달하였다. 140 mg 단회 피하 투여 시 평균 C_{max}(SD)는 13.0(10.4) μg/mL 이었고, 평균 AUC_{last}(SD)는 96.5 (78.7) day・μg/mL 이었다. 420 mg 단회 피하 투여 시 평균 C_{max}(SD)는 46.0(17.2) μg/mL 이었고, 평균 AUC_{last}(SD)는 842(333) day・μg/mL 이었다. 3회의 피하 용량 140 mg은 단회 피하 용량 420 mg과 생물학적으로 동등하였다. 약동학모델에서 피하 투여 후 절대 생체 이용률은 72 %로 측정되었다.

이 약 420 mg의 단회 정맥 투여 후 정상 상태에서의 평균(SD) 분포용적은 3.3(0.5) L로 추정되며 이는 이 약이 제한된 조직 분포를 보임을 나타낸다.

생체 내 변환

이 약은 천연 면역 글로불린으로써 아미노산 및 탄수화물로만 구성되며, 간 대사 메커니즘을 통하여 배설되는 것 같진 않다. 대사 및 배설은 작은 펩타이드 및 개개의 아미노산으로 분해되는 면역 글로불린 제거 경로를 따를 것으로 예상한다.

배설

이 약의 유효 반감기는 11 ~ 17일로 추정한다.

고용량 스타틴을 받는 원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 환자에서 이 약의 전신 노출은 저~중용량스타틴을 투여한 시험대상자보다 약간 낮았다(AUC_{last} 0.74[90%CI 0.29;1.9]). 청소율이 약 20 % 증가하는 것은 PCSK9의 농도를 증가시키는 스타틴의 작용에 의한 것이며, 이는 지질에 대한 이 약의 약력학적 효과에 부정적인 영향을 미치지 않았다. 집단 약물 동태 분석은 스타틴을 병용 투여한 고콜레스테롤혈증 환자(비-가족성 고콜레스테롤혈증 또는 가족성 고콜레스테롤혈증)에서 이 약 혈청 농도에 유의한 차이가 없음을 보였다.

선형/비-선형

420 mg을 정맥 내 단회 투여 후, 전신 청소율의 평균(SD)은 12(2) mL/시간으로 추정되었다. 12주에 걸쳐 피하로 반복 투여한 임상시험에서, 140 mg 이상의 용량 투여 요법으로 노출량의 비례 증가가 관찰되었다. 2주 1회 140 mg 투여(C_{min}(SD) 7.21(6.6)) 또는 월 1회 420 mg 투여(C_{min}(SD) 11.2(10.8))후, 혈청 최저 농도에서 약 2~3배 축적이 관찰되었고, 혈청 최저 농도는 투여 12주까지 정상 상태에 도달하였다.

124주 동안 혈청 농도에서 시간에 따른 변화는 관찰되지 않았다.

신장애

경증 내지 중등증 신장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 이 약의 임상시험에서 얻은 통합된 데이터의 집단 약동학 분석은 비-신장애 환자와 비교하여 경증 또는 중등증 신장애 환자에서 이 약의 약동학적 차이를 보이지 않았다. 이 약은 중증의 신장애 환자에서 연구된 바 없다.

간장애

경증의 간장애(Child-Pugh class A) 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 이 약 140 mg 단회 피하투여 용량은 경증의 간장애 환자 8명, 중등증의 간장애 환자 8명 및 건강한 시험대상자 8명에서 연구되었다. 이 약에 대한 노출은 건강한 시험대상자와 비교하여 약 40~50 % 낮았다. 그러나 베이스라인 PCSK9 수치 및 PCSK9 중화의 정도 및 시간 경과는 경증 또는 중등증 간장애 환자 및 건강한 시험대상자 간에 유사하였다. 이는 결과적으로 유사한 시간 경과와 절대 LDL-C 저하의 정도를 가져왔다. 이 약은 중증의 간장애(Child-Pugh class C) 환자에서 연구된 바 없다.

체중

체중은 이 약 최저 농도에 영향을 미치는 집단 PK 분석에서 중요한 공변량이지만, LDL-C 감소에 영향을 미치지는 않는다. 2주 1회 140 mg의 반복 피하 투여 결과, 12주 최저 농도는 일반적인 81 kg 시험대상자에 비해 69 kg 환자에서 147 % 더 높게, 93 kg의 환자에서 70 % 더 낮게 나타났다. 이 약 420 mg 의 반복적 피하 월 투여량은 체중의 영향이 적었다.

기타 특수 인구 집단

인구 약동학 분석은 연령, 인종 또는 성별에 따라 용량 조절이 필요하지 않음을 제시한다. 이 약의 약동학은 LDL-C 저하에 어떠한 주목할 만한 효과 없이 체중에 의해 영향을 받았다. 따라서 체중에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.

3) 비임상 안전성 자료
햄스터에서 이 약 월 1회 420 mg 용량보다 더 높은 용량으로 투여했을 때 발암성을 나타내지 않았다. 이 약의 돌연변이 가능성은 평가되지 않았다.

햄스터 및 사이노몰거스 원숭이에서 이 약 월 1회 420 mg 용량보다 더 높은 용량으로 노출시켰을 때 수컷 또는 암컷 생식능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

사이노몰거스 원숭이에서 이 약을 월 1회 420 mg 용량보다 더 높은 용량을 투여 시 배태아 또는 출생 후 발달(최대 생후 6개월)에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

이 약 투여 3개월 후 키홀림펫헤모시아닌(KLH)으로 면역시킨 사이노몰거스원숭이에서 T-세포 의존 항체 반응이 감소한 것 외에, 이 약을 월 1회 420 mg 용량보다 더 높은 용량을 투여했을 때, 햄스터(최대3개월) 및 사이노몰거스 원숭이(최대 6개월)에서 이상사례는 관찰되지 않았다. 이 시험에서 관찰된 혈청 LDL-C 및 총콜레스테롤의 감소는 약리학적 효과이고 투여 중단 시 회복되었다

사이노몰거스 원숭이에서 3개월간 이 약과 로수바스타틴을 병용 투여했을 때, 이 약 월 1회 420 mg 보다 더 높은 용량을 투여했음에도 이상사례는 관찰되지 않았다. 이전의 이 약 단독 투여 시 관찰된 것보다 혈청 LDL-C 및 총콜레스테롤 감소 효과가 더 컸으며 투여 중단 시 회복하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기허가사항과 동일

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1. (재심사)「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약 등의 재심사기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것. - 재심사 기간 : 2017.4.13. ~ 2023.4.12. - 재심사 신청기간 : 2023.4.13 ~ 2023.7.12. 2. (위해성 관리 계획)「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v5.0)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것. 3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가 변경	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	17.12.28		-			
보완요청 일자	18.4.2	18.3.30	-	18.2.8	18.3.30	-
보완접수 일자	18.8.30	18.8.30	-	18.8.30	18.8.30	-
최종처리 일자	18.8.31	18.8.30	-	18.8.30	18.8.30	18.1.29

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] II. 자료제출의약품 2) 당해 품목 허가변경

※ (신약의) 허가변경 건이나 효능효과를 확대하는 희귀해제로서 가교자료 제출

※ 변경사항 : 분류(전문, 희귀 → 전문), 원료약품 및 그 분량(주성분 별규, 멸균주사침 별규), 제조방법, 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항, 기준 및 시험방법, 허가조건(RMP 버전 갱신)

제출자료 / 구분	자료번호 주1)																																					
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	x	x	△	x	x	x	x	x	x	x	△	○	x	△	x	○	○	○	○
제출여부	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
면제사유																																						

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료 (S.2.4/S.4.2/S.4.3/A.2)
   나. 완제의약품에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료 (P.5.1/P.5.2/P.5.3/P.5.6)
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   나. 반복투여독성시험자료
   라. 발암성시험자료
   마. 생식발생독성시험자료
   바. 기타 독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 안전성약리시험자료
   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 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 품목은 희귀의약품으로 최초 허가된 이후 고지혈증, 심혈관 질환의 예방에 대한 효능·효과를 추가함으로써 희귀 해제가 되는 건으로서 제출한 임상시험 자료를 검토한 결과, LDL-C 감소를 통해 원발성 고콜레스테롤혈증 및 확립된 심혈관 질환의 예방에 대해 전반적인 임상적 유익성을 입증하였다고 판단됨.
- 또한 희귀 해제 후 제출해야 하는 가교자료로서 심혈관 질환 예방 시험 중에 포함된 한국인 하위 분석 자료를 주로 하는 민족적 감수성 평가 보고서가 제출됨. 검토 결과 한국인에서 별도의 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 판단됨.
- 품질 심사의 경우 최초 허가 당시 전체 품질심사자료(국제공통기술문서 모듈 3) 제출 및 평가되어 희귀의약품/신약으로 허가하였으므로, 변경 사항에 대한 추가 검토만 수행함. 변경 사항에 대한 타당성 입증자료가 충분히 제출되어 인정함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 02180 동맥경화용제
- 레파타주프리필드펜(에볼로쿠맙)
  레파타주프리필드시린지(에볼로쿠맙)

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가사항과 동일

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 심혈관 질환(CVD; 허혈성 심질환, 뇌졸중 및 기타 뇌혈관 질환)은 선진국과 개발도상국 모두에서 사망 및 장애의 주요 원인.

- 예방 조치에 대한 투자가 CVD 유행을 해결하는 가장 오랫동안 지속 가능한 해결책으로 간주되어 왔으나, 충족되지 않은 상당한 의학적 필요성이 지속적으로 제기되고 있음.
  심혈관 위험 중 조절 가능한 최대 단일 동인은 이상지질혈증임.
  전세계적으로, 추산 시 성인의 39%가 콜레스테롤 상승을 경험하고 있으며, 심지어 고소득 국가들에서 유병률이 더 높음.
- 콜레스테롤, 특히, LDL-C의 순환 수준은 죽상동맥경화 질환의 발병 기전에서 핵심 역할을 하며, 이에 따라, 사람에서 CVD 위험의 주된 동인임.
- 인간 유전학과 질병에 대한 시험에서, 돌연변이 관련 LDL-C의 차이와 CVD 위험 사이에 직접적인 관계가 입증되었음. LDL-C 강하를 목표로 한 무작위배정 임상시험은 LDL-C 저하 기전과 상관없이, LDL-C 감소와 심혈관 위험 감소 사이에 있어 일관된 로그-선형 관계를 보여줌.
- 가족성 고콜레스테롤혈증(Familial hypercholesterolemia, FH)는 LDL-C 수치가 높게 나타나는 유전성 증상의 일종으로 혈중 LDL-C 수치가 높게 나타나면 심혈관계 질환이 발생할 위험이 높아지게 됨. 현재 FH에 사용하는 약제로는 statin, ezetimibe, 담즙산 수지 등이 있음.

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 및 비가족성) 또는 혼합형 이상지질혈증이 있는 성인의 치료에 대한 유효성을 검증하기 위한 임상 연구 중, 에볼로쿠맙은 두 가지 임상적으로 동등한 투여 용법으로 평가됨 – 2주 마다(Q2W) 140 mg 피하(SC) 주사 및 1개월 마다(QM) 420 mg 피하(SC) 주사. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(HoFH)이 있는 만 12세 이상의 청소년 및 성인을 대상으로 에볼로쿠맙을 시험하였음. HoFH는 드물기 때문에 (대략 1,000,000명 중 1명), 암젠사는 HoFH 적응증의 에볼로쿠맙에 대해 희귀 의약품 개발국으로부터 희귀 의약품 지정 및 허가를 득하였음. HoFH에 대해 평가된 용량은 420 mg SC QM와 420 mg SC Q2W였음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 주사부위반응, 면역원성 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 기허가사항과 동일

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 기허가사항과 동일

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 기허가사항과 동일

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 : 해당사항 없음 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 : 레파타주 프리필드시린지 ■pH ■성상 ■단백질함량 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 삼투압) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 : 레파타주 프리필드펜 ■pH ■성상 ■단백질함량 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 삼투압, 주입기 기능성 시험) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 주요 변경사항은 일부 '공정 중 관리 항목의 시험법' 및 '완제의약품 기준 및 시험방법'의 변경과 프리필드시린지의 주사침 규격(별규)의 정정기재로, 변경의 의도 및 그 타당성을 적합한 근거자료로 입증하였음.

  ※ 협조검토 : 첨단바이오제품과(완제의약품 기준 및 시험방법 중 시험법), 구강소화기기과(주사침)
- 일관성 있는 품질 유지 및 안전성 확보에 적절한 공정 관리 및 품질 관리 시스템이 확립되어 있는 것으로 판단되었음.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 기허가사항과 동일

3.2. 완제의약품의 안정성

- 기허가사항과 동일

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 기허가사항과 동일

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 기제출자료와 동일

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	최대용량 (mg/kg)	GLP	study #
반복투여 독성시험		햄스터	SC	4주 + 16주	300 mg/kg QW	Yes	112699
		햄스터	SC	3개월	300mg/kg QW	Yes	114375
		사이노몰거스 원숭이	SC	6주 + 21주	300 mg/kg QW	Yes	110149
		사이노몰거스 원숭이	SC	6개월 + 25주	300 mg/kg QW	Yes	110359
		사이노몰거스 원숭이	PO+ SC	3개월 + 16주	로수바스타틴 5 mg/kg [QD + 에볼로쿠맙 100 mg/kg Q2W	Yes	112311
생식・발생 독성시험	Seg I	햄스터	SC		최대 100 mg/kg Q2W	Yes	114975

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	최대용량 (mg/kg)	GLP	study #
	SegII/ III	Cynomolgus 원숭이	SC	GD20~22 35-출산:	50 mg/kg 1 회 50 mg/kg Q2W	Yes	110370
발암성시험		햄스터	SC	생애주기 약리학 시험 (2년)	100 mg/kg Q2W	Yes	114976
국소내성		원숭이	SC	단회	1 mL	Yes	115815
		토끼	IV bolus	단회	1 mL	Yes	110151
조직교차반응성		햄스터 조직	*in vitro*	염색시험		Yes	112876
		인간 및 사이노몰거스원숭이	*in vitro*	염색시험		Yes	110148

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 최초 허가시 제출된 자료와 동일함. 효능효과 추가와 관련하여 추가적으로 요구되는 자료 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 기제출된 자료와 거의 유사함. 추가 자료 4건 제출함.

5.2. 효력시험

구분	제목	시험방법	결과요약
In vitro	여러 종(species)의 PCSK9와 에볼로쿠맙의 결합 친화력 시험	인간, 사이노몰거스 원숭이, 햄스터, 마우스 PCSK9에 대한 에볼로쿠맙의 결합친화력 시험	PCSK9의 결합친화도 인간 KD=□pM 사이노몰거스 원숭이 □pM, 햄스터 □pM, 마우스 □pM
	LDLR・PCSK9 결합에 대한 에볼로쿠맙과 31H4.2의 억제효과	WT 인간 PCSK9, D374Y PCSK9 (기능 획득 돌연변이)의 인간 LDLR 결합을 억제하는 에볼로쿠맙의 효능시험법	에볼로쿠맙은 인간 LDLR 단백질에 자연형 및 GOF 돌연변이(D374Y) PCSK9이 결합하는 것을 강력하게 차단
	세포 내 LDL uptake에 대한 에볼로쿠맙의 영향	에볼로쿠맙의 WT PCSK9, D374Y PCSK9의 LDL 조절에 대한 효과 측정	고수준의 LDLR 을 발현하는 인간 간세포 암종 세포주(HepG2)를 이용한 세포 기반 생물학적 검정법에서 인간 자연형 및 기능획득 돌연변이 PCSK9는 모두 LDL-C가 세포에 흡수되는 것을 농도 의존적으로 억제하고 에볼로쿠맙은 이를 효과적으로 억제하여 LDL uptake를 증가시킴
	에볼로쿠맙의 LDLR 단백질	HepG2 세포를 여러 농도의 에볼로쿠맙과 배양하여 총 세포	W/O 스타틴 에볼로쿠맙의 LDLR 단백질 수준은

	조절에 대한 스타틴 병용효과	내 LDLR을 측정	농도의존적으로 상승 W/ 스타틴 간 LDLR 단백질 수준 증가에 대한 에볼로쿠맙과 스타틴 병용의 상가적 효과 입증됨.
In vivo	골든시리아햄스터에서 에볼로쿠맙 투여의 용량-반응 평가	에볼로쿠맙 3~30mg/kg을 햄스터에 SC 주사로 1회 투여	비-HDL-C 수치 에볼로쿠맙 3~30 mg/kg 투여 시 제3일에 비-HDL-C가 □% - □% 감소되었고 각각 제10, 14 및 26일에 비-HDL-C 수준이 대조군 수준으로 회복됨 → 최대 효과는 모든 용량에 대해 비슷하였으나, 효과 유지 기간은 용량에 비례하였음 간 LDLR 단백질 수준 에볼로쿠맙 투여군의 LDLR 수준은 □배 증가
	사이노몰거스원숭이에서 에볼로쿠맙 투여 평가	에볼로쿠맙 SC 단회투여 후 PK/PD 평가 용량: 3~30 mg/kg 2차: 0.05~0.5 mg/kg 혈액시료 중 LDL_C, HDL-C, TC, TG 측정	0.2 - 30 mg/kg 용량 범위에서 LDL-C 및 총 콜레스테롤 저하효과. 3 mg/kg 이상 투여 시 모든 용량에서 유의한 혈청 LDL-C 평균 감소(즉 치료 후 첫 7-14일 내 □%)가 발생. 이후 LDL-C는 베이스라인 수준으로 회복되었고, 회복 시간(즉, 효과 유지 기간)은 용량에 따라 달랐음
	인간 PCSK9을 발현하는 수컷 C57Bl/6 마우스에서 PSK 억제 항체들의 콜레스테롤 저하효과 평가	PCSK9 억제제인 1A12, 23B5, 을 AMG 145와 비교평가 ※AMG 145(에볼로쿠맙) 용량: 30 mg/kg SC 혈액시료 중 non-HDL-C (LDL_C,VLDL-C로 구성) HDL-C, TC(total cholesterol)	인간 PSCK9를 발현하는 마우스의 non-HDL-C의 혈청 농도는 약 50mg/dL 30mg/kg의 항체들을 투여시 유의한 non-HDL-C 감소가 투여1일 및 2일 후에 관찰되었으며 3일째는 항체 모두에서 대조군과 유사 TC도 유사하게 유의한 혈청 농도 감소. 3일째는 대조군과 유사해졌음 => 1A2, 23B5는 유효성 및 효과를 유지하는 기간면에서 AMG145와 유사하였음. 그러나 혈청 농도면에서 두 항체들의 제거가 AMG145보다 낮음을 보였음.
	수컷 C. monkey에서 혈청 콜레스테롤에 대한 8A3, 23B5, or AMG 145의 효과 평가	AMG 145, 8A3, or 23B5 : 0.5 mg/kg 단회 SC 혈청 TC, LDL-C, HDL-C, TG 혈청 중 ApoB	14일간의 평가기간 동안 유의한 TC, LDL-C가 항체 3가지 모두에서 관찰되었음. AMG145는 1일~6일째 전부 통계적으로 유의한 LDL-C 저하를 보였음 8A3은 1일~14일 종료시까지 LDL-C의 통계적으로 유의한 감소, 23B5는 1일~5일까지의 LDL-C의 통계적으로 유의한 감소 보임. TC도 3가지 항체에서 유의한 감소 보였음.

			그러나 HDL-C나 TG는 통계적으로 유의한 변화 보이지 못했음. 23B5는 혈청 LDL-C와 TC를 AMG145와 유사한 수준으로 감소시키는 반면, 8A3은 좀더 긴 기간 동안 LDL-C와 TC를 낮추었음.
	인간 PCSK9을 발현하는 수컷 C57Bl/6 마우스에서 PSK 억제 항체들의 콜레스테롤 저하효과 평가	8A3, 1A12, 9C9, or AMG 145 30mg/kg	평가한 PCSK 억제 항체들은 인간 PCSK9을 발현하는 마우스에서 혈청 non-HDL-C, HDL-C을 유의하게 낮출 수 있었음.
	수컷 C. monkey에서 혈청 지질에 대한 AMG 492단회 투여의 효과 평가	AMG 495, AMG 145, 8A3 : 0.5 mg/kg 단회 SC 혈청 TC, LDL-C, HDL-C, TG 혈청 중 ApoB	AMG145는 통계적으로 유의한 LDL-C 감소 효과를 보였음. AMG492 또는 8A3 은 통계적으로 유의한 HDL-C 변화를 보이지 못했음 AMG492, AMG145, 8A3은 통계적으로 유의한 TG 감소 보이지 못했음.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 기제출한 자료로 갈음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 기제출한 자료로 갈음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 최초 희귀의약품 허가신청 시 제출한 자료와 동일함, 효능효과 추가에 따른 별도의 자료 요구되지 않음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상요약표 참조

6.2. 임상약리시험

- (생물약제학시험) 건강한 시험대상자에서 에볼로쿠맙 제형 personal injector(automated mini-doser(AMD), prefilled autoinjector/pens, prefilled syringe간의 약동학적 동등성을 비교평가한 1상 2건(20110168, 20120133) 결과, 사전 정의된 약동학 평가변수 AUClast, Cmax의 비 90% CI 0.80~1.25 이내에 포함되었음

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 포함)

- 2상 5건 및 2상 연장 1건, 3상 4건, 3상 연장 1건
- 핵심임상시험

: 20110114(MENDEL-2),
20110115(LAPLACE-2),
20110117(RUTHERFORD-2),
20110109(DESCARTES)

2) 심혈관 질환 예방

- 3상 3건(20110118, 20130385, 20120153)
- 핵심임상시험 1건 : 20110118(FOURIER)

3) 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증(기허가 효능・효과)

: 기제출 임상시험 자료로 본 신청시에는 제출하지 않았음.

- 참고 : 2/3상 1건(20110233), OLE 1건(20110271)

〈임상요약표〉

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여방법/기간	기본요법	평가항목	결과
원발성 고지혈증 및 혼합형 이상지질혈증							
2	20101154 (MENDEL)	무작위배정, 위약, 에제티미브 대조, 용량 범위, 단일요법	고콜레스테롤혈증 환자 411명 등록	12주 또는 14주 PBO SC Q2W or QM 에볼로쿠맙 70, 105, 140 mg SC Q2W 280, 350, 420 mg SC QM Eze 10 mg PO QD	3개월 전까지 지질 요법 투여 안함	(유효성) LDL-C, 기타 지질 평가변수 안전성, 내약성, PK	1차 평가변수인 12주째 기저치 대비 UC LDL-C의 퍼센트 변화를 평가한 결과 , 위약 대비 에볼로쿠맙은 Q2W나 QM 모두 위약 대비 통계적으로 유의한 감소를 보였음(p<0.001). UC LDL-C의 퍼센트 감소는 각 투여 빈도 내에서 용량 의존적이었음. 140 mg Q2W 및 420 mg Q4W 군은 12주째 위약 대비 47%, 53%의 감소
2	20101155 (LAPLACE)	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 용량범위, 병용요법	고콜레스테롤혈증 환자 631명 등록	12주 또는 14주 PBO SC Q2W or QM 에볼로쿠맙 (바이알 또는 시린지) 70, 105, 140 mg SC Q2W 280, 350, 420 mg SC QM	스타틴±에제티미브 안정용량 병용	(유효성) LDL-C, 기타 지질 평가변수 안전성, 내약성, PK	1차 평가변수인 12주째 기저치 대비 UC LDL-C의 퍼센트 변화를 평가한 결과 , 위약 대비 에볼로쿠맙 용량군 및 투여 간격 모두에서 위약 대비 통계적으로 유의한 감소를 보였음(p<0.001). 용량별 위약 대비 LDL-C 퍼센트 감소는 42% (70 mg) to 66% (140 mg)(Q2W groups),42% (280 mg) ~ 50%(350 mg and 420 mg)(Q4W groups)
2	20090158	이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, 병용요법	HeFH(not with HoFH)환자) 168명 등록	12주 PBO SC Q2W or QM	최소 4주전부터 스타틴±에제티미	(유효성) LDL-C, 기타	1차 평가변수인 베이스라인 대비 12주째 LDL-C 퍼센트 변화에 있어 위약군 대비 AMG145 350mg, 450mg Q4W 군은 각각

				에볼로쿠맙 350, 420 mg SC QM	브 안정용량 병용	지 질 평가변수 안전성, 내 약성, PK	44%, 56%의 통계적으로 유의한 차이(p<0.001)을 보였음. LDL-C의 감소는 용량 의존적이었고 350mg 보다 420mg 투여군에서 더 많은 감소를 보였음. 1차 평가변수에 대한 350mg vs. 420mg 군간 비교시 420mg Q4W가 통계적으로 유의한 차이를 보였음(p<0.001)
2	20090159 (GAUSS)	무작위배정, 평행군, 이중 눈가림, 위약 및 Eze 대조, 용량범위	문서화된 스타틴 불내성이 있는 고콜레스테롤혈증 환자 160명 등록	에볼로쿠맙 280,350,420mg SC QM Eze 10mg PO QD+ 에볼로쿠맙 420mg SC QM Eze 10mg PO QD+ PBO SC QM	스타틴 투여 중이 아니거나 또는 저용량 스타틴 투여 중이면서 목표 LDL-C 목표 도달 못한 환자, 스타틴 불내성 이력이 있어야 함.	(유효성) LDL-C, 기 타 지 질 평가변수 안전성, 내 약성, PK	1차 평가변수인 베이스라인 대비 12주째 LDL-C 퍼센트 변화는 모든 AMG145 단독투여군 vs. 위약+ 에제티미브 투여군이 용량의존적, 통계적으로 유의한 감소를 입증하였음. - 위약+ 에제티미브 투여군 대비 280mg : 350mg :420mg 단독 =26%:28%:36% 감소 - 위약+ 에제티미브 vs. AMG145+에제티미브 투여군도 1차 평가변수에서 군간 47% 차이로 통계적으로 유의한 개선을 입증(p<0.001).
3	20110114 (MENDEL-2) (핵심시험)	무작위배정, 평행군, 이중 눈가림, 위약 및 Eze 대조, 단일요법	NCEP ATP III Framingham risk score of ≤ 10% 인 환자 LDL-C ≥ 100 (2.6 mmol/L) and < 190 mg/dL (4.9 mmol/L) 615명 등록	12주 또는 14주 PBO SC Q2W or QM 에볼로쿠맙(AI/펜) 140 mg SC Q2W 420 mg SC QM Eze 10 mg PO QD	3개월 전까지 지질 요법 투여 안함 스타틴 요법을 받지 않지 않음. 에 제 티 미 브가 활성 대조군	(유효성) LDL-C, 기 타 지 질 평가변수 안전성, 내 약성, PK	공동 1차 평가변수인 10주째와 12주째 시점에서 LDL-C의 기저치 대비 평균 변화량, 12주 시점에서 LDL-C의 기저치로부터의 변화량으로, 1차 평가변수인 기저치 대비 12주 시점의 LDL-C 퍼센트 변화, 기저치 대비 10주 및 12주 시점의 평균 퍼센트 변화에 있어 에볼로쿠맙은 Q2W 및 QM군에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 LDL-C 감소를 보였고, 에제티미브 대비 통계적으로 유의한 LDL-C 감소를 입증하였음(다중 보정 분석시 모든 투여군과 차이 p<0.001) - 위약 및 에제티미브 대비 모두 에볼로쿠맙은 10주, 12주째 LDL-C의 유의한 감소 입증
3	20110115 (LAPLACE-2) (핵심시험)	무작위배정, 평행군, 이중 눈가림, 위약 및 Eze 대조, 병용요법	원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 환자 1899명 등록	12주 또는 14주 PBO SC Q2W or QM 에볼로쿠맙(AI/펜) 140 mg SC Q2W 420 mg SC QM Eze 10 mg PO QD	공개라벨 스타틴 요법 실시[rosuvastatin (5 mg or 40 mg), atorvastatin (10 mg or 80 mg) and simvastati	(유효성) LDL-C, 기 타 지 질 평가변수 안전성, 내 약성, PK	1차 평가변수인 기저치 대비 12주 시점의 LDL-C 퍼센트 변화, 기저치 대비 10주 및 12주 시점의 평균 퍼센트 변화에 있어 에볼로쿠맙은 각 스타틴 코호트에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 LDL-C 감소를 보였고, 아토르바스타틴 코호트에서 에제티미브 대비 통계적으로 유의한 LDL-C 감소를 입증하였음(다중 보정 분석시 모든 투여군과 차이 p<0.001)- 위약

					n (40 mg)		및 에제티미브 대비 모두 에볼로쿠맙은 10주, 12주째 LDL-C의 유의한 감소 입증
3	20110116 (GAUSS-2)	무작위배정, 이중눈가림, 위약 및 Eze 대조,	스타틴 불내성이 문서화된 고콜레스테롤혈증 307명 등록 307명 분석)	12주 또는 14주 PBO SC Q2W or QM 에볼로쿠맙(AI/펜) 140 mg SC Q2W 420 mg SC QM Eze 10 mg PO QD	스타틴 불내성	(유효성) LDL-C, 기타 지질 평가변수 안전성, 내약성, PK	공동 1차 평가변수인 베이스라인 대비 10주와 12주째의 평균 LDL-C 감소 퍼센트 변화 및 베이스라인 대비 12주째 LDL-C의 퍼센트 변화에 대해 에볼로쿠맙 Q2W, QM 모두 에제티미브보다 통계적으로 유의하게 큰 감소를 달성하였음 (p<0.001)
3	20110117 (RUTHERFORD-2) (핵심시험)	무작위배정, 평행군, 이중 눈가림, 위약 대조, 병용요법	HeFH인 환자 331명 등록	12주 또는 14주 PBO SC Q2W or QM 에볼로쿠맙(AI/펜) 140 mg SC Q2W 420 mg SC QM	4주이상 스타틴±Eze 안정용량	(유효성) LDL-C, 기타 지질 평가변수 안전성, 내약성, PK	공동 1차 평가변수인 기저치 대비 12주 시점의 LDL-C 퍼센트 변화, 기저치 대비 10주 및 12주 시점의 평균 퍼센트 변화에 있어 에볼로쿠맙은 Q2W 및 QM 모두에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 LDL-C 감소를 보였음(다중 보정 분석시 모든 투여군과 차이 p<0.001)
3	20110109 (DESCARTES) (핵심시험)	무작위배정, 평행군, 이중 눈가림, 위약 대조, 장기간	고콜레스테롤혈증 환자 905명 등록	52주 PBO 에볼로쿠맙(바이알 및 시린지) 420mg SC QM	스타틴 저, 중, 고용량 스타틴 최고용량+에제티미브	(유효성) LDL-C, 기타 지질 평가변수 안전성, 내약성, PK	1차 평가변수인 기저치 대비 52주 시점까지 UC LDL-C의 퍼센트 변화는 지질 저하 배경요법 하에 위약군 대비 에볼로쿠맙 420mg SC 투여군에서 -57.0%(SE 2.1%)(다중 보정 p<0001)차이었음.
2	20110231	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 병용요법	고콜레스테롤혈증 및 높은 심혈관계 이벤트 발생 위험이 높은 일본인 환자 310명 등록	12주 또는 14주 PBO SC Q2W or QM 에볼로쿠맙 (바이알 및 시린지) 70 or 140 mg Q2W SC; 280 or 420 mg SC QM		(유효성) LDL-C, 기타 지질 평가변수 안전성, 내약성, PK	1차 평가변수에서 12주째 모든 AMG145 용량군은 위약 대비 통계적으로 유의하게 높은 LDL-C 감소를 입증. 2주째에 Q2W, Q4W 투여 빈도에 대한 효과 보이기 시작, Q2W 군 내에서 70mg 보다 140mg이 LDL-C 감소 효과가 더 컸고, Q4W 군 내에서 280mg 보다 420mg이 LDL-C 감소 효과가 더 컸음
2 (진행중)	20110110 (OSLER)	연장시험 1년차 : 표준요법 대비 대조 시험 2년차 이후 에볼로구맙 공개라벨	SAE로 인해 IP 투여중단을 하지 않은 에볼로쿠맙 계획서 완료 환자 1324명 등록	~5년 바이알 및 시린지 또는 AI/펜 1년차 : 에볼로쿠맙 420mg SC QM + SoC or SoC 단독		(유효성) LDL-C, 기타 지질 평가변수 안전성, 내약성, PK	(중간분석) 에볼로쿠맙 QM의 장기투여는 원발성 고지혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 시험대상자에서 LDL-C 감소의 유지 및 기타 지질 파라미터의 개선을 보였고 양호한 내약성을 보였음.

				2년~5년: 에볼로쿠맙 420 mg SC QM + SoC			
3 (진행중)	20120138 (OSLER2)	장기 확장 시험 1년차 : 표준요법 대비 대조 시험 2년차 이후 에볼로구맙 공개라벨	어떤 이유로든 IP를 중단하지 않은 계획서 완료 환자 3121명 등록	~2년 1년차 : 에볼로쿠맙 140mg SC Q2W 또는 420mg SC QM+ SoC SOC 단독 2년차 에볼로쿠맙 140mg SC Q2W 또는 420mg SC QM+ SoC		(유효성) LDL-C, 기타 지질 평가변수 안전성, 내약성, PK	(중간분석) 에볼로쿠맙 QM의 장기투여는 원발성 고지혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 시험대상자에서 LDL-C 감소의 유지 및 기타 지질 파라미터의 개선을 보였고 양호한 내약성을 보였음
기타							
3	20120356 (GLAGOV)	무작위배정, 병용요법, clinical home use	원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 164명 등록	12주 에볼로쿠맙 420mg SC QM AMD(automated mini-doser) 또는 AI/pen		자가 투여에 대한 user ability, 유효성 (LDL-C), 안전성, 내약성	automated mini-doser(AMD; previously referred to as 3.5 mL personal injector) 또는 autoinjector/pens (AI/pen). - 1차 평가변수인, 4주와 8주째의 full-dose 투여에 대한 환자 보고 결과, AMD 93.9%, AI/pen 91.5%가 full dose 달성
3	20120348	무작위배정, 병용요법, clinical home use	원발성 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 149명 등록	8주 에볼로쿠맙 140mg SC Q2W		자가 투여에 대한 user ability, 유효성 (LDL-C), 안전성, 내약성	1차 목적인 prefilled syringe (PFS) 또는 prefilledautoinjector/pen (AI/pen)을 이용한 가정내 사용시 사용자 능력 평가(2주 시점과 4주 시점에 환자 보고 결과) -PFS 사용 환자의 96.0%, AI/pen 사용 환자의 89.2%가 완전 투여 보고 2차 목적 : 6주째에 기저치 대비 LDL-C 퍼센트 변화

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여방법/기간	기본요법	평가항목	결과
심혈관계 질환 예방							
3	20110118 (FOURIER) 핵심 시험 & 가교 자료	이중 눈가림 무작위배정, 위약 대조	심혈관계 질환 이력이 있는 고지혈증 환자 (40~85세) 27564명 등록 및 분석	~4년 PBO SC Q2W or QM 에볼로쿠맙 140 mg SC Q2W 420 mg SC QM	스타틴 (매일 아토바스타틴 20 mg 이상 또는 동등량. 현지에서 승인되는 경우, 매일 아토바스타틴 40 mg	유효성 평가 CV outcome LDL-C 및 기타 지질 평가변수, 안전성, 내약성	1차 평가변수인 심혈관 사망, 심근경색증, 불안정 협심증에 기인한 입원, 뇌졸중 또는 관상동맥 혈관재개통술 중 먼저 발생하는 사건까지의 시간에 대한 위험은 15%(HR 0.85((95% CI: 0.79, 0.92; p < 0.0001).)감소로 에볼로쿠맙 투여군이 위약군 대비 유의한 수준이었음

				AI/펜	이상 또는 동등량으로 정의되는 매우 효과적인 스타틴 요법이 권장)		
3	20130385 (EBBINGHAUS)	이중 눈가림 무작위배정, 시험20110118 에 등록한 시험대상자의 subset의 위약 대조	심혈관계 질환 이력이 있는 고지혈증 환자 (40~85세) 1974명 등록/1204명 분석	~4년 PBO SC Q2W or QM 에볼로쿠맙 140 mg SC Q2W 420 mg SC QM AI/펜	스타틴	안전성 평가 (CANTAB 평가에 의한 인지 기능)	1차 평가변수 평가결과, 에볼로쿠맙은 CANTAB SWM strategy index of executive function을 평가하여 실행기능(executive function)평가했을 때 위약군에 비해 비열등함을 입증
3	20120153 (GLAGOV)	이중 눈가림 무작위배정 위약 대조	관상동맥질환이 있는 고지혈증 환자 18세 이상 1246명 등록, 968명 분석	3년 PBO SC QM or 에볼로쿠맙 420 mg SC QM	스타틴	유효성 (PAV, TAV, 지질 평가변수), 안전성, 내약성 PAV ; percent atheroma volume; 죽종용적 비율 TAV ; total atheroma volume : 총죽종용적	1차 평가변수인 기저치 대비 78주 시점의 PAV nomimal change 면에서 최소 자승 평균 PAV는 에볼로쿠맙군에서 0.95%(95% CI 0.58,1.33)감소하였고 위약군에서는 0.05%(-0.32,0.42) 증가하였음. 에볼로쿠맙은 위약에 비해 PAV를 1.01%(0.64, 1.38)(p<0.0001) 감소시킴

6.3.2 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 20130385(EBBINGHAUS) : FOURIER(20110118) 시험에 등록했던 환자 대상 인지 기능에 대한 에볼로쿠맙의 영향을 평가하기 위한 이중 눈가림, 위약대조, 다기관 연구
- 20120153(GLAGOV) : 관상동맥 카테터(coronary catheterization)을 시행 중인 환자에서 혈관내 초음파로 측정한 죽상경화성 질환에 대한 에볼로쿠맙의 효과를 평가하기 위한 이중 눈가림, 무작위배정, 다기관, 위약 대조, 평행군 시험

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청한 효능·효과 중 원발성 고콜레스테롤혈증에 대한 임상시험으로 2상 5건 및 2상 연장 1건, 3상 4건, 3상 연장 1건이 수행되었음.

: 2상 시험에서의 1차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 12주째 LDL-C의 퍼센트 변화였으며, 위약이나 지질저하제인 에제티미브를 대조군으로 하여 비교분석한 결과 이 약은 대조군 대비 통계적으로 유의한 개선을 입증하였음.

3상 시험에서의 공동 1차 평가변수는 베이스라인 대비 10주째 및 12주째 평균으로서 LDL-C 수준의 퍼센트 변화, 그리고 12주째 LDL-C의 베이스라인 대비 퍼센트 변화였는데 스타틴이나 다른 지질저하제를 병용하는 경우, 또는 스타틴 불내성 환자에서 단독으로 이 약을 투여하였을 때 위약, 에제티미브와 같은 대조군에 비해 통계적으로 유의한 개선을 입증하였고 이 효과는 52주째의 장기 평가에서도 유지됨을 확인하였음. 다른 지질평가변수들에서도 이 약의 임상적 유익성을 입증하였음.

- 심혈관질환예방에 대한 임상시험으로는 3상 3건이 수행되었음.

: 핵심임상시험인 20110118 시험에서 스타틴 요법 또는 다른 지질저하 요법을 기본으로 하여 1차 평가변수인 심혈관 사망, 심근경색증, 불안정 협심증에 기인한 입원, 뇌졸중 또는 관상동맥 혈관재개통술 중 먼저 발생하는 사건까지의 시간에 대한 위험은 15%(HR 0.85((95% CI: 0.79, 0.92; p < 0.0001).)감소로 에볼로쿠맙 투여군이 위약군 대비 유의한 수준으로 임상적 유익성을 입증하였음.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 고지혈증 예방에 대한 임상시험에서 대조군과 이 약간의 안전성 프로파일은 유사하였음.
- 심혈관계 질환 예방과 관련한 20110118 시험에서 이 약은 스타틴 요법 및 다른 지질 저하제 대조군에서 관찰되는 것와 유사한 수준의 안전성 프로파일을 보였음. 최저 LDL-C 달성 환자별 이상사례의 빈도는 뚜렷한 차이가 없었음. 심혈관계 질환 예방을 위함 임상시험은 연장시험이 진행 중이며 추가적인 장기간의 평가 필요할 것임.

6.4. 가교자료

6.4.1. 가교시험

- 별도 가교 시험 수행하지 않았으며, 20110118(FOURIER) 시험 중 한국인 자료(가교 자료)에 대한 분석 결과 제출

6.4.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 이 약은 비선형 및 선형, 약력학적 곡선이 완만하고 치료 범위가 넓은 편, 간대사를 통하지 않고 유전적 다형성 없음. prodrug으로 투여되지 않으며, 생체이용율은 높은 편, 약물 대사 효소에 의해 제거되지 않으며 따라서 약물 상호작용 가능성이 적음. 오용으로 인한 약리학적 효과는 관찰된 바 없으며, 다른 지질저하제와의 병용 투여시 약물간 상호작용 가능성 매우 낮음. 적응증에 대한 정의 및 진단 기준은 한국과 서양이 유사함.
- 따라서 ICH E5 가이드라인에 제시된 민족적 요인에 대한 약물의 감수성 평가항목에 대해 이 약은 민족적 요인에 차이가 적은 약물로 판단됨.

6.4.3. 가교자료평가

- 1차 평가변수 및 2차 평가변수 중의 심혈관사건에 대한 평가를 모시험과 통계적으로 비교 분석하기 어려움. 대신 탐색적 평가변수 중 하나이면서 다른 고지혈증 효능효과의 치료적 확증시험에 사용된 평가변수인 LDL-C의 감소

를 선택하여 한국인, 아시아인, 글로벌 집단간에 비교 분석하였음.

6.4.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- ICH E5 부록 D에 따른 약물 감수성 평가 및 내적 요인, 외적 요인의 잠재적 평가를 통해 레파타주의 약동학, 약력학적 변수 등에 있어 민족적 차이가 적을 것으로 예측되었음.
- 글로벌 임상시험성적에 포함된 한국인 자료로서 민족적 특성자료를 비교분석하였음(심혈관질환예방 3상시험, 20110118)
  - 전체 글로벌 집단과 다른 아시아인 집단에 있어 유효성 측면에서의 유사한 경향성을 입증하였다고 판단됨. 안전성 프로파일에 있어 한국인 시험대상자가 특별히 높게 보고되거나 새로이 보고된 이상사례는 없다고 판단되며, 결론적으로 한국인 시험대상자에 있어 심혈관계 질환의 예방을 위해 추가적인 용량 조절은 필요하지 않다고 판단됨.

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 신청한 효능효과 중 1) 심혈관 질환 예방에 대한 이 약의 임상적 유익성을 입증하기 위한 치료적 확증 시험으로 고강도 또는 중등도 강도의 스타틴 요법에도 불구하고 LDL-C 수치가 잘 조절되지 않는 심혈관 질환을 경험한 성인 환자에서 자 27654명을 대상으로 에볼로쿠맙 140 mg Q2W 또는 QM의 임상적 유익성을 평가한 위약 대조 시험임. 에볼로쿠맙은 1차 평가변수인 심혈관계 사건의 발생까지의 시간으로 평가되는 심혈관계 사건 위험을 유의하게 감소시켰음(HR=0.85, p<0.0001). 주요 2차 평가변수인 심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중 중 첫 번째 발생까지의 시간에서도 유의한 임상적 개선을 보였음(HR=0.80, p<0.0001). 에볼로쿠맙 투여 시 76%의 환자가 1회 이상 LDL-C <25 mg/dL을 보였고 LDL-C <25 mg/dL 인 환자와 LDL-C≥40 mg/dL 환자간에 안전성 프로파일은 유사했음. 해당 시험에 참여한 환자들의 인지 기능을 평가한 시험(20130385(EBBINGHAUS)에서 위약 대비 비열등성을 확인하였음.
  심혈관계 사건의 발생 위험 감소로 평가한 에볼로쿠맙의 유효성 및 안전성을 전반적으로 평가하였을 때 이 약물의 임상적 유익성은 적절히 입증되었다고 판단됨

- 원발성 고지혈증(이형접합 가족형 고콜레스롤혈증을 포함)에 대한 치료적 확증시험으로서
  1) 20110115(LAPLACE-2) 결과가 제출되었음. 고지혈증 환자 1896명에서 에볼로쿠맙 140mg Q2W 또는 QM, 위약, 또는 스타틴과 병용투여한 에제티미브의 영향을 평가하였음. 배경요법으로 스타틴을 투여받았음. 1차 평가변수인 기저치 대비 12주 시점의 LDL-C 퍼센트 변화, 기저치 대비 10주 및 12주 시점의 평균 퍼센트 변화에 있어 에볼로쿠맙은 각 스타틴 코호트에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 LDL-C 감소를 보였고, 아토르바스타틴 코호트에서 에제티미브 대비 통계적으로 유의한 LDL-C 감소를 입증하였음.

  2) 배경요법으로 아토르바스타틴 단독 또는 아토르바스타틴에 지질저하식이를 하고 있거나 또는 아토르바스타틴과 에제티미브를 병용투여하는 고지혈증 환자 901명 대상으로 52주 위약 대조 시험(20110109(DESCARTES))에서 에볼로쿠맙 420mg QM는 1차 평가변수인 기저치 대비 52주 시점까지 UC LDL-C의 퍼센트 변화는 지질 저하 배경요법 하에 위약군 대비 에볼로쿠맙 420mg SC 투여군에서 -57.0%(SE 2.1%)을 보여 장기 투여에 따른 효과의 유지를 입증하였음.

  3) 베이스라인에서 지질 저하제를 투여받지 않는 고지혈증 환자 614명을 대상으로 한 12주 임상시험 20110114(MENDEL-2)에서 에볼로쿠맙 140mg Q2W 또는 QM, 위약을 투여했을 때 차 평가변수인 기저치 대비 12주 시점의 LDL-C 퍼센트 변화, 기저치 대비 10주 및 12주 시점의 평균 퍼센트 변화에 있어 에볼로쿠맙은 Q2W 및

QM군에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 LDL-C 감소를 보였고, 에제티미브 대비 통계적으로 유의한 LDL-C 감소를 입증하였음

4) 이형 접합형 가족성 고콜레스테롤 환자 329명에 대한 임상시험20110117(RUTHERFORD-2)에서도 에볼로쿠맙 140mg Q2W 또는 QM, 위약을 투여했을 때 공동 1차 평가변수인 기저치 대비 12주 시점의 LDL-C 퍼센트 변화, 기저치 대비 10주 및 12주 시점의 평균 퍼센트 변화에 있어 에볼로쿠맙은 Q2W 및 QM 모두에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 LDL-C 감소를 보였음.

- 신청한 효능효과에 대한 에볼로쿠맙의 140mg Q2W, 420mg QM 투여는 유사한 유효성 및 안전성 프로파일을 보이면서 위약 대비 임상적 유익성을 입증하였다고 판단됨. 가교 자료 평가 결과 LDL-C 저하 및 이를 통한 심혈관 질환 예방 효과를 달성하기 위하여 한국인에서 별도의 용량 조절은 필요하지 않는다고 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 품목허가 : 미국 2015.8.27./ 유럽 2017.7.17

- 미국 허가사항 : 국내 신청사항과 동일
- 유럽 허가사항: 국내 신청사항과 동일

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- PCSK9 억제제인 프랄런트주/프랄런트펜주(알리로쿠맙)과의 허가사항 비교표 제출

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	암젠코리아유한회사	**허가일**	(최초) 2017.4.13
제품명	1) 레파타주프리필드시린지(에볼로쿠맙) 2) 레파타주프리필드펜(에볼로쿠맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V5.0(2018.8.24.)
주성분 및 함량	1) 이 약 1 프리필드시린지 (1.0mL) 중 에볼로쿠맙 140밀리그램 2) 이 약 1 프리필드펜 (1.0mL) 중 에볼로쿠맙 140밀리그램		
효능·효과	1) 고콜레스테롤혈증 및 혼합형 이상지질혈증 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 포함) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자에서 식이요법에 대한 보조요법으로 투여 - 최대내약용량의 스타틴으로 충분히 LDL-콜레스테롤(LDL-C)이 조절되지 않는 환자에서 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질 저하 요법과 병용 투여 - 스타틴 불내성 환자에서 이 약 단독 또는 다른 지질 저하요법과 병용 투여 2) 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 만 12세 이상의 소아 및 성인의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 다른 지질저하제(스타틴, 에제티미브, 지질분리반출법 등)와 병용 투여 3) 죽상경화성 심혈관계 질환 확립된 죽상경화성 심혈관계 질환(심근경색, 뇌졸중 또는 말초 동맥 질환)을 가진 성인 환자에서 다른 위험 인자들의 교정에 대한 보조요법으로 LDL-C 수준을 저하시킴으로써 심혈관 위험을 감소시키기 위해 최대내약용량의 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질 저하요법과 병용 투여		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성 : 없음		

2. 중요한 잠재적 위해성		
· 과민증	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 레파타 사용성적 조사(한국)	· 허가사항: 사용상의 주의사항 - 금기 : 주성분 및 첨가제에 대한 과민증 - 이상반응: 발진, 두드러기
3. 중요한 부족정보		
소아 환자에서의 사용	· 일반적인 의약품감시활동 · 추가적인 의약품감시활동 - 레파타 사용성적조사 (한국)	· 허가사항: 사용상의 주의사항 - 소아에서의 경험 제한적 - 12세 미만 동형접합성 가족성고콜레스테롤혈증 소아에서의 안전성 유효성 미확립
임부 또는 수유부	· 일반적인 의약품감시활동 · 추가적인 의약품 감시: - 임상시험 20150162: 임신에 대한 레파타® 주의 안전성을 평가하기 위한 다국가 관찰 연구(한국 미실시) - 임상시험 20150338: 레파타® (에볼로쿠맙) 임신 노출 레지스트리 연구: Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) 임신 감시 연구(한국 미실시) - 레파타 사용성적조사 (한국)	· 허가사항: 사용상의 주의사항 - 임부: 정보부족, 임신기간 투여 금지 필요 - 수유부 : 정보부족, 유익성-위해성 기반 사용 필요 - 가임여성 : 자료 부족
LDL-C <40 mg/dL (1.0mmol/L)의 효과를 포함하는 장기 투여	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시 활동: • 임상시험 20110110: 에볼로쿠맙(AMG 145)의 장기 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 대조군, 공개라벨연장 (OLE) 임상시험 • 임상시험 20120138: 에볼로쿠맙(AMG 145)의 장기 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관,	

	대조군, 공개라벨연장 (OLE) 임상시험 • 임상시험 20110271: 중증의 가족성 고콜레스테롤혈증 (HoFH 포함) 시험대상자의 LDL-C 에 대한 에볼로쿠맙 (AMG 145)의 장기 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 공개라벨 임상시험 • 임상시험 20130295: 임상적으로 증명된 심혈관계 질환을 가진 환자에 대한 에볼로쿠맙 치료의 장기 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 공개라벨연장 임상시험 (FOURIER-OLE) • 임상시험 20160250: 선별된 유럽 국가 내 임상적으로 증명된 심혈관계 질환을 가진 시험대상자에 대한 에볼로쿠맙 치료의 장기 안전성을 평가하기 위한 다기관, 공개라벨, 단일군 연장시험 • 레파타 사용성적조사 (한국만 해당)	