의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2018.07.17.</td><td>접수번호</td><td>20180163070</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국노바티스(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">루센티스프리필드시린지(0.5mg/0.05ml, 라니비주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">라니비주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">분류번호</td><td colspan="3">439(기타의 조직세포의 치료 및 진단)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">- 제형 : 용액주사
- 함량 : 이 약 1 프리필드시린지(0.165mL) 중, 라니비주맙 1.650밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2016.12.29.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">- 기 허가사항과 동일
밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">- 기 허가사항과 동일</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">- 유럽(EMA) : 2012.11.22. 최초 허가
- 미국(FDA) : 2011.08.19. 최초 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단
허가총괄팀</td><td>허가담당자</td><td>박지혜, 남경탁, 오정원</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>김지영(강수현), 김지현,
오호정</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP 담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 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 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료 병적근시 또는 신생혈관성 연령관련 황반변성 이외의 원인으로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료

○ 용법·용량

이 약 0.5 mg 투여를 권장한다. 이것은 0.05 mL을 주사하는 것이다. 이 약은 1개월 이상의 투여간격을 두고 투여하도록 한다.
1개의 프리필드시린지는 반드시 1회의 유리체내 투여에만 사용해야 한다. 이 약을 유리체내 주사 시에는 자격을 갖춘 경험이 있는 안과의에 의해 투여되어야 한다.

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료
이 약의 치료는 첫 3개월(loading phase) 동안 한 달에 한 번씩 투여한 후 유지기를 가지며, 유지기 동안 환자들은 매 달 시력을 모니터링 한다. 만약 환자가 5 시표 이상의 시력 저하가 있을 경우 (ETDRS 또는 Snellen line 평가), 이 약을 재투여해야 한다.

당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료
이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매 달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때 까지 투여되어야 한다. 만약 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 당뇨병성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매 달의 시력검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다.

망막중심정맥폐쇄성(Central Retinal Vein Occlusion) 및 망막분지정맥폐쇄성(Branch Retinal Vein Occlusion) 황반부종에 의한 시력 손상의 치료

이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 투여되어야 한다. 망막중심정맥폐쇄성(CRVO) 황반부종에 의한 시력 손상의 경우 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매달의 시력검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다.

병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료

이 약을 1회 투여 후 환자를 모니터링하여 질병 활성 (시력 저하 및/또는 병변 활성의 징후가 나타나는 경우)이 있는 경우 재투여를 권장한다.

모니터링에는 임상검사, 광간섭단층촬영(OCT) 또는 형광안저조영술(FA)이 포함될 수 있다.

투여 첫 1년 동안 대개의 환자들이 1회 또는 2회 투여를 받으나 몇몇 환자들은 더 잦은 투여가 있을 수 있으므로, 투여 첫 1년 중 투여 첫 2개월 동안은 매달 모니터링 하고, 이후에는 최소 3달에 한번 모니터링 하는 것을 권장한다. 투여 첫 1개월 및 2개월에서 질병활성을 보인 환자의 경우는 더 자주 모니터링 하는 것을 권장한다. 투여 첫 1년 이후 모니터링의 주기는 처방의사에 의해 결정되어야 한다.

병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료에서 이 약과 비쥬다인(베르테포르핀)의 병용투여에 대한 임상적 경험은 없다.

병적근시 또는 신생혈관성 연령관련 황반변성 외의 원인으로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료

이 약을 1회 투여 후 환자를 모니터링하여 질병 활성 (시력 저하 및/또는 병변 활성의 징후가 나타나는 경우)이 있는 경우 재투여한다.

치료는 환자의 질병 활성에 따라 개별적으로 결정되어야 하며, 매 달 환자를 모니터링하는 것이 권장된다. 모니터링에는 임상검사, 광간섭단층촬영(OCT) 또는 형광안저조영술(FA)이 포함될 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 성분에 과민증

2) 환자안구 또는 안구 주변의 감염이 있거나 감염이 의심되는 환자

3) 중증의 안내 염증이 있는 환자

2. 약물이상반응

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성

3개의 3상 임상시험 (MARINA, ANCHOR 및 PIER)에 참여한 환자 중 안전성(분석)군 1,315명의 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 환자에 대하여 안전성 분석을 시행하였다. 환자들은 24개월 동안 이 약을 투여받았으며 440명의 환자가 추천용량인 0.5 mg을 투여받았다.

유리체내 주사와 관련하여 안구내염, 열공망막박리, 망막열공, 의인성 외상성 백내장 등의 중대한 이상반응이 발생하였다. 이 약 투여 환자들에서 관찰된 기타 중대한 안구관련 이상반응으로는 안내 감염과 안압증가가 있었다.

아래에 나열된 이상반응은 3개의 임상시험 모두에서 대조군(위약 또는 베르테포르핀 PDT)을 투여받은 환자에서보다 이약 0.5 mg를 투여받은 환자에서 더 높은 비율로 (적어도 2%) 발생하였다. 따라서 이것은 잠재적인 약물 이상반응으로 여겨진다. 아래 안전성정보는 병용 투여된 이 약 0.5 mg투여군의 440명 환자에서 발생한 모든 주사과정 관련 및 잠재적인 약물관련 이상반응을 포함한다.

Antiplatelet Trialists' Collaboration에서 정의된 것처럼 혈관질환에 의한 사망, 치명적이지 않은 심근경색, 치명적이지 않은 허혈성 뇌졸중, 치명적이지 않은 출혈성 뇌졸중을 포함하는 동맥 혈전색전성 반응은 강력한 전신 VEGF 억제와 관련이 있다. 모든 3개의 3상 임상시험(MARINA, ANCHOR 및PIER)의 1년차 결과를 합쳐보았을 때, 전체적인 동맥 혈전색전성 반응은 대조군(1.1%)과 비교시 이 약 0.5 mg을 투여받은 환자(2.5%)에게서 더 높았다. 그러나 MARINA연구의 2년차 결과에서 동맥 혈전색전성 반응의 비율은 이 약 0.5mg로 치료받은 환자와(2.6%) 대조군 (3.2%)사이에서 유사하였다.

당뇨병성 황반부종

이 약의 안전성은 이 약으로 치료한 당뇨병성 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 102명 및 235명을 대상으로 실시한 1년의 위약대조시험(RESOLVE) 및 1년의 레이저 대조시험(RESTORE)에서 평가되었다. 요로감염이 흔하게 관찰되었다. 그 외 보고된 안구 및 비안구적 이상반응은 그 빈도와 중증도에서 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

완료된 무작위, 이중맹검, 다국가임상시험에서 얻어진 안전성 데이터의 메타분석 결과, 대조군(0.27/100 patients years)에 비해 이 약 0.5mg로 치료받은 당뇨병성 황반부종 환자군(1.85/100 patients years)에서 심각하지 않은 안구 외상처 감염/염증의 발생률이 높게 나타났다. 이 약과의 연관성은 밝혀지지 않았다.

망막정맥폐쇄성 황반부종

이 약의 안전성은 이 약으로 치료한 망막분지정맥폐쇄 및 망막중심정맥폐쇄에 따른 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 264명 및 261명을 대상으로 실시한 12개월의 BRAVO 및 CRUISE 시험에서 평가되었다. 두 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상반응은 그 빈도와 중증도가 신생혈관성 (습성) 연령

관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성

이 약의 안전성은 이 약으로 치료한 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성 환자 224명을 대상으로 실시한 12개월의 임상시험(RADIANCE)에서 평가되었다. 이 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상반응은 그 빈도와 중증도가 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

병적근시 또는 신생혈관성 연령관련 황반변성 이외의 원인으로 인한 맥락막 신생혈관 형성

이 약의 안전성은 이 약으로 치료한 병적근시 또는 신생혈관성 연령관련 황반변성 이외의 원인으로 인한 맥락막 신생혈관 형성 환자 171명을 대상으로 실시한 12개월의 임상시험(MINERVA)에서 평가되었다. 이 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상반응은 그 빈도와 중증도가 신생혈관성 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

임상시험에서 나타난 이상반응 요약

아래는 임상시험에서 나타난 이상반응을 기관 및 장기별로 빈도가 높은 것에서 낮은 것의 순서로, 각각의 빈도 분류 내에서는 중증도가 낮아지는 순서대로 이상반응을 기재하였다.

(매우 흔하게(1/10 이상), 흔하게(1/100~1/10), 흔하지 않게(1/1,000~1/100), 드물게(1/10,000~1/1,000), 매우 드물게(1/10,000미만)

신경계통 장애

매우 흔하게 : 두통

흔하게 : 뇌졸중

안구 장애

매우 흔하게 : 결막출혈, 안구동통, 유리체부유물, 망막출혈, 유리체박리,안구자극, 이물감, 시야장애, 눈꺼풀염, 안구충혈, 안구건조, 유리체염, 안구내염증, 눈물분비증가, 안구소양증

흔하게 : 안구불쾌감, 결막충혈, 후낭혼탁, 결막염, 망막상피세포분리, 망막변성, 망막장애, 망막박리, 망막열공, 망막색소상피열공, 시력 감소, 유리체출혈, 유리체장애, 포도막염, 홍채염, 홍채섬모체염, 백내장, 낭밑백내장, 반점성 각막염, 각막찰과상, 전방흐림, 시력흐림, 주사부위 출혈, 안구출혈, 알러지성 결막염, 안구분비물, 광시증, 눈부심, 눈꺼풀부종, 안구동통

흔하지 않게 : 각막병증, 각막선, 안구내염, 눈꺼풀 자극, 실명, 각막부종, 전방축농, 충혈, 홍채유착, 각막축적, 주사부위 통증, 주사부위 자극, 비정상적 안구감각

기관지, 흉부 및 종격 장애

흔하게 : 기침

소화기 장애

흔하게 : 오심

피부 및 피하 조직 장애

흔하게: 알러지 반응 (발진, 두드러기, 소양증, 홍반)

근골격계 및 결합조직 장애

매우 흔하게 : 관절통

감염

매우 흔하게: 상기도 감염

흔하게 : 인플루엔자, 요로 감염*

*당뇨병성 황반부종에서만 관찰됨.

혈액 및 림프계 이상

흔하게: 빈혈

정신 질환

흔하게: 불안

기타

매우 흔하게: 안내압 증가

국내 시판 후 조사결과

(1) 국내에서 6년 동안 3995명(신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자 3992명(중심성 망막증, 망막하신생혈관막, 망막색소상피박리 각 1명 포함), 망막중심정맥폐쇄성 황반부종 (CRVO) 환자 1명, 망막분지정맥폐쇄성 황반부종 (BRVO) 환자 2명)을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 2.33%(93명/3995명, 104건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 1.45%(58명/3995명, 66건)로 결막출혈 13건, 안내이물감 8건, 안구동통 7건, 망막색소상피열공, 두통 각 4건, 망막출혈, 결막충혈, 안구충혈 각 3건, 유리체부유물, 각막미란, 시력흐림, 안압증가 각 2건, 유리체출혈, 안구불쾌감, 망막박리, 시력감소, 전방염증, 녹내장, 저안압, 허혈성시신경병증, 어지러움, 오심, 안구내염, 골수형성이상증후군, 두드러기 각 1건이 보고되었다. 중대한 유해사례는 0.18%(7명/3995명, 11건)로 망막출혈, 유리체출혈 각 3건, 망막박리 2건, 망막색소상피열공, 녹내장, 골수형성이상증후군 각 1건이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응 발현율은 0.10%(4명/3995명, 7건)로 망막출혈 2건, 망막색소상피열공, 유리체출혈, 망막박리, 녹내장, 골수형성이상증후군 각 1건이 보고되었다. 예상하지 못한 유해사례 발현율은 0.28%(11명/3995명, 12건)로 어지러움 3건, 폐쇄각녹내장, 맥락막박리, 녹내장, 저안압, 허혈성시신경병증, 설사, 비인두염, 주사부위반응, 골수형성이상증후군 각 1건이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 0.10%(4명/3995명, 5건)이었다. 중대

하고 예상하지 못한 유해사례 발현율은 0.03%(1명, 2건)이며, 녹내장, 골수형성이상증후군 각 1건 보고되었다.

(2) 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료(1989-2013.12.)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 시각장애 : 녹내장

3. 일반적 주의

1) 유리체내 투여 관련 반응

- 이 약은 반드시 유리체 주사로만 투여되어야 한다.
- 이 약을 포함하여 일반적으로 유리체내 주사는 안내염, 안내감염, 열공망막박리, 망막열공, 의인성 외상성 백내장을 동반할 수 있다.
- 이 약 투여 시에는 항상 적절한 무균주사기술을 실시하도록 한다. 또한, 감염 발생시 조기 치료할 수 있도록 주사 후 1주일 동안 환자를 모니터링 한다. 환자는 안구내염이나 위에 언급된 반응을 암시하는 증상이 나타났을 때 지체 없이 보고해야 한다.
- 이 약 투여 후 60분 이내에 일시적 안압증가가 나타날 수 있으며, 지속적인 안압증가 또한 보고된 바 있다. 안압과 시신경 유두 관류는 적절하게 모니터링 하고 유지시킨다.

2) 동맥 혈전 색전증

- 유리체내에 혈관 내피 성장 저해제 투여 후 동맥 혈전 색전증이 발생할 잠재적인 위험이 있다. 제 3상 임상시험에서, 동맥 혈전 색전증에 대한 전체 빈도는 이 약 투여군 과 대조군 사이에 유사하였다. 이 약 0.5mg 투여군으로 치료된 환자에서 이 약 0.3 mg 또는 대조군으로 치료된 환자에서보다 숫자적으로 더 높은 뇌졸중 발생률이 관찰되었으나, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 뇌졸중 발생률의 차이는 이전 뇌졸중 병력 또는 일과성 허혈 발작과 같은 뇌졸중 위험 요소가 있는 환자에게서 더 커질 수 있다. 따라서 이러한 환자들은 이 약의 치료가 적절한지 그리고 잠재적인 위험을 상회하는 유익성이 있는지에 대하여 전문의에 의해 주의 깊게 평가되어야 한다.

3) 면역원성

- 모든 치료용 단백질 약물과 마찬가지로, 이 약은 잠재적인 면역원성이 있다.

4) 양안 치료

- 이 약을 양쪽 눈에 동시에 투여할 경우의 유효성은 연구된 바 없으며, 전

신성 이상반응의 위험이 증가함을 보이는 데이터는 없다.

5) 환자군에 대한 한정된 자료

- 이 약은 활동전신감염 환자 또는 망막분리증 또는 황반원공과 같은 눈의 이상이 있는 환자에서 연구된 바 없다.

6) 기타

- 환자들은 안내 감염의 중증도가 증가하여 안내 항체 형성의 임상적 징후가 될 수 있을 경우에는 보고하도록 지시되어야 한다. 이 약은 이전 유리체내 주사를 받은 환자에 대해서는 연구된 바 없다. 이 약은 다른 항-VEGF 제제 (전신 혹은 안구)와 동시에 투여되어서는 안된다.
- 다음과 같은 경우에 투여는 보류되어야 하며 치료가 다음 계획된 치료보다 빨리 재개되어서는 안 된다.

· 최대 교정 시력(BCVA)이 마지막 시력 평가와 비교시 30 시표 이상 감소했을 경우

· 안압이 30mmHg 이상일 경우

· 망막 열공

· 중심와를 포함한 망막 하 출혈시, 또는 출혈의 크기가 전체병변 부위의 50% 이상일 경우

· 이전 혹은 이후 28일내에 안내 수술을 수행하였거나 계획된 경우

치료는 열공 망막 박리 혹은 3기 또는 4기의 황반 원공이 발생했을 시 중단되어야 한다.

4. 상호작용

이 약에 대한 상호작용 시험은 공식적으로 실시되지 않았다.

당뇨병성 황반 부종 및 망막분지정맥폐쇄성 황반 부종 환자에서 이 약 및 레이저 광응고술의 보조 사용

이 약은 임상시험에서 레이저 광응고술과 병용투여 된 경험이 있다. 같은 날 병용시, 광응고술을 시행한 뒤 적어도 30분 후에 이 약이 투여되어야 한다. 이 약은 이전에 레이저 광응고술을 받았던 환자에게 투여될 수 있다.

5. 가임여성, 임부 및 수유부에 대한 투여

가임여성

임신의 가능성이 있는 여성은 치료 기간 중에 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

임부

- 임신 중 이 약에 노출되었던 임상 시험 자료는 없다.
- 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 연구에서 이 약은 임신 또는 배자/태자 발생에 직접 또는 간접적 유해성를 나타내지 않았다.
- 이 약의 안구 투여 후 전신 노출은 낮다. 하지만 이 약의 기전을 고려했을

때 이 약은 잠재적으로 최기형성 및 배자/태자 독성이 있는 것으로 여겨져야 한다. 따라서 이 약의 유익성이 태아에 잠재적 위험을 상회하는 경우가 아니면 임신 중에 투여되어서는 안 된다. 임신을 원하는 여성이 이 약으로 치료받은 경우, 마지막 투여일로부터 적어도 3개월 후에 임신하는 것이 추천된다.

수유부

이 약이 모유로 이행되는지 여부는 아직 알려진 바 없다. 이 약을 사용하는 동안에 모유수유는 추천되지 않는다.

수태능

수태능과 관련된 자료는 없다.

6. 소아에 대한 투여(18세 미만)

소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분하지 않기 때문에 이 약의 사용은 추천되지 않는다. 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상이 있는 12세~17세 청소년 환자에서 제한된 투여 경험이 있다.

7. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 당뇨병성황반부종 환자에 대한 투여 경험은 제한적이다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 간장애 환자에 대한 연구가 시행되지 않았다. 그러나 이러한 환자군에 대한 특별한 고려는 필요하지 않다.

10. 운전 및 기계 조작

이 약 치료과정은 일시적인 시각 장애를 유도하여 운전이나 기계를 사용하는데 영향을 미칠 수 있다. 이러한 증상을 경험한 환자들은 이러한 일시적인 시각 장애가 진정되기 전까지 운전이나 기계 조작을 해서는 안 된다.

11. 과량 투여시 처치

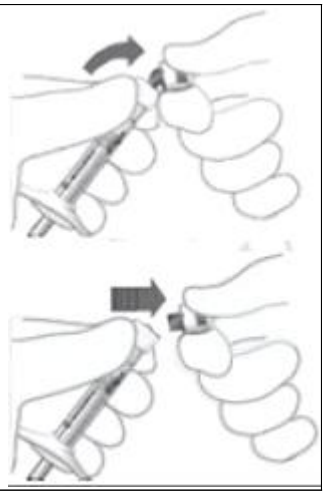
습성 연령관련 황반변성에 대한 임상시험 및 시판 후 조사 자료에서 과량투여(권장된 0.05mL보다 많은 양을 주사한 경우)가 보고되었다. 과량투여와 관련된 가장 빈번한 이상반응은 안압의 증가와 안구 통증이었다. 만약 과량 투여가 발생하면, 안압을 모니터링 하고 치료해야 하며, 필요하다고 생각될 경우 의사와 상담해야 한다.

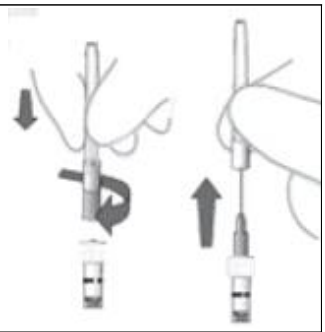
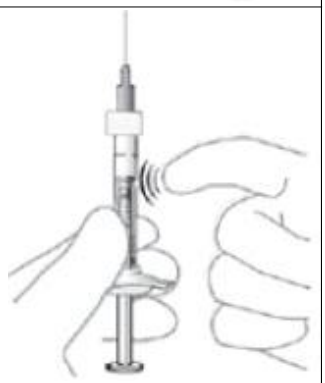
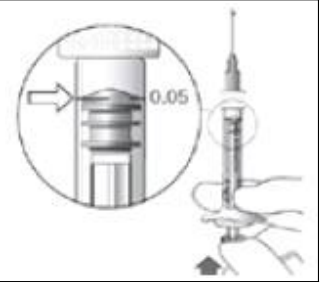
임상시험에서, 습성 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 환자에게 1회 주사량 0.05~0.10mL 중 이 약으로써 2mg까지 투여된 바 있다. 안구 및 전신 이상반응의 유형과 빈도는 이 약 0.5mg(0.05mL 중)의 것과 동등하였다.

12. 적용상의 주의

이 약 한 프리필드시린지는 반드시 일회 투여 용도로만 사용한다. 주사 후 사용하지 않은 약은 반드시 폐기한다.
모든 비경구로 사용되는 의약품에서처럼, 이 약은 투여 전 변색 및 미립자에 대한 시각적 조사를 해야 한다.
주사과정은 무균 상태 하에서 실시되어야 하며, 이는 시술시 손의 소독, 무균 장갑, 무균 천, 무균의 검안경(또는 이와 동등한)을 포함한다. 무균 천자술 도구는 예방적 조치로서 준비되어야 한다. 과민반응에 대한 환자의 병력은 유리체내 주사 전에 주의 깊게 평가되어야 한다. 주사 전 적절한 마취제와 안구주변의 피부, 눈꺼풀, 안구 표면을 소독하기 위한 광범위 살균제가 투여되어야 한다.
프리필드시린지는 무균상태이다. 프리필드시린지의 포장이 손상된 경우, 사용하지 않는다. 트레이가 봉함상태를 유지하지 않으면 프리필드시린지의 무균성은 보증할 수 없다. 만약 주사액이 변색, 혼탁, 또는 미립자가 있는 경우 프리필드시린지를 사용하지 않는다.

유리체내 투여를 위하여 30 G x 1/2인치의 주사침이 사용되어야 한다.
봉함된 트레이의 개봉 및 이후의 단계는 무균상태 하에서 실시되어야 하며 용량은 0.05mL로 설정되어야 한다.
사용방법은 다음과 같다.

1) 시린지 캡을 꺾어 분리 후(돌리거나 비틀지 않는다), 폐기한다.	

2) 30 G x 1/2인치의 멸균 주사침을 시린지의 루어락(Luer Lock) 위에서 돌려 시린지에 견고하게 장착한다. 3) 조심스럽게 주사침 뚜껑을 위로 잡아당겨 제거한다. * 어떠한 경우에도 주사침을 닦지 않는다.	
4) 주사침이 위로 향하도록 시린지를 잡는다. 만약 기포가 있는 경우, 기포가 시린지의 윗부분까지 올라갈 때까지 손가락으로 시린지를 부드럽게 두드린다.	
5) 시린지를 눈높이로 들고 플런저 고무마개(Rubber stopper)의 돔 부분의 아래 모서리가 시린지에 표시된 표선과 일치될 때까지 플런저를 조심스럽게 밀어 올린다. • 이 과정을 통해 공기 및 과량의 주사액을 배출하고 0.05mL의 투여량을 설정한다.	
6) 주사바늘은 수평의 경선을 피하면서 안구의 중심을 향하여 각막 윤부 뒤 3.5-4.0mm 지점에서 유리체강 안으로 삽입되어야 한다.	
7) 0.05 mL 분량의 주사액이 주입되도록 플런저 고무마개(Rubber stopper)가 시린지의 끝에 닿을 때까지 천천히 주사한다.	
8) 반복적인 시술을 위해, 공막의 주사부위는 이전부위와 겹쳐지지 않도록 교대로 투여되어야 한다.	
9) 주사 후, 주사침 뚜껑을 다시 닫거나, 시린지에서 주사침을 분리하지 않는다. 주사침과 함께 사용한 시린지를 폐기한다.	

13. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 2~8℃에서 냉장보관하며 얼려서는 안 된다. 포장에 표시된 사용기간이 지난 것은 사용하지 않는다. 이 약 프리필드시린지는 차광상태로 보관되어야 하며, 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

이 약 프리필드시린지 사용 전, 봉함된 트레이 상태로 실온(25℃)에서 24시간까지 보관할 수 있다.

이 약 0.165mL이 브로모부틸 플런저 고무마개, 회색 브로모부틸 고무 팁 캡과 흰색의 단단한 봉함용 씰로 구성된 시린지 캡, 루어락 어댑터(Luer Lock adapter)와 함께 프리필드실린지(type 1 유리)에 들어있다. 프리필드시린지는 밀대(Plunger rod) 및 손잡이 지지대(finger grip)를 가지며 봉함된 트레이 안에 포장된다.

한 개의 포장은 프리필드시린지 1개를 포함한다.

14. 기타

망막중심정맥폐쇄성(Central Retinal Vesin Occlusion) 및 망막분지정맥폐쇄성(Branch Retinal Vein Occlusion) 황반 부종에 의한 시력 손상의 치료

망막분지정맥폐쇄 및 망막중심정맥폐쇄에 따른 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 265명 및 262명에게 이 약을 투여한 BRAVO 및 CRUISE시험 결과, BRAVO시험 (망막분지정맥폐쇄성 황반부종)에서는 3개월째 5글자 이하의 개선을 보인 환자 26명 중 15명이 추가 투여에 의해 3개월 이후 0글자 이상의 시력 변화를 보였다.

이에 비해 CRUISE 시험(망막중심폐쇄성 황반부종)에서는 3개월째 3글자 이하의 개선을 보인 환자 17명 중 6명이 추가 투여에 의해 0글자 이상의 변화를 타나낸 것으로 보고되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용기간 : 제조일로부터 36개월

저장방법 : 밀봉용기, 냉장보관(2-8℃), 동결을 피할 것, 차광을 위하여 원포장을 유지할 것

1.3 허가조건 : 해당사항 없음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 : 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 : 해당사항 없음

1.6 사전검토 : 해당

○ 접수번호 : 20170237921

1.7 검토이력

구 분	품목(변경) 허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2018.07.17.	2018.07.17.	-	-	-	-
보완요청 일자	2018.09.04. (보완연장-1: 2018.11.06.) (보완연장-2: 2019.01.06.)	2018.08.28.	-	-	-	-
보완접수 일자	2019.04.01.	2019.04.01.	-	-	-	-
최종처리 일자	2019.05.13.	2019.05.03.	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2)당해품목 허가변경 1. 새로운 효능・효과

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																			
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	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	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료- 기 허가 적응증 확대를 위한 허가변경으로, 비임상시험 자료 제출 불필요																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 기 허가된 효능효과 확대(맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상 추가)를 위한 허가변경 건으로, 별도의 비임상시험 자료는 제출 불필요함
- 유럽 허가의 근거 임상시험자료(G2301, 3상)가 제출되었음
- 유효성
  - 1차 평가변수인 베이스라인 대비 제2개월째 BCVA 변화의 타당성이 인정되며, 제2개월째 BCVA 변화는 대조군(위약) 대비 통계적으로 유의하게 개선되었음(각각 9.5 vs -0.4, <0.001)
- 안전성
  - 제출한 임상시험에서 새로운 안전성 문제는 제기되지 않았음

[약어 및 정의]

- nAMD: neovascular(wet) age-related macular degeneration, 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성
- DME: diabetic macular edema, 당뇨병성 황반부종
- RVO: retinal vein occlusion, 망막정맥폐쇄
- CNV: Choroidal neovascularization, 맥락막 혈관신생
- PM: pathologic myopia, 병적 근시
- vPDT: verteporfin photodynamic therapy, 베르테포르핀 광역학 치료

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명**: 루센티스프리필드시린지(0.5mg/0.05ml, 라니비주맙)
- **작용기전** :
  - 인간화 항 VEGF-A 단일클론 항체 Fab 분절로서, VEGF-A isofoms과 결합하여 VEGF-A의 VEGF 수용체와의 반응을 통한 작용기전 억제
  - VEGF(혈관 내피세포 성장인자) 단백질에 작용해 안구 내에 신생혈관이 생성되는 것을 차단하고 삼출물이 누출되는 것을 막는다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 효능・효과, 용법・용량, 사용상의 주의사항 변경 신청

	기 허가사항	변경 신청 안
효능효과	신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료 < 신설 >	신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료
용법용량	이 약 0.5 mg 투여를 권장한다. 이것은 0.05 mL을 주사하는 것이다. 이 약은 1개월 이상의 투여간격을 두고 투여하도록 한다.	이 약 0.5 mg 투여를 권장한다. 이것은 0.05 mL을 주사하는 것이다. 이 약은 1개월 이상의 투여간격을 두고 투여하도록 한다.

	1 개의 바이알은 반드시 1회의 유리체내 투여에만 사용해야 한다. 1 개의 바이알을 1회 이상의 투여에 사용할 경우 오염 및 감염의 위험이 있다. 이 약을 유리체내 주사 시에는 자격을 갖춘 경험이 있는 안과의에 의해 투여되어야 한다. 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 이 약의 치료는 첫 3개월(loading phase) 동안 한 달에 한 번씩 투여한 후 유지기를 가지며, 유지기 동안 환자들은 매 달 시력을 모니터링 한다. 만약 환자가 5 시표 이상의 시력 저하가 있을 경우 (ETDRS 또는 Snellen line 평가), 이 약을 재투여해야 한다. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매 달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때 까지 투여되어야 한다. 만약 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 당뇨병성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매 달의 시력검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다. 망막중심정맥폐쇄성(Central Retinal Vein Occlusion) 및 망막분지정맥폐쇄성(Branch Retinal Vein Occlusion) 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 투여되어야 한다. 망막중심정맥폐쇄성(CRVO) 황반부종에 의한 시력 손상의 경우 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매달의 시력검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다.	1 개의 바이알은 반드시 1회의 유리체내 투여에만 사용해야 한다. 1 개의 바이알을 1회 이상의 투여에 사용할 경우 오염 및 감염의 위험이 있다. 이 약을 유리체내 주사 시에는 자격을 갖춘 경험이 있는 안과의에 의해 투여되어야 한다. 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 이 약의 치료는 첫 3개월(loading phase) 동안 한 달에 한 번씩 투여한 후 유지기를 가지며, 유지기 동안 환자들은 매 달 시력을 모니터링 한다. 만약 환자가 5 시표 이상의 시력 저하가 있을 경우 (ETDRS 또는 Snellen line 평가), 이 약을 재투여해야 한다. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매 달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때 까지 투여되어야 한다. 만약 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 당뇨병성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매 달의 시력검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다. 망막중심정맥폐쇄성(Central Retinal Vein Occlusion) 및 망막분지정맥폐쇄성(Branch Retinal Vein Occlusion) 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 투여되어야 한다. 망막중심정맥폐쇄성(CRVO) 황반부종에 의한 시력 손상의 경우 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매달의 시력검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다.

	병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료 이 약을 1회 투여 후 환자를 모니터링하여 질병 활성 (시력 저하 및/또는 병변활성의 징후가 나타나는 경우)이 있는 경우 재투여를 권장한다. 모니터링에는 임상검사, 광간섭단층촬영(OCT) 또는 형광안저조영술(FA)이 포함될 수 있다. 투여 첫 1년 동안 대개의 환자들이 1회 또는 2회 투여를 받으나 몇몇 환자들은 더 잦은 투여가 있을 수 있으므로, 투여 첫 1년 중 투여 첫 2개월 동안은 매달 모니터링 하고, 이후에는 최소 3달에 한번 모니터링 하는 것을 권장한다. 투여 첫 1개월 및 2개월에서 질병활성을 보인 환자의 경우는 더 자주 모니터링 하는 것을 권장한다. 투여 첫 1년 이후 모니터링의 주기는 처방의사에 의해 결정되어야 한다. 투여 간격은 한 달 이상이어야 한다. 이 약과 비쥬다인(베르테포르핀)의 병용투여에 대한 임상적 경험은 없다. < 신설 >	병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료 이 약을 1회 투여 후 환자를 모니터링하여 질병 활성 (시력 저하 및/또는 병변활성의 징후가 나타나는 경우)이 있는 경우 재투여를 권장한다. 모니터링에는 임상검사, 광간섭단층촬영(OCT) 또는 형광안저조영술(FA)이 포함될 수 있다. 투여 첫 1년 동안 대개의 환자들이 1회 또는 2회 투여를 받으나 몇몇 환자들은 더 잦은 투여가 있을 수 있으므로, 투여 첫 1년 중 투여 첫 2개월 동안은 매달 모니터링 하고, 이후에는 최소 3달에 한번 모니터링 하는 것을 권장한다. 투여 첫 1개월 및 2개월에서 질병활성을 보인 환자의 경우는 더 자주 모니터링 하는 것을 권장한다. 투여 첫 1년 이후 모니터링의 주기는 처방의사에 의해 결정되어야 한다. 투여 간격은 한 달 이상이어야 한다. 이 약과 비쥬다인(베르테포르핀)의 병용투여에 대한 임상적 경험은 없다. 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료 이 약을 1회 투여 후 환자를 모니터링하여 질병 활성 (시력 저하 및/또는 병변활성의 징후가 나타나는 경우)이 있는 경우 재투여를 권장한다. 모니터링 및 투여 주기는 시력 및/또는 해부학적 지표에 따라 처방의사에 의해 결정되어야 한다. 모니터링에는 임상검사, 광간섭단층촬영(OCT) 또는 형광안저조영술(FA)이 포함될 수 있다.
사용상의 주의사항	**2. 이상반응** 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 3개의 3상 임상시험 (MARINA, ANCHOR 및 PIER)에 참여한 환자 중 안전성(분석)군 1,315명의 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 환자에 대하여 안전성 분석을 시행하였다. 환자들은 24개월 동안 이 약을 투여받았으며 440명의 환자가 추천용량인 0.5 mg을 투여받았다. 유리체내 주사와 관련하여 안구내염, 열공망	**2. 이상반응** 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 3개의 3상 임상시험 (MARINA, ANCHOR 및 PIER)에 참여한 환자 중 안전성(분석)군 1,315명의 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 환자에 대하여 안전성 분석을 시행하였다. 환자들은 24개월 동안 이 약을 투여받았으며 440명의 환자가 추천용량인 0.5 mg을 투여받았다. 유리체내 주사와 관련하여 안구내염, 열공망

	막박리, 망막열공, 의인성 외상성 백내장 등의 중대한 이상반응이 발생하였다. 이 약 투여 환자들에서 관찰된 기타 중대한 안구관련 이상반응으로는 안내 감염과 안압증가가 있었다. 아래에 나열된 이상반응은 3개의 임상시험 모두에서 대조군(위약 또는 베르테포르핀 PDT)을 투여받은 환자에서보다 이약 0.5 mg를 투여받은 환자에서 더 높은 비율로 (적어도 2%) 발생하였다. 따라서 이것은 잠재적인 약물 이상반응으로 여겨진다. 아래 안전성정보는 병용 투여된 이 약 0.5 mg투여군의 440명 환자에서 발생한 모든 주사과정 관련 및 잠재적인 약물관련 이상반응을 포함한다. Antiplatelet Trialists' Collaboration에서 정의된 것처럼 혈관질환에 의한 사망, 치명적이지 않은 심근경색, 치명적이지 않은 허혈성 뇌졸중, 치명적이지 않은 출혈성 뇌졸중을 포함하는 동맥 혈전색전성 반응은 강력한 전신 VEGF 억제와 관련이 있다. 모든 3개의 3상 임상시험(MARINA, ANCHOR 및PIER)의 1년차 결과를 합쳐보았을 때, 전체적인 동맥 혈전색전성 반응은 대조군(1.1%)과 비교시 이 약 0.5 mg을 투여받은 환자(2.5%)에게서 더 높았다. 그러나 MARINA연구의 2년차 결과에서 동맥 혈전색전성 반응의 비율은 이 약 0.5mg로 치료받은 환자와(2.6%) 대조군 (3.2%)사이에서 유사하였다. 당뇨병성 황반부종 이 약의 안전성은 이 약으로 치료한 당뇨병성 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 102명 및 235명을 대상으로 실시한 1년의 위약대조시험(RESOLVE) 및 1년의 레이저 대조시험(RESTORE)에서 평가되었다. 요로감염이 흔하게 관찰되었다. 그 외 보고된 안구 및 비안구적 이상반응은 그 빈도와 중증도에서 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다. 완료된 무작위, 이중맹검, 다국가임상시험에서 얻어진 안전성 데이터의 메타 분석 결과, 대조군(0.27/100 patients years)에 비해 이 약 0.5mg로 치료받은 당뇨병성 황반부종 환자군(1.85/100 patients years)에서 심각하지 않은 안구 외 상처 감염/염증의 발생률이 높게 나	막박리, 망막열공, 의인성 외상성 백내장 등의 중대한 이상반응이 발생하였다. 이 약 투여 환자들에서 관찰된 기타 중대한 안구관련 이상반응으로는 안내 감염과 안압증가가 있었다. 아래에 나열된 이상반응은 3개의 임상시험 모두에서 대조군(위약 또는 베르테포르핀 PDT)을 투여받은 환자에서보다 이약 0.5 mg를 투여받은 환자에서 더 높은 비율로 (적어도 2%) 발생하였다. 따라서 이것은 잠재적인 약물 이상반응으로 여겨진다. 아래 안전성정보는 병용 투여된 이 약 0.5 mg투여군의 440명 환자에서 발생한 모든 주사과정 관련 및 잠재적인 약물관련 이상반응을 포함한다. Antiplatelet Trialists' Collaboration에서 정의된 것처럼 혈관질환에 의한 사망, 치명적이지 않은 심근경색, 치명적이지 않은 허혈성 뇌졸중, 치명적이지 않은 출혈성 뇌졸중을 포함하는 동맥 혈전색전성 반응은 강력한 전신 VEGF 억제와 관련이 있다. 모든 3개의 3상 임상시험(MARINA, ANCHOR 및PIER)의 1년차 결과를 합쳐보았을 때, 전체적인 동맥 혈전색전성 반응은 대조군(1.1%)과 비교시 이 약 0.5 mg을 투여받은 환자(2.5%)에게서 더 높았다. 그러나 MARINA연구의 2년차 결과에서 동맥 혈전색전성 반응의 비율은 이 약 0.5mg로 치료받은 환자와(2.6%) 대조군 (3.2%)사이에서 유사하였다. 당뇨병성 황반부종 이 약의 안전성은 이 약으로 치료한 당뇨병성 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 102명 및 235명을 대상으로 실시한 1년의 위약대조시험(RESOLVE) 및 1년의 레이저 대조시험(RESTORE)에서 평가되었다. 요로감염이 흔하게 관찰되었다. 그 외 보고된 안구 및 비안구적 이상반응은 그 빈도와 중증도에서 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다. 완료된 무작위, 이중맹검, 다국가임상시험에서 얻어진 안전성 데이터의 메타 분석 결과, 대조군(0.27/100 patients years)에 비해 이 약 0.5mg로 치료받은 당뇨병성 황반부종 환자군(1.85/100 patients years)에서 심각하지 않은 안구 외 상처 감염/염증의 발생률이 높게 나

	타났다. 이 약과의 연관성은 밝혀지지 않았다. 망막정맥폐쇄 이 약의 안전성은 이 약으로 치료한 망막분지정맥폐쇄 및 망막중심정맥폐쇄에 따른 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 264명 및 261명을 대상으로 실시한 12개월의 BRAVO 및 CRUISE 시험에서 평가되었다. 두 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상반응은 그 빈도와 중증도가 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다. < 신설 > 병적근시 이약의 안전성은 이 약으로 치료한 병적근시 환자 224명을 대상으로 실시한 12개월의 임상시험(RADIANCE)에서 평가되었다. 이 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상반응은 그 빈도와 중증도가 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다. 임상시험에서 나타난 이상반응 요약 (생략) **3. 일반적 주의** (생략) **4. 상호작용** 이 약에 대한 상호작용 시험은 공식적으로 실시되지 않았다. < 신설 > 당뇨병성 황반 부종 및 망막분지정맥폐쇄성 황반 부종 환자에서 이 약 및 레이저 광응고술의 보조 사용	타났다. 이 약과의 연관성은 밝혀지지 않았다. 망막정맥폐쇄 이 약의 안전성은 이 약으로 치료한 망막분지정맥폐쇄 및 망막중심정맥폐쇄에 따른 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 264명 및 261명을 대상으로 실시한 12개월의 BRAVO 및 CRUISE 시험에서 평가되었다. 두 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상반응은 그 빈도와 중증도가 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다. 맥락막 신생혈관 형성 이 약의 안정성은 이 약으로 치료한 맥락막 신생혈관으로 인한 시력 손상 환자 171명을 대상으로 실시한 12개월의 임상시험(MINERVA)에서 평가되었다. 이 환자군에서의 안전성 프로파일은 지난 임상시험들의 그것과 일치하였다. 병적근시 이약의 안전성은 이 약으로 치료한 병적근시 환자 224명을 대상으로 실시한 12개월의 임상시험(RADIANCE)에서 평가되었다. 이 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상반응은 그 빈도와 중증도가 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다. 임상시험에서 나타난 이상반응 요약 (생략) **3. 일반적 주의** (생략) **4. 상호작용** 이 약에 대한 상호작용 시험은 공식적으로 실시되지 않았다. 당뇨병성 황반 부종의 치료에 대한 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 환자의 시력 또는 중심 망막 두께는 티아졸리딘다이온과의 동시 투여에 영향 받지 않았다. 당뇨병성 황반 부종 및 망막분지정맥폐쇄성 황반 부종 환자에서 이 약 및 레이저 광응고술의 보조 사용

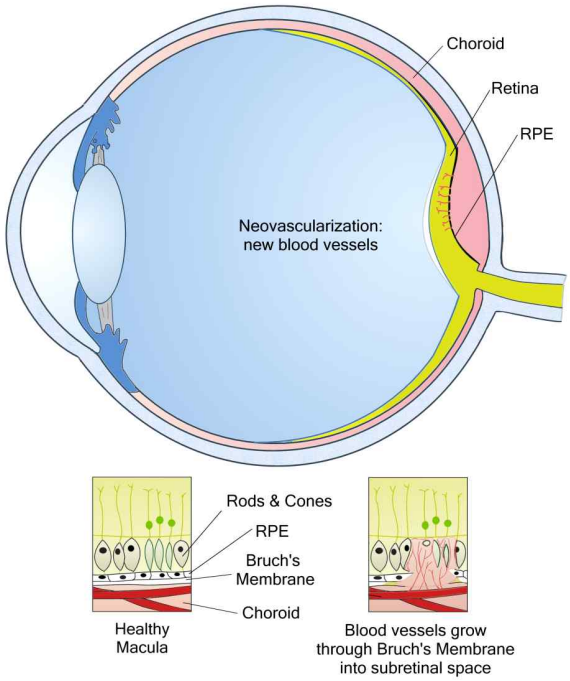
	이 약은 임상시험에서 레이저 광응고술과 병용투여 된 경험이 있다. 같은 날 병용시, 광응고술을 시행한 뒤 적어도 30분 후에 이 약이 투여되어야 한다. 이 약은 이전에 레이저 광응고술을 받았던 환자에게 투여될 수 있다. **5. 가임여성, 임부 및 수유부에 대한 투여** (생략) **6. 소아에 대한 투여(18세 미만)** 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성~~은 확립되지 않았기~~ 때문에 이 약의 사용은 추천되지 않는다.< 신설 > (이하 생략)	이 약은 임상시험에서 레이저 광응고술과 병용투여 된 경험이 있다. 같은 날 병용시, 광응고술을 시행한 뒤 적어도 30분 후에 이 약이 투여되어야 한다. 이 약은 이전에 레이저 광응고술을 받았던 환자에게 투여될 수 있다. **5. 가임여성, 임부 및 수유부에 대한 투여** (생략) **6. 소아에 대한 투여(18세 미만)** 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분하지 않기 때문에 이 약의 사용은 추천되지 않는다. 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상이 있는 12세에서 17세 청소년 환자에서 제한된 자료가 있다. (이하 생략)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

(1) 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상

- **질환 개요**

맥락막 혈관신생(CNV)의 특징은 망막하색소상피 아래의 바닥복합층에 생긴 균열 혹은 망막 아래 공간을 통해 맥락막모세혈관에서 새로운 혈관이 병리학적으로 자라나는 것이다(Carneiro et al 2011). CNV는 체액 삼출을 일으켜 부종, 출혈, 그리고 최종적으로 섬유증을 유도하여 망막의 감각신경 구조를 교란시킴으로써 시력 저하를 초래한다(Carneiro et al 2011).



아래 상세히 논의되어 있지만, 현재 혈관모양 줄무늬, 염증 후 망막맥락막병증, 중심장액 맥락망막병증(central serous chorioretinopathy, CSC), 특발성 맥락망막병증, 기타 드문 질환 등의

망막 질환에 이차적인 CNV에 대해 전반적으로 협의된 표준 치료나 승인된 치료는 존재하지 않는다. Ranibizumab은 이 기타 원인들에 의한 CNV에 치료 효과를 나타낼 가능성이 있으므로, 시각 기능과 해부학적 지표를 개선하고 실명을 막는 치료의 기회를 환자들에게 제공할 수 있다.
혈관모양 줄무늬에 이차적인 CNV의 경우, 아르곤 레이저 치료, verteporfin 광역학요법(verteporfin photodynamic therapy, vPDT), 또는 triamcinolone 유리체내 투여와 PDT 병용치료 시 일관성 없는 결과가 관찰되었고 심지어 PDT 후에는 망막하 출혈의 증가 또는 지속이 보고된 바 있다(Ruiz-Moreno and Montero 2002; Shaikh et al 2003; Shyong et al 2006; Gunther and Altawheel 2009; Becerra et al 2011). 따라서 혈관모양 줄무늬에 의한 CNV의 예후가 특히 불량하다고 볼 수 있으며, 다행히 혈관내피성장인자(vascular endothelium growth factor, VEGF)를 억제하는 약물이 혈관모양 줄무늬 관련 CNV의 치료에 효과적인 것으로 제시된다(Carneiro et al 2011; Chang et al 2008).

- **치료**

포도막염/안구 염증 치료의 핵심은 염증을 조절하는 데 있으며, 보통은 면역억제제를 병용하거나 병용하지 않는 스테로이드로 치료한다. CNV는 포도막염의 흔하지 않은 합병증으로서, 일반적으로 젊은 환자의 후방 분절에서 발생한다. 포도막염에 이차적인 CNV의 치료법으로는 광응고요법, vPDT, 절제수술 등이 보고되어 있으며, 보통은 안구 염증을 소염제로 다스린 후에 실시한다(Hogan et al 2005; Neri et al 2009). 안구 염증에 이차적인 CNV의 치료에는 항-VEGF 제제도 효과적인 것으로 제시되었다(Carneiro et al 2011; Chang et al 2008).

제품명(성분명)	회사명	허가 일자	작용기전	효능효과
아일리아 (애플리버셉트)	바이엘코리아(주)	2013.03.20.	VEGF-A PlGF	4.병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료

- **작용기전**

Ranibizumab은 재조합 인간화 면역글로불린 G1 카파(immunoglobulin G1 kappa, IgG1 κ) 단일클론항체 조각(Fab 조각)으로서, 사람 혈관내피성장인자(vascular endothelial grow factor, VEGF-A)에 선택적으로 결합한다. Ranibizumab은 내피세포 표면에 발현된 수용체 VEGFR-1 및 VEGFR-2과 VEGF-A가 상호작용하는 것을 방해한다. 이 상호작용은 CNV의 대표 특징인, 혈관신생/신생혈관 생성과 혈관 투과성 증가를 초래하여 유출/부종성 삼출을 일으키고 결국 시력을 잃게 만드는 주된 경로이다. VEGF 저해제인 ranibizumab은 혈관신생을 억제하고 혈관 투과성을 감소시킨다. 따라서, ranibizumab은 모든 원인에 의한 CNV를 치료하고 시력 소실을 예방하고 시력을 복구시키며 시각 기능을 개선하는 혜택이 있을 수 있다.

- **제출자료 요약**

임상시험 CRFB002G2301(MINERVA)제출, 유효성 입증

- **검토의견**

G2301 임상시험중 선정 기준에서 결절성 맥락막 신생혈관을 제외하였음. 결절맥락망막병증은 나이관련 황반변성의 한 형태로 보는 경우도 있어 제외함. 맥락막 신생혈관에 의한 손상에 대해 유효성 및 안전성을 입증함. 타당함.

5. 약리작용에 관한 자료

- 기 허가 적응증 확대를 위한 허가변경으로, 효력시험 자료 제출 불필요

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 허가당시 제출자료 (EMA, 20180518) 제출
- 임상시험성적자료 : 3상 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 G2301 study

6.2. 임상약리시험

- 해당없음

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy & Safety				
1. [G2301] 혈관내피 성장인자(VEGF) 촉발성 맥락막혈관신생(CNV)으로 인한 시각 손상이 있는 환자에서 0.5 mg ranibizumab 유리체내 주사의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 12-개월, 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 다기관 임상시험 (국내 승인 임상, 2013.08.20)				
3상	맥락막 신생혈관 (연령관련 황반변성, 병적근시, 결절성 맥락막병증 제외) 성인 221명 - 시험군 118명 - 대조군 59명 청소년 10명	• 성인 - 이중눈가림기(2개월) : 치료군1 라니비주맙 : 치료군2 위약 - 공개 라벨기 : 매달마다 모니터링 • 청소년 - 공개 라벨기	-유효성 -안전성 -약동학	**<일차 유효성 평가 변수> 라니비주맙 vs 위약** - 2개월차 BCVA 변화 : 9.5 vs -0.4 (<0.001) - 2개월차 10 letter 이상 개선 보인 환자: 42.4% vs 14.0% **<이차 유효성 평가 변수>** - 1개월차 BCVA 7.1 vs 0.1

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- **[G2301] 혈관내피 성장인자(VEGF) 촉발성 맥락막혈관신생(CNV)으로 인한 시각 손상이 있는 환자에서 0.5 mg ranibizumab 유리체내 주사의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 12-개월, 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 다기관 임상시험**

<주요 선정기준>

▪ 다음 세 가지 기준 중 적어도 하나에 의해 확인되고 중심와에 CNV 또는 그 후유증이 이환된 무슨 원인에서든 (성인 환자의 경우: wAMD, PCV 또는 PM은 제외) 이차적인 활성 CNV의 진단:

- 안저 검안경 검사 및/또는 생체현미경 검사로 관찰된, 활성 CNV와 양립할 수 있는 후극부 변화의 존재
- 형광안저 혈관조영술 (FA)로 관찰된, CNV로부터 누출의 존재
- 광간섭 단층촬영 (OCT)으로 관찰된, 망막내액이나 망막하액의 존재

▪ 다음의 CNV 병변 유형 중 적어도 하나 이상이 시험 안구에 존재함:

- 황반하 (무혈관 중심와에서 비정상적 신생혈관의 존재)
- 중심 황반 부위의 침범이 있는 황반연접부 (와의 중심의 아래는 아니지만 중심으로부터 200 μm 이내에 비정상적 신생혈관의 존재)
- 중심 황반 부위의 침범이 있는 황반외 (와의 중심으로부터 200 μm 이상 벗어나서 비정상적 신생혈관의 존재)
- 중심 황반 부위의 침범이 있는 시신경 유두연 (유두주변 부위에서 비정상적 신생혈관의 존재)

- 시험 안구에서 ETDRS-유사 시력 검사표를 이용하여 4 미터 시작 거리에서 검사한 BCVA가 반드시 ≥ 24 글자 및 ≤ 83 글자 사이여야 한다 (대략 Snellen 도표 20/25 - 20/320에 해당됨).
- 시험 안구의 시력 손실은 안구의 임상적 소견 및 FA 및/또는 OCT 소견에 기반하여 주로 적합한 유형의 CNV (성인 환자의 경우: 비-wAMD 및 비-PM)의 존재에 의한 것이어야 한다.

<투여 방법> 베이스라인에서 0.5mg 라니비주맙 ivt 투여, 1개월차에 투여후 2개월차부터 공개라벨, morphology 및 영상으로 판단한 환자의 질병 활성도에 따라 환자별 치료 regimen을 마련함.(개인 맞춤화 처방) 공개라벨시에는 매달마다 모니터링함.

<환자에 대한 노출>

Table 12-3 Summary of ranibizumab injections received in the study eye prior to Month 12 (Safety set)

Exposure	Ranibizumab 0.5 mg N=119	Sham with Ranibizumab 0.5 mg N=52	Sham without Ranibizumab 0.5 mg N=7
Number of injections			
Number of patients	119	52	7
Total	695	281	0
Mean (SD)	5.8 (3.68)	5.4 (3.12)	0.0 (0.00)
Median	5.0	5.0	0.0
Min, Max	1, 12	1, 10	0, 0
Frequency of injections - n (%)			
0	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100)
1	12 (10.1)	5 (9.6)	0 (0.0)
2	12 (10.1)	6 (11.5)	0 (0.0)
3	19 (16.0)	7 (13.5)	0 (0.0)
4	13 (10.9)	6 (11.5)	0 (0.0)
5	9 (7.6)	5 (9.6)	0 (0.0)
6	11 (9.2)	6 (11.5)	0 (0.0)
7	2 (1.7)	2 (3.8)	0 (0.0)
8	8 (6.7)	1 (1.9)	0 (0.0)
9	5 (4.2)	4 (7.7)	0 (0.0)
10	7 (5.9)	10 (19.2)	0 (0.0)
11	6 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
12	15 (12.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

- Percentages are based on the number of patients in the Safety set in the specific treatment group.
- Ranibizumab treatments in the study eye are summarized.
- Source: Table 14.3-3.9

<일차 유효성 평가 변수>

● 베이스라인부터 제2개월까지의 BCVA의 변화

1차 평가변수인 베이스라인부터 제2개월까지 BCVA의 변화 측면에서 유효성이 ranibizumab군에서 위약 군에 비해 통계적으로 더 우수했고(단측 p값 <0.001) BCVA 변화의 치료 효과 크기(보정 최소자승평균)는 9.94문자였다(표 4-1). Ranibizumab 투여 시험대상자들은 보정 최소자승평균으로 베이스라인부터 제2개월까지 BCVA의 9.5문자 개선에 도달했고 위약 투여 시험대상자들은 BCVA가 평균 0.4문자 감소했음으로, ETDRS 시력 검사표상으로 거의 두 줄의 확연한 치료 효과가 나타났다.

표 4-1 연구안의 시력(문자 수): 베이스라인부터 제 2 개월까지의 변화 (전체분석 세트 - 관찰된 데이터)

Statistic	Ranibizumab 0.5 mg N = 119	Sham N = 59
n	118	57
LS mean (SE)	9.5 (0.95)	-0.4 (1.16)
95% CI for LS mean	(7.6, 11.4)	(-2.8, 1.9)
Difference in LS means (Ranibizumab minus Sham) (SE)	9.94 (1.502)	
95% CI for difference	(6.97, 12.91)	
One-sided p-value for treatment difference (1)	<0.001	

n is the number of patients with data available in the analysis.
(1) Analyzed using MMRM, which contains scheduled visit, the type of underlying pathophysiologic mechanism (angioid streaks vs others) and treatment group as fixed effect factors, centered baseline BCVA as a continuous covariate and treatment group by visit and visit by centered baseline BCVA interactions.
Source: [SCE-Table 3-3]

베이스라인부터 제2개월까지 10문자 이상 개선된(또는 제2개월에 84문자에 도달한) 시험대상자의 비율은 위약 군(14.0%; 95% CI: 6.26%, 25.79%)에 비해 ranibizumab군(42.4%; 95% CI: 33.33%, 51.81%)에서 3배로 높았다. 베이스라인부터 제2개월까지 10문자 넘게 악화되지 않은 시험대상자의 비율 역시 ranibizumab군에서 더 높았다.

표 4-3 연구안의 시력(문자 수): 베이스라인부터 제 2 개월까지의 변화 범주 (전체분석 세트 - 관찰된 데이터)

Visit Gain or loss in visual acuity as compared to baseline	Ranibizumab 0.5 mg N = 119 r/n (%) [95% CI] (1)	Sham N = 59 r/n (%) [95% CI]
Month 2		
Gain of ≥ 15 letters (2)	37/118 (31.4) [23.13, 40.54]	7/57 (12.3) [5.08, 23.68]
Gain of ≥ 10 letters (2)	50/118 (42.4) [33.33, 51.81]	8/57 (14.0) [6.26, 25.79]
Gain of ≥ 5 letters (2)	83/118 (70.3) [61.23, 78.39]	16/57 (28.1) [16.97, 41.54]
Gain of ≥ 1 letter (2)	101/118 (85.6) [77.94, 91.38]	27/57 (47.4) [33.98, 61.03]
Loss of > 1 letter	10/118 (8.5) [4.14, 15.03]	24/57 (42.1) [29.14, 55.92]
Loss of > 5 letters	3/118 (2.5) [0.53, 7.25]	12/57 (21.1) [11.38, 33.89]
Loss of > 10 letters	1/118 (0.8) [0.02, 4.63]	5/57 (8.8) [2.91, 19.30]
Loss of > 15 letters	1/118 (0.8) [0.02, 4.63]	3/57 (5.3) [1.10, 14.62]

n is the number of evaluable patients at the visit. r is the number of patients satisfying the condition at the visit.
(1) Based on Clopper-Pearson exact method. (2) Gain of specified number of letters or reaching 84 BCVA letters.
Source: [Study CRFB002G2301 12M-Table 11-9]

<이차 유효성 평가 변수>

- **베이스라인부터 제2개월까지 10문자 이상 개선된(또는 제2개월에 84문자에 도달한) 시험대상자의 비율**

베이스라인부터 제2개월까지 10문자 이상 개선된(또는 제2개월에 84문자에 도달한) 시험대상자의 비율은 위약 군(14.0%; 95% CI: 6.26%, 25.79%)에 비해 ranibizumab군(42.4%; 95% CI: 33.33%, 51.81%)에서 3배로 높았다. 베이스라인부터 제2개월까지 10문자 넘게 악화되지 않은 시험대상자의 비율 역시 ranibizumab군에서 더 높았다.

표 4-2 연구안의 시력(문자 수): 베이스라인부터 제 2 개월까지 ETDRS 시력검사표상으로 10 문자 이상 개선 또는 현상 유지 (전체분석 세트 - 관찰된 데이터)

Visit Gain or loss in visual acuity as compared to baseline	Ranibizumab 0.5 mg N = 119 r/n (%) [95% CI] (1)	Sham N = 59 r/n (%) [95% CI]
Month 2		
Gain of ≥ 10 letters (2)	50/118 (42.4) [33.33, 51.81]	8/57 (14.0) [6.26, 25.79]
Do not lose > 10 letters	117/118 (99.2) [95.37, 99.98]	52/57 (91.2) [80.7, 97.09]

n is the number of evaluable patients at the visit.

• **중심망막구역두께(CSFT)**

베이스라인부터 제2개월까지 CSFT 감소의 보정 최소자승평균이 위약 군에 비해 ranibizumab군에서 통계적으로 유의하게 더 컸다.

표 4-4 OCT 로 측정한 CSFT (um): 베이스라인부터 제 2 개월까지의 감소 (전체분석 세트 - 관찰된 데이터)

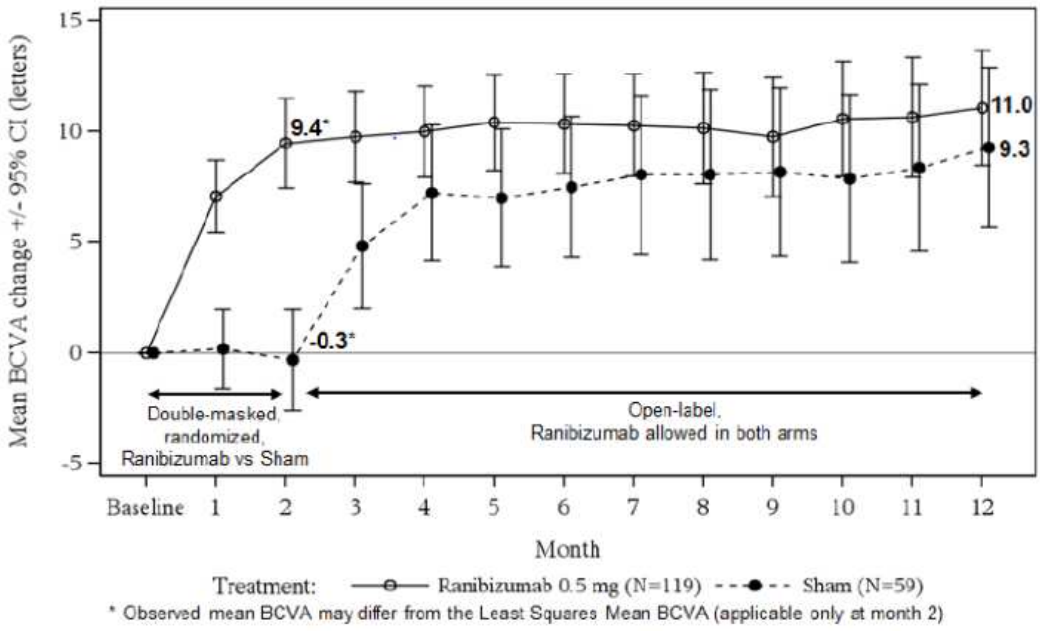
Statistic	Ranibizumab 0.5 mg N = 119	Sham N = 59
n	115	57
LS mean (SE)	77.0 (8.85)	-9.8 (17.62)
95% CI for LS mean	(59.5, 94.5)	(-45.2, 25.6)
Difference in LS means (SE) (Ranibizumab minus Sham)	86.79 (19.724)	
95% CI for difference	(47.52, 126.06)	
One-sided p-value for treatment difference (1)	<0.0001	

n is the number of patients with data available in the analysis.
Reduction from baseline is calculated as difference baseline value – post-baseline value.
OCT as assessed by the CRC.
(1) Analyzed using MMRM, which contains scheduled visit, the type of underlying pathophysiologic mechanism (angioid streaks vs others) and treatment group as fixed effect factors, centered baseline BCVA as a continuous covariate and treatment group by visit and visit by centered baseline BCVA interactions.
Source: [SCE-Figure 3-5]

• **12개월까지 BCVA 평균**

위약 군에서는 제2개월까지 BCVA의 변화가 없다가 그 이후 시험대상자가 공개라벨 ranibizumab으로 치료를 전환하는 것이 허용된 이후에 BCVA가 제4개월에 평균 7문자, 제12개월까지 9문자 개선되었다

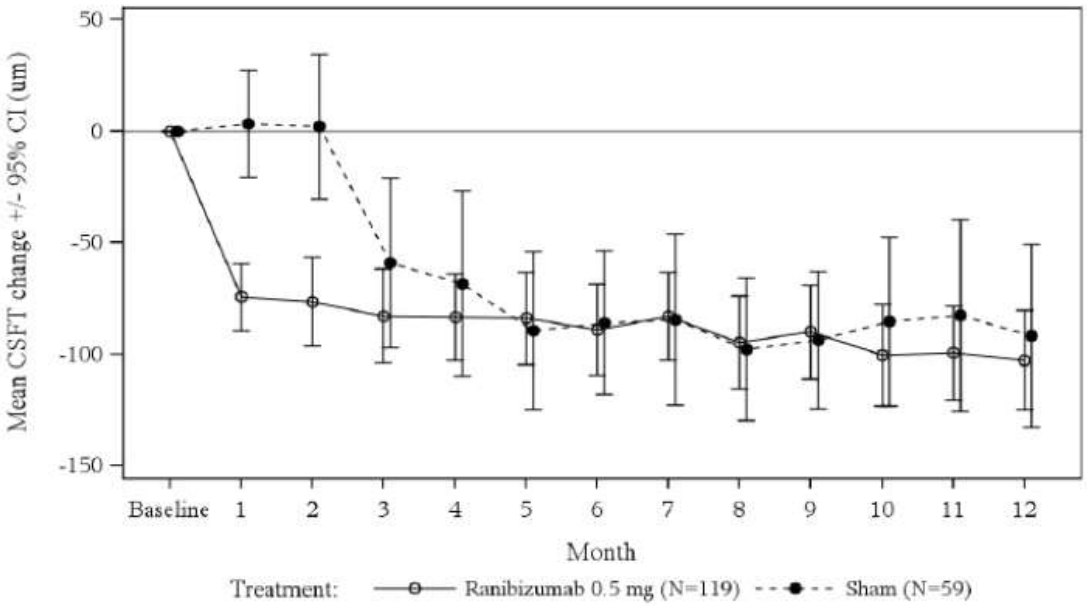
그림 4-3 연구안의 시력(문자 수): 베이스라인부터 제 12 개월까지의 변화 (전체분석 세트 - 관찰된 데이터)



• **12개월까지 중심망막두께**

Ranibizumab군에서는 제1개월에 CSFT가 감소하여 제12개월까지 유지되었다. 위약 군에서는 제2개월까지 CSFT의 변화가 없었다. 그 이후에는 시험대상자가 공개라벨 ranibizumab으로 치료를 전환하는 것이 허용된 제2개월부터 제5개월까지 CSFT가 감소했고 제12개월까지 유지되었다. 베이스라인부터 제12개월까지 CSFT의 감소 평균은 두 치료군 간 비슷했다.

그림 4-4 OCT 로 측정한 CSFT (um): 베이스라인부터 제 12 개월까지의 변화 (전체분석 세트 - 관찰된 데이터)



<안전성 평가 결과>

- **안구 안전성(12개월까지의 연구안)**:

제12개월까지 안구 이상반응을 경험한 시험대상자의 비율은 '위약+ranibizumab'군(42.3%)에 비해 ranibizumab군(25.2%)에서 더 낮았다. 가장 흔한 안구 이상반응은 결막 출혈로, ranibizumab군 시험대상자 7명(5.9%)과 '위약+ranibizumab' 시험대상자 7명(11.5%)에서 보고되었다. 맥락막 혈관신생은 ranibizumab군 시험대상자 3명(2.5%)과 '위약+ranibizumab'군 시험대상자 0명에서, 시력 감퇴는 ranibizumab군 시험대상자 3명(2.5%)과 '위약+ranibizumab'군 시험대상자 1명(1.9%)에서, 결막염은 ranibizumab군 시험대상자 2명(1.7%)과 '위약+ranibizumab'군 시험대상자 3명(5.8%)에서 보고되었다. 기타 모든 안구 이상반응은 어느 치료군에서든 시험대상자 2명 미만에서만 보고되었다.

제2개월까지는 시험자가 시험약과 관련 있다고 의심한 안구 이상반응이 1건도 관찰되지 않았다. 제2개월부터 제12개월까지는 시험약과의 관련성이 의심된 안구 이상반응이 ranibizumab군 2명으로부터 3건(망막 낭, 유리체 부유물, 안압 상승) 그리고 '위약+ranibizumab'군 1명으로부터 1건(망막색소상피박리) 보고되었다. 제12개월까지 ranibizumab군 시험대상자 112.6%, '위약+ranibizumab'군 시험대상자 23.1%, '위약-ranibizumab'군 시험대상자 14.3%가 시험자가 안구 주사와 관련 있다고 의심한 안구 이상반응을 경험하였다. 안구 주사와의 관련성이 의심된 가장 흔히 보고된 안구 이상반응은 결막 출혈이었다(ranibizumab군 5.9%, '위약+ranibizumab'군 11.5%, '위약-ranibizumab'군 0명).

제2개월까지 그리고 제12개월까지 발생한 연구안의 안구 이상반응들은 대부분 경증이었다. 제12개월까지 '위약+ranibizumab'군 시험대상자 1명이 시험약과의 관련성이 의심되지 않은 중증 시력 감퇴를 경험했고 ranibizumab군 시험대상자 1명이 시험약과의 관련성이 의심되지 않은 중증 망막 출혈을 경험했다.

- **비-안구 안전성(12개월까지의 이상반응)**:

제12개월까지 가장 흔히 보고된 비-안구 이상반응은 비인두염이었다(표 5-2).

표 5-2 권장용어 별, 시험약과의 인과관계와 무관하게 제 12 개월까지 비-안구 이상반응이 발생한 시험대상자의 수(%) (안전성 세트)

Preferred term	Ranibizumab 0.5 mg N=119 n (%)	Sham with Ranibizumab 0.5 mg N=52 n (%)	Sham without Ranibizumab 0.5 mg N=7 n (%)	Total N=178 n (%)
Total	67 (56.3)	25 (48.1)	3 (42.9)	95 (53.4)
Nasopharyngitis	14 (11.8)	9 (17.3)	1 (14.3)	24 (13.5)
Influenza	9 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (5.1)
Back pain	6 (5.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	7 (3.9)
Sinusitis	2 (1.7)	3 (5.8)	0 (0.0)	5 (2.8)
Headache	1 (0.8)	3 (5.8)	1 (14.3)	5 (2.8)

Source: [CRFB002G2301 12M-Table 14.3.1-3.5]

제12개월까지 ranibizumab군 시험대상자 1명에서 시험자에 의해 시험약과 관련 있는 것으로 의심된 이상반응(부정맥, 혈압 감소)이 보고되었다. 제12개월까지 시험자가 안구 주사 절차와 관련 있다고 의심한 비-안구 이상반응은 ranibizumab군에서 1건도 발생하지 않았다.

제12개월까지 ranibizumab군과 '위약+ranibizumab'군에서 발생한 비-안구 이상반응들은 대부분 경증 내지 중등증이었다. 제2개월부터 제12개월까지 ranibizumab군에서 중증 비-안구 이상반응 4건(좌골신경통 1명, 파킨슨증 1명, 말초동맥협착증 1명, 침습적 소엽 유방암종 1명: 좌골신경통을 제외한 나머지는 모두 SAE로 보고됨) 그리고'위약+ranibizumab'군에서 중증 비-안구 이상반응 2건(대변종 1명과 간세포암종 1명: 둘 다 SAE로 보고됨)이 더 발생했다.

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험 G2301에서는 CNV로 인한 시력 장애의 치료제로서 ranibizumab의 유효성이 입증되었다. 1차 평가변수인 베이스라인부터 제2개월까지 BCVA의 변화 측면에서 유효성이 ranibizumab군에서 위약 군에 비해 통계적으로 더 우수했고(단측 p값 <0.001) BCVA 변화의 치료 효과 크기(보정 최소자승평균)는 9.94문자였다(표 4-1). Ranibizumab 투여 시험대상자들은 보정 최소자승평균으로 베이스라인부터 제2개월까지 BCVA의 9.5문자 개선에 도달했고 위약 투여 시험대상자들은 BCVA가 평균 0.4문자 감소했음으로, ETDRS시력검사표상으로 거의 두줄의 확연한 치료효과가 나타났다.

표 4-1 연구안의 시력(문자 수): 베이스라인부터 제 2 개월까지의 변화 (전체분석 세트 - 관찰된 데이터)

Statistic	Ranibizumab 0.5 mg N = 119	Sham N = 59
n	118	57
LS mean (SE)	9.5 (0.95)	-0.4 (1.16)
95% CI for LS mean	(7.6, 11.4)	(-2.8, 1.9)
Difference in LS means (Ranibizumab minus Sham) (SE)	9.94 (1.502)	
95% CI for difference	(6.97, 12.91)	
One-sided p-value for treatment difference (1)	<0.001	

n is the number of patients with data available in the analysis.
(1) Analyzed using MMRM, which contains scheduled visit, the type of underlying pathophysiologic mechanism (angioid streaks vs others) and treatment group as fixed effect factors, centered baseline BCVA as a continuous covariate and treatment group by visit and visit by centered baseline BCVA interactions.
Source: [SCE-Table 3-3]

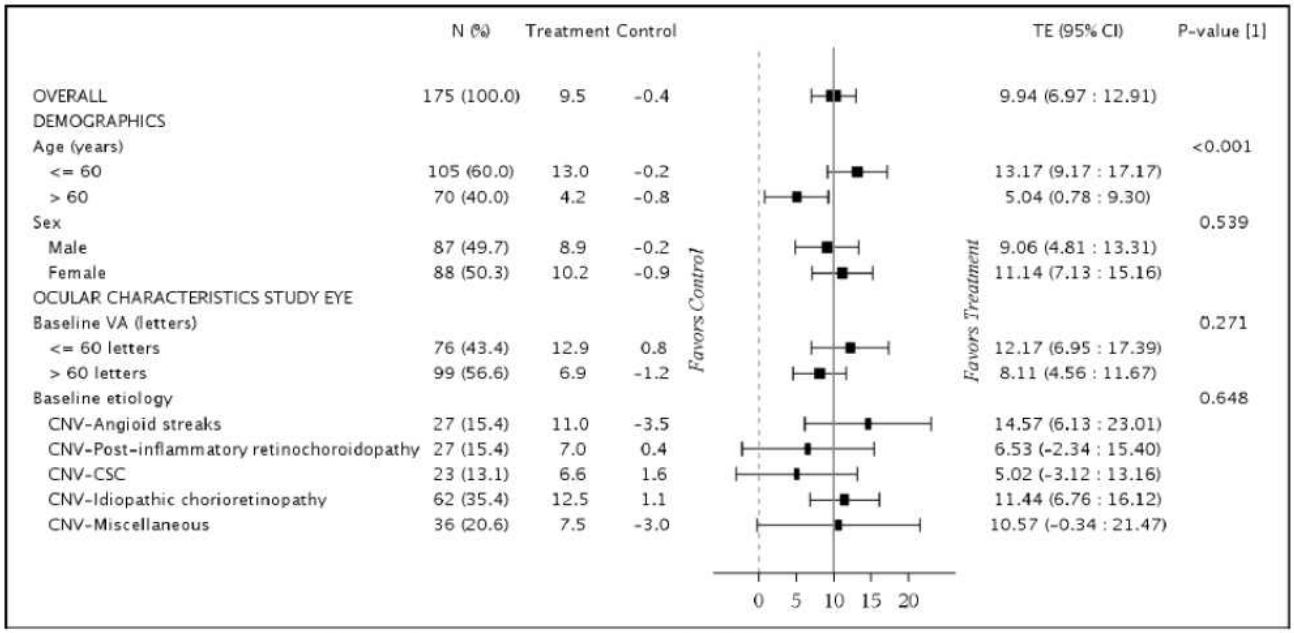
제2개월에 ETDRS 시력검사표 상으로 약 10문자 개선의 보정 최소자승평균은 다른 승인된 적응증들에서 관찰된 ranibizumab의 치료 효과와 일맥상통한다. 이 치료 효과 크기는 nAMD (임상시험 ANCHOR: BCVA 약 11.6문자의 치료 효과, ranibizumab 0.5 mg vs. verteporfin 광역학요법[vPDT] (Brown et al 2006); 임상시험 MARINA: BCVA 약 7.6 문자의 치료 효과, ranibizumab 0.5 mg vs. 위약 (Rosenfeld et al 2006))와 PM (임상시험 RADIANCE: BCVA 약 9.8 문자의 치료 효과, ranibizumab 0.5 mg [시력 안정화 여부에 따라 필요 시 투여] vs. vPDT [Study CRFB002F2301-Table 14.2-2.13]) 등 기 승인된 적응증들에 대해 제2개월에 관찰된 ranibizumab의 치료 효과와 비슷하다. 이 연구들에서는 기저 질환이 다양함에도 흔한 CNV 병인들은 ranibizumab

에 비슷하게 반응함이 재확인되었다.

[하위군 분석]

- 베이스라인 BCVA (≤60문자 vs >60문자), 연령 범위(≤60세 vs >60세), 성별(남성/여성), 5가지 베이스라인 CNV 병인 범주(혈관모양 줄무늬, 염증 후 망막맥락막병증, 중심장액 맥락망막병증, 특발성 맥락망막병증, 이 네 하위군에 속하지 않는 병인들로 구성된 기타) 별로 치료 효과의 일관성을 분석하였다. 제2개월에 ranibizumab에 유리한 방향으로 관찰된 치료 효과가 모든 병인, 연령, 성별, 베이스라인 BCVA 하위군들에 걸쳐 일관성 있게 5문자 넘게 벌어졌다(그림 4-1). 연령 하위군의 경우, 관찰된 치료 효과가 60세 이하 범주에서 더 컸다.

그림 4-1 연구안의 시력(문자 수) 하위군 분석: 베이스라인부터 제 2 개월까지의 변화 - 전반적 인구통계학과 안구 특성 (전체분석 세트 - 관찰된 데이터)



Treatment: Ranibizumab 0.5 mg, Control: Sham, TE; Treatment effect. Percentages are based on the number of patients available for the analysis. N is the number of patients with data available in the analysis. [1] p-value is of the interaction between the subgroup and treatment.
Source: [SCE-Appendix 1-Figure 3.1-4_m12]

[유효성 결론]

- 결론적으로 제2개월에 BCVA 개선 약 10문자(1차 유효성 평가변수)라는 치료 효과는 임상적으로 매우 의미 있는 설득력 높은 혜택이다. 베이스라인부터 제2개월까지 10문자 이상 개선된(또는 84문자에 도달한) 시험대상자의 비율은 위약 군에 비해 ranibizumab군에서 3배로 높았다. ETDRS 시력검사표 상으로 베이스라인부터 제2개월까지 약 10문자 개선의 보정 최소자승평균은 승인된 적응증들에서 관찰된 ranibizumab의 치료 효과와 일치한다. 베이스라인 병인 범주들 간 치료 효과의 뚜렷한 차이는 없었다. BCVA 개선 측면에서는 문자 초과 개선이라는 치료 효과가 분석된 모든 하위군(즉, 베이스라인 BCVA, CNV 병인)에서 관찰되었다. 연령 하위군의 경우, 치료 효과가 60세 미만 하위군에서 더 크게 관찰되었다.

  제2개월에 BCVA의 개선은 제2개월에 CSFT의 유의한 감소와 제12개월까지 BCVA 개선의 유지를 통해 재차 뒷받침된다. 12개월 유효성 결과와 안전성 결과 및 기타 제시된 혜택-위험 평가에 근거할 때 CNV로 인한 시력 장애를 새로운 적응증으로 신청하는 것이 타당하다.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험 G2301에 등록된 시험대상자 178명의 제12개월 안전성 결과를 토대로 할 때, 안전성 프로파일이 선행된 ranibizumab 임상시험들에서 관찰된 것과 일치하는 것으로 증명되었다. 제2개월까지

극소수 시험대상자로부터만 사전 지정된 안구 및 비-안구 주요 위험이 보고되었다. 제2개월까지 이상반응 발생률은 ranibizumab군과 위약 군 간 비슷했다. 제12개월까지는 안구 이상반응과 전신 이상반응 모두 이 환자 집단에 전형적인 것들이었고 다른 적응증들에 대해 루센티스의 잘 확립된 안전성 프로파일과 일치했다. 사망은 1건도 발생하지 않았고 SAE는 매우 드물었으며 안구 SAE는 1건도 없었다. 따라서 이러한 안전성 결과는 제안된 적응증인 CNV의 치료가 적절함을 뒷받침한다.

6.4. 가교자료

- 해당없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 제출한 3상 임상시험(G2301)에서 1차 평가변수인 베이스라인 대비 제2개월째 BCVA 변화의 타당성이 인정되며, 제2개월째 BCVA 변화는 대조군(위약) 대비 통계적으로 유의하게 개선되었음(각각 9.5 vs -0.4, <0.001) 제출한 임상시험에서 새로운 안전성 문제는 제기되지 않았음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

1) 외국 허가현황

- 미국: LUCENTIS® (ranibizumab injection) for intravitreal injection For Intravitreal Injection
  2006.06.30.허가, last update: 2017.04.15.
- 유럽: Lucentis 10 mg/ml solution for injection
  2007.01.22. 허가, last update: 2018.07.12.

2) 신청 효능효과에 대한 외국 허가현황

	신청사항	EMA	FDA
효능효과	효능효과 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료	4.1 Therapeutic indications Lucentis is indicated in adults for: ▪ The treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD) ▪ The treatment of visual impairment due to choroidal neovascularisation (CNV) ▪ The treatment of visual impairment due to diabetic macular oedema (DME) ▪ The treatment of visual impairment due to macular oedema secondary to retinal vein occlusion (branch RVO or central RVO)	1 INDICATIONS AND USAGE LUCENTIS is indicated for the treatment of patients with: 1.1 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD) 1.2 Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO) 1.3 Diabetic Macular Edema (DME) 1.4 Diabetic Retinopathy (DR) 1.5 Myopic Choroidal Neovascularization (mCNV)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내유사제품 비교표

제품명	루센티스주10밀리그램/밀리리터 (라니비주맙,유전자재조합)	아일리아주사(애플리버셉트)
업소명	한국노바티스(주)	바이엘코리아(주)
허가일	2007.07.27.	2013.03.20.
성분명	라니비주맙	애플리버셉트
효능 효과	신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료	1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성의 치료 2. 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료(망막중심정맥폐쇄 또는 망막분지정맥폐쇄) 3. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 4. 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료
용법 용량	이 약 0.5 mg 투여를 권장한다. 이것은 0.05 mL을 주사하는 것이다. 이 약은 1개월 이상의 투여간격을 두고 투여하도록 한다. 1 개의 바이알은 반드시 1회의 유리체내 투여에만 사용해야 한다. 1 개의 바이알을 1회 이상의 투여에 사용할 경우 오염 및 감염의 위험이 있다. 이 약을 유리체내 주사 시에는 자격을 갖춘 경험이 있는 안과의에 의해 투여되어야 한다. 이 약 0.5 mg 투여를 권장한다. 이것은 0.05 mL을 주사하는 것이다. 이 약은 1개월 이상의 투여간격을 두고 투여하도록 한다. 1개의 프리필드시린지는 반드시 1회의 유리체내 투여에만 사용해야 한다. 이 약을 유리체내 주사 시에는 자격을 갖춘 경험이 있는 안과의에 의해 투여되어야 한다. *(루센티스프리필드시린지)* 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료 이 약의 치료는 첫 3개월(loading phase) 동안 한 달에 한 번씩 투여한 후 유지기를 가지며, 유지기 동안 환자들은 매 달 시력을 모니터링 한다. 만약 환자가 5 시표 이상의 시력 저하가 있을 경우 (ETDRS 또는 Snellen line 평가), 이 약을 재투여해야 한다. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매 달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때 까지 투여되어야 한다. 만약 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이 안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 당뇨병성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매 달의 시력검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다. 망막중심정맥폐쇄성(Central Retinal Vein Occlusion) 및 망막분지정맥폐쇄성(Branch Retinal Vein Occlusion) 황반부종에 의한 시력 손상의 치료 이 약은 한 달에 한 번씩 투여되며, 매달 시력을 측정했을 때 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 투여되어야 한다. 망막중심정맥폐쇄성(CRVO) 황반부종에 의한 시력 손상의 경우 이 약을 3회 연속 투여해도 개선이 나타나지 않는 경우 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 시력이	이 약은 유리체내 주사로 투여되어야 한다. 이 약 투여 시 자격을 갖춘 유리체내 주사 경험이 있는 의사에 의해 투여되어야 한다. 유리체내 주사는 의학적 표준 및 적용 가능한 지침에 따라 실시되어야 한다. 일반적으로, 적절한 마취제와 국소 적용 광범위 살균제(예: 포비돈 아이오다인)를 포함한 무균법이 사용되어야 한다. 수술시 적용하는 손 소독, 무균 장갑, 무균 천(sterile drape), 무균 개검기 (Eyelid speculum) (또는 동등한 장비)가 권장된다. 유리체내 주사 직후, 환자의 안압 상승을 모니터링 해야 한다. 적절한 모니터링은 시신경 유두 관류(perfusion of optic nerve head) 조사 또는 안압 측정법(tonometry)으로 이루어질 수 있다. 필요한 경우, 무균 천자술(sterile paracentesis)을 실시할 수 있어야 한다. 유리체내 주사 후 환자에게 안구내염 [예: 눈 통증, 눈 충혈, 눈부심(photophobia), 시력 흐림(blurring of vision)]을 시사하는 증상이 있으면 지체 없이 보고하도록 지시하여야 한다. 각 바이알은 한쪽 눈 치료에만 사용해야 한다. 주사 후 남은 제품은 폐기한다. **1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성의 치료** 이 약의 권장용량은 2mg(이 약 50μL와 동일) 이다. 이 약은 첫 3개월 동안 매월 1회 주사하고 이후 2개월마다 1회 주사한다. 단, 시력 및/또는 해부학적 검사결과에 대한 의사의 판단에 근거하여, 안정적인 시력 및/또는 해부학적 검사결과의 유지를 위해 2주 또는 4주씩 투여 간격을 연장하는 treat-and-extend 용량 요법을 통해 투여 간격을 2개월로 유지하거나 더 늘릴 수 있다. 시력 및/또는 해부학적 검사결과가 악화된다면, 치료 간격은 이에 따라 적절하게 단축되어야 하며 최소 투여 간격은 2개월이다. 주사 간격 사이에 모니터링은 필요하지 않다. 단, 의사의 판단에 따라 모니터링 방문 일정이 주사 일정 보다 더 빈번할 수도 있다. 16주보다 긴 투여간격은 연구되지 않았다. **2. 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료(망막중심정맥폐쇄 또는 망막분지정맥폐쇄)** 이 약의 권장용량은 2mg(이 약 50μL와 동일)이다. 처음 주사 후, 1달에 1회 주사한다. 주사 간격은 1개월 미만이 되어서는 안된다.

	안정되어 치료를 중단한 후에도 매 달 시력검사를 하는 것이 권장되며, 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의해 시력 손상이 다시 나타날 경우, 이 약을 재투여 한다. 이 때 매달의 시력검사에서 3회 연속으로 시력이 안정될 때까지 치료를 유지해야 한다. 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료 이 약을 1회 투여 후 환자를 모니터링하여 질병 활성 (시력 저하 및/또는 병변활성의 징후가 나타나는 경우)이 있는 경우 재투여를 권장한다. 모니터링에는 임상검사, 광간섭단층촬영(OCT) 또는 형광안저조영술(FA)이 포함될 수 있다. 투여 첫 1년 동안 대개의 환자들이 1회 또는 2회 투여를 받으나 몇몇 환자들은 더 잦은 투여가 있을 수 있으므로, 투여 첫 1년 중 투여 첫 2개월 동안은 매달 모니터링 하고, 이후에는 최소 3달에 한번 모니터링 하는 것을 권장한다. 투여 첫 1개월 및 2개월에서 질병활성을 보인 환자의 경우는 더 자주 모니터링 하는 것을 권장한다. 투여 첫 1년 이후 모니터링의 주기는 처방의사에 의해 결정되어야 한다. 투여 간격은 한 달 이상이어야 한다. 이 약과 비쥬다인(베르테포르핀)의 병용투여에 대한 임상적 경험은 없다. 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료 이 약을 1회 투여 후 환자를 모니터링하여 질병 활성 (시력 저하 및/또는 병변활성의 징후가 나타나는 경우)이 있는 경우 재투여를 권장한다. 모니터링 및 투여 주기는 시력 및/또는 해부학적 지표에 따라 처방의사에 의해 결정되어야 한다. 모니터링에는 임상검사, 광간섭단층촬영(OCT) 또는 형광안저조영술(FA)이 포함될 수 있다.	시력 및 해부학적 검사결과(visual and anatomic outcomes)에서 환자가 지속적인 치료로 이익을 얻지 못할 경우 이 약 치료를 중단해야 한다. 망막중심정맥폐쇄성(CRVO) 황반부종에 의한 시력 손상의 경우 이 약을 처음 3회 연속 주사해도 개선이 나타나지 않을 시 더 이상의 치료는 권고되지 않는다. 최대 시력에 도달 및/또는 질병 활성의 징후가 없을 때까지 매달 투여한다. 3회 혹은 3회를 초과하는 연속적인 매월 투여가 필요할 수 있다. 이후, 안정적인 시력 및/또는 해부학적 검사결과를 유지하기 위하여 점진적으로 투여 간격을 연장하여 치료를 지속할 수 있으나, 이러한 투여 간격 연장 정도에 대한 충분한 자료는 없다. 시력 및/또는 해부학적 검사결과가 악화된다면, 치료 간격은 이에 따라 적절하게 단축되어야 한다. 모니터링 및 치료 계획은 개별 환자의 반응에 근거하여 반드시 처방의사에 의해 결정되어야 한다. 질병활성의 모니터링은 임상검사, 기능적 검사 혹은 조영기술(예:광간섭단층촬영(OCT) 혹은 형광안저조영술(FA))을 포함할 수 있다. **3. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료** 이 약의 권장용량은 2mg(이 약 50μL와 동일)이다. 이 약은 첫 5개월 동안 매월 1회 주사하고 이후 2개월마다 1회 주사한다. **4. 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료** 이 약의 권장용량은 2mg(이 약 50μL와 동일)이다. 이 약을 1회 투여 후 시력 및 해부학적 검사결과(visual and anatomic outcomes)에 따라 질병이 지속되는 경우 추가적으로 투여한다. 주사 간격은 1개월 미만이 되어서는 안된다. 시력 및 해부학적 검사결과(visual and anatomic outcomes)에서 환자가 지속적인 치료로 이익을 얻지 못할 경우 이 약 치료를 중단해야 한다. 투여 후 모니터링의 주기는 처방의사에 의해 결정되어야 한다.