의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.08.04	접수번호	20160200720
신청구분		신약(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)한독테바		
제 품 명		싱케어주(레슬리주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		레슬리주맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액 주사 함량 : 1바이알(10ml) 중 레슬리주맙 100 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2017.9.4. (분류번호: 229 기타의 호흡기관용약)		
	효능·효과	붙임1 참조		
	용법·용량	붙임1 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1 참조		
	저장방법 및 사용기간	저장방법: 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것 사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		[국외 허가사항] FDA(CINQAIR) : 2016.03.23. EMA(CINQAERO) : 2016.02.09. [국내 허가사항] 희귀의약품 지정 : 레슬리주맙(의약품정책과-3525호, 2016.05.12.)		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	김미애, 남경탁, 박윤주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유)김신영, 도희정, 서수경 (기시)박혜원, 도희정, 서수경
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	정수경, 김영림, 김기만

* 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

성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 다음의 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법 - 치료 시작 시 혈중 호산구 수 400cells/㎕

○ 용법·용량

이 약은 반드시 점적 정맥주입(intravenous infusion) 해야 한다. 이 약은 급속 정맥주입(intravenous push) 또는 급속 정맥주사(intravenous bolus)로 투여해서는 안 된다. 3mg/kg으로 4주에 1회, 20~50분간 점적 정맥주입 하는 것이 권장된다. 만약 환자가 아나필락시스를 포함한 중대한 전신반응을 나타낼 경우 즉시 투여를 중단해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 아나필락시스 이 약 투여 후 아나필락시스가 보고되었다. 임상연구에서 투여 완료 후 20분 이내에 이와 같은 부작용이 관찰되었다. 환자는 이 약의 투여 후 적절한 시간 동안 관찰되어야 한다. 만약 아나필락시스를 포함하는 중대한 전신 반응이 발생하면 즉시 투여를 중단하고 적절한 의학적 치료를 시행해야 하며, 이 약의 사용을 영구적으로 중단해야 한다. **2. 다음 환자에는 투여하지 말 것** 1) 이 약 및 이 약에 포함된 성분에 과민반응이 있는 환자 **3. 이상사례**

1) 임상시험 경험

임상연구에서 최소한 한번 이상 이 약을 투여받은 천식환자의 대략 0.2%(1611명 중 3명)에서 아나필락시스가 심각한 이상사례로서 보고되었다. 이러한 반응은 이 약의 2차 및 12차 투여 시 투여 도중 또는 투여 완료 후 20분 이내에 관찰되었으며 표준적 치료를 수행하였고 잔류 효과는 없었다. 피부와 점막 이환(involvement), 호흡곤란, 천명, 위장관계 증상 및 오한을 포함한 증상이 나타났다.

근육통을 포함한 다른 이상사례는 위약군 환자에서 1% 미만(4/730)으로 보고되었으며, 이 약 3mg/kg을 투여받은 환자에서 1%(10/1028)로 보고되었다. 임상시험 도중 이상사례로 인하여 시험을 중단한 환자의 비율은 3mg/kg 투여군 및 위약군에서 모두 5%였다. 아나필락시스 이상사례로 시험을 중단한 환자의 비율은 이 약 3 mg/kg 투여군에서 1% 미만(3/1028) 이었다.

2) 면역원성

위약대조 임상연구에서 3mg/kg으로 이 약을 투여 받은 환자 53/983 (5.4%)에서 치료 유발 항-약물 항체 반응이 나타났다. 장기간의 공개 연구에서 36개월 이상 3mg/kg으로 이 약을 투여 받은 천식 환자 49/1014(4.8%)에서 항-약물 항체 반응이 발견되었다. 낮은 항체가의 빈번히 일시적인 항체 반응이 나타났다. 항체의 이 약에 대한 임상약동학, 약력학, 임상적 유효성 및 안전성에 대해 확인된 영향은 없다.

4. 일반적 주의

1) 급성 천식 증상 또는 질환의 악화

이 약은 급성 천식 증상 또는 급성 악화의 치료에 사용해서는 안 된다. 이 약을 급성 기관지 경련 또는 천식 지속 상태의 치료에 사용하지 않는다.

2) 악성 종양

위약대조 임상시험에서 최소 1건의 악성 신생물이 보고된 환자는 이 약 3mg/kg을 투여 받은 환자군에서 6/1,028(<1%)이었던 반면, 위약 투여군에서 2/730(<1%)이었다. 장기간의 공개 연구에서, 이 약 3mg/kg을 투여 받은 환자군에서 15/1051명(<1%)의 환자가 악성 신생물 발생을 보고하였다.

3) 기생충(연충) 감염

호산구는 일부 기생충 감염에 대한 면역학적 반응에 관여할 수 있다. 기생충 감염 환자는 임상시험에서 제외되었다. 이 약이 기생충 감염에 대한 면역 반응에 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다. 이미 기생충에 감염된 환자는 이 약을 투여하기 전에 치료해야 한다. 환자가 이 약으로 치료받는 도중에 감염되고 항 기생충 치료에 반응하지 않을 경우, 감염이 해결될 때까지 이 약의 치료를 중단해야 한다.

5. 약물 상호작용

이 약의 약물 상호작용에 관한 임상 시험은 수행된 바 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 적절하게 수행된 임상시험은 없다. 잠재적 이익이 태아에 대한 위험성을 상회할 때만 이 약을 임부에게 사용하여야 한다. 일반적으로 단클론항체는 임신이 진행됨에 따라 선형적인 양상으로 태반을 통과하여 임신 후기 전달량은 최대가 된다.

마우스와 토끼에서 수행된 동물 시험에서, 모체의 체중에는 영향이 없었으며 착상 위치, 재흡수, 태아 수, 태아 체중에도 영향이 없었고 기형의 증거는 없었다.

2) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 이약은 수유 마우스의 유즙에 상대적으로 낮은 농도로 분비된다. 이 약이 수유부에게 투여될 경우 주의하여야 한다. 이 약에 대한 노출이 영아에게 미치는 잠재적 위험에 대해서는 알려진 바가 없다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약은 2개의 52주 악화 연구 및 2개의 16주 폐기능 연구에서 65세 이상의 천식 환자 122명에 대해 평가되었다. 고령자 및 젊은 환자들에서 안전성 및 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다. 현재까지의 자료를 근거로 고령자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

이 약을 18세 미만 소아 환자에게 사용하는 것은 적절하지 않다. 18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

과량 투여된 경우, 환자는 이상 반응의 증상 및 징후에 대한 모니터링과 함께 적절한 대증요법을 받아야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 정맥주입용 일회용 바이알에 담긴 액상 용액으로 제공되며 의료 전문가에 의해 무균 조작을 이용하여 다음과 같이 조제되어야 한다.

정맥주입액 조제

1. 이 약을 냉장고에서 꺼낸다. 기포 형성을 최소화하기 위해 이 약을 흔들어서는 안 된다.
2. 투여 전에 미립자 및 변색에 대해서 육안 점검을 해야 한다. 이 약은 무색내지 연황색의 맑거나 약간 탁한 용액이다. 이 약은 단백질이므로 용액 내에 반투명 내지 백색의 일부 섬유성을 가질 수 있는 무정형 단백질성 입자가 존재할 수도 있다. 만약 변색이 있거나 외부 미립자가 존재한다면 투여하지 않는다.
3. 체중에 기반한 권장 용량에 따라 바이알로부터 이 약 적량을 취한다. 사용하지 않고 바이알에 남은 용액은 반드시 폐기해야 한다.
4. 기포 형성을 최소화하기 위해 50ml의 0.9% 염화나트륨 주사액을 포함하는 주입백에 이 약 적량을 넣어 천천히 희석하여 조제한다.(이 약은 PVC 또는 폴리올레핀 주입백과 사용 하는 것이 적합하다.) 용액을 혼합하기 위하여 주입백을 조심스럽게 뒤집는다. 흔들어서는 안 된다. 다른 약물과 혼합하거나 희석해서는 안 된다.
5. 용액은 조제 후에 즉시 투여해야 한다. 만약 즉시 사용하지 않는다면, 희석된 이 약의 용액은 차광하여 2~8℃에서 냉장보관 하거나 실온에서 16시간까지 보관 할 수 있다. 이 약의 조제 및 투여 사이의 간격은 16시간을 넘어서는 안된다.

투여 방법

1. 이 약은 아나필락시스를 관리할 수 있는 의료전문가에 의해 투여되어야 한다.
2. 투여 전에 냉장 상태라면 희석된 이 약을 실온에 도달하도록 한다.
3. 저단백결합 인라인(in-line)필터(0.2micron)가 포함되어 있는 주입 세트를 사용해야 한다. 이 약은 폴리에테르설폰(polyethersulfone, PES), 폴리비닐리덴불화물(polyvinylidene fluoride, PVDF), 나일론, 아세트산셀룰로오스 인라인(in-line) 주입 필터와 사용하는 것이 적합하다.
4. 이 약의 희석 용액은 20~50분간 정맥주입 되어야 한다. 주입 시간은 환자의 체중에 기반한 총 주입량에 따라 달라질 수 있다.
5. 이 약은 다른 약물과 동일한 정맥주입 라인으로 동시에 투여되어서는 안 된다. 다른 약물과 이 약의 동시투여를 평가하기 위한 물리학적 또는 생화학적 배합적합성 연구는 수행되지 않았다.
6. 주입 도중 및 주입 후 적절한 시간 동안 환자를 관찰해야 한다.
7. 주입이 완료된 후 정맥 투여 세트를 0.9% 염화나트륨 주사액으로 관류하여 모든 약물이 투여될 수 있도록 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 냉장 보관(2-8℃)해야 하며 얼리거나 흔들어서는 안 된다.
2) 사용하기 전까지 차광을 위해 본래 포장상태로 보관한다.
3) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
4) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

○ 저장방법 및 사용기간

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

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약 등의 재심사기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것.
 - 재심사 기간 : 2017.9.4. ~ 2023.9.3.(6년)
 - 재심사 신청기간 : 2023.9.4. ~ 2023.12.3.
2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.0)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.

※ 품목 유효기간 : 재심사 후 10년인 2028.9.3.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'16.08.04	'16.08.04 (직제개편후) '17.03.06	'16.08.04	-	'16.08.22	-
보완요청 일자		'16.12.02	'17.03.24	-	'16.12.02	-
보완접수 일자	'17.04.28	'17.04.28	'17.5.23.		'17.05.01.	
최종처리 일자	'17.09.04. ('17.09.04)		'17.8.29.		'17.05.24.	

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조

[별표1] 1. 신약

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	×	○	○
면제사유	6. 나 : 희귀의약품으로 가교 면제																																		

○ 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
      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. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

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

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항_최종]

- 타당함
  1. 효능효과
     1) 레슬리주맙의 투여는 호산구성 천식(호산구 수 > 400개/㎕)인 환자에서 효과를 나타내며, 12-17세 소아 청소년에서는 소수에 대한 결과만 포함하고 있음(제출된 임상 결과보고서 내에 유효성을 입증할만한 충분한 수가 확보되지 않아 청소년에 대해 별도로 분석이 수행되지 않았음이 기재되어 있음). 또한 기존 플루티카손 적정 용량 사용에도 불구하고 조절되지 않는 천식 환자를 대상으로 하고 있음. 따라서 성인이며, 호산구 수가 일정 수준 이상인, 기존 ICS에 불응인 환자에 대한 명기 필요
     2) 위 1)의 검토 의견에 적절하게 효능효과가 변경 신청되었으며, 이에 따라 별도의 하위그룹 분석 자료 등 요청사항 없이 반영 가능한 것으로 판단됨.
  2. 위해성관리계획(의약품 감시 계획)에 대해 검토되었고 적합함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 레슬리주맙은 면역글로불린-G4 카파 (IgG4/κ) 동종형의 인간화 항-인간 인터루킨-5 단클론 항체이다 (항 IL-5 mAb). 이는 IL-5에 결합하여 IL-5 수용체에 대한 IL-5의 결합을 방지함으로써 작용하고, 결과적으로 순환 및 조직 호산구를 감소시킨다. 레슬리주맙의 후기 개발 프로그램은 호산구 상승을 수반하는 천식 환자의 치료를 목표로 하였다. 중증 천식 및 연관 염증이 있는 환자는 전형적으로 혈청 (Corrigan et al 1993) 및 기관지 생검 검체 (Humbert et al 1997) 내 IL-5 농도가 상승되어 있다. 흡입 및 경구 코티코스테로이드로 이 목표 모집단을 치료한 결과 천식 증상 조절이 개선되고 악화가 감소하였다 (Green et al 2002). 더욱이, 호산구 감소를 목표로 한 표적 치료는 객담 호산구 증가에 기반하여 등록된 시험들에서 유리한 임상적 이득을 나타냈다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 레슬리주맙은 현재 미국 및 유럽에서 허가 완료되었다.
  - FDA - 2016.03.23. - CINQAIR (Reslizumab)
  - EMA - 2016.08.16. - CINQAERO (Reslizumab)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 천식은 가장 흔한 만성 기도 질환 중 하나로 호흡곤란, 천명, 가슴 답답함, 기침과 같은 증상이 가역적인 호기 기류제한과 함께 나타나는 것을 특징으로 한다. 천식은 대부분 직/간접적인 자극에 대한 기도과민성이나 기도의 만성 염증과 관련이 되어 있는데 이러한 특징은 증상이 없거나 폐기능이 정상일 때에도 지속되고 또 치료에 의하여 정상화되기도 한다. 적절하게 조절되지 않는 천식환자는 제한된 증상조절과 빈번한 천식악화 그리고 삶의 질 저하로 고통을 받는다. 천식악화는 특히 환자의 삶을 무력하게 만들며, 전형적으로 고용량의 전신적 스테로이드 치료가 요구되며 입원이 필요하기도 한다. 호산구성 천식은 천식의 표현형 중 하나로 객담 또는 조직의 호산구와 관련성을 지닌다.
- 적절하게 조절되지 않는 중증천식 : 중증천식은 고용량의 흡입용스테로이드를 이용한 치료의 필

요성에 의해 특정화 되는 이종의 질환이다. 심한천식은 다양한 임상적, 병태생리적 표현형으로 구성된다. 심한천식의 경우 적절한 치료제의 선택이 질병의 치료향상에 기여하며, 임상적 표현형과 염증성 표현형으로 구분된다.

임상적 표현형 : 빈번하게 심한 악화를 갖는 천식/고정기류의 방해를 갖는 천식/스테로이드 의존적 천식

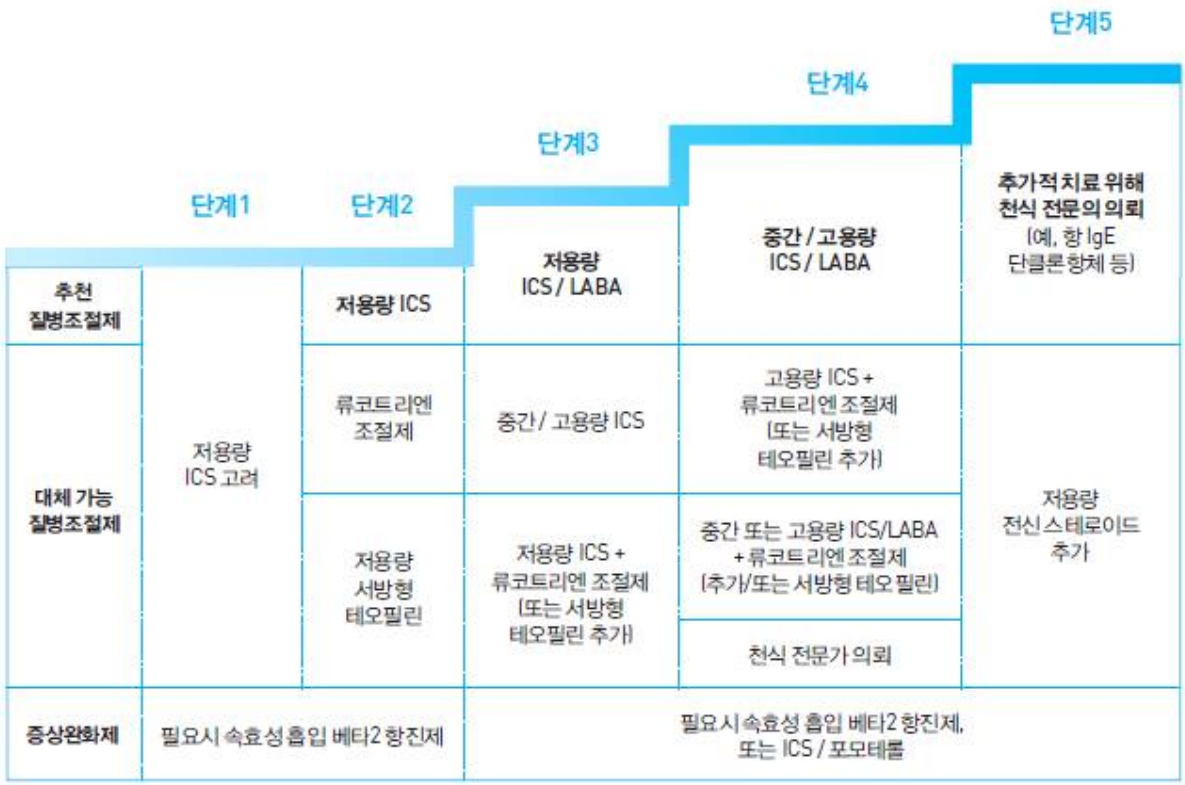
염증성 표현형 : 지속적으로 심한 호산구성 천식/증가된 호중구를 갖는 비호산구성 심한 천식/심한 중구성 천식

지속적으로 심한 호산구성 천식 : 고용량의 흡입용 스테로이드 또는 전신적 스테로이드의 사용에도 불구하고 기관지 생체검사에서 객담의 호산구 증가를 보이는 호산구성 천식은 *객담 호산구수치가 1%에서 3% 이상의 범위로 정의하며, 비호산구성 천식에 비해 더 낮은 FEV1 수치와 더 심한 천식악화증상을 나타난다. 그리고 항인터루킨(interleukin)-5 단클론 항체를 이용한 치료에 좋은 반응을 보인다.

- 천식에서의 호산구 : 호산구는 천식의 병리학과 깊은 관련성을 지닌다. 그 중 혈중 호산구는 천식에서 기도염증의 간접적 마커로 알려져 있으며, 전체 호산구의 수치는 천식의 활동을 반영하며, 스테로이드의 투여량 조절과 초기천식 악화에 유용한 판단지표가 된다. 호흡기 상피의 호산구 매개피해는 천식의 주요 병원성 메커니즘이며, 혈액과 폐의 호산구는 천식과 관련성을 지닌다.

  호산구는 기관지 염증과 천식의 조직손상 개시와 유지에 중요한 역할을 한다. 호산구의 정도는 천식의 심각성과 비례하며, 호산구성 천식을 갖는 환자에서 호산구의 순환 수치는 폐기능과 관련성을 지닌다.
- 천식의 단계적 치료(천식 진료지침 2015년도 개정판)

그림 3-1 천식 증상 조절과 미래 위험 최소화를 위한 단계적 접근 방식



1) 흡입스테로이드

- 역할 : 흡입스테로이드는 지속성 천식의 치료 약제 중 가장 효과적인 항염증 약제로 가능한 모든 천식환자에서 사용할 것을 권고한다. 그러나, 흡입스테로이드의 사용도 천식을 완치시키지는 못하며, 상당수의 환자에서 흡입스테로이드를 중단하면 수 주에서 수 개월 내에 다시 천식 증상이 악화된다. 또한 효과적인 천식조절을 위하여 흡입스테로이드의 용량을 증가시키는 것보다는 조절제 중 다른 약제를 추가하는 것이 더 선호된다.
- 부작용 : 흡입스테로이드의 국소 부작용으로 구인두 캔디다증, 목소리 변형, 상기도 자극에 의한 간헐적 기침 등이 있다. 흡입스테로이드의 일부는 폐에서 흡수되어 전신 부작용이 나타날 수 있으며, 고용량 흡입스테로이드를 장기간 사용하면 멍이 쉽게 들거나, 부신 기능의 억제, 골밀도 감소 등이 발생할 수 있다.

2) 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제 복합제(ICS/LABA)
- 역할 : 중간 용량 흡입스테로이드로 천식 조절이 안되면 흡입지속성베타작용제(inhaled long-acting β2-agonist, LABA)를 추가한다. 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제를 함께 사용하는 것이 효과적이므로 두 약제를 혼합한 복합제가 사용되고 있다.
- 부작용 : 흡입지속성베타작용제의 사용은 심혈관 자극, 골격근 진전, 저칼륨혈증 등의 부작용을 일으킬 수 있다. Salmeterol 단독 사용이 천식 관련 사망 위험을 증가시킬 수 있어 반드시 흡입스테로이드와 함께 사용하도록 권고하고 있다.

3) 항류코트리엔제
- 역할 : 항류코트리엔제는 약간의 기관지 확장효과를 나타내며, 기침을 줄이고, 폐기능을 호전시키고, 기도 염증을 감소시키며, 천식 악화를 감소시킨다. 항류코트리엔제의 단독 사용은 저용량 흡입스테로이드보다 효과가 적다.
- 부작용 : 항류코트리엔제는 부작용이 경미하다.

4) 전신스테로이드
- 역할 : 천식이 조절이 잘 되지 않는 경우, 경구스테로이드를 장기간(2주 이상) 사용하는 경우가 있다. 그러나 부작용의 위험이 크기 때문에 가능한 사용을 자제해야 한다.
- 부작용 : 전신스테로이드를 장기간 사용 시 발생하는 부작용에는 골다공증, 고혈압, 당뇨병, 시상하부-뇌하수체-부신축 억제, 백내장, 녹내장, 비만, 피부 얇아짐, 근력 약화 등이 있다. 장기간 전신스테로이드를 사용하는 경우 골다공증을 예방하는 치료를 해야 한다. 결핵, 기생충감염, 골다공증, 녹내장, 당뇨병, 우울증, 소화성 궤양이 있는 환자의 경우, 전신스테로이드의 사용이 필요한 상황에서는 특별히 부작용에 대한 주의를 기울여야 하며 자주 진료받기를 권장한다.

5) 항 IgE 항체
- 역할 : 혈청 IgE 농도가 상승한 환자에게서 제한적으로 사용할 수 있는 약제이며 현재 적응증은 흡입스테로이드와 지속성베타작용제로 천식조절이 되지 않고, 혈청 IgE가 상승되어 있는 심한 알레르기성 천식 환자이다.

6) 흡입속효성베타작용제(SABA) : 천식의 급성 악화 때 기도 폐쇄를 완화하거나 운동유발천식 환자에서 운동 전 처치로서 일차적으로 사용한다. 흡입속효성베타작용제는 필요할 때만 가장 최소 용량과 빈도로 사용하여야 하며 매일 규칙적으로 사용하는 방법은 추천되지 않는다.

7) 기타 약제
- 속효성/지속성 항콜린제(LAMA)
- 테오필린 : 기관지 확장제
- 경구베타작용제 : 부작용이 많다

- 새로운 치료 약제 : 항 IL-5, IL-13 등

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 위해성 관리계획 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 품목은 의약품정책과-3525호(2016.05.12.)에 의해 희귀의약품으로 지정되었음. 그러나 당시 인정된 효능효과와 금번 민원을 통해 신청된 효능효과에 일부 차이가 있어 희귀 지정에 대한 인정 여부 또는 본 허가 신청 건의 허가사항에 대한 조정이 일부 필요할 것으로 판단됨.
- 보완 자료로 회사에서 신청사항을 변경하였으며, 이에 따라 해당 허가사항의 적합성을 평가하였음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 레슬리주맙
- 일반명 : Reslizumab
- 분자식 : $C_{6378}H_{9848}N_{1684}O_{2022}S_4$

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 용액의 색상 및 투명도, 삼투압, 순도, 불용성이물, 미생물한도, 마이코플라즈마, 바이러스측정, MMV바이러스 측정)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 백당, 아세트산나트륨수화물, 아세트산무수물

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(용액의 색상 및 투명도, 삼투압, 순도) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 적합함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 권장보관조건 2~8℃, proposed shelf-life 36개월로, 장기보존시험자료 공정밸리데이션 3배치 36개월 결과가 제출되었다. 그 외 가속, 가혹시험자료가 제출되었다.

3.2. 완제의약품의 안정성

- 시판배치 4 배치 제출(공정밸리데이션 4배치)

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8℃/60% RH	10 mL Type I clear borosilicate glass tubing vial	적합함
가속시험	40° C/75%RH	10 mL Type I clear borosilicate glass tubing vial	적합함

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 제출한 허가사항에 적합한 자료를 제출함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 단회투여 독성시험 등을 포함하여 제출자료에 적합한 자료가 제출되었으며, 독성동태학 시험은 반복투여독성시험에서 함께 수행되었음

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	간단한 시험 결과
단회투여 독성시험	Mouse CD-1	IV	단회	500	O	P6147	• 임상적 징후, 체중, 음식 섭취 등의 측면에서 약물 관련 징후는 없었음
	Rat CD	IV	단회	500	O	P6146	• 임상적 징후, 체중, 음식 섭취 등의 측면에서 약물 관련 징후는 없었음
	Cynomolgus Monkey	IV	단회	100	O	P6144	• 임상적 징후, 체중, 음식 섭취 등의 측면에서 약물 관련 징후는 없었음
반복투여 독성시험	Mouse CD-1	IV	Q2W, 1개월	1, 5, 25 4-5주 회복기	O	P6190	• NOAEL : 5mg/kg in M • NOAEL : ≥ 25mg/kg in F
	Mouse, 001178-W	IV	3회, 1개월	250,500	O	DS-2011-017	• NOAEL : 500mg/kg/day
	Mouse CD-1	IV	Q4W, 6개월	2,10,25	O	SN96264	• NOAEL : ≥ 25mg/kg
	Cynomolgus Monkey	IV	Q2W, 1개월	1,5,25 7주 회복기	O	P6188	• NOAEL : ≥ 25mg/kg

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	간단한 시험 결과
		Cynomolgus Monkey	IV	4회, 1개월	1,15	O	Res-4-0006	• DS 변경에 따른 비교 study 임 • 두 개의 용량군에서 눈에 띄는 차이는 발견되지 않았음
		Cynomolgus Monkey	IV	7회, 6개월	1,5,25 3개월 회복기	O	P6749	• NOAEL : ≥ 25mg/kg
		Cynomolgus Monkey	IV and SC	6회, 6개월	1mg/kg IV 1,5,25mg/kg SC 6주 회복기	O	DS-2009-030	• IV 투여군에서 ADA 발현된 동물은 없었음(N=8), SC 투여군 24마리 중 5마리에서 ADA 양성으로 확인되었으나 이 중 2마리는 57일 이후 LLOQ 수준으로 떨어졌음 • 주사부위반응이 25mg/kg 군에서 나타났음 • NOAEL값을 설정할 수 없음
유전독성시험		salmonella and E.coli	in vitro	-	~ 5mg/plate	O	P6214	• 세균 복귀 돌연변이 시험 • 대사 활성화 나타나지 않음 : 레슬리주맙은 유전자 돌연변이원 아님
		Human peripheral lymphocytes	in vitro	Without S9: 3 h exposure with 24 h harvest; 24 h exposure with 27 h harvest; 48 h exposure with 51 h harvest. With S9: 3 h exposure with 24 and 48 h harvests.	~ 1mg/mL	O	P6269	• 인체 말단 혈액 림프구에서의 염색체 이상 시험 • 대사 활성화 나타나지 않음 : 염색체 이상 유발하지 않음
발암성시험		Mouse, 001178-T	IV	14회, 26주	10, 250, 516	O	DS-2012-005	• 레슬리주맙 관련 치사는 발생하지 않았고, 투여 관련 신생물 또는 병변 관찰되지 않았음 • 반면 양성 대조약을 투여받은 동물에서는 발암성 반응을 나타냄
생식·발생독성시험	Seg I	Mouse CD-1	IV	M: 1st day of 2-wk premating period, and on 1st day of mating period. F: same as males plus on day 6 of presumed pregnancy and on day 2 post parturition	2, 10, 50	O	P6370	• 최대용량 투여까지 수태능, 임신, 출생전후 차산자의 생존에 영향을 미치지 않았음 • 시험물질 관련 변화는 나타나지 않았음 • NOAEL : ≥ 50mg/kg
	Seg II	Mouse CD-1	IV	단회	2, 10, 50	X	D27256	• 50mg/kg 투여군에서 resorption 발생률이 높았음 (12.1% vs 3.7% = 시험약 vs control) : 시험약과 관련 있다고 평가함 • NOAEL : ≥ 50mg/kg in F0 10mg/kg in F1
	Seg II	NZ rabbit	IV	단회	2, 10, 50	X	D27243	• 50mg/kg 투여군에서 임신률이 감소함(2/4만 임신) • NOAEL : 10mg/kg in F0

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #	간단한 시험 결과
								≥ 50mg/kg in F1
	Seg I	Mouse CD-1	IV	Males: 4 doses over ~6 weeks Females: 3 doses over ~4 weeks	2, 10, 50	O	P6981	• NOEL : 50mg/kg
	Seg II	Mouse CD-1		단회	2, 10, 50	O	P6378	• 모체 체중 및 기타 기형 근거는 나타나지 않았음 • NOAEL : ≥ 50mg/kg
	Seg II	NZ rabbit		단회	2, 10, 50	O	P6379	• 투여에 의한 영향은 나타나지 않았음 • NOAEL : ≥ 50mg/kg
	Seg III	Mouse CD-1		F0 generation: Gestation days 6, 18 and lactation day 14 F1 generation: Postnatal days 14, 42, and 70	F0 generation: 10, 50 F1 generation: 10, 25	O	DS-2010-020	• 최대 용량까지 투여에 의한 영향은 나타나지 않았음
국소독성시험 (국소내성시험)		Rat CD-1	SC	단회	3mg total	O	SN98072	• 자극 및 통증은 생리식염수 및 위약군과 유사하고 양성 대조약보다 훨씬 낮은 결과를 보였음
		Rat CD	subplantar	단회	0.1 of 10mg/ml	O	SN98070	• 자극 및 통증은 생리식염수 및 위약군과 유사하고 양성 대조약보다 훨씬 낮은 결과를 보였음
		NZ rabbit	IM	단회	10mg total	O	SN98071	• 자극 및 통증은 생리식염수 및 위약군과 유사하고 양성 대조약보다 훨씬 낮은 결과를 보였음
		NZ rabbit	intra-arterial	단회	5mg total	O	P6223	• 자극 및 통증은 생리식염수 및 위약군과 유사하고 양성 대조약보다 훨씬 낮은 결과를 보였음
		NZ rabbit	IV	단회	1mg total	O	SN98568	• 자극 및 통증은 생리식염수 및 위약군과 유사하고 양성 대조약보다 훨씬 낮은 결과를 보였음

4.2. 독성시험자료 개별 요약

- 독성시험은 단회, 반복, 유전, 발암성, 생식·발생, 국소독성시험이 수행되었고 mouse와 Rat, Rabbit, monkey에서 수행되었다.
- 독성동태시험은 모든 반복투여독성시험에서 평가되었다.

4.2.1. 단회투여독성시험

- 단회투여독성 시험에서는 CD-1마우스와 Rat, Monkey를 대상으로 단회 IV 투여를 통해 잠재적 독성을 확인하였다. 그 결과 마우스와 랫드에서 500mg/kg, 원숭이에서 100mg/kg의 NOAEL 값을 확인하였다.

4.2.2. 반복투여독성시험

- CD-1 마우스 및 Cynomolgus 원숭이를 대상으로 1 또는 6개월동안 반복투여 독성시험이 수행되었고, IV 및 SC 경로 모두를 통해 만성 반복투여시험이 수행되었다.
- 마우스에서 수행된 결과 레슬리주맙의 IV 투여에서 25mg/kg까지의 용량이 만성적으로 투여 가능한, 내약성을 보이는 용량임을 확인하였음. 또한 투여에 따른 임상징후 등은 일반적으로 나타나지 않았고 1개월 반복투여독성시험(P6190) 중 25mg/kg/dose에서 나타난 평균체중, 절대 림프구수 및 비장, 흉선 중량 감소의 변화는 6개월 투여시 나타나지 않았으므로 고려할 사항이 아니라고 판단 가능함.
- 원숭이에서 수행된 반복투여독성시험 결과 우수한 내약성을 보였고 NOAEL은 ≥ 25mg/kg로 평가되었다. 레슬리주맙 항체의 발현을 보인 원숭이 중 25mg/kg군 원숭이에서 17주 투여 후 일시적인 구토와 횡와위를 특징으로 하는 투여 후 반응이 나타났고, 21주 투여 시 일시적 반응, 25주 투여 후 침 과다 분비가 관찰되었음. 회사에서는 항체의 발현과 관련있을 것이라고 판단하였음.
- 독성동태시험은 모든 반복투여독성시험에서 평가되었다.

4.2.3. 유전독성시험

- 복귀돌연변이시험, 염색체이상시험에서 모두 음성을 나타냈음

4.2.4. 생식・발생독성시험

- 모체 및 발생에 대한 NOEL 값은 50mg/kg/dose였음. Seg Ⅲ에 대한 NOEL은 25mg/kg/dose였음
- 수태능 및 초기배 발생시험, 배태자 발생시험, 출생전후발생 및 모체 기능시험, 발육기 동물시험 등에서 모두 투여 관련 변화가 나타나지 않았음.

4.2.5. 발암성시험

- 마우스에서의 발암성 유도 유전자 삽입 모델에서 레슬리주맙은 발암 병변의 증거는 나타나지 않았음

4.2.6. 기타독성시험

- 국소독성시험이 수행되었음. 뒷발 발바닥 아래 부위에 주사하고 통증은 발바닥 핥기 또는 들어올림 반응 횟수와 정도에 근거하여 평가하였음. 그 결과 모든 자극 및 통증 시험에서 양성대조약보다 훨씬 낮은, 생리식염수 및 위약과 유사한 자극 및 통증 결과를 나타냈음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 레슬리주맙은 설정된 독성시험 수준에서 안전하고 내약성이 좋았다. 수행된 다양한 독성시험의 형태에서 눈에 띄는 독성반응은 나타나지 않았다. 사용상의 주의사항 등에 기재될 별도의 이상반응은 없음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 초기 약리시험은 Schering-Plough에 의해 수행되었고, 결합 및 교차 반응성, 천식동물모델 및 다른 모델에서의 개념 증명 시험을 포함하여 수행되었음. 또한 추가적으로 약력학적 상호작용 시험 및 안전성 약리 시험도 수행되었음.

5.2. 효력시험

- 약리시험은 in-vitro에서 결합능시험 및 조직교차반응성 시험을 수행하였고, in-vivo에서 천식 모델에서의 약리학 시험을 수행하였다. 추가로 안전성 약리 시험을 병행 수행하였다.
- 천식모델 유발 과정 : 설치류에 난알부민을 복강주사하여 감작시킨 후 비강 또는 기관 내로 직접 항원을 반복적용하거나 항원을 에어로졸로 만들어 흡입시켜 폐에 국소적으로 야기하는 방법이 널리 사용됨.
- 안전성 약리 시험의 경우 GLP 기준을 준수하였음.
- 조직 교차 반응성 시험 결과 레슬리주맙 특이적 결합은 인간 또는 원숭이 기원 중추신경계(CNS) 조직에서만 관찰되었음. 그러나 BBB를 통과한다는 증거는 확인되지 않았음(경막 하 투여에서의 결합이 확인되지 않았음)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부	study #
1차 약력학							
레슬리주맙 분석	TF-1 cell	various cell systems			• 레슬리주맙의 모항체인 39D10과 경쟁적 결합을 분석한 결과 IL-5 결합 및 TF-1 proliferation assay에서 유사한 프로파일을 보임을 확인함	O	D26740
사람, 원숭이, 마우스에서의 결합능 시험	SPR	SPR			• Kd값의 비교를 통해 세 군에서 유사한 결과를 확인함 • 레슬리주맙이 각 동물종 IL-5에 대해 유사한 결합 친화력을 보임	O	BDR-2014-045-BAR-WC
BRAL-1과의 결합 확인					• BRAL-1(인간 뇌 특이적 뇌 연결단백질) : 히알루론산 및 음전하를 띤 당단백질에 대한 결합을 통해 세포가 기질에 결합하도록 돕는 단백질 superfamily 중 하나임 • 레슬리주맙이 BRAL-1과 결합함을 확인함	X	D38271
조직 교차 반응성 시험	Human, monkey, mouse tissue			2, 20㎍/mL	• 원숭이 조직에서는 사람과 비교하여 spinal cord, cerebellum, cerebum, optic nerve와의 결합이 유사하게 나타남 • mouse 조직과는 결합하지 않았음 • peripheral nerves와는 전혀 결합하지 않았음	O	P6330
조직 교차 반응성 시험	Human, monkey, 기니픽, mouse			2, 20㎍/mL	• CNS 조직과의 결합을 시험함 • 각 동물종에 해당하는 antibody와의 결합을 확인하였음. rat ab가 mouse CNS 조직에서 염색되었고, human과 monkey에서의 염색 패턴은 달랐다. 기니픽 조직은 전혀 염색되지 않았음	X	P6669
In vitro 결합시험	Monkey			2, 20㎍/mL	• 결합 및 안정성 시험에 적합한 시험방법임을 검증하고자 한 시험이었으며 이를 입증함	O	P6674
In vitro 결합시험	Human, monkey			2, 20㎍/mL	• Human과 monkey CNS 조직에서 IHC 염색 경향을 확인하기 위한 시험	O	SN96408
In vitro 결합시험	Human trigeminal			2, 20㎍/mL	• trigeminal nerve와의 결합을 보기 위한 시험	O	SN99372

	nerve						
알레르기성 폐 염증 마우스 모델	Mouse		IP(복강내)	0.01, 0.1, 1.0mg/kg	• TRFK-5 : 랫드의 항 마우스 IL-5 mAb • 골수에서 혈액으로의 호산구 동원에 있어 IL-5가 중요한 역할을 한다는 것을 확인함. • 용량 의존적으로 전체 및 호산구 수를 억제함을 확인할 수 있음		D26555
알레르기성 폐 염증 마우스 모델	Mouse	M20-23	IM	0.01, 0.1, 1.0mg/kg	• IP로 투여한 것과 유사한 활성을 보임 • 0.1 용량은 유효하지 않았음		D26840
알레르기성 폐염증 마우스 모델에서 레슬리주맙의 활성 시간에 대한 연구	Mouse	M 6	IP	2, 10mg/kg	• 레슬리주맙이 긴 생물학적 활성 기간을 보였고, 본 마우스 모델에서 폐 호산구 증가증을 통계적으로 유의하게 억제하였음 • 2mg/kg 투여군은 4주, 10mg/kg 투여군은 8주까지 억제효과가 지속되었음		D27785
폐 염증 마우스에서 레슬리주맙의 효과	Mouse	M 5	IP	2mg/kg	• 폐 조직 자체의 호산구 평가 • 레슬리주맙 전처치는 항원 유발 폐 질환에서 호산구의 유입을 방지함		D27203
CD-1 mouse에서 염증성 폐질환의 억제	Mouse	M 10-12 or M5-6	IP	1, 10mg/kg	• CD-1과 B6D2F1/J mouse에서의 레슬리주맙은 유사한 억제를 나타냄 • 종 간 차이 확인되지 않음		D27201
HRAS tg mouse에서 CEP-38702 표적 알레르기성 기도 반응의 반응성 시험	Mouse	M 10/group	IV	10, 250mg/kg	• OVA-유도 천식 HRAS2 tg mouse에서 레슬리주맙의 투여가 호산구수를 감소시킴 • 10mg/kg 용량에서는 해당 효과를 나타내지 않았음		DRR-2013-001
폐 염증 기니픽에서의 억제	Guinea pig		IP	0.003-30mg/kg	• 호산구 증가 유도 전 항체 투여 (TRFK-5) • 호산구 증가증의 완전한 억제 및 폐 기관지와 세기관지 내 호산구 축적 감소시킴 • 10mg/kg에서는 폐 과민-반응의 변화가 관찰되지 않았음 • 용량-의존적 호산구 증가증 및 기도 과민성 억제 보임		D27175
기니픽에서 급성 염증성 기관지수축에 대한 효과	Guinea pig	M 5-12	IP	레슬리주맙, Hu IgG, TRFK-5 10-30mg/kg GL-113 30mg/kg	• 30mg/kg 용량에서는 항원-유도 급성 기관지 수축을 억제했으나 10mg/kg에서는 활성을 보이지 않음		D27508
기니픽에서 IgG 항체와 병용 투여 시 기관지수축에 대한 효과	Guinea pig	M 5-8	IP	Saline TRFK-5, GL-113, 레슬리주맙, Human IgG 30mg/kg salbutamol 100mcg/kg	• IV 히스타민으로 유도된 기관지 수축에 있어 30mg/kg는 효과를 보이지 않았음 • 알레르기성 자극으로 유도되는 수축에 있어서만 특이적으로 활성을 보임 • 레슬리주맙을 제외한 나머지 항체는 히스타민제 유도 기관지수축에 영향 없음		D27630
기니픽에서 IL-5 유도 염증세포의 유입에의 레슬리주맙의 효과	Guinea pig	M 5-20	IP	레슬리주맙 0.1, 0.3, 1.0mg/kg IgG 1mg/kg	• 레슬리주맙의 투여는 IL5 유도 후 호산구 및 호중구의 BAL로의 유입을 차단함		D27174

기니픽에서 순환 림프구에의 영향	Guinea pig		IP		• 고용량(30mg/kg) 레슬리주맙의 투여는 순환하는 림프구 및 과립구의 수에 영향을 주지 않음. • 림프구 감소증 유발에 대한 영향은 없을 것으로 판단함		D26956
토끼에서의 BA	NZ rabbit	M 10-12	IV	레슬리주맙 5mg/kg	• 피부 항원 접종 이후 피부로의 호산구 유입 억제를 확인함 • 생식독성시험에 사용된 동물종에서 생물학적 활성을 보임 : 해당 동물종은 생식 독성에 대한 segment 2 단계를 위해 사용할 예정임		D27530
천식 원숭이 모델에서의 효과	Monkey	M 6	IV	0.1, 0.3mg/kg	• 항원 접종으로 유발된 BAL 호산구 증가증의 73% 억제를 보임 • 0.1mg/kg 투여군은 더 작은 반응을 나타냈고 기도 반응성도 나타났으나 정확한 평가는 어려움		D26751
위 시험의 6개월 연장 시험	Monkey	M 6	IV	0.3mg/kg	• 0.3mg/kg 단회 iV 투여 후 6개월까지 호산구 증가증을 억제하는 작용 기간이 밝혀짐		D26968
2차 약력학							
알레르기성 결막염 마우스 모델에서의 효과	Mouse	F 9	eye drop IV	1mg/ml 10ml/kg IV	• 레슬리주맙은 1mg/ml에서 점안 투여되었고 양성 대조군으로 1mg/ml, 10ml/kg IV 부형제 또는 프레드니솔론아세트산염 투여 • 일일 2회 국소 투여 • 결과변수 : 충혈, 눈 찡그림, 분비물 확인 • 레슬리주맙군 1일 3회 및 2회 투여군은 총 6번 투여 이후 부형제보다 질환 측면에서의 낮은 경향성 나타남. - 통계적으로 유의한 결과는 아님 • 결막염 모델에 관여하는 호염구 또는 비만 세포에는 유의한 영향을 주지 않을 것이라 예측		DRR-2013-006
호산구성 식도염	Mouse	M/F 5	IP	레슬리주맙 0.1, 1.0mg TRFK 1mg hIgG 0.1, 1mg	• 호산구성 식도염에 대한 초기 모델 개발 관련 연구 • 호산구 수준의 측정 • 실제로 항-마우스 IL-5 항체 투여 시 식도 호산구 수준의 현저한 저하를 야기함을 확인함		Res-4-0002

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부	study #
안전성 약리학							
자율신경계	IL-5 k/o mouse	M/F 10 (IL5(-/-), IL5(+/+)			• IL5 유전자 제거 마우스가 대조군과 비교되었음 • 야생형과 유전자 제거 마우스 간 차이는 발견되지 않았음	O	D28259
일반적 안전성 및 약리학	Rat/CD Mouse/CD-1 기니픽	M 4-11 M 10 M 6-11	IV	10, 30, 100mg/kg 100mg/kg 6.5x10g/ml	• 혈액학 및 심전도 파라미터에 영향을 주지 않았음 • 육안으로 확인 가능한 행동, 신경계, 자율신경 변화를 유도하지 않았음	O	D27240
중추 신경계	Rat	M 5	IV	1, 10,	• 중추신경계에의 영향을 확인할 수	O	P6661

영향				100mg/kg	없었음		
중추신경계 영향	Rat	M 8	IV	100mg/kg	• FOB(functional observation battery) 파라미터에 영향을 주지 않음	O	DS-2014-080
중추신경계 안전성 및 약리학	Monkey	M 10	IV	5, 25	• 신체, 신경계, 심전도, 안구 검사 결과에서 어떠한 변화도 나타나지 않았음 • 혈청 수준은 용량 비례하게 증가했고 알려진 2주의 반감기과 일치함을 확인하였음 • NOEL : > 25mg/kg	O	P6670
중추신경계 안전성 및 약리학	Monkey	M/F 3	Intrathecal	0.07	• 단회 경막 내 투여 • 본 투여 경로 및 용량은 1mg/kg로 IV 투여시 관찰된 Cmax 농도보다 더 높은 CSF 레슬리주맙 농도에 도달하기 위해 수행됨 • 장기 중량 분석, 육안 및 현미경 검사(시신경, 척수 및 삼차 신경, 뇌, 눈) 결과 레슬리주맙 관련 소견은 발견되지 않았음 • 해당 투여 용량은 3mg/kg 용량으로 IV 투여된 이후 인간 혈청 내 Cmax 농도의 약 1.05-1.4배 넘는 증가에 해당하는 용량임	O	SN99222
신장 배설 기능 평가	Rat	M 8-16	IV	레슬리주맙 100mg/kg 위약 IV(위약의 성분이 다름)	• 레슬리주맙 급성 주사 후 첫 5시간 이내에 수집된 소변에서 혈액이 관찰 • 유의한 나트륨 배뇨 증가도 관찰 • 위의 결과에 따라 용량 반응 시험을 포함하도록 시험이 확대됨 • 부형제 등의 영향을 판단하기 위해 부형제에 대한 별도 평가 수행(아세트산나트륨, 5mM) - 혈뇨와 단백뇨 야기를 확인함 • 레슬리주맙에 의한 혈뇨/단백뇨 배설이 아님을 최종 확인함	O	DS-2014-081
IL-5 유전자 제거 마우스에서의 pathological 연구	IL-5 결핍 Mouse				• IL-5 결핍 마우스는 모두 건강하고 생식력이 있었으며 정상적인 t- 및 B-세포 기능을 보였음	X	D28658
약력학적 약물 상호작용							
레슬리주맙과 프레드니솔론 병용 투여의 영향	Mouse	M 10-12	PO IP	프레드니솔론 2.5, 5mg/kg 레슬리주맙 2mg/kg	• 스테로이드와 함께 사용될 가능성에 대한 연구로 병용 투여함 • 호산구 증가증에 대해 경구 프레드니솔론과 시너지 효과를 나타냄 • 각각의 단독 투여에 비해 병용 투여 시 호산구 증가증 억제가 더 큰폭으로 나타남		D26940

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 흡수에 대한 시험이 수행되었고 나머지 분포/대사/배설에 대한 시험은 수행되지 않았음.

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서

- 분석방법 및 밸리데이션 결과를 제출하였음

5.4.2. 흡수

- 흡수 관련 자료가 요약표 또는 시험방법 및 결과가 기재된 보고서 형태로 접수되었음.
- 간단한 기재 보고서 목록에는 포함되어 있으나 상세 보고서가 제출되지 않은 건이 있으며(P6188, DM-2013-017) 해당 자료는 TOC에서도 확인할 수 없음

- CD-1 mpuse (1, 5, 및 25 mg/kg), abbit (2, 10, 및 50 mg/kg), monkey (1, 5, 및 25 mg/kg), 및 회충 (Ascaris)-접종 원숭이 (0.3, 1, 및 3 mg/kg)에게 1 또는 2 회 iv 투여 후, 레슬리주맙의 혈청 농도-시간 프로파일이 평가되었다. 그리고 6-개월 정맥 내 독성 시험에서 마우스를 대상으로 2, 10, 및 25 mg/kg 그리고 원숭이를 대상으로 1, 5, 및 25 mg/kg의 레슬리주맙을 월 1 회씩 7 회 투여한 후 혈청 농도에 대한 제한적인 혈액 샘플이 수집되었다.

동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	study #
M mouse	IV SC	25, 50, 100mg/kg	SN00150
M mouse	IV	1, 5, 25mg/kg	D27236
M/F mouse (반복 투여 후 흡수)	IV	0, 2, 10, 50mg/kg	P6981
M/F mouse (반복 투여 후 흡수)	IV	0, 1, 5, 25mg/kg	P6190
M/F mouse (반복 투여 후 흡수)	IV	0, 2, 10, 25mg/kg	SN96264
F mouse (수태 또는 수유 동물 대상 시험)	IV	0, 10, 50mg/kg	DS-2010-020
M mouse	IV	1, 10, 50mg/kg	Res-4-0026
M/F mouse (반복 투여 후 흡수)	IV	0, 250, 500mg/kg	DS-2011-017
M SD rat	VI SC	1mg/kg IV 1,5,25mg/kg SC	Res-4-0010
M/F rabbit	IV	2, 10, 50mg/kg	P6613
M monkey	IV	0.3, 1, 3mg/kg	D27088
M monkey	IV	3mg/kg	D28497
M/F monkey (반복 투여 후 흡수)	IV	1, 5, 25mg/kg	P6187
M monkey	IV	5, 25mg/kg	P6670
M/F monkey (반복 투여 후 흡수)	IV	0,1,5,25mg/kg	P6749
M monkey	경막 내	0.07mg/kg	SN99223
M/F monkey	경막 내	0.07mg/kg	SN99222
M/F monkey (반복 투여 후 흡수)	IV	1, 15mg/kg	Res-4-0009
M monkey (반복 투여 후 흡수)	IV SC	1mg/kg IV 1, 5, 25mg/kg SC	DS-2009-030

5.4.3. 분포

- 분포/배설 시험은 수행되지 않음

5.4.4. 대사

- In vitro cell viability study 제출 : study # DM-2013-017

5.4.5. 배설

- 분포/배설 시험은 수행되지 않음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 레슬리주맙은 호산구 유입에 대해 용량 의존적 억제를 유발하고, 알레르기성 천식 모델에서 질환의 개선을 보였음. 투여 경로로는 IV, IP 및 IM 투여가 수행되었고 모든 투여경로에 걸쳐 생물학적 활성이 확인되었음.

  효능효과 부여와 관련하여 확인할 수 있는 약리시험으로 레슬리주맙 + 스테로이드 병용 투여 시험이 수행되었고, 각각 단독 투여 시 보다 높은 호산구 증가증 억제를 나타냄으로 병용 투여를 지지하는 시험으로 판단 가능함.
- 전반적인 비임상 시험에서 획득한 평균 T1/2는 약 9-18일 범위였음.
- 레슬리주맙은 인간 또는 원숭이 중추신경계 조직에서만 특이적 결합을 나타냈고 마우스의 조직에서는 관찰되지 않았다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성

- 본 민원은 미국 및 유럽에서 허가를 득한 품목으로 이에 대한 TOC를 제출하였고, 이에 따라 별도의 GCP 실태조사는 수행되지 않았음 : 유럽 허가 당시 제출자료 증명서 제출함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 전체 임상시험 자료로 아래와 같은 자료가 제출되었음(총 14건)
  - 1상(4) : 건강한 성인(2), 천식(1), 비강용종(1)
  - 2상(3) : 천식(2), 호산구성장염(1)
  - 3상(7) : 호산구성 천식(5), 호산구성 식도염(2 : 시놉시스만 완료된 상태임)
- 해당 적응증의 근거가 되는 시험 목록은 아래와 같다.

  핵심 임상시험(3상 3건) : C38072/3081, -3082, -3083

  Supportive 임상시험(3상) : C38072/3084, -3085, I96-350, P00290, Res-5-0010

6.3. 생물약제학시험

- 생물약제학 시험으로 건강한 시험대상자에서 수행된 BA study(1107)가 1건 제출되었다.

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	목적	결과
1상	C38072/ 1107	일본인 및 비-일본인에서 레슬리주맙 SC 및 IV 단회 투여에 따른 안전성, 내약성, PD, PK 시험	건강한 시험대상자	Reslizumab: Non-Japanese: 220 mg iv and SC Japanese: 220 mg sc	단회	[목적] ▸ IV 및 SC 투여한 레슬리주맙에 대한 absolute bioavailability	평가변수 및 결과] [약동학적 결과] ▸ 생체이용률 : 비 일본인에서 IV 투여와 SC 투여에 따른 결과에 따라 레슬리주맙의 BA 값을 도출하였다. ▸ 면역원성 : 적은 표본 수에 따라 명확한 결론을 내리기 어려운 것으로 판단된다. ▸ 약력학적 평가변수 : BL 대비 호산구 수 변화 : 레슬리주맙 단회 투여 시 호산구 수는 크게 감소하였고 84일까지 유지되었으며, 이후 조금씩 BL 당시 수준으로 회복되었다. 또한 해당 결과는 비-일본인 과 일본인 간에 큰 차이가 없음을 확인하였다. 따라서 레슬리주맙은 호산구 수를 효과적으로 제어함을 확인할 수 있다. ▸ 레슬리주맙 농도와 혈중 호산구 수의 관계 : 레슬리주맙의 농도가 증가할수록 호산구 수가 감소함을 확인할 수 있다(반대도 성립). 이는 비-일본인 및 일본인에서의 결과가 동일하다. ▸ 안전성 : AE, 주사부위반응, 실험실적 수치 ▸ 이상반응 발생률 : 투여 경로 및 인종에 대한 인종에 대한 영향은 확인되지 않았고 군 간 유사하게 나타났다. 또한 이상반응의 중등도는 모두 경증에서 중증도로 분포하였고, 대부분 경증이었다. 사망례 및 약물 중단을 초래한 이상반응은 확인되지 않았다. [결론] ▸ 레슬리주맙을 건강한 시험대상자에 단회 IV 및 SC 투여 시 안전하고 내약성이 좋았다. 또한 해당 시험을 통해 레슬리주맙은 호산구 수를 효과적으로 통제하는 것으로 확인되었다.

6.4. 임상약리시험

- 임상약리 시험으로 건강한 시험대상자에 수행된 임상 1건(1102)과 천식 환자에서 수행된 시험 1건(I96-350)이 제출되었다.

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	목적	결과
1상	C38072/ 1102	일본인 및 비-일본인에서 레슬리주맙 투여 시 안전성, 내약성, PK, PD 연구	건강한 시험대상자	Reslizumab 0.3, 1.0, 2.0, 3.0mg/kg Q4W IV	20주(총 5회 투여)	▸ 건강한 시험대상자에 레슬리주맙의 다양한 농도 투여 시 약동학적 양상	[평가변수 및 결과] [약동학적 결과] ▸ 단회 투여에 따른 용량별 PK 결과 : 일본인 시험대상자에서의 혈청 레슬리주맙의 PK 결과는 아래 표와 같았다. Cmax 및 AUC 값은 용량 의존적으로 증가하였다. ▸ 다회 투여에 따른 용량별 PK 결과 : 일본인에서의 결과는 아래와 같았고, Periods 5에서 항정상태에 도달하는 것으로 보임 ▸ Period 5까지의 PK 결과 : 일본인(Table 13) 및 비-일본인(Table 12) 시험대상자에서의 결과는 아래와 같다. 인종 간의 큰 차이는 크게 나타나지 않았다. ▸ 면역원성 : ADA 분석을 위한 검체는 period 1(BL)과 period 3에 채혈되었고, 총 100명에서 분석이 수행되었다. BL에서 ADA(+)로 확인된 시험대상자는 없었으며 결과는 아래와 같이 분포하였다. 대부분 한 번 양성을 나타냈고, 두 번 양성으로 확인된 시험대상자의 경우 마지막 F/U에 음성을 나타냈다. 마지막 분석 시점에 양성을 나타낸 시험대상자는 총 3명으로 확인되었다. ▸ 약력학적 평가변수 : BL 대비 호산구 수 변화를 각 투여 용량 별로 정리하면 아래 표와 같다. 0.3mg/kg 투여 시 호산구 수의 감소 양상은 다른 용량 투여에 비해 상대적으로 적게 조절되는 것으로 확인되었다. 해당 결과는 일본인과 비-일본인에서 유사하게 나타났다. ▸ 레슬리주맙 농도와 혈중 호산구 수의 관계 : ▸ 안전성 : AE, 주사부위반응, 실험실적 수치 ▸ 이상반응 발생률 : 투여 용량 및 인종에 대한 영향은 확인되지 않았고 군간 유사하게 나타났다(약간의 차이가 있어보이나 전체 표본 수 자체가 많

							지 않아 % 값은 크게 의미가 없음). 중등도 측면에서는 대부분 경증-중증도로 확인되었다. [결론] ▸ 레슬리주맙의 0.3mg/kg에서 3.0mg/kg까지의 투여는 안전하고 내약성이 좋았다. 해당 결과는 일본인과 비-일본인에서 모두 확인되었다.
1상	I96-350	To evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and biologic activity of reslizumab in patients with severe asthma 총 32명	Asthma, persistent (severe)	Reslizumab 0.03, 0.10 mg/kg(iv bolus) or reslizumab 0.3, 1.0mg/kg (infusion over 30 minutes) Placebo	단회	▸ 천식환자에서 레슬리주맙의 다양한 용량 투여 시의 안전성과 내약성 확인	[유효성 결과] ▸ 폐기능 검사(FEV1) : BL 대비 FEV의 개선은 아래와 같이 확인되었다. 큰 개선을 확인할 수 있는 결과는 아닌 것으로 보임. 그러나 표본 수 자체가 많지 않았기 때문일 것으로 판단됨 ▸ 폐기능 검사(FVC) : 해당 결과에서 용량별 폐기능에 대한 명확한 경향성을 확인할 수 없었다. [안전성 결과] ▸ 투여군에 다른 이상반응 결과는 아래와 같이 확인되었다. 이상반응 발생률에 군 간 차이가 있어보이나, 전체 표본수가 군별로 많지 않아 발생률 자체가 전체를 대변하기 어려울 것으로 판단된다. [결론] ▸ 위약과 대비하여 레슬리주맙은 특이할만한 안전성 소견은 확인되지 않았다. 전체적으로 적은 표본수로 인하여 일정한 경향성을 확인하기 어려웠으며, 유효성 결과에서도 명확한 결과를 확인하기 어려웠다.

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

- 임상약리 시험결과에 포함

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 임상약리 시험결과에 포함

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 임상약리 시험결과에 포함

6.4.4. 집단 약동학시험

- 임상약리 시험결과에 포함

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 일본인과 비-일본인에서 획득된 PK 정보와, 호산구와 레슬리주맙 간의 상관관계에 대한 자료 및 결과가 기재되어 있음.
- 레슬리주맙의 약동학적 특징은 인종을 불문하고 유사하게 나타났으며 레슬리주맙의 혈청 농도가 증가할수록 혈중 호산구 수가 감소하는 경향성을 확인할 수 있었음. 그러나 이 결과는 천식 환자에서는 명확한 경향성을 확인할 수 없었는데, 이는 표본 수가 일정한 trend를 확인하기에 충분한 수가 분석되지 않았기 때문일 것으로 판단된다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증에 대한 안전성 유효성을 평가한 2상 및 3상 시험에 대한 자료는 총 7건으로 해당 임상은 아래와 같다.

  핵심 임상시험(3상 3건) : C38072/3081, -3082, -3083

  Supportive 임상시험(2상 2건, 3상 2건) : P00290, Res-5-0010, C38072/3084, -3085
- 핵심 임상시험 개요표

핵심 임상시험							
단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목(1차 평가변수)	결과
3상	C38072/3081	호산구성 천식을 갖는 환자(12세 – 75세)의 치료로서 레슬리주맙(0.3 또는 3mg/kg)의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 16주, 무작위배정, 이중맹검,	흡입용 스테로이드(플루디카손≥440 μg/day 또는 동등)로 적절하게 조절되지 않는 혈중 호산구 수치가 400 cells/μL 이상이고 천식을 갖는 12세~75세 환자	위약, 레슬리주맙 0.3 3.0mg/kg Q4W IV	16주	[1차 평가변수] • 베이스라인 대비 16주 FEV1의 변화 [기타 유효성] • FEV1, %predicted FEV1, FVC, FEF25%~75%, ACQ점수, ASUI점수, AQLQ점수, SABA 사용, 혈중	[유효성 결과] ▸ 투여군에서 위약군과 비교하여 폐기능 측면에서 개선을 보임 ▸ 기타 평가변수들로 설정된 폐기능 평가 및 삶의 질 측면에서의 개선을 보였음

		위약투여, 병행그룹연구 전체: 315명, 위약 군: 105명, 레슬리주맙 군: 104명(0.3mg/kg) , 106명(3mg/kg)				호산구 [안전성] • AE 등	
3상	C38072/3082	호산구성 천식을 갖는 환자(12세 – 75세)에서 임상적 천식악화 감소에서의 레슬리주맙(3mg/kg) 안전성과 유효성을 평가하기 위한 12개월, 이중맹검, 위약투여, 병행그룹연구 전체: 489명, 위약 군: 244명, 레슬리주맙 군: 3.0mg/kg:245명	스크리닝 이전 12개월동안 천식악화를 1회 이상 갖고, 흡입용 스테로이드(플루디카손≥440 μg/day 또는 동등)로 적절하게 조절되지 않는 혈중 호산구 수치가 400 cells/μL 이상인 천식을 갖는 12세~75세 환자	위약 또는 레슬리 주 맙 3.0mg/kg Q4W IV	52주	[1차 평가변수] • 52주의 치료기간에서의 임상적 천식악화(CAE) 빈도 [기타 유효성] • 첫 CAE시간, FEV1, %predicted FEV1, FVC, FEF25%~75%, ACQ점수, ASUI점수, AQLQ점수, SABA사용, 혈중 호산구 [안전성] • AE 등	[유효성 결과] ▸ 투여군에서 52주간 임상적 천식악화 빈도가 유의하게 감소되었음
3상	C38072/3083	호산구성 천식을 갖는 환자(12세 ~ 75세)에서 임상적 천식악화 감소에서의 레슬리주맙(3mg/kg)의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 12개월, 이중맹검, 위약투여, 병행그룹연구 전체: 464명, 위약 군: 232명, 레슬리주맙 군: 3.0mg/kg: 232명	스크리닝 이전 12개월동안 천식악화를 1회 이상 갖고, 흡입용 스테로이드(플루디카손≥440 μg/day 또는 동등)로 적절하게 조절되지 않는 혈중 호산구 수치가 400 cells/μL 이상인 천식을 갖는 12세~75세 환자	위약 또는 레슬리 주 맙 3.0mg/kgQ4W IV	52주	[1차 평가변수] • 52주의 치료기간에서의 임상적 천식악화(CAE) 빈도 [기타 유효성] • 첫 CAE시간, FEV1, %predicted FEV1, FVC, FEF25%~75%, ACQ점수, ASUI점수, AQLQ점수, SABA사용, 혈중 호산구 [안전성] • AE 등	[유효성 결과] ▸ 투여군에서 52주간 임상적 천식악화 빈도가 유의하게 감소되었음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 허가신청된 적응증에 대한 대조임상시험을 기재하였음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 핵심임상시험을 제외하고 다양한 형태의 천식을 가진 환자에서의 추가 임상시험이 아래와 같이 수행되었다.

단계	임상시험(번호/	디자인	대상환자	투여용량	투 여 기간	평가항목(1차 평가변수)	결과

	저널명)						
2상	P00290	중등도-중증의 지속성 천식 환자에 레슬리주맙 두가지 용량 투여 시 임상적 유효성, 안전성, 내약성과 면역원성에 대한 연구 211 treated 173 completed (19-77 years)	ICS로 조절되지 않는 중등도-중증의 지속성 천식 환자	0.3, 1.0mg/kg IV	단회	[1차 평가변수] • FEV1, FVC, 통증 점수 및 호산구 수 [안전성] • AE, 실험실적 수치 등	[유효성] • 위약 대비 0.3mg/kg 및 1.0mg/kg 투여에 대한 유의한 차이는 확인되지 않았음 [안전성] • 가장 흔하게 확인된 AE는 상기도 감염, 두통 등으로 나타났고, 약물과는 관련이 없는 것으로 판단되었음. 두 군 간 안전성 측면에서의 고려사항은 확인되지 않았음 • 기타 실험실적 수치 및 ECG, 활력징후에서 특별한 이상은 확인되지 않았음
2상	Res-5-0010	호산구성기도염증을 갖는 대상자에서 열악한 천식조절의 치료를 위한 레슬리주맙의 안전성 유효성 연구 전체: 106명, 위약 군: 53명, 레슬리주맙 군: 3.0mg/kg: 53명	흡입용 스테로이드(플루디카손≥440 μg/day 또는 동등)로 적절하게 조절되지 않는 객담 호산구 수치가 3% 이상인 천식을 갖는 18세~75세 환자	위약 또는 레슬리주맙 3.0mg/kg Q4W IV	16주(총 4회 투여)	[1차 평가변수] • 베이스라인 대비 ACQ점수의 변화 [안전성] • AE 등	[유효성] • 위약(0.3) 대비 투여군(0.7)에서 통계적으로 유의한 개선을 나타내지 않았음(p=0.0541) [안전성] • 위약 및 투여군에서의 안전성 프로파일은 유사하게 나타났음. 두 군 간 안전성 측면에서의 고려사항은 확인되지 않았다.
3상	C38072/3084	중등에서 중증의 천식을 갖는 환자에서 레슬리주맙 (3mg/kg)치료의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 16주, 무작위배정, 이중맹검, 위약투여연구 전체: 496명, 위약 군: 98명, 레슬리주맙 군: 3.0mg/kg: 398명	혈중 호산구에 대한 비선별 천식환자로 흡입용 스테로이드(플루디카손≥440 μg/day 또는 동등)로 적절하게 조절되지 않고, 최소한 1개의 다른 천식치료를 받고 있는 18세~65세 환자	위약 또는 레슬리주맙 3.0mg/kg Q4W IV	16주	[1차 평가변수] • 베이스라인 대비 16주 FEV1의 변화 [기타 평가변수] • FEV1, % predicted FEV1, FVC, FEV25-75%, SABA 사용, 호산구 수, ACQ 점수 [안전성] • AE, 실험실적 수치, 활력징후 등	[유효성] • 16주에 평가된 BL 혈중 호산구 수와 FEV1의 변화 간의 유의한 상관관계를 입증하는데 실패하였음. • 호산구 수에 따른 pop 분석 결과 <400개/㎕ 군에서는 유의한 결과가 나타나지 않았으나(0.033ml, p=0.5422) ≥400개/㎕ 군에서는 유의한 결과(0.270, p=0.0436)가 확인됨 • 2차 평가변수 측면에서도 호산구 수가 높은군에서 유의한 결과를 나타냈음 [안전성] • 위약 대비 투여군에서 1건 이상의 AE를 경험한 비율이 더 높게 확인되었고, 가장 흔하게 보고된 사례는 천식, 상기도 감염으로 나타났다. • 기타 실험실적 수치 및 ECG, 활력징후에서 특

							별한 이상은 확인되지 않았음
3상	C38072/3085	이전에 호산구천식 연구 3081, 3082, 3083 를 완료한 호산구성 천식을 갖는 환자의 레슬리주맙(3mg/kg)의 장기간의 안전성과 유효성 평가를 위한 오픈라벨 연장 연구 전체: 1052명	이전 임상(study 3081, 3082, 3083)에 참여했던 혈중 호산구 수치가 400 cell/μl 이상인 12세~75세의 천식환자	레슬리주맙 3.0mg/kg Q4W IV	104주	[유효성] • FEV1, %predicted FEV1, FVC, FEF25%~75%, ACQ점수, ASUI점수, AQLQ점수, SABA 사용, 혈중 호산구 수 [안전성] • AE 등	[유효성] • 레슬리주맙 투여 경험이 없는 시험대상자의 경우 4주째 확인된 폐기능 검사에 대한 개선이 대부분 유지되었음. 투여 경험이 있었던 시험대상자의 경우 BL 대비 큰 변화가 나타나지 않았다. [안전성] • 호산구성 천식 환자에 매4주마다 투여된 3.0mg/kg 레슬리주맙의 24개월까지의 결과 안전하고 내약성이 좋았음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 건강한 시험대상자 및 천식 임상시험을 제외하고, 현재 레슬리주맙이 연구된 임상시험은 비강용종, 호산구성 식도염, 호산구성 장염에서 총 4개의 임상시험이 수행되고 있음이 확인되었다. 그러나 금번 허가 신청사항에 대한 근거자료로는 제출되지 않았다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서(,CP-11-006 등)

[약동학적 결과]

- 각 시험에서 확인된 약동학적 평가변수 결과를 하나의 population PK report로 제출
- 천식 환자 및 건강한 시험대상자에 레슬리주맙 IV 투여 후 확인된 약동학은 유사한 프로파일을 보였음. 다회 투여에 대한 약동학적 결과는 용량-비례적인 노출을 나타냈고, 반감기는 24-30일로 확인되었다.

[약력학적 결과]

- 노출-반응 관계에 따라 사전 명시된 유효성 척도와 호산구 수에 대한 분석이 모델링을 통해 확인되었다.

[호산구 수에 대한 모델링 결과] 0-3mg/kg 투여 시 호산구 수 저해능에 대한 모델링 결과를 통해 용량 증가에 따라 크게 감소하는 것을 확인할 수 있다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음 : 시판 경험 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 기존 ICS 요법에도 불구하고 불응인 호산구성 천식(본 시험에서는 > 400cells/μl인 경우로 제한된) 성인 환자에 레슬리주맙 3.0mg/kg를 매4주마다 정맥 주입 시 16주 시험의 경우 폐기능검사 항목에서, 52주 시험의 경우 천식 악화 빈도의 감소 측면에서 위약 대비 유의한 개선을 나타냈다. 임상시험 수행 당시 12세 이상의 시험대상자가 포함되었으나, 제한적 자료로 인해 해당 군에 대한 허가사

항은 삭제하였고, 이에 따라 별도의 sub group study 분석 자료는 요구되지 않았다.

- 치료 그룹별 52주간 CAE 빈도에 대한 전체 요약 결과는 아래와 같다. 레슬리주맙 투여군의 경우 위약 치료군과 비교하여 천식 악화 빈도 측면에서 개선을 나타냈다.

  FEV1 측면에서의 개선 또한 전체 52주 통합 집단에서의 결과는 위약 대비해 효과를 나타냄을 확인할 수 있으며, 모든 결과는 통계적으로 유의하였다.

  추가로 기타 천식 조절 척도와 관련하여 16주 및 52주동안 확인된 레슬리주맙의 치료 효과는 아래와 같았다. 레슬리주맙 투여군에서 일반적으로 폐기능 측면에서의 개선을 나타냈고, 삶의 질 측면에서도 대체로 개선을 나타냈다. 그러나 전체적으로 치료기 동안 SABA 사용에 있어서는 개선을 확인하지 못하였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 핵심 임상을 통해 레슬리주맙 투여 시 위약 대비 고려할만한 안전성 프로파일은 확인되지 않았다. 위약과 투여군에서의 이상반응 발생률 또한 유사하게 나타났다.
- 면역원성 결과 레슬리주맙 투여에 따른 ADA 발생률 및 역가는 낮게 나타났다. 전체적으로 ADA 양성 대상자 수가 적어 명확한 유효성에 미치는 영향을 해석하기에 어려움이 으나, ADA 음성 대상자와 비교하여 폐기능 측면에서의 개선 정도 및 호산구 수에 미치는 영향은 고려되지 않아도 될 수준으로 큰 차이를 보이지 않았다. ADA의 안전성 측면에의 영향 또한 AE 발생률에서 큰 차이를 나타내지 않았음을 확인할 수 있었다.
- 레슬리주맙을 투여받은 임상시험 14건에 대한 통합 안전성 평가가 진행되었다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 천식이었고(위약 289명(40%), 투여군 232명(23%)), 비인두염, 상기도감염, 두통, 부비동염 순으로 나타났다.

  이상약물반응으로서 확인 된 AE는 아나필락시스, 악성종양, 감염, 근골격계 이상반응으로 확인되었다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 희귀의약품으로 가교면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 수행된 임상시험은 신청 허가사항을 지지하며, 보완 후 변경 신청한 허가사항에 대해 적합하다고 판단한다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 레슬리주맙은 현재 미국 및 유럽에서 허가 완료되었다.
  - FDA - 2016.03.23. - CINQAIR (Reslizumab)
  - EMA - 2016.08.16. - CINQAERO (Reslizumab)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 누칼라주와의 비교표 제출

9. 기타 : 위해성관리계획 중 시판 후 사용성적조사 검토내용

[심사자 검토의견 - 타당함]

1. 조사의 목적 : 본 시판 후 조사는 식품의약품안전처(이하 식약처)의 요건에 따라 실제 진료 환경에서 허가된 적응증에 대한 싱케어주(레슬리주맙)의 안전성 및 유효성에 관한 시판 후 자료를 조사하고 수집하는 것을 목적으로 한다.
   1) 중대한 이상사례 • 약물이상반응(SAE · ADR)
   2) 예상하지 못한 약물이상반응: 그 양상(nature), 위해정도(severity), 특이성(specificity) 또는 그 결과(outcome)가 해당 제품 정보와 일치하지 않는 약물이상반응
   3) 이미 알려진 약물이상반응
   4) 경미한 약물이상반응
   5) 기타 안전성 • 유효성 관련 정보
2. 조사방법 : 본 조사는 국내 '신약 등의 재심사 기준'에 따라 성인(18세 이상)에서 흡입용 스테로이드로 적절하게 조절되지 않는 호산구성 천식(혈중 호산구 수: 400 cells/㎕ 이상)에 대한 추가 유지 요법으로 싱케어주(레슬리주맙)를 사용한 대상자를 조사하는 비중재적, 전향적, 시판 후 조사이다.

   본 조사는 일상 진료 하에서 중증 호산구성 천식 환자에게 싱케어주(레슬리주맙)를 사용하는 기관을 포함하며, ㈜한독테바에서 제공한 계약서에 서면 동의한 기관에서 실시할 것이다.

   담당 의사의 의학적 판단에 따라 허가사항 범위 내에서 싱케어주(레슬리주맙)를 처방 받은 중증 호산구성 천식 환자를 본 연구에 등록 할 것이다.

   각 조사대상자의 관찰기간은 첫 싱케어주(레슬리주맙) 투여 후부터 최대 16주 동안 매 4주마다 조사할 것이다.
3. 시험 규모 : '신약 등의 재심사 기준' 제6조 제3항에 기술된 식품의약품안전처(Ministry of Food and Drug Safety, hereinafter, MFDS)의 규제 요건에 따라, 승인 후 6년 동안 재심사를 위해 요구되는 조사 대상자 수는 600명이다.

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한독테바	허가일	2017.09.04
제품명	싱케어주(레슬리주맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v 1.0
주성분 및 함량	1바이알(10ml) 중 레슬리주맙 100 밀리그램		
효능·효과	성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 다음의 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법 - 치료 시작 시 혈중 호산구 수 400cells/㎕		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
아나필락시스 또는 아나필락스양반응을 포함하는 중대한 과민 반응	정규 안전성 업데이트 보고서(psurs) 평가를 포함하는 일반적인 의약품 감시활동 정규 위해성 완화 조치	허가사항 : 사용상의 주의사항 첨부문서(안) 참조 환자용 사용설명서 작성
2. 중요한 잠재적 위해성		
기생충(연충)감염	정규 안전성 업데이트 보고서(psurs) 평가를 포함하는 일반적인 의약품 감시활동 정규 위해성 완화 조치	허가사항 : 사용상의 주의사항 첨부문서(안) 참조 환자용 사용설명서 작성
악성 종양		
3. 중요한 부족정보		
< 18 세 소아 환자	정규 안전성 업데이트 보고서(psurs) 평가를 포함하는 일반적인 의약품 감시활동 정규 위해성 완화 조치	허가사항 : 사용상의 주의사항 환자용 사용설명서 작성
> 75 세 고령 환자		허가사항 : 사용상의 주의사항 환자용 사용설명서 작성
임신 중 사용		허가사항 : 사용상의 주의사항
수유 시 사용		허가사항 : 사용상의 주의사항
장기 노출		허가사항 : 사용상의 주의사항
백신접종 및 생백신/약독화 백신 사용에 대한 영향		

* 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)