의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2016.07.01.</td><td>접수번호</td><td>20160167782</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">졸레어주사(오말리주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">오말리주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">분류번호</td><td colspan="3">149(기타의 알레르기용약)</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 : 용액용 동결건조 분말 주사
함량 : 1 바이알 중 오말리주맙 202.5밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2007.05.30.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2-8℃)보관, 차광보관
사용기간 : 제조일로부터 48개월</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">최초허가 : FDA(2003), EMA(2005)
만성 특발성 두드러기 효능효과 추가 : FDA(2014.3.), EMA(2014.3.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>김미애, 남경탁, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김신영, 도희정, 서수경
(기시) 박혜원, 도희정, 서수경</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>조성혜, 김영림, 김기만</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 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 알레르기성 천식 (Allergic Asthma)

○ 성인 및 청소년 (12세 이상)

다음 증상을 동반하는 성인 및 청소년(12세 이상) 알레르기성 천식 환자에 있어서 천식 조절을 개선하기 위한 추가 요법제.

1. 통년성 대기 알러젠에 대하여 시험관 내(in vitro) 반응 또는 피부 반응 양성을 보이며
2. 빈번한 주간 증상이나 야간에 깨어나는 증상이 나타날 뿐만 아니라 폐기능이 저하되어 있고 (FEV1<80%)
3. 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드 및 장기 지속형 흡입용 베타2 작용제의 투여에도 불구하고 중증 천식 증상의 악화가 여러 번 기록된 중증의 지속성 알레르기성 천식.

○ 소아(6세~12세 미만)

다음 증상을 동반하는 소아 알레르기성 천식 환자의 천식 조절을 개선하기 위한 추가 요법제.

1. 통년성 대기 알러젠에 대하여 시험관 내(in vitro) 반응 또는 피부 반응 양성을 보이며
2. 빈번한 주간 증상이나 야간에 깨어나는 증상이 나타나고
3. 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드 및 장기 지속형 흡입용 베타2 작용제의 투여에도 불구하고 중증 천식 증상의 악화가 여러 번 기록된 중증의 지속성 알레르기성 천식.

이 약의 투여는 면역글로불린 E에 의해 매개된 천식환자들에게만 고려되어야 한다.

2. 만성 특발성 두드러기 (Chronic Spontaneous Urticaria)

○ 성인 및 청소년 (12세 이상)

H1-항히스타민제 요법에 불응인 성인 및 청소년(12세 이상) 만성 특발성 두드러기 환자의 증상을 조절하기 위한 추가 요법제

○ 용법·용량

1. 알레르기성 천식 (Allergic Asthma)

이 약의 투여는 중증의 지속성 천식의 진단과 치료에 경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 한다.

이 약의 적절한 용량과 투여 빈도는 치료 시작 전 측정하는 면역글로불린 E 기저치와 (IU/mL)와 체중(kg)에 의해 결정한다. 용량 결정을 위하여 투여 시작 전, 환자들의 면역글로불린 E 수치를 시판되고 있는 혈청 총 면역글로불린 E 정량법에 의해 결정하여야 한다. 이러한 면역글로불린 E 수치 측정에 근거하여 매 투여 시 이 약 150-600mg을 1~4회에 나누어 주사할 수 있다.

면역글로불린 E의 수치가 76 IU/ml 보다 낮은 환자들은 이 약으로 인한 유익성을 경험할 가능성이 적을 수 있다. 이 약 투여를 시작하기 전, 이 약을 처방하는 의사들은 면역글로불린 E의 수치가 76 IU/ml 보다 낮은 성인/청소년 환자 및 면역글로불린 E의 수치가 200 IU/mL 보다 낮은 소아 (6세~12세 미만)의 경우 통년성 알러젠에 대하여 명백한 시험관 내(in vitro) 반응(RAST)를 나타냄을 확인하여야 한다. 225, 375, 525 mg 용량은 이 약 150 mg와 75 mg을 병용하여 사용할 수 있다.

아래 표1의 전환차트를 참조하며, 표2와 3을 참고하여 소아 및 성인의 투여 용량을 결정한다.

표1. 매 투여 시 용량으로부터 프리필드시린지 수, 주사 횟수 및 총 주입용량으로의 전환

용량(mg)	시린지 수		주사 횟수	총 주입용량(ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0.5
150	0	1	1	1.0
225	1	1	2	1.5
300	0	2	2	2.0
375	1	2	3	2.5
450	0	3	3	3.0
525	1	3	4	3.5
600	0	4	4	4.0

표2. 매 4주마다 투여; 매 4주마다 이 약의 피하주사 투여용량 (용량 당 mg)

	체중(kg)									
치료 시작 전 혈중 면역글로불린 E	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150

수치 (IU/mL)										
≥ 30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
> 200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
> 300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
> 400-500	225	300	450	450	600	600				
> 500-600	300	300	450	600	600					
> 600-700	300		450	600	매 2 주마다의 투여는 표 3 참조					

표3. 매 2주마다 투여; 매 2주마다 이 약의 피하주사 투여용량 (용량 당 mg)

	체중(kg)									
치료 시작 전 혈중 면역 글로불린 E 수치 (IU/mL)	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥ 30-100	매 4주마다의 투여는 표 2 참조									
> 100-200										
> 200-300										375
> 300-400									450	525
> 400-500							375	375	525	600
> 500-600						375	450	450	600	
> 600-700		225			375	450	450	525		
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600			
> 900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	투여하지 말것 용량추천에 대한 데이터가 없음				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

면역글로불린 E의 기저치나 체중(kg)이 용량표의 한도 밖에 있을 경우, 이 약을 투여하여서는 안된다.

이 약은 피하주사를 통하여 투여하여야만 하며 정맥 내 투여나 근육주사를 통하여 투여하여서는 안 된다.

팔의 삼각근 부위에 피하주사하거나, 팔의 삼각근 부위에 투여할 수 없을 경우, 허벅지에 주사하도록 한다.

이 약은 자가 투여에 대한 경험이 제한되어 있다. 따라서 이 약은 의료인에 의해 투여되어야 한다.

이 약의 사용에 대해서는 '사용상의 주의사항 14. 적용상의 주의' 항을 참조한다.

투여기간, 모니터링 및 용량의 조절

이 약은 장기간 투여하며, 이 약의 투여를 중단할 경우 일반적으로 비결합 면역글로불린 E의 수치가 다시 높아지고 그와 연관된 증상이 나타날 수 있다.

임상시험에서 이 약을 투여하고 효과를 보이는 데까지 최소 12-16주가 소요됨을 확인하였다. 이 약 투여를 시작하여 16주째, 이 약을 더 투여하기 전, 이 약 치료

의 유효성을 평가하여야 한다. 전반적인 천식의 조절에 있어서 현저한 개선이 있는지 여부에 근거하여 이 약 투여의 지속여부를 결정한다.

이 약으로 치료 중에는 총 면역글로불린 E 수치가 상승되며, 치료 중단 후 약 1년까지 총 면역글로불린 E 수치가 상승된 상태로 지속된다. 그러므로 이 약 투여 중 면역글로불린 E 수치의 재측정은 용량 결정의 기준이 될 수 없다. 치료 중단 후 1년이 경과하기 전에 투여를 재개하는 경우의 용량은 최초 치료를 시작할 때 측정한 혈중 면역글로불린 E 수치를 기준으로 설정한다. 치료 중단 후 1년 이상이 경과된 경우의 투여 재개 시 총 혈중 면역글로불린 E 수치를 재측정할 수 있다. 체중에 현저한 변화가 있을 경우 용량을 조절해야 한다.

2. 만성 특발성 두드러기 (Chronic Spontaneous Urticaria) :
이 약은 150mg 또는 300mg을 매 4주마다 피하주사 한다.
300mg 용량은 특히 혈관 부종이 있는 환자에 대해 추가적인 임상적 유익성을 보였다.
이 약의 6개월 이상 장기적 임상시험 경험에 대한 자료는 제한적이다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약 투여 후 기관지경련, 저혈압, 실신, 두드러기 및/또는 인후 또는 혀의 혈관부종으로 나타나는 아나필락시스 발생이 보고되었다. 아나필락시스는 이 약 첫 투여 후 바로 발생하기도 하였으나 정기적으로 투여를 시작한 1년 후에도 발생한 바 있다. 아나필락시스 위험을 고려하여 이 약 투여 후 적절한 시간 동안 환자를 면밀히 관찰해야 하며 이 약을 투여하는 의료진들은 생명을 위협할 수 있는 아나필락시스 발생에 대비해야 한다. 환자들에게 아나필락시스에 대한 증상 및 징후에 대해 알려주고 증상 발생 시 즉시 의료 처치를 받을 수 있도록 주지시킨다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분이나 그 외 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 심근경색 및 그 병력이 있는 환자

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

면역계 이상 환자

1) 모든 단백질에서와 같이, 이 약 투여 시 아나필락시스 및 아나필락시스성 쇼크를 포함한 국소 또는 전신 알레르기 반응이 발생할 수 있으며, 이러한 반응은 이 약 장기 투여 후에도 발생할 수 있다. 대부분의 반응은 이 약을 초회

및 반복 투여 후 2 시간 내에 발생하였으나, 일부는 투여 2시간 후(24시간 이후에도) 발생하기도 하였다. 따라서, 이 약을 투여한 후에는 알레르기 반응을 치료할 수 있는 약제가 항상 즉시 사용가능할 수 있어야 한다. 환자들에게는 이러한 알레르기 반응이 일어날 수 있다는 점을 알려야 하며 만약 알레르기 반응이 일어날 경우 즉각적인 처치를 하여야 한다. 임상시험에서 아나필락시스성 반응은 드물게 나타났다.

2) 임상시험에서 이 약에 대한 항체가 적은 수의 환자에서 검출되었다. 항-오말리주맙 항체의 임상적 연관성은 잘 알려지지 않았다.

3) 이 약을 포함한 인간화 단클론항체를 투여 받은 환자들에게 제 3형 지연형 알러지 반응인 혈청병 및 혈청병유사반응이 나타났다. 병태생리학적 기전은 오말리주맙에 대한 항체 생성에 따른 면역복합체 형성과 축척일 것으로 추정된다. 이러한 증상은 이 약의 초회 또는 반복투여 1~5일 후, 또는 장기간 투여 후 발현되었다. 혈청병 관련 증상으로는 관절염/관절통, 발진(두드러기 또는 다른 형태), 발열, 림프절병증이 있다. 이 증상들을 예방하거나 치료하기 위해 항히스타민제와 부신피질호르몬제를 사용할 수 있고, 의심되는 증상이 있을 경우 보고하도록 환자들에게 알려주어야 한다.

4) 처그-스트라우스 증후군 (Churg-Strauss syndrome) 및 과호산구증가증후군 : 중증의 천식 환자에게서 전신성 과호산구증가증후군 또는 알레르기성 호산구육아종 혈관염 (처그-스트라우스 증후군)이 드물게 있을 수 있으며, 통상 이들은 모두 전신 코르티코스테로이드로 치료되었다.
드물지만 이 약을 포함하여 천식 약물 치료를 받고 있는 환자에게서 전신성 호산구증가증 및 혈관염이 있거나 발생할 수 있으며, 이들은 통상 경구용 코르티코스테로이드 감량과 관련이 있다. 의사들은 이러한 환자들에게 뚜렷한 호산구증가증, 혈관염성 발진, 폐증상 악화, 부비동 이상, 심장 합병증 및/또는 신경병증의 발생에 대해 주의를 주어야 한다.

5) 위에서 언급된 면역계 이상이 중증으로 나타나는 모든 경우, 이 약의 중단을 고려한다.

기생충(연충) 감염 환자

몇몇 기생충 감염에 대한 면역반응에서 면역글로불린E가 관여될 수 있다. 기생충 감염에 대한 만성 고위험 환자군을 대상으로 한 위약 대조 임상시험 결과, 이 약 투여 환자군에서 경과, 중증도 및 감염치료제에 대한 반응은 변하지 않았으나 감염률이 경미하게 높게 나타났다. 그러한 감염을 탐지하도록 디자인되지는 않았으나 전반적인 임상시험 프로그램에서 기생충 감염률은 1,000명당 1명 미만이었다. 그러나 기생충 감염의 위험률이 높은 환자들에 있어서, 특히 기생충 감염이 풍토병으로 나타나는 지역에 여행 시 주의가 요구된다. 권장된 구충제에 대하여 환자가 반응하지 않을 경우, 이 약의 투여를 중단하는 것을 고려하여야 한다.

4. 일반적인 주의

1) 이 약은 급성 천식의 악화 및 급성 기관지 경련 또는 천식지속상태의 치료에는 사용되지 않는다.
2) 이 약은 고면역글로불린 E혈증 또는 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증 환자 또는 아나필락시스성 반응의 예방에 대하여 연구된 바 없다. 이 약은 이러한 상태에 사용되지 않는다.
3) 이 약은 아토피 피부염, 알레르기성 비염, 음식물 알레르기에서 적절히 연구된 바 없다.
4) 자가면역질환, 면역복합체 매개 증상을 가진 환자 또는 신기능이나 간기능 부전을 가진 환자를 대상으로 하여 이 약의 투여를 연구한 바가 없으므로 이 약을 이러한 환자군에 투여할 경우 주의하여야 한다.
5) 이 약으로 치료 개시 후 전신용 혹은 흡입용 코르티코스테로이드를 갑자기 중단하는 것은 권장되지 않는다. 코르티코스테로이드 감량은 의사의 감독 하에서 실시해야 하며 서서히 진행해야 할 수 있다.
6) 이 약의 제거용 주사침 뚜껑은 천연 고무 라텍스의 파생물을 포함하고 있다. 천연 고무 라텍스가 제거용 주사침 뚜껑에서 검출되지 않는다 할지라도 라텍스에 민감한 사람들에 대한 이 약의 안전한 사용 여부는 연구되지 않았다.

5. 이상사례

1) 알레르기성 천식

4,400명이 넘는 알레르기 천식 환자가 이 약의 대조 유효성 임상시험에 무작위 배정되었다.

12세 이상의 청소년 및 성인을 대상으로 하는 이 약의 임상시험 중 가장 흔하게 보고된 이상사례는 두통과 주사부위 통증/부어오름/홍반/소양증을 포함하는 주사부위 반응이었다. 6세 이상 ~ 12세 미만의 환자를 대상으로 하는 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 두통, 발열 및 상복부 통증이었다. 이러한 반응들 대부분 경증이거나 중등증이었다.

임상시험에서 이 약을 투여 받은 총 안전성군에서 기록된 이상사례들을 기관별 및 빈도별로 표4.에 나타내었다. 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥1/100에서 <1/10), 흔치않게(≥1/1,000에서 <1/100), 드물게(≥ 1/10,000에서 <1/1,000). 시판 후 보고된 이상사례는 빈도불명으로 기재하였다 (자료로 추정 불가).

표 4. 임상시험에서 나타난 이상사례

* : 6 ~ 12세 소아에서는 매우 흔하게 나타남

감염 흔치않게 드물게	 인두염 기생충 감염
혈액 및 림프계 이상 빈도불명	 특발성 중증 혈소판감소증
면역계 이상 드물게 빈도불명	 아나필락시스성반응, 다른 중대한 알레르기성 상태 발열 및 림프절 병증을 포함하기도 하는 혈청병
신경계 이상 흔하게 흔치않게	 두통* 현기증, 기면, 감각이상, 실신
혈관계 이상 흔치않게	 체위성 저혈압, 홍조
호흡기계, 흉부 및 세로칸 이상 흔치않게 드물게 빈도불명	 기침, 알레르기성 기관지경련 후두부종 알레르기성 호산구육아종 혈관염(예, 처그-스트라우스 증후군)
위장관계 이상 흔하게 흔치않게	 상복부 통증** 오심, 설사, 소화불량의 징후 및 증상
피부 및 피하조직 이상 흔치않게 드물게 빈도불명	 두드러기, 발진, 소양증, 광과민증 혈관부종 탈모
근골격계 및 결합조직 이상 빈도불명	 관절통, 근육통, 관절부종
전신이상 및 투여부위 이상 매우 흔하게 흔하게 흔치않게	 발열** 통증, 홍반, 소양증, 부어오름과 같은 주사부위반응 체중증가, 피로, 팔의 부어오름, 인플루엔자양 병증

** : 6 ~ 12세 소아에서 나타남

2) 만성 특발성 두드러기 (Chronic Spontaneous Urticaria)

위약 투여 환자 242명을 포함하여 만성 특발성 두드러기 환자 975명을 대상으로 75 mg, 150 mg, 및 300 mg을 매 4주마다 투여하여 오말리주맙의 안전성과 내약성을 조사하였다.

733명은 최대 12주 동안, 490명은 최대 24주 동안 오말리주맙을 투여 받았다. 이 중에서 175명과 412명은 최대 12주 동안 그리고 87명과 333명은 최대 24주 동안 각각 권장 용량 각각 150 mg과 300 mg으로 치료를 받았다.

성인 및 12세 이상 청소년을 대상으로 한 임상시험들에서는 가장 흔히 보고된 이상사례는 두통과 비인두염이었다.

오말리주맙 제III상 임상시험 3건을 취합했을 때 권장 용량(150 mg 및 300 mg) 투여 시 보고된 이상사례(어느 치료군에서든 피험자의 1% 이상 발생하고 의학적 검토에 근거할 때 위약군에 비해 어느 한 오말리주맙군에서 2% 이상 더 빈번하게 발생하는 이상사례)을 MedDRA 기관별로 표5에 나열하였다. 각 기관에서의 이상사례는 빈도 내림차순으로 나열하였다. 각 이상사례의 해당 빈도 범주는 통용되는 기준(CIOMS III)에 따라 구분 한다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 - <1/10); 흔치않게(≥1/1,000 - <1/100); 드물게(≥1/10,000 - <1/1000); 매우 드물게(<1/10,000); 빈도불명(이용 가능한 자료로 추정 할 수 없음).

표5. 권장 용량 투여 시 만성 특발성 두드러기 안전성 데이터베이스(1일부터 12주)에서의 이상사례

이상사례 (MedDRA 권장용어)	임상시험 Q4881g, Q4882g, Q4883g 취합			빈도 범주
	위약 N=242	150mg N=175	300mg N=412	
감염 및 기생충 감염				
비인두염	17 (7.0%)	16 (9.1%)	27 (6.6%)	흔하게
부비동염	5 (2.1%)	2 (1.1%)	20 (4.9%)	흔하게
바이러스성 호흡기 상부 감염	0	4 (2.3%)	2 (0.5%)	흔하게
신경계 장애				
두통	7 (2.9%)	22 (12.6%)	26 (6.3%)	매우 흔하게
근골격계 및 결합조직 장애				
관절통	1 (0.4%)	5 (2.9%)	12 (2.9%)	흔하게

1일부터 24주까지의 치료 기간 동안(임상시험 Q4881g 및 Q4883g) 이상사례 기준을 충족하여 추가적으로 보고된 사례:

감염: 호흡기 상부 감염(위약 3.1%, 150 mg 3.4%, 300 mg 5.7%), 요로감염(위약 1.8%, 150 mg 4.6%, 300 mg 2.4%)

신경계 이상: 부비동 두통(위약 0%, 150 mg 2.3%, 300 mg 0.3%)

근골격계 및 결합조직 이상: 근육통(위약 0%, 150 mg 2.3%, 300 mg 0.9%), 사지 통증(위약 0%, 150 mg 3.4%, 300 mg 0.9%), 근골격계 통증(위약 0%, 150 mg 2.3%, 300 mg 0.9%).

전신이상 및 투여부위 이상: 발열(위약 1.2%, 150 mg 3.4%, 300 mg 0.9%).

주사부위 반응: 임상시험 동안 주사부위 반응은 위약 군에 비해 오말리주맙 군에서 더 자주 발생했다(300 mg 2.7%, 150 mg 0.6%, 위약 0.8%). 구체적으로는 다음과 같다: 부어오름, 홍반, 통증, 멍, 가려움증, 출혈, 두드러기.

3) 아나필락시스

시판 후 조사에서 이 약에 노출된 것으로 추정된 500,000명 이상의 환자에서 관찰된 아나필락시스성 반응의 전체 수를 기초로 하였을 때, 이 약에 노출된 환자들의 아나필락시스의 빈도는 0.2%로 추정되었다.
오말리주맙과 관련이 없는 아나필락시스 병력은 이 약을 투여하였을 때, 아나필락시스의 위험요인이 될 수 있다.

4) 악성 종양

12세 이상의 청소년 및 성인 대상의 초기 임상시험에서 이 약 투여군과 대조군 간의 발생한 암에 있어서 수치적인 불균형이 있었다. 관찰된 사례의 빈도는 이 약 투여군 및 대조군 모두 '흔치않음(<1/100)' 이었다. 이 약 투여를 받은 5,007명의 환자와 이 약 투여를 받지 않은 2,829명의 환자를 비교한 5년간의 관찰연구 및 4,254명의 이 약 투여군과 3,178명의 위약군을 대상으로 실시된 다수의 무작위, 이중 눈가림 위약 대조 임상시험에서 이 약은 악성종양의 위험 증가와 관련이 없는 것으로 나타났다.
이 약 임상시험 프로그램에서 전반적으로 관찰된 악성 종양의 발현율은 일반적인 인구군에서 보고된 악성 종양 발현율과 유사하였다.
6 ~ 12세 소아를 대상으로 하는 임상시험 중 이 약 투여군에서는 악성 종양이 나타나지 않았고, 대조군에서 1건의 악성 종양 보고가 있었다.

5) 동맥혈전색전증

동맥혈전색전증은 뇌졸중, 일과성 허혈발작, 심근경색, 불안정협심증, 심혈관성 사망(원인 불명의 사망 포함)을 포함한다. 8주 혹은 그 이상의 기간 동안 진행된 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험을 종합하여 분석한 결과 1,000 인년 당 동맥혈전색전증의 비율은 이 약 투여군이 2.69(5/1856 인년), 위약 투여군이 2.38(4/1680 인년)로 나타났다.(위험비 1.13, 95% 신뢰구간 0.24-5.71)
5년간의 관찰연구의 최종 분석 결과 1,000 인년 당 동맥혈전색전증의 발생률은 이 약 투여군이 7.52(115/15286 인년)이고 대조군이 5.12(51/9963 인년)였다. 기저치 심혈관 위험 요소를 조절한 다변량분석에서 위험비는 1.32였다

6) 혈소판

임상시험에서 일반적인 임상검사치 하한 이하의 혈소판수를 보인 환자는 거의

없었다. 이러한 변화들 중 출혈이나 헤모글로빈수치의 감소와 연관되어 있는 변화는 없었다. 인간이 아닌 영장류에서 관찰된 혈소판수치의 지속적인 감소 양상은 인간(6세 이상의 환자)에서는 보고되지 않았다. 단, 시판 후 특발성 혈소판감소증이 단발적으로 보고된 바 있다.

7) 기생충 감염

기생충 감염에 대한 만성 고위험 환자군을 대상으로 한 위약 대조 임상시험 결과, 이 약 투여 환자군에서 통계적인 유의성은 없으나 감염률에 있어 경미한 수치적 증가가 나타났다. 경과, 중증도 및 감염 치료제에 대한 반응은 변하지 않았다.

6. 상호작용

1) 싸이토크롬 P450 효소계, 배출펌프 및 단백 결합 기전은 이 약의 소실에 관여하지 않는다; 따라서, 약물 상호작용의 가능성은 거의 없다. 이 약으로 다른 약물이나 백신과 실시된 정식의 상호작용 시험은 없다. 천식 및 만성 특발성 두드러기 치료에 흔히 처방되는 약물이 이 약과 상호작용을 하리라 생각할 수 있는 약리학적 이유는 없다.
2) 알레르기성 천식 (Allergic Asthma): 임상시험에서 이 약은 흡입 및 경구용 코르티코스테로이드제, 흡입용 단기지속성 및 장기지속성 베타 작용제, 류코트리엔 조절제, 테오필린, 경구용 항히스타민제와 흔히 병용하여 사용되었다. 흔하게 사용되는 이러한 천식 약물에 의하여 이 약의 안전성이 변경된 징후는 없었다. 특정 면역제제(탈감작 약물)와 이 약의 병용투여에 대한 데이터는 제한적이다. 특정 면역제제와 이 약을 병용투여 시의 유효성은 확립되지 않았다. 현재까지의 데이터를 볼 때, 기존 탈감작 약물을 투여 중인 환자에 있어 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약을 면역억제제와 병용투여한 임상시험에서, 이 약의 안전성 및 유효성은 단독 투여와 차이가 없었다.
3) 만성 특발성 두드러기(Chronic Spontaneous Urticaria): 임상시험에서 이 약을 항히스타민제(항-H1,항-H2) 및 류코트리엔 수용체 길항제(LTRA)와 병용하여 사용되었다. 제Ⅲ상 임상시험 Q4881g 및 Q4882g에서는 모든 피험자에게 H1-항히스타민제를 이 약 또는 위약과 함께 투여하였다. 제Ⅲ상 임상시험 Q4883g에서는 모든 피험자에게 1가지 이상 H1-항히스타민제 및/또는 H2-항히스타민제 및/또는 LTRA를 이 약 또는 위약과 함께 투여하였다. 이러한 약물과 이 약을 함께 투여할 때 오말리주맙의 안전성은 알레르기성 천식의 안전성과 비교하여 달라진다는 증거는 없었다. 또한, 집단 약동학 분석에 의하면 H2-항히스타민제와 LTRA가 오말리주맙의 약동학에 미치는 의미 있는 영향은 관찰되지 않았다. 이 약과 면역억제제의 병용요법은 평가된 바 없다.
4) 이 약은 구충제 또는 다른 기생충 감염을 치료하는 약물의 효과를 간접적으로

감소시킬 수 있다.

7. 임부, 수유부, 가임기 여성에 대한 투여 및 수태능

임부

이 약의 임부에 대한 투여에 있어서 적절한 데이터는 없다. 동물실험 결과가 임신, 배태자 발생, 분만 또는 출생 후 발달에 미치는 직/간접적인 위해를 나타내는 것은 아니다. 이 약은 태반을 통과하며 태자에 대한 위해 가능성은 알려지지 않았다.

이 약은 인간이 아닌 영장류에서 혈소판의 연령 의존성 감소와 관련 있었으며 어린 동물에서 상대적인 감수성이 더 크게 나타났다. 명백히 필요하지 않는 한, 임부에게 이 약을 사용해서는 안 된다. 사이노몰거스 원숭이로 수행한 생식독성 시험에서, 기관 발생 동안 이 약을 75mg/kg/주(4주 이상의 기간 동안 최대권장임상용량(mg/kg)의 최소 8배)까지 피하 투여했을 때 모체독성, 배아독성 또는 최기형성을 나타내지 않았고, 태아 또는 신생아 발달에 이상효과를 나타내지 않았다.

수유부

이 약이 인간의 유즙을 통해 분비되는지의 여부는 연구되지 않았지만, IgG는 인간의 유즙을 통해 분비되므로, 이 약이 인간의 유즙에 존재할 것으로 추정된다. 이 약이 흡수되거나 혹은 유아에 해를 끼칠 가능성은 알려지지 않았지만 이 약을 수유부에 투여할 때는 주의를 기울여야 하며, 수유부가 이 약을 투여 받을 경우, 수유하지 않는다.

이 약을 75mg/kg/주 용량으로 암컷 사이노몰거스 원숭이에 피하주사로 투여한 후, 이 약의 유즙 분비를 평가하였다. 자궁 노출 및 28일간의 수유 노출 후 태어난 원숭이에서의 혈청 내 이 약 수치는 모체 혈청 수치의 약 11% ~ 94% 이었다. 유즙에서의 이 약의 농도는 모체 혈청 농도의 0.15%였다.

가임기 여성

가임기 여성은 이 약 치료 중 피임해야 한다. 임신을 계획 중인 여성은 이 약의 사용을 특별히 권장하지는 않는다.

수태능

이 약을 가지고 실시한 사람의 수태능에 대한 자료는 없다. 교배연구를 포함하여, 성체 사이노몰거스 원숭이를 가지고 실시한 특별히 디자인된 비임상 수태능 연구에서 75mg/kg 의 용량까지 이 약을 반복적으로 투여했을 때 수컷 혹은 암컷의 수태능의 손상은 관찰되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상 환자를 대상으로 이 약을 투여한 자료는 제한적이나 연령대가 더 낮은 성인 환자와 다른 용량을 투여하여야 한다는 근거는 없다.

9. 소아에 대한 투여

6세 미만의 알레르기성 천식 소아 환자 및 12세 미만의 만성 특발성 두드러기 환자에 있어서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 해당 연령대의 환자들에게 이 약을 사용하는 것은 권장되지 않는다.

10. 신손상 또는 간손상 환자에 대한 투여

신기능 또는 간기능 손상이 이 약의 약물동력학에 미치는 영향에 대한 시험은 실시된 적이 없다. 임상 용량에서 이 약의 제거는 세망내피계(reticular endothelial system: RES)에서의 분해를 포함하는 면역글로불린 G 제거 과정에 의해 주로 이루어지므로 신손상 및 간손상에 의해 변하지 않을 것이다. 이러한 환자에 대하여 이 약의 용량 조절은 권장되지 않으나, 주의하여 투여한다.

11. 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

이 약이 운전 및 기계 조작 능력에 부정적인 영향을 미친다는 보고는 없으나 이 약을 투여 받는 환자들에게 어지럼증이나 피로, 실신 또는 졸림이 나타날 경우, 운전을 하거나 기계조작을 하지 않도록 주의를 주어야 한다.

12. 과량 투여 시의 처치

이 약의 최대 내약 용량은 결정된 바 없다. 단회 투여량으로서 환자에 4,000밀리그람까지 투여된 적 있으며 이 경우 용량 제한적 독성은 관찰되지 않았다. 환자에게 투여된 최대 축적 용량은 20주에 걸쳐 44,000밀리그람을 투여한 경우였으며 이 경우 급성 부작용은 나타나지 않았다.

13. 기타

이 약에 대한 정식 발암성시험은 실시되지 않았다.

14. 적용상의 주의

1) 건조 동결 분말은 용해되는데 약 15 ~ 20분이 소요되며 때에 따라서는 더 장시간이 소요될 수 있다. 조제된 용액은 투명한 혹은 약간 유백색인 액으로 바이알 가장자리에 소량의 거품이나 기포가 있을 수 있다. 조제된 용액은 점성이 있으므로 1.2 ml을 맞추기 위하여 주사기로부터 기포나 과량의 용액을 제거하기 전, 바이알로부터 약 전체를 뽑아내는데 주의를 기울여야 한다.

2) 조제방법은 다음과 같다.

① 18게이지 주사바늘을 장착한 주사기로 앰플로부터 주사용수 1.4 ml을 뽑는다.

② 평평한 면에 바이알을 똑바로 세워 놓고 무균적으로 바늘을 바이알 내에 꽂고 주사용수를 주입한다.

③ 바이알을 똑바로 세워놓은 상태로 약 1분간 크게 원을 그리며 돌려 분말이 고루 젖게 한다. 흔들지 않는다.

④ ③단계 후 5분마다 바이알을 5 ~ 10초간 원을 그리며 돌려 남아있는 분말이 모두 용해되도록 한다. 때때로 분말이 완전히 용해되는데 20분이상이 소요되기도 한다. 이 경우 겔과 유사한 입자들이 없어질 때까지 이를 반복한다.
이 약이 완전히 용해되면 용액 내에 겔과 유사한 입자들은 보이지 않게 된다. 바이알 가장자리에 소량의 기포나 거품이 흔히 나타난다. 조제된 용액은 투명하거나 약간 유백색을 띄고 있다. 고체 입자들이 있을 경우 사용하지 않는다.

⑤ 바이알을 거꾸로 해서 15초간 유지해서 용액이 마개 쪽으로 모이도록 한다. 18게이지 바늘이 장착된 새 3 ml 주사기를 이용해 바늘을 거꾸로 한 바이알에 꽂는다. 용액을 뽑아낼 때, 바늘 끝이 용액 제일 밑부분에 닿도록 하고 바이알을 거꾸로 한 상태를 유지한다. 바늘을 뽑기 전에, 피스톤을 주사기 몸체 거의 끝부분까지 당겨 거꾸로 한 바이알에서 용액을 모두 뽑아낼 수 있도록 한다.

⑥ 18게이지 바늘을 피하 주사용 25게이지 바늘로 교체한다.

⑦ 1.2 ml 용량을 맞추기 위해 공기, 큰 기포 및 과량의 용액을 제거한다. 주사기 내 작은 기포들은 용액 맨 윗부분에 남아 있을 수도 있다. 용액은 약간 점성이 있으므로 피하주사시 5 ~ 10초 정도가 소요될 수 있다. 한 개의 바이알에서 이 약 1.2 ml(이 약 150 mg)이 조제된다. 75 mg을 투여하는 경우, 0.6 ml를 취한 후 남은 액은 버린다.

⑧ 두드러기 부위를 피해 팔의 삼각근이나 허벅지에 피하주사한다.

3) 이 약은 단회투여용이며 항박테리아 보존제를 함유하고 있지 않다.

4) 조제된 용액의 물리화학적 안정성은 2~8℃에서 8시간, 30℃에서 4시간 동안 나타났다. 미생물학적인 관점에서 이 약은 조제 후 즉시 사용되어야 한다. 즉시 사용되지 않는 경우, 사용 전 저장조건 및 시간은 사용자의 책임이며, 조제가 조절되고 검증된 무균조건에서 되지 않는 한 대체적으로 2~8℃에서 8시간을 넘지 않게 저장한다.

5) 남은 액이나 폐기물은 관련 법령에 따라 폐기되어야 한다.

6) 이 약을 사용 시 여기서 언급된 주사용수 이외의 약물과 혼합하지 않는다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2-8℃)보관, 차광보관
사용기간 : 제조일로부터 48개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1.「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약 등의 재심사기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것. - 재심사 기간 : 2017. 9. 5. ~ 2023. 6. 25.(6년 잔여) - 재심사 신청기간 : 2023. 6. 26. ~ 2023. 9. 25. 2.「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v 1.0)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 : 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 : 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우) : 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가 (바심조)	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료(유재)	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	16.7.1.	16.7.1.	16.7.1.	16.7.1.	16.9.5.	16.7.1.
보완요청 일자	2차: 17.6.12.	1차: 16.11.10. 2차: 17.6.12.	17.4.21.	-	16.10.12.	-
보완접수 일자	1차:17.6.1. 2차: 17.6.22.	1차: 17.6.1. 2차: 17.6.22.	-	-	17.6.2.	-
최종처리 일자	17.9.5.	17.6.23.	-	16.9.22.	17.6.8.	16.8.3.

<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) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과 2. 새로운 용법·용량 6. 제조방법 변경 (희귀해제)

구분 \ 제출자료	자 료 번 호 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	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	*	*	*	X	*	*	*	*	*	*	○	○	○	○
면제사유	* 비임상시험자료(독성, 약리, 약동학) : 최초 허가시 제출된 자료로 갈음함. 추가되는 효능효과와 관련하여 별도의 비임상시험자료 제출 불필요																																			

○ 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

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]

- 졸레어주사는 2007년 5월 30일자로 알레르기성 천식에 대하여 희귀의약품으로 허가됨
- 이번 허가변경 신청 주요 사항은 만성 특발성 두드러기에 대한 임상시험 자료를 근거로 해당 적응증 추가, 희귀해제임
- [만성 특발성 두드러기]
  - 보완시 제출된 12세 이상 청소년에서의 유효성 입증 설명자료 및 근거자료를 검토한 결과 타당하나, 효능효과에 졸레어 단독 투여가 아닌, 추가 요법제임을 기재할 것
  - 용법용량
    - 150mg 및 300mg 두 용량 모두 사용 가능하나, 혈관 부종이 있는 환자에서는 300mg 투여군에서만 통계적으로 유의한 유익성이 보였으므로 해당 사실을 추가하였으며, 6개월 이상의 임상자료가 없어 6개월 이상 장기적 임상시험 경험에 대한 자료는 제한적이라는 문구 추가
  - 사용상의주의사항 : 약물이상반응 발생률 중 CTD와 safety overview가 맞지 않는 부분을 수정하여 CTD와 통일

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 149 기타의알레르기용약
- 졸레어주사(오말리주맙)

1.2. 기원 및 개발경위

- 오말리주맙(졸레어)은 FDA에서는 2003년에, EMA에서는 2005년에 최초 허가를 받았고, 금번 신청건인 만성 특발성 두드러기의 경우 FDA는 2014.03.21.에, EMA는 2014.03.04.에 효능효과 추가되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 금번 추가하려는 효능효과는 '표준 치료에 반응하지 않는 만성 특발성 두드러기(CSU, chronic spontaneous urticaria)임. 만성 자발성 두드러기라는 표현 대신 만성 특발성 두드러기라는 명칭으로 칭함. 만성 자발성 두드러기(chronic idiopathic urticaria, CIU)라는 용어는 과거에 만성 특발성 두드러기와 동의어로 간주되었으나 이제는 자발성 병인이 있는 환자에게만 사용되는 용어임. 만성 특발성 두드러기가 더 광범위한 범위를 포괄하고 있는데, 현재는 '특발성'으로 분류되지 않는 자가항체의 존재가 알려져 있거나 이전에 감염 관련 만성 두드러기를 앓은 적이 있는 경우 등 알려진 유발인자가 존재하는 것으로 간주되는 환자까지 포함함. 따라서 만성 특발성 두드러기라는 새로운 분류는 모든 비-유도성 만성 두드러기를 포괄하며(유발인자가 알려져 있지 않은) 만성 자발성 두드러기는 그 안에 속하는 세부 분류임.
- 만성 특발성 두드러기의 특징은 뚜렷한 병인 없이 두드러기와 난치성 소양증(가려움증)이 최소 6주 이상 매일 또는 거의 매일 나타나는 것임. 가려움증은 환자들이 가장 불편해 하는 증상이어서 환자의 삶의 질에 가장 큰 영향을 미침. 혈관부종 또는 심부조직 부종은 만성 특발성 두드러기 환자의 40% 이상에서 발생하는데, 예측 불가능하고 호흡기 상부를 포함한 신체 어느 부위에서도 나타날 수 있음. 얼굴, 입술, 기도가 부으면 특히 더 불편하며 매우 심각한 상황이 될 수도 있음.
- 명확한 만성 특발성 두드러기의 병인이 밝혀지지는 않았지만, 자가면역성을 포함한 몇 가지 이론이 제기됨. 자가면역 병인이 의심되는 만성 특발성 두드러기 환자는 비만세포와 호염구에 있는 고친화성 면역글로불린E(immunoglobulin E, IgE) 수용체(Fc ε RI)의 교차 결합 후 매개 물질이 분비되어 증상이 발현된다고 함. 실제로 IgE 결합 수용체에 결합하여 호염구를 활성화시켜 히스타민 분비를 유도하는 자가 면역 IgG 항-IgE 항체와, 비만세포, 호염구, 항원발현 세포에 존재하는 Fc ε RI의 알파 사슬에 작용하는 자가 면역IgG 항체가 일부 만성 특발성 두드러기 환자의 혈청에서 검출됨(Grattan

1994, Hide et al 1993, Niimi et al 1996). 만성 특발성 두드러기 환자의 50% 이상은 thyroperoxidase에 대한 IgE 자가항체 수치가 높은 것으로 관찰됨(Altrichter et al 2011). Fc ε RI에 대한 자가면역 IgG에 의해 비만세포와 호염구가 활성화되면 두드러기가 나타날 수 있음.

- 만성 특발성 두드러기의 표준 치료 scheme : Zuberbier T, et al. Allergy 2014;69:868-87

현재까지 알려진 만성 특발성 두드러기의 권장 치료법은 대증치료에 중점을 둔 단계적 알고리즘을 따르는데, 처음에는 H1 항히스타민제를 사용한다. 하지만 승인된 용량의 치료에 반응하는 환자는 50%에 못미치는 것으로 알려져 있어 가이드라인에서는 필요 시 용량을 현재 승인된 용량의 최대 4배까지 높일 것을 권장한다. 상당 비율의 만성 두드러기 환자는 H1 항히스타민제 용량 증량이나 치료제 변경에도 증상이 소실되지 않아 류코트리엔 수용체 길항제(LTRA)를 추가하는 병용 처방이나 H1 항히스타민제+ H2 항히스타민제, LTRA를 모두 사용하는 삼중 처방이 제안된다. 불능을 초래하는 임상적 증상이 지속되는 환자 중 일부에게는 사이클로스포린, 메토트렉세이트, 코르티코스테로이드 등 면역억제제도 사용된다. 그러나 이들 약제는 안전성 우려 사항이 적지 않으며 대부분 유효성 증거가 부족하다.	**First line:** Modern second generation antihistamines ↓ *If symptoms persist after 2 weeks* **Second line:** Increase dosage up to fourfold of modern second generation antihistamines ↓ *If symptoms persist after 1–4 further weeks* **Third line:** Add on to second line*: Omalizumab or Ciclosporin A or Montelukast Short course (max 10 days) of corticosteroids may also be used at all times if exacerbations demand this

- H1 고용량 투여에도 반응하지 않는 환자의 경우 오말리주맙의 투여를 권장하고 있음 (증거수준 : strong recommendation/high level of evidence)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 가교시험에 대한 검토 사전검토 민원(접수번호 : 20140080966, '14.09.12.)
  - 가교시험 수행을 위한 시험대상자 집단, 용량군, 평가 기간, 유효성 평가변수의 적절성

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 오말리주맙
- 일반명 : 오말리주맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 함량, 미생물 한도, 순도, 삼투압, 폴리소르베이트 20 함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘염산염일수화물, L-히스티딘, 백당, 폴리소르베이트20

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)
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(색도 및 투명도, 용해시간, 순도, 삼투압, 수분, 질량편차, 함량)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 제품명, 원료약품 및 그 분량, 성상, 제조방법, 기준 및 시험방법, 제조원 등 품질에 관한 자료의 적절성을 검토한 결과, 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 장기보존 시험(-20° C), 가속시험(5° C) 시험, 가혹(5 Freeze) 결과 제출, 제출한 허가사항에 적합함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존 시험(5° C), 가속시험(25° C/60% RH) 시험, 가혹시험(온도, 광, Freeze-Thaw cycle) 결과 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 - 품질 및 공정의 대표성이 인정되는 배치의 장기보존시험자료를 토대로, ‘보관조건 -20℃’에서 ‘제조일로부터 60개월’의 사용기간을 인정함
- 완제의약품 - 품질 및 공정의 대표성이 인정되는 배치의 장기보존시험자료를 토대로, ‘보관조건 2-8℃, 밀봉용기’에서 ‘제조일로부터 18개월, 차광보관’의 사용기간을 인정함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 비임상시험자료는 독성, 약리 및 약동학 시험 자료가 제출되었고, 최초 졸레어 허가 시 제출된 자료와 동일함을 확인하였음.
  - 독성시험자료 : 단회투여독성, 반복투여독성, 유전독성(복귀돌연변이시험), 생식·발생독성, 국소 독성시험

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 금번 추가되는 효능효과와 관련하여 별도의 비임상시험자료가 요구될 필요 없다고 판단함. 기제출 자료로 갈음함

5. 약리작용에 관한 자료

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 금번 추가되는 효능효과와 관련하여 별도의 비임상시험자료가 요구될 필요 없다고 판단함. 기제출 자료로 갈음함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 해당 제제는 천식 치료제로서 기존에 허가를 득하였으며, 금번에 추가되는 적응증은 만성 특발성 두드러기임
- 알레르기성 천식 및 비염을 대상으로 한 임상시험 총 5건 제출(기검토 내용임)
  특발성 두드러기를 대상으로 한 임상시험 총 6건 제출

6.2. 임상약리시험

<약동학시험>

- 4건의 임상시험을 통해 획득한 PK 분석 결과가 제출되었다.
- 오말리주맙 75-600mg 용량을 단회 피하투여했을 때 오말리주맙은 천천히 흡수되어 평균 6-8일째에 최대 혈청 농도에 도달했고, 최종 소실 반감기는 17-23일 범위였다.
- 전신 노출량은 평가된 용량 범위 내에서 용량 비례적이었고, 오말리주맙 trough 농도도 마찬가지였다. 일반적으로 3상 임상시험을 통틀어 75mg, 150mg 300mg 투여 시 제12주 오말리주맙 trough의 농도의 평균은 각각 7.41-7.78㎍/mL, 13.3-14.9㎍/mL, 27.6-31.0㎍/mL였다.
- 매 4주마다 반복투여 시 제 12주에 정상상태 오말리주맙 농도에 도달했고, 24주 치료기간 후 오말리주맙 농도 평균은 75, 150, 300mg에서 각각 7.63㎍/mL, 14.0㎍/mL, 30.9㎍/mL로 12주의 trough 농도 평균과 유사함을 확인할 수 있다.

<약력학시험>

[Q4577g]

- 주요 선정/제외기준
  중등도-중증의 CIU로 진단된 시험대상자 :
  - 6주 이상의 H1 항히스타민제 치료에도 불구하고 7일 중 3일 이상의 지속적인 가려움과 두드러기의 존재
  - 3개월 이전의 CIU 진단
  - 스크리닝 방문 기간 동안 한 번이라도 In-clinic UAS ≥ 4점
  - UAS7 점수(0-42점) ≥ 12점
- 1차 평가변수 : 4주에 평가된 베이스라인 대비 UAS7 점수의 변화
  - 1차 평가변수 결과 300mg 투여군에서 4주차에 빠르게 반응하여 효과를 나타냈다.
- 2차 평가변수 : 다양한 2차 평가변수 결과 중 아래와 같이 각 투여용량 별로 다른 결과를 나타냈다. 모든 투여군 중 300mg 투여군에서 가장 큰 유효성이 관찰되었다.
  - 75mg 투여군 : 모든 이차 유효성 평가변수를 만족시키지 못함
  - 300mg 투여군 : 2/4가지 이차 유효성 평가변수를 만족함
  - 600mg 투여군 : 2/4가지 이차 유효성 평가변수를 만족함

- 약동학 및 약리학적 결과 : 각 용량 투여 시 평균 혈청 오말리주맙 농도는 용량 비례적으로 증가하였고, Cmax값 및 AUC 값은 용량 비례적으로 증가하였다. Tmax 값은 6-8일 범위 내로 확인되었고, 반감기의 경우 17일에서 22일까지로 확인되었다.
- 안전성 결과 : 각 용량 투여에 따른 이상반응 발현율은 군 간 큰 차이를 나타내지 않았다. 대부분의 AE는 경증으로 확인되었고, 이는 추적관찰 기간에 확보된 자료 또한 동일한 경향성을 보였다.

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증에 대한 핵심임상시험은 이 중 Q4881g와 Q4882g, Q4883g이며, 국내 가교시험으로서의 E2306 study가 포함되어 있다.
- [참고사항] 임상시험에서 평가변수로 사용한 UAS에 대한 평가지표를 아래 첨부
- UAS는 두드러기 활성 점수로, 하루에 두 번 환자 일지를 통해 획득한다. 오전/오후에 획득한 점수의 평균으로 총 6점을 최대 점수로 하며, UAS7는 7주간의 평균 점수를 의미하여 6x7로 총 42점을 최대 점수로 한다.

  총점과 각 구성요소 점수에 대해 중요한 최소차이(Minimally important difference, MID)가 사전 정의되어 있고 문헌에 알려져 있다. 개별 환자에 대한 MID는 UAS7의 경우 9.5-10.5 범위, 주간 두드러기 점수 평균의 경우 5.0-5.5 범위, 주간 가려움증 점수 평균의 경우 4.5-5.0 범위였다. 이 기준을 토대로 임상에서 획득한 결과의 개선 정도를 가늠할 수 있다.
- DLQI 점수는 두드러기의 전반적 개선을 확인할 수 있는 지표이다. 여기서의 중요한 최소차이(MID)는 2.24-3.10으로 정의되었다.
- 가이드라인과 삶의 질, 환자보고결과 도구 들을 함께 사용하는 것이 좋다.
- 유효성을 평가한 해당 임상의 자료는 아래 표와 같다.

Study No.	Study objective, population	Dosage	Randomized patients	Treatment duration	Efficacy endpoints
Phase II study					
Q4577g	Dose-ranging, efficacy and safety in patients (12-75 years) with CIU who remain symptomatic despite H1 antihistamine treatment	75 mg 300 mg 600 mg single dose	Total: 90 75 mg: 23 300 mg: 25 600 mg: 21 Placebo: 21	Single dose plus 12 weeks follow-up	Primary: change from baseline to Wk 4 in UAS7 Secondary: changes from baseline to Wk 4 in weekly scores for pruritus, number of hives, and sleep disturbance Amount of rescue medication
Pivotal Phase III efficacy studies					
Q4881g	Dose-ranging, efficacy and safety in patients (12-75 years) with CIU who remain symptomatic despite H1 antihistamine treatment	75 mg 150 mg 300 mg 4-weekly	Total: 319* 75 mg: 78* 150 mg: 80 300 mg: 81 Placebo: 80	24 weeks treatment (6 doses), plus 16 weeks follow-up	Primary: change from baseline to Wk 12 in weekly itch severity score (from UAS7) Secondary: change from baseline to Wk 12 in: UAS7; change from baseline to Wk 12 in weekly no. of hives score; time to MID response in weekly itch severity score; proportion of patients at Wk 12 with: UAS7 ≤6; proportion of patients at Wk 12 with weekly itch severity score MID response; change from baseline to Wk 12 in weekly size of largest hive score; change from baseline to Wk 12 in DLQI; proportion of angioedema-free days from Wk 4 to Wk 12; proportion of patients with UAS7 = 0 at Wk 12.
Q4882g	Dose-ranging, efficacy and safety in patients (12-75 years) with CIU who remain symptomatic despite H1 antihistamine treatment	75 mg 150 mg 300 mg 4-weekly	Total: 323* 75 mg: 82 150 mg: 83* 300 mg: 79 Placebo: 79	12 weeks treatment (3 doses), plus 16 weeks follow-up	As for Q4881g, but no pre-planned analysis of proportion of patients with UAS7 = 0 at Wk 12
Phase III safety study					
Q4883g	Safety and efficacy in patients (12-75 years) with CIU who remain symptomatic despite H1 or H2 antihistamine and/or LTRA treatment	300 mg 4-weekly	Total: 336* 300 mg: 252 Placebo: 84*	24 weeks treatment (6 doses) plus 16 weeks follow-up	Efficacy was a secondary objective. Endpoints as for Q4881g
Supportive efficacy study					
DE05	Efficacy and safety in patients (18-70 years) with chronic urticaria who remain symptomatic despite H1 antihistamine treatment and who have IgE against thyroperoxidase	75-375 mg, 2- or 4-weekly, according to dosing table	Total: 49 Omalizumab: 27 Placebo: 22	24 weeks	Primary: Change from baseline to Wk 24 in UAS7 Secondary: UAS over time; DLQI; Skindex; Cu-Q_2oL; Investigator GAS; Patient GAS; concomitant medication use

All studies were of double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel-group design UAS7: urticaria activity score over 1 week, MID: minimally important difference, LTRA: leukotriene receptor antagonist; CIU: chronic idiopathic urticaria (= chronic spontaneous urticaria); GAS: global assessment of symptoms; DLQI: dermatology life quality index; Cu-Q_2oL: Chronic Urticaria quality of life questionnaire
*One patient was randomized but did not receive study medication (in 75 mg group in Q4881g, in 150 mg group in Q4882g, in placebo group in Q4883g)
Reference: [Synopses of Individual Studies], [Tabular Listing of all Clinical Studies]

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 만성 특발성 두드러기 임상의 중요 기준 비교

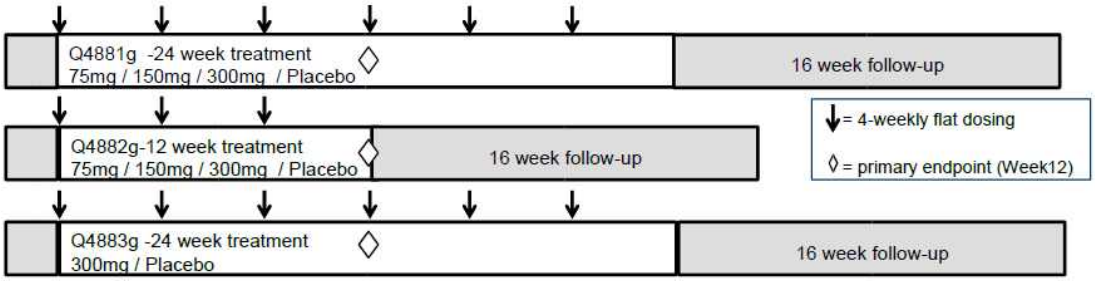


그림 1-1 제 III 상 임상시험들의 디자인 도식표

	Q4881g	Q4882g	Q4883g
Background therapy	H_1 -antihistamines ≥8 Weeks	H_1 -antihistamines ≥8 Weeks	H1 antihistamines up to 4 x approved dose plus H2 antihistamine / LTRA >6 weeks
UAS7	**UAS ≥16 for at least 4 out of the 7 days contributing to the UAS7 in the week prior to randomization**		
Weekly itch score	**≥8 for the 7 days prior to randomization**		

- 일차 평가변수 : 두드러기 활성 점수(UAS)

표 6-2 두드러기 활성 점수 (UAS)

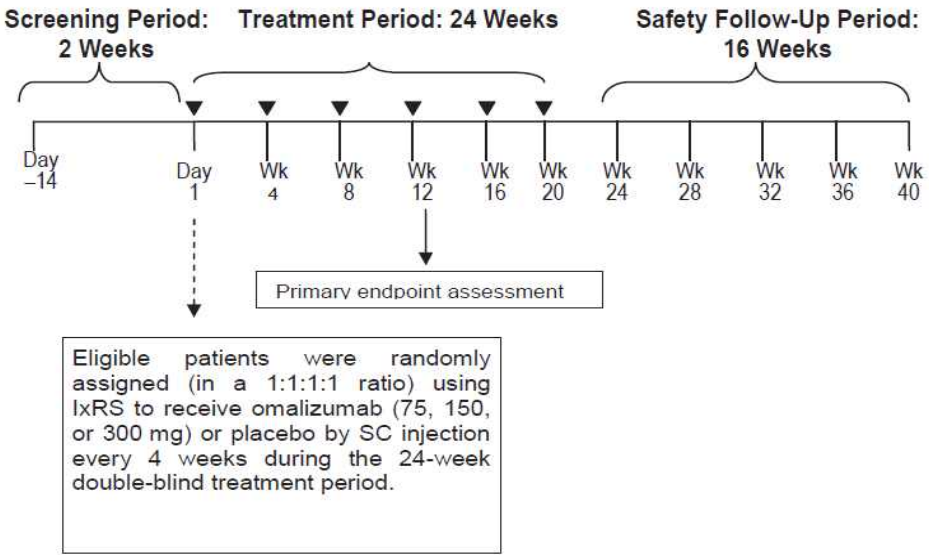
점수	발진 (두드러기)	소양증 (가려움증)
0	없음	없음
1	경증 (1-6 개/ 12 시간)	경증
2	중등도(7-12/ 12 시간)	중등도
3	중증(>12 개 /12 시간)	중증

- 주간 가려움증 중증도 점수 MID 반응 : 주간 가려움증 중증도 점수가 베이스라인 대비 5 점 이상 감소한 것으로 정의
- 주간 가려움증 중증도 점수 MID 반응까지의 시간 : 첫 번째 투여일로부터 주간 가려움증 중증도 점수 MID 반응에 최초로 도달한 날까지의 기간(주 단위)
- UAS7 MID 반응 : UAS7 이 베이스라인 대비 11 점 이상 감소한 것으로 정의
- UAS7 MID 반응까지의 시간 : 첫 번째 투여일로부터 UAS7 MID 반응에 최초로 도달한 날까지의 기간(주 단위)
- 제 12 주 반응자는 제 12 주에 절대 UAS7 ≤ 6 에 도달한 환자로 정의

[Q4881g]

- 임상시험 디자인

Figure 1 Study Schema



IxRS = interactive voice and web response system; SC = subcutaneous; Wk = week.

- 주요 선정/제외기준

  H1 항히스타민제 치료에도 불구하고 다음과 같은 CIU로 진단된 시험대상자 :

  - 시험 참여 전 항히스타민 치료에도 불구하고 8주 이상의 지속적인 가려움과 두드러기의 존재
  - UAS7 점수(0-42점) ≥ 16점이고 무작위배정 전 7일간 itch component 점수(0-21) ≥ 8점인 환자
  - 스크리닝 방문 기간 동안 한 번이라도 In-clinic UAS ≥ 4점
  - H1 항히스타민제의 허가용량으로 스크리닝 방문 14일 전에 3일 이상 사용했어야 하고 최초 방문 전에 해당 내용이 문서화 되어 있어야 한다.
  - 6개월 이전의 CIU 진단

  환자들은 스크리닝 전 H1 항히스타민 치료의 안정 용량을 유지하고 있었고, 오말리주맙은 해당 치료에 add-on 요법으로 투여되었다.

- 1차 평가변수 : 12주에 평가된 베이스라인 대비 가려움증 중증도 점수의 변화
  - 1차 평가변수 결과 모든 오말리주맙 투여군에서(75, 150, 300mg) 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다.

Table 12 Change from Baseline in Weekly Itch Severity Score at Week 12 (BOCF Method): Modified Intent-to-Treat Population

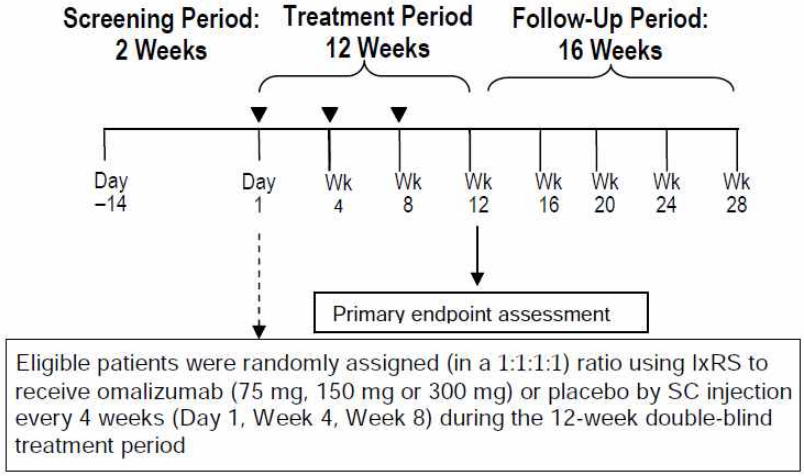
	Placebo (n=80)	Omalizumab 75 mg (n=77)	Omalizumab 150 mg (n=80)	Omalizumab 300 mg (n=81)
Change from Baseline in Weekly Itch Severity Score [a]				
Mean (SD)	−3.63 (5.22)	−6.46 (6.14)	−6.66 (6.28)	−9.40 (5.73)
Range	−18.5 to 7.5	−21.0 to 4.0	−21.0 to 5.0	−19.5 to 0.0
95% CI of the Mean	−4.80, −2.47	−7.85, −5.06	−8.05, −5.26	−10.66, −8.13
Treatment Difference in LS Means (vs. placebo) [b]	—	−2.96	−2.95	−5.80
95% CI of the LS Means Difference	—	−4.71, −1.21	−4.72, −1.18	−7.49, −4.10
p-value [c]	—	0.0010	0.0012	<0.0001

- 2차 평가변수 : 다양한 2차 평가변수 결과 중 아래와 같이 각 투여용량 별로 다른 결과를 나타냈다. 모든 투여군 중 300mg 투여군에서 가장 큰 유효성이 관찰되었다.
  - 75mg 투여군 : 2/9가지 이차 유효성 평가변수 만족
  - 150mg 투여군 : 6/9가지 이차 유효성 평가변수 만족
  - 300mg 투여군 : 모든 이차 유효성 평가변수 만족
- 약동학 및 약리학적 결과 : 각 용량 투여 시 12주 및 24주 평균 혈청 오말리주맙 농도는 용량 비례적으로 증가하였고, 대부분 12주째에 항정상태에 도달하는 것으로 보이며 이후 추적관찰기 종료시까지 베이스라인 수준으로 회복되었다.
- 안전성 결과 : 각 용량 투여에 따른 이상반응 발현율은 군 간 큰 차이를 나타내지 않았다. 가장 흔하게 발현된 이상반응은 infestations(28.3%)로 확인되었다. CSU 환자에 투여된 후에 발현된 이상반응은 기존 천식에서 확인된 이상반응과 크게 다르지 않은 프로파일을 나타냈다.
- 하위군 분석(연령에 따른 결과) : 전체 시험 중 참여한 12-17세 시험대상자는 18명이며 위약 4명, 300mg 2명이었다. 모든 투여군에서 위약 대비 통계적으로 유의한 결과를 획득하지 못하였다.

[Q4882g]

- 임상시험 디자인

Figure 1 Study Schema



IxRS = Interactive voice and Web response system; SC = subcutaneous; Wk = week.

- 주요 선정/제외기준

  H1 항히스타민제 치료에도 불구하고 다음과 같은 CIU로 진단된 시험대상자 :

  - 시험 참여 전 항히스타민 치료에도 불구하고 8주 이상의 지속적인 가려움과 두드러기의 존재
  - UAS7 점수(0-42점) ≥ 16점이고 무작위배정 전 7일간 itch component 점수(0-21) ≥ 8점인 환자
  - 스크리닝 방문 기간 동안 한 번이라도 In-clinic UAS ≥ 4점
  - H1 항히스타민제의 허가용량으로 스크리닝 방문 14일 전에 3일 이상 사용했어야 하고 최초 방문 전에 해당 내용이 문서화 되어 있어야 한다.
  - 6개월 이전의 CIU 진단

  환자들은 스크리닝 전 H1 항히스타민 치료의 안정 용량을 유지하고 있었고, 오말리주맙은 해당 치료에 add-on 요법으로 투여되었다.

- 1차 평가변수 : 12주에 평가된 베이스라인 대비 가려움증 중증도 점수의 변화
  - 1차 평가변수 결과 일부 오말리주맙 투여군에서(150, 300mg) 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다. 75mg 투여군은 일차 평가변수를 만족하지 못하였다.

Table 12 Change from Baseline in Weekly Itch Severity Score at Week 12 (BOCF Method): Modified Intent-to-Treat Patients

	Placebo (n=79)	Omalizumab 75 mg (n=82)	Omalizumab 150 mg (n=82)	Omalizumab 300 mg (n=79)
Change from Baseline in Weekly Itch Severity Score [a]				
Mean (SD)	−5.14 (5.58)	−5.87 (6.45)	−8.14 (6.44)	−9.77 (5.95)
Range	−20.5 to 6.0	−21.0 to 10.0	−21.0 to 5.1	−21.0 to 4.5
95% CI of the Mean	−6.39, −3.89	−7.28, −4.45	−9.55, −6.72	−11.10, −8.44
Treatment Difference in LS Means (vs. placebo) [b]	—	−0.69	−3.04	−4.81
95% CI of the LS Means Difference	—	−2.54, 1.16	−4.85, −1.24	−6.49, −3.13
p-value [c]	—	0.4637	0.0011	<0.0001

- 2차 평가변수 : 다양한 2차 평가변수 결과 중 아래와 같이 각 투여용량 별로 다른 결과를 나타냈다. 모든 투여군 중 300mg 투여군에서 가장 큰 유효성이 관찰되었다.

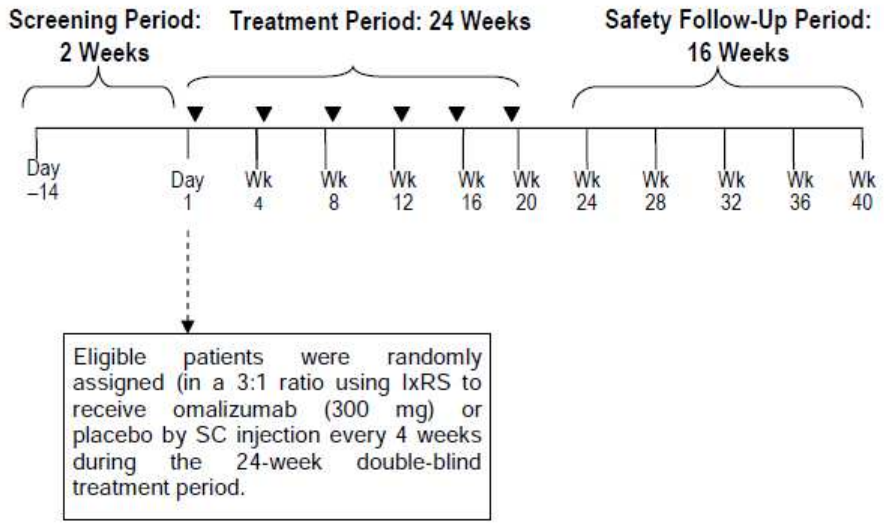
- 75mg 투여군 : 모든 이차 유효성 평가변수 만족시키지 못함
- 150mg 투여군 : 8/9가지 이차 유효성 평가변수 만족
- 300mg 투여군 : 모든 이차 유효성 평가변수 만족

- 약동학 및 약리학적 결과 : 각 용량 투여 시 12주 및 24주 평균 혈청 오말리주맙 농도는 용량 비례적으로 증가하였고, 대부분 12주째에 항정상태에 도달하는 것으로 보이며 이후 추적관찰기 종료 시까지 베이스라인 수준으로 회복되었다.
- 안전성 결과 : 각 용량 투여에 따른 이상반응 발현율은 군 간 큰 차이를 나타내지 않았다. 가장 흔하게 발현된 이상반응은 infestations(20.8%)로 확인되었다. CSU 환자에 투여된 후에 발현된 이상반응은 기존 천식에서 확인된 이상반응과 크게 다르지 않은 프로파일을 나타냈다.
- 하위군 분석(연령에 따른 결과) : 전체 시험 중 참여한 12-17세 시험대상자는 10명이며 위약 2명, 300mg 2명이었다. 모든 투여군에서 위약 대비 통계적으로 유의한 결과를 획득하지 못하였다.

[Q4883g]

- 임상시험 디자인

Figure 1 Study Schema



IxRS = interactive voice and Web response system; SC = subcutaneous; Wk = week.

- 주요 선정/제외기준

H1 항히스타민제, H2 blocker 또는 LTRA 치료 및 세가지 종류의 명용 투여에도 불구하고 다음과 같은 CIU로 진단된 시험대상자 :

- 시험 참여 전 H1 항히스타민, H2 blockers 또는 LTRA 치료에도 불구하고 6주 이상의 지속적인 가려움과 두드러기의 존재
- UAS7 점수(0-42점) ≥ 16점이고 무작위배정 전 7일간 itch component 점수(0-21) ≥ 8점인 환자
- 스크리닝 방문 기간 동안 한 번이라도 In-clinic UAS ≥ 4점
- H1 항히스타민제, H2 blocker 및 LTRA의 허가용량으로 스크리닝 방문 14일 전에 3일 이상 사용했어야 하고 최초 방문 전에 해당 내용이 문서화 되어 있어야 한다.
- 6개월 이전의 CIU 진단

환자들은 스크리닝 전 기존 치료의 안정 용량을 유지하고 있었고, 오말리주맙은 해당 치료에 add-on 요법으로 투여되었다.

- 유효성 평가변수

- 1차 평가변수 : 베이스라인으로부터 제12주째 주간 가려움 중증도 점수(UAS7의 요소 변화)

	Placebo (n=83)	Omalizumab 300 mg (n=252)
Change from baseline to Week 12 in weekly itch severity score		
Mean (SD)	−4.01 (5.87)	−8.55 (6.01)
p-value	—	<0.0001

300mg 투여군에서 유의한 가려움 중증도 개선을 나타내었다.

- 다양한 2차 평가변수 결과 모두에 대하여 300mg 투여군에서 유효성을 나타냈고 위약 대비 모두 통계적으로 유의하게 나타났다.

- 안전성 결과 : 위약 대비 300mg 투여군에서의 이상반응 발현율은 크게 차이를 나타내지 않았고 경향성 또한 유사하게 나타났다.
- 하위군 분석(연령에 따른 결과) : 전체 시험 중 참여한 12-17세 시험대상자는 11명이며 위약 4명, 300mg 7명이었다. 모든 투여군에서 위약 대비 통계적으로 유의한 결과를 획득하지 못하였다.

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 만성 특발성 두드러기 환자에 졸레어 300mg을 4주 간격으로 피하 투여 시 가려움증 중증도 척도 점수의 변화 측면에서 유의한 개선을 나타냈다.
- 임상시험에서 최대 투여 경험은 6개월이다(Q4881g 및 Q4883g : Q4882g는 12주까지만 투여되었음). 장기 안전성에 대한 정보는 기 투여 졸레어에서 획득 가능할 것으로 판단되나 유효성 측면에서의 장기 이득의 측면은 확보되지 않은 것으로 판단된다.
- 소아에서의 투여에 대한 자료 : 소아투여군에서의 표본 수와 분포를 각 시험별로 제출하였다. 또한 하위군 별 12주 주간 가려움증 중증도 점수의 베이스라인 대비 변화를 임상 2개의 결합 데이터로서 분석하였다. 적은 표본 수로 획득한 정보라는 한계가 있으며, 유의한 결과 확인을 위한 검정은 없었으나, 청소년에서의 만성 특발성 두드러기(CSU)의 유병률은 매우 낮고(0.07~0.8%), 소아 및 청소년의 CSU 임상 증상은 혈관부종이 있거나 없는 가려움과 두드러기로 성인과 증상이 거의 유사하고 치료에 있어서도 국제적인 권고안에 따르면 성인과 소아 집단 간 차이는 없다. 실제 임상시험에서 얻는 청소년에서의 약동학, 효능, 임상반응 시뮬레이션 결과 성인에 비해 체중이 낮아 혈중 농도가 다소 높을 것으로 예상되었고, 실제 측정된 임상적 최대 효과의 50% 또는 90%를 나타내는 EC50, EC90의 농도(체중 보정된 값)는 성인이 비해 약 50~70% 정도 높아 효능과 전신노출에 대한 영향을 각각 보상할 것으로 예상되므로 12세 이상의 청소년에 대한 효능효과는 인정가능할 것으로 사료된다.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 측면에서는 기허가사항에서 발현된 것과 다르지 않은 프로파일을 나타냈다. 관련하여 사용상의 주의사항에 기재되는 이상약물사례에 대한 보고 중 제출된 자료 간의 다른 점이 발견되어 해당 부분을 재작성하였다.

6.4. 가교자료

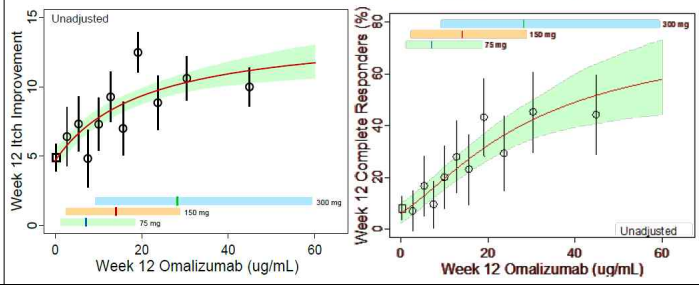
6.4.1 가교시험

- 국내에서 별도로 가교시험(3상시험)을 수행하였음.

6.4.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 아래 표 참조

	Comments
PK	• AUC, Cmax는 약 0.5mg/kg보다 높은 용량에서 용량 비례적으로 증가하였음. • 12주 또는 24주간 75, 150, 300mg 용량을 매 4주 투여 시 오말리주맙의 혈청 trough 농도가 용량

	Comments
	비례적으로 증가함 • 최대 체중을 150kg으로 가정할 때 단위 최저 용량은 1mg/kg이다. 따라서 약동학적 측면에서 선형적임
PD	• 오말리주맙 농도가 낮을 때는 선형적으로 증가하고 이후 그래프가 편평해지는 패턴을 보임 그림 3-1 취합한 두 임상시험 Q4881g 과 Q4882g 에서 실제로 관찰되거나 모델링으로 예측된, 제 12 주 농도와 가려움증 개선 및 UAS7 완전반응자 간 상관관계 
Therapeutic range	• 기허가된 천식 치료제의 용량 범위는 환자의 체중과 베이스라인 혈청 IgE 수치에 따라 75mg Q4W부터 600mg Q2W 범위에 있음 : 금번 신청 용량은 해당 범위 안에 포함됨 • 특별한 이상반응이 나타나지 않았음
대사	• Mab 제제로 약물-약물 상호작용에 대한 우려 및 효소에 의한 대사, 전구약물과의 관련성 없음
생체이용률	• AUC의 편차계수(coefficient of variation, CV)는 31.5-46.3%의 범위 : 알레르기성 천식 환자에게 4주 간격의 오말리주맙 150 mg 또는 300 mg 최초 투여 후 관찰된 AUC 편차(25.3-41.8%)와 비슷한 수준임 • 절대 생체이용률은 약 62%이며 음식 흡수는 영향을 미치지 않는다.
단백결합	• 해당 target에 의한 결합은 예상할 수 있으나 표적 외 상호작용에 대한 정보는 없음
상호작용	• Mab 제제로 약물-약물 상호작용에 대한 우려 및 효소에 의한 대사, 음식과의 상호작용 없음
약물 오남용	• 병원 환경에서 투여되므로 오남용 가능성은 낮음
병용요법	• 진정 효과가 없는 H1 항히스타민제가 1차 선택 치료제로 권장된다. 기타 권장되는 치료제로는 류코트리엔 수용체 길항제, H2 항히스타민제, 또는 전신 코르티코스테로이드나 사이클로스포린과 같은 전신 면역억제제가 있다. 그 밖에 자외선 A을 병용한 소랄렌, 좁은 범위 자외선 B, 댑손, 혈장분리반출술, 정맥투여 면역글로불린을 치료제로 사용할 수 있다. 병용약물은 증상과 치료 표준에 따라 달라질 수 있다. 하지만, 만성 특발성 두드러기 치료의 원칙 자체는 아시아 국가들과 서구 국가들 간에 비슷하다. 상술된 대로, 만성 특발성 두드러기 치료제들을 포함한 다른 약물과 오말리주맙 간 약물-약물 상호작용의 발생 가능성은 매우 낮다

6.4.3. 가교자료평가

- 외국 모시험(Q4882g)과 국내 가교임상시험(E2306) 비교분석한 결과를 아래 표에 기재하였음.
- 한국인이 포함되지 않았으나 아시아인 집단을 대상으로 진행된 임상(A2206, A2102 2건)에 대해 민족적 감수성을 평가하였음. 해당 자료는 다음과 같음.
- A2206 결과
  1) T1/2 : 일본인 21.0일(±3.5) vs 코카시안 25.5일(±4.0)
  2) AUClast, AUC inf, Cmax에 대한 ANOVA 결과 기하평균비의 90% CI 전체가 생물학적동등성 표준범위인 0.80-1.25 범위 안에 포함되었음.
  3) Free IgE 결과 : 일본인 7.5(±5.6) ng/mL, 코카시안 5.9(±2.7) ng/mL까지 감소함
     Cmin 도달까지의 시간 중앙값 : 일본인 2일(범위 1-3일), 코카시안 1일(범위 0.5-7일)
     총 IgE의 Cmax 평균 : 일본인 1107(±328) ng/mL, 코카시안 811(±225) ng/mL
     Cmax 도달까지의 시간 중앙값 : 두 그룹 모두 28일
- A2102 결과
  1) 최대 혈청농도 도달 시간 :모든 투여군에서 약 5일째에 도달
  2) Cmax, AUCinf : 용량 비례적이었음
  3) Free IgE 결과 : 투여 후 용량 의존적으로 감소함(베이스라인 대비 감소 백분율 평균은 각각

90%, 04%, 08%)

Total IgE : 투여 후 증가함

4) Cmin 평균 : 75mg 11.5(±4.40) ng/mL, 150mg 7.46(±5.45) ng/mL, 375mg 2.73(±1.65) ng/mL

Cmin 도달까지의 시간 중앙값 : 1.5-2.5일

Cmax 평균 : 75mg 537(±167) ng/mL, 150mg 624(±278) ng/mL, 773(±170) ng/mL

- 아시아인 집단과 코카시안 집단 간 PK 비교 : PK가 군 간 유사함
- 아시아인 집단과 코카시안 집단 간 PD 비교 : IgE Cmax 값은 variation이 있어 보이나 전체 SD 범위 안에 포함되는 것을 확인할 수 있음.

구분	한국인 대상 가교시험(E2306)	외국시험 Protocol No(Q4882g)
대상환자	H1 항히스타민제 요법에도 불구하고 여전히 증상이 있는 만성 특발성 두드러기 (CSU) 환자를 대상으로 오말리주맙의 유효성과 안전성을 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조 제 Ⅲ 상 시험	항히스타민 치료 (H1)에도 불구하고 증상이 지속되는 만성 특발성 두드러기 환자에서 졸레어 (XOLAIR)® (오말리주맙, OMALIZUMAB)의 유효성, 반응 기간 및 안전성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 용량 범위 확인, 위약 대조 시험
투여방법 및 기간	Q4W SC for 12W	Q4W SC for 12W
유효성 평가결과	[1차 평가변수 및 결과] • 제12주에 주간 가려움 중증도 점수에서 베이스라인 대비 변화(UAS7의 구성항목) ▸ 150mg 투여군 및 300mg에서 모두 통계적으로 유의한 개선을 보였음.	[1차 평가변수 및 결과] • 베이스라인으로부터 제12주째 주간 가려움 중증도 점수 변화 (UAS7의 요소) ▸ 150mg 투여군 및 300mg에서 모두 통계적으로 유의한 개선을 보였음.
	[유효성 2차 평가변수 및 결과] • 제12주에 UAS7의 베이스라인 대비 변화 • 제12주에 주간 두드러기 수 점수에서 베이스라인 대비 변화 • 제12주에 UAS7 ≤ 6인 환자의 비율 • 제12주에 주간 가장 큰 두드러기 점수에서 베이스라인 대비 변화 • 제12주에 주간 가려움 중증도 점수의 MID 반응을 보인 환자의 비율 • 제12주에 UAS7 = 0인 환자의 비율 • 제12주에 전반적인 DLQI에서 베이스라인 대비 변화 ▸ 300mg 투여군에서는 모든 2차 평가변수를 만족하였음. 150mg 투여군의 경우, 12주에 MID 반응을 보인 환자의 비율/UAS7=0인 환자의 비율/전반적인 DLQI의 베이스라인 대비 변화 항목을 제외한 나머지 항목에서 통계적으로 유의한 결과를 나타냄	[2차 평가변수 및 결과] • 베이스라인으로부터 제12주째 UAS7 변화 • 베이스라인으로부터 제12주째 주간 두드러기 수 점수 변화 • 제12주까지 주간 가려움 점수에 있어 최소 중요 차이 (MID) 반응까지 걸린 시간 • 제12주째 UAS7 ≤ 6을 보인 환자 비율 • 베이스라인으로부터 제12주째 최대 주간 두드러기 점수의 변화 • 제12주째 주간 가려움 점수 MID 반응자 비율 • 베이스라인으로부터 제12주째 피부과 삶의 질 지수 (DLQI)로 측정한 건강 관련 삶의 질의 변화 • 치료 제4-12주까지 혈관부종이 없는 날의 비율
안전성 평가결과	[안전성 평가변수 및 결과] • 이상반응 요약 • 실험실 검사 결과 • 활력 징후	[안전성 평가변수 및 결과] • 이상반응 및 중대한 이상반응 발생률 및 중증도 • 활력징후 변화

	• 오말리주맙에 대한 항체 ▸ 기존 천식 치료 투여 시 및 핵심 임상시험과 비교하여 특별한 안전성 이상반응 프로파일은 확인되지 않았음	• 임상 실험실 평가 • 추적관찰기 종료 시 ATA 평가 ▸ 기존 천식 치료제 투여 시 확인된 결과와 비교하여 특별한 안전성 이상반응 프로파일은 확인되지 않았음

- 1차 유효성 평가변수 결과 : 모임상과 대비하여 유사한 결과가 획득되었고, 150mg 및 300mg에서 모두 유의한 결과를 나타냈다.
- PK/PD 데이터 비교 : Total IgE 농도 측면에서 baseline 값이 한국인과 일본인에서 대체로 더 높았다. 그러나 전체 SD 범위 내에 포함되었다.
- 환자군 정보 : 연령 측면에서는 분포가 유사함. 그러나 체중이 아시아권에서 64.4kg인 데 반해 global 임상에서는 82.4kg으로 다른 분포를 보였다. 또한 가교시험에서 남성의 비율이 더 높았다. 그러나 global 임상에서의 분석 결과 이러한 인자가 시험 결과에 영향을 주지 않을 것임이 subanalysis를 통해 기분석된 바 있다.
- 베이스라인 질병 특성 및 기타 항목에서는 유사한 분포를 보였다.
- 결론 : 분포 및 PK/PD 측면에서 약간의 상이성이 시험 전체에 영향을 줄 것이라고 판단되지 않으며, 분석 결과로 재현 가능할 것으로 판단된다.

6.4.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인과 서양인간의 만성 특발성 두드러기 환자를 대상으로 졸레어 150mg 및 300mg을 4주 간격으로 피하 투여한 결과, 300mg 투여군에서 가려움증 증증도 척도 점수 측면에서 위약 대비 우월한 결과를 나타냈고, 내약성도 우수하였다. 이러한 결과는 한국인과 외국인간의 유효성 평가결과 비교 시 유사한 것으로 나타났으며, 안전성평가결과 비교 시 이상반응 발현율 및 내약성 측면에서 유사하게 나타난 바, 외국의 허가사항을 한국인에서 용량조정 없이 적용가능하다고 사료된다.

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 품목의 임상시험 결과를 종합적으로 고려할 때, 만성 특발성 두드러기 환자를 대상으로 하는 졸레어의 적응증 추가는 적합한 것으로 판단되며, 별다른 안전성 고려사항은 확인되지 않았다.
- 효능효과에 add-on 요법에 대한 기재 필요함
  - 핵심 임상시험 디자인에서 모두 기존 투여 치료제의 안정적 허가용량 투여 시 병용으로 오말리주맙을 투여하였음
- 모든 시험에서의 장기적 영향이 확인되지 않았으므로, 임상시험 결과에서 확인된 최대 기간(6개월) 이상의 유효성 data는 확보되지 않았음을 기재할 필요 있음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 최초허가 : FDA(2003), EMA(2005)
- 만성 특발성 두드러기 효능효과 추가 : FDA(2014.3.), EMA(2014.3.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교(만성 특발성 두드러기에 대한 자료 비교)

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국노바티스(주)	**허가일**	2007.5.30.
제품명	졸레어주사(오말리주맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.0
주성분 및 함량	1 바이알(5mL) 중 오말리주맙 202.5밀리그램		
효능·효과 (요약)	1. 알레르기성 천식 ○ 성인 및 청소년(12세 이상) ○ 소아(6세~12세 미만) 2. 만성 특발성 두드러기 ○ 성인 및 청소년(12세 이상)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
아나필락시스/아나필락시스양 반응	특별 체크리스트에 따른 특별추적조사를 포함한 일반적 약물감시 시판후 사용성적조사	첨부문서 환자용 사용설명서
혈청병 증후군(SSS)/혈청병 유사 질환(SSLD)	일반적인 의약품감시 활동 시판후 사용성적조사	첨부문서 환자용 사용설명서
Omalizumab에 대한 항체 생성	일반적인 의약품감시 활동 시판후 사용성적조사	첨부문서
Churg Strauss 증후군(CSS)/호산구 증가 증후군(HES)	일반적인 의약품감시 활동 시판후 사용성적조사	첨부문서 환자용 사용설명서
혈소판감소증	일반적인 의약품감시 활동 시판후 사용성적조사	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
동맥 혈전색전증(ATE)	특별 체크리스트에 따른 특별추적조사를 포함한 일반	첨부문서

	적 약물감시 시판후 사용성적조사	
악성 신생물 (6세~12세 미만 소아)	특별 체크리스트에 따른 특별추적조사를 포함한 일반적 약물감시 시판후 사용성적조사	첨부문서
성인 및 12세 이상 청소년에게 발생하는 악성 신생물	특별 체크리스트에 따른 특별추적조사를 포함한 일반적 약물감시 시판후 사용성적조사	첨부문서
적응증 외 사용	일반적인 의약품감시 활동	
라텍스에 민감한 환자가 프리필드 시린지를 사용할 때의 과민성 반응	일반적인 의약품감시 활동 시판후 사용성적조사	첨부문서 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
해당사항 없음		

*** 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**