생물의약품 허가보고서

접수일자		2015.06.27.	접수번호	20150112405
신청구분		전문, 희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)글락소스미스클라인		
제 품 명		누칼라주(메폴리주맙, 유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		메폴리주맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		1 바이알 중 메폴리주맙 144 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2016.04.01		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국 : 2015.11.04./유럽 : 2015.12.03.		
허가부서		유전자재조합의약품과	허가담당자	김진아 주무관, 남경탁 연구관, 박윤주 과장
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 김신영 주무관 (기시) 김진아 주무관 남경탁 연구관, 박윤주 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인 및 청소년(12세 이상)에서 다음의 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법

- 치료 시작시 혈중 호산구 150cells/μL 이상 또는
- 치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 300cells/μL 이상

이 약은 악화 이력이 있는 환자의 천식 악화를 감소시킨다

○ 용법·용량

이 약 100mg (1mL)을 매 4주마다 상완, 허벅지, 또는 복부에 피하 주사한다.(사용상의 주의사항 '9.적용상의 주의, 1)조제 및 투여'항 참조).

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민 반응 병력이 있는 환자

2. 유해 사례

1) 임상 시험

임상 시험은 매우 다양한 조건에서 실시되므로, 특정 약의 임상 시험에서 관찰되는 유해사례 발생률을 다른 약에 대한 임상 시험 결과와 직접 비교할 수 없으며, 임상적 사용에서 발생률을 반영하지 않을 수 있다. 24~ 52주 동안 수행된 3개의 무작위 배정, 위약 대조, 다기관 시험, 중증 호산구성 천식 임상 시험에서 총 1,327명의 시험대상자를 평가했다. 등록된 시험대상자 중 59%가 여성, 85%가 백인이었고, 연령은 12 - 82세 범위였다. 이 약은 4주마다 1회 피하 또는 정맥으로 투여되었고, 이 중 263명의 시험대상자가 이 약(이 약 100 mg 피하 주사)을 투여했다. 3 건의 무작위 배정 위약 대조 임상 시험 자료 평가 결과, 이 약(100 mg 피하 주사) 투여와 관련된 유해사례로 인두염, 하기도 감염, 비충혈, 발열이 확인되었다. 1명이 넘는 시험대상자에서 발생하고, 이 약을 투여한 시험군(n= 263)에서 위약군(n = 257)보다 더 높은 빈도로 발생한 중대한 유해사례로는 대상 포진이 있었다(각각 2명 vs. 0명). 이 약을 투여한 시험대상자의 약 2%, 위약을 투여한 시험대상자의 약 3%가 유해사례로 인해 임상 시험을 중단하였다.

이 약(100 mg 피하 주사)을 투여한 2개의 유효성 및 안전성 확증적 임상시험에서 (MEA115588 및 MEA115575) 첫 24주 동안 유해사례 발생률은 다음 표 1과 같다.

표 1. 중증의 호산구성 천식 시험대상자 중 이 약 투여군에서 3% 이상 발생하고, 위약군보다 더 많이 발생한 유해사례

유해사례	이 약(n = 263) n (%)	위약(n = 257) n (%)
전체 유해사례1	204 (78%)	214 (83%)
두통	51(19%)	46(18%)
주사부위 반응	20(8%)	8(3%)
요통	14(5%)	9(4%)
피로감	12(5%)	11(4%)
감기	7(3%)	6(2%)
요로감염	9(3%)	4(2%)
상복부 통증	7(3%)	5(2%)
가려움증	7(3%)	5(2%)
습진	9(3%)	1(<1%)
근육 경련	7(3%)	1(<1%)

1 각 투여군 내에서의 전체 유해사례

- 주사 부위 반응: 주사 부위 반응(예, 통증, 홍반, 부종, 가려움, 및 화끈거림)은 이 약 투여군에서 8%, 위약군에서 3% 발생하였다.
- 면역원성: 약 100 mg을 피하 투여한 15/260 (6 %)명에서 이 약에 대한 항체가 발달했다. 고 농도의 약물이 존재할 때 분석 감도가 더 낮으므로, 실제의 빈도보다 보고된 빈도가 과소평가되었을 가능성이 있다. 중화 항체는 이 약을 투여한 시험대상자 1명에서 검출되었다. 이 약에 대한 항체는 대부분의 시험대상자에서 이 약 투여의 약동학 또는 약력학 측면에서 뚜렷한 영향을 미치지 않았고, 항체 역가와 호산구 수치 변화 사이에 상관 관계에 대한 증거는 없었다. 이 약에 대한 항체 존재의 임상적 관련성은 알려지지 않았다.

위 내용은 특정 분석에서 이 약 항체에 대한 항체 시험 결과가 양성인 시험대상자의 비율을 나타낸 것이다. 분석에서 항체 양성으로 관찰된 빈도는 분석 감도 및 특이성, 분석 방법, 검체 취급, 검체 채취 시점, 병용 약물, 기저 질환을 포함하는 여러 요인에 따라 달라진다.

2) 시판 후 조사

빈도에 대한 정의는 다음과 같다: 드물게(1≥1/10,000 및 <1/1000)

기관계 분류	유해 사례	빈도
면역계 질환	아나필락시스를 포함한 과민반응	드물게

3. 일반적 주의

1) 이 약은 다른 호산구성 상태의 치료에 사용할 수 없다.

2) 급성 천식 증상 또는 악화 질환

이 약은 급성 천식 증상 또는 급성 악화의 치료에 사용해서는 안 된다. 이 약을 급성 기관지 경련 또는 천식 지속 상태의 치료에 사용하지 않는다. 이 약으로 치료하는 동안 천식과 관련된 이상반응 또는 악화가 발생할 수 있다. 이 약으로 치료 시작 후 천식이 조절되지 않거나 악화되는 경우 의사와 상의한다.

3) 과민 반응

이 약 투여 후 과민 반응(예: 아나필락시스, 혈관 부종, 기관지 경련, 저혈압, 두드러기, 발진)을 포함한 급성 및 지연성 전신반응이 발생했다. 이러한 반응은 대체로 투여 후, 수 시간 이내에 발생했으며, 일부 경우 발현이 지연되기도 했다(예: 수 일). 과민 반응 발생 시, 이 약 투여를 중단해야 한다.

4) 코르티코스테로이드 용량 감소

이 약으로 치료 시작 시, 전신 또는 흡입 코르티코스테로이드 투여를 갑자기 중단하면 안 되며, 필요한 경우 의사의 직접적인 감독 하에 서서히 감량해야 한다. 코르티코스테로이드의 용량 감소는 전신 금단 증상 및/또는 전신 코르티코스테로이드 요법으로 억제되었던 상태의 발현과 관련이 있다.

5) 기생충 (연충) 감염

호산구는 일부 기생충 감염에 대한 면역학적 반응에 관여할 수 있다. 기생충 감염 환자는 임상 시험에서 제외되었다. 기생충 감염 환자는 이 약을 투여하기 전에 기생충 감염증을 치료해야 한다. 환자가 이 약으로 치료하는 동안 감염되고 항 기생충 치료에 반응하지 않을 경우, 이 약의 일시적인 투여 중단을 고려해야 한다.

4. 상호작용

이 약에 대한 약물 상호 작용 시험은 수행되지 않았다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부를 대상으로 이 약을 사용한 적절하고 잘 통제된 임상 시험은 수행되지 않았다. 동물 시험 자료를 근거로, 이 약은 발달 이상의 위험을 증가시킬 것으로 예측되지 않는다. 동물 시험이 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니기 때문에, 임신 기간 동안 이 약은 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

2) 수유부

사람에서 이 약이 모유 생산에 미치는 영향, 모유 내 존재 여부, 또는 유아에게

미치는 영향에 대한 정보는 없다. 그러나, 이 약은 사이노몰거스 원숭이의 유즙으로 분비되었다. 수유 중지 또는 약물의 투여 중단은 유아에 대한 모유 수유의 중요성과 모체에 대한 약물의 중요성을 고려하여 결정해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

소아(18세 미만)에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 만12~만17세 소아에 대한 자료는 매우 제한적이므로 소아에 대한 투여는 권장되지 않는다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상 시험에서, 고령 환자의 반응이 젊은 환자와 다른지 결정하기에는 이 약을 투여하는 충분한 수의 65세 이상의 시험대상자(n = 38)가 포함되지 않았다. 보고된 다른 임상 경험에서는 고령 환자와 젊은 환자 사이의 반응 차이가 확인되지 않았다. 일반적으로, 고령 환자에 대한 용량 선택은 신중해야 하며, 간, 신장, 또는 심장 기능 저하 빈도가 높고 병발 질환 또는 다른 병용 약물 투여 빈도가 높다는 점을 고려하여 용량 범위 하한에서 시작한다. 현재까지의 자료를 근거로, 고령 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 필요하지 않으나, 일부 고령 환자에서 민감도가 더 클 가능성은 배제할 수 없다.

8. 과량 투여 시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 임상 경험은 없다. 임상 시험에서 용량과 관련된 독성 증거 없이, 호산구성 질환 시험대상자에 메폴리주맙을 최대 1,500 mg을 단회 정맥 투여하였다.

이 약의 과량 투여에 대한 특별한 치료법은 없다. 과량 투여 발생 시, 환자를 상황에 따라 적절히 모니터링 하며 지지 요법으로 치료한다.

9. 적용상의 주의

이 약은 1회용 바이알에 동결건조 분말로 제공되며, 재구성하여 피하로만 투여해야 한다. 이 약은 방부제를 포함하지 않으므로 무균 조건에서 의료 전문가에 의해 재구성되어야 한다.

재구성 및 투여 방법

이 약은 의료 전문가가 재구성하고 투여해야 한다. 진료 시 생물학적 제제 투여 후 환자 모니터링을 고려해야 한다. 재구성 및 투여 방법은 다음과 같다.

재구성 방법

1) 이 약(바이알)을 1.2 mL 멸균 주사용수로 바이알 내에서 재구성한다. 재구성한 용액은 100 mg/mL가 된다. 다른 약물과 혼합하지 않는다.
2) 멸균 주사용수를 동결 건조 분말 중앙에 수직으로 분사한다. 재구성하는 동안 바이알을 실온에 두고, 분말이 녹을 때까지 15초 간격으로 10초 간 바이알을

가볍게 돌린다.

주의: 이 과정에서 재구성된 용액을 흔들면 거품 또는 침전이 생길 수 있으므로 흔들어 섞지 않는다. 대체로 주사용수 첨가 후 5분 이내에 조제가 완료되지만 시간이 더 걸릴 수도 있다.

3) 기기(선회기)를 이용해 이 약을 재구성할 경우, 450 rpm에서 10분 이하로 회전시킨다. 또는 1,000 rpm에서 5분 이하로 회전도 가능하다.

4) 투여하기 전에, 재구성된 용액에 대하여 이물의 존재 여부와 투명도를 눈으로 관찰한다. 용액은 입자가 없으며 투명하거나 유백광을 띠고, 무색이거나 연한 노란색 또는 연한 갈색이어야 한다. 그러나, 작은 공기 방울이 생길 수 있으며 이는 허용된다. 용액에 입자가 남아있거나, 변색되거나 탁한 경우 사용해서는 안 된다.

5) 희석 용액을 즉시 사용하지 않을 경우:

30°C 이하에서 동결을 피하여 보관하고, 조제 후 8 시간 이내에 사용하지 않은 용액은 폐기한다.

투여 방법

1) 투여 직전, 이 약 재구성 용액 1 mL을 취한다. 이 과정에서 거품 또는 침전이 생길 수 있으므로 재구성 용액을 흔들지 않는다.

2) 취한 용액 1 mL (이 약 100 mg)를 상완, 허벅지, 또는 복부에 피하 투여한다. 투여하는 동안 차광은 필요하지 않다.

10. 보관 및 취급상의 주의

1) 이 약은 원래 포장상태로 차광하여 보관한다.

2) 이 약은 동결을 피하여 25°C 이하에서 보관한다.

○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 24개월, 밀봉용기, 차광, 동결을 피하여 25℃ 이하에서 보관

1.3 허가조건 : 해당 사항 없음

안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2016년 4월 1일

담당자	연구관	과 장
김신영	남경탁	박윤주

① 회 사 명	(주)글락소스미스클라인	② 문서번호	20150112405 (접수일자 :2015.06.27.)
③ 제 품 명	누칼라주(메폴리주맙, 유전자재조합)	④ 구분	■ 의약품 □ 의약외품 ■ 수입 □ 제조판매 ■ 분류번호 (229: 기타의 호흡기관용약)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 바이알 중 메폴리주맙 144밀리그램		
⑥ 성 상	흰색의 균일한 동결건조 분말이 무색 투명한 유리 바이알에 든 쓸 때 녹여 쓰는 주사제. 재구성 후, 입자가 없고, 투명 내지 유백광을 띠며 무색 내지 연한 노란색의 액이다.		
⑦ 신청효능·효과	성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 다음의 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법 -치료 시작 시 혈중 호산구 150 cells/㎕ 이상 또는 -치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 300 cells/㎕ 이상 이 약은 악화 이력이 있는 환자의 천식 악화를 감소시킨다.		
⑧ 신청용법·용량	이 약을 재구성하여 1 mL (이 약 100 mg)을 매 4주마다 상완, 허벅지, 또는 복부에 피하 주사한다..(사용상의 주의사항 '9.적용상의 주의, 1)조제 및 투여'항 참조).		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광, 동결을 피하여 25℃ 이하에서 보관 제조일로부터 24개월		
⑩ 기원 및 개발경위	중증의 천식, 특히 호산구성 천식(eosinophilic asthma)'이 있는 환자의 치료에 대한 추가 요법 치료제로 개발		
⑪ 약리작용기전	메폴리주맙 : 완전히 인간화된 항 IL-5 IgG 항체 (IgG 1, kappa). 호산구 분화, 동원 및 생존을 증진시키는 IL-5 차단.		
⑫ 국내외 사용현황	○국외 허가 - 미국 : 2015.11.04./유럽 : 2015.12.03.		
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처고시 제2015-26호, 2015.05.01.)		
⑭ 검토결과	적합		

<참고사항>

1) 희귀지정 : 희귀의약품 지정에 관한 규정(식품의약품안전처 고시 2015-42호, 2015.07.09.)

191	메폴리주맙(주사제)	성인 및 청소년(12세 이상)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 다음의 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지요법 -치료 시작 시 혈중 호산구 150 cells/㎕ 이상 또는 -치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 300 cells/㎕ 이상

붙임 1. 안전성·유효성 검토요약 보고서

안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정 :생물학적제제 등의 품목·심사규정(식품의약품안전처 고시 제2015-26호, 2015.05.01.) 제24조 제2항 '희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료롤 갈음할 수 있으며, 특히 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황 하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험자료를 치료적 확증 임상시험자료로 갈음할 수 있다.'

구분 \ 자료번호	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)														
1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	○	×	○	○
면제사유	1.「약사법시행규칙」제24조(제조판매·수입품목의 허가신청) 제1항 제2호 2. 제30조에 따른 기준 및 시험방법 심사결과통지서로서 2년이 지나지 아니한 것 또는 기준 및 시험방법에 관한 자료. 다만, 다음 각 목의 어느 하나에 해당하는 품목의 경우에는 제출하지 아니한다. 나. 적절한 대체의약품이 없어 긴급히 도입이 요구되는 의약품으로서 식품의약품안전청장이 정하는 희귀의약품(이하 "희귀의약품"이라 한다) 2.「생물학적제제등의품목허가·심사규정」(식약청고시 제2012-101호) - 제7조(심사자료의 요건) 제2호 (2) 희귀의약품의 경우에는 제조과정 중에 사용되는 물질(세포기질, 배지 등), 내인성.외래성 미생물 부정, 바이러스 제거 검증, 무독화 검증 등 제품의 품질(안전성)을 확보하기 위한 최소한의 자료 - 제24조(제출자료의 면제 등) 제2항 희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있으며, 특히 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황 하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험자료를 치료적 확증 임상시험자료로 갈음할 수 있다. - [별표9]에 따라 희귀의약품의 경우 가교자료 제출 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(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)

4) 기준 및 시험방법

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

2) 제조방법에 관한 자료

3) 기준 및 시험방법

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

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

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

- 이 약은 IL-5에 결합하여 신호전달 및 호산구 과잉발현을 차단하는 기전을 가진 약물임. 이 약은 임상적으로 유의한 천식 악화를 위약군에 비해 유의하게 감소시키고 경구 코르티코스테로이드의 투여 용량을 감소시키는 등 임상적 유익성을 입증하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 중증 천식 환자를 대상으로 한 연구 결과, 환자들의 절반 이상이 스테로이드제의 투여에도 불구하고 지속적인 호산구성(> 300 cells/μL) 기도 염증을 갖고 있음. 누칼라주는 중증의 천식, 특히 호산구성 천식(eosinophilic asthma)'이 있는 환자의 치료에 대한 추가 요법 치료제로 개발하였음.
- 메폴리주맙은 동결건조 제형으로 피하주사용. 천식에 대한 임상 개발 초기에는 정맥으로 투여되었음. 메폴리주맙은 정맥으로 투여 시 유효성을 보였고, 내약성이 좋았으나, 환자와 의료전문가의 선호도에 따라 피하 주사제로 개발하게 되었음.
  신청 제형은 100 mg 피하주사를 위한 것으로 75 mg 정맥 주사 용량과 동등하며, 신청 용법 용량은 매 4주마다 100 mg 피하로 투여하는 것임

1.2. 약리작용기전

- 누칼라주(메폴리주맙)은 항 IL-5 인간화 항체[humanized anti-interleukin 5 (anti-IL5)](IgG Kappa)로, IL-5 에 높은 특이성과 친화성을 갖고 결합. IL-5는 주요 호산구 조절 사이토카인(eosinophilic regulatory cytokine)으로, 호산구의 분화, 모집(recruitment), 및 생존을 촉진. 메폴리주맙은 IL-5에 결합하여, IL-5가 호산구의 세포 표면에서 발현되는 IL-5 수용체 복합체(receptor complex)의 알파 사슬(alpha chain)에 결합하는 것을 막음으로써, IL-5의 신호 전달(signaling)과 말초 혈액 및 조직 호산구의 과잉 발현(over-expression)을 차단

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 기준 및 시험방법 자료 참조

3. 안정성에 관한 자료

- 기준 및 시험방법 자료 참조

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

• 제출한 단회투여독성시험, 반복투여독성시험자료로 기타 독성시험 자료 갈음

시험종류	study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	시험결과
단회투여 독성시험	G96046	C. monkey (1/성/군)	IV	단회투여, 28일 관찰	0, 3.0, 304mg/kg	Y	• 안전성 -임상 징후, 체중, 지혈, 화학, 뇨분석, 백혈구 표현형, 기관중량에 대해 약물과 관련된 효과는 없었고, 약물과 관련된 육안적 변화나 현미경적 변화도 없었음 - 면역원성 : 양성 발생 없었음 • PD - 304 mg/kg를 투여한 암컷 원숭이에서는 총 호산구수가 투약 후 감소. 이는 시험물질의 약리활성과 일치 • PK - 전신노출량 (AUC 및 Cmax)에서 성별간 뚜렷한 차이 없었음 AUC값은 3.0~304mg/kg에서 용량비례적 평균 최종반감기는 11.4일 (범위: 9.9~12.4일).
반복투여 독성시험	G96107	C. monkey (2/성/군)	IV	Day1, 29 +13주 F/U	0, 0.05, 0.5, 5, 50 mg/kg	Y	• 안전성 - 임상 징후, 체중, 심전도, 안과검사, 지혈, 화학, 뇨분석, 백혈구 하위군에 대해 약물과 관련된 효과는 없었음 - 면역원성: 양성 없었음 • PD - 평균 호산구 수 변화 5,50mg/kg 투여군에서 Day57에 평균 호산구수 감소(89~94%) SB240563 2번째 투여 후 5,50mg/kg 투여군에서 day77에 호산구수가 여전히 감소된 상태로 유지 Day99까지는 5,50mg/kg 투여군에서 대부분 호산구 수가 투여전 수치까지 돌아왔음. 그러나 50mg/kg 투여군에서 평균 호산구는 대조군에 비해 감소된 채로 유지. -IL-2 유도 호산구 증가증은 ≥0.5mg/kg 군에서 용량 의존적으로 저해됨 • PK- 말단 반감기 13일
반복투여독성시험	G97054	C.monkey (3/성/군)	IV SC	6개월 Q4W, 7회	0,10,100mg/kg	Y	• 안전성 - 임상징후, 체중, 심전도, 안과검사, 지혈, 화학, 뇨분석, 골수 호산구, 림프세포 하위군, 기관중량 또는 육안소견 및 현미경적 소견에서 약물과 관련된 효과는 나타나지 않았음. 피하주사 부위와 정맥주사 부위의 조직검사 평가에서는 경미한 주사관련 외상만이 나타났음 - 면역원성: IV, SC 투여 후 양성 없었음 • PD - 순환 호산구 수는 모든 용량군에서 ≥80% 감소. 연구 종료 시점에 골수에서의 호산구 계

							통(lineage) 분석에서는 이들 세포수에 SB240563이 유의한 효과 미치지 않았음. • PK - IV와 SC 의 AUC 값 유사 - 10~100mg/kg 투여시 Cmax, AUC 용량 비례적으로 증가 - AUC(0-4wk)는 첫 번째 투여보다 네 번째 투여 시 약 30~50% 높았으며 이는 반감기 13±2일을 감안했을 때 예상되는 바임 - 성별간 PK의 뚜렷한 차이 없었음

5. 약리작용에 관한 자료

• 미제출

– 약리작용에 관한 자료를 임상시험자료로 갈음

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 1상 시험 2건(건강한 사람, 경증 천식 남성 환자)

• 2상 시험 5건(경증 천식 남성 환자 단회 IV/250mg SC 반복투여/경증 아토피성 천식 750mg IV/ 혈중 호산구 수치가 상승한 성인 천식 환자에서 IV, SC 반복투여/250mg, 750mg IV)

• 3상 시험(확증 시험 3건/ 장기 안전성 시험 2건)

(1) (MEA112997) 메폴리주맙이 조절되지 않는 중증 난치성 천식 시험대상자의 악화율에 미치는 영향을 평가한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 용량 범위 결정 시험(2b/3상)

• **설계 :** 48 주 간 (시험 의약품에 대한 노출은 52 주) 메폴리주맙 75 mg, 250 mg, 750 mg 4 주 1 회 정맥 (IV) 투여가 난치성 천식 시험대상자의 악화율에 미치는 영향을 각용량에 대한 위약(IV)과 비교 평가

• **목적**

1차 목적 : 조절되지 않는 중증 난치성 천식 성인 및 청소년 시험대상자를 대상으로 52 주 투여 기간 중 3 개 용량 메폴리주맙 (75 mg, 250 mg, 750 mg)의 유효성 및 안전성을 바탕으로 용량 반응을 평가/메폴리주맙 75,250,750mg Q4W IV vs. 위약

• **시험대상자 : 616명**

• **평가변수**

– 1차 평가변수 : 52 주 투여 기간 중 임상적으로 유의한 천식 악화 발생

– 2차 평가변수 : 임상적으로 유의한 최초 악화까지 시간. 입원 (삽관 및 중환자실 입원 포함) 또는 ED 방문이 필요한 악화 빈도, 연구자 정의 악화 빈도, 연구자 정의 최초 악화까지 시간, 52 주 투여 기간 중 병원 기관지 확장제 전 FEV1의 베이스라인 대비 평균 변화, 52 주 투여 기간 중 병원 기관지 확장제 후 FEV1의 베이스라인 대비 평균 변화, Asthma Control Questionnaire (ACQ) 점수의 베이스라인 대비 평균 변화

• **결과**

– 1차 평가변수인 임상적으로 유의한 천식 악화 빈도는 모든 메폴리주맙 군에서 위약군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였음($p < 0.001$). 위약에 비해 악화율 감소는 메폴리주맙 75 mg:

48 % 감소, (95 % 신뢰 구간 [CI]: 31 % - 61 %), 250 mg: 39 % 감소 (95 % CI: 19 % - 54 %), 750 mg: 52 % 감소 (95 % CI: 36 % - 64 %). 모든 용량의 메폴리주맙이 임상적으로 유의한 최초 악화까지 시간을 연장시켰고 (모든 용량에서 $p < 0.001$), 제 16, 32, 52 주의 임상적으로 유의한 최초 악화 가능성은 메폴리주맙이 위약보다 더 낮았음. 메폴리주맙의 안전성 프로파일은 위약과 유사하였음.

(2) (MEA115588) 중증의 조절되지 않는 난치성 천식 시험대상자에서 메폴리주맙 보조 요법의 유효성 및 안전성을 평가한 무작위 배정, 이중 눈가림, 이중 위약, 위약 대조, 평행군, 다기관 시험(3상)

- **설계** : 다기관, 무작위 배정, 위약 대조, 이중 위약, 이중 눈가림, 평행군 시험
- **목적** : (1차) 메폴리주맙 75 mg 정맥 (IV) 또는 100 mg 피하 (SC) 4 주 1 회 투여가 호산구성 염증 증거가 있는 중증의 조절되지 않는 천식이 있는 성인 및 청소년 시험대상자의 임상적으로 유의한 악화 빈도에 미치는 유효성을 위약과 비교하여 평가
- **시험대상자수** : 580명
- **평가변수**
  - 1 차 유효성 평가 변수 : 임상적으로 유의한 천식 악화 빈도

* 전신 CS 사용 및/또는 입원 및/또는 응급실 (ED) 방문을 요하는 천식 악화. CS 사용은 최소 3 일 간 IV 또는 경구 스테로이드 (예를 들면 프레드니손) 사용 또는 단회 근육 (IM) 투여로 정의한다. 유지요법으로서 전신 CS를 투여하는 시험대상자의 경우 최소 3 일 간 기존 유지 용량의 최소 2 배를 투여했어야 한다.

  - 2차 유효성 평가 변수 : 입원(삽관 및 중환자실 [Intensive Care Unit, ICU] 입원 포함) 또는 ED 방문을 요하는 악화 빈도, 입원을 요하는 악화 빈도, 병원 기관지 확장제 전 FEV1의 베이스라인과 비교한 평균 변화
- **결과**

- 1차 평가변수인 임상적으로 유의한 천식 악화빈도는 메폴리주맙 75 mg IV 및 100 mg SC 4 주 1 회 32 주 투여 시 악화 빈도가 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 큰 폭으로 감소 ($p < 0.001$) (각각 47 % 및 53 % 감소).

2차 평가변수인 입원 / ED 방문을 요하는 임상적으로 유의한 악화 비율 및 입원을 요하는 임상적으로 유의한 악화 비율 결과는 1 차 평가 변수와 일치. 메폴리주맙 75 mg IV 및 100 mg SC 투여로 입원 또는 ED 방문을 요하는 악화 빈도가 임상적으로 유의하게 감소(각각 32 %; $p = 0.299$ 및 61 %; $p = 0.015$). 마찬가지로 메폴리주맙 75 mg IV 및 100 mg SC 투여로 입원을 요하는 악화 빈도가 감소했으며 (각각 39 % 및 69 %) 이는 메폴리주맙 100 mg SC의 경우 통계적으로 유의했으나($p = 0.034$) 메폴리주맙 75 mg IV에 대해서는 통계적으로 유의하지 않았음($p = 0.334$). 메폴리주맙은 내약성이 우수했으며 안전성 프로파일이 위약과 유사했음.

(3) (MEA115575) 중증 난치성 천식 시험대상자의 스테로이드 사용을 줄이기 위한 메폴리주맙 보조 요법에 대한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 시험(3a상)

- 설계 : 다기관, 무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림, 평행군 시험
- 목적 : (1차 목적) 호산구가 상승한 전신 코르티코스테로이드 의존 중증 천식 시험대상자의 유지 경구 코르티코스테로이드(oral corticosteroid, OCS) 사용 감소에 대한 메폴리주맙 보조 요법의 영향을 위약과 비교
- 시험대상자수 : 135명
- 평가변수
  - 1차 유효성 평가 변수 : W20-24의 베이스라인 용량 대비 OCS 용량 감소 백분율
  - 2차 유효성 평가 변수 : 베이스라인 용량과 비교한 1 일 OCS 용량의 50 % 감소를 나타낸 시험대상자 비율, OCS 용량을 5.0 mg으로 줄인 시험대상자 비율, OCS 용

량 전체 감소를 나타낸 시험대상자 비율, 1일 OCS 용량의 베이스라인과 비교한 감소 백분율 중앙값, 천식 조절을 유지한 제 20 – 24 주 기간 전체.

- 결과 : 1차 평가변수인 W20-24의 베이스라인 용량 대비 OCS 용량 감소 백분율 평가 시 메폴리주맙 투여 시험대상자는 위약 투여 시험대상자에 비해 1 일 OCS 용량을 더 큰 폭으로 줄이면서 천식 조절을 유지(p = 0.008). 2차 평가변수인 OCS 감소 결과 분석 시 메폴리주맙은 OCS 감소의 모든 2 차 평가 변수에 대해 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 입증(p≤ 0.027). 안전성 프로파일은 메폴리주맙과 위약군간 유사하였음.

6.1.2. 검토의견

- 임상시험에 참여한 시험대상자 중 청소년 (12세 이상)에 대한 이 약의 임상적 유익성은 임상상적 데이터의 유효성 등을 전반적으로 판단할 때, 청소년의 결과를 효능효과에 반영하기는 어렵다고 판단됨. 따라서 효능효과는 성인에 대해서만 인정 가능함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA(2015.12.04.), EMA(2015.12.03) 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 졸레어주사(오말리주맙)와의 비교표 제출.