의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.05.06.	접수번호	20150079338
신청구분		허가		
신 청 인 (회사명)		한국노바티스(주)		
제 품 명		졸레어프리필드시린지주150 (오말리주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		오말리주맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		1 프리필드시린지(1.0 mL) 중 오말리주맙 150.00밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2016.5.27		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		○ 국외 - 유럽 : 2005.10.25, 미국 2003.06.20. 허가 - PFS 제형 추가 허가 : 유럽 2009.2.10./ 호주 2013.08. ○ 국내 • 졸레어주사(오말리주맙) : 2007.05.30. 희귀의약품 허가		
허가부서		유전자재조합의약품과	허가담당자	*김진아, 김신영, 남경탁, 박윤주*
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	*(안유) 김신영, 남경탁, 박윤주* *(기시) 김진아, 남경탁, 박윤주*
GMP* 평가부서			GMP 담당자	

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1-1> 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

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.

○ 용법·용량

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 적을수 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.

아래 표1의 전환차트를 참조하며, 표2 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)
	150 mg		
150	1	1	1.0
300	2	2	2.0
450	3	3	3.0
600	4	4	4.0

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

	체중(kg)						
치료 시작 전 혈중 면역 글로불린 E 수치 (IU/mL)	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥ 30-100	150	150	150	150	150	300	300
> 100-200	300	300	300	300	300	450	600
> 200-300	300	300	450	450	450	600	
> 300-400	450	450	450	600	600		
> 400-500	450	600	600				
> 500-600	600	600					
> 600-700	600						

면역글로불린 E의 기저치나 체중(kg)이 용량표의 한도 밖에 있을 경우, 이 약을 투여하여서는 안 된다. 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 천식악화의 경감 사례 및 최초 16주 동안 증상 점수가 개선된 구제요법으로의 사용이 있었다. 환자가 이 약에 반응하는지 충분히 평가하려면 최소 12주의 치료가 필요하다.
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.

신장애 ·간장애 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, 주의하여투여한다.

소아에 대한 투여(6세 미만)
6세 미만의 소아 환자에 있어서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 해당 연령대의 환자들에게 이 약을 사용하는 것은 권장되지 않는다.

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

○ 사용상의 주의사항

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

이 약의 주성분이나 그 외 구성성분에 과민반응이 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 환자 에게서 전신성 과호산구증가증후군 또는 알레르기성 호산구육아종 혈관염 (처그-스트라우스 증 후군)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 아낙필락시스성 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. 유해사례

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 유해사

례는 두통과 주사부위 통증/부어오름/홍반/소양증을 포함하는 주사부위 반응이었다. 6세 이상 ~ 12세 미만의 환자를 대상으로 하는 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 유해사례는 두통, 발열 및 상복부 통증이었다. 이러한 반응들 대부분 경증이거나 중등증이었다.
임상시험에서 이 약을 투여 받은 총 안전성군에서 기록된 유해사례들을 기관별 및 빈도별로 표 4.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 유해사례는 빈도불명으로 기재하였다 (자료로 추정 불가).

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.
악성 종양
12세 이상의 청소년 및 성인 대상의 초기 임상시험에서 이 약 투여군과 대조군간의 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 환자를비교한 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.
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 대조임상시험을 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
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 않았

다. 단, 시판 후 특발성 혈소판감소증이 단발적으로 보고된 바 있다.

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 치료에 흔히 처방되는 약물이 이 약과 상호작용을 하리라 생각할 수 있는 약리학적 이유는 없다.

2) 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) 이 약은 구충제 또는 다른 기생충 감염을 치료하는 약물의 효과를 간접적으로 감소시킬 수 있다.

7. 임부, 수유부, 가임기 여성에 대한 투여 및 수태능임부

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 안된다. 사이노몰거스 원숭이로 수행한 생식독성시험에서, 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 미만)

6세 미만의 소아 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

시린지 준비

주사를 끝내기 전까지는 주사침 보호덮개(needle guard)대가 주사침을 불완전하게 덮는 것을 막기위해 기기를 활성화시키는 클립을 건드리지 않도록 한다.

1) 시린지를 포함한 박스를 냉장고에서 꺼내어 실온에 도달할 때까지 약 20분 간 놓아둔다. 이때 상자 내 시린지는 차광한다.

2) 필요할 경우, 추 후 사용을 위해 시린지를 냉장고에 다시 넣을 수도 있으나, 이는 1회만 가능하다. 시린지는 실온(25°C)에서 최대 4시간까지만 누적해서 보관할 수 있다.

3) 시린지를 사용할 준비가 되었다면 손을 비누와 물로 깨끗이 씻는다.

4) 주사 부위를 깨끗이 한다.
5) 상자에서 플라스틱 용기를 꺼내어 종이 포장을 벗겨내고 시린지를 꺼낸다.
6) 시린지를 육안으로 검사한다. 깨졌거나, 주사액이 흐리거나 미립자가 있는 경우에 시린지를 사용하지 않는다.
7) 시린지를 수평으로 잡고, 시각창을 통해 용량과 라벨에 인쇄된 유효기한을 확인한다. 라벨을 시각창에서 읽을 수 있도록 내부의 시린지를 돌린다. 유효기한이 지났거나 용량이 부정확한 경우시린지를 사용하지 않는다.
8) 플런저가 맨 위로 가도록 시린지를 잡고, 기포가 위로 올라가도록 손가락으로 시린지를 두드린다.
9) 주사액이 최소 충진선에 있거나 충진선을 넘었는지 확인한다. 주사액이 충진선에 미치지 못할 경우 시린지를 사용하지 않는다.

1) 주사침이 위로 향하도록 시린지를 잡고, 시린지로부터 주사침 뚜껑을 잡아당겨 폐기한다. 이때 노출된 주사침을 건드리지 않는다. 기포가 시린지의 윗부분까지 올라가도록 손가락으로 시린지를 부드럽게 두드린다. 주사액을 부주의하게 흘리지 않고 시린지 밖으로 기포를 빼내기 위해 플런저를 천천히 누른다.
2) 주사부위의 피부를 부드럽게 잡은 후 주사침을 피하지방에 삽입한다.
3) 손가락받침(finger flange)을 잡고, 용액이 주입될 때까지 플런저를 밑으로 서서히 누른다.
4) 주사액이 다 주입된 후에, 플런저를 누른 채로 주사침을 피부에서 꺼낸다.
5) 플런저를 서서히 떼어낸 후 주사침 보호덮개가 노출된 주사침을 자동으로 덮도록 한다.
주사침 보호덮개가 자동으로 늘어나지 않을 때는 플런저를 단단히 눌렀다가 떼어내어 보호덮개가 주사침을 덮도록 한다.
6) 사용한 시린지를 즉시 전용용기(Sharps container)에 폐기한다.
7) 이 약은 상부 허벅지 바깥쪽이나 상부 팔의 바깥쪽에 주사할 수 있으며, 일회 이상 주사할 경우, 두드러기 부위를 피해 반대쪽 허벅지나 팔에 주사한다.

15. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 2 °C ~ 8 °C에서 냉장 보관하며, 얼리지 않는다.
2) 이 약을 냉장고에서 꺼내어 주사 준비 전 (약 20분 전) 실온으로 옮긴다.
3) 명시된 유효기한 이후에는 제품을 사용하지 않는다.
4) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
5) 차광을 위해 원래의 용기에 보관한다.
6) 사용기간 동안 잠재적인 온도 이탈(excursion)이 일어날 가능성이 있다.
7) 시린지의 주사침 뚜껑은 건조 고무(라텍스)를 함유하고 있으므로 이 물질에 민감한 사람이 다루어서는 안 된다.
8) 시린지를 사용할 준비가 될 때까지 봉인된 외부 상자를 개봉하지 않는다.
9) 외부 상자의 봉인이나 플라스틱 포장이 손상된 경우 사용하기 안전하지 않을 수 있으니 시린지를 사용하지 않는다.

10) 변조의 우려가 있는 곳에 시린지를 놓지 않는다.
11) 기기활성화 클립을 건드리지 않도록 항상 주의한다. 건드리면 안전 장치가 스스로 활성화될 수 있다.
12) 주사 전까지 주사침 뚜껑을 제거하지 않는다.
13) 시린지는 재사용할 수 없다. 사용 후에는 즉시 사용한 시린지를 폐기한다.
14) 남은 액이나 폐기물은 관련 법령에 따라 폐기되어야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 15개월, 밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 차광보관

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간

○ **(시판 후 임상시험)** 관련조항 및 해당 사유

○ **(위해성 관리계획)** 관련조항 및 해당 사유 <붙임 3 참조>

○ **(기타)** 관련조항 및 해당 사유(필요시)

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2015.5.06	2015.5.06	2015.5.06			
보완요청 일자	2015.7.23	2015.7.23	2015.7.23			
보완접수 일자	2016.5.23	2016.5.23	2016.5.23			
최종처리 일자	2016.5.27	2016.5.27	2016.5.27			

<붙임 1-2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목·심사규정(식품의약품안전처 고시 제2015-26호, 2015.05.01.) 제24조 제2항 '희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여 독성시험자료(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.'

동일 투여 경로의 새로운 제제 형태(동결건조주사제→액상주사제)

[심사자 종합의견]

- 기원 및 개발경위부터 임상시험자료까지 전반적으로 검토한 결과, 심사자의 종합적 검토의견을 기재한다. 여기에는 주로 자료의 보완이나 적합/시정적합에 직접적으로 관련된 사항을 위주로 기재하며 의약품의 일반적 유의사항이나 허가조건과 관련된 사항을 포함한다.
- 중앙약사심의위원회 자문, 심사자문단 자문, 기능별 동료자 심층전문검토(Peer-Review)를 개최한 경우 그 결과 등을 기재한다.

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

• '졸레어프리필드시린지주75(오말리주맙)'은 주성분인 오말리주맙이 사람 면역글로불린 E(IgE)의 Cε3 구역에 선택적으로 결합하여, IgE가 비만세포, 호염구 및 기타 면역세포 상의 고친화성 FcεRI에 결합하는 능력을 차단하는 유전자재조합, DNA-유래성, 사람화된 IgG1κ 단일클론 항체임.

1.2. 기원 및 개발경위

• 국내에서 희귀의약품으로 '졸레어주사(오말리주맙)'가 2007.05.30.에 허가되어 면역글로불린 E에 의해 매개된 성인 및 청소년(12세 이상), 소아(6세~12세 미만) 천식 환자를 대상으로 시판 중임.

• 오말리주맙은 성인, 청소년 및 소아 (6세 이상, 12세 미만)에서 알레르기성 IgE-매개성 천식 환자의 치료제로서 전세계적으로 90개 이상의 국가에서 허가되었음

2014년 9월 1일을 기준으로 오말리주맙은 유럽연합, 미국, 스위스, 캐나다를 포함하는 26개국에서 H1 항히스타민 치료에 적절한 반응을 보이지 않는 만성 자생성 두드러기/만성 특발성 두드러기 (CSU/CIU)가 발현된 성인 및 청소년 환자의 치료제로도 승인되었음

(국내관련 임상시험 승인(2014.10.10.) 후 진행 중임).

• 프리필드시린지 제형의 개발

바이알에 포장된 동결건조 분말은 사용 전 약 15-20분이 걸리는 조제(reconstitution) 과 정이 필요하며, 이렇게 조제된 의약품은 점성이 있어 피하 주사에 어려움이 있을 수 있음.

액상제형의 프리필드 시린지 (pre-filled syringe, PFS) 제제는 이러한 조제(reconstitution) 단계 및 조제 상의 오류 가능성을 제거하고, 제조공정을 단순화하며, 투여의 편의성 및 정확성을 개선하기 위해 개발되었음.

추가적으로, 오말리주맙 액상 제형은 점성이 더 낮으므로 주사가 용이하고 내약성을 향상 시킬 수 있음. 또한 기존의 동결건조분말 바이알 제형은 약물 150 mg을 투여하기 위하여 1.2mL를 사용 하는 반면, 액상 프리필드 시린지에는 약물 1mL (졸레어주프리필드시린지 150(오말리주맙)) 또는 0.5mL (졸레어주프리필드시린지75(오말리주맙))를 사용하게 됨.

즉, 프리필드시린지 제형을 통하여 총 주사 용적이 더 낮아지는 동시에 총 주사 소요시간

이 단축되는 측면에서, 환자에게 이점이 제공될 수 있음.

• 오말리주맙 프리필드 시린지 (PFS)제제는 2009년 2월 유럽연합 (EU) 및 2013년 8월 호주에서 시판 허가를 취득하였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기 허가된 '졸레어주사(오말리주맙)'과 동일한 효능·효과(IgE 유래 천식) 신청하였음.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭
- 일반명
- 분자식
- 구조식

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

.

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 주사제의 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH		
가속시험	40℃/75% RH		
가혹시험	1,200,000 lux		

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료약품 및 그분량, 성질, 제조방법, 기준 및 시험방법 등을 검토하여 저장방법과 사용기한의 기재사항이 적절한지 검토하고, 그 항목들의 근거를 뒷받침하는 자료가 충분한 지를 기재한다.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 임상시험성적자료: 총4건, 2상 1건, 3상 3건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상은 A2204시험임

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
3상	A2204	액상 제형과 동결건조 제형의 오말리주맙 1회 피하 투여 시 약동학 비교	공개 라벨, 무작위 배정, 단회 피하 투여	IgE가 상승(혈청 IgE (30~300 IU/ml)한 대상자 (154명 투여, 153명이 PK 평가)	동결건조 제형 및 액상 제형 각각 150mg, 300mg 1회 피하 투여	단회 투여	<약동학> $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-last}, λz, Cmax,, tmax, $t_{1/2}\lambda z$, CL/F, Vz/F <안전성> 이상반응, 임상실험 실적 검사, 활력징후, ECG 등	· 약동학 - 동결건조 제형 vs. 액상 제형의 오말리주맙은 두 투여 용량에서 용량 보정한 $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-last}, Cmax의 평가변수 면에서 동등함 · 안전성 : 가장 흔하게 보고된 AE는 두통. SAE나 안전성 문제는 발생하지 않았음
3상	A2204E	제안된 유효기간 만료(제조 후 23~29개월 정도로 오래된) 액상 제형으로 제조된 omalizumab을 1회, 피하 bolus 투여 시의 약동학 평가	공개 라벨, 무작위 배정, 평행군, 단회 피하 투여	IgE가 상승(혈청 IgE (30~300 IU/ml)한 대상자 (40명 투여, 38명 투여 완료)	동결건조 제형 및 액상 제형 체중 및 스크리닝 시 IgE 수준에 따라 1회 피하 투여	단회 투여	<약동학> C_{max}, T_{max}, AUC_{0-120h}, AUC, $T_{1/2}$ <안전성> 이상반응, 임상실험 실적 검사, 활력징후, ECG	· 약동학 - 오래된 액상 제품 1회 SC 투여한 약동학은 새로운 액상 제품 투여 후에 얻은 것과 유사하였음. · 안전성 : 가장 흔하게 보고된 AE는 두통. SAE나 안전성 문제는 발생하지 않았음
2상	Q4160	중증 알러지성 천식이 있는 대상자에서 흡입된 공기 알레르겐에 대한 초기 천식성 반응의 baseline으로부터의 변화에 대해 16주 투여하는 3군에 대한 효능 비교	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 3-arm, 위약 대조	중증 알러지성 천식((30~700 IU/ml)이 있는 성인 환자 (61명 무작위배정)	1) 동결 건조 제형 2) 오래된 액상 제형 3) 위약 체중과 IgE 수준에 따라 Q2W 또는 Q4W로 투여	16주 투여+ 16주 F/U	<유효성> • 1차 평가변수 : 베이스라인으로부터 W16까지의 로그 변형된 알레르겐 PC15 농도의 변화 • 2차 평가변수 : 알레르겐 FEV1 2점 경사(유발 전 FEV1 값으로부터 최종 FEV1 퍼센트 변화/유발에 사용된 알레르겐 농도 최종값) : 베이스라인 유발 시 알레르겐 FEV1 2점 경사에 대한 제16주 알레르겐 유발 시 알레르겐 FEV1 2점 경사의 비율	· 유효성 -액상과 동결건조 제형 모두 제16주에서 알레르겐 PC15의 증가를 유도. -그러나 위약에 대한 우월성을 검정했을 때 동결 건조 제형은 알레르겐 PC15에서 통계적으로 유의할 만한 증가에 도달했지만, 액상 제형은 도달하지 않았음. · 약동학 -혈청 오말리주맙 농도는 모든 용법·용량에서 두 제형에서 유사한 노출을 보여주었음. · 약력학 -기저치 대비 감소한 free IgE 농도는 동결 건조 vs. 액상 제형에서 유사하였음. 예상한 대로 total IgE 농도는 두 제형 모두에서 투여 후 증가했으며 증가정도는 두 제형에서 유사. · 안전성 - 두 제형 모두 내약성 우수. 면역원성 양성 환자 관찰되지 않았음.
							<안전성> 이상반응, 임상실험 실적 검사, 활력징후, ECG	
3상	C2303	12세 이상의 오말리주맙 투여 경험이 없는 중등도에서 중증의 지속성 알러지성 천식 환자에게 6개월 이상(24주) 액상 오말리주맙을 투여했을 때 면역원성 가능성을 평가	다극적, 다기관, 공개라벨, 1-arm 연구.	중등도에서 중증의 지속성 알러지성 천식 환자 (155명)	액상제형 오말리주맙 체중과 IgE 수준에 따라 Q2W 또는 Q4W로 투여	16주 투여+ 16주 F/U	<안전성> 이상반응, 임상실험 실적 검사, 활력징후, ECG, HAHA <약동학> 혈청 전체 오말리주맙 최저 농도와 유리 및 전체 IgE 측정	· 약동학/약력학 - PK/PD 결과는 예상한 바와 같이 노출이 낮은 유리 IgE 유도하고, 전체 IgE 농도 증가를 유도함을 입증. 유리 IgE 의 농도는 두 regimen 에서 모두 낮거나 유사 · 안전성 : 이상반응 빈도는 이전 연구과 일치. 이상반응 대부분은 경증 또는 중증도로 연구 약물과의 관련성이 의심되지 않았음. 투여 기간 및 추적조사 기간 동안 가장 흔하게 보고된 이상반응은 천식 및 부비동염 : HAHA 양성 환자 없었음

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

핵심 시험인 A2204 시험은 기 허가된 오말리주맙 동결건조 제형과 새로 신청한 액상 제형의 약동학적 동등성을 IgE가 상승한 시험대상자 154명을 대상으로 150 mg 또는 300 mg을 단회 피하 투여하여 평가하였음. 약동학 평가 결과, 두 제형은 미리 정의한 AUC0-inf/dose, AUC0-tlast/dose, Cmax/dose의 평균비의 90% 신뢰구간이 0.80, 1.25 내에 포함되어 두 제형간 약동학적 동등성을 입증했음.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

1 이 연구에서 중대한 이상 반응 serious adverse events (SAEs) 이나 안전성 문제는 발생하지 않았다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EU 제조판매증명서(75 mg, 150 mg PFS)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 졸레어 동결건조 제형 관련 비교표 제출