

의약품 품목 허가보고서

접수일자		2024-11-13	접수번호	20240201253
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신청인 (회사명)		(주)셀트리온		
제품명		옴리클로펜주(오말리주맵)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		오말리주맵		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 프리필드펜(0.5 밀리리터) 중 오말리주맵 75 밀리그램 1 프리필드펜(1.0 밀리리터) 중 오말리주맵 150 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.12.19.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 24개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		EMA(24.05.16.)		
허가부서		바이오의약품정책과 (바이오허가TF)	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서		유전자제조합의약품과 제품화지원팀 바이오의약품품질관리과	심사담당자	강소영, 민아름, 배창준, 김호정 박애란, 김문신, 김희성 김성민, 김영립, 안광수
GMP* 평가부서		경인청 의료제품실사과 대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	조철호, 최선욱 이예슬, 이승용

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 불임1 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 적절한 투여 용량과 투여 빈도는 치료 시작 전 측정하는 면역글로불린 E 기저치와 (IU/mL)와 체중(kg)에 의해 결정한다.

이 약은 면역글로불린 E 기저치에 따라, 1회 75~600mg을 매 2주 간격 또는 매 4주

간격으로 피하 투여한다.(표1 및 표2 투여 간격에 따른 투여 용량 참조)

표 1 및 표 2의 1회 투여 용량에 따라, 매 투여 시 이 약 75~600 mg을 1~4회에 나누어 주사할 수 있다. (표 3 투여 용량에 따른 투여 용법 참조, 일부 투여 용량은 150 mg 제제와 75 mg 제제를 함께 사용 가능)

표 1. 면역글로불린 E 수치에 따른 매 4주 간격 투여 시 1회 투여 용량(mg)

치료 시작 전 혈중 면역 글로불린 E 수치 (IU/mL)	체중(kg)									
	≥ 20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥ 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 주 간격 투여는 표2 참조					

표 2. 면역글로불린 E 수치에 따른 매 2주 간격 투여 시 1회 투여 용량(mg)

치료 시작 전 혈중 면역 글로불린 E 수치 (IU/mL)	체중(kg)									
	≥ 20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥ 30-100	매 4주 간격 투여는 표1 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	투여하지 말것 용량추천에 대한 데이터가 없음				
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

면역글로불린 E의 기저치나 체중(kg)이 표1 및 표2 용량표의 한도 밖에 있을 경우, 이 약을 투여하여서는 안된다.

표 3. 1회 투여 용량에 대한 프리필드시린지/펜의 투여 용법(주사횟수, 주입량) 전환표*

1회 투여 용량(mg)	시린지/펜 수		주사 횟수	총 주입용량(ml)
	75mg	150mg		
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

* 이 표는 환자에게 주사하는 최소 횟수를 나타낸 것으로, 총 투여 용량을 맞추기 위해서 다른 프리필드시린지/펜 용량의 조합도 가능하다.

용량 결정을 위하여 투여 시작 전, 환자들의 면역글로불린 E 수치를 시판되고 있는 혈청 총 면역글로불린 E 정량법에 의해 결정하여야 한다.

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.

투여방법

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

150mg 이상 투여 시 2개 이상의 부위에 나누어 투여한다.

이 약 또는 기타 다른 물질에 대한 아나필락시스 이력이 없는 환자는 담당의의 판단 하에, 의료인에 의한 초기 투여 이후 4번째 투여부터 자가 투여 혹은 간병인에 의한 투여가 가능하다. 환자 혹은 간병인은 올바른 투여 방법과 심한 알레르기 반응의 초기 징후 및 증상에 대해 교육을 받아야 한다. 또한 환자 혹은 간병인은 프리필드시린지 또는 프리필드펜 사용 시 전체 용량 투여를 위해 이에 대한 안내를 받아야 한다. ('사용상의 주의사항 14. 적용상의 주의' 항 참조)

투여기간, 모니터링 및 용량의 조절

알레르기성 천식에 대한 임상시험에서 오말리주맵 투여를 시작하여 16주째 기간에 천식 악화 현상이 개선되었다. 이 약에 대한 환자의 반응을 평가하기 위해서는 최소 12주 이상의 치료가 필요하다.

이 약 투여를 시작하여 16주째, 이 약을 더 투여하기 전, 이 약 치료의 유효성을 평가하여야 한다. 전반적인 천식의 조절에 있어서 현저한 개선이 있는지 여부에 근거하여 이 약 투여의 지속여부를 결정한다.

이 약은 장기 투여 치료제이다. 이 약의 중단은 일반적으로 IgE 수치 상승 및 관련 증상이 다시 나타난다.

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 측정 한 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 있

을 경우 용량을 조절해야 한다.

2. 만성 특발성 두드러기 (Chronic Spontaneous Urticaria) :

이 약은 150mg 또는 300mg을 매 4주 간격으로 피하주사 한다. 이 약의 지속적 치료의 필요성에 대하여 주기적으로 재평가되어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 졸레어프리필드시린지주150(오말리주맵) 및 졸레어프리필드시린지주75(오말리주맵)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고

오말리주맵 투여 후 기관지경련, 저혈압, 실신, 두드러기 및/또는 인후 또는 혀의 혈관부종으로 나타나는 아나필락시스 발생이 보고되었다. 아나필락시스는 오말리주맵 첫 투여 후 바로 발생하기도 하였으나 정기적으로 투여를 시작한 1년 후에도 발생한 바 있다. 아나필락시스 위험을 고려하여 오말리주맵은 의료진들에 의해 투여가 시작되어야 하며, 오말리주맵 투여 후 적절한 시간 동안 환자를 면밀히 관찰해야 하며 오말리주맵을 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, 오말리주맵 투여 시 아나필락시스 및 아나필락시스성 쇼크를 포함한 국소 또는 전신 알레르기 반응이 발생할 수 있으며, 이러한 반응은 오말리주맵 장기 투여 후에도 발생할 수 있다. 대부분의 반응은 오말리주맵을 초회 및 반복 투여 후 2시간 내에 발생하였으나, 일부는 투여 2시간 후(24시간 이후에도) 발생하기도 하였다. 아나필락시스성 반응의 약 60~70%은 오말리주맵의 초기 3번의 투여에서 보고되었다. 따라서, 오말리주맵의 투여는 의료진에 의해 개시되어야 하고, 초기 3번 투여는 의료진의 관리 감독 하에 진행되어야 한다. 오말리주맵과 관련 없는 아나필락시스 과거 이력은 이 약 투여에 따른 아나필락시스의 위험 요인일 수 있다. 따라서, 아나필락시스 이력이 있는 환자들은 이 약을 투여한 후에 알레르기 반응을 치료할 수 있는 약제를 항상 즉시 사용할 수 있도록 의료진들에 의해 이 약을 투여 받아야 한다. 또한, 환자들에게는 이러한 알레르기 반응이 일어날 수 있다는 점을 알려야 하며 만약 알레르기 반응이 일어날 경우 즉각적인 처치를 하여야 한다. 임상시험에서 아나

필락시스성 반응은 드물게 나타났다.

2) 임상시험에서 오말리주맵에 대한 항체가 적은 수의 환자에서 검출되었다. 항-오말리주맵 항체의 임상적 연관성은 잘 알려지지 않았다.

3) 오말리주맵을 포함한 인간화 단클론항체를 투여 받은 환자들에게 제 3형 지연형 알러지 반응인 혈청병 및 혈청병 유사반응이 나타났다. 병태생리학적 기전은 오말리주맵에 대한 항체 생성에 따른 면역복합체 형성과 축적일 것으로 추정된다. 이러한 증상은 오말리주맵의 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 오말리주맵을 포함하여 천식 약물 치료를 받고 있는 환자에서 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, 오말리주맵의 중단을 고려한다.

기생충(연충) 감염 환자

몇몇 기생충 감염에 대한 면역반응에서 면역글로불린E가 관여될 수 있다. 기생충 감염에 대한 만성 고위험 환자 군을 대상으로 한 위약 대조 임상시험 결과, 오말리주맵 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, 오말리주맵의 투여를 중단하는 것을 고려하여야 한다.

4. 일반적인 주의

1) 오말리주맵은 급성 천식의 악화 및 급성 기관지 경련 또는 천식지속상태의 치료에는 사용되지 않는다.

2) 오말리주맵은 고면역글로불린 E혈증 또는 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증 환자 또는 아나필락시스성 반응의 예방에 대하여 연구된 바 없다. 오말리주맵은 이러한 상태에 사용되지 않는다.

3) 오말리주맵은 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 오말리주맙의 투여를 연구한 바가 없으므로 오말리주맙을 이러한 환자군에 투여할 경우 주의하여야 한다.

5) 알레르기성 천식 환자에서, 오말리주맙으로 치료 개시 후 전신용 혹은 흡입용 코르티코스테로이드를 갑자기 중단하는 것은 권장되지 않는다. 코르티코스테로이드 감량은 의사의 감독 하에서 실시해야 하며 서서히 진행해야 할 수 있다.

5. 이상사례

1) 알레르기성 천식

4,400명이 넘는 알레르기 천식 환자가 오말리주맙의 대조 유효성 임상연구에 무작위 배정되었다.

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

임상연구에서 오말리주맙을 투여 받은 총 안전성군에서 기록된 약물이상반응들을 기관별 및 빈도별로 표 4에 나타내었다. 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$), 흔치않게 ($\geq 1/1,000$ 에서 $< 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000$ 에서 $< 1/1,000$).

표 4. 알레르기성 천식에 대한 임상연구에서 나타난 약물이상반응

감염 및 기생충감염	
흔치않게	인두염
드물게	기생충 감염
면역계 장애	
드물게	아나필락시스성반응, 다른 중대한 알레르기성 상태 항치료항체 발현
신경계 장애	
흔하게	두통*
흔치않게	현기증, 기면, 감각이상, 실신
혈관계 장애	
흔치않게	체위성 저혈압, 홍조
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	
흔치않게	기침, 알레르기성 기관지경련
드물게	후두부종
위장관계 장애	
흔하게	상복부 통증**
흔치않게	오심, 설사, 소화불량의 징후 및 증상
피부 및 피하조직 장애	
흔치않게	두드러기, 발진, 소양증, 광과민증
드물게	혈관부종
전신장애 및 투여부위 병태	
매우 흔하게	발열**
흔하게	통증, 홍반, 소양증, 부어오름과 같은 주사부위반응
흔치않게	체중증가, 피로, 팔의 부어오름, 인플루엔자양 병증

* : 6 ~ 12세 소아에서는 매우 흔하게 나타남

** : 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 임상연구들에서는 가장 흔히 보고된 약물이상반응은 두통과 비인두염이었다.

오말리주맙 제III상 임상연구 3건을 취합했을 때 권장 용량(150 mg 및 300 mg) 투여 시 보고된 약물이상반응(어느 치료군에서든 피험자의 1% 이상 발생하고 의학적 검토에 근거할 때 위약군에 비해 어느 한 오말리주맙군에서 2% 이상 더 빈번하게 발생하는 사례)을 MedDRA 기관별로 표 5에 나열하였다. 각 기관에서의 약물이상반응은 빈도 내림차순으로 나열하였다. 각 이상반응의 해당 빈도 범주는 통용되는 기준(CIOMS III)에 따라 구분한다: 매우 흔하게($\geq 1/10$); 흔하게($\geq 1/100$ - $< 1/10$); 흔치않게($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$); 드물게($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$); 매우 드물게($< 1/10,000$).

표 5. 권장 용량 투여 시 만성 특발성 두드러기 안전성 데이터베이스(1일부터 12주)에서의 약물이상반응

약물이상반응 (MedDRA 권장용어)	임상연구 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 상기도 감염	0	4 (2.3%)	2 (0.5%)	흔하게
신경계 장애				
두통	7 (2.9%)	21 (12.0%)	25 (6.1%)	매우 흔하게
근골격계 및 결합조직 장애				
관절통	1 (0.4%)	5 (2.9%)	12 (2.9%)	흔하게

1일부터 24주까지의 치료 기간 동안(임상연구 Q4881g 및 Q4883g) 약물이상반응 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 장애: 부비동 두통(위약 0%, 150 mg 2.3%, 300 mg 0.3%)

근골격계 및 결합조직 장애: 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%).

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

주사부위 반응: 임상연구 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.

48주 연구에서 81명의 만성 특발성 두드러기 환자가 4주마다 오말리주맙 300mg을 투여받았고, 장기 사용의 안전성 프로파일은 24주까지의 연구에서 관찰된 안전성 프로

파일과 유사했다.

3) 시판 후 보고된 약물이상반응 (자료로 빈도 추정 불가)

아래 나타난 약물이상반응은 시판 후 보고를 통해 확인되었으며, 해당 반응은 크기가 정해지지 않은 인구 집단에서 자발 보고되므로, 자료를 통해 빈도 추정에 신뢰성을 가지기는 불가능하다. MedDRA에서의 전신 기관 분류별로 나열하였으며, 각 기관 분류에서의 약물이상반응은 중대성 내림차순으로 나열하였다.

면역계 장애('1. 경고' 및 '3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것' 참고): 첫 투여 혹은 정기 투여 후 아나필락시스 및 아나필락시스양 반응이 보고됨: 혈청병

피부 및 피하조직 장애: 탈모

혈액 및 림프계 장애: 특발성 중증 혈소판감소증

호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 처그-스트라우스 증후군(다발성혈관염을 동반한 호산구육아종증)

근골격계 및 결합조직 장애: 관절통, 근육통, 관절부종

4) 특별관심(Special interest) 약물이상반응

아나필락시스

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

악성 종양

12세 이상의 청소년 및 성인 대상의 초기 임상시험에서 오말리주맵 투여군과 대조군 간의 발생한 암에 있어서 수치적인 불균형이 있었다. 관찰된 사례의 빈도는 오말리주맵 투여군 및 대조군 모두 '흔치않음(<1/100)'이었다. 오말리주맵 투여를 받은 5,007명의 환자와 오말리주맵 투여를 받지 않은 2,829명의 환자를 비교한 5년간의 관찰연구 및 4,254명의 오말리주맵 투여군과 3,178명의 위약군을 대상으로 실시된 다수의 무작위, 이중 눈가림 위약 대조 임상시험에서 오말리주맵은 악성종양의 위험 증가와 관련이 없는 것으로 나타났다. 오말리주맵 임상시험 프로그램에서 전반적으로 관찰된 악성 종양의 발현율은 일반적인 인구군에서 보고된 악성 종양 발현율과 유사하였다. 6 ~ 12세 소아를 대상으로 하는 임상시험 중 오말리주맵 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 대조 임상시험을 종합하여 분석한 결과 1,000 인년 당 동맥혈전색전증의 비율은 오말리주맵 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 오말리주맵 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 않았다. 단, 시판 후 특발성 혈소판감소증이 단발적으로 보고된 바 있다.

기생충 감염

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

5) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과(줄리어프리필드시린지주(오말리주맙))

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 641명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 23.87%(153/641명, 총 247건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 0.16%(1/641명, 1건)	예상하지 못한 약물이상반응 4.99%(32/641명, 48건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	피부 및 피하 조직 장애	무력증	소양증, 습진, 두드러기, 여드름, 피부 병변, 피부 질감 이상
	전신 장애 및 투여 부위 병태		홍부 불편감, 홍통, 투여 부위 타박상, 무력증, 부종, 얼굴 종창
	각종 신경계 장애		어지러움, 이상 후각
	감염 및 기생충 감염		단순 포진, 헤르페스 바이러스 감염
	각종 눈 장애		눈꺼풀 부종, 눈 부종, 안 충혈
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애		호흡 곤란, 천식 악화, 콧물
	각종 위장관 장애		복통, 아프타성 궤양, 입술 부종
	생식계 및 유방 장애		월경 불규칙, 월경 장애, 골반 통증, 자궁 출혈
	임상 검사		간 기능 시험 이상, 간 기능 시험 증가
	각종 정신 장애		성욕(리비도) 감소
	근골격 및 결합조직 장애		옆구리 통증

6. 상호작용

1) 사이토크롬 P450 효소계, 배출펌프 및 단백질 결합 기전은 오말리주맙의 소실에 관여하지 않는다; 따라서, 약물 상호작용의 가능성은 거의 없다. 오말리주맙으로 다른 약물이나 백신과 실시된 정식의 상호작용 연구는 없다. 천식 및 만성 특발성 두드러기 치료에 흔히 처방되는 약물이 오말리주맙과 상호작용을 하리라 생각할 수 있는 약리학적 이유는 없다.

2) 알레르기성 천식 (Allergic Asthma): 임상연구에서 오말리주맙은 흡입 및 경구용 코르티코스테로이드제, 흡입용 단기지속성 및 장기지속성 베타 작용제, 류코트리엔 조절제, 테오필린, 경구용 항히스타민제와 흔히 병용하여 사용되었다. 흔하게 사용되는 이러한 천식 약물에 의하여 오말리주맙의 안전성이 변경된 징후는 없었다. 특정 면역

제제(탈감작 약물)와 오말리주맙의 병용투여에 대한 데이터는 제한적이다. 특정 면역제제와 오말리주맙을 병용투여 시의 유효성은 확립되지 않았다. 현재까지의 데이터를 볼 때, 기존 탈감작 약물을 투여 중인 환자에 있어 오말리주맙의 용량 조절은 필요하지 않다. 오말리주맙을 면역억제제와 병용투여한 임상연구에서, 오말리주맙의 안전성 및 유효성은 단독 투여와 차이가 없었다.

3) 만성 특발성 두드러기(Chronic Spontaneous Urticaria): 임상연구에서 오말리주맙을 항히스타민제(항-H1, 항-H2) 및 류코트리엔 수용체 길항제(LTRA)와 병용하여 사용되었다. 제III상 임상연구 Q4881g 및 Q4882g에서는 모든 피험자에게 H1-항히스타민제를 오말리주맙 또는 위약과 함께 투여하였다. 제III상 임상연구 Q4883g에서는 모든 피험자에게 1가지 이상 H1-항히스타민제 및/또는 H2-항히스타민제 및/또는 LTRA를 오말리주맙 또는 위약과 함께 투여하였다. 이러한 약물과 오말리주맙을 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. 오말리주맙과 면역억제제의 병용요법은 평가된 바 없다.

4) 오말리주맙은 구충제 또는 다른 기생충 감염을 치료하는 약물의 효과를 간접적으로 감소시킬 수 있다.

7. 임부, 수유부, 가임기 여성 및 남성에 대한 투여 및 수태능

임부

오말리주맙의 임부에 대한 투여에 있어서 통제된 대조 임상 연구는 없다.

임신 중 오말리주맙의 노출에 대한 등록 연구(EXPECT)에서 오말리주맙에 노출된 250명의 천식을 겪는 임부들은 주요 선천성 결함이나 유산의 비율 증가를 보여주지 않았다. 그러나, 출생 시 평균 임신 연령에도 불구하고 다른 코호트의 유아에 비해 저체중 비율이 증가했다. 하지만 임신 중 오말리주맙을 투여 받은 여성은 중증의 천식을 앓고 있었기 때문에 영유아 저체중의 원인이 오말리주맙 때문인지 질병 중증도 때문인지 판단하기는 어렵다. 천식을 잘 조절하지 못하는 여성에게서 자간전증, 조산, 저체중아, 임신 연령보다 작은 영아에 대한 위험 증가가 관찰되었다. 임부의 천식 조절 수준은 면밀히 모니터링되어야 하며, 필요에 따라 치료를 조정하여 최적의 조절 상태를 유지해야 한다.

사람의 IgG 항체는 태반 장벽을 넘는 것으로 알려져 있다. 따라서 오말리주맙은 산모에서 발달 중인 태아로 이동할 수 있다. 사이노몰거스 원숭이로 수행한 생식독성시험에서 기관 형성 기간 동안 최대 권장 용량의 약 5배에 달하는 용량(모체 피하투여 용량 기준, 최대 75mg/kg/week) 피하 투여했을 때 임부독성, 태아독성 또는 기형성 증거는 없었다. 오말리주맙은 임신, 분만, 수유 기간 동안 투여했을 때 태아 또는 신생아 성장에 부정적인 영향을 미치지 않았다.

수유부

모유에 오말리주맙이 존재하는지 여부 또는 모유 생산에 미치는 영향에 관한 정보는 없다. 단, 오말리주맙은 인간 단일 클론 항체(IgG1 kappa)이며, 면역글로불린(IgG)은

소량 사람 모유에 존재한다. 임신 노출 등록 연구(EXPECT)에서 대다수의 유아는 모유 수유를 받았다. "감염 및 기생충 감염"으로 되는 이상 반응은 모유 수유를 통해 오말리주맙에 노출된 유아에서 통계적으로 의미있게 증가하지 않았다.

모유 수유로 인한 발달 및 건강

유익성은 산모에서 오말리주맙의 임상적 필요성 및 오말리주맙 또는 모체의 기저 상태가 모유 수유 아동에 대한 잠재적 부작용과 함께 고려되어야 한다.

가임기 여성 및 남성

가임기 여성은 오말리주맙 치료 중 피임해야 한다. 임신을 계획 중인 여성은 오말리주맙의 사용을 특별히 권장하지는 않는다.

수태능

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

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상 환자를 대상으로 오말리주맙을 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 오말리주맙을 사용하는 것은 권장되지 않는다.

10. 신손상 또는 간손상 환자에 대한 투여

신기능 또는 간기능 손상이 오말리주맙의 약물동력학에 미치는 영향에 대한 연구는 실시된 적이 없다. 임상 용량에서 오말리주맙의 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 오말리주맙의 용량 조절은 권장되지 않으나, 주의하여 투여한다.

11. 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

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

12. 과량 투여 시의 처치

오말리주맙의 최대 내약 용량은 결정된 바 없다. 단회 투여량으로서 환자에 4,000밀리그램까지 투여된 적 있으며 이 경우 용량 제한적 독성은 관찰되지 않았다. 환자에게

투여된 최대 축적 용량은 20주에 걸쳐 44,000밀리그램을 투여한 경우였으며 이 경우 급성 부작용은 나타나지 않았다.

13. 기타

오말리주맵에 대한 정식 발암성시험은 실시되지 않았다.

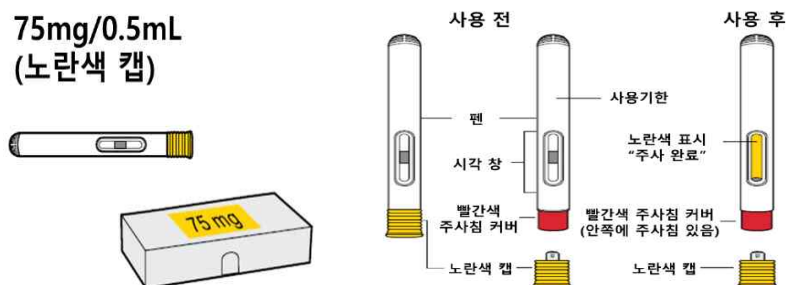
14. 적용상의 주의

주사를 투여하기 전 아래 내용을 모두 확인한다.

자가 투여의 경우, 환자는 담당 의료인 혹은 약사로부터 교육을 받아야 한다. 그러나 소아(6세에서 12세 미만)는 자가 투여하지 않으며, 간병인이 적절한 교육을 받은 후 투여 가능하다.

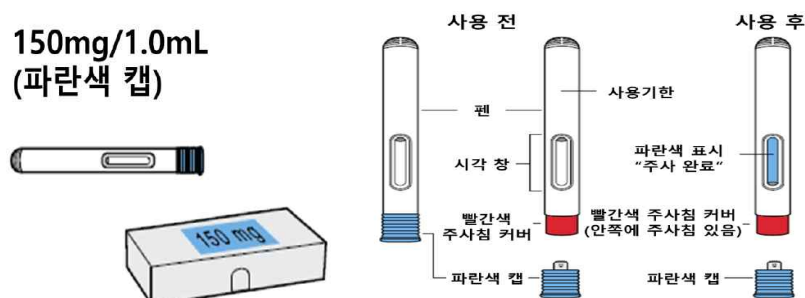
움리클로펜주 75밀리그램(노란색 캡)

**75mg/0.5mL
(노란색 캡)**



움리클로펜주 150밀리그램(파란색 캡)

**150mg/1.0mL
(파란색 캡)**



투여량 (mg)	필요한 펜 갯수	
	노란색(75mg/0.5mL)	파란색(150mg/1.0mL)
75	1 yellow pen icon	
150		1 blue pen icon
225	1 yellow pen icon +	1 blue pen icon
300		2 blue pen icons
375	1 yellow pen icon +	2 blue pen icons
450		3 blue pen icons
525	1 yellow pen icon +	3 blue pen icons
600		4 blue pen icons

프리필드펜 준비

1) 펜을 포함한 박스를 열지 않은 상태로 냉장고에서 꺼내어 실온에 도달할 때까지 약 20분 간 놓아둔다. 이 때 상자 내 펜은 차광한다.

참고: 전체 용량을 투여하기 위해 하나 이상의 펜(상자 당 하나의 프리필드펜)이 필요한 경우에는(용법·용량 표 참고) 모든 상자를 냉장고에서 동시에 꺼낸다.

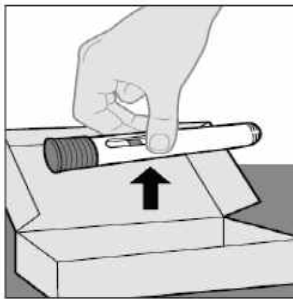
2) 필요할 경우, 추후 사용을 위해 상자를 냉장고에 다시 넣을 수도 있다. 사용 전 실온(25°C)에서 최대 7일까지만 누적해서 보관할 수 있다.

3) 박스 및 펜 라벨에 적힌 유효기간이 지난 시점에는 사용하지 않는다.

4) 펜을 사용할 준비가 되었다면 손을 비누와 물로 깨끗이 씻고 건조시킨다.

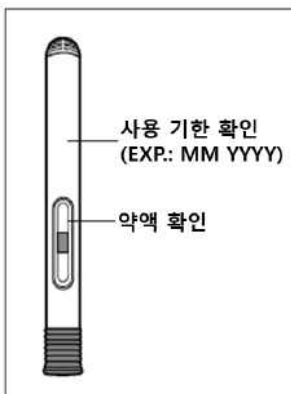
5) 주사 부위를 깨끗이 한다.

6) 상자를 열고 프리필드펜의 가운데 부분을 잡고 꺼낸다. 손상될 위험이 있으므로 프리필드펜을 꺼내기 위해 상자를 거꾸로 뒤집지 않는다. 프리필드펜의 캡을 잡지 않도록 한다.



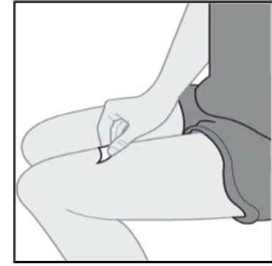
7) 펜의 시각창을 통해 검사한다. 주사액은 투명하거나 유백광을 띌 수 있다. 이 약의 색은 무색내지 미황색-노랑색이며, 입자가 없어야 한다. 기포가 보일 수 있으며, 이는 정상이다. 깨졌거나, 눈에 띄게 흐리거나 변색되었거나 혹은 미립자가 있는 경우에는 펜을 사용하지 않는다.

8) 라벨 및 박스에 인쇄된 유효기한을 확인한다. 유효기한이 지난 경우 펜을 사용하지 않는다.



프리필드펜 사용법

1) 선택한 주사 부위를 알코올 솜으로 닦은 뒤, 주사하기 전에 10초 간 마르도록 둔다. 주사하기 전에 깨끗한 피부를 만지거나 입으로 불지 않는다.

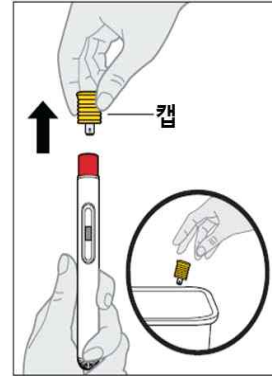


2) 그림과 같이 한 손으로 프리필드펜을 단단히 잡고 다른 손으로 캡을 똑바로 잡아당긴다.

- 캡을 비틀지 않는다.
- 제거한 캡을 다시 끼우지 않는다.

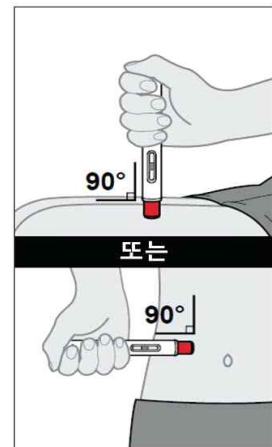
캡은 일반 가정용 쓰레기통에 버린다.

- 프리필드펜 끝부분의 주사침 커버를 만지거나 닦지 않는다.



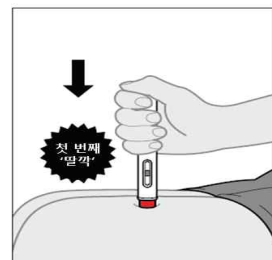
* 그림 예시는 75mg이며, 150mg의 경우 캡이 파란색이다.

3) 주사침 커버를 피부에 직접 대고 프리필드펜을 편안하게 잡아 시각 창을 볼 수 있도록 위치를 잡는다. 피부를 꼬집거나 당기지 않고, 프리필드펜을 그림과 같이 피부에 90도 각도로 댄다.



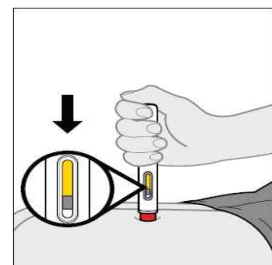
4) 똑바로 누르고 프리필드펜을 피부에 단단히 고정한다. 첫 번째 '딸깍' 소리는 주입이 시작되었음을 나타낸다. 프리필드펜을 제자리에 단단히 고정한다.

- 주입이 완료될 때까지 주입 각도를 바꾸거나 프리필드펜을 제거하지 않는다.

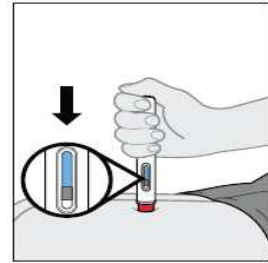


75mg/0.5mL - 노란색

5) 프리필드펜을 피부에 대고 계속 유지한다. 75mg/0.5mL 제품의 경우 노란색, 150mg/1.0mL 제품의 경우 파란색 표시가 시각 창 내에서 그림과 같이 이동한다.



150mg/1.0mL - 파란색



6) 두 번째 ‘딸깍’ 소리를 듣는다. 이는 주입이 거의 완료되었음을 나타낸다.

두 번째 ‘딸깍’ 소리가 들린 후, 그림과 같이 프리필드펜을 계속 피부에 단단히 댄 채 천천히 5까지 세어 전체 용량을 주입했는지 확인한다.

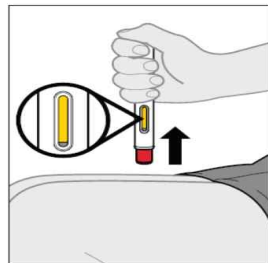
노란색 또는 파란색 표시가 더이상 움직이지 않고 시각 창을 완전히 채울 때까지 프리필드펜을 제자리에 잡고 주사가 완료되었는지 확인한다.



* 그림 예시는 75mg이며, 150mg의 경우 시각 창 내 표시가 파란색이다.

7) 표시가 더 이상 움직이지 않고 시각 창을 완전히 채운 후 프리필드펜을 피부에서 똑바로 들어올린다. 주사침 커버가 자동으로 확장되어 주사침 위로 고정된다.

• 노란색 또는 파란색 표시가 시각 창을 완전히 채우지 않은 경우 담당 의사, 간호사 혹은 약사에게 연락한다.



* 그림 예시는 75mg이며, 150mg의 경우 시각 창 내 표시가 파란색이다.

8) 주사 부위에 약간의 출혈이 있거나 액체 방울이 묻어 있는 경우 코튼 볼 또는 거즈 패드로 주사 부위를 문지르지 않고 가볍게 눌러 처치한다. 필요시 반창고로 주사 부위를 덮는다.

• 주사 부위를 문지르지 않는다.

약액이 피부에 닿은 경우, 약액이 닿은 부위를 물로 씻어낸다.

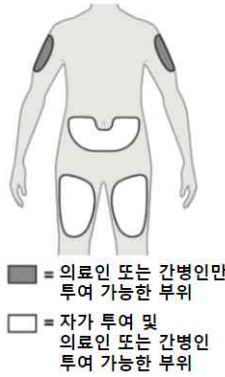
9) 전체 용량을 투여하기 위해 1회 이상의 주사가 필요한 경우

사용한 프리필드펜을 폐기한다. 새 프리필드펜을 사용하여 다음 주사를 위해 1)부터 8)단계를 반복한다.

새로운 주사마다 다른 주사 부위에서 최소 2.5cm 떨어진 다른 주사 부위를 선택해야 한다.

처방받은 전체 용량을 위해 필요한 모든 주사에 대해, 하나를 주사한 직후에 연달아 주사하여 완료한다. 질문이 있는 경우 담당 의사, 간호사 혹은 약사에게 문의한다.

주사 투여 부위



주사 투여 부위는 프리필드펜을 주입할 신체 부위이며, 아래의 부위에 주입 가능하다.

- 허벅지 앞 및 배꼽 주변 5cm 제외 하복부 투여를 권장한다.
- 두 개 이상의 프리필드펜을 투여 해야 하는 경우 투여할 때마다 다른 주입 부위를 선택한다.
- 피부가 연하거나 타박상, 붉거나 단단한 부위에 주사하지 않는다. 흉터나 늘어진 자국이 있는 부위를 피한다.
- 간병인 또는 의료인이 주사를 놓는 경우 팔 바깥도 투여 가능하다. 스스로 주사할 시 팔 바깥에 투여하지 않는다.
- 옷 위로 주사하지 않는다. 주사부위는 노출되어야 하며, 피부가 깨끗해야 한다.

자가 투여

이 약 또는 기타 다른 물질에 대한 아나필락시스 이력이 없는 환자는 담당의의 판단 하에, 의료인에 의한 초기 투여 이후 4번째 투여부터 자가 투여 혹은 간병인에 의한 투여가 가능하다. 환자 혹은 간병인은 올바른 투여 방법과 심한 알레르기 반응의 초기 징후 및 증상에 대해 교육을 받아야 한다.

15. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약은 2 ℃ - 8 ℃에서 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) 펜을 사용할 준비가 될 때까지 봉인된 외부 상자를 개봉하지 않는다.
- 8) 외부 상자의 봉인이나 플라스틱 포장에 손상된 경우 사용하기 안전하지 않을 수 있으니 펜을 사용하지 않는다.
- 9) 펜이 단단한 표면에 떨어졌거나 혹은 캡이 제거된 후에 떨어졌으면 사용하지 않는다.
- 10) 변조의 우려가 있는 곳에 펜을 놓지 않는다.
- 11) 펜을 흔들지 않는다.
- 12) 주사 전까지 캡을 제거하지 않는다.
- 13) 펜은 재사용할 수 없다. 사용 후에는 즉시 사용한 펜을 폐기한다.
- 14) 남은 액이나 폐기물은 관련 법령에 따라 폐기되어야 한다.

16. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

(1) 작용 기전

오말리주맵은 인간 면역글로불린 E(IgE)에 선택적으로 결합하는 재조합 DNA 유래 인간화 단클론 항체로 인간 구조 형성 영역과 IgE에 결합하는 무린 모항체의 상보성 결

정 영역을 포함하는 IgG1 kappa이다.

(2) 알레르기성 천식

오말리주맵은 IgE에 결합하여 IgE의 FcεRI 결합을 방지함으로써, 알레르기 연쇄반응 촉발에 이용될 수 있는 유리 IgE의 양을 감소시킨다. 오말리주맵을 이용한 아토피성 시험대상자 치료 결과 FcεRI 수용체의 현저한 하향조절이 나타났으며, 분리한 호염기구의 in vitro에서 히스타민 방출은 투여 전 수치에 비해 알레르겐 자극 후 약 90% 감소했다. 오말리주맵의 투여는 혈액 및 조직 호산구 감소 및 선천, 적응성 및 비면역 세포에 의한 IL-4, IL-5, IL-13을 포함한 염증 매개체 감소에 의해 입증되는 바와 같이 IgE 매개성 염증을 억제한다.

(3) 만성 특발성 두드러기(CSU)

CSU에서 오말리주맵의 작용 기전에 대한 한 가지 가설은 혈중 및 이후 피부에서 유리 IgE 수치를 낮춘다는 것이다. 이는 표면 IgE 수용체의 하향조절로 이어져, FcεRI 경로를 통한 하류 신호전달을 감소시켜 세포 활성화 및 염증 반응을 억제한다. 그 결과, CSU의 빈도와 증상의 중증도가 감소된다. 또 다른 가설은 순환 유리 IgE 수치 감소가 피부 비만 세포의 신속하고 비 특이적인 탈감작으로 이어진다는 것이다. FcεRI의 하향 조절은 반응을 지속하는 데 도움이 될 수 있다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수, 분포, 대사 및 배설

① 흡수

오말리주맵은 피하 투여 후, 평균 절대 생체이용률 62%로 흡수되며 0.5 mg/kg을 초과하는 용량에서 선형적이다.

알레르기성 천식 환자

성인 및 청소년 환자에서 단회 피하 투여 후, 오말리주맵은 천천히 흡수되어 평균 7~8 일 후 최고 혈청 농도에 도달했다. 오말리주맵의 다회 투여 후, 항정상태에서 제0일부터 제14일까지 혈청 농도-시간 곡선하면적은 첫 투여 후의 최대 6 배였다.

만성 특발성 두드러기(CSU) 환자

성인 및 청소년 CSU 환자에서 단회 피하 투여 후, 오말리주맵은 천천히 흡수되어 평균 6~8 일 후 최고 혈청 농도에 도달했다. 오말리주맵은 단회 피하 투여된 75mg~600mg 용량 범위에서 선형 약동학을 보였다. 4 주마다 투여했을 때, 오말리주맵의 최저 혈청 농도는 용량 수준에 비례하여 증가했다.

② 분포

in vitro에서, 오말리주맵은 IgE 와 크기가 제한된 복합체를 형성한다. 침강 복합체 및 분자량이 100 만 달톤을 초과하는 복합체는 in vitro 또는 in vivo에서 관찰되지 않는다. 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 조직 분포 시험에서 어떤 장기 또는 조직에 의해서도 125I-오말리주맵의 특이적 흡수는 나타나지 않았다.

오말리주맵의 피하 투여 후 겔보기 분포용적은 78 ± 32 mL/kg이었다.

③ 대사 및 배설

오말리주맵의 제거에는 표적 리간드인 IgE 와의 특이적 결합 및 복합체 형성을 통한 제거뿐만 아니라 IgG 제거 과정이 포함된다. 마우스 및 원숭이를 대상으로 한 시험들

에서, 오말리주맵:IgE 복합체는 일반적으로 IgG 제거보다 더 빠른 속도로 RES 내에서 Fc 감마 수용체와의 상호작용에 의해 제거되었다.

알레르기 천식 환자

알레르기 천식 환자에서 오말리주맵의 혈청 제거 반감기는 평균 26 일이었으며, 걸보기 청소율은 평균 $2.4 \pm 1.1 \text{ mL/kg/day}$ 였다. 체중이 2 배 증가하면 걸보기 청소율이 약 2 배였다.

만성 특발성 두드러기(CSU) 환자

CSU 환자에서, 항정상태에서의 오말리주맵 혈청 제거 반감기는 평균 24 일이었으며 항정상태 걸보기 청소율은 평균 240 mL/day (80 kg 환자의 경우 3.0 mL/kg/day 에 해당)였다.

(2) 특수 환자 군

① 특정 집단

오말리주맵의 집단 약동학을 분석하여 인구통계 특성의 영향을 평가했다. 이러한 자료 분석은 알레르기성 천식 환자 및 CSU 환자에서 연령, 인종, 민족, 성별 또는 체질량 지수에 대한 용량 조절이 필요하지 않음을 입증한다.

② 신장 또는 간 장애 환자

알레르기성 천식 환자 및 CSU 환자에서 신장 또는 간 손상 환자에 대한 약동학 또는 약력학 자료는 없다.

3) 임상시험 정보

① 알레르기성 천식

만 12 세 이상의 성인 및 청소년

천식 시험1

고용량 흡입 코르티코스테로이드와 지속성 베타 2 작용제를 투여 받았음에도 불구하고 폐기능이 감소하고(FEV_1 40~80% 예측) 천식 증상 조절이 불량한 419 명의 만 12~79 세 중증 알레르기성 천식 환자를 대상으로 한 이중눈가림, 위약대조 28 주 시험에서 오말리주맵의 유효성 및 안전성이 입증되었다. 대상 환자는 전신 코르티코스테로이드 치료가 필요한 다중 천식 악화를 경험했거나 고용량 흡입 코르티코스테로이드 및 지속성 베타2 작용제를 지속적으로 투여했음에도 불구하고 지난 1년 동안 중증 천식 악화로 인해 입원 또는 응급실 방문한 경험이 있는 환자였다. 오말리주맵 또는 위약이 $>1,000$ 마이크로그램의 베클로메타손 디프로피오네이트(또는 등가량) + 지속성 베타2 작용제에 대한 부가요법으로 피하 투여되었다. 경구 코르티코스테로이드(22%), 테오필린(27%), 항류코트리엔(35%) 유지요법이 허용되었다. 투여 단계에서 천식 병용요법은 변경되지 않았다.

전신 코르티코스테로이드 돌파요법을 요하는 천식 악화율이 일차 평가변수였다. 오말리주맵은 천식 악화율을 19% 감소시켰다($p = 0.153$). 오말리주맵을 지지하는 통계적 유의성($p < 0.05$)을 보인 추가 평가에는 중증 악화(시험대상자의 폐 기능이 개인 최고 수치의 60% 미만으로 감소 및 전신 코르티코스테로이드 필요) 및 천식 관련 응급 방문(입원, 응급실 및 예정 외 의사 방문)의 감소와 치료 효과에 대한 의사의 전반적 평가, 천식 관련 삶의 질(AQL), 천식 증상 및 폐 기능 개선이 포함되었다.

하위군 분석에서 치료 전 총 IgE ≥ 76 IU/ml인 환자는 오말리주맙의 임상적으로 의미 있는 이점을 경험할 가능성이 더 높았다. 시험1의 이러한 환자들에서 오말리주맙은 천식 악화율을 40% 감소시켰다($p = 0.002$). 또한 오말리주맙의 중증 천식 연구 전반에 걸쳐 총 IgE ≥ 76 IU/ml 모집단에서 더 많은 환자가 임상적으로 의미 있는 반응을 보였다. 시험1 모집단의 결과가 표 6에 포함되어 있다.

표6. 시험 1의 결과

	시험1 전체 모집단	
	오말리주맙(N=209)	위약(N=210)
천식 악화		
28주당 비율	0.74	0.92
% 감소, 비율에 대한p값	19.4%, $p=0.153$	
중증 천식 악화		
28주당 비율	0.24	0.48
% 감소, 비율에 대한p값	50.1%, $p=0.002$	
응급실 방문		
28주당 비율	0.24	0.43
% 감소, 비율에 대한p값	43.9%, $p=0.038$	
의사의 전반적 평가		
응답자%*	60.5%	42.8%
p값**	<0.001	
AQL(삶의 질) 개선		
0.5이상 개선 환자 비율%	60.8%	47.8%
p값	0.008	

* 현저한 개선 또는 완전한 관리

** 전체 평가 분포에 대한 p값

천식 시험 2 및 3

스크리닝에서 천식 시험 2와 3의 환자들은 1초 강제 호기량(FEV1)이 40%에서 80% 사이로 예측되었다. 모든 환자는 베타2 작용제 투여 후 최소 12%의 FEV1 개선을 보였다. 모든 환자는 증상이 있었고 흡입용 코르티코스테로이드(ICS)와 속효성 베타 2 작용제로 치료를 받고 있었다. 다른 조절제 약물을 병용 투여받는 환자는 제외되었으며, 연구 중에 추가 조절제 투여 시작은 금지되었다. 현재 흡연 중인 환자는 제외되었다.

각 시험은 일반 ICS(베클로메타손 디프로피오네이트)로 안정적으로 전환하기 위한 준비 기간과 이어서 오말리주맙 또는 위약으로 무작위 배정하는 것으로 구성되었다. 환자들은 급성 악화로 증량이 필요하지 않은 한 코르티코스테로이드 용량을 변경하지 않고 오말리주맙을 16주 동안 투여 받았다. 그 후 환자는 12주의 ICS 감소 단계에 진입했으며 그 동안 ICS 용량 감소가 단계적으로 시도되었다.

연구 기간 동안 각 그룹의 환자 당 천식 악화 횟수 분포는 스테로이드 안정기 및 스테로이드 감량기에 대해 별도로 분석되었다.

천식 시험 2와 3 모두에서 위약과 비교하여 오말리주맙으로 치료받은 환자에서 환자 당 악화 횟수가 감소했다(표 7).

표 7. 천식 시험 2 및 시험 3에서 환자 당 천식 악화 횟수

스테로이드안정기(16주)				
환자 당 악화 횟수	천식 시험2		천식 시험3	
	오말리주맵 N=268	위약 N=257	오말리주맵 N=274	위약 N=272
0	85.8%	76.7%	87.6%	69.9%
1	11.9%	16.7%	11.3%	25.0%
≥2	2.2%	6.6%	1.1%	5.1%
p값	0.005		<0.001	
환자 당 평균 악화 횟수	0.2	0.3	0.1	0.4
스테로이드 감량기(12주)				
환자 당 악화 횟수	오말리주맵 N=268	위약 N=257	오말리주맵 N=274	위약 N=272
	오말리주맵 N=268	위약 N=257	오말리주맵 N=274	위약 N=272
0	78.7%	67.7%	83.9%	70.2%
1	19.0%	28.4%	14.2%	26.1%
≥2	2.2%	3.9%	1.8%	3.7%
p값	0.004		<0.001	
환자 당 평균 악화 횟수	0.2	0.4	0.2	0.3

만 6 세에서 12 세 미만 아동

만 6 세에서 12 세 미만의 연령군에서 오말리주맵의 안전성 및 유효성은 1 건의 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 시험(시험 4) 및 추가 지지 시험(시험 5)으로부터 평가되었다.

천식 시험4

다른 천식 조절 치료제 유무와 관계없이 흡입 코르티코스테로이드(플루티카손 프로피오네이트 DPI $\geq$ 200 mcg/day 또는 등가량) 사용에도 불구하고 조절되지 않는 중등도 및 중증 천식을 앓고 있는 6~12세 소아 628명을 대상으로 부가요법으로서 오말리주맵의 안전성 및 유효성을 평가한 52 주 시험이었다. 대상 환자는 천식 진단을 받은 지 1년 이상, 최소 하나의 통년성 항원에 대한 피부단자검사서 양성, 시험 시작 전 1년 이내에 주간 및/또는 야간 증상 및 악화와 같은 임상 특징의 병력이 있는 환자였다. 치료 첫 24주 동안 스테로이드 용량은 베이스라인부터 일정하게 유지되었고, 이후 28주 동안 흡입 코르티코스테로이드 조절이 허용되었다.

일차 평가 변수는 24주 고정 스테로이드 치료 기간 동안 천식 악화율이었다. 천식 악화는 연구자가 임상적으로 판단한 천식 증상의 악화로 정의되었으며, 최소 3일 동안 기본 흡입 코르티코스테로이드 용량을 두 배로 늘리거나 최소 3일 동안 구조 전신 코르티코스테로이드(경구 또는 정맥주사) 치료가 요구되었다. 24주차에 오말리주맵 시험 대상자의 천식 악화 비율은 통계적으로 유의하게 낮았다 (0.45 대 0.64; 비율: 0.69; 95% CI: 0.53, 0.90). 오말리주맵 시험대상자에서 52주 이중눈가림 투여 기간 동안 위약과 비교하여 천식 악화율이 더 낮았다 (0.78 대 1.36; 비율: 0.57; 95% CI: 0.45, 0.72). 야간 증상 점수, 베타 작용제 사용, FEV1 측정과 같은 다른 평가 변수는 위약과 비교하여 오말리주맵 시험대상자에서 유의한 차이가 없었다.

천식 시험5

흡입형 코르티코스테로이드(베클로메타손 디프로피오네이트 168-420 mcg/day)로 천식이 잘 조절되는 소아 334 명(이 중 6~12세 298명)을 대상으로 안전성을 일차 평가하

는 28 주 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험이었다. 16 주간 스테로이드 치료 기간을 거친 후, 12 주간 스테로이드 용량 감량 기간이 이어졌다. 오말리주맙 시험대상자에서 16주 고정 스테로이드 치료 기간(0.18 대 0.32; 비율: 0.58; CI: 0.35, 0.96)과 28 주 치료 기간(0.38 대 0.76; 비율: 0.50; 95% CI: 0.36, 0.71) 모두 위약과 비교하여 천식 악화가 더 적었다.

② 만성 특발성 두드러기(CSU)

CSU에 대한 제3 상 임상 개발 프로그램에는 3 건의 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관 시험, Q4881g, Q4882g 및 Q4883g 이 포함되었다.

시험 Q4881g 및 Q4882g는 H1 항히스타민제 치료에도 불구하고 불응성 CSU 가 있는 환자(만12~75 세)에서 각각 24 주 및 12 주 동안 4 주마다 75 mg, 150 mg 또는 300 mg 오말리주맙 투여의 유효성 및 안전성을 평가했으며, 16 주 무투여 추적관찰 기간 이 포함되었다.

시험 Q4883g는 H1 및/또는 H2 항히스타민제 치료 및/또는 류코트리엔 수용체 길항제(LTRA) 치료에도 불구하고 불응성 CSU 가 있는 환자(만 12~75 세)에서 24 주 동안 4 주마다 300 mg 졸레어 투여의 유효성 및 안전성을 평가했으며, 16 주 무투여 추적관찰 기간이 포함되었다.

시험 Q4881g 및 Q4882g에서 75 mg 용량은 일차 유효성 평가변수(베이스라인부터 제 12 주까지 주간 가려움 중증도 점수의 변화) 또는 다수의 이차 평가변수를 일관되게 충족하지 못했다. 이는 유효하지 않은 것으로 간주되었으므로 더 이상 제시되지 않았다.

베이스라인부터 제12 주까지 주간 가려움 중증도 점수의 변화

일차 유효성 평가변수인 베이스라인부터 제12 주까지 주간 가려움 중증도 점수의 변화는 시험 Q4881g 과 Q4882g에서 150 mg 및 300 mg 용량 모두, Q4883g에서 300 mg 용량에서 모두 충족되었다.

표 8. 베이스라인부터 제12 주까지 주간 가려움 중증도 점수의 변화, 시험 Q4881g, Q4882g, Q4883g (mITT 모집단*)

	위약	오말리주맙150mg	오말리주맙300mg
시험Q4881g			
N	80	80	81
평균(SD)	-3.63 (5.22)	-6.66 (6.28)	-9.40 (5.73)
위약 대비 LS 평균의 차이 ¹	-	-2.95	-5.80
차이에 대한 95% CI	-	-4.72, -1.18	-7.49, -4.10
위약 대비 P-값 ²	-	0.0012	<0.0001
시험Q4882g			
N	79	82	79
평균(SD)	-5.14 (5.58)	-8.14 (6.44)	-9.77 (5.95)
위약 대비 LS 평균의 차이 ¹	-	-3.04	-4.81
차이에 대한 95% CI	-	-4.85, -1.24	-6.49, -3.13
위약 대비 P-값 ²	-	0.0011	<0.0001
시험Q4883g			
N	83	-	252
평균(SD)	-4.01 (5.87)	-	-8.55 (6.01)

위약 대비 LS 평균의 차이 ¹	-	-	-4.52
차이에 대한 95% CI	-	-	-5.97, -3.08
위약 대비 P-값 ²	-	-	<0.0001

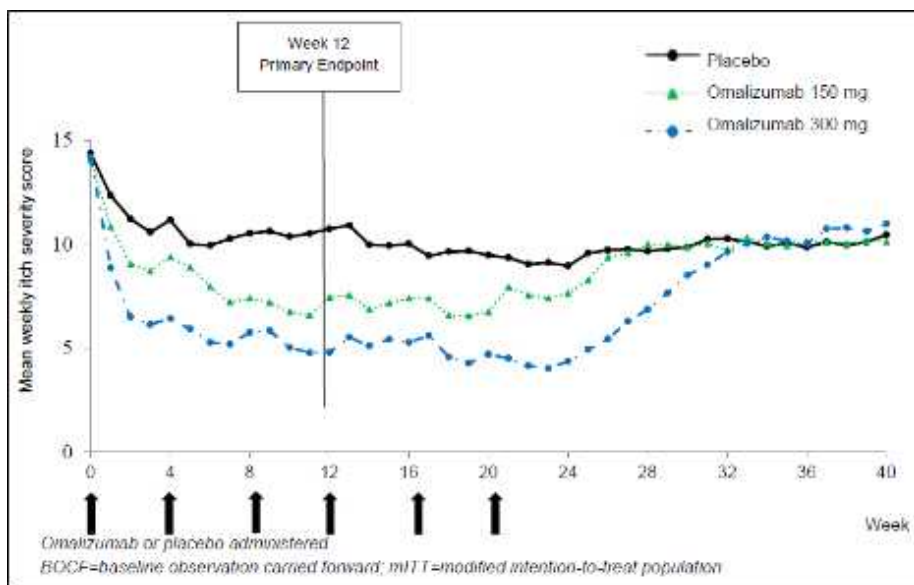
* 수정된 투여 의향(mITT) 모집단: 무작위 배정되어 최소 1 회 용량의 시험약을 투여 받은 모든 시험대상자들을 포함시켰다.

결측 자료를 대치하기 위해 BOCF(베이스라인 관찰 이월)를 사용했다.

¹ LS 평균은 ANCOVA 모델을 사용하여 추정했다. 층은 베이스라인 주간 가려움 중증도 점수 <13 대 ≥13 및 베이스라인 체중(<80 kg 대 ≥80 kg)이었다.

² p-값은 ANCOVA t-검정에서 도출된다.

그림 1. 시간 경과에 따른 평균 주간 가려움 중증도 점수, 시험 Q4881g (BOCF, mITT 모집단)



베이스라인에서 제12 주까지 주간 두드러기 활성도 점수(UAS7)의 변화

제3 상 시험에서, 오말리주맙 150 mg 및 300 mg 투여군은 베이스라인부터 제12 주까지 UAS7의 평균 변화에서 위약과 통계적으로 유의한 차이를 보였다(시험 Q4881g의 그림 812-2). 300 mg 투여군($p<0.0001$)의 경우 3 건의 시험 모두에서, 150 mg 투여군의 경우 Q4881g ($p=0.0008$) 및 Q4882g($p=0.0001$) 시험에서 통계적 유의성을 달성했다.

24 주 투여 후 유효성

24 주 투여 후 결과는 12 주 시점과 유사한 정도의 반응이 관찰되었다.

48 주 투여 후 유효성

48 주 연구에서, 12 세에서 75 세 사이의 환자 206 명이 매 4 주마다 오말리주맙 300mg을 투약하는 24 주 동안의 오픈 라벨 치료에 등록되었다. 이 오픈 라벨 기간 동안 치료에 반응한 환자들은 무작위로 분류되어 오말리주맙 300mg(81 명) 또는 위약(53 명)을 4 주마다 24 주 동안 추가로 투여 받았다.

48 주 동안 오말리주맙으로 치료를 유지한 환자 중 21%는 임상적 악화(무작위 배정 후 24 주에서 48 주 사이에 최소 2 주 연속 UAS7 점수가 12 점 이상)를 경험한 반면, 위약으로 치료한 환자는 48 주 내에 60.4%가 임상적 악화를 경험하였다. (차이 -39.4%, $p<0.0001$, 95%CI: -54.5%, -22.5%)

4) 비임상 정보

성체 또는 발육기 사이노물거스 원숭이에서 비만 세포 탈과립으로 인한 전신 아나필락시스 반응의 증거는 없었다. 순환 오말리주맙: IgE 항체 복합체는 모든 원숭이 시험들에서 존재했으나, 오말리주맙 투여 후 모든 기관(신장 포함)에서 면역복합체 매개 질환의 증거는 없었다. 오말리주맙: IgE 복합체는 보체를 고정하거나 보체 의존성 세포독성을 매개하지 않는다.

최대 250 mg/kg(mg/kg 단위 최고 권장 임상 용량의 최소 14 배)의 용량 수준에서 오말리주맙의 만성 투여는 일반적으로 중추적 임상시험의 최대 인간 노출을 초과하는 혈청 농도에서 여러 비인간 영장류 중에서 발생한 혈소판 수의 용량 관련 감소를 제외하고 비인간 영장류 동물(성체 및 발육기 동물 모두)에서 내약성이 양호했다. 발육기 원숭이는 성체 원숭이보다 혈소판 영향에 더 민감했다. 또한, 사이노물거스 원숭이의 주사 부위에서 급성 출혈 및 염증이 관찰되었으며, 이는 이종 단백질의 반복 피하 투여에 대한 국소 면역반응과 일치한다. 오말리주맙에 대한 공식 발암성시험은 수행되지 않았다.

오말리주맙에 대한 항체는 피하 또는 정맥 내 투여 후 일부 원숭이에서 검출되었으며 이는 이종 단백질의 투여에 기초하여 예상된다. 일부 동물들은 혈청 오말리주맙 농도가 높거나 IgE 수치가 높거나 둘 다였기 때문에 평가할 수 없었다. 그러나, 동물들은 시험의 전체 투여 기간 동안 높은 혈청 오말리주맙 농도를 유지했으며, 항-오말리주맙 항체의 존재로 인한 명백한 독성은 없었다.

5) 비교동등성 입증 정보

(1) 이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.

(2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 건강한 성인 지원자와 만성 특발성 두드러기 환자를 대상으로 약동학, 안전성 및 유효성에 대한 동등성을 평가하는 임상 시험을 수행하였다.

- 176명의 건강한 성인 지원자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 혈중농도 곡선하 면적(AUC_{0-inf} , AUC_{0-last}) 및 최대 혈청농도(C_{max})에서 이 약과 대조약이 약물동태학적으로 동등함이 확인되었다.

- 619명의 만성 특발성 두드러기 환자를 대상으로 진행된 치료적 확증시험에서 제12주에 주간 가려움증중증도 점수(ISS7)의 베이스라인 대비 변화의 평균에 대해 비교한 결과, 수정 치료 의향(mITT) 분석군과 계획서 순응(PP) 분석군 모두에서 이 약과 대조약의 치료적 동등성이 확인되었다.

(3) 프리필드펜주와 프리필드시린지주를 통한 약물투여의 동등성을 증명하기 위하여 건강한 성인 지원자를 대상으로 약동학에 대한 동등성 및 안전성을 평가하는 임상 시험을 수행하였다.

- 129명의 건강한 성인 지원자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 혈중농도 곡선하 면적(AUC_{0-inf}) 및 최대 혈청농도(C_{max})에서 이 약의 프리필드펜주와 대조약의 프리필드시린지가 약물동태학적으로 동등함이 확인되었다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
일부공정위탁제조 (제조의뢰자)	(주)셀트리온	대한민국	인천광역시 연수구 아카데미로 23
일부공정위탁제조 (제조자)	(주)셀트리온제약	대한민국	충청북도 청주시 청원구 오창읍 2산단로 82

1.3 허가조건

○ (위해성 관리계획) v2.0

- * 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기 준 관련 자료	RMP 관련 자료	임상통계 관련 자료
신청일자	'24.11.13.	'24.11.13.	'24.11.13.	'24.11.13.	'24.11.14.
보완요청일자	'25.03.05.	'25.02.28.	'25.01.06.		
보완접수일자	'25.08.29.	'25.09.01.	'25.03.05.		
최종처리일자	'25.12.19.	'25.12.04.	'25.03.26.	'25.03.05.	'24.11.26.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
[별표1] 제2부 II. 자료제출의약품 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품

제출자료 구분		자 료 번 호 ^{주1)}																																			
		1	2														3						4						5				6		7	8	
			가							나							가			나			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)								
제출범위	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	○	○	x	x	x	○	△	△	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○		
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	
면제사유	-																																				

○ 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
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
 - 나. 가교자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 국내 품목허가된 졸레어프리필드시린지주(오말리주맵)의 동등생물의약품으로 허가 신청되었으며, 국내 품목허가된 옴리클로프리필드시린지주(오말리주맵)와 완제의약품 생산까지 모두 동일하며 프리필드시린지(CT-P39 PFS) 또는 오토인젝터(CT-P39 AI)에 충전형태가 다른 ‘최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품’이다.
- 본 허가 신청에는 옴리클로펜주 75mg, 150mg이 포함되어 있으며, 대조약인 졸레어프리필드시린지주(75mg, 150mg)의 적응증 중 재심사기간이 2025년 4월 15일까지인 ‘성인 비용종을 동반한 만성 비부비동염’적응증을 제외하고 효능효과를 신청하였다.
- 옴리클로펜주 허가를 위해 새로 수행된 비임상시험 자료는 없다.
 - 비임상시험 자료는 옴리클로프리필드시린지주(오말리주맵) 최초 허가 시 제출된 EU-졸레어 및 US 졸레어와 CT-P39 PFS의 IgE에 대한 결합능의 유사성 및 원숭이 4주 반복투여 독성시험, 기타 약력학 자료(total IgE 증가 및 free IgE 변화)에서 동등성이 입증되었다. CT-P39 AI와 CT-P39 PFS의 품질 동등성이 입증될 경우, CT-P39의 원료의약품이 동일하며 CT-P39 AI와 CT-P39 PFS는 최종 용기만 다르고 신청 효능효과, 용법용량이 모두 동일함에 따라 CT-P39 PFS 최초 허가 시 제출된 비임상시험 자료로 갈음가능하다(품질 검토 결과 참고)
- 신청 품목과 졸레어프리필드시린지주(오말리주맵)의 생물학적동등성은 건강한 일본인 시험대상자에서 EU-졸레어프리필드시린지주 150mg/mL과 CT-P39 AI 150mg/mL의 약동학적 동등성 시험(CT-P39 1.2)를 근거로 평가되었다.
 - CT-P39 AI와 EU-졸레어 PFS는 허가된 용법용량에 따라 150mg을 단회 피하투여 시 127일까지 각 시점의 오말리주맵 혈청 농도는 유사하였으며, 약동학 평가변수인 AUC_{0-inf} 와 C_{max} 의 기하 LSM 비율의 양측 90% CI는 사전 정의된 동등성 한계인 80%~125% 내에 포함되어 약동학적 동등성이 확인되었다.
 - 건강한 시험대상자에서 CT-P39 AI와 EU-졸레어 PFS 단회 투여시 발생한 이상사례는 두 군당 유사하였으며, 중대한 이상사례, 시험중단 또는 사망을 초래한 이상사례는 보고되지 않았다. 전반적으로 건강한 대상자에서

CT-P39 AI와 EU-졸레어 PFS 단회투여는 유사한 안전성 프로파일을 보였다.

- CT-P39와 졸레어 PFS의 치료적 동등성은 CT-P39 PFS 최초 허가 시 제출된 임상시험 CT-P39 3.1에서 만성 특발성 두드러기 환자를 대상으로 CT-P39 PFS와 EU-졸레어 PFS의 치료적 동등성을 확인하였다. CT-P39 PFS와 CT-P39 AI의 품질 동등성이 입증될 경우, 해당 임상시험 결과는 CT-P39 AI와 졸레어 PFS와의 치료적 동등성의 근거로 인정가능하다(품질 검토서 참고 필요)
- 1차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 12주 ISS7 변화는 CT-P39 PFS 300mg 및 졸레어 PFS 300mg 군 간에 유사하였으며(각각 -9.21[0.796] 및 -9.98[0.798]), 투여 차이 추정치에 대한 95% CI [-0.37, 1.90]은 사전 정의된 한계인 [-2.00, 2.00] 내에 완전히 포함되어 치료적 동등성이 입증되었다.
- CT-P39 PFS와 졸레어 PFS 투여군에서 이상사례, 중대한 이상사례, 관심 이상사례 발생률은 전반적으로 유사하였다.

[약어 및 정의]

CI	Confidence interval	신뢰구간
CSU	Chronic spontaneous urticaria	만성 특발성 두드러기
CU-QoL	Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire score	만성 두드러기 삶의 질 설문지 점수
DLQI	Dermatology Life Quality Index	피부과 삶의 질 지수
HSS	Hive severity score	두드러기 중증도 점수
HSS7	Weekly hive severity score	주간 두드러기 중증도 점수
IgE	Immunoglobulin E	면역글로불린 E
ISS	Itch severity score	가려움 중증도 점수
ISS7	Weekly Itch Severity Score	주간 가려움 중증도 점수
LSM	Least Squares Mean	최소제곱평균
MID	Minimal important difference	최소 중요 차이
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event	투여 발현성 이상사례
UAS	Urticaria activity score	두드러기 활성도 점수
UAS7	Weekly urticaria activity score	주간 두드러기 활성도 점수
UPDD	Urticaria Patients Daily Diary	두드러기 환자 일지

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 옴리클로펜주(오말리주맵)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역조절제
- 약리작용 기전 : 오말리주맵은 재조합 인간화 항-IgE 항체이며, 알레르기 증상 발생 시 중요한 역할을 하는 IgE의 활성을 억제한다. 알레르기성 질환 치료에 대한 이러한 접근은 면역기능에서 IgE의 역할에 대한 현재의 이해에 기반한다. 아토피 환자는, 자연적으로 발생하는 혼한 알레르기 항원에 대해 IgE 항체를 생성함으로써 면역반응을 보인다. 오말리주맵은 비만세포와 호염구 표면에 존재하는 고친화력 IgE 수용체 (FcεRI)에 IgE의 결합을 억제함으로써 알레르기성 질환을 치료하도록 설계되었다. FcεRI 발현 세포의 표면에 결합한 IgE가 감소하면 알레르기 반응 매개인자의 유리 정도가 제한된다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 졸레어프리필드시린지주75(오말리주맵) 및 졸레어프리필드시린지주150(오말리주맵)에 대한 동등생물의약품으로 신청하였다.
- CT-P39는 유럽 승인 및 한국 허가된 졸레어와 농도, 투여 경로 면에서 동일하며 모든 부형제는 임상적으로 비활성이다. 옴리클로펜주(오말리주맵)는 국내 품목허가된 옴리클로프리필드시린지주(오말리주맵)와 완제의약품 생산까지 모두 동일하며, 투여 기기가 PFS에서 AI로 변경한 제품이다.
- 국내외 허가현황
 - 대조약 국내 허가현황
 - 졸레어프리필드시린지주150(오말리주맵) 2016.05.27.
 - 졸레어프리필드시린지주75(오말리주맵) 2017.06.26.
 - CT-P39 국내 허가현황
 - 옴리클로프리필드시린지주(오말리주맵) 2024.06.24.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 대조약인 졸레어프리필드시린지주의 적응증 중 재심사기간이 2025년 4월 15일까지인 '성인 비용종을 동반한 만성 비부비동염' 적응증을 제외하고 효능효과를 신청하였다.
 - 성인, 청소년(12세 이상), 소아(6 ~ 12세 미만)의 알레르기성 천식
 - 성인 및 청소년(12세 이상)의 만성 특발성 두드러기

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- CT-P39 AI로 수행된 임상시험 관련 민원은 없다.
- 동일한 원액을 사용한 CT-P39 PFS는 2024년 6월 24일 국내 품목허가되었다.
- CT-P39 PFS와 대조약인 졸레어프리필드시린지주의 치료적 동등성 입증 임상시험계획(CT-P39 3.1)은 2020년 10월 7일 국내 승인되었다.
 - H1-항히스타민 치료에도 증상을 보이는 만성 특발성 두드러기 환자를 대상으로 CT-P39와 졸레어의 유효성 및

안전성을 비교하기 위한 이중눈가림, 무작위배정, 활성대조, 평행군, 제 3상 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 오말리주맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 기허가(옴리클로프리펠드시린지주)와 동일함

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, L-아르기닌염산염, 폴리소르베이트20, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품

☒ pH ☒ 색상 ☒ 단백질 ☒ 무균 ☐ 발열성물질 ☐ 보존제(사용 보존제명)
☒ 엔도톡신 ☒ 역가 ☐ 이상독성부정 ☐ 함습도 ☒ 확인
☒ 주사제 관련 시험(☒ 불용성미립자 ☒ 불용성이물 ☒ 실용량 ☐ 제제균일성)
☒ 기타(삼투압, 온도, 투여량 정확도, 주입시간, 작동력, 주사 깊이)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 기허가(옴리클로프리펠드시린지주)와 동일함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	유리시린지	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2℃/60±5% RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
사용 후 안정성	상온(25℃, 7d)		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 사용 후 안정성시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 옴리클로펜주 허가를 위해 새로 수행된 독성시험 자료는 없다
 - CT-P39 AI와 CT-P39 PFS의 품질 동등성이 입증될 경우, CT-P39의 원료의약품이 동일하며 신청 효능효과, 용법 용량이 모두 동일함에 따라 CT-P39 최초 허가 시 인정된 독성시험 자료로 갈음가능하다.

5. 약리작용에 관한 자료

- 옴리클로펜주 허가를 위해 새로 수행된 약리시험 자료는 없다
 - CT-P39 AI와 CT-P39 PFS의 품질 동등성이 입증될 경우, CT-P39의 원료의약품이 동일하며 신청 효능효과, 용법 용량이 모두 동일함에 따라 CT-P39 최초 허가 시 인정된 약리시험 자료로 갈음가능하다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽의 허가 승인(2025.03.27.) 시 제출한 자료와 동일 자료임을 입증하는 자료제출 증명서를 제출하였다.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건 (1상 2건, 3상 1건)
 - 새로 수행된 임상시험(1건)
 - 제1상 임상시험(CT-P39 1.2) 건강한 일본인 시험대상자에서 EU-졸레어프리필드시린지주150(오말리주맵)과 옴리클로펜주150(오말리주맵)를 1회 SC 투여 후 PK 및 안전성 평가(AI와 PFS 간 PK 시험)

단계	시험번호	시험 디자인	시험대상자 수	투여용량, 투여기간	주요 결과
1상	CT-P39 1.2	무작위 배정, 2개군, 평행군, 단회 투여	건강한 일본인 대상자 129명 - CT-P39 AI: 65명 - EU-졸레어 PFS: 64명	150mg 단회 피하투여	· CT-P39 AI와 EU-졸레어 PFS 단회 SC 투여 시 약동학 평가변수인 AUC_{0-inf} 와 C_{max} 의 기하 LSM 비율의 양측 90% CI는 각 95.31-108.45], [87.20-101.14]로 사전에 정의된 생물학적동등성 한계인 80-125% 내에 포함되었다.

- 옴리클로프리필드시린지주 최초 허가 시 인정된 임상시험(2건)
 - 제1상 임상시험(CT-P39 1.1) : 건강한 시험대상자를 대상으로 세 가지 오말리주맵 제형 (CT-P39, EU 졸레어, US 졸레어) 150mg을 SC 단회 투여 후 약동학 및 안전성을 비교하는 비교 약동학 임상시험(핵심 PK 시험)
 - 제3상 임상시험(CT-P39 3.1) : H1-항히스타민제 치료에도 불구하고 여전히 증상이 있는 만성 특발성 두드러기(CSU) 환자를 대상으로 CT-P39와 EU-졸레어의 유효성 및 안전성을 비교한 치료적 확증 임상시험(핵심 임상시험)

단계	시험번호	시험 디자인	시험대상자 수	투여용량, 투여기간	주요 결과
1상	CT-P39 1.1	무작위 배정, 이중 눈가림, 3개군, 평행군, 단회 투여	건강한 대상자 176명 - 파트1 CT-P39: 15명 EU-졸레어: 15명 - 파트2 CT-P39: 47명 EU-졸레어: 49명 US졸레어: 50명	150mg 단회 피하투여	<ul style="list-style-type: none"> 파트1에서 시험약의 초기 내약성 및 안전성을 확인하였다. 파트2에서 CT-P39는 EU-졸레어, US 졸레어와의 AUC_{0-inf}, AUC_{0-last}, C_{max}의 각 쌍별 비교에서, AUC_{0-inf}, AUC_{0-last} 및 C_{max}의 기하 LSM 비율의 양측 90% CI는 사전 정의된 동등성 마진인 80%-125% 내에 포함되었다.
3상	CT-P39 3.1	이중눈가림, 무작위배정, 활성대조, 평행군	H1-항히스타민 치료에도 불구하고 증상이 있는 만성 특발성 두드러기 (CSU) 환자 634명 ¹ 투여기간 1: 619명 • 1군: 204명 • 2군: 205명 • 3군: 107명 • 4군: 103명 투여기간 2: 579명 • 1군: 187명 • 2-1군: 96명 • 2-2군: 97명 • 3군: 101명 • 4군: 98명	투여기간 1 (12주): 4주마다 3회 SC 투여 • 1군: CT-P39 300mg • 2군: 졸레어 300mg • 3군: CT-P39 150mg • 4군: 졸레어 150mg 투여기간 2 (12주): 4주마다 3회 SC투여 • 1군: CT-P39 300mg • 2-1군: CT-P39 300mg • 2-2군: 졸레어 300mg • 3군: CT-P39 300mg • 4군: 졸레어 300mg	<ul style="list-style-type: none"> 유효성: 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 제12주의 ISS7의 변화율은 CT-P39 300mg군과 EU-졸레어 300mg군 간 LS Means로 보정된 차이(adjusted difference)의 95% CI는 [-0.37, 1.90]으로, 사전 정의된 동등성 한계인 [-2.00, 2.00] 내에 포함되었다. 안전성: 전반적으로 이상사례는 CT-P39군과 EU-졸레어군 간 유사하였으며, ADA 발생률도 군간에 유사하였다.

¹유의한 GCP 미준수 기관의 15명 환자는 모든 분석군에서 제외됨

6.3. 생물약제학시험

- 임상시험에 사용된 의약품
 - CT-P39 AI 성분 및 조성은 CT-P39 PFS와 동일하며, EU-졸레어 및 US졸레어 성분과 동일하다. CT-P39 1.2 임상시험 전반에 걸쳐 동일한 제형의 CT-P39가 사용되었다.

표 4: 시험 CT-P39 1.2에 사용된 시험약

완제의약품	공급 형태	로트 번호	유효기간
CT-P39	AI 내 150mg/1mL	3M5P01T1	2024년 12월
EU 승인 Xolair	PFS 내 150mg/1mL	AVXS268906	2024년 4월

약어: AI, Auto-injector, 자동 주사기; EU, European Union, 유럽연합; PFS, Pre-filled syringe, 사전 충전형 주사기

- 생체 시료 분석법
 - CT-P39 임상개발 프로그램 전반에 동일하며 혈청 내 오말리주맙 농도, ADA, 중화항체 및 유리 IgE 및 총 IgE 검출을 포함한다. 분석 성능은 밸리데이션되었으며, 밸리데이션 리포트는 CT-P39 PFS 최초 허가 시 제출되어 검토되었다.

6.4. 임상약리시험

- CT-P39 1.1 및 CT-P39 3.1의 PK, PD, 면역원성 자료는 CT-P39 PFS 최초 허가의 근거로 CT-P39와 졸레어 간의 생물학적 동등성이 입증되었다.
- CT-P39 1.1에서 건강한 시험대상자에서 EU-졸레어 PFS, US 졸레어 PFS와 CT-P39 PFS의 PK 유사성은 AUC_{0-inf} , AUC_{0-last} , C_{max} 의 기하 최소 제곱 평균비(LSM)의 90% CI가 사전에 정의된 80~125% 동등성 한계 내에 포함됨을 통해 확인되었다. 또한 이차 PK 평가변수에서도 투여군간에 평균값은 유사하였다.

Table 11-5 Statistical Analysis of Primary Pharmacokinetic Parameters of Omalizumab – Part 2 (PK Set)

PK Parameter (units)	Geometric LSM						CT-P39 /EU-approved Xolair Ratio ^(a) [90% CI ^(b)]	CT-P39 /US-licensed Xolair Ratio ^(a) [90% CI ^(b)]	EU-approved Xolair /US-licensed Xolair Ratio ^(a) [90% CI ^(b)]
	CT-P39		EU-approved Xolair		US-licensed Xolair				
	(N=47)		(N=49)		(N=50)				
	n	Results	n	Results	n	Results			
AUC _{0-24h} (day·µg/mL)	47	832.06	49	800.07	50	837.92	104.00 [94.96 - 113.89]	99.30 [90.79 - 108.61]	95.48 [87.36 - 104.37]
AUC _{0-inf} (day·µg/mL)	46	897.81	49	850.05	50	909.42	105.62 [95.91 - 116.31]	98.72 [89.76 - 108.58]	93.47 [85.09 - 102.68]
C _{max} (µg/mL)	47	19.73	49	17.44	50	18.99	113.14 [103.15 - 124.11]	103.88 [94.83 - 113.80]	91.82 [83.87 - 100.52]

- H1-항히스타민제 치료를 사용하고 있음에도 불구하고 여전히 증상이 있는 만성 특발성 두드러기(CSU) 환자를 대상으로 한 CT-P39 3.1에서 CT-P39(150 또는 300 mg)와 EU-졸레어(150 또는 300 mg) 투여 후 평가된 평균 혈청 농도는 CT-P39와 졸레어 투여군에서 유사하였으며, 전체 Pk 프로파일도 일반적으로 중복되었다.
- CT-P39 AI를 통한 CT-P39 투여와 EU-졸레어 PFS간의 생물학적 동등성은 CT-P39 1.2 임상시험을 통해 입증하였다.

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

(CT-P39 1.2) 건강한 일본인 시험대상자에서 오말리주맵(CT-P39 AI와 EU-졸레어 PFS)의 두가지 제형의 약동학 및 안전성을 비교하기 위한 제1상, 무작위배정, 오픈라벨, 평행군, 단일용량 임상시험

- 시험목적
 - 건강한 일본인 대상자에서 AI를 통한 CT-P39 투여와 EU-졸레어 PFS 투여의 AUC_{0-inf} 및 C_{max} 측면에서 PK 유사성 입증
 - 건강한 일본인 대상자에서 127일까지 CT-P39 AI와 EU-졸레어 PFS 투여의 추가 안전성, PK, PD, 면역원성 평가
- 대상질환 및 시험대상자 수
 - 체중 40kg 초과 90kg 이하, BMI 기준($18.0 \leq BMI \leq 29.9 \text{ kg/m}^2$)을 충족하는 18세-65세의 건강한 일본인 성인
 - 스크리닝 시점에 총 IgE 수준 $\leq 100 \text{ IU/mL}$
 - 천식, 두드러기, 혈관부종, 습진성 피부염 같은 알레르기 반응이 존재하지 않는 대상자
 - 면역복합체 질환(3형 과민반응 포함), 자가면역질환, 기관지 폐 아르페르길루스 증 병력 및/또는 동반 병력이 없는 대상자
- 시험대상자 수
 - 계획: 128명
 - 무작위 배정 : 129명(CT-P39 AI 65명, EU-졸레어 PFS 64명)

Analysis set, n (%)	CT-P39 AI (N=65)	EU-approved Xolair PFS (N=64)
Intent-to-treat	65	64
Safety	65 (100.0%)	63 (98.4%)
Pharmacokinetic	65 (100.0%)	63 (98.4%)
Pharmacodynamic	62 (95.4%)	62 (96.9%)

* 무작위배정된 129명의 대상자가 ITT 분석군이었으며, 이 중 약물투여를 받은 128명의 대상자가 안전성 및 PK 분

석군에 포함되었다. 이 중 4명의 대상자(CT-P39 AI군 3명, EU-졸레어 PFS군 1명)이 총 IgE 및 유리 IgE 결과에서 정량 하한 미만으로 나와 PD 분석군에서 제외되었다

- 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

- 각 대상자는 1:1비율로 무작위배정되어 각각 CT-P39 AI 또는 EU-졸레어 PFS를 단회 피하투여받고 127일까지 평가되었다.

- 평가변수

- 1차 평가변수: 혈청 내 오말리주맵 농도(C_{max} , AUC_{0-int})

- 2차 평가변수

- 약동학적 변수: T_{max} , $T_{1/2}$, % AUC_{extr} , λ_z , CL/F , V_z/F , AUC_{0-last}

- 약력학적 변수: 유리 IgE (C_{min} , T_{min} , max % decrease), 총 IgE (C_{max} , T_{max} , max % increase)

- 안전성

- 이상사례, 과민반응, 주사부위반응, 생체반응, 신체검사, 임상실험실 검사, 심전도, 국소 주사부위 통증, 병용약물

- 면역원성: 항약물항체, 중화항체

- 통계분석

- 약동학

- 생물학적 동등성은 C_{max} 및 AUC_{0-int} 의 기하학적 LSM 비율의 90% CI가 80%~125% 내 포함되는 경우로 정의하였다.

- 결과

- 인구학적 특성 및 노출

- 총 129명의 대상자가 CT-P39 AI군에 65명, EU-졸레어 PFS군 64명으로 무작위 배정되었으며, 무작위배정된 대상자 중 1명을 제외한 모든 대상자가 시험약을 투여받고 시험을 완료하였다(CT-P39 AI군 100%, EU-졸레어 PFS군 98.4%).

- 인구통계 및 베이스라인 특성은 전반적으로 두 군에서 유사하였으며, 전체 대상자 중 77.5%는 남성이었으며, 연령의 평균은 37.7세, 체중의 평균은 62.12kg이었다. 총 IgE 농도의 평균은 44.52IU/mL로 전체 대상자의 50.4% 대상자는 스크리닝 시 40IU/mL 미만의 총 IgE 농도를 나타냈다.

	CT-P39 AI (N=65)	EU-approved Xolair PFS (N=64)	Overall (N=129)
Age (years)			
n	65	64	129
Mean (SD)	37.9 (12.71)	37.5 (11.99)	37.7 (12.31)
Median	40.0	38.0	38.0
Minimum, Maximum	18, 63	19, 61	18, 63
Sex, n (%)			
Male	50 (76.9%)	50 (78.1%)	100 (77.5%)
Female	15 (23.1%)	14 (21.9%)	29 (22.5%)
Female fertility status^(a), n (%)			
Pre-Menarche	0	0	0
Surgically sterilized	0	0	0
Post-menopausal	7 (46.7%)	5 (35.7%)	12 (41.4%)
Potentially able to bear children	8 (53.3%)	9 (64.3%)	17 (58.6%)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	65 (100.0%)	64 (100.0%)	129 (100.0%)
Unknown	0	0	0
Race, n (%)			
American Indian or Alaska native	0	0	0
Asian	65 (100.0%)	64 (100.0%)	129 (100.0%)
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	0	0	0
Not Allowed by investigator Country Regulations	0	0	0
Other	0	0	0
Height (cm) at screening			
n	65	64	129
Mean (SD)	168.13 (8.443)	167.92 (7.491)	168.02 (7.955)
Median	169.60	168.40	169.20
Minimum, Maximum	145.7, 181.2	148.4, 182.3	145.7, 182.3

	CT-P39 AI (N=65)	EU-approved Xolair PFS (N=64)	Overall (N=129)
Weight (kg) on Day -1			
n	65	64	129
Mean (SD)	61.65 (8.903)	62.61 (9.964)	62.12 (9.420)
Median	61.30	61.35	61.30
Minimum, Maximum	42.7, 84.6	42.0, 87.3	42.0, 87.3
Weight (Day -1) category, n (%)			
< 70 kg	54 (83.1%)	50 (78.1%)	104 (80.6%)
≥ 70 kg	11 (16.9%)	14 (21.9%)	25 (19.4%)
Body mass index (kg/m²) at screening			
n	65	64	129
Mean (SD)	21.71 (2.434)	22.14 (2.737)	21.92 (2.587)
Median	21.20	21.65	21.60
Minimum, Maximum	18.2, 28.2	18.2, 29.9	18.2, 29.9
Serum total IgE at screening (IU/mL)			
n	65	64	129
Mean (SD)	44.32 (29.769)	44.73 (28.545)	44.52 (29.055)
CV%	67.17	63.82	65.26
Geometric mean	-	-	-
Median	40.00	38.50	39.00
Minimum, Maximum	0.0, 99.8	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Serum total IgE category at screening, n (%)			
< 40 IU/mL	32 (49.2%)	33 (51.6%)	65 (50.4%)
≥ 40 IU/mL	33 (50.8%)	31 (48.4%)	64 (49.6%)

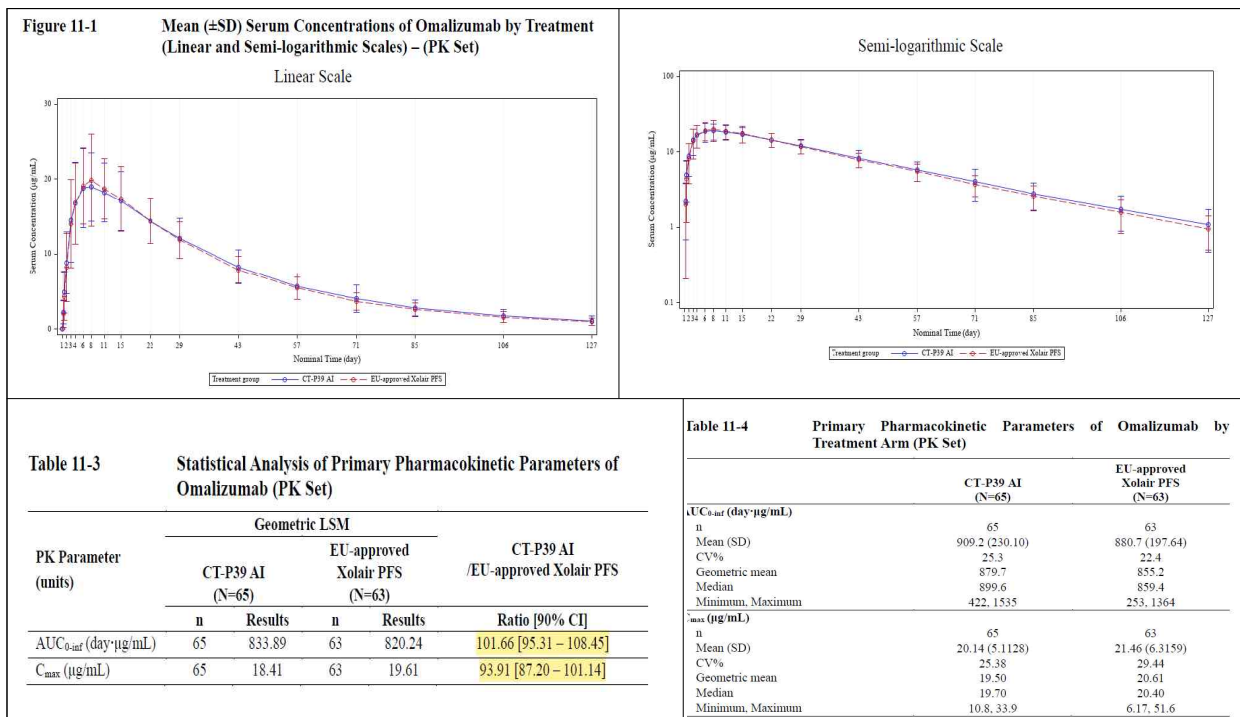
Abbreviations: AI, auto-injector; CV%, percent of coefficient of variation; EU, European Union; IgE, immunoglobulin E; ITT, intent-to-treat; PFS, pre-filled syringe; SD, standard deviation.
^(a) Percentages were based on female subjects in the corresponding analysis set per treatment arm and overall.
Source: Post-text Table 14.1.4.

- 전체 대상자에서 가장 자주 보고된 병력 SOC는 수술 및 의료 시술로 EU-졸레어 PFS 군에서 3명(4.7%) 보고되었으며, 그 다음은 감염 및 기생충으로 CT-P39 AI군 1명(1.5%), EU-졸레어 PFS 군 1명(1.6%)였으며, CT-P39 AI 군

에서 2명(3.1%)은 면역 체계 장애를 보고하였다. 안전성 분석군의 CT-P39 AI군의 3명(4.6%), EU-졸레어 PFS 군 4명(6.3%)에서 최소 하나 이상의 선행치료를 받은 경험이 있었으며 CT-P39 AI 투여군의 15명(23.1%) 및 EU-졸레어 PFS 투여군의 20명(31.7%)가 연구기간 동안 최소한 하나 이상의 병용약물을 투여받았으며 가장 자주 보고된 병용약물은 진통제였다.

- 약동학 결과

- CT-P39 AI 150mg과 EU-졸레어 PFS 150mg 단일용량 SC 투여 후 127일까지의 평균 오말리주맙 농도-시간 프로파일이 유사하였으며, AUC_{0-inf} 와 C_{max} 의 기하학적 LSM 비율의 90% CI는 사전에 정의된 80~125% 동등성 마진 내에 포함되었다.



- 평균 2차 PK 변수도 CT-P39 AI와 EU-졸레어 PFS에서 유사하였다.

Table 11-5 Secondary Pharmacokinetic Parameters of Omalizumab (PK Set)

Parameter (unit)	CT-P39 AI (N=65)	EU-approved Xolair PFS (N=63)
AUC_{0-inf} (day· μ g/mL)		
n	65	63
Mean (SD)	860.6 (200.36)	839.9 (180.56)
CV%	23.3	21.5
Geometric mean	836.4	817.4
Median	866.8	819.5
Minimum, Maximum	418, 1329	249, 1306
T_{max} (day)		
n	65	63
Mean (SD)	6.664 (3.2140)	7.322 (3.2680)
CV%	48.228	44.635
Geometric mean	6.011	6.595
Median	6.994	7.000
Minimum, Maximum	2.00, 21.01	2.00, 14.02
$t_{1/2}$ (day)		
n	65	63
Mean (SD)	27.93 (5.8771)	27.11 (7.2834)
CV%	21.04	26.86
Geometric mean	27.39	26.44
Median	27.07	26.34
Minimum, Maximum	18.7, 51.1	16.3, 72.1
λ_z (1/day)		
n	65	63
Mean (SD)	0.02577 (0.0047931)	0.02676 (0.0051629)
CV%	18.60	19.30
Geometric mean	0.02531	0.02622
Median	0.02561	0.02632
Minimum, Maximum	0.0136, 0.0371	0.00961, 0.0426

Parameter (unit)	CT-P39 AI (N=65)	EU-approved Xolair PFS (N=63)
CL/F (L/day)		
n	65	63
Mean (SD)	0.1767 (0.049885)	0.1825 (0.065235)
CV%	28.24	35.75
Geometric mean	0.1705	0.1754
Median	0.1667	0.1745
Minimum, Maximum	0.0977, 0.355	0.110, 0.594
V_z/F (mL)		
n	65	63
Mean (SD)	6884 (1525.1)	6930 (2125.6)
CV%	22.15	30.67
Geometric mean	6738	6690
Median	6530	6475
Minimum, Maximum	4590, 12900	4260, 16800
% AUC_{ext} (%)		
n	65	63
Mean (SD)	4.885 (2.8623)	4.379 (2.7380)
CV%	58.59	62.52
Geometric mean	4.137	3.734
Median	4.141	3.838
Minimum, Maximum	0.785, 13.4	0.466, 18.9

- PD 분석군에서 시험약 1회 투여 수 약력학적 매개변수 및 유리/총 IgE의 프로파일은 두 투여군 간에 유사하였다. 유리 IgE의 평균 $C_{min}(SD)$ 은 CT-P39 AI 및 EU-졸레어 PFS군에서 각각 2.674(0.25853) 및 2.656(0.27299)

IU/mL였으며, T_{min} 의 중앙 값은 두 투여군 모두에서 1.00일이었다. 평균 베이스라인 대비 유리 IgE 최대 감소 %는 CT-P39 AI군에서 74.53%, EU-졸레어 PFS군에서 71.34%였다. 총 IgE 매개변수의 경우도 두 투여군에서 유사하였으며, 평균 베이스라인 대비 총 IgE 최대 증가 %는 CT-P39 AI군에서 520.4%, EU-졸레어 PFS 군에서 550.1%였다.

- PD 분석군에서 CT-P39 AI와 EU-졸레어 PFS의 단일 SC 투여 후 평균 혈청 유리 IgE 농도는 2일차에 두 투여군 간에 유사한 수준으로 빠르게 억제되었으며, 43일차부터 서서히 회복되었다. 또한 혈청 총 IgE 농도는 두 투여군 간에 유사한 수준으로 상승하여 서서히 베이스라인으로 회복되었다.

Parameter (unit)	CT-P39 AI (N=62)	EU-approved Xolair PFS (N=62)
C_{min} of free IgE (IU/mL)		
n	46	48
Mean (SD)	2.674 (0.25853)	2.656 (0.27299)
CV%	9.667	10.28
Geometric mean	2.664	2.645
Median	2.583	2.583
Minimum, Maximum	2.58, 3.71	2.58, 4.21
T_{min} of free IgE (day)		
n	46	48
Mean (SD)	2.864 (5.3716)	2.412 (3.2197)
CV%	187.526	133.505
Geometric mean	1.056	1.192
Median	1.000	1.000
Minimum, Maximum	0.25, 28.00	0.25, 14.00
Maximum % decrease of free IgE (%)		
n	46	48
Mean (SD)	74.53 (20.921)	71.34 (21.152)
CV%	28.07	29.65
Geometric mean	70.25	66.74
Median	82.72	78.53
Minimum, Maximum	22.0, 94.8	15.2, 95.5
C_{max} of total IgE (IU/mL)		
n	62	62
Mean (SD)	254.5 (153.28)	269.9 (169.04)
CV%	60.22	62.62
Geometric mean	192.0	202.3
Median	215.5	243.0
Minimum, Maximum	14.0, 625	18.5, 646
T_{max} of total IgE (day)		
n	62	62
Mean (SD)	36.262 (12.2048)	36.328 (13.3704)
CV%	33.658	36.805
Geometric mean	34.272	33.897
Median	28.023	28.020
Minimum, Maximum	14.00, 56.04	13.99, 70.01
Maximum % increase of total IgE (%)		
n	57	58
Mean (SD)	520.4 (160.62)	550.1 (156.13)
CV%	30.87	28.38
Geometric mean	481.1	522.7
Median	512.9	529.0
Minimum, Maximum	17.3, 981	92.9, 920

Figure 11-2 Mean ($\pm$ SD) Free IgE Serum Concentrations by Treatment (PD Set)

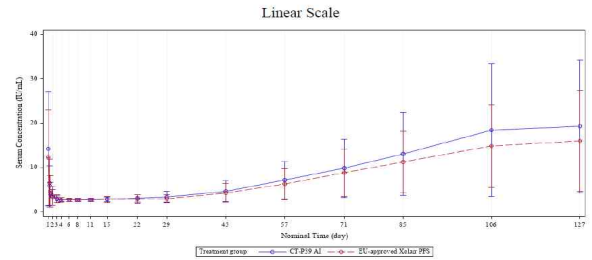
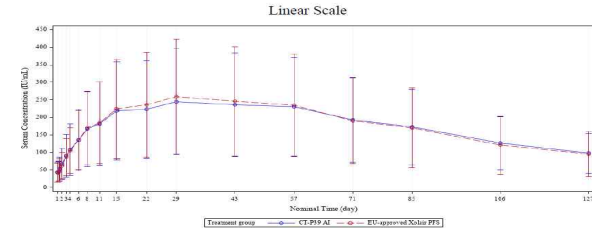


Figure 11-3 Mean ($\pm$ SD) Total IgE Serum Concentrations by Treatment (PD Set)



- 면역원성 결과

- 안전성 분석군에서 EU-졸레어 PFS 투여군의 대상자 1명(1.6%)에서만 시험약 투여 전 ADA 양성을 보였으며 시험약 투여 후 ADA 양성을 보인 대상자는 아무도 없었다.

Visit ADA Result NAb Result	CT-P39 AI (N=65)	EU-approved Xolair PFS (N=63)	Total (N=128)
At Least One Positive ADA after Administration	0	0	0
At Least One Positive NAb after Administration	0	0	0
Day 1			
Positive	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)
Negative	0	0	0
Day 15			
Positive	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)
Negative	65 (100.0%)	62 (98.4%)	127 (99.2%)
Day 85			
Positive	0	0	0
Negative	65 (100.0%)	63 (100.0%)	128 (100.0%)
EOS			
Positive	0	0	0
Negative	65 (100.0%)	63 (100.0%)	128 (100.0%)

- 안전성 결과

- AI를 통한 150mg CT-P39의 단일 SC 투여는 건강한 일본인 대상자에서 우수한 내약성을 보였으며, 전반적인 안전성 프로파일은 EU-졸레어 PFS와 유사하였다.
- 총 126건의 TEAE가 71명(55.5%)의 피험자(CT-P39 AI 및 EU-졸레어 PFS 그룹에서 각각 39명(60.0%) 및 32명(50.8%)의 피험자)에서 보고되었으며, 가장 흔하게 보고된 TEAE는 비인두염으로 전체 대상자 중 10명(7.8%)에서 보고되었다.

- 전반적으로 연구 약물과의 관련성과 관계없이 대부분의 TEAE는 강도 면에서 1등급 또는 2등급이었으며, 각 군 당 1명의 대상자는 시험약과의 인과성이 없음으로 평가된 3등급의 TEAE를 경험하였으며, 사망 또는 연구중단으로 이어진 TEAE 및 중대한 이상사례는 보고되지 않았다.
- 총 5명의 대상자가 주사부위반응을 경험하였으며 이 중 4명이 주사 부위 홍반을 보고하였다. 또한 총 3명의 대상자가 알레르기반응 유형 3(혈청병/혈청병 유사 반응)으로 분류된 최소 1개 이상의 이상사례를 보고하였으며, 아나필락시스 반응, 기생충 감염은 보고되지 않았다.
- 실험실적 검사결과 및 생체 반응에서 두 투여군간의 차이는 보고되지 않았으며, 주사부위 평균 통증 점수도 CT-P39 AI군에서 9.4mm EU-졸레어 PFS 군 10.0mm로 낮고 유사하였다.

	CT-P39 AI (N=65)	EU-approved Xolair PFS (N=63)	Overall (N=128)
Total number of TEAEs	67	59	126
Number of Subjects with at Least 1, n (%)	39 (60.0%)	32 (50.8%)	71 (55.5%)
Related	15 (23.1%)	11 (17.5%)	26 (20.3%)
Unrelated	34 (52.3%)	25 (39.7%)	59 (46.1%)
Total number of TSEAEs	0	0	0
Total number of TEAE leading to study discontinuation	0	0	0
Total number of TEAE leading to death	0	0	0
Total number of TEAE classified as allergic reactions type I anaphylaxis	0	0	0
Total number of TEAE classified as injection site reactions	3	2	5
Number of Subjects with at Least 1, n (%)	3 (4.6%)	2 (3.2%)	5 (3.9%)
Related	3 (4.6%)	2 (3.2%)	5 (3.9%)
Unrelated	0	0	0
Total number of TEAE classified as allergic reaction type III (serum sickness/serum sickness-like reactions)	2	1	3
Number of Subjects with at Least 1, n (%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	3 (2.3%)
Related	2 (3.1%)	1 (1.6%)	3 (2.3%)
Unrelated	0	0	0
Total number of TEAE classified as parasitic (helminth) infections	0	0	0
Total number of TEAE classified as adverse device effect	0	0	0

System Organ Class ^(a) , n (%)			
Preferred Term^(a), n (%)			
Relationship, n (%)			
Intensity, n (%)	CT-P39 AI (N=65)	EU-approved Xolair PFS (N=63)	Overall (N=128)
Total number of TEAEs classified as injection site reaction	3	2	5
Number of subjects with at least 1 TEAE classified as injection site reaction	3 (4.6%)	2 (3.2%)	5 (3.9%)
General disorders and administration site conditions	3 (4.6%)	2 (3.2%)	5 (3.9%)
Injection site reaction ^(b)	3 (4.6%)	2 (3.2%)	5 (3.9%)
Related	3 (4.6%)	2 (3.2%)	5 (3.9%)
Grade 1	2 (3.1%)	2 (3.2%)	4 (3.1%)
Grade 2	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)

Table 12-3 Treatment-Emergent Adverse Events Reported for ≥3% of Subjects in Either Treatment Arm by Preferred Term (Safety Set)

	CT-P39 AI (N=65)	EU-approved Xolair PFS (N=63)	Overall (N=128)
Preferred Term^(a), n (%)			
Nasopharyngitis	5 (7.7%)	5 (7.9%)	10 (7.8%)
Alanine aminotransferase increased	4 (6.2%)	4 (6.3%)	8 (6.3%)
Headache	2 (3.1%)	4 (6.3%)	6 (4.7%)
Upper respiratory tract infection	4 (6.2%)	2 (3.2%)	6 (4.7%)
C-reactive protein increased	3 (4.6%)	2 (3.2%)	5 (3.9%)
COVID-19	3 (4.6%)	2 (3.2%)	5 (3.9%)
Injection site reaction	3 (4.6%)	2 (3.2%)	5 (3.9%)
Blood creatine phosphokinase increased	3 (4.6%)	1 (1.6%)	4 (3.1%)
Diarrhoea	4 (6.2%)	0	4 (3.1%)
Influenza	2 (3.1%)	2 (3.2%)	4 (3.1%)
Pharyngitis	1 (1.5%)	3 (4.8%)	4 (3.1%)
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.5%)	2 (3.2%)	3 (2.3%)
Dental caries	0	3 (4.8%)	3 (2.3%)
Type III immune complex mediated reaction	2 (3.1%)	1 (1.6%)	3 (2.3%)
Pyrexia	2 (3.1%)	0	2 (1.6%)

Table 12-5 Treatment-Emergent Adverse Events Classified as Allergic Reaction Type III (Serum Sickness/Serum Sickness-Like Reactions) (Safety Set)

System Organ Class ^(a) , n (%)			
Preferred Term^(a), n (%)			
Relationship, n (%)			
Intensity, n (%)	CT-P39 AI (N=65)	EU-approved Xolair PFS (N=63)	Overall (N=128)
Total number of TEAEs classified as allergic reaction type III (serum sickness/serum sickness-like reactions)	2	1	3
Number of subjects with at least 1 TEAE classified as allergic reaction type III (serum sickness/serum sickness-like reactions)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	3 (2.3%)
Immune system disorders	2 (3.1%)	1 (1.6%)	3 (2.3%)
Type III immune complex mediated reaction ^(b)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	3 (2.3%)
Related	2 (3.1%)	1 (1.6%)	3 (2.3%)
Grade 1	2 (3.1%)	1 (1.6%)	3 (2.3%)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당사항 없음(기허가자료로 같음)

※ CT-P39 3.1 임상시험 유효성 결과

• 일차 유효성 평가변수(베이스라인 대비 12주 ISS7 변화)

- 12주에 ISS7의 LS 평균(SE) 변화는 CT P39 300mg 및 졸레어 300 mg 군 간에 유사했다(각각 -9.21[0.796] 및 -9.98[0.798]). 투여 차이 추정치에 대한 95% CI [-0.37, 1.90]는 사전 정의된 한계인 [-2.00, 2.00] 내에 완전히 포함되었으며, 이는 mITT 분석군에서 CT-P39와 졸레어 간의 치료학적 동등성을 나타냈다

표 6: 투여 기간 1 시험 CT-P39 3.1 동안 300 mg 투여군의 제 12 주에 ISS7 의 베이스라인 대비 평균 변화에 대한 통계적 분석(ANCOVA)(mITT 및 PP 분석군)

	mITT(일차)		PP(보조)	
	CT-P39 300 mg (N=203)	Xolair 300 mg (N=205)	CT-P39 300 mg (N=179)	Xolair 300 mg (N=183)
n	186	192	179	183
LS 평균(SE)	-9.21 (0.796)	-9.98 (0.798)	-9.48 (0.790)	-10.17 (0.792)
투여 차이 추정치(95% CI)	0.77 (-0.37, 1.90)		0.69 (-0.45, 1.84)	

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 품목과 졸레어프리필드시린지주(오말리주맵)의 생물학적 동등성은 건강한 일본인 시험대상자에서 EU-졸레어 프리필드시린지주 150mg/mL과 CT-P39 AI 150mg/mL의 약동학적 동등성시험(CT-P39 1.2)을 근거로 평가되었으며, CT-P39 1.2 임상시험은 건강한 일본인 대상자에서 CT-P39 AI와 EU-졸레어 PFS 투여 시 PK 동등성을 입증하였다.
- CT-P39 AI와 EU-졸레어 PFS는 허가된 용법용량에 따라 150mg을 단회 피하투여 시 127일까지 각 시점의 오말리주맵 혈청 농도는 유사하였으며, 약동학 평가변수인 AUC_{0-inf} 와 C_{max} 의 기하 LSM 비율의 양측 90% CI는 사전 정의된 동등성 한계인 80%~125% 내에 포함되어 약동학적 동등성이 확인되었으며, 모든 2차 PK 매개변수도 두 군에서 유사하였다. 유리 IgE와 총 IgE의 약력학 매개변수 및 시간-농도 프로파일이 두 투여군 간에 유의한 차이가 없었다.
- 건강한 시험대상자에서 CT-P39 AI와 EU-졸레어 PFS 단회 투여시 발생한 이상사례는 두 군당 유사하였으며, 중대한 이상사례, 시험중단 또는 사망을 초래한 이상사례는 보고되지 않았다.
- CT-P39와 졸레어 PFS의 치료적 동등성은 CT-P39 PFS 최초 허가 시 제출된 임상시험 CT-P39 3.1에서 만성 특발성 두드러기 환자를 대상으로 CT-P39 PFS와 EU-졸레어 PFS의 치료적 동등성을 확인하였다. CT-P39 PFS와 CT-P39 AI의 품질 동등성이 입증될 경우, 해당 임상시험 결과는 CT-P39 AI와 졸레어 PFS와의 치료적 동등성의 근거로 인정가능하다

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA(24.05.16., 프리필드펜주 추가(“25.03.27.))

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(줄리어프리필드시린지주(오말리주맙))과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)셀트리온	허가일	'25.12.19.
제품명	움리클로펜주(오말리주맙)	위해성관리계획 번호	v2.0
주성분 및 함량	1 프리필드펜(0.5 밀리리터) 중 오말리주맙 75 밀리그램 1 프리필드펜(1.0 밀리리터) 중 오말리주맙 150 밀리그램		
효능·효과	1. 알레르기성 천식 (Allergic Asthma) 2. 만성 특발성 두드러기 (Chronic Spontaneous Urticaria)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
아나필락시스 /아나필락시양 반응	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부분서 환자용 사용설명서
척 스트라우스 증후군 /과다 호산구 증후군		
2. 중요한 잠재적 위해성		
동맥혈전색전증	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부분서
성인 및 12세 이상 청소년에게 발생하는 악성 신생물		
악성 신생물 (6세 이상 12세 미만의 소아)		
3. 중요한 부족정보		
-	-	-