의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2015.06.30.</td><td>접수번호</td><td>20150113785</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제5호 희귀의약품,
동규정 제 2조 제8호 자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">알레파인터내셔날</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">알레고비트데포주사(알러젠추출물)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">알러젠추출물(환자에 따라 항원이 다름)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">이 약 3.5mL 당
알러젠추출물 1,750 (TNU), wall pellitory는 875 TNU(분류되지 않는 함량단위)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">알레르기성 비염, 알레르기성 결막염, 알레르기성 기관지 천식 등 IgE-매개 알레르기성 질환 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">권장용량은 아래 증량계획을 참조하여 환자의 반응 및 치료 상태에 따라 전문의가 조절한다.

1. 증량계획
<table><tr><td>구분</td><td>투여량 (mL)</td></tr><tr><td rowspan="4">바이알 A: 밝은 파란색 줄무늬가 있는 알루미늄 캡</td><td>0.1</td></tr><tr><td>0.2</td></tr><tr><td>0.4</td></tr><tr><td>0.8</td></tr><tr><td rowspan="3">바이알 B: 어두운 파란색 알루미늄 캡</td><td>0.15</td></tr><tr><td>0.3</td></tr><tr><td>0.6</td></tr></table>
환자 개별 민감도는 알레르기 이력과 알레르기 시험에서 관찰된 반응을 통해 결정된다. 주기적으로 용량을 증량해야 하나, 마지막 투여된 용량에 대한 내약성이 좋은 경우에만 증량한다. 그러지 않은 경우, 최종 투여량을 유지하거나 감량한다.

다음을 참고한다.
• 중증 국소 반응: 내약성이 좋은 마지막 투여량 반복
• 경미한 전신 반응: 2-3단계에 걸쳐 마지막 투여량 감소</td></tr>
</table>

- 중증 전신 반응: 바이알 A로 치료를 다시 시작

알레르기 반응의 중증도와 치료과정에 따라 투여 지속 여부를 결정한다.

1) 개시 요법

계절성 알러젠 치료는 계절 이전에 시작해야 한다. 예상되는 꽃가루 시즌이 시작하기 적어도 약 7주전에 시작해서 꽃가루가 날리기 시작하기 약 1주일 전까지 투여한다.

가장 낮은 용량 및 가장 약한 농도(바이알 A)부터 개시 요법을 시작하여, 7일 간격으로 투여량을 점차적으로 증량한다. 7일 미만의 간격으로 투여해서는 안 되며, 최대 14일까지 투여 간격을 조정할 수는 있다. 계절 전 치료를 일찍 시작하여 개별 최대 용량에 도달하는 시간과 꽃가루 계절 간에 간격이 길어지는 경우, 14일 간격 이후에 투여할 수 있다. 그 후 꽃가루 발생이 예상되기 전 약 1주일까지 투여 간격을 4주에서 8주까지 점차 늘릴 수 있다.

개시 요법이 중단된 경우, 안전성 예방 조치로서 다음과 같은 용량 변경 방식에 따라 치료를 지속한다.

<용량 변경>

마지막 투여 이후	용량
≤ 2주	용량 증가 가능
> 2주	마지막 투여량의 50%
> 4주	바이알 A로 치료를 다시 시작

용량을 점차 증량하며, 특히 민감도가 높은 환자의 경우 환자의 개별 내약성 한도에 도달할 때까지 점차적으로 용량을 증량하고, 필요한 경우 중간 용량을 사용한다.

환자의 내약성 한도는 개별적인 최대 투여용량이며, 이를 초과하지 않는다.

최대 투여 용량은 바이알 B의 0.6 mL이나, 개별 환자에 따라 최대 투여 용량은 0.6 mL 보다 낮을 수 있다.

2) 유지 요법

유지 요법은 일반적으로 새로운 pack의 바이알 A와 B를 사용하여 다음 해 계절 시작 전에 투여한다. 치료가 1년 내내 지속되는 경우, 환자의 최대 도달 용량의 5～20%를 개화기 동안 2주 간격으로 투여할 수 있으며, 투여 간격을 연속해서 4～8주로 늘릴 수 있다.
개화기가 끝나면, 환자의 개별 최대 투여용량 수준에 다시 도달할 때 까지 2주 마다 투여량의 2배 용량을 투여하며, 투여 간격은 4～8주로 점차 늘릴 수 있다.

유지 요법이 중단된 경우, 안전성 예방 조치로서 다음과 같은 용량 변경 방식에 따라 치료를 지속한다.

<용량 변경>

마지막 투여 이후	용량
> 8주	마지막 투여량의 50%
> 9주	바이알 A로 치료를 다시 시작

2. 투여방법

혈관 내로 투여해서는 안 된다.
짧고 비스듬한 바늘을 사용하여, 전문의가 멸균상태에서 팔꿈치 약 5~6인치 위쪽 상완 신근 측으로 천천히, 심층 피하 주사해야 한다. 투여 후, 투여 부위를 5분 동안 꾹 누르며, 최소 30분 이상 환자를 모니터링 해야 한다.
같은 날 2개의 depot 제품을 병행 치료받은 환자는 2개의 주사 사이에 최소 30분이상의 간격을 두며, 첫 번째 주사 후 이상반응 없이 내약성이 좋은 경우에만 두 번째 주사를 주입한다. 축적 효과를 방지하기 위해, 2～3일 간격으로 투여하는 것이 좋다. 병행 치료를 받은 환자에게 동일한 추출물을 2회 주입하는 경우는 최소 7일이 지난 후 투약한다. 알러젠이 다른 추출물은 항상 오른쪽과 왼쪽 상완으로 나눠서 투여한다.

		치료기간은 일반적으로 3년이며 가능하면 유의적인 개선이 있거나 또는 증상이 완전히 완화된 후 1년 동안 치료를 유지한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2016.02.18.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	정명아, 이윤숙, 최영주
심사부서		종양계약품과	심사담당자	(안유) 전설희, 김소희, 한의식 (안유-사용기간) 김동환, 윤경은, 한의식
GMP* 평가부서		해당없음	GMP 담당자	의약품 등의 안전에 관한 규칙 제4조제1항제6호(희귀의약품)

* 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**

IgE를 매개로 한 알러젠에 의한 알레르기성 비염/결막염의 치료

○ **용법·용량**

권장용량은 아래 증량계획을 참조하여 환자의 반응 및 치료 상태에 따라 전문의가 조절한다.

1. 증량계획

구분	투여량 (mL)
바이알 A: 밝은 파란색 줄무늬가 있는 알루미늄 캡	0.1
	0.2
	0.4
	0.8
바이알 B: 어두운 파란색 알루미늄 캡	0.15
	0.3
	0.6

환자 개별 민감도는 알레르기 이력과 알레르기 시험에서 관찰된 반응을 통해 결정된다. 주기적으로 용량을 증량해야 하나, 마지막 투여된 용량에 대한 내약성이 좋은 경우에만 증량한다. 그러지 않은 경우, 최종 투여량을 유지하거나 감량한다.

다음을 참고한다.
- 중증 국소 반응: 내약성이 좋은 마지막 투여량 반복
- 경미한 전신 반응: 2-3단계에 걸쳐 마지막 투여량 감소
- 중증 전신 반응: 바이알 A로 치료를 다시 시작

알레르기 반응의 중증도와 치료과정에 따라 투여 지속 여부를 결정한다.

1) 개시 요법

계절성 알러젠 치료는 계절 이전에 시작해야 한다. 예상되는 꽃가루 시즌이 시작하기 적어도 약 7주전에 시작해서 꽃가루가 날리기 시작하기 약 1주일 전까지 투여한다.
가장 낮은 용량 및 가장 약한 농도(바이알 A)부터 개시 요법을 시작하여, 7일 간격으로 투

여량을 점차적으로 증량한다. 7일 미만의 간격으로 투여해서는 안 되며, 최대 14일까지 투여 간격을 조정할 수는 있다. 계절 전 치료를 일찍 시작하여 개별 최대 용량에 도달하는 시간과 꽃가루 계절 간에 간격이 길어지는 경우, 14일 간격 이후에 투여할 수 있다. 그 후 꽃가루 발생이 예상되기 전 약 1주일까지 투여 간격을 4주에서 8주까지 점차 늘릴 수 있다.

개시 요법이 중단된 경우, 안전성 예방 조치로서 다음과 같은 용량 변경 방식에 따라 치료를 지속한다.

<용량 변경>

마지막 투여 이후	용량
≤ 2주	용량 증가 가능
> 2주	마지막 투여량의 50%
> 4주	바이알 A로 치료를 다시 시작

용량을 점차 증량하며, 특히 민감도가 높은 환자의 경우 환자의 개별 내약성 한도에 도달할 때까지 점차적으로 용량을 증량하고, 필요한 경우 중간 용량을 사용한다.
환자의 내약성 한도는 개별적인 최대 투여용량이며, 이를 초과하지 않는다.
최대 투여 용량은 바이알 B의 0.6 mL이나, 개별 환자에 따라 최대 투여 용량은 0.6 mL 보다 낮을 수 있다.

2) 유지 요법

치료가 1년 내내 지속되는 경우, 환자의 최대 도달 용량의 5~20%를 개화기 동안 2주 간격으로 투여할 수 있으며, 투여 간격을 연속해서 4~8주로 늘릴 수 있다.
개화기가 끝나면, 환자의 개별 최대 투여용량 수준에 다시 도달할 때 까지 2주 마다 투여량의 2배 용량을 투여하며, 투여 간격은 4~8주로 점차 늘릴 수 있다.
유지 요법은 일반적으로 새로운 pack의 바이알 A와 B를 사용하여 다음 해 계절 시작 전에 투여한다.
-> 개봉 후에는 12개월 이내에 사용해야 하므로, 유지요법시 다음해에는 새로운 바이알 A와 B를 개봉하여 계절 시작전에 투여한다.

유지 요법이 중단된 경우, 안전성 예방 조치로서 다음과 같은 용량 변경 방식에 따라 치료를 지속한다.

<용량 변경>

마지막 투여 이후	용량
> 8주	마지막 투여량의 50%
> 9주	바이알 A로 치료를 다시 시작

2. 투여방법

혈관 내로 투여해서는 안 된다.
짧고 비스듬한 바늘을 사용하여, 전문의가 멸균상태에서 팔꿈치 약 5~6인치 위쪽 상완 신근 측으로 천천히, 심층 피하 주사해야 한다. 투여 후, 투여 부위를 5분 동안 꾹 누르며, 최소 30분 이상 환자를 모니터링 해야 한다.
같은 날 2개의 데포주사 제품을 병행 치료받은 환자는 2개의 주사 사이에 최소 30분이상의 간격을 두며, 첫 번째 주사 후 이상반응 없이 내약성이 좋은 경우에만 두 번째 주사를 주입한다. 축적 효과를 방지하기 위해, 2~3일 간격으로 투여하는 것이 좋다. 병행 치료를 받은 환자에게 동일한 추출물을 2회 주입하는 경우는 최소 7일이 지난 후 투약한다. 알러젠이 다른 추출물은 항상 오른쪽과 왼쪽 상완으로 나눠서 투여한다.
치료기간은 일반적으로 3년이며 가능하면 유의적인 개선이 있거나 또는 증상이 완전히 완화된 후 1년 동안 치료를 유지한다.

○ 사용상의 주의사항

사용상 주의사항

1. 경고
이 약 투여 시, 환자는 급성 질환 증상(알레르기성 비염, 알레르기성 결막염, 또는 감기와 같은 알레르기성 증상), 특히 천식 증상이 없어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자
2) 조절이 어렵거나 중등증 내지 중증의 천식 환자(GINA III/IV). 즉 적절한 약물 요법에도 불구하고 1초량(FEV1)이 목표 값의 70% 이하인 경우
3) 반응 기관의 비가역적 변화가 있는 환자(폐기종, 기관지 확장증 등)
4) 염증성/열성 질환, 중증의 급성 또는 만성 질환이 있는 환자(다발성 경화증, 활동성 결핵 환자 또는 악성 질환 포함)
5) 임상적으로 유의한 심혈관 기능 부전 환자(심혈관 질환이 있는 경우 에피네프린에 대한 이상반응의 위험성이 증가된다.)
6) (국소 또는 전신) β 차단제 투여 중인 환자
7) 면역계 질환(자가 면역 질환, 면역 복합제 유도 면역질환, 면역결핍 등)이 있는 환자
8) 중증 정신 질환이 있는 환자

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것
1) ACE 억제제 투여 중인 환자
2) 순응도가 낮은 환자

4. 이상반응

1) 전형적인 증상으로 열감, 가려움, 혀 밑 부분, 인후, 특히 손바닥과 발바닥의 열감이 나타날 수 있다.
2) 이 약 주입 후 국소 반응이 생기기 전에 수초 내지 수분 내에 쇼크 파편(저혈압, 빈맥, 현기증 및/또는 불안)이나 아나필락시스 쇼크가 일어날 수 있으므로, 이에 대비하여 "응급 치료키트(Emergency Treatment kit)"를 항상 보유하고 있어야 하며, 즉시 사용할 수 있는 에피네프린 시린지(시판용)를 항상 준비해 두어야 한다. 쇼크 환자는 전문의가 24시간 관찰해야 한다.
3) 154명 성인을 대상으로 한 임상 3상 시험에서 가장 일반적으로 보고된 이상반응(흔하게)은 눈 가려움, 비염, 부기, 홍반, 주사부위 통증, 주사부위 가려움 및 기타 국소반응이며, 흔하지 않은 이상반응은 결막염/충혈, 기침, 호흡곤란, 재채기, 인후 자극, 천명과 같은 기도 증상이다. 또한 위약군에서 천식증상이 흔하게 보고되었다.

기관계	빈도	이상반응
면역계	흔하지 않게	두드러기
안과계	흔하게	가려움
	흔하지 않게	결막염/충혈
호흡기계	흔하게	비염
	흔하지 않게	기침; 호흡곤란; 재채기; 인후 이물감; 천명
소화기계	흔하지 않게	잇몸 가려움
피부 및 피하조직계	흔하지 않게	소양증; 발진
근골격계	흔하지 않게	관절통; 말초부종; 부종
일반적인 이상반응 및 투여부위 이상	흔하게	주사부위 부기; 주사부위 가려움; 주사부위 홍반; 주사부위 통증; 국소 반응
	흔하지 않게	육아종; 질환, NOS; 주사부위 비대; 주사부위 반응; 주사부위 수포; 부종

(매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1000), 매우 드물게(<1/10,000), 알려지지 않음)

4) 투약하는 동안 참을 수 없는 증상이 나타나는 경우, 투약을 즉시 중단한다.
5) 투약 후 몇 시간 후에 드물게 이상반응이 나타나는 경우, 다음 투여 전에 담당의사에게 이 사실을 알리도록 한다. 특히, 전신 반응이 나타나는 경우 지체 없이 전문의의 진단을 받아야 한다.

5. 일반적 주의

1) 약을 투여 받는 날에는 격렬한 활동(음주, 사우나, 뜨거운 물로 샤워)을 피해야 한다.
2) 바이러스 또는 박테리아 병원균에 대한 백신을 동시에 투여 받는 환자는, 백신 접종과 이 약 투약 사이에 최소 1주일 간격을 둔다. 이 약의 마지막 투여량 절반을 사용하여 백

신 접종 후 2주 동안 지속하며, 그 후 투여 지침에 따라 7~14일 간격으로 투여량을 다시 증가할 수 있다.

3) 각 투약 전, 가능한 병용 치료, 금기사항, 처방된 알러젠 방지법 등과 관련된 병력 자료와, 마지막 투약에 대한 내약성을 확인해야 하며, 필요한 경우, 천식환자의 베이스라인 폐기능검사(최대 호기량 측정)를 수행한다.
4) 투여량은 과거 내약성 및 현 병력을 바탕으로 환자별로 개별화되어야 한다.
5) 투약 전에, 환자 성명, 약물의 구성성분, 농도 등을 확인하고, 바이알을 강하게 흔들어 흡착물질이 균일하게 분포되도록 한다.
6) 변형된 알러젠이나 다른 알러젠을 사용하는 경우, 또는 다른 저감작 제품으로 치료받은 이력이 있는 경우 가장 낮은 농도로 치료를 시작한다.
7) 운전 및 기계 조작에 미치는 영향은 거의 없거나 그 영향이 매우 미비하다.

6. 상호작용

1) 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다.
2) 알레르기 증상 완화제(항히스타민제, 코르티코스테로이드제, mast-cell 안정화제)의 경우 환자의 내성수준에 영향을 미칠 수 있다. 알레르기성 이상반응을 예방하기 위해, 약물치료 중단 이후에는 이 약의 용량을 감소시킨다.
3) 항고혈압 약물(β-차단제, ACE 억제제)은 잠재적인 아나필락시스 반응이 일어나는 동안 분비되는 항히스타민의 혈관 확장 효과를 증가시킬 수 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

이 약의 임부, 수유부에 대한 자료가 충분하지 않기 때문에, 임부 및 수유부에게 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

5세 미만 소아에 대한 안전성·유효성은 확립되지 않았다. 5세 미만 소아의 경우, 일반적으로 특별한 면역 치료(탈감작)를 실시하지 않는다.

9. 과량 투여시의 처치

과량투여 시 아나필락시스 쇼크를 야기할 수 있는 알레르기 반응이 일어날 수 있다. 아나필락시스 반응에 대한 치료는 환자의 개별 상황에 맞춰 즉시 적용한다.

10.. 아나필락시스 응급 처치

이 사항은 단지 가이드라인이며, 의학적 처치는 환자의 개별 상황에 맞춰 적용한다.

	강한 국소반응	경미한 전신반응	중증 전신 반응

증상	피부 발진 직경 > 10 cm (발적, 가려움증. 위족(Pseudopodia))	비염, 결막염, 천식, 일반적인 발진, 두드러기 초기 분포	경고증후군: 혀 밑 부분, 인후, 특히 손바닥과 발바닥 열감 및 가려움 개시 치료 회색을 띤 흰색 청색증이 있는 혈관운동 쇠약의 가장 중증 형태- 혈압감소-빈맥-의식 상실, 구토-배변 및 배뇨. 장기화 과정: 피부 발진 직경>10cm (발적, 가려움증, 위족(pseudopodia)), 비염, 결막염, 천식, 일반적인 발진, 두드러기의 초기 전신 분포, 중증 천식 및 혈관부종(후두, 기관지)이 있는 특정한 상황에서의 현기증
국소 치료	1. 주사부위 위에 지혈대 댄다. 2. 주사부위 아래 및 주변에 에피네프린 0.1~0.2 mg을 피하주사한다(예, 1:1,000 에피네프린 용액 1 mL을 0.9% NaCl 4 mL로 희석 = 0.2 mg/mL 에피네프린 용액). 3. 스테로이드 크림을 바른다(국소).	1. 주사부위 위에 지혈대 댄다. 2. 주사부위 아래 및 주변에 에피네프린 0.1~0.2 mg을 피하주사한다(예, 1:1,000 에피네프린 용액 1 mL을 0.9% NaCl 4 mL로 희석 = 0.2 mg/mL 에피네프린 용액). 3. 스테로이드 크림을 바른다(국소).	↓
전신 치료	1. 경구투여: 항히스타민제 2. 정맥투여: 항히스타민제	1. 묶지 않은 팔에 정맥 접근장치를 삽입한다. 2. 항히스타민을 정맥 주사한다. 3. 주사부위 아래 및 주변에 에피네프린 0.1~0.2 mg을 피하주사한다(예, 1:1,000 에피네프린 용액 1 mL을 0.9% NaCl 4 mL로 희석 = 0.2 mg/mL 에피네프린 용액), 필요 시 15분마다 수회 투여한다. 4. 기관지경련에 β2-아드레날린성 약물을 투여한다: 필요 시 아미노필린 5. 수용성 스테로이드를 정맥 주사한다(250~500 mg 프레드니솔론 당량).	생명을 구하는 조치: 1. 주사부위에 지혈대를 대고 다른 쪽 팔에 정맥접근장치를 삽입한다. 2. *성인*: 1:1,000 에피네프린 용액 1.0 mL을 0.9% NaCl로 1:10 희석(=에피네프린 0.1 mg) *소아*: 1:1,000 에피네프린 용액 0.01mL/kg을 0.9% NaCl로 1:10 희석 • 맥박과 혈압을 모니터링하면서 매우 천천히 정맥 투여한다. • 몇 분 간격으로 투약을 반복할 수 있다. • 임상상황에 따라 용량을 조절한다. 3. 항히스타민을 정맥 주사한

		혈압 및 맥박을 지속적으로 모니터링한다.	다. 4. 수용성 스테로이드를 정맥 주사한다(1,000 mg 프레드니솔론 당량). 5. 기관지경련에 β2-아드레날린성 약물을 투여한다; 필요시 아미노필린 6. 주입에 대한 용량 대체품을 즉시 투여한다. 예. 전해질 용액, 하이드록시에틸 전분 7. 흡인 위험성이 있으므로 안정된 측면 자세를 취한다. 8. 필요한 경우, 다른 심폐소생 조치를 취한다: 산소, 환기, 심장 마사지 등 혈압 및 맥박을 지속적으로 모니터링한다.
		주사부위 아래와 주변에 투여하는 에피네프린 피하주사를 아나필락시스 반응의 적절한 전신 치료로 대체하지 않는다.	

11. 저장상의 주의사항
1) 2~8℃에서 냉장보관한다.
2) 이 약은 동결시켜서는 안된다.
3) 개봉 후에는 12개월 이내에 사용한다.
4) 응집이 일어나는 경우에는 사용해서는 안된다.

○ **저장방법 및 사용기간**

밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2015-27호, 2015.05.01)
제5조제2항 별표 II.자료제출의약품
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(복합제→복합제)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																							
	1	2		3				4								5			6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
				1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)								
3.유효성분의 새로운 조성	○	품질		×	×	○	×	△	×	×	×	×	△	×	×	※	※	※	○	×	○	○	
제출자료	○	품질		×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

<심사자 종합적 검토의견>

- 희귀의약품이며 자료제출의약품임
- 2개국 이상 의약품집(독일, 스위스)수재로 비임상시험자료(독성, 약리) 면제
- 계절성 알러젠에 양성인 알레르기성 비염/결막염(천식은 동반하거나 그렇지 않을 수 있음) 환자를 대상으로 소아 및 성인 대상 (각각의) 임상시험을 수행함
- 성인을 대상으로 한 임상시험에서 신청품목은 위약군에 비해 1차 평가변수인 약물증상점수에서 유의적인 개선을 나타냄
  - 6종의 화분 알러젠 mix, 수목, 잡초 알러젠에 대하여 각각 임상시험 자료를 제출함
- 소아를 대상으로 한 임상시험에서 신청품목은 위약군에 비해 1차 평가변수인 약물증상점수에서 유의적인 개선을 나타냄
  - 제출한 소아임상(14명)에서 전신반응은 보고되지 않았고 비교적 많은 소아환자(321명)를 대상으로 한 관찰연구인 ALLIANCE 연구에서 알레고비트제제에 대한 PSUR에서 5세 이상의 소아에 대한 알 안전성이 성인과 큰 차이가 없었음
- 천식 적응증의 경우, 별도의 임상시험을 통해 천식 개선 효과를 판단해야 하나 천식에 대한 별도 임상시험은 제출되지 않았으므로 해당 효능효과를 삭제함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

알레르기질환의 치료에는 알레르기 유발물질(알러젠)에 대한 회피요법, 약물요법, 그리고 알러젠 면역요법이 주된 치료법이다. 임상에서 흔하게 사용되는 약물요법은 지속적으로 약물을 투여할 경우에만 임상적으로 호전된 상태로 유지시킬 수 있다는 단점이 있다.

면역요법은 알레르기 질환을 앓고 있는 환자에게 알레르기 반응을 유발하는 원인물질을 소량으로부터 증량하면서 반복적으로 투여하여 그 물질이 노출되었을 경우 발생하는 알레르기 증상을 감소시켜서 알레르기질환을 호전시키는 치료법으로, 1911년부터 사용된 이후 임상적으로 효과가 입증된 알레르기 치료법이며 회피요법과 더불어 알레르기 질환의 자연경로를 변화시킬 수 있는 치료법이다.

면역요법을 시행 받은 환자들에서 위약 치료 환자들에 비해서 임상적으로 호전되고, 약물 요구량이 감소되며, 알러젠에 대한 특이적 알레르기 반응이 감소되고, 코 또는 기관지 등의 표적기관의 비특이적인 과민반응 또한 감소된다. 또한 면역요법을 받은 환자들에서 치료 받은 알러젠에 대한 알레르기 반응의 정도(피부반응, 혈청 특이 IgE 항체)가 감소된다. 면역요법을 충분한 기간(3-5년) 동안 받은 환자들 중 일부는 면역요법을 중단한 이후에도 약물요법을 실시하지 않아도 장기적으로 알레르기 증상이 발생되지 않는 장기간의 임상적 관해상태에 도달할 수 있다.

면역요법은 새로운 알러젠에 대한 감작을 예방하고, 비염을 앓고 있는 환자들에서 천식의 발병을 예방할 수 있는, 임상경험이 충분히 축적되어 있는 알레르기 질환에 효과적인 치료방법이다.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 : 희귀의약품으로 면제

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

○ 신청 저장방법 및 사용(유효)기간

- 밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 36개월

○ 제출자료

[장기보존] 48개월 간 안정성자료

[가속] 6개월 간 안정성 자료

○ 검토의견

「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 안정성 기간 동안 품질이 유지되므로 신청한 사용기간은 타당한 것으로 사료됨

4. 독성시험자료 : 면제(독일, 스위스의약품집 수재)

5. 약리시험자료 : 면제(독일, 스위스의약품집 수재)

6. 임상시험성적에 관한 자료

• 임상시험성적자료 : homologous group으로 대표 임상시험 가능

분류	논문명	시험대상자	용법용량	시험결과
1. 화분 성인 3상 이 중 맹검 (pivotal)	Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium - adsorbed six-grass pollen allergoid, Allergy(SCI)	성인, 154명(군당 77명 배정), IgE 매개성 계절성 알레르기성 비염/결막염 환자(천식은 동반할 수 있음), skin prick test 결과 화분 알러젠에 양성	(초기단계) A액 0.1 mL부터 시작, 7-14일간 격으로 2배씩 용량을 증가시켜 B액 0.6 mL이 최종농도가 되도록 함 (유지단계) 최종농도 도달 2주 후부터 치료시작, 4주 간격으로 B액 0.6 mL투여, 2~3년간 지속함	1차 평가변수(약물증상점수) 만족, 위약대비 유의성 있는 개선 효과보임(시험군 174.3, 위약군 337.0) 2차 평가변수(삶의 질)이 개선되었으며 알레르기를 매개하는 IgE는 감소하고 IgG는 증가함 안전성 측면에서 눈가려움, 비염, 주사부위 반응(홍반, 부종, 통증)이 빈번하게 보고됨
2. 화분 소아 3상 공개	The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunologiccal parameters in children with allergic rhinitis, Pediatr Allergy Immunol(SCI)	소아, 시험군 27명, 위약대조군 26명, IgE 매개성 계절성 알레르기성 비염 환자, skin prick test 결과 화분 알러젠에 양성	(초기단계) A액 0.1 mL부터 시작, 7-14일간 격으로 2배씩 용량을 증가시켜 B액 0.6 mL이 최종농도가 되도록 함 (유지단계) 최종농도 도달 2주 후부터 치료시작, 4주 간격으로 B액 0.6 mL투여, 2~3년간 지속함	1차 평가변수(약물증상점수) 만족, 위약대비 유의성 있는 개선 효과보임 2차 평가변수 알레르기를 매개하는 IgE는 감소하고 IgG는 증가함
3. 화분 소아	Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children, Allergy(SCI)	지난 3년 연속 시험약으로 치료받은 바 있는 환자 14명, 대조군 14명	시험약 투여 없음, 치료 중단 후 6년간 추적관찰	1차 평가변수(증상점수) 위약대비 개선이 6년 후에도 유지되고 있음 천식 환자의 23%에서 호흡기계 증상, 대조군은 70%
4. 화분 소아	Twelve-year follow-up agter discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood, Allergy(SCI)	지난 3년 연속 시험약으로 치료받은 바 있는 환자 27명, 대조군 26명	시험약 투여 없음, 치료 중단 후 12년간 추적관찰	1차 평가변수(증상점수) 위약대비 개선이 12년 후에도 유지되고 있음
5. 화분 소아 천 식 예방	Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis, J Allergy Clin Immunol(?)	소아, grass, bitch 화분에 대한 알레르기성 결막염 병력이 있는 소아, 205명	시험약으로 투여한 것인지 명확하지 않음 초기요법으로 일주일 간격으로 15-20주간 주사, 3년간 6주 간격으로 유지	1차 평가변수(메타콜린 유발 기관지확장시험)에서 위약대비 유의성있는 개선이 나타남 3년 투여 후 천식 환자 수가 위약군에 비해 적음

• pivotal study: Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium - adsorbed six-grass pollen allergoid

1) 시험디자인: 3상, 이중맹검, 위약대조, 다기관

2) 시험대상자: 성인, 154명(군당 77명 배정), IgE 매개성 계절성 알레르기성 비염/결막염 환자(경증의 천식은 동반할 수 있음), skin prick test 결과 화분 알러젠에 양성

3) 유효성 결과

① 1차 평가변수 - 약물증상점수(5-8월 사이 화분알러젠이 활발한 기간의 42일 동안 AUC 변화량)

Primary endpoint:

Symptom medication score (SMS)[A]

Total population	Allergovit® grass pollen	174.3	versus placebo	337.0
Patients **with** asthma	Allergovit® grass pollen	167.0	versus placebo	369.5
Patients **without** asthma	Allergovit® grass pollen	183.0	versus placebo	315.0

→ 위약에 비해 유의적 개선보임, 천식유무와 상관없이 약물증상점수의 감소가 나타남

② 2차 평가변수

→ 위약보다 IgE는 감소, IgG는 증가(기대반응과 일치), 삶의 질 개선

4) 안전성 결과

- 안전성분석집단 154명중 133명(86.4%)에서 816건의 이상반응을 경험하였으며, 16건의 이상반응은 중대한 이상반응이었다. 시험군은 69명(89.6%), 위약군은 64명(83.1%)에서 최소 1개 이상의 이상반응이 발생하였다.

System Organ Class	Active (N=77)		Placebo (N=77)	
	n patients	% patients	n patients	% patients
Total number of AEs	9	11.7	6	7.8
Cardiac disorders	0	-	1	1.3
Gastrointestinal disorders	0	-	1	1.3
General disorders and administration site conditions	0	-	1	1.3
Injury, poisoning and procedural complications	3	3.9	0	-
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	3.9	1	1.3-
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps	0	-	1	1.3
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	-	1	1.3
Reproductive system and breast disorders	1	1.3	0	-
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	1.3	0	-
Vascular disorders	1	1.30	0	-

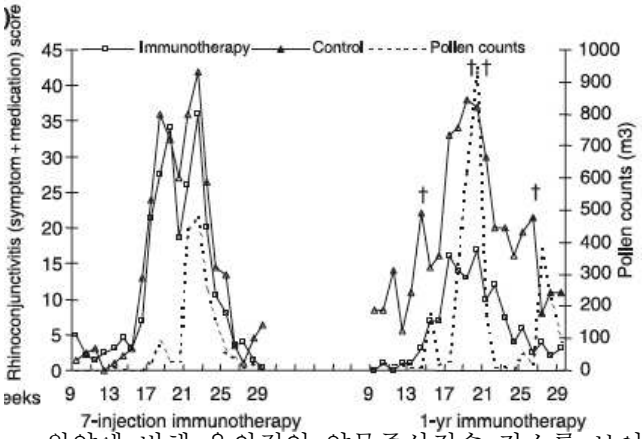
• 소아 임상: The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunologiccal parameters in children with allergic rhinitis

1) 시험디자인: 3상, 공개, 위약대조, 다기관

2) 시험대상자: 시험군 27명, 위약대조군 26명, IgE 매개성 계절성 알레르기성 비염 환자, skin prick test 결과 화분 알러젠에 양성

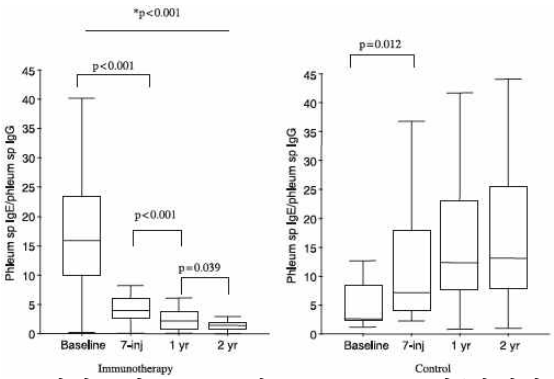
3) 유효성 결과

① 1차 평가변수 - 약물증상점수



→ 위약에 비해 유의적인 약물증상점수 감소를 보이나 정확한 수치는 서술되지 않았음

② 2차 평가변수



→ 위약보다 IgE는 감소, IgG는 증가(기대반응과 일치)

<보완 시 추가 제출임상시험자료>

저자	투여약물/ 투여용량	평가항목	결과
A multi-centre, randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial for evaluation of safety and efficacy of specific immunotherapy with an aluminium hydroxide-adsorbed allergoid preparation of birch pollen allergens **(Including follow-up years for the active group (FU1) and placebo group (FU3))** 수산화알루미늄이 흡착된 birch 화분 알러젠의 알레고이드 제제를 사용한 특이 면역요법의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위, 위약 대조, 이중 맹검 임상시험 (시험군(FU1) 및 위약군(FU3) 추적 조사 포함)			

Tari MG et al	alum-흡착 된, *Parietaria* 화분 알레고이드(알레 고 비트)/Strength A(1000 TU/mL) 및 , Strength B(10000 TU/ mL)	유효성: • 증상점수 및 NIPF • 특정 비(nasal)반응성 • 피부단지시험 • Parietaria-특이점 IgE • Parietaira-특이 IgG 및 IgG 하위계열 안정성: 이상반응	<증상점수 및 NIPF> ▪ 1차년에 알러젠 노출에 대한 반응(증상 점수를 반영) 및 약물의 사용은 두 군간 유의적으로 차이남. ▪ 아침 및 저녁 NIPF 속도는 시험군에서 12개월 및 24개월 후에 유의적으로 증가함. ▪ 위약군에서는 12개월 후에 유의적인 증가가 없었으나, 2차년 치료 후에는 유의적으로 향상됨. <특정 비(nasal) 반응성> 알러젠 유발 용량이 유의적으로 증가함(1차년), 알러젠 유발 용량이 추가적으로 5000 BU까지 증가함(2차년) <피부 단자 시험(skin prick test)> ▪ 시험군: 피부 민감성을 반영하는, 알러젠/히스타민 피부 발진 비율이 유의적으로 감소 <Parietaria-특이적 IgE> ▪ 시험군: 농도가 감소하는 경향이 있으나 유의적인 변화는 없음. <Parietaria-특이 IgG 및 IgG 하위계열> ▪ 시험군: 6개월 후 IgG 항체 수치가 유의적으로 증가하였으며, 시험 후기 시점에서도 높은 수치가 지속됨. <이상반응> ✓ 국소 피부 반응은 13건 발생(1.5%) ✓ 지연된 국소 반응은 27건 발생 ✓ 중등증 전신 반응은 8명의 환자에서 10건의 주사 후 발생하였으며, **결론:** 객관적 및 주관적 평가를 통해 *Parietaria* allergoid를 사용한 면역요법의 안전성 및 임상적 유효성을 입증하였고, *Parietaria* 화분으로 발생한 비염 또는 천식 환자의 치료에 고려하는 것이 적합하다.

저자	투여약물/ 투여용량	평가항목	결과
A multi-centre, randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial for evaluation of safety and efficacy of specific immunotherapy with an aluminium hydroxide-adsorbed allergoid preparation of birch pollen allergens **(Including follow-up years for the active group (FU1) and placebo group (FU3))** 수산화알루미늄이 흡착된 birch 화분 알러젠의 알레고이드 제제를 사용한 특이 면역요법의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위, 위약 대조, 이중 맹검 임상시험 (시험군(FU1) 및 위약군(FU3) 추적 조사 포함)			
Dr. med. Annemie Narkus	Birch pollen allergoid 제제 /	*유효성:* • 치료 1년 후 SMS의 AUC • "증상이 잘 조절된 날	유효성; 일차 유효성 평가변수는 2년 치료 후(2007) SMS의 AUC였다. 2007년 SMS의 AUC는 시험약군에서 207.6, 위약군에서 238.9였다. 평균 "well days"의 비율은 2007년 위약군과 비교하여

	Strength A(1000 TU/mL) 및 , Strength B(10000 TU/ mL)	(well days)"의 수(증상 점수≤4, 약물점수 = 0) • 비결막염 삶의 질 질문지 (RQLQ) • 특이 CPT의 변화 • 면역학적 변화 • SMS의 AUC • well days"의 수 • RQLQ • 면역학적 변화: 알러젠 특이 IgE, IgG1, IgG4 *안전성:* • 이상반응(AE) 발생 • 활력징후의 스크리닝 시점으로부터의 변화 • 실험실 파라미터의 스크리닝 시점으로부터의 변화	시험약군에서 더 높았으며(19.0% vs 42.9%), 2006년에는 두 군이 유사하였다(둘 다 14.3%). 안전성: 시험약군 101명(82.8%)과 위약군 102명(80.3%)은 최소 1개 이상의 이상반응이 보고되었다. 감염, 일반 장애 및 투여부위 상태, 호흡기, 흉부 및 종격 질환, 신경계질환, 근골격계 및 결합조직 질환, 피부 및 피하조직 질환이 가장 빈번하게 발생한 이상반응이었으며, 두 치료군에서 유사한 빈도로 발생하였으며, 일반 장애 및 투여부위 상태는 시험약군에서 더 빈번하게 발생하였다. 전반적인 RQLQ 점수는 두 치료 연도 모두 시험약군과 위약군간 유사하였으며, 두 치료군 모두 2차 년도에서 전반적인 평균 점수가 더 낮았다. **결론:** 전반적으로, birch 화분 알러젠의 시판 수산화알루미늄 흡착 알레르기 제제, 알레고비트®를 이용한 SIT는 내약성이 좋았으며, 적어도 간섭 화분이 흐름이 적은 지역에서 유효성을 보였다. 이 시험에서 안전성 문제는 없었다.