의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.12.01.</td><td>접수번호</td><td>20230148461</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)글락소스미스클라인</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">누칼라오토인젝터주(메폴리주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">메폴리주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사제
함량 : 1 오토인젝터(1mL) 중 메폴리주맙 100 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.03.24.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) : 2019.06.06. 허가(천식, 호산구육아종증) / 2020.09.25.변경허가(과다호산구증후군)
유럽(EMA) : 2019.07.31. 허가(천식) / 2021.11.12.변경허가(호산구육아종증, 과다호산구증후군)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과 바이오허가TF</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김영은 주무관, 배창준 연구관, 김호정 과장
(기시) 박혜원 주무관, 배창준 연구관, 김호정 과장
(RMP) 안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>이광배 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 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

1. 성인 및 청소년(12세 이상)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 다음의 중증 호산구성 천식(SEA) 치료의 추가 유지 요법 - 치료 시작 시 혈중 호산구 150 cells/㎕ 이상 또는 - 치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 300 cells/㎕ 이상 2. 성인에서 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)의 추가 유지 요법 3. 성인에서 과다호산구증후군(HES)의 추가 유지 요법(FIP1L1-PDGFRα 양성 환자 제외)

○ 용법·용량

이 약은 피하주사로만 투여해야 한다(사용상의 주의사항 '11. 적용상의 주의'항 참조). 이 약은 의료인이 적절하다고 판단할 경우, 주사방법에 대해 전문가의 교육을 받은 환자 또는 보호자는 피하투여를 할 수 있다. 환자의 복부 또는 허벅지에 주사할 수 있다. 보호자는 이 약을 환자의 상완에 주사할 수 있다. 1. 중증 호산구성 천식(SEA) 이 약 100 mg을 매 4주마다 피하 주사한다. 2. 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA) 및 과다호산구증후군(HES) 이 약 300mg을 매 4주마다 피하 주사한다. 주사 부위는 적어도 5cm 간격을 두어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 대하여 과민 반응이 있는 환자 **2. 약물이상반응** 1) 임상 시험 자료

① 중증 호산구성 천식(SEA)

이 약의 안전성은 3개의 무작위 배정, 위약 대조, 다기관 임상시험에서, 중증 호산구성 천식 성인 및 청소년 환자 1,327명을 대상으로 평가되었다. 시험대상자는 24~52주 동안 이 약 또는 위약을 피하주사 또는 정맥주사로 투여받았다. 이 약 100mg을 피하로 투여받은 환자 263명에서 이 약과 관련 있는 이상반응을 아래 표에 나타내었다. 공개 연장 연구에서 중앙값으로 2.8년(범위: 4주~4.5년) 간 치료받은 중증 호산구성 천식 환자 998명에서 이 약의 안전성 프로파일은 위약 대조 임상시험에서 관찰된 것과 유사하였다.

이상반응의 빈도에 대한 정의는 다음과 같다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100, <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100); 드물게(≥1/10,000, <1/1,000).

기관계 분류	이상반응	빈도
감염 및 감염증	인두염	흔하게
	하기도감염	흔하게
	요로감염	흔하게
신경계 장애	두통	매우 흔하게
호흡계, 흉부 및 종격 장애	코 막힘	흔하게
소화계 장애	상복부 통증	흔하게
피부 및 피하 조직 장애	습진	흔하게
근골격계 및 결합조직 장애	등허리 통증	흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태	발열	흔하게
	주사 부위 반응*	흔하게

* 피하 주사와 연관된 가장 흔한 증상은 다음과 같았다: 통증, 홍반, 종창, 가려움, 작열감

② 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)

EGPA 환자에 이 약 300mg 또는 위약을 각각 68명에 투여한 이중눈가림, 위약 대조 임상시험에서, 중증 호산구성 천식 임상시험에서 보고된 것 이외의 추가적인 이상반응은 확인되지 않았다.

③ 과다호산구증후군(HES)

HES 환자에 이 약 300mg 또는 위약을 각각 54명에 32주 동안 투여한 무작위 배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상연구에서, 중증 호산구성 천식 임상시험에서 보고된 것 이외의 추가적인 이상반응은 확인되지 않았다. 20주 공개 연장 연구에 등록된 HES 환자 102명에서 이 약의 안전성 프로파일은 핵심 위약 대조 임상시험 환자의 안전성 프로파일과 유사하였다.

2) 시판 후 조사

기관계 분류	이상반응	빈도
면역계 질환	아나필락시스를 포함한 과민반응	드물게

3. 일반적 주의

1) 이 약은 급성 천식 악화의 치료에 사용해서는 안 된다.

이 약으로 치료하는 동안 천식과 관련된 이상반응 또는 악화가 발생할 수 있다. 이 약으로 치료 시작 후 천식이 조절되지 않은 상태로 유지되거나 악화되는 경우 의사와 상의한다.
이 약으로 치료 시작 시, 전신 또는 흡입 코르티코스테로이드 투여를 갑자기 중단하면 안 되며, 필요한 경우 의사의 직접적인 감독 하에 서서히 감량해야 한다. 코르티코스테로이드의 용량 감소는 전신 금단 증상 및/또는 전신 코르티코스테로이드 요법으로 억제되었던 상태의 발현과 관련이 있다.
2) 과민 반응 및 투여 반응
이 약 투여 후 과민 반응(예: 아나필락시스, 두드러기, 혈관 부종, 발진, 기관지 연축, 저혈압)을 포함한 급성 및 지연성 전신반응이 발생했다. 이러한 반응은 대체로 투여 후, 수 시간 이내에 발생했으며, 일부 경우 발현이 지연되기도 했다(예: 수 일).
3) 기생충(연충) 감염
호산구는 일부 기생충 감염에 대한 면역학적 반응에 관여할 수 있다. 기생충 감염 환자는 임상 시험에서 제외되었다. 기생충 감염 환자는 이 약을 투여하기 전에 기생충 감염증을 치료해야 한다. 환자가 이 약으로 치료하는 동안 감염되고 항 기생충 치료에 반응하지 않을 경우, 이 약의 일시적인 투여 중단을 고려해야 한다.
4) 운전 및 기계조작 능력에 대한 영향
이 약이 운전 수행능력이나 기계를 조작하는 능력에 미치는 효과를 조사한 연구는 없었다. 이 약의 약리학 또는 이상반응 프로파일로부터는 이러한 활동에 유해한 영향을 미칠 것으로 예측되지 않는다.

4. 상호작용
이 약에 대한 약물 상호 작용 시험은 수행되지 않았다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
이 약이 임부에게 미치는 효과는 알려져 있지 않다. 동물 시험에서는 배태자 또는 출생 후 발달에 미치는 치료 관련 영향이 나타난 바 없다('13. 전문가를 위한 정보, 4) 비임상 정보' 항 참고).
임신 기간 동안 이 약은 모체에 기대되는 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.
2) 수유부
이 약에 대해서 사람 유즙으로의 분비에 대한 정보는 없다. 그러나, 이 약은 사이노몰거스 원숭이의 유즙으로 혈장 농도의 0.5% 미만으로 분비되었다.
수유 중지 또는 이 약의 투여 중단은 영아에 대한 모유 수유의 중요성과 모체에 대

한 이 약의 중요성을 고려하여 결정해야 한다.
3) 수태능
사람의 수태능에 대한 자료는 없다. 동물연구에서 수태능에 미치는 항 IL-5 치료의 이상반응은 보이지 않았다('13. 전문가를 위한 정보, 4) 비임상 정보' 항 참고).

6. 소아에 대한 투여
12세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
65세 이상 환자에서 용량 조정이 권장되지 않는다('13. 전문가를 위한 정보, 2) 약동학적 정보, ⑤ 특수 환자 집단' 항 참고).

8. 신장애 환자
신장애 환자에서의 용량 조정은 필요하지 않을 것으로 여겨진다('13. 전문가를 위한 정보, 2) 약동학적 정보, ⑤ 특수 환자 집단' 항 참고).

9. 간장애 환자
간 장애 환자에서의 용량 조정은 필요하지 않을 것으로 여겨진다('13. 전문가를 위한 정보, 2) 약동학적 정보, ⑤ 특수 환자 집단' 항 참고).

10. 과량 투여 시의 처치
이 약의 과량투여에 대한 임상 경험은 없다.
임상 시험에서 용량과 관련된 독성 증거 없이, 호산구성 질환 시험대상자에 이 약을 최대 1,500mg을 단회 정맥 투여하였다.
이 약의 과량 투여에 대한 특별한 치료법은 없다. 과량 투여 발생 시, 환자를 상황에 따라 적절히 모니터링 하며 지지 요법으로 치료한다. 임상적 지시에 따라 추가적인 환자의 관리가 이루어져야 한다.

11. 적용상의 주의
1) 담당 의사 또는 간호사는 환자 또는 간병인이 이 약을 주사할 수 있을지 결정할 것이다. 그 다음, 적절한 경우 담당 의사 또는 간호사는 환자 또는 간병인에게 이 약을 올바르게 투여하는 방법에 대해 알려줄 것이다.
2) 세부 자가주사 방법에 대해서는 다음 내용을 참고한다.
① 이 약을 냉장고에서 꺼내 사용하기 전에 30분을 기다린다.
② 사용 전에 검사창에서 액체가 투명하고(혼탁하지 않고 입자가 없음) 무색 내지

연한 노란색 내지 연한 갈색인지 확인한다. 용액이 탁해 보이거나 변색되었거나 입자가 있는 경우에는 주사하지 않는다.
③ 배꼽 중심으로 반경 5cm 이내를 피하여 허벅지 또는 복부에 주사한다. 다른 사람이 주사하는 경우, 위쪽 팔에도 주사할 수 있다.
④ 투여를 완료하기 위해 두 번 이상 주사해야 하는 경우, 각 주사 부위 사이에 최소 5cm의 간격을 둔다.
⑤ 피부가 멍들거나 연하거나 붉거나 딱딱한 부위에는 주사해서는 안 된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 차광하여 보관하며, 사용할 때까지 원래 포장상태로 보관한다.
2) 이 약은 얼리지 말고 냉장 상태(2-8° C)로 보관한다.
3) 이 약은 차광이 되는 경우, 냉장고에서 꺼내어 기존 포장용기를 개봉하지 않은 상태에서 최대 7일 동안 실온(최대 30° C) 보관할 수 있다. 냉장고에서 꺼낸 후 7일 넘게 방치한 경우에는 폐기한다.
4) 이 약은 포장을 개봉하면 반드시 8시간 이내에 투여해야 한다. 8시간 이내에 투여하지 않은 경우에는 폐기한다.
5) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
6) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보
① 작용기전
이 약은 인간화 단클론 항체(IgG1, kappa)로, 높은 친화성과 특이성으로 사람 인터루킨-5(IL-5)를 표적으로 한다. IL-5는 호산구의 성장 및 분화, 모집, 활성화, 생존을 담당하는 주요 사이토카인이다. 이 약은 호산구 세포 표면에 발현되는 IL-5 수용체 복합체의 알파(alpha) 사슬에 IL-5가 결합하는 것을 차단함으로써 IL-5 신호 전달을 억제하고 호산구의 생산 및 생존을 감소시켜 IL-5의 생물활성을 나노몰 단위의 역가로 억제한다.
② 약력학적 효과
임상시험에서, 이 약 치료 후 혈액 호산구의 감소가 일관성 있게 관찰되었다. 아래에 기술된 적응증 대상 모집단에서의 감소 강도는 치료 4주 이내에 관찰되었고 치료기 전반에 걸쳐 유지되었다.
중증 호산구성 천식(성인/청소년) 환자에서 100mg 용량을 매 4주마다 32주간 피하투여했을 때, 혈액 호산구가 기하평균수 40cells/㎕로 감소하였다. 이는 위약 대비 84%

의 기하평균 감소에 해당한다. 공개 연장 연구에서 이러한 혈액 호산구 감소 강도는 중증 호산구성 천식 환자(998명)에서 중앙값 2.8년(범위: 4주~4.5년)의 치료 기간 동안 유지되었다.
EGPA 환자에서는 300mg을 매 4주마다 52주간 피하투여했을 때, 혈액 호산구가 기하평균 38cells/㎕로 감소하였다. 위약 대비 83%의 기하평균 감소가 있었다.
HES 환자에서는 300mg을 매 4주마다 32주간 피하투여했을 때, 혈액 호산구가 기하평균 70cells/㎕로 감소하였다. 위약 대비 92%의 기하평균 감소가 있었다. 이러한 감소 강도는 추가로 공개 연장 연구에서 이 약의 치료를 계속한 환자에서 20주간 유지되었다.
③ 면역원성
단백질 및 펩타이드 치료제의 잠재적 면역원성 특성과 마찬가지로, 환자는 치료 시 이 약에 대한 항체를 생성할 수도 있다.
이 약 1회 이상의 용량을 매 4주마다 피하 투여받은 시험대상자에서, 15/260(6%)(100mg, 중증 호산구성 천식), 1/68(1%)(300mg, EGPA), 1/53(2%)(300mg, HES)의 비율로 검출 가능한 항-메폴리주맙 항체를 나타내었다. 공개 연장 연구에서 중앙값 2.8년(범위: 4주~4.5년) 간 치료받은 중증 호산구성 천식 환자(998명) 또는 20주간 치료받은 HES 환자(102명)에서의 이 약에 대한 면역원성 프로파일은 위약 대조 시험에서 관찰된 것과 유사하였다.
2) 약동학적 정보
이 약은 중등도/중증 호산구성 천식이 있는 시험대상자에게 피하 투여했을 때 12.5mg~250mg의 범위에 걸쳐 대략적으로 용량 비례적인 약동학을 나타내었다. 이 약의 약동학은 천식, EGPA 또는 HES가 있는 시험대상자에서 일치하였다. 이 약 300mg의 피하 투여는 이 약 100mg 전신 노출의 약 3배를 나타내었다. 건강한 시험대상자에서 실시한 약동학적 동등성 시험에서는, 이 약 100mg를 단회 피하 투여했을 때 이 약의 약동학은 제형 간에 동등하였다.
① 흡수
이 약을 건강한 시험대상자 또는 천식 환자에게 피하 투여했을 때, 천천히 흡수되어 최고혈중농도 도달시간(T_{max})의 중앙값 범위는 4~8일이었다.
건강한 시험대상자의 복부, 허벅지 또는 팔에 단회 피하 투여했을 때, 이 약의 절대 생체이용률은 각각 64%, 71%, 75%이었다. 천식 환자에서 팔에 피하 투여한 이 약의 절대 생체이용률은 74%~80%의 범위를 나타내었다. 매 4주마다 반복 피하 투여했을 때는 항정상태에서 약 2배의 축적을 나타낸다.
② 분포
천식 환자에게 이 약을 단회 정맥내 투여할 때, 평균 분포 용적은55~85mL/kg이다.
③ 대사

이 약은 간 조직에 국한되지 않고 신체에 널리 분포하는 단백질 분해효소에 의해 분해되는 인간화 IgG1 단클론 항체이다.

④ 배설

천식 환자에게 단회 정맥내 투여했을 때 평균 전신 청소율(CL)은 1.9~3.3mL/day/kg의 범위를 나타내었고, 평균 말단 반감기는 약 20일이었다. 이 약을 피하 투여했을 때의 평균 말단 반감기($t_{1/2}$)는 16~22일의 범위를 나타내었다. 모집단 약동학 분석에서 추정된 이 약의 전신 청소율은 3.1mL/day/kg이었다.

⑤ 특수 환자 집단

이 약의 모집단 약동학을 분석하여 인구통계학적 특성의 영향을 평가하였다. 이러한 한정된 자료의 분석은 인종이나 성별에 대한 용량 조정은 필요하지 않음을 시사한다.

가. 고령 환자(65세 이상)

고령 환자를 대상으로는 공식적인 연구가 수행되지는 않았으나, 약동학적 분석에서 이 약의 약동학에 연령이 미치는 영향에 대한 근거는 없었다.

나. 신장애 환자

신장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향을 분석하기 위한 공식적인 연구가 수행되지는 않았다. 모집단 약동학 분석을 근거로 할 때 크레아티닌 청소율 값이 50~80mL/min인 환자에서는 용량 조정이 필요하지 않으며, 크레아티닌 청소율 값이 50mL/min 미만인 환자에 대한 자료는 제한적이다.

다. 간장애 환자

간장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향을 분석하기 위한 공식적인 연구가 수행되지는 않았다. 이 약은 간 조직에 국한되지 않고 널리 분포하는 단백질 분해효소에 의해 분해되기 때문에, 간 기능의 변화가 이 약의 배설에 영향을 줄 가능성은 낮다.

3) 임상시험 정보

① 중증 호산구성 천식

중증 호산구성 천식이 있는 시험대상자군의 치료에서 이 약의 유효성은 12세 이상의 환자에서 실시한 3건의 24~52주 무작위배정 이중눈가림 평행군 임상시험에서 평가되었다. 이들 시험은 그들의 표준요법 [예: 흡입 코르티코스테로이드(ICS) 및 지속성 베타2-아드레날린 작용제(LABA)/류코트리엔 조절제/속효성 베타2-아드레날린 작용제(SABA)/테오필린의 병용투여 ± 경구 코르티코스테로이드(OCS)]으로 잘 조절되지 않은(즉, 12개월 동안 2번 이상 악화) 중증 호산구성 천식 환자에게 이 약을 매 4주마다 1회 표준요법에 추가투여 하였을 때의 유효성을 평가하도록 설계되었다.

가. 용량 범위 결정 임상시험(MEA112997)

환자 616명에서 실시한 52주간의 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 시험인 MEA112997의 결과에서는, 이 약(75mg, 250mg 또는 750mg)이 정맥내 투

여되었을 때 위약에 비해 천식 악화를 유의하게 감소시킨 것으로 나타났다. 연구된 세 가지 용량 간에서는 효과에서 통계적으로 유의한 차이가 보이지 않았다. 선별 검사 당시 혈액 호산구 수가 150cells/μl 이상이거나 지난 12개월간 혈액 호산구가 300cells/μl 이상인 경우에 이 약의 치료를 통해 가장 큰 유익성을 취할 수 있는 시험대상자로 예측되었다. 본 임상시험 결과는 이 약을 피하 투여하는 시험을 위한 용량 선정을 결정하는데 사용되었다. 이 약은 정맥내 사용을 적응증으로 하지 않으며, 피하 경로로만 투여해야 한다.

나. 악화 감소 임상시험(MEA115588)

MEA115588은 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 임상시험으로, 중증 호산구성 천식이 있는 환자 576명에서 추가 요법으로서 이 약의 유효성과 안전성을 평가하였다. 본 시험에서는 경구/전신 코르티코스테로이드의 사용 및/또는 입원 및/또는 응급실 방문을 요하는 천식의 악화로 정의된 임상적으로 유의한 천식 악화의 빈도를 평가하였다.

환자는 12세 이상이었고, 지난 12개월간 2회 이상의 천식 악화 병력이 있었으며 그들의 현재 천식 약물요법[즉, 고용량 흡입 코르티코스테로이드(ICS)와 지속성 베타2-아드레날린 작용제(LABA) 또는 류코트리엔 조절제와 같은 다른 조절제를 한 가지 이상 병용]으로 잘 조절되지 않는 환자였다. 환자는 시험기간 동안 경구 코르티코스테로이드 요법을 사용하는 것이 허용되었고 그들의 기존 천식 약물을 계속하여 투여하였다. 중증 호산구성 천식은 말초 혈액 호산구가 무작위 배정 직전 6주 이내(치료 시작 시) 150cells/μl 이상이거나 무작위 배정 전 12개월 이내에 300cells/μl 이상인 경우로 정의하였다.

환자는 이 약 100mg을 피하 또는 이 약 75mg을 정맥내 또는 위약 중 한 가지를 매 4주마다 32주에 걸쳐 투여받았다.

1차 평가변수인 임상적으로 유의한 천식 악화 빈도의 감소는 통계적으로 유의하였다($p<0.001$). MEA115588의 1차 평가변수와 2차 평가변수 결과를 표 1로 제시하였다.

표 1. ITT 모집단에서 제32주의 1차 및 2차 평가변수 결과(MEA115588)

	이 약 (100mg SC) 194명	위약 191명
1차 평가변수 임상적으로 유의한 악화의 빈도		
악화 비율/년	0.83	1.74
백분율 감소	53%	
비율비(95% CI)	0.47(0.35, 0.64)	–
p-값	<0.001	
2차 평가변수 입원/응급실 방문을 요한 악화의 빈도		
악화 비율/년	0.08	0.20
백분율 감소	61%	–

비율비(95% CI)	0.39(0.18, 0.83)	
p-값	0.015	
입원을 요한 악화의 빈도		
악화 비율/년	0.03	0.10
백분율 감소	69%	
비율비(95% CI)	0.31(0.11, 0.91)	–
p-값	0.034	
제32주의 기관지 확장제 사용 전 FEV_1(mL)		
기준치 대비 평균 변화(SE)	183(31.1)	86(31.4)
차이(이 약 대 위약)	98	
95% CI	11, 184	
p-값	0.028	
제32주의 St. George의 호흡기 설문도구(SGRQ)		
기준치 대비 평균 변화(SE)	-16.0(1.13)	-9.0(1.16)
차이(이 약 대 위약)	-7.0	
95% CI	-10.2, -3.8	
p-값	<0.001	

다. 경구 코르티코스테로이드 감소 임상시험(MEA115575)

MEA115575에서는 이 약 100mg 피하 투여가 전신 코르티코스테로이드에 의존하는 중증 호산구성 천식 시험대상자에서 천식 조절을 유지하면서 유지용 경구 코르티코스테로이드(OCS) 사용을 감소시키는데 미치는 효과를 평가하였다. 환자의 선별 검사 전 12개월간 말초 혈액 호산구 수는 300/μL 이상이거나 기준치 말초 혈액 호산구 수는 150/μL 이상의 수치를 나타내었다. 환자는 치료 기간 동안 이 약 또는 위약 치료를 매 4주마다 1회 투여하였다. OCS 용량은 천식 조절이 유지되는 한 OCS 감량기(제4~20주) 동안 매 4주마다 감소시켰다. 시험 기간 동안 환자는 자신의 베이스라인 시 천식 요법[즉, 고용량 흡입 코르티코스테로이드(ICS)와 지속성 베타2-아드레날린 작용제(LABA) 또는 류코트리엔 조절제 같은 다른 조절제를 한 가지 이상 병용]을 계속하였다.

본 시험에는 총 135명의 환자가 등록되었다: 평균 연령은 50세였고, 55%가 여성이었으며, 48%가 5년 이상 경구 스테로이드를 투여 받고 있었고, 기준치 평균 투여량은 약 13mg/day의 프레드니손과 동등한 용량이었다.

1차 평가변수는 위약 투여 환자 대비 천식 조절을 유지하는 동안의 1일 OCS 용량(제20~24주)의 감소였다(표 2).

표 2. ITT 모집단에서의 1차 평가변수 결과(MEA115575)

	이 약 (100mg SC) 69명	위약 66명
1차 평가변수		
제20~24주에서의 기준치 대비 OCS의 백분율 감소(%)		
90%~100%	16(23%)	7(11%)
75%~<90%	12(17%)	5(8%)
50%~<75%	9(13%)	10(15%)
>0%~<50%	7(10%)	7(11%)
OCS 감소 없음/천식 조절 부족/치료 중단	25(36%)	37(56%)

오즈비(95% CI)	2.39(1.25, 4.56)
p-값	0.008

추가로, SGRQ를 사용하여 건강 관련 삶의 질을 측정하였다. 제24주에 이 약이 위약에 비해 평균 SGRQ 점수에서 통계적으로 유의한 개선이 있었다; -5.8(95% CI: -10.6, -1.0; P=0.019). 제24주에 SGRQ 점수에서 임상적으로 의미 있는 감소(기준치 대비 4단위 이상의 감소로 정의함)를 나타낸 시험대상자의 비율은 이 약(58%, 40/69)이 위약(41%, 27/66)에 비해 컸다.

공개 연장 연구인 MEA115666, MEA115661, 201312에서 중앙값 2.8년(범위: 4주~4.5년) 동안 치료받은 중증 호산구성 천식 환자(998명)에서의 이 약의 장기 유효성 프로파일은 3건의 위약 대조 시험과 대체로 일치하였다.

② 다발 혈관염을 동반한 호산구 육아종증(EGPA)

MEA115921은 재발성 또는 불응성 EGPA가 있고 안정적인 경구 코르티코스테로이드 요법(OCS; ≥7.5, ≤50mg/day 프레드니솔론/프레드니손)을 받고 있는 18세 이상의 환자 136명에서 평가한 무작위배정 이중눈가림 위약 대조 52주 시험이었다. 53%(72명)의 환자는 안정적인 면역 억제 요법도 병용하여 받고 있었다.

환자는 면역 억제 요법을 수반하거나 수반하지 않은 자신의 기존 프레드니솔론/프레드니손 요법에 더하여 이 약 300mg 용량 또는 위약을 매 4주마다 피하로 투여받았다. OCS 용량은 시험자의 재량에 따라 점감하였다.

공동 1차 평가변수는 버밍엄 혈관염 활동 점수(BVAS)=0(활동성 혈관염이 없음)이면서 프레드니솔론/프레드니손 용량이 4mg/day 이하인 경우로 정의된 총 누적 완화 기간 및 제36주와 제48주 치료 시점 모두에서 완화를 달성한 시험대상자의 비율이었다.

가. 완화

위약에 비해 이 약 300mg을 투여 받은 시험대상자는 완화에서 유의하게 큰 누적 시간을 달성하였다. 또한, 위약에 비해 이 약 300mg을 투여 받은 시험대상자에서 유의하게 높은 비율로 제36주와 제48주 모두에서 완화를 달성하였다(표 3).

표 3. 공동 1차 평가변수 분석(ITT 모집단)

	시험대상자 수(%)	
	위약	이 약 300mg
	68명	68명
52주에 걸친 누적 완화 기간		
0주	55(81)	32(47)
>0~<12주	8(12)	8(12)
12~<24주	3(4)	9(13)
24~<36주	0	10(15)
≥36주	2(3)	9(13)
오즈비(이 약/위약)		5.91
95% CI	---	2.68, 13.03
p-값	---	<0.001
제36주와 제48주에 완화를 나타낸 시험대상자	2(3)	22(32)
오즈비(이 약/위약)		16.74

95% CI	---	3.61, 77.56
p-값	---	<0.001

오즈비 >1이면 이 약에 유리하다.

2차 평가변수 완화 정의인 BVAS=0 및 프레드니솔론/프레드니손 7.5mg/day이하로 사용했을 때, 이 약 300mg을 투여 받은 시험대상자는 위약에 비해 완화에서 유의하게 큰 누적 시간을 달성하였고($p<0.001$), 이 약 300mg을 투여 받은 시험대상자에서 더 높은 비율로 제36주와 제48주 모두에서 완화를 나타내었다($p<0.001$).

나. 재발(코르티코스테로이드 용량 증가 또는 면역 억제 요법의 추가/용량 증가 또는 입원을 요하는 혈관염, 천식 또는 비부비동 증상과 관련된 악화로 정의함)

위약에 비해, 첫 번째 재발 도달시간은 이 약 300mg을 투여 받은 시험대상자에서 유의하게 길었다($p<0.001$). 또한, 이 약을 투여받은 시험대상자는 위약에 비해 연간 재발 비율에서 50% 감소를 나타내었다: 각각 1.14 대 2.27.

다. 경구 코르티코스테로이드 감소

위약에 비해 이 약 300mg을 투여받은 시험대상자는 제48~52주 동안 낮은 용량의 평균 1일 경구 코르티코스테로이드를 투여 받았다($p<0.001$). 이 약 300mg 군에서는 12명(18%)의 시험대상자가 OCS 요법을 완전히 점감할 수 있었고, 위약군에서는 2명(3%)이 그러하였다.

③ 과다호산구증후군(HES)

시험 200622는 HES가 있는 12세 이상의 시험대상자 108명을 평가한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 32주 시험이었다. 시험대상자는 자신의 안정적인 HES 요법을 계속하면서 이 약 300mg 또는 위약을 매 4주마다 피하로 투여 받았다. 표준 HES 요법에는 OCS 및 면역 억제 요법 또는 세포 독성 요법이 포함될 수 있었다. 시험에 진입한 시험대상자는 지난 12개월 이내에 2회 이상의 HES 급성 악화를 경험 했었거나 선별 검사 동안 혈액 호산구 수 1000cells/μl 이상을 나타내었다.

시험 200622의 1차 평가변수는 32주 투여기 동안 HES 급성 악화를 경험한 시험대상자의 비율이었다. HES 급성 악화는 HES 임상 징후 또는 증상의 악화나 호산구 증가(2회 이상)로 OCS 증량이나 세포 독성 또는 면역 억제 HES 요법의 증가/추가를 요한 경우로 정의하였다.

1차 분석에서는 이 약 투여군과 위약군에서 HES 급성 악화를 경험하거나 시험에서 중도탈락한 시험대상자를 비교하였다. 32주 투여기에 걸쳐, 이 약 300mg로 치료했을 때 위약에 비해 50% 적은 시험대상자가 HES 급성 악화를 경험하거나 시험에서 중도탈락하였다; 각각 28% 대 56%(OR 0.28, 95% CI: 0.12, 0.64)(표 4).

2차 평가변수는 첫 번째 HES 급성 악화 도달시간, 제20~32주 동안 HES 급성 악화를 경험한 시험대상자의 비율, HES 급성 악화 비율, 기준치 대비 피로 중증도의 변화였다. 모든 2차 평가변수가 통계적으로 유의하였고 1차 평가변수를 뒷받침하였다(그림 1 및 표 5).

표 4. ITT 모집단에서의 1차 평가변수 결과/분석(시험 200622)

	이 약	위약
	54명	54명
HES 급성 악화를 경험한 시험대상자의 비율		
1회 이상의 HES 급성 악화를 경험하거나 시험에서 중도탈락한 시험대상자(%)	15(28)	30(56)
1회 이상의 HES 급성 악화를 경험한 시험대상자(%)	14(26)	28(52)
HES 급성 악화 없이 중도탈락한 시험대상자(%)	1(2)	2(4)
오즈비(95% CI)	0.28(0.12, 0.64)	
CMH p-값	0.002	

CMH=Cochran-Mantel-Haenszel(코크란-맨틀-핸첼)

가. 첫 번째 급성 악화 도달시간

이 약 300mg을 투여 받은 시험대상자는 위약에 비해 첫 번째 HES 급성 악화 도달시간에서 유의한 증가를 나타내었다. 치료 기간 동안 첫 번째 HES 급성 악화의 위험은 이 약으로 치료받은 시험대상자에서 위약에 비해 66% 낮았다(HR: 0.34; 95% CI 0.18, 0.67; p=0.002).

그림 1. 첫 번째 HES 급성 악화 도달시간에 대한 카플란 마이어 곡선

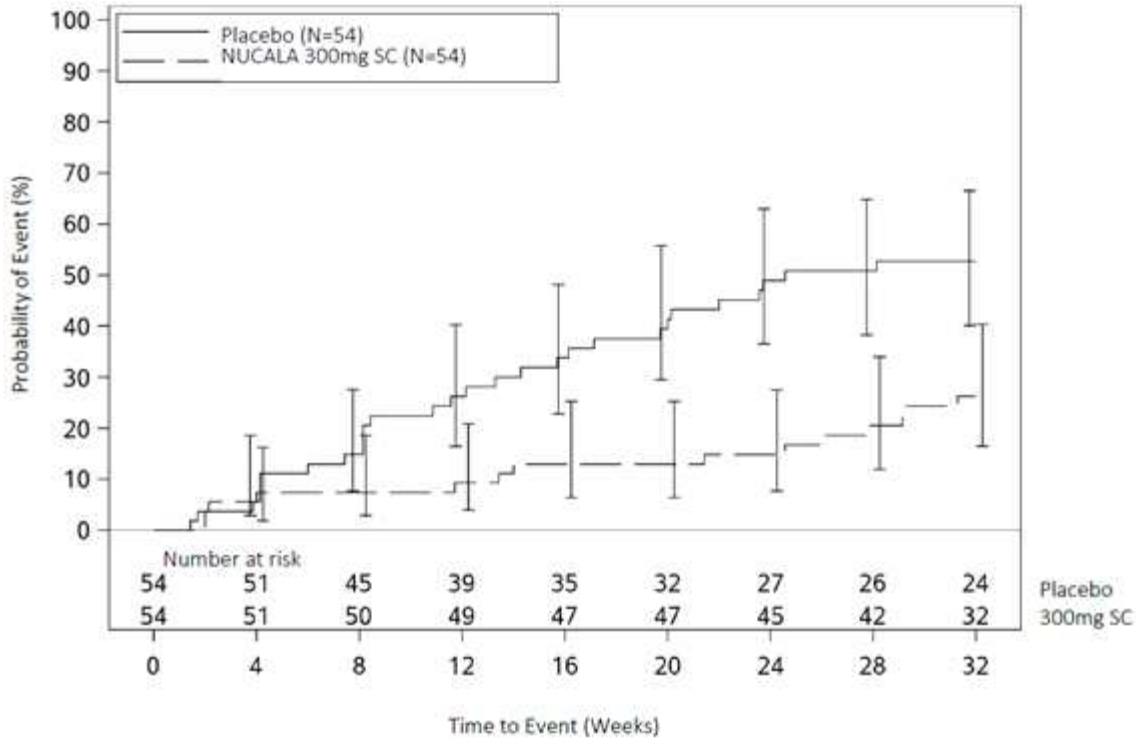


표 5. ITT 모집단에서의 기타 2차 평가변수 결과(시험 200622)

	이 약	위약
	54명	54명
제20~32주 동안의 HES 급성 악화		
1회 이상의 HES 급성 악화를 경험하거나 시험에서 중도탈락한 시험대상자(%)	9(17)	19(35)
오즈비(95% CI)	0.33(0.13,0.85)	
CMH p-값(미보정/보정)[a]	0.02/0.02	

HES 급성 악화 비율		
평균 비율/년 추정값	0.50	1.46
비율 비(95% CI)	0.34(0.19, 0.63)	
윌콕슨 p-값(미보정/보정)[a]	0.002/0.02	
간이 피로 검사(BFI) 항목 3(지난 24시간 동안의 최악 수준의 피로)을 근거로 한 제32주의 피로 중증도에서의 베이스라인 대비 변화[b]		
BFI 항목 3에서의 변화 중앙값	-0.66	0.32
비교(이 약 대 위약) p-값(미보정/보정)[a]	0.036/0.036	

[a] 사전에 명시된 평가변수 계층을 근거로 한 보정 p-값

[b] 누락된 결과가 있는 환자는 최악의 관찰값으로 포함됨.

CMH=Cochran-Mantel-Haenszel(코크란-맨틀-핸첼)

나. HES 공개 연장 연구

시험 200622를 완료한 적격 환자는 계속하여 20주 공개 연장 연구 205203에서 장기 안전성 프로파일을 조사하고 HES 환자에서의 32주 이상의 이 약의 임상적 유익성에 관한 추가 자료를 제공하였다.

시험 200622에서 보인 이 약의 치료가 HES 급성 악화의 감소에 미치는 효과는 시험 205203에서 이 약의 치료를 계속한 시험대상자에서 지속되었고, 환자의 94%(47/50)가 급성 악화를 경험하지 않았다.

제16~20주 동안, 제0~4주 평균 OCS 용량 0mg/day 초과(프레드니손 또는 당량)를 나타낸 모든 시험대상자의 28%가 50% 이상의 평균 1일 OCS 용량 감소를 달성하였다.

4) 비임상 정보

① 발암성/돌연변이 유발성

이 약은 단클론 항체이므로, 유전독성 또는 발암성 시험은 실시된 바 없다.

② 생식 독성학

가. 수태능

마우스에서 IL-5을 억제하는 유사 항체를 사용하여 실시한 마우스에서의 수태능 및 일반 생식 독성시험에서는 수태능 장애가 관찰되지 않았다. 본 시험에는 다산 또는 기능적 F1 평가가 포함되지 않았다.

나. 임신

원숭이에서 이 약은 임신에 대한 효과 또는 배자/태자 및 새끼의 출생 후 발생(면역 기능 포함)에 대한 영향을 나타내지 않았다. 내과 및 골격 기형 검사는 실시되지 않았다. 시노몰구스 원숭이 자료에서는 이 약이 태반을 통과하는 것으로 나타난다. 이 약의 농도는 출산 후 수개월간 영아에서 모체에 비해 약 2.4배 높았고, 영아의 면역계에 영향을 미치지 않았다.

③ 동물 독성학 및 약리학

비임상자료에서는 원숭이에서 실시한 기존의 안전성 약리학 또는 반복 투여 독성 시험을 근거로 할 때 사람에 대한 특정 위해요소가 나타나 있지 않다. 원숭이에게 정맥내 및 피하 투여했을 때 말초 및 폐 호산구 수의 감소와 연관이 있었고, 독성학

적 소견은 없었다.
호산구는 일부 기생충 감염에 대한 면역계 반응과 연관되어 왔다. 항 IL-5 항체를 투여하거나 유전적으로 IL-5 또는 호산구가 결핍된 마우스에서 실시한 시험에서는 기생충 감염을 제거하는 능력의 손상이 나타나지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월
저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ RMP 대상

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
접수일자	2023.12.01.	2023.12.01.	2023.12.01.	-	2023.12.01.	2023.12.01.
보완요청 일자	2023.03.21.	2024.03.20.	2024.06.14.	-	2024.03.20.	2024.01.02.
보완접수 일자	2025.01.24.	2025.01.24.	2024.08.16.	-	2025.01.24.	2025.01.24.
최종처리 일자	2025.03.24.	2025.03.06.	2024.09.05.	-	2025.03.18.	2025.02.25.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시)

[별표 1] 제2부. II. 자료제출의약품 8. 동일 투여경로의 새로운 제제형태

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
새로운 제제	○	△	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	△	○	△	△	△	○	△	△	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×	○	×	○	○
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(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)

4) 기준 및 시험방법

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

2) 제조방법에 관한 자료

3) 기준 및 시험방법

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

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(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 ‘누칼라오토인젝터주(메폴리주맙)’은 용액이 프리필드시린지에 충전되어 오토인젝터에 장착된 형태임. 건강한 성인을 대상으로 실시한 임상시험 결과 신청제품과 기허가된 동결건조제형의 ‘누칼라주(메폴리주맙)’간 약동학이 동등함을 확인하였음.
- 신청 적응증은 누칼라주의 기허가된 적응증인 성인의 중증 호산구성 천식(SEA) 및 추가적으로 청소년(12세 이상)에서 중증 호산구성 천식(SEA), 성인에서 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA) 및 성인에서 과다호산구증후군(HES)을 추가하고자 신청하였음. 해당 적응증에 대하여 희귀의약품으로 지정받았음.
- 중증 호산구성 천식(SEA) 성인과 청소년(12세~17세)에 대해 실시한 임상시험 등에서 청소년에 대한 안전성 및 유효성 분석자료를 검토 결과 타당하였음.
- 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)에 대하여 제출된 3상 핵심임상시험자료(MEA115921)는 재발성 또는 불응성 EGPA가 있고 안정적인 경구 코르티코스테로이드 요법(OCS; ≥7.5, ≤50mg/day 프레드니솔론/프레드니손)을 받고있는 성인 136명에 대한 무작위배정 이중눈가림 위약 대조 임상시험이었음.

- 유효성 측면에서 공동 1차 평가변수는 버밍엄 혈관염 활동 점수(BVAS)=0(활동성 혈관염이 없음)이면서 프레드니솔론/프레드니손 용량이 4mg/day 이하인 경우로 정의된 '총 누적 완화 기간' 및 제36주와 제48주 치료 시점 모두에서 '완화를 달성한 시험대상자의 비율'이었으며 위약에 비해 유의한 개선을 나타냈음.
- 안전성 측면에서 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증에 대한 안전성 프로파일은 중증 천식에서 관찰된 것과 유사하였으며 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았음. 투여군 간에 ≥10%의 차이가 보고된 이상사례는 두통외에 없었음.

• 과다호산구증후군(HES)에 대하여 제출된 3상 핵심임상시험(200622)은 12세 이상의 시험대상자 108명에 대한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 32주 시험이었음. *효능·효과는 성인만 신청하였음
- 유효성 측면에서 1차 평가변수는 32주 투여기 동안 HES 급성 악화를 경험한 시험대상자의 비율이었으며 위약 투여군(52%)에 비하여 시험약군(26%)에서 유의하게 적게 나타났음.
- 안전성 측면에서 과다호산구증후군에 대한 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았음.

• 이상의 결과에서 누칼라오토인젝터주의 신청 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항의 신청사항은 타당함.

[약어 및 정의]

• Severe eosinophilic asthma(SEA) : 중증 호산구성 천식
• Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis(EGPA) : 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증
• Hypereosinophilic syndrome(HES) : 과다호산구증후군

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

• 제품명 : 누칼라오토인젝터주(메폴리주맙)
• 약리작용 기전 : 메폴리주맙은 항 IL-5 인간화 항체[humanized anti-interleukin 5 (anti-IL5)](IgG1, Kappa)로, IL-5 에 높은 특이성과 친화성을 갖고 결합한다. IL-5는 주요 호산구 조절 사이토카인(eosinophilic regulatory cytokine)으로, 호산구의 분화, 모집(recruitment), 및 생존을 촉진한다. 메폴리주맙은 IL-5에 결합하여, IL-5가 호산구의 세포 표면에서 발현되는 IL-5 수용체 복합체(receptor complex)의 알파 사슬(alpha chain)에 결합하는 것을 막음으로써, IL-5의 신호 전달(signaling)과 말초혈액 및 조직 호산구의 과잉 발현(over-expression)을 차단한다.
• 신청 적응증
- 중증 호산구성 천식(성인 및 청소년(12세 이상))
- 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)
- 과다호산구증후군(HES)

1.2. 기원 및 개발경위

• 동결건조제형의 '누칼라주(메폴리주맙, 유전자재조합)'가 품목허가(2016.04.01.) 되어 있으며, 이번 신청에서는 액상 제형(용액이 든 프리필드시린지가 오토인젝터에 장착된 주사제)의 품목허가 신청
• '누칼라주(메폴리주맙, 유전자재조합)'에서 현재 허가된 적응증(SEA)을 청소년(12세 이상) 환자군까지 확대하고 두 가지의 적응증(EGPA, HES)을 추가하고자 함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1) 중증 호산구성 천식(SEA)

- 표준 요법 치료를 받음에도 불구하고, 중증 호산구성 천식 환자는 여전히 조절되지 않는 중증 천식을 경험하며, 제한적인 증상 조절과 빈번한 악화로 고통받고, 삶의 질이 위태로워져 이것이 그들의 가족 전체에게 중대한 영향을 미치고 있다. 일반적으로 악화는 고용량의 경구 코르티코스테로이드(oral corticosteroid, OCS)를 필요로 하며 병원 입원을 요할 수 있다.
- 정기적인 OCS 사용에 의한 부작용은 알려져 있으며, 청소년 환자에 사용 시 성장 장애가 중요한 문제가 될 수 있기 때문에 환자는 보통 증상을 완전히 억제하는데 필요한 유지 용량보다 낮은 용량을 사용한다. '누칼라주(메폴리주맙, 유전자재조합)' 품목은 성인의 SEA 치료의 추가 유지요법에 대해서만 효능·효과가 허가되어 있으나, 소수의 중증 호산구성 천식 청소년 환자(12-17세)에 대한 충족되지 않는 의학적 요구는 여전히 높은 상황이다.

2) 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)

- EGPA는 천식, 부비동염, 폐 침윤과 연관된 소혈관 혈관염을 특징으로 하는 희귀한 과다 호산구 증후군의 하나이며, 이전에는 척-스트라우스 증후군 (Churg-Strauss syndrome)으로 알려져 있다.
- 미국 류마티스학회 (ACR)에서는 EGPA가 있다고 간주되기 위해서는 환자에게 다음 6가지 기준 중 4가지에 해당되어야 한다: 천식, 호산구증 >10%, 신경 병증 (단일 또는 다발), 폐 침윤, 비-고정, 부비동 이상, 혈관 외 호산구.
- 현재까지 EGPA의 명확한 원인은 알 수 없으나, EGPA로 진단 받은 환자의 거의 대부분은 천식을 가지고 있다.
- 국내에서 사용되는 약제 중 EGPA에 허가된 약제는 없으며, 현재까지 EGPA에 대한 적절한 치료방법 및 의약품이 개발되지 않았다.

3) 과다호산구증후군(HES)

- HES는 드물게 발생하며 알려진 원인이 없는, 장기간에 걸쳐 골수에서 호산구가 과다생산되는 혈액장애군이다. 지속적인 골수에서의 호산구 과다생산은 높은 혈중 호산구 수치(호산구증가증)를 초래한다. 활성화된 호산구가 혈관으로부터 다양한 조직으로 침윤하는 경우 염증성 조직 손상 및 기능장애를 일으키게 된다. 부적절한 HES 치료는 상당한 말단기관 손상 및 사망률 증가로 이어진다.
- HES에 관해 다음과 같은 정의를 사용한다: (1) 2회의 검진(생명을 위협하는 장기 손상으로 진단이 즉시 가능한 경우를 제외하고 1개월 이상의 간격을 두고)에서 > 1500 호산구/㎕의 혈중 호산구증가 및/또는 조직 호산구증가, (2) 조직 호산구증가에 기인한 장기 손상 및/또는 기능장애, 그리고 (3) 장기 손상의 주요 원인으로서 다른 장애 또는 질환이 제외되는 경우. HES는 장기 손상 및/또는 기능장애가 존재하는 경우에만 진단이 내려진다.
- HES는 호산구 증가와 연관되어 있는데, 호산구의 성장과 축적을 유발하는 두 가지의 주요 기전의 지배를 받는다. 하나는 PDGFR 또는 FGFR1을 포함하는 돌연변이에 의하여 생기는 호산구-기여 신생 전구세포의 내재적 결함이고, 다른 하나는 호산구의 성장, 분화와 생존을 자극하는 IL-3와 IL-5와 같은 사이토카인의 과생산이다.
- 현행요법

  코스테로이드가 FIP1L1/PDGFRα 음성인 HES의 일차 치료제로 사용되나 심각한 부작용 및 독성과 관련이 있다. 다음으로 Hydroxyurea, IFNα, cyclosporine, vincristine 과 같은 세포독성의 면역억제성 약물들이 있다. 미국과 유럽에서 FIP1L1/PDGFRα의 유전적 돌연변이가 있는 성인 HES 환자에서 승인된 Imatinib mesylate 가 있다. 국내에도 글리벡필름코팅정(품목허가일자: 2006.11.30.)으로 허가된 바 있으나 국외와 마찬가지로 FIP1L1/PDGFRα의 유전적 돌연변이 양성인 환자(총 HES 환자의 약 11-18%)에 한한다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기허가된 동일 주성분 품목 코센틱스주 시리즈 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 신청
  : 희귀의약품 지정 공고 제2023-278호(2023.6.7.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 주성분 : 메폴리주맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 미생물한도, 순도, 함량) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 백당, 인산일수소나트륨칠수화물, 폴리소르베이트80, 시트르산일수화물, 에데트산나트륨이수화물, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(성상, 순도, 전하이질성시험, 삼투압, 전도도, 미생물한도) **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(순도, 함량, 삼투압) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40±5℃	병/PC	적합
가속시험	2~8℃		
가혹시험	25±2℃/60±5%RH 동결-해동 광안정성		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	시린지/유리	적합
가속시험	30℃/35% RH		
가혹시험	40℃/75% RH 동결-해동 광안정성		
사용 중 안정성시험	투여상황 시뮬레이션		

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 저장방법 및 사용(유효)기간 설정을 위한 안정성 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 메폴리주맙의 약리기전을 확인하기 위한 메폴리주맙의 IL-5와 결합 및 IL-5의 그 수용체와의 결합 억제 확인, IL-5에 의한 TF-1.28세포, B13 세포 증식의 억제 등 효력시험 자료를 제출하였다. 질환 동물모델에서 메폴리주맙의 효과를 평가하였다.

5.2. 효력시험

- 누칼라주(메폴리주맙) 허가시와 동일한 자료 제출

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 제조방법 변경 시 비교동등성에 대한 약동학 시험자료를 제출하였음.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 메폴리주맙의 전반적인 기전에 대한 효력시험자료를 제출하였으며 타당함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가신청 시 제출한 자료임을 공증한 자료제출증명서를 제출

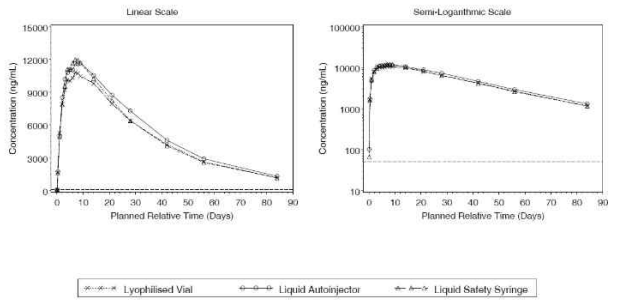
6.2. 임상시험자료집 개요

- 액상 제형 추가: 3상 임상시험 1건, 주사기 사용 임상 1건
- 중증 호산구성 천식에서 소아 분석 보고서 제출
- 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA): 3상 임상시험 1건 및 그 연장 임상시험 1건
- 과다호산구증후군(HES): 3상 임상시험 1건 및 그 연장 임상시험 1건, 동정사용 임상시험 1건
  Ⅳ로 투여한 3상 임상시험 1건 및 그 연장 임상시험 1건

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 액상 제형과 기허가된 동결건조 제형 간의 약동학적 동등성을 비교하기 위한 임상시험을 수행하였음.
- 오토인젝터의 사용에 대한 임상시험 자료를 제출하였음.

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험번호</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 방법,
투여기간</th><th>평가항목</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td>3상</td><td>204958</td><td>무작위배정, 공개, 평행군, 3군</td><td>건강한 성인, 총 244명</td><td>100mg, 단회, 피하 투여 (동결건조 제형 85명, 오토인젝터 79명, 안전주사기 80명)</td><td>약동학
약력학 (혈액호산구수)
안전성</td><td><동결건조 제형과 액상 제형(안전 주사기 또는 오토인젝터) 간의 약동학 비교>
메폴리주맙 Cmax, AUC(0-∞), AUC(0-t)의 치료 비 (오토인젝터에 든 액상 완제의약품 대 동결건조 완제의약품, 안전 주사기에 든 액상 완제의약품 대 동결건조 완제의약품)에 대한 90% CI는 모두 기존 생물학적동등성 한도인 0.80, 1.25 이내에 포함되었음.
표 1 AUC(0-∞), AUC(0-t), Cmax에 대한 안전 주사기 (시험군) 또는 오토인젝터 (시험군)에 든 메폴리주맙 액상 완제의약품과 메폴리주맙 동결건조 완제의약품 (참고군) 간 보정 치료 비 (시험 204958, PK 모집단)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Mepolizumab 100 mg SC</th></tr>
<tr><th></th><th>Liquid in Safety Syringe vs. Lyophilized</th><th>Liquid in Autoinjector vs. Lyophilized</th></tr>
<tr><td>AUC(0-∞)
day*μg/mL</td><td>1.02 (90% CI: 0.95, 1.09)</td><td>1.07 (90% CI: 1.00, 1.13)</td></tr>
<tr><td>AUC(0-t)
day*μg/mL</td><td>1.04 (90% CI: 0.97, 1.12)</td><td>1.08 (90% CI: 1.01, 1.15)</td></tr>
<tr><td>Cmax
μg/mL</td><td>1.06 (90% CI: 0.99, 1.12)</td><td>1.04 (90% CI: 0.98, 1.11)</td></tr>
</table>
Source: 204958 CPSR Table 7.13
Note: The estimates of the geometric mean are adjusted for injection site (arm, abdomen, thigh) and baseline weight ($\log_e$ scale).</td></tr>
</table>

						Figure 3 Median Plasma Mepolizumab Concentration-Time Plots by Treatment (Linear and Semi-Log) (Study 204958 PK Population)  Source Data: Figure 7.4 Note: Lower limit of quantification = 50 ng/mL 오토인젝터 및 안전 주사기에 든 액상 완제의약품을 동결건조 완제의약품과 비교하기 위한 혈액 호산구 수의 기하평균비는 다양한 시점에서 대략 1이었고 비율에 대한 95% CI는 PD 평가변수 같이 보다 가변적인 척도에 대한 생물학적동등성을 입증하는데 전형적으로 사용되는 한도인 0.70, 1.43 (±30%) 이내였음. 안전성에서 동결건조제형 및 오토인젝터, 안전주사기 간 유사하였으며 새로운 안전성 이슈는 없었음.
-	204959	공개, 단일군, 다회투여	중증호산구성 천식 환자 (12세 이상) 159명	100mg, 피하, 반복 자가투여(또는 간병인 투여) 3회(0주, 4주, 8주)	8주 시점의 세 번째 투여를 성공적으로 자가주사한 대상자의 비율	<중증호산구성 천식이 있는 12세 이상의 시험대상자에서 오토인젝터의 실제 사용을 조사> - 표준 기기 표시기재+픽토그램이 있는 오토인젝터의 투여 성공률은 99%였음. - 표준 기기 표시기재가 있는 오토인젝터의 투여 성공률은 98%였음.

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요 (*핵심임상시험)

- **중증호산구성 천식(SEA)(성인 및 12세 이상의 청소년)**

(성인의 중증호산구성 천식에 대하여 누칼라주에서 허가되어 있었으며 12세 이상으로 확대)

단계	시험 번호	제목 및 디자인	시험 대상자	투여용량, 투여기간	시험결과
2상	006	천식 환자에서 메폴리주맙 정맥투여(250mg, 750mg)의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 다기관, 이중눈가림, 무작	천식 환자 362명 (750mg 116명, 250mg 120명, 위약 126명)	250mg 또는 750mg 4주마다 정맥 투여 (12주)	• 유효성 일차평가변수인 12주 및 20주에서 morning domiciliary PEFR은 250mg군과 750mg군, 위약군 모두 유사하였음. 혈중 호산구수는 위약군에서는 그대

		위배정, 위약 대조, 평행군 임상시험			로였으나 250mg군과 750mg군에서는 감소하였음. • 안전성 안전성에서 위약군과 250mg군과 750mg군간 유의한 차이는 없었음.
2b/3상	MEA112997	조절되지 않는 중증 난치성 천식 시험대상자에서 메폴리주맙이 악화율에 미치는 영향을 평가 - 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 용량 범위 결정 시험	표준 요법 [예: 흡입형 코르티코스테로이드 (ICS), 경구 코르티코스테로이드 (OCS), ICS 및 지속성 베타2-아드레날린 작용제 (LABA)의 복합제, 류코트리엔 조절제, 단기작용 베타2-아드레날린 작용제 (SABA)]으로는 조절되지 않는 중증 호산구성 천식 환자 616명	메폴리주맙 또는 위약의 75 mg, 250 mg 또는 750 mg 4주간격 IV 투여(52주)	• 유효성 1차 평가변수인 52주간 임상적 악화 빈도에 있어서 메폴리주맙75~750mg Q4W Q군은 모든 군에서 위약 대비 유의한 감소를 보였음. 75mg 용량이 적절한 용량으로 선택됨. • 안전성 메폴리주맙은 조절되지 않은 중증 불응성 천식 환자에서 대체적으로 좋은 내약성을 보였음.
3상	**MEA115588***	**12세 이상의 중증의 조절되지 않는 난치성 천식 시험대상자에서 메폴리주맙 보조 요법의 유효성 및 안전성을 평가한 무작위 배정, 이중 눈가림, 이중 위약, 위약 대조, 평행군, 다기관 시험**	중증 호산구성 천식이 있는 12세 이상 환자 576명	- 100mg 또는 위약을 매 4주마다 sc 투여 - 75mg 또는 위약을 매 4주마다, IV 투여	• 유효성 1차 평가변수인 32주 투여시 임상 악화 빈도 분석시 위약 대비 메폴리주맙 두 투여군은 악화가 유의하게 감소함(IV 47%, SC 53% 감소). • 안전성 IV 또는 SC 투여 시 내약성 있었음.
3a상	MEA115575	중증 난치성 천식 시험대상자의 스테로이드 사용을 줄이기 위한 메폴리주맙 보조 요법에 대한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 시험	135명	- 100mg 또는 위약을 매 4주마다 sc 투여	호산구가 상승한 전신 코르티코스테로이드 의존 중증 천식 시험대상자의 유지 경구 코르티코스테로이드(oral corticosteroid, OCS) 사용 감소에 대한 메폴리주맙 보조 요법의 영향을 위약과 비교 시 1차 유효성 평가변수인 W20~24의 베이스라인 대비 용량 대비 OCS 용량 감소 백분율 비교시 위약 대비 오즈비가 2.39(95% CI 1.25, 4.56, p=0.008)로 위약 대비 유의한 효과 보였음.
3b상	201810	중증의 호산구성 천식 환자에서 메폴리주맙의 중단과 지속을 연구하기 위한 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약 대조, 평행군 임상시험	295명(시험약군 144명, 위약군 151군)	- 100mg 또는 위약을 매 4주마다 sc 투여(52주)	MEA115666, 201312에 참여하여 적어도 메폴리주맙을 3년 이상 투여받은 중증의 호산구성 천식 환자에서 위약을 투여한 군은 시험약을 계속 투여한군보다 악화횟수가 증가하였으며 최초 악화까지의 시간이 감소하였음.

• **다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)**

단계	시험	제목 및 디자인	시험	투여용량,	시험결과

	번호		대상자	투여기간	
3상	**MEA115921***	**표준치료 요법을 받고 있는 시험대상자에서 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증의 치료에 있어 메폴리주맙의 유효성 및 안전성을 조사하는 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조 3상 임상시험**	MEA115921은 재발성 또는 불응성 EGPA가 있고 안정적인 병용 면역 억제 요법은 수반하거나 수반하지 않으면서 안정적 용량의 경구 코르티코스테로이드 요법 (OCS; ≥7.5 mg/day 프레드니솔론/프레드니손 (prednisone))을 받고 있는 18세 이상의 환자	300mg 매 4주마다, 피하 투여	• 유효성 공동 1차 평가변수는 버밍엄 혈관염 활동 점수(BVAS)=0(활동성 혈관염이 없음)이면서 프레드니솔론/프레드니손 용량이 4mg/day 이하인 경우로 정의된 '총 누적 완화 기간' 및 제36주와 제48주 치료 시점 모두에서 '완화를 달성한 시험대상자의 비율'이었으며 위약에 비해 유의한 개선을 나타냈음. • 안전성 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증에 대한 안전성 프로파일은 중증 천식에서 관찰된 것과 유사하였으며 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았음. 투여군 간에 ≥10%의 차이가 보고된 이상사례는 두통이었음.
3상	MEA116841/CUP201607	(MEA115921의 연장시험) 장기적 사용 평가를 위한 임상시험(long term access program, LAP)	MEA115921 시험에 참여했으며 EGPA의 조절을 위해 ≥ 5mg/day의 프레드니솔론(또는 그 동등 용량) 투여량이 필요한 환자 115명	300mg 매 4주마다, 피하 투여	기존에 알려진 것과 다른 새로운 안전성 정보는 없었음.

• **과다호산구증후군(HES)**

단계	시험 번호	제목 및 디자인	시험 대상자	투여용량, 투여기간	시험결과
3상	**200622***	**사춘기 및 성인 HES 환자에서 메폴리주맙의 유효성과 안전성을 조사하기위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험**	severe HES 환자 108명 (시험약군 54명, 위약군 54명)	300mg을 4주마다 피하투여(32주까지 치료기간, 40주까지 추적관찰)	• 유효성 1차 평가변수는 32주 투여기 동안 HES 급성 악화를 경험한 시험대상자의 비율이었으며 위약 투여군(52%)에 비하여 시험약군(26%)에서 유의하게 낮았음 • 유효성 과다호산구증후군 환자에서 메폴리주맙에 대한 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았음.
3상	205203	(200622의 연장시험) 200622 임상시험에 참가한 HES 환자에서 메폴리주맙의 장기 임상 경험을 위한 다기관, 공개연장, 안전성 임상시험	102명	300mg을 4주마다 피하투여	20주 동안 추가 투여시 안전성 프로파일은 200622와 유사하였으며 새로운 안전성 이슈는 없었음. HES flare는 기존에 위약군이었던 군에서 12%, 시험약군의 6%에서 나타났음.
-	zm20	(HES EAP)	339명	300mg을 4주마다	위약 또는 활성대조군이 없는 공개

	06-00080	HES환자에게 메폴리주맙의 expanded access program		피하투여	임상시험으로 한계가 있지만 HES 환자에 대한 장기 안전성 및 긍정적인 유익/위해성 정보를 제공하였음.
3상	MHE100185	HES 환자에서 메폴리주맙 750mg IV 투여의 코르티코스테로이드 감량 효과 및 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 평행군 3상 임상시험	85명(시험약군 43명, 위약군 42명)	750mg을 4주마다 정맥투여(IV)(36주간)	일차평가변수는 반응자(적어도 8주 연속으로 total daily prednisone (or equivalent) dose of ≤10mg을 달성한 대상자로 정의)의 비율이었으며 시험약군 84%, 위약군 43%로 통계적으로 유의하였음.
3상	MHE100901	(MHE100185의 연장시험) HES 환자에서 750mg IV투여의 장기 안전성, 유효성을 평가하기 위한 MHE100185의 공개 연장시험	78명	750mg을 4주마다 정맥투여(IV)	대상자들은 4년에서 5년의 기간동안 투여받았으며 내약성이 있었으며 다수의 대상자에서 OCS 용량의 감량 효과를 유지하였음. 54명(69%)은 회사의 시험종료로 중단하였으며 10명(13%)은 이상사례로 인하여 중단하였음. 질병진행으로 중단한 대상자는 없었음. 이후 환자들은 동정적 사용 임상시험(MHE104317)에서 지속적으로 메폴리주맙을 투여받았음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

I. 중증 호산구성 천식 (성인 및 12세 이상의 청소년)

<중증 호산구성 천식 소아에 대한 분석자료 : 12세-17세 청소년 위주로>

배경

천식은 소아 환자들에게 가장 흔한 만성 질환이며, 소아의 천식 증상 유병률은 2.4%~37.6%(6~7세), 청소년의 경우 0.8%~32.6%(13~14 세)입니다[Asher, 2014; Lai, 2009].

6~17세 소아 대상자에서 중증 비통제 호산구성 천식의 발생률은 낮습니다. 치료된 소아 천식 환자 중 추정 유병률은 1%입니다. 따라서 이 질병의 희귀성은 전통적인 위약 대조 3상 등록 연구 모집에 어려움이 있습니다.

6~17세 소아에서 중증 호산구성 천식의 유병률이 낮은 것으로 추정되는 문제를 감안하여, 소아 연령대에서 메폴리주맙의 효능과 안전성을 평가하는 임상 개발 프로그램은 12세 이상의 청소년과 성인을 모두 등록한 4건의 주요 위약 대조 중증 천식 연구(PCSA)(연구 MEA115588, MEA112997, MEA115575 및 200862)와 6~11세 어린이를 등록한 단일 비대조 소아 연구(연구 200363)로 구성되었습니다. 그러나 연구 MEA112997 및 MEA115575에 등록된 청소년 대상자 수가 제한되어 있기 때문에(각각 n=1 및 n=2) 이 문서에 제시된 청소년 대상자의 효능 데이터는 다음의 2가지 핵심 연구(MEA115588(n=25) 및 200862(n=9))에 국한됩니다.

이 신청서에는 최근 완료된 메폴리주맙 연구(중증 호산구성 천식 소아 대상자 포함, 연구 201312 및 204471)와 메폴리주맙 액상 의약품 개발 프로그램(연구 205667 및 204959)에서 얻은 안전 데이터와 기타 적응증에 대한 연구, 중증 호산구성 천식, 호산구성 식도염(EoE), HES(m2.7.4, 섹션 2.1.6)를 포함한 모든 적응증에 대한 진행 중인 임상 연구에서 발생한 사망 및 비치명적 중증 이상 반응(SAE)에 대한 보고도 포함되어 있습니다.

- 분석대상자

Table 2 Subject Disposition (PCSA, Safety Population, Adolescents)

Status	Number (%) of Subjects				
		Mepolizumab			
	Placebo N=12	100 SC N=15	75 IV N=9	250 IV N=1	Total N=37
Total Completed	12 (100)	15 (100)	9 (100)	0	36 (97)
Total Withdrawn	0	0	0	1 (100)	1 (3)
Primary Reason for Withdrawals					
Withdrew consent	0	0	0	1 (100)	1 (3)

• 결과

- 인구학적 특성

4개 PCSA 연구에 참여한 청소년의 대부분은 백인(78%)과 여성(57%)이었으며, 평균 연령은 14.7세였습니다.

- 질병학적 특성

모든 집단은 지난 12개월 동안 비슷한 수의 악화 사례를 보였습니다. ICS, LABA 및 정기적인 OCS 사용도 연구 전반에 걸쳐 유사했으며, GINA 4단계 및 5단계 치료를 받는 통제되지 않은 환자를 대표했습니다. 그러나 어린이의 경우 혈액 호산구 및 IgE 수치에 따라 성인 및 청소년보다 아토피가 더 심한 것으로 나타났습니다. 심한 천식이 있는 어린이의 경우 폐활량 측정은 종종 예상 정상 범위 내에 있으며 연구 200363에 등록된 어린이도 예외는 아니었습니다.

예상 FEV1 비율이 정상에 가까웠습니다. 기준 ACQ-5 점수는 성인, 청소년 및 어린이에서 유사하여 유사한 수준의 천식 증상을 나타냈습니다. 검진 전 1년 동안 천식 악화의 연간화 비율은 연령대별로 비슷했지만, 어린이(6~11세)와 청소년(12~17세)은 검진 전 1년 동안 악화로 인해 입원한 경우가 성인보다 더 많았습니다. 이는 소아 대상자의 입원 기준이 성인과 다르기 때문일 가능성이 큽니다.

기준 IgE는 6~11세 어린이(연구 200363)와 청소년에서 성인보다 높았습니다. 그러나 IgE는 메폴리주맙을 투여받는 환자의 효능 반응에 영향을 미치는 공변량이 아닙니다. 연구 MEA115588의 하위 그룹 분석에서 기준 IgE에 따라 메폴리주맙의 악화에 미치는 영향이 다르다는 증거는 없었습니다.

• 유효성 결과

- 중증 호산구성 천식을 앓고 있는 12~17세 청소년(연구 MEA115588 및 200862)

3상 중증 천식 연구 MEA115588 및 200862의 주요 효능 종료점인 임상적으로 유의미한 악화율의 연령(12~17세 및 ≥18세)을 기준으로 한 하위 그룹 분석에서 청소년의 수가 적어서 신뢰 구간(CI)이 더 넓었지만, 성인 그룹과 연간 악화율에서 유사한 감소를 보였습니다. 청소년(12~17세)에서 임상적으로 유의한 악화가 40% 감소한 것으로 관찰되었습니다(비율 0.60; 95% CI: 0.17, 2.10). 반면 성인(≥18세)에서는 위약과 비교하여 메폴리주맙을 투여하는 동안 54% 감소했습니다(비율 0.46; 95% CI: 0.38, 0.56).

- 연구 간 연령대 비교

mepolizumab 소아 임상 개발 프로그램에 등록된 어린이와 청소년의 수가 제한적이고 모든 연구가 위약 대조가 아니었기 때문에 아래 섹션에서는 연령대 간 활성 치료군의 데이터를 비교하였습니다. 청소년과 어린이의 mepolizumab 치료 후 치료 중 악화의 연간화 비율은 성인에서 보고된 것과 비슷합니다.

- Asthma Control Questionnaires(12~17세 청소년, 연구 MEA115588 및 200862)

메폴리주맙은 청소년의 천식 조절(ACQ-5로 측정)에서 전반적인 개선을 가져왔습니다. 연구 MEA115588 및 연구 200862의 12주 시점과 치료 종료 시점에 12주차에 청소년의 33%~63%에서 ACQ-5가 0.5포인트 이상 감소(최소한 임상적으로 중요한 변화)되었고, 치료 종료 시점에 청소년의 50%~56%에서 ACQ-5가 0.5포인트 이상 감소했습니다.

• 안전성 결과

중증 호산구성 천식이 있는 12~17세 청소년의 주요 안전 데이터는 메폴리주맙을 SC 또는 IV로 투여한 4개 PCSA 연구(MEA115588, 200862, MEA115575 및 MEA112997)에서 얻었습니다.

- 노출

총 81명의 청소년(12세~17세) 대상자가 메폴리주맙을 최소 1회 투여받았고 12명의 청소년 대상자가 위약을 투여받았습니다.
중증 호산구성 천식이 있는 총 25명의 청소년이 4개의 PCSA 연구(MEA115588, MEA115575, MEA112997 및 200862)에서 최소 1회 메폴리주맙을 투여받았습니다. 이 중 15명의 청소년이 메폴리주맙 100mg SC로 치료받았고, 9명의 청소년이 메폴리주맙 75mg IV(비슷한 PD 및 효능을 가진 절대적 생체이용률에 따라 100mg SC에 해당)로 치료받았고, 12명의 청소년이 위약을 투여받았습니다.
- 임상시험의 전체 안전성 결과
전반적으로 중증 호산구성 천식이 있는 12~17세에서 메폴리주맙의 안전성 프로필은 초기 등록 파일의 3상 PCSA 연구의 성인/청소년과 유사한 것으로 보이며, 소아 대상자에 대한 안전성 우려 사항은 확인되지 않았습니다.
중증 호산구성 천식이 있는 성인/청소년을 등록한 3개의 3상 위약대조 연구(MEA112997, MEA115588 및 MEA115575)에서 메폴리주맙과 표준 치료를 병용한 안전성 프로필은 위약과 표준 치료를 병용한 안전성 프로필과 유사합니다. 또한 메폴리주맙 100mg SC의 안전 프로필은 10배 용량 범위(75mg~750mg IV)에서 관찰된 통합 안전 프로필과 유사합니다. 이러한 연구의 주요 안전 결과는 다음과 같았습니다.
- 3개의 통합 PCSA 연구에서 AE의 전체 발생률은 위약(82%)과 메폴리주맙(100mg SC 79%, 75mg IV 83%) 간에 유사했습니다. 가장 자주 보고된 AE는 두통과 비인두염이었습니다.
- SC 투여 시 주사 부위 반응의 발생률이 낮았습니다(8%)(위약군 발생률 3%).
- 3가지 PCSA 연구에서 SAE의 발생률과 AE로 인한 중단은 위약(각각 15% 및 3%)에 비해 mepolizumab 100mg SC(각각 6% 및 1%)와 75mg IV(각각 10% 및 1%)에서 더 높지 않았습니다.
- 3가지 통합 PCSA 연구에서 임상 검사, 생체 신호 또는 심전도(ECG)에 대한 치료 관련 효과는 나타나지 않았습니다.
- 이러한 임상 연구에서 mepolizumab과 관련이 있는 것으로 간주되는 아나필락시스에 대한 보고는 없었습니다. Mepolizumab은 전반적인 전신 반응(과민 반응 포함), 감염(심각한 감염 또는 기회 감염 포함), 악성 종양 또는 심장 질환의 위험 증가와 관련이 없었습니다.
- 메폴리주맙은 낮은 면역원성 잠재력을 가지고 있으며, ADA의 발생률이 낮습니다(100mg SC 6%, 모든 IV 용량 2%). 역가가 낮고 중화 항체(NAb)의 발생률이 낮습니다. 지금까지의 임상 경험에 따르면 ADA 양성 대상자에서 효능 손실, 안전성 프로필 변화 및/또는 현저한 PK/PD 변화가 없었습니다.

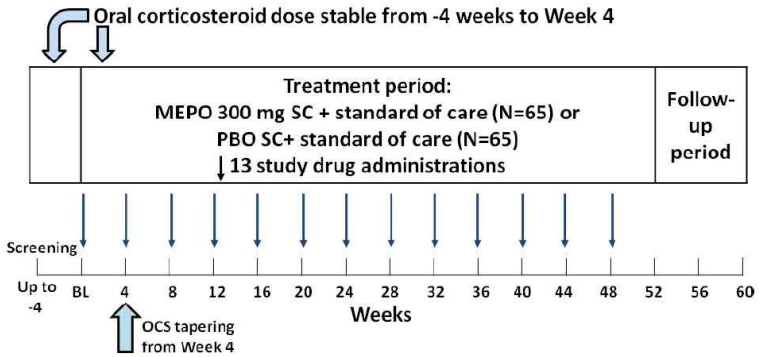
Ⅱ. 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)

[MEA115921] 표준 치료 요법을 받고 있는 시험대상자에서 다발 혈관염을 동반한 호산구 육아종증의 치료에 있어 메폴리주맙의 유효성 및 안전성을 조사하는 이중 눈가림, 무작위배정, 위약대조 시험

임상시험 설계

- 재발성 및 불응성 EGPA가 있으며 안정적인 병용 면역억제 요법이 있거나 없이 안정적인 경구 코르티코스테로이드(oral corticosteroid, OCS; ≥ 7.5 mg/day 프레드니솔론/프레드니손) 요법을 사용 중인 만 ≥18세의 환자를 대상으로 한 메폴리주맙의 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관 임상시험이었다.

그림 1 MEA115921 Study Schematic



- 시험은 52주의 투여 기간과 8주의 추적관찰 기간을 포함했다. 환자들은 4주마다 300mg의 피하(subcutaneously, SC) 메폴리주맙과 더불어 각자의 표준치료 요법, 또는 4주마다 SC 위약과 더불어 각자의 표준 치료 요법을 투여 받았다. 베이스라인 후 제4주부터 그 이후에는 환자의 프레드니손/프레드니솔론 동등품(경구 코르티코스테로이드[OCS]) 용량은 표준치료 관행에 따라 점감할 수 있었다(그림 1).

환자 모집단의 선정 및 환자수

대상군

- 모든 시험대상자는 6개월 이상 EGPA로 진단받았으며 천식과 호산구증(10%의 혈중 호산구증가 또는 절대 호산구 수 > 1000 cells/μL) 및 2가지 이상의 대표적인 EGPA 기준의 존재(호산구성 혈관염, 혈관주위 호산구성 침윤, 또는 호산구 풍부 육아종성 염증의 이력: 신경 병증, 폐침윤, 비부비동 이상, 심근 병증, 사구체 신염, 폐포 출혈, 촉지 자색반 또는 항호중구세포질항체[antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA] 양성)가 있어야 했다.
- 본 시험에 참여하는 시험대상자는 EGPA 재발((즉, OCS 용량 증가, 면역 억제 요법 시작/증가 용량 또는 입원) 또는 불응성 질병 이력이 있는 중증의 질환을 지닌 환자였다.
- 과도한 중도탈락 가능성을 피하고자, 장기를 침범하거나 생명을 위협하는 EGPA, 현재의 악성종양 또는 스크리닝 전 <12개월의 완화 상태의 암 과거 이력, 또는 기타 임상적으로 유의한 의학적 상태가 있는 경우 제외되었다.

대상자 수

각 치료군에 무작위로 배정된 65명의 대상자는 양측 5% 유의 수준에서 위약과 SoC를 비교했을 때 메폴리주맙과 SoC를 함께 투여한 경우 최소 24주 동안 완화를 달성한 피험자의 비율에서 29% 차이를 감지할 수 있는 최소 90%의 검정력이 있는 것으로 추정되었다. 검정력 계산에는 비율 검정을 사용했으며 위약을 투여한 피험자의 25%가 메폴리주맙을 투여한 경우 54%에 비해 최소 24주 동안 누적 완화를 달성할 것으로 가정했다.

Table 4 Study Populations (Study MEA115921, Randomized Subjects)

Population	Number (%) of Subjects		
	Placebo	Mepolizumab 300 mg SC	Total
Randomized	68	68	136
ITT	68	68	136
Safety[1]	68 (100)	68 (100)	136 (100)
Per-Protocol (PP)[1]	57 (84)	62 (91)	119 (88)
Pharmacokinetic (PK)[2]	N/A	67 (99)	67 (99)
PK/Pharmacodynamic (PK/PD)[1]	68 (100)	67 (99)	135 (99)

Source: Table 1.1, Table 5.6, and Table 6.4
1. Percentages are based on the number of subjects in the ITT Population.
2. Percentages are based on the number of subjects in the mepolizumab group in the ITT Population
N/A = Not applicable; placebo samples not analyzed

평가변수

일차 유효성 평가변수

・공동 일차 평가변수 1:

완화를 다음과 같은 범주로 달성한 시험대상자의 비율로 보고한 완화의 전체 누적 기간(즉, 52주간의 시험 치료 기간 중 BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score, 버밍엄 혈관염 활성도 점수) = 0이며 OCS 용량이 ≤4mg/day였던 주의 누적 수).

(0, 0~12주, 12주~24주, 24주~36주, 36주 이상)

・공동 일차 평가변수 2:

시험 치료 기간의 제36주 및 제48주 양쪽 모두에 완화 상태(즉, BVAS=0 및 OCS≤4mg/day)였던 시험대상자의 비율

이차 유효성 평가변수

・최초 확인된 EGPA 재발까지의 시간

・48주에서 52주 사이의 경구 코르티코스테로이드 용량

・첫 24주에 완화 상태를 달성하고 유지된 대상자의 비율 등

인구통계 및 베이스라인 특성

・전체적으로 시험 MEA115921에 참여한 시험대상자의 인구통계 및 베이스라인 특성은 치료군 간에 유사했으며 재발성 또는 불응성 EGPA가 있는 시험대상자에 대한 대표성을 지녔다. 시험 모집단은 주로 백인(92%)이었고 과반(59%)이 여성이었다. 평균 연령은 만 48.5세였다. 시험대상자의 3분의 1(33%)이 85kg을 초과하는 체중을 보였고 체질량 지수(body mass index, BMI)의 평균 및 중앙값이 > 25kg/m2(과체중)로 나타났다.

Table 5 Demographics (Study MEA115921, ITT Population)

Demographic	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Total N=136
Gender, n (%)			
Female	38 (56)	42 (62)	80 (59)
Male	30 (44)	26 (38)	56 (41)
Age, yr			
Mean (SD)	48.2 (14.32)	48.7 (12.39)	48.5 (13.34)
Min, Max	22, 71	20, 71	20, 71
Age Group, n (%)			
<65 years	59 (87)	60 (88)	119 (88)
≥65 years	9 (13)	8 (12)	17 (13)
Race, n (%)			
White	61 (90)	64 (94)	125 (92)
Asian	5 (7)	3 (4)	8 (6)
American Indian or Alaskan Native	0	1 (1)	1 (<1)
Multiple race	2 (3)	0	2 (1)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic/Latino	66 (97)	67 (99)	133 (98)
Hispanic/Latino	2 (3)	1 (1)	3 (2)
Weight Group (post-hoc), n (%)			
≤70 kg	19 (28)	20 (29)	39 (29)
>70 kg to ≤85 kg	23 (34)	29 (43)	52 (38)
>85 kg	26 (38)	19 (28)	45 (33)
Body Mass Index, kg/m			
Mean (SD)	28.22 (5.723)[1]	27.46 (4.428)	27.84 (5.107)[2]
Median	27.21	27.63	27.25
Min, Max	16.7, 44.6	17.7, 38.5	16.7, 44.6

Source: Table 1.10 and Table 1.11

1. n=67
2. n=135

・시험 모집단은 재발성 또는 불응성 EGPA가 있는 시험대상자로 모든 환자는 스크리닝으로부터 최소 6개월 전에 EGPA 진단을 받았어야 했다. EGPA 질환의 평균 지속 기간은 5.5년이었다. 74%의 시험대상자에 대해 재발성 질환이 보고되었고 54%의 시험대상자에 대해 불응성 질환이 보고되었다(시험대상자

는 둘 중 하나를 보였을 수도 있고 둘 다를 보였을 수도 있다). 또한 베이스라인 시 다수의 시험대상자가 BVAS 점수 > 0, 즉 활성 질병을 보였으며 평균 VDI는 4.6으로 나타나 주목할 만한 혈관염 활성 수준 및 유의한 누적 손상을 나타냈다.

- 직전 2년 동안 거의 모든 시험대상자(96%)가 최소 1회의 EGPA 재발을 경험했고 42%의 시험대상자는 3회 이상의 EGPA를 겪었다. 다수의 시험대상자(77%)가 면역억제 약물 요법을 투여받은 적이 있고 3분의 1(34%)은 CYC를 사용한 관리를 받았다. 15%의 시험대상자가 집중치료실에 입원한 적이 있었다.

Table 6 EGPA History (Study MEA115921, ITT Population)

EGPA History	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Total N=136
Duration of EGPA, yr			
Mean (SD)	5.85 (4.855)	5.24 (4.398)	5.54 (4.626)
Median	4.58	3.98	4.15
Min, Max	0.5, 21.2	0.7, 25.9	0.5, 25.9
History/presence of Asthma plus Eosinophilia (>1.0x10^9/L), n (%)	68 (100)	68 (100)	136 (100)
Sino-nasal abnormality	64 (94)	64 (94)	128 (94)
Pulmonary infiltrates, non-fixed	48 (71)	50 (74)	98 (72)
Biopsy evidence[1]	31 (46)	25 (37)	56 (41)
Neuropathy, Mono or Poly[2]	24 (35)	32 (47)	56 (41)
ANCA positive (MPO or PR3)	13 (19)	13 (19)	26 (19)
Cardiomyopathy[3]	7 (10)	13 (19)	20 (15)
Palpable purpura	8 (12)	9 (13)	17 (13)
Alveolar hemorrhage[4]	1 (1)	3 (4)	4 (3)
Glomerulonephritis[5]	0	1 (1)	1 (<1)
Relapsing or Refractory Disease, n (%)			
History of ≥1 confirmed relapse in past 2 years	49 (72)	51 (75)	100 (74)
Refractory Disease	40 (59)	34 (50)	74 (54)
Recurrence of EGPA symptoms with OCS tapering	35 (51)	33 (49)	68 (50)
Failed induction treatment	5 (7)	1 (1)	6 (4)
EGPA Relapses previous 2 years, n (%)			
n	67	68	135
0	3 (4)	2 (3)	5 (4)
1	19 (28)	20 (29)	39 (29)
2	12 (18)	22 (32)	34 (25)
3-5	18 (26)	15 (22)	33 (24)
>5	15 (22)	9 (13)	24 (18)
Previous Drug Therapy Requirement, n (%)			
Immunosuppressive drug therapy	49 (72)	56 (82)	105 (77)
Cyclophosphamide management	22 (32)	24 (35)	46 (34)
Severe Disease, n (%)			
Admitted to intensive therapy unit	13 (19)	8 (12)	21 (15)
EGPA complications	5 (7)	6 (9)	11 (8)
Massive pulmonary hemorrhage or resp failure	3 (4)	3 (4)	6 (4)
Congestive cardiac failure	2 (3)	4 (6)	6 (4)
Cerebrovascular accident	1 (1)	1 (1)	2 (1)

- 투여군 간의 베이스라인 차이는 병용 약물 사용 및 베이스라인 BVAS 점수에 한정되었다. 구체적으로, 위약군(46%)의 경우에 비해 메폴리주맙군(60%)으로 무작위 배정된 시험대상자가 더 많이 병용 면역억제 요법을 투여받고 있었다. 시험대상자는 시험 기간 동안 안정적인 면역억제 요법을 사용해야만 했으므로(안전성 사유에 의한 조정은 허용됨), 이 차이는 베이스라인 대비 변화를 반영하는 유효성 결과에는 영향을 주지 않을 것으로 예측되었다.

Table 7 Baseline EGPA Treatment, BVAS, and ACQ-6 Score (Study MEA115921, ITT Population)

Baseline EGPA Treatment, BVAS, and ACQ-6 Score	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68	Total N=136
OCS[1] Daily Dose (mg)			
Mean (SD)	15.02 (8.639)	14.79 (7.533)	14.91 (8.076)
Median	11.00	12.00	12.00
Min, Max	7.5, 50.0	7.5, 40.0	7.5, 50.0
OCS[1] Daily Dose Category, n (%)			
≤7.5 mg	12 (18)	6 (9)	18 (13)
>7.5 to ≤12 mg	24 (35)	31 (46)	55 (40)
>12 to ≤20 mg	22 (32)	20 (29)	42 (31)
>20 mg	10 (15)	11 (16)	21 (15)
Immunosuppressive therapy[2], n (%)			
Yes	31 (46)	41 (60)	72 (53)
No	37 (54)	27 (40)	64 (47)
BVAS			
Mean (SD)	3.5 (4.41)	3.1 (5.00)	3.3 (4.70)
Median	2.0	1.0	1.0
Min, Max	0, 19	0, 22	0, 22
ACQ-6 Score Category[3,4], n (%)			
≤0.75	19 (28)	23 (34)	42 (31)
>0.75 to <1.5	21 (31)	19 (28)	40 (29)
≥1.5	28 (41)	26 (38)	54 (40)

○ 유효성 결과

일차 유효성 평가변수

Table 13 Analysis of Co-Primary Efficacy Endpoints (Study MEA115921, ITT Population)

Co-primary Efficacy Endpoints (Remission: BVAS=0 and OCS Dose ≤4 mg/day)	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
n analyzed	68	68
Accrued Duration of Remission Over 52 Weeks		
0	55 (81)	32 (47)
>0 to <12 weeks	8 (12)	8 (12)
12 to <24 weeks	3 (4)	9 (13)
24 to <36 weeks	0	10 (15)
≥36 weeks	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		5.91
95% CI	---	2.68, 13.03
p-value	---	<0.001
Proportion of Subjects in Remission at Both Weeks 36 and 48		
Subjects in remission at Weeks 36 and 48	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/placebo)		16.74
95% CI	---	3.61, 77.56
p-value	---	<0.001

공동 일차 평가변수 1 : 완화(BVAS = 0 및 OCS 용량 ≤ 4 mg/day)

공동 일차 평가변수 분석은 메폴리주맙 투여를 받은 시험대상자가 위약을 투여받은 시험대상자에 비해 52주간의 투여 기간에 걸쳐 유의하게 높은 완화 상태(BVAS = 0 및 OCS 용량 ≤ 4 mg/day) 누적 시간을 달성했음을 보였다($p < 0.001$).

공동 일차 평가변수 2 : 제36 및 48주 모두에 완화 상태인 시험대상자의 비율

효과의 지속성에 대한 측정치로서, 두 번째 공동 일차 평가변수는 위약을 투여받은 시험대상자의 경우(3%)에 비해 메폴리주맙을 투여받은 시험대상자 중 유의하게 높은 비율(32%)이 시험 제36 및 48주 모두에서 완화(BVAS=0 및 OCS 용량≤4mg/day)를 달성했음을 보였다($p<0.001$).

이차 유효성 평가변수

최초 EGPA 재발까지의 시간

52주간의 투여기간 동안, 최초 EGPA 재발까지의 시간은 위약의 경우와 비교하여 메폴리주맙 투여를 받은 시험대상자에서 유의하게 더 길었다(p<0.001). 52주간의 투여기간 동안 최초 주요 EGPA 재발까지의 시간(p=0.042) 또한 위약을 투여받은 시험대상자의 경우와 비교하여 메폴리주맙 투여를 받은 시험대상자에서 유의하게 더 길었다.

OCS 용량

베이스라인에서 OCS 중간 용량은 mepolizumab 그룹에서 12mg/일이었고 위약 그룹에서 11mg/일이었다. 연구자들은 4주차 방문까지 OCS를 줄일 수 없었습니다. 5-8주차에서 49-52주차까지 위약 그룹에서 거의 변화가 관찰되지 않은 반면 mepolizumab 그룹은 OCS 중간 용량이 감소했다. 치료 중단 후 추적 기간(52주 이후) 동안 mepolizumab 그룹의 OCS 중간 용량은 5.00mg/일에서 7.79mg/일로 증가했다.

Asthma Control Questionnaire (ACQ-6)

메폴리주맙으로 치료한 대상자는 위약을 투여받은 대상자에 비해 4주마다 평균 ACQ-6 점수가 수치적으로 더 크게 감소(개선)했다.

○ 안전성 결과

이상사례

・치료 중 AE의 전체 발생률은 메폴리주맙 그룹과 위약 그룹 간에 유사했다(각각 97%와 94%). 그러나 연구자가 약물과 관련이 있다고 생각하는 AE의 발생률은 메폴리주맙 그룹(51%)에서 위약 그룹(35%)보다 더 높았다. 연구 치료 또는 연구에서 철회하게 된 AE가 있는 피험자는 매우 적었다(메폴리주맙 그룹 3%, 위약 그룹 1%). 치료 중 SAE의 전체 발생률은 메폴리주맙 그룹(18%)에서 위약 그룹(26%)보다 낮았다. 약물 관련 SAE의 발생률은 치료 그룹 간에 낮고 유사했다(각각 4%). 한 피험자(메폴리주맙 그룹)가 연구 중에 치명적인 SAE를 경험했다.

Table 41 Adverse Event Summary (Study MEA115921, Safety Population)

Adverse Event Type	Number (%) of Subjects	
	Placebo N=68	Mepolizumab 300 mg SC N=68
All AEs		
On treatment	64 (94)	66 (97)
Drug-related[1]	24 (35)	35 (51)
Led to discontinuation of study treatment or withdrawal from the study	1 (1)	2 (3)
SAEs		
On-treatment	18 (26)	12 (18)
Drug-related[1]	3 (4)	3 (4)
Fatal	0	1 (1)

・기관계별 이상사례

각 시스템 기관 분류(SOC) 내 AE의 발생률은 대부분의 SOC에서 위약군에 비해 mepolizumab군에서 더 높았다. 가장 큰 차이는 피부 및 피하 질환 SOC의 발생률(mepolizumab 44%, 위약 19%)에서 나타났으며, 주로 mepolizumab으로 인한 발진, 가려움증, 두드러기 및 피부 병변 발생률이 더 높았기 때문이었다. 혈관 질환의 발생률 차이(mepolizumab 13%, 위약 3%)가 있었으며 주로 mepolizumab군에서 뜨거운 홍조/홍조가 더 많이 발생했다.

Table 42 System Organ Classes with ≥10% Incidence of On-Treatment Adverse Events in Either Treatment Group (Study MEA115921, Safety Population)

	Placebo		Mepolizumab 300 mg SC	
	N=68	Subj yrs = 61.6	N=68	Subj yrs = 66.7
System Organ Class	n (%)	Rate[1] [# Events]	n (%)	Rate[1] [# Events]
Infections and infestations	53 (78)	2646.9 [163]	57 (84)	2414.5 [161]
Nervous system disorders	32 (47)	1136.7 [70]	38 (56)	1364.7 [91]
General disorders and administration site conditions	28 (41)	1364.0 [84]	40 (59)	1769.6 [118]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	30 (44)	1331.5 [82]	38 (56)	1259.7 [84]
Gastrointestinal disorders	31 (46)	941.8 [58]	34 (50)	1289.7 [86]
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	28 (41)	1916.1 [118]	35 (51)	1379.7 [92]
Skin and subcutaneous disorders	13 (19)	259.8 [16]	30 (44)	794.8 [53]
Injury, poisoning, and procedural complications	10 (15)	308.5 [19]	22 (32)	494.9 [33]
Investigations	11 (16)	211.1 [13]	15 (22)	374.9 [25]
Eye disorders	9 (13)	178.6 [11]	16 (24)	254.9 [17]
Ear and labyrinth disorders	10 (15)	194.9 [12]	13 (19)	240.0 [16]
Vascular disorders	2 (3)	32.5 [2]	9 (13)	150.0 [10]

· 흔하게 보고된 이상사례

치료 중 가장 빈번한 AE는 메폴리주맙 그룹에서 두통, 관절통, 부비동염, 상기도 감염(URTI)이었고, 위약 그룹에서는 비인두염, 메스꺼움, 두통, 관절통이었다. 두통의 발생률은 메폴리주맙 그룹(32%)에서 위약 그룹(18%)보다 더 높았고, 비인두염의 발생률은 위약 그룹(24%)에서 메폴리주맙 그룹(18%)보다 더 높았다. 메폴리주맙 그룹에서 위약 그룹보다 발생률이 더 높은(>5% 차이) 다른 사건으로는 설사, 구토, 목 통증, 급성 부비동염, 근골격계 통증, 가려움증, 현기증, 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 증가가 포함되었다.

· 이상사례의 중증도

두 치료군 모두에서 대부분의 AE에 대한 최대 강도는 경미하거나 중등도였다(메폴리주맙 69%, 위약 71%). 중증의 AE는 메폴리주맙 군에서 16명(24%), 위약 군에서 15명(22%)에게 보고되었다.

· 약물과의 연관성이 있는 것으로 판단된 이상사례

약물과 관련이 있다고 생각하는 AE의 발생률은 위약군(35%)에 비해 메폴리주맙군(51%)에서 더 높았다. 가장 큰 차이는 약물 관련 두통(메폴리주맙 7%, 위약 1%)과 호흡기 감염(메폴리주맙 6%, 위약 0%) 이었다.

Table 44 Drug-related Adverse Events Occurring in More than One Subject in Either Treatment Group (Study MEA115921, Safety Population)

	Placebo		Mepolizumab 300 mg SC	
Drug-related Adverse Event	N=68	Subj yrs=61.6	N=68	Subj yrs=66.7
(Preferred Term)	n (%)	Rate[1] [# Events]	n (%)	Rate[1] [# Events]
Any drug-related AE	24 (35)	1461.5 [90]	35 (51)	1559.7 [104]
Injection site reaction	5 (7)	81.2 [5]	7 (10)	225.0 [15]
Headache	1 (1)	16.2 [1]	5 (7)	75.0 [5]
Asthenia	2 (3)	227.3 [14]	4 (6)	419.9 [28]
Nausea	3 (4)	48.7 [3]	3 (4)	75.0 [5]
Respiratory tract infection	0	---	4 (6)	75.0 [5]
URTI	1 (1)	16.2 [1]	3 (4)	60.0 [4]
Injection site pain	1 (1)	211.1 [13]	2 (3)	45.0 [3]
Oral herpes	1 (1)	32.5 [2]	2 (3)	30.0 [2]
Sinusitis	2 (3)	65.0 [4]	1 (1)	15.0 [1]
Abdominal pain upper	2 (3)	32.5 [2]	1 (1)	15.0 [1]
Fatigue	2 (3)	32.5 [2]	1 (1)	15.0 [1]
Urinary tract infection	0	---	2 (3)	30.0 [2]
Pain in extremity	2 (3)	32.5 [2]	0	---

· 사망

메폴리주맙 그룹의 한 피험자는 치명적인 심장마비를 겪었다. 연구자가 연구 치료와 관련이 있다고 간주하지 않았다.

・중대한 이상사례

치료 중 SAE의 전체 발생률은 메폴리주맙 그룹(18%)에서 위약 그룹(26%)에 비해 낮았다. SAE 발생률이 가장 높은 SOC는 감염 및 기생충과 호흡기, 흉부 및 종격동 장애였다. 두 SOC 모두에서 SAE의 발생률은 메폴리주맙 그룹에서 위약 그룹에 비해 낮았다. 두 명 이상의 대상자에게 보고된 SAE에는 천식, 독감 및 폐렴이 포함되었다. 메폴리주맙 그룹의 한 대상자는 치명적인 SAE를 보였다.

Table 47 On-Treatment Serious Adverse Events by System Organ Class including Specific Events Occurring in More than One Subject (Study MEA115921, Safety Population)

Serious Adverse Event (Preferred Term)	Placebo N=68 n (%)	Placebo Subj yrs=61.6 Rate[1] [# Events]	Mepolizumab 300 mg SC N=68 n (%)	Mepolizumab 300 mg SC Subj yrs=66.7 Rate[1] [# Events]
Any SAE	18 (26)	600.8 [37]	12 (18)	284.9 [19]
Infections and infestations	10 (15)	211.1 [13]	4 (6)	75.0 [5]
Influenza	2 (3)	32.5 [2]	0	---
Pneumonia	2 (3)	32.5 [2]	0	---
Respiratory, thoracic & mediastinal disorders	7 (10)	211.1 [13]	2 (3)	30.0 [2]
Asthma	4 (6)	129.9 [8]	2 (3)	30.0 [2]
Nervous system disorders	2 (3)	32.5 [2]	2 (3)	90.0 [6]
Cardiac disorders	2 (3)	32.5 [2]	1 (1)	15.0 [1]
General disorders & administration site conditions	1 (1)	16.2 [1]	1 (1)	15.0 [1]
Immune system disorders	1 (1)	16.2 [1]	1 (1)	15.0 [1]
Injury, poisoning & procedural complications	2 (3)	32.5 [2]	0	---
Gastrointestinal disorders	0	---	1 (1)	30.0 [2]
Musculoskeletal & connective tissue disorders	0	---	1 (1)	15.0 [1]
Neoplasms benign, malignant, & unspecified	1 (1)	16.2 [1]	0	---
Psychiatric disorders	1 (1)	16.2 [1]	0	---
Renal and urinary disorders	1 (1)	16.2 [1]	0	---

・이상사례로 인한 중도탈락

3명의 대상자가 연구 치료를 영구적으로 중단하거나 연구에서 철수하게 된 AE를 보고했다. 이러한 사건은 모두 SAE였으며 한 건은 치명적인 심장 정지(메폴리주맙군)였고 다른 두 건은 치명적이지 않았다(과민증(메폴리주맙군) 및 폐렴(위약군)).

・특별 관심대상 이상사례

감염은 mepolizumab(84%) 및 위약(78%) 그룹에서 가장 자주 보고되었고 발생률은 비슷했지만, 심각한 감염은 mepolizumab 그룹(6%)에서 위약 그룹(15%)에 비해 덜 자주 보고되었다. 기생충 감염 AE가 보고되지 않았다. 국소 부위 반응은 AESI의 두 번째로 빈번한 범주였으며 mepolizumab 및 위약 그룹에서 발생률이 비슷했다(각각 15% 및 13%).

- **과다호산구증후군(HES)**

(200622) 청소년 및 성인 시험대상자의 치료에 있어 메폴리주맙의 유효성 및 안전성을 조사한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 시험

임상시험 설계

・시험 200622는 중증 HES가 있으며 SoC 요법을 받고있는 청소년 및 성인 시험대상자에 대한 다국가, 32주, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관 임상시험이었다. 시험 200622의 일차 목적은 32주간의 투여기간 동안 HES 급성 악화의 부재로 나타나는 HES 증상 조절의 유지를 입증하는 것이었다.

・시험 200622에서 HES 급성 악화는 임상 증상 및 호산구 수치를 모두 포함했다. HES 급성 악화는 (a)

의사에 의해 문서화된 임상 징후 또는 증상의 변화를 토대로 한 HES 관련 임상 증상으로 그 결과 요법 조정이 필요한 경우(최소 10mg/day의 OCS 용량 증량 또는 모든 세포독성/면역억제 HES 요법의 증가 또는 추가) 또는 (b) 시험 치료기간 동안 2개 과정 이상의 눈가림된 활성 OCS를 투여 받는 경우로 정의했다. 별도의 HES 급성 악화 에피소드로 간주되기 위해서는, HES 급성 악화의 시작일이 이전 급성 악화의 회복일에서 최소 14일 후여야만 했다. 따라서 일부 급성 악화는 HES 급성 악화 정의 (a) 및 HES 급성 악화 정의 (b)를 모두 만족했다. 시험대상자의 임상 증상을 기록하기 위해 HES 핵심 평가를 사용했으나, 최종적으로는 시험자가 시험자의 임상적 판단을 통해 시험대상자가 HES 급성 악화를 경험하고 있는지 결정했다.

환자 모집단의 선정 및 환자수

대상군

- 최소 6개월 전에 HES로 진단받은중증 HES(스크리닝 동안 1,000cells/μL 이상의 혈중 호산구 수, 그리고 지난 1년간 2건 이상의 HES 급성 악화 이력으로 증명) 진단이 있는 만 ≥12세의 남성 및 여성으로 안정적인 HES 요법을 받고 있는 환자를 대상으로 하였다.
- 적합한 시험대상자는 무작위배정 전에 최소 4주 동안의 안정적인 HES 유지치료를 받은 적이 있어야 했다. HES 요법에는 OCS, 면역 억제 및 세포 독성 요법이 포함되지만 이에 국한되지는 않았다.
- F/P(Fip1-like1-Platelet Derived Growth Factor Receptor α (FIP1L1-PDGFR α) 양성인 환자를 제외시켰다.

대상자 수

- 총 108명의 시험대상자가 시험 200622에서 무작위배정을 받았고 모든 시험대상자가 ITT 대상군에 포함되었다. 2개 투여군, 즉 메폴리주맙 및 위약에 무작위배정된 시험대상자의 수는 동일했다(2개 투여군 모두 n=54).

투여방법 및 기간

- 시험대상자가 4주마다 300mg의 메폴리주맙을 피하로(subcutaneously, SC) 투여받은 32주의 투여 기간 및 8주의 추적관찰 기간으로 구성되었다.
- 20주간의 공개 연장(open-label extension, OLE) (시험 205203)

평가변수

일차 유효성 평가변수

- 32주간의 투여기간 동안 HES 급성 악화를 경험한 환자의 비율

이차 유효성 평가변수

- HES 급성 악화까지의 시간
- 제20주~제32주 동안 HES 급성 악화를 경험한 시험대상자의 비율
- HES 급성 악화의 발생률
- 제32주의 피로 중증도(간이 피로 설문지[Brief Fatigue Inventory, BFI]) 문항 3(지난 24시간 동안 최악의 피로 수준)의 베이스라인 대비 변화.

***급성악화 정의**

HES 급성 악화는 임상 증상 및 호산구 수치를 모두 포함했다.

HES 급성 악화는

(a) 의사에 의해 문서화된 임상 징후 또는 증상의 변화를 토대로 한 HES 관련 임상 증상으로 그 결과 요법 조정이 필요한 경우(최소 10 mg/day의 OCS 용량 증량 또는 모든 세포독성/면역억제 HES 요법의 증가 또는 추가) 또는

(b) 시험 치료 기간 동안 2개 과정 이상의 눈가림된 활성 OCS를 투여 받는 경우로 정의했다. 별도의 HES 급성 악화 에피소드로 간주되기 위해서는, HES 급성 악화의 시작일이 이전 급성 악화의 회복일에서 최소 14일 후여야만 했다.

인구통계 및 베이스라인 특성

・시험 200622에서 ITT 대상군의 인구통계학적 특성은 투여군 간에 대체로 유사했다. 전반적으로, 대다수의 시험대상자가 백인(93%)이었고 과반이 여성이었다(53%). 평균 연령은 만 46.0세였고 시험대상자의 약 83%가 만 19~64세 사이였다. 4명의 청소년 시험대상자가 시험에 등록되었다. 평균 HES 질병 지속기간은 메폴리주맙과 위약의 경우에 각각 5.45년 및 5.66년이었다.

○ 유효성 결과

일차 유효성 평가변수 : HES 악화(flare)

32주 치료 기간 동안 메폴리주맙으로 치료한 피험자는 위약과 비교했을 때 HES 악화를 경험했거나 시험에서 중도탈락한험자 시험대상자가 50% 적었다(p=0.002).

Table 21 Analysis of Proportion of Subjects Who Experienced a HES Flare during the 32-Week Treatment Period (Study 200622, Treatment Policy Estimand, ITT Population)

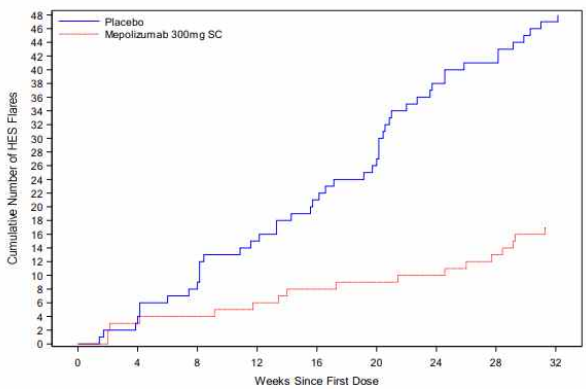
HES Flare during the 32-Week Treatment Period	Placebo (N=54)	Mepolizumab 300 mg SC (N=54)
n	54	54
Subjects with ≥1 HES flare or who withdraw from study, n (%)	30 (56)	15 (28)
Subjects with ≥1 HES flare, n (%)	28 (52)	14 (26)
Subjects with no HES flare who withdraw from study, n (%)	2 (4)	1 (2)
Subjects with no HES flare who complete study, n (%)	24 (44)	39 (72)
Comparison mepolizumab 300 mg vs placebo[a]		
CMH p-value[b]		0.002
Logistic regression[c]		
Odds ratio		0.28
95% CI for odds ratio		(0.12, 0.64)
p-value		0.003

연구 기간 동안 발생한 모든 HES 악화에 대한 개요는 표 20과 그림 3에 나와 있다. 위약군에서 28명(52%)의 대상자에게 48건의 악화가 발생한 반면 메폴리주맙으로 무작위 배정된 14명(26%)의 대상자에게 17건의 악화가 발생했다.

Table 20 Overview of HES Flares (Study 200622, ITT Population)

Randomization to Week 32	Placebo (N=54)	Mepolizumab 300 mg SC (N=54)
n	54	54
All HES flare		
Number of subjects, n (%)	28 (52)	14 (26)
Number of events	48	17
HES flare definition a only)[a]		
Number of subjects, n (%)	22 (41)	12 (22)
Number of events	31	15
HES flare definition b only)[b]		
Number of subjects, n (%)	6 (11)	2 (4)
Number of events	13	2
HES flare definition a) and b)[c]		
Number of subjects	3 (6)	0
Number of events	4	0

Figure 3 Cumulative Number of HES Flares (Study 200622, ITT Population)



이차 유효성 평가변수

・HES 악화까지의 시간

32주 치료 기간 동안, 위약과 비교하여 메폴리주맙으로 치료한 대상자의 첫 번째 HES 플레어 발생 시간이 통계적으로 유의미하게 증가하였다(p=0.002). 치료 기간 동안 첫 번째 HES 플레어 발생 위험은 메폴

리주맙으로 치료한 대상자의 경우 위약과 비교하여 66% 낮았다(위험 비율: 0.34; 95% CI 0.18, 0.67).

・20주차에서 32주차까지 HES 플레어를 경험한 피험자 비율

20주차에서 32주차까지 메폴리주맙으로 치료한 경우 위약과 비교하여 HES 악화를 경험하거나 연구에서 중단한 피험자가 적었다(각각 17% 대 35%, p=0.020)(표 25). 지역 및 베이스라인 OCS 용량의 공변량을 조정한 모수 로지스틱 회귀 분석은 1차 분석과 일치했으며, 메폴리주맙에 유리한 통계적으로 유의하였다(p=0.022).

Table 25 Analysis of Proportion of Subjects Who Experienced a HES Flare during Week 20 through Week 32 (Study 200622, Treatment Policy Estimand, ITT Population)

HES Flare during Week 20 through Week 32	Placebo (N=54)	Mepolizumab 300 mg SC (N=54)
n	54	54
Subjects with ≥1 HES flare or who withdraw from study, n (%)	19 (35)	9 (17)
Subjects with ≥1 HES flare, n (%)	17 (31)	7 (13)
Subjects with no HES flare who withdraw from study, n (%)	2 (4)	2 (4)
Subjects with no HES flare who complete study, n (%)	35 (65)	45 (83)
Comparison mepolizumab 300 mg vs placebo[a]		
CMH p-value[b]		0.020
Logistic regression[c]		
Odds ratio		0.33
95% CI for odds ratio		(0.13,0.85)
p-value		0.022

・HES 악화 비율

메폴리주맙군의 대상자는 32주 치료 기간 동안 위약군에 비해 HES 악화가 적었다.

・메폴리주맙 사용 시의 위약 대비 HES 감소가 베이스라인 혈중 호산구 수에 의존했다는 증거는 없었다.

・다른 탐색적 환자 보고 결과(patient reported outcome, PRO) 및 폐기능 검사 및 심초음파를 포함한 유효성 측정치는 메폴리주맙에 대해 위약과 유사한 정도의 증상, 활동 장애 및 QoL 개선을 뒷받침했다.

○ 안전성 결과

이상사례

치료 중 AE의 전반적인 발생률은 메폴리주맙과 위약 치료군 간에 유사했습니다(각각 89%와 87%). 연구 치료 또는 연구에서 철수하게 된 AE가 있는 피험자는 매우 적었습니다. SAE의 발생률도 치료군 간에 유사했습니다. 연구 기간 동안 사망(메폴리주맙 군)이 1건 보고되었습니다.

・기관계별 이상사례

AE가 가장 많이 발생한 SOC는 감염 및 기생충(mepolizumab 그룹에서 69%, 위약 그룹에서 52%)이었습니다. 이는 주로 mepolizumab 그룹에서 URTI가 더 많이 발생했기 때문입니다.

출혈 SMQ의 사건 발생률은 메폴리주맙(54명 중 10명, 19%)에서 위약(54명 중 4명, 7%)에 비해 높았습니다. 대부분의 사건은 조사자에 의해 연구 치료와 관련이 없는 것으로 간주되었지만, 메폴리주맙 그룹의 3명의 피험자(주사 부위 멍, 주사 부위 혈종, 질 출혈)는 예외였습니다. 대부분의 사건은 해결되었고, 연구 치료를 중단하게 된 사건은 없었습니다.

Table 39 System Organ Classes with ≥10% Incidence of On-Treatment Adverse Events in Either Treatment Group (Study 200622, Safety Population)

System Organ Class	Number (%) of Subjects	
	Placebo (N=54)	Mepolizumab 300 mg SC (N=54)
Infections and Infestations	28 (52)	37 (69)
Gastrointestinal Disorders	16 (30)	17 (31)
General Disorders and Administration Site Conditions	15 (28)	18 (33)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	14 (26)	18 (33)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	19 (35)	13 (24)
Nervous System Disorders	13 (24)	17 (31)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	16 (30)	13 (24)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	4 (7)	9 (17)
Reproductive System and Breast Disorders	3 (6)	6 (11)

・흔하게 보고된 이상사례

가장 높은 빈도로 보고된 치료중 발생 AE(두 치료 그룹 모두에서 ≥10%)는 메폴리주맙 그룹에서 기관지염, URTI, 두통, 비인두염 및 사지 통증이었고 위약 그룹에서는 기관지염, 두통, 비인두염, 설사, 가려움증 및 비염이었습니다. URTI는 치료 그룹 간에 ≥10%의 발생률 차이가 있는 유일한 개별 사건 PT였습니다. 메폴리주맙 그룹에서 15%(8명)인 반면 위약 그룹에서 4%(2명)였습니다.

・이상사례의 중증도

대부분의 이상사례는 경증 또는 중증도 였으며(메폴리주맙군 69%, 위약균 72%), 중증의 이상사례는 메폴리주맙 군에서 11명(20%), 위약 군에서 8명(15%)에게 보고되었습니다.

중증의 이상사례 중 중대한 이상사례는 기관지염, 치아 감염, 게실염, 간농양, 폐렴, 패혈성 쇼크, 구토, 분변종, 늑연골염, 호흡부전, 타박상, 발 골절, 질 출혈, 고혈압, 탈수 및 HES였다.

・약물과의 연관성이 있는 것으로 판단된 이상사례는 메폴리주맘군에서 22%, 위약군에서 13%였다. 약물과의 연관성이 있는 이상사례 중 중증이거나 중대한 이상사례는 없었다.

・사망

연구 기간 동안 사망 1건(메폴리주맙군)이 보고되었습니다. 해당 치명적 사례와 관련된 4가지 이상사례 PT는 HES, 폐렴, 호흡 부전 및 패혈성 쇼크였으며, 조사자는 이 중 어느 것도 약물과 관련이 있다고 간주하지 않았습니다.

・중대한 이상사례

중대한 이상사례(serious adverse event, SAE)의 전체 발생률은 메폴리주맙군에서 19% 및 위약군에서 17%였다. 1명의 치명적 SAE가 보고되었다.치료 중 SAE는 감염 및 기생충 감염의 SOC 내에서 가장 자주 보고되었습니다(메폴리주맙에서 13%, 위약에서 없음). 2명 이상의 피험자에게 보고된 유일한 치료 중 SAE는 HES(각 치료군에서 1명의 피험자)였습니다. 연구기간 동안 약물과 관련성이 있는 SAE는 보고되지 않았습니다.

・이상사례로 인한 중도탈락

MEA115921에서 AE에 의한 중도탈락은 적었으며 시험군 0명, 위약군 2명(4%)에서 연구 치료를 영구적으로 중단하게 된 AE를 겪었습니다. 하나는 악성 폐 신생물이고 다른 하나는 T세포 림프종이었으며 중대한 이상사례였습니다.

・특별 관심대상 이상사례

감염은 mepolizumab(69%) 및 위약(52%) 치료군 모두에서 가장 자주 보고되었으며, 이 차이는 주로 URTI 발생에 의해 주도되었습니다. 메폴리주맙군의 피험자 8/54(15%)와 위약군의 피험자 2/52(4%). 두 치료군 모두에서 URTI의 모든 사건은 심각하지 않았고, 강도가 경미했으며(메폴리주맙군과 위약군에서 각각 중간 강도의 사건 1건), 연구자가 연구 치료와 관련이 없다고 간주했으며, 연구 치료 중단으로 이어지지 않았습니다.

mepolizumab 군에서 중대한 감염은 7명(13%)에서 보고되었고 위약 군에서는 보고되지 않았습니다. 이러한 감염에는 패혈성 쇼크, 기관지염, 감염성 활액낭염, 게실염, 홍반, 간농양 및 치아 감염이 포함되었습니다. 감염의 해부학적 부위 또는 감염 유형에 대한 패턴은 mepolizumab 그룹의 7건의 심각한 감염에 대한 보고서에서 관찰되지 않았습니다. 다만 7명의 피험자 중 5명은 기존 질환이나 감염 발생에 기여했을 가능성이 있는 다른 요인이 있었습니다. 이는 HES 플레어(1명, 치명적[패혈성 쇼크]), 알려진 게실증(1명[게실염]), 휘플 시술 병력(1명[간농양]), 낙상(2명[홍반 및 감염성 활액낭염])이었습니다. 기관지염과 치아 감염의 심각한 감염이 있는 나머지 2명의 피험자의 경우 예상 기간 내에 회복이 보고되었습니다. 1명(치명적 사건)을 제외한 모든 피험자는 계속된 연구 치료(mepolizumab)로 해결되었고, 모두 연구자에 의해 연구 치료와 관련이 없는 것으로 간주 되었습니다.
위약과 비교한 mepolizumab의 상대 위험은 국소 주사 부위 반응 및 심장 질환을 나타낼 가능성이 있는 것으로 확인된 AE에서 가장 높았습니다(상대 위험 2.00, 95% CI 0.38, 10.47).

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

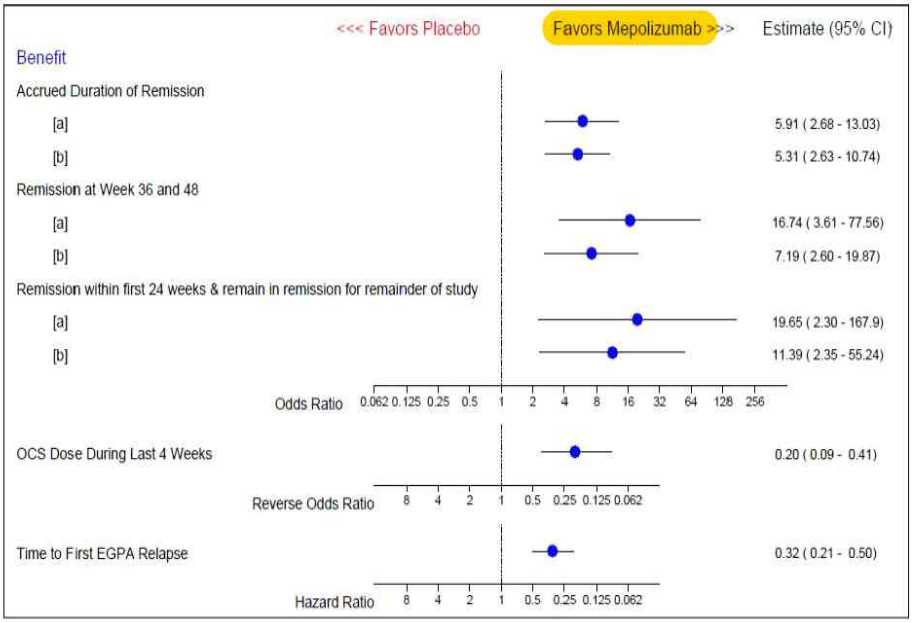
- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론 / 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

· EPGA에 대한 메폴리주맙의 결과 요약

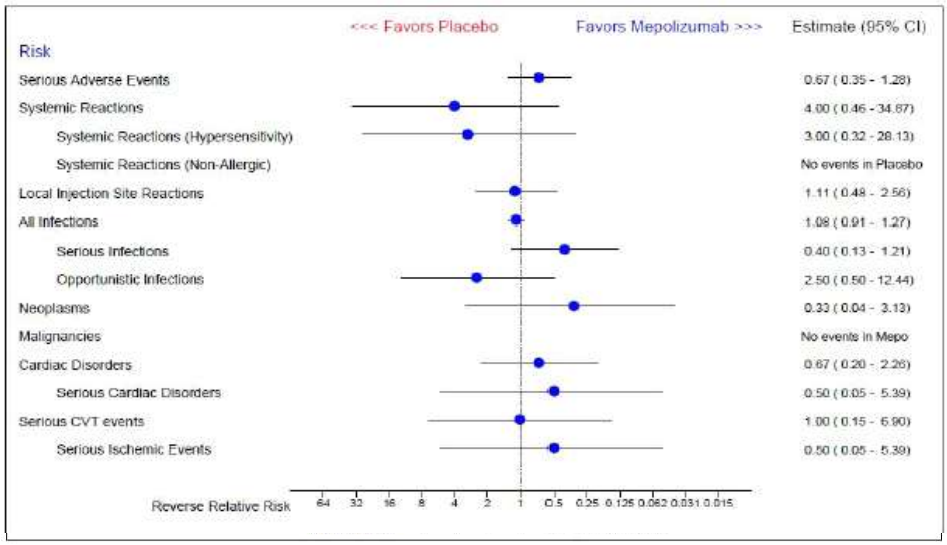
- 유효성 결과 : EGPA에 대한 메폴리주맙의 유익성은 시험 MEA115921에서 공동 일차 유효성 평가변수 및 모든 이차 평가변수의 위약대비 메폴리주맙에서 유의한 차이를 입증하였다.

그림 4 Benefit Plot – Mepolizumab vs. Placebo (Study MEA115921, ITT Population)



- 안전성 결과 : MEA115921에서의 경험(그림5)을 기반으로 하고 LAP에서의 경험으로 뒷받침했을 때, EGPA의 치료에 대한 메폴리주맙 300 mg SC의 위험성 프로파일은 중증 호산구성 천식 프로그램에서 관찰된 것과 일치하며, 확인된 새로운 안전성 우려사항은 없었다.

그림 5 Risk Plot – Mepolizumab vs. Placebo (Study MEA115921, ITT Population)

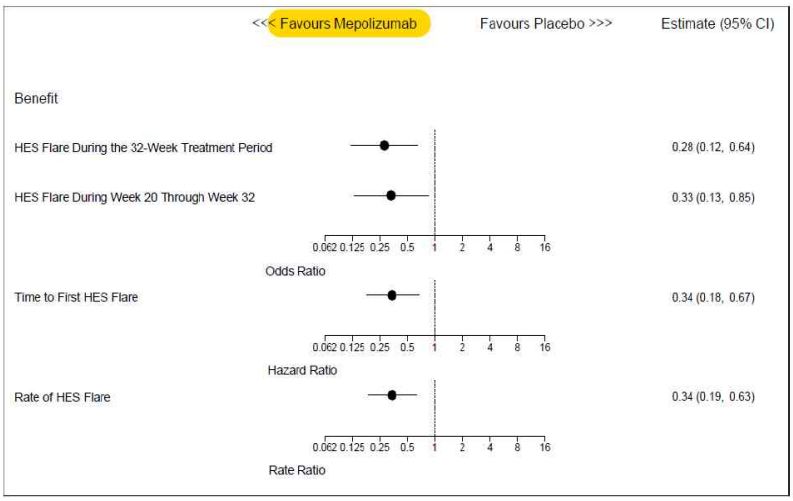


· HES에 대한 메폴리주맙의 결과 요약

- 유효성 결과 :

· HES에 대한 메폴리주맙의 유익성은 시험 200622에서 일차 유효성 평가변수 및 모든 이차 평가변수의 위약 대비 메폴리주맙에서 유의한 차이를 입증하였다.

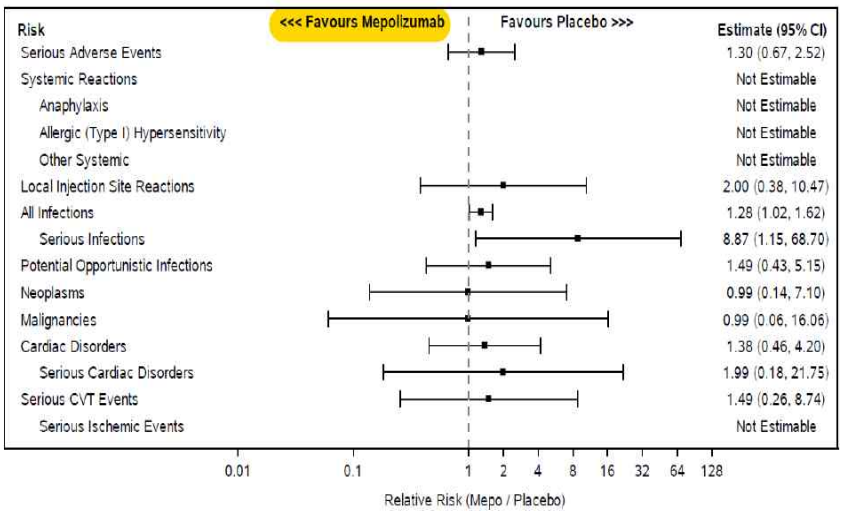
그림 3 **Benefit Plot - Mepolizumab vs. Placebo (Study 200622, ITT population)**



- 안전성 결과 :

· 메폴리주맙에 대한 AESI에는 전신(알레르기[제1형 과민 반응] 및 기타 전신성) 반응, 국소 주사 부위 반응, 감염(기회 감염일 수 있는 경우 포함), 악성종양, 그리고 중대한 CVT 사건 및 중대한 허혈성 사건을 포함한 심장 장애가 포함된다. 치료 중 발생 SAE 및 AESI에 대한 상대적 위험성 및 그에 상응하는 95% CI가 그림 4에 제시되어 있다. 상대적 위험성의 넓은 CI는 대부분의 AESI 범주에서 해당 사건을 보인 시험대상자의 수가 적었음을 반영하고 있다.

그림 4 **On-Treatment Serious Adverse Events and Adverse Events of Special Interest CMH-Adjusted Relative Risk - Mepolizumab All Doses vs. Placebo (HES Placebo Controlled Studies, Safety Population)**



6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 중증 호산구성 천식(SEA) 성인은 누칼라주에서 기허가된 적응증임. 청소년(12세~17세)으로의 확대와

관련하여 안전성 및 유효성 분석자료를 검토 결과 타당하였음.

- 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)에 대하여 제출된 3상 핵심임상시험자료(MEA115921)는 재발성 또는 불응성 EGPA가 있고 안정적인 경구 코르티코스테로이드 요법(OCS; ≥7.5, ≤50mg/day 프레드니솔론/프레드니손)을 받고있는 성인 136명에 대한 무작위배정 이중눈가림 위약 대조 임상시험이었음.
  - 유효성 측면에서 공동 1차 평가변수는 버밍엄 혈관염 활동 점수(BVAS)=0(활동성 혈관염이 없음)이면서 프레드니솔론/프레드니손 용량이 4mg/day 이하인 경우로 정의된 '총 누적 완화 기간' 및 제36주와 제48주 치료 시점 모두에서 '완화를 달성한 시험대상자의 비율'이었으며 위약에 비해 유의한 개선을 나타냈음.
  - 안전성 측면에서 EGPA에 대한 안전성 프로파일은 중증 천식에서 관찰되는 것과 유사하였으며 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았음. 가장 높은 빈도로 보고된 이상사례는 메폴리주맙군의 경우 두통, 관절통, 부비동염, 그리고 상기도 감염이었고 위약군의 경우 비인두염, 오심, 두통 및 관절통이었음. 두통을 제외하고 투여군 간에 ≥10%의 차이가 보고된 이상사례는 없었음.
- 과다호산구증후군(HES)에 대하여 제출된 3상 핵심임상시험(200622)은 12세 이상의 시험대상자 108에 대한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 32주 시험이었음.

*효능·효과는 성인만 신청하였음

  - 유효성 측면에서 1차 평가변수는 32주 투여기 동안 HES 급성 악화를 경험한 시험대상자의 비율이었으며 위약 투여군(52%)에 비하여 시험약군(26%)에서 유의하게 적게 나타났음.
  - 안전성 측면에서 과다호산구증후군(HES)에서 새로운 안전성 우려사항은 확인되지 않았음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2019.06.06. 허가(천식, 호산구육아종증) / 2020.09.25.변경허가(과다호산구증후군)
- 유럽(EMA) : 2019.07.31. 허가(천식) / 2021.11.12.변경허가(호산구육아종증, 과다호산구증후군)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 누칼라주(메폴리주맙, 유전자재조합)와 비교 자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)글락소스미스클라인	허가일	2025.03.24.
제품명	누칼라오토인젝터주(메폴리주맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v10.3
주성분 및 함량	1 오토인젝터(1 밀리리터) 중 메폴리주맙 100 밀리그램		
효능·효과	1. 성인 및 청소년(12세 이상)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 다음의 중증 호산구성 천식(SEA) 치료의 추가 유지 요법 - 치료 시작 시 혈중 호산구 150cells/㎕ 이상 또는 - 치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 300cells/㎕ 이상 2. 성인에서 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)의 추가 유지 요법 3. 성인에서 과다호산구증후군(HES)의 추가 유지 요법(FIP1L1-PDGFRα 양성 환자 제외)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 아나필락시스를 포함한 전신 반응	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서 • 관찰연구
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 면역 반응의 변화(악성종양) • 심혈관 안전성 변화	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 관찰연구
3. 중요한 부족정보		
• 임부 및 수유부	• 일반적인 의약품 감시활동	• 첨부문서

	• 추가적인 의약품 감시활동	• 관찰연구

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)