의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.06.30.</td><td>접수번호</td><td>20230111312</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)셀트리온</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">옴리클로프리필드시린지주(오말리주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">오말리주맙</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 프리필드시린지(1.0 밀리리터) 중 오말리주맙 150 밀리그램
1 프리필드시린지(0.5 밀리리터) 중 오말리주맙 75 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.06.24.</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>제조원</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">유럽(EMA) : 2024.05.16.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과 바이오허가TF</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김영은 주무관, 배창준 (도희정) 연구관, 김호정 과장 (오우용 연구관, 과장 직무대리)
(기시) 최예진 주무관, 배창준 (도희정) 연구관, 김호정 과장 (오우용 연구관, 과장 직무대리)
(RMP) 안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*</td><td>대전청 의료제품실사과</td><td>GMP</td><td>남상국 심사원, 김은희 과장</td></tr>
</table>

평가부서	경인청 의료제품실사과	담당자	박지혜 심사원, 조철호 주무관, 최선옥 과장

* 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. 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)

	체중(kg)									
치료 시작 전 혈중 면역 글로불린 E 수치 (IU/mL)	≥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)

	체중(kg)									
치료 시작 전 혈중 면역 글로불린 E 수치 (IU/mL)	≥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					
>1100-1200	300	300	450	525	600	투여하지 말것				
>1200-1300	300	375	450	525	용량추천에 대한 데이터가 없음					
>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 프리필드시린지의 투여 용법(주사횟수, 주입량) 전환표

1회 투여 용량(mg)	시린지 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

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 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 오말리주맙 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 측정한 면역글로불린 E 수치를 기준으로 설정한다. 치료 중단 후 1년 이상이 경과된 경우의 투여 재개 시 총 혈중 면역글로불린 E 수치를 재측정할 수 있다. 체중에 현저한 변화가 있을 경우 용량을 조절해야 한다.

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(오말리주맙) 및 졸레어프리필드시린지주75(오말리주맙)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고
오말리주맙 투여 후 기관지경련, 저혈압, 실신, 두드러기 및/또는 인후 또는 혀의 혈관부종으로 나타나는 아나필락시스 발생이 보고되었다. 아나필락시스는 오말리주맙 첫 투여 후 바로 발생하기도 하였으나 정기적으로 투여를 시작한 1년 후에도 발생한 바 있다. 아나필락시스 위험을 고려하여 오말리주맙은 의료진들에 의해 투여가 시작되어야 하며, 오말리주맙 투여 후 적절한 시간 동안 환자를 면밀히 관찰해야 하며 오말리주맙을 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, 오말리주맙 투여 시 아나필락시스 및 아나필락시스성 쇼크를 포함한 국소 또는 전신 알레르기 반응이 발생할 수 있으며, 이러한 반응은 오말리주맙 장기 투여 후에도 발생할 수 있다. 대부분의 반응은 오말리주맙을 초회 및 반복 투여 후 2시간 내에 발생하였으나, 일부는 투여 2시간 후(24시간 이후에도) 발생하기도 하였다. 아나필락시스성 반응의 약 60~70%은 오말리주맙의 초기 3번의 투여에서 보고되었다. 따라서, 오말리주맙의 투여는 의료진에 의해 개시되어야 하고, 초기 3번 투여는 의료진의 관리 감독 하에 진행되어야 한다. 오말리주맙과 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 아나필락시스성 반응은 드물게 나타났다.
2) 임상시험에서 오말리주맙에 대한 항체가 적은 수의 환자에서 검출되었다. 항-오말리주맙 항체의 임상적 연관성은 잘 알려지지 않았다.
3) 오말리주맙을 포함한 인간화 단클론항체를 투여 받은 환자들에게 제 3형 지연형 알러지 반응인 혈청병 및 혈청병 유사반응이 나타났다. 병태생리학적 기전은 오말리주맙에 대한 항체 생성에 따른 면역복합체 형성과 축척일 것으로 추정된다. 이러한 증상은 오말리주맙의 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 오말리주맙을 포함하여 천식 약물 치료를 받고 있는 환자에게서 전신성 호산구증가증 및 혈관염이 있거나 발생할 수 있으며, 이들은 통상 경구용 코르티코스테로이드 감량과 관련이 있다. 의사들은 이러한 환자들에게 뚜렷한 호산구증가증, 혈관염성 발진, 폐증상 악화, 부비동 이상, 심장 합병증 및/또는 신경병증의 발생에 대해 주의를 주어야 한다.
5) 위에서 언급된 면역계 이상이 중증으로 나타나는 모든 경우, 오말리주맙의 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, 오말리주맙 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, 오말리주맙의 투여를 중단하는 것을 고려하여야 한다.

4. 일반적인 주의

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

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

3) 오말리주맙은 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. 약물이상반응

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(≥1/10), 흔하게(≥1/100에서 <1/10), 흔치않게(≥1/1,000에서 <1/100), 드물게(≥

1/10,000에서 <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(≥1/10); 흔하게(≥1/100 – <1/10); 흔치않게(≥1/1,000 – <1/100); 드물게(≥1/10,000 – <1/1000); 매우 드물게(<1/10,000).

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

	임상연구 Q4881g, Q4882g, Q4883g 취합			빈도 범주
약물이상반응 (MedDRA 권장용어)	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 이 약 300mg을 투여받았고, 장기 사용의 안전성 프로파일은 24주까지의 연구에서 관찰된 안전성 프로파일과 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

① 아나필락시스

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

② 악성 종양

12세 이상의 청소년 및 성인 대상의 초기 임상시험에서 오말리주맙 투여군과 대조군간의 발생한 암에 있어서 수치적인 불균형이 있었다. 관찰된 사례의 빈도는 오말리주맙 투여군 및 대조군 모두 '흔치않음(<1/100)'이었다. 오말리주맙 투여를 받은 5,007명의 환자와 오말리주맙 투여를 받지 않은 2,829명의 환자를 비교한 5년간의 관찰연구 및 4,254명의 오말리주맙 투여군과 3,178명의 위약군을 대상으로 실시된 다수의 무작위, 이중 눈가림 위약 대조 임상시험에서 오말리주맙은 악성종양의 위험 증가와 관련이 없는 것으로 나타났다. 오말리주맙 임상시험 프로그램에서 전반적으로 관찰된 악성 종양의 발현율은 일반적인 인구군에서 보고된 악성 종양 발현율과 유사하였다. 6 ~ 12세 소아를 대상으로 하는 임상시험 중 오말리주맙 투여군에서는 악성 종양이 나타나지 않았고, 대조군에서 1건의 악성 종양 보고가 있었다.

③ 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 오말리주맙 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 오말

리주맙 투여군이 7.52(115/15286 인년)이고 대조군이 5.12(51/9963 인년)였다. 기저치 심혈관 위험 요소를 조절한 다변량분석에서 위험비는 1.32였다

④ 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.

⑤ 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.

6. 상호작용

1) 싸이토크롬 P450 효소계, 배출펌프 및 단백 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 면역제제(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 달라진

다는 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 여성에 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 생식독성 시험에서 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 오말리

주맙의 사용을 특별히 권장하지는 않는다.
수태능
오말리주맙을 가지고 실시한 사람의 수태능에 대한 자료는 없다. 교배연구를 포함하여, 성체 사이노몰거스 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 4,000밀리그람까지 투여된 적 있으며 이 경우 용량 제한적 독성은 관찰되지 않았다. 환자에게 투여된 최대 축적 용량은 20주에 걸쳐 44,000밀리그람을 투여한 경우였으며 이 경우 급성 부작용은 나타나지 않았다.

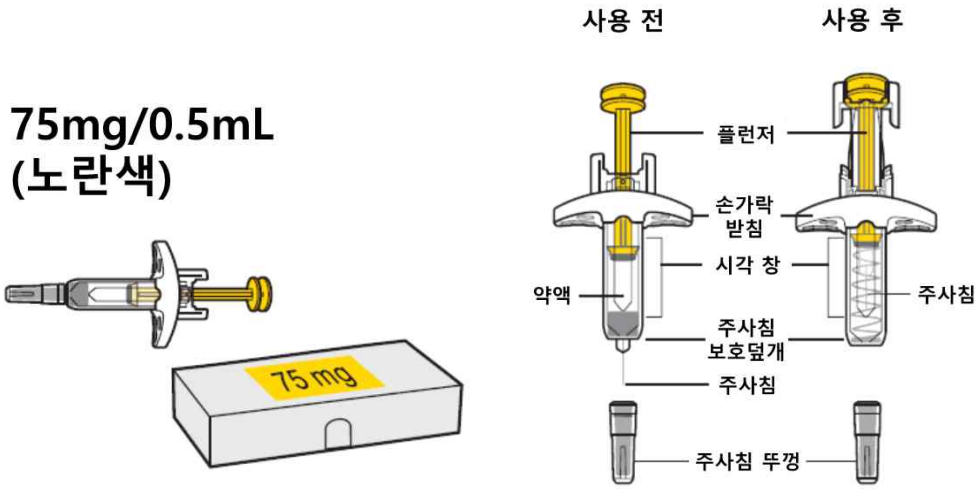
13. 기타

오말리주맙에 대한 정식 발암성시험은 실시되지 않았다.

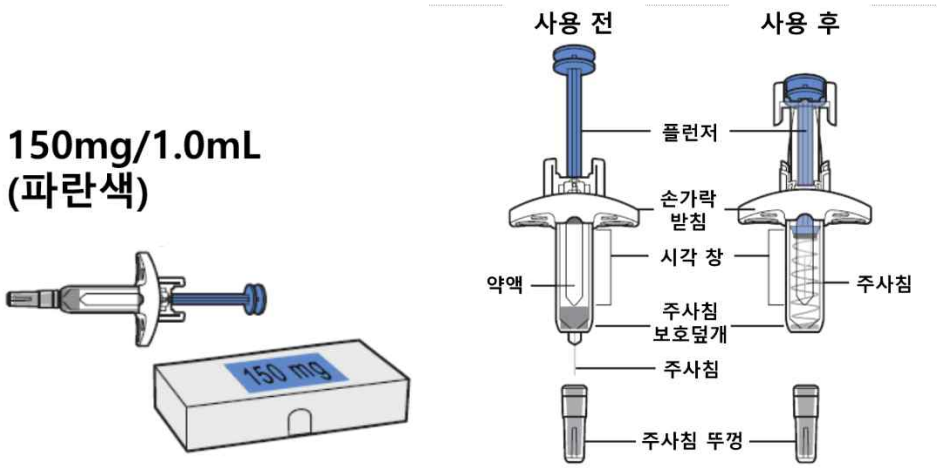
14. 적용상의 주의

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.

옴리클로프리필드시린지주 75밀리그램(노란색)



옴리클로프리필드시린지주 150밀리그램(파란색)



투여량 (mg)	필요한 시린지 갯수	
	노란색(75mg/0.5mL)	파란색(150mg/1.0mL)
75		
150		
225	+	
300		
375	+	
450		
525	+	
600		

시린지 준비

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

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

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

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

5) 주사 부위를 깨끗이 한다.

6) 상자를 열고 트레이로부터 시린지 본체를 잡아 꺼낸다.

7) 시린지를 육안으로 검사한다. 제품명 및 용량이 맞는지 확인하고, 시린지가 깨지거나 손상된 곳이 없는지 살펴본다. 그리고 시각창을 통해 라벨에 인쇄된 사용기간을 확인하고, 사용기간이 지난 경우 시린지를 사용하지 않는다. 사용기간이 보이지 않는 경우, 시각창을 통해 라벨이 보일 수 있도록 내부의 시린지 배럴을 돌릴 수 있다.

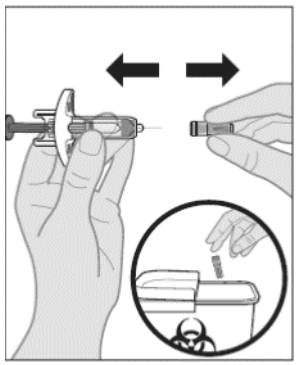


8) 주사액은 투명하거나 유백광을 띨 수 있다. 이 약의 색은 무색내지 미황색-노랑색이며, 입자가 없어야 한다. 기포가 보일 수 있으며, 이는 정상이다. 약액이 눈에

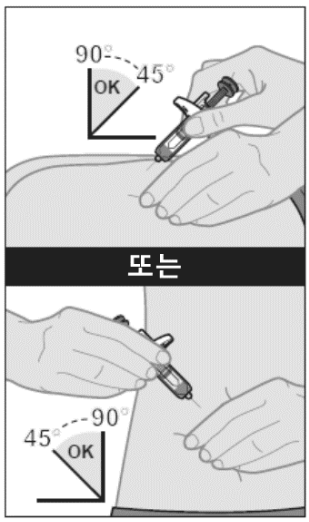
띄게 유백광색이거나 변색되거나 혹은 입자가 있는 경우에는 시린지를 사용하지 않는다.

시린지 사용법

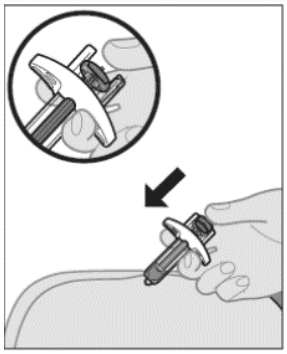
1) 한 손으로 시린지를 잡고 다른 한 손으로 주사침 뚜껑을 잡아당긴다. 주사침 뚜껑은 즉시 폐기한다. 이때 주사침 끝에서 방울이 맺혀서 보일 수 있으며, 이는 정상이다. 뚜껑을 당기는 동안 플런저 막대를 잡지 않도록 하며, 한번 제거한 뚜껑은 다시 시린지에 덮지 않는다.



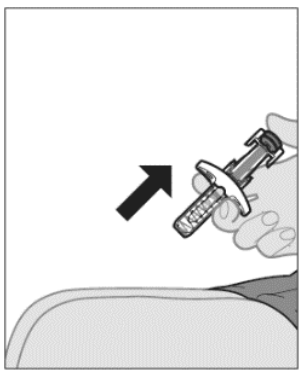
2) 한 손으로 주사부위의 피부를 부드럽게 잡은 후 주사침을 그림과 같이 45 - 90도 각도로 접힌 피부에 완전히 들어가도록 빠르게 삽입한다. 주사침을 피부에 삽입하는 동안에는 플런저를 건드리지 않는다.



3) 주사침이 삽입되면, 한 손으로 잡고 있던 피부를 놓는다. 이 약이 완전히 주입되고 시린지가 모두 빌 때까지 플런저를 천천히 끝까지 밀어 넣는다. 주입이 시작되면 시린지의 위치를 바꾸지 않는다. 만일 플런저를 완전히 눌리지 않았다면 주사를 제거할 때 주사침 보호덮개가 주사침을 덮을 만큼 확장되지 않을 것이다.

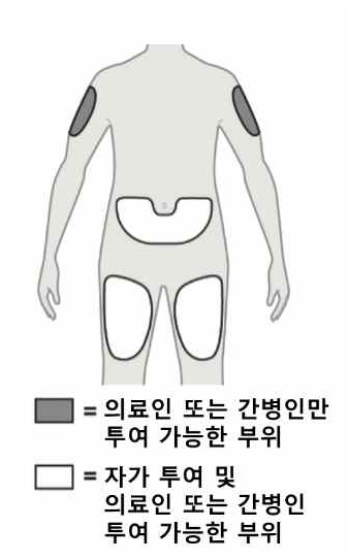


4) 주입이 끝나면 주사 부위로부터 시린지를 제거한다. 주사액이 다 주입되어 시린지가 비면, 주사침이 보호덮개로 완전히 덮일 때까지 플런저에서 엄지손가락을 천천히 들어 올린다.
주사 부위에 소량의 피가 맺혀 있을 수 있다. 솜이나 거즈로 주사 부위를 부드럽게 누를 수 있다. 해당 부위를 문지르지 않으며, 필요시 밴드를 붙일 수 있다.



5) 사용한 시린지를 사용 즉시 전용용기(Sharps disposal container)에 폐기한다. 안전상의 이유로, 주사침과 시린지는 재사용 하지 않는다.

주사 투여 부위



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

- 허벅지 앞 및 배꼽 주변 5cm 제외 하복부 투여를 권장한다.
- 간병인 또는 의료인이 주사를 놓는 경우 팔 바깥도 투여 가능하다.

두 개 이상의 프리필드시린지주를 투여해야 하는 경우 투여할 때마다 다른 주입 부위를 선택한다.

피부가 연하거나 타박상, 붉거나 단단한 부위에 주사하지 않는다. 흉터나 늘어진 자국이 있는 부위를 피한다. 옷 위로 주사하지 않는다.

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 ° C - 8 ° C에서 냉장 보관하며, 얼리지 않는다.
2) 이 약을 냉장고에서 꺼내어 주사 준비 전 (약 20분 전) 실온으로 옮긴다.
3) 명시된 유효기한 이후에는 제품을 사용하지 않는다.
4) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
5) 차광을 위해 원래의 용기에 보관한다.
6) 사용기간 동안 잠재적인 온도 이탈(excursion)이 일어날 가능성이 있다.
7) 시린지를 사용할 준비가 될 때까지 봉인된 외부 상자를 개봉하지 않는다.
8) 외부 상자의 봉인이나 플라스틱 포장이 손상된 경우 사용하기 안전하지 않을 수 있으니 시린지를 사용하지 않는다.
9) 시린지가 단단한 표면에 떨어졌거나 혹은 주사침 뚜껑이 제거된 후에 떨어졌으면 사용하지 않는다.

10) 변조의 우려가 있는 곳에 시린지를 놓지 않는다.
11) 시린지를 흔들지 않는다.
12) 주사 전까지 주사침 뚜껑을 제거하지 않는다.
13) 시린지는 재사용할 수 없다. 사용 후에는 즉시 사용한 시린지를 폐기한다.
14) 남은 액이나 폐기물은 관련 법령에 따라 폐기되어야 한다.

16. 전문가를 위한 정보

1) 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 임상시험을 수행하였다.

- 176명의 건강한 성인 지원자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 혈중농도 곡선하면적(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.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관
사용기간 : 제조일로부터 24개월

○ 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 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목에 따른 재심사 4년 부관

○ **(위해성 관리계획)** 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2 <붙임 2 참조>

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	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)	기타 (통계)	기타 (특허)
신청일자	2023.06.30.	2023.07.03.	2023.07.03.	2023.07.03.	2023.09.04.	2023.10.05.	2023.07.03. 2024.06.14.
보완요청 일자	2023.10.20. 2024.06.14.	2023.10.19. 2024.06.13.	2024.09.27.	2023.10.18.	2023.10.17.	2023.10.10.	-
보완접수 일자	2024.02.16. 2024.06.20.	2024.02.19. 2024.06.21.	2024.02.15.	2024.02.19.	2024.02.26.	2024.02.26.	-

최종처리 일자	민원처리연장 ('24.05.07. → '24.06.18) 2024.06.24.	2024.06.21.	2024.02.16.	2024.06.14.	2024.03.19.	2024.03.25.	2023.07.11. 2024.06.20.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「생물의약품의 품목허가·심사 규정」(식약처고시) 제6조 [별표1] > 제2부 > Ⅱ. 자료제출의약품 > 3. 동등생물의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	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		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	x	△	x	x	x	x	○	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	x	x	x	x	○	x	○	x	○	x	○	○
면제사유	해당사항 없음																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 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
마. 생식발생독성시험자료
바. 기타독성시험자료
1) 항원성시험
2) 면역독성시험
3) 국소독성시험(국소내성시험포함)
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 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 옴리클로프리필드시린지주(오말리주맙)은 국내 품목허가된 졸레어프리필드시린지주(오말리주맙)의 동등생물의약품으로 허가 신청되었음. 전반적으로 비임상, 임상시험에서 사용한 대조약인 EU-졸레어는 국내 품목허가된 졸레어와 동등성을 입증하여 대조약으로 타당성이 인정됨.
- 오말리주맙은 IgE에 결합하는 IgG1형의 단클론항체로, IgE가 그 수용체인 Fc ε RI에 결합하는 것을 방해함. 이에 따라 자유 IgE를 감소시켜 알레르기 연쇄반응을 억제함.
- 품질 측면에서 동등생물의약품의 품질평가 자료 및 대조약과 품질에 대한 비교 동등성 평가자료는 타당성이 인정됨.
- 비임상 측면에서 대조약과 품질 비교 및 in vitro 약력학 비교를 실시하여 대조약과 차이가 없음을 확인하였음. 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 4주 반복투여독성시험 수행 결과 독성 및 독성동태, 약력학에서 시험약과 대조약간 유사하였음.
- 대조약과의 임상적 동등성 평가를 위하여 비교 약동학 임상시험 및 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하여 타당성이 인정됨.
  - 건강한 성인을 대상으로 한 비교 약동학 임상시험에서 Cmax, AUC_{0-inf}는 동등성 범위 이내였음.
  - 만성 특발성 두드러기 환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험에서 1차 유효성 평가변수(기저치 대비 제12주 ISS7의 변화율) 결과는 대조약과의 동등성을 입증하여 임상적 유사성을 보였음.
  - 각 임상시험에서 안전성 프로파일은 대조약과 유사하였음.
  - 면역원성 측면에서 ADA 양성 비율은 전반적으로 낮았으며 시험약과 대조약간 유사하였음.
- 오말리주맙의 작용기전과 관련된 생물학적 특성에 대한 유사한 물리화학적, 생물학적 활성 비교동등성 결과는 만성 특발성 두드러기 환자를 대상으로 한 임상시험 결과를 다른 적응증에 외삽할 수 있음을 뒷받침함.
- 대조약의 위해성관리계획을 참조하여 위해성 중점 검토항목을 설정하였으며, 타당함.
- 이상의 결과에서 옴리클로프리필드시린지주는 국내 허가된 졸레어프리필드시린지주의 동등생물의약품으로서 신청 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항의 신청사항이 타당함.

[약어 및 정의]

- AA(Allergic Asthma) 알레르기성 천식
- CSU(Chronic Spontaneous Urticaria) 만성 특발성 두드러기

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 옴리클로프리필드시린지주(CT-P39)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역조절제
- 약리작용 기전

  오말리주맙은 재조합 인간화 항-IgE 항체이며, 알레르기 증상 발생 시 중요한 역할을 하는 IgE의 활

성을 억제한다. 알레르기성 질환 치료에 대한 이러한 접근은 면역기능에서 IgE의 역할에 대한 현재의 이해에 기반한다. 아토피 환자는, 자연적으로 발생하는 흔한 알레르기 항원에 대해 IgE 항체를 생성함으로써 면역반응을 보인다. 오말리주맙은 비만세포와 호염구 표면에 존재하는 고친화력 IgE 수용체 (Fc ε RI)에 IgE의 결합을 억제함으로써 알레르기성 질환을 치료하도록 설계되었다. Fc ε RI 발현 세포의 표면에 결합한 IgE가 감소하면 알레르기 반응 매개인자의 유리 정도가 제한된다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 옴리클로프리필드시린지주는 졸레어프리필드시린지주의 동등생물의약품으로 개발하였으며 아래와 같은 제형으로 품목허가 신청하였다. 75mg 또는 150mg 오말리주맙을 함유한 사전충전형 주사기(주사침 보호 덮개 포함, PFS-S)로 제공된다.
  · 1 프리필드시린지(0.5 mL) 중 오말리주맙 75 mg
  · 1 프리필드시린지(1 mL) 중 오말리주맙 150 mg

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 대조약인 졸레어는 알레르기성 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 만성 특발성 두드러기에 대하여 대하여 품목허가 되어있다. 옴리클로프리필드시린지주는 졸레어에서 '알레르기성 천식' 및 '만성 특발성 두드러기'에 대하여 효능효과를 신청하였다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인(2020.10.7.)
  - H1-항히스타민 치료에도 증상을 보이는 만성 특발성 두드러기 환자를 대상으로 CT-P39와 졸레어의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 이중눈가림, 무작위배정, 활성대조, 평행군, 제3상 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 오말리주맙
- 일반명 : 오말리주맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인

■기타(성상, 미생물한도, 당화(올리고당 프로파일), 순도(IEC-HPLC, CE-SDS(R/NR), SEC-HPLC, HIC-HPLC, 숙주유래단백질))

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, L-아르기닌염산염, 폴리소르베이트 20, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당사항 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도(IEC-HPLC, CE-SDS(R/NR), SEC-HPLC, HIC-HPLC), 해제 힘 및 활공 힘)

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℃	원료의약품 보관 용기와 동일 재질의 용기	공정을 대표할 수 있는 배치의 48개월 장기 보존 시험 결과 기준내 적합하였음
중간조건시험	5±3℃		공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 12개월 중간조건시험 결과를 제출하였음
가속시험	25±2℃/60±5% RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 6개월 가속시험 결과를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		공정을 대표할 수 있는 배치의 광안정성 시험 결과를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과

장기보존시험	5±3℃	유리 시린지	공정을 대표할 수 있는 배치의 24개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	25±2℃/60±5% RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2℃/75±5% RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 3개월 가혹시험 결과를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		공정을 대표할 수 있는 배치의 광안정성 시험 결과를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 24개월'은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 4주 반복투여 독성시험 자료 제출
- 요약표

구분	종	군당 마릿수	투여 경로	투여기간	투여량 (mg/kg)	GLP	Study#	시험결과
반복	사이노몰거스 원숭이	3마리/성별/군	SC	4주 (주1회 투여)	5, 75 mg/kg	○	8401278	임상 관찰, 사료 섭취량, 안과 관찰, 심전도(ECG) 측정, 체중 변화, 체온, 호흡수, 혈압 측정, 혈액학 또는 응고 매개변수, 임상 화학, 소변검사, 장기 무게, 육안 및 현미경 관찰에 CT-P39 또는 EU-졸레어 관련 변화는 관찰되지 않았음. NOAEL은 75 mg/kg/dose 이었음.

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- **4주 반복투여 독성시험**(시험번호 8401278)

수컷 및 암컷 사이노몰거스 원숭이에게 용매 대조물질 또는 5 또는 75mg/kg/주 EU-Xolair 또는

CT-P39를 4주간 2mL/kg 용적으로 주 1회 SC 주사로 투여했다(총 4회 투여).

CT-P39 또는 EU-Xolair를 투여받은 동물에서 CT-P39 또는 EU-Xolair 관련 임상 관찰사항, 체중, 안과 관찰사항, 혈압 매개변수, 호흡수 또는 체온 변화는 관찰되지 않았다. CT-P39 또는 EU-Xolair 관련 ECG 매개변수 변화, 혈액학, 응고, 임상 화학 또는 소변검사 매개변수에 대한 영향, 장기 무게에 대한 영향 또는 육안적 또는 현미경적 관찰사항은 확인되지 않았다. 최대 무독성량(no observed adverse effect level, NOAEL)은 75 mg/kg/dose CT-P39 또는 EU-Xolair로 결정되었다. 전반적으로 독성시험에서 CT-P39 또는 EU-Xolair간에 독성학적으로 관련 있는 차이는 없었다.

- 유일한 EU-Xolair 관련 임상 병리학 소견은 75mg/kg/주 용량이 투여된 동물에서 제26일에 혈소판 수의 경미한 감소였다. 이 혈소판 수 감소는 이차 임상 효과 또는 상관관계가 있는 해부학적 병리 소견이 없었으므로 유해한 것으로 간주되지 않았다.
- CT-P39 또는 EU-Xolair 투여군 모두에서 대조군과 비교하여 총 IgE 수치의 증가 및 유리 IgE 수치의 감소가 관찰되었다.
- 면역원성 분석을 위해, 제1일 및 제29일에 ADA 분석을 위해 혈액 검체를 채취했으나, 항약물 항체 반응 발생률에 대한 증거는 없었으므로 이러한 검체는 분석하지 않았다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음

4.2.7. 국소내성

- 반복투여 독성시험에서 국소(주사 부위) 내성의 조직병리학적 평가를 실시하였으며 대조군 동물과 투여 동물 간에 주사 부위 소견의 독성학적 차이는 없었다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 사이노몰거스 원숭이에서 4주 피하 반복투여 독성시험을 실시하였으며, CT-P39과 대조약인 졸레어 5mg/kg 및 75mg/kg 용량의 주 1회 피하투여는 내약성이 있었음. 시험약과 대조약 간의 유의한 안전성의 차이는 관찰되지 않았음.

  일반적으로 독성시험은 고용량을 노출도가 높은 IV 경로로 투여하는 것이 일반적이나 신청제품은 동등생물의약품으로 개발하고 있는 제품으로 해당 용량과 투여경로는 독성 및 약동학을 대조약과

비교하기 위한 설계로서 타당함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 시험약과 대조약간의 생물학적 활성에서의 차이를 확인하기 위한 다양한 시험관내(in vitro) 약리시험을 수행하였다.
- 4주 반복투여 독성시험(시험번호 8401278)에서 총 IgE 및 유리 IgE를 측정하였다.

5.2. 효력시험

- in vitro 시험 : 다음과 같은 시험을 수행하였으며 해당 자료는 모듈 3에도 제출되었다.

시험 설계	주요 결과*
IgE 결합 분석(ELISA)	EU-Xolair 및 CT-P39 에 대한 상대 IgE 결합 활성의 평균값은 각각 98% 및 100%였다.
IgE 결합 억제 분석(ELISA)	EU- Xolair 및 CT-P39 에 대한 상대 IgE 결합 억제 활성의 평균값은 각각 97% 및 99%였다.
세포 기반 IgE 결합 억제 분석(CELISA)	EU-Xolair 및 CT-P39 에 대해 CELISA 로 측정한 상대 IgE 결합 억제 활성의 평균값은 각각 98% 및 98%였다.
베타-헥소사미니다아제 방출 억제 분석	EU-Xolair 및 CT-P39 에 대한 베타-헥소사미니다아제 방출 억제 분석으로 측정한 상대 베타-헥소사미니다아제 방출 억제 활성의 평균값은 각각 97% 및 98%였다.
FcεRII 결합 억제 분석(ELISA)	EU-Xolair 및 CT-P39 에 대한 FcεRII 결합 억제 분석(ELISA)으로 측정한 FcεRII 에 대한 상대 IgE 결합 억제 활성의 평균값은 각각 102% 및 101%였다.
C1q 결합 분석(ELISA)	EU-Xolair 및 CT-P39 에 대한 상대 C1q 결합 활성의 평균값은 각각 101% 및 101%였다.
FcγRIIIa(V 형) 결합 친화도(SPR)	EU-Xolair 및 CT-P39 의 상대 FcγRIIIa(V 형) 결합 친화도 평균값은 각각 87% 및 95%였다.
FcγRIIIa(F 형) 결합 친화도(SPR)	EU- Xolair 및 CT-P39 의 상대 FcγRIIIa(F 형) 결합 친화도 평균값은 각각 91% 및 96%였다.
FcγRIIIb 결합 친화도(SPR)	EU-Xolair 및 CT-P39 의 상대 FcγRIIIb 결합 친화도 평균값은 각각 90% 및 99%였다.
FcγRIIa 결합 친화도(SPR)	EU-Xolair 및 CT-P39 의 상대 FcγRIIa 결합 친화도 평균값은 각각 98% 및 99%였다.
FcγRIIb 결합 친화도(SPR)	EU-Xolair 및 CT-P39 의 상대 FcγRIIb 결합 친화도 평균값은 각각 97% 및 99%였다.
FcγRI 결합 친화도(SPR)	EU-Xolair 및 CT-P39 의 상대 FcγRI 결합 친화도 평균값은 각각 97% 및 94%였다.
FcRn 결합 친화도(SPR)	EU-Xolair 및 CT-P39 의 상대 FcRn 결합 친화도 평균값은 각각 96% 및 97%였다.

히스타민 방출 억제 분석	EU-Xolair 및 CT-P39 의 평균 상대 히스타민 방출 억제 활성은 각각 98% 및 99%였다.
CysLT 방출 억제 분석	EU-Xolair 및 CT-P39 의 평균 상대 CysLT 억제 활성은 각각 95% 및 99%였다.
CD63 발현 억제 분석	EU-Xolair 및 CT-P39 의 평균 상대 CD63 발현 억제 활성은 각각 94% 및 97%였다.
항체의존 세포독성(ADCC)	CT-P39 완제의약품과 EU-Xolair 모두 ADCC 활성이 없었다.
보체-의존성 세포독성(CDC)	CT-P39 완제의약품과 EU-Xolair 모두 CDC 활성이 없었다.

- in vivo 시험

총 IgE 및 유리 IgE 수치에 대한 일차 PD 영향은 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 4주 반복투여 독성시험에서 평가되었다(시험 번호 8401278).

- 총 IgE 수치

5mg/kg/주 또는 75mg/kg/주 CT-P39 또는 EU-Xolair를 투여받은 동물들에서 대조군과 비교하여 제8일 및 제29일에 총 IgE 수치의 증가가 관찰되었다. CT-P39 또는 EU-Xolair를 5mg/kg/주 투여 시 평균 총 IgE 수치는 제8일에 대조군의 6.5~13배, 제29일에 대조군의 13.4~23.6배였다. CT-P39 또는 EU-Xolair를 75mg/kg/주 투여시 평균 총 IgE 수치는 제8일에 대조군의 2.8~10.7배, 제29일에 대조군의 6.4~22.7배였다.

- 혈청 유리 IgE 수치

유리 IgE 수치는 75mg/kg/주 CT-P39 또는 Xolair를 투여받은 동물들에서 대조군과 비교하여 투여기의 제8일과 제29일에 정량하한 미만이었다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 별도의 안전성 약리학 시험은 수행되지 않았다.

4주 반복투여 독성시험(시험번호 8416958)에서 심전도, 호흡수, 혈압 등을 평가하였으며 5 mg/kg/dose 또는 75 mg/kg/dose의 CT-P39 또는 EU-졸레어를 투여받은 동물에서 CT-P39 또는 EU-졸레어 관련 변화는 관찰되지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 4주 반복투여 독성시험(시험번호 8416958)에서 독성동태를 측정하였다.

평균 오말리주맙 Cmax 및 AUC0-168hr 값은 일반적으로 제1일보다 제22일에 더 높았으며, 이는 사이노몰거스 원숭이에서 다회 투여 후 CT-P39 및 EU-Xolair의 축적을 시사한다. 5mg/kg/week 및 75mg/kg/week CT-P39 투여는 각각 5mg/kg/week 및 75mg/kg/week EU-Xolair와 유사한 것으로 간주되었다. 또한 항약물 항체(ADA) 영향으로 간주할만한 다회 투여 후 노출 감소는 5mg/kg 또는 75mg/kg의 CT-P39 또는 EU-Xolair® 투여 후 관찰되지 않았다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험

- in vitro 시험: 오말리주맙의 작용기전의 주요 특징적 유사성을 유럽대조약과 비교하였음. IgE와의

결합, IgE 결합 억제 활성 등을 비교하였으며 또한 여러 Fc γ 수용체에 대한 결합 분석, FcRn 결합 분석, C1q 결합 분석, 항체의존성 세포독성시험(ADCC), 보체의존성 세포독성시험(CDC) 등 다양한 측면에서 대조약과의 동등성을 확인하였음.

- in vivo 시험: 반복투여 독성시험에서 IgE 수치 변화를 측정하였으며 오말리주맙에서 알려진 바와 같이 총 IgE 증가하고 유리 IgE 감소함을 시험약 또는 대조약 투여시 확인할 수 있었음.

- 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

  4주 반복투여 독성시험에서 독성동태를 측정하였으며, 각 용량에서 CT-P39는 EU-졸레어와 유사한 독성동태 결과를 나타냈음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 실태조사를 완료하였음.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건(1상 1건, 3상 1건)
  - 1상 임상시험(CT-P39 1.1) : 건강한 성인 대상
  - 3상 임상시험(CT-P39 3.1) : 만성 특발성 두드러기(CSU) 환자 대상

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 환자수	투여용량, 투여기간	결과
1상	CT-P39 1.1	무작위배정, 이중눈가림, 2파트, 평행군, 단회 투여	건강한 성인 총 176명 - 파트1(안전성) CT-P39: 15명 EU졸레어: 15명 - 파트2 (PK비교) CT-P39: 47명 EU졸레어: 49명 US졸레어: 50명	150mg, 단회, 피하 투여	· 파트1에서 시험약의 초기 내약성 및 안전성을 확인하였음. · 파트2에서 CT-P39는 EU 졸레어, US 졸레어와의 $AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}last}$, Cmax의 각 쌍별 비교에서, $AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}last}$ 및 Cmax의 geometric LSMeans 비율의 양측 90% CI는 사전 정의된 동등성 마진인 0.80에서 1.25 내에 포함되었음.
3상	CT-P39 3.1	무작위배정, 이중눈가림, 평행군	만성 특발성 두드러기(CSU) 환자 총 634명[1] 투여기간1: 619명 • 1군: 204명 • 2군: 205명 • 3군: 107명 • 4군: 103명	투여기간1 (12주): 4주마다 3회 피하투여 • 1군: CT-P39 300mg • 2군: Xolair 300mg • 3군: CT-P39 150mg • 4군: Xolair 150mg 투여기간2 (12주): 4주마다 3회 피하투여 • 1군: CT-P39 300mg	·유효성 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 제12주의 ISS7의 변화율은 CT-P39 300mg군과 EU졸레어 300mg군 간 LSMeans로 보정된 차이(adjusted difference)의 95% CI는 [-0.37, 1.90]으로, 사전 정의된 동등성 한계인 [-2.00, 2.00]내에 포함되었음. ·안전성 전반적으로 이상사례는 CT-P39군과 EU졸레어

			투여기간2: 579명 • 1군: 187명 • 2-1군: 96명 • 2-2군: 97명 • 3군: 101명 • 4군: 98명	• 2-1군: CT-P39 300mg • 2-3군: Xolair 300mg • 3군: CT-P39 300mg • 4군: Xolair 300mg	군 간 유사하였음. 항약물항체 발생률은 CT-P39군과 EU졸레어군 간 유사하였음.

[1] 유의한 GCP 미준수 기관의 15명 환자는 모든 분석군에서 제외됨

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음.

* 생체시료 분석법에 대한 자료 및 밸리데이션 자료를 제출하여 타당하였음.

6.4. 임상약리시험

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

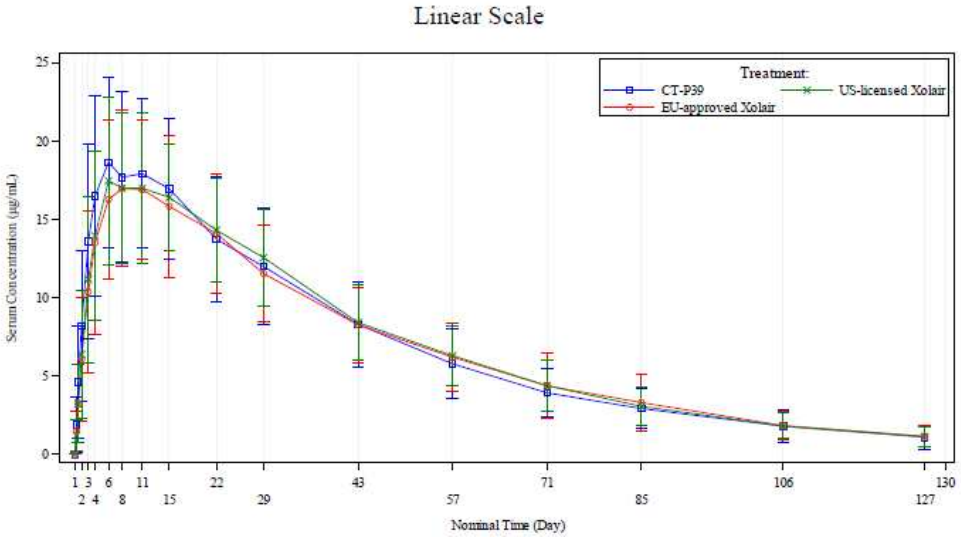
- CT-P39와 졸레어 간의 약동학 프로파일을 비교하기 위해 건강한 성인을 대상으로 한 1상 임상시험에서 단회 피하투여시 AUC_{0-inf}, AUC_{0-last}와 Cmax를 주요 약동학 평가변수로 하여 약동학 평가를 수행하였다.

AUC0-inf, AUC0-last, Cmax의 기하 최소 제곱(LS) 평균 비의 90% CI는 CT-P39로부터의 오말리주맙 노출이 EU-Xolair 및 US-Xolair와 유사함을 나타내는 모든 투여 비교에 대해 사전 정의된 80%~125%의 동등성 한계 내에 완전히 포함되었다.

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	CT-P39 /US-licensed Xolair	EU-approved Xolair /US-licensed Xolair
	CT-P39 (N=47)		EU-approved Xolair (N=49)		US-licensed Xolair (N=50)				
	n	Results	n	Results	n	Results	Ratio[a] [90% CI[b]]	Ratio[a] [90% CI[b]]	Ratio[a] [90% CI[b]]
AUC_{0-last} (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]

Figure 11-1 **Mean (±SD) Serum Concentrations of Omalizumab by Treatment (Linear and Semi-logarithmic Scales) – Part 2 (PK Set)**



- 만성 특발성 두드러기(CSU) 환자를 대상으로 한 3상 임상시험(CT-p39 3.1)에서 환자를 대상으로 약동학 평가를 수행하였다.

6.4.2. 약력학시험(PD)

- CT-P39와 졸레어 간의 약동학 프로파일을 비교하기 위해 건강한 성인을 대상으로 한 1상 임상시험에서 단회 피하투여시 총IgE, 유리IgE를 평가변수로 하여 약력학 평가를 수행하였으며 시험약과 대조약간 유사한 경향을 나타냈다.
- 만성 특발성 두드러기(CSU) 환자를 대상으로 한 3상 임상시험(CT-p39 3.1)에서 환자를 대상으로 약력학 평가를 수행하였다.

<1상 임상시험>

1. 건강한 성인 대상 임상시험[CT-P39 1.1]

1) 임상시험 설계

(1) 시험명

건강한 시험대상자를 대상으로 세 가지 오말리주맙 제품(CT-P39, EU-Xolair, US-Xolair)의 약동학 및 안전성을 비교하기 위한 제1상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 3개군, 평행군, 단회투여 시험

(2) 시험방법

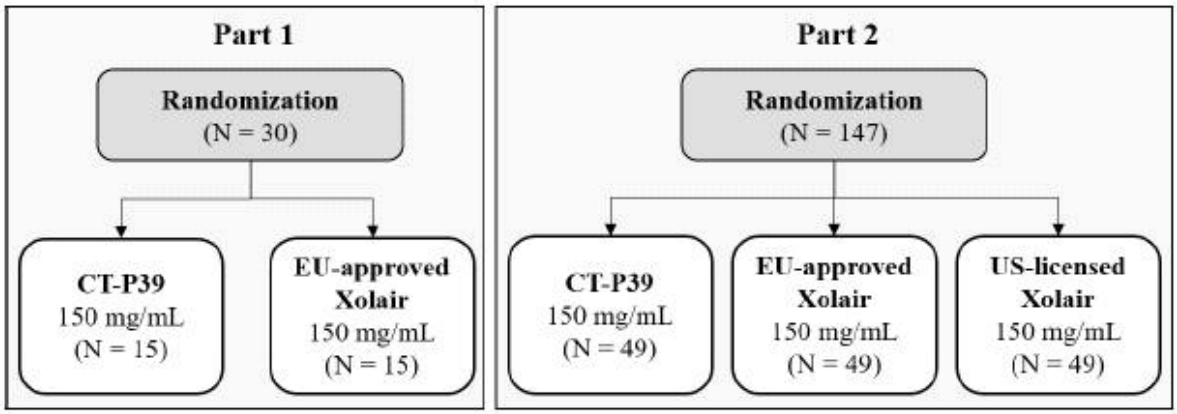


Figure S1 Study Design Overview

- 무작위 배정은 체중(<70 kg 대 ≥70 kg), 혈청 IgE 수치(<40 IU/mL 대 ≥40 IU/mL), 성별(남성 대 여성)에 따라 층화되었다.
- 모든 시험대상자는 제1일에 SC 주사로 CT-P39, EU-Xolair 또는 US-Xolair의 단회 피하 용량(150 mg)을 투여하고, 18주 동안 실시한 PK, PD, 안전성, 면역원성에 대해 추적관찰을 받았다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군

건강한 성인

(2) 대상자 수

- 파트1 30명

CT-P39군 15명, EU 졸레어군 15명

- 파트2 146명

파트2에서 총 146명이(CT-P39군 47명, EU졸레어군 49명, US졸레어군 50명) 무작위배정 되었다. 총 4명의 시험대상자(2.7%)가 시험을 중단했다(CT-P39에서 1명[2.1%], EU-Xolair에서 2명[4.1%], US-Xolair 투여군에서 1명[2.0%]). 전반적으로, 시험대상자 분포는 세 투여군 간에 유사했다.

(3) 주요 선정/제외기준

연령 만18세 이상 ~ 55세 이하, 총 IgE 수치 ≤100 IU/mL, 체중 >40 및 ≤90 kg, 체질량지수(BMI) 18.0~32.0 kg/m2의 건강한 시험대상자

3) 시험목적

- 일차 목적:

파트1: 초기 안전성을 평가하기 위함.

파트2: 건강한 대상자에서 CT-P39와 EU졸레어, US졸레어의 약동학적 동등성을 입증하기 위함

- 이차 목적: 건강한 시험대상자에서 제127일까지 CT-P39, EU-Xolair, US-Xolair의 추가 안전성, PK, PD, 면역원성을 평가하는 것이다.

4) 평가변수

(1) 약동학/약력학 평가변수

- 일차 약동학 평가변수(Part 2)
  - AUC_{0-inf}
  - AUC_{0-last}
  - Cmax
- 이차 약동학 평가변수 :
  - Cmax도달 시간(Tmax)
  - 최종 제거 반감기(t½)
  - 총 농도-시간 곡선하면적의 백분율로서 0시간부터 무한대까지 외삽된 농도-시간 곡선하면적(%AUCextrap)
  - 최종 제거 속도 상수(λz)
  - 겉보기 총 전신 청소율(CL/F)
  - 최종 단계 중 겉보기 분포용적(Vz/F)
- 약력학 평가변수 :
  - free IgE : Cmin, Tmin, 최대% 감소
  - total IgE : Cmax, Tmax, 최대% 증가

(2) 안전성 평가변수

- 안전성 : 이상사례, 중대한 이상사례(serious AEs, SAEs), 관심 이상사례(AESI)(i,e. Allergic reactions Type I/anaphylaxis, injection site reactions, serum sickness/serum sickness-like reactions [type III hypersensitivity], parasitic [helminth] infections), Vital signs(혈압, 맥박, 체온, 호흡수, 키), 신체검사, 혈액학, 생화학 및 소변검사를 포함한 임상실험실 결과, 12-유도 심전도, 주사 부위 통증, 결핵의 임상적 징후 및 증상
- 면역원성 : 항-약물항체(anti-drug antibodies, ADA), 중화항체(neutralizing antibodies, NAb)

5) 통계적 방법

- 대상자 수 산출

이 시험은 AUC0-inf, AUC0-last, Cmax에서 CT-P39, EU-Xolair, US-Xolair의 PK 동등성을 입증할 검정력을 가졌다. 30%의 변동 계수(CV)와 1.03의 기하평균 예상 비율을 가정하여, 80%~125%의 동등성 한계를 충족하기 위해 AUC0-inf, AUC0-last, Cmax 비율에 대한 90% 신뢰구간(CI)의 90% 검정력을 달성하기 위해서는 각 군당 42명의 시험대상자가 필요했다. 표본 크기는 기하평균 비를 이용하여 각 5% 유의 수준으로 두 단측 검정으로부터 계산했다. 15%의 중도탈락률이 예상되었으므로 약 147명의 시험대상자(3개

의 시험군인 CT-P39, EU-Xolair 또는 US-Xolair에서 각각 49명의 시험대상자)가 파트 2에 등록되었다.

- 통계 분석방법

  - 약동학 분석대상군

    일차 PK 평가변수의 통계적 분석은 전체 용량의 시험약(CT-39, EU-Xolair 또는 US-Xolair)을 투여받았고 정량 하한(LLoQ, 0.016 μg/mL)을 초과하는 농도로 최소 1개의 투여 후 PK 결과가 있는 모든 무작위 배정된 시험대상자로 정의

  - 통계 분석방법

    로그 변환된 일차 평가변수(AUC0-inf, AUC0-last, Cmax)의 통계적 분석은 투여를 고정 효과로, 베이스라인 체중, 총 IgE 수치, 성별을 공변량으로 이용하는 공분산 분석(ANCOVA) 모델을 근거로 했다. CT-P39와 EU-Xolair, CT-P39와 US-Xolair, EU-Xolair와 US-Xolair 간의 최소 제곱 평균 차이와 관련 90% CI는 80%~125% 한계에 기반하여 PK 동등성을 평가하기 위해 확인되었다. 역변환은 기하평균 비 및 이러한 비율에 대한 90% CI를 제시했다. 이차 PK 매개변수는 기술 통계를 사용하여 투여군별로 요약했다.

6) 시험대상자 구성(인구학적 특성 등)

<분석대상자 수>

[파트1]

Table 11-2 Analysis Set – Part 1 (ITT Set)

Set, n (%)	CT-P39 (N=15)	EU-approved Xolair (N=15)	Overall (N=30)
Intent-to-treat	15 (100%)	15 (100%)	30 (100%)
Safety	15 (100%)	15 (100%)	30 (100%)
Pharmacokinetic	15 (100%)	15 (100%)	30 (100%)
Pharmacodynamic	15 (100%)	15 (100%)	30 (100%)

[파트2]

Table 11-1 Analysis Set – Part 2 (ITT Set)

Set, n (%)	CT-P39 (N=47)	EU-approved Xolair (N=49)	US-licensed Xolair (N=50)	Overall (N=146)
Intent-to-treat	47 (100%)	49 (100%)	50 (100%)	146 (100%)
Safety	47 (100%)	49 (100%)	50 (100%)	146 (100%)
Pharmacokinetic	47 (100%)	49 (100%)	50 (100%)	146 (100%)
Pharmacodynamic	46 (97.9%)	49 (100%)	49 (98.0%)	144 (98.6%)

<인구학적 특성>

전반적으로 시험대상자 인구통계 및 베이스라인 특성은 투여군 전반에서 유사했다.

[파트1] 인구통계 및 베이스라인 특성은 두 투여군 간에 일반적으로 유사했다. 평균(SD) 연령은 CT-P39 및 EU-Xolair군에서 각각 만 26.7(6.31)세 및 만 26.9(9.11)세였다. 두 투여군 모두에서 대다수의 시험대상자는 여성(53.3%) 및 백인(80.0%)이었다. 스크리닝 시 평균(SD) BMI는 각각 22.93(2.525) kg/m2 및 23.65(2.306) kg/m2였다.

[파트2] 인구통계 및 베이스라인 특성은 투여군 간에 일반적으로 유사했다. 평균(SD) 연령은 CT-P39, EU-Xolair, US-Xolair군에서 각각 만 28.2(8.81)세, 만 32.1(11.65)세, 만 30.3(10.09)세였다. 대다수의 시험대상자는 여성(각각 59.6%, 55.1%, 60.0%) 및 백인(각각 76.6%, 77.6%, 80.0%)이었다. 스크리닝 시 평균(SD) BMI는 각각 23.90(3.042) kg/m2, 23.19(2.864) kg/m2, 23.71(2.980) kg/m2였다.

파트2에서 층화인자에 따른 분포는 아래 표와 같았다.

층화 인자				
체중(제-1 일) 범주, n(%)				
< 70 kg	26 (55.3)	27 (55.1)	27 (54.0)	80 (54.8)
≥ 70 kg	21 (44.7)	22 (44.9)	23 (46.0)	66 (45.2)
스크리닝 시 혈청 총 IgE 범주, n(%)				
< 40 IU/mL	28 (59.6)	33 (67.3)	33 (66.0)	94 (64.4)
≥ 40 IU/mL	19 (40.4)	16 (32.7)	17 (34.0)	52 (35.6)
성별, n(%)				
남성	19 (40.4)	22 (44.9)	20 (40.0)	61 (41.8)
여성	28 (59.6)	27 (55.1)	30 (60.0)	85 (58.2)

7) 약동학/약력학 결과

• 약동학 결과

[파트2]

<일차 약동학 평가변수>

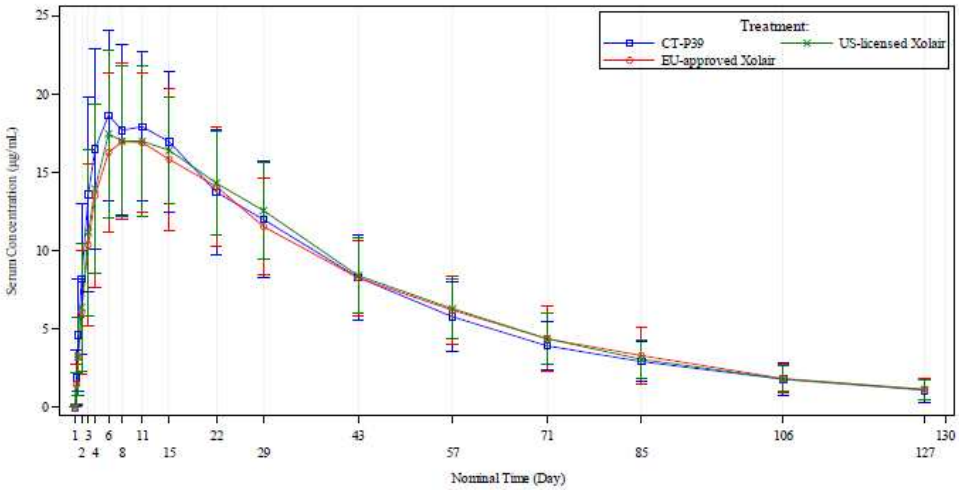
AUC0-inf, AUC0-last, Cmax의 기하 최소 제곱(LS) 평균 비의 90% CI는 CT-P39로부터의 오말리주맙 노출이 EU-Xolair 및 US-Xolair와 유사함을 나타내는 모든 투여 비교에 대해 사전 정의된 80%~125%의 동등성 한계 내에 완전히 포함되었다.

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

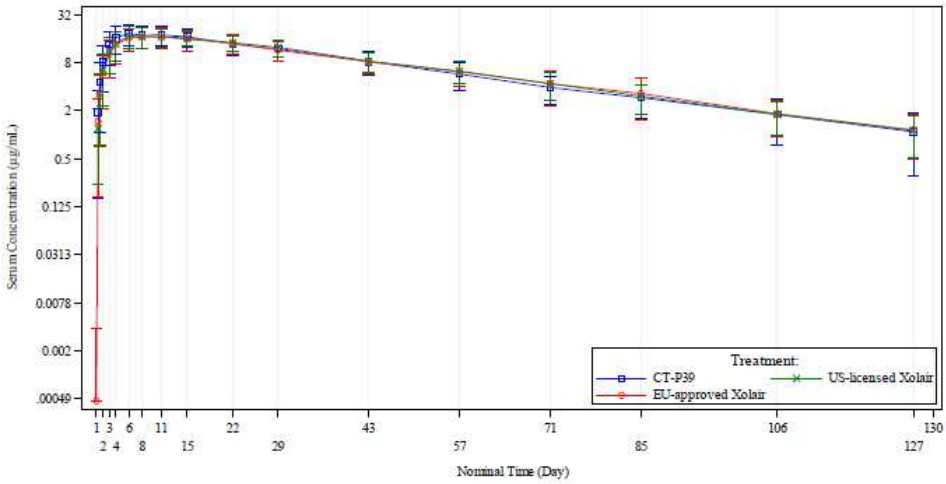
PK Parameter (units)	Geometric LSM						CT-P39 /EU-approved Xolair	CT-P39 /US-licensed Xolair	EU-approved Xolair /US-licensed Xolair
	CT-P39 (N=47)		EU-approved Xolair (N=49)		US-licensed Xolair (N=50)				
	n	Results	n	Results	n	Results	Ratio[a] [90% CI[b]]	Ratio[a] [90% CI[b]]	Ratio[a] [90% CI[b]]
$AUC_{0\text{-last}}$ (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]
$AUC_{0\text{-inf}}$ (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]

Figure 11-1 **Mean (±SD) Serum Concentrations of Omalizumab by Treatment (Linear and Semi-logarithmic Scales) – Part 2 (PK Set)**

Linear Scale



Semi-logarithmic Scale



<이차 약동학 평가변수>

전반적으로 이차 평가변수의 평균값은 세군간에 유사하였다.

Table 11-7 Secondary Pharmacokinetic Parameters of Omalizumab – Part 2 (PK Set)

Parameter (unit)	CT-P39 (N=47)	EU-approved Xolair (N=49)	US-licensed Xolair (N=50)
T_{max} (day)			
n	47	49	50
Mean (SD)	7.145 (3.2898)	8.821 (3.3972)	7.999 (3.7898)
CV%	46.0417	38.5117	47.3762
Geometric mean	6.370	8.214	7.155
Median	7.098	7.306	7.183
Minimum, Maximum	2.00, 14.26	3.00, 18.26	3.00, 21.17
$t_{1/2}$ (day)			
n	46	49	50
Mean (SD)	29.30 (9.5158)	27.69 (5.5603)	28.63 (6.6290)
CV%	32.477	20.081	23.151
Geometric mean	28.16	27.10	27.96
Median	28.42	26.93	28.04
Minimum, Maximum	17.0, 66.4	14.3, 39.5	16.9, 56.7
λ_z (1/day)			
n	46	49	50
Mean (SD)	0.02543 (0.0062273)	0.02619 (0.0061733)	0.02536 (0.0054466)
CV%	24.485	23.571	21.479
Geometric mean	0.02461	0.02557	0.02479
Median	0.02439	0.02574	0.02472
Minimum, Maximum	0.0104, 0.0407	0.0176, 0.0485	0.0122, 0.0410
CL/F (L/day)			
n	46	49	50
Mean (SD)	0.1820 (0.062043)	0.1850 (0.071201)	0.1764 (0.056007)
CV%	34.094	38.490	31.757
Geometric mean	0.1728	0.1751	0.1688
Median	0.1743	0.1676	0.1708
Minimum, Maximum	0.101, 0.370	0.0935, 0.538	0.0778, 0.389
V_z/F (L)			
n	46	49	50
Mean (SD)	7.258 (1.9122)	7.172 (2.1764)	7.011 (1.8079)
CV%	26.344	30.344	25.785
Geometric mean	7.021	6.848	6.810
Median	6.603	6.453	6.599
Minimum, Maximum	4.31, 11.8	2.13, 13.7	4.56, 13.4
%AUC_{ext} (%)			
n	46	49	50
Mean (SD)	5.513 (5.4293)	5.669 (3.7830)	6.519 (9.6422)
CV%	98.486	66.727	147.90
Geometric mean	4.142	4.508	4.711
Median	4.441	5.566	4.757
Minimum, Maximum	0.733, 35.3	0.370, 22.8	0.659, 70.5

- **약력학 결과** [파트2]

단회 투여 후 유리 IgE 및 총 IgE는 시험대상자간 변동 및 이상 값에 의해 유발되었을 가능성이 높은 투여군간 일부 매개변수에 대한 미미한 수치적 차이에도 불구하고 일반적으로 세 투여군 간에 비슷했다.

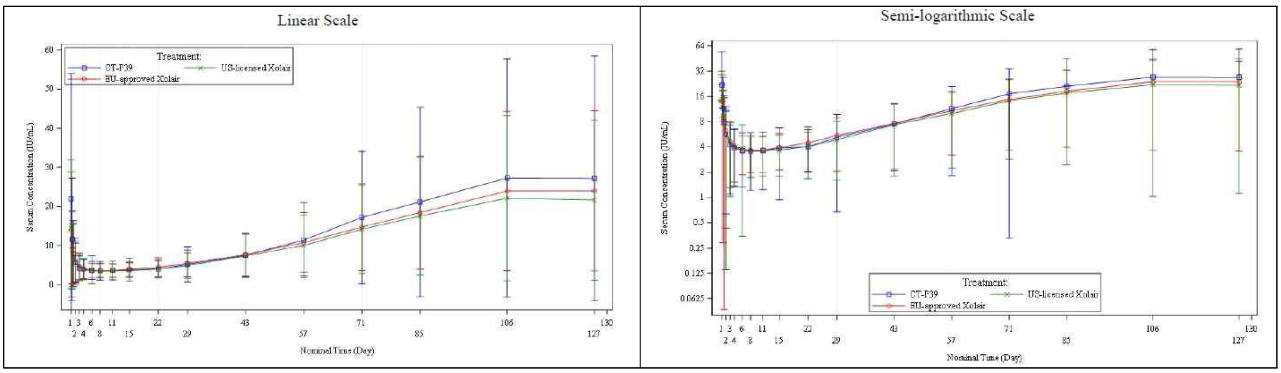
기준치의 IgE 차이로 인하여 유리 IgE 감소율(%)에는 차이가 있었지만 CT-P39와 대조약은 모두 동일한 정도로 유리 IgE 수준을 고갈하였다.

총 IgE는 약물 투여 후 증가하고 시간이 지남에 따라 점차적으로 기준 수치로 회복되며 CT-P39와 대조약간 유사한 경향을 나타냈다.

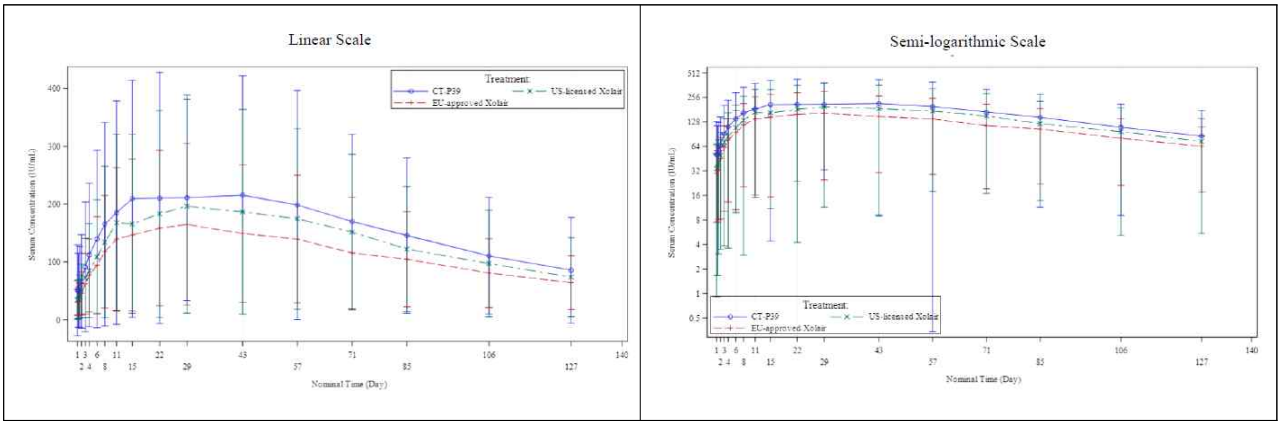
Table 11-9 Summary of Serum Pharmacodynamic Parameters of Omalizumab – Part 2 (PD Set)

Parameter (unit)	CT-P39 (N=46)	EU-approved Xolair (N=49)	US-licensed Xolair (N=49)
C_{min} of free IgE (IU/mL)			
n	31	38	32
Mean (SD)	3.5267 (1.45275)	3.5590 (1.56235)	3.7002 (1.69613)
CV%	41.19351	43.89798	45.83942
Geometric mean	3.3015	3.3020	3.4094
Median	2.5826	2.5826	2.5826
Minimum, Maximum	2.583, 8.182	2.583, 7.562	2.583, 8.058
T_{min} of free IgE (day)			
n	31	38	32
Mean (SD)	5.138 (5.4161)	8.278 (13.3241)	5.955 (7.7122)
CV%	105.4112	160.9510	129.4985
Geometric mean	2.372	3.511	3.024
Median	3.000	5.051	3.002
Minimum, Maximum	0.25, 21.21	0.25, 70.17	0.25, 41.07
Maximum % decrease of free IgE (%)			
n	30	38	32
Mean (SD)	73.05 (21.253)	64.20 (24.924)	66.62 (24.813)
CV%	29.093	38.825	37.247
Geometric mean	69.18	54.76	58.27
Median	81.44	72.14	71.85
Minimum, Maximum	29.7, 95.5	4.3, 95.2	3.1, 93.4
C_{max} of total IgE (IU/mL)			
n	46	49	49
Mean (SD)	245.2391 (223.24856)	174.2857 (145.17432)	219.5714 (187.41287)
CV%	91.03301	83.29674	85.35394
Geometric mean	156.3357	116.3128	132.6764
Median	172.0000	131.0000	143.0000
Minimum, Maximum	3.000, 1076.000	5.000, 662.000	5.000, 641.000
T_{max} of total IgE (day)			
n	46	49	49
Mean (SD)	31.975 (15.6127)	30.160 (14.9298)	28.818 (13.6354)
CV%	48.8282	49.5024	47.3151
Geometric mean	27.683	27.186	25.991
Median	28.191	28.156	28.087
Minimum, Maximum	3.00, 70.13	14.01, 71.07	10.18, 73.07
Maximum % increase of total IgE (%)			
n	45	48	47
Mean (SD)	574.26 (309.426)	494.45 (235.443)	857.82 (2146.900)
CV%	53.883	47.617	250.274
Geometric mean	495.10	436.82	524.58
Median	523.08	473.89	500.00
Minimum, Maximum	75.6, 1720.8	58.1, 1400.0	88.5, 15166.7

• 유리 IgE



• 총 IgE



9) 안전성 결과

[파트1]

Table 12-3 Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events – Part 1 (Safety Set)

	CT-P39 (N=15)	EU-approved Xolair (N=15)	Overall (N=30)
Total number of TEAEs	**8**	**20**	**28**
Total number of TESAEs	**0**	**0**	**0**
Total Number of Subjects with at Least 1, n (%)			
AE	6 (40.0%)	9 (60.0%)	15 (50.0%)
SAE	0	0	0
TEAE	6 (40.0%)	9 (60.0%)	15 (50.0%)
TESAE	0	0	0
TEAE leading to study discontinuation	0	0	0
TEAE leading to death	0	0	0
TEAE of allergic reactions type I/anaphylaxis	0	0	0
TEAE of injection site reactions	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (6.7%)
TEAE of serum sickness/serum sickness-like reactions (type III hypersensitivity)	0	0	0
TEAE of parasitic (helminth) infections	0	0	0

- 파트1에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 두통(CT-P39군 1명[6.7%], EU졸레어군 5명[33.3%]), 두 번째로 흔하게 보고된 사례는 주사부위 반응(CT-P39군 1명[6.7%], EU졸레어군 1명[6.7%]), 카테터 부위 통증, musculoskeletal pain이었다. 모든 다른 이상사례는 전체군에서 5% 이하로 보고되었다.

- 파트1에서 모든 이상사례는 grade1, 2였다.

[파트2]

(1) 노출

각 시험대상자는 임상시험용의약품을 150mg 1회 피하 투여받았다.

(2) 이상사례

TEAE는 총104명(71.2%)에서 284건이 보고되었다. CT-P39군 33명[70.2%], EU졸레어군 37명[75.5%], US졸레어군 34명[68.0%]에서 보고되었다.

(3) 흔하게 발생하는 이상사례/ 기관계별 이상사례 분석

파트2에서 SOC별로 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 신경계 장애(CT-P39군 14명[29.8%], EU졸레어군 14명[28.6%], US졸레어군 20명[40.0%])였고, PT별로는 두통(CT-P39군 11명[23.4%], EU졸레어군 10명[20.4%], US졸레어군15명[30.0%])이 가장 많았으며, 그 다음으로는 주사부위반응(CT-P39군 8명[17.0%], EU졸레어군 5명[10.2%], US졸레어군 6명[12.0%]) 이었다.

(4) 이상사례의 중증도

파트2에서 대부분의 TEAE는 grade 1, 2였다.

2명의 대상자(CT-P39 1명, EU졸레어군 1명)가 grade3 이상사례를 보고하였으며 시험약과 관련이 없는 것으로 판단되었다. CT-P39군 1명은 폭행으로 머리를 다쳤으며, serious한 것으로 보고되었으나 치료 후 회복하였다. EU졸레어군 1명은 시험약 투여후 day1에 grade3의 syncope를 경험하였으며 ECG는 정상이었고 치료없이 회복되었다.

(5) 임상시험약과의 연관성

시험약과 관련있는 것으로 판단된 이상사례(TEAE)는 CT-P39군 22명[46.8%], EU졸레어군 30명[61.2%], US졸레어군 27명[54.0%] 이었다.

(6) 사망 및 중대한 이상사례

임상시험 동안 사망은 보고되지 않았다.

(7) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

임상시험 동안 시험요법 중단으로 이어진 이상사례는 보고되지 않았다.

(8) 특별 관심대상 이상사례

- ISR : CT-P39군 8명[17.0%], EU졸레어군 5명[10.2%], US졸레어군 6명[12.0%]에서 보고되었으며 모두 grade 1이었다.
- Serum Sickness/Serum Sickness-like Reactions(Type Ⅲ Hypersensitivity) : 보고되지 않았음.
- Parasitic infection : 보고되지 않았음.
- Allergic reactions type I/Anaphylaxis : 보고되지 않았음

(9) 임상실험실적 평가

파트 2에서 대다수의 실험실 매개변수는 CTCAE 기준에 따른 등급이 없었으며, CTCAE 3등급 이상의 혈액검사 및 임상 화학검사 실험실 매개변수가 있는 시험대상자에 대해 세 투여군 간에 주목할 만한 차이는 없었다.

(10) 활력징후, 신체검사 소견

- 활력징후: 활력징후 측정치의 베이스라인 대비 평균 변화는 작았으며, 두 파트 모두에서 어느 시점에

서도 투여군 간에 주목할 만한 차이는 없었다.

- 12-유도 심전도: 대부분의 시험대상자는 베이스라인 시 및 시험 전반에서 ECG가 정상이었다.
- 투여부위 통증: 파트 2에서 시험약 단회 용량 투여 후 평균(SD) VAS 점수는 CT-P39군에서 3.076(6.7277)mm, EU-Xolair군에서 1.655(4.0174)mm, US-Xolair군에서 2.290(9.1303)mm였다.

10) 면역원성 결과

[파트1]

파트1에서 ADA 양성으로 한번이라도 보고된 대상자는 CT-P39 1명(6.7%)이었으며 중화항체 음성이었다.

[파트2]

파트2에서 ADA 양성으로 한번이라도 보고된 대상자는 총 32명(21.9%)[CT-P39군 1명(2.1%), EU졸레어군 13명(26.5%), US졸레어군 18명(36.0%)]이었다. ADA양성 대상자 중 중화항체 양성으로 보고된 사람은 4명(2.7%)[EU졸레어군 1명(2.0%), US졸레어군 3명(6.0%)]이었다.

ADA 역가가 증가하는 경향을 나타낸 대상자는 없었으며 대부분은 낮은 ADA 역가를 나타냈다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

<3상 임상시험>

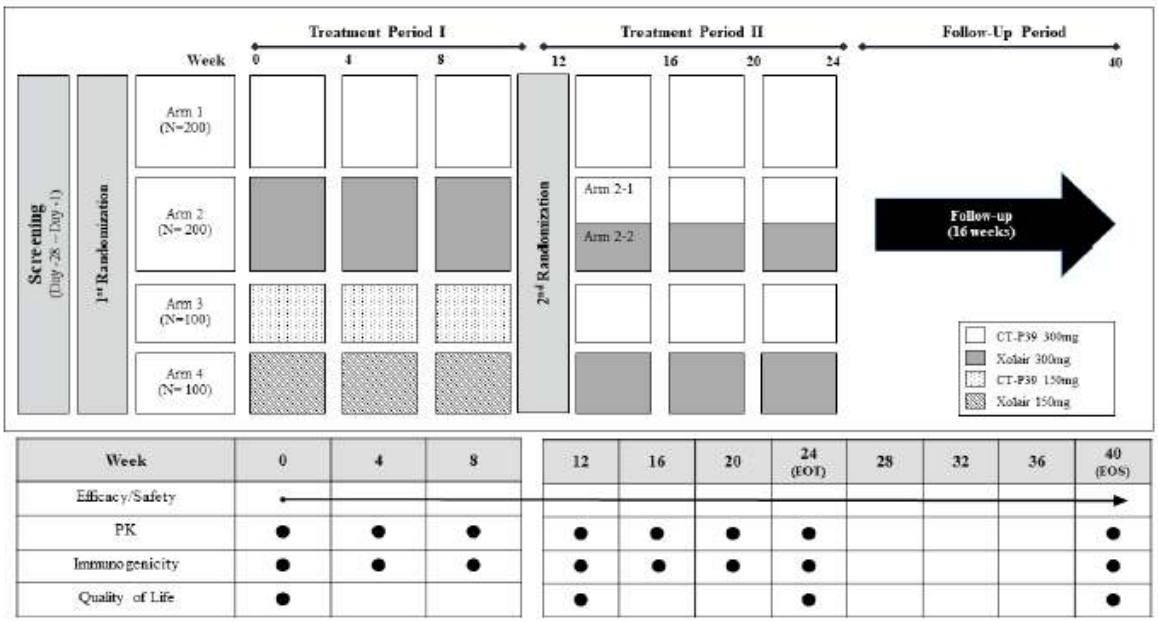
만성 특발성 두드러기(CSU) 환자 대상 3상 임상시험[CT-P39 3.1]

1) 임상시험 설계

(1) 시험명

H1-항히스타민제 치료에도 불구하고 여전히 증상이 있는 CSU 환자를 대상으로 CT-P39와 Xolair의 유효성 및 안전성을 비교하기 위한 이중 눈가림, 무작위 배정, 활성 대조, 평행군, 제3상 시험

(2) 시험방법



Week	0	4	8	12	16	20	24 (EOT)	28	32	36	40 (EOS)
Efficacy/Safety	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
PK	●	●	●	●	●	●	●				●
Immunogenicity	●	●	●	●	●	●	●				●
Quality of Life	●			●			●				●

- 층화인자 :

투여 기간 1의 경우, 무작위 배정은 베이스라인 ISS7(<13점, ≥13점), 제1일의 체중(<80kg, ≥80kg), 국가에 따라 층화되었다.

투여 기간 2의 경우 층화인자는 제12주에 ISS7의 기준치 대비 감소(<5점, ≥5점) 및 체중(<80kg, ≥80kg)이었다.

본 시험은 4 가지 시험 기간(스크리닝 기간, 투여 기간 1, 투여 기간 2, 추적관찰 기간)으로 이루어진다. 환자당 최대 시험 지속기간은 44주, 즉 4주의 스크리닝 기간, 각 12주의 두 투여 기간, 16주의 추적관찰 기간이 된다.

<u>스크리닝 기간(4 주)</u>

스크리닝 평가는 제 1 일(제 0 주)의 첫 시험약 투여 전 28 일 이내에 실시한다. 환자의 적합성 및 베이스라인 증상 점수를 평가한다. 환자는 스크리닝 기간에 환자 전자 일지(eDiary) 베이스라인 기록 시작 직전 최소 연속 3 일 동안 계획서에 정의된 승인된 용량의 비진정성 H1- 항히스타민제 투여를 받기 시작하며 전체 시험 기간 동안 동일한 용량을 계속 사용한다. 환자에게는 스크리닝부터 전체 시험 기간 동안 1 일 2 회(아침과 저녁) 환자 eDiary 를 작성하도록 교육한다.

투여기간1 (12주)

투여 기간 1에 총 600명의 CSU 환자가 등록되어 2:2:1:1 비율로 CT-P39 또는 Xolair군에 무작위 배정되는 것으로 계획하였다(CT-P39 300 mg군 및 Xolair 300 mg군에 각 200명, CT-P39 150 mg군 및 Xolair 150 mg군에 각 100명).

- 1 군(200 명): CT-P39 300 mg
- 2 군(200 명): Xolair 300 mg
- 3 군(100 명): CT-P39 150 mg
- 4 군(100 명): Xolair 150 mg

투여기간2 (12주)

투여 기간 1을 완료한 모든 환자는 제12주에 시험약 투여 전 두 번째 무작위 배정 과정을 거쳤으며 투여 기간 2에 참여해 추가로 3회의 시험약을 투여받았다. 투여 기간 1에서 처음에 Xolair 300 mg군에 무작위 배정된 모든 환자는 1:1 비율로 Xolair/CT-P39군 또는 Xolair/Xolair군에 재무작위 배정되었다. 투여 기간 1 동안 처음에 CT-P39 150 mg군 또는 Xolair 150 mg군에 무작위 배정된 모든 환자는 투여 종료(EOT) 방문 시까지 300 mg의 증량된 용량으로 4주마다 동일한 약물을 3회 계속 투여받았다.

- **1 군**: CT-P39 300 mg → CT-P39 300 mg(CT-P39/CT-P39)
- **2-1 군**: Xolair 300 mg → CT-P39 300 mg(Xolair/CT-P39)
- **2-2 군**: Xolair 300 mg → Xolair 300 mg(Xolair/Xolair)
- **3 군**: CT-P39 150 mg → CT-P39 300 mg(CT-P39 150/300)
- **4 군**: Xolair 150 mg → Xolair 300 mg(Xolair 150/300)

추적 관찰기간 (16주)

모든 환자는 24주 후 추적관찰 기간에 들어가며 추가 유효성, PK, QoL, 안전성, 면역원성을 평가하기 위해 추가 16주 동안 추적관찰을 받는다.

추적관찰 기간 동안에는 시험약을 투여하지 않으며 현재의 비진정성 H1-항히스타민제 치료의 용량 증량은 허용되지 않는다. 환자는 필요한 경우 추가 비진정성 H1-항히스타민제를 한 가지 추가할 수 있다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 시험대상군

최소 6개월의 CSU 병력이 있고, H1-항히스타민제의 사용에도 불구하고 연속 6주 이상 두드러기 및 가려움증을 경험한 만 12~75세의 남성 또는 여성 환자로 구성되었다. H1-항히스타민제에 불응성인 CSU기준은 다음과 같았다.

a. 이 기간 동안 H1-항히스타민제를 사용한 치료에도 불구하고 첫 시험약 투여 전 어느 시점에서든 연속 ≥ 6주 동안 가려움증과 연관된 두드러기가 있음.
b. 첫 시험약 투여 전 연속 7일(제-7일~제-1일)에 주간 가려움증 중증도 점수(0~21점 범위) ≥ 8점 및 주간 두드러기 활성도 점수(UAS7)(0~42점 범위) ≥ 16점
c. 베이스라인 ISS7(제-7일~제-1일)에 대한 환자 전자일지 기록 시작 직전 최소 연속 3일 동안 CSU에 대한 승인된 용량의 비진정성 H1-항히스타민제 사용이 문서화됨.

(2) 대상자 수

총 634명의 환자가 시험약에 무작위 배정되었고, GCP 미준수 시험기관의 환자를 제외하고 619명의 환자가 무작위 배정(RAN)군에 포함되었다. 투여기간 1에 무작위 배정된 619명의 환자 중, 618명(99.8%)의 환자가 mITT 분석군에 포함되었고 554명(89.5%)의 환자가 PP 분석군에 포함되었다.
※ 주요 임상시험 계획서 이탈은 28명의 환자에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 주요 임상시험 계획서 이탈은 유의한 GCP 미준수였다(CT-P39 300 mg, Xolair 300 mg, CT-P39 150 mg, Xolair 150 mg군에서 각각 7명, 5명, 1명, 2명). 이 이탈은 1409 시험기관에서 발생했으며, 의뢰자는 ICH E6(R2)에 따라 이 시험기관의 시험 참여를 종료하기로 결정하고 모든 분석 모집단에서 해당 시험기관의 환자(15명)를 제외했다.

3) 시험목적

일차목적

CSU 환자에서 300mg 용량 투여시 기저치 대비 12주차의 ISS7 변화로 CT-P39와 Xolair 간 유효성의 동등성을 입증한다.

이차목적

CT-P39와 Xolair에서 300mg과 150mg의 상대적 역가 및 용량 반응을 평가한다.

CT-P39와 Xolair에서 300mg과 150mg 각 용량의 유효성을 추가적으로 평가한다.

CT-P39와 Xolair에서 약동학, 삶의 질, 안전성 및 면역원성을 평가한다.

4) 평가변수

(1) 약동학/약력학 평가변수

- 약동학 평가변수 : Ctrough
  * PK 검체는 제0, 4, 8, 12, 16, 20, 24주 및 EOS(제40주) 시 채취했다.
- 약력학 평가변수 : Total IgE, free serum IgE

(2) 유효성 평가변수

일차 유효성 평가변수:

- 제12주에 300 mg의 CT-P39(1군) 및 300 mg의 Xolair(2군)에서 ISS7의 베이스라인 대비 변화

이차 유효성 평가변수:

- 제8주 및 제24주에 ISS7의 베이스라인 대비 변화
- 제12주까지 ISS7의 최소 중요 차이(MID; 베이스라인 대비 ≥ 5점 감소) 반응까지의 시간
- 제8, 12, 24주에 ISS7의 MID 반응자 백분율
- 제12주에 ISS7의 베이스라인 대비 변화로 확인한 Xolair와 비교한 CT-P39의 상대 역가
- 제8, 12, 24주에 UAS7의 베이스라인 대비 변화
- 제8, 12, 24주에 UAS7 ≤ 6점인 환자 백분율
- 제8, 12, 24주에 UAS7의 완전 반응자(UAS7 = 0) 백분율
- 제8, 12, 24주에 주간 두드러기 중증도 점수의 베이스라인 대비 변화
- 제4주부터 제12주까지 혈관부종이 없는 일수 백분율
- 제8, 12, 24주에 구제요법 주당 정제 수의 베이스라인 대비 변화

이차 삶의 질 평가변수:

- 제12주 및 제24주에 전체 DLQI 점수의 베이스라인 대비 변화
- 제12주 및 제24주에 전체 CU-Q2oL 점수의 베이스라인 대비 변화

(3) 안전성 평가변수

이상사례(adverse events, AE) 및 중대한 이상사례(SAE)의 발생률, 관심 이상사례(AESI), 임상실험실 결과, 심전도, 활력징후, 신체 검사, 병용약물

* 관심이상사례(AESI): Type I 알레르기반응/아나필락시스, 주사부위반응, Type III 알레르기반응(serum sickness/serum sickness-like reactions), 기생충 감염

면역원성 :

- 항약물항체(anti-drug antibodies, ADA), 중화항체(neutralizing antibodies, NAb)

5) 통계분석방법

(1) 대상자 수 설정

제12주에 ISS7의 베이스라인 대비 평균 변화와 관련하여 CT-P39 300 mg군과 Xolair 300 mg군 간의 치료학적 유사성을 입증하기 위해, 환자 400명(각 군당 200명)의 표본 크기는 두 단측 2.5% 유의 수준 및 동등성 한계 [-2.00, 2.00]에 기반하여 약 83%의 통계적 검정력을 야기한다. 표본 크기 산출에서, 제12주에 ISS7의 베이스라인 대비 평균 변화의 공통 표준 편차(SD)는 5.95로 가정하며 평균 차이는 0으로 예상되었다.

상대 역가를 탐색하기 위해 150 mg군(CT-39 150 mg군 및 Xolair 150 mg군에서 각 100명의 환자)을 포함하였으며 상대 역가는 보조 자료로만 분석될 예정이었다.

(2) 통계적 방법

<u>유효성 분석 대상군</u>

시험 CT-P39 3.1에서, 총 600명의 환자가 투여 기간 1에 각각 CT-P39 300 mg, Xolair 300 mg, CT-P39 150 mg, Xolair 150 mg군에 2:2:1:1의 비율로 무작위 배정되었다. 투여기간 1 동안 300 mg 투여군(CT-P39 300 mg군 및 Xolair 300 mg군)만 일차 유효성 분석에 사용되었다.

일차 분석은 수정된 치료 의향(mITT) 분석군을 사용하여 실시하였다. 계획서 순응(PP) 분석군을 사용하여 보조 분석을 실시하였다.

- *mITT 분석군:* mITT 분석군은 투여 기간 1 동안 시험약 중 하나의 전체 용량을 최소 1 회 투여받은 모든 무작위 배정 환자로 정의되었다.
- PP 분석군: PP 분석군은 투여 기간 1 동안 3 회 용량의 시험약을 모두 투여받고 제 12 주에 ISS7 평가를 받은 모든 무작위 배정 환자로 정의되었다. 일차 유효성 평가변수의 시험 결과 해석에 영향을 미칠 수 있는 주요 임상시험 계획서 이탈이 있는 환자는 PP 분석군에서 제외했다.
- *mITT–투여 기간 2(TP2) 하위군:* mITT-TP2 하위군은 두 번째 무작위 배정을 받고 투여 기간 2 동안 시험약 중 하나의 전체 용량을 최소 1 회 투여받은 mITT 분석군의 모든 환자로 정의되었다.

유효성 통계 분석

분석은 공분산 분석(ANCOVA)으로 수행했다. ANCOVA 모델은 투여군을 고정 효과로, 베이스라인 ISS7, 제1일의 체중, 국가를 공변량으로 포함했다.

유효성 입증을 위해, CT-P39 300 mg군과 Xolair 300 mg군 간에 제12주에 ISS7의 베이스라인 대비 평균 변화 차이에 대한 점 추정치 및 95% CI를 산출했다. 투여 차이에 대한 95% CI가 완전히 [-2.00, 2.00]의 동등성 한계 내에 있었던 경우 치료학적 동등성으로 결론내린다.

분석 결과의 완전성을 평가하기 위해 결측 자료가 결론에 미치는 영향을 평가했다.

6) 시험대상자 구성(인구학적 특성 등)

<대상자 구성>

- 총 619명의 환자가 투여기간 1의 투여군에 무작위 배정되었고(CT-P39 300mg, Xolair 300mg, CT-P39 150mg, Xolair 150mg군에 각각 204명, 205명, 107명, 103명), 투여기간 1을 개시한 환자 중 579명(93.5%)의 환자가 투여기간 2를 개시했다(CT-P39/CT-P39, Xolair/CT-P39, Xolair/Xolair, CT-P39 150/300, Xolair 150/300군에 각각 187명, 96명, 97명, 101명, 98명).
- 투여기간 1 동안 40명(6.5%)의 환자(CT-P39 300 mg, Xolair 300 mg, CT-P39 150 mg, Xolair 150 mg군에서 각각 16명[7.8%], 13명[6.3%], 6명[5.6%], 5명[4.9%])가 시험약 투여를 중단했다. CT-P39 300 mg군에서 총 4명(2.0%)의 환자가 우크라이나 전쟁으로 인해 시험약 투여를 중단했다.

<인구학적 특성>

전반적으로 인구학적 특성은 CT-P39(300 mg 및 150 mg) 및 졸레어(300 mg 및 150 mg)를 사용한 4개 투여군에서 균형적이었다.

환자의 연령 중앙값(최소, 최대)은 CT-P39 300 mg, 졸레어 300 mg, CT-P39 150 mg, 졸레어 150 mg군에서 각각 만 43.0(15, 71)세, 만 41.0(12, 75)세, 만 42.0(13, 75)세, 만 42.0(13, 72)세였다. 남성 및 여성의 비율은 투여군 간에 유사했다. 스크리닝 시 환자의 평균(SD) 체질량지수는 각각 26.728(5.349) kg/m2, 27.225(5.353) kg/m2, 26.384(5.463) kg/m2, 26.354(5.441) kg/m2였다. 투여군 전체에서 대다수의 환자는 백인이었다(500명[80.8%]).

표 5: CT-P39 3.1 에서 스크리닝 시 인구통계 특성 및 층화 인자(RAN 군) - 투여기간 1

	CT-P39 300 mg (N=204)	Xolair 300 mg (N=205)	CT-P39 150 mg (N=107)	Xolair 150 mg (N=103)
층화 인자, n(%)				
베이스라인 ISS7				
< 13 점	36 (17.6)	42 (20.5)	20 (18.7)	17 (16.5)

≥ 13 점	168 (82.4)	163 (79.5)	87 (81.3)	86 (83.5)
제 1 일의 체중				
< 80 kg	123 (60.3)	125 (61.0)	65 (60.7)	65 (63.1)
≥ 80 kg	81 (39.7)	80 (39.0)	42 (39.3)	38 (36.9)
국가				
불가리아	40 (19.6)	42 (20.5)	23 (21.5)	20 (19.4)
그리스	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (1.0)
헝가리	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)
한국	38 (18.6)	40 (19.5)	21 (19.6)	20 (19.4)
폴란드	87 (42.6)	87 (42.4)	43 (40.2)	45 (43.7)
우크라이나	35 (17.2)	33 (16.1)	17 (15.9)	16 (15.5)

Table 11-6 Demographics and Stratification Details – (RAN-TP2 Subset) – Treatment Period II

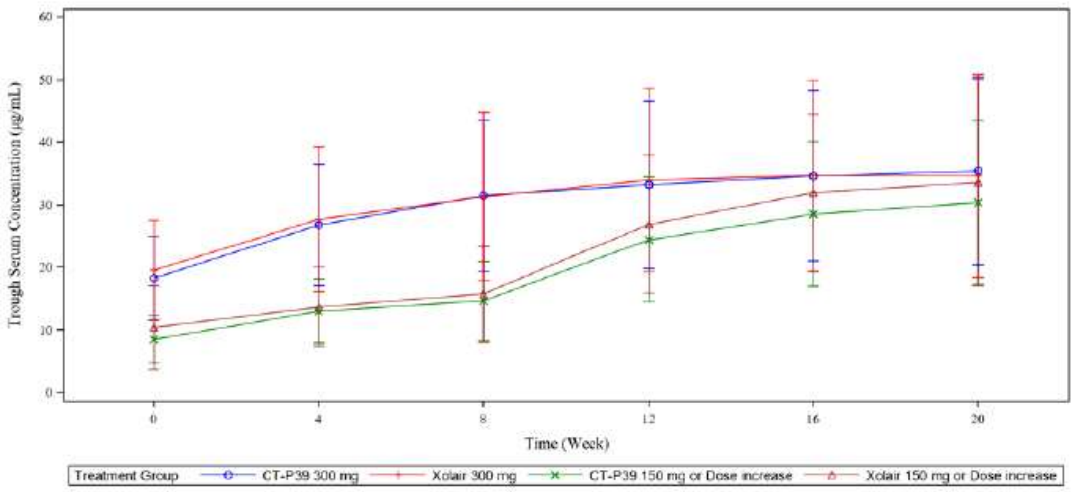
	Arm 1 (N = 187)	Arm 2-1 (N = 96)	Arm 2-2 (N = 97)	Arm 3 (N = 101)	Arm 4 (N = 98)
Age (years)					
n	187	96	97	101	98
Mean	43.4	42.5	42.8	42.6	41.2
SD	13.2	12.8	14.3	14.7	13.9
Minimum	15	13	12	13	13
Median	43.0	41.0	40.0	42.0	41.0
Maximum	71	69	75	75	72
Gender, n (%)					
Male	63 (33.7%)	31 (32.3%)	41 (42.3%)	36 (35.6%)	31 (31.6%)
Female	124 (66.3%)	65 (67.7%)	56 (57.7%)	65 (64.4%)	67 (68.4%)
Stratification factors					
Decrease from baseline in ISS7 at Week 12, n (%)					
< 5 points	44 (23.5%)	21 (21.9%)	17 (17.5%)	24 (23.8%)	29 (29.6%)
≥ 5 points	143 (76.5%)	75 (78.1%)	80 (82.5%)	77 (76.2%)	69 (70.4%)
Weight at Week 12, n (%)					
< 80 kg	114 (61.0%)	57 (59.4%)	58 (59.8%)	63 (62.4%)	61 (62.2%)
≥ 80 kg	73 (39.0%)	39 (40.6%)	39 (40.2%)	38 (37.6%)	37 (37.8%)

7) 약동학/약력학 결과

- **약동학 결과**

평균 혈청 농도는 검사된 모든 용량 수준에 대해 CT-P39와 상응하는 대조약군 간에 유사했다.

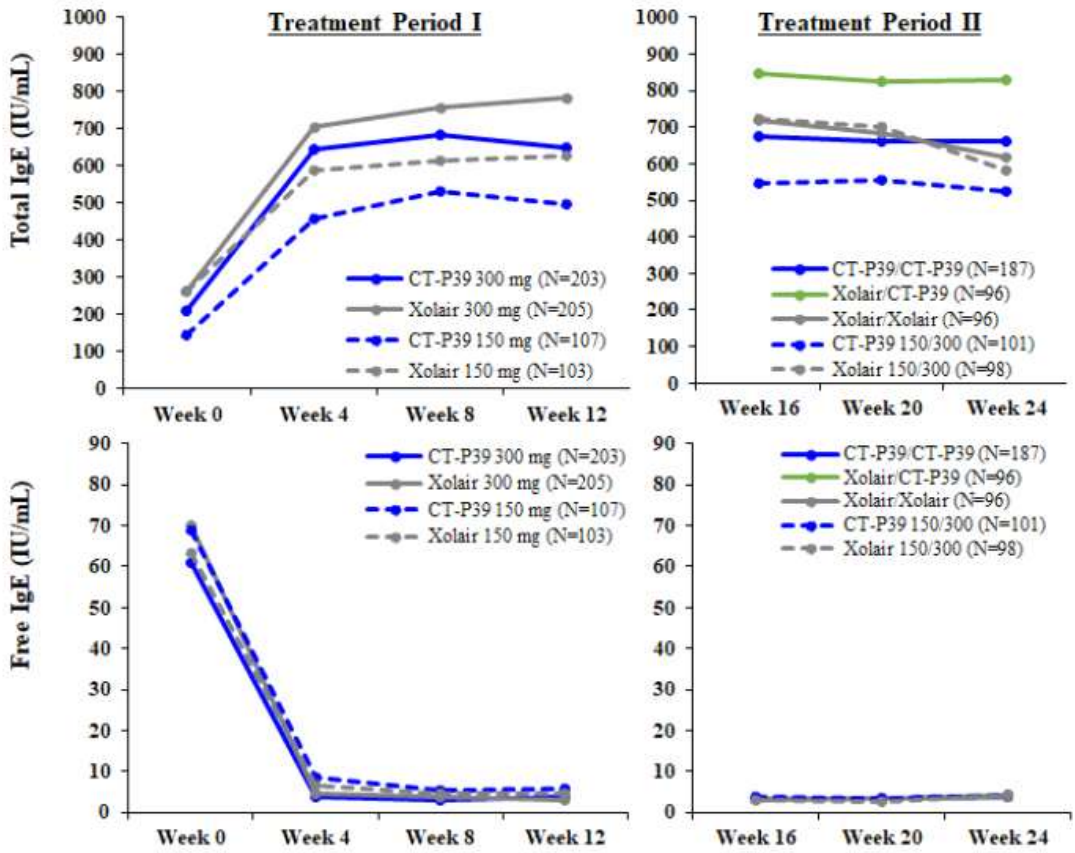
<PK 분석군>



• **약력학 결과**

총 IgE의 평균 혈청 농도는 베이스라인 대비 최대 2~3배 증가했으며, 유리 IgE의 평균 혈청 농도는 시험약 투여 후 크게 감소되었다.

대조약군에 비해 CT-P39군에서 제0주(베이스라인)에 총 IgE의 평균 혈청 농도가 약간 더 낮음을 고려할 때, 투여기간 1 동안 CT-P39군과 상응하는 대조약군 간에 총 IgE 상승 경향의 유의한 차이는 관찰되지 않았다.



8) 유효성 결과

[일차 유효성 평가변수]

mITT 분석군에서, 제12주에 ISS7의 LS 평균(SE) 변화는 CT-P39 300 mg 및 Xolair 300 mg군 간에 유사했다(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 포함되었으며, 이는 mITT 분석군에서 CT-P39와 Xolair 간의 치료학적 동등성을 나타냈다.

PP 분석군에서도 유사한 결과가 관찰되었다(95% CI: -0.45, 1.84).

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)	

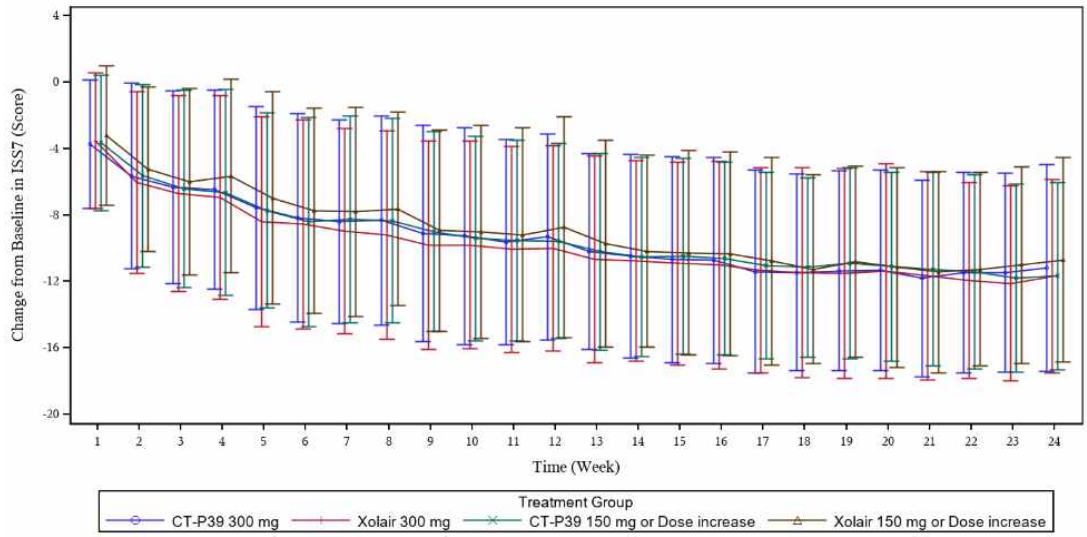
[이차 유효성 평가변수]

- 제8주 및 제24주에 ISS7의 베이스라인 대비 변화

시점별 약간의 변동이 있었지만, ISS7의 베이스라인 대비 평균(SD) 변화는 투여 기간1 동안 CT-P39 300 mg군과 Xolair 300 mg군 간에 유사했다(제8주에 CT-P39 300 mg 및 Xolair 300 mg군에서 각각 -8.31[6.29] 및 -9.21[6.27]; 제12주에 CT-P39 300 mg 및 Xolair 300 mg군에서 각각 -9.31[6.20] 및 -9.99[6.18]).

투여기간2 동안 제24주에 ISS7의 베이스라인 대비 평균(SD) 변화는 CT-P39/CT-P39, Xolair/CT-P39, Xolair/Xolair군 간에 유사했다(CT-P39/CT-P39, Xolair/CT-P39, Xolair/Xolair군에서 각각 -11.24[6.23], -12.24[5.69], -11.19[5.88]).

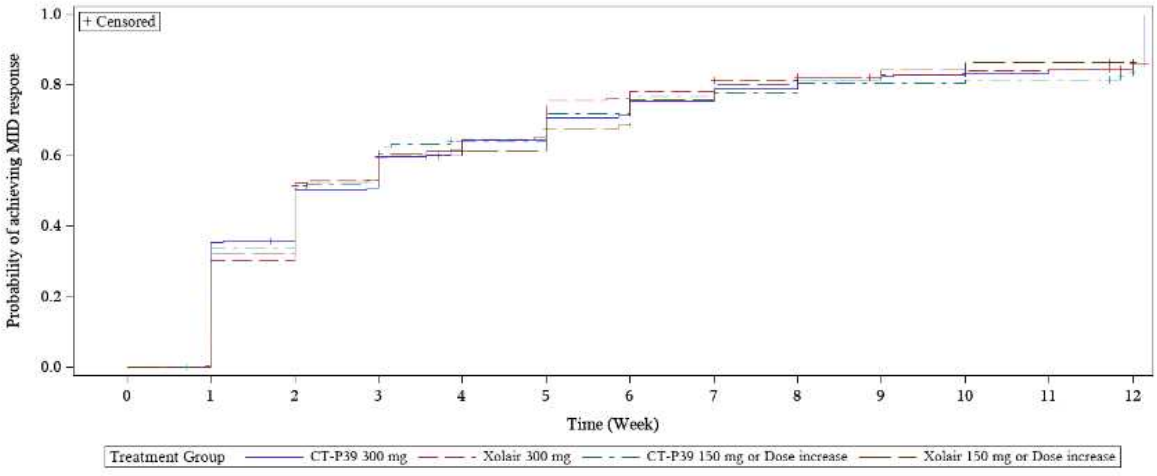
Figure 14.2.2.1
Mean (± SD) Plot of Change from Baseline in ISS7
mITT Set



• 제12주까지 ISS7의 최소 중요 차이(MID; 베이스라인 대비 ≥ 5점 감소) 반응까지의 시간

제12주까지 ISS7에서 MID 반응을 달성한 반응자 비율은 mITT 분석군에서 300 mg 투여군 간에 유사했다(CT-39 300 mg 및 Xolair 300 mg군에서 각각 173명[85.2%] 및 173명[84.4%]). 제12주까지 ISS7에서 첫 MID 반응 달성까지의 시간 중앙값(95% CI)은 300 mg 투여군 간에 동일했다(CT-P39 300mg 및 Xolair 300mg군 모두에서 2.00[2.00, 3.00]주).

Figure 14.2.2.2
Kaplan-Meier Estimates of Time to First Minimally Important Difference in ISS7
mITT Set



• 제8, 12, 24주에 ISS7의 MID 반응자 백분율

Table 14.2.2.3
Percentage of Minimally Important Difference Responders in ISS7
mITT Set

Study Week	Arm 1 (N=203)	Arm 2 (N=205)	Arm 3 (N=107)	Arm 4 (N=103)
Week 8	129 (63.5%)	149 (72.7%)	70 (65.4%)	62 (60.2%)
Week 12	141 (69.5%)	152 (74.1%)	78 (72.9%)	65 (63.1%)
Week 24	146 (71.9%)	151 (73.7%)	76 (71.0%)	72 (69.9%)

Table 14.2.2.3
Percentage of Minimally Important Difference Responders in ISS7
mITT-TP2 Subset

Study Week	Arm 1 (N=187)	Arm 2-1 (N=96)	Arm 2-2 (N=96)	Arm 3 (N=101)	Arm 4 (N=98)
Week 8	126 (67.4%)	71 (74.0%)	74 (77.1%)	68 (67.3%)	61 (62.2%)
Week 12	139 (74.3%)	74 (77.1%)	76 (79.2%)	76 (75.2%)	64 (65.3%)
Week 24	145 (77.5%)	78 (81.3%)	71 (74.0%)	76 (75.2%)	72 (73.5%)

• 제12주에 ISS7의 베이스라인 대비 변화로 확인한 Xolair와 비교한 CT-P39의 상대 역가

상대 역가는 보조 정보로서만 포함되었다. 제12주에 ISS7의 베이스라인 대비 변화로 확인한 Xolair와 비교한 CT-P39의 상대 역가를 검정할 예정이었으나, 상대 역가 확인을 위한 선결 요건인 평행선 분석법 가정을 충족하지 못했으므로 통계적으로 유효한 상대 역가 및 그 CI를 계산할 수 없었다. CT-P39의 300mg과 150mg의 두 용량 수준 간에 주목할 만한 차이는 관찰되지 않았고 CT-P39와 Xolair 간 용량 반응 곡선의 평행성은 확인되지 않았다. Xolair 임상시험의 과거 자료에서 300 mg 및 150 mg 투여군 간의 반응 차이는 제12주에 ISS7의 베이스라인 대비 평균 변화의 차이 측면에서 0.45~2.74 범위 내에 다양하였으며(Saini *et al.*, 2015; Maurer *et al.*, 2013; Hide *et al.*, 2017; Yuan *et al.*, 2022), 최근 시험(Hide *et al.*, 2017; Yuan *et al.*, 2022)은 용량 수준 간에 차이가 더 적음을 보였다.

• 제8, 12, 24주에 UAS7의 베이스라인 대비 변화

Figure 14.2.2.4
Mean (± SD) Plot of Change from Baseline in UAS7
mITT Set

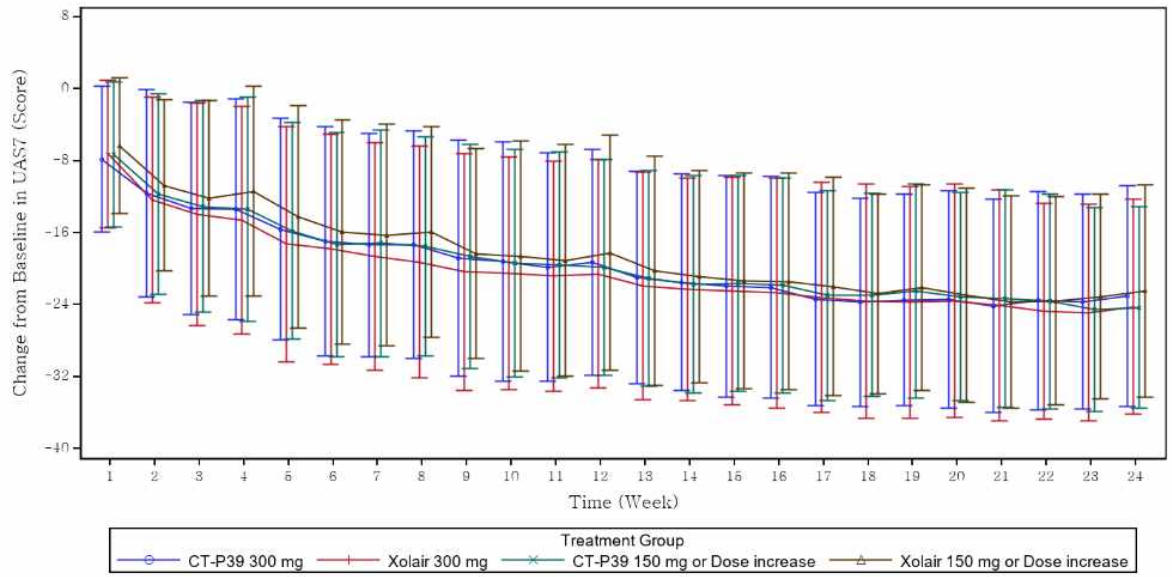


Table 14.2.2.5
Descriptive Statistics for Actual Result and Change from Baseline in UAS7
mITT Set

	Arm 1 (N=203)		Arm 2 (N=205)		Arm 3 (N=107)		Arm 4 (N=103)	
Study Week Statistic	Actual Result	Change from Baseline	Actual Result	Change from Baseline	Actual Result	Change from Baseline	Actual Result	Change from Baseline
Week 8								
n	190	190	195	195	101	101	95	95
Mean	14.17	-17.31	12.12	-19.23	14.13	-17.47	16.55	-15.88
SD	11.99	12.64	11.31	12.88	11.65	12.19	11.69	11.72
Minimum	0.0	-42.0	0.0	-42.0	0.0	-42.0	0.0	-41.3
Median	14.00	-18.25	13.00	-19.50	14.00	-17.50	14.50	-17.00
Maximum	42.0	21.3	42.0	16.5	42.0	3.8	42.0	3.5
Week 12								
n	186	186	192	192	101	101	94	94
Mean	12.25	-19.27	10.72	-20.54	11.48	-19.84	14.20	-18.21
SD	11.72	12.53	10.99	12.69	10.68	12.02	12.72	13.06
Minimum	0.0	-42.0	0.0	-42.0	0.0	-42.0	0.0	-42.0
Median	12.25	-21.00	9.17	-21.75	12.00	-20.50	12.75	-19.75
Maximum	42.0	18.0	42.0	17.0	42.0	3.8	42.0	11.5
Week 24								
n	171	171	173	173	91	91	86	86
Mean	8.25	-23.03	7.11	-24.19	7.75	-24.30	9.43	-22.44
SD	11.05	12.31	10.03	11.96	10.75	11.23	10.23	11.81
Minimum	0.0	-42.0	0.0	-42.0	0.0	-42.0	0.0	-42.0
Median	1.50	-26.00	1.00	-26.00	2.00	-28.00	7.00	-23.00
Maximum	42.0	14.5	42.0	13.5	42.0	4.0	42.0	4.0

- 제8, 12, 24주에 UAS7 ≤ 6점인 환자 백분율 및 제8, 12, 24주에 UAS7의 완전 반응자(UAS7 = 0) 백분율

Table 14.2.2.6
Percentage of Responders in UAS7
mITT Set

Study Week	Arm 1 (N=203)	Arm 2 (N=205)	Arm 3 (N=107)	Arm 4 (N=103)
Week 8				
Patients with UAS7 of ≤ 6	61 (30.0%)	81 (39.5%)	35 (32.7%)	21 (20.4%)
Patients with UAS7 = 0	40 (19.7%)	50 (24.4%)	21 (19.6%)	11 (10.7%)
Week 12				
Patients with UAS7 of ≤ 6	77 (37.9%)	83 (40.5%)	41 (38.3%)	33 (32.0%)
Patients with UAS7 = 0	48 (23.6%)	63 (30.7%)	23 (21.5%)	14 (13.6%)
Week 24				
Patients with UAS7 of ≤ 6	103 (50.7%)	112 (54.6%)	55 (51.4%)	41 (39.8%)
Patients with UAS7 = 0	75 (36.9%)	85 (41.5%)	39 (36.4%)	31 (30.1%)

Table 14.2.2.6
Percentage of Responders in UAS7
mITT-TP2 Subset

Study Week	Arm 1 (N=187)	Arm 2-1 (N=96)	Arm 2-2 (N=96)	Arm 3 (N=101)	Arm 4 (N=98)
Week 8					
Patients with UAS7 of ≤ 6	60 (32.1%)	39 (40.6%)	41 (42.7%)	34 (33.7%)	21 (21.4%)
Patients with UAS7 = 0	39 (20.9%)	23 (24.0%)	27 (28.1%)	20 (19.8%)	11 (11.2%)
Week 12					
Patients with UAS7 of ≤ 6	77 (41.2%)	43 (44.8%)	39 (40.6%)	40 (39.6%)	32 (32.7%)
Patients with UAS7 = 0	48 (25.7%)	31 (32.3%)	31 (32.3%)	23 (22.8%)	14 (14.3%)
Week 24					
Patients with UAS7 of ≤ 6	102 (54.5%)	65 (67.7%)	46 (47.9%)	55 (54.5%)	41 (41.8%)
Patients with UAS7 = 0	75 (40.1%)	49 (51.0%)	36 (37.5%)	39 (38.6%)	31 (31.6%)

- 제8, 12, 24주에 주간 두드러기 중증도 점수(HSS7)의 베이스라인 대비 변화

Figure 14.2.2.3
Mean (± SD) Plot of Change from Baseline in HSS7
mITT Set

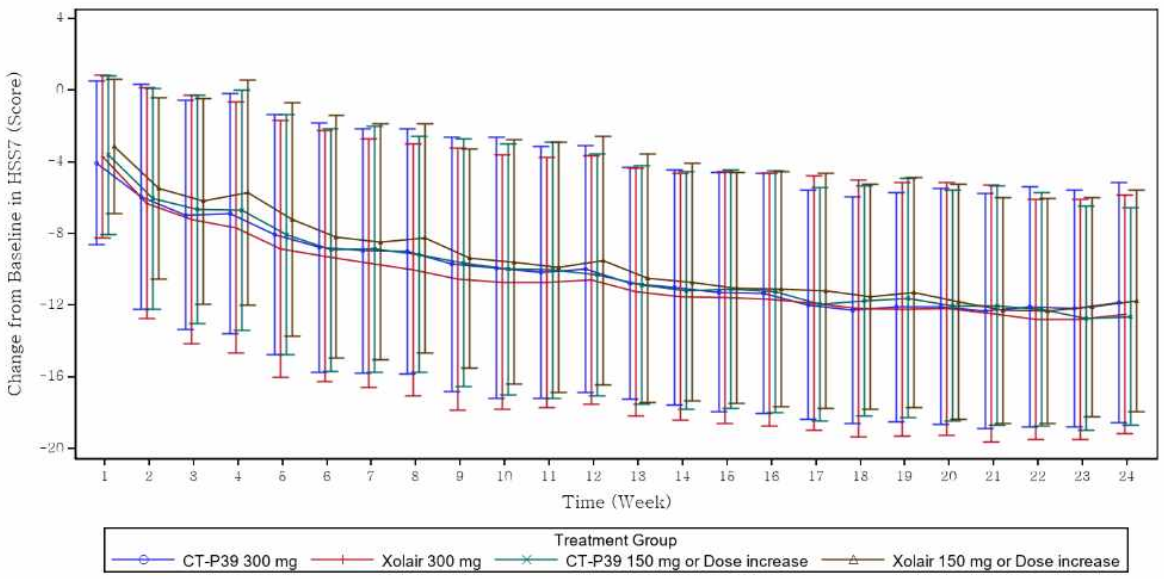


Table 14.2.2.4
Descriptive Statistics for Actual Result and Change from Baseline in HSS7
mITT Set

	Arm 1 (N=203)		Arm 2 (N=205)		Arm 3 (N=107)		Arm 4 (N=103)	
Study Week Statistic	Actual Result	Change from Baseline	Actual Result	Change from Baseline	Actual Result	Change from Baseline	Actual Result	Change from Baseline
Week 8								
n	190	190	195	195	101	101	95	95
Mean	6.98	-8.99	5.96	-10.02	6.87	-9.15	8.40	-8.25
SD	6.41	6.84	6.01	7.02	6.23	6.60	6.60	6.41
Minimum	0.0	-21.0	0.0	-21.0	0.0	-21.0	0.0	-21.0
Median	7.00	-10.00	6.00	-10.50	7.00	-8.50	7.00	-7.88
Maximum	21.0	11.5	21.0	9.5	21.0	3.0	21.0	3.5
Week 12								
n	186	186	192	192	101	101	94	94
Mean	6.07	-9.96	5.39	-10.55	5.61	-10.29	7.12	-9.48
SD	6.21	6.88	5.87	6.93	5.90	6.75	7.09	6.93
Minimum	0.0	-21.0	0.0	-21.0	0.0	-21.0	0.0	-21.0
Median	6.00	-10.75	4.50	-11.50	5.00	-12.08	6.00	-10.00
Maximum	21.0	13.5	21.0	9.0	21.0	5.4	21.0	6.0
Week 24								
n	171	171	173	173	91	91	86	86
Mean	4.08	-11.85	3.49	-12.50	3.75	-12.63	4.51	-11.76
SD	5.86	6.70	5.27	6.66	5.73	6.07	5.22	6.19
Minimum	0.0	-21.0	0.0	-21.0	0.0	-21.0	0.0	-21.0
Median	0.50	-13.50	0.00	-13.50	0.50	-14.00	1.50	-12.75
Maximum	21.0	9.5	21.0	10.0	21.0	2.0	21.0	0.0

Table 14.2.2.4
Descriptive Statistics for Actual Result and Change from Baseline in HSS7
mITT-TP2 Subset

	Arm 1 (N=187)		Arm 2-1 (N=96)		Arm 2-2 (N=96)		Arm 3 (N=101)		Arm 4 (N=98)	
Study Week Statistic	Actual Result	Change from Baseline	Actual Result	Change from Baseline	Actual Result	Change from Baseline	Actual Result	Change from Baseline	Actual Result	Change from Baseline
Week 24										
n	169	169	88	88	82	82	90	90	86	86
Mean	4.03	-11.88	2.88	-12.72	3.99	-12.36	3.59	-12.74	4.51	-11.76
SD	5.85	6.73	5.22	6.72	5.25	6.64	5.56	6.01	5.22	6.19
Minimum	0.0	-21.0	0.0	-21.0	0.0	-21.0	0.0	-21.0	0.0	-21.0
Median	0.00	-13.50	0.00	-14.00	0.83	-12.79	0.25	-14.00	1.50	-12.75
Maximum	21.0	9.5	21.0	10.0	21.0	6.0	21.0	2.0	21.0	0.0

- 제4주부터 제12주까지 혈관부종이 없는 일수 백분율

제4주부터 제12주까지 혈관부종이 없는 일수의 평균 백분율은 300 mg 투여군 간에 유사했다(CT-P39

300 mg 및 Xolair 300 mg군에서 각각 93.47% 및 90.14%).

Table 14.2.2.7
Descriptive Statistics for Percentage of Angioedema-Free Days from Week 4 to Week 12 (%)
mITT Set

Statistic	Arm 1 (N=203)	Arm 2 (N=205)	Arm 3 (N=107)	Arm 4 (N=103)
n	189	190	99	97
Mean	93.47	90.14	96.94	93.77
SD	17.95	25.64	10.83	18.01
Minimum	0.0	0.0	24.5	0.0
Median	100.00	100.00	100.00	100.00
Maximum	100.0	100.0	100.0	100.0

• 제8, 12, 24주에 구제요법 주당 정제 수의 베이스라인 대비 변화

제8주, 12주 및 24주에 구제요법에 대한 평균 정제 수의 베이스라인 대비 평균(SD) 변화는 투여군 간에 유사했다.

Table 14.2.2.8
Descriptive Statistics for Actual Result and Change from Baseline in Number of Tablets of Rescue Therapy
mITT Set

	Arm 1 (N=203)		Arm 2 (N=205)		Arm 3 (N=107)		Arm 4 (N=103)	
Study Week Statistic	Actual Result	Change from Baseline	Actual Result	Change from Baseline	Actual Result	Change from Baseline	Actual Result	Change from Baseline
Baseline								
n	180		188		99		95	
Mean	3.49		3.73		3.24		3.61	
SD	3.06		3.65		3.19		3.90	
Minimum	0.0		0.0		0.0		0.0	
Median	3.50		3.00		2.00		2.00	
Maximum	7.0		28.0		7.0		24.0	
Week 8								
n	166	165	180	180	93	93	88	88
Mean	2.08	-1.40	2.29	-1.45	2.21	-1.00	2.42	-1.09
SD	2.91	2.66	3.13	3.39	3.19	2.59	3.16	3.10
Minimum	0.0	-7.0	0.0	-21.0	0.0	-7.0	0.0	-17.0
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Maximum	7.0	7.0	7.0	7.0	11.0	10.0	7.0	7.0
Week 12								
n	166	165	176	176	90	90	86	85
Mean	2.04	-1.37	2.06	-1.49	1.90	-1.21	1.85	-1.53
SD	3.60	3.78	3.01	3.19	2.99	2.73	2.92	3.42
Minimum	0.0	-7.0	0.0	-7.0	0.0	-7.0	0.0	-17.0
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Maximum	29.8	29.8	7.0	7.0	7.0	7.0	8.0	7.0
Week 24								
n	151	150	156	156	80	80	79	78
Mean	1.97	-1.48	1.73	-1.76	1.72	-1.47	1.72	-1.77
SD	3.73	3.84	2.79	3.43	3.76	3.43	2.93	3.33
Minimum	0.0	-7.0	0.0	-7.0	0.0	-7.0	0.0	-17.0
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Maximum	28.0	21.0	8.0	8.0	24.0	17.0	7.0	7.0

[삶의 질 평가변수]

전체 DLQI 및 CU-Q2oL 점수는 전체 투여 기간 1 및 투여 기간 2 동안 모든 투여군에 걸쳐 베이스라인 대비 감소했으며, 이는 QoL의 개선을 나타낸다. 전반적으로, 제12주 및 제24주에 평균 전체 DLQI 및 CU-Q2oL 점수의 실제값 및 베이스라인 대비 변화에서 CT-P39와 Xolair 투여군 간에 주목할 만한 차이는 없었다.

• 제12주 및 제24주에 전체 DLQI 및 CU-Q2oL 점수의 베이스라인 대비 변화

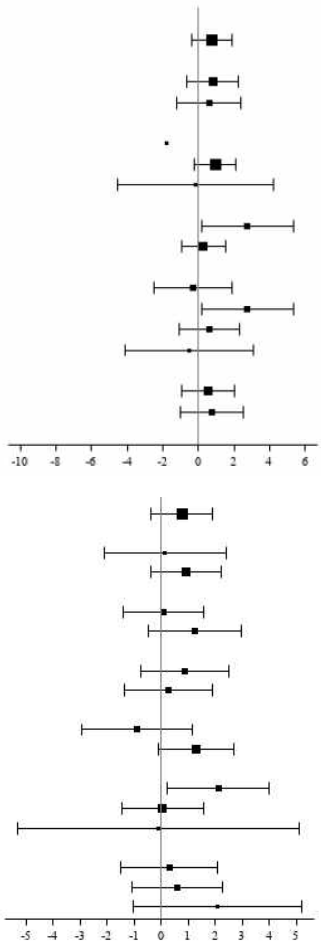
평균 DLQI 및 CU-Q2oL 점수는 시험군 및 대조군에서 베이스라인 대비 감소하였으며 전반적으로 삶의 질 측면에서 시험약과 대조약간에 유사하였다.

※ 하위 모집단에서의 결과 비교

ISS7 분석에서 제12주의 베이스라인 대비 변화는 인구통계 하위군과 질병 인자 하위군에서도 조사했다. 인구통계 하위군 분석에서 연령, 인종, 국가, 그리고 질병 인자 하위군 분석에서 베이스라인 전 질병 지

속기간 및 이전 CSU 약물 수의 각 하위군에 대해 제12주에 ISS7 변화의 차이에 약간의 불일치가 있다. 불일치는 소수의 환자로 인한 것이었으며 검정력이 있는 하위군 분석은 없었다. 따라서, 하위군 분석에서 결론을 도출하는 것은 어렵다.

Subgroup	CT-P39 300mg n	CT-P39 300mg LS Mean (SE)	Xolair 300mg n	Xolair 300mg LS Mean (SE)	Mean Difference (95% CI)
All Patients	186	-9.21 (0.796)	192	-9.98 (0.798)	0.77 (-0.37, 1.90)
Gender					
Female	123	-9.15 (1.092)	123	-9.95 (1.047)	0.80 (-0.66, 2.26)
Male	63	-8.49 (1.181)	69	-9.09 (1.271)	0.59 (-1.22, 2.41)
Age					
12-17 years	2	-8.11 (NA)	3	-6.32 (NA)	-1.79 (NA, NA)
18-64 years	173	-9.11 (0.815)	179	-10.05 (0.818)	0.94 (-0.26, 2.14)
>=65 years	11	-11.02 (1.991)	10	-10.88 (1.777)	-0.14 (-4.51, 4.24)
Race					
Asian	35	-9.18 (0.936)	38	-11.94 (0.898)	2.76 (0.17, 5.35)
White	151	-9.23 (0.937)	154	-9.52 (0.941)	0.29 (-0.97, 1.56)
Country [1]					
Bulgaria	38	-8.58 (0.780)	40	-8.27 (0.760)	-0.31 (-2.48, 1.87)
Korea	35	-9.18 (0.936)	38	-11.94 (0.898)	2.76 (0.17, 5.35)
Poland	81	-9.55 (0.608)	81	-10.20 (0.608)	0.64 (-1.06, 2.35)
Ukraine	28	-9.76 (1.304)	30	-9.25 (1.260)	-0.51 (-4.15, 3.13)
Body Weight at Day1					
<80 kg	111	-9.63 (1.201)	116	-10.20 (1.167)	0.57 (-0.92, 2.06)
>=80 kg	75	-9.21 (1.243)	76	-9.98 (1.289)	0.77 (-1.00, 2.55)
All Patients	186	-9.21 (0.796)	192	-9.98 (0.798)	0.77 (-0.37, 1.90)
Baseline ISS7					
<13 points	34	-5.63 (1.224)	39	-5.77 (1.288)	0.14 (-2.11, 2.40)
>=13 points	152	-10.08 (0.893)	153	-11.00 (0.892)	0.92 (-0.40, 2.23)
Baseline UAS7					
<Median	90	-7.44 (0.767)	95	-7.51 (0.785)	0.07 (-1.42, 1.56)
>=Median	96	-9.99 (1.272)	97	-11.23 (1.304)	1.24 (-0.50, 2.97)
Baseline total IgE					
<Median	90	-9.41 (0.999)	95	-10.29 (0.994)	0.88 (-0.77, 2.53)
>=Median	93	-8.49 (1.430)	96	-8.75 (1.434)	0.26 (-1.38, 1.90)
Presence of angioedema at baseline					
Yes	61	-10.76 (1.412)	66	-9.85 (1.277)	-0.90 (-2.95, 1.14)
No	121	-8.55 (0.750)	122	-9.85 (0.804)	1.30 (-0.08, 2.68)
Duration of disease prior to baseline [1]					
<=1 year	54	-9.16 (0.949)	71	-11.28 (0.899)	2.12 (0.24, 4.00)
2-10 years	117	-7.67 (1.252)	110	-7.72 (1.297)	0.05 (-1.47, 1.57)
>10 years	15	-7.31 (2.530)	11	-7.20 (2.911)	-0.11 (-5.32, 5.09)
Previous number of CSU medications [2]					
<=2	86	-8.24 (0.867)	75	-8.54 (0.936)	0.30 (-1.48, 2.09)
3-5	64	-9.51 (1.149)	88	-10.11 (1.142)	0.60 (-1.10, 2.29)
>5	36	-9.55 (2.009)	29	-11.64 (2.054)	2.09 (-1.04, 5.21)



[1] 그리스와 헝가리는 국가 내 환자 수가 적으므로 포함되지 않는다.

9) 안전성 결과

(1) 노출

약물에 대한 노출은 군간 유사하였으며 다음과 같았다.

Table 12-2 Summary of the Total Number of Doses Received – (Safety Set) – Treatment Period I

Total Number of Doses Received	Arm 1 (N = 203)	Arm 2 (N = 205)	Arm 3 (N = 107)	Arm 4 (N = 103)
	Number (%) of Patients			
1	8 (3.9%)	4 (2.0%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)
2	5 (2.5%)	6 (2.9%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)
3	190 (93.6%)	195 (95.1%)	103 (96.3%)	100 (97.1%)

Table 12-4 Summary of the Total Number of Doses Received – (Safety-TP2 Subset) – Treatment Period II

Total Number of Doses Received	Arm 1 (N = 187)	Arm 2-1 (N = 96)	Arm 2-2 (N = 96)	Arm 3 (N = 101)	Arm 4 (N = 98)
	Number (%) of Patients				
1	4 (2.1%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)
2	4 (2.1%)	2 (2.1%)	0	1 (1.0%)	4 (4.1%)
3	179 (95.7%)	93 (96.9%)	94 (97.9%)	98 (97.0%)	92 (93.9%)
Number of patients who received all of 6 doses over the whole treatment period	178 (95.2%)	93 (96.9%)	93 (96.9%)	98 (97.0%)	92 (93.9%)

(2) 이상사례

[제 24주까지] (* 2-1군, 2-2군은 Treatment Period II에서 재배정된 환자만 포함)

Table 12-7 Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – (Safety Set, Safety-TP2 Subset) – Overall Period

	Arm 1[1] (N = 203)	Arm 2[1] (N = 205)	Arm 2-1[1] (N = 96)	Arm 2-2[1] (N = 96)	Arm 3[1] (N = 107)	Arm 4[1] (N = 103)
Total number of TEAEs	**154**	**171**	**79**	**85**	**72**	**67**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE	77 (37.9%)	81 (39.5%)	40 (41.7%)	37 (38.5%)	40 (37.4%)	38 (36.9%)
Related to the study drug	16 (7.9%)	22 (10.7%)	12 (12.5%)	9 (9.4%)	7 (6.5%)	12 (11.7%)
Unrelated to the study drug	69 (34.0%)	70 (34.1%)	33 (34.4%)	34 (35.4%)	37 (34.6%)	31 (30.1%)
Total number of TESAEs	**9**	**5**	**1**	**2**	**2**	**3**
Number (%) of patients with at least 1 TESAE	8 (3.9%)	4 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)	3 (2.9%)
Related to the study drug	3 (1.5%)	0	0	0	1 (0.9%)	0
Unrelated to the study drug	5 (2.5%)	4 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)	1 (0.9%)	3 (2.9%)
Total TEAEs leading to death	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Number (%) of patients with TEAEs leading to death	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
Related to the study drug	0	0	0	0	0	0
Unrelated to the study drug	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
Total number of TEAEs leading to study drug discontinuation	**4**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	4 (2.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0
Related to the study drug	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
Unrelated to the study drug	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
Total number of TEAEs classified as allergic reaction Type I/anaphylaxis	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as allergic reaction type 1/anaphylaxis	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Related to the study drug	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
Unrelated to the study drug	0	0	0	0	0	0
Total number of TEAEs classified as injection site reaction	**6**	**20**	**10**	**9**	**2**	**5**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as injection site reaction	5 (2.5%)	12 (5.9%)	6 (6.3%)	5 (5.2%)	2 (1.9%)	3 (2.9%)
Related to the study drug	4 (2.0%)	11 (5.4%)	6 (6.3%)	4 (4.2%)	2 (1.9%)	3 (2.9%)
Unrelated to the study drug	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (1.0%)	0	0
Total number of TEAEs classified as serum sickness/serum sickness-like reactions	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as serum sickness/serum sickness-like reactions	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
Related to the study drug	2 (1.0%)	0	0	0	0	0
Unrelated to the study drug	0	0	0	0	0	0
Total number of TEAEs classified as parasitic (helminth) infections	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as parasitic (helminth) infection	0	0	0	0	0	0

- 이상사례(TEAE)

전반적으로 이상사례는 군간 유사한 비율로 보고되었다. 시험약과 관련이 있는 것으로 판단된 이상사례는 1군, 2군[2-1군, 2-2군], 3군, 4군에서 각각 16명(7.9%), 22명(10.7%)[12명(12.5%), 9명(9.4%)], 7명(6.5%), 12명(11.7%)이었다. 군별 2% 이상에서 보고된 이상사례는 다음과 같았다.

Table 12-10 Treatment-emergent Adverse Events Reported for ≥ 2% of Patients in any Treatment Arms by Preferred Term – (Safety Set, Safety-TP2 Subset) – Overall Period

	Arm 1[2] (N = 203)	Arm 2[2] (N = 205)	Arm 2-1[2] (N = 96)	Arm 2-2[2] (N = 96)	Arm 3[2] (N = 107)	Arm 4[2] (N = 103)
Preferred Term[1]	Number (%) of Patients					
Arthralgia	3 (1.5%)	3 (1.5%)	3 (3.1%)	0	2 (1.9%)	2 (1.9%)
Asthma	0	2 (1.0%)	0	2 (2.1%)	1 (0.9%)	0
Chills	0	2 (1.0%)	2 (2.1%)	0	0	0
COVID-19	10 (4.9%)	10 (4.9%)	4 (4.2%)	6 (6.3%)	6 (5.6%)	5 (4.9%)
Dizziness	0	0	0	0	3 (2.8%)	2 (1.9%)
Gingivitis	0	2 (1.0%)	2 (2.1%)	0	0	0
Headache	6 (3.0%)	6 (2.9%)	1 (1.0%)	5 (5.2%)	0	5 (4.9%)
Hypertension	2 (1.0%)	3 (1.5%)	2 (2.1%)	1 (1.0%)	3 (2.8%)	1 (1.0%)
Injection site reaction	5 (2.5%)	12 (5.9%)	6 (6.3%)	5 (5.2%)	2 (1.9%)	3 (2.9%)
Myalgia	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	2 (2.1%)	1 (0.9%)	1 (1.0%)
Nasopharyngitis	11 (5.4%)	8 (3.9%)	2 (2.1%)	6 (6.3%)	8 (7.5%)	2 (1.9%)
Palpitations	0	2 (1.0%)	0	2 (2.1%)	0	0
Pyrexia	3 (1.5%)	3 (1.5%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)	1 (1.0%)
Upper respiratory tract infection	3 (1.5%)	3 (1.5%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)	5 (4.7%)	2 (1.9%)

- 이상사례 중증도

대부분은 grade 1, 2였다. grade 3 이상의 이상사례를 1건 이상 경험한 환자는 1군, 2군[2-1군, 2-2군], 3군, 4군에서 각각 9명(4.4%), 5명(2.4%)[3명(3.1%), 1명(1.0%)], 4명(3.7%), 5명(4.9%) 이었다. grade 4, 5는 1군에서 각각 1명(0.5%)에서 보고되었다.

· grade 4 : 1군 1명(Blood creatine phosphokinase increased)

· grade 5 : 1군 1명(Psychiatric disorders(Completed suicide))

- 중대한 이상사례(SAE)

중대한 이상사례는 1군, 2군[2-1군, 2-2군], 3군, 4군에서 각각 8명(3.9%) 9건, 4명(2.0%) 5건[1명(1.0%) 1건, 2명(2.1%) 2건], 2명(1.9%) 2건, 3명(2.9%) 3건에서 보고되었다. 시험약과 관련이 있는 중대한 이상사례는 1군 3명(1.5%)에서 각 관절염, 말초 부종, 심근허혈증이었으며 3군 1명(0.9%)에서 Tryptase 증가였다.

- 사망

1군에서 1명의 사망(자살)이 보고되었으며 시험약과 관련이 없는 것으로 판단되었다.

- 시험약 중단을 초래한 이상사례

시험약 중단을 초래한 이상사례는 1군 4명(2.0%), 2군 2명(1.0%)에서 보고되었다.

- 관심 이상사례(AESI)

• 타입 1 알러지 반응/아나필락시스 : 2군 1명(0.5%)에서 보고되었다.
• 주사부위 반응: 1군, 2군[2-1군, 2-2군], 3군, 4군에서 각각 5명(2.5%), 12명(5.9%)[6명(6.3%), 5명(5.2%)], 2명(1.9%), 3명(2.9%)에서 보고되었다.
• serum sickness/serum sickness-like reactions : 1군 2명(1.0%)에서 보고되었다.
• 기생충 감염 : 보고되지 않았다.

[투여기간 1]

Table 12-5 Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – (Safety Set) – Treatment Period I

	Arm 1 (N = 203)	Arm 2 (N = 205)	Arm 3 (N = 107)	Arm 4 (N = 103)
Total number of TEAEs	**75**	**92**	**42**	**42**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE	52 (25.6%)	54 (26.3%)	29 (27.1%)	28 (27.2%)
Related to the study drug	9 (4.4%)	14 (6.8%)	6 (5.6%)	9 (8.7%)
Unrelated to the study drug	47 (23.2%)	46 (22.4%)	26 (24.3%)	22 (21.4%)
Total number of TESAEs	**4**	**3**	**2**	**3**
Number (%) of patients with at least 1 TESAE	4 (2.0%)	2 (1.0%)	2 (1.9%)	3 (2.9%)
Related to the study drug	2 (1.0%)	0	1 (0.9%)	0
Unrelated to the study drug	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.9%)	3 (2.9%)
Total TEAEs leading to death	**0**	**0**	**0**	**0**
Number (%) of patients with TEAEs leading to death	0	0	0	0
Total number of TEAEs leading to study drug discontinuation	**3**	**2**	**0**	**0**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	0
Related to the study drug	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
Unrelated to the study drug	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
Total number of TEAEs classified as allergic reaction Type I/anaphylaxis	**0**	**1**	**0**	**0**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as allergic reaction type 1/anaphylaxis	0	1 (0.5%)	0	0
Related to the study drug	0	1 (0.5%)	0	0
Unrelated to the study drug	0	0	0	0
Total number of TEAEs classified as injection site reaction	**5**	**13**	**1**	**4**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as injection site reaction	5 (2.5%)	9 (4.4%)	1 (0.9%)	3 (2.9%)
Related to the study drug	4 (2.0%)	9 (4.4%)	1 (0.9%)	3 (2.9%)
Unrelated to the study drug	1 (0.5%)	0	0	0
Total number of TEAEs classified as serum sickness/serum sickness-like reactions	**1**	**0**	**0**	**0**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as serum sickness/serum sickness-like reactions	1 (0.5%)	0	0	0
Related to the study drug	1 (0.5%)	0	0	0
Unrelated to the study drug	0	0	0	0
Total number of TEAEs classified as parasitic (helminth) infections	**0**	**0**	**0**	**0**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as parasitic (helminth) infection	0	0	0	0

- 이상사례(TEAE)

투여기간 1 동안 최소 1건의 이상사례를 경험한 환자 비율은 네 투여군 간에 유사했다(Arms 1, 2, 3, 4에서 각각 52명[25.6%], 54명[26.3%], 29명[27.1%] and 28명[27.2%]).

- 이상사례 중증도

대부분의 이상사례는 grade 1, 2였다. grade 3 이상의 이상사례를 1건 이상 경험한 환자는 1, 2, 3, 4군에서 각각 4명(2.0%), 3명(1.5%), 2명(1.9%), 4명(3.9%) 이었다. grade 4, 5는 보고되지 않았다.

- 임상시험약과 관련이 있는 이상사례

대부분의 이상사례는 시험약과 관계가 없는 것으로 보고되었다. 임상시험약과 관련이 있는 이상사례

는 38명(6.1%)에서 보고되었으며 1, 2, 3, 4군에서 각각 9명[4.4%], 14명[6.8%], 6명[5.6%], 9명[8.7%]이었다.

- 중대한 이상사례(SAE)

중대한 이상사례는 1, 2, 3, 4군에서 각각 4명(2.0%), 2명(1.0%), 2명(1.9%), 3명(2.9%)에서 보고되었다. 시험약과 관련된 중대한 이상사례는 1군 2명(1.0%), 3군 1명(0.9%)이었다.

- 사망

사망은 보고되지 않았다.

- 시험약 중단을 초래한 이상사례

1군 3명(1.5%), 2군 2명(1.0%)에서 시험약 중단을 초래한 이상사례가 보고되었다. 이 중 1군 2명(1.0%), 2군 1명(0.5%)이 시험약과 관련이 있는 것으로 판단되었다.

- 관심 이상사례(AESI)

• 타입1 알러지 반응/아나필락시스 : 2군의 1명(0.5%)에서 보고되었다.

• 주사부위 반응 : 1, 2, 3, 4 각 군에서 5명(2.5%), 9명(4.4%), 1명(0.9%), 3명(2.9%)에서 보고되었다.

• serum sickness/serum sickness-like reactions : 1군 1명(0.5%)에서 보고되었다.

• 기생충 감염 : 보고되지 않았다.

- SOC별로 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 감염 및 기생충 감염(CT-39 300 mg, Xolair 300 mg, CT-39 150mg, Xolair 150mg군에서 각각 21명[10.3%], 22명[10.7%], 12명[11.2%], 12명[11.7%])이었고, PT별로는 비인두염(각각 7명[3.4%], 4명[2.0%], 7명[6.5%], 2명[1.9%])이었다.

Table 12-8 Treatment-emergent Adverse Events Reported for ≥ 2% of Patients in any Treatment Arms by Preferred Term – (Safety Set) – Treatment Period I

	Arm 1 (N = 203)	Arm 2 (N = 205)	Arm 3 (N = 107)	Arm 4 (N = 103)
Preferred Term[1]	**Number (%) of Patients**			
COVID-19	5 (2.5%)	7 (3.4%)	4 (3.7%)	2 (1.9%)
Dizziness	0	0	3 (2.8%)	2 (1.9%)
Headache	5 (2.5%)	5 (2.4%)	0	4 (3.9%)
Injection site reaction	5 (2.5%)	9 (4.4%)	1 (0.9%)	3 (2.9%)
Nasopharyngitis	7 (3.4%)	4 (2.0%)	7 (6.5%)	2 (1.9%)

[투여기간 2]

Table 12-6 Overview of Treatment-Emergent Adverse Events – (Safety-TP2 Subset) – Treatment Period II

	Arm 1 (N = 187)	Arm 2-1 (N = 96)	Arm 2-2 (N = 96)	Arm 3 (N = 101)	Arm 4 (N = 98)
Total number of TEAEs	**78**	**35**	**43**	**30**	**25**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE	47 (25.1%)	25 (26.0%)	25 (26.0%)	18 (17.8%)	17 (17.3%)
Related to the study drug	8 (4.3%)	7 (7.3%)	4 (4.2%)	1 (1.0%)	5 (5.1%)
Unrelated to the study drug	41 (21.9%)	19 (19.8%)	22 (22.9%)	17 (16.8%)	14 (14.3%)
Total number of TESAEs	**5**	**0**	**2**	**0**	**0**
Number (%) of patients with at least 1 TESAE	5 (2.7%)	0	2 (2.1%)	0	0
Related to the study drug	1 (0.5%)	0	0	0	0
Unrelated to the study drug	4 (2.1%)	0	2 (2.1%)	0	0

Total TEAEs leading to death	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Number (%) of patients with TEAEs leading to death	1 (0.5%)	0	0	0	0
Related to the study drug	0	0	0	0	0
Unrelated to the study drug	1 (0.5%)	0	0	0	0
Total number of TEAEs leading to study drug discontinuation	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	1 (0.5%)	0	0	0	0
Related to the study drug	1 (0.5%)	0	0	0	0
Unrelated to the study drug	0	0	0	0	0
Total number of TEAEs classified as allergic reaction Type I/anaphylaxis	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as allergic reaction type 1/anaphylaxis	0	0	0	0	0
Total number of TEAEs classified as injection site reaction	**1**	**4**	**3**	**1**	**1**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as injection site reaction	1 (0.5%)	3 (3.1%)	2 (2.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Related to the study drug	1 (0.5%)	3 (3.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Unrelated to the study drug	0	0	1 (1.0%)	0	0
Total number of TEAEs classified as serum sickness/serum sickness-like reactions	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as serum sickness/serum sickness-like reactions	1 (0.5%)	0	0	0	0
Related to the study drug	1 (0.5%)	0	0	0	0
Unrelated to the study drug	0	0	0	0	0
Total number of TEAEs classified as parasitic (helminth) infections	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as parasitic (helminth) infection	0	0	0	0	0

- 이상사례(TEAE)

투여기간2 동안 이상사례는 132명(22.8%)에서 보고되었으며 CT-P39/CT-P39군 47명(25.1%), Xolair/CT-P39군 25명(26.0%), Xolair/Xolair군 25명(26.0%), CT-39 150/300군 18명(17.8%), Xolair 150/300군 17명(17.3%)에서 보고되었다.

최소 1건의 이상사례를 경험한 환자 비율은 동일한 투여를 유지한 환자(CT-39/CT-39 및 Xolair/Xolair군)와 투여를 전환한 환자(Xolair/CT-39군) 간에 유사했다. 투여기간 1에서 150mg을 투여한 환자에서 이상사례의 발생률이 약간 낮았다. 시험약을 전환하거나 용량을 증량한 후 이상사례 발생률 증가의 증거가 없었다.

- 이상사례 중증도

대부분의 이상사례는 grade 1, 2였다. grade 3 이상의 이상사례를 1건 이상 경험한 환자는 1, 2-1, 2-2, 3, 4군에서 각각 6명(3.2%), 1명(1.0%), 1명(1.0%), 2명(2.0%), 1명(1.0%) 이었다. grade 4, 5는 1군에서 각각 1명(0.5%) 였다.

grade 3 이상의 이상사례 중 혈중 creatine phosphokinase 증가가 3명(1군 1명(0.5%), 2-1군 1명(1.0%), 3군 1명(1.0%)에서 보고되었다.

- 임상시험약과 관련이 있는 이상사례

임상시험약과 관련이 있는 이상사례는 25명(4.3%)에서 보고되었으며 1, 2-1, 2-2, 3, 4군에서 각각 8명[4.3%], 7명[7.3%], 4명[4.2%], 1명[1.0%], 5명[5.1%]이었다.

- 중대한 이상사례(SAE)

중대한 이상사례는 1군(CT-P39), 2-2군(Xolair/Xolair)에서 각각 5명(2.7%), 2명(2.1%)에서 보고되었다. 시험약과 관련된 SAE는 1군 1명(0.5%)이었다.

- 사망

  1건의 사망이 1군에서 보고되었으나 시험약과 관련성이 없는 것으로 판단되었다.

- 시험약 중단을 초래한 이상사례

  시험약 중단을 초래한 이상사례가 1군 1명(0.5%)에서 보고되었으며 시험약과 관련성이 있는 것으로 판단되었다.

- 관심 이상사례(AESI)

• 타입 1 알러지 반응/아나필락시스 : 보고되지 않았다.

• 주사부위 반응: 1, 2-1, 2-2, 3, 4 각 군에서 1명(0.5%), 3명(3.1%), 2명(2.1%), 1명(1.0%), 1명(1.0%)에서 보고되었다.

• serum sickness/serum sickness-like reactions : 1군 1명(0.5%)에서 보고되었다.

• 기생충 감염 : 보고되지 않았다.

- SOC별로 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 감염 및 기생충 감염(CT-39/CT-39, Xolair/CT-39, Xolair/Xolair, CT-39 150/300, Xolair 150/300군에서 각각 24명[12.8%], 8명[8.3%], 12명[12.5%], 11명[10.9%], 6명[6.1%])이었고, PT별로는 COVID-19(각각 5명[2.7%], 2명[2.1%], 1명[1.0%], 2명[2.0%], 3명[3.1%]) 및 비인두염(각각 6명[3.2%], 2명[2.1%], 4명[4.2%], 1명[1.0%], 0명)이었다.

Table 12-9 Treatment-emergent Adverse Events Reported for ≥ 2% of Patients in any Treatment Arms by Preferred Term – (Safety-TP2 Subset) – Treatment Period II

	Arm 1 (N = 187)	Arm 2-1 (N = 96)	Arm 2-2 (N = 96)	Arm 3 (N = 101)	Arm 4 (N = 98)
Preferred Term[1]	Number (%) of Patients				
COVID-19	5 (2.7%)	2 (2.1%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	3 (3.1%)
Headache	1 (0.5%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)	0	1 (1.0%)
Injection site reaction	1 (0.5%)	3 (3.1%)	2 (2.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)
Nasopharyngitis	6 (3.2%)	2 (2.1%)	4 (4.2%)	1 (1.0%)	0
Upper respiratory tract infection	3 (1.6%)	0	0	4 (4.0%)	1 (1.0%)

(3) 임상실험실 평가

표 26: 시험 CT-P39 3.1(전체 기간)에서의 베이스라인 후 CTCAE 3 등급 이상 실험실 결과: 안전성 분석군 및 안전성-TP2 하위군

CTCAE 용어 CTCAE 등급	CT-P39 300 mg (N=203)	Xolair 300 mg (N=205)	Xolair/ CT-P39[1] (N=96)	Xolair/ Xolair[1] (N=96)	CT-P39 150 mg (N=107)	Xolair 150 mg (N=103)
임상 화학검사						
ALT 증가						
3 등급	0	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0
AST 증가						
3 등급	1 (0.5)	0	0	0	0	0
CPK 증가						
3 등급	0	1 (0.5)	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0
4 등급	4 (2.0)	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0
고칼륨혈증						
3 등급	0	1 (0.5)	0	1 (1.0)	0	0
고중성지방혈증						
3 등급	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
혈액검사						
빈혈						
3 등급	1(0.5)	0	0	0	0	0
호중구 수 감소						
3 등급	1(0.5)	1(0.5)	0	1(1.0)	0	0

[1] 투여기간 1 동안 Xolair에 무작위 배정된 후 투여기간 2 전에 CT-P39 또는 Xolair에 재무작위 배정된 환자를 기준으로 한다. 투여기간 2 전 중단으로 인해 Xolair 300 mg 군의 환자 수는 전체 수에 합산되지 않을 수 있다.

- 투여기간 1에서 CT-P39 300mg군의 환자 1명(0.5%)에서 CTCAE 4등급 크레아틴 인산활성효소(CPK) 증가가 보고되었다. CPK 수치 증가는 제20주(154 IU/L) 및 제24주(234 IU/L)에 예정 외 방문 동안 다음 평가에서 정상으로 회복되었으므로 일시적이었다. 시험약과 관련이 없는 4등급 혈중 크레아틴 인산활성효소 증가 이상사례로 보고되었다. 환자가 전체 시험기간 동안 정상 ECG 결과를 보였으므로 이는 심장 문제로 간주되지 않았다.
- 투여기간 2에서 4등급 CPK 증가는 CT-P39/CT-P39군의 3명(1.6%), Xolair/Xolair군의 1명(1.0%)에서 보고되었다. 이러한 소견 모두 심장 문제로 간주되지 않았으며 시험자는 해당 사례를 임상적으로 유의하지 않은 이상으로 평가했다.

(4) 활력징후, 과민증, ECG, 신체검사

- 시험 CT-P39 3.1 동안 활력징후 값 및 체중의 베이스라인 대비 평균 변화는 작았으며, 어느 시점에서도 투여군 사이에 주목할 만한 차이는 없었다.
- 과민증 모니터링 동안 각 시점에서 시험약 투여 전의 결과와 비교하여 시험약 투여 후 이상에서 주목할 만한 변화는 없었다.
- 베이스라인 시 정상 ECG 결과에서 시험 기간 동안 이상이 발생한 임상적으로 유의한 ECG 소견으로의 변동을 보고한 환자는 없었다.
- 대다수의 환자는 베이스라인 신체검사 결과가 정상이었고 이는 각 시점에 정상으로 유지되었다. 베이

스라인 시 정상에서 베이스라인 후 임상적으로 유의한 변화가 가장 흔하게 나타난 신체계통은 피부였다.

9) 면역원성 결과

항약물항체(ADA) 및 중화항체(NAb)의 발생은 각 시점에서 군별 유사하였다. 오말리주맙은 ADA가 적게 나타나는 것으로 알려져 있으며 각 시점에서 ADA 양성인 환자는 5%보다 적었다.

항약물항체(ADA) 및 중화항체(NAb)의 발생은 졸레어를 CT-P39로 전환한 후에도 증가하지 않았다.

항약물항체(ADA) 및 중화항체(NAb) 양성 환자에서 각 군간 임상적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다.

Visit	CT-P39 300 mg (N=203)	Xolair 300 mg (N=205)	CT-P39 150 mg (N=107)	Xolair 150 mg (N=103)
	n (%)			
Post-treatment (Treatment Period I up to Week 12)				
ADA Positive	3 (1.5%)	5 (2.4%)	2 (1.9%)	0
NAb Positive (as % of ADA positive)	1 (33.3%)	2 (40%)	1 (50%)	0

Visit	CT-P39/ CT-P39 (N=187)	Xolair/ CT-P39 (N=96)	Xolair/ Xolair (N=96)	CT-P39 150/300 (N=101)	Xolair 150/300 (N=98)
	n (%)				
Post-treatment (Treatment Period II up to Week 24)					
ADA Positive	11 (5.9%)	3 (3.1%)	1 (1.0%)	6 (5.9%)	1 (1.0%)
NAb Positive (as % of ADA positive)	5 (45.5%)	0	0	5 (83.3%)	1 (100.0%)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- '6.4. 임상약리시험 및 6.5.1. 유효성·안전성시험 개요' 항 참고

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(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제12주에 ISS7의 LS 평균(SE) 변화는 CT-P39 300 mg 및 Xolair 300 mg군 간에 유사했다(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 포함되었다.
- 여러 이차평가변수에서도 시험약과 대조약간 전반적으로 유사한 결과를 보였다.
- 약동학 평가에서 Ctrough 농도를 측정하였으며 동일 용량에서 시험약과 대조약간 유사한 경향을 나타냈다.
- 약력학 평가에서 유리 IgE농도가 시험약 및 대조약 투여 후 감소됨을 확인하였다. 총 IgE농도가 시험약 및 대조약 투여 후 증가하였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 최소 1건의 이상사례를 경험한 환자 비율 측면에서 CT-P39군과 Xolair군 간에 일관되었고 주목할 만한 차이는 없었다.
- 12주 후 졸레어군에서 일부 CT-P39로 전환시 이상사례에서 유의한 변화는 관찰되지 않았다.
- 전체기간 동안 최소 1건의 중대한 이상사례를 경험한 환자의 비율은 CT-P39 300 mg, Xolair 300 mg, Xolair/CT-P39, Xolair/Xolair, CT-P39 150 mg, Xolair 150 mg군에서 각각 3.9%, 2.0%, 1.0%, 2.1%, 1.9%, 2.9%였다.
- 1건의 사망(CT-P39 300 mg군)이 보고되었으며, 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다.
- 임상실험실 데이터, 활력징후, 신체검사 결과는 투여군간 유사하였다.
- 면역원성은 낮게 나타났으며 시험군과 대조군간 유사하였다.

6.5.9. 적응증 외삽의 타당성에 대한 자료

오말리주맙은 세 가지 주요 기전을 통해 작용하는 것으로 여겨진다(Holgate *et al.*, 2014; Castro & Kraft, 2008; Okayama *et al.*, 2020).

- 유리 IgE의 결합 및 중화;
- 효과기 세포의 수용체에 대한 결합으로부터 IgE의 대체;
- 비결합 수용체의 재순환을 통한 IgE 수용체의 하향조절;

분자 경로의 비균질성과 알레르기성 천식, CRSwNP, CSU의 임상적 특징은 별개이지만, 전신 생물학 및 병태생리학에서 상태 간에 다음과 같은 여러 특징이 공유된다.

(1) 모든 표적 상태는 알레르기 항원과의 초기 접촉에 의해 유도되는 알레르기 성분을 가지고 있으며, 이후 알레르기 및 염증 연쇄반응의 전신 증가를 통해 전파된다. 이러한 경로는 흔히 사이토카인(예: IL-4, IL-5, IL-13), 기타 매개체(예: 히스타민, 류코트리엔, 프로스타글란딘), 그리고 호염기구, 호산구, 비만세포, 수지상세포, T 세포, B 세포와 같은 염증세포와 연관이 있다.

(2) 모든 표적 상태는 IgE 수치 변화(전신 또는 국소 조직 내) 및/또는 IgE 수용체 상태의 다양한 변화와 관련이 있었다. 따라서, IgE 작용의 억제는 Xolair 라벨의 모든 상태를 치료하기 위한 통일된

치료 접근법이다.

(3) 오말리주맙의 잘 확립된 치료 유효성은 표적 상태의 발병기전에서 IgE 매개 경로의 일반적인 역할을 강화한다.

(4) 발표된 문헌은 모든 표적 질환에서 오말리주맙이 세 가지 주요 효과, 즉 유리 IgE의 결합/중화, IgE 수용체에 대한 결합으로부터 IgE의 대체, IgE 수용체의 하향조절을 통해 치료 효과를 발휘함을 시사하나, 이러한 효과의 상대적 기여도는 완전히 이해되지 않았다. 문헌은 승인된 적응증에서 오말리주맙의 추가 MoA 또는 표적 외 효과가 있음을 시사하지 않는다.

승인된 모든 적응증에서 IgE 및 IgE 의존적 경로는 질병의 병태생리에 기여하며, 오말리주맙의 MoA는 IgE에 결합/중화하여 IgE 수용체에 대한 결합을 막고 IgE 수용체를 하향조절하는 것이다.

오말리주맙의 일반적인 PK 특성은 흡수, 분포, 제거 측면에서 승인된 적응증이 있는 환자, 알레르기성 천식, CRSwNP가 있는 성인 및 청소년 환자와 CSU가 있는 성인 및 청소년 환자에서 유사한 것으로 보고되었다. 모집단 PK에 기반하여, CSU 환자에서 오말리주맙 분포는 알레르기성 천식 환자와 유사했으며, 항정상태에서 24일 평균 혈청 제거 반감기를 보였다(Xolair SmPC 및 USPI).

또한, 승인된 모든 적응증에서 오말리주맙에 대한 항약물 항체(ADA)는 거의 검출되지 않았다. 천식의 승인을 위해 평가된 임상시험에서 오말리주맙을 투여받은 환자에서 매우 낮은 ADA 발생률(1/1723, <0.1%)이 보고되었으나, 천식 또는 관련 상태가 있는 7500명이 넘는 환자를 포함한 완료된 제1, 2, 3상 시험 자료의 통합 분석에서 측정가능한 ADA는 없었다(Corren *et al.*, 2009). 4건의 CSU 시험 전체에서 ADA가 검출되지 않았으므로 오말리주맙의 ADA는 CSU, 알레르기성 천식, CRSwNP에서 유사하게 드물다는 결론을 내릴 수 있다(Xolair FDA 임상 약리학 검토, 2014).

천식 및 CSU의 AE 프로파일은 위약과 비교하여 명백한 경향 없이 유사하다(Kaplan *et al.*, 2017). 오말리주맙을 투여받은 CSU 환자에서 가장 빈번한 AE에는 비인두염, 부비동염, 상기도 감염, 바이러스성 상기도 감염, 두통, 기침이 포함되며, 이는 Xolair의 승인된 모든 적응증에서 일관적이었다(Xolair SmPC 및 USPI).

오말리주맙의 기저 작용 기전은 승인된 모든 적응증에 대해 환자에서 유리 IgE 제거에만 의존하며, 오말리주맙의 PK, 안전성, 면역원성은 다양한 적응증 간에 다양한 프로파일을 생성하지 않는다.

상기 논의된 포괄적 생물학적 유사성 시험 및 적응증 전반에서 유사한 MoA를 근거로, CT-P39는 Xolair가 허가된 모든 적응증 전반에서 유사한 안전성 및 유효성 프로파일을 보일 것이라고 결론내릴 수 있다. 이는 하나의 적응증에서 생물학적 유사성이 입증된 경우, 적절한 과학적 근거가 있다면 대조약의 다른 적응증으로 외삽이 허용된다고 명시한 EMA 지침 등과 일치한다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 약동학과 관련하여 건강한 성인을 대상으로 한 1상 임상시험(CT-P39 1.1)에서 CT-P39, EU 졸레어 및 US 졸레어의 약동학적 동등성을 입증하였음.
  - 건강한 성인을 대상으로 한 1상 임상시험(CT-P39 1.1)에서 CT-P39, EU 졸레어 및 US 졸레어의 약동학 특성을 비교하였으며, CT-P39와 유럽 졸레어 및 US 졸레어의 모든 군간 비교에서 $AUC_{0\text{-}inf}$ 와

Cmax의 geometric LSMeans 비율의 양측 90% CI는 사전 정의된 동등성 한계인 0.80에서 1.25 내에 포함되어 약동학적 동등성을 확인하였음.

- 유효성과 관련하여 3상 임상시험(CT-P39 3.1)에서 만성 특발성 두드러기 환자를 대상으로 CT-P39과 EU 졸레어 간의 유효성의 동등성을 입증하였음.
  - 최소 6개월의 CSU(만성 특발성 두드러기) 병력이 있고 이 기간동안 현재 H1-항히스타민제의 사용에도 불구하고 연속 6주 이상 두드러기 및 가려움증을 경험한 만 12~75세의 환자에서, 기저치 대비 제12주에 ISS7의 LS 평균(SE) 변화는 CT-P39 300 mg 및 Xolair 300 mg군 간에 유사했다(각각 -9.21[0.796] 및 -9.98[0.798]). 투여 차이 추정치에 대한 95% CI는 [-0.37, 1.90]로 사전 정의된 한계인 [-2.00, 2.00] 내에 포함되었음.
- 안전성과 관련하여 시험약과 대조약간 안전성 프로파일은 임상적으로 의미있는 차이를 보이지 않았음.
  - 1상 임상시험에서 전체적으로 CT-P39과 유럽산 졸레어 및 미국산 졸레어의 150mg 단회 피하 투여는 건강한 시험대상자에서 유사한 안전성 프로파일 및 양호한 내약성을 보였음. 이상사례가 보고된 대상자의 비율은 세 군간 유사하였으며 모든 이상사례는 경증 내지 중등도였음. 가장 빈번한 이상사례는 두통, 주사부위반응이었음.
  - 3상 임상시험에서 시험약과 대조약의 노출은 전반적으로 유사하였으며, 전반적으로 이상사례는 군간 유사한 비율로 보고되었고 안전성 프로파일에서 시험약과 대조약 간에 유의한 차이는 없었음. 가장 빈번한 이상사례는 비인두염, COVID-19, 주사부위반응, 두통이었음.
  - 면역원성과 관련하여 시험약과 대조약 모두 항약물항체 생성률은 낮았으며 유사하였음.
- 임상시험으로부터의 약동학, 유효성 및 안전성 결과에서 신청 품목은 국내 허가된 졸레어의 동등생물의약품으로서 타당함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 : 2024.05.16.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 졸레어프리필드시린지주(오말리주맙)과의 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)셀트리온	허가일	2024.06.24.
제품명	옴리클로프리필드시린지주 (오말리주맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.1
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(1.0 밀리리터) 중 오말리주맙 150 밀리그램 1 프리필드시린지(0.5 밀리리터) 중 오말리주맙 75 밀리그램		
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.

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

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

* 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)