의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023.04.12.	접수번호	20230070515
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국노바티스(주)		
제 품 명		졸레어프리필드시린지주300(오말리주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		오말리주맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형 : 용액주사제 함량 : 1 프리필드시린지(2.0 밀리리터) 중 오말리주맙 300.00 밀리그램		
신청사항	효능효과	알레르기성 천식 (Allergic Asthma), 비용종을 동반한 만성비부비동염 (Chronic rhinosinusitis with nasal polyps), 만성 특발성 두드러기 (Chronic Spontaneous Urticaria)		
	용법용량	1. 알레르기성 천식 (Allergic Asthma) 및 비용종을 동반한 만성 비부비동염 (CRSwNP): 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) (상세내용 생략)		
최종 허가 사항	허가일자	2024.03.07.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		미국(FDA) : 2003.06.20. 졸레어 최초 허가/ 2023.08.18. 300mg 추가 유럽(EMA) : 2005.10.25. 졸레어 최초 허가/ 2023.11.20. 300mg 추가		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사원, 남주선 연구관, 오정원(김남수) 과장
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 김영은 주무관, 도희정 연구관, 김호정(장정윤) 과장 (기시) 최예진 주무관, 도희정

			연구관, 김호정(장정윤) 과장 (RMP) 김보라 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	**GMP 담당자**	김해인 심사원, 한연해 사무관, 안광수 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. 비용종을 동반한 만성비부비동염 (Chronic rhinosinusitis with nasal polyps)

○ 성인 (만 18세 이상)

기존 치료(비강용 코르티코스테로이드)에 적절하게 조절되지 않는 비용종을 동반한 만성 비부비동염의 추가 유지 치료

3. 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) 및 비용종을 동반한 만성 비부비동염 (CRSwNP):

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)

표1 및 표2의 1회 투여 용량에 따라, 매 투여 시 이 약 75~600 mg을 1~4회에 나누어 주사할 수 있다. (표3 투여 용량에 따른 투여 용법 참조)

표1. 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 표 2 참조					

* 체중 30kg미만의 비용종을 동반한 만성 비부비동염 환자에 대해서는 연구되지 않음

표2. 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 용량추천에 대한 데이터가 없음		
>1200-1300	300	375	450	525				
>1300-1500	300	375	525	600				
* 체중 30kg 미만 및 150kg 초과 비용종을 동반한 만성 비부비동염 환자에 대해서는 연구되지 않음.								

면역글로불린 E의 기저치나 체중(kg)이 용량표의 한도 밖에 있을 경우, 이 약을 투여하여서는 안 된다.

표3. 1회 투여 용량에 대한 프리필드시린지주*의 투여 용법(주사횟수**, 주입량) 전환표

1회 투여 용량(mg)	시린지 수			주사 횟수	총 주입용량(ml)
	75mg	150mg	300mg		
75	1	0	0	1	0.5
150	0	1	0	1	1.0
225	1	1	0	2	1.5
300	0	0	1	1	2.0
375	1	0	1	2	2.5
450	0	1	1	2	3.0
525	1	1	1	3	3.5
600	0	0	2	2	4.0

* 졸레어 프리필드시린지주 300mg은 12세 미만의 환자에게 투여하여서는 안 된다.
** 해당 표는 환자를 위한 최소 주사 횟수를 나타내고 있으며, 원하는 용량을 달성하기 위해 다른 용량 조합이 가능함.

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.

<u>투여방법</u>
이 약은 피하주사를 통하여 투여하여야만 하며 정맥 내 투여나 근육주사를 통하여 투여하여서는 안 된다.
졸레어프리필드시린지주 300mg은 12세 미만의 환자에게 투여하여서는 안 된다. 졸레어프리필드시린지주 75mg 및 150mg은 6 - 11세의 알레르기성 천식 소아 환자에

게 사용될 수 있다.
투여용량에 도달하기 위해 2회 이상의 주사가 필요한 경우, 주입은 반드시 두 곳 이상의 투여 부위에 투여한다(표3 참조).
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 프리필드시린지주 사용 시 전체 용량 투여를 위해 이에 대한 안내를 받아야 한다. ('사용상의 주의사항 14. 적용상의 주의' 항 참조)

<u>투여기간, 모니터링 및 용량의 조절</u>
알레르기성 천식에 대한 임상시험에서 이 약 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.
비용종을 동반한 만성 비부비동염에 대한 임상시험에서 이 약을 투여하고 최소 4주차에 1차 평가에서 비용종 점수(NPS) 및 비충혈 점수(NCS)의 변화가 관찰되었다. 지속적인 치료의 필요성은 환자의 질병 중증도와 증상 조절 수준에 기초하여 주기적으로 재평가되어야 한다.
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

1. 경고

이 약 투여 후 기관지경련, 저혈압, 실신, 두드러기 및/또는 인후 또는 혀의 혈관부종으로 나타나는 아나필락시스 발생이 보고되었다. 아나필락시스는 이 약 첫 투여 후 바로 발생하기도 하였으나 정기적으로 투여를 시작한 1년 후에도 발생한 바 있다. 아나필락시스 위험을 고려하여 이 약은 의료진들에 의해 투여가 시작되어야 하며, 이 약 투여 후 적절한 시간 동안 환자를 면밀히 관찰해야 하며 이 약을 투여하는 의료진들은 생명을 위협할 수 있는 아나필락시스 발생에 대비해야 한다. 환자들에게 아나필락시스에 대한 증상 및 징후에 대해 알려주고 증상 발생 시 즉시 의료처치를 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 (프리필드시린지주 제형에 한함)

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

면역계 이상 환자

1) 모든 단백질에서와 같이, 이 약 투여 시 아나필락시스 및 아나필락시스성 쇼크를 포함한 국소 또는 전신 알레르기 반응이 발생할 수 있으며, 이러한 반응은 이 약 장기 투여 후에도 발생할 수 있다. 대부분의 반응은 이 약을 초회 및 반복 투여 후 2시간 내에 발생하였으나, 일부는 투여 2시간 후(24시간 이후에도) 발생하기도 하였다. 아나필락시스성 반응의 약 60~70%은 이 약의 초기 3번의 투여에서 보고되었다. 따라서, 이 약의 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 이 약에 대한 항체가 적은 수의 환자에서 검출되었다. 항-오말리주맙 항체의 임상적 연관성은 잘 알려지지 않았다.

3) 이 약을 포함한 인간화 단클론항체를 투여 받은 환자들에게 제3형 지연형 알러지 반응인 혈청병 및 혈청병 유사반응이 나타났다. 병태생리학적 기전은 오말리주맙에

대한 항체 생성에 따른 면역복합체 형성과 축척일 것으로 추정된다. 이러한 증상은 이 약의 초회 또는 반복투여 1~5일 후, 또는 장기간 투여 후 발현되었다. 혈청병 관련 증상으로는 관절염/관절통, 발진(두드러기 또는 다른 형태), 발열, 림프절병증이 있다. 이 증상들을 예방하거나 치료하기 위해 항히스타민제와 부신피질호르몬제를 사용할 수 있고, 의심되는 증상이 있을 경우 보고하도록 환자들에게 알려주어야 한다.

4) 처그-스트라우스 증후군 (Churg-Strauss syndrome) 및 과호산구증가증후군 : 중증의 천식 환자에게서 전신성 과호산구증가증후군 또는 알레르기성 호산구육아종 혈관염 (처그-스트라우스 증후군)이 드물게 있을 수 있으며, 통상 이들은 모두 전신 코르티코스테로이드로 치료되었다. 드물지만 이 약을 포함하여 천식 약물 치료를 받고 있는 환자에게서 전신성 호산구증가증 및 혈관염이 있거나 발생할 수 있으며, 이들은 통상 경구용 코르티코스테로이드 감량과 관련이 있다. 의사들은 이러한 환자들에게 뚜렷한 호산구증가증, 혈관염성 발진, 폐증상 악화, 부비동 이상, 심장 합병증 및/또는 신경병증의 발생에 대해 주의를 주어야 한다.

5) 위에서 언급된 면역계 이상이 중증으로 나타나는 모든 경우, 이 약의 중단을 고려한다.

기생충(연충) 감염 환자

몇몇 기생충 감염에 대한 면역반응에서 면역글로불린E가 관여될 수 있다. 기생충 감염에 대한 만성 고위험 환자 군을 대상으로 한 위약 대조 임상시험 결과, 이 약 투여 환자군에서 경과, 중증도 및 감염치료제에 대한 반응은 변하지 않았으나 감염률이 경미하게 높게 나타났다. 그러한 감염을 탐지하도록 디자인되지는 않았으나 전반적인 임상시험 프로그램에서 기생충 감염률은 1,000명당 1명 미만이었다. 그러나 기생충 감염의 위험률이 높은 환자들에 있어서, 특히 기생충 감염이 풍토병으로 나타나는 지역에 여행 시 주의가 요구된다. 권장된 구충제에 대하여 환자가 반응하지 않을 경우, 이 약의 투여를 중단하는 것을 고려하여야 한다.

4. 일반적인 주의

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

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

3) 이 약은 아토피 피부염, 알레르기성 비염, 음식물 알레르기에서 적절히 연구된 바 없다.

4) 자가면역질환, 면역복합체 매개 증상을 가진 환자 또는 신기능이나 간기능 부전

을 가진 환자를 대상으로 하여 이 약의 투여를 연구한 바가 없으므로 이 약을 이러한 환자군에 투여할 경우 주의하여야 한다.
5) 알레르기성 천식 및 비용종 환자에서, 이 약으로 치료 개시 후 전신용 혹은 흡입용 코르티코스테로이드를 갑자기 중단하는 것은 권장되지 않는다. 코르티코스테로이드 감량은 의사의 감독 하에서 실시해야 하며 서서히 진행해야 할 수 있다.
6) 이 약의 제거용 주사침 뚜껑은 천연 고무 라텍스의 파생물을 포함하고 있다. 천연 고무 라텍스가 제거용 주사침 뚜껑에서 검출되지 않는다 할지라도 라텍스에 민감한 사람들에 대한 이 약의 안전한 사용 여부는 연구되지 않았다. (프리필드시린지주 제형에 한함)

5. 약물이상반응

1) 알레르기성 천식

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

12세 이상의 청소년 및 성인을 대상으로 하는 이 약의 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 이 약을 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 드물게	 인두염 기생충 감염
면역계 장애 드물게	 아나필락시스성반응, 다른 중대한 알레르기성 상태 항치료항체 발현
신경계 장애 흔하게 흔치않게	 두통* 현기증, 기면, 감각이상, 실신
혈관계 장애 흔치않게	 체위성 저혈압, 홍조
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	

흔치않게 드물게	기침, 알레르기성 기관지경련 후두부종
위장관계 장애 흔하게 흔치않게	 상복부 통증** 오심, 설사, 소화불량의 징후 및 증상
피부 및 피하조직 장애 흔치않게 드물게	 두드러기, 발진, 소양증, 광과민증 혈관부종
전신장애 및 투여부위 병태 매우 흔하게 흔하게 흔치않게	 발열** 통증, 홍반, 소양증, 부어오름과 같은 주사부위반응 체중증가, 피로, 팔의 부어오름, 인플루엔자양 병증

* : 6 ~ 12세 소아에서는 매우 흔하게 나타남
** : 6 ~ 12세 소아에서 나타남

2) 비용종을 동반한 만성 비부비동염 (Chronic rhinosinusitis with nasal polyps)
18세 이상의 환자들을 대상으로 한 2개의 위약 대조군 연구에 대한 데이터는 아래와 같다. 이 연구에서 환자들은 이 약 150mg ~ 600mg를 매 2주 혹은 4주 마다 투여받거나 혹은 위약을 투여 받았다. 모든 환자들은 기저 비강용 모메타손을 투여받았다. 비용종 환자들을 대상으로 한 안전성 프로파일은 알레르기성 천식 혹은 만성 특발성 두드러기의 안전성 프로파일과 일치하였다. 위약 대비 빈번하고, 가장 빈번하게(>3%) 보고된 약물이상반응은 표 6에 나타내었다.
임상 연구에서 이 약을 투여 받은 총 안전성군에서 기록된 약물이상반응들을 기관별 및 빈도별로 표5 에 나타내었다. 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100에서 <1/10), 흔치않게(≥1/1,000에서 <1/100), 드물게(≥1/10,000에서 <1/1,000).

표5. 비용종에 대한 임상 연구에서 나타난 약물이상반응

약물이상반응 (MedDRA 권장용어)	오말리주맙을 투여한 비용종 환자 대상 임상연구 1,2 통합		빈도 범주
	위약 N=130	오말리주맙 N=135	
신경계 장애			
두통	7 (5.4%)	11 (8.1%)	흔하게
현기증	1 (0.8%)	4 (3.0%)	흔하게
근골격계 및 결합조직 장애			
관절통	2 (1.5%)	4 (3.0%)	흔하게

위장관계 장애			
상복부 통증	1 (0.8%)	4 (3.0%)	흔하게
전신장애 및 투여부위 병태			
주사부위 반응 (주사부위 반응, 주사 관련 반응, 주사부위 통증)	2 (1.5%)	7 (5.2%)	흔하게

3) 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 표6에 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).

표6. 권장 용량 투여 시 만성 특발성 두드러기 안전성 데이터베이스(1일부터 12주)에서의 약물이상반응

약물이상반응 (MedDRA 권장용어)	임상연구 Q4881g, Q4882g, Q4883g 취합			빈도 범주
	위약 N=242	150mg N=175	300mg N=412	
감염 및 기생충 감염				
비인두염	17 (7.0%)	16 (9.1%)	27 (6.6%)	흔하게
부비동염	5 (2.1%)	2 (1.1%)	20 (4.9%)	흔하게
바이러스성 상기도 감염	0	4 (2.3%)	2 (0.5%)	흔하게
신경계 장애				
두통	7 (2.9%)	21 (12.0%)	25 (6.1%)	매우 흔하게
근골격계 및 결합조직 장애				
관절통	1 (0.4%)	5 (2.9%)	12 (2.9%)	흔하게

1일부터 24주까지의 치료 기간 동안(임상연구 Q4881g 및 Q4883g) 약물이상반응 기준을 충족하여 추가적으로 보고된 사례:

감염: 호흡기 상부 감염(위약 3.1%, 150 mg 3.4%, 300 mg 5.7%), 요로감염(위약 1.8%, 150 mg 4.6%, 300 mg 2.4%)
신경계 장애: 부비동 두통(위약 0%, 150 mg 2.3%, 300 mg 0.3%)
근골격계 및 결합조직 장애: 근육통(위약 0%, 150 mg 2.3%, 300 mg 0.9%), 사지 통증(위약 0%, 150mg 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.
4) 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. 신중투여 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
5) 특이적(Special interest) 약물이상반응
아나필락시스
시판 후 조사에서, 이 약에 노출된 것으로 추정된 500,000명 이상의 환자에서 관찰된 아나필락시스성 반응의 전체 수를 기초로 하였을 때, 이 약에 노출된 환자들의 아나필락시스의 빈도는 0.2%로 추정되었다. 오말리주맙과 관련이 없는 아나필락시스 병력은 이 약을 투여하였을 때, 아나필락시스의 위험요인이 될 수 있다.
악성 종양
12세 이상의 청소년 및 성인 대상의 초기 임상시험에서 이 약 투여군과 대조군간의 발생한 암에 있어서 수치적인 불균형이 있었다. 관찰된 사례의 빈도는 이 약 투여군 및 대조군 모두 ‘흔치않음(<1/100)’이었다. 이 약 투여를 받은 5,007명의 환자와 이 약 투여를 받지 않은 2,829명의 환자를 비교한 5년간의 관찰연구 및 4,254명의 이 약 투여군과 3,178명의 위약군을 대상으로 실시된 다수의 무작위, 이중 눈가림 위약 대조 임상시험에서 이 약은 악성종양의 위험 증가와 관련이 없는 것으로 나타

났다. 이 약 임상시험 프로그램에서 전반적으로 관찰된 악성 종양의 발현율은 일반적인 인구군에서 보고된 악성 종양 발현율과 유사하였다. 6 ~ 12세 소아를 대상으로 하는 임상시험 중 이 약 투여군에서는 악성 종양이 나타나지 않았고, 대조군에서 1건의 악성 종양 보고가 있었다.

동맥혈전색전증

동맥혈전색전증은 뇌졸중, 일과성 허혈발작, 심근경색, 불안정협심증, 심혈관성 사망(원인 불명의 사망 포함)을 포함한다. 8주 혹은 그 이상의 기간 동안 진행된 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험을 종합하여 분석한 결과 1,000 인년 당 동맥혈전색전증의 비율은 이 약 투여군이 2.69(5/1856 인년), 위약 투여군이 2.38(4/1680 인년)로 나타났다. (위험비 1.13, 95% 신뢰구간 0.24-5.71)

5년간의 관찰연구의 최종 분석 결과 1,000 인년 당 동맥혈전색전증의 발생률은 이 약 투여군이 7.52(115/15286 인년)이고 대조군이 5.12(51/9963 인년)였다. 기저치 심혈관 위험 요소를 조절한 다변량분석에서 위험비는 1.32였다.

혈소판

임상시험에서 일반적인 임상검사치 하한 이하의 혈소판수를 보인 환자는 거의 없었다. 이러한 변화들 중 출혈이나 헤모글로빈수치의 감소와 연관되어 있는 변화는 없었다. 인간이 아닌 영장류에서 관찰된 혈소판수치의 지속적인 감소 양상은 인간(6세 이상의 환자)에서는 보고되지 않았다. 단, 시판 후 특발성 혈소판감소증이 단발적으로 보고된 바 있다.

기생충 감염

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

6. 상호작용

1) 싸이토크롬 P450 효소계, 배출펌프 및 단백 결합 기전은 이 약의 소실에 관여하지 않는다; 따라서, 약물 상호작용의 가능성은 거의 없다. 이 약으로 다른 약물이나 백신과 실시된 정식의 상호작용 연구는 없다. 천식 및 만성 특발성 두드러기 치료에 흔히 처방되는 약물이 이 약과 상호작용을 하리라 생각할 수 있는 약리학적 이유는 없다.

2) 알레르기성 천식 (Allergic Asthma): 임상연구에서 이 약은 흡입 및 경구용 코르티코스테로이드제, 흡입용 단기지속성 및 장기지속성 베타 작용제, 류코트리엔 조절제, 테오필린, 경구용 항히스타민제와 흔히 병용하여 사용되었다. 흔하게 사용되는 이러한 천식 약물에 의하여 이 약의 안전성이 변경된 징후는 없었다. 특정 면역제제(탈감작 약물)와 이 약의 병용투여에 대한 데이터는 제한적이다. 특정 면역제제와 이

약을 병용투여 시의 유효성은 확립되지 않았다. 현재까지의 데이터를 볼 때, 기존 탈감작 약물을 투여 중인 환자에 있어 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약을 면역억제제와 병용투여한 임상연구에서, 이 약의 안전성 및 유효성은 단독 투여와 차이가 없었다.

3) 비용종을 동반한 만성 비부비동염 (Chronic rhinosinusitis with nasal polyps): 임상연구에서 이 약은 비강용 모메타손 스프레이와 병용하여 사용되었다. 다른 비강용 코르티코스테로이드, 기관지 확장제, 항히스타민제, 류코트리엔 수용체 길항제, 교감신경작용제 및 국소 비강 마취제 또한 흔히 병용하여 사용되었다. 흔하게 사용되는 이러한 비용종 약물에 의하여 이 약의 안전성이 변경된 적응증은 없었다

4) 만성 특발성 두드러기(Chronic Spontaneous Urticaria): 임상연구에서 이 약을 항히스타민제(항-H1, 항-H2) 및 류코트리엔 수용체 길항제(LTRA)와 병용하여 사용되었다. 제Ⅲ상 임상연구 Q4881g 및 Q4882g에서는 모든 피험자에게 H1-항히스타민제를 이 약 또는 위약과 함께 투여하였다. 제Ⅲ상 임상연구 Q4883g에서는 모든 피험자에게 1가지 이상 H1-항히스타민제 및/또는 H2-항히스타민제 및/또는 LTRA를 이 약 또는 위약과 함께 투여하였다. 이러한 약물과 이 약을 함께 투여할 때 오말리주맙의 안전성은 알레르기성 천식의 안전성과 비교하여 달라진다는 증거는 없었다. 또한, 집단 약동학 분석에 의하면 H2-항히스타민제와 LTRA가 오말리주맙의 약동학에 미치는 의미 있는 영향은 관찰되지 않았다. 이 약과 면역억제제의 병용요법은 평가된 바 없다.

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

7. 임부, 수유부, 가임기 여성 및 남성에 대한 투여 및 수태능

임부

이 약의 임부에 대한 투여에 있어서 통제된 대조 임상 연구는 없다. 임신 중 이 약의 노출에 대한 등록 연구(EXPECT)에서 이 약에 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 이 약을 투여 받은 여성은 중증의 천식을 앓고 있었기 때문에 영유아 저체중의 원인이 이 약 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 이 약은 산모에서 발달 중인 태아로 이동할 수 있다. 사이노몰거스 원숭이로 수행한 생식독성시험에서

기관 형성 기간 동안 최대 권장 용량의 약 5배에 달하는 용량(모체 피하투여 용량 기준, 최대 75mg/kg/week) 피하 투여했을 때 임부독성, 태아독성 또는 기형성 증거는 없었다. 이 약은 임신, 분만, 수유 기간 동안 투여했을 때 태아 또는 신생아 성장에 부정적인 영향을 미치지 않았다.

수유부
모유에 이 약이 존재하는지 여부 또는 모유 생산에 미치는 영향에 관한 정보는 없다. 단, 이 약은 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 이 약에 노출된 유아에서 통계적으로 의미있게 증가하지 않았다.
모유 수유로 인한 발달 및 건강 유익성은 산모에서 이 약의 임상적 필요성 및 이 약 또는 모체의 기저 상태가 모유 수유 아동에 대한 잠재적 부작용과 함께 고려되어야 한다.

가임기 여성 및 남성
가임기 여성은 이 약 치료 중 피임해야 한다. 임신을 계획 중인 여성은 이 약의 사용을 특별히 권장하지는 않는다.

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

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

9. 소아에 대한 투여
6세 미만의 알레르기성 천식 소아 환자, 18세 미만의 비용종 환자 및 12세 미만의 만성 특발성 두드러기 환자에 있어서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 해당 연령대의 환자들에게 이 약을 사용하는 것은 권장되지 않는다.

10. 신손상 또는 간손상 환자에 대한 투여

신기능 또는 간기능 손상이 이 약의 약물동력학에 미치는 영향에 대한 연구는 실시된 적이 없다. 임상 용량에서 이 약의 제거는 세망내피계(reticular endothelial system: RES)에서의 분해를 포함하는 면역글로불린 G 제거 과정에 의해 주로 이루어지므로 신손상 및 간손상에 의해 변하지 않을 것이다. 이러한 환자에 대하여 이 약의 용량 조절은 권장되지 않으나, 주의하여 투여한다.

11. 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

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

12. 과량 투여 시의 처치

이 약의 최대 내약 용량은 결정된 바 없다. 단회 투여량으로서 환자에 4,000밀리그램까지 투여된 적 있으며 이 경우 용량 제한적 독성은 관찰되지 않았다. 환자에게 투여된 최대 축적 용량은 20주에 걸쳐 44,000밀리그램을 투여한 경우였으며 이 경우 급성 부작용은 나타나지 않았다.

13. 기타

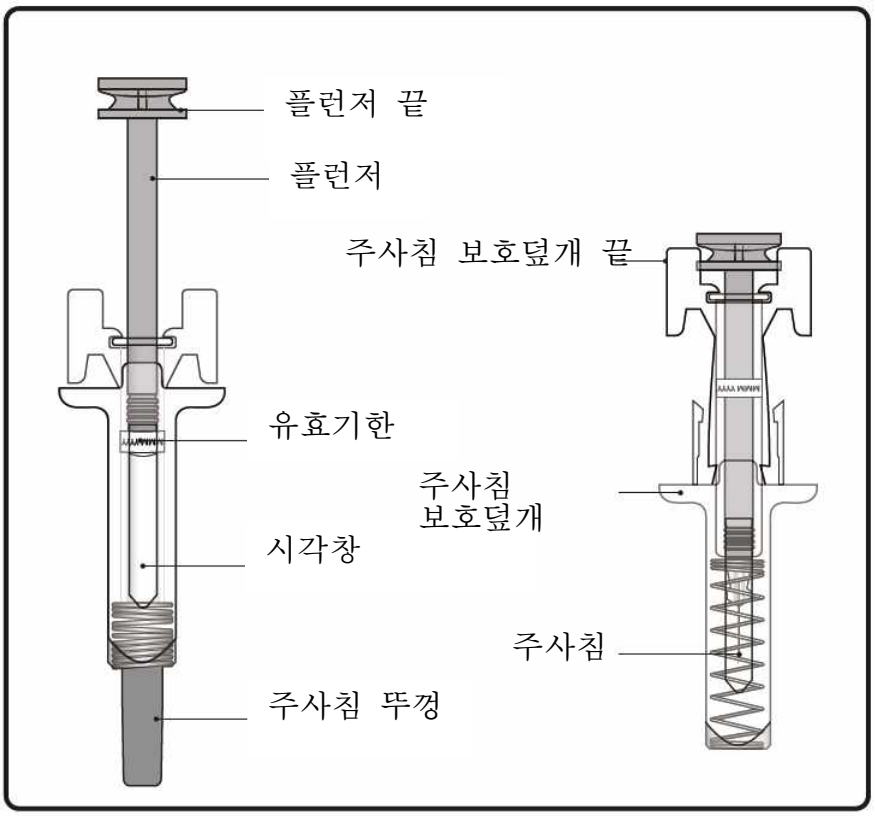
이 약에 대한 정식 발암성시험은 실시되지 않았다.

14. 적용상의 주의

졸레어프리필드시린지주 (27 Gauge 주사침)

이 약을 투여하기 전에 아래 내용을 모두 읽고 이해해야 하며, 질문이 있는 경우 담당 의사에게 문의한다.

담당 의료인의 판단 하에 자가 투여를 하는 경우, 환자 또는 간병인은 담당 의료인 혹은 간호사로부터 교육을 받아야 한다. 12세 미만의 소아는 스스로 투약하기 어려우므로, 담당 의료인이 적절하다고 판단하는 경우 간병인이 적절한 교육을 받은 후 투여 가능하다.



투여 전 참고 사항

이 약은 피하주사로만 투여한다(피부 아래 지방층에 직접 주사)

외부 상자 또는 플라스틱 포장의 밀봉이 손상된 경우 시린지를 사용하지 않는다.

시린지가 단단한 표면에 떨어졌거나 혹은 주사침 뚜껑이 제거된 후에 떨어졌으면 사용하지 않는다.

시린지를 총 48시간 이상 냉장고 밖에 보관한 경우 사용하지 않고 폐기하며, 새로운 시린지를 사용한다.

시린지에는 주사가 끝난 후 주사침을 덮기 위해 활성화되는 주사침 보호덮개가 있다. 이는 주사 후 시린지를 다루는 사람이 주사침에 찔려 다치는 것을 방지한다.

시린지를 재사용하거나 분해하지 않는다.

플런저를 뒤로 당지기 않는다.

용량표

이 약은 3가지 용량으로 제공(각 상자에 하나의 시린지)되며, 적용상의 주의사항은 3가지 용량 모두에 적용된다.

담당 의료진에 처방한 용량에 따라 전체 용량을 투여하기 위해 하나 이상의 프리필드시린지주를 사용하여 주입해야 할 수 있다. 아래의 용량표는 전체 용량을 투여하기 위해 필요한 프리필드시린지주 조합을 나타낸다.

중요: 12세 미만의 어린이를 위한 용량인 경우 파란색(75mg) 및 보라색(150mg) 프리필드시린지주만 사용하는 것이 권장된다. 12세 미만 어린이를 위한 프리필드시린지주의 권장 조합에 대해서는 아래 용량 표를 참고한다.

용량표 관련 질문이 있는 경우 담당 의료진에게 문의한다.

파란색 플런저의 졸레어프리필드시린지주 75 mg	보라색 플런저의 졸레어프리필드시린지주 150 mg	회색 플런저의 졸레어프리필드시린지주 300 mg
파란색 플런저 	보라색 플런저 	회색 플런저 

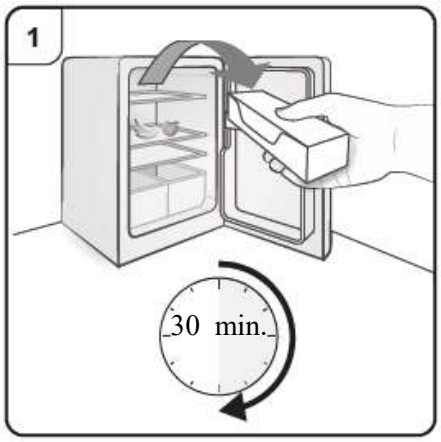
용량	해당 용량을 위해 필요한 프리필드시린지주	파란색 75 mg	보라색 150 mg	회색 300 mg
75 mg	파란색 1			
150 mg	보라색1			
225 mg	파란색 1 + 보라색 1			
300 mg (12세 이상)	회색1			
300 mg (12세 미만의 소아)	보라색2			
375 mg (12세 이상)	파란색1 + 회색1			
375 mg (12세 미만의 소아)	파란색1 + 보라색2			
450 mg (12세 이상)	보라색1 + 회색1			
450 mg (12세 미만의 소아)	보라색 3			
525 mg (12세 이상)	파란색1 + 보라색1 + 회색1			
525 mg (12세 미만의 소아)	파란색 1 + 보라색 3			
600 mg (12세 이상)	회색 2			
600 mg (12세 미만의 소아)	보라색 4			

투여 준비

1 단계. 실온에 두기

시린지를 포함한 박스를 냉장고에서 꺼내어 **열지 않은 상태로 실온에 도달할 때까지 둔다(최소 30분).**

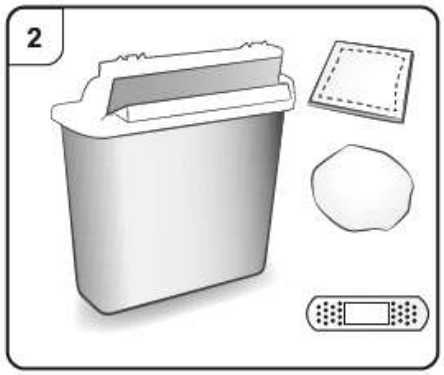
참고: 전체 용량을 투여하기 위해 하나 이상의 시린지 (박스 당 하나의 시린지)가 필요한 경우에는(용법□용량 표 참고) 모든 박스를 냉장고에서 동시에 꺼낸다.



2 단계. 물품 준비

다음과 같은 물품이 필요하다(박스에 포함되어 있지 않음):

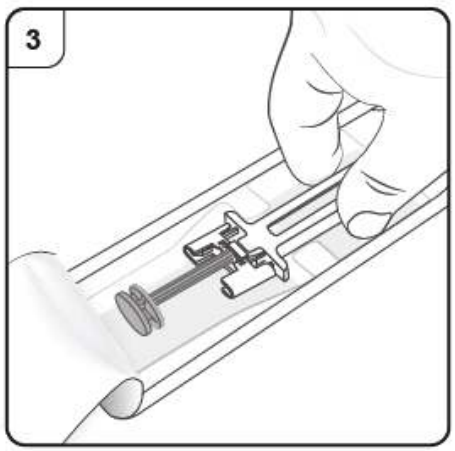
- 알코올 솜
- 코튼 볼 또는 거즈 패드
- 폐기용 전용용기
- 반창고



3 단계. 꺼내기

포장을 벗겨내고 플라스틱 용기를 개봉한다. 그림과 같이 가운데를 잡고 시린지를 꺼낸다.

주사할 준비가 될 때까지는 주사침 뚜껑을 제거하지 **않는다.**



4 단계. 시린지 검사

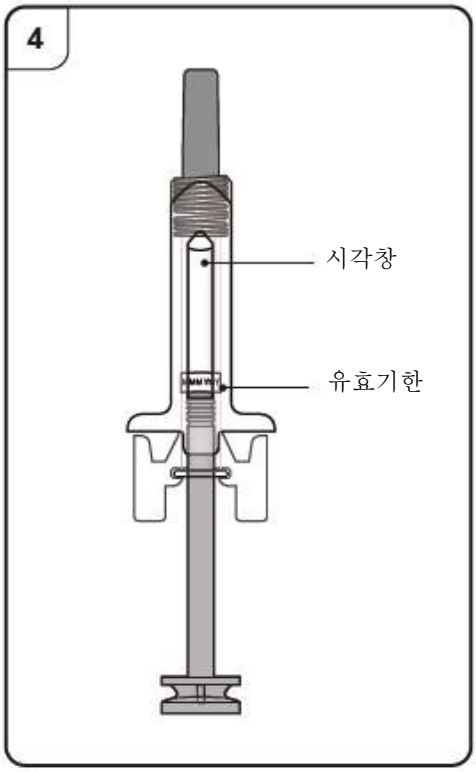
시린지의 시각창을 통해 살펴본다.

내부의 액체는 투명하거나 약간 탁해야 한다.

색상은 무색 내지 미황색-노랑색까지 다양할 수 있다. 액체에 기포가 보일 수 있으며 이는 정상적인 현상이다. 기포를 제거하려 하지 **않는다**.

- 주사액에 입자가 있거나 확연하게 흐리거나 갈색으로 보이는 경우에는 시린지를 사용하지 **않는다.**
- 시린지가 손상된 것으로 보이거나 누출된 경우에는 시린지를 사용하지 **않는다.**
- 시린지 라벨 및 박스에 인쇄된 유효기한(EXP)이 지난 후에는 시린지를 사용하지 **않는다.**

이러한 모든 경우에 담당 의사, 간호사 혹은 약사에게 연락한다.

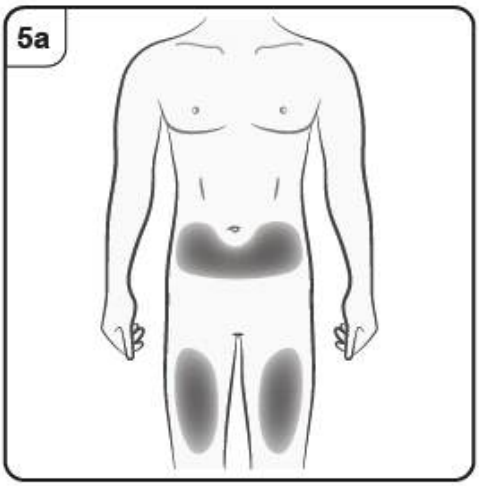


5 단계. 주사 부위 선택

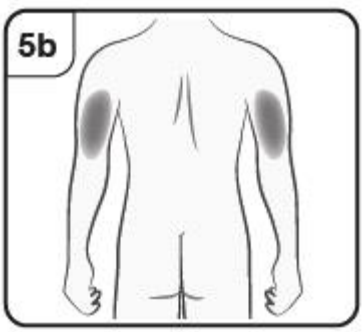
허벅지 앞쪽 혹은 하복부 부위에 주사해야 하며 배꼽 주위 5cm 부위에는 주사하지 않는다.

피부가 연하거나, 멍이 들거나, 붉거나 각질이 있거나, 단단한 피부나 흉터 또는 늘어난 자국이 있는 부위에 주사하지 **않는다.**

참고: 전체 용량을 투여하기 위해 시린지가 두 개 이상 필요한 경우에는 최소한 2cm 이상 떨어진 곳에 주사한다.



담당 간병인, 의사 혹은 간호사가 주사를 놓는 경우에는 상완 바깥에 주사하는 것도 가능하다.



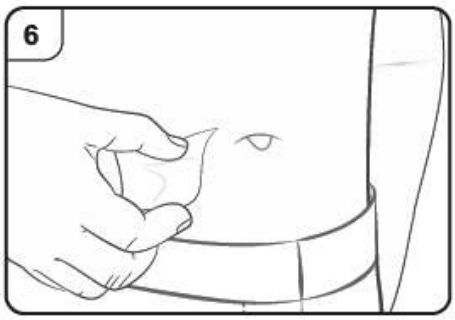
투여방법

6 단계. 주사 부위 깨끗이 하기

손을 깨끗이 씻는다.

선택한 주사 부위를 알코올 솜으로 닦은 뒤, 주사하기 전에 마르도록 둔다.

주사하기 전에 깨끗한 피부를 만지거나 입으로 불지 **않는다.**

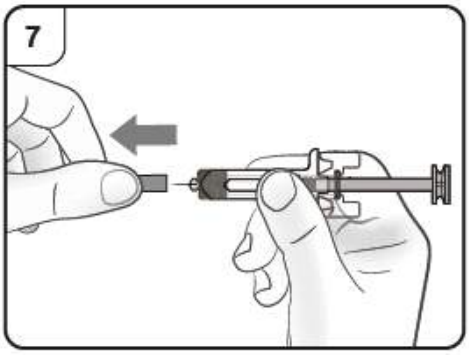


7 단계. 주사침 뚜껑 제거하기

시린지에서 주사침 뚜껑을 제거하기 위해 똑바로 강하게 잡아당긴다. 주사침 끝에 액체 한 방울이 보일 수 있으며 이는 정상적인 현상이다.

주사침 뚜껑을 다시 끼우지 **않는다.**

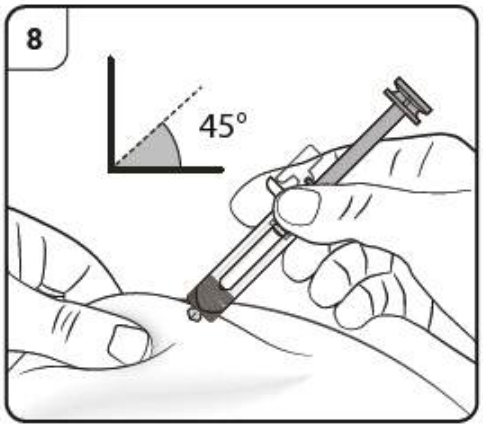
주사침 뚜껑을 버린다.



8 단계. 주사침 삽입하기

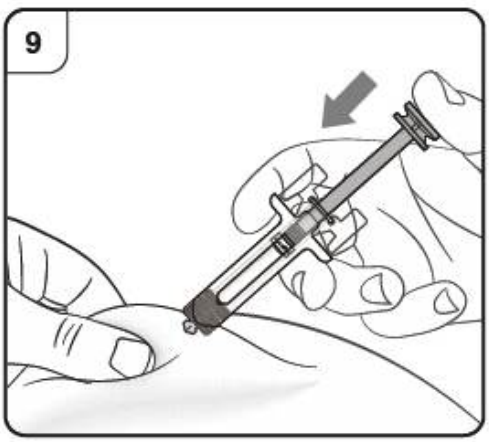
주사 부위의 피부를 부드럽게 잡은 후 주사하는 동안 잡은 상태를 유지한다. 다른 손으로 주사침을 그림과 같이 약 45도 각도로 피부에 삽입한다.

주사침을 삽입하는 동안 플런저를 누르지 **않는다.**



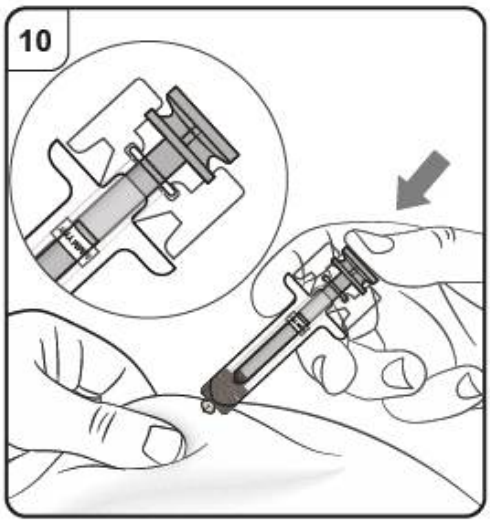
9 단계. 주입 시작하기

피부를 계속해서 잡은 채로플런저를 **끝까지** 천천히 누른다. 이렇게 하면 전체 용량이 주입되게 된다.



10 단계. 주입 완료하기

그림과 같이 플런저 끝이 주사침 보호덮개 날개 사이로 오도록 한다. 이렇게 하면 주사침 보호덮개가 활성화되고 주입이 종료된 후에 주사침을 덮게 된다.



11 단계. 플런저 떼어내기

주사 부위에 시린지를 그대로 유지한 채로, 주사침 보호덮개가 주사침을 덮을 때까지 천천히 플런저를 떼어낸다. 주사 부위에서 시린지를 제거하고 잡았던 피부를 놓는다.

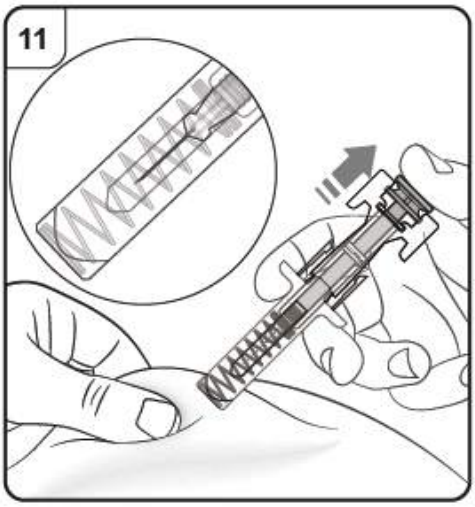
주사 부위에 소량의 혈액이 있을 수 있으며, 출혈이 멈출 때까지 코튼 볼 혹은 거즈 패드로 주사 부위를 압박한다. 주사 부위를 문지르지 **않는다.** 필요한 경우, 작은 반창고로 주사 부위를 덮는다.

참고: 전체 용량을 투여하기 위해 시린지가 두 개 이상 필요한 경우에는 12 단계에서 설명된 대로 사용한 시린지를 버린다.

전체 용량을 투여하기 위해 필요한 모든 시린지에 대해 2단계에서 12단계를 반복한다.

하나를 주사한 직후에 연달아 주사한다.

2cm 이상 떨어져 주사되는지 확인해야 한다.



투여이후

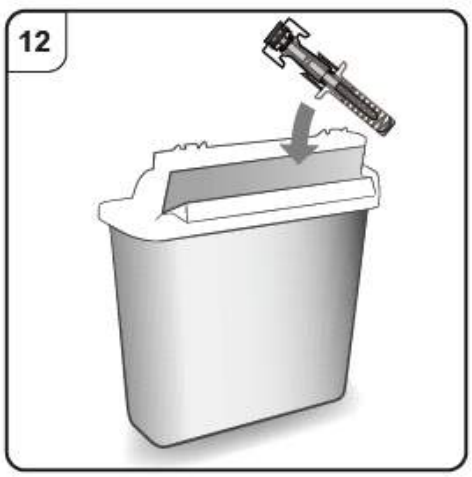
12 단계. 시린지 폐기하기

사용한 시린지를 사용 후 즉시 폐기용 전용용기 (즉, 천공되지 않는 닫을 수 있는 용기 혹은 비슷한 것)에 넣는다.

시린지를 가정용 쓰레기와 함께 버리지 **않는다.**

주사침 뚜껑을 다시 시린지에 끼우려 하지 **않는다.**

침폐기통의 적절한 폐기에 관해 담당 의사나 약사와 상의한다. 폐기 관련 규정이 있을 수 있다.



15. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 2 ° C - 8 ° C에서 냉장 보관하며, 얼리지 않는다.
이 약은 박스에 보관된 채로 사용하기 전에 실온(25° C)에서 총 48시간 동안 보관할 수 있다. 필요한 경우 냉장고에 다시 넣을 수 있다.
차광을 위해 사용할 준비가 될 때까지 원래의 용기에 보관한다.
어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

16. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보
(1) 작용 기전
이 약은 인간 면역글로불린 E(IgE)에 선택적으로 결합하는 재조합 DNA 유래 인간화 단클론 항체로 인간 구조 형성 영역과 IgE에 결합하는 뮤린 모항체의 상보성 결정 영역을 포함하는 IgG1 kappa이다.

(2) 알레르기성 천식 및 비용종
이 약은 IgE에 결합하여 IgE의 FceRI 결합을 방지함으로써, 알레르기 연쇄반응 촉발에 이용될 수 있는 유리 IgE의 양을 감소시킨다. 이 약을 이용한 아토피성 시험대상자 치료 결과 FceRI 수용체의 현저한 하향조절이 나타났으며, 분리한 호염기구의 in vitro에서 히스타민 방출은 투여 전 수치에 비해 알레르겐 자극 후 약 90% 감소했다. 이 약의 투여는 혈액 및 조직 호산구 감소 및 선천, 적응성 및 비면역 세포에 의한 IL-4, IL-5, IL-13을 포함한 염증 매개체 감소에 의해 입증되는 바와 같이 IgE 매개성 염증을 억제한다.
(3) 만성 특발성 두드러기(CSU)
CSU에서 이 약의 작용 기전에 대한 한 가지 가설은 혈중 및 이후 피부에서 유리 IgE 수치를 낮춘다는 것이다. 이는 표면 IgE 수용체의 하향조절로 이어져, Fc ε RI 경로를 통한 하류 신호전달을 감소시켜 세포 활성화 및 염증 반응을 억제한다. 그 결과, CSU의 빈도와 증상의 중증도가 감소된다. 또 다른 가설은 순환 유리 IgE 수치 감소가 피부 비만 세포의 신속하고 비 특이적인 탈감작으로 이어진다는 것이다. Fc ε RI의 하향 조절은 반응을 지속하는 데 도움이 될 수 있다.

2) 약동학적 정보
(1) 흡수, 분포, 대사 및 배설
① 흡수
이 약은 피하 투여 후, 평균 절대 생체이용률 62%로 흡수되며 0.5 mg/kg을 초과하

는 용량에서 선형적이다.
알레르기성 천식 및 비용종 환자
성인 및 청소년 환자에서 단회 피하 투여 후, 이 약은 천천히 흡수되어 평균 7~8 일 후 최고 혈청 농도에 도달했다. 이 약의 다회 투여 후, 항정상태에서 제 0 일부터 제14 일까지 혈청 농도-시간 곡선하면적은 첫 투여 후의 최대 6 배였다.
만성 특발성 두드러기(CSU) 환자
성인 및 청소년 CSU 환자에서 단회 피하 투여 후, 이 약은 천천히 흡수되어 평균 6~8 일 후 최고 혈청 농도에 도달했다. 이 약은 단회 피하 투여된 75mg~600mg 용량 범위에서 선형 약동학을 보였다. 4 주마다 투여했을 때, 이 약의 최저 혈청 농도는 용량 수준에 비례하여 증가했다.
② 분포
in vitro에서, 이 약은 IgE 와 크기가 제한된 복합체를 형성한다. 침강 복합체 및 분자량이 100 만 달톤을 초과하는 복합체는 in vitro 또는 in vivo에서 관찰되지 않는다. 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 조직 분포 시험에서 어떤 장기 또는 조직에 의해서도 125I-오말리주맙의 특이적 흡수는 나타나지 않았다.

이 약의 피하 투여 후 겉보기 분포용적은 78 ± 32 mL/kg이었다.
③ 대사 및 배설
이 약의 제거에는 표적 리간드인 IgE 와의 특이적 결합 및 복합체 형성을 통한 제거뿐만 아니라 IgG 제거 과정이 포함된다. 마우스 및 원숭이를 대상으로 한 시험들에서, 오말리주맙:IgE 복합체는 일반적으로 IgG 제거보다 더 빠른 속도로 RES 내에서 Fc 감마 수용체와의 상호작용에 의해 제거되었다.
알레르기 천식 및 비용종 환자
알레르기 천식 및 비용종 환자에서 이 약의 혈청 제거 반감기는 평균 26 일이었고, 겉보기 청소율은 평균
2.4 ± 1.1mL/kg/day였다. 체중이 2 배 증가하면 겉보기 청소율이 약 2 배였다.
만성 특발성 두드러기(CSU) 환자
CSU 환자에서, 항정상태에서의 이 약 혈청 제거 반감기는 평균 24 일이었고 항정상태 겉보기 청소율은 평균 240 mL/day(80 kg 환자의 경우 3.0 mL/kg/day에 해당)였다.
(2) 특수 환자 군
① 특정 집단
이 약의 집단 약동학을 분석하여 인구통계 특성의 영향을 평가했다. 이러한 자료 분석은 알레르기성 천식 환자 및 CSU 환자에서 연령, 인종, 민족, 성별 또는 체질량지수에 대한 용량 조절이 필요하지 않음을 입증한다. 비용종 환자에서도 연령 또는

성별에 따른 용량 조절이 필요하지 않음이 입증되었지만, 인종 및 민족 관련 데이터는 용량 조절에 대한 정보를 얻기에 제한적이었다.
② 신장 또는 간 장애 환자
알레르기성 천식 환자 및 CSU 환자에서 신장 또는 간 손상 환자에 대한 약동학 또는 약력학 자료는 없다.

3) 임상시험 정보
① 알레르기성 천식
만 12 세 이상의 성인 및 청소년
천식 시험1
고용량 흡입 코르티코스테로이드와 지속성 베타 2 작용제를 투여 받았음에도 불구하고 폐기능이 감소하고(FEV1 40~80% 예측) 천식 증상 조절이 불량한 419 명의 만 12~79 세 중증 알레르기성 천식 환자를 대상으로 한 이중눈가림, 위약대조 28 주 시험에서 이 약의 유효성 및 안전성이 입증되었다. 대상 환자는 전신 코르티코스테로이드 치료가 필요한 다중 천식 악화를 경험했거나 고용량 흡입 코르티코스테로이드 및 지속성 베타2 작용제를 지속적으로 투여했음에도 불구하고 지난 1년 동안 중증 천식 악화로 인해 입원 또는 응급실 방문한 경험이 있는 환자였다. 이 약 또는 위약이 >1,000 마이크로그램의 베클로메타손 디프로피오네이트(또는 등가량) + 지속성 베타2 작용제에 대한 부가요법으로 피하 투여되었다. 경구 코르티코스테로이드(22%), 테오필린(27%), 항류코트리엔(35%) 유지요법이 허용되었다. 투여 단계에서 천식 병용 요법은 변경되지 않았다.
전신 코르티코스테로이드 돌파요법을 요하는 천식 악화율이 일차 평가변수였다. 이 약은 천식 악화율을 19% 감소시켰다(p = 0.153). 이 약을 지지하는 통계적 유의성(p<0.05)을 보인 추가 평가에는 중증 악화(시험대상자의 폐 기능이 개인 최고 수치의 60% 미만으로 감소 및 전신 코르티코스테로이드 필요) 및 천식 관련 응급 방문(입원, 응급실 및 예정 외 의사 방문)의 감소와 치료 효과에 대한 의사의 전반적 평가, 천식 관련 삶의 질(AQL), 천식 증상 및 폐 기능 개선이 포함되었다.
하위군 분석에서 치료 전 총 IgE ≥76 IU/ml인 환자는 이 약의 임상적으로 의미 있는 이점을 경험할 가능성이 더 높았다. 시험1의 이러한 환자들에서 이 약은 천식 악화율을 40% 감소시켰다(p = 0.002). 또한 이 약의 중증 천식 연구 전반에 걸쳐 총 IgE ≥76 IU/ml 모집단에서 더 많은 환자가 임상적으로 의미 있는 반응을 보였다. 시험1 모집단의 결과가 표7에 포함되어 있다.

표7. 시험1의 결과

	시험1 전체 모집단

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

* 현저한 개선 또는 완전한 관리

** 전체 평가 분포에 대한 p값

천식 시험 2 및 3

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

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

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

천식 시험 2와 3 모두에서 위약과 비교하여 이 약으로 치료받은 환자에서 환자 당 악화 횟수가 감소했다(표 8).

표8. 천식 시험2 및 시험3에서 환자 당 천식 악화 횟수

스테로이드 안정기 (16주)				
환자 당 악화 횟수	천식 시험 2		천식 시험 3	
	이 약 N=268	위약 N=257	이 약 N=274	위약 N=272

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

만 6 세에서 12 세 미만 아동

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

천식 시험4

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

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

천식 시험5

흡입형 코르티코스테로이드(베클로메타손 디프로피오네이트 168-420 mcg/day)로 천식이 잘 조절되는 소아 334 명(이 중 6~12세 298명)을 대상으로 안전성을 일차 평가하는 28 주 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험이었다. 16 주간 스테로이드 치료

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

② 비용종을 동반한 만성 비부비동염

비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험대상자를 등록한 2 건의 무작위 배정, 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험에서 이 약의 안전성 및 유효성을 평가했다(시험 1, N=138; 시험 2, N=127). 시험대상자들은 2 주 또는 4 주마다 피하로 이 약 또는 위약을 투여 받았다. 모든 시험대상자는 전체 시험 기간 동안 비강내 모메타손 배경 요법을 받았다. 시험대상자들은 24 주 동안 이 약 또는 위약을 투여 받은 후 4주 추적관찰 기간을 거쳤다.

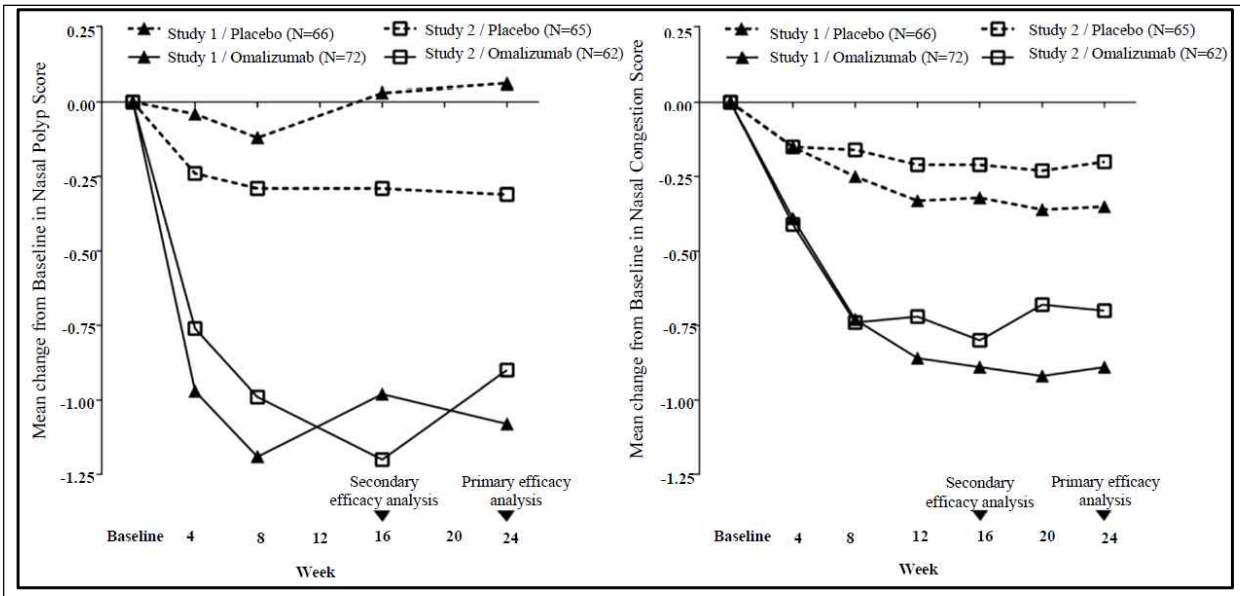
공동 일차 평가변수는 제24 주에 양측 비부비동염 점수(NPS) 및 평균 일일 비충혈 점수(NCS)였다. 비부비동염 시험 1 과 2 모두에서, 이 약을 투여 받은 시험대상자는 위약을 투여 받은 환자보다 베이스라인 대비 제24 주 NPS 및 주간 평균 NCS에서 통계적으로 유의하게 더 큰 개선을 보였다. 비부비동염 시험 1 및 2의 결과가 표 9에 제시되어 있다.

표 9. 비용종을 동반한 만성 비부비동염에서 제24주 비용종 점수와 일일 비충혈 점수의 7일 평균의 베이스라인 대비 변화

	비부비동염 시험 1		비부비동염 시험 2	
	위약	졸레어	위약	졸레어
N	66	72	65	62
비용종 점수				
베이스라인 평균	6.32	6.19	6.09	6.44
제24주의 LS 평균 변화	0.06	-1.08	-0.31	-0.90
위약 대비 LS 평균의 차이	-1.14		-0.59	
차이에 대한 95% CI	-1.59, -0.69		-1.05, -0.12	
p-값	<0.0001		0.0140	
일일 비충혈 점수의 7일 평균의				
베이스라인 평균	2.46	2.40	2.29	2.26
제24주의 LS 평균 변화	-0.35	-0.89	-0.20	-0.70
위약 대비 LS 평균의 차이	-0.55		-0.50	
차이에 대한 95% CI	-0.84, -0.25		-0.80, -0.19	
p-값	0.0004		0.0017	

LS=least-square(최소 제곱)

그림 1.비부비동염 시험 1과 비부비동염 시험 2에서 치료군별 비충혈 점수의 베이스라인 대비 평균 변화, 비용종 점수의 베이스라인 대비 평균 변화



주요 이차 평가변수는 제24 주에 총 코 증상 점수(TNSS)의 베이스라인 대비 변화에 대한 평가였다. 이 약은 위약에 비해 평균 일일 TNSS를 유의하게 개선했다. 베이스라인부터 제24 주까지 변화에 대한 LS 평균 차이는 시험 1에서 -1.91 점(95% CI: -2.85, -0.96; p = 0.0001), 시험 2에서 -2.09 점(95% CI: -3.00, - 1.18, p<0.0001)이었다

이 약은 SNOT-22(Sino-Nasal Outcome Test, 비강 및 부비동 결과 검사)를 유의하게 개선했으며, 위약과 비교한 이 약의 베이스라인으로부터 제24 주까지 SNOT-22 변화에 대한 LS 평균 차이는 시험 1에서 - 16.12(95% CI: -21.86, -10.38; p<0.0001), 시험 2에서 -15.04(95% CI: -21.26, -8.82; p<0.0001)였다.

이 약은 또한 위약에 비해 평균 일일 UPSIT(University of Pennsylvania Smell Identification Test, 펜실베니아대학교 후각 인지 검사)를 유의하게 개선했다. 위약과 비교한 이 약의 베이스라인으로부터 제24 주까지 변화에 대한 LS 평균 차이는 시험 1에서 3.81 점(95% CI: 1.38, 6.24; p = 0.0024), 시험 2에서 3.86 점(95% CI: 1.57, 6.15; p = 0.0011)이었다.

비부비동염 시험 1 및 2에 참여한 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험대상자에서의 이 약의 장기 유효성 및 안전성을 공개 연장 시험에서 평가했다. 이 시험의 유효성 자료는 제24 주에 제공된 임상적 유익성이 제52 주까지 지속되었음을 시사한다. 안전성 자료는 전반적으로 이 약의 알려진 안전성 프로파일과 일치했다.

③ 만성 특발성 두드러기(CSU)

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

시험 Q4881g 및 Q4882g는 H1 항히스타민제 치료에도 불구하고 불응성 CSU 가 있

는 환자(만12~75 세)에서 각각 24 주 및 12 주 동안 4 주마다 75 mg, 150 mg 또는 300 mg 이 약 투여의 유효성 및 안전성을 평가했으며, 16 주 무투여 추적관찰 기간이 포함되었다.

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

시험 Q4881g 및 Q4882g에서 75 mg 용량은 일차 유효성 평가변수(베이스라인부터 제12 주까지 주간 가려움 중증도 점수의 변화) 또는 다수의 이차 평가변수를 일관되게 충족하지 못했다. 이는 유효하지 않은 것으로 간주되었으므로 더 이상 제시되지 않았다.

베이스라인부터 제12 주까지 주간 가려움 중증도 점수의 변화

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

표 10. 베이스라인부터 제12 주까지 주간 가려움 중증도 점수의 변화, 시험 Q4881g, Q4882g, Q4883g (mITT 모집단*)

	위약	이 약 150mg	이 약 300mg
시험 Q4881g			
N	80	80	81
평균 (SD)	-3.63 (5.22)	-6.66 (6.28)	-9.40 (5.73)
위약 대비 LS 평균의 차이 [1]	-	-2.95	-5.80
차이에 대한 95% CI	-	−4.72, −1.18	−7.49, −4.10
위약 대비 P-값 [2]	-	0.0012	<0.0001
시험 Q4882g			
N	79	82	79
평균 (SD)	-5.14 (5.58)	-8.14 (6.44)	-9.77 (5.95)
위약 대비 LS 평균의 차이 [1]	-	-3.04	-4.81
차이에 대한 95% CI	-	−4.85, −1.24	−6.49, −3.13
위약 대비 P-값 [2]	-	0.0011	<0.0001
시험 Q4883g			
N	83	-	252
평균 (SD)	-4.01 (5.87)	-	-8.55 (6.01)
위약 대비 LS 평균의 차이 [1]	-	-	-4.52
차이에 대한 95% CI	-	-	−5.97, −3.08
위약 대비 P-값 [2]	-	-	<0.0001

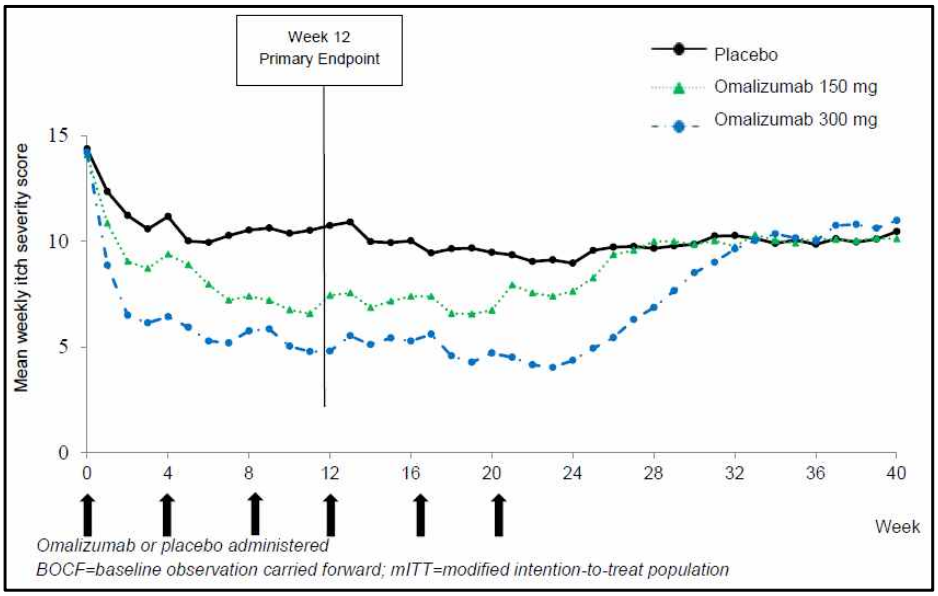
*수정된 투여 의향(mITT) 모집단: 무작위 배정되어 최소 1 회 용량의 시험약을 투여받은 모든 시험대상자들을 포함시켰다.

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

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

2 p-값은 ANCOVA t-검정에서 도출된다.

그림 2. 시간 경과에 따른 평균 주간 가려움 중증도 점수, 시험 Q4881g(BOCF, mITT 모집단)



베이스라인에서 제12 주까지 주간 두드러기 활성도 점수(UAS7)의 변화
제3 상 시험에서, 이 약 150 mg 및 300 mg 투여군은 베이스라인부터 제12 주까지 UAS7의 평균 변화에서 위약과 통계적으로 유의한 차이를 보였다(시험 Q4881g의 그림 812-2). 300 mg 투여군($p<0.0001$)의 경우 3 건의 시험 모두에서, 150 mg 투여군의 경우 Q4881g($p=0.0008$) 및 Q4882g($p=0.0001$) 시험에서 통계적 유의성을 달성했다.
24 주 투여 후 유효성
24 주 투여 후 결과는 12 주 시점과 유사한 정도의 반응이 관찰되었다.
48 주 투여 후 유효성
48 주 연구에서, 12 세에서 75 세 사이의 환자 206 명이 매 4 주마다 이 약 300mg을 투약하는 24 주 동안의 오픈 라벨 치료에 등록되었다. 이 오픈 라벨 기간 동안 치료에 반응한 환자들은 무작위로 분류되어 이 약 300mg(81 명) 또는 위약(53 명)을 4 주마다 24 주 동안 추가로 투여 받았다.
48 주 동안 이 약으로 치료를 유지한 환자 중 21%는 임상적 악화(무작위 배정 후 24 주에서 48 주 사이에 최소 2 주 연속 UAS7 점수가 12 점 이상)를 경험한 반면, 위약으로 치료한 환자는 48 주 째에 60.4%가 임상적 악화를 경험하였다. (차이 -39.4%, $p<0.0001$, 95%CI: -54.5%, -22.5%)

4) 비임상 정보

성체 또는 발육기 사이노몰거스 원숭이에서 비만 세포 탈과립으로 인한 전신 아나필락시스 반응의 증거는 없었다. 순환 오말리주맙: IgE 항체 복합체는 모든 원숭이 시험들에서 존재했으나, 이 약 투여 후 모든 기관(신장 포함)에서 면역복합체 매개 질환의 증거는 없었다. 오말리주맙: IgE 복합체는 보체를 고정하거나 보체 의존성 세포독성을 매개하지 않는다.
최대 250 mg/kg(mg/kg 단위 최고 권장 임상 용량의 최소 14 배)의 용량 수준에서 이 약의 만성 투여는 일반적으로 중추적 임상시험의 최대 인간 노출을 초과하는 혈청 농도에서 여러 비인간 영장류 종에서 발생한 혈소판 수의 용량 관련 감소를 제외하고 비인간 영장류 동물(성체 및 발육기 동물 모두)에서 내약성이 양호했다. 발육기 원숭이는 성체 원숭이보다 혈소판 영향에 더 민감했다. 또한, 사이노몰거스 원숭이의 주사 부위에서 급성 출혈 및 염증이 관찰되었으며, 이는 이종 단백질의 반복 피하 투여에 대한 국소 면역반응과 일치한다. 이 약에 대한 공식 발암성시험은 수행되지 않았다.
이 약에 대한 항체는 피하 또는 정맥 내 투여 후 일부 원숭이에서 검출되었으며 이는 이종 단백질의 투여에 기초하여 예상된다. 일부 동물들은 혈청 오말리주맙 농도가 높거나 IgE 수치가 높거나 둘 다였기 때문에 평가할 수 없었다. 그러나, 동물들은 시험의 전체 투여 기간 동안 높은 혈청 오말리주맙 농도를 유지했으며, 항-오말리주맙 항체의 존재로 인한 명백한 독성은 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 18개월 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2023.04.12.	2023.04.12.	2023.04.12.	-	2023.04.12.	-
보완요청 일자	(1차)2023.07.28. (2차)2024.01.08.	(1차)2023.07.24. (2차)2024.01.04.	(1차)2023.07.03. (2차)2024.01.11.	-	2023.07.25.	-
보완접수 일자	(1차)2023.11.24. (2차)2024.01.18.	(1차)2023.11.29. (2차)2024.01.18.	(1차)2023.12.29. (2차)2024.01.22.	-	2023.11.29.	-
최종처리 일자	2024.03.07.	2024.01.25.	2024.02.16.	-	2024.01.08.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표1] > 제2부 > Ⅱ. 자료 제출의약품 > 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | |

2) 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

5. 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 졸레어프리필드시린지주300(오말리주맙)은 기허가된 졸레어프리필드시린지주75, 졸레어프리필드시린지주150과 원료약품 및 그 분량, 효능·효과, 용법·용량이 동일한 제품이나 아래와 같은 차이가 있음.
  - 충전량의 증가 : 기존에 75mg, 150mg만 허가되어 있었으며, 300mg(신청제품) 추가
  - 새로운 용기 : 주사침의 두께 및 구성성분 및 디자인이 다른 시린지 도입
  - 완제의약품의 제조원 변경
- 건강한 지원자를 대상으로 신청제품(새로운 프리필드시린지의 300 mg/2mL)과 기허가된 졸레어프리필드시린지주150 간의 약동학적 동등성을 입증하였음. 신청제품을 1회(300 mg) 또는 기허가된 졸레어프리필드시린지주150를 2회(150mg ×2) 투여 시 Cmax, AUClast, AUCinf에서 80~125%의 동등성 한계를 만족하였음.

[약어 및 정의]

- Allergic Asthma : 알레르기성 천식
- Chronic rhinosinusitis with nasal polyps : 비용종을 동반한 만성비부비동염
- Chronic Spontaneous Urticaria : 만성 특발성 두드러기

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 알레르기용약
- 약리기전 : 졸레어주는 오말리주맙을 활성성분으로 하는 신약이다. 오말리주맙은 재조합 인간화 항-IgE 항체이며, 알레르기 증상 발생 시 중요한 역할을 하는 IgE의 활성을 억제한다. 알레르기성 질환 치료에 대한 이러한 접근은 면역기능에서 IgE의 역할에 대한 현재의 이해에 기반한다. 아토피 환자는, 자연적으로 발생하는 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.

※ 국내 품목 허가현황

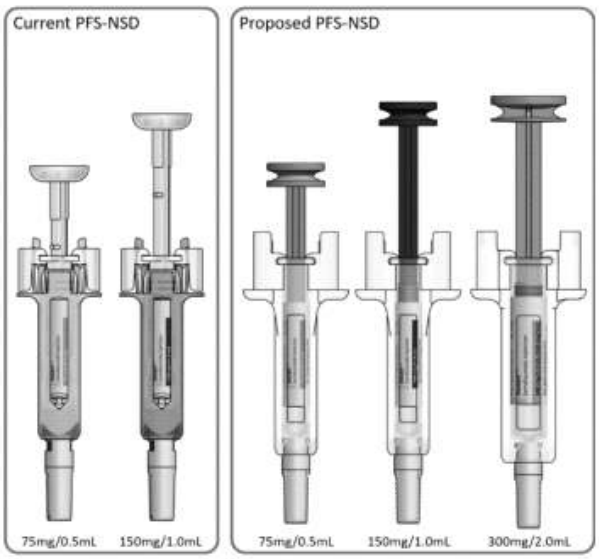
졸레어주사(오말리주맙) 2007.5.30.
졸레어프리필드시린지주150(오말리주맙) 2016.5.27.
졸레어프리필드시린지주75(오말리주맙) 2017.6.26.

1.2. 기원 및 개발경위

- 환자의 편의성 증대를 위하여 300밀리그램의 고함량 제형을 추가하고자 함. 승인된 최대 Omalizumab 투여량은 Omalizumab 150mg을 4회 주사하는 600mg이며 해당 환자에 대해서 주사 횟수를 줄이고 더 나아가 환자 편의성을 개선하기 위한 목적임.
- 기허가품목과 동일한 투여경로의 동일한 유효성분으로 효능·효과, 용법·용량, 원료약품 및 그 분량, 주성분의 별규, 기준 및 시험방법이 모두 동일함. 새로운 용기(주사침의 두께 및 구성성분 및 디자인이 다른 시린지)가 도입되었으며, 완제의약품의 제조원이 변경되었음. 이로인해 환자 및 의료진이 투여할시 참고해야 하는 적용상의 주의사항이 새롭게 기술되었으며, 주사침의 별규, 및 제조방법

에 변경사항이 있음.

※ 기허가된 졸레어프리필드시린지주와 차이점



- 인체공학적인 플런저 끝(plunger head)
- 확장된 내장형 finger flange
- 개선된 시각창 위치
- 얇아진 주사침

신규 PFS-NSD는 모든 주사용 용액 형태에 대해서 최적화된 일차 포장 용기 시스템(주사 바늘의 외경 축소 및 천연 고무인 라텍스 없이 만들어진 단단한 주사 바늘 보호대 및 유리 통)을 이용하고 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청한 효능·효과는 졸레어프리필드시린지주의 기허가사항과 동일하다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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, 순도, 미생물한도, 삼투압, 폴리소르베이트 20) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- L-아르기닌염산염, L-히스티딘염산염 수화물, L-히스티딘, 폴리소르베이트 20, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(성상, 순도, 전하이질성시험, 삼투압, 전도도, 미생물한도) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 삼투압) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20℃ 이하	원료의약품 보관 용기와 동일 재질의 용기	공정을 대표할 수 있는 배치의 60개월 장기 보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	5±3℃		공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 6개월 가속시험 결과를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	유리 바이알 또는 유리 시린지	공정을 대표할 수 있는 배치의 18개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	25℃/60% RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 6개월 가속시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 ‘밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 18개월’은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 기허가 품목에서 제출되었던 자료로 갈음함.

5. 약리작용에 관한 자료

- 기허가 품목에서 제출되었던 자료로 갈음함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가신청시 제출한 자료임을 공증한 자료 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험자료 : 1건

단계	임상시험 (번호)	디자인	대상환자	투여경로 및 용량	결과
1상	K12101 (CIGE025 K12101)	무작위배정, 3개군, 평행, 공개 A군: 300mg AI B군: 300mg PFS-NSD (시험군) C군: 150mg ×2 PFS-NSD (대조군)	18세~60세의 건강한 남성 또는 여성 193명 등록 (1:1:1) A군: 66명 B군: 64명 C군: 63명	단회투여 (SC) 평가기간 12주	**약동학** 건강한 성인 대상으로 한 임상시험 K12101에서 Omalizumab의 혈청 농도-시간 프로파일은 모든 투여군 사이에 유사한 것으로 나타났다. 300mg PFS-AI은 기허가된 150mg×2 PFS-NSD와 비교시 일차 평가변수인 Cmax, AUClast, AUCinf에서 80~125%의 동등성 한계를 만족하였다. 또한 신청 제품인 300mg PFS-NSD은 기허가된 150mg×2 PFS-NSD와 비교시 일차 평가변수인 Cmax, AUClast, AUCinf에서 80~125%의 동등성 한계를 만족하였다. **안전성** 전반적으로 PFS-AI 및 PFS-NSD 제형으로 투여한 300mg 용량의 Omalizumab은 본 임상시험의 건강한 성인 지원자들 대상으로 안전하고 내약성이 있었다. **면역원성** 193명 중 3명(1.55%)에서 면역원성이 나타났다. 투여 전에는 모두 음성이었으며 71일째 PFS-AI 300mg/2mL 1명, 85째 PFS-NSD 300mg/2mL 2명이었다.

※ PFS-NSD : 주사바늘 안전장치(NSD)가 달린 사전충전 주사기(PFS)
※ PFS-AI : 새로운 자동 주사기에 들어 있는 사전충전 주사기(PFS)

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 시 험 명 : 건강한 피험자에서 새로운 오말리주맙300mg/2mL New PFS-NSD SC주사 및 300mg/2mL AI 주사 및 기허가된 오말리주맙 2×150mg/1mL PFS-NSD SC주사와의 약동학 비교를 위한 1상 시험
- 시험목적

일차 목적

- 건강한 지원자 대상, 제안된 PFS-AI의 300 mg/2 mL과 현재 승인되어 있는 PFS-NSD 2 x (150 mg/1 mL) 사이의 Omalizumab의 약동학적 동등성 입증.
- 건강한 지원자 대상, 제안된 PFS-NSD의 300 mg/2 mL과 현재 승인되어 있는 PFS- NSD 2 x (150 mg/1 mL) 사이의 Omalizumab의 약동학적 동등성 입증.

이차 목적

- 건강한 지원자를 대상으로 제안된 PFS-AI와 제안된 PFS-NSD 사이의 Omalizumab의 약동학적 동등성 입증.
- 건강한 지원자를 대상으로, 제안된 PFS-AI, 제안된 PFS-NSD, and 현재 승인되어 있는 PFS-NSD로 Omalizumab 단회 투여 후 다른 PK 변수 평가.
- 건강한 지원자를 대상으로, 제안된 PFS-AI, 제안된 PFS-NSD 및 현재 승인되어 있는 PFS-NSD로 Omalizumab 단회 투여 후 면역원성 평가.
- 건강한 지원자를 대상으로, 임상시험 약물 투여의 안전성 및 내약성 기술.

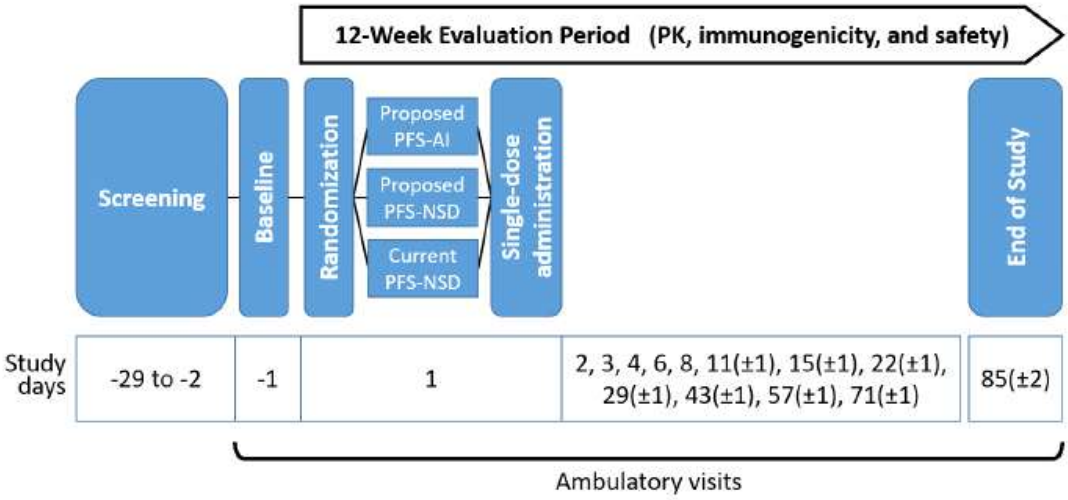
- 대상 질환 및 대상자의 수

18~60세의 건강한 남녀 약 189명(군 당 63명)을 등록하여 168명(군 당 56명)의 평가가능한 대상자를 확보하는 것을 목표로 함.

- 설계

무작위배정, 3개군(1:1:1), 평행, 공개

- A군: 300mg AI
- B군: 300mg PFS-NSD (시험군)
- C군: 150mg ×2 PFS-NSD (대조군)



- 평가변수

일차 평가변수

- Cmax, AUClast, AUCinf

이차 평가변수

- Tmax, T1/2, CL/F, 그리고 Vz/F.
- 새로 확인된 항 항 Omalizumab 항체 증가.
- 이상 사례(AE)/중대한 이상 사례(SAE), 생체 신호, 심전도(ECG), 임상 실험실 변수, 주사 부위 반응을 포함하는) 모든 안전성 평가변수.

- 인구학적 정보

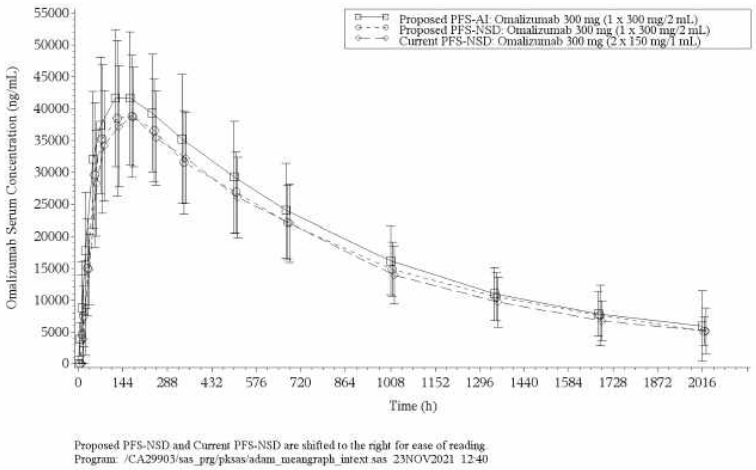
193명이 무작위배정되어 이 중 186명(96.4%)이 완료하였다.(193명 모두 약동학 분석군에 포함)
여성이 136명(70.5%), 백인이 165명(85.5%)으로 대다수였으며, 평균 연령 38.2세, 평균 체중 72.01kg, 평균 키 167.0cm, 평균 BMI 25.756kg/㎡이었다.

- 약동학 결과

- 일차 약동학 평가변수

신청 제품인 300mg PFS-NSD은 기허가된 150mg×2 PFS-NSD와 비교시 일차 평가변수인 Cmax, AUClast, AUCinf에서 80~125%의 동등성 한계를 만족하였다.
각 투여군에 대해서 복부, 허벅지 및 팔을 통해서 투여한 Omalizumab의 평균 혈청 농도-시간의 부위별 양상은 투여군 사이에 유사하였다.

Figure 11-1 Arithmetic mean (SD) omalizumab serum concentration-time profiles (Linear scale) (PK Set)



Proposed PFS-NSD and Current PFS-NSD are shifted to the right for ease of reading.
Program: /CA29903/sas_prg/pksas/adam_meangraph_intext.sas 23NOV2021 12:40

Table 11-5 Statistical comparisons of omalizumab serum PK parameter values for proposed PFS-NSD versus current PFS-NSD (PK Set)

	Treatment B (Test)		Treatment C (Reference)					
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	95% CI	90% CI	Inter-subject CV%
Cmax (ng/mL)	38800	64	38600	63	100.59	92.29 - 109.63	93.59 - 108.11	24.57
AUClast (ng*hr/mL)	33400000	64	32800000	63	101.58	92.50 - 111.55	93.92 - 109.87	26.80
AUCinf (ng*hr/mL)	37400000	58	36500000	57	102.66	93.26 - 113.02	94.73 - 111.27	26.02

Treatment B (Test): Omalizumab 300 mg (1 x 300 mg/2 mL) as the proposed PFS-NSD on Day 1
Treatment C (Reference): Omalizumab 300 mg (2 x 150 mg/1 mL) as the current PFS-NSD on Day 1

- 기타 약동학 평가변수

Treatment	Body Area of Injection	Statistic	Cmax (ng/mL)	Tmax (day)	AUClast (ng*h/mL)	AUCinf (ng*h/mL)	T1/2 (day)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
A	Overall	n	66	66	66	60	60	60	60
		Mean (SD)	44600 (10900)	.	38400000 (10800000)	43100000 (12200000)	24.9 (5.56)	0.00760 (0.00240)	6.39 (2.08)
		CV(%) mean	24.4	.	28.2	28.3	22.3	31.6	32.5
		Geo-mean	43200	.	36700000	41300000	24.3	0.00726	6.12
		CV(%) geo-mean	26.8	.	32.2	30.6	22.6	30.6	28.9
		Median	43500	5.13	37400000	41700000	24.5	0.00720	5.80
		[Min;Max]	[18900, 68400]	[1.94, 83.9]	[11500000, 64500000]	[20800000, 67600000]	[15.2, 39.5]	[0.00444, 0.0144]	[3.71, 15.8]
B	Overall	n	64	64	64	58	58	58	58
		Mean (SD)	41600 (12600)	.	35200000 (8490000)	40000000 (9970000)	25.3 (4.98)	0.00813 (0.00315)	6.85 (1.72)
		CV(%) mean	30.2	.	24.1	24.9	19.7	38.8	25.1
		Geo-mean	39800	.	34100000	38600000	24.8	0.00776	6.67
		CV(%) geo-mean	30.6	.	28.0	28.7	21.1	28.7	23.5
		Median	39900	6.93	34100000	38900000	25.5	0.00770	6.58
		[Min;Max]	[14800, 93000]	[0.250, 20.9]	[10500000, 53800000]	[10800000, 63700000]	[14.1, 33.7]	[0.00471, 0.0278]	[4.57, 13.6]
C	Overall	n	63	63	63	57	57	57	57
		Mean (SD)	40500 (8910)	.	34500000 (8330000)	38500000 (10600000)	24.2 (5.22)	0.00837 (0.00229)	6.79 (1.75)
		CV(%) mean	22.0	.	24.1	27.5	21.6	27.4	25.8
		Geo-mean	39600	.	33600000	37100000	23.6	0.00808	6.60
		CV(%) geo-mean	22.4	.	24.7	27.8	23.3	27.8	23.5
		Median	40100	6.93	34200000	37100000	24.2	0.00809	6.19
		[Min;Max]	[20200, 69100]	[0.500, 14.1]	[18900000, 54900000]	[20900000, 62900000]	[10.7, 36.2]	[0.00477, 0.0143]	[4.39, 12.6]

Tmax의 중앙값은 A군(PFS-AI) 5.13일, B군(신청제품) 6.93일, C군(기허가제품) 6.93일이었다.
반감기의 평균값은 A군(PFS-AI) 24.9일, B군(신청제품) 25.3일, C군(기허가제품) 24.2일이었다.

- 안전성 결과

  95명(49.2%)에서 252건의 TEAE가 보고되었다. A군 33명(50%), B군 27명(42.2%), C군 35명(55.6%).
  가장 흔하게 보고된 이상사례는 두통(14.5%), 주사부위 통증(6.2%), 주사부위 경화(induration) (6.2%)였다.
  사망은 없었다.
  1명에서 충수염의 중대한 이상사례(SAE)가 보고되었으나 약과의 관련성은 없는 것으로 판단되었다.
  충수염 1건을 제외한 모든 이상사례는 경증 또는 중등증이였다.
  약물이상반응은 30명(15.5%)에서 보고되었다(A군 12명(18%), B군 9명(14%), C군 9명(14%)).

Table 12-1 Overall incidence of TEAEs (Safety Set)

	Treatment			
	A (N=66)	B (N=64)	C (N=63)	Overall (N=193)
Number of Subjects With TEAEs	33 (50.0%)	27 (42.2%)	35 (55.6%)	95 (49.2%)
Number of Subjects with TEAEs of Mild Intensity	23 (34.8%)	22 (34.4%)	25 (39.7%)	70 (36.3%)
Number of Subjects with TEAEs of Moderate Intensity	10 (15.2%)	5 (7.8%)	9 (14.3%)	24 (12.4%)
Number of Subjects with TEAEs of Severe Intensity	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.5%)
Number of Subjects with Drug-Related TEAEs	12 (18.2%)	9 (14.1%)	9 (14.3%)	30 (15.5%)
Number of Subjects with Serious TEAEs	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.5%)
Number of Subjects with Serious Drug-Related TEAEs	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of Subjects with TEAEs leading to Study Discontinuation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of Subjects with TEAEs leading to Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Treatment A (Test): Omalizumab 300 mg (1 x 300 mg/2 mL) as the proposed PFS-AI on Day 1
Treatment B (Test): Omalizumab 300 mg (1 x 300 mg/2 mL) as the proposed PFS-NSD on Day 1
Treatment C (Reference): Omalizumab 300 mg (2 x 150 mg/1 mL) as the current PFS-NSD on Day 1

<주입관련 반응>

Incidence of Injection Site Reactions by Time Point, Treatment, Body Area of Injection and Type of Reaction (Safety Set)

Treatment	Body Area of Injection	Number of Reaction	Type of Reactions: Erythema/Redness Mild	Erythema/Redness Moderate	Erythema/Redness Severe	Induration/Swelling Mild	Induration/Swelling Moderate	Induration/Swelling Severe	Tenderness Mild	Tenderness Moderate	Tenderness Severe

A	N = 66	28	7	(25.0%)	2	(7.1%)	0	(0.0%)	15	(53.6%)	2	(7.1%)	0	(0.0%)	2	(7.1%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
B	N = 64	18	6	(33.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	9	(50.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	3	(16.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
C	N = 63	6	2	(33.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(33.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(33.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
Overall	N = 193	52	15	(28.8%)	2	(3.8%)	0	(0.0%)	26	(50.0%)	2	(3.8%)	0	(0.0%)	7	(13.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)

- 기허가된 C군(150mg×2)보다 신청제품인 B군(PFS-NSD 300mg/2mL) 및 A군(PFS-AI 300mg/2mL)에서 주입관련 반응이 높게 나타났다.
- 대부분의 주입관련 반응은 투여 후 12시간 내에 보고되었다.
  경화/부종이 가장 많았으며(28건), 발적/홍반(17건), 통증(9건) 및 압통(tenderness)(7건)이었다.
  경화/부종은 팔이나 허벅지에 투여할 때 보다 배에 투여할 때 낮게 나타났다.
  압통은 팔에 투여할 때 높게 나타났다.
  발적/홍반은 투여부위에 상관없이 유사하였다.

<면역원성>
- 193명 중 3명(1.55%)에서 항약물항체 양성으로 나타났다. 투여 전에는 모두 음성이었으며 71일째 PFS-AI 300mg/2mL 1명, 85째 PFS-NSD 300mg/2mL 2명이었다.
- 항약물항체가 나타난 대상자에서 오말리주맙의 노출은 면역원성이 없는 군과 일치하였다.
- 항약물항체 양성인 대상자 중 한 명은 임상 약물과 관련된 것으로 판단된 전신 소양증 (generalized pruritus)의 중등도 이상사례가 보고되었으며 2명은 약물관련 이상사례는 보고되지 않았다.

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 건강한 성인을 대상으로 현재 품목허가되어 있는 졸레어프리필드시린지주150의 2회 투여와 졸레어프리필드시린지주300(신청제품)의 1회 투여 시 약동학적 동등성을 입증하였으며, 안전성에 있어서 유의한 차이는 없었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 품목허가 현황
  - 졸레어 75mg : 2005.10.25.
  - 졸레어 150mg : 2005.10.25.
  - 졸레어프리필드시린지주75 : 2005.10.25.
  - 졸레어프리필드시린지주150 : 2005.10.25.
  - 졸레어프리필드시린지주300 : 2023.11.20.(변경허가)
- 미국 품목허가 현황

- 졸레어 150mg : 2003.6.20.
- 졸레어프리필드시린지주300 : 2023.08.18.(변경허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 듀피젠트프리필드주(두필루맙)과의 허가사항 비교 자료를 제출함.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국노바티스(주)	허가일	2024.03.07.
제품명	졸레어프리필드시린지주300(오말리주맙)	위해성관리 계획 번호 (버전, 날짜)	v4.1
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(2.0 밀리리터) 중 오말리주맙 300.0 밀리그램		
효능·효과	1. 알레르기성 천식 (Allergic Asthma) 2. 비용종을 동반한 만성비부비동염 (Chronic rhinosinusitis with nasal polyps) 3. 만성 특발성 두드러기 (Chronic Spontaneous Urticaria)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
• 아나필락시스/아나필락시스양 반응 • Churg Strauss 증후군(CSS)/호산구증가증후군(HES)	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 동맥 혈전색전증(ATE) • 악성 신생물(6세~12세 미만 소아) • 성인 및 12세 이상 청소년에게 발생하는 악성 신생물	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
-	-	-