안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2016년 3월 18일

담당자	연구관	과 장
이정윤	김세은	박윤주

① 회 사 명	(주)한독	② 문서번호	20140115647
③ 제 품 명	솔리리스주(에쿨리주맙)	④ 구분	전문의약품, 수입, 기타의 생물학적 제제(분류번호 : 639)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1바이알(30mL) 중 에쿨리주맙 300 밀리그램		
⑥ 성 상	무색투명한 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	1) 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH : Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria) 용혈을 감소시키기 위한 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH : Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria) 환자의 치료. 수혈 이력과 관계없이, 높은 질병 활성을 의미하는 임상 증상이 있는 환자의 용혈에 임상적 이익이 확립되었다. 2) 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS : atypical Hemolytic Uremic Syndrome) 보체 매개성 혈전성 미세혈관병증을 억제하기 위한 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS : atypical Hemolytic Uremic Syndrome) 환자의 치료 <u>사용제한</u> 시가(Shiga) 톡신 생성 대장균에 의한 용혈성 요독 증후군(STEC-HUS) 환자 대상의 적용을 권장하지 않는다.		
⑧ 신청용법·용량	심각한 감염에 대한 위험을 줄이기 위해서 환자들은 최신의 백신 접종 지침(Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP) recommendations)에 따라 백신 접종을 해야 한다. 정맥투여되어야 한다. (용법·용량 4)항 참고) 1) 권장 용법·용량 - 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) - 첫 4주간은 매 7일마다 600 mg을 투여한다. - 네 번째 용량 투여 7일 후에 다섯 번째 용량으로 900 mg을 투여하고, - 그 후부터는 매 14일마다 900 mg을 투여한다. 이 약은 권장 투여량과 일정에 맞게 투여, 혹은 예정된 일정의 2일 전/후로 투여 되어야 한다. 2) 권장 용법·용량 - 비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS) 만 18세 이상의 환자일 경우, - 첫 4주간은 매 7일마다 900 mg을 투여한다. - 네 번째 용량 투여 7일 후에 다섯 번째 용량으로 1200 mg을 투여하고,		

- 그 후부터는 매 14일마다 1200 mg을 투여한다.

만 18세 미만의 환자일 경우, 체중에 따라 다음의 일정으로 투여한다.

[표 1] 만 18세 미만 환자에서의 권장 투여법

환자 체중	초기 용량	유지 용량
40 kg 이상	4주간 매 7일마다 900 mg 투여	5주차에 1200 mg, 이후 매 14일마다 1200 mg 투여
30 kg이상 40 kg 미만	2주간 매 7일마다 600 mg 투여	3주차에 900 mg, 이후 매 14일마다 900 mg 투여
20 kg 이상 30 kg 미만	2주간 매 7일마다 600 mg 투여	3주차에 600 mg, 이후 매 14일마다 600 mg 투여
10 kg 이상 20 kg 미만	첫 주에 600 mg 투여	2주차에 300 mg, 이후 매 14일마다 300 mg 투여
5 kg 이상 10 kg 미만	첫 주에 300 mg 투여	2주차에 300 mg, 이후 매 21일마다 300 mg 투여

이 약은 권장 투여량과 일정에 맞게 투여, 혹은 예정된 일정의 2일 전/후로 투여되어야 한다.

PE/PI(혈장 교환 요법(plasma exchange 또는 plasmapheresis), 또는 신선 동결 혈장 투여(fresh frozen plasma infusion))와 같은 부수적 시술을 받는 경우 추가 용량 투여가 필요하다.

[표 2]: PE/PI 이후 이 약의 추가적 투여법

부수적 시술의 종류	최근 사용한 이 약의 용량	부수적 시술 시 이 약의 추가 투여 용량	추가 투여 시점
혈장 교환 요법 (plasma exchange or plasmapheresis)	300 mg	혈장 교환 요법 시행시마다 300 mg씩	혈장 교환 요법 이후 60분 이내
	600 mg 또는 그 이상	혈장 교환 요법 시행시마다 600 mg씩	
신선 동결 혈장 투여 (fresh frozen plasma infusion)	300 mg 또는 그 이상	신선 동결 혈장 투여 시마다 300 mg씩	신선 동결 혈장 투여 60분 이전

3) 투여 준비

이 약은 10 mg/mL의 무균, 무방부제 에쿨리주맙 용액 30 mL가 들어있는 300 mg의 일회용 바이알이다.

이 약은 다음과 같은 과정으로 최종 혼합액 농도가 5 mg/mL가 되게 희석한다.

- 무균 시린지를 이용하여 바이알에서 필요량을 빼낸다.
- 권장용량을 주입 백에 옮긴다.
- 주입 백에 약물과 동등한 양의 희석액을 첨가하여 이 약이 최종 5 mg/mL이 되도록 희석한다.

(희석액으로 사용 가능한 수액: 0.9 % 염화나트륨 주사액, 0.45 % 염화나트륨 주사액, 5 % 덱스트로스 주사액 또는 링거 주사액)

<table>
<tr><td></td><td>위와 같이 5 mg/mL로 희석된 최종 혼합액은, 이 약의 용량이 300 mg이라면 60 mL, 600 mg이라면 120 mL, 900 mg이라면 180 mL, 1200 mg이라면 240 mL이 된다. [표 3].
[표 3]: 이 약의 투여 준비와 용량 구성
<table>
<tr><th>솔리리스 용량</th><th>희석액의 부피</th><th>최종 부피</th></tr>
<tr><td>300 mg</td><td>30 mL</td><td>60 mL</td></tr>
<tr><td>600 mg</td><td>60 mL</td><td>120 mL</td></tr>
<tr><td>900 mg</td><td>90 mL</td><td>180 mL</td></tr>
<tr><td>1200 mg</td><td>120 mL</td><td>240 mL</td></tr>
</table>
희석된 용액이 들어있는 주입 백을 부드럽게 거꾸로 세워 이 약이 희석액과 완전히 혼합될 수 있게 한다. 이 약에는 방부제가 포함되어 있지 않으므로 바이알에 남아 있는 약은 버린다.
투여 전에 이 혼합액을 실내 온도(18 ~ 25 °C)가 되도록 둔다. 이 혼합액을 전자레인지를 이용해 데우거나 주위 공기 온도 이외의 열원으로 가열해서는 안 된다. 이 혼합액을 투여하기 전에 육안으로 이물질(미립자) 및 변색이 없는지 확인해야 한다.
4) 투여
급속정맥투여(IV push) 또는 일시정맥투여(IV bolus)로 투여해서는 안 된다.
이 약의 혼합액은 중력 점적식, 시린지형 펌프 또는 주입 펌프를 이용하여 성인 35분 이상, 소아 1 ~ 4시간 이상 정맥 내 투여해야 한다. 이 약의 혼합액은 2 ~ 8 °C와 실온에서 24시간 동안 안정하다.
만약 이 약 투여 중 이상사례가 나타난다면, 담당 의사가 판단하여 투여 속도를 늦추거나 중지한다. 투여 속도를 늦추는 경우 전체 투여 시간은 성인, 청소년(만 12세 ~ 18세 미만) 에서 2시간을 넘겨선 안 된다. 투여를 완료한 후에 주입 반응의 징후나 증상이 나타나는지 최소한 한 시간 동안 환자를 관찰한다.</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td>제조일로부터 30개월, 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관, 얼리지 말것</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td>효능·효과 추가(비정형 용혈성 요독 증후군)</td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>사람 C5 보체 단백질에 결합하여 말단 보체 매개성 세포 용해와 활성화를 억제하는 인간화 단일클론 항체</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외 사용현황</td><td>○국내 허가
• 솔리리스주 (에쿨리주맙) : 2010.01.22.

○ 국외 허가
• 미국 : 2007.3.16.(비정형 용혈성 요독 증후군 추가 2011.9.23.)
• 유럽 : 2007.6.20.(비정형 용혈성 요독 증후군 추가 2011.11.24.)</td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td>생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] I. 신약</td></tr>
<tr><td>⑭ 검토결과</td><td>적합</td></tr>
<tr><td colspan="2">붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서</td></tr>
</table>

(붙임 1) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항, [별표 1] I. 신약

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																	
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	○	×	○	×	○	×	○	×	○	○
면제사유	ICH S6에 따라 유전독성, 발암성시험, 별도의 안전성약리 시험자료 제출 불필요 '비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS)'이 희귀의약품 대상질환으로 지정되었으며, 가교 자료를 시판 후 '위해성 관리 계획'을 통해 확보·제출하는 것으로 갈음																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조 결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

<안전성·유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

- 비정형 용혈성 요독 증후군에 대한 효능·효과 추가를 위한 임상시험 자료를 검토한 결과, 신청 적응증에 대한 유효성 및 안전성이 인정됨

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 임상시험자료를 근거로 비정형 용혈성 요독 증후군에 대한 효능·효과 및 용법·용량을 추가하고자 함

1.2. 약리작용기전

- 사람 C5 보체 단백질에 결합하여 말단 보체 매개성 세포 용해와 활성화를 억제하는 인간화 단클론 항체임

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- [기준 및 시험방법 심사결과] 참고

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품의 안정성 - 장기보존과 가속 및 가혹시험 결과를 제출함. 품질의 대표성이 인정되는 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험자료를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 18개월의 사용기간을 인정함.
- 완제의약품의 안정성 - 장기보존, 가속 및 가혹과 광안정성시험 결과를 제출함. 품질의 대표성이 인정되는 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험자료를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 30개월의 사용기간을 인정함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당 사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 사항 없음

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 소아 및 성인 비정형 용혈성 요독 증후군 환자를 대상으로 이 약을 투여한 4건의 임상시험성적이 제출되었음
  - 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같음

연번	단계	시험번호	디자인	대상 질환	시험대상자수	용법용량	결과

<table>
<tr><th></th><th></th><th></th><th></th><th></th><th>(N)</th><th></th><th></th></tr>
<tr><td>1</td><td>3</td><td>C10-003</td><td>단일군, 공개</td><td rowspan="4">비정형 용혈성 요독 증후군</td><td>22 (18세 이하)</td><td rowspan="4">소아
<table><tr><th>기준</th><th>유도기</th><th>유지기</th></tr><tr><td>≥ 40 kg</td><td>900 mg 1주 1회, 4주간 투여</td><td>5 주 차 부터 1200 mg, 2주 1회 투여</td></tr><tr><td>30 ~ < 40 kg</td><td>600 mg 1주 1회, 2주간 투여</td><td>3 주 차 부 터 900 mg, 2주 1회 투여</td></tr><tr><td>20 ~ < 30 kg</td><td>600 mg 1주 1회, 2주간 투여</td><td>3 주 차 부 터 600 mg, 2주 1회 투여</td></tr><tr><td>10 ~ < 20 kg</td><td>600 mg 1주 1회, 1주 투여</td><td>2 주 차 부 터 300 mg, 2주 1회 투여</td></tr><tr><td>5 ~ < 10 kg</td><td>300 mg 1주 1회, 1주 투여</td><td>2 주 차 부 터 300 mg, 3주 1회 투여</td></tr></table>
성인
유도기(4주간 900 mg, 주 1회 투여), 유지기(5주부터 1200 mg 2주 1회 투여)</td><td>혈전성 미세 혈관병증(TMA) 완전 반응 나타냄(26주 64%, 데이터 마감 시점 68%)</td></tr>
<tr><td>2</td><td>3</td><td>C10-004</td><td>단일군, 공개</td><td>41 (성인)</td><td>혈전성 미세 혈관병증(TMA) 완전 반응 나타냄(26주 73%, 데이터 마감 시점 81%)</td></tr>
<tr><td>3</td><td>2</td><td>C08-002 A/B</td><td>단일군, 공개</td><td>17 (성인.청소년)</td><td>기저상태로부터 혈소판 수 정상화(26주 82%)</td></tr>
<tr><td>4</td><td>2</td><td>C08-003 A/B</td><td>단일군, 공개</td><td>20 (성인.청소년)</td><td>TMA 사건이 없는 상태 환자의 높은 비율 보임(26주 80%)
혈소판수치 정상화(26주, 90%)</td></tr>
</table>

6.2.1. 검토의견

- 이 약은 소아 및 성인 비정형 용혈성 요독 증후군 환자에서 임상적 유효성 확인됨

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 미국 품목허가(2007.3.16.) / 비정형 용혈성 요독 증후군 추가(2011.9.23.)
- 유럽 품목허가(2007.6.20.) / 비정형 용혈성 요독 증후군 추가(2011.11.24.)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

기준 및 시험방법 심사결과

(□최초, ■변경)

2016년 3월 18일

담당자	연구관	과 장
박혜원	김세은	박윤주

회 사	㈜한독	제품명	솔리리스주
성분명	에쿨리주맙	제 형	주사제
구분	□ 제조 ■ 수입	분류번호	639
신 청	■ 1) 신약 □ 2) 자료제출의약품 중 신규 품목 □ 3) 자료제출의약품 중 당해품목 허가변경		

제출자료

구분 \ 제출자료	자료번호														
	1	2													
		가								나					
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
비고																

주성분에 대한 정보	주성분(원료약품 및 그 분량)
	에쿨리주맙 (300 mg / 30 mL)
주성분 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 □ 무균시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타
제제 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 □ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타
종합 검토의견	적합