의약품 품목허가 보고서

접수일자		2018.10.11.	접수번호	20180239996
신청구분		신약 (□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		㈜한독		
제 품 명		솔리리스주 (에쿨리주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		에쿨리주맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 무색투명한 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제 함량 : 1 바이알(30 mL) 중 에쿨리주맙 300 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2010.01.22.		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	(기허가사항과 동일) 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관, 얼리지 말 것, 제조일로부터 30개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		EMA : 2009.07.01. FDA : 2007.03.16.		
허가부서		융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	허가담당자	이지영, 남경탁, 오정원
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 강수현, 송현, 김세은, 오호정 (RMP) 정수경, 정재호, 최승진
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1-1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·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 사용제한 시가(Shiga) 독신 생성 대장균에 의한 용혈성 요독 증후군(STEC-HUS) 환자 대상의 적용을 권장하지 않는다. 3) 항아세틸콜린 수용체 항체 양성인 환자의 불응성 전신 중증 근무력증(Refractory gMG : Refractory Generalized Myasthenia Gravis)

○ 용법·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) 및 불응성 전신 중증 근무력증(Refractory gMG)

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 aHUS 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 매7일마다 900mg 투여	5주차에 1200mg, 이후 매 14일마다 1200mg 투여
30 kg 이상 40kg 미만	2주간 매7일마다 600mg 투여	3주차에 900mg, 이후 매 14일마다 900mg 투여
20 kg 이상 30kg 미만	2주간 매7일마다 600mg 투여	3주차에 600mg, 이후 매 14일마다 600mg 투여
10 kg 이상 20kg 미만	첫주에 600mg 투여	2주차에 300mg, 이후 매 14일마다 300mg 투여
5 kg 이상 10kg 미만	첫주에 300mg 투여	2주차에 600mg, 이후 매 21일마다 300mg 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)	300mg	혈장 교환 요법 시행시마다 300 mg씩	혈장 교환 요법 이후 60분 이내
	600 mg 또는 그	혈장 교환 요법	

	이상	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)

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

솔리리스 용량	희석액의 부피	최종 부피
300 mg	30 mL	60 mL
600 mg	60 mL	120 mL
900 mg	90 mL	180 mL
1200 mg	120 mL	240 mL

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 35

분 이상, 소아 1 ~ 4시간 동안 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.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

중대한 수막구균 감염

작용기전으로 인하여 이 약의 사용은 중대한 수막구균 감염(패혈증 그리고/또는 뇌수막염)에 대한 환자의 감수성을 증가시킨다. 이 약의 투여 환자에게서 치명적이고 생명을 위협하는 수막구균 감염이 발생하였다. 수막구균 감염은 어느 혈청군에 의해서도 발생할 수 있지만, 이 약의 투여 환자들은 흔하지 않은 혈청군(X 등)에 의한 질환이 발생할 수 있다.
감염의 위험성을 낮추기 위하여, 이 약의 치료가 지연됨으로 인한 위험성이 수막구균 감염 발생의 위험성보다 큰 경우를 제외하고는 모든 환자들은 반드시 이 약의 투여 시작 최소한 2주 전에 수막구균 백신을 투여 받아야 한다. 만약 접종 받지 않은 환자가 긴급히 이 약의 치료를 받아야 하면, 최대한 빨리 수막구균 백신을 투여 받도록 한다. 수막구균 백신 접종 이후 2주 이내 이 약을 투여할 경우, 수막구균 백신 접종 이후 2주 동안 적절한 예방적 항생요법으로 치료 받아야 한다.
흔한 병원성 수막구균 혈청군을 예방하기 위하여 가능하다면 혈청군 A, C, Y, W135, B에 대한 백신이 권장된다. 환자들은 백신 사용을 위한 최신의 백신 접종 지침(Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations)에 따라 백신을 접종 혹은 재접종 받아야 한다.
백신 접종은 보체를 더욱 활성화시킬 수 있다. 결과적으로, PNH, aHUS 및 불응성 gMG를 포함한 보체 매개 질환을 가진 환자들은 환자들은 용혈(PNH의 경우)이나 미세혈관병증(TMA; aHUS의 경우) 또는 중증 근무력증의 악화(불응성 gMG의 경우)와 같은 그들의 기저 질환의 징후 및 증상이 증가하는 경험을 할 수 있다. 따라서, 지침에 따른 백신 접종 이후 질환의 증상에 대해 면밀히 관찰되어야 한다.
백신 접종은 수막구균 감염 위험을 줄일 수 있지만, 완전히 없애지는 않는다. 적절한 항생제 사용에 대한 공식 지침(예: 국내 성인 세균성 수막염의 임상진료지침 권고안 등)을 고려하여야 한다.

수막구균 감염의 초기 징후나 증상이 나타나는지 면밀히 관찰하고, 감염이 의심되면 즉시 검사받아야 한다. 환자는 이러한 징후와 증상 및 즉시 치료를 받는 절차에 대해 안내 받아야 하며, 담당 의사는 반드시 환자와 이 약의 치료의 위험과 이익을 상의하여야 한다. 수막구균 감염은 초기에 발견하고 치료하지 않으면 급격히 치명적이고 생명을 위협하게 될 수 있다. 중대한 수막구균 감염을 치료받는 환자는 이 약의 투여를 중지하도록 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분, 뮤린 단백질 또는 기타 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 치료되지 않은 중대한 수막구균(Neisseria meningitidis) 감염 환자
3) 수막구균(Neisseria meningitidis) 백신을 현재 접종하지 않은 환자 또는 백신 접종 이후 2주 동안 적절한 예방적 항생요법으로 치료를 받지 않은 환자(이 약의 치료를 늦추는 것이 수막구균 감염을 일으키는 것보다 중대하지 않은 경우)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 기타 전신 감염

작용기전으로 인하여 이 약의 치료는 활성 전신 감염이 있는 환자들에게 주의하여 투여하여야 한다. 이 약은 말단 보체 활성을 차단하므로 환자들은 감염, 특히 Neisseria균 및 피낭성 세균(encapsulated bacteria) 감염에 대한 감수성이 증가할 수 있다. 파종성 임균 감염을 포함하는 N. meningitidis 외의 Neisseria 종에 의한 중대한 감염이 보고되었다.

잠재적인 중대한 감염과 그 증상 및 징후에 대한 인식을 높이기 위하여 환자용 정보 안내서의 정보를 환자에게 제공해야 한다. 임질 예방에 관해 환자에게 조언해야 하고 위험성이 있는 환자는 정기적인 검사를 권고한다.

더욱이, 면역력이 약화된 환자와 호중구 감소 환자에서 아스페르길루스 감염이 발생하였다. 이 약을 투여 받는 소아는 폐렴연쇄상구균(Streptococcus pneumonia)과 인플루엔자 간균 B형(Haemophilus influenza type b(Hib))에 의해 중대한 감염을 일으킬 위험이 증가할 수 있다. 폐렴연쇄상구균(Streptococcus pneumonia)과 인플루엔자 간균 B형(Haemophilus influenza type b(Hib))에 의한 감염을 예방하기 위해 최신의 백신 접종 지침에 따라 백신 접종을 받도록 한다. 전신 감염이 있는 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하도록 한다. 에쿨리주맙에 안정되고 유지 요법을 받는 환자에게 추가적인 백신 접종이 필요한 경우, 이 약 투여에 따른 백신 접종 시기를 신중히 고려해야 한다.

2) 실험실적 검사 결과 모니터링

발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)

PNH 환자의 혈청 LDH(Lactate dehydrogenase)를 포함한 혈관 내 용혈의 징후 및 증상을 관찰하여야 한다. 이 약으로 치료 받는 PNH 환자는 LDH 수치를 확인하여 혈관 내 용혈을 관찰하여야 하며, 유지기간 동안 권장 투여일정(14 ± 2일) 내에서 용법·용량 조정이 필요할 수 있다(매 12일까지).

비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS)

이 약으로 치료 받는 aHUS 환자는 혈소판 수, 혈청 LDH, 혈청 크레아티닌을 측정하여 미세혈관병증 여부를 관찰하여야 하며, 유지기간 동안 권장 투여일정(14 ± 2일) 내에서 용법·용량 조정이 필요할 수 있다(매 12일까지).

4. 약물이상반응

다음 표에 자발적 보고 및 완료된 임상시험에서 관찰된 약물이상반응을 제시하였다. 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ <1/10), 때때로(≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게(<1/1000)와 같은 발생빈도로 보고된 에쿨리주맙의 약물이상반응을 기관계 분류와 우선용어에 따라 기재하였다. 같은 발생빈도 내에서 약물이상반응은 중증도 순으로 제시하였다.

[표 1] 시판 후 보고 및 완료된 임상시험에서 보고된 약물이상반응

MedDRA 기관계 분류	매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100 ~ <1/10)	때때로 (≥1/1,000 ~ <1/100)	드물게 (<1/1000)
감염 및 기생충감염		폐렴, 상기도감염, 비인두염, 요로 감염, 구강 헤르페스	수막구균 감염[1], 패혈증, 패혈성 쇼크, 복막염, 하기도 감염, 진균 감염, 바이러스성 염, 기관지염, 종기, 봉와직염, 독감, 위장감염, 방광염, 감염, 부비강염, 치아 감염	아스페르길루스(Aspergillus) 감염[2], 세균성 관절염[2], 비뇨생식기 임균 감염, 인플루엔자 간균 감염, 농가진, 치은염
양성,악성, 불특정 신생물 (낭종 및 용종 포함)				악성흑색종, 골수이형성증후군
혈액 및 림프계		백혈구감소증, 빈혈	혈소판감소증, 림프구 감소증	용혈[3], 비정상적인 응고인자, 적혈구 응집, 응고병증

장애				
면역계 장애			아나필락시스 반응, 과민증	
내분비 장애				바제도병
대사 및 영양장애			식욕감퇴	
정신 장애		불면	우울, 불안, 기분변화(mood swings)	비정상적 꿈(abnormal dream), 수면장애
신경계 장애	두통	현기증, 미각이상, 떨림	감각이상	실신
눈 장애			시야흐림	결막 자극
귀 및 미로장애			이명, 현기증	
심장 장애			두근거림	
혈관 장애		저혈압 고혈압	가속성 고혈압, 저혈압, 열감, 정맥장애	혈종
호흡기, 흉부 및 종격 장애		기침 입인두통증	호흡곤란, 코피, 인후자극, 비충혈, 콧물	
위장 장애		설사, 구토, 구역, 복부 통증	변비, 소화불량, 복부팽만	위-식도 역류질환, 잇몸 통증
간담도계 장애				황달
피부 및 피하 조직 장애		발진, 소양증, 탈모	두드러기, 홍반, 점상출혈, 다한증, 피부 건조증	피부염, 피부 탈색소증
근골격 및 결합조직 장애		관절통, 근육통, 사지(팔다리) 통증	근육경련, 뼈 통증, 요통, 목 통증, 관절종창	개구장애
신장 및 비뇨기 장애			신장 장애, 배뇨장애	혈뇨
생식기계 및 유방 장애			자발적 음경 발기, 월경 장애	
전신 장애 및 투여부위 상태		부종, 가슴 불편함, 열, 오한, 피로감, 무력증, 인플루엔자 유사질환	부종, 가슴 불편함, 무력증, 가슴 통증, 주입 부위 통증	혈관외 유출, 주입 부위 감각이상, 더운 느낌
검사 (Investigations)			ALT 증가, AST 증가, GGT 증가, 적혈구용적률 감소, 헤모글로빈 감소	쿰스시험 양성[2]
손상, 중독, 처치 합병증			주입 관련 반응	

[1]: 수막구균 감염은 다음의 우선용어(PT)를 포함한다: 수막구균 패혈증, 수막구균 수

막염, 나이세리아 감염
[2]: 시판 후 보고에서 확인된 약물이상반응
[3]: 아래 설명 참조

모든 임상시험에서, 가장 중대한 이상반응은 수막구균 패혈증이었고, 이는 이 약으로 치료받은 환자에서 수막구균 감염증의 흔한 증상이었다. 수막구균 패혈증의 징후와 증상에 대해 환자에게 알리고 즉시 의료 조치를 받을 것을 환자에게 권고해야 한다.
Neisseria gonorrhoeae, Neisseria sicca / subflava, Neisseria spp unspecified로 인한 패혈증을 포함하여 Neisseria 종의 다른 사례들이 보고되었다.
용혈 사례는 PNH 임상시험에서 이 약의 투여 시기를 놓치거나 지연된 경우에 보고되었다(5. 일반적 주의 참조).
혈전성 미세혈관병증 합병증은 aHUS 임상시험에서 이 약의 투여 시기를 놓치거나 지연된 경우에 보고되었다(5. 일반적 주의 참조).

1) 임상시험 경험
임상시험은 광범위하게 다양한 조건 하에서 수행되기 때문에 어떤 의약품의 임상시험에서 나타난 약물이상반응 비율을 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 약물이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 임상에서 관찰되는 약물이상반응 비율은 다를 수도 있다.

이 약으로 치료 받는 환자에서 나타나는 가장 중요한 약물이상반응은 수막구균 감염이다. PNH 임상시험에서 두 명의 환자에 수막구균 패혈증이 나타났다. 두 명 모두 이전에 수막구균 백신을 접종 받은 환자였다. PNH 환자가 아닌 환자들을 대상으로 한 임상시험에서는 백신을 접종하지 않은 한 명의 환자에서 수막구균 뇌수막염 (meningococcal meningitis)이 발생하였다. 후향적 aHUS 연구의 임상 후 추적 기간 동안 등록했던 백신 접종 환자 한 명에게서 수막구균 패혈증이 발생하였다.

발작성 야간 혈색소뇨증(PNH)

다음은 195명의 성인 PNH 환자(만 18세 ~ 만 85세, 55 %가 여성)가 이 약에 노출되었을 때의 결과를 설명하는 자료이다. 모든 시험대상자는 혈관 내 용혈의

징후 또는 증상이 있었다. 이 약에 대한 임상시험으로 위약 대조 시험(이 약 투여군 43명, 위약군 44명), 단일군 임상시험 및 장기 연장시험이 있었고, 182명의 환자가 1년 이상 치료 받았다. 모든 환자는 이 약의 권장 용량으로 투여 받았다. [표 2]는 이 약을 투여 받은 군에서 5 % 이상의 비율로 나타나면서 위약군에 비해 더 많이 발생한 이상사례를 요약한 것이다.

[표 2] 위약대조 임상시험의 이 약 투여군에서 5 %이상의 비율로 나타나면서 위약군에 비해 발생률이 높은 이상사례

이상사례	이 약(N=43) N(%)	위약(N=44) N(%)
두통	19(44)	12(27)
코인두염	10(23)	8(18)
요통	8(19)	4(9)
구역	7(16)	5(11)
피로	5(12)	1(2)
기침	5(12)	4(9)
단순포진 감염	3(7)	0
부비동염	3(7)	0
기도감염	3(7)	1(2)
변비	3(7)	2(5)
근육통	3(7)	1(2)
팔다리통증	3(7)	1(2)
인플루엔자 유사 증상	2(5)	1(2)

위약대조 임상시험에서, 중대한 이상사례는 이 약 투여군에서 4명(9 %), 위약군에서 9명(21 %) 발생했다. 중대한 이상사례에는 감염과 PNH의 진행이 포함되었다. 사망환자는 발생하지 않았으며, 혈전증은 이 약 투여군에서는 발생하지 않았고, 위약군 1명에서 1건 발생하였다.
단일군 임상시험 또는 후속 시험을 통해 이 약으로 치료 받은 PNH 환자 193명 중 이상사례는 위약대조 임상시험에서 보고된 것과 유사했다. 중대한 이상사례는 참여한 환자의 16 %에서 발생했다. 가장 흔한 중대한 이상사례는 바이러스 감염(2 %), 두통(22 %), 빈혈(2 %), 발열(2 %)이었다.

비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS)
aHUS 환자에서 이 약 치료의 안전성은 네 차례의 전향적 단일군 연구와 한 차례의 후향적 연구(aHUS 임상시험 3)을 통해 평가되었다. 전향적 단일군 연구 중 세 차례는 성인과 청소년 환자를 대상으로(aHUS 임상시험 1, 2, 4) 하였고, 한 차례는

소아와 청소년 환자를 대상으로(aHUS 임상시험 5) 하였다.
다음은 aHUS 임상 1, 2, 4에 등록한 78명의 성인과 청소년 aHUS 환자로부터 얻은 자료이다. 모든 환자는 권장 용량을 투여 받았고, 노출 기간의 중간값은 67주였다(범위: 2 ~ 145주). [표 3]은 aHUS 임상 1, 2, 4를 합한 환자 중 최소 10 %에서 보고된 모든 이상사례를 요약한 것이다.

[표 3] aHUS 임상시험 1, 2, 4에 등록된 성인과 청소년 환자 중 10 % 이상의 환자에서 발생한 이상사례

	임상시험 1	임상시험 2	임상시험 4	합계
MedDRA ver. 15.1	N=17 N(%)	N=20 N(%)	N=41 N(%)	N=78 N(%)
혈관 장애				
고혈압[a]	10 (59)	9 (45)	7 (17)	26 (33)
저혈압	2 (12)	4 (20)	7 (17)	13 (17)
감염				
기관지염	3 (18)	2 (10)	4 (10)	9 (12)
코인두염	3 (18)	11 (55)	7 (17)	21 (27)
위염	3 (18)	4 (20)	2 (5)	9 (12)
상기도 감염	5 (29)	8 (40)	2 (5)	15 (19)
요로 감염	6 (35.3)	3 (15)	8 (20)	17 (22)
위장 장애				
설사	8 (47)	8 (40)	12 (32)	29 (37)
구토	8 (47)	9 (45)	6 (15)	23 (30)
구역	5 (29)	8 (40)	5 (12)	18 (23)
복통	3 (18)	6 (30)	6 (15)	15 (19)
신경계 장애				
두통	7 (41)	10 (50)	15 (37)	32 (41)
혈액・림프계 장애				
빈혈	6 (35)	7 (35)	7 (17)	20 (26)
백혈구감소증	4 (24)	3 (15)	5 (12)	12 (15)
정신과 장애				
불면증	4 (24)	2 (10)	5 (12)	11 (14)
신장・비뇨기 장애				
신장 장애	5 (29)	3 (15)	6 (15)	14 (18)
단백뇨	2 (12)	1 (5)	5 (12)	8 (10)
호흡기・흉부 장애				
기침	4 (24)	6 (30)	8 (20)	18 (23)
전신 또는 주사부위 반응				
피로	3 (18)	4 (20)	3 (7)	10 (13)

말초 부종	5 (29)	4 (20)	9 (22)	18 (23)
발열	4 (24)	5 (25)	7 (17)	16 (21)
무력증	3 (18)	4 (20)	6 (15)	13 (17)
시각 장애	5 (29)	2 (10)	8 (20)	15 (19)
대사・영양 장애				
저칼륨혈증	3 (18)	2 (10)	4 (10)	9 (12)
양성・악성・비특이적 종양(낭종과 용종 포함)	1 (6)	6 (30)	1 (20)	8 (10)
피부・피하조직 장애				
발진	2 (12)	3 (15)	6 (15)	11 (14)
가려움	1 (6)	3 (15)	4 (10)	8 (10)
근골격・결합조직 장애				
관절통	1 (6)	2 (10)	7 (17)	10 (13)
요통	3 (18)	3 (15)	2 (5)	8 (10)

a. 고혈압, 가속성 고혈압, 악성 고혈압을 포함함.

aHUS 임상시험 1, 2, 4에서 환자의 60 %(47/78)가 중대한 이상사례를 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 중대한 이상사례는 감염(24 %), 고혈압(5 %), 만성 신부전(5 %)과 신장 장애(5 %)였다. 다섯 명의 환자가 이상사례로 인해 이 약의 투여를 중단하였는데, 3명은 신장 기능의 악화로, 1명은 전신성 홍반성 루푸스(Systemic Lupus Erythematosus)로, 1명은 수막구균 뇌수막염에 의한 것이었다.

aHUS 임상시험 5는 22명의 소아와 청소년 환자를 포함하며, 이 중 18명의 소아 환자는 만 12세 미만이었다. 모든 환자는 이 약의 권장 용량을 투여 받았다. 노출 기간의 중간값은 44주였다. (범위: 1 ~ 87주)

[표 4]는 aHUS 임상시험 5에 등록한 환자 중 최소 10 % 이상에게서 보고된 모든 이상사례를 요약한 것이다.

[표 4] aHUS 임상시험 5에 등록한 소아와 청소년 환자 중 10 % 이상의 환자에서 발생한 이상사례

MedDRA ver. 15.1	만 1 개월 이상 ~ 만 12 세 미만(N=18) N(%)	합계(N=22) N(%)
시각 장애	3 (17)	3 (14)
위장 장애		

복통	6 (33)	7 (32)
설사	5 (28)	7 (32)
구토	4 (22)	6 (27)
소화 불량	0	3 (14)
전신 또는 주사부위반응		
발열	9 (50)	11 (50)
감염		
상기도 감염	5 (28)	7 (32)
코인두염	3 (17)	6 (27)
비염	4 (22)	4 (18)
요로 감염	3 (17)	4 (18)
도관 감염	3 (17)	3 (14)
근골격・결합조직 장애		
근육 경련	2 (11)	3 (14)
신경계 장애		
두통	3 (17)	4 (18)
신장・비뇨기 장애	3 (17)	4 (18)
호흡기・흉부 장애		
기침	7 (39)	8 (36)
구강 인두통	1 (6)	3 (14)
피부・피하조직 장애		
발진	4 (22)	4 (18)
혈관 장애		
고혈압	4 (22)	4 (18)

aHUS 임상시험 5에서 59 %(13/22)의 환자가 중대한 이상사례를 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 중대한 이상사례는 고혈압(9 %), 바이러스성 위장염(9 %), 발열(9 %)과 상기도 감염(9 %)이었다. 한 명의 환자가 이상사례(중증 초조)로 인해 이 약의 투여를 중단하였다.

aHUS 임상시험 3(n=30)에 등록한 소아와 성인 환자로부터 후향적으로 수집된 이상사례 자료는, 두 전향적 임상시험에서 관찰된 바와 유사하였다. aHUS 임상시험 3은 만 18세 미만의 소아 환자 19명을 포함한다. 전반적으로, 임상시험 3에 등록한 aHUS 소아 환자에서 이 약의 안전성은 성인 환자에서 관찰된 바와 유사한 것으로 보인다. 소아 환자에게서 발생한 가장 흔한(≥ 15 %) 이상사례는 [표 5]에 제시되어 있다.

[표 5] aHUS 임상시험 3에 등록한 만 18세 미만 환자 중 최소 15 % 이상에게서 발생한 이상사례

MedDRA ver. 11.0	환자수 (%)			
	만 2 세 미만	만 2 세 이상	만 12 세 이상	합계

	N=5 N(%)	만 12 세 미만 N=10 N(%)	만 18 세 미만 N=4 N(%)	(n=19) N(%)
전신 또는 주사부위 반응				
발열	4 (80)	4 (40)	1 (25)	9 (47)
위장 장애				
설사	1 (20)	4 (40)	1 (25)	6 (32)
구토	2 (40)	1 (10)	1 (25)	4 (21)
감염				
상기도 감염 [a]	2 (40)	3 (30)	1 (25)	6 (32)
호흡기 · 흉부 장애				
기침	3 (60)	2 (20)	0 (0)	5 (26)
비충혈	2 (40)	2 (20)	0 (0)	4 (21)
심장 장애				
빈맥	2 (40)	2 (20)	0 (0)	4 (21)

a. 상기도 감염과 코인두염을 포함함.

전신 중증 근무력증 (gMG)

gMG 치료에 대해 이 약의 효과를 평가한 26주 위약 대조 시험(gMG 임상시험 1)에서 62명의 환자가 권장 용량으로 이 약을 투여 받았고, 63 명의 환자가 위약을 투여 받았다. 환자들은 19-79세였고, 66%가 여성이었다. [표 6]은 gMG 임상시험 1의 이 약 투여 군에서 5 % 이상의 비율로 나타나면서 위약군에 비해 발생률이 높은 가장 흔한 이상사례를 나타낸다.

[표 6] gMG 임상시험 1에서 이 약을 투여받은 군에서 5 % 이상의 비율로 나타나면서 위약군에 비해 발생률이 높은 이상사례

	이 약 (N=62) n (%)	위약 (N=63) n (%)
위장 장애		
복통	5 (8)	3 (5)
전신 또는 주사부위반응		
말초부종	5 (8)	3 (5)
발열	4 (7)	2 (3)
감염		
단순 포진 감염	5 (8)	1 (2)
손상, 중독, 처치 합병증		
타박상	5(8)	2 (3)
근골격 • 결합조직 장애		
근골격 통증	9 (15)	5 (8)

표 6에 포함되지 않은 gMG 임상시험 1의 장기 연장 연구인 ECU-MG-302 연구에서, 이 약 치료 군에서 발생한 가장 흔한 이상사례(≥ 10 %)는 두통(26 %), 비인두염(24%), 설사(15 %), 관절통(12 %), 상기도 감염(11 %), 구역(10 %)이었다.

2) 면역원성
다른 모든 단백질처럼 에쿨리주맙도 면역원성이 잠재되어 있다. 이 약의 면역원성은 항에쿨리주맙 항체를 측정하는 두 종류의 면역학적 검정을 통하여 평가되었다. PNH 적응증에 대해서는 에쿨리주맙의 Fab 분절을 검출하는 직접적인 효소 면역검사법(ELISA)을 이용하였고, aHUS 적응증과 추가적인 PNH 환자에 대해서는 에쿨리주맙 전체 분자를 검출하는 전기화학발광(ECL)을 이용하였다. ELISA 검사법으로는 PNH 환자군 196명 중 3명(2 %)에서 이 약에 대한 항체가 검출되었고 ECL 검사법으로는 PNH 환자군 161명 중 5명(3 %)에서, aHUS 환자군 100명 중 3명(3 %)에서 이 약에 대한 항체가 검출되었다. ECL 검사법으로 평가 결과 양성 반응이 검출된 3명의 aHUS 환자와 5명의 PNH 환자의 샘플에서 중화 항체를 검출하기 위해 2 mcg/mL의 저감도 ECL 기반 중화 HAHA 분석 실험이 시행되었다. 161명의 PNH군 중 2명(1.2 %)의 환자와 100명의 aHUS군 중 1명의 환자(1 %)는 중화 항체에 대한 낮은 양성값을 보였다. 항체 생성과 임상적 반응 사이의 뚜렷한 연관성은 두 적응증 모두에서 보이지 않았다. 불응성 gMG 위약 대조 연구에서 이 약 치료 환자 중 26주간의 활성 치료기간 동안 이 약에 대한 항체 반응을 보인 환자는 없었다(0/62). 면역원성 자료는, ELISA 기반 분석 시험 그리고/또는 ECL 기반 분석 시험 검사 결과를 통해 이 약에 대한 항체에 양성인 환자의 비율을 반영하며, 사용되는 분석 시험의 민감성과 특이성에 크게 좌우된다. 추가적으로 분석 시험에서 항체의 양성 검출 여부는 시료 처리, 시료 수집의 시점, 병용 약물과 기저 질환 등의 여러 요인들에 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로 이 약에 대한 항체의 검출률과 다른 제품에 대한 항체의 검출률 비교는 부적절할 수 있다.

3) 시판 후 약물이상반응
이하의 약물이상반응은 이 약의 허가 이후 사용 중에 밝혀진 것이다. 이러한 약물이상반응은 불확실한 규모의 집단으로부터 자발적으로 보고된 것이기 때문에 약물이상반응의 발생 빈도를 확실히 추정할 수 있거나, 이 약의 노출에 대한 인과관계를 수립할 수 있는 것은 아니다.
중대하거나 치명적인 수막구균 감염의 사례들이 보고되었다.

4) 주입에 대한 반응(Infusion reactions)
이 약으로 수행한 PNH, aHUS, 불응성 gMG 치료 및 다른 연구에서 이 약 투여 후 48시간 이내 나타난 면역계 장애 결과가 위약군과 다르지 않았음에도 불구하고, 모든 단백질 의약품과 마찬가지로 이 약의 투여는 아나필락시스 또는 다른 과민반응과

같은 주입반응 혹은 면역원성을 나타낼 수 있다. 임상시험에서 이 약의 중단을 필요로 하는 주입반응이 나타난 PNH, aHUS 또는 불응성 gMG 환자는 없었다. 중증 주입반응을 경험하는 모든 환자에서 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 받아야 한다.

5) 예상하지 못한 약물이상반응의 보고
허가 후 예상하지 못한 약물이상반응에 대한 보고는 중요하며, 이를 통해 의약품의 유익성/위해성을 계속해서 모니터링할 수 있다. 의료전문가들은 의심되는 이상약물반응을 '의약품등 안전성 정보관리 규정'에 따라 보고해야만 한다.

5. 일반적 주의
1) 이 약의 중단 후 모니터링
PNH 환자에서 이 약을 중단할 경우 중대한 혈관 내 용혈의 징후 및 증상을 면밀히 관찰하여야 한다. 중대한 용혈은 치료 시작 전과 비교하여 증가한 혈청 LDH 수치와 다음 중 한 가지로 확인할 수 있다.
- 일주일 이내 PNH 클론 크기가 25 % 이상 절대적 감소(수혈로 인한 희석이 없을 때)
- 헤모글로빈 수치가 5 g/dL 미만 또는 일주일 이내 4 g/dL 초과 감소
- 협심증
- 정신 상태의 변화
- 혈청 크레아티닌 수치의 50 % 증가
- 혈전증
이 약의 투여 중지 이후 중대한 용혈 또는 다른 반응이 나타나지 않는지 최소 8주 이상 관찰한다.
이 약의 투여 중지 이후에 중대한 용혈이 발생할 경우, 수혈(충전 적혈구), 또는 유동세포분석법으로 PNH 적혈구가 전체 적혈구의 50 % 이상일 경우 교환수혈, 항응고제, 코르티코스테로이드, 이 약의 치료의 재시작을 고려하여야 한다. PNH 임상시험에서, 16명의 환자가 이 약의 치료를 중단하였다. 중대한 용혈은 관찰되지 않았다.
비정형 용혈성 요독 증후군(aHUS) 환자에서 이 약을 중단 했을 경우
일부 환자에서 이 약의 투여 중지 이후 4주부터 127주까지 혈전성 미세혈관병증(TMA) 합병증이 관찰되었다. 투여 중지는 의학적으로 정당화되었을 경우에만 고려하여야 한다.
aHUS 임상시험에서 중앙 추적관찰기간 24주 동안 61명의 환자(21명은 소아환자)가

이 약의 치료를 중단하였다. 치료 중단 이후 12명의 환자에서 15건의 중증 TMA 합병증이 관찰되었으며, 추가로 허가된 용법·용량보다 감소된 용법·용량으로 치료받은 2명의 환자에서 2건의 혈전성 미세혈관병증 합병증이 발생하였다. 중증 TMA 합병증은 환자들의 유전적 변이, 고위험 다형성 혹은 자가항체 보유 여부와 관계없이 발생하였다. 이 환자들에서 신장 기능의 중증 악화, 질환 관련 입원 그리고 투석을 요하는 말기 신장질환으로의 진행과 같은 중대한 의학적 합병증이 추가로 발생하였다. 이 약의 재투여에도 불구하고 한 명의 환자가 말기 신장질환으로 진행되었다.
이 약의 투약 중지 이후, aHUS 환자에서 혈전성 미세혈관병증(TMA) 합병증의 징후나 증상이 나타나지 않는지 최소 12주간 관찰한다. aHUS 환자가 이 약 투여를 중단할 경우, 중대한 TMA 합병증의 징후나 증상이 나타나지 않는지 면밀히 관찰하여야 한다. 모니터링으로 이 약을 중단한 환자의 중증 TMA 합병증을 예방 또는 예측하는 것은 불충분할 수 있다.
TMA의 임상적인 징후와 증상은 정신상태의 변화, 발작, 협심증, 호흡곤란이나 혈전증 등이 있다. 추가적으로 다음 실험적 지표 중 두 가지가 발생하거나 한 가지가 반복적으로 측정되는 경우 TMA 합병증으로 볼 수 있다.
- 이 약의 치료 중 기저선이나 최대 혈소판 수 대비 25 % 이상 혈소판 수가 감소
- 이 약의 치료 중 기저선이나 최저치 대비 25 % 이상 혈청 크레아티닌이 증가
- 이 약의 치료 중 기저선이나 최저치 대비 25 % 이상 혈청 LDH가 증가
이 약의 투여 중지 이후 TMA 합병증이 발생한다면 이 약의 치료의 재시작, 혈장치료(혈장 교환 요법, 신선 동결 혈장 주입(PE/PI)) 또는 투석을 통한 신장 보조, 기계적 환기를 통한 호흡 보조와 같은 적절한 기관-특이적 보조 치료 요법, 또는 항응고제 치료를 고려하도록 한다.
불응성 전신 중증 근무력증(refractory gMG) 환자에서 이 약을 중단 했을 경우
불응성 gMG 치료에서 이 약의 사용은 지속적인 투여 상황에서만 연구되었으며, 이 약 중단시의 효과는 특성이 밝혀지지 않았다. 이 약 치료를 중단한 환자의 질병 악화 징후와 증상을 주의 깊게 관찰하여야 한다.

2) 혈전의 예방과 관리
이 약으로 치료 중 항응고제 치료 중단의 영향은 아직 확립되지 않았다. 따라서 이 약으로 치료 중 항응고제 투여를 변경해서는 안 된다.

3) 첨가제
이 약은 바이알 당 5 mmol의 나트륨을 함유한다. 이는 나트륨 조절 식이요법 중인

환자에서 고려하여야 한다.

4) 면역억제제 및 항콜린에스테라제 요법
불응성 gMG 임상시험에 참여한 환자는 이 약 치료 중에 면역억제제 및 항콜린에스테라제 치료를 계속했다. 불응성 gMG에 대한 이 약 치료 중 면역억제제 및 항콜린에스테라제 요법의 중단은 위약 대조군 시험에서 평가되지 않았다.
공개 연장 임상시험(ECU-MG-302 연구)에서 의사는 기본적으로 투여되던 면역억제제의 투여를 조절할 수 있었다. 이 경우 환자의 47%에서 적어도 1개의 면역억제제의 일일 투여량 감소가 관찰되었다. 면역억제제 요법을 변경하는 가장 흔한 이유는 에쿨리주맙 치료 동안 중증 근무력증 증상의 개선이었다. 면역억제제와 항콜린에스테라제 치료를 줄이거나 중단할 경우 환자의 질병 악화 징후를 면밀히 관찰하여야 한다.

6. 약물 상호작용
정맥주사용 인체 면역글로불린(IVIg) 치료는 에쿨리주맙과 같은 단클론항체의 엔도좀(endosomal) Fc 수용체(FcRn) 재순환 메커니즘을 방해하여 에쿨리주맙 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. IVIg로 치료받는 환자에서 에쿨리주맙에 대한 약물 상호작용 연구는 수행된 바 없다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임부를 대상으로 한 이 약에 대한 잘 수행된 대조 연구는 없다. 제한적이기는 하나, 임상시험 및 시판후 조사에서 이 약에 노출된 291명의 임부(212명의 정상 분만)를 대상으로 전향적 및 후향적으로 수집된 데이터를 통합 분석한 결과, 주요 선천적 기형 발생 3건과 신생아 사망 4 건이 보고되었다. 이러한 데이터는 태아 기형 또는 태아-신생아 독성의 위험이 증가하지 않음을 나타낸다. 그러나 잘 통제된 연구가 없기 때문에, 불확실성이 남아 있다. 불응성 gMG 환자인 임부에서 에쿨리주맙의 안전성을 입증하기에는 자료가 충분하지 않다.
재조합 IgG 분자(인간화 항-C5 항체)인 이 약은 태반을 통과할 것으로 예상되며, 따라서 에쿨리주맙은 잠재적으로 태아의 순환혈에서 말단 보체의 차단을 초래할 수 있다.
임신 중 치료되지 않은 PNH 및 aHUS와 관련하여 모체와 태아에게 위험성이 있으므로(임상적 고려 사항 참조), 임부에서는 에쿨리주맙 치료를 시작하기 전과 치료를 받는 동안에 개별적인 위험 편익 분석이 요구되며, 치료가 명백히 필요한

경우에만 이 약을 투여해야 한다. 또한, 지역 가이드라인에 따라 면밀한 임부 및 태아 모니터링이 권장된다.
임상적 고려 사항
질환과 관련된 모체 및/또는 태아/신생아 위험성
임신 중 PNH는 모체 의 혈구감소증 악화, 혈전증, 감염, 출혈, 유산 및 모체 사망 증가 등의 예후와, 태아의 사망 및 조산을 포함한 예후와도 관련이 있다.
임신 중 aHUS는 모체의 임신중독증 및 조산 등의 예후와, 태아/신생아의 자궁 내 성장 제한(IUGR), 태아 사망 및 저체중 출산과 같은 예후와 관련이 있다.
비임상시험 자료
마우스를 이용하여 마우스 항-C5 항체를 사람에 대한 체중 당 권장용량의 2 ~ 4배(저용량) 및 4 ~ 8배(고용량) 투여한 동물 생식실험이 수행되었다. 교배 전부터 임신 초기까지의 기간 중에 항체에 노출 시, 번식력이나 생식력은 감소하지 않았다. 기관형성 기간 중에 고용량의 항체에 노출된 어미에서 태어난 230 마리의 새끼 중, 망막 형성 이상이 2 례, 배꼽 탈장 1 례가 관찰되었다. 그러나 이러한 노출이 태자 손실이나 신생자 사망을 증가시키지 않았다. 착상부터 젖뗌 기간 중에 항체에 노출되었을 때 새끼들 중 수컷이 더 많이 죽어가거나 죽었다(대조군에서 1/25 마리, 저용량군에서 2/25 마리, 고용량군에서 5/25 마리). 생존한 새끼들의 발달과 생식기능은 정상이었다.

2) 수유부
이 약이 모유로 분비되는지의 여부는 알려져 있지 않다. IgG가 모유에 분비되므로 이 약도 마찬가지로 모유에 존재할 것이라고 예상되며, 수유 중인 유아에서 심각한 이상사례가 발생할 가능성이 있으므로, 치료 중 그리고 치료 이후 5개월까지 수유를 중단하여야 한다.

3) 생식능력
이 약을 이용한 생식능력 시험은 수행되지 않았다.

8. 간장애
간장애 환자에서의 이 약의 안전성과 유효성은 연구되지 않았다.

9. 운전 및 기계 조작능에 대한 영향
이 약의 운전 및 기계 조작능에 대한 영향은 없거나 무시할만한 것으로 나타났다.

10. 소아에 대한 투여
만 18세 미만의 소아 PNH 및 불응성 gMG 환자의 치료에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 입증되지 않았다.
aHUS 치료를 위한 이 약의 안전성과 유효성을 평가하는 네 번의 임상시험은 총 47명의 소아 환자들(생후 만 2개월 ~ 만 17세)을 포함한다. aHUS 치료를 위한 이 약의 안전성과 유효성은 소아와 성인에서 유사한 것으로 나타난다.
수막구균 뇌수막염(Neisseria meningitidis), 폐렴연쇄상구균(Streptococcus pneumoniae)과 인플루엔자 간균B형(Haemophilus influenza type b(Hib))에 의한 감염의 예방을 위해 최신의 백신 접종 지침을 따라 백신 접종을 한다.

11. 고령자에 대한 투여
45명의 만 65세 이상 환자가(PNH 환자 15명, aHUS 환자 4 명, gMG 환자 26명) 이 약으로 치료를 받았다. 이들 시험에서는 연령에 따른 명백한 차이가 관찰되지 않았지만, 이것으로 만 65세 이상의 고령자가 만 65 세 미만의 환자와 다른 임상양상을 보이는지 확인하기에는 환자수가 충분치 않다.

12. 높은 질병 활성을 의미하는 임상 증상이 있는 환자에 대한 투여
적혈구 수혈 이력이 없는 PNH 환자에서 이 약의 유효성을 평가하였으며, 높은 질병 활성을 의미하는 임상 증상이 있는 환자의 용혈에 임상적 이익이 확립되었다.
높은 질병 활성은 증가된 용혈(LDH ≥ 정상치 상한선의 1.5배)과 함께 피로, 혈색소뇨증, 복부 통증, 가쁜 숨(호흡곤란), 빈혈(헤모글로빈 < 100 g/L), 주요 이상 혈관 반응(혈전증 포함), 실어증 또는 발기 부전과 같은 임상 증상을 동반하는 것으로 정의된다.

13. 과량투여시의 처치
임상시험 동안 이 약의 과량투여 사례는 보고되지 않았다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 차광하여 냉장 보관(2 ~ 8 °C)한다. 사용 전까지 포장을 뜯지 말고 포장된 상자 내에 보관한다. 유통기한이 지난 제품은 사용하지 않는다. 냉동하거나 흔들지 않는다.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관, 얼리지 말 것, 제조일로부터 30개월

1.3 허가조건

○ (위해성관리계획) v4.0

* 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2(위해성 관리 계획의 작성) 제1항 제3호(신청인이 위해성 관리 계획의 제출이 필요하다고 인정하는 의약품(변경허가를 포함한다))

1. 「약사법」 제32조 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사대상 의약품임. - 재심사기간 : 2016.3.18.~ 2022.3.17. - 재심사신청기간 : 2022.3.18.~ 2022.6.17. 2. 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시 제2015-79호, '15.10.30.)을 준수할 것. 3. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2에 의거하여 상기의 허가조건을 포함하여 제출된 바에 따라 위해성관리계획(Ver.4.0)을 이행할 것. 4. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 재심사 종료 시까지 매년 보고할 것. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목(변경) 허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'18.10.11.	'18.10.11.	-	-	'18.10.12.	-
보완요청 일자	'18.12.12.	'18.12.10.	-	-	-	-
보완접수 일자	'19.03.18.	'19.03.18.	-	-	-	-
최종처리 일자	'19.04.05.	'19.04.03.	-	-	'18.12.06.	-

<붙임 1-2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과

제출자료 / 구분	자료번호																				
	1	2		3				4						5				6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
				1)	2)	1)	2)															
제출범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	-
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	-

면제여부 : 5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

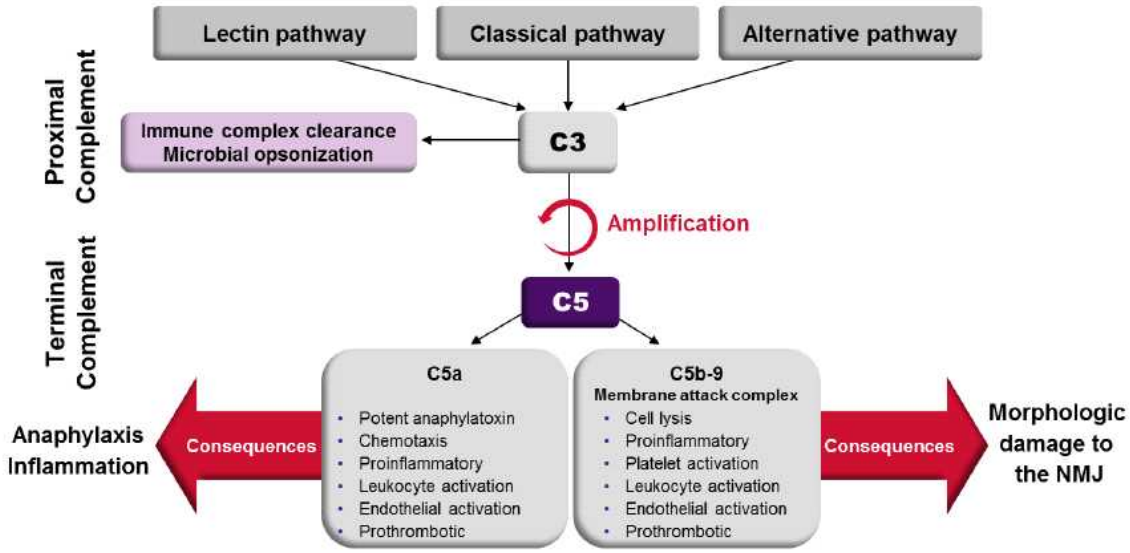
- 제출한 치료적 확증적 임상시험에서 1차 목적, MG-ADL의 위약 대비 개선을 입증하지 못하였다. 1차 목적 달성에는 실패하였으나 재분석시 유의미한 결과를 나타냈으며 임상적 유익성을 판단할 수 있는 평가변수(QMG 등)에 있어 유효성을 증명, 제제의 유효성을 인정할 수 있다고 판단됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 솔리리스주(에쿨리주맙)
- 작용기전 : 에쿨리주맙(Soliris)은 높은 친화력으로 인간 말단 보체 성분 C5에 특이적으로 결합하는 인간화 mAb로 C5 효소 절단을 억제하여 말단 보체 활성화의 염증성 결과를 야기하는 전염증성/프로트롬빈 보체 활성화 산물 C5a와 세포용해 및 전염증성/프로트롬빈 MAC C5b-9의 생성을 방지한다. NMJ에서 말단 보체 매개 세포 손상과 염증이 자가 면역 매개 MG(Tüzün, 2013)의 병태 생리에서 중심적인 역할을 한다는 것을 감안할 때, 강력하고 선택적인 말단 보체 억제제로서의 에쿨리주맙의 작용 기전은 NMJ에 대항하는 보체 - 활성화 항체에 의해 매개되는 불응성 gMG의 관리에서의 사용을 뒷받침한다.

Figure 1: Complement Activation



Abbreviations: C3 = complement component 3; C5 = complement component 5; NMJ = neuromuscular junction
Source: Tegla, 2011; Noris, 2012

1.2. 기원 및 개발경위

- 새로운 적응증 (gMG)를 추가하고자 함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 원인: 대부분의 중증근무력증은 자가면역반응에 의해 일어나는 것으로 생각되고 있습니다. 근육이 접촉하는 부위의 신경 세포에서는 아세틸콜린이라고 불리는 특정 화학물질이 배출되는데 이것이 아세틸콜린 수용체에 결합하여 근육을 수축시킵니다. 그러나 중증 근육무력증 환자의 경우에는 자가면역반응으로 인해 아세틸콜린의 수용체의 수가 줄어들어 있고, 아세틸콜린에 대한 항체가 생성되어 근육 수축이 잘 일어나지 않으며, 근육이 쉽게 피로해집니다. 이러한 비정상적 자가면역반응이 나타나는 특별한 원인은 알려지지 않았습니다. 하지만 중증 근육무력증 환자의 75%에서 흉선의 세포 수가 증가되어 있거나 환자의 10% 정도에서 흉선종이 발견되기 때문에 흉선의 이상과 자가면역반응 사이에 어떠한 연관이 있는 것으로 추측되고 있습니다
- 증상: 중증근무력증의 증상은 한마디로 “변동이 있는” 골격근의 근력 약화라고 할 수 있습니다. 변동이 있다는 말은 근력이 수시로 변할 수 있다는 말입니다. 즉, 힘이 빠지지만 항상 그런 것이 아니라 어떤 때는 힘이 빠져서 걷거나 팔을 들기가 어렵지만 어떤 때는 정상적인 힘이 유지가 되는 그런 증상입니다. 힘이 빠지는 것은 피곤하면 심해지기 때문에 쉬면 증상이 좋아집니다. 그래서 아침에 일어나면 증상이 경미하지만 오후가 될수록 차츰 심해지게 됩니다. 증상이 심할 때에는 휴식을 취하면 다시 증상이 좋아집니다. 그래서 1900년대 초 처음 이 병이 알려지기 시작할 무렵에는 “히스테리”에 의한 병으로 진단되기도 하였습니다. 힘이 빠지는 근무력 증상은 모든 골격근에 다 증상이 나타날 수 있습니다. 눈동자를 움직이는 눈바깥근육이나 눈꺼풀에서 처음 증상이 나타나는 경우가 많아 눈꺼풀이 처지는 안검하수나 물체가 2개로 보이는 복시 때문에 병원을 찾게 되는 경우가 많습니다. 씹기가 어렵거나 발음이 잘 안 되고, 콧소리가 난다거나 삼키기 어려운 증상도 비교적 잘 볼 수 있습니다.

피로감이 있거나 팔다리 근육에 힘이 빠지기도 하고, 심한 경우 몸통에 있는 근육에도 힘이 빠져 숨이 차게 되고, 더 나빠지면 호흡마비가 발생하여 기계를 통한 인공호흡이 필요해지기도 합니다. 일부 환자에게는 증상이 눈꺼풀이나 눈바깥근육에만 국한되어 나타납니다. 하지만 많은 환자들의 경우, 처음에는 눈 주변 근육에만 증상이 있다가 전신적으로 진행하게 되므로, 증상이 나타난 다음 적어도 2-3년이 지난 후에도 눈 주변 근육에만 증상이 있고 전신적인 증상이 나타나지 않을 때에는 눈 중증근무력증이라고 할 수 있습니다.

• 진단

: 항체검사 : 혈액검사를 통해 아세틸콜린 수용체에 대한 자가항체가 있는지 확인. 항체는 중증 근무력증 환자의 약 85%에서 검출. 눈 중증 근무력증 환자의 50%만이 항체 양성. 항체가 음성이라고 해서 중증근무력증이 아니라고 할 수는 없음.

: 전기 진단 검사: 질병의 생리학적 이상을 확인하는 방법.

: 반복 신경자극검사 - 전기자극을 가해 근육의 수축반응을 평가, 진단적 감수성이 높지 않음. 눈 중증 근무력증 환자에서 양성률 50%에 불과

: 단일 섬유 근전도 검사 - 근육섬유에서 발생하는 전기적 변화를 관찰. 통증 및 소요시간이 길어 덜 이용됨.

: 약물 반응 검사 - 항콜리에스터레이즈 약물을 투여, 신경근 접합부에서 아세틸콜린양이 늘어날 것임. 단, 위약효과와 구별하기 어려움

: 기타 진단 검사: 얼음 찜질, CT(흉선 종양).

• 치료

작용 기전	성분 명	상품 명	흔히 사용하는 제형	하루 성인 용량	투여 목적
핵산 합성 억제	Azathioprine	아뮤란, 아자프린, 이무테라 등	50 mg/tab	2~3 mg/kg	유지 요법, 스테로이드 감량
	Mycophenolate mofetil	셀셉트, 마이랩트, 마이코놀 등	250 mg/cap	500~1,000 mg x 2(아침, 저녁)	유지 요법, 스테로이드 감량
	Cyclophosphamide	엔독산, 싸이독산 등	정맥 주사*		난치성 중증근무력증
T-림프구 기능 억제	Cyclosporine A	산디문, 사이폴-엔, 임프란타 등	100 mg/cap	5 mg/kg	유지 요법, 스테로이드 감량
	Tacrolimus	프로그랍, 타리무스, 타크로벨 등	1 mg /cap	005~0.1 mg/kg	유지 요법, 스테로이드 감량
B-림프구 단클론 항체	Rituximab	맙테라	정맥 주사*		난치성 중증근무력증

* 건강 보험 인정 기준에 속하는 치료가 아니지만 난치성 중증근무력증에서 효과가 있다는 연구 보고가 있음.

[표 1] 스테로이드를 제외한 면역 억제 약물의 작용 기전과 약의 종류

- 항 콜린 에스터레이즈 : 가장 먼저 사용하게되는 약물로 대부분의 환자의 증상을 호전, 그러나 지나치게 많은 양을 복용하면 오히려 근력이 약해지는 경우도 있음.
- 가슴샘 절제술 : 가슴샘에 종양이 발견되는 경우, 보통 양성이지만 악성인 경우도 있어 반드시 수술해야함. 중증 근무력증 환자이나 가슴샘 검사가 정상인 경우에도 중증 근무력증 치료를 위해 갓므샘 절제술을 함. 절제술을 하면 중증 근무력증 증상이 호전되는데 이와 같은 효과는 수술 후 바로 나타

나는 것은 아니고 수개월 또는 수년이 걸림. 50~85%의 환자가 증상의 호전을 기대할 수 있음.

- 면역 요법: 면역기능을 억제

: (스테로이드) 가장 저렴하고 효과적

: (면역억제제) 아자치오프린, 사이클로스포린, 마이코페놀레이트모페틸, 타크롤리무스 등. 단독 또는 스테로이드와 함께 투여

: (혈장분리교환술) 증상이 아주 심해서 호흡 마비 또는 위기 증상이 있을 경우 사용

: (면역글로불린) 심한 중증 근무력증 증상이 있을 때 사용

- 예후 : 중증근무력증은 유전성 질환이 아니며 잘 치료하면 환자의 약 70% 이상에서 소량의 약을 복용하거나 투약을 중단하고도 완전한 정상 생활이 가능하다. 또한 나머지 환자도 약 20~25%는 비록 증상이 계속 있지만 일상 생활은 가능한데 어떤 치료에도 잘 반응하지 않는 소위 말하는 난치성 중증근무력증은 비교적 드물다.

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

- 해당 사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당 사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 3상 2건, 2상 1건

연번	시험번호	디자인	무작위배정 환자	목적	투여량
1	c08-001	이중눈가림, 무작위배정, 크로스오버	26	안전성 및 유효성 평가 (QMG에 있어서 3점 개선 보인 환자의 비율)	iv 600mg

6.2. 임상약리시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
[C08-001] 면역억제제 치료에도 불구하고 중등증에서 중증 근육 약화과 있는 전신 중증 근무력증(gMG)				

환자에서 에쿨리주맙에 대한 2상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 교차, 다기관 시험				
2상	이중눈가림, 무작위배정 - 에쿨리주맙 - 위약 총 14명	에쿨리주맙 또는 위약 4주동안 매주 600mg iv, 5주 차에 900mg iv, 2주마다	- 안전성 - 유효성	에쿨리주맙은 위약과 유사한 AE 프로파일을 나타내며 우수한 내약성을 보였다. 에쿨리주맙과 관련된 중단은 없었다. 1명의 환자에서 2건의 SAE, 휴약 기간 중 MG 악화 및 위약 투여 중 1건의 MG 위기가 있었다. 에쿨리주맙에 대한 반응은 빠르고 지속적이었다. 3점 이상 QMG 점수의 변화로 측정된 치료 효과의 발생이 12일(평균)이내에 관찰되었다. QMG 총점의 3점 개선을 달성한 후, 나머지 치료 기간에 치료 효과가 지속되었다. 반응은 완전했으며 에쿨리주맙 치료군의 86% 환자가 3점 보다 큰 QMG 점수의 개선을 나타냈고 57% 환자 환자가 8점 이상의 QMG 점수 개선을 나타냈다.

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성・안전성시험 개요

- 핵심 임상시험은 ECU-MG-301이고 이에 대한 연장시험으로 ECU-MG-302를 수행, 진행 중.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy & Safety				
1. [ECU-MG-301] 불응성 전신 중증근무력증(gMG) 시험대상자에서 에쿨리주맙의 안전성 및 유효성을 평가하는 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 임상시험				
3상	무작위 배정 126명 - 에쿨리주맙: 62명 - 위약: 63명 스크리닝시 미국 중증 근무력증 재단 임상분류기준 class II~IV	유도요법: 900mg 매주 x4 유지요법: 1200mg 격주 26주 투여	-유효성 -안전성 -약동학	<유효성> 에쿨리주맙 임상자료 전체 및 전향적으로 정의된 이차 및 삼차 평가 변수 및 다양한 민감도 분석에서 관찰된 에쿨리주맙의 치료 효과의 일관성은 모두 IST를 이용한 최상의 치료에도 불구하고 유의한 증상과 지속적인 이환을 계속 경험하는 불응성 gMG환자에서 에쿨리주맙의 유효성에 대한 실질적인 증거를 확립한다. <안전성> 내약성이 좋았다. 기존 솔리리스 표시기재사항과 일치했다.
2. [ECU-MG-302] 불응성 전신 중증근무력증(gMG) 시험대상자에서 에쿨리주맙의 안전성 및 유효성을 평가하는 ECU-MG-301의 라벨공개 연장 임상 3상				
3상	진행중 - 에쿨리주맙/에쿨리주맙 56명 - 위약/에쿨리주맙 61명	1200mg 격주 투여	-유효성 -안전성 -약동학 -약력학	<중간 유효성 요약> 시험 ECU-MG-301에서 에쿨리주맙을 투여받고 시험 ECU-MG-302에서 에쿨리주맙 치료를 지속한 환자(에쿨리주맙/에쿨리주맙군)는 시험 ECU-MG-302에서 추가적인 52주 간 지속적으로 에쿨리주맙에 노출되는 동안 시험 ECU-MG-301에서 경험한 완건한 치료 효과를 유지하였다. 시험 ECU-MG-301에서 위약을 투여 받은

				환자의 경우, 시험 ECU-MG-302의 일부로 에쿨리주맙 치료를 시작한 후 빠른 치료 효과가 관찰되었다 (위약/에쿨리주맙 군). <안전성> 치료의 첫 26주(ECU-MG-301) 관찰된 것과 유사했다. 장기 노출에 대한 새로운 안전문제를 확인하지 못했다. 2차 중간 분석(2016.09.21.임상데이터베이스마감일)의 응급 안전성 데이터를 바탕으로 어떤 안전성 문제를 시사하는 이상반응의 유형이나 그 빈도 변화는 관찰되지 않았다.
[C08-001] 면역억제제 치료에도 불구하고 중등증에서 중증 근육 약화과 있는 전신 중증 근무력증(gMG) 환자에서 에쿨리주맙에 대한 2상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 교차, 다기관 시험				
2상	이중눈가림, 무작위배정 - 에쿨리주맙 - 위약 총 14명	에쿨리주맙 또는 위약 4주동안 매주 600mg iv, 5주 차에 900mg iv, 2주마다	- 안전성 - 유효성	에쿨리주맙은 위약과 유사한 AE 프로파일을 나타내며 우수한 내약성을 보였다. 에쿨리주맙과 관련된 중단은 없었다. 1명의 환자에서 2건의 SAE, 휴약 기간 중 MG 악화 및 위약 투여 중 1건의 MG 위기가 있었다. 에쿨리주맙에 대한 반응은 빠르고 지속적이었다. 3점 이상 QMG 점수의 변화로 측정된 치료 효과의 발생이 12일(평균)이내에 관찰되었다. QMG 총점의 3점 개선을 달성한 후, 나머지 치료 기간에 치료 효과가 지속되었다. 반응은 완건했으며 에쿨리주맙 치료군의 86% 환자가 3점 보다 큰 QMG 점수의 개선을 나타냈고 57% 환자 환자가 8점 이상의 QMG 점수 개선을 나타냈다.

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy & Safety				
1. [ECU-MG-301] 불응성 전신 중증근무력증(gMG) 시험대상자에서 에쿨리주맙의 안전성 및 유효성을 평가하는 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 임상시험				
3상	무작위 배정 126명 - 에쿨리주맙: 62명 - 위약: 63명 스크리닝시 미국 중증 근무력증 재단 임상분류기준 class II~IV	유도요법: 900mg 매주 x4 유지요법: 1200mg 격주 26주 투여	-유효성 -안전성 -약동학	<유효성> 에쿨리주맙 임상자료 전체 및 전향적으로 정의된 이차 및 삼차 평가 변수 및 다양한 민감도 분석에서 관찰된 에쿨리주맙의 치료 효과의 일관성은 모두 IST를 이용한 최상의 치료에도 불구하고 유의한 증상과 지속적인 이환을 계속 경험하는 불응성 gMG환자에서 에쿨리주맙의 유효성에 대한 실질적인 증거를 확립한다. <안전성> 내약성이 좋았다. 기존 솔리리스 표시기재사항과 일치했다.
2. [ECU-MG-302] 불응성 전신 중증근무력증(gMG) 시험대상자에서 에쿨리주맙의 안전성 및 유효성을 평가하는 ECU-MG-301의 라벨공개 연장 임상 3상				
3상	진행중	1200mg 격주 투여	-유효성	<중간 유효성 요약>

	- 에쿨리주맙/에쿨리주맙 56명 - 위약/에쿨리주맙 61명		-안전성 -약동학 -약력학	시험 ECU-MG-301에서 에쿨리주맙을 투여받고 시험 ECU-MG-302에서 에쿨리주맙 치료를 지속한 환자(에쿨리주맙/에쿨리주맙 군)는 시험 ECU-MG-302에서 추가적인 52주 간 지속적으로 에쿨리주맙에 노출되는 동안 시험 ECU-MG-301에서 경험한 완건한 치료 효과를 유지하였다. 시험 ECU-MG-301에서 위약을 투여 받은 환자의 경우, 시험 ECU-MG-302의 일부로 에쿨리주맙 치료를 시작한 후 빠른 치료 효과가 관찰되었다 (위약/에쿨리주맙 군). <안전성> 치료의 첫 26주(ECU-MG-301) 관찰된 것과 유사했다. 장기 노출에 대한 새로운 안전문제를 확인하지 못했다. 2차 중간 분석(2016.09.21.임상데이터베이스마감일)의 응급 안전성 데이터를 바탕으로 어떤 안전성 문제를 시사하는 이상반응의 유형이나 그 빈도 변화는 관찰되지 않았다.

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- gMG 적응증 추가를 위해 임상3상 수행하였으나 일차 분석 결과 목표 달성에 실패하였다. 다만, 이차 목적으로 설정된 QMG에서 시험약 유의적인 결과를 나타냈다. MG-ADL과 QMG 모두 임상에서 널리 쓰이는 평가 변수임을 고려할 때 치료적 유익성이 있다고 평가함.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 사용상 주의사항 참고

6.4. 가교자료

- 해당 사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 항 아세틸 콜린 수용체 항체 양성 불응성 전신 중증 근무력증은 희귀질환으로 해당 질환에 대한 치료제제는 아직 없는 상황이다. 치료적 확증시험을 수행, 관련 결과자료를 제출하였다. 1차 평가 변수(MG-ADL) 재분석 자료, QMG로 나타난 치료적 유익성을 고려할 때 적응증의 추가가 가능하다고 판단하였다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA : 최초허가 2009.07.01., 적응증 추가 2017.07.13.
- FDA : 최초허가 2007.03.16., 적응증 추가 2017.10.23.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당 사항 없음

<붙임 1-3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜한독	**허가일**	2010.01.22.
제품명	솔리리스주(에쿨리주맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 4.0
주성분 및 함량	300mg/1vial		
효능·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 사용제한 시가(Shiga) 톡신 생성 대장균에 의한 용혈성 요독 증후군(STEC-HUS) 환자 대상의 적용을 권장하지 않는다. 3) 항아세틸콜린 수용체 항체 양성인 환자의 불응성 전신 중증 근무력증 (Refractory gMG : Refractory Generalized Myasthenia Gravis)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 수막구균 감염 · 패혈증을 포함하는 중대한 감염 · 아스페르길루스(Aspergillus) 감염 · aHUS 환자에서 약물 중단으로 인한 중증 TMA합병증 · 주입반응	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사/ 연구 · 특정 관심 사항으로서 추가적인 의약품 감시 활동 수행	· 첨부문서 · 보건의료전문가를 위한 교육용 자료 · 의약품의 안전 사용을 위한 증빙문서를 갖춘 환자에게만 공급
2. 중요한 잠재적 위해성		

· PNH 환자에서 약물 중단 후 중대한 용혈 · PNH 환자에서 악성종양 및 혈액학적 이상 · 면역원성 · 에쿨리주맙의 모체 노출 후 신생아의 중대한 감염	· 일반적인 의약품 감시활동 · 시판 후 조사/ 연구 · 특정 관심 사항으로서 추가적인 의약품 감시 활동 수행	· 첨부문서 · 보건의료전문가를 위한 교육용 자료 · 의약품의 안전 사용을 위한 증빙문서를 갖춘 환자에게만 공급
3. 중요한 부족정보		
없음	-	-

*** 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)**