누칼라오토인젝터주(메폴리주맙)((주)글락소스미스클라인)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1 오토인젝터(1밀리리터) 중 mepolizumab 100mg
제형 및 성상	투명 내지 유백광을 띠며 무색 내지 연한 노란색 내지 연한 갈색의 용액이 무색투명한 유리 프리필드시린지에 충전되어 오토인젝터에 장착된 주사제
효능・효과	[급여기준 설정] 1. 성인 및 청소년(12세 이상)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 다음의 중증 호산구성 천식(SEA) 치료의 추가 유지 요법 - 치료 시작 시 혈중 호산구 150cells/㎕ 이상 또는 - 치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 300cells/㎕ 이상 2. 성인에서 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)의 추가 유지 요법 [급여기준 미설정] 3. 성인에서 과다호산구증후군(HES)의 추가 유지 요법 (FIP1L1-PDGFRα 양성 환자 제외)
용법・용량	**1. 중증 호산구성 천식(SEA)** 이 약 100mg을 매 4주마다 피하 주사한다. **2. 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA) 및 과다호산구증후군(HES)** 이 약 300mg을 매 4주마다 피하 주사한다. 주사 부위는 적어도 5cm 간격을 두어야 한다.
의약품 분류	229(기타의 호흡기관용약), 전문의약품(희귀)
ATC	R03DX09
약리기전[1)]	이 약은 인간화 단클론 항체(IgG1, kappa)로, 높은 친화성과 특이성으로 사람 인터루킨-5(IL-5)를 표적으로 한다. IL-5는 호산구의 성장 및 분화, 모집, 활성화, 생존을 담당하는 주요 사이토카인이다. 이 약은 호산구 세포 표면에 발현되는 IL-5 수용체 복합체의 알파(alpha) 사슬에 IL-5가 결합하는 것을 차단함으로써 IL-5 신호 전달을 억제하고 호산구의 생산 및 생존을 감소시켜 IL-5의 생물활성을 나노몰 단위의 역가로 억제한다.
품목허가일	2025년 3월 24일

1) 식품의약품안전처 허가사항 - 사용상의 주의사항> 13. 전문가를 위한 정보

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ **중증 호산구성 천식(Severe Eosinophilic Asthma, SEA)[2)3)]**

- **(정의)**
  - 천식은 만성 기도염증을 특징으로 다양한 임상 양상을 나타내는 질환임. 가변적인 호기 기류제한과 함께 시간에 따라 중증도가 변하는 호흡기 증상(천명, 호흡곤란, 가슴 답답함, 기침 등)의 병력이 있는 것으로 정의됨
  - 중증 천식의 경우 그 정의에 대한 명확한 동의는 없으나, 고용량 흡입 스테로이드 및 그 이상의 조절제를 쓰고도 조절이 잘되지 않는 천식으로 정의함
  - 중증 천식으로 진단된 환자는 염증형태에 따른 표현형을 평가하며, 염증 반응은 2형 염증과 비2형 염증으로 분류할 수 있음
    - ✓ 2형 염증은 천식 환자의 50-70%에서 나타남. IgE 의존성 반응에 의한 알레르기성 천식과 비알레르기 호산구성 천식 모두 2형 염증성 천식에 포함됨. 호산구, Th2 세포, B세포, type 2 innate lymphoid cells(ILC2), 그리고 호염기구 등이 2형 염증에 관여함. 흡입 알레르기 항원, 세균, 바이러스, 또는 자극성 물질이 기도상피세포를 자극하면 thymic stromal lymphopoietin(TSLP), IL-25, IL-33 등의 매개체가 활성화 되고 이로 인해 분비되는 IL-4, IL-5, IL-13 등의 Th2 사이토카인이 2형 염증에 중요한 역할을 함
    - ✓ 비2형 염증성 천식은 Th1, Th17 세포의 활성화와 호중구성, 무과립성, 또는 중복형을 보임. 비만, 흡연, 늦게 발병된 천식, 또는 직업성 천식이 이에 속하는 경우가 많음
- **(역학)** 중증 천식은 전체 천식 인구의 일부를 차지하지만, 높은 질병부담 및 사망률 등으로 인하여 천식 치료의 큰 부분을 차지하는 문제임. 우리나라 연구에서 정확한 중증 천식 정의에 부합한 유병률 연구는 부족하지만 건강보험 청구 자료로 분석한 연구에서 중증 천식 유병률은 천식 환자 중 6.1-10%로 보고됨

2) 천식진료지침. 2022, 5차 개정(대한결핵 및 호흡기학회)

3) 한국 천식진료지침, 2021(대한천식알레르기학회)

- **(진단)** GINA 4-5단계의 치료나 경구 스테로이드를 유지함에도 천식이 잘 조절되지 않거나 천식 악화가 지속되는 경우 아래와 같은 단계로 중증 천식으로 진단함

  ① 감별진단 확인을 통해 천식 진단이 맞는지 검토가 필요함

  ② 동반 질환이나 악화인자를 파악하고 교정함

  : 미숙한 흡입기 사용법, 낮은 약물 순응도, 비만/위식도역류/만성 비부비동염/수면무호흡증과 같은 동반 질환, 조절 가능한 환경요인(흡연, 직업 천식을 유발할 만한 원인물질 노출, 알레르기 항원, 베타차단제, 아스피린 과민 천식환자에서 비스테로이드 진통소염제), 우울증이나 불안장애

  ③ 천식 치료의 최적화

  : 생물학적 제제 이외에 사용할 수 있는 약물을 추가함(지속 베타2 항진제, 티오트로피움, 류코트리엔 조절제, 테오필린). 고용량 흡입 스테로이드를 사용하고 있지 않다면 추가함

  ④ 3-6개월 동안 상기 치료를 시행하고 치료 반응(증상 조절, 지난 방문 이후 천식 악화 발생 유무, 약물에 의한 부작용, 흡입기 사용법, 약물에 대한 순응도, 폐기능)을 평가하여 조절되지 않는 상태가 지속되거나 치료 단계를 낮추면 다시 천식이 조절되지 않을 때 중증 천식으로 진단하고 상급기관 전문가에게 의뢰하도록 함

  - 중증 천식으로 진단된 환자는 Th2 염증반응의 표현형을 평가하는 검사를 진행함. 혈액 호산구 수≥150/㎕ 또는 FeNO≥20ppb 또는 객담 호산구 수≥2% 또는 임상적으로 천식이 알레르젠에 의해 유발되었다고 생각될 때 Th2 염증 반응이 존재하는 것으로 생각함

- **(치료)** 2형 염증반응을 동반한 중증 천식인 경우 생물학적 제제 추가를 고려할 수 있음

  - 생물학적 제제(biologics)는 2형 중증 천식의 추가 치료로 투여할 수 있으며 국내에서는 항IgE(omalizumab), 항IL-5(mepolizumab, reslizumab), 항IL-5R(benralizumab), 항IL-4R(dupilumab)의 5가지 제제를 사용할 수 있음.
  - 생물학적 제제는 최소 4개월을 투여한 뒤 치료 반응을 평가함. 치료 반응이 좋다면 6개월에서 12개월 치료를 지속하도록 하고 경구 스테로이드를 우선적으로 줄이거나 중단하며 흡입 스테로이드는 치료 시작 3개월에서 6개월에 감량할 수 있으나 최소한 중간용량 이상의 흡입 스테로이드는 유지함
  - 생물학적 제제 치료 4개월째에 치료 반응이 좋지 않다면 다른 종류의 생물학적 제제 투여를 고려함



○ **다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)**[4)]

- **(정의)** 호산구육아종증 다발혈관염은 천식, 호산구 증가증 및 호흡기 호산구성 육아종 염증을 유발하는 질환임. 폐, 피부가 가장 흔히 침범되는 장기이며, 알레르기비염, 코 용종 및 부비동염을 동반할 수 있으나 국소분절 사구체염 등의 신장 침범은 흔하지 않음

- **(역학)** 매우 드문 질환으로 해마다 100만 명당 1~3명의 발병률을 보임. 평균 나이는 약 40세이며, 65세 이상 또는 소아와 청년기에는 매우 드물고, 성별에 따른 빈도 차이는 없는 것으로 알려져 있음

- **(진단)** 미국류마티스학회에서는 임상증상으로 분류 진단기준을 제시하였으며, 아래 6가지 소견 중 4가지 이상을 만족하는 경우 진단할 수 있음(민감도 85%, 특이도 99.7%). 특징적인 소견이 동시에 발견되지 않는 경우에는 조직학적 확진이 필요하고, 천식과 호산구증가증 그리고 혈관염의

4) 천식과 알레르기질환, 제3판, 2023, 대한천식알레르기학회

임상적인 특징이 있어야 함

천식	천명 또는 수포음
호산구증	>10% 말초 혈액 백혈구
신경병증	단발신경증, 다발홑신경염 또는 기타 혈관염과 관련된 다발 신경증
비고정성 폐침윤	이동성 또는 일시적 폐 침윤
부비동의 이상소견	급성 또는 만성 부비동 통증, 압통, 방사선상 음영
혈관주위 호산구증	조직검사상 혈관(동맥, 세동맥, 세정맥) 주위 호산구 침윤

[표] 미국류마티스학회 호산구육아종증 다발혈관염 분류 진단기준

- **(치료)** 스테로이드, azathioprine, hydroxyurea, cyclophosphamide 등이 치료에 사용됨. 스테로이드는 경구로 1-2mg/kg을 투여하면서 임상 증상에 따라 감량하거나, 전신혈관염치료에 준하여 methylprednisolone을 대량으로 투여하기도 함. 고용량 스테로이드를 투여한 후 천식, 피부병변, 호산구 증가는 잘 치료되지만, 스테로이드 감량 중 재발하는 경우가 많으며, 이를 방지하기 위해 면역억제제를 장기간 유지하기도 함. mepolizumab이 치료제로 승인받아 사용가능하며, rituximab이 Anti-neutrophil cytoplasm antibody(ANCA)-associated vasculitis에서 관해유도에 사용되기도 함

○ **과다호산구증후군(Hypereosinophilic Syndrome, HES)**[5)]

- **(정의)** 말초혈액 1㎕당 1,500개 이상의 호산구증가증이 6개월 이상 지속되며 주요 장기의 침범 증상 또는 징후가 있고 호산구 증가를 유발할 만한 다른 원인질환을 찾을 수 없는 경우로 정의함. 호산구의 과도한 생성은 호산구 생성을 매개하는 신호전달체계의 이상, IL-3, IL-5, GM-CSF와 같은 호산구 생성 인자의 과도한 분비, 호산구 생성과정을 정상적으로 억제하는 조절기전의 결함 등에 의할 것으로 생각됨

- **(역학)** 매우 어린 소아와 노인의 증례가 보고되긴 하나 약 70%가 20-50대의 성인기에 시작되고 남성의 비율이 높음. 피부증상은 과호산구증후군 환자에서 가장 흔한 증상으로 50% 이상에서 발견되며 두드러기, 혈관부종, 가려움증, 구진 또는 결절병변 등 매우 다양함. 심장침범(20%)은 과호산구증후군 환자의 주요 사망원인임. 과호산구증후군은 나쁜 예후를 가진다고 알려져 있으며 치료하지 않는 경우 5년 생존율이 80%, 15년 생존율은 42%로 대부분 심각한 심혈관계합병증으로 사망했다는 보고가 있음

- **(진단)** 과호산구증이 있으면서 명확한 장기침범이 발생하고 장기 손상의 주요 원인으로서 다른 질환이나 상태가 아닌 경우에 해당함. 이를 확인하기 위해 영상검사뿐 아니라 상세한 조직병리학적, 임상적 평가가 필요함. 다음 중 한 가지 이상을 만족하면 과다호산구증후군으로 진단 가능함

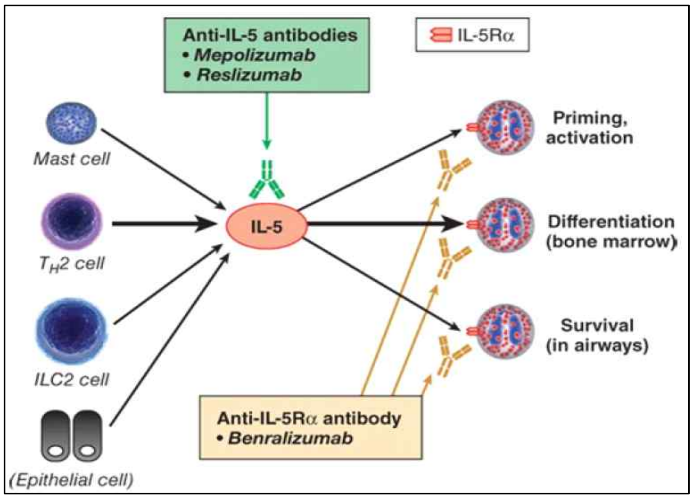
5) 천식과 알레르기질환, 제3판, 2023, 대한천식알레르기학회

- 조직섬유증(폐, 심장, 소화관, 피부 등)
- 혈전증/색전증
- 피부홍반, 혈관부종, 궤양, 습진
- 만성적이거나 반복적인 신경학이상을 나타내는 말초 또는 중추신경병증
- 간, 췌장, 신장 등의 침범

- **(치료)** 호산구증가증의 중증도와 장기 손상의 여부를 평가하여 치료의 위급도를 결정함. 유전(가족)과호산구증과 임상적 중요성이 확인되지 않은 과호산구증은 대부분 양호한 임상경과를 보이므로 치료가 필요 없지만, 장기침범 여부를 지속 관찰하는 것이 필요함. 이차(반응)과호산구증은 기저질환을 치료하는 것이 가장 중요함.
  - 장기침범이 있는 과호산구증후군의 경우에는 전신 스테로이드가 가장 주된 치료제이며 장기 사용에 따른 부작용과 감량, 중단 후 과호산구증이 재발되거나 악화될 수 있어 hydroxyurea, INF-α를 추가하거나 병행하여 사용하기도 함. 통상적으로 prednisolone 1mg/kg/day를 1-2주간 유지한 후 증상과 호산구 수가 호전되면 서서히 감량함. 이러한 치료에도 반응하지 않으면 chlorambucil, etoposide, cyclosporine, vincristine 등의 사용을 고려할 수 있음
  - IL-5에 대한 단클론항체인 mepolizumab이 과호산구증가증후군 환자에서 증상 악화를 줄이고 호산구 증가를 억제하는 것이 확인되어 FDA 승인을 받았음

(2) 약제 특성

○ 신청품은 “성인 및 청소년(12세 이상)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 다음의 중증 호산구성 천식(SEA) 치료의 추가 유지 요법”, “성인에서 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)의 추가 유지 요법”, “성인에서 과다호산구증후군(HES)의 추가 유지 요법(FIP1L1-PDGFRα 양성 환자 제외)”에 허가된 약제로, IL-5를 표적으로 하는 인간화 단클론항체임



○ 신청품은 기등재된 누칼라주와 동일 성분으로, 누칼라주의 경우 동결건조 제형이므로 재구성 후 투여하는 반면, 신청품은 간편한 투약 방식의 오토인젝터 제형으로 출시됨. 파센라프리필드시린지주와 비교하여 바늘이 외부로 노출되지 않는 장점 및 정량 자동 주입기능의 장점이 있음

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ (교과서)[6][7][8][9][10][11][12][13]

- 중증 호산구성 천식(SEA)
  - 신청품은 reslizumab과 더불어 IL-5에 결합하는 단클론 항체이고 benralizumab은 IL-5 수용체에 결합하는 단클론 항체로, 호산구를 빠르게 감소시킬 수 있는 약제로 소개됨
  - 또한 중등도-고용량의 ICS/LABA를 사용하는 환자 중 일반적으로 2번 이상의 악화를 경험하는 환자(경구용 스테로이드 투여가 필요하고 호산구 수≥300㎕인 환자)에서 악화 발생률을 50% 이상 낮출 수 있는 약제로 소개됨
- 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EPGA)
  - 신청품 300mg의 월 1회 SC 투여에 대한 임상시험 결과로 placebo 대비 효과적인 약제로 언급되나, 심각한 질환에 대해서는 사용되기 어려우며, 부분적으로는 치료적 이익이 있을 수 있음을 언급함
  - Glucocorticoid + 면역억제제에 불응인 환자에 mepolizumab을 추가하면 재발률이 감소하고 전신 glucocorticoid 의존도를 줄일 수 있으며, glucocorticoid 독성을 줄이기 위해, 지속적인 천식 또는 아토피 증상으로 인해 prednisone을 성공적으로 감량하지 못하는 환자에게는 조기 사용되어야 함을 언급함
- 과다호산구증후군(HES)
  - 일반적인 치료법(경구 스테로이드 또는 hydroxyurea 또는 interferon-α)이 실패한 경우 신청품이 고려될 수 있음. 신청품 300mg을 매 4주마다 투여하는 요법은 placebo 대비 효과적이며, 미국 FDA에서는 2020.9.25.에 HES 적응증에 대해 허가하였음
  - 전신 systemic corticosteroid가 주된 치료이며, mepolizumab이 유망한 표적 치료로 언급됨

---

6) Fishman's Pulmonary Disease and Disorders, 6e(2024)

7) Ferris clinical advisor(2025)

8) Nelson Textbook of pediatrics(2024)

9) Harrison's Principles of Internal Medicine, 22nd Edition, Chapter 298: Asthma

10) Harrison's Principles of Internal Medicine, 22nd Edition, Chapter 375: The vasculitis syndromes

11) Current Diagnosis & Treatment: Rheumatology, 4e(2021)

12) Harrison's Principles of Internal Medicine, 22nd Edition, Chapter 115: Less common lymphoid and myeloid malignancies

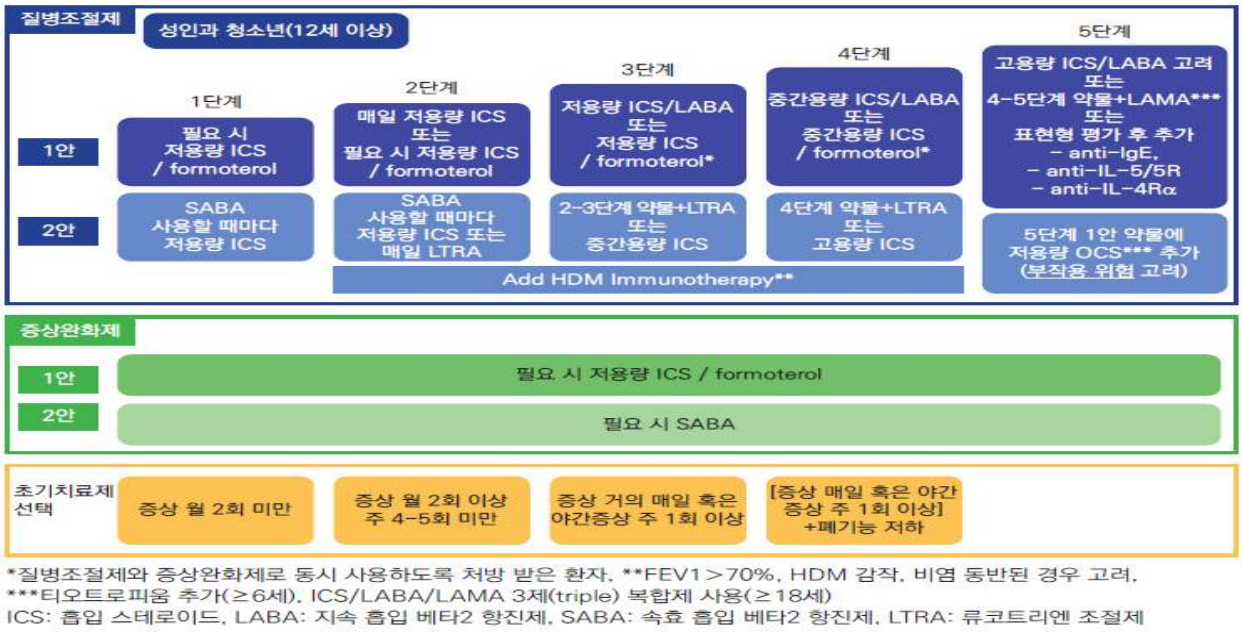
13) Weedon's Skin Pathology(2024)

○ 임상진료지침

- 중증 호산구성 천식(Severe eosinophilc asthma, SEA)

▪ 대한천식알레르기학회: 한국 천식진료지침(2021)

✓ IL-5는 2형 사이토카인으로 호산구의 성장과 생존에 필수적임. IL-5 또는 그 수용체에 대한 항체 치료는 중증 호산구 천식 환자에서 추가할 수 있는 치료임. 우리나라에서는 18세 이상 성인에서 3가지 약물이 허가되었으며 메폴리주맙(mepolizumab)과 레슬리주맙(reslizumab)은 항IL-5항체이며 벤라리주맙(benralizumab)은 항IL-5수용체α 항체임. 메폴리주맙은 매달 100mg을 피하로 주사하며 중증 악화와 경구 스테로이드 사용 용량 감소 효과를 보임. 치료 효과는 최소 4개월 주사 후 평가하는 것을 추천하며 4.5년까지 장기간 사용한 연구에서 효과와 안전성이 유지되었음을 언급함



*질병조절제와 증상완화제로 동시 사용하도록 처방 받은 환자, **FEV1>70%, HDM 감작, 비염 동반된 경우 고려,
***티오트로피움 추가(≥6세), ICS/LABA/LAMA 3제(triple) 복합제 사용(≥18세)
ICS: 흡입 스테로이드, LABA: 지속 흡입 베타2 항진제, SABA: 속효 흡입 베타2 항진제, LTRA: 류코트리엔 조절제

▪ 대한결핵 및 호흡기학회: 천식 진료지침(2022, 5차 개정)

✓ 5단계에서는 전문가에 의뢰하여 표현형 평가와 부가적 치료를 고려할 것으로 언급하고 있으며, 부가적인 치료로 항IL-5/5R 치료가 언급됨



증상 조절과 위험 요인 최소화를 위한 단계별 접근

✓ 중증 천식의 평가 및 관리 알고리즘에 따라 2형 염증성 천식이며 생물학적 제제의 투여가 가능한 상황일 경우, Anti-IL5/Anti-IL5R가 언급되고 있음

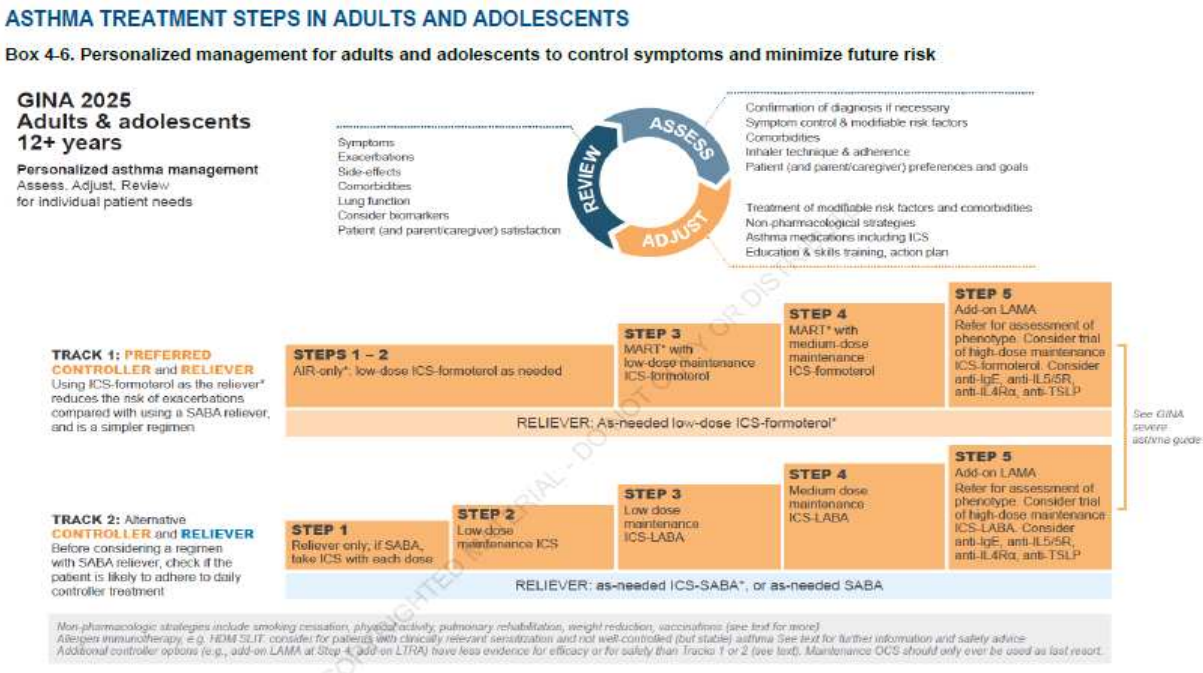


중증 천식의 평가 및 관리 알고리즘

✓ 항 IL-5 치료로 mepolizumab, reslizumab이 있고 IL-5 수용체에 대한 항체인 benralizumab이 있음. mepolizumab은 4주마다 100mg을 피하 주사하며, 고용량 흡입스테로이드 혹은 경구 스테로이드를 투여함에도 지속적으로 객담 호산구가 상승되어 있는 환자에게 mepolizumab을 투여 시, 천식 악화의 빈도를 감소시키고 증상조절을 호전시키며 삶의 질도 개선시킨 것으로 언급하고 있음

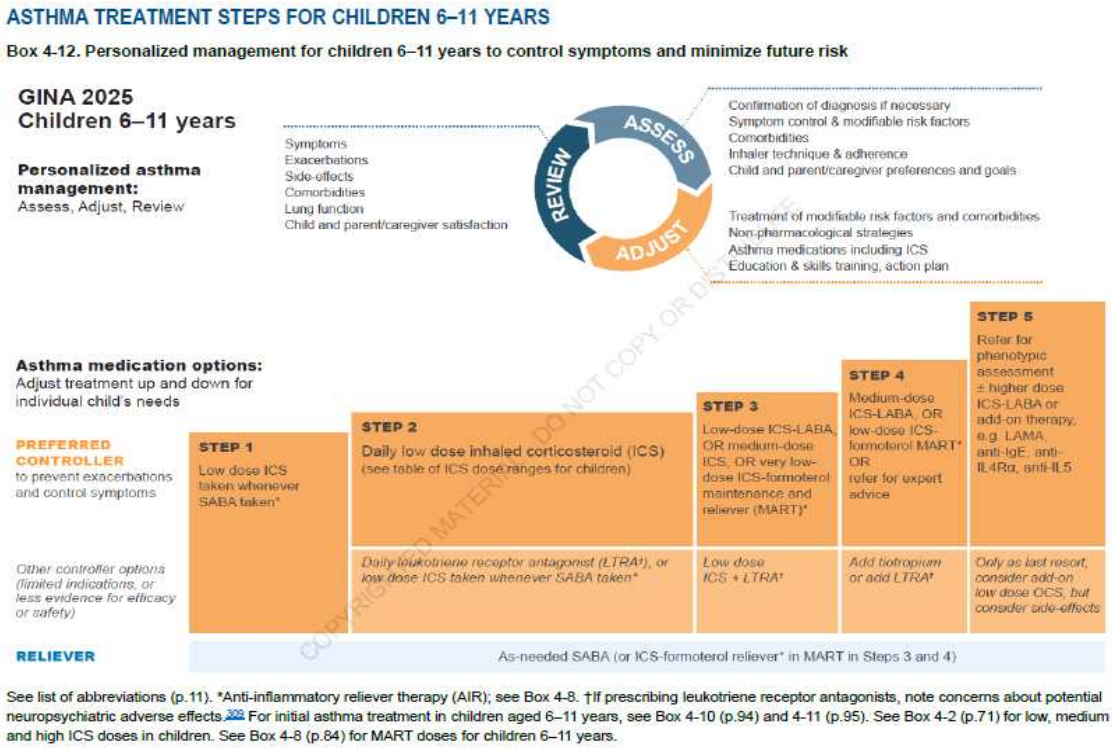
▪ GINA guideline: Global strategy for asthma management and prevention(2025 update)

✓ 중간 혹은 고용량의 ICS-LABA 혹은 유지용법 OCS 사용에도 증상이 지속되거나 악화되는 청소년과 성인 환자의 경우 난치성 천식으로 진단하고, 이후 최적화된 치료에도 천식이 조절되지 않는 경우 중증 천식으로 진단함. 이후 생물학적 지표가 2형 염증 반응을 시사하며 생물학적 제제 사용이 가능하고 적절한 경우 anti-IgE(omalizumab), anti-IL5/anti-IL5R(mepolizumab, reslizumab, benralizumab), anti-IL4R(dupilumab), anti-TSLP(tezepelumab)를 권고함. 치료에 잘 반응하는 경우 주기적으로 재평가하며 OCS 사용량 감소 및 중단을 권고하고, 잘 반응하지 않는 경우 다른 약제로 변경을 고려함



*AIR: Anti-inflammatory reliever; Ig: immunoglobulin; ICS: inhaled corticosteroids; HDM: house dust mits; IL: interleukin; LABA: long-acting beta2-agonist; LAMA: long-acting muscarinic antagonist; MART: maintenance-and reliever therapy with ICS-formoterol; OCS: oral corticosteroid; SLIT: sublingual immunotherapy; TSLP: thymic stromal lymphopoietin. †If prescribing LTRA, advise patient/caregiver about risk of neuropsychiatric adverse effects.

For recommendations about initial asthma treatment in adults and adolescents, see Box 4-4 (p.75) and Box 4-5 (p.76). See Box 4-2 (p.71) for low, medium and high ICS doses for adults and adolescents. See Box 4-8 (p.84) for Track 1 medications and doses.



- 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EPGA)

  - EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update[14)]

    ✓ 재발성 또는 불응성의 EGPA 환자에서 장기나 생명을 위협하지 않는 관해유도를 위해 mepolizumab의 사용을 권고함

    ✓ 장기나 생명을 위협하는 EPGA의 관해유도 후 유지요법으로 methotrexate, azathioprine, mepolizumab or rituximab을 고려해야함

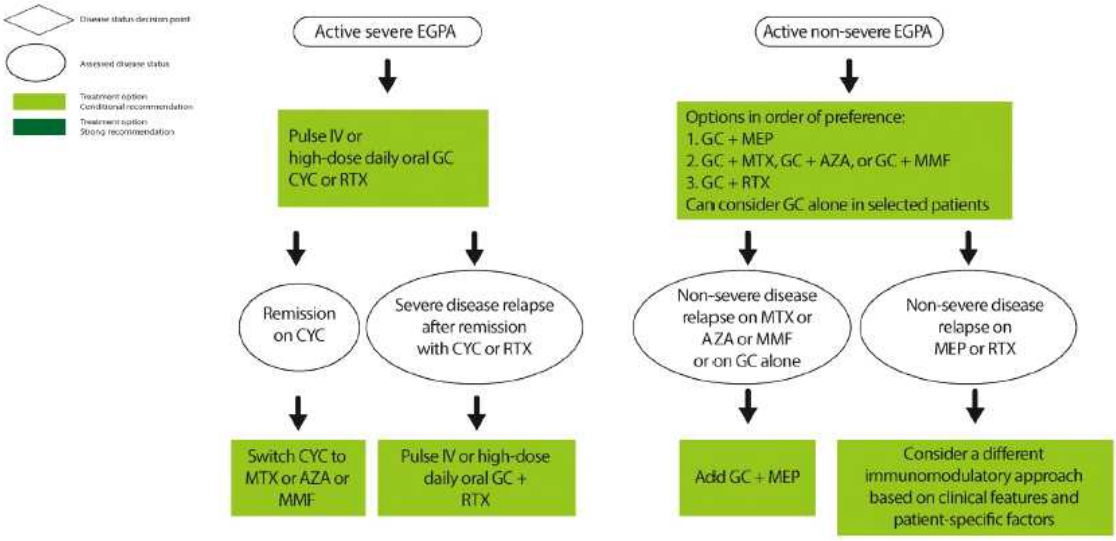
    ✓ 재발 시 장기나 생명을 위협하지 않는 증상을 보인 환자에서 관해유도 후, 재발성 EGPA의 관해유지를 위해 mepolizumab의 사용을 권고함

14) Hellmich B, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2024 Jan 2;83(1):30-47.

- American College of Rheumatology/Vasculitis foundation guideline for the management of Antineutrophil cytoplasmic antibody -associated vasculitis(2021)[15]

  ✓ 비중증의 활성 EGPA에서 글루코코르티코이드와 mepolizumab의 병용요법을 치료 옵션 중 하나로 권고하고 있으며, MTX 또는 azathioprine 또는 mycophenolate 또는 글루코코르티코이드 단독 사용 후에도 재발하는 경우 글루코코르티코이드와 mepolizumab의 병용을 권고함

Key recommendations for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)



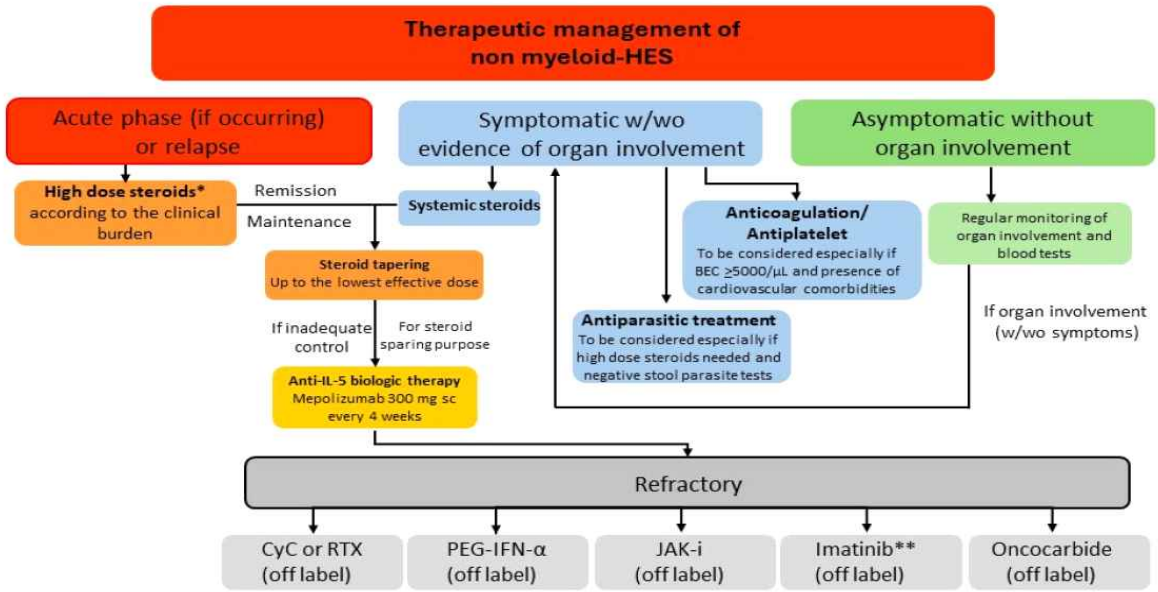
AZA = azathioprine, CYC = cyclophosphamide, GC = glucocorticoids, IV = intravenous, MEP = mepolizumab, MMF = mycophenolate mofetil, MTX = methotrexate, RTX = rituximab

15) Chung SA, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2021 Aug;73(8):1366-1383

- 과다호산구증후군(Hypereosinophilic syndrome, HES)

  - A statement from the Italian Society of Allergy, Asthma, and Clinical immunology(SIAAIC, 2024)[16)]

    ✓ 급성기 또는 재발성의 non myeloid-HES의 치료로 high dose steroid 사용 후 관해 또는 유지 치료로 steroid를 감량하여도 증상 조절이 충분하지 않거나 스테로이드 감량이 필요한 경우 mepolizumab을 매 4주마다 300mg SC 투여하도록 권고함



16) Caminati M, et al. Managing Patients with Hypereosinophilic Syndrome: A Statement from the Italian Society of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology (SIAAIC). Cells. 2024 Jul 11;13(14):1180

(4) 임상 연구 논문

① 중증 호산구성 천식(SEA)

▢ **[기검토 문헌 4편]** 3상 임상시험 3편, 단일군 장기 3b상 임상시험 1편은 누칼라주 심의 시 기검토[17]된 문헌으로, 신청품인 누칼라오토인젝터주는 기등재된 동일 성분의 누칼라주와 약동학적으로 동등함

○ **[3상, MENSA]**[18] 12-82세의 고용량 흡입 스테로이드 치료 및 3개월 이상의 증상 조절제 투여와 함께 전신 스테로이드 치료를 받는 동안 2번 이상의 천식 악화[19]가 지난 1년 안에 발생한 환자(n=580)를 대상으로 mepolizumab 75mg 정맥주사군(n=191), 100mg 피하주사군(n=194), 위약군(n=191)으로 1:1:1로 무작위 배정하여 32주 동안 4주 간격으로 투여하여 치료 종료 시점에서 각 시험군의 치료효과를 비교함

- 대상 환자는 FEV1[20]이 예상 값의 80% 미만 또는 90% 미만이면서 FVC[21]대비 FEV1 값이 0.8 미만인 환자에 해당하고, 다음 세 가지 사항 중 하나 이상에 해당하는 환자임
  - FEV1 가역성이 12% 이상인 경우
  - 처음이거나 두 번째 방문한 경우 또는 최근 1년 내에 methacholine 또는 mannitol challenge에 양성반응을 보이는 경우
  - FEV1의 변동성이 20% 이상인 경우
- 모든 대상 환자는 최근 1년 중 혈중 호산구 수치가 300cells/㎕ 이상인 경험이 있는 환자 또는 말초혈액 검사 혈중 호산구 수치가 150cells/㎕ 이상이었으며, 전체 치료 기간 동안 기존 치료를 그대로 유지하였음
- **[1차 평가지표]** 임상적으로 유의한 천식악화율은 mepolizumab 정맥투여군에서 환자당 연간 0.93, 피하주사군에서 환자당 연간 0.83, 위약군에서 환자당 연간 1.74임. 위약군 대비 정맥주사군의 천식 악화 감소율은 47%(95% CI, 28 to 60), 피하주사군은 53%(95% CI, 36 to 65)로 천식 악화율이 통계적으로 유의하게 감소하였음(p<0.001)
- **[2차 평가지표]** 32주 시점에서 기관지 확장제 사용 전의 경우 위약군 대

17) 2023년 제10차 약제급여평가위원회(2023.9.7.)

18) Hector G. Ortega. et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma(MENSA study). N Engl J Med 2014;371:1198-1207.

19) 임상적으로 유의한 천식악화는 천식 증상의 악화로 인해 최소 3일간 전신 스테로이드를 투여한 경우, 응급실을 방문한 경우 또는 입원한 경우를 의미함.

20) Forced expiratory volume in one second(FEV1, 1초간 강제 호기량)

21) Forced vital capacity(FVC, 강제 폐활량)

비 정맥투여군은 FEV1의 기저상태보다 100ml(p=0.02) 증가하였고, 피하투여군은 98ml(p=0.03) 증가함. 동일 시점에서 기관지 확장제 사용 후의 경우 위약군 대비 정맥투여군은 FEV1의 기저상태보다 146ml(p=0.003) 증가하였고, 피하투여군은 138ml(p=0.004) 증가하였음. 삶의 질이나 천식 조절 지표(ACQ-5 score)에서도 위약군 대비 유의미한 개선을 보였으며, 치료 중 전체 이상반응은 세 군 모두 유사하였음

○ **[3상, SIRIUS]**[22] 치료 시작 전 최소 6개월 이상 전신 스테로이드 투여(prednisolone 5-35mg/day)를 받은 환자 중, 호산구성 염증이 있는 환자(n=135)를 대상으로 시험군(n=69)과 위약군(n=66)을 1:1 무작위 배정하여 매일 경구 스테로이드 투여용량을 줄여가면서 4주마다 신청품과 위약을 20주까지 투여하고 치료 후 20-24주 시점에서 신청품과 위약 대비 치료 효과를 비교한 임상시험임

- 호산구성 염증의 기준은 최근 1년 동안 혈중 호산구 수치가 300cells/㎕ 이상이었던 적이 있는 환자 또는 optimization phase에서 혈중 호산구 수치가 150cells/㎕ 이상인 환자이며, 모든 환자는 고용량 흡입스테로이드 및 추가 조절제를 투여받고 있음

- **[1차 치료지표]** 기저상태 대비 20-24주에서 경구 스테로이드 투여량의 감소 비율로, 시험군과 위약군에서 경구 스테로이드 투여량이 90-100% 감소한 환자의 비율(23% vs 11%) 및 70-90% 감소한 환자의 비율(17% vs 8%)이 시험군에서 더 높았고, 감소한 경구스테로이드 투여량이 없거나 천식 조절을 실패한 환자의 비율은 위약군(56%)이 시험군(36%)보다 높았으며 통계적으로 유의성 있는 차이([odds ratio]=2.39, [95% CI] = 1.25-4.65, p=0.008)를 보임. 기저상태 대비 경구 스테로이드의 투여량은 시험군에서 평균 50% 감소하였고, 위약군에서는 감소하지 않음(p=0.007)

- **[2차 치료지표]** 시험군은 위약군 대비 경구 스테로이드 투여 중단 환자수를 제외한 모든 2차 치료지표에서 통계적으로 유의한 차이를 보임(p≤0.03). 천식의 급성 악화율은 시험군과 위약군에서 각각 1년당 1.44, 2.12로 분석([Rate ratio]=0.68, [95% CI]=0.47-0.99, p=0.04)되었으며, 천식 조절 지표(ACQ-5 score)의 개선은 2주차부터 관찰되어 24주까지 유지되었음(p=0.004). 위약군 대비 시험군에서는 혈중 호산구 수가 유의하게 감소하였음(p<0.001)

22) Bel E.H. et al, Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma(SIRIUS), NEJM, 2014, 371:13; 1189-1197

○ **[3b상, MUSCA]**[23] 12세 이상의 중증 호산구성 천식 환자(n=551)를 대상으로 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험을 시행한 결과,

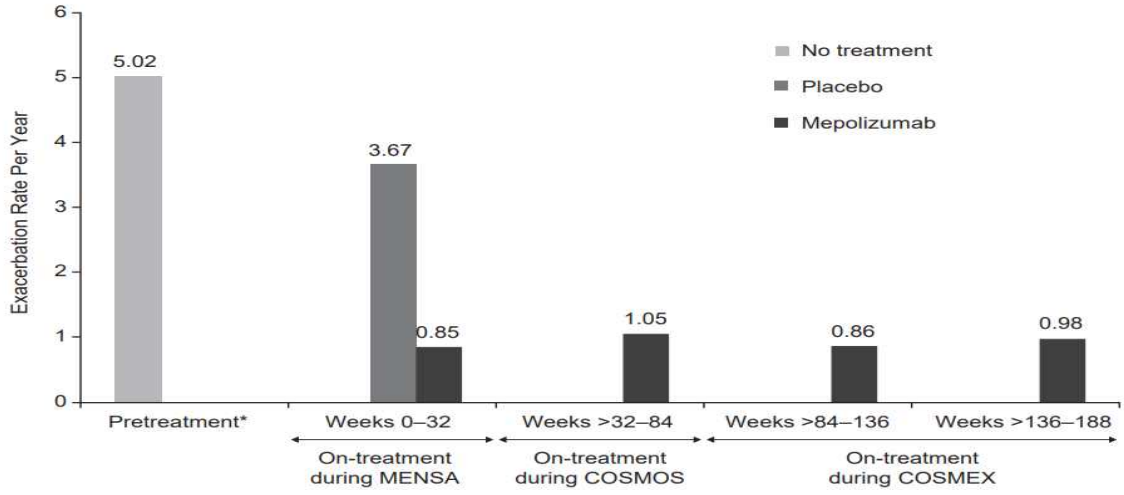
- 대상환자는 스크리닝 이전 12개월 내에 300cells/㎕ 이상의 혈중 호산구 수 또는 스크리닝 시점에 150cells/㎕ 이상의 혈중 호산구 수를 만족하면서, 고용량의 ICS와 다른 흡입기를 규칙적으로 사용했음에도 스크리닝 12개월 이전에 적어도 2번 이상의 전신 코르티코스테로이드 요법을 필요로 하는 악화를 경험한 환자
- **[1차 평가지표]** 시험군은 위약군 대비 치료 24주차에 SGRQ 점수[24]를 유의미하게 개선함(시험군 vs 위약군: -15.6 vs -7.9, 치료군 간 차이 -7.7[95% CI -10.5 to -4.9, p<0.0001]).
- **[2차 평가지표]** 시험군은 위약군 대비 치료 24주차에 ACQ-5 score를 유의미하게 개선함(시험군 vs 위약군: -0.8 vs -0.4, 치료군 간 차이 -0.4[95% CI -0.6 to -0.2, p<0.0001]). 시험군은 위약군 대비 연간 천식 악화율을 유의미하게 개선함(시험군 vs 위약군: 0.51 vs 1.21, 치료군 간 차이 0.42[95% CI 0.31 to 0.56, p<0.0001])
- **[안전성]** 시험군의 70%, 위약군의 74%가 치료 중 하나 이상의 이상반응을 보였으며, 시험군과 위약군 각각 11%, 9%에서 치료 관련 이상반응을 보고함. 시험군과 위약군 모두에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통과 비인두염이었으며, 전신 및 주사 부위 국소 반응은 치료군 간 유사함

23) Geoffrey L Chupp, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. Lancet Respir Med 2017; 5: 390-400.

24) St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ, 증상, 신체 활동, 질환의 환자의 삶에 대한 영향 등을 문답의 형태로 평가하는 도구로 0-100점의 범위를 가지며 높은 점수일수록 삶의 질이 낮은 것을 나타내고, 4점 이상의 감소가 최소 임상적 중요 차이(minimal clinically important difference(MCID))를 나타냄.)

○ **[장기3b상, COSMEX]**[25] 중증 호산구성 천식 환자에서 mepolizumab의 장기 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 이전에 MENSA 또는 SIRIUS 연구를 완료한 환자 중 가장 심각한 형태[26]의 중증 호산구성 천식 환자(n=339)를 대상으로 공개, 다기관, 단일군, 172주 동안의 장기 3b 임상시험을 시행한 결과,

- **[유효성평가]** 치료 기간 중 연간 천식 악화율은 0.93(95% CI 0.81-1.06)이었고, MENSA 연구 이후 지속적으로 연구에 참여한 환자들은 여러 연구(MENSA, COSMOS, COSMEX)에 걸쳐 mepolizumab 치료로 천식 악화 빈도가 감소함. SIRIUS 연구 이후 지속적으로 연구에 참여한 환자들은 여러 연구(SIRIUS, COSMOS, COSMEX)에 걸쳐 mepolizumab 치료로 일일 OCS 복용량이 감소함

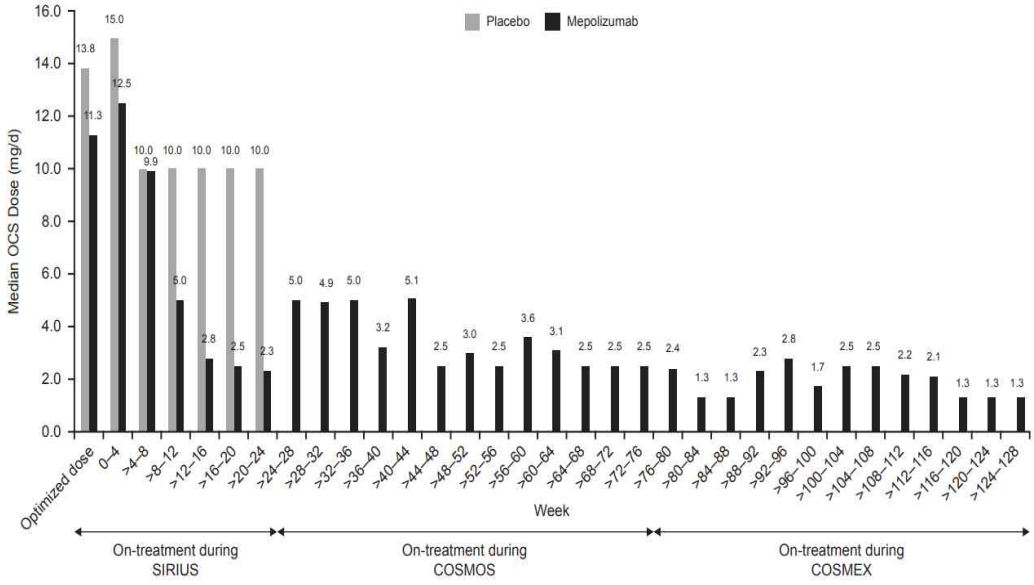


[그림] MENSA 연구 이후 천식 악화율

25) Sandhya Khurana, et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. Clinical Therapeutics, 2019;41(10), 2041-2056.

26) COSMEX 연구에서 "심각한 형태의 중증 호산구성 천식 환자"의 정의

생명을 위협하는 천식	심각하게 악화하는 천식
적어도 1개 이상의 - 1번 이상의 삽관 이력 - MENSA, SIRIUS 스크리닝 12개월 이전의 천식 악화 관련 입원 1회 이상 - MENSA 스크리닝 12개월 이전의 악화 3회 이상 - SIRIUS 스크리닝 이전 OCS 10mg 이상 복용	- MENSA, SIRIUS 스크리닝 시 FEV1 ≤ 50%이고, - ACQ-5 score≥3 또는 SGRQ 점수≥60



[그림] SIRIUS 연구 이후의 OCS 복용량

- **[안전성 평가]** 전체 환자 중 93%가 치료 중 이상반응을 보고하였으며, 이 중 15%가 치료와 관련된 이상반응으로 판단됨. 치료를 중단한 환자는 이상반응으로 인한 중단 1%, 효과불충분으로 인한 중단이 0.6%이며, 치료 중 2명의 사망자가 발생하였으나 이는 mepolizumab과는 관련이 없는 것으로 판단됨

○ **[메타분석, I. Agache, et al]**[27] 중증 호산구성 천식 환자에서 표준 치료와 비교하여 omalizumab, benralizumab, reslizumab, mepolizumab, dupilumab의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 메타분석 결과, 총 19건[28]의 임상 연구가 포함됨

- **[유효성 평가]**
  - 모든 생물학적 제제는 악화 빈도를 감소시킴(Incidence rate ratio, IRR (악화발생률 비율))

	mepolizumab	benralizumab	reslizumab	omalizumab	dupilumab
IRR (95% CI)	0.49 (0.38-0.66)	0.53 (0.39-0.72)	0.46 (0.37-0.58)	0.56 (0.40-0.77)	0.43 (0.32-0.59)

  - mepolizumab, benralizumab, dupilumab은 경구 코르티코스테로이드의 1일 용량을 감소시킨 약제임

- **[안전성 평가]** mepolizumab, benralizumab, reslizumab은 약제 관련 부작용을 약간 증가시킴

27) Ioana Agache, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy. 2020;75:1023-1042.

28) benralizumab: 3건의 Randomized controlled trial, dupilumab: 3건의 Randomized controlled trial, mepolizumab: 3건의 Randomized controlled trial, omalizumab: 5건의 Randomized controlled trial, reslizumab: 5건의 Randomized controlled trial

② 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)

○ **[3상, MIRRA]**[29] 만 18세 이상의 최소 6개월 이상 재발성 또는 불응성의 EGPA로 진단받은 환자(무작위 배정 전 최소 4주 이상 안정적인 prednisolone 또는 prednisone을 복용(7.5-50.0mg/day), 단독 또는 면역억제제 병용)를 대상으로 한 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조 3상 임상시험 결과,

- **[대상 환자]** 1-4주의 스크리닝을 거친 후, 무작위로 1:1 배정되어 52주 동안 시험군(n=68)은 매 4주마다 mepolizumab 300mg 피하주사, 대조군(n=68)은 동일 외형의 위약을 투여 받았으며, 이후 8주간의 추적 관찰이 진행됨. 모든 환자는 기존의 표준 치료(글루코코르티코이드±면역억제제)를 유지함

- **[1차 평가지표]**
  - 관해지속기간의 누적값은 시험군에서 위약군 대비 유의한 차이를 보임(24주 이상 관해지속 비율: 28% vs 3%, [odds ratio] 5.91, [95% CI] 2.68-13.03, p<0.001)
  - 36주차 및 48주차 모두 관해에 도달한 환자의 비율은 시험군에서 유의한 차이를 보임(32% vs 3%, [odds ratio] 16.74, [95% CI] 3.61-77.56, p<0.001)
  - 첫 24주 내 관해에 도달한 후 52주까지 유지한 환자의 비율은 시험군에서 유의한 차이를 보임(19% vs 1%, [odds ratio] 19.65, [95% CI] 2.30-167.93, p=0.007)
  - 관해에 도달하지 못한 환자의 비율은 시험군 47%, 위약군 81%임

- **[2차 평가지표]**
  - 52주 기간 동안 첫 재발까지의 소요시간은 시험군에서 유의하게 길게 나타남(재발 발생률: 56% vs 82%, [Hazard ratio] 0.32, [95% CI] 0.21-0.50, p<0.001)
  - 연간 재발률은 시험군이 위약군 대비 50% 낮게 나타남(1.14 vs 2.27, [rate ratio] 0.5, [95% CI] 0.36-0.70, p<0.001)
  - 글루코코르티코이드 sparing 효과의 경우 48-52주차 평균 prednisolone 4mg/day 이하에 도달하는 환자군의 비율은 시험군이 위약군보다 높게 나타났으며(44% vs 7%), 완전히 중단한 환자도 시험군에서 더 많음(18% vs 3%)

---

29) Wechsler ME, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. N Engl J Med. 2017 May 18;376(20):1921-1932.

- 전체 연구기간 동안 prednisolone 평균 일일 용량은 시험군에서 9.2mg, 위약군에서 13.5mg으로 나타남

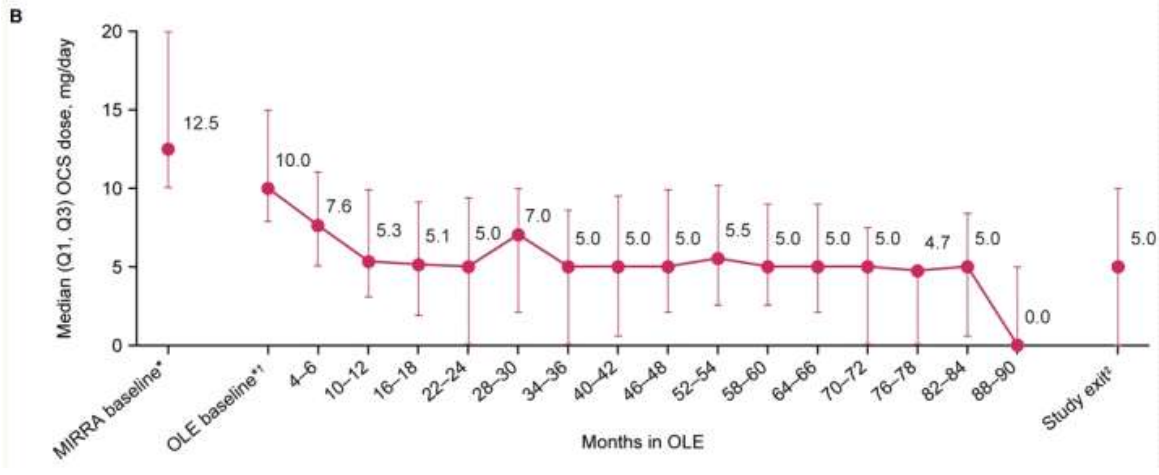
- [안전성 평가지표]
  - 이상반응 발생률은 두 군에서 유사하게 나타났으나(97% vs 94%), 중대한 이상반응은 위약군에서 더 흔하게 발생함(18% vs 26%)
  - 흔한 이상반응은 두통, 비인두염, 관절통, 부비동염, 상기도 감염 등이며, 가장 흔한 중대한 이상반응은 천식 악화임
  - 전신 이상반응은 드물었으나 시험군에서 더 많이 발생하였고, 국소 주사부위 반응의 빈도는 유사하게 나타남

○ [장기 3상, MIRRA OLE][30] MIRRA study에 참여했던 18세 이상의 재발성/불응성 EGPA 환자 중 안정된 용량의 OCS를 복용 중인 환자(n=100)를 대상으로 안전성과 OCS 감량 효과를 분석한 3상, 다국가, open-label 연장 연구 결과,

- [유효성 평가]
  - OLE 진입 시 OCS 중앙값은 10.0mg/day였으며, MIRRA baseline은 12.5mg/day임. 치료 후 OCS 중앙값은 지속적으로 감소하여 연구 종료 시점에서는 5.0mg/day를 복용함

	OCS 감량 효과(비율)				OCS 50% 이상 감량
	>7.5mg/day	≤7.5mg/day	≤4.0mg/day	완전 중단	
환자비율	32% (MIRRA: 75%)	68% (MIRRA: 54%)	43%	28%	66%

  - OCS 감량 양상은 위약군과 유의한 차이는 없음
  - mepolizumab의 장기투여는 임상적으로 지속적이고 의미있는 OCS 감량 효과를 보임



30) Wechsler ME, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Mepolizumab in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. Arthritis Rheumatol. 2025 Aug;77(8):1052-1062

- [안전성 평가]
  - 전체 이상반응(AE)은 100명 중 98명에서 보고되었으며, 그 중 43명은 치료 관련 이상반응으로 평가함. 중대한 이상반응(SAE)은 38명에서 발생하였으며, 그 중 6명은 치료 관련으로 분류됨
  - 가장 흔한 이상반응은 비강인두염(33%), 상기도감염(31%), 천식 악화(30%), 부비동염(30%), 기관지염(29%) 등이며, 치료 관련 이상반응으로는 주사부위 반응이 가장 흔함(10%)
  - 치료 중단을 초래한 이상반응은 3명에서 발생하였으며, 심정지(1명), 대장암(1명), 근육통·관절통·저림(1명)으로 나타남
  - 특이관심이상반응(AESI)는 전신반응(알레르기, 과민반응 포함) 4명, 주사부위 반응 20명, 심각 또는 기회감염 3명, 신생물·악성종양 10명, 심혈관·혈전색전 사건 9명으로 나타남

③ 과다호산구증후군(HES)

○ **[위약대조 3상]**[31] 만 12세 이상 환자 중 FIP1L1-PDGFRα 음성인 과다호산구증후군(HES)로 진단받은 지 6개월 이상 경과한 환자[32]를 대상으로 한 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조 3상 임상시험 결과,

- **[대상 환자]** 1-4주의 스크리닝을 거친 후, 무작위로 1:1 배정되어 32주 동안 시험군(n=54)은 매 4주마다 mepolizumab 300mg 피하주사, 대조군(n=54)은 위약을 투여 받았으며, 기존 HES 치료를 유지함

- **[1차 평가지표]**
  - 시험군에서 1회 이상 질환 악화를 경험했거나 연구에서 조기 탈락한 환자의 비율은 위약군 대비 약 50% 낮음(28% vs 56%, p=0.002)
  - 로지스틱 회귀분석에서도 일관된 결과([odds ratio] 0.28, [95% CI] 0.12-0.64, p=0.003)를 보였으며, 결측치 영향을 평가한 민감도 분석에서도 유사한 결과가 나타남
  - Post-hoc 분석에서도 질환 악화에 해당하는 환자 비율이 시험군에서 위약군 대비 유의하게 낮음(22% vs 43%, p=0.024, [odds ratio] 0.35, [95% CI] 0.15-0.85, p=0.02)

- **[2차 평가지표]**
  - 첫 번째 질환 악화의 발생 위험은 시험군에서 위약군 대비 66% 감소됨([hazard ratio] 0.34, [95% CI] 0.18-0.67, p=0.002)
  - 20-32주의 기간 동안 질환 악화를 경험하거나 연구에서 중도 탈락한 환자 비율은 시험군이 위약군보다 낮음(17% vs 35%, [odds ratio] 0.33, [95% CI] 0.13-0.85, p=0.02)
  - 질환 악화의 연간 발생률(annualized rate)은 시험군에서 0.5, 위약군에서 1.46으로 나타났으며, 시험군에서 66% 낮은 결과를 나타냄(p=<0.001)

---

31) Roufosse F, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2020 Dec;146(6):1397-1405.

32) 최근 12개월 동안 2회 이상의 질환 악화를 경험한 환자이며, 무작위 배정 전 최소 4주 이상 안정적인 기저 치료(경구 스테로이드, 면역억제제, 세포독성 약제 등)를 유지한 환자 및 최근 12개월 내 질환 악화 치료를 위해 전신 스테로이드, 면역억제제, 혹은 세포독성 약제를 사용한 이력이 있는 환자

- [안전성 평가지표]
  - 치료기간 동안 이상반응을 경험한 환자의 비율은 시험군 89%, 위약군 87%로 유사함. 중대한 이상반응은 시험군에서 19%, 위약군에서 15%로 보고되었으나 약물 관련성은 없는 것으로 평가됨
  - 가장 흔하게 보고된 이상반응은 기관지염, 설사, 두통, 비인두염, 사지 통증, 소양증, 비염, 상기도 감염 등이었음
  - 시험군에서 1건의 사망이 보고되었으나 약물과의 관련성은 없는 것으로 평가됨

○ [3상, OLE] 12세 이상 FIP1L1-PDGFRα 음성의 HES 환자 중 직전 1년 내 2회 이상의 flare를 경험하고, 말초혈액 호산구 수가 1,000cells/㎕이상, 4주 이상의 안정적인 HES 치료 중인 환자(n=102)를 대상으로 한 장기 안전성과 임상적 유효성을 평가한 다기관 연구 결과,

- [유효성 평가]
  - flare의 연간 발생률(annualized flare rate)은 0.26건/년
  - OCS의 감량은 평균 2.3mg/day이며, 28%의 환자가 50% 이상의 감량을 달성함
  - 초기 OCS 복용량이 10mg/day 이상인 환자 중 37%의 환자가 7.5mg/day에 도달함

- [안전성 평가]
  - 65% 환자에서 이상반응이 발생하였고, 가장 흔한 이상반응은 설사(12%), 가려움(7%), 두통(6%), 구토(6%), 관절통(5%)이었음
  - 중대한 이상반응은 9%였으나 치명적인 사건은 발생하지 않음
  - 대표적인 중대 이상반응은 폐렴, C.difficile 대장염, 위장관 감염, 기관지 확장증 악화 등이며, 특이관심이상반응(AESI)의 경우 전신반응(3%), 주사부위 반응(6%), 기회감염(2%) 등임

(5) 학회 의견

○ 관련 학회[33][34][35]에 따르면,

- 중증 호산구성 천식(SEA)에서 신청품은 기존 누칼라주 동결건조 제형과 동일한 성분 및 용법·용량의 약제로 이미 급여적정성이 평가된 바 있으며, 기존 제형과 약동학적 특성이 유사하며 안전성에도 유의한 차이가 없어 신청품도 급여 적정성이 있다는 의견을 제시함. 또한, 급여 대상 환자의 범위는 기존 누칼라주의 급여 대상 환자군과 동일한 것이 적절함. 다만, 급여 기준 완화의 필요성에 대한 의견을 제시함

- 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)에서,
  - 신청품은 임상적 유용성이 보고된 바는 있으나 현재까지의 근거가 제한적이며 기존 치료로도 상당수의 환자에서 질병 조절이 가능함. 또한, 비용효과성 및 장기 안전성에 대한 자료가 충분하지 않고 제외국에서도 EGPA에 대한 평가가 마무리되지 않아 임상 근거 축적 후 재논의가 필요하다는 의견을 제시함[36][37]
  - 신청품은 무작위임상시험에 근거한 유일한 EGPA 치료제로 스테로이드 절감 효과와 재발 예방 효과가 입증되었으며, 기존 면역억제제에 불응하거나 부작용으로 인해 사용이 제한된 경우에 대체불가하다는 의견을 제시함. 따라서, 재발성·불응성 EGPA 환자 또는 스테로이드 의존성 EGPA 환자, 기존 면역억제제에 부작용이 발생한 환자 중 일부에서 신청품이 반드시 필요하다는 의견을 제시함[38]

- 과다호산구증후군(HES)에서 신청품은 재발 억제와 스테로이드 감량에 임상적 유용성이 입증된 치료제로, 현재까지의 임상근거를 종합할 때 일부 환자에서 필요성이 있는 약제로 평가됨. 임상적 관점에서 치료 옵션의 확충에 대해 일정한 의의가 있다고 판단되나, 고가의 생물학적 제제로 비용효과성 근거가 충분히 확보되어 있지 않고 제외국에서도 평가 사례가 존재하지 않으므로 임상근거 축적 후 재논의가 필요하다는 의견을 제시함

33) 대한천식알레르기학회(대알학 제2025-123호, 2025.10.22.)

34) 대한결핵및호흡기학회(결학 제2025-526호, 2025.11.07.)

35) 대한류마티스학회(대류학 제2025-296호, 2025.10.28.)

36) 대한천식알레르기학회(대알학 제2025-123호, 2025.10.22.)

37) 대한결핵및호흡기학회(결학 제2025-526호, 2025.11.07.)

38) 대한류마티스학회(대류학 제2025-296호, 2025.10.28.)

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “성인 및 청소년(12세 이상)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 다음의 중증 호산구성 천식(SEA) 치료의 추가 유지 요법”, “성인에서 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)의 추가 유지 요법”, “성인에서 과다호산구증후군(HES)의 추가 유지 요법(FIP1L1-PDGFRα 양성 환자 제외)에 허가 받은 약제로,

- 중증 호산구성 천식(SEA)에는 mepolizumab 동결건조 제형, benralizumab, reslizumab, dupilumab 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움

- 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA) 및 과다호산구증후군(HES)에는 생존을 위협할 정도의 심각한 질환 여부 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움

※ 관련근거

: 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조

<진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제>

환자의 진료에 반드시 필요하다고 인정하는 약제는 다음 각 항의 어느 하나와 같다.

① 다음 각 목을 모두 만족하는 경우

1. 대체 가능한 다른 치료법(약제포함)이 없는 경우
2. 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 경우
3. 희귀질환 등 소수의 환자집단을 대상으로 사용되는 경우
4. 생존기간의 상당기간 연장 등 임상적으로 의미 있는 개선이 입증된 경우

② 기타 위원회가 환자의 진료에 반드시 필요하다고 평가하는 경우

---

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회(일자: 2025년 11월 28일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[229] mepolizumab 주사제 (품명: 누칼라오토인젝터주)	1. 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함 - 아 래 - 가. 중증 호산구성 천식 1) 투여대상 ○ 12세 이상 중증 호산구성 천식 환자 중 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드-장기지속형 흡입용 베타2 작용제(ICS-LABA)와 장기지속형 무스카린 길항제(LAMA)의 투여에도 불구하고 적절하게 조절이 되지 않는 경우로서 다음 가), 나) 조건 중 하나에 해당하는 경우 ※ ICS-LABA: Inhaled CorticoSteroids-Long Acting Beta-2 Agonist LAMA: Long Acting Muscarinic Antagonist - 다 음 - 가) 치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 수치가 300cells/㎕ 이상이면서 - 치료 시작 전 12개월 이내에 전신 코르티코스테로이드가 요구되는 천식 급성악화가 4번 이상 발생하였거나, 치료 시작 6개월 전부터 prednisolone 5mg/day와 동등한 수준 이상의 경구용 코르티코스테로이드를 지속적으로 투여한 경우 나) 치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 수치가 400cells/㎕ 이상이면서 - 치료 시작 전 12개월 이내에 전신 코르티코스테로이드가 요구되는 천식 급성악화가 3번 이상 발생한 경우 2) 평가방법 ○ 동 약제 투여 전과 투여 후 매 1년마다 평가하여 다음 중 한 가지 이상을 만족하면서, 전반적인 천식조절을 확인한 환자에 대한 투여 소견서 제출 시 지속 투여를 인정함. (단, 임상증상 등을 고려하여 효과가 불충분하다고 판단되는 경우에는 1년 이내이더라도 치료 효과를 평가할 수 있음) - 다 음 - 가) 천식 급성악화의 빈도가 치료 시작 전 대비 50% 이상 감소 나) 지속적인 경구용 코르티코스테로이드 치료가 필요한 환자의 경우 천식증상 조절을 개선하거나 유지하면서 경구용 코르티코스테로이드 용량을 치료 시작 전 대비 50% 이상 감소 3) 중증 천식 환자에 사용하는 생물학적 제제(omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab)간 병용투여는 급여 인정하지 아니함

구 분	세부인정기준 및 방법
	4) 교체투여 가) 중증 호산구성 천식 환자에 사용하는 생물학적 제제(mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab)간 교체투여 및 동 약제에서 omalizumab으로의 교체투여는 인정하지 아니함 나) omalizumab 주사제 투여 후 동 약제로의 교체투여는 다음의 조건을 모두 만족하면서 투여소견서 첨부 시 사례별로 급여 인정함 - 다 음 - (1) omalizumab 주사제를 3-6개월 이상 사용하였음에도 효과가 불충분하거나 부작용으로 투약을 지속할 수 없는 경우 또는 복약순응도 개선의 필요성이 있는 경우 (2) 동 약제의 투여대상 조건을 만족하는 경우 2. 동 약제가 자가 주사제인 점을 고려하여, 동 약제의 투여기간 등의 확인을 위한 '환자용 투약일지'를 환자가 작성하고 이를 요양기관이 관리하여야 함 3. 장기처방 시 1회 처방기간은 퇴원할 경우 및 외래의 경우에는 8~12주분까지로 하며 원내·외 처방 가능함. 다만, 최초 투약일로부터 6개월 이후에 안정된 질병 활동도를 보이고 부작용이 없는 환자의 경우 최대 24주분까지 인정함

(8) 제외국 약가집 수재 현황

▢ 신청품은 A8 국가 중 7개국(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본)의 약가집에 수재되어 있음.

▢ 제외국 평가결과

① 중증 호산구성 천식(SEA)

○ NICE(2021.2월): 권고

- mepolizumab은 중증 호산구성 천식에 대한 add-on therapy로서 다음 조건을 충족하는 경우에만 권고됨
  - 최적화된 표준 치료를 이행한 성인에게 사용
    - ✓ 혈중 호산구 ≥300cells/㎕ 그리고, 최근 12개월 내 전신 스테로이드 치료가 필요한 악화 ≥4회 또는 최근 6개월간 prednisolone 5mg/day 이상 지속 투여
    - ✓ 또는 혈중 호산구 ≥400cells/㎕ 및 최근 12개월 내 전신 스테로이드 치료가 필요한 악화 ≥3회
  - 12개월째의 평가
    - ✓ 천식에 대한 충분한 반응이 없을 경우 mepolizumab을 중단함
    - ✓ 또는 매년 반응평가를 하여 충분한 반응을 보일 경우 mepolizumab을 계속 투여함

    <충분한 반응에 대한 정의>
    - ✓ 전신 코르티코스테로이드가 필요한 중증 악화의 횟수가 임상적으로 유의하게 감소함
    - ✓ 또는 천식 증상을 유지하거나 개선시키면서 지속적으로 복용 하는 경구 코르티코스테로이드를 임상적으로 유의하게 감소시킴
- (권고 사유) 기존의 표준요법만으로는 중증 호산구성 천식의 조절이 충분하지 않음. mepolizumab과 benralizumab, reslizumab에 대한 직접비교 근거자료는 없으며 세 약제 간 간접비교한 결과, mepolizumab은 benralizumab과 reslizumab과 유사한 임상적 효과를 보이며, 비용 절감 효과가 있음

○ SMC(2025.04): 제한적 사용 승인(PAS 조건부)

- 대상: 6세 이상 어린이, 청소년, 성인의 중증 호산구성 천식
- 치료 시작 시 적어도 혈중 호산구 150cells/㎕ 이상 그리고, 최근 12개월

내 3회 이상의 천식 악화 또는 유지용 경구 코르티코스테로이드를 투여 중인 환자에게 제한적으로 사용

- 비용효과성이 입증된 NHSScotland의 Patient Access Scheme(PAS)에 등재 또는 PAS/ list price와 동등 또는 저가인 경우에 권고됨

○ PBAC(2024.03): 권고

- 12세 이상 조절되지 않는 중증 천식 환자 대상
  - 지난 12개월 동안 혈중 호산구 ≥300cells/㎕ 이상 또는 12개월 이상 경구 스테로이드를 투여 중이면서 혈중 호산구 ≥150cells/㎕ 이상인 경우
  - 최적화된 천식 치료를 받았음에도 충분한 조절이 되지 않는 경우
    - ✓ 최적화된 천식 치료: 12개월 이상의 고용량 흡입 스테로이드(ICS) + LABA
    - ✓ 충분한 조절이 되지 않는 경우: 이전 1개월간 ACQ-5 score ≥2.0 그리고, 지난 12개월간 최적화된 치료에도 입원이 필요한 천식 악화 1회 이상 또는 전신 스테로이드 투여가 필요한 1회의 심한 천식 악화
  - 투여 후 28주 시점에서 반응 평가 실시: ACQ-5 score 및 경구 스테로이드 용량 평가

○ CDA-AMC(2019.03): 조건부 권고(가격인하 조건)

- 성인의 중증 호산구성 천식에 대해 다음 조건 충족 시 권고함
  - 고용량 흡입 스테로이드(ICS) 투여 및 1개 이상의 천식 조절제(LABA 등) 투여에도 적절히 조절되지 않음
    - ✓ 고용량 흡입 스테로이드(ICS): 매일 500mcg 이상의 fluticasone propionate 또는 동등량의 흡입 스테로이드
  - 혈중 호산구 ≥300cells/㎕와 지난 1년간 2회 이상의 천식 악화
  - 또는 혈중 호산구 ≥150cells/㎕와 유지용 경구 스테로이드(OCS) 복용
- 매 12개월마다 반응평가 실시하며, 아래 조건일 경우 투여 중단
  - 기저치 대비 ACQ 점수 개선 없음
  - 또는 첫 반응평가에서는 ACQ 점수가 개선되었으나 그 이후로는 유지되지 않는 경우
  - 또는 이전 12개월간 임상적으로 유의한 천식의 악화 횟수가 증가
  - 또는 첫 12개월간 유지용 경구 스테로이드 용량이 감소하지 않음
  - 또는 첫 12개월간 유지용 경구 스테로이드 용량은 감소하였으나 이후에는 유지되지 않는 경우

- mepolizumab의 약가는 다른 IL-5 억제제의 비용보다 높지 않고, 비용효과적이도록 가격인하 필요

② 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA) 및 과다호산구증후군(HES)

○ NICE(2022.11), SMC(2022.04): 권고하지 않음

○ PBAC: 검색되지 않음

○ CDA-AMC(2024.11): EGPA 조건부 권고

- 급여평가 자료를 제약사에서 제출하지 않았음에도 공공 의약품 프로그램의 요청에 따라 급여평가를 수행함
- EGPA에 대한 의학적 미충족 수요를 충족하며, 임상적으로 유의한 효과(관해 유도 및 OCS 감소)를 보이나 경제성 및 장기 근거가 불확실함을 감안하여 조건부 급여를 권고함
- 투여개시 조건
  - 마지막 flare 후 6개월 이상 경과한 재발성 또는 불응성 EGPA 환자
  - prednisone 7.5mg/day 이상 또는 이에 상응하는 글루코코르티코이드를 단독 또는 면역억제제(예: azathioprine 또는 methotrexate)와 병용 중인 환자
- 투여지속 또는 투여중단 조건
  - 매 6개월마다 평가하며, 6개월 투여마다 다음 중 어느 하나라도 임상적 호전이 입증되지 않으면 투여를 중단해야 함
    - ✓ prednisone 7.5mg/day 또는 이에 상응하는 글루코코르티코이드 용량 미만으로 감량되지 않음
    - ✓ 유지용 경구 스테로이드 용량의 임상적으로 유의한 감량이 없는 경우
- 약가 인하의 필요성이 있음