의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.08.01	접수번호	20160183191
신청구분		신약 (■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국릴리(유)		
제 품 명		탈츠프리필드시린지주(익세키주맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		익세키주맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액 주사제 함량 : 1 프리필드시린지(1 밀리리터) 중 익세키주맙 80 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2017.12.05.		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임1. 참조		
	허가조건	붙임1. 참조		
국외 허가현황		FDA : 2016.03.22. EMA : 2016.04.25. 일 본 : 2016.07.04.		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	김미애, 남경탁, 박윤주
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과 첨단바이오제품과 구강소화기기과	심사담당자	박혜원, 도희정, 서수경 정수경, 김영림, 최승진 김 호, 엄준호, 안치영 채인희,유흥일,이성희,박인숙
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김기완, 김영림, 김기만

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 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

광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선

○ 용법·용량

이 약은 제0주에 160 mg(80 mg씩 2회 주사), 제 2, 4, 6, 8, 10, 12주에 80 mg, 그 이후에는 4주마다 80 mg씩 피하투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 이 약 또는 이 약의 첨가제에 아나필락시스 등 중증의 과민성을 가진 환자 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 활동성 결핵 감염이 있는 환자 3. 약물이상반응 1) 임상시험에서의 경험 제 0-12주: 이 약의 안전성을 위약과 비교 평가하기 위하여 최대 12주 동안 판상 건선 환자를 대상으로 한 위약 대조 임상시험 3건을 통합 분석하였다. 판상 건선이 있는 총 1167명의 시험대상자(평균 연령 45세; 남성 66%; 백인 94%)가 이 약을 제 0주에 160 mg, 12주 동안 2주마다 [Q2W] 80 mg을 피하주사로 투여 받았다. 2건의 시험에서는 이 약(최대 12주 사용)의 안전성을 활성대조약(미국에서 승인된 에타너셉트)과도 비교하였다. 12주 위약 대조 기간 동안 이상사례는 이 약 Q2W 투여군의 58%(시험대상자-추적조사년 당 2.5) 및 위약 투여군의 47%(시험대상자-추적조사년 당 2.1)에서 발생하였다. 중대한 이상사례는 이 약 투여군의 2%(시험대상자-추적조사년 당

0.07) 및 위약 투여군의 2%(시험대상자-추적조사년 당 0.07)에서 발생하였다.
임상시험 3건 통합결과, 12주 위약 대조 기간 동안 발생률이 1% 이상이면서 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 더 높은 발생률로 나타난 이상사례를 표 1에 요약하였다.
표 1: 판상 건선 임상시험에서 제 12주까지 이 약 투여군에서 1% 이상이면서, 위약 투여군에 비해 더 빈번하게 발생한 이상사례

이상사례	이 약 80 mg Q2W (N=1167) (n%)	에타너셉트[b] (N=287) (n%)	위약 (N=791) (n%)
주사 부위 반응	196 (17)	32 (11)	26 (3)
상기도 감염[a]	163 (14)	23 (8)	101 (13)
오심	23 (2)	1 (<1)	5 (1)
백선 감염	17 (2)	0	1 (<1)

a 상기도 감염 집단에는 비인두염 및 리노바이러스 감염이 포함
b 미국에서 승인된 에타너셉트
12주 유도 기간 동안 이 약 투여군에서 1% 미만의 발생률이면서 위약 투여군에 비해 더 빈번하게 나타난 이상사례에는 비염, 구강 칸디다증, 두드러기, 인플루엔자, 결막염, 염증성장질환, 및 혈관부종이 있었다.
제 13-60주:
총 332명의 시험대상자가 권장 유지 요법으로 이 약 80 mg을 4주마다 투여 받았다. 유지 기간(제 13-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 80%(시험대상자-추적조사년 당 1.0) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 58%(시험대상자-추적조사년 당 1.1)에서 이상사례가 발생하였다. 중대한 이상사례는 이 약을 투여 받은 시험대상자의 4%(시험대상자-추적조사년 당 0.05)에서 보고되었고, 위약 투여 시험대상자에서는 보고되지 않았다.
제 0-60주:
전체 치료 기간(제 0-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 67%(시험대상자-추적조사년 당 1.4) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 48%(시험대상자-추적조사년 당 2.0)에서 이상사례가 보고되었다. 이 약을 투여 받은 시험대상자의 3%(시험대상자-추적조사년 당 0.06) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 2%(시험대상자-추적조사년 당 0.06)에서 중대한 이상반응이 보고되었다.
특정 약물이상반응:
가) 주사 부위 반응
가장 빈번한 주사 부위 반응은 홍반 및 통증이었다. 대부분의 주사 부위 반응이 경도 내지 중등도였고, 이는 이 약 중단으로 이어지지 않았다.
나) 감염

판상 건선에 대한 임상시험의 12주 위약 대조 기간 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 27%(시험대상자-추적조사년 당 1.2) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 23%(시험대상자-추적조사년 당 1.0)에서 감염이 발생하였다. 이 약을 투여 받은 시험대상자의 0.4%(시험대상자-추적조사년 당 0.02) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 0.4%(시험대상자-추적조사년 당 0.02)에서 중대한 감염이 발생하였다[4. 일반적 주의 1) 감염항 참조].
유지 치료 기간(제 13-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 57%(시험대상자-추적조사년 당 0.70) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 32%(시험대상자-추적조사년 당 0.61)에서 감염이 발생하였다. 중대한 감염은 이 약을 투여 받은 시험대상자의 0.9%(시험대상자-추적조사년 당 0.01)에서 발생하였고, 위약을 투여 받은 시험대상자에서는 발생하지 않았다.
전체 치료 기간(제 0-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 38%(시험대상자-추적조사년 당 0.83) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 23%(시험대상자-추적조사년 당 1.0)에서 감염이 보고되었다. 이 약을 투여 받은 시험대상자의 0.7%(시험대상자-추적조사년 당 0.02) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 0.4%(시험대상자-추적조사년 당 0.02)에서 중대한 감염이 발생하였다.
다) 혈구감소증 실험실 평가
·호중구 감소증
전체 치료 기간(제 0-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 11%(시험대상자-추적조사년 당 0.24) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 3%(시험대상자-추적조사년 당 0.14)에서 호중구 감소증이 발생하였다. 이 약을 투여 받은 시험대상자에서, 제 13-60주 동안의 호중구 감소증 발생률은 제 0-12주 동안의 발생률보다 낮았다.
12주 위약 대조 기간 동안, 이 약 투여 군의 0.2%(시험대상자-추적조사년 당 0.007) 및 위약 투여 군의 0.1%(시험대상자-추적조사년 당 0.006)에서 Grade 3(<1,000 cells/mm3) 이상의 호중구 감소증이 발생하였다. 대다수의 호중구 감소증 사례는 Grade 2(이 약 80 mg Q2W에서 2% vs 위약에서 0.3%; ≥1,000 ~ <1,500 cells/mm3)또는 Grade 1(이 약 80 mg Q2W에서 7% vs 위약에서 3%; ≥ 1,500 cells/mm3 ~ <2,000 cells/mm3)이었다. 이 약 투여 군에서 호중구 감소증은 위약 투여 군과 비교하여 감염 발생률 증가와 관련이 없었다.
·혈소판 감소증
98%의 혈소판 감소증 사례는 Grade 1(이 약 80 mg Q2W에서 3% vs 위약에서 1%; ≥75,000 cells/mm3~<150,000cells/mm3)이었다. 이 약을 투여 받은 시험대상자에서 혈소판 감소증은 위약을 투여 받은 시험대상자와 비교하여 출혈 발

생률 증가와 관련이 없었다.
라) 활성 대조 시험
활성 대조약을 포함한 2건의 임상시험에서, 제 0-12주 동안 중대한 이상반응 발생률은 미국에서 승인된 에타너셉트의 경우 0.7%였고 이 약 80 mg Q2W의 경우 2%였으며, 이상반응으로 인한 중단율은 미국에서 승인된 에타너셉트의 경우 0.7%였고 이 약 80 mg Q2W의 경우 2%이었다. 감염 발생률은 미국에서 승인된 에타너셉트에서 18%였고 이 약 80 mg Q2W에서 26%이었다. 중대한 감염 발생률은 이 약 80 mg Q2W 및 미국에서 승인된 에타너셉트 모두 0.3%이었다.
2) 면역원성
모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 이 약은 잠재적 면역원성을 갖는다. 제 12주까지, 2주마다 이 약을 투여 받은 시험대상자의 약 9%에서 익세키주맙에 대한 항체가 발생하였다. 60주 치료 기간 동안 권장 투여 용법으로 이 약을 투여 받은 시험대상자의 약 22%에서 익세키주맙에 대한 항체가 발생하였다. 익세키주맙에 대한 항체의 임상적 영향은 항체 역가에 따라 달라진다. 높은 항체 역가는 약물 농도 및 임상 반응 감소와 관련이 있었다.
60주 치료 기간 동안 익세키주맙에 대한 항체가 발생한 시험대상자 중 약 10%(권장 투여 용법으로 이 약 치료를 받은 시험대상자의 2%에 상응)가 중화 항체를 가지고 있었다. 중화 항체는 약물 농도 감소 및 유효성 소실과 관련이 있었다.
그러나, 중화 항체 분석시험은 익세키주맙 존재 하에서 중화 항체를 검출하는데 한계가 있다. 따라서, 중화 항체 발생률이 과소평가 되었을 수 있다.
항체 형성 검출은 분석시험의 민감성 및 특이성에 매우 의존적이다. 추가로, 분석시험에서 관찰된 항체(중화 항체) 양성 발생률은 분석시험 방법론, 샘플 취급, 샘플 수집 시기, 병용 약물, 및 기저 질환을 비롯한 몇몇 요인의 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로, 이 약에 대한 항체 발생률을 다른 제품에 대한 항체 발생률과 비교하는 것은 오도의 여지가 있다.
3) 시판 후 사용 경험
다음의 이상사례는 이 약 승인 후 사용 중 확인되었다. 이러한 이상사례들은 불특정한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 그 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 이 약 노출과의 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.
면역계 장애 : 아나필락시스 [1. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 4.일반적 주의 3)과민성 항 참조]

4. 일반적 주의

1) 감염

이 약은 감염의 위험을 증가시킬 수 있다. 임상시험에서 이 약 투여군은 위약 투여 군에 비해 감염 발생률이 더 높았다(27% vs 23%). 위약 투여군에 비해, 이 약 투여군에서 상기도 감염, 구강 칸디다증, 결막염, 및 백선 감염이 더 빈번히 발생하였다[3. 약물이상반응 1) 임상시험에서의 경험 항 참조].

이 약을 투여 받는 환자는 임상적으로 중요한 만성 또는 급성 감염의 징후나 증상이 발생하는 경우 의사의 진료를 받도록 한다. 심각한 감염이 발생하거나 표준 요법에 반응하지 않는 경우, 환자를 면밀하게 모니터링하고 감염이 완치될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.

2) 결핵

이 약의 치료를 시작하기 전에 환자의 결핵 감염에 대하여 평가해야 한다. 이 약은 활동성 결핵 감염이 있는 환자에게는 투여해서는 안된다. 이 약을 투여하기 전에 잠복 결핵에 대한 치료를 시작해야 한다. 잠복 또는 활동성 결핵 감염의 이력이 있는 환자에서 적절한 치료 여부를 확인할 수 없는 경우 이 약의 투여를 시작하기 전에 항결핵 치료를 고려해야 한다. 이 약을 투여 받고 있는 환자에 대해서는, 치료 도중 및 치료 후에 활동성 결핵의 징후 및 증상에 대해 면밀하게 모니터링 하여야 한다.

3) 과민성

임상시험에서, 혈관부종 및 두드러기(각각 ≤0.1%)를 비롯한 심각한 과민반응이 이 약 투여군에서 발생하였다. 입원으로 이어지는 경우를 포함하여 아나필락시스는 시판 후 사용에서 보고되었다. [3. 약물이상반응 1) 임상시험에서의 경험, 3)시판 후 사용 경험 항 참조] 심각한 과민반응이 발생하면 이 약의 사용을 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

4) 염증성 장질환

12주간의 위약 대조 기간 중 위약 투여군(0%)에 비해 이약 투여군(크론병 0.1%, 궤양성 대장염 0.2%)에서 크론병 및 궤양성 대장염(악화 포함)이 더 높은 빈도로 발생하였다. 이 약 치료 중에는 염증성장질환의 발현 또는 악화를 모니터링해야 한다.

5) 예방접종

이 약의 치료를 시작하기 전에 현행 예방접종 가이드라인에 따라서 연령에 맞는 모든 예방접종을 완료하는 것을 고려한다. 이 약을 투여 받는 환자에 대해서는 생백신 사용을 피한다. 생백신 또는 불활화 백신에 대한 반응에 대해서

는 이용 가능한 자료가 없다.

5. 상호작용

1) 생백신

이 약을 투여 받는 환자에서는 생백신 사용을 피한다 [4. 일반적 주의 5) 예방접종 항 참조].

2) 사이토크롬 P450 기질에 해당하는 약물

CYP450 효소 형성은 만성 염증 상태에서 특정 사이토카인(예, IL-1, IL-6, IL-10, TNFα, IFN) 수치의 증가에 의해 변할 수 있다. 따라서, IL-17A의 길항제인 이 약이 CYP450 효소의 형성을 정상화시킬 수 있다.

따라서, CYP450 기질에 해당하는 병용 약물, 특히, 치료 지수가 좁은 약물을 투여 받는 환자가 이 약을 투여 시작 또는 중단할 때는, 해당 약물의 효과(예, 와파린) 또는 약물 농도(예, 사이클로스포린) 모니터링과 CYP450 기질에 해당하는 병용 약물의 용량 조절을 고려해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약 사용에 대하여 약물 관련 위험에 대한 정보를 제공할만한 이용 가능한 자료가 없다. 인간 IgG는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 이 약은 모체로부터 발생 중인 태아에게로 전달될 수 있다. 임신 원숭이에서 최고권장인체용량(maximum recommended human dose, MRHD)보다 최대 19배 높은 용량으로 수행된 배태자 발생시험 결과, 발생 중인 태자에 대한 위해의 증거가 발견되지 않았다. 분만까지 투여를 지속했을 때, MRHD보다 1.9배 높은 용량에서 신생자 사망이 관찰되었다. 이들 비임상 결과의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

적응증 집단에서 주요 출생 결함 및 유산의 배경 위험은 알려져 있지 않다. 미국의 일반 집단에서, 임상적으로 확인된 임신에서 주요 출생 결함 및 유산의 배경 위험은 각각 2-4% 및 15-20%로 추정된다.

2) 수유부

사람의 모유에서 이 약의 존재, 모유수유 영아에 대한 영향, 또는 모유 생산에 대한 영향에 관한 자료는 없다. 이 약은 수유 중인 사이노몰거스 원숭이의 유즙에서 검출되었다. 모유수유 중인 영아의 발생 및 건강상의 이익과 함께 수유부에서 이 약의 임상적 필요성 그리고 이 약 또는 기저의 모체 상태가 모유수유 중인 영아에게 미치는 잠재적 유해 영향을 고려해야한다.

7. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 효과는 평가되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
이 약에 노출된 4204명의 건선 시험대상자 중 총 301명이 65세 이상이었고 36명이 75세 이상이었다. 고령자와 젊은 환자 사이에 안전성 또는 유효성의 차이가 관찰되지 않았지만, 65세 이상의 고령자가 젊은 환자와 다르게 반응하는지 여부를 판단하기에는 65세 이상의 시험대상자 수가 충분하지 않았다.

9. 과량투여시의 처치
과량 투여하는 경우 이상반응의 징후나 증상에 대하여 환자를 모니터링하고 적절한 대증 치료를 즉시 시작해야 한다.

10. 적용상의 주의
1) 이 약은 의사의 지도 및 관리감독 하에 사용해야 한다. 오토인젝터 또는 프리필드 시린지를 이용한 피하 주사방법에 대해 교육을 받은 후 자가 주사할 수 있다. 이전에 주사한 부위가 아닌 다른 해부학적 부위(상완, 허벅지, 또는 복부 사분위)에 주사하고, 피부가 약하거나, 멍이 들었거나, 홍반이 있거나, 경결되었거나, 건선이 침범한 부위에는 주사하지 않도록 한다. 간병인 또는 의료인이 상완 외측에 이 약을 투여할 수 있다.
2) 투여를 잊은 경우, 가능한 빨리 투여를 실시하도록 한다. 그리고 예정된 정기적 시점에 투여를 다시 시작하도록 한다.
3) 주사하기 전에 이 약 오토인젝터 또는 이 약 프리필드시린지를 냉장고에서 꺼내, 주사침 뚜껑을 제거하지 않은 채로 실온에 방치한다(30분).
4) 이 약을 투여하기 전에 입자상 물질 및 변색이 있는지 육안으로 확인한다. 이 약은 투명한 무색 내지 약간 노랑색의 용액이다. 액체에 눈에 보이는 입자가 있거나, 액체가 변색되었거나 탁한 경우(투명한 무색 내지 약간 노랑색의 용액이 아닌 경우) 사용해서는 안된다. 이 약은 보존제를 포함하고 있지 않으므로, 오토인젝터 또는 프리필드시린지에 남아있는 사용하지 않은 제품은 모두 폐기해야 한다.
5) 환자가 사용 방법에 따라 오토인젝터 또는 프리필드시린지를 사용하여 이 약 80 mg을 전달 하는 전체 분량(1 mL)을 주사하도록 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 보존제를 포함하지 않는 멸균 주사용액이다. 사용하지 않고 남은 용액은 모두 폐기해야 한다.
2) 이 약은 사용 전까지 반드시 차광 보관해야 한다.
3) 이 약은 2-8° C에 냉장 보관한다.
4) 이 약은 냉동 보관하지 않는다. 냉동된 경우 이 약을 사용해서는 안된다.
5) 이 약은 흔들지 않는다.
6) 단회 투여용 오토인젝터 또는 프리필드시린지는 사용 후 구멍이 뚤리지 않는 용기에 넣어 폐기해야 한다.
7) 천연고무 라텍스로 만들어지지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 24개월

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 6년

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호가목(신약)

○ **(위해성 관리계획)**「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항제11호 및 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」제7조의2(위해성 관리 계획의 작성) 제1항 제1호(신약)

1.「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약 등의 재심사기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.
- 재심사 기간 : 2017. 12. 05. ~ 2023. 12. 04. (6년)
- 재심사 신청기간 : 2023. 12. 05. ~ 2024. 03. 04.

2.「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.2)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가

를 취소할 수 있음.

※ 최종 허가사항(효능효과 등)을 반영한 위해성관리계획을 제출하여 최종 승인 버전 1.2로 RMP 허가조건 부관함

1.4 개량생물의약품 지정 여부 : 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 : 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우) : 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질 관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'16.08.01	'16.08.01	'16.08.01	'16.08.01	'16.08.01	'16.08.01
보완요청일자	-	(1차) '16.11.28 (2차) '17.11.13	'16.11.28	'16.11.11	'16.10.07	-
보완연장 (민원처리기한 연장)일자	(보완연장) '17.01.26 → '17.05.19 → '17.09.29	-	(보완연장) '17.01.30 → '17.03.06	-	-	-
보완접수일자	(1차) '17.09.29 (2차) '17.11.27	(1차) '17.09.29 (2차) '17.11.27	(1차) '17.02.20	(1차) '17.10.10	(1차) '17.10.24	-
최종처리일자	'17.12.05 ('17.12.06)	'17.12.04 (시정적합)	'17.03.02 (적합)	'17.10.27 (시정적합)	'17.11.08 (적합)	'16.09.21 (적합)

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시)

[별표1] Ⅱ.자료제출의약품 - 1) 신규 품목 - 8. 동등생물의약품

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	○	해당 없음	해당 없음	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	○	○	○	○	○	
제출여부	○	해당 없음	해당 없음	○	○	○	○	X	○	X	X	○	○	○	○	○	X	○	○	○	○	

면제여부 :

1) 제4호 가목 단회투여독성시험 : 반복투여독성시험 결과로 갈음
2) 다목 발암성시험자료는 비임상데이터 및 문헌 평가하여 발암 가능성 낮으므로 제출 면제
3) 라목 유전독성시험 자료는 분자량이 큰 항체 의약품으로 생체내 DNA 등에 결합하여 유전독성 일으킬 가능성 낮으므로 제출 면제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

(1) 장기보존시험

(2) 가속시험자료

(3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

(1) 장기보존시험

(2) 가속시험자료

(3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

(1) 항원성시험

(2) 면역독성시험

(3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

(4) 의존성

(5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 재보완자료로 제출한 한국인 75명이 포함된 임상시험 RHBP의 유효성 분석 결과(한국인, 동아시아군, 전체)와 핵심임상시험 간의 비교분석 결과 및 추가 고찰자료는 검토자가 직접 제출자료를 비교했을 때와 일치하는 결과를 얻었고(보완자료 및 이행 결과 참조) 또한, 임상통계심사 결과도 재보완자료와 분석결과는 동일하게 재현됨을 확인함.

- 유효성 : 한국인에서 익세키주맙 투여 시 유도기 q2w 투여군에서 sPGA(0,1)에서 다소 낮고, 유지기 q4w투여군에서는 다소 반응율이 높게 나오는 것을 확인할 수 있는데, 이것은 전체 익세키주맙 투여환자에서 q4w군 다 q2w군에서 더 높은 결과 값을 얻는 데 비해 한국인과 동아시아군에서는 그 값이 각각 역전되는 경향도 관찰되는 것을 볼 때 한국인의 환자수가 너무 적어서 생기는 변동성으로 직접적인 비교는 한계가 있다고 판단함.
  다만, 통계 분석 재현 결과에서 볼 때 임상시험 1차 평가변수인 12주(유도기)에서의 sPGA(0,1)의 신뢰구간이 RHBP의 한국인과 동아시아인, 전체 및 핵심임상시험 개개의 신뢰구간과 겹치는 것을 볼 때 전체 임상시험 결과와 그 효과에서 차이가 없을 것으로 판단됨.

- 안전성 : 대부분 발생한 이상반응은 경도 내지 중등도였고, 발생률 및 발생된 이상반응은 전체 임상시험 대상자에서 발생한 프로파일과 유사한 결과를 얻었음.
  다만, 이상반응 중 간이상반응과 알러지과민반응이 한국인에서 조금 높게 나타나보였고, 면역원성에서도 한국인에서 치료 후 ADA 발생률이 다소 높게 나타났으나 발생률의 차이는 군간 차이라 판단하기에는 절대적인 발생 환자 수가 적어 차이가 있다고 판단하기에는 제한적이었음
  따라서, 제출된 한국인 75명의 가교자료에서 한국인에 대한 안전성과 유효성은 기존에 제출된 핵심임상시험자료와 유사한 결과를 보여 기존 제출되었던 PK 노출도에서도 차이가 확인되지 않았으므로 한국인에 대해서 별도의 용법 및 용량 조정 없이 중등도에서 중증의 판상 건선에 대한 적응증을 부여함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 탈츠(익세키주맙, anti-IL-17A mAb)
- 신청 효능효과 : 광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 판상 건선질환을 가지고 있는 성인 환자의 치료
- 약리작용 기전 : 인간화 면역글로불린 G subclass 4 (IgG4) isotype 단일클론 항체로, 인터류킨 17A(IL-17A, IL-17

로도 알려짐)에 대한 완전한 중화 활성을 가짐. IL-17A는 전염증 사이토카인으로 주로 Th17 세포로 불리는 CD4+T 세포의 subset에 의해 생성되며, 호중구 항상성, 세포외 세균 및 진균에 대한 숙주 방어, 만성 병원성 염증에 중요한 역할을 함. 비정상적 Th17 반응 및 IL-17A 생성은 다양한 자가 면역 질환과 관련이 있으며, IL-17A가 건선의 병인에 중요한 역할을 함. IL-17A의 활성을 중화시킴으로써, ixekizumab은 자가 면역 질환을 치료하는데 효과적일 수 있으며, 중등도 내지 중증의 건선 환자에 대해 연구되어 왔음

1.2. 기원 및 개발경위

- 릴리는 IL-17A 길항제인 건선 치료제로, 물리화학적성질 및 비임상시험 자료를 통하여 안전성을 확보하였음.
- 미국에서는 2016.03.22. 유럽에서는 2016.04.25. 일본에서는2016.7.4. 허가를 득하였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 건선의 개요

  건선은 원형의 붉고, 두꺼우며 비늘 형태의 판상형으로 나타나는 흔한, 평생 동안 나타나는 생명을 단축시키는 만성 염증성 피부 질환. 판상형 건선(이하 건선)은 가장 일반적인 형태로, 환자의 전반적인 건강에 유의한 영향을 나타내는 것으로 확인.

  건선 관절염의 형태로 염증성 관절염과의 상관성과 함께, 건선은 심근 경색(MI) 및 뇌졸중, 대사 증후군, 당뇨병, 만성 신부전, 간 비정상을 포함한 여러 동반 질병에 대한 위험 증가와 관련이 있음. 중등도 내지 중증의 건선이 있는 환자의 수명은 부분적으로 동반 질병과의 관련성으로 인해 5년 정도 단축될 수 있음.

  건선의 전세계 유병율은 2% ~ 3%이며(Christophers 2001; IFPA 2014), 발생율은 인종군 및 지리적 위치 간에 다양하게 나타남. 미국에서의 유병율은 1% ~ 3%로 추산됨. 건선이 있는 환자의 약 20% 내지 33%가 중등도 내지 중증의 질병으로 고통을 받고 있음. 보다 제한된 질병이 있는 환자들에서도, 삶의 질에 대한 영향은 엄청날 수 있다. 두피, 안면, 성기 부위, 손바닥과 발바닥에 발생할 경우 특히 쇠약성을 나타낼 수 있음. 가려움증은 판상형과 관련된 증상으로, 특히 환자의 삶의 질에 영향을 미칠 수 있고, 업무 생산성 및 수면에 유해한 영향을 미침.

- 치료법

  건선 치료에는 3가지 형태의 주요 치료방식이 있음: 국소 요법, 광요법, 및 전신 요법.

  전신 요법은 경구 치료 및 생물학적 요법으로 추가로 분류될 수 있음. 국소 요법은 적용이 어렵고, 미용적 결과가 좋지 못하며, 반응이 충분하지 못하여, 보다 광범위한 질병을 가진 환자에 대한 장기간 치료에 사용하기에는 충분하지 못함. 이러한 이유로, 국소 요법을 사용한 임상 시험은 매우 제한된 질병이 있는 환자를 포함하며, 광 요법 및 전신 요법이 적합한 환자들은 제외시킴. Narrowband ultraviolet B (UVB) 광요법은 보다 광범위한 질병에 사용할 수 있지만 중등도 내지 중증의 건선 환자에 의해 요구되는 매우 높은 수준의 반응에 도달하지는 못했음. 또한, 광 요법을 위해서는 시간을 상당히 잘 준수해야 하며, 이는 환자의 업무 및 가정 일정에 영향을 미칠 수 있어, 미국의 많은 환자들에게 적합하지 못함.

  ethotrexate, acitretin, 및 apremilast를 포함한 경구 전신 요법은 중등도 내지 중증의 건선 환자들에게 가장 중요한 높은 수준의 반응에 도달하는 경우가 드물었음. 이러한 약물들은 일부 환자들에게 효과적일 수 있지만, 대부분의 환자들은 적절한 치료 목적에 도달하기 위해 시간의 경과에 따라 다른 치료법이 필요. 사용되는 생물학

적 제제들은 직접적인 비교 시험에 의해 입증된 바와 같이, 경구 전신 요법에 비해 일반적으로 유효성이 더 우수함. 하지만, 임상 시험에 포함된 환자의 대부분은 높은 수준의 반응(PASI 90)에 도달하지 못하며, 일부만 건선형 판상의 완전한 소실을 나타냄. 실제 임상에서 이러한 결과의 중요성은 종래의 전신 요법을 받은 환자의 75%가 143일 이내에 주로 이상 반응으로 인해 치료를 중단하였고, 생물학적 요법을 받은 환자의 경우 주로 불충분한 반응 또는 유효성 감소로 인해 242일 이내에 중단하였다고 보고한 최근의 연구에 의해 강조. 따라서, 매우 높은 수준의 반응에 도달하고 이를 유지할 수 있으며, 환자의 삶에 대한 건선의 영향을 제거시킬 수 있는 의약품에 대한 상당한 요구가 존재함

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 : 익세키주맙(Ixekizumab)
- 일반명 : 익세키주맙(Ixekizumab) (숙주 : CHOK1SV, 벡터 : pEE-dual-LA426-3C3—IgG4-srA1)
- 분자식 : C6492H10006N1726O2028S46

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(전하이질성시험, 함량(자외가시부흡광도측정법))

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 시트리산나트륨수화물, 시트르산, 염화나트륨, 폴리소르베이트80

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제 □엔도톡신 □역가 □확인 □기타
완제의약품

■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인(전하이질성, 생물학적활성(Bioassay))
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(함량, 순도, 삼투압, 용량정확도, 폴리소르베이트80)

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 적합함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃	1 L 또는 10 L Gamma-irradiated high density polyethylene (HDPE) container	적합함
가속시험	25℃/60%RH		적합함
가혹시험	-	-	-

3.2. 완제의약품의 안정성

- PV배치와 시판용 배치 가각 3 배치 제출.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5° C	Type I borosilicate glass syringe	적합함
가속시험	25° C/60% RH	Type I borosilicate glass syringe	적합함
가혹시험	-	-	-

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료약품 및 그분량, 성질, 제조방법, 기준 및 시험방법 등을 검토하여 저장방법과 사용기한의 기재사항이 적절함

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

Study type, duration and number	Dose and Route of Administration	Species
Repeat-Dose Studies		
8 weeks + 6 weeks recovery (6180-918)	0, 5, 15 and 50 mg/kg/week IV	Monkey, Cynomolgus
39 weeks + 16 weeks recovery (7608-478)	0, 0.5, 5 and 50 mg/kg/week SC	Monkey, Cynomolgus
Developmental and Reproductive Studies		
Male and Female Fertility Assessment, 13 weeks (20003965)	0 and 50 mg/kg/week SC	Monkey, Cynomolgus
Embryo-Fetal Development, GD 20-139 (SNBL.010.15)	0, 5 and 50 mg/kg/week SC	Monkey, Cynomolgus
Pre- and Postnatal Development, GD 20-parturition (20018253)	0, 5 and 50 mg/kg/week SC	Monkey, Cynomolgus
Other Studies		
Hemolysis and flocculation (N00024)	In vitro	Human and Monkey, Cynomolgus
Tissue Cross Reactivity (KTA00027)	Ex vivo	Human and Monkey, Cynomolgus

Abbreviations: GD = Gestation day; IV = intravenous; SC = subcutaneous.

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험

- 미 실시 (ixekizumab 단회 투여 독성 시험은 실시되지 않았다. 그러나 ICH M3(R2) 지침 (ICH 2009)에 따라 ixekizumab단회 투여로 인한 낮은 급성 독성을 반복 투여 독성 시험의 독성학 및 안전성 약리학 결과로부터 추론할 수 있다. 이 시험들에서 50 mg/kg IV 또는 SC 단회 투여는 cynomolgus 원숭이에서 내약성이 우수했다.)

※ ICH M3(R2)

4. ACUTE TOXICITY STUDIES

Historically, acute toxicity information has been obtained from single-dose toxicity studies in two mammalian species using both the clinical and a parenteral route of administration. However, such information can be obtained from appropriately conducted dose-escalation studies or short-duration dose-ranging studies that define an MTD in the general toxicity test species (Refs. 8 and 9).

When this acute toxicity information is available from any study, separate single-dose studies are not recommended. Studies providing acute toxicity information can be limited to the clinical route only and such data can be obtained from non-GLP studies if clinical administration is supported by appropriate GLP repeated-dose toxicity studies. Lethality should not be an intended endpoint in studies assessing acute toxicity.

4.2.2. 반복투여독성시험

- 요약표 참조

4.2.3. 유전독성시험

- 미 실시(근거 : S6(R1))

4.2.4. 생식・발생독성시험

- 요약표 참조

4.2.5. 발암성시험

- 미 실시 (근거 : S6(R1))

※ 비임상 데이터 및 IL-17A 기능에 대해 발표된 문헌을 평가하여 발암 가능성이 낮으므로 발암성시험 미실시의 정당성을 제시함.

◦ixekizumab의 구조 또는 대사와 관련된 발암성 우려는 없다.

◦ixekizumab은 단일클론 항체이므로 이 거대 단백질이 핵에 접근하거나 DNA와 직접 상호 작용하리라고 예상되지 않으며 명확히 밝혀진 과정을 통해 펩타이드 및 구성 아미노산으로 이화된다.

◦동물 시험에 따르면 ixekizumab은 세포 증식이나 전 신생물 병변을 유발하지 않는다.

- cynomolgus 원숭이에 대해 최대 39주까지 지속된 반복 투여 독성 시험에서 그러한 소견이 나타나지 않았다. 또한 ex vivo 조직 교차 반응성 시험에서 밝혀졌듯이 ixekizumab은 조직에 결합하지 않으므로 표적 외 독성이 예상되지 않는다.

◦동물 시험에 따르면 ixekizumab은 면역 독성이 없고, 강력한 면역 억제제가 아니며, 어떤 면역 세포 유형에 대해서도 확장을 증강하지 않는다.

- ixekizumab은 IL-17A가 IL-17A 수용체에 결합하는 것을 막아 IL-17A 매개 세포 반응을 저해함으로써 작용한다. 이는 손상 또는 염증 부위로 호중구 및 기억 T 세포를 모집하여 활성화하고, 전 염증 상태를 유지하도록 설계된 cytokine 및 chemokine의 분비로 명확히 드러난다. 그럼에도 불구하고 cynomolgus 원숭이에 대한 반복 투여 독성 시험의 면역 독성 및 면역 조절에 대한 평가에서 현저한 반응이 파악되지 않았다. 림프구 하위 세트 (총 T 세포, helper T 세포, 세포 독성 T 세포, 총 B 세포, NK 세포)에서 변화 (감소 또는 증가)가 없었고, NK 세포의 기능에 변화가 없었으며, T 세포 의존 1차 면역 반응 (IgG 및 IgM)에 변화가 없었고, 림프 조직에 조직 병리학적 변화가 없었다.

◦ 과학 문헌에는 대부분의 데이터가 발암 발달에서 IL-17A의 종양 발달 촉진 역할을 지지한다.

- 누적 증거는 불량한 질병 결과와 관련 되는 경우가 많은 다양한 종양 유형에서 높은 IL-17A 발현을 시사한다.
- 실험 데이터는 IL-17A가 혈관 신생을 유도하고, 염증 촉진 / 종양 촉진 사이토카인 및 케모카인을 상향 조절하며, 염증 촉진 / 종양 지지 세포를 종양 부위로 모집하고, 종양 세포에 생존 도움 신호를 제공하는 능력을 입증한다.
- IL-17A- 또는 IL-17RA 결핍 마우스 및/또는 항 IL-17A 항체를 이용한 기계적 시험에서 전반적으로 종양 생성의 감소가 입증되었다.

또한, ixekizumab은 랫드 또는 마우스의 IL-17A에 결합하지 않으므로 설치류에 대한 ixekizumab의 발암성 시험은 적합하지 않으며, 랫드 항마우스 IL-17A 항체의 사용은 ixekizumab과 친화력 등에서 동등하지 않고 유의한 면역원성으로 인해 데이터가 제한되므로 엉뚱한 결론으로 이어질 수 있다.

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

1. 국소 내약성 - 39주 반복 투여 독성 시험에서 ixekizumab SC 투여로 주사 부위 반응이 관찰됨. 반응은 일반적으로 산발적이고, 경증이며, 일시적임. 예외적으로 원숭이 1마리에 지속적인 중증 주사 부위 반응이 존재했으나 가역적임.
2. 항원성 - cynomolgus 원숭이에 대한 8주 및 39주 반복 투여 독성 시험과 배태자 발달 시험에서 검증된 ELISA 방법을 이용하여 ixekizumab 반응 항체 (ADA)를 측정함으로써 면역원성을 직접 평가. - 항 약물 항체가 39주 독성 시험에서 SC 경로를 통해 50 mg/kg ixekizumab을 투여한 원숭이 2마리에서 검출됨. 이 원숭이 중 1마리는 지속적인 중증 주사 부위 반응을 나타냈으며 대부분의 시험 기간 동안 순환 ixekizumab 레벨이 상대적으로 낮음. 나머지 1마리는 회복 기간 종료 시점에 양성 ADA 역가를 나타냈으나 순환 ixekizumab 레벨은 대부분의 시험 기간 동안 다른 고용량 원숭이와 동등. 다른 ixekizumab 투여 동물에서 실질적인 ADA 역가는 관찰되지 않았다 (측정한 경우에 한함). - 특이하게 면역원성 검체와 동일한 시점에 채취한 다수의 독성 동태학 혈액 검체에서 정량 가능한 농도의 ixekizumab이 보고됨. 이 검체들 내 ixekizumab의 존재가 ADA 분석의 정확성에 간섭할 수 있다 (ixekizumab100 μg/mL은 검증된 분석 내약량을 초과). - 따라서 ixekizumab의 존재가 가음성 ADA 수치가 보고될 가능성을 증가시킴. 그럼에도 불구하고 면역원성을 시사할 수 있는 ixekizumab 노출의 감소는 중증 주사 부위 반응을 나타낸 50 mg/kg 암컷을 빼면 소수의 원숭이에서만 발생함. - 출산 전후 발달 시험에서 5 mg/kg의 ixekizumab을 투여한 임신 원숭이 1마리에서 임신 70일 무렵 정량 가능한 혈청 농도의 ixekizumab이 발견되지 않았으며 이는 중화 ADA에 기인할 가능성이 매우 높음. 또한 출산 전후 시험에서 5 또는 50 mg/kg을 투여한 나머지 2마리의 임신한 원숭이에서 ixekizumab 혈청 농도는 용량 대응 상대보다 현저히 낮음.
3. 면역 독성 - ixekizumab이 선천성 및 체액성면역계에 미치는 잠재적 영향을 cynomolgus 원숭이에 대한 몇몇 시험에서 말초 혈액 면역 표현형 분석, NK 세포의 활성 측정, 및 KLH 면역화에 대한 T 세포 의존 항체 (IgG 및 IgM) 반응을 통해 직접 평가함. - 이 평가 변수들을 성숙한 젊은 원숭이, ixekizumab 투여 임신 원숭이의 3/3분기 중반 태자 (면역 표현형 분석만), ixekizumab 투여 어미의 차산자 원숭이에 대한 8주 및 39주 반복 투여 독성 시험에서 평가하였고, 이 시험들의 면역계 평가 변수에서 투여 관련 이상 영향은 발견되지 않음.
4. in vitro 용혈 및 혈장 적합성 - ixekizumab 및 부형제가 cynomolgus 원숭이의 전혈 및 사람의 혈청에서 용혈 및 혈청 응집을 유발할 가능성을 평가함으로써 IV 주사용으로 제조된 시험약의 적합성을 평가하기 위함.

- 5 및 25 mg/mL 농도의 ixekizumab을1:1 비율로 전혈과 또는 1:2 ~ 1:50 비율로 사람 또는 원숭이의 혈청과 혼합했을 때 중요한 화합물 관련 용혈 또는 혈청 응집은 발생하지 않음. 부수적인 화합물 관련 영향으로는 원숭이 및 사람 전혈의 용량 의존적인 최소한도 용혈이 있었으나 강도가 약한 탓에 중요한 반응으로 간주되지 않음. 따라서 ixekizumab IV 투여가 용혈로 귀결될 가능성은 없는 것으로 판단됨.
5. Ex vivo 조직 교차 반응성 시험 - 이전 방법 개발 실험을 바탕으로 ixekizumab을 조직 냉동 절편에 0.5 μg/mL (최적 농도) 또는 2.5 μg/mL (최적 농도의 5배) 농도로 적용. - ixekizumab의 결합을 biotinylated 마우스 항 인간 IgG4 2차 항체 및 발색 검출 시약을 이용해 면역 조직 화학적으로 평가. 적절한 대조를 시험에 포함시켜 면역 조직 화학을 위한 조직 절편의 적합성을 검증하고 ixekizumab 결합의 특이성 결정을 보조할 수 있도록 함 - 0.5 μg/mL 또는 2.5 μg/mL에서 평가한 모든 인간 또는 cynomolgus 원숭이 조직에서 ixekizumab 특이 염색이 관찰되지 않아 IL-17A가 정상 조직에 존재하지 않음을 시사함.

• 상세시험 요약표 첨부

시험 종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (단위)	GLP 준수	시험결과
반복투여 독성시험	6180-9188	Cynomolgus monkey	IV	8주 (회복기 6주)	주 1회 투여 (총 9회) : 군당 암수 각각 3마리(대조군 및 최고용량군 추가 3마리/성) 0, 5, 15, 50mg/kg 투여	Y	· 모든 동물이 부검일까지 생존하였고, 체중은 유지 또는 증가(군간 차이 없음). 성분과 관련된 안과 소견, 호흡, 신경, 체온 소견 없었음. · 모든 심전도가 정상 한계 내에 있었으며, 시험약에 기인한 통계적으로 유의한 심전도 소견 없었음. · 면역원성 - ixekizumab 반응성 Ig 분석을 위해 채취한 모든 검체가 음성(검체 내 고농도 ixekizumab 존재가 반응성 항체 평가에 간섭했을 가능성 있음). - 독성 동태학 프로파일에 중화 항체의 존재를 시사하는 증거는 없었음. - ixekizumab 투여로 말초 혈액 면역 표현형(총 T 세포, helper T 세포, 세포 독성 T 세포, 총 B 세포, NK 세포) 또는 항 KLH(Keyhole limpet hemocyanin) 항체 반응 수치에 통계적으로 유의한 변화는 없었음. · 독성동태학 - 첫 투여 후 ixekizumab에 대한 전신 노출(AUC 및 Cmax)은 모든 투여군에서 용량 증가에 따라 증가함.

시험 종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (단위)	GLP 준수	시험결과
							- ixekizumab의 정상상태 레벨은 모든 용량에서 투여 4주 무렵에 달성됨. - 평균 AUC 및 Cmax값은 50mg/kg 용량에서 제1일부터 57일까지 증가하여 축적을 시사 - 50mg/kg 회복 단계 동물에서 측정한 배설 반감기는 약 12일 결론 : 8주간 50mg/kg 주1회 IV 투여 시 투여 관련 소견이 없었으므로 50mg/kg이 NOAEL 이자 NOEL임
반복투여 독성시험	7608-478	Cynomolgus monkey	SC	39주 (회복기 : 16주)	주 1회 투여 : 군당 암수 각각 4마리(대조군 및 최고용량군 추가 2마리/성) 0, 0.5, 5, 50mg/kg 투여	Y	· 5mg/kg 투여 수컷 1마리가 20번째 주사 6일 후(제140일) 예상치 못하게 사망함.(사망 전 임상 징후, ECG 소견, 감염 증거 없었으며, 부검시 조직 병리 평가에서 이상 소견 없었음. 또한 더 높은 용량군에서 사망이 발생하지 않았으므로 약물 투여 원인으로 사망했다고 판단할 수 없음) · 신경·행동 징후, 안과 변화 ECG 파라미터, 체중, 먹이 섭취, 임상화학, 혈액학, 장기 중량 또는 조직병리학에서 중요 이슈 없었음. · 말초 혈액 면역 표현형 또는 KLH 주사에 대한 IgG alc IgM 반응에서 중요 변화 없었음. · 육안 및 현미경 평가 중 투여 관련 소견은 모든 ixekizumab 용량군 동물의 SC 주사 부위로 국한됨. (대체로 경증 부종의 일시적 발생, 일부 딱지 또는 홍반 동반) · 회복단계 종료 시 주사 부위 투여 관련 소견은 최소한도 염증으로 주사 부위 반응이 대체로 가역적임을 시사하였으나, 고용량 암컷 1마리는 지속적이고 두드러짐. 이 동물의 소견은 투여 3개월 뒤 처음 나타나 경시적으로 악화되어 염증을 시사함. → 30주 주사 후 투여 중단되었고 이후 9주 동안 위의 소견 해소됨,

시험 종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (단위)	GLP 준수	시험결과
							독성동태학 - SC 투여 후 ixekizumab은 천천히 흡수되어 최고 혈청 농도가 (평균 Tmax 값) 주사 후 40 - 102시간 범위였음. - ixekizumab에 대한 전신 노출은 (AUC 및 Cmax) 수컷과 암컷이 비슷했고, 제 1일에 대체로 용량 비례 방식으로 증가함. - 투여 전 농도 수치에 따르면 ixekizumab 노출은 투여 과정에서 반복 투여로 대체로 증가함. 평균 AUC 및 Cmax 값은 Day 1 ~ Day 267 사이에 50 mg/kg 용량에서 증가해 축적을 시사함. - 50 mg/kg 회복 단계 동물에서 측정한 배설 반감기는 7.8 - 14일. - 투여 단계 기간 중 2마리의 고용량 암컷이 ADA 존재의 증거를 나타냄. 이는 제 22일 (중증 주사 부위 반응을 나타낸 동물) 또는 제 267일 (회복 단계 동물)의 ixekizumab 농도 감소와 관련됨. 결론 : NOAEL = 5mg/kg (50 mg/kg이 이상 투여 관련 주사 부위 반응으로 인해 동물 1마리의 최대 내약량을 초과했고, 이는 투여 중단으로 귀결됨. 5 mg/kg 투여 수컷 1마리의 사망 원인은 파악할 수 없었으나 투여 관련성은 없는 것으로 판단됨. 따라서 이 시험의 NOAEL은 5 mg/kg)
생식발생독성시험-수태능 및 초기배발생시험	20003965	Cynomolgus monkey	SC	3개월	투여용량: 주 1회 투여: 0, 50mg/kg 군당 암수 각각 6마리	Y	· 고용량 하나만 사용한 것은 용량 반응 프로파일이 불필요할 정도로 생식에 대한 영향이 예상되지 않았기 때문. 8주 반복 독성에서 내약성이 우수했고, 순환 IL-17A가 포화될 것으로 예측되므로 50mg/kg 사용. • 투여 관련 임상 징후, 성욕 변화, 체중변화, 생식 파라미터(암컷 생리주기 길이, 수컷 정자 운동성, 농도, 사정당 정자수 및 형태학 포함) 영향 없음. 수컷

시험 종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (단위)	GLP 준수	시험결과
							및 암컷 생식 기관 중량 변화 없음. • 태자에서 태자 생존가능성, 체중, 태반 체중, 외형 파라미터, 장기 중량, 외부, 태반, 내장 및 골격 검사 관련 변화 없음. 태자의 림프기관, 혈액학 파라미터, 림프구 하위 세트의 투여 관련 변화 없음. NK 세포에서 나타난 어떤 변화도 이상반응으로 판단되지 않음. · 독성동태학 배태자 발달에 대한 NOAEL = 50mg/kg
생식발생독성 시험-배태자 발생	snbl-010-15	C. monkey	SC	18주	투여기간: Gestation days 20-139 마지막 투여 24-72시간 후 c-sec 실시(140-142 days) 투여용량(mg/kg): 주 1회 투여: 0, 5, 50 군당 암컷 12-13마리	Y	· 어미의 사망 없었으나, 대조군 배아 유산이 2/12 발생(GD25 및 40). 배태자 유산 또는 조산 발생률은 해당 종 원숭이의 배경 대조 데이터와 일치하여 ixekizumab 투여와 관련 없는 것으로 판단. • 임상 관찰, 혈액학 파라미터, 림프구 하위세트 또는 NK 세포에서 시험약 관련 변화 없음. • 5 및 50mg/kg 용량군 각각 2/12마리 동물이 사료 섭취 및 체중의 소폭 감소 나타남. 나머지는 꾸준한 체중 증가를 나타내었으므로 임신 스트레스 관련으로 추정됨. • 태자에서 태자 생존가능성, 체중, 태반 체중, 외형 파라미터, 장기 중량, 외부, 태반, 내장 및 골격 검사 관련 변화 없음. 태자의 림프기관, 혈액학 파라미터, 림프구 하위 세트의 투여 관련 변화 없음. NK 세포에서 나타난 어떤 변화도 이상반응으로 판단되지 않음. • 독성동태학 - 노출은 용량 관련하여 증가했고, 대부분 동물에서 투여 후 48시간 혈청 농도는 GD20 첫 투여와 GD34 세 번째 투여(항정 상태 도달) 사이에 2배가 됨. - 제왕절개 시 제대혈 검체에서 태반 통과해 태자로의 상당한 분포가 나타남(모체 혈청 레벨의

시험 종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (단위)	GLP 준수	시험결과
							18~25%) - 실질적인 항 ixekizumab 항체 역가가 ixekizumab 투여 동물에서 관찰되지 않았으나, 검체 내 ixekizumab의 존재가 분석의 정확성에 간섭할 가능성 있음. 어미 및 배태자 발달에 대한 NOAEL = 50mg/kg
생식발생독성 시험-출생전후 발생 및 모체기능시험	20018253	C. monkey	SC	18주	투여기간: Gestation days 20-22 (분만까지) 투여용량(mg/kg): 주 1회 투여: 0, 5, 50 군당 암컷 18마리	Y	· 모체 암컷 및 차산자에서 림프구 하위세트에 시험약 투여 관련 변화 없음. 차산자에서 NK세포 및 T세포 의존 항체 반응으로 평가한 선천성•체액성 면역 변화 없음. • 임신 중 및 분만 후 암컷에서 임상 징후, 사료 섭취, 체중 또는 혈액학 관련 변화 없음. • 배태자 유산에 시험약 관련 영향 없음. 7/40마리 출생 차산자가 사망하거나 출생 후 6일 이내에 안락사되었으나, 이 사망은 모체의 시험약 투여에 기인하지 않음. (조산 또는 어미의 방치, 선천성 기형이 원인) • 생존 차산자에서 임상 징후, 체중, 신경 행동, 신경학적 평가, 외관 평가, 형태, 안과학, 호흡 또는 심박수에 시험약 관련 변화 없음. • 독성동태학 - 노출은 용량 관련성 있으며, 평균 혈청 농도는 각 투여군 두 시점에서(GD 70 및 140) 거의 비슷해 항정상태 도달을 시사. - BD7에 평균 혈청 농도는 임신 중 50mg/kg을 투여한 어미에서 태어난 차산자에서 임신 중 5mg/kg을 투여한 어미에서 태어난 차산자보다 약 20배 높음. 출생전후 발달에 대한 NOEL = 50mg/kg/dose

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 익세키주맙의 반복투여 독성시험 및 생식발생 독성시험은 시노몰거스 원숭이를 대상으로 실시되었는데 IL-17A 결합 및 중화 데이터를 바탕으로 익세키주맙이 인간 및 원숭이의 IL-17A에 특이성이 있었으므로 해당 종이 선택됨.
- 최초 인체 임상 시험(RHAF)에서 IV 투여를 지지하기 위해 최초 8주 독성시험은 IV 경로를 사용하였고, 이후 독성 시험은 계획된 투여 경로인 SC 경로를 사용함. 주 1회 투여는 시노몰거스 원숭이 단회투여 약동학에서 확인된 최초 혈장 소실 반감기(7-10일)에 근거함.
- 반복투여 독성시험 결과 최대 50mg/kg까지 매주 SC 또는 IV 투여한 시노몰거스 원숭이에서 전반적으로 내약성이 우수하였고, 전신 또는 면역 독성을 야기하지 않음. 투여 관련 영향은 SC 주사 부위 반응에 국한되었으며, 39주 시험 50mg/kg 투여군 1마리를 제외하고는 대부분 경증에 일시적이었음.
- 39주 시험 5mg/kg 투여군 원숭이 1마리가 20주에 사망하였으나, 투여와 관련되었을 가능성은 적다고 판단됨.
- 생식·발생 독성시험의 독성동태학 분석 결과 태자 및 차산자를 포함한 대부분의 동물에서 익세키주맙에 대한 용량 비례적 노출이 입증되었으며 전반적으로 내약성이 우수하였음. 익세키주맙 노출 감소와 관련된 ADA는 소수의 동물에 국한됨.
- NOAEL은 대체로 주1회 투여 최고 용량인 50mg/kg이었으나, 39주 시험 50mg/kg 투여군 1마리의 지속적 중증 주사 부위 반응으로 인해 해당 시험의 NOAEL은 5mg/kg이었음.

  39주 시험의 lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) 50 mg/kg을 기반으로 안전성 한계를 도출하였고, 이 용량에서 평균 전신 노출 (AUC0-168 hour)은 시작 용량 160 mg 투여 후 첫 12 주 간 2주마다 80 mg을 투여하는 제안된 임상 용량 요법의 평균 정상 상태 노출 (AUC0-168 hour 2.366 mg.hr/mL, 집단 약동학 모델 기반)보다 약 61배 더 높음.

표 2.6.6.9. 1: 제안된 임상 용량 요법 160 mg sc 후 2주마다 80 mg sc 총 12주 투여와 비교한 ixekizumab의 안전역

Species Data Source	Dose	Steady-State Exposure (AUC) (mg*hr/mL)	Exposure (AUC) based Margin of Safety[a]
Human Population pharmacokinetic model (Section 2.7.2.3.1.1)	80 mg Q2W for 12 weeks following a 160 mg starting dose	2.366[b]	-
Monkey, cynomolgus 39-Week repeat-dose toxicity study (7608-478)	50 mg/kg LOAEL 5 mg/kg NOAEL	144[c] 15.3[d]	61x 6.5x

Abbreviations: AUC = area under the serum concentration versus time curve, LOAEL = lowest-observed-adverse-effect level, NOAEL = no-observed-adverse-effect level, SC = subcutaneous, Q2W = every 2 weeks.

a Monkey AUC / human AUC.

b Mean, steady-state $AUC_{0\text{-}168\ hours}$ with 80 mg Q2W dosing, using simulations from the integrated population pharmacokinetic model. Lower steady-state AUC values were achieved following the starting dose of 160 mg or with the proposed maintenance dose of 80 mg every 4 weeks.

c Mean, steady-state $AUC_{0\text{-}168\ hours}$ after multiple dosing (Day 267).

d Estimated steady-state $AUC_{0\text{-}168\ hours}$ after multiple dosing (since a Day 267 AUC was not determined at 5 mg/kg, the Day 1 AUC was multiplied by 2.5, which was the extent of accumulation observed at 50 mg/kg).

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 요약표 참조

5.2. 효력시험

- 요약표 참조

2.6.3.1 Pharmacology: Overview

Type of Study	Test System	Route	Testing Facility	Document ID	Section #
Primary Pharmacodynamics					
Specificity	In Vitro	N/A	Eli Lilly and Company	bTDR09	2.6.2.2
In Vitro Binding	In Vitro	N/A	Eli Lilly and Company	bTDR10 bTDR131	2.6.2.2
In Vitro Neutralization	In Vitro	N/A	Eli Lilly and Company	bTDR13 bTDR130	2.6.2.2
Blocks Ligand Binding to Receptor	In Vitro	N/A	Eli Lilly and Company	bTDR68	2.6.2.2
Epitope Mapping	In Vitro	N/A	Eli Lilly and Company	bTDR113	2.6.2.2
Human Fc Receptor and Complement Binding	In Vitro	N/A	Eli Lilly and Company	bTDR171	2.6.2.2
In Vivo Neutralization	Mouse, C57BL/6	Intravenous	Eli Lilly and Company	bTDR08	2.6.2.2
Secondary Pharmacodynamics					
Surrogate Antibodies In Vitro Binding	In Vitro	N/A	Eli Lilly and Company	bTDR69	2.6.2.3
	In Vitro	N/A	Eli Lilly and Company	bTDR90	
Surrogate Antibodies In Vitro Neutralization	In Vitro	N/A	Eli Lilly and Company	bTDR79	2.6.2.3
Surrogate Antibodies Epitope Mapping	In Vitro	N/A	Eli Lilly and Company	bTDR114	2.6.2.3
Safety Pharmacology					
8-Week Repeat-dose Toxicity with 6-Week Recovery[a, b]	Monkey, cynomolgus	Intravenous	Covance Laboratories Madison, Wisconsin	6180-918	2.6.2.4
39-Week Repeat-dose Toxicity with 16-Week Recovery[a, c]	Monkey, cynomolgus	Subcutaneous	Covance Laboratories Madison, Wisconsin	7608-478	2.6.2.4
Pharmacodynamic Drug Interactions (Not Applicable)					

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 제출자료의 적합성 여부를 판단하고 적합한 자료를 요약한다. 필요시 요약표를 작성할 수 있다.

- 시노몰거스 원숭이에 대한 8주 및 39주 반복 투여 독성시험 결과 통합

2.6.3.4 Safety Pharmacology

Organ Systems Evaluated	Species, Strain	Route	Test article Doses (mg/kg)	Sex #/Group	Noteworthy Findings	GLP	Section # Document ID
Cardiovascular, Respiratory, Central nervous	Monkey, cynomolgus	Intravenous	0[a], 5, 15, 50 (9 weekly doses)	3-6/sex/group	None, safety pharmacology NOEL 50 mg/kg	Yes	2.6.2.4 6180-918
Cardiovascular, Central nervous	Monkey, cynomolgus	Subcutaneous	0[a], 0.5, 5, 50 (39 weekly doses)	4-6/sex/group	None, safety pharmacology NOEL 50 mg/kg	Yes	2.6.2.4 7608-478

Abbreviations: # = number, NOEL = no-observed-effect level.

[a]Vehicle: 10 mM sodium citrate, pH 6.0 ± 0.2, 150 mM sodium chloride, 0.02% polysorbate 80, prepared in Sterile Water for Injection, USP.

1) 심혈관계 기능

- 8주 독성 시험에서 ECG를 마취하지 않은 동물에서 원격 측정으로 전 투여 단계에 2회, 제 8일 투여 전 및 투여 후 1 – 2 시간, 제 4주, 및 투여 단계 제 50일, 그리고 회복 단계 끝 무렵에 기록.
- 39주 시험에서 동물을 케타민으로 마취한 뒤 ECG를 측정. ECG는 전 투여 단계에 2회, 투여 단계 제 85, 176, 260일 투여 전 및 투여 후 약 48시간, 그리고 회복 단계 종료 시 1회 기록.
- 두 시험 모두 ixekizumab은 심박수 또는 QT 또는 보정 QT 간격에 영향을 미치지 않음. 모든 ECG가 정량 및 정성적으로 정상 한계 내에 있었으며 부정맥은 발견되지 않음.

2) 호흡 기능

- 호흡률 및 모든 특이적 관찰을 포함한 호흡 평가를 시노몰거스 원숭이에 대한 8주 독성 시험에 포함. 호흡 평가는 전 투여 단계, 투여 단계의 제 1일 및 57일 투여 후 약 1, 6, 24, 및 72 시간 (회복 동물은 제 57일 72시간 시점에만), 그리고 회복 단계 제 6주에 1회 실시. - ixekizumab은 호흡률에 영향을 미치지 않았으며 현저한 호흡 소견은 나타나지 않음.
3) 중추 신경계 기능 - 신경학적 평가를 시노몰거스 원숭이에 대한 8주 및 39주 독성 시험에 포함. 체온을 8주 시험에서 측정. - 8주 독성 시험에서 신경학적 평가를 전 투여 단계, 투여 단계 제 1일 및 57일 투여 후 약 1, 6, 24, 및 72 시간 (회복 동물은 제 57일 72시간 시점에만), 그리고 회복 단계 제 6주에 1회 실시. 체온을 이와 동일한 시점에 측정했으며 추가로 투여 전 및 투여 단계 제 15, 29, 및 43일 투여 후 약 1, 6, 24, 및 72 시간에 측정. - 39주 시험에서 신경학적 평가를 전 투여 단계 및 투여 단계 제 1일 및 260일 투여 후 약 48시간, 회복 단계 16주에 실시. - ixekizumab은 체온에 영향을 미치지 않았으며 두 시험에서 모든 동물은 신경학적으로 정상적이며 현저한 소견이 없는 것으로 관찰.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 동물종별, 단회 및 반복투여시, 투여경로, 투여형태, 흡수율, 속도, 초회통과 효과, 규명된 대사체, 대사경로, 대사체의 약물효과, 대사체의 배설경로 등이 포함된 체내동태 평가자료를 기재함.

- 요약표 참조

시험#	시험제목	시험계	시험방법	시험결과
b T D R 08	LY2439821에 의한 인간 IL-17의 중화: C57BL/6NHsd 마우스를 사용한 in vivo 시험	C57BL/6NHsd 마우스	- LY2439821을 인간 IL-17 피하 주사 1시간 전에 마우스에 iv 투여. - IL-17 투여 2시간 뒤 혈액 검체를 전처리 후 KC 혈장 레벨을 ELISA에 의해 측정. - 음성 대조 항체 사용	- 인간 IL-17을 C57BL/6NHsd 마우스에 투여 시 마우스 KC 혈장 레벨이 시간 및 용량 의존적인 방식으로 증가함. - 실험에서 3 micrograms per mouse의 인간 IL-17 및 IL-17 투여 후 2시간 시점이 C57BL/6NHsd 마우스에서 최대 KC 혈장 레벨로 이어짐이 입증됨 (그림 1 및 그림 2). - 그림 3은 LY2439821이 C57BL/6NHsd 마우스의 혈장에서 hIL-17 유도 KC 분비를 감소시킬 수 있음을 보여줌. 이 결과는 LY2439821이 hIL-17 유도 KC를 in vivo에서 중화할 수 있음을 입증.
b T D R 09	인간 IL-17A, IL-17B, IL-17C,	재조합 인간 IL-17A, B, C, D ,E,	- IL-17족 멤버 단백질 및 대조 hIL-22를 두 벌씩 개별 ELISA 플레이트 well로	- LY2439821은 인간 IL-17A에 결합할 수 있으나 IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F, 마우스 IL-17 및 대조 사이토카인 IL-22에 대한 in vitro

시험#	시험제목	시험계	시험방법	시험결과
	IL-17D, IL-17E 및 IL-17F와 LY2439821의 특이성 평가: 재조합단백질을 이용한 In Vitro 시험	F 재조합 마우스 IL-17A 재조합 인간 IL-22	4° C에서 16시간 동안 코팅 후 LY2439821를 0, 0.016, 0.08, 0.4, 2 및 10 μg/mL의 여러 가지 농도로 첨가함. - 플레이트를 실온에서 2시간 동안 배양하고, Wash Buffer (BioFX Labs, Cat. # WSHW-1000-01)로 4회 세척하여 플레이트를 HRP-포함 2차 항체와 함께 배양함. - 발색을 통해 적합한 ELISA 플레이트 판독기로 측정.	결합은 발견되지 않음. - 이러한 결과는 LY2439821이 인간 IL-17 (IL-17A)에 특이적이며 인간 IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F, IL-22 및 마우스 IL-17에 교차 반응하지 않음을 시사.
bTDR10	LY2439821의 in vitro 결합 역학: Surface Plasmon Resonance Analysis	실험 1 재조합 인간 IL-17,재조합 시노몰거스 원숭이 IL-17 실험 2 재조합 토끼 IL-17 실험 3 재조합 마우스 IL-17, 재조합 랫드 IL-17	실험 1 다양한 종의 IL-17에 대한 항체 결합력 (KD = koff /kon)을 BIAcore biosensor 2000 시스템, CM4 칩을 이용해 측정 모든 실험을 25℃에서 유속 50 μL/minutes로 실시 실험 2 토끼 IL-17에 대한 이 항체의 결합력이 유의하게 낮고, 이질적 해리 단계를 나타내어 농도 범위를 2배 연속 희석에서 100 nM ~ 0.39 nM로 하고, BIAcore 데이터를 이질적 리간드 결합 모델을 이용해 적합화하여 KD를 산출. 실험 3 마우스 및 랫드 IL-17에 대한 이 항체의 결합력이 유의하	- LY2439821은 인간 및 시노몰거스 원숭이의 IL-17에 비슷한 결합력으로, 용량 의존적인 방식으로 결합. 인간 및 cynomolgus 원숭이의 IL-17에 대한 평형 해리 상수(KD)는 각각 1.8 pM과 0.8 pM. - 토끼의 IL-17에도 결합하지만 결합력이 더 낮고 이질적이었으며, KD 값은 각각 1.3nM과 14nM. - 반면 LY2439821은 마우스 및 랫트의 IL-17에 대해서는 결합을 나타내지 않음. 표 1. surface plasmon resonance를 이용하여 확인된 인간, cynomolgus 원숭이, 토끼 IL-17에 대한 LY2439821의 in vitro 결합 파라미터

시험#	시험제목	시험계	시험방법	시험결과
			여 낮아, 최고 농도를 각각 200nM 및 1μM로 수정함.	
b T D R 13	인간 및 Cynomolgus 원숭이 IL-17의 LY2439821에 의한 중화: 인간 세포주 HT-29를 이용한 In Vitro 시험	LSN2436596 (인간 IgG4 isotype 대조), 재조합 인간 IL-17, 재조합 cynomolgus 원숭이 IL-17	- IL-17 용량 의존적으로 유도된 HT-29 세포, 재조합 인간 IL-17, 또는 재조합 cynomolgus 원숭이 IL-17의 GROα 분비 여부를 시험하기 위해, 시험/배양 배지 (McCoy' 5A; 10% FBS ; penicillin G (100 U/500 mL); 및 streptomycin (100 μg/500 mL [penicillin G (10,000 U) + streptomycin stock (10,000 μg)에서 시험 최고 농도의 3배까지 희석. 이어 IL-17을 시험 배지에서 연속 희석(1:5). - 다양한 농도의 IL-17을 (각각 50 μL) 조직 배양액 처리 96-well 플레이트의 60개 별개 inner well로 분배. 시험 배지 (50 μL)가 음성 대조. - IL-17 함유 플레이트를 시험 배지에 약 60 ~ 90분간 37° C, 95% RH, 5% CO2로 방치한 뒤 HT-29 세포를 첨가 - LY2439821 평가를 위해 HT-29 세포의 최대 GROα 분비의 약 50% ~ 70%를 산출하는 IL-17 농도를 이용	- 인간 및 cynomolgus 원숭이의 IL-17이 HT-29 세포의 GROα 분비에 미치는 영향 (그림 1; 표 1) - 인간 결장직장 선암종 상피세포주 HT-29는 인간 또는 cynomolgus 원숭이의 IL-17로 자극했을 때 용량 의존적인 방식으로 GROα를 분비. - LY2439821이 HT-29 세포의 인간 IL-17 또는 cynomolgus 원숭이 IL-17 유도 GROα 분비에 미치는 영향 (그림 2; 표 2) - LY2439821은 HT-29 세포의 인간 IL-17 및 cynomolgus 원숭이 IL-17 유도 GROα 분비를 용량 의존적인 방식으로 저해함. 대조 인간 IgG4는 IL-17 유도 GROα 분비의 감소를 유발하지 않음. - 이 결과는 LY2439821이 인간 및 cynomolgus 원숭이의 IL-17을 in vitro에서 완전히 중화할 수 있음을 입증하며, 해당 종에서 IL-17의 중화에 대해 LY2439821을 in vivo 시험할 수 있음을 시사함.
b T	LY2439821는	재조합 인	- LY2439821 및 인간 IL-17R	- LY2439821 및 인간 IL-17R은 칩 표면에 고정된

시험#	시험제목	시험계	시험방법	시험결과
DR68	IL-17 수용체에 대한 IL-17 결합을 차단한다: Surface Plasmon Resonance 분석	간 IL-17, 재조합 인간 IL-17R/Fc Chimera	에 대한 인간 IL-17의 결합을 CM5 칩을 인간 IL-17로 고정한 BIAcore T100 시스템을 이용해 측정. - 인간 IL-17 표면을 재생하기 위해 3 μL의 10 mM glycine, pH 2.0을 10 μL/min으로 주입하여 결합 수용체를 분리 - 표면의 인간 IL-17에 대한 LY2439821의 결합을 모니터링 하기 위해 50 μL의 LY2439821을 500nM로 유동세포 1부터 4까지 주입해 표면의 인간 IL-17을 거의 포화시킴. - LY2439821이 인간 IL-17R에 대한 인간 IL-17의 결합을 차단하는지 여부를 결정하기 위해 먼저 LY2439821 500nM을 거의 포화된 인간 IL-17 표면에 주입한 뒤 인간 IL-17R을 1μM로 주입.	인간 IL-17에 독립적으로 결합할 수 있음. - 그림 1은 인간 IL-17이 일단 LY2439821에 결합하면 인간 IL-17R에 대한 인간 IL-17의 결합은 관찰되지 않음을 보여줌. 이는 LY2439821이 인간 IL-17R에 대한 인간 IL-17의 결합을 차단함을 시사함.
bTDR69	설치류 IL-17에 대한 대리 항체의 In Vitro 결합 역학: Surface Plasmon Resonance Analysis	실험 1, 2 랫트 항 마우스 IL-17, 마우스 IL-17	실험 1 결합을 Biacore binding buffer (HBS-EP) + 1 mg/mL BSA 25° C에서 BIAcore 2000 기구로 측정. B1 칩을 약 4100 RU의 염소 항 마우스 카파 항체를 칩의 유동 세포 1 및 2에 고정하여 사용. 이어 약 200 RU의 항 마우스	- 2개의 대리 항체는 설치류 IL-17에 결합한다. 표 1에 이 대리 항체의 kon 및 koff, 그리고 KD가 요약됨. - 랫트 항 마우스 IL-17 IgG1 항체에 대한 몇몇 독립적인 실험의 kon 및 koff 및 KD를 이용해 이 파라미터들의 평균 수치 및 표준 편차를 계산.

시험#	시험제목	시험계	시험방법	시험결과
			IL-17를 칩의 유동 세포 2에 포획. 그리고 마우스 IL-17을 유동 세포 1 및 2에 10 nM ~ 313 pM 농도 범위로 노출시킴. 실험 2 결합을 Biacore 결합 완충액 (HBS-EP) 25° C에서 BIAcore 2000 기구로 측정. CM5을 약 6500 RU의 마우스 항 랫트 IgG1 항체를 칩의 유동 세포 1부터 4까지 고정해 사용. 약 100 RU의 항 마우스 IL-17을 칩의 유동 세포 2에 포획. 이어 마우스 IL-17을 10 nM ~ 160 pM 범위 농도로 유동 세포 1 및 2에 노출시킴.	
bTDR79	단일클론 항체 LSN2805474 및 LSN2886817에 의한 마우스 또는 랫트 IL-17의 중화: 4T1 세포를 이용한 In Vitro 시험 (LY2439821)	항체 랫트 IgG2a 항 마우스 IL-17 (LSN2886817), 항체 랫트 IgG1 항 마우스 IL-17 (LSN2805474), 랫트 IgG2a isotype 대조, 랫트 IgG1 isotype 대	4T1 KC (CXCL1) 분비 시험 - 마우스 또는 랫트 IL-17이 4T1 세포의 KC 분비를 용량 의존적으로 유도하는지 알아보기 위해 재조합 마우스 또는 랫트 IL-17을 (최고 시험 농도의 2배로) 시험/배양 배지에서 희석 - 배지 내 KC 레벨을 (항체 중화 시험을 위해 1:300으로 PBS/1% BSA에서 희석; 1:600으로 희석하여 마우스 또는 랫트 IL-17 용량 반응 시험에 사용) 마우스 KC 샌드위치 ELISA로 측정.	- 마우스 또는 랫트 IL-17을 마우스 유선 종양 세포주 4T1에 첨가 시 KC 분비가 용량 의존적인 방식으로 증가 - 단클론 항체 (랫트 IgG2a 항 마우스 IL-17 (LSN2886817) 및 랫트 IgG1 항 마우스 IL-17 (LSN2805474))은 모두 4T1 세포의 마우스 IL-17 유도 KC 분비를 용량 의존적인 방식으로 저해함. - 또한 LSN2886817은 랫트 IL-17 유도 KC 분비를 저해함. - 이와 대조적으로 LSN2805474는 4T1 세포의 랫트 IL-17 유도 KC 분비를 저해하지 않았고, 대조 랫트 IgG2a 또는 랫트 IgG1은 IL-17 유도 KC 분비를 감소시키지 않음. - 두 항 IL-17 단클론 항체가 (LSN2886817 및 LSN2805474) in vitro에서 마우스 IL-17을 완전

시험#	시험제목	시험계	시험방법	시험결과
		조, 재조합 마우스 IL-17, 재조합 랫트 IL-17		히 중화할 수 있음을 보여주지만, LSN2805474는 이 시험에서 랫트 IL-17을 중화하지 않음.
b TDR80	건선 환자의 말초 혈액에서 IL-17 분비 세포의 In Vitro 평가	건선 환자 말초 혈액	인간 PBMC 조제: 13 ~ 16 mL의 혈액을 각 제공자에게서 채취. 10명의 제공자가 활성 건선으로 진단되었고, 5명의 제공자가 정상적인 건강한 기증자로 판단됨. 모든 제공자의 세포 검체에 대한 생존 가능성은 80-91%로 결정됨. 유세포 분석: PBMC를 원심분리하고 FACS 완충액에 재현탁해 25 million cells/mL를 얻음. Fc 수용체 차단 후 PBMC aliquot을 U-bottom 96 well plate에 분배한 뒤 다음으로 구성된 형광-항체 혼합물로 염색. 항체 혼합물을 25분 간 4oC에서 배양하고, FACS 완충액의 첨가로 2회 세척한 뒤 원심 분리하여 FACS 완충액에 재현탁. IL-17 ELISpot 시험: 사이토카인 평가를 위해 40시간 배양 후 배양 상청액을 수확. ELISA 키트를 이용해 IL-17, IL-17F 및 IL-22의 배양 상청액 내 농도를 결정.	- ELISpot 기술 이용 시 데이터는 건선 환자의 PBMC에 건강한 제공자의 PBMC보다 더 많은 IL-17 분비 세포가 들어 있음을 입증. - 건선 환자는 IL-17 분비 세포의 수가 유의하게 증가했고, 이 환자들의 세포는 건강한 제공자의 세포에 비해 더 많은 IL-17, IL-17F 및 IL-22를 생산함.

시험#	시험제목	시험계	시험방법	시험결과
b T D R 90	랫트 및 사람 IL-17에 대한 대리 항체의 In Vitro 결합 역학: Surface Plasmon Resonance Analysis	항 마우스 IL-17 랫트 IgG1, 랫트 항 마우스 IL-17, 인간 IL-17	실험 1 인간 IL-17을 유동 세포 1부터 4까지 500 nM에서 노출시킴. 두 랫트 항 마우스 IL-17 항체에 대해 인간 IL-17의 결합은 관찰되지 않음. 실험 2 16000 RU의 염소 항 랫트 IgG 항체를 칩의 1부터 4까지 유동 세포에 고정하여 CM5 칩을 사용	<table><tr><th>Antibody</th><th>k_{on} (1/Ms)</th><th>k_{off} (1/s)</th><th>K_D (M)</th></tr><tr><td>Rat anti-mouse IL-17 (IgG2a)</td><td>$1.5x10^6$</td><td>$6.8 x10^{-4}$</td><td>$4.7 x10^{-10}$</td></tr></table> <table><tr><th>Antibody</th><th>k_{on} (1/Ms)</th><th>k_{off} (1/s)</th><th>K_D (M)</th><th>k_{on} (1/Ms)</th><th>k_{off} (1/s)</th><th>K_D (M)</th></tr><tr><td>LSN 2805474 Rat anti-mouse IL-17 (IgG1)</td><td>$4.1x10^6$</td><td>$2.1x10^{-2}$</td><td>$5.2 x10^{-9}$</td><td>$1.5x10^5$</td><td>$1.4x10^{-4}$</td><td>$9.2 x10^{-10}$</td></tr></table> 표 1: 표면 플라스몬 공명을 이용해 결정한 랫트 IL-17에 대한 대리 항체의 In Vitro 결합 파라미터
b T D R 113	LY2439821에 대한 in vitro epitope mapping		실험 1: Western Blot 분석 Western blot 분석을 이용해 LY2439821 및 AF-317-NA가 환원 및 비환원 조건에서 인간 IL-17A에 결합하는 능력을 평가 실험 2: IL-17A 중화 시험 야생형 또는 돌연변이 인간 IL-17A의 발현 야생형 인간 IL-17A 또는 돌연변이 1 -6을 포함한 상청액을 제조하기 위해 HEK293 세포를 Lipofectamine 2000을 활용해 관련 플라스미드로 세포 감염. 중화시험 항체 용량 범위 0.024 μg/mL ~ 15 μg/mL를 평가	- LY2439821은 마우스 또는 랫트의 IL-17A에 결합하지 않음. 인간, cynomolgus 원숭이, 마우스 및 랫트 IL-17A에 대한 아미노선 배열의 정렬을 통해 이 부위에서 영장류와 2개 설치류의 아미노산에 다수의 차이가 있음이 확인. - 해당 부위에 대한 이러한 종 간 아미노산 차이를 바탕으로 인간 IL-17A의 6개 돌연변이체를 설계하고, 이들이 LY2439821에 결합하는 능력을 시험. 각 돌연변이체에 대해 인간 아미노산을 상응하는 설치류 잔기로 변경. - IL-17A 돌연변이체 각각을 함유한 상청액은 4T1 세포의 KC 분비를 유도할 수 있는 것으로 나타나 돌연변이가 구조 또는 활성에 실질적인 영향을 미치지 못한다는 증거를 제공 - 이 6개 돌연변이체 중 돌연변이체 h1만이 LY2439821 존재 시 KC 분비를 유도할 수 있는 것으로 나타나 이 돌연변이가 epitope를 충분히 변화시켜 더 이상 항체에 결합할 수 없도록 만들었음을 시사. - 종 교차 영향이 없음을 확인하기 위해 (즉 인간 IL-17A와 4T1 세포의 설치류 IL-17 수용체 간 상호작용) 인간 HT29 세포의 IL-17A 유도 Gro-α 분비를 이용해 이 시험을 실시. 이 일련의

시험#	시험제목	시험계	시험방법	시험결과
				시험에서 얻은 데이터는 돌연변이 h1의 부위에서 아미노산이 LY2439821에 대한 주요 접촉 지점을 제공한다는 결론을 지지.
b T D R 114	마우스 IL-17에 대한 대리 항체 (LSN2805474 및 LSN2886817)의 in vitro epitope mapping		실험 1: Western Blot 분석 Western blot 분석을 이용해 LSN2805474 or LSN2886817가 환원 및 비환원 조건에서 마우스 IL-17A에 결합하는 능력을 평가 실험 2: IL-17A 중화 시험 야생형 또는 돌연변이 인간 IL-17A의 발현 야생형 마우스 IL-17A 또는 돌연변이 7 -10을 포함한 상청액을 제조하기 위해 HEK293 세포를 Lipofectamine 2000 을 활용해 관련 플라스미드로 세포 감염시킴. 중화시험 항체 용량 범위 0.024 μg/mL ~ 15 μg/mL를 평가	- 사람, 마우스, 랫트의 IL-17A에 대한 아미노산 배열은 이 영역에서 사람과 2개의 설치류 종 간에 많은 아미노산의 차이를 확인시켜 줌. 그러나, 마우스와 랫트 간에는 한 개의 아미노산만 차이가 있음. - IL-17A 돌연변이체 각각을 함유한 상청액은 4T1 세포의 KC 분비를 유도할 수 있는 것으로 나타나 돌연변이가 구조 또는 활성에 실질적인 영향을 미치지 못한다는 증거를 제공. - LSN2805474와 LSN2886817은 야생형 설치류 IL-17A와 유사한 돌연변이 m8, m9, m10을 중화시킬 수 있으며, 이는 이들 아미노산의 변화가 항체가 단백질과 상호작용하는 능력에 상당한 영향을 미치지 않았음을 시사. - 결론적으로, 이 자료들은 LSN2805474 및 LSN2886817이 설치류 IL-17A에서 겹치지만 구분되는 epitope를 나타낸다는 것을 보여줌.
b T D R 130	LY2439821에 의한 인간 IL-17A/F heterodimer의 중화: 인간 세포주 HT-29를 이용한 invitro 시험		LY2439821 평가를 위해, HT-29 세포의 최대 GROα 분비의 약 50% - 70%를 유발하는 IL-17A 및 IL-17A/F 농도를 사용(60 ng/mL = 1,875 pM 인간 IL-17A, 1000 ng/mL = 32,573 pM 인간 IL-17A/F) HT-29 세포를 조직 배양 플라스크에서 시험 당일 50% confluent보다 커질 때까지 기름.	- 인간 결장직장 선암종 상피세포주 HT-29는 인간 IL-17A 및 IL-17A/F로 자극했을 때 용량 의존적인 방식으로 GROα를 분비함. - LY2439821은 HT-29 세포의 인간 IL-17A 및 IL-17A/F 유도 GROα 분비를 용량 의존적인 방식으로 저해했다. 대조 인간 IgG4는 IL-17A 또는 IL-17A/F 유도 GROα 분비의 감소를 유발하지 않음. - 이 결과는 LY2439821이 인간 IL-17A 및 IL-17A/F를 in vitro에서 완전히 중화할 수 있음을 보여줌.

시험#	시험제목	시험계	시험방법	시험결과
bTDR131	인간 IL-17A/F Heterodimer에 대한 LY2439821의 in vitro 결합 역학: Surface Plasmon Resonance Analysis		인간 IL-17A 또는 IL-17A/F에 대한 항체 결합력을 (KD = Koff/Kon) BIAcore biosensor 2000 및 BIAevaluation 소프트웨어를 이용해 질량 이동 모델 (mass transfer model)과 1:1 결합으로 측정	- LY2439821은 이 방법을 이용했을 때 인간 IL-17A 또는 IL-17A/F와 용량 의존적인 결합 반응을 나타냄. - 시험한 조건에서 인간 IL-17A 또는 IL-17A/F의 LY2439821에 대한 결합 결합력은 (KD) < 3 pM
bTDR171	인터류킨-17A 항체의 인간 Fc 수용체 및 보체 결합에 대한 In Vitro 분석 (LY2439821)	항 인간 IL-17A 단클론 항체 LY2439821 (IgG4-변이체)	결합 시험 CD16a, CD32a, C1q, CD64 광학 밀도를 450 nm로 설정된 비색 마이크로플레이트 판독기를 이용해 즉시 측정	- LY2439821의 CD16a, CD32a, CD64, 또는 C1q에 대한 결합은 인간 IgG4 음성 대조 항체에서 관찰된 결과와 동일함. 인간 IgG1 양성 대조 항체는 시험한 4개 분자에 모두 결합하여 검증의 타당성을 입증. - 시험 결과는 인간화 IgG4 항체 LY2439821이 시험한 모든 Fcγ 수용체 (CD16a, CD32a, 및 CD64)에 결합하거나 구성요소 C1q를 보완하지 않음을 입증. - 이러한 결과는 LY2439821이 in vivo에서 Fc가 매개하는 생물학적 영향을 유도할 가능성이 거의 없음을 시사함.

약동학

시험번호	시험제목	시험계	시험방법	시험결과
6180-791	시노몰거스 원숭이에 LA426-3C3 1 mg/kg 4주 간 단회 정맥 또는 피하 투여	cynomolgus 원숭이 (수컷)	수컷 시노몰거스 원숭이에 1mg/kg 단회 IV 또는 SC 투여 채혈시점 : 0, 0.083 (1군만), 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 168, 240, 312, 384,	정맥투여 - LA426-3C3은 평균 반감기 156시간 (6.5일)였고, 전신 클리어런스 및 분포 용적은 각각 0.448 mL/h/kg 및 87 mL/kg 피하투여 - 1 mg/kg LA426-3C3 피하 투여 후 평균 최대 혈장

	후 LA426-3C3의 약동학		456, 528, 600 및 672 시간	농도 11.1 μg/mL이 투여 후 72시간에 도달 - 피하 주사 후 소실 반감기는 246시간 (10.3일). 동물 AI01903에서 나머지 3마리에 비해 더 빠른 청소율을 나타내어, 평균 AUC를 기반으로 했을 때 LA426-3C3의 절대 생체이용률이 과대 평가됨. - 그럼에도 불구하고 결과는 피하 부위로부터 LA426-3C3의 생체이용률이 매우 높거나 완벽함을 시사함.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 익세키주맙은 인체 및 시노몰거스 원숭이 IL-17A에 특이적이며, 설치류 IL-17A에 결합하지 않으므로 모든 in vivo 평가는 시노몰거스 원숭이를 이용하여 실시되었고(인간 및 시노몰거스 원숭이의 IL-17A에 대한 ixekizumab의 친화력은 각각 1.8 pM및 0.8 pM), 영장류 또는 기타 신뢰할 수 있는 건선 질병 모델 또는 건선 관절염 모델의 부재로 비임상 유효성의 in vivo 시험은 실시되지 않음.
- 익세키주맙은 인간 및 시노몰거스 원숭이의 IL-17A 및 인간 IL-17A/F를 용량 의존적인 방식으로 중화(인간 IL-17A가 인간 IL-17RA에 결합하는 것을 저해)하며, 급성 전신 in vivo 중화 시험에서 마우스의 인간 IL-17A 유도 케모카인 생산을 효과적으로 저해함.
- 익세키주맙은 Fcγ 수용체 I, IIa, 및 IIIa 또는 보체 성분 C1q에는 결합하지 않음.
- 시노몰거스 원숭이를 이용한 단회 IV 및 SC 투여 약동학 평가 시 평균 소실 반감기는 각각 6.5일, 10.3일이었으며, SC 투여 시 생체이용률은 매우 높은 것으로 보임.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 전체 임상시험 자료로 아래와 같은 자료가 제출되었음(총 12건)
  - 1상(5) : 건강한 시험대상자(1), 류마티스관절염(3), 건선(1)
  - 2상(2) : 류마티스관절염(1), 건선(1)
  - 3상(5) : 건선(5)
- 해당 적응증을 입증하는 임상은 1상 임상 1건(RHAG), 2상 임상으로 1건(RHAJ), 건선 환자들에서 수행된 3상 임상(코드명 : RHAZ, RHBA, RHBC)이며, 추가로 OLE 시험(RHBL), 일본인에서의 OLE 시험(RHAT)가 있음. 해당 검토서는 적응증을 지지하는 임상 내용으로 정리되어 있음.

sPGA : Static Physician Global Assessment: physician's determination of the patient's psoriasis lesions overall at a given time point on a 6 point scale (0 = cleared, 1 = minimal, 2 = mild, 3 = moderate; 4 = marked, 5 = severe).

The sPGA is recommended as an endpoint to use to assess efficacy in the treatment of Ps (EMEA 2004). Overall lesions are categorized by descriptions for induration, erythema, and scaling. For the analysis of responses, the patient’s Ps is assessed as clear (0), minimal (1), mild (2), moderate (3), severe (4), or very severe (5).

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 건강한 시험대상자에서 대조약 약동학을 확인하는 임상 1건, 건선 환자에서 시험약 약동학 확인시험 1건, 시험약의 제형 추가에 따른 PK 분석자료 1건이 제출되었음.

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

- 수행된 임상시험에 대한 정보를 아래 표에 기재하였음.

단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목 (1차 평가변수)	결과
1상	BIFA	엔 브 렐 비교 안전성 내약성 시험	건강한 시험대상자	EU 및 US 에타너셉트 50mg SC 44명	단회 투여	• 약동학 및 안전성	• 에타너셉트 간 유사한 결과를 획득함. 기하 평균비의 90% CI 가 0.8-1.25내에 포함되었음
1상	RHAG	안 전 성 및 내약성 시험	심상성 건선 시험대상자	0, 5, 15, 50, 150mg SC 15mg IV 각 1회 총 46명	1회 투여	• 안전성 : AE, 활력징후, 심전도 및 실험실 결과 • PASI score	• AE 발생에서의 용량 반응 관계는 나타나지 않았고, 기타 활력징후 파라미터에서 임상적으로 유의한 변화는 없었음. • 약동학 : SC의 BA는 54%, Tmax는 4-7일에 관찰. V2, 및 CL은 4.27L 및 0.0149 L/h로 나타남 • PASI score는 50, 150mg 투여군에서 유의한 개선을 나타냄
2상	RHBL	제 형 변경 PK	중등증에서 중증의 판상 건선 환자에 PFS 및 AI(auto-inje	160mg + 80mg Q2W 안전성 연장 기간에는 80mg Q4W SC		• 약동학(Cmax 및 AUC0-14days) • 안전성 • 유효성(sPGA, PASI at	• PFS 및 AI 간 PK 는 유사하게 나타남 • 유효성 측면에서는 모두 개선을 나타냈으나 PFS 군에서 더 높았음. 그러나 보정 후 결과는 큰 차이를 나타내지 않았음 : 시험

			ctor)로 SC 투여 후의 약동학 평가	96명(PFS), 94명(AI)		12wks)	대상자의 인구학적 정보에서는 두 군 간 차이가 없음. • 투여 device에 의한 이상반응의 경우(TEAE) PFS 군보다 AI에서 더 높았고 모두 주사부위 홍반, 부종 및 통증같은 IRR이었음 • PFS와 AI간 차이점은 없으며, IRR은 일시적으로 나타난 현상으로 간주 가능함. 회사의 고찰 또한 핵심 임상시험에서의 결과와 유사하다는 결론임. 확인 결과 타당함.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 요약표 참조

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 요약표 참조

6.4.4. 집단 약동학시험

- 요약표 참조

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 요약표 참조

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

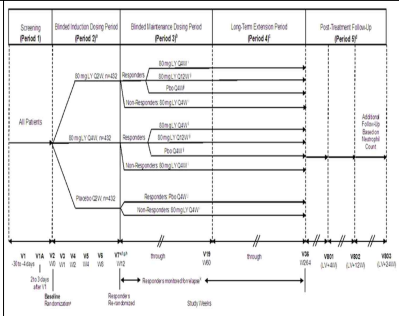
6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

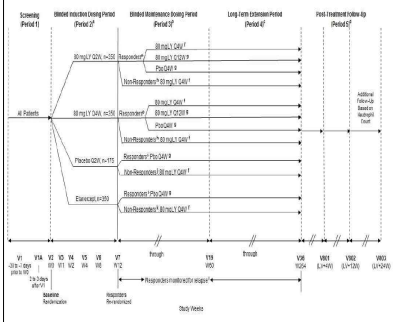
- 신청 적응증에 대해 안전성, 유효성 시험으로 핵심 임상시험 3건이 제출되었음.
- '초기 부하용량 - 일정용량 투여 - 일차 평가변수 분석 - 반응여부 고려 - 장기적 투여' 패턴은 3건 모두 유사함. 이 중 2건의 시험은 활성 대조약으로 에타너셉트(엔브렐)를 비교 분석하였다.
- 투여 용량은 모두 동일하며 이는 신청 용법용량을 지지한다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 허가신청된 적응증에 대한 대조임상시험이 기재되어 있음.

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목 (1차 평가변수)	결과

	(번호/저널명)						
3상	RHAZ		중등도-중증의 판상건선 환자에서 익세키주맙의 평가(유도기-유지기-장기연장기) • BSA ≥10% • sPGA score ≥3 • PASI score ≥12	(유도기 1296명) 익세키주맙 160mg + 80mg Q2W(433명), 80mg Q4W(432명), placebo(431명) (유지기)익세키주맙 80mg Q4W(110명 + 119명), Q12W(110명 + 117명), placebo(109명 + 117명)	(유도기) 12주 (유지기) 48주 (연장기) 3.9년	• sPGA(0,1) at 12 wks • PASI 75 at 12 wks • 12주에 평가된 sPGA(0), PASI90, 100, Itch NRS, DLQI, NAPSI	 • 12주에 1차 유효성 평가 완료 후 반응자(sPGA score가 0 or 1) 또는 비반응자(sPGA score가 1 초과)로 분류하여 유도기 진입을 결정함. 반응자의 경우 위약군/80mg Q4W/80mg Q12W 군으로 재무작위배정됨 [1차 평가변수] • 모두 통계적으로 유의한 개선을 나타냄. • 12주에 sPGA를 달성한 환자 비율은 80mg Q2W, Q4W, 위약군에서 각각 81.8%, 76.4% 및 3.2% • 12주에 PASI 75를 달성한 환자 비율은 ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W, 및 위약군에서 각각 89.1%, 82.6%, 및 3.9% [2차 평가변수] • 모든 2차 평가변수에서 유의한 개선을 나타냄 [유지기] • 60주에 평가된 sPGA(0,1) 결과는 기존 80mg Q2W를 투여받던 군에서 80mg Q4W, Q12W, 위약 투여

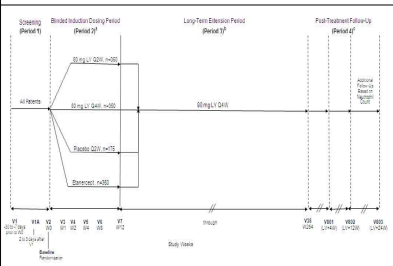
							의 경우 각각 74.8%, 41.0%, 7.7%를 보임 • PASI75 평가 결과도 70.9%, 33.6%, 7.4%를 보임
3상	RHBA		중등증에서 중증의 판상형 건선 환자에서 LY2439821의 유효성 및 안전성을 etanercept 및 위약과 비교한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험 • BSA ≥10% • sPGA score ≥3 • PASI score ≥12	(유도기 1224명) 익세키주맙 160mg + 80mg Q2W(351명), 80mg Q4W(327명), Etanercept(358명), placebo(168명) (유지기)익세키주맙 80mg Q4W(253명 + 102명), Q12W(86명 + 95명), placebo(82명 + 94명)	(유도기) 12주 (유지기) 48주 (연장기) 3.9년	• sPGA(0,1) at 12 wks • PASI 75 at 12 wks • 12주에 평가된 sPGA(0), PASI90, 100	 • 12주에 1차 유효성 평가 완료 후 반응자(sPGA score가 0 or 1이거나, baseline 대비 2점 이상 개선) 또는 비반응자(sPGA score가 1 초과)로 분류하여 유도기 진입을 결정함. 반응자의 경우 위약군/80mg Q4W/80mg Q12W 군으로 재무작위배정됨 [1차 평가변수] • 모두 통계적으로 유의한 개선을 나타냈고, 에타너셉트에 비해 열등하지 않음을 나타냄 • 제12주에 sPGA (0, 1)을 달성한 환자 비율은 ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W, etanercept, 및 위약군에서 각각 83.2%, 72.9%, 36.0% 및 2.4% • 제12주에 PASI 75를 달성한 환자 비율은 ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W, etanercept, 및 위약군에서 각각 89.7%, 77.5%, 41.6%, 및 2.4% [2차 평가변수]

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>• 모든 2차 평가변수에서 유의한 개선을 나타냈고, 에타너셉트 군과 비교하여 모두 통계적으로 유의하였음

[유지기]
• sPGA(0,1) 결과
<table><tr><td></td><td>Q2W/Q4W</td><td>Q2W/Q12W</td><td>Q2W/PBO</td></tr><tr><td>sPGA (0,1)</td><td>75.8%</td><td>29.9%</td><td>7.0%</td></tr><tr><td></td><td>Q4W/Q4W</td><td>Q4W/Q12W</td><td>Q4W/PBO</td></tr><tr><td>sPGA (0,1)</td><td>59.6%</td><td>34.4%</td><td>4.2%</td></tr></table>• PASI75결과도 개선이 유지되는 것을 확인할 수 있음.</td>
</tr>
<tr>
<td>3상</td>
<td>RHBC</td>
<td></td>
<td>중등증에서 중증의 판상형 건선 환자를 대상으로 장기 연장 기간에 LY2439821의 유효성 및 안전성을 Etanercept 및 위약과 비교한 12주, 다기관, 무작위 배정, 잉중 눈가림, 위약 대조 시험

• BSA ≥10%
• sPGA score</td>
<td>(유도기 1225명)익세키주맙 80mg Q2W(350명), Q4W(350명), placebo(175명)

(연장기 1274명)익세키주맙 80mg Q4W(183명 + 369명 + 362명)</td>
<td>(유도기) 12주
(연장기) 4.8년</td>
<td>• sPGA(0,1) at 12 wks
• PASI 75 at 12 wks

• 12주에 평가된 sPGA(0), PASI90, 100, Itch NRS, DLQI, NAPSI</td>
<td>
[1차 평가변수]
• 모두 통계적으로 유의한 개선을 나타냈고, 에타너셉트와 비교하여 열등하지 않음을 보임
• 12주에 평가된 sPGA(0,1)은 80mg Q4W, Q2W, 에타너셉트, 위약군에서 75.4%, 80.5%, 41.6%, 6.7%
• PASI75 결과도 84.2%, 87.3%, 53.4%, 7.3%로 나타남

[2차 평가변수]
• sPGA(0)와 PASI90, 100에서 모두 통계적으로 유의한 개선을 나타냄
• 기타 2차 평가변수들에서도 또한</td>
</tr>
</table>

			≥3 • PASI score ≥12				유의한 개선을 나타냈으며 에타너셉트와 비교하여 동일한 결과를 획득함 [하위군 분석] • 나이, 성별, 인종, 체중, 지역 / 기존 치료제종류, 빈도, 질환의 중증도, 건선 유발 연령 및 부위에 대해 별도 하위군 분석을 수행하였으나 차이를 나타내지 않았음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목 (1차 평가변수)	결과
2상	RHAJ (현재 Part 2 진행중)	용량결정시험	중등증에서 중증의 건선 환자 • BSA ≥10% • sPGA score ≥ 2 • PASI score ≥ 12	Part 1 : 0, 10, 25, 75, 150mg SC Part 2 : 120mg Q4W SC 무작위배정 : 142명 투여군 115명, 위약 27명	Part 1 : 0, 2, 4, 8, 12, 16주 Part 2 : Q4W	• PASI 75 at 12 wks • sPGA	• 모든 투여군에서 위약 대비 PASI 백분율 및 sPGA 반응자 개선을 나타냄 : 25mg(77%), 75mg(83%), 150mg(82%), 위약(8%, p< .001) • 2차 평가변수(PASI90, 100, sPGA 0)에서도 유의한 효과가 입증됨. 임상 척도(PPASI, NAPSI) 및 통증/가려움증 VAS, DLQI, PatGA를 포함한 환자 보고결과에서도 유의한 개선 관찰됨 • 위약 대비 용량 및 빈도, 중증도와 관련한 유의성은 발견되지 않았음. 사망례는 없었으며 가장 흔한 TEAE 유형은 감염이었음.
3상	RHAT	장기시험	중등증에서 중증의 일본인 건선(판상, 홍피성, 농포성 포함) 환자	유도기 : 160mg + 80mg 유지기 : 80mg 판상 77명, 홍피성 건선 8명, 농포성 건선 5명	유도기 : Q2W 유지기 : Q4W	• 12주 PASI75 • sPGA, NAPSI, PSSI, ACR, VAS 등 • 안전성 • 건강 관련 설문	• 현재 진행중(최대 192주까지 진행) • 12주 PASI75 반응률은 98.7%였음 • PASI75, 90, sPGA 및 BSA 침범으로 평가된 건선 평가에서 12주에 개선이 관찰되었고 52주까지 유지됨 • 하위군 분석 : 연령, 베이스라인 BSA 백분율, 과거 치료 요법 등에서 차이가 나타나지 않았음 • 특별한 안전성 우려는 나타나지 않았음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목 (1차 평가변수)	결과
1상	RHAF	안전성 내약성 유효성 시험	경구 DMARDs 투여 류마티스 관절염 시험대상자	Part A : 0, 0.06, 0., 0.6, 2.0mg/kg IV Part B : 0., 0.2, 0.6, 2.0mg/kg IV Part A : 20명 (시험약 16명, 위약 4명) Part B : 76명 (시험약 57명, 위약 19명)	Part A : 단회 Part B : Q2W 총 5회	• DAS28 10wks • ACR 반응	[유효성 결과 - Part B에서만 평가] • 투여군에서 류마티스관절염 징후 및 증상이 개선되었음(최대 반응은 2.0mg/kg군에서 관찰). 용량과의 반응 관계는 명확하지 않음 [약동학적 결과] • Part A : 평균 추정 반감기는 15일-18일, AUC값은 용량 범위 내에서 증가 • Part B : 평균 추정 반감기는 13.9-15.9일로 Part A에서 관찰된 것과 유사함. AUC 값은 용량에 따라 선형으로 증가함. [약력학적 결과] • CRP : 용량과의 유의성 확인되지 않음. 위약에서 더 큰 차이가 나타난 경우도 있음 • ESR : 16주에 분석된 결과 유의한 반응 나타남 • RF 및 MMP3 등 모두 위약과 통계적으로 유의한 결과를 나타내지 않음 [안전성] • TEAE는 투여군 간 유사함. 백혈구 및 호중구 감소증이 나타나 중도 탈락했으나 인과관계는 명확하지 않음
1상	RHAL	일본인 안전성 및 내약성시험	MTX 병용 류마티스 관절염 일본인 시험대상자	0, 30, 80, 180mg SC Q2W 240mg + 120mg SC QW		• 안전성 • 혈청 익세키주맙 농도 • 약동학 및 약력	• 특별한 이상반응 나타나지 않음. IgG 및 IgM, IgA 평균 감소가 나타났으나 용량 관련성이 없었고, 유의하지 않다고 결론내림 • CRP 및 ESR 감소를 보였으나

				30명(시험약 23명 + 위약 7명)		학	용량 의존적이지 않음 • T1/2는 13-17일 범위. Cmax는 2일, Css는 4일에 나타남.
연장	RHAM	RHAL이후 연장 시험	MTX 병용 류마티스 관절염 일본인 시험대상자의 OLE 시험	기존 시험에서 30, 80mg군 : 30, 80mg 투여 안전성 확인 이후 진입한 경우 160mg 22명	Q2W for 44wks 160mg 투여군의 경우 Q4W for 44wks	• 안전성 • 혈청 익세키주맙 농도 • 약동학 및 약력학	• 대부분 경증의 TEAE 보고됨. 가장 흔하게 보고된 TEAE는 감염 및 투여 부위 반응이며 3명이 SAE(대동맥 박리, 급성 심근경색, 감염성 습진)으로 중도탈락 • 양성 ADA가 관찰되었으나 기존 시험에 비해 뚜렷한 역가 상승이 나타나지 않았음. • 약력학적 결과 뚜렷한 경향을 확인하지 못함
2상	RHAK	용량 결정 시험	DMARD 병용, 류마티스 관절염 환자	Part A : 0, 3, 10, 30, 80, 180mg SC Part B : 160mg SC(위약군 없는 공개 연장 시험. Part A에 참여한 환자가 진입 가능) Part A : 330명(시험약) + 118명(위약) Part B : 390명	Part A : 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10주 Part B : 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 16, 18, 20주 + Q4W for 60주	• ACR20 at 20wks • ACR 및 관절염 통증, 질병활성, EULAR, DAS28 • 삶의 질 및 피로 척도 • 혈청농도 • RF, CRP, ESR, anti-CCP • 안전성 지표	[Part A - bDMARD naive] • 12주 ACR20 결과 시험약 투여군에서 위약 대비 용량 관련 반응 보였으며 최대 반응은 30mg에서 나타남 • 기타 유효성 변수에서는 뚜렷하게 용량 반응 관계는 나타나지 않았음 • CRP 및 ESR의 경우 위약군 대비 투여군에서 유의하게 낮았으나 용량 관련 반응은 확인할 수 없었음 • 기타 유효성 변수에서도 대체로 위약군 대비 투여군에서 개선을 나타냄 [Part A - TNF IR] • 12주까지 ACR20 반응에서의 유의한 차이가 나타남 • 기타 유효성 변수에서도 투여군에서 개선을 나타냈으나 용량반응 관계는 확인하지 못함 • 삶의 질 측면에서는 bDMARDs 및 TNF IR군에서 일정하게 유의한 개선을 보이지 못함 [Part B] • 기존 시험약 투여군이었던 경우 반응의 유지가 관찰되었음.

							위약군에서 교차투여된 경우에도 유사한 결과 확인함 • 삶의 질 측면에서는 bDMARDs 및 TNF IR군에서 일정하게 유의한 개선을 보임 • 안전성 측면에서는 Part A 및 B에서 유의한 결과를 보이지 않았음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 핵심임상시험을 통해 획득한 유효성 분석 결과가 아래와 같이 정리 제출되었음(CTD module 2). 전체적으로 Q2W 투여군에서 더 효과를 나타냈으며 이는 1차 및 2차 평가변수 분석 결과를 통해 획득하였음. Q2W 군이 Q4W군과 비교하여도 통계적으로 유의하다는 결론을 얻을 수 있는 자료들임

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 아직 시판 전으로 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 효능효과와 관련하여 시험대상자 정보를 핵심임상시험 3건에서 추출하여 판단 근거 확인하고자 함
  이에 따라 효능효과와 관련하여 기투여 이력이 본 용법에 영향을 주지 않는다는 sub-analysis 결과를 확인하였음. 그 결과 군 간 큰 차이가 없음을 확인하였음(통계적으로 유의하지 않음)
- ADA와 유효성 간의 관계에 대한 고찰을 아래 핵심임상별로 정리하였음.

[검토의견] 사용상의 주의사항에 기재된 면역원성에 대한 정보

2) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 이 약은 잠재적 면역원성을 갖는다. 제 12주까지, 2주마다 이 약 치료를 받은 시험대상자의 약 9%에서 익세키주맙에 대한 항체가 발생하였다. 60주 치료 기간 동안 권장 투여 용법으로 이 약 치료를 받은 시험대상자의 약 22%에서 익세키주맙에 대한 항체가 발생하였다. 익세키주맙에 대한 항체의 임상적 영향은 항체 역가에 따라 달라진다. 높은 항체 역가는 약물 농도 및 임상 반응 감소와 관련이 있었다.

60주 치료 기간 동안 익세키주맙에 대한 항체가 발생한 시험대상자 중 약 10%(권장 투여 용법으로 이 약 치료를 받은 시험대상자의 2%에 상응)가 중화 항체를 가지고 있었다. 중화 항체는 약물 농도 감소 및 유효성 소실과 관련이 있었다.

그러나, 중화 항체 분석시험은 익세키주맙 존재 하에서 중화 항체를 검출하는 데 한계가 있다. 따라서, 중화 항체 발생률이 과소평가 되었을 수 있다.

항체 형성 검출은 분석시험의 민감성 및 특이성에 매우 의존적이다. 추가로, 분석시험에서 관찰된 항체(중화 항체) 양성 발생률은 분석시험 방법론, 샘플 취급, 샘플 수집 시기, 병용 약물, 및 기저 질환을 비롯한 몇몇 요인의 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로, 이 약에 대한 항체 발생률을 다른 제품에 대한 항체 발생률과 비교하

는 것은 오도의 여지가 있다.

1. RHBZ 임상 결과 : 본 임상에서는 TE-ADA와 Nab 상태에 따른 유의한 반응을 확인할 수 없었음. 그러나 유도기 결과에서는 ADA(+)군과 (-)군 간에 효과의 차이를 나타냈음.

			sPGA(0,1)	sPGA(0)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
유도기	ADA(+)	N=97	60.8%	22.7%	71.1%	52.6%	20.6%
	ADA(+) Nab(+)	N=10	1	1	10%	10%	10%
	ADA(+) Nab(-)	N=4	0	0	0	-	-
	ADA(+) Nab(?)	N=83	69.9%	25.3%	81.9%	60.2%	22.9%
	ADA(-)	N=754	82.2%	37.9%	88.7%	70.4%	36.7%
유지기	ADA(+)	N=137	80mg Q4W 75.0%	80mg Q4W 50.0%	80mg Q4W 88.9%	80mg Q4W 75.0%	80mg Q4W 47.2%
			80mg Q12W 42.6%	80mg Q12W 24.1%	80mg Q12W 48.1%	80mg Q12W 35.2%	80mg Q12W 24.1%
			PBO 10.6%	PBO 2.1%	PBO 14.9%	PBO 6.4%	PBO 2.1%
	ADA(+) Nab(+)		80mg Q4W 100%	80mg Q4W 100%	80mg Q4W 100%	80mg Q4W 100%	80mg Q4W 100%
			80mg Q12W 50%	80mg Q12W 50%	80mg Q12W 50%	80mg Q12W 50%	80mg Q12W 50%
			PBO 0%	PBO 0%	PBO 0%	PBO 0%	PBO 0%
	ADA(+) Nab(-)		80mg Q4W 0%	80mg Q4W 0%	80mg Q4W 0%	80mg Q4W 0%	80mg Q4W 0%
			80mg Q12W 39.0%	80mg Q12W 22.0%	80mg Q12W 43.9%	80mg Q12W 31.7%	80mg Q12W 9%
			PBO 12.5%	PBO 25%	PBO 15.0%	PBO 7.5%	PBO 1%
	ADA(+) Nab(?)		80mg Q4W 76.5%	80mg Q4W 50.0%	80mg Q4W 91.2%	80mg Q4W 76.5%	80mg Q4W 47.1%
			80mg Q12W 54.5%	80mg Q12W 27.3%	80mg Q12W 63.6%	80mg Q12W 45.5%	80mg Q12W 27.3%
			PBO 0%	PBO 0%	PBO 25.0%	PBO 0%	PBO 0%
	ADA(-)	N=487	80mg Q4W 75.4%	80mg Q4W 56.3%	80mg Q4W 78.7%	80mg Q4W 73.2%	80mg Q4W 55.2%
			80mg Q12W 39.0%	80mg Q12W 20.8%	80mg Q12W 49.1%	80mg Q12W 40.3%	80mg Q12W 20.8%
			PBO 8.3%	PBO 3.4%	PBO 9.0%	PBO 4.8%	PBO 3.4%

2. RHBA 임상 결과

1) 베이스라인에서 ADA(+)는 적은 population을 차지함(유도기 4.3%, 유지기 4.1%). postbaseline에는 ADA(+)는 유

도기 12.2%, 유지기 19.6%로 분포함.

2) ADA(+) 중 TEAE(알러지 반응 및 주사부위 반응)와의 상관관계에서도 명확한 관계는 밝혀지지 않음

3. RHBC 임상 결과 : 본 임상에서는 TE-ADA와 Nab 상태에 따른 유의한 반응을 확인할 수 없었음. 그러나 유도기 결과에서는 ADA(+)군과 (-)군 간에 효과의 차이를 나타냈음.

			sPGA(0,1)	sPGA(0)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
유도기	ADA(+)		80mg Q4W 71.2%	80mg Q4W 23.1%	80mg Q4W 78.8%	80mg Q4W 61.5%	80mg Q4W 21.2%
			80mg Q2W 69.6%	80mg Q2W 30.4%	80mg Q2W 69.6%	80mg Q2W 67.8%	80mg Q2W 30.4%
	ADA(+) Nab(+)	N=6	0	-	0	0	0
	ADA(-)		80mg Q4W 77.9%	80mg Q4W 39%	80mg Q4W 87.1%	80mg Q4W 67.5%	80mg Q4W 38%
			80mg Q2W 82.3%	80mg Q2W 41.1%	80mg Q4W 89.6%	80mg Q4W 70.1%	80mg Q4W 38.3%

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- PFS와 AI를 비교한 임상의 경우 AI군에서 IRR이 더 많이 발생하는 것을 확인할 수 있음. 이에 대한 안전성 조치 및 사용상의 주의사항 반영 여부 확인 필요함

Table RHBL.12.10. Treatment-Emergent Adverse Events – Injection Site Reaction
Preferred Term by Decreasing Frequency within Injection Site
High Level Term and Administration Site NEC High Level Term
Safety Population
Treatment Period

High Level Term Preferred term	Prefilled Syringe (N=102) n (%)	Auto-injector (N=102) n (%)	Total (N=204) n (%)
Patients with >=1 TEAE - Injection Site Reaction	10 (9.8%)	16 (15.7%)	26 (12.7%)
Injection site reactions	10 (9.8%)	16 (15.7%)	26 (12.7%)
Injection site reaction	8 (7.8%)	5 (4.9%)	13 (6.4%)
Injection site erythema	1 (1.0%)	3 (2.9%)	4 (2.0%)
Injection site pain	2 (2.0%)	2 (2.0%)	4 (2.0%)
Injection site oedema	0	3 (2.9%)	3 (1.5%)
Injection site swelling	0	3 (2.9%)	3 (1.5%)
Injection site bruising	0	1 (1.0%)	1 (0.5%)
Injection site mass	0	1 (1.0%)	1 (0.5%)

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 가교시험 미수행. 가교자료를 제출하였으나 한국인 미포함으로 인정 불가함.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- [보완 자료로 제출]

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	linear	Ixekizumab 노출은 피하(SC) 주사로 투여한 5-160mg 용량 범위에서 비례적으로 증가
Pharmacodynamic		Flat	Q2W 용법군(주황색 음영 부위)에서 환자에 대한 예측되는 농도의 더 높은 범위는 환자의 대부분이 노출 반응 곡선의 plateau에 있으며, 따라서 반응에 도달할 가능성이 높았음 유도 용법에서의 발생률을 살펴보았을 때, Q2W 용법을 투여한 환자들은 Q4W 용법군에 비해 더 많은 주사부위 반응을 나타내었다 (노출-안전성 분석에 Q2W 군 N=61 vs. Q4W 군 N=49명이 포함되었다). 이 분석에서 연구된 기타 AESI(과민반응, 크론병, 주요 뇌-심혈관계 이상반응)에서는 명백한 ixekizumab 농도 관계는 없었음
Therapeutic range		Wide	건선 환자에서 5 mg ~ 80 mg Q2W 또는 150 mg Q4W까지 그리고, 류마티스 관절염(RA) 환자에서 3mg부터 주 1회 180mg까지의 용량에서 내약성이 양호. 모든 sPGA 및 PASI 유효성 평가변수에 대하여 건선 환자에서 시험한 용량 범위 간에 용량 및 노출-반응 관계가 관찰
Metabolism		-	대사 연구 미실시. 단클론항체로서 내인성 IgG와 동일한 방식으로 이화경로 통해 저분자량 펩타이드로 대상되는 것으로 추정
Bioavailability		high	주사 부위를 통해 투여된 ixekizumab의 평균 SC 생체 이용률은 54% 내지 90%의 범위로 평가 건선 환자들에서 5-160mg 용량 범위로 ixekizumab의 단회 SC 투여 후, 흡수 속도는 느렸고, 평균 최고 농도는 4-7일 내에 도달하였다. 반복 투여 후, 정상 상태에서의 최고 농도는 유사한 시간 내에 도달될 것으로 예상된다
Protein binding			미실시
Drug interaction		low	·약물상호작용 가능성 낮을 것으로 판단 건선치료에 많이 사용되는 약물들은 병용 사용 시 ixekizumab의 PK에 영향을 미치지 않음.
Mode of action		Systemic	·전신작용 기전
Inappropriate use	Little potential	High	·전문의약품으로 처방통해 제공되고 , 프리필드 시린지 또는 자가 주사기를 통해 피하로 투여되므로, ixekizumab의 광범위한 off-label 사용 가능성은 희박
Multiple co-mediciation		Little	병용투여하도록 계획되어 있지 않음

6.6.3. 가교자료평가

		RHBP			RHAZ	RHBA	RHBC
		KOREA	EAST ASIAN	TOTAL			
sPGA	위약	-	-	-	14(3.2) N=431	4(2.4) N=168	13(6.7) N=193
	에타	-	-	-	-	129(36.0) N=358	159(41.6) N=382
	Q4W	5(45.5) N=12	12(57.1) N=21	208(67.1) N=310	330(76.4) N=432	253(72.9) N=347	291(75.4) N=386
	Q2W	15(68.2) N=22	29(72.5) N=40	492(80.5) N=611	354(81.8) N=433	292(83.2) N=351	310(80.5) N=385
PASI75	위약	-	-	-	17(3.9) N=431	4(2.4) N=168	14(7.3) N=193
	에타	-	-	-	-	149(41.6) N=358	204(53.4) N=382
	Q4W	10(91.9) N=11	18(85.7) N=21	258(83.2) N=310	357(82.6) N=432	269(77.5) N=347	325(84.2) N=386
	Q2W	20(95.7) N=22	36(90.0) N=40	545(89.2) N=611	386(89.1) N=433	315(89.7) N=351	336(87.3) N=385

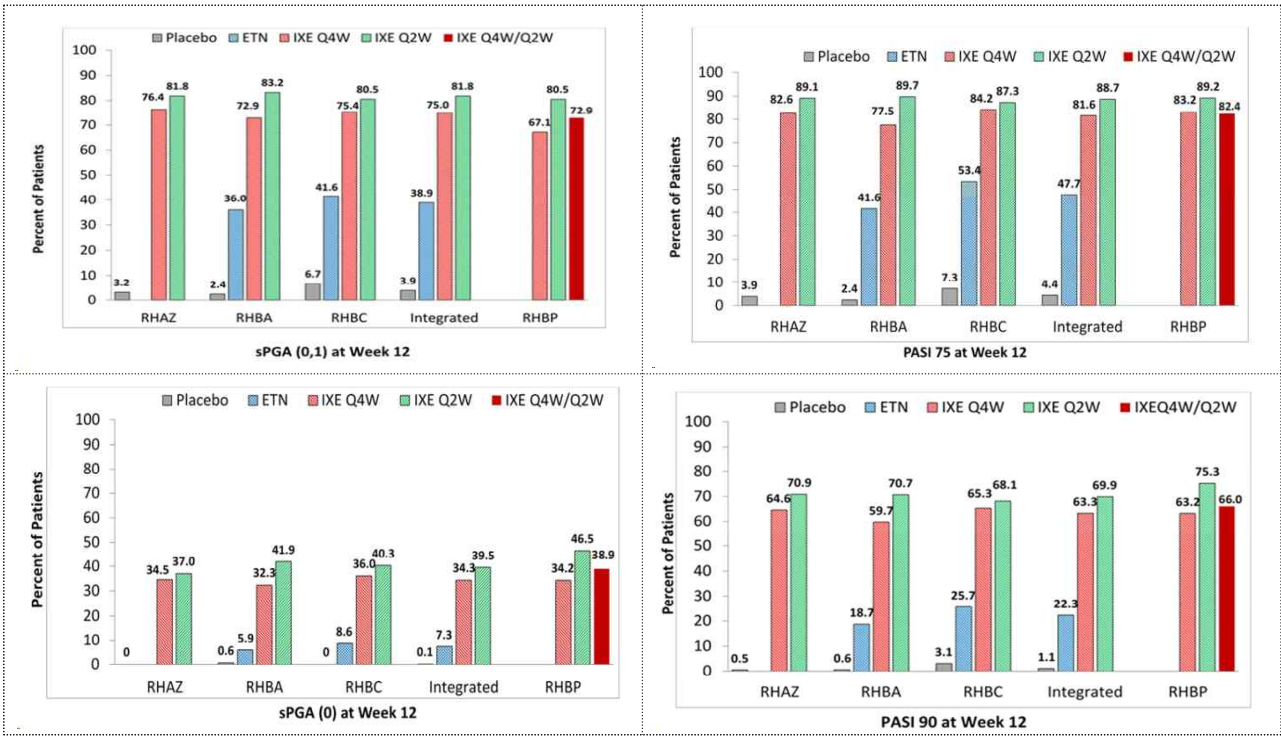
6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 모임상시험이 되는 3상 시험 3건(RHAZ, RHBA, RHBC)은 중등도에서 중증 건선 환자를 대상으로 12주째의 sPGA 및 PASI75 반응률을 위약군과 Q2W군, Q4W군과 비교하였음.
- 모시험을 통하여 나온 권장 용법용량은 W0 160mg, W2,4,6,8,10,12(Q2W)에 80mg 투여하고 이후 Q4W로 투여하는 설계임.

(회사제출자료) 보완자료로 제출한 한국인 75명이 포함된 임상시험 RHBP의 유효성 분석 결과와 핵심 3상 임상시험과 유효성 및 안전성 결과를 비교분석하여 제출함.

* 유효성 : 전반적으로 핵심 3상 임상시험결과와 RHBP의 유효성 경향은 일치함

(유도기) 1차 유효성 평가변수인 sPGA(1,2), PASI75에서 핵심임상시험 전체와 RGBP에서 각각 위약군보다 익세키주맙 투여군이, 에타너셉트 투여군보다 익세키주맙 투여군이 더 유의한 결과를 보였고, q4w투여군보다 q2w 투여군이 더 유의한 결과를 보이는 등 핵심임상시험과 RGHP 임상시험은 서로 유사한 결과를 얻었음



(유지기) 투여 기간이 정확하게 일치하지는 않지만 핵심임상시험의 60주 결과와 RHBP의 52주에 대한 유효성 평가 변수(sPGA(0,1)과 PASI75등) 결과를 비교해 본 결과, 그 경향이 유사함을 확인함

Table 4.1. Responses at Week 60 (NRI) Based on Integrated Studies RHAZ and RHBA, and Responses at Week 52 (NRI) Based on Study RHBP

	Response at Week 60 (NRI) Patients were re-randomized based on sPGA (0,1) at Week 12, Maintenance Dosing Period Primary Population - Efficacy Evaluable Patients, Maintenance Integrated Analysis Set, RHAZ, and RHBA integrated		Response at Week 52 (NRI) Blinded Treatment Dosing Period, Intent-to-Treat Population, RHBP	
	Induction Dose 80 mg Q4W + Maintenance Dose 80 mg Q4W (N = 167), %	Induction Dose 80 mg Q2W + Maintenance Dose 80 mg Q4W (N = 181), %	Continuous 80 mg Q4W (N = 310), %	Continuous 80 mg Q2W (N = 611), %
sPGA (0,1)	67.1	74.6	70.6	78.6
PASI 75*	73.1	80.1	79.0	85.9
PASI 90*	65.9	72.9	65.2	79.5
sPGA (0)*	48.5	55.2	44.8	60.1
PASI 100*	49.1	53.6	43.5	59.7

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; NRI = Nonresponder imputation; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; sPGA = static Physician Global Assessment.

* For RHAZ and RHBA: maintained or achieved. Patients were re-randomized based on sPGA (0,1) at Week 12. The response rate at Week 60 for sPGA (0,1) reflects maintenance of this endpoint. Other endpoints at Week 60 do not reflect status at Week 12; thus, these endpoints are referred to as maintained or achieved.

* 안전성 : RHBP 시험의 안전성 결과 패턴은 핵심 3상 임상시험의 결과와 일치하며, 익세키주맙 전체 안전성 프로파일과 일치하는 결과를 보임. 익세키주맙 투여용법 간에 이상반응 발생의 차이가 없고, 가장 흔한 특별관심 이상반응(AESI)는 감염이었고, 약물이상반응 대부분은 경도 내지 중등도였음.

- 면역원성 : 치료 후 ADA 발생률은 한국인에서 조금 높게 나왔으나 한국인의 수가 너무 제한적이어서 변동성

을 나타내는 것으로 판단됨

Ixekizumab 80 mg Dosing	Population: Korean (n=75)	East Asian (n=111)	All Patients (N=1227)
Overall Immunogenicity Incidence by TE-ADA Status (Positive Status at Least Once)[c]			
Q4W	7/20 (35.0%)	8/30 (26.7%)	71/307 (23.1%)
Q4W/Q2W[a]	5/17 (29.4%)	7/25 (28.0%)	64/305 (21.0%)
Q2W	6/38 (15.8%)	8/56 (14.3%)	84/606 (13.9%)
Q4W + Q4W/Q2W[a]	12/37 (32.4%)	N/A	N/A

Abbreviations: TE-ADA = treatment-emergent antidrug antibody; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q4W/Q2W = every 4 weeks with a step-up to every 2 weeks.

[a] There were no patients in the Q4W/Q2W dosing regimen exposed to Q2W dosing in Korea. Therefore, Q4W/Q2W and Q4W subgroups were combined.

[b] Neutropaenia.

[c] Percentages are based on the number of immunogenicity-evaluable patients and are calculated by n/Nx*100. An immunogenicity-evaluable patient is defined as: (a) a patient with an evaluable baseline sample and at least 1 evaluable postbaseline sample (i.e., sample after administration of study drug); (b) a patient with no evaluable baseline sample whose evaluable postbaseline samples are all ADA negative.

* In Korean patients, all allergic reaction/hypersensitivity cases were nonanaphylactic (most common were Urticaria and [n = 3 {4.0%}] Eczema [n = 3 {4.0%}]); no potential anaphylactic event was reported. In East Asian patients, only one patient had a potential anaphylactic reaction (criterion AD); all other events were non-anaphylactic.

Injection site erythema was the most commonly observed injection site reaction in Korean (n = 5 [6.7%]) and East Asian (n = 5 [4.5%]) patients.

α Alanine aminotransferase increased: Korean (n = 4 [5.3%]) vs East Asian (n = 5 [4.5%]); aspartate aminotransferase increased: Korean (n = 3 [4.0%]) vs East Asian (n=4 [3.6%]).

Table 4.8. (Table 43 of KPP)Adverse Events of Special Interest during the Blinded Dosing Period for Korean, East Asian, and All Patients in Study RHBP – Safety Population

Ixekizumab 80 mg Dosing	Population: Korean (n=75)	East Asian (n=111)	All Patients (N=1227)
Infections			
Q4W	8/20 (40.0%)	15/30 (50.0%)	166/310 (53.5%)
Q4W/Q2W[a]	10/17 (58.8%)	15/25 (60.0%)	150/306 (49.0%)
Q2W	15/38 (39.5%)	26/56 (46.4%)	278/609 (45.6%)
Q4W + Q4W/Q2W[a]	18/37 (48.6%)	N/A	N/A
Cytopaenias			
Q4W	0	0	4/310 (1.3%)
Q4W/Q2W[a]	0	0	3/306 (1.0%)
Q2W	1/38 (2.6%)[b]	1/56 (1.8%)[b]	3/609 (0.5%)
Q4W + Q4W/Q2W[a]	0	N/A	N/A
Allergic Reactions/Hypersensitivities*			
Q4W	2/20 (10.0%)	5/30 (16.7%)	28/310 (9.0%)
Q4W/Q2W[a]	4/17 (23.5%)	6/25 (24.0%)	25/306 (8.2%)
Q2W	4/38 (10.5%)	10/56 (17.9%)	59/609 (9.7%)
Q4W + Q4W/Q2W[a]	6/37 (16.2%)	N/A	N/A
Injection-Site Reactions[#]			
Q4W	2/20 (10.0%)	3/30 (10.0%)	31/310 (10.0%)
Q4W/Q2W[a]	0	0	18/306 (5.9%)
Q2W	8/38 (21.1%)	9/56 (16.1%)	78/609 (12.8%)
Q4W + Q4W/Q2W[a]	2/37 (5.4%)	N/A	N/A
Cerebro-Cardiovascular Events			
Q4W	0	0	4/310 (1.3%)
Q4W/Q2W[a]	0	0	2/306 (0.7%)
Q2W	0	0	11/609 (1.8%)
Q4W + Q4W/Q2W[a]	0	N/A	N/A
Malignancies			
Q4W	0	0	2/310 (0.6%)
Q4W/Q2W[a]	0	0	6/306 (2.0%)
Q2W	0	0	2/609 (0.3%)
Q4W + Q4W/Q2W[a]	0	N/A	N/A
Depression			
Q4W	0	0	5/310 (1.6%)
Q4W/Q2W[a]	0	0	4/306 (1.3%)
Q2W	0	0	12/609 (2.0%)
Q4W + Q4W/Q2W[a]	0	N/A	N/A
Hepatic Events[#]			
Q4W	3/20 (15.0%)	4/30 (13.3%)	19/310 (6.1%)
Q4W/Q2W[a]	0	0	12/306 (3.9%)
Q2W	1/38 (2.6%)	1/56 (1.8%)	24/609 (3.9%)
Q4W + Q4W/Q2W[a]	3/37 (8.1%)	N/A	N/A

(검토의견) 재보완자료로 제출한 한국인 75명이 포함된 임상시험 RHBP의 유효성 분석 결과(한국인, 동아시아군, 전체)와 핵심임상시험 간의 비교분석 결과 및 추가 고찰자료는 검토자가 직접 제출자료를 비교했을 때와 일치하는 결과를 얻었고(보완자료 및 이행 결과 참조) 또한, 임상통계심사 결과도 재보완자료와 분석결과는 동일하게 재현됨을 확인함.

* 유효성 : 한국인에서 익세키주맙 투여 시 유도기 q2w 투여군에서 sPGA(0,1)에서 다소 낮고, 유지기 q4w투여군에서는 다소 반응율이 높게 나오는 것을 확인할 수 있는데, 이것은 전체 익세키주맙 투여환자에서 q4w군 다

q2w군에서 더 높은 결과 값을 얻는 데 비해 한국인과 동아시아군에서는 그 값이 각각 역전되는 경향도 관찰되는 것을 볼 때 한국인의 환자수가 너무 적어서 생기는 변동성으로 직접적인 비교는 한계가 있다고 판단함.

다만, 통계 분석 재현 결과에서 볼 때 임상시험 1차 평가변수인 12주(유도기)에서의 sPGA(0,1)의 신뢰구간이 RHBP의 한국인과 동아시아인, 전체 및 핵심임상시험 개개의 신뢰구간과 겹치는 것을 볼 때 전체 임상시험 결과와 그 효과에서 차이가 없을 것으로 판단됨.

		RHBP			RHAZ	RHBA	RHBC
		KOREA	EAST ASIAN	TOTAL			
sPGA	위약	-	-	-	14(3.2) N=431	4(2.4) N=168	13(6.7) N=193
	에타	-	-	-	-	129(36.0) N=358	159(41.6) N=382
	Q4W	11(55.0) [33.2, 76.80] N=20	18(60.0) [42.47, 77.53] N=30	208(67.1) [61.87, 72.33] N=310	330(76.4) [72.38, 80.39] N=432	253(72.9) [68.23, 77.59] N=347	291(75.4) [71.09, 79.69] N=386
	Q2W	28(73.7) [59.68, 87.68] N=38	42(75.0) [63.66, 86.34] N=56	492(80.5) [77.38, 83.66] N=611	354(81.8) [78.12, 85.39] N=433	292(83.2) [79.28, 87.10] N=351	310(80.5) [76.56, 84.48] N=385
PASI75	위약	-	-	-	17(3.9) N=431	4(2.4) N=168	14(7.3) N=193
	에타	-	-	-	-	149(41.6) N=358	204(53.4) N=382
	Q4W	17(85.0) N=20	25(83.3) N=30	258(83.2) N=310	357(82.6) N=432	269(77.5) N=347	325(84.2) N=386
	Q2W	34(89.5) N=38	50(89.3) N=56	545(89.2) N=611	386(89.1) N=433	315(89.7) N=351	336(87.3) N=385

(통계심사결과 발췌)

* 안전성 : 대부분 발생한 이상반응은 경도 내지 중등도였고, 발생률 및 발생된 이상반응은 전체 임상시험 대상자에서 발생한 프로파일과 유사한 결과를 얻었음.

다만, 이상반응 중 간이상반응과 알러지과민반응이 한국인에서 조금 높게 나타나보였고, 면역원성에서도 한국인에서 치료 후 ADA 발생률이 다소 높게 나타났으나 발생률의 차이는 군간 차이라 판단하기에는 절대적인 발생 환자 수가 적어 차이가 있다고 판단하기에는 제한적이었음

따라서, 제출된 한국인 75명의 가교자료에서 한국인에 대한 안전성과 유효성은 기존에 제출된 핵심임상시험자료와 유사한 결과를 보여 기존 제출되었던 PK 노출도에서도 차이가 확인되지 않았으므로 한국인에 대해서 별도의 용법 및 용량 조정 없이 중등도에서 중증의 판상 건선에 대한 적응증을 부여함.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 한국인 75명의 가교자료에서 한국인에 대한 안전성과 유효성은 기존에 제출된 핵심임상시험자료와 유사한 결과를 보여 기존 제출되었던 PK 노출도에서도 차이가 확인되지 않았으므로 한국인에 대해서 별도의 용법 및 용량 조정 없이 중등도에서 중증의 판상 건선에 대한 적응증을 부여함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

아래와 같이 미국, 유럽, 일본, 캐나다에서 승인되었고, 미국과 유럽에서는 발매되고 있습니다.

나라	허가	발매
미국	2016년 3월 22일	2016년 4월
유럽	2016년 4월 25일	2016년 6월
일본	2016년 7월 4일	
캐나다	2016년 5월 25일	

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국릴리(유)	**허가일**	2017.12.05.
제품명	탈츠프리필드시린지주(익세키주맙,유전자재조합) 탈츠오토인젝터주(익세키주맙,유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	위해성관리계획(v1.2), 2017.12.05.
주성분 및 함량	주성분 : 익세키주맙 함량 : 1 프리필드시린지(1 밀리리터) 중 익세키주맙 80 밀리그램 1 오토인젝터(1 밀리리터) 중 익세키주맙 80 밀리그램		
효능·효과	광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*	
1. 중요한 규명된 위해성			
없음			
2. 중요한 잠재적 위해성			
중대한 감염 중대한 과민 반응 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 결장염)	일반적인 위해성 완화 조치	중대한 감염	(일반적 주의) 익세키주맙 치료와 상기도 감염, 구강칸디다증, 결막염, 백선 감염 등과 같은 감염 비율 증가와 관련 있음. 만성 또는 활동성 감염 환자에게 투여시 주의. 감염 발생 투여 중단. 활동성 결핵 환자에게는 투여 금지 및 잠복

<table>
<tr><td></td><td></td><td><table>
<tr><td></td><td>성 결핵 환자에게는 투여전 항-결핵 요법 고려.</td></tr>
<tr><td>중대한 과민증</td><td>(금기) 익세키주맙 또는 그 첨가제 중 하나에 중대한 과민증이 알려진 환자 (일반적 주의) 중대한 과민반응 발생시 투여 중단 및 적절한 치료 필요</td></tr>
<tr><td>염증성 장질환 (크론병 및 궤양성 결장염)</td><td>(일반적 주의) 염증성 장질환의 발현 또는 악화의 면밀한 모니터링</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="3">3. 중요한 부족정보</td></tr>
<tr><td>장기 안전성 (빈도가 낮거나 잠복기가 긴 악성종양 및 기타 사건 등)
임신 시 사용
초고령자 (≥75세) 대상 사용</td><td>일반적인 위해성 완화 조치</td><td><table>
<tr><td>장기 안전성(빈도가 낮거나 잠복기가 긴 악성종양 및 기타 사건 등)</td><td>없음</td></tr>
<tr><td>임신시 사용</td><td>(임부 및 수유부에 대한 투여) 임부 및 수유부에 대한 약물 투여 관련 위험에 대한 정보 부족</td></tr>
<tr><td>초고령자 (≥75세) 대상 사용</td><td>없음</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

*** 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)**