의약품 품목허가 보고서

접수일자		2018.10.15	접수번호	20180240604
신청구분		신약(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국애브비(주)		
제 품 명		스카이리치프리필드시린지주(리산키주맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록번호)		리산키주맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액주사 함량 : 1 프리필드시린지(0.83 mL) 중 리산키주맙 75.0밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2019.12.3		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- FDA 허가 : 2019.04.09. 일본 허가: 2019.01.08.		
허가부서		융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	허가담당자	김미애, 남경탁, 오정원
심사부서		(안유,기시)유전자재조합의약품과 (시험법)첨단바이오제품과 (주사침)구강소화기기과 (RMP)바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 송현, 도희정, 오호정 (기시) 박혜원, 도희정, 오호정 (시험법) 우정남, 엄준호, 안치영 (주사침) 안보희 유흥일, 김세중 (RMP) 이은경, 이경욱, 채규한
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	임나영, 김영림, 최승진

* 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

광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선의 치료

○ 용법·용량

이 약은 1회 150mg(75mg을 2회 주사)을 0주, 4주, 그 이후에는 12주마다 한 번씩 피하투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 감염

이 약은 감염의 위험을 증가시킬 수도 있다.

만성 감염이 있거나 재발성 감염 병력이 있는 환자들에서는 이 약을 처방하기 전 위험성과 유익성을 고려해야 한다. 환자들에게 임상적으로 중요한 감염의 증상이나 징후가 발생하면 의학적 조언을 구하도록 환자들을 교육해야 한다. 환자에서 이러한 감염이 발생하거나 환자가 감염에 대한 표준 치료에 반응하지 않는 경우, 이 환자를 면밀하게 모니터하고 감염이 해결될 때까지 이 약을 투여해서는 안 된다.

결핵

3상 건선 임상시험들에서, 시험 기간 동안 이 약과 적절한 결핵 예방 요법으로 병용 치료 받은 잠복 결핵 시험대상자 72명 중 이 약 투여 후 평균 61주의 추적 기간 동안 활동성 결핵이 발생한 시험대상자는 없었다. 잠복 결핵 환자에서는 이 약을 시작하기 전에 항결핵 치료를 고려한다. 활동성 결핵 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

2) 예방 접종

이 약으로 치료를 시작하기 전에, 현행 접종 지침에 따라 모든 적절한 예방 접종이 완료되었는지를 고려해야 한다. 이 약은 생백신과 함께 사용해서는 안 된다. 생백신이나 불활성화 백신에 대한 반응에 관하여 이용 가능한 자료는 없다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 이 약의 첨가제에 중증 과민성이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 임상 시험 경험

총 2234명의 시험대상자가 판상 건선에 대한 임상 개발 시험들에서 이 약으로 치료를 받았으며, 이는 2167 시험대상자-년 노출을 나타낸다. 이러한 시험대상자들 중, 건선 시험대상자 1208명이 이 약에 적어도 1년 동안 노출되었다.

위약- 및 활성약-대조 임상시험들에서 얻은 자료를 통합하여 최대 16주 동안 이 약의 안전성을

평가했다. 총 1306명의 시험대상자가 이 약 150 mg군에서 평가되었다. 중대한 이상 사례는 이 약 투여군의 경우 2.4%에서 발생한 것에 비해(100 시험대상자-년 당 9.9건) 위약군의 경우 4.0% (100 시험대상자-년 당 17.4건), 우스테키누맙군의 경우 5.0%(100 시험대상자-년 당 18.4건), 아달리무맙군의 경우 3.0%(100 시험대상자-년 당 14.7건)에서 발생했다.

임상 시험들에서 이 약에 대하여 보고된 이상 사례들(표 1)은 MedDRA 기관 장기 분류에 따라 나열되어 있으며, 다음 빈도에 근거하여 제시되어 있다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10); 때때로(≥1/1,000 ~ < 1/100); 드물게 (≥1/10,000 ~ < 1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000).

표 1. 임상시험에서 보고된 약물 이상 반응 목록

기관장기 분류	빈도	이상 사례
감염 및 기생충 감염	매우 흔하게	상기도 감염[a]
	흔하게	백선 감염[b]
	때때로	모낭염
신경계 이상	흔하게	두통
전신 이상 및 투여 부위 상태	흔하게	피로[d] 주사 부위 반응[e]

[a] 호흡기 감염(바이러스성, 세균성 또는 상세 불명), 부비동염(급성 포함), 비염, 비인두염, 인두염(바이러스성), 편도선염 포함

[b] 발 백선, 샅 백선, 체부 백선, 어루러기, 손 백선 포함

[c] 두통, 긴장성 두통, 부비동 두통 포함

[d] 피로, 무력증 포함

[e] 주사 부위 멍, 홍반, 혈종, 출혈, 자극, 통증, 가려움증, 반응, 부종 포함

특정 이상 사례

감염

첫 16주 동안, 감염은 이 약 투여군의 22.1%에서 발생한 것에 비해(100 시험대상자-년 당 90.8건) 위약군의 14.7% (100 시험대상자-년 당 56.5건), 우스테키누맙 군의 20.9%(100 시험대상자-년 당 87.0건), 아달리무맙 군의 24.3%(100 시험대상자-년 당 104.2건)에서 발생했다. 대부분의 사례가 중대하지 않았고 중증도가 경증 ~ 중등증이었으며 이 약 중단을 유발하지 않았다.

이 약에 대한 장기 노출을 포함하는 전체 건선 프로그램에 걸친 감염의 발생률(100 시험대상자-년 당 75.5건)은 치료 첫 16주 동안 관찰된 발생률과 비슷했다.

장기 안전성

52주차까지, 이상 사례의 빈도는 치료 첫 16주 동안 관찰된 안전성 프로필과 비슷했다. 52주차까지, 중대한 이상 사례에 대한 100 시험대상자-년 당 노출-보정 발생률은 이 약으로 치료 받은 시험대상자의 경우 9.4였고, 우스테키누맙으로 치료 받은 시험대상자의 경우 10.9였다. 이 약에 최대 77주 동안 노출된 시험대상자들에 대하여, 치료 첫 16주 동안과 비교했을 때 새로운 이상 사례는 확인되지 않았다.

2) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 이 약 투여 시 면역원성이 발생할 잠재성이 있다. 항체 형성 검출은 시험법의 민감성과 특이성에 매우 의존적이다. 또한, 분석에서 관찰된 항체(중화 항체 포함) 양성 발생률은 여러 가지 인자에 의해 영향을 받을 수 있으며, 이러한 인자들에는 분석 방법, 검체 취급, 검체 채취 시점, 병용 약물 및 기저 질환이 포함된다. 이러한 이유 때문에, 이 약에 대한 항체의 발생률을 다른 제품에 대한 항체 발생률과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

건선 임상시험들에서 최대 52주 동안 이 약을 권장 임상 용량으로 투여 받은 시험대상자의 경우, 치료 중 발생한 항-약제 항체 및 중화 항체는 평가된 시험대상자 중 각각 24% (263/1079) 및 14% (150/1079)에서 검출되었다.
중화 항체를 포함한 이 약에 대한 항체는 임상 반응이나 안전성 변화와 관련이 없었다.

4. 일반적 주의

1) 과민성

중증 과민반응이 발생하면 이 약의 사용을 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

5. 상호작용

이 약은 간 효소에 의한 대사나 신장 배설을 거치는 것으로 예상되지 않는다. 이 약과 약물 대사 효소 억제제/유도제 간의 약물 상호작용은 예상되지 않는다.
판상 건선 시험대상자에서의 약물-약물 상호작용 시험 및 집단 약동학 분석의 결과에 근거할 때, 이 약은 약물-약물 상호작용을 유발하지도, 약물-약물 상호작용에 의해 영향을 받지도 않을 것이다.
이 약을 사이토크롬 P450 기질과 병용 투여하는 경우 용량 조절은 필요하지 않다.
이 약으로 치료하는 동안 생백신을 투여해서는 안된다. (1. 경고, 2) 예방접종 항 참조)

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

<u>임부</u>

임신 여성에서의 이 약 사용에 관하여 이용 가능한 자료는 제한적이며, 약물-관련 위험에 관한 정보를 제공하기에 충분하지 않다. 이 약은 이익이 위험을 명백히 상회하는 경우에만 임부에게 투여할 수 있다.

1) 동물 및/또는 사람에서의 자료

시노몰구스 원숭이에서 출생 전/후 발달 독성 강화(enhanced) 시험이 수행되었다. 임신한 시노몰구스 원숭이에게 임신 20일째부터 분만 시까지 이 약 5 및 50 mg/kg을 매주 피하 투여하고, 시노몰구스 원숭이(모체 및 영아)를 분만 후 6개월(180일) 동안 추적 조사했다. 이러한 용량들은 인체에 대한 최대 권장 용량(maximum recommended human dose; MRHD)에서의 임상 노출보다 최대 약 70배 더 높은 노출을 유발했다. 약물-관련 태아/영아 사망 및/또는 기형은 관찰되지 않았다. 영아 성장 및 발달에 대한 영향은 없었으며, 이러한 평가에는 외형, 내장, 골격 및 신경행동학적 변수 및 발달 면역 독성 결과변수에 대한 평가가 포함되었다. 영아에서, 평균 혈청 농도는 용량-의존적 양상으로 증가했고 각 모체 농도의 약 20-90%였다. 분만 후, 리산키주맙-치료군에서 대부분의 성체 암컷 시노몰구스 원숭이와 모든 영아는 분만 후 91일차까지 혈청 리산키주맙 농도가 측정 가능했다. 분만 후 180일째에 혈청 농도는 검출 가능 한계 미만이었다.

2) 가임 여성

가임 여성은 치료 기간 동안 및 치료 후 적어도 20주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

<u>수유</u>

사람의 모유 중 이 약의 존재로 인한 수유 중인 영아에 대한 영향, 또는 모유 생성에 대한 영향에 관한 자료는 없다. 사람 IgG가 사람의 모유로 분비되기는 하지만, 출판된 자료는 모유 중에 존재하는 항체가 많은 양으로 신생아 및 영아의 순환혈로 들어가지 않음을 제시한다. 영아에 대한 모유 수유의 이점과 수유부에 대한 이 약 치료의 이점을 고려하여 치료의 중단 또는 종료 여부를 결정해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상 환자에 대한 정보는 제한적이다.

9. 간장애 또는 신장애 환자에 대한 투여

이 약의 약동학에 대한 간장애 또는 신장애의 영향을 평가한 특정한 시험은 수행되지 않았다 (13. 전문가를 위한 정보, 2) 약동학적 정보 참고).

10. 과량투여시 처치

과량 투여가 발생한 경우, 이상 사례의 모든 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터하고 적절한 대증 치료를 즉시 실시하는 것이 권장된다.

11. 적용상의 주의

환자들은 피하 주사 방법을 훈련 받은 후에 이 약을 스스로 주사할 수 있다.
환자들에게 전체 용량이 150 mg인 경우 2개의 프리필드시린지를 주사해야 하며, 투여 전에 사용 지시사항을 읽도록 지시해야 한다. 각 프리필드시린지는 한 번만 사용한다.
각 투여 시, 서로 다른 해부학적 위치(예, 허벅지 또는 복부)에 주사해야 하며 피부가 압통이 있거나, 멍들었거나, 홍반이 있거나, 경화되었거나, 건선으로 인해 영향을 받은 부위에는 투여하지 않는다. 의료 전문가나 간병인만이 이 약을 외측 상완에 투여할 수 있다.
사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

냉장고에 넣어 2° C ~ 8° C 에서 보관한다. 얼리지 않도록 한다. 프리필드시린지를 포장 상자에 넣어 차광 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 정보

작용기전

이 약은 인체 인터루킨 23(interleukin 23; IL-23) 사이토카인의 p19 아단위(subunit)에 높은 친화력을 가지고 선택적으로 결합하여 IL-23과 IL-23 수용체 복합체와의 상호작용을 저해하는 인간화 면역글로불린 G1(immunoglobulin G1; IgG1) 단일클론 항체이다. IL-23은 자연적으로 발생하는 사이토카인으로 염증 및 면역 반응에 관여한다. IL-23은 Th17 세포의 생성, 유지 및 활성화를 지원하며, Th17 세포는 IL-17A, IL-17F, 및 IL-22뿐 아니라 다른 전(pro)-염증 사이토카인들을 생산하여 건선과 같은 염증성 자가 면역 질환을 유발하는 데 중요한 역할을 한다. IL-23은 판상 건선 시험대상자의 비-병변 피부에 비해 병변 피부 내에서 상향-조절되어 있다. 이 약은 IL-23이 수용체에 결합하는 것을 차단함으로써, IL-23-의존적 세포 신호전달 및 전-염증 사이토카인의 분비를 억제한다.
이 약은 IL-23과 p40 아단위를 공유하는 인체 IL-12에는 결합하지 않는다.

약력학

건선 환자에 대한 시험에서, 이 약을 단회 투여한 후 피부에서 IL-23/IL-17 축(axis)과 관련된 유전자의 발현이 감소되었다. 건선 병변에서 표피 두께, 염증 세포 침윤, 및 건선 질환 표지자의 발현 감소도 관찰되었다.

2) 약동학적 정보

① 흡수

이 약은 피하 투여 시 18 ~ 300 mg 및 0.25 ~ 1 mg/kg 용량 범위에서, 정맥 투여 시 200 ~ 1200 mg 및 0.01 ~ 5 mg/kg 용량 범위에서 노출이 용량에 비례하여 증가하는 선형 약동학을 나타냈다.

이 약을 피하 투여한 후, 투여 후 3-14일 사이에 최고 혈장 농도에 도달했고 추정된 절대 생체이용률은 89%였다. 건선 시험대상자에 대한 투여 용법(0주차, 4주차, 및 이후 12주마다 150 mg)으로 투여한 경우, 추정된 항정상태 최고 및 최저 혈장 농도는 각각 12 및 2 μg/mL 이다.

② 분포

체중 90 kg의 전형적인 건선 시험대상자에서, 항정상태 분포 용적(V_{ss})은 11.2 L였고, 이는 이 약의 분포가 주로 혈관 및 간질 영역에 한정됨을 나타낸다.

③ 대사

치료용 IgG 단일클론 항체는 내인성 IgG와 마찬가지로 일반적으로 이화 경로를 통해 소분자 펩티드와 아미노산으로 분해된다. 이 약은 사이토크롬 P450 효소에 의해 대사되는 것으로 예상되지 않는다.

④ 배설

체중 90 kg의 전형적인 건선 시험대상자에 대하여 이 약의 전신 청소율(CL)은 0.31 L/day였고 최종 제거 반감기는 28일이었다.

이 약은 IgG1 단일클론 항체이기 때문에 신장 내 사구체 여과를 통해 여과되거나 온전한 분자로서 소변 중으로 배설되는 것으로 예상되지 않는다.

⑤ 약물 상호 작용

이 약의 반복 투여가 사이토크롬 P450 (CYP)에 민감한 탐침 기질들의 약동학에 미치는 효과를 평가하기 위해 판상 건선 시험대상자들에서 약물 상호작용 임상시험이 수행되었다. 이 약의 투여 후 카페인(CYP1A2 기질), 와파린(CYP2C9 기질), 오메프라졸(CYP2C19 기질), 메토프롤롤(CYP2D6 기질) 및 미다졸람(CYP3A4 기질)의 노출은 이 약의 치료 전 노출과 동등했으며, 이는 이러한 효소들을 통해 임상적으로 유의미한 약물 상호작용이 없음을 나타낸다.

집단 약동학 분석은 이 약의 노출이 임상 시험 기간 동안 일부 판상 건선 시험대상자들이 사용한 병용 약물(메트포르민, 아토르바스타틴, 리시노프릴, 암로디핀, 이부프로펜, 아세틸살리실산 및 레보티록신)에 의해 영향을 받지 않았음을 나타낸다.

특수 집단에서의 약동학

① 소아

소아 시험대상자에서 이 약의 약동학은 확립되지 않았다.

② 노인

이 약에 노출된 2234명의 판상 건선 시험대상자 중, 243명이 65세 이상이었고 24명은 75세 이상이었다. 이 약을 투여 받은 나이가 더 많은 시험대상자와 더 젊은 시험대상자 간에 이 약의 노출, 안전성 및 유효성 면에서 전체적인 차이는 없었다.

③ 간장애 또는 신장애

이 약의 약동학에 대한 간장애 또는 신장애의 영향을 결정하기 위해 특별히 수행된 시험은 없다. 집단 약동학 분석에 근거할 때, 혈청 크레아티닌 수치, 크레아티닌 청소율, 또는 간기능 지표(ALT/AST/빌리루빈)는 건선 시험대상자에서 이 약의 청소율에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

IgG1 단일클론 항체이기 때문에, 이 약은 주로 세포 내 이화 작용에 의해 제거되며, 간의 사이토크롬 P450 효소에 의한 대사나 신장 배설을 거칠 것으로 예상되지 않는다.

④ 체중

이 약의 청소율과 분포 용적은 체중이 증가함에 따라 증가한다. 그러나, 이 약의 유효성과 안전성 면에서 체중 증가에 따른 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았으며, 따라서 체중에 따라 용량을 조절할 필요는 없다.

⑤ 성별 또는 인종

이 약의 청소율은 성인 판상 건선 시험대상자들에서 성별이나 인종에 의해 유의한 영향을 받지 않았다. 임상 약동학 시험에서 백인 시험대상자와 중국인 또는 일본인 시험대상자를 비교했을 때 이 약의 노출 면에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

3) **임상시험 정보**

네 건의 다기관, 무작위 배정, 이중-눈가림 임상시험(ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMHANCE, 및 IMMVENT)에서 중등증에서 중증 판상 건선 시험대상자 2109명에 대해 이 약의 안전성과 유효성을 평가했다. 등록된 시험대상자는 체표면적(body surface area; BSA)의 ≥10%에 판상 건선이 있고, 건선의 중증도를 0점에서 4점으로 나타내는 전체적인 평가(건선 두께/경화, 홍반, 낙설)에서 의료진의 전반적 평가(static Physician Global Assessment; sPGA) 점수가 3점 이상이고, 건선 면적 및 중증도 지수 (Psoriasis Area 및 Severity Index; PASI) 점수가 12점 이상인 18세 이상의 환자였다.

전반적으로, 시험대상자들은 베이스라인에서의 PASI 점수 중앙값이 17.8이었고, BSA 중앙값이 20.0%였다. 시험대상자 중 19.3%에서 베이스라인 sPGA 점수가 중증이었다. 시험대상자 중 총 9.8%가 건선성 관절염을 진단 받은 이력이 있었다.

모든 임상시험들에 걸쳐, 시험대상자 중 38.1%가 건선 치료를 위해 이전에 광선요법을 받았고, 48.3%는 이전에 비-생물학적 전신 요법을, 42.1%는 생물학적 요법을 투여 받았다. 이전에 생물학적 요법을 투여 받았던 시험대상자 중, 23.7%가 적어도 한 가지의 항-TNF 알파 약제를 투여 받았다.

ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2

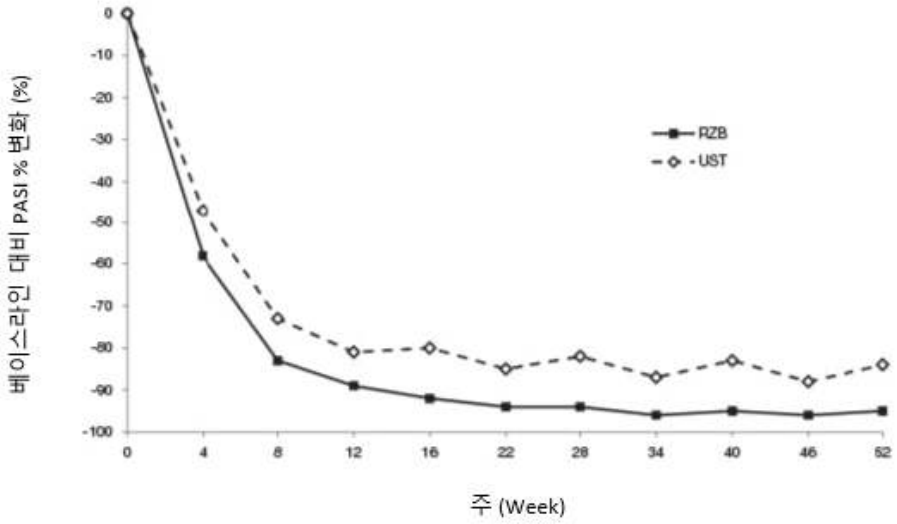
ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에는 997명의 시험대상자가 등록되었다(598명은 이 약 150 mg에, 199명은 우스테키누맙 45 mg 또는 90 mg에, 200명은 위약에 무작위 배정되었다). 시험대상자들은 0주차, 4주차, 그리고 이후 12주마다 치료를 받았다. 결과가 표 2와 그림 1에 제시되어 있다.

표 2. ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에서 판상 건선 성인에 대한 유효성 결과

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2		
	이 약 (N=304) n(%)	우스테키누맙 (N=100) n(%)	위약 (N=102) n(%)	이 약 (N=294) n(%)	우스테키누맙 (N=99) n(%)	위약 (N=98) n(%)
병변이 전혀 없거나(clear) 거의 없는(almost clear) sPGA (0또는 1)						
Week 12	250 (82.2)	65 (65.0)	9 (8.8)	242 (82.3)	64 (64.6)	9 (9.2)
Week 16	267 (87.8)[a]	63 (63.0)	8 (7.8)	246 (83.7)[a]	61 (61.6)	5 (5.1)
Week 52	262 (86.2)	54 (54.0)	-	245 (83.3)	54 (54.5)	-

병변이 전혀 없는(clear) sPGA (0)						
Week 16	112 (36.8)	14 (14.0)	2 (2.0)	150 (51.0)	25 (25.3)	3 (3.1)
Week 52	175 (57.6)	21 (21.0)	-	175 (59.5)	30 (30.3)	-
PASI 75						
Week 12	264 (86.8)	70 (70.0)	10 (9.8)	261 (88.8)	69 (69.7)	8 (8.2)
Week 52	279 (91.8)	70 (70.0)	-	269 (91.5)	76 (76.8)	-
PASI 90						
Week 16	229 (75.3)[a]	42 (42.0)	5 (4.9)	220 (74.8)[a]	47 (47.5)	2 (2.0)
Week 52	249 (81.9)	44 (44.0)	-	237 (80.6)	50 (50.5)	-
PASI 100						
Week 16	109 (35.9)	12 (12.0)	0 (0.0)	149 (50.7)	24 (24.2)	2 (2.0)
Week 52	171 (56.3)	21 (21.0)	-	175 (59.5)	30 (30.3)	-
ULTIMMA-2 임상시험의 Week 52주째 PASI 75 (p=0.001)를 제외하고, 이 약과 우스테키누맙, 위약의 비교 모두에서 p<0.001을 획득하였다.						
[a] 위약 대비 공동 일차 평가 변수						

그림 1. ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에서 베이스라인 이후 시간에 따른 PASI의 평균 변화율



RZB = 이 약(리산키주맙)
UST = 우스테키누맙
각 시점에서 p<0.001

연령, 성별, 인종, 체중, 베이스라인 PASI 점수, 병발 건선성 관절염, 이전의 비-생물학적 전신 치료, 이전의 생물학적 치료, 및 이전의 생물학적 치료 실패에 대한 조사에서 이러한 하위군들 간에 이 약에 대한 반응 차이는 확인되지 않았다.

이 약으로 치료 받은 시험대상자들에서 16주차 및 52주차에 두피, 손톱, 손바닥 및 발바닥 부위의 건선이 개선된 것이 관찰되었다.

IMMHANCE

IMMHANCE에는 507명의 시험대상자가 무작위 배정되었다(407명은 이 약 150 mg에, 100명은 위약에 무작위 배정되었다). 시험대상자들은 0주차, 4주차, 그리고 이후 12주마다 치료를 받았다. 원래 이 약으로 치료를 받았고 28주차에 병변이 없거나(clear) 또는 거의 없는 sPGA 반응을 나타낸 시험대상자들은 12주마다 이 약 치료를 계속하는 군에 재-무작위배정되거나 치료를 중단했다.

16주차에, 이 약은 공동 일차 결과변수인 병변이 없거나 또는 거의 없는 sPGA 반응(이 약 83.5% vs 위약 7.0%)과 PASI 90(이 약 73.2% vs 위약 2.0%)에 대하여 위약보다 우월했다. 이

약을 투여 받은 시험대상자 중 더 많은 사람들이 16주차에 병변이 없는 피부[sPGA 0] (이 약 46.4% vs 위약 1.0%) 또는 PASI 100 (이 약 47.2% vs 위약 1.0%)]를 나타냈다. 이 약을 투여 받은 시험대상자들은 또한 위약에 비해 PASI 75 반응을 나타낼 가능성이 더 높았다(이 약 88.7% vs 위약 8.0%).

IMMHANCE 시험에서 잠복 결핵이 있었으나 시험 기간 동안 예방치료를 받지 않았던 31명의 시험대상자 중, 이 약 투여 후 평균 55주의 추적 기간 동안 활동성 결핵이 발병한 사람은 없었다.

IMMVENT

IMMVENT에는 605명의 시험대상자가 등록되었다(301명은 이 약에, 304명은 아달리무맙에 무작위 배정되었다). 이 약에 무작위 배정된 시험대상자들은 0주차, 4주차, 그리고 이후에는 12주마다 150 mg을 투여 받았다. 아달리무맙에 무작위 배정된 시험대상자들은 0주차 에 80 mg, 1주차에 40 mg, 그리고 이후 15주차까지 2주마다 40 mg을 투여 받았다. 16주차부터, 아달리무맙을 투여 받았던 시험대상자들은 반응에 근거하여 해당 치료를 계속하거나 치료를 전환했다:

- PASI 50 미만인 경우에는 이 약으로 전환했다.
- PASI가 50 이상 ~ 90미만인 경우에는 아달리무맙을 계속하거나 이 약으로 전환하는 군에 재-무작위 배정되었다.
- PASI 90인 경우에는 아달리무맙을 계속 투여 받았다.

다른 임상시험들에서와 마찬가지로 IMMVENT에서 16주차에 이 약에 대하여 비슷한 결과가 관찰되었다(표 3 및 그림 2).

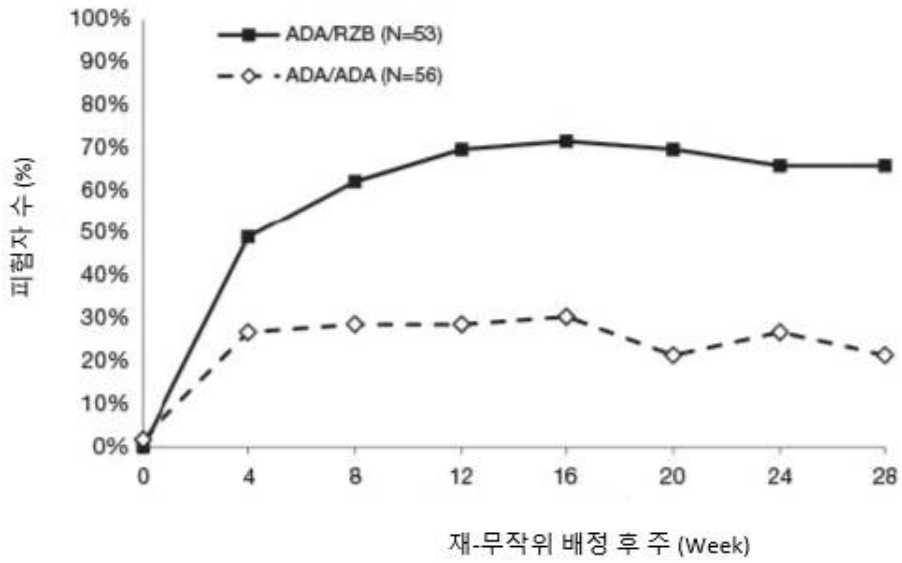
표 3. IMMVENT에서 판상 건선 성인에서의 16주차 유효성 결과

	이 약 (N=301) n(%)	아달리무맙 (N=304) n(%)
병변이 없는 또는 거의 없는 sPGA[a]	252 (83.7)	183 (60.2)
PASI 75	273 (90.7)	218 (71.7)
PASI 90[a]	218 (72.4)	144 (47.4)
PASI 100	120 (39.9)	70 (23.0)
모든 비교에서 p<0.001을 획득하였다. [a]공동 일차 평가변수		

아달리무맙을 투여 받고 16주차에 PASI가 50 이상 ~ 90미만이어서 재-무작위 배정된 시험대상자들의 경우, 이 약으로 전환한 군과 아달리무맙을 계속한 군 간의 PASI 90 반응률 차이는 빠르면 재-무작위 배정 후 4주차에 관찰되었다(각각 49.1% vs 26.8%). 이 약을 28주간 투여 받은 후 PASI 90을 달성한 시험대상자의 비율은 66.0% (35/53)였던 것에 비해, 아달리무맙을 계속 투여 받은 시험대상자들에서는 21.4% (12/56)였다. 다른 반응 수준 역시 이 약 투여 후에 더 높았다: PASI 100, 병변이 없는 sPGA, 병변이 없거나 또는 거의 없는 sPGA 반응 달성 비율은 이 약으로 전환한 후 39.6%, 39.6% 및 73.6%였던 것에 비해, 아달리무맙을 계속 투여 받은 경우에는 각각 7.1%, 7.1% s 및 33.9%였다.

그림 2. IMMVENT에서 재-무작위 배정 후 시간에 따른 PASI 90 달성률

ADA/ADA: 아달리무맙 군으로 무작위 배정된 이후 아달리무맙을 계속 투여한 시험대상자
ADA/RZB: 아달리무맙 군으로 무작위 배정된 이후 이 약으로 변경한 시험대상자
Week 4에서 p<0.05 및 Week 8 이후 p<0.001



휴약기 없이 아달리무맙에서 이 약으로 전환한 환자 270명에서, 안전성 프로필은 이전의 전신 요법을 받다가 휴약기를 거친 후 이 약을 시작한 환자들에서의 안전성 프로필과 비슷했다.

반응의 유지 및 지속성

ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에서 이 약을 투여 받은 시험대상자들을 16주차에서의 PASI 100 반응자에 대하여 통합 분석했을 때, 이 약을 계속 투여 받은 시험대상자 중 79.8% (206/258)가 52주차에 반응이 유지되었다. 16주차에서의 PASI 90 반응자의 경우, 시험대상자 중 88.4% (398/450)가 52주차에 반응이 유지되었다.

IMMHANCE에서 28주차에 sPGA가 병변이 없음 또는 거의 없음이었던 시험대상자들에서, 이 약 치료를 계속하는 군에 재-무작위 배정된 시험대상자 중 87.4% (97/111)가 52주차에 이 반응을 유지한 것에 비해, 이 약을 중단하는 군에 재-무작위 배정된 시험대상자 중 61.3% (138/225)가 반응을 유지했다.

삶의 질/환자-보고 결과

위약, 아달리무맙 또는 우스테키누맙에 비해 이 약으로 치료 받은 시험대상자 중 유의하게 더 많은 시험대상자가 16주차에 피부과 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index; DLQI) 0점 또는 1점[건강-관련 삶의 질에 아무런 영향을 미치지 않음]을 달성했다(표 4). 건강-관련 삶의 질 개선은 52주차까지 계속되었다 (ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2).

표 4. ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, 및 IMMVENT에서의 건강-관련 삶의 질

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2			IMMVENT	
	이 약 (N=304) n(%)	우스테키누맙 (N=100) n(%)	위약 (N=102) n(%)	이 약 (N=294) n(%)	우스테키누맙 (N=99) n(%)	위약 (N=98) n(%)	이 약 (N=301) n(%)	위약 (N=304) n(%)
DLQI 0 또는 1								
Week 16	200 (65.8)	43 (43.0)	8 (7.8)	196 (66.7)	46 (46.5)	4 (4.1)	198 (65.8)	148 (48.7)
Week 52	229 (75.3)	47 (47.0)	-	208 (70.7)	44 (44.4)	-	-	-
우스테키누맙, 아달리무맙 및 위약과 이 약의 대조에서 모두 p<0.001 이었다.								

ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에서, 위약에 비해 이 약으로 치료한 경우 16주차에 건선 증상(가려움증, 통증, 발적 및 화끈거림, 건선 증상 점수[Psoriasis Symptom Score; PSS]로 측정)이 유의하게 더 크게 개선된 것으로 나타났다. 우스테키누맙 및 위약에 비해 유의하게

더 많은 비율의 시험대상자가 16주차에 PSS 0점(증상이 없음)을 달성했다. 52주차까지, 이 약을 투여 받는 시험대상자 중 55.7% (333/598)가 가려움증, 통증, 발적, 또는 화끈거림을 전혀 보고하지 않았다.
병원 불안 및 우울 척도(Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS)를 이용하여 측정했을 때 ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에서 16주차에 불안 및 우울은 위약을 투여 받은 시험대상자들에 비해 이 약 투여군에서 개선되었다.
IMMVENT에서 16주차에서의 업무 제약 설문(Work Limitations Questionnaire; WLQ)에서 아달리무맙을 투여 받은 시험대상자들에 비해 이 약을 투여 받은 시험대상자들에서 더 큰 개선이 달성되었다.

4) 비임상 정보

비임상 자료는 안전성 약리학 평가, 시노몰구스 원숭이에 최대 50 mg/kg/week 용량(최대 인체 권장 용량[maximum recommended human dose; MRHD]에서의 임상 노출의 약 70배에 해당하는 노출을 유발함)을 투여한 생식 및 발달 독성 시험을 포함하는 반복-투여 독성 시험들에 근거할 때 인체에 대하여 특별한 위해가 없음을 입증했다.

발암성

이 약을 이용한 발암성 시험은 수행되지 않았다. 시노몰구스 원숭이에 최대 50 mg/kg/week 용량(MRHD에서의 임상 노출의 약 70배)을 투여한 26주 만성 독성 시험에서, 전(pre)-신생물성 또는 신생물성 병변은 관찰되지 않았다.

돌연변이원성

이 약을 이용한 돌연변이원성 시험은 수행되지 않았다.

수태능 손상

시노몰구스 원숭이에 이 약을 최대 50 mg/kg/week 용량(MRHD에서의 임상 노출의 약 70배)으로 투여한 시험들에서 수컷이나 암컷의 수태능에 대한 직접적 또는 간접적인 유해 효과는 없었다. 26주 반복 투여 독성 시험에서, 수컷 및 암컷 시노몰구스 원숭이 모두의 생식 기관에 대한 조직 병리학은 어떠한 관련된 유해 소견도 나타내지 않았다. 성적으로 성숙한 수컷 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 26주 반복 투여 독성 시험에서, 수컷의 수태능 변수에 대하여 아무런 영향이 관찰되지 않았다.

동물 약리학 및/또는 독성학

50 mg/kg까지의 용량을 매주 피하 투여한 26주 독성학 시험에서, MRHD에서의 임상 노출보다 약 70배 더 높은 노출에서 수컷 및 암컷 시노몰구스 원숭이에서 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관, 얼리지 말 것
- 사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1.「약사법」 제32조 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품으로「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.
- 재심사기간 : 2019.12.3. ~ 2025.12.2. (6년)
- 재심사신청기간 : 2025.12.3. ~ 2026.3.2.

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 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 안전성·유효성에 관한 자료

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법관련 자료	제조및품질 관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	‘18.10.15	‘18.10.15	‘18.10.15	‘18.10.15	‘18.10.15	‘18.10.15
보완요청 일자		(1차)‘19.3.14 (2차)‘19.11.13	-	(1차)‘19.3.14	(1차)‘19.3.14 (2차)‘19.11.13	(1차)‘19.3.14
보완접수 일자		(1차)‘19.11.1 (2차)‘19.11.25	-	(1차)‘19.11.1	(1차)‘19.11.1 (2차)‘19.11.25	(1차)‘19.11.1
최종처리 일자	‘19.12.3	‘19.12.2	‘19.1.31	‘19.12.2	‘19.12.2	‘19.12.2

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약

제출자료 / 구분	자 료 번 호 주1)																																			
	1	2																3						4						5				6		7	8
		가								나								가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	X	X	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
면제사유	제4호가목 단회투여독성시험자료는 반복투여독성시험자료로 갈음. 다목 유전독성시험자료 및 라목 발암성시험 자료는 ICH S6에 의거하여 제출 면제																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 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

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

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]

- 리산키주맙은 기허가된 건선 치료제인 스텔라라(우스테키누맙, IL-12/IL-23 공통 subunit p40에 결합)과 달리 IL-23A p19에 특이적으로 결합하는 항체로서 IL-23과 IL-23 수용체 복합체와의 상호작용을 억제함. IL-23은 조직 염증, 파괴 및 이상 조직 수복에 관여하는 Th 17 세포, 선천적 림프계 세포(innate lymphoid cells), γδT 세포 및 자연살해 (NK) 세포를 유도하고 유지하는 역할을 하는데, 리산키주맙은 IL-23 p19에 결합해 이러한 IL-23의 작용을 억제. IL-23 의 과다발현이 보고되는 판상 건선을 대상으로 하여 제품을 개발하였고 건선 중에서도 대부분을 차지하고 있는 판상 건선을 적응증으로 하여 개발했으며 광선요법이나 전신치료를 받아야 하는 환자를 대상으로 임상시험을 진행하였음.
- 비임상시험 결과, 리산키주맙은 인간 및 비인간영장류(NHP)의 IL-23 p29에만 특이적으로 결합하므로 랫드 IL-23에는 결합하지 않고 마우스 IL-23에는 결합력이 뚜렷이 줄어들었기 때문에 독성시험은 사이노몰구스 원숭이를 이용하여 SC(4주 및 26주), IV(4주) 경로로 평가하였음. 독성시험 최고 용량인 50mg/kg/wk는 임상 노출량을 넘어서는 적절한 용량으로서 선택되었음. 임상 투여 경로를 고려하여 임상 투여 예상 용량의 수십 배인 용량으로 장기간의 반복투여 독성시험의 설계 및 결과에 대해 타당하다고 판단됨. 효력시험에서는 타겟인 IL-23 p19 에 대한 리산키주맙의 결합 친화도 및 결합 특이성에 대한 평가가 적절히 이루어졌음. in vitro에서 리산키주맙의 작용 기전에 대한 평가(IL-23 유도 STAT2 인산화 저하, 특이적 결합 이후 IL-17 생산 저하, IL-12와의 교차반응 부족)는 적절함. in vivo에서 IL-23 유도 마우스 피부 염증 모델에서의 리산키주맙의 효능 관찰하였음. 반복투여독성시험 중 일부로 평가된 안전성 약리 평가는 리산키주맙에 의한 영향 없었음.

  암컷 사이노몰구스 원숭이에서 단회 정맥투여 또는 반복투여를 통해 약동학적 특성을 평가, 6개월 피하투여 독성동태 및 면역원성을 평가하였음. 리산키주맙의 약동학은 다른 항체의약품과 유사하였고, 면역원성을 발생 비율이 낮고 약동학 결과에 대한 영향이 없었음. 암컷 원숭이에 대한 투여 결과, 리산키주맙은 태반을 통과함을 확인.

■ 임상시험은 건선 환자 대상으로 8건의 임상시험자료를 제출하였으며, 기타 적응증으로 크론병 2상 1건, 건선성 관절염 2상 1건, 강직성 척추염 2상 1건을 제출하였음.

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 M15-995 (1311.28) (UltIMMa-2) 임상시험, M16-008 (1311.3) (UltIMMa-1) 임상시험, M15-992 (1311.4) (IMMhance) 임상시험, M16-010 (1311.30) (IMMvent) 4건임. 모든 임상시험은 공동 일차 결과변수인 16주차에서의 PASI 90 및 sPGA가 0 또는 1인지의 여부를 평가했으며, 추가적으로 더 긴 기간에 걸쳐 리산키주맙 요법을 평가. 리산키주맙은 첫16주 동안의 공동 1차 평가변수에 있어 모두 통계적으로 우월함을 입증하였고, 이 결과는 52주 장기 투여 시에도 유지되었음. 함께 평가한 활성 대조약 우스테키누맙이나 아달리무맙과의 비교시에도 리산키주맙은 단기 및 장기 유효성 측면에서 우월성을 입증하였음.
- 안전성 프로파일은 위약이나 다른 활성 대조약과 유사하였으며, 면역원성 발생에 따른 약동학, 유효성 및 안전성에 대한 영향은 거의 없다고 판단됨. 관심이상사례인 감염, 심혈관계 이벤트 등은 다른 위약군이나 활성 대조군보다 높지 않았음.

■ 전반적으로 리산키주맙은 광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선 환자에게 임상적 유익성을 제공할 수 있을 것으로 판단됨.

리산키주맙은 첫16주동안의 공동 1차 평가변수에 있어 모두 통계적으로 우월함을 입증하였고, 이 결과는 52주 장기투여시에도 유지되었음. 함께 평가한 활성 대조약 우스테키누맙이나 아달리무맙과의 비교시에도 리산키주맙은 단기 및 장기 유효성 측면에서 우월성을 입증하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역억제제
- 약리작용 기전 : IL-23A p19 subunit에 특이적으로 결합하는 IgG1 인간화 단클론항체. IL-23과 IL-23 수용체 복합체와의 상호작용을 억제. IL-23은 조직 염증, 파괴 및 이상 조직 수복에 관여하는 Th 17 세포, 선천적 림프계 세포(innate lymphoid cells), $\gamma\delta$T 세포 및 자연살해 (NK) 세포를 유도하고 유지하는 역할을 하는데, 리산키주맙은 IL-23 p19에 결합해 이러한 IL-23의 작용을 억제.

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내 임상 승인 현황

(2013.12.03.) 항-TNF 치료 경험이 없거나 또는 항-TNF 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있는 중등도에서 중증의 활성 크론병 환자를 대상으로 IL-23 p19 길항제 단일클론 항체인 BI 655066의 유효성, 약동학 및 안전성을 평가하기 위한 제2상, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 다회투여, 위약대조, 평행군시험 (1311.6) (국내 시험대상자 15명)

(2014.1.2.) 확정적 강직성 척추염 환자들을 대상으로 피하주사로 투여한 BI 655066 의 3가지 다른 투여요법에 대한 48주, 2상, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 개념증명, 투약 용량결정 시험 (1311.8)

(2015.6.10.) 중증 지속성 천식 환자를 대상으로 24주 추가요법으로서 피하 투여 한 BI 655066의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 제IIa상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 평행군 임상시험 (1311.14)

(2015.7.10.) 건강한 아시아인 및 백인 남성 자원자들을 대상으로 한 BI 655066의 피하(제1단계) 및 정맥내(제2단계) 단회 투여 후 안전성, 내약성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 이중맹검, 무작위배정, 용량군 내 위약-대조, 단계적 증량, 제 1상 임상시험(1311.16)
(2016.2.29.) 중등증에서 중증의 만성 판상 건선 임상시험대상자에서 무작위 배정을 통한 치료 중단 및 재치료에 의해 BI 655066 (리산키주맙: risankizumab) 을 위약과 비교하여 유효성 및 안전성을 평가하는 다기관 무작위 배정 이중 눈가림 임상시험 (IMMhance) (1311.4)
(2015.7.10.) 중등증에서 중증의 활성 크론병 환자를 대상으로 BI 655066/ABBV-066 (risankizumab)을 평가하는 공개라벨, 단일군, 장기 안전성 연장 임상시험(1311.20)
(2016.8.4.) 중등증에서 중증의 판상형 건선 환자를 대상으로 유지치료제로서 BI 655066 (risankizumab)을 대조약 우스테키누맙 및 위약과 비교하기 위한 무작위배정 이중 눈가림 임상시험 (BI 655066(risankizumab)(1311.3)

- 유럽 2019.04.26., 미국 2019.04.30. 품목허가

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **건선**

- IL-23 유전자나 그 수용체 유전자의 다형태와 건선, 크론병 (CD), 및 건선성 관절염 간의 연관성을 입증. 또한, 건선 피부, CD 의 장점막, 건선성 관절염 환자의 윤활조직에서의 IL-23 의 과다 발현이 보고되고 있음.
- 건선은 현저한 염증과 상피의 비후가 특징인 만성 약화성 면역 질환로, 그 결과 두꺼운 비늘 판이 피부에 형성됨. 대부분의 선진국에서 유병률은 1.5%~5%
  건선은 형태 및 임상 증상에 따라 판상 건선, 물방울양 건선, 박탈성 건선, 전반적인 농포성 및 국소성 농포성 건선, 그리고 간찰부 혹은 접힘부 건선 등으로 분류가능.
  판상 건선은 가장 흔한 형태이며 대략 80%에서 90%의 환자들에서 나타난다.10 판상 건선 환자 중 약 80%는 경증에서 중등증이며, 20%는 중등증에서 중증.
- 건선은 손톱과 발톱에도 종종 침범. 손톱 건선은 판상 건선의 환자들 중 약 50% 정도에서 나타난다고 추정되고 있으며 환자들에서 손발톱 과다각화증과 연관된 통증, 손톱판과 발톱판의 부서짐으로 인한 기능의 결손, 손발톱박리증, 미용상의 기형으로 인한 나쁜 자아상 및 사회적 낙인과 같은 다양한 어려움을 야기.
  건선성 관절염은 건선 환자의 약 30% 이상의 환자에서 나타나며 관절 통증 및 파괴를 수반. 건선성 관절염 환자들은 건선 환자나 건강한 대조군에 비해 삶의 질 (QoL)과 기능적인 능력의 감소를 보임

- **치료법**

- 경증과 중등증 경우에는 국소 코르티코스테로이드가 흔히 쓰이고 있으며, 다른 국소약물로는 각질용해제, 안트랄린, 콜 타르, 비타민 D 유사 물질 및 레티노이드가 있다. 보다 넓게 퍼진 질환의 경우, 광선요법 (자외선 B [UVB] 또는 자외선 A 를 동반한 소랄렌 [PUVA])이 흔히 쓰임.
  메토트렉세이트 (MTX), 시클로스포린, 합성 레티노이드 및 푸마르산을 포함한 전신 요법은 중증 및 중등증 환자에서 종종 효과적임. 전신 제제들의 잠재적인 부작용으로 인해, 이러한 약물들은 일반적으로 돌아가며 투여해 장기 독성 또는 누적된 독성을 예방함
- 생물의약품은 건선 환자들의 유망한 대체 치료 옵션으로 부상되고 있음. 생물학적 제제의 최초 승

인과 가이드라인은 종종 다른 전신 요법 제제가 실패했거나 전신요법제제의 사용을 할 수 없는 경우에만 사용하도록 한정되었으나 중증 및 중등증 판상 건선 환자들에 있어서 다른 전신 요법 치료와 함께 사용할 수 있는 적절한 이익/위험 특징이 있는 생물학적 제제의 이용이 증가하고 있으며 규제 승인 및 이용에 반영되어 나타나고 있음

- 판상 건선에서의 종양괴사인자 (TNF) 유도 단백질의 발현은 건선의 TNF α 저해 요법 개발에 대한 이론적 근거를 제공하였으며 항-TNF α 제제인 에터나셉트, 아달리무맙, 및 인플릭시맙이 중등증에서 중증 건선 치료제로 허가되었음. p40 IL-12/23 억제제인 우스테키누맙은 중등증에서 중증 건선 치료제로 허가되어 있음. IL-23 억제제인 구셀쿠맙은 중등증에서 중증 판상 건선이 있는 성인 환자의 치료제로 허가되었음. 또한, IL-17 을 타겟으로 하는 브로달루맙, 익세키주맙과 세쿠키누맙은 중등증에서 중증 건선의 치료제로 허가되어 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역억제로 인한 감염, 악성종양 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 실시 현황 : 1.2 기원 및 개발경위 항목 참조

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 리산키주맙
- 일반명 : 리산키주맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 □확인 ■기타(성상, 삼투압, 미생물한도시험, Tryptic Peptide Mapping, 양이온 교환 크로마토그래피, 순도, Host cell protein, 함량) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 소르비톨, 숙시네이트이나트륨육수화물, 숙신산, 폴리소르베이트 20, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)

■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(순도, 함량, 삼투압, 폴리소르베이트20 함량시험, NSP 확인 및 기능시험)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40℃±10℃, 36개월	원료의약품과 동일 재질의 백	상업용 규모와 동일한 공정의 안정성 배치로 36개월까지 안정성 데이터를 제출하였고 추가로 공정 성능 적격성 평가 배치로 12개월 데이터를 제출함
가속시험	5±3℃, 12개월		상업용 규모와 동일한 공정의 안정성 배치로 12개월까지 안정성 데이터를 제출하였고 추가로 공정 성능 적격성 평가 배치로 12개월 데이터를 제출함
가혹시험	25±2℃/60±5% RH, 6개월	바이알	상업용 규모와 동일한 공정의 안정성 배치로 6개월까지 안정성 데이터를 제출
가혹시험	40±2℃/75±5% RH, 6개월		상업용 규모와 동일한 공정의 안정성 배치로 6개월까지 안정성 데이터를 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 24개월	완제의약품과 동일 재질의 PFS	상업용 규모와 동일한 공정의 안정성 배치로 24개월까지 안정성 데이터를 제출하였고 추가로 공정 성능 적격성 평가 배치로 18개월 데이터를 제출함
가속시험	25±2℃/60±5% RH, 12개월		상업용 규모와 동일한 공정의 안정성 배치로 12개월까지 안정성 데이터를 제출하였고 추가로 공정 성능 적격성 평가 배치로 12개월 데이터를 제출함
가혹시험	40±2℃/75±5% RH, 3개월		상업용 규모와 동일한 공정의 안정성 배치로 6개월까지 안정성 데이터를 제출하였고 추가로 공정 성능 적격성 평가 배치로 6개월 데이터를 제출함
광안정성	ICH Q1B		상업용 규모와 동일한 공정의 안정성 배치와 공정 성능 적격성 평가 배치의 데이터를 제출함

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 : 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '-40±5℃, 제조일로부터 24개월' 인정
- 완제의약품 : 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관, 얼리지 말 것, 제조일로부터 24개월' 인정

4.1. 독성시험자료 개요

- 리산키주맙은 인간 및 비인간영장류(NHP)의 IL-23 p29에만 특이적으로 결합하므로랫드 IL-23에는 결합하지 않고 마우스 IL-23에는 결합력이 뚜렷이 줄어들었기 때문에 독성시험은 사이노몰구스 원숭이를 이용하여 SC(4주 및 26주), IV(4주) 경로로 평가하였음.
- 독성시험 최고 용량인 50mg/kg/wk는 임상 노출량을 넘어서는 적절한 용량으로서 선택되었음.
- 모든 핵심 독성시험은 GLP 기준을 준수하였음.

시험 종류	종 및 계통	투여 경로	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP	결과
반복투여 독성시험	C. monkey	IV(bolus) SC	주1회, 4주간 + 8주 회복기 총 4회	IV 0,5,20,50 SC 0,20	Y	• NOAEL (IV) 50mg/kg, (SC) 20mg/kg - 모든 용량에서 내약성 양호. • 심혈관계 평가, 신경행동학적평가, 호흡, 안과검사 등 평가 - 시험물질 관련 임상적 징후나 신경행동학적 변화, 체중, 안과, 체온, ECG, 혈압, 임상병리학적 파라미터의 변화는 없었음. • 독성동태 및 면역원성 :ADME 검토 항목 참조
	C. monkey	SC	주1회, 26주간+ 8주 회복기 총 27회	0,5,20,50	Y	• NOAEL 50mg/kg - 모든 용량에서 내약성 양호. • 시험물질 관련 임상적 징후나 신경행동학적 변화, 체중, 안과, 체온, ECG, 혈압, 임상병리학적 파라미터의 변화는 없었음. B 림프구의 시험물질 관련한 일시적인 약간의 감소가 5mg/kg 이상 동물에서 1개월째 보고되었으나 AE로 간주되지는 않았음. 다른 혈액학적 변화는 시험기간 동안 관찰되지 않았음 • 독성동태 및 면역원성 :ADME 검토 항목 참조
	C. monkey	SC	26주간+ 8주 회복기 26회	0, 50	Y	• 수컷 C. monkey에 대한 생식독성시험 - 임상징후, 체중, 사료섭취, 임상병리학변수, TK, ADA, 수컷의 생식 파라미터(고환 용적, 혈청 테스토스테론, 정액분석), 기관 무게, 생식기관의 조직병리학적 검사. • NOAEL 50mg/kg - 생식능 평가 파라미터를 포함한 모든 평가 변수에서 시험물질 관련 AE 관찰되지 않았음. 육안 또는 현미경적 검사 결과 이상 없었고, 정자생성 주기도 정상 진행 ⇨ 리산키주맙은 성숙한 수컷 원숭이에서 정자생성 단계별 병리학적 평가 결과를 포함하여 생식기능 파라미터에 대해 시험물질 관련 영향을 미치지 않았음
생식·발생독성시험 출생전후	C. monkey	SC	GD20-160 주1회 총 22회 출생후 6개월까지 평가	0,5,50	Y	• 강화된 출생전후 생식발생독성시험 - 모체 및 새끼 NOAEL • 수컷 C. monkey에 대한 생식독성시험 - 임상징후, 체중, 사료섭취, 임상병리학변수, TK, ADA, 수컷의 생식 파라미터(고환 용적, 혈청 테스토스테론, 정액분석), 기관 무게, 생식기관의 조직병리학적 검사. • NOAEL 50mg/kg - 생식능 평가 파라미터를 포함한 모든 평가

							변수에서 시험물질 관련 AE 관찰되지 않았음. 육안 또는 현미경적 검사 결과 이상 없었고, 정자생성 주기도 정상 진행 ⇨ 리산키주맙은 성숙한 수컷 원숭이에서 정자생성 단계별 병리학적 평가 결과를 포함하여 생식기능 파라미터에 대해 시험물질 관련 영향을 미치지 않았음50mg/kg - 임상징후, 사료 섭취, 체중, TK, ADA, (유아) 면역학적 평가(T cell dependent Ab response : TDAD, 림프구 면역표현형) 평가 - 모체와 새끼(infant) 에 대한 시험기간 동안의 시험물질 관련 영향은 없었음. 과거 대조군과 유사한 수준의 태아 및 새끼 소실 보임. (모체 : 임신중, 출산 후 평가, infant의 성장 및 발달, 면역학적 파라미터 등) - TK 및 면역원성 : ADME 평가 참조 ⇨ 모체 독성 및 새끼의 출생후 발달에 대한 시험물질 관련 영향은 없었음.
국소내성시험		뉴질랜드 흰토끼	IM SC	단회	0,90mg/site	Y	• 임상징후, 체중, 국소자극성, 육안 평가, 조직병리 평가 결과 BI655066 관련 변화는 관찰되지 않았음. • NOAEL 90mg/site
조직교차 반응성		정상 인간 조직	in vitro	NA	-	Y	• BI655066은 태반의 세포외 과립물질에서만 염색되었음. 여러 태반 조직에서 IL-23이 발현되는 것으로 문헌보고되어 있음.
용혈성시험		인간 전혈	in vitro	NA	-	N	• BI655066는 인간 전혈에 대한 용혈효과 없음

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 임상 투여 경로를 고려하여 임상 투여 예상 용량의 수십 배인 용량으로 장기간의 반복투여 독성시험의 설계 및 결과에 대해 타당하다고 판단됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 리산키주맙 = BI 655066= ABBV-066 = PR-1691244

5.2. 효력시험

- *in vitro*에서 리산키주맙은 인간 및 시노몰구스 원숭이의 IL-23에 결합. 이 결합은 특이적이며, IL-23 관련 신호전달 (IL-17)을 억제하나, 인간 IL-12로의 결합은 관찰되지 않으며, IL-12 신호전달경로(IFNγ 생산)에 영향을 미치지 않음. in vivo 마우스 귀 부종 모델에서 리산키주맙은 인간 IL-23에 의해 유도된 귀의 부종과 IL-17 및 IL-22의 유도를 억제하였음.

1차 약리학		
평가항목	**시험계**	**목적 및 결과**
결합 친화력	*in vitro*	• 인간 및 C. monkey IL-23에 대한 BI655066의 결합 평가 - 인간 IL-23 : Kd ≤29 pM, 원숭이 IL-23 : <1pM
결합 특이성	*in vitro*	• 마우스, 랫드 IL-23 및 인간 IL-12에 대한 BI655066의 결합 평가

		마우스 IL-23에 대한 결합력 : 15nM, 인간 IL-12에 대해 1㎛M까지 결합하지 않음.
	in vitro	• BI655066의 혈청 간섭 시험 - 인간 혈청 존재 시 리산키주맙의 인간 IL-23에 대한 결합력은 시간에 따라 변화가 없음
종 교차반응성	*in vitro*	C. monkey IL-23에 대한 결합력 <1 pM
	in vitro	마우스 IL-23에 대한 결합력 : 15nM 랫드 IL-23에 대한 결합력: 1㎛M까지 결합하지 않음.
에피토프(항원 결정기) 매핑	*in vitro*	• 항원에 대한 항체 결합부위인 항원 결정기 확인
세포성 효능평가	*in vitro*	• DB 세포주에서 BI655066에 의한 IL-23 유도 STAT2 인산화의 저해 평가 : 내인상 IL-23 수용체 발현 인간 B 세포주(DB)에서 IL-23p19 항체인 B1655066의 STAT6 저해 효과 관찰
	in vitro	• IL-23 자극된 마우스 비장세포에서 BI655066에 의한 IL-17 생산 저해 효과 평가 : 다양한 IL-23 형태로 약물의 IC50 평가실험 (재조합 인간 IL-23 p19와 p40subunit 간 glycine linker 유무) 내인성 IL-23 처리, 재조합 IL-23 with linker, 재조합 IL-23 without linker, C. monkey 재조합 IL-23
	in vitro	• BI655066의 인간 IL-12와의 교차반응성 부족의 입증 -PHA 처리 및 IL-12로 자극한 human PMBC에 의한 IFNγ 생산 저해 평가한 결과, BI655066은 IL-12 유도 IFNγ 생산을 저해하지 않았음 BI655066은 IFNγ 생산 변화에 영향을 미치지 않음.
in vivo 효능평가	C57BL/6 마우스 1mg/kg 단회 IP 투여	• 인간 IL-23 유도 마우스 피부 염증 모델 사용 - BI655066은 마우스 피부에서 인간 IL-23 유도 피부 염증과 사이토카인 생산을 저해 : 귀의 비후, IL-17/IL-22 조직 농도가 유의하게 감소 - BI655066, 스텔라라 투여 시 두 물질 모두 피부 IL-23 유도 IL-17, IL-23 증가를 유의하게 저해했으며 스텔라라에 비해 BI655066 가 더 피부의 rhIL-23 유도 IL-23/IL-17 감소에 효과적.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 정식 안전성 약리시험은 수행하지 않았으나, 4주 및 26주 반복투여독성시험 중의 항목으로 신경계, 호흡기계, 심혈관계 기능을 평가하였으며, 리산키주맙에 의한 영향은 관찰되지 않았음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 암컷 사이노몰구스 원숭이에서 단회 정맥투여 또는 반복투여를 통해 약동학적 특성을 평가하였음. 리산키누맙의 약동학적 프로파일은 단회 1mg/kg 정맥투여 후 낮은 분포용적, 낮은 제거율, 말단 반감기 173시간(7.2일)을 보이는 등의 전형적인 단클른항체의 특성을 보였음. 1.5 mg/kg 피하투여 후의 말단 반감기는 평균 7.7일로 생체이용율은 71.8%이었음.
- 5, 20, 50 mg/kg 정맥 또는 피하 반복투여 후의 약동학 평가를 실시한 2가지 시험(4주, 26주 반복투여독성시험 중 TK 평가) 성별간 약물 노출의 차이는 관찰되지 않았음. 리산키누맙의 노출은 대략 용량 비례적이었음.
- 면역원성 평가결과 4주 반복투여 시험 중 최고 IV 투여 원숭이만만 >1시점 동안 ADA 양성을 보였

음. 26주 반복투여시험에서는 ADA 발생 빈도가 낮았음. ADA 양성 동물은 일반적으로 일시적으로 관찰되었으며 확인된(confirmed) 양성 ADA는 리산키주맙의 혈청 농도에 영향을 미치는 것으로 보이지 않았음.

동물종	투여경로	투여량 (mg/kgweek)	결과
C.monkey	IV, SC (단회투여)	IV 1.0 SC 1.5	• 단회 1mg/kg 정맥투여 후 낮은 분포용적(Vss 40.7 ml/kg), 낮은 제거율(CL 0.243 ml/hr/kg), 말단 반감기 (173시간(7.2일)을 보이는 등의 전형적인 단클른항체의 특성을 보였음. 1.5 mg/kg 피하투여 후의 말단 반감기는 평균 7.7일로 생체이용율은 71.8%이었음. • ADA : IV, SC 단회 투여 후 ADA 형성 관찰되지 않았음.
C.monkey	IV, SC (4주, 반복투여)	IV 5, 20,50 SC 20	• 독성동태(TK) 1) IV - 용량 의존적인 경향으로 Cmax, AUC0-168 증가 - 높은 축적의 경향성은 보이지 않았고, 성별간 약물 노출 차이 없었음. 2) SC : 동량의 IV보다 낮은 전신노출(AUC0-168 기준 약 45%) • 면역원성 - 50mg/kg, IV 투여군에서 은 9/10마리가 양성이고 이후에도 양성보였으나 약물의 전신 노출에는 영향 보이지 않았음.
C.monkey	SC (6개월 반복투여)	5, 20, 50	• TK - 약물의 전신 노출은 대략 용량 비례적. 반복 투여후 어느 정도의 축적이 관찰되었음. W26의 노출과 W4의 노출은 유사. 성별간 노출 차이는 관찰되지 않았음. • 면역원성 - ADA는 일반적으로 일시적이었음. ADA양성이어도 약물의 혈청 농도에 영향을 미치지 않았음.
C.monkey	SC (26주, 반복투여)	0, 50	• TK - 수컷 원숭이에 대한 26주 생식발생독성시험 중 일부로 평가 - 다른 26주 반복투여독성시험 결과에서의 약물 노출과 유사 • 면역원성 : 발생비율 낮고 약동학 영향 없었음.
C.monkey	SC (반복투여) GD20,21, 22, 이후 분만시까지 주1회 (최대 22회 투여)	5,50	• TK - 임신한 암컷 원숭이 모체 및 자손에 대한 생식발생독성시험 중 일부로 평가. 모체 및 유아의 약물 노출은 용량 의존적. 성체에서 중등도의 축적(약 2~3배). 출생 후 91일 이상 대부분의 성체 및 모든 유아에서 측정가능한 약물 농도 유지. - 유아에서의 평균 약물 농도는 생후 14일째에 5, 50mg/kg/wk 군에서 각각 모체 대비 25%, 17%로 리산키주맙은 태반을 통과하는 것을 확인. AUC0-168은 다른 26주 독성시험 결과와 유사. • 면역원성 - 암컷 성체와 유아에서의 ADA 발생율은 낮았고 TK에 영향을 미치지 않았음.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 타겟인 IL-23 p19 에 대한 리산키주맙의 결합 친화도 및 결합 특이성에 대한 평가가 적절히 이루어졌음.
- in vitro에서 리산키주맙의 작용 기전에 대한 평가(IL-23 유도 STAT2 인산화 저하, 특이적 결합 이후 IL-17 생산 저하, IL-12와의 교차반응 부족)는 적절함. in vivo에서 IL-23 유도 마우스 피부 염증 모델에서의 리산키

주맙의 효능 관찰하였음

- 반복투여독성시험 중 일부로 평가된 안전성 약리 평가는 리산키주맙에 의한 영향 없었음.
- 암컷 사이노몰구스 원숭이에서 단회 정맥투여 또는 반복투여를 통해 약동학적 특성을 평가, 6개월 피하투여 독성동태 및 면역원성을 평가하였음. 리산키주맙의 약동학은 다른 항체의약품과 유사하였고, 면역원성을 발생 비율이 낮고 약동학 결과에 대한 영향이 없었음.

  암컷 원숭이에 대한 투여 결과, 리산키주맙은 태반을 통과함을 확인.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 :
  - 건선 : 1상 시험 3건, 2상 1건, 3상 4건
  - (참고) 크론병 2상 1건, 건선성 관절염 2상 1건, 강직성 척추염 2상 1건

<판상 건선 관련 주요 시험 목록>

단계	시험번호	목적	설계	투여경로 및 용량	적응증	시험기간	결과
1	1311.1	중등도~중증 건선 환자에서 RZB 단회 IV 용량 증량, 투여 후 단회 SC 투여의 내약성, PK 평가	무작위배정, 투여군 내 위약대조, 이중 눈가림, 단일 용량증가, 다기관 시험 연구자, 환자는 stage 별 용량 알고 있음. 의뢰자는 stage2 배정에 눈가림 해제	RZB IV(n=18) : 0.01, 0.05, 0.25, 1, 3, 5 mg/kg (Stage 1) RZB SC(n=13) : 0.25, 1 mg/kg (Stage 2) PBO(n=2) : IV and SC	중등도~중증 성인 건선 환자	단회, 24주	BI655066 투여 환자에서 Stage 1 (iv) 및 Stage 2 (sc)에서 W2에 조기의 PASI 점수 개선 관찰되었고, PASI90 반응도 W12~W24까지 유지되었음. sPGA 결과도 PASI 결과와 유사
1	1311.16	건강한 아시아인과 백인남성에서 RZB의 단일증량 SC(stage 1), IV(stage 2) 투여의 내약성, PK 평가	단일 증량, 무작위배정, 투여군 내 위약 대조, 2 기관 시험	RZB SC(n=49) :18, 90, 300 mg 단회 (Stage 1) RZB IV(n=18) : 200, 600, 1200 mg 단회 (Stage 2) PBO (SC n=16, IV n=6)	건강한 남성	단회	건강한 백인, 중국인, 일본간 간에 SC 단회 투여 후 약동학 결과는 Tmax 5~7일로 용량군간, 인종간에 유사한 결과를 보였음.
1	M16-007 (1311.36)	만성 판상 건선 환자에서 약물간 상호작용 평가를 위한 CYP probe 약물 PK에 대한 RZB의 영향 평가	공개라벨, 고정 투여 순서에 따른 군내 비교	RZB: 150 mg SC, 월 1회, day8에 시작 CYP probe drugs: Days 1 and 98 Caffeine: 100 mg Warfarin: 10 mg Omeprazole: 20 mg Metoprolol: 50 mg Midazolam: 2 mg	중등도에서 중증 성인 건선 환자 21명 (±건선성 관절염)	15주	건선 환자에 대한 리산키주맙 반복투여는 사이토크롬 기질인 약물의 노출에 영향을 주지 않았음. 양호한 내약성 보였음
2	1311.20	중등도~중증 만성	무작위배정, 평행군,	RZB SC 투여 (n=126) Group 1(n=43)	중등도~중증 판상 건	24주 + F/U 24	BI655066 90mg+180mg군이 스텔라라 투여군보다

		판상 건선 환자에서 UST vs. RZB 3가지 용량의 유효성, 안전성, 내약성, PK, PD, 면역원성 평가	활성 대조, RZB에서는 이중 눈가림 투여군간에는 단일 눈가림, 용량 범위 시험	: 제0주 18 mg Group 2(n=41) : 제0,4,16주에 90 mg Group 3(n=42) : 제0,4,16주에 180 mg 우스테키누맙 SC (n=40) 제0,4,16주에 45 mg (체중≤ 100 kg) 또는 90 mg) (체중 > 100 kg)	선, 성인	주	PASI90 달성률에 있어 더 우월함을 입증
3	M15-995 (1311.28) ULTIMMA-2	중등도~중증 만성 판상 건선 환자에서 위약과 UST 대비 RZB의 유효성 및 안전성 평가	3상, 무작위배정, 위약 및 활성대조, 이중 눈가림, 이중 위약, 평행 시험	RZB(n=294) 150 mg SC W0, 4, 이후 q12w UST((n=99) 45 mg SC (≤ 100 kg) 또는 90 mg SC (> 100 kg) W 0, 4, 이후 q12w PBO (n=98) SC W 0, 4, 이후 W16에 RZB 로 스위치하여, Q12W	성인, 중등도에서 중증 만성 판상 건선	40주	공동 1차 평가변수(W16의 PASI90 and sPGA 0 또는 1) 달성에에 대해 리산키주맙이 통계적으로 유의한 차이로 위약보다 반응달성률이 높았음.
3	M16-008 (1311.3) ULTIMMA-1	중등도~중증 만성 판상 건선 환자에서 위약과 UST 대비 RZB의 유효성 및 안전성 평가	3상, 무작위배정, 평행, 위약 및 활성대조, 이중 눈가림, 이중 위약 시험	RZB(n=304) : 150 mg SC Wk 0, 4, 이후 q12w UST(n=100) : 45 mg SC (≤ 100 kg) 또는 90 mg SC (> 100 kg) ; W0, 4, 이후 Q12W PBO(n=102) SC W 0, 4, 이후 W16에 RZB 로 스위치하여, Q12W	성인, 중등도에서 중증 만성 건선	40주	공동 1차 평가변수인 16주째 PASI90 달성 및 sPGA clear or almost clear 환자 비율은 두 평가변수 모두에서 리산키주맙이 통계적으로 유의하게 대조약 대비 우월하였음.
3	M16-010 (1311.30) IMMVENT	중등도~중증 만성 판상 건선 환자에서 아달리무맙 대비 RZB의 안전성 및 유효성 평가 W16에 아달리무맙에 부적절한 반응을 보인 환자에서 아달리무맙 투여 지속하는 것에 비해 비해 리산키누맙 스위치했을 때의 유효성 및 안전성 평가	3상, 무작위배정, 평행군, 활성대조, 이중 눈가림, 이중 위약 시험	RZB(n=301) : 150 mg SC W0, 4, 이후 Q12W Adalimumab((n=304) : SC, W0에 80 mg, W1~W15까지 40mg Q2W W16에 RZB로 스위치하거나 PASI 점수에 따라 RZB나 아달리무맙으로 재-무작위배정	성 인, 중등도에서 중증 만성 판상 건선	44주	파트 A에서 공동 1차 평가변수인 16주째 PASI90 및 sPGA clear or almost clear 가 달성되었음. 각 평가변수에서 리산키주맙이 아달리무맙군에 비해 우월함이 입증되었음.
3	M15-992	중등도~중증 만성 판상 건선	3상, 무작위배정, 이중 눈가	RZB(n=407) : W0, 4, 16. 150 mg SC	성인, 중등도에서	88주	파트 1(이중눈가림, 위약대조) : 공동 1차 평가변

	(1311.4) IMMHANCE	환자에서 위약 대비 RZB의 안전성 및 유효성 평가 반응 유지, 재발, 약물 중단 후 재투여 했을 때 반응	림, 위약 대조 시험	W28에 sPGA 0 or 1인 환자는 RZB 또는 위약으로 무작위배정 W32에 sPGA≥3인 환자는 공개라벨 RZB 투여 PBO(n=100) : W0, 4 SC : W16에 RZB로 스위치(눈가림 유지) W28에 sPGA 0 or 1인 환자는 눈가림된 RZB Q12W 투여, sPGA≥2인 환자는 공개라벨 RZB 투여	중증 만성 판상 건선		수인 16주째 PASI90 및 sPGA clear or almost clear 가 위약 대비 통계적으로 리산키주맙이 우월함을 입증하였음.
3	M15-997 (진행중, interim)	M16-008, M15-992, M15-995, M16-010, M16-004, M16-178 완료한 환자들에서 RZB 장기투여의 안전성, 내약성 유효성 연구	3상, 단일군, 공개라벨 연장 시험	RZB 150 mg SC q12W (n=1392 ; data cut-off)	선행 시험을 완료한 중등도에서 중증 판상 건선 환자 대상	156주	중간분석을 실시한 시점에서는 리산키주맙으로 스위치를 한 대상자의 수가 많지 않았고 대부분 본 시험에 참여하여 리산키누맙 1회 투여. 그러나 본 시험에 참여하여 UST 또는 아달리무맙→ RZB으로 스위치한 대상자들에서 리산키주맙은 우스테키누맙이나 아달리무맙으로 달성한 결과를 유지하거나 개선시키는 데 효과적이었음. 스위치한 대상자들의 PASI75/90/100, sPGA clear or almost clear, sPGA clear 반응율은 증가하였음.

* RZB : 리산키주맙, UST :우스테키누맙

6.2. 임상약리시험

<건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성>

(1) (1311.1) 중등도 내지 중등 건선 남성 및 여성 환자에 대한 BI 655066 의 단일 상승 IV (1 단계) 및 SC 투약(2 단계)의 안전성, 내약성, 유효성, 약동학, 및 약력학 시험

- **적응증 및 시험대상자 수** : 중등도에서 중증 건선 남녀 성인 환자, 39명 분석
- **설계** : 1상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 용량 군내 위약 대조, 다기관 시험
  - Stage Ⅰ : 6개의 용량을 순서대로 증량(0.01,0.05,0.25,1,3,5mg/kg vs. 위약) : 90mg/ml
    Stage Ⅱ : 2개의 용량군에 무작위배정(0.25,1mg/kg vs. 위약)
- **목적**
  (1차) 중등도에서 중증 건선 남녀 환자에서 IV 단일용량 증량 투여(stage Ⅰ) 후 SC 단일 평행 용량 투여(stage Ⅱ) 한 후 BI655066의 안전성 및 내약성 평가
- **평가변수**
  (1차) 안전성 평가(AE, 베이스라인 대비 실험실 수치의 유의한 변화, 임상적으로 유의미한 활력징후 변화, ECG 변화, 연구자에 의한 환자 만족도 평가, 국소 내약성 등)
  (2차) W12의 PASI90, W24의 PASI90, W24의 sPGA 점수 및 '0점 또는 1점(clear or alomost clear)' 달성, Cmax, Tmax, AUC0-∞
- **주요 결과**
  - **유효성**
    : BI655066 투여 환자에서 Stage 1 (iv) 및 Stage 2 (sc)에서 W2에 조기의 PASI 점수 개선 관찰되었고, PASI90 반응도 W12~W24까지 유지되었음. sPGA 결과도 PASI 결과와 유사.
  - **약동학**
    : IV 투여 후 BI655066 혈장 농도는 상대적으로 빠르게 감소. IV 투여 후 반감기 18~25일. 용량의존적으로 노출 증가.
    : SC 투여 후 BI655066은 주사부위에서 천천히 흡수됨. SC 투여 후 반감기는 22~28일. 용량의존적으로 노출 증가. SC의 생체이용율은 73%.
  - **안전성**
    전반적으로 양호한 내약성을 보였음. 활력징후, 신체 검사, 12-lead ECG에서 임상적으로 유의한, 시험물질 또는 용량 의존적 이상사례는 관찰되지 않았음. IV 및 SC 투여 후 국소 내약성은 양호.

<내인성 인자에 대한 PK>

(1311.16)(M16-513) 건강한 아시아인 및 백인 남성 자원자를 대상으로 한 BI 655066의 피하(제1단계) 및 정맥 내(제2단계) 단회 투여 후 안전성, 내약성 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 이중맹검, 무작위배정, 용량군 내 위약-대조, 단계적 증량, 제 1상 임상시험

- **적응증 및 시험대상자 수** : 건강한 남성 자원자 80명(중국인 24명, 백인 16명, 일본인 40명)
  * 국내 승인 임상시험이지만, 한국인 시험대상자는 없음.
- **설계** : 1상, 2개의 시험기관, 이중맹검, 무작위배정, 용량군 내 위약-대조, 단회 투여, 단계적 증량, 제1단계(피하) 투여가 완료된 후에 제2단계(정맥 내) 대상자들을 무작위 배정. 두 단계 모두 각 민족군 내에서 용량군을 순차적으로 무작위 배정.
- **목적** : 건강한 중국인, 일본인 및 백인 남성 자원자들에게서 BI 655066의 피하(제1단계) 및

정맥 내(제2단계) 단회 투여, 단계적 증량의 안전성, 내약성 및 약동학 조사

• **평가변수**

(1차) 약물관련 이상반응 있는 시험대상자수(N(%)).

기타 관심대상 기준 : 신체검사, 안전성 실험실적 검사, 12-lead ECG, 활력징후, 국소 내약성

(2차) AUC0-tz, AUC0-∞, Cmax, Tmax, T1/2 등

• **결과**

- 약동학

: 건강한 백인, 중국인, 일본간 간에 SC 단회 투여 후 약동학 결과는 용량군간, 인종간에 유사한 결과를 보였음. SC 투여후 반감기는 인종간, 용량 간에 유사하였음.

- 안전성

: 평가한 regimen은 양호한 내약성을 보였음.

<외인성 인자에 대한 PK>

(M16-007)(1311.36) 판상 건선 환자(±건선성 관절염)에서 경구 투여 Cytochrome P450 기질 (Caffeine, Warfarin, Omeprazole, Metoprolol, Midazolam)의 약동학에 대한 리산키주맙 반복 피하 투여의 영향을 평가하는 공개라벨, 순차 시험

• **적응증 및 시험대상자 수** : 중등도에서 중증 판상 건선(±건선성 관절염) 남녀 환자 21명

• **설계** : 1상, 공개라벨, 스크리닝 28일, 15주 투여기, 14주 추적관찰기를 포함한 고정 투여 순서 시험

- Day1, 98 : 카페인 100mg, 와파린 10mg, 오메프라졸 20mg, 메토프롤롤 50mg, 미다졸람 2mg 단회 투여
- Day 8부터 12주간 Q4W로 리산키주맙 150mg SC(90mg/ml)

• **목적**

약물 상호작용의 예측 도구로서 Cytochrome P450 (CYP) probe substrates의 PK에 대한 리산키주맙의 영향 평가 ; caffeine (for CYP1A2), warfarin (for CYP2C9), omeprazole (for CYP2C19), metoprolol (for CYP2D6), midazolam (for CYP3A)

• **평가변수**

(1차 약동학) 리산키주맙 없이 투여했을 때, 리산키주맙 투여했을 때 probe substrates들의 Cmax, AUC0-t

• **결과**

- 약동학 : 건선 환자에 대한 리산키주맙 반복투여는 사이토크롬 기질인 약물의 노출에 영향을 주지 않았음.
- 안전성 : 양호한 내약성 보였음. 시험기간 동안 임상적으로 유의한 활력징후나 실험실 검사 수치의 변화는 관찰되지 않았음. 보고된 AE의 경향성 없었고, 새로 확인된 안전성 이슈 없었음. 사망이나 기타 SAE, 투여중단과 관련된 AE 없었음.

<집단 약동학 및 약력학시험(PD)>

(1) (R&D/17/0775) 임상 1상(1311.1) 및 2상(1311.2) 시험에서 건선 시험대상자에 대한 리산키누맙 투여 후의 집단 약동학(PPK) 및 노출-반응(Exposure-Response) 분석

· 분석 시험 및 분석 대상자 수

- 완료된 시험 1311.1의 PK 자료 및 참여한 모든 시험대상자에서 12주 이상의 자료가 수집된 1311.2(n=156)을 대상으로 분석 실시

· 결과

- BI655066에 대한 1차 흡수의 2-구획 PK 모델이 적절히 구현됨. 체중에 대한 PASI 반응 시뮬레이션 결과, 낮은 체중을 가진 환자는 높은 노출치를 고려했을 때 더 높은 반응을 보였으나, 예상 PASI 반응은 분석한 광범위한 체중 내에서 5% 미만으로 작은 차이만 존재. 따라서 체중에 근거한 용량 조정은 필요 없을 것으로 보임.

(2) (R&D/17/0883) 중등도에서 중증 건선 환자에서 리산키주맙의 유호성 및 안전성에 대한 노출 반응 분석

· 분석 시험 및 분석 대상자 수

- (목적) 2상 1건, 3상 4건 자료의 리산키주맙 혈장 노출과 유효성 반응 평가변수(PASI75, PASI90, PASI100, sPGA 0/1)에 대한 상관관계 분석,

· 결과

- 건선 환자에서 리산키주맙의 노출(Cavg)와 유효성(PASI75, PASI90, PASI100, sPGA 0/1; W16 및 W52 모두) 결과는 통계적으로 유의한 상관관계가 존재하였음.
- 체중, BMI, 연령, 성별, 기저치의 PASI/sPGA 점수, PsA의 존재여부, 면역원성, 이전 치료는 PASI75,90,100 및 sPGA 0/1 에 대한 노출-반응 분석에서 통계적으로 유의한 공변량이 아니었음. 신청한 regimen은 >100kg 및 ≤100kg에서 모두 최대 효과를 보였음.
- 안전성 평가변수에서 노출과 AE, SAE, 감염 등은 뚜렷한 상관관계를 보이지 않았음.

6.3. 유효성 및 안전성

(1311.20) 중등도에서 중증 판상 건선 환자에서 BI655066 3가지 regimen으로 피하 투여하는 48주 용량 탐색 시험 (투여 24주+F/U 24주)**(2상)**

- **적응증 및 시험대상자 수** : 중등도에서 중증 만성 판상 건선 환자 **166명**
- **설계** : 2상, 무작위배정, 용량 범위, **활성 대조(우스테키누맙),** BI 655066 용량군 내 이중 눈가림, BI655066과 우스테키누맙 용량군에서는 단일 눈가림/ 투여기간 24주
  - BI 655066(90mg/ml, 프리필드시린지) 또는 위약 피하 투여
    Group 1 : 18 mg at week 0, placebo only at week 4, W16
    Group 2 : 90 mg at week 0, 4 and 16
    Group 3 : 180 mg at week 0, 4 and 16
  - 우스테키누맙(스텔라라, 45mg/0.5ml 프리필드시린지, 90mg/1.0ml 프리필드시린지)

- **목적**

  BI 655066 3가지 regimen의 유효성, 안전성, 내약성, 약동학, 약력학 및 면역원성 평가

- **평가변수**

  (1차) W12에 PASI90 달성

  (2차) W12, W24의 PASI75, W12의 PASI100, W12의 PASI50, W24에 PASI90, W12의 sPGA c clear or almost clear 달성, W12의 PASI 감소 퍼센트, PASI50 반응 소실까지의 시간

  (약동학) BI655066 PK 파라미터(trough level 포함)

  (약력학) 피부 샘검(베이스라인, W4)

  (안전성) AE, SAE, 신체 검사, 활력징후, 실험실 검사, 이상사례, 국소 내약성

- **결과**

  - **유효성**

    ■ 1차 평가변수인 W12의 PASI90 달성비율

    : BI655066 90mg+180mg군이 스텔라라 투여군보다 PASI90 달성률에 있어 더 우월함을 입증

    BI655066 2가지 용량군(90mg≒180mg)> BI 655066 18mg≒스텔라라

    BI655066 180mg 의 효과는 W24까지 유지되었으며, BI 90mg+180mg 투여군은 스텔라라에 비해 PASI90 달성에 있어 우월함을 유지

  - **안전성**

    ■ BI 655066투여 환자 중 1건 이상의 AE 경험 비율은 용량 증가함에 따라 감소

    ■ 전반적으로 AE 발생 빈도가 가장 높은 군은 BI 90mg, 가장 낮은 군은 180mg. 약물과의 인과관계가 있는 것으로 평가된, 가장 빈번히 보고된 AE는 비인두염(스텔라라군은 0명).

    사망 없었음. 특별관심이상반응인 간 손상(간 파라미터의 특이한 변화) 보고되지 않았음.

6.3.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• 중등도에서 중증 만성 판상 건선의 치료를 위한 리산키주맙의 핵심 임상시험은 4건임

- M15-995(1311.28), M16-008(1311.3), M15-992(1311.4), M16-010(1311.30)

(M15-992)(1311.4) 중등증에서 중증의 만성 판상 건선 임상시험대상자에서 무작위 배정을 통한 치료 중단 및 재치료에 의해 BI 655066 (리산키주맙: risankizumab) 을 위약과 비교하여 유효성 및 안전성을 평가하는 다기관 무작위 배정 이중 눈가림 임상시험 (IMMhance)

• **적응증 및 시험대상자 수** : 507명(위약 100명, 리산키주맙 407명)
RZB/RZB/PBO 225명, RZB/RZB/RZB 111명

• **설계** : 3상, 확증, 다국가, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 /88주
층화: 체중(≤ 100 kg vs. >100 kg) 및 이전의 TNF 길항제 노출 여부(0 vs. ≥1)

- W0, W4, 이후 Q12W(88주 마지막용량까지)(150mg, 75mg 시린지 2개)/ 추적관찰 16주

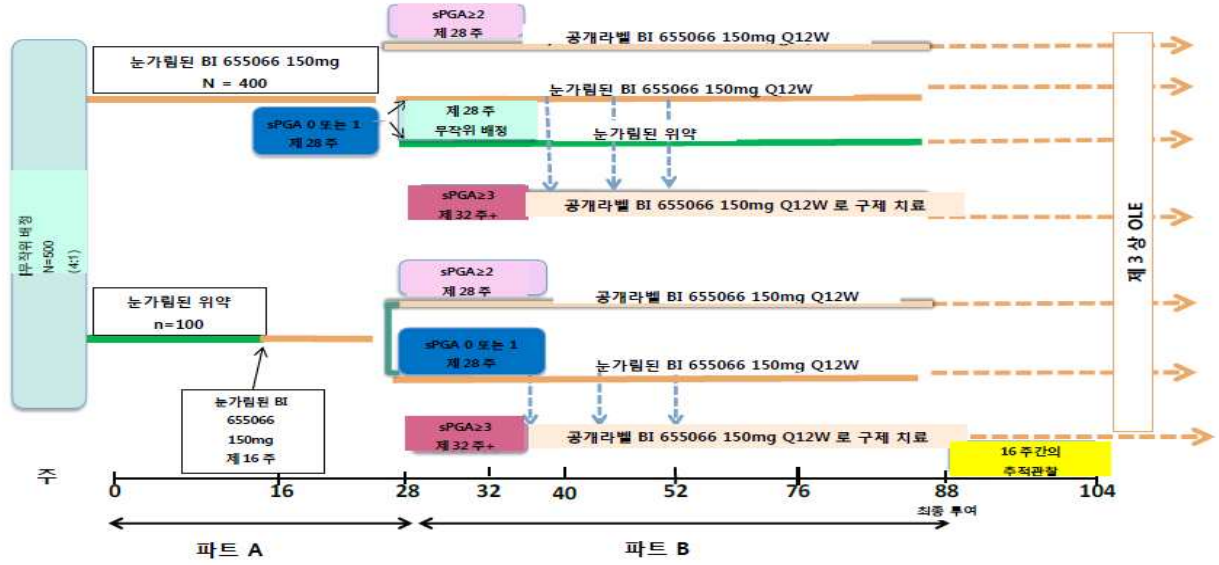


그림 3.1:1 임상시험 설계

· Part A : 처음 무작위 배정에서 제 28 주까지의 도입 및 반응 기간(A1: W0~16, A2 : W16~28)
Part B : 제 28 주에서 제 88 주까지의 치료 중단 및 재치료 기간

• **목적**

(1차 목적) 제 16주 시점의 일차 유효성 평가에서 중등증 내지 중증 만성 판상 건선 시험대상자들에서 위약과 비교하여 BI 655066 150 mg의 안전성 및 유효성을 평가
약물 중단 후 반응 유지 및 재발 후 재치료에 대한 반응을 평가
건선 관절염을 동반한 건선 시험대상자 하위군에서, 건선 관절염의 징후와 증상을 평가하여 임상시험 중 개선 여부를 평가

• **평가변수**

(파트 A에서의 공동 일차 평가변수)

• 제 16주에 베이스라인 PASI 점수의 ≥ 90% 감소(PASI 90) 달성
• 제 16주에 피부 병변이 없거나 거의 없는 상태에 해당하는 sPGA 점수 (0 또는 1) 달성

(파트 A에서의 주요 이차 평가변수)

• 제 16주에 베이스라인 PASI 점수의 75% 감소(PASI 75) 달성
• 제 16주에 베이스라인 PASI 점수의 100% 감소(PASI 100) 달성
• 제 16주에 피부 병변이 없음에 해당하는 sPGA 점수(0) 달성
• 제 16주에 피부과 삶의 질 지표(DLQI) 0 또는 1 달성

(파트 B에서의 일차 평가변수)

• 제 52주에 피부 병변이 없거나 거의 없는 상태에 해당하는 sPGA 점수 (0 또는 1) 달성

(파트 B에서의 이차 평가변수)

• 제 104주에 피부 병변이 없거나 거의 없는 상태에 해당하는 sPGA 점수 (0 또는 1) 달성

(안전성) 신체 검사, 활력 징후, 12 lead 심전도(ECG), 실험실 검사, 이상반응, 국소 내약성

• 결과

- 유효성

■ 파트 1(이중눈가림, 위약 대조) : 공동 1차 평가변수인 16주째 PASI90 및 sPGA clear or almost clear 가 위약 대비 통계적으로 리산키주맙이 우월함을 입증하였음.

① 제16주째 PASI90 달성률

위약 : 리산키주맙 = 2.0% : 73.2% (p<0.001)

② 제16주째 sPGA clear 또는 almost clear 달성률

위약 : 리산키주맙 = 7.0% : 83.5% (p<0.001)

리산키주맙군은 위약 대비 모든 순차 2차 평가변수(16주째 PASI75/100, sPGA clear, DLQI 0/1)에서도 통계적으로 유의한 우월성을 입증하였음.

■ 파트2 : 리산키주맙을 지속투여하는 것으로 재무작위배정된 시험대상자는 리산키주맙 투여 중단으로 배정된 군에 비해 W52에 PASI75, PASI90, PASI100에 있어서 통계적으로 유의하게 높은 달성률을 보였음.

RZB/RZB/PBO: RZB/RZB/RZB = 61.3% : 87.4% (p<0.001)

W28의 sPGA 반응자였던 40명은 파트 B에서 리산키주맙 투여 중단군으로 재무작위배정되었고, 재발하여(sPGA≥3), 16주 이상 리산키주맙을 재투여받았음. 이 중 85%(34/40명)이 다시 sPGA clear or almost clear를 달성하였음. 40 명의 시험대상자 중 26명은 (65.0%) 재치료 16 주차에 PASI 90 에 도달

- 안전성

■ 파트 A에서 위약군과 리산키주맙 투여군간의 안전성 프로파일은 대체적으로 유사했고, 파트 B에서 리산키주맙 투여 지속 또는 투여 중단하고 위약을 투여한 대상자에서도 마찬가지였음.

전반적으로 리산키주맙 투여군에서 가장 많이 발생한 AE는 감염 및 감염 악화.

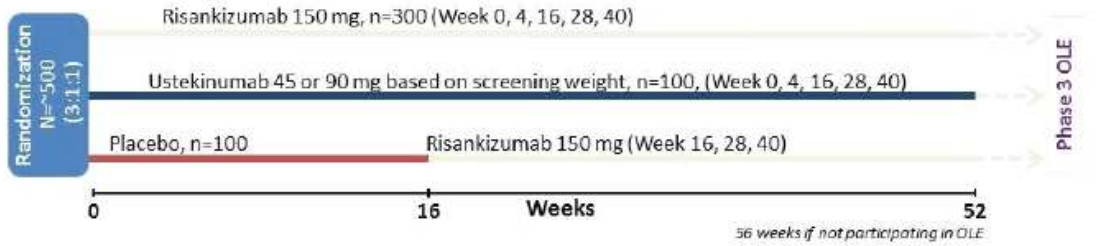
심각한 AE, 시험약 투여 중단과 관련된 AE, 중증 AE, 관심이상사례는 일반적으로 발생률이 낮았음. 실험실 수치과 활력징후 파라미터에서 눈에 띄는 변화는 없었음

(M15-995)(1311.28)중등도에서 중증 판상 건선 시험대상자에서 유지 사용을 위한 BI 655066/ABBV-066(리산주맙) 대비 우스테키누맙 그리고 위약 대조약을 투여하는 무작위배정, 이중 눈가림 시험 (UltIMMa-2)

- **적응증 및 시험대상자 수** : 중등도에서 중증 만성 판상 건선 환자(±건선성 관절염)
  총 491명(위약 98명, 우스테키누맙 99명, 리산키주맙 294명)

- **설계** : 3상, 다기관, 다국가, 무작위배정, 이중 눈가림, 이중 위약, 위약 대조 및 활성 대조, 평행군 시험/리산키주맙 피하 투여/투여기간 : 40주

Figure 1. Study Design Schematic



OLE = open-label extension

(파트 A) 16주간의 투여기간
(파트 B) 원래 리산키주맙이나 우스테키누맙 군은 Q12W 투여 지속
위약군은 W16에 리산키주맙으로 변경한 후 Q12W 투여 지속
40주까지 투여 지속하고 52주 이상 동안 추적관찰.

· 목적

중등도에서 중증 만성 판상 건선 환자에서 우스테키누맙 및 위약에 비해 리산키주맙의 유효성 및 안전성을 평가. 약동학, ADA의 발생 및 이에 따른 유효성 및 안전성에 대한 영향 평가

· 평가변수

(1차 공동 평가변수) W16에 리산키주맙과 위약간의 PASI90 및 sPGA clear or almost clear 달성 비율
(약동학 평가변수) 리산키주맙의 혈장 농도, 면역원성 평가 시 ADA, NAb
(안전성 평가변수) AE, 임상실험실 검사 결과, 신체 검사, 국소 내약성

- **결과**

- 유효성

■ **공동 1차 평가변수(W16의 PASI90 and sPGA 0 또는 1)에 대해 리산키주맙이 통계적으로 유의한 차이로 위약보다 반응달성률 높았음.**

① 제16주째 PASI90 달성률
위약 : 리산키주맙 =2.0%: 74.4%($p<0.001$)
② 제16주째 달성률
sPGA clear or almost clear = 5.1% :83.7%($p<0.001$)

■ 모든 순차 2차 평가변수에서도 리산키주맙이 통계적으로 유의하게 높은 달성률을 보였음.
■ 리산키주맙은 W16의 PASI75와 같은 기타 평가변수에서도 위약 및 우스테키누맙보다 우월함을 입증하였음.
■ 파트 B에서 원래 리산키주맙, 우스테키누맙으로 배정되었던 대상자는 Q12W으로 약물 투여 지속, 위약군은 W16에 리산키주맙으로 변경한 후 Q12W 투여 지속
파트 B의 모든 순차 2차 평가변수에서도 리산키주맙군이 우스테키누맙 군에 비해 모든 PASI 및 sPGA 반응 수준에서 우월하였음.

PASI90	W28	W40	W52
PBO/RZB(n=94)	67.0%	83.0%	85.1%
UST/UST(n=99)	49.0%	53.5%	50.5%
RZB/RZB(n=294)	82.3%	84.7%	80.6%

PASI100	W28	W40	W52
PBO/RZB(n=94)	38.3%	53.2%	67.0%
UST/UST(n=99)	28.3%	33.3%	30.3%
RZB/RZB(n=294)	27.8%	59.2%	59.5%

sPGA clear	W28	W40	W52
PBO/RZB(n=94)	38.3%	54.3%	67.0%
UST/UST(n=99)	28.3%	35.4%	30.3%
RZB/RZB(n=294)	58.2%	59.5%	59.5%

sPGA clear or almost clear	W28	W40	W52
PBO/RZB(n=5)	80.0%	80.0%	100%
UST/UST(n=60)	86.7%	76.7%	75.0%
RZB/RZB(n=246)	93.5%	93.1%	89.4%

■ 전반적으로 리산키주맙은 52주 동안 clear or almost clear skin을 만들어 내는 데 있어 우스테키누맙보다 우월하였으며, 이는 W12, W16, W52에서 평가한 PASI90, PASI100, sPGA clear or almost clear 달성률로서 입증되었음.
■ 지속적으로 리산키주맙을 투여받은 환자들은 일반적으로 W16에 달성했던PASI90, sPGA clear or almost clear response 반응이 persistent level을 보였음. 이 환자들은 PASI100, sPGA clear response의 경우는 W16 이후에 계속 개선되었으며, W52에는 약 60% 환자가 complete clearance을 달성했음.
위약→리산키주맙 스위치한 대상자들 또한 질병 중증도에 있어 실질적인 개선을 경험하였음.
■ 손톱 건선, 손발바닥 건선, 두피 건선에 대해 W16에 실시한 개선 평가
: 리산키주맙은 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 보였음. 이러한 개선들은 리산키누맙 지속 투여군에서 일관되었음.

- 약동학

■ 리산키주맙은 W16에 거의 항정상태에 도달.
■ 위약→리산키주맙으로 스위치한 경우 W40에 리산키주맙 지속투여군과 유사한 항정상태에 도달

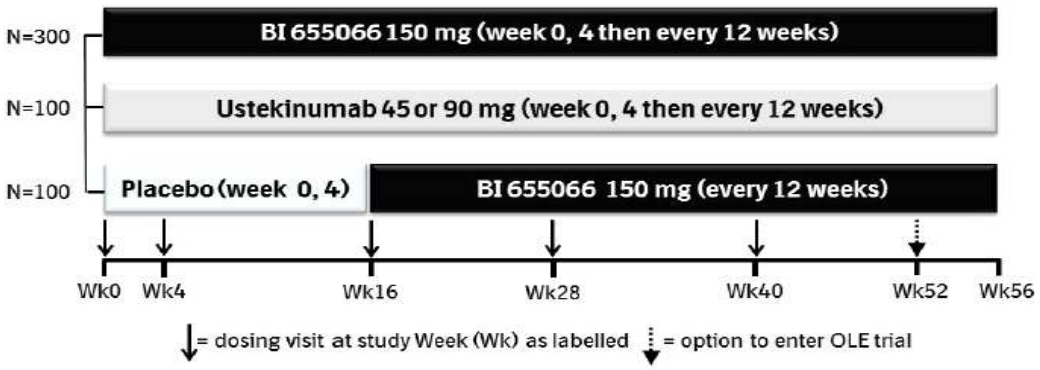
- 안전성

■ 안전성 프로파일은 리산키주맙, 위약, 우스테키누맙 투여군간에 전반적으로 유사하며 전반적으로 양호한 내약성을 보임.

(M16-008)(1311.3) 중등증에서 중증의 판상형 건선 환자를 대상으로 유지치료제로서 BI 655066 (risankizumab)을 대조약 우스테키누맙 및 위약과 비교하기 위한 무작위배정 이중 눈가림 임상시험 (UltIMMa-1)

- **적응증 및 시험대상자 수** : 중등증에서 중증 만성 판상형 건선 환자 506명
- **설계** : 52주 동안 BI 655066 vs. 우스테키누맙, 위약 비교하기 위한 위약 및 활성약 대조 이중 눈가림, 이중 위약, 무작위배정, 평행설계(치료기간 40주)
  BI655066 :우스테키누맙 : 위약 =3:1:1 무작위배정

그림 3.1: 1 임상시험 디자인



► BI 655066 : W0, W4, 이후에는 매12주마다 150mg(매 회 75mg 시린지 2개) SC
► 대조약 : W0, W4에 위약/W0, W4, 이후 매12주마다 우스테키누맙(45mg 또는 90mg)
► 파트 A : W0~W16까지 기간/ 파트 B : W16 이후의 기간

- **목적**

: 중등증에서 중증의 만성 판상형 건선 환자를 대상으로 BI 655066 의 유효성 및 안전성을 ustekinumab 및 위약과 비교하여 평가

- **평가변수**

- 1 차 평가변수(공동) : 제16 주에 PASI 90, sPGA 점수가 clear or almost clear
- 안전성 기준 : 신체 검사, 활력징후, 12-lead ECG, 실험실적 검사, AE, SAE, 국소 내약성

- **결과**

- <u>유효성</u>

■ 공동 1차 평가변수인 16주째 PASI90 달성 및 sPGA clear or almost clear 환자 비율은 두 평가변수 모두에서 리산키주맙이 통계적으로 유의하게 대조약 대비 우월하였음.
- PASI90 달성률 : 위약은 4.96%, 리산키주맙은 75.3%(차이 70.3%, p<0.001)
- sPGA clear or almost clear 달성률 : 위약은 7.8%, 리산키주맙은 87.8%(차이 79.9%, p<0.001)
- 하위군 분석(연령, 성별, 흡연, 베이스라인 점수, 이전 치료, 지역 등)
공동 1차 평가변수 2가지에 대해 모두 위약군보다 리산키주맙이 통계적으로 유의하게 높은 달성률을 입증하였음.

■ (파트 A) W0~W16
16주째 평가한 모든 순차 2차 평가변수에서도 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었음.

(파트 B)

원래 리산키누맙이나 우스테키누맙 배정군은 Q12W로 배정약물 지속 투여.

위약군에 배정된 환자들은 W16, 이후 Q12W로 리산키주맙 투여

→ 파트 B에서 모든 순차 2차 평가변수 측면에서도 리산키주맙은 우스테키누맙에 비해 우월함을 일관되게 입증하였음(모든 PASI 및 sPGA 반응 점수)

순차 평가변수가 아닌 기타 평가변수에서도 리산키누맙이 위약과 우스테키누맙보다 통계적으로 우월했음.

- 전반적으로 피부를 clear or almost clear하게 하는 데 있어 리산키주맙은 우스테키누맙보다 통계적으로 유의한 차이를 보이며 우월함을 입증하였음(PASI90, PASI100, sPGA clear or almost clear at W12, W16, W52).
- 리산키주맙을 지속적으로 투여받은 환자는 일반적으로 W16에 달성한 PASI90 및 sPGA clear or almost clear 반응 수준을 지속적으로 유지하였음.
  한편 PASI100 및 spGA clear response는 W16 이후에 지속적으로 개선되어 W52에는 완전한 제거 달성한 비율이 약60% 였음.
- 처음부터 위약은 투여받은 대상자는 리산키주맙으로 스위치한 후 질환의 상당한 개선을 경험하였음.

	W22	W28	W34	W40	W46	W52
PASI90(%)						
PBO/RZB	100	100	100	100	100	100
UST/UST	92.9	83.3	83.3	69.0	69.0	69.0
RZB/RZB	96.5	91.3	94.3	92.1	90.4	88.6
PASI100(%)						
PBO/RZB	0%	0	0	0	0	0
UST/UST	91.7%	91.7%	83.3	75.0	66.7	66.7
RZB/RZB	83.5%	79.8%	75.2	78.9	79.8	81.7
sPGA clear						
PBO/RZB	100	100	100	100	100	100
UST/UST	92.9	85.7	92.9	71.4	64.3	64.3
RZB/RZB	83.0	77.7	75.9	79.5	80.4	81.3

- 손톱 건선, 손발바닥 건선, 두피 건선에 대한 효과
  : 리산키누맙은 W16에 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이를 보였음. 이러한 개선사항은 지속 리산키주맙 투여군에서 일반적으로 지속되었음

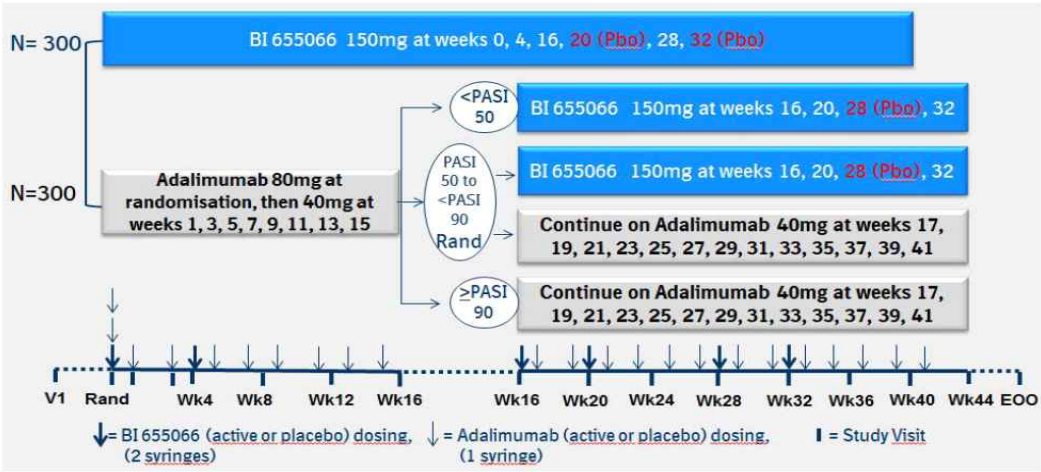
- 안전성

- 리산키주맙, 위약, 우스테키누맙 투여군간 W16까지의 안전성 프로파일은 일반적으로 유사.
  (AE, SAE, 중증 AE, 시험약 관련 AE, 투여 중단 관련 AE, 관심 AE등의 발생률)
  W52까지도 AE, SAE, 중증 AE, 시험약 관련 AE, 투여 중단 관련 AE의 발생률은 일반적으로 낮은 편이었고 리산키주맙 투여군과 우스테키누맙 투여군간 유사했음.
- 실험실 검사결과, 활력징후, ECG 결과에서 주목할 만한 변화는 없었음.
- 심혈관계 이벤트 (눈가림된 외부 전문가에 의해 심장, 심혈관계, 혈전성 이벤트 등)로 판정받은 사례
  - W52까지는 MACE 경험한 대상자는 없었음. 이 중 심각하거나 약물 투여를 중단할 정도의 CV event는 없었음.
- 감염 : 리산키주맙 투여군이 우스테키누맙 투여군과 유사함

(4) (M16-010) (1311.30)아달리무맙 투여 후 불완전한 반응을 보이는 중등도에서 중증 판상 건선 환자에서 16주 이후 리산키주맙으로 투여하여 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 BI655066/ABBV-006 vs. 아달리무맙의 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군 시험(IMMvent)

- **적응증 및 시험대상자 수** : 중등도에서 중증 만성 판상 건선 환자(18세 이상)
  605명(아달리무맙 304명, 리산키주맙 301명)

- **설계** : 3상, 다기관, 다국가, 무작위배정, 이중 눈가림, 이중 위약, 활성 대조, 평행군/44주



► BI 655066 : W0, W4, 이후에는 매12주마다 150mg(매 회 75mg 시린지 2개) SC
► 아달리무맙 : W0에 80mg, W1,3,5 이후 격주로 40mg
► 자가 투여
: 아달리무맙은 W1, W3부터, BI655066은 W4부터 자가 투여 가능
► M16-010 시험 완료 대상자는 공개라벨 연장시험(M15-997)에 참여 가능
► 재무작위배정
: 처음에 아달리무맙 배정군 중 W16에 PASI50~<PASI90인 대상자들을 1)아달리무맙 지속 투여, 2) 리산키주맙 스위치로 재-무작위배정

- **목적**

16주째에 아달리무맙에 불충분한 반응을 보인 환자를 대상으로 계속 아달리무맙을 투여하거나 리산키주맙으로 스위치한 후의 유효성 및 안전성 평가. 약동학 및 ADA 발생률 및 그의 영향 평가

- **평가변수**

(공동 1차 평가변수) 16주째 PASI90 달성 및 sPGA 점수 clear or almost clear 달성

- **결과**

- 유효성

■ 파트 A에서 공동 1차 평가변수인 16주째 PASI90 및 sPGA clear or almost clear 가 달성되었음. 각 평가변수에서 리산키주맙이 아달리무맙군에 비해 우월함이 입증되었음.
: 16주째 PASI90 달성률은 아달리무맙 투여군이 47.4%, 리산키주맙 투여군이 72.4%로 통계적으로 유의한($p<0.001$) 차이를 보였으며, sPGA clear or almost clear 달성률도 아달리무맙 투여군이 60.2%, 리산키주맙 투여군이 83.7%로 통계적으로 유의한($p<0.001$) 차이를 보였음.

또한 모든 순차 2차 평가변수(16주째 PASI75, PASI100) 에서도 통계적으로 유의하게 리산키주맙이 우월함이 입증되었음.

■ 파트 B

: 16주째 아달리무맙에 부적절한 반응(PASI50~<PASI90)을 보인 대상자들은 아달리무맙을 계속 투여하는 군 또는 리산키주맙으로 스위치하는 군으로 재 무작위배정되었음.

: 리산키주맙으로 스위치한 대상자가 아달리무맙을 계속 투여한 대상자보다 W44에 PASI90 달성에 있어 통계적으로 유의하게 높았음.

PASI90 달성 아달리무맙 투여 유지군 : 리산키주맙 스위치군 = 21.4% : 66.0%(차이 45.0%, p<0.001)

: 파트 B의 순차적 2차 평가변수에서도 리산키주맙으로 스위치한 대상자들은 아달리무맙 지속 투여군에 비해 W44에 PASI100 달성에 있어 통계적으로 유의하게 높았음

아달리무맙 유지: 리산키주맙 스위치군 = 7.1% : 39.6%(P<0.001)

■ 파트 B로 재무작위배정될 때 <PASI75 vs. ≥PASI75에 따라 이들의 W44 PASI90 달성률을 비교한 결과, 모두 리산키주맙으로 재배정된 군이 PASI90 달성률이 아달리무맙 유지군보다 통계적으로 유의하게 높았음.

■ 아달리무맙 비반응자(<PASI50)→리산키주맙 스위치한 대상자는 아달리무맙 부적절 반응자→리산키주맙 스위치한 대상자와 유사한 수준으로 개선되었음.

: W44에 PASI90 달성률 60.5%(23/38명), sPGA clear or almost clear 달성률 63.2%

■ 손발바닥 건선 및 두피 건선에 있어 W16에 리산키주맙의 통계적으로 유의한 개선 결과를 보였음. 이러한 개선은 리산키주맙을 지속투여할 때 유지되었음.

- 약동학

■ 중등도에서 중증 판상 건선 환자에게 리산키주맙을 150mg SC로 W0, W4, 이후 Q12W로 투여하였을 때 기하 평균 trough 혈장 농도 :짧은 투여 간격으로 인해 W4에 리산키주맙 농도가 최대였다가 W16~W28 사이에는 유사해지며, 이것은 W16에 거의 항정상태에 도달했음을 시사함. W16에 아달리무맙→리산키누맙으로 스위치한 대상자도 첫 투여 28주후에는 리산키주맙 투여 후 W44인 농도와 유사해졌음.

- 면역원성

: 1회 이상 리산키주맙 투여 대상자 중 투여 전 ADA 발생률은 8%, 투여 후 약25%. 이 중 절반이 NAb 양성이었음. ADA 양성 대상자의 대부분이 낮은 역가를 가졌음.

: 아달리무맙→리산키주맙 스위치 대상자에서 리산키주맙에 대한 ADA나 NAb이 영향을 미친다는 증거는 없었음. ADA의 발생은 리산키주맙 혈장 노출에 명확한 영향을 미치지 않았음.

- 안전성

■ 파트 A에서 아달리무맙과 리산키주맙 투여군간 AE, SAE, 투여중단 관련 AE는 유사하였음.
아달리무맙 비반응자→리산키주맙 vs. 아달리무맙 부적절 반응자 →리산키주맙의 AE 프로파일 유사.

■ 감염 : 아달리무맙 투여군과 리산키주맙 투여군이 유사함

6.3.2 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

(M15-997)(1311.31) 중등도에서 중증 판상 건선에 대한 유지요법에 대한 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 공개라벨(연장) 시험

(1311.8) 강직성 척추염 환자에서 BI655066 피하 투여 후 3가지 regimen간의 48주, 2상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 개념 증명 및 용량 탐색 시험

(M15-993(1311.6) 이전에 TNF 저해제를 투여해 본적이 없거나, 투여해본 적이 있는 중등도에서 중증 활성 크론병 환자에서 리산키주맙의 유효성, 약동학, 안전성을 평가하기 위한 2상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 반복투여, 위약 대조, 평행군 시험

(M16-002)(1311.5) 활성 건선성 관절염 환자에 리산키주맙 투여하는 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 개념증명, 용량 범위 시험

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험은 건선 환자 대상으로 8건의 임상시험자료를 제출하였으며, 기타 적응증으로 크론병 2상 1건, 건선성 관절염 2상 1건, 강직성 척추염 2상 1건을 제출하였음.

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 M15-995 (1311.28) (UltIMMa-2) 임상시험, M16-008 (1311.3) (UltIMMa-1) 임상시험, M15-992 (1311.4) (IMMhance) 임상시험, M16-010 (1311.30) (IMMvent) 4건임. 모든 임상시험은 공동 일차 결과변수인 16주차에서의 PASI 90 및 sPGA가 0 또는 1인지의 여부를 평가했으며, 추가적으로 더 긴 기간에 걸쳐 리산키주맙 요법을 평가.

- 핵심 3상시험의 1차 평가변수 평가 결과 분석

	PASI90(%)				sPGA clear or almost clear			
	위약	RZB	p 값	UST	위약	RZB	p 값	UST
M15-995 (1311.28)	2/98 (2.0)	220/294 (74.8)	<0.001	47/99 (47.5) (p<0.001)	5/98(5.1)	246/294 (83.7)	<0.001	61/99 (61.6) (p<0.001)
M16-008 (1311.3)	5/102 (4.9)	229/304 (75.3)	<0.001	42/100 (42.0)	8/102(7.8)	267/304 (87.8)	<0.001	63/100 (63.0) (p<0.001)
M15-992 (1311.4)	2/100 (2.0)	298/40 7(73.2)	<0.001		7/100(7.0)	340/407 (83.5)	<0.001	
	아달리무맙	RZB	p 값		아달리무맙	RZB	p 값	
M16-010 (1311.30)	144/304(47.4)	218/301(72.4)	<0.001		183/304 (60.2)	252/301(8 3.7)	<0.001	

- 리산키주맙은 3상 시험들에서 첫16주 동안의 공동 1차 평가변수에 있어 모두 통계적으로 우월함을 입증하였고, 이 결과는 52주 장기투여시에도 유지되었음. 함께 평가한 활성 대조약 우스테키누맙이나 아달리무맙과의 비교 시에도 리산키주맙은 단기 및 장기 유효성 측면에서 우월성을 입증하였음.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이 약의 안전성 프로파일은 위약이나 다른 활성 대조약과 유사하였으며, 면역원성 발생에 따른 약동학, 유효성 및 안전성에 대한 영향은 거의 없다고 판단됨. 관심이상사례인 감염, 심혈관계 이벤트 등은 다른 위약군이나 활성 대조군보다 유의미하게 높지 않았음.

6.4. 가교자료

• 가교시험 평가 보고서 제출

1) 한국인 시험대상자가 포함된 3상 시험 2건(M16-008 (1311.3), M16-992(1311.4) :총 101명/1013명
2) 한국인 시험대상자가 포함된 아시아인 시험대상자에서의 약동학 및 면역원성 자료
   - 1상 시험(1311.16), 3상 시험 4건

• 가교평가에 대한 심사자 의견

- 한국인 시험대상자의 약동학 프로파일(면역원성 포함), 유효성 및 안전성 프로파일은 글로벌 전체 시험대상자 집단 및 다른 아시아 시험대상자 집단의 결과와 전반적으로 유사하였음. 따라서 글로벌 집단의 임상시험 결과를 기반으로 한 성인 건선 환자에서의 리산키주맙 0주째, 4주째, 이후 12주 간격의 피하투여를 용량 조정없이 한국인에서 적용가능하다고 판단됨

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 전반적으로 리산키주맙은 광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선 환자에게 임상적 유익성을 제공할 수 있을 것으로 판단됨.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 미국 2019.4.23., 유럽 2019.4.30. 품목허가:

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

- 건선을 효능·효과로 가지고 있는 기허가 생물의약품(휴미라, 스텔라라, 코센틱스, 탈츠)과의 비교표 제출

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국애브비(주)	**허가일**	2019.12.3
제품명	스카이리치프리필드시린지주(리산키주맙,유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Version 1.2 (2019.11) (Core ver 1.0)
주성분 및 함량	이 약 1 프리필드 시린지(0.83mL) 중 리산키주맙 75.0 밀리그램		
효능·효과	광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
MACE	·일반적 의약품 감시 활동 : 「약사법」 제 37 조의 3 및 [별표 4 의 3] 의약품등 시판 후 안전관리 기준에 따른 시판 후 안전관리 업무 등 ·추가적인 의약품 감시 활동 국내 사용성적 조사	없음
중대한 감염	상동	첨부문서
악성 종양	상동	없음
중대한 과민반응	상동	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
임신 및 수유 중 사용	·일반적 의약품 감시 활동 : 「약사법」 제 37 조의 3 및 [별표 4 의 3] 의약품등 시판 후 안전관리 기준에 따라 시판 후 안전관리 업무를 시행하는 등 일반적인 의약품 감시 활동(안전성 정보의 보고, 정기적인 최신 안전성 정보 보고)	첨부문서
만성 HBV 또는 만성 HCV 감염 환자에서의	·일반적 의약품 감시 활동 : 「약사법」 제 37 조의 3 및 [별표 4 의 3] 의약품등 시판 후 안전관리 기준에 따라	없음

사용	시판 후 안전관리 업무를 시행하는 등 일반적인 의약품 감시 활동(안전성 정보의 보고, 정기적인 최신 안전성 정보 보고) ・추가적인 의약품 감시 활동 : 국내 사용성적 조사	
적합하게 치료된 피부의 기저 또는 편평세포암종이나 자궁경부 제자리암을 제외하고 종류를 불문한 기록으로 입증된 활동성 악성질환이 있거나 악성종양이 의심되거나 스크리닝 전 5년 이내에 악성종양의 병력이 있는 환자에서의 사용	・일반적 의약품 감시 활동 : 「약사법」 제 37 조의 3 및 [별표 4 의 3] 의약품등 시판 후 안전관리 기준에 따라 시판 후 안전관리 업무를 시행하는 등 일반적인 의약품 감시 활동(안전성 정보의 보고, 정기적인 최신 안전성 정보 보고) ・추가적인 의약품 감시 활동 : 국내 사용성적 조사	없음