의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.12.23.</td><td>접수번호</td><td>20210279117</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국노바티스㈜</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">코센틱스우노레디펜300mg/2mL(세쿠키누맙,유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">세쿠키누맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사제
함량 : 1 프리필드시린지펜(300mg/2ml) 중 세쿠키누맙 300 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">판상건선, 건선성 관절염, 축성 관절염</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">1) 판상 건선
이 약은 1회 300mg으로 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다.
(상세내용 생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.11.01.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) : -
유럽(EMA) : 2020.11.20. 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사관, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 최민정 주무관, 오우용 연구관(정지원 과장)
(기시) 최예진 주무관, 오우용 연구관(정지원 과장)</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>조성혜 심사관, 이경욱 사무관, 김은주 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1) 판상 건선 : 광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 성인에서 중등도에서 중증의 판상 건선 치료 2) 건선성 관절염 : 기존 DMARD 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 건선성 관절염을 가진 성인 환자의 치료. 이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 함께 투여할 수 있다. 3) 축성 척추관절염 - 강직성 척추염 : 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 강직성 척추염을 가진 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

1) 판상 건선 이 약은 1회 300mg으로 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다. 임상 반응에 따라 체중 90kg 이상의 환자에서는 1회 300mg 유지용량으로 매 2주마다 투여할 수 있다. 2) 건선성 관절염 이 약은 1회 150mg으로 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다. 임상반응에 따라 용량을 1회 300mg으로 증량할 수 있다. 중등도에서 중증의 판상 건선을 동반하는 환자에 대해서는 판상 건선의 용법·용량을 따르도록 권장된다. 항-TNFα 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 환자에게 이 약은 1회 300mg으로 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다.

3) 축성 척추관절염
- 강직성 척추염
이 약은 1회 150 mg으로 제 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고, 그 이후에는 매 4주마다 피하투여한다. 임상 반응에 따라 용량을 1회 300 mg로 증량할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분들에 중증 과민성이 있는 환자
2) 임상적으로 중요한 활성 감염이 있는 환자

2. 약물이상반응
18,000명 이상의 환자들이 다양한 적응증 (판상 건선 및 그 밖의 자가면역 질환)을 대상으로 한 눈가림 및 공개 라벨 임상시험에서 이 약으로 치료 받았는데, 이는 30,565명의 환자-년 (patient-year) 노출에 해당된다. 이들 중, 11,500명의 환자들이 적어도 1년 동안 이 약에 노출되었다.
1) 판상 건선
치료 개시 이후 12주까지 위약과 비교하여 이 약의 안전성을 평가하기 위해 판상 건선에 대한 4건의 위약 대조 제3상 임상시험들이 통합 분석되었다. 총 2,076명의 환자들이 평가되었다(150 mg 투여군 환자 692명, 300 mg 투여군 690명, 그리고 위약 투여군 694명). 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응 (adverse drug reaction, ADR)은 상기도 감염 (코인두염, 비염이 가장 빈번함)이었다. 반응의 중증도는 대부분 경증이거나 중등증이었다.
판상 건선 대상 제3상 임상시험의 위약 대조 기간에 약물이상반응으로 인해 치료를 중단한 환자의 비율은 대략 이 약에서 1.2%이고 위약군에서 1.2%였다.
아래 표의 임상시험 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 목록이 작성된다. 각 기관계 분류 내에서 약물이상반응은 빈도에 따라 기재되며 가장 빈번한 반응이 첫 번째에 제시된다. 각 빈도 그룹 내에서, 약물이상반응 심각한 정도가 감소하는 순서로 제시된다. 그리고 각 약물이상반응에 대해 상응하는 빈도 범주는 다음과 같은 기준에 근거한다 (CIOMS Ⅲ).
- 매우 흔하게 (≥1/10)
- 흔하게 (≥1/100에서 <1/10)
- 흔하지 않게 (≥1/1,000에서 <1/100)
- 드물게 (≥1/10,000에서 <1/1,000)
- 매우 드물게 (<1/10,000)

표1. 건선 임상시험1)중 발생한 약물이상반응

약물이상반응	세쿠키누맙		위약 (N=694) n (%)	빈도 범주2)
	300 mg (N=690) n (%)	150 mg (N=692) n (%)		
감염				
상기도감염	117(17.0)	129 (18.6)	72 (10.4)	매우 흔하게
구강 헤르페스	9 (1.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	흔하게
구강 칸디다증	4 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	흔하지 않게
무좀	5 (0.7)	5 (0.7)	0 (0)	흔하지 않게
혈액 및 림프계 질환				
중성구감소증	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0)	흔하지 않게
눈 질환				
결막염	5 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.1)	흔하지 않게
호흡기, 흉부 및 종격 질환				
콧물	8 (1.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	흔하게
위장관 질환				
설사	28 (4.1)	18 (2.6)	10 (1.4)	흔하게
염증성 장질환 (크론병 및 궤양성 대장염 포함)3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0)	흔하지 않게
피부 및 피하조직 질환				
두드러기	4 (0.6)	8 (1.2)	1 (0.1)	흔하게

1) 12주 치료 기간 동안 이 약 300 mg, 150 mg 또는 위약에 노출된 판상 건선 환자 대상의 위약 대조 임상시험들 (제3상)
* 비 건선 임상시험에서 1건의 아나필락시스 반응이 관찰되었음.
2) 약물이상반응의 빈도는 모든 세쿠키누맙 그룹에서 관찰된 최고 백분율에 근거한다.
3) 시판후 보고에 근거하여 추가된 약물이상반응. 빈도는 판상건선 환자에 대한 위약-대조 (3상) 임상시험에 근거하였다.

자발보고 및 문헌사례를 통한 시판 후 보고를 통해 다음과 같은 약물이상반응이 확인되었다. 이 약물이상반응은 불분명한 크기의 집단에서 자발적으로 수집된 정보이므로 그 발생 빈도를 신뢰성 있게 추측할 수 없어 빈도 미상으로 분류하였다. 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 나열되었고, 각 기관계 내에서는 약물이상반응의 중증도가 감소하는 순서로 제시된다.

표2. 자발보고 및 문헌에 따른 약물이상반응 (빈도 미상)

- 자발보고 및 문헌에 따른 약물이상반응 (빈도 미상)

감염 : 점막 및 피부 칸디다증

위장관질환 : 염증성 장질환 (크론병 및 궤양성 대장염 포함)

피부 및 피하조직 질환 : 발한 이상 습진

● 감염

판상 건선 대상 임상시험의 위약 대조 기간에 (최대 12주 동안 이 약을 투여 받은 총 1,382명의 환자와 위약을 투여 받은 694명의 환자) 감염은 위약을 투여 받은 환자의 18.9%와 비교하여 이 약을 투여 받은 환자의 28.7%에서 보고되었다. 이들 대부분은 경증 또는 중등증이었다. 심각한 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 0.14%와 위약을 투여 받은 환자의 0.3%에서 발생했다.

전체 치료 기간에 걸쳐 (대다수의 환자에서 최대 52주 동안 이 약을 투여 받은 총 3,430명의 환자) 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 47.5%에서 보고되었다 (추적조사에서 환자-년 당 0.9). 심각한 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 1.2%에서 보고되었다 (추적조사에서 환자-년 당 0.015).

건선성 관절염과 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염)의 임상시험에서 관찰된 감염의 발생 비율은 건선 임상에서 관찰된 비율과 유사하였다.

● 호중구감소증

위약보다 이 약을 투여한 환자에서 호중구감소증이 더 빈번하게 관찰되었으나 대부분의 경우 경증이고 일시적이었으며 회복되었다. 0.5~1.0 x 109/L 미만 (CTCAE 3등급)의 호중구 감소증이 이 약을 투여한 3,430명 중 18건 (0.5%)에서 보고되었으며 18건 중 15건에서는 용량 의존성과 시간 관련성이 없었다. 좀 더 중증의 호중구감소증은 보고되지 않았다. 표준 치료에 일반적인 반응을 보이며 이 약의 투여 중단을 필요로 하지 않은 심각하지 않은 감염이 3건이었다.

● 과민반응

임상시험 중 이 약에 대한 두드러기와 드문 아나필락시스 반응이 관찰되었다.

● 면역원성

건선, 건선성 관절염 및 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염)의 임상시험에서, 세쿠키누맙에 대한 항체는 52주의 치료에서 이 약을 투여 받은 환자의 약 1%미만에서 발생하였다. 약물 투여 후 발생한 항-약물 항체의 약 절반은 중화 항체였으나 이는 임상적 유효성의 소실 또는 비정상적인 약동학과는 관련이 없었다.

2) 건선성 관절염

2,754명의 (이 약 1,871명과 위약 883명) 환자를 대상으로 한 5 개의 위약 대조 건선성 관절염 시험에서 총 4,478명의 환자-년 노출로 약이 연구되었다. 이 약으로 치료한 건선성 관절염 환자들에서 관찰된 안전성 프로파일은 건선에서의 안전성 프로파일과 일관성이 있었다.

3) 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염)

이 약은 816명의 (이 약 544명과 위약 272명) 강직성 척추염 환자를 대상으로 한 세

개의 위약 대조 시험에서 연구되었다. 이 약으로 치료한 환자에 대한 노출 기간 중앙값은 AS 1 임상시험에서 469일, AS 2 임상시험에서 460일, AS 3 임상시험에서 1,142일이였다. 이 약은 555명의 비방사선학적 축성 척추관절염 환자를 대상으로 위약 대조 시험에서 연구되었고 (이 약 369명과 위약 186명), 이는 총 588명의 환자-년(patient-year) 노출에 해당한다 (이 약 치료 환자의 노출기간 중앙값: 395일). 이 약으로 치료한 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염) 환자들에서 관찰된 안전성 프로파일은 건선에서의 안전성 프로파일과 일관성이 있었다.

3. 일반적 주의

1) 감염

이 약은 감염 위험성을 증가시킬 가능성이 있다. 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자에서 감염이 관찰되었다. 이들 대부분은 경증이나 중등증의 감염이었다. 만성 감염이나 재발성 감염 과거력이 있는 환자를 대상으로 이 약의 사용을 고려할 때에는 주의를 기울여야 한다.

환자들이 감염을 시사하는 징후 또는 증상이 발생하면 진찰을 받도록 하여야 한다. 환자에게 중대한 감염이 발생하는 경우 해당 환자를 면밀하게 모니터링해야 하고 감염이 치료될 때까지 이 약을 투여해서는 안 된다. 임상시험에서 결핵에 대한 감수성 증가는 보고되지 않았다. 그러나 이 약은 활동성 결핵 환자에게 투여해서는 안 된다. 잠복 결핵 환자를 대상으로 이 약 투여를 시작하기 전에는 항결핵 치료가 고려되어야 한다.

2) 염증성 장질환 (IBD)

임상시험에서 염증성 장질환의 악화가 (일부 사례는 중대함) 이 약과 위약 투여군 모두에서 관찰되었기 때문에 염증성 장질환 (예, 크론병 및 궤양성 대장염)이 있는 환자에게 이 약을 처방할 때에는 주의해야 한다. 시판 후 조사에서 새로 발현되는 염증성 장질환이 보고되었다. 이 약을 투여 받는 염증성 장질환 환자들은 면밀하게 추적관찰 되어야 한다.

3) 과민반응

임상시험 중 이 약을 투여 받은 환자에게서 아나필락시스 반응이 드물게 관찰되었다. 아나필락시스 또는 그 밖의 심각한 알레르기 반응이 발생하는 경우 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

4) 라텍스에 민감한 환자

프리필드시린지/펜에서 제거할 수 있는 마개는 천연 고무 라텍스의 유도체를 함유한다. 마개에서 천연 고무 라텍스가 검출되지는 않았다. 그럼에도 불구하고 라텍스에 민감한 환자에서 프리필드시린지/펜의 사용에 대한 안전성은 연구된 바 없으며 과민

성 반응에 대한 잠재적인 위험성을 완전히 제외할 수는 없다.

5) 백신 접종

생백신은 이 약과 함께 투여해서는 안 된다. 이 약을 투여 중인 환자는 불활성화 백신 또는 사백신 접종을 함께 받을 수 있다. 한 연구에서 수막구균 (meningococcal) 및 불활성화 인플루엔자 (influenza) 백신 접종 이후 이 약을 투여 받은 환자와 위약을 투여 받은 환자에서 유사한 비율로 적절한 면역 반응을 보였는데 이 때 적절한 면역반응이란 수막구균 및 인플루엔자 백신에 대한 항체 역가가 적어도 4배 증가함을 나타낸다. 이 결과는 이 약이 수막구균 및 인플루엔자 백신에 대해 체액성 면역반응을 억제하지 않음을 보여준다.

6) 병용한 면역억제제의 영향

건선 임상시험에서 이 약과 생물의약품을 포함한 면역억제제나 광선요법을 병용하였을 때의 안전성 및 유효성을 평가한 적은 없다.

4. 상호작용

생백신은 이 약과 함께 투여해서는 안 된다. 판상 건선 환자를 대상으로 한 연구에서, 세쿠키누맙과 미다졸람 (CYP 3A4 기질)간 상호작용은 관찰되지 않았다. CYP450 효소의 발현에 대한 IL-17A의 역할에 대해서는 직접적인 증거가 없다. 만성 염증이 발생한 경우 사이토카인의 증가에 의해 일부 CYP450 효소의 형성이 억제되었다. 따라서 IL-17A 저해제인 이 약과 같은 항염증 치료가 CYP450으로 대사되는 병용약물의 노출 수준을 낮게 하면서 CYP450의 정상화를 가져올 수도 있다. 따라서 개별적인 용량 조절이 필요한 약물의 투여 (예, 와파린) 시 좁은 치료역을 가진 CYP450 기질에 대해 임상적으로 유의한 영향을 무시할 수는 없다. 이 약 투여를 시작하기 전에 이러한 종류의 약물을 투여하고 있는 환자는 치료 모니터링을 고려해야 한다. 이 약은 건선성 관절염과축성 척추관절염을 포함하는 관절염 시험에서 메토트렉세이트(MTX)와/또는 코르티코스테로이드와 함께 병용 투여된 바 있으며 상호작용은 관찰되지 않았다.

5. 임부, 수유부 및 가임 여성에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임신한 여성에서 이 약의 사용에 대한 적절한 자료는 존재하지 않는다. 동물시험에서는 임신, 배자/태자 발생, 분만, 또는 출생 후 발달에 대해 직접 또는 간접적인 유해 영향을 보여 주지 않는다. 동물에서의 생식발생독성시험이 항상 인간 반응을 예측하는 것은 아니기 때문에 예방적인 차원에서 임부에서는 이 약의 사용을 피하는 것이 낫다.

- 동물 연구

사이노몰거스 원숭이에 대한 태아 발달 연구에서, 세쿠키누맙을 기관형성기와 후기 임신기에 투여했을 때 모체독성, 태아독성 또는 최기형성을 보이지 않았다.
마우스에 대한 출생 전/후 발달 연구에서 항뮤린 IL-17A 항체의 바람직하지 않은 영향은 관찰되지 않았다. 이 연구에서 사용된 높은 용량은 IL-17A 억제 및 활동 측면에서 최대 유효 용량을 초과하였다.
2) 수유부에 대한 투여
이 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 면역글로불린은 모유로 분비되고 이 약이 모유 섭취 후 전신적으로 흡수되는지 여부는 알려져 있지 않다. 영아에 대한 이 약의 이상사례의 잠재적인 가능성이 있기 때문에 이 약을 투여하는 도중이나 이 약 투여 20주 후까지는 수유를 중단할지 또는 이 약의 투여를 중단할지 여부를 수유의 유익성과 모체에 대한 이 약 투여에 대한 유익성을 고려하여 결정해야 한다.
3) 가임 여성에 대한 투여
가임 여성은 이 약을 투여하는 동안과 투여 후 20주 이상 효과적인 피임 방법을 사용해야 한다.
4) 생식능력
이 약의 인간의 생식능력에 미치는 영향은 평가된 바 없다. 동물 시험은 생식능력 측면에서 직접 또는 간접적인 유해 영향을 보여 주지 않았다.

6. 신장애 환자 및 간장애 환자에 대한 투여
이 약은 신장애 환자 및 간장애 환자를 대상으로 특별히 연구된 바 없다.

7. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아 환자에서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 노인에 대한 투여
65세 이상 노인에서의 용량조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여 시의 처치
임상시험에서 과량 투여 사례는 보고된 바 없다. 임상시험에서 30 mg/kg에 이르는 용량 (약 2,000~ 3,000 mg)이 용량 제한 독성 없이 정맥 내 투여되었다. 과량 투여가 발생한 경우, 이상반응의 모든 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링하고 즉시 적절한 대증 치료를 시작하는 것이 권장된다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 피하주사로 투여한다.
2) 이 약은 연한 피부, 멍든 피부, 붉은 피부, 단단한 피부 부위 또는 피부가 떨어져 나간 부위에는 주사하지 않는다. 또한 흉터가 있거나 튼살이 있는 부위는 피해야 한다.
3) 피하 주사 기술에 대한 적절한 훈련 이후, 의사가 적절하다고 판단하는 경우 환자는 이 약을 자가 주사할 수 있다. 그러나 의사는 환자를 적절하게 추적 관찰해야 한다.

11. 저장상의 주의사항

1) 이 약은 2 ~ 8℃에서 냉장보관한다.
2) 이 약은 냉동보관하지 않는다.
3) 이 약은 30℃를 초과하지 않는 실온에서 1 회에 한하여 최대 4 일 동안 보관할 수 있으며, 실온 보관되었던 제품은 다시 냉장 보관해서는 안된다.
4) 이 약은 빛으로부터 보호하기 위해 외부 포장 그대로 보관한다.
5) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보
이 약은 염증성 사이토카인인 interleukin-17A (IL-17A)에 선택적으로 결합하여 중화시키는 인간 IgG1 항체이다. 이 약은 IL-17A를 표적으로 작용하여 IL-17 수용체와의 상호 작용을 억제하는데, 이 수용체는 각질 형성 세포 및 활막 세포를 포함하는 다양한 세포 표면에 발현된다. 결과적으로 이 약은 염증성 사이토카인, 케모카인 및 조직 손상 유발 물질의 발현을 억제하고 IL-17에 의한 자가면역 반응 및 염증성 질환을 감소시킨다. 임상적으로 적절한 양의 이 약이 피부에 도달하고 국소 염증 지표들을 감소시킨다. 이 약 투여의 직접적인 결과로서, 판상 건선 상처 부위에 나타나는 홍반, 피부 경화 및 표피 탈락을 감소시킨다. IL-17A는 자연적으로 만들어지는 사이토카인으로서 정상적인 염증 및 면역 반응과 관련되어 있다. IL-17A는 판상 건선, 건선성 관절염 및 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염)에서 주요 역할을 한다. 판상 건선, 건선 관절염, 축성 척추관절염 환자의 혈액 및 판상 건선 환자의 발병 부위인 피부에서 IL-17A 분비 림프구와 선천성 면역 세포 수 및 IL-17A 수치가 증가하였다. IL-17A는 정상 피부에서보다 판상 건선 환자의 환부에서 높게 발현된다. 또한, 건선성 관절염 환자의 관절 활막액 속에서 IL-17을 분비하는 세포가 더 많이 관찰된다. 축성 척추관절염 환자의 경추후관절의 연골 하골수에서 IL-17 분비 세포의 수가 현저하게 더 높았다. IL-17A의 억제가 강직성 척추염의 치료에 효과가 있는 것으로 확인되어, 축성 척추관절염에서 이 사이토카인의

중요한 역할을 확립하였다 [3)임상시험 정보 참조].
또한, IL-17A는 조직 염증, 호중구 침습, 골 및 조직 손상, 그리고 혈관 신생 및 섬유화와 같은 조직 재구성을 유발한다.
2) 약동학적 정보
● 흡수
판상 건선 환자에게 이 약 150 mg 또는 300 mg(150mg 주사 2회분 투여) 단회 피하투여 시, 투여 후 5에서 6 일 후에 이 약은 최대 혈중 농도인 13.7 ± 4.8 μg/mL 또는 27.3 ± 9.5 μg/mL에 각각 도달하였다. 첫 한 달은 매주 투여하였고 최대 농도에 도달하기까지 걸린 시간은 31 ~ 34 일 사이였다. 이 약 150 mg 또는 300 mg 피하투여 후 정상 상태에서의 최대 농도 (Cmax, ss)는 각각 27.6 μg/mL 및 55.2 μg/mL이었다. 한 달에 한 번 투여하여 20 주 후에는 정상 상태에 도달하였다. 단회 투여 후 노출과 비교했을 때, 환자들은 유지기간 동안 매월 반복 투여시 혈중 최대 농도 및 AUC가 2 배 증가하는 것으로 나타났다. 이 약의 평균 절대 생체 이용률은 73%이었다.
● 분포
판상 건선 환자에 대한 단회 정맥투여 후 말기 동안의 평균 분포 용적은 7.10 ~ 8.60 L 이며, 이러한 결과는 이 약이 말초 구획에 대한 분포는 제한적이라는 것을 의미한다. 이 약 300 mg(150mg 주사 2회분 투여)을 단회 피하투여하고 1 ~ 2 주 후 판상 건선 환자의 간질액 내 이 약의 농도 범위는 28% ~ 39% 였다.
● 배설
판상 건선 환자의 평균 전신 제거율 (CL)은 0.19L/d였다. IL-17A와 같은 혈중 사이토카인을 표적으로 하는 치료용 IgG1 단클론 항체에 대해서 예상되었던 것과 같이, 제거율은 용량 및 시간 의존적이었다. 평균 반감기는 판상 건선 환자의 경우 27 일로 추정되었다. 개별 판상 건선 환자의 추정 반감기는 17 ~ 41 일 범위였다.
● 용량 선형성
판상 건선 환자에서 이 약 단회 및 다회 투여 후 약동학은 1 x 0.3 mg/kg부터 3 x 10 mg/kg까지의 정맥투여 용량 범위와 1 x 25 mg부터 다회 300 mg 투여까지의 피하투여 용량 범위에 대한 시험을 통해 결정되었다. 건선성 관절염 및 축성 척추관절염(강직성 척추염 및 비방사선학적 축성 척추관절염) 환자에서 관찰된 이 약의 약동학적 양상은 판상 건선 환자에서 나타난 결과와 유사하였다. 모든 용법용량에 걸쳐 노출은 용량 의존적이었다.
● 고령 환자
집단 PK 분석에 의하면, 고령 환자 및 65 세 미만 환자의 제거율은 유사하였다.
● 신장 및 간 손상이 있는 환자
간 손상 및 신장 손상이 있는 환자에 대한 약동학적 자료는 없다.

3) 임상시험 정보

(1) 판상 건선

이 약의 안전성 및 유효성은 광치료 또는 전신 치료대상자들인, 중등도에서 중증의 판상 건선 환자들을 대상으로 한 4 개의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 임상 3 상 시험에서 평가하였다 (ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE). 이 약 150 mg 및 300 mg의 유효성 및 안전성은 위약 또는 에타너셉트와 비교하여 평가하였다. 이와 함께, 한 임상시험에서는 만성 치료 용법과 '필요 시 재치료' 용법을 비교 평가하였다 (SCULPTURE). 이러한 임상시험에서 300mg 용량 투여는 150mg 피하주사를 2회 투여한 것이었다.

위약 대조 임상시험에 포함된 2,403 명의 환자들 중, 79%는 생물의약품 투여를 한 적이 없고, 45%는 비-생물의약품 치료에 실패하였으며, 8%는 생물의약품 치료에 실패하였고, 6%는 항-TNF 치료에 실패하였고, 2%는 항-p40 치료에 실패하였다. 베이스라인에서의 질환 특성은 일반적으로 모든 투약 군에 걸쳐서 일정 하였는데, 베이스라인에서의 Psoriatic Area Severity Index (PASI) 중간값은 19 ~ 20점이었고, IGA mod 2011 베이스라인 지수는 '중등도' (62%)에서 '심한' (38%) 정도였으며, 베이스라인 Body Surface Area (BSA) 중간값은 ≥27이었으며, Dermatology Life Quality Index (DLQI) 중간값은 10에서 12 점이었다. 임상 3상 시험에 포함된 환자들의 대략 15 ~ 25%가 베이스라인에서 건선성 관절염 (PsA)이 있었다.

건선 임상시험 1 (ERASURE)에서는 738 명의 환자들을 평가하였다. 이 약에 무작위 배정된 환자들은 150 mg 또는 300 mg을 0, 1, 2, 3 및 4 주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 위약을 투여 받도록 무작위 배정되었지만 12 주에 반응이 없었던 환자들은 12, 13, 14 및 15 주에 이 약 (150 mg 또는 300 mg)을 투여 받도록 교차 배정되었고 그 이후 16 주부터는 월 1회 동일 용량을 투약 받았다. 치료약을 첫 투여한 이후 모든 환자들을 52 주까지 추적 조사하였다.

건선 임상시험 2 (FIXTURE)에서는 1,306 명을 평가하였다. 이 약에 무작위 배정된 환자들은 150 mg 또는 300 mg을 0, 1, 2, 3 및 4 주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 에타너셉트에 무작위 배정된 환자들은 12 주 동안 매주 2회 50 mg을 투여 받았고, 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 위약을 투여 받도록 무작위 배정되었지만 12 주에 반응이 없었던 환자들은 12, 13, 14 및 15 주에 이 약 (150 mg 또는 300 mg)을 투여 받도록 교차 배정되었고 그 이후 16 주부터는 월 1회 동일 용량을 투약 받았다. 치료약을 첫 투여한 이후 모든 환자들을 52 주까지 추적 조사하였다.

건선 임상시험 3 (FEATURE)에서는 프리필드시린지와 위약을 이용하여 177 명의 환자들을 평가하였는데, 이 임상시험에서는 12 주 간의 투약 후 프리필드시린지를 이용한 이 약의 자가 투약의 안전성, 내약성 및 사용 적합성을 평가하고자 하였다. 이

약에 무작위 배정된 환자들은 150 mg 또는 300 mg을 0, 1, 2, 3 및 4 주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 위약에 무작위 배정된 환자들도 0, 1, 2, 3 및 4 주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다.
건선 임상시험 4 (JUNCTURE)에서는 펜과 위약을 이용하여 182 명의 환자들을 평가하였는데, 이 임상시험에서는 12 주 간의 투약 후 펜을 이용한 이 약의 자가 투약의 안전성, 내약성 및 사용 적합성을 평가하고자 하였다. 이 약에 무작위 배정된 환자들은 150 mg 또는 300 mg을 0, 1, 2, 3 및 4 주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 위약에 무작위 배정된 환자들도 0, 1, 2, 3 및 4주에 투여 받고 그 이후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다.
위약 및 기존 치료제 대비 임상시험의 일차 유효성 평가 변수는 12 주 후 위약 대비 PASI 75 반응 및 IGA mod 2011 ‘완치’ 또는 ‘거의 완치’ 반응에 도달한 환자의 비율이었다.
추가적인 건선 임상시험 (CLEAR)에서는 676 명의 환자들을 평가하였다. 이 약 300 mg은 16 주 후 PASI 90 반응률 (일차 유효성 평가 변수), 치료 4 주 후 PASI 75 반응에 도달하는 시간 및 52 주 후 PASI 90 장기간 반응률에 대해서 우스테키누맙 대비 우월성을 보임으로써 일차 및 주요 이차 유효성 평가 변수를 충족하였다. 유효성 평가 변수인 PASI 75/90/100 및 IGA mod 2011 반응 0 또는 1 (‘완치’ 또는 ‘거의 완치’)에 있어서 우스테키누맙 대비 이 약의 월등한 우월성이 초기에 관찰되었고 이후 52 주 간 지속되었다. 이러한 임상시험에서 300mg 용량 투여는 150mg 피하주사를 2회분 투여한 것이었다
● 판상 건선의 특정 위치/형태
추가 위약 대조 임상시험 2 건에서 조갑 건선 (TRANSFIGURE, 198 명) 및 손발바닥 판상 건선 (GESTURE, 205 명)에서 증상 개선이 나타났다. TRANSFIGURE 임상시험에서 손발톱이 관련된 중등도에서 중증의 판상 건선 환자에 대해 손톱 건선 중증도 지수 (NAPSI%)의 베이스라인 대비 개선으로 평가하였을 때, 16 주 후 이 약은 위약보다 우월하였다 (300 mg 46.1%, 150 mg 38.4% 및 위약 11.7%). GESTURE 임상시험에서 중등도에서 중증의 손발바닥 건선 환자에 대해서 ppIGA 0 또는 1 반응률 (‘완치’ 또는 ‘거의 완치’)의 개선으로 평가하였을 때, 16 주 후 위약 대비 이 약이 우월하였다 (300 mg 33.3%, 150 mg 22.1% 및 위약 1.5%).
위약 대조 SCALP 임상시험에서는 Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) 지수 ≥12, IGA mod 2011 두피 지수 3 이상, 두피의 30% 이상이 질환의 영향을 받은 환자로 정의되는 중등도에서 중증의 두피 건선이 있는 환자 102 명을 평가하였다. 이 임상시험에서 62%의 환자들이 최소 50% 이상의 두피 면적에 병변이 있었다. 베이스라인으로부터 12주까지 각각의 PSSI 90 반응률 (52.9% vs 2.0%) 및 IGA mod 2011 두피 반응 0 또는1 (56.9% vs 5.9%)을 개선 정도를 평가하였을 때 이 약 300 mg이 위약

대비 우월하였다. 두 가지 유효성 평가 지표에 대해서 이 약 300 mg이 위약 대비 3 주 후에 훨씬 더 큰 효능을 보이는 것으로 관찰되었다. 24 주까지 치료를 지속한 이 약 환자들의 경우 두 가지 유효성 평가 지표의 개선 효과가 유지되었다 (PSSI 90 반응 58.8% 및 IGA mod 2011 두피 반응 0 또는 1 62.7%).

● 삶의 질 / 환자 성과 보고

DLQI (Dermatology Life Quality Index)에서는 12주 후 위약에 비해서 베이스라인 대비 통계학적으로 유의한 개선을 보였고 (임상시험 1-4), 이러한 개선은 52 주까지 유지되었다 (임상시험 1 및 2). 베이스라인 대비 12주에 가려움, 통증 및 인설과 같은 환자의 징후 및 증상이 검증된 Psoriasis Symptom Diary©을 통해 보고되었는데, 이는 위약 대비 통계학적으로 유의한 개선을 보였다. 우스테키누맙 투여 환자들에 비해 이 약 투여 환자들은 베이스라인 대비 4주에 통계학적으로 유의한 DLQI개선을 보였고, 이러한 개선은 52 주까지 유지되었다. Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Psoriasis outcomes (WPAI-PSO)에서도 우스테키누맙 투여 환자들에 비해 이 약 투여 환자들은 큰 개선을 보였다. Psoriasis Symptom Diary에 따르면 16주 및 52주에서 우스테키누맙 투여 환자들보다 이 약 투여 환자들은 가려움, 통증 및 인설과 같은 징후 및 증상에 대해 통계학적으로 유의한 개선을 보였다. Scalpdex로 평가한 HRQoL (Health Related Quality of Life Index)에서 12 주 후 위약에 비해서 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 개선이 나타났다. 이러한 개선은 4 주 후부터 관찰되기 시작하였고24 주까지 유지되었다.

12 주 후 통계적으로 유의한 가려움 (-59.4%), 통증 (-45.9%) 및 인설 (-69.5%)의 환자 보고 신호 및 증상 개선 (감소)이 나타난 반면에, 위약 투여 환자들은 두피 가려움 (7.7%) 및 통증 (38.5%)의 악화 (증가)와 두피 인설의 낮은 개선 (-4.7%) 을 보였다.

판상건선에 대한 용량 조절은 331명의 환자를 대상으로 한 무작위, 이중 눈가림, 다기관 연구를 통해 중등증에서 중증의 판상 건선이 있는 체중 90 kg 이상의 성인 환자에서 두 가지 유지 용법[매 2주마다 이 약 300 mg을 투여(Q2W)하거나 매 4주마다 이 약 300 mg을 투여(Q4W)]에 대해 평가하였다. 전반적으로 Q4W군보다 Q2W군의 반응률이 일관되게 높았다.

16주차에 PASI 90 반응에 도달하지 않아 Q2W군에 재배정된 환자군은 매 4주마다 투여하는 치료를 유지한 군에 비해 32주 후에 더 유의하게 높은 PASI 90 반응을 보였다.

이 약 300 mg을 매 4주마다 투여하는 용법과 이 약 300 mg을 매 2주마다 투여하는 용법에서, 체중 90 kg 이상의 환자들에서 나타나는 두 용법의 안전성 프로파일은 유사했고, 건선 환자들에서 보고된 안전성 프로파일과 일치했다.

(체중이 36-219 kg인 환자 4,194명에 대한 데이터베이스를 기반으로) 모델링과 시뮬

레이션을 통해, 매 4주마다 300 mg을 투여 받고 16주 후에 PASI 90 반응에 도달하지 못한 환자에서 매 2주마다 300 mg을 투여하는 경우, 체중이 90 kg 이상인 환자들에서 PASI 90 반응률은 16주차에서 52주차까지 약 20% 증가할 것으로 기대되고, 체중이 90 kg 미만인 환자들에서는 약 15% 증가할 것으로 기대된다고 예측했다.

(2) 건선성 관절염

이 약의 유효성 및 안전성은 비스테로이드성항염증제(NSAIDs), 코르티코스테로이드 또는 항류마티스제 (DMARD) 치료에도 불구하고 (≥3 압통 관절 및 ≥3 동통 관절이 있는) 활성 건선성 관절염이 있는 1,999명의 환자들에 대한 3 개의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 임상 3 상 시험을 통해서 평가하였다. 베이스라인에서 골부착부위 염증 및 손발가락 염증을 보이는 PsA 환자 비율은 각각 61% 및 42% 이상이었다.

이 약 75 mg, 150 mg 및/또는 300 mg의 유효성 및 안전성을 정맥투여 또는 피하투여 용법에 대해서 위약과 비교하여 평가하였다. 건선성 관절염 1 임상시험 (PsA1 임상시험), 건선성 관절염 2 임상시험 (PsA2 임상시험) 및 건선성 관절염 3 임상시험 (PsA3 임상시험)에서, 각각 29%, 35% 및 30%의 환자들이 이전에 항-TNF-알파 치료제를 사용하였지만 약효 부족이나 내약성 부족으로 항-TNF-알파 치료제 사용을 중단하였다 (항-TNF-알파-IR 환자).

PsA1 임상시험 (FUTURE 1) 606 명의 환자들을 평가하였고, 이 중 60.7%의 환자들이 MTX를 병용 투약하였다. 무작위 배정된 환자들은 0, 2 및 4주에 10 mg/kg, 정맥투여를 받았고 이 후 8 주부터 시작해서 월 1 회 75 mg 또는 150 mg 피하투여를 받았다. 위약에 무작위 배정되었으나 16주에 반응을 보이지 않는 환자들은 16 주에 이 약 (75 mg 또는 150 mg)을 투여 받도록 교차 배정되었고 이 후 월 1 회 동일 용량을 투여 받았다. 위약에 무작위 배정되었는데, 16 주에 반응을 보인 환자들은 24 주에 이 약 (75 mg 또는 150 mg)을 투여 받도록 교차 배정되었고, 이 후 월 1회 동일 용량을 투여 받았다. 일차 유효성 평가 변수는 24 주 후 American College of Rheumatology (ACR) 20 반응률이었다.

PsA2 임상시험 (FUTURE 2)에서는 397 명의 환자들을 평가하였고, 이 중 46.6%의 환자들이 MTX를 병용 투약하였다. 무작위 배정된 환자들은 0, 1, 2, 3 및 4 주에 75 mg, 150 mg 또는 300 mg을 피하투여 받았고 이 후 월 1 회 동일 용량 투여를 받았다. 위약에 무작위 배정되었으나 16 주에 반응을 보이지 않는 환자들은 16 주에 이 약 (150 mg 또는 300 mg, 피하투여)을 투여 받도록 교차 배정되었고 이 후 월 1 회 동일 용량을 투여 받았다. 위약에 무작위 배정되었는데, 16 주에 반응을 보인 환자들은 24 주에 이 약 (150 mg 또는 300 mg)을 투여 받도록 교차 배정되었고, 이 후 월 1 회 동일 용량을 투여 받았다. 일차 유효성 평가 변수는 24 주 후 ACR 20 반응

률이었다.

PsA3 임상시험 (FUTURE 5) 에서는 996 명의 환자들을 평가하였고, 이 중 50.1%의 환자들이 MTX를 병용 투약하였다. 0, 1, 2, 3 및 4 주에 이 약 150 mg, 300 mg, 또는 위약을 피하투여 받도록 무작위 배정된 환자들은 이 후 월 1 회 동일 용량 투여를 받았거나, 월 1 회 이 약 150 mg 투여를 받았다. 위약에 무작위 배정되었으나 16 주에 반응을 보이지 않는 환자들은 16 주에 이 약 (150 mg 또는 300 mg, 피하투여)을 투여 받도록 교차 배정되었고 이 후 월 1 회 동일 용량을 투여 받았다. 위약에 무작위 배정되었는데, 16 주에 반응을 보인 환자들은 24 주에 이 약 (150 mg 또는 300 mg)을 투여 받도록 교차 배정되었고, 이 후 월 1 회 동일 용량을 투여 받았다. 일차 유효성 평가 변수는 16 주 후 ACR 20 반응률이었으며, 주요 이차 유효성 평가 변수는 24 주 후 modified Total Sharp Score (mTSS)의 베이스라인 대비 변화였다.

● 임상 반응

이 약을 사용한 치료는 16 주 및 24 주에 위약 대비 질병 활성 측정상 상당한 개선을 나타났다 (표 1 참조).

표 1. PsA2 및 PsA3 임상시험에서 16, 24주차에 나타난 임상 반응

	PsA2			PsA3		
	위약	150 mg[1]	300 mg[1]	위약	150 mg[1]	300 mg[1]
무작위 배정 환자 수	98	100	100	332	220	222
ACR 20 반응 비율 (%) 16 주 24 주	18 (18.4%) 15◇ (15.3%)	60 (60.0%**) 51◇ (51.0%**)	57 (57.0%**) 54◇ (54.0%**)	91◇ (27.4%) 78 (23.5%)	122◇ (55.5%**) 117 (53.2%**)	139◇ (62.6%**) 141 (63.5%**)
ACR 50 반응 비율 n (%) 16 주 24 주	6 (6.1%) 7 (7.1%)	37 (37.0%**) 35 (35.0%**)	35 (35.0%**) 35 (35.0%**)	27 (8.1%) 29 (8.7%)	79 (35.9%**) 86 (39.1%**)	88 (39.6%**) 97 (43.7%**)
ACR 70 반응 비율 n (%) 16 주 24 주	2 (2.0%) 1 (1.0%)	17 (17.0%*) 21 (21.0%*)	15 (15.0%*) 20 (20.0%*)	14 (4.2%) 13 (3.9%)	40 (18.2%**) 53 (24.1%**)	45 (20.3%**) 57 (25.7%**)
베이스라인에서 건선 환부가 BSA 3% 이상인 환자 수	43 (43.9%)	58 (58.0%)	41 (41.0%)	162 (48.8%)	125 (56.8%)	110 (49.5%)
PASI 75 반응 비율 n	3	33	27	20	75	77

(%) 16 주 24 주	(7. 0%) 7 (16.3%)	(56.9%**) 28 (48.3%**)	(65.9%**) 26 (63.4%**)	(12.3%) 29 (17.9%)	(60.0%**) 80 (64.0%**)	(70.0%**) 78 (70.9%**)

위약 대비; * p<0.01, ** p<0.001
모든 p-values는 미-조정 값임.
누락 된 이항 (binary) 평가 변수의 경우 미-반응자로 대체함
NA: 자료 없음; ACR: American College of Rheumatology; PASI: 건선 중증도 지수; BSA: 체표면적
♢일차 유효성 평가변수
[1]이 약 150 mg 또는 300 mg을 0, 1, 2, 3, 및 4주에 피하투여 후 같은 용량을 매 달 투여

이 약의 작용은 빠르게는 2 주째에 나타났다. ACR 20 대비 위약에서 통계적으로 유의한 차이는 3 주째에 나타났다.

PsA2 임상시험에서 유효성 반응은 최장 104 주까지 유지되었다.

PsA 환자에서는 MTX 치료를 병행하는지 여부와 관계없이 1 차 및 핵심 2 차 유효성 평가 변수에 대한 유사한 반응이 관찰되었다. 항-TNF-알파 치료제 미경험 환자군과 항-TNF-알파-IR 환자군을 16 주와 24 주에 비교했을 때 위약 대비 이 약 치료군에서 ACR 20 반응이 유의하게 더 높았으며, 이 때 항-TNF-알파 치료제 미경험 환자군에서 약간 더 높은 반응을 나타냈다. 항-TNF-알파-IR 환자 중 300 mg을 투여 받은 환자들은 위약 투여 환자에 비해 더 높은 ACR20 반응을 보였다 (p<0.05). 이전의 항-TNF-알파 노출과 관계없이 PASI75 반응의 개선이 나타났다.

PsA1 임상시험에서 이 약 투여 환자들은 24주에 상당히 개선된 PsA 징후 및 증상을 보였으며 이는 PsA2 임상시험에서 나타난 반응과 비슷한 수준의 반응이었다. 유효성은 104 주까지 유지되었다.

● 방사선 영상 반응

PsA3 임상시험에서는 구조적 손상을 방사선 영상학적으로 평가하고 modified Total Sharp Score (mTSS)와 그 구성 요소, Erosion Score (ES) 및 Joint Space Narrowing Score (JSN)로 표현하였다. 베이스라인, 16 주 및 / 또는 24 주에 손, 손목 및 발의 방사선 영상을 수집하고, 치료 그룹 및 방문 횟수에 대해 눈가림이 된 최소 두 명의 판독자가 독립적으로 점수를 매겼다.

이 약 150 mg과 300 mg 치료는 위약 치료에 비해 24 주에 베이스라인 대비 mTSS 변화로 측정한 말초 관절 손상의 진행 속도를 유의하게 억제하였다 (표 2 참조).

무작위 배정 시점에서부터 24주까지 질환이 진행되지 않은 환자의 비율 (베이스라인 대비 mTSS 변화가 0.5이하인 경우로 정의됨)은 이 약 150 mg, 300 mg 투여군 및 위약 투여군에서 각각 79.8%, 88.0% 및 73.6% 이었다. 구조적 손상 억제 효과는 MTX 병용 투여 또는 TNF 상태와 관계없이 관찰되었다.

구조적 손상 역시 PsA1 임상시험에서 평가되었다. 베이스라인, 환자가 이 약 또는

위약을 투여 중이던 이중 눈가림 기간인 24주 및 모든 환자가 공개된 라벨의 이 약을 투여 받고 있었던 52 주에 환자의 손, 손목, 및 발의 방사선 영상을 수집하였다. 베이스라인 대비 24주까지 mTSS 변화를 측정하였을 때, 이 약 150 mg 치료는 위약 치료보다 말초 관절 손상의 진행 비율을 유의하게 억제했다 (표2 참조). 이 약의 투여로 인한 구조적 손상의 억제는 104 주까지 유지되었다.

표 2. PsA3 및 PsA1 임상시험에서 mTSS 점수의 변화

	PsA3			PsA1	
	위약 n=296	150 mg[1] n=213	300 mg[1] n=217	위약 n=179	150 mg[2] n=185
총점 베이스라인 (SD) 24주 차 평균 변화	 15.0 (38.2) 0.5	 13.6 (25.9) 0.17*	 12.9 (23.7) 0.08*	 28.4 (63.5) 0.57	 22.3 (48.0) 0.13*
* $p<0.05$ 명목 기반, 그러나 미-조정 p-value 임 [1]이 약 150 mg 또는 300 mg를 0, 1, 2, 3, 및 4주에 피하투여 후 같은 용량을 매달 투여 [2]10 mg/kg 용량으로 0, 2, 4주에 피하투여 후, 75 mg 또는 150 mg을 투여					

● 신체 기능 및 건강 관련 삶의 질

PsA2와 PsA3 임상시험에서 이 약 150 mg과 300 mg으로 치료한 환자의 경우 위약으로 치료 한 환자와 비교했을 때, Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)로 24주와 16주에 각각 평가 한 신체 기능 상 개선이 나타났다. 베이스라인 대비 HAQ-DI 점수 차이가 0.3이상 개선된 것으로 정의되는 Minimal Clinically Important Difference (MCID)를 달성한 비율은 150 mg 또는 300 mg 투여 환자군에서 위약 투여군에 비해 16 주 (PsA3: 54.8%, 62.3% vs 35.6%, $p<0.0001$) 및 24주 (PsA2: 46.0%, 49.0% vs 16.3%, $p<0.0001$) 에 더 높았으며, PsA2 임상시험에서 이 반응은 104 주까지 유지되었다. PsA1 임상시험에서 이 약 투여 환자는 24 주에 HAQ-DI 및 SF-36 PCS로 평가한 결과와 같이 신체 기능이 크게 향상되었다. 유효성은 52 주까지 유지되었다.

(3) 축성 척추관절염

(3-1) 강직성 척추염

이 약의 안전성과 유효성 평가는 비스테로이드성항염증제(NSAIDs), 코르티코스테로이드 또는 항류마티스제 (DMARD) 요법에도 불구하고 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)가 4 이상인 활동성 강직성 척추염 (AS) 환자를 대상으로 한 세 건의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 3 상 임상시험에 참여한 816명의 환자에서 이루어졌다. AS1 및 AS2 임상시험에 참여한 환자들은 AS 진단 기간이 평균 2.7 ~ 5.8 년이었다.

이 약 75 mg, 150 mg 및 300mg의 유효성 및 안전성은 정맥투여 또는 피하투여 용

량에서 위약과 비교하여 평가되었다. 강직성 척추염 1 임상시험 (AS1 임상시험), 강직성 척추염 2 임상시험 (AS2 임상시험) 및 강직성 척추염3 임상시험 (AS3 임상시험)에서, 이전에 항-TNF-알파 치료제로 치료 받은 후 유효성 부족 또는 내약성 부족으로 치료를 중단한 경우 (항-TNF-알파-IR 환자)는 각각 27.0%, 38.8% 와 23.5%이었다.AS1 임상시험 (MEASURE 1)에서는 371 명의 환자를 평가 하였으며, 이들 중 14.8%와 33.4%는 각각 MTX 또는 설파살라진을 병용 투여 하였다. 환자들은 10 mg/kg을 0, 2 및 4 주에 정맥투여 받고, 이후 이 약 75 mg 또는 150 mg을 매달 피하투여 받도록 무작위 배정되었다. 위약 투여군에 배정되어 16주에 무반응인 환자들을 16주에 이 약 (75 mg 또는 150 mg) 투여군으로 옮겨 매달 같은 용량을 투여 받도록 하였다. 위약 투여군에 배정되어 16주에 반응을 보인 환자들의 경우 24주 차에 이 약 (75 mg 또는 150 mg) 투여군으로 옮겨져서 매달 같은 용량을 투여 받도록 하였다. 일차 유효성 평가 변수는 16주차에 Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS20)의 최소 20% 개선 여부였다.

AS2 임상시험 (MEASURE 2)에서는 219 명의 환자를 평가 하였으며, 그 중 11.9%와 14.2%는 각각 MTX 또는 설파살라진을 병용 투여 하였다. 환자는 이 약 75 mg 또는 150 mg을 0, 1, 2, 3, 4 주에 피하투여 받고, 이후 매월 같은 용량을 투여 받도록 무작위 배정되었다. 베이스라인에서 위약으로 무작위 배정되었던 환자들을 16주에 다시 무작위 배정하여 이 약 (75 mg 또는 150 mg)를 매달 피하투여 받도록 하였다. 일차 유효성 평가변수는 16주차에 ASAS 20 였다.

AS3 임상시험 (MEASURE 3)에서는 226명의 환자를 평가 하였으며, 그 중 13.3% 및 23.5%는 MTX 또는 설파살라진을 병용 투여 하였다. 환자는 이 약 10 mg/kg을 0, 2 및 4주에 정맥투여 받고, 이후 이 약 150 mg 또는 300 mg를 매달 피하투여 받도록 무작위 배정되었다. 베이스라인에서 위약으로 무작위 배정되었던 환자들을 16주에 다시 무작위 배정하여 이 약 (150 mg 또는 300 mg)를 매달 피하투여 받도록 하였다. 일차 유효성 평가변수는 16주차에 ASAS 20 이였다. 치료 52주차까지 환자들은 눈가림 상태였고, 156주차까지 연구는 지속되었다.

● 임상 반응

AS2 임상시험에서 이 약 150 mg 치료 시 16 주에 확인된 ASAS20, ASAS40, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), ASAS 5/6 및 BASDAI 점수가 위약에 비해 더 향상되었다 (표 3 참조).

표3. AS2 임상시험에서 16주차 임상 반응

결과 변수 (위약 대비 p-value)	위약 (n = 74)	150 mg (n = 72)
ASAS20 반응, %	28.4	61.1*
ASAS40 반응, %	10.8	36.1*

*p< 0.001 대비 위약
사전 정의된 계층 구조에 따라 모든 p 값이 테스트의 다양성을 위해 조정되었음.
누락된 이항 (binary) 평가 변수의 경우 미-반응자로 대체함. ASAS: 강직성 척추염 국제 협회 평가 기준

AS2 임상시험에서 이 약 150 mg의 작용은ASAS20 반응 기준으로 빠르게는 1 주째에 일어났다 (위약보다 우수). ASAS20 반응은 16주에 위약 대비 이 약 150 mg 투여군에서 개선되었으며, 항-TNF-알파 치료 미경험 환자 (68.2% vs 31.1%) 및 항-TNF-알파-IR환자 (50.0% vs 24.1%, p<0.05) 모두에서 각각 개선되었다.

16 주에 나타난 징후와 증상의 반응 수준 (위약 대비 치료약의 차이)은 두 임상시험에 참여한 항-TNF-알파 치료 미경험 환자 및 항-TNF-알파-IR환자 모두 유사하였다.

AS3 임상시험에서 이 약 치료 환자 (150mg 및 300mg)는 개선된 징후 및 증상을 보였고, 1 차 평가변수 (ASAS20)는 16 주차에 용량과 상관없이 위약보다 우월한 유사한 유효성을 보였다. 이 약 300 mg 군의 2차 평가변수에 대한 유효성 반응률은 전반적으로 이 약 150 mg 군보다 일관성 있게 높았다. 눈가림 기간 동안 ASAS20 및 ASAS40 반응은 52 주차에 150 mg는 각각 69.7%, 47.6% 이였고, 300 mg는 각각 74.3%, 57.4% 이였다. ASAS20 및 ASAS40 반응은 156 주 동안 유지되었다 (150mg는 각각 69.5%, 47.6% vs 300mg는 각각 74.8%, 55.6%). ASAS 부분 관해 (ASAS PR) 반응은 16 주차에 150mg는 9.5%, 300mg는 21.1%이였고, 위약 대비 1.3% 이였다. ASAS PR 반응은 52 주차에 150 mg는 18.1% 이고, 300 mg는 24.3 % 이였다. 이러한 반응은 156 주차 (150mg는 15.1 %, 300mg는 27.2 %)까지 유지되었다.

● 신체 기능 및 건강 관련 삶의 질

AS2 임상시험에서 이 약 투여 환자들은 위약 투여 환자에 비해 피로감이 개선되었으며, 이는 16주 차에 Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) 지표, ASQoL로 측정된 건강 관련 삶의 질 (LS 평균 변화: -4.00 대 -1.37, p <0.001) 및 SF-36 Physical Component Summary (SF-36 PCS) (LS 평균 변화: 6.06 vs 1.92, p<0.001)에 따라 건강 관련 삶의 질이 측정되고 보고된 바와 같다. 이러한 개선은 52 주까지 지속되었다.

AS1 임상시험에서 FACIT-Fatigue, SF-36 PCS 및 EQ-5D에 의한 평가와 마찬가지로 이 약 투여 환자에서는 16 주에 위약 투여 환자에 비해 신체 기능의 개선이 보고되었다. 이러한 신체 기능의 향상은 모두 52 주까지 지속되었다.

(3-2) 비방사선학적 축성 척추관절염

이 약의 안전성과 유효성은 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 3 상 임상시험에 참여한 555명의 ASAS 분류 기준을 충족하고, 천장관절 변화에 대한 방사선학적 증거가 없는 강직성 척추염에 대한 변경된 뉴욕 기준을 충족한, 비방사선학적 활성 축성 척추관절염 환자에서 평가되었다. 참여한 환자는 활성 질환을 가지고 있고, BASDAI

지표가 4 이상이고, 현재 또는 이전에 NSAID 약물 치료를 받았음에도 총 등통증에 대한 VAS(Visual Analogue Scale, 1-100mm을 나타내는 등급)가 40이상이고, CRP 증가를 보이고, 또는 MRI로 천장관절염이 확인되었다.

nr-axSpA 1 임상시험(PREVENT)에서, 9.7%의 환자가 이전에 항-TNF-알파 치료제로 치료 받은 후 유효성 부족 또는 내약성 부족으로 치료를 중단한 경우(항-TNF-알파-IR 환자)였다. Nr-axSpA 1 임상시험에서 평가된 555명의 환자 중 각각 9.9%, 14.8%의 환자가 MTX 또는 설파살라진과 병용투여했다. 이중눈가림 기간동안, 환자들은 위약 또는 이 약을 52주간 투여받았다. 이 약 투여군에 배정된 환자들은 1회 150mg을 0, 1, 2, 3, 4주에 피하투여하고 이후 매달 투여했거나, 또는150mg를 1개월에 한 번 피하 투여했다.

● 임상 반응

Nr-axSpA 1 임상시험에서, 이 약 150mg을 투여받은 환자에서 16주차에 질환 활성도 측정에서 위약과 비교하였을 때 유의한 개선을 보였다.

표4. Nr-axSpA1 임상시험의 16주차에서의 임상 반응

결과(위약 대비 p-값)	위약	이 약 150mg [1]
무작위 배정된, 이전에 TNF로 치료받지 않은 환자의 수	171	164
ASAS 40 반응, %	29.2%	41.5%*
총 무작위배정된 환자의 수	186	185
ASAS 20 반응, %	45.7	56.8%*

*p< 0.05 대비 위약
사전 정의된 계층 구조에 따라 모든 p-값이 테스트의 다양성을 위해 조정되었음.
누락된 이항 (binary) 평가 변수의 경우 미-반응자로 대체함.
1: 0, 1, 2, 3, 4주에 이 약 150mg 피하투여하고 이후 매달 동일용량 투여
ASAS: 강직성 척추염 국제 협회 평가 기준

Nr-axSpA 1 임상시험에서 이 약 150mg의 작용은 이전에 항-TNF-알파로 치료 받은 적 없는 환자에서 ASAS40기준으로 빠르게는 3주째에 일어났다 (위약 대비 우수). 이 약으로 치료받은 환자에서 위약과 비교되는 반응은 52주까지 지속되었다.

ASAS40 반응도 16주차에 항-TNF-알파-IR 환자에서 향상되었다 (이 약 150mg 28.6% 대비 위약 13.3%). 16주차의 증상과 증후에 대한 반응의 magnitude (위약 대비 치료 차이)는 이전에 항-TNF-알파로 치료받은 적 없는 환자와 항-TNF-알파-IR 환자에서 비슷했다.

이 약 150mg 으로 치료받은 환자들은 16주차에 위약으로 치료받은 환자들에 비해 BASFI로 평가한 신체기능에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다 (16주차에 1.75 대비 -1.01, p<0.01). 이 약으로 치료받은 환자들은 16주차에 위약으로 치료받은 환자들에 비해 ASQoL로 측정한 건강 관련 삶의 질 (LS 평균 변화 : 16주차 : -3.45 대비 -1.84, p<0.001) 및 Physical Component Summary (SF-36 PCS) (LS 평균 변화 : 16주

차 : 5.71 대비 2.93, p<0.001)에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다. 이러한 개선은 52주까지 지속되었다.
4) 비임상 정보
이 약 또는 마우스 항-마우스 IL-17A 항체를 이용한 조직 교차반응 시험, 안전성 약리 시험, 반복투여 및 생식독성 시험에서 인체에 특별한 위험이 없음을 보였다.
이 약은 사이노몰거스 원숭이 및 인간 IL-17A에 결합하므로 안전성은 사이노몰거스 원숭이에서 시험되었다. 사이노몰거스 원숭이에 최대 13 주간의 피하투여 및 최대 26주간의 정맥투여 후에도 이 약의 바람직하지 못한 효과는 관찰되지 않았다 (약동학, 약력학, 면역원성 및 면역 독성 평가 포함). 13 주간 매주 150 mg/kg 피하투여한 원숭이의 평균 혈청 농도는 가장 높은 임상 용량이 투여된 건선 환자의 예상 평균 혈청 농도보다 48 배 더 높았다.
26 주 정맥투여 독성 시험에서의 사이노몰거스 원숭이의 평균 혈청 농도를 고려할 때, 노출 배수는 훨씬 더 높다. 이 약의 항체는 101 마리 중 1마리에서만 검출되었다. 이 약이 정상 인체 조직에 적용되었을 때 비특이적인 조직 교차 반응은 나타나지 않았다. 이 약의 발암성을 평가하기 위한 동물시험은 수행되지 않았다. 마우스의 수태능 및 초기배 발생시험, 배태자발생 독성시험, 출생 전후 발생 및 모체기능시험에서 마우스 항-마우스 IL-17A 항체의 바람직하지 못한 효과는 관찰되지 않았다. 이 시험에 이용된 고농도 투여량은 IL-17A 억제 및 활성의 최대 유효 투여량을 초과한다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장보관 (2~8℃)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2021.12.23.	2021.12.24.	2021.12.24.	2022.02.10.	-	2022.02.10.
보완요청 일자	2022.05.17.	2022.05.13.	2022.04.29.	-	-	2022.03.31.
보완접수 일자	2022.09.19.	2022.09.19.	2022.08.30.	-	-	2022.09.29.
최종처리 일자	2022.11.01.	2022.10.26.	2022.09.02.	2022.03.30.	-	2022.10.12.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표1] > 제2부 > Ⅱ. 자료 제출의약품 > 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | |

[심사자 종합의견]

- ‘코센틱스우노레디펜’은 기허가된 ‘코센틱스프리필드시린지’ 및 ‘코센틱스센소레디펜’의 300mg/2ml로 동일농도의 제품이 2배 충진된 제품으로, 환자군에서 새로운 제품에 대해 약동학 및 안전성 유효성 평가를 실시해 기허가제품과 유사성을 보여, 동일한 효능·효과로 신청되었으나, 150mg 투여 허가사항(용법)의 경우 300mg 으로 투여될 수 없어 해당 효능효과(비방사선학적 축성 척추관절염)은 제외하고 기허가 사항을 부관함.

[약어 및 정의]

- AIN457 = 세쿠키누맙
- AS(Ankylosing Spondylitis) : 강직성 척추염

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역억제제.
- 약리작용 기전 : 세쿠키누맙(AIN457)은 건선의 염증 반응에 관여하는 IL-17A에 결합하여 IL-17A가 IL-17A 수용체와 상호작용하는 것을 억제하는 IgG1/κ isotype의 완전 사람 단클론항체임.

1.2. 기원 및 개발경위

- 300mg 단회 투여 편의를 위해(기존 150mg x2회 투여) 새로운 300mg PFS 및 펜 투여가 추가되어 1상 1편 및 2개의 3상 임상시험을 실시)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기허가된 동일 주성분 품목 코센틱스주 시리즈 참조

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기허가된 동일 주성분 품목 코센틱스주 시리즈 참조

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 : 세쿠키누맙
- 일반명 : 세쿠키누맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
□기타(성상, 미생물한도, 순도, 유리 SH기 함량)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 트레할로스이수화물, L-히스티딘/L-히스티딘염산염일수화물, L-메티오닌, 폴리소르베이트 80

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액
□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인
□기타(성상, 순도, 전하이질성시험, 삼투압, 전도도, 미생물한도)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제(폴리소르베이트 80)
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인
□주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)
■기타(삼투압, 순도, 유리 SH기 함량, 메치오닌 함량)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	완제의약품과 동일	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25℃/60% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40℃/75% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 3개월 가혹시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 차광하여 냉장보관 (2~8℃), 제조일로부터 24개월'은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 1상 1편, 3상 2편

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

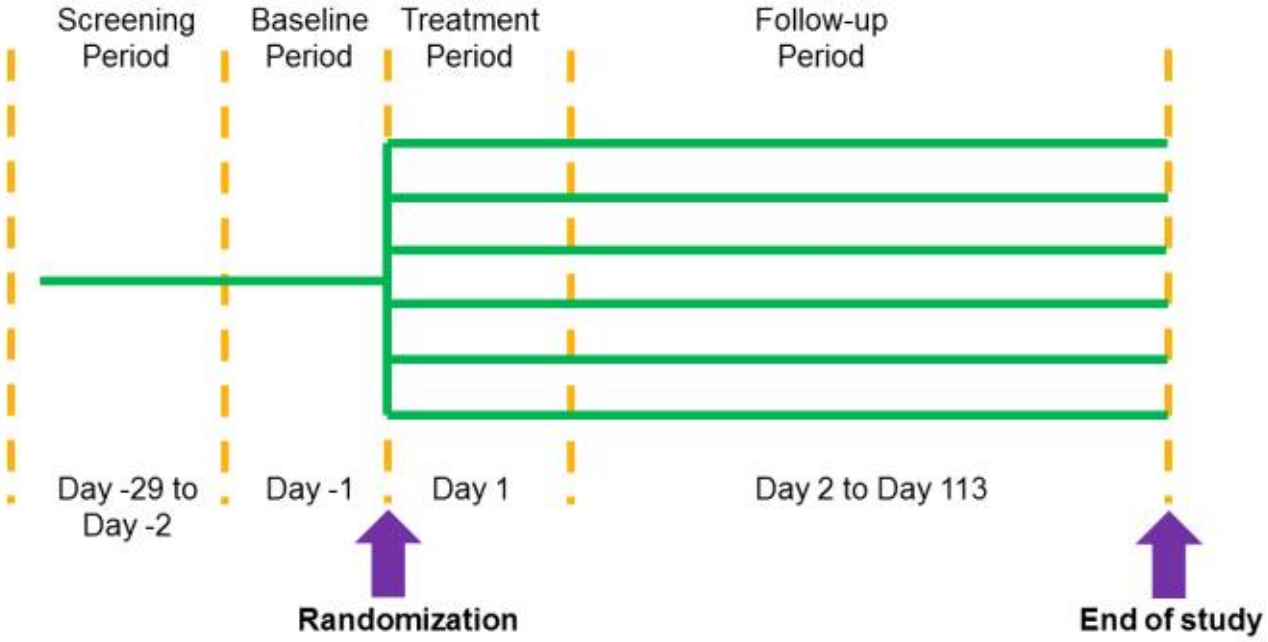
6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

단계	목적	설계	투여경로 및 용량	적응증 (피험자 수)	시험기간	결과
건강한 피험자에서 4가지 새로운 전달시스템을 이용한 세쿠키누맙 300mg 2mL SC 주사와 기허가된 2X1mL PFS 및 AI와의 약동학 비교						
1상	허가된 2x1mL PFS 및 AI와 비교하여 4가지 임상시험용 전달 시스템*을 이용한 세쿠키누맙 2 mL s.c. 주사의 타당성을 평가의 생체이용률을 평가하기 위함. *2ml의 여러 투여(동시투여, 10토, 90초 5분)	1상, 단회 투여, 무작위 배정, 6개군 평행, 공개	1. 150mgx2 AI 2. Twin-01 auto-injector (양쪽에서 동시에 1ml 투여-biway) 3. 90초간 시린지 펌프로 2ml 투여 4. 5분간 smartDose patch 로 2ml 투여 5. 10초간 매뉴얼대로 2ml 투여 6.150mgx2 PFS	건강한 시험대상자 (PK) 122명 (군당 20명씩)	단회 투여	건강한 시험대상자에 기허가 150mgx2 AI 및 PFS는 4가지 다양한 시간 및 방식의 2ml x1회 투여와 약동학 프로파일이 동등하고, ADA 프로파일링이 유사하여 생물학적으로 동등한 것으로 입증함

- BE 시험

(A2107)건강한 피험자에서 4가지 새로운 전달시스템을 이용한 세쿠키누맙 300mg 2mL SC 주사와 기허가된 2X1mL PFS 및 AI와의 약동학 비교 위한 건강한 지원자에서의 1상 시험

- **시험기관** : 다기관
- **적응증 및 시험대상자 수** : 건강한 지원자 남, 여 122명
- 진단 및 주요 참여 기준:
  선별심사 당시 18세~65세인 건강한 남성 및 여성 지원자.
- **설계** : 1상, 다기관, 무작위배정, 공개, 평행군
- **투여방법(기간) : 단회투여**



- **목적**

  허가된 2x1mL PFS 및 AI와 비교하여 4가지 임상시험용 전달 시스템*을 이용한 세쿠키누맙 2 mL s.c. 주사의 타당성을 평가의 생체이용률을 평가하기 위함.

- **평가변수**

  PK - 가설검증 분석대상: Cmax, AUC
  기타: Tmax, t1/2, CL/F
  면역원성: ADA
  안전성: 발생이상반응

- **통계분석 방법 및 피험자수 산출근거**

  - 군당 20명씩

9.7.8 Sample size calculation

No prior information on variability in PK parameters between subjects existed for these new devices. However previous experience suggests that a minimum planned total sample size of 120 subjects were sufficient to characterize the PK of the device for secukinumab.

This informal sample sizing was supported for the primary objective by the following, based on an estimate of inter-subject CV of 25% from Study CAIN457A2106. In characterizing differences between the six devices any pairwise contrast between arms has power 79% for concluding a difference at the 5% level of significance when both arms have 20 subjects, when the true difference is 25% or greater in either direction.

· 결과

- PK

Study	Dose	Cmax (µg/mL)	AUClast (µg.day)/mL	AUCinf (µg.day)/mL	Tmax (day)*	T1/2 (day)	CL/F (L/d)	Vz/F (L)
Study A2107 (Healthy subjects)	AI (2x1 mL)[1]	35.2	1610	1810	4.48	32.1	0.223	9.71
	Twin-01 (2x1 mL)[2]	38.0	1730	1940	7.00	31.9	0.166	7.38
	Pump (90 sec)[3]	34.1	1520	1700	4.97	33.0	0.184	8.64
	SmartDose[4]	40.4	1690	1840	4.50	28.4	0.174	6.89
	Manual (10 seconds)[5]	42.1	1860	2050	6.00	30.2	0.154	6.49
	PFS (2x1 mL)[6]	40.8	1620	1760	4.90	28.4	0.189	7.65

2 mL 용적 투여에 대하여 6가지 다른 주사 방법을 이용한 300 mg 세쿠키누맙 피하 투여는 비슷한 혈청 농도-시간 프로파일을 보였다. 6가지 전달 시스템에 대한 세쿠키누맙 최대 농도는 2일~35일에 도달했으며 각 전달 시스템에 대한 Tmax 중간값은 투여 후 4.5일~7일 범위

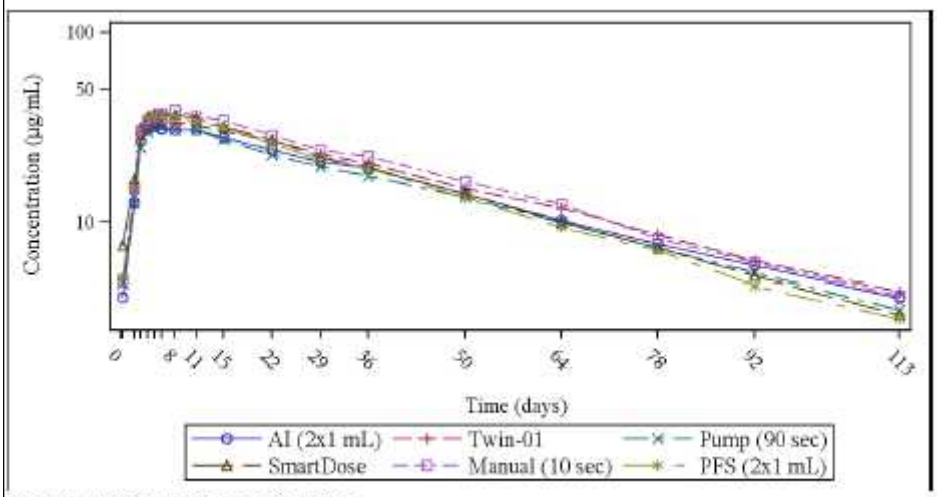
상대 생체이용률은 2 x 1 mL PFS를 대조로 비교했을 때 각 5가지 전달 방법에 대해 비슷함(AUCinf의 경우 비율 범위 0.99~1.15, AUClast의 경우 0.96~1.14 및 Cmax의 경우 0.87~1.06).

Cmax 및 AUC의 비율에 대한 대부분의 90% 신뢰구간은 구간(0.80, 1.25)에 포함되었으며, 예외로 Twin-01, SmartDose 및 수동(10초) 기기에 대한 AUCinf는 약간 더 높았고 AI 및 펌프 기기에 대한 Cmax는 약간 더 낮았다. AUCinf, AUClast 및 Cmax에 대한 평균 비율은, 모두 1에 매우 가까웠다. 요약하면, AUClast 및 AUCinf로 규명된 세쿠키누맙에 대한 평균 전신 노출은 6가지 전달 방법에 대해 비슷함. 다만 개발된 제품으로 수행된 시험이 아님

1. Two injections of 1 ml Auto-Injector (two separate injections of 1 ml)
2. Prototype Twin-01 auto-injector (two injections of 1 ml simultaneously)
3. 2 ml in 90 seconds using a syringe pump (will remain in place for 5 minutes)
4. 2 ml in 5 min using a 2ml SmartDose patch injector
5. 2 ml in 10 seconds by manual injection
6. Two injections of 1 ml using Pre-Filled Syringes (two separate injections of 1 ml)

The Prototype Twin -01 Auto Injector is an investigational product that is being tested in this study and will be compared to other commercially available devices in this study.
The auto-injector is approved and commercially available.
The SmartDose patch injector is an approved injector technology. It is trademark of Medimop Medical Projects Ltd., a subsidiary of West Pharmaceutical Services, Inc.
Manual injections, pre-filled syringes, and syringe pumps are standard medical practice.

Semilog view



Mean (+/-SD); x-axis is nominal time
Source: Figure 14.2-1.1

Treatment	Adjusted means on ln scale	geometric means*	(Test/ Reference)*	Lower 90% CI for ratio*	Upper 90% CI for ratio*
One mL Auto-Injector twice (2x1 mL)	7.42	1662.39	0.99	0.83	1.16
Twin-01 (2x1 mL)	7.53	1855.03	1.10	0.93	1.30
Syringe pump (2 mL in 90 sec)	7.42	1671.45	0.99	0.84	1.17
2mLSmartDose (2 mL in 5 min)	7.50	1812.07	1.07	0.91	1.27
Manual inj of 2 mL in 10 sec	7.57	1945.14	1.15	0.98	1.36
One PFS twice**	7.43	1687.61			

- 면역원성(ADA)

시험 종료 시 치료 후 발생한(TE) 항약물 항체(ADA)가 있는 시험대상자 2명이 관찰됨; ADA 형성은 면역원성 관련 AE나 PK 프로파일 일탈과 연관성이 없었음.

Table 12-4 Overview of subjects with anti-drug antibodies (ADA)

Subject ID	Treatment arm	ADA[1] (titer)	AEs possibly IG-related (Day of onset)	Local reactions on Day 1	PK[2]
Treatment-emergent ADA (after secukinumab administration)					
1001/4	Smart Dose	EOS (7.8)	-	Moderate induration, mild erythema	Normal
1001/235	Pump (90 sec)	EOS (2.9)	-	-	Normal

TE-ADA가 있는 2 mL SmartDose 군 시험대상자 1명은 국소 부위 반응을 보였으며, 주사 시작 직후 중등증 경화와 경증 홍반을 동반했고, 이는 면역원성 관련이 아닌 전달 시스템으로 유발되었을 가능성으로 확인.

- 안전성

주사 중 시각 통증 척도(VAS) 점수에 기반하여, 주사 종료부터 마지막 평가까지 통증에 대한 점수 및 AUC에서 전달 시스템 간에 차이는 없었음.
전달 시스템 간에 통증에 대한 명백한 차이는 없었음. 모든 전달 시스템은 매우 제한적인 통증 느낌을 초래했으며, 투여 종료 후 15분 이내로 지속됨. 투여된 2 mL 용적과 10초~5분 투여 기간에 관하여 우수한 내약성이 관찰
즉 발생한 이상반응(AE) 프로파일은 알려진 결과와 일치했고. 시험 중 사망은 보고되지 않음. 1건의 의심되지 않는 중대한 이상반응(SAE)(임신, 시험 종료 후 19일에 자연유산으로 종결됨)이 보고되었으나. 대부분의 AE는 경증에서 중등증이었음.

- 결론

건강한 시험대상자에 2 ml AI 및 PFS 전달 시스템 모방을 목적으로 10초 이내에 투여되는 2 mL 단일 투여의 수동 주사 전달 시스템을 포함한, 모든 전달 시스템은 비슷한 PK 프로파일을 나타냈다. 10초~5분으로 다양한 주사 시간은 PK 프로파일에 영향을 미치지 않았음.
상대 생체이용률은 승인된 2 x 1 mL PFS 및 AI 전달 시스템과 비교했을 때 4가지 전달 시스템 각각에 대해 비슷함. 대부분의 90% 신뢰구간은 구간(0.80, 1.25)에 포함되었으며 AUC_{inf}, AUC_{last} 및 C_{max}에 대한 평균 비율은 모두 1에 매우 가까웠음. 모든 4가지 전달 시스템은 안전했으며 내약성이 우수했고 승인된 PFS 및 AI의 알려진 안전성 프로파일과 일치했음. 2 mL 주사 용량은 내약성이 우수함.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	목적	설계	투여경로 및 용량	적응증 (피험자 수)	시험 기간	결과
2mL PFS와 2x1ml PFS의 중등도~중증의 판상건선 환자에서의 안전성・유효성 평가						
3상	중등증에서 중증의 판상 건선성인 시험대상자를 대상으로 2 mL 프리필드 시린지로 투여한 세쿠키누맙(300 mg) 피하 주사의 유효성, 안전성 및 내약성을 입증하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 52주 시험-ALLURE	3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약-대조	**투여1기** (weekly injections till Week 4 and thereafter every 4 weeks until Week 12 predose): ・ Secukinumab 300 mg 2 mL PFS (n=72) ・ Secukinumab 300 mg 2×1 mL PFS (n=71) ・ Placebo group (n=71) **투여2기** (Week 12 to Week 52): ・ Secukinumab 300 mg 2 mL PFS every four weeks starting at Week	체표면적의 ≥ 10%에 건선이 있고, sPGA 점수가 ≥ 3이고, PASI가 ≥ 12인 경우로 정의된, 안정한 중등증 내지 중증 판상 건선을 앓고 있는 성인 시험대상자 214명	52주	- 세쿠키누맙 300 mg 2 mL PFS는 중등증에서 중증의 만성 판상형 건선 환자의 치료에 있어 위약보다 우월한 유효성으로 빠른 반응 시작을 보였고, 세쿠키누맙 300 mg 2 × 1 mL PFS에서 나타난 유효성과 유사함 - 유효성의 양상은 2 mL PFS 그룹과 2 × 1 mL PFS 그룹 간에 유사하였다. 평균 혈청 세쿠키누맙 농도는 2 mL PFS 그룹과 2 × 1 mL PFS 그룹 간에 유사하였음 - 두 세쿠키누맙 PFS 치료는 안전하고 내약성이 우수하며 유사한 안전성 프로파일을

			12 and up to Week 48 · Secukinumab 300 mg 2×1 mL PFS every four weeks starting at Week 12 and up to Week 48 · Placebo non-responders at Week 12 predose switched to secukinumab groups in ratio 1:1, and received active treatment at Weeks 12, 13, 14, 15 and 16, thereafter every four weeks up to Week 48.			보였고, 이 시험 중에 새로운 안전성 실마리 정보, 특히 2 mL PFS의 사용과 관련된 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않음 - 이 시험은 2 mL PFS를 이용한 세쿠키누맙 300 mg 자가 투여의 유용성을 보임
2mL AI와 2x1ml PFS의 중등도~중증의 판상건선 환자에서의 안전성·유효성 평가						
3상	중등증에서 중증의 판상 건선성인 시험대상자를 대상으로 2 mL 자동주사기로 투여한 세쿠키누맙(300 mg) 피하 주사의 유효성, 안전성 및 내약성을 입증하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 52주 시험 - MATURE.	3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약-대조	**투여1기** (weekly injections till Week 4 and thereafter every 4 weeks until Week 12 predose): · Secukinumab 300 mg 2 mL AI (n=41) · Secukinumab 300 mg 2×1 mL PFS (n=41) · Placebo group (n=40) **투여2기** (Week 12 to Week 52): · Secukinumab 300 mg 2 mL AI every four weeks starting at Week 12 and up to Week 48 · Secukinumab 300 mg 2×1 mL PFS every four weeks starting at Week 12 and up to Week 48 · Placebo non-responders at Week 12 predose switched to secukinumab groups	체표면적의 ≥ 10%에 건선이 있고, sPGA 점수가 ≥ 3이고, PASI가 ≥ 12인 경우로 정의된, 안정한 중등증 내지 중증 판상 건선을 앓고 있는 성인 시험대상자 122명	52주	- 세쿠키누맙 300 mg 2 mL AI는 중등증에서 중증의 만성 판상형 건선 시험대상자의 치료에 있어 위약보다 우월한 유효성으로 빠른 반응 시작을 보였고, 세쿠키누맙 300 mg 2 × 1 mL PFS에서 나타난 유효성과 유사함. - 유효성의 양상은 2 mL AI 그룹과 2 × 1 mL PFS 그룹 간에 유사하였으나 수치상, 2 × 1 mL PFS 그룹에 비해 2 mL AI 그룹에서 더 많은 환자가 대부분의 시점에 PASI 반응과 IGA 반응을 모두 달성. - 평균 혈청 세쿠키누맙 농도는 2 × 1 mL PFS보다 2 mL 자동주사기에서 더 높았으나, 이러한 차이가 2 mL 자동주사기에서 전체 AE 발생률의 증가로 이어지지 않았음. - 세쿠키누맙 2 mL AI 와 2

			in ratio 1:1, and received active treatment at Weeks 12, 13, 14, 15 and 16, thereafter every four weeks up to Week 48.			× 1 mL PFS 치료는 안전하고 내약성이 우수하며 유사한 안전성 프로파일을 보였다. 이 시험 중에 새로운 안전성 실마리 정보, 특히 2 mL 자동주사기의 사용과 관련된 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았음. - 이 시험은 세쿠키누맙의 자가 투여를 위한 2 mL AI 유용성을 입증

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(A2323) 중등증에서 중증의 판상 건선 성인 시험대상자를 대상으로 2 mL 프리필드 시린지로 투여한 세쿠키누맙(300 mg) 피하 주사의 유효성, 안전성 및 내약성을 입증하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 52주 시험 -ALLURE

- **시험목적** : 위약 대비 제12주의 PASI 75 및 수정된 시험자의 전반적 평가 2011(IGA mod 2011) 0 또는 1 반응에 관하여, 중등증 내지 중증 판상형 건선이 있는 환자에서 2 mL PFS로 투여된 세쿠키누맙 300 mg의 유효성, PK, 안전성 및 내약성을 평가
- **시험기관** : 미국 및 유럽 내 54개 기관
- **적응증 및 시험대상자 수** : 중등증 내지 중증 판상건선환자 214명(FAS군)

주요선정기준

선별심사 및 베이스라인 방문에서 체표면적(body surface area; BSA)의 ≥ 10%에 건선이 있고, IGA mod 2011 점수가 ≥ 3이고, 건선 부위 중증도 지수 (Psoriasis Area Severity Index; PASI)가 ≥ 12인 경우로 정의된, 중등증 내지 중증 판상 건선을 앓고 있는 남성 또는 여성 성인 시험대상자

9.8 Sample size calculation

A response rate of 8% for PASI 75 response and IGA mod 2011 0 or 1 response in the placebo group is expected, whereas a response rate of 62% for PASI 75 response and 55% for IGA mod 2011 0 or 1 is the anticipated response in the secukinumab 300 mg 2 mL pre-filled syringe group.

Placebo-response rates between 3% and 7% have been reported in Papp et al 2005, Menter et al 2008, Leonardi et al 2008, and Papp et al 2008.

9.8.1 Primary endpoint (co-primary endpoint):

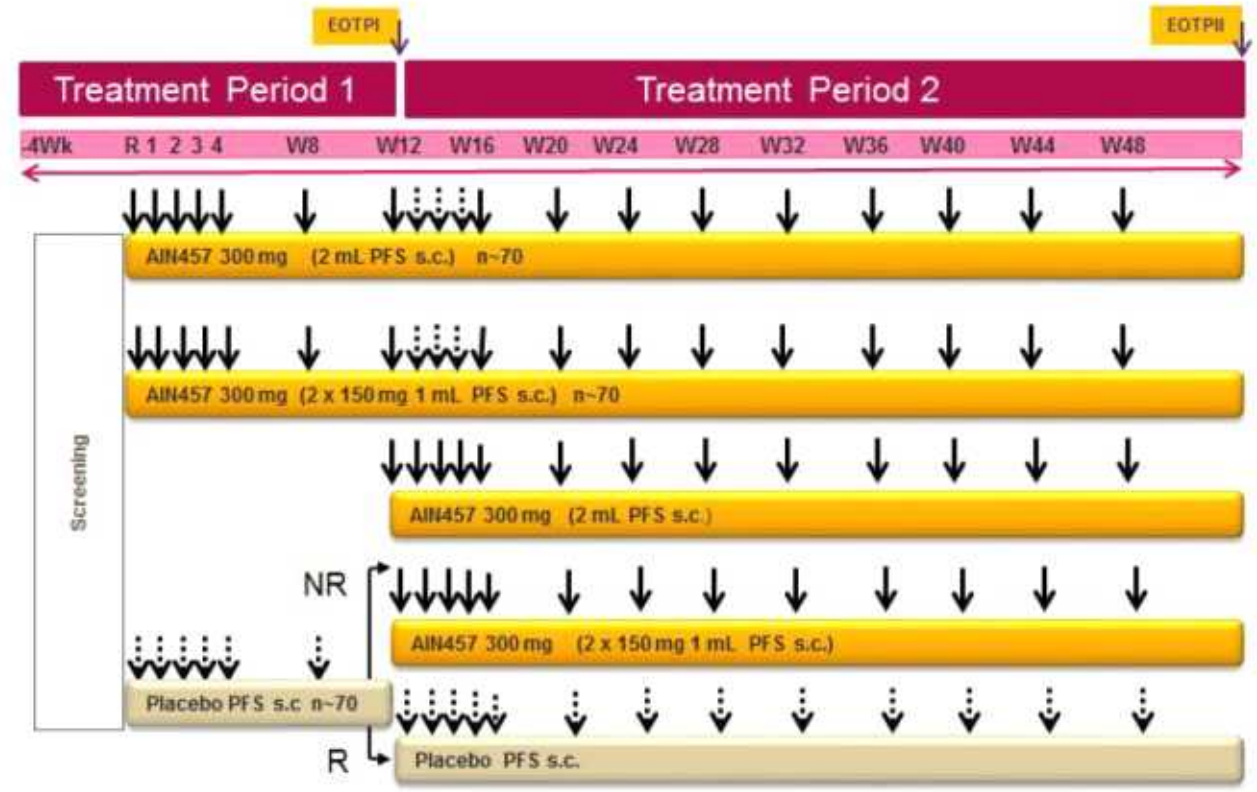
With respect to the co-primary endpoint (PASI 75 response and IGA mod 2011 0 or 1 response at Week 12), the type-I-error will be 2.5% one-sided for comparison. With 70 subjects per group and assuming a response rate of 10% for PASI 75 response and IGA mod 2011 0 or 1 response in the placebo group, the power to show a response rate of 62% for PASI 75 response and 55% for IGA mod 2011 0 or 1 response in the secukinumab 300 mg 2 mL pre-filled group based on Fisher's exact test (nQuery Advisor 6.01, two group Fisher's-exact test of equal proportions) is above 99% for PASI 75 response and IGA mod 2011 0 or 1 response.

• **설계** : 3상, 확증, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조
※1차 평가변수 측정후 다시 반응자/비반응자 층화하여 2차기 수행
- W0, W4, 이후 Q16W(150mg PFS 1개)/ 추적관찰 36주까지

• **임상디자인**

이중 눈가림을 위한 설계
Patients were randomized to one of three treatment groups and all received 3 injections (two injections with the 1 mL PFS and one injection with the 2 mL PFS or AI containing either secukinumab or matching placebo): • Secukinumab 300 mg regimen group (2 mL PFS or AI): patients received one 2 mL PFS or AI secukinumab 300 mg injection plus two 1 mL PFS matching placebo secukinumab s.c. injections • Secukinumab 300 mg regimen group (1 mL PFS): patients received two 1 mL PFS secukinumab 150 mg injections plus one 2 mL PFS or AI matching placebo secukinumab s.c. injection • Placebo group: patients received placebo secukinumab (two 1 mL PFS s.c. injections and one 2 mL PFS or AI injection)

Figure 9-1 Study Design



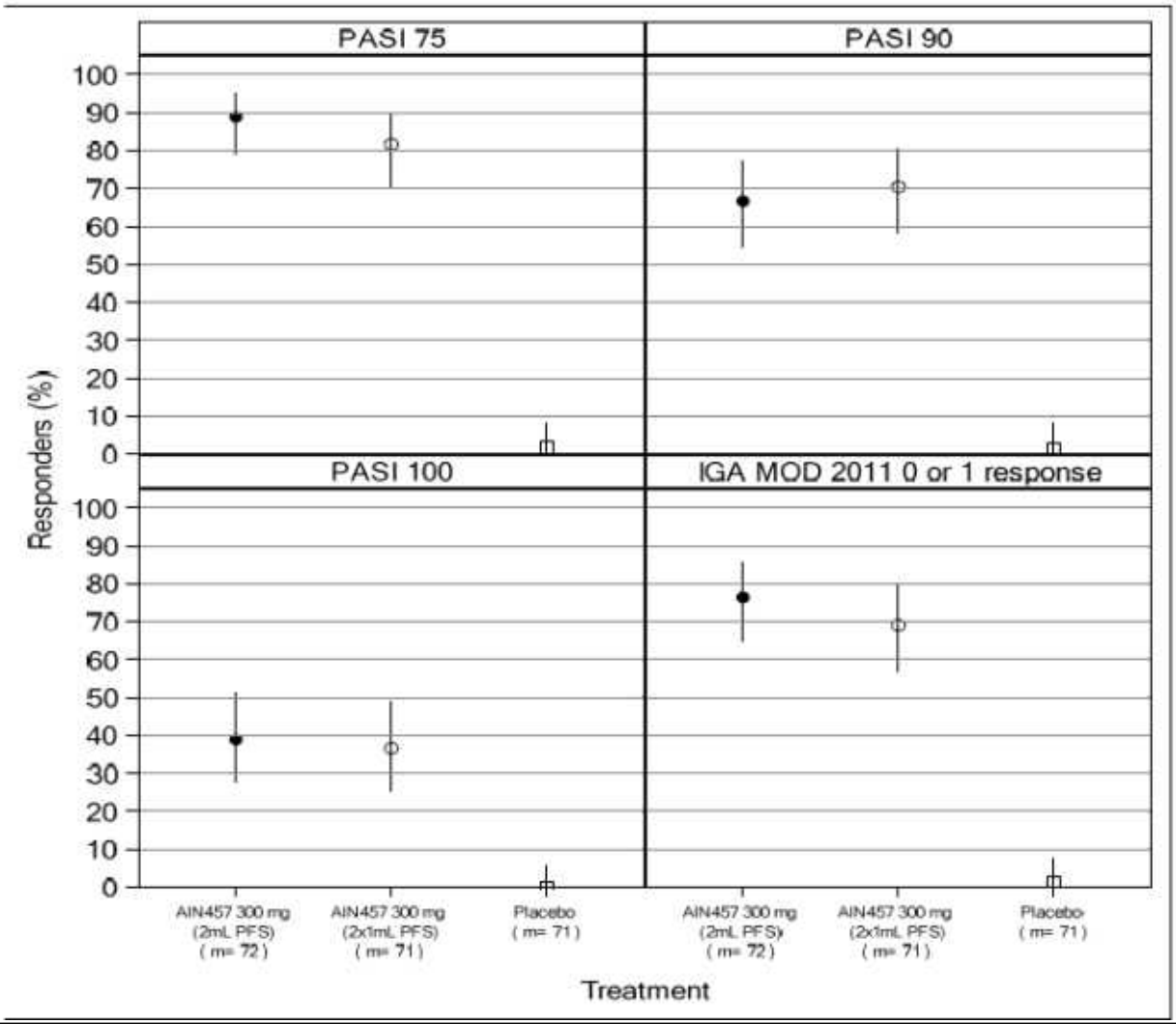
NR = Week 12 PASI 90 Non-responder
R = Week 12 PASI 90 Responder

• 일차 유효성은 제12주 시점에 평가
- 공동 1차 평가변수
① 12주차에 PASI 75 (베이스라인 PASI에 비해 75% 개선된 경우로 정의됨)을 달성한 시험대상자의 비율.
② 12주차에 IGA 증상 없음 또는 거의 없음(0또는 1)을 달성한 시험대상자의 비율.

11.4.1.1 Primary efficacy results

The study met its primary objectives; secukinumab 300 mg 2 mL PFS was superior to placebo with respect to PASI 75 response (88.9% versus 1.7%) and IGA mod 2011 0 or 1 response (76.4% versus 1.4%) at Week 12 (Table 11-4 and Figure 11-1); the p-value for each comparison was < 0.0001.

Figure 11-1 **PASI 75, PASI 90, PASI 100 and IGA mod 2011 0 or 1 responders (estimate + 95% CI) at Week 12 (multiple imputation) (Full analysis set)**



• 주요 2차 평가 결과

- 세쿠키누맙 300 mg 2 mL PFS는 위약(각각 1.6%와 0.1%)보다 제12주에 유의하게 높은 PASI 90 및 PASI 100 반응률(각각 66.7%와 38.9%)을 달성. 또한, 세쿠키누맙 300 mg 2 × 1 mL PFS 치료는 PASI 100 반응률에 대해 위약 대비 우월성을 보임.
- 두 세쿠키누맙 치료군에서 제12주까지 계속해서, PASI 50/75/90/100 및 IGA mod 2011 0 또는 1 반응자 비율이 증가하였고 해당 PASI 점수 및 IGA mod 2011 점수 0 또는 1은 감소하였으며, 제52주까지 유지됨.
- 제12주에 세쿠키누맙 치료로 재무작위배정된 위약 환자는 빠르면 제16주에 반응률이 증가(및 점수가 감소)하는 것으로 나타났고, 제28주에 각각의 원래(original) 세쿠키누맙 치료군과 유사한 비율에

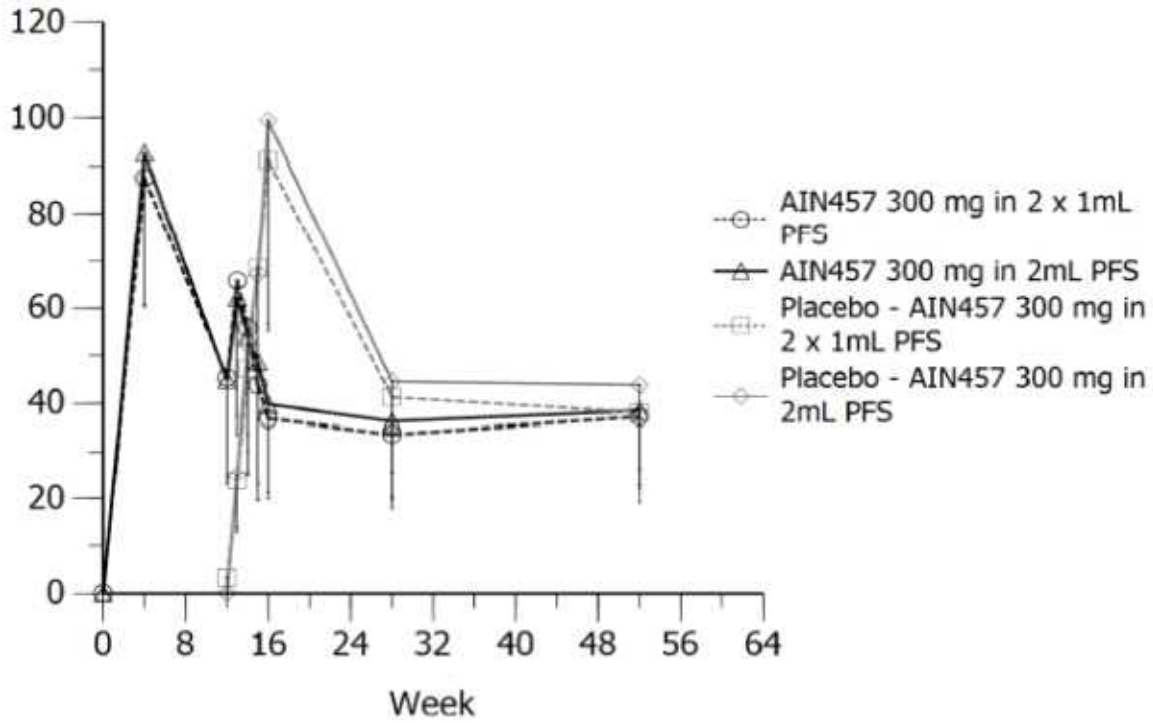
도달하였으며 제52주까지 유지됨

- 두 세쿠키누맙 치료군(2 mL PFS와 2 × 1 mL PFS)은 제52주까지 유사한 유효성 경향을 보임.

(약동학, 면역원성)

- 위약 전환자에서 평균 혈청 세쿠키누맙 농도는 제12주 이후(주 1회 투여) 및 제16주 이후(월 1회 투여) 유사한 양상임.

Figure 11-3 Mean secukinumab concentration trajectories



Y-axis represents the arithmetic mean secukinumab concentrations in µg/mL. Bars represent one standard deviation of the mean.

Source: Table 14.2-11.1

- AUC84-112d 및 Cmax의 기하평균비에 대한 90% 신뢰구간(CI)은 생물학적동등성 구간(0.80, 1.25)에 포함되었으며, 이는 2가지 전달 시스템이 비슷했음을 의미

Table 11-9 Geometric means, estimated geometric mean ratio and 90 percent CI for geometric ratio of PK parameters

PK Parameter (unit)	Treatment	n	Adjusted geo-mean#	Ratio (Test/Reference)*	90% CI for geometric mean ratio*
AUC84-112d (day*µg/mL)	2 mL PFS	49	1285.69	0.97	(0.86, 1.09)
	2 × 1 mL PFS	49	1326.57		
Cmax (µg/mL)	2 mL PFS	55	62.57	0.98	(0.87, 1.12)
	2 × 1 mL PFS	55	63.67		

*Reference: PFS (2 × 1mL); # back-transformed from log scale.

Source: Table 14.2-11.2 and Table 14.2-11.3

- 중화 ADA를 포함하여, ADA는 시험 중 검출되지 않음.

(안전성)

- 위약군 환자를 포함하여, 대다수의 환자는 배정에 따라 계획된 주사 횟수를 투여받았다. 전체적으로, 세쿠키누맙 치료군의 노출 중앙값은 전체 치료 기간 동안 365일이었으며 범위는 97일에서 410일이었음. 세쿠키누맙 치료군 가운데, 60.4%의 환자가 최소 52주의 2 mL PFS 치료를 완료한 반면, 61.9%의 환자가 2 × 1mL PFS 치료를 완료하였다.
- 치료 기간 1 동안 AE의 발생률은 세쿠키누맙 300 mg 2 mL PFS 그룹에서 58.3%로, 세쿠키누맙 300 mg 2 × 1 mL PFS 그룹(67.6%)보다 낮았고 위약군(56.3%)과 유사하였다. 이는 주로 감염 및 기생충 감염 SOC의 사건이었으며, 주로 경증 또는 중등증의 비인두염으로 구성되었다. 전체 치료 기간 동안 AE의 노출 보정 발생률(100 환자-년[patient-years]당)은 위약군(421.6)보다 세쿠키누맙 치료군(모든 2 mL PFS 및 모든 2 × 1 mL PFS에 대해 197.7 및 232.1)에서 더 낮았으며, 이는 52주 치료 기간 동안 위약에 비해 세쿠키누맙에서 전체 AE가 증가하지 않았음을 시사한다. 가장 흔히 영향을 받은 SOC 또한 감염 및 기생충 감염이며 IR은 2 mL PFS 및 2 × 1 mL PFS 그룹에서 각각 100 환자-년당 53.5 및 87.0이었다.
- 전체 치료 기간 동안 대다수의 AE는 경증 내지 중등증이었다. 전체적으로, 9명의 환자(4.3%)가 세쿠키누맙 투여 시 중증 AE를 경험하였다(모든 2 mL PFS 그룹에서 3.8% vs 모든 2 × 1 mL PFS 그룹에서 4.8%).
- 치료 기간 1 동안 시험 치료와 관련된 AE는 위약을 투여받은 환자보다 세쿠키누맙을 투여받은 환자에서 더 높은 빈도로 보고되었다(2 mL PFS 및 2 × 1 mL PFS 그룹에서 각각 19.4% 및 15.5% vs. 위약군에서 7.0%). 전체 치료 기간 동안 시험 치료와 관련된 AE의 발생률은 모든 2 × 1 mL PFS 그룹(21.0%)보다 모든 2 mL PFS 그룹(24.5%)에서 약간 더 높았음.
- 2 mL PFS 사용은 예상한 바대로 특별한 안전성 결과를 초래하지 않았음; 특히, 시린지가 세쿠키누맙 또는 위약을 함유하고 있는지 여부와 관계없이, 주사 부위 반응은 드물었고(2 mL PFS와 2 × 1 mL PFS 각각 5.7%, 6.7%) 유사한 발생율임.

Table 12-16 Injection site reaction by treatment type, by preferred term - entire treatment period (Safety set)

	Any AIN457 300 mg (2 mL PFS) N=106	Any AIN457 300 mg (2 × 1 mL PFS) N=105	Placebo N=71	Any AIN457 300 mg N=211
Number of injections	4,589	4,478	2,538	9,067
Patients with AE(s)	6 (5.7)	7 (6.7)	3 (4.2)	13 (6.2)
Preferred terms	27	9	10	36
Bruising				
Patients (n, %)	2 (1.9)	2 (1.9)	1 (1.4)	4 (1.9)
Events (n)	3	2	1	5
Erythema				
Patients (n, %)	3 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (1.4)
Events (n)	3	0	2	3
Haematoma				
Patients (n, %)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Events (n)	0	1	0	1
Haemorrhage				
Patients (n, %)	1 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
Events (n)	1	1	0	2
Oedema				
Patients (n, %)	2 (1.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.4)
Events (n)	2	1	0	3
Pain				
Patients (n, %)	2 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.9)
Events (n)	12	0	2	12
Pruritus				
Patients (n, %)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
Events (n)	6	0	0	6
Site reaction (PT)				
Patients (n, %)	0 (0.0)	2 (1.9)	1 (1.4)	2 (0.9)
Events (n)	0	2	5	2
Swelling				
Patients (n, %)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.9)
Events (n)	0	2	0	2

Source: Table 14.3.1-14.1, Table 14.3-1.1.3 and Table 14.3.1-14.2

- 감염 및 기생충 감염 SOC는 위약을 포함한 모든 치료군에서 가장 흔한 위해성 범주였다. 상기도 감염은 전체 시험에서 가장 흔한 감염 유형이었으며, 모든 2 × 1 mL PFS 그룹(30.5%)에 비해 모든 2 mL 그룹(20.8%)에서 더 낮은 발생률로 보고되었고, 제12주까지 위약의 해당 발생률은 18.3%였다.
- 감염 위해성에 해당하는 중대한 AE는 모든 2 mL 그룹의 환자 2명(1.9%)(충수염과 게실염)과 모든 2 × 1 mL PFS 그룹의 환자 1명(1.0%)(세균성 인두염)에서 보고되었다.
- 호중구감소증 NMQ의 규명된 위해성에 해당하는 AE는 전체 치료 기간 동안 각 그룹에서 1명씩, 3명의 환자에서 보고되었다.
- 전체 치료 기간 동안, 모든 2 mL PFS 그룹과 2 × 1 mL PFS 그룹에서 각각 2명씩, 4명의 환자가 크론병의 잠재적 위해성에 대한 AE를 보고하였다.
  - 크론병은 모든 2 mL PFS 그룹의 환자 1명에서 보고되었다.

- 궤양성 대장염은 모든 2 mL PFS 그룹의 환자 1명과 모든 2 × 1 mL PFS 그룹의 환자 2명에서 보고되었다.

- 모든 2 × 1 mL PFS 그룹에서 환자 1명은 심근 경색(MACE 위해성 범주)을 보고하였으며, 모든 2 mL PFS 그룹에서 환자 1명은 기저세포암종(악성 또는 상세불명의 종양 위해성 범주)을 보고하였다.
- 실험실 매개변수 및 활력징후의 결과는 추가적인 안전성 실마리 정보를 나타내지 않았다. 혈액학, 임상 화학, 요검사, 및 활력징후에 대해, 모든 치료군에 걸쳐 베이스라인 시 판독값이 정상이었던 대다수의 환자는 시험 기간 동안 판독값이 계속 정상이었다.
- 시험 기간 동안 혈액학 또는 임상 화학 매개변수에 대해 새로 발생한 CTCAE 4등급 이상은 보고되지 않았다. 새로 발생한 유일한 CTCAE 3등급 혈액학 이상은 제4주에 세쿠키누맙 300 mg 2 × 1 mL PFS 그룹의 환자 1명이 경험한 호중구감소증 AE였다. 전체 치료 기간 동안 새로 발생한 CTCAE 3등급 임상 화학 이상은 소수의 환자(n = 4)에서 관찰되었다. 전체 치료 기간에 걸쳐, CTCAE 등급의 변동은 낮은 빈도로 보고되었으며 이 중 대다수는 1등급 또는 2등급으로의 변동이었다.

(투약 순응도)

- 2 mL PFS를 통한 자가 투여는 새로운 안전성 위험을 제기하지 않았고 사용 지침(IFU)을 잘 따를 수 있음을 확인. 제12주에 자가 주사 평가 설문(SIAQ) 결과는 시험 참여자의 자가 주사에 대해 수용도가 높음을 확인
- 2 mL PFS에서 위해요인(hazard)은 관찰되지 않았다. 환자 2명(2 × 1 mL PFS 그룹 1명과 위약군 1명)은 제1주에 가능한 사용 관련 위해요인을 보고하였으나, 이는 단지 주사기의 오작동이었다.
- 약 88%의 환자는 베이스라인 및 제1주에 세쿠키누맙 PFS를 투여하는 데 필요한 IFU에 명시된 18개 단계를 모두 성공적으로 완료하였다. 모든 환자는 제1주에 PFS를 이용한 시험약의 자가 투여를 성공적으로 수행하였다.

(2325)중등증에서 중증의 판상 건선 성인 시험대상자를 대상으로 2 mL 자동주사기로 투여한 세쿠키누맙(300 mg) 피하 주사의 유효성, 안전성 및 내약성을 입증하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 52주 시험 - MATURE.

- **시험목적** : 위약 대비 제12주의 PASI 75 및 수정된 시험자의 전반적 평가 2011(IGA mod 2011) 0 또는 1 반응에 관하여, 중등증 내지 중증 판상형 건선이 있는 환자에서 2 mL PFS로 투여된 세쿠키누맙 300 mg의 유효성, PK, 안전성 및 내약성을 평가

- **시험기관** : 미국 및 유럽 내 22개 기관
- **적응증 및 시험대상자 수** : 중등증에서 중증 만성 판상 건선 환자 122명(FAS군)

주요선정기준
선별심사 및 베이스라인 방문에서 체표면적(body surface area; BSA)의 ≥ 10%에 건선이 있고, IGA mod 2011 점수가 ≥ 3이고, 건선 부위 중증도 지수 (Psoriasis Area Severity Index; PASI)가 ≥ 12인 경우로 정의된, 중등증 내지 중증 판상 건선을 앓고 있는 남성 또는 여성 성인 시험대상자

9.7.14 Sample size calculation

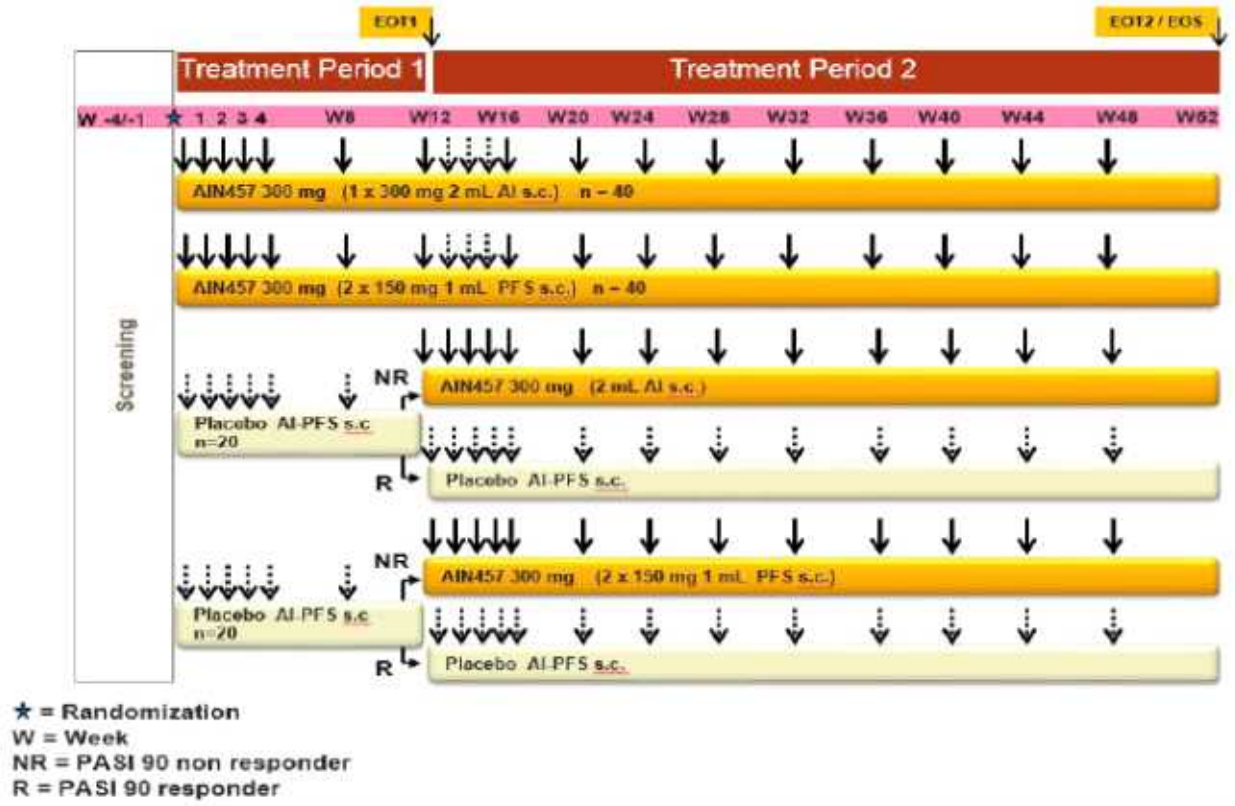
A response rate of 8% for PASI 75 response and IGA mod 2011 0 or 1 response in the placebo group was expected, whereas a response rate of 62% for PASI 75 response and 55% for IGA mod 2011 0 or 1 was the anticipated response in the secukinumab 300 mg 2 mL AI group.

With respect to the co-primary endpoint (PASI 75 response and IGA mod 2011 0 or 1 response at Week 12), the type-I-error was 2.5% one-sided for comparison. With 40 subjects per group and assuming a response rate of 8% for PASI 75 response and IGA mod 2011 0 or 1 response in the placebo group, the power to show a response rate of 62% for PASI 75 response and 55% for IGA mod 2011 0 or 1 response in the secukinumab 300 mg 2 mL AI group based on Fisher's exact test (nQuery Advisor 7.01, two group Fisher's-exact test of equal proportions) is above 99% for PASI 75 response and IGA mod 2011 0 or 1 response.

- **설계** : 3상, 확증, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조
  ※1차 평가변수 측정후 다시 반응자/비반응자 층화하여 2차기 수행 (12~52주)

- **임상디자인**

Figure 9-1 Study design



★ = Randomization
W = Week
NR = PASI 90 non responder
R = PASI 90 responder

- 일차 유효성은 제12주 시점에 평가

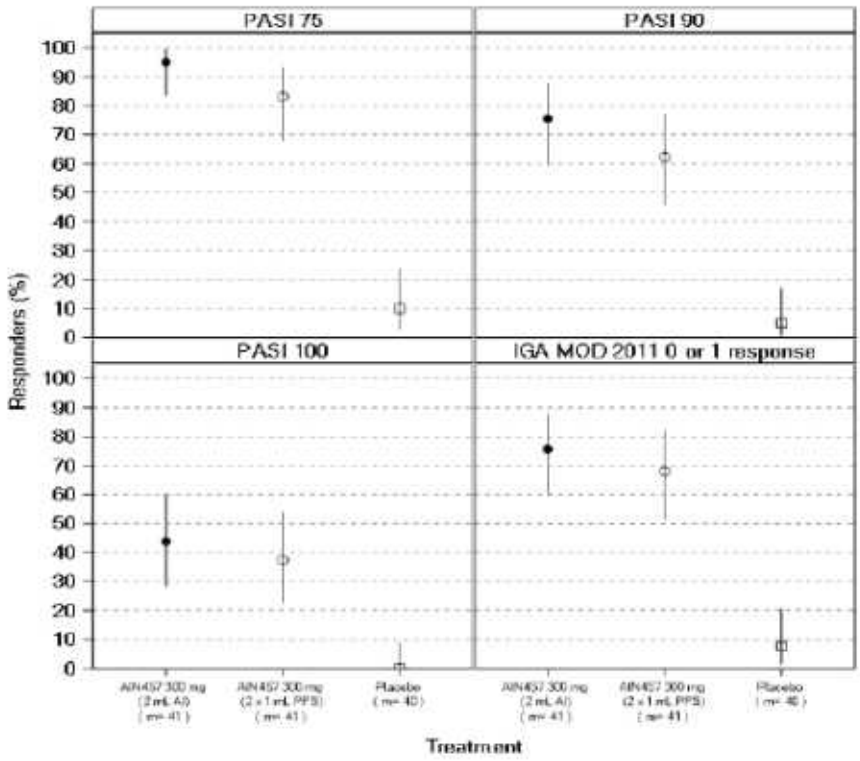
- 공동 1차 평가변수

① 12주차에 PASI 75 (베이스라인 PASI에 비해 75% 개선된 경우로 정의됨)을 달성한 시험대상자의 비율.

② 12주차에 IGA 증상 없음 또는 거의 없음(0또는 1)을 달성한 시험대상자의 비율.

Efficacy results: The study met its primary objective. The PASI 75 response and IGA mod 2011 0 or 1 response rates at Week 12 in the secukinumab 300 mg 2 mL AI group were significantly higher ($p < 0.0001$) compared to the placebo group, and the difference was also clinically meaningful. PASI 75 response rate in the 2 mL AI group was 95.1% compared to 10.0% in placebo, and IGA mod 2011 0 or 1 response rate in the 2 mL AI group was 75.6%, compared to 7.6% in placebo. The results of sensitivity analysis supported the primary analysis.

Figure 11-1 **PASI 75, PASI 90, PASI 100 and IGA mod 2011 0 or 1 responders (estimate + 95% CI) at Week 12 (multiple imputation) (Full analysis set)**



- 주요 2차 평가 결과

- 세쿠키누맙 300 mg 2 mL AI는 위약(5.0%)보다 제12주에 유의하게 높은 PASI 90 반응률(75.6%), 세쿠키누맙 300 mg 2 × 1 mL PFS 치료는 PASI 90 반응률에 대해 위약보다 유의하게 높은 반응률을 보임.
- 두 세쿠키누맙 치료군에서 제12주까지 계속해서, PASI 50/75/90/100 및 IGA mod 2011 0 또는 1 반응자 비율이 증가한 반면 해당 PASI 점수 및 IGA mod 2011 점수 0 또는 1은 감소하였으며, 그 효과는 제16주까지 유지되거나 계속 개선.
- 제12주에 세쿠키누맙 치료에 재배정된 위약 시험대상자는 빠르면 제16주(즉, 전환 후 4주)에 반응률이 증가(및 점수가 감소).
- 위약(8.1%)과 비교하여 세쿠키누맙 그룹 중 어느 하나로 치료받은 시험대상자에서 삶의 질(DLQI)이 유사하게 개선되었다(> 71%의 시험대상자가 제12주에 DLQI 반응 0 또는 1을 달성함).
- 두 세쿠키누맙 치료군(2 mL AI와 2 × 1 mL PFS)은 제16주까지 유사한 유효성 경향을 보였다. 수치상, 2 × 1 mL PFS 그룹에 비해 2 mL AI 그룹에서 더 많은 환자가 대부분의 시점에 PASI 반응과 IGA 반응을 모두 달성함.

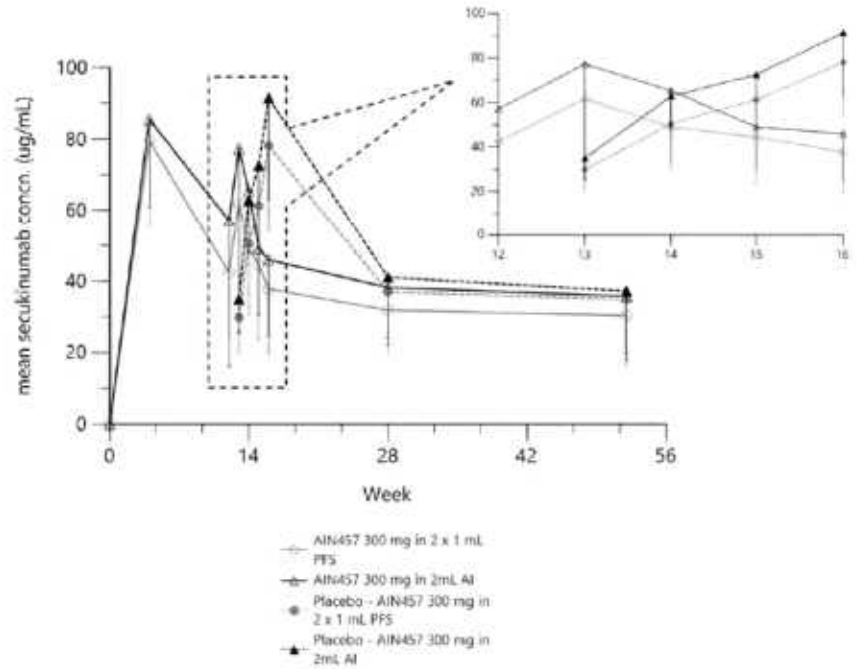
(약동학, 면역원성)

- 평균 세쿠키누밉 혈청 농도는 주 1회 투여를 반영하여 제4주에 2 mL AI 및 2 × 1 mL PFS에서 증

가하였고, 이후 4주마다 더 낮은 빈도로 투여함에 따라 제12주까지 감소

- 제12주 투여 후 노출은 2 × 1 mL PFS보다 2 mL AI로 투여한 세쿠키누맙 치료 후에 더 높은경향이 있었으나 장기결과(52주까지) 확인한 결과 유사한 패턴으로 확인됨.
- 위약 전환자에서 평균 혈청 세쿠키누맙 농도는 제12주 이후(주1회 투여), 시험을 시작할 때부터 해당 치료를 시작한 시험대상자와 유사한 양상을 따름.
- 중화 ADA를 포함하여, ADA는 시험 중 검출되지 않음.
- 위약 전환자에서 평균 혈청 세쿠키누맙 농도는 제12주 이후(주1회 투여), 시험을 시작할 때부터 해당 치료를 시작한 시험대상자와 유사한 양상100 따름.
- 중화 ADA를 포함하여, ADA는 시험 중 검출되지 않음.

Figure 11-4 **Mean secukinumab time-concentration profiles**



Y-axis represents the arithmetic mean secukinumab concentrations in µg/mL. Bars represent one standard deviation of the mean.
Insert shows magnified x-axis with weekly PK sampling between 12 and 16 weeks.
Source: Table 14.2-8.1

표 2-6 **A2325 시험: PK 매개변수의 기하평균, 기하평균비 추정치 및 기하평균비에 대한 90% CI**

PK Parameter (unit)	Treatment	n	Adjusted geo-mean#	Ratio (Test/Reference)*	90% CI for geometric mean ratio*
AUC84-112d (day*µg/mL)	2 mL AI	26	1599	1.32	(1.15, 1.51)
	2 × 1 mL PFS	28	1212		
Cmax (µg/mL)	2 mL AI	26	75.9	1.33	(1.16, 1.52)
	2 × 1 mL PFS	28	57.3		

*Reference: PFS (2 × 1mL); # back-transformed from log scale.
Source: [Study A2325 Week 16-Table 14.2-8.3]

(안전성)

치료 기간 1

- AE의 발생률은 세쿠키누맙 300 mg 2 mL AI 그룹에서 41.5%로, 세쿠키누맙 300 mg 2 × 1 mL PFS 그룹(53.7%)보다 낮았고 위약군(32.5%)보다 높았음. 이러한 차이는 주로 세쿠키누맙에서 더 높은 빈도로 보고된 감염 및 기생충 감염 SOC로 인한 것이었으며, 이는 주로 경증 또는 중등증의 상기도 감염으로 구성됨. 세쿠키누맙 300 mg 치료군(모든 2 mL AI와 모든 2 × 1 mL PFS) 간의 차이는 제12주 이후에도 계속되었으며, 감염 및 기생충 감염이 가장 일반적으로 영향을 받은 SOC임.
- 2 mL AI로 세쿠키누맙 300 mg을 투여 시 더 높은 전신 노출로 인해 안전성 프로파일이 변경되거나 2 mL AI 그룹에서 AE 발생률이 증가하지는 않았음. 오히려, 치료 기간 1에서 대다수의 SOC 및 PT (감염 포함)에 대한 AE 발생률은 2 × 1 mL PFS 그룹에 비해 2 mL AI 그룹에서 더 낮음.

Table 12-4 Treatment emergent adverse events, by primary system organ class - treatment period 1 (Safety set)

Primary system organ class	AIN457 300 mg (2 mL AI) N=41 n (%)	AIN457 300 mg (2 x 1 mL PFS) N=41 n (%)	Placebo N=40 n (%)	Any AIN457 300 mg N=82 n (%)
Any primary system organ class	**17 (41.5)**	**22 (53.7)**	**13 (32.5)**	**39 (47.6)**
Infections and infestations	8 (19.5)	9 (22.0)	4 (10.0)	17 (20.7)
General disorders and administration site conditions	2 (4.9)	5 (12.2)	1 (2.5)	7 (8.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (9.8)	3 (7.3)	5 (12.5)	7 (8.5)
Gastrointestinal disorders	4 (9.8)	2 (4.9)	2 (5.0)	6 (7.3)
Nervous system disorders	2 (4.9)	4 (9.8)	0	6 (7.3)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (2.4)	4 (9.8)	4 (10.0)	5 (6.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (4.9)	2 (4.9)	2 (5.0)	4 (4.9)
Blood and lymphatic system disorders	1 (2.4)	2 (4.9)	0	3 (3.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (2.4)	2 (4.9)	0	3 (3.7)
Vascular disorders	2 (4.9)	1 (2.4)	0	3 (3.7)
Immune system disorders	0	1 (2.4)	0	1 (1.2)
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (2.4)	1 (2.5)	1 (1.2)
Eye disorders	0	0	1 (2.5)	0
Investigations	0	0	1 (2.5)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	1 (2.5)	0
Renal and urinary disorders	0	0	1 (2.5)	0

- A Subject with multiple adverse events within a primary SOC is counted only once for that primary SOC.
- Primary SOCs are sorted in descending order of frequency in Any AIN457 300 mg group.
- MedDRA version 22.1 was used for reporting.

Source: Table 14.3.1-1.1

- 시험대상자 1명만이 제16주 방문 이전에 비치명적인 SAE를 경험. 이 시험대상자는 세쿠키누맙 300 mg 2 × 1 mL PFS 그룹에 속하였으며 도로교통사고가 발생하여 입원, 뇌진탕, 두부 손상 및 실신이었음.
- 시험대상자 1명(세쿠키누맙 300 mg 2 × 1 mL PFS 그룹)만이 AE(혈소판감소증)로 인해 치료 기간 1에서 시험 치료를 중단하였으며, 이 AE는 시험약과 관련된 것으로 간주되지 않았음.
- 제16주까지 보고된 중요한 규명된 위해성은 과민 반응과 감염이었다. SMQ에 의한 검색 결과에 따르면 과민증의 발생률은 치료군에 걸쳐 낮고 유사함. 감염 발생률은 위약(12.5%)에 비해 모든 세쿠키누맙 치료(19.1%)에서 더 높았다. 감염은 주로 상기도 감염과 비인두염 PT로 인한 것이었으며, 2 mL AI 그룹과 2 × 1 mL PFS 그룹에서 유사한 발생률로 보고되었음.
- 제16주까지 호중구감소증, 크론병, 자살 생각과 행동, MACE 또는 악성종양 사건은 없었다. 전체적으로, 시험대상자 2명만이 각각 1건의 경증 '주사 부위 반응' 사건을 보고하였고, 두 사건 모두

자동주사기 투여에 기인하였다. 두 사건 모두 경증이었고 중대하지 않았으며 시험 중단을 초래하지 않음. 감염 부위 통증 사건은 같은 날에 자연적으로 해결되었고, 주사 부위 멍은 15일 후 자연적으로 해결됨.

- 제16주까지 모든 AE는 경증 내지 중등증이었고, 모든 2 mL AI 그룹과 모든 2 × 1 mL PFS 그룹 간에 중등증 AE의 발생률은 유사함. 치료 기간 1 동안 시험 치료와 관련 가능성이 있는 AE는 세쿠키누맙 300 mg 2 mL AI(4.9%) 또는 위약(7.5%)을 투여받은 시험대상자보다 세쿠키누맙 300 mg 2 × 1 mL PFS(14.6%)를 투여받은 시험대상자에서 더 높은 빈도로 보고되었음.
- 실험실 매개변수 및 활력징후의 결과는 안전성 실마리 정보를 나타내지 않았음. 대다수의 시험대상자에 대해, 시험 기간 전반에 걸쳐 혈액학, 임상 화학, 및 활력징후에서 투여 후 발생한 새로운 이상은 없었음.
- 제16주까지, 혈액학 매개변수에서 새로 발생하거나 악화된 CTCAE 3/4등급 이상 및 화학 매개변수에서 새로 발생하거나 악화된 CTCAE 4등급 이상은 없었음. 새로 발생한 CTCAE 3등급 화학 이상은 소수의 환자(n = 2)에서 관찰되었다. 제16주까지, CTCAE 등급의 변동은 낮은 빈도로 보고되었으며 이 중 대다수는 1등급 또는 2등급으로의 변동이었음.

전체 기간

- 위약군에서 유의하게 낮은 총 노출을 감안할 때(12주차 이후에 위약 무반응자가 활성 치료로 전환되는 것을 고려), 전체 치료 기간에 걸쳐 이 그룹과 비교하는 것은 적절하지 않다.
- 연구 중 AE의 전체 발생률은 2 x 1mL PFS 그룹(74.1%)보다 2mL AI 그룹(63.2%)에서 더 낮았다. 그러나 개별 SOC 범주에 따른 AE는 일반적으로 치료 기간 1에서 관찰된 두 세쿠키누맙 치료 그룹 간에 유사했음. 가장 일반적으로 영향을 받는 SOC는 여전히 감염 및 침입이었지만, SOC의 AE는 '근골격 및 결합 조직 장애', '손상,중독 및 절차적 합병증', '호흡기, 흉부 및 종격 장애'는 Any 2×1mL PFS 군에 비해 Any 2mL AI 군에서 덜 빈번하게 보고되었다.

(투약 순응도)

- 베이스라인 및 제1주에 사용 관련 위해요인을 보고한 시험대상자의 비율은 전체적으로 낮았으며(2.6%), 치료군 간에 유사하였다. 시험대상자 2명은 베이스라인 및 제1주에 전체(full) 용량보다 적은 용량을 투여한 것으로 보고됨.
- 약 87%의 환자는 베이스라인 및 제1주에 2 mL AI를 통해 세쿠키누맙를 투여하는 데 필요한 IFU에 명시된 14개 단계를 모두 성공적으로 완료하였다. 제1주에 >95%의 시험대상자가 자가 투여를 위한 4가지 중요한 단계를 성공적으로 완료
- SIAQ를 통해 기록된, 주사에 대한 느낌, 자신감, 및 2 mL AI를 이용한 자가 주사에 대한 만족도는 그룹에 걸쳐 유사하였으며, 12주 동안 유사하게 개선됨.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 두 시험 모두 일차 목적을 충족하였다. 위약과 비교하여 2 mL PFS 또는 2 mL AI로 투여한 세쿠키누맙 300 mg은 제12주의 PASI 75 및 IGA mod 2011 0 또는 1 반응률에서 임상적 및 통계적으로 ($p<0.0001$) 의미 있는 우월성을 나타내었음(표 4-1). A2323 시험은 주요 이차 목적을 충족함. 2 mL PFS 투여는 제12주의 PASI 90 및 PASI 100 반응률 모두에서 위약 대비 우월성을 나타내었고 A2325 시험은 주요 이차 목적을 충족함. 2 mL AI 투여는 제12주의 PASI 90 반응에서 위약 대비 우월성을 나타내었고, 또한 제12주의 PASI 100 반응률은 위약군에서의 무반응과 비교하여 2 mL AI군(43.8%)에서 더 높음(표 4-1). 비슷하게, 두 시험 모두에서 2 x 1 mL PFS 투여는 위약과 비교하여 PASI 75, PASI 90, PASI 100, IGA mod 2011 0 또는 1에 대해 제12주에 유의하게 더 높은 반응률을 나타냄.

표 4-1 제 12 주에 PASI 75, PASI 90, PASI 100, IGA mod 2011 0 또는 1 반응을 나타낸 환자의 수(%)(다중 대체)(FAS)

	Study A2323			Study A2325		
	AIN457 300 mg (2 mL PFS) N=72	AIN457 300 mg (2 × 1 mL PFS) N=71	Placebo N=71	AIN457 300 mg (2 mL AI) N=41	AIN457 300 mg (2 × 1 mL PFS) N=41	Placebo N=40
Criterion	n*/m (%)	n*/m (%)	n*/m (%)	n*/m (%)	n*/m (%)	n*/m (%)
IGA 0/1	55/72 (76.4)	49/71 (69.0)	1/71 (1.4)	31/41 (75.6)	28/41 (68.1)	3/40 (7.6)
PASI 75	64/72 (88.9)	58/71 (81.7)	1/71 (1.7)	39/41 (95.1)	34/41 (83.1)	4/40 (10.0)
PASI 90	48/72 (66.7)	50/71 (70.4)	1/71 (1.6)	31/41 (75.6)	26/41 (62.4)	2/40 (5.0)
PASI 100	28/72 (38.9)	26/71 (36.6)	0/71 (0.1)	18/41 (43.8)	15/41 (37.4)	0/40 (0.0)

- 두 시험 모두에서, 세쿠키누맙 300 mg 투여 시에 제12주까지 지속적으로 PASI 50/75/90/100 및 IGA mod 2011 0 또는 1 반응자의 비율이 증가하였고 상응하는 PASI 점수 및 IGA mod 2011 점수는 감소함. A2323 시험에서, 그 효과는 제52주까지 지속적으로 유지되었고 2가지 세쿠키누맙 투여군(2 mL PFS 및 2 x 1 mL PFS) 모두에서 유효성의 양상과 크기가 비슷하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 12주의 투여 기간 동안 2 mL AI 또는 2 mL PFS 주사를 통해 300 mg 용량을 s.c. 투여한 후에 새롭거나 예상하지 못한 안전성 결과는 없었다. 또한 2 mL PFS 투여는 52주의 투여 기간 동안 안전한 것으로 나타남. 투여 기간 1 동안 2 mL AI, 2 mL PFS, 2 x 1 mL PFS군에서 빈번하게 보고된 AE의 발생률은 최초 제출의 핵심 제3상 시험(모든 300 mg 통합군 A)에서 세쿠키누맙 300 mg s.c. 투여 시에 관찰된 AE 프로필에 부합함.

Exposure-adjusted incidence rates of the most frequent (greater than or equal to 3.0 per 100 patient-years in any secukinumab dose) AEs by preferred term – Entire treatment period

Preferred term	Any AIN457 150 mg N=1395 n (IR)	Any AIN457 300 mg N=1410 n (IR)	Any AIN457 dose N=3430 n (IR)	Placebo N=793 n (IR)	Etanercept N=323 n (IR)
Any AE	1066 (239.90)	1091 (236.10)	2637 (252.86)	413 (351.79)	253 (243.44)
Nasopharyngitis	267 (26.92)	281 (27.35)	687 (29.30)	73 (38.74)	86 (35.70)
Headache	111 (10.35)	115 (10.46)	280 (10.99)	43 (22.22)	40 (15.16)
Upper respiratory tract infection	92 (8.44)	91 (8.09)	228 (8.76)	13 (6.53)	18 (6.35)
Arthralgia	69 (6.23)	68 (5.95)	174 (6.60)	18 (9.12)	23 (8.24)
Hypertension	68 (6.17)	67 (5.85)	165 (6.25)	13 (6.52)	14 (4.91)
Diarrhea	63 (5.70)	79 (6.99)	163 (6.19)	13 (6.56)	22 (7.86)
Back pain	52 (4.67)	62 (5.40)	146 (5.50)	11 (5.52)	26 (9.35)
Pruritus	66 (6.01)	54 (4.73)	135 (5.12)	21 (10.65)	16 (5.68)
Cough	44 (3.93)	70 (6.14)	133 (5.01)	13 (6.55)	12 (4.17)
Psoriasis	22 (1.94)	31 (2.66)	123 (4.59)	28 (14.22)	7 (2.41)
Oropharyngeal pain	40 (3.57)	55 (4.80)	113 (4.25)	13 (6.52)	10 (3.47)
Bronchitis	35 (3.11)	49 (4.24)	99 (3.70)	7 (3.50)	9 (3.11)
Influenza	36 (3.20)	47 (4.06)	91 (3.39)	7 (3.50)	11 (3.80)

Preferred terms are sorted in descending order of IR in Any AIN457 dose column.
IR=incidence rate per 100 patient-years.
For patients with event, exposure time is censored at time of first event.
Data are derived from the psoriasis trials included in the adult psoriasis submission.
Source: AIN457 Investigator Brochure edition 21, Table 5-7

- 2 x 1 mL PFS 주사와 비교하여 2 mL AI 제형 이용 시에 세쿠키누맙 노출이 더 높았지만, 전체적인 안전성 프로필은 비슷했고 허용 가능했다. 대다수의 이상반응(PT별)이 단독 사건들이었고 군 간에 비슷한 비율로 발생했으며, 세쿠키누맙에 대해 확립된 안전성 프로필로부터 예상치 못하게 이탈한 것은 없었음. 두 시험 모두에서 관찰된 주요 위해성 범주(감염 포함) 내 이상반응은 세쿠키누맙에 대한 현재의 지식에 부합함.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(EMA) : 2020.11.20.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 엔브렐 마이클릭펜주 50밀리그램, 휴미라펜주 80mg, 심퍼니오토인젝터주와 비교