의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2020.11.02.</td><td>접수번호</td><td>20200224701</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">한국애브비(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">스카이리치프리필드시린지주150mg/mL(리산키주맙, 유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">리산키주맙</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 프리필드시린지(1 밀리리터) 중 리산키주맙 150 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선의 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약은 1회 150mg를 0주, 4주, 그 이후에는 12주마다 한 번씩 피하투여한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.04.22.</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) : 2021.04.26. 허가/ 유럽(EMA) : 2021.05.21. 허가/ 일본(PMDA) : 2021.09.22. 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, 도희정 연구관, 정지원 과장
(기시) 최예진 주무관, 도희정 연구관, 정지원 과장
(RMP) 이진영 주무관, 김영림 연구관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>조성혜 심사관, 지영혜 사무관, 문은희 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

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

○ 용법·용량

이 약은 1회 150mg를 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. <u>결핵</u> 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, 손발톱진균증 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 사용

해야 한다.

수유

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. 환자들은 주사 전 사용 지시사항을 읽어야 한다.

각 프리필드 시린지 및 펜은 한 번만 사용한다.

피부가 압통이 있거나, 멍들었거나, 홍반이 있거나, 경화되었거나, 건선으로 인해 영향을 받은 부위에는 투여하지 않는다. 의료 전문가나 간병인만이 이 약을 외측 상완에 투여할 수 있다.

펜 제형 주사 전, 환자들은 냉장고에서 이 약을 꺼낸 후 상자에서 꺼내지 않고 직사광선을 피해 실온에 도달하도록 둔다. (30분에서 90분)

프리필드시린지 제형 주사 전, 환자들은 냉장고에서 이 약을 꺼낸 후 상자에서 꺼내지 않고 직사광선을 피해 실온에 도달하도록 둔다. (15분에서 30분)

사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

냉장고에 넣어 2° C ~ 8° C 에서 보관한다. 얼리지 않도록 한다. 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/mL이다.
단일 리산키주맙 150mg/mL와 두 개의 리산키주맙 75mg/0.83mL프리필드시린지 사이에 생물학적 동등성이 입증되었다. 리산키주맙 150mg/mL 프리필드시린지와 프리필드 펜 사이에서도 생물학적 동등성이 입증되었다.

② 분포
체중 90 kg의 전형적인 건선 시험대상자에서, 항정상태 분포 용적(Vss)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(CYP3A 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 중증

도 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 30.9%는 이전에 비-생물학적 전신 요법 및 생물학적 요법 모두 받은 적이 없고, 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 건선치료를 위해 투여 받았다.

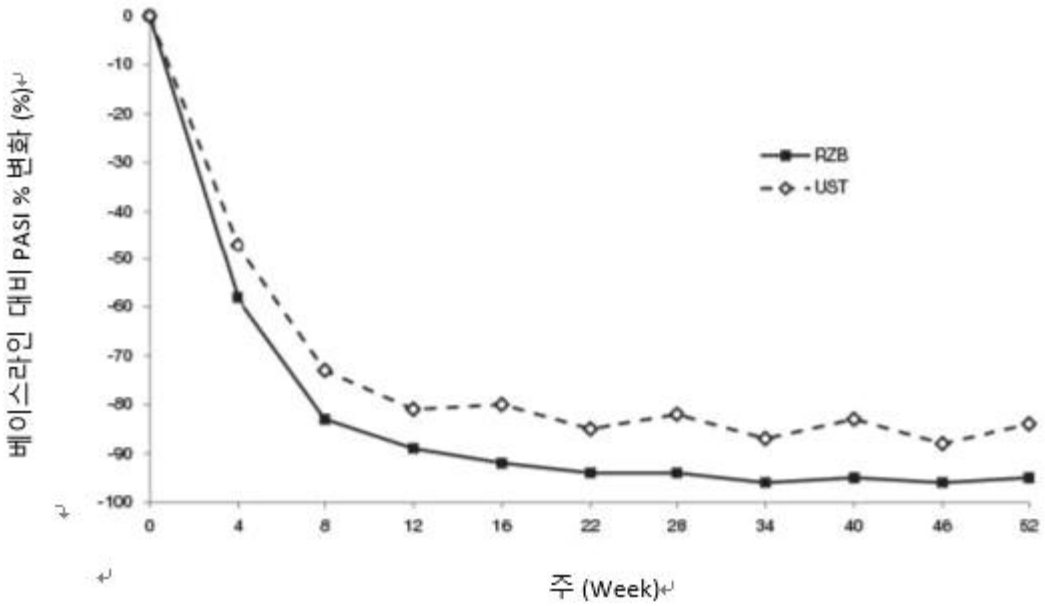
ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2

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 (0 또는 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 52 주째 PASI 75 (p=0.001)를 제외하고, 이 약과 우스테키누맙, 위약의 비교 모두에서 p<0.001 을 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.

<u>IMMHANCE</u>

IMMHANCE에는 507명의 시험대상자가 무작위 배정되었다(407명은 이 약 150 mg에, 100명은 위약에 무작위 배정되었다). 시험대상자들은 0주차, 4주차, 그리고 이후 12주마다 치료를 받았다.
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 0주차에 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).

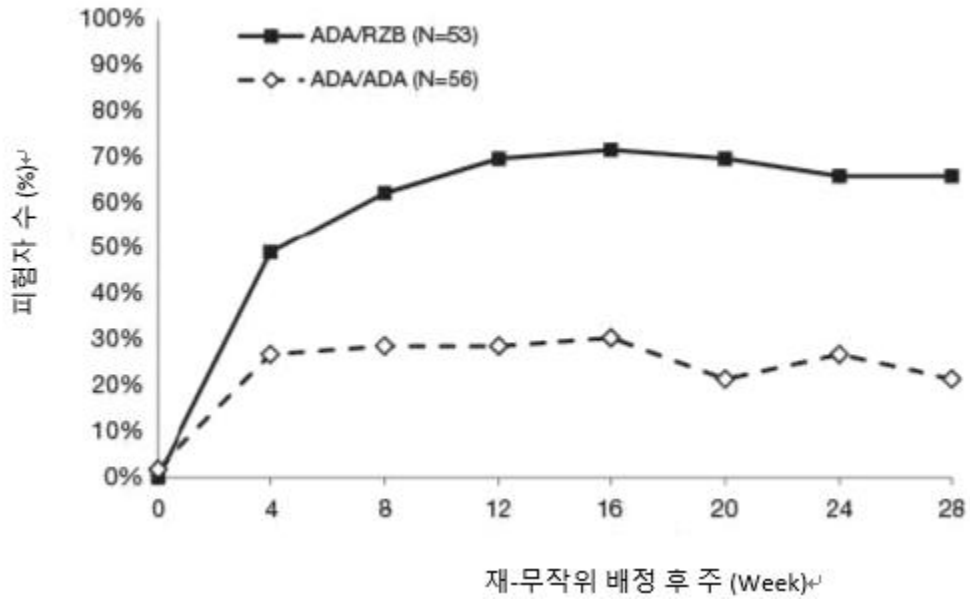
표 3. IMMVENT에서 판상 건선 성인에서의 16주차 유효성 결과

	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<0.001 을 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% 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.

<u>반응의 유지 및 지속성</u>

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 원래 이 약을 투여하여 28주차에 sPGA가 병변이 없음 또는 거의 없음이었던 시험대상자들에서, 이 약의 투여를 88 주차 (n = 111)까지 12 주마다 계속하거나 치료를 중단 (n = 225)하도록 재-무작위 배정되었다. 52주차 및 104주차 (마지막 이 약 투여 후 16 주)에, 이 약 치료를 지속한 시험대상자의 87.4% 및 81.1%가 sPGA가 병변이 없음 또는 거의 없음을 획득하였으며, 이 약을 중단한 시험대상자에서는 61.3% 및 7.1% 이었다. 52 주차 및 104 주차에서 sPGA 병변이 없음인 시험대상자 비율은 이 약 투여를 지속한 군에서는 각각 64.9 % 및 63.1 %이었으며, 이에 비해 이 약의 투여를 중단한 환자의 경우 30.7 % 및 2.2 %였다. 28 주차에 sPGA가 병변이 없음 또는 거의 없음이었다가 이 약 투여 중단 후에 재발 (sPGA≥3)한 시험대상자 중 83.7 % (128/153)는 재투여 16주 후 sPGA가 병변이 없음 또는 거의 없음을 회복하였다.

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

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

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 6년 잔여

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

○ (위해성 관리계획)

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2(위해성 관리 계획의 작성)

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	2020.11.02.	2020.11.02.	2020.11.02.	2020.11.09.	2020.11.03.	2020.11.03.
보완요청 일자	2021.04.08. 2022.04.06.	2021.04.06. 2022.04.05.	2021.01.18.	2021.02.15.	2021.01.12.	2021.02.15. 2022.02.03.
보완접수 일자	보완연장-1 ('21.06.07. → '21.08.09.) 보완연장-2 ('21.08.09. → '22.01.10.) (1차)2022.01.10. (2차)2022.04.18.	2022.01.11. 2022.04.18.	보완연장-1 ('21.03.12. → '21.05.14.) (1차)2021.04.20.	2022.01.12.	2022.01.17.	2022.01.12. 2022.04.18.
최종처리 일자	2022.04.22.	2022.04.21.	2021.04.21.	2022.02.03.	2022.02.16.	2022.04.21.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조 [별표1] Ⅱ. 자료제출의 약품 1) 신규품목 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																		비고
	1	2															3						4						5				6		7	8	
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	○	○	○	×	○	×	○	×	○	○	
면제사유	*주성분에 대한 비임상(독성, 약리)시험은 기 수행된 자료로 인정가능하며, 새로운 조성 제품에 대해서 토끼에서 국소내성시험 및 임상시험이 실시됨																																		

○ 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(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
      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(기제출)

마. 생식발생독성시험자료(기제출)

바. 기타독성시험자료(토끼에서 150mg/mL 조성제품으로 수행)

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료(기제출)

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료(기제출)

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집 : 1상 1건 및 3상 2건 제출

(PFS 150mg/mL, 75mg/0.83mL, AI 150mg/mL PK비교 1상 시험, PFS 150mg/mL와 위약비교 3상, AI 150mg/mL 단일군 3상 임상)

7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

*기타: 위해성 관리계획

[심사자 종합의견]

- 신청 품목인 ‘스카이리치프리필드시린지, 프리필드펜 150밀리그램’은 기허가 ‘스카이리치프리필드시린지 75밀리그램’의 후속 개발된 제품으로 첨가제(등장화제, 완충제)와 단위용량(1mL)당 주성분의 함량이 차이가 있음에 따라 자료제출 의약품 중 10. 기타로 분류하여 검토하였음. 또한 기존 용법·용량에서 75mg/mL에 대해 2회 주사를 150 mg/mL 1회 주사로 바꾸면서 임상시험으로 생물학적 동등성 시험(1건) 및 유효성 평가 시험(2건)을 수행했으며, 비임상에서는 150mg/mL 조성제품에 대한 토끼에서 국소내성 시험을 추가 실시함
- 주성분인 리산키주맙은 기존과 동일하며, 부형제 조성 및 농도가 변경된 허가신청 제형으로 수행된 토끼에서의 국소내성시험 결과 내약성이 있었음.
- 건강한 성인에서 실시한 75mg/mL PFS군, 150mg/mL PFS군 150mg/mL AI(Auto-Injector Pen) 타입에서 세가지 제형의 생물학적 동등성을 입증하였음. 중등도~중증 건선환자에서 대조군 대비 150mg/mL PFS 군, 150mg/ AI(펜)의 3상 임상시험 결과 모든 제형에서 공동 유효성 평가변수(첫 16주째 PASI 90 및 sPGA 증상 없음 또는 거의 없음) 결과가 일관적으로 개선됨을 확인하였고 안전성 평가에서도 기존 알려진 이상반응외에 추가적 이상반응이 나타나지 않았으며 내약성이 있었음. 또한 환자 평가 및 관찰자 평가에서도 높은 유용성 보여, 제출된 임상시험 자료는 150mg 단회 투여에 대한 새로운 PFS 및 AI제형 추가를 위한 안전성 유효성 자료로 타당하다고 판단됨

[약어 및 정의]

- PFS(Pre-filled Syringe) : 프리필드시린지, 기허가 75 mg/0.83 mL(90mg/mL) PFS가 있으며, 신규 허가 신청 제품은 150mg/mL PFS임

※ PFS는 최종적으로 NSP(needle stick protection device) 또는 펜에 끼워서 환자에게 투여됨

- PFP(Pre-filled Pen) : 프리필드펜 = AI(autoinjector) 오토인젝터, 펜
- 75mg/0.83mL = 90mg/1mL
- PASI : Psoriasis Activity and Severity Index 건선 중증도 지수
- sPGA : Static Physician’s Global Assessment 의사의 정적평가
- IFU : Instructions for Use 사용지침
- SIAQ : Self-Injection Assessment Questionnaire 자가주사 평가 질문지

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 인간화 항체의약품
  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), γδT 세포 및 자연살해 (NK) 세포를 유도하고 유지하는 역할을 하는데, 리산키주맙은 IL-23 p19에 결합해 이러한 IL-23의 작용을 억제.

1.2. 기원 및 개발경위

- ‘스카이리치 프리필드시린지주’(‘19.12.03 허가)’의 새로운 조성(150mg/mL-농도 및 첨가제 변경

있음)과 제형(프리필드펜) 추가제품으로, 기존의 '스카이리치프리필드주'에 비해 용법·용량이 150 mg 제형에 적합하게 변경되었음(75mg 2회 연속투여를 150mg 단회투여로 변경). 펜제형 추가에 따른 정보가 사용상의 주의사항에 반영됨.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 건선

- 건선은 현저한 염증과 상피의 비후가 특징인 만성 면역질환으로, 그 결과 두꺼운 비늘판이 피부에 형성됨. 대부분의 선진국에서 유병률은 1.5%~5%임. 형태 및 임상 증상에 따라 판상 건선, 물방울양 건선, 박탈성 건선, 전반적인 농포성 및 국소성 농포성 건선 등으로 분류할 수 있으며 이중 판상 건선은 가장 흔한 형태로 대략 80%에서 90%의 환자들에서 나타남. 판상 건선 환자 중 약 80%는 경증에서 중등증이며, 20%는 중등증에서 중증.
- IL-23 유전자의 이상은 건선, 건선성 관절염을 유발하는 원인이며 건선의 피부, 크론병의 장점막, 건선성 관절염 환자의 윤활조직에서의 IL-23 의 과다 발현이 보고되고 있음.
- 비록 항-TNF제제가 건선치료의 선두주자로 오랜 기간 중등증에서 중증 판상 건선 환자의 치료제로 자리매김 해왔으나 항 IL- 17 과 IL-12/23 같은 새로운 의약품이 지속적으로 개발되고 있으나 여전히 건선 중증도 지수 (Psoriasis Activity and Severity Index, PASI)의 75%이상 감소 (PASI 75)에 도달을 경험하지 못한 환자들이 아직 많은 상태임. 만성질환으로 지속적으로 면역억제제의 평생투여로 인한 감염 취약계층이며 환자 편의성을 위해 투여간격이 넓고 자가 주사 가능한 제제들이 지속적으로 개발되고 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 감염, 악성종양

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신규 품목 신청을 위한 국내 임상승인신청은 없었음.

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

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, 순도, 숙주유래단백질, 미생물한도) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 트레할로스이수화물, 아세트산나트륨삼수화물, 아세트산무수물, 폴리소르베이트20, 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([redacted]) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 폴리소르베이트20 함량, NSP 또는 펜 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	-70℃	원료의약품 보관 용기와 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기보존 안정성 결과 제출하였으며, 안정성 결과 적합
가속시험	5℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 12개월 가속시험 결과 제출
가혹시험	25℃/60%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가혹시험 결과 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8℃	완제의약품 보관 용기와 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기보존 안정성 결과 제출하였으며, 안정성 결과 적합
가속시험	25℃/60%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 결과 제출
가혹시험	40℃/75%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가혹시험 결과 제출
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료 제출

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 원료의약품 : [redacted]

- 완제의약품 : 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 얼리지 말 것, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 새로 개발된 조성의 150mg/mL 제품을 이용한 토끼에서의 국소 내성시험이 추가로 수행됨.
- 해당 독성시험은 GLP 기준을 준수하였음.

시험 종류	시험 번호	종 및 계통	투여 경로	투여기간	용량 (mL)	GLP	결과
국소 내성시험	R&D/18/1025	NZW 토끼	IV, SC, PV*	단회	1mL, 1mL 0.1mL (150mg/mL)	O	신규 제형인 150 mg/mL을 다양한 투여경로(IV. SC, PV)로 각각 1mL, 1mL, 0.1mL 단회 투여 후 5일간 관찰 및 독성 평가 시, 국소내성관련 어떠한 징후 및 소견 없었음

*Para venous : 경정맥

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 일부 첨가제의 조성변경은 있었으나 일반적으로 사용되는 범위였고, 주성분의 용법·용량 및 투여경로도 동일하므로 새로운 독성시험(반복 및 조직교차, 생식발생독성)을 수행할 필요는 없음. 다만 추가적으로 개발된 150mg/mL 제품의 국소 내성 평가시험에서 토끼에 다양한 투여경로(IV, SC, PV) 단회 투여했을 때 투여 5일까지 관찰된 투여부위 및 전신독성 평가 시 경정맥(PV) 투여군에서만 2마리 중 한 마리에서 투여 후 약간 붉은기가 보였으나 24시간 ~ 96시간째 투여부위의 회복을 보였고 현미경적 조직변화 등은 없는 것으로 관찰됨. SC로 150mg/mL 투여군에서 부종이 보였으나 24시간 내 사라지는 일시적 반응으로 내약성이 있다고 판단됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 약리작용을 나타내는 주성분의 및 효능효과가 동일하므로 추가시험 미실시

5.2. 효력시험

- 기존 스카이리치 약리자료에 타겟인 IL-23 p19 에 대한 리산키주맙의 결합 친화도 및 결합 특이성에 대한 평가 및 효력평가가 적절했으며 주성분 및 허가사항(효능효과, 용법, 용량)이 동일하므로 기제출자료 인정 가능함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- TOC 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료
  - (M15-990) 건강한 성인에서 BI 비교동등성 (90mg/mL과 150mg/mL 제형의 PK)
    (M15-999) 150mg/mL PFS의 중등도~중증의 판상건선 환자에서의 안전성・유효성 평가(3상)
    (M16-005) 공개, 단일군, 150mg/mL AI의 중등도~중증의 판상건선 환자에서의 안전성・유효성 평가(3상)

6.3. 생물약제학시험

시험	목적	설계	투여경로 및 용량	적응증 (피험자수)	시험기간	결과
M15-990	리산키주맙 150 mg/mL PFS 제형의 생체이용률을 75 mg/0.83mL PFS 제형과 비교하여 평가하고 리산키주맙 150 mg/mL AI 제형의 생체이용률을 150 mg/mL PFS 제형과 비교하여 평가하기 위함	1상, 단회 투여, 무작위 배정, 3개군 평행, 공개	150 mg/mL SC PFS x1회 75 mg/0.83mL x2회 150 mg/mL SC AIx1회	건강한 시험대상자 (PK) 226명	16주	〈PK결과〉 건강한 시험대상자에 150 mg 리산키주맙을 단회 피하투여한 후, 리산키주맙 150 mg/mL PFS는 현재 허가된 리산키주맙 75 mg/0.83mL x2회 PFS와 약동학 및 면역원성 프로파일이 동등하며 생물학적으로 동등한 것으로 입증 〈안전성〉 1건 이상의 치료 후 발생 이상사례 (treatment-emergent adverse event; TEAE)를 경험한 시험대상자의 비율은 여러 치료군에 걸쳐 유사함. 중대한 이상사례 (serious adverse event; SAE)로 자연 유산이 한 건 발생. 시험 기간 동안 임상적으로 유의한 활력 징후 또는 실험실 이상은 관찰되지 않았음. 이 시험에서 리산키주맙 새로운 제형에 대한 용법은 내약성이 좋고 새로운 안전성 위험은 확인되지 않음
M15-999	중등증 내지 중증 판상 건선을 앓고 있는 성인 시험대상자의 치료에 대한 리산키주맙 150 mg/mL PFS 제형의 유효성과 안전성을 위약과 비교하여 평가	3상, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약-대조	리산키주맙: 0, 4, 16주차에 150 mg/mL SC PFS 위약: 0, 4, 16주차에 SC PFS	중등증 내지 중증 판상 건선을 앓고 있는 성인 시험대상자 157 (리산키주맙: 105명, 위약: 52명)	36주	〈유효성〉 공동 일차 변수인 16주차에 리산키주맙 150mg을 투여 받은 시험대상자 중 총 62.9%(66/105)가 PASI 90을 달성했고 78.1%(82/105)가 sPGA 증상없음 또는 거의 없음을 달성했고 위약군에서는 3.8%(2/52) 및 9.6%(5/52)였음. 주요 이차 평가변수인 16주차에 PASI 100 및 sPGA 증상 없음을 달성한 비율 역시 위약대비 통계적 유의하게 개선 〈안전성〉 리산키주맙군에서 적어도 1건의 TEAE를 경험한 시험대상자의 비율은 위약군과 동등함. 치료 후 발생 SAE를 경험한 시험대상자의 비율은 낮음 (리산키주맙군에서 1명, 위약군에서 0명). 이상사

						례(AE)로 인한 시험약을 조기 중단한 시험대상자의 비율 역시 낮음 (리산키주맙군에서 0명, 위약군에서 1명). 가장 흔하게 보고된 AE (리산키주맙군에서 시험대상자의 > 1%)는 코막힘, 오심, 관절통, 다한증, 및 고혈압임. 리산키주맙 치료군에서 보고된 대부분의 AE는 경증이었고 시험자에 의해 시험약과 관련되었을 합리적인 가능성이 없는 것으로 판단됨. 시험 기간 동안 임상적으로 유의한 활력 징후 또는 실험실 이상은 관찰되지 않음. 이 시험에서 리산키주맙은 내약성이 우수했고 새로운 안전성 위험은 확인되지 않음 〈유용성〉 자가 보고 및 평가자 자료에 근거할 때, 리산키주맙 150 mg/mL 제형을 자가주사하기 위해 PFS를 사용하는 것에 대한 수용도가 높음
M16-005	중등증 내지 중증 판상 건선을 앓고 있는 성인 시험대상자의 치료에 대한 리산키주맙 150 mg/mL AI 제형의 유용성 및 유효성, 안전성 및 내약성 평가	3상, 단일군, 공개라벨	리산키주맙: 0, 4, 16, 28주 차에 150 mg/mL SC AI	중등증 내지 중증 판상 건선을 앓고 있는 성인 시험대상자 108명	48주	〈유효성〉 150 mg/mL 제형을 이용한 결과는 16주 차에서 PASI90 (72/108, 66.7%) 및 sPGA 증상 없음 또는 증상이 거의 없음(88/108, 81.5%)이 높은 비율로 달성 28주까지 84.3%의 시험대상자들이 PASI90을 달성하였고, 91.3%의 시험대상자들이 sPGA 증상 없음 또는 증상이 거의 없음을 달성 〈안전성〉 108명중 44명의 시험대상자에서 적어도 1건의 이상반응 (40.7%, 92건 발생) 가 보고되었으며, SAE (4.6%, 심방세동, 발열, 신우신염, 열화상, 요추관협착증) 및 시험 중단으로 이어진 AE (0.9%, 만성 신장질환 1명)가 보고됨. 시험 기간 동안 임상적으로 유의한 활력 징후 또는 실험실 이상은 관찰되지 않음. 가장 흔하게 보고된 AE (시험대상자의>2%)는 비인두염, 상기도 감염, 기침 및 위장염이었으며 기존에 알려진 리산키주맙의 알려진 이상반응이었음. 중증도 면에서 경증 및 중등증이며 이 시험에서 리산키주맙은 내약성이 우수했고 새로운 안전성 위험은 확인되지 않음 〈유용성〉 AI를 통해 리산키주맙의 총 용량을 성공적으로 자가 투여하는데 성공함

- 생체이용율 시험(약동학시험)
  - 기허가된 75mg/0.83mL(90 mg/mL) PFS와 150mg/mL의 PFS 간의 시험실시

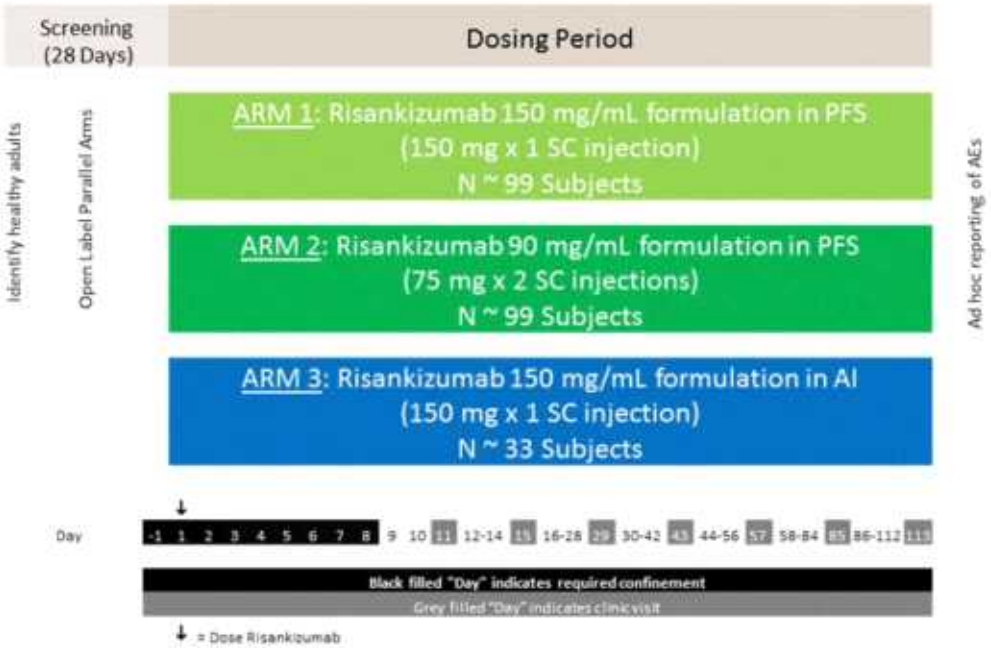
(M15-990)프리필드 시린지에 들어 있는 90 mg/mL 제형과 비교하여 프리필드 시린지에 들어 있는 리산키주맙 신규 제형의 생체이용률을 평가하고 자동-주사기(AI)에 들어 있는 신규 제형을 이용하여 리산키주맙의 약동학을 평가하기 위한 건강한 지원자에서의 1상 시험

- 시험기관 : 다기관
- 적응증 및 시험대상자 수 : 건강한 지원자 남, 여

계획: 231명, 참여: 226명, 완료: 223명

- 진단 및 주요 참여 기준:
  선별심사 당시 18세~55세인 건강한 남성 및 여성 지원자.
- 설계 : 1상, 다기관, 무작위배정, 공개, 평행군
- 투여방법(기간) : 단회투여

Figure 1. Study Design Schematic



- 목적
  리산키주맙 75 mg/0.83mL PFSx2군데 투여와 비교하여 리산키주맙 150 mg/mL PFS 1회 투여의 생체이용률을 평가하고, 리산키주맙 150 mg/mL PFS 과 비교하여 리산키주맙 150 mg/mL AI 의 생체이용률을 평가하기 위함.
- 평가변수
  PK - 가설검증 분석대상: Cmax, AUC
  면역원성: ADA
  안전성: 발생이상반응
- 통계분석 방법 및 피험자수 산출근거
  - 생물학적 동등성 검증을 위한 통계적 피험자 수 산출됨
- 결과
  - PK

Figure 2. **Mean Risankizumab Serum Concentration-Time Profiles Following a Single Dose of 150 mg SC in Healthy Subjects (Study M15-990), Linear and Log-Linear Scales**

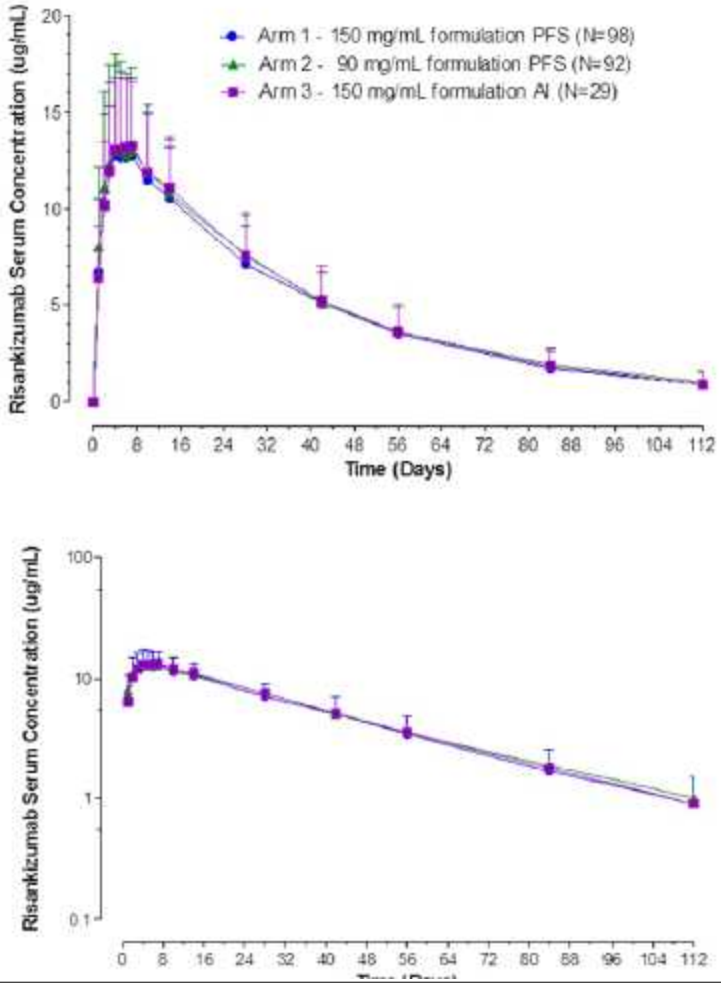


Table 6. **Relative Bioavailability and 90% Confidence Intervals Risankizumab**

Arms Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Risankizumab 150 mg/mL PFS versus Risankizumab 90 mg/mL PFS	C_{max} (µg/mL)	13.0	13.3	0.974	0.902 – 1.051
	AUC_t (µg•day/mL)	512	543	0.944	0.884 – 1.007
	AUC_{inf} (µg•day/mL)	549	586	0.937	0.873 – 1.005
Risankizumab 150 mg/mL AI versus Risankizumab 150 mg/mL PFS	C_{max} (µg/mL)	13.4	13.0	1.029	0.920 – 1.150
	AUC_t (µg•day/mL)	528	512	1.031	0.938 – 1.133
	AUC_{inf} (µg•day/mL)	562	549	1.024	0.925 – 1.134

- 면역원성(ADA)

베이스라인에서의 ADA 발생률 및 치료 후 발생한 ADA 발생률

Group	N	Baseline Incidence % (n/N)	Treatment Emergent ADA %[a] (n/N)
Arm 1	98	6.1 (6/98)	14.3 (14/98)
Arm 2	96	3.1 (3/96)	11.6 (11/95)[b]
Arm 3	32	3.1 (1/32)	9.4 (3/32)

Arm 1: Risankizumab 150 mg/mL PFS.

Arm 2: Risankizumab 90 mg/mL PFS.

Arm 3: Risankizumab 150 mg/mL AI.

a. Treatment-emergent ADA is defined when a subject was (1) ADA negative or missing assessment at baseline (prior to the first risankizumab dose) and became ADA positive at one or more time points post baseline; or (2) ADA positive at baseline and showed a 4-fold or greater increase in titer values relative to baseline.

b. One subject did not have a post-baseline ADA sample; N = 95.

- 안전성

이상사례 빈도는 세 가지 치료군(150mg/mL PFS, 90mg/mL PFS, 150mg/mL AI) 시험대상자(37%, 31%, 41% 발생)에서 비슷했으며 주사 부위 반응 및 과민 반응을 검토했을 때, 모든 치료군에서 안전성 우려 사항은 나타나지 않음.

Table 8. Number and Percentage of Subjects Reporting Injection Site Reaction or Hypersensitivity Adverse Event

	Arm 1: Risankizumab 150 mg/mL PFS (N = 98) n (%)	Arm 2: Risankizumab 90 mg/mL PFS (N = 96) n (%)	Arm 3: Risankizumab 150 mg/mL AI (N = 32) n (%)
Injection site reaction	**1 (1.0)**	**3 (3.1)**	**2 (6.3)**
Injection site discoloration	0	1 (1.0)	0
Injection site haemorrhage	0	2 (2.1)	1 (3.1)
Injection site pruritus	1 (1.0)	0	0
Injection site reaction	0	0	1 (3.1)
Hypersensitivity	**2 (2.0)**	**0**	**1 (3.1)**
Dermatitis contact	1 (1.0)	0	0
Eczema	0	0	1 (3.1)
Rhinitis allergic	1 (1.0)	0	0

시험 기간 동안 임상적으로 유의한 활력 징후 또는 실험실 측정치는 관찰되지 않았음. 이 시험에서 세 가지 리산키주맙 시험군 모두 내약성이 좋았고 새로운 안전성 위험은 확인되지 않았음. 다만 SAE 1건으로 90mg/mL 배정군에서 30대 여성(피임으로 자궁내 장치 사용자)에서 1건의 '자연유산'이 발생하였고, 이에 대해서는 RMP에서 관리함. 또한 허가사항 중 '임부 및 수유부'에 대한 정보를 제공하고 있고, '임신 중 리산키주맙 약물활용관련' 추가 연구가 수행되고 있음.

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성·안전성시험 개요

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

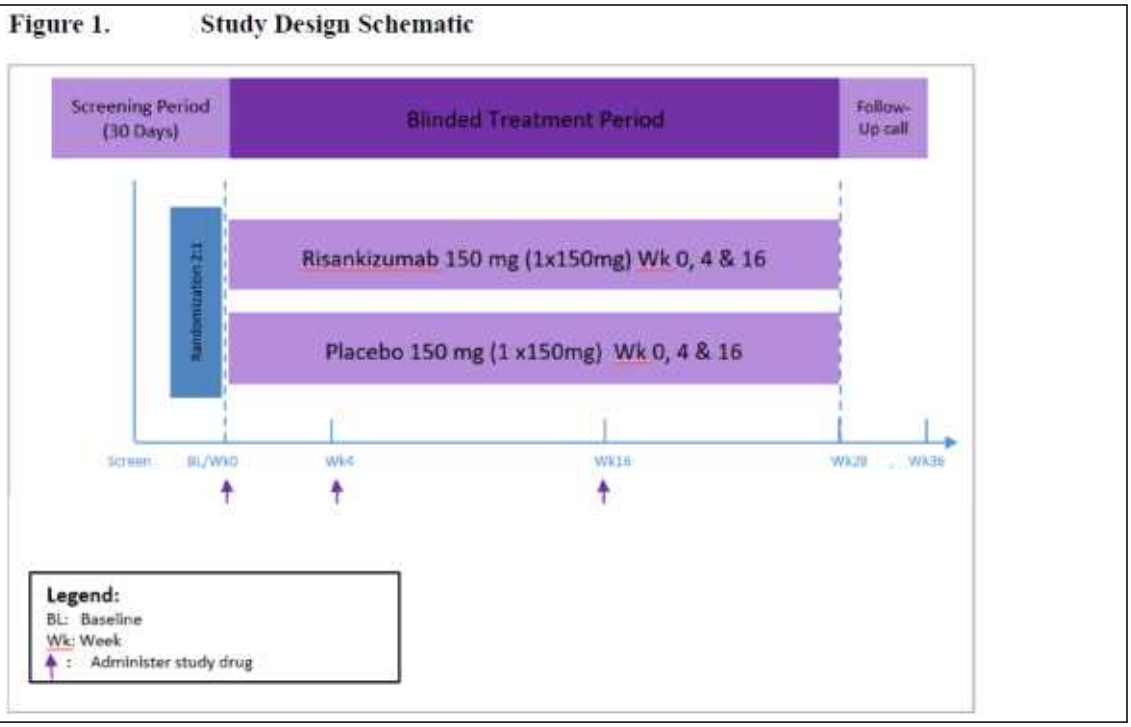
(m15999) 중등증 내지 중증 판상 건선을 앓고 있는 성인 시험대상자의 치료에 대하여 신규 제형을 이용한 리산키주맙의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험

- 시험기관 : 미국 내 38개 기관
- 적응증 및 시험대상자 수 : 150명(실제 분석 157명)

주요선정기준 선별심사 및 베이스라인 방문에서 체표면적(body surface area; BSA)의 ≥ 10%에 건선이 있고, 의사의 정적 종합 평가 (static Physician's Global Assessment; sPGA) 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

- 설계 : 3상, 확증, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 (2:1 배정)
  ※0, 16주는 병원서 자가 투여, 4주는 집에서 자가 투여
  - W0, W4, W12 (150mg/mL PFS 1개)/ 추적관찰 36주까지

Figure 1. Study Design Schematic



- 유효성

■ 일차 유효성은 제16주 시점에 평가

- 공동 1차 평가결과

① 16주차에 PASI 90 (베이스라인 PASI에 비해 최소 90% 개선된 경우로 정의됨)을 달성한 시험대상자의 비율을 평가 시 NRI 기준으로 대조군이 3.8% 달성한 반면 시험군은 62.9%이였음. (P < 0.001)

② 16주차에 sPGA 증상 없음 또는 거의 없음을 달성한 시험대상자의 비율을 평가시 NRI 기준으로 대조군 9.6%, 시험군 78.1%을 달성함. (P < 0.001)

Table 8. Co-Primary Endpoints: PASI 90 and sPGA Clear or Almost Clear at Week 16, NRI/mNRI/OC Imputation Methods (ITT Population)

Assessment			Responder		Missing				
Method	Treatment	N	n	%	n	%	Diff %	95% CI[d]	*P*-value[e]
PASI 90									
NRI[a]	PBO	52	2	3.8	9	17.3			
	RZB	105	66	62.9	7	6.7	59.0	[48.4, 69.6]	< 0.001
mNRI[b]	PBO	46	2	4.3	3	6.5			
	RZB	98	66	67.3	0		63.0	[52.0, 74.0]	< 0.001
OC[c]	PBO	43	2	4.7					
	RZB	98	66	67.3			62.7	[51.5, 73.9]	< 0.001
sPGA clear or almost clear									
NRI	PBO	52	5	9.6	9	17.3			
	RZB	105	82	78.1	7	6.7	68.5	[57.2, 79.7]	< 0.001
mNRI	PBO	46	5	10.9	3	6.5			
	RZB	98	82	83.7	0		72.8	[61.2, 84.4]	< 0.001
OC	PBO	43	5	11.6					
	RZB	98	82	83.7			72.0	[60.0, 84.1]	< 0.001

CI = confidence interval; Diff = difference; ITT = intent-to-treat; mNRI = modified non-responder imputation; N = sample size; NRI = non-responder imputation; OC = as-observed case; PASI 90 = achievement of ≥ 90% reductio from baseline PASI score; PBO = placebo; RZB = risankizumab; sPGA = Static Physician Global Assessment

■ 2차 유효성 평가 결과

① 16주차에 PASI 100 (베이스라인 PASI에 비해 100% 개선된 경우로 정의됨)을 달성한 시험대상자의 비율은 NRI 기준 대조군 1.9%, 시험군 38.1%이였음

② 16주차에 sPGA 증상 없음을 달성한 시험대상자의 비율은 NRI 기준으로 대조군 1.9%, 시험군 39.0%이였음

Table 9. Secondary Endpoints Presented at Week 16 in Rank Order, NRI/mNRI/OC Imputation Methods (ITT Population)

Assessment			Responder		Missing				
Method	Treatment	N	n	%	n	%	Diff %	95% CI[d]	*P*-value[e]
PASI 100									
NRI[a]	PBO	52	1	1.9	9	17.3			
	RZB	105	40	38.1	7	6.7	36.2	[26.2, 46.2]	< 0.001
mNRI[b]	PBO	46	1	2.2	3	6.5			
	RZB	98	40	40.8	0		38.6	[28.0, 49.2]	< 0.001
OC[c]	PBO	43	1	2.3					
	RZB	98	40	40.8			38.5	[27.8, 49.2]	< 0.001
sPGA clear									
NRI	PBO	52	1	1.9	9	17.3			
	RZB	105	41	39.0	7	6.7	37.1	[27.1, 47.2]	< 0.001
mNRI	PBO	46	1	2.2	3	6.5			
	RZB	98	41	41.8	0		39.7	[29.0, 50.3]	< 0.001
OC	PBO	43	1	2.3					
	RZB	98	41	41.8			39.5	[28.8, 50.3]	< 0.001

mNRI: 평가되지 않았고 시험을 지속하지 못한 환자를 비반응자로 함.

OC : 결측치 있는 환자 제외

- 16주차에 모든 순위(ranked) 이차 결과변수들 면에서 통계학적 및 임상적으로 유의한 차이가 관찰되었으며, 이러한 소견은 추가적인 유효성 결과변수(예, 베이스라인에서 16주차까지의 PASI 변화율)에서 얻은 결과에 의해 뒷받침됨. 4주 및 16주에 베이스라인으로부터의 PASI %변화율은 리산키주맙군이 위약대조군에 비해 높게 나타남.

- 유용성

시험대상자의 성공적인 자가주사에 대한 관찰자 평가와 자가주사에 대한 수용성에 관해 시험대상자가 보고한 결과에서 PFS 를 이용하여 150mg/mL 제형을 성공적으로 자가 투여(총 시린지 용량의 성공적인 자가 투여)하는 비율이 높음을 나타냈고 관찰자 체크리스트에 근거할 때 사용-관련 상해 위험 역시 매우 낮았음. 시험대상자 역시 PFS 사용에 대하여 높은 수용도가 일관성 있게 보고됨.

- 안전성

수집된 AE 프로파일은 전반적으로 리산키주맙(19.0%)과 위약 치료군(21.2%) 간에 비슷했고 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않음. 리산키주맙 치료군에서 SAE (시험대상자의 1.0%, 급성췌장염이며 기존 만성 췌장염 병력 있는 환자로 관련성 없는 것으로 판정)로 발생률은 낮음. 리산키주맙군에서 AE 때문에 시험약을 중단한 시험대상자는 없으며, 자료 마감일까지의 시험 기간 동안 사망은 발생하지 않았음.

어느 치료군에서도 판정된 심혈관계 사례, 중대한 감염, TB 감염, 진균 감염, 기회 감염, 암, 또는 판정된 아나필락시스/아나필락시스 반응은 보고되지 않았다. 과민반응 사례 (입술 부종 및 주사 부위 반응-둘다 중등증으로 판정)가 각각 리산키주맙군 시험대상자 한 명에서 보고됨. 본 시험에서 실험실 수치 면에서 주목할 만한 변화는 없었고 간 손상에 대한 암시 없었음.

Overview of Treatment-Emergent Adverse Events and All Deaths
(Safety Analysis Population)

	PBO (N=52) n (%)	RZB (N=105) n (%)
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	11 (21.2)	20 (19.0)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	2 (3.8)	6 (5.7)
Severe AE	0	1 (1.0)
Serious AE	0	1 (1.0)
AE leading to discontinuation of study drug	1 (1.9)	0
Adjudicated MACE	0	0
Infections	3 (5.8)	5 (4.8)
Serious infections	0	0
Tuberculosis*	0	0
Malignant tumor	0	0
Malignant tumor excluding NMSC	0	0
Serious hypersensitivity	0	0
AE leading to death	0	0

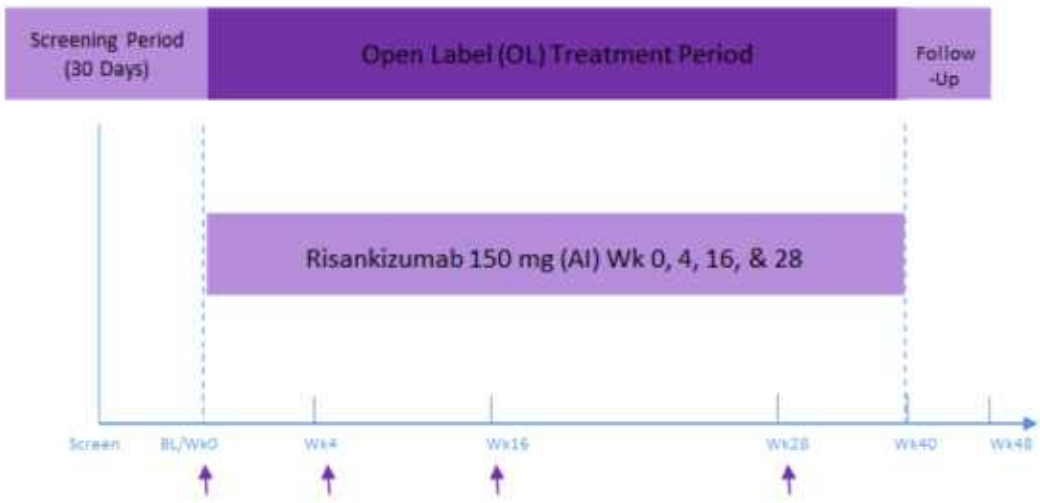
- 약동학, ADA

리산키주맙 150 mg SC 투여 후, 16주차에 리산키주맙 혈청 농도의 기하 평균은 1.51 ㎍/mL였으며, 리산키주맙을 1회 이상 투여 받은 시험대상자 중 총 16% (16/100)에서 치료 후 ADA가 발생함. 이러한 시험대상자 중 NAb 양성은 없었음. ADA 발생은 ADA 음성 시험대상자에 비해 리산키주맙 혈청 농도가 더 낮은 것과 관련된 것으로 보였으나 리산키주맙 치료의 유효성이나 안전성에 영향을 미치지 않음.

(m16005, R&D/20/0008) 중등증 내지~중증 판상 건선을 앓고 있는 성인에서의 리산키주맙 자가주입 복합제품(펜타입)의 유용성(Usability)

- 시험기관 : 미국 내 24개 기관
- 적응증 및 시험대상자 수 : 중등증에서 중증 만성 판상 건선 환자 108명(계획은 100명)
- 설계 : 3상, 단일군, 오픈라벨 시험

Figure 1. Study Design Schematic



이 시험에는 30일의 선별심사 기간, 0, 4, 16, 28주 및 40주차에 시험 방문이 있는 48주의 치료 기간

및 이후 시험약 마지막 투여 후 약 20주차에 추적 관찰 전화 통화가 포함됨. (Week 48) 시험약 투여는 0, 4, 16 및 28주차에 4회 자가 피하(SC) 투여하는 것으로 구성되었다. 4주차 및 16주차 용량은 집에서 자가 투여

· 목적

중등도에서 중증 만성 판상 건선 환자에서 시험 기간 전반에 걸쳐 AI(펜)제형에 대해 유용성, 유효성과 안전성이 평가됨

주요선정제외 기준
선별심사 및 베이스라인 방문에서 체표면적(body surface area; BSA)의 ≥ 10%에 건선이 있고, 의사의 정적 종합 평가 (static Physician's Global Assessment; sPGA) 점수가 ≥ 3이고, 건선 부위 중증도 지수 (Psoriasis Area Severity Index; PASI)가 ≥ 12인 경우로 정의된, **중등증 내지 중증 판상 건선**을 앓고 있는 남성 또는 여성 성인 시험대상자

- 유효성

■ 유효성은 제16주 시점에 평가

- 공동 1차 평가결과 : 16주차에 PASI 90 달성비율 및 sPGA 증상 없음 (clear) 또는 거의 없음 (almost clear)의 효과 입증
- 16주차에 PASI 90 (베이스라인 PASI에 비해 최소 90% 이상 개선된 경우로 정의됨)을 달성한 시험대상자의 비율은 72%, 16주차에 sPGA 증상 없음 (clear) 또는 거의 없음 (almost clear)을 달성한 시험대상자의 비율은 88%임.
- 16주차에 PASI 100 (베이스라인 PASI에 비해 100% 개선된 경우로 정의됨)을 달성한 시험대상자의 비율 : 50%
- 16주차에 PASI75 (베이스라인 PASI에 비해 최소 75% 이상 개선된 경우로 정의됨)을 달성한 시험대상자의 비율: 91%
- 16주차에 sPGA 증상 없음 (clear) 을 달성한 시험대상자의 비율: 51%

Table 7. PASI 90 and sPGA Clear or Almost Clear at Week 16, NRI/mNRI/OC Imputation Methods (ITT Population)

Assessment Method	N	Responder n (%)	Missing n (%)	95% CI[a]
PASI 90				
NRI[b]	108	72 (66.7)	2 (1.9)	[57.8, 75.6]
mNRI[c]	106	72 (67.9)	0	[59.0, 76.8]
OC[d]	106	72 (67.9)		[59.0, 76.8]
sPGA clear or almost clear				
NRI[b]	108	88 (81.5)	2 (1.9)	[74.2, 88.8]
mNRI[c]	106	88 (83.0)	0	[75.9, 90.2]
OC[d]	106	88 (83.0)		[75.9, 90.2]

Table 8. PASI 100, PASI 75, and sPGA Clear at Week 16, NRI/mNRI/OC Imputation Methods (ITT Population)

Assessment Method	N	Responder n (%)	Missing n (%)	95% CI[a]
PASI 100				
NRI[b]	108	50 (46.3)	2 (1.9)	[36.9, 55.7]
mNRI[c]	106	50 (47.2)	0	[37.7, 56.7]
OC[d]	106	50 (47.2)		[37.7, 56.7]
PASI 75				
NRI[b]	108	91 (84.3)	2 (1.9)	[77.4, 91.1]
mNRI[c]	106	91 (85.8)	0	[79.2, 92.5]
OC[d]	106	91 (85.8)		[79.2, 92.5]
sPGA clear				
NRI[b]	108	51 (47.2)	2 (1.9)	[37.8, 56.6]
mNRI[c]	106	51 (48.1)	0	[38.6, 57.6]
OC[d]	106	51 (48.1)		[38.6, 57.6]

- 유용성

유용성 결과변수에 대한 결과는 자가주사 펜(AI)을 이용하여 150mg/mL 제형을 성공적으로 자가 투여(총 시린지 용량의 성공적인 자가투여)하는 비율이 높음을 나타냈고 관찰자 체크리스트에 근거할 때 사용-관련 상해 위험 역시 낮았음. 시험대상자 역시 자가주사 펜 사용에 대하여 높은 수용도를 일관성 있게 보고됨.

- 안전성

시험군에서 중대한 이상반응 (4.6%, 심방세동, 발열, 신우신염, 열화상, 요추관협착증) 및 시험 중단으로 이어진 이상반응 (0.9%, 만성신장질환 1명, 관련성 없음으로 판정)가 보고된 시험대상자 비율은 낮으며, 판정된 심혈관계 사례, 활동성 결핵, 기회 감염, 암, 또는 판정된 아나필락시스 반응, 주사부위 반응 또는 간기능 이상을 나타낸 시험대상자는 보고되지 않았음. 가장 흔하게 보고된 AE (시험대상자의>2%)는 비인두염, 상기도 감염, 기침 및 위장염이었으며 기존에 알려진 리산키주맙의 알려진 이상반응이었음. 중증도 면에서 경증 및 중등증이며 사망사례는 없었음.

Overview of Treatment-Emergent Adverse Events and All Deaths
(Safety Analysis Population)

	RZB (N=108) n (%)
Subjects with any treatment-emergent	
Adverse event (AE)	44 (40.7)
AE with reasonable possibility of being drug related[1]	15 (13.9)
Severe AE	5 (4.6)
Serious AE	5 (4.6)
AE leading to discontinuation of study drug	1 (0.9)
Adjudicated MACE	0
Infection	28 (25.9)
Serious infection	1 (0.9)
Tuberculosis*	0
Malignant tumor	0
Malignant tumor excluding NMSC	0
Serious hypersensitivity	0
AE leading to death	0

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 스카이리치프리필드시린지75mg : 2019.12.03. 국내허가
- 스카이리치150mg 프리필드시린지, 펜 : 미국(2021.04.26. 허가)/ 유럽(2021.05.21. 허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 자사 기허가 제품과 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국애브비(주)	**허가일**	2022.04.22.
제품명	스카이리치프리필드시린지주150mg/mL(리산키주맙), 스카이리치프리필드펜주150mg/mL(리산키주맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v2.1
주성분 및 함량	이 약 1 프리필드 시린지(1mL) 중 리산키주맙 150.0 밀리그램 이 약 1 프리필드 펜(1mL) 중 리산키주맙 150.0 밀리그램		
효능·효과	광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

- 중요한 잠재적 위해성의 경우 심각한 감염을 제외하고는 위해성을 완화하기 위한 별도의 조치 없이 일반적인 의약품 감시 활동 및, DB 자료 검토, 코호트 연구, 국내 사용성적 조사를 통해 의약품 감시 활동 실시

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
MACE	·일반적 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동 : 국내 사용성적조사	없음
중대한 감염	상동	첨부문서(사용상의 주의사항) 환자 가이드
악성 종양	상동	없음
중대한 과민반응	상동	첨부문서(사용상의 주의사항)
3. 부족정보		
임신 및 수유 중 사용	·일반적인 의약품 감시 활동 ·추가적인 의약품 감시 활동: : 임신 중 리산키주맙 약물 활용 연구	첨부문서(사용상의 주의사항)

만성 HBV 또는 만성 HCV 감염 환자에서의 사용	・일반적인 의약품 감시 활동 ・추가적인 의약품 감시 활동 : 국내 사용성적 조사	없음
적합하게 치료된 피부의 기저 또는 편평세포암종이나 자궁경부 제자리암을 제외하고 종류를 불문한 기록으로 입증된 활동성 악성종양이 있거나 악성종양이 의심되거나 스크리닝 전 5년 이내에 악성종양의 병력이 있는 환자에서의 사용	・일반적인 의약품 감시 활동 ・추가적인 의약품 감시 활동 : 국내 사용성적조사	없음
중등증 내지 중증의 판상 건선 환자에서의 장기 안전성	・추가적인 의약품 감시 활동: : 국내 사용성적조사	없음