의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022-04-29	접수번호	20220040761
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국애브비(주)		
제 품 명		스카이리치주(리산키주맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		리산키주맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		용액주사제 1바이알(10.0밀리리터) 중 리산키주맙 600밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2023.11.15.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		<크론병> 미국허가: 2022.6.16. 유럽허가: 2022.11.22.		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	김미애 주무관, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		(안유기시)유전자재조합의약품과 (위해성관리계획)바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유기시) 최민정 주무관, 도희정 연구관, 오우용 연구관(과장 직무대리) (위해성관리계획) 안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	신재섭 주무관, 한연해 사무관, 안광수 과장

* 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

크론병 기존 치료제나 생물학적제제등에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 없어지거나, 내약성이 없는 중등도에서 중증의 활성 크론병 성인 환자(18세 이상)의 치료

○ 용법·용량

크론병 스카이리치주 사용 정맥 투여(IV) 유도 요법: 권장 유도 용량 600mg을 0주, 4주, 8주에 정맥 주입한다. 스카이리치카트리지주 사용 피하 투여(SC) 유지 요법: 권장 유지 용량 360mg을 첫 유도 투여 시점으로부터 12주 후에 피하 투여하고, 그 이후에는 8주마다 한 번씩 피하 투여한다. 24주까지 치료적 유익성을 보이지 않는 환자의 경우 투여 중단을 고려한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 **1) 감염** 이 약은 감염의 위험을 증가시킬 수도 있다. 만성 감염이 있거나 재발성 감염 병력이 있는 환자들에서는 이 약을 처방하기 전 위험성과 유익성을 고려해야 한다. 환자들에게 임상적으로 중요한 감염의 증상이나 징후가 발생하면 의학적 조언을 구하도록 환자들을 교육해야 한다. 환자에서 이러한 감염이 발생하거나 환자가 감염에 대한 표준 치료에 반응하지 않는 경우, 이 환자를 면밀하게 모니터하고 감염이 해결될 때까지 이 약을 투여해서는 안 된다. **결핵** 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. 이상사례

1) 임상 시험 경험

적응증 전반에 걸친 임상 시험들에서 이 약에 대하여 보고된 이상 사례들(표1)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).

표1. 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[c]
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

크론병에 대한 임상 시험에서 대부분의 감염은 중대하지 않았고, 중증도가 경증에서 중등도였으며 이 약의 중단을 유발하지 않았다. 12주 유도 연구에 대한 통합 데이터에서의 감염률은 이 약 600 mg를 정맥 투여 받은 시험대상자에서 100 시험대상자-년 당 83.3건이었고, 위약에서는 100 시험대상자-년 당 117.7건이었다. 중대한 감염의 비율은 위약군에서 100 시험대상자-년 당 16.7건인 것에 비해 이 약 600mg를 정맥 투여 받은 시험대상자에서 100 시험대상자-년 당 3.4건이었다.

52주 유지 연구에서 감염률은 이 약으로 유도 후 위약을 투여 받은 시험대상자에서 100 시험대상자-년 당 76.0건인 것과 비교하여 이 약 360mg을 피하투여 받은 시험대상자에

서 100 시험대상자-년 당 57.7건이었다. 중대한 감염의 비율은 이 약으로 유도 후 위약을 투여 받은 시험대상자에서 100 시험대상자-년 당 5.0건인 것과 비교하여 이 약 360mg 피하투여 받은 시험대상자에서는 100 시험대상자-년 당 6.0건이었다.

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.

크론병 임상시험에서 최대 64주 동안 이 약을 권장되는 정맥투여(IV) 유도용량 및 피하투여(SC) 유지용량으로 투여한 시험대상자의 경우, 치료 중 발생한 항-약제 항체 및 중화 항체는 평가된 시험대상자 중 각각 3.4% (2/58) 및 0% (0/58)에서 검출되었다.

모든 적응증에서, 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 판상 건선, 건선성 관절염 및 크론병의 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

임부

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 또는 50 mg/kg을 매주 피하 투여하고, 시노몰구스 원숭이(모체 및 영아)를 분만 후 6개월(180일) 동안 추적 조사했다. 크론병의 경우, 이러한 용량들은 매 4주마다 600mg 정맥투여 용량으로 유도하는 동안 임상 노출의 10배 및 매 8주마다 360mg를 피하투여 하였을 때 유지를 위한 임상 노출의 39배에 달하는 노출을 유발했다. 약물-관련 태아/영아 사망 및/또는 기형은 관찰되지 않았다. 영아 성장 및 발달에 대한 영향은 없었으며, 이러한 평가에는 외형, 내장, 골격 및 신경행동학적 변수 및 발달 면역 독성 결과변수에 대한 평가가 포함되었다. 영아에서, 평균 혈청 농도는 용량-의존적 양상으로 증가했고 각 모체 농도의 약 20-90%였다. 분만 후, 리산키주맙-치료군에서 대부분의 성체 암컷 시노몰구스 원숭이와 모든 영아는 분만 후 91일차까지 혈청 리산키주맙 농도가 측정 가능했다. 분만 후 180일째에 혈청 농도는 검출 가능 한계 미만이었다.

2) 가임 여성

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

<u>수유</u>

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

7. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아 크론병 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

적용상의 일반적인 고려사항:

이 약은 의료 전문가의 지도 및 관리감독 하에 사용하도록 만들어졌다. 이 약을 투여하기 전에 입자상 물질 및 변색이 있는지 육안으로 확인한다.
이 약 스카이리치주는 무색 내지 옅은 노란색의 투명하거나 약간 불투명한 용액이다. 용액에는 약간의 반투명 내지 백색 입자가 포함될 수 있다. 용액에 큰 입자가 포함되어 있거나 탁하거나 변색된 경우에는 사용하지 않아야 한다.
이 약은 냉장고에 넣어 2° C ~ 8° C에서 원래 포장 상태로 차광 되어야 한다. 어떤 경우에도 얼리지 않도록 한다.
사용 후 폐기해야 한다. 재사용하지 않아야 한다.

준비 및 적용상의 지침 (크론병)
정맥 유도 투여 요법:

1) 이 약은 의료 전문가가 무균 기법을 사용하여 준비해야 한다.
2) 투여하기 전에, 정맥투여용 이 약을 5% 포도당 수용액(D5W) (600mg/10mL 농도의 100ml 또는 250ml 또는 500ml)이 담긴 정맥 수액백 또는 유리병에 최종 약물 농도가 약 1.2mg/mL에서 6mg/mL가 되도록 희석해야 한다.
3) 바이알의 용액과 희석액을 흔들어서는 안 된다.
4) 정맥 주입을 시작하기 전에, 수액백 또는 유리병의 내용물은 상온에 두어야 한다.
5) 희석된 용액은 최소 1시간에 걸쳐서 주입해야 한다. 수액백에 희석한 후 8시간 이내에 완전히 주입 투여되어야 한다.
6) 이 약 바이알 용액은 동시에 다른 의약품과 동일한 정맥 주사 라인으로 투여해서는 안된다.
7) 각 바이알은 일회용이며 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 규정에 따라 폐기되어야 한다.

희석액 보관:

준비된 주입액은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우, 이 약의 희석액을 2° C ~ 8° C에서 최대 20시간 동안 차광보관 할 수 있다. 이 후, 이 약의 희석액은 희석 후 실온에서 8시간(보관 및 주입시간을 포함한 조제 후 누적시간) 동안 직사광선 및 간접광선을 피하여 보관할 수 있다. 얼리지 않도록 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 건선 및 크론병과 같은 염증성 자가 면역 질환을 유발하는 데 중요한 역할을 한다. IL-23은 건강한 사람의 결장 점막과 비교하여 크론병 환자의 염증이 있는 결장 점막에서 증가한다. 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

크론병 시험대상자에서의 2 상 연구에서, 이 약을 여러 번 투여한 후 장 조직에서 IL-23/Th17 축(axis)과 관련된 유전자의 발현이 감소하였다. 대변 칼프로텍틴(FCP), 혈청 C 반응성 단백질(CRP) 및 IL-22의 감소도 크론병 시험대상자에 대한 3 상 유도 연구에서 다회 투여 후 관찰되었다. FCP, CRP 및 혈청 IL-22의 감소는 유지 연구 52주차까지 유지되었다.

2) 약동학적 정보

① 흡수

이 약은 피하 투여 시 18 ~ 360 mg 및 0.25 ~ 1 mg/kg 용량 범위에서, 정맥 투여 시 200 ~ 1800 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 74% - 89%였다.

크론병 시험대상자에서 0, 4, 8주에 600mg의 정맥 투여 유도용량을 투여한 다음, 12주차 및 그 이후 8주마다 360mg을 피하 투여 유지용량으로 투여한 경우, 유도 기간 (8-12주) 동안의 추정된 최고 중앙값 피크 및 최저 농도는 각각 156ug/mL 및 38.8ug/mL이었고, 유지 기간 (40-48주) 동안의 추정된 항정상태 최고 피크 중앙값 및 최저 농도는 각각 28.0ug/mL 및 8.13ug/mL이었다.

② 분포

체중 70kg의 전형적인 크론병 시험대상자에서 항정상태 분포 용적(Vss)는 7.68 L 였고, 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 70kg의 전형적인 크론병 시험대상자에서의 전신 청소율(CL)은 0.30 L/day였고 최종 제거 반감기는 21일이었다.

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 사이토크롬P450 (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 약물에 의해 영향을 받지 않았음을 나타낸다. 이와 유사한 영향 없음이 건선성 관절염 및 크론병 집단 약동학 분석에서 관찰되었다.

특수 집단에서의 약동학

① 소아

16세 미만 소아 시험대상자에서 이 약의 약동학은 확립되지 않았다. 16 ~ 17세 크론병 시험대상자에서 이 약의 노출은 성인과 유사하였다. 집단 약동학 분석에 따르면 나이는 이 약의 노출에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

② 노인

이 약에 노출된 2234명의 판상 건선 시험대상자 중, 243명이 65세 이상이었고 24명은 75세 이상이었다. 이 약에 노출된 크론병 시험대상자 1574명 중 72명이 65세 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 크론병 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 크론병 시험대상자들에서 성별이나 인종에 의해 유의한 영향을 받지 않았다. 건강한 자원자를 대상으로 한 임상 약동학 시험에서 백인 시험대상자와 중국인 또는 일본인 시험대상자를 비교했을 때 이 약의 노출 면에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

크론병

이 약은 내시경 검사에 의해 측정된 점막 염증 감소뿐만 아니라 징후와 증상 그리고 건강과 관련된 삶의 질을 향상시키는 것으로 나타났다.

3건의 다기관, 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약 대조 임상 시험에서 중등도에서 중증의 활동성 크론병 시험대상자 1,419명을 대상으로 이 약의 유효성 및 안전성을 평가하였다. 등록된 시험대상자는 크론병 활동 지수(CDAI)가 220 ~ 450이고, 평균 일일 배변 횟수(SF)가 4 이상 및/또는 일일 평균 복통 점수(APS)가 2 이상이고, 협착 부분을 제외하고 중앙 검토자가 확인한 크론병 단순 내시경 점수(SES-CD)가 6점 이상 또는 단독 회장 질환의 경우 4점 이상의 16세 이상이었다.

배변 횟수(SF)/복통 점수(APS) 임상 반응(배변 횟수의 30% 이상 감소 및/또는 복통 점수의 30% 이상 감소 및 두 개 모두 베이스라인 대비 악화되지 않음)을 12주차에 달성하지 못한 시험대상자들에 대한 12주 연장 기간을 포함하는 2건의 12주 정맥투여 유도 연구(ADVANCE 및 MOTIVATE)가 있었다. ADVANCE 및 MOTIVATE에 이어 정맥 투여 유도 치료에 대해 배변 횟수(SF)/복통(APS)에 대한 임상 반응이 있는 시험대상자를 등록한 52주의 피하 주사 유지 투여 무작위 중단 연구(FORTIFY)가 뒤따랐으며 이는 최소 64주 치료 기간을 나타내었다.

<u>ADVANCE 및 MOTIVATE</u>

ADVANCE 및 MOTIVATE 시험에서 시험대상자들은 0주, 4주 및 8주에 이 약 600mg 정맥 투여(권장 용량) 받거나, 이 약 1,200mg 정맥 투여, 또는 위약을 투여받도록 무작위 배정되었다.

ADVANCE에서 58%(491/850)의 시험대상자들은 하나 이상의 생물학적 요법으로 치료에 실

패했거나 내약성이 없었고 (이전의 생물학적 요법 실패), 42%(359/850)는 생물학적 요법이 아닌 기존 요법으로 치료에 실패했거나 내약성이 없었다 (이전 생물학적 요법 실패 없음). ADVANCE에서 이전의 생물학적 요법 실패가 없는 시험대상자 중 87%(314/359)가 생물학적 요법에 대해 경험이 없었고 나머지 13%는 생물학적 요법 치료를 받았지만 실패하지 않았거나 불내성을 나타내지 않았다. MOTIVATE에서의 모든 시험대상자는 이전에 생물학적 요법 실패가 있었다.

공동 1차 평가변수는 12주에서 배변 횟수(SF) 및 복통 점수(APS)에 따른 임상 관해(일일 평균 SF ≤ 2.8회 및 베이스라인 대비 악화되지 않음 그리고 일일 평균 AP 점수 ≤1 및 베이스라인 대비 악화되지 않음) 및 내시경 반응 (베이스라인 대비 SES-CD에서 50% 초과 감소, 또는 베이스라인 점수가 4점이고 단독 회장 질환이 있는 시험대상자에서 최소 2점 감소) 이었다. 두 시험 모두에서, 12주차에서 임상 관해 및 12주차에서 내시경 반응을 달성한 비율은 위약과 비교하여 이 약으로 치료받은 시험대상자에서 더 높았다(표 2). 개선된 배변 횟수(SF)/복통 점수(APS)에 대한 임상 반응과 임상 관해는 이 약으로 치료받은 시험대상자에서 이르면 4주차부터 유의했으며 12 주차까지 지속적으로 개선되었다.

12 주차에 측정된 추가 2차 평가변수에는 개선된 SF/APS 임상 반응이 있는 시험대상자 비율(일일 평균 SF에서 60% 이상 감소 및/또는 일일 평균 AP 점수에서 35% 이상 감소 및 둘 다 베이스라인 대비 악화되지 않음 및/또는 임상 관해), 내시경 관해 (SES-CD 4 이하 및 베이스라인 대비 최소 2점 감소 및 개별 변수에서 1 보다 큰 하위 점수 없음) 그리고 점막 치유(베이스라인에서 하위 점수가 1 보다 큰 시험대상자에서 SES-CD 궤양 표면 하위 점수 0) 가 포함되었다.

표 2. ADVANCE 및 MOTIVATE 에서의 유효성 결과

	ADVANCE		MOTIVATE	
	위약 정맥투여 (N=175) %	**이 약 600 mg 정맥투여 (N=336) %**	**위약 정맥투여 (N=187) %**	**이 약 600 mg 정맥투여 (N=191) %**
12 주차에서 임상 관해[a]	22%	43%[b]	19%	35%[c]
12 주차에서 내시경 반응[a]	12%	40%[b]	11%	29%[b]
4 주차에서 개선된 SF/APS 임상 반응	31%	46%[c]	32%	45%[d]
12 주차에서 개선된 SF/APS 임상 반응	42%	63%[b]	39%	62%[b]
12 주차에서 내시경 관해	9%	24%[b]	4%	19%[b]

a. 공동1차 평가 변수
b. 이 약 vs 위약 비교 다중성 조정에서 통계적으로 유의함 ($p < 0.001$).
c. 이 약 vs 위약 비교 다중성 조정에서 통계적으로 유의함 ($p \leq 0.01$).
d. 명목 $p \leq 0.01$이 약 vs 위약 비교

12주차에, 점막 치유를 달성한 시험대상자의 비율은 위약에 비해 이 약을 투여받은 시험대상자에서 더 높았다. (ADVANCE에서, 이 약= 21% (N=336명), 위약= 8%(N=173명), p <

0.001; MOTIVATE에서, 이 약= 14%(N=190명), 위약= 4%(N=186명), p = 0.001).

12주차에, 개선된 SF/APS 임상 반응 및 내시경 반응을 모두 달성한 시험대상자의 비율은 위약에 비해 이 약을 투여받은 시험대상자에서 더 높았다. (ADVANCE에서, 이 약= 31%, 위약= 8%, p < 0.001; MOTIVATE에서, 이 약= 21%, 위약= 7%, p < 0.001).

크론병 관련 입원

12주차까지 크론병 관련 입원 비율은 위약에 비해 이 약을 투여 받은 시험대상자에서 더 낮았다 (ADVANCE에서, 이 약= 3%, 위약= 12%, p < 0.001; MOTIVATE에서, 이 약= 3%, 위약= 11%, p ≤ 0.01).

ADVANCE에서, 이전의 생물학적 요법 실패 경험이 있으면서 이 약을 투여 받은 시험대상자 및 이전의 생물학적 요법에 실패 경험이 없으면서 이 약을 투여 받은 시험대상자가 위약을 투여 받은 시험대상자보다 더 높은 비율로 임상 관해 및 내시경 반응을 달성했다 (표 3).

표 3. ADVANCE에서 이전의 생물학적 요법 실패 경험이 있는 시험대상자 및 이전의 생물학적 요법 실패 경험이 없는 시험대상자의 12주차에서의 유효성 결과

	ADVANCE	
	위약 정맥투여	**이 약 600mg**
임상 관해		
이전의 생물학적 요법 실패	23% (N=97)	41% (N=195)
이전의 생물학적 요법 실패 없음	21% (N=78)	48% (N=141)
내시경 반응		
이전의 생물학적 요법 실패	11% (N=97)	33% (N=195)
이전의 생물학적 요법 실패 없음	13% (N=78)	50% (N=141)

FORTIFY

유지요법 시험 FORTIFY는 ADVANCE 및 MOTIVIATE 연구에서 12주간의 이 약 정맥 투여 유도 치료에 대하여 SF/APS임상 반응을 보이는 462명의 시험대상자에 대하여 평가하였다. 시험대상자들은 최대 52주까지 매 8주 마다 이 약 360mg 피하투여(권장 용량) 유지요법 또는 이 약 180mg 피하투여 유지 요법을 계속 받거나, 또는 이 약 유도를 중단하고 매 8주마다 위약 피하 투여를 받도록 무작위 배정되었다.

공동 1차 평가변수는 52주차에서 임상 관해 및 52주차에서 내시경 반응이었다. 공동 1차 평가변수는 또한 이전에 생물학적 요법 실패 경험이 있거나 없는 시험대상자에서 측정되었다(표 4).

52주차에 측정된 2차 평가변수는 개선된 SF/APS 임상 반응, 임상 관해 유지(0주차에 임상 관해가 있는 시험대상자에서 52주차에서의 임상 관해), 점막 치유, 내시경 관해, 그리고 깊은 관해(임상 관해 및 내시경 관해)였다.

표 4. 52 주차에서 FORTIFY의 유효성 결과(이 약 유도 용량 개시로부터 64주차)

	FORTIFY	
	이 약 정맥 투여 유도/ 위약 피하투여[g] (N=164)%	**이 약 정맥 투여 유도/ 이 약 360 mg 피하투여 (N=141) %**
임상 관해[a]	40%	52%[b]
이전의 생물학적 요법 실패	34% (N=123)	48% (N=102)
이전의 생물학적 요법 실패 없음	56% (N=41)	62% (N=39)
내시경 반응[a]	22%	47%[c]
이전의 생물학적 요법 실패	20% (N=123)	44% (N=102)
이전의 생물학적 요법 실패 없음	27% (N=41)	54% (N=39)
개선된 SF/APS 임상 반응	49%	59%[f]
임상 관해 유지	51% (N=91)	69% (N=72)[e]
내시경 관해	13%	39%[d]
점막 치유	10% (N=162)	31% (N=141)[d]

a. 공동 1차 평가 변수
b. 이 약 vs 위약 비교 다중성 조정에서 통계적으로 유의함($p \leq 0.01$).
c. 이 약 vs 위약 비교 다중성 조정에서 통계적으로 유의함($p < 0.001$).
d. 명목 $p < 0.001$이 약 vs 위약 비교
e. 명목 $p \leq 0.01$ 이 약 vs 위약 비교
f. 명목 $p \leq 0.05$ 이 약 vs 위약 비교
g. 유도 전용군은 이 약 유도 요법에 대한 임상 반응을 달성하고 유지 시험(FORTIFY)에서 위약을 투여 받도록 무작위 배정된 시험대상자로 구성되었다.

52주차에 깊은 관해(deep remission)을 보인 시험대상자의 비율은 이 약 정맥 투여/위약 피하주사를 투여 받은 시험대상자에 비해 이 약 정맥 투여/이 약 피하주사를 투여 받은 시험대상자에서 더 높았다(각각 28% vs. 10%, $p<0.001$).

ADVANCE 및 MOTIVATE 시험에서 이 약 유도 후 12주 후에 SF/APS 임상 반응을 나타내지 않은 91명의 시험대상자에게 12주차 및 20주차에 이 약 360mg 용량을 피하 투여하였다. 이들 시험대상자 중, 64%(58/91)가 24주차에 SF/AP 임상 반응을 달성했다. SF/APS 임상 반응을 달성한 시험대상자 33명이 FORTIFY에 등록되었으며 최대 52주 동안 매 8주마다 계속 이 약 360 mg를 피하 투여 받았다. 52주차에서 이들 시험대상자 중 55%(18/33)가 임상 관해에 도달했고 45%(15/33)가 내시경 반응을 달성했다.

FORTIFY 시험 동안, 30명의 시험대상자가 이 약 360mg 피하 투여에 반응 손실이 있었고, 이 약으로 구조 치료(1200mg 단회 정맥 투여, 이어서 매 8주마다 360mg 피하주사 투여)를 받았다. 이들 시험대상자 중, 57%(17/30)가 52주차에 SF/APS 임상 반응을 달성했다.

또한, 52주차에 시험대상자의 20%(6/30) 및 34%(10/29)가 각각 임상 관해 및 내시경 반응을 달성했다.

건강 관련 및 삶의 질 결과

건강 관련 삶의 질은 염증성 장 질환 설문지(IBDQ)로 평가되었다. 피로의 개선은 만성 질환 치료의 기능적 평가-피로(FACIT-Fatigue) 척도로 평가하였다.

ADVANCE 및 MOTIVATE에서 이 약으로 치료받은 시험대상자들은 12주차에서 위약 대비 IBDQ 총 점수, 모든 IBDQ 분야 점수(장 증상, 전신 기능, 감정 기능 및 사회적 기능) 및 FACIT-Fatigue에서 베이스라인 대비 임상적으로 의미 있는 개선을 달성하였다.

4) **비임상 정보**

비임상 자료는 안전성 약리학 평가 및 시노몰구스 원숭이에 최대 50 mg/kg/week 용량을 투여한 강화된 출생 전 및 후 발생 독성시험을 포함하는 반복-투여 독성 시험들에 근거할 때 인체에 대하여 특별한 위해가 없음을 입증했다. 이러한 투여량은 크론병 관련하여 매 4주마다 600mg 정맥 투여 유도 시 임상 노출의 10배 및 매 8주마다 360mg 피하 투여 유지 시 임상 노출의 39배를 보였다.

발암성

이 약을 이용한 발암성 시험은 수행되지 않았다. 시노몰구스 원숭이에 최대 50 mg/kg/week 용량을 투여한 26주 만성 독성 시험에서, 전(pre)-신생물성 또는 신생물성 병변은 관찰되지 않았다. 시노몰구스 원숭이에 대한 26주 만성 연구에서 이러한 투여량은 크론병 관련 매 4주마다 600mg 정맥 투여 유도 시 임상 노출의 7배 및 매 8주마다 360mg 피하 투여 유지 시 임상 노출의 28배를 보였다.

돌연변이원성

이 약을 이용한 돌연변이원성 시험은 수행되지 않았다.

수태능 손상

시노몰구스 원숭이에 이 약을 최대 50 mg/kg/week 용량(크론병에서의 유도 및 유지 동안 임상 노출의 각 약 7배 및 28배)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 병리학 평가는 어떠한 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, 크론병 관련 매 4주마다 600mg 정맥 투여 유도 시 임상 노출의 7배 및 매 8주마다 360mg 피하 투여 유지 시 임상 노출의 28배에서 수컷 및 암컷 시노몰구스 원숭이에서 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

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

○ 제조원

수입(수입자) : 한국애브비(주), 서울특별시 강남구 영동대로 421 6층(대치동,삼탄빌딩) 제조의뢰자(전공정위탁제조) : AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, 독일, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호가목에 의한 재심사대상 의약품

○ **(위해성 관리계획)** 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2제1항제6호에 따른 위해성관리계획 제출 대상 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 관련 자료	기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2022.4.29	-	-	-	-
보완요청 일자		2023.2.27.	2023.2.27.	2023.3.13.	2023.2.27.
보완접수 일자		2023.10.16.	2023.10.16.	2023.9.11.	2023.10.16.
최종처리 일자	2023.11.15.	2023.11.10.	2023.11.10.	2023.9.15.	2023.11.10.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가・심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1]에 따른 구분
제2부 Ⅱ. 자료제출의약품. 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목
(새로운 효능군 의약품, 새로운 투여 경로의 의약품에도 해당되나 품질 상 조성/함량 변경도 포함되어, 기타로 분류)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																																		
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○
면제사유	4- 기존에 투여경로(IV/SC)로 수행된 반복투여독성 시험 및 생식발생독성, 국소내성시험, 조직교차반응성 자료 제출되어 갈음가능 5.-나. 기허가시 반복투여독성시험에 안전성약리 시험수행 자료 제출되어 갈음가능 5-다. 기허가시 PK시험에 IV/SC 경로 결과 제출되어 갈음가능																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 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 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 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

5. 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 리산키주맙은 IL-23을 타켓으로 하며 기존 SC제제로 판상건선 및 건선성 관절염 치료제로 SC요법으로 허가받은 바 있으며, 새로운 적응증(크론병 및 궤양성대장염)에 대한 새로운 용법용량(유도요법: IV, 유지요법: SC)으로 임상시험이 실시되고 있으며, 금번에는 크론병 치료제에 대해 임상시험을 수행하여 신규품목을 신청하였음.
- 비임상 독성자료는 기존자료로 갈음이 가능하며, 약리에 관한 자료로 크론병 모델에서의 치료효과를 확인하였음.
- 과거 생물학적 치료에 실패하거나 보편적 치료에 실패한 중등도 및 중증 크론병 환자(CDAI 220~450)를 대상으로 한 핵심 시험 2건의 정맥유도요법(ADVANCE시험 및 MOTIVE) 및 이 피하 유지요법(FORTIFY 시험) 1건이 수행되었다. 핵심임상시험 2건 모두에서 이 약으로 치료받은 환자는 공동 1차 평가변수인 12주에서 배변 횟수(SF) 및 복통점수(APS)에 따른 ①임상적 관해 및 ②내시경 반응을 달성한 비율은 위약과 비교하여 이 약으로 치료받은 시험대상자에서 더 높았고 크론병을 평가하는 다른 임상적 영역(4주 및 12주차에서 개선된 SF/APS 임상 반응, 12 주차에서 내시경 관해) 분석에서도 이 약의 유효성을 일관되게 입증되었음. 또한 유도요법 IV투여에 반응이 있었던 사람을 대상으로 한 유도요법에서도 위약군 대비 신청 용량인 360mg SC 투여가 52주째 공동 1차 평가변수(임상적 관해 및 내시경적 반응)에서 우월함을 입증함. 면역관련 ADA 발생 및 중화항체 발생은 기존 임상에서 관찰된 바와 같이 안전성 유효성 및 약동학에 미치는 영향은 없음이 증명되었음
  전반적으로 리산키주맙의 안전성 및 내약성은 양호하며, 기 허가된 다른 적응증(판상 건선 등) 임상시험에서 관찰된 안전성 프로파일과 유사하다고 판단됨.
- 리산키주맙 제제로 크론병은 새로운 적응증에 해당하여 위해성관리계획, 재심사 대상(4년, 600명)으로 해당사항 반영한 위해성관리계획 및 시판후 조사개요를 제출하였음.
- 따라서 신청제품은 정맥유도요법(바이알제형) 이후 피하유지요법(프리필드카트리지+온바디인젝터)을 통한 크론병 성인 환자 치료제로 적합함

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

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

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내 임상 승인 현황

- (2017-08-29, M15-991) 과거 생물학적 치료에 실패했던 중등증 내지 중증의 활동성 크론병 환자를 대

상으로 Risankizumab의 유효성과 안전성을 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 유도요법 임상시험

- (2017-08-29, M16-000) 중등증 내지 중증의 활동성 크론병 환자를 대상으로 Risankizumab의 유효성과 안전성을 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 유도요법 임상시험

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

(크론병 및 기존 치료)

- 크론병(Crohn's disease, CD)은 위장관의 어떠한 분절에서라도 발병할 수 있는 국소 비대칭적, 전층(transmural), 그리고 때때로 육아종성 염증 형태로 나타나는 일련의 임상적 및 병리학적 과정을 아우르는 질병으로 피로, 육안으로 보이는 출혈을 동반하거나 동반하지 않는 지속적인 설사, 복통, 체중 감소, 발열 증상이 함께 나타난다. 이 질병은 모든 연령의 사람에게서 발생할 수 있으며 가장 흔하게 발병이 시작되는 나이는 20대와 30대이다. 남성보다 여성에게서 약간 더 빈번하게 발병하고, 몇몇 민족에게서 이 질병의 발생 위험이 더 높다. 지난 30년 동안 선진국에서 크론병의 발생률이 지속적으로 증가했는데, 최근 북미와 유럽에서 그 증례의 발생률은 각각 인구 10만 명당 12.7건과 20.2건, 유병률은 인구 10만 명당 319건과 322건인 것으로 추정된다. 아시아의 경우 크론병 발생률은 인구 10만 명당 0.5~1.0건이고 유병률은 3.6~7.7건 사이인 것으로 추정된다. 크론병의 정확한 원인은 여전히 알려져 있지 않으나, 유전적으로 취약한 개인의 맥락에서 면역계 조절 장애의 결과로 발병한다는 가설이 있다. 환자의 유전자와 미생물군유전체, 면역반응, 그리고 환경의 복합적 요인이 장에서의 과도한 비정상적인 면역반응을 유발하고 그 결과 크론병에서 관찰되는 병리로 귀결되는 것으로 판단된다. 크론병에서 의학적 치료의 목표는 염증을 조절하고 증상을 줄이는 데 초점이 맞춰져 왔다. 증상개선에 더해, 새로 대두되는 치료 목표는 장 점막을 치유하는 것이다. 점막 치유로도 알려진 장궤양의 해소는 높은 임상적 관해율, 더 적은 입원, 더 적은 개복수술을 포함한 긍정적인 임상적 이익과 관련성이 있었다. 그러나 장점막 외형을 개선하는 것은 증상의 개선만을 달성하는 것보다 더 어려울 수 있다.

- 일반적인 약물 요법(예: 코르티코스테로이드, aminosalicylate 제제, thiopurine 제제, methotrexate[MTX])은 제한적이고 염증 과정을 항상 완전히 감소시키는 것은 아니며 심각한 부작용을 가져온다. 항종양괴사인자(tumor necrosis factor, TNF) 제제(예: adalimumab)와 인테그린 억제제(예: vedolizumab)가 출현함에 따라 일반적인 요법에 불응성인 환자에서 임상적 관해를 달성할 수 있는 것으로 나타났다. 사용할 수 있는 생물학적 요법제의 이익에도 불구하고, 많은 환자들은 최초 치료에 반응하지 않거나(일차적 반응 실패) 시간이 경과함에 따라 치료에 실패(이차적 반응 실패)하게 된다. 항TNF 약물의 경우, 환자의 약 40%가 일차적 비반응을 경험하고 6개월 시점에서는 환자의 38%, 그리고 1년 시점에는 환자의 50%에서 이차적 비반응이 발생한다. 또한 일부 환자는 사용 가능한 생물학적 요법을 받기에 부적합하다. 그러므로 크론병 환자의 결과를 지속적으로 개선하기 위해 선택할 수 있는 새로운 치료제가 필요하다. Risankizumab은 인터루킨(interleukin, IL)-23p19를 표적으로 하는 면역글로불린 G1 하위계열의 완전 인간화 단일클론 항체이다. 이 항체

(antibody, Ab)는 Fcγ 수용체-보체 결합과 잠재적인 전하 이질성을 줄이도록 조작되었다. Risankizumab은 사람 IL-23에 높은 친화력으로 결합하며, 10 피코몰(picomolar, pM)보다 낮은 농도의 50% 억제 농도에서 IL-23에 의해 자극된 IL-17의 생성을 억제하는데, 반면 동일계에서 ustekinumab의 그 값은 167 pM이다. Risankizumab은 평가된 최대 농도(33 nM)에서 IL-12에 영향을 미치지 않으며 IL-12의 자극에 의한 인터페론-γ의 생성을 억제하지 않는다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 감염, 결핵 등 면역억제로 인한 질환

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 실시 현황 : 1.2 참조

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(Risankizumab)
- 분자식: $C_{6476}H_{9992}N_{1720}O_{2016}S_{44}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 삼투압, 순도, 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 트레할로스이수화물, 아세트산나트륨수화물, 아세트산무수물, 폴리소르베이트20, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도, 함량, 폴리소르베이트20 함량)

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

- -80°C 이하, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-80°C이하, 24개월	bag/ 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기 보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	-20°C, 5℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	25℃/60%RH 40℃/75%RH		품질의 대표성이 인정되는 안정성 배치의 가혹 시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

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

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃, 24개월	바이알/ 완제의약품과 동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 24개월 장기보존 시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25 ℃/60%RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40 ℃/75%RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가혹시험 자료를 제출하였음
	온도(해동/동결)		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 ‘밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 24개월’은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 스카리리치프리필드시린지주 허가당시 제출자료로 같음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국, 유럽 허가당시 제출자료증명서(ToC) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 1상 BE 4건, 2상 2건(1건 및 연장시험), 3상 3건 제출
  - 1상 시험으로 건강인 대상 생체이용률시험 2건, 건강한 일본인 및 백인 대상 고용량 약동학시험, 건강한 중국인 대상 약동학 시험
  - 핵심임상시험은 M15-991(MOTIVATE, 이전 생물학적제제에 실패한 중등도에서 중증 활성 CD 대상자에서의 3상)및 M16-001(ADVANCE, 중등도에서 중증 CD 대상자에서 유도요법 동안 RZB대 PBO의 유효성 및 안전성을 평가하는 3상) 및 M-16-000(FORTIFY, M15-991, M16-001 참여환자의 장기임상결과임)

6.3. 생물약제학시험

- **IV 투여의 경우**: 핵심 제3상 크론병 시험에서 리산키주맙 IV 투여는 90 mg/mL 제제가 들어있는 300 mg 바이알로 조제한 IV 주입 백을 통해 실시되었다. 시판용 IV 제형은 150 mg/mL 제제에서 추출한 리산키주맙 600 mg(60 mg/mL 제제)이 들어있는 바이알이다.
- **SC 투여의 경우**: 핵심 제3상 시험에서 리산키주맙 SC 투여는 90 mg/mL 제제가 들어있는 90 mg/mL PFS(90 mg/1.0 mL)를 이용한 다회 볼루스 SC 주사를 통해 실시되었다. 시판용 SC 제형은 150 mg/mL 제제가 360 mg 용량으로 들어있는 2.4 mL OBDS로, 최대 5분 동안 SC 주입을 통해 투여된다.

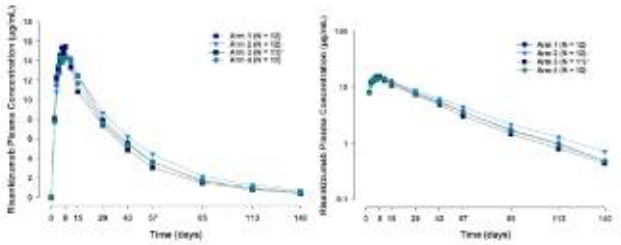
6.4. 임상약리시험

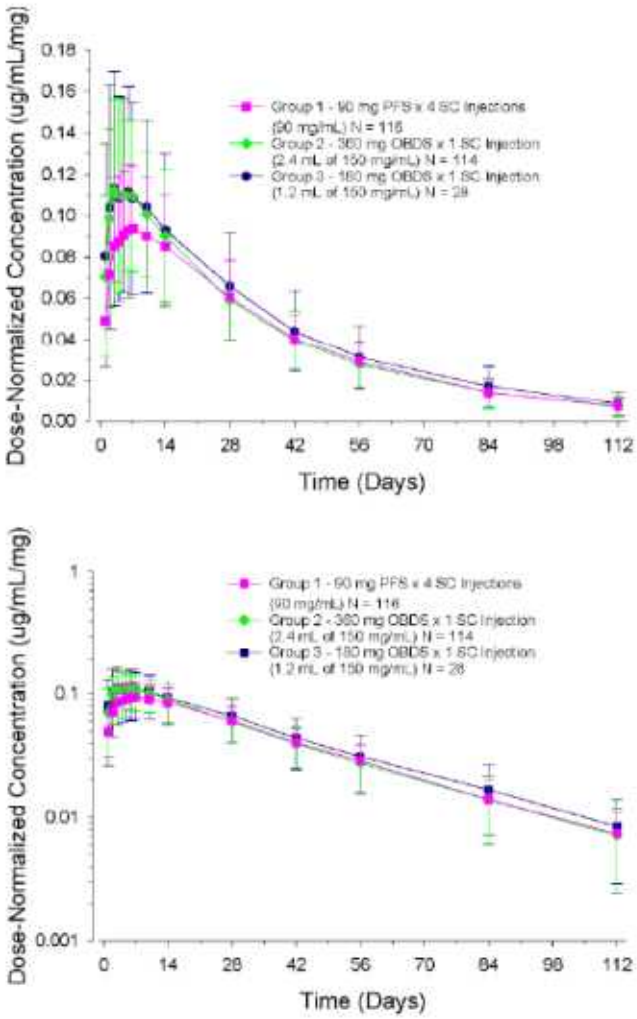
6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 : SC와 IV의 BE 비교

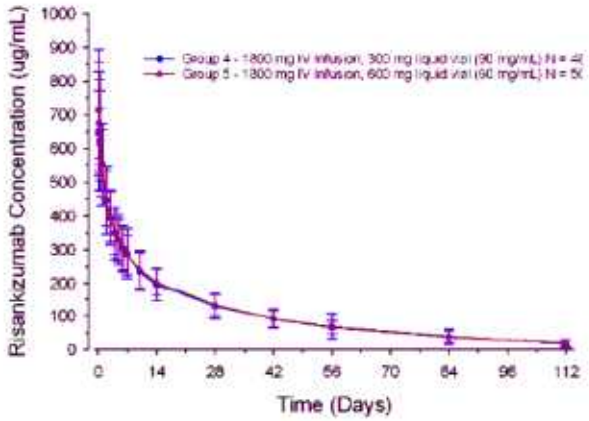
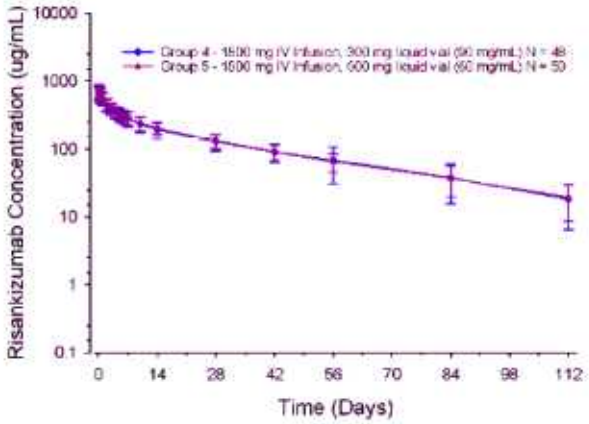
단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	주요 평가결과
[M16-533] 리산키주맙의 단일 투여 후 약동학, 안전성과 내약성을 평가하기 위한, 건강한 일본인과 백인 시험대상자에서의 시험				
1	건강한 일본인과 백인 남성	리산키주맙(1800mg)의 단회 정맥 (IV) 투여(17명)	약동학, 안전성, 내약성과 면역원성	· 약동학 리산키주맙 1800 mg IV 약동학 매개변수(단위) / 일본인 (N = 6) / 백인 (N = 6) C_{max} (μg/mL) 684 (693.16) 802 (604.10) T_{max}[a] (hr) 4.0 (3.0 - 24.0) 4.0 (3.0-8.0) $t_{1/2}$ (일) 28.2 (5.70) 28.6 (2.21) AUC$_{0-t}$ (μg·일/mL) 10700 (10800, 15) 10100 (10200, 17) AUC$_{inf}$ (μg·일/mL) 11100(11200, 15) 10400 (10600, 18) CL (L/day) 0.162 (0.164, 15) 0.172 (0.175, 18)

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및
방법
투여기간</th><th>평가항목</th><th>주요 평가결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>건강한 일본인 시험대상자 대 백인 시험대상자에서 리산키주맙 Cmax 및 AUC의 비율
<table><tr><th rowspan="2">요법
시험 대 기준</th><th rowspan="2">약동학 매개변수</th><th colspan="2">노출 비율</th></tr><tr><th>점 추정치</th><th>90% 신뢰 구간</th></tr><tr><td>일본인
대
백인</td><td>C_{max}
AUC_t
AUC_{inf}</td><td>1.137
1.063
1.062</td><td>0.984 – 1.315
0.901 – 1.255
0.895 – 1.259</td></tr></table>- 리산키주맙 1800 mg IV의 단일 주입 후, 일본인 시험대상자에서의 리산키주맙 노출이 백인 시험대상자에서와 유사
· 면역원성
치료 후 발생한 ADA의 낮은 역가가 시험대상자 3명(일본인 1/6 [17%] 및 백인 2/6 [33%1)에서 검출되었고, 리산키주맙 노출에 명백한 영향은 없었음.</td></tr>
<tr><td colspan="5">[M17-381] 리산키주맙의 단회 투여 후 약동학, 안전성과 내약성을 평가하기 위한, 건강한 중국인과 백인 시험대상자에서의 시험</td></tr>
<tr><td>1</td><td>건강한 성인 남성 및 여성 중국인</td><td>단회
리산키주맙 90 mg/mL (300 mg/3.33 mL), IV
리산키주맙 90 mg/mL (75 mg/주사기 및 90 mg/주사기), SC (30명)</td><td>약동학
면역원성
안전성</td><td>· 약동학
건강한 중국인 시험대상자에서 리산키주맙 150 또는 360 mg의 단일 SC 투여 후, 리산키주맙 혈청 농도는 평균 약 3일에서 최고치가 되었으며, 노출에서 용량-의존적인 증가가 있었고 평균 말단 t1/2는 약 29일이었다. 리산키주맙 노출(AUC)은 150 및 360 mg SC 용량 간 용량에 비례하였다. 단일 1800 mg IV 용량의 투여 후, 리산키주맙 혈청 농도는 2상 방식으로 감소하였으며, SC 투여군과 평행하게 말단이 감소하였으며 평균 t1/2는 약 35일이었다.
<table><tr><th>약물학적
매개변수(단위)</th><th>1군:
1800 mg IV
(N = 10)</th><th>2군:
360 mg SC
(N = 10)</th><th>3군:
150 mg SC
(N = 10)</th></tr><tr><td>C_{max}
(μg/mL)</td><td>695
(705, 17)</td><td>39.2
(40.0, 21)</td><td>13.2
(13.8, 30)</td></tr><tr><td>T_{max}[a]
(일)</td><td>0.17
(0.17 - 0.33)</td><td>3.0
(2.0 - 7.0)</td><td>3.0
(2.0 - 14)</td></tr><tr><td>$t_{1/2}$[b]
(일)</td><td>35.0
(4.6)</td><td>29.2
(2.6)</td><td>28.6
(3.4)</td></tr><tr><td>AUC_t
(μg·일/mL)</td><td>10400
(10500, 17)</td><td>1570
(1600, 18)</td><td>626
(652, 28)</td></tr><tr><td>AUC_{inf}
(μg·일/mL)</td><td>10900
(11100, 17)</td><td>1640
(1660, 19)</td><td>653
(681, 29)</td></tr><tr><td>C_{max}/용량
(μg/mL)/mg</td><td>0.386
(0.392, 17)</td><td>0.109
(0.111, 21)</td><td>0.088
(0.092, 30)</td></tr><tr><td>AUC_t/용량
(μg·일/mL)/mg</td><td>5.76
(5.85, 17)</td><td>4.37
(4.44, 18)</td><td>4.18
(4.35, 28)</td></tr><tr><td>AUC_{inf}/용량
(μg·일/mL)/mg</td><td>6.05
(6.13, 17)</td><td>4.55
(4.62, 19)</td><td>4.35
(4.54, 29)</td></tr></table>· 면역원성
<table><tr><th rowspan="2">군</th><th rowspan="2">N</th><th colspan="2">베이스라인 발생률%
(n/N)</th><th colspan="2">치료 후 발생한 ADA %[a]
(n/N)</th></tr></table><table><tr><td>리산키주맙 1800 mgIV</td><td>10</td><td>10% (1/10)</td><td>0% (0/10)</td></tr><tr><td>리산키주맙 360 mg SC</td><td>10</td><td>0% (0/10)</td><td>0% (0/10)</td></tr><tr><td>리산키주맙 150 mg SC</td><td>10</td><td>0% (0/10)</td><td>0% (0/10)</td></tr></table>3개의 용량군 모두에서 치료 후 발생한 항약물 항체의 발생은 없었음
· 이상반응
3 개의 치료군 전반에 걸쳐, 시험대상자의 70% - 100%가 치료 후 발생한 이상반응을 보고하였고, 대다수의 이상반응은</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및
방법
투여기간</th><th>평가항목</th><th>주요 평가결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>시험자가 시험약에 관련이 있을 합리적인 가능성이 있는 것으로 평가하였다. 이러한 이상반응의 검토는 이들 사건의 대다수가 경도였으며, 중대한 이상반응, 중증 이상 반응, 또는 조기 중단을 초래한 이상반응은 보고되지 않았다</td></tr>
<tr><td colspan="5">[M17-324] 건강한 자원자에서 피하(SC) 투여 후 리산키주맙의 생체이용률에 대한 투여 속도와 부피의 효과를 평가하기 위한 무작위배정, 라벨 공개 단회 투여 시험</td></tr>
<tr><td>1</td><td>건강한 성인 남성

• RZB 216 mg SC (3 SC 주사 × 90 mg/mL 0.8 mL),
• RZB 216 mg SC (3분에 걸쳐 주사기 펌프를 사용하여 90 mg/mL 2.4 mL),
• RZB 216 mg SC (6분에 걸쳐 주사기 펌프를 사용하여 90 mg/mL 2.4 mL), 또는
• RZB 180 mg SC (1 SC 주사 × 90 mg/mL 2 mL)</td><td>다음의 4군 (48명)</td><td>약동학
면역원성
안전성</td><td>· 약동학
그림 1. 건강한 시험대상자에서 단회 SC 용량 투여 후 평균 리산키주맙 혈장 농도-시간 특성, 선형 및 로그-선형 척도(M16-324 시험)
 
리산키주맙
<table>
<tr><th>약동학적 (단위)</th><th>대체변수</th><th>1군
0.8 mL SC 주사 3회
(216 mg, 기준)
N = 12</th><th>2군
3분간에 걸친 2.4 mL 주사 펌프
(216 mg, 시험)
N = 12</th><th>3군
6분간에 걸친 2.4 mL 주사 펌프
(216 mg, 시험)
N = 11[a]</th><th>4군
단회 2 mL SC 주사
(180 mg, 시험)
N = 12</th></tr>
<tr><td>Cmax (μg/mL)</td><td></td><td>15.6 (16.0, 22)</td><td>15.0 (15.6, 29)</td><td>15.8 (16.1, 21)</td><td>15.0 (15.7, 29)</td></tr>
<tr><td>Tmax[b] (일)</td><td></td><td>6 (4 – 10)</td><td>7 (4 – 14)</td><td>6 (2 – 7)</td><td>6 (3 – 10)</td></tr>
<tr><td>AUC (μg*일/mL)</td><td></td><td>609 (616, 16)</td><td>656 (671, 20)</td><td>537 (555, 28)</td><td>583 (594, 20)</td></tr>
<tr><td>AUCinf (μg*일/mL)</td><td></td><td>628 (636, 17)</td><td>689 (707, 22)</td><td>554 (577, 32)</td><td>605 (616, 19)</td></tr>
<tr><td>t1/2 (일)</td><td></td><td>25.9 (5.59)</td><td>30.9 (7.03)</td><td>21.7 (8.59)</td><td>28.6 (7.72)</td></tr>
</table>
· 면역원성
모든 치료군 전반에 걸쳐 베이스라인 및 치료 후 발생한 ADA 발생률의 범위는 각각 8.3% - 25% 및 0% - 50%였다. ADA 양성 시험대상자에서 리산키주맙 노출을 ADA 음성 시험대상자에 비교했을 때, 리산키주맙 노출은 ADA의 존재에 영향을 받지 않는 것으로 나타났음. PK 또는 안전성에 명백한 영향은 없었음.
· 안전성
시험방법은 시험대상자에서 좋은 내약성을 보였음.</td></tr>
<tr><td colspan="5">[M19-128] 건강한 시험대상자에서 리산키주맙의 정맥 내 및 피하 투여의 제1상, 약동학 비교가능성 시험</td></tr>
<tr><td colspan="5">시험 제품, 용량/강도/농도, 투여 경로 및 로트 번호:
<table>
<tr><th></th><th colspan="5">리산키주맙 제형</th></tr>
<tr><th></th><th>1군</th><th>2군</th><th>3군</th><th>4군</th><th>5군</th></tr>
<tr><td>용량</td><td>360 mg</td><td>360 mg</td><td>180 mg</td><td>1800 mg</td><td>1800 mg</td></tr>
<tr><td>단위 강도</td><td>90 mg/mL</td><td>150 mg/mL</td><td>150 mg/mL</td><td>90 mg/mL</td><td>60 mg/mL</td></tr>
<tr><td>투여 방법</td><td>SC 주사
PFS</td><td>SC 주사
OBDS</td><td>SC 주사
OBDS</td><td>IV 주입</td><td>IV 주입</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>1</td><td>(356명)
하위 시험 1:</td><td colspan="2">· 약동학</td><td colspan="2"></td></tr>
</table>

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	주요 평가결과
	1군: 360 mg SC (90 mg PFS × 4, 기준) (N = 127, 일본인 N = 8 포함) 2군: 360 mg SC (OBDS, 150 mg/mL의 2.4 mL, 시험) (N = 129, 일본인 N = 8 포함) 3군: 180 mg SC (OBDS, 150 mg/mL의 1.2 mL) (N = 30) 하위 시험 2: 4군: 1800 mg IV (6 × 300 mg 액체 바이알 [90 mg/mL], 기준) (N = 53) 5군: 1800 mg IV (3 × 600 mg 액체 바이알 [60 mg/mL], 시험) (N = 54) 하위 시험 1에서, 비일본인 시험대상자가 1군, 2군, 3군에 각각 4:4:1의 비율로 무작위배정되었다. 하위 시험 1에 등록된 일본인 시험대상자 첫 16명은 1군과 2군에 1:1의 비율로 무작위배정되었다. 등록된 추가 일본인 시험대상자는 세 개 군에 4:4:1의 비율로 무작위배정되었다. 하위 시험 2에 등록된 모든 시험대상자는 1:1로 무작위배정되었다.			 건강한 시험대상자에서 **360 mg SC** 또는 **180 mg SC** 단일 투여 후 용량-정규화 군 평균(± SD) 리산키주맙 혈청 농도-시간 특성, 선형 척도 및 로그-선형 척도(**M19-128** 시험, 하위 시험 **1**)

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	주요 평가결과
				건강한 시험대상자에서 **1800 mg IV**의 단일 투여 후 군 평균(± SD) 리산키주맙 혈청 농도-시간 특성, 선형 척도 및 로그-선형 척도(**M19-128** 시험, 하위 시험 **2**)  
				생동성의 상한선이 Cmax를 초과하였지만, 임상 프로그램의 자료의 총체성을 토대로 한 리산키주맙의 넓은 치료 범위를 고려할 때, 시판예정 OBDS SC 형태와 제3상 PFS SC 형태에서 약동학적 비교가능성이 입증되었다고 제안가능 하위 시험 2: 리산키주맙 600 mg 바이알(5군)을 리산키주맙 300 mg 바이알(4군)에 비교한 상대적 생체이용률의 점추정치와 90% CI를 아래에 제시하였다:

요법 시험 대 참조	약동학 매개변수	중앙값 시험	중앙값 기준	상대적 생체이용률 점 추정치	상대적 생체이용률 90% 신뢰 구간
600 mg 액체 바이알**(5군)** 대 **300 mg** 액체 바이알**(4군)**	C_{max} (μg/mL)	735	736	0.998	0.952 – 1.046
	AUC_t (μg•일/mL)	11500	10700	1.079	1.001 – 1.164
	AUC_∞ (μg•일/mL)	12400	11900	1.044	0.976 – 1.117

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	주요 평가결과

표 6. 건강한 시험대상자에서 SC 또는 IV 단일 용량 투여 후 기하 평균(평균, % CV) 리산키주맙 약동학 매개변수(M19-128 시험)

	리산키주맙 SC 투여(하위 시험 1)				
				일본인	
약동학적 매개변수 (단위)	1군 90 mg PFS × 4 N = 116	2군 360 mg OBDS N = 114	3군 180 mg OBDS N = 28	1군 90 mg PFS × 4 N = 7	2군 360 mg OBDS N = 8
C_{max} (μg/mL)	34.3 (36.1, 32)	42.1 (44.6, 39)	20.2 (22.1, 45)	42.3 (44.4, 30)	40.8 (42.1, 25)
T_{max}[a] (일)	7.0 (2.0 – 30.0)	5.0 (2.0 – 14.0)	5.0 (2.0 – 28.0)	10.0 (3.0 – 14.0)	5.5 (3.0 – 14.0)
AUC[1] (μg•일/mL)	1440 (1510, 30)	1500 (1590, 36)	755 (830, 47)	1700 (1800, 36)	1710 (1760, 23)
AUC_{inf} (μg•일/mL)	1570 (1650, 30)	1640 (1730, 37)	902 (983, 50)	1820 (1930, 37)	1870 (1920, 25)
$t_{1/2}$[b] (일)	27.0 (5.54)	26.2 (5.86)	27.8 (6.26)	26.6 (6.44)	29.5 (6.93)

	리산키주맙 IV 투여(하위 시험 2)	
약동학적 매개변수 (단위)	4군 6 × 300 mg 액체 바이알 N = 48	5군 3 × 600 mg 액체 바이알 N = 50
C_{max} (μg/mL)	723 (742, 25)	716 (730, 20)
T_{max}[a] (일)	0.2 (0.1 – 0.5)	0.2 (0.1 – 1.0)
AUC_t (μg•일/mL)	10700 (11100, 30)	11400 (11700, 23)
AUC_{inf} (μg•일/mL)	12000 (12500, 29)	12300 (12700, 25)
$t_{1/2}$[b] (일)	27.1 (6.15)	28.3 (6.71)

AUC_{inf}= 0시간부터 무한 시간까지 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적; AUC_t= 시간0부터 최종 측정가능한 농도까지 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적; C_{max}= 관찰된 최대 혈장 농도; T_{max}= 관찰된 최대 혈장 농도까지 시간

약동학

하위 시험 1:

리산키주맙 360 mg OBDS의 90 mg PFS 대비 생체이용률 그리고 리산키주맙 180 mg OBDS의 360 mg OBDS 대비 생체이용률의 점 추정치와 90% CI를 1군부터 3군까지 제시하였다 :

군 시험 대 기준	약동학적 매개변수 (단위)	중앙값 시험	중앙값 기준	상대적 생체이용률 점 추정치	상대적 생체이용률 90% 신뢰 구간
2군: 리산키주맙 360 mg OBDS × 1 SC 주사 (150 mg/mL 2.4 mL) 대 1군: 리산키주맙 90 mg PFS × 4 SC 주사 (90 mg/mL 4 mL)	C_{max} (μg/mL)	43.1	34.1	1.263	1.184 - 1.347
	AUC_t (μg•일/mL)	1555	1461	1.065	1.000 - 1.134
	AUC_{inf} (μg•일/mL)	1700	1588	1.070	1.010 - 1.134
3군: 리산키주맙 180 mg OBDS × 1 SC 주사 (150 mg/mL 1.2 mL) 대 2군: 리산키주맙 360 mg OBDS × 1 SC 주사 (150 mg/mL 2.4 mL)	C_{max}/용량 (μg/mL/mg)	0.110	0.114	0.967	0.861 – 1.087
	AUC_t/용량 (μg•일/mL/mg)	4.257	4.225	1.008	0.894 – 1.137
	AUC_{inf} /용량 (μg•일/mL)	5.057	4.596	1.100	0.994 – 1.218

주 : 하위 시험 1의 시험대상자 28명은 분석에서 제외되었다 (11명은 OBDS-투여 실패 또는 관련 문제로; 8명은 종료 단계 없이 불완전한 PK 특성으로; 8명은 두 시험 모두에 등록되어 시험계획서의 적격성 기준 #23을 위반하여; 1명은 하위 시험 1의 두 치료군에 등록하여 시험계획서 적격성 기준 #23을 위반하여).

· 면역원성

ADA의 발생률은 모든 하위군에서 일반적으로 낮았으나, 단, 90 mg/mL PFS 군(1군, 6.0%)에 비해 360 mg OBDS 군(2군, 13%)에서 수치적으로 높은 발생률이 관찰되었다. 베이스라인 및 치료 후 발생한 ADA 발생률

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	주요 평가결과

의 범위는 모든 치료군에서 각각 2.0% - 6.9% 및 2.0% - 13%였다. 치료 후 발생한 ADA의 발생률은 두 하위 시험 모두에서 모든 치료군 전반에 걸쳐 일반적으로 낮았으나, 360 mg OBDS군(2군, 13%)에서 90 mg/mL PFS군 (1군, 6%)에 비해 더 높은 발생률이 관찰되었다. ADA 발생 시간의 범위는 모든 군에서 13-114일이었다. 치료 후 발생한 ADA 양성 시험대상자에서 리산키주맙 AUCinf 범위는 ADA-음성 시험대상자의 AUCinf 범위 내에 해당하여, 이는 이 시험에서 ADA의 존재가 리산키주맙 노출에 현저한 영향이 없다는 것을 나타낸다. 치료 후 발생한 ADA 양성 시험대상자에서 과민반응은 관찰되지 않았다. 대다수의 주사 부위 반응(ISR)은 치료 후 발생한 ADA 음성 시험대상자에서 발생하였다. 시험 전반에 걸쳐, 치료 후 발생한 ADA 양성 시험대상자 총 8명이 ISR을 경험하였고, 이들 중 투여 당시 ADA 양성이었던 시험대상자는 없었다. 이 시험이 단회 투여 시험이었고, ADA의 첫 발생까지의 시간 범위가 13-114일이었던 것을 고려할 때, 치료 후 발생한 ADA 양성 시험대상자 8명에서 관찰된 ISR은 리산키주맙에 대한 ADA로 인한 것일 가능성이 없다.

표 8. 베이스라인에서 **ADA** 및 치료 후 발생한 **ADA**의 발생률**(M19-128** 시험**)**

군 (리산키주맙 용량)	베이스라인 ADA % (n/N)	치료 후 발생한 ADA %[a] (n/N)
	리산키주맙 SC 투여(하위 시험 1)	
1군 (90 mg PFS x 4 SC 주사)	5/120 (4.2%)	7/117 (6.0%)
2군 (360 mg OBDS)	8/118(6.8%)	16/123 (13%)
3군 (180 mg OBDS)	2/29 (6.9%)	1/27 (3.7%)
	리산키주맙 IV 투여(하위 시험 2)	
4군 (3 x 600 mg 액체 바이알)	1/49 (2.0%)	2/48 (4.2%)
Group 5 (6 x 300 mg 액체 바이알)	1/50 (2.0 %)	1/50 (2.0 %)

· 안전성/내약성 결과 요약:

임상시험 동안, 시험의 중단으로 이어진 치료 후 발생한 이상반응(TEAE)은 없었다. 시험 동안 사망은 보고되지 않았다. 하위 시험 1에서, AE의 전체 비율은 360 mg OBDS 군에서 더 높았는데(49.6% 대 기준 90 mg/mL PFS군에서 30.7%), 이는 ISR의 높은 발생률 때문이었다(360 mg OBDS군에서 34.9% 대 90 mg/mL PFS군에서 8.7%). 대다수의 주사 부위 AE는 경결, 홍반 및 부종과 연관이 있었고, 부위 당 주사된 약의 높은 부피에서 예상되지 않은 것은 아니다. 그러나, 모든 ISR와 장치-관련 AE는 1등급이었고 중증도가 경도였으며, 대다수(51/64, 80%)는 동일한 날에 해결되었다. 또한, 주사 부위 통증의 AE는 다양한 SC 치료군에서 유사하였다. ISR과 장치 관련 TEAE의 비율은 부분적으로 PFS와 OBDS 간 약물 전달의 기능적 차이로 인한 것일 수 있다. OBDS는 피부에 ~5분 동안 부착되며 단일 주사 부위에 큰 부피를 주사하는 반면(360 mg 용량에 대해 2.4 mL) PFS는 다양한 부위로 360 mg 용량을 1 mL의 4번의 다른 주사로 투여한다. PFS와 OBDS 360 mg군 간 압통/통증의 환자 보고 결과(PRO)에서 빈도나 중증도의 현저한 차이는 없었다.

ADA와 ISR 간 연관성은 없었다. ISR의 시험약 투여에 대한 근접성으로 인해, 관찰된 ISR은 치료 후 발생한 ADA와 관련이 있을 가능성이 없다. 또한, 베이스라인(투여 전) ADA 양성이었던 시험대상자에서 ISR은 보고되지 않았다. 자료의 총체성을 토대로, ISR의 비율이 360 mg OBDS 군에서 PFS 군에 비해 더 높지만, 보고된 ISR의 기간과 중증도가 제한적인 것을 고려할 때, 리산키주맙-OBDS 조합 제품의 사용에서의 유익성-위해성 균형은 긍정적으로 유지된다.

하위 시험 2에서 두 개의 IV 약물 제형(임상시험에서 사용됨 대 시판예정)을 비교할 때, AE의 빈도는 두 군 시험대상자 간 유사하였다. 주사/주입 부위 반응과 과민반응의 검토 결과 새로운 제형에서 안전성 우려는 나타나지 않았다.

시판예정 형태는 시험에서 일반적으로 좋은 내약성을 보였고, 새로운 안전성 위험은 확인되지 않았다

단계	대상환자	투여용량 및 방법 투여기간	평가항목	주요 평가결과
	결론 하위 시험 1에서, 360 mg OBDS의 시판예정 SC 형태를 제3상 90 mg/mL PFS 형태에 비교했을 때, AUC의 90% CI는 생동성 기준의 범위인 0.8 – 1.25 사이에 있었다; 90% CI Cmax는 0.8- 1.25의 상한을 초과하였고, 범위는 1.184 – 1.347였고 점 추정치는 1.263였다. Cmax에서의 이러한 차이는 임상적으로 유의하다고 간주되지 않았다. 리산키주맙은 훨씬 더 높은 용량인 1800 mg IV를 시험한 하위 시험 2의 건강한 자원자에서 좋은 내약성을 보였고, 크론병 환자에서 매4주마다 최대 1200 mg IV의 광범위한 용량 범위에서도 좋은 내약성을 보였다; 이러한 용량은 OBDS 장치에서 단일 360 mg SC 용량 투여 이후 관찰된 Cmax 수준을 훨씬 더 초과하는 노출에 해당한다(R&D/20/0587 및 R&D/20/1216). 용량 또는 노출-의존적 안전성 문제는 리산키주맙에서 확인되지 않았다. 또한, 리산키주맙의 유효성은 주로 전체 노출 AUC에 연결된 평균 리산키주맙 농도로 인한 것이며, 이는 생동성 기준을 성공적으로 충족한다(R&D/20/1614). 따라서, 생동성의 상한이 Cmax를 초과하지만, 임상 프로그램의 자료 총체성을 토대로 리산키주맙의 광범위한 치료 범위를 고려할 때, 시판예정 OBDS 형태와 제3상 SC 형태에서 약동학적 유사성이 입증되었다고 간주된다. 시험결과는 180 mg과 360 mg OBDS 형태 간 선형성 또한 입증하였다. 치료 후 발생한 ADA의 발생률은 시험의 모든 치료군에서 일반적으로 낮았으나, 단 360 mg OBDS군에서 90 mg PFS군에 비해 수치적으로 높은 발생률이 관찰되었다. 그러나, 면역원성 영향 분석에서 ADA 양성 시험대상자에서 ADA 음성 시험대상자에 비해 리산키주맙 노출의 최소한의 차이를 보였으며, ADA는 면역 관련 안전성 사건(과민 반응과 ISR)에 영향이 없어, 360 mg OBDS에서 더 높은 ADA 발생률이 임상적으로 의미있는 결과를 초래할 가능성이 없다는 것을 시사한다. 360 mg OBDS군에서 PFS 군에 비해 ISR 비율이 높지만, 제한된 기간과 보고된 ISR의 중증도가 경도인 것을 고려할 때, 리산키주맙-OBDS 조합 제품의 사용에서 유익성-위해성 균형은 긍정적으로 남아있다. 하위 시험 2에서, 건강한 시험대상자에서 1800 mg 리산키주맙의 단일 IV 투여 후, 리산키주맙 600 mg 바이알은 300 mg 바이알에 대해 유사한 면역원성과 안전성/내약성 특성과 함께 생동성을 입증하였다. 시험된 용량은 시험대상자에서 좋은 내약성을 보였다. 결론적으로, 이 시험의 자료는 IV와 SC 모두에서 제3상과 시판예정 형태 간 생동성 및/또는 유사성을 입증하였고, 리산키주맙의 전체 유익성-위해성 특성은 변하지 않았다.			

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

단계	대상환자	투여용량 및 방법, 투여기간	평가항목	주요결과
(M15-993) 항TNF 요법을 받은 적이 없거나 이로 이전에 치료받은 적이 있는 **중등도에서 중증 크론병 환자**에서 IL-23 p19 항체 단일클론 항체인 BI 655066 (리산키주맙)의 유효성, 약동학 및 안전성을 평가하기 위한 제2상, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 다회 투여, 위약 대조, 병행군 시험				
2	중등도에서 중증 CD (121명)	RZB 200mg IV q4w, RZB 600mg IV q4w,	치료 12주후 CDAI<150으로 정의되는 임상관해를	• 유효성 - 제12주에서의 결과는 임상적(CDAI에 따른 관해 및 반응), 내시경적(CEDIS에 따른 관해, 반응, 및 점막 치유), 깊은 관해, 생체표지자 (c-반응성 단백질 및 대변 칼프로텍틴), 그

		RZB 180mg SC q8w (67주 치료)	유도하는 RZB의 유효성을 평가함 내시경반응, 임상반응, 점막치유 및 심부관해를 유도하는 RZB의 유효성 평가 안전성평가 CD에서 RZB요법의 PK와 PD를 탐색	리고 삶의 질 평가변수(IBDQ)에 달성하는 데에 있어 리산키주맙의 IL-23p19 선택적 차단이 위약에 비해 우수했다는 것을 입증. 또한, 용량 의존적 개선이 관찰되었으며, 리산키주맙 600 mg IV군에서 리산키주맙 200 mg IV군과 위약군 시험대상자에 비해 더 큰 비율이 임상적 및 내시경적 평가변수에 달성하였음 • 약동학 및 면역원성 - 리산키주맙 혈장 최저 농도에서 대략적인 용량 비례적인 증가가 제1기 동안 제0, 4, 8주에서 200 mg IV와 600 mg IV의 리산키주맙 유도 치료를 받은 CD 시험대상자에서 관찰되었음. 제1기에 비해 유사한 리산키주맙 최저농도가 제2기 동안 600 mg IV 용량을 받은 시험대상자에서 관찰됨. 제26주부터 시작해 매8주 마다 180 mg SC 용량의 요법에 따라, 거의 정상 상태 수준이 제42주 시점에서 달성됨. - 치료 후 발생한 ADA 양성 반응은 리산키주맙을 최소 1회 이상 받은 시험대상자의 8%에서 관찰되었다(108명 중 9명), NAb 양성은 없었음 • 안전성 리산키주맙은 일반적으로 안전하고 좋은 내약성을 보였으며, 새로운 안전성 실마리정보는 확인되지 않았음
(M15-989)과거 중등도에서 중증 활동성 크론병 시험대상자에서 BI-655066/ABBV-066 (리산키주맙)의 라벨 공개, 단일군, 장기 안전성 연장 시험				
2	중등도에서 중증 CD (65명)	RZB 180mg SC q8w 및 재유도시 600mg IV q4w (4년 치료)	①유효성 임상적 관해, 임상적 반응, 환자-보고 결과-2(PRO-2) 관해, PRO-2 반응, 크론병 중증도 지수(CDEIS) 관해, CDEIS 반응, 점막 치유, 깊은 관해, 염증성 장 질환 설문지(IBDQ) 관해, 및 IBDQ 반응 ②약동학 ③안전성	• 유효성 임상적 관해, 임상적 반응, PRO-2 관해, PRO-2 반응, CDEIS 관해, CDEIS 반응, 점막 치유, 깊은 관해, IBDQ 관해, 및 IBDQ 반응에 대한 반응 비율의 긍정적인 경향은 관찰된 사례 분석에서 대다수의 시험대상자에서 장기간 유지됨. 임상적 관해(크론병 질병 활성도 지수[CDAI] < 150) 및 내시경적 관해(크론병 중증도 지수[CDEIS]≤ 4 또는 최초 고립된 회장염이 있는 환자의 경우 CDEIS ≤ 2)의 주요 이차 평가변수는 시험 참여 전반에 걸쳐 유지 • 약동학 중등도에서 중증 CD가 있는 모든 시험대상자에서 리산키주맙 180 mg SC q8w 용량 투여 후, 첫 SC 투여 후 제24주 시점에 정상 상태 혈장 노출에 달성되었고, 최저 농도 중앙값의 범위는 3.66 μg/mL - 4.23 μg/mL였음. 전반적으로, 시험 동안 리산키주맙을 최소 1회 이상 투여받은 시험대상자 65명 중, 8명(12%)에서 중화되지 않은 매우 낮은 ADA 역가(역가 범위 1 - 64)가 발생함 ADA의 발생은 리산키주맙 혈장 농도에 명백한 영향이 있는 것으로 보이지 않음. • 안전성 시험 동안 사망은 보고되지 않았고, 실험실 검사 수치, 활력징후, 그리고 ECG에서 임상적으로 의미있는 패턴은 나타나지 않음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	대상환자	투여용량 및 방법, 투여기간	평가항목	주요결과

(M16-006) 중등도에서 중증 활동성 크론병 시험대상자에서 리산키주맙의 유효성과 안전성의 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 유도 시험				
3	이전 생물학적 제제에 실패한/ 혹은 사용경험이 없는 중등도에서 중증 CD 성인 (931명) 핵심임상	RZB 1200mg IV q4w, RZB 600mg IV q4w, RZB 360mg SC q8w, RZB 180mg SC q8w (20주 치료)	①유효성 ②약동학 ③안전성	• 유효성 이 시험은 제12주에서 임상적 관해(미국 특이적 시험계획서에서 CDAI로 평가하고 OUS 시험계획서에서 SF/APS로 평가, 국내에선 유럽에 따름)와 제12주에서 내시경적 반응의 공동 일차 평가변수를 충족하였다. 전반적으로, 리산키주맙 600 mg 또는 1200 mg IV로의 유도는 위약에 비해 증상, QoL, 그리고 내시경적 개선의 유의하게 높은 비율에 달성하였다. 리산키주맙으로 치료받은 시험대상자에서 위약으로 치료받은 시험대상자에 비해 제4주에서 임상적 반응과 관해(CDAI 또는 SF/APS에 따른)는 더 높은 비율로 관찰되었으며, 대부분의 평가변수는 초기 시점에서 통계적으로 유의하였다. 리산키주맙 600 mg과 1200 mg 치료군에서 평균 hs-CRP의 감소는 제4, 8, 12주에서 위약군에 비해 더 컸다(p-값 < 0.001). 유도 기간 2의 결과는 리산키주맙 IV 유도의 12주에서 SF/APS 임상 반응에 달성하지 못하고, SC 또는 IV의 리산키주맙 치료를 계속해서 받은 시험대상자에서, 높은 비율의 시험대상자가 제24주에서 SF/APS 임상적 반응에 달성하였다. 유도 기간 2에서 리산키주맙 IV를 처음으로 받은 시험대상자는 12주 유도 기간에서 IV 치료를 12주 받은 후에 관찰된 것과 유사하였음. • 약동학 일반적으로, 리산키주맙 600 mg 및 1200 mg IV 치료군에서 12주 유도 기간 동안 용량-비례적 기하 평균 최저 혈청 농도가 관찰되었다. 유도 기간 2 이후 제24주에서의 리산키주맙 노출은 크게 용량과 관련이 있었음. ADA 및/또는 NAb가 발생한 시험대상자의 제한된 수를 토대로, 리산키주맙 혈청 노출은 ADA가 발생한 시험대상자에서 ADA 음성인 시험대상자에 비해 유사하거나 약간 더 낮았으며, 리산키주맙 노출에 대한 NAb의 명백한 영향은 관찰되지 않았음. • 안전성 12주 동안 리산키주맙 600 mg 또는 1200 mg IV로의 유도와 추가 12주 동안 리산키주맙 180 mg SC, 360 mg SC, 또는 1200 mg IV로의 치료를 계속하는 것은 일반적으로 안전하였고 좋은 내약성을 보였다. 새로운 안전성 위험은 확인되지 않았으며, 전체 안전성 특성은 리산키주맙의 알려진 안전성 특성과 일치함
(M15-991) 이전 생물학적 치료에 실패한 중등도에서 중증 활동성 크론병 시험대상자에서 리산키주맙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 유도 시험				
3	이전 생물학적 제제에 실패한 중등도에서 중증 CD 성인 및 청소년	RZB 1200mg IV q4w, RZB 600mg IV q4w, RZB 360mg SC q8w, RZB 180mg SC q8w	①유효성 ②약동학 ③안전성	• 유효성 이 시험은 제12주에서 임상적 관해(미국 시험계획서에서 CDAI 및 OUS 시험계획서에서 SF/APS)와 제12주에서 내시경 반응의 공동 일차 평가변수를 충족함 불응성 환자 집단에서 전반적으로, 리산키주맙 600 mg 또는 1200 mg IV로의 증상, QoL, 및 내시경적 개선의 비율, 그리고 대다수의 주요 이차 평가변수에서 위약에 비해 유의하게 높았으며, 대다수 의 주요 이차 평가변수는 미국-특정 시험계획서와 글로벌 시험계획서(OUS)에서 위약에 비해 리산키주맙 600 mg과 리산키주맙 1200 mg IV의 우수성을 입증함.

	(16~18세) (618명) 핵심임상	(20주 치료)		리산키주맙을 투여받은 시험대상자에서 위약에 비해 제4주에서 임상적 반응과 관해(CDAI 또는 SF/APS에 따른)의 비율이 높게 관찰되었고, 대부분의 평가변수는 이러한 초기 시점에서 통계적으로 유의하였다. 또한, 리산키주맙 600 mg과 1200 mg 치료군에서 평균 hs-CRP의 감소는 위약군에 비해 제4주, 제8주, 및 제12주에서 더 컸음(p-값 ≤ 0.001). 유도 기간 2의 결과는 리산키주맙 IV 유도 12주에 대해 SF/APS 임상적 반응에 달성하지 않고 SC 또는 IV 리산키주맙을 계속해서 받은 시험대상자에서, 제24주에서 높은 비율의 시험대상자가 SF/APS 임상적 반응에 달성했다는 것을 입증하였다. 유도 기간 2에서 리산키주맙 IV를 처음 투여받은 시험대상자의 결과는 12주 유도 기간에서 IV 치료 12주 이후 관찰된 것과 유사하였음. • 약동학 일반적으로, 최저 혈청 농도의 용량 비례적 기하 평균은 리산키주맙 600 mg과 1200 mg IV 치료군에서 12주 유도 기간 전반에 걸쳐 관찰되었다. 유도 기간 2 이후 제24주에서 리산키주맙 노출은 크게 용량과 관련이 있었다. ADA 및/또는 NAb 양성 시험대상자의 제한된 수를 토대로, 리산키주맙 노출에 대한 면역원성의 명백한 영향은 관찰되지 않았음 • 안전성 12주 동안 리산키주맙 600 mg 또는 1200 mg IV으로의 유도 및 추가 12주 동안의 리산키주맙 180 mg SC, 360 mg SC, 또는 1200 mg IV로의 계속된 치료는 일반적으로 안전하고 좋은 내약성을 보임. 새로운 안전성 위험은 확인되지 않았고, 전반적 안전성 특성은 리산키주맙의 알려진 안전성 특성과 일치함
(M16-000) 크론병 시험대상자에서 리산키주맙의 유효성과 안전성의 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 52주 유지 및 라벨 공개 연장 시험				
3	기존 M15-991 및 M16-006참 여자 (1250명)		①유효성 ②안전성	• 유효성 유지 임상시험(M16-000 시험 임상시험 1)의 결과는 리산키주맙 SC의 유지 치료를 계속하는 것을 뒷받침한다.임 상적 관해(CDAI 또는 SF/APS에 따른)와 내시경적 반응의 공동 일차 평가변수는 미국 시험계획서에서 리산키주맙 360 및 180 mg SC군과 OUS 시험계획서에서 리산키주맙 360 mg SC군에서 통계적 유의성을 충족하였다. 전반적으로, 리산키주맙 SC 치료를 받은 시험대상자의 높은 비율이 증상이 있는 평가변수에 달성하였다. 또한, 내시경적 평가변수의 결과는 리산키주맙 SC군에서 철회(위약 SC)군에 비해 제52주에서 명백한 치료 효과를 입증하였다. 또한, 객관적인 내시경적 평가변수를 달성한 시험대상자의 비율은 시간이 지남에 따라 증가하였고, 리산키주맙 SC를 받은 시험대상자는 계속해서 염증성 표지자가 감소하였다. 이는 염증성 표지자와 SES CD 모두 시간이 지남에 따라 증가하고, 시간이 지남에 따라 객관적인 평가변수에 달성한 시험대상자의 백분율이 감소한 철회(위약 SC)군 시험대상자와는 대조적이었다. 증상이 있는 평가변수에 대해 관찰된 유효성은 리산키주맙 180 mg 및 360 mg군 간 유사하였지만, 용량 반응은 전체 집단, 그리고 생물학적 요법 불내성 또는 불충분한 반응자(BIO IR) 집단에서 보다 더 엄격한 평가변수(즉, 내시경적 관해, 궤양 해결, 그리고 지속적인 내시경적 관해)에서 관찰되었다. 지연된 SF/APS 임상 반응이 있는 시험대상자는 제52주에서 리산키주맙 IV 유도 치료 12주에 대해 SF/PAS 임상적 반응에 달성한 시험대상자에 비해 유사한 유효성을 입증하였고, 이는 이

				들 시험대상자에서 리산키주맙 SC 유지 치료를 계속하는 것을 뒷받침한다. •안전성 리산키주맙 SC군 전반에 걸쳐 시험대상자 1명은 중대한 감염을 보고하였고, 1명은 2건의 비치명적, 판정된 MACE를 보고하였다. 치료군 전반에 걸쳐 간 사건, 실험실검사 수치, 그리고 이상치 분석의 종합적인 평가를 토대로, 간 손상에 대한 안전성 우려는 없었다. 과민반응 AE의 비율은 리산키주맙 180 mg SC, 리산키주맙 360 mg SC, 그리고 위약 SC군에서 각각 6.5%, 6.1%, 및 3.8%였다. 중대한 주사 부위 반응은 없었고 시험약 중단으로 이어진 주사 부위 반응은 없었다. 일반적으로, 주사 부위 반응은 과민반응을 시사하지 않았다. AE, 실험실검사, 활력 징후, 또는 ECG 평가에서 용량 의존적 패턴은 관찰되지 않았다. 새로운 안전성 위험은 확인되지 않았고, 전반적인 안전성 특성은 리산키주맙의 알려진 안전성 특성과 일치하였다. 리산키주맙 구제 요법을 받는 시험대상자에서 리산키주맙 180 mg SC, 리산키주맙 360 mg SC, 그리고 위약 SC군 시험대상자에 비해 유의한 안전성 소견은 관찰되지 않았다. 안전성 분석 결과는 SA1 집단과 SA1A 집단 간 유사하였다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

3편, 유도(IV투여) 2편의 대상 환자군은 다르나 디자인이 동일하고, 1편의 유지기(SC) 결과는 통합 분석되어 유효성 및 안전성의 결과 비교

1) (ADVANCE, M16-006)
중등증 내지 중증의 활동성 크론병 환자를 대상으로 Risankizumab의 유효성과 안전성을 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 유도요법 임상시험

2) (MOTIVE, M15-991)
과거 생물학적 치료에 실패했던 중등증 내지 중증의 활동성 크론병 환자를 대상으로 Risankizumab의 유효성과 안전성을 평가하는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 유도요법 임상시험

3) (FORTIFY, M16-000) 유지기 시험
크론병 시험대상자에서 리산키주맙의 유효성과 안전성의 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 52주 유지 및 라벨 공개 연장 시험

- **목적 (M16-006, M15-991)**

(공동1차) **12주째 임상적 관해**(SF/APS) 및 **내시경적 반응**(중앙 검토자가 채점했을 때 SES-CD가 유도요법 임상시험의 베이스라인 대비 > 50% 감소함(또는 고립 회장 질환이 있으며 유도요법 임상시험의 베이스라인 SES-CD가 4인 시험대상자의 경우, 유도요법 임상시험의 베이스라인 대비 적어도 2 이상 감소함).

(2차)

순차적 이차 평가변수:

1. 제12주 시점에 CDAI 관해가 있는 시험대상자의 비율
2. 제4주 시점에 CDAI 임상적 반응이 있는 시험대상자의 비율
3. 제4주 시점에 임상적 관해가 있는 시험대상자의 비율
4. 제12주 시점에서 CDAI 임상적 반응이 있는 시험대상자의 비율
5. 제12주 시점에 FACIT 피로에서 유도요법의 베이스라인 대비 평균 변화
6. 제12주 시점에 IBDQ 총 점수에서 유도요법의 베이스라인 대비 평균 변화
7. 제12주 시점에 증강된 임상적 반응과 내시경적 반응이 있는 시험대상자의 비율
8. 제12주 시점에 내시경적 관해가 있는 시험대상자의 비율
9. 제4주 시점에 증강된 임상적 반응이 있는 시험대상자의 비율
10. 제12주 시점에 궤양이 없는 내시경적 소견을 가진 시험대상자의 비율
11. 제12주 시점에 증강된 임상적 반응을 보인 시험대상자의 비율
12. 베이스라인 당시 장관외 증상(extra-intestinal manifestation, EIM)이 하나라도 있었던 시험대상자에서 제12주 시점에 장관외 증상이 해소된 시험대상자의 비율
13. 제12주 시점까지 CD-관련해 입원한 적이 있는 시험대상자의 비율
14. 베이스라인 당시 배출 누공이 있었던 시험대상자에서 제12주 시점에 배출 누공이 없는 시험대상자의 비율
15. 제12주 시점에 전반적인 WPAI-CD 작업 장애에서 유도요법의 베이스라인 대비 변화
16. 제12주 시점에 SF-36 PCS 점수에서 유도요법의 베이스라인 대비 변화

(M16-000)

(공동1차) 52주째 임상적 관해(SF/APS) 및 **내시경적 반응**

(2차)

순차적 이차 평가변수:

1. 제52주에 CDAI 임상적 관해가 있는 시험대상자의 비율
2. 제0주에 임상적 관해가 있었던 시험대상자 중 제52주에 임상적 관해가 있는 시험대상자의 비율
3. 제52주에 궤양이 없는 내시경적 소견이 있는 시험대상자의 비율
4. 제52주에 내시경적 관해가 있는 시험대상자의 비율
5. 유도요법의 베이스라인 대비 제52주 시점의 IBDQ 총 점수의 평균 변화
6. 유도요법의 베이스라인 대비 제52주 시점에서 FACIT 피로의 평균 변화
7. 유도요법의 베이스라인에서 스테로이드를 투여 받았던 시험대상자 중 코르티코스테로이드 사용을 90일 동안 중단하고 제52주 시점에서 임상적 관해를 달성한 시험대상자의 비율
8. 제52주 시점에서 CDAI 임상적 관해가 있는 시험대상자의 비율
9. 제52주 시점에서 임상적 관해 및 내시경적 반응이 있는 시험대상자의 비율
10. 제52주 시점에서 증강된 임상적 반응이 있는 시험대상자의 비율
11. 제52주 시점에서 깊은 관해가 있는 시험대상자의 비율
12. 유도요법의 베이스라인에서 EIM가 있었던 시험대상자에서 제52주에 EIM이 해소된 시험대상자의 비율
13. 제52주 시점까지 CD-관련 입원한 적이 있는 시험대상자의 비율
14. 유도요법의 베이스라인 당시 배출 누공이 있었던 시험대상자에서 제52주 시점에 배출 누공이 없는 시험대상자의 비율

15. 제52주 시점까지 CD-관련 수술을 받은 적이 있는 시험대상자의 비율

• **대상질환 및 시험대상자 수**

[ADVANCE, M16-006]

- 이전 생물학적 제제에 실패한/ 혹은 사용경험이 없는 중등도에서 중증 CD 성인

이 시험에서는 **과거 생물학적 요법에 불충분한 반응(inadequate response, IR)을 보인 시험대상자(bio-IR)와 그렇지 않은 시험대상자(non-bio-IR)를 모두 등록**한다. Bio-IR 시험대상자를 약 540명, 비-bio-IR 시험대상자를 약 315명 등록할 것이다.

Bio-IR 집단은 크론병에 대해 승인받은 한 가지 또는 그 이상의 항-TNF나 항인테그린 생물학적 제제(infliximab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab, ustekinumab 및/또는 natalizumab)에 대한 약물 불내성이나 불충분한 반응이 기록으로 입증된 시험대상자로 정의된다.

비-bio-IR 집단에는 일반적인 요법에 불충분한 반응을 보이거나 약물 불내성을 보인 시험대상자가 포함된다. 일반적인 요법은 다음 중 하나 또는 그 이상으로 정의된다: aminosalicylate 제제나 경구용 국소 작용 스테로이드(예: budesonide, beclomethasone), 전신 코르티코스테로이드(prednisone 또는 동등한 약물), 면역조절제. 이 집단에는 과거에 생물학적 요법을 받았었지만 불충분한 반응이나 약물 불내성 이외의 사유(예: 질병이 잘 조절됐으나 보험급여 범위에 변화가 있었음)로 치료를 중단한 시험대상자도 포함된다.

[MOTIVE, M15-991]

- 이전 생물학적 제제에 실패한 중등도에서 중증 CD 성인

- 주요 선정 기준

이 시험에서는 과거 생물학적 치료에 불충분한 반응을 보였거나 약물 불내성을 보인(bioIR) 시험대상자만을 100% 등록한다. Bio-IR 집단은 크론병에 대해 승인받은 한 가지 또는 그 이상의 생물학적 제제(infliximab, adalimumab, certolizumab, natalizumab, ustekinumab, 그리고/또는 vedolizumab)에 대한 약물 불내성이나 불충분한 반응이 기록으로 입증된 시험대상자로 정의된다. 약물 불내성과 불충분한 반응을 포함해 ustekinumab에 대한 노출 이력이 있는 시험대상자의 백분율은 20%를 넘지 않을 것이다

[공통기준: 중증도에서 중증 CD 성인]

18세 이상 80세 이하 또는 베이스라인 당시 현지 지침에 따른 성인 동의의 최저 연령, 또는 현지에서 허용되는 경우 베이스라인 방문 당시 Tanner의 발달 5단계 정의(부록 J 참고)에 부합하는 16세 이상 18세 미만의 남성 및 여성으로서, 다음과 같이 정의되는 중등증 내지 중증의 활동성 크론병으로 진단받은 환자:

1. 일일 평균 배변 빈도(stool frequency, SF)가 ≥ 4회(배변 빈도를 계산할 때에는 물변이나 매우 무른변의 횟수만 기록해야 함)이고/거나 일일 평균 복통(abdominal pain, AP) 점수가 ≥ 2임; 아울러

2. 크론병에 대한 단순 내시경 점수(Simple Endoscopic Score for CD, SES-CD)를 이용한 측정에서 나타난 내시경상 점막 염증의 증거. 모든 적합성 평가 점수에서 협착의 존재 여부에 대한 점수는 제외되며 이 점수는 중앙 판독자가 확증한다. 내시경적 활성은 SES-CD가 ≥ 3인 것으로 정의된다.

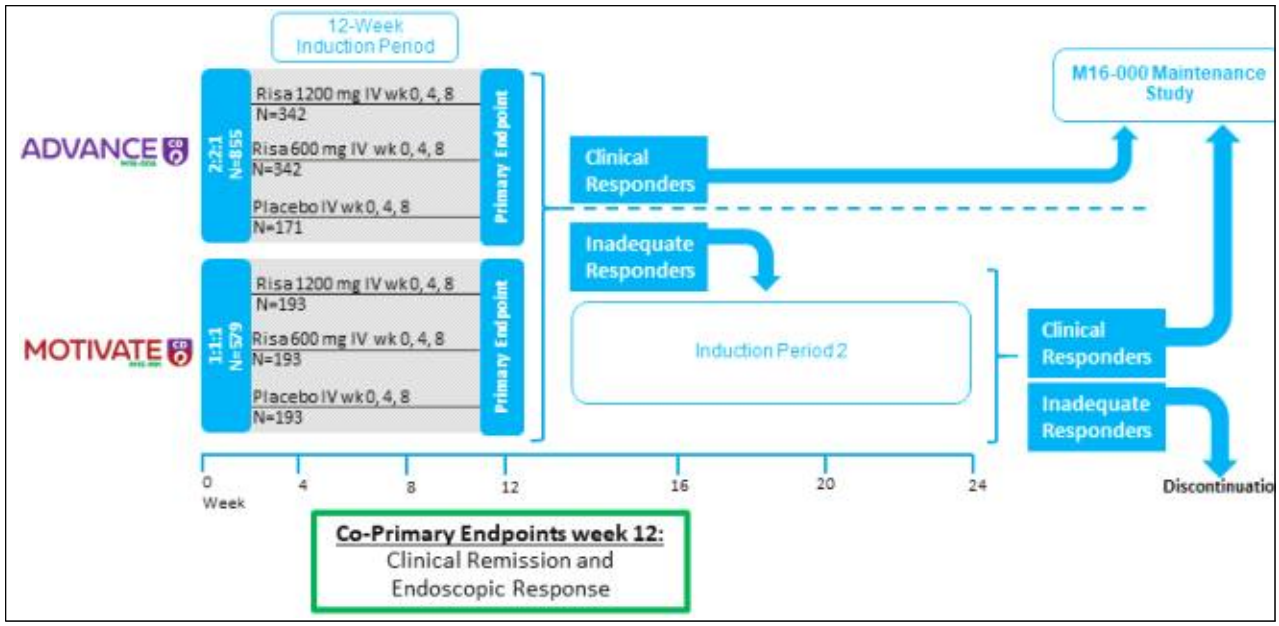
회결장 질환이나 결장 질환을 앓고 있으며 SES-CD가 ≥ 3에서 < 6이거나 고립 회장 질환을 앓고 있으며

SES-CD가 3인 상태로 등록되는 시험대상자의 수는 85명을 넘지 않을 것이다. 85명을 넘지 않는다는 상한에 도달하고 나면, 등록 기준은 회결장 질환이나 결장 질환에 대해서는 SES-CD ≥ 6, 그리고 고립 회장 질환에 대해서는 SES-CD ≥ 4가 된다.

• **설계**

- 3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 3-군
- 스크리닝 + 유도요법(약 12주; 위약 대조기 W0~W12)+ 유도요법2기*(W12~W24)

  + 유도1기 및 2기에서 임상반응을 보인 경우 지속효과는 (FORTOTY; M16000임상)으로 지속
- 층화요인 : 무작위배정은 과거에 실패했던 생물학적 제제의 수(1, >1)와 베이스라인 당시 스테로이드 사용 여부(예, 아니오), 베이스라인 당시 SES-CD(본래 기준, 대체 기준) 모두에 따라 층화되는데 “본래 기준” 계층에는 베이스라인 SES-CD가 ≥ 6 (또는 고립 회장 질환이 있는 시험대상자의 경우 ≥ 4)인 환자가 포함되며 “대체 기준” 계층에는 회결장 질환이나 결장 질환을 앓고 있으며 베이스라인 SES-CD가 ≥ 3에서 < 6이거나 고립 회장 질환을 앓고 있으며 SES-CD가 3인 환자가 포함



• **결과**

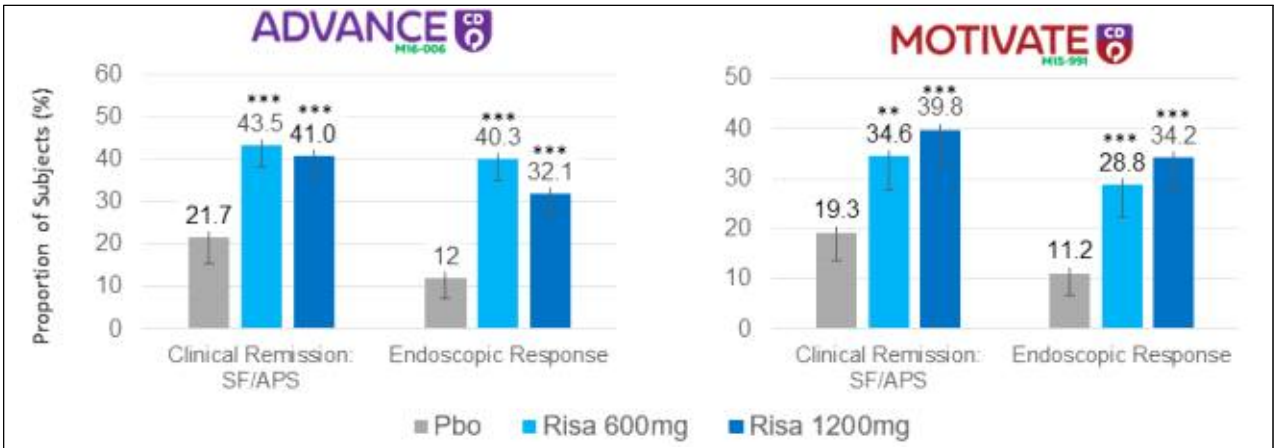
(인구학적 특성) : 핵심 임상시험 군 모두 고르게 모집, 분포됨을 확인함

(유효성)

- (유도요법) 공동 1차 평가변수

: 과거 일반적 치료에서 효과가 없거나 생물의약품에 효과가 없던 혼합군(M16-006) 및 M15-991(과거 생물의약품 치료에 불충분한 반응을 보였거나 약물 불내성을 보인(bioIR) 시험대상자) 투여군 모두 공동 1차 평가변수인 W12 주 임상적 관해 및 내시경적 반응에 대해 위약 대비 유의한 개선을 입증.

Induction 1 결과 (1차 평가변수)
- **임상적 관해**: Clinical Remission (SF/APS): ①일일 평균 배변 빈도가 ≤ 2.8회인 동시에 베이스



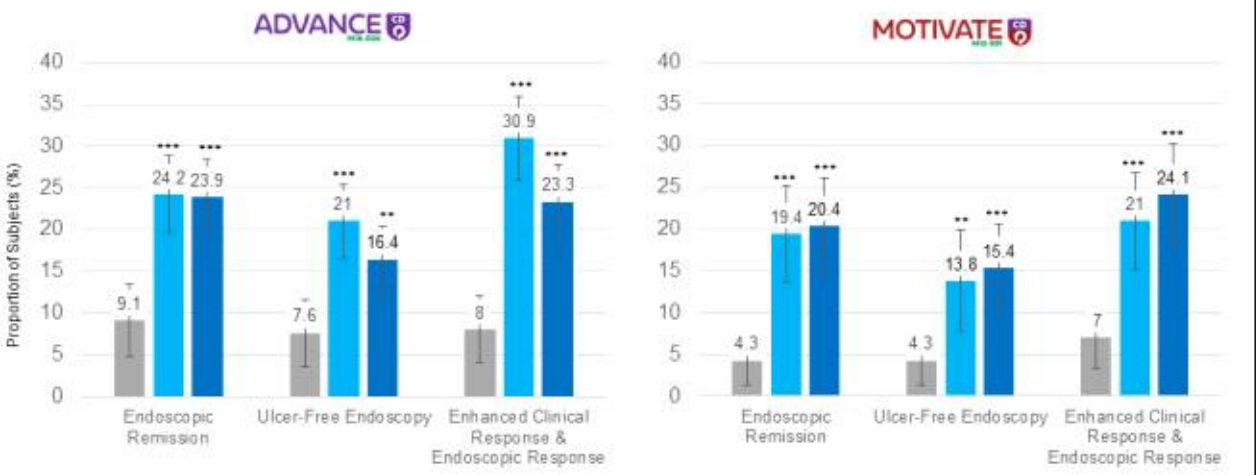
라인 대비 악화되지 않았고 ②일일 평균 복통 점수가 ≤ 1인 동시에 베이스라인 대비 악화되지 않음

- **내시경적 반응:** 중앙 검토자가 채점했을 때 SES-CD가 베이스라인 대비 > 50% 감소함(또는 베이스라인 SES-CD가 4인 고립 회장 질환 환자의 경우, 베이스라인 대비 적어도 2 이상 감소함)

*p<0.025, **p<0.01, ***p<0.001

Error bars represent 95%% CI

Induction 1 결과 (2차 평가변수)



- **내시경적 관해:** 중앙 검토자가 채점했을 때 SES-CD가 ≤ 4이고 베이스라인 대비 적어도 2점 감소하고 어떤 개별 변수에서도 1을 초과하는 하위 점수가 없음.
- **궤양이 없는 내시경적 소견:** 중앙 검토자가 채점했을 때 베이스라인 당시 SES-CD의 궤양화된 표면 하위점수가 ≥ 1인 시험대상자에서 SES-CD의 궤양화된 표면 하위점수가 0이 됨.
- **증강된 임상적 반응:** 일일 평균 배변 빈도가 ≥ 60% 감소하고/거나 일일 평균 복통 점수가 ≥ 35% 감소한 동시에 둘 모두 베이스라인 대비 악화되지 않음, 그리고/또는 임상적 관해를 달성함

두 건의 핵심 3상 시험 모두에서, 리산키주맙은 4주차 (베이스라인-후 최초 방문)부터 신속한 작용 발현을 나타냈고, 두가지 공동평가변수에 대해 위약군 시험대상자에 비해 리산키주맙군에서 더 많은 비율의 시험대상자가 임상적 관해 및 내시경적 반응을 달성함. 시험 M15-991에는 이전에 생물학적제제에 부적절한 반응을 나타냈거나 불내성을 나타낸 시험대상자가 유효성 집단에 100% 등록되었으나 (즉, 시험 M16-006에 비해 더 불응성인 환자 집단), 공동 1차 결과변수에 대한 유효성은 생물학적 제제에 실패하지

않았던 시험대상자가 42% 등록된 시험 M16-006에서 관찰된 것과 비슷하거나 약간 더 낮았다.

<이전 생물학적 요법 실패 경험여부에 따른 유효성 결과(M16-006)>

Table 13. Clinical Remission (SF/APS) at Week 12 (NRI-C) - Total and by Prior Biologic Failure (ITT1A Population)

Subgroup Category Treatment	N	Responder (NRI-C) n (%)	[95% CI][a]	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff (%)[b]	Adjusted Diff (%)[b]	[95% CI][c]	P-value[c]
All							
Placebo IV	175	38 (21.7)	[15.6, 27.8]				
Risankizumab 600 mg IV	336	146 (43.5)	[38.2, 48.8]	21.7	21.9	[13.8, 29.9]	< 0.001
Risankizumab 1200 mg IV	339	139 (41.0)	[35.8, 46.2]	19.3	18.8	[10.8, 26.8]	< 0.001
Prior Biologic Failure							
Yes							
Placebo IV	97	22 (22.7)	[14.3, 31.0]				
Risankizumab 600 mg IV	195	79 (40.5)	[33.6, 47.4]	17.8		[7.0, 28.6]	
Risankizumab 1200 mg IV	199	77 (38.7)	[31.9, 45.5]	16.0		[5.3, 26.7]	
No							
Placebo IV	78	16 (20.6)	[11.6, 29.5]				
Risankizumab 600 mg IV	141	67 (47.5)	[39.3, 55.8]	27.0		[14.8, 39.2]	
Risankizumab 1200 mg IV	140	62 (44.3)	[36.1, 52.5]	23.7		[11.6, 35.9]	

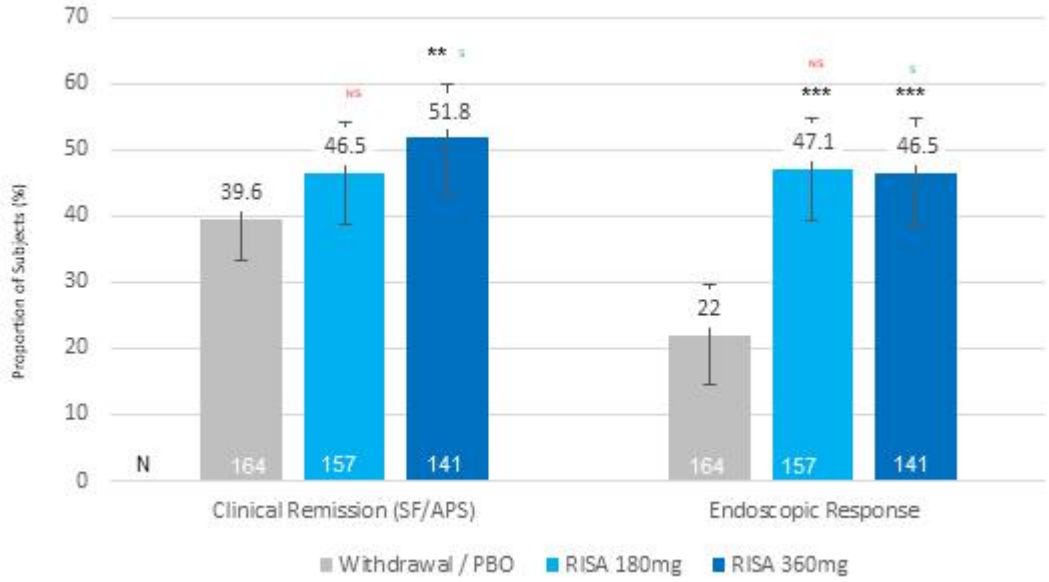
Table 14. Endoscopic Response at Week 12 (NRI-C) - Total and by Prior Biologic Failure (ITT1A Population)

Subgroup Category Treatment	N	Responder (NRI-C) n (%)	[95% CI][a]	Response Rate Diff Compared to Placebo Diff (%)[b]	Adjusted Diff (%)[b]	[95% CI][c]	P-value[c]
All							
Placebo IV	175	21 (12.0)	[7.2, 16.8]				
Risankizumab 600 mg IV	336	135 (40.3)	[35.0, 45.6]	28.2	28.3	[21.2, 35.4]	< 0.001
Risankizumab 1200 mg IV	339	109 (32.1)	[27.1, 37.1]	20.1	20.3	[13.6, 27.1]	< 0.001
Prior Biologic Failure							
Yes							
Placebo IV	97	11 (11.4)	[5.0, 17.7]				
Risankizumab 600 mg IV	195	64 (32.9)	[26.2, 39.5]	21.5		[12.3, 30.7]	
Risankizumab 1200 mg IV	199	47 (23.8)	[17.9, 29.8]	12.5		[3.8, 21.1]	

No						
Placebo IV	78	10 (12.8)	[5.4, 20.2]			
Risankizumab 600 mg IV	141	71 (50.5)	[42.2, 58.8]	37.7		[26.5, 48.8]
Risankizumab 1200 mg IV	140	61 (43.9)	[35.6, 52.1]	31.1		[20.0, 42.2]

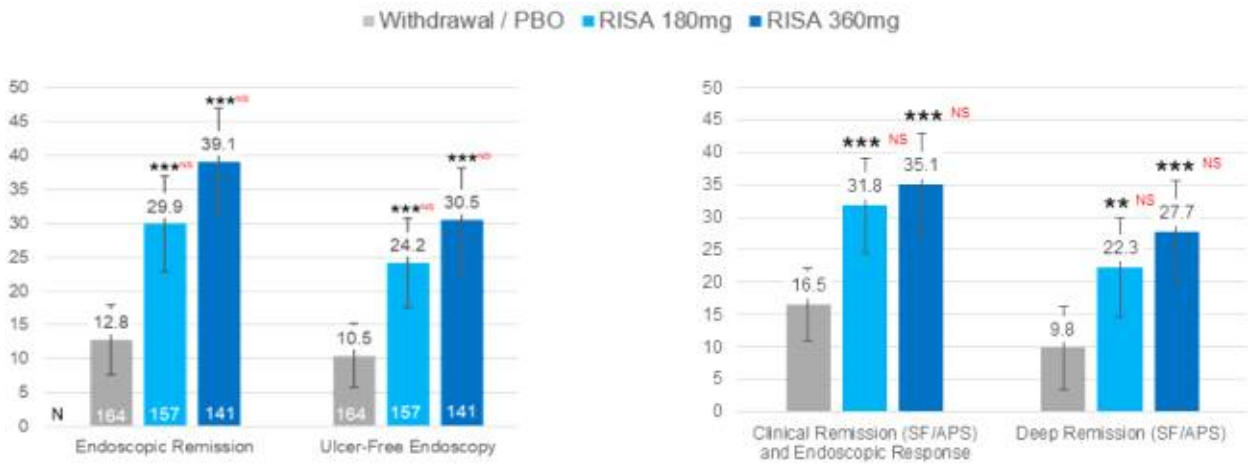
- (유지요법)

유지시험(M16-000) : 공동 1차 평가변수 2가지 (임상관해 및 내시경적 점수)



Clinical Remission (SF/APS): Average daily stool frequency (SF) ≤ 2.8 and not worse than baseline AND Average daily abdominal pain (AP) score ≤ 1 and not worse than baseline
Endoscopic Response: Decrease in SES-CD > 50% from baseline (or for subjects with isolated ileal disease and a baseline SES-CD of 4, at least a 2-point reduction from baseline), as scored by central reviewer
ITT1A: includes randomized subjects who received at least one dose of study drug, who had baseline eligible SES-CD of ≥ 6 (≥ 4 for isolated ileal disease), and who received 12-weeks of IV Risa induction treatment
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, S: statistically significant. NS: not statistically significant.

유지시험(M16-000): 2차 평가변수(내시경적 관해, 궤양이 없는 내시경적 소견, 임상적 관해, 깊은관해)



Endoscopic Remission: SES-CD ≤ 4 and at least a 2-point reduction versus baseline and no subscore greater than 1 in any individual variable, as scored by a central reviewer
Ulcer-free Endoscopy: SES-CD ulcerated surface subscore of 0 in subjects with SES-CD ulcerated surface subscore ≥ 1 at baseline, as scored by a central reviewer
Clinical Remission (SF/APS): Average daily stool frequency (SF) ≤ 2.8 and not worse than baseline AND Average daily abdominal pain (AP) score ≤ 1 and not worse than baseline
Endoscopic Response: Decrease in SES-CD > 50% from baseline (or for subjects with isolated ileal disease and a baseline SES-CD of 4, at least a 2-point reduction from baseline), as scored by central reviewer
Deep Remission: Clinical remission and endoscopic remission in the same subject

- 공동 일차 유효성 결과

미국 임상시험 계획서 설정된 대로, 이 시험은 리산키주맙 180 mg SC 및 리산키주맙 360 mg SC군을 중단 (위약 SC)군과 비교했을 때 공동 1차 평가변수인 CDAI 임상적 완화 및 내시경적 반응을 달성했다 (두 가지 평가변수 모두에 대하여 P값 ≤ 0.01) (표 28). OUS 임상시험 계획서의 경우, 이 시험은 리산키주맙 360 mg SC군을 중단 (위약 SC)군과 비교했을 때 공동 1차 평가변수인 SF/APS에 따른 임상적 관해 및 내시경적 반응을 달성했다 (두 가지 평가변수 모두에 대하여 P 값 ≤ 0.01); 그러나, 이 시험은 리산키주맙 180 mg SC군을 중단 (위약 SC)군과 비교했을 때는 공동 1차 평가변수를 달성하지 못했다. 따라서 허가신청 유지요법 용량은 360mg SC로 신청함

표 28. 핵심 3상 유지 시험 M16-000 하위-시험 1의 일차 유효성 결과 (NRI-C, ITT1A 집단)

	Randomized Subjects			Adjusted Treatment Difference	
	WD (PBO) SC N = 164 n (%)	RZB 180 mg SC N = 157 n (%)	RZB 360 mg SC N = 141 n (%)	Δ RZB 180 mg SC – PBO (95% CI)	Δ RZB 360 mg SC – PBO (95% CI)
US Protocol					
CDAI clinical remission at Week 52[a]	67 (40.9)	87 (55.4)	74 (52.2)	14.7 (5.0, 24.5) **	14.6 (4.3, 25.0) **
Endoscopic response at Week 52[b]	36 (22.0)	74 (47.1)	66 (46.5)	26.0 (17.2, 34.7) ***	27.8 (18.7, 37.0) ***
OUS Protocol					
SF/APS clinical remission at Week 52[c]	65 (39.6)	73 (46.5)	73 (51.8)	7.7 (-2.1, 17.5) NS	15.2 (4.9, 25.4) **
Endoscopic response at Week 52[b]	36 (22.0)	74 (47.1)	66 (46.5)	26.0 (17.2, 34.7) ***	27.8 (18.7, 37.0) ***

a. CDAI clinical remission: CDAI < 150.
b. Endoscopic response: decrease in SES-CD > 50% from baseline (or for subjects with isolated ileal disease and a baseline SES-CD of 4, at least a 2-point reduction from baseline), as scored by central reviewer.
c. SF/APS clinical remission: average daily SF ≤ 2.8 and not worse than baseline and average daily APS ≤ 1 and not worse than baseline.
S, NS The endpoint achieved or did not achieve, statistical significance based on the pre-specified graphical testing procedure.
** P value ≤ 0.01; *** P value < 0.001.

(안전성)

노출

12주 유도: 위약-대조 12주 유도 기간 안전성 분석 세트에는 1,629명의 시험대상자에서 얻은 자료가 포함되어 있으며, 이 중 1,197명은 리산키주맙을 적어도 1회 투여 받았고 (600 mg IV [N = 620] 또는 1200 mg IV [N = 577]) 432명은 위약을 적어도 1회 투여 받았다. 3가지 치료군 각각에 대한 노출 기간 중앙값은 84.0일임

52주차까지의 유지기간 :위약-대조 52주 유지 기간 안전성 분석 세트에는 390.0일의 유지 치료 기간 중앙값 동안 리산키주맙 (180 및 360 mg SC 각각에 대하여 N = 179)을 적어도 1회 투여 받은 시험대상자 358

명과 308.5일의 기간 중앙값 동안 위약을 적어도 1회 투여 받은 시험대상자 184명에서 얻은 자료가 포함

12주간 TEAE 측정

Treatment Emergent Adverse Events, n (%)	ADVANCE			MOTIVATE		
	Placebo IV N=186	RZB 600 mg IV N=373	RZB 1200 mg IV N=372	Placebo IV N=207	RZB 600 mg IV N=206	RZB 1200 mg IV N=205
Adverse events (AE)	105 (56.5%)	210 (56.3%)	191 (51.3%)	137 (66.2%)	98(47.6%)	121 (59.0%)
AE related to COVID-19	2 (1.1%)	1 (0.3%)	0	1 (0.5%)	0	0
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	39 (21.0%)	84 (22.5%)	69 (18.5%)	45 (21.7%)	27 (13.1%)	39 (19.0%)
Severe AE	18 (9.7%)	22 (5.9%)	18 (4.8%)	25 (12.1%)	7 (3.4%)	12 (5.9%)
Serious AE (SAE)	28 (15.1%)	27 (7.2%)	14 (3.8%)	26 (12.6%)	10 (4.9%)	9 (4.4%)
AE leading to discontinuation of study drug	14 (7.5%)	9 (2.4%)	7 (1.9%)	17 (8.2%)	2 (1.0%)	5 (2.4%)
Death[b]	2 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.5%)

Safety analysis population: all subjects who received at least one dose of study drug in the 12-Week Induction Period.
[a]As assessed by investigator
[b]ADVANCE: the cause of one death was cardiovascular collapse due to septic shock/necrotic peritonitis due to intestinal perforation, the other cause of death was multi-organic failure due to septic shock/severe acute respiratory failure due to nosocomial pneumonia; MOTIVATE: the causes of death were hypoxic respiratory failure and squamous cell carcinoma of lung, the subject received 1 dose of study drug and the investigator reported the events as having no reasonable possibility of being related to study drug

※ 이상사례: 치료 후 발생 AE는 최초 시험약 최초 투여 후부터 마지막 시험약 투여 후 140일 이내에 발생한 사례로 정의

12주 유도기간 평가

유도 기간 동안 (위약-대조 12주 유도 기간 안전성 분석 세트, 통합군), AE를 경험한 시험대상자의 백분율은 위약군 에 비해 리산키주맙군에서 더 낮았다. SAE, 중증 AE, 및 시험약 중단을 유발한 AE의 발생률은 위약군에 비해 두 가지 리산키주맙 IV군 모두에서 더 낮았다. 리산키주맙 1200 mg IV군에서 사망1건이 보고되었고, 위약군에서는 사망 2건이 보고되었다 (사망관련 뒤에 추가적으로 논의되어 있음). 전체적으로, 600 mg 및 1200 mg 리산키주맙 IV 용량 간에 AE에 대한 명확한 용량-관계는 없었다.

리산키주맙 치료군에서 가장 흔한 AE (≥ 5.0%)는 두통과 비인두염이었던 반면, 위약군에서 가장 흔한 AE는 크론병, 복통, 오심, 및 두통이었다 (표 10). 전반적으로, 크론병 (CD 악화)이 위약군에서 가장 흔한 AE였고 이는 리산키주맙군에 비해 더 빈번하게 발생했다. 가장 흔하게 보고된 AE의 전반적인 패턴은 리산키주맙 600 mg 및 1200 mg IV 투여군 간에 전체적으로 비슷했다.

유도 기간에서 (위약-대조 12주 유도 기간 안전성 분석 세트), 리산키주맙 600 mg 및 1200 mg IV군 (각각 5.0% 및 5.2%)에 비해 위약군에서 더 높은 비율의 시험대상자 (11.2%)가 중증 AE를 경험했다. 리산키주맙 600 mg 및 1200 mg IV군 (각각 2.4% 및 1.4%)에서 중증 AE는 각종 위장관 장애 SOC에서 가장 빈번하게 보고되었다 (ISS [R&D/20/1177] 표 2.4__1.1.3.7). 어느 리산키주맙 치료군에서도 ≥ 1.0%의 빈도로 보고된 개별 중증 AE는 없었고 중증 AE의 발생률은 리산키주맙 600 mg IV군과 1200 mg IV군 간에 전반적으로 동등했다. 전체 RZB군에서 가장 빈번하게 보고된 중증 AE (≥ 0.5%)는 빈혈 (0.5%)과 크론병 (0.5%)이었다. 위약군에서 가장 빈번하게 보고된 중증 AE (≥ 1.0%)는 크론병 (5.7%)과 복통 (1.2%)이었고, 이는 적응증에 근거

할 때 예상되는 것이다.

유도 기간 동안 (위약-대조 12주 유도 기간 안전성 분석 세트), 모든 치료군에서 SOC 별로 가장 빈번한 AE (시험대상자 중 ≥ 14.0%)는 감염 및 기생충 감염과 각종 위장관 장애였고, 이 두 가지 모두는 리산키주맙 600 mg 및 1200 mg IV군에 비해 위약군에서 더 빈번하게 발생했다. 리산키주맙 치료군에서 가장 흔한 AE (≥ 5.0%)는 두통과 비인두염이었던 반면, 위약군에서 가장 흔한 AE는 크론병, 복통, 오심, 및 두통이었다 (표 10). 전반적으로, 크론병 (CD 악화)이 위약군에서 가장 흔한 AE였고 이는 리산키주맙군에 비해 더 빈번하게 발생했다. 가장 흔하게 보고된 AE의 전반적인 패턴은 리산키주맙 600 mg 및 1200 mg IV 투여군 간에 전체적으로 비슷했다.

표 10. 리산키주맙군에서 시험대상자의 ≥2%로 가장 빈번하게 보고된 이상사례, 전체 RZB군에서 PT의 빈도가 감소하는 순서에 따름 (위약-대조 12주 유도 기간 안전성 분석 세트)

		Risankizumab		
MedDRA 23.1 Preferred Term	Placebo IV (N = 432) n (%) [SSA%]	600 mg IV (N = 620) n (%) [SSA%]	1200 mg IV (N = 577) n (%) [SSA%]	Total (N = 1197) n (%) [SSA%]
Headache	24 (5.6) [5.1]	40 (6.5) [6.3]	30 (5.2) [5.2]	70 (5.8) [5.9]
Nasopharyngitis	19 (4.4) [3.9]	32 (5.2) [5.1]	30 (5.2) [5.1]	62 (5.2) [5.1]
Arthralgia	19 (4.4) [4.2]	31 (5.0) [4.7]	20 (3.5) [3.5]	51 (4.3) [4.5]
Nausea	25 (5.8) [5.6]	26 (4.2) [4.0]	16 (2.8) [2.7]	42 (3.5) [3.5]
Fatigue	16 (3.7) [3.6]	22 (3.5) [3.4]	18 (3.1) [3.0]	40 (3.3) [3.3]
Pyrexia	18 (4.2) [3.9]	21 (3.4) [3.2]	17 (2.9) [2.8]	38 (3.2) [3.2]
Anaemia	21 (4.9) [4.4]	19 (3.1) [3.0]	16 (2.8) [2.8]	35 (2.9) [3.0]
Abdominal pain	26 (6.0) [5.7]	17 (2.7) [2.6]	13 (2.3) [2.2]	30 (2.5) [2.6]
Upper respiratory tract infection	6 (1.4) [1.3]	14 (2.3) [2.2]	16 (2.8) [2.7]	30 (2.5) [2.4]
Crohn's disease	64 (14.8) [14.5]	19 (3.1) [3.1]	10 (1.7) [1.7]	29 (2.4) [2.5]
Dizziness	8 (1.9) [1.7]	14 (2.3) [2.1]	12 (2.1) [2.0]	26 (2.2) [2.2]
Rash	5 (1.2) [1.2]	15 (2.4) [2.3]	8 (1.4) [1.4]	23 (1.9) [1.9]
Vomiting	14 (3.2) [3.3]	15 (2.4) [2.3]	7 (1.2) [1.2]	22 (1.8) [1.9]

약물과의 관련성

위약-대조 12주 유도 기간 안전성 분석 세트의 여러 치료군에서, 시험자가 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 AE는 감염 및 기생충 감염과 피부 및 피하 조직 장애 SOC에서 가장 빈번하게 보고되었다 (모든 치료군에서 ≥ 3.5%). 전체 RZB군에서 시험자가 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 가장 빈번한 AE (≥ 1.5%)는 피로 (2.1%), 두통 (1.9%), 관절통 (1.5%)이었다. 위약군 (≥ 1.5%)에서 시험자가 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 가장 빈번한 AE (≥ 1.5%)는 크론병 (2.4%)과 두통 (1.8%)이었다. 시험자가 시험약과 관련되었을 합리적인 가능성이 있는 것으로 고려한 가장 빈번한 AE는 전반적으로 위약군, 리산키주맙 600 mg IV군, 및 리산키주맙 1200 mg IV군 간에 비슷했다.

< 1%의 빈도로 관찰되었고 (때때로 및 드문 이상사례) 의학적으로 중요한 사례로 보이는(중대한, 치명적인/생명을 위협하는) AE 또는 안전성 관심 대상은 유도 기간에서 (위약-대조 12주 유도 기간 안전성 분석 세트), 리산키주맙 600 mg 및 1200 mg IV군 (각각 5.0% 및 5.2%)에 비해 위약군에서 더 높은 비율의

시험대상자 (11.2%)가 중증 AE를 경험했다. 리산키주맙 600 mg 및 1200 mg IV군 (각각 2.4% 및 1.4%)에서 중증 AE는 각종 위장관 장애 SOC에서 가장 빈번하게 보고되었다. 어느 리산키주맙 치료군에서도 ≥ 1.0%의 빈도로 보고된 개별 중증 AE는 없었고 중증 AE의 발생률은 리산키주맙 600 mg IV군과 1200 mg IV군 간에 전반적으로 동등했다. 전체 RZB군에서 가장 빈번하게 보고된 중증 AE (≥ 0.5%)는 빈혈 (0.5%)과 크론병 (0.5%)이었다. 위약군에서 가장 빈번하게 보고된 중증 AE (≥ 1.0%)는 크론병 (5.7%)과 복통 (1.2%)이었고, 이는 적응증에 근거할 때 예상되는 것이다.

52주간 TEAE 측정

	Randomized Subjects		
TEAE (SA1)	**Withdrawal/ Placebo (N =184) n (%)**	**RISA 180 mg SC (N =179) n (%)**	**RISA 360 mg SC (N =179) n (%)**
Subjects with:			
Adverse event (AE)	135 (73.4)	128 (71.5)	129 (72.1)
AE related to COVID-19	1 (0.5)	1 (0.6)	4 (2.2)
AE with reasonable possibility of being drug related[5]	46 (25.0)	49 (27.4)	45 (25.1)
Severe AE	23 (12.5)	12 (6.7)	21 (11.7)
Serious AE (SAE)	23 (12.5)	22 (12.3)	24 (13.4)
AE leading to discontinuation of study drug	6 (3.3)	3 (1.7)	6 (3.4)
Death	0	0	0

52주까지의 유지기간 평가

유지 기간 동안 (위약-대조 52주 유지 기간 안전성 분석 세트), AE가 가장 빈번하게 보고된 SOC는 각종 위장관 장애였다 (리산키주맙 180 mg군에서 35.8%, 리산키주맙 360 mg군에서 37.4%, 중단 (위약 SC)군에서 40.8%) (시험 M16-000 하위-시험 1 CSR [R&D/21/0085] 표 14.3__1.1.2.1). 위약-대조 52주 유지 기간 안전성 분석 세트의 리산키주맙군에서 가장 흔한 AE(≥ 5.0%)는 크론병, 비인두염, 관절통, 두통, 복통, 빈혈, 및 오심이었던 반면, 중단 (위약 SC)군에서 가장 흔한 AE는 크론병, 비인두염, 관절통, 두통, 복통, 오심, 및 설사였다 (표 11). 리산키주맙군 시험대상자의 > 5.0%에서 보고된 AE 중, 모두가 리산키주맙군에 비해 중단 (위약 SC)군에서 더 빈번하게 보고되었다. 흔하게 보고된 AE를 경험한 시험대상자 (≥ 5.0%)의 백분율과 흔하게 보고된 AE의 전체적인 패턴은 전반적으로 리산키주맙 180 mg군과 360mg SC군 간에 동등했다.

면역원성

핵심 제3상 크론병 시험에서 제안된 IV 유도 요법 후 제안된 SC 유지 요법을 받은 시험대상자 자료에 따르면 64주 노출 후 투여 후 발현 ADA 및 NAb가 평가된 시험대상자의 각각 3.4%(2/58) 및 0%(0/58)에서 검출되었다(모듈 2, 2.7.2.4.1항; 면역원성 보고서 [R&D/20/1400] 모듈 5, 5.3.5.4항). 유도 기간 동안 어떤 용량으

표 11. 리산키주맙 전체군에서 시험대상자의 ≥2%로 가장 빈번하게 보고된 이상사례, PT의 빈도가 감소하는 순서에 따름 (위약-대조 52주 유지 기간 안전성 분석 세트)

	Withdrawal (Placebo SC) (N = 184) n (%)	Risankizumab 180 mg SC (N = 179) n (%)	Risankizumab 360 mg SC (N = 179) n (%)	Risankizumab Total (N = 358) n (%)
Crohn's disease	32 (17.4)	19 (10.6)	21 (11.7)	40 (11.2)
Nasopharyngitis	25 (13.6)	17 (9.5)	17 (9.5)	34 (9.5)
Arthralgia	20 (10.9)	15 (8.4)	17 (9.5)	32 (8.9)
Headache	11 (6.0)	9 (5.0)	11 (6.1)	20 (5.6)
Abdominal pain	13 (7.1)	8 (4.5)	9 (5.0)	17 (4.7)
Anaemia	8 (4.3)	9 (5.0)	8 (4.5)	17 (4.7)
Pyrexia	6 (3.3)	7 (3.9)	8 (4.5)	15 (4.2)
Injection site erythema	5 (2.7)	7 (3.9)	7 (3.9)	14 (3.9)
Nausea	13 (7.1)	9 (5.0)	4 (2.2)	13 (3.6)
Fatigue	4 (2.2)	7 (3.9)	5 (2.8)	12 (3.4)
Back pain	4 (2.2)	3 (1.7)	8 (4.5)	11 (3.1)
Diarrhoea	10 (5.4)	6 (3.4)	4 (2.2)	10 (2.8)
Upper respiratory tract infection	7 (3.8)	7 (3.9)	3 (1.7)	10 (2.8)
Arthropathy	6 (3.3)	2 (1.1)	7 (3.9)	9 (2.5)
Hypertension	4 (2.2)	5 (2.8)	4 (2.2)	9 (2.5)
Constipation	7 (3.8)	7 (3.9)	1 (0.6)	8 (2.2)
Urinary tract infection	6 (3.3)	1 (0.6)	7 (3.9)	8 (2.2)
Eczema	4 (2.2)	5 (2.8)	2 (1.1)	7 (2.0)
Gastroenteritis	4 (2.2)	3 (1.7)	4 (2.2)	7 (2.0)
Gastroenteritis viral	6 (3.3)	5 (2.8)	2 (1.1)	7 (2.0)
Oral herpes	2 (1.1)	4 (2.2)	3 (1.7)	7 (2.0)
Pruritus	2 (1.1)	4 (2.2)	3 (1.7)	7 (2.0)

Cross reference: Study M16-000 Sub-Study 1 CSR (R&D/21/0085) Table 24

로든 리산키주맙을 투여받은 후 유지 기간 동안 리산키주맙을 이용해 치료받은 평가 가능한 모든 시험대상자에서 최대 76주 노출 후까지 ADA 및 NAb 발생률이 각각 2.2%(7/325) 및 0.3%(1/325)로 확인되었다. 투여 후 발현 ADA(양성/음성 또는 역가)는 리산키주맙 농도, 임상적 유효성 또는 안전성에서 유의미한 변화를 유발하지 않았다. 투여 시작 후 ADA 발생까지의 시간 중앙값은 약 4주였다.

약물과의 관련성

유지 기간에서 여러 치료군에 걸쳐 (위약-대조 52주 유지 기간 안전성 분석 세트), 시험자가 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 AE는 각종 위장관 장애, 전신 장애 및 투여 부위 병태, 감염 및 기생충 감염, 피부 및 피하 조직 장애 SOC에서 가장 빈번하게 보고되었다. 전체 RZB군에서 시험자가 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 평가한 가장 빈번한 AE(≥ 2.0%)는 주사 부위 홍반 (3.6%)과 비인두염 (2.2%)이었다. 중단 (위약 SC)군에서 시험자가 시험약과 관련되었을 합리적인 가능성이 있는 것으로 가장 빈번하게 평가한 AE는 크론병 (3.3%), 주사 부위 홍반 (2.2%), 관절통 (2.2%)이었다. 시험자가 시험약과 관련된 것으로 고려한 가장 빈번한 AE는 중단 (위약 SC)군, 리산키주맙 180 mg SC군, 및 리산키주맙 360 mg SC군에서 전반적으로 비슷했다.

유지 기간에서 (위약-대조 52주 유지 기간 안전성 분석 세트), 리산키주맙 180 mg SC, 리산키주맙 360

mg SC, 및 중단 (위약 SC)군에서 각각 시험대상자 중 6.7%, 11.7%, 및 12.5%가 중증 AE를 보고했다. 중증 AE는 각종 위장관 장애와 감염 및 기생충 감염 SOC에서 가장 빈번하게 보고되었다 (여러 치료군에 걸쳐 ≥ 1.5%). 가장 빈번하게 보고된 (≥ 1.0%) 중증 AE는 리산키주맙 180 mg SC군에서 빈혈 (1.1%)과 충수염 (1.1%)이었고, 리산키주맙 360 mg SC군에서 바이러스 감염 (1.7%), 빈혈 (1.1%), 소장 폐쇄 (1.1%), 및 등허리 통증 (1.1%)이었고, 중단 (위약 SC)군에서 크론병 (2.2%) 및 복통 (1.1%)이었다. 이러한 사례들은 일반 집단에서 흔히 발생하거나 해당 적응증에서 예상되는 것이다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) : 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) : 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

전체적으로 유도 및 유지 핵심 시험의 결과는 중등도 내지 중증 활동성 크론병 성인 시험대상자에 대한 투여와 제안되는 투여 용법인 제0, 4, 8주 시점에 리산키주맙 600 mg IV 유도 투여 후 제12주부터 이후 q8w로 리산키주맙 360 mg SC 투여를 뒷받침한다. 뿐만 아니라, 핵심 시험의 결과는 새로운 치료 목표(단기 목표인 증상 반응, 중간 치료 목표인 증상 관해와 hs-CRP 및 대변 표지자의 정상화, 장기 치료 목표인 임상적 관해 및 내시경적 치유)과 일치한다. 유도 투여의 경우, 공동 일차, 이차, 기타 평가변수 전반에서 중등도 내지 중증 활동성 크론병 환자에 리산키주맙 투여 시 위약 대비 다수의 징후 및 증상이 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미하게 해소됨이 입증되었다. 증상 및 질병 활성도의 염증 표지자 감소가 이르면 제4주에 나타나는 것을 통해 신속한 작용이 입증되었다. 제12주 시점에 징후 및 증상의 추가 개선이 관찰되었으며, IBDQ 및 FACIT-피로로 평가한 QoL의 개선도 관찰되었다. 리산키주맙 투여 시 제12주 시점에 궤양의 개선(즉, 내시경적 반응 및 관해) 및 해소를 포함하여 다양한 수준의 점막 염증 해소가 이루어지는 것이 입증되었다. 12주는 이러한 장기 치료 목표가 관찰되기에 비교적 이른 시점이다. 또한, 유도 종료 시까지 임상적으로 유의미한 객관적 결과에 해당하는 크론병 관련 입원률이 유의하게 더 낮은 것으로 관찰되었다.

핵심 유지 시험의 결과는 투여 중단(위약 SC)군에 무작위 배정된 시험대상자에서 PK 및 PD 효과 지속성이 연장됨을 입증하였다. 투여 중단(위약 SC)군 대비 리산키주맙 투여 시험대상자에서 제52주에 임상적 반응과 관해(CDAI 및 SF/APS 기준)를 둘 다 달성한 비율이 더 높았다. 내시경적 평가변수 및 염증 생체표지자를 포함한 객관적 평가변수의 결과는 유지 요법으로서 리산키주맙 투여 지속의 중요성을 잘 보여주며 리산키주맙 360 mg SC 용량의 선정을 뒷받침한다. 또한, 유도 시험과 유지 시험 모두에서 Bio-IR 및 비 Bio-IR 모집단 하위집단 전반적으로 유효성이 관찰되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 위약-대조 12주 유도 기간 안전성 분석 세트: AE, 중대한 AE (SAE), 중증 AE, 및 시험약 중단을 유발한 AE의 발생률은 위약군에 비해 두가지 리산키주맙 IV군 모두에서 더 낮았다; 이러한 차이는 대부분 위약군에서 CD-관련 사례가 더 많이 보고되었기 때문이었다. 리산키주맙 600 mg 및 1200 mg IV군에서 AE에 대한 용량-의존적 패턴은 관찰되지 않았다.

- 위약-대조 52주 유지 기간 안전성 분석 세트: AE, SAE, 및 시험약 중단을 유발한 AE의 발생률은 2가지 리산키주맙군과 중단 (위약 SC)군 간에 비슷했다. 리산키주맙 180 mg 및 360 mg SC군에서 AE에 대한 용량-의존적 패턴은 관찰되지 않았다.
- 전체 치료 안전성 분석 세트: ANY RZB SC군에서, AE 발생률은 272.0 E/100 PY, SAE 발생률은 18.1 E/100 PY, 시험약 중단을 유발한 AE의 발생률은 3.7 E/100 PY였다. 이러한 발생률은 위약-대조 52주 유지 기간 안전성 분석 세트에서 관찰된 해당 발생률과 비슷했다.
- 시험 M19-128은 3상 제품과 유도 및 유지 투여 모두를 위해 판매될 예정인 복합제품의 가교를 위해 수행되었다. 주사 부위 반응 (injection site reaction; ISR) (주사 부위 경화, 종창, 및 홍반에 의해 유도됨)의 발생률은 프리필드 시린지(PFS)군에 비해 리산키주맙 360 mg OBDS군에서 더 높았으나, 이러한 ISR은 지속 기간(발생 당일에 해결됨)과 중증도(모든 사례가 중대하지 않았고, 대부분이 1등급 및 경증이었음)가 제한적인 것으로 보고되었다.
- 리산키주맙으로 치료받은 CD 시험대상자에서 관찰된 약물이상반응 (adverse drug reaction; ADR) 프로파일은 판상 건선 시험대상자에서 관찰된 ADR 프로파일 및 현행 제품 허가사항에 기술되어 있는 것과 일치했다. 리산키주맙 CD 임상시험에서 새로운 ADR은 확인되지 않았다.
- 리산키주맙 치료 시 혈액학, 임상 화학, 또는 활력 징후 매개변수에 관하여 용량-의존적 패턴이나 유의한 안전성 우려사항은 관찰되지 않았다.
- 전반적인 안전성 위해성 프로파일은 알려져 있는 리산키주맙의 안전성 위해성 프로파일과 일치했다.

6.6. 가교자료 : 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견: 심사자 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 및 유럽 승인사항 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교자료 제출(스텔라라, 킨켈레스)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국애브비(주)	**허가일**	2023.11.15.
제품명	스카이리치주(리산키주맙,유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v6.1(2023.9.)
주성분 및 함량	1바이알(10.0밀리리터) 중 리산키주맙 600밀리그램		
효능·효과	크론병 기존 치료제나 생물학적제제등에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 없어지거나, 내약성이 없는 중등도에서 중증의 활성 크론병 성인 환자(18세 이상)의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
MACE(주요 심혈관 사건)	• 일반적 감시활동 • 추가적인 감시활동 - 시판 후 조사	-
중대한 감염		첨부문서 환자용 사용설명서
악성종양		-
중대한 과민반응		첨부문서 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
임신 및 수유 중 사용	• 일반적 감시활동 • 추가적인 감시활동 - 시판 후 조사	첨부문서
만성 HBV 또는 만성 HCV 감염 환자에서의 사용		-
적합하게 치료된 피부의 기조		-

또는 편평세포 암정이나 자궁경부 제자리암을 제외하고 종류를 불문한 기록으로 입증된 활동서 악성종양이 있거나 악성종양이 의심되거나스크리닝 전 5년 이내에 악성종양의 병력이 있는 환자에서의 사용		
장기 안전성		첨부문서