의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.04.01.	접수번호	20220059380
신청구분		희귀의약품, 신약		
신 청 인 (회사명)		한국베링거인겔하임㈜		
제 품 명		스페비고주(스페솔리맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		스페솔리맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		용액주사제 1바이알(7.5밀리리터) 중 스페솔리맙 450밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2023.08.09.		
	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		미국('22.9.1.), 유럽('22.9.12.)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	김미애 주무관, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		(안유, 기시) 유전자재조합의약품과 (위해성관리계획)바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유, 기시) 최민정 주무관, 최예진 주무관, 도희정 연구관, 장정윤 과장 (위해성관리계획) 서지숙 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	최유정 심사원, 이경욱 사무관, 김은주 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

전신 농포성 건선 성인 환자의 급격한 악화 치료

○ 용법·용량

이 약의 치료는 염증성 피부 질환 환자의 치료 경험이 풍부한 의사를 통해 시작되고 관리되어야 한다. 이 약은 900mg (450mg/7.5mL 바이알 x 2)를 단회투여로 점적 정맥주입한다. 만약 악화 증상이 지속되는 경우, 최초 투여로부터 1주 후 이 약 900 mg을 추가로 투여할 수 있다. 사용 방법 이 약은 사용 전 반드시 희석하며, 이 약의 투여시 '사용상의 주의사항 11. 적용상의 주의' 항을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 주성분 및 첨가제에 중증 또는 생명을 위협하는 과민반응이 있는 환자 2) 임상적으로 중요한 활동성 감염이 있는 환자 (예: 활동성 결핵)(3. 일반적 주의 2) 감염 항 참조) **2. 이상사례** 1) 안전성 프로파일 요약

다음의 안전성 정보는 전신 농포성 건선 환자를 대상으로 치료 후 최대 12주 동안 위약(n=18) 대비 이 약 900 mg의 단회 정맥 투여(n=35)를 비교한 이중 눈가림, 무작위배정 시험인, Effisayil-1 시험 및 다른 질환에 대해 최대 1200 mg의 정맥 또는 피하 스페솔리맙을 투여 받은 254명의 스페솔리맙 치료 환자에 대한 4건의 이중 눈가림, 위약 대조 시험에 기초한다.
이 약과 관련된 가장 빈번한 이상사례는 감염이다.

이상사례 요약표
이상사례 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도 불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음).
표1 이상사례 요약

기관계 분류	이상사례	발현 빈도
감염 및 기생충 감염	요로감염	흔하게
	상기도 감염	흔하게
피부 및 피하 조직 장애	소양증	흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태	각종 주사 부위 반응	빈도 불명*
	피로	흔하게

* Effisayil-1에서는 보고되지 않음

특정 이상사례에 대한 설명
①감염
Effisayil-1의 1주 위약-대조 기간 동안, 위약 투여 환자의 5.6%와 비교하여 이 약으로 치료받은 환자의 17.1%에서 감염이 보고되었다. 중증 감염(요로 감염)이 이 약 군의 1명 환자(2.9%)에서 보고되었으며 위약군에서는 보고되지 않았다.
스페솔리맙에 대한 임상시험에서 관찰된 감염은 대체로 병원체 혹은 감염 유형과 관련된 뚜렷한 양상 없이 경증 내지 중등증이었다.

②각종 주사 부위 반응
각종 주사 부위 반응에는 주사 부위 홍반, 주사 부위 종창, 주사 부위 통증, 주사 부위 경화 및 주사 부위 온감이 포함된다. 주사 부위 반응은 일반적으로 경증 내지 중등증이었다.

2) 면역원성

모든 치료 단백질과 마찬가지로 면역원성의 잠재성이 존재한다. 항체 생성의 검출은 분석법의 민감성 및 특이성에 크게 의존한다.

Effisayil-1 중 스페솔리맙으로 치료받은 전신 농포성 건선 환자에서 항약물 항체(ADA)는 발생 기간 중앙값 2.3주로 형성되었다. 정맥 스페솔리맙 900 mg을 투여한 후, 24%의 환자에서 4000을 초과하는 최대 ADA 역가가 나타났으며 시험 종료(12 -17주)까지 중화 항체(Nab)-양성이었다. 여성이 더 높은 면역원성 반응을 보이는 것으로 나타났다; ADA 역가가 4000을 초과한 환자의 비율은 각각 여성의 30% 및 남성의 12%였다.

ADA 역가 값이 4000을 초과한 일부 환자에서는 혈장 스페솔리맙 농도가 감소되었으며, 4000 미만의 ADA 역가에서는 약동학에 미치는 뚜렷한 영향이 없었다. Effisayil 1 시험에서 대부분의 환자는 재발성 악화를 경험하지 않았으나, 재발성 악화의 재치료 시 ADA가 있는 환자(n=4)에 대한 자료는 제한적이다.

스페솔리맙에 대한 ADA의 존재와 유효성 및 과민성 반응 사이의 상관관계에 대한 자료는 제한적이다.

3. 일반적 주의

1) 투여이력추적: 이 약의 투여 이력 추적을 위해, 환자 기록지에 투약된 제품명과 제조번호를 필요시 기록하는 것이 권장된다.

2) 감염: 이 약은 감염 위험을 증가시킬 수 있다. Effisayil-1 시험 중 1주 위약-대조 기간 동안, 위약 투여 환자의 5.6%와 비교하여 이 약으로 치료받은 환자의 17.1%에서 감염이 보고되었다. (2. 이상사례 항 참조)

만성 감염 또는 재발 감염 병력이 있는 환자의 경우, 이 약을 처방하기 전에 치료의 잠재적 위해성 및 예상되는 임상적 유익성을 고려해야 한다. 임상적으로 중요한 활동성 감염이 있는 환자에게 감염이 해결되거나 적절하게 치료될 때까지 이 약으로 치료를 시작해서는 안 된다. 이 약으로 치료한 후 임상적으로 중요한 감염의 징후나 증상이 발생하면 의학적 조언을 구하도록 환자에게 안내해야 한다.

3) 치료 전 결핵 평가

환자는 이 약으로 치료를 시작하기 전에 결핵 감염에 대해 평가되어야 한다. 활동성 결핵 감염이 있는 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

적절한 치료 경과를 확인할 수 없는 잠복성 결핵 또는 결핵 병력이 있는 환자에게는 이 약을 투여하기 전에 항결핵 요법을 고려해야 한다. 이 약 치료 후,

해당 환자들의 활동성 결핵의 징후 및 증상에 대해 모니터링 되어야 한다.

4) 과민성 및 주사 주입 관련 반응

이 약과 같은 단일 클론 항체를 사용 시 과민성 및 주사 주입 관련 반응이 나타날 수 있다. 과민성에는 아나필락시스와 같은 즉각적인 반응과 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)과 같은 지연된 반응이 포함될 수 있다.

환자에게 아나필락시스 또는 기타 중증 과민성의 징후가 발생하면, 즉시 이 약을 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다 (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조).

환자에게 경증 또는 중등증 주사 주입 관련 반응이 발생하면, 이 약을 중단하고 적절한 의학적 요법을 고려해야 한다(예, 전신 항히스타민제 및/또는 코르티코스테로이드). 반응이 해결되면, 더 느린 주입 속도로 치료를 재개하고 주입을 완료할 때까지 점진적으로 속도를 증가시킬 수 있다(11. 적용상의 주의사항 항 참조).

5) 백신 접종

최근에 생 바이러스 또는 생 박테리아 백신을 투여 받은 환자를 대상으로 한 특정 시험은 수행되지 않았다. 생백신 접종과 이 약 요법의 시작 사이 간격은 4주 이상이어야 한다. 이 약으로 치료한 후 최소 16주 동안 생백신을 투여해서는 안 된다.

6) 첨가제

이 의약품은 900 mg 당 1 mmol (23 mg) 미만의 나트륨을 함유하고 있으며, 이는 본질적으로 ‘나트륨 없음’으로 여겨진다.

4. 상호작용

상호작용 시험은 수행되지 않았다. 생백신을 이 약과 동시에 접종해서는 안 된다(3. 일반적 주의 5) 백신접종 항 참조).

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신

임부에서의 이 약의 사용에 대한 자료는 제한적이다. 대리, 마우스 특이적 항-IL36R 단일클론 항체를 사용한 비임상 시험은 생식 독성과 관련하여 직접 또는 간접적인 유해 영향을 나타내지 않는다(13. 4) 독성정보 항 참조). 예방 조치로, 예상되는 임상적 유익성이 잠재적 위해성을 명백하게 상회하는 경우가 아니면 임신 중 이

약의 사용을 피하는 것이 권장된다.

2) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 모유 수유하는 영아에 미치는 영향, 또는 모유 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약은 단일클론 항체이며 모유에 존재할 것으로 예상된다. 신생아/영아에 대한 위해성을 배제할 수 없다. 아이에 대한 모유 수유의 유익성 및 여성에 대한 치료 유익성을 고려하여 모유 수유를 중단할지 이 약 요법을 중단할 것인지를 결정해야 한다.

3) 생식능

이 약이 인간 생식 능력에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 마우스를 대상으로 대리, 마우스 특이적 항-IL36R 단일클론 항체를 사용한 비임상 시험은 IL36R의 길항작용으로 인한 수태 능력과 관련하여 직간접적인 유해 효과를 나타내지 않는다.

6. 소아에 대한 투여

이 약은 18세 미만 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다. 이용 가능한 정보가 없다.

7. 고령자에 대한 투여

고령자에 대한 용량 조정은 필요하지 않다. 65세 이상 환자에 대한 정보는 제한적이다.

8. 신기능 및 간기능 장애 환자에 대한 투여

이 약은 신기능 및 간기능 장애 환자 집단에서 시험되지 않았다. 이러한 상태는 일반적으로 단일클론 항체의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않을 것으로 예상되며 용량 조정이 필요하다고 간주되지 않는다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 임상적 경험은 없다.

임상시험에서 투여된 이 약의 최고 용량은 1200 mg이었다. 1200 mg까지 단회 또는 반복 용량을 투여 받은 시험대상자에서 관찰된 이상사례는 이 약에 대해 알려진 안전성 프로파일과 일치했다.

과량 투여가 발생하면, 이상사례의 징후나 증상에 대해 환자를 모니터링하고 적절한 증상 치료를 시작할 것이 권장된다.

10. 운전 및 기계 조작능에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 영향을 미치지 않거나 무시할 만한 영향을 미친다.

11. 적용상의 주의사항

1) 이 약은 멸균, 비발열성, 저단백질 결합 인라인 필터(공극 크기 0.2 마이크론)를 포함한 정맥 라인을 통해 90분에 걸쳐 연속 정맥 주입으로 투여된다.
2) 주입이 느려지거나 일시적으로 중단되는 경우, 총 주입 시간(중단 시간 포함)은 180분을 넘지 않아야 한다(3. 일반적 주의 4) 과민성 및 주사 주입관련 반응 항 참조).
3) 바이알을 사용하기 전에 육안으로 검사해야 한다. 이 약은 무색 내지 약간 갈색을 띤 황색의 투명 내지 약간 불투명의 용액이다. 용액이 탁해지거나, 변색되거나, 큰 혹은 착색된 입자를 포함한 경우, 바이알을 폐기해야 한다.
4) 주입 용액을 준비하기 위해 반드시 무균 기술을 사용해야 한다. 멸균 0.9% 염화나트륨 용액 100 ml 용기에서 15 ml를 버리고 천천히 이 약(450 mg/7.5 ml 바이알 2개의 전체 내용물) 15 ml로 대체한다. 사용 전 조심스럽게 섞는다. 희석된 이 약 주입 용액은 즉시 사용되어야 한다.
5) 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다. 이 약 투여 시 기존 정맥 라인을 사용할 수 있다. 주입 전 및 주입 종료 시 라인을 멸균 0.9% 염화나트륨 용액으로 씻어야 한다. 동일한 정맥 접근을 통해 동시에 다른 주입액을 투여해서는 안 된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 미개봉 바이알은 차광을 위해 원포장으로 보관하는 경우, 사용 전 최대 24 시간 동안 실온(최대 30° C)에 보관될 수 있다.
2) 이 약은 일회용이며 보존제가 함유되어 있지 않다. 희석된 용액의 화학적 및 물리적 사용 중 안정성은 2~30° C에서 24시간 동안 입증되었다.
3) 미생물학적 관점에서 희석된 주입 용액은 즉시 사용되어야 한다. 준비부터 투여 시작 사이에 주입 용액은 현지 표준 절차를 따라 차광 되어야 한다.
4) 이 약과 폴리염화비닐(PVC), 폴리에틸렌(PE), 폴리프로필렌(PP), 폴리부타디엔 및 폴리우레탄(PUR)으로 구성된 주입 세트, 및 폴리에틸설폰(PES, 중성 및 양전하) 및 양전하 폴리아미드(PA)로 구성된 인라인 필터막과의 배합 금기는 관찰되지 않았다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

(1) 작용기전

스페솔리맙은 인간 IL36R의 신호전달을 차단하는 인간화 길항 단일클론 면역글로불린G1(IgG1) 항체이다. 스페솔리맙이 IL36R에 결합하면 동족 리간드(IL36 α, β 및 γ)에 의한 IL36R의 후속 활성화 및 전염증성 및 전섬유화 경로의 하류 활성화를 억제한다. IL-36R 신호전달은 전염증성 및 전섬유화 경로를 동시에 직접 차단함으로 TNF-α, 인테그린 및 IL-23 억제 경로와 구별된다. 유전자 인간 시험은 IL36R 신호전달과 피부 염증 사이에 강력한 연관성을 확립했다.

(2) 약력학

전신성 농포 건선 환자에게 이 약으로 치료한 후, 제1주에 베이스라인과 비교하여 혈청 및 피부에서 감소된 C-반응성 단백질(CRP), 인터루킨(IL)-6, T 헬퍼 세포(Th1/Th17) 매개 사이토카인, 각질세포-매개 염증, 호중구 매개체, 및 전염증성 사이토카인 수준이 관찰되었으며 임상적 중증도의 감소와 관련되었다. Effisayil 1에서 이러한 생체표지자의 감소는 제8주의 마지막 측정 시 더 두드러졌다.

2) 약동학적 정보

건강한 시험대상자, 전신 농포성 건선 환자 및 기타 질환 환자로부터 수집된 자료에 근거하여 집단 약동학 모델이 개발되었다. 900 mg을 정맥 투여한 후, 전형적인 ADA-음성 전신 농포성 건선 환자에서 집단 PK 모델-추정AUC0-∞(95% CI) 및 Cmax (95% CI)는 각각 4750 (4510, 4970) μg・day/mL 및 238 (218, 256) μg/mL였다.

(1) 분포

집단 약동학 분석을 근거로 항정상태에서 일반적인 분포 용적은 6.4 L였다.

(2) 대사

스페솔리맙의 대사 경로는 규명되지 않았다. 인간화 IgG1 단일클론 항체인 스페솔리맙은 내인성 IgG와 유사한 방식으로 이화 경로를 통해 작은 펩타이드 및 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

(3) 소실

선형 용량 범위(0.3-20 mg/kg)에서, 집단 PK 모델에 기초하여 체중이 70 kg인, ADA가 없는 일반적인 전신 농포성 건선 환자의 스페솔리맙 청소율(95% CI)은0.184 (0.175, 0.194) L/day였다. 말단 반감기는 25.5 (24.4, 26.3)일이었다.

(4) 선형성/비선형성

스페솔리맙은 저용량에서 단회 정맥 투여 후 표적-매개 약물 분포(TMDD) 동태를 나타냈다. 0.01 - 0.3 mg/kg 용량에서는 청소율(CL) 및 말단 반감기가 모두 용량 의존적이었으며, 전신 노출(AUC)은 용량 비례하는 것보다 크게 증가했다. 비선형 소실 경로의 포화는 약0.3 mg/kg에서 발생했으며 이는 스페솔리맙 AUC가 0.3 - 20 mg/kg 용량에서 대략 선형으로 증가하고 CL과 말단 반감기가 용량과 무관했기 때문이다.

(5) 특정 인구 집단

- 노인/ 성별/ 인종

집단 약동학 분석에 따르면, 연령, 성별 및 인종은 스페솔리맙의 약동학에 영향을 미치지 않는다.

- 간 및 신 기능장애

단일클론 항체인 스페솔리맙은 간이나 신장에서 소실될 것으로 예상되지 않는다. 간 또는 신 기능장애가 스페솔리맙의 약동학에 미치는 영향에 대한 공식적인 시험은 수행되지 않았다.

집단 PK 분석은 스페솔리맙의 전신 노출에 미치는 영향과 같은 경증 간 기능장애 또는 경증이나 중등증 신 기능장애를 확인하지 못했다.

- 체중

스페솔리맙 농도는 시험대상자의 체중이 높을수록 낮았다. 체중이 스페솔리맙 혈장 농도에 미치는 영향은 임상적으로 유의할 것으로 예상되지 않는다.

- 소아 집단

소아 환자에서 스페솔리맙의 약동학은 아직 시험되지 않았다.

- 약물 상호작용

스페솔리맙에 대한 공식적인 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다. 집단 PK 분석은 면역억제제나 경구용 코르티코스테로이드의 병용이 스페솔리맙의 약동학에 직접적인 영향을 미치지 않았음을 나타냈다.

3) 임상시험 정보

IL36RN 돌연변이 상태와 상관없이, 유럽 희귀 및 중증 건선 전문가 네트워크(European Rare And Severe Psoriasis Expert Network, ERASPEN) 기준에 따라 진단된, 전신 농포성 건선(Generalized Pustular Psoriasis, GPP)의 악화(flares)가 있는 성인 환자를 대상으로 이 약의 임상적 유효성과 안전성을 평가하는

무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험(Effisayil-1)이 수행되었다. 3점(중등증) 이상의 전신 농포성 건선에 대한 의사의 전반적 평가(Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment, GPPGA,) 총점(범위는 0점 [깨끗]에서 4점[중증]), 새로운 농포의 존재(농포의 새로운 발생 또는 악화), 2점(경증) 이상의 GPPGA 농포 하위 점수, 및 홍반 및 농포로 뒤덮인 5% 이상의 체표면적(BSA)으로 정의된 중등증에서 중증 GPP 악화가 발생한 환자가 무작위 배정되었다. 환자는 시험약을 투여 받기 전에 GPP에 대한 전신 및 국소 요법을 중단하였다.

이 시험의 일차 목적은 치료 후 제1주에GPPGA 농포 하위 점수가 0점(육안으로 보이는 농포가 없음)인 환자의 비율이었다. 이 시험의 주요 이차 평가변수는 제1주에 GPPGA 총점이 0 또는 1점(깨끗하거나 거의 깨끗한 피부)인 환자의 비율이었다. 제4주에 추가 이차 평가변수는 전신 농포성 건선에 대한 건선 면적 및 중증도 지표의 75% 감소(75% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis, GPPASI 75)를 나타낸 환자 비율, 및 통증 시각적 사상 척도(Visual Analog Scale, VAS) 점수의 베이스라인 이후 변화, 건선 증상 척도(Psoriasis Symptom Scale, PSS) 점수의 베이스라인 이후 변화, 및 만성 질환 요법의 기능적 평가(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT) 피로 점수의 베이스라인 이후 변화를 포함한 환자 보고 결과였다.

총 53명의 환자가 이 약 900 mg (n= 35) 또는 위약(n=18)을 단회 정맥 투여 받도록 무작위 배정되었다(2:1). 제1주에도 여전히 악화(flares) 증상을 경험한 치료군의 환자는 이 약 900 mg의 단회 정맥 투여를 받기에 적합했으며, 그 결과 스페솔리맙군의 12명 환자(34%)가 제8일에 이 약의 이차 용량을 투여 받았고 위약군에서 15명(83%)의 환자가 이 약의 일차 용량을 투여 받았다. 또한, 6명(4명 스페솔리맙군; 2명 위약군)의 환자가 제8일 이후 재발성 악화로 인해 이 약 900 mg의 1회 정맥 투여로 구제 치료를 받았다.

시험 집단은 32% 남성 및 68% 여성으로 구성되었다. 평균 연령은 43세(범위: 21-69세)였고 환자의 55%가 아시아인이고 45%가 백인이었다. 시험에 포함된 대부분 환자의 GPPGA 농포 하위 점수가 3점(43%) 또는 4점(36%)이었으며, GPPGA 총점은 3점(81%) 또는 4점(19%)이었다. 24.5%의 환자가 기존에 GPP에 대해 생물학적 요법으로 치료를 받았다.

제1주에, 위약군과 비교하여 이 약 군에서 GPPGA 농포 하위 점수가 0점(육안으로 보이는 농포 없음) 및 GPPGA 총점 0 또는 1점(깨끗하거나 거의 깨끗한 피부)에 도달한 환자의 비율에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

표2 제1주 GPPGA 농포 하위 점수 및 GPPGA 총점

	위약	이 약900mg iv
분석 환자 수	18	35
GPPGA 농포 하위 점수 0점에 도달한 환자, n (%)	1 (5.6)	19 (54.3)
위약 대비 위해성 차이, % (95% CI)	48.7 (21.5, 67.2)	
p-값*	0.0004	
GPPGA 총점0점 또는1점에 도달한 환자, n (%)	2 (11.1)	15 (42.9)
위약 대비 위해성 차이, % (95% CI)	31.7 (2.2, 52.7)	
p- 값*	0.0118	

GPPGA = 전신 농포성 건선에 대한 의사의 전반적 평가; iv = 정맥

*단측p-값

스페솔리맙군에 무작위 배정된 환자의 11.4% (4/35)에서 농포 소실(GPPGA 농포 하위 점수0점)은 빠르면 치료 후 1일에 달성되었다. 이 약의 최대 2회 투여가 GPPGA 농포 하위 점수 및 GPPGA 총점에 미치는 영향은 제12주까지 지속되었다.

4) 독성 정보

비임상 자료는 인간에 대한 특별한 위험을 나타내지 않는다.

실험적 마우스 결장 염증 모델에서 보호된 용량보다 5배 높은 용량(50 mg/kg)에서 26주 동안 주2회 정맥 주사로 대리, 마우스 특이적 항-IL36R 단일클론 항체를 사용한 반복 투여 독성 시험이 마우스를 대상으로 수행되었다. 이 용량에서는 체중, 사료 소비 또는 임상적 관찰의 유해한 변화가 관찰되지 않았다. 혈액학, 면역표현형, 임상화학 및 림프 조직을 포함한 조직 병리학 등 임상 병리학 파라미터에 미치는 유해한 영향도 관찰되지 않았다.

인간 조직에 대한 스페솔리맙의 결합 특이성은 조직 교차 반응성 시험에서 평가되었다. 예상하지 못한 조직 결합은 관찰되지 않았다.

(1) 발달 및 생식 독성

마우스 IL-36R에 대한 대리 항체를 사용하여 마우스를 대상으로 수행된 비임상 시험은 주2회 최대 50 mg/kg을 정맥 투여 시 수태, 배자/태자 발달 또는 생식 능력에 대해 직간접적인 유해 효과를 나타내지 않았다.

동물실험 결과

대리 마우스 특이적 항 IL36R 단일클론 항체를 사용한 마우스에서 배・태자

발생시험 및 출생 전·후 발생 시험이 수행되었다. 배·태자 발생시험에서, 대리항체는 기관 형성 기간 동안 임신한 암컷 마우스에 주 2회 정맥투여로 50 mg/kg까지 증량하여 투여하였다. 대리항체는 배태자 사망 또는 태자 기형과 연관되지 않았다. 출생 전·후 발생 시험에서 대리항체는 임신 6일째부터 수유 18일까지 임신한 암컷 마우스에 주 2회 정맥투여로 50 mg/kg까지 증량하여 투여하였다. 모체 효과는 관찰되지 않았다. 출생후 발생, 출생자 신경행동 성능 또는 생식능에서 치료 관련된 효과는 나타나지 않았다.

(2) 유전독성

스페솔리맙에 대한 유전 독성 시험은 수행되지 않았다.

(3) 발암성

스페솔리맙에 대한 발암성 및 돌연변이원성 시험은 수행되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

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

○ 제조원

수입(수입자) : 한국베링거인겔하임(주)
전공정위탁제조(제조의뢰자) : Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany
전공정위탁제조(제조자) : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach an der Riss, Germany

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「약사법」제32조 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
- 재심사기간 : 2023.08.09. ~ 2029.08.08. (6년)
- 재심사신청기간 : 2029.08.09. ~ 2029.11.08.

2. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것 3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

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	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	RMP 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료
신청일자	‘22..4.1.	‘22..4.1.	‘22..4.1.	‘22..4.1.	‘22..4.1.
보완요청 일자	‘22.10.14.	‘22.10.6.	‘22.10.6.	‘22.10.12.	‘22.6.21.
보완접수 일자	‘23.5.15	‘23.5.15	‘23.5.15	‘23.5.15	‘23.1.30.
최종처리 일자	‘23.8.9.	‘23.7.21.	‘23.7.21.	‘23.7.25.	‘23.1.31.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약, 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X*	○	X	X	○	X	○	X	○	X	○	X*	○	○
면제사유	제4호가목, 단회투여 독성시험은 반복투여 독성시험자료로 갈음 제4호다목, 라목, 유전, 발암성 독성은 재조합 단백질로서 ICH S6(R1)에 따라 수행하지 않음 제6호나목, 가교자료는 희귀의약품이므로 면제																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      (1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      (2) 물리화학적 · 생물학적 성질에 관한 자료
      (3) 제조방법에 관한 자료(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

마. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 허가신청 제품 스페솔리맙은 인간 IL-36R 에 결합하여 antagonist(길항) 작용하는 인간화 단일클론 IgG1 항체로 마우스에는 off target이므로 일부 시험(마우스 2주 반복투여 독성(주2회 투여) 시험 및 토끼 국소내성-주사부위 시험, 조직교차반응, 출생전후 발달) 실시되었고, 마우스 on target으로 제조된 BI 674304를 사용하여 대부분의 독성시험을 수행하였고, 제품으로 일부 독성시험을 추가 수행하였을 때 주목할 만한 이상반응은 없었고 내약성이 좋았음. 약리에 관해 시험관 내 결합력 및 약리모델에서의 효과를 입증했고, 항체로서의 일반적 약물동태를 보였음.
- 성인 건강인과 GPP(전신 농포성 건선) 환자를 대상으로 임상시험을 수행했으며, 핵심 임상시험에 해당하는 중등증 내지 중증의 전신 농포성 건성의 급격한 악화가 나타난 환자를 대상으로 한 스페솔리맙(450mg)과 위약을 단회 정맥 투여한 2상 임상시험에서 1차 평가변수, 주요 2차 평가변수 및 2차 유효성 평가변수 위약군 대비 유의한 개선을 입증하였음. 또한 1차 투여시 GPP 개선(GPPGA 0또는 1)이 나타나지 않은 환자 12명에서, 추가 투여시 12주째 7명에서 GPP 개선이 나타나 추가 투여의 타당성을 입증함. 안전성 관련 스페솔리맙 사용시 AE 발생 비율은 위약 대비 유사했고, 전반적으로 스페솔리맙은 중증 또는 중대한 증례수가 적었으며 GPP 환자에서 수용 가능한 안전성 프로파일을 나타냄
- 요약하면, 성인 GPP 환자에서 악화를 치료하기 위한 스페솔리맙 900 mg 정맥 점적투여의 유익성-위해성 프로파일은 긍정적으로 판단됨. GPP 악화 치료를 적응증으로 하여 이용할 수 있는 허가된 치료요법이 없다는 점을 고려하면, IL-36R 길항제 스페솔리맙은 높은 미충족 의료 수요를 다루며 GPP 악화 치료를 위한 안전성과 유효성이 확보되었다고 판단됨.

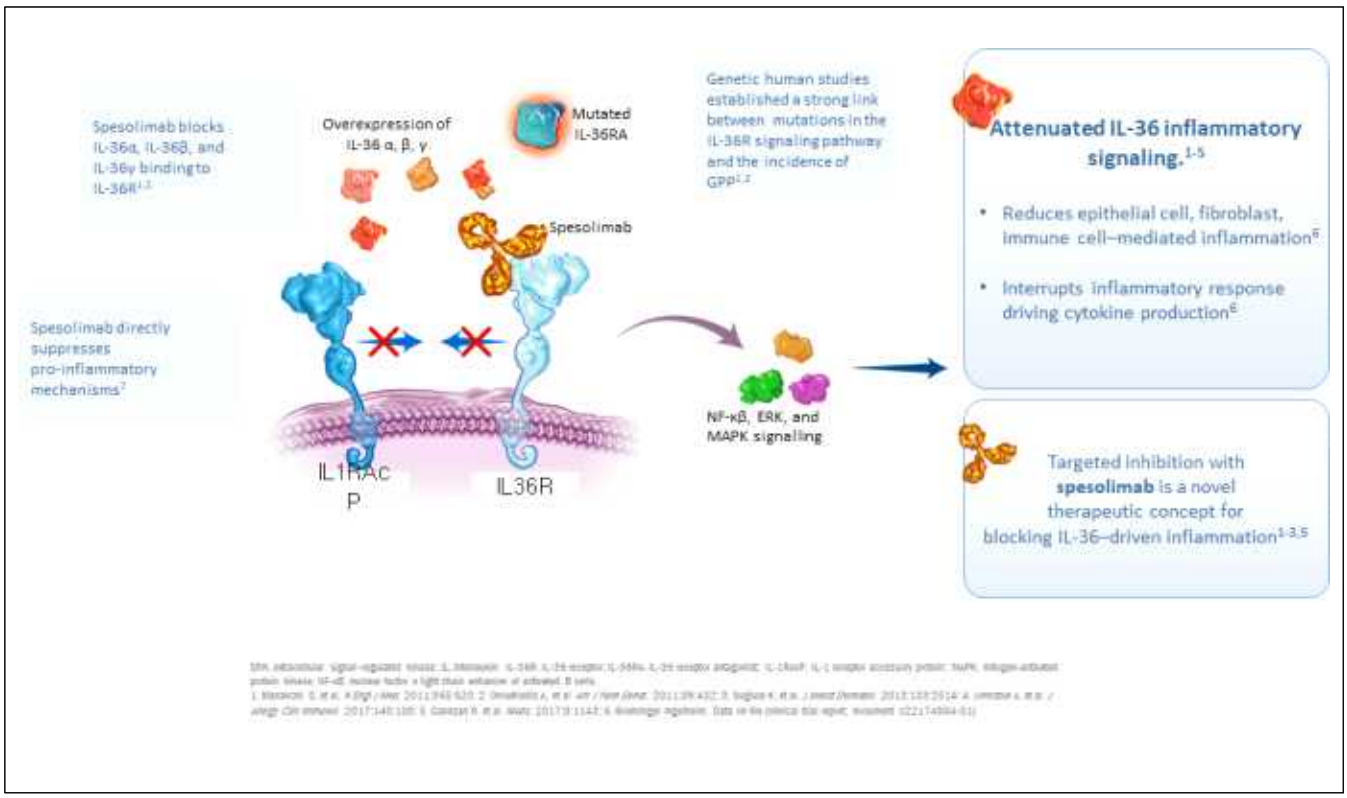
[약어 및 정의]

BI 655130 스페솔리맙 개발코드명
BI 674304 스페솔리맙 상동 항체(마우스타입)
FACIT Functional Assessment of Chronic Illness Therapy 만성질환치료 기능평가
HV Healthy volunteer 건강한 자원자
PPP Palmoplantar pustulosis 손발바닥 농포 건선
GPP generalized pustular psoriasis 전신 농포성 건선
GPPGA generalized pustular psoriasis physician global assessment 전신 농포성 건선에 대한 의사의 전반적 평가
GPPASI Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index 전신 농포성 건선에 대한 면적 및 심각도 지수
PSS Psoriasis Symptom Scale 건선증상점수
DRESS Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응으로 지연형 과민반응

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 여러 면역반응에 관여하는 IL-36 억제제로, GPP(전신농포성 건선), PPP(손발바닥 농포증), 궤양성 대장염, 누공성 크론등 다양한 면역질환에 대한 임상을 실시하고 있으며, 금번 허가는 전신 농포성 건선에 대한 2상 시험을 근거로 신청함



1.2. 기원 및 개발경위

- 스페솔리맙은 인간 IL-36R 에 결합하여 antagonist(길항) 작용하는 인간화 단일클론 IgG1 항체임. Fc 효과기 기능을 최소화하기 위해, 중쇄의 L236 과 L237(EU 번호부여 규약에 따르면 Leu234 과 Leu235) 둘 다 알라닌으로 돌연변이 되었음. 스페솔리맙은 두 개의 이형이량체(heterodimer)로 구성됨. 각 이형이량체는 중쇄와 경쇄 폴리펩티드 사슬로 구성됨. 각 중쇄(γ HC) 는 449개 아미노산으로 이루어지며 각 경쇄 (κ LC) 는 215개 아미노산을 포함함. 항체의 네 개 폴리펩티드 사슬은 이황화 결합으로 서로 연결되며, 각 중쇄 폴리펩티드 사슬은 N-연결 당화를 위한 하나의 공통서열을 포함함. 지배적인 당화 변이를 포함한 스페솔리맙의 이론적 약 149 kDa 임.
- 스페솔리맙은 IL-36R 에 결합하여 인간 IL-36α, IL-36β 및 IL-36γ 에 의해 유도된 IL-36R 활성화를 차단함으로써 염증성 피부 질병에서 전염증성 및 전섬유성 경로의 억제로 이어짐. GPP 환자에서 IL-36R 신호전달 차단은 새로운, 표적화된 치료 접근법임. 스페솔리맙에 의한 IL-36R 억제는 GPP 환자에서 병변 피부의 유전자 발현 프로파일과 염증성 혈액 생체표지자(CRP, 호중구, 백혈구)의 정상화 및 임상적 질병 중증도 감소와 상관관계가 있는 생체표지자의 하향조절로 이어짐.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

전신 농포성 건선

(개요 및 증상)

전신 농포성 건선(GPP)은 생명을 위협하는 희귀 질환으로 피부와 내부 장기에 영향을 미치는 전신 염증을 특징으로 함. GPP는 널리 퍼진 무균성 농포의 반복된 발적과 GPP 환자들에게 상당한 이환과 사망까지도 야기하는 광범위 홍반으로서 나타남. 전신 증상으로 열, 호중구 증가증과 함께 현저한 백혈구 증가, C-반응성 단백의 혈청 농도 상승이 있고, 흔히 피부에 통증과 압통이 있음. 환자들은 통상 불쾌감을 느끼고, 종종 발열증상 나타남

(원인)

GPP 악화는 감염, 스트레스, 약물 중단(예: 코르티코스테로이드) 및 임신을 포함하는 다수의 유발 인자에 기인하나, 최근에 IL-36 경로 과민반응이 GPP 발병에 중심적인 역할을 하는 것으로 파악됨.

GPP는 주로 단일유전자 질환이며, GPP 환자에서 규명된 단일유전자 돌연변이는 소수에 불과함. 2011년에 사람 유전자 시험에서 IL-36R 신호전달 경로의 돌연변이와 GPP 발생률 간에 강력하고 독자적인 관련성이 최초로 확립되었음. 자연 IL-36R 길항제(IL-36RN) 유전자의 기능상실 돌연변이로 인해 IL-36R 신호전달이 조절되지 않는 사람은 GPP 발생률이 극적으로 높아짐. 현재 IL-36RN의 추가 돌연변이가 다수 규명되었으며, 기 확립된 IL-36R 신호전달 경로의 과민이 GPP 발생의 주요 요소임이 확인되었음. IL-36RN은 모든 GPP 환자의 거의 1/4에서 돌연변이 상태로 발견되었으며, 이 수치는 PV(Psoriasis Vulgaris_보통건선)를 동반하지 않는 GPP 환자에서는 82%까지 유의하게 증가함. GPP 기저에 있는 추가적인 유전자 돌연변이에는 AP1S3, MPO, SERPIN A3이 포함되며, 이는 GPP 질병 병리학에서 IL-36 경로의 중요성을 추가로 뒷받침함

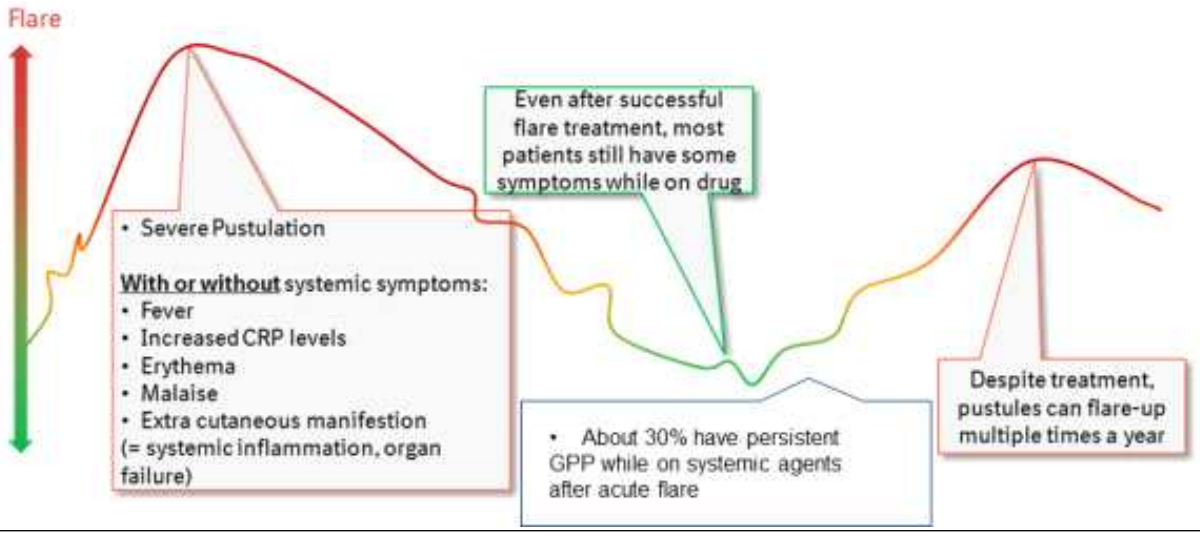
(병태생리학, 조직병리학, 임상적 발현)

GPP 및 PV의 병태생리학은 기저 유전자 돌연변이와 규명된 유전자 발현 프로파일에 밀접하게 대응함. GPP는 선천적 면역계의 조절장애와 호중구 및 단핵구의 관여로 유발됨. IL-1β, IL-36α 및 IL-36γ 사이토카인은 기능적 내인성 길항제 IL-36RA가 없는 상태에서 질병의 주요 동인이 됨. IL-36 경로가 활성화되면 각질세포가 호중구성 화학 유인물질 CXCL1, CXCL2 및 CXCL8(IL-8)의 발현을 증가시키고 이에 따라 호중구가 과도하게 축적되는 결과로 이어짐.

GPP는 홍반성 기반의 원발성 병변인 농포의 우세성을 특징으로 하며, GPP의 조직병리학적 특징은 표피 각질하 부분에 위치한 독자적인 해면형의 코고이(Kogoj) 농포임







(치료제 허가 현황)

- 국내 허가사항 기준으로 보았을 때, 판상건선 또는 손발바닥 농포증에 대해 허가된 몇몇 면역억제제는 있으나, 전신성 농포성 건선에 대해 허가된 치료제는 없으며, 현재 1차 치료요법은 acitretin(경구용 레티노이드), 메토트렉세이트, 사이클로스포린, 인플릭시맵등이 면역억제제가 사용되고 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역억제제 사용에 의한 기회감염등 사용상의 주의사항을 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 스페솔리맙
- 일반명 : 스페솔리맙

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

- 아세트산나트륨수화물, 아세트산무수물, 백당, 아르기닌염산염, 폴리소르베이트20, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당사항 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 삼투압, 폴리소르베이트 20)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40±10° C	원료의약품 보관 용기와 동일 재질의 용기	공정을 대표할 수 있는 배치의 36개월 장기 보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	5±3° C		공정을 대표할 수 있는 배치의 12개월 가속 시험 결과를 제출하였음
가혹시험	25±2° C/60±5%RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 6개월 가속시험 결과를 제출하였음
	40±2° C/75±5%RH	유리 바이알	공정을 대표할 수 있는 배치의 가혹시험 결과를 제출하였음
	산화, pH		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3° C	유리 바이알	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	25±2° C/60±5%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 12개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2° C/75±5%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치의 광안정성 시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '봉용기, 냉장(2~8℃) 조건에서 차광하여 보관. 얼리지 말 것. 제조일로부터 24개월' 은 타당함.

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

상동염색체인 마우스항체인 BI 674304 로 일련의 일반 독성시험이 수행되었다. 추가로, 스페솔리맙으로 2주 독성시험과 국소 내성, 용혈 및 조직 교차반응성 평가, 일부 생식발생독성시험이 실시되었다.

- GLP 독성시험을 뒷받침하는데 사용된 분석법 및 밸리데이션 보고서

Matrix	Analyte	Species	Detection	Validation Range (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	Stability
Serum	BI 674304	Mouse	ELISA	2500-250	250	12 months (-80°C)
Serum	Anti-BI 674304	Mouse	ECL	NA	NA	12 months (-80°C)
Serum	spesolimab	Mouse	ECL	1000-10	10	370 days (-70°C)

LLOQ - Lower limit of Quantitation
NA - not applicable

독성시험 개요는 다음과 같음

- 요약표

마우스에서 BI 674304 의 독성학적 평가는 BI 674304 가 어떤 독성시험 즉, 반복투여 시험이나 발생 또는 생식 독성시험에서도 독성학적으로 유의한 소견을 유발하지 않았음을 보여 주었다.

시험종류		종 및 계통 (시험번호)	투여 방법	시험기간	용량 (mg/kg) 및 주요결과 (NOEL(no-observed-effect-levels)	GLP 준수	사용배치
반복투여 독성시험		Mouse/CD-1	IV	4주	0, 1, 10 · 내약성 좋음	N	BI 674304 ALDV-M20086-2
		Mouse/CD-1	IV	4주	0, 5, 20 (주2회) · 투여관련 반응은 나타나지 않음	N	BI 674304 Khaverty_2013337_01
		Mouse/CD-1		4주	0, 10, 50	Y	BI674304 304-F103-06
		Mouse/CD-1	IV	13주	0, 10, 50	Y	BI674304 304-F103-06
		Mouse/CD-1	IV	26주	0, 10, 50	Y	BI674304 304-F103-06
		Mouse/CD-1	IV	2주	0, 10, 50	Y	Spesolimab 130-F130-08
생식·발생 독성시험	수태능	Mouse/CD-1	SC	13주	0, 10, 50	Y	BI674304 304-F103-06
	수태능/초기배	Mouse/CD-1	SC	3회 생리주기 (최대 15회)	0, 10, 50	Y	BI674304 304-F103-06
	배아/태아 발달	Mouse/CD-1	IV	GD20-GD48	0, 10, 50	Y	BI674304 304-F103-06
	출생 전후/발달	Mouse/CD-1	IV	GD20-GD160	0, 10, 50	Y	Spesolimab B151001465
국소내성		NWR (토끼)	SC	단회	150 mg · BI 투여에 의한 영향을 확인할 수 없었음	Y	Spesolimab 130ER2015-48
기타독성시험 (교차반응성)		human tissue	Ex vivo	-	2, 10 μg/mL · IL36의 epithelial expression은 다양한 epithelial tissue에서 나타났고, BI 655130의 staining이 나타난 곳은 모두 기대된 부위에서의 발현이었음	Y	Spesolimab 130-F130-08
Cytokine release assay (non-GLP)		human	Ex vivo	-	0 - 200 μg/mL · IL2, IL6, IL8, TNF alpha 및 IFN-gamma release에 대한 분석 수행되었으나 BI에 의한 영향은 확인되지 않았음		Spesolimab Not documented
Hemo compatibility (GLP)		human	Ex vivo	-	4 mg/mL		Spesolimab 130-F130-08

NOAEL 용량인 50 mg/kg/dose는 실험적인 마우스 결장 염증 모델에서 보호효과가 있는 용량(10 mg/kg)보다 5배 더 높았고, 이는 약리학적 활성 용량보다 더 높은 용량에서 유해효과가 없음을 나타낸다.

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1 종, 시험 물질 및 용량선정

인간과 사이노몰거스 원숭이 사이에서 IL36R 의 세포외 도메인의 아미노산 동일성이 95% 임에도 불구하고, 사이노몰거스 원숭이 IL36R 에 대한 스페솔리맙의 결합은 인간 IL36R 과의 결합에 비해 약하다. 사이노몰거스 원숭이 IL36R 에 대한 스페솔리맙의 약한 결합은 자연적으로 발현된 IL36R 을 활용하는 일차 세포 기반 분석에서 저조한 역가로 나타났다[n00234619]. 인간에 비해 사이노몰거스 원숭이에서 스페솔리맙의 역가 및 최대 효과의 유의한 감소를 바탕으로 했을 때, 고용량의 스페솔리맙조차 사이노몰거스 원숭이에서 인간에서 나타날 수 있는 것과 동일한 약리학적 효과를 낼 것으로 예상되지 않는다. 스페솔리맙은 다른 일반적인 독성시험 종에서 나온 IL36R 에 결합하지 않는다.

일반적인 종은 스페솔리맙의 독성 평가에 적합하지 않기 때문에 마우스에 반응하는 항체인 BI 674304를 제조하였다. BI 674304 는 인간 IL36R 에 대한 스페솔리맙 친화도의 약 10 배의 친화도로 마우스 IL36R 에 결합하고 시험관 내 I마우스 일차 피부에서 IL36 자극 NF-κB 활성화를 억제한다. 추가로, 생체 내 마우스 모델에서 점막 염증을 둔화시키는 능력으로 입증되었듯이 BI 674304 이 마우스에서 유의미한 약리학적 효과를 생성하는 것이 입증되었다. 최종적으로, BI 674304 는 생체 내에서 염증 유전자의 발현을 조절한다. 그러므로, 인간에서 스페솔리맙에 대한 반응과 유사해야 하는 IL36R 길항작용과 관련된 위험을 식별하기 위해 마우스에 대한 독성시험에서 BI 674304 가 사용될 수 있다. ICH S6(R1) 에 따르면, 상동 단일클론 항체로 수행된 독성시험은 위험을 식별하는 데는 유용하지만, 정량적인 위해성 평가에는 유용하지 않다. 그렇기 때문에, 마우스에서 BI 674304 의 노출을 인간에서 스페솔리맙의 노출과 비교한 안전역 계산은 타당하지 않다. 대신, 4주 NOAEL 용량에서 BI 674304 의 C_{max} 를 일차 마우스 피부 섬유모세포에서 IL36 유도 NF-kB 에 대한 BI 674304 의 억제를 평가하는 시험관 내 분석에서 나온 IC_{90} 과 비교했다. C_{max} 는 IC_{90} 보다 494배 더 높았다. 추가로, 독성시험의 NOAEL 인 50 mg/kg 은 실험적인 마우스 결장 염증 모델에서 보호효과가 있는 용량(10 mg/kg)보다 5배 더 높았고, 이는 약리학적 활성 용량보다 더 높은 용량에서 유해효과가 없음을 나타낸다.

4.2.2 반복 투여 독성

BI 674304 로 4, 13 및 26주 기간의 반복 투여 독성시험이 수행되었다. 이 시험들에서, CD-1 마우스 수컷군과 암컷군에 BI 674304 를 주2회 i.v. 주사를 통해 최대 50 mg/kg/dose 까지 투여했다. 평가한 파라미터에는 임상 징후, 체중, 사료 섭취량, 안과학, 임상병리학 파라미터(혈액학 및 임상화학), 생체시료분석, ADA, 면역표현형 검사, 육안 검사 소견, 장기 무게 및 조직병리학적 검사가 포함되었다.

4주 독성시험에서, 임상 징후, 체중, 사료 섭취량, 안과학, 면역표현형 검사 및 병리학 평가변수에 대한 BI 674304 와 관련된 영향은 없었다. BI 674304 와 관련된 유일한 변화는 대조군 동물과 비교했을 때 군 평균 적혈구 파라미터, 아스파르트산 아미노기전이효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노기전이효소(alanine aminotransferase, ALT) 및/또는 크레아틴 키나아제(creatine kinase, CK) 의 가역적 증가였다(최대 대조군의 3.0 배). 상관된 임상 징후나 조직병리학적 상관관계가 없었고, 이 소견들이 4주의 회복기 후에는 나타나지 않았기 때

문에 이들 임상병리학 소견은 유해한 것으로 간주되지 않았다. 따라서, NOAEL 은 50 mg/kg/dose인 것으로 간주되었고, 이는 제29일에 Cmax 는 2,420 μg/mL 그리고 AUC0-96 는 158,000 μg/mL*h 에 해당한다.

13주 독성시험에서, 임상 징후, 체중, 사료 섭취량, 안과학, 혈액학 또는 임상화학, 면역표현형 검사 또는 병리학 평가변수에 대한 BI 674304 와 관련된 영향은 없었다. 제6주(투여 전)에 평균 BI 674304 혈청 수준은 10 및 50 mg/kg/dose 동물에서 각각 292 μg/mL 및 1297 μg/mL 였다. 치료기 종료 시점에(제92일), 평균 혈청 수준은 10 및 50 mg/kg/dose에서 각각 238 μg/mL 및 682 μg/mL 였다. 이 결과들을 바탕으로, NOAEL 은 50 mg/kg/dose인 것으로 간주되었다.

26주 독성시험에서, 전체 시험 기간 동안 10 마리의 폐사(0, 10 및 50 mg/kg/dose에서 각각 3, 1 및 5마리이며, 각용량별 군당 60마리, 40마리, 60마리 총160마리중 10마리 해당)가 있었다. 폐사/빈사상태의 원인이 10 마리 마우스 중 3마리에서 결정되었다; 1) 투여에 해를 끼치는 꼬리 찰과상으로 인한 안락사, 2) 세균 감염으로 인한 안락사 그리고 3) 악성림프종. 나머지 7마리 동물의 폐사/빈사상태의 원인은 결정할 수 없었다. 폐사는 대조군을 포함하여 모든 투여군에서 발생했기 때문에 BI 674304 투여와 관련된 것으로 간주되지 않았다. BI 674304 에 기인한 임상 징후는 없었고 체중 및 사료 섭취량은 전체 시험 기간 동안 영향을 받지 않았다. 투여기 종료 시점에 BI 674304 와 관련된 안과학 소견은 없었고 모든 임상병리학 및 면역표현형 검사 파라미터는 마우스의 정상적인 생리학적 변동 범위 내에 있었다. BI 674304 와 관련된 육안 부검 소견, 장기 무게에 대한 영향 또는 현미경상 소견은 없었다. BI 674304 는 용량 투여 후 투여 받은 모든 동물의 혈청 검체에서 검출되었고, 10 mg/kg/dose군에서 3마리의 동물이 제183일에 항-674304 항체 존재에 대해 양성으로 확인되었다. 이 결과들을 바탕으로, NOAEL 은 50 mg/kg/dose인 것으로 간주되었다.

추가로, 스페솔리맙으로 2주 독성시험이 마우스에서 수행되었다. 이 시험에서, CD-1 마우스 수컷군과 암컷군에 스페솔리맙을 주2회 i.v. 주사를 통해 최대 50 mg/kg/dose 까지 투여했다. 임상 관찰 소견, 체중, 사료 섭취량, 안과학, 임상병리학 파라미터(혈액학, 임상화학), 장기 무게, 육안 또는 현미경 검사에서 스페솔리맙과 관련된 변화는 없었다. 이 결과들을 바탕으로, NOAEL 은 50 mg/kg/day 인 것으로 간주되었다.

4.2.3 유전독성 및 발암성

스페솔리맙으로 유전독성 및 발암성 시험 미수행 (ICH S6 합의)

4.2.4 생식 및 발생 독성

마우스에서 BI674304 로 생식 및 발생 독성 평가가 수행되었다. 수태능, 배자 발생 및 출생전후 발생 시험에서 50 mg/kg/dose의 BI674304 를 투여한 후 마우스의 수태능 또는 발생에 미치는 영향 없었다.

○ 마우스를 대상으로 한 배태자 발생시험[N00243849]

임신한 암컷 Crl:CD1 마우스(군당 25마리)에게 투여 용적이 10mL/kg인 정맥 내 급속 주사로

교미 후 제6일, 제9일, 제12일 및 제15일에 BI 674304 희석 완충액이나 BI 674304 10mg/kg/dose 또는 50mg/kg/dose를 투여하였다. 임신 중에 임상적 징후, 체중 및 사료 섭취량과 관련하여 암컷을 검사하였다. 육안검사는 교미 후 제18일에 수행했으며 황체 수, 임신자궁 중량, 그리고 자궁 관련 평가를 수행하였다. 각 태자의 무게를 달았으며 성별 및 외관 이상과 관련하여 각 태자를 검사하였다. 각각의 한배새끼 가운데 태자 중 절반 가량을 내장 이상과 관련하여 검사했으며 나머지 절반은 골격 이상과 관련하여 검사하였다. BI 674304와 관련된 사망은 없었다. 모체의 임상적인 상태, 체중 파라미터나 사료 섭취량에 미치는 BI 674304와 관련된 영향은 없었다. BI 674304의 투여에 기인한 모체의 육안병리 소견은 없었다. 50mg/kg/dose로 더 많은 횟수의 흡수가 관찰되었지만 이는 과거의 대조 범위 이내에 있었기 때문에 BI 674304의 영향은 불분명하다고 여겨졌다. 이러한 평가변수는 수태능 및 초기 배자 발생시험에서 추가로 평가했으며 후속 시험(n00254965)에서 흡수에 미치는 영향이 없었다. 평가한 나머지 난소 및 자궁 관련 파라미터는 BI 674304의 투여로 영향을 받지 않았다. 태자의 체중은 BI 674304 투여의 영향을 받지 않았다. BI 674304와 관련된 기형, 외관 변형, 내장 변형이나 골격 변형은 없었다. 모체의 노출은 교미 후 제18일의 부검 전에 BI 674304의 혈청 농도를 평가함으로써 확인하였다. BI 674304 10mg/kg을 투여한 동물의 평균 및 표준 편차(SD)는 각각 5.901㎍/mL 및 5.710이었다. BI674304 50mg/kg을 투여한 동물의 평균 및 SD는 각각 21.999㎍/mL 및 8.421이었다.

이 시험의 결과를 근거로 모체독성과 관련한 NOAEL은 투여한 최고 용량 수준인 50mg/kg/dose라고 여겨졌으며, 배태자 발생과 관련한 NOAEL은 흡수에의 불분명한 영향에 근거하여 보수적으로 10mg/kg/dose라고 여겨졌다.

○ 마우스를 대상으로 한 수태능 및 초기 배자 발생시험[N00254965]

이 시험에서는 마우스를 대상으로 수태능 및 초기 배자 발생에 미칠 수 있는 BI 674304의 잠재적인 영향을 평가하였다. 또한 이전에 실시한 배태자 발생시험에서 확인된 착상 후 소실에의 불분명한 영향을 추가로 연구하였다. 수컷 및 암컷 마우스(0mg/kg/dose, 10mg/kg/dose 및 50mg/kg/dose의 n=22마리/성별/군)에게 공동 서식 전에, 공동 서식 중에, 그리고 종료 전날까지 계속해서 2주(암컷) 또는 4주(수컷) 동안 매주 2회 BI 674304를 투여하였다. 암컷은 교미 후 제15일에 종료하였다. 성체 마우스에서 사망 및 빈사 상태, 임상적 징후, 체중, 체중 증가, 사료 섭취량, 발정 주기성, 짝짓기 및 수태능 수행, 난소 및 자궁 관련 검사, 육안병리 및 장기 중량에 미치는 BI 674304 투여의 영향은 없었다. 이러한 결과를 근거로 부모독성, 수태능 및 초기 배자 발생과 관련한 NOAEL은 50mg/kg/dose라고 여겨졌다. 이 시험에 암컷 22마리의 부가적인 군이 포함되었으며 50mg/kg/dose로 교미 후 제6일, 제9일 및 제12일의 기관형성기 중에 투여를 받았다. 이 군의 목적은 배태자 발생시험에서 확인된 착상 후 소실에의 불분명한 영향을 추가로 평가하는 것이었다. 각각 대조군 및 50mg/kg군에서의 착상 후 소실은 11.27% 및 5.41%였으며, 이를 통해 BI 674304의 투여는 착상 후 소실에 영향을 미치지 않음이 시사되었다.

○ 마우스를 대상으로 한 출생 전후 발생시험[N00271726]

이 시험에서는 임신, 분만 및 수유, 그리고 새끼의 발생에 미칠 수 있는 BI 674304의 잠재적

인 영향을 평가하였다. 암컷 마우스(0mg/kg/dose, 10mg/kg/dose 및 50mg/kg/dose의 군당 n=22마리)에게 임신 제6일부터 수유 제18일까지 매주 2회 BI 674304를 투여하였다. F0 세대 동물은 수유 제22일이나 제23일에 안락사 되었다. 짝짓기를 한 성체 F1 세대 암컷은 교미 후 제13일에 안락사 되었다.

10mg/kg/dose 및 50mg/kg/dose의 용량으로 매주 2회 정맥 내 (급속) 주사에 의해 F0 세대 어미에게 BI 674304를 투여한 것은 F0 어미에 의해 대체로 내약성이 우수하였다. F1 세대 새끼와 관련하여 생존, 임상적인 상태나 성장에 미치는 BI 674304의 영향은 없었다. F1 세대의 거동 및 생식 수행은 마찬가지로 영향을 받지 않았다. 이러한 결과를 근거로 해당 NOAEL은 50mg/kg/dose라고 여겨졌다.

4.2.5 면역독성

IL36R 길항작용의 잠재적 면역조절 효과를 반복 투여 독성시험의 일환으로 검사했다. 독성시험에서, 임상 관찰 소견, 임상병리학, 말초 혈액 면역표현형검사 또는 현미경상 병리학을 바탕으로 했을 때 유해한 면역조절(면역반응의 증강 또는 억제)에 대한 표시는 없었다.

4.2.6 발육기 독성

해당없음

4.2.7 국소내성

토끼를 대상으로 150mg/mL 피하(SC)용 제형(아세트산나트륨 45mM, 수크로오스 150mM, 아르기닌 25mM, 0.04%(w/v) 폴리소르베이트 20)의 단회, 1mL SC 주사와 관련된 국소 내성을 평가하였다(n00248748). 다음의 파라미터 및 평가변수를 평가하였다: 임상적 징후, 체중, 국소 자극, 육안 부검 소견, 그리고 병리조직학적 검사. 평가한 파라미터 중 어떤 것에서도 스페솔리맙과 관련된 소견은 없었으며, 이를 통해 스페솔리맙에 의한 주사 부위 자극의 위험은 낮음이 시사되었다.

4.2.8 기타 독성시험

정상 인간 조직의 동결절편을 사용한 조직 교차 반응성 시험에서, 스페솔리맙은 여러 가지 인간 조직에서 상피의 막과 세포질을 다양하게 염색시켰다. 상피세포의 IL-36R 발현이 다양한 조직에서 설명되었기 때문에, 관찰된 모든 상피세포의 스페솔리맙 염색은 예상된 것으로 판단되었다.

150 mg/mL 스페솔리맙 제형(45 mM 아세트산 나트륨, 150 mM 백당, 25 mM 아르기닌, 0.04%[w/v] 폴리소르베이트 20, pH 5.5.)을 토끼에게 피하 주사로 투여했을 때 국소적으로 내약성이 있었다. 스페솔리맙은 4 mg/mL 농도로 인간 전혈과 혼합했을 때 용혈 성질을 보이지 않았다. 가용성 고정 분석 형식을 사용한 사이토카인 방출 분석의 결과는 스페솔리맙이 사이토카인 방출을 유발하는 잠재력이 낮음을 시사한다.

4.2.9 사람의 전혈을 대상으로 한 In Vitro 혈액적합성[N00230833]

ex vivo 용혈 측정법에서 사람의 전혈과 혼합되고(4mg/mL의 최종 농도) 37oC에서 배양된 20mg/mL 농도의 스페솔리맙은 용혈을 일으키지 않았다.

4.2.10 사이토카인 방출[N00240832]

스페솔리맙이 사이토카인 방출을 일으킬 가능성은 가용성 및 고정화 측정법 형식 모두를 사용하여 ex vivo에서 평가하였다. 스페솔리맙은 0.2 μg/mL 내지 200 μg/mL의 농도로 24시간 동안 사람의 전혈(건강한 공여자 10명)에서 배양되었다. 아바스틴(Avastin)®, OKT3(항-CD3 mAb) 및 유사분열촉진제인 포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트(PMA)+이오노마이신(IONO)의 혼합물을 음성 대조물질, 양성 대조물질 및 측정법 대조물질로 사용하였다. 스페솔리맙 처리로 인해 가용성이나 판에 결합된 항체 제시 형식에서 나온 공여자 중 어떤 것과 관련해서도 특이적인 IL2, IL6, IL8, TNF α 아니면 IFN γ 방출은 관찰되지 않았다. 이러한 결과를 통해 스페솔리맙은 사이토카인 방출을 일으킬 가능성이 낮다고 시사된다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- **투여물질 및 동물종**: 스페솔리맙은 일반적인 독성 시험종에서 약리학적으로 활성이 없기 때문에, 인간에서 스페솔리맙에 대한 반응과 유사해야 하는 IL36R 길항작용과 관련된 위험을 식별하기 위해 상동 항체인 BI 674304 가 사용되었다. ICH S6(R1) 에 따르면, 상동 단일클론 항체로 수행된 독성시험은 위험을 식별하는 데는 유용하지만, 정량적인 위해성 평가에는 유용하지 않다. 마우스에서 BI 674304 의 독성학적 평가는 의도된 환자 집단에서 만성적 치료 동안 IL36R 길항작용과 관련된 잠재적 안전성 위험을 규명하기에 적절하였고 독성시험에서 유의미한 소견은 관찰되지 않았다.
- **투여경로 및 용량** : 허가신청(임상투여) 경로와, 용량(최대 2회)를 반영한 마우스에서 최대 50 mg/kg/dose까지 IV 투여한 반복 투여 26주 독성시험에서, 유해한 소견이나 표적 장기 독성 없이 내약성이 양호했고, 투여경로 및 용량 선정은 허가사항을 뒷받침 할 충분한 용량이었다.
- **반복투여 독성시험 주요결과**: 심혈관 또는 CNS 와 관련된 부작용에 대한 증거는 없었다. 만성적으로 투여했을 때, 면역계 혼란이나 기회감염의 징후는 없었다. 혈액학 검사 상에서 유해한 변화는 관찰되지 않았다.
- **생식발생독성시험 결과요약**: 수태능, 배태자 및 출생전후 생식 독성시험에서 BI674304 와 관련하여 생식 파라미터에 미치는 효과는 발견되지 않았다. 부체, 모체 및 발생 결과에 대한 NOAEL 은 투여된 가장 높은 용량인 50 mg/kg/dose인 것으로 간주되었다.
- 결론적으로, 독성시험에서 IL36R 길항작용과 관련된 잠재적 위험이나 치명적인 이상반응은 확인되지 않았다. 스페솔리맙은 현재 전신 농포성 건선 치료를 위해 허가 신청되었으며, 정맥투여로 2회까지 투여되는 용법용량에 대한 충분한 근거자료로 인정가능하다.

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

IL36R 은 IL1R 부속 단백질과 이형이량 복합체(heterodimeric complex)를 형성하는 IL1R 계열의 새로운 구성원이다. 자극성 리간드(IL36α, IL36ß, IL36γ)와 억제성 리간드(IL36Ra)가 있는 이형이량 IL36R 체계는 IL1, IL18 및 IL33 과 같은 IL1/ILR 계열의 다른 구성원들과 많은 구조적 기능적 유사성을 공유한다. 모든 IL1 계열의 구성원(IL1α, IL1ß, IL18, IL36α, IL36ß, IL36γ 및 IL38)은 리간드가 결합했을 때 공통적인 IL1RacP 아단위를 집결시키고 수용체 양성 세포 유형에서 NFκB 및 MAP 키나아제 경로를 활성화시키는 고유한 동족 수용체 단백질을 통해 신호를 전달한다.

스페솔리맙(베링거 인겔하임 물질 코드, BI 655130)은 인간 IL36R 신호전달을 차단하는 인간화 길항성 단일클론 IgG1 항체이다. 스페솔리맙의 IL36R 에 대한 결합은 동족 리간드(IL36 α, β 및 γ)에 의한 후속적 IL36R 활성화와 전신 농포성 건선(generalized pustular psoriasis, GPP), 손발바닥 농포증(palmoplantar pustulosis, PPP), 아토피피부염(atopic dermatitis, AD), 화농땀샘염(Hidradenitis Suppurativa, HS) 및 염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD)과 같은 염증성 피부 및 장 질환에서 전염증성 및 전섬유성 경로의 하류 활성화를 예방할 것으로 기대된다. 따라서, 스페솔리맙은 이 질병들에서 전염증성 기전뿐 아니라 전섬유성 기전 또한 직접적으로 억제한다는 점에서 특별할 수 있다.

조절되지 않는 IL36R 신호전달 결과를 초래하는 천연적 IL36R 길항제의 기능상실 돌연변이(*IL36RN* 에 의해 암호화됨)가 있는 환자에서 가족성 전신 농포성 건선(Generalized Pustular Psoriasis, GPP) 발생으로 입증되었듯이, 인간 유전자 연구에서는 L36R 신호전달과 피부 염증 사이에 강력한 연관성이 확립되었다. GPP 와 IL36 경로 사이의 추가적인 유전적 연관성이 최근에 공개되었다. 예를 들어, CARD14 와 같은 IL36 경로에 연결된 다른 유전자의 돌연변이 또한 GPP 로 유도한다. IL36R 신호전달은 여러 동물 모델에서 피부 염증을 주도하고 나아가 IL36R 생물학과 인간 유전학을 바탕으로 한 피부 장애 사이의 강력한 연관성을 뒷받침한다.

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

5.2.1 일차 효력 시험

5.2.1.1 시험관 내 특성규명(In vitro study)

1) 스페솔리맙의 결합 친화도

스페솔리맙은 인간 IL36R 에 특이적으로 결합하여 그 신호전달을 차단하는 인간화 길항성 단일클론 IgG1 항체이다. 인간 IL-36R 에 대한 스페솔리맙의 결합 친화도는 223 pM (IgG)이다. 추가로, 스페솔리맙은 최대 1.0 uM 농도까지 인간 IL-1R 에 대해 검출 가능한 수준의 결합을 보이지 않았다. 스페솔리맙은 마우스, 랫트, 돼지, 붉은털원숭이(rhesus monkey), 명주원숭이(marmoset) 및 햄스터 IL-36R 과 교차 반응하지 않았다.

스페솔리맙의 특성

인간 IL-36R 에 대한 스페솔리맙의 결합부위를 확인하기 위해, 스페솔리맙이 유래된 클론 81B4E11 을 사용한 HXMS (Hydrogen Exchange combined with Mass Spectrometry, 질량분석기와 결합된 수소교환) 기술로 항원결정기 매핑(epitope mapping)을 실시하였다. 다음 아미노산 잔기들에 의해 주로 인간 IL-36R 의 도메인-2 에서 입체형태 의존성 항원결정기가 결정되었다:

인간 IL-36R 상의 89 에서 13 (MKNEIL), 95 에서 109 (EKHWCDTSIGGLPNL), 113 에서 119 (YKQILHL), 149 에서 154 (IKGERF) 및 177 에서 186 (QAILTHSGKQ) 시작 메티오닌은 9-14, 96-110 를 언급하는 일부 보고서에서 제외되었다.

인간 IgG1 에서 두 개의 핵심 잔기(L234 및 L235)가 Fc 수용체(Fc receptor, FcR) 상호작용에서 주도적인 역할을 하는 것으로 확인되었다. 이 두 잔기의 알라닌 돌연변이는 FcR 결합 활성 및 기능을 제거한다 (KO 돌연변이). 이 자료들은 IgG1 FcR 결합 부위의 돌연변이가 항체 의존성 세포 매개 세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) 및 보체 의존성 세포독성(complement-dependent cytotoxicity, CDC) 둘 다를 제거한다는 것을 확증하고 스페솔리맙이 *생체 내에서(in vivo)* 고갈되지 않는 요법이 될 것임을 보장한다.

시험관 내 IL-36 리간드로 자극된 피부 및 장과 관련된 일차 인간 세포에서 스페솔리맙의 기능적 특성규명

각질형성세포 및 피부 섬유모세포와 같은 피부 염증과 관련된 일차 인간 세포와 장 염증과 관련 있는 장 근섬유모세포에 대한 대한 스페솔리맙의 영향 또한 평가했다.

5.2.1.1.1 일차 인간 각질형성세포 및 피부 섬유모세포에 대한 스페솔리맙의 효과

스페솔리맙은 IL36 리간드 자극에 반응하여 일어나는 일차 인간 각질형성세포와 피부 섬유모세포에서의 NF-kB 활성화와 IL8 생성을 용량 의존적으로 억제했다.

스페솔리맙은 1 nM 의 절단된 IL-36 알파(그림 1 및 2), IL36 베타 또는 IL36 감마(나와 있지 않음)로 1시간 동안 자극한 후 용량 의존적으로 NF-kB 인산화를 억제했고, IC_{90} 값의 기하 평균(Geo mean)은 (0.8 nM-16 nM) 범위였다. 나아가, 스페솔리맙은 1 nM 농도의 IL36 알파, IL36 베타 또는 IL36 감마 리간드로 하룻밤 동안 자극 후 용량 의존적 방식으로 IL-8 생산을 효과적으로 억제했고, IC_{90} 값의 기하 평균(GeoMean)은 (0.6 nM-3.4 nM) 범위였다. 동형에 상응하는 대조 항체는 IL36 유도 NF-kB 활성화나 IL8 생산을 억제하지 않았다(자료는 나와 있지 않음). 이러한 자료는 스페솔리맙 치료가 GPP 와 건선 발병기전의 두드러진 특징인 피부의 전염증성 사이토카인 분비를 방해할 수 있음을 시사한다.

그림 1 스페솔리맙은 일차 인간 각질형성세포에서 IL36 알파 유도 NF-kB 및 IL8 생산을 억제한다

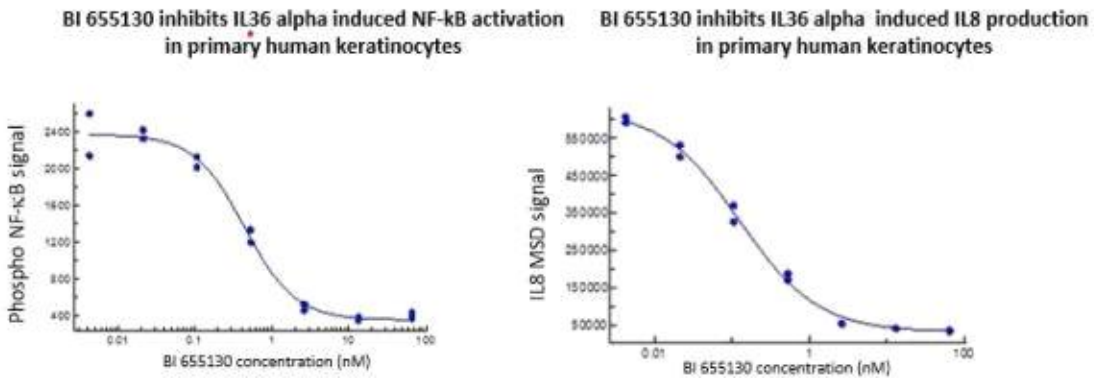
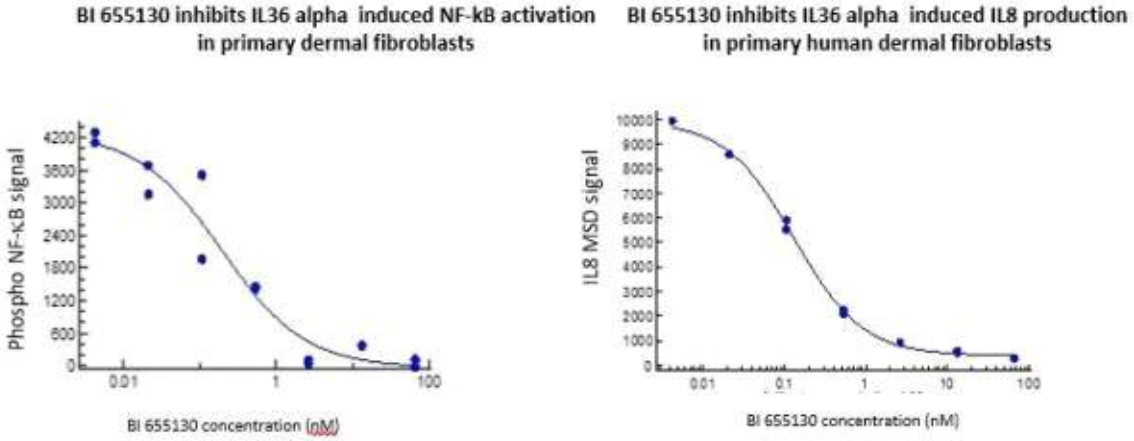


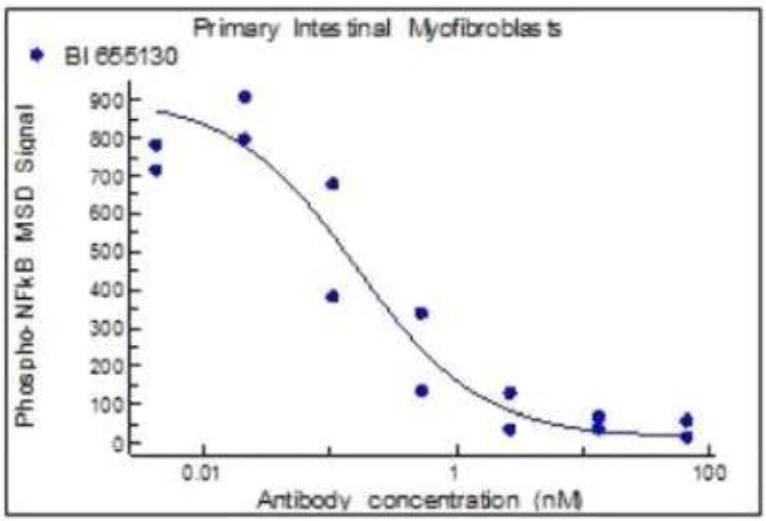
그림 2 스페솔리맙은 일차 인간 섬유모세포에서 IL36 알파 유도 NF-kB 및 IL8 생산을 억제한다



5.2.1.1.2 일차 장 근섬유모세포에 대한 스페솔리맙의 효과

피부 섬유모세포에 대한 효과에 추가로, 장 근섬유모세포에 대한 IL-36 의 효과도 평가했다. 스페솔리맙은 1 nM 의 절단된 IL-36 알파(그림 3), IL36 베타 또는 IL36 감마(표시되지 않음)로 1시간 동안 자극한 후 용량 의존적으로 NF-kB 인산화를 억제했고, IC90 값의 기하 평균(Geo mean)은 2.7-3.0 nM의 범위였다. 나아가, 스페솔리맙은 1 nM 농도의 IL36 알파, IL36 베타 또는 IL36 감마 리간드로 하룻밤 동안 자극 후 용량 의존적 방식으로 IL-8 생산을 효과적으로 억제했고, IC90 값의 기하 평균(GeoMean)은 1.7 nM-5.2 nM 범위였다(자료는 나와 있지 않음)[n00246306]. 이러한 자료는 스페솔리맙 치료가 IBD 에서 보여지는 장에서의 전염증성 사이토카인 분비도 방해할 수 있음을 시사한다.

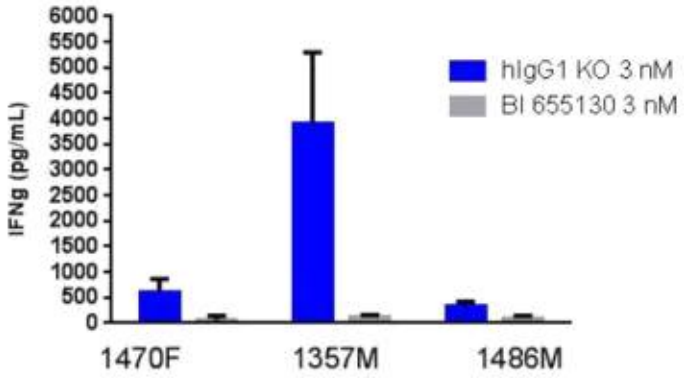
그림 3 스페솔리맙은 일차 인간 섬유모세포에서 IL-36 알파 유도 NF-kB 활성화를 억제한다



5.2.1.1.3 일차 인간 말초혈액 단핵세포에 대한 스페솔리맙의 효과

스페솔리맙을 일차 인간 말초혈액 단핵세포(peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 분석법으로 평가했다[n00239837]. IL36α, IL36ß 또는 IL36γ 로 자극된 인간 PBMC 를 적출하여 IL12와 병합했을 때, IFNγ 분비를 상승적으로 유도하는 것을 보여 준다. 이러한 효과는 스페솔리맙에 의해 효과적으로 차단될 수 있다(그림 4).

그림 4 IL12/IL-36R 리간드로 자극된 인간 PBMC 에서 BI 655130 의 시험관 내 효과 3 nM 의 BI 655130 로 처리했을 때, 자극 후 48시간 시점에 자극된 인간 PBMC 에서 IFNγ 수준이 동형 대조에 비해 감소되었다.



2) 시험관 내 IL-36 리간드로 자극된 피부 및 장과 관련된 마우스 세포에서 대리 마우스 ab BI 674304 의 기능적 특성규명

BI 674304 는 마우스 IL36R 에 대해 직접 작용하는 IgG2a 동형의 랫트/마우스 키메라형 mAb 이다. 이 mAb 는 FcγR 과 보체 결합을 감소시키기 위해 Fc 부위에 2개의 돌연변이(Asp265Ala 및 Asn297Ala)가 있는 기본 펩타이드 골격을 활용한다. BI 674304 는 마우스 IL36R 에 특이적으로 인간, 시노몰구스 원숭이, 미니돼지, 붉은털 원숭이, 명주원숭이 및 랫트의 IL36R-Fc 에 교차반응하지 않는다. BI 674304 는 마우스 IL36R 에 결합하며 결합도는 114 pM (IgG)이고 친화도는 213 pM (Fab)인 반면 인간 IL-36R 에 대한 스페솔리맙의 친화도는 223 pM(IgG) 이다[R174052, n00251103]. 항마우스 IL36R 항체와 항인간 IL36R 항체 사이의 결합 효능 변동은 일차 쥣과 및 인간 기능적 분석에서 관찰된 IC90 값의 차이와 일치한다.

BI 674304 에 의한 IL36 자극 NF-κB 활성화의 기능적 억제에 대해 마우스 NIH3T3 섬유모세포(IC90 18nM) 및 일차 피부 섬유모세포(IC90 13nM)에 대해 세 가지의 자극성 절단 IL36R 리간드 모두를 사용하여 시험했다. 일차 마우스 및 인간 세포 분석은 BI 674304 의 10배 이내의 기능적 역가는 NF-κB 활성화를 유도하지 못하며, 따라서 어떠한 작용제 활성도 없음을 입증한다[n00239837].

5.2.1.2 피부 염증에 대한 마우스 모델에서 BI 674304 의 생체 내 효과

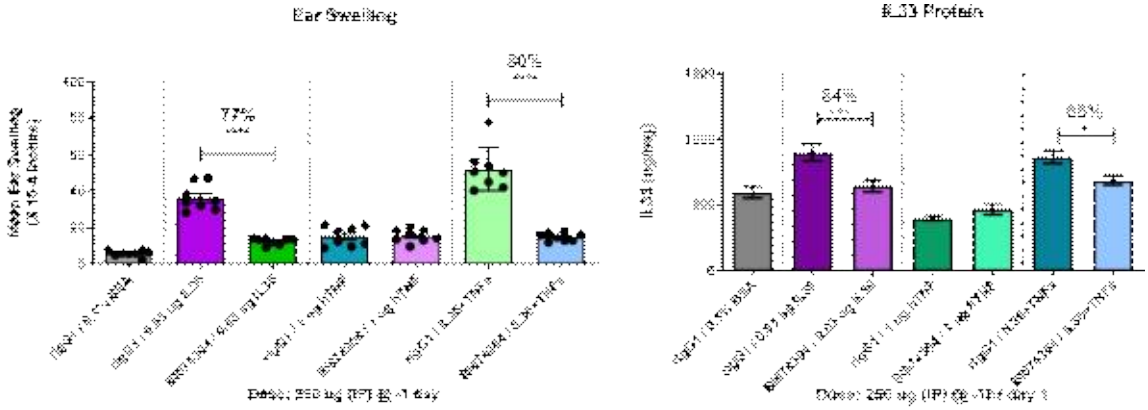
생체 내 기전 연구의 경우, 모든 동물에게 복강 내 주사(i.p)로 투여되었다.

5.2.1.2.1 IL-36 유도 피부 염증에 대한 스페솔리맙의 효과

IL36R 신호전달은 여러 동물 모델에서 피부 염증을 주도하고 나아가 IL36R 생물학과 인간 유전학을 바탕으로 한 피부 장애 사이의 강력한 연관성을 뒷받침한다[R14-5158]. 예를 들어, 케라틴-14 촉진자의 조절 하에 다음으로 포볼 에스테르(phorbol ester)로 자극함으로써 표피에서 IL36R 알파 리간드를 과발현시키는 마우스에서 건선 유사 병변 발생이 관찰된다[R15-1432]. 나아가 인간 건선 피부를 면역결핍 마우스에게 이식한 이종발생성 모델에서 IL36R 길항제 항체를 투여했을 때 TNF 억제제와 유사한 보호 효과를 보여 주었다[R15-1399].

IL36 유도 귀 종창에 대한 기전 모델이 국소 염증에 대한 BI 674304 의 역할을 평가하기 위해 사용되었다[n00251228]. 귀 종창이 0.1% BSA/DPBS 대조를 주사한 마우스에 비해 rmIL36 칵테일 단독, 인간 TNFα 단독 또는 rmIL36 칵테일과 인간 TNFα 병합 중 하나를 주사한 마우스에서 유의하게 증가했다. 그림 7 은 사이토카인 자극 후 평균 순수(net) 귀 종창 반응을 표시한다. 최초 사이토카인 주사 전 250 ug 의 BI 674304 단회 투여했을 때 마우스 IL36 유도 귀 종창을 77% 만큼 유의하게 약화시킬 수 있었다. 마우스 IL36 과 인간 TNFα 가 병합될 때, 각각의 단독 자극에 비해 증강된 종창 반응이 관찰된다. 이 증가된 귀 종창 반응은 또한 두 실험 모두에서 250ug 의 BI 674304 단회 투여에 의해 80% 만큼 약화되었다. 동일한 실험에서, IL33 수준은 0.1% BSA/DPBS 대조에 비해 마우스 IL36 단독 또는 마우스 IL36 과 인간 TNFα 병합 중의 하나를 주사한 마우스의 귀 조직에서 증가한다. . 최초 사이토카인 주사 전 250 ug 의 BI 674304 단회 투여했을 때 마우스 IL36 유도 IL33 을 84% 만큼 유의하게 약화시킬 수 있었다. 마우스 IL36 과 인간 TNFα 의 병합 투여 또한 피부에서 조직 내 IL33 수준을 증가시키는 결과를 초래했다. 이 증가된 IL33 생산은 250 ug 의 BI 674304 단회 투여로 66% 만큼 약화되었다[n00255238].

그림 7 BI 674304 는 IL36 유도 피부 염증 마우스 모델에서 귀 종창과 IL33 생산을 억제한다



Inhibition of cytokine induced swelling response by BI 674304. Mouse IL36 challenge either

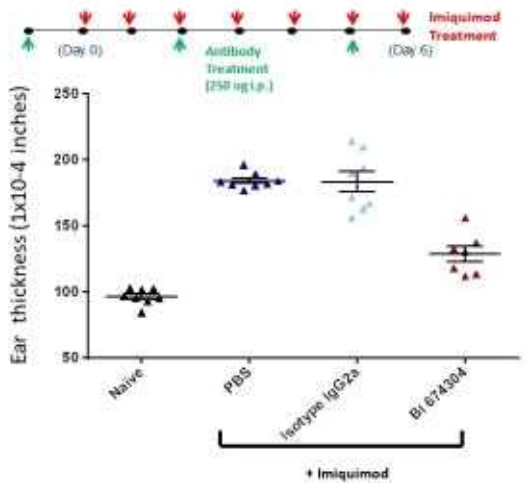
alone or in combination with human TNFα induces a skin swelling response that is attenuated by treatment with mouse IL36R blocking antibody, BI 674304. Columns are mean swelling +/- SEM. Percent inhibition by BI 674304 calculated from rIgG1 isotype treated groups. Statistical significance determined by ANOVA analysis; (*p≤0.5; ***p≤0.001 and ****p≤0.0001)

5.2.1.2.2 이미퀴모드 유도 귀 종창 모델에 대한 스페솔리맙의 효과

이미퀴모드 유도 귀 종창 모델이 생체 내에서 BI 674304 의 효과를 검사하는 데 사용되었다[n00251229]. 이미퀴모드는 단일 가닥 RNA(single stranded RNA, ssRNA) 및 이어진 IL36R 활성화에 의해 주도되는 피부 염증을 포함하여 조직 염증을 유도하는 국소 면역항암요법제로 사용되는 TLR7 작용제이다. 이미퀴모드 모델의 임상적 적절성은 감수성 환자에서 건선 유도를 보여주는 결과에 의해 뒷받침된다[R16-2296; R16-2298]. BI 674304 투여는 이미퀴모드 유도 피부 염증으로부터 마우스를 보호한다. 항-마우스 TNF-α 로 치료했을 때, 실험 1 에서만 귀 두께가 24% 만큼 유의하게 감소했고, 실험 2 에서는 항-마우스 TNF-α 치료에서 어떠한 유의한 효과도 관찰되지 않았다. BI 674304 와 유사하게, 랫트와 마우스 p40 항체로 처치했을 때(실험 2에만 해당) 또한 랫트 IgG2a 동형 대조군에 비해 귀 두께를 54% 만큼 유의하게 감소시켰다(자료는 나와 있지 않음). 우리의 결과는 동일한 모델에서 IL36R KO 마우스에 대한 보호를 입증하는 발표된 결과와 일치한다[R15-1447].

7-8주령의 암컷 C57BL6 마우스가 두 건의 별도의 독립된 실험에서 사용되었다. 마우스는 군당 8마리의 군들로 나뉘었다. 제0일부터 시작하여 연속으로 7일 동안 매일 20 uL 의 이미퀴모드 크림을 각 귓등 표면에 국소적으로 도포했다. 제-1일, 제2일 및 제5일에, 마우스에게 부형제 또는 단일클론 항체를 복강 내(i.p.) 주사로 투여했다(그림 8).

그림 8 BI674304 는 이미퀴모드 유도 피부 염증을 낮춤



- 2차 약력학 시험: 스페솔리맙은 IL-36 매개 자극을 특이적으로 차단하며 IL-1 매개 활성화를 억제하지 않는다

- 약력학적 약물상호작용 시험: IDegLira에 대한 비임상 약력학 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다.

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

스페솔리맙은 전통적인 독성시험 동물종에서 약리학적으로 활성이 없기 때문에 스페솔리맙에 대한 독립적인 안전성 약리 시험은 실시되지 않았다. 상동 항체 BI 674304 에 대한 독성시험에서 상세한 신체 관찰이나 병리학 평가 동안에 확인된 중추신경계 또는 호흡계에 대한 영향의 증거는 없었다. 이 평가들에는 의식이 있는 동물에 대한 중추신경계(예, 행동 및 운동 기능) 및 호흡계에 대한 평가가 포함되었다.

마우스에서 ECG 를 실시하는 데 대한 실질적 한계로 인해 이러한 평가는 독성시험에 포함되지 않았다. 과학적 문헌을 바탕으로 했을 때, IL36R 리간드는 심혈관계에서 역할을 하지 않는 것으로 보인다. IL36R 은 이 기관계와 관련된 조직/장기에서 발현되지 않는 것으로 알려져 있다. 이는 조직 교차 반응성 시험에서 확인되었는데[n00239291], 해당 시험에서 심혈관 조직(예, 심장, 혈관)에서 스페솔리맙의 특이적 결합이 검출되지 않았다. 추가로, BI 674304 의 독성시험에서 심혈관계에 미치는 임상적 또는 조직학적 영향은 없었다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

스페솔리맙은 사이노몰거스 원숭이의 IL36R 에 낮은 친화도로 결합하고 이 종에서 약리학적 활성이 없다. 따라서, 사이노몰거스 원숭이에서의 스페솔리맙 PK 특성은 특이적 표적 매개 약물 배치(target mediated drug disposition, TMDD) 가능성을 포함한 전체 약동학(pharmacokinetics, PK) 평가보다는 분자의 전반적인 이화적 안정성과 FcRn 재활용 성질에 대해서만 설명하고 있다. 랫트-마우스 키메라 IgG2a 항체인 BI 674304 는 마우스 IL36R 에 결합하며, 마우스에서의 생체 내 약리학 연구 및 마우스에서의 비임상 약물 안전성 연구를 위한 대리 항체로 사용되었다.

5.4.1. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

• **[원숭이 단회 투여]** 스페솔리맙의 PK 및 면역원성을 0.3, 1.5 및 10 mg/kg 의 스페솔리맙 IV 용량을 10분간 일정한 속도로 주입받거나 1.5 mg/kg 의 SC 용량을 투여받은 수컷 사이노몰거스 원숭이에서(용량별 군당 n=3) 조사했다[n00243168-04]. 투여 후 1008 시간(42일) 까지 일련의 혈액 검체를 수집했다.

사이노몰거스 원숭이에서 스페솔리맙의 PK 는 0.3, 1.5 및 10 mg/kg 을 IV 투여했을 때 대략적으로 용량에 대해 선형이었다. 세 가지 용량군에 대해 평균 CL, V_{ss} 및 종말기 $T_{1/2}$ 은 유사했으며 각각 0.168-0.219 mL/h/kg, 65.2-83.0 mL/kg 및 284-349 시간 범위 내에 있었다. 피하 투

여의 생체이용률은 62.6% 였다.
10 mg/kg 정맥 투여군과 1.5 mg/kg 피하 투여군 둘 다에서 3마리 동물 중 2마리에서 ADA 가 관찰되었다. 0.3 및 1.5 mg/kg IV 투여군의 원숭이들은 ADA 에 대해 음성으로 판정되었다.

• **[마우스 단회 투여]** BI 674304 의 약동학 및 면역원성을 0.3, 1.5 및 10 mg/kg 의 BI 674304 를 단회 IP 투여받은 암컷 마우스에서 조사했다. 투여 후 168 시간(0.3 mg/kg) 및 336 시간(1.5 및 10 mg/kg)까지 일련의 혈액 검체를 수집했다.

평균 농도-시간 프로파일이 그림 2.6.4.3.3 에 제시되어 있다. BI 674304 에 대한 혈청 약동학 파라미터 요약은 표 2.6.5.3 에 제시되어 있다.

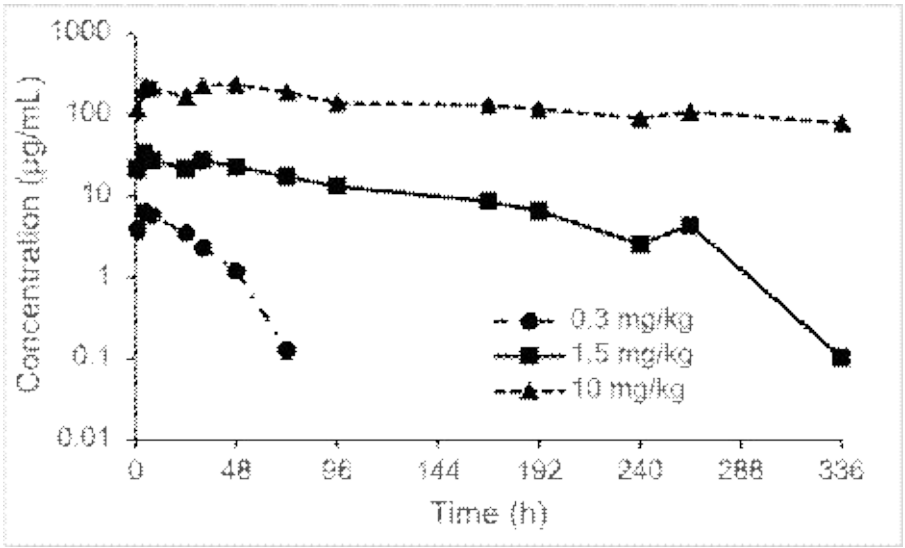


그림 2.6.4.3.3 마우스에게 BI 674304 단회 용량을 IP 투여 후 BI 674304 의 평균(±STD) 혈청 농도-시간 프로파일(n=3/용량군)

마우스에서 BI 674304 의 청소율은 용량 의존적이었고 CL/F 값(IP 연구의 경우 F 가 100 % 라고 가정함)이 0.3, 1.5 및 10 mg/kg 용량에 대해 각각 1.62, 0.47 및 0.13 mL/h/kg 으로, 청소율에 대한 TMDD 의 영향을 시사했다. TMDD 포화 용량으로 추정되는 10 mg/kg IP 투여 시, 마우스에서 BI 674304 청소율은 0.13 mL/h/kg 이었다. 이 값은 원숭이에서 비교차반응성 스페솔리맙 1.5 mg/kg IV 투여에 대해 관찰된 청소율과 유사하다(0.193 ± 0.046 mL/h/kg).

ADA 반응은 어떤 검체에서도 검출되지 않았다.

• **[마우스 반복투여, 4주]** BI 674304 의 TK 및 면역원성을 마우스에 대한 4주 회복기가 있는 4주 IV 독성 및 독성동태 시험의 일환으로 조사했다. BI 674304 의 TK 파라미터 요약이 표 2.6.5.4 에 목록으로 정리되어 있다.

일반적으로, BI 674304 노출(C_{max} 및 AUC_{0-96} 둘 다)은 제1일과 제29일 둘 다에서 10 에서 50

mg/kg 까지 용량에 비례하여 증가했다. C_{max} 및 AUC_{0-96} 값은 반복 투여 시 각각 2.0-2.9 배 및 2.4-3.1 배 증가했다. 수컷과 암컷 마우스 사이에 BI 674304 노출(C_{max} 및 AUC_{0-96})에서 겉보기 차이는 없었다. 10 과 50 mg/kg 사이에서 관찰된 용량 비례성은 10 mg/kg 에서의 TMDD 포화를 시사한다.

10 mg/kg 에서, 7/52 마리의 마우스에서 ADA 가 검출되었고 양성으로 확인되었다. 50 mg/kg 에서, 4/62 마리의 마우스에서 ADA 가 검출되었고 양성으로 확인되었다. 이 ADA 양성 마우스에서, 제29일에 혈청 BI 674304 농도는 동일군에서 ADA 음성인 마우스보다 더 낮았다. BI 674304 를 투여받은 대다수의 마우스에서 ADA 가 검출되지 않았으나, 많은 ADA 검체에서 약물 농도가 ADA 분석에 대한 약물 내성 수준을 초과했으므로 위음성 결과일 가능성이 있다.

• **[마우스 반복투여, 13주]** GLP 시험에서 BI 674304 의 노출 및 면역원성

BI 674304 노출은 제6주 및 13주에 10 에서 50 mg/kg 까지 용량에 비례하여 증가했고, 수컷과 암컷 마우스 사이에 BI 674304 혈청 노출에서 겉보기 차이는 없었다(표 2.6.5.4). 제6주 및 13주의 혈청 농도에서 입증되었듯이 대다수의 동물이 전체 시험 기간에 걸쳐 BI 674304 에 노출되었다.

혈청 농도가 ≤50 μg/mL(즉, ADA 분석에 대한 약물 내성 농도 미만)로 감소했던 여섯 개 검체에 대해 ADA 평가가 실시되었다. 검사한 6개 검체(제92일에 10 mg/kg 에서 5개, 제92일에 50 mg/kg 에서 1개) 중에서, 3/6개(모두 제92일, 10 mg/kg 에서 나온 검체)가 양성으로 확인되었다.

• [마우스 반복투여, 26주] BI 674304 노출은 제12주 및 26주에 10 에서 50 mg/kg 까지 용량에 비례하여 증가했고, 수컷과 암컷 마우스 사이에 BI 674304 혈청 노출에서 겉보기 차이는 없었다, 표 2.6.5.4. 제12주 및 26주의 혈청 농도에서 입증되었듯이 대다수의 동물이 전체 시험 기간에 걸쳐 BI 674304 에 노출되었다.

혈청 농도가 ≤50 μg/mL(즉, ADA 분석에 대한 약물 내성 농도 미만)로 감소했던 41개 검체에 대해 ADA 평가가 실시되었다. 검사한 41개 검체(투여 전과 제183일에 10 mg/kg 에서 18개; 투여전과 제183 및 210일에 50 mg/kg 에서 23개) 중에서, 3/7개(모두 제183일에 10 mg/kg 에서 나온 검체)가 양성으로 확인되었다.

5.4.2. 분포 (CTD 4.2.2.3)

스페솔리맙 또는 BI 674304 의 크기로 인해(~150kDa), 정맥 내로 투여된 스페솔리맙 또는 BI 674304 는 주로 혈액 및 간질액에 분포될 것이고, 상대적으로 소량이 확산 및 대류를 통해 조직으로 분포될 것이다. IL36R 의 표적 발현 프로파일은 스페솔리맙 또는 BI 674304 의 분포에 영향을 미칠 수 있다. 단백질 결합 및 조직 분포를 규정하기 위한 개별 시험은 수행되지 않았다.

5.4.3. 대사 (CTD 4.2.2.4)

생물학적 제품에 대한 예상되는 대사 결과는 작은 펩티드와 아미노산으로의 분해이다. 이 ADME 경로는 일반적으로 잘 이해되어 있으므로, 스페솔리맙 또는 BI 674304 에 대한 대사 연구는 수행된 바 없다.

5.4.4. 배설 (CTD 4.2.2.5)

생물학적 제품에 대한 예상되는 대사 결과는 작은 펩티드와 아미노산으로의 분해이며, 추가적으로 수행된 배설 시험 없음

5.4.5. 약동학적 약물 상호작용

스페솔리맙 또는 BI 674304 에 대한 시험관 내 약물 간 상호작용 연구는 수행된 바 없다.

5.5. 약리에 대한 요약 및 심사자의견

스페솔리맙은 사이노몰거스 원숭이의 IL36R 에 낮은 친화도로 결합하고 이 종에서 약리학적 활성이 없다. 따라서, 사이노몰거스 원숭이에서의 스페솔리맙 PK 특성은 특이적 TMDD 가능성을 포함한 전체 약동학(pharmacokinetics, PK) 평가보다는 분자의 전반적인 이화적 안정성과 FcRn 재활용 특성에 대해서만 설명하고 있다.

사이노몰거스 원숭이에서 스페솔리맙의 약동학은 스페솔리맙 0.3, 1.5 및 10 mg/kg 을 IV 투여했을 때 대략적으로 용량에 대해 선형이었다. 세 가지 용량군에 대해 평균 CL, Vss 및 종말기 T1/2 은 유사했으며 각각 0.168-0.219 mL/h/kg, 65.2-83.0 mL/kg 및 284-349 시간 범위 내에 있었다. 피하 투여의 생체이용률은 62.6% 였다.

마우스에서 BI 674304 의 약동학에서 0.3, 1.5 및 10 mg/kg 을 IP 투여했을 때 청소율 포화가 나타났으며 이는 TMDD 를 시사한다. 0.3, 1.5 및 10 mg/kg 용량에 대한 청소율은 각각 1.62, 0.47 및 0.13 mL/h/kg 이었다.

BI 674304 의 마우스에 대한 4주, 13주 및 26주 GLP 독성학 연구에서, BI 674304 노출은 10 에서 50 mg/kg 까지 용량에 비례하여 증가했고 수컷과 암컷 마우스 사이에 BI 674304 혈청 노출에서 겉보기 차이는 없었다. 10 과 50 mg/kg 사이에서 관찰된 용량 비례성은 10 mg/kg 에서의 TMDD 포화를 시사한다.

BI 674304 에 대한 EFD 및 FEED GLP 시험에서, 노출은 10 에서 50 mg/kg 까지 용량에 비례하여 증가했다. 일반적으로, EFD 시험과 FEED 시험 둘 다의 임신한 암컷 마우스에서 유사한 BI 674304 평균 혈청 노출이 관찰되었고, FEED 시험의 수컷 마우스에서 4주, 13주 및 26주 독성학 연구에서의 노출과 비교했을 때 유사한 BI 674304 평균 혈청 노출이 관찰되었다.

BI 674304 에 대한 PPND GLP 시험에서, BI 674304 노출은 투여받은 F0 세대 어미와 그 결과에 따른 F1 세대 새끼 둘 다에서 10 에서 50 mg/kg 까지 용량에 비례하여 증가했다.

스페솔리맙의 마우스에 대한 2주 GLP 독성학 연구에서, 노출은 10 에서 50 mg/kg 까지 용량에 비례하여 증가했고, 수컷과 암컷 마우스 사이에 스페솔리맙 혈청 노출에서 겉보기 차이는 없었다.

결론적으로 시험관 내 결합력 및 약리모델에서의 효과를 입증했고, 일반적 항체로서의 일반적 약물동태를 보였으며 특이사항은 없었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국허가 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 총 7건의 임상결과 제출
  - 1상 시험 4건(건강인 3건 및 GPP환자 1건)
  - 공개 용량 증량 2상 및 연장 안전성 평가 2건
  - 핵심임상시험 1건

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

이 문서에는 스페솔리맙 IV 용액에 대한 개발 경위 개요와 약동학(pharmacokinetic, PK), 항약물 항체(anti-drug antibody, ADA) 및 중화항체(neutralizing antibody, NAb) 분석에 대한 성능 특성이 설명된다. ADA 와 NAb 방법 개발과 밸리데이션에 대한 보다 상세한 설명은 '면역원성 통합 요약(Integrated Summary of Immunogenicity, ISI)' [c35356518]에서 확인가능. 정맥투여 제형 외에 피하(subcutaneous, s.c.) 주사용 스페솔리맙 용액 또한 GPP 환자, 건강한 시험대상자 및 GPP 이외의 적응증 환자를 대상으로 한 임상시험에서 사용되었다. 이들 s.c. 자료는 스페솔리맙 안전성 프로파일 평가를 위한 증거 출처를 넓히기 위해 이 제출 문서에 포함되어 있음(다만. 허가신청 경로는 정맥이므로 정맥제형 위주로 정리함). S.C. 제형의 생체이용률은 2건의 전용 제1상 임상시험(1368-0003 및 13680029) 섹션 2)과 건강한 시험대상자와 GPP 및 기타 적응증 환자로부터 수집된 자료를 바탕으로 한 통합 집단 약동학 분석(집단 약동학 보고서 [c35520225])에서도 정리됨

의도된 최종 제형(intended final formulation, iFF)에 따른 주입 용액용 스페솔리맙 농축제제 완제의약품(drug product, DP) 은 450 mg/바이알이 들어 있는 60 mg/mL 농도의 10 mL 유리 바이알로 제시된다. 정맥주사용 스페솔리맙에 대한 임상개발 과정 및 시판용 공급을 뒷받침하기 위해 세 가지 임상시험용 정맥투여용 스페솔리맙 완제의약품/원료의약품이 사용되었다:

- DP1: 최초 제조 공정 CMC1 에서 나온 원료의약품(drug substance, DS) 를 사용한 임상시험 제형 1(trial formulation 1, TF1) DP

- DP2: 최적화된 제조 공정 CMC2 2000L 규모에서 나온 DS 를 사용한 iFF DP
- DP3: 시판용 목적 CMC2 12000L 규모에서 나온 DS 를 사용한 iFF DP

6.3.1 스페솔리맙의 약동학 분석

건강한 자원자를 대상으로 한 첫 번째 임상시험(1368-0001)을 뒷받침하기 위해 혈장내 스페솔리맙 농도를 측정하는 PK 분석법이 그 당시에 사용가능했던 지침인 (R01-0476) 및 (R14-2849)에 따라 Charles River Labs Inc. 에서 개발되어 검증되었다. 이 방법을 제1세대 스페솔리맙 임상 PK 분석법이라고 할 것이다. 밸리데이션 결과 요약은 아래에 설명되지 않았으나 밸리데이션 보고서 [n00247455] 및 [n00253254]에서 확인할 수 있다. 갱신된 FDA 규제 지침 (R18-2359)에 부합하도록 PK 방법을 재개발하기로 결정되었다. 이 새로운 PK 분석법은 제2세대 스페솔리맙 임상 PK 분석법이라고 할 것이며, 스페솔리맙에 대한 기타 모든 임상시험을 뒷받침하는 데 사용되었다. 밸리데이션 자료는 제2세대 스페솔리맙 임상 PK GyroLabTM 분석법이 인간 혈장에서의 스페솔리맙 정량에 적합했음을 입증했다.

제출용 임상시험(1368-0001 제외)에서 나온 모든 임상 PK 검체는 QPS, LLC, Newark, DE, USA 에서 검증된 제2세대 스페솔리맙 임상 PK GyroLabTM 방법을 사용하여 유리형(활성) 스페솔리맙 농도에 대해 분석되었다. GyrolabTM 분석에서는 스트렙타비딘 비드를 포함하고 있는 GyroLabTM Bioaffy 200 CD 가 사용되었다. 항-스페솔리맙 클론 8H11(스페솔리맙의 IL-36R 에 대한 결합을 차단하는 항-스페솔리맙 쥣과 단일클론 항체) 항체를 비오틴화시켰고 5C8 항체(스페솔리맙의 IL-36R 에 대한 결합을 차단하는 항-스페솔리맙 설치류 단일클론 항체)를 Alexa Fluor 647 에 결합시켰다. 스페솔리맙은 비오틴화된 항체에 의해 CD 상에 포획되어 Alexa 표지 항체에 의해 검출되었다. 포획 시약, 분석 대상물, 검출 시약 및 세척 용액을 CD 상의 미세구조에 가하는 것은 완전히 자동화된 공정에 의해 수행되었다. 분석 구성성분은 비오틴화된 포획 항체부터 시작하여 세척 완충액, 그 이후 표준품, 풀질 관리(quality controls, QC), 검체, 세척 완충액, 그리고 나서 Alexa Fluor 표지 검출 항체까지 로봇에 의해 Bioaffy 200 CD (Gyros AB, 스웨덴) 상에서 미세칼럼 내부의 스트렙타비딘 비드에 로딩(load)되었다. 비결합 Alexa Fluor 를 제거하기 위해 세척한 후, 형광 강도를 측정하였으며, 이는 분석 범위 내에서 스페솔리맙의 양에 비례했다. 밸리데이션 기간 동안, PK 방법은 스페솔리맙에 대해 정확하고 정밀하며 선택적인 것으로 나타났으며, 최대 정량 한계(upper limit of quantitation, ULOQ)는 10,000 ng/mL 였고 최저 정량 한계(lower limit of quantitation, LLOQ)는 20 ng/mL 였다.

6.3.2 스페솔리맙 면역원성 분석

제출용 임상시험을 뒷받침하는 스페솔리맙 면역원성(ADA 및 NAb) 특성규명에 사용된 이 분석법들의 시험 내 방법 성능과 개략적인 개요가 아래 제출되었으며 개별상세자료는 '면역원성 통합 요약(Integrated Summary of Immunogenicity, ISI)' [c35356518]에서 확인가능하다.

스페솔리맙 ADA 분석

건강한 자원자를 대상으로 한 최초 두 건의 임상시험(1368-0001 및 1368-0002)을 뒷받침하기 위한 ADA 분석법이 그 당시에 사용가능했던 지침인 (R13-2062) 및 (R14-4941)에 따라 Charles River Labs Inc. 에서 개발되어 검증되었다. 이 분석법은 제1세대 스페솔리맙 ECL ADA 분석법이라고 지칭할 것이다. 밸리데이션 결과 요약은 아래에 설명되지는 않았으나 밸리데이션 보고서 [n00249804] 및 [n00266647]에서 확인할 수 있다. 갱신된 규제 지침 (R17-2540) 및 (R20-2405)에 부합하도록 방법을 재개발하기로 결정되었다. 이 분석법은 제2세대 스페솔리맙 ECL ADA 분석법이라고 지칭할 것이다. 제2세대 분석법은 모든 추가 임상시험을 뒷받침하는 데 사용되었다. 밸리데이션 자료는 제2세대 스페솔리맙 임상 ADA 분석법이 인간 혈장에서의 스페솔리맙에 대한 ADA 평가에 적합했음을 입증했다(표 11). 추가로 제1세대와 제2세대 ECL ADA 분석법에 대한 비교는 ISI [c35356518]에서 확인할 수 있다.

QPS, LLC, Newark, DE, USA 에서 검증된 제2세대 임상 ADA 약물 가교 ECL 방법을 사용하여 항-스페솔리맙 항체에 대해 ADA 검체를 분석했다. 간단히 말하면, 스크리닝 분석에서 먼저 임상시험 검체, 양성 대조(positive controls, PC) 및 음성 대조(negative control, NC) 를 아세트산으로 처리했다. 산에 의해 해리된 검체는 그 후 중화시켜 비오틴 표지 스페솔리맙 및 루테늄 표지 스페솔리맙과 함께 배양시켰다. 검체에 존재하는 스페솔리맙에 대한 항체는 비오틴 표지 스페솔리맙 및 루테늄 표지 스페솔리맙 둘 다에 결합할 수 있었다. 그리고 나서 스트렙타비딘(streptavidin, SA)으로 코팅된 다중배열 중규모 디스커버리(Meso Scale Discovery, MSD) 플레이트에 대한 비오틴화 스페솔리맙의 결합을 통해 복합체가 포획되었다. 트리프로필아민이 들어있는 판독 완충액의 존재 하에서, 전압을 걸어주면 촉발되는 루테늄의 화학발광 신호가 생성되었다. 결과로 발생한 화학발광을 혈장 검체에 존재하는 ADA 양에 비례하는 상대 광 단위(relative light unit, RLU)로 측정했다.

스크리닝 분석에서 해당 반응이 플레이트 특이적 절단점과 동등하거나 더 클 경우, 그리고 확증 분석에서 양성으로 확인되었다면(표지되지 않은 스페솔리맙의 과량 추가에 의해 확증 절단점 이상으로 억제된 ECL 반응), 검체는 항-스페솔리맙 항체에 대한 양성으로 간주되었다. 항-스페솔리맙 항체에 대해 양성으로 확인된 검체는 역가 분석을 통해 추가로 특성을 규명했다. 항약물 항체 분석에 대한 밸리데이션은 항-스페솔리맙 다중클론 항체 PC 를 사용하는 GPP 혈장에서 스크리닝 분석의 민감도가 2.5 ng/mL 였음을 입증하였다. 추가로, 약물 내성은 2000 μg/mL 스페솔리맙 존재 시 100 ng/mL 수준의 항-스페솔리맙 다중클론 항체 PC 를 검출할 수 있었던 정도였다.

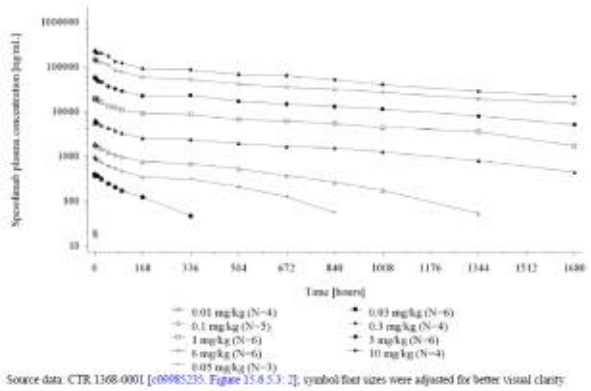
스페솔리맙 중화항체 분석 (NAb)

확인된 양성 ADA 검체는 추가로 BioAgilytix, Durham, NC, USA 에서 실시된 검증된 세포 기반 NAb 분석에서 특성을 규명하였다. NAb 분석은 스페솔리맙의 표적이 되는 IL36 수용체를 내인성으로 발현하는 NCI-ADR-Res 난소 암세포주를 사용했다. NCI-ADR-Res 세포주는 IL36 수용

체 신호전달의 리포터(reporter)인 반딧불이 루시퍼라아제(luciferase) 유전자를 발현시키는 컨스트럭트가 안정적으로 형질주입되었다. 스페솔리맙은 알려진 자체 리간드 중 하나인 IL-36β 에 의해 매개되는 이 신호를 억제하는 반면, 스페솔리맙에 대한 NAb 활성은 이 리포터 컨스트럭트의 수용체 매개 활성화를 복구시켰다. 이 분석에서 약물 내성을 증가시키기 위해, 비오틴-약물 추출 및 산 해리(Biotin-drug Extraction and Acid Dissociation, BEAD) 단계가 실시되었다. 간단히 말하면, 세포에 가하기 전에, 혈청 검체를 산 해리 처리한 뒤 비오틴화 스페솔리맙으로 코팅된 자성 스트렙타비딘 비드를 사용하여 항-스페솔리맙 항체의 친화도 정제를 실시했다.
인간 혈청 검체에서의 NAb 의 존재는 스페솔리맙의 억제활성을 차단하여 결과적으로 분석에서 IL36 수용체 매개 세포 신호전달이 증가된다. NAb 의 존재 또는 부재는 분석에서 신호를 절단점과 비교하여 판단하였다. NAb 분석에 대한 밸리데이션은 항-스페솔리맙 토끼 다중클론 PC 를 사용하는 GPP 혈청에서의 민감도가 294 ng/mL 였음을 입증했다. 추가로, GPP 에서 약물 내성은 200 μg/mL 스페솔리맙 존재 시 900 ng/mL 의 PC 가 검출되는 정도였다. 밸리데이션 자료는 스페솔리맙 임상 NAb 분석법이 인간 혈청에서의 스페솔리맙에 대한 NAb 평가에 적합했음을 입증했다.

6.4. 임상약리(CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.1. 임상약리시험개요

단계	임상시험 (번호	디자인 및 대상환자	투여방법	결과
1상	1368-0001	건강한 남성 78명 (시험약58명, 위약20명), 용량증가	단회 i.v. 용량군 11개에 무작위 배정: 0.001mg/kg, 0.003mg/kg, 0.01mg/kg, 0.03mg/kg, 0.05mg/kg(계획되지 않음), 0.1mg/kg, 0.3mg/kg, 1mg/kg, 3mg/kg, 6mg/kg 및 10mg/kg	(약동학) • 스페솔리맙의 혈장 농도는 모든 투여 전 검체, 위약을 투여받은 모든 시험대상자 및 최저 용량군 2개(0.001mg/kg 및 0.003mg/kg)에서 BLQ(해당 측정법의 LLOQ: 0.01μg/mL)였다. 스페솔리맙 농도는 0.01mg/kg 이상의 용량 수준으로 검출  Source data: CTR 1368-0001 [c0098235. Figure 15.8.5.3: 2]; symbol font sizes were adjusted for better visual clarity <건강한 남성 시험대상자에서 단일 용량을 i.v. 주입한 후 스페솔리맙의 기하 평균 혈장 농도-시간 > • PK 자료를 통해 스페솔리맙에 대한 표적 매개 약물 분포(TMDD) 동태가 시사된다. 전신 청소율 및 겉보기 최종 반감기 모두 저용량으로 용량 의존적임 선형적인 용량 범위에서 겉보기 최종 반감기는 2.9~4.8주의 범위에 있었고 CL의 범위는 0.15L/day 내지 0.19L/day에 이르렀으며 항정상태 분포용적(Vss)의 범위는 6.0L 내지 7.2L (결론) • 스페솔리맙의 약동학은 표적 매개 약물 분포(TMDD) 동태를 보였다.

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>
표 3 건강한 남성 시험대상자에서 단일 용량을 i.v. 주입한 후 스페솔리맙의 기하 평균(gCV%) PK 파라미터

Parameter [Unit]	Spesolimab 0.01 mg/kg (N=4)	0.03 mg/kg (N=6)	0.05 mg/kg (N=3)	0.1 mg/kg (N=5)	0.3 mg/kg (N=4)	1 mg/kg (N=6)	3 mg/kg (N=6)	6 mg/kg (N=6)	10 mg/kg (N=4)
$AUC_{0-\infty}$ [μg·day/mL]	0.0234 (125)	2.35 (23.9)	13.0 (8.59)	27.7 (16.6)	127 (6.05)	563 (26.2)	1260 (6.81)	3380 (15.6)	5080 (18.9)
$AUC_{0-\infty}$ [μg·day/mL]	0.00652 (121)	2.08 (29.0)	9.57 (5.90)	25.1 (15.5)	113 (5.86)	420 (13.3)	1050 (7.26)	2610 (11.7)	4130 (12.1)
$AUC_{0-\infty, norm}$ [μg·day/mL/mg]	0.00790 (119)	0.910 (15.6)	2.24 (12.7)	3.21 (11.7)	4.76 (7.48)	5.07 (22.9)	4.35 (9.18)	4.91 (15.2)	5.23 (8.99)
C_{max} [μg/mL]	0.0228 (35.5)	0.413 (21.2)	0.998 (15.7)	1.96 (11.9)	6.63 (3.28)	20.3 (13.6)	60.6 (7.17)	153 (12.7)	235 (2.79)
$C_{max, norm}$ [μg/mL/mg]	0.0277 (31.6)	0.181 (15.7)	0.233 (8.30)	0.250 (14.5)	0.279 (6.64)	0.245 (26.5)	0.250 (6.85)	0.288 (9.81)	0.298 (11.0)
$t_{1/2}$ [day]	0.787 (150)	4.97 (17.5)	19.2 (25.0)	15.6 (24.0)	20.4 (11.9)	33.5 (55.4)	25.8 (13.3)	33.9 (18.7)	29.3 (26.3)
CL [L/day]	35.3 (130)	0.937 (12.3)	0.329 (17.9)	0.283 (10.8)	0.187 (8.81)	0.147 (38.4)	0.193 (8.20)	0.157 (16.7)	0.155 (8.45)
V_{ss} [L]	40.1 (35.7)	6.83 (17.8)	8.32 (10.2)	6.28 (19.9)	6.02 (4.48)	7.13 (21.6)	7.32 (13.3)	7.20 (17.5)	6.26 (19.8)

source data: CTR 1368-0001 [c09985235, Tables 15.6.2.1 to 15.6.2.9 and Table 15.6.1.1]

이의 AUC는 0.01mg/kg부터 0.3mg/kg까지 용량 비례적인 것보다 더 큰 방식으로, 그리고 0.3mg/kg부터 10mg/kg까지 용량 비례적인 방식으로 용량 증가에 따라 증가
</td>
</tr>
<tr>
<td>1상</td>
<td>1368-0002</td>
<td>건강한 남성 자원자 총 40명, 각 군에서 6명은 활성 약물을 투여받았고 2명은 위약 투여</td>
<td>4주 동안 매주 1회(×4회) 3mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kg 및 20mg/kg의 다중 용량(MD)군 4개, 그리고 20mg/kg의 단일 용량군.</td>
<td>
(약동학)
• 4주 동안 매주 1회 투여한 후의 스페솔리맙 혈장 농도 프로파일 및 PK 파라미터는 다음과 같다

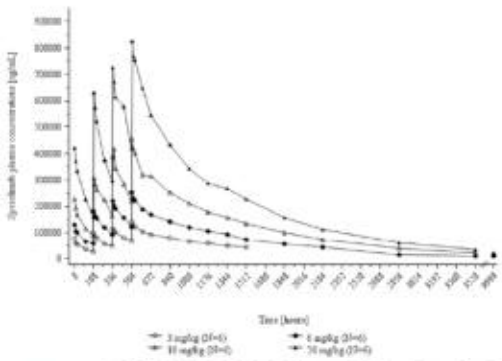


표 6 건강한 남성 시험대상자에서 4주 동안 매주 1회 스페솔리맙을 i.v. 주입한 후 스페솔리맙의 기하 평균 PK 파라미터

Parameter	3 mg/kg MD N=6 gMean	gCV%	6 mg/kg MD N=6 gMean	gCV%	10 mg/kg MD N=6 gMean	gCV%	20 mg/kg MD N=6[1] gMean	gCV%
$AUC_{1,1}$ [μg·day/mL]	298	9.26	552	10.4	923	17.5	1770	12.5
$AUC_{1,4}$ [μg·day/mL]	760	4.21	1390	4.63	2500	16.7	4660	12.9
$AUC_{1,1, norm}$ [μg·day/mL/mg]	1.18	15.9	1.22	10.5	1.17	19.7	1.18	6.88
$AUC_{1,4, norm}$ [μg·day/mL/mg]	3.02	8.06	3.06	8.65	3.18	20.1	2.98	16.7
C_{max} [μg/mL]	77.9	19.4	130	8.48	229	22.9	422	18.6
$C_{max,5}$ [μg/mL]	141	4.33	253	8.70	467	21.4	826	13.8
$C_{max, norm}$ [μg/mL/mg]	0.310	23.4	0.286	13.6	0.290	22.4	0.281	13.5
$C_{max,5, norm}$ [μg/mL/mg]	0.562	12.5	0.558	12.6	0.593	23.3	0.529	18.3
$t_{1/2,4}$ [day]	33.5	15.7	26.5	27.1	32.4	10.6	31.9	12.9
$R_{A, AUC, 4}$	2.55	8.60	2.51	6.97	2.71	6.17	2.52	11.6
$R_{A, Cmax, 4}$	1.81	18.3	1.93	7.07	2.04	5.62	1.83	10.8

For $AUC_{1,1}$, $C_{max,5}$ and $t_{max,1/2}$ represents the 4th dose.
[1] N=4 for $AUC_{1,4}$, $AUC_{1,4, norm}$, $C_{max,4}$, $C_{max,4, norm}$, $t_{1/2,4}$, $R_{A, AUC, 4}$, $R_{A, Cmax, 4}$
Source data: CTR 1368-0002 [c18789185, Table 15.6.2.1.2 to Table 15.6.2.1.3]

표 7 건강한 남성 시험대상자에서 스페솔리맙 20mg/kg 의 단일 용량을 i.v. 주입한 후 스페솔리맙의 기하 평균 PK 파라미터

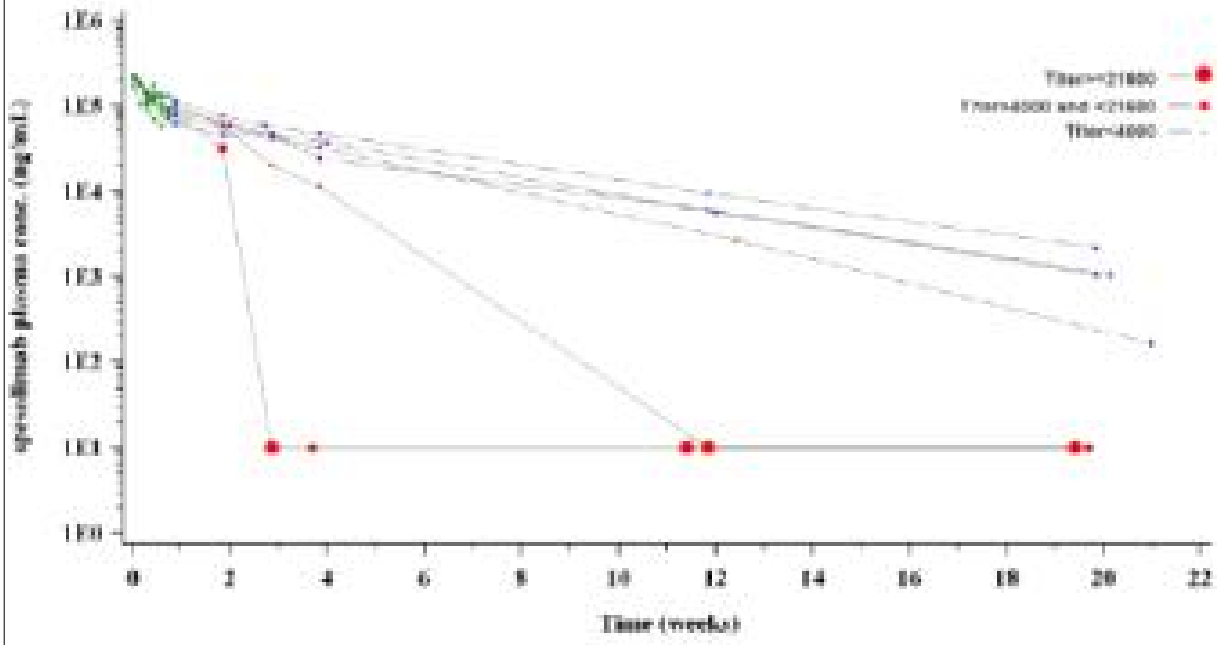
Parameter	N	20 mg/kg single dose Spesolimab gMean	gCV%
$AUC_{0-\infty}$ [μg·day/mL]	6	10500	19.2
$AUC_{0-\infty}$ [μg·day/mL]	6	9850	18.1
C_{max} [μg/mL]	6	491	29.0
$C_{max, norm}$ [μg/mL/mg]	6	0.287	30.2
$t_{1/2}$ [day]	6	35.2	11.2
CL [L/day]	6	0.163	17.7
V_{ss} [L]	6	7.84	17.6

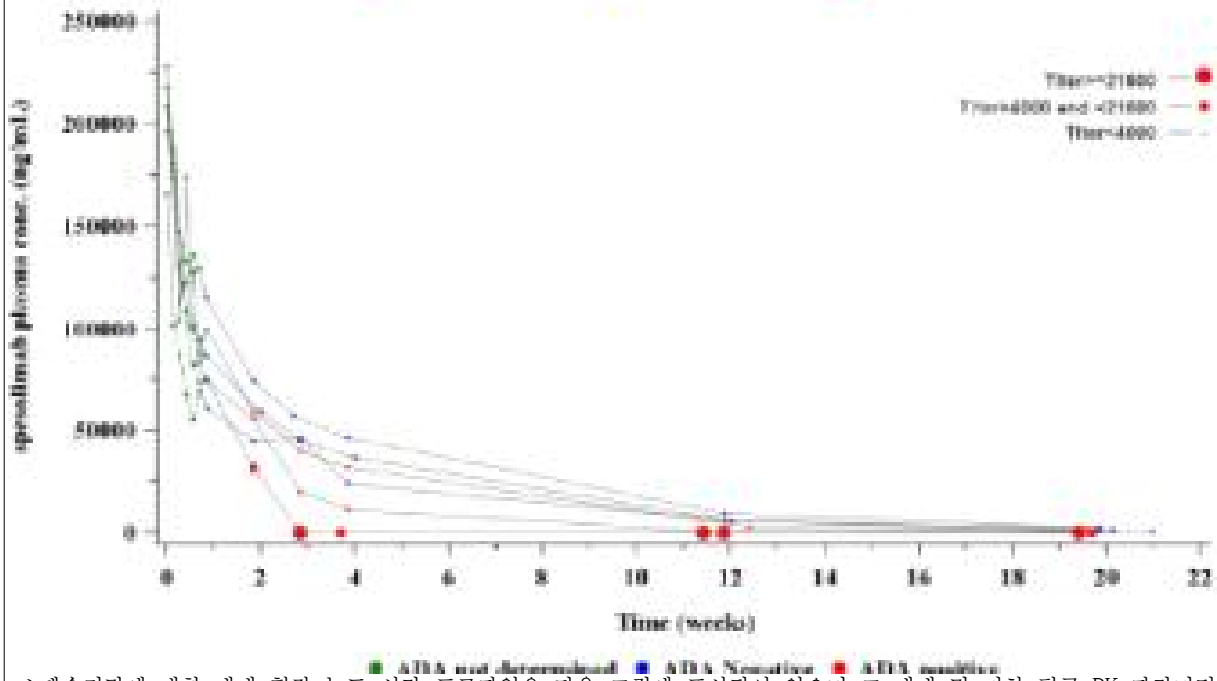
Source data : CTR 1368-0002 [c18789185, Table 15.6.2.1.1]
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>(결론)
• 스페솔리맙의 혈장 PK 파라미터인 Cmax 및 AUC는 3mg/kg 내지 20mg/kg인 시험된 MD 용량 범위 전반에서 용량 비례적이었다. 네 번째 투여 후의 gMean t1/2 값은 용량군 전반에서 유사했으며 용량 의존성 없이 3.8주부터 4.8주까지의 범위에 이르렀다. t1/2 값과 일관되게 매주 4회 투여한 후 항정상태에는 이르지 않음</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>1368-009</td><td>건강한 일본 남성 자원자 32명,
단일 용량증가</td><td>i.v. 용량군 3개(300mg, 600mg, 그리고 1,200mg) 및 s.c. 용량군 1개(300mg, 배꼽 주위에 주사함)
(기존엔 IV 투여였으나, 일본인에서 SC 및 IV 투여)</td><td>(약동학)
•건강한 일본인 자원자에서 스페솔리맙을 단회 i.v. 투여한 후의 노출(AUC0-∞ 및 Cmax)은 조사한 용량 범위(300mg 내지 1,200mg) 내에서 용량 비례적인 방식으로 증가. 그 클리어런스의 범위는 0.15L/day 내지 0.17L/day에 이르렀다. 해당 겉보기 최종 반감기는 모든 용량의 경우에서 4주 내지 5주 가량임. 건강한 일본인 자원자에서 스페솔리맙을 단회 300mg s.c. 투여한 후의 Tmax는 투여한 후 6일 가량이었으며, 그 노출(AUC0-∞)은 i.v. 용량과 관련된 것의 73.5%임
표 9 건강한 일본인 남성 시험대상자에서 단회 i.v. 또는 s.c. 투여한 후 스페솔리맙의 기하 평균 PK(gCV%) 파라미터
<table><tr><th rowspan="2">Parameter [Unit]</th><th colspan="3">Intravenous</th><th>Subcutaneous</th></tr><tr><th>300 mg N=6</th><th>600 mg N=6</th><th>1200 mg N=6</th><th>300 mg N=6</th></tr><tr><td>AUC∞ [μg day /mL]</td><td>1890 (19.9)</td><td>3930 (18.4)a</td><td>7060 (18.0)a</td><td>1390 (24.8)</td></tr><tr><td>AUC0-∞, norm [μg day/mL/kg]</td><td>6.30 (19.9)</td><td>6.55 (18.4)a</td><td>5.88 (18.0)a</td><td>4.62 (24.8)</td></tr><tr><td>Cmax [μg/mL]</td><td>99.7 (10.4)</td><td>193 (17.9)</td><td>400 (12.9)</td><td>32.2 (21.8)</td></tr><tr><td>Cmax, norm [μg/mL/kg]</td><td>0.332 (10.4)</td><td>0.322 (17.9)</td><td>0.333 (12.9)</td><td>0.107 (21.8)</td></tr><tr><td>tmax b [day]</td><td>0.125 (0.0625 – 0.167)</td><td>0.104 (0.0625 – 0.167)</td><td>0.0833 (0.0625 – 0.167)</td><td>5.50 (3.00 – 14.2)</td></tr><tr><td>t1/2 [day]</td><td>37.7 (10.2)</td><td>34.2 (9.33)a</td><td>29.5 (23.6)a</td><td>26.3 (17.2)</td></tr><tr><td>CL [L/day]</td><td>0.159 (19.9)</td><td>0.153 (18.4)a</td><td>0.170 (18.0)a</td><td>0.216 (24.8)a</td></tr><tr><td>Vss [L]</td><td>6.19 (18.1)</td><td>6.97 (11.9)a</td><td>6.60 (11.6)a</td><td>8.20 (15.5)a</td></tr></table>
(결론)
• 건강한 일본인 남성 시험대상자에서 단회 i.v. 투여한 후의 스페솔리맙에 대한 노출(Cmax 및 AUC0-∞)은 300mg부터 1,200mg까지의 용량 범위 전반에 걸쳐 용량 비례적인 방식으로 증가하였다. 300mg을 s.c. 투여한 후 스페솔리맙의 Cmax 및 AUC0-∞는 각각 300mg을 i.v. 투여한 후의 32.3% 및 73.5%</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>1368-0043</td><td>건강한 중국 남성 및 여성 자원자 50명,
단일 용량증가</td><td>i.v. 용량군 3개(300mg, 600mg, 그리고 1,200mg) 및 s.c. 용량군 2개(300mg, 및 600mg)
군당 10명씩</td><td>(약동학, 중간 결과보고라 sc 자료 없음)
• 건강한 중국인 자원자에서 스페솔리맙을 단회 i.v. 투여한 후의 노출(AUC0-∞ 및 Cmax)은 조사한 용량 범위(450mg 내지 1,200mg) 내에서 용량 비례적인 방식으로 증가하였다. 그 청소율의 범위는 0.116L/day 내지 0.133L/day에 이르렀다. 해당 겉보기 최종 반감기는 4주 가량
표 11 건강한 중국인 남성 및 여성 시험대상자에서 단회 i.v. 투여한 후 스페솔리맙의 기하 평균 PK(gCV%) 파라미터
<table><tr><th>Parameter [Unit]</th><th>450 mg (N=10) gMean (gCV%)</th><th>900 mg (N=10) gMean (gCV%)</th><th>1200 mg (N=10) gMean (gCV%)</th></tr><tr><td>AUC∞ [day·μg/mL]</td><td>3380 (17.5)</td><td>6960a (19.2)</td><td>10300 (21.1)</td></tr><tr><td>AUC0-∞,norm [day·g/mL/kg]</td><td>7.51 (17.5)</td><td>7.74a (19.2)</td><td>8.62 (21.1)</td></tr><tr><td>Cmax [μg/mL]</td><td>176 (12.5)</td><td>376 (15.1)</td><td>504 (17.3)</td></tr><tr><td>Cmax,norm [μg/mL/mg]</td><td>0.392 (12.5)</td><td>0.411 (15.1)</td><td>0.420 (17.3)</td></tr><tr><td>tmax b [day]</td><td>0.0833 (0.0639-0.125)</td><td>0.0733 (0.0625-0.167)</td><td>0.0833 (0.0632-0.125)</td></tr><tr><td>t1/2 [day]</td><td>25.2 (26.3)</td><td>28.3a (19.5)</td><td>29.4 (21.7)</td></tr><tr><td>CL [L/day]</td><td>0.133 (17.5)</td><td>0.129a (19.2)</td><td>0.116 (21.1)</td></tr><tr><td>Vss [L]</td><td>5.00 (8.96)</td><td>5.06a (10.9)</td><td>4.54 (21.8)</td></tr></table>
a N = 9, b Median (min - max)
Source data: Interim CTR 1368-0043 [c34784235: Table 11.2.1.2: 1]
(결론)
•단회 i.v. 투여한 후의 스페솔리맙에 대한 노출(Cmax 및 AUC0-∞)은 450mg부터 1,200mg까지의 용량 범위에 걸쳐 용량 비례적인 방식으로 증가</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>1368-0011</td><td>GPP 발적(급성재발)이 있는 환자,
공개, 다기관, 단</td><td>단회 정맥 투여(10 mg/kg)
최대10명</td><td></td></tr>
</table>

	일군 시험		

(약동학 및 면역원성 평가)





•스페솔리맙에 대한 개개 혈장 농도 시간 프로파일은 다음 그림에 표시되어 있으며 그 개개 및 기하 평균 PK 파라미터는 아래 표에 제시되어 있다

ADA는 활성 GPP 환자에서 스페솔리맙의 혈장 시간 농도 프로파일에 영향을 미친다고 여겨진다. ADA가 음성인 환자(n=3)에서 기하 평균 청소율은 0.19L/day였으며 겉보기 최종 반감기는 24일(3.4주) 가량이었다. 항정상태 분포용적은 5.85L였다. ADA가 양성인 환자(n=3)에서 겉보기 최종 반감기는 대체로 더 짧았으며 환자 간 변동성은 더 컸다. 그에 상응하여 이렇게 ADA가 양성인 환자에서 평균 청소율은 더 높았으며 평균 AUC는 더 낮았다. Cmax 값은 ADA가 음성인 환자와 ADA가 양성인 환자 가운데 동등하였다

표 13 GPP 환자에서 10mg/kg을 단회 정맥 내 주입한 후 스펙솔리맙의 개개 및 기하 평균 PK 파라미터

Patient #	ADA status	$AUC_{0-\infty}$ [μg·day/mL]	AUC_{0-tn} [μg·day/mL]	C_{max} [μg/mL]	$t_{1/2}$ [day]	CL [L/day]	V_{ss} [L]
2100103	NEG	2330	2290	166	25.2	0.233	7.13
3101001	NEG	3070	3040	218	21.5	0.230	6.37
8001001	NEG	1910	1830	196	25.3	0.135	4.40
	Gmean	3030	2990	192	23.9	0.191	5.85
	gCV%	26.3	26.3	13.8	9.2	30.5	25.6
Patient #	**ADA status**	**$AUC_{0-\infty}$ [μg·day/mL]**	**AUC_{0-tn} [μg·day/mL]**	**C_{max} [μg/mL]**	**$t_{1/2}$ [day]**	**CL [L/day]**	**V_{ss} [L]**
2100104	POS	2680	2670	208	15.8	0.306	6.45
8001003	POS	1690	1600	228	6.06	0.402	3.70
8001004	POS	1330	1040	208	6.17	0.438	3.61
	Gmean	1820	1650	214	8.4	0.377	4.42
	gCV%	36.9	49.9	5.3	59.2	18.8	38.7
For All Patients	Gmean	2360	2220	203	14.2	0.268	5.08
	gCV%	41.1	49.8	11.1	75.8	45.7	31.0

(약력학적 결과)

• 혈청 내의 단백질 생체표지자:

C스펙솔리맙에 대한 이 개념 증명 시험에서 나온 생체표지자 결과를 통해 중등증 내지 중증 GPP의 치료를 위한 IL-36R의 치료적 표적화가 뒷받침된다. 스펙솔리맙을 단회 정맥 내 투여한 결과 비병변성 피부 대비 병변성 피부에서의 생체표지자 및 염증성, 호중구성, 선천적, 그리고 Th1/Th17 경로와 연관된 혈청 생체표지자가 강하고 빠르게 하향 조절되었다. 이러한 감소는 임상적 질환 중증도의 감소와 상관관계가 있었으며, 이를 통해 GPP 환자의 피부 및 혈액에서 IL-36 경로를 억제하는 것의 중요성이 강조된다.

(면역조직화학)

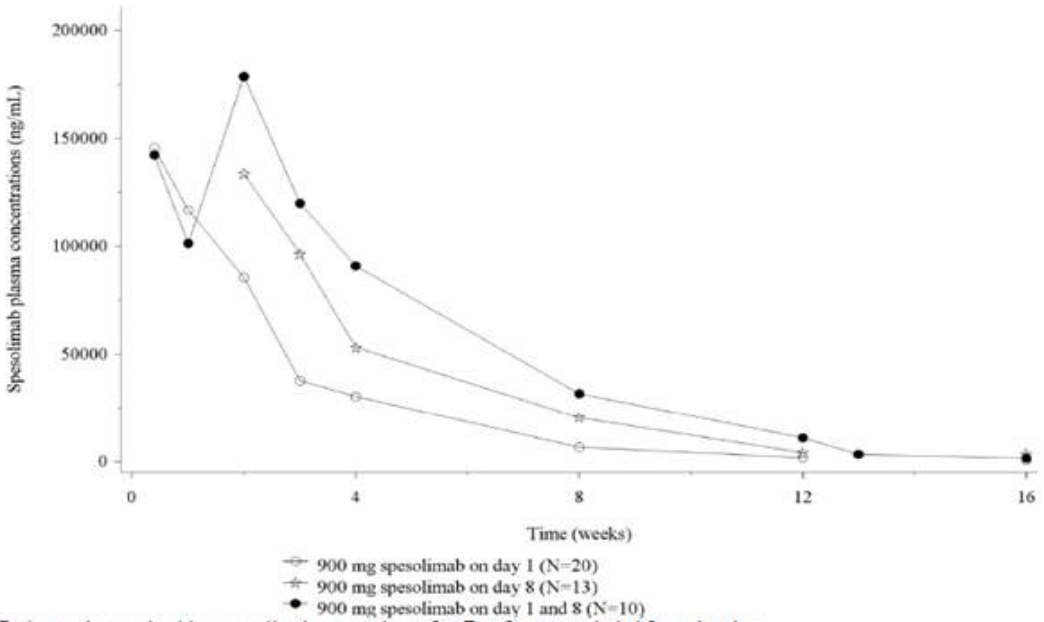
• 베이스라인 시 면역조직화학 생체표지자의 농도 차이는 연구한 거의 모든 파라미터와 관련하여 비병변성 검체 대비 병변성 검체에서 명백했으며, 비병변성 검체 대비 병변성 검체에서 연구한 모든 생체표지자의 농도가 더 높았음. 하지만 Ki67은 비병변성 및 병변성 피부 생검에서 유사. 또한 베이스라인 시 비병변성 검체보다 병변성 검체에서 표피가 더 두꺼웠음. 병변성 검체에서 베이스라인부터 제7일까지 면역조직화학 생체표지자에 대한 평균 절대값의 변화(감소)는 CD11+ DC(표피), 호중구 엘라스타아제(NE)가 발현된 세포(진피 및 표피), IL-36(진피), 그리고 각질형성세포내의 리포칼린-2(진피 및 표피)와 관련하여 명백하였다. 병변성 검체에서 베이스라인부터 제7일까지 면역조직화학 생체표지자에 대한 평균 절대값의 변화(증가)는 IL-36(표피), Ki67(진피 및 표피)과 관련하여 명백했으며 베이스라인 시보다 제7일에 표피가 더 두꺼웠음. 제1주에 NE가 발현된 세포 및 리포칼린-2가 발현된 세포의 병변성 피부가 감소한 것은 질환의 임상적 중증도 감소를 동반(즉, GPPASI 농포 중증도, GPPASI 점수, 그리고 GPpustASI 점수의 변화에 근거함).

2상	1368-0013 (핵심) EffisayilTM1	중등증 내지 중증 강도의 급성 악화(flare)가 있는 전신성 농포건선 (GPP) 환자 남성 및 여성 GPP 환자 총 53명은 제1일에 스펙솔리맙 900mg i.v.(환자	: 2개(제1일의 스펙솔리맙 900mg i.v. 및 위약)인 무작위배정, 위약 대조, 이중 눈가림, 평행군, 단일 용량 시험	

		35명) 또는 위약(환자 18명)의 단일 용량을 투여받기 위해 2:1의 비로 무작위 배정		

스페솔리맙을 i.v. 투여한 후의 기하 평균 혈장 농도-시간 프로파일은 그림 4에 표시되어 있다. 해당 시험 동안 제8일 후에 구제 OL i.v. 스페솔리맙 투여를 받았던 환자(N=6)는 이러한 기하 평균 계산에서 제외되었다. 스페솔리맙을 1회 i.v. 투여한 후의 gMean PK 파라미터는 표 16에 나타나 있으며, 제1일 및 제8일에 스페솔리맙을 2회 i.v 투여한 후의 gMean PK 파라미터는 표 17에 나타나 있다. 주입 종료(Cmax) 시의 검체 채취가 없기 때문에 AUC가 약간 과소 추정되었고 CL은 약간 과대 추정되었음에 유의한다.

ADA는 스페솔리맙의 약동학에 영향을 미친다고 여겨진다. ADA가 음성인 환자에서 gMean 청소율은 0.20L/day였으며 겉보기 최종 반감기는 24~25일(3.4~3.6주) 가량이었다. 항정상태 분포용적은 7.11L였으며, 이는 과대 추정되었을 가능성이 있는데 투여 후에 채취한 최초 검체가 투여 종료 시보다는 투여 후 4일째였기 때문이었다. ADA가 양성인 환자에서 겉보기 최종 반감기는 대체로 더 짧았으며 환자 간 변동성은 더 컸다. 그에 상응하여 이렇게 ADA가 양성인 환자에서 gMean 청소율은 더 높았으며 gMean AUC는 더 낮았다.



Patients who received i.v. spesolimab rescue dose after Day 8 were excluded from the plot.
Source data: CTR 1368-0013 [c31523813, Figure 11.2.1.1: 1]; symbol/font sizes were adjusted for better visual clarity.

그림 4 1368-0013의 GPP 환자에서 스페솔리맙 900mg을 1회 또는 2회 i.v. 투여한 후의 기하 평균 혈장 농도-시간 프로파일(선형 눈금)

표 16 GPP 환자에서 제1일이나 제8일에 900mg으로 단회 i.v. 투여한 후 스페솔리맙의 기하 평균[gCV %] PK 파라미터

Patient Group	N	$AUC_{0-\infty}$ [μg·day/mL]	AUC_{0-tz} [μg·day/mL]	$t_{1/2}$ [day]	CL [L/day]	V_{ss} [L]
Patients Dosed on Day 1 or Day 8[1]	32[2]	3680 [47.2]	3430 [43.0]	16.8 [87.0]	0.242 [47.6]	7.06 [27.1]
ADA-neg Patients Dosed on Day 1 or Day 8	18	4380 [29.6]	4000 [27.5]	23.7 [17.7]	0.203 [31.2]	7.11 [23.0]
ADA-pos Patients Dosed on Day 1 or Day 8	14	2950 [56.4]	2810 [51.4]	10.8 [123]	0.303 [55.5]	7.00 [32.7]

[1] Includes patients who received 1 spesolimab dose only, i.e. patients randomized to spesolimab who received 1 spesolimab dose at Day 1 only and patients randomized to placebo who received 1 dose of open-label spesolimab at Day 8
[2] Patient #1156002002 and #1156005001were excluded from descriptive statistics due to insufficient number of data points to determine PK parameters
Source data: CTR 1368-0013 [c31523813, Table 11.2.1.1: 1]

표 17 제1일 및 제8일 모두에 스페솔리맙 900mg을 i.v. 투여한 후 스페솔리맙의 기하 평균[gCV %] PK 파라미터

Patient Group	N	AUC_{0-tz} [µg·day/mL]	$t_{1/2}$ [day]
All Patients Dosed on Day 1 and Day 8[2]	9[2]	5840 [50.0]	20.2 [37.2]
All ADA-neg Patients Dosed on Day 1 and Day 8	5	7280 [19.9]	25.3 [11.7]
All ADA-pos Patients Dosed on Day 1 and Day 8	4[2]	4430 [65.8]	15.2 [38.0]

[1] Includes patients randomized to spesolimab who received 2 spesolimab doses, i.e. on Day 1 and open-label spesolimab on Day 8

[2] Patient #184001002 excluded from descriptive statistics due to insufficient number of data points to determine PK parameters

Source data: CTR 1368-0013 [c31523813, Table 11.2.1.1: 2]

면역원성 평가:

무작위 배정된 환자 53명 중 52명은 베이스라인 전후의 ADA 평가가 이용 가능했으며 ADA를 평가할 수 있었다. 이들 환자 52명 중 2명은 제1일에 위약으로 무작위 배정되었으며 해당 시험 동안 아무런 스페솔리맙 치료도 받지 않았다. 이러한 환자 2명에서 나온 ADA 검체 모두는 음성이었다. 환자 총 50명은 해당 시험 동안 적어도 1회의 i.v. 스페솔리맙 치료를 받았고 ADA를 평가할 수 있었으며, 여기에는 제1일에 위약을 투여받았고 제8일에 OL 스페솔리맙을 투여받지 않았지만 제6주에 OL 주게 스페솔리맙을 투여받았던 환자 1명이 포함되었다. 환자 50명 모두 베이스라인 시 음성이었다.

전반적으로 ADA를 평가할 수 있고 스페솔리맙으로 치료를 받은 환자 50명 중 23명(46%)이 치료 후에 ADA가 양성이었으며, 환자 27명(54%)은 해당 시험 기간 내내 ADA가 음성이었다. ADA가 양성인 환자 중 대부분(87%, 총 치료를 받은 환자 중 40%)은 NAb도 양성이었으며 이러한 NAb 상태는 해당 역가 값과 연관된다고 여겨졌다. ADA는 특히 4,000보다 더 큰 역가로 스페솔리맙의 혈장 농도를 낮춘다고 여겨졌다(ISI[c35356518 중 5.2.2.2 항]). 환자 12명(24%)의 최고 역가는 4,000보다 더 컸다.

ADA가 양성인 환자에서 ADA는 2.3주의 중앙값 발현 시간으로 발생했으며 11.7주의 중앙값 시간으로 최고 역가에 이르렀다. NAb가 양성인 환자에서 NAb는 6.7주의 중앙값 발현 시간으로 검출되었다. 해당 시험 종료 시(첫 번째 활성 투여 후 12~17주)에 이러한 ADA는 ADA가 양성인 환자 23명 중 4명에서 해소되었다. 환자 19명(총 치료를 받은 환자 중 38%)은 계속 ADA가 양성이었고, 환자 18 명(36%)은 계속 NAb가 양성이었으며, 환자 12명(24%)의 역가는 4,000보다 더 컸다.

약력학적 결과:

혈청 내의 단백질 생체표지자:

CRP 농도의 감소는 2일째부터 CRP가 상승한(정상 상한치인 10mg/L를 상회함) 환자에서 관찰되었으며 해당 시험 전반에서 지속되었다. 스페솔리맙 투여 결과 중앙값이 -8.9%인 2일째부터 8일째에 -76.4%인 중앙값 쪽으로 베이스라인 대비 CRP 농도의 백분율 변화가 감소하게 되었으며, 이는 중앙값이 97.1%인 4주째에 이르렀다. 이러한 감소는 12주째까지 유지되었다. 스페솔리맙군에서의 감소는 제8일에 위약군보다 더 컸다(중앙값은 -29.7% 대 -76.4%). 호중구 수에서 베이스라인 대비 유사한 감소가 관찰되었다.

피부 RNA

RNA 염기서열결정을 위한 선택적인 피부 생검은 1일째, 8일째 및 57일째에 채취하였다. 유전자 발현 분석의 결과를 통해 다음 내용이 밝혀졌다. 베이스라인 시의 유전자 발현 분석을 통해 비병변성 피부 생검 대비 병변성 피부 생검에서 차등적으로 발현되었던 유전자 5,208종(2,861종은 감소함, 2,347종은 감소함)이 규명되었다(보정된 p는 0.05 이하, 1 이상의 배수 변화). 베이스라인과 비교했을 대 스페솔리맙 투여 후 유의한 수의 유전자가 조절되었으며, 각각 1주째 및 8주째에 유전자 946종(324종은 감소함, 622종은 상승함) 및 유전자 2,540종(1,115종은 감소함, 1,425종은 상승함)이었다. 8주째에 전염증성 전달물질(예를 들어 IL1B, IL6), 호중구 동원(예를 들어 CXCR1, CXCR2), 각질형성세포로 매개된 염증 및 증식(예를 들어 IL20), IL36 리간드(IL36A, IL36B, IL36G)와 관련된 유전자의 유의한 감소가 관찰되었다. 이러한 발현 수준의 변화는 유효성 평가변수의 호전과 동시에 일어났다.

결론:

ADA가 음성인 환자에서 기하 평균 청소율은 0.20L/day였으며 겉보기 최종 반감기는 24~25일(3.4~3.6주) 가량이었다. ADA가 양성인 환자에서 겉보기 최종 반감기는 대체로 더 짧았으며 환자 간 변동성은 더 컸다. 그에 상응하여 이렇게 ADA가 양성인 환자에서 gMean 청소율은 더 높았으며 gMean AUC는 더 낮았다.

	스페솔리맙을 투여한 결과 GPP 발병과 연관된 병변성 피부 생체표지자가 강하게, 그리고 지속적으로 감소하게 되었다. 스페솔리맙을 투여한 후 CRP 및 호중구 농도가 유의하게 감소한 것은 임상적 호전과 동시에 일어났다.

6.4.2 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학 시험(PK)과 최초 내약성

6.4.2.1 흡수, 분포

건강한 시험대상자에서 i.v. 주입한 후 스페솔리맙의 약동학은 다음의 시험 5건으로 그 특성이 규명되었다: SRD(1368-0001), MRD(1368-0002), s.c. 생체이용률(1368-0003, i.v. 1개군), 일본인에서의 단일 용량 PK(1368-0009), 중국인에서의 단일 용량 PK(1368-0043). 스페솔리맙 i.v.에 대한 약동학적 정보는 0.01mg/kg부터 20mg/kg까지의 단일 용량인 체중 기반 투여에 더하여 300mg 내지 1,200mg의 고정된 투여와 관련해서 얻어졌다

단일 i.v. 용량을 투여한 후의 PK 자료를 통해 스페솔리맙에 대한 표적 매개 약물 분포(TMDD)가 시사된다. 0.01mg/kg부터 0.3mg/kg까지의 더 낮은 용량으로 청소율 및 겉보기 제거 반감기 모두 용량 의존적이었으며, 전신 노출(AUC)은 용량에 따라 용량 비례적인 것보다 더 크게 증가하였다(2.1.1항 중 표 3). 해당 비선형적 제거 경로의 포화는 0.3mg/kg 용량 주변에서 일어났는데 스페솔리맙의 AUC는 0.3mg/kg부터 20mg/kg까지의 용량에 따라 거의 선형적으로 증가했고 CL 및 최종 반감기는 용량과 무관했기 때문이다(표 37). 선형적인 용량 범위(0.3mg/kg 이상)에서 이용 가능한 모든 단일 i.v. 용량 자료를 통합했을 때 건강한 시험대상자에서의 gMean(gCV%) 겉보기 최종 t1/2, CL, 그리고 Vss는 각각 28.8(25.1%)일, 0.146(23.3 %)L/day, 그리고 5.94(23.4%)L였다(표 37).

4주 동안 스페솔리맙을 매주 1회 i.v. 투여한 후 스페솔리맙의 Cmax 및 AUC는 시험된 용량 범위인 3mg/kg 내지 20mg/kg 전반에서 용량 비례적이었다. 스페솔리맙의 반감기 값에서 예상된 것처럼 매주 4회 투여한 후 항정상태에는 이르지 않았다.

GPP 환자에 있어 스페솔리맙의 약동학

GPP 환자에서 i.v. 주입한 후 스페솔리맙의 약동학은 다음의 시험 2건으로 그 특징이 규명되었다: 개념 증명 시험 1368-0011 및 핵심 시험 1368-0013. 스페솔리맙을 단회 i.v. 투여한 후의 PK 파라미터는 표 37에 요약되어 있다. 이러한 PK 결과는 이들 시험 2건 가운데 대체로 동등하였다. 1368.0025에서 환자는 스페솔리맙을 s.c. 투여받고 있었으며 환자 9명만이 재발되는 악화로 인해 스페솔리맙을 i.v. 투여받았음에 유의한다. NCA를 통한 스페솔리맙의 PK 분석은 제한적인 검체 채취와 s.c. 스페솔리맙의 배경 치료로 인해 시험 0025에서 평가하지 않았다.

GPP 환자에서 특히 더 높은 역가(4,000보다 더 큼)로 ADA가 형성된 것은 일부 환자에서 유리형 스페솔리맙 농도가 감소하는 원인이 되었다(세부사항에 대해서는 ISI[c35356518] 참고). 이는 ADA가 대체로 스페솔리맙의 PK에 미미한 영향을 미쳤던 건강한 시험대상자와 대조를 이룬다. ADA가 음성인 환자에서 gMean(gCV%) CL의 평균은 0.201(30.4%)L/day였으며 겉보기 최종 반감기는 23.8(16.6%)일이었다. ADA가 양성인 환자에서 다음처럼 CL은 더 높았고 겉보기 최종 반

표 36 0.3mg/kg 이상의 용량으로 건강한 시험대상자에서 단일 i.v. 용량을 투여한 후 스페솔리맙의 gMean(gCV%) 약동학적 파라미터

Study	Dose	N	$AUC_{0-\infty}$ (μg·day/mL)	C_{max} (μg/mL)	CL (L/day)	$t_{1/2}$ (day)	Vss (L)
1368-0001	0.3 mg/kg	4	127 (6.05)	6.63 (3.28)	0.187 (8.81)	20.4 (11.9)	6.02 (4.48)
	1 mg/kg	6	563 (26.2)	20.3 (13.6)	0.147 (38.4)	33.5 (55.4)	7.13 (21.6)
	3 mg/kg	6	1260 (6.81)	60.6 (7.17)	0.193 (8.20)	25.8 (13.3)	7.32 (13.3)
	6 mg/kg	6	3380 (15.6)	153 (12.7)	0.157 (16.7)	33.9 (18.7)	7.20 (17.5)
	10 mg/kg	4	5080 (18.9)	235 (2.79)	0.155 (8.45)	29.3 (26.3)	6.26 (19.8)
1368-0002	20 mg/kg	6	10500 (19.2)	490 (29.0)	0.163 (17.7)	35.2 (15.2)	7.84 (17.6)
1368-0003	300 mg	11	2280 (16.0)	114 (18.0)	0.132 (16.0)	27.1 (17.1)	5.34 (13.5)
1368-0009	300 mg	6	1890 (19.9)	99.7 (10.4)	0.159 (19.9)	27.7 (10.2)	6.19 (18.1)
	600 mg	5	3930 (18.4)	193 (17.9)	0.153 (18.4)	34.2 (9.33)	6.97 (11.9)
	1200 mg	5	7060 (18.0)	400 (12.9)	0.170 (18.0)	29.5 (23.6)	6.60 (11.6)
1368-0043	450 mg	10	3380 (17.5)	176 (12.5)	0.133 (17.5)	25.2 (26.3)	5.00 (8.96)
	900 mg	9[1]	6960 (19.2)	370 (15.1)	0.129 (19.2)	28.3 (19.5)	5.06 (16.9)
	1200 mg	10	10300 (21.1)	504 (17.3)	0.116 (21.1)	29.4 (21.7)	4.54 (21.8)
Total		88	--	--	0.146 (23.3)	28.8 (25.1)	5.94 (23.4)

감기는 더 짧았으며 환자 간 변동성은 더 컸다: 각각 gMean(%gCV) CL은 0.315(50.9%)L/day였으며 겉보기 최종 반감기는 10.3(111%)일이었다. CL은 시험 1368-0013에서 주입 종료(Cmax) 시의 검체 채취가 없음으로 인해 약간 과대 추정되었음에 유의한다. gMean(gCV%) 항정상태 분포용적은 6.7(30.1%)L였으며, 이는 ADA가 음성인 환자와 ADA가 양성인 환자 가운데 동등하였다.

통합된 집단 PK 분석에서 체중이 70kg 나가는 대표적인 ADA 음성의 GPP 환자와 관련하여 95% CI와 함께 모델로 추정된 CL, 겉보기 최종 반감기, 그리고 항정상태 분포용적은 각각 0.184(0.175, 0.194)L/day, 25.5(24.4, 26.3)일, 그리고 6.39(6.17,6.70)L였음. 이러한 추정치는 CL이 1368-0013에서 NCA를 통해 약간 과대 추정되었음을 고려했을 때 NCA 평가와 대체로 잘 일치한다. 스페솔리맙 900mg을 단회 i.v. 투여한 후 ADA가 음성인 환자에서 모델로 예상된 AUC0-∞ 및 Cmax(중앙값, 95% CI)는 4,750(4,510, 4,970) μg・day/mL 및 238(218, 256) μg/mL였다.

GPP 환자(ADA가 음성임)와 비교했을 때 NCA 평가를 근거로 건강한 시험대상자에서의 청소율은 20% 가량 더 낮은 경향이었으며 겉보기 최종 반감기는 더 길다고 여겨졌다. GPP 환자에서 이렇게 CL이 더 높은 것과 관련한 기전은 분명하지 않다. 건강한 시험대상자와 GPP 환자 가운데 이렇게 잠재적인 청소율의 차이가 집단 PK 모델에서 포착되지 않았음에 유의한다. 이는 최종 모델에서 TMDD 청소율을 제거한 것과 그 결과 생긴 건강한 시험대상자에서 약간 과대 추정된 CL과 관련이 있을 수 있다(3.1.1항의 고찰 참고. TMDD를 포함한 이전의 모델에서 건강한 시험대상자는 대표적인 GPP 환자보다 선형적인 CL이 거의 20% 가량 더 낮았으며, 이는

NCA 분석과 일관되었다.

표 37 GPP 환자에서 단일 i.v. 용량을 투여한 후 스페솔리맙의 gMean(gCV%) 약동학적 파라미터

Study	Dose	ADA status	N	$AUC_{0-\infty}$ [μg·day/mL]	C_{max} [μg/mL]	CL [L/day]	$t_{1/2}$ [day]	V_{ss} [L]
1368-0011	10 mg/kg	Total	6	2350 (41.1)	203 (11.1)	0.268 (45.7)	14.2 (75.8)	5.08 (31)
		ADA-	3	3030 (26.3)	192 (13.8)	0.191 (30.5)	23.9 (9.18)	5.85 (25.6)
		ADA+	3	1820 (36.9)	214 (5.3)	0.377 (18.8)	8.38 (59.2)	4.42 (33.7)
1368-0013	900 mg	Total	32	3680 (47.2)[2]	--[1]	0.242 (47.6)[2]	16.8 (87.0)	7.06 (27.1)
		ADA-	18	4380 (29.6)[2]	--[1]	0.203 (31.2)[2]	23.7 (17.7)	7.11 (23.0)
		ADA+	14	2950 (56.4)[2]	--[1]	0.303 (55.5)[2]	10.8 (123)	7.00 (32.7)
All		Total	38	--	--	0.246 (46.8)	16.4 (84.4)	6.7 (30.1)
		ADA-	21	--	--	0.201 (30.4)	23.8 (16.6)	6.91 (23.8)
		ADA+	17	--	--	0.315 (50.9)	10.3 (111)	6.45 (37.1)

[1] plasma samples not collected at the end of infusion for PK; Cmax could not be determined.
[2] AUC slightly under-estimated and CL slightly over-estimated as plasma samples not collected at the end of infusion. The earliest sample was 3 days or one week after the dosing.
Data source: Table 13, Table 16, and [c36360439, Table 4.2.6]

6.4.2.2 대사, 배설, 및 소실

별도의 대사 또는 배설 시험은 수행되지 않았다

6.4.3 내인적 인자의 영향

내인성 인자:

- 신체 치수(총 체중)
- 인구 통계: 연령, 성별, 인종 및 민족
- 질환 상태(건강한 자원자 아니면 GPP, PPP, UC 또는 AD 환자) 및 GPP의 베이스라인 질환 중증도(GPPASI, GPPPGA)
- 신장의 기능(CKD-EPI 등식을 사용한 eGFR) 및 간 기능(아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 및 빌리루빈 모두에 근거하는 미국 국립 암 연구소(NCI) 장기 기능장애 협력 그룹(ODWG) 분류)
- 베이스라인 알부민, 베이스라인 총 빌리루빈, 베이스라인 및 연속적인 CRP
- ADA 및 NAB: 유무, ADA의 역가

6.4.4 외인적 인자의 영향

• 면역억제제 또는 경구 코르티코스테로이드를 비롯한 병용약물.

관심 대상인 연속형 공변량의 분포는 표 38에 요약되어 있다. 시험대상자의 연령은 18세부터 76세의 범위에 이르렀고 그 중앙값은 44세였으며, 체중의 범위는 42.2kg부터 164kg까지 이르렀고 그 중앙값은 71.3kg이었다. GPP 집단의 중앙값(범위) 연령 및 체중은 각각 40.5(21, 69)세 및 67.5(42.2, 164)kg이었다. 다른 시험대상자군에서 관찰된 것보다 GPP 시험대상자에서 중앙값 CRP가 더 높았고 그 범위는 훨씬 더 넓었다(23.0(0.200, 277), 중앙값(범위)). eGFR의 범위는 39.9부터 145까지 이르렀으며 그 중앙값은 103mL/min/1.73m2였다. GPP 집단에서의 중앙값(범위) eGFR은 108(53.3, 127)mL/min/1.73m2였다. eGFR 값을 근거로 집단 PK 분석에 포함된 시험대상자 557명 중 418명(75%)은 신장의 기능이 정상이었고, 127명(23%)은 경증 신장기능부전을 나타냈으며, 12명(2%)은 중등증 신장기능부전을 나타냈다. 집단 PK 데이터세트에서 중증 신장기능부전을 나타낸 시험대상자는 없었다.

관심 대상인 범주형 공변량은 표 39에 요약되어 있다. 남성 및 여성 시험대상자는 대체로 균형을 이루었다. 백인 및 아시아인은 집단 PK 평가에 포함된 시험대상자 중 대부분을 구성했지만 흑인 시험대상자 12명, 아메리칸 인디언이나 알래스카 원주민 1명, 그리고 인종 정보가 결측인 시험대상자 13명은 예외였다. 거의 모든(99.5%) 시험대상자가 간 기능이 정상이었거나 경증 간 장애를 나타냈다. 해당 데이터세트에 포함된 상이한 질환 상태 중 33%는 건강한 시험대상자였고, 10.4%는 GPP 시험대상자였으며, 17.2%는 UC 시험대상자였고, 32.9%는 PPP 시험대상자였으며, 6.5%는 AD 시험대상자였다. 항약물 항체(ADA)의 존재는 해당 분석 집단 중 33.2%에서 관찰되었으며, 가장 큰 비율은 GPP 시험대상자(56.9%)에서 나타났고 PPP 시험대상자(45.4%)가 뒤따랐다.

병용약물에 대한 평가에는 면역억제제(아자티오프린, 메르캅토푸린, 메토트렉세이트, 사이클로스포린) 및 경구 코르티코스테로이드가 포함되었다. 이들 병용약물은 시험대상자가 안정적인 베이스라인 용량을 투여받고 있었거나 스페솔리맙 치료 중에 구제 치료로 복용되었고 해당 시험의 나머지 동안 일관되게 사용되었던 경우 고려하였다. 시험대상자 총 18명이 면역억제제를 투여받았고 34명이 경구 코르티코스테로이드를 투여받았다.

이렇게 선별된 공변량 가운데 체중은 청소율 및 용적 파라미터에 대해 고정된 대비성장측정계수로 최종 모델에 포함되었다. 이러한 체중 영향의 규모를 통해 대표적인 70kg 환자와 비교하여 더 가벼운 환자의 경우 AUC 가 더 높을 수 있는 반면 더 무거운 환자의 경우 AUC가 더 낮을 수 있다고 시사된다. 체중이 54.5kg인 환자는 AUC가 25% 더 높을 수 있고 체중이 97kg인 환자는 AUC가 25% 더 낮을 수 있으며, 양쪽 모두 임상적으로 유의미하리라 예상되지 않는다. 더 극심한 경우에서 체중이 40kg인 GPP 환자는 대표적인 환자보다 AUC가 60% 가량 더 높을 수 있고 Cmax가 75% 가량 더 높을 수 있다. 이 경우에서 예상되는 노출(AUC0-∞의 경우 4,750*1.6=7,600 μg・day/mL 및 Cmax의 경우 238*1.75=416.5 μg/mL)은 아직도 충분히 안전했고 내약성이 우수했던 시험 1368-0002에서 20mg/kg qw IV(×4회 투여)에 따른 노출(관찰된 gmean(gCV%)은 AUC0-tz의 경우 33,800(10.2%) μg/mL이며 Cmax의 경우 826(15.8%) μg/mL임) 이내에 있다. 체중이 40kg인 이 환자가 제8일에 선택적인 두 번째 투여를 받는다면 예상되는

표 38 집단 PK 모델에 대한 연속형 베이스라인 공변량 요약

Variable	n	Mean	Median	SD	Min / Max
All data					
Weight (kg)	557	73.9	71.3	17.5	42.2 / 164
Height (cm)	557	169	168	10.5	130 / 205
Age (year)	557	43.7	44.0	13.4	18.0 / 76.0
Albumin (g/L)	511	43.7	44.0	3.86	24.0 / 54.3
Total bilirubin (mcmol/L)	557	8.57	7.00	5.04	1.71 / 44.5
C-reactive protein (mg/L)	557	11.3	3.00	31.5	0.100 / 277
eGFR (mL/min/1.73m^2)	557	101	103	17.5	39.9 / 145
Subject Type: HV					
Weight (kg)	184	72.7	71.8	11.8	50.6 / 110
Height (cm)	184	173	172	9.12	153 / 205
Age (year)	184	35.5	35.0	7.89	18.0 / 51.0
Albumin (g/L)	138	44.4	44.3	3.06	36.3 / 54.3
Total bilirubin (mcmol/L)	184	11.3	10.3	5.61	1.71 / 44.5
C-reactive protein (mg/L)	184	3.75	3.00	3.84	0.100 / 36.1
eGFR (mL/min/1.73m2)	184	108	109	12.9	77.0 / 136
Subject Type: GPP					
Weight (kg)	58	71.6	67.5	23.5	42.2 / 164
Height (cm)	58	163	163	9.73	142 / 187
Age (year)	58	42.2	40.5	11.3	21.0 / 69.0
Albumin (g/L)	58	40.4	41.0	5.36	24.0 / 51.0
Total bilirubin (mcmol/L)	58	9.55	7.90	6.13	2.00 / 36.0
C-reactive protein (mg/L)	58	61.2	23.0	74.8	0.200 / 277
eGFR (mL/min/1.73m2)	58	104	108	18.1	53.3 / 127

Data source: population PK report [c35520225, Table 10]

AUC 및 Cmax의 경우 여전히 1368-0002에서 관찰된 노출 이내에 있을 것이다. 반면에 체중이 160kg인 GPP 환자는 대표적인 환자보다 AUC가 50% 가량 더 낮을 수 있고 Cmax가 55% 가량 더 낮을 수 있다. 이 경우에서 악화 증상이 지속된다면 첫 투여한 지 1주 후에 부가적인 900mg 용량을 투여할 수 있으며, 그 결과 AUC 및 Cmax는 단회 투여한 후 대표적인 환자에서의 것과 동등하게 된다. 전반적으로 체중의 환자 간 변동성은 제안되는 용법·용량하에 임상적

표 39 집단 PK 모델에 대한 범주형 베이스라인 공변량 요약(수, 백분율)

	All[1]	Healthy Volunteers[2]	GPP patients
Sex			
Total	557 (100%)	184 (100%)	58 (100%)
Male	260 (46.7%)	111 (60.3%)	20 (34.5%)
Female	297 (53.3%)	73 (39.7%)	38 (65.5%)
Race			
Total	557 (100%)	184 (100%)	58 (100%)
White	395 (70.9%)	157 (85.3%)	26 (44.8%)
Asian	136 (24.4%)	25 (13.6%)	31 (53.5%)
Black	12 (2.2%)	2 (1.1%)	0 (0%)
American Indian or Alaska Native	1 (0.2%)	0 (0%)	0 0%)
missing	13 (2.3%)	0 (0%)	1 (1.7%)
Hepatic Impairment[3]			
Total	557 (100%)	184 (100%)	58 (100%)
Normal	528 (94.8%)	174 (94.6%)	50 (86.2%)
mild	26 (4.7%)	8 (4.3%)	7 (12.1%)
moderate	3 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (1.7%)
severe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Concomitant Medications[4]			
Total[5]	585 (100%)	184 (100%)	62 (100%)
None	533 (91.1%)	184 (100%)	58 (93.5%)
Immunosuppressants[6]	18 (3.1%)	0 (0%)	4 (6.5%)
Oral Corticosteroids[7]	34 (5.8%)	0 (0%)	0 (0%)

으로 유의미한 것으로 보이지 않았다.

다른 공변량은 해당 임상시험으로 시험된 범위 이내에서 스페솔리맙의 PK에 영향을 미친다고 밝혀지지 않았다. 중국인 PK 시험(1368-0043)에서 나온 결과는 이의 늦은 가용성으로 인하여 집단 PK 평가에 포함되지 않았음에 유의한다. 따라서 집단 PK 분석을 보완하기 위해 시험 1368-0001, 1368-0002, 1368-0003, 1368-0009, 그리고 1368-0043에서의 NCA 평가를 근거로 건강한 백인, 일본인과 중국인 자원자 간의 PK 비교를 실시하였다. 체중에 대해 보정한 후 백인, 일본인과 중국인 간의 PK는 대체로 동등하며, 이는 집단 PK 분석에서 인종 영향이 없는 것과 일관된다.

6.4.5 약력학시험

간접적인 표적 결합

대식세포 염증성 단백질(MIP)-1β 또는 TNFα에 대한 억제로 측정한 말초 인터루킨(IL)-36R의 결합은 스페솔리맙 3mg/kg 이상의 단일 용량을 투여한 후 포화되었다. MIP-1β 및 TNFα 모두에 대한 백분율 억제는 10주까지의 전체 시간 경과 동안 베이스라인과 비교하여 적어도 94%였음

생체표지자

시험 1368-0013 생체표지자 자료에서 나온 초기 결과를 근거로 시험 1368-0011 및 1368-0013에서의 생체표지자 결과는 일관되었다. 스페솔리맙 치료로 혈청 CRP 농도의 지속된 감소가 관찰되었다. 피부 유전자 발현 분석을 통해 베이스라인 시 비병변성 피부 대비 병변성 피부에서 유의하게 발현된 유전자가 규명되었다. 스페솔리맙 투여 후 1주째에 호중구 이동, 전염증성 사이토카인, Th1/th17으로 매개된 사이토카인, 선천적인 면역반응 및 각질형성세포 증식과 관련된 유전자나 경로가 유의하게 감소하였다. 시험 1368-0013에서 8주째의 부가적인 측정을 통해 더 현저한 감소가 나타났다. 전반적인 생체표지자 변화는 임상적 중증도의 감소와 연관되어 있음.

6.4.6 면역원성

시험 1368-0013에 참여한 GPP 악화 환자에서, 항약물 항체(ADA)가 형성되었고 발생 시간 중앙값은 스페솔리맙 투여 후 2.3주였다. 스페솔리맙 900 mg i.v. 투여 후, 환자 중 총 24.0%(ADA 평가 가능 환자 50명 중 12명)는 시험 종료 시점까지(제12~17주) >4000의 최대 역가를 나타냈다. 여성이 더 높은 면역원성 반응을 나타냈다. 역가 수치가 >4000인 환자의 백분율은 각각 여성에서 30%였고 남성에서 12%였다. 시험 1368-0013에서, GPPGA 농포형성 하위점수 0과 GPPGA 총점 0 또는 1을 달성한 환자는 ADA가 존재할 때에도 시간이 지남에 따라 스페솔리맙의 이러한 치료 효과를 대체로 유지하였다. ADA 양성 샘플 중, 역가 수치가 >4000인 샘플(모두 NAb 양성)만 일부 환자에서 스페솔리맙 혈장 농도에 영향을 미치는 것으로 관찰되었고 이는 잠재적인 임상적 관련성이 있을 수 있다.

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
2상	EffisayilTM 1: 1368-0013	다기관, 눈가림, 위약대조	중등증 내지 중증 강도의 급성 악화(flare)가 있는 전신성 농포건선 (GPP) 환자	단회 정맥(i.v.) 점적주입 위약 또는 시험약 450mg	단회투여 12~18주까지 평가, 장기영향 평가 별도수행	유효성: GPPGA(전신 농포성 건선에 대한 의사의 전반적 평가) 안전성 등	<유효성> - 1차 평가변수: 제 1 주에 육안으로 보이는 농포 없음을 나타내는 GPPGA 농포형성 하위점수가 0인 비율 차 48.7(스페솔리맙 54.3%, 위약 5.6%) - 주요2차 평가변수: 제 1 주에 전신성 농포건선에 대한 의사의 전반적 평가

			총 53명 (치료군: 위약군 =2:1) (35명, 18명)		*		(GPPGA) 점수가 0 또는 1에 도달 비율차 31.7%(스페솔리맙 42.9%, 위약 11.1%) <안전성> - 위약군 및 치료군의 AE 및 SAE 발생 비율이 유사함

*장기임상시험 EffisayilTM 2: 1368-0013의 연장시험

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(Effisayil™)

Effisayil™ 1: 중등증 내지 중증 강도의 급성 악화(flare)가 있는 전신성 농포건선 (GPP) 환자를 대상으로 BI 655130의 단회 정맥 투여의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하는 다기관, 이중 눈가림, 무작위배정, 위약-대조 제2상 시험

⇨ 스페솔리맙 단회투여 시험대상자들은 위약에 비해 통계적으로 유의하고 더 높고 임상적으로 의미 있는 GPPGA 개선을 나타냄.

- **목적**

(1차 목적) 중등증 내지 중증 강도의 급성 악화(flare)가 있는 전신성 농포건선 (GPP) 환자를 대상으로 위약과 비교하여 BI 655130 의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가

(2차 목적) 중등증 내지 중증 강도의 급성 악화가 있는 전신성 농포건선 (GPP) 환자에서 BI 655130 의 약동학 (PK), 항-약물 항체 (ADA), 약물유전체학 (PG)을 조사하고 및 특정 생체표지자를 탐색

- **시험기관**: 12개국 37개 기관, 국내에서 임상승인은 되었으나 실제 수행된 피험자는 없음
- **대상 질환 및 시험대상자수** : 본 시험은 중등증 내지 중증 강도의 급성 악화가 있는 GPP 환자 **(피험자수)**

- 총 53명 (치료군: 위약군 =2:1) (35명, 18명)

정의된 검정 전략의 적용 (7.2 항 참조)을 기반으로, 일차 및 주요 이차 평가변수 모두에 대한 시험 대상자 수 평가를 위해 시뮬레이션 기반 검정력 산출이 수행되었다. 이러한 목적으로 두 평가변수의 상관관계는 POC 시험 1368.11 의 유효성 자료에서 도출된 0.65 로 설정된다.
제 1 주에 GPPGA 농포형성 하위점수 0 을 달성한 환자 비율에서 및 별도로 제 1 주에 GPPGA 점수 (0, 1)을 달성한 환자 비율에서 BI 655130 의 효과는 각각 위약과 대비하여 비교할 것이다. BI 655130 치료의 1 주 후에 60% 이상의 환자가 완전한 GPPGA 농포형성 하위점수 0 을 달성하고 60% 이상의 환자가 GPPGA 점수 0 또는 1 을 달성할 것으로 예상된다. 이에 비해 위약 환자의 10%만이 제 1 주에 각 일차 평가변수 및 주요 이차 평가변수에 반응을 보일 것으로 예상된다.
제 1 주에 GPPGA 농포형성 하위점수 0 을 달성한 환자 비율인 일차 평가변수 및 제 1 주에 GPPGA 점수 0, 1 을 달성한 환자 비율인 주요 이차 평가변수에 대한 임상적으로 유의한 차이를 검출하기 위한 아래의 검정력 추정치는 51 명의 시험대상자 수 (2:1 비율) 및 단측 제 1 종 오류 =0.025 에 대한 R 버전 3.3.2 를 사용하여 도출되었다.
그 결과는 표 7.7:1 에 제시되어 있다.

따라서 총 51 명의 시험대상자수에서 일차 평가변수 및 주요 이차 평가변수에 대한 반응률이 각각

BI 655130 에서 0.6 및 위약에서 0.1 이고 제 1 종 오류가 <0.025 (단측)이라 예상할 때, 본 시험은 전체 검정력 93.9%로 일차 평가변수 및 주요 이차 평가변수 모두 동시에 위약 대비 BI 655130의 효과를 검출할 수 있을 것이다.

• **주요 선정기준 및 임상 설계**

(선정기준)

- 다음의 출현으로 정의된, 중등증 내지 중증 강도의 급성 GPP 악화가 나타난 환자: GPPGA 총점 ≥3점(중등증), 및 새로운 농포의 존재(새로운 농포 출현 또는 농포의 악화), 및 GPPGA 농포형성 하위점수 ≥2점(경증), 및 체표면적(BSA)의 ≥5%가 홍반으로 덮혀 있고 농포가 존재

(임상 디자인)

- 2상, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 위약 대조
- 스크리닝(5W)/ 위약 대조기간: 1차 평가변수(W1) + 종료(W12~28)
- 제 1 주/제 8 일 방문 시 일차 평가변수 및 주요 이차 평가변수를 평가한다.

· 완화 치료를 받지 않았고 Wk1 에 GPPGA ≥ 2 및 GPPGA 농포형성 하위점수 ≥2 인 환자는 공개 BI655130 900 mg 의 단회 i.v. 투여로 치료 받는 데 적합할 것이다. 무작위배정된 모든 환자는 일정표에 설명된 대로 후속 방문부터 시험 종료 (EoS)까지 지속할 것이다. Wk1 (D2-D7) 동안 완화 약물을 투여받는 환자가 모든 후속 방문에 참석할 의사가 없다면 V9 (Wk1), V12 (Wk4) 및 EoS (V14 또는 V15 또는 해당하는 경우 V16)의 평가가 권장되며, 최소한 조기 EoS 방문이 권장된다.



· Wk1/D8 이후 추적관찰 기간까지, D1 에 BI 655130 또는 D1 에 위약, 또는 D8 에 완화약물 또는 OL BI 655130 을 사용하여 이전에 임상 반응 (GPPGA 0 또는 1)을 달성했던 환자에서 GPP 악화가 재발한 경우 (정의는 표 3.1:1 을 참조), BI 655130 900 mg 단회 i.v. 투여를 사용한 구제 치료를 시행해야 한다. 이는 D8~제 12 주 사이 언제든지 예정되거나 예정되지 않은 방문에서 발생할 수 있다. D8 이후 환자가 GPP 악화 재발을 경험한 경우 BI 655130 를 사용한 1 회 구제 용량만이 허용된다. 이후 악화는 의사의 재량에 따라 완화 치료제 (SoC)를 사용하여 치료되어야 한다.

· BI 655130 에 대해 임상적 개선을 달성하고 V14 또는 V15 에 중등증/중증 강도의 악화 증상

이 나타나지 않은 환자는 본 시험을 완료했고(EoS/V14 또는 V15 방문, 아래 참조) OLE 시험에 대한 적합성 기준을 충족한다면 공개 연장 (OLE) 시험 (1368-0025)에 참여한다.
※ (1368-0025)시험은 진행되고 있어 결과보고서는 미제출되었으나, 일부 장기유효성(12주까지) 및 안전성 결과는 제출됨

- **용법·용량**

- 스페비고(450mg) 또는 위약을 단회 infusion(점적) 투여

※ 2상 용량 설정의 근거
1368-0011시험에서 10mg/kg용량 노출수준에서 단회 정맥투여시 지속적인 GPP에 대한 유효성이 확인되었으며 20mg/kg용량으로 시험한 시험 1368-002 및 건강한 일본인 대상 1200mg 고정용량까지 정맥 투여한 시험 1368-009의 안전성 결과 검토시 중대한 이상반응 없이 대체로 양호한 안전성 프로파일을 보임

- **결과**

(인구학적 특성)

1.-15. CTR Main part

Proprietary confidential information © 2021 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Table 10.4.1: 1 Demographic data – RS

		Placebo	Spesolimab	Overall total
Number of patients (N, %)		18 (100.0)	35 (100.0)	53 (100.0)
Sex (N, %)	Male	3 (16.7)	14 (40.0)	17 (32.1)
	Female	15 (83.3)	21 (60.0)	36 (67.9)
Race (N, %)	Asian	13 (72.2)	16 (45.7)	29 (54.7)
	White	5 (27.8)	19 (54.3)	24 (45.3)
Ethnicity (N, %)	Not Hispanic or Latino	18 (100.0)	35 (100.0)	53 (100.0)
Age [years]	Mean (SD)	42.6 (8.4)	43.2 (12.1)	43.0 (10.9)
	Median (min, max)	41.5 (30, 57)	41.0 (21, 69)	41.0 (21, 69)
Age categories (N, %)	<50 years	14 (77.8)	24 (68.6)	38 (71.7)
	50 to <65 years	4 (22.2)	9 (25.7)	13 (24.5)
	≥65 years	0	2 (5.7)	2 (3.8)
Weight [kg]	Mean (SD)	68.75 (26.55)	73.71 (23.95)	72.03 (24.72)
	Median (min, max)	62.90 (36.2, 152.5)	69.30 (47.1, 163.8)	67.00 (36.2, 163.8)
Body mass index [kg/m^2]	Mean (SD)	26.29 (9.62)	27.36 (7.64)	26.99 (8.29)
	Median (min, max)	24.87 (15.7, 53.4)	26.17 (17.4, 54.7)	25.34 (15.7, 54.7)
BMI categories (N, %)	<25 kg/m^2	9 (50.0)	15 (42.9)	24 (45.3)
	25 to <30 kg/m^2	6 (33.3)	10 (28.6)	16 (30.2)
	≥30 kg/m^2	3 (16.7)	10 (28.6)	13 (24.5)
Smoking status (N, %)	Never	14 (77.8)	24 (68.6)	38 (71.7)
	Former	2 (11.1)	2 (5.7)	4 (7.5)
	Current	2 (11.1)	9 (25.7)	11 (20.8)
Renal function based on eGFR/CL$_{CR}$[1] (N, %)	Normal	16 (88.9)	26 (74.3)	42 (79.2)
	Mild	1 (5.6)	6 (17.1)	7 (13.2)
	Moderate	0	1 (2.9)	1 (1.9)
	Severe	0	0	0
	Missing	1 (5.6)	2 (5.7)	3 (5.7)
Hepatic impairment[2] (N, %)	No	18 (100.0)	32 (91.4)	50 (94.3)
	Yes	0	0	0
	Missing	0	3 (8.6)	3 (5.7)

(베이스라인 질환 특성)

Table 10.4.2: 1 GPPGA and GPPASI scores and JDA GPP severity index at baseline – RS

			Placebo	Spesolimab	Overall total
Number of patients (N, %)			18 (100.0)	35 (100.0)	53 (100.0)
GPPGA total score (N, %)		3	15 (83.3)	28 (80.0)	43 (81.1)
		4	3 (16.7)	7 (20.0)	10 (18.9)
GPPGA pustulation subscore (N, %)		2	5 (27.8)	6 (17.1)	11 (20.8)
		3	7 (38.9)	16 (45.7)	23 (43.4)
		4	6 (33.3)	13 (37.1)	19 (35.8)
GPPASI total score					
Mean (SD)			24.056 (15.209)	27.789 (13.436)	26.521 (14.030)
Median (min, max)			20.90 (5.2, 68.8)	27.40 (7.5, 54.2)	27.20 (5.2, 68.8)
GPPASI pustules severity					
Mean (SD)			1.972 (0.826)	2.350 (0.841)	2.222 (0.847)
Median (min, max)			2.125 (0.75, 3.75)	2.250 (1.00, 4.00)	2.250 (0.75, 4.00)
Pain VAS score					
Mean (SD)			64.6 (27.6)	76.4 (16.8)	72.4 (21.6)
Median (min, max)			70.0 (0, 100)	79.8 (20, 100)	77.9 (0, 100)
PSS total score					
Mean (SD)			10.3 (3.1)	10.4 (3.6)	10.4 (3.4)
Median (min, max)			10.5 (2, 16)	11.0 (3, 16)	11.0 (2, 16)
FACIT-Fatigue score					
Mean (SD)			19.0 (14.9)	18.1 (14.2)	18.4 (14.3)
Median (min, max)			18.0 (0, 49)	14.0 (1, 49)	15.0 (0, 49)
DLQI score					
Mean (SD)			19.1 (7.1)	19.6 (7.1)	19.4 (7.0)
Median (min, max)			19.5 (5, 30)	19.5 (2, 30)	19.5 (2, 30)
JDA GPP severity index	Mild (N, %)		5 (27.8)	9 (25.7)	14 (26.4)
	Moderate (N, %)		8 (44.4)	19 (54.3)	27 (50.9)
	Severe (N, %)		4 (22.2)	4 (11.4)	8 (15.1)
	Missing (N, %)		1 (5.6)	3 (8.6)	4 (7.5)
Mean (SD)			8.4 (2.8)	7.9 (3.0)	8.0 (2.9)
Median (min, max)			8.0 (4, 14)	8.0 (2, 14)	8.0 (2, 14)

Source data: Tables 15.1.4: 1 and 15.2.4.10.3: 2, Appendix 16.1.13.1.9, Table 9.6.1

표 11 시험 1368-0013 의 환자 분석군 – RS

	Placebo N (%)	Spesolimab N (%)	Overall total N (%)
Randomized Set (RS)	18 (100.0)	35 (100.0)	53 (100.0)
Per-protocol set (PPS)	18 (100.0)	34 (97.1)	52 (98.1)
Not in PPS	0	1 (2.9)	1 (1.9)

Source data: [c31523813, Table 15.1.2: 1]

(유효성)

⇨ 스페솔리맙은 1차 평가변수, 주요 2차 평가변수 및 2차 유효성 평가변수 위약군 대비 유의한 개선을 입증하였음

• **1차 평가변수** : 1차 평가변수에 대해 스페솔리맙 투여군은 위약군 대비 유의하게 큰 달성 비율 보였음

- 제1주에 GPPGA 농포형성 하위점수 0점을 달성한 환자 비율은 위약군에 비해 스페솔리맙군에서 더 높았다(표 23). 스페솔리맙과 위약 간 위험차인 48.7%는 임상적 및 통계적으로 유의했다(p = 0.0004).

표 23 시험 1368-0013 에서 제 1 주에 GPPGA 농포형성 하위점수가 0 점인 환자 비율 – RS (EN-NRI)

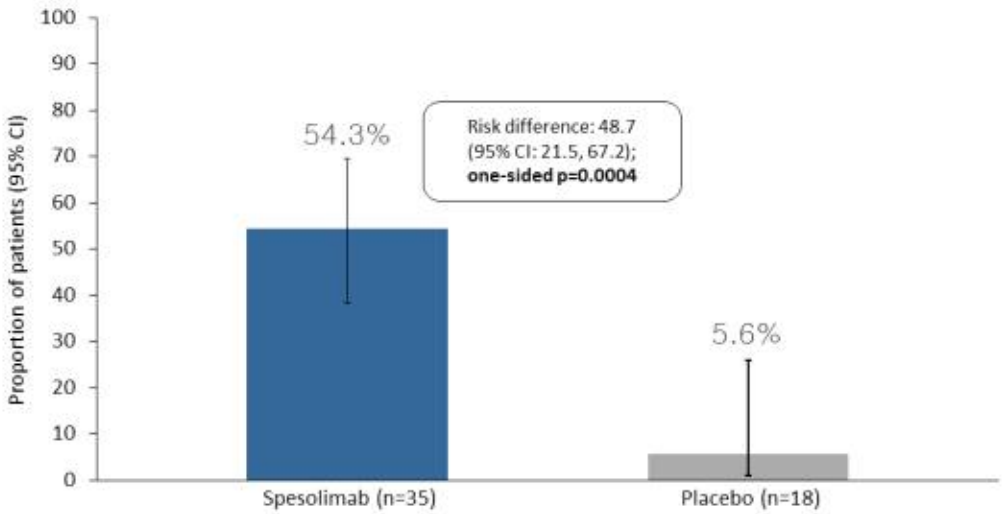
				Comparison to placebo		
Treatment	n/N		(95% CI)[1]	Risk difference	(95% CI)[2]	p-value[3]
Placebo	1/18	0.056	(0.010, 0.258)			
Spesolimab	19/35	0.543	(0.382, 0.695)	0.487	(0.215, 0.672)	0.0004

EN = any values after use of escape medication (SoC), open-label spesolimab at Day 8, or rescue medication with spesolimab represent non-response; NRI = non-response imputation for any missing data

1 Calculated using the method of Wilson

2 Calculated using the method of Chan and Zhang

3 Calculated using Suissa-Shuster Z-pooled test (1-sided p-value)



• **하위분석**

- 성별, 인종, BMI 범주, 베이스라인 시 GPPGA 농포형성 하위점수, 무작위배정 전 배경 치료, 베이스라인 시 JDA GPP 중증도 점수, IL-36RN에서의 돌연변이 상태에 따라 사전 정의된 하위군에서 치료 효과의 일관성을 조사하였다(표 7). 전체적으로 하위군에서 결과가 일관적이었다(그림 5). 치료 효과 추정값은 대체로 일차 분석 추정값과 비교동등했다. 많은

하위군의 크기가 작은 점을 고려했을 때, 모든 하위군에서 GPP 악화 치료에 대한 스페솔리맙의 효과에 차이가 있다는 증거는 확인되지 않았다.

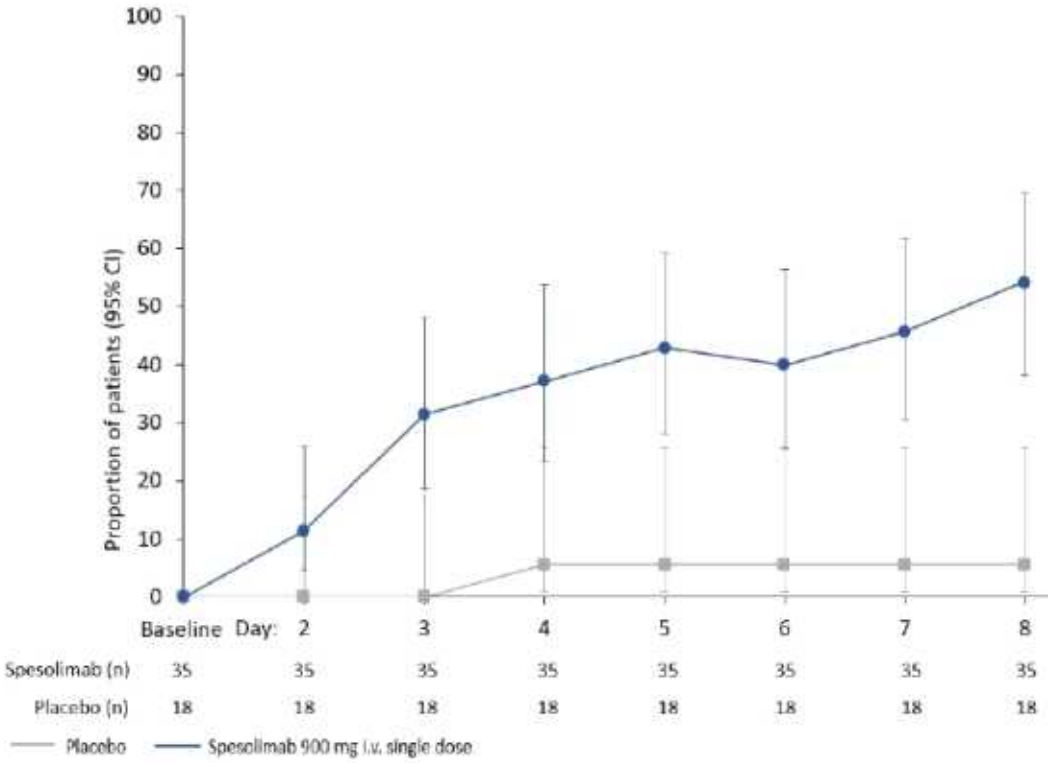


그림 6 시험 1368-0013 에서 제 1 주까지 시간 경과에 따른 GPPGA 농포형성 하위점수가 0 점인 환자 비율(95% CI) – RS (EN-NRI)

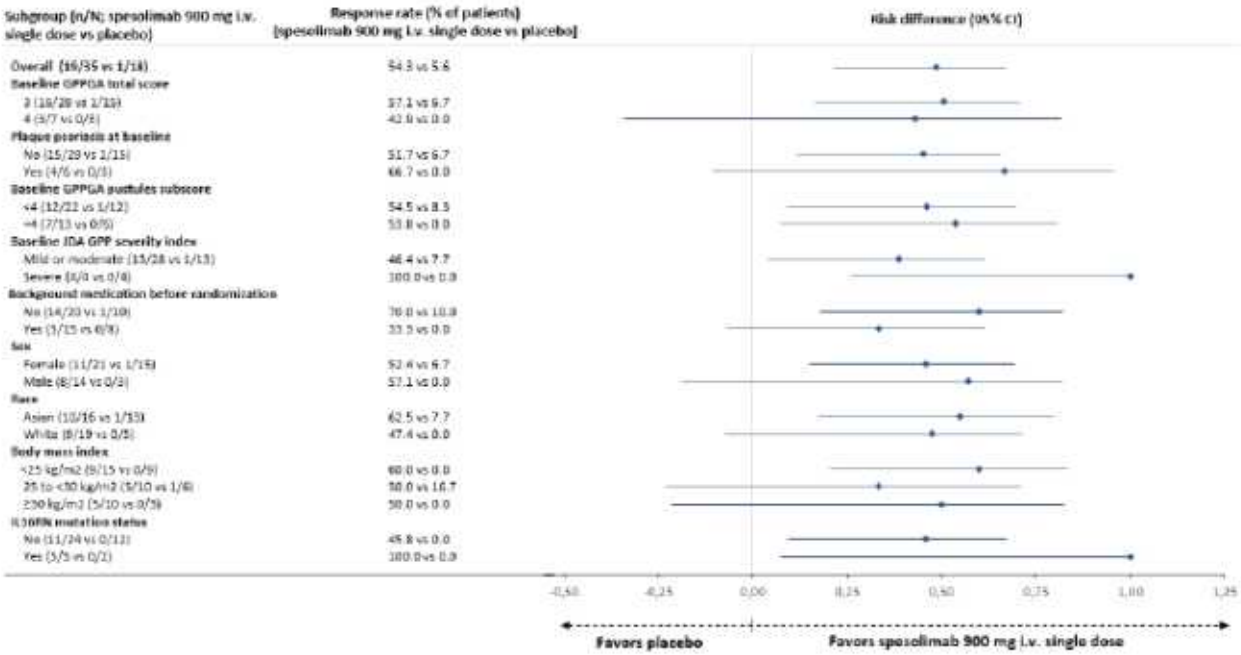


그림 5 시험 1368-0013 에서 일차 평가변수인 제 1 주에 GPPGA 농포형성 하위점수 0 점인 환자 비율에 대한 하위군 분석 – RS (EN-NRI)

• **주요 2차 평가변수 :**

- 제1주에 GPPGA 총점 0 또는 1점을 달성한 환자 비율은 위약군에 비해 스페솔리맙군에서 더 높았다. 스페솔리맙과 위약 간 위험차인 31.7%는 임상적 및 통계적으로 유의했다(p = 0.0118).

표 25 **시험 1368-0013 에서 제 1 주에 GPPGA 총점 0 또는 1 점인 환자 비율 – RS (EN-NRI)**

				Comparison to placebo		
Treatment	n/N		(95% CI)[1]	Risk difference	(95% CI)[2]	p-value[3]
Placebo	2/18	0.111	(0.031, 0.328)			
Spesolimab	15/35	0.429	(0.280, 0.591)	0.317	(0.022, 0.527)	0.0118

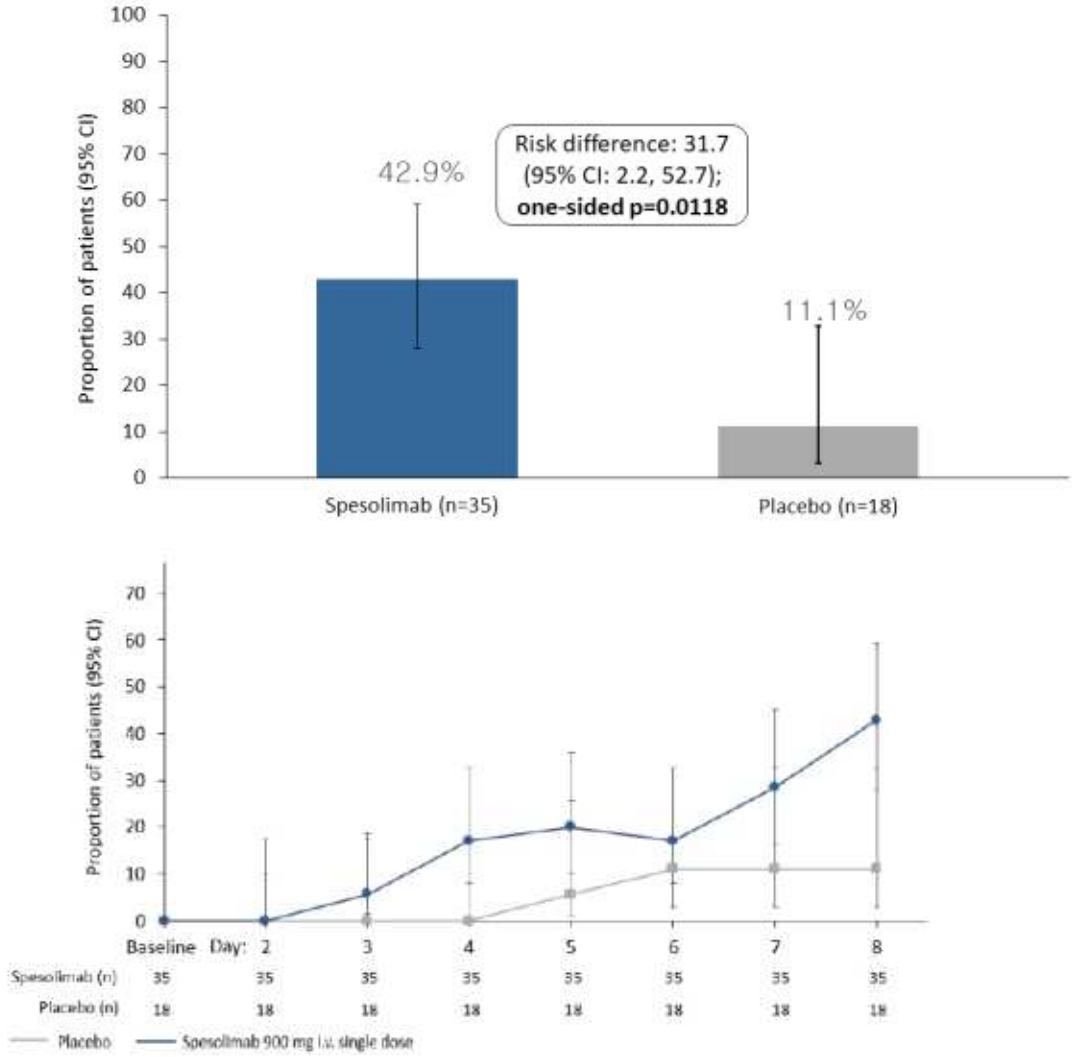


그림 11 **시험 1368-0013 에서 제 1 주까지 시간 경과에 따른 GPPGA 총점이 0 또는 1 점인 환자 비율(95% CI) – RS (EN-NRI)**

• **2차 유효성 평가변수 및 기타평가변수**

	n/N		(95% CI)[1]	Comparison to placebo Risk difference	(95% CI)[2]	p-value[3]
Secondary endpoint: Proportion of patients with a GPPASI 75 at Week 4						
Placebo	2/18	0.111	(0.031, 0.328)			
Spesolimab	16/35	0.457	(0.305, 0.618)	0.346	(0.058, 0.554)	0.0081
	Failures			Comparison to placebo		
	n/N	(%)	Median (Q1, Q3)	Estimate of difference (median)[4]	(95% CI)[4]	p-value[5]
Secondary endpoint: Change from baseline in Pain VAS score at Week 4						
Placebo	16/18	(88.9)	NR			
Spesolimab	15/35	(42.9)	-22.45 (-70.41, NR)	NC	NC	0.0012
Secondary endpoint: Change from baseline in PSS score at Week 4						
Placebo	16/18	(88.9)	NR			
Spesolimab	15/35	(42.9)	-2.00 (-9.00, NR)	NC	NC	0.0044
Secondary endpoint: Change from baseline in FACIT-Fatigue score at Week 4						
Placebo	16/18	(88.9)	NR			
Spesolimab	15/35	(42.9)	3.00 (NR, 30.00)	NC	NC	0.0012

• 장기(12주까지) 효과 결과

- 제12주까지 시간이 지남에 따른 GPPGA 관련 결과

스페솔리맙 투여 후 농포 제거 및 피부 정화(전체 GPPGA 깨끗함/거의 깨끗함)는 다음 투여군에서 제시된 것처럼 시험 종료 시점까지 지속되었다:

- 스페솔리맙에 무작위배정되고 제1일에만 단회 용량을 투여받은 환자(N=23)
- 스페솔리맙에 무작위배정되고 최대 2회 용량을 투여받은 환자(제1일 ± 제8일, N=35)
- 치료 의향 원칙에 따라 무작위배정된 모든 환자

o 스페솔리맙에 무작위배정되고 구제 약물 병용 또는 미병용 상태에서 최대 3회 용량을 투여(제1일 ± 제8일 ± 구조 약물)받은 환자(N=35)

o 위약에 무작위배정되고 구제 약물 병용 또는 미병용 상태에서 최대 2회 용량의 스페솔리맙을 투여(제8일 ± 구조 약물)받은 환자(N=18)

제1일, 제8일 또는 제8일 이후 구조 약물로서 스페솔리맙을 투여받았거나 구제 약물(표준 치료)을 투여받은 환자 수는 표 13을 참고한다.

스페솔리맙에 무작위배정되고 제1일에만 900 mg i.v. 단회 용량을 투여받은 23명의 환자 중 15명(65.2%)이 제12주까지 농포 제거를 경험하였고 14명(60.9%)이 GPPGA 총점 0 또는 1을 경험하였다(그림 10).

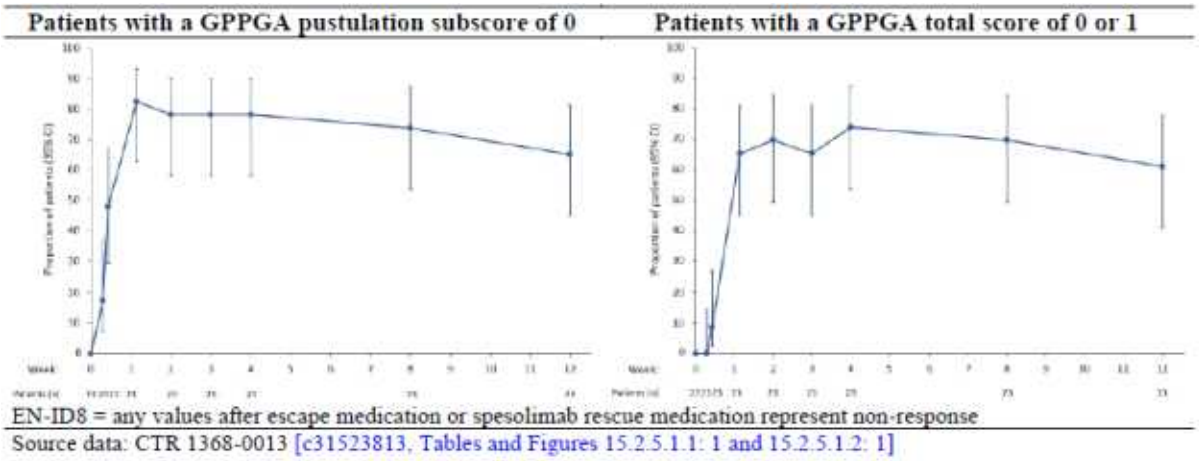


그림 10 시간이 지남에 따라 GPPGA 농포형성 하위점수 0(좌측) 및 GPPGA 총점 0 또는 1(우측)을 나타낸 환자의 비율 - 시험 1368-0013에서 스페솔리맙에 무작위배정되고 제1일에만 단회 용량을 투여받은 환자(N=23), RS (EN-ID8-NRI)

스페솔리맙에 무작위배정되고 스페솔리맙 최대 2회 i.v. 용량을 투여(제1일 ± 제8일)받은 35명의 환자 중 21명(60.0%)이 제12주까지 농포 제거 및 GPPGA 총점 0 또는 1을 경험하였다(그림 11).

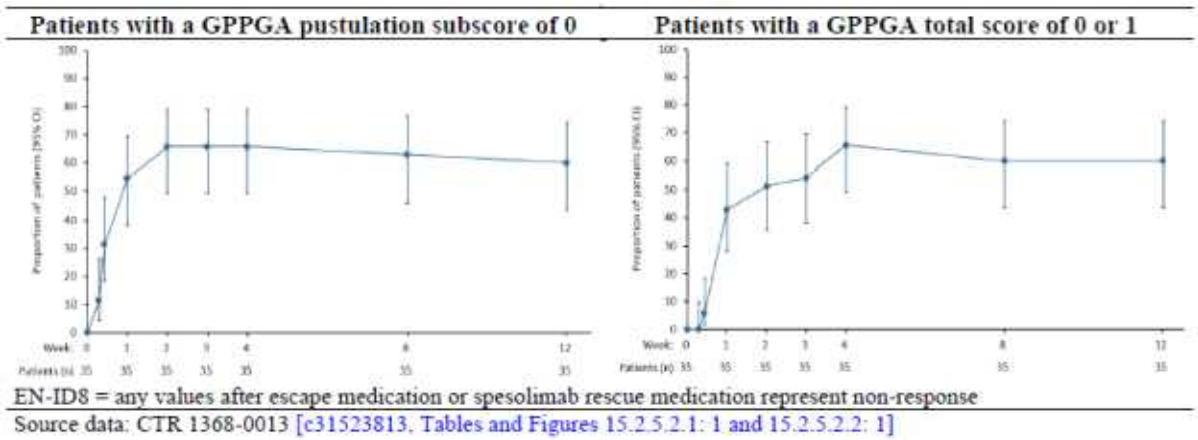


그림 11 시간이 지남에 따라 GPPGA 농포형성 하위점수 0(좌측) 및 GPPGA 총점 0 또는 1(우측)을 나타낸 환자의 비율 - 시험 1368-0013에서 스페솔리맙에 무작위배정되고 최대 2회 용량을 투여받은 환자(제1일 ± 제8일, N=35), RS (EN-ID8-NRI)

무작위 배정된 모든 환자에 대해(치료 의향 원칙), 제1주(즉, 위약 대조 기간) 동안 두 평가변수에 대해 스페솔리맙 및 위약 곡선의 명확한 조기 분리는 스페솔리맙 투여군의 신속한 반응을 보여주는 것이다(그림 12). 위약 투여군에서, 제1주 이후 두 평가변수 곡선의 급격한 증가는 위약에 무작위배정된 환자15명(83.3%)이 사용한 제8일 공개라벨 스페솔리맙 투여에 대한 신속한 반응을 보여주는 것이다. 제2주부터 두 곡선은 수렴하며 제12주까지 동일한 범위에서 유지된다.

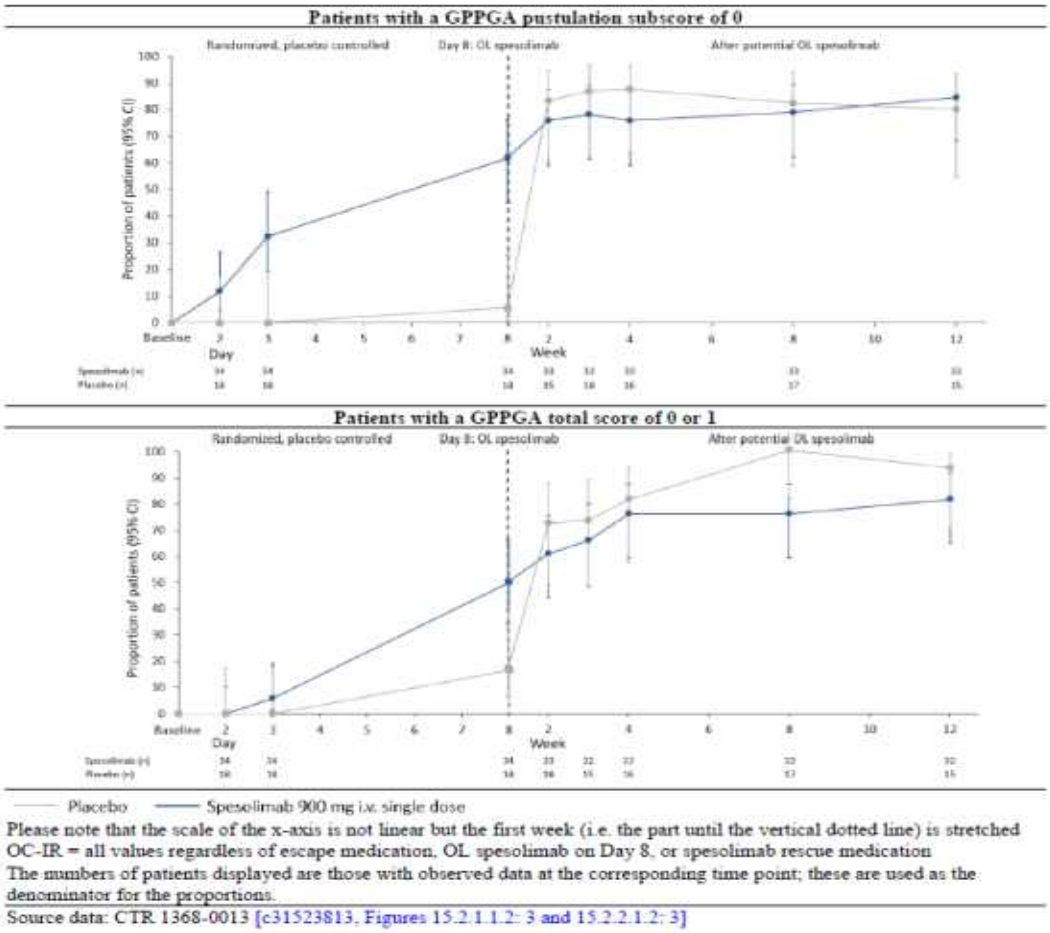


그림 12 시간이 지남에 따라 GPPGA 농포형성 하위점수 0(상단) 및 GPPGA 총점 0 또는 1(하단)을 나타낸 환자의 비율(95% CI) - 시험 1368-0013에서 무작위배정된 모든 환자, RS (OC-IR)

- **GPPASI 점수 및 환자 보고 결과 통증 VAS, PSS, FACIT-피로 점수와 관련된 유효성 결과**

핵심 시험 1368-0013의 GPPASI 관련 및 PRO 관련 결과

시험 1368-0013에서 12주 동안 질병 점수의 임상적 개선은 PRO 통증 VAS 점수, PSS 점수, FACIT-피로 점수의 개선과 연관되었다.

일차 및 주요 이차 평가변수와 마찬가지로, 제4주에 평가된 GPPASI 75와 3가지 환자 보고 결과 척도로 구성된, 계층적 검정 절차에 포함된 모든 이차 평가변수도 스페솔리맙에 유리한 유의미한 결과를 보여주었다(표 14). 그러나 이러한 사전 명시된 분석은 상당수의 환자가 제8일 공개라벨 스페솔리맙을, 제8일 이후 스페솔리맙 구조 약물을 또는 구제 약물을 투여받았기 때문에 제한적으로 해석되었고, 이러한 병발 사건을 동반한 환자는 비-반응자로 처리되어 연속형 이차 평가변수에 대한 순위 분석에서 "최악의 결과"로 배정되었다. 표 13에 제시되었듯이, 제4주까지 2명(11.1%)만 위약을 계속 투여하였고, 스페솔리맙 투여군에서 20명(57.1%)은 제8일에 공개라벨 스페솔리맙, 구조 약물로서 스페솔리맙 또는 제4주까지 구제 약물을 사용하지 않았다. 이러한 나머지 환자(위약 투여군에서 18명 중 2명과 스페솔리맙 투여군에서 35명 중 19명 [1명은 제1주 전에 조기 중단하였다])가 제4주 분석을 위해 관찰된 자료에 기여하였다.

표 14 시험 1368-0013에서 계층적 검정 전략에 포함된 이차 평가변수 결과 – RS

				Comparison to placebo		
	n/N		(95% CI)[1]	Risk difference	(95% CI)[2]	p-value[3]
Secondary endpoint: Proportion of patients with a GPPASI 75 at Week 4 – EN-NRI						
Placebo	2/18	0.111	(0.031, 0.328)			
Spesolimab	16/35	0.457	(0.305, 0.618)	0.346	(0.058, 0.554)	0.0081
	Failures		Median (Q1, Q3)	Estimate of difference (median)[4]	(95% CI)[4]	p-value[5]
	n/N	(%)				
Secondary endpoint: change from baseline in Pain VAS score at Week 4 – EN-LOCF						
Placebo	16/18	(88.9)	NR			
Spesolimab	15/35	(42.9)	-22.45 (-70.41, NR)	NC	NC	0.0012
Secondary endpoint: change from baseline in PSS score at Week 4 – EN-LOCF						
Placebo	16/18	(88.9)	NR			
Spesolimab	15/35	(42.9)	-2.00 (-9.00, NR)	NC	NC	0.0044
Secondary endpoint: change from baseline in FACIT-Fatigue score at Week 4 – EN-LOCF						
Placebo	16/18	(88.9)	NR			
Spesolimab	15/35	(42.9)	3.00 (NR, 30.00)	NC	NC	0.0012

NC = not calculable, NR = non-response
Mean (SD) baseline values: Pain VAS: spesolimab: 76.4 (16.8), placebo: 64.6 (27.6); PSS score: spesolimab: 10.4 (3.6), placebo: 10.3 (3.1); FACIT-Fatigue score: spesolimab: 18.1 (14.2), placebo: 19.0 (14.9)
[1] Calculated using the method of Wilson
[2] Calculated using the method of Chan and Zhang
[3] Calculated using Suissa-Shuster Z-pooled test (1-sided p-value)
[4] By modified Hodges-Lehmann method
[5] Based on Wilcoxon rank testing (1-sided p-value)

Source data: CTR 1368-0013 [c31523813, Tables 10.4.2: 1, 15.2.3.1.1: 1, 15.2.3.3.1: 1, 15.2.3.4.1: 1, 15.2.3.5.1: 1]

각기 다른 관심모수 전략과 대체법을 이용한 여러 가지 사전 정의된 민감도 분석 결과는 CTR 1368-0013 [c31523813, Section 11.1.2.2]에 제공된다. 하위군 분석 결과는 [c31523813, Section 11.1.3]을 참고한다.

계층적 검정 절차의 사전 명시된 분석 결과를 제한적으로 해석할 수 밖에 없기 때문에, 시간이 지남에 따른 GPPASI 75 환자 비율과 PRO 통증 VAS, PSS, FACIT-피로 점수의 베이스라인 대비 변화를 다음 사전 명시된 투여군에 대해 추가로 제시한다:

- 스페솔리맙에 무작위배정되고 제1일에만 단회 용량을 투여받은 환자(N=23)
- 스페솔리맙에 무작위배정되고 최대 2회 용량을 투여받은 환자(제1일 ± 제8일, N=35)
- 치료 의향 원칙에 따라 무작위배정된 모든 환자
  - 스페솔리맙에 무작위배정되고 구제 약물 병용 또는 미병용 상태에서 최대 3회 용량을 투여(제1일 ± 제8일 ± 구조 약물)받은 환자(N=35)
  - 위약에 무작위배정되고 구제 약물 병용 또는 미병용 상태에서 최대 2회 용량의 스페솔리맙을 투여(제8일 ± 구조 약물)받은 환자(N=18)

제1일, 제8일 또는 제8일 이후 구조 약물로서 스페솔리맙을 투여받았거나 구제 약물(표준 치료)을 투여받은 환자 수는 표 13을 참고한다.

모든 투여군에서 시험 종료 시점까지 4가지 모든 평가변수의 점진적인 개선 및 지속되는 유효성이 관찰되었고, 아래 자세히 서술된다.

GPPASI 75 달성

GPPASI 75에서 확인한 임상 피부 소견은 GPPGA 관련 평가변수에서 관찰된 결과를 뒷받침하였는데(4.4.1항 참고), 즉 스페솔리맙 투여는 시간이 지남에 따른 GPPASI 개선과 연관이 있었다.

스페솔리맙에 무작위배정되고 제1일에만 900 mg i.v. 단회 용량을 투여받은 23명의 환자 중 16명(69.6%)이 제4주까지 GPPASI 75를 달성하였다. 유효성은 14명(60.9%)이 GPPASI 75를 달성한 제12주까지 지속되었다(그림 13, 상단 좌측 참고).

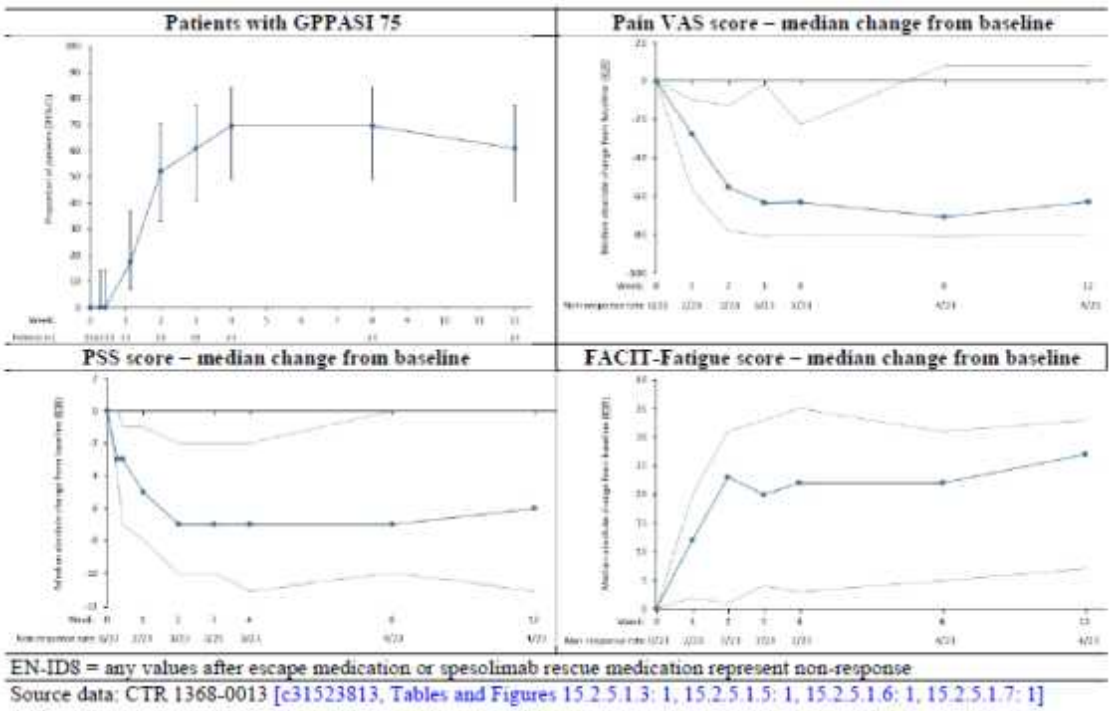


그림 13 시간이 지남에 따라 GPPASI 75를 달성한 환자 비율(95% CI)(상단, 좌측)과 통증 VAS(상단, 우측), PSS(하단, 좌측), FACIT-피로(하단, 우측) 점수의 베이스라인 대비 절대 변화 중앙값(Q1, Q3) – 시험 1368-0013에서 스페솔리맙에 무작위배정되고 제1일에만 단회 용량을 투여받은 환자(N=23), RS (EN-ID8NRI/LOCF)

스페솔리맙에 무작위배정되고 스페솔리맙 최대 2회 i.v. 용량을 투여(제1일 ± 제8일)받은 35명의 환자 중 18명(51.4%)이 제4주까지, 20명(57.1%)이 제12주까지 GPPASI 75에 도달하였다(그림 14, 상단, 좌측 참고).

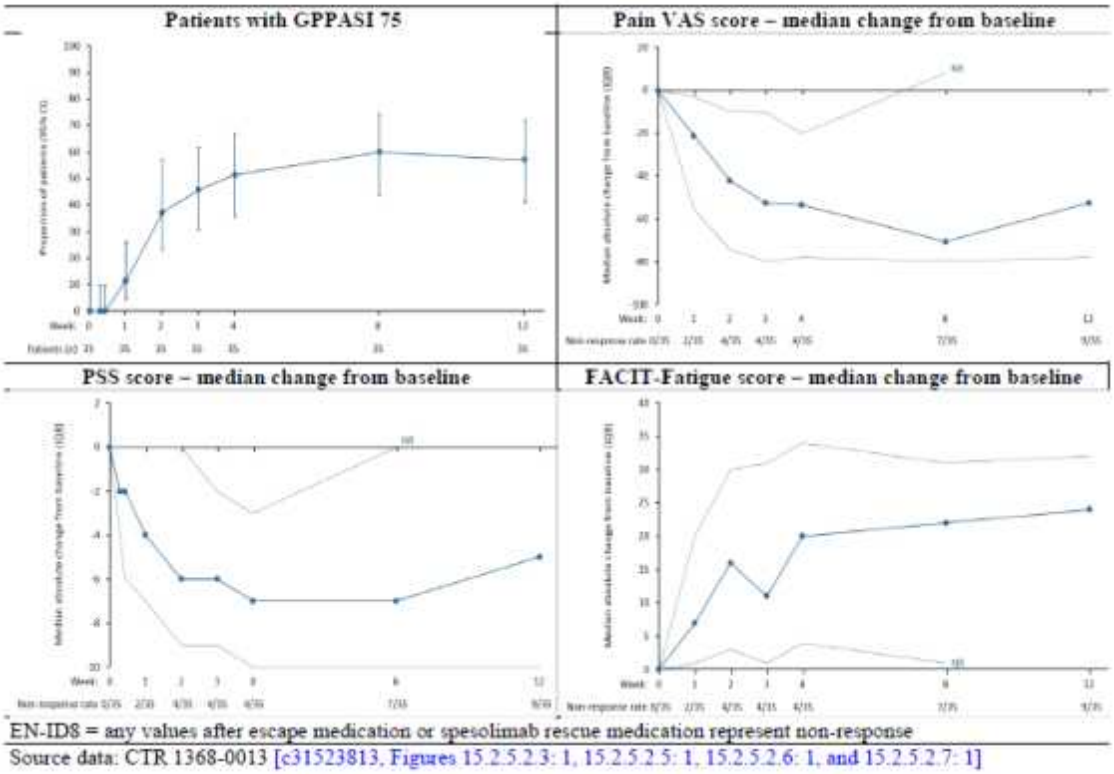


그림 14 시간이 지남에 따라 GPPASI 75를 달성한 환자 비율(95% CI)(상단, 좌측)과 통증 VAS(상단, 우측), PSS(하단, 좌측), FACIT-피로(하단, 우측) 점수의 베이스라인 대비 절대 변화 중앙값(Q1, Q3) - 시험 1368-0013에서 스페솔리맙에 무작위배정되고 최대 2회 용량을 투여받은 환자(제1일 ± 제8일, N=35), RS (EN-ID8NRI/LOCF)

무작위배정된 모든 환자에 대해(치료 의향 원칙), GPPASI 75를 달성한 환자 비율을 나타내는 곡선은 제4주 이후에도 두 투여군에서 시간이 지남에 따른 점진적인 개선을 보여준다(그림 15, 상단, 좌측 참고).

• 추가(2회) 투여 유효성

1회 투여 시 1차 평가변수로 정의된 GPPGA 농포점수가 0또는 1 및 GPPGA 전체점수가 0 또는1에 도달한 환자는 65.7%(23명)였으며, GPPGA 농포 및 GPPGA 전체점수 2이상인 환자 12명에서 2차 투여 시, 일주일 후 결과 농포가 깨끗해진 사람은 5명, GPPGA 0 또는 1에 도달한 사람은 2명 이었으나, 시간이 갈수록 늘어 12주째는 7명까지 확인되었음. 이로써 1회 투여시 반응이 없던 사람에서, 2차 추가투여시의 유효성이 확인됨

(1368-0013, Table 11.1.3.2.1:1)

Table 11.1.3.2.1: 1 GPPGA-related scores at Day 8, Weeks 2, 4, and 12 by randomized arm and use of open-label spesolimab at Day 8 – RS (EN-ID8-NRI)

Further endpoint Treatment	n/N		(95% CI)[1]
GPPGA pustulation subscore of 0			
Placebo only			
Day 8	1/3	0.333	(0.061, 0.792)
Week 2	2/3	0.667	(0.208, 0.939)
Week 4	2/3	0.667	(0.208, 0.939)
Week 12	2/3	0.667	(0.208, 0.939)
Placebo + OL Speso Day 8			
Day 8	0/15	0	(0.000, 0.204)
Week 2	11/15	0.733	(0.480, 0.891)
Week 4	9/15	0.600	(0.357, 0.802)
Week 12	6/15	0.400	(0.198, 0.643)
Spesolimab only			
Day 8	19/23	0.826	(0.629, 0.930)
Week 2	18/23	0.783	(0.581, 0.903)
Week 4	18/23	0.783	(0.581, 0.903)
Week 12	15/23	0.652	(0.449, 0.812)
Spesolimab + OL Speso Day 8			
Day 8	0/12	0	(0, 0.242)
Week 2	5/12	0.417	(0.193, 0.680)
Week 4	5/12	0.417	(0.193, 0.680)
Week 12	6/12	0.500	(0.254, 0.746)
GPPGA total score of 0 or 1			
Placebo only			
Day 8	2/3	0.667	(0.208, 0.939)
Week 2	2/3	0.667	(0.208, 0.939)
Week 4	2/3	0.667	(0.208, 0.939)
Week 12	2/3	0.667	(0.208, 0.939)
Placebo + OL Speso Day 8			
Day 8	0/15	0	(0, 0.204)
Week 2	8/15	0.533	(0.301, 0.752)
Week 4	7/15	0.467	(0.248, 0.699)
Week 12	8/15	0.533	(0.301, 0.752)
Spesolimab only			
Day 8	15/23	0.652	(0.449, 0.812)
Week 2	16/23	0.696	(0.491, 0.844)
Week 4	17/23	0.739	(0.535, 0.875)
Week 12	14/23	0.609	(0.408, 0.778)
Spesolimab + OL Speso Day 8			
Day 8	0/12	0	(0, 0.242)
Week 2	2/12	0.167	(0.047, 0.448)
Week 4	6/12	0.500	(0.254, 0.746)
Week 12	7/12	0.583	(0.320, 0.807)

(안전성 결과)

GPP 악화(flare) 치료의 첫 주간 스페솔리맙 사용 시 AE 발생비률은 위약 대비 유사했다. 제1주 후 이상반응 양상과 GPP 환자 대상의 다른 시험에서(i.v. 악화 치료 또는 s.c. 유지 치료로) 분석된 자료에 제시된 제1주 자료와 일치했다. 전반적으로 스페솔리맙은 중증 또는 중대한 증례 수가 적었으므로 GPP 환자에서 수용 가능한 안전성 프로파일을 나타냈다.

시험 전반에서 흔한 이상반응은 농포성 건선(많은 증례에서 초기 GPP 악화의 보고 또는 유지 시험에서 추가 악화의 보고에 해당함) 및 감염이었다. 감염은 위약에 비해 스페솔리맙에서 보

다 빈도가 높았지만, 대부분의 경우 경증이고 합병증이 없었다; 중증 또는 중대한 감염 빈도는 치료군 및 시험 간 유사했다. 전반적으로 노출 관련 AE의 발생률은 스페솔리맙 용량 증량에 따라 증가하지 않았다.

• 발생한 이상반응

제1주

제1주 동안(즉, 무작위배정된 시험약의 1회 투여 후) AE뿐 아니라 중증, 중대한, 시험자가 규정한 약물 관련 AE가 발생한 환자 비율 및 노출 보정 발생률은 위약 및 스페솔리맙 치료군 간 비교동등했다. 대부분의 환자가 AE를 보고했고(위약: 12명 환자, 66.7%; 스페솔리맙: 27명 환자, 77.1%) 1/3의 환자는 시험자가 규정한 약물 관련 AE를 보고했다(위약: 6명 환자, 33.3%; 스페솔리맙: 12명 환자, 34.3%). 대부분의 AE는 경증(RCTC 1등급) 또는 중등증(RCTC 2등급)이었지만, 위약군의 2명 환자(11.1%) 및 스페솔리맙군의 6명 환자(17.1%)에서 발생한 AE는 중증(RCTC 3등급)으로 분류되었다. 중대한 이상반응은 위약군의 3명 환자(16.7%) 및 스페솔리맙군의 5명 환자(14.3%)에서 보고되었다. 이 시험에서 사망을 초래한 AE는 발생하지 않았다(표 26).

표 26 최대 제1주까지 시험 1368-0013에서 AE의 전체 요약 – SAF

	Placebo		Spesolimab 900 mg i.v	
	N (%)	Rate/ 100Pt-yrs	N (%)	Rate/ 100 Pt-yrs
Number of patients	18 (100.0)		35 (100.0)	
Time at risk (Pt-years)	0.3		0.7	
Patients with any AE	12 (66.7)	6446	27 (77.1)	8651
Patients with severe AEs	2 (11.1)	641	6 (17.1)	1015
Patients with investigator-defined drug-related AEs	6 (33.3)	2307	12 (34.3)	2159
Patients with AEs leading to discontinuation of trial medication	0	0	0	0
Patients with investigator-defined AESIs	0	0	1 (2.9)	154
Patients with UDAECs	1 (5.6)	289.9	3 (8.6)	478.5
Patients with SAEs	3 (16.7)	987	5 (14.3)	834
Resulted in death	0	0	0	0
Required or prolonged hospitalization	3 (16.7)	987	5 (14.3)	834

Including AEs starting or worsening from start of treatment to Day 7 or EoS, whatever was earlier.

Source data: [CTR 1368-0013, c31523813, Tables 15.3.1.3: 1 and 15.3.1.3: 11]

제12주

제1주 후, 위약군에서 대부분의 환자와 스페솔리맙군에서 1/3의 환자가 제8일에 공개라벨 스페솔리맙 또는 이후에 스페솔리맙 구조 약물을 투여받았고(섹션 1.2.1.1 참조) 따라서 후속 제12

주 AE 분석에 대해 중도절단되었다. 결과적으로 제12주에 AE 발생 환자 비율은 위약군의 경우 제1주와 유사했지만 스페솔리맙군의 경우 제1주와 제12주 사이에 증가했다. 그러나 스페솔리맙 치료군에서 노출 보정 AE 발생률은 제1주 종료 시보다 제12주에 더 낮았다.

모든 사건

스페솔리맙의 공개라벨 치료 후 추가 사건을 수집하기 위해 스페솔리맙 시험약(무작위배정 또는 공개라벨)을 투여받은 환자군에 대해 분석을 반복했다. 전체적으로 위험 상태에 있던 시간이 더 길고 노출이 더 높았던(최대 3회 용량) 점을 고려했을 때, AE 발생률 또한 제1주에 비해 증가하지 않았다.

표 27 스페솔리맙 사용에 의한 시험 1368-0013에서 AE의 전체 요약 – SAF

	Initial randomization (censored at first open-label use)[1]				All patients treated with spesolimab, irrespective of randomization (including data after open-label use)[2]	
	Placebo		Spesolimab 900 mg i.v.		Spesolimab 900 mg i.v.	
	N (%)	Rate/ 100Pt-yrs	N (%)	Rate/ 100 Pt-yrs	N (%)	Rate/ 100 Pt-yrs
Number of patients Time at risk (Pt-yrs)	18 (100.0) 0.9		35 (100.0) 5.6		51 (100.0) 13.0	
Patients with any AE	13 (72.2)	3083	29 (82.9)	2391	47 (92.2)	1874
Patients with severe AEs	2 (11.1)	257	7 (20.0)	143	11 (21.6)	102
Patients with investigator-defined drug-related AEs	6 (33.3)	1211	17 (48.6)	571	32 (62.7)	479
Patients with investigator-defined AESIs	0	0	1 (2.9)	19	2 (3.9)	16
Patients with UDAECs	1 (5.6)	147	4 (11.4)	79	8 (15.7)	69
Patients with SAEs	3 (16.7)	390	6 (17.1)	130	13 (25.5)	127
Resulted in death	0	0	0	0	0	
Was life-threatening	0	0	1 (2.9)	18	1 (2.0)	8
Required or prolonged hospitalization	3 (16.7)	390	6 (17.1)	130	12 (23.5)	116
Other medically important	0	0	0	0	1 (2.0)	8

[1] Patients were censored if they received open-label spesolimab (i.e. on Day 8 or as rescue treatment later). For patients who did not receive open-label spesolimab, events are included until Day 113 (i.e. including a 16-week residual effect period after double-blind treatment), EoS, or treatment in the extension trial, whichever was earlier.

[2] This includes patients who received at least 1 dose of spesolimab (i.e. double-blind, open-label on Day 8, or as rescue treatment later). Events are included from first spesolimab dose until 16 weeks after last spesolimab administration, EoS, or treatment in the extension trial, whichever was earlier.

• **혼한 이상반응 (빈도별 10%이상 발생 이상반응)**

PT 수준에서 전체적으로 가장 빈번하게 보고된 AE는 농포성 건선, 발열, 투여부위 이상이었다.

시험 1368-0013에서 스페솔리맙 사용에 의해 어느 치료군이든 환자의 > 10%에서 보고된 SOC 또는 PT 수준별 AE – SAF

	Initial randomization (censored at first open-label use)[1]				All patients treated with spesolimab, irrespective of randomization (including data after open-label use)[2]	
	Placebo		Spesolimab 900 mg i.v.		Spesolimab 900 mg i.v.	
	N (%)	Rate/100 ptyears	N (%)	Rate/100 ptyears	N (%)	Rate/100 ptyears
Number of patients	18		35		51 (100.0)	
	(100.0)		(100.0)		13.0	
Time at risk	0.9		5.6	2391	47 (92.2)	1874
Patients with any AE	13 (72.2)	3083	29 (82.9)			
Infections and infestations	1 (5.6)	110	12 (34.3)	327	24 (47.1)	263
Blood and lymphatic system disorders	2 (11.1)	310	3 (8.6)	58	4 (7.8)	33
Metabolism and nutrition disorders	2 (11.1)	306	4 (11.4)	82	4 (7.8)	32
Nervous system disorders	3 (16.7)	464	5 (14.3)	102	7 (13.7)	61
Headache	1 (5.6)	150	4 (11.4)	78	5 (9.8)	42
Dizziness	2 (11.1)	226	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (50.0)	1857	22 (62.9)	797	33 (64.7)	582
Pustular psoriasis	7 (38.9)	969	18 (51.4)	530	27 (52.9)	367
General disorders and administration site conditions	5 (27.8)	961		199	13 (25.5)	128
Pyrexia	4 (22.2)	533	9 (25.7)	36	5 (9.8)	41
Investigations	2 (11.1)	304	2 (5.7) 7 (20.0)	167	7 (13.7)	62
ALT increased	2 (11.1)	273	1 (2.9)	18	1 (2.0)	8

[1] Patients were censored if they received open-label spesolimab (i.e. for non-responders on Day 8 or as rescue treatment later). For patients who did not receive open-label spesolimab, events are included until Day 113 (i.e. including a 16week residual effect period after double-blind treatment), EoS, or treatment in the extension trial, whichever was earlier.

[2] This includes patients who received at least 1 dose of spesolimab (i.e. double-blind, open-label on Day 8, or as rescue treatment later). Events are included from first spesolimab dose until 16 weeks after last spesolimab administration, EoS, or treatment in the extension trial, whichever was earlier.

MedDRA version 23.1 was used

• **이상반응 중등도별 분류**

- 대부분의 환자는 경증(RCTC 1등급) 또는 중등증(RCTC 2등급) AE를 보고했다. 전체 10명 환자가 전체 치료 기간 동안 중증(RCTC 3등급) 사건을 보고했고 1명 환자가 생명을 위협하는 AE(RCTC 4등급)를 보고했다. 대부분의 중증 증례와 생명을 위협하는 증례는 중대한 이상반응과 UDAEC로도 분류되었으며 섹션 2.1.7에서 추가적으로 설명한다.
- 제1주 동안 3등급 사건이 위약군의 2명 환자(농포성 건선 및 발열 PT) 및 스페솔리맙군의 6명 환자(빈혈, 농포성 건선, 관절염 PT)에서 보고되었다. 제12주까지 추가적인 3등급 사건은 보고되지 않았다(공개라벨 스페솔리맙을 투여받지 않은 환자 대상).
- 공개라벨 스페솔리맙 치료 후(제8일에 또는 이후 구조 치료로서), 총 6명 환자가 3등급 사건을 보고했으나, 4명 환자가 이미 이전에 3등급 사건을 경험했으므로 중증 사건을 경험한 전체 환자 수는 10명이었다. 공개라벨 스페솔리맙 후 보고된 중증 PT는 편평상피 피부암, 복통, 농포성 건선, 건선이었다

• 약물이상반응

- 치료 첫 주 동안 시험자가 규정한 약물 관련 AE 발생 환자 비율 및 발생률은 두 치료군 간 매우 유사했으며(전체 34.0%), 표 26 또한 참조한다. 전체 2명을 초과한 환자에서 보고된 유일한 PT는 농포성 건선(위약: 3명 환자, 16.7%; 스페솔리맙: 5명 환자, 14.3%) 및 말초 부종(위약: 1명 환자, 5.6%; 스페솔리맙: 2명 환자, 5.7%)이었다.
- 제12주까지(그리고 공개라벨 스페솔리맙 전에), 스페솔리맙군에서 5명의 추가 환자가 시험자가 규정한 약물 관련 AE를 보고했다. 표 27 참조. 가장 주목할 만한 증례는 3명 추가 환자에서 감염(다양한 PT), 1명 추가 환자에서 농포성 건선, 2명 추가 환자에서 DRESS였다

• SAE

- 총 15명 환자가 전체 치료 기간 동안 1건 이상의 SAE를 보고했다. 가장 빈번하게 보고된 SAE(및 2명을 초과한 환자에서 보고된 유일한 PT)는 농포성 건선이었고, 두 치료군 모두에서 빈도는 비교동등했다(표 34). 나머지 SAE의 대부분은 또한 관심대상 의학적 개념 내에서 분류되었고 여기서 논의된다(섹션 2.1.7). 전반적으로 노출 보정 발생률은 스페솔리맙 노출 증가에 따라 감소했다(즉, 위험 상태에 있는 시간 및 투여 횟수).

표 34시험 1368-0013에서 SAE - SAF

SOC PT	Up to Week 1 (double-blind period)				Patients initially randomized to spesolimab (censored at first open-label use)[1]		All patients treated with spesolimab, irrespective of randomization (including data after open-label use)[2]	
	Placebo		Spesolimab		Spesolimab		Post any spesolimab[2]	
	N (%)	Rate/100 Pt-yrs	N (%)	Rate/100 Pt-yrs	N (%)	Rate/100 Pt-yrs	N (%)	Rate/100 Pt-yrs
Number of patients	18 (100.0)		35 (100.0)		35 (100.0)		51 (100.0)	
Patients with any SAE	3 (16.7)	987.2	5 (14.3)	833.9	6 (17.1)	146.3	13 (25.5)	127.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (16.7)	987.2	5 (14.3)	833.9	6 (17.1)	146.3	11 (21.6)	106.0
Pustular psoriasis	3 (16.7)	987.2	4 (11.4)	655.2	4 (11.4)	92.5	9 (17.6)	83.0
DRESS	0	0	1 (2.9)	154.1	2 (5.7)	41.8	2 (3.9)	15.9
Psoriasis	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	7.8
Infections and infestations	0	0	1 (2.9)	154.1	1 (2.9)	20.9	2 (3.9)	15.8
Urinary tract infection	0	0	1 (2.9)	154.1	1 (2.9)	20.9	1 (2.0)	7.8
Influenza	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	7.7
Hepatobiliary disorders	0	0	1 (2.9)	154.1	1 (2.9)	20.9	1 (2.0)	7.8
Drug-induced liver injury	0	0	1 (2.9)	154.1	1 (2.9)	20.9	1 (2.0)	7.8
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (2.9)	152.2	1 (2.9)	20.8	1 (2.0)	7.8
Arthritis	0	0	1 (2.9)	152.2	1 (2.9)	20.8	1 (2.0)	7.8
Neoplasms benign, malignant and unspecified	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	7.7
Squamous cell carcinoma of the skin	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	7.7

• 전신 과민성 반응

- 과민성 및 주입 반응에 대한 체계적인 UDAEC 검색에는 3가지 SMQ(과민성, 아나필락시스 반응, 혈관 부종)에서의 광범위한 PT가 포함되었다. 시험의 첫 주 동안 위약군의 1명 환자(5.6%) 및 스페솔리맙군의 3명 환자(8.6%)가 과민성 반응으로 분류된 AE를 경험했다.
- 전체 시험 과정 동안 6명 환자가 혈관 부종 또는 과민성의 하위검색 범주 중 하나에 속한 AE를 경험했던 반면, 아나필락시스 반응으로 그룹화된 증례는 보고되지 않았다.

• 면역원성

- 스페솔리맙의 면역원성은 건강한 자원자 대상 시험에서 항약물 항체(ADA)에 대한 샘플 채취와 분석을 통해 검사했으며 스페솔리맙의 PK에 대한 영향은 확인되지 않았다. GPP 및 기타 질환 환자 대상의 시험에서 ADA 및 NAb를 검사하였다.
- 임상시험에서 ADA 발생이 안전성에 미치는 영향을 주로 과민성 이상반응에 기반하여 평가하였다. 대부분의 시험에서 해당 사건의 빈도 및 발생률은 ADA 발생 전과 후에 비교동등했다(그림 1). 전체 빈도 분석 외에도 사건의 유형 및 발병 대 ADA 발생의 시작 및 역가에 대해 모든 환자 프로파일을 검토하였다. 이 검토에서는 과민성 사건이 ADA 발생과 관

련 있을 가능성이 낮다고 결론을 지었다.

• 약물 상호작용

현재까지 스페솔리맙을 이용한 공식적인 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았는데, BI는 GPP 악화가 발생한 환자의 단기 치료를 위해 계획된 스페솔리맙 MAA에 대해 타당성이 있다고 생각한다. 스페솔리맙의 면역조절 특성에 기반하여 약독화 생백신을 동시에 접종해서는 안 된다.

• 임신 및 수유 중 사용

임신 또는 수유 중인 여성 또는 임상시험에 참여하는 동안 임신 계획이 있는 여성은 스페솔리맙 임상 개발 프로그램의 참여에서 제외되었다. 가임 여성은 임신 검사에서 음성 결과가 나온 후 전체 시험 과정 동안 및 마지막 시험약 투여 후 최대 16주까지 매우 효과적인 피임법을 유지하면 스페솔리맙의 임상시험에 선정될 수 있었다. 여성은 시험약 투여 후 최대 16주까지 모유수유를 삼가야 했었다.

마우스 특이적 항-IL-36R 단클론 항체의 대용물을 이용한 전임상 시험에서는 생식 독성과 관련해 직간접적인 유해 효과가 나타나지 않았다. 따라서 임상시험에서 이중 차단 피임법은 요구되지 않았다. 남성 시험 참여자 또는 남성 시험 참여자의 여성 파트너에 대한 피임이나 임상시험 참여자의 여성 파트너에 대한 체계적인 임신 자료 수집이 요구되지 않았다.

전체 시험에서 2건의 임신이 보고되었다. 1명 환자는 시험 1368-0032(AD)에서 스페솔리맙을 투여받았으며 마지막 시험약 투여 후 약 11주(약 12주의 재태기간)에 유산을 보고했다. 이 환자는 임신 과정 중에 어떠한 이상도 보고하지 않았다. 유산에 대한 알려진 원인이 있는지 여부는 알려지지 않았다. 보고된 베이스라인 상태인 트리코모나스증이 유산을 유발했는지 여부는 알려지지 않았다. 유산 가족력이 있는지 여부는 알려져 있지 않다. 환자는 임신하기 전에 시험 동안 피임법으로 콘돔을 사용했다. 이 환자는 의료용 대마초 투여를 보고했다. 마지막 임신은 분만예정일쯤 정상적으로 자연분만한 것으로 확인되었다. [CTR 1368-0032, c32577607, 섹션 12.4.2].

두 번째 환자는 시험 1368-0016(PPP)에서 스페솔리맙을 투여받았으며 임신 중 모계 노출을 보고했다; 그러나 이후 날짜와 결과는 이용할 수 없었다.

예방 조치로써 임신 중에는 예상되는 임상 유익성이 명백히 잠재적 위해성을 능가하는 경우를 제외하고 스페솔리맙의 사용을 피하도록 권장한다.

스페솔리맙이 인간 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 모유수유를 하는 영아에 대한 영향이나 모유 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 스페솔리맙은 단클론 항체이며 인간 모유에 존재할 것으로 예상된다. 신생아/영아에 대한 위험은 배제할 수 없다. 모유수유로 인해 아이가 받을 수 있는 유익성과 치료로 인해 여성이 받을 수 있는 유익성을 고려하여 모유수유를 중단할지 또는 스페솔리맙 요법을 삼갈지에 대한 결정을 내려야 한다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 임상시험 요약표 참조

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 환자를 대상으로 한 두 개의 임상 시험에서 각각 1차 평가변수, 주요 2차 평가변수 및 모든 2차 유효성 평가변수를 충족했음. 스페솔리맙은 계획된 모든 평가변수에서 위약보다 우수하여 GPP 급격한 악화에 대한 치료에서 효과보임. 현재 이용할 수 있는 치료 방안으로는 GPP 악화의 평균 기간이 2주부터 3개월까지 변동성이 매우 심하다는 점을 보여준다. 치료를 받은 경우, 농포 제거까지의 시간은 증례 대다수에서 2~4주 사이로 보고되었고, 개별 환자에서는 >12주로 보고되었다. 치료를 받은 경우, 홍반 및 인설 제거는 평균적으로 더 오래 걸린다고 보고되었다(1~3개월). 치료를 받지 않은 경우, 1주 이내에 자연적인 피부 정화(농포 제거 포함)는 드물다. 시험 1368-0013에서, 위약 투여군에 속한 대부분의 환자(94.4%)가 1주 이내에 농포 제거를 달성하지 못했다. 이용 가능한 치료요법으로 치료한 경우의 GPP 악화 자연 경과와 비교하면, 시험 1368-0013 결과와 GPP 임상 프로그램 내 기타 시험 결과는 스페솔리맙이 스페솔리맙 i.v. 투여 후 신속하고(1~7일 이내) 지속적인(12주 이상) 농포 제거 및 깨끗하거나 거의 깨끗한 피부를 초래하여 GPP 악화 치료를 위해 이용 가능한 치료요법보다 실질적이면서도 임상적으로 의미 있는 개선효과 확인

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 성인 GPP 환자에서 악화 치료를 위한 스페솔리맙 안전성의 일차 근거는 시험 1368-0013에서 도출되었고, 이 시험에서 스페솔리맙은 제1주 동안 스페솔리맙과 위약 투여군 간에 대체로 비슷했던 전체 AE 발생률과 함께 수용 가능한 안전성 프로파일을 보여주었다. 중대하지 않은 감염은 위약 투여군보다 스페솔리맙 투여군에서 더 높은 비율로 보고되었고, 병원체와 이환된 기관과 관련해 뚜렷한 양상은 없었다. 더 오랜 관찰 기간(12주) 또는 더 높은 스페솔리맙 노출(2~3회 투여) 후 AE 발생률은 증가하지 않았다. 과민반응 발생 및 ADA/NAb 형성에 대한 정밀 검토 시, ADA/NAb과 과민반응 사이에 연관성은 발견되지 못했음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국허가(2022.9.1.), 유럽허가(2022.12.9.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당 없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국베링거인겔하임㈜	허가연월일	2023년 8월 9일
제품명	스페비고주(스페솔리맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver1.1(‘23.8.1.)
주성분 및 함량	1바이알(7.5밀리리터) 중 스페솔리맙(spesolimab) 450밀리그램		
효능·효과	전신 농포성 건선 성인 환자의 악화 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
감염(중대한/중증, 기회 감염)	일반적인 의약품 감시 활동 추가적 의약품 감시 활동 - 사용성적조사	첨부문서(안)
전신 과민반응		
악성종양		-
3. 부족 정보		
임부/수유부	일반적인 의약품 감시 활동 추가적 의약품 감시 활동 - 사용성적조사	첨부문서(안)
생바이러스 백신 접종		