의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.08.16.</td><td>접수번호</td><td>20240150324</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">갈더마코리아(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">넴루비오프리필드펜(네몰리주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">네몰리주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액용동결건조분말주사제
프리필드펜 - 주성분부, 네몰리주맙 30 밀리그램
프리필드펜 - 첨부용제부, 주사용수 0.571 밀리리터</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026.01.23.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국 : 2024.12.13.(아토피 피부염) / 2024.8.12.(결절성 양진)
유럽 : 2025.02.12.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 민아름 주무관, 전설희 주무관, 배창준 연구관, 김호정 과장
(기시) 최경민(박혜원) 주무관, 배창준 연구관, 김호정 과장
(RMP) 서지숙 주무관, 성윤선 사무관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>김해인 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 아토피 피부염 전신요법의 대상이 되는 12세 이상의 청소년 및 성인에서 국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염의 치료 2. 결절성 가려움 발진(양진) 전신요법의 대상이 되는 성인(18세 이상)에서 중등도에서 중증 결절성 가려움 발진(양진)의 치료

○ 용법·용량

치료는 이 질환의 진단 및 치료에 경험이 있는 의료인에 의해 시작되어야 한다.

1. 아토피 피부염
30kg 이상, 12세 이상의 청소년 및 성인 환자에서 이 약은 초회 용량으로 60mg(30mg을 다른 투여부위로 연속 2회) 피하투여하고, 4주 이후 유지 용량으로 30mg를 4주 간격으로 피하투여한다. 치료 16주 후 임상반응을 보이는 환자에 대해 30mg을 8주 간격으로 투여하는 것이 권장된다.
초기에 부분 반응을 나타내는 일부 환자들은 16주 이상 치료를 지속할 경우 추가적인 개선을 보일 수 있으며 임상반응이 보이면 30mg을 8주 간격으로 투여하는 것이 권장된다. 치료 16주 후 반응이 없는 환자는 치료 중단을 고려해야 한다.
이 약은 단독으로 또는 국소 코르티코스테로이드와 병용으로 투여할 수 있다. 국소 칼시뉴린 저해제를 사용할 수 있으나, 얼굴, 목, 접힘부위 및 생식기 부위 같은 문제가 되는 부위에만 사용하도록 한다. 증상이 충분히 완화되면 국소 치료를 중단한다.

2. 결절성 가려움 발진(양진)
이 약은 체중에 따라 다음 표에 따라 피하투여한다.

몸무게	초회 용량	유지 용량

30kg 이상 90kg 미만	60mg(30mg 2회 투여)	30mg(4주 간격)
90kg 이상	60mg(30mg 2회 투여)	60mg(30mg 2회 투여, 4주 간격)

치료 16주 후 반응이 없는 환자는 치료 중단을 고려해야 한다.
정해진 투여를 놓친 경우 가능한 빨리 투여한다. 그 후 정기적으로 예정된 시간에 투여를 재개한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분들에 과민성이 있는 환자

2. 약물이상반응
안전성 프로파일 요약
중등도에서 중증의 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 3건의 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상시험에서 1,192명의 환자 및 결절성 가려움 발진(양진) 환자를 대상으로 한 2건의 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상시험에서 370명의 환자가 이 약을 단독 또는 국소 코르티코스테로이드와 병용으로 피하투여받았다. 12세~18세 미만 청소년 환자 180명을 포함한 총 1,148명의 중등도에서 중증의 아토피 피부염 환자 및 375명의 결절성 가려움 발진(양진) 환자가 이 약을 1년 이상 투여받았다. 이 약의 가장 흔한 이상반응은 아토피 피부염 환자에서 두드러기였으며, 결절성 가려움 발진(양진) 환자에서는 두통, 아토피 피부염, 습진 및 화폐상 습진이었다.
표 1의 이상반응은 다음의 분류를 사용하여 기관계 대분류와 빈도에 따라 기재되었다. 매우 흔하게(≥ 1/10); 흔하게(≥ 1/100 to <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 to <1/100); 드물게(≥1/10,000 to <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000). 동일한 빈도 내에서는 중증도가 감소하는 순서대로 나열된다.

표 1. 이상반응 목록

MedDRA 기관계 대분류	빈도	이상반응
신경계	흔하게	두통(긴장성 두통)*
피부 및 피하조직	흔하게	두드러기†, 아토피 피부염*, 습진*, 화폐상 습진*

	흔하지 않게	혈관부종*
전신 장애 및 주사부위 병태	흔하지 않게	주사부위 반응(홍반, 가려움증, 통증†, 자극†, 멍*)
	드물게	주사부위 부종†

† 아토피 피부염에서 발생

* 결절성 양진에서 발생

아토피 피부염 환자에서 52주까지 평가된 이 약의 장기 안전성은 16주까지 관찰된 안전성 프로파일과 일치하였다. 결절성 가려움 발진(양진) 환자에서 52주까지 평가된 이 약의 장기 안전성 16주 및 24주에 관찰된 안전성 프로파일과 일치하였다.

선택된 이상반응에 대한 설명

<u>과민반응</u>

아토피 피부염 및 결절성 가려움 발진(양진)에 이 약을 투여한 환자에게서 1형 과민반응(IgE 매개 반응)이 보고되었다. 여기에는 경증 두드러기와 치료 중단으로 이어지지 않은 경미한 안면(눈 주위) 혈관부종(0.3%)이 포함되었으며 아나필락시스 쇼크나 혈청병에 대한 보고는 없었다.

<u>주사 부위 반응</u>

아토피 피부염 환자 대상 임상시험에서 16주까지 이 약의 1.3%와 위약군의 1.1%에서 주사 부위 반응이 보고되었으며 유지기간 동안 주사 부위 반응은 1% 미만으로 낮게 유지되었다. 두 질환 모두에서 어떠한 반응도 치료 중단으로 이어지지 않았다.

<u>두통</u>

결절성 가려움 발진(양진) 환자에서 위약을 투여받은 환자의 3.6%와 이 약을 투여받은 환자 7.0%에서 두통이 보고되었으며, 여성에서 더 높은 발생률이 보고되었다. 이 약 투여군에서 보고된 두통은 주로 경증 또는 중등도였으며 치료 중단으로 이어지지 않았다.

<u>습진반응</u>

결절성 가려움 발진(양진) 환자 대상 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자에서 위약을 투여받은 환자보다 아토피 피부염, 습진 또는 화폐상 습진과 같은 습진 반응이 더 자주 보고되었다. 아토피 피부염은 이 약 투여군에서 4.6% 보고되었으며 이 중 2명(0.5%)의 환자에서 치료 중단으로 이어졌다. 이 약 투여군에서 습진은 3.8%, 화폐상 습진은 3.5% 보고되었으며 치료 중단은 보고되지 않았다. 이러한 습진 반응은 경

증 또는 중등도였다.

청소년(12세~18세 미만)

중등도에서 중증 아토피 피부염이 있는 12세~18세 미만 환자 176명을 대상으로 한 2개의 3상 임상시험에서 이 약의 안전성이 연구되었다. 청소년 아토피 피부염 환자에서 16주의 초기 치료와 48주 장기 치료기간의 안전성 프로파일은 성인 아토피 피부염 환자에서 관찰된 안전성 프로필과 유사하였다.

면역원성

다른 모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 이 약은 잠재적 면역원성이 있을 수 있다. 항 약물 항체(ADA)의 발생률은 분석의 민감도와 특이성에 매우 의존적이다. 분석 방법 등의 차이로 인해 아래 설명된 시험의 항 약물 항체 발생률을 다른 시험에서의 항 약물 항체 발생률 또는 다른 약물에 대한 항 약물 항체 발생률과 비교하는 것은 오인될 소지가 있다.

아토피 피부염 임상시험에서 이 약으로 최대 128주까지 치료받은 환자의 11.2%에서 이 약에 대한 항체가 형성되었으며, 0.5%는 중화항체를 보유하였다.

결절성 가려움 발진(양진) 임상시험에서의 이 약으로 최대 116주까지 치료받은 환자의 12.8%에서 이 약에 대한 항체가 형성되었으며, 3.5%는 중화항체를 보유하였다.

3. 일반적 주의

1) 과민반응

전신 과민반응(즉시형 또는 지연성)이 발생하면 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

2) 백신

이 약을 투여하기 전에 현재 예방 접종 지침에 따라 연령에 맞는 모든 예방 접종을 완료하는 것을 권장한다. 이 약과 생백신은 동시에 투여하지 않는다. 이 약과 동시 투여 시 생백신의 안전성과 유효성이 확립되지 않았으며 사백신에 대한 데이터는 없다.

3) 천식 악화

기존 천식 병력을 가진 환자에서 이 약 투여 후 천식 악화가 보고되었다. 지난 12개월 내 천식 악화로 입원한 환자, 지난 3개월 내 통제되지 않은 천식을 가진 환자 및 현재 만성 폐쇄성 폐질환 또는 만성 기관지염 병력을 가진 환자에서 이 약의 효능 또는 안전성에 대한 정보는 없다.

4. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

1) 임부

이 약의 임부에 대한 투여 데이터는 제한적이다. 사이노몰구스 원숭이로 수행한 생식발생 독성시험에서 기관 형성 동안 최대 권장용량의 약 5배에 달하는 용량을 피하투여했을 때 임부독성, 태아독성, 또는 기형성 증거는 없었다. 이 약의 잠재적 이익이 위험을 명확히 상회하는 경우에만 임신 중에 사용해야 한다.

2) 수유부

이 약이 모유로 이행되는지 여부와 섭취 후 영아에 미치는 영향 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 정보는 없다. 인간 IgG는 사람의 모유에 존재하는 것으로 알려져 있다.

출생 전후 발달 연구에서, 원숭이의 모유에서 모체 혈장 농도의 약 0.3-0.5%의 이 약이 검출되었다.

아이에 대한 모유 수유의 이익과 여성에 대한 치료 이익을 고려하여 수유 중단이나 약물 중단을 결정해야 한다.

3) 가임여성

동물실험에서 생식기관에 대한 어떠한 영향도 확인되지 않았다.

5. 약물 상호작용 연구

미다졸람(CYP3A4/5 기질), 와파린(CYP2C9 기질), 오메프라졸(CYP2C19 기질), 메토프롤롤(CYP2D6 기질), 카페인(CYP1A2 기질)의 약동학에 대한 이 약의 영향은 중등도에서 중증 아토피 피부염 환자 14명에서 초회용량 60mg 피하투여 후 12주 동안 4주마다 30mg 피하투여하여 평가했다. 이 약의 반복투여 전후로 CYP450 기질의 노출에 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았다. 이 약은 CYP450 효소에 의해 대사되는 병용 약물의 약동학에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

6. 소아에 대한 투여

이 약의 12세 미만의 중등도에서 중증 아토피 피부염 소아에 대한 안전성과 유효성은 아직 확립되지 않았다. 이 약은 18세 미만의 결절성 가려움 발진(양진) 환자에서의 안전성과 유효성은 아직 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약에 노출된 아토피 피부염 시험대상자 1,192명 중 72명이 65세 이상이었으며, 이 약에 노출된 결절성 가려움 발진(양진) 환자 370명 중 99명이 65세 이상이었다. 고령 환자에 대한 별도의 용량 조절은 요구되지 않는다.

8. 신장 및 간 기능 부전(또는 장애) 환자에 대한 투여

신장 및 간 기능 부전(또는 장애) 환자에 대한 별도의 용량 조절은 요구되지 않는다.

신장애 환자

단일클론항체인 이 약은 신장에서 유의미하게 제거될 것으로 예상되지 않는다. 이 약의 약동학에 대한 신장애의 영향을 평가하기 위한 임상연구는 수행되지 않았다. 집단 약동학 분석에서 경증 또는 중등증의 신장애가 이 약의 전신노출에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치는 것으로 확인되지 않았다. 중증 신장애 환자에 대한 데이터는 매우 제한적이다.

간장애 환자

단일클론항체인 이 약은 간에서 유의미하게 제거될 것으로 예상되지 않는다. 이 약의 약동학에 대한 간장애의 영향을 평가하기 위한 임상연구는 수행되지 않았다. 집단 약동학 분석에서 경증에서 중등증의 간장애가 이 약의 약동학에 영향을 미치는 것으로 확인되지 않았다. 중증 간장애 환자에 대한 데이터는 없다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여 시 특별한 치료는 없다. 과량 투여한 경우 약물이상반응의 증상 또는 징후에 대해 모니터링하고 적절한 대증 치료를 즉시 실시해야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 피하주사로 투여한다.
2) 이 약은 배꼽을 중심으로 반경 5cm(2인치)를 제외하고 허벅지 또는 복부에 피하주사로 투여한다. 상완(윗팔)에 주사를 투여하는 것은 보호자나 의료인만이 진행해야 한다.
3) 60mg 초회 투여를 할 경우, 각각의 30mg 주사 2개는 다른 부위에 주사한다.

4) 매 주사마다 주사 부위를 다르게 한다. 압통, 염증, 붓거나 손상된 피부 또는 멍, 흉터 또는 열린 상처가 있는 부위에 주사하지 않는다.
5) 이 약은 의료인의 지도 하에 사용해야 한다. 의료인이 적절하다고 판단하는 경우 자가투여하거나 보호자가 주사할 수 있다. 첫 번째 주사 전 환자 및/또는 보호자에게 사용설명서에 따라 준비 및 투여에 대한 적절한 교육을 제공해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

냉장(2℃~8℃) 보관한다.

얼리지 않는다.

외부 포장 그대로 밀봉용기에 차광보관한다.

이 약은 혼합하기 30~45분 전에 냉장고에서 꺼내야 한다. 혼합이 완료된 경우 4시간 이내 사용하고 그러지 못한 경우 폐기해야 한다.

이 약은 필요시 실온(최대 25° C)에서 최대 90일 동안 보관할 수 있다. 냉장고에서 꺼낸 후 꺼낸 일자를 펜 및 외부 포장에 기재하고 한 번 냉장고 밖에 보관하였다면 다시 냉장 보관해서는 안 된다.

이 약은 유효기간이 지났거나 냉장고에서 꺼낸 후 90일이 지난 후(둘 중 더 이른 날짜 기준)에는 사용하지 않는다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약은 인간 단일클론 IgG2항체로 IL-31RA에 선택적으로 결합하여 IL-31신호를 억제한다. IL-31은 가려움과 염증을 유발하는 신경면역 사이토카인으로 아토피 피부염과 결절성 가려움 발진(양진)의 중요한 병태생리학적 구성요소이다. IL-31은 아토피 피부염에서 추가적인 장벽 기능 장애 효과를 가지고 있으며, 결절성 가려움 발진(양진)에서 표피의 분화와 섬유화를 촉진하는 역할을 한다. 여러 세포 유형이 IL-31RA를 발현하며 IL-31에 의해 활성화된다. 아토피 피부염과 결절성 가려움 발진(양진)의 병리생리학에 관여하는 이러한 세포에는 면역세포(예: 단핵식세포, 과립구) 및 구조적세포(예: 신경세포, 섬유아세포, 각질형성세포)가 포함된다. 이 약은 IL-31RA를 차단하여 아토피 피부염과 결절성 가려움 발진(양진) 모두에서 가려움을 완화하고 염증 반응을 억제한다. 또한 이 약은 아토피 피부염에서 장벽 무결성을 회복시키고 결절성 가려움 발진(양진)에서 프로섬유화 과정을 차단하여 표피 분화를 정상화한다.

이 약의 작용기전은 명확히 확립되지 않았다.

2) 약력학적 효과

3상 임상시험에서 이 약은 특정 면역세포(T세포, 단핵구, 대식세포)의 염증 및 증식을 감소시킴으로써 면역체계 과정에 일차적인 영향을 미치면서 아토피 피부염의 병태생리학과 관련된 유전자 발현을 조절하는 것으로 밝혀졌다.

결절성 가려움 발진(양진)에서 이 약은 가려움증, 염증, 표피 분화 및 섬유증에 영향을 미치면서 결절성 가려움 발진(양진)의 병태생리학과 관련된 분자과정을 조절하는 것으로 밝혀졌다.

3) 약동학적 정보

① 흡수

1상 임상시험(군당 대상자 96명)에서 초기 피하주사 용량 60mg 투여 후 약 6일까지 최고 평균(SD) 농도(Cmax) 7.5(2.31) μg/mL에 도달했다.

아토피 피부염 환자에게 이 약을 여러 번 투여한 후 4주 간격 30mg(Q4W) 투여한 경우 집단 PK 추정 평균(SD) 정상 상태 최저 농도는 2.63 (1.27) μg/mL이고 8주 간격 30mg(Q8W) 투여 시 0.74 (0.44) μg/mL이었다.

결절성 가려움 발진(양진) 환자에게 이 약을 여러 번 투여한 후 체중이 90kg 미만인 환자에 4주 간격 30mg(Q4W) 투여한 경우 집단 PK 추정 평균(SD) 정상 상태 최저 농도는 3.04 (1.23) μg/mL이고 90kg 이상 환자에 4주 간격 60mg(Q4W) 투여 시 3.66 (1.63) μg/mL이었다.

아토피 피부염 및 결절성 가려움 발진(양진) 집단 모두에서 이 약의 정상 상태 농도는 60mg 부하용량 후 4주차에, 부하용량 없이 12주차에 달성되었다.

② 분포

집단 PK 분석에 의해 추정된 이 약의 분포 용적은 7.67이다.

③ 대사

이 약은 단백질이므로 특정 대사 연구는 실시되지 않았다. 이 약은 이화작용 경로에 의해 작은 펩타이드로 분해될 것으로 예상된다.

④ 배설

이 약은 내인성 IgG와 동일한 방식으로 분해될 것으로 예상된다. 집단 PK 분석에서 이 약의 최종 제거 반감기(SD)는 18.9(4.96)일로 추정되었으며 전신청소율은 0.263L/일로 추정된다.

⑤ 선형성/비선형성

단회 투여 후, 이 약의 노출은 0.03-3mg/kg의 용량에서 용량비례적으로 증가한다.
다중 투여 후, 이 약의 노출은 최대 30mg SC용량 범위에 걸쳐 용량비례적으로 증가한다. 60mg SC용량에서 생체 이용률이 9% 감소, 90mg SC용량에서 생체 이용률이 15% 감소하였다.

⑥ 특정 집단

성별

성별은 집단 PK 분석에 의해 이 약의 전신 노출에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치는 것으로 확인되지 않았다.

나이

집단 PK 분석에 의해 결정된 연령(18~65세 및 65세 이상)을 기준으로 이 약의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 추정되지 않았다. 65세 이상 총 181명의 대상자가 분석에 포함되었다. 이 집단에서는 용량 조절이 권장되지 않는다.

집단 PK 분석에서 성인과 비교하여 12세~18세 미만 청소년 대상자에서 이 약의 약동학에 임상적으로 유의한 차이가 없는 것으로 추정되었다. 이 집단에서는 용량 조절이 권장되지 않는다.

인종

인종은 집단 PK 분석에 의해 이 약의 전신 노출에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치는 것으로 확인되지 않았다.

체중

이 약의 최저 농도는 체중이 더 나가는 대상자에서 더 낮았다.

체중(kg)	제1사분위수 [30.8~62.0]	제2사분위수 [62.0~74.0]	제3사분위수 [74.0~87.1]	제4사분위수 [87.1~181]
Cmax,ss(μg/mL)	6.64	5.48	4.86	3.99
Ctrough,ss(μg/mL)	2.92	2.39	2.18	1.72
AUCt,ss(μg・day/mL)	137	113	101	81.6

AUCt,ss 정상상태에서 투여 간격(τ)동안 농도-시간 곡선 아래 면적; Cmax,ss 정상상태에서 최대 농도; Ctrough,ss 정상상태에서 사전 투여 농도

집단 PK 모델(N=1952)로 계산된 PK 매개변수

4) 임상시험 정보

<u>성인과 청소년의 아토피 피부염</u>

국소치료요법으로 적절하게 조절되지 않는 12세 이상의 중등도에서 중증의 아토피 피부염이 있는 환자 1,728명을 대상으로 한 2 건의 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 연구(ARCADIA 1 및 ARCADIA2)에서 국소치료요법을 병용하여 이 약의 효능 및 안전성을 평가하였다. 질병의 중증도는 IGA(Investigator’s Global Assessment)점수 3 또는 4, EASI(Eczema Area and Severity Index) 점수 16 이상 및 관련 체표면적(BSA) 최소 10% 이상, 그리고 PP NRS(Peak Pruritus Numeric Rating Scale) 4점 이상으로 정의되었다.

대상자는 초회 용량으로 60mg를 투여받은 후 4주 간격으로 30mg(Q4W) 또는 위약을 투여받았다. 베이스라인 이전 14일 이상 동안 시험군 및 위약 대조군 모두 동시에 저강도 및/또는 중간강도의 TCS 및/또는 TCI가 투여되었으며 임상시험 중에도 계속되었다. 질병의 활동에 따라 이러한 동시 요법은 연구자의 재량에 따라 점차 줄거나 또는 중단될 수 있었다.

16주 후, EASI-75 또는 IGA성공을 달성한 환자들은 16주 때 달성한 반응을 유지하는 평가를 위해 32주 동안 시험 유지 기간을 가졌다. 반응자는 30mg를 4주 간격으로 투여 혹은 30mg을 8주 간격으로 투여하거나 위약을 4주 간격으로 투여하는 것 중 하나로 무작위 배정되었다(모든 집단은 TCS/TCI가 투여되었다). 초기 치료 기간에 위약을 투여받은 위약 대조군 중 16주에 동일한 임상반응을 달성한 반응자는 4주 간격으로 위약을 계속 투여받았다. 16주에 반응하지 않은 환자, 유지기간 동안 임상 반응을 보이지 않은 환자는 공개 임상 시험(ARCADIA LTE)에 참여하여 최대 200주동안 30mg을 4주 간격으로 투여 받을 수 있는 기회를 가졌다.

<u>평가변수</u>

ARCADIA 1 및 ARCADIA 2의 공동 1차 평가변수는 다음과 같다.

- 베이스라인에서 16주차까지 2점 이상 감소한 IGA 0(깨끗함), IGA 1(거의 깨끗함)을 달성한 반응자 비율
- 베이스라인에서 16주차까지 EASI-75(최소 75% 감소) 반응자 비율

주요 2차 평가변수에는 1, 2, 4, 16주차에서 베이스라인 대비 PP NRS 점수 4점 이상 개선, 4주차 및 16주차에서 PP NRS 점수 2점 미만, 16주차에서 베이스라인 대비 수면 장애 수치 평가(SD NRS) 점수 4점 이상 개선, 16주차에서 EASI-75 및 PP NRS 점수 4점 이상 개선을 모두 달성한 대상자, 그리고 16주차에서 IGA 성공 및 PP

NRS 점수 4점 이상 개선을 모두 달성한 대상자가 포함된다.

베이스라인 특성

베이스라인에서 모든 환자에 걸쳐 남성 51.0%, 백인 79.9%, 평균 몸무게 75.0kg, 평균나이 34.1세, 청소년(12세~18세 미만) 15.4%이었다. 환자 70%가 베이스라인 IGA 점수 3(중등증 아토피 피부염), 30%가 베이스라인 IGA 점수 4(중증 아토피 피부염)이었다. 평균 베이스라인 EASI 점수는 27.5, 베이스라인 주간 평균 PP NRS는 7.1(1.5)(심한 가려움증), 베이스라인 주간 평균 SD NRS는 5.8(2.2)이었다. 전반적으로 환자의 63.3%가 아토피 피부염을 위해 이전에 다른 전신 치료를 받았다.

임상반응

ARCADIA 1 및 ARCADIA 2 - 성인 및 청소년, 초기 치료기간 0-16주

이 약은 피부 관련 1차 평가편수인 IGA 및 EASI-75 측면에서 16주 동안 위약에 비해 통계적으로 유의미한 개선을 보였다(표 2). 공동 1차 평가변수의 결과는 중증 소양증(베이스라인 PP NRS ≥ 7)을 가진 집단에서도 일관된 경향을 보였다.

표 2. 16주차 ARCADIA 1 및 ARCADIA 2에서 이 약(30mg Q4W)과 TCS/TCI를 병용한 유효성 결과

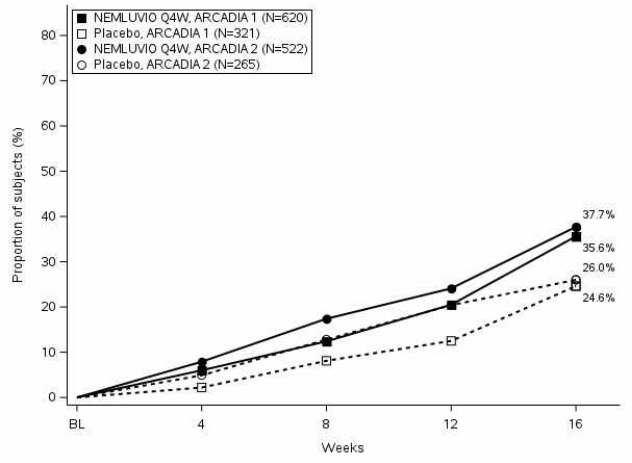
	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	30mg Q4W + TCS/TCI	위약 + TCS/TCI	30mg Q4W + TCS/TCI	위약 + TCS/TCI
무작위 배정 및 투여된 환자 수 (베이스라인 PP NRS≥4)	620	321	522	265
IGA 0 또는 1 반응자 비율[a]	35.6%[#]	24.6%	37.7%[#]	26.0%
EASI-75 반응자 비율[a]	43.5%[*]	29.0%	42.1%[#]	30.2%

[a]구제치료(rescue treatment)를 받은 환자 또는 데이터가 누락된 환자는 반응이 없는 것으로 간주한다.

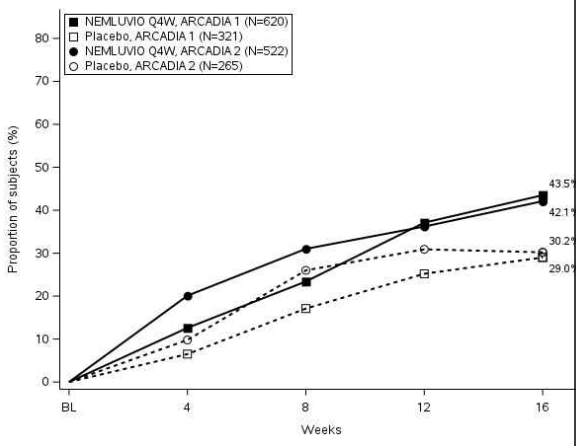
[*]p-값<0.0001, [#]p-값<0.001

층화 조정(Strata adjusted) P값은 베이스라인에서의 PP NRS 및 IGA 점수에 따라 계층화된 CMH검정에 기반한다.

그림 1. ARCADIA 1 및 ARCADIA 2에서 베이스라인부터 16주차까지 IGA 및 EASI-75 반응자 비율



IGA 성공률



EASI-75

ARCADIA 1 및 ARCADIA 2에서 이 약을 투여받은 대상자들은 위약군에 비해 PP NRS 점수 4점 이상 개선 및 베이스라인 대비 백분율 변화 측면에서 소양증이 유의하게 개선되었으며, 이러한 개선은 1주차부터 관찰되어 16주차까지 유지되었다(표 3, 그림 2). 이러한 결과는 베이스라인 PP NRS가 7 이상인 중증 소양증 환자군에서도 일관되게 나타났다.

표 3. ARCADIA 1 및 ARCADIA 2에서 이 약(30mg Q4W)과 TCS/TCI를 병용한 가려움증 유효성 결과 (16주차까지)

	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	30mg Q4W + TCS/TCI	위약 + TCS/TCI	30mg Q4W + TCS/TCI	위약 + TCS/TCI
무작위 배정 및 투여된 환자 수 (베이스라인 PP NRS ≥4)[a]	620	321	522	265
PP NRS ≥4 개선된 반응자 비율[a]				
1주차	4.7[§]	1.2	6.7[*]	0.4
2주차	17.7[*]	3.1	16.9[*]	1.9
4주차	27.4[*]	6.5	26.1[*]	5.3

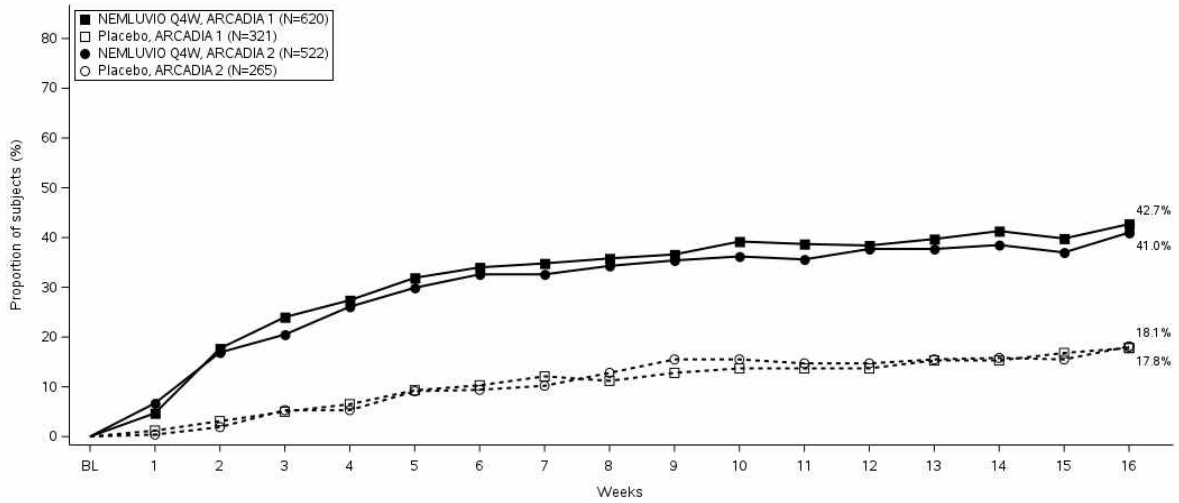
16주차	42.7*	17.8	41.0*	18.1
PP NRS <2 반응자 비율[a]				
4주차	16.0*	3.7	15.9*	2.6
16주차	30.6*	11.2	28.4*	11.3
베이스라인 대비 평균 변화율(%)				
16주차	-56.1*	-30.6	-55.6*	-30.3

[a]구제치료(rescue treatment)를 받은 환자 또는 데이터가 누락된 환자는 반응이 없는 것으로 간주한다.

*p-값<0.0001, §p-값<0.05

층화 조정(Strata adjusted) P값은 베이스라인에서의 PP NRS 및 IGA 점수에 따라 계층화된 CMH검정에 기반한다.

그림 2. ARCADIA 1 및 ARCADIA 2에서 베이스라인 대비 PP NRS 점수가 4점 이상 개선된 대상자 비율 (최대 16주차까지)



수면 장애 수치 평가 척도(Sleep Disturbance Numeric Rating Scale, SD NRS)는 아토피 피부염으로 인한 수면 손실 정도를 대상자가 매일 보고하는 척도이다. 위약군과 비교했을 때, 16주차에 수면 장애가 유의하게 개선된 것으로 나타났다(표 4). 이러한 결과는 베이스라인 PP NRS가 7 이상인 중증 소양증 환자군에서도 일관되게 나타났다.

표 4. 16주차 ARCADIA 1 및 ARCADIA 2에서 이 약(30mg Q4W)과 TCS/TCI를 병용한 수면장애 유효성 결과

	ARCADIA 1		ARCADIA 2	
	30mg Q4W + TCS/TCI	위약 + TCS/TCI	30mg Q4W + TCS/TCI	위약 + TCS/TCI
무작위 배정 및 투여된 환자 수 (베이스라인 PP NRS≥4)[a]	620	321	522	265
SD NRS ≥4 개선된 반응자 비율[a]	37.9*	19.9	33.5*	16.2
베이스라인 대비 평균 변화율(%)	-64.6	-38.1	-59.7	-35.4

[a]구제치료(rescue treatment)를 받은 환자 또는 데이터가 누락된 환자는 반응이 없는 것으로 간주한다.

*p-값<0.0001

층화 조정(Strata adjusted) P값은 베이스라인에서의 PP NRS 및 IGA 점수에 따라 계층화된 CMH검정에 기반한다.

청소년(12세~18세 미만)의 아토피 피부염

12세~18세 미만 청소년 환자를 대상으로 한 16주차 ARCADIA 1, ARCADIA 2 연구의 유효성 결과는 표 5에 제시되어 있다. 청소년 환자 집단의 결과는 일반적으로 성인 환자 집단의 결과와 일치하였다. 공동 1차 평가변수 및 주요 2차 평가변수의 결과는 베이스라인 PP NRS가 7 이상인 중증 소양증 환자군에서도 일관되게 나타났다.

표 5. 16주차 ARCADIA 1 및 ARCADIA 2에서 이 약(30mg Q4W)과 TCS/TCI를 병용한 청소년 유효성 결과

	ARCADIA 1, ARCADIA 2	
	30mg Q4W + TCS/TCI	위약 + TCS/TCI
무작위 배정 및 투여된 환자 수 (베이스라인 PP NRS≥4)[a]	179	90
IGA 0 또는 1 반응자 비	48.9*	34.4

율[a]		
EASI-75 반응자 비율[a]	53.4[§]	43.3
PP NRS ≥4 개선된 반응자 비율[a]	40.9[#]	17.8
PP NRS <2 반응자 비율[a]	30.1[ϯ]	6.7
SD NRS ≥4 개선된 반응자 비율[a]	31.8[∞]	20.0

[a] 구제치료(rescue treatment)를 받은 환자 또는 데이터가 누락된 환자는 반응이 없는 것으로 간주한다.

[ϯ]p-값<0.0001, [#]p-값<0.001, [*]p-값<0.05, [∞]p-값=0.0591, [§]p-값=0.1824

층화 조정(Strata adjusted) P값은 베이스라인에서의 PP NRS 및 IGA 점수에 따라 계층화된 CMH검정에 기반한다.

<u>성인의 결절성 가려움 발진(양진)</u>

18세 이상의 결절성 가려움 발진(양진)이 있는 환자 560명을 대상으로 2건의 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 연구(OLYMPIA 1 및 OLYMPIA 2)에서 단독요법으로 이 약의 효능 및 안전성을 평가하였다. 질병의 중증도는 결절성 가려움 발진(양진) 결절의 전반적인 평가에서 IGA(Investigator’s Global Assessment)를 사용하여 중증도 척도 0-4로 정의되었다. 2건의 연구에 등록한 환자는 IGA 점수 3이상, PP-NRS(Peak Pruritus Numeric Rating Scale)점수의 주간 평균으로 정의된 0-10 척도에서 7 이상이었고 결절성 병변이 20개 이상이었다. OLYMPIA 1 및 OLYMPIA 2에서는 16주에 걸쳐 피부 병변과 결절성 가려움 발진(양진)의 개선을 목표로 하여 결절성 가려움 발진(양진)의 징후와 증상에 대한 이 약의 단독요법의 효과를 평가했다. OLYMPIA 1의 치료기간은 24주, OLYMPIA 2의 치료기간은 16주였다. OLYMPIA 1과 OLYMPIA2를 완료한 환자는 공개 임상 시험(OLYMPIA LTE)에 등록하고 최대 184주까지 4주 간격으로 투여 받을 수 있는 기회를 가졌다.

이 약의 단독요법 집단 중 체중 90kg 미만의 환자는 0주차에 60mg(30mg씩 2회 투여)을 피하주사로투여 받았고, 이후 4주 간격으로 30mg를 투여받았다. 90kg 이상의 환자는 0주차부터 60mg(30mg씩 2회 투여)을 4주 간격으로 투여받았다.

<u>평가변수</u>

OLYMPIA 1 및 OLYMPIA 2의 1차 평가변수는 다음과 같다.

- 베이스라인에서 16주차까지 PP NRS(Peak Pruritus Numeric Rating Scale)이 4 이

상 개선된 반응자 비율

- 베이스라인에서 16주차까지 2점 이상 감소한 IGA 0(깨끗함), IGA 1(거의 깨끗함)을 달성한 반응자 비율

주요 2차 평가변수에는 4주차 베이스라인 대비 PP NRS 점수 4점 이상 개선, 4주차 및 16주차에서 PP NRS 점수 2점 미만, 그리고 4주차 및 16주차 베이스라인 대비 수면 장애 수치 평가(SD NRS) 점수 4점 이상 개선이 포함되었다.

베이스라인 특성

베이스라인에서 모든 환자에 걸쳐 여성 59.6%, 백인 81.4%, 평균 몸무게 82.6kg, 평균나이 55.2세, 65세이상 25.4%이었다. 베이스라인 주간 평균 PP NRS 점수는 평균(표준편차)이 8.4(0.9)이었다. 환자 58%가 베이스라인 IGA 점수 3(중등도), 42%가 베이스라인 IGA 점수 4(중증)이었다.

임상반응

단독요법 임상시험(OLYMPIA 1 및 OLYMPIA 2) 0-16주

OLYMPIA 1 및 OLYMPLA 2의 주요 연구 결과는 표 6에 제시되었으며, 이는 환자의 1차 평가변수(그림 3, 그림 4)에서 위약 대비 유의한 개선을 보여준다.

표 6. OLYMPIA 1 및 OLYMPIA 2에서 이 약의 단독요법(Q4W) 유효성 결과

	OLYMPIA 1		OLYMPIA 2	
	Q4W	위약	Q4W	위약
무작위 배정 환자 수	190	96	183	91
베이스라인 대비 PP NRS≥4 개선된 반응자 비율[a]				
4주차	41.1%*	6.3%	41.0%*	7.7%
16주차	58.4%*	16.7%	56.3%*	20.9%
PP NRS<2 반응자 비율[a]				
4주차	21.6%*	1.0%	19.7%*	2.2%
16주차	34.2%*	4.2%	35.0%*	7.7%
16주차 IGA 0/1 반응자 비율a	26.3#	7.3	37.7*	11
베이스라인 대비 SD NRS≥4 개선된 반응자 비율[a]				
4주차	31.1*	5.2	37.2*	9.9
16주차	50.0*	11.5	51.9*	20.9

[a]만약 환자가 구제치료(rescue treatment)를 받았다면, 복합 변수 전략이 적용된다. 구제치료(rescue treatment) 때 혹은 이후의 기본 데이터는 최악의 값으로 설정하고 반응은 기본 데이터 값에서 파생된다. 결과가 누락된 대상자는 반응이 없는 것으로 간주한다.

[*]p-값<0.0001, [#]p-값=0.0025 무작위 계층화 변수를 사용하여 층화 조정(Strata adjusted)하였다(분석 기준 및 베이스라인 체중(<90kg, ≥90kg))

그림 3. 베이스라인 대비 16주차 PP NRS≥4 개선된 반응자 비율

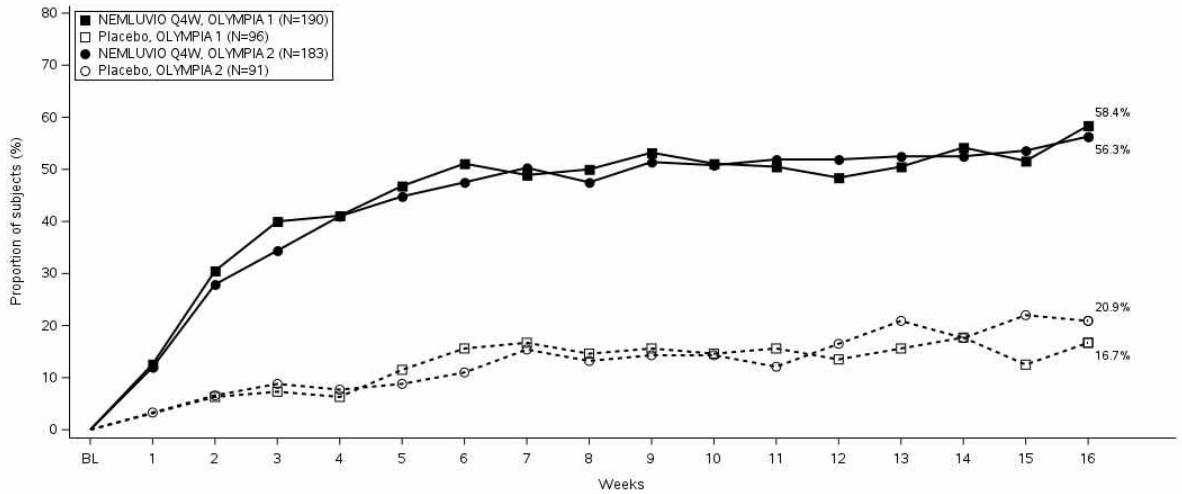
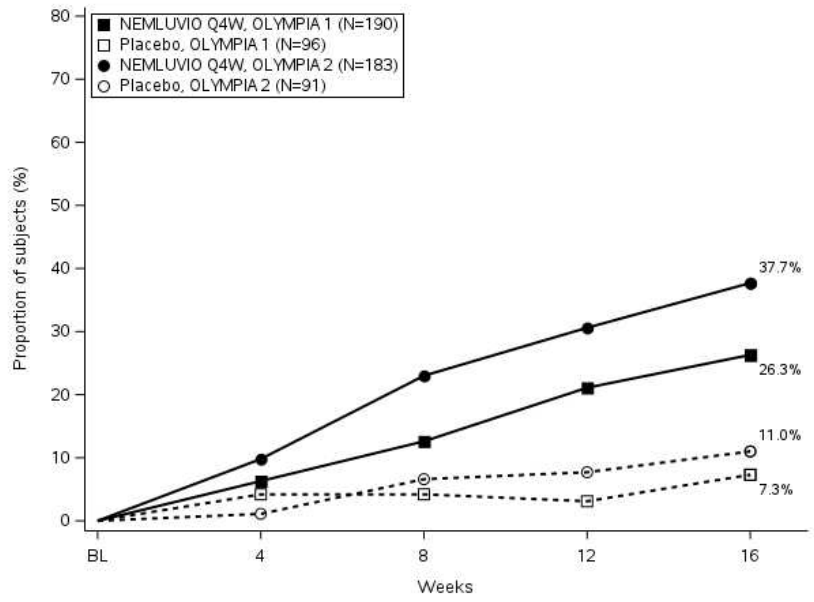


그림 4. 베이스라인 대비 16주차 IGA 반응자 비율



5) 비임상 정보

네몰리주맙의 발암 또는 돌연변이 유발 가능성을 평가하기 위한 동물 시험은 실시

되지 않았다.
IL-31RA에 대한 동종항체를 최대 25mg/kg Q2W로 6개월간 피하 투여한 결과 성적으로 성숙한 사이노몰거스 원숭이에서 생식 기관, 월경 주기 길이 또는 정자 분석과 같은 수태능 파라미터에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

◎ 사용(유효) 기간 : 제조일로부터 24개월

◎ 저장방법 : 밀봉용기, 차광보관, 냉장보관(2-8℃)

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Galderma International	프랑스	La Defense 4, Tour Europlaza, 20 Avenue Andre Prothin, 92927 Paris La Defense Cedex, France
일부공정위탁제조(제조자)	Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.	일본	5-1, Ukima 5-Chome, Kita-ku, Tokyo, Japan
일부공정위탁제조(제조자)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG	독일	Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG	독일	Eisenbahnstrasse, 2-4, 88085 Langenargen, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG	독일	Helmut-Vetter-Strasse 10, 88213 Ravensburg, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	SHL Medical Assembly & Services LLC	미국	588 Jim Moran Boulevard, Deerfield Beach, Florida 33442, USA
수입(수입자)	갈더마코리아(주)	대한민국	서울특별시 강남구 테헤란로114길 38, 7층(대치동,동일타워)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (통계)	의료기기 (주사침)
신청일자	2024.08.16.	2024.08.16.	2024.08.16.	2024.08.20.	2024.08.16.	2024.09.09.	2024.08.22.
보완요청 일자	2024.12.06. 2025.11.17.	2024.12.03. 2025.11.10.	2025.06.23.	2024.12.03.	2024.12.03.	2024.11.11.	(1차) 2024.11.21. (2차) 2025.09.11.
보완접수	2025.08.18.	2025.08.18.	2025.11.25.	2025.08.19.	2025.08.18.	2025.08.19.	2025.08.19.

일자	2025.11.21.	2025.11.21.					2025.11.21.
최종처리 일자	2026.01.23.	2025.12.18.	2026.01.21.	2025.11.06.	2025.10.14.	2025.09.15.	2025.11.25.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) 제6조 [별표1]에 따른 구분 > 별표 1 > 제2부 > Ⅰ. 신약 > 1. 유전자재조합의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	x	x	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○
면제사유	제4호가목의 자료는 반복투여독성시험에서 평가되었으며, 다목, 라목의 자료는 ICH S6(R1) 가이드라인에 근거하여 면제 가능함.																																			

○ 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

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

<비임상시험자료>

- 독성시험은 네몰리주맙의 비임상시험에 적절한 동물종인 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 임상적용 경로인 피하투여를 통한 GLP 독성시험 자료가 제출되었다. 임상 투여 간격(Q4W) 보다 더 짧은 Q2W로 3개월 및 6개월 간 반복투여로 수행되었으며, 주요 독성시험 자료는 상업용 제형으로 수행하였다.
- 단회투여독성시험은 반복투여 독성시험으로 갈음하였으며, ICH S6(R1) 가이드라인 및 개발 품목의 작용기전을 고려하여 유전독성시험 및 발암성시험 자료 미제출은 인정가능하다.
- 독성시험 중 임상 투여 경로인 SC를 통해 최대 25mg/kg까지 2주 간격으로 3개월 및 6개월간 반복투여했을 때 네몰리주맙의 전신 노출로 인한 독성학적 변화는 관찰되지 않았으며, 각 시험의 NOAEL은 최고 용량인 25mg/kg이며, 아토피 피부염 환자에 60mg 유도용량 후 30mg Q4W의 노출량과 비교 시 C_{max}의 경우 34-42배, AUC_{0-28d}의 경우 23-29배로 충분한 안전력을 확보하여 임상에서의 안전성을 예측하기에 적절하다. ePPND를 통한 생식발생독성시험 결과, 네몰리주맙 25mg/kg Q2W SC 투여는 모체 및 새끼에서 독성학적 변화가 관찰되지 않았다. 6개월 사이노몰거스 원숭이는 사람의 경우 2세에 해당함에 따라 신청 효능·효과인 만 12세 이상에서의 안전성을 뒷받침할 수 있을 것으로 판단된다. ePPND 시험 결과 네몰리주맙이 태반을 통과하여 유즙내 분비됨이 확인되었으며 허가사항(사용상의 주의사항 '4, 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여 2) 수유부' 항)에 명시되었다.
- ICH S6(R1) 및 ICH M3(R2)에 근거하여 안전성 약리시험은 반복투여독성시험과 통합하여 수행되었으며, 네몰리주맙 최대 25mg/kg Q2W는 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계에 미치는 영향이 확인되지 않았다.
- 효력시험에서 작용기전을 반영한 네몰리주맙의 IL-31RA에 대한 결합 친화도 및 IL-31에 대한 경쟁적 결합 저해, IL-31 의존적 증식 억제, IL-31RA 결합을 통한 신호전달을 억제를 확인하였으며, IL-31로 유발된 가려움증이 발생한 원숭이에서 가려움증 억제, 아토피 피부염 마우스 모델에서 긁는 행동의 감소 및 아토피피부염 점수의 감소를 입증했으며 결절성 가려움 발진(양진)은 아토피피부염과 동일 기전으로 판단되어 제출 약리자료는 신청 적응증(아토피피부염, 결절성 가려움 발진(양진))의 근거 자료로 인정가능하다.
- 네몰리주맙 단회투여는 일반적인 단클론항체의 약동학적 특성을 나타낸다.
- 원숭이에서 면역원성이 일부 관찰되었으며 ADA 발생과 네몰리주맙 노출 소실 사이에 상관관계가 확인되었으나 임상시험 결과에서는 낮은 면역원성 발생과 ADA 발생과 네몰리주맙 노출 소실 사이에 상관관계가 확인되지 않았다.

<임상시험자료>

- 용량 설정의 타당성
  - 아토피 피부염이 있는 성인 및 청소년 대상 제2상 SPR.114322 시험에서 네몰리주맙 20mg 유도용량 후 10mg Q4W, 60mg 유도용량 후 30mg Q4W, 또는 90mg Q4W SC 투여를 24주간 실시한 결과 60mg 유도용량 후 30mg Q4W 투여가 IGA, EASI-75, PP NRS 기준으로 모두 최적의 유효성이 확인되었으며, PK/PD 시뮬레이션에서도 아토피 피부염 및 결절성 가려움 발진(양진) 대상자에서 60mg 유도용량 후 30mg Q4W가 최적의 용량으로 선정되었다.
  - 아토피 피부염 시험대상자의 모든 체중 범위에서 60mg 유도용량 후 30mg Q4W 투여법이 효과적임

이 확인되어 아토피 피부염 환자에서는 체중에 따른 용량 조정이 필요하지 않았으나, 체중 ≥90kg이고 네몰리주맙 60mg Q4W가 60mg 유도용량 후 30mg Q4W를 투여하는 결절성 가려움 발진(양진) 시험대상자에서 IGA 반응률이 약 24% 정도 감소함이 확인되어 <90kg인 시험대상자와 ≥90kg인 시험대상자에서 유사한 전신 노출량과 유효성을 얻을 수 있도록 용량 조절이 필요하며, 용법·용량에 반영하였다.

- 결절성 가려움 발진(양진) 대상자에서 노출-유효성 분석 및 다회투여 시 네몰리주맙의 축적지수(1.6)을 고려하여, <90kg인 대상자에서 60mg 유도용량 후 30mg Q4W 투여, ≥90kg인 대상자에게서는 유도용량 없이 60mg Q4W 용법·용량으로 설정하였으며 타당하다.
- PopPK 분석 결과 연령은 유효한 공변량이 아니며, 아토피피부염 대상 핵심 3상 임상시험에서 청소년과 성인의 안전성 및 유효성에서 차이가 나지 않았다. 따라서 청소년 대상자에서의 용량 조절이 요구되지 않는다.
- 아토피피부염 적응증 및 결정성 양진의 경우 잘 대조된 각 2건의 핵심 3상 임상시험에서 네몰리주맙의 유효성 및 안전성이 입증되었으며 신청 효능·효과와 용법·용량은 타당하게 설정되었다.

• 유효성의 타당성

- 아토피 피부염의 핵심 3상 임상시험인 ARCADIA 1및 2는 국소요법에 적절히 조절되지 않는 중등증에서 중증 아토피피부염 성인 및 청소년(12-17세) 환자 대상 위약대조, 이중눈가림 시험으로 시험군에 총 1142명이 배정되어 투여받았으며 배경요법으로 국소 코르티코스테로이드(TCS) ± 국소 칼시뉴린 억제제(TCI)를 병용투여 받았으며 결절성 가려움 발진(양진) 적응증에 대한 핵심 3상 임상시험인 OLYMPIA 1과 OLYMPIA 2는 중등증에서 중증 결절성 가려움 발진(양진) 성인 환자 대상, 위약대조, 이중 눈가림시험으로 시험군에 373명이 배정되었으며 370명이 투여받았다.
- 아토피 피부염 환자 대상으로 제출된 3상 핵심 임상시험에서 공동 1차 평가변수는 16주차의 IGA 반응률 및 EASI-75 달성률이었으며, 결절성 가려움 발진(양진) 환자 대상으로 제출된 3상 핵심 임상시험의 1차 평가변수는 16주차 IGA 반응률 및 베이스라인 대비 PP-NRS ≥4점 개선 달성률로 아토피피부염과 결절성 가려움 발진(양진)의 임상적 증상 개선을 평가하기에 적절하게 설정되었다. ARCADIA 1/2 및 OLYMPIA 1/2에서 네몰리주맙은 아토피 피부염과 결절성 가려움 발진(양진)의 병변에 임상적으로 의미있는 개선을 통계적으로 유의하게 달성하였으며, 가려움 중증도 감소, 수면 장애 개선 및 건강 관련 삶의 질 개선을 입증하였다.
- 네몰리주맙의 효과는 아토피 피부염 대상자에서 56주간, 결절성 가려움 발진(양진) 대상자에서 52주간 평가된 장기연장 시험에서 시간이 지남에 따라 지속적으로 개선정도가 향상되며 유지되었다.
- 네몰리주맙은 아토피 피부염 청소년 대상자에서도 위약 대비 우수한 개선효과를 보였다.
- 가교자료로 아토피 피부염 환자 대상의 핵심 3상 임상시험(ARCADIA 1)에서 한국인에 대한 자료를 발췌하여 분석하였으며 시험대상자의 네몰리주맙 투여군의 9.2%, 위약군 8%로 전체 대상자 중 8.8%에 해당하며 이는 각 투여군 간의 비교 및 전체 집단과의 비교 평가하기에 적합한 환자수를 확보하였다고 판단된다. 유효성 측면에서 한국인 집단에서의 위약 대비 네몰리주맙의 효과는 전체 집단과 유사하였으며 한국인에서 용량조절 등 조치가 요구되지 않는다.

• 안전성의 타당성

- 아토피 피부염 및 결절성 가려움 발진(양진) 대상 핵심 임상시험 및 장기연장 임상시험에서 TEAE 발생률, SAE, 시험 중단 또는 시험약 중단을 초래한 이상사례 발생률은 네몰리주맙 투여 시 위약군과 유

사하였으며, 시험약 관련 사망사례는 없었다.

- 네몰리주맙의 약물이상반응은 과민반응(두드러기) 및 주사부위 반응으로 대다수가 경증 내지 중등증이었으며, 결절성 가려움 발진(양진) 대상자의 임상시험에서는 습진반응(아토피 피부염, 습진, 화폐상 습진)과 두통이 약물이상반응으로 보고되었으나 대다수 경증 내지 중등증이었다.
- 특별관심 이상사례인 천식, 감염, 주사부위반응, 말초부종, 안면부종, 약인성 간 손상의 발생률은 위약군 대비 네몰리주맙 투여군에서 유의한 차이가 없었다.
- 선택된 이상사례인 악성종양 및 자가면역질환의 발생률은 위약군 대비 네몰리주맙 투여군에서 유의한 차이가 없었다.

〈RMP〉

- 위해성관리계획에 임부 및 수유부에서의 사용이 부족정보로 설정되었으며 네몰리주맙 투여에 의한 위험이 확인되지 않아 중요한 안전성 문제는 설정되지 않았다. 추가적인 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 시판 후 조사 계획은 신청 적응증의 역학, 신청 품목의 시장 점유율을 고려하여 수행하는 것으로 계획하였으며 이는 신청 품목의 안전성 정보를 고려 시 중대한 이상사례를 충분히 평가할 수 있는 것으로 타당하며, 위해성 저감조치가 적절하게 수립되었다.

[약어 및 정의]

용어	정의
ACT	asthma control test, 천식조절시험
ADA	anti-drug antibodies, 항약물항체
ADR	adverse drug reaction, 약물이상반응
AE	adverse event, 이상사례
AESI	adverse event of special interest, 특별관심 이상사례
AP NRS	Average Pruritus Numeric Rating Scale, 평균 소양감 수치평가 척도
BSA	body surface area, 체표면적
DLQI	Dermatology Life Quality Index, 피부과 생활 질 지수
EQ-5D	EuroQoL 5-Dimension, 삶의 질 지표
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale, 병원 불안 우울 척도
IL-31	interleukin-31, 인터루킨 31
IGA	Investigator's Global Assessment, 조사자의 글로벌 평가자
LS mean	least squares mean, 최소 제곱 평균
LTE	long-term extension, 장기연장
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities, 국제의약용어
Nab	neutralizing antibody, 중화항체
NRS	numeric rating scale, 수치평가 척도
PAS	Prurigo Activity Score, 양진 활동 점수
PEF	peak expiratory flow, 최대 호기 흐름
PGAD	Patient Global Assessment of Disease, 질병에 대한 환자 글로벌 평가
PGAT	Patient Global Assessment of Treatment, 치료에 대한 환자 글로벌 평가

PK	pharmacokinetic(s), 약동학
PN	prurigo nodularis, 결절성 가려움 발진(양진)
PP-NRS	Peak Pruritus Numeric Rating Scale, 최대 가려움증 수치 평가 척도
PY	patient-years, 환자-년
PT	preferred term, 대표용어
QoL	quality of life, 삶의질
Q4W	every 4 weeks, 4주마다
SAE	serious adverse event, 중대한 이상사례
SC	subcutaneous, 피하
SD-NRS	Sleep Disturbance Numeric Rating Scale 수면장애 점수
SOC	system organ class, 기관계 대분류
TEAE	treatment-emergent adverse event, 치료로 인한 이상사례
ULN	upper limit of normal, 정상 상한
VAS	visual analogue scale, 시각적 유사 척도

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 네몰리주맙(CD14152)
- 제안 적응증
  - 전신요법의 대상이 되는 성인(18세 이상) 및 청소년(12세~17세)에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염의 치료
  - 전신요법의 대상이 되는 성인(18세 이상)에서 중등도에서 중증 결절성 가려움 발진 (양진)의 치료
- 작용기전 : 인간화 항-인간 인터루킨-31 수용체 알파(IL31RA) 단클론항체로, L-31RA에 결합함으로써 IL-31와 수용체 결합을 경쟁적으로 차단하여 IL-31에 의해 야누스 키나아제(JAK)/신호 전달자 및 전사 활성화제(STAT) 신호전달 경로를 활성화하고 세포 활성 신호를 전송하는 것을 차단

1.2. 기원 및 개발경위

- 네몰리주맙
  - 네몰리주맙은 높은 특이성과 친화도로 IL-31 수용체 알파(IL-31RA)에 높은 특이성과 친화도로 결합하여 IL-31 신호전달을 억제하는 IgG2 하위계열의 인간화 단클론항체로 IL-31이 그 수용체와 결합하는 것을 경쟁적으로 차단하여 IL-31 신호가 세포 내로 후속 전달되는 것을 방지한다. 네몰리주맙은 면역원성을 낮추기 위해 면역글로불린 G2 구조 도입, 혈액 체류시간을 개선하기 위한 등전점(isoelectric point) 강하 등의 항체공학 기술이 적용하고 내인성 면역원성 가능성을 최소화하도록 아미노산 서열을 설계하였다. 또한 표준 면역글로불린 G1 기반 항체의약품에 비해 투여 빈도가 낮기 때문에 면역원성과 관련된 약물이상반응을 일으킬 위험이 적고 피하주사로 개발하여 편의성이 향상될 것으로 예상된다.

- 인터루킨-31(IL-31)은 아토피 피부염(AD), 결절성 가려움 발진(양진)(PN), 만성 신 질환 관련 소양증(CKDaP)과 같은 다양한 소양성 질환에 관여하는 사이토카인(cytokine)으로, 염증성 과정을 촉진하고 표피 분화와 피부 장벽 무결성을 변동시킨다. IL-31 경로를 차단하는 네몰리주맙의 새로운 작용 기전은 기존 치료법으로 적절히 조절되지 않는 AD, PN, 또는 CKDaP 환자에게 치료적 유익성을 제공할 것으로 예측된다.
- 넴루비오프리필드펜(네몰리주맙)은 미국에서 2024년 8월 12일자로 결절성 가려움 발진(양진)에 대해 허가되었으며, 2024년 12월 13일에 아토피 피부염 적응증에 대해서도 허가되었다. 유럽에서는 2025년 2월 12일에 결절성 가려움 발진(양진) 및 아토피 피부염에서의 치료를 위한 넴루비오프리필드펜(네몰리주맙)이 허가되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1) 아토피 피부염

- 질병 개요

- 가려움증, 염증 및 피부 장벽 파괴를 특징으로 하는 흔한 피부 질환으로, 아토피 피부염은 전체 인구의 10-20%에서 발생하고 소아 중 최대 25%에 이르기까지 높은 발생률을 보이며 개인 또는 가족력이 있는 사람에게 자주 발생한다.
- 아토피 피부염 병태생리학은 유전적 요인과 환경적 요인의 복잡한 상호작용으로 인해 발생하며 피부 장벽 파괴, 가려움증, 염증의 특징을 보이며, 혈청 IgE 수치의 증가를 동반하는 경우가 많다. 면역학적으로 아토피 피부염은 T 세포 및 수지상 세포(DC) 피부 침윤, 염증 매개체의 상향 조절, 표피 과형성과 filaggrin과 claudin을 포함한 분화 단백질의 하향 조절과 지질 이상을 동반한 표피 장벽 결함을 특징으로 한다. 특히 염증과 관련하여 피부의 수지상 세포는 2형 보조 T 세포(Th2)를 자극하여 IL-4, IL-5, IL-13, IL-31을 포함한 염증-유발성 사이토카인의 후속 방출을 유발하고, 만성적 단계에서는 Th1 세포도 관여하는 것으로 알려져 있다.

- 현재의 치료법 및 한계

- 아토피피부염을 완치할 수 있는 치료제는 아직 확립되지 않았으며, 치료 목표는 피부 염증 및 소양증을 감소시키고 피부 장벽 기능을 회복시키며 삶의 질을 향상시키는 것으로 아토피피부염 치료 가이드라인에서는 발진의 중증도에 따라 국소 코르티코스테로이드(TCS)를 일차 치료제로 권고하고 있다.
- 국소 칼시뉴린 억제제(TCI)는 TCS에 적절하게 반응하지 않거나 TCS가 금기인 환자의 이차 요법으로 여전히 권장되고 있다. 소양증 완화를 위한 표적 항소양성 치료법은 제한적이다. 현재 국소적 또는 전신적 치료에 대해 적절한 반응이 나타나지 않는 환자의 소양증에 대해 항히스타민제와 같은 약물을 처방하고 있다. 그러나 이들 제제에 대한 환자의 반응이 전적으로 적절한 것은 아니기 때문에 이들 환자, 특히 중증 또는 불응성 증상이 있는 환자의 소양증을 효과적으로 완화시킬 수 있는 새로운 약물이 필요하다.
- 경구 코르티코스테로이드, 사이클로스포린, 메토트렉세이트, 아자티오프린, 마이코페놀레이트 모페틸과 같은 전신 요법이 중등증 - 중증 아토피 피부염에 흔히 사용되고 있다. 그러나 이들 치료법 중 대부분은 아토피 피부염 적응증에 대해 승인되어 있지 않으며 부작용으로 인해 그 사용이 제한적이다.

- 자외부 광선요법도 아토피 피부염 치료에 흔히 사용되지만, 광선요법에 관련된 높은 수준의 증거는 확보되지 않은 상태이며 빈번한 병원 방문, 제한적인 접근성, 화학선 손상, 피부암 및 백내장 위험으로 인해 환자가 느끼는 부담은 치료의 활용을 국한시킨다.
- 생물학적 의약품(항-IL4 및/또는 IL-13 단클론 항체인 듀필루맙, 트랄로티누맙, 레브리키주맙)과 저분자 면역억제제(JAK억제제: 바리시티닙, 아브로시티닙, 유파다시닙)이 중등증-중증 아토피 피부염의 전신 치료에 적용되어 상당한 개선을 가져왔지만 모든 환자가 치료에 최적으로 반응하는 것이 아니며 일부 특정 안전성 위험을 가지고 있기 때문에 신속한 효과 개시가 가능하고 높은 수준의 반응을 달성 및 유지하며 환자의 삶에 대한 아토피 피부염의 영향을 최소화하는 동시에 만성적 사용이 가능하도록 하는 허용가능한 안전성 프로파일을 제공하는 새로운 약물에 대한 요구가 크게 존재한다.

• 아토피피부염 치료를 위한 네몰리주맙 가능성

- IL-31이 성인과 소아 모두의 아토피 피부염 핵심 증상(가려움증, 장벽 파괴, 피부염증) 및 중증도에 관여한다고 보고되었으며, 아토피 피부염 대상자에서 IL-31 및 IL-31RA의 조절되지 않은 발현을 보이며 발현 정도와 중증도 간의 상관관계가 있음이 확인되었다.
- 비임상시험 및 임상시험 결과를 포함한 문헌 보고를 기반으로 IL-31은 염증과정을 주도하고 표피 분화와 피부 장벽 온전성을 변동시켜 아토피 피부염의 병태생리학에 관여함이 확인되었다. IL-31 경로를 차단하는 네몰리주맙은 소양감 및 염증 억제 등을 통해 아토피 피부염 환자에서 치료적 이점이 있을 것으로 예상된다.

2) 결절성 가려움 발진(양진)

• 질병 개요

- 강렬한 소양증, 염증, 표피 분화 변화 및 피부 섬유증을 특징으로 하는 희귀 피부 질환이다. 임상적으로 결절성 가려움 발진(양진)은 몇 개에서 수백 개에 이르는 과각화, 껍질이 벗겨지거나 절제된 피부 결절이 특징으로 그 직경은 mm에서 2-3 cm에 이르며, 제한된 부위에서 나타날 수 있지만 대부분의 경우 팔과 다리의 신근 표면과 몸통의 병변이 대칭적으로 분포하는 것이 일반적이다.
- 결절성 가려움 발진(양진)은 미국 인구에서 100,000명당 36.7-43.9명의 유병률이 추정되는 희귀 질병이고, 유럽의 유병률 추정치는 폴란드에서 약 100,000명당 7명, 독일에서 100,000명당 111명, 영국에서 100,000명당 33명, 프랑스에서 100,000명당 8.4-46.7명에 이른다. PN은 여성과 노인에게 더 자주 발생하는 것으로 성별과 상관없이 환자에게 영향을 미치며, 일부는 아프리카 혈통을 포함한 어두운 피부 환자에서 자주 발생하고, 만성 신 질환 및 제2형 당뇨병과 같은 복수의 전신 질환과 관련이 있다.
- 결절성 가려움 발진(양진)의 병태생리학을 분석한 보고는 거의 없다. 결절성 가려움 발진(양진)은 종종 지속적인 가려움으로 인한 중증 긁음의 결과로 판단되나, 소양증 피부 병변은 조직병리학적으로 많은 수의 림프구, 골수세포 및 다핵세포(즉, 호중구, 호산구, 호염기구)를 함유한 혈관주위 침윤과 진피 부종 및/또는 삼출을 특징으로 하며, 이는 염증을 주도하는 면역 성분의 관여를 시사한다. 분자 수준의 최근 시험에 따르면 결절성 가려움 발진(양진)은 유형 2 및 유형 17/22 관여가 모두 혼합된 면역 반응을 가진 독특한 질병이다. 또한 결절성 가려움 발진(양진) 병변은 조절되지 않는 표피 분화 및 주요 기질의 리모델링을 의미하는 수직으로 배열된 콜라겐 섬유와 진피 내 섬유아세포 및 모세혈관 수 증가를 동반한 두꺼운 정상조직 과각화증, 불규칙한 표피 과형성 및 가성 상피종 과형성이 관찰된다.

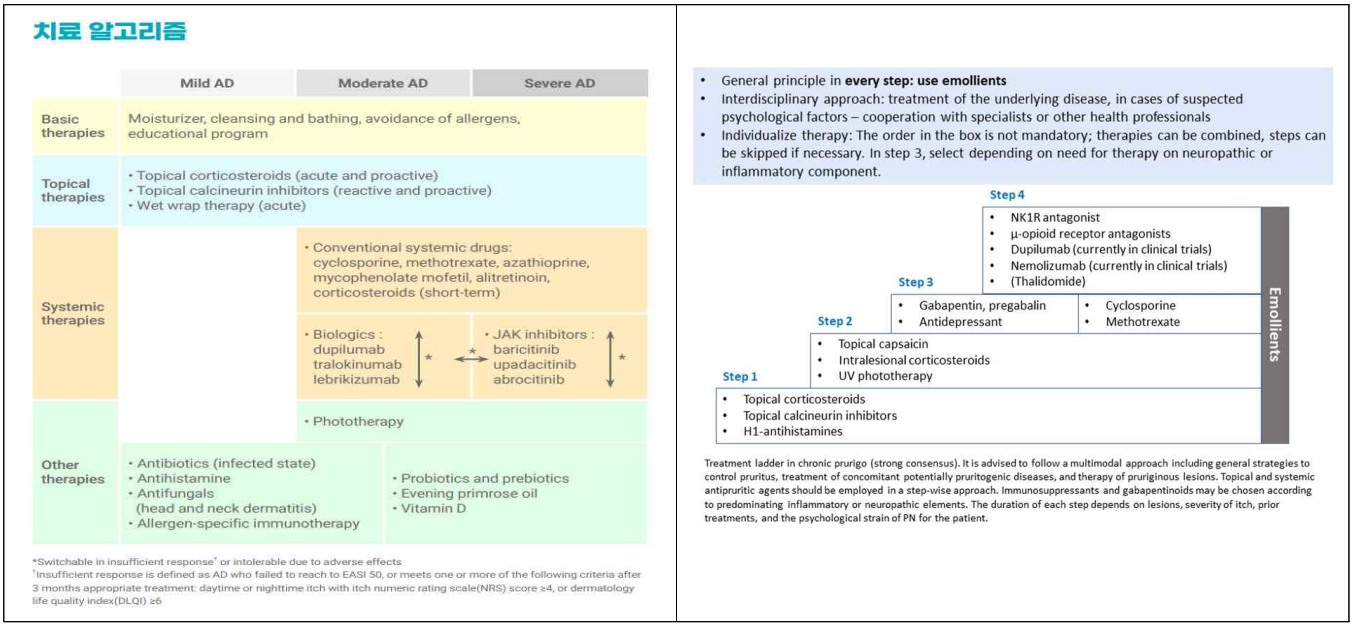
• 현재의 치료법 및 한계

- PN 치료의 주요 목표는 소양증을 줄이거나 제거하고, 피부 병변을 치료하며, 수면 및 전반적인 건강 관련 QoL을 개선하는 것으로 질병 관리 방법은 제한적이다. 현재 합의된 치료 가이드라인은 소양증 조절을 위한 일반적 전략, 잠재적으로 소양증을 유발하는 동반 질환의 치료, 가려움증 피부 병변을 직접 겨냥한 치료로 구성되는 다중 모드 접근법을 따르도록 권고하고 있다.
- 단계적 접근법에는 첫 단계로 보습제, 항소양성 국소제, 국소 코르티코스테로이드, 국소 칼시뉴린 억제제(TCI)가 포함된다. 비타민 D3 유사체, 국소 마취제, 국소 캡사이신(capsaicin) 등 기타 국소요법도 사용되고 있으나 유효성에 관한 데이터는 부족하다. 항히스타민제가 결절성 가려움 발진(양진) 치료에 종종 사용되지만 항소양성 효과의 증거는 약하다. 추가적인 병변 지향 치료법에는 코르티코스테로이드의 병변 내 주사와 극저온요법이 있다. 그러나 이는 보다 광범위한 질병에 사용하기에는 비실용적이다.
- 두 번째 단계는 주로 자외부 광선요법과 같은 광범위한 피부 지향 요법이나 이 질병의 면역학적 요소를 표적으로 하는 전신요법(메토트렉세이트 또는 사이클로스포린) 및/또는 신경적 요소를 표적으로 하는 전신 요법(가바펜티노이드계, 항우울제)이다. 그러나 이들 약물이 PN에서 갖는 유효성과 안전성을 뒷받침하는 증거는 제한적이다.
- 세 번째 단계로 아편유사제 수용체의 길항제, 탈리도마이드, IL-4/13을 표적으로 하는 생물학적 의약품인 두필루맙이 있다. 두필루맙은 2022년 9월에 미국에서, 2022년 12월에는 유럽연합(EU)에서 결절성 가려움 발진(양진) 치료를 적응증으로 승인되었고, 국내에서는 2023년 12월 13일에 성인 결절성 가려움 발진(양진)에 대해 승인되었다. 새로 승인된 이 치료적 옵션에도 불구하고, 소양증을 완화하고 가려움이 없는 상태를 제공하며 피부 병변을 치료함과 동시에 수면을 개선할 수 있는, 신속 작용하는 치료제에 대한 의학적 요구는 여전히 충족되지 않은 상태이다.

• 결절성 가려움 발진(양진) 치료를 위한 네몰리주맙 가능성

- IL-31은 결절성 가려움 발진(양진)의 병태생리학에서 핵심 역할을 하는 새로운 신경면역 사이토카인으로 2형 보조 T 세포 림프구, 호염기구, 비만 세포, 호산구 및 골수세포와 같은 면역세포 뿐만 아니라 각질형성세포와 섬유아세포를 포함한 비면역세포에서 생산되어 IL-31RA에 결합하면 가려움증을 유발하고 염증과 피부 장벽 붕괴에 기여한다.
- 결절성 가려움 발진(양진) 환자의 병변에 발현된 IL-31과 IL-31R 수준은 건강한 피부에 비해 50배 증가되어 있으며, 감각 신경을 직접 자극하여 가려움증을 유발하고 IL-31은 각질세포와 섬유아세포를 활성화하여 염증을 주도하는 염증-유발성 매개체를 생성할 수 있음이 확인되었다.
- 현재까지 네몰리주맙은 IL-31RA를 특이적 표적으로 삼아 IL-31이 그 수용체인 IL-31RA에 결합하는 것을 차단하도록 설계된 유일한 치료제로 결절성 가려움 발진(양진)의 주요 병태생리학적 기전이 되는 IL-31 억제는 치료적 유익성을 줄 것으로 예상된다.

※ 한국 아토피피부염 치료 가이드라인 (대한 아토피피부염 학회 편찬 2024년)	※ 유럽 양진 치료 가이드라인(2020년)



1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 과민증, 주사부위반응, 습진반응 및 두통

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인

■■■■ ■■■	계획서 번호	단계	제목
■■■■■	RD.06.SPR.118161	3상	중등증 내지 중증 아토피 피부염 시험대상자를 대상으로 네몰리주맙(CD14152)의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험
■■■■■	RD.06.SPR.118163	3상	중등증 내지 중증 아토피 피부염 시험대상자를 대상으로 네몰리주맙(CD14152)의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 전향적, 다기관, 장기 임상시험
■■■■■	RD.06.SPR.203065	3상	결절성 가려움 발진(양진) 시험대상자에서 네몰리주맙(CD14152)의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험
■■■■■	RD.06.SPR.202699	3상	결절성 가려움 발진(양진) 시험대상자들에서 네몰리주맙(CD14152)의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 전향적, 다기관, 장기 임상시험
■■■■■	RD.06.SPR.203890	3상	결절성 가려움 발진(양진) 시험대상자를 대상으로 24주 동안 네몰리주맙의 효과 지속성 및 안전성을 평가하기 위한 이중 눈가림, 위약 대조, 무작위 배정 임상시험

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 네몰리주맙
- 일반명 : 네몰리주맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 백당, 트로메타몰, 트리스-하이드로클로라이드, L-아르기닌염산염, 폴록사머188

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 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 ■제제균일성) ■기타(재구성 시간, 삼투압, 순도 등)

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

- 저장방법 및 사용기간 : -50℃ 이하, 제조일로부터 60개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-50±10℃	Bag/원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 60개월 장기보존시험 결과 제출
가속시험	5±3℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 12개월 가속시험 자료 제출
가혹시험	40°C/75±5%RH	PP tube	품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 차광보관, 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	카트리지, 오토인젝터/ 완제의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃/ 60±5 % RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 9개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	온도(50℃/75±5%RH), 광(ICH Q1B)		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 네몰리주맙은 마우스, 랫트, 토끼의 IL-31RA와는 교차반응하지 않으나, 가용성 형태인 인간 및 원숭이 IL-31RA에 대해 높은 친화력(해리 상수[KD]: 각각 0.374 및 0.191 nmol/L)을 가지며 조직 교차 반응성 시험에서도 인간과 사이노몰거스 원숭이에서 유사한 조직 발현 프로파일을 보였다. 따라서 사이노몰거스 원숭이를 네몰리주맙의 관련 종으로 선택하여 비임상시험을 수행하였다.
- 4주 간격으로 피하투여하는 신청 용법·용량을 뒷받침하고자, 2건의 GLP 반복 투여 독성시험(3개월 및 6개월 기간)와 GLP ePPND 시험을 수행하였으며, 3건의 시험에서 동물은 2주마다 1회, 최대 25 mg/kg 용량을 피하로 투여받았다. 모든 독성시험에는 면역독성 평가변수(T-세포 의존성 항체 반응(TDAR) 및/또는 면역표현형 분석)가 포함되었다.
- 생식발생독성 여부는 성적으로 성숙한 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 3개월 및 6개월 반복투여 독성시험에서 생식 기관에 대한 조직학적 평가를 수행하였고, PPND 시험에서 생식 독성(배태자 발달/분만) 평가를 수행하였다. 출생 후(PND) 제35일부터 제217일까지 새끼에게 네몰리주맙을 직접 투여함으로써 (2주마다 1회, 최대 25 mg/kg 용량까지) 성장기 동물 독성도 평가하였다.
- 제1상 시험에 사용된 제형(20 mmol/L Trometamol HCl 완충액, 150 mmol/L L-아르기닌 및 0.5 mg/mL 폴록사머 188, pH 7.0)을 이용한 토끼에서의 전용 단회 투여 GLP 국소 내성 시험에서 네몰리주맙의 국소

내성을 최초 시험하였다. 제형 개선(250 mmol/L 수크로스 추가) 이후 현행 완제의약품 바이알에 사용 중인 네몰리주맙 제형으로 수행된 사이노몰거스 원숭이에서의 6개월 시험에서 국소 내성을 다시 평가하였다.

- ICH S6 (R1) 가이드라인에 따라 네몰리주맙에 대한 유전독성 시험 및 발암성 시험은 수행되지 않았다.

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량(mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
단회투여 독성시험		· ICH 가이드라인에 따라 반복투여 독성시험으로 갈음(사유서 제출) · 반복투여독성(SC)시험 중 최대 25mg/kg 투여, 첫 번째 투여 후 14일째까지 관찰 - 전신 컨디션, 체중, 사이토카인 측정 시 뚜렷한 독성학적 변화 없었음.						
반복투여 독성시험		C.monkey (4/성/군) (4~7세)	SC Q2W	3개월	0,1,5,25	Y	TOX10-5016	NOAEL -25mg/kg 이상 전신 노출로 인한 독성학적 변화는 관찰되지 않았음. 타겟 장기는 확인되지 않았음.
		C.monkey (5/성/군) (3~6세)	SC Q2W	6개월	0,1,5,25	Y	TOX12-0076	
생식· 발생 독성시험	ePPND	C.monkey (임신한 암컷 16마리 및 자손 10~13마리/군)	SC Q2W	모체 :GD 20~ 임신 후기 자손 :1~7개월령까지 (출산 후 day35~26주까지 (PND220)	0,1,5,25	Y	TOX14-0140	· NOAEL -25mg/kg 이상 · 어미의 임신 또는 수유 기간 동안 임상 징후, 임신 기간, 체중, 먹이 섭취, 혈액학 또는 혈액 화학에서 최대 25 mg/kg 용량의 투여에 기인할 수 있는 독성학적 변화가 나타나지 않았음. 자손에서의 투여 기간 동안 임상 징후, 체중, 외관 또는 골격 소견, 형태학적 또는 기능적 발달, 또는 어미-자손 상호작용, 혈액학, 혈액 화학, 말초혈액 면역표현형, 면역능(T-세포 의존성 항체 반응), 안과검사, 심전도나 PND 220의 부검 소견, 장기 무게, 또는 조직병리 관찰사항에서 네몰리주맙 관련 변화는 관찰되지 않았음. · 면역원성 - ADA : 1mg/kg 어미 4마리, 자손 2마리에서 ADA 양성, 이 검체들은 중화활성 보였음.
조직교차반응성		인간, C. monkey 조직				Y	TOX10-0031	원숭이 조직에서 관찰된 네몰리주맙에 대한 특이적 반응성은 사람 조직에서 관찰된 것와 거의 동일
국소내성시험		토끼	SC	단회	0.9ml/site	Y	TOX11-0024	투여 부위에서 관찰된 이상사례는 없었음.
기타 독성		in vitro 건강한 성인	· high risk comparator : alemtuzumab, TGM1412, an identicalsequence		0.1, 1, 10, and 100 μg/mL	N	TOX09-0135 S	네몰리주맙은 IL-6이나 TNF를 증가시켰으나, 그 빈도는 낮았음. - 2명/10명에서 증가

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량(mg/kg)	GLP 준수	study #	결과
	자원자 10명 혈액	antibody made in-house ・low risk comparator :panitumumab					low-risk comparator인 파니투무맙은 1명/10명에서 IL-8, IL-6, TNF 증가 high-risk comparator인 알렘투주맙은 10명/10명에서 IL-8, IL-6, TNF 증가 TGN1412는 5명/10명에서 IL-8, IL-6, TNF 증가 → 사이토카인 유리 증후군의 위험은 알렘투주맙과 같은 높은 발생 위험을 가진 대조군에 비해 낮은 것으로 간주되었음.

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 네몰리주맙을 사용한 단회투여 독성시험은 수행되지 않았으며 사이노몰거스 원숭이 대상으로 네몰리주맙 0, 1, 5, 25mg/kg를 피하투여한 13주 반복투여 독성시험에서 첫 투여 후 14일까지의 관찰 및 검사를 통해 급성독성과 관련된 평가를 수행하였다.
- 첫 투여 후 14일까지 동물의 전신 컨디션, 체중, 사이토카인 측정 시 뚜렷한 독성학적 변화는 관찰되지 않았다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 3개월 및 6개월 반복 투여 독성시험(최대 25 mg/kg 용량, 2주 1회)에서 네몰리주맙(임상1상 제형 및 상업용 제형)을 사이노몰거스 원숭이에 임상투여 경로인 피하 투여했을 때, 네몰리주맙의 전신 노출에 따른 독성학적 변화는 관찰되지 않았다. Q2W SC 투여에 대한 NOAEL은 25mg/kg 이상으로 도출되었다.

1) 3개월 반복투여 독성시험

- ■■■

경우 117000 μg・h/mL, 암컷의 경우 100000 μg・h/mL였다.

- 최종투여(7번째 투여) 후 3일째 채취한 투여부위 조직 검체에서 단핵 세포 침윤이 관찰되었으며 이는 5mg/kg/2주 및 대조군에 비해 25mg/kg/2주 군에서 약간 더 높았으며 중증도는 매우 경미~ 경미였다.
- 3개월 투여기간 동안 네몰리주맙에 노출된 개체 총 22마리 중 항약물항체가 검출된 개체는 3마리이며, 항약물항체 양성인 경우 노출 손실이 관찰되었으며, 항약물항체 음성인 경우는 암수 모두에서 성별 차이 없이 C_{max} 및 AUC_{0-14d}가 용량 비례적으로 증가하였고 반복 투여 후 증가하였다. 항약물항체가 발생한 개체에서 재투여 시 모든 투여군에서 주사부위 반응(단핵세포 침윤) 이외에 네몰리주맙 노출로 인한 국소 또는 전신 독성학적 변화는 나타나지 않았다.

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

2) 6개월 반복투여 독성시험

- ■■■■■

1) 생식력 평가

- 별도의 생식·발생독성시험은 수행되지 않았으나, 성적으로 성숙한 사이노몰거스 원숭이(각각 4세령 ~ 7세령 및 3세령 ~ 6세령)를 대상으로 수행된, 3개월 또는 6개월 피하 반복 투여 독성시험에서 네몰리주맙이 수컷 또는 암컷 생식력과 관련된 평가변수(생리주기, 정자 분석, 고환 크기 측정 및 생식 기관에 대한 조직학적 평가)에 미치는 효과로 판단되는 독성학적 변화가 나타나지 않았다.

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 최고 용량인 25 mg/kg/2주에 이르기까지 수태한/수유 중인 암컷과 새끼에서 네몰리주맙에 기인했을 수 있는 독성학적 변화는 관찰되지 않았다. 따라서 NOAEL은 25 mg/kg/2주로 판단되며 수태 기간동안 NOAEL인 25 mg/kg/2주 용량을 아홉 번째 투여한 후 어미의 C_{max} 및 AUC_{0-14d} 수치는 항약물항체 양성 동물을 제외하면 각각 258 μg/mL 및 59900 μg・h/mL였다.
  - 개별적으로 수행하지 않고 ePPND로 임신 20일부터 임산 3기 후반까지 총 9회~12회 군당 16마리의 임신한 사이노몰거스 원숭이에게 상업용 제형인 네몰리주맙 0, 1, 25mg/kg을 Q2W SC 투여하였고, 네몰리주맙이 새끼의 출생 후 발달에 미치는 영향을 확인하고자 35일부터 출생 후 217일까지 새끼에게 0, 1, 25 mg/kg 용량을 26주 동안 2주마다 한 번씩 (총 14회 투여) 피하로 투여하였다.
  - 최대 25 mg/kg/2주 용량까지 네몰리주맙을 투여 받은 모체에서 임상징후, 수태 기간, 몸무게, 음식 섭취, 수태 기간 또는 수유 기간 동안의 네몰리주맙 투여군의 분만 전 태아 손실 발생률은 대조군과 비슷하여 모체 독성은 없는 것으로 판단되었다. 수태 기간동안 네몰리주맙에 노출된 모체 개체는 총 28마리이며 이 중 7마리에서 항약물항체가 검출되었으며 항약물항체 발생과 네몰리주맙 노출 손실 사이에는 상관관계가 존재하였다.
  - 25 mg/kg/2주 군에서의 출생 후 사망 발생률은 대조군 배경 데이터의 발생률(범위: 0.0 ~ 7.7%) 보다 약간 더 높았으나, 사망 개체의 조직병리학적 소견이 대조군과 유사하였고 26주 동안 새끼에 직접 투여 시 정상적 발달을 보여 출생 후 새끼에 대한 독성은 없는 것으로 판단되었다. 25 mg/kg/2주 투여 새끼 중에서 항약물항체를 나타낸 개체는 없었다.
- 네몰리주맙은 어미의 태반을 통과하여 모유로 분비되었다.
  - 1 및 25 mg/kg/2주 군의 경우 유즙에서의 네몰리주맙 농도 평균은 수유(LD) 7일에 25.7 및 587 ng/mL로 혈장 수치의 0.4%에 해당하였다. 25 mg/kg/2주 군의 경우 유즙에서의 네몰리주맙 농도 평균은 수유 21일, 35일 및 63일에 207, 103 및 39.8 ng/mL로 수유 7일에 비해 감소하였으며 수유 91일에 모유 중 네몰리주맙 농도 평균은 절반 이상의 동물이 LLOQ 미만의 수치를 나타내어 산출되지 않았다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 출생 후 35일에서 217일까지의 새끼에 네몰리주맙을 직접 투여하여 ePPND 시험을 수행한 결과, 안전성 약리학 및 면역독성을 포함하여 평가된 파라미터에서 투여-관련 변화가 관찰되지 않았으며, 이는 발달 중인 기관계에 특이적인 전신 독성이나 표적 장기는 존재하지 않음을 의미한다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- ICH S6(R1) 가이드라인에 의거 수행되지 않았다.
- 문헌 데이터와 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 네몰리주맙을 사용한 반복 투여 GLP 독성시험 결과를 이용한 증거 가중치(weight-of-evidence) 접근법에 기초한 발암성 평가에 따라 IL-31RA 차단의 발암 위험이 낮다고 판단된다.
  - 네몰리주맙으로 수행된 GLP 반복 투여 독성시험에서 최대 6개월 동안 네몰리주맙을 투여한 사이노몰거스 원숭이에서 투여로 인한 세포 증식, 염증 또는 면역 억제의 징후가 관찰되지 않았다.
  - 네몰리주맙의 작용기전 상 세포주기, 성장 촉진자의 활성화 또는 종양 억제자 억제 기전에 직접적인 영향을 주지 않는 것으로 알려져 발암성시험 수행이 요구되지 않는다.
  - 세포증식에 영향을 주는 IL-31에 대한 길항제 역할로 세포증식과 관련된 위험이 없었다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.2.6.1. 국소 내성

- 피하 투여된 네몰리주맙 제제는 내약성이 우수했으며 투여 부위에서 투여로 인한 육안 소견이나 조직병리학적 소견은 발견되지 않았다.
  - 1상 임상시험에서 사용된 완제의약품 제형의 네몰리주맙 100mg/mL를 뉴질랜드 토끼에 단회 피하투여 시 투여 부위의 외부 관찰사항, 육안 또는 조직병리학적 소견은 없었으며, 동물의 신체 상태 또는 몸무게 변화도 관찰되지 않았다.
  - 상업용 완제의약품 제형의 네몰리주맙으로 사이노몰거스 원숭이 대상 6개월 간 반복 피하투여 독성시험에서 네몰리주맙 투여 후 주사부위 육안적 및 조직병리학적 투여 관련 변화는 관찰되지 않았다.

4.2.6.2. 조직-교차 반응성 시험

- 인간 및 사이노몰거스 원숭이의 35개 조직(조직당 사람 3명, 동물 3마리로부터 공여)에서 GLP in vitro 조직 교차 반응성 시험을 수행한 결과, 사람과 원숭이에서 얻어진 염색이 대체로 유사하였고, 인간 조직에서 관찰된 염색은 문헌상에서 보고된 IL-31RA 발현과 일치하거나 조직형성이 밀접하게 연관된 조직으로 부합하였다.
  - 인간 조직에는 식도(중층 편평 상피), 타액선(관 내 상피), 폐(폐포세포/기관지 상피), 피부(중층 편평 상피, 땀샘), 눈(중층 편평 상피, 각막이 존재한 공여자 1명 중 1명에서), 흉선(중층 편평 상피), 편도선(중층 편평 상피), 전립선(관 내 상피), 전립선 요도(이행 상피, 이 구조가 존재한 공여자 1명 중 1명에서), 요관(이행 상피), 방광(이행 상피) 및 자궁(경부의 중층 편평 상피)의 상피 조직 등이 있었고 비상피 조직에는 근세포, 모낭 근초 및 폐포 대식세포에서 염색이 관찰되었다.
  - 사이노몰거스 원숭이 조직에서는 인간 조직과 유사하였으나, 나팔관 상피, 위, 난소 및 척수의 신경망에서는 원숭이 조직에서만 염색이 관찰되었고, 눈의 상피나 자궁내막에서는 인간 조직과 달리 염색이 관찰되지 않았다.

4.2.6.3. 사이토카인 유리 증후군 위험 평가

- 네몰리주맙 투여 시 사이토카인 방출증후군 발생 위험은 알렘투주맙과 같은 고위험 대조약과 비교할 때 낮은 것으로 판단되며 이는 인간에서 의미있는 사이토카인 방출이 없음을 보여주는 임상 데이터와도 일치한다.
  - 건강한 인간 지원자 10명의 신선한 전혈에서 네몰리주맙에 의한 사이토카인 유리 위험을 평가하고자, 알렘투주맙(고위험 대조약), 파니투무맙(저위험 대조약)과 네몰리주맙을 처리 24시간 후 TNF, IL-6, IL-8 농도를 평가하였다. 네몰리주맙은 10명 중 2명에서 TNF 또는 IL-6 농도 증가를 유도하였으나, 저위험 대조약 검체 수치와 유사하였다.

	■■■■■	■■■■■	■■■■■
■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

  - 3개월 및 6개월 반복투여 독성시험에서 네몰리주맙 노출 시 IL-2, -4, -5, -6, TNF, IFN-γ 농도 변화는 관찰되지 않았다.

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

4.2.6.4. 면역독성

- 네몰리주맙 투여 시 유해한 면역억제 효과나 면역 반응 악화가 없었다.
  - 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 수행된 반복 투여 독성시험으로부터 면역표현형, 혈청 내 사이토카인 정량화 또는 TDAR 평가를 수행한 결과 네몰리주맙 투여 시 면역표현형 및 사이토카인 관련 변화는 관찰되지 않았으며, 항원 투여 시 체액성 면역반응(IgG 및 IgM 역가)에 영향을 미치지 않았다.
  - 네몰리주맙을 투여한 사이노몰거스 원숭이의 림프 기관의 조직병리학은 정상이었고 어떠한 시험에서도 투여에 의해 발생할 수 있는 감염은 보고되지 않았다.

4.2.6.5. 세포독성

- 네몰리주맙은 Fc가 매개하는 효과기 기능의 위험이 낮은 것으로 판단된다.
  - 인간 IL-31RA를 과발현하도록 조작된 A549 세포를 사용하여 in vitro 항체의존성 세포독성(ADCC), 보체의존성 세포독성(CDC) 및 직접 세포사멸 시험에서 네몰리주맙은 Fc 매개 활성을 야기하지 않았다.
  - 사이노몰거스 원숭이에서 수행된 독성시험에서 세포 용해 또는 고갈의 징후는 관찰되지 않았다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- GLP 수행여부 : ■■■■■ 독성시험은 모두 GLP 기관에서 수행되었음.
- 동물 종 : 사이노몰거스 원숭이는 네몰리주맙에 높은 친화력을 가지며, 약리학적 감수성을 지니는 모델로 네몰리주맙 관련 종으로 적절하다.
- 투여 경로 및 빈도 : 임상 적용 경로인 피하투여로 적절하며, 투여 간격은 Q2W로 임상에서 Q4W보다 더 높게 설정되었다.

- 투여 물질 : 독성시험에 사용된 네몰리주맙 제형은 총 3개로, 6개월 반복투여독성시험과 ePPND 시험은 상업용 제형을 이용하여 수행되었다. 토끼에서 수행된 국소 내성 시험은 1상 임상시험에서 사용된 제형이었으며, 이는 6개월 반복투여 독성시험에서 국소 내성에 대한 추가 평가 시 동일한 결과를 야기하였다. 3개월 반복투여독성시험에서는 다른 제형을 사용하였으나 6개월 반복투여독성시험에서 상업용 제형으로 추가 평가하였으며 동일한 경향의 결과가 도출되었다. 상업용 제형으로 주요 독성시험을 수행한 결과가 제출되었으므로 인정 가능하다.

※ 독성시험에서 사용된 네몰리주맙 차이

임상 1상 제형/토끼 국소내성	상업용 제형(임상 2상 제형)/ 6개월 반복투여독성/ePPND	3개월 반복투여독성시험
20 mmol/L trometamol 150 mmol/L L-arginine hydrochloride 0.5 mg/mL poloxamer 188, pH 7.0	20mmol/L trometamol 250 mmol/L sucrose 150 mmol/L L-arginine hydrochloride 0.5 mg/mL poloxamer 188, pH 7.0	20 mmol/L trometamol 200 mmol/L L-arginine hydrochloride, pH7.0

- 독성시험 중 임상 투여 경로인 SC를 통해 최대 25mg/kg까지 2주간격으로 3개월 및 6개월간 반복투여했을 때 네몰리주맙의 전신 노출로 인한 독성학적 변화는 관찰되지 않았으며, 각 시험의 NOAEL은 최고 용량인 25mg/kg 로, 25mg/kg Q2W SC 투여에 대한 내약성이 우수하였으며, 노출량은 아토피 피부염 환자에 60mg 유도용량 후 30mg Q4W의 노출량과 비교 시 C_{max}의 경우 34-42, AUC_{0-28d}의 경우 23-29의 충분한 안전력을 확보하여 임상에서의 안전성을 예측하기에 적절하다.
- ePPND를 통한 생식발생독성시험 결과, 기관 생성부터 출산 시까지 SC로 네몰리주맙 25mg/kg Q2W 투여했을 때 모체 및 새끼(1~7개월)에서 독성학적 변화가 관찰되지 않았다. 사람의 경우 2세에 해당하는 약 6개월의 사이노몰거스 원숭이에 대한 최고 25mg/kg까지의 SC 투여에서도 독성학적 변화는 관찰되지 않았다. 따라서 신청 효능·효과인 만 12세 이상에서의 안전성은 2세에 해당하는 사이노몰거스 원숭이에서의 자료로 뒷받침될 것으로 판단되며 추가적인 발육기 동물자료는 요구되지 않는다.
- 사이노몰거스 원숭이에서 네몰리주맙은 어미의 태반을 통과하여 낮은 농도이지만 모유로 분비되었다. 해당 내용은 사용상의 주의사항 4. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여에 기재되었다.
- IgG 항체는 DNA나 염색체와 직접적인 반응을 하지 못하기 때문에 유전독성시험 미수행은 타당하며, IL-31의 생물학적 역할 및 네몰리주맙의 작용기전 등에 대한 문헌자료와 반복투여 독성시험에서 세포 증식 등의 근거가 확인되지 않음에 따라 ICH S6(R2)에 따른 발암성시험 자료는 별도로 요구되지 않는다.
- 토끼에서 단회 SC 투여(100mg/ml)(임상 1상과 동일 제형) 후 국소 내약성 평가 및 원숭이에서 6개월 SC 14회 투여 후(최대 100mg/ml)(상업용 제형), 투여 부위 이상은 관찰되지 않았다. 또한, 네몰리주맙은 면역독성, 세포독성, 사이토카인 유리 위험을 야기하지 않음이 확인되었다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

• 해당사항 없음

5.2. 효력시험

1) 시험관 내(in Vitro)

■■■	시험방법	시험결과
■■■	SPR	**· 인간 및 사이노몰거스 원숭이의 가용성 형태 IL-31RA에 대한 결합** - 네몰리주맙(=CIM331)은 가용성 형태의 인간, 원숭이 IL-31RA에 높은 친화도로 결합함(해리상수 KD : 인간 : 0.374 nmol/L, 원숭이 0.191 nmol/L)
■■■	SPR	**· 마우스, 랫트, 토끼의 IL-31RA에 대한 네몰리주맙의 교차 반응성** - 네몰리주맙은 토끼, 랫트, 마우스의 가용성 형태 IL-31RA와 결합하지 않았다.
■■■	ELISA	**· 인간 및 사이노몰거스 원숭이의 IL-31RA 발현 세포에 대한 IL-31 결합에 대한 경쟁적 저해** - 네몰리주맙은 농도-의존적으로 인간 또는 원숭이 IL-31의 IL-31RA에 대한 결합은 억제함
■■■	cell proliferating assay	**· 인간 및 사이노몰거스 원숭이 IL-31RA와 oncostatin M(OSMR)을 발현하는 세포의 인간 및 사이노몰거스 원숭이 IL-31-의존적 증식을 억제하는 네몰리주맙** - 네몰리주맙은 농도-의존적으로 인간 및 원숭이 IL-31RA와 OSMR을 발현하는 재조합 세포(Ba/F3; 마우스 lymphocyte)의 IL-31 의존적으로 증식하는 것을 억제
■■■	ELISA	**· 인간 세포주 (A549 세포)에서의 IL-31 신호전달 억제** - IL-31에 의한 STAT3 인산화반응 유도가 확인되었고 네몰리주맙이 농도-의존적 방식으로 STAT3 인산화반응을 억제함 - 네몰리주맙이 인간 세포주에서 IL-31의 신호전달 억제 효과가 있음
■■■	ELISA	**· 인간 표피 각질세포 세포주(HaCaT 세포)의 IL-31-유도성 반응에 네몰리주맙이 미치는 효과** - 네몰리주맙은 인간 표피 각질세포주(HaCaT cells)에서 IL-31로 유도된 IL-6 생산, MMP-1 생산, MMP-3 생산, apoptosis를 농도-의존적으로 저해함.
■■■	cell proliferation assay	**· 인간 TF-1 세포 증식을 지표로 평가한 OSM, IL-6 및 LIF**(IL-31RA와 상동성이 있는 사이토카인 수용체인 gp130을 활용하는 사이토카인) **신호전달에 네몰리주맙이 미치는 효과** - OSM, IL-6, LIF 의존적인 TF-1 세포 증식에 대한 네몰리주맙의 효과 평가 결과, 네몰리주맙은 IL-6 또는 OSM 의존적인 TF-1 증식에 영향을 미치지 않았음.
■■■	SPR	**· 인간 및 사이노몰거스 원숭이 Fcγ 수용체와의 결합** - 네몰리주맙의 인간 Fcγ 수용체에 대한 결합은 파니투무맙(인간 IgG2 불변 영역을 가진 대조 항체)과 유사하거나 약하며, 리툭시맙(인간 IgG1 불변영역을 가진 대조 항체)보다 약함. - 원숭이 Fcγ 수용체에 대한 네몰리주맙의 결합은 파니티무맙과 유사하거나 약하며, cyFcγR Ia, IIIa (S), IIIa (R)에 대한 네몰리주맙의 결합은 rituximab보다 훨씬 약했던 반면, cyFcγR IIa1, IIa2, IIa3, IIb에 대한 네몰리주맙의 결합은 rituximab과 유사하거나 경미하게 더 강함
■■■	ELISA	**· 인간 C1q에 대한 결합** - 인간 보체 C1q에 대한 결합은 파니티무맙과 유사하고 리툭시맙보다 약함
■■■	cytotoxicity assay(LDH 농도 측정)	**· 네몰리주맙이 ADCC, CDC 및 직접적 세포사멸을 야기하는 능력에 대한 평가** - IL-31RA을 과도하게 발현하게 만든 인간 A549 세포에서 ADCC, CDC, 직접적인 세포사멸 유도 활성을 평가한 결과, ADCC 활성이 있다고 알려진 세툭시맙, CDC 활성 알려진 리툭시맙에 비해 네몰리주맙은 ADCC 활성이 약하고, 농도 의존성이 없음. - 네몰리주맙은 어떤 ADCC, CDC, 직접적인 세포 사멸 유도 활성을 보이지 않았음
■■■	SPR	**· 인간 및 사이노몰거스 원숭이의 FcRn에 대한 결합** - 인간 및 사이노몰거스 원숭이의 가용성 형태의 FcRn에 대한 네몰리주맙(변형된 IgG2)의 결합에 대한 해리 상수는(KD)는 인간 FcRn에 대해 2.1 - 2.5 μmol/L, 원숭이 FcRn에 대해 2.1 - 2.2 μmol/L로 파니티무맙(불변 IgG2)의 2.2 - 2.7 μmol/L 및 2.2 - 2.3 μmol/L과 유사함
■■■	IHC 및 IFA	**· 아토피 피부염 환자 피부 조직에서의 IL-31RA의 국소화** - 아토피 피부염 환자의 피부 조직에서 IL-31RA는 신경 말단으로 생각되는 PGP9.5-양성 부위에 해당하는 위치에서 관찰되었으나, CD68-양성부위(순환대식세포 및 조직 대식세포에서

■■■	시험방법	시험결과
		과발현)에서는 IL-31RA가 발현하지 않았음.

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

2) 생체 내(in Vivo)

■■■	시험동물	시험방법	시험결과
■■■	사이노몰거스 원숭이(n=6)	• 원숭이에서 알려진 아토피 피부염 모델이 없으므로, 네몰리주맙의 유효성에 대한 생체내 평가는 가려움 억제 효과로 평가 - IL-31 정맥투여하여 전신 가려움증 유발한 원숭이 모델 이용 - 네몰리주맙 3,10,40,60,100μg/kg을 동일 원숭이에서 증량하여 투여하며, 각 증량 단계마다 원숭이 IL-13 1μg/kg를 정맥투여하여 가려움 유발 · 네몰리주맙 3~100μg/kg 정맥 투여 시 투여 용량 증가 단계마다 네몰리주맙 혈장 농도 측정 · 네몰리주맙 투여 후 IL-31 1μg/kg 투여로 가려움을 유발하고 2시간 동안의 긁는 행동(itching bebavior)의 횟수를 셈	**[사이노몰거스 원숭이의 IL-31-유도 가려움 모델에 네몰리주맙이 미치는 효과 (정맥투여)]** • IL-31 정맥 투여 후 가려움 행동 횟수가 뚜렷이 감소 • 네몰리주맙 평균 혈장 농도는 용량 비례적으로 증가하였음 • 네몰리주맙의 가려움 억제에 관한 IC_{50}는 462 ng/mL였다 - 네몰리주맙 10μg/kg 투여 후(평균 혈장 농도 169ng/ml)에는 IL-31로 유도된 가려움에 대한 저해 효과 없었음. - 40μg/kg(혈장 농도 710ng/ml)투여 시에는 뚜렷한 가려움 저해 효과 나타남.
■■■	사이노몰거스 원숭이(n=6)	• IL-31 정맥투여하여 전신 가려움증 유발한 원숭이 모델 이용 - day 28, 56 IL-13 1μg/kg IV 투여하여 가려움 유발 - 네몰리주맙 1mg/kg SC 투여하고 28일, 56일째에 IL-13으로 가려움 유발 후 2시간 동안 가려운 행동 횟수 셈 - 2, 4, 28, 56일에 혈장 네몰리주맙의 농도와 혈장 ADA 역가(28, 56일)을 측정하였음.	**[사이노몰거스 원숭이의 IL-31-유도 가려움 모델에 네몰리주맙이 미치는 효과 (피하투여)]** • 네몰리주맙 SC 투여 후 시간이 지남에 따라 혈장 네몰리주맙 농도는 감소하였음 • 28일에 모든 동물에서 혈장 ADA는 음성이었으나, 56일에는 1마리에서 양성이었으며 ADA 양성 원숭이에서의 혈장 네몰리주맙 농도는 정량하한 (8 ng/mL) 미만이었음. - 이 동물의 cyIL-31-유도성 가려움증 행동 횟수는 제28일에 억제되었으나 제56일에는 억제되지 않았음 • ADA 양성 1마리를 제외한 결과, 네몰리주맙 투여군의 cyIL-31-유도 가려움증 행동은 제28일 및 제56일에도 위약군에 비해 유의하게 억제되었음.
■■■	마우스	• 진드기 항원 유도의 AD 마우스 모델 이용 - 피부염은 마우스 오른쪽 귓바퀴에 유도(진드기 항원 주 3회, 3주간 투여) • 대리항체 BM095(항 마우스 IL-31RA 중화항체)를 20mg/kg, 주2회, 총 7회 IV 투여 • 양성대조군으로 덱사메타손 1mg/kg,	**[진드기 항원 유도 AD 모델에서 항 마우스 IL-31RA 항체 (BM095)의 효과 평가]** • 진드기 항원-유도 아토피 피부염 모델에서 항-마우스 IL-31RA 단클론 항체(BM095)는 긁는 동작 빈도에서 유의하지는 않았지만 개선을 달성했으며 총 긁는 동작 횟수와 피부염 증상의 악화는 둘 다 명확히 억제했음. - 덱사메타손(양성 대조군)에서는 체중감소, 왼쪽 귀 두께 감소가 관찰되었지만 BM095 군에서는 관찰되지 않았음 - 덱사메타손에서는 오른쪽 귀 두께, 귓바퀴 피부염 점수, 긁는

■■■	시험동물	시험방법	시험결과
		주5회 총 17회 경구투여 • 체중, 귀 두께, 귓바퀴 피부염 점수, 총 긁는 동작 횟수, 긁는 동작의 빈도를 일정한 간격으로 측정	동작 빈도가 유의하게 개선되었으나, 총 긁는 횟수는 통계적 유의한 차이 없음 - BM095군의 오른쪽 귀 두께, 귓바퀴 피부염 점수, 긁는 동작 횟수가 유의하게 개선되었으나 긁는 동작 빈도는 개선되는 경향이 관찰되었지만 통계적으로 유의한 차이는 발견되지 않았음

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 네몰리주맙의 단독 안전성 약리시험은 수행되지 않았으나, 사이노몰거스 원숭이에 네몰리주맙 최대 25mg/kg 까지 Q2W SC 투여한 3개월 및 6개월 반복투여독성시험에서 안전성 약리 파라미터(CNS, 호흡기계, 심혈관계 항목) 평가하였다.
  - 일반적인 전신상태, 신경행동학적 기능(FOB: 기능 관찰 시험), ECG 시험, 혈압 측정, 호흡수, 병리학적 검사(부검, 기관무게, CNS, 호흡기, 심혈관계와 관련된 기관과 조직의 병리학적 검사) 결과, 네몰리주맙 투여로 인한 영향은 없었다.
  - 독성시험에서 수행된 요검사 판독 결과도 정상범위로, 네몰리주맙의 신 기능에 미치는 이상 영향이 없음을 의미한다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

■■	시험 동물	시험방법	시험결과
[흡수에 관한 시험]			
■■	사이노몰거스 원숭이 (n=3/군)	・단회 투여 PK 분석 - 0.04, 0.2, 1.0 mg/kg IV 또는 SC 단회 투여 후 혈장 농도, ADA 생성, IL-13 농도 측정	・네몰리주맙은 IV, SC 투여 시 0.04~1mg/kg 사이에서 비선형적 PK를 나타냄 - SC 용량이 0.04 mg/kg에서 1 mg/kg으로 25배 증가하는 동안, 평균 AUC_{0-inf}는 72배 증가하였는데 이는 주로 청소율 감소에 기인하였음. - 비선형 약동학의 이유는 혈장 네몰리주맙 농도가 증가함에 따라 조직의 세포막에서 발현되는 IL-31 수용체를 통한 제거 경로가 포화되기 때문일 수 있음. ・IV, SC PK - Vdss: 54.4~71.2ml/kg(조직 침투량이 적음 시사) ・IL-31농도: IV, SC 투여군 모두 투여 전/후 모든 측정 시점에 정량 하한(<6.25ng/mL) 미만이었음. ・면역원성 : 0.2mg/kg군 3마리 ADA 발생
■■	사이노몰거스 원숭이 (n=4/군)	・반복 투여 PK 분석 - 1.0, 5.0, 25mg/kg Q2W SC, 3개월간 간헐적 투여(총 7회)	・네몰리주맙 1-25mg/kg/2주 용량 범위에서 1,4,6차 투여 후 대략 용량 의존적으로 증가 - C_{max}, AUC_{0-14d}는 모든 용량수준에서 투여 횟수가 증가할수록 약물 농도 증가. ・네몰리주맙 SC 4, 6차 투여 후 성별간 PK 차이 발생 - 암컷 원숭이의 C_{max}, AUC_{0-14d}가 수컷에 비해 각각 0.7~0.9배, 0.6~0.9배였음. ・면역원성: 1mg/kg 암컷 1마리(4마리 중), 5mg/kg 암컷 2마리(43마리 중) ADA 발생 - 1mg/kg, 5mg/kg 각 군에서 1마리씩 중화항체 양성
■■	사이노	・반복 투여 PK 분석	・6회째 투여 시까지 C_{max}와 AUC_{0-14d}는 모든 용량 수준에서 투여 횟수가

	몰거스 원숭이 (n=5/군)	- 1.0, 5.0, 25mg/kg Q2W SC, 6개월간 간헐적 투여(총 14회)	증가할수록 증가 - 1차 투여에 비해 6차 투여 시 1.5~1.9배 증가 - 6차, 11차, 13차 투여 시 노출량(C_{max}와 AUC_{0-14d})은 대략 안정기에 도달 · 모든 용량수준에서 성별차이는 관찰되지 않았음. · ADA 양성 개체를 제외하고, 투여기간 동안 네몰리주맙 농도가 정량하한 미만으로 감소한 검체는 없었음. · 회복기에 네몰리주맙 혈장 농도는 점진적으로 감소하며, 6마리(수컷 4마리, 암컷 2마리)에서 마지막 투여 후 119일째까지도 노출이 관찰되었음. · 면역원성 : 1mg/kg 수컷 3마리, 암컷 1마리, 5mg/kg 암수 각 1마리, 25mg/kg 암컷 2마리에서 ADA - 중화항체는 1mg/kg 수컷 2마리, 암컷 1마리, 5mg/kg 암수 1마리, 25mg/kg 암컷 1마리에서 관찰되었으며 해당 개체에서 네몰리주맙 농도가 낮았음. ADA 양성과 음성 개체 사이에서 독성학적 차이는 없었음.
[분포에 관한 시험]			
■■	사이노몰거스 원숭이 (n=5/군)	· 조직 분포: 정량적 전신자가방사선촬영(QWBA) - 방사선-표지된 iodine 125 네몰리주맙이 합성 ■■■■■■ 되어 QWBA 시험에 사용 - 수컷 사이노몰거스 원숭이에 ^{125}I-표지된 네몰리주맙 1.0 mg/kg을 단회 SC 투여	· 방사능 농도는 혈액에서 가장 높았고, 혈액을 제외하고는 폐, 간, 신장과 같은 혈액이 풍분한 조직에서 상대적으로 높았음. - 갑상선과 위장관 (특히 위에서)에서 방사능활성 농도가 높았으나 유리 요오드에 의함으로 판단됨. - 다른 모든 조직에서는 방사능활성의 조직:혈장 비가 0.1 미만이었으며, 조직:혈장 비는 28일 동안 일정하게 유지되었음.
■■	임신한 사이노몰거스 원숭이 (n=16/군)	• 사이노몰거스 원숭이에서의 태반 통과 가능성 - GD20 부터 1, 25mg/kg Q2W SC 투여 - 유산한 동물을 제외하고 총 9~12회 투여	· 네몰리주맙은 태반을 통과하여 전달됨. - 태어난 자손의 출생 후 7일째(PND7)의 농도는 거의 어미와 유사하였음. - 유즙 내 네몰리주맙의 농도는 혈장 농도의 0.2~0.5%로 모유 내 네몰리주맙 분비가 제한적임. · C_{max}와 AUC_{0-14d}는 ADA 양성 개체를 제외하고 1,6,9차 투여에 거의 용량 비례적으로 증가하였음. · 출생 후 어미에서 투여 중단 후 네몰리주맙의 혈장 농도는 점진적으로 감소했으나, ADA 양성 개체를 제외하고 1mg/kg 용량군에서 LD 35~91까지 그리고 25 mg/kg 용량군에서 LD 63~147까지 계속해서 노출이 관찰되었음. · 면역원성 - 1mg/kg 그룹에서 16마리의 어미 중 4마리(각각 임신 기간 동안 3/16마리와 수유 기간 동안 3/12마리의 어미)가 ADA에 대해 양성 반응으로 중화항체가 검출되었음. - 25mg/kg 그룹에서 16마리의 암컷 중 3마리(각각 임신 기간과 수유 기간 동안 16마리 중 1마리와 14마리 중 2마리)가 ADA에 대해 양성 반응이었으나, 중화항체는 검출되지 않았음. - 사산/새끼사망/새끼부검과 ADA 간의 상관관계는 발견되지 않았음.
[대사에 관한 시험] • 네몰리주맙의 대사는 연구되지 않았음. - 네몰리주맙은 사구체 여과 한계점을 초과하는 큰 단백질이기 때문에 단백질 분해성 이화작용에 의해 일차로 제거되어 새 단백질 합성에 재사용될 수 있는 더 작은 펩티드와 아미노산이 생성될 것으로 예상됨.			

- 치료 목적 단클론 항체의 제거에는 일반적으로 CYP450-매개 대사 또는 세포막 수용체와 상호작용이 관여하지 않음에 따라 수행되지 않았음.
[배설에 관한 시험] • 네몰리주맙의 배설은 연구되지 않았음. - 일반적으로 IgG 항체는 주로 리소좀 단백질 분해에 의해 분해되고 극히 소량만이 소변이나 담즙으로 배설됨. - 사이노몰거스 원숭이에서의 ePPND 시험에서 네몰리주맙은 LD7~LD63까지 유즙으로 분비되었으나, 유즙 중 농도는 상응하는 모체 혈장 농도의 0.2-0.5%(평균0.4%)로 최소 수준이었음.

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 원숭이, 마우스, 랫트, 토끼의 IL-31RA에의 네몰리주맙 결합력 확인을 통해, 네몰리주맙의 약리학적 활성 동물 종은 사이노몰거스 원숭이이며, 토끼, 랫트, 마우스는 적절하지 않음을 확인하였다.
- 효력시험에서 작용기전(네몰리주맙의 IL-31RA에 대한 결합 친화도 및 IL-31에 대한 경쟁적 결합 저해, IL-31 의존적 증식 억제, IL-31RA 결합을 통한 신호전달을 억제)을 확인하였으며, IL-31로 유발된 가려움증이 발생한 원숭이에서 가려움증 억제, 아토피 피부염 마우스 모델에서 긁는 행동의 감소 및 아토피피부염 점수의 감소를 입증했다.
- 약리시험을 통해 네몰리주맙은 ADCC, CDC, 직접적인 세포 사멸 유도 활성을 보이지 않음이 확인되었다.
- 안전성 약리의 단독시험은 수행되지 않았으나, 반복투여독성시험 중 포함하여 평가한 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계에 대한 네몰리주맙의 영향은 확인되지 않았다.
- 네몰리주맙 단회투여 시 일반적인 단클론항체의 약동학 특성을 나타내며(비선형 PK), 반복투여 시 약물 농도가 증가되었다.
- 분포시험에서 네몰리주맙은 조직보다 혈액에서 높게 분포하였으며, 조직 중에는 폐, 간, 신장 등 혈액이 풍부한 조직에서 높게 분포하였다. 또한, ePPND에서 태반 통과 노출이 확인되었다.
  - ePPND 시험 결과, 네몰리주맙이 태반을 통과하여 유즙내 분비됨이 확인되었고, 이는 허가사항 내에 반영되었으며 RMP의 부족정보로 관리할 예정임을 확인하였다.
- 원숭이에서 면역원성이 일부 동물에서 관찰되었고, ADA 발생과 네몰리주맙 노출 소실 사이에 상관관계가 확인되었으나, 이 결과를 직접적인 인간에서의 결과로 해석하기는 어려우며 면역원성 발생으로 인한 독성 결과는 관찰되지 않았다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가(2025.02.12.) 시 제출한 자료와 동일 자료임을 입증하는 자료제출 증명서를 제출하였다.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 아토피 피부염 근거 임상시험
  - 임상 1상 2건, 2상 2건, 3상 2건+별도 번호의 장기 연장시험 1건

- 일본 시험대상자 대상 임상시험(임상 1상 2건 ■■, 2상 2건 ■■, 3상 3건 ■■)
- 핵심 임상시험은 SPR_118161, SPR_118169임

• 결절성 가려움 발진(양진) 근거 임상시험
- 임상 2상 1건, 3상 2건+별도 번호의 장기 연장시험 1건
- 일본 시험대상자 대상 임상시험(임상 2/3상 1건 ■■)
- 핵심 임상시험은 SPR_203065, SPR_202685임.

• 기타 적응증(CKDaP 대상 2상 1건(CIM106JP)) 근거 임상시험 및 신청 적응증 비대상에서 수행된 임상시험 자료는 검토되지 않았다.

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

6.3. 생물약제학시험

6.3.1. 제제의 개발과정에서 제제처방이나 제조방법이 변경되는 경우, 변경 전후 의약품을 비교하는 약동학(PK) 시험이나 비교용출시험

• 프리필드시린지와 프리필드펜 간을 비교하는 1상 임상시험(RD.06.SPR.201590)이 수행되어 제출되었으나, 국내 허가 신청은 '프리필드펜'만 신청하여 두 제형간의 동등성에 관한 내용 검토는 진행하지 않았다.

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
RD.06. SPR. 201590	무작위배정, 공개, 단일용량, 평행군	건강한 성인 (n=192)	단회투여 60mg SC, 16주 (4주 스크리닝, 12주 평가기간)	PK (C_{max}, AUC_{0-inf}) 안전성	• C_{max}, AUC_{0-inf} 및 2차 PK 매개변수의 GMR의 90% CI가 80.00%~125.00% 허용한계 내에 있어, 동등함을 입증하였음. [redacted] • AI 또는 DCS를 주사한 후 면역 반응은 매우 낮았으며 주사부위의 영향은 없었으며, 우수한 내약성을 보였음.

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

6.3.2. 임상시험의 생물학적 방법과 분석법

표 2 임상시험에서 네몰리주맙 혈청 농도 측정에 사용된 다양한 분석법 요약

Clinical study	Nemolizumab PK cell-based assay	Nemolizumab PK immunoassay	ADA assays (summarized in ISI Section 2)		
			Screening/ confirmation/ titer ADA assay	NAb assay	IgE assay
CIM001JP	PRD11-039	PBC036-112	ADM11-0042	NA	NA
CIM003JG	NA	PBC036-112	ADM11-0042 ADM14-0014	PRD13-384	ADM13-0091
114322	NA	PBC036-112 PBC998-274[a]	M17-0140-01	PRD13-384	M17-0150-01
115828	NA	PBC036-112 PBC998-274	M17-0140-01	PRD13-384	M17-0150-01
116912	NA	PBC036-112 PBC998-274	M17-0140-01	M19-0215-01	NA
118161 118163 118169	NA	197090AVKX rev 2[b] 197090AVKV[c] 197090BDNG[d] 215110BALG[e]	197091AVKZ rev 1[g] 197091BDOR[g]	14224 19630	NA
202685 203065 202699	NA	197090AVKX rev 2 197090AVKV 197090BDNG 215110BALG 217142BAHC[f]	197091AVKZ 197091BDOR 217143BAHE[g]	14224 19631	NA
201590	NA	197090AVKX rev 2 197090AVKV 197090BDNG 215110BALG	197091AVKZ 197091BDOR	14224	NA

- **네몰리주맙 농도 측정을 위한 분석**

- CIM001JP(최초 인간 대상 시험)에서 밸리데이션된 세포-기반 분석법을 이용하여 혈청 중 네몰리주맙 농도를 측정하였으며, 이후 모든 임상시험에서는 밸리데이션된 ELISA 방법을 이용하였다.
- 개별 임상시험에 사용된 분석법과 밸리데이션 자료를 제출하였으며, 밸리데이션 된 분석 범위는 100ng/mL ~ 6400ng/mL로 두 시험법과 전체 시험들에서 정량한계(0.1㎍/㎖ 또는 100ng/㎖는 동일하게 유지되었다.
- 주요 임상시험에서 사용된 ELISA 분석법(197090AVKX)은 각 임상시험에서 Assay passing rate가 89.5~97.9%였으며, standard curve performance의 cumulative precision(%CV)는 5% 미만이었으며, QC performance의 cumulative precision(%CV)는 8.01~53.0% 미만으로 보고되었고, 90% 이상의 샘플에서 시험법이 재현되었다.
- 분석법 간의 일관성을 보증하기 위해, ELISA 분석에 대한 교차 밸리데이션을 수행하였으며, 그 결과 3 QC 수준에서 실행 내 정확도는 -0.99%~4.02%, 실행 내 % CV는 ≤5.01%, 총 에러발생률 ≤9.03%로 신뢰성이 확인되었다.

- **항약물항체(ADA) 분석**

- 네몰리주맙의 면역원성 검사는 밸리데이션된 전기화학발광 면역분석법을 통해 3계층 검사전략(스크리닝 - 확인 - 특성규명)으로 진행되었으며, 추가적으로 ADA IgE 동종형 분석이 진행되었다. 각 시험에서 수행된 시험법의 정보와 밸리데이션 결과 제출하였다.

· 스크리닝: 모든 혈청에서 ADA 존재 검출
· 확인: 스크리닝 양성 검체 대상으로 ADA가 네몰리주맙 특이적인지 규명
· 특성규명: 확인 단계에서 네몰리주맙 특이적 항체로 구분될 경우, ADA 반응의 크기(역가) 및 중화가능성 분석

- ADA에 대한 스크리닝 검사와 확증적 검사의 민감도 및 약물 내성은 C_{trough}를 고려 시 적절하였으며 중화항체 분석법에서도 위양성 가능성이 낮을 것으로 판단된다.

- **탐색적 생체표지자 분석법**

- 탐색적 생체표지자는 실험적인 방법으로 평가되었으며 정식 또는 완전한 밸리데이션이 수행되지 않았다.
- 아토피 피부염 환자 대상 임상시험에서 RNA 시퀀싱, LC-MS/MS, MesoScale Discovery 방법으로 분석하였다.

Study number	Report	■■■	Method	Matrix	Biomarker assessed
118161, 118169	Module 5.3.5.4 Biomarker Report: D-Squame MS analysis (Pilot) by Proteome Sciences 07February2023	■■■	LC-MS/MS	D-Squames	2400 proteins
118161, 118169	ARCADIA Bioanalytical Report Final	■■■	LCMS/MS, MSD	Plasma, D-Squames	44 cytokines by MSD, 558 plasma proteins, 1138 D-squames proteins
118161, 118169	Biomarker Report: BloodDsquames Transcriptomics by Genewiz 2023	■■■	RNAseq	Blood, D-Squames	~20,000 genes
202685, 203065	Module 5.3.5.4 Biomarker Report: Blood-DsquamesSkinbiopy Transcriptomics by Genewiz 2023	■■■	RNAseq	Blood/D-squames /skin biopsies	~20,000 genes
202685, 203065	Module 5.3.5.4 Biomarker Report: Dsquames Proteomics (MS) by Proteome Sciences 2023	■■■	LCMS/MS, MSD	D-squames	2400 proteins

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	PK/PD 평가변수	시험결과
CIM 001JP	1상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 개인간 용량 증량 시험	건강한 성인(일본인 n=56, 백인 n=24), 아토피 환자(일본인, n=36)	Single SC dose Part A: Nemolizumab 0.003 mg/kg Nemolizumab 0.01 mg/kg Nemolizumab 0.03 mg/kg Nemolizumab 0.1 mg/kg Nemolizumab 0.3 mg/kg Nemolizumab 1 mg/kg Nemolizumab 3 mg/kg Placebo Parts B and C: Nemolizumab 0.3 mg/kg Nemolizumab 1 mg/kg Nemolizumab 3 mg/kg	EASI	• 네몰리주맙 0.03~3mg/kg의 용량 범위에서 SC 단회 투여 시 Cmax, AUC_{0-last} 및 AUC_{0-inf}는 용량에 비례하여 증가했음.

			Placebo		
201590	제1상, 무작위배정, 공개, 단일용량, 평행군	건강한 성인 (n=192)	Single SC dose: Nemolizumab 60 mg	PK평가	• C_{max}, AUC_{0-inf} 및 2차 PK 매개변수의 GMR의 90% CI가 80.00%~125.00% 허용한계 내에 있어, 동등함을 입증하였음. • AI 또는 DCS를 주사한 후 면역 반응은 매우 낮았으며 주사 부위의 영향은 없었으며, 우수한 내약성을 보였음.
CIM 003IG	제2상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관, 반복투여	국소 요법에 적절하게 조절되지 않거나 내약성이 없는 아토피 피부염 환자 (n=264)	Part A: Multiple SC doses up to Week 12: Nemolizumab 0.1 mg/kg Q4W Nemolizumab 0.5 mg/kg Q4W Nemolizumab 2 mg/kg Q4W Nemolizumab 2 mg/kg Q8W Placebo Q4W Part B: Multiple SC doses up to 52 weeks: Nemolizumab 0.1 mg/kg Q4W Nemolizumab 0.5 mg/kg Q4W Nemolizumab 2 mg/kg Q4W Nemolizumab 2 mg/kg Q8W	EASI, sIGA	• 반복 투여 시 네몰리주맙의 혈청농도는 용량 비례적 증가를 보였음.
114322	제2상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관	중증 가려움증이 있는 중증 아토피 피부염 환자(n=226)	Multiple SC doses up to 24 weeks: Nemolizumab 10 mg(LD 20 mg) Nemolizumab 30 mg(LD 60 mg) Nemolizumab 90 mg Q4W Placebo (LD) Q4W	EASI, IGA, PP-NRS	• 10~90mg의 용량 범위에서 노출에 차이가 있음을 보여주었지만, 노출의 피크와 정도는 용량에 비례하지 않는 방식으로 증가하였음.
116912	제2상, 다기관, 공개, 단일군	국소 요법에 적절히 조절되지 않는 중등도에서 중증 가려움이 있는 청소년 아토피 피부염 환자 (n=20)	Multiple SC doses up to 16 weeks: Nemolizumab 30 mg Q4W (LD 60 mg)	EASI, IGA, PP-NRS	• C_{max}는 1~2주 후에 관찰되어 4주차에 정상 상태에 도달했으며, C_{trough}는 16주까지 2.94±1.03 ~ 3.29±2.02 μg/mL 범위였음.
118161	제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관, 평행군	국소요법에 적절히 조절되지 않는 중등증에서 중증 아토피 피부염 성인 환자 및 청소년(12-17세) (n=941)	Multiple SC doses up to 48 weeks Initial treatment up to Week 16: Nemolizumab 30 mg Q4W (LD 60 mg) Placebo Q4W (LD) Maintenance treatment up to Week 48: Nemolizumab 30 mg Q4W Nemolizumab 30 mg Q8W Placebo Q4W or Q8W	EASI, IGA, PP-NRS	• 초기 치료 시 네몰리주맙 혈청 농도는 4주차에 정상상태에 도달하였고, 유지기간에 네몰리주맙에 노출 시 네몰리주맙 $t_{1/2}$ 고려 시 선형 PK 프로파일을 보였음.
118169	제3상, 무작위배정, 이중눈가림,	국소요법에 적절히 조절되지 않는 중등	Multiple SC doses up to 48 weeks	EASI, IGA,	• 초기 치료 시 네몰리주맙 혈청 농도는 4주차에 정상상태에

	위약대조, 다기관, 평행군	증에서 중증 아토피 피부염 성인 환자 및 청소년(12-17세) (n=787)	Initial treatment up to Week 16: Nemolizumab 30 mg Q4W (LD 60 mg) Placebo Q4W (LD) Maintenance treatment up to Week 48: Nemolizumab 30 mg Q4W Nemolizumab 30 mg Q8W Placebo Q4W or Q8W	PP-NRS	도달하였고, 유지기간에 네몰리주맙에 노출 시 네몰리주맙 $t_{1/2}$ 고려 시 선형 PK 프로파일을 보였음.
11863	제3상, 다기관, 공개, 장기간 연장시험	중등증에서 중증의 아토피 피부염 성인 환자 및 청소년 (12-17세) (n=약 1700명 예상)	Multiple SC doses of nemolizumab up to approximately 4 years (200 weeks): Nemolizumab 30 mg Q4W (LD 60 mg)	장기 안전성	• 네몰리주맙 30mg Q4W 투여 시 네몰리주맙 혈청 농도는 20주에서 104주 기간 동안 안정적으로 유지되었음.
115828	제2상, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관	결절성 가려움 발진 (양진) 환자 (n=70)	Multiple SC doses up to 12 weeks: Nemolizumab 0.5 mg/kg Q4W Placebo Q4W	IGA, PP-NRS	• 네몰리주맙 0.5mg/kg Q4W 12주 투여시 네몰리주맙 C_{trough}의 제한적 축적이 관찰되었으며 제12주(3.3 μg/mL) vs 제4주(2.0 μg/mL)의 네몰리주맙 평균 C_{trough} 비는 1.65였으며, 평균 반감기는 20.7일이었음.
202685	제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관	결절성 가려움 발진 (양진) 환자(n=286)	Multiple SC doses up to 24 weeks: Nemolizumab 30 mg Q4W (LD 60 mg) or Placebo Q4W (LD) for subjects with BW <90 kg Nemolizumab 60 mg Q4W or Placebo Q4W for subjects with BW ≥90 kg	IGA, PP-NRS	• 체중 <90 kg인 시험대상자로 네몰리주맙 유도용량 60 mg 투여 후 30 mg Q4W로 투여한 시험대상자들은 제4주에 이르러 정상 상태에 도달했고, 체중 ≥90 kg인 대상자에서 60 mg Q4W로 투여 시 제 12주~16주에 정상 상태에 도달하였음.
203065	제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관	결절성 가려움 발진 (양진) 환자 (n=274)	Multiple SC doses up to 16 weeks: Nemolizumab 30 mg Q4W (LD 60 mg) or Placebo Q4W (LD) for subjects with BW <90 kg Nemolizumab 60 mg Q4W or Placebo Q4W for subjects with BW ≥90 kg	IGA, PP-NRS	• 체중 <90 kg인 시험대상자로 네몰리주맙 유도용량 60 mg 투여 후 30 mg Q4W로 투여한 시험대상자들은 제4주에 이르러 정상 상태에 도달했고, 체중 ≥90 kg인 대상자에서 60 mg Q4W로 투여 시 제 12주~16주에 정상 상태에 도달하였음.
202699	제3상, 전향적, 공개, 다기관, 장기 연장성	결절성 가려움 발진 (양진) 환자 (n=490) *115828 또는 202685, 202365 시험에 참여한 대상자에서의 장기 연장시	Multiple SC doses of nemolizumab up to approximately 4 years (184 weeks): Nemolizumab 30 mg Q4W (LD 60 mg) for subjects with BW <90 kg	장기 안전성	• 최대 100주까지 확보된 데이터에 대한 중간 분석을 실시한 결과, 전체적으로 네몰리주맙 혈청 농도는 시험대상자의 체중 범주(즉 <90 kg 또는 ≥90 kg)와는 무관하게 안정적으로 유지되었으며, 정상 상태에 도달한 후의 체중 ≥90 kg인

		험	Nemolizumab 60 mg Q4W for subjects with BW ≥90 kg		시험대상자(60 mg Q4W)의 C_{trough}는 체중 <90 kg인 시험대상자(30 mg Q4W)의 C_{trough}보다 약 20% 더 높았음.

1) 건강한 참여자의 약동학

• **(CIM00JP)** 건강한 일본인과 건강한 백인 그리고 아토피 피부염으로 진단받은 일본인을 대상으로 네몰리주맙 또는 위약을 SC 단회 투여 후 PK 분석하였다.

- 네몰리주맙 SC 단회 투여 후 혈청 네몰리주맙 농도는 4.46~9.18일에서 최고치를 기록한 후 제거되었으며, $t_{1/2}$는 12.6~16.5일이었다.
- 네몰리주맙 0.03~3mg/kg의 용량 범위에서 SC 단회 투여 시 C_{max}, $AUC_{0\text{-}last}$ 및 $AUC_{0\text{-}inf}$는 용량에 비례하여 증가했다.
- 네몰리주맙은 건강한 일본 성인 남성과 건강한 백인 성인 남성에서 유사한 PK를 보였다.
- 아토피 피부염 환자에서는 0.03~3mg/kg의 용량 범위에서 SC 단회 투여 시 혈청 네몰리주맙 농도는 투여 후 4.46~5.66일 사이에 최고치를 기록 후 제거되었으며, $t_{1/2}$은 12.6~14.6일 사이였다. 정상 일본인 및 백인 대비 아토피 피부염 환자에서 혈청 내 네몰리주맙의 농도가 낮았으며, 제거율이 높았다.

Table 2 Mean pharmacokinetic parameters by dose and population (Study CIM001JP)

Population	Dose mg/kg	n	$AUC_{0\text{-}inf}$ (day•μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)	CL/F (mL/day)	V/F (mL)
Healthy Japanese subjects (Part A)	0.03	6	7.01 (1.20)[a]	0.315 (0.0352)	6.50 (4.00, 11.0)	12.7 (3.38)[a]	274 (35.1)[a]	4960 (1150)[a]
	0.1	6	19.7 (5.16)	0.782 (0.143)	7.00 (6.00, 10.0)	14.5 (4.22)	331 (122)	6510 (1620)
	0.3	5	75.7 (12.0)	2.33 (0.486)	10.00 (4.00, 10.0)	15.1 (1.71)	264 (37.3)	5690 (697)
	1.0	6	226 (24.5)	8.82 (1.23)	4.00 (4.00, 7.00)	15.2 (1.81)	269 (47.7)	5840 (842)
	3.0	6	634 (199)	23.9 (3.40)	5.00 (4.00, 6.00)	16.4 (3.92)	319 (75.9)	7250 (1200)
Healthy White subjects (Part B)	0.3	6	79.7 (19.5)	2.28 (0.535)	8.51 (7.00, 14.0)	16.0 (2.87)	300 (117)	6590 (1470)
	1.0	6	272 (103)	8.33 (1.57)	6.50 (3.00, 7.00)	16.3 (7.20)	321 (110)	6760 (1150)
	3.0	6	777 (236)	26.0 (8.01)	6.00 (2.00, 10.0)	16.5 (3.01)	337 (119)	7700 (1850)
Japanese subjects with AD (Part C)	0.3	9	49.2 (14.3)	2.20 (0.689)	5.00 (2.00, 14.0)	12.6 (4.01)	408 (141)	7320 (3150)
	1.0	9	161 (25.1)	6.50 (1.57)	4.24 (2.00, 7.23)	13.2 (3.44)	368 (56.8)	6990 (2160)
	3.0	9	489 (196)	19.4 (5.85)	3.99 (3.01, 7.03)	14.6 (6.18)	459 (207)	8510 (2050)

AD=atopic dermatitis; $AUC_{0\text{-}inf}$=area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum concentration; $t_{1/2}$=terminal half-life; T_{max}=time to maximum concentration; V/F=apparent volume of distribution

[a] n=5.

Note: Data are presented as arithmetic mean (standard deviation), except for T_{max} presented as median (minimum, maximum).

Data source: CIM001JP CSR Table 11.4.1.2-1 and CIM001JP CSR Appendix16.4 Table 1-2 and Table 4-2

Table 3 Geometric mean ratios and 90% confidence intervals of pharmacokinetic parameters in healthy Japanese adult males versus healthy White adult males (Study CIM001JP)

Parameter	Dose 0.3 mg/kg	Dose 1 mg/kg	Dose 3 mg/kg
$AUC_{0\text{-}inf}$	0.967 (0.748, 1.25)	0.868 (0.667, 1.13)	0.820 (0.603, 1.12)
$AUC_{0\text{-}last}$	0.970 (0.752, 1.25)	0.874 (0.680, 1.12)	0.818 (0.606, 1.10)
C_{max}	1.03 (0.791, 1.35)	1.07 (0.890, 1.28)	0.952 (0.737, 1.23)

$AUC_{0\text{-}inf}$=area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$=area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable sample; C_{max}=maximum concentration

Data source: CIM001JP CSR Table 11.4.1.4-1

• **(201590)** 프리필드시린지와 프리필드펜을 사용하여 네몰리주맙 SC 단회 투여 후 약동학 비교 시, 네몰리주맙 농도-시간 프로필이 겹쳤으며, 모든 치료군에서 비슷한 PK 매개 변수가 나타났다.

- 1차 및 2차 PK 매개변수에 대한 최소 제곱 기하 평균의 비율은 1에 가까웠고, 90% CI는 모두 0.80~1.25 범위 내에 있었으며, PK 변수는 주사부위(복부, 허벅지 위쪽, 팔 위쪽 바깥쪽)에서 장치 간에 유사했다.

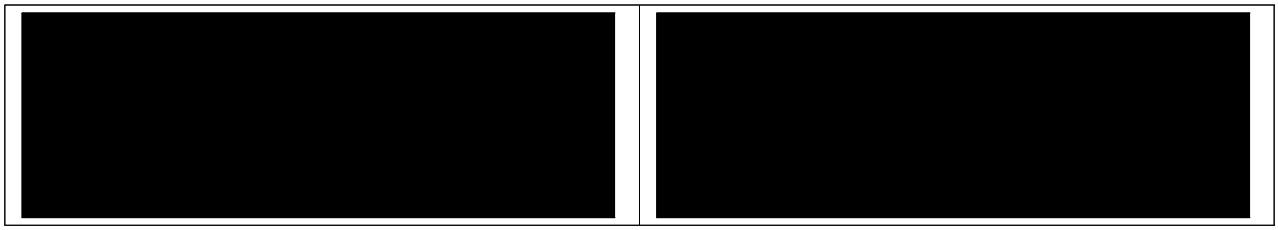
2) 아토피 피부염 환자에서의 약동학

• **(CIM003JG)** 국소 요법에 적절하게 조절되지 않거나 내약성이 없는 아토피 피부염 환자 264명 중 네몰리주맙 4개의 용량 또는 위약으로 SC Q4W로 12주간 투여(PART A)받은 216명과 52주가 SC Q4W 투여받은 131명에서의 PK 프로파일을 평가하였다. 반복 투여 시 네몰리주맙의 혈청농도는 용량 비례적 증가를 보였다.

- 네몰리주맙은 투여 후 7일째 피크를 보여 28일까지 천천히 감소하였으며, C_{max}, AUC, C_{trough}는 용량이 증가함에

따라 증가하였다.

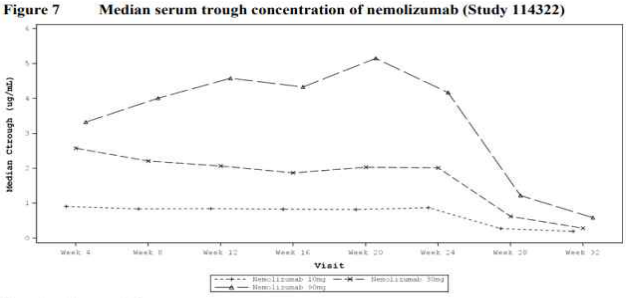
- T_{max}는 7~9일이며, t1/2은 16일이었고, Q4W 투여 시 제한적인 축적이 관찰되었으며(실제 축적 지수 중앙값은 1.54~1.84), 투여 제16주에 항정상태 농도에 도달했다.



※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

- **(114322)** TCS를 받고 국소치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 가려움증을 동반한 중등증에서 중증 아토피 피부염 환자에서 Q4W로 24주간 치료 후 36주까지 유효성, 안전성을 평가하는 2b상 임상연구에서 169명의 대상자에서 네몰리주맙의 PK 매개변수에 대한 통계 분석은 10~90mg의 용량 범위에서 노출에 차이가 있음을 보여주었지만, 노출의 피크와 정도는 용량에 비례하지 않는 방식으로 증가하였다.
  - 모든 시험용량에서 네몰리주맙 T_{max}는 약 8일이었고, $t_{1/2}$는 18~20일이었다.
  - 10mg 및 30mg 용량 그룹에서 4주 후에 정상 상태에 도달했으며, C_{trough}는 24주 노출 기간과 축적 비율에 걸쳐 비교적 일정하게 나타났으나. 90mg 용량 그룹은 16주 후에 정상상태에 도달하였다.

Figure 7 **Median serum trough concentration of nemolizumab (Study 114322)**



C_{trough}=trough concentration
Data source: RD.03.SRE.114322 Figure 14.3.7.3.3

Table 9 **Nemolizumab pharmacokinetic parameters (Study 114322)**

Treatment	N	$AUC_{0\text{-last}}$ (day•μg/mL)	$AUC_{0\text{-28d}}$ (day•μg/mL)	$AUC_{0\text{-12w}}$ (day•μg/mL)	$AUC_{0\text{-24w}}$ (day•μg/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (day•μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (day)	$t_{1/2}$ (day)
10 mg (20 mg LD)	55	176 (99.7)	42.6 (24.4)	99.2 (49.0)	171 (81.6)	98.6 (48.0)	2.38 (1.569)	7.03 (5.6, 27.0)	19.6 (3.87)
30 mg (60 mg LD)	57	442 (183)	100 (29.4)	233 (75.5)	408 (145)	149 (55.8)	5.46 (1.713)	6.99 (4.9, 22.0)	18.4 (3.64)
90 mg	57	761 (393)	130 (37.6)	355 (119)	706 (297)	306 (151)	7.17 (2.020)	6.98 (5.8, 27.8)	18.1 (3.93)

$AUC_{0\text{-12w}}$=area under the concentration-time curve from time 0 to 12 weeks postdose; $AUC_{0\text{-24w}}$=area under the concentration-time curve from time 0 to 24 weeks postdose; $AUC_{0\text{-28d}}$=area under the concentration-time curve from time 0 to 28 days postdose; $AUC_{0\text{-inf}}$=area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$=area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable sample; C_{max}=maximum concentration; LD=loading dose; $t_{1/2}$=terminal half-life; T_{max}=time to reach maximum concentration
Note: Data are presented as arithmetic mean (standard deviation), except for T_{max} presented as median (minimum, maximum).
Data source: RD.03.SRE.114322 Table 14.3.7.1.1

- **(116912)** 중등도에서 중증의 아토피성 피부염 및 관련 가려움증이 있는 청소년 대상자(12-17세)에서 30mg Q4W 16주 투여 후 24주까지 관찰하는 2상 임상시험에서 20명 중 18명에 대한 PK 분석 시, C_{max}는 60mg 로딩 용량을 주입한 후 1~2주 후에 관찰되어 4주차에 정상 상태에 도달했으며, C_{trough}는 치료 기간 동안 16주까지 2.94±1.03~3.29±2.02μg/mL 범위였다.

Mean (±SD) nemolizumab concentration-time profiles (pharmacokinetic population; Study 116912)

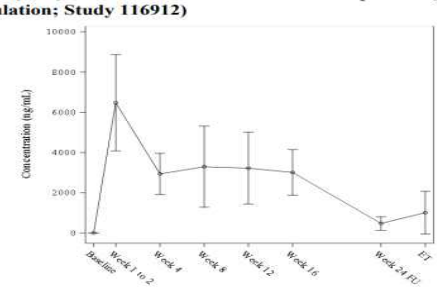


Table 11 **Mean (±SD) nemolizumab serum trough concentrations observed and predicted in adolescents (pharmacokinetic population; Study 116912)**

Week	Observed concentrations (C_{trough}) in adolescents[a] (μg/mL)	Predicted concentrations (C_{trough}) in adolescents[b] (μg/mL)
4	2.94 (1.03)	3.27 (1.27)
8	3.29 (2.02)	3.06 (1.37)
12	3.22 (1.78)	2.89 (1.44)
16	3.01 (1.13)	2.98 (1.17)

C_{trough}=trough concentration; N=total number of subjects; PK=pharmacokinetic; PopPK=population PK
Note: N=18.
Note: Data are presented as arithmetic mean (standard deviation).
[a] Observed values from PK population.
[b] Concentrations predicted with PopPK model.
Data source: RD.06.SRE.116912 Table 14.2.3.1 and RD.06.SRE.116912 Table 14.2.3.2

• **(118161)** 중등도에서 중증의 아토피성 피부염 및 관련 가려움증이 있는 대상자에서 16주 및 48주 투여 시 유효성 및 안전성 평가 핵심 3상 임상시험(ARCADIA 1)으로 초기 치료기간(Q4W 16주) 네몰리주맙 혈청 농도는 4주차에 정상상태에 도달하였고, 유지기간에 네몰리주맙에 노출 시 네몰리주맙 $t_{1/2}$ 고려시 선형 PK 프로파일을 보였다.

- 16주간 네몰리주맙을 투여받은 593명에서 혈청 네몰리주맙 농도는 4주차에 정상에 도달하였으며, 반복투여에 따른 축적 비율은 0.87이고 4주~16주 사이 C_{trough}는 2.85±1.54 ~ 3.30±1.50 μg/mL 범위였다.
- 48주간 네몰리주맙 Q4W에 노출된 89명의 대상자에서 16주에서 48주 사이의 C_{trough}는 3.15±1.61 ~ 3.28±1.75 μg/mL 범위였으며, 16주차에 Q4W에서 Q8W로 전환된 대상자에서는 48주차 평균 C_{trough}가 0.76 μg/mL로 Q4W 군(3.20 μg/mL) 대비 약 4배 낮았다.

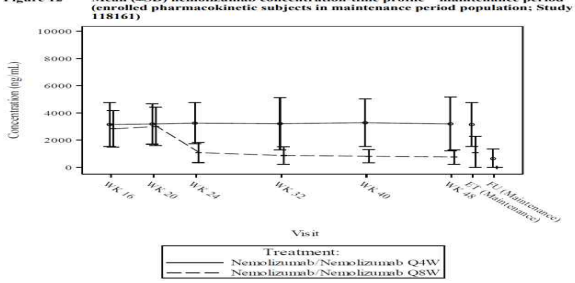


Table 13 Mean (±SD) nemolizumab serum trough concentrations (pharmacokinetic population; Study 118161)

	Initial treatment period (Weeks 0 to 16)	Maintenance treatment period (Weeks 16 to 48)	
	Q4W N=593	Q4W re-randomized to Q4W N=89	Q4W re-randomized to Q8W N=86
Visit	Nemolizumab C_{trough} (μg/mL)		
Week 4	3.30±1.50	—	—
Week 8	2.93±1.50	—	—
Week 12	2.85±1.54	—	—
Week 16	2.88±1.63	3.15±1.61	2.84±1.34
Week 20	—	3.19±1.48	3.01±1.41
Week 24	—	3.25±1.52	1.08±1.08
Week 32	—	3.21±1.92	0.865±0.642
Week 40	—	3.28±1.75	0.818±0.484
Week 48	—	3.20±1.99	0.760±0.531

C_{trough}=trough concentration; N=number of subjects; Q4W=once every 4 weeks; Q8W=once every 8 weeks SD=standard deviation
Note: Data are presented as arithmetic mean (SD).
Data source: RD.06.SRE.118161.Table 14.2.4.1

• **(118169)** 중등도에서 중증의 아토피성 피부염 대상자에서의 네몰리주맙 초기 치료 Q4W 16주 후 48주까지 유지치료(Q4W 또는 Q8W) 유효성 및 안전성을 평가하는 3상 임상시험(ARCADIA 2)에서 초기 치료 시 네몰리주맙 혈청 농도는 4주차에 정상상태에 도달하였고, 유지기간에 네몰리주맙에 노출 시 네몰리주맙 $t_{1/2}$ 고려 시 선형 PK 프로파일을 보였다.

- 초기 치료 기간에 네몰리주맙 Q4W를 투여받고 유지 기간에 Q8W 투여 간격으로 다시 무작위 배정된 네몰리주맙 반응자의 경우 48주차에 전신 노출은 Q4W 그룹보다 약 3.5배 낮았다.

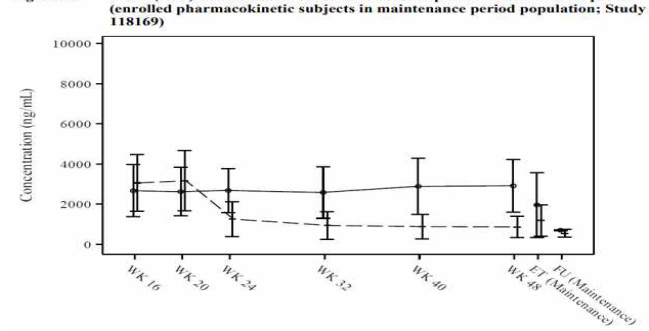


Table 15 Mean (±SD) nemolizumab serum trough concentrations (pharmacokinetic population; Study 118169)

	Initial treatment period (Weeks 0 to 16)	Maintenance treatment period (Weeks 16 to 48)	
	Q4W N=593	Q4W re-randomized to Q4W N=89	Q4W re-randomized to Q8W N=86
Visit	Nemolizumab C_{trough} (μg/mL)		
Week 4	3.14±1.34	—	—
Week 8	2.78±1.37	—	—
Week 12	2.73±1.38	—	—
Week 16	2.70±1.40	2.67±1.30	3.06±1.42
Week 20	—	2.62±1.21	3.17±1.50
Week 24	—	2.68±1.10	1.26±0.878
Week 32	—	2.65±1.25	0.937±0.694
Week 40	—	2.92±1.39	0.872±0.617
Week 48	—	2.91±1.31	0.862±0.535

C_{trough}=trough concentration; N=total number of subjects; Q4W=once every 4 weeks; Q8W=once every 8 weeks SD=standard deviation
Note: Data are presented as arithmetic mean±SD.
Data source: RD.06.SRE.118169 Table 14.2.4.1 and RD.06.SRE.118169 Table 14.2.4.1

• **(118163)** ARCADIA 장기연장 시험으로 중등도에서 중증의 아토피성 피부염 대상자에서 네몰리주맙 30mg Q4W 투여 시 네몰리주맙 혈청 농도는 20주에서 104주 기간 동안 안정적으로 유지되었다.

3) 결절성 가려움 발진(양진) 환자에서의 약동학

• **(115828)** 중증 소양증을 동반한 중등증에서 중증의 결절성 가려움 발진(양진) 환자 70명 대상의 네몰리주맙

0.5mg/kg Q4W 12주 투여시 네몰리주맙 C_{trough}의 제한적 축적이 관찰되었으며 제12주(3.3 ㎍/mL) vs 제4주(2.0 ㎍/mL)의 네몰리주맙 평균 C_{trough} 비는 1.65였으며, 평균 반감기는 20.7일이었다.

표 6 약물동태학 파라미터 (약물동태학 집단; 임상시험 115828)

Period	PK parameter	n	Arithmetic mean (SD)	Minimum, maximum
0 to Week 4	C_{max} (μg/mL)	34	3.8 (1.21)	1, 7
	T_{max} (days)	34	8.8 (4.38)	6, 29
	AUC_{0-4w} (μg•day/mL)	33	73.2 (20.39)	32, 132
Week 4	C_{trough} (μg/mL)	33	2.0 (0.75)	0, 4
Week 8	C_{trough} (μg/mL)	32	2.7 (1.01)	1, 5
Week 12	C_{trough} (μg/mL)	32	3.3 (1.46)	0, 8
Week 12 to Week 18	AUC_{0-t} (μg•day/mL)	31	163.2 (68.73)	61, 372
	AUC_{0-inf} (μg•day/mL)	32	335.7 (142.26)	99, 647
	$t_{1/2}$ (days)	29	20.7 (6.11)	11, 33

AUC_{0-4w}=area under the serum concentration-time curve from time zero to 4 weeks postdose; AUC_{0-inf}=area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t}=area under the serum concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable sample; C_{max}=maximum concentration; C_{trough}=trough concentration; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal half-life; T_{max}=time to maximum concentration
Data source: RD.03.SRE.115828 Table 14.3.7.1

- **(202685)** 결절성 가려움 발진(양진) 환자 286명 대상 핵심 3상 임상시험으로 체중 <90kg인 경우 네몰리주맙 30mg Q4W(베이스라인에서 유도용량 60mg 투여) 또는 위약 Q4W 투여, 대상자 중 체중 ≥ 90kg 인 경우, 네몰리주맙 60mg Q4W 또는 위약 Q4W 24주간 투여하였을 때, 8주차부터 용량 그룹 간에 유사한 농도 범위가 관찰되었다.
  - 체중 ≥90kg인 경우 12주에 정상상태에 도달하였고 제24주(3.36 ㎍/mL) vs 제4주(2.22 ㎍/mL)의 네몰리주맙 평균 C_{trough} 비는 1.5로 네몰리주맙 60 mg을 Q4W 6회 SC 투여 후의 네몰리주맙 C_{trough}의 제한적 축적이 발생하였다.
  - 체중 <90kg인 대상자의 혈청 네몰리주맙 농도는 4주에 정상상태에 도달하였으며, 평균 네몰리주맙 C_{trough}의 제24주(2.90 ㎍/mL) vs 제4주(3.56 ㎍/mL) 농도 비는 0.81이었다.

그림 5 네몰리주맙 평균(±SD) 농도-시간 프로파일 (약물동태학 집단; 임상시험 202685)

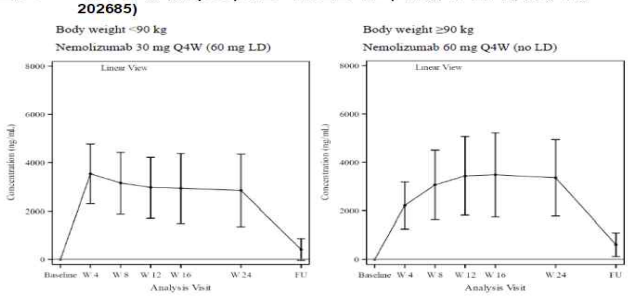


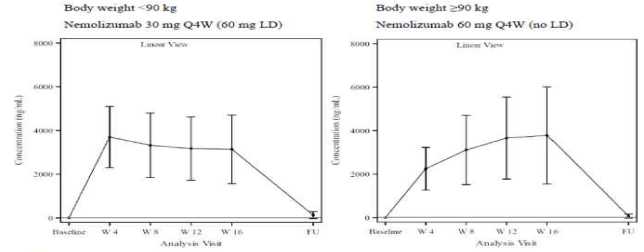
표 8 투여법에 따른 평균(±SD) 네몰리주맙 최저 농도(μg/mL) (임상시험 202685)

Visit	Subject body weight < 90 kg 30 mg Q4W (60 mg LD) N=112	Subject body weight ≥ 90 kg 60 mg Q4W N=71
Week 4	3.56±1.19	2.22±0.964
Week 8	3.15±1.27	3.07±1.44
Week 12	2.96±1.25	3.44±1.63
Week 16	2.96±1.42	3.48±1.74
Week 24	2.90±1.46	3.36±1.58

LD=loading dose; Q4W=once every 4 weeks
Data source: RD.06.SRE.202685 Table 14.2.4.1

- **(203065)** 결절성 가려움 발진(양진) 환자 274명 대상 핵심 3상 임상시험으로 체중 <90kg인 경우 네몰리주맙 30mg Q4W(베이스라인에서 유도용량 60mg 투여) 또는 위약 Q4W 투여, 대상자 중 체중 ≥ 90kg 인 경우, 네몰리주맙 60mg Q4W 또는 위약 Q4W 16주간 투여하였을 때, 8주차부터 용량 그룹 간에 유사한 농도 범위가 관찰되었다.
  - 체중 ≥90kg인 경우 12~16주에 정상상태에 도달하였고 제16주(3.78 ㎍/mL) vs 제4주(2.25 ㎍/mL)의 네몰리주맙 평균 C_{trough} 비는 1.7로 네몰리주맙 60 mg을 Q4W 5회 SC 투여 후의 네몰리주맙 C_{trough}의 제한적 축적이 발생하였다. 60mg 두 번째 투여(제8주)부터는 30mg 반복투여로 도달된 네몰리주맙 정상 상태 농도와 비슷한 농도를 달성하기에 충분하기 때문에 유도용량을 신청하지 않았다.
  - 체중 <90kg인 대상자의 혈청 네몰리주맙 농도는 4주에 정상 상태에 도달하였으며, 평균 네몰리주맙 C_{trough}의 제16주(3.19 ㎍/mL) vs 제4주(3.73 ㎍/mL) 농도 비는 0.86이었다.

그림 7 네몰리주맙 평균(±SD) 농도-시간 프로파일 (약물동태학 집단; 임상시험 203065)



FU=follow-up; LD=loading dose; Q4W=once every 4 weeks; SD=standard deviation; W=week
Data source: RD.06.SRE.203065 Figure 14.2.4.2

표 10 투여법에 따른 평균 네몰리주맙 최저 농도 (임상시험 203265)

Visit	Subject body weight <90 kg 30 mg Q4W (60 mg LD) N=129	Subject body weight ≥90 kg 60 mg Q4W N=51
Week 4	3.73±1.36	2.25±0.981
Week 8	3.32±1.48	3.11±1.60
Week 12	3.20±1.43	3.67±1.89
Week 16	3.19±1.53	3.78±2.23

LD=loading dose; Q4W=once every 4 weeks
Data source: RD.06.SRE.203265 Table 14.2.4.1

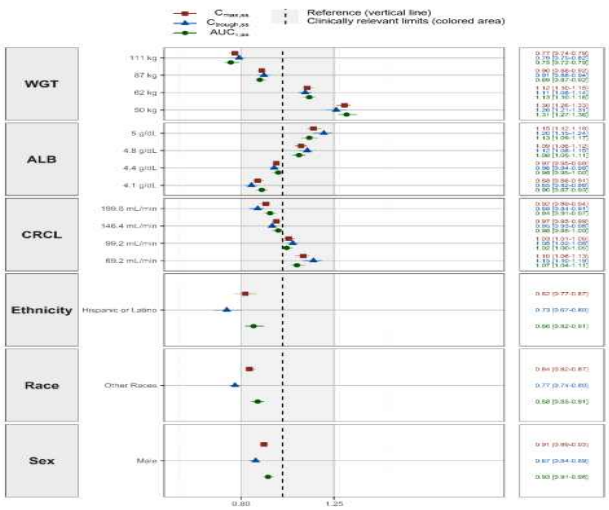
- **(202699)** Arcadia 15828, 202685, 203065 시험에 등록되었던 결절성 가려움 발진(양진) 환자 대상으로 네몰리주맙 장기 연장 시험으로 중등도에서 중증의 아토피성 피부염 대상자에서 네몰리주맙 30mg Q4W 투여 시 네몰리주맙 혈청 농도는 시험대상자의 체중 범주(즉 <90 kg 또는 ≥90 kg)와는 무관하게 안정적으로 유지되었으며, 정상 상태에 도달한 후의 체중 ≥90 kg인 시험대상자(60 mg Q4W)의 C_{trough}는 체중 <90 kg인 시험대상자(30 mg Q4W)의 C_{trough}보다 약 20% 더 높았다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 다변량 분석과 PopPK 모델을 이용하여 서로 다른 내인성 요인들이 PK 파라미터(정상 상태에서 투여 간격동안의 농도-시간곡선하면적 $AUC_{\tau,ss}$, 정상 상태 최대 농도 $C_{max,ss}$, 정상 상태 최저 농도 $C_{trough,ss}$) 도출 값에 미치는 효과를 평가하였다.

- 연속적 공변량: 연령, 체중, 크레아티닌 청소율(Cockcroft-Gault 공식으로 계산), eGFR, 혈청 알부민, 혈청 크레아티닌
- 범주형 공변량: 성별(남성 또는 여성), 인종(백인 또는 기타 인종), 민족성(히스패닉계/라틴계 또는 비-히스패닉계/비-라틴계), 제형(동결건조 또는 액상), 투여기기(바이알 또는 DCS), 면역원성 상태(ADA-양성 또는 ADA-음성), 질병유형(AD 또는 PN)

Figure 34 Univariate forest plot showing covariate effects on nemolizumab pharmacokinetic metrics (Report GALD-PMX-NEMOLIZUMAB-1787-POPPK)



ALB=serum albumin; $AUC_{\tau,ss}$=area under the concentration-time curve during a dosing interval at steady state; CI=confidence interval; $C_{max,ss}$=maximum concentration at steady state; CRCL=creatinine clearance; $C_{trough,ss}$=trough concentration at steady state; WGT=body weight
Note: The dashed vertical line represents the typical patient (defined as a female, White, not Hispanic or Latino, with a WGT of 74 kg, CRCL of 120 mL/min, and ALB of 4.5 g/dL), while the gray-shaded area covers the 0.8- to 1.25-fold change in exposure metric relative to the typical patient's value. For all covariate scenarios, all other covariates were maintained at values for the typical patient. The table in the right panel summarizes the results, numerically. Symbols represent the median and horizontal lines are the 90% CI.
Data source: Report GALD-PMX-NEMOLIZUMAB-1787-POPPK Figure 17

1) 체중

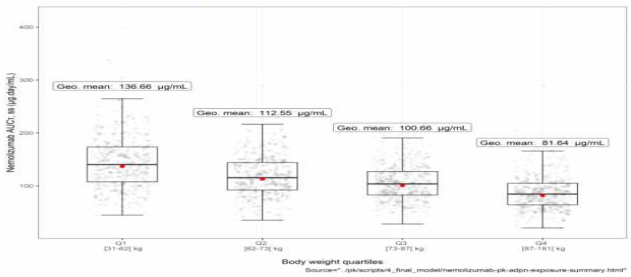
- 네몰리주맙 노출의 유일한 관련 예측인자로, 체중이 증가할수록 노출은 감소하였다.
- 고체중 사분위수와 저체중 사분위수 간의 노출량 차이는 2배 미만이었고, 유효성에 미친 영향이 관찰되지 않아서 체중에 따른 용량 조절의 필요성은 없다고 판단되었다.

Table 31 Summary of posthoc nemolizumab steady-state exposures in subjects with AD or PN receiving 30 mg Q4W (60 mg LD) by body weight (Report GALD-PMX-NEMOLIZUMAB-1787-POPPK)

PK parameter	Body weight (kg) 1st quartile [30.8 to 62.0] (N=484)	2nd quartile [62.0 to 74.0] (N=492)	3rd quartile [74.0 to 87.1] (N=486)	4th quartile [87.1 to 181] (N=490)
$C_{max,ss}$ (µg/mL)				
Geo. mean (geo. %CV)	6.64 (31.5)	5.48 (28.2)	4.86 (28.5)	3.99 (32.9)
Median [min, max]	6.74 [2.32, 17.8]	5.52 [1.91, 12.3]	4.98 [1.83, 13.1]	4.08 [1.38, 19.3]
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)				
Geo. mean (geo. %CV)	2.92 (52.6)	2.39 (52.2)	2.18 (47.3)	1.72 (55.5)
Median [min, max]	3.07 [0.455, 11.4]	2.53 [0.148, 7.86]	2.29 [0.128, 6.70]	1.85 [0.101, 5.82]
$AUC_{\tau,ss}$ (µg•day/mL)				
Geo. mean (geo. %CV)	137 (37.2)	113 (34.6)	101 (33.7)	81.6 (39.0)
Median [min, max]	140 [44.9, 418]	115 [35.3, 289]	104 [27.9, 218]	84.5 [20.3, 289]

AD=atopic dermatitis; $AUC_{\tau,ss}$=area under the concentration-time curve during a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum concentration at steady state (Week 12); $C_{trough,ss}$=trough concentration at steady state (Week 16); Geo.=geometric; LD=loading dose; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects; PK=pharmacokinetic; PN=prurigo nodularis; Q4W=once every 4 weeks
Data source: Report GALD-PMX-NEMOLIZUMAB-1787-POPPK Table 19

Figure 35 Nemolizumab area under the concentration-time curve during a dosing interval at steady state distribution by body weight quartile in subjects with AD or PN (Report GALD-PMX-NEMOLIZUMAB-1787-POPPK)



AD=atopic dermatitis; $AUC_{\tau,ss}$=area under the concentration-time curve during a dosing interval at steady state; Geo. Mean=geometric mean; PN=prurigo nodularis; Q=quartile
Data source: Report GALD-PMX-NEMOLIZUMAB-1787-POPPK Figure 24

2) 질병상태

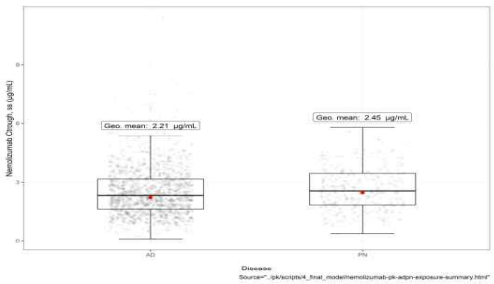
- 아토피 피부염 시험대상자와 결절성 가려움 발진(양진) 시험대상자의 네몰리주맙 PK 프로파일에서 차이는 확인되지 않았으므로 질병 유형은 네몰리주맙의 PK 프로파일에 영향을 미치지 않았다.

Table 34 Summary of post hoc nemolizumab steady-state exposures in subjects with AD or PN receiving 30 mg Q4W (60 mg LD) by disease state (Report GALD-PMX-NEMOLIZUMAB-1787-POPPK)

PK parameter	AD (N=1555)	PN (N=397)
$C_{max,ss}$ (µg/mL)		
Geo. mean (geo. CV%)	5.15 (36.2)	5.17 (35.6)
Median [min, max]	5.15 [1.38, 19.3]	5.28 [1.46, 12.3]
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)		
Geo. mean (geo. CV%)	2.21 (57.1)	2.45 (51.9)
Median [min, max]	2.32 [0.101, 11.4]	2.54 [0.368, 7.86]
$AUC_{\tau,ss}$ (µg•day/mL)		
Geo. mean (geo. CV%)	105 (41.5)	109 (40.6)
Median [min, max]	106 [20.3, 418]	113 [29.9, 289]

AD=atopic dermatitis; $AUC_{\tau,ss}$=area under the concentration-time curve during a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum concentration at steady state (Week 12); $C_{trough,ss}$=trough concentration at steady state (Week 16); CV%=percentage of the coefficient of variation; Geo.=geometric; LD=loading dose; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects; PK=pharmacokinetic; PN=prurigo nodularis; Q4W=once every 4 weeks
Data source: Report GALD-PMX-NEMOLIZUMAB-1787-POPPK Table 22

Figure 25 C_{trough} at Steady State by Disease, Following Nemolizumab Administration at 30 mg Q4W (60 mg LD)



Abbreviations: AD=atopic dermatitis; $C_{trough,ss}$=trough nemolizumab concentration at Week 16; LD=loading dose; PN, prurigo nodularis; Q4W=every 4 weeks.

3) 기타

- 연령, 성별, 인종, ADA 상태 간에 다양한 도출 PK 파라미터의 분포를 비교할 때, 임상적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았다.

- 정상 수치와 간장애 또는 신장애가 있는 시험대상자에서 네몰리주맙 PK에서 임상적으로 의미있는 차이가 관찰되지 않았다.

Table 16 Summary of Post Hoc Nemolizumab Exposures in AD and PN Subjects Receiving 30 mg Q4W (60 mg LD) by Age Group

	12-17 years (N=191)	18-65 years (N=1580)	> 65 years (N=181)	Overall (N=1952)
$C_{max,ss}$ (µg/mL)				
Geo. mean (Geo. %CV)	6.55 (35.8%)	4.98 (34.7%)	5.42 (36.3%)	5.15 (36.0%)
Median [Min, Max]	6.69 [2.52, 17.8]	5.04 [1.38, 19.3]	5.60 [1.42, 11.6]	5.18 [1.38, 19.3]
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)				
Geo. mean (Geo. %CV)	3.00 (53.6%)	2.14 (53.9%)	2.63 (63.8%)	2.26 (56.2%)
Median [Min, Max]	3.14 [0.533, 11.4]	2.24 [0.128, 7.83]	2.80 [0.101, 7.86]	2.35 [0.101, 11.4]
$AUC_{\tau,ss}$ (µg·day/mL)				
Geo. mean (Geo. %CV)	137 (40.9%)	102 (39.7%)	115 (43.1%)	106 (41.3%)
Median [Min, Max]	141 [46.7, 418]	104 [20.3, 335]	121 [23.6, 278]	107 [20.3, 418]

Source: nemolizumab-pk-adpn-exposure-summary.html
Abbreviations: AD=atopic dermatitis; $AUC_{\tau,ss}$=area under the concentration-time curve during a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum concentration at Week 12; $C_{trough,ss}$=trough nemolizumab concentration at Week 16; Geo. %CV=percentage of the geometric coefficient of variation; Geo. mean=geometric mean; LD=loading dose; Max=maximum; Min=minimum; N=number of subjects; PN=prurigo nodularis; Q4W=every 4 weeks

Figure 22 Impact of Age on PK of Nemolizumab

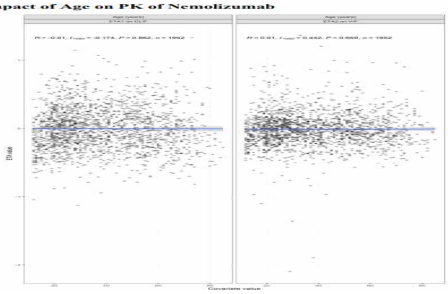


Table 17 Summary of Post Hoc Nemolizumab Exposures in AD and PN Subjects Receiving 30 mg Q4W (60 mg LD) by Sex

	Male (N=951)	Female (N=1001)	Overall (N=1952)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)			
Geo. mean (Geo. %CV)	4.79 (34.7%)	5.52 (35.8%)	5.15 (36.0%)
Median [Min, Max]	4.81 [1.38, 19.3]	5.65 [1.58, 17.8]	5.18 [1.38, 19.3]
$C_{trough,ss}$ (μg/mL)			
Geo. mean (Geo. %CV)	2.03 (55.0%)	2.50 (54.9%)	2.26 (56.2%)
Median [Min, Max]	2.12 [0.101, 7.05]	2.64 [0.148, 11.4]	2.35 [0.101, 11.4]
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·day/mL)			
Geo. mean (Geo. %CV)	97.4 (39.9%)	115 (40.8%)	106 (41.3%)
Median [Min, Max]	98.9 [20.3, 289]	119 [24.4, 418]	107 [20.3, 418]

Source: nemolizumab-pk-adpn-exposure-summary.html
Abbreviations: AD=atopic dermatitis; $AUC_{\tau,ss}$=area under the concentration-time curve during a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum concentration at Week 12; $C_{trough,ss}$=trough nemolizumab concentration at Week 16; Geo. %CV=percentage of the geometric coefficient of variation; Geo. mean=geometric mean; LD=loading dose; N=number of subjects; PN=prurigo nodularis; Q4W=every 4 weeks

Table 18 Summary of Post Hoc Nemolizumab Exposures in AD and PN Subjects Receiving 30 mg Q4W (60 mg LD) by Race

	White (N=1483)	Black or African American (N=125)	Asian (N=308)	other (N=36)	Overall (N=1952)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)					
Geo. mean (Geo.%CV)	5.30 (35.9%)	4.30 (36.6%)	4.96 (33.8%)	4.34 (32.1%)	5.15 (36.0%)
Median [Min, Max]	5.31 [1.42, 19.3]	4.22 [1.58, 10.4]	4.93 [1.38, 10.6]	4.24 [2.46, 9.23]	5.18 [1.38, 19.3]
$C_{trough,ss}$ (μg/mL)					
Geo. mean (Geo. CV)	2.41 (54.0%)	1.63 (60.5%)	1.94 (54.5%)	1.68 (47.9%)	2.26 (56.2%)
Median [Min, Max]	2.50 [0.101, 11.4]	1.75 [0.254, 5.46]	2.05 [0.229, 5.54]	1.51 [0.469, 4.94]	2.35 [0.101, 11.4]
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·day/mL)					
Geo. mean (Geo. CV)	110 (40.7%)	84.2 (42.7%)	98.1 (38.8%)	85.7 (36.0%)	106 (41.3%)
Median [Min, Max]	112 [23.6, 418]	85.3 [24.4, 210]	99.5 [20.3, 220]	78.3 [44.8, 204]	107 [20.3, 418]

Source: nemolizumab-pk-adpn-exposure-summary.html
Abbreviations: AD=atopic dermatitis; $AUC_{\tau,ss}$=area under the concentration-time curve during a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ =maximum nemolizumab concentration at Week 12; $C_{trough,ss}$=trough nemolizumab concentration at Week 16; Geo. %CV=percentage of the geometric coefficient of variation; Geo. mean=geometric mean; LD=loading dose; Max=Maximum; Min=Minimum; N=number of subjects; PN=prurigo nodularis; Q4W=every 4 weeks

Figure 20 Comparison of the Final EBEs for Clearance and Volume of Distribution Stratified by ADA Status

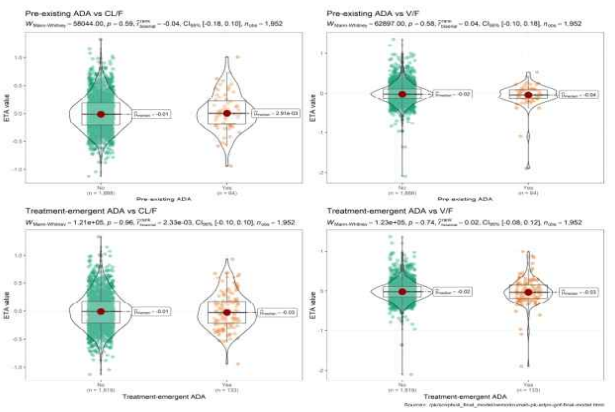


Table 20 Summary of Post Hoc Nemolizumab Exposures in AD and PN Subjects Receiving 30 mg Q4W (60 mg LD) by Hepatic Function

	Normal (N=1838)	Mild (N=99)	Moderate (N=13)	Overall (N=1952)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)				
Geo. mean (Geo. %CV)	5.19 (36.0%)	4.58 (35.1%)	5.12 (35.7%)	5.15 (36.0%)
Median [Min, Max]	5.21 [1.38, 19.3]	4.60 [1.64, 10.4]	5.57 [3.03, 9.11]	5.18 [1.38, 19.3]
$C_{trough,ss}$ (μg/mL)				
Geo. mean (Geo. %CV)	2.28 (55.9%)	1.95 (57.6%)	2.18 (78.1%)	2.26 (56.2%)
Median [Min, Max]	2.37 [0.101, 11.4]	1.96 [0.348, 5.81]	2.82 [0.469, 4.62]	2.35 [0.101, 11.4]
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·day/mL)				
Geo. mean (Geo. %CV)	107 (41.2%)	93.1 (41.3%)	104 (46.3%)	106 (41.3%)
Median [Min, Max]	108 [20.3, 418]	92.4 [31.4, 227]	109 [44.8, 197]	107 [20.3, 418]

Source: nemolizumab-pk-adpn-exposure-summary.html
Abbreviations: AD=atopic dermatitis; $AUC_{\tau,ss}$=area under the concentration-time curve during a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum concentration at Week 12; $C_{trough,ss}$=trough nemolizumab concentration at Week 16; Geo. %CV=percentage of the geometric coefficient of variation; Geo. mean=geometric mean; LD=loading dose; Max=maximum; Min=minimum; N=number of subjects; PN=prurigo nodularis; Q4W=every 4 weeks

Table 21 Summary of Post Hoc Nemolizumab Exposures in AD and PN Subjects Receiving 30 mg Q4W (60 mg LD) by Renal Function

	Normal (N=1644)	Mild (N=262)	Moderate (N=44)	Severe (N=2)	Overall (N=1952)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)					
Geo. mean (Geo. %CV)	5.02 (36.0%)	5.86 (32.3%)	6.54 (31.8%)	3.60 (41.0%)	5.15 (36.0%)
Median [Min, Max]	5.04 [1.38, 19.3]	5.86 [1.42, 12.5]	6.86 [2.54, 10.5]	3.74 [2.73, 4.76]	5.18 [1.38, 19.3]
$C_{trough,ss}$ (μg/mL)					
Geo. mean (Geo. %CV)	2.17 (55.3%)	2.70 (56.4%)	3.34 (41.2%)	1.61 (78.6%)	2.26 (56.2%)
Median [Min, Max]	2.26 [0.101, 11.4]	2.83 [0.148, 7.86]	3.54 [1.01, 6.56]	1.80 [0.984, 2.62]	2.35 [0.101, 11.4]
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·day/mL)					
Geo. mean (Geo. %CV)	103 (41.0%)	123 (38.4%)	142 (34.7%)	73.8 (54.0%)	106 (41.3%)
Median [Min, Max]	104 [20.3, 418]	124 [23.6, 280]	149 [49.9, 243]	78.5 [51.6, 105]	107 [20.3, 418]

Source: nemolizumab-pk-adpn-exposure-summary.html
Abbreviations: AD=atopic dermatitis; $AUC_{\tau,ss}$=area under the concentration-time curve during a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum concentration at Week 12; $C_{trough,ss}$=trough nemolizumab concentration at Week 16; Geo. %CV=percentage of the geometric coefficient of variation; Geo. mean=geometric mean; LD=loading dose; Max=maximum; Min=minimum; N=number of subjects; PN=prurigo nodularis; Q4W=every 4 weeks

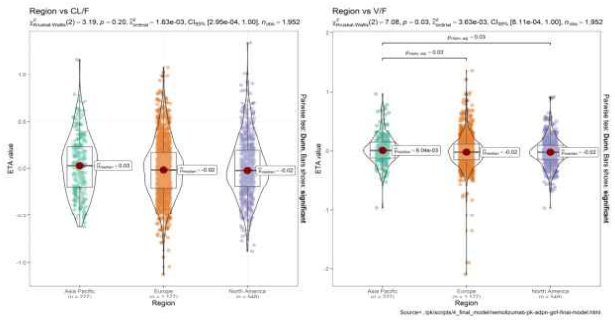
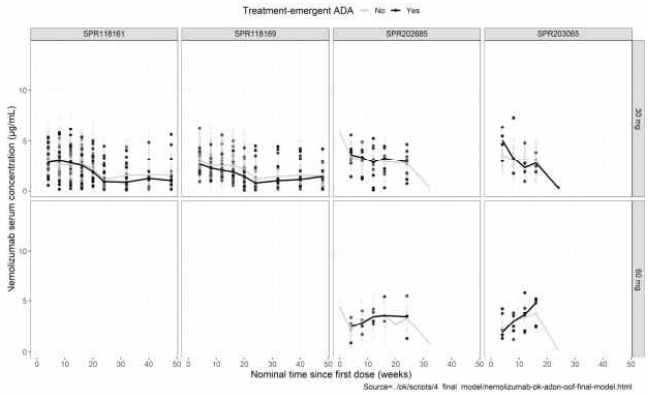
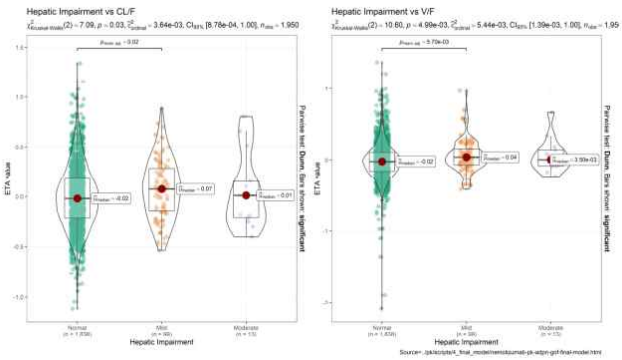


Figure 21 Impact of ADA Status at the Sample Level and ADA Titer on Nemolizumab Serum Concentration



Abbreviations: ADA=antidrug antibody

Figure 19 Impact of Hepatic Impairment on PK of Nemolizumab



6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 평가된 유일한 외인성 요인들은 약물 제형(액상vs 동결 건조 분말)과 완제의약품 공급 형태(바이알 vs DCS 및 DCS vs DCC-AI). 이러한 요인들 중 네몰리주맙 PK 프로파일에 영향을 미친 것은 없었다.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

1) 아토피피부염 및 결절성 가려움 발진(양진) 시험 대상자

(1) 분석 데이터 세트 : 9개 시험, 1952명(13,236개 혈청 검체)

- 질환: 아토피피부염 환자 대상 6개 시험(1555명) 및 결절성 가려움 발진(양진) 환자 대상 3개 시험(397명)
- 0.3~3mg/kg의 용량 범위, 체중 기반 용량의 경우 0.1~2mg/kg, 균일 용량의 경우 10~90mg의 범위에서 네몰리주맙을 SC 주사한 후 노출 평가

(2) 분석 방법: NONMEM 버전 7.4.3에서 비선형 혼합 효과 모델링 접근법을 사용하여 수행

- PK 매개변수에 대한 내재적 및 외재적 공변량의 영향은 전방 선택($P<0.01$) 및 후방 배제($P<0.001$)를 사용한 자동화된 단계적 공변량 모델링 접근법을 사용하여 조사 후 단계적 공변량 모델링 접근법 동안 통계적으로 유의미한 것으로 밝혀진 모든 공변량은 영향의 크기와 임상적 관련성을 기준으로 평가하였다.
- 공변량: 인구통계학적 요인(연령, 알부민, BSA, 성별, 체중, 제지방 체중, 항약물 항체[ADA], 추정 사구체 여과율[eGFR], 간 기능 장애, 신장 기능 장애, IgE 총 빌리루빈, 총 단백질, 크레아티닌 클리어런스[CrCL], 혈청 크레아티닌, 인종, 지역 및 민족), 외부 요인(장치, 제형), 질병 상태(아토피 피부염 또는 결절성 가려움 발진(양진))

(3) 집단 PK 시험 결과

- 상대적 생체이용률(F)에 대한 용량 효과가 있는 1차 흡수와 지연시간을 적용하고 선형 제거를 갖는 단일 구획 모델은 아토피피부염 또는 결절성 가려움 발진(양진)이 있는 대상자에게 SC로 투여된 네몰리주맙의 농도 시간 프로파일을 적절히 설명하였으며, 매개변수의 정밀도는 RSE<30%, CL/F, V/F 및 Ka의 개체 간 변동성은 각각 33.9%, 34.1% 및 64.1%로 양호한 예측특성을 보였다.
- 아토피 피부염 또는 결절성 가려움 발진(양진) 대상자 대비 건강한 대상자에서 CL/F는 약 22% 낮았고 V/F 값은 약 15% 낮게 확인되었다.
- 네몰리주맙 60mg 단회 피하 주사 후 관찰된 평균 C_{max}는 7.5±2.31μg/mL였고, T_{max}는 6일(범위 1-22일)로 관찰되었다.
- 아토피 피부염 또는 결절성 가려움 발진(양진) 시험대상자에서 네몰리주맙의 평균(±SD) 반감기는 18.9±4.96일이었고 CL/F는 0.263L/일, V/F는 7.67L로 일반적인 단클론항체의 특성을 보였다.
- 네몰리주맙의 PK는 SC 용량범위에서 30mg까지 대략 용량에 비례하여 증가하였고, 60mg 및 90mg 용량으로 치료한 대상자에서 상대적 생체 이용률이 각각 9.49% 및 14.6% 감소하였다.
- 정상 상태 혈청 농도는 로딩 용량(첫날)이 로딩 용량이 없는 경우(12주차)보다 일찍 도달했으며, Q4W 투여 요법으로 여러 번 투여한 후의 축적은 제한적이었으며 누적지수는 1.6이었다.
- 체중은 네몰리주맙 제거율(CL/F)과 분포율(V/F)에 모두 상당한 영향을 미쳤으며, 체중 외에도 CL/F는 알부민, CRCL, 민족, 인종, 성별의 영향을 받았고 V/F는 알부민의 영향을 받았다. 하지만, 체중을 제외하고 모델 파라미터에 공변량이 미치는 영향은 모두 0.8-1.25로 임상적으로 의미가 없었다.
- 치료로 인해 발생한 ADA의 관찰된 발생률은 낮았고(6.81%), ADA의 존재는 네몰리주맙의 PK에 유의한 영향을 미치지 않았다.

Figure 4 **Dose-Normalized Nemolizumab Exposure at Different Dose Levels From Study CIM001JP**

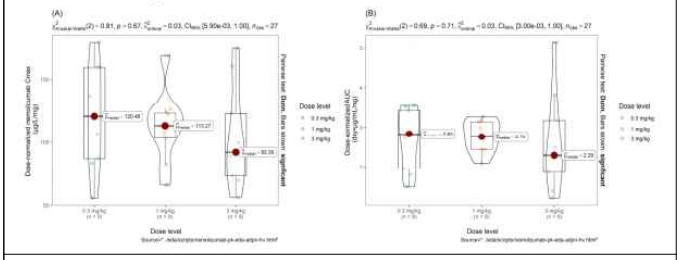


Figure 5 **Dose-Normalized Nemolizumab Exposure at Different Dose Levels From Studies SPR.114322 and CIM003JG**

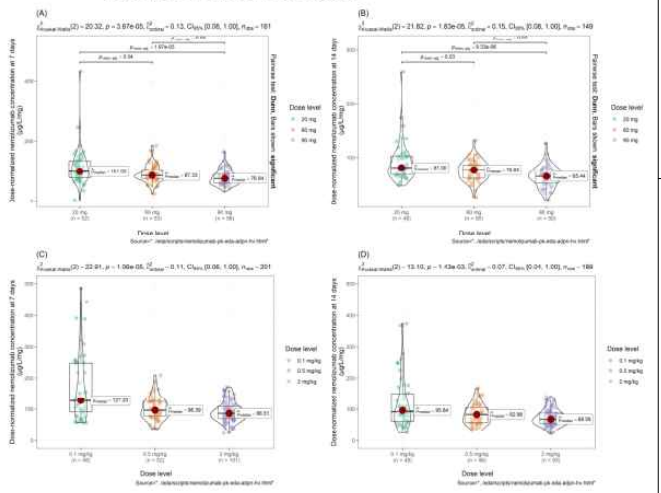


Table 15 **Parameter Estimates for the Population PK Final Model**

Parameter	Point estimate	IIV (%CV)	RSE%	Asymptotic 95% CI[e]	Bootstrap 95% CI[f]	Shrinkage (%)
Apparent elimination clearance, CL/F (L/day)	0.263	-	1.3	0.257; 0.27	0.257; 0.269	-
Apparent volume of distribution, V/F (L)	7.670	-	1.3	7.48; 7.86	7.47; 7.86	-
Absorption rate constant, K_a (1/day)	0.476	-	7.7	0.405; 0.548	0.419; 0.591	-
Absorption lag-time, ALAG (day)	0.043	-	23.0	0.0236; 0.0626	0.0158; 0.0657	-
Residual unexplained variability, RUV [a]	0.200	-	1.8	0.193; 0.207	0.194; 0.207	11.9
Dose effect on F [b]	-0.144	-	10.0	-0.172; -0.115	-0.172; -0.114	-
Albumin effect on CL/F [b]	-1.350	-	9.2	-1.6; -1.11	-1.6; -1.11	-
CrCL effect on CL/F [b]	0.168	-	15.0	0.119; 0.217	0.12; 0.216	-
Ethnicity (Hispanic or Latino) effect on CL/F	0.226	-	20.0	0.138; 0.313	0.143; 0.314	-
Race (other races) effect on CL/F	0.186	-	9.5	0.151; 0.221	0.152; 0.221	-
Sex (Male) effect on CL/F	0.100	-	16.0	0.0689; 0.132	0.0695; 0.13	-
Weight effect on CL/F [b]	0.662	-	6.0	0.584; 0.739	0.583; 0.739	-
Albumin effect on V/F [b]	-0.535	-	29.0	-0.841; -0.229	-0.832; -0.241	-
Weight effect on V/F [b]	0.802	-	5.3	0.719; 0.886	0.717; 0.888	-
IIV on CL/F [c,d]	0.109	33.9	2.2	0.094; 0.123	0.0989; 0.117	6.2
IIV on V/F [c,d]	0.110	34.1	6.2	0.070; 0.15	0.0832; 0.137	26.3
Covariance (CL/F and V/F [d])	0.068	-	9.97	0.055-0.080	0.054; 0.082	-
IIV on K_a [c]	0.344	64.1	10.0	0.228; 0.46	0.228; 0.483	68.9

Table 29 **Parameter Estimates for the Re-Estimated Population PK Final Model on HV Data**

Parameter	Point estimate	IIV (%CV)	RSE%	Asymptotic 95% CI[a]	Shrinkage (%)
Apparent elimination clearance, CL/F (L/day)	0.2060	-	2.1	0.197; 0.214	-
Apparent volume of distribution, V/F (L)	6.5700	-	1.6	6.37; 6.78	-
Absorption rate constant, K_a (1/day)	0.4760	-	NE	NE; NE	-
Absorption lag-time, ALAG (day)	0.0431	-	NE	NE; NE	-
Residual unexplained variability, RUV [a]	0.2000	-	NE	NE; NE	46
Dose effect on F [b]	-0.1430	-	NE	NE; NE	-
Albumin effect on CL/F [b]	-1.3500	-	NE	NE; NE	-
CrCL effect on CL/F [b]	0.1680	-	NE	NE; NE	-
Ethnicity (Hispanic or Latino) effect on CL/F	0.2250	-	NE	NE; NE	-
Race (Non-White) effect on CL/F	0.1860	-	NE	NE; NE	-
Sex (Male) effect on CL/F	0.1000	-	NE	NE; NE	-
Weight effect on CL/F [b]	0.6620	-	NE	NE; NE	-
Albumin effect on V/F [b]	-0.5350	-	NE	NE; NE	-
Weight effect on V/F [b]	0.8030	-	NE	NE; NE	-
IIV on CL/F [c, d]	0.1030	33	5.2	0.0706; 0.136	1.6
IIV on V/F [c, d]	0.0511	22.9	6.1	0.0241; 0.078	5.9
IIV on K_a [c]	0.3440	64.1	NE	NE; NE	1

2) 노출-유효성 반응

① 중등증에서 중증 아토피 피부염이 있는 성인 및 청소년 시험대상자에서 네몰리주맙의 농도와 유효성 간의 상관관계 규명

- 네몰리주맙의 노출과 EASI 반응 간 관계를 이중눈가림, 위약대조 1상(CIM001JP), 2상(CIM003JG, SPR.114322, SPR.116912), 3상(SPR.118161, SPR.118169) 시험에 등록된 2209명의 시험대상자의 12941개의 EASI 결과 자료를 기반으로 평가하였다.
  - 노출-유효성 파라미터에 영향을 주는 공변량(연령, 체중, 베이스라인 EASI 점수, 성별, 인종)은 없었다.
  - 네몰리주맙의 농도가 증가할수록 EASI 점수는 감소하였고, 최대 절반 억제 농도(IC_{50})는 4.27μg/mL로 추정되었다.
- 네몰리주맙의 노출과 IGA 반응 간 관계를 이중눈가림, 위약대조 2상(CIM003JG, SPR.114322, SPR.116912), 3상(SPR.118161, SPR.118169) 시험에 등록된 2183명에서 관찰된 10,537개의 IGA 결과를 기반으로 모델링하였다.
  - IGA와 sIGA를 통합하여 분석하고자 sIGA의 4점과 5점을 중증으로 통합하였고, 0점으로 관찰된 증례 비율이 1.8%로 낮음에 따라 0점과 1점을 통합하여 분석하였다.
  - 베이스라인 IGA 점수(4점 또는 5점 vs 3점)와 성별은 유의한 공변량으로 확인되었다.
  - 네몰리주맙 농도가 증가할수록, IGA 점수가 감소하는 방향으로의 반응이 빠르게 발생하였다. IGA 점수가 4점 또는 5점인 대상자는 3점인 대상자와 대비하여 네몰리주맙 투여에 대한 반응이 감소하였고, 여성은 남성보다 네몰

리주맙 투여에 반응할 가능성이 더 높았다.

• 네몰리주맙의 노출과 PP-NRS 반응 간 관계를 이중눈가림, 위약대조 2상(SPR.114322, SPR.116912), 3상(SPR.118161, SPR.118169) 시험에 등록된 1916명에서 평가가능한 주간 평균 PP NRS 30255개의 자료를 기반으로 모델링하였다.

- 노출-유효성 파라미터에 영향을 주는 공변량(연령, 체중, 베이스라인 EASI 점수, 성별, 인종)은 없었다.

- 네몰리주맙 농도가 증가할수록 주간 평균 PP NRS는 감소하였고 IC_{50}는 0.654μg/mL로 추정되었다.

※ 아토피 임상시험 주요 유효성 평가변수

		평가 방법	임상적 개선
중증도	IGA	범위는 0 (깨끗한 피부)에서 4(중증 상태)이며, 중등도 병변은 IGA 3으로 정의됨 0 = Clear, 1 = Almost Clear, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Severe	**IGA 0 또는 1의** 도달 (즉, 깨끗 또는 거의 깨끗한 피부) 베이스라인 대비 **2점 이상 감소**
중증도	static IGA(sIGA)	범위는 0 (깨끗한 피부)에서 5(극도의 중증 상태)이며, 중증은 sIGA 4와 5를 통합하여 정의됨 0 = Clear, 1 = Almost Clear, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Severe, 5 = Very Severe	**IGA 0 또는 1의** 도달 (즉, 깨끗 또는 거의 깨끗한 피부)
범위 및 중증도	EASI	습진의 임상 징후 평가. 0 - 72 점 범위. 중등도 질병이 EASI 점수 6-22.9, ▸4개의 신체영역(두경부, 몸통, 상지, 하지)에 대해 4가지 AD 질병 특성(홍반, 경화/구진 형성, 태선화)의 중증도를 평가하고, 이에 따른 가중치를 부여하여 계산 ▸가중치 : 두경부 0.1, 몸통 0.3, 상지 0.2, 하지 0.4 중증 질병이 23-72점으로 정의	중등도 내지 중증의 AD에서, 16주에 EASI에서 베이스라인으로부터 75% 개선 **(EASI-75)**
PP NRS (가려움)		환자가 24시간 동안 경험한 소양증의 강도 보고를 통한 증상을 평가(0-10점 척도). 7일 기간에 대해 4일의 PP NRS 점수의 평균을 산출하여 주간 평균 PP NRS로 변환하여 평가함	베이스라인 대비 **4점 이상 감소** 16주차에 PP NRS가 **2점 미만**
SD NRS (수면 장애 등급 수지 척도)		수면 소실 중증도를 0-11점 척도로 보고하는 자가보고용 척도 0 = 수면 소실 없음, 10 = 전혀 수면을 취하지 못했음.	16주차에 4점 이상 감소
SSD (수면 일지)		수면 양상에 대한 15개 항목의 자가보고용 척도	
BSA (체표면적)		손의 표면적이 총 체표면적(BSA)의 1%를 반영한다는 가정하에, 각 신체 부위에 아토피 피부염의 침범도를 표시(0-100%(완전한 침범)) *각 부위별로 가능한 최고 점수는 머리와 목(9%), 몸통 앞부분(18%), 등(18%), 상지(18%), 하지(36%), 생식기(1%)	
SCORAD (중등도 지수)		0-103범위 척도로, 아토피 피부염의 징후, 증상의 중증도와 정도 평가	
통증 강도 NRS		통증 빈도를 0-5(6점 척도)로 평가 (0= 전혀없음, 1= 주1회미만, 2= 주1-2일범위, 3= 주3-4일범위, 4= 주5-6일범위, 5= 매일) 통증 강도를 0-10(11점 척도)로 평가 0= 통증 없음, 19=참을 수 없는 최악의 고통	
국소 약물 적용		매일 국소요법 사용 여부 기록	
PGAD, PGAT		환자 전반의 질병 평가(PGAD)는 5점 척도로 "깨끗함" - "중증" 에 대한 평가 PGAT는 5점 척도로 시험대상자가 임상시험약 치료에 대해 본인의 질환이 반응하는 방식을 어떻게 느끼는 지 "나쁨" - "우수함" 으로 평가함.	

QoL (DLQI(cDLQI), EQ-5D 및 HADS)	QoL 및 정신 건강에 대한 잘 확립된 평가. ① DLQI(dermatology life quality index)는 환자 삶에 대한 영향에 대한 10개 항목 조사로 각 질문을 0(전혀 그렇지 않다)-3(매우 많이 그렇다) 사이로 평가하여 각 질문의 답을 합산하여 총점을 계산함 (총점이 높을수록 더 불량한 QoL 의미). ② EuroQoL 5-dimension(EQ-5D)는 건강 관련 QoL 측정 척도로 5가지 차원에 대한 질문과, 100점짜리 VAS로 건강 상태에 대한 평가 ③ HADS (Hospital Anxiety Depression Scale) 평가를 위한 14개 항목 질문지로 0-3점 사이 답변의 총점으로 0-7 정상, 8-10 경계선, 11이상은 임상적으로 영향이 있다고 판단됨.	
WPAI:AD	지난 7일 동안의 업무 및 정규 활동 수행 능력에 아토피 피부염이 미치는 영향을 평가	
PIQs (가려움)	가려움증이 일상생활을 어떻게 방해하는지에 대한 4개 질문 및 긁는 행동에 대한 5개 질문의 총점으로 평가 점수가 높을수록 가려움에 의한 QoL이 낮음을 의미	

② 중등증에서 중증 결절성 가려움 발진(양진)이 있는 성인 시험대상자에서 네몰리주맙의 농도와 유효성 간의 상관관계 규명

- 네몰리주맙의 노출과 IGA 반응 간 관계를 이중눈가림, 위약대조 2상(SPR.115828), 3상(SPR.202685, SPR.203065) 시험에 참여한 619명의 2893개의 IGA 결과를 기반으로 모델링하였다.
  - 베이스라인 IGA 점수(IGA 4점 vs 3점)가 유의한 공변량으로 확인되었다.
  - 네몰리주맙 농도가 증가할수록, IGA 점수가 빠르게 개선되었으며, IGA 점수가 높을수록 개선 정도가 낮아졌다.
  - 체중이 ≥90kg인 대상자는 60mg 로딩 용량으로 30mg Q4W 요법으로 치료할 때 더 낮은 IGA 성공이 예측됨에 따라, 체중에 따라 유사한 유효성을 달성할 수 있는 용량 설정이 필요하다.
- 네몰리주맙의 노출과 PP-NRS 반응 간 관계를 이중눈가림, 위약대조 2상(SPR.115828), 3상(SPR.202685, SPR.203065) 시험에 참여한 618명의 11710개의 PP NRS 결과를 기반으로 모델링하였다.
  - 네몰리주맙 농도가 증가할수록 주간 평균 PP-NRS 는 감소하였고 IC_{50}는 0.357μg/mL로 추정되었다.
  - 전신 노출의 변동성이 16주차 PP NRS 반응률에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

※ 결절성 가려움 발진(양진) 임상시험 주요 유효성 평가변수

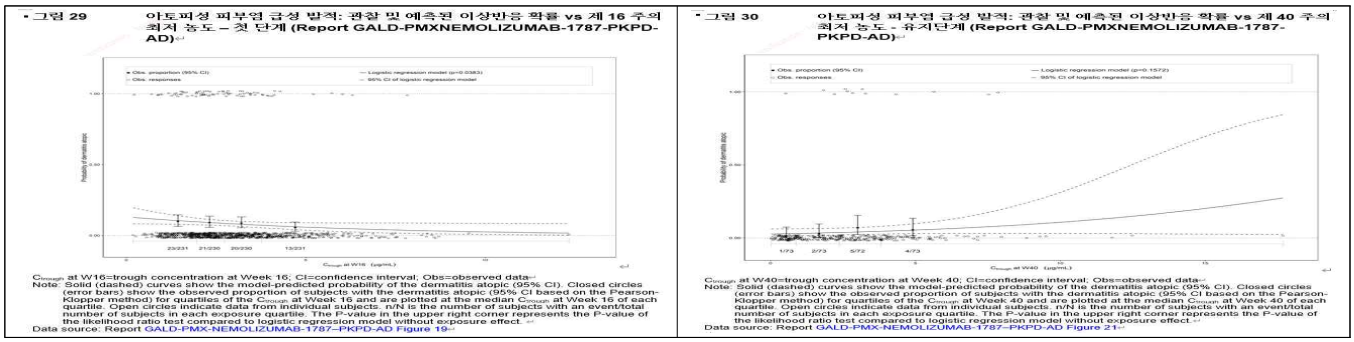
		평가 방법	임상적 개선
소양감	PP NRS	환자가 24시간 동안 경험한 소양증의 강도 보고를 통한 증상을 평가(0-10점 척도). 7일 기간에 대해 4일의 PP NRS 점수의 평균을 산출하여 주간 평균 PP NRS로 변환하여 평가함	**4점이상** 개선된 시험 대상자 비율
중증도	IGA	범위는 0 (깨끗한 피부)에서 4(중증 상태)이며, 중등도 병변은 IGA 3으로 정의됨 0 = Clear, 1 = Almost Clear, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Severe	**IGA 0 또는 1의** 도달 (즉, 깨끗 또는 거의 깨끗한 피부)
SD NRS (수면 장애 등급 수지 척도)		수면 소실 중증도를 0-11점 척도로 보고하는 자가보고용 척도 0 = 수면 소실 없음, 10 = 전혀 수면을 취하지 못했음.	16주차에 4점 이상 감소
SSD		수면 양상에 대한 15개 항목의 자가보고용 척도	

(수면 일지)		
PAS (양진 활성 점수)	대표적인 부위의 병변 수 계수, 전체 병변 대비 피부벗겨짐/딱지생성 병변, 치유 병변의 백분율로 계산한 병기결정(0-4기)	
AP-NRS (평균 소양증 강도)	전반적인 소양증 강도를 측정하는 11점 척도 0=가려움 없음, 10=상상할수 없는 최악의 가려움	
통증, 빈도	한주동안 결절성 가려움 발진(양진)과 관련한 통증과 빈도 강도 통증의 빈도 6점척도(0=전혀없음, 1=주 1회미만, 2=주 1-2회, 3=주 3-4회, 4=주 5-6일, 5=매일) 통증 강도는 11점 척도(0=통증없음, 10=상상할 수 없는 최악의 고통)	
PGAD, PGAT	환자 전반의 질병 평가(PGAD)는 5점 척도로 “깨끗함” - “중증” 에 대한 평가 PGAT는 5점 척도로 시험대상자가 임상시험약 치료에 대해 본인의 질환이 반응하는 방식을 어떻게 느끼는지 “나쁨” - “우수함” 으로 평가함.	
QoL (DLQI, EQ-5D 및 HADS)	QoL 및 정신 건강에 대한 잘 확립된 평가. ① DLQI(dermatology life quality index)는 환자 삶에 대한 영향에 대한 10개 항목 조사로 각 질문을 0(전혀 그렇지 않다)-3(매우 많이 그렇다) 사이로 평가하여 각 질문의 답을 합산하여 총점을 계산함(총점이 높을수록 더 불량한 QoL 의미). ② EuroQoL 5-dimension(EQ-5D)는 건강 관련 QoL 측정 척도로 5가지 차원에 대한 질문과, 100점짜리 VAS로 건강 상태에 대한 평가 ③ HADS (Hospital Anxiety Depression Scale) 평가를 위한 14개 항목 질문지로 0-3점 사이 답변의 총점으로 0-7 정상, 8-10 경계선, 11이상은 임상적으로 영향이 있다고 판단됨.	

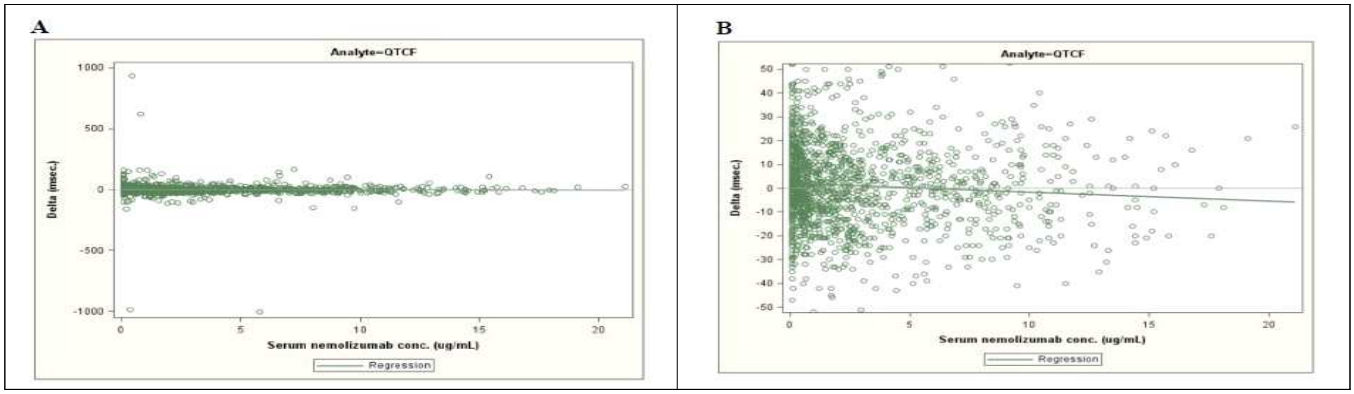
3) 노출-안전성 평가

• 네몰리주맙 노출량과 아토피 피부염 임상시험에서의 이상반응 관련된 안전성

- 네몰리주맙 노출량과 아토피성 피부염 급성 발적, 말초 또는 안면 부종 사이의 상관관계는 형성되지 않았다.

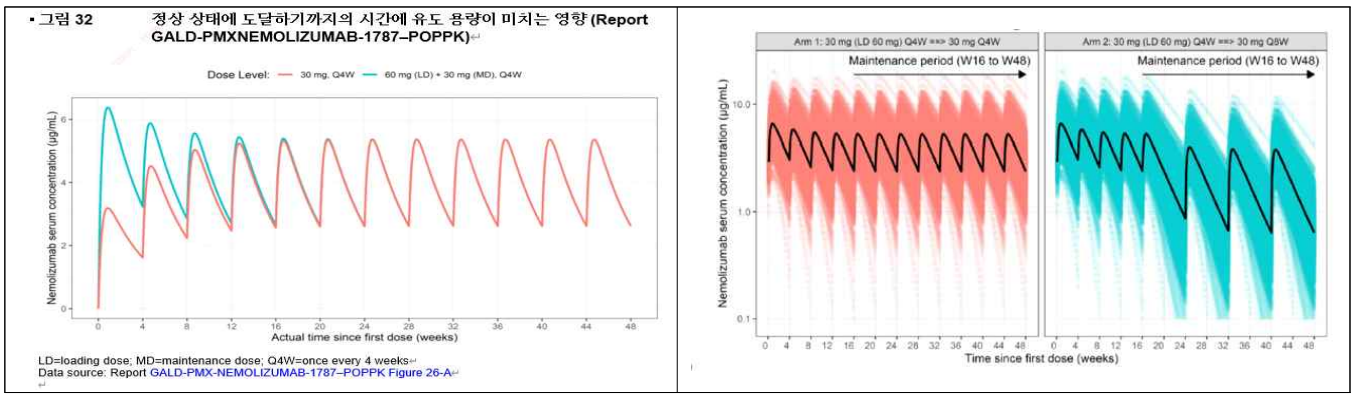


- CIM003JG에 등록된 263명에서 네몰리주맙 농도와 QTc(C-QT) 사이의 상관관계를 분석한 결과, 4개의 outlier 샘플을 제외하고 네몰리주맙 전신 노출량과 QTc 값 사이의 상관관계 기울기는 0에 가까웠다. 또한 네몰리주맙 투여 아토피피부염 및 결절성 가려움 발진(양진) 대상자 임상시험에서 네몰리주맙 치료와 연관된 심혈관 안전성 우려를 시사하는 증거는 없었다.



4) 다회투여 약물동태학 프로파일

- 유도용량 60mg 투여 시 1주경에 정상상태에 도달하였으며, 유도 용량없이 30mg Q4W 투여 시 12주경에 정상상태에 도달하였고 다회투여 시 축적 지수는 1.6으로 추정되었다.
- 네몰리주맙 30mg Q4W 투여 시 C_{trough}는 2.63±1.27μg/mL이며, 30mg Q8W 투여시 0.74±0.44μg/mL로, Q8W는 Q4W보다 전신 노출량이 약 3.6배 낮았다.
- 체중<90 kg이고 네몰리주맙 30mg Q4W 투여 중인 시험대상자에 대해 예측된 정상 상태평균(±SD) C_{trough}는 3.04±1.23 μg/mL이고 체중≥90 kg이고 네몰리주맙 60 mg Q4W 투여 중인 시험대상자에 대해 예측된 정상 상태평균(±SD) C_{trough}는 3.66±1.63 μg/mL였다.



- CIM001JP에서 네몰리주맙 0.03-3mg/kg 용량 범위 단회 투여 시 네몰리주맙 C_{max}, AUC_{0-last}, AUC_{0-inf}가 용량-비례적으로 증가하였으나, 2b상 임상시험 114322에서는 10~90mg의 용량 범위에서 노출에 차이가 있음을 보여주었지만, 노출의 피크와 정도는 용량에 비례하지 않는 방식으로 증가하였다. PopPK 분석에서 네몰리주맙 전신 노출량은 최대 30mg에 이르는 범위의 피하주사에서 용량 비례적으로 증가하고 60mg, 90mg 투여 시 생체 이용률이 감소하였다.
- 내인성 및 외인성 요인 중 체중이 유일하게 네몰리주맙 노출에 유의미한 영향을 주는 공변량으로 확인되었으며, 체중이 증가할수록 노출이 감소함이 확인되었다.

5) ADA/NAb가 노출량에 미치는 영향

- 모든 시험 집단에서 검출된 ADA 빈도는 낮았으며, ADA 양성이라도 역가가 매우 낮았다.
  - 아토피 피부염 대상자에서 최대 128주에 이르는 LTE 시험에서 투여 후 발생한 ADA 빈도는 11.2%(123/1100명)이었고, 이 중 73명(6.6%)는 지속적으로 ADA가 유지되었으며, 중화항체는 5명(0.5%)에서 검출되었다.

- 결절성 가려움 발진(양진) 대상자에서 수행한 LTE 시험에서 ADA양성은 12.8%(46/358명)이었으며, 이 중 지속적 유지는 32명(8.9%)에서 관찰되었고, 중화항체는 3.4%인 12명에서 관찰되었다.
- ADA 상태 또는 ADA 역가와 유효성 간의 상관관계는 확인되지 않았으며, 안전성(급성 또는 지연성 과민반응의 빈도 또는 중증도) 사이에서도 연관성이 확인되지 않았다.

6) 용량 설정 근거

- 제2상 114322 시험에서 네몰리주맙 20mg 유도용량 후 10mg Q4W, 60mg 유도용량 후 30mg Q4W, 또는 90mg Q4W SC 투여를 24주간 실시한 경과 60mg 유도용량 후 30mg Q4W 투여가 IGA, EASI-75, PP NRS 기준으로 모두 최적의 유효성이 확인되었다.
- PK/PD 시뮬레이션을 통해 20mg 유도용량 후 10mg Q4W, 60mg 유도용량 후 30mg Q4W, 0.5mg/kg Q4W, 40mg 유도용량 후 20mg Q4W를 비교한 결과 아토피 피부염 및 결절성 가려움 발진(양진) 대상자에서 60mg 유도용량 후 30mg Q4W가 최적의 용량으로 선정되었다.
- 노출-안전성 상관관계 분석에서 네몰리주맙 농도 증가로 안전성 우려가 증가하지 않았으며, 중등증에서 중증의 아토피 피부염 시험대상자에서 60mg 유도용량 후 30mg Q4W 투여법이 효과적임이 확인되었으며 아토피 피부염 환자에서는 체중에 따른 용량 조정은 요구되지 않는다.
- 노출-유효성 분석에서 체중 ≥90 kg이고 네몰리주맙 60mg Q4W가 60mg LD + 30mg을 투여하는 결절성 가려움 발진(양진) 시험대상자에서 IGA 반응률이 약 24% 정도 감소함이 확인되어 <90kg인 시험대상자와 ≥90 kg인 시험대상자에서 유사한 전신노출량과 유효성을 얻을 수 있도록 용량 조절이 필요하다. <90kg인 결절성 가려움 발진(양진) 시험대상자에 유도용량 60mg 투여시 4주에 정상상태에 도달하고 유도용량 투여가 없으면 12주에 정상상태에 도달하며 다회투여 시 네몰리주맙 축척은 1.6배가 된다. ≥90 kg인 결절성 가려움 발진(양진) 대상자에게 60mg 용량 투여 시 제 8주에 두 번째 60mg 투여 시 <90kg인 대상자에서 60mg 유도용량 후 30mg Q4W 로 투여한 C_{trough} 농도와 유사한 노출이 나타남에 따라 ≥90 kg인 대상자에서는 유도용량 없이 60mg Q4W 용법·용량으로 투여하도록 설정하였다.

Figure 60 Boxplot of Simulated Weeks 16 and 48 Dermatitis IGA Response Rates by Dosing Regimen in AD Subjects

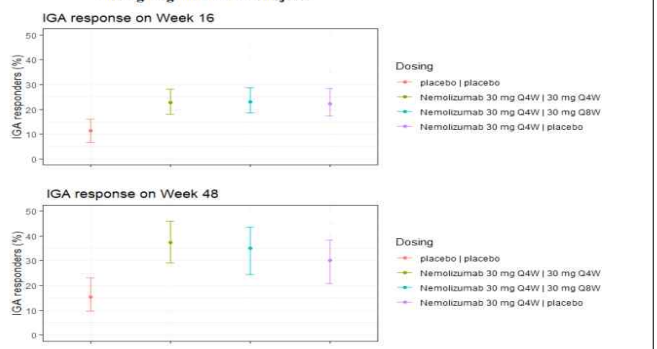


Figure 61 Boxplot of Simulated Weeks 16 and 48 Weekly Average PP-NRS Response Rates by Dosing Regimen in AD Subjects

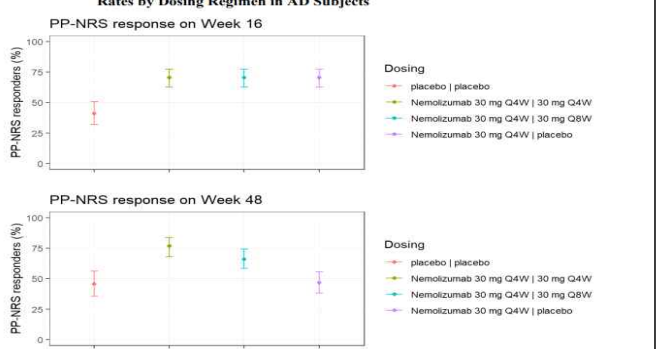


Figure 56 Boxplot of Simulated Week 16 Dermatitis IGA Response Rates by Dosing Regimen in PN Subjects

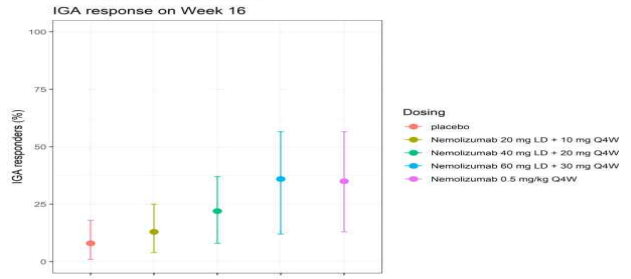
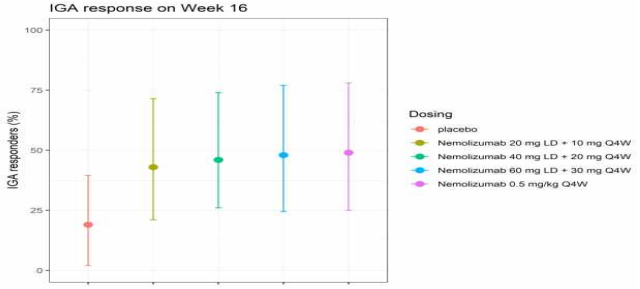


Figure 57 Boxplot of Simulated Week 16 Weekly Average PP-NRS Response Rates by Dosing Regimen in PN Subjects



※ 체중에 따른 용량 설정에 대한 근거

• 체중 기반 투여와 균일 투여 후 아토피 피부염 대상자의 네몰리주맙 PK 비교 평가

- 체중 기반 농도(0.5mg/kg Q4W, 1mg/kg Q4W)와 균일 투여(60mg 로딩 투여 + 30mg Q4W, 60mg Q4W) 요법 후 16주차 혈청 네몰리주맙 농도를 시뮬레이션 하였음.
- 1.0mg/kg Q4W 투여 요법에서 16주차 농도의 최소 25%는 모든 체중 범위에서 60mg LD + 30mg Q4W 투여 요법의 16주차 최대 농도보다 높을 것으로 예상되었으며, ≥130kg 체중의 경우 60mg LD + 30mg Q4W 투여 요법 최대 농도(9370ng/mL)를 초과하는 농도로 해당 요법의 16주차 농도 대비 최소 50%가 높을 것으로 예상되었음.
- 0.5mg/kg Q4W 치료와 균일 투여 요법인 60mg LD + 30mg Q4W 및 60mg Q4W에 따른 시뮬레이션된 16주차 농도를 비교할 때, 0.5mg/kg 치료는 체중 <60kg 미만에서는 60mg LD + 30mg Q4W 요법에서의 농도보다 낮았으며, >80kg 의 경우 60mg LD + 30mg Q4W에서 관찰되는 농도보다 높고 60mg Q4W와 유사한 경향이 있었음.
- 30mg 용량 이후의 노출은 체중 80kg 미만의 성인에서 0.5mg/kg으로 관찰된 것과 동일한 규모로 유지되었고, 체중 투여 요법은 더 높은 체중의 경우 60mg Q4W 요법에 더 가까운 경향을 보임.

Figure 33 Simulated Week 16 Nemolizumab Serum Concentrations by Body Weight Category (10 kg Intervals) and Dosing Regimen in AD Subjects – 0.5 mg/kg, 60 mg LD + 30 mg Q4W, and 60 mg Q4W

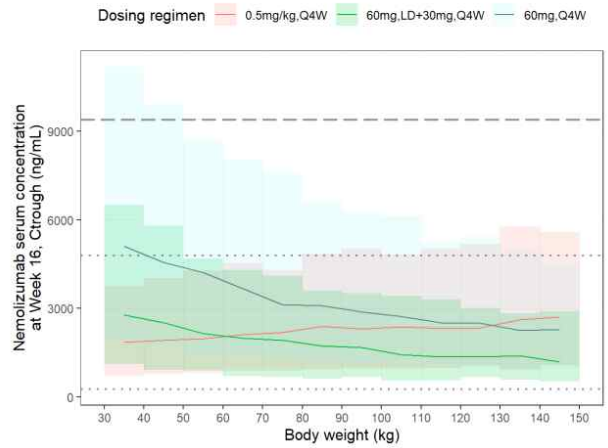
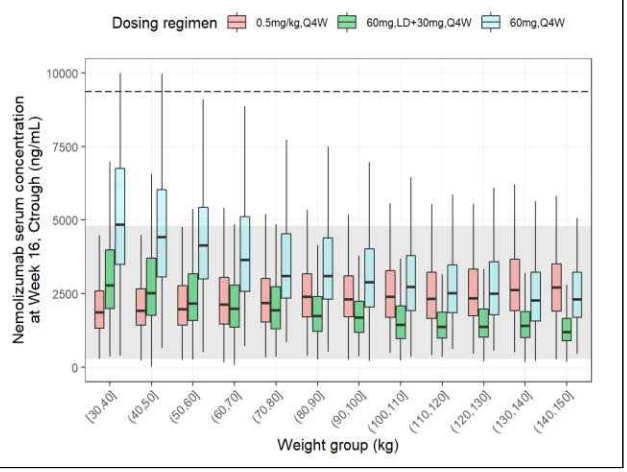


Figure 35 Boxplot of Simulated Week 16 Nemolizumab Serum Concentrations by Body Weight Category (10 kg Intervals) and Dosing Regimen in AD Subjects – 0.5 mg/kg, 60 mg LD + 30 mg Q4W, and 60 mg Q4W



• 노출-유효성 분석

- 아토피 피부염 전체시험대상자, 체중 <90kg, 체중 ≥90kg 인 시험대상자에서 유사한 반응을 보였음.

- 60mg LD + 30mg Q4W 또는 60mg Q4W의 일정량으로 투여했을 때, 체중의 증가에 따른 반응률은 조금 낮아졌으나, 유의미한 수준은 아니었음.
- 결절성 가려움 발진(양진) 시험대상자에서 PP NRS 반응자 비율은 서로 유사하여 체중으로 인한 노출량 변동이 16

표 24 제 16 주 AD 시험대상자의 PK 및 임상 평가변수의 중앙값 [5 번째 - 95 번째 백분위수]에 대한 시뮬레이션 결과 요약 (Report GALD-PMXNEMOLIZUMAB-1787-PKPD-AD)

Endpoint	Group	Overall	Body weight <90 kg	Body weight ≥90 kg
$C_{trough,Week\ 16}$ (μg/mL)	All subjects	2.34 [2.23–2.44]	2.51 [2.41–2.62]	1.71 [1.64–1.79]
EASI-75	All subjects	37.3 [34.2–41.6]	37.5 [33.2–45.4]	35.1 [31.8–39.1]
PP NRS responder rate	All subjects	55.3 [52.5–59.2]	55.6 [52.6–58.9]	53.4 [50–56.4]
IGA responder rate	All subjects	28.6 [25.9–31.4]	31.6 [28.7–34]	26.3 [23.6–28.5]
	Male	23.4 [19.2–27.2]	25.6 [21.7–29.4]	23.3 [19.6–26.3]
	Female	34.0 [30.7–39]	36.5 [32.2–41.1]	32.5 [26.8–37.4]
	IGA baseline=3	32.3 [29.5–37.1]	35.9 [32.4–39.3]	30.5 [27–33.1]
	IGA baseline=4	19.3 [15.2–23.2]	21.6 [16.4–26.1]	17 [13.1–20.9]

AD=atopic dermatitis; $C_{trough,\ Week\ 16}$=trough concentration at Week 16; EASI=eczema area and severity index; IGA=Investigator global assessment; PP NRS=peak pruritis numerical rating scale
Data source: Report GALD-PMX-NEMOLIZUMAB-1787-PKPD-AD Table 31

주 PP NRS 반응률에 미치는 영향은 없었음.

- IGA 성공률은 체중≥90 kg이고 네몰리주맙 60mg Q4W가 60mg LD + 30mg을 투여하는 시험대상자에서 약 24% 정도 낮은 반응률을 보였음. 또한, 체중≥90 kg 결절성 가려움 발진(양진) 시험대상자에서 IGA 반응자는 60mg Q4W가 60mg LD + 30mg보다 더 높았으며, 체중 <90kg 인 대상자에서의 반응률과 유사하였음. 이는 60mg Q4W가 더 나은 효과를 유도할 수 있으며, 체중에 따른 용량 보정이 필요함을 의미함.

표 18 체중 및 베이스라인 IGA 점수가 IGA 및 PP NRS 반응자 비율에 미치는 영향에 관한 PN 시험대상자에 대한 시뮬레이션 결과 (중앙값 [95% CI]) (Report GALD-PMX-NEMOLIZUMAB-1854-PKPD-PN)

Endpoint	Group	Body weight <90 kg treated with 30 mg Q4W (60 mg LD)	Body weight ≥90 kg treated with 30 mg Q4W (60 mg LD)	Body weight ≥90 kg treated with 60 mg Q4W
$C_{trough,\ Week\ 16}$ (μg/mL)	All subjects	2.62 [2.54–2.74]	1.85 [1.75–1.93]	3.24 [3.1–3.4]
PP NRS responder rate	All subjects	66.6 [62.8–70.4]	65.2 [60.9–69.7]	66.3 [63.1–69.7]
IGA responder rate	All subjects	33.3 [29.2–37]	26.1 [21.8–30.3]	34.4 [30–39.9]
	IGA baseline=3	37.9 [33.2–41.6]	30.6 [25.5–35.4]	38.9 [33.2–44.6]
	IGA baseline=4	27.6 [21.9–32.3]	20.7 [15.1–24.3]	28.4 [22.6–34.6]

CI=confidence interval; $C_{trough,\ Week\ 16}$=trough concentration at Week 16; IGA=Investigator global assessment; LD=loading dose; NA=not applicable; PN=prurigo nodularis; PP NRS=peak pruritis numerical rating scale; Q4W=once every 4 weeks.
Data source: Report GALD-PMX-NEMOLIZUMAB-1854-PKPD-PN Table 18

Figure 36 Impact of Body Weight on EASI75 Responder Rate at Week 16 With Different Dosing Regimens in AD Subjects (40 to 50 kg to 140 to 160 kg Versus Overall Population)

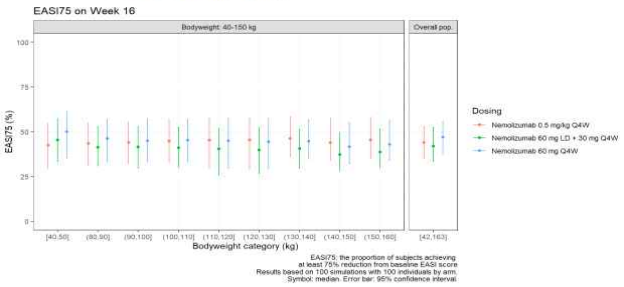


Figure 40 Impact of Body Weight on IGA Responder Rate at Week 16 With Different Dosing Regimens in AD Subjects (40 to 50 kg to 140 to 160 kg Versus Overall Population)

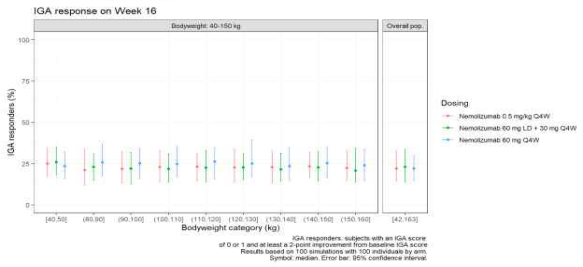


Figure 38 Impact of Body Weight on PP-NRS Responder Rate at Week 16 With Different Dosing Regimens in AD Subjects (40 to 50 kg to 140 to 160 kg Versus Overall Population)

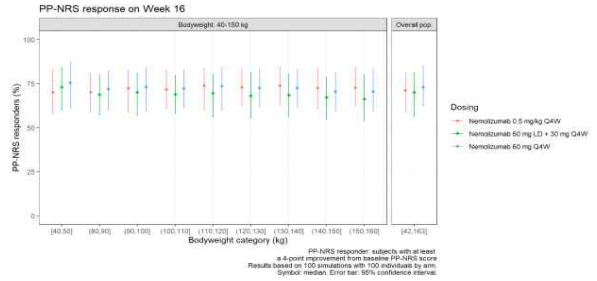
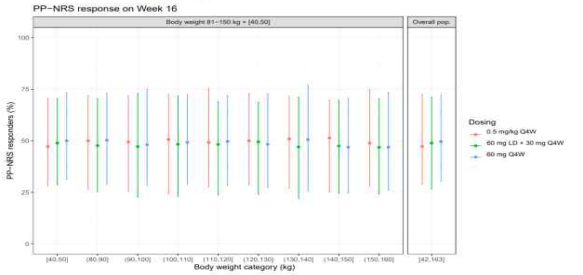
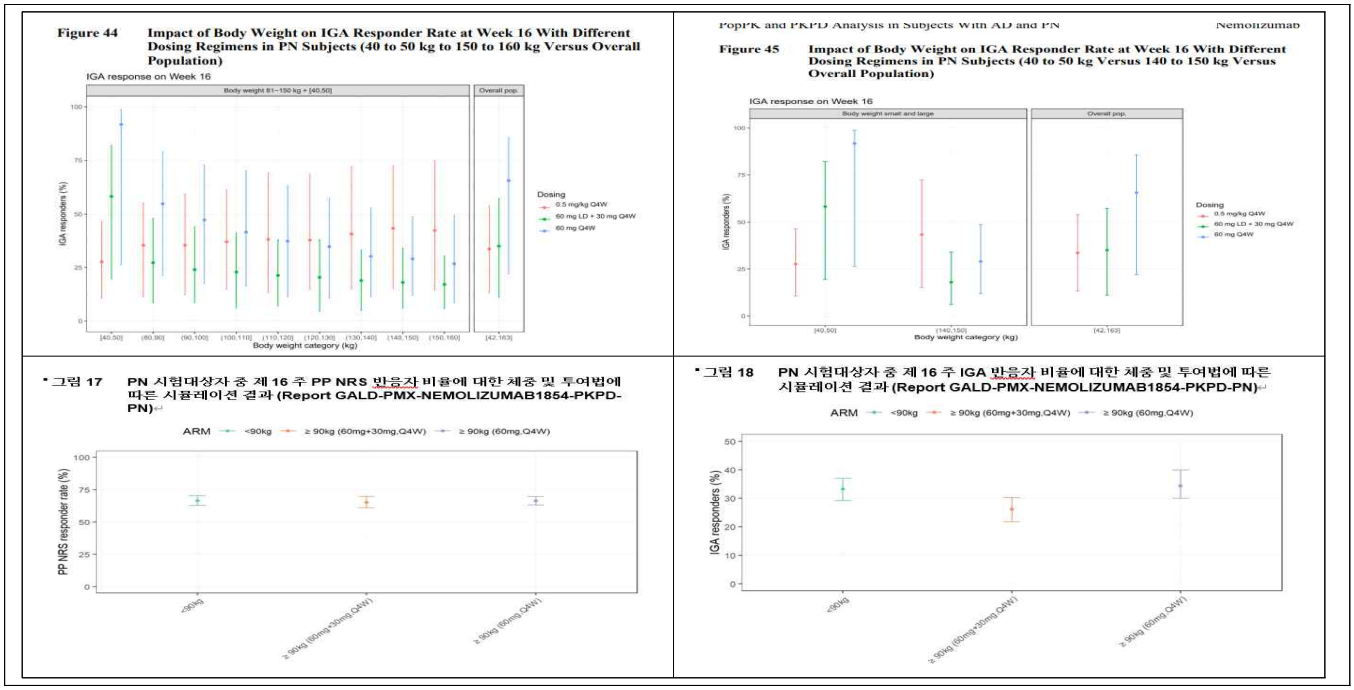


Figure 42 Impact of Body Weight on PP-NRS Responder Rate at Week 16 With Different Dosing Regimes in PN Subjects (40 to 50 kg to 150 to 160 kg Versus Overall Population)





6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 아토피 피부염 대상자에서 네몰리주맙이 특정 면역세포(T 세포 및 단핵구/ 대식세포)들이가진 염증 및 증식 프로파일을 감소시켰다.
  - 핵심 3상 임상시험에 참여한 아토피피부염 시험대상자 169명에서 염증-관련 사이토카인 변화 분석 결과, 네몰리주맙 투여 후 제16주 검체에서 IL-16이 베이스라인 대비 16.3%, 인터페론 감마-유도된 단백질(IP)-10 (cysteine-X-cysteine motif ligand[CXCL] 10)은 -17.7% 감소하였으며, haptoglobin(Hp)는 58-66% 증가하였다.
  - 네몰리주맙 투여 시 위약군 대비 염증 관련 유전자 발현이 낮아짐 확인되었다.
- 결절성 가려움 발진(양진) 대상자에서 네몰리주맙 투여는 소양증, 섬유증, 염증반응에 관여하는 유전자 발현을 저해하였다.
  - 핵심 3상 임상시험에 등록된 결절성 가려움 발진(양진) 대상자에서 전사체학 및 단백질체학 분석을 수행한 결과 위약군 대비 네몰리주맙 투여군에서 피부 항상성에 기여하는 GLG. APOE, SPIN5 등이 증가하고, 염증반응에 관여하는 IFNG, IL-1B, IL-17A, IL-4. TNF, CXCL1, CXCL2, CXCL9, CXCL10 등 발현이 억제되었으며 소양감을 매개하는 세로토닌 수용체 신호전달도 억제할 것으로 예측되었다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 중등증에서 중증의 아토피 피부염 대상에서의 유효성·안전성 시험결과 총 5건 제출: 2상 2건, 3상 2건, 장기 연장 1건
  - 핵심임상시험: 118161(ARCADIA I), 118169(ARCADIA 2)
- 결절성 가려움 발진(양진) 유효성·안전성 시험결과 총 4건 제출: 2상 1건, 3상 2건, 장기연장 1건
  - 핵심 임상시험: 202685(OLYMPIA 1), 203065(OLYMPIA 2)

임상시험	임상시험 제목 및 디자인	투여용량, 투여기간	평가항목(주요 항목만 기재)
아토피 피부염 대상 유효성·안전성시험			
118161	국소요법에 적절히 조절되지 않는 중등증에서 중증 아토피 피부염 성인 환자 및 청소년(12-17세) (n=941) 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관, 평행군	Multiple SC doses up to 48 weeks Initial treatment up to Week 16: Nemolizumab 30 mg Q4W (LD 60 mg) Placebo Q4W (LD) Maintenance treatment up to Week 48: Nemolizumab 30 mg Q4W Nemolizumab 30 mg Q8W Placebo Q4W or Q8W	EASI IGA PP-NRS
118169	국소요법에 적절히 조절되지 않는 중등증에서 중증 아토피 피부염 성인 환자 및 청소년(12-17세) (n=787) 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관, 평행군		
CIM003JG	국소 요법에 적절하게 조절되지 않거나 내약성이 없는 아토피 피부염 환자(n=264) 제2상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관, 반복투여	Part A: Multiple SC doses up to Week 12: Nemolizumab 0.1 mg/kg Q4W Nemolizumab 0.5 mg/kg Q4W Nemolizumab 2 mg/kg Q4W Nemolizumab 2 mg/kg Q8W Placebo Q4W Part B: Multiple SC doses up to 52 weeks: Nemolizumab 0.1 mg/kg Q4W Nemolizumab 0.5 mg/kg Q4W Nemolizumab 2 mg/kg Q4W Nemolizumab 2 mg/kg Q8W	용량결정 EASI sIGA
114322	중증 가려움증이 있는 중증 아토피 피부염 환자(n=226) 제2상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관	Multiple SC doses up to 24 weeks: Nemolizumab 10 mg(LD 20 mg) Nemolizumab 30 mg(LD 60 mg) Nemolizumab 90 mg Q4W Placebo (LD) Q4W	용량 범위 결정 EASI IGA PP-NRS
11863	중등증에서 중증의 아토피 피부염 성인 환자 및 청소년(12-17세) (n=1901명) 제3상, 다기관, 공개, 장기간 연장시험	Multiple SC doses of nemolizumab up to approximately 4 years (200 weeks): Nemolizumab 30 mg Q4W (LD 60 mg)	장기 안전성 유효성
결절성 가려움 발진(양진) 대상 유효성·안전성시험			
202685	결절성 가려움 발진(양진) 환자(n=286) 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관	Multiple SC doses up to 24 weeks: Nemolizumab 30 mg Q4W (LD 60 mg) or Placebo Q4W (LD) for subjects with BW <90 kg Nemolizumab 60 mg Q4W or Placebo Q4W for subjects with BW ≥90 kg	IGA PP-NRS
203065	결절성 가려움 발진(양진) 환자(n=274) 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관	Multiple SC doses up to 16 weeks: Nemolizumab 30 mg Q4W (LD 60 mg) or Placebo Q4W (LD) for subjects with BW <90 kg Nemolizumab 60 mg Q4W or Placebo Q4W for subjects with BW ≥90 kg	IGA PP-NRS
202699	결절성 가려움 발진(양진) 환자(n=508) 제3상, 전향적, 공개, 다기관, 장기 연장성	Multiple SC doses of nemolizumab up to approximately 4 years (184 weeks): Nemolizumab 30 mg Q4W (LD 60 mg) for subjects with BW <90 kg Nemolizumab 60 mg Q4W for subjects with BW ≥90 kg	장기 안전성 유효성
115828	결절성 가려움 발진(양진) 환자(n=70) 제2상, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관	Multiple SC doses up to 12 weeks: Nemolizumab 0.5 mg/kg Q4W Placebo Q4W	IGA PP-NRS

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 중등증에서 중증의 아토피 피부염

(SPR.118161, SPR.118169) 중등도에서 중증 아토피 피부염 환자를 대상으로 네몰리주맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 연구, 제3상 연구(ARCADIA I, ARCADIA 2)

- 시험목적
  - (1차) 국소요법으로 적절히 조절되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염을 가진 성인 및 청소년 대상에서 16주 치료 기간 후 네몰리주맙의 유효성 및 안전성 평가
  - (2차) 최대 추가 32주 동안 네몰리주맙을 사용한 유지 치료의 유효성 및 안전성 평가

- 대상질환 및 시험대상자 수
  - 최소 2년 전 검진 방문 기록이 있고, 미국 피부과 학회 기준에 따라 만성 아토피 피부염으로 진단받은 12세 이상 대상자
  - 주요 선정기준
    - 베이스라인 및 스크리닝 시점에 EASI 점수 ≥16점
    - 베이스라인 및 스크리닝 시점에 IGA 점수 ≥3점
    - 베이스라인 및 스크리닝 시점에 AD 침범 BSA ≥10%
    - 베이스라인 및 스크리닝 시점에 PP NRS 점수가 최소 4점 이상
    - 스크리닝 방문 6개월 이내 국소코르티코스테로이드[TCS] ± 국소칼시뉴린[calcineurin] 억제제[TCI]) 처방 기록 및 치료 결과가 기록으로 있어야 하며, 해당 약물에 부적절한 반응*을 보여야한다.

      *완화 또는 IGA ≤2점 달성을 못한 경우 또는 고농도의 TCS 장기 치료(>4주)가 요구되는 경우, 국소 치료에 대한 부적절한 반응에 대한 문서가 없는 경우는 전신 치료 또는 광선 요법 기록이 있는 경우도 국소 치료에 부적절한 반응자로 간주
  - 주요 제외 기준
    - 체중이 <30kg 인 경우
    - 조절되지 않는 천식이 있는 경우(ACT ≤19 또는 PEF <80%)
    - 만성 폐쇄성 폐질환 또는 만성 기관지염 최근 병력이 있는 경우
    - 베이스라인 방문 1주일 이내 피부 감염이 있거나, 베이스라인 방문 2주 전에 경구 또는 비경구 항생제, 항바이러스제, 항기생충제 또는 항진균제로 치료가 필요한 감염이 있은 경우
    - 이전에 네몰리주맙을 사용한 치료 경험이 있는 경우
    - 두필루맙을 사용한 16주간의 전체 치료 과정 이후 AD가 악화되거나 최소한의 개선을 달성하지 못한 대상(예: EASI가 ≤10% 감소하거나 IGA가 전혀 감소하지 않음)
  - 시험대상자 수

    1) ARCADIA 1
    - 계획 : 750명
    - 무작위 배정 : 941명(620명 네몰리주맙, 321명 위약)
      - 유지요법: 372명(272명 네몰리주맙, 100명 위약)

    2) ARCADIA 2
    - 계획 : 750명
    - 무작위 배정 : 787명(522명 네몰리주맙, 265명 위약)
      - 유지요법: 320명(235명 네몰리주맙, 85명 위약)

CLINICAL STUDY REPORT: RD.06.SRE.118161
Version 18 Sep 2023 - Page 115 of 430

Table 13 Subject disposition - initial treatment period (ITT population)

Number of subjects	Nemolizumab 30 mg Q4W	Placebo	Total
	N=620	N=321	N=941
	n (%)	n (%)	n (%)
Randomized	620 (100)	321 (100)	941 (100)
Randomized but not treated[a]	4 (0.6)	0	4 (0.4)
Treated	616 (99.4)	321 (100)	937 (99.6)
Completed treatment	560 (90.3)	296 (92.2)	856 (91.0)
Discontinued treatment	56 (9.0)	25 (7.8)	81 (8.6)
Primary reason for discontinuation of treatment			
Pregnancy	2 (0.3)	0	2 (0.2)
Lack of efficacy	5 (0.8)	2 (0.6)	7 (0.7)
Adverse event	9 (1.5)	9 (2.8)	18 (1.9)
Subject's request	25 (4.0)	11 (3.4)	36 (3.8)
COVID-19	0	0	0
Lost to follow-up	10 (1.6)	0	10 (1.1)
Protocol deviation	4 (0.6)	3 (0.9)	7 (0.7)
Physician/principal investigator decision	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Completed/exited the study after initial treatment period	289 (46.6)	199 (62.0)	488 (51.9)
Discontinued from the study during initial treatment period	59 (9.5)	22 (6.9)	81 (8.6)
Primary reason for discontinuation from the study			
Pregnancy	2 (0.3)	0	2 (0.2)
Lack of efficacy	4 (0.6)	2 (0.6)	6 (0.6)
Adverse event	8 (1.3)	5 (1.6)	13 (1.4)
Subject's request	25 (4.0)	12 (3.7)	37 (3.9)
COVID-19	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Lost to follow-up	10 (1.6)	0	10 (1.1)
Protocol deviation	8 (1.3)	3 (0.9)	11 (1.2)
Other	2 (0.3)	0	2 (0.2)
Rolled over to long-term extension after initial treatment period	282 (45.5)	192 (59.8)	474 (50.4)
Completed follow-up after initial treatment period	21 (3.4)	16 (5.0)	37 (3.9)

[redacted]

CLINICAL STUDY REPORT: RD.06.SRE.118161
Version 18 Sep 2023 - Page 117 of 430

Table 14 Subject disposition - maintenance period (enrolled subjects in maintenance period population)

	ITT population				Re-assigned to Placebo**
	Nemo 30 mg Q4W to Q4W	Nemo 30 mg Q4W to Q8W	Nemo 30 mg Q4W to Placebo	Total[a]	
	N=90	N=91	N=91	N=272	N'=100
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Re-randomized/re-assigned	90 (100)	91 (100)	91 (100)	272 (100)	100 (100)
Re-randomized/re-assigned but not treated	0	0	0	0	0
Treated	90 (100)	91 (100)	91 (100)	272 (100)	100 (100)
Completed treatment maintenance period treatment	76 (84.4)	79 (86.8)	69 (75.8)	224 (82.4)	82 (82.0)
Discontinued treatment maintenance period treatment	14 (15.6)	12 (13.2)	22 (24.2)	48 (17.6)	18 (18.0)
Primary reason for discontinuation of treatment					
Pregnancy	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	4 (4.4)	3 (3.3)	12 (13.2)	19 (7.0)	4 (4.0)
Adverse event	1 (1.1)	3 (3.3)	1 (1.1)	5 (1.8)	1 (1.0)
Subject's request	6 (6.7)	4 (4.4)	5 (5.5)	15 (5.5)	9 (9.0)
COVID-19	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.7)	1 (1.0)
Protocol deviation	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (0.7)	0
Physician/principal investigator decision	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (1.5)	2 (2.0)
Other	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)	1 (1.0)
Completed/exited the study after maintenance period	77 (85.6)	79 (86.8)	70 (76.9)	226 (83.1)	82 (82.0)
Discontinued from the study during maintenance period	13 (14.4)	12 (13.2)	21 (23.1)	46 (16.9)	18 (18.0)
Primary reason for discontinuation from the study					
Pregnancy	0	0	1 (1.1)	1 (0.4)	0
Lack of efficacy	4 (4.4)	3 (3.3)	11 (12.1)	18 (6.6)	4 (4.0)
Adverse event	2 (2.2)	3 (3.3)	1 (1.1)	6 (2.2)	1 (1.0)
Subject's request	5 (5.6)	4 (4.4)	5 (5.5)	14 (5.1)	9 (9.0)
COVID-19	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0
Lost to follow-up	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (0.7)	1 (1.0)
Protocol deviation	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (0.7)	0
Other	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (1.1)	3 (3.0)
Rolled over to long-term extension after maintenance period	79 (87.8)	83 (91.2)	73 (80.2)	235 (86.4)	78 (78.0)
Completed follow-up after maintenance period	6 (6.7)	5 (5.5)	10 (11.0)	21 (7.7)	9 (9.0)

[redacted]

CLINICAL STUDY REPORT: RD.06.SRE.118169
Version 19 Sep 2023 - Page 115 of 447

Table 13 Subject disposition - initial treatment period (ITT population)

Number of subjects	Nemolizumab 30 mg Q4W	Placebo	Total
	N=522	N=265	N=787
	n (%)	n (%)	n (%)
Randomized	522 (100)	265 (100)	787 (100)
Randomized but not treated[a]	3 (0.6)	2 (0.8)	5 (0.6)
Treated	519 (99.4)	263 (99.2)	782 (99.4)
Completed initial treatment period	470 (90.0)	241 (90.9)	711 (90.3)
Discontinued initial treatment period	49 (9.4)	22 (8.3)	71 (9.0)
Primary reason for discontinuation of treatment			
Pregnancy	0	0	0
Lack of efficacy	3 (0.6)	0	3 (0.4)
Adverse event	17 (3.3)	4 (1.5)	21 (2.7)
Subject's request	24 (4.6)	15 (5.7)	39 (5.0)
COVID-19	0	0	0
Lost to follow-up	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Protocol deviation	3 (0.6)	2 (0.8)	5 (0.6)
Physician/principal investigator decision	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Other	0	0	0
Completed/exited the study after initial treatment period	234 (44.8)	156 (58.9)	390 (49.6)
Discontinued from the study during initial treatment period	53 (10.2)	24 (9.1)	77 (9.8)
Primary reason for discontinuation from the study			
Pregnancy	0	0	0
Lack of efficacy	3 (0.6)	0	3 (0.4)
Adverse event	18 (3.4)	4 (1.5)	22 (2.8)
COVID-19	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Subject's request	25 (4.8)	15 (5.7)	40 (5.1)
COVID-19	0	2 (0.8)	2 (0.3)
Lost to follow-up	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Protocol deviation	4 (0.8)	3 (1.1)	7 (0.9)
Other	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
Rolled over to long-term extension after initial treatment period	230 (44.1)	152 (57.4)	382 (48.5)
Completed follow-up after initial treatment period	16 (3.1)	7 (2.6)	23 (2.9)

[redacted]

CLINICAL STUDY REPORT: RD.06.SRE.118169
Version 19 Sep 2023 - Page 117 of 447

Table 14 Subject disposition - maintenance period (enrolled subjects in maintenance period population)

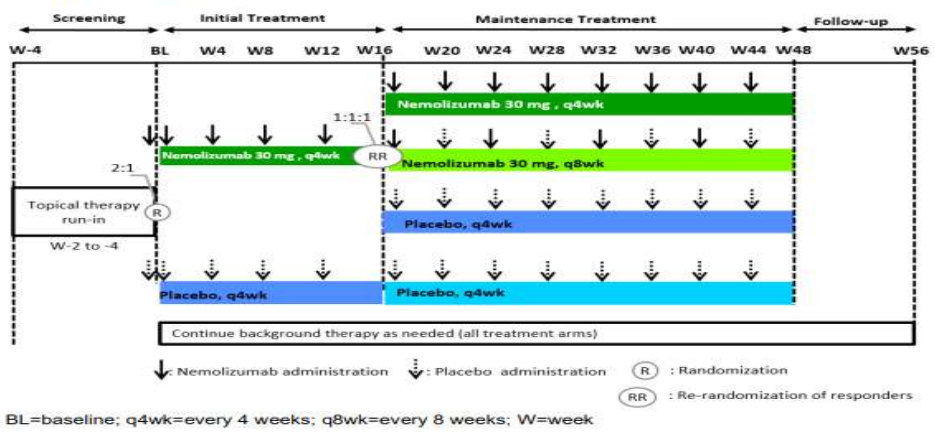
	Intent-to-treat				Re-assigned to Placebo*
	Nemo 30 mg Q4W to Q4W	Nemo 30 mg Q4W to Q8W	Nemo 30 mg Q4W to Placebo	Total	
	N=79	N=78	N=78	N=235	N'=85
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Re-randomized/re-assigned	79 (100)	78 (100)	78 (100)	235 (100)	85 (100)
Re-randomized/re-assigned but not treated	1 (1.3)	0	1 (1.3)	2 (0.9)	1 (1.2)
Treated	78 (98.7)	78 (100)	77 (98.7)	233 (99.1)	84 (98.8)
Completed maintenance period treatment	65 (82.3)	68 (87.2)	65 (83.3)	198 (84.3)	74 (87.1)
Discontinued maintenance period treatment	13 (16.5)	10 (12.8)	12 (15.4)	35 (14.9)	10 (11.8)
Primary reason for treatment discontinuation					
Lack of efficacy	2 (2.5)	2 (2.6)	3 (3.8)	7 (3.0)	3 (3.5)
Adverse event	3 (3.8)	2 (2.6)	3 (3.8)	8 (3.4)	2 (2.4)
Subject's request	2 (2.5)	3 (3.8)	1 (1.3)	6 (2.6)	4 (4.7)
Lost to follow-up	1 (1.3)	0	3 (3.8)	4 (1.7)	0
Physician decision	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (0.9)	1 (1.2)
Other	4 (5.1)	2 (2.6)	2 (2.6)	8 (3.4)	0
Completed/exited the study after maintenance period	65 (82.3)	68 (87.2)	63 (80.8)	196 (83.4)	74 (87.1)
Discontinued from the study during maintenance period	14 (17.7)	10 (12.8)	15 (19.2)	39 (16.6)	11 (12.9)
Primary reason for study discontinuation					
Lack of efficacy	2 (2.5)	2 (2.6)	3 (3.8)	7 (3.0)	3 (3.5)
Adverse event	3 (3.8)	2 (2.6)	3 (3.8)	8 (3.4)	2 (2.4)
Subject's request	3 (3.8)	3 (3.8)	1 (1.3)	7 (3.0)	4 (4.7)
Lost to follow-up	2 (2.5)	0	5 (6.4)	7 (3.0)	0
Other	4 (5.1)	3 (3.8)	3 (3.8)	10 (4.3)	2 (2.4)
Rolled over to long-term extension after maintenance period	66 (83.5)	69 (88.5)	63 (80.8)	198 (84.3)	77 (90.6)
Completed follow-up after maintenance period	3 (3.8)	4 (5.1)	4 (5.1)	11 (4.7)	2 (2.4)

[redacted]

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

- 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

Figure 1 Study design



BL=baseline; q4wk=every 4 weeks; q8wk=every 8 weeks; W=week

- 각 시험의 대상자는 2:1 비율로 무작위배정되어 각각 네몰리주맙 또는 위약을 투여받았음(배경 국소요법과

병용).

*스크리닝을 시작으로 하루에 한번 이상 보습제를 바르고 연구기간동안 배경 국소 요법(신체-중간 효능 TCD, 민감 부위-저효능 TCS 또는 TCI)을 사용하였다.

- 시험약물 및 투여 방법

• 네몰리주맙

① 요법 1: 제0, 4, 8, 12주에 30 mg Q4W → 30 mg Q4W

② 요법 2: 제0, 4, 8, 12주에 30 mg Q4W → 30 mg Q8W

② 요법 3: 제0, 4, 8, 12주에 30 mg Q4W → 위약 Q4W

• 위약: Q4W

● 평가변수

- 공동 1차 평가변수

• 16주차에 IGA 반응(IGA 0점 또는 1점, 베이스라인 대비 2점 이상 감소)을 보인 대상자 비율

• 16주에 EASI-75 달성 비율

- 핵심 2차 평가변수

• 16주에 PP NRS 4점 이상 감소 달성 비율

• 16주에 PP NRS 2점 미만 달성 비율

• 16주에 SD NRS 4점 이상 감소 달성 비율

• 4주에 PP NRS 4점 이상 감소 달성 비율

• 4주에 PP NRS 2점 미만 달성 비율

• 2주에 PP NRS 4점 이상 감소 달성 비율

• 1주에 PP NRS 4점 이상 감소 달성 비율

• 16주에 EASI-75를 달성하고 PP NRS가 4점 이상 감소한 대상자 비율

• 16주에 IGA 반응을 달성하고 PP NRS가 4점 이상 감소한 대상자 비율

- 2차 유효성 평가 변수

▪ 표 5 임상시험 SPR.118161 과 SPR.118169 의 초기 투여기간에 대한 2 차 유효성 평가변수

Endpoint	Description
Secondary – initial treatment period	Proportion of subjects achieving IGA success (defined as IGA 0 [clear] or 1 [almost clear] and a ≥2-point reduction from baseline) at each visit up to Week 16
	Change from baseline in EASI at each visit up to Week 16
	Proportion of subjects achieving 50%, 75%, or 90% response from baseline in EASI (EASI-50, EASI-75, and EASI-90) at each visit up to Week 16
	Change from baseline in PP NRS at each visit up to Week 16
	Proportion of subjects with an improvement of PP NRS ≥4 from baseline at Week 8 and at Week 12
	Proportion of subjects with PP NRS <2 at Week 1, Week 2, Week 8, and Week 12
	Proportion of subjects with an improvement of AP NRS ≥4 from baseline at each visit up to Week 16
	Proportion of subjects with AP NRS <2 at each visit up to Week 16
	Proportion of subjects achieving EASI-75 and an improvement of PP NRS ≥4 from baseline at each visit up to Week 12
	Proportion of subjects achieving IGA success and an improvement of PP NRS ≥4 from baseline at each visit up to Week 12
	Change from baseline in percent BSA affected at each visit up to Week 16
	Change from baseline in SCORAD and its components at each visit up to Week 16
	Proportion of subjects with an improvement of SD NRS ≥4 at each visit up to Week 12
	Change from baseline in sleep metrics (sleep onset latency, WASO, total awake time, total sleep time, sleep efficiency, WASO related to AD, number of WASO related to AD) based on recordings from subject sleep diary from Week 2 to Week 16
	Change from baseline in AD-associated pain frequency up to Week 16
	Change from baseline in AD-associated pain intensity up to Week 16
	Proportion of subjects reporting low disease activity (clear, almost clear, or mild) based on PGAD at each visit up to Week 16
Endpoint	Description
	Proportion of subjects satisfied with study treatment (good, very good, or excellent) based on PGAT at each visit up to Week 16
	Change from baseline in individual components of the EASI (averaged across body regions) at each visit up to Week 16
	Number of days free of topical AD therapy throughout the Initial Treatment Period (Day 1 to Week 16)
	Incidence of topical rescue therapy use at each visit up to Week 16
	Incidence of phototherapy or systemic rescue therapy use at each visit up to Week 16
	Change from baseline in percentage of itch-free days (based on PP NRS=0/1) from baseline up to Week 16
	Change from baseline in percentage of itch-free days (based on AP NRS=0/1) from baseline up to Week 16
	Change from baseline up to Week 16 in DLQI/cDLQI total score
	Change from baseline up to Week 16 in POEM total score
	Change from baseline up to Week 16 in HADS for each subscale (i.e., depression and anxiety)
	Change from baseline up to Week 16 in WPAI:AD for each subscale (i.e., work productivity and activity impairment)
	Change from baseline up to Week 16 in EQ-5D
	Change from baseline up to Week 16 in PIQ T-Score: Scratching
	Change from baseline up to Week 16 in PIQ T-Score: Interference

▪ 표 6 임상시험 SPR.118161 과 SPR.118169 의 유지요법 기간에서의 2 차 유효성 평가변수

Endpoint	Description
Secondary – maintenance period[a]	Proportion of subjects maintaining EASI-75 response at each visit from Week 16 to Week 48 for the subset of subjects with EASI-75 response at Week 16
	Proportion of subjects maintaining IGA success at each visit from Week 16 to Week 48 for the subset of subjects with IGA success at Week 16
	Proportion of subjects with relapse
	Time to the first relapse from Week 16
	Change in EASI at each visit from Week 16 to Week 48
	Proportion of subjects with EASI-50, EASI-75, and EASI-90 at each visit from Week 16 to Week 48
	Proportion of subjects with IGA success at each visit from Week 16 to Week 48
	Change in PP NRS from Week 16 up to Week 48
	Change in AP NRS from Week 16 up to Week 48
	Proportion of subjects with an improvement of PP NRS ≥4 from Week 16 up to Week 48 and for the subset of subjects with such a response at Week 16
	Proportion of subjects with an improvement of AP NRS ≥4 from Week 16 up to Week 48 and for the subset of subjects with such a response at Week 16
	Proportion of subjects with PP NRS <2 from Week 16 up to Week 48 and for the subset of subjects with such a response at Week 16
	Proportion of subjects with AP NRS <2 from Week 16 up to Week 48 and for the subset of subjects with such a response at Week 16
	Proportion of subjects with EASI-75 and improvement in PP NRS ≥4 from Week 16 up to Week 48 and for the subset of subjects with such a response at Week 16
	Proportion of subjects with IGA success and improvement in PP NRS ≥4 from Week 16 up to Week 48 and for the subset of subjects with such a response at Week 16
	Change in SCORAD and its components at each visit from Week 16 to Week 48
	Proportion of subjects with an improvement of SD NRS ≥4 from Week 16 up to Week 48 and for the subset of subjects with such a response at Week 16
	Change in AD-associated pain frequency from Week 16 up to Week 48
	Change in AD-associated pain intensity from Week 16 up to Week 48
	Proportion of subjects reporting low disease activity (clear, almost clear, or mild) based on PGAD from Week 16 up to Week 48
	Proportion of subjects satisfied with study treatment (good, very good, or excellent) based on PGAT from Week 16 up to Week 48
	Change in individual components of the EASI (averaged across body regions) at each visit from Week 16 to Week 48
	Change in sleep metrics based on recordings from subject sleep diary from Week 16 up to Week 48
	Number of days free of topical therapy from Week 16 to Week 48
	Incidence of topical rescue therapy use at each visit from Week 16 to Week 48
	Incidence of phototherapy or systemic rescue therapy use at each visit from Week 16 to Week 48
	Change in DLQI or cDLQI total score from Week 16 up to Week 48
	Change in POEM total score from Week 16 up to Week 48
	Change in HADS WPAI:AD and for each subscale from Week 16 up to Week 48
	Change in EQ-5D from Week 16 up to Week 48

- 유효성 분석 대상자군 : ITT

- ARCADIA 1: 네몰리주맙 30mg Q4W 620명, 위약 321명

Galderma Protocol RD.06.SPR.118161 Page 1 of 1
Final

Table 14.1.1.8
Summary of Analysis Population
All Enrolled Subjects

	Initial Period		Maintenance Period after Initial Period			
Analysis Population	Nemolizumab 30mg Q4W n (%)	Placebo n (%)	Nemolizumab 30mg Q4W to Q4W n (%)	Nemolizumab 30mg Q4W to Q8W n (%)	Nemolizumab 30mg Q4W to Placebo n (%)	Re-assigned to Placebo** n (%)
Intent-to-treat Population	620 (100)	321 (100)	90 (100)	91 (100)	91 (100)	-
Subjects with Baseline PP NRS >= 7	406 (65.5)	210 (65.4)	-	-	-	-
Per-Protocol Population	501 (80.8)	256 (79.8)	-	-	-	-
Enrolled subjects in Maintenance period Population	-	-	90 (100)	91 (100)	91 (100)	100 (100)
Safety Population	616 (100)	321 (100)	91 (100)	90 (100)	91 (100)	-
Enrolled safety subjects in Maintenance period Population	-	-	91 (100)	90 (100)	91 (100)	100 (100)
Pharmacokinetic Population	593 (96.3)	0	89 (97.8)	86 (95.6)	0	-

- ARCADIA 2: 네몰리주맙 30mg Q4W 522명, 위약 265명

Galderma Protocol RD.06.SPR.118169 Page 1 of 1
Final

Table 14.1.1.8
Summary of Analysis Population
All Enrolled Subjects

	Initial Period		Maintenance Period after Initial Period			
Analysis Population	Nemolizumab 30mg Q4W n (%)	Placebo n (%)	Nemolizumab 30mg Q4W to Q4W n (%)	Nemolizumab 30mg Q4W to Q8W n (%)	Nemolizumab 30mg Q4W to Placebo n (%)	Re-assigned to Placebo** n (%)
Intent-to-treat Population	522 (100)	265 (100)	79 (100)	78 (100)	78 (100)	-
Subjects with Baseline PP NRS >= 7	316 (60.5)	164 (61.9)	-	-	-	-
Per-Protocol Population	454 (87.0)	227 (85.7)	-	-	-	-
Enrolled subjects in Maintenance period Population	-	-	79 (100)	78 (100)	78 (100)	85 (100)
Safety Population	519 (100)	263 (100)	79 (100)	77 (100)	77 (100)	-
Enrolled safety subjects in Maintenance period Population	-	-	79 (100)	77 (100)	77 (100)	84 (100)
Pharmacokinetic Population	499 (96.1)	0	77 (97.5)	75 (97.4)	0	-

• 통계분석

- 대상자 수 산출

• 네몰리주맙에 대한 충분한 노출을 보장하고 안전성 데이터베이스의 충분한 크기를 보장하기 위해 표본 크기는 총 750명의 피험자였고 무작위 비율은 2:1이었다. 이 표본 크기는 2.5% 유의 수준에서 두 공동 1차 평가지표에 대한 치료 차이*를 검출하는 데 99% 이상의 검정력을 제공한다.

*IGA 성공: 270명의 피험자를 무작위로 선정하여 예측한 결과 16주차에 네몰리주맙의 IGA 성공률은 30%, 위약은 12%가 될 것으로 예상되어, 18%의 차이를 검출하기 위함.
EASI-75 반응: 270명의 피험자를 무작위로 선정하여 예측한 결과 16주차에 네몰리주맙의 EASI-75 반응률은 49%, 위약은 19%가 될 것으로 예상되어, 30%의 차이를 검출하기 위함.

- 유효성 평가

• ■■■

▪ 표 3 임상시험 SPR.118161 과 SPR.118169 의 공동 1 차 유효성 평가변수

Endpoint	Description
Co-primary	Proportion of subjects with an IGA success (defined as an IGA of 0 [clear] or 1 [almost clear] and a ≥2-point reduction from baseline) at Week 16
	Proportion of subjects with EASI-75 (≥75% improvement in EASI from baseline) at Week 16

EASI=Eczema Area and Severity Index; IGA=Investigator's Global Assessment

▪ 표 4 임상시험 SPR.118161 과 SPR.118169 의 핵심 2 차 유효성 평가변수

Endpoint	Description
Key secondary	Proportion of subjects with an improvement of PP NRS ≥4 at Week 16
	Proportion of subjects with PP NRS <2 at Week 16
	Proportion of subjects with an improvement of SD NRS ≥4 at Week 16
	Proportion of subjects with an improvement of PP NRS ≥4 at Week 4
	Proportion of subjects with PP NRS <2 at Week 4
	Proportion of subjects with an improvement of PP NRS ≥4 at Week 2
	Proportion of subjects with an improvement of PP NRS ≥4 at Week 1
	Proportion of subjects with EASI-75 and improvement of PP NRS ≥4 at Week 16
	Proportion of subjects with IGA success and improvement of PP NRS ≥4 at Week 16

EASI=Eczema Area and Severity Index; IGA=Investigator's Global Assessment; PP NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale; SD NRS=Sleep Disturbance Numerical Rating Scale

Table 10 Analysis methods for continuous and quality-of-life endpoints in initial treatment period

Continuous and QoL Endpoints in Initial Treatment Period	Analysis Method
EASI	ANCOVA using MI-MAR, MMRM
PP NRS	
BSA	
SCORAD	
EASI or SCORAD component	MMRM
SD NRS	
DLQI/cDLQI	ANCOVA using MI-MAR
POEM	
HADS for each subscale	
WPAI:AD for each subscale	Descriptive summary only using OC
EQ-5D	ANCOVA using MI-MAR
PIQ T-score: Scratching/Interference	
Sleep metrics (sleep onset latency, WASO, total awake time, total sleep time, sleep efficiency, WASO related to AD, number of WASO related to AD) from subject sleep diary	Descriptive summary only using OC
Pain frequency/intensity	
Number of days free of topical AD therapy	
Itch-free days based on PP NRS/AP NRS	

● **결과**

- 인구학적 특성

• 초기 투여기간(ITT 군) 시험대상자의 특성

- 베이스라인의 인구통계학과 질병 특성은 개별 시험내 투여군간에 적절한 균형을 이루었고, 2건의 핵심 3상 임상시험 전반에서 대체로 일치하였다.
- 2건의 핵심 3상 시험의 평균 연령은 34.1세였고, 청소년 시험대상자 비율은 15.4%였으며, 시험자 중 다수는 백신(79.9%), 남성(51.0%)였다. 평균 체중은 75.04kg으로 ARCADIA 2 위약군에서 체중 범위가 가장 넓었으나(32.00 – 170.55kg) 평균 및 중간값은 차이가 없었다.
- 베이스라인 IGA 점수는 90.1%가 IGA 3점, 29.9%가 4점으로 중등증에서 중증 아토피 피부염 환자를 대표하였으며, 평균 EASI 점수는 27.51이었다. 베이스라인에서 보고된 주간 평균 PP NRS 평균값은 7.126으로 중등증에서 중증 가려움을 동반하였으며 시험대상자의 63.3%는 아토피 피부염을 치료하기 위해 전신요법을 선행받은 경험이 있으며, 면역억제제 또는 면역조절제를 선행받은 환자는 34.1%로 이 중 5.7%가 두필루맙을 투여받은 경험이 있었다.

특성	118161(ARCADIA 1)			118169(ARCADIA 2)			total
	네몰리주맙 30mg Q4W	위약	total	네몰리주맙 30mg Q4W	위약	total	
	N=620	N=321	N=941	N=522	N=265	N=787	N=1728
나이 (years)							
평균 (SD)	33.5 (15.92)	33.3 (15.61)	33.4 (15.81)	34.9 (17.66)	35.2 (16.98)	35.0 (17.42)	34.1 (16.58)
중앙값	29.0	29.0	29.0	30.0	32.0	31.0	30.0
Q1, Q3	21.0, 43.0	21.0, 45.0	21.0, 44.0	20.0, 48.0	21.0, 46.0	20.0, 48.0	21.0, 45.0
Minimum, maximum	12, 82	12, 81	12, 82	12, 84	12, 85	12, 85	12, 85
연령 그룹, n (%)							
12-17세	85(13.7)	49(15.3)	134(14.2)	91(17.4)	41(15.5)	132(16.8)	266(15.4)
18-65세	505(81.5)	263(81.9)	768(81.6)	394(75.5)	209(78.9)	603(76.6)	1371(79.3)
>65 세	30 (4.8)	9 (2.8)	39 (4.1)	37 (7.1)	15 (5.7)	52 (6.6)	91 (5.3)
성별, n (%)							
남성	323(52.1)	177(55.1)	500(53.1)	252(48.3)	129(48.7)	381(48.4)	881(51.0)
여성	297(47.9)	144(44.9)	441(46.9)	270(51.7)	136(51.3)	406(51.6)	847(49.0)
베이스라인 체중 (kg)							
평균 (SD)	75.082 (18.6175)	76.927 (18.8919)	75.711 (18.7220)	74.640 (17.4557)	73.440 (19.6148)	74.236 (18.2077)	75.040 (18.4988)
중앙값	73.564	75.000	74.000	72.537	70.760	71.900	73.000
Q1, Q3	61.644, 85.864	63.500, 88.450	62.600, 86.800	61.700, 85.600	60.000, 83.500	60.900, 85.000	61.500, 86.000
Minimum, maximum	31.50,	32.60,	31.50,	30.80,	32.00,	30.80,	30.80,

	143.10	134.26	143.10	141.50	170.55	170.55	170.55
Body mass index (kg/m^2)							
평균 (SD)	26.007 (5.7276)	26.526 (5.7649)	26.184 (5.7426)	25.896 (5.2333)	25.596 (6.3432)	25.795 (5.6292)	26.007 (5.6929)
중앙값	25.069	25.488	25.236	24.859	24.536	24.731	24.939
Q1, Q3	21.843, 29.008	22.424, 29.623	22.052, 29.142	22.069, 28.858	21.259, 28.283	21.846, 28.666	21.958, 28.950
Minimum, maximum	14.78, 51.48	14.96, 46.60	14.78, 51.48	15.01, 48.87	14.94, 65.11	14.94, 65.11	14.78, 65.11
베이스라인 체중 (kg) (18-65세)	n=505	n=263	n=768	n=394	n=209	n=603	n=1371
Mean (SD)	77.194 (17.9459)	79.744 (17.6275)	78.067 (17.8671)	76.069 (17.2891)	76.707 (19.6760)	76.290 (18.1382)	77.286 (18.0019)
Median	75.700	77.800	76.000	73.441	73.000	73.000	75.000
Q1, Q3	63.800, 87.271	67.000, 90.100	65.000, 88.425	62.300, 86.200	61.700, 86.500	62.000, 86.500	64.000, 87.700
Minimum, maximum	37.10, 143.10	46.00, 134.26	37.10, 143.10	44.00, 138.80	43.70, 170.55	43.70, 170.55	37.10, 170.55
베이스라인 체중 (kg) (65세 이상)	n=30	n=9	n=39	n=37	n=15	n=52	n=91
Mean (SD)	83.522 (16.7902)	79.305 (19.5080)	82.549 (17.2771)	79.905 (14.1063)	70.640 (13.2470)	77.232 (14.3735)	79.511 (15.8147)
Median	81.329	83.600	83.400	79.300	68.000	75.700	78.925
Q1, Q3	72.000, 91.000	55.100, 95.254	70.760, 93.400	73.000, 88.000	64.200, 77.300	68.100, 86.368	69.000, 90.000
Minimum, maximum	55.00, 123.80	53.98, 99.34	53.98, 123.80	51.26, 120.30	55.00, 105.69	51.26, 120.30	51.26, 123.80
Body mass index (kg/m^2)							
평균 (SD)	26.007 (5.7276)	26.526 (5.7649)	26.184 (5.7426)	25.896 (5.2333)	25.596 (6.3432)	25.795 (5.6292)	26.007 (5.6929)
중앙값	25.069	25.488	25.236	24.859	24.536	24.731	24.939
Q1, Q3	21.843, 29.008	22.424, 29.623	22.052, 29.142	22.069, 28.858	21.259, 28.283	21.846, 28.666	21.958, 28.950
Minimum, maximum	14.78, 51.48	14.96, 46.60	14.78, 51.48	15.01, 48.87	14.94, 65.11	14.94, 65.11	14.78, 65.11
IGA category, n (%)							
Clear (0)	0	0	0	0	0	0	0
Almost clear (1)	0	0	0	0	0	0	0
Mild (2)	0	0	0	0	0	0	0
Moderate (3)	438 (70.6)	236 (73.5)	674 (71.6)	352 (67.4)	185 (69.8)	537 (68.2)	1211 (70.1)
Severe (4)	182(29.4)	85(26.5)	267(28.4)	170(32.6)	80(30.2)	250(31.8)	517(29.9)
Not reported	0	0	0	0	0	0	0
EASI score, n (%)							
Mean (SD)	27.77 (10.643)	27.06 (9.374)	27.53 (10.228)	27.43 (10.807)	27.58 (10.879)	27.48 (10.824)	27.51 (10.501)
Median	24.40	24.80	24.60	24.25	24.40	24.30	24.40
Q1, Q3	19.65, 32.40	19.70, 32.20	19.70, 32.40	19.00, 32.60	18.60, 33.30	18.80, 33.00	19.20, 32.60
Minimum, maximum	16.0, 70.8	16.0, 61.7	16.0, 70.8	13.4, 72.0	16.0, 66.0	13.4, 72.0	13.4, 72.0
Weekly average PP NRS	n=618	n=320	n=938	n=521	n=264	n=785	n=1723
Mean (SD)	7.170 (1.3991)	7.150 (1.4409)	7.163 (1.4127)	7.038 (1.5271)	7.164 (1.5100)	7.081 (1.5216)	7.126 (1.4635)
Median	7.286	7.286	7.286	7.000	7.183	7.143	7.167
Q1, Q3	6.286, 8.000	6.155, 8.143	6.286, 8.143	6.000, 8.167	6.000, 8.310	6.000, 8.250	6.143, 8.143
Minimum, maximum	1.71,10.00	4.00,10.00	1.71,10.00	3.43,10.00	3.71,10.00	3.43,10.00	1.71,10.00
<7	246(39.7)	127(39.6)	373(39.6)	241(46.2)	113(42.6)	354(45.0)	727(42.1)
≥7	372(60.0)	193(60.1)	565(60.0)	280(53.6)	151(57.0)	431(54.8)	996(57.6)
Not reported	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)	5 (0.3)

Weekly average AP NRS	n=618	n=320	n=938	n=521	n=264	n=785	n=1723
Mean (SD)	6.457 (1.5726)	6.473 (1.6031)	6.463 (1.5823)	6.468 (1.6751)	6.501 (1.6747)	6.479 (1.6740)	6.470 (1.6242)
Median	6.429	6.429	6.429	6.500	6.500	6.500	6.500
Q1, Q3	5.400, 7.600	5.286, 7.571	5.286, 7.600	5.167, 7.714	5.286, 7.714	5.200, 7.714	5.286, 7.600
Minimum, maximum	1.14, 10.00	2.40, 10.00	1.14, 10.00	2.14, 10.00	2.00, 10.00	2.00, 10.00	1.14, 10.00
Weekly average SD NRS	n=610	n=320	n=930	n=517	n=263	n=780	n=1710
Mean (SD)	5.938 (2.1399)	5.742 (2.2615)	5.870 (2.1833)	5.754 (2.3033)	5.723 (2.3573)	5.743 (2.3202)	5.812 (2.2470)
Median	6.250	6.000	6.143	6.143	6.000	6.000	6.143
Q1, Q3	4.857, 7.429	4.429, 7.500	4.714, 7.429	4.286, 7.500	4.286, 7.500	4.286, 7.500	4.571, 7.500
Minimum, maximum	0.00, 10.00	0.00, 9.86	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00
BSA (%) of AD Involvement							
Mean (SD)	44.85 (19.892)	43.81 (18.652)	44.49 (19.474)	44.61 (19.420)	44.95 (19.278)	44.73 (19.360)	44.60 (19.417)
Median	41.75	41.00	41.00	41.25	43.00	42.00	41.50
Q1, Q3	30.00, 57.00	29.00, 56.00	30.00, 56.00	30.00, 57.00	30.00, 57.50	30.00, 57.00	30.00, 57.00
Minimum, maximum	11.0, 99.0	11.5, 99.0	11.0, 99.0	10.0, 98.0	11.0, 97.0	10.0, 98.0	10.0, 99.0
SCORAD	n=619	n=321	n=940				n=1727
Mean (SD)	64.09 (11.646)	63.32 (11.279)	63.83 (11.522)	64.87 (11.977)	64.93 (13.317)	64.89 (12.436)	64.31 (11.955)
Median	62.60	62.80	62.80	64.35	63.00	63.60	63.20
Q1, Q3	55.80,71.30	54.70,70.40	55.60,71.00	56.10,73.10	54.60,74.40	55.60,73.60	55.60,72.20
Minimum, maximum	32.2,96.0	32.2,98.6	32.2,98.6	37.9,99.2	28.6,96.1	28.6,99.2	28.6,99.2
Pain frequency, n (%)							
Never	28 (4.5)	14 (4.4)	42 (4.5)	23 (4.4)	14 (5.3)	37 (4.7)	79 (4.6)
Less than once a week	50(8.1)	22(6.9)	72(7.7)	46(8.8)	28(10.6)	74(9.4)	146 (8.4)
1-2 days a week	84(13.5)	51(15.9)	135(14.3)	79(15.1)	42(15.8)	121(15.4)	256(14.8)
3-4 days a week	140(22.6)	75(23.4)	215(22.8)	133(25.5)	54(20.4)	187(23.8)	402(23.3)
5-6 days a week	116(18.7)	46(14.3)	162(17.2)	69(13.2)	47(17.7)	116(14.7)	278(16.1)
Everyday	193(31.1)	108(33.6)	301(32.0)	165(31.6)	74(27.9)	239(30.4)	540(31.3)
Not reported	9 (1.5)	5 (1.6)	14 (1.5)	7 (1.3)	6 (2.3)	13 (1.7)	27 (1.6)
Pain intensity, n (%)							
0	23 (3.7)	12 (3.7)	35 (3.7)	26 (5.0)	12 (4.5)	38 (4.8)	73 (4.2)
1	16 (2.6)	6 (1.9)	22 (2.3)	14 (2.7)	8 (3.0)	22 (2.8)	44 (2.5)
2	24 (3.9)	11 (3.4)	35 (3.7)	31 (5.9)	10 (3.8)	41 (5.2)	76 (4.4)
3	31 (5.0)	18 (5.6)	49 (5.2)	29 (5.6)	16 (6.0)	45 (5.7)	94 (5.4)
4	40 (6.5)	20 (6.2)	60 (6.4)	43 (8.2)	27 (10.2)	70 (8.9)	130 (7.5)
5	65 (10.5)	36 (11.2)	101(10.7)	49 (9.4)	23 (8.7)	72 (9.1)	173(10.0)
6	79 (12.7)	50 (15.6)	129(13.7)	62 (11.9)	32 (12.1)	94 (11.9)	223(12.9)
7	129(20.8)	53 (16.5)	182(19.3)	91 (17.4)	36 (13.6)	127(16.1)	309(17.9)
8	94 (15.2)	66 (20.6)	160(17.0)	94 (18.0)	53 (20.0)	147(18.7)	307(17.8)
9	77 (12.4)	32 (10.0)	109(11.6)	43 (8.2)	31 (11.7)	74 (9.4)	183(10.6)
10	33 (5.3)	12 (3.7)	45 (4.8)	33 (6.3)	11 (4.2)	44 (5.6)	89 (5.2)
Not reported	9 (1.5)	5 (1.6)	14 (1.5)	7 (1.3)	6 (2.3)	13 (1.7)	27 (1.6)
Pain intensity	n=611	n=316	not calculated	n=515	n=259	not calculated	not calculated
Mean (SD)	6.2 (2.50)	6.2 (2.41)	not calculated	5.9 (2.66)	6.0 (2.62)	not calculated	not calculated
Median	7.0	7.0	not calculated	7.0	7.0	not calculated	not calculated

Q1, Q3	5.0, 8.0	5.0, 8.0	not calculated	4.0, 8.0	4.0, 8.0	not calculated	not calculated
Minimum, maximum	0, 10	0, 10	not calculated	0, 10	0, 10	not calculated	not calculated
Dermatology Life Quality Index total score	n=540	n=279	n=819	n=440	n=228	n=668	n=1487
Mean (SD)	15.4(6.60)	15.5(6.75)	15.5(6.65)	14.5(6.85)	14.2(6.98)	14.4(6.90)	15.0(6.78)
Median	15.0	15.0	15.0	14.0	14.0	14.0	15.0
Q1, Q3	10.0, 20.0	10.0, 21.0	10.0, 20.0	10.0, 19.5	8.5, 20.0	9.0, 20.0	10.0, 20.0
Minimum, maximum	1, 30	1, 30	1, 30	1, 30	1, 30	1, 30	1, 30
Children's Dermatology Life Quality Index total score	n=71	n=37	n=108	n=75	n=30	n=105	n=213
Mean (SD)	12.7(6.70)	12.5(5.83)	12.6(6.39)	12.2(5.98)	12.4(5.40)	12.3(5.80)	12.5(6.09)
Median	12.0	13.0	13.0	11.0	14.0	11.0	12.0
Q1, Q3	8.0, 18.0	8.0, 17.0	8.0, 17.0	7.0, 17.0	8.0, 17.0	7.0, 17.0	8.0, 17.0
Minimum, maximum	1, 30	2, 23	1, 30	1, 26	2, 21	1, 26	1, 30
Previous systemic treatment for AD, n (%)							
Any systemic therapy	413(66.6)	213(66.4)	626(66.5)	313(60.0)	154(58.1)	467(59.3)	1093(63.3)
Any biologic therapy	38(6.1)	24(7.5)	62(6.6)	28(5.4)	19(7.2)	47(6.0)	109(6.3)
Any immunosuppressive or immunomodulatory drugs	236(38.1)	117(36.4)	353(37.5)	152(29.1)	84(31.7)	236(30.0)	589(34.1)
Use of dupilumab	36(5.8)	19(5.9)	55(5.8)	27(5.2)	17(6.4)	44(5.6)	99(5.7)
Use of cyclosporine	92(14.8)	41(12.8)	133(14.1)	70(13.4)	39(14.7)	109(13.9)	242(14.0)

• 유지요법 기간 시험대상자의 특성

- 재무작위 배정된 시험대상자의 인구통계학과 베이스라인 특성은 전반적으로 유사하였다. 전체 투여군의 평균 연령은 31.5~35.2세 범위였고, 청소년 시험대상자 비율은 18.3-20.1%로 유사하였다.
- 통합군에서 IGA 점수 1점 이하 비율은 네몰리주맙 군에서 85%였고, 위약군에서는 77.5%였으며, 평균 EASI 점수는 2.37-3.04점으로 유사하였고 EASI-75 반응률은 네몰리주맙군에서 96.4% 위약군 92.9%로 유사하였다.

※ ARCADIA 1 유지요법

Characteristic	ITT population			Re-assigned to Placebo[a]
	Nemo 30 mg Q4W to Q4W	Nemo 30 mg Q4W to Q8W	Nemo 30 mg Q4W to Placebo	
	N=90	N=91	N=91	N'=100
IGA category, n (%)				
Clear (0)	11 (12.2)	9 (9.9)	6 (6.6)	4 (4.0)
Almost clear (1)	66 (73.3)	64 (70.3)	62 (68.1)	73 (73.0)
Mild (2)	10 (11.1)	18 (19.8)	21 (23.1)	18 (18.0)
Moderate (3)	3 (3.3)	0	2 (2.2)	5 (5.0)
Severe (4)	0	0	0	0
Not reported	0	0	0	0
EASI score				
Mean (SD)	3.10 (3.175)	2.82 (3.091)	2.74 (2.403)	2.91 (2.379)
Median	2.25	2.00	2.20	2.40
Q1, Q3	0.80, 4.50	0.80, 3.80	0.70, 3.80	1.00, 4.40
Minimum, maximum	0.0, 21.6	0.0, 22.0	0.0, 9.5	0.0, 9.6

※ ARCADIA 2 유지요법

Table 22 Baseline disease characteristics - maintenance period (enrolled subjects in maintenance period population)

Characteristic	ITT population			Re-assigned to Placebo[a]
	Nemo 30 mg Q4W to Q4W	Nemo 30 mg Q4W to Q8W	Nemo 30 mg Q4W to Placebo	
	N=79	N=78	N=78	N'=85
IGA score, n (%)				
Clear (0)	13 (16.5)	15 (19.2)	10 (12.8)	15 (17.6)
Almost clear (1)	52 (65.8)	54 (69.2)	53 (67.9)	53 (62.4)
Mild (2)	14 (17.7)	9 (11.5)	15 (19.2)	17 (20.0)
Moderate (3)	0	0	0	0
Severe (4)	0	0	0	0
Not reported	0	0	0	0
EASI score, n (%)				
Mean (SD)	2.69 (3.147)	1.85 (2.098)	3.39 (3.826)	2.09 (2.034)
Median	1.80	1.20	2.65	1.60
Q1, Q3	0.90, 3.20	0.40, 2.00	0.80, 4.40	0.40, 3.00
Minimum, maximum	0.0, 20.1	0.0, 8.5	0.0, 22.4	0.0, 7.6
Weekly average PP NRS	n=66	n=72	n=71	n=76
Mean (SD)	2.025 (1.7911)	2.196 (2.1495)	2.702 (2.3540)	3.599 (2.0939)
Median	2.000	1.675	2.167	3.774
Q1, Q3	0.200, 3.000	0.325, 3.000	0.167, 4.571	1.817, 5.000
Minimum, maximum	0.00, 7.00	0.00, 8.25	0.00, 8.29	0.00, 9.00
<7	65 (82.3)	69 (88.5)	68 (87.2)	72 (84.7)
≥7	1 (1.3)	3 (3.8)	3 (3.8)	4 (4.7)
Not reported	13 (16.5)	6 (7.7)	7 (9.0)	9 (10.6)
Weekly average AP NRS	n=66	n=72	n=71	n=76
Mean (SD)	1.763 (1.6278)	1.914 (2.0848)	2.430 (2.3274)	3.117 (2.0532)
Median	1.732	1.250	2.000	3.000
Q1, Q3	0.143, 2.333	0.071, 3.000	0.000, 4.167	1.325, 4.702
Minimum, maximum	0.00, 7.00	0.00, 8.00	0.00, 8.29	0.00, 9.00
Weekly average SD NRS	n=71	n=72	n=72	n=75
Mean (SD)	1.503 (1.7047)	1.688 (2.0222)	2.036 (2.1861)	2.602 (2.2891)
Median	1.000	1.000	1.357	2.500

Weekly average PP NRS	n=77	n=83	n=81	n=89
Mean (SD)	2.130 (2.1979)	2.198 (2.0357)	2.682 (2.2084)	3.342 (2.1312)
Median	1.429	2.000	2.000	3.250
Q1, Q3	0.200, 3.429	0.429, 3.429	1.000, 4.000	1.750, 5.000
Minimum, maximum	0.00, 10.00	0.00, 7.57	0.00, 8.20	0.00, 8.60
<7	75 (83.3)	81 (89.0)	76 (83.5)	86 (86.0)
≥7	2 (2.2)	2 (2.2)	5 (5.5)	3 (3.0)
Not reported	13 (14.4)	8 (8.8)	10 (11.0)	11 (11.0)
Weekly average AP NRS	n=77	n=83	n=81	n=89
Mean (SD)	1.643 (1.8880)	1.841 (1.8412)	2.382 (2.2087)	2.790 (1.9969)
Median	1.000	1.500	2.000	2.667
Q1, Q3	0.000, 2.600	0.000, 3.000	0.429, 3.571	1.143, 4.000
Minimum, maximum	0.00, 9.00	0.00, 7.00	0.00, 8.20	0.00, 7.60
Weekly average SD NRS	n=72	n=82	n=80	n=89
Mean (SD)	1.172 (1.5864)	1.609 (1.9276)	1.976 (2.0691)	1.952 (1.9871)
Median	0.310	1.000	1.268	1.667
Q1, Q3	0.000, 2.000	0.000, 2.600	0.000, 3.000	0.000, 3.000
Minimum, maximum	0.00, 5.25	0.00, 6.50	0.00, 8.00	0.00, 7.00
BSA (%) of AD Involvement				
Mean (SD)	8.91 (9.576)	8.80 (11.598)	9.12 (8.790)	7.78 (7.647)
Median	6.30	5.00	7.00	5.00
Q1, Q3	2.00, 12.00	2.10, 12.50	2.00, 14.50	2.50, 11.50
Minimum, maximum	0.0, 56.0	0.0, 84.0	0.0, 43.5	0.0, 37.0
SCORAD				
Mean (SD)	19.35 (11.539)	19.08 (9.687)	19.10 (9.342)	21.61 (9.451)
Median	18.85	18.90	18.88	21.25
Q1, Q3	12.80, 24.40	12.66, 23.72	12.80, 24.80	15.70, 27.50
Minimum, maximum	0.0, 76.8	1.0, 51.4	1.1, 45.4	1.0, 47.5
Pain frequency, n (%)				
Never	49 (54.4)	43 (47.3)	41 (45.1)	31 (31.0)
Less than once a week	29 (32.2)	30 (33.0)	24 (26.4)	35 (35.0)
1-2 days a week	8 (8.9)	9 (9.9)	14 (15.4)	24 (24.0)
3-4 days a week	2 (2.2)	6 (6.6)	6 (6.6)	5 (5.0)
5-6 days a week	2 (2.2)	3 (3.3)	1 (1.1)	2 (2.0)
Everyday	0	0	5 (5.5)	3 (3.0)
Not reported	0	0	0	0
Pain intensity, n (%)				
0	51 (56.7)	44 (48.4)	41 (45.1)	24 (24.0)
1	14 (15.6)	17 (18.7)	14 (15.4)	20 (20.0)
2	9 (10.0)	10 (11.0)	9 (9.9)	18 (18.0)
3	5 (5.6)	5 (5.5)	11 (12.1)	8 (8.0)
4	7 (7.8)	3 (3.3)	2 (2.2)	11 (11.0)
5	1 (1.1)	4 (4.4)	4 (4.4)	7 (7.0)
6	0	3 (3.3)	7 (7.7)	5 (5.0)
7	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.0)
8	0	4 (4.4)	1 (1.1)	3 (3.0)
9	0	0	0	1 (1.0)
10	1 (1.1)	0	0	0
Not reported	0	0	0	0
Pain intensity	n=90	n=	n=91	n=100
Mean (SD)	1.2 (1.87)	1.5 (2.22)	1.7 (2.17)	2.4 (2.30)
Median	6.0	7.0	7.0	6.0
Q1, Q3	4.0, 8.0	5.0, 8.0	5.0, 8.0	4.0, 7.0
Minimum, maximum	0, 10	0, 10	0, 10	0, 10
Dermatology Life Quality Index total score at baseline	n=75	n=82	n=75	n=81
Mean (SD)	3.0 (3.81)	3.1 (3.33)	4.1 (4.79)	3.7 (3.72)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Q1, Q3	0.0, 4.0	1.0, 5.0	1.0, 6.0	1.0, 5.0
Minimum, maximum	0, 19	0, 13	0, 21	0, 19
Children's Dermatology Life Quality Index total score at baseline	n=15	n=9	n=16	n=19
Mean (SD)	1.9 (2.05)	4.1 (4.51)	4.3 (4.68)	3.7 (3.62)
Median	2.0	1.0	2.5	3.0
Q1, Q3	0.0, 4.0	0.0, 8.0	1.0, 4.5	1.0, 6.0
Minimum, maximum	0, 6	0, 10	0, 15	0, 12

Children's Dermatology Life Quality Index total score at baseline	n=15	n=14	n=10	n=15
Mean (SD)	2.3 (3.50)	3.4 (2.31)	1.7 (2.36)	4.1 (2.85)
Median	1.0	3.0	1.0	4.0
Q1, Q3	0.0, 3.0	2.0, 5.0	0.0, 2.0	2.0, 7.0
Minimum, maximum	0, 10	0, 8	0, 6	0, 9
Q1, Q3	0.000, 2.500	0.000, 3.000	0.000, 3.500	0.500, 4.500
Minimum, maximum	0.00, 6.75	0.00, 8.00	0.00, 7.57	0.00, 8.75
BSA (%) of AD Involvement				
Mean (SD)	9.59 (11.911)	5.88 (7.013)	11.29 (14.123)	6.42 (6.113)
Median	6.00	3.75	6.55	5.50
Q1, Q3	2.50, 12.00	1.00, 7.00	3.50, 14.00	2.00, 8.50
Minimum, maximum	0.0, 70.0	0.0, 32.0	0.0, 93.0	0.0, 29.0
SCORAD				
Mean (SD)	17.48 (10.061)	15.20 (8.953)	20.87 (12.522)	19.33 (11.421)
Median	17.60	15.15	19.85	18.38
Q1, Q3	10.70, 24.80	8.20, 21.10	13.30, 27.10	12.50, 26.00
Minimum, maximum	0.0, 48.5	0.0, 37.3	0.0, 67.8	0.0, 56.4
Pain frequency, n (%)				
Never	40 (50.6)	37 (47.4)	38 (48.7)	31 (36.5)
Less than once a week	21 (26.6)	22 (28.2)	18 (23.1)	28 (32.9)
1-2 days a week	12 (15.2)	14 (17.9)	11 (14.1)	16 (18.8)
3-4 days a week	4 (5.1)	2 (2.6)	8 (10.3)	5 (5.9)
5-6 days a week	0	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.2)
Everyday	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (4.7)
Not reported	0	0	0	0
Pain intensity, n (%)				
0	40 (50.6)	38 (48.7)	36 (46.2)	30 (35.3)
1	11 (13.9)	13 (16.7)	10 (12.8)	11 (12.9)
2	15 (19.0)	9 (11.5)	10 (12.8)	19 (22.4)
3	6 (7.6)	8 (10.3)	7 (9.0)	5 (5.9)
4	0	4 (5.1)	5 (6.4)	6 (7.1)
5	1 (1.3)	4 (5.1)	1 (1.3)	5 (5.9)
6	3 (3.8)	0	5 (6.4)	5 (5.9)
7	1 (1.3)	0	1 (1.3)	3 (3.5)
8	2 (2.5)	2 (2.6)	3 (3.8)	1 (1.2)
Pain intensity	n=77	n=78	n=77	n=82
Mean (SD)	5.9 (2.69)	5.7 (2.67)	5.9 (2.90)	5.6 (2.46)
Median	7.0	6.0	7.0	6.0
Q1, Q3	4.0, 8.0	4.0, 8.0	4.0, 8.0	4.0, 8.0
Minimum, maximum	0, 10	0, 10	0, 10	0, 9
Dermatology Life Quality Index total score at baseline	n=64	n=64	n=68	n=70
Mean (SD)	3.2 (3.70)	2.8 (3.33)	3.1 (3.67)	3.9 (3.73)
Median	2.0	2.0	2.0	3.0
Q1, Q3	0.5, 4.5	0.0, 4.5	0.0, 4.0	1.0, 6.0
Minimum, maximum	0, 16	0, 13	0, 15	0, 16

- **유효성 결과**

• 네몰리주맙은 전체 집단에서 공동 1차($p \leq 0.001$) 및 모든 주요 2차($p \leq 0.01$) 평가변수에서 위약보다 통계적으로 유의하게 우수하였다.

• 중증 소양감을 동반한 하위 집단(베이스라인 PP NRS ≥7)에서 네몰리주맙은 공동 1차($p \leq 0.001$) 및 모든 주요 2차($p \leq 0.025$) 평가변수에서 위약보다 통계적으로 유의하게 우수하였다.

※ 공동 1차 및 주요 2차 평가변수에서의 통계적 유의성

평가변수		위약 대비 치료효과 차이의 p-value	
		Strata-adjusted	Unadjusted
1차	16주차 IGA 성공비율	0.0003	0.0006
	16주차 EASI-75 개선 비율	<0.0001	<0.0001
주요 2차	16주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소	<0.0001	<0.0001
	16주차 PP NRS 2점 미만 달성	<0.0001	<0.0001
	16주차 베이스라인 대비 SD NRS 4점 감소	<0.0001	<0.0001
	4주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소	<0.0001	<0.0001
	4주차 PP NRS 2점 미만 달성	<0.0001	<0.0001
	2주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소	<0.0001	<0.0001
	1주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소	0.0064	0.0067
	16주차에 EASI-75를 달성하고 PP NRS가 4점 이상 감소	<0.0001	<0.0001
	16주에 IGA 반응을 달성하고 PP NRS가 4점 이상 감소	<0.0001	<0.0001
중증 소양감을 동반한 하위 집단(PP NRS ≥7점)			
1차	16주차 IGA 성공비율	0.0002	0.0003
	16주차 EASI-75 개선 비율	<0.0001	<0.0001
주요 2차	16주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소	<0.0001	<0.0001
	16주차 PP NRS 2점 미만 달성	<0.0001	<0.0001
	16주차 베이스라인 대비 SD NRS 4점 감소	<0.0001	<0.0001
	4주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소	<0.0001	<0.0001
	4주차 PP NRS 2점 미만 달성	<0.0001	<0.0001
	2주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소	<0.0001	<0.0001
	1주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소	0.0177	00183
	16주차에 EASI-75를 달성하고 PP NRS가 4점 이상 감소	<0.0001	<0.0001
	16주에 IGA 반응을 달성하고 PP NRS가 4점 이상 감소	0.0003	0.0003

① **공동 1차 평가변수** : 네몰리주맙은 제16주의 IGA 성공 비율과 EASI-75 비율에 있어 두 핵심 임상시험 모두에서 위약보다 통계적으로 유의하게 우월하였다.

	SPR.118161		SPR.118169	
	네몰리주맙 30mg Q4W	위약	네몰리주맙 30mg Q4W	위약
분석대상자 수	620	321	522	265
16주 IGA 성공 비율	221 (35.6)	79 (24.6)	197 (37.7)	69 (26.0)
16주 EASI-75 비율	270 (43.5)	93 (29.0)	220 (42.1)	80 (30.2)
- 중증 소양감 동반 하위그룹 분석대상자 수 (베이스라인 PP-NRS ≥7)	406	210	316	164
16주 IGA 성공 비율	144 (35.5)	45 (21.4)	116 (36.7)	36 (22.0)
16주 EASI-75 비율	169 (41.6)	50 (23.8)	130 (41.1)	41 (25.0)

② **주요 2차 평가변수** : 두 핵심 임상시험에서 일관되게 위약군보다 네몰리주맙군에서 모든 주요 2차 평가변수 달성률이 유의미하게 높았다($p<0.001$).

- 베이스라인 대비 주간 평균 PP NRS가 4점 이상 개선된 대상자의 비율은 평가된 모든 시점(1주, 2주, 4주, 16주)에 위약군보다 네몰리주맙군에서 임상적으로 통계적으로 유의하게 더 높았다.
- 주간 평균 PP NRS점수가 2점 미만인 대상자 비율은 4주와 16주 모두에서 위약군보다 네몰리주맙군에서 임상적으로 통계적으로 유의하게 더 높았다.
- 16주의 주간 평균 SD NRS가 베이스라인 대비 4점이상 감소한 시험대상자 비율은 위약군보다 네몰리주맙군에서 높았으며 통계적으로 유의미하였다.
- 제16주의 EASI-75를 달성하고 동시에 16주에 PP NRS가 베이스라인 대비 4점이상 감소한 대상자의 비율과 16주에 IGA 성공을 달성하고 동시에 PP NRS가 베이스라인 대비 4점 이상 감소한 대상자의 비율 모두 위약군 대비 네몰리주맙군에서 통계적으로 유의하게 더 높았다.

- 네몰리주맙 투여군에서 PP NRS 개선 및 모든 주요 2차 평가변수 달성률은 시간이 흐름에 따라 점진적으로 증가하였으며, 중증 소양감을 동반한 하위그룹에서도 전체 대상군에서의 유효성과 유사한 결과가 도출되었다.

	SPR.118161		SPR.118169	
	네몰리주맙 30mg Q4W	위약	네몰리주맙 30mg Q4W	위약
분석대상자 수	620	321	522	265
16주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소	265 (42.7)	57 (17.8)	214 (41.0)	48 (18.1)
16주차 PP NRS 2점 미만 달성	190 (30.6)	36 (11.2)	148 (28.4)	30 (11.3)
16주차 베이스라인 대비 SD NRS 4점 감소	235 (37.9)	64 (19.9)	175 (33.5)	43 (16.2)
4주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소	170 (27.4)	21 (6.5)	136 (26.1)	14 (5.3)
4주차 PP NRS 2점 미만 달성	99 (16.0)	12 (3.7)	83 (15.9)	7 (2.6)
2주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소	110 (17.7)	10 (3.1)	88 (16.9)	5 (1.9)
1주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소	29 (4.7)	4 (1.2)	35 (6.7)	1 (0.4)
16주차에 EASI-75를 달성하고 PP NRS가 4점 이상 감소	147 (23.7)	36 (11.2)	120 (23.0)	26 (9.8)
16주에 IGA 반응을 달성하고 PP NRS가 4점 이상 감소	122 (19.7)	30 (9.3)	107 (20.5)	23 (8.7)
- 중증 소양감 동반 하위그룹 분석대상자 수 (베이스라인 PP-NRS ≥7)	406	210	316	164
16주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소	187 (46.1)	39 (18.6)	153 (48.4)	35 (21.3)
16주차 PP NRS 2점 미만 달성	113 (27.8)	16 (7.6)	85 (26.9)	14 (8.5)
16주차 베이스라인 대비 SD NRS 4점 감소	171 (42.1)	47 (22.4)	135 (42.7)	34 (20.7)
4주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소	115 (28.3)	15 (7.1)	96 (30.4)	13 (7.9)
4주차 PP NRS 2점 미만 달성	51 (12.6)	6 (2.9)	35 (11.1)	2 (1.2)
2주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소	84 (20.7)	8 (3.8)	61 (19.3)	5 (3.0)
1주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소	25 (6.2)	4 (1.9)	27 (8.5)	1 (0.6)
16주차에 EASI-75를 달성하고 PP NRS가 4점 이상 감소	105 (25.9)	24 (11.4)	85 (26.9)	17 (10.4)
16주에 IGA 반응을 달성하고 PP NRS가 4점 이상 감소	88 (21.7)	21 (10.0)	75 (23.7)	17 (10.4)

③ 2차 평가변수

- 네몰리주맙 투여는 두 핵심 3상 임상시험 모두에서 16주까지의 시간 경과 또는 베이스라인 대비 유효성에 대한 2차 평가변수들에서 위약보다 임상적 개선을 야기하였으며, 시간이 증가할수록 유효성은 더 증가하는 양상을 보였다.

		SPR.118161		SPR.118169	
		네몰리주맙 30mg Q4W	위약	네몰리주맙 30mg Q4W	위약
분석대상자 수		620	321	522	265
IGA 달성	4주차	37 (6.0)*	7 (2.2)	41 (7.9)	13 (4.9)
	8주차	77 (12.4)	26 (8.1)	91 (17.4)	34 (12.8)
	12주차	127 (20.5)*	40 (12.5)	126 (24.1)	54 (20.4)
	16주차	221 (35.6)*	79 (24.6)	197 (37.7)*	69 (26.0)
EASI-50 달성	4주차	193 (31.1)*	75 (23.4)	216 (41.4)*	78 (29.4)
	8주차	306 (49.4)*	126 (39.3)	286 (54.8)*	122 (46.0)
	12주차	361 (58.2)*	145 (45.2)	312 (59.8)*	137 (51.7)
	16주차	371 (59.8)*	155 (48.3)	323 (61.9)*	130 (49.1)
EASI-75 달성	4주차	78 (12.6)*	21 (6.5)	105 (20.1)*	26 (9.8)
	8주차	145 (23.4)*	55 (17.1)	162 (31.0)	69 (26.0)
	12주차	230 (37.1)*	81 (25.2)	189 (36.2)	82 (30.9)
	16주차	270 (43.5)*	93 (29.0)	220 (42.1)*	80 (30.2)

EASI-90 달성	4주차	29 (4.7)*	4 (1.2)	34 (6.5)	10 (3.8)
	8주차	64 (10.3)*	18 (5.6)	88 (16.9)*	23 (8.7)
	12주차	107 (17.3)*	31 (9.7)	102 (19.5)	45 (17.0)
	16주차	146 (23.5)*	48 (15.0)	146 (28.0)*	55 (20.8)
베이스라인 대비 EASI 변화 위약대조 LS mean difference (95% CI) (MI estimate)	베이스라인	27.773	27.058	27.430	27.581
	LS mean(SD)	(10.6427)	(9.3744)	(10.8066)	(10.8785)
	4주차	-2.90 (-4.31, -1.50)*		-3.90 (-5.44, -2.36)*	
	8주차	-3.32 (-5.30, -1.33)*		-2.64 (-4.58, -0.70)*	
	12주차	-4.04 (-6.29, -1.79)*		-2.51 (-4.62, -0.39)*	
	16주차	-3.68 (-6.08, -1.28)*		-4.13 (-6.36, -1.89)*	
베이스라인 대비 침범된 BSA 변화 위약대조 LS mean difference (95% CI) (MI estimate)	베이스라인	44.85 (19.892)	43.81 (18.652)	44.61 (19.420)	44.95 (19.278)
	LS mean(SD)				
	4주차	-1.70 (-3.76, 0.36)		-2.92 (-5.16, -0.69)*	
	8주차	-2.08 (-4.90, 0.74)		-1.65 (-4.53, 1.23)	
	12주차	-3.22 (-6.42, -0.01)		-1.00 (-4.15, 2.14)	
	16주차	-3.26 (-6.63, 0.12)		-3.63 (-6.93, -0.33)	
베이스라인 대비 SCORAD 변화 위약대조 LS mean difference (95% CI) (MI estimate)	베이스라인	64.093	63.317	64.874	64.932
	LS mean(SD)	(11.6462)	(11.2788)	(11.9769)	(13.3166)
	4주차	-7.05 (-9.05, -5.06)*		-7.93 (-10.25, -5.61)*	
	8주차	-7.88 (-10.47, -5.29)*		-6.60 (-9.40, -3.80)*	
	12주차	-8.82 (-11.78, -5.86)*		-6.85 (-9.98, -3.71)*	
	16주차	-9.17 (-12.35, -5.99)*		-8.10 (-11.39, -4.82)*	
베이스라인 대비 PP NRS 변화 위약대조 LS mean difference (95% CI) (MI estimate)	베이스라인	7.1700	7.1501	7.0382	7.1641
	LS mean(SD)	(1.39908)	(1.44090)	(1.52707)	(1.51003)
	1주차	-0.77 (-0.93, -0.60)*		-0.87 (-1.07, -0.67)*	
	2주차	-1.34 (-1.58, -1.10)*		-1.25 (-1.52, -0.98)*	
	3주차	-1.58 (-1.84, -1.31)*		-1.51 (-1.79, -1.22)*	
	4주차	-1.70 (-1.99, -1.42)*		-1.55 (-1.85, -1.25)*	
	5주차	-1.76 (-2.05, -1.47)*		-1.65 (-1.97, -1.33)*	
	6주차	-1.91 (-2.20, -1.61)*		-1.74 (-2.06, -1.41)*	
	7주차	-1.83 (-2.13, -1.53)*		-1.74 (-2.08, -1.41)*	
	8주차	-1.69 (-2.00, -1.37)*		-1.63 (-1.99, -1.28)*	
	9주차	-1.85 (-2.17, -1.52)*		-1.61 (-1.96, -1.25)*	
	10주차	-1.85 (-2.19, -1.52)*		-1.68 (-2.04, -1.32)*	
	11주차	-1.91 (-2.25, -1.58)*		-1.67 (-2.03, -1.30)*	
	12주차	-1.91 (-2.26, -1.57)*		-1.67 (-2.04, -1.29)*	
	13주차	-1.93 (-2.28, -1.57)*		-1.70 (-2.07, -1.34)*	
	14주차	-1.90 (-2.26, -1.54)*		-1.73 (-2.10, -1.36)*	
	15주차	-1.87 (-2.24, -1.51)*		-1.72 (-2.09, -1.34)*	
	16주차	-1.84 (-2.21, -1.47)*		-1.76 (-2.13, -1.39)*	
■■■ PP NRS가 베이스라인 대비 4점 이상 감소 대상자	제8주	222 (35.8)*	36 (11.2)	179 (34.3)*	34 (12.8)
	제12주	238 (38.4)*	44 (13.7)	197 (37.7)*	39 (14.7)
■■■ PP NRS가 <2 인 대상자 비율	제1주	6 (1.0)	0	18 (3.4)*	0
	제2주	45 (7.3)*	8 (2.5)	58 (11.1)*	3 (1.1)
	제8주	125 (20.2)*	22 (6.9)	131 (25.1)*	14 (5.3)
	제12주	147 (23.7)*	25 (7.8)	151 (28.9)*	19 (7.2)
베이스라인 대비 AP-NRS가 4점 이상 감소한 대상자	1주차	26(4.2)*	3 (0.9)	28 (5.4)*	3 (1.1)
	2주차	93 (15.0)*	11(3.4)	82 (15.7)*	5 (1.9)
	3주차	130 (21.0)*	15 (4.7)	106 (20.3)*	14 (5.3)
	4주차	156 (25.2)*	23 (7.2)	116 (22.2)*	14 (5.3)
	5주차	178 (28.7)*	30 (9.3)	145 (27.8)*	23 (8.7)
	6주차	195 (31.5)*	33 (10.3)	156 (29.9)*	26 (9.8)
	7주차	197 (31.8)*	37 (11.5)	152 (29.1)*	28 (10.6)
	8주차	194 (31.3)*	31 (9.7)	153 (29.3)*	38 (14.3)
	9주차	213 (34.4)*	42 (13.1)	164 (31.4)*	42 (15.8)
	10주차	225 (36.3)*	54 (16.8)	167 (32.0)*	43 (16.2)

	11주차	220 (35.5)*	50 (15.6)	171 (32.8)*	42 (15.8)
	12주차	221 (35.6)*	47 (14.6)	181 (34.7)*	39 (14.7)
	13주차	230 (37.1)*	53 (16.5)	177 (33.9)*	39 (14.7)
	14주차	239 (38.5)*	57 (17.8)	185 (35.4)*	42 (15.8)
	15주차	231 (37.3)*	59 (18.4)	177 (33.9)*	41 (15.5)
	16주차	253 (40.8)*	59 (18.4)	201 (38.5)*	44 (16.6)
	1주차	20 (3.2)*	2 (0.6)	30 (5.7)*	3 (1.1)
	2주차	89 (14.4)*	15 (4.7)	81 (15.5)*	9 (3.4)
	3주차	128 (20.6)*	17 (5.3)	100 (19.2)*	11 (4.2)
	4주차	149 (24.0)*	20 (6.2)	110 (21.1)*	15 (5.7)
	5주차	167 (26.9)*	22 (6.9)	140 (26.8)*	21 (7.9)
	6주차	173 (27.9)*	29 (9.0)	152 (29.1)*	23 (8.7)
	7주차	174 (28.1)*	26 (8.1)	146 (28.0)*	25 (9.4)
AP NRS <2 인 대상자 비율	8주차	172 (27.7)*	34 (10.6)	154 (29.5)*	30 (11.3)
	9주차	186 (30.0)*	35 (10.9)	171 (32.8)*	34 (12.8)
	10주차	198 (31.9)*	43 (13.4)	168 (32.2)*	33 (12.5)
	11주차	192 (31.0)*	43 (13.4)	159 (30.5)*	34 (12.8)
	12주차	189 (30.5)*	38 (11.8)	163 (31.2)*	38 (14.3)
	13주차	206 (33.2)*	38 (11.8)	174 (33.3)*	39 (14.7)
	14주차	213 (34.4)*	51 (15.9)	167 (32.0)*	39 (14.7)
	15주차	210 (33.9)*	46 (14.3)	167 (32.0)*	39 (14.7)
	16주차	234 (37.7)*	55 (17.1)	182 (34.9)*	40 (15.1)
EASI-75 달성과 동시에 주간	4주차	29 (4.7)*	3 (0.9)	39 (7.5)*	3 (1.1)
평균 PP NRS 가 베이스라인	8주차	77 (12.4)*	14 (4.4)	82 (15.7)*	14 (5.3)
대비 4점 이상 감소한	12주차	114 (18.4)*	22 (6.9)	92 (17.6)*	21 (7.9)
대상자 비율	16주차	147 (23.7)*	36 (11.2)	114 (21.8)*	21 (7.9)
IGA 달성과 동시에 주간	4주차	11 (1.8)*	1 (0.3)	11 (2.1)	1 (0.4)
평균 PP NRS 가 베이스라인	8주차	40 (6.5)*	6 (1.9)	44 (8.6)*	9 (3.5)
대비 4점 이상 감소한	12주차	59 (9.5)*	11 (3.4)	66 (13.0)*	15 (5.9)
대상자 비율	16주차	122 (19.7)*	30 (9.3)	102 (20.2)*	22 (8.5)
	베이스라인	0.1 (2.17)	0.1 (0.93)	0.2 (1.54)	0.2 (2.21)
	1주차	2.4 (10.86)	0.5 (5.02)	4.5 (16.13)	0.3 (4.20)
	2주차	7.3 (20.91)	2.1 (12.22)	10.1 (26.25)	0.9 (5.75)
	3주차	12.0 (27.26)	3.0 (14.24)	13.4 (30.44)	1.4 (9.55)
	4주차	15.4 (31.38)	3.6 (15.36)	16.0 (32.57)	2.3 (11.66)
	5주차	18.6 (34.24)	4.5 (17.94)	20.9 (35.73)	4.8 (17.89)
	6주차	20.2 (35.40)	5.2 (19.63)	24.0 (37.92)	4.0 (16.56)
베이스라인 대비 가려움	7주차	21.8 (36.99)	5.5 (19.96)	23.9 (38.89)	3.5 (16.15)
없는 날짜 수의 평균 변화	8주차	21.6 (37.14)	7.5 (22.18)	27.1 (40.80)	5.4 (19.82)
Mean (SD)	9주차	25.6 (38.98)	8.4 (25.81)	28.6 (40.88)	6.5 (21.48)
	10주차	26.9 (40.13)	8.9 (26.11)	28.9 (41.46)	6.4 (22.88)
	11주차	27.0 (40.26)	9.6 (26.98)	31.3 (42.18)	7.5 (23.95)
	12주차	27.2 (40.23)	9.8 (26.85)	31.5 (42.33)	7.9 (24.83)
	13주차	31.1 (41.36)	10.4 (28.10)	32.7 (42.56)	8.3 (24.65)
	14주차	33.7 (43.61)	11.7 (29.06)	33.3 (43.81)	9.3 (25.19)
	15주차	34.1 (43.40)	12.5 (29.98)	31.9 (42.77)	10.4 (26.98)
	16주차	33.8 (43.91)	12.3 (29.64)	31.6 (42.16)	10.5 (27.46)
	4주차	134 (21.6)	21 (6.5)	108 (20.7)	15 (5.7)
베이스라인 대비 SD NRS	8주차	191 (30.8)	42 (13.1)	145 (27.8)	30 (11.3)
4점이상 감소한 대상자 비율	12주차	213 (34.4)	49 (15.3)	165 (31.6)	33 (12.5)
	16주차	235 (37.9)	64 (19.9)	164 (31.4)	36 (13.6)
	-5 (5-grade improvement)	23 (3.9)	8 (2.6)	22 (4.5)	4 (1.6)
베이스라인	-4 (4-grade improvement)	66 (11.2)	10 (3.3)	43 (8.7)	13 (5.3)
대비 8주차	-3 (3-grade improvement)	100 (17.0)	34 (11.2)	84 (17.0)	23 (9.4)
통증 빈도	-2 (2-grade improvement)	117 (19.9)	42 (13.9)	106 (21.5)	42 (17.1)
변화	-1 (1-grade improvement)	132 (22.4)	70 (23.1)	96 (19.5)	60 (24.5)

	0 (no change)	103 (17.5)	99 (32.7)	100 (20.3)	78 (31.8)
	1 (1-grade worsening)	30 (5.1)	28 (9.2)	30 (6.1)	16 (6.5)
	2 (2-grade worsening)	12 (2.0)	7 (2.3)	11 (2.2)	6 (2.4)
	3 (3-grade worsening)	4 (0.7)	3 (1.0)	0	2 (0.8)
	4 (4-grade worsening)	1 (0.2)	2 (0.7)	0	1 (0.4)
	5 (5-grade worsening)	0	0	1 (0.2)	0
	-5 (5-grade improvement)	36 (6.4)	8 (2.7)	32 (6.8)	9 (3.8)
	-4 (4-grade improvement)	70 (12.5)	21 (7.0)	49 (10.4)	16 (6.8)
	-3 (3-grade improvement)	111 (19.8)	29 (9.6)	81 (17.2)	27 (11.4)
베이스라인 대비 16주차 통증 빈도 변화	-2 (2-grade improvement)	107 (19.1)	53 (17.6)	95 (20.1)	35 (14.8)
	-1 (1-grade improvement)	95 (16.9)	60 (19.9)	105 (22.2)	49 (20.8)
	0 (no change)	107 (19.1)	91 (30.2)	81 (17.2)	66 (28.0)
	1 (1-grade worsening)	20 (3.6)	27 (9.0)	17 (3.6)	20 (8.5)
	2 (2-grade worsening)	10 (1.8)	9 (3.0)	9 (1.9)	11 (4.7)
	3 (3-grade worsening)	3 (0.5)	2 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.8)
	4 (4-grade worsening)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.4)
	5 (5-grade worsening)	0	0	0	0
베이스라인 대비 통증 강도 평균 변화	베이스라인 평균	6.2 (2.50)	6.2 (2.41)	5.9 (2.66)	6.0 (2.62)
	8주차	-3.1 (2.98)	-1.6 (2.87)	-3.0 (2.90)	-2.0 (2.66)
	16주차	-3.8 (2.93)	-2.1 (2.84)	-3.5 (3.03)	-2.2 (3.10)
국소요법을 사용하지 않은 평균 날짜 수	4주차	3.8 (6.63)	3.1 (5.79)	3.5 (6.62)	2.9 (5.58)
	8주차	7.5 (12.42)	6.7 (11.56)	7.4 (12.68)	6.1 (11.02)
	12주차	11.7 (18.48)	10.0 (17.02)	11.4 (19.06)	9.1 (15.94)
	16주차	16.0 (24.57)	13.3 (22.81)	15.6 (25.43)	12.1 (20.79)

*유의미한 p-값(위약 대비)

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

④ 건강 결과 척도

- 네몰리주맙은 베이스라인 대비 평균 DLQI 총점을 제8주 및 16주에 위약 대비 통계적으로 유의하게 감소시켰다.
- 네몰리주맙은 제8주와 16주에 베이스라인 대비 평균 POEM 총점과 긁음 및 간섭 점수를 위약군과 비교하여 통계적으로 유의하게 감소시켰으며, HADS 불안 총점과 우울 총점을 위약 대비 효과적으로 감소시켰다. 또한 업무 생산성과 활동 장애 개선도와 EQ-5D VAS 점수 개선에 있어서도 8주와 16주 모두에서 위약보다 효과적이었다.
- 위약과 비교하여 네몰리주맙을 투여받은 환자에서 PGAD에서 낮은 질병 활성을 보고하고 PGAT에서 임상시험약에 대한 높은 만족도를 보고하였다.

		네몰리주맙 30mg Q4W	위약	네몰리주맙 30mg Q4W	위약
분석대상자 수		620	321	522	265
PGAD 기반 낮은 질병활성 보고율	8주차	303 (48.9)	124 (38.6)	273 (52.3)	100 (37.7)
	16주차	352 (56.8)	141 (43.9)	301 (57.7)	106 (40.0)
PGAT 기반 치료 만족도	8주차	429 (69.2)	154 (48.0)	369 (70.7)	131 (49.4)
	16주차	403 (65.0)	139 (43.3)	350 (67.0)	123 (46.4)
베이스라인 대비 DLQI 변화 LS mean difference (95% CI)	8주차	-2.25 (-3.26, -1.24)		-1.59 (-2.61, -0.57)	
	16주차	-2.50 (-3.63, -1.37)		-2.44 (-3.58, -1.30)	
베이스라인 대비 cDLQI 변화 LS mean difference (95% CI)	분석대상자 수	71	37	75	30
	8주차	-1.96 (-4.63, 0.72)		-1.22 (-3.64, 1.21)	
	16주차	-1.82 (-4.88, 1.25)		-2.38 (-5.03, 0.27)	
베이스라인 대비 HADS 불안	8주차	-0.46 (-1.03, 0.11)		-0.67 (-1.24, -0.10)	

점수의 변화 LS mean difference (95% CI)	16주차	-0.63 (-1.30, 0.04)		-0.93 (-1.56, -0.29)	
베이스라인 대비 HADS 우울 점수의 변화 LS mean difference (95% CI)	8주차	-0.42 (-1.01, 0.17)		-0.54 (-1.08, 0.01)	
	16주차	-0.63 (-1.31, 0.05)		-0.72 (-1.33, -0.10)	
베이스라인 대비 EQ-5D VAS LS mean difference (95% CI)	8주차	2.31 (-0.09, 4.71)		1.92 (-0.69, 4.53)	
	16주차	2.56 (0.16, 4.95)		2.39 (-0.30, 5.09)	
베이스라인 대비 PIQ T-Score 평균 변화	8주차	-7.7 (5.31)	-7.7 (5.31)	-7.2 (5.42)	-4.1 (5.19)
	16주차	-8.6 (5.33)	-4.5 (5.58)	-8.2 (5.71)	-4.4 (5.64)

- **유지요법 기간(제16-48주)**
  - 16주에 모든 시험자에 IGA 성공 또는 EASI-75 달성을 평가 후 네몰리주맙 반응자는 네몰리주맙 30mg Q4W 또는 Q8W 또는 위약으로 재무작위 배정하여 48주까지 평가되었다.
  - 네몰리주맙의 IGA 및 EASI-75 성공으로 측정한 임상적 유효성은 48주차에 Q4W 및 Q8W 그룹 사이에 유사하게 위약 대비 유의하게 높았다.
  - 네몰리주맙은 소양감 억제제 있어서도 위약 대비 통계적으로 유의미하게 48주까지 유효성을 유지하였다. 기타 수면 장애에서 관찰된 개선, 통증, 대상자가 보고하는 질병 활동성 및 치료에 대한 만족도, 건강결과 척도에서도 일관되게 위약대비 네몰리주맙 투여군에서 48주까지 지속적 개선이 관찰되었으며 Q4W와 Q8W 간에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다.
  - HADS로 평가한 우울증 및 불안 개선의 유지는 48주차까지 유지기간 내내 모든 그룹에서 유사했으며 위약대비 네몰리주맙 투여군에서 48주차까지 국소요법을 받지 않은 누적일수가 더 많았고 병용약물은 적었다.
  - 두 핵심 임상시험에서 각 평가변수에 대한 개별 결과 및 유지요법에 대한 통합분석 결과를 제출하였으며, 두 핵심 임상시험에서의 개별 결과는 모두 일관된 경향을 보였고 유사하였다. 따라서 본 검토서에서는 주요 평가변수에 대해 두 핵심임상시험 통합자료를 정리하였다.

		ARCADIA 1 & ARCADIA 2 통합		
		네몰리주맙 30mg Q4W → Q4W	네몰리주맙 30mg Q4W → Q8W	네몰리주맙 30mg Q4W → 위약
분석대상자 수		169	169	169
	대상자 수	142	142	131
	20주차	106 (74.6)	114 (80.3)	100 (76.3)
	24주차	107 (75.4)	92 (64.8)	90 (68.7)
IGA 성공 (방문 시점에 IGA 성공 달성)	28주차	96 (67.6)	100 (70.4)	85 (64.9)
	32주차	91 (64.1)	97 (68.3)	84 (64.1)
	36주차	89 (62.7)	97 (68.3)	80 (61.1)
	40주차	95 (66.9)	91 (64.1)	71 (54.2)
	44주차	84 (59.2)	92 (64.8)	73 (55.7)
	48주차	90 (63.4)	91 (64.1)	72 (55.0)
	20주차	106 (74.6)	114 (80.3)	100 (76.3)
	24주차	92 (64.8)	83 (58.5)	83 (63.4)
IGA 성공 유지(16주차부터 각 방문까지의 모든 방문에서 IGA 성공을 달성한 대상자)	28주차	77 (54.2)	74 (52.1)	71 (54.2)
	32주차	66 (46.5)	68 (47.9)	62 (47.3)
	36주차	61 (43.0)	62 (43.7)	56 (42.7)
	40주차	59 (41.5)	61 (43.0)	50 (38.2)
	44주차	50 (35.2)	58 (40.8)	45 (34.4)
	48주차	45 (31.7)	53 (37.3)	41 (31.3)
	대상자수	163	163	157
	20주차	140 (85.9)	148 (90.8)	133 (84.7)
16주차의 EASI-75 반응 유지	24주차	131 (80.4)	132 (81.0)	116 (73.9)
	28주차	122 (74.8)	125 (76.7)	105 (66.9)
	32주차	113 (69.3)	114 (69.9)	94 (59.9)

	36주차	107 (65.6)	108 (66.3)	85 (54.1)
	40주차	102 (62.6)	104 (63.8)	75 (47.8)
	44주차	96 (58.9)	100 (61.3)	72 (45.9)
	48주차	91 (55.8)	96 (58.9)	70 (44.6)
베이스라인(0주) 대비 EASI-50 개선	48주차	139 (82.2)	148 (87.6)	121 (71.6)
베이스라인(0주) 대비 EASI-75 개선	48주차	129 (76.3)	128 (75.7)	108 (63.9)
베이스라인(0주) 대비 EASI-90 개선	48주차	99 (58.6)	95 (56.2)	79 (46.7)
베이스라인 대비 SCORAD 변화 위약대조 LS mean difference (95% CI) (MI estimate)	48주차	-3.35 (-6.33, -0.37)	-2.09 (-5.07, 0.88)	
베이스라인 대비 SCORAD (침범도) 변화 위약대조 LS mean difference (95% CI) (MI estimate)	48주차	-0.83 (-2.90, 1.23)	-1.54 (-3.61, 0.54)	
베이스라인 대비 SCORAD (중증도) 변화 위약대조 LS mean difference (95% CI) (MI estimate)	48주차	-0.51 (-1.17, 0.15)	-0.32 (-0.98, 0.34)	
베이스라인 대비 PP NRS 변화 위약대조 LS mean difference (95% CI) (MI estimate)	대상자수	143	155	152
	베이스라인 (16주차 평균)	2.082 (2.0141)	2.197 (2.0825)	
	24주차	-0.56 (-0.97, -0.15)	-0.26 (-0.66, 0.14)	
	32주차	-1.38 (-1.92, -0.84)	-1.01 (-1.55, -0.47)	
	40주차	-1.65 (-2.21, -1.08)	-1.12 (-1.65, -0.58)	
	48주차	-1.81 (-2.39, -1.23)	-1.25 (-1.79, -0.71)	
주간 평균 PP NRS가 베이스라인 대비 4점 이상 감소 대상자	대상자수	143	155	152
	베이스라인 (16주차 평균)	98 (68.5)	94 (60.6)	83 (54.6)
	24주차	75 (44.4)	59 (34.9)	59 (34.9)
	32주차	75 (44.4)	65 (38.5)	50 (29.6)
	40주차	70 (41.4)	54 (32.0)	46 (27.2)
	48주차	62 (36.7)	49 (29.0)	36 (21.3)
주간 평균 PP NRS가 <2 인 대상자 비율	베이스라인 (16주차 평균)	73 (51.0)	79 (51.0)	64 (42.1)
	24주차	63 (37.3)	52 (30.8)	50 (29.6)
	32주차	62 (36.7)	58 (34.3)	40 (23.7)
	40주차	60 (35.5)	51 (30.2)	31 (18.3)
	48주차	51 (30.2)	47 (27.8)	32 (18.9)
베이스라인 대비 AP-NRS가 4점 이상 감소한 대상자	24주차	60 (95.2)	46 (88.5)	42 (95.5)
	32주차	59 (93.7)	48 (90.6)	36 (72.0)
	40주차	45 (93.8)	37 (92.5)	34 (75.6)
	48주차	41 (93.2)	36 (92.3)	25 (65.8)
EASI-75 달성과 동시에 주간 평균 PP NRS 가 베이스라인 대비 4점 이상 감소한 대상자 비율	24주차	67 (39.6)	51 (30.2)	50 (29.6)
	32주차	63 (37.3)	56 (33.1)	42 (24.9)
	40주차	65 (38.5)	49 (29.0)	39 (23.1)
	48주차	56 (33.1)	41 (24.3)	32 (18.9)
IGA 달성과 동시에 주간 평균 PP NRS 가 베이스라인 대비 4점 이상 감소한 대상자 비율	24주차	58 (34.3)	32 (18.9)	45 (26.6)
	32주차	48 (28.4)	47 (27.8)	41 (24.3)
	40주차	53 (31.4)	36 (21.3)	36 (21.3)
	48주차	48 (28.4)	32 (18.9)	25 (14.8)
베이스라인 대비 주간 평균 SD NRS 4점이상 감소한 대상자 비율	베이스라인 (16주차 평균)	82 (57.3)	74 (48.1)	68 (44.7)
	24주차	63 (69.2)	49 (58.3)	47 (50.5)
	32주차	51 (67.1)	49 (59.0)	36 (41.9)
	40주차	51 (75.0)	36 (52.9)	37 (46.8)

	48주차	39 (61.9)	38 (53.5)	30 (47.6)
베이스라인 대비 48주차 주간 평균 SSD(수면일기) 측정치 변화	수면 시작 잠복기	-0.0307 (0.20354)	-0.0181 (0.27391)	0.0172 (0.16498)
	수면 후 깨어 있는 시간	-0.0259 (0.16798)	-0.0154 (0.51159)	0.0563 (0.22841)
	총 깨어있는 시간	-0.0444 (0.33862)	-0.0218 (0.86011)	0.1668 (0.47016)
	총 수면 시간	0.0738 (0.97840)	0.0978 (1.35687)	0.0548 (1.32952)
	수면효율(%)	0.5669 (3.71834)	0.3934 (9.17145)	-1.9576 (5.52732)
베이스라인 (16주차) 대비 48주차 통증 빈도 변화	분석대상자 수	147	151	132
	-5 (5-grade improvement)	0	1 (0.7)	0
	-4 (4-grade improvement)	2 (1.4)	0	2 (1.5)
	-3 (3-grade improvement)	1 (0.7)	0	1 (0.8)
	-2 (2-grade improvement)	6 (4.1)	9 (6.0)	7 (5.3)
	-1 (1-grade improvement)	30 (20.4)	29 (19.2)	21 (15.9)
	0 (no change)	82 (55.8)	79 (52.3)	65 (49.2)
	1 (1-grade worsening)	17 (11.6)	21 (13.9)	25 (18.9)
	2 (2-grade worsening)	6 (4.1)	5 (3.3)	6 (4.5)
	3 (3-grade worsening)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (3.0)
	4 (4-grade worsening)	0	4 (2.6)	1 (0.8)
	5 (5-grade worsening)	1 (0.7)	2 (1.3)	0
베이스라인(16주차) 대비 통증 강도 평균 변화	베이스라인 (16주차 평균)	1.2 (1.90)	1.5 (2.06)	1.7 (2.21)
	32주차	-0.1 (1.74)	0.1 (1.78)	0.4 (2.21)
	48주차	-0.2 (1.83)	0.0 (1.89)	0.0 (2.18)
PGAD 기반 낮은 질병활성 보고율	베이스라인 (16주차 평균)	147 (87.0)	151 (89.3)	147 (87.0)
	32주차	132 (83.0)	137 (84.0)	113 (72.0)
	48주차	134 (90.5)	129 (84.9)	100 (75.8)
PGAT 기반 치료 만족도	베이스라인 (16주차 평균)	158 (93.5)	158 (93.5)	159 (94.1)
	32주차	136 (85.5)	140 (85.9)	129 (82.2)
	48주차	139 (93.9)	138 (90.8)	109 (83.2)
베이스라인 대비 DLQI 변화	베이스라인 (16주차 평균)	3.1 (3.74)	3.0 (3.32)	3.7 (4.31
LS mean difference (95% CI)	32주차	-1.80 (-2.82, -0.78)	-1.09 (-2.08, -0.09)	
	48주차	-1.14 (-2.11, -0.16)	-0.56 (-1.52, 0.40)	
베이스라인 대비 cDLQI 변화	베이스라인 (16주차 평균)	2.1 (2.83)	3.7 (3.27)	3.3 (4.09)
LS mean difference (95% CI)	32주차	-0.41 (-2.65, 1.84)	-1.34 (-3.77, 1.09)	
	48주차	-0.88 (-2.27, 0.51)	-1.60 (-3.08, -0.12)	
베이스라인 대비 POEM 총점 변화	베이스라인 (16주차 평균)	5.7 (5.30)	6.3 (5.41)	6.8 (5.87
LS mean difference (95% CI)	32주차	-2.77 (-3.94, -1.59)	-2.47 (-3.64, -1.31)	
	48주차	-2.40 (-3.66, -1.14)	-1.39 (-2.64, -0.13)	
베이스라인부터 국소요법을 사용하지 않은 평균 날짜 수 평균(SD)	24주차	9.1 (13.88)	12.2 (16.42)	9.0 (14.29)
	32주차	19.7 (28.41)	24.5 (32.35)	19.0 (28.65)
	40주차	32.6 (44.72)	37.9 (48.74)	29.2 (42.69)
	48주차	45.7 (61.34)	54.3 (65.51)	38.9 (56.89)
베이스라인 대비 HADS 불안 점수의 변화	베이스라인 (16주차 평균)	4.2 (4.08)	4.2 (3.57)	4.3 (3.65)
LS mean difference (95% CI)	32주차	-0.13 (-0.71, 0.44)	-0.07 (-0.65, 0.50)	
	48주차	-0.22 (-0.82, 0.37)	-0.46 (-1.05, 0.14)	
베이스라인 대비 HADS 우울	베이스라인	2.9 (3.40)	2.8 (3.10)	2.8 (2.85)

점수의 변화 LS mean difference (95% CI)	(16주차 평균) 32주차	-0.46 (-1.07, 0.14)	-0.43 (-1.02, 0.17)	
	48주차	-0.11 (-0.73, 0.52)	-0.11 (-0.74, 0.51)	
베이스라인 대비 업무 생산성 장애 평균 변화(SD)	베이스라인 (16주차 평균)	1.0 (1.59)	1.0 (1.55)	1.4 (2.25)
	32주차	0.0 (0.90)	0.2 (1.62)	0.1 (1.95)
	48주차	0.0 (1.11)	-0.2 (1.59)	-0.1 (2.42)
베이스라인 대비 작업 활동 장애 평균 변화(SD)	베이스라인 (16주차 평균)	0.8 (1.24)	1.1 (1.63)	1.3 (1.86)
	32주차	0.1 (1.29)	0.0 (1.48)	0.3 (2.16)
	48주차	0.1 (1.35)	-0.2 (1.47)	-0.1 (1.81)
재발 비율	재발 대상자수 n(%)	2 (1.2)	4 (2.4)	12 (7.1)
	24주차	0	1.2	2.4
	32주차	0.6	1.2	6.0
	40주차	1.2	1.2	7.3
	48주차	1.2	2.5	7.3
재발(악화)에 의한 구제요법 사용 대상자 수, n(%)	24주차	0	2 (1.2)	4 (2.4)
	32주차	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
	40주차	0	0	1 (0.6)
	16주-48주	2 (1.2)	4 (2.4)	9 (5.3)

- **하위군 분석**

① 초기 투여기간(제16주까지)

- 전체적으로 하위군(인종, 민족성, 지역, 베이스라인 IGA, 베이스라인 PP NRS, AD로 인한 과거 전신요법의 사용)에서 관찰된 치료효과는 전체 집단의 결과와 전반적으로 일치하였고 초기 투여기간에 네몰리주맙군에서 관찰된 개별 평가변수의 점추정치는 모든 하위군에 걸쳐 위약군보다 일관되게 유리했으며, 두 핵심 임상시험에서 일관되게 관찰되었다.
- 일부 하위군(성별, 베이스라인 질병 중증도)에서 반응 차이가 관찰되었으나 전반적으로 네몰리주맙의 치료효과가 위약에 비해 일관되게 더 높았다.

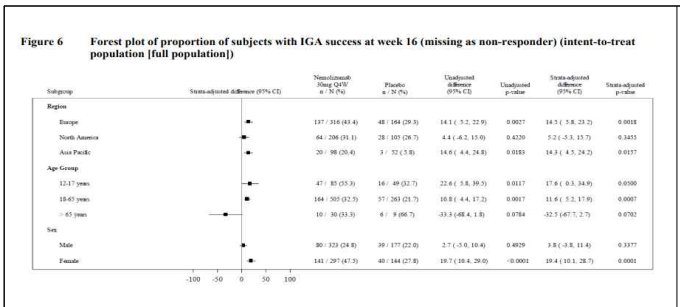


Figure 6 Forest plot of proportion of subjects with IGA success at week 16 (missing as non-responder) (intent-to-treat population [full population])

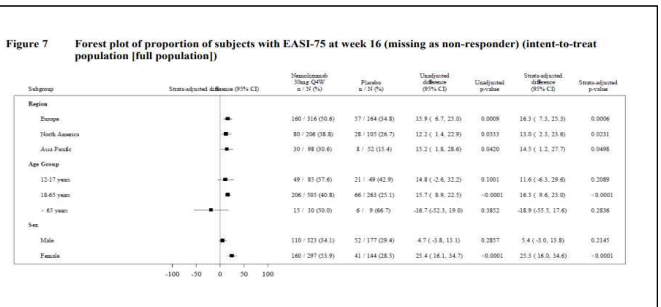
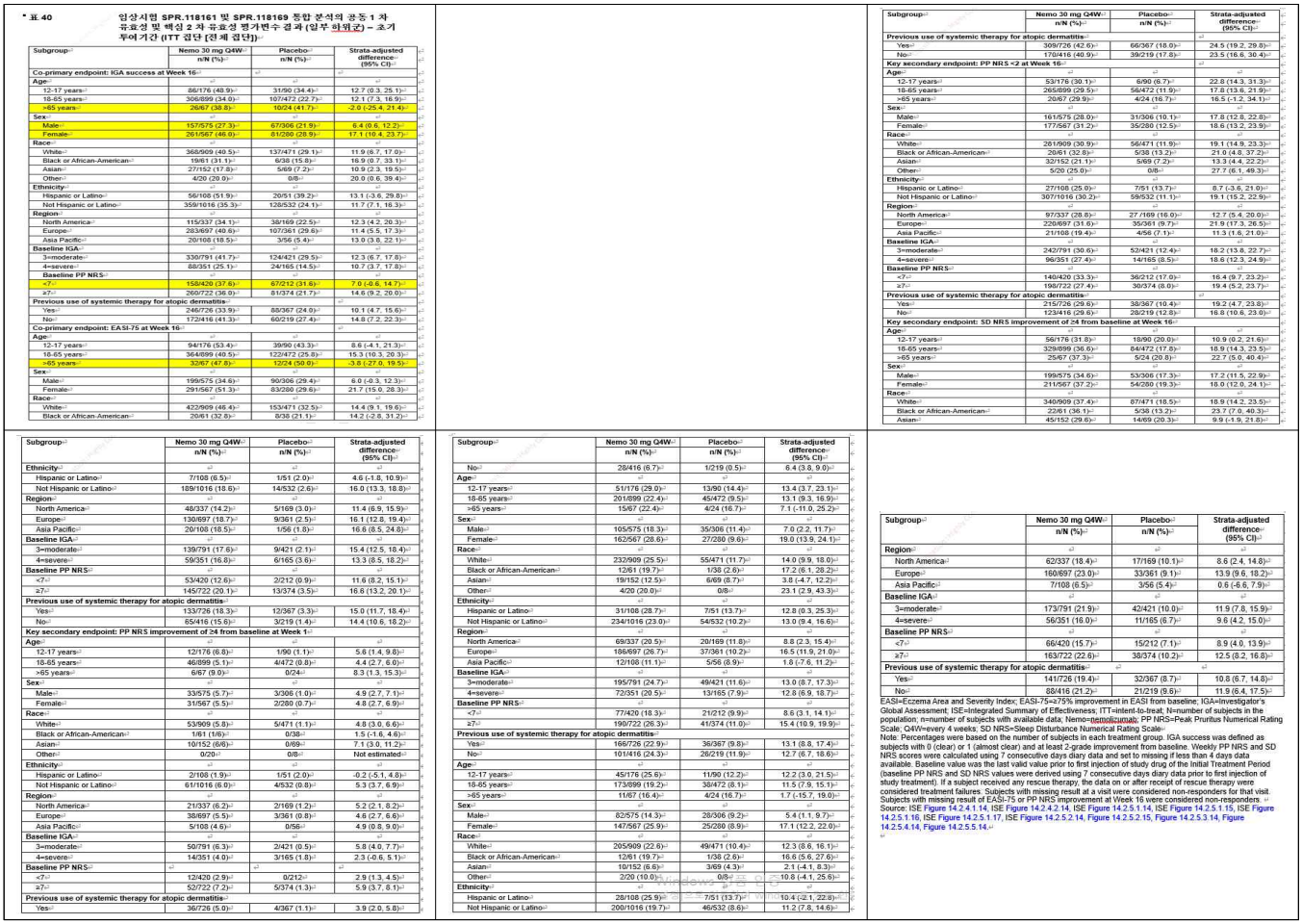


Figure 7 Forest plot of proportion of subjects with EASI-75 at week 16 (missing as non-responder) (intent-to-treat population [full population])

Subgroup	Nemo 30 mg Q4W n/N (%)	Placebo n/N (%)	Strata-adjusted difference (95% CI)
Asian	42/152 (27.6)	10/69 (14.5)	13.1 (2.2, 24.0)
Other	6/20 (30.0)	2/8 (25.0)	7.7 (-31.8, 47.2)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	60/168 (55.6)	19/51 (37.3)	19.1 (2.6, 35.5)
Not Hispanic or Latino	425/1016 (41.8)	153/532 (28.8)	13.3 (8.5, 18.2)
Region			
North America	130/337 (38.6)	44/169 (26.0)	13.2 (5.0, 21.5)
Europe	329/697 (47.2)	121/361 (33.5)	14.0 (8.0, 20.0)
Asia Pacific	31/108 (28.7)	8/56 (14.3)	13.8 (1.4, 26.2)
Baseline IGA			
3=moderate	376/791 (47.6)	143/421 (34.0)	13.8 (8.1,19.5)
4=severe	112/351 (31.9)	30/165 (18.2)	13.7 (6.0, 21.3)
Baseline PP NRS			
<7	191/420 (45.5)	82/212 (38.7)	7.6 (-0.4,15.6)
≥7	299/722 (41.4)	91/374 (24.3)	17.3 (11.7, 22.9)
Previous use of systemic therapy for atopic dermatitis			
Yes	291/726 (40.1)	101/367 (27.5)	12.7 (7.0,18.4)
No	199/416 (47.8)	72/219 (32.9)	15.6 (7.8, 23.4)
Key secondary endpoint: PP NRS improvement of ≥4 from baseline at Week 16			
Age			
12-17 years	72/176 (40.9)	16/90 (17.8)	21.7 (11.2, 32.3)
18-65 years	381/899 (42.4)	83/472 (17.6)	24.9 (20.2, 29.6)
>65 years	26/67 (38.8)	6/24 (25.0)	19.4 (-0.8, 39.4)
Sex			
Male	229/575 (39.8)	55/306 (18.0)	21.8 (16.0, 27.7)
Female	250/567 (44.1)	50/280 (17.9)	26.3 (20.3, 32.3)
Race			
White	400/909 (44.0)	90/471 (19.1)	24.9 (20.1, 29.7)
Black or African-American	24/61 (39.3)	4/38 (10.5)	28.4 (13.6, 43.2)
Asian	49/152 (32.2)	10/69 (14.5)	18.2 (7.1, 29.3)
Other	6/20 (30.0)	1/8 (12.5)	23.1 (-10.5, 56.7)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	39/108 (36.1)	10/51 (19.6)	13.5 (-0.1, 27.1)
Not Hispanic or Latino	436/1016 (42.9)	94/532 (17.7)	25.4 (20.9, 29.8)
Region			
North America	128/337 (38.0)	31/169 (18.3)	19.6 (11.8, 27.4)
Europe	316/697 (45.3)	64/361 (17.7)	27.5 (22.2, 32.9)
Asia Pacific	35/108 (32.4)	10/56 (17.9)	14.5 (1.3, 27.7)
Baseline IGA			
3=moderate	328/791 (41.5)	76/421 (18.1)	23.4 (18.4, 28.4)
4=severe	151/351 (43.0)	29/165 (17.6)	25.9 (18.1, 33.6)
Baseline PP NRS			
<7	139/420 (33.1)	31/212 (14.6)	18.5 (12.0, 25.1)
≥7	340/722 (47.1)	74/374 (19.8)	27.3 (21.9, 32.8)



Subgroup	Nemo 30 mg Q4W n/N (%)	Placebo n/N (%)	Strata-adjusted difference (95% CI)
Co-primary endpoint: IGA success at Week 16			
Age			
12-17 years	86/176 (48.9)	31/90 (34.4)	12.7 (0.3, 25.1)
18-65 years	306/899 (34.0)	107/472 (22.7)	12.1 (7.3, 16.9)
>65 years	26/67 (38.8)	10/24 (41.7)	-2.0 (-25.4, 21.4)
Sex			
Male	157/575 (27.3)	67/306 (21.9)	6.4 (0.6, 12.2)
Female	261/567 (46.0)	81/280 (28.9)	17.1 (10.4, 23.7)
Race			
White	368/909 (40.5)	137/471 (29.1)	11.9 (6.7, 17.0)
Black or African-American	19/61 (31.1)	6/38 (15.8)	16.9 (0.7, 33.1)
Asian	27/152 (17.8)	5/69 (7.2)	10.9 (2.3, 19.5)
Other	4/20 (20.0)	0/8	20.0 (0.6, 39.4)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	56/108 (51.9)	20/51 (39.2)	13.1 (-3.6, 29.8)
Not Hispanic or Latino	359/1016 (35.3)	128/532 (24.1)	11.7 (7.1, 16.3)
Region			
North America	115/337 (34.1)	38/169 (22.5)	12.3 (4.2, 20.3)
Europe	283/697 (40.6)	107/361 (29.6)	11.4 (5.5, 17.3)
Asia Pacific	20/108 (18.5)	3/56 (5.4)	13.9 (3.6, 22.1)
Baseline IGA			
3=moderate	330/791 (41.7)	124/421 (29.5)	12.3 (6.7, 17.8)
4=severe	88/351 (25.1)	24/165 (14.5)	10.7 (3.7, 17.8)
Baseline PP NRS			
<7	158/420 (37.6)	67/212 (31.6)	7.0 (-0.6, 14.7)
≥7	266/722 (36.9)	81/374 (21.7)	14.6 (9.2, 20.0)
Previous use of systemic therapy for atopic dermatitis			
Yes	246/726 (33.9)	88/367 (24.0)	10.1 (4.7, 15.6)
No	172/416 (41.3)	60/219 (27.4)	14.8 (7.2, 22.3)
Co-primary endpoint: EASI-75 at Week 16			
Age			
12-17 years	94/176 (53.4)	39/90 (43.3)	8.6 (-4.1, 21.3)
18-65 years	364/899 (40.5)	122/472 (25.8)	15.3 (10.3, 20.3)
>65 years	32/67 (47.8)	12/24 (50.0)	-3.8 (-27.0, 19.5)
Sex			
Male	199/575 (34.6)	90/306 (29.4)	6.0 (-0.3, 12.3)
Female	291/567 (51.3)	83/280 (29.6)	21.7 (15.0, 28.3)
Race			
White	422/909 (46.4)	153/471 (32.5)	14.4 (9.1, 19.6)
Black or African-American	20/61 (32.8)	8/38 (21.1)	14.2 (-2.8, 31.2)

Subgroup	Nemo 30 mg Q4W n/N (%)	Placebo n/N (%)	Strata-adjusted difference (95% CI)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	7/108 (6.5)	1/51 (2.0)	4.6 (-1.8, 10.9)
Not Hispanic or Latino	189/1016 (18.6)	14/532 (2.6)	16.0 (13.3, 18.8)
Region			
North America	48/337 (14.2)	5/169 (3.0)	11.4 (6.9, 15.9)
Europe	130/697 (18.7)	9/361 (2.5)	16.1 (12.8, 19.4)
Asia Pacific	20/108 (18.5)	1/56 (1.8)	16.6 (8.5, 24.8)
Baseline IGA			
3=moderate	139/791 (17.6)	9/421 (2.1)	15.4 (12.5, 18.4)
4=severe	59/351 (16.8)	6/165 (3.6)	13.3 (8.5, 18.2)
Baseline PP NRS			
<7	53/420 (12.6)	2/212 (0.9)	11.6 (8.2, 15.1)
≥7	145/722 (20.1)	13/374 (3.5)	16.6 (13.2, 20.1)
Previous use of systemic therapy for atopic dermatitis			
Yes	133/726 (18.3)	12/367 (3.3)	15.0 (11.7, 18.4)
No	65/416 (15.6)	3/219 (1.4)	14.4 (10.6, 18.2)
Key secondary endpoint: PP NRS improvement of ≥4 from baseline at Week 1			
Age			
12-17 years	12/176 (6.8)	1/90 (1.1)	5.6 (1.4, 9.8)
18-65 years	46/899 (5.1)	4/472 (0.8)	4.4 (2.7, 6.0)
>65 years	6/67 (9.0)	0/24	8.3 (1.3, 15.3)
Sex			
Male	33/575 (5.7)	3/306 (1.0)	4.9 (2.7, 7.1)
Female	31/567 (5.5)	2/280 (0.7)	4.8 (2.7, 6.9)
Race			
White	53/909 (5.8)	5/471 (1.1)	4.8 (3.0, 6.6)
Black or African-American	1/61 (1/6)	0/38	1.5 (-1.6, 4.6)
Asian	10/152 (6/6)	0/69	7.1 (3.0, 11.2)
Other	0/20	0/8	Not estimated
Ethnicity			
Hispanic or Latino	2/108 (1.9)	1/51 (2.0)	-0.2 (-5.1, 4.8)
Not Hispanic or Latino	61/1016 (6.0)	4/532 (0.8)	5.3 (3.7, 6.9)
Region			
North America	21/337 (6.2)	2/169 (1.2)	5.2 (2.1, 8.2)
Europe	38/697 (5.5)	3/361 (0.8)	4.6 (2.7, 6.6)
Asia Pacific	5/108 (4.6)	0/56	4.9 (0.8, 9.0)
Baseline IGA			
3=moderate	50/791 (6.3)	2/421 (0.5)	5.8 (4.0, 7.7)
4=severe	14/351 (4.0)	3/165 (1.8)	2.3 (-0.6, 5.1)
Baseline PP NRS			
<7	12/420 (2.9)	0/212	2.9 (1.3, 4.5)
≥7	52/722 (7.2)	5/374 (1.3)	5.9 (3.7, 8.1)
Previous use of systemic therapy for atopic dermatitis			
Yes	36/726 (5.0)	4/367 (1.1)	3.9 (2.0, 5.8)

Subgroup	Nemo 30 mg Q4W n/N (%)	Placebo n/N (%)	Strata-adjusted difference (95% CI)
No	28/416 (6.7)	1/219 (0.5)	6.4 (3.8, 9.0)
Age			
12-17 years	51/176 (29.0)	13/90 (14.4)	13.4 (3.7, 23.1)
18-65 years	201/899 (22.4)	45/472 (9.5)	13.1 (9.3, 16.9)
>65 years	15/67 (22.4)	4/24 (16.7)	7.1 (-11.0, 25.2)
Sex			
Male	105/575 (18.3)	35/306 (11.4)	7.0 (2.2, 11.7)
Female	162/567 (28.6)	27/280 (9.6)	19.0 (13.9, 24.1)
Race			
White	232/909 (25.5)	55/471 (11.7)	14.0 (9.9, 18.0)
Black or African-American	12/61 (19.7)	1/38 (2.6)	17.2 (6.1, 28.2)
Asian	19/152 (12.5)	6/69 (8.7)	3.8 (-4.7, 12.2)
Other	4/20 (20.0)	0/8	23.1 (2.9, 43.3)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	31/108 (28.7)	7/51 (13.7)	12.8 (0.3, 25.3)
Not Hispanic or Latino	234/1016 (23.0)	54/532 (10.2)	13.0 (9.4, 16.6)
Region			
North America	69/337 (20.5)	20/169 (11.8)	8.8 (2.3, 15.4)
Europe	186/697 (26.7)	37/361 (10.2)	16.5 (11.9, 21.0)
Asia Pacific	12/108 (11.1)	5/56 (8.9)	1.8 (-7.6, 11.2)
Baseline IGA			
3=moderate	195/791 (24.7)	49/421 (11.6)	13.0 (8.7, 17.3)
4=severe	72/351 (20.5)	13/165 (7.9)	12.8 (6.9, 18.7)
Baseline PP NRS			
<7	77/420 (18.3)	21/212 (9.9)	8.6 (3.1, 14.1)
≥7	190/722 (26.3)	41/374 (11.0)	15.4 (10.9, 19.9)
Previous use of systemic therapy for atopic dermatitis			
Yes	166/726 (22.9)	36/367 (9.8)	13.1 (8.8, 17.4)
No	101/416 (24.3)	26/219 (11.9)	12.7 (6.7, 18.6)
Age			
12-17 years	45/176 (25.6)	11/90 (12.2)	12.2 (3.0, 21.5)
18-65 years	173/899 (19.2)	38/472 (8.1)	11.5 (7.9, 15.1)
>65 years	11/67 (16.4)	4/24 (16.7)	1.7 (-15.7, 19.0)
Sex			
Male	82/575 (14.3)	28/306 (9.2)	5.4 (1.1, 9.7)
Female	147/567 (25.9)	25/280 (8.9)	17.1 (12.2, 22.0)
Race			
White	205/909 (22.6)	49/471 (10.4)	12.3 (8.6, 16.1)
Black or African-American	12/61 (19.7)	1/38 (2.6)	16.6 (5.6, 27.6)
Asian	10/152 (6.6)	3/69 (4.3)	2.1 (-4.1, 8.3)
Other	2/20 (10.0)	0/8	10.8 (-4.1, 25.6)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	28/108 (25.9)	7/51 (13.7)	10.4 (-2.1, 22.8)
Not Hispanic or Latino	200/1016 (19.7)	46/532 (8.6)	11.2 (7.8, 14.6)

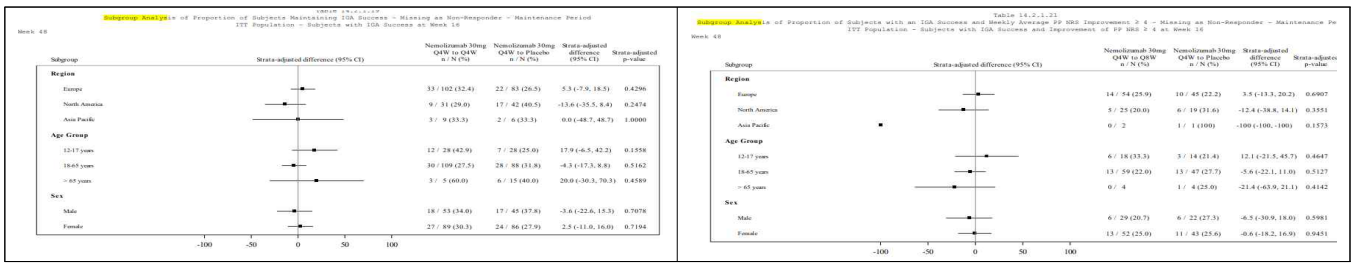
Subgroup	Nemo 30 mg Q4W n/N (%)	Placebo n/N (%)	Strata-adjusted difference (95% CI)
Previous use of systemic therapy for atopic dermatitis			
Yes	309/726 (42.6)	66/367 (18.0)	24.5 (19.2, 29.8)
No	170/416 (40.9)	39/219 (17.8)	23.5 (16.8, 30.4)
Key secondary endpoint: PP NRS <2 at Week 16			
Age			
12-17 years	53/176 (30.1)	8/90 (8.7)	22.8 (14.3, 31.3)
18-65 years	265/899 (29.5)	56/472 (11.9)	17.8 (13.8, 21.9)
>65 years	20/67 (29.9)	4/24 (16.7)	16.5 (-1.2, 34.1)
Sex			
Male	161/575 (28.0)	31/306 (10.1)	17.8 (12.8, 22.8)
Female	177/567 (31.2)	35/280 (12.5)	18.6 (13.2, 23.9)
Race			
White	261/909 (30.9)	56/471 (11.9)	19.1 (14.9, 23.3)
Black or African-American	20/61 (32.8)	5/38 (13.2)	21.0 (4.8, 37.2)
Asian	32/152 (21.1)	5/69 (7.2)	13.3 (4.4, 22.2)
Other	5/20 (25.0)	0/8	27.7 (6.1, 49.3)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	27/108 (25.0)	7/51 (13.7)	8.7 (-3.6, 21.0)
Not Hispanic or Latino	307/1016 (30.2)	59/532 (11.1)	19.1 (15.2, 22.9)
Region			
North America	97/337 (28.8)	27/169 (16.0)	12.7 (5.4, 20.0)
Europe	220/697 (31.6)	35/361 (9.7)	21.9 (17.3, 26.5)
Asia Pacific	21/108 (19.4)	4/56 (7.1)	11.3 (1.6, 21.0)
Baseline IGA			
3=moderate	242/791 (30.6)	52/421 (12.4)	18.2 (13.8, 22.7)
4=severe	96/351 (27.4)	14/165 (8.5)	18.6 (12.3, 24.9)
Baseline PP NRS			
<7	140/420 (33.3)	36/212 (17.0)	16.4 (9.7, 23.2)
≥7	198/722 (27.4)	30/374 (8.0)	19.4 (5.2, 23.7)
Previous use of systemic therapy for atopic dermatitis			
Yes	215/726 (29.6)	38/367 (10.4)	19.2 (14.7, 23.8)
No	123/416 (29.6)	28/219 (12.8)	16.8 (10.6, 23.0)
Key secondary endpoint: SD NRS improvement of ≥4 from baseline at Week 16			
Age			
12-17 years	56/176 (31.8)	18/90 (20.0)	10.9 (0.2, 21.6)
18-65 years	329/899 (36.6)	84/472 (17.8)	18.9 (14.3, 23.5)
>65 years	25/67 (37.3)	5/24 (20.8)	22.7 (5.0, 40.4)
Sex			
Male	199/575 (34.6)	53/306 (17.3)	17.2 (11.5, 22.9)
Female	211/567 (37.2)	54/280 (19.3)	18.0 (12.0, 24.1)
Race			
White	340/909 (37.4)	87/471 (18.5)	18.9 (14.2, 23.5)
Black or African-American	22/61 (36.1)	5/38 (13.2)	23.7 (7.0, 40.3)
Asian	45/152 (29.6)	14/69 (20.3)	9.9 (-1.9, 21.8)

Subgroup	Nemo 30 mg Q4W n/N (%)	Placebo n/N (%)	Strata-adjusted difference (95% CI)
Region			
North America	62/337 (18.4)	17/169 (10.1)	8.6 (2.4, 14.8)
Europe	160/697 (23.0)	33/361 (9.1)	13.9 (9.6, 18.2)
Asia Pacific	7/108 (6.5)	3/56 (5.4)	0.6 (-6.6, 7.9)
Baseline IGA			
3=moderate	173/791 (21.9)	42/421 (10.0)	11.9 (7.8, 15.9)
4=severe	56/351 (16.0)	11/165 (6.7)	9.6 (4.2, 15.0)
Baseline PP NRS			
<7	66/420 (15.7)	15/212 (7.1)	8.9 (4.0, 13.9)
≥7	163/722 (22.6)	38/374 (10.2)	12.5 (8.2, 16.8)
Previous use of systemic therapy for atopic dermatitis			
Yes	141/726 (19.4)	32/367 (8.7)	10.8 (6.7, 14.8)
No	88/416 (21.2)	21/219 (9.6)	11.9 (6.4, 17.5)

EASI=Eczema Area and Severity Index; EASI-75=≥75% improvement in EASI from baseline; IGA=Investigator's Global Assessment; ISE=Integrated Summary of Effectiveness; ITT=intent-to-treat; N=number of subjects in the population; n=number of subjects with available data; Nemo=nemolizumab; PP NRS=Peak Pruritus Numerical Rating Scale; Q4W=every 4 weeks; SD NRS=Sleep Disturbance Numerical Rating Scale.
Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group. IGA success was defined as subjects with 0 (clear) or 1 (almost clear) and at least 2-grade improvement from baseline. Weekly PP NRS and SD NRS scores were calculated using 7 consecutive days diary data and set to missing if less than 4 days data available. Baseline value was the last valid value prior to first injection of study drug of the Initial Treatment Period (baseline PP NRS and SD NRS values were derived using 7 consecutive days diary data prior to first injection of study treatment). If a subject received any rescue therapy, the data on or after receipt of rescue therapy were considered treatment failures. Subjects with missing result at a visit were considered non-responders for that visit. Subjects with missing result of EASI-75 or PP NRS improvement at Week 16 were considered non-responders.
Source: ISE Figure 14.2.4.1.14, ISE Figure 14.2.4.2.14, ISE Figure 14.2.5.1.14, ISE Figure 14.2.5.1.15, ISE Figure 14.2.5.1.16, ISE Figure 14.2.5.1.17, ISE Figure 14.2.5.2.14, Figure 14.2.5.2.15, Figure 14.2.5.3.14, Figure 14.2.5.4.14, Figure 14.2.5.5.14.

② 유지요법 기간(제16-48주)

- 전체적으로 하위군(연령, 성별, 지역, 인종, 국가)에서 관찰된 치료 효과는 전체 집단의 결과와 대체로 일치하였다. 일부 하위군에서의 변동성은 제한된 시험대상자 수에 의한 것으로 사료되며 임상적으로 유의미하지 않았다.



③ 청소년 시험대상자에서의 유효성

- 청소년 시험대상자에서 위약군 대비 네몰리주맙 투여군의 공동 1차 및 주요 2차 평가변수 결과가 더 양호하였으며, 두 핵심 임상시험에서 유사하였으며 두 핵심임상시험의 통합 분석에서도 청소년 대상자에서 위약 대비 네몰리주맙 투여군에서 더 높게 나타났다.

	ARCADIA 1 & ARCADIA 2	
	네몰리주맙 30mg Q4W	위약
분석대상자 수	176	90
16주차 IGA 성공 달성(%)	48.9	34.4

16주차 EASI-75 달성 (%)	53.4	43.3
4주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소 (%)	26.1	4.4
16주차 베이스라인 대비 PP NRS 4점 감소 (%)	40.9	17.8
4주차 PP NRS 2점 미만 달성 (%)	18.8	2.2
16주차 PP NRS 2점 미만 달성 (%)	30.1	6.7
16주차 베이스라인 대비 SD NRS 4점 감소 (%)	31.8	20.0
16주차에 EASI-75를 달성하고 PP NRS가 4점 이상 감소 (%)	29.0	14.4
16주에 IGA 반응을 달성하고 PP NRS가 4점 이상 감소 (%)	25.6	12.2

- 유지요법에 참여한 청소년 시험 대상자 수는 98명으로 제한되어 효과크기의 변동성이 관찰되었으나, 전체 집단과 비교 시 모든 유효성 평가변수에서 유사한 경향이 관찰되었다.

- **안전성 결과**

• **안전성 분석 대상**

- 일차 안전성 분석 집단: 시험디자인, 용법용량, 시험대상자군이 유사한 2건의 핵심 3상임상시험 ARCADIA 1, ARCADIA 2 및 1건의 2b상 임상시험 SPR.114322을 통합하여 분석하였다. 초기 투여기간은 2건의 핵심임상시험에서는 16주까지, SPR.114322 시험에서는 24주까지의 기간을 의미하며, 유지요법은 초기투여기간 이후부터 48주까지로 2건의 핵심임상시험 자료만 통합하여 분석되었다.

・일차 안전성 집단 시험대상자의 투여군

Treatment Designation in SCS	Treatment Designation in CSR	Study Identifier
Nemolizumab 10 mg Q4W (N=55)	Nemolizumab 10 mg Q4W	SPR.114322
	Nemolizumab 30 mg Q4W	SPR.118161
Nemolizumab 30 mg Q4W (N=1192)	Nemolizumab 30 mg Q4W	SPR.118169
	Nemolizumab 30 mg Q4W	SPR.114322
Nemolizumab 30 mg Q8W	Nemolizumab 30 mg Q8W	SPR.118161
	Nemolizumab 30 mg Q8W	SPR.118169
Nemolizumab 90 mg Q4W (N=57)	Nemolizumab 90 mg Q4W	SPR.114322
	Placebo	SPR.118161
Placebo (N=640)	Placebo	SPR.118169
	Placebo	SPR.114322

CSR=clinical study report; Q4W=every 4 weeks; Q8W=every 8 weeks; SCS=Summary of Clinical Safety

- 초기 투여기간의 인구통계학 및 베이스라인 특성은 네몰리주맙 30mg Q4W군과 위약군간에 비슷하였다. 연령 평균은 각각 34.4세, 34.8세였고, 청소년 대상자 비율은 각각 14.8% 및 13.9%였다. 또한 병력, 선행 및 병용 내과적/외과적 시술, 선행 및 병용약물 사용 대상자 비율도 군간 대체로 비슷하였다.
- 유지요법 기간의 인구통계학 및 베이스라인 특성은 투여군 간에 대체로 비슷하였으며, 각 군에서 다수의 대상자는 여성(57.5~63.7%), 백인(84.4%~86.9%)이었고 청소년 대상자 비율은 18.5%~20.6%로 유사하였다. 또한 병력, 선행 및 병용 내과적/외과적 시술, 선행 및 병용약물 사용 대상자 비율도 군간 대체로 비슷하였다.

- 아토피피부염 노출 통합 집단: 장기연장시험 및 2건의 핵심 3상임상시험 ARCADIA 1, ARCADIA 2 및 1건의 2b상 임상시험 SPR.114322과 청소년 환자 대상 2상 임상시험인 SPR.116912와 투여기구 변경에 따른 약동학 시험인 SPR.20159의 노출 데이터를 통합하였다.

• **약물의 노출도**

- 일차 안전성 분석 집단

① 초기투여기간(최대 16주 또는 24주까지)

- 네몰리주맙 30mg Q4W, 모든 네몰리주맙군, 위약군에서 각각 총 1192명, 1304명 및 640명의 시험대상자가 투여를 받았으며 그 중 각각 1081명(90.7%), 1168명(89.6%) 및 579명(90.5%)이 초기 투여기간을 완료하였다. 투여 중단 및 시험 중단의 가장 흔한 일차 사유는 모든 군에서 시험대상자의 요청이었다.
- 1304명이 네몰리주맙을 투여받고 이 중 1192명이 네몰리주맙 30mg Q4W로 투여받았으며, 네몰리주맙 30mg Q4W 투여군의 평균 투여기간은 114.4일(중앙값 115.0일)이었다. 네몰리주맙 30mg Q4W와 위약군 모두 평균 3.9회(중앙값 4.0회)를 투여받았으며, 네몰리주맙 투여군은 용법용량과 상관없이 대체로 유사한 노출을 보였다.
- 네몰리주맙 30mg Q4W 투여받은 청소년 시험대상자의 평균 투여기간은 113.1일, 18-65세는 112.1일, 65세 초과 고령자는 116.5일로 유사하였으며 투여횟수의 중앙값은 모두 4.0회였다.

	Nemolizumab 30 mg Q4W N=1192	All nemolizumab N=1304	Placebo N=640
Treatment duration (days)			
Mean (SD)	112.5 (22.35)	116.0 (26.62)	114.1 (23.48)
Median	115.0	115.0	115.0
Q1, Q3	114.0, 116.0	114.0, 117.0	114.0, 116.0
Minimum, maximum	31, 191	31, 191	31, 179
Treatment duration (years)			
Mean (SD)	0.308 (0.0612)	0.318 (0.0729)	0.312 (0.0643)
Median	0.315	0.315	0.315
Q1, Q3	0.312, 0.318	0.312, 0.320	0.312, 0.318
Minimum, maximum	0.08, 0.52	0.08, 0.52	0.08, 0.49
Number of treatments per subject			
Mean (SD)	3.9 (0.79)	4.0 (0.94)	3.9 (0.84)
Median	4.0	4.0	4.0
Q1, Q3	4.0, 4.0	4.0, 4.0	4.0, 4.0
Minimum, maximum	1, 6	1, 6	1, 6
Number of treatments per subject, n (%)			
1	36 (3.0)	37 (2.8)	16 (2.5)
2	46 (3.9)	54 (4.1)	26 (4.1)
3	53 (4.4)	60 (4.6)	35 (5.5)
4	1005 (84.3)	1012 (77.6)	519 (81.1)
5	3 (0.3)	9 (0.7)	2 (0.3)
6	49 (4.1)	132 (10.1)	42 (6.6)

② 유지요법 기간(제16주-제48주)

- 네몰리주맙 30 mg Q4W → Q4W군, 네몰리주맙 30 mg Q4W → Q8W군, 네몰리주맙 30 mg Q4W → 위약군, 위약 재배정군에서 각각 총 170명, 167명, 168명, 184명이 투여를 받았으며 그 중 143명(84.1%), 145명(86.8%), 134명(79.8%), 156명(84.8%)이 유지요법 기간 투여를 완료하였다. 투여 중단 및 시험중단의 가장 흔한 일차 사유는 네몰리주맙 30 mg Q4W → Q4W군, 네몰리주맙 30 mg Q4W → Q8W군, 위약 재배정군의 경우 시험대상자의 요청이었으며 네몰리주맙 30 mg Q4W → 위약군의 경우 유효성 부족이었다.

	Nemolizumab 30 mg Q4W to Q4W N=170 n (%)	Nemolizumab 30 mg Q4W to Q8W N=167 n (%)	Nemolizumab 30 mg Q4W to placebo N=168 n (%)	Re-assigned to placebo[a] N1=184 n (%)
Treatment duration (days)				
Mean (SD)	211.0 (41.90)	211.4 (40.60)	204.0 (45.28)	208.2 (45.04)
Median	226.0	227.0	226.0	226.5

Q1, Q3	220.0, 229.0	220.0, 227.0	212.5, 227.5	220.0, 228.0
Minimum, maximum	31, 252	31, 244	31, 248	31, 250
Treatment duration (years)				
Mean (SD)	0.578 (0.1147)	0.579 (0.1111)	0.558 (0.1240)	0.570 (0.1233)
Median	0.619	0.621	0.619	0.620
Q1, Q3	0.602, 0.627	0.602, 0.621	0.582, 0.623	0.602, 0.624
Minimum, maximum	0.08, 0.69	0.08, 0.67	0.08, 0.68	0.08, 0.68
Number of treatments per subject				
Mean (SD)	7.3 (1.51)	7.4 (1.46)	7.1 (1.62)	7.2 (1.64)
Median	8.0	8.0	8.0	8.0
Q1, Q3	8.0, 8.0	8.0, 8.0	7.0, 8.0	7.5, 8.0
Minimum, maximum	1, 8	1, 8	1, 8	1, 8
Number of treatments per subject, n (%)				
1	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.6)
2	4 (2.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.2)
3	1 (0.6)	2 (1.2)	5 (3.0)	1 (0.5)
4	8 (4.7)	11 (6.6)	14 (8.3)	13 (7.1)
5	3 (1.8)	4 (2.4)	13 (7.7)	5 (2.7)
6	5 (2.9)	3 (1.8)	5 (3.0)	3 (1.6)
7	18 (10.6)	13 (7.8)	13 (7.7)	17 (9.2)
8	129 (75.9)	131 (78.4)	116 (69.0)	138 (75.0)

- 아토피 피부염 노출 통합 집단

· 네몰리주맙 30mg 시험대상자의 투여 기간의 평균은 405.2일(중앙값 424.0일)로, 평균 13.8회(중앙값 15.0회) 투여받았으며, 네몰리주맙 30mg 시험대상자의 98.2%가 1회에서 30회 사이로 투여받았다. 총 1148명(57.2%)의 시험대상자가 1년 이상 네몰리주맙 30mg에 노출되었으며, 노출은 전반적으로 모든 용법용량의 네몰리주맙 군에서 비슷하였다.

	Nemolizumab 10 mg N=55	Nemolizumab 30 mg N=2007	Nemolizumab 90 mg N=57	All nemolizumab N=2111
Treatment duration (days)				
Mean (SD)	153.8 (37.98)	405.2 (240.44)	152.7 (37.93)	393.4 (241.57)
Median	171.0	424.0	171.0	402.0
Q1, Q3	168.0, 174.0	176.0, 591.0	165.0, 172.0	171.0, 588.0
Minimum, maximum	59, 178	31, 1074	31, 181	31, 1074
Treatment duration (years)				
Mean (SD)	0.42 (0.104)	1.11 (0.658)	0.42 (0.104)	1.08 (0.661)
Median	0.47	1.16	0.47	1.10
Q1, Q3	0.46, 0.48	0.48, 1.62	0.45, 0.47	0.47, 1.61
Minimum, maximum	0.2, 0.5	0.1, 2.9	0.1, 0.5	0.1, 2.9
Number of treatments per subject				
Mean (SD)	5.3 (1.33)	13.8 (8.31)	5.3 (1.34)	13.4 (8.34)
Median	6.0	15.0	6.0	14.0
Q1, Q3	5.0, 6.0	6.0, 20.0	5.0, 6.0	6.0, 20.0
Minimum, maximum	2, 6	1, 38	1, 6	1, 38
Number of treatments per subject, n (%)				
1-5	14 (25.5)	444 (22.1)	15 (26.3)	472 (22.4)
6-10	41 (74.5)	304 (15.1)	42 (73.7)	380 (18.0)
11-15	0	351 (17.5)	0	351 (16.6)
16-20	0	438 (21.8)	0	436 (20.7)
21-25	0	318 (15.8)	0	315 (14.9)
26-30	0	115 (5.7)	0	120 (5.7)

31-35	0	32 (1.6)	0	31 (1.5)
36-40	0	5 (0.2)	0	6 (0.3)
Subjects with ≥6 months exposure to nemolizumab, n (%)	0	1497 (74.6)	0	1498 (71.0)
Subjects with ≥1 year exposure to nemolizumab, n (%)	0	1148 (57.2)	0	1148 (54.4)
Subjects with ≥1.5 years exposure to nemolizumab, n (%)	0	645 (32.1)	0	646 (30.6)
Subjects with ≥2 years exposure to nemolizumab, n (%)	0	171 (8.5)	0	176 (8.3)

· 네몰리주맙 30mg을 투여받은 시험대상자 중 307명이 청소년(12-17세)였으며 이 중 58.6%(180명)은 1년 이상 네몰리주맙 30mg에 노출되었다. 네몰리주맙 30mg을 투여받은 고령자(65세 초과)는 총 95명이었다.

	Age group (years)		
	12 to 17 (N=307)	18 to 65 (N=1605)	>65 (N=95)
Subjects with ≥6 months exposure to nemolizumab, n (%)	258 (84.0)	1171 (73.0)	68 (71.6)
Subjects with ≥1 year exposure to nemolizumab, n (%)	180 (58.6)	923 (57.5)	45 (47.4)
Subjects with ≥1.5 years exposure to nemolizumab, n (%)	61 (19.9)	557 (34.7)	27 (28.4)
Subjects with ≥2 years exposure to nemolizumab, n (%)	20 (6.5)	143 (8.9)	8 (8.4)

- 3상 장기연장 시험 중간분석

· 등록된 시험대상자 1751명 중 422명(24.1%)이 투여를 중단하였으며, 가장 흔한 중단 사유는 시험대상자의 요청(13.3%)와 이상반응(3.8%)였으며, 전반적으로 시험대상자는 평균 총 13.7회 투여를 계획하여 13.2회를 투여받았으며, 총 544명(31.3%)가 최소 1회 이상 임상시험약 투여를 누락하였고, 6.9%(120명)은 COVID-19로 인해 최소 1회 이상 투여를 누락하였다. 평균 투여기간은 322.2일, 투여기간의 중앙값은 312.5일로 58.0%의 시험대상자가 6-18개월 사이로 투여받았다.

- 결과

· 네몰리주맙 투여 모든 군에서 위약군과 유사한 빈도로 이상사례가 보고되었으며, 대체로 경증 또는 중등증의 이상사례였다. 사망을 초래한 이상사례는 모든 군에서 보고되지 않았으며, SAE, 특별관심 이상사례, 약물 중단 또는 연구 중단을 초래한 이상사례 발생률은 대체로 위약군과 네몰리주맙 투여군에서 비슷하였다.

	초기 투여기간			유지요법 기간			
1명 이상 발현	네몰리주맙 30 mg Q4W N=1192 n (%)	네몰리주맙 모든군 N=1304 n (%)	Placebo N=640 n (%)	네몰리주맙 30mg Q4W → Q4W N=170 n (%)	네몰리주맙 30 mg Q4W → Q8W N=167 n (%)	네몰리주맙 30 mg Q4W → 위약 N=168 n (%)	위약군 → 위약군 N1=184 n (%)
TEAE	566 (47.5)	660 (50.6)	306 (47.8)	91 (53.5)	90 (53.9)	98 (58.3)	92 (50.0)
TEAE 중증도							
Mild	305 (25.6)	336 (25.8)	167 (26.1)	47 (27.6)	48 (28.7)	52 (31.0)	55 (29.9)
Moderate	218 (18.3)	277 (21.2)	119 (18.6)	39 (22.9)	36 (21.6)	41 (24.4)	35 (19.0)
Severe	43 (3.6)	47 (3.6)	20 (3.1)	5 (2.9)	6 (3.6)	5 (3.0)	2 (1.1)
임상시험약 관련 이상사례	207 (17.4)	241 (18.5)	91 (14.2)	18 (10.6)	20 (12.0)	18 (10.7)	14 (7.6)
연구 절차와 관련된 이상사례 (국소적 배경 요법 포함)	50 (4.2)	52 (4.0)	15 (2.3)	4 (2.4)	6 (3.6)	3 (1.8)	5 (2.7)

SAE	21 (1.8)	24 (1.8)	8 (1.3)	10 (5.9)	3 (1.8)	4 (2.4)	2 (1.1)
약물관련 SAE	6 (0.5)	8 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
약물 조정 초래 이상사례	34 (2.9)	36 (2.8)	9 (1.4)	8 (4.7)	13 (7.8)	10 (6.0)	7 (3.8)
약물 중단 초래 이상사례	31 (2.6)	41 (3.1)	20 (3.1)	4 (2.4)	5 (3.0)	5 (3.0)	4 (2.2)
연구 중단 초래 이상사례	25 (2.1)	29 (2.2)	6 (0.9)	3 (1.8)	5 (3.0)	4 (2.4)	2 (1.1)
특별관심 이상사례(연구자)	107 (9.0)	118 (9.0)	42 (6.6)	24 (14.1)	25 (15.0)	31 (18.5)	24 (13.0)
특별관심 이상사례 (MedDRA)	279 (23.4)	315 (24.2)	130 (20.3)	45 (26.5)	38 (22.8)	57 (33.9)	42 (22.8)
특별관심 이상사례-판정된 천식	43 (3.6)	43 (3.3)	19 (3.0)	9 (5.3)	6 (3.6)	6 (3.6)	5 (2.7)
중대한 특별관심 이상사례(연구자)	4 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
중대한 특별관심 이상사례 (MedDRA)	6 (0.5)	7 (0.5)	4 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0
약물 중단 초래 특별관심 이상사례 (연구자)	5 (0.4)	6 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
약물 중단 초래 특별관심 이상사례 (MedDRA)	25 (2.1)	31 (2.4)	19 (3.0)	3 (1.8)	4 (2.4)	3 (1.8)	4 (2.2)
사망 초래 이상사례	0	0	0	0	0	0	0
약물 관련 사망을 초래한 이상사례	0	0	0	0	0	0	0

① 초기 투여기간

- 초기 투여기간 동안 네몰리주맙 30mg Q4W 투여 대상자 566명(47.5%) 및 위약 투여군 306명(47.8%)가 적어도 하나 이상의 TEAE를 경험하였으며, 대부분이 경증 또는 중등증이었다.
  - 네몰리주맙군 시험대상자의 1% 이상에서 발생하고 위약군 보다 높은 빈도로 발생한 이상사례는 아토피피부염(10.4% vs 10.3%), 천식(4.0% vs 3.3%), 요통(1.5% vs 1.4%), 관절통(1.3% vs 0.5%), 오심(1.2% vs 0.9%), 요로감염(1.2% vs 1.1%), 호흡곤란(1.1% vs 0.8%), 두드러기(1.1% vs 0.5%), 피로(1.0% vs 0.5%), 부비동염(1.0% vs 0.8%)이며, 이 중 두드러기는 약물이상반응으로 확인되었다.
- 임상시험약 관련 TEAE는 네몰리주맙 30mg Q4W 투여군 207명(17.4%) 및 위약군 91명(14.2%)에서 보고되었고, 네몰리주맙 30mg Q4W 군에서 1.8%(21명) 및 위약군 1.3%(8명)이 SAE를 경험하였다.
  - 임상시험약 관련 TEAE는 아토피피부염, 천식, 두통이었으며, 투여군 간의 발생률 비슷하였다.
  - 네몰리주맙 30mg Q4W 투여군 총 21명(1.8%) 및 위약 투여군 8명(1.3%)이 투여 후 발현 SAE를 경험하였으며, 투여 후 발현 SAE는 아토피피부염(네몰리주맙 30mg Q4W 투여군 6명[0.5%], 위약 투여군 3명[0.5%])과 추간 디스크 돌출(네몰리주맙 30mg Q4W 투여군 2명[0.2%], 위약 투여군 0%)이었다.
- 임상시험약 중단을 초래한 이상사례는 네몰리주맙 30mg Q4W 군에서 2.6%, 위약군에서 3.1% 보고되었으며, 시험 영구 중단을 초래한 TEAE는 네몰리주맙 30mg Q4W 군에서 2.1%(25명)인데 반해 위약군에서는 0.9%(6명)이었다.
  - 시험대상자 2명 이상이 경험한 임상시험약 중단을 초래한 TEAE는 아토피 피부염(네몰리주맙 30mg Q4W 투여군 20명[1.7%], 위약 투여군 19명[3.0%]), 림프절병증 및 말초부종(각각 네몰리주맙 30mg Q4W 투여군 2명[0.2%])이었다.
- 사망한 시험대상자는 없었다.
- 네몰리주맙 30mg Q4W를 투여한 시험대상자 107명(9.0%) 및 위약 투여군 42명(6.6%)가 특별관심 이상사례를 경험하였다.

② 유지요법기간

- 유지요법 기간에 적어도 하나이상의 TEAE를 경험한 시험대상자 비율은 위약 재배정군에서

50.0%, 네몰리주맙 30mg 투여군은 53.5~53.9%, 네몰리주맙 30mg 투여 후 위약 투여군에서 38.3%로 유사하였으며 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었다.

- 전체 투여군에서 가장 흔한 TEAE는 COVID-19(범위: 7.6%~11.3%), 아토피 피부염(범위: 6.6%~10.7%), 비인두염(범위: 4.8%~8.2%), 상기도감염(범위: 2.4%~6.0%), 천식(범위: 2.7%~3.6%), 두통(범위: 1.8%~4.2%), 설사(범위: 1.1%~3.6%), 무증상성 COVID-19(범위: 1.1%~2.4%), 부비동염(범위: 0%~2.4%), 호흡곤란(0%~2.4%), 바이러스성 상기도 감염(0.6%~2.2%)이었다.
- 임상시험약 관련 TEAE는 아토피 피부염(범위: 1.6%~2.9%)과 천식(범위: 1.1%~1.8%)이며, 위약재배정군, 네몰리주맙 투여 후 위약투여군, 네몰리주맙 투여군 간에 유의미한 발생률 차이는 없었다.

• 사망한 시험대상자는 없었다.

• 네몰리주맙 30mg Q4W → Q4W군, 네몰리주맙 30mg Q4W → Q8W군, 네몰리주맙 30mg Q4W → 위약군, 위약 재배정군에서 임상시험약 관련 TEAE는 각 10.6%, 12.0%, 10.7%, 7.6% 보고되었으며, SAE는 5.9%, 1.8%, 2.4%, 1.1% 보고되었다. 어느 군에서도 시험대상자 2명 이상이 경험한 투여 후 발현 SAE는 없었다.

- 어느군이든 시험대상자 2명이상 경험한 유일한 중증 TEAE는 봉와직염으로 네몰리주맙 30mg Q4W → Q8W군에서 2명(1.2%) 보고되었다.

• 네몰리주맙 30mg Q4W → Q4W군 4명(2.4%), 네몰리주맙 30mg Q4W → Q8W군 및 네몰리주맙 30mg Q4W → 위약군의 각각 5명(3.0%) 및 위약 재배정군 시험대상자 4명(2.2%)이 임상시험약 중단을 초래한TEAE를 경험하였으며, 2명이상 경험한 임상시험약 중단을 초래한 TEAE는 아토피 피부염이 유일하였다. 시험 중단을 초래한 TEAE는 각각 1.8%, 3.0%, 2.4%, 1.1%로 군간 유사하였고 2명 이상이 경험한 시험 중단을 초래한 TEAE는 아토피 피부염으로 네몰리주맙 30mg Q4W 군 2명(1.2%), Q8W군 4명(2.4%), 위약군 2명(1.2%), 위약 재배정군 2명(1.1%)로 임상시험약 중단을 초래한 TEAE를 경험한 대상자는 모두 시험중단으로 이어졌다.

③ 특별관심대상 이상사례

• 종합적으로 네몰리주맙에 의해 위험이 증가하는 것으로 고려되는 특별관심대상 이상사례는 없었으며, 각 투여군 간의 발생률이 유사하였다.

• 주사부위반응

- 네몰리주맙 투여군(1.3%)과 위약군(1.1%)에서 주사부위반응이 보고되었으며 중증인 주사부위 통증 1건을 제외하고는 모두 경증이었다.

• 연구자 판단한 특별관심 이상사례

- 주사관련 반응, 새롭게 진단된 천식 또는 천식 악화, 감염, 말초부종 또는 안면부종, 약인성 간장애는 특별관심 이상사례로 고려되었으나, 발생률 및 중증도에서 군 간 차이가 관찰되지 않았다.
- 네몰리주맙 30mg 초기투여군 1명에서 61일에 주사부위통증을 경험하였고 24시간 이상 지속되었으나 71일에 해소되었으며 네몰리주맙과의 상관관계는 없다고 판단되었다.
- 네몰리주맙 30mg Q4W →Q4W 군 1명에서 보고된 중증 천식 1건을 제외하면 모두 경증 또는 중등증으로 판단되었으며, 보고된 새로 진단된 천식 또는 천식 악화의 경우 다수가 임상시험약 중단이나 시험 중단으로 이어지지 않고 해소되었다.
- 일차 안전성 집단에서 보고된 감염 AESI의 대부분은 COVID-19 관련 반응으로 중대성이 없었으며 장기간 치료가 필요한 감염은 없었다.
- 일차 안전성 집단에서 보고된 말초부종과 안면부종 발생률은 네몰리주맙 투여군에서 위약군 대비 조금 높은 것으로 보고되었으나 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았으며 임상시험약

관련 특별관심 이상사례로 말초부종, 안면부종을 경험한 대상자들은 모두 중대하지 않고 경증 또는 중등증이었고 시험약 중단 또는 시험중단을 초래하지 않았다.

- 약인성 간손상은 보고되지 않았다.

Category	초기 투여기간			유지요법 기간			
	네몰리주맙 30 mg Q4W N=1192 n (%)	네몰리주맙 모든군 N=1304 n (%)	Placebo N=640 n (%)	네몰리주맙 30mg Q4W → Q4W N=170 n (%)	네몰리주맙 30 mg Q4W → Q8W N=167 n (%)	네몰리주맙 30 mg Q4W → 위약 N=168 n (%)	위약군 → 위약군 N1=184 n (%)
Any AESI	107 (9.0)	118 (9.0)	42 (6.6)	24 (14.1)	25 (15.0)	31 (18.5)	24 (13.0)
주사관련 반응(IRR)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	0	0	0	0
새롭게 진단된 천식 또는 천식 악화	51 (4.3)	62 (4.8)	20 (3.1)	7 (4.1)	6 (3.6)	4 (2.4)	5 (2.7)
임상시험약 관련 TEAE	19 (1.6)	20 (1.5)	12 (1.9)	4 (2.4)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.1)
중증 TEAE	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
시험약 일시적 중단으로 이어진 TEAE	1 (<0.1)	2 (0.2)	0	1 (0.6)	0	0	0
감염	40 (3.4)	40 (3.1)	22 (3.4)	16 (9.4)	17 (10.2)	25 (14.9)	21 (11.4)
임상시험약 관련 TEAE	9 (0.8)	9 (0.7)	3 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
중증 TEAE	3 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
시험약 일시적 중단으로 이어진 TEAE	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	0	1 (0.6)	0	0
말초부종: 사지, 양측, 안면 부종	19 (1.6)	19 (1.5)	2 (0.3)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	0
임상시험약 관련 TEAE	10 (0.8)	10 (0.8)	2 (0.3)	0	1 (0.6)	0	0
중증 TEAE	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	0	0	0	0
시험약 일시적 중단으로 이어진 TEAE	3 (0.3)	3 (0.2)	0	0	0	0	0
빌리루빈 수치상승(>2×ULN)을 동반한 ALT 또는 AST 수치 상승(>3×ULN)	0	0	0	0	0	0	0

④ 그 밖의 이상사례

- 악성종양
  - 일차 안전성 분석 집단에서 시험대상자 4명이 악성종양으로 인해 임상시험약을 중단하였으며, 초기 투여기간의 네몰리주맙 30mg Q4W 2명(중증 전립선암, 침샘암), 유지요법 기간에 네몰리주맙 30mg Q4W → 위약군 1명(형질모세포림프종), 2b 상에서 네몰리주맙 90mg Q4W를 투여받은 대상자 1명(중등증 편평세포암)이었다.
- 자가면역질환
  - 초기 투여기간 동안, 위약 시험대상자 1명(0.2%)은 자가면역 갑상선염을 경험하였고 네몰리주맙 30mg Q4W 투여군 1명과 위약군 3명에서 원형탈모증이 보고되었다.
  - 유지요법 기간동안 원형탈모증 1건(네몰리주맙 30mg Q4W → Q4W)과 네몰리주맙 30mg Q4W → Q8W군에서 자가면역 갑상선염과 유사천포창이 각 1건씩 보고되었다.

⑤ 임상실험실 평가

- 호산구증가증
  - 초기 투여기간 동안 임상적으로 유의한 호산구 수치 상승(>0.7 × 10^9/L)을 경험한 시험대상자 비율이 네몰리주맙 30mg Q4W 10.2%, 위약군 5.8%로 네몰리주맙 투여군에서 높게 보고되었으나, 네몰리주맙군 2명(0.2%)만이 호산구증가증 TEAE를 경험하였으며, 이 중 1건은 중대한 전신 박탈성 피부염을 동반한 중등증 호산구증가증(1.7 × 10^9/L)을 보고하였으며 회복되었다.
  - 유지요법 기간의 임상적으로 유의한 호산구 수치 상승을 경험한 시험대상자 비율은 네몰리주맙 30mg Q4W → Q4W군의 경우 8.9%, 네몰리주맙 30mg Q4W → Q8W군의 경우 5.1%, 네몰리주맙 30mg Q4W → 위약군의 경우 3.2%, 위약 재배정군의 경우 5.3%로 군간 차이가 명확하지 않으며, 호산구증가증 TEAE를 경험한 시험대상자는 없었다.

• 임상화학검사 및 활력징후검사 결과는 네몰리주맙 투여군과 위약군간에 대체로 비슷하며, 임상적으로 유의한 이상 결과는 관찰되지 않았다. 초기 투여기간 중 네몰리주맙 30mg Q4W 임상적으로 관련성이 있는 심전도 변화는 관찰되지 않았으며, 네몰리주맙에 의한 심혈관 안전성 우려를 시사하는 결과는 발견되지 않았다.

2) 결절성 가려움 발진(양진)

(SPR.202685, SPR.203065) 성인 결절성 가려움 발진(양진) 대상자에서 네몰리주맙 단독요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 글로벌, 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관, 평행군 시험 (OLYMPIA 1, OLYMPIA 2)

• 시험목적

- (1차) 16주(24주)* 치료 기간 후 결절성 가려움 발진(양진)을 가진 18세 이상 대상자에서 위약과 비교한 네몰리주맙 유효성 평가

  *SPR.203065(OLYMPIA 2)은 16주 투여기간, SPR.202685(OLYMPIA 1)는 24주 투여기간으로 평가함(선정제외기준, 평가변수(시점 제외)는 모두 동일함)
- (2차) 위약과 비교하여 네몰리주맙의 안전성, 약독학, 면역원성 평가

• 대상질환 및 시험대상자 수

- 결절성 가려움 발진(양진)에 대한 임상적 진단받은지 6개월 이상인 스크리닝 시점에 18세 이상 남성 또는 여성 환자
- 주요 선정기준
  • 스크리닝 방문 직전 24시간동안 PP-NRS ≥7점 또는 베이스라인 방문 전 주 동안 PP-NRS 평균 일일 강도 ≥7점
- 주요 제외 기준
  • 체중이 <30kg 인 경우
  • 결절성 가려움 발진(양진)이 아닌 다른 활동성 상태에 기인한 만성적 소양증(옴, 만성질환, 건선, 아토피피부염, 접촉성 피부염, 여드름, 모낭염, 편평태선, 습수포성 자가면역질환, 말기 신장질환, 담즙 침착성 간질환 또는 적절하게 치료되지 않은 진성 당뇨병 또는 갑상선 질환)
  • 단측성 양진, 과거 병력 또는 현행 교란성 피부 상태
  • 스크리닝 또는 베이스라인에, 지난 12개월 동안 입원이 필요한 천식 악화, 지난 3개월 동안 조절되지 않는 천식, 천식 조절검사(ACT)≤19 또는 PEF <80%인 경우
  • 만성 폐쇄성 폐질환 및/또는 만성 기관지염
  • 베이스라인 방문 1주일 이내 피부감염, 베이스라인 방문 2주 이내 경구 또는 비경구 항생제, 항바이러스제, 항기생충제, 항진균제로 치료가 필요한 모든 감염 또는 COVID-19 감염이 확인되거나 의심되는 경우
  • 스크리닝 기간 동안 결절성 가려움 발진(양진)에 대한 구조요법이 필요하거나 베이스라인 방문 4주 이내 구조요법이 필요할 것으로 예상되는 경우,
  • 지난 3개월 동안 활동성 아토피 피부염이 있는 대상자
  • 감각이상 등 통증(notalgia paresthetica), 상완 요골 소양증(brachioradial pruritus), 소섬유 신경병증(small fiber neuropathy), 피부 뜯기 증후군(skin picking syndrome) 또는 망상성 기생충증(delusional parasitosis)과 같은 신경병증 및 심인성 소양증

- 시험대상자 수

1) OLYMPIA 1

- 계획 : 270명
- 무작위 배정 : 286명(190명 네몰리주맙, 96명 위약)

2) OLYMPIA 2

- 계획 : 270명
- 무작위 배정 : 274명(183명 네몰리주맙, 91명 위약)

GALDERMA
CLINICAL STUDY REPORT: RD.06.SRE.202685
Version 18 Sep 2023 - Page 99 of 265

Table 12 Subject disposition (intent-to-treat population)

Number of subjects	Nemolizumab Q4W N=190 n (%)	Placebo N=96 n (%)	Total N=286 n (%)
Randomized	190 (100)	96 (100)	286 (100)
Randomized but not treated	3 (1.6)	1 (1.0)	4 (1.4)
Treated	187 (98.4)	95 (99.0)	282 (98.6)
Completed treatment	168 (88.4)	85 (88.5)	253 (88.5)
Discontinued treatment	19 (10.0)	10 (10.4)	29 (10.1)
Primary reason for discontinuation of treatment			
Pregnancy	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Adverse event	11 (5.8)	4 (4.2)	15 (5.2)
Subject's request	8 (4.2)	4 (4.2)	12 (4.2)
Lost to follow-up	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0
Physician/primary investigator decision[a]	0	1 (1.0)	1 (0.3)
Sponsor decision	0	0	0
Other: COVID-19	0	0	0
Other: site permanently closing	0	1 (1.0)	1 (0.3)
Completed the study	166 (87.4)	83 (86.5)	249 (87.1)
Discontinued from the study	24 (12.6)	13 (13.5)	37 (12.9)
Primary reason for discontinuation from the study			
Pregnancy	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Adverse event	12 (6.3)	4 (4.2)	16 (5.6)
Subject's request	10 (5.3)	6 (6.3)	16 (5.6)
Lost to follow-up	0	0	0
Protocol deviation	2 (1.1)	1 (1.0)	3 (1.0)
Physician decision[a]	0	1 (1.0)	1 (0.3)
Sponsor decision	0	0	0
Other: COVID-19	0	0	0
Other: site permanently closing	0	1 (1.0)	1 (0.3)
Rolled over to long-term extension	155 (81.6)	78 (81.3)	233 (81.5)
Completed follow-up	19 (10.0)	10 (10.4)	29 (10.1)

GALDERMA
CLINICAL STUDY REPORT: RD.06.SRE.203065
Version 18 Sep 2023 - Page 101 of 253

Table 12 Subject disposition (intent-to-treat population)

Number of subjects	Nemolizumab Q4W N=183 n (%)	Placebo N=91 n (%)	Total N=274 n (%)
Randomized	183 (100)	91 (100)	274 (100)
Randomized but not treated	0	0	0
Treated	183 (100)	91 (100)	274 (100)
Completed treatment	175 (95.6)	87 (95.6)	262 (95.6)
Discontinued treatment	8 (4.4)	4 (4.4)	12 (4.4)
Primary reason for discontinuation of treatment			
Pregnancy	0	1 (1.1)	1 (0.4)
Lack of efficacy	1 (0.5)	1 (1.1)	2 (0.7)
Adverse event	4 (2.2)	2 (2.2)	6 (2.2)
Subject's request	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Lost to follow-up	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0
Physician/primary investigator decision[a]	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Sponsor decision	0	0	0
Other: COVID-19	0	0	0
Other: inability to attend appointments	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Completed the study	174 (95.1)	88 (96.7)	262 (95.6)
Discontinued from the study	9 (4.9)	3 (3.3)	12 (4.4)
Primary reason for discontinuation from the study			
Pregnancy	0	1 (1.1)	1 (0.4)
Lack of efficacy	0	0	0
Adverse event	4 (2.2)	2 (2.2)	6 (2.2)
Subject's request	2 (1.1)	0	2 (0.7)
Lost to follow-up	2 (1.1)	0	2 (0.7)
Protocol deviation	0	0	0
Physician decision[a]	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Sponsor decision	0	0	0
Other: COVID-19	0	0	0
Rolled over to long-term extension	171 (93.4)	86 (94.5)	257 (93.8)
Completed follow-up	6 (3.3)	3 (3.3)	9 (3.3)

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

- 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

Figure 1 Study design

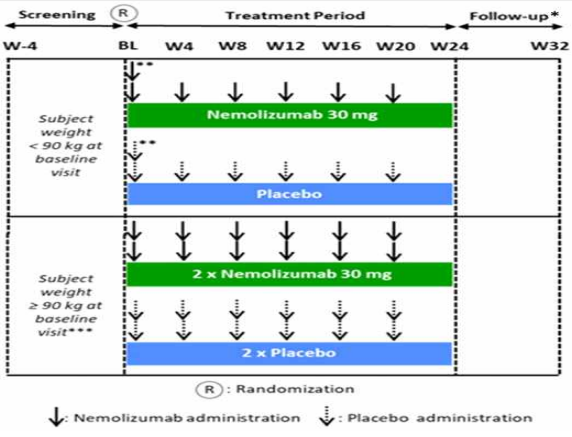
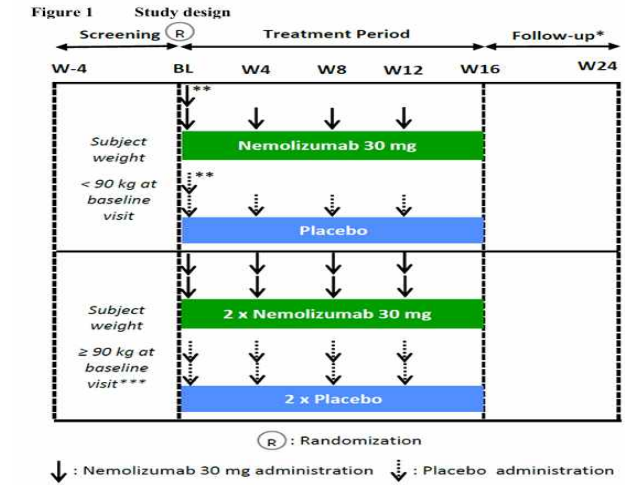


Figure 1 Study design



- 각 시험의 대상자는 2:1 비율로 무작위배정되어 각각 네몰리주맙 또는 위약을 투여받았다.
- 시험약물 및 투여 방법

• 네몰리주맙

① 체중 < 90kg : 제0, 4, 8, 12주, (+16주, 20주: OLYMPIA 1)에 30 mg Q4W

② 체중 ≥ 90kg : 제0, 4, 8, 12주, (+16주, 20주: OLYMPIA 1)에 60 mg Q4W

• 위약: Q4W

● 평가변수

- 1차 평가변수
  - 16주차에 베이스라인 대비 PP-NRS ≥4점 개선 달성 비율
  - 16주에 IGA 반응(IGA 0점 또는 1점, 베이스라인 대비 2점 이상 감소)을 보인 대상자 비율
- 핵심 2차 평가변수
  - 4주에 베이스라인 대비 PP-NRS ≥4점 개선 달성 비율
  - 16주에 PP-NRS <2점 달성 비율
  - 16주에 베이스라인 대비 SD NRS ≥4점 개선 달성 비율
  - 4주에 베이스라인 대비 SD NRS ≥4점 개선 달성 비율
  - 4주에 PP NRS <2점 달성 비율

● 유효성 분석 대상자군 : ITT

- OLYMPIA 1: 네몰리주맙 Q4W 190명, 위약 96명
- OLYMPIA 2: 네몰리주맙 Q4W 183명, 위약 91명

GALDERMA
CLINICAL STUDY REPORT: RD.06.SRE.202685
Version 18 Sep 2023 - Page 102 of 265

PP, safety, and PK populations. A total of 250 subjects were included in the PP population. Reasons for exclusion from the PP population are presented in Listing 16.2.2.1.

Table 14 Analysis populations (intent-to-treat population)

Analysis population	Nemolizumab Q4W N=190 n (%)	Placebo N=96 n (%)
Intent-to-treat population	190 (100)	96 (100)
Safety population	187 (98.4)	95 (99.0)
Per-protocol population	166 (87.4)	84 (87.5)
Pharmacokinetic analysis population	183 (96.3)	0

N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects with available data; Q4W=every 4 weeks
Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group.
Source: Table 14.1.1.6

GALDERMA
CLINICAL STUDY REPORT: RD.06.SRE.203065
Version 18 Sep 2023 - Page 104 of 253

Table 14 Analysis populations (intent-to-treat population)

Analysis population	Nemolizumab Q4W N=183 n (%)	Placebo N=91 n (%)
Intent-to-treat population	183 (100)	91 (100)
Safety population	183 (100)	91 (100)
Per-protocol population	159 (86.9)	83 (91.2)
Pharmacokinetic analysis population	180 (98.4)	0

N=number of subjects in the treatment group; n=number of subjects with available data; Q4W=every 4 weeks
Note: Percentages were based on the number of subjects in each treatment group.
Source: Table 14.1.1.6

● 통계분석

- 대상자 수 산출
  - 네몰리주맙에 대한 충분한 노출을 보장하고 안전성 데이터베이스의 충분한 크기를 보장하기 위해 표본 크기는 총 270명의 피험자였고 무작위 비율은 2:1이었다. 이 표본 크기는 5% 유의수준에서 두 1차 평가지표에 대한 치료 차이*를 검출하는 데 90% 이상의 검정력을 제공하였다.

*PP-NRS(베이스라인 대비 ≥4 감소): 2a 임상시험 결과 기반, 16주차 NRS 반응은 네몰리주맙 50%, 위약 20%로 예상되었음.
IGA 반응: 16주차 IGA 반응은 네몰리주맙에서 30% 위약에서 10%가 될 것으로 예상되었음.

Table 10 Results of power analysis

Endpoint	Placebo	Nemolizumab	Power at 5% significance level (N= 270 [180 Nemolizumab, 90 placebo])
IGA responder	10%	30%	90%
	10%	27%	83%
	10%	25%	77%
PP NRS Responder	20%	50%	>90%
	20%	45%	>90%
	20%	40%	84%

IGA=Investigator's Global Assessment; PP NRS=Peak Pruritus Numeric Rating Scale
Note: assuming 15% attrition rate during the treatment period. Based on continuity corrected Chi-square test.

- 유효성 평가
  - ■■ 일차 평가변수는 각 평가변수에서 성공을 거둔 피험자의 비율에 대한 네몰리주맙과 위약의 차이를 테스트하기 위해 무작위 배정 계층 분석 센터와 체중 (<90kg, ≥90kg)에 따라 조정된 Cochran-Mantel-Haenszel(CMH) 테스트를 사용하여 분석하였으며, 치료 차이의 추정치와 해당 양

측 95% CI 및 p-value가 제시되었다.

- 공동 일차 평가변수는 5% 유의수준에서 제1종 오류를 통제하기 위해, 각 시험 내에서 고정 순차 접근법을 선택하여, 두 개의 1차 평가변수가 5% 유의수준에서 모두 성공적으로 달성된 경우에 한하여 주요 2차 평가변수에 대해 검정하였다.
- 주요 2차 평가변수는 순서(① 4주에 베이스라인 대비 PP-NRS ≥4점 개선 달성 비율 → ②16주에 PP-NRS <2점 달성 비율 → ③ 16주에 베이스라인 대비 SD NRS ≥4점 개선 달성 비율 → ④ 4주에 베이스라인 대비 SD NRS ≥4점 개선 달성 비율 → ⑤ 4주에 PP NRS <2점 달성 비율)에 따라 검정되었고 유의성 없는 결과(p>0.05)가 산출되면 중단되었다.

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

● **결과**

① OLYMPIA 1(SPR. 202685)

- 인구학적 특성

- 인구통계학적 특성과 베이스라인 특성, 베이스라인 질환 특성은 치료군 간에 유사하였다.
  - 평균 연령은 57.5세로 65세 초과 고령자는 28.7%였으며, 베이스라인에서 평균 체중과 체중이 ≥ 90kg인 대상자의 비율은 네몰리주맙 투여군(각각 87.07kg 및 38.4%)이 위약군(각각 80.81kg 및 30.2%)에 비해 높았으며, 대상자의 64.3%는 90kg 미만의 체중으로 네몰리주맙 30mg 또는 위약 Q4W에 배정되었다.
  - 베이스라인 중증 IGA를 가진 피험자의 비율은 위약군(35.4%)에 비해 네몰리주맙 투여군(43.7%)이 약간 더 높았고 결절성 가려움 발진(양진) 진단 이후 평균 기간은 네몰리주맙 투여군이 86.92개월로 위약군(100.61개월)에 비해 짧았다.
  - 모든 대상자가 최소 1개의 병력을 가지고 있었으며 가장 흔한 병력은 신경피부염, 고혈압, 폐경이었다. 연구 참여 전 최소 1가지 이상 약물을 복용한 피험자 비율은 네몰리주맙 투여군 67.9%, 위약군 65.6%로 유사하였으며, 네몰리주맙 또는 위약군 ≥10% 복용한 약물로는 클로베타솔 프로피어네이트(각각 15.8% 및 20.8%)와 세티리진 하이드로클로라이드(각각 6.3% 및 12.5%)가 포함되었다. 이전에 결절성 가려움 발진(양진) 치료를 위한 약물을 사용한 대상자 비율은 네몰리주맙군 63.7%, 위약군 62.5%였으며 가장 흔하게 사용된 약물은 국소 코르티코스테로이드(네몰리주맙군 51.6%, 위약군 55.2%)였으며, 비스테로이드성 면역억제제는 네몰리주맙군 12.1%, 위약군 12.5%를 사용한 경험이 있다. 광선요법은 네몰리주맙군 22.6%, 위약군 15.6%가 사용하였다.

Characteristic	Nemolizumab Q4W	Placebo	Overall
	N=190	N=96	N=286
Q1, Q3	164.00, 176.00	160.00, 177.25	162.60, 176.00
Minimum, maximum	149.5, 196.9	147.5, 188.0	147.5, 196.9
Weight (kg) at baseline			
Mean (SD)	87.07 (21.784)	80.81 (17.764)	84.96 (20.703)
Median	84.05	80.50	83.60
Q1, Q3	72.60, 99.00	66.75, 92.80	70.00, 97.10
Minimum, maximum	39.1, 180.5	43.5, 129.0	39.1, 180.5
Weight at baseline <90 kg, n (%)	117 (61.6)	67 (69.8)	184 (64.3)
Weight at baseline ≥90 kg, n (%)	73 (38.4)	29 (30.2)	102 (35.7)
Body mass index (kg/m²)			
Mean (SD)	30.00 (6.543)	28.20 (5.207)	29.39 (6.177)
Median	28.99	27.33	28.76
Q1, Q3	25.65, 32.75	24.22, 31.45	25.27, 32.11
Minimum, maximum	16.8, 51.9	17.0, 49.9	16.8, 51.9
Smoking status, n (%)			
Never	109 (57.4)	44 (45.8)	153 (53.5)
Former	49 (25.8)	28 (29.2)	77 (26.9)
Current	32 (16.8)	24 (25.0)	56 (19.6)

Table 16 Baseline disease characteristics (intent-to-treat population)

Characteristic	Nemolizumab Q4W	Placebo	Overall
	N=190	N=96	N=286
IGA category, n (%)			
Clear (0)	0	0	0
Almost clear (1)	0	0	0
Mild (2)	0	0	0
Moderate (3)	107 (56.3)	62 (64.6)	169 (59.1)
Severe (4)	83 (43.7)	34 (35.4)	117 (40.9)
Weekly average PP NRS	n=184	n=96	n=280
Mean (SD)	8.4952 (0.94134)	8.4371 (0.98758)	8.4753 (0.95608)
Median	8.4143	8.4286	8.4286
Q1, Q3	7.7143, 9.1667	7.6667, 9.1429	7.7143, 9.1429
Minimum, maximum	5.857, 10.000	6.500, 10.000	5.857, 10.000
Weekly average AP NRS	n=184	n=94	n=278
Mean (SD)	8.2097 (1.10060)	8.2265 (1.11419)	8.2154 (1.10323)
Median	8.1667	8.0000	8.1548
Q1, Q3	7.5714, 9.0000	7.2857, 9.1429	7.4286, 9.0000
Minimum, maximum	4.857, 10.000	5.714, 10.000	4.857, 10.000
Weekly average SD NRS			
Mean (SD)	7.0100 (2.36737)	6.8886 (2.33491)	6.9692 (2.35312)
Median	7.8571	7.4286	7.6333
Q1, Q3	6.0000, 8.5714	6.4286, 8.2857	6.2857, 8.5714
Minimum, maximum	0.000, 10.000	0.000, 10.000	0.000, 10.000

Characteristic	Nemolizumab Q4W N=190	Placebo N=96	Overall N=286
PAS item 5a (excoriation/crusts), n (%)			
0%	0	0	0
1-25%	9 (4.7)	7 (7.3)	16 (5.6)
26-50%	39 (20.5)	17 (17.7)	56 (19.6)
51-75%	54 (28.4)	23 (24.0)	77 (26.9)
76-100%	88 (46.3)	49 (51.0)	137 (47.9)
PAS item 5b (healed lesion stages), n (%)			
100%	0	0	0
76-99%	1 (0.5)	2 (2.1)	3 (1.0)
51-75%	22 (11.6)	12 (12.5)	34 (11.9)
26-50%	41 (21.6)	23 (24.0)	64 (22.4)
0-25%	126 (66.3)	59 (61.5)	185 (64.7)
Dermatology Life Quality Index total score at baseline			
Mean (SD)	17.1 (6.97)	16.9 (6.74)	17.0 (6.88)
Median	17.0	16.0	16.0
Q1, Q3	12.0, 23.0	12.0, 22.0	12.0, 23.0
Minimum, maximum	2, 30	1, 30	1, 30
Atopy background, n (%)			
Yes	60 (31.6)	33 (34.4)	93 (32.5)
No	130 (68.4)	63 (65.6)	193 (67.5)
Time since PN diagnosis (months)			
Mean (SD)	86.92 (85.281)	100.61 (98.567)	91.51 (90.019)
Median	61.77	62.29	61.90
Q1, Q3	30.13, 116.40	25.54, 141.34	29.73, 124.75
Minimum, maximum	6.2, 580.1	6.1, 503.7	6.1, 580.1

Table 18 Selected prior prurigo nodularis medications reported by ≥4.0% of subjects in either treatment group (intent-to-treat population)

Subgroup Preferred term	Nemolizumab Q4W N=190 n (%)	Placebo N=96 n (%)
Subjects with at least 1 selected prior prurigo nodularis medication	121 (63.7)	60 (62.5)
Topical corticosteroids	98 (51.6)	53 (55.2)
Clobetasol propionate	33 (17.4)	21 (21.9)
Mometasone furoate	17 (8.9)	13 (13.5)
Clobetasol	15 (7.9)	7 (7.3)
Betamethasone valerate	12 (6.3)	3 (3.1)
Triamcinolone	12 (6.3)	4 (4.2)
Betamethasone	10 (5.3)	4 (4.2)
Methylprednisolone aceponate	9 (4.7)	6 (6.3)
Prednicarbate	8 (4.2)	1 (1.0)
Betamethasone dipropionate	7 (3.7)	4 (4.2)
Betamethasone dipropionate; gentamicin sulfate	5 (2.6)	4 (4.2)
Topical calcineurin inhibitors	19 (10.0)	8 (8.3)
Triamcinolone	8 (4.2)	2 (2.1)
Pimecrolimus	3 (1.6)	4 (4.2)
Topical other	18 (9.5)	7 (7.3)
Systemic corticosteroids	28 (14.7)	11 (11.5)
Prednisolone	12 (6.3)	9 (9.4)
Systemic biologics	8 (4.2)	2 (2.1)
Systemic non-steroidal immunosuppressants	23 (12.1)	12 (12.5)
Methotrexate	15 (7.9)	7 (7.3)
Ciclosporin	13 (6.8)	4 (4.2)
Systemic gabapentinoids	14 (7.4)	3 (3.1)
Gabapentin	13 (6.8)	2 (2.1)
Systemic oral antihistamines	46 (24.2)	13 (13.5)
Hydroxyzine hydrochloride	15 (7.9)	7 (7.3)
Desloratadine	13 (6.8)	3 (3.1)
Loratadine	9 (4.7)	3 (3.1)
Systemic other	22 (11.6)	5 (5.2)
Naloxone hydrochloride	12 (6.3)	2 (2.1)
Intralesional corticosteroids (group)	5 (2.6)	2 (2.1)

- **유효성 결과**

• 네몰리주맙은 모든 1차 평가변수 및 주요 2차 평가변수에서 위약보다 임상적 및 통계적으로 유의하게 우수하였다.

※ 1차 및 주요 2차 평가변수에서의 통계적 유의성

평가변수		위약 대비 치료효과 차이의 p-value	
		Strata-adjusted	Unadjusted
1차	16주차에 베이스라인 대비 PP-NRS ≥4점 개선 달성 비율	<0.0001	<0.0001
	16주에 IGA 성공(IGA 0점 또는 1점, 베이스라인 대비 2점 이상 감소)을 보인 대상자 비율	0.0025	<0.0001
주요 2차	4주에 베이스라인 대비 PP-NRS ≥4점 개선 달성 비율	<0.0001	<0.0001
	16주에 PP-NRS <2점 달성 비율	<0.0001	<0.0001
	16주에 베이스라인 대비 SD NRS ≥4점 개선 달성 비율	<0.0001	<0.0001
	4주에 베이스라인 대비 SD NRS ≥4점 개선 달성 비율	<0.0001	<0.0001
	4주에 PP NRS <2점 달성 비율	<0.0001	<0.0001

① **1차 평가변수** : 네몰리주맙은 제16주차에 베이스라인에서 PP-NRS ≥4점 개선 비율 및 IGA 성공 비율에 있어 모두에서 위약보다 임상적으로 통계적으로 유의하게 우월하였다.

	OLYMPIA 1			
	네몰리주맙 Q4W	위약	치료 차이 (95% CI)	p-Value
분석대상자 수	190	96		
16주차 베이스라인 대비 PP-NRS ≥4점 개선 달성 비율	111 (58.4)	16 (16.7)	41.8 (31.5, 52.0)	<0.0001
16주 IGA 성공	50 (26.3)	7 (7.3)	19.0 (10.9, 27.2)	<0.0001

② **주요 2차 평가변수** : 위약 대비 네몰리주맙군에서 모든 주요 2차 평가변수 달성률이 유의미하게 높았다 ($p<0.001$).

	OLYMPIA 1			
	네몰리주맙 Q4W	위약	치료 차이 (95% CI)	p-Value
분석대상자 수	190	96		
4주에 베이스라인 대비 PP-NRS ≥4점 개선 달성 비율	78 (41.1)	6 (6.3)	34.8 (26.3, 43.3)	<0.0001
16주에 PP-NRS <2점 달성 비율	65 (34.2)	4 (4.2)	30.0 (22.2, 37.9)	<0.0001
16주에 베이스라인 대비 SD NRS ≥4점 개선 달성 비율	95 (50.0)	11 (11.5)	38.5 (29.0, 48.1)	<0.0001
4주에 베이스라인 대비 SD NRS ≥4점 개선 달성 비율	59 (31.1)	5 (5.2)	25.8 (17.9, 33.8)	<0.0001
4주에 PP NRS <2점 달성 비율	41 (21.6)	1 (1.0)	20.5 (14.3, 26.7)	<0.0001

③ 2차 평가변수

- 위약 대비 네몰리주맙 투여에 따른 임상적 및 통계적으로 유의한 IGA 성공 비율은 8주차부터 관찰되었으며 시간이 지남에 따라 증가하였다. 베이스라인 대비 주간 평균 PP-NRS ≥ 4점 개선을 보인 대상자의 비율도 4주차부터 위약 대비 높았으며 24주차까지 지속적으로 증가하였으며, AP NRS로 평가한 평균 가려움증 및 PP-NRS <2의 가려움증 반응 모두 동일한 경향으로 초기에 위약대비 효과를 보여 24주차까지 이어졌다.
- 네몰리주맙에 의한 IGA 개선은 <20개의 소양증 병변이 있는 대상자의 비율(항목 2), ■■■■■■■■■■■■■ 및 소양증 병변이 치유된 피험자의 비율(항목 5b) 측면에서 PAS에서 관찰된 개선과 일관되었다.
- 네몰리주맙은 DLQI, HADS, ■■, PGAD 로 평가된 삶의 질에서도 위약 대비 효과적이었다.

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

		OLYMPIA 1			
		네몰리주맙 Q4W	위약	치료 차이 (95% CI)	nominal p-Value
분석대상자 수		190	96		
IGA 성공 비율	4주	12 (6.3)	4 (4.2)	2.1 (-3.1, 7.4)	0.4560
	8주	24 (12.6)	4 (4.2)	8.5 (2.3, 14.7)	0.0232
	12주	40 (21.1)	3 (3.1)	17.1 (11.2, 24.7)	<0.0001
	16주	50 (26.3)	7 (7.3)	19.0 (10.9, 27.2)	0.0001
	20주	55 (28.9)	8 (8.3)	20.6 (12.1, 29.1)	<0.0001
	24주	58 (30.5)	9 (9.4)	21.2 (12.4, 29.9)	<0.0001
IGA ≤ 2	4주	44 (23.2)	10 (10.4)	12.7 (4.2, 21.3)	0.0094
	8주	76 (40.0)	14 (14.6)	25.4 (15.5, 35.3)	<0.0001
	12주	84 (44.2)	17 (17.7)	26.5	<0.0001

	16주	89 (46.8)	19 (19.8)	(16.1, 36.9) 27.1 (16.4, 37.7)	<0.0001
	20주	97 (51.1)	21 (21.9)	29.2 (18.3, 40.1)	<0.0001
	24주	111 (58.4)	18 (18.8)	39.7 (29.2, 50.2)	<0.0001
	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
PAS item 5a (0-25% 양진 병변)	4주	50 (26.3)	14 (14.6)	11.7 (2.3, 21.2)	0.0248
	8주	78 (41.1)	16 (16.7)	24.4 (14.2, 34.6)	<0.0001
	12주	87 (45.8)	22 (22.9)	22.9 (11.9, 33.9)	0.0002
	16주	94 (49.5)	18 (18.8)	30.7 (20.2, 41.3)	<0.0001
	20주	89 (46.8)	20 (20.8)	26.0 (15.2, 36.8)	<0.0001
	24주	95 (50.0)	20 (20.8)	29.2 (18.4, 40.0)	<0.0001
	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
PAS item 5b (76-100% 치료된 병변)	4주	27 (14.2)	6 (6.3)	8.0 (1.0, 14.9)	0.0470
	8주	55 (28.9)	8 (8.3)	20.6 (12.1, 29.1)	<0.0001
	12주	77 (40.5)	11 (11.5)	29.1 (19.6, 38.5)	<0.0001
	16주	78 (41.1)	11 (11.5)	29.6 (20.1, 39.1)	<0.0001
	20주	82 (43.2)	17 (17.7)	25.4 (15.1, 35.8)	<0.0001
	24주	91 (47.9)	15 (15.6)	32.3 (22.1, 42.4)	<0.0001
<20개의 소양증 병변이 있는 대상자의 비율	4주	29 (15.3)	9 (9.4)	5.9 (-1.9, 13.6)	0.1667
	8주	49 (25.8)	11 (11.5)	14.3 (5.4, 23.2)	0.0050
	12주	75 (39.5)	11 (11.5)	28.0 (18.6, 37.4)	<0.0001
	16주	75 (39.5)	15 (15.6)	23.8 (13.8, 33.9)	<0.0001
	20주	79 (41.6)	18 (18.8)	22.8 (12.3, 33.3)	0.0001
	24주	87 (45.8)	16 (16.7)	29.1 (18.8, 39.4)	<0.0001
베이스라인 대비 PP-NRS ≥4 개선	4주	78 (41.1)	6 (6.3)	34.8 (26.3, 43.3)	<0.0001
	8주	95 (50.0)	14 (14.6)	35.4 (25.4, 45.4)	<0.0001
	12주	92 (48.4)	13 (13.5)	34.9	<0.0001

				(25.0, 44.7)	
	16주	111 (58.4)	16 (16.7)	41.8 (31.5, 52.0)	<0.0001
	20주	100 (52.6)	20 (20.8)	31.8 (21.0, 42.6)	<0.0001
	24주	90 (47.4)	14 (14.6)	32.8 (22.8, 42.8)	<0.0001
	4주	41 (21.6)	1 (1.0)	20.5 (14.3, 26.7)	<0.0001
	8주	53 (27.9)	5 (5.2)	22.7 (14.9, 30.5)	<0.0001
주간 평균 PP-NRS <2 대상자 비율	12주	56 (29.5)	3 (3.1)	26.3 (19.0, 33.7)	<0.0001
	16주	65 (34.2)	4 (4.2)	30.0 (22.2, 37.9)	<0.0001
	20주	62 (32.6)	7 (7.3)	25.3 (16.9, 33.8)	<0.0001
	24주	58 (30.5)	4 (4.2)	26.4 (18.7, 34.0)	<0.0001
	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
	4주	76 (40.0)	6 (6.3)	33.8 (25.3, 42.2)	<0.0001
	8주	94 (49.5)	16 (16.7)	32.8 (22.5, 43.1)	<0.0001
베이스라인 대비 AP-NRS ≥4 개선	12주	97 (51.1)	15 (15.6)	35.4 (25.3, 45.6)	<0.0001
	16주	108 (56.8)	20 (20.8)	36.0 (25.3, 46.8)	<0.0001
	20주	104 (54.7)	18 (18.8)	36.0 (25.4, 46.5)	<0.0001
	24주	91 (47.9)	17 (17.7)	30.2 (19.8, 40.6)	<0.0001
	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
	4주	49 (25.8)	2 (2.1)	23.7 (16.9, 30.6)	<0.0001
주간 평균 AP-NRS <2 대상자 비율	16주	70 (36.8)	6 (6.3)	30.6 (22.2, 39.0)	<0.0001
	24주	62 (32.6)	6 (6.3)	26.4 (18.1, 34.6)	<0.0001
	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
	4주	59 (31.1)	5 (5.2)	25.8 (17.9, 33.8)	<0.0001
베이스라인 대비 SD NRS ≥4 개선	8주	78 (41.1)	8 (8.3)	32.7 (23.8, 41.6)	<0.0001

	12주	84 (44.2)	9 (9.4)	34.8 (25.7, 44.0)	<0.0001
	16주	95 (50.0)	11 (11.5)	38.5 (29.0, 48.1)	<0.0001
	20주	97 (51.1)	12 (12.5)	38.6 (28.8, 48.3)	<0.0001
	24주	82 (43.2)	12 (12.5)	30.7 (21.0, 40.3)	<0.0001
PGAD 치료 만족도	16주	128 (74.0)	26 (28.6)	45.4 (34.1, 56.8)	<0.0001
	24주	122 (71.8)	21 (24.7)	47.1 (35.7, 58.5)	<0.0001
베이스라인 대비 DLQI 점수 ≥4 개선 비율	4주	133 (70.0)	41 (42.7)	27.3 (15.4, 39.1)	<0.0001
	16주	134 (70.5)	41 (42.7)	27.8 (16.0, 39.6)	<0.0001
	24주	135 (71.1)	34 (35.4)	35.6 (24.1, 47.2)	<0.0001

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

Table 58 Change from baseline in hospital anxiety and depression scale – analysis of covariance - observed cases (intent-to-treat population)

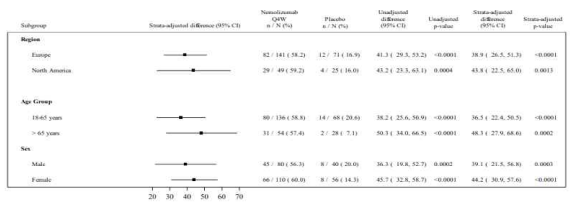
Timepoint	Nemolizumab Q4W N=190	Placebo N=96
HADS – total score anxiety		
Baseline		
Mean (SD)	7.8 (4.45)	7.3 (4.38)
Week 16	n=173	n=91
LS mean (SE)	-2.14 (0.272)	-0.95 (0.375)
95% CI	-2.67, -1.60	-1.69, -0.21
LS mean difference (95% CI)	-1.18 (-2.06, -0.30)	
p-value	0.0087	
Week 24	n=168	n=85
LS mean (SE)	-2.38 (0.266)	-0.80 (0.377)
95% CI	-2.91, -1.86	-1.54, -0.06
LS mean difference (95% CI)	-1.58 (-2.46, -0.71)	
p-value	0.0005	
HADS – total score depression		
Baseline		
Mean (SD)	6.7 (4.68)	6.5 (4.71)
Week 16	n=173	n=91
LS mean (SE)	-1.99 (0.261)	-0.67 (0.362)
95% CI	-2.50, -1.47	-1.38, 0.04
LS mean difference (95% CI)	-1.32 (-2.16, -0.47)	
p-value	0.0025	
Week 24	n=168	n=85
LS mean (SE)	-2.23 (0.280)	-0.37 (0.397)
95% CI	-2.78, -1.68	-1.15, 0.41
LS mean difference (95% CI)	-1.86 (-2.78, -0.94)	
p-value	<0.0001	

Table 60 Concomitant medication of rescue therapy used by ≥2.0% of subjects in either treatment group during the treatment period (intent-to-treat population)

Group	Nemolizumab Q4W	Placebo
Subgroup	**N=190**	**N=96**
Preferred term	**n (%)**	**n (%)**
Any therapy	12 (6.3)	19 (19.8)
Topical	11 (5.8)	16 (16.7)
Corticosteroids	10 (5.3)	15 (15.6)
Mometasone furoate	4 (2.1)	4 (4.2)
Clobetasol propionate	2 (1.1)	7 (7.3)
Mometasone	2 (1.1)	2 (2.1)
Diflucortolone valerate	0	2 (2.1)
Calcineurin inhibitors	1 (0.5)	2 (2.1)
Systemic	2 (1.1)	7 (7.3)
Oral antihistamines	2 (1.1)	5 (5.2)
Ebastine	0	2 (2.1)

- **하위군 분석**
  - 전체적으로 하위군(인종, 민족성, 지역, 나이, 성별, 체중, 베이스라인 IGA)에서 관찰된 치료효과는 전체 집단의 결과와 전반적으로 일치하였다.

Figure 9 Forest plot of proportion of subjects with an improvement of ≥4 from baseline in weekly average peak pruritus numeric rating scale at week 16 (missing as non-responder) (intent-to-treat population)



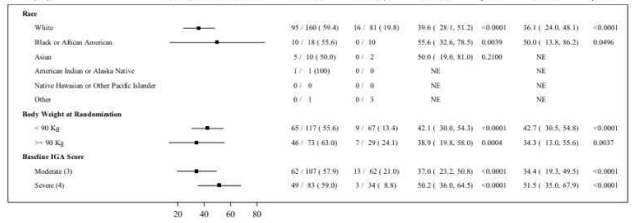
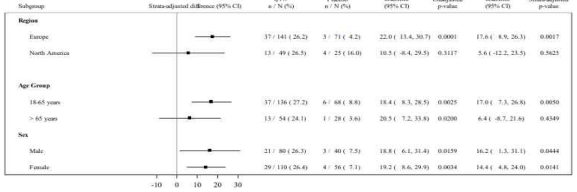
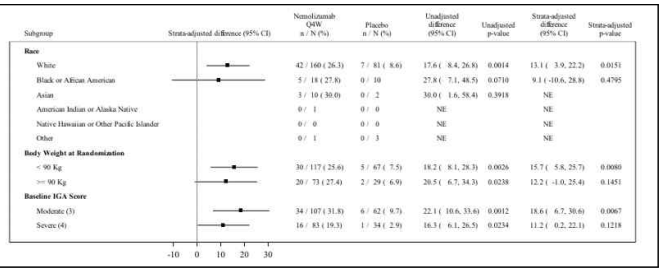


Figure 10 **Forest plot of proportion of subjects with an investigator's global assessment success at week 16 (missing as non-responder) (intent-to-treat population)**





② OLYMPIA 2(SPR. 203065)

- 인구학적 특성

• 인구통계학적 특성과 베이스라인 특성, 베이스라인 질환 특성은 치료군 간에 유사하였다.

- 평균 연령은 52.7세로 65세 초과 고령자는 25.1%였으며, 베이스라인에서 체중이 ≥90kg인 대상자의 비율은 네몰리주맙 투여군(27.9%)이 위약군(26.4%)로 유사했으며, 대상자의 72.6%는 90kg 미만의 체중으로 네몰리주맙 30mg 또는 위약 Q4W에 배정되었다.
- 베이스라인 중증 IGA를 가진 피험자의 비율은 위약군(47.3%)이 네몰리주맙 투여군(41.0%) 보다 약간 더 높았고 결절성 가려움 발진(양진) 진단 이후 평균 기간은 네몰리주맙 투여군이 104.16 개월로 위약군(108.60개월)에 비해 짧았다.
- 모든 대상자가 최소 1개의 병력을 가지고 있었으며 가장 흔한 병력은 신경피부염, 고혈압이었다. 연구 참여 전 최소 1가지 이상 약물을 복용한 피험자 비율은 네몰리주맙 군 86.3%, 위약군 86.8%로 유사하였으며, 네몰리주맙 또는 위약군 ≥10% 복용한 약물로는 클로베타솔 프로피어네이트(각각 32.2% 및 36.6%)와 모메타손 푸로에이트(각각 16.4% 및 17.6%), 베타메타손 디프로피오네이트가 포함되었다. 이전에 결절성 가려움 발진(양진) 치료를 위한 약물을 사용한 대상자 비율은 네몰리주맙군 83.6%, 위약군 86.8%였으며 가장 흔하게 사용된 약물은 클로베타솔(36.6% 네몰리주맙; 42.9% 위약)이었으며, 비스테로이드성 면역억제제는 네몰리주맙군 19.1%, 위약군 18.7%를 사용한 경험이 있었다. 광선요법은 네몰리주맙군 27.3%, 위약군 28.6%가 사용하였다.

Characteristic	Nemolizumab Q4W N=183	Placebo N=91	Total N=274
Male	70 (38.3)	36 (39.6)	106 (38.7)
Female	113 (61.7)	55 (60.4)	168 (61.3)
Region, n (%)			
Europe	122 (66.7)	61 (67.0)	183 (66.8)
North America	47 (25.7)	22 (24.2)	69 (25.2)
Asia Pacific	14 (7.7)	8 (8.8)	22 (8.0)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	5 (2.7)	7 (7.7)	12 (4.4)
Not Hispanic or Latino	173 (94.5)	79 (86.8)	252 (92.0)
Unknown	0	0	0
Not reported	5 (2.7)	5 (5.5)	10 (3.6)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	23 (12.6)	14 (15.4)	37 (13.5)
Black or African American	5 (2.7)	7 (7.7)	12 (4.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (1.1)	0	2 (0.7)
White	147 (80.3)	68 (74.7)	215 (78.5)
Other	5 (2.7)	2 (2.2)	7 (2.6)
Multiple	0	0	0
Not reported	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Height (cm) at baseline	n=182	n=91	n=273
Mean (SD)	167.89 (8.468)	167.67 (10.808)	167.81 (9.294)
Median	167.00	167.00	167.00
Q1, Q3	162.00, 174.00	160.00, 175.00	161.50, 174.00
Minimum, maximum	145.0, 190.0	139.0, 192.0	139.0, 192.0
Weight (kg) at baseline			
Mean (SD)	79.65 (17.762)	80.83 (22.313)	80.04 (19.359)
Median	79.00	74.00	77.05
Q1, Q3	65.20, 92.00	66.50, 93.20	66.00, 92.00
Minimum, maximum	38.7, 137.0	42.5, 160.0	38.7, 160.0
Weight at baseline <90 kg, n (%)	132 (72.1)	67 (73.6)	199 (72.6)
Weight at baseline ≥90 kg, n (%)	51 (27.9)	24 (26.4)	75 (27.4)
Body mass index (kg/m²)	n=182	n=91	n=273
Mean (SD)	28.16 (5.348)	28.49 (5.899)	28.27 (5.529)
Median	27.56	27.85	27.81
Q1, Q3	24.22, 30.97	23.80, 31.65	24.09, 31.29
Minimum, maximum	15.5, 44.2	18.2, 43.4	15.5, 44.2
Smoking status, n (%)			
Never	109 (59.6)	61 (67.0)	170 (62.0)
Former	45 (24.6)	20 (22.0)	65 (23.7)
Current	29 (15.8)	10 (11.0)	39 (14.2)

Table 16 **Baseline disease characteristics (intent-to-treat population)**

Characteristic	Nemolizumab Q4W N=183	Placebo N=91	Total N=274
IGA category, n (%)			
Clear (0)	0	0	0
Almost clear (1)	0	0	0
Mild (2)	0	0	0
Moderate (3)	108 (59.0)	48 (52.7)	156 (56.9)
Severe (4)	75 (41.0)	43 (47.3)	118 (43.1)
Weekly average PP NRS			
Mean (SD)	8.4745 (0.90096)	8.3715 (0.98869)	8.4403 (0.93047)
Median	8.4286	8.4286	8.4286
Q1, Q3	7.8571, 9.0000	7.7143, 9.0000	7.8333, 9.0000
Minimum, maximum	5.143, 10.000	4.571, 10.000	4.571, 10.000
Weekly average AP NRS	n=178	n=90	n=268
Mean (SD)	8.2945 (0.95191)	8.2050 (1.08947)	8.2644 (0.99907)
Median	8.2679	8.2250	8.2500
Q1, Q3	7.7143, 9.0000	7.5714, 9.0000	7.6333, 9.0000
Minimum, maximum	5.286, 10.000	4.571, 10.000	4.571, 10.000
Weekly average SD NRS	n=182	n=91	n=273
Mean (SD)	7.1871 (2.20899)	7.3066 (2.23320)	7.2269 (2.21370)
Median	7.8571	8.0000	7.8571
Q1, Q3	6.5714, 8.5714	7.0000, 8.8571	6.7143, 8.7143
Minimum, maximum	0.000, 10.000	0.000, 10.000	0.000, 10.000
Pain frequency, n (%)			
Never	7 (3.8)	2 (2.2)	9 (3.3)
Less than once a week	9 (4.9)	9 (9.9)	18 (6.6)

Characteristic	Nemolizumab Q4W	Placebo	Total
	N=183	N=91	N=274
1-2 days a week	11 (6.0)	3 (3.3)	14 (5.1)
3-4 days a week	24 (13.1)	8 (8.8)	32 (11.7)
5-6 days a week	16 (8.7)	5 (5.5)	21 (7.7)
Everyday	116 (63.4)	64 (70.3)	180 (65.7)
Pain intensity			
Mean (SD)	7.7 (2.37)	7.8 (2.32)	7.7 (2.35)
Median	8.0	8.0	8.0
Q1, Q3	7.0, 9.0	7.0, 9.0	7.0, 9.0
Minimum, maximum	0, 10	0, 10	0, 10
PAS item 4 (number of lesions in representative area)			
Mean (SD)	21.7 (18.52)	25.5 (22.00)	22.9 (19.79)
Median	18.0	20.0	19.0
Q1, Q3	10.0, 26.0	10.0, 30.0	10.0, 28.0
Minimum, maximum	1, 140	5, 110	1, 140
PAS item 5a (excoriation/crusts), n (%)			
0%	1 (0.5)	0	1 (0.4)
1-25%	11 (6.0)	11 (12.1)	22 (8.0)
26-50%	34 (18.6)	20 (22.0)	54 (19.7)
51-75%	64 (35.0)	29 (31.9)	93 (33.9)
76-100%	73 (39.9)	31 (34.1)	104 (38.0)
PAS item 5b (healed lesion stages), n (%)			
100%	0	0	0
76-99%	3 (1.6)	0	3 (1.1)
51-75%	23 (12.6)	13 (14.3)	36 (13.1)
26-50%	47 (25.7)	26 (28.6)	73 (26.6)
0-25%	110 (60.1)	52 (57.1)	162 (59.1)
Dermatology Life Quality Index total score at baseline			
Mean (SD)	16.5 (6.79)	17.1 (6.60)	16.7 (6.72)
Median	17.0	17.0	17.0
Q1, Q3	12.0, 22.0	12.0, 22.0	12.0, 22.0
Minimum, maximum	1, 30	4, 30	1, 30
Atopy background, n (%)			
Yes	57 (31.1)	31 (34.1)	88 (32.1)
No	126 (68.9)	60 (65.9)	186 (67.9)
Time since PN diagnosis (months)			
Mean (SD)	104.16 (100.715)	108.60 (114.927)	105.64 (105.456)
Median	69.59	68.70	69.19
Q1, Q3	33.81, 157.83	37.16, 134.51	34.37, 138.81
Minimum, maximum	6.2, 450.6	6.9, 621.1	6.2, 621.1

Subgroup Preferred term	Nemolizumab Q4W	Placebo
	N=183	N=91
	n (%)	n (%)
Subjects with at least 1 selected prior prurigo nodularis medication	153 (83.6)	79 (86.8)
Topical corticosteroids	143 (78.1)	72 (79.1)
Clobetasol propionate	67 (36.6)	39 (42.9)
Mometasone furoate	34 (18.6)	17 (18.7)
Betamethasone dipropionate;gentamicin sulfate	30 (16.4)	11 (12.1)
Clobetasol	19 (10.4)	7 (7.7)
Betamethasone dipropionate	18 (9.8)	6 (6.6)
Betamethasone valerate	15 (8.2)	8 (8.8)
Hydrocortisone	14 (7.7)	7 (7.7)
Betamethasone	10 (5.5)	4 (4.4)
Diflucortolone valerate	10 (5.5)	8 (8.8)
Methylprednisolone aceponate	10 (5.5)	10 (11.0)
Dexamethasone	9 (4.9)	7 (7.7)
Betamethasone valerate; fusidic acid	5 (2.7)	4 (4.4)
Topical calcineurin inhibitors	28 (15.3)	11 (12.1)
Tacrolimus monohydrate	24 (13.1)	8 (8.8)
Topical other	18 (9.8)	11 (12.1)
Systemic corticosteroids	36 (19.7)	21 (23.1)
Methylprednisolone	12 (6.6)	7 (7.7)
Prednisone	10 (5.5)	7 (7.7)
Systemic biologics	4 (2.2)	3 (3.3)
Systemic non-steroidal immunosuppressants	35 (19.1)	17 (18.7)
Methotrexate	24 (13.1)	13 (14.3)
Ciclosporin	7 (3.8)	4 (4.4)
Systemic gabapentinoids	6 (3.3)	8 (8.8)
Pregabalin	1 (0.5)	5 (5.5)
Systemic oral antihistamines	71 (38.8)	33 (36.3)
Bilastine	15 (8.2)	6 (6.6)
Fexofenadine hydrochloride	13 (7.1)	8 (8.8)
Hydroxyzine	12 (6.6)	5 (5.5)
Hydroxyzine hydrochloride	10 (5.5)	8 (8.8)
Desloratadine	9 (4.9)	5 (5.5)
Epinastine hydrochloride	8 (4.4)	6 (6.6)
Bepotastine besilate	7 (3.8)	5 (5.5)
Loratadine	7 (3.8)	4 (4.4)
Rupatadine fumarate	7 (3.8)	4 (4.4)
Systemic other	9 (4.9)	7 (7.7)
Intralesional corticosteroids (group)	8 (4.4)	5 (5.5)

- **유효성 결과**

• 네몰리주맙은 모든 1차 평가변수 및 주요 2차 평가변수에서 위약보다 임상적 및 통계적으로 유의하게 우수하였다.

※ 1차 및 주요 2차 평가변수에서의 통계적 유의성

평가변수		위약 대비 치료효과 차이의 p-value	
		Strata-adjusted	Unadjusted
1차	16주차에 베이스라인 대비 PP-NRS ≥4점 개선 달성 비율	<0.0001	<0.0001
	16주에 IGA 성공(IGA 0점 또는 1점, 베이스라인 대비 2점 이상 감소)을 보인 대상자 비율	<0.0001	<0.0001
주요 2차	4주에 베이스라인 대비 PP-NRS ≥4점 개선 달성 비율	<0.0001	<0.0001
	16주에 PP-NRS <2점 달성 비율	<0.0001	<0.0001
	16주에 베이스라인 대비 SD NRS ≥4점 개선 달성 비율	<0.0001	<0.0001
	4주에 베이스라인 대비 SD NRS ≥4점 개선 달성 비율	<0.0001	<0.0001
	4주에 PP NRS <2점 달성 비율	<0.0001	<0.0001

① **1차 평가변수** : 네몰리주맙은 제16주차에 베이스라인에서 PP-NRS ≥4점 개선 비율 및 IGA 성공 비율에 있어 모두에서 위약보다 임상적으로 통계적으로 유의하게 우월하였다.

	OLYMPIA 2			
	네몰리주맙 Q4W	위약	치료 차이 (95% CI)	p-Value
분석대상자 수	183	91		
16주차 베이스라인 대비 PP-NRS ≥4점 개선 달성 비율	103 (56.3)	19 (20.9)	35.4 (24.4, 46.4)	<0.0001
16주 IGA 성공	69 (37.7)	10 (11.0)	26.7 (17.2, 36.2)	<0.0001

② **주요 2차 평가변수** : 위약 대비 네몰리주맙군에서 모든 주요 2차 평가변수 달성률이 유의미하게 높았다 ($p<0.001$).

OLYMPIA 2			
네몰리주맙	위약	치료 차이	p-Value

	Q4W		(95% CI)	
분석대상자 수	183	91		
4주에 베이스라인 대비 PP-NRS ≥4점 개선 달성 비율	75 (41.0)	7 (7.7)	33.3 (24.3, 42.3)	<0.0001
16주에 PP-NRS <2점 달성 비율	64 (35.0)	7 (7.7)	27.3 (18.5, 36.1)	<0.0001
16주에 베이스라인 대비 SD NRS ≥4점 개선 달성 비율	95 (51.9)	19 (20.9)	31.0 (20.0, 42.1)	<0.0001
4주에 베이스라인 대비 SD NRS ≥4점 개선 달성 비율	68 (37.2)	9 (9.9)	27.3 (18.0, 36.6)	<0.0001
4주에 PP NRS <2점 달성 비율	36 (19.7)	2 (2.2)	17.5 (11.0, 24.0)	<0.0001

③ 2차 평가변수

- 위약 대비 네몰리주맙 투여에 따른 임상적 및 통계적으로 유의한 IGA 성공비율은 4주차부터 관찰되었으며 시간이 지남에 따라 증가하였다. 베이스라인 대비 주간 평균 PP-NRS ≥ 4점 개선을 보인 대상자의 비율도 4주차부터 위약 대비 높았으며 16주차까지 지속적으로 증가하였으며, AP NRS로 평가한 평균 가려움증 및 PP-NRS <2의 가려움증 반응 모두 동일한 경향으로 초기에 위약대비 효과를 보여 16주차까지 이어졌다.
- 네몰리주맙에 의한 IGA 개선은 <20개의 소양증 병변이 있는 대상자의 비율(항목 2) ■■■■■■■■■■■■■■■■ 및 소양증 병변이 치유된 피험자의 비율(항목 5b) 측면에서 PAS에서 관찰된 개선과 일관되었다.
- 네몰리주맙(Nemolizumab)은 4주차 및 16주차에 DLQI 총점에서 기준선 대비 ≥4 개선되고 기준선 대비 더 큰 감소를 보인 피험자의 비율이 더 높았음으로써 알 수 있듯이 피험자의 QoL 개선에 효과적이었으며, 16주차에 베이스라인 대비 HADS 총 불안 및 총 우울 점수를 낮추고 EQ-5D VAS 점수를 위약 대비 증가시켰다.

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

		OLYMPIA 2			
		네몰리주맙 Q4W	위약	치료 차이 (95% CI)	nominal p-Value
분석대상자 수		183	91		
IGA 성공 비율	4주	18 (9.8)	1 (1.1)	8.7 (3.9, 13.6)	0.0074
	8주	42 (23.0)	6 (6.6)	16.4 (8.4, 24.3)	0.0008
	12주	56 (30.6)	7 (7.7)	22.9 (14.3, 31.5)	<0.0001
	16주	69 (37.7)	10 (11.0)	26.7 (17.2, 36.2)	<0.0001
IGA ≤ 2	4주	57 (31.1)	11 (12.1)	19.1 (9.6, 28.5)	0.0006
	8주	97 (53.0)	17 (18.7)	34.3 (23.5, 45.1)	<0.0001
	12주	108 (59.0)	22 (24.2)	34.8 (23.5, 46.2)	<0.0001
	16주	121 (66.1)	23 (25.3)	40.8 (29.6, 52.1)	<0.0001
PAS item 5a	베이스라인	12 (6.6)	11 (12.1)	-5.5	0.2078

				(-13.1, 2.1)	
	4주	66 (36.1)	17 (18.7)	17.4 (6.8, 28.0)	0.0032
	8주	90 (49.2)	21 (23.1)	26.1 (14.8, 37.4)	<0.0001
(0-25% 양진 병변)	12주	97 (53.0)	17 (18.7)	34.3 (23.5, 45.1)	<0.0001
	16주	104 (56.8)	21 (23.1)	33.8 (22.5, 45.0)	<0.0001
	베이스라인	3 (1.6)	0	1.6 (-0.2, 3.5)	0.2202
	4주	49 (26.8)	11 (12.1)	14.7 (5.4, 24.0)	0.0057
PAS item 5b	8주	72 (39.3)	15 (16.5)	22.9 (12.5, 33.3)	0.0001
(76-100% 치료된 병변)	12주	88 (48.1)	14 (15.4)	32.7 (22.3, 43.1)	<0.0001
	16주	101 (55.2)	15 (16.5)	38.7 (28.2, 49.2)	<0.0001
	4주	35 (19.1)	8 (8.8)	10.3 (2.2, 18.5)	0.0270
<20개의 소양증 병변이	8주	66 (36.1)	14 (15.4)	20.7 (10.5, 30.8)	0.0004
있는 대상자의 비율	12주	86 (47.0)	18 (19.8)	27.2 (16.3, 38.1)	<0.0001
	16주	100 (54.6)	20 (22.0)	32.7 (21.5, 43.8)	<0.0001
	4주	75 (41.0)	7 (7.7)	33.3 (24.3, 42.3)	<0.0001
베이스라인 대비 PP-NRS	8주	87 (47.5)	12 (13.2)	34.4 (24.3, 44.4)	<0.0001
≥4 개선	12주	95 (51.9)	15 (16.5)	35.4 (24.9, 45.9)	<0.0001
	16주	103 (56.3)	19 (20.9)	35.4 (24.4, 46.4)	<0.0001
	4주	36 (19.7)	2 (2.2)	17.5 (11.0, 24.0)	<0.0001
주간 평균 PP-NRS <2	8주	54 (29.5)	4 (4.4)	25.1 (17.3, 32.9)	<0.0001
대상자 비율	12주	55 (30.1)	6 (6.6)	23.5 (15.1, 31.8)	<0.0001
	16주	64 (35.0)	7 (7.7)	27.3 (18.5, 36.1)	<0.0001
	1주	24 (13.1)	2 (2.2)	10.9 (5.2, 16.7)	0.0037
	2주	52 (28.4)	5 (5.5)	22.9 (14.9, 31.0)	<0.0001
베이스라인 대비 AP-NRS	4주	76 (41.5)	8 (8.8)	32.7 (23.5, 41.9)	<0.0001
≥4 개선	8주	85 (46.4)	13 (14.3)	32.2 (22.0, 42.4)	<0.0001
	12주	92 (50.3)	16 (17.6)	32.7	<0.0001

				(22.0, 43.4)	
	16주	103 (56.3)	19 (20.9)	35.4 (24.4, 46.4)	<0.0001
	1주	4 (2.2)	0	2.2 (0.1, 4.3)	0.1561
	2주	27 (14.8)	1 (1.1)	13.7 (8.1, 19.2)	0.0005
	4주	44 (24.0)	4 (4.4)	19.6 (12.2, 27.1)	<0.0001
주간 평균 AP-NRS <2 대상자 비율	8주	58 (31.7)	5 (5.5)	26.2 (18.0, 34.4)	<0.0001
	12주	58 (31.7)	8 (8.8)	22.9 (14.0, 31.8)	<0.0001
	16주	69 (37.7)	9 (9.9)	27.8 (18.5, 37.1)	<0.0001
	1주	24 (13.1)	3 (3.3)	9.8 (3.7, 15.9)	0.0104
	2주	48 (26.2)	7 (7.7)	18.5 (10.1, 26.9)	0.0003
	4주	68 (37.2)	9 (9.9)	27.3 (18.0, 36.6)	<0.0001
베이스라인 대비 SD NRS ≥4 개선	8주	79 (43.2)	10 (11.0)	32.2 (22.5, 41.8)	<0.0001
	12주	77 (42.1)	15 (16.5)	25.6 (15.1, 36.0)	<0.0001
	16주	95 (51.9)	19 (20.9)	31.0 (20.0, 42.1)	<0.0001
	4주	43 (23.5)	52 (57.1)	-33.6 (-45.5, -21.8)	<0.0001
결절성양진 관련 통증 빈도 5(매일) 비율	8주	40 (21.9)	46 (50.5)	-28.7 (-40.6, -16.8)	<0.0001
	12주	37 (20.2)	50 (54.9)	-34.7 (-46.5, -23.0)	<0.0001
	16주	34 (18.6)	49 (53.8)	-35.3 (-47.0, -23.6)	<0.0001
PGAD- 낮은 질병활성 보고 비율	16주	113 (64.2)	17 (19.1)	45.1 (34.3, 55.9)	<0.0001
PGAD-치료 만족 비율	16주	127 (72.2)	23 (25.8)	46.3 (35.1, 57.6)	<0.0001
베이스라인 대비 DLQI 점수 ≥4 개선 비율	4주	126 (68.9)	36 (39.6)	29.3 (17.2, 41.4)	<0.0001
	16주	137 (74.9)	36 (39.6)	35.3 (23.5, 47.2)	<0.0001

Table 58 Change from baseline in hospital anxiety and depression scale – analysis of covariance - observed cases (intent-to-treat population)

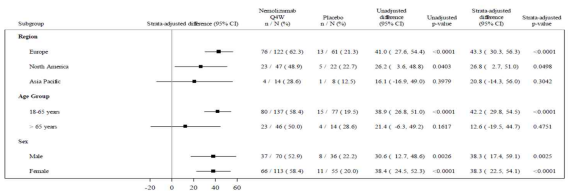
Timepoint	Nemolizumab Q4W N=183	Placebo N=91
HADS – total score anxiety		
Baseline		
n	183	91
LS mean (SD)	8.1 (4.45)	7.2 (4.21)
Week 16		
n	174	88
LS mean (SE)	-2.57 (0.268)	-1.39 (0.360)
95% CI	-3.10, -2.04	-2.10, -0.68
LS mean difference (95% CI)	-1.18 (-1.98, -0.38)	
p-value	0.0039	
HADS – total score depression		
Baseline		
n	183	91
LS mean (SD)	6.6 (4.24)	5.4 (3.99)
Week 16		
n	174	88
LS mean (SE)	-2.30 (0.265)	-0.75 (0.356)
95% CI	-2.82, -1.77	-1.45, -0.05
LS mean difference (95% CI)	-1.55 (-2.34, -0.75)	
p-value	0.0002	

Table 60 Concomitant medication of rescue therapy used by ≥2.0% of subjects in either treatment group (intent-to-treat population)

Group	Nemolizumab Q4W	Placebo
Subgroup	**N=183**	**N=91**
Preferred term	**n (%)**	**n (%)**
Any therapy	9 (4.9)	14 (15.4)
Topical	9 (4.9)	11 (12.1)
Corticosteroids	8 (4.4)	11 (12.1)
Betamethasone dipropionate	2 (1.1)	2 (2.2)
Clobetasol propionate	1 (0.5)	6 (6.6)
Clobetasol	0	2 (2.2)
Systemic	3 (1.6)	7 (7.7)
Oral antihistamines	3 (1.6)	6 (6.6)
Bilastine	1 (0.5)	2 (2.2)
Fexofenadine hydrochloride	1 (0.5)	2 (2.2)
Bepotastine besilate	0	2 (2.2)
Emedastine fumarate	0	2 (2.2)
Epinastine hydrochloride	0	2 (2.2)

- **하위군 분석**
  - 전체적으로 하위군(인종, 민족성, 지역, 나이, 성별, 체중, 베이스라인 IGA)에서 관찰된 치료효과는 전체 집단의 결과와 전반적으로 일치하였다.

Figure 9 Forest plot of proportion of subjects with an improvement of ≥4 from baseline in weekly average peak pruritus numeric rating scale at week 16 (missing as non-responder) (intent-to-treat population)



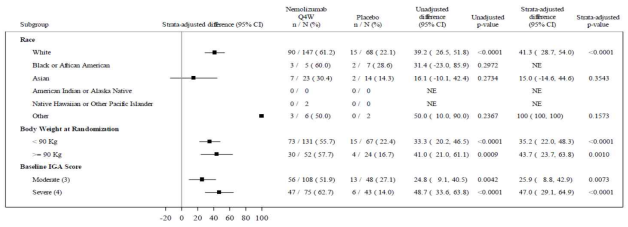
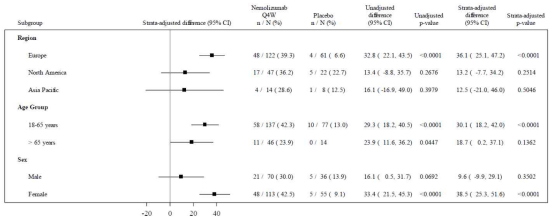
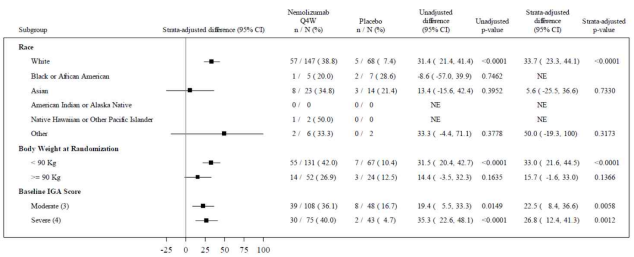


Figure 10 Forest plot of proportion of subjects with an investigator's global assessment success at week 16 (missing as non-responder) (intent-to-treat population)





※ OLYMPIA 1, 2 통합 분석(하위군의 1차 및 주요 2차 평가변수 결과)

하위군	네몰리주맙 Q4W n/N (%)	위약 n/N (%)	Strata-adjusted difference (95% CI)
Primary endpoint: improvement of ≥4 from baseline in PP NRS at Week 16			
Age			
≤65 years	160/273 (58.6)	29/145 (20.0)	39.5 (30.2, 48.8)
>65 years	54/100 (54.0)	6/42 (14.3)	36.0 (17.9, 54.1)
Sex			
Male	82/150 (54.7)	16/76 (21.1)	38.8 (25.3, 52.2)
Female	132/223 (59.2)	19/111 (17.1)	41.3 (31.0, 51.7)
Race			
White	185/307 (60.3)	31/149 (20.8)	38.5 (29.8, 47.3)
Black or African-American	13/23 (56.5)	2/17 (11.8)	50.0 (13.8, 86.2)
Asian	12/33 (36.4)	2/16 (12.5)	15.0 (-14.6, 44.6)
Other	4/10 (40.0)	0/5	100 (100, 100)

Ethnicity			
Hispanic or Latino	4/9 (44.4)	1/12 (8.3)	62.5 (21.4, 100)
Not Hispanic or Latino	206/357 (57.7)	32/167 (19.2)	39.1 (31.1, 47.1)
Region			
North America	52/96 (54.2)	9/47 (19.1)	35.4 (19.2, 51.6)
Europe	158/263 (60.1)	25/132 (18.9)	40.9 (32.0, 49.9)
Asia Pacific	4/14 (28.6)	1/8 (12.5)	20.8 (-14.3, 56.0)
Baseline weight			
<90 kg	138/248 (55.6)	24/134 (17.9)	38.8 (29.8, 47.8)
≥90 kg	76/125 (60.8)	11/53 (20.8)	38.5 (23.7, 53.4)
Baseline IGA			
3=moderate	118/215 (54.9)	26/110 (23.6)	30.6 (19.3, 42.0)
4=severe	96/158 (60.8)	9/77 (11.7)	49.1 (36.8, 61.3)
History of atopy			
Yes	63/117 (53.8)	13/64 (20.3)	32.9 (16.7, 49.1)
No	151/256 (59.0)	22/123 (17.9)	42.0 (32.8, 51.2)
Previous use of systemic therapy for prurigo nodularis			
Yes	106/183 (57.9)	13/90 (14.4)	45.4 (34.9, 55.8)
No	108/190 (56.8)	22/97 (22.7)	32.7 (20.6, 44.9)
Primary endpoint: IGA success at Week 16			
Age			
≤65 years	95/273 (34.8)	16/145 (11.0)	24.0 (16.2, 31.8)
>65 years	24/100 (24.0)	1/42 (2.4)	10.6 (-1.4, 22.6)
Sex			
Male	42/150 (28.0)	8/76 (10.5)	13.3 (1.3, 25.4)
Female	77/223 (34.5)	9/111 (8.1)	26.1 (17.8, 34.3)
Race			
White	99/307 (32.2)	12/149 (8.1)	22.8 (15.8, 29.8)
Black or African-American	6/23 (26.1)	2/17 (11.8)	9.1 (-10.6, 28.8)
Asian	11/33 (33.3)	3/16 (18.8)	5.6 (-25.5, 36.6)
Other	3/10 (30.0)	0/5	50.0 (-19.3, 100)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	6/9 (66.7)	2/12 (16.7)	43.8 (1.6, 85.9)
Not Hispanic or Latino	110/357 (30.8)	15/167 (9.0)	19.9 (13.5, 26.3)
Region			
North America	30/96 (31.3)	9/47 (19.1)	9.4 (-4.4, 23.2)
Europe	85/263 (32.3)	7/132 (5.3)	26.2 (19.1, 33.2)
Asia Pacific	4/14 (28.6)	1/8 (12.5)	12.5 (-21.0, 46.0)
Baseline weight			
<90 kg	85/248 (34.3)	12/134 (9.0)	24.6 (16.9, 32.3)
≥90 kg	34/125 (27.2)	5/53 (9.4)	13.8 (3.2, 24.4)
Baseline IGA			
3=moderate	73/215 (34.0)	14/110 (12.7)	20.3 (11.2, 29.5)
4=severe	46/158 (29.1)	3/77 (3.9)	19.5 (10.2, 28.8)
History of atopy			
Yes	35/117 (29.9)	3/64 (4.7)	20.3 (9.0, 31.6)
No	84/256 (32.8)	14/123 (11.4)	18.7 (10.0, 27.3)
Previous use of systemic therapy for prurigo nodularis			
Yes	68/183 (37.2)	8/90 (8.9)	28.0 (18.7, 37.3)
No	51/190 (26.8)	9/97 (9.3)	15.8 (6.9, 24.7)
Key secondary endpoint: improvement of ≥4 from baseline in PP NRS at Week 4			
Age			
≤65 years	114/273 (41.8)	11/145 (7.6)	32.6 (25.1, 40.1)
>65 years	39/100 (39.0)	2/42 (4.8)	27.6 (11.1, 44.1)
Sex			
Male	54/150 (36.0)	6/76 (7.9)	27.5 (16.3, 38.7)
Female	99/223 (44.4)	7/111 (6.3)	34.7 (26.0, 43.5)

Race			
White	129/307 (42.0)	12/149 (8.1)	32.1 (25.0, 39.2)
Black or African-American	9/23 (39.1)	1/17 (5.9)	27.3 (-4.3, 58.8)
Asian	10/33 (30.3)	0/16	26.1 (6.8, 45.3)
Other	5/10 (50.0)	0/5	100 (100, 100)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	5/9 (55.6)	1/12 (8.3)	62.5 (21.4, 100)
Not Hispanic or Latino	145/357 (40.6)	12/167 (7.2)	32.3 (25.8, 38.8)
Region			
North America	43/96 (44.8)	6/47 (12.8)	29.1 (14.6, 43.6)
Europe	107/263 (40.7)	7/132 (5.3)	34.2 (27.1, 41.2)
Asia Pacific	3/14 (21.4)	0/8	25.0 (0.5, 49.5)
Baseline weight			
<90 kg	106/248 (42.7)	8/134 (6.0)	36.1 (28.6, 43.6)
≥90 kg	47/125 (37.6)	5/53 (9.4)	23.5 (12.4, 34.7)
Baseline IGA			
3=moderate	80/215 (37.2)	9/110 (8.2)	30.4 (21.6, 39.2)
4=severe	73/158 (46.2)	4/77 (5.2)	40.1 (29.3, 50.9)
History of atopy			
Yes	46/117 (39.3)	5/64 (7.8)	25.7 (13.2, 38.1)
No	107/256 (41.8)	8/123 (6.5)	35.8 (27.9, 43.8)
Previous use of systemic therapy for prurigo nodularis			
Yes	75/183 (41.0)	6/90 (6.7)	36.5 (27.5, 45.5)
No	78/190 (41.1)	7/97 (7.2)	32.2 (22.5, 42.0)
Key secondary endpoint: PP NRS <2 at Week 16			
Age			
≤65 years	99/273 (36.3)	10/145 (6.9)	31.3 (24.2, 38.4)
>65 years	30/100 (30.0)	1/42 (2.4)	29.0 (13.8, 44.1)
Sex			
Male	44/150 (29.3)	4/76 (5.3)	32.0 (21.9, 42.1)
Female	85/223 (38.1)	7/111 (6.3)	32.7 (24.4, 41.1)
Race			
White	111/307 (36.2)	11/149 (7.4)	29.9 (23.0, 36.7)
Black or African-American	8/23 (34.8)	0/17	27.3 (-4.3, 58.8)
Asian	9/33 (27.3)	0/16	16.7 (0.4, 32.9)
Other	1/10 (10.0)	0/5	50.0 (-19.3, 100)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	2/9 (22.2)	0/12	43.8 (1.6, 85.9)
Not Hispanic or Latino	124/357 (34.7)	9/167 (5.4)	30.7 (24.6, 36.9)
Region			
North America	36/96 (37.5)	4/47 (8.5)	30.9 (18.3, 43.4)
Europe	91/263 (34.6)	7/132 (5.3)	30.8 (23.8, 37.8)
Asia Pacific	2/14 (14.3)	0/8	16.7 (-4.4, 37.8)
Baseline weight			
<90 kg	88/248 (35.5)	9/134 (6.7)	28.9 (21.8, 36.0)
≥90 kg	41/125 (32.8)	2/53 (3.8)	33.6 (22.8, 44.4)
Baseline IGA			
3=moderate	73/215 (34.0)	8/110 (7.3)	26.5 (17.9, 35.1)
4=severe	56/158 (35.4)	3/77 (3.9)	35.5 (25.7, 45.3)
History of atopy			
Yes	44/117 (37.6)	1/64 (1.6)	29.3 (18.4, 40.1)
No	85/256 (33.2)	10/123 (8.1)	26.8 (18.9, 34.7)
Previous use of systemic therapy for prurigo nodularis			
Yes	67/183 (36.6)	5/90 (5.6)	32.3 (23.1, 41.4)
No	62/190 (32.6)	6/97 (6.2)	31.3 (22.5, 40.2)
Key secondary endpoint: improvement of ≥4 from baseline in SD NRS at Week 16			
Age			

≤65 years	138/273 (50.5)	25/145 (17.2)	34.6 (25.4, 43.7)
>65 years	52/100 (52.0)	5/42 (11.9)	38.8 (22.1, 55.5)
Sex			
Male	77/150 (51.3)	11/76 (14.5)	39.8 (26.9, 52.8)
Female	113/223 (50.7)	19/111 (17.1)	33.6 (23.3, 44.0)
Race			
White	162/307 (52.8)	25/149 (16.8)	34.9 (26.4, 43.5)
Black or African-American	12/23 (52.2)	3/17 (17.6)	31.8 (-12.8, 76.4)
Asian	13/33 (39.4)	2/16 (12.5)	15.0 (-14.6, 44.6)
Other	3/10 (30.0)	0/5	100 (100, 100)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	3/9 (33.3)	1/12 (8.3)	43.8 (1.6, 85.9)
Not Hispanic or Latino	183/357 (51.3)	29/167 (17.4)	34.5 (26.5, 42.6)
Region			
North America	45/96 (46.9)	7 / 47 (14.9)	31.5 (16.0, 46.9)
Europe	141/263 (53.6)	22/132 (16.7)	37.0 (28.0, 46.0)
Asia Pacific	4/14 (28.6)	1/8 (12.5)	20.8 (-14.3, 56.0)
Baseline weight			
<90 kg	126/248 (50.8)	20/134 (14.9)	36.1 (27.4, 44.8)
≥90 kg	64/125 (51.2)	10/53 (18.9)	32.2 (16.8, 47.6)
Baseline IGA			
3=moderate	101/215 (47.0)	20/110 (18.2)	29.0 (18.4, 39.6)
4=severe	89/158 (56.3)	10/77 (13.0)	46.8 (34.1, 59.6)
History of atopy			
Yes	60/117 (51.3)	9/64 (14.1)	33.1 (17.5, 48.7)
No	130/256 (50.8)	21/123 (17.1)	34.7 (25.4, 44.0)
Previous use of systemic therapy for prurigo nodularis			
Yes	89/183 (48.6)	17/90 (18.9)	34.7 (23.3, 46.1)
No	101/190 (53.2)	13/97 (13.4)	37.4 (26.1, 48.7)
Key secondary endpoint: improvement of ≥4 from baseline in SD NRS at Week 4			
Age			
≤65 years	94/273 (34.4)	13/145 (9.0)	25.8 (18.2, 33.5)
>65 years	33/100 (33.0)	1/42 (2.4)	23.5 (9.7, 37.3)
Sex			
Male	45/150 (30.0)	3/76 (3.9)	23.0 (13.3, 32.8)
Female	82/223 (36.8)	11/111 (9.9)	23.2 (14.1, 32.2)
Race			
White	103/307 (33.6)	12/149 (8.1)	23.9 (16.9, 31.0)
Black or African-American	10/23 (43.5)	1/17 (5.9)	27.3 (-4.3, 58.8)
Asian	11/33 (33.3)	0/16	26.9 (7.6, 46.2)
Other	3/10 (30.0)	1/5 (20.0)	100 (100, 100)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	3/9 (33.3)	2/12 (16.7)	18.8 (-16.0, 53.5)
Not Hispanic or Latino	121/357 (33.9)	12/167 (7.2)	26.1 (19.6, 32.5)
Region			
North America	33/96 (34.4)	5/47 (10.6)	20.4 (6.9, 34.0)
Europe	90/263 (34.2)	9/132 (6.8)	26.5 (19.3, 33.7)
Asia Pacific	4/14 (28.6)	0/8	33.3 (6.7, 60.0)
Baseline weight			
<90 kg	89/248 (35.9)	12/134 (9.0)	26.3 (18.7, 34.0)
≥90 kg	38/125 (30.4)	2/53 (3.8)	22.6 (12.4, 32.8)
Baseline IGA			
3=moderate	61/215 (28.4)	8/110 (7.3)	22.8 (14.3, 31.3)
4=severe	66/158 (41.8)	6/77 (7.8)	35.5 (24.1, 46.8)
History of atopy			
Yes	43/117 (36.8)	7/64 (10.9)	19.0 (5.7, 32.3)
No	84/256 (32.8)	7/123 (5.7)	28.3 (20.6, 36.1)

Previous use of systemic therapy for prurigo nodularis			
Yes	60/183 (32.8)	8/90 (8.9)	26.2 (16.4, 36.0)
No	67/190 (35.3)	6/97 (6.2)	27.2 (17.9, 36.5)
Key secondary endpoint: PP NRS <2 at Week 4			
Age			
≤65 years	59/273 (21.6)	2/145 (1.4)	21.1 (15.5, 26.6)
>65 years	18/100 (18.0)	1/42 (2.4)	12.7 (0.4, 25.0)
Sex			
Male	23/150 (15.3)	0/76	17.7 (10.1, 25.2)
Female	54/223 (24.2)	3/111 (2.7)	18.6 (11.9, 25.3)
Race			
White	67/307 (21.8)	3/149 (2.0)	20.3 (14.8, 25.7)
Black or African-American	5/23 (21.7)	0/17	9.1 (-10.6, 28.8)
Asian	4/33 (12.1)	0/16	6.4 (-4.3, 17.1)
Other	1/10 (10.0)	0/5	50.0 (-19.3, 100)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	3/9 (33.3)	1/12 (8.3)	18.8 (-16.0, 53.5)
Not Hispanic or Latino	72/357 (20.2)	2/167 (1.2)	19.3 (14.6, 24.0)
Region			
North America	21/96 (21.9)	2/47 (4.3)	13.7 (3.4, 23.9)
Europe	56/ 263 (21.3)	1/132 (0.8)	21.6 (16.2, 27.0)
Asia Pacific	0/14	0/8	NE
Baseline weight			
<90 kg	53/248 (21.4)	3/134 (2.2)	18.2 (12.5, 23.9)
≥90 kg	24/125 (19.2)	0 / 53	20.1 (12.0, 28.2)
Baseline IGA			
3=moderate	37/215 (17.2)	2/110 (1.8)	15.4 (9.1, 21.6)
4=severe	40/158 (25.3)	1/77 (1.3)	25.5 (16.6, 34.4)
History of atopy			
Yes	25/117 (21.4)	1/64 (1.6)	14.4 (5.2, 23.6)
No	52/256 (20.3)	2/123 (1.6)	20.2 (14.2, 26.3)
Previous use of systemic therapy for prurigo nodularis			
Yes	37/183 (20.2)	1/90 (1.1)	20.2 (13.3, 27.0)
No	40/190 (21.1)	2 / 97 (2.1)	19.2 (11.7, 26.7)

- **안전성 결과**

  • **안전성 분석 대상**

  - 일차 안전성 분석 집단: 시험디자인, 용법용량, 시험대상자군이 유사한 2건의 핵심 3상 임상시험 OLYMPIA 1, OLYMPIA 2에서 최소 1회 이상 임상시험약을 투여한 모든 대상자를 통합하여 분석하였다. 투여기간(24주(OLYMPIA 1), 16주(OLYMPIA 2) 및 전체 기간(투여기간 및 추적관찰기간 포함) 별로 분석하였다.

  ・일차 안전성 집단 시험대상자의 투여군

Treatment Designation in SCS	Treatment Designation in CSR	Study Identifier
Nemolizumab	Nemolizumab Q4W	SPR.202685
	Nemolizumab Q4W	SPR.203065
Placebo	Placebo	SPR.202685
	Placebo	SPR.203065

CSR=clinical study report; Q4W=every 4 weeks; Q8W=every 8 weeks; SCS=Summary of Clinical Safety

  • 인구통계학 및 베이스라인 특성은 네몰리주맙 Q4W군과 위약군간에 비슷하였다. 연령 평균은 각각 55.6세, 54.2세였고, 고령자(>65세) 대상자 비율은 각각 26.8% 및 22.0%였으며 병력, 선행 및 병용 내과적/외과적 시술, 선행 및 병용약물 사용 대상자 비율도 군간 대체로 비슷하였다.

• **약물의 노출도**

- 일차 안전성 분석 집단

• 네몰리주맙 투여군 370명, 위약군 186명이 포함되어 네몰리주맙 투여군 343명(92.7%), 위약군 172명(92.5%)가 투여를 완료하였고, 네몰리주맙 투여군 340명(91.9%), 위약군 171명(91.9%)가 시험을 완료하였다. 투여 기간 평균 네몰리주맙 투여군은 137.1일(중앙값 120.0일), 위약군 138.2일(중앙값 117.5일)이었으며 두 군 모두 평균 4.7회(중앙값 4.0회) 투여받았다.

	네몰리주맙 Q4W N=370	위약 N=186
Treatment duration (days)		
Mean (SD)	137.1 (35.43)	138.2 (34.81)
Median	120.0	117.5
Q1, Q3	115.0, 171.0	115.0, 171.0
Minimum, maximum	31, 191	31, 192
Treatment duration (years)		
Mean (SD)	0.375 (0.0970)	0.378 (0.0953)
Median	0.329	0.322
Q1, Q3	0.315, 0.468	0.315, 0.468
Minimum, maximum	0.08, 0.52	0.08, 0.53
Number of treatments per subject		
Mean (SD)	4.7 (1.23)	4.7 (1.21)
Median	4.0	4.0
Q1, Q3	4.0, 6.0	4.0, 6.0
Minimum, maximum	1, 6	1, 6
Number of treatments per subject, n (%)		
1	12 (3.2)	3 (1.6)
2	6 (1.6)	5 (2.7)
3	7 (1.9)	7 (3.8)
4	177 (47.8)	84 (45.2)
5	23 (6.2)	10 (5.4)
6	145 (39.2)	77 (41.4)

- **결과**

• 네몰리주맙을 투여한 대상자의 66.5%(246명) 및 위약 투여 대상자 59.7%(111명)에서 최소 하나 이상의 TEAE가 보고되었으며 대체로 경증 또는 중등증이었다. 시험약 관련 TEAE는 네몰리주맙 투여군 92명(24.9%), 위약 투여군 34명(18.3%)에서 보고되었다. 전체 기간 동안 위약군에서 1명이 심인성 쇼크로 사망하였으며, SAE, 특별관심 이상사례, 약물 중단 또는 연구 중단을 초래한 이상사례 발생률은 대체로 위약군과 네몰리주맙 투여군에서 비슷하였다.

1명 이상 발현	네몰리주맙 Q4W N=370	위약 N=186
TEAE	246 (66.5)	111 (59.7)
TEAE 중증도		
Mild	128 (34.6)	61 (32.8)
Moderate	105 (28.4)	38 (20.4)
Severe	13 (3.5)	12 (6.5)
임상시험약 관련 이상사례	92 (24.9)	34 (18.3)
연구 절차와 관련된 이상사례 (국소적 배경 요법 포함)	12 (3.2)	6 (3.2)
SAE	25 (6.8)	16 (8.6)
약물관련 SAE	3 (0.8)	2 (1.1)
약물 조정 초래 이상사례	14 (3.8)	9 (4.8)
약물 중단 초래 이상사례	15 (4.1)	5 (2.7)
연구 중단 초래 이상사례	15 (4.1)	6 (3.2)
특별관심 이상사례(연구자)	53 (14.3)	28 (15.1)

특별관심 이상사례 (MedDRA)	116 (31.4)	46 (24.7)
특별관심 이상사례-판정된 천식	8 (2.2)	5 (2.7)
중대한 특별관심 이상사례(연구자)	3 (0.8)	4 (2.2)
중대한 특별관심 이상사례 (MedDRA)	1 (0.3)	3 (1.6)
약물 중단 초래 특별관심 이상사례(연구자)	5 (1.4)	0
약물 중단 초래 특별관심 이상사례(MedDRA)	6 (1.6)	2 (1.1)
사망 초래 이상사례	0	1 (0.5)
약물 관련 사망을 초래한 이상사례	0	0

- 네몰리주맙 투여군 또는 위약군에서 5% 이상 보고된 가장 흔한 TEAE는 신경피부염(네몰리주맙군 6.8%, 위약군 15.6%), COVID-19 (네몰리주맙 6.5%, 위약 9.1%), 비인두염(네몰리주맙 4.6%, 위약 6.5%) 및 두통(네몰리주맙 6.8%, 위약 3.2%)였으며, 21개의 TEAE는 네몰리주맙군에서 1% 이상 발생하고 위약군보다 높은 빈도로 발생하였다. 이 중 두통, 아토피 피부염, 습진, 화폐상 습진은 약물이상반응으로 판단되었으며 모든 약물이상반응은 경증 또는 중등증이었다.

SOC PT	Nemolizumab N=370 n (%)	Placebo N=186 n (%)
네몰리주맙 ≥1.0% 발생 및 위약 대비 높은 빈도 발생 TEAE	246 (66.5)	111 (59.7)
General disorders and administration site conditions	33 (8.9)	14 (7.5)
피로	14 (3.8)	5 (2.7)
말초부종	7 (1.9)	2 (1.1)
발열	5 (1.4)	0
Infections and infestations	98 (26.5)	47 (25.3)
요로감염	7 (1.9)	2 (1.1)
부비동염	6 (1.6)	1 (0.5)
방광염	4 (1.1)	1 (0.5)
모낭염	4 (1.1)	0
폐렴	4 (1.1)	0
Investigations	20 (5.4)	9 (4.8)
최대호기유속 감소	7 (1.9)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	43 (11.6)	14 (7.5)
요통	8 (2.2)	2 (1.1)
관절통	6 (1.6)	2 (1.1)
골관절염	7 (1.9)	1 (0.5)
사지통증	7 (1.9)	1 (0.5)
Nervous system disorders	38 (10.3)	18 (9.7)
두통	**25 (6.8)**	**6 (3.2)**
Skin and subcutaneous tissue disorders	103 (27.8)	49 (26.3)
아토피피부염	**17 (4.6)**	**1 (0.5)**
습진	**14 (3.8)**	**4 (2.2)**
화폐상 습진	**13 (3.5)**	**0**
접촉성 피부염	5 (1.4)	0
발진	4 (1.1)	1 (0.5)
Vascular disorders	13 (3.5)	5 (2.7)
고혈압	9 (2.4)	4 (2.2)

- 네몰리주맙 투여군 또는 위약군 어디에서든 시험대상자의 ≥2.0%이 보고한 시험약 관련 TEAE은 신경피부염(네몰리주맙 1.1%, 위약 2.7%), 호흡곤란(네몰리주맙 1.4%, 위약 2.2%), 아토피 피부염(네몰리주맙 3.0%, 위약 0.5%), 두통(네몰리주맙 2.7%, 위약 0.5%), 천식(네몰리주맙 0.8%, 위약 2.2%) 및 화폐상 습진(네몰리주맙 2.7%, 위약 0%)이었으며, 어느 군이든 시험대상자 2명 이상이 경험한

중증 TEAE는 유사천포창이 유일하였으며, 네몰리주맙 투여군 2명(0.5%) 보고되었다.

- 시험약 중단을 초래한 TEAE는 네몰리주맙 투여군 15명(4.1%), 위약군 5명(2.7%)에서 보고되었으며, 시험 중단을 초래한 TEAE는 네몰리주맙군 4.1%(15명), 위약군 3.2%(6명)이 경험하였다. 시험중단을 초래한 시험약 관련 TEAE를 경험한 대부분의 대상자는 경증 또는 중등증이었으며, 네몰리주맙 투여군 1명에서 중증 천포창, 위약군 3명에서 각각 중증 신경피부염, 아토피 피부염, 박리 피부염을 경험하였다.
- 특별 안전성 이상사례

■■■

Serious TEAE	3 (0.8)	3 (1.6)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	2 (0.5)	0
말초부종: 사지, 양측; 안면부종	11 (3.0)	3 (1.6)
TEAE related to study drug	7 (1.9)	3 (1.6)
Serious TEAE	0	1 (0.5)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	1 (0.3)	0
빌리루빈 수치 상승(>2×ULN)을 동반한 ALT 또는 AST 수치 상승(>3×ULN)	0	0

• 임상 실험실적 평가

- 잠재적으로 유의한 혈액학, 임상생화학, 생체징후, ECG 결과, PEF에 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았다.
- 임상적으로 유의한 호산구 수치 상승(>0.7 × 10^9/L)을 경험한 시험대상자 비율은 네몰리주맙 투여군 5.5%, 위약군 2.7%로 네몰리주맙 투여군에서 더 높았으나, 호산구증가증 TEAE를 경험한 대상자는 네몰리주맙 투여군의 1명(0.3%)만이 진드기 피부염의 경증의 TEAE를 경험하였다.

• 그 밖의 이상사례

① 악성종양

- 각각 기저세포암, 편평세포암 및 피부 편평세포암의 TEAE를 경험한 네몰리주맙 투여군 1명(0.3%) 및 기저세포암을 경험한 위약군 1명(0.5%)이 전체기간 동안 악성종양을 경험하였으며 시험약과의 인과성이 확인된 사례는 없었다.

※ 전체 임상 개발 프로그램에서 보고된 네몰리주맙 노출 후 악성종양 발생

• 2023년 3월 10일까지 네몰리주맙에 노출 후 총 21명에서 23건의 악성종양이 보고되었음. 이 중 11명에서 보고된 12건의 악성종양은 아토피피부염 적응증에서 관찰되었으며, 10명에서 보고된 11건의 악성종양은 결절성 가려움 발진(양진) 적응증에서 보고되었음.

• 네몰리주맙의 표적인 인터루킨-31의 생물학적 활동에는 세포 증식 조절, 조혈 조절, 사이토카인 및 케모카인 유도, 염증 및 면역 반응 조절이 포함되며 직접적인 종양 유발효과 또는 종양 촉진 효과를 초래할 것으로 판단되지 않으며, 비임상시험에서 네몰리주맙 투여 시 만성 염증 증거 또는 증식 병변의 근거가 확인되지 않았음.

적응증	악성 종양	발생률	보고 사례
아토피 피부염	Prostate cancer	1	Prostate cancer
	Non-Hodgkin's lymphoma	3	Plasmablastic lymphoma (1) Cutaneous T cell lymphoma (1) Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT lymphoma) (1)
	Salivary gland cancer	1	Salivary gland cancer (1)
	Renal cell carcinoma	1	Renal cell carcinoma (1)
	Lung cancer	2	Non-small cell lung cancer (1) Lung adenocarcinoma stage III (1)
	Breast cancer	1	Invasive papillary breast carcinoma (1)
	Bladder cancer	1	Bladder cancer (1)
	Colorectal cancer	2	Rectal adenocarcinoma (1) Colorectal cancer (1)
결절성 가려움 발진(양진)	Basal cell carcinoma	2	Basal cell carcinoma (2)
	Squamous cell carcinoma of the skin	3	Squamous cell carcinoma of the skin (2) Squamous cell carcinoma (1)
	Hodgkin's disease	2	Hodgkin's disease stage IV (1) Hodgkin's

		disease stage III (1) Rectal adenocarcinoma (1)
Colorectal cancer	3	Rectal cancer (1)
		Rectosigmoid cancer (1)
Uterine cancer	1	Uterine cancer (1)

② 자가면역질환

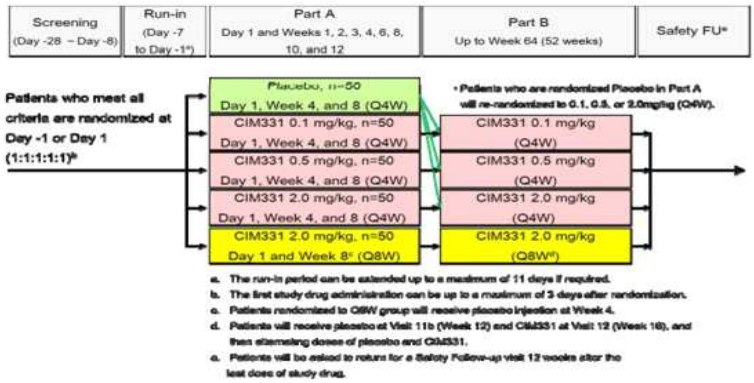
- 네몰리주맙 투여군과 위약군 사이에 자가면역질환 발생률의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 전체 기간 동안 보고된 자가면역 질환으로는 유사천포창 (네몰리주맙 투여군 3명[0.8%]), 건선 (네몰리주맙 투여군 2명[0.5%], 위약군 1명[0.5%]), 류마티스성 다발근통 및 원형 탈모증(네몰리주맙 투여군 각 1명[0.%]), 심장 사르코이드증(위약군 1명[0.5%])이었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

1) 중등증에서 중증의 아토피 피부염

(CIM003JG) 국소요법에 적절하게 조절되지 않거나 내약성이 없는 아토피 피부염 환자에서 네몰리주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 용량-범위 시험(제2a상)

- 대상질환 및 시험대상자 수
  - 주요 선정 기준
    - 아토피 피부염 진단 기준인 VAS ≥50mm, EASI 점수 ≥10, sIGA ≥3점을 충족하는 18세 이상 65세 이하 의 연구참여에 동의한 대상자
    - TCS(프로토콜에 정의된 대로) 또는 국소 칼시뉴린 억제제(TCI)에 부적절한 반응을 보이는 대상자
  - 시험대상자 수 : 264명 무작위배정
- 시험 내용
  - 파트 A : 네몰리주맙 0.1, 0.5, 2.0 mg/kg 피하투여 Q4W 또는 2.0 mg 피하투여 Q8W, 또는 위약에 1:1:1:1:1 무작위배정되었다.
  - 파트 B
    ① 파트 A에 참여한 대상자 중 등록 기준 충족 시 파트 B에서 동일 투여법으로 투여 지속
    ② 파트 A에 위약 배정군 → 네몰리주맙 0.1, 0.5, 2.0 mg/kg 피하투여 Q4W로 재배정



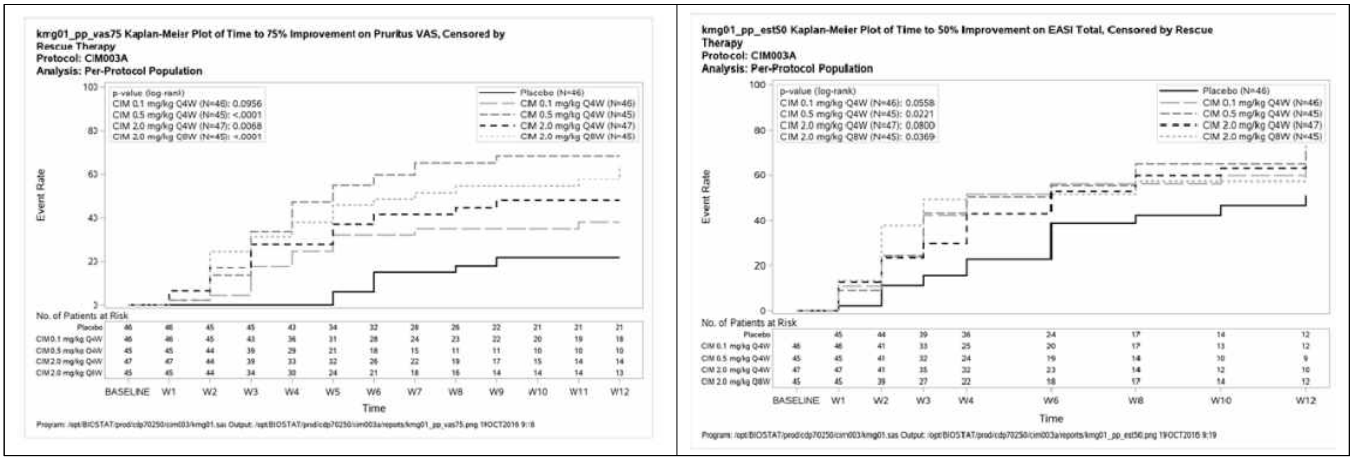
- 평가변수
  - 1차 평가변수: 베이스라인 대비 제12주의 소양증 VAS 변화
  - 2차 평가변수: 베이스라인 대비 12주의 EASI-25, -50, -75 반응, SCORAD-25, -50, -75 반응, sIGA ≥2점 개선 비율, 소양증 VAS-25, -50, -75 반응, 12주 또는 선택된 시점에 소양증 VRS 2점 이상

개선 비율, 구제요법 투여 시기, 투여 비율

• 유효성 결과

- 일차 평가변수인 제12주 소양증 VAS는 최고 용량 Q4W 투여법 2개에서 현저하게 감소하여, 베이스라인으로부터 LS 평균 백분율 감소는 0.5 mg/kg 용량과 2.0 mg/kg 용량에서 각각 41.16%와 40.39%로 위약과 비교 시 유의한 차이를 보였다($p<0.0001$).
- 베이스라인으로부터 EASI 총점, 하위그룹 점수, SCORAD 총점, sIGA 점수, 소양증의 언어적 등급 척도 및 수면장애의 평균 백분율 변화를 포함하는 개별 2차 유효성 평가변수의 현저한 감소가 관찰되었다.
- 위약대비 소양감 VAS 개선은 첫 번째 주사 후 관찰되어 최대 64주 동안 점진적 향상이 입증되었으며, 12주차에 네몰리주맙 투여군에서 40.9~67.4%가 소양감 VAS 50% 개선을 달성하였으며, 지속 투여 시 64주차에 78.6~100%에 도달하였다.
- 모든 평가변수에서 가장 현저하게 개선을 보인 용량은 0.5mg/kg Q4W 투여군으로 해당 용량을 기반으로 3상 임상시험을 진행하였다.

		위약	네몰리주맙 0.1mg Q4W	네몰리주맙 0.5mg Q4W	네몰리주맙 2.0mg Q4W
분석대상자 수		46	46	45	47
베이스라인 대비 소양감 VAS LS mean difference	12주차	-20.07	-41.46	-61.24	-60.46
	위약대비 (p-value)		-21.39 (0.0027)	-41.16 (<0.0001)	-40.39 (<0.0001)
베이스라인 대비 소양감 VAS LS mean difference	4주차	-11.93	-39.18	-54.91	-45.80
	8주차	-21.16	-40.25	-58.81	-56.71
베이스라인 대비 EASI 변화 mean difference	4주차	-12.12	-26.89	-35.70	-33.86
	8주차	-21.82	-25.17	-46.20	-39.89
	12주차	-20.89	-27.88	-44.57	-40.29
베이스라인 대비 SCORAD 변화 mean difference	4주차	-6.83	-29.31	-34.59	-29.82
	8주차	-17.29	-26.41	-36.81	-34.72
	12주차	-15.97	-27.22	-39.49	-38.31
베이스라인 대비 sIGA 점수 변화 mean difference	4주차	-0.2	-0.8	-0.9	-0.6
	8주차	-0.5	-0.7	-1.0	-0.8
	12주차	-0.3	-0.7	-1.0	-0.8
베이스라인 대비 소양감 VRS 백분율 변화 mean difference	4주차	-10.57	-34.54	-45.96	-38.63
	8주차	-18.27	-35.76	-50.65	-48.50
	12주차	-15.29	-35.38	-52.60	-53.04
베이스라인 대비 수면장애 VAS mean difference	4주차	-13.38	-45.52	-57.89	-46.98
	8주차	-23.61	-45.61	-63.21	-59.18
	12주차	-25.78	-49.72	-63.49	-59.94
12주차에 소양감 VAS 개선 비율	25%	14 (32.6%)	30 (68.2%)	36 (83.7%)	39 (84.8%)
	50%	9 (20.9%)	18 (40.9%)	29 (67.4%)	27 (58.7%)
	75%	5 (11.6%)	6 (13.6%)	21 (48.8%)	20 (43.5%)
12주차에 EASI 점수 개선 비율	25%	21 (48.8%)	24 (54.5%)	30 (69.8%)	30 (65.2%)
	50%	14 (32.6%)	19 (43.2%)	22 (51.2%)	19 (41.3%)
	75%	6 (14.0%)	10 (22.7%)	16 (37.2%)	10 (21.7%)
12주차에 SCORAD 점수 개선 비율	25%	15 (38.5%)	21 (55.3%)	26 (66.7%)	25 (59.5%)
	50%	6 (15.4%)	7 (18.4%)	15 (38.5%)	13 (31.0%)
	75%	1 (2.6%)	0	6 (15.4%)	7 (16.7%)
sIGA 2점이상 개선 비율	12주차	5 (11.6%)	9 (20.5%)	13 (30.2%)	10 (21.7%)
소양감 VRS 2점이상 개선 비율	12주차	2 (4.7%)	6 (13.6%)	20 (46.5%)	14 (30.4%)



- 안전성 결과
  - 전반적으로 네몰리주맙(0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.0mg/kg Q4W 및 2.0mg/kg Q8W)치료는 우수한 내약성을 보였으며, 안전성 프로파일은 전체 연구기간과 파트 A 동안 전반적으로 비슷하였다.
  - 위약 대조 기간 동안 TEAE는 위약군 환자의 67.9%, 네몰리주맙 0.1mg/kg Q4W, 0.5mg/kg Q4W, 2.0mg/kg Q4W 및 2.0mg/kg Q8W 군에서는 각각 71.7%, 66.7%, 79.6% 및 71.2%에서 보고되었으며, 네몰리주맙 투여군에서 가장 흔하게 보고된 TEAE는 아토피성 피부염(19.4%), 비인두염(12.8%), 상기도 감염(6.6%), 말초 부종(5.7%), 혈액 CPK 증가(5.2%)였다.
  - 아토피성 피부염, 말초 부종 및 두통은 위약보다 네몰리주맙 군에서 더 높은 발생률이 보고되었으며, 네몰리주맙 Q4W 투여군에서 말초부종에 대한 명백한 용량 관계가 관찰되었다(0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.0mg/kg Q4W에서 각각 3.8%, 5.6% 및 9.6% 보고). 또한 위약군 대비 네몰리주맙 군에서 피부 감염 발생률이 더 높게 관찰되었다(위약군 7.5%, 네몰리주맙 군 각각 17.0%, 14.8%, 11.5% 및 15.4%)
  - 위약 대조기간 동안 시험약 관련 TEAE는 위약군에서 15.1%, 네몰리주맙 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.0mg/kg Q4W 및 2.0mg/kg Q8W 그룹에서는 각각 24.5%, 25.9%, 46.2% 및 28.8%로 네몰리주맙 군에서 더 높게 관찰되었으며 가장 자주 보고된 시험약 관련 TEAE는 아토피 피부염 악화였다.
  - 전체 치료기간동안 네몰리주맙 투여군에서 5% 이상 발생한 시험약 관련 이상사례는 아토피 피부염, 상기도 감염, 비인두염, 말초 부종, 혈액 CPK 증가 및 주사 부위 반응였으며 대부분이 경증 또는 중등증이었다.
  - 연구기간 동안 사망한 대상자는 없었으며, 전체 연구기간동안 SAE는 총 21명에서 보고되었으며 이 중 7건은 시험약 관련 SAE로 판단되었다(게실염, 아토피 피부염, 피부 감염, 림프절 종대, 신우염, 백내장 및 각질 피부염).
  - 위약 대조기간 동안 치료 중단으로 이어진 대상자 비율은 위약군(1.9%) 대비 네몰리주맙군(5.6~9.4%)였고 약물의 영구 중단을 초래한 TEAE는 28건 보고되었으나 치료군 사이에 뚜렷한 차이는 보고되지 않았다.
  - 특별관심 이상사례로 주사 관련 반응은 위약군 1.9%, 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.0mg/kg Q4W 및 Q8W 군 환자의 경우 각각 5.7%, 7.4%, 3.8% 및 3.8% 보고되었으며 대부분 위약대조 기간동안 발생하였고 경증이며 국소 반응이었다. 전체 기간에서 피부 감염 발생률은 위약군 7.5%인데 반해 네몰리주맙 0.1mg/kg, 0.5mg/kg, 2.0mg/kg Q4W 및 Q8W 군에서 각각 28.3%, 36.5%, 13.5% 및 28.8%로 위약 대비 네몰리주맙 투여군에서 높게 관찰되었다. 백내장, 카포시 수두양 발진, 원형 탈모증, 감각 이상, CPK 상승, 아토피 피부염 이외의 알레르기 증상(예: 천식, 알레르기성 비염 등) 및 주사 관련 반응의 발생률은 위약군(11.3%)와 네몰리주맙 투여군(11.1% ~ 13.2%)로 군간 유사하였다.
  - 전체 연구기간 동안 혈액학, 임상생화학, 생체징후, ECG 결과, PEF에 임상적으로 의미있는 변화는

관찰되지 않았다.

Table 12.4 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Placebo-controlled Period, Safety Population)

paaet01_sp Adverse Events, Deaths and Withdrawals
Protocol: CIM003A
Analysis: Safety Population

	Placebo Q4W (N=53)	CIM0.1mg/kg Q4W (N=53)	CIM0.5mg/kg Q4W (N=54)	CIM2.0mg/kg Q4W (N=52)	CIM2.0mg/kg Q8W (N=52)
Total number of patients with at least one adverse event	36 (67.9%)	38 (71.7%)	36 (66.7%)	40 (76.9%)	37 (71.2%)
Total number of events	105	110	80	99	90
Total number of deaths	0	0	0	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	1 (1.9%)	5 (9.4%)	2 (3.7%)	2 (3.8%)	4 (7.7%)*2
Total number of patients with at least one					
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0
Serious AE	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)*1	3 (5.8%)	2 (3.8%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	3 (5.8%)	1 (1.9%)
Serious AE leading to dose interruption	0	0	0	0	0
Related Serious AE	0	0	0	2 (3.8%)	1 (1.9%)
AE leading to withdrawal from treatment	1 (1.9%)	5 (9.4%)	3 (5.6%)	4 (7.7%)	3 (5.8%)*2
AE leading to dose interruption	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0
Related AE	8 (15.1%)	13 (24.5%)	14 (25.9%)	24 (46.2%)	15 (28.8%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	2 (3.8%)	3 (5.6%)	2 (3.8%)	2 (3.8%)
Related AE leading to dose interruption	0	0	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0

Table 12.5 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Total Period, Safety Long Population)

aet01b_sl_cia2_b Adverse Events, Deaths and Withdrawals
Protocol: CIM003JG
Analysis: Safety Long Population

	CIM0.1mg/kg Q4W (N=53)	CIM0.5mg/kg Q4W (N=54)	CIM2.0mg/kg Q4W (N=52)	CIM2.0mg/kg Q8W (N=52)
Total number of patients with at least one adverse event	47 (88.7%)	46 (85.2%)	45 (86.5%)	43 (82.7%)
Total number of events	226	202	219	186
Total number of deaths	0	0	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	7 (13.2%)	2 (3.7%)	3 (5.8%)	7 (13.5%)*
Total number of patients with at least one				
AE with fatal outcome	0	0	0	0
Serious AE	3 (5.7%)	3 (5.6%)	4 (7.7%)	9 (17.3%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0	3 (5.8%)	2 (3.8%)
Serious AE leading to dose interruption	0	1 (1.9%)	0	1 (1.9%)
Related Serious AE	0	0	2 (3.8%)	3 (5.8%)
AE leading to withdrawal from treatment	7 (13.2%)	3 (5.6%)	5 (9.6%)	6 (11.5%)*
AE leading to dose interruption	1 (1.9%)	5 (9.3%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
Related AE	20 (37.7%)	20 (37.0%)	25 (48.1%)	19 (36.5%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	3 (5.7%)	3 (5.6%)	3 (5.8%)	2 (3.8%)
Related AE leading to dose interruption	0	3 (5.6%)	1 (1.9%)	0
Severe AE (at greatest intensity)	10 (18.9%)	2 (3.7%)	8 (15.4%)	8 (15.4%)

- 약동학 결과
  - 평균 C_{max}는 0.1mg/kg Q4W 그룹에서 1.26μg/mL에서 0.5mg/kg 및 2.0mg/kg Q4W 그룹에서 3.45 및 12.7μg/mL, 2.0mg/kg Q8W 그룹에서 12.7μg/mL로 용량 비례적으로 증가하였으며, 28일째 AUC도 0.1mg/kg Q4W 그룹에서 21.3μg.day/mL에서 0.5mg/kg 및 2.0mg/kg Q4W 그룹에서 64.9 및 228.0μg·d/mL, 2.0mg/kg Q8W 그룹에서 231.0μg·day/mL로 용량에 비례하여 증가하였다. T_{max}는 투여량 그룹 전체에서 7.18~8.59일이며, 평균 반감기는 15.7일이었다.
  - 투약 후 약 7일째에 평균 혈청 네몰리주맙의 초기 피크를 보여 28일까지 천천히 감소하였으며, 혈청 네몰리주맙 농도의 중간 축적 지수는 Q4W 요법에서 1.54~1.84 범위였다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

1) 중등증에서 중증의 아토피 피부염

(SPR.114322) 중등증에서 중증의 아토피 피부염 환자 중 중증 가려움증이 있고 국소 코르티코스테로이드를 투여받는 환자에서 네몰리주맙의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 평행군, 위약 대조, 용량 범위 연구(제2b상)

- 대상질환 및 시험대상자 수
  - 주요 선정 기준
    - 18세 이상으로 American Academy of Dermatology Consensus Criteria에 의거한 유병기간이 2년 이상인 만성 아토피피부염 환자
    - 지난 7일 중 적어도 3일 이상의 EASI 점수≥12, IGA 점수≥3, 아토피피부염 침범 비율≥ BSA의 10%이고, 중증 소양증(PP-NRS ≥7)이 있으며 국소요법에 대한 부적절한 반응의 병력이 확인된 시험대상자
  - 시험대상자 수 : 226명 무작위배정
- 시험 내용
  - 위약군과 네몰리주맙 투여군이 Q4W로 24주간 투여 후 8주간 추적관찰기간

Screening (Approximately 250 subjects) ↓ Randomization (Approximately 200 subjects)				
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
	n=50	n=50	n=50	n=50
Treatment	Nemolizumab 10 mg (loading dose: 20 mg)	Nemolizumab 30 mg (loading dose: 60 mg)	Nemolizumab 90 mg	Nemolizumab placebo
Treatment Frequency	Every 4 weeks (Q4W)	Q4W	Q4W	Q4W
Treatment Duration	24 weeks (last study drug injection at Week 20)	24 weeks (last study drug injection at Week 20)	24 weeks (last study drug injection at Week 20)	24 weeks (last study drug injection at Week 20)
Duration of follow-up period	8 weeks (12 weeks after last study drug administration)	8 weeks (12 weeks after last study drug administration)	8 weeks (12 weeks after last study drug administration)	8 weeks (12 weeks after last study drug administration)

• 평가변수

- 1차 평가변수: 베이스라인 대비 제24주 EASI 변화
- 2차 평가변수: 24주차 IGA 성공률, 24주까지 IGA 성공 대상자이며 2점이상 개선을 보인 대상자 비율, 베이스라인 대비 24주차까지 EASI 변화, 베이스라인 대비 24주차까지 주간 PP-NRS 변화, 베이스라인 대비 24주차에 PP-NRS 4점이상 개선 비율, 베이스라인 대비 주간 수면장애 NRS 개선, 24주차에 PCS 성공 비율, 24주차까지 EASI-50,-75,-90 비율, 베이스라인 대비 24주차에 SCORAD 변화

• 유효성 결과

- 네몰리주맙 30mg Q4W 투여군은 1차 평가변수인 24주에 위약 대비 통계적으로 유의하게 EASI 점수를 낮추었으나(LS 평균 차이 -16.7%; 95% CI -30.2, -3.2; p=0.016), 네몰리주맙 90mg 용량은 위약과 비교 시 효과적이지 않았으며, 10mg 용량은 통계적 유의성은 확인되지 않았으나(p=0.051) 위약 대비 개선효과가 관찰되었다.
- IGA 성공을 달성한 대상자의 비율은 16주차에 위약과 비교했을 때 30mg 네몰리주맙 용량에서 통계적으로 유의미했으나(차이 20.9%; 95% CI 6.1, 35.8; p=0.008), 24주차에는 통계적으로 유의미하지 않았다.
- 24주차까지 각 시점에서 베이스라인 대비 EASI 점수 변화는 2주차부터 시간이 지남에 따라 모든 용량의 네몰리주맙 군에서 개선되었으며 위약 대비 네몰리주맙 30mg Q4W 군에서는 16주차에 통계적 유의성이 확보되었다(LS 평균 차이 -23.7%; 95% CI -38.5, -8.9; p=0.002). 네몰리주맙 30mg 그룹에서 위약 그룹과 비교했을 때 더 많은 비율의 피험자가 EASI-50, EASI-75, EASI-90에 도달하였다.
- 2차 평가변수인 IGA 성공, 최대 가려움증 NRS, 최대 가려움증 NRS 반응률, 평균 가려움증 NRS, 수면 장애 NRS, PCS 성공 및 SCORAD. IGA 성공을 달성한 대상자의 비율은 30mg 네몰리주맙 용량에서 가장 높았고, 위약과의 가장 큰 차이는 16주차에 나타났으나 24주차에는 위약군과 비교하여 네몰리주맙 모든 용량군에서 통계적 유효성은 입증되지 못하였다. PP-NRS 개선은 1주차부터 관찰되어 모든 시점에서 네몰리주맙 투여군에서 유의한 개선이 나타났으며 24주차에 최고 효과가 나타났다.
- EASI≥16 하위집단에서 네몰리주맙 30mg 투여군은 위약 대비 1차 평가변수 및 IGA 성공 달성, EASI-75 반응 등에서 유의미한 효과를 보였다.

		위약	네몰리주맙 10mg Q4W	네몰리주맙 30mg Q4W	네몰리주맙 90mg Q4W
분석대상자 수		57	55	57	57
베이스라인 대비 EASI 백분율 변화	평균값 (SD)	-58.4 (31.99)	-72.2 (25.96)	-73.4 (29.67)	-69.2 (31.06)
	LS-mean difference		-13.6	-16.7	-6.8
	(95% CI)		(-27.3, 0.0)	(-30.2, -3.2)	(-20.5, 6.8)

베이스라인 대비 EASI 백분율 변화(EASI≥16)	평균값 (SD)	-57.8 (32.56)	-72.0 (25.66)	-72.4 (30.86)	-69.8 (27.15)
	LS-mean difference		-13.0	-19.1	-8.2
	(95% CI)		(-28.4, 2.4)	(-34.0, -4.2)	(-23.5, 7.1)
IGA 성공	4주차	2 (3.5)	1 (1.8)	9 (15.8)	7 (12.3)
	8주차	2 (3.5)	3 (5.5)	10 (17.5)	11 (19.3)
	12주차	6 (10.5)	6 (10.9)	15 (26.3)	15 (26.3)
	16주차	7 (12.3)	9 (16.4)	19 (33.3)	15 (26.3)
	20주차	9 (15.8)	11 (20.0)	19 (33.3)	14 (24.6)
	24주차	12 (21.1)	14 (25.5)	21 (36.8)	13 (22.8)
16주차 베이스라인 대비 EASI 변화	평균값 (SD)	-47.6 (32.09)	-59.1 (33.90)	-72.2 (27.59)	-61.8 (41.62)
	LS-mean difference		-13.7	-23.7	-10.7
	(95% CI)		(-28.6, 1.1)	(-38.5, -8.9)	(-25.6, 4.1)
16주차 EASI 반응	50	23 (40.4)	33 (60.0)	36 (63.2)	34 (59.6)
	75	11 (19.3)	18 (32.7)	28 (49.1)	21 (36.8)
	90	5 (8.8)	10 (18.2)	19 (33.3)	12 (21.1)
24주차 베이스라인 대비 PP-NRS 변화	평균값 (SD)	-3.5 (2.65)	-5.6 (2.55)	-5.8 (2.54)	-5.5 (2.33)
	LS-mean difference		-2.0	-2.8	-2.3
	(95% CI)		(-3.0, -1.0)	(-3.8, -1.8)	(-3.3, -1.3)
베이스라인 대비 PP-NRS 변화 평균값(SD)	8주차	-23.0 (23.88)	-48.2 (28.82)	-61.5 (24.16)	-58.0 (28.63)
	16주차	-36.2 (30.25)	-61.4 (28.62)	-71.7 (22.53)	-63.7 (33.07)
	24주차	-42.2 (31.66)	-65.8 (29.94)	-66.9 (38.60)	-68.2 (26.88)
베이스라인 대비 PP-NRS ≥2 개선	8주차	11 (19.3)	22 (40.0)	36 (63.2)	26 (45.6)
	16주차	12 (21.1)	30 (54.5)	39 (68.4)	25 (43.9)
	24주차	14 (24.6)	25 (45.5)	28 (49.1)	24 (42.1)
베이스라인 대비 24주에 주간 수면 장애 NRS 개선	평균값 (SD)	-3.9 (2.74)	-6.2 (2.34)	-5.7 (2.51)	-5.8 (2.62)
	LS-mean difference		-2.0	-2.3	-1.9
	(95% CI)		(-3.1, -1.0)	(-3.4, -1.3)	(-3.0, -0.9)
PCS 성공 비율	24주차	13 (22.8)	23 (41.8)	31 (54.4)	20 (35.1)
베이스라인 대비 24주에 SCORAD 변화	평균값 (SD)	-27.9 (19.61)	-40.1 (19.19)	-40.6 (17.22)	-36.1 (16.56)
	LS-mean difference		-9.6	-12.8	-7.6
	(95% CI)		(-17.5, -1.8)	(-20.6, -5.1)	(-15.4, 0.3)

• 안전성 결과

- 네몰리주맙은 TEAE와 SAE 발생률이 위약군 대비 약간 더 높았지만 대부분이 경증이었으며, 시험약 관련 TEAE 발생률은 모든 군에서 유사하였다.
- 10mg 네몰리주맙 투여군에서 폐렴 흡인 및 심폐정지로 사망이 1건 보고되었으나 네몰리주맙과 관련이 없는 것으로 판단되었다.
- TEAE로 인해 시험약 중단한 비율은 네몰리주맙군과 위약군에서 비슷하였으며 시험약 중단으로 이어진 가장 흔한 TEAE는 아토피성 피부염이었으며, 연구 중단으로 이어진 대상자 비율은 위약군 대비 네몰리주맙 투여군에서 더 높았다.
- 천식 악화와 PEF 감소는 위약군보다 네몰리주맙군에서 더 흔하게 보고되었으며, 특별관심 이상사례는 위약군보다 네몰리주맙 투여군에서 더 흔하게 보고되었으며 대다수가 전신 감염에 의한 것이었다. 전신 감염 중 가장 흔한 TEAE는 비인두염과 상기도 감염이었다.
- 전체 연구기간 동안 혈액학, 임상생화학, 생체징후, ECG 결과, PEF에 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았다.

Table 43 Overall summary of treatment-emergent adverse events, all causalities (SAF population)

	Placebo (N=56) n (%)	Nemolizumab 10 mg (N=55) n (%)	Nemolizumab 30 mg (N=57) n (%)	Nemolizumab 90 mg (N=57) n (%)	Nemolizumab combined (N=169) n (%)
Number of TEAEs	167	173	197	164	534
Subjects with at least 1 TEAE	43 (76.8)	47 (85.5)	47 (82.5)	48 (84.2)	142 (84.0)
Subjects with treatment-emergent SAEs	1 (1.8)	3 (5.5)	2 (3.5)	2 (3.5)	7 (4.1)
Subjects with severe TEAEs[a]	6 (10.7)	3 (5.5)	5 (8.8)	2 (3.5)	10 (5.9)
TEAE with fatal outcome	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
Subjects with TEAE leading to temporary study drug discontinuation	0	1 (1.8)	2 (3.5)	1 (1.8)	4 (2.4)
Subjects with TEAE leading to permanent study drug discontinuation	4 (7.1)	4 (7.3)	2 (3.5)	7 (12.3)	13 (7.7)
Subjects with TEAE leading to study withdrawal	0	3 (5.5)	2 (3.5)	3 (5.3)	8 (4.7)

N=number of subjects in treatment group; n=number of subjects in analysis; SAE=serious adverse event; SAF=safety (population); TEAE=treatment-emergent adverse event.
Except for Number of TEAEs subjects were counted only once per treatment in each row.
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (v19.0) coding dictionary applied.
a) Missing severity was imputed to be severe prior to determining the most severe TEAE for a given subject.
Data source: Table 14.3.1.1.1

Table 45 Overall summary of treatment-emergent adverse events, study drug related (SAF population)

	Placebo (N=56) n (%)	Nemolizumab 10 mg (N=55) n (%)	Nemolizumab 30 mg (N=57) n (%)	Nemolizumab 90 mg (N=57) n (%)	Nemolizumab combined (N=169) n (%)
Number of TEAEs	41	24	61	49	134
Subjects with at least 1 TEAE	20 (35.7)	16 (29.1)	18 (31.6)	19 (33.3)	53 (31.4)
Subjects with treatment-emergent SAEs	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (1.8)
Subjects with severe TEAEs[a]	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (1.8)
TEAE with fatal outcome	0	0	0	0	0
Subjects with TEAE leading to temporary study drug discontinuation	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
Subjects with TEAE leading to permanent study drug discontinuation	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (7.0)	6 (3.6)
Subjects with TEAE leading to the study withdrawal	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.5)	4 (2.4)

N=number of subjects in treatment group; n=number of subjects in analysis; SAE=serious adverse event; SAF=safety (population); TEAE=treatment-emergent adverse event.
Except for Number of TEAEs subjects were counted only once per treatment in each row.
TEAEs with cause reasonable possibility related to the study drug as judged by the investigator were defined as a study drug related TEAE. Missing relationship to study drug was imputed to be reasonable possibility related.
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (v19.0) coding dictionary applied.
a) Missing severity was imputed to be severe prior to determining the most severe TEAE for a given subject.
Data source: Table 14.3.1.1.2

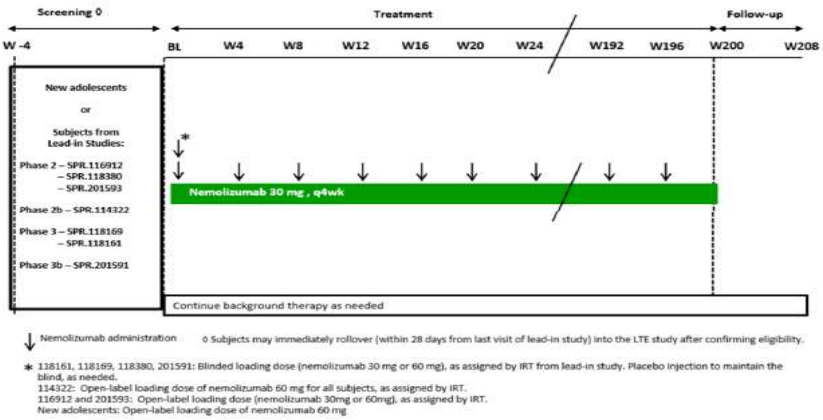
- 약동학 결과
  - 네몰리주맙 10mg, 30mg, 90mg의 첫 투여 후 네몰리주맙의 최고 혈청 농도는 약 7일째에 도달하였으며, 평균 네몰리주맙 C_{max} 값은 10mg, 30mg 및 90mg 용량 그룹의 경우 각각 2.38μg/mL, 5.46μg/mL 및 7.17μg/mL이었고 평균 AUC_{0-24w} 추정치는 10mg, 30mg 및 90mg 용량 그룹의 경우 각각 171.47day·μg/mL, 407.87day·μg/mL 및 706.45day·μg/mL로 네몰리주맙 노출이 용량에 비례하지 않는 방식으로 증가하였다.
  - 네몰리주맙 10mg과 30mg 은 로딩 용량으로 인해 4주 후에 정상상태에 도달하였으나 90mg은 16주에 정상상태에 도달하였고 복용량에 상관없이 반감기는 약 18-19일이었다.

(SPR.11863) 중등증에서 중증 아토피 피부염이 있는 청소년 및 성인 시험대상자에서 네몰리주맙의 장기간 안전성과 유효성을 평가하기 위해 설계된 제3상, 다기관, 공개라벨, 단일군, 장기연장시험(2022.9.30.기준- 56주)

- 대상질환 및 시험대상자 수
  - 주요 선정 기준
    - 이전의 아토피피부염에 대한 네몰리주맙 용량범위 결정 시험(SPR.114322), 제2상 청소년 PK/안전성시험(SPR.116912), 제2상 백신접종 안전성 시험(SPR.118380), 제3b상 시험(SPR.201591), 제2상 약물-약물상호작용시험(SPR.201593), 제3상 핵심임상시험(SPR.118169 및 SPR.118161)에 등록된 시험대상자와 네몰리주맙 시험에 참여한 적이 없는, 호주, 오스트리아, 캐나다, 미국의 일부 선정된 시험기관에 등록된 청소년 시험대상자
    - 시험에 참여한 적이 없는 청소년 대상자는 American Academy of Dermatology Consensus Criteria에 따른 유병기간이 2년 이상인 만성 아토피 피부염 환자로, 스크리닝 시점 및 베이스라인에 EASI 점수 ≥16, IGA 점수≥3, 아토피피부염 침범 비율≥ BSA의 10%이고, SCORAD 소양감 VAS 점수 ≥4.0, 국소요법에 대한 부적절한 반응의 병력이 확인된 시험대상자
  - 시험대상자 수 : 안전성 분석 대상자 1740명
    - 연구 개시 전, 한번이상 네몰리주맙 투여받은 대상자: 962명

      *재투여군과 지속투여군 기준: 앞선 연구의 네몰리주맙 마지막 용량과 장기연장 시험 첫 번째 용량 사이에 12주 미만/이상 간격 여부
    - 연구 개시 전, 네몰리주맙 비투여 대상자: 536명
- 시험 내용

- 투여기간 최대 200주, 추적관찰기간 8주로 구성(2022년 9월 30일 데이터 기준, 56주까지 투여 데이터 중간분석)



• 유효성 결과

- 네몰리주맙 장기연장 시험에서 네몰리주맙에 재투여, 지속투여, 처음 투여받는 모든 대상자에서 네몰리주맙은 시간이 지남에 따라 지속적으로 증가하는 치료효과를 보였다.
- 네몰리주맙 30mg 투여 시 IGA 성공률은 네몰리주맙을 투여 받은 적이 있는 대상자는 베이스라인에서 28.5%에서 56주차에 47.1%로 증가했으며, 네몰리주맙 naive 군에서는 베이스라인에서는 17.7%에서 56주차에는 49.0%로 IGA 반응이 개선되었다.
- 베이스라인에서의 IGA 0-1점인 비율은 재투여 시험대상자에게서 더 높았으며, 재투여 및 지속 투여 대상자에서 IGA 0-1점 대상자 비율은 지속적으로 증가하였다. IGA ≤2점 개선된 대상자 비율도 시간이 지남에 따라 지속적으로 증가하여 56주차에 83.9% 대상자에서 IGA ≤2점 반응을 달성하였으며, 네몰리주맙 투여경험 유무와 상관없이 유사하였다.
- 베이스라인에서 33.7%이던 EASI-75 반응률은 시간이 지남에 따라 지속적으로 증가하여 56주차에 75.6% 대상자가 EASI-75 반응을 달성하였다.
- 평균 BSA 백분율은 베이스라인(25.773) 대비 56주차에 현저히 감소(11.196)했으며, SCORAD, 소양감 VAS 하위요소, 수면 장애 VAS 하위요소 모두 베이스라인 대비 56주차에 개선되었으며 모든 투여군에서 유사하였다. 또한 모든 시험대상자에서 56주차까지 PGAD에 따른 낮은 질병 활동성과 치료 만족도가 시간 경과에 따라 개선이 관찰되었으며, 건강 관련 삶의 질 개선과 DLQI에 의해 평가된 반응, POEM에 의해 평가된 피부 질환, WPAI: AD에 의해 평가된 업무 생산성 및 활동장애, EQ-5D에 의해 측정된 삶의 질, HADS에 의해 평가된 우울증 및 불안에서 개선됨이 확인되었다.

	네몰리주맙 30mg Q4W	네몰리주맙 모든 네몰리주맙 투여	장기연장 시험 전 네몰리주맙 투여 여부 임상시험에 참여한 대상자		네몰리주맙 naive	Blinded lead-in study
			지속투여	재투여		
	N=1740	N=962	N=792	N=170	N=536	N=242
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
IGA 성공						
LTE baseline, n	1738	961	791	170	536	241
IGA score 0-1	415 (23.9)	274 (28.5)	196 (24.8)	78 (45.9)	95 (17.7)	46 (19.1)
Week 56, n	741	433	389	44	253	55
IGA score 0-1	362 (48.9)	204 (47.1)	175 (45.0)	29 (65.9)	124 (49.0)	34 (61.8)
LTE baseline, n	1738	961	791	170	536	241
Low disease activity	893 (51.4)	541 (56.3)	418 (52.8)	123 (72.4)	226 (42.2)	126 (52.3)
Week 56, n	741	433	389	44	253	55

Low disease activity	622 (83.9)	359 (82.9)	319 (82.0)	40 (90.9)	215 (85.0)	48 (87.3)
EASI-75 달성						
Baseline n (LTE)	1672	938	790	148	495	239
EASI-75 (lead-in)	563 (33.7)	357 (38.1)	253 (32.0)	104 (70.3)	119 (24.0)	87 (36.4)
Week 56						
n (lead-in/LTE)	709/711	415/413	389/376	26/37	239/247	55/51
EASI-75 (lead-in)	536 (75.6)	303 (73.0)	282 (72.5)	21 (80.8)	188 (78.7)	45 (81.8)
EASI-75 (LTE)	408 (57.4)	217 (52.5)	193 (51.3)	24 (64.9)	154 (62.3)	37 (72.5)
SCORAD 점수						
Lead-in baseline, n	1543	938	792	146	496	109
Mean (SD)	64.71(11.716)	64.57(11.635)	64.96(11.590)	62.47(11.690)	64.57(11.975)	66.60(11.155)
LTE baseline, n	1662	943	783	160	526	193
Mean (SD)	38.34(21.048)	34.72(20.588)	36.00(20.375)	28.49(20.552)	44.41(21.506)	39.49(17.940)
Week 56	700	410	371	39	243	47
Mean (SD)	21.52(14.891)	22.56(15.454)	23.29(15.511)	15.59(13.150)	20.86(13.723)	15.88(14.526)
Week 56 - change from lead-in baseline, n	625	395	371	24	230	0
Mean (SD)	-44.01(17.800)	-42.95(18.032)	-42.49(17.812)	-50.09(20.244)	-45.83(17.281)	--
Week 56 - percent change from lead-in baseline, n	625	395	371	24	230	0
Mean (SD)	-65.95(22.683)	-64.74(23.449)	-64.15(23.304)	-73.87(24.293)	-68.01(21.195)	--
Week 56 - change from LTE baseline, n	678	405	367	38	240	33
Mean (SD)	-23.14(20.070)	-19.56(19.098)	-19.42(18.510)	-20.94(24.311)	-29.23(20.637)	-22.77(17.195)
Week 56 - percent change from LTE baseline, n	663	393	360	33	238	32
Mean (SD)	-42.84(85.283)	-37.56(102.754)	-41.07(46.564)	0.70(321.508)	-51.73(41.639)	-41.71(87.110)

	소양감 VAS	수면장애 VAS
Lead-in baseline, n	1543	1543
Mean (SD)	7.26 (1.548)	6.12 (2.299)
LTE baseline, n	1662	1662
Mean (SD)	3.85 (2.831)	3.01 (2.758)
Week 56	700	700
Mean (SD)	1.77 (2.083)	1.57 (2.090)
Week 56 - change from lead-in baseline, n	625	625
Mean (SD)	-5.57(2.424)	-4.68 (2.783)
Week 56 - percent change from lead-in baseline, n	625	616
Mean (SD)	-75.40(28.113)	-70.72 (57.217)
Week 56 - change from LTE baseline, n	678	678
Mean (SD)	-2.59(2.910)	-1.78 (2.884)
Week 56 - percent change from LTE baseline, n	628	560
Mean (SD)	-51.04(64.289)	-42.82(84.066)

• 안전성 결과

- 치료기간 동안 TEAE와 연구 약물 관련 TEAE의 발생률은 각각 63.8%와 16.7%였고, 추적기간 동안에는 각각 18.4%와 2.7%였으며, 대부분 경증 또는 중등증의 TEAE를 경험하였다. 가장 흔한 TEAE는 COVID-19과 아토피피부염이였으며, 가장 흔한 시험약 관련 TEAE는 아토피 피부염과 천식이었다.
- 연령대 전체에서 TEAE 발생률의 유의한 차이는 관찰되지 않았으며, 전체 연구기간동안 사망한 대

상자는 없었다.

- 전체 투여기간 중 SAE를 경험한 대상자는 총 72명(4.1%)이었으며 2명 이상 경험한 SAE는 아토피피부염, 심근경색, 급성 담낭염, COVID-19, COVID-19 폐렴, 봉소염, 실신, 뇨저류였다. 치료 기간과 추적 기간 동안 각각 8명(0.5%)의 대상자와 2명(0.7%)의 대상자가 시험약 관련 SAE를 경험했으며, 모두 회복되었다.
- 시험약 중단으로 이어진 시험약 관련 TEAE는 31명(1.8%)에서 보고되었으며 모두 연구 중단으로 이어졌다.
- 특별관심 이상사례로, 치료 기간 동안 1명(0.1%)에서 주사 관련 반응(IRR)과 ALT 또는 AST >3×ULN과 함께 빌리루빈 상승 >2×ULN을 경험했고 치료기간 중 20명(1.1%), 추적 기간 중 1명(0.3%)에서 시험약 관련으로 간주되는 감염이 보고되었다. 감염은 모두 경증에서 중등증으로 시험약 중단 또는 연구 중단으로 이어지지 않았다. 치료기간동안 8명(0.5%)에서 말초부종이 보고되었고, 33명(1.9%)에서 새로 진단된 천신이나 천신 악화가 보고되었으나, 모두 경증에서 중등증이었다.
- 전체 기간 동안 혈액학, 임상생화학, 생체징후, ECG 결과, PEF에 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았으며, 핵심 임상시험에서 보고된 안전성 프로파일과 대체로 일치하였고 장기투여에 따른 새로운 안전성 우려는 관찰되지 않았다.

Table 45 Overall summary of TEAEs during the treatment period (safety population)

Subjects with at least 1:	Nemolizumab 30 mg Q4W N=1740 n (%)
TEAE	1110 (63.8)
TEAE by maximum severity[a]	
Mild	529 (30.4)
Moderate	498 (28.6)
Severe	83 (4.8)
Study drug-related TEAE	291 (16.7)
Study drug-related TEAE by maximum severity[a]	
Mild	128 (7.4)
Moderate	141 (8.1)
Severe	22 (1.3)
TEAE related to protocol procedure	78 (4.5)
SAE	72 (4.1)
SAE related to study drug	8 (0.5)
Severe TEAE	83 (4.8)
TEAE leading to study drug interruption	170 (9.8)
TEAE leading to study drug withdrawal	57 (3.3)
TEAE leading to study discontinuation	54 (3.1)
AESIs by categories (by Investigator)	413 (23.7)
Injection-related reactions	1 (0.1)
Newly diagnosed asthma or worsening of asthma	75 (4.3)
Infections	353 (20.3)
Peripheral edema: limbs, bilateral; facial edema	17 (1.0)
Elevated ALT or AST (>3×ULN) in combination with elevated bilirubin (>2×ULN)	1 (0.1)
AESIs by categories (MedDRA search)	892 (51.3)
Injection-related reactions	414 (23.8)
Newly diagnosed asthma or worsening of asthma	94 (5.4)
Infections	723 (41.6)
Peripheral edema: limbs, bilateral; facial edema	21 (1.2)
Elevated ALT or AST (>3×ULN) in combination with elevated bilirubin (>2×ULN)	0
TEAE leading to death	0
TEAE related to study drug leading to death	0

Table 46 Overall summary of TEAEs during the follow-up period (safety population)

Subjects with at least 1:	Nemolizumab 30 mg Q4W N=293 n (%)
TEAE	54 (18.4)
TEAE by maximum severity[a]	
Mild	27 (9.2)
Moderate	21 (7.2)
Severe	6 (2.0)
Study drug-related TEAE	8 (2.7)
Study drug-related TEAE by maximum severity[a]	
Mild	3 (1.0)
Moderate	4 (1.4)
Severe	1 (0.3)
TEAE related to protocol procedure	2 (0.7)
SAE	8 (2.7)
SAE related to study drug	2 (0.7)
Severe TEAE	6 (2.0)
TEAE leading to study discontinuation	13 (4.4)
AESIs by categories (by Investigator)	14 (4.8)
Injection-related reactions	0
Newly diagnosed asthma or worsening of asthma	5 (1.7)
Infections	9 (3.1)
Peripheral edema: limbs, bilateral; facial edema	0
Elevated ALT or AST (>3×ULN) in combination with elevated bilirubin (>2×ULN)	0
AESIs by categories (MedDRA search)	43 (14.7)
Injection-related reactions	18 (6.1)
Newly diagnosed asthma or worsening of asthma	7 (2.4)
Infections	24 (8.2)
Peripheral edema: limbs, bilateral; facial edema	0
Elevated ALT or AST (>3×ULN) in combination with elevated bilirubin (>2×ULN)	0
TEAE leading to death	0

- 약동학 결과
  - 네몰리주맙 농도는 20주차에 이전에 네몰리주맙 투여 여부와 상관없이 모두 정상 상태로 20주차의 평균 C_{trough}는 3.22±13.12 μg/mL(N=1210)였고 104주차에 2.50±1.57 μg/mL(N=32)로 관찰되었다.
  - 전반적으로 네몰리주맙 혈청 농도는 104주 치료기간 동안 안정적으로 유지되었다.

2) 결절성 가려움 발진(양진)

(SPR.115828) 결절성 가려움 발진(양진) 환자에서 네몰리주맙 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관, 평행군, 제2a상 시험

- 대상질환 및 시험대상자 수
  - 주요 선정 기준
    - 6개월 이상 지속된 만성 결절성 가려움 발진(양진)(상지에 소양증 병변이 있으며 몸통이나 하지에 병변이 있거나 없는 상태, 몸전체에 양쪽에 분포된 결정이 20개 이상) 환자
    - 중증 소양증(PP-NRS ≥7)

- 시험대상자 수 : 70명

• 시험 내용

- 12주 투여기간, 6주 추적관찰 기간으로 구성
- 네몰리주맙 0.5mg/kg Q4W 또는 위약군에 1:1 무작위배정

	Screening (approximately 100)	
	↓	
	Randomization (approximately 70)	
	Group 1	Group 2
	N= approximately 35	N= approximately 35
Treatment	Nemolizumab 0.5 mg/kg[a]	Nemolizumab placebo
Treatment frequency	Every 4 weeks (Q4W)	Every 4 weeks (Q4W)
Treatment duration	12 weeks (last study drug injection at Week 8)	12 weeks (last study drug injection at Week 8)
Follow-up	6 weeks (10 weeks after the last study drug injection)	6 weeks (10 weeks after the last study drug injection)

• 유효성 결과

- 네몰리주맙군과 위약군의 인구통계학적 특성은 유사하였으나, 네몰리주맙군에서 위약군에 비해 베이스라인 IGA 점수가 더 높아 조금 더 중증의 모집단임을 시사하였다.
- 네몰리주맙은 1차 평가변수인 4주차의 주간 평균 PP-NRS를 위약대비 임상적, 통계적으로 유의하게 감소시켰다(투여군 차이 -38.0%[95% CI(-51.0, -25.0)]. p<0.001).
- 네몰리주맙군에서 IGA 성공 비율은 위약 대비 4주차부터 차이가 났으며, 12주부터는 통계적으로 유의하게 높았다.
- 대부분 시점에서 모든 2차 평가변수에서 ■■■■■ 개선을 보였으며, 삶의 질 개선에서도 위약 대비 개선되었다. 다만, DLQI ≥4점 개선의 경우 통계적으로 유의미하지는 않았으나 하위척도(증상과 느낌, 일상 활동 및 여가)는 4주차에 위약 대비 통계적 유의한 개선을 보였다.

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

			위약	네몰리주맙 0.5mg Q4W
분석대상자 수			36	34
베이스라인 대비 4주차 주간 평균 PP-NRS 백분율 변화	베이스라인 평균값 (SD)		8.4 (0.86)	8.4 (1.10)
	4주차 평균값 (SD)		7.0 (1.94)	4.3 (3.16)
	베이스라인 대비 LS-mean 변화율		-15.3 (6.23)	-53.4 (6.19)
	LS-mean difference (95% CI)			-38.0 (-51.0, -25.0)
베이스라인 대비 주간 평균 PP-NRS 백분율 변화	1주차	베이스라인 대비 LS-mean 변화율	-6.7 (3.94)	-25.9 (3.93)
		LS-mean difference (95% CI)		-19.2 (-27.5, -10.9)
	2주차	베이스라인 대비 LS-mean 변화율	-4.2 (5.58)	-38.2 (5.54)
		LS-mean difference (95% CI)		-34.0 (-45.7, -22.4)
	4주차	베이스라인 대비 LS-mean 변화율	-15.3 (6.23)	-53.4 (6.19)
		LS-mean difference (95% CI)		-38.0 (-51.0, -25.0)
	8주차	베이스라인 대비 LS-mean 변화율	-20.6 (6.70)	-56.6 (6.65)

		LS-mean difference (95% CI)		-36.1 (-50.0, -22.1)
	12주차	베이스라인 대비 LS-mean 변화율	-18.7 (22.80)	-61.8 (34.95)
		LS-mean difference (95% CI)		-42.9 (-57.7, -28.2)
	16주차	베이스라인 대비 LS-mean 변화율	-22.1 (7.06)	-61.8 (7.01)
		LS-mean difference (95% CI)		-39.7 (-54.4, -25.0)
PP-NRS 50% 감소 비율	1주차		0	6 (17.6)
	2주차		0	14 (41.2)
	4주차		1 (2.8)	16 (47.1)
	8주차		2 (5.6)	18 (52.9)
	12주차		3 (8.3)	19 (55.9)
	16주차		4 (11.1)	20 (58.8)
PP-NRS 75% 감소 비율	1주차		0	1 (2.9)
	2주차		0	5 (14.7)
	4주차		0	12 (35.3)
	8주차		0	12 (35.3)
	12주차		1 (2.8)	17 (50.0)
	16주차		2 (5.6)	13 (38.2)
PP-NRS 90% 감소 비율	1주차		0	0
	2주차		0	2 (5.9)
	4주차		0	5 (14.7)
	8주차		0	8 (23.5)
	12주차		0	10 (29.4)
	16주차		0	11 (32.4)
PP-NRS ≥4 개선 비율, n(%)	1주차		0	5 (14.7)
	2주차		0	14 (41.2)
	4주차		1 (2.8)	18 (52.9)
	8주차		2 (5.6)	18 (52.9)
	12주차		3 (8.3)	18 (52.9)
	16주차		5 (13.9)	21 (61.8)
		■■■■■	■■■■■	■■■■■
베이스라인 대비 PP VRS 변화	4주차	베이스라인 대비 LS-mean 변화율	-17.4 (5.97)	-51.9 (5.94)
		LS-mean difference (95% CI)		-34.5 (-47.0, -21.9)
	8주차	베이스라인 대비 LS-mean 변화율	-22.2 (6.15)	-55.2 (6.12)
		LS-mean difference (95% CI)		-33.0 (-46.0, -20.1)
	12주차	베이스라인 대비 LS-mean 변화율	-20.5 (6.79)	-57.7 (6.75)
		LS-mean difference (95% CI)		-37.2 (-51.4, -22.9)
	16주차	베이스라인 대비 LS-mean 변화율	-22.8 (6.84)	-56.5 (6.80)
		LS-mean difference (95% CI)		-33.6 (-48.0, -19.2)
가려움증 활성 점수	베이스라인	1=NONE [n(%))		
		2=1-10 [n(%)]		

		3=20-100 [n(%)]	21 (58.3)	21 (61.8)
		4= 100 [n(%)]	15 (41.7)	13 (38.2)
		평균 (SE)	87.1 (5.42)	84.9 (5.50)
		Mean ridit (p-value)		0.483 (0.729)
	12주	1=NONE [n(%))	1 (2.8)	2 (5.9)
		2=1-10 [n(%)]	2 (5.6)	6 (17.6)
		3=20-100 [n(%)]	18 (50.0)	19 (55.9)
		4= 100 [n(%)]	9 (25.0)	4 (11.8)
		평균 (SE)	74.2 (6.83)	54.8 (6.42)
		Mean ridit (p-value)		0.369 (0.011)
베이스라인 대비 병변 감소비율		12주차	14.8	35.4
		4주차		1 (2.9)
IGA 성공 비율 , n(%)		8주차		3 (8.8)
		12주차	1 (2.8)	7 (20.6)
		18주차	2 (5.6)	13 (38.2)
		베이스라인	0	0
베이스라인 대비 DLQI ≥4 개선		4주차	13 (36.1)	20 (58.8)
		12주차	13 (36.1)	20 (58.8)
베이스라인 대비	베이스라인 대비 변화 LS-mean (SE)		-22.9 (8.23)	-56.0 (7.70)
4주차에 주간 수면 장애	LS-mean difference			-33.1 (-50.6, -15.6)
NRS 개선	(95% CI)			

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

• 안전성 결과

- 결절성 가려움 발진(양진) 환자에서 네몰리주맙의 안전성 프로파일은 양호하였다. TEAE, 치료 후 발생한 SAE, 시험약 중단 또는 연구 중단으로 이어지는 TEAE의 발생은 두 치료군에서 유사하였으며, 사망 사례는 보고되지 않았다.
- 시험약 관련 TEAE를 경험한 대상자는 위약 대비 네몰리주맙군에서 조금 더 높았으며(30.6% vs 38.2%), 중증 TEAE 발생은 위약군 1명(.28%)인데 반해 네몰리주맙 군에서 5명(14.7%)으로 더 높았다.
- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 비인두염이었고 두 군에서 비슷한 발생률을 보였으며, 두 치료군 모두에서 천식 TEAE는 보고되지 않았다.
- 치료 후 발생한 SAE는 위약군에서 3명, 네몰리주맙군에서 4명 보고되었으며, 가장 흔하게 보고된 SAE는 신경피부염(3명(8.3%))으로 모두 위약군에서 보고되었다.
- 특별관심 이상사례로 가장 흔하게 보고된 AESI는 전신 감염으로 각 치료군에서 6명의 피험자에게서 보고되었다.
- 전체 기간 동안 혈액학, 임상생화학, 생체징후, ECG 결과, PEF에 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았다.

Table 34 Overall summary of treatment-emergent adverse events, all causalities (SAF population)

Characteristic	Placebo (N=36) n (%)	Nemolizumab 0.5 mg/kg (N=34) n (%)	Total (N=70) n (%)
Number of TEAEs	69	77	146
Subjects with TEAEs	24 (66.7)	23 (67.6)	47 (67.1)
Subjects with treatment-emergent SAEs	3 (8.3)	4 (11.8)	7 (10.0)
Subjects with severe TEAEs[a]	1 (2.8)	5 (14.7)	6 (8.6)
TEAE with fatal outcome	0	0	0
Subjects with TEAE leading to temporary treatment discontinuation	1 (2.8)	0	1 (1.4)
Subjects with TEAE leading to permanent treatment discontinuation	1 (2.8)	2 (5.9)	3 (4.3)
Subjects with TEAE leading to the study withdrawal	2 (5.6)	2 (5.9)	4 (5.7)

SAE=serious adverse events; SAF=safety (population); TEAE=treatment-emergent adverse events
Except for Number of TEAEs subjects were counted only once per treatment in each row
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (v19.0) coding dictionary applied
a) Missing severity was imputed to be severe prior to determining the most severe TEAE for a given subject
Data Source Table 14.3.1.1.1

Table 36 Overall summary of treatment-emergent adverse events, study drug related (SAF population)

Characteristic	Placebo (N=36) n (%)	Nemolizumab 0.5 mg/kg (N=34) n (%)	Total (N=70) n (%)
Number of TEAEs	22	36	58
Subjects with TEAEs	11 (30.6)	13 (38.2)	24 (34.3)
Subjects with treatment-emergent SAEs	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Subjects with severe TEAEs[a]	0	1 (2.9)	1 (1.4)
TEAE with fatal outcome	0	0	0
Subjects with TEAE leading to temporary treatment discontinuation	0	0	0
Subjects with TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	2 (5.9)	2 (2.9)
Subjects with TEAE leading to the study withdrawal	0	2 (5.9)	2 (2.9)

SAE=serious adverse event; SAF=safety (population); TEAE=treatment-emergent adverse event
Except for Number of TEAEs subjects were counted only once per treatment in each row
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (v19.0) coding dictionary applied
TEAE with cause reasonable possibility related to the study drug as judged by the investigator was defined as a study drug related TEAE. Missing relationship to study drug was imputed to be reasonable possibility related
a) Missing severity was imputed to be severe prior to determining the most severe AE for a given subject
Data Source: Table 14.3.1.1.2

Table 37 Most frequent treatment-emergent adverse events (in ≥5% of subjects in either treatment group), by system organ class and preferred term, study drug related (SAF population)

System Organ Class Preferred term	Placebo (N=36) n (%)	Nemolizumab 0.5 mg/kg (N=34) n (%)	Total (N=70) n (%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	5 (13.9)	8 (23.5)	13 (18.6)
Alopecia	2 (5.6)	0	2 (2.9)
Dermatitis atopic	0	2 (5.9)	2 (2.9)
Infections and Infestations	4 (11.1)	4 (11.8)	8 (11.4)
Nasopharyngitis	2 (5.6)	2 (5.9)	4 (5.7)
Metabolism and Nutrition Disorders	0	2 (5.9)	2 (2.9)
Increased appetite	0	2 (5.9)	2 (2.9)

SAF=safety (population)
Subjects were counted only once per treatment in each row
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (v19.0) coding dictionary applied
Treatment-emergent adverse event with cause reasonable possibility related to the study drug as judged by the investigator was defined as a study drug related TEAE. Missing relationship to study drug was imputed to be reasonable possibility related
Incidence cut-off: 5%
Data source: Table 14.3.1.2.2

Table 38 Severe treatment-emergent adverse events by system organ class and preferred term, all causalities (SAF population)

System Organ Class Preferred term	Placebo (N=36) n (%)	Nemolizumab 0.5 mg/kg (N=34) n (%)	Total (N=70) n (%)
Subjects with severe TEAEs	1 (2.8)	5 (14.7)	6 (8.6)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	1 (2.8)	2 (5.9)	3 (4.3)
Dermatitis psoriasiform	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Neurodermatitis	1 (2.8)	0	1 (1.4)
Panniculitis	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Clavicle fracture	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Fibromyalgia	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Renal and Urinary Disorders	0	1 (2.9)	1 (1.4)
Calculus bladder	0	1 (2.9)	1 (1.4)

SAF=safety (population); TEAE=treatment-emergent adverse event
Subjects were counted only once per treatment in each row
Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (v19.0) coding dictionary applied
Missing severity was imputed to be severe prior to determining the most severe TEAE within a system organ class or preferred term for a given subject
Data source: Table 14.3.1.3.1

- 약동학 결과
  - 네몰리주맙 첫 번째 투여 후 평균 네몰리주맙 혈청 C_{max}는 3.821㎍/mL로 투여 후 8.8±4.38일에 도달했으며 4주차와 18주차의 평균 노출은 73.2±20.39 ㎍・day/mL, 318.7±122.42㎍・day/mL였다.
  - 혈청 네몰리주맙 농도는 4주차와 12주차 사이에 증가했지만, 그 이후에는 감소했으며 마지막 투여 후 네몰리주맙은 반감기 20.7±6.11일에 따라 제거되었다.
  - 투여 후 ADA 발생은 네몰리주맙군 1명에서 보고되었으나 중화항체는 검출되지 않았으며, 유효성 및 안전성에 미치는 영향은 없었다.

(SPR.202699) 결절성 가려움 발진(양진) 환자에서 네몰리주맙 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 전향적, 공개라벨, 다기관, 장기연장 연구(2023년 3월 10일 데이터 기준 중간분석)

- 대상질환 및 시험대상자 수
  - 주요 선정 기준
    - 핵심 3상 임상시험(OLYMPIA 1, OLYMPIA 2) 투여기간을 완료하고 56일 이내 등록한 18세 이상 시험대상자 또는 SPR. 115828 제2a 임상시험에서 네몰리주맙에 의한 임상적 유익성을 받은 18세 이상 시험대상자 또는 3b상 지속성 연구(SPR.203890)의 24주차까지 완료했거나 재발로 인해 연구를 종료한 대상자 중 28일 이내에 본 연구에 참여 가능
  - 시험대상자 수 : 508명(2023.3.10. 기준 등록되어 투여받은 대상자)

Table 19 Subject disposition by lead-in study (safety population)

Number of subjects	Nemolizumab Q4W	By lead-in study			Re-entered from SPR.203890
		SPR.115828	SPR.202685	SPR.203065	
	N=508	N=21	N=232	N=255	N=17
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Treated	508 (100)	21 (100)	232 (100)	255 (100)	17 (100)
Completed treatment	0	0	0	0	0
Discontinued treatment	92 (18.1)	3 (14.3)	39 (16.8)	50 (19.6)	0

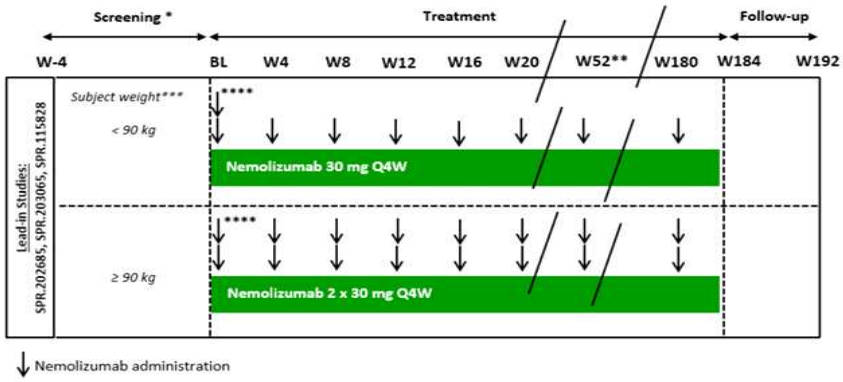
Table 20 Subject disposition by previous treatment (safety population)

Number of subjects	By previous treatment				
	Nemolizumab Q4W	Previously treated by nemolizumab			Nemolizumab-Naïve
		All	Continuous nemolizumab	Re-treatment	
	N=508	N=334	N=307	N=27	N=174
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Treated	508 (100)	334 (100)	307 (100)	27 (100)	174 (100)
Completed treatment	0	0	0	0	0

*네몰리주맙 naive: 이전 시험에서 위약군에 배정된 대상자로 네몰리주맙을 한번도 투여받지 않은 대상자

- 시험 내용
  - 최대 184주 투여기간, 8주 추적관찰 기간
  - 52주차에 임상 반응자(IGA =0 또는 1점이고 PP-NRS 점수 ≥4점 개선)는 3b상인 SPR.203890에 참여할 수 있다.

Figure 1 Study design for subjects enrolling from phase 2a or phase 3 pivotal studies



- 유효성 결과
  - 대상자의 약 2/3의 체중이 90kg 미만이었으며, 대부분 대상자의 체중은 장기연장 시험 도중 90kg 임계값에서 변하지 않았다. 이전 시험에서의 마지막 네몰리주맙 용량과 장기연장 시험에서의 첫 투여 사이의 중앙값은 29.0일(29.0, 37.0일)이었다. 시험대상자 중 73.8%는 18~65세였으며, 65세 초과 고령자는 26.2%였다.
  - 네몰리주맙의 52주차까지 소양증 및 피부 결절 반응은 시간이 지남에 따라 지속적인 개선이 관찰되었으며, 선행 치료 여부와 상관없이 네몰리주맙 투여에 따른 유사한 효과가 관찰되었다.
  - 베이스라인에서 IGA 0 또는 1인 대상자 비율은 29.3%였고, 52주에는 68.1%로 증가하였다. 베이스라인의 IGA 성공 대상자는 네몰리주맙 naive 대상자(12.6%) 대비 투여 경험이 있는 대상자(38.0%)에게서 더 높았고, 시간 경과에 따라 IGA 성공 비율이 지속적으로 증가하였으며, 28주차에는 이전 시험에서 네몰리주맙 투여 여부와 상관없이 유사하였고(naive 군 56.3%, 투여경험이 있는 대상자 53.3%), 52주차에는 재투여군 76.2%, 지속투여군 69.2%, naive 군 64.5%로 네몰리주맙을 계속 치료하는 동안 시간이 지남에 따라 질병 활성이 개선되었다.
  - 베이스라인에서 낮은 질병 활성(IGA ≤2; 경증 또는 개선됨), 피부 벗겨짐/딱지가 있는 양진성 병변이 0-25% 사이(PAS 5a번 항목), 치유된 양진성 병변이 76-100% 사이(PAS 5 b번 항목), 양진성 병변 20개 미만(PAS 2번 항목), 낮은 질병활성(PGAD 기준으로 깨끗함, 거의 깨끗함, 또는 경증), 시험약 치료 만족도(PGAT 기준으로 우수함[good], 매우 우수함[very good], 또는 탁월함[excellent])로 보고한 시험대상자 비율은 네몰리주맙 연속 투여군에서 더 높았나, 52주차에 해당 평가변수에 대한 반응 비율은 모든 군에서 유사하였다.
  - PP-NRS, AP-NRS, SD-NRS 및 결절성 가려움 발진(양진) 관련 통증 강도로 측정된 증상 개선 정도는 베이스라인에서는 연속 네몰리주맙 투여군에서 더 높게 관찰되었으나 시간에 따라 지속적으로

개선되어 40주와 52주에는 모든 군에서 일정하게 유지되었다.

- 베이스라인의 주간 평균 PP-NRS <2 대상자 비율은 전체 시험대상자에서 28.3%였으며, LTE 시험에서 네몰리주맙 투여를 시작한 후 지속적으로 증가하여 52주차에는 66.0%에 도달하였고 52주 이후에도 계속 증가하였다. 또한 베이스라인에서 연속 네몰리주맙 투여군(43.4%)과 네몰리주맙 naive 군(4.5%)에서 관찰된 반응차이는 LTE 시험 4주차에 각각 43.3%, 43.8%로 두군간의 유사하게 도달하여 이후 시간이 지남에도 일정하게 유지되었다.
- 주간 평균 AP NRS 및 결절성 가려움 발진(양진) 관련 통증 강도의 개선은 4주차부터 52주차까지 지속적으로 관찰되었으며, 베이스라인 대비 SD NRS≥4 개선된 비율도 52주차에 모든 투여군에서 일관되게 개선되었다.

- PAS, SD-NRS, PGAT, PGAD, DLQI, ■■ 평가변수에서도 네몰리주맙 투여 시 일관되게 개선되었다.

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

		장기연장 시험 전 네몰리주맙 투여 여부			
	네몰리주맙 Q4W	네몰리주맙 임상시험에 참여한 대상자			네몰리주맙 naive
		모든 네몰리주맙 투여	연속투여	재투여	
	N=508	N=334	N=307	N=27	N=174
	m/n (%)	m/n (%)	m/n (%)	m/n (%)	m/n (%)
IGA 성공					
LTE baseline	149/508 (29.3)	127/334 (38.0)	123/307 (40.1)	4/27 (14.8)	22/174 (12.6)
4주차	177/491 (36.0)	138/323 (42.7)	130/297 (43.8)	8/26 (30.8)	39/168 (23.2)
8주차	202/481 (42.0)	148/315 (47.0)	139/289 (48.1)	9/26 (34.6)	54/166 (32.5)
16주차	221/463 (47.7)	156/304 (51.3)	145/279 (52.0)	11/25 (44.0)	65/159 (40.9)
40주차	207/351 (59.0)	139/233 (59.7)	123/210 (58.6)	16/23 (69.6)	68/118 (57.6)
52주차	213/313 (68.1)	142/203 (70.0)	126/182 (69.2)	16/21 (76.2)	71/110 (64.5)
베이스라인 대비 IGA ≤2					
LTE baseline	265/508 (52.2)	221/334 (66.2)	208/307 (67.8)	13/27 (48.1)	44/174 (25.3)
4주차	306/491 (62.3)	227/323 (70.3)	209/297 (70.4)	18/26 (69.2)	79/168 (47.0)
8주차	344/481 (71.5)	240/315 (76.2)	218/289 (75.4)	22/26 (84.6)	104/166 (62.7)
16주차	358/463 (77.3)	240/304 (78.9)	218/279 (78.1)	22/25 (88.0)	118/159 (74.2)
40주차	302/351 (86.0)	202/233 (86.7)	180/210 (85.7)	22/23 (95.7)	100/118 (84.7)
52주차	275/313 (87.9)	178/203 (87.7)	159/182 (87.4)	19/21 (90.5)	97/110 (88.2)
0-25% 소양감 병변(PAS 5a)이 있는 비율					
LTE baseline	232/506 (45.8)	190/332 (57.2)	183/305 (60.0)	7/27 (25.9)	42/174 (24.1)
4주차	280/490 (57.1)	197/323 (61.0)	184/297 (62.0)	13/26 (50.0)	83/167 (49.7)
8주차	310/482 (64.3)	208/316 (65.8)	193/290 (66.6)	15/26 (57.7)	102/166 (61.4)
16주차	309/463 (66.7)	206/304 (67.8)	191/279 (68.5)	15/25 (60.0)	103/159 (64.8)
40주차	266/351 (75.8)	176/233 (75.5)	160/210 (76.2)	16/23 (69.6)	90/118 (76.3)
52주차	245/313 (78.3)	158/203 (77.8)	144/182 (79.1)	14/21 (66.7)	87/110 (79.1)
76-100% 치료된 소양증 병변 (PAS 5b)이 있는 비율					
LTE baseline	210/506 (41.5)	179/332 (53.9)	173/305 (56.7)	6/27 (22.2)	31/174 (17.8)
4주차	251/490 (51.2)	185/323 (57.3)	176/297 (59.3)	9/26 (34.6)	66/167 (39.5)
8주차	281/482 (58.3)	193/316 (61.1)	180/290 (62.1)	13/26 (50.0)	88/166 (53.0)
16주차	300/463 (64.8)	204/304 (67.1)	189/279 (67.7)	15/25 (60.0)	96/159 (60.4)
40주차	268/351 (76.4)	180/233 (77.3)	162/210 (77.1)	18/23 (78.3)	88/118 (74.6)
52주차	247/313 (78.9)	160/203 (78.8)	144/182 (79.1)	16/21 (76.2)	87/110 (79.1)
베이스라인 대비 병변 수(PAS item 4)					
LTE 베이스라인 평균(SD)	11.0 (14.70)	7.2 (10.05)	6.6 (9.85)	13.5 (10.30)	18.1 (18.95)
LTE 베이스라인 대비 4주차 평균 변화(SD)	-2.8 (9.07)	-1.3 (4.91)	-1.0 (4.41)	-4.6 (8.20)	-5.8 (13.46)

LTE 베이스라인 대비 8주차 평균 변화(SD)	-4.3 (10.18)	-1.9 (5.69)	-1.5 (5.08)	-6.1 (9.44)	-9.0 (14.38)
LTE 베이스라인 대비 16주차 평균 변화(SD)	-6.1 (12.10)	-3.0 (8.22)	-2.7 (8.21)	-6.1 (7.79)	-12.1 (15.61)
LTE 베이스라인 대비 40주차 평균 변화(SD)	-8.5 (14.78)	-4.5 (9.30)	-3.9 (9.23)	-9.8 (8.38)	-16.5 (19.58)
LTE 베이스라인 대비 52주차 평균 변화(SD)	-9.2 (15.55)	-4.7 (9.61)	-4.1 (9.61)	-9.6 (8.31)	-17.5 (20.31)
베이스라인 대비 주간 평균 PP-NRS≥4 달성 비율					
4주차	44/251 (17.5)	9/165 (5.5)	4/153 (2.6)	5/12 (41.7)	35/86 (40.7)
8주차	56/270 (20.7)	10/178 (5.6)	3/163 (1.8)	7/15 (46.7)	46/92 (50.0)
16주차	57/233 (24.5)	14/153 (9.2)	8/140 (5.7)	6/13 (46.2)	43/80 (53.8)
40주차	44/157 (28.0)	11/106 (10.4)	6/97 (6.2)	5/9 (55.6)	33/51 (64.7)
52주차	54/151 (35.8)	17/94 (18.1)	11/83 (13.3)	6/11 (54.5)	37/57 (64.9)
주간 평균 PP-NRS <2 달성 비율					
LTE baseline	126/445 (28.3)	119/290 (41.0)	118/272 (43.4)	1/18 (5.6)	7/155 (4.5)
4주차	120/276 (43.5)	78/180 (43.3)	71/165 (43.0)	7/15 (46.7)	42/96 (43.8)
8주차	137/291 (47.1)	90/192 (46.9)	82/174 (47.1)	8/18 (44.4)	47/99 (47.5)
16주차	142/256 (55.5)	89/167 (53.3)	83/151 (55.0)	6/16 (37.5)	53/89 (59.6)
40주차	108/171 (61.3)	76/117 (65.0)	68/105 (64.8)	8/12 (66.7)	32/54 (59.3
52주차	106/163 (66.0)	68/104 (65.4)	61/90 (67.8)	7/14 (50.0)	38/59 (64.4)
AP-NRS <2 달성 비율					
LTE baseline	142/439 (32.3)	130/289 (45.0)	128/272 (47.1)	2/17 (11.8)	12/150 (8.0)
4주차	127/268 (47.4)	85/176 (48.3)	77/162 (47.5)	8/14 (57.1)	42/92 (45.7)
8주차	143/280 (51.1)	96/186 (51.6)	87/169 (51.5)	9/17 (52.9)	47/94 (50.0)
16주차	145/244 (59.4)	91/160 (56.9)	85/146 (58.2)	6/14 (42.9)	54/84 (64.3)
40주차	104/154 (67.5)	72/105 (68.6)	66/95 (69.5)	6/10 (60.0)	32/49 (65.3)
52주차	102/149 (68.5)	66/98 (67.3)	60/86 (69.8)	6/12 (50.0)	36/51 (70.6)
LTE 베이스라인 대비 SD-NRS ≥4 달성 비율					
4주차	39/259 (15.1)	9/173 (5.2)	5/160 (3.1)	4/13 (30.8)	30/86 (34.9)
8주차	47/279 (16.8)	9/184 (4.9)	3/169 (1.8)	6/15 (40.0)	38/95 (40.0)
16주차	41/236 (17.4)	7/157 (4.5)	4/144 (2.8)	3/13 (23.1)	34/79 (43.0)
40주차	40/168 (23.8)	9/130 (6.9)	7/117 (6.0)	2/13 (15.4)	37/72 (51.4)
52주차	38/155 (24.5)	12/98 (12.2)	8/86 (9.3)	4/12 (33.3)	26/57 (45.6)
결절성 가려움 발진(양진) 관련 통증 빈도=5(매일) 비율					
LTE baseline	133/491 (27.1)	52/322 (16.1)	43/295 (14.6)	9/27 (33.3)	81/169 (47.9)
4주차	75/481 (15.6)	44/318 (13.8)	40/292 (13.7)	4/26 (15.4)	31/163 (19.0)
8주차	53/472 (11.2)	29/311 (9.3)	28/284 (9.9)	1/27 (3.7)	24/161 (14.9)
16주차	50/462 (10.8)	30/304 (9.9)	27/279 (9.7)	3/25 (12.0)	20/158 (12.7)
40주차	26/346 (7.5)	14/227 (6.2)	14/205 (6.8)	0/22	12/119 (10.1)
52주차	21/311 (6.8)	11/202 (5.4)	9/181 (5.0)	2/21 (9.5)	10/109 (9.2)
베이스라인 대비 결절성 가려움 발진(양진) 관련 통증 변화 비율					
LTE 베이스라인 평균(SD)	4.1 (3.39)	3.0 (3.05)	2.8 (3.05)	5.0 (2.34)	6.1 (3.07)
LTE 베이스라인 대비 4주차 평균 변화(SD)	-21.5 (72.92)	-7.6 (79.61)	-2.0 (81.92)	-48.5 (42.56)	-42.0 (55.92)
LTE 베이스라인 대비 8주차 평균 변화(SD)	-33.3 (68.16)	-19.2 (74.37)	-14.9 (76.24)	-48.8 (51.83)	-54.3 (51.08)
LTE 베이스라인 대비 16주차 평균 변화(SD)	-42.2 (65.75)	-29.5 (69.48)	-26.3 (71.63)	-52.5 (46.32)	-60.3 (55.38)
LTE 베이스라인 대비 40주차 평균 변화(SD)	-48.1 (76.93)	-34.8 (91.06)	-29.9 (96.19)	-64.2 (39.36)	-67.6 (42.67)
LTE 베이스라인 대비 52주차 평균 변화(SD)	-49.0 (70.75) -	-32.1 (82.27)	-29.1 (85.86)	-49.0 (57.52)	-72.4 (40.63)
PGAD≤ 2 비율 베이스라인	225/489 (46.0)	196/320 (61.3)	189/293 (64.5)	7/27 (25.9)	29/169 (17.2)
52주차	259/313 (82.7)	164/203 (80.8)	151/182 (83.0)	13/21 (61.9)	95/110 (86.4)

PGAT≥ 2 비율	베이스라인	255/449 (56.8)	217/296 (73.3)	216/295 (73.2)	1/1 (100)	38/153 (24.8)
	52주차	284/313 (90.7)	184/203 (90.6)	168/182 (92.3)	16/21 (76.2)	100/110 (90.9)
52주차 베이스라인 대비 DLQI≥4 개선		143/305 (46.9)	63/199 (31.7)	51/178 (28.7)	12/21 (57.1)	80/106 (75.5)

• 안전성 결과

- 총 407명(80.1%) 대상자가 전체 연구기간동안 최소 1회의 TEAE를 경험하였으며, 대부분은 경증 또는 중등증이었다. 시험약 관련 TEAE는 136명(26.8%) 대상자가 경험하였으며, 시험약 중단으로 이어진 시험약 관련 TEAE는 35명(6.9%)가 경험하였고, 36명(7.1%)는 연구중단으로 이어지는 TEAE를 경험하였다.

· 가장 흔하게 보고된 TEAE는 COVID-19(22.2%)와 비인두염(13.8%) 및 신경피부염(10.8%)였으며, 가장 흔하게 보고된 시험약 관련 TEAE는 습진(4.3%), 신경피부염(3.7%)였다.

· 4명(0.8%)의 대상자가 투여기간 동안 시험약 관련 중증 TEAE를 경험하였다. 1건은 베르니케 뇌병증으로 시험약 중단 및 연구 중단으로 이어졌으며, 1건은 신경피부염, 1건은 심한 건조증, 1건은 심각한 세균성 폐렴을 경험하였다.

· 총 2건(0.4%)의 사망사례가 보고되었으며 1건은 25일에 시험약과 관련없는 것으로 판단된 심근경색을 경험하여 시험약 및 연구 중단을 하였으나 사망으로 이어졌으며, 1건은 350일째에 심각하고 치명적인 말기 신장 질환을 보고하였으나 시험약과 관련이 없음으로 판단되었다.

- 총 54명(10.6%)의 대상자가 투여기간 동안 SAE를 경험하였으며, 1명이상에서 보고된 SAE는 신경피부염(4명(0.8%), 심근경색(3명(0.6%), 협심증, 울혈성 심부전, 담석증, 폐렴, 골관절염 및 경동맥 협착증이 각 2명(0.4%) 보고되었다. 추적관찰 기간동안 총 7명(8.5%)에서 SAE가 보고되었으며, 승모판 기능 부전, 소화성 궤양 천공, 침습성 유방 암종, 우울증, 말기 신장 질환, 신결석증 및 신경 피부염을 각각 1명(1.2%)에서 보고되었다. 투여 기간 중 시험약 관련 SAE로 판단된 건은 총 4명(0.8%)에서 보고된 것으로 2명(0.4%)의 피험자에서 보고된 SAE는 울혈성 심부전이었고 세균성 폐렴, 호지킨병 4기, 베르니케 뇌병증, 호흡부전이 각 1건씩 보고되었다.

Table 69 Subjects with study drug-related SAEs (safety population)

Subject number	Age/Gender/Race	Preferred term	Start day/ end day	Intensity	Related to study drug/ injection procedure	Outcome
685-5604-003	56/Female/White	Wernicke's encephalopathy[a,b]	266/ongoing	Severe	Yes/No	Not recovered/ not resolved
685-8521-007	52/Female/White	Hodgkin's disease stage IV[a,b]	135/ongoing	Mild	Yes/No	Not recovered/ not resolved
065-5495-001	64/Female/White	Cardiac failure congestive	83/86	Moderate	Yes/No	Recovered/resolved
065-6212-007	56/Male/White	Pneumonia bacterial[c]	454/469	Severe	Yes/No	Recovered/resolved
		Cardiac failure congestive[a,b]	461/549[d]	Severe	Yes/No	Recovered/resolved
		Respiratory failure[a,b]	461/549[d]	Severe	Yes/No	Recovered/resolved

- 특별 관심 이상사례는 161명(31.7%)에서 보고되었다.

· 주사관련 반응은 투여기간 동안 1명(0.2%)에서 36일차에 보고되었으며, 중등증으로 42일차에 해소되었다.

· 총 22명(4.3%)에서 투여기간 동안 새로 진단된 천식 또는 천식의 악화에 해당하는 AESI를 경험하였으며, 추적관찰 기간에는 1명(1.2%)에서 보고되었으며 다수는 임상시험약과 관련이 없다고 판단되고 회복되었다. 시험약과 관련있는 것으로 판단된 사례로는 투여기간 동안 천식 악화를 경험한 5명(1.0%)과 새로운 천식 발병을 경험한 3명(0.6%)과 추적관찰 기간동안 천식 악화를 경험한 1명(1.2%)으로 1건을 제외하고는 모두 경증 또는 중등증이었다.

· 투여기간 동안 총 133명(26.2%)이 감염을 경험했고 >1명 대상자가 경험한 감염은 COVID-19(112명[22.0%]), 무증상 COVID-19(8명[1.6%]) 및 COVID-19 의심(7명[1.4%])이었다. 시험약과 관련있다고 판단된 감염 AESI는 총 4명(0.8%) 대상자에게서 보고되었으며, 2명은 COVID-19를 각 1명은 습진 및 폐렴을 보고하였다.

· 총 15명(3.0%) 시험대상자 간 투여기간 동안 말초부종(사지, 양측), 안면 부종을 경험하였으며 시험약과 관련된 사례는 6명(1.2%)에서 보고되었다. 모든 사례는 경증 또는 중등증으로 시험약 중단 또는 연구 중단을 초래하지 않고 해소되었다.

- 투여기간에 따른 TEAE 발생률은 차이가 없었으며, 핵심 3상 임상시험에서 보고된 안전성 프로파일 외에 장기투여에 따른 새로운 안전성 우려는 관찰되지 않았다.

Table 64 Overall summary of TEAEs during the overall study period (safety population)

Subjects with at least 1:	Nemolizumab Q4W N=508 n (%)
TEAE	407 (80.1)
TEAE by maximum severity[a]	
Mild	175 (34.4)
Moderate	192 (37.8)
Severe	40 (7.9)
Study drug-related TEAE[b]	136 (26.8)
Study drug-related TEAE by maximum severity[a,b]	
Mild	77 (15.2)
Moderate	55 (10.8)
Severe	4 (0.8)
TEAE related to protocol procedure	19 (3.7)
SAE	58 (11.4)
SAE related to study drug	4 (0.8)
Severe TEAE	40 (7.9)
TEAE leading to study drug interruption	74 (14.6)
TEAE leading to study drug withdrawal	35 (6.9)
TEAE leading to study discontinuation	36 (7.1)
AESIs by categories (by Investigator)	161 (31.7)
Injection-related reactions	1 (0.2)
Newly diagnosed asthma or worsening of asthma	23 (4.5)
Infections	134 (26.4)
Peripheral edema: limbs, bilateral; facial edema	15 (3.0)
Elevated ALT or AST (>3×ULN) in combination with elevated bilirubin (>2×ULN)	0
Any AESI categories using SMQs	319 (62.8)
Injection-related reactions	161 (31.7)
Newly diagnosed asthma or worsening of asthma	29 (5.7)
Infections	277 (54.5)
Peripheral edema: limbs, bilateral; facial edema	21 (4.1)
Elevated ALT or AST (>3×ULN) in combination with elevated bilirubin (>2×ULN)	0
TEAE leading to death	2 (0.4)
TEAE related to study drug leading to death	0

Table 73 AESIs (by investigator) during the treatment period (safety population)

Category	Nemolizumab Q4W N=508 n (%)
Any TEAE of special interest	159 (31.3)
Injection-related reactions	1 (0.2)
TEAE related to protocol procedure	1 (0.2)
Newly diagnosed asthma or worsening of asthma	22 (4.3)
TEAE related to study drug	7 (1.4)
TEAE related to protocol procedure	1 (0.2)
Serious TEAE	1 (0.2)
TEAE leading to temporary discontinuation of study drug	5 (1.0)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	1 (0.2)
TEAE leading to permanent discontinuation of study	1 (0.2)
Infections	133 (26.2)
TEAE related to study drug	4 (0.8)
Serious TEAE	7 (1.4)
Serious TEAE related to study drug	1 (0.2)
Severe TEAE	5 (1.0)
TEAE leading to temporary discontinuation of study drug	39 (7.7)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	1 (0.2)
TEAE leading to permanent discontinuation of study	2 (0.4)
Peripheral edema: limbs, bilateral; facial edema	15 (3.0)
TEAE related to study drug	6 (1.2)
TEAE leading to temporary discontinuation of study drug	1 (0.2)
Elevated ALT or AST (>3×ULN) in combination with elevated bilirubin (>2×ULN)	0

- 약동학 결과
  - 체중 <90kg 대상자에서 네몰리주맙 30mg Q4W 투여 시 네몰리주맙 혈청 농도는 8주차에 항정 상태(C_{trough} 3.51±1.55㎍/mL)에 도달하여 52주까지 안정적으로 유지되었다(52주차 C_{trough} 3.53±1.76㎍/mL).
  - 체중 ≥90kg 대상자에서 네몰리주맙 60mg Q4W 투여 시 C_{trough}는 8주차에 3.98±1.91㎍/mL였고 52주차에 4.31±1.84 ㎍/mL로 안정적으로 유지되었으며, 52주차 기준 네몰리주맙 30mg Q4W 투여보다 60mg Q4W에서 20% 정도 더 높았다.
  - 100주 치료기간동안 ADA 발생률은 낮았으며, ADA 여부에 따른 PK, 안전성 및 유효성에 미치는 영향은 없었다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 아토피피부염 안전성 분석을 두 개의 핵심 임상시험(ARCADIA 1, ARCADIA 2)을 통합 분석하였으며, 해당 검토는 6.5.2. 참조
- 면역원성 통합 분석
  - 아토피 피부염
    · 3상 AD 연구에서는 치료 유도 ADA의 전체 발생률이 11.2%였으며, 치료 유도 ADA가 발견된 123명의 피험자 중 47명에서 ADA의 발생은 일시적이었다. 치료에 의해 증가한 ADA는 매우 드물게 3명(0.3%)의 피험자에서 발생했으며, NAb는 5명(0.5%)의 피험자에서 발견되었다.

Table 57: Summary of ADA classifications in the Phase 3 AD studies (ADA/NAb evaluable population)

ADA/NAb status	Study 118161 + LTE (Study 118163) (N=596)	Study 118169 + LTE (Study 118163) (N=504)	Study 118161 + LTE and Study 118169 + LTE (N=1100)
Preexisting ADA, n (%)	24 (4.0)	23 (4.6)	47 (4.3)
Treatment-emergent ADA, n (%)	67 (11.2)	56 (11.1)	123 (11.2)
Treatment-induced	64 (10.7)	56 (11.1)	120 (10.9)
Transient	28 (4.7)	19 (3.8)	47 (4.3)
Persistent	36 (6.0)	37 (7.3)	73 (6.6)
Treatment-boosted	3 (0.5)	0	3 (0.3)
NAb positive, n (%)	3 (0.5)	2 (0.4)	5 (0.5)
Time to ADA onset (weeks)			
n	64	56	120
Mean (SD)	27.7 (18.81)	31.5 (24.99)	29.5 (21.90)
Median	24.1	24.1	24.1
Min, max	4.0, 75.1	2.14, 108.0	2.14, 108.0
Duration of ADA (weeks)			
n	32	28	60
Mean (SD)	29.7 (19.91)	39.0 (24.38)	34.0 (22.40)
Median	25.6	36.3	32.2
Min, max	3.71, 80.3	4.29, 105.0	3.71, 105.0

· ADA 발병까지의 중간 시간은 24주(범위 2.1주에서 108주)였으며, ADA의 중간 지속 시간은 32주(범위 3.7주에서 105주)였고, ADA 역가는 낮은 수준이었다(10-100).

· 아토피피부염 연구에서 면역원성은 네몰리주맙의 PK, 유효성 및 안전성에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

Table 58: Summary of efficacy endpoints in the Phase 3 AD studies at Week 16 by ADA category (ADA/NAb evaluable population)

	Study 118161		Study 118169		Study 118161 and Study 118169	
	TE ADA+ (N=67)	ADA- (N=529)	TE ADA+ (N=56)	ADA- (N=448)	TE ADA+ (N=123)	ADA- (N=977)
Subjects with EASI-75 (≥75% improvement in EASI from baseline) at Week 16, n (%)	38 (56.7)	230 (43.5)	27 (48.2)	188 (42.0)	65 (52.8)	418 (42.8)
Subjects with an IGA success at Week 16, n (%)	30 (44.8)	190 (35.9)	23 (41.1)	169 (37.7)	53 (43.1)	359 (36.7)
Subjects with an improvement of PP NRS ≥4 from baseline to Week 16, n (%)	30 (44.8)	233 (44.0)	21 (37.5)	192 (42.9)	51 (41.5)	425 (43.5)

- 결절성 가려움 발진(양진)

· 3상 PN 연구 전반에 걸쳐 치료 유도 ADA의 발생률은 12.8%(358명 중 46명 피험자); 44명(12.3%)의 피험자가 치료 유도 ADA를 가졌고, 32명(8.9%)의 피험자가 지속적인 ADA를 가졌으며, 치료로 유도된 ADA는 매우 드물게 2명(0.6%)의 피험자에서 발생하였다. 또한 중화항체는 12명(3.4%)의 피험자에서 검출되었다. 연구 202685(0%)와 연구 203065(6.8%) 간 NAb 발생률 차이는 연구 203065에서 더 높은 PCL/ACP에 의해 설명될 수 있으며, 이는 PCL을 검출하는 높은 민감도를 반영할 수 있다.

Table 64: Summary of ADA classifications in the Phase 3 PN studies (ADA/NAb evaluable population)

ADA/NAb status	Study 202685 + LTE (Study 202699) (N=182)	Study 203065 + LTE (Study 202699) (N=176)	Study 202685 + LTE and Study 203065 + LTE (N=358)
Preexisting ADA, n (%)	5 (2.7)	3 (1.7)	8 (2.2)
Treatment-emergent ADA, n (%)	21 (11.5)	25 (14.2)	46 (12.8)
Treatment-induced	21 (11.5)	23 (13.1)	44 (12.3)
Transient	7 (3.8)	5 (2.8)	12 (3.4)
Persistent	14 (7.7)	18 (10.2)	32 (8.9)
Treatment-boosted	0	2 (1.1)	2 (0.6)
NAb positive, n (%)	0	12 (6.8)	12 (3.4)
Time to ADA onset (weeks)			
n	21	23	44
Mean (SD)	28 (14.75)	30 (18.03)	29.1 (16.39)
Median	24.1	32.1	24.1
Min, max	8.14, 75.7	7.86, 68.7	7.86, 75.7
Duration of ADA (weeks)			
n	13	17	30
Mean (SD)	30.6 (16.85)	34.9 (23.16)	33.0 (20.45)
Median	28.1	29.0	28.6
Min, max	8.14, 59.1	8.57, 99.3	8.14, 99.3

· ADA 발생까지의 중앙 시간은 24.1주(범위 7.9-75.7주)이었고, ADA의 중앙 기간은 28.6주(범위 8.1-99.3주)이었고, ADA 농도는 낮았다(10-80).

Table 65: Summary of efficacy endpoints in the Phase 3 PN studies at Week 16 by ADA category (ADA/NAb evaluable population)

	Study 202685		Study 203065		Study 202685 and Study 203065	
	TE ADA+ (N=21)	ADA- (N=161)	TE ADA+ (N=25)	ADA- (N=151)	TE ADA+ (N=46)	ADA- (N=312)
Subjects with an IGA success at Week 16, n (%)	8 (38.1)	42 (26.1)	10 (40.0)	55 (36.4)	18 (39.1)	97 (31.1)
Subjects with an improvement of PP NRS ≥4 from baseline to Week 16, n (%)	17 (81.0)	94 (58.4)	15 (60.0)	84 (55.6)	32 (69.6)	178 (57.1)

ADA=antidrug antibody; IGA=Investigator's Global Assessment; N=number of subjects in the studies; n=number of subjects with available data; NAb=neutralizing antibody; PN=prurigo nodularis; PP NRS=Peak Pruritus Numeric Rating Scale; TE=treatment emergent
Note: Percentages are based on N. IGA success is defined as subjects with a score of 0 (clear) or 1 (almost clear) and at least 2-grade improvement from baseline. Baseline is defined as the last nonmissing value before the first dose of study drug. If a subject received any rescue therapy, the data at/after receipt of rescue therapy are considered as nonresponders. Subjects with missing results are considered as nonresponders.
Source: Appendix 4 Table 14.2.3.1

Table 66: Summary of efficacy endpoints in the Phase 3 PN studies at Week 16 and at Week 52 by ADA category (ADA/NAb evaluable population)

	Study 202685 + LTE (Study 202699)		Study 203065 + LTE (Study 202699)		Study 202685 + LTE and Study 203065 + LTE	
	TE ADA+ (N=21)	ADA- (N=161)	TE ADA+ (N=25)	ADA- (N=151)	TE ADA+ (N=46)	ADA- (N=312)
Subjects with IGA success at Week 16 and Week 52, n (%)	5 (23.8)	15 (9.3)	2 (8.0)	18 (11.9)	7 (15.2)	33 (10.6)
Subjects with an improvement of PP NRS ≥4 at Week 16 and Week 52, n (%)	9 (42.9)	28 (17.4)	2 (8.0)	19 (12.6)	11 (23.9)	47 (15.1)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 넴루비오프리필드펜(네몰리주맙)은 2024년 12월 13일 미국과 2025년 2월 12일에 유럽으로부터 승인을 받았으나 아직 시판 후 경험 자료는 없다.
- 또 다른 라이센싱 파트너인 Maruho Co.Ltd에 의해 2022년 3월 28일 일본에서 '국소요법으로 적절히 조절되지 않는 13세 이상 환자에서 아토피 피부염 관련 소양증 치료제'로 규제 승인을 획득하여 2022년 8월 8일 일본에 출시되었다. 2023년 7월 21일 기준 일본에서 네몰리주맙을 투여받은 환자는 4,000명으로 추정되며, 474명의 환자로부터 총 676건의 약물 이상반응이 수집되었다.

- 27명으로부터 SAEs 34건이 보고되었고 이 중 25명이 보고한 30건의 SAEs는 허가 시 보고되지 않은 약물이상반응으로 평가되었으며, 새로운 안전성 우려는 확인되지 않았다.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 중등증에서 중증 성인 및 청소년 아토피 환자 대상 핵심 3상 임상시험인 ARCADIA 1 및 ARCADIA 2 임상시험 결과, 네몰리주맙은 전체 집단 및 중증 소양감을 동반한 하위 그룹(주간 평균 PP-NRS ≥7)에서 공동 1차 평가변수인 16주차 IGA 성공 비율 및 16주차의 EASI-75 반응률에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 개선하였으며,

모든 주요 2차 평가변수에서도 통계적으로 유의하게 유효성을 입증하였다.

- 위약에 비해 네몰리주맙 투여는 DLQI, POEM, PROMIS를 비롯한 건강 결과 척도의 더 높은 개선을 보였으며, 네몰리주맙 투여군에서 더 높은 PGAD 기준 및 PGAT 기준의 질병 활성 개선 및 임상시험약 만족도를 보고하였다.
- 네몰리주맙 투여 청소년 대상자를 포함한 하위군 분석에서도 위약 대비 네몰리주맙 투여군에서 공동 1차 및 주요 2차 평가변수의 개선 효과가 더 높았다.
- 아토피 피부염 대상 장기연장 시험에서 네몰리주맙 재투여, 지속투여, 처음 투여받는 모든 대상자에서 네몰리주맙은 시간이 지남에 따라 56주차까지 지속적으로 증가하는 치료효과를 보였다.

• 결절성 가려움 발진(양진) 대상 핵심 3상 임상시험인 OLYMPIA 1 및 OLYMPIA 2 임상시험 결과, 16주차에 IGA 성공과 PP-NRS 달성의 1차 유효성 평가 변수가 임상적 및 통계적으로 유의하게 개선되었다. 또한 16주차에 PP-NRS가 베이스라인 대비 4점 이상 개선되고 IGA 성공한 대상자 비율의 복합 평가변수와 16주차에 PP-NRS가 2 미만인 대상자 비율에서도 통계적으로 유의미한 개선이 입증되었다. 또한, 중증 소양증(PP-NRS ≥7) 동반 결절성 가려움 발진(양진) 대상자에 일관된 유의미한 개선이 관찰되었다.

- 위약에 비해 네몰리주맙 투여군에서 소양감 중증도(주간 평균 PP-NRS ≥4) 개선은 4주차부터 관찰되었으며, 가려움이 없는 상태(PP-NRS <2)를 달성한 비율, SD-NRS 개선도 통계적으로 유의하게 높았다. 또한 위약에 비해 DLQI, HDAS, PGAD, PGAT로 건강 결과 척도의 큰 개선이 네몰리주맙 투여군에서 확인되었으며, 장기연장 시험에서 52주차까지 지속적으로 개선정도가 향상되며 유지됨이 확인되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 전반적으로, 아토피피부염 및 결절성 가려움 발진(양진) 환자 대상 핵심 제 3 상 시험에서 네몰리주맙은 양호한 안전성 프로파일을 보였다.

- 네몰리주맙의 TEAE 발생률은 위약군과 유사하였고, 대부분 경증 또는 중등증으로 판단되었다.
- 네몰리주맙과 관련된 사망사례는 없었다.
- 네몰리주맙 군의 투여 중단 비율은 위약군과 유사하였으며, SAE 발생률에서도 위약군과 유사하였다.
- 네몰리주맙의 약물이상반응은 과민반응(두드러기) 및 주사부위 반응으로 대다수가 경증 또는 중등증이었으며, 결절성 가려움 발진(양진) 대상자의 임상시험에서는 습진 반응(아토피 피부염, 습진, 화폐상 습진)과 두통이 약물이상반응으로 보고되었으나 대다수 경증 또는 중등증이었다.
- 특별관심 이상사례인 ■■■, ■■■, 천식, 감염, 주사부위반응, 말초부종, 안면 부종, 약인성 간 손상의 발생률은 위약군 대비 네몰리주맙 투여군에서 유의한 차이가 없었다.

• 아토피피부염 및 결절성 가려움 발진(양진) 환자 대상 장기연장 시험에서 핵심 3상 임상시험에서 보고된 안전성 프로파일 외에 장기투여에 따른 새로운 안전성 우려는 관찰되지 않았다.

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

• 해당사항 없음

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도 가교시험 미실시, 제출한 아토피 피부염 환자 대상의 핵심 3상 시험(ARCADIA 1)에만 한국인이 포함되어 해당 연구에서의 전체 집단과 한국인 집단 간을 비교하였다.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 민족적 감수성 평가

Pharmacokinetics	Linear	Nonlinear	네몰리주맙 노출은 CIM001JP에서 SC로 단0.03에서 3mg/kg 범위의 단회투여 시 용량 비례하여 증가하였음. 2b 다회투여 시험인 SPR.114322에서 10mg과 90mg 사이에서는 비선형적 증가가 확인되었음. PopPK 분석 결과 네몰리주맙의 전신 노출은 30mg까지의 SC 투여 범위에서 용량에 비례하여 증가하나, 60mg 및 90mg 용량을 투여받은 피험자에서 각각 9% 및 15%의 생체이용률 감소가 있었음.
Pharmacodynamic	Flat	Steep	E-R 모델을 근거로 할 때, 네몰리주맙의 농도가 증가할수록 EASI 점수는 감소하였고, 최대 절반 억제 농도(IC50)는 4.27μg/mL로 추정되었으며, 네몰리주맙 농도 증가에 따라 IGA 점수가 감소하는 방향으로 반응이 빠르게 발생하였음. 노출-유효성 파라미터에 영향을 주는 공변량(연령, 체중, 베이스라인 EASI 점수, 성별, 인종)은 없었음.
Metabolism	Minimal or Multiple pathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	인간 mAb인 네몰리주맙은 내인성 면역글로불린(Ig)G와 동일한 방식의 이화 경로로 저분자 펩타이드와 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다. 배출 경로에서는 민족적 차이 발생이 예상되지 않음.
Bioavailability	High-moderate	Low	네몰리주맙의 절대적 생체이용률은 설정되지 않았음. 네몰리주맙은 SC 투여로 인종 그리고/또는 민족에 따른 생체이용률의 주요 변화 위험성은 낮음.
Protein Binding	Low-moderate	High	네몰리주맙은 단일클론항체이며 예상되는 단백질 결합은 없으며, 단백질 결합 연구는 수행되지 않았음.
Drug interaction	Little	High	네몰리주맙이 인터페론/사이토카인 수준을 조절하여 CYP 발현을 변경시킬 가능성은 현재 알려지지 않았으며, 현재 아토피 피부염 환자에서 CYP 기질이 PK에 미치는 영향을 평가하기 위한 임상 약물 간 상호작용 연구(SPR.201593)이 진행 중임. 네몰리주맙의 분자량을 고려 시 네몰리주맙이 수송체 억제제나 유도제로 작용할 가능성은 낮음. 다만, 네몰리주맙은 TCS 및 TCI와 같은 국소치료제 등과 같이 다제 약물 사용 가능성이 높음.
Drug-disease interaction	Low-medium	High	약물과 질병 간의 상호작용에 관한 평가 연구가 진행 중임.
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	네몰리주맙은 IL-31RA 수용체 알파에 선택적으로 결합하여 IL-31 신호 전달을 억제하는 인간화 IgG2 단일클론 항체로서 전신 작용 방식을 나타냄.
Inappropriate Use	Low	High	네몰리주맙은 신경전달물질 조절제가 아니며, 뇌혈관 장벽을 통과하지 않으며, 단일용량 DCC-AI로 오용 가능성이 예상되지 않음. 또한

			‘처방전 전용 의약품’ 으로 오용 가능성이 작음.
Multiple-Co-medication	Low	High	네몰리주맙은 TCS 및 TCI와 같은 국소치료제와 함께 투여될 것으로 예상되며, 아토피 피부염 대상 핵심 3상 임상시험에서도 네몰리주맙은 TCS 또는 TCI와 함께 투여되어 평가하였음. 또한 핵심 3상 임상시험 중 일부 시험대상자는 구제 약물을 투여받았으며 대부분의 병용약물은 국소 치료제였고, 전신 구제 약물로는 경구 코르티코스테로이드와 경구 사이클로스포린임.

6.6.3. 가교자료평가

1) 분석대상군 분포

- 아토피 피부염 대상 핵심 3상 임상시험 ARCADIA 1에 포함된 한국인 대상자는 네몰리주맙 투여군 9.2%, 위약군 8%로 전체 대상자 중 8.8%에 해당하였다.

[redacted]

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

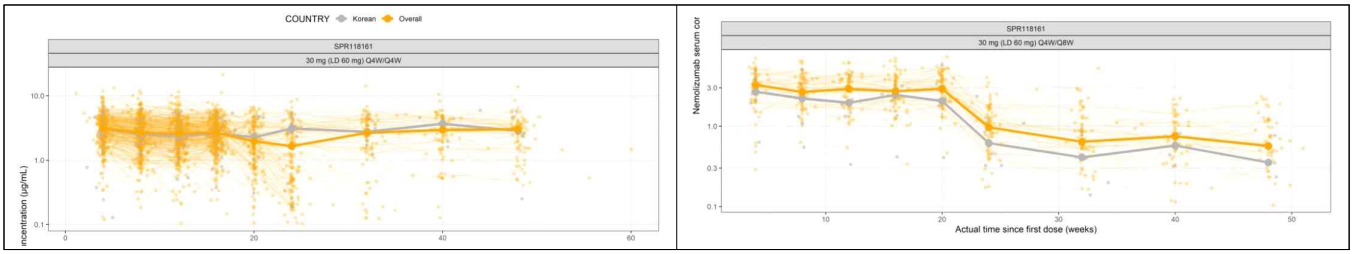
- 인구통계 및 기준선 특성
  - 전체적으로, 한국인 시험대상자의 인구학적 특성 및 베이스라인 질환 특성은 전체 집단에서의 전체 집단과 유사하였다. 다만, 전체 집단에서 남성 비율이 52.1%인데 반해 한국인 집단은 남성이 82.5%였으며, 전체 집단의 평균 연령은 33.5세인데 반해 한국인 집단의 평균연령은 29.2세로 더 낮았다. 한국인 집단 중 7명의 청소년 대상자(12세~17세)가 시험에 참여하였으며, 65세 초과 고령자의 경우 한국인 집단에는 1명(네몰리주맙 투여군)만 참여하였다. 베이스라인 평균 체중은 전체 집단(75.082~76.927)보다 한국인 집단(71.832~72.127)이 더 낮았며, 연령별로는 청소년 하위군에서는 한국인 집단(66.650~66.80)의 평균 체중이 전체 집단(59.559~61.367)보다 높았다.
  - 전체 집단 대비 한국인 집단의 네몰리주맙 투여군의 PP-NRS 주간 평균 ≥7 대상자 비율이 낮았으나, IGA 중증도 및 EASI 점수는 유사하였다.

특징	전체 ARCADIA 1 집단		한국인 ARCADIA 1 집단	
	네몰리주맙 30 mg Q4W	위약	네몰리주맙 30 mg Q4W	위약
	N=620	N=321	N=57	N=26
연령(세)				
평균(SD)	33.5 (15.92)	33.3 (15.61)	29.2(10.27)	25.5(9.90)
중앙값	29.0	29.0	27.0	22.0
Q1, Q3	21.0, 43.0	21.0, 45.0	23.0, 34.0	20.0, 28.0
최연소, 최고령	12, 82	12, 81	12, 72	12, 57

연령군, n (%)				
12~17세	85 (13.7)	49 (15.3)	3(5.3)	4(15.4)
18~65세	505 (81.5)	263 (81.9)	53(93.0)	22(84.6)
>65세	30 (4.8)	9 (2.8)	1(1.8)	0
무응답	0	0	0	0
성별, n (%)				
남	323 (52.1)	177 (55.1)	47(82.5)	20(76.9)
여	297 (47.9)	144 (44.9)	10(17.5)	6(23.1)
시작 시 체중(kg)				
평균(SD)	75.082 (18.6175)	76.927 (18.8919)	71.832 (15.2303)	72.127 (12.3501)
중앙값	73.564	75.000	70.300	70.300
Q1, Q3	61.644, 85.864	63.500, 88.450	60.800, 81.500	62.600, 79.500
최저, 최고	31.50, 143.10	32.60, 134.26	37.10, 110.80	52.10, 97.00
시작 시 체중(kg) (12~17세)	n=85	n=49	n=3	n=4
평균(SD)	59.559 (15.1146)	61.367 (18.1151)	66.800 (15.1040)	66.650 (8.3241)
중앙값	57.000	60.781	60.700	67.300
Q1, Q3	47.700, 68.000	49.895, 68.500	55.700, 84.00	59.800, 73.500
최저, 최고	31.50, 106.00	32.60, 133.70	55.70, 84.00	57.00, 75.00
시작 시 체중(kg) (18~65세)	n=505	n=263	n=53	n=22
평균(SD)	77.194 (17.9459)	79.744 (17.6275)	72.435 (15.2889)	73.123 (12.8424)
중앙값	75.700	77.800	71.300	70.300
Q1, Q3	63.800, 87.271	67.000, 90.100	62.700, 81.500	64.000, 82.500
최저, 최고	37.10, 143.10	46.00, 134.26	37.10, 110.80	52.10, 97.00
시작 시 체중(kg) (>65세)	n=30	n=9	n=1	n=0
평균(SD)	83.522 (16.7902)	79.305 (19.5080)	55.000 (—)	—
중앙값	81.329	83.600	55.00	—
Q1, Q3	72.000, 91.000	55.100, 95.254	55.00, 55.00	—
최저, 최고	55.00, 123.80	53.98, 99.34	55.00, 55.00	—
IGA 분류, n (%)				
중등도(3)	438 (70.6)	236 (73.5)	40 (70.2)	18 (69.2)
중증(4)	182 (29.4)	85 (26.5)	17 (29.8)	8 (30.8)
EASI 점수				
평균(SD)	27.77 (10.643)	27.06 (9.374)	27.53 (11.537)	25.67 (8.221)
중앙값	24.40	24.80		
Q1, Q3	19.65, 32.40	19.70, 32.20	20.10, 29.40	19.80, 28.50
최저, 최고	16.0, 70.8	16.0, 61.7	16.2, 63.6	16.2, 44.9
PP NRS군 주평균				
PP NRS <7	246 (39.7)	127 (39.6)	28 (49.1)	9 (34.6)
PP NRS ≥7	372 (60.0)	193 (60.1)	28 (49.1)	17 (65.4)
무응답	2 (0.3 0	1 (0.3)	1 (1.8)	0

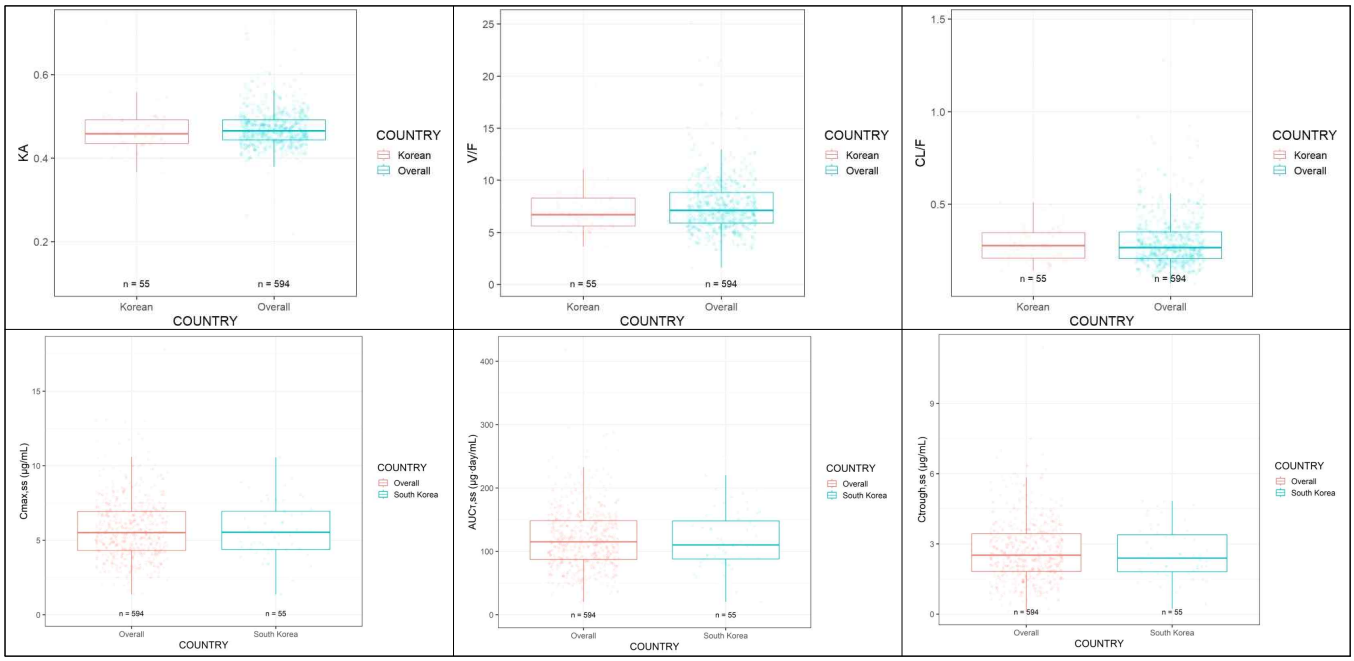
2) 약동학

- ARCADIA 1의 594명으로부터 측정한 3,213개의 평가 샘플 중 전제 집단과 한국인 집단(55명 대상 297개 평가 샘플)의 네몰리주맙의 개별 농도 및 중앙값을 비교한 결과, 한국인 집단의 네몰리주맙 노출은 전체 집단과 유사하였다.



• PopPK 주요 공변량으로 확인된 체중의 경우 두 집단 간에 유의미한 차이가 나지 않았으며, Ka, V/F, CL/F 중앙값 또한 두 집단 간에 유사하였다. 네몰리주맙 30mg Q4W (60mg LD) 투여 시 한국인 대상자의 노출은 전체 집단과 거의 동일하였다.

통계	전체 (N=594)	한국인 (N=55)
	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	
평균(SD)	5.76 (2.05)	5.70 (1.86)
중앙값[최소, 최고]	5.51 [1.38, 17.8]	5.53 [1.38, 10.6]
	$C_{trough,ss}$ (μg/mL)	
평균(SD)	2.70 (1.31)	2.58 (1.13)
중앙값[최소, 최고]	2.52 [0.101, 11.4]	2.39 [0.229, 4.84]
	AUC_{ss} (μg · day/mL)	
평균(SD)	121 (48.2)	118 (43.3)
중앙값[최소, 최고]	115 [20.3, 418]	110 [20.3, 220]



3) 유효성

• 공동 1차 평가변수는 16주차 IGA 성공률(IGA 0 또는 1이며, 베이스라인 대비 ≥2 감소)과 16주차 EASI-75 반응률이다.

- 한국인 집단에서 네몰리주맙 투여군의 16주차 IGA 성공률은 22.8%로 위약군(7.7%) 대비 높았으나, 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.1155). 또한 한국인 집단 중 PP-NRS ≥7인 중증 소양감을 동반한 아토피 피부염 대상자(네몰리주맙군 31명, 위약군 18명)에서도 네몰리주맙 투여는 위약군 대비 IGA 성공률이 높았다.
- 16주차의 한국인 집단의 위약군(15.4%) 대비 네몰리주맙 투여군(35.1%)에서 EASI-75 반응이 높았으며, PP-NRS ≥7인 대상자에서 네몰리주맙 투여군(22.6%)은 위약군(16.7%) 보다 높은 EASI-75 반응을 보였다.

공동 1차 평가변수	전체 집단		한국인	
	네몰리주맙 30 mg Q4W	위약	네몰리주맙 30 mg Q4W	위약
	N=620	N=321	N=57	N=26
16주차 IGA 성공율, n (%)	**221 (35.6)**	**79 (24.6)**	**13 (22.8)**	**2 (7.7)**
미보정 비율 차이, (%)	11.0	—	15.1	—
미보정 95% CI	5.0, 17.1	—	0.2, 30.1	—
미보정 p-value	0.0006	—	0.0990	—
층화 보정 배율 차이, (%)	11.5	—	13.6	—
층화 보정(97.5% 전체- 95% 한국인) CI	4.7, 18.3	—	-0.9, 28.0	—
층화 보정 p-값	0.0003	—	0.1155	—
중증 소양증 하위집단(PP-NRS ≥7)	**N=373**	**N=194**	**N=31**	**N=18**
16주차 IGA 성공율, n (%)	144 (35.5)	45 (21.4)	5 (16.1)	1 (5.6)
미보정 비율 차이, (%)	14.0	—	10.6	—
미보정 95% CI	6.8, 21.3	—	-6.1, 27.3	—
미보정 p-value	0.0003	—	0.2813	—
층화 보정 배율 차이, (%)	14.3	—	9.8	—
층화 보정(97.5% 전체- 95% 한국인) CI	6.1, 22.5	—	-6.4, 26.1	—
층화 보정 p-값	0.0002	—	0.3000	—
16주차 EASI,-75 n (%)	**270 (43.5)**	**93 (29.0)**	**20 (35.1)**	**4 (15.4)**
미보정 비율 차이, (%)	14.6	—	19.7	—
미보정 95% CI	8.3, 20.9	—	-1.1, 38.3	—
미보정 p-value	<0.0001	—	0.0680	—
층화 보정 배율 차이, (%)	14.9	—	17.0	—
층화 보정(97.5% 전체- 95% 한국인) CI	7.8, 22.0	—	-1.7, 35.8	—
층화 보정 p-값	<0.0001	—	0.1081	—
중증 소양증 하위집단(PP-NRS ≥7)	**N=406**	**N=210**	**N=31**	**N=18**
16주차 EASI,-75 n (%)	169 (41.6)	50 (23.8)	7 (22.6)	3 (16.7)
미보정 비율 차이, (%)	17.8	—	5.9	—
미보정 95% CI	10.3, 25.3	—	-16.7, 28.6	—
미보정 p-value	<0.0001	—	0.06241	—
층화 보정 배율 차이, (%)	18.1	—	5.5	—
층화 보정(97.5% 전체- 95% 한국인) CI	9.6, 26.6	—	-17.1, 28.1	—
층화 보정 p-값	<0.0001	—	0.6497	—

4) 안전성

- 투여 노출기간은 전체 집단과 한국인 집단 간에 유사하였다.
- 전체 집단과 비교하여 한국인 집단에서 더 낮은 TEAE가 발생하였으며, 한국인 집단에서 치료 후 보고된 SAE, 시험약 중단 또는 시험 중단으로 이어진 이상사례는 한건도 없었으며, 사망 사건도 보고되지 않았다.
  - 치료 기간 동안 네몰리주맙을 투여받은 한국인 대상자 중 총 17명(30.9%), (전체 집단에서의 306명[49.7%]) 그리고 위약 투여군의 한국인 대상자 중 6명(23.1%) (전체 집단의 146명[45.5%])이 TEAE를 경험하였으며, 시험약물과 관련된 TEAE는 네몰리주맙을 투여받은 대상자 6명(10.9%)에서만 보고되었다.
  - 한국인 집단과 전체 집단에서 가장 흔하게 보고된 TEAE는 아토피성 피부염이었으며, 한국인 집단에서 새로 보고된 이상사례는 없었다.
  - 한국인 대상자에서 보고된 시험약물 관련 중증 이상사례는 모두 아토피성 피부염(2명)이었으며, 모두 회복되었다.
- 한국인 대상자에서 보고된 특별관심 이상사례는 네몰리주맙 투여군 3명(5.5%)에서 보고되었으며 전체 집단과 비교 시 더 낮은 비율이었다. 악성종양 및 자가면역질환은 한국인 집단에서는 보고된 바 없다.

	전체 집단		한국인 피험자	
	네몰리주맙 30 mg Q4W N=616 n (%) E	위약 N=321 n (%) E	네몰리주맙 30 mg Q4W N=55 n (%) E	위약 N=26 n (%) E
TEAE	306 (49.7) 675	146 (45.5) 296	17 (30.9) 31	6 (23.1) 10
시험 약물 관련 TEAE	123 (20.0) 196	42 (13.1) 64	6 (10.9) 10	0
SAE	6 (1.0) 6	4 (1.2) 4	0	0
SAE 관련 시험 약물	0	0	0	0
경증 TEAE	168 (27.3) 458	89 (27.7) 216	15 (27.3) 26	4 (7.3) 6
중증도 TEAE	120 (19.5) 196	49 (15.3) 72	2 (3.6) 3	2 (3.6) 3
중증 TEAE	18 (2.9) 21	8 (2.5) 8	2 (3.6) 2	1 (3.8) 1
시험 약물 중단 TEAE	20 (3.2) 24	2 (0.6) 2	2 (3.6) 3	0
시험 약물 동의 철회 TEAE	11 (1.8) 11	13 (4.0) 13	0	0
시험 종료 TEAE	9 (1.5) 9	3 (0.9) 3	0	0
특별관심 이상사례	56 (9.1) 61	20 (6.2) 23	3 (5.5) 3	0
주사 관련 반응	1 (0.2)	0	0	0
치료 유발 중증 AESI	1 (0.2)	0	0	0
천식 신규 진단 또는 천식 악화	32 (5.2)	11 (3.4)	2 (3.6) 2	0
시험 약물 관련 치료 유발 AESI	13 (2.1)	8 (2.5)	0	0
프로토콜 절차와(기본 국소치료 포함) 관련된 치료 유발 AESI	1 (0.2)	0	0	0
치료 유발 AESI로 인한 치료 약물 일시 중단	3 (0.5)	0	1 (1.8) 1	0
감염	20 (3.2)	10 (3.1)	1 (1.8) 1	0
시험 약물 관련 치료 유발 AESI	6 (1.0)	2 (0.6)	1 (1.8) 1	0
프로토콜 절차와(기본 국소치료 포함) 관련된 치료 유발 AESI	1 (0.2)	0	0	0
치료 유발 중증 AESI	0	1 (0.3)	0	0
치료 유발 AESI로 인한 치료 약물 일시 중단	9 (1.5)	2 (0.6)	1 (1.8) 1	0
말초 부종(limbs, bilateral) 및 안면 부종	7 (1.1)	1 (0.3)	0	0
시험 약물 관련 치료 유발 AESI	4 (0.6)	1 (0.3)	0	0
프로토콜 절차와(기본 국소치료 포함) 관련된 치료 유발 AESI	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
사망 TEAE	0	0	0	0
시험 약물로 사망한 TEAE	0	0	0	0

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 아토피 피부염 시험대상자에게서의 네몰리주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 핵심 3상 임상시험 ARCADIA 1에서 한국인 집단은 위약군에 26명, 시험군에 57명이 분석되었으며 83/941명으로 약 8.8%에 해당한다.

- 통상적으로 가교자료에 활용하는 참여비율(10%) 정도에 해당된다.

- 한국인 집단 내 치료군간의 참여비율은 균형을 이뤘으며, 인구학적 특성 및 베이스라인 질환 특성은 유사하였으나, 한국인 집단에서 65세 초과 고령자의 참여 비율이 낮았다.

• 약동학 측면에서 인종적 민감성이 나타나지 않았다.
- 네몰리주맙 30mg Q4W 투여 시 한국인 대상자의 노출은 전체 집단과 거의 동일하였다.
- 약동학의 주요 공변량으로 확인된 체중의 경우, 두 집단 간에 유의미한 차이가 나지 않았으며, Ka, V/F, CL/F 중앙값 또한 두 집단 간에 유사하였다.

• 유효성 측면에서 전체 집단에서 16주차의 IGA 성공 및 16주차의 EASI-75 반응률의 1차 평가변수와 주요 2차 평가변수에서 네몰리주맙 투여는 위약 대비 통계적으로 유의미한 유효성을 보였으며, 중증 소양증 집단(PP-NRS ≥7)에서도 동일한 유효성을 입증하였다. 한국인 전체 및 중증 소양증 하위 집단에서 네몰리주맙 투여는 1차 평가변수 모두에 있어서 위약 대비 높은 개선을 보였으나, 한국인 집단에서의 네몰리주맙 투여군의 효과는 전체 집단의 위약군보다 더 낮은 수준이었으나 이는 의료진의 평가 기준의 지역간 차이에 기인한 것으로 판단된다. 실제로 동일 배경요법 하의 유사제제의 임상시험에서도 한국인 집단에서 5% 미만의 낮은 효과 크기가 관찰되었다.
- 1차 평가변수인 IGA 성공율은 한국인에서 22.8%, 전체군에서 35.6%, 17주차 EASI-75 반응률은 한국인에서 35.1%, 위약군에서 43.5%였다. 다만, 치료 차이의 경우 한국인 집단에서는 각각 15.1%, 19.7%였고 전체 집단에서는 11%, 14.5%로 한국인 집단에서 더 컸다.

• 안전성 측면에서 한국인 집단에서의 노출기간은 전체 집단과 유사하였고 전체 집단과 비교하여 한국인 집단에서 더 낮은 TEAE가 발생하였고, 치료 후 보고된 SAE, 시험약 중단 또는 시험 중단으로 이어진 이상사례, 사망으로 이어진 이상사례는 보고되지 않았다.
- 특별관심 이상사례는 전체 집단과 비교 시 더 낮은 비율이었으며, 한국인 집단에서 보고된 시험약 관련 중증 이상사례는 모두 아토피성 피부염으로 모두 회복되었다.
- 전체적으로 한국인 집단에서의 안전성 프로파일은 전체 집단과 유사하였고 한국인 집단에서 새로운 안전성 우려나 중증의 안전성 우려는 확인되지 않았다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

• **용량 설정의 타당성**
- 아토피 피부염이 있는 성인 및 청소년 대상의 제2상 SPR.114322 시험에서 네몰리주맙 20mg 유도용량 후 10mg Q4W, 60mg 유도용량 후 30mg Q4W, 또는 90mg Q4W SC 투여를 24주간 실시한 경과 60mg 유도용량 후 30mg Q4W 투여가 IGA, EASI-75, PP NRS 기준으로 모두 최적의 유효성이 확인되었으며, PK/PD 시뮬레이션에서도 아토피 피부염 및 결절성 가려움 발진(양진) 대상자에서 60mg 유도용량 후 30mg Q4W가 최적의 용량으로 선정되었다.
- 중등증에서 중증의 아토피 피부염 시험대상자에서 노출-유효성 파라미터에 영향을 주는 공변량은 없었으며 모든 체중 범위에서 60mg 유도용량 후 30mg Q4W 투여법이 효과적임이 확인되어 아토피 피부염 환자에서는 체중에 따른 용량 조정이 필요하지 않음을 시사하였다.
- 중등증에서 중증 결절성 가려움 발진(양진)이 있는 성인 대상자에서 네몰리주맙의 농도가 증가할수록 IGA 성공 및 PP-NRS 반응이 증가함이 확인되었으나, 노출-유효성 분석에서 체중 ≥90kg이고 네몰리주맙 60mg Q4W가 60mg 유도용량 후 30mg Q4W를 투여하는 결절성 가려움 발진(양진) 시험대상자에서 IGA 반응률이 약 24% 정도 감소함이 확인되어 <90kg인 시험대상자와 ≥90kg인 시험

대상자에서 유사한 전신 노출량과 유효성을 얻을 수 있도록 용량 조절이 필요하다. 다회투여 시 네몰리주맙의 축적 지수는 1.6으로 추정되어 ≥90kg인 결절성 가려움 발진(양진) 대상자에게 60mg 용량 투여 시 제8주에 두 번째 60mg 투여 시 <90kg인 대상자에서 60mg 유도용량 후 30mg Q4W로 투여한 C_{trough} 농도와 유사한 노출이 나타남에 따라 ≥90kg인 대상자에게서는 유도용량 없이 60mg Q4W 용법·용량으로 투여하도록 설정하였다. 핵심 3상 임상시험에서 체중에 따른 용량 투여 시 전체 집단과 체중별 하위그룹에서의 유효성이 전반적으로 일치하였으며, 안전성에서 차이가 나지 않았다.

- 아토피피부염 대상자에서의 핵심 3상 임상시험은 배경요법(TCS 또는 TCI)과 함께 투여하며 네몰리주맙의 유효성 및 안전성을 평가하였다. 아토피 피부염 대상자에서 네몰리주맙 단독으로의 영향은 평가되지 않았으며 신청 효능·효과와 용법·용량에 잘 반영되어 설정되었다.
- PopPK 분석 결과 연령은 유효한 공변량이 아니며, 아토피피부염 대상 핵심 3상 임상시험에서 청소년과 성인의 안전성 및 유효성에서 차이가 나지 않았다. 따라서 청소년 대상자에서의 용량 조절이 요구되지 않는다.

• **유효성의 타당성**

- 설정된 1차 및 주요 2차 평가변수는 아토피 피부염과 결절성 가려움 발진(양진)의 임상적 증상 개선을 평가하기에 적절하며, ARCADIA 1/2 및 OLYMPIA 1/2에서 네몰리주맙은 아토피 피부염과 결절성 가려움 발진(양진)의 병변에 임상적으로 의미있는 개선을 통계적으로 유의하게 달성하였으며, 가려움 중증도 감소, 수면 장애 개선 및 건강 관련 삶의 질 개선을 입증하였다.
- 네몰리주맙의 효과는 아토피 피부염 대상자에서 56주간, 결절성 가려움 발진(양진) 대상자에서 52주간 평가된 장기연장 시험에서 시간이 지남에 따라 지속적으로 개선정도가 향상되며 유지됨을 확인하였다.
- 네몰리주맙은 아토피 피부염 청소년 대상자에서도 위약 대비 우수한 개선효과를 보였으며, 전반적 하위군 분석 결과에서 위약 대비 우수한 개선효과를 보였다.
- 가교자료로 아토피 피부염 환자 대상의 핵심 3상 임상시험(ARCADIA 1)에서 한국인에 대한 자료를 발췌하여 분석하였으며 시험대상자의 네몰리주맙 투여군의 9.2%, 위약군 8%로 전체 대상자 중 8.8%에 해당하며 이는 각 투여군 간의 비교 및 전체 집단과의 비교 평가하기에 적합한 환자수를 확보하였다고 판단된다. 유효성 측면에서 한국인 집단에서의 위약 대비 네몰리주맙의 효과는 전체 집단과 유사하였으며 한국인에서 용량조절 등 조치가 요구되지 않는다.

• **안전성의 타당성**

- 아토피 피부염 및 결절성 가려움 발진(양진) 대상 핵심 임상시험 및 장기연장 임상시험에서 TEAE 발생률, SAE, 시험 중단 또는 시험약 중단을 초래한 이상사례 발생률은 네몰리주맙 투여 시 위약군과 유사하였으며, 시험약 관련 사망사례는 없었다.
- 네몰리주맙의 약물이상반응은 과민반응(두드러기) 및 주사부위 반응으로 대다수가 경증 내지 중등증이었으며, 결절성 가려움 발진(양진) 대상자의 임상시험에서는 습진반응(아토피 피부염, 습진, 화폐상 습진)과 두통이 약물이상반응으로 보고되었으나 대다수 경증 내지 중등증이었다.
- 특별관심 이상사례인 ■■■, ■■■, 천식, 감염, 주사부위반응, 말초부종, 안면부종, 약인성 간 손상의 발생률은 위약군 대비 네몰리주맙 투여군에서 유의한 차이가 없었다.

※ ■■■■■ 민원인의 요청에 의해 비공개 되는 내용입니다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 넴루비오프리필드펜은 미국에서 2024년 8월 12일자로 결절성 가려움 발진(양진)에 대해 허가되었으며, 2024년 12월 13일에 아토피 피부염 적응증에 대해서도 허가되었다. 유럽에서는 2025년 2월 12일에 결절성 가려움 발진(양진) 및 아토피 피부염에서의 치료를 위한 넴루비오프리필드펜(네몰리주맙)이 허가되었다.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 아트랄자프리필드시린지 150밀리그램(트랄로키누맙, 유전자재조합)과 비교 자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	갈더마코리아(주)	**허가일**	2026.01.23.
제품명	넴루비오프리필드펜(네몰리주맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.0
주성분 및 함량	프리필드펜 - 주성분부 네몰리주맙 30 밀리그램		
효능·효과	1. 아토피 피부염 전신요법의 대상이 되는 12세 이상의 청소년 및 성인에서 국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염의 치료 2. 결절성 가려움 발진(양진) 전신요법의 대상이 되는 성인(18세 이상)에서 중등도에서 중증 결절성 가려움 발진(양진)의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
-	-	-
3. 중요한 부족정보		
- 임부에서의 사용 - 수유부에서의 사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)