의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.01.25.	접수번호	20220000969
신청구분		신약(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		레오파마(유)		
제 품 명		아트랄자프리필드시린지150밀리그램(트랄로키누맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		트랄로키누맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형 : 용액주사제 함량 : 1 프리필드시린지(1 밀리리터) 중 트랄로키누맙 150 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2023.08.31.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(FDA) : 2021.12.27. / 유럽(EMA) : 2021.06.17.		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사원, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 최민정 주무관, 도희정 연구관, 장정윤(정지원) 과장 (기시) 최예진 주무관, 도희정 연구관, 장정윤(정지원) 과장 (RMP) 서지숙(이진영) 주무관, 김영림 연구관, 안광수(김은주) 과장
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김해인 심사원, 한연해(이경욱) 사무관, 안광수(김은주) 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

전신요법의 대상이 되는 성인(만 18세 이상) 및 청소년(만 12세~17세)에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염의 치료

○ 용법·용량

치료는 아토피 피부염의 진단 및 치료에 경험이 있는 의료인에 의해 시작되어야 한다. 성인(만 18세 이상)과 청소년 (만 12~17세) 환자에서 이 약은 초회 용량으로 600mg (150mg 주사 4회) 투여하고 이후 2주 간격으로 300mg(150mg 주사 2회)을 피하투여한다. 전문가의 판단에 따라 치료 16주 후 피부가 깨끗하거나 거의 깨끗한 환자에 대해 4주간격으로 투여할 수 있다. 초기 부분 반응을 보인 일부 환자는 16주 이후에 2주 간격으로 치료를 계속하면 추가로 개선될 수 있다. 이 약은 단독으로 또는 국소 코르티코스테로이드와 병용으로 투여할 수 있다. 이 약은 국소 칼시뉴린 억제제와 함께 사용할 수 있다. 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** 성인 <u>안전성 프로파일 요약</u> 중등도에서 중증의 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 3건의 3상 임상시험(ECZTRA

1, ECZTRA 2 및 ECZTRA 3), 1건의 용량 탐색 임상시험과 1건의 백신반응 임상시험을 포함한 5건의 이중눈가림, 위약대조 임상시험을 바탕으로 이 약의 안전성을 평가하였다.
5건의 아토피 피부염에 대한 임상시험에서 1,991명의 환자가 이 약을 국소코르티코스테로이드 제제와 함께 또는 단독으로 투여받았다. 총 807명의 환자가 이 약을 1년 이상 투여받았다.
가장 흔한 이상반응은 상기도감염이었다. (주로 감기로 보고되었다.)
5건의 아토피 피부염에 대한 임상시험 풀에서 이상반응으로 인하여 치료를 중단한 비율은 최대 16주의 초기 치료기간 동안 이 약 투여군에서 2.3%, 위약 투여군에서 2.8%이었다.

이상반응 표:
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. 빈도는 5건의 임상시험 풀에서 최대 16주의 초기 치료기간을 기반으로 한다.

표 1. 이상반응 목록

MedDRA 기관계 대분류	빈도	이상반응
감염 및 기생충 감염	매우 흔하게 흔하게	각종 상기도 감염 결막염
혈액 및 림프계 장애	흔하게	호산구증
각종 눈장애	흔하게 흔하지 않게	알레르기 결막염 각막염
전신 장애 및 투여 부위 병태	흔하게	각종 주사 부위 반응

이 약의 장기 안전성은 최대 52주까지의 2건의 단독 요법 임상시험과 최대 32주까지의 1건의 국소코르티코스테로이드 제제와의 병용 요법 임상시험에서 평가되었다. 각각 52주차 및 32주차까지의 이 약의 안전성 프로파일은 16주까지 관찰된 안전성 프로파일과 일치하였다.

선택된 이상반응에 대한 설명
결막염과 이에 관련된 이상반응
결막염은 5건의 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 임상시험 풀에서 최대 16주의

초기 치료기간 동안 이 약을 투여 받은 군(5.4%)에서 위약군(1.9%)에 비해 더 자주 발생하였다. 대부분의 환자는 치료기간 동안 회복되었거나 회복 중이었다.
각막염은 초기 치료기간 동안 이 약을 투여 받은 피험자의 0.5%에서 보고되었다. 이 중 절반은 각막 결막염으로 분류되었으며 모두 심각하지 않고 경증 또는 중등도였으며 치료를 중단한 환자는 없었다.

호산구증
호산구증은 5건의 임상시험 풀에서 최대 16주의 초기 치료기간 동안 이 약을 투여 받은 환자의 1.3%와 위약을 투여 받은 환자의 0.3%에서 보고되었다. 이 약을 투여 받은 환자는 위약을 투여 받은 환자와 비교하여 베이스라인 대비 호산구 수의 평균 초기 증가가 더 컸다. 그러나 이 약 투여 환자에서의 증가는 일시적이었고 평균 호산구 수는 치료를 지속하는 동안 베이스라인으로 되돌아왔다. 호산구증이 있는 피험자의 안전성 프로파일은 모든 피험자의 안전성 프로파일과 유사하였다.

감염
5건의 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 임상시험 풀에서 최대 16주의 초기 치료기간 동안 이 약을 투여 받은 환자의 0.4%, 위약을 투여 받은 환자의 1.1%에서 심각한 감염이 보고되었다.

면역원성
모든 치료 단백질과 같이 이 약도 면역원성의 가능성이 있다.
5건의 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 임상시험 풀에서 이 약을 투여 받은 환자에서 면역 복합 질환, 혈청병/혈청병 유사 반응 또는 아나필락시스와 같은 면역원성과 관련된 부작용은 관찰되지 않았다.
항 약물 항체(ADA) 반응은 이 약의 노출, 안전성 또는 효능에 미치는 영향과 관련이 없었다.
ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 및 백신 반응 연구에서 최대 16주까지의 ADA 발생율은 이 약을 투여 받은 환자의 경우 1.4%, 위약을 투여 받은 환자의 경우 1.3%이었다. 중화항체는 이 약을 투여 받은 환자의 0.1%, 위약을 투여 받은 환자의 0.2%에서 확인되었다.
모든 임상시험 기간 동안 이 약을 투여 받은 피험자의 ADA 발생율은 4.6%이었다. 0.9%는 지속적인 ADA를 가지고 1.0%는 중화항체를 가지고 있었다.

청소년
중등도에서 중증 아토피 피부염이 있는 만 12~17세 환자 289명을 대상으로 한 임상

시험(ECZTRA 6)에서 이 약의 안전성에 대해 평가하였다. 해당 환자들에서의 16주의 초기 치료와 52주의 장기 치료 기간의 안전성 프로파일은 성인 환자를 대상으로 한 임상시험의 안전성 프로파일과 유사하였다.

선택된 이상반응에 대한 설명
청소년을 대상으로 한 임상시험에서 16주의 초기 치료기간에 이 약을 투여 받은 아토피 피부염 환자 중 1%에서 결막염이 발생하였고 위약을 투여 받은 환자에서는 발생하지 않았다. 청소년 아토피 피부염 환자에서 16주의 초기 치료 기간에 알레르기 결막염은 이 약을 투여 받은 환자(2.1%), 위약을 투여 받은 환자(2.1%)에서 유사한 빈도로 발생하였다.

3. 일반적 주의

1) 과민반응
전신 과민 반응(즉시형 또는 지연성)이 발생하면 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다. 아토피 피부염에 대한 5건의 임상시험에서 아나필락시스 반응 사례가 보고되지 않았다. 천식에 대한 임상시험에서 이 약 투여 후 아나필락시스성 반응이 매우 드물게 보고되었다.

2) 기생충 감염
기생충 감염이 있는 환자는 임상시험에 포함되지 않았다. 이 약이 IL-13 신호 전달을 억제하여 기생충 감염에 대한 면역 반응에 영향을 미치는지 여부는 알려져 있지 않다.
이 약의 투여 개시 전에 기존에 기생충이 감염된 환자는 치료한다. 만약 환자가 이 약을 투여 받는 동안 감염되고 기생충약에 대한 반응이 없는 경우, 감염이 치료될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.

3) 백신
생백신과 약독화 생백신은 임상적 안전성과 유효성이 확립되지 않았기 때문에 이 약과 동시에 투여해서는 안 된다. 파상풍과 수막구균 사백신에 대한 면역 반응을 평가하였다. (‘4. 상호작용’ 참조) 이 약을 투여 받기 전에 현재 예방 접종 지침에 따라 환자에게 생백신과 약독화 생백신에 대한 최신 정보를 제공하는 것이 권장된다.

4. 상호작용

1) 생백신과 약독화 생백신의 이 약과의 동시 투여의 안전성과 유효성은 연구되지

않았다.
아토피 피부염이 있는 성인 환자에게 초회 용량 600mg(150mg 주사 4회)을 투여한 후 2주 간격으로 300mg을 피하 주사로 투여한 임상시험에서 사백신에 대한 면역 반응이 평가되었다. 이 약 투여 12주 후 파상풍, 디프테리아, 무세포 백일해 백신 및 수막구균 백신을 투여하고 4주 후 면역 반응을 평가하였다. 파상풍 백신과 수막구균 백신 모두에 대한 항체 반응은 이 약을 투여 받은 환자와 위약을 투여 받은 환자에서 유사하였다. 이 약과 사백신 사이의 부작용은 임상시험에서 관찰되지 않았다. 따라서, 이 약을 투여 받는 환자는 불활성화 백신 또는 사백신을 동시에 투여 받을 수 있다.
생백신과 약독화 생백신에 대한 정보는 '3. 일반적 주의'를 참조한다.

2) CYP450기질과의 상호작용
이 약은 간효소 또는 신장 제거에 의한 대사를 받지 않을 것으로 예상된다. 이 약과 CYP450 억제제, 유도제 또는 약물 대사효소의 기질 간의 임상적으로 연관된 약물 상호작용은 예상되지 않으며 용량조절은 필요하지 않다.
반복 투여 후 아토피 피부염 환자에서 CYP 기질의 약동학(PK)에 대한 이 약의 영향을 평가하였다. 결과는 이 약이 카페인(CYP1A2 기질), 와파린(CYP2C9 기질), 오메프라졸(CYP2C19 기질), 메토프롤롤(CYP2D6 기질), 미다졸람(CYP3A 기질)에 대한 임상적 영향이 있음을 보이지 않았다. 따라서 이 약은 CYP450 효소에 의해 대사되는 병용 약물의 약동학에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여
1) 임부
이 약의 임부에 대한 투여의 데이터는 제한적이다.
동물시험에서 생식독성에 대한 직간접적인 유해 영향이 관찰되지 않았다. ('12. 전문가를 위한 정보' 참조)
예방조치로 임신중에는 이 약의 사용을 피하는 것이 바람직하다.

2) 수유부
이 약이 모유로 이행되는지 여부와 섭취 후 전신흡수되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 아이에 대한 모유 수유의 이익과 여성에 대한 치료의 이익을 고려하여 모유 수유를 중단할지 또는 이 약의 투여를 중단할지 결정해야 한다.

3) 가임 여성
동물시험에서 남성과 여성의 생식기관과 정자 수, 운동성 및 형태에 어떠한 영향도

확인되지 않았다. (‘12. 전문가를 위한 정보’ 참조)

6. 소아에 대한 투여

소아(만 12세 미만) 환자에 대한 이 약의 약동학은 연구되지 않았다. 아토피 피부염이 있는 만 12~17세 청소년에서 2주 간격으로 300mg을 투여하였을 때 16주차에서 평균 ±SD 정상 상태 최저 농도는 112.8±39.2mcg/mL이었다. 이 약의 만 12세 미만 소아에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 만 12세 미만의 가용한 데이터는 없다.

7. 고령자에 대한 투여

연령은 인구 약동학 분석에 의해 결정된 이 약의 전신 노출과 임상적으로 관련된 영향이 있는 것으로 밝혀지지 않았다. 만 65세 이상의 109명의 피험자가 분석에 포함되었다. 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여

신장애 환자

단일클론항체인 이 약은 신장에서 유의미하게 제거될 것으로 예상되지 않는다. 이 약의 약동학에 대한 신장애 영향을 평가하기 위한 임상시험은 실시되지 않았다. 집단 약동학 분석에서 경증 또는 중등증의 신장애가 이 약의 전신노출에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치는 것으로 확인되지 않았다. 경증에서 중등도 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자에 대한 자료는 매우 제한적이다.

간장애 환자

단일클론항제인 이 약은 간에서 유의미하게 제거될 것으로 예상되지 않는다. 이 약의 약동학에 대한 간장애 영향을 평가하기 위한 임상시험은 실시되지 않았다. 집단 약동학 분석에서 경증 간장애가 이 약의 약동학에 영향을 미치는 것으로 확인되지 않았다. 중등도 또는 중증의 간장애가 이 약의 약동학에 영향을 미치는 것으로 확인되지 않았다. 경증 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도 또는 중증의 간장애 환자에 대한 자료는 매우 제한적이다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여시 특별한 치료는 없다. 천식에 대한 이 약을 투여한 2건의 임상시험에서 최대 30mg/kg의 단일 정맥내 투여 및 2주 간격으로 600mg를 12주간 다중 피하 투여하였을 때 내약성이 우수하였다.

10. 적용상의 주의

프리필드시린지의 이 약의 준비 및 투여 방법은 별도의 사용설명서에 기재되어 있다.
이 약은 배꼽을 중심으로 반경 5cm를 제외하고 허벅지 또는 복부에 피하주사로 투여한다. 간병인이 투여해 줄 경우, 상완(윗팔)에도 주사 가능하다.
600mg 초회 투여를 할 경우, 각각의 150mg 주사 4개는 다른 부위에 주사한다.
매 주사마다 주사부위를 다르게 한다. 이 약을 연약한, 손상된 또는 멍이 들어 있거나 흉터가 있는 부위에 주사하지 않는다.
의료인이 적절하다고 판단한 경우 환자가 자가주사하거나 간병인이 주사할 수 있다. 투여방법에 따라 주사하기 전에 이 약의 준비 및 투여에 대해 환자 및/또는 간병인에게 적절한 교육이 제공되어야 한다.
이 약은 무색 또는 노란색의 투명 내지 불투명한 용액이 유리 프리필드시린지에 들어있는 주사제이다. 용액이 흐리거나 변색되거나 눈에 띄는 입자가 포함되어 있을 경우 이 약을 사용해서는 안된다. 프리필드시린지가 손상되었거나 단단한 표면에 떨어뜨린 경우 사용하지 않는다.
냉장고에서 프리필드시린지를 꺼낸 후 실온에 30분간 둔 후 이 약을 투여한다.
이 약은 무균 용액이 포함되어 있는 주사제이다. 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 투여 후 프리필드시린지에 남아있는 미사용 제품은 모두 폐기해야 한다.
프리필드시린지를 열 또는 직사광선에 노출시키지 않고 흔들지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 필요시 실온(30° C까지)에서 최대 14일간 보관할 수 있다. 30 ℃를 초과하여 보관하지 않는다. 외부 포장을 냉장고에서 영구적으로 꺼낼 필요가 있는 경우 꺼낸 일자를 외부 포장에 기록할 수 있다. 일단 냉장고에서 꺼내면 14일 이내에 사용해야 하며, 그러지 못한 경우 버려야 한다.
냉장고(2~8° C)에 보관한다.
얼리지 않는다.
이 약은 빛으로부터 보호하기 위해 외부 포장 그대로 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

IL-13은 IL-13Rα 1/IL-4Rα 수용체 복합체를 통해 신호를 보내어 염증 반응을 자극하고 가려움증 유발에 기여하여 정상적인 피부 장벽에 필요한 단백질의 발현을 손상시킨다. 아토피 피부염 환자의 피부에서는 IL-13 사이토카인과 그 수용체의 발현

이 증가한다. 아토피 피부염 환자의 혈청에는 IL-13 사이토카인 수치가 상승되어 있다.
이 약은 타입2 사이토카인 인터루킨-13(IL-13)에 특이적으로 결합하여 IL-13 수용체 α1, α2 서브유닛과의 상호작용을 억제하는 인간 IgG4 단일클론항체이다.

2) 약력학적 효과

이 약은 IL-13R α1/IL-4R α 수용체 복합체와의 상호작용을 차단하여 IL-13의 생물학적 활성을 중화한다. 임상시험에서 이 약의 투여는 흉선 및 활성화 조절 케모카인(TARC/CCL17), 페리오스틴, IL-22, LDH 및 혈청 IgE와 같은 혈액 내 Th2 및 Th22 면역 바이오마커 농도가 베이스라인보다 감소한 것과 관련이 있었다. 청소년 환자의 혈액에서도 CCL17 및 IgE에 대한 유사한 결과가 관찰되었다. 또한, 이 약의 투여는 아토피 피부염 피부에서 표피 두께를 감소시키고 Keratin 16 및 Ki - 67의 발현을 감소시켰다. Loricrin의 단백질 발현은 아토피 피부염 피부에서 상향 조절되었으며, 이는 이 약으로 피부 장벽이 개선되었음을 나타낸다. 마지막으로, 이 약은 CCL17, CCL18 및 CCL26뿐만 아니라 피부 병변에서의 Th17- Th22- 조절 유전자의 마커를 포함하여 TH2 경로에서 유전자의 발현을 억제하였다. 또한, 이 약을 투여 받은 환자는 위약에 비해 16주차에 황색 포도구균의 양이 10배 이상 더 많이 감소하였다. 황색포도상구균 감소에 대한 유사한 결과가 청소년에서 관찰되었다. 이러한 환자에서 이 약의 투여는 각질층 지질 프로필이 병변에서 비병변 피부로 이동하는 결과를 나타내어 피부 장벽의 견고함이 개선되었음을 의미한다.

3) 약동학적 정보

① 흡수

이 약의 피하 주사 후 혈청 내 최대 농도에 도달하는 시간(t_{max}) 까지의 중앙값 시간은 5-8일이었다. 이 약의 피하 주사 후 절대 생체이용률은 76%이다.
초회 용량으로 600mg 투여 후 2주 간격으로 300mg을 투여하였을 때 정상 상태 농도는 16주차에 도달하였다. 임상시험(ECZTRA 1, ECZTRA 2 및 ECZTRA 3) 전반에 걸쳐, 평균 ±SD 정상 상태 최저 농도는 300mg을 2주 간격으로 투여하였을 때 98.0±41.1mcg /mL에서 101.4±42.7mcg /mL 범위이었다.

② 분포

집단 PK분석에 의해 추정된 이 약의 분포 용적은 약 4.2L이다.

③ 대사

이 약은 단백질이므로 특정 대사 연구는 실시되지 않았다. 이 약은 작은 펩타이드와

개별 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

④ 배설
이 약은 불포화 단백질 분해 경로를 통해 제거된다. 반감기는 22일이며, 가용성 사이토카인을 표적으로 하는 인간 IgG4 단일클론항체 일반적인 추정치와 일치한다.

⑤ 용량 선형성
이 약의 노출은 0.1-30mg/kg의 광범위한 조사 용량에서 용량비례적으로 증가한다.

⑥ 특정 집단
성별
성별은 집단 PK분석에 의해 이 약의 전신 노출에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치는 것으로 확인되지 않았다.
나이
연령은 집단 PK분석에 의해 이 약의 전신 노출에 임상적으로 관련된 영향을 미치는 것으로 확인되지 않았다.
인종
인종은 집단 PK분석에 의해 이 약의 전신 노출에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치는 것으로 확인되지 않았다.
체중
이 약의 최저 농도는 체중이 더 나가는 피험자에서 더 낮았으며 효능에 의미 있는 영향은 없었다.

4) 임상시험 정보
만 18세 이상의 중등도에서 중증의 아토피 피부염이 있는 환자 1,976명을 대상으로 한 3건의 무작위, 이중맹검, 위약대조연구(ECZTRA 1. ECZTRA 2 및 ECZTRA 3)에서 단독 요법 및 국소 코르티코스테로이드 병용 요법으로서의 이 약의 효능 및 안전성을 평가하였다. 질병 중증도는 기준점에서 IGA(Investigator's Global Assessment) 점수 3 또는 4, EASI(Eczema Area and Severity Index) 점수 16점 이상 및 관련 체표면적(BSA) 최소 10% 이상으로 정의되었다. 3건의 임상시험에 등록된 적격 환자는 이전에 국소치료제로 적절히 관리되지 않았다.
3건의 임상시험 모두에서 환자는 1) 1일째에 이 약 600mg(150mg 주사 4회)의 초기 용량을 투여 받은 후 16주까지 2주 간격으로 300mg(Q2W) 또는 2) 이에 해당하는 위약을 투여 받았다. 이 약은 모든 연구에서 피하주사로 투여되었다.
ECZTRA 1 및 ECZTRA 2에서 반응의 유지를 평가하기 위하여 초기 16주간 이 약의

투여에 반응(IGA 0 또는 1, EASI-75)한 환자를 최대 52주까지 1) 2주 간격으로 이 약 300mg 또는 2) 4주 간격으로 이 약 300mg (이 약 300mg과 위약을 2주 간격으로 교차투여) 또는 3) 2주 간격으로 위약을 다시 무작위 배정하였다. 위약을 투여한 초기 16주간 위약 치료에 반응한 환자는 위약을 계속하여 투여하였다. 16주차에 IGA 0 또는 1, EASI-75를 달성하지 못한 피험자와 유지기간 동안 반응을 유지하지 못한 피험자는 2주 간격으로 이 약 300mg을 투여하고 선택적으로 국소 코르티코스테로이드(TCS)를 사용하는 공개임상시험으로 전환되었다. 임상시험의 치료기간은 52주이었다.
ECZTRA 3에서 초기 16주간 이 약과 TCS 병용투여에 반응한 환자를 최대 32주까지 1) 2주 간격으로 이 약 300mg과 TCS 또는 2) 4주 간격으로 이 약 300mg과 TCS (이 약 300mg과 TCS, 위약과 TCS를 2주 간격으로 교차투여)로 다시 무작위 배정하였다. 초기 16주에 위약과 TCS 병용투여에 반응한 환자는 위약과 TCS 병용투여를 지속하였다. 16주차에 IGA 0 또는 1, EASI-75에 도달하지 못한 환자는 초기 치료와 관계없이 2주 간격으로 이 약 300mg과 TCS 투여를 지속하였다. 임상시험의 치료기간은 32주이었다.
ECZTRA 1에는 802명의 환자가 등록되었다(199명은 위약, 603명은 2주 간격으로 이 약 300mg 투여).
ECZTRA 2에는 794명의 환자가 등록되었다(201명은 위약, 593명은 2주 간격으로 이 약 300mg 투여).
ECZTRA 3에는 380명의 환자가 등록되었다(127명은 위약과 TCS, 253명은 2주 간격으로 이 약 300mg과 TCS 투여).

평가변수
3건의 핵심 임상시험 모두에서 1차 평가변수는 베이스라인에서 16주차까지 IGA 0 또는 1 (“깨끗함” 또는 “거의 깨끗함”) 달성과 EASI의 최소 75% 감소(EASI-75)이었다. 베이스라인에서 16주차까지 일별 최고 소양증 수치 평가 척도(NRS)의 최소 4점 개선이 2차 평가변수로 포함되었다. 추가 2차 평가변수로는 베이스라인에서 16주차까지의 EASI 최소 50% 및 90% 감소(각각 EASI-50 및 EASI-90) 가 포함되었다.

베이스라인 특성
단독투여 임상시험(ECZTRA 1과 ECZTRA 2)에서 모든 투여 그룹에 걸쳐 평균 연령은 만 37.8세, 평균 체중은 76.0kg, 여성 40.7%, 백인 66.5%, 아시아인 22.9% 그리고 흑인 7.5%이었다. 해당 임상시험에서 환자의 49.9%는 베이스라인 IGA 점수가 3(중등도 아토피 피부염), 49.7%는 베이스라인 IGA 점수가 4(중증 아토피 피부염)이었으며 환자의 42.5%는 이전에 전신 면역억제제(사이클로스포린, 메토트렉세이트, 아자티오

프린 및 미코페놀레이트)를 투여 받았다.
TCS와의 병용요법 임상시험(ECZTRA 3)에서 두 치료 그룹의 평균 연령은 만 39.1세, 평균 체중은 79.4kg, 여성 45.0%, 백인 75.8%, 아시아인 10.8% 그리고 흑인 9.2%이었다. 임상시험에서 환자의 53.2%가 베이스라인 IGA 점수가 3, 환자의 46.3%가 베이스라인 IGA 점수가 4이었으며 환자의 39.2%가 이전에 전신 면역억제제를 투여 받았다.

<u>임상반응</u>
<u>단독요법 임상시험(ECZTRA 1과 ECZTRA 2) 초기 치료기간 0-16주</u>
ECZTRA 1과 ECZTRA 2에서 베이스라인부터 16주까지 위약 대비 무작위 배정되어 이 약을 투여 받은 환자의 유의미하게 많은 비율에서 IGA 0 또는 1, EASI-75 달성 및/또는 일별 최고 소양증 NRS 4점이상의 개선을 달성하였다. (표 2 참조)

표 2. ECZTRA 1 및 ECZTRA 2 (FAS)에서 16주차 단독요법의 유효성 결과(전체분석군, FAS)

단독요법				
	ECZTRA 1		ECZTRA 2	
	16주차		16주차	
	위약	300 mg Q2W	위약	300 mg Q2W
무작위 배정 및 투여된 환자 수 (FAS)	197	601	201	591
IGA 0 또는 1 반응자비율[a,b)]	7.1	15.8[#]	10.9	22.2[§]
EASI-50, 반응자 비율[a)]	21.3	41.6[§]	20.4	49.9[§]
EASI-75, 반응자 비율[a)]	12.7	25.0[§]	11.4	33.2[§]
EASI-90, 반응자 비율[a)]	4.1	14.5[§]	5.5	18.3[§]
소양증 NRS (4점이상 개선, 반응자 비율)[a,c)]	10.3 (20/194)	20.0[#] (119/594)	9.5 (19/200)	25.0[§] (144/575)

FAS: Full Analysis Set – 무작위 배정되어 투여된 모든 환자를 포함한다.

참을 수 없는 아토피 피부염의 증상을 조절해야 하는 경우 연구자의 판단에 따라 구제 치료(rescue treatment)를 받는 것이 허용되었다.
a) 구제 치료를 받았거나 데이터가 누락된 환자는 분석에서 무반응자로 간주되었다.
b) 반응자는 IGA 가 0 또는 1 인 환자로 정의되었다. (IGA 척도 0-4 에서 “깨끗함” 또는 “거의 깨끗함”)
c) 백분율은 베이스라인이 4 를 초과한 피험자를 기준으로 계산되었다.
*p<0.05, #p<0.01, §p<0.001

ECZTRA 1 및 ECZTRA 2에서 하위 그룹(체중, 연령, 성별, 인종 및 면역억제제를 포함한 이전 치료)에서의 치료 효과는 전체 연구 모집단의 결과와 일치하였다.
위약 투여군에 무작위 배정된 환자에 비해 구제 치료(국소 코르티코스테로이드, 전신 코르티코스테로이드, 비스테로이드성 면역억제제)가 필요한 환자가 2주 간격으로 이 약 300mg를 투여 받도록 무작위 배정된 군에서 더 적었다. (두 연구에서 각각 29.3% 대 45.3%).

단독 요법 연구 (ECZTRA 1 및 ECZTRA 2) - 유지 기간(16-52주)
반응 유지를 평가하기 위해 ECZTRA 1 및 ECZTRA 2 연구에서 16주 동안 이 약 300mg을 투여 받고 16주차에 IGA 0 또는 1 또는 EASI-75를 달성한 피험자를 1) 2주 간격으로 이 약 300mg 투여 또는 2) 2주 간격으로 이 약 300mg과 위약을 교차 투여 (4주 간격으로 이 약 투여) 또는 3) 2주 간격으로 위약 투여하는 추가 36주 치료에 다시 무작위 배정하여 누적 52주 연구 치료를 하였다. 16주차에 임상 반응을 달성한 피험자에서 2주 간격으로 이 약 300mg 투여 및 4주 간격으로 이 약 300mg 투여하였을 때 두 용법 모두에서 약 52주차에 유사한 높은 임상 효과 유지가 관찰되었다.

표 3. 2주 간격으로 300mg 투여하였을 때 16주차에 반응한 피험자의 52주차 유효성 결과(IGA 0 또는 1 또는 EASI-75)

	ECZTRA 1			ECZTRA 2		
	16-52 주 치료 요법 d)			16-52 주 치료 요법 d)		
52 주차 평가	300 mg Q2W	300 mg Q4W	위약	300 mg Q2W	300 mg Q4W	위약
IGA 0/1 a)	51.3% (20/39)	38.9% (14/36)	47.4% (9/19)	59.3% b) (32/54)	44.9% (22/49)	25.0% (7/28)
EASI-75 a)	59.6% (28/47)	49.1% (28/57)	33.3% (10/30)	55.8% c) (43/77)	51.4% b) (38/74)	21.4% (9/42)

참을 수 없는 아토피 피부염의 증상을 조절해야 하는 경우 연구자의 판단에 따라 구제 치료를 받는 것이 허용되었다.

a) 구제 치료를 받았거나 데이터가 누락된 환자는 분석에서 무반응자로 간주되었다. 백분율은 16 주차에 반응을 보인 피험자의 수를 기준으로 계산한다.

b) p<0.005 위약 대조

c) p<0.001 위약 대조

d) 모든 환자는 초기 0 주에서 16 주까지 2 주 간격으로 이 약 300mg 을 투여 받았다.

이 약으로 무작위 배정된 피험자 중 16주차에 IGA 0 또는 1 또는 EASI-75를 달성하지 못하여 공개임상시험에서 2주 간격으로 이 약 300mg과 선택적 TCS를 투여하도록 전환된 피험자 중 ECZTRA 1에서 20.8%, ECZTRA 2에서 19.3%가 52주차에 IGA 0 또는 1을 달성하였고 ECZTRA 1에서 46.1%, ECZTRA 2에서 39.3%가 52주차에 EASI-75를 달성하였다. 임상 반응은 주로 선택적 TCS 치료보다는 이 약의 지속적인 투여에 의해 주도되었다. 16주차에 IGA 3 또는 4 또는 EASI-50 미만 이었던 피험자에 비해 16주차에 IGA 2 또는 EASI-50 이었던 피험자에서 더 높은 비율로 52주차에 IGA 0 또는 1 또는 EASI-75에 도달하였다.

32주 TCS 병용 임상시험(ECZTRA 3) 초기 치료기간 0-16주

ECZTRA 3에서 베이스라인으로부터 16주까지 위약과 TCS 병용투여군 대비 2주 간격으로 이 약 300mg을 투여 받는 군에 무작위 배정된 환자의 유의하게 큰 비율이 IGA 0 또는 1, EASI-75 및/또는 일별 최고 소양증 NRS 4점 이상 개선을 달성하였다. (표 4 참조)

표 4. ECZTRA 3(FAS)에서 TCS와의 병용요법의 유효성 결과(전체분석군, FAS)

병용요법		
	ECZTRA 3	
	16주차	
	위약 + TCS	**300 mg Q2W + TCS**
무작위 배정 및 투여된 환자 수 (FAS)	126	252
IGA 0 또는 1 반응자비율[a,b)]	26.2	38.9*
EASI-50, 반응자 비율[a)]	57.9	79.4§
EASI-75, 반응자 비율[a)]	35.7	56.0§
EASI-90, 반응자 비율[a)]	21.4	32.9*

소양증 NRS (4점이상 개선,반응자 비율)[a,c]	34.1 (43/126)	45.4* (113/249)

FAS: Full Analysis Set - 무작위화 되어 투여된 모든 환자를 포함한다.
참을 수 없는 아토피 피부염의 증상을 조절해야 하는 경우 연구자의 판단에 따라 구제 치료(rescue treatment)를 받는 것이 허용되었다.
a) 구제 치료를 받았거나 데이터가 누락된 환자는 분석에서 무반응자로 간주되었다.
b) 반응자는 IGA가 0 또는 1인 환자로 정의되었다. (IGA 척도 0-4 에서 "깨끗함" 또는 "거의 깨끗함")
c) 백분율은 베이스라인 ≥ 4 피험자를 기준으로 계산되었다.
*p<0.05, #p<0.01, §p<0.001

ECZTRA 3에서 0주에서 16주까지 2주 간격으로 이 약 300mg을 투여 받은 피험자는 위약을 투여 받은 피험자에 비해 16주차에 제공된 TCS를 50% 적게 사용하였다.
ECZTRA 3에서 하위 그룹(체중, 연령, 성별, 인종 및 면역억제제를 포함한 이전 치료)에서의 치료 효과는 전체 연구 모집단의 결과와 일치하였다.

32주 TCS 병용 요법 연구 (ECZTRA 3) - 유지 기간(16-32주)

반응 유지를 평가하기 위해 ECZTRA 3 연구에서 16주 동안 이 약 300mg과 TCS를 투여 받고 16주차에 IGA 0 또는 1 또는 EASI-75를 달성한 피험자를 1) 2주 간격으로 이 약 300mg과 TCS를 병용 투여 또는 2) 2주 간격으로 이 약 300mg과 TCS 그리고 위약을 교차 투여 (4주 간격으로 이 약 300mg 투여) 하는 치료에 다시 무작위 배정하여 누적 32주 연구 치료를 하였다. 16주차에 임상 반응을 달성한 피험자에서 2주 간격으로 이 약 300mg과 TCS를 병용 투여 및 4주 간격으로 이 약 300mg과 TCS를 병용 투여하였을 때 두 용법 모두에서 32주차에 높은 임상 효과 유지가 관찰되었다. (표 5 참조)

표 5. 2주 간격으로 300mg과 TCS를 병용 투여하였을 때 16주차에 반응한 피험자의 32주차 유효성 결과

	300 mg Q2W + TCS	300 mg Q4W + TCS
32주차 IGA 0/1 [a] 반응자 비율(%)	89.6% (43/48)	77.6% (38/49)
32주차 EASI-75 [a] 반응자 비율(%)	92.5% (62/67)	90.8% (59/65)

참을 수 없는 아토피 피부염의 증상을 조절해야 하는 경우 연구자의 판단에 따라 구제 치료를 받는 것이 허용되었다.
a) 구제 치료를 받았거나 데이터가 누락된 환자는 분석에서 무반응자로 간주되었다. 백분율은 16주차에 반응을 보인 피험자의 수를 기준으로 계산한다.

16주차에 IGA 0 또는 1 또는 EASI-75를 달성한 모든 피험자 중에서 베이스라인으로부터 EASI 점수의 평균 개선 백분율은 이 약 300mg과 TCS를 2주 간격으로 유지하였을 때 32주차에 93.5%, 4주 간격으로 유지하였을 때 32주차에 91.5%이었다.
이 약 300 mg과 TCS 2주 간격 병용 투여로 무작위 배정된 피험자 중 16주차에 IGA 0 또는 1 또는 EASI-75를 달성하지 못한 대상자 중 이 약 300mg과 TCS를 추가로 16주간 계속하여 투여하였을 때 32주차에 30.5%가 IGA 0/1을 달성하였으며 55.8%가 EASI-75를 달성하였다.

표 6. EZCTRA 3에서 초기에 이 약과 TCS를 2주 간격으로 병용 투여하였을 때 16-32주의 유효성 결과

	16-32주 치료 요법[c]					
	16주차 반응자[d]				16주차 비반응자	
	Q2W + TCS		Q4W + TCS		Q2W + TCS	
무작위 배정된 환자	N=69		N=69		N=95	
주 수	W16	W32	W16	W32	W16	W32
EASI-50, 반응자 비율[a)]	100.0	98.6	97.1	91.3	63.2	76.8
EASI-90, 반응자 비율[a]	58.0	72.5	60.9	63.8	1.1	34.7
소양증 NRS (4점이상 개선, 반응자 비율)[a,b)]	63.2	70.6	64.2	61.2	27.4	38.9

참을 수 없는 아토피 피부염의 증상을 조절해야 하는 경우 연구자의 판단에 따라 구제 치료(rescue treatment)를 받는 것이 허용되었다.
a) 구제 치료를 받았거나 데이터가 누락된 환자는 분석에서 무반응자로 간주되었다.
b) 백분율은 베이스라인 ≥ 4 피험자를 기준으로 계산되었다.
c) 모든 환자는 0주에서 16주까지 초기 치료로 2주 간격으로 이 약 300mg과 TCS를 투여 받았다. 이후 이 약 300mg과 TCS를 2주 간격 또는 4주 간격으로 투여 받았다.
d) 16주차의 반응자는 IGA 0/1 및/또는 EASI-75를 달성한 환자로 식별된다.

청소년

이 약의 청소년 환자에 대한 단독 요법의 유효성 및 안전성은 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험(ECZTRA 6)에서 0~4의 아토피 피부염 병변의 중증도 척도 전체 평가에서 IGA 점수 3이상, 베이스라인에서 EASI 점수 16이상, 관련 체표 면적(BSA) 최소 10%이상으로 정의된 중등도에서 중증의 아토피 피부염이 있는 만 12~17세 청소년 환자 289명을 대상으로 평가되었다. 이 임상시험에 등록된 적격한 시험대상자는 이전에 국소치료제에 불충분한 반응을 보였던 환자였다.

환자는 1일차에 초회 용량으로 이 약 600mg 또는 300mg 투여 받은 후 16주차까지 각각 2주 간격으로 300 mg 또는 150 mg을 투여 받았다. 52주차까지의 반응 유지를 평가하기 위해 초기 16주까지 2주 간격으로 구제 약물의 사용 없이 이 약 150mg 또는 300mg을 투여 받고 이에 반응한 (예, IGA 0 또는 1 달성, 또는 EASI-75) 환자들을 2주 간격 또는 4주 간격으로 다시 무작위 배정하였다(초기 치료기간 동안 300mg을 투여 받았던 환자들은 2주 간격으로 이 약 300mg 또는 4주 간격으로 이 약 300mg으로 1:1로 다시 무작위배정; 150mg을 투여 받았던 환자들은 2주 간격으로 이 약 150mg 또는 4주 간격으로 이 약 150mg으로 1:1로 다시 무작위배정). 16주차에 IGA 0/1 또는 EASI-75에 도달하지 못한 환자 및 유지 치료 기간 동안 반응을 유지하지 않은 환자 그리고 초기 치료 기간 동안 구제 약물을 사용한 환자는 2주 간격으로 이 약 300 mg과 선택적으로 국소 코르티코스테로이드를 투여 받는 공개임상시험으로 전환되었다. 초기 치료 기간에 위약으로 무작위 배정되고 16주차에 임상 반응을 달성한 환자는 유지 치료 기간에 2주 간격으로 위약을 계속 투여 받았다.

이 임상시험에서 평균 연령은 만 14.6세, 평균 체중은 61.5kg, 여성 48.4%, 백인 56.7%, 아시아인 24.6% 그리고 흑인 11.1%이었다. 해당 임상시험에서 환자의 53.3%는 베이스라인 IGA 점수가 3(중등도 아토피 피부염), 46.7%는 베이스라인 IGA 점수가 4(중증 아토피 피부염), 환자의 평균 침범된 BSA는 51.1%이었으며 환자의 21.1%는 이전에 전신 면역억제제(사이클로스포린, 메토트렉세이트, 아자티오프린 및 미코페놀레이트)를 투여 받았다. 전반적으로, 환자의 84.4%는 적어도 하나의 알러지 상태를 동반하였다; 알레르기성 비염 68.2%, 천식 50.9%, 음식 알레르기가 57.1%였다.

1차 평가변수는 16주차에 IGA 0 또는 1인 환자의 비율(“깨끗함“ 또는 “거의 깨끗함“)과 16주차에 EASI-75 환자의 비율(베이스라인에서 EASI가 75% 이상 개선됨)이었다. 2차 평가변수는 베이스라인에서 청소년기 일별 최고 소양증 NRS가 4점 이상 개선된 피험자의 비율로 측정한 가려움증 감소를 포함하였다. 추가 2차 평가변수는 EASI-50 및 EASI-90 피험자 비율을 포함하였다.

임상 반응

16주차 청소년에서 유효성 결과가 표 7에 제시되어 있다.

표 7. 16주차 청소년 환자에서 단독요법의 유효성 결과 (전체분석군, FAS)

ECZTRA 6			
	위약	Adtralza 150 mg Q2W	Adtralza 300 mg Q2W
무작위 배정되고 투여된 환자 (FAS)	94	98	97
IGA 0 or 1 반응자 비율(%)[a, b]	4.3	21.4[§]	17.5[#]
EASI-50 반응자 비율(%)[a]	13.8	45.9 [d]	51.5[d]
EASI-75 반응자 비율(%)[a]	6.4	28.6[§]	27.8[§]
소양증 NRS 4점 이상 개선 반응자 비율(%)[a, c]	3.3 (3/90)	23.2[§] (22/95)	25.0[§] (24/96)

FAS= 전체분석군- 무작위 배정되고 투여된 모든 환자 포함
참을 수 없는 아토피 피부염의 증상을 조절해야 하는 경우 연구자의 판단에 따라 구제 치료(rescue treatment)를 받는 것이 허용되었다.

a) 2주에서 16주에 구제 치료를 받았거나 데이터가 누락된 환자는 분석에서 무반응자로 간주되었다.
b) 반응자는 IGA가 0 또는 1인 환자로 정의되었다. (IGA 척도 0-4 에서 “깨끗함” 또는 “거의 깨끗함”)
c) 백분율은 베이스라인 ≥ 4 피험자를 기준으로 계산되었다.
d) 다중성에 맞도록 조정되지 않았다.
*$p<0.05$, #$p<0.01$, §$p<0.001$

위약 투여군(4.3%)에 비해 이 약 150mg 투여군(19.4%)과 이 약 300mg 투여군(17.5%)에서 16주차에 EASI-90을 달성한 환자의 비율이 더 높았다.

16주차에 반응한 청소년의 52주차 유효성 결과가 표 8에 제시되어 있다.

표 8. 2주 간격으로 150mg 또는 300mg를 단독 투여하였을 때 16주차에 반응한 피험자의 52주차 유효성 결과 (IGA 0 또는 1 또는 EASI-75)

52주차 평가	Adtralza 150 mg Q2W[c)]	Adtralza 150 mg Q4W[c)]	Adtralza 300 mg Q2W[d)]	Adtralza 300 mg Q4W[d)]
IGA 0/1[a,b)] 반응	66.7	60.0	37.5	87.5

자 비율(%) [e]	(6/9)	(6/10)	(3/8)	(7/8)
EASI-75[a] 반응자 비율(%) [f]	63.6 (7/11)	50.0 (7/14)	44.4 (4/9)	53.8 (7/13)

참을 수 없는 아토피 피부염의 증상을 조절해야 하는 경우 연구자의 판단에 따라 구제 치료(rescue treatment)를 받는 것이 허용되었다.

a) 16주 이후 구제 치료를 받았거나 데이터가 누락된 환자는 분석에서 무반응자로 간주되었다. 백분율은 16주에 반응한 피험자를 기준으로 계산되었다.

b) 반응자는 IGA가 0 또는 1인 환자로 정의되었다. (IGA 척도 0-4 에서 “깨끗함” 또는 “거의 깨끗함”)

c) 환자는 0주에서 16주까지 2주 간격으로 이 약 150mg을 투여 받았다.

d) 환자는 0주에서 16주까지 2주 간격으로 이 약 300mg을 투여 받았다.

e) 52주차의 IGA 0/1은 16주차에 IGA 0/1이었던 피험자에서 평가되었다.

f) 52주차의 EASI-75은 16주차에 EASI-75이었던 피험자에서 평가되었다.

이 약 투여군으로 무작위 배정된 피험자 중 16주차에 IGA 0 또는 1 또는 EASI-75를 달성하지 못하거나 초기 치료 기간 동안 구제 약물을 사용하였던 피험자는 2주 간격으로 이 약 300mg과 선택적으로 TCS를 투여하는 공개 임상시험으로 전환 되었고 52주차에 그 중 33.3%가 IGA 0 또는 1을 57.8%가 EASI-75를 달성하였다. 임상 반응은 주로 선택적 TCS 치료보다는 이 약의 지속적인 투여에 의해 주도되었다.

5) 비임상 정보

비임상 데이터는 통상의 반복 독성 시험(약리학적 안전성 평가변수를 포함) 및 생식발달 독성 시험에 의거하여 인간에 대한 특별한 위험을 나타내지 않는다.

이 약의 돌연변이 가능성은 평가되지 않았다. 그러나 단일클론항체가 DNA나 염색체를 변경할 것으로 예상되지 않는다.

이 약의 발암성 시험은 실시되지 않았다. 이 약을 사용한 IL-13억제 및 동물 독성학 데이터와 관련된 가능한 근거의 평가는 이 약으로 인한 발암 가능성 증가를 시사하지 않는다.

원숭이를 대상으로 한 강화된 산전, 산후 연구에서 생후 6개월까지 산모 또는 그 자손에서 부작용이 관찰되지 않았다.

이 약 350mg/동물(암컷) 또는 600mg/동물(수컷)까지의 용량으로 성적으로 성숙한 원숭이에 피하주사하였을 때 생식기관, 생리주기 길이 또는 정자 분석과 같은 수태능 파라미터에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월 저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃)

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조(제조의뢰자)	LEO Pharma A/S	덴마크	Industriparken 55, DK-2750 Ballerup
일부공정위탁제조(제조자)	AstraZeneca Pharmaceuticals LP	미국	Frederick Manufacturing Center(FMC), 633 Research Court, Frederick, MD 21703
일부공정위탁제조(제조자)	Catalent Indiana, LLC	미국	1300 South Patterson Drive, Bloomington, IN 47403
수입자	레오파마(유)	대한민국	서울특별시 중구 세종대로 136 7층(무교동, 서울파이낸스센터)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 (신약, 6년)

○ **(위해성 관리계획)** <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)	기타(의료기기)
신청일자	2022.01.25.	2022.01.25.	2022.01.25.	2022.01.25.	2022.01.25.	2022.01.25.	2022.01.25.
보완요청 일자	2022.07.13.	2022.07.13.	(1차)2023.02.14. (2차)2023.07.19.	2022.05.04.	2022.07.12.	2022.05.11.	2022.02.21.
보완접수 일자	2023.03.13.	2023.03.13.	(1차)2023.07.07. (2차)2023.07.31.	2023.03.13.	2023.03.13.	2023.03.13.	2023.03.13.
최종처리 일자	2023.08.31.	2023.05.31.	2023.08.04.	2023.04.21.	2023.04.24.	2023.04.21.	2023.03.20.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																	
	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	제4호가목 *단회투여 독성시험은 반복투여 독성시험자료로 갈음																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 아트랄자(트랄로키누맙)는 IL-13을 타켓으로 하는 단클론항체로, 핵심임상결과로 중등도에서 중증 아토피 피부염 (AD) 환자(성인 및 청소년)포함 자료가 제출됨. 신청용량인 300 mg 투여군에서 유의한 피부 염증, 가려움증, 수면장애, 통증의 개선이 관찰되었으며 장기간 유효성(52주)의 유지를 확인함.
- 건강한 피험자 및 아토피 피부염 환자를 대상으로 하는 임상시험에서 약동학(PopPK) 및 용량/노출-반응 분석 결과 선형적인 용량/노출-반응을 보였으며 약력학적으로 CCL17 및 페리오스틴(Th2 마커) 및 IL-22(Th22 마커)는 AD와 관련이 있으며, 이러한 바이오마커의 수준은 질병 중증도와 상관관계가 있고 치료에 대한 반응을 따르는 것으로 나타남. Tralokinumab 치료는 4주차(평가 첫 번째)에 CCL17, 페리오스틴 및 IL-22의 혈청 수준을 감소시켰고, 16주차에 추가 감소가 관찰됨. tralokinumab 치료에 의한 주요 AD 관련 전신 염증 마커의 감소는 AD 치료에서 IL-14 중화의 효과를 확인함.
- IGA 0 또는 1, EASI75 포함한 유효성 평가변수에 대한 반응률은 300mg 2주 1회/ 4주 1회 용량 모두에서 지속적으로 투여 시 52주간 대체로 안정적이었음. 따라서 300mg 2주 1회 용량은 AD에서 아트랄자에 대한 주요 권장 용량으로 권장되지만, 4주 1회 용량도 일부 환자들에서 장기 투여 용량으로 제공할 수 있음.
- 안전성 관련 내약성이 좋은 편이었고, 약물이상반응은 주사부위 반응 및 감염(호산구 증가, 눈 장애, 상기도 감염)이었으나, 심각성이 경미하거나 중증도이며 일시적이었음.

[약어 및 정의]

- AD : 아토피 피부염
- CAT-354 : Tralokinumab
- IL-13 : 인터루킨 13
- IL-13R : IL-13 수용체
- IGA : 조사자 글로벌 평가
- IGA 0/1 : IGA 척도에서 명확하거나 거의 명확한 점수
- EASI : 습진부위 및 중증도 지수
- EASI-75 : EASI 점수의 최소 75% 감소(피부면적 75% 감소의미)
- TCS : 국소 코르티코스테로이드

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 트랄로키누맙은 IL-13 수용체와의 상호작용을 억제하여 IL-13 사이토카인을 특이적으로 중화시키는 완전 인간 IgG4 단일클론 항체이다. 트랄로키누맙은 인간 인터루킨-13(IL-13)에 특이적으로 결합하고 IL-13과 IL-13Rα1 및 IL-13Rα2의 상호작용을 차단한다. IL-4 및 IL-13은 아토피 피부염에서 염증 반응에 관여하는 주요 제2형 사이토카인이다.
- 트랄로키누맙은 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피피부염이 있는 성인 및 청소년 환자의 치료를 위해 사용하도록 되어 있다. 트랄로키누맙은

단독으로 또는 국소치료제와 병용으로 투여한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- IL-13과 IL-13Rα1의 결합은 IL-4Rα와의 이종이량체화를 유도함. 이 이량체화는 STAT-6의 인산화를 담당하는 JAK1 및 TYK2를 활성화함. 인산화된 STAT-6은 이량체화되어 세포질에서 핵으로 이동하여 유전자 전사를 활성화함. IL-13은 또한 IL-13Rα2 사슬에 결합할 수 있음.
- IL-13은 유형-2 면역 반응의 잘 알려진 사이토카인이며 AD의 발병기전에 중요한 역할을 하는 많은 세포 유형에 영향을 미침. IL-13은 주로 Th2 세포와 선천성 림프구 2(ILC2) 세포에서 생성되지만 다른 유형의 면역 세포에서도 생성될 수 있음(Hijnen et al, 2013; Salimi et al, 2013; Mashiko et al, 2017). IL-13 수용체는 비면역 세포와 면역 세포 모두에서 많은 세포 유형에서 발현되지만 T 세포는 아님. 표적 세포에 대한 IL-13의 작용은 AD의 병인을 유발하는 표피 장벽 파괴, 알레르겐 반응성 및 염증을 초래함. IL-13의 발현은 관련되지 않은 피부 및 건강한 대조군의 피부에 비해 AD의 급성 및 만성 병변 모두에서 증가되어 있으며 질병의 중증도와도 관련된 인자임.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **아토피 피부염**

(질환개요)

- AD은 선진국에서 가장 흔한 염증성 피부 질환임. 질병의 발병은 일반적으로 어린 시절에 보고되지만 성인의 유병률은 약간의 감소 경향에도 불구하고 여전히 높음. 성인 4명 중 약 1명이 성인기에 발병한다고 보고됨. 유병률은 지역마다 다름. 수정된 UK Working Party의 AD 정의를 사용한 웹 기반 설문조사에서 성인의 1년 AD 유병률은 일본에서 4.3%, 캐나다에서 8.1%, 유럽에서 9.4%, 미국의 11.9%로 보고됨. 미국 인구조사국의 데이터를 사용하여 조정된 표본 가중치를 생성한 유사한 웹 기반 설문조사에서 성인 미국 모집단에 대한 AD의 1년 유병률은 7.3%로 추정되었음. 중등도에서 중증 AD의 질병 증상은 심한 소양증, 건조증, 재발성 습진성 피부 병변임. 이러한 증상은 환자의 이환율, 삶의 질, 심리적 웰빙 및 업무 생산성에 중대한 영향을 미침. 전 세계 인구 수준에서 AD은 가장 영향력 있는 피부 질환으로 분류되어 수년 동안 상당한 질병 부담을 안고 있음. AD의 병인은 유전적 소인, 환경, 피부 장벽 기능 장애 및 면역 조절 장애 사이의 복잡한 상호 작용임. 면역 조절 장애는 주로 Th2 유래 사이토카인, 특히 IL-13의 증가된 수준과 함께 AD 피부 병변에서 풍부하게 발견될 수 있는 Th2 림프구에 의해 주도됨. IL-13은 AD에서 변경된 면역 반응에서 중요한 역할을 하는 사이토카인임.

(현재 사용가능한 치료법)

- 현재 AD 치료에 사용할 수 있는 유일한 선택적 면역조절 생물학적 요법은 듀피젠트(dupilumab)이며 두필루맙은 IL-4 및 IL-13에 대한 공유 수용체 성분을 차단하는 단일 클론 항체이며, 국소 요법이 충분하지 않거나 권장되지 않는 중등도에서 중증 AD의 치료에 대해 두필루맙은 2017년 미국과 EU에서 승인되었으며 현재 AD 치료에 사용할 수 있는 유일한 생물학적 제품임. JAK 억제제인 화학합성의약품으로 올루미언트(바리시티닙), 시빈코(아브로시티닙), 린버크(유파다시티닙) 3개의 제품이 전신 요법 대상 성인 환자에서의 중등증 내지 중증 아토피 피부염의 치료제로 허가되어 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역억제기전으로 인한 결막염 등 감염위험성 증가, 백신투여 시 주의

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 수행

- (ECZTRA 2) 전신요법 후보자인 중등도 내지 중증 아토피 피부염 대상자에서 트랄로키누맙 단독요법의 유효성 및 안전성을 평가하는 무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조 제3상 임상시험(2017.8.1. 승인)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 트랄로키누맙
- 일반명 : 트랄로키누맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인
■기타(성상, 순도, 바이오버든, 폴리소르베이트80)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 아세트산나트륨삼수화물, 아세트산, 염화나트륨, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 삼투압, 해제력과 활주력) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40±5℃	원료의약품과 동일 재질의 bag	품질의 대표성이 인정되는 배치로 60개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
중간보존시험	5±3℃		품질의 대표성이 인정되는 배치로 12개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	25±2℃, 60±5% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치로 3개월 이상의 가속시험 자료 제출
가혹시험	40±2℃, 75±5% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치로 3개월의 가혹시험 자료 제출
	산화, 광	-	품질의 대표성이 인정되는 배치로 가혹시험 자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	완제의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치로 36개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	25±2℃, 60±5% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치로 6개월의 가속시험 자료 제출
가속시험	30±2℃, 65±5% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치로 3개월의 가속시험 자료 제출
가혹시험	40±2℃, 75±5% RH		품질의 대표성이 인정되는 배치로 3개월의 가혹시험 자료 제출
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치로 광안정성 시험 자료 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 차광하여 냉장 보관(2-8℃), 제조일로부터 36개월'은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 각 독성시험은 아래 요약표와 같이 제출되었다.
- 본 비임상 시험에서 관련종(사이노몰구스 원숭이 IL-13은 인간 IL-13(Blast, 2018)과 높은 서열 상동성(아미노산 수준에서 95%)을 나타내고 Tralokinumab은 정상 인간 IL-13(IC50= 1.1 nM)과 거의 동등한 효능으로 사이노몰구스 IL-13(IC50=1.7nM)을 중화)인 사이노몰구스 원숭이에서의 시험을 수행하

였음. 다만 국소내성은 자주 사용되어 데이터가 축적된 토끼에서 평가

- 요약표

시험종류		종 및 계통	투여 방법	시험(투여)기간	용량 (mg/kg/week) 및 주요결과 (NOEL(no-observed-effect-levels))	GLP 준수	study #
반복투여 독성시험		Cynomolgus monkey	IV	4주	0, 10, 30, **100** ※ TK study 병행되었음	Y	1348/053
		Cynomolgus monkey	IV	13주	0, 10, 30, **100** ※ TK study 병행되었음	Y	1348/058
		Cynomolgus monkey	IV	26주	0, 10, 30, **100** ※ TK study 병행되었음	Y	509615
		Cynomolgus monkey (male)	SC	4주	(mg/injection) 75, 150, **225** ※ TK study 병행되었음	Y	513066
		Cynomolgus monkey	SC	13주	(mg/injection) 75, 150, 225, **300** ※ TK study 병행되었음	Y	514981
생식·발생 독성시험	수태능	Cynomolgus monkey(male)	SC	13주	(mg/injection) 0, 200, **600 (NOAEL: 무독성량)** ※ TK study 병행되었음	Y	2843-005
	수태능/초기배	Cynomolgus monkey(female)	SC	3회 생리주기 (최대 15회)	(mg/injection) 0, 100, **350 (NOAEL)** ※ TK study 병행되었음	Y	2843-006
	배아/태아 발달	Cynomolgus monkey	IV	GD20-GD48	0, 10, 30, **100 (NOAEL)** ※ TK study 병행되었음	Y	SNBL.200.07
	출생 전후/발달	Cynomolgus monkey	IV	GD20-GD160	0, 30, **100 (NOAEL)** ※ TK study 병행되었음	Y	SNBL.200.15
	출생 전후/발달	Cynomolgus monkey	IV	GD20-22 to GD160	0, 30, **100 (NOAEL)** ※ TK study 병행되었음	Y	20054081
국소내성		NWR (토끼)	SC	단회	투여부위에서의 내약성 좋음	Y	513286
기타독성시험 (교차반응성)		human and cynomolgus monkey tissue	Ex vivo	-	인간 및 원숭이 조직과의 결합 없음 확인	N Y	001/02 530762

- 사이노몰구스 원숭이에서 Tralokinumab의 pivotal 비임상 연구에서 NO(A)EL의 노출 배수

인체 투여량 (mg)	정상 상태에서의 인간 평균값		28-일 연구 IV (1348/053)		13-주 연구 SC (514981)		26-주 연구 IV (509615)		ePPND연구 IV (20054081)	
	Cmax (μg/mL)	AUC0-τ (μg*day/mL)	비율		비율		비율		비율	
			C_{max}	AUC	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
300	90.5	1173	48	16	98	33	37	24	44	17

AUC = 농도-시간 곡선 아래의 면적; Cmax = 최대 관찰 농도; ePPND = 향상된 출생 전후 발달; GD = 임신일;

NOAEL = 관찰된 이상 반응 수준 없음; IV = 정맥내; SC = 피하

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 별도의 단회투여독성시험은 수행되지 않음.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 28일(주 1회 투여) 정맥내 투여 원숭이에 대한 독성 연구 후 28일 회복 기간
- CAT-354: 13주(주 1회 투여) 정맥 투여 독성 연구 13주 무치료 기간의 원숭이 독성
- 13주 무치료 기간의 사이노몰구스 원숭이에 대한 26주 정맥내 독성 연구
- 피하 투여를 사용한 수컷 사이노몰구스 원숭이에서 CAT-354에 대한 독성 가교 연구
- 피하 투여 후 8주 동안 회복된 사이노몰구스 원숭이의 13주 독성 연구

- 반복 투여 연구의 NOEL(no-observed-effect-levels)은 사람에서 2주마다 300mg을 투여한 대상의 노출 범위(AUC)의 16~33배를 제공함. 결론적으로, 이러한 비임상 데이터는 인체 위험에 대한 우려가 낮은 독성 프로파일을 나타냄.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 수행되지 않았음.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- CAT-354: 회복 단계에 있는 사이노몰구스 원숭이에서 피하 투여 암컷 불임 연구
- 13주 회복 단계가 있는 사이노몰구스 원숭이에서 13주 피하 투여 수컷 불임 연구

- 수태능에 대한 평가는 성적으로 성숙한 사이노몰구스 수컷에게 13주 동안 최대 600mg/동물/주 SC를 투여하고 성적으로 성숙한 암컷에게 최소 3회의 월경 주기 동안 최대 350mg/동물/주를 투여하였을 때, 수컷 생식 관련 이상반응(부고환 정자 운동성, 유세포 분석 분석된 고환조직, 고환 크기 또는 정액평가, 사정무게, 정자수, 정자 운동성 및 형태포함), 및 암컷 생식 관련 이상반응(월경 주기 및 장기 무게(난소, 자궁경부 및 질) 포함), 육안분석 및 현미경 분석(난소, 자궁경부, 질, 요관 및 방광)에서 각각 최대 용량에서 NOAEL 결정됨.

4.2.4.2. 배・태자발생시험

- 예비 배태자 발생 연구와 2개의 발달 관련 출생 전후 연구에서 최대 100mg/kg/주 IV를 투여한 사이노몰구스 원숭이에서 수행시 최대 용량에서 NOAEL 결정됨.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 임신한 Cynomolgus 원숭이에서 6개월 산후 평가기간이 포함된 독성시험이 수행됨. GD20일 째에 시작하여 분만 GD160까지 0, 30, 100mg/kg/week SC로 매 주 투여됨. 모체 독성은 확인되지 않았고, F1 신생아에서 임상 관찰, 기능 및 형태학적 발달, 안과 소견, 장기 중량, 골격 평가(말기 x-선에 의한) 및 육안 검사에서 Tralokinumab 관련 이상 반응은 없었음. 이상 반응이 확인되지 않았기 때문에, 모체 동물 및 F1 신생아에 대한 무독성량(NOAEL)은 최고 용량인 100mg/kg으로 결정되었으며, 이는 모체의 GD 153 Cmax가 4,001ug/mL이고 유아 PND7 Tralokinumab 노출이 1,263ug/mL로 나타남.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 소아가 포함된 임상시험을 실시함에 따라 청소년 신청 효능·효과와 관련하여 청소년기 독성 시험 등의 별도의 독성학적 평가가 요구되지 않음(듀피젠트의 경우도 청소년 추가시 별도 발육기 동물독성시험 미제출 인정).

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 수행되지 않았음.
  - 해당제품은 설치류 IL-13과 반응성 없고, 원숭이에서는 윤리적으로 허용되지 않아 면제. 특히 예상 인간 노출의 16~33배를 초과하는 노출에서 최대 26주 동안 원숭이에게 투여시 조직 증식 또는 형성 이상, 장기 중량 증가, 세포 증식 또는 림프 증식 변화와 같은 발암 위험 증가 없었음.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 인간과 사이노몰구스 원숭이의 조직 교차 반응성 시험이 수행되었음. 트랄로키누맙 형광화(CAT-354 FITC: 플루오레세인 아이소싸이오사이아네이트 표지)표지자와 인간 조직에 적용(0, 100, 250 및 500ng/mL)한 뒤 검출한 결과 정상적인 인간 조직에서 트랄로키누맙 특이적인 결합은 확인되지 않음.
- 독성동태학 시험은 별도로 수행되지 않고 반복투여독성시험에서 추가로 확인됨.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 트랄로키누맙에 대한 독성시험 결과, 모든 시험에서 최대 투여 농도까지 특별한 임상적 징후는 확인되지 않음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 약리시험자료로 총 35건의 결과보고서가 제출되었고 이들 시험은 *in vitro* 시험 9건 및 *in vivo* 5건의 시험을 포함한다. 약동학적 시험에 대한 자료가 분석법 밸리데이션 결과보고서 총 10건과 흡수시험(TK)에 대한 총 11건의 결과보고서가 제출되었다. 추가로 기타 약리시험에 대한 자료 1건이 제출되었다.
- 별도의 안전성 약리시험이 수행되지는 않았으나 심혈관, 호흡계 및 중추신경계(CNS)에 대한 평가가 반복투여 GLP 시험의 일부로 수행되었다.

5.2. 효력시험

[표 1] 효력시험성적 요약

(1) 1차 효력시험 - 시험관 내 시험					
시험번호	**시험 목적**	**시험계**	**투여방법**	**용량**	**시험성적**
CAT354Rp006	tralokinumab 의 생물학적 특성 평가	BIAcore, TF-1 증식 검정, HDLM-2 증식 검정, 정상 인간 폐 섬유아세포 검정 및 인간 제대 정맥 내피 세포 검정	*In vitro*	N/A	Tralokinumab: - 높은 친화력으로 IL-13에 결합(KD = 165 pM) - TF-1 세포 증식 분석에서 세균 유래 인간 IL-13(IC50 = 0.37 nM)의 효과를 중화하지만 마우스 IL-13은 중화하지 않고, 바큘로바이러스 유래 인간 IL-13(IC50 = 1.1 nM), 인간 IL-13(Q130R) 변이체(IC50 = 1.6 nM), 시노몰구스 원숭이 IL-13(IC50 = 1.7 nM) 의 효과를 거의 동등한 효력으로 중화 - HDLM-2 세포주에서 내인성 인간 IL-13 유도 증식을 용량 의존적으로 억제 (IC50 = 4.4 nM) - 인간 IL-13에 반응하여 NHLF로부터 eotaxin-1의 방출을 용량 의존적으로 억제(IC50 = 0.27 nM) - HUVEC에 대한 VCAM-1의 IL-13 유도 상향조절을 용량 의존적으로 억제(IC50 = 0.37 nM) - VCAM-1 HUVEC 분석에서 IL-4 또는 IL 1β의 생리활성을 중화시키지 않음
RIA354-049 Popovic2017	Tralokinumab의 구조, 돌연변이 및 친화성	BIAcore; HTRF 분석; 단백질 결정화; 단백질 구조 솔루션	*In vitro*	N/A	Tralokinumab: - 높은 친화력으로 IL-13에 결합(KD = 58 pM) - IL-13이 IL-13Rα1 및 IL-13Rα2에 결합하는 것을 억제
REP-HND-2019-02	인간 표피 각질세포에서 IL-13 유도 염증 매개체에 대한 Tralokinumab의 효과	1차 인간 표피 각질세포	*In vitro*	≤ 30 nM	Tralokinumab: - 용량 의존적으로 IL-13에 의해 유도된 CCL2(IC50 = 201pM), CCL26(IC50 = 189pM), NTRK1(IC50 = 268pM), IL13RA2(IC50 = 367pM)의 유전자 발현을 억제하지만, IL-4에 의한 것은 아님 - IL-13에 의해 유도되지만 IL-4에 의해 유도되지 않는 CCL-2/MCP-1(IC50 = 217 pM)의 용량 의존적 분비 억제. - IgG4 이소타입 대조군 항체는 CCL2, CCL26, NTRK1, IL13RA2의 IL-13 유도 유전자 발현 및 CCL-2/MCP-1의 분비에 영향을 미치지 않음
REP-HND-2019-03	인간 표피 각질형성세포에서 피부 장벽 마커의 IL-13 유도 조절에 대한 tralokinumab의 효과	In vitro에서 분화된 1차 인간 표피 각질세포	*In vitro*	≤ 200 nM	Tralokinumab: - 용량 의존적으로 FLG(IC50 = 19.1 nM), FLG2(IC50 = 16.4 nM), LOR(IC50 = 16.0 nM 및 13.3 nM), ELOVL3(IC50= 16.2 nA13(.5 DEFB4) 매개)의 하향 조절은 억제 IL-13에 의한 것이지만 IL-4에 의한 것은 아님 - IgG4 이소타입 대조군 항체는 FLG, FLG2, LOR, ELOVL3 및 DEFB4A의 IL-13 매개 유전자 발현에 영향을 미치지 않음
REP-HND-2019-04	인간 진피 섬유아세포에서 IL-13 유도 염증 매개체에 대한 tralokinumab의 효과	1차 인간 진피 섬유아세포	*In vitro*	≤ 30 nM	- 용량 의존적으로 IL-13에 의해 유도된 CCL2(IC50 = 315pM), CCL11(IC50 = 112pM) 및 POSTN(IC50 = 241pM)의 유전자 발현을 억제하지만 IL-4에 의해 유도되지 않음 - IL-13에 의해 유도되지만 IL-4에 의해 유도되지 않는 CCL-2/MCP-1(IC50 = 336 pM)의 용량 의존적 분비 억제 - IgG4 이소타입 대조군 항체는 CCL2, CCL11, POSTN의 IL-13 유도 유전자 발현 및 CCL-2/MCP-1의 분비에 영향을 미치지 않음
CAT354Rp025	기관지 평활근에서 히스타민 유도 Ca2+ 신호의 강화에 대한	1차 인간 기관지 평활근 세포	*In vitro*	67 nM	- IL-13 또는 IL-4로 1차 인간 기관지 평활근 세포를 전처리하면 수축 작용제 히스타민에 대한 세포의 Ca2+ 신호 전달 반응이 크게 향상

	tralokinumab의 효과				시험된 단일 항체 농도(67 nM)에서 tralokinumab은 IL-13에 의해 유도되지만 IL-4에 의해 유도되지 않은 Ca2+ 신호전달 반응의 강화를 유의하게 억제 - CAT-001은 IL-13 또는 IL-4에 의해 유도된 Ca2+ 신호전달 반응의 강화를 억제하지 않음
CAT354Rp029	IgE 클래스 전환에 대한 tralokinumab의 효과	정제된 인간 말초B 세포	*In vitro*	≤ 67 nM	- B 세포는 IL-13 및 IL-4에 대한 용량 의존적 IgE 반응을 나타냄 - Tralokinumab은 IL-13(IC50 = 1.8 nM)에 의해 유도된 IgE 생성을 용량 의존적으로 중화했지만, IL-4에 의한 것은 아님 - CAT-001은 IL-13 또는 IL-4에 의해 유도된 IgE 생성에 영향을 미치지 않음
CAT354Rp039	인간 PBMC의 표면에서 IL 13 유도된 CD23 발현의 상향조절에 대한 tralokinumab의 효과	인간 말초 혈액 단핵 세포	*In vitro*	≤ 30 nM	- 0.1nM의 IC50으로, 인간 PBMC에서 IL-13 유도 CD23 발현을 용량 의존적으로 억제 - IL-4로 유도된 CD23 발현을 억제할 수 없음 - CAT-001은 IL-13 또는 IL-4 유도 CD23 발현을 억제하지 않음
CAT354Rp042	호산구 형태 변화를 유도하는 IL-13, TNF-α 및 TGF β1 공동 자극된 폐 섬유아세포 배지의 능력에 대한 tralokinumab의 효과	인간의 연막에서 정제된 과립구	*In vitro*	≤ 875 nM	- 조건 배지는 호산구 모양 변화를 유도. 조건 배지에서 eotaxin-1의 농도는 9.6 nM이었고 원래의 자극제에 tralokinumab의 농도를 증가시키면서 용량 의존적으로 감소(IC50 = 32.4 nM). Tralokinumab은 호산구 모양 변화를 억제함(IC50 = 14 nM).

(2) 1차 효력시험 - 생체 내 시험

시험 항목	시험목적	동물종	투여방법	용량	그룹별 성별 및 번호	시험성적
CAT354Rp037	마우스 공기주머니 모델에서 인간 IL 13 유도 염증에 대한 tralokinumab의 효과	BALB/C 암컷 마우스	A) PBS, tralokinumab 또는 CAT 251(무항체), rhuIL 13과 동시에 IPO B) PBS, tralokinumab, 또는 CAT 251(무 항체), rhuIL 13 IPO 30분 전 IV	A) tralokinumab: 2, 20, 또는 200μg CAT-251: 200μg; 및 rhIL-13: 2μg B) tralokinumab: 1, 10, 또는 30 mg/kg; CAT 251: 30 mg/kg; 및 rhuIL-13:2 μg	100 마리의 동물; 50개 블록 2개; 그룹당 10마리	-공기 주머니에 주입된 rhuIL-13은 대조군 동물과 비교하여 시험 24시간 후 총 백혈구 및 호산구의 침윤을 유의하게 증가시킴 -IPO 또는 IV를 투여한 Tralokinumab은 IL-13에 의해 유도된 공기 주머니의 총 백혈구 및 호산구 침윤을 의존적으로 억제함. -CAT-251은 공기 주머니 침투에 영향을 미치지 않음
CAT354Rp043	rhuIL-13의 기관내 투여에 의해 유도된 AHR 및 폐 염증에 대한 tralokinumab의 효과	BALB/C 수 컷 마우스	두 그룹은 rhuIL 13의 기관 내 투여 24시간 전에 tralokinumab 또는 CAT-001 IP를 투여받음 한 그룹은 rhuIL 13을 기관 내로 투여받음. 그리고 한 그룹은 기관 내로 식염수 투여.	Tralokinumab: 1 mg/kg; CAT-001: 1 mg/kg; 및 rhuIL-13: 25 μg	32 수컷; 그룹당 8마리	- 25μg rhuIL-13의 기관 내 투여는 AHR, 폐 염증 및 잔 세포 화생을 유도함 - CAT-001이 아닌 tralokinumab을 사용한 전처리는 AHR 및 BAL 호산구 증가증을 유의하게 감소시킴.
CAT354Rp033	시노몰구스 원숭이 항원 공격 모델에서 tralokinumab의 효과	Ascaris suum-민감성 성체 사이노몰구스 원숭이	1상: 1일, 10일 및 13일에 기관지폐포 세척. 9일째에 동물에 항원을 챌린지 2상: 모든 동물이 1일, 5일 및 9일에 tralokinumab의 정맥내 주입을 받은 것을 제외하고는 1상과 동일	1 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg 또는 플라시보	22 마리 수컷 및 2 마리 암컷	-Tralokinumab은 시험된 모든 용량에서 단일 알레르겐 공격에 의해 유도된 혈액 또는 BAL 호산구 증가증을 억제하지 않음 - Tralokinumab은 고용량으로 투여되었고 BAL에서 용량 의존적 존재로 입증된 바와 같이 폐에 분포됨 - IL-13 유전자 발현은 알레르겐 공격 시 유도(단백질 수준은 측정되지 않음). - 효과가 나타나지 않는 가장 가능성 있는 이유는 IL-13이

						단일 알레르겐 챌린지에 의해 유도된 세포 반응에서 중요한 역할을 하지 않아서임
CAT354Rp034	알레르기성 사이노몰구스 원숭이에서 tralokinumab의 단일 용량 약동학	*Ascaris suum*-민감성 사이노몰구스 원숭이	i.v.	Tralokinumab: 10 mg/kg	2마리 수컷, 2마리 암컷	-IgE의 총 혈청 수준은 기준선, 15분, 2시간, 8시간 및 투여 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21 및 28일에 측정됨 -Tralokinumab은 기준선 IgE 수준이 높은 암컷(1209 및 449ng/mL)에서 투여 후 7일까지 총 혈청 IgE 수준을 60% 억제함 -Tralokinumab은 기준선 IgE 수준(60 및 67ng/mL)이 낮은 수컷의 혈청 IgE 수준을 감소시키지 않음
CAT354Rp038	사이노몰구스 원숭이 항원 공격 모델에서 AHR 및 폐염증에 대한 tralokinumab의 효과	*Ascaris suum*-민감성 사이노몰구스 원숭이	1단계: 1일 및 11일에 IV 히스타민 챌린지; 9일 및 10일에 항원 챌린지 2 단계: 1일 및 11일에 IV 히스타민 챌린지; 9일 및 10일에 항원 챌린지; 1일, 5일 및 9일에 IV CAT-354	Tralokinumab: 30 mg/kg	20 마리 수컷, 7 마리 암컷	Tralokinumab: - PC30으로 측정한 유의미하지 않은 AHR 억제 - RL AUC로 측정한 억제된 AHR($p < 0.05$) - 억제된 항원 프라이밍($p < 0.01$) - 억제된 호산구($p < 0.05$) 및 전체 세포($p < 0.05$), BAL로의 대식세포, 림프구 또는 비만 세포 유입은 억제되지 않음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- GLP 기관에서 사이노몰구스 원숭이 및 마우스에 수행된 반복투여독성시험의 일부로 안전성약리시험이 수행됨.

시험 번호	평가된 기관계	종/계통	투여 방법	용량	그룹별 동물 번호	관련 독성	GLP
1348/053	심혈관(ECG), 호흡기/신경행동(임상 관찰)	사이노몰구스 원숭이	i.v.	0, 10, 30 및 100mg/kg/주	3M+3F 메인, 2M+2F 회복	없음	GLP
1348/058	심혈관(ECG), 호흡기/신경행동(임상 관찰)	사이노몰구스 원숭이	i.v.	0, 10, 30 및 100mg/kg/주	3M+3F 메인, 2M+2F 회복	없음	GLP
509615	심혈관(ECG), 호흡기/신경행동(임상 관찰)	사이노몰구스 원숭이	i.v.	0, 10, 30 및 100mg/kg/주	4M+4F 메인, 3M+3F 회복	없음	GLP
513066	심혈관(ECG), 호흡기/신경행동(임상 관찰)	사이노몰구스 원숭이	s.c.	75, 150 및 225 mg/동물/주(각각 26.8-30.0, 53.6-62.5 또는 90.0-107.1 mg/kg)	3M	없음	GLP
514981	심혈관(ECG), 호흡기/신경행동(임상 관찰)	사이노몰구스 원숭이	s.c.	0, 75, 150 및 300 mg/동물/주(각각 0.0, 24.2-34.0, 48.4-68.2 또는 96.8-136.4 mg/kg)	3M+3F 메인, 3M+3F 회복	없음	GLP
20054081	심혈관(심박수), CNS(신경행동 시험 전지)	새끼 사이노몰구스 원숭이	i.v. (모성 노출)	0, 30 및 100mg/kg/주 GD 20-GD160	16 - 17 출생(live births)/그룹	없음	GLP

M = 수컷, F = 암컷, sc. = 피하, i.v. = 정맥 주사, GD = 임신일

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 분석방법과 밸리데이션 보고서 총 10건과 흡수시험(TK포함) 결과 총 11건 제출됨.

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서 (CTD 4.2.2.1)

- 확인함.

연구 제목 연구 번호	검증 제목	검증 분석 번호 (위치 M4.2.2.1)	GLP
28일(주 1회 투여) 사이노몰구스 원숭이에 대한 IV 투여 독성 연구 후 28일 회복 기간 Covance 연구 1348/053(M4.2.3.2)	TK: ELISA(효소 결합 면역흡착 분석)를 사용하여 영장류 혈청 샘플에서 CAT-354 검출 방법 검증	1348/056	GLP
13주(주 1회 투여) 사이노몰구스 원숭이에 대한 IV 투여 독성 연구 후 13주의 회복 기간 Covance 연구1348/058 (M4.2.3.2)	TK: ELISA(효소 결합 면역흡착 분석)를 사용하여 영장류 혈청 샘플에서 CAT-354 검출 방법 검증	1348/056	GLP
	ADA: ELISA(효소 결합 면역흡착 분석)를 사용하여 사이노몰구스(영장류) 혈청 샘플에서 항-CAT-354 검출 방법 검증	1348/063	
26주(주 1회 투여) 사이노몰구스 원숭이에 대한 IV 투여 독성 연구 후 13주의 회복 기간 CRL 연구 509615 (M4.2.3.2)	TK: ELISA(효소 결합 면역흡착 분석)를 사용하여 영장류 혈청 샘플에서 유리 CAT-354 검출 방법 검증	1348/077	GLP
	ADA: ELISA 분석. ADA 분석의 이 단계에서 GLP 준수가 기록되지 않았습니다. 샘플 분석 보고서에 따르면 민감도는 Covance ADA 검증 동안 설정된 민감도와 유사(보고서 1348/063).		
28일(주 1회 투여) 사이노몰구스 원숭이에 대한 SC 투여 독성 연구 CRL 연구 513066 (M4.2.3.2)	TK: 영장류 혈청에서 CAT-354 측정을 위한 자이로랩 분석 검증	HFL101132/1	GLP
13주(주 1회 투여) SC 투여 사이노몰구스 원숭이에 대한 독성 연구 후 8주 회복 기간 CRL 연구 514981 (M4.2.3.2)	TK: 영장류 혈청에서 CAT-354 측정을 위한 자이로랩 분석 검증	HFL101132/1	GLP
	ADA: 1. 사이노몰구스 원숭이 혈청에서 CAT-354에 대한 원숭이 항 인간 항체의 선별 검출을 위한 전기화학발광 방법의 검증 2.정상 원숭이 혈청에서 CAT-354에 대한 원숭이 항 인간 항체 확인을 위한 전기 화학 발광법의 검증	V-IM-0022 and V-IM-0036	
13주 회복기의 사이노몰구스 원숭이에서 13주 SC 투여 수컷 번식능력 연구 Covance 연구 2843-005 (M4.2.3.5.1)	TK: 영장류 혈청에서 CAT-354 측정을 위한 자이로랩 분석 검증	HFL101132/1	GLP
	ADA: 사이노몰구스 원숭이 혈청에서 CAT-354에 대한 원숭이 항인간 항체의 선별 검출을 위한 전기 화학 발광법의 검증	V-IM-0022	
회복기에 있는 사이노몰구스 원숭이의 SC 투여 암컷 번식능력 연구 Covance 연구 2843-006 (M4.2.3.5.1)	TK: 영장류 혈청에서 CAT-354 측정을 위한 자이로랩 분석 검증	HFL101132/1	GLP
	ADA: 사이노몰구스 원숭이 혈청에서 CAT-354에 대한 원숭이 항 인간 항체의 선별 검출을 위한 전기 화학 발광법의 검증	V-IM-0022	
임신한 사이노몰구스 원숭이에 IV 주사로 투여된 CAT-354의 예비 배태자 발달 독성 연구 연구 SNBL.200.07 (M4.2.3.5.2)	TK: 효소 결합 면역 흡착 분석법(ELISA)을 사용하여 사이노몰구스 원숭이 혈청에서 CAT-354의 정량적 측정을 위한 방법 검증 보고서	AR2173	GLP
	ADA: AstraZeneca Hayward의 산모 혈청에서 원숭이 항-인간 항체 수준 측정은 적격한 ECL 기반 분석을 사용하여 수행되었으며 GLP에 대해 수행되지 않았습니다.		
임신한 사이노몰구스 원숭이에게 IV 주사로 매주 투여할 때 출생 전후 발달에 대한 CAT-354의 효과 평가 연구 SNBL.200.15 (M4.2.3.5.3)	TK: 효소 결합 면역흡착 분석법(ELISA)을 사용하여 사이노몰구스 원숭이 혈청에서 CAT-354의 정량적 측정을 위한 방법 검증 보고서	AR2173	GLP
	ADA: 사이노몰구스 원숭이 혈청에서 CAT-354에 대한 원숭이 항인간 항체의 선별 검출을 위한 전기화학발광 방법의 검증	V-IM-0022	

연구 제목 연구 번호	검증 제목	검증 분석 번호 (위치 M4.2.2.1)	GLP
6개월 산후 평가를 통해 임신한 사이노몰구스 원숭이에서 정맥 주사로 투여된 CAT-354의 산전 독성 강화. Charles River 연구 20054081 (M4.2.3.5.3)	TK: 효소 결합 면역흡착 분석법(ELISA)을 사용하여 사이노몰구스 원숭이 혈청에서 CAT-354의 정량적 측정을 위한 방법 검증 보고서	AR5966	GLP
	ADA: Medlmmune, 319 North Bernardo Avenue Mountain View, CA 94043에서 산모 혈청의 원숭이 항-인간 항체 수준 측정.	V-IM-0022 and V-IM-0022 Addendum#1	

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2) - 2.6.4 참조

[관련동물종: 사이노몰구스 원숭이에서 실시]

(정맥투여)

- Tralokinumab은 원숭이의 일반적인 IgG CL에 가까운 5.52mL/day/kg의 전신 클리어런스(CL)로 10.8일의 제거 t1/2를 보였습니다. 분포 용적(Vz)은 85.0mL/kg으로 최소에서 중간 정도의 혈관 외 분포를 나타냄. (M4.2.1.1 연구 CAT354Rp034)
- Tralokinumab의 노출 값은 첫 번째 및 네 번째 용량 후 10~100mg/kg 용량 범위에 걸쳐 용량에 비례하여 증가. 100 mg/kg 용량 그룹에서 결정된 네 번째 용량 이후의 제거 t1/2는 약 6.7일 (M4.2.3.2 연구 1348/053)
- 13주 동안 Tralokinumab을 주 1회 IV 투여한 후 Cmax 및 AUC 값은 10 ~ 100 mg/kg 용량 범위에 걸쳐 용량에 비례하여 대략적으로 증가함. Tralokinumab TK에서 뚜렷한 성별 차이는 관찰되지 않음. 26마리의 치료된 동물 중 4마리가 회복 단계에서 ADA를 개발 (M4.2.3.2 연구 1348/058)
- 10 ~ 100 mg/kg의 용량 범위에 걸쳐 26주 동안 tralokinumab을 주 1회 IV 투여한 후 노출 값은 용량에 비례하여 대략적으로 증가함. 수컷과 암컷 동물 간에 Tralokinumab TK에서 눈에 띄는 차이가 관찰되지 않음. (M4.2.3.2 연구 509615).
- GD 48 ~ GD 55(AUC48-55) 기간 동안 어미에서 Cmax 및 AUC에 의한 전신 노출은 항체 PK 특성의 선형성을 반영하여 용량 증가에 따라 용량 비례 방식으로 증가. 어떤 동물에서도 ADA 반응이 검출되지 않았음. (M4.2.3.5.2 연구 SNBL.200.07)
- Tralokinumab은 F1 신생아의 혈청에서 해당 모체 동물에서 측정된 수치와 비슷하거나 초과하는 수준으로 검출되었고 이는 예비 배태자 발달 독성 M4.4.2.3.5.2 SNBL.200.07 연구 에서 모체 순환계에서 태아 순환계로의 관찰된 Tralokinumab 태반 전이와 일치하는 결과임(M4.2.3.5.3 연구 SNBL.200.15). 100 mg/kg 그룹의 한 모체 동물은 치료 기간 동안 ADA가 발생했으나 관찰된 Tralokinumab 노출은 영향을 받지 않음.
- Tralokinumab은 F1 신생아의 혈청에서 해당 모체 동물에서 측정된 수치를 다시 초과하는 수준으로 검출됨(M4.2.3.5.3 연구 20054081). Tralokinumab은 일반적으로 출생일(BD) 91까지 유아 원숭이에서 검출 가능했지만 일반적으로 BD180 ± 2의 검출 한계 미만임. ADA 양성 샘플은 대조군을 포함한 모든 그룹에서 유사한 낮은 발병률로 산모 동물과 유아에서 발생했음; 발생률은 두 Tralokinumab 투여군(30 및 100 mg/kg/주)에서 동물에서 유사. 검출된 ADA는 Tralokinumab에 노출된 모체 동물 또는 유아에서 관찰된 약물 노출에 영향을 미치지 않는 것으로 나타남.

(피하 투여)

- Tralokinumab은 1~8일 및 22~28일 동안 Cmax 및 AUC의 용량 비례 증가로 입증된 선형 PK를 나타냄. (M4.2.3.2 연구 513066)
- 75 ~ 300 mg 용량 범위에 걸쳐 매주 tralokinumab을 SC 투여한 후 노출은 용량 그룹에 걸쳐 비례적으로 용량을 증가시켰으며, 성별에 따른 유의한 노출 차이는 관찰되지 않았음. ADA 양성으로 밝혀진 동물에서 ADA의 존재는 관찰된 Tralokinumab 노출에 영향을 미치지 않았음. (M4.2.3.2 연구 514981)
- Tralokinumab을 매주 SC 투여한 후, 성적으로 성숙한 사이노몰구스 원숭이에서 200 및 600 mg SC 용량 그룹에서 1차 및 14차 용량 후 0시부터 7일째(AUC$_\tau$)까지의 노출이 용량-비례적으로 증가하는 것보다 약간 적게 증가함. 평균 농도의 관찰은 사이노몰구스 원숭이에서 9차 Tralokinumab 용량에 의해 정상 상태에 도달했음을 나타냄. 확인된 ADA는 감지되지 않음. (M4.2.3.5.1 연구 2843-005)
- 매주 SC 투여 후 대조군에서 Tralokinumab의 혈청 농도는 모든 시점에서 정량 한계(BLQ) 미만임. 첫 번째 Tralokinumab 투여 후, 노출은 대략적으로 용량에 비례. 제거 및 반감기는 말기 단계의 데이터가 충분하지 않기 때문에 이 투여 시점에서 추정되지 않았음. 5차, 9차 및 12차 Tralokinumab 용량 이전에 측정된 평균 농도의 관찰은 암컷 사이노몰구스 원숭이에서 9차 용량에 의해 정상 상태에 도달했음을 나타냄. 단 1마리의 동물(350mg 용량, 투여 전 2일째)만이 ADA에 대해 양성 반응을 보였음. 이 동물에 대한 다른 모든 시점이 ADA에 대해 음성으로 시험되었으므로 이것은 위양성일 가능성이 있음. (M4.2.3.5.1 연구 2843-006)

5.4.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 분포 용적(Vz)은 단일 정맥내 투여 후 85.0mL/kg이었고, 이는 최소 내지 중등도의 혈관 외 분포를 나타냄(M4.2.1.1 연구 CAT354Rp034). Tralokinumab은 가용성 사이토카인을 표적으로 하는 IgG4 항체에 대해 예상되는 약동학적 움직임을 보여줌. 이러한 이유로 표적장기 독성이 없기 때문에 특정 조직 분포 연구는 관련성이 없는 것으로 간주

5.4.4. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 수행되지 않았음. (단백질 분해기전)

5.4.5. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 수행되지 않았음.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 트랄로키누맙은 IL-13 결합을 통해 신호전달 저해, 케모카인 억제 및 IL-13과 receptor 간의 결합 억제를 확인함.
- 트랄로키누맙의 target에 대한 결합능이 유의한 수준이며, 이를 통한 신호 전달 및 2차적 염증 물질의 발현 등에 대한 차단이 가능함을 확인함. *in vivo* 시험결과 염증억제 효과를 확인하였음.
- 안전성 약리의 단독시험은 수행되지 않았으나, 독성과 결합된 사항에서 평가시 특이사항 없었음.

- Tralokinumab은 10 ~ 100mg/kg/주(IV) 및 75 ~ 300mg/동물/주(SC)의 용량 범위에 걸쳐 노출의 용량 비례 증가로 입증된 선형 PK를 나타냈고, 반감기는 SC 투여 후 10.9 - 17.4일(M4.2.3.2 514981, M4.2.3.5.1 2843-005) 및 IV 투여 후 6.7 - 17.4일이었음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 본 허가 민원 신청건은 유럽 허가의 TOC를 제출함.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 9건의 임상시험 자료가 제출됨.

6.3. 생물약제학시험

- 생물약제학 시험으로서 1건의 임상시험이 제출됨. 1상 임상시험이었고, 아토피 피부염에 대한 임상시험에서는 모두 프로세스 5로 생산된 제품이 임상시험용 의약품으로 사용되었음.

6.4. 임상약리시험

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

- [CAT-354-0703, MI-CP224(미국 내 거주 일본인)] 건강한 성인에서의 PK

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 특수한 환자군에서의 공식적인 시험은 실시되지 않음. 따라서 신/간손상 환자에 대한 영향은 명확히 확인되지 않았으나 약동학적 분석 결과에 따라 해당 질환이 노출량에 유의미한 영향을 미치지 않았음을 확인하여 용량 조절은 요구되지 않음으로 결론 내림.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물상호작용(백신투여에 의한)에 대한 평가결과 제출(ECZTRA 4)되었으며, 영향 없음.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 시험 전반에 걸친 약동학 비교

이 섹션에는 PK 데이터를 이용할 수 있는 청소년에 대하여 완료된 2건의 임상 시험(CD-RI-CAT-354-1054 및 ECZTRA 6) 및 성인에 대한 유사한 시험(CAT 354-0703, MI-CP224, ECZTRA 1, ECZTRA 2)의 PK 데이터에 대한 간략하고 설명적인 비교가 포함되어 있음.

CD-RI-CAT-354-1054에서, 기하 평균 Cmax는 50.8 μg/mL(SD: 18.9, n=20)이었고 중앙값 tmax는 트랄로

키누맙 300mg의 단일 SC 투여 후 5일(범위: 3-9일)이었고, 이는 건강한 성인 피험자에서 관찰된 해당 값과 유사함(시험 CAT-354-0703, 초기 M2.7.2 패널 4). Cmax 및 AUC로 평가한 전신 노출은 성인보다 청소년에서 더 높았음. 이는 청소년의 낮은 평균 체중과 관련 있을 가능성이 높음.

CD-RI-CAT-354-1054에서 청소년 피험자의 다른 PK 매개변수는 성인 피험자의 것과 대체로 유사함. ECZTRA 6에서 트랄로키누맙 300mg 그룹의 정상 상태 최저 농도는 성인 피험자인 ECZTRA 1 및 ECZTRA 2를 대상으로 한 트랄로키누맙 3상 단독 요법 시험보다 높았음. 청소년 및 성인 단독 요법 시험에서 16주차에 트랄로키누맙 300mg의 평균 혈청 농도는 다음과 같음.

- ECZTRA 6(M5.3.5.1 ECZTRA 6 CTR 표 11.1) 에서 112.8±39.2 mcg/mL (n=97).
- ECZTRA 1(M5.3.5.1 ECZTRA 1 CTR 부록 표 11.1) 에서 100.0±43.7 mcg/mL (n=602).
- ECZTRA 2(M5.3.5.1 ECZTRA 2 CTR 부록 표 11.1)에서 101.4±42.7 mcg/mL (n=592).

단일 용량 PK에 대해 위에서 언급한 바와 같이, 그 차이는 성인보다 청소년의 낮은 평균 체중과 관련 있을 가능성이 높음. 이는 트랄로키누맙 노출과 체중 사이의 알려진 관계와 일치하며, 체중 증가에 따라 정상 상태 노출 감소

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 시험전반(건강인/아토피 피부염 환자)에 걸친 약력학 비교

  - 혈청 바이오마커 (전신염증인자: Periostin, CCL17, DPP4, IgEc, LDH)

2b상 용량 찾기 시험 D2213C00001과 중추적인 3상 시험 ECZTRA 1에서, Tralokinumab Q2W를 투여받은 대상체는 이미 4주차부터 Th2 관련 혈청 바이오마커 CCL17 및 페리오스틴 수치가 감소했으며, 12주차 또는 16주차에 추가 감소가 있었음. DPP4는 기준선과 비교하여 12주차 또는 16주차에 혈청 농도 중앙값이 증가하여 최소한의 영향만 받았음. 2b상 및 중요한 3상 시험에서, IgE의 혈청 수준은 Tralokinumab을 투여받은 피험자에 비해 Tralokinumab을 투여받은 피험자에서 12주차에 감소한 반면, LDH 수준은 미미하게만 감소했음. IgE 및 LDH에 대한 유사한 패턴이 ECZTRA 5에서 관찰됨.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 신청 적응증에 대한 안전성유효성을 평가한 시험 요약은 다음과 같음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 허가 신청된 아토피 피부염에 대한 핵심임상시험으로 아래 일람표에 기재된 4건의 임상시험이 주요 시험으로 제출되었음.
- 해당 시험은 모두 위약 대조로 수행되었으며 성인에서 3개의 시험 중 두 개의 시험(ECZTRA 1, 2)은 단독요법으로 투여된 동일한 임상디자인으로 대상국가만 차이나며, 나머지 하나의 시험(ECZTRA 3)은 TCS와 병용 투여였음. 12세~18세의 소아 및 청소년에서 단독요법으로서의 효과를 입증하는 시험 결과(ECZTRA 6)임.

• 확증적 (pivotal) 임상시험 요약

시험 번호	시험 설계	대상군 (계획된/무작위배정 또는 배정/노출된/완료된)	주요 포함 기준 및 진단	IMP, 용량, 경로 및 요법(n, 노출된 피험자)	치료기간	결과
ECZTRA 1 (LP0162-1325)	초기 치료 무작위(3:1), 이중 맹검, 위약 대조 다회 투여, 단독 요법 초기 치료 기간은 유지 치료 기간으로 계속되었는데, 여기서 트랄로키누맙 반응자는 재무작위화되고(2:2:1), 위약 반응자는 위약 치료를 계속하고, 무반응자는 공개 라벨에 진입	초기 치료 780/802/798/729 유지 치료 트랄로키누맙 및 위약 반응자 NA/NA/208/133 공개라벨(무반응) NA/NA/563/446	중등도에서 중증 AD가 있는 성인(≥18세), 전신 요법 대상자: - ≥10% BSA의 AD - EASI 점수 ≥12 스크리닝 시 및 기준선에서 ≥16 - IGA 점수 ≥3 - WDP NRS 평균 점수 ≥4	초기 치료 - 트랄로키누맙 300 mg, SCa, Q2W, 600 mg 초기 로딩 후(n=602, 96명 일본인) - 위약 2mL, SCa, Q2W, 4mL 초기 로딩 후(n=196, 31명의 일본인) 유지 치료 트랄로키누맙 반응자b 재무작위화(2:2:1) - 트랄로키누맙 300 mg, SCa, Q2W(n=68) - 트랄로키누맙 300 mg, SCa, Q4Wd(n=76) - 위약 2mL, SCa, Q2W(n=35) 위약 반응자b - 위약 2mL, SCa, Q2W(n=29) 공개 라벨(무반응자) 공개 라벨 트랄로키누맙 300 mg, SCa, Q2W+선택적 TCS(n=563)	초기 치료 16주 유지 관리 및 공개 라벨 치료 +36주 (총 기간: 52주, 마지막 투여 50주차)	1차평가변수 - IGA 0/1 16주차 - 16주차 의 EASI75 위약대비 통계적 우월성 확인 다른 유효성평가변수에서도 우월성 입증 안전성관련 특이사항 없음
ECZTRA 2 (LP0162-1326)		초기 치료 780/794/792/737 유지 치료 트랄로키누맙 및 위약 반응자b NA/NA/257/133 공개라벨(무반응) NA/NA/558/423				1차평가변수 - IGA 0/1 16주차 - 16주차 의 EASI75 위약대비 통계적 우월성 확인 다른 유효성평가변수에서도 우월성 입증 안전성관련 특이사항 없음
ECZTRA 3 (LP0162-1339)	초기 치료 무작위(2:1), 이중 맹검, 위약 대조 다회 투여, 병용 요법 초기 치료 기간은 트랄로키누맙 반응자가 재무작위화되고(1:1), 위약 반응자가 위약 치료를 계속하고, 무반응자가 트랄로키누맙+TCS 치료를 받는 연속 치료 기간으로 계속	초기 치료 369/380/378/355 지속 치료 NA/NA/353/330	중등도에서 중증 AD가 있는 성인(≥18세), 전신 요법 대상자: - ≥10% BSA(SCORAD)의 AD - EASI 점수 ≥12 스크리닝 시 및 기준선에서 ≥16 - IGA 점수 ≥3 - WDP NRS 평균 점수 ≥4	초기 치료 - 트랄로키누맙 300mg, SCa, Q2W+TCS, 600mg 초기 로딩 후(n=252) - 위약 2mL, SCa, Q2W+TCS, 4mL 초기 로딩 후(n=126) 계속 치료 트랄로키누맙 반응자b 재무작위화(1:1) - 트랄로키누맙 300 mg, SCa, Q2W+TCS(n=69) - 트랄로키누맙 300 mg, SCa, Q4Wd+TCS(n=69) 위약 반응자b - 위약 2mL, SCa, Q2W+TCS(n=41) 무반응 - 트랄로키누맙 300mg, SCa, Q2W+TCS(n=174)	초기 치료 16주 계속 치료 +16주 (총 기간: 32주, 마지막 투여 30주차)	1차평가변수 - IGA 0/1 16주차 - 16주차 의 EASI75 위약대비 통계적 우월성 확인 다른 유효성평가변수에서도 우월성 입증 안전성관련 특이사항 없음
ECZTRA 6 (LP0162-1334)	초기 치료 무작위(1:1:1), 이중 맹검, 위약 대조, 병용 그룹, 다기관	294/301/298/273	청소년 (12-17세) 중등도에서 중증 AD, 전신	초기 치료 - 트랄로키누맙 300mg, SCa, Q2W, 600mg 초기 로딩 후	초기 치료 16주	1차평가변수 - IGA 0/1 16주차

)	단독 요법 초기 치료 기간은 트랄로키누맙 반응군을 재무작위화(1:1)하고, 위약 반응군은 위약 치료를 계속하고, 무반응군은 공개 라벨 그룹에 들어가는 유지 치료 기간으로 계속됨.		요법 대상자: - ≥10% BSA의 AD - EASI 점수 ≥12 스크리닝 시 및 기준선에서 ≥16 - IGA 점수 ≥3	- 트랄로키누맙 150mg, SCa, Q2W, 300mg 초기 로딩 후 - 위약 2mL, SCa, Q2W, 4mL 초기 로딩 후 유지 치료 트랄로키누맙 300mg 반응자g 재무작위화(1:1) - 트랄로키누맙 300 mg, SC, Q2W - 트랄로키누맙 300 mg, SC, Q4W 트랄로키누맙 150mg 반응자 재무작위화(1:1) - 트랄로키누맙 150 mg, SC, Q2W - 트랄로키누맙 150 mg, SC, Q4W 위약 반응자 - 위약 2mL, SC, Q2W - 공개라벨(비반응) 공개 라벨 트랄로키누맙 300 mg, SC, Q2W+선택적 TCS	유지 관리 및 공개 라벨 치료 +36주 (총 기간: 52주, 마지막 투여 50주차)	- 16주차 의 EASI75 위약대비 통계적 우월성 확인 다른 유효성평가변수에서도 우월성 입증 안전성관련 특이사항 없음

평가변수	단독요법		병용요법	청소년*(단독요법**) *12~18세
	ECZTRA 1 (N=798)	ECZTRA 2 (N=792)	ECZTRA 3 (N=378)	ECZTRA 6 (N=294)
	치료 차이 (95% CI) p-value	치료 차이 (95% CI) p-value	치료 차이 (95% CI) p-value	치료 차이 (95% CI) p-value
1차 평가변수				
16주차의 IGA 0/1(AD 전체 중증도)	**8.6%** (4.1; 13.1) 0.002	**11.1%** (5.8; 16.4) <0.001	**12.4%** (2.9; 21.9) 0.015	**13.8%** (5.3; 22.3) 0.002
16주차 EASI-75(AD 중증도 및 정도)	**12.1%** (6.5; 17.7) <0.001	**21.6%** (15.8; 27.3) <0.001	**20.2%** (9.8; 30.6) <0.001	**22.0%** (12.0; 32.0) <0.001
2차 평가변수				
16주차에 소양증 NRS에서 기준선에서 ≥4 감소(소양증 중증도)	9.7% (4.4; 15.0) 0.002	15.6% (10.3; 20.9) <0.001	11.3% (0.9; 21.6) 0.037	21.7% (12.3; 31.1) <0.001
16주차에 SCORAD의 기준선으로부터의 변화(AD 중증도 및 범위)	-10.4 points (-14.4; -6.5) <0.001	-14.0 points (-18.0; -10.1) <0.001	-10.9 points (-15.2; -6.6) <0.001	-19.7 points (-27.1; -12.2) <0.001
16주차에 DLQI의 기준선으로부터의 변화(삶의 질)	-2.1 points (-3.4; -0.8) 0.002	-3.9 points (-5.2; -2.6) <0.001	-2.9 points (-4.3; -1.6) <0.001	-2.6 points (-4.5; -0.7) 0.007

[LP0162-1325, ECZTRA 1 및 LP0162-1326, ECZTRA 2] : 성인 단독요법 2

- 임상시험 설계 : 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군. 트랄로키누맙 단독 투여 시의 안전성 유효성 확인 시험
- 주요 선정/제외기준

  베이스라인에서 EASI score ≥ 16점이고(스크리닝시 ≥ 12점) IGA ≥ 3점 해당. BSA ≥ 10% 이상 부위에 AD 병변이 있으며 NRS 평균 점수 중 itch intensity의 최대 점수가 ≥ 4점인 18세 이상의 성인 만성(1년이상 병력) AD 환자로, 환자들은 스크리닝 방문 전 6개월 이내에 국소용 약물 치료에 적절한 반응을 보이지 않거나(TCS로 인한 중요한 잠재적 부작용 등) 그러한 약물에 대한 적절한 후보가 아닌 것으로 판단되는 최근의 병력 기재가 있어야 함.
- 환자 참여 정보(분석군 및 기초정보)

	ECZTRA 1		ECZTRA 2	
	위약 (N=199)	Tralokinumab Q2W (N=603)	위약 (N=201)	Tralokinumab Q2W (N=593)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
무작위	199 (100.0)	603 (100.0)	201 (100.0)	593 (100.0)
투여하지 않음	2 (1.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
FAS	197 (99.0)	601 (99.7)	201 (100.0)	591 (99.7)
SAS	196 (98.5)	602 (99.8)	200 (99.5)	592 (99.8)
영구적으로 중단	17 (8.5)	51 (8.5)	22 (10.9)	33 (5.6)
16주 이전IMP	5 (2.5)	12 (2.0)	4 (2.0)	7 (1.2)
이상반응	2 (1.0)	11 (1.8)	2 (1.0)	3 (0.5)
후속 조치에 실패	6 (3.0)	9 (1.5)	4 (2.0)	9 (1.5)
피험자에 의한 탈퇴	2 (1.0)	6 (1.0)	4 (2.0)	5 (0.8)
유효성 부족	2 (1.0)	13 (2.2)	8 (4.0)	9 (1.5)
기타				
16주차 치료 완료	179 (89.9)	550 (91.2)	179 (89.1)	558 (94.1)

- 질환관련 기초정보 : 시험 전반에 걸쳐 유사하게 모집

	ECZTRA 1 (n=802)		ECZTRA 2 (n=794)	
	위약 (n=199)	Tralokinumab Q2W (n=603)	위약 (n=201)	Tralokinumab Q2W (n=593)
Mean age, years	39	39	35	37
Male, n (%)	123 (62)	351 (58)	114 (57)	359 (61)
Mean duration of AD, years	29.6	27.9	27.5	28.3
Region, % North America	24.6	24.7	45.3	45.5
Europe	59.8	59.4	29.4	29.5
Australia	0	0	15.4	15.2
Asia	15.6	15.9	10.0	9.8
Mean BSA involvement with AD, %	54.2	52.7	53.0	52.6
Severe disease (IGA-4), %	51.3	50.6	50.2	48.2
Mean EASI	32.9	32.2	32.6	32.1
Mean weekly average worst daily pruritus NRS score	7.7	7.7	8.0	7.9
Mean SCORAD	71.7	70.3	70.5	70.0
Mean DLQI	17.0	16.8	17.8	17.7

- 일차 평가변수 :
  - 16주 평가 시 IGA 0 또는 1점에 도달한 환자 비율 및 16주 EASI75 환자 비율
  - 결과 : IGA 및 ESAI 75에 대한 일차 평가변수 결과는 투여군에서 위약과 비교하여 통계적으로 유의한 개선을 나타냄.
  - ECZTRA 1 및 2에서 16주차에 IGA 0/1을 달성한 반면, 플라시보로 치료받은 피험자는 7.1% 및 10.9%였고 tralokinumab으로 치료한 피험자의 15.8%(p=0.002) 및 22.2% 달성(p<0.001)
  - EASI-75의 경우, ECZTRA 1 및 2 시험에서 플라시보로 치료받은 피험자의 12.7% 및 11.4%에 비해 16주차에 tralokinumab으로 치료받은 피험자의 25.0% 및 33.2%가 EASI-75에 도달(p<0.001)

- 이차 평가변수
  - 단독 요법으로서 tralokinumab의 유효성은 16주차에 모든 2차 유효성평가에 대해서도 통계적으로 유의한 결과가 동일한 디자인의 3상 시험(ECZTRA 1 및 2)에서 입증됨.

평가변수	단독요법	
	ECZTRA 1 (N=798)	ECZTRA 2 (N=792)
	치료 차이 (95% CI) p-value	치료 차이 (95% CI) p-value
2차 평가변수		
16주차에 소양증 NRS에서 기준선에서 ≥4 감소(소양증 중증도)	9.7% (4.4; 15.0) 0.002	15.6% (10.3; 20.9) <0.001
16주차에 SCORAD의 기준선으로부터의 변화 (AD 중증도 및 범위)	-10.4 points (-14.4; -6.5) <0.001	-14.0 points (-18.0; -10.1) <0.001
16주차에 DLQI의 기준선으로부터의 변화(삶의 질)	-2.1 points (-3.4; -0.8) 0.002	-3.9 points (-5.2; -2.6) <0.001

- EASI관련 평가변수: 16주차의 EASI 반응자, ECZTRA 1 및 2, 초기 치료 기간: FAS

	ECZTRA 1 (FAS)			ECZTRA 2 (FAS)		
	플라시보	Tralokinumab	p-value	플라시보	Tralokinumab	p-value
EASI-50	21.3%	41.6%	p<0.001	20.4%	49.9%	p<0.001
EASI-75	12.7%	25.0%	p<0.001	11.4%	33.2%	p<0.001
EASI-90	4.1%	14.5%	p<0.001	5.5%	18.3%	p<0.001

- 안전성 (AD pool에 대한 전체 요약, 뒤에 작성)

: 이상반응에 대한 발현율은 군 간 유사하게 나타났고, 대부분의 이상반응은 모두 경증에서 중등도에 해당했음. 이 중 가장 흔하게 나타난 이상반응은 SOC 분류 중 감염으로 확인됨.

중증 AE는 SOC '피부 및 피하 조직 질환'(대부분 '아토피 피부염') 및 '감염 및 체내침입'에서 가장 빈번하게 보고됨(모든 치료 그룹에서 발생률 ≥1.0%)(tralokinumab Q2W 그룹에서 3명의 피험자에서 3개의 '결막염' 사건을 제외하고 각 치료 그룹 내 각 PT에 대한 단일 사건). 이 두 SOC 모두에서 중증 AE는 플라시보에 비해 tralokinumab Q2W에서 덜 자주 보고. 나머지 SOC 내에서 중증 AE의 발생률은 두 치료군에서 모두 1.0% 미만이었고 tralokinumab Q2W와 플라시보 간에 임상적으로 유의한 차이가 없었음. PT 수준에서 tralokinumab에 대해 중증 사건의 패턴 또는 클러스터링이 관찰되지 않았으며 tralokinumab 그룹에서 >1명의 피험자에 의해 소수의 PT만 보고됨('두통', '피로', '불면증'). '두통', '피로' 또는 '불면증'과 같은 중증 사건 중 어느 것도 SAE가 아니거나 IMP의 영구 중단으로 이어지지 않았음.

[LP0162-1339, ECZTRA 3] : 성인 병용요법 1

- 임상시험 설계 : 중등도 내지 중증의 성인 AD 환자에서 TCS와 함께 투여한 트랄로키누맙의 장기 유효성과 안전성을 확인하기 위해 실시된 3상, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조 시험
- 주요 선정/제외기준

EASI score ≥ 16점이고 IGA ≥ 3점 해당. BSA ≥ 10% 이상 부위에 AD 병변이 있으며 NRS 평균 점수 중 itch intensity의 최대 점수가 ≥ 3점인 18세 이상의 성인 만성 AD 환자로, 환자들은 스크리닝 방문 전 6개월 이내에 국소용 약물 치료에 적절한 반응을 보이지 않거나(TCS로 인한 중요한 잠재적 부작용 등) 그러한 약물에 대한 적절한 후보가 아닌 것으로 판단되는 최근의 병력 기재가 있어야 함.

- TCS 병용용량

Mometasone furoate 0.1% cream, 180–200 g* Europe: Class 3 (potent); USA: Class 4 (midstrength) Usage: patients applied a thin film of the dispensed mometasone once daily to active lesions as needed, and discontinued treatment when control was achieved	

• 환자 참여 정보

	Placebo Q2W + TCS (n=127)	Tralokinumab Q2W + TCS (n=253)
Mean age, years	37.7	39.8
Male, n (%)	84 (66)	125 (49)
Mean duration of AD, years	28.7	28.0
Region, % North America*	42.5	41.9
Europe	57.5	58.1
Mean BSA involvement with AD, %	49.0	47.6
Severe disease (IGA-4), %	47	46
Mean EASI	30.4	28.8
Mean weekly average worst daily pruritus NRS score	7.9	7.7
Mean SCORAD	68.9	67.0
Mean DLQI	17.2	17.6

• 일차 평가변수

▸ 16주 평가 시 IGA 0 또는 1점에 도달한 환자 비율 및 16주 EASI75 환자 비율

▸ 결과 : IGA에 대한 일차 평가변수 결과는 두 용량 투여군 모두에서 위약과 비교하여 통계적으로 유의한 개선을 나타냄.

• 이차 평가변수 : 주요 2차 유효성 평가변수의 결과가 아래와 같이 확인됨. 이미 앞에서 기재한 바와 같이 대부분의 평가변수에서 위약 대비 통계적인 개선을 보였음을 확인할 수 있었음.

평가변수	단독요법		병용요법	청소년*(단독요법**) *12~18세
	ECZTRA 1 (N=798)	ECZTRA 2 (N=792)	ECZTRA 3 (N=378)	ECZTRA 6 (N=294)
	치료 차이 (95% CI) p-value	치료 차이 (95% CI) p-value	치료 차이 (95% CI) p-value	치료 차이 (95% CI) p-value
1차 평가변수				
16주차의 IGA 0/1(AD 전체 중증도)	8.6% (4.1; 13.1) 0.002	11.1% (5.8; 16.4) <0.001	12.4% (2.9; 21.9) 0.015	13.8% (5.3; 22.3) 0.002
16주차 EASI-75(AD 중증도 및 정도)	12.1% (6.5; 17.7) <0.001	21.6% (15.8; 27.3) <0.001	20.2% (9.8; 30.6) <0.001	22.0% (12.0; 32.0) <0.001
2차 평가변수				
16주차에 소양증 NRS에서 기준선에서 ≥4 감소(소양증 중증도)	9.7% (4.4; 15.0) 0.002	15.6% (10.3; 20.9) <0.001	11.3% (0.9; 21.6) 0.037	21.7% (12.3; 31.1) <0.001
16주차에 SCORAD의 기준선으로부터의 변화(AD 중증도 및 범위)	-10.4 points (-14.4; -6.5) <0.001	-14.0 points (-18.0; -10.1) <0.001	-10.9 points (-15.2; -6.6) <0.001	-19.7 points (-27.1; -12.2) <0.001

16주차에 DLQI의 기준선으로부터의 변화(삶의 질)	-2.1 points (-3.4; -0.8) 0.002	-3.9 points (-5.2; -2.6) <0.001	**-2.9 points** **(-4.3; -1.6)** **<0.001**	-2.6 points (-4.5; -0.7) 0.007

- 장기적 유효성과 관련된 이차 평가변수
  - 32주차에 IGA 0/1 반응을 유지한 피험자의 비율은 tralokinumab Q2W+TCS 그룹(43/48 [89.6%])에서 tralokinumab Q4W+TCS 그룹보다 약간 더 높았음. (38/49 [77.6%]). 마찬가지로, tralokinumab Q2W+TCS로 초기 치료 후 EASI75를 달성한 피험자의 90% 이상이 투여 요법에 관계없이 32주차에 이 반응을 유지. 32주차에 높은 반응 유지를 뒷받침하는 것은 16주차에 tralokinumab에 대한 임상 반응자 중 EASI90을 달성한 피험자의 수였음. tralokinumab Q2W로 치료받은 총 50/69명(72.5%)의 피험자가 32주차에 EASI90을 달성한 반면, tralokinumab Q4W로 치료받은 44/69명(63.8%)의 피험자가 EASI90에 도달함. 반응자 비율의 현저한 증가는 16주차에 임상 반응을 얻지 못한 피험자 사이에서 지속 치료 기간 동안 관찰되었음. 이는 32주차에 IGA 0/1(30.5%), 특히 32주차에 EASI75(55.8%)에서 관찰되었으며, 이는 16주 이상 tralokinumab Q2W+TCS를 사용한 지속적인 치료의 분명한 이점을 나타냄. 즉, 16주차에 tralokinumab Q2W+TCS에 대해 임상 반응을 얻지 못한 ECZTRA 3의 상당한 비율의 피험자들은 16주 이후에도 지속적인 치료 요법으로 인해 임상 반응을 보임.
  - 베이스라인 이후 52주째까지 국소용 아토피 피부염 약물 비투여일 비율 및 환자 보고 결과 척도 평가변수, 증상 악화, 피부 감염 측면에서 또한 위약 투여군 대비 트랄로키누맙 투여군에서 효과가 나타남을 확인할 수 있었음.

- 안전성 : 투여에 따른 이상반응 발현율은 군 간 유사하게 나타났고, 대부분은 경증에서 중등도에 해당

초기 치료 기간(0주 ~ 16주)

- ECZTRA 3에서 초기 치료 기간 동안 tralokinumab Q2W + TCS 대 위약 + TCS의 경우 관련 AE가 더 높은 발생률 및 비율로 발생(42.9 대 27.0%, 100 PYE당 309.2 대 160.8 사건, M5.3.5.1 ECZTRA 3 CTR 패널 94). ECZTRA 3의 초기 치료 기간 동안 모든 치료군에서 관련 AE의 빈도가 가장 높은 SOC는 '감염 및 체내침입', '일반 질환 및 투여 부위 상태', '피부 및 피하 조직 질환'임. tralokinumab Q2W + TCS 대 위약 + TCS에서 SOC '감염 및 체내 침입' 및 '일반 질환 및 투여 부위 상태' 내의 관련 AE가 더 자주 보고(23.8 대 14.3%; '감염 및 감염'에 대한 100 PYE당 121.3 대 68.5 사건, '일반 질환 및 투여 부위 조건'에 대한 100 PYE당 13.5 대 4.8%, 72.0 대 18.5 사건), 반면 SOC '피부 및 피하 조직 질환' 내 관련 AE는 tralokinumab Q2W + TCS 대 위약 + TCS에서 덜 자주 보고됨 (2.8 대 7.1%, 100 PYE당 10.7 대 23.7 사건). PT 수준에서 관련 AE는 '결막염', '바이러스성 상기도 감염', '주사 부위 반응' 및 '상기도 감염'으로 가장 빈번하게 보고되었으며, 모두 tralokinumab Q2W + TCS 대 플라시보 + TCS의 발생률 및 비율이 더 높았음.

지속 치료 기간(16주차부터 32주차까지)

- 관련 AE는 ECZTRA 3에서 지속 치료 기간 동안 tralokinumab + TCS 합계 대 초기 치료 기간 동안

tralokinumab Q2W + TCS에 대해 더 낮은 빈도로 발생. 관련 AE의 발생률 및 비율은 가장 빈번하게 보고된 SOC 및 PT에서 tralokinumab Q2W + TCS의 초기 치료 기간과 tralokinumab + TCS 총계의 지속 치료 기간 사이에서 일관되었음. 지속적인 치료 기간 동안, 관련 AE는 주로 SOC '감염 및 감염'(주로 '바이러스 상부 호흡기 감염') 및 '일반 질환 및 투여 부위 상태'(주로 '주사 부위 반응')임.

- 면역원성 : ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 및 백신 반응 연구에서 최대 16주까지의 ADA 발생율은 이 약을 투여 받은 환자의 경우 1.4%, 위약을 투여 받은 환자의 경우 1.3%이었다. 중화항체는 이 약을 투여 받은 환자의 0.1%, 위약을 투여 받은 환자의 0.2%에서 확인되었다.
  모든 임상시험 기간 동안 이 약을 투여 받은 피험자의 ADA 발생율은 4.6%이었다. 0.9%는 지속적인 ADA를 가지고 1.0%는 중화항체를 가지고 있었다.

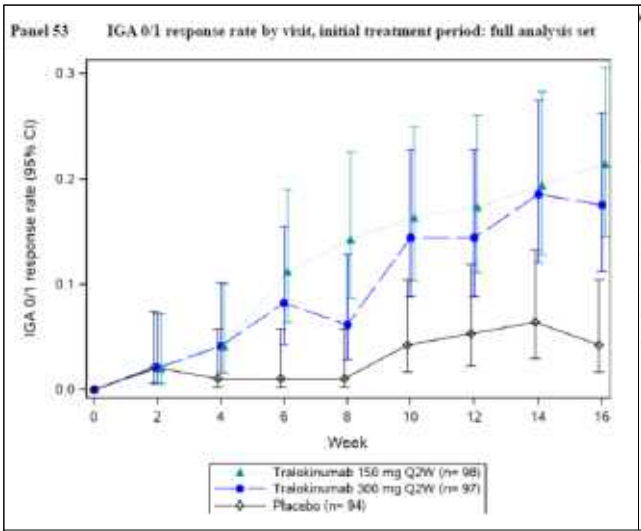
[LP0162-1334, ECZTRA 6] : 소아~청소년(12~18세) 단독요법 1건

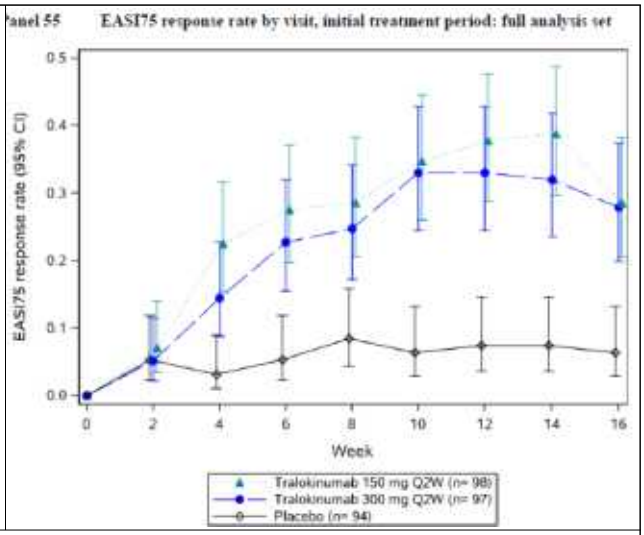
- 임상시험 설계 : 중등도 내지 중증의 소아 및 청소년 AD 환자에서 트랄로키누맙의 장기 유효성과 안전성을 확인하기 위해 실시된 3상, 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조 시험
- 주요 선정/제외기준
  EASI score ≥ 16점이고 IGA ≥ 3점 해당(스크리닝시). 최소체중 30kg 이상, BSA ≥ 10% 이상 부위에 AD 병변이 있으며 NRS 평균 점수 중 itch intensity의 최대 점수가 ≥ 3점인 12~18세의 소아 청소년 만성 AD 환자로, 환자들은 스크리닝 방문 전 6개월 이내에 국소용 약물 치료에 적절한 반응을 보이지 않거나(TCS로 인한 중요한 잠재적 부작용 등) 그러한 약물에 대한 적절한 후보가 아닌 것으로 판단되는 최근의 병력 기재가 있어야 함. (성인기준과 질환관련 유사)
- 환자 참여 정보

Demographics/baseline disease characteristics	Tralokinumab 150 mg Q2W (n=98)	Tralokinumab 300 mg Q2W (n=97)	Placebo (n=94)
Mean age (years)	14.8	14.6	14.3
Mean weight (kg)	61.5	61.1	61.9
Proportion of male subjects (%)	52.0	48.5	54.3
Mean affected body surface area (%)	52.4	49.6	51.4
Mean age of onset of AD (years)	2.1	2.5	2.3
Mean duration of AD (years)	12.7	12.1	12.1
Proportion of subjects with IGA = 3 at baseline	55.1	50.5	54.3
Proportion of subjects with IGA = 4 at baseline	44.9	49.5	45.7
Mean EASI score at baseline	32.05	31.76	31.21
Mean Adolescent Worst Pruritus NRS at baseline	7.49	7.83	7.49
Mean SCORAD score at baseline	67.66	68.31	67.36
Mean CDLQI at baseline	12.93	13.40	13.34

- 일차 평가변수
  - 16주 평가 시 IGA 0 또는 1점에 도달한 환자 비율 및 16주 EASI75 환자 비율

▸ 결과 : IGA에 대한 일차 평가변수 결과는 두 용량 투여군 모두에서 위약과 비교하여 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다.





· For IGA 0/1, the estimated differences to placebo were 13.8% (p=0.002) with tralokinumab 300 mg Q2W and 17.5% (p<0.001) with tralokinumab 150 mg Q2W, with 17.5% responders in the tralokinumab 300 mg Q2W group, 21.4% responders in the tralokinumab 150 mg Q2W group, and 4.3% responders in the placebo group (primary analysis of the primary estimand).

· For EASI75, the estimated differences to placebo were 22.0 % (p<0.001) with tralokinumab 300 mg Q2W and 22.5% (p<0.001) with tralokinumab 150 mg Q2W, with 27.8% responders in the tralokinumab 300 mg Q2W group, 28.6% responders in the tralokinumab 150 mg Q2W group, and 6.4% responders in the placebo group (primary analysis of the primary estimand).

- 이차 평가변수 : 주요 2차 유효성 평가변수의 결과가 아래와 같이 확인됨. 이미 앞에서 기재한 바와 같이 대부분의 평가변수에서 위약 대비 통계적인 개선을 보였음을 확인할 수 있었음.

다중도 조정 1차 또는 2차 평기변수 추가 2차 또는 기타 평가변수 / 기타 평가	ECZTRA 6			ECZTRA 1+2	
	트랄로키누맙150 mg Q2W (N=98)	트랄로키누맙 300 mg Q2W (N=97)	위약 (N=94)	트랄로키누맙300 mg Q2W (N=1192)	위약 (N=398)
AD 중증도 및 정도에 대한 객관적인 평가					
16주차 IGA 0/1 [a]	21.4% 17.5% (8.4 ~ 26.6) <0.001	17.5% 13.8% (5.3 ~ 22.3) 0.002	4.3%	19.0% 9.8% (6.4 ~ 13.3) <0.001	9.0%
16주차 EASI75 [a]	28.6% 22.5% (12.4 ~ 32.6) <0.001	27.8% 22.0% (12.0 ~ 32.0) <0.001	6.4%	29.0% 16.9% (12.8 ~ 20.9) <0.001	12.1%
16주차 EASI50 [a]	45.9% 32.4% (20.6 ~ 44.1) <0.001	51.5% 38.5% (26.8 ~ 50.2) <0.001	13.8%	45.7% 24.7% (19.9 ~ 29.5) <0.001	20.9%
16주차 EASI90 [a]	19.4% 15.3% (6.5 ~ 24.1) <0.001	17.5% 13.7% (5.2 ~ 22.2) 0.002	4.3%	16.4% 11.5% (8.6 ~ 14.4) <0.001	4.8%

기준선에서 16주차까지 SCORAD의 변화[b]	-27.5 -18.0 (-25.6 ~ -10.4) <0.001	-29.1 -19.7 (-27.1 ~ -12.2) <0.001	-9.5	-26.5 -12.3 (-15.1 ~ -9.5) <0.001	-14.3
환자 보고 결과					
기준선에서 16주차까지 ≥4의 가려움증 NRS 감소[a] [c]	23.2% 19.9% (10.6 ~ 29.2) <0.001	25.0% 21.7% (12.3 ~ 31.1) <0.001	3.3%	22.5% 12.6% (8.9 ~ 16.4) <0.001	9.9%
기준선에서 16주까지 CDLQI/DLQI의 변화[b]	-6.1 -2.0 (-3.9 ~ -0.1) 0.040	-6.7 -2.6 (-4.5 ~ -0.7) 0.007	-4.1	-8.0 -3.0 (-3.9 ~ -2.0) <0.001	-5.0
기준선에서 16 주까지 CDLQI ≥6 감소[a,d]	≥6: 31.0% 14.1% (1.8 ~ 26.5) 0.029	≥6: 39.5% 23.9% (11.0 ~ 36.7) <0.001	15.9%	성인에서 평가되지 않은 ≥6의 감소	
기준선에서 16주까지 POEM의 변화[b]	-7.8 -5.4 (-7.9 ~ -3.0) <0.001	-8.4 -6.0 (-8.4 ~ -3.6) <0.001	-2.4	-8.2 -4.8 (-5.8 ~ -3.8) <0.001	-3.4
기준선에서 16 주까지 POEM ≥6 감소[a,d]	≥6: 38.7% 28.4% (16.4 ~ 40.3) <0.001	≥6: 46.8% 36.5% (24.7 ~ 48.3) <0.001	10.5%	성인에서 평가되지 않은 ≥6의 감소	
환자 보고 결과 계속					
기준선에서 16주까지 습진 관련 수면 NRS의 변화[b]	-2.9 -1.1 (-2.0 ~ -0.2) 0.015	-3.1 -1.3 (-2.2 ~ -0.4) 0.005	-1.8	-2.8 -1.1 (-1.4 ~ -0.7) <0.001	-1.7
기준선에서 16주까지 HADS 총점의 변화[b]	-1.8 0.3 (-1.8 ~ 2.3) 0.81	-4.4 -2.3 (-4.3 ~ -0.3) 0.023	-2.1	-2.8 -1.2 (-1.9 ~ -0.4) 0.003	-1.6

- 장기적 유효성과 관련된 이차 평가변수
  - ECZTRA 6에서16주차 임상 반응 기준을 충족하지 못했거나 2주차부터 16주차 사이에 구조 약물을 사용한 피험자는 52주차까지 경증에서 중등도 강도의 TCS 또는 TCI를 선택적으로 사용하는 공개 라벨 트랄로키누맙 Q2W 치료군으로 변경.

    초기 치료 기간에 트랄로키누맙을 받았지만 16주차에 임상 반응 기준을 충족하지 못해 공개 트랄로키누맙군으로 전환된 피험자 중 34.8%(47/135 피험자)가 IGA 0/1을 달성했고, 52주차에 60.7%(82/135명)가 EASI75를 달성함.

    트랄로키누맙 + 선택적 TCS를 사용한 공개 라벨 치료 동안 관찰된 추가 임상 반응은 수반성 항염증 치료(주로 TCS)보다는 지속적인 트랄로키누맙 투여에 의해 주도된 것으로, 16주차에 임상 반응 기준을 충족하지 못한 피험자에 대한 지속적인 치료는 16주 치료 이후에 임상 반응을 얻을 수 있는 추가 기회를 제공됨./
  - 16주차에 트랄로키누맙에서 얻은 IGA 0/1 또는 EASI75의 임상 반응은 ECZTRA 6에서 52주차까지 유지됨. 16주차에 임상 반응 기준을 충족하지 못한 피험자 중 16주차 이후에도 트랄로키누맙으로 계속 치료하면 IGA 0/1 및 EASI75를 달성한 피험자의 비율이 증가됨. 이는 TCS의 추가 사용보다는 주로 트랄로키누맙 투여에 의한 것으로 평가

(소아 청소년에서 유효성 결론)

- ECZTRA 6에서 16주차에 중등도 내지 중증 AD가 있는 청소년 대상을 치료하는 데 단독 요법의 트

랄로키누맙이 위약보다 우수한 것으로 확인. 치료는 AD의 중증도와 정도, 가려움증 및 건강 관련 삶의 질을 개선. 청소년에서의 유효성 결과는 성인에서 보고된 것과 유사했지만, 몇 가지 평가변수에서 청소년에서 위약 반응이 낮고 따라서 위약에 비해 트랄로키누맙의 치료 효과가 더 높았음.

- 유효성 평가에서 볼 수 있는 전반적인 치료 반응에 기초하여, 트랄로키누맙 300mg Q2W는 청소년 대상에서 트랄로키누맙 150mg Q2W보다 더 효과적인 것으로 간주되며 따라서 트랄로키누맙 300 mg Q2W는 성인에 비해 청소년의 낮은 연령과 체중을 고려할 때 청소년의 투여 요법으로 권장됨.
- 성인에서 확인된 바와 같이, 단독요법의 트랄로키누맙은 초기 16주 치료 기간을 넘어 최대 52주 동안 청소년에게도 효과적인 것으로 입증되었으며. 더욱이, 16주차에 임상 반응 기준을 충족하지 못한 상당수의 피험자들은 지속적인 트랄로키누맙 치료로 개선됨.

- **안전성** : 트랄로키누맙은 단독 요법으로 사용하거나 TCS와 함께 사용하는 경우 모두 유리한 안전성 프로파일을 가지며 성인에서 내약성이 좋았음.
  - ECZTRA 6에서 초기 16주에 트랄로키누맙 150mg Q2W 대 300mg Q2W와 관련하여 AE(150mg: 67.3% vs 300mg: 64.9%) 및 임상 실험실 매개변수에 대한 데이터는 트랄로키누맙 300mg을 투여받은 피험자에서 나타난 특정 피부 관련 AE의 더 낮은 발생률을 제외하고는 비슷했으며 위약은 조금 낮음(61.7%). 대부분 경증 및 중등도였음.
  - SOC '피부 및 피하 조직 장애'에서 보고된 AE의 발생률 및 비율은 트랄로키누맙 150mg보다 트랄로키누맙 300mg에서 더 낮았으며, 이는 주로 '아토피 피부염' 사례가 적었음.
  - AESI '전신 치료를 요하는 피부 감염'의 발생률은 트랄로키누맙 150mg보다 트랄로키누맙 300mg에서 더 낮았음.
  - 또 다른 관심 AE인 '경구 항생제/항바이러스제/항진균제로 2주 이상 치료가 필요한 중증 감염'의 발생률은 트랄로키누맙 150mg보다 트랄로키누맙 300mg에서 더 낮은 것으로 나타났음. 트랄로키누맙 150mg의 경우, 이러한 사례에는 위에서 언급한 AESI '전신 치료가 필요한 피부 감염'으로 포착된 7건 중 6건이 포함되었음. 트랄로키누맙 300mg에 대한 이러한 중복은 없었음.
  - 약물이상반응은 성인 아토피환자에서 나타난 결과와 유사함. 즉 이들은 상부 호흡기 감염, 주사 부위 반응, 결막염, 알레르기 결막염, 호산구 증가증 및 각막염이었음. 청소년에서 추가 ADR이 확인되지 않았으며, 확인된 모든 ADR에 대해 투여 시 AE 발생 불균형이 관찰되지 않았음.
  - 사망은 보고되지 않음.

- 면역원성 : ECZTRA 6에서 청소년 피험자에 대해 관찰된 면역원성 결과는 성인 피험자에 대해 보고된 결과와 유사함. 위약군을 포함하여 ECZTRA 6에서 투여 후 발생-ADA가 있는 피험자자의 비율이 약간 더 높았으며 이것은 성인 평가에 사용된 통합 분석 세트(2,182명)와 비교하여 ECZTRA 6(289명)에 설정된 소규모 분석 세트로 설명될 수 있음. ADA 역가와 nAb 비율은 청소년 및 성인 시험 모집단에서 유사하게 낮고 트랄로키누맙의 PK, 유효성 또는 안전성에 영향을 미치지 않는 것으로 간주됨.

  ECZTRA 6에서 ADA 양성 피험자의 수가 적기 때문에, 트랄로키누맙 150mg(7[7.1%) ADA 양성 피험자)과 트랄로키누맙 300mg(ADA 양성 피험자 없음)의 발생률을 비교하는 것은 의미가 없음.

- 결론 : 트랄로키누맙 투여는 성인에서, 단독 및 TCS 병용, 청소년에서 단독요법에서 위약군과 비교하여 IGA 및 EASI 측면에서 아토피 피부염의 개선을 유의하게 개선시켰고 장기적 효과가 유지됨을 확인하였음. 또한 면역원성에 대한 추가 고려사항은 크게 확인되지 않았고, 위약 대비 안전성 고려사항 또한 확인되지 않았음.

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

- 용량결정 2b 1건, 약물 상호작용을 평가하는 임상 2건(CYP영향_1상 및 백신투여 영향_2상)시험이 수행됨.
- 임상시험 결과 요약

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험 (번호/ 저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여 기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>2b상</td><td>D2213C00001</td><td>다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조 시험</td><td>중등도 내지 중증의 성인 AD 환자

1:1:1:1 (위약대조, 병용요법)</td><td>트랄로키누맙 2mL, SC, Q2W+TCS:
- 45mg(n=50, 일본인 6명)
- 150mg(n=51, 일본인 6명)
- 300mg(n=52, 일본인 7명)

위약 2mL, SC[a], Q2W+TCS (n=51, 일본인 6명)</td><td>12주 1 0 주 f/u</td><td>[일차 평가변수]
12주차 EASI,

[기타 평가변수]
IGA0/1, AE 중등도 및 발생률</td><td>▸1차 평가변수인 12주에서의 EASI의 변화는 150mg 및 300mg 투여군에서 통계적으로 유의하게 위약대비 변화했고 기타 유효성 평가변수도 의미있게 개선
▸AE 발현율 및 중등도는 위약 대비 투여군에서 유사하게 확인</td></tr>
<tr><td colspan="8">▸ 유효성 결과 : 위약군 대비 150mg, 300mg 투여군에서 베이스라인 대비 큰 절대 감소 및 감소율을 나타냈음
Summary of EASI (Total Score) Change from Baseline at Week 12 (ITT Population) Excluding Data from Subjects Who Took Prohibited Medications
<table>
<tr><th rowspan="2">Parameter</th><th rowspan="2">Placebo (N = 51)</th><th colspan="3">Tralokinumab</th></tr>
<tr><th>45 mg (N = 50)</th><th>150 mg (N = 51)</th><th>300 mg (N = 52)</th></tr>
<tr><td colspan="5">Absolute Change from Baseline</td></tr>
<tr><td>n</td><td>40</td><td>43</td><td>44</td><td>48</td></tr>
<tr><td>Adjusted Mean Change (SE)</td><td>-10.78 (1.398)</td><td>-13.67 (1.386)</td><td>-15.14 (1.361)</td><td>-15.72 (1.334)</td></tr>
<tr><td>Adjusted Mean Difference (SE)</td><td>- -</td><td>-2.89 (1.968)</td><td>-4.36 (1.951)</td><td>-4.94 (1.932)</td></tr>
<tr><td>95% CI</td><td>- -</td><td>-6.78, 0.99</td><td>-8.22, -0.51</td><td>-8.76, -1.13</td></tr>
<tr><td>p-value</td><td>- -</td><td>0.143</td><td>0.027</td><td>0.011</td></tr>
</table>
▸ 안전성 결과 : 군 간 유의할만한 차이는 확인되지 않았다. 가장 흔하게 발현된 이상반응은 감염 및 침습으로 확인되었다.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="6">Summary of IGA Response at Week 12 (ITT Population) LOCF, Excluding Data from Subjects Who Took Prohibited Medications
<table><tr><th rowspan="2">Parameter</th><th rowspan="2">Placebo (N = 51)</th><th colspan="4">Tralokinumab</th></tr><tr><th>45 mg (N = 50)</th><th>150 mg (N = 51)</th><th>300 mg (N = 52)</th><th>150 + 300 mg (N = 103)</th></tr><tr><td>IGA Responders</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>n</td><td>50</td><td>50</td><td>51</td><td>51</td><td>102</td></tr><tr><td>Number (Adjusted %) Responders</td><td>6 (11.8%)</td><td>6 (11.6%)</td><td>10 (19.5%)</td><td>13 (26.7%)</td><td>23 (23.0%)</td></tr><tr><td>Odds Ratio (95% CI)</td><td>- -</td><td>0.98 (0.29, 3.32)</td><td>1.85 (0.61, 5.65)</td><td>2.83 (0.95, 8.37)</td><td>2.30 (0.86, 6.18)</td></tr><tr><td>Difference in Percentage (95% CI)</td><td>- -</td><td>-0.2 (-12.5, 12.1)</td><td>7.7 (-6.1, 21.5)</td><td>14.8 (-0.0, 29.7)</td><td>11.2 (-0.7, 23.1)</td></tr><tr><td>p-value</td><td>- -</td><td>0.974</td><td>0.281</td><td>0.061</td><td>0.099</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>1상</td><td>ECZTRA 4 (LP0162-1342)</td><td>공개 라벨, 약물-약물 상호작용, 다기관 (7일(기준선)에 투여된 기질 칵테일 (선택된 CYP P450 기질).</td><td>중등도 내지 중증의 성인 AD 환자

22/26</td><td>600mg 초기 로딩 후 트랄로키누맙 300mg, SCa, Q2W</td><td>16주
14주 f/u</td><td>[일차 평가변수]
PK 파라미터</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="7">Pharmacokinetics results
Ratio of AUClast and Cmax at Week 15 to baseline (primary endpoints)
• Caffeine (CYP1A2) and warfarin (CYP2C9): 'No effect' of tralokinumab on the PK characteristics of caffeine and warfarin.
• Metoprolol (CYP2D6): the upper limit of the 90% CI for AUClast exceeded the 1.25 limit.
• Midazolam (CYP3A4): the lower limit of the 90% CI for AUClast exceeded the 0.8 limit, and the Cmax point estimate was reduced by 22%.
• Omeprazole (CYP2C19): the lower limit of the 90% CI for Cmax exceeded the 0.8 limit.</td></tr>
<tr><td>2상 (완료)</td><td>ECZTRA 5 (LP0162-1341)</td><td>무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 용량범위 반복 투여시험
(1차 평가변수를 위해 12주차에 파상풍_Tdap 및 수막구균 백신 IM 1회 투여)</td><td>중등도 내지 중증의 성인 AD 환자

시험약107명
위약 107명</td><td>위 약 , 600mg 부하 용량 뒤 300mg Q2W SC</td><td>16주
14주 f/u</td><td>16주 파상풍 백신 양성
16주 수막구균 백신 양성</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="7">파상풍관련 차이: -4.2% (95% CI: -11.4 to 3.1) 91.9% 시험약 투여군, 96.1% 위약군
수막구균 관련 차이: 1.8%(95% CI: -9.2 to 12.8) 86.0% 시험약 투여군, 84.2% 위약군
두군 모두 비열등성 마진(-25%)내에 있음</td></tr>
<tr><td>연장 (진행중)</td><td>ECZTEND (LP0162-1337)</td><td>다기관, 공개 투여시험</td><td>기존 트랄로키누맙 임상을 완료한 중등도 내지 중증의 성인 AD 환자

1600명</td><td>600mg 초기 부하 후, 트랄로키누맙 300mg, SC, Q2W + TCS 또는 TCI(조사자의 재량에 따라)</td><td>5년</td><td>[일차 평가변수]
최근 방문 뒤 이상반응 발생률

[기타 평가변수]
관심 이상반응 및 중대한 이상반응 발생률 등</td><td>▸ 진행중 임상임</td></tr>
</table>

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 아토피 피부염 외 다른 질환(천식, 궤양성 대장염 및 특발성 폐섬유증)에서의 시험이 제출되었다. 그러나 해당 임상시험자료에 대해서는 별도로 정리 기재하지 않음.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

[약동학]

- 해당 결과항에 요약

[유효성] :AD pool

- 서론에 요약

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 트랄로키누맙은 기존 국소치료제에도 불구하고 조절되지 않는 중등도에서 중증의 아토피 피부염을 가진 성인 환자를 대상으로 한 3개의 핵심 임상시험 결과 및 소아청소년을 대상으로 1개의 핵심임상 결과를 제출하였다. 이 중 세 개의 시험은 트랄로키누맙 단독 투여(ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 6) 디자인을 가지고 있고, 나머지 한 개의 시험은 트랄로키누맙과 TCS 병용 투여(ECZTRA 3)의 디자인을 가지고 있다.
  모든 위약 대조 시험은 부하용량 이후 300mg Q2W 또는 Q4W로 투여하도록 디자인 되었으며 일차평가변수는 16주 평가 시 IGA 0과 1에 도달 및 EASI75 도달 대상자 비율로 동일했다.
  트랄로키누맙 단독 및 TCS 병용 투여 시 300mg Q2W 및 Q4W 모두 위약 대비 유의한 개선을 나타냈고, 트랄로키누맙의 임상적 유의성을 증명하였다.
- 트랄로키누맙 단독 투여 또는 TCS 병용 투여 시 부하용량 이후 유지요법으로서의 트랄로키누맙 투여는 300mg Q2W 또는 Q4W에서 모두 효과를 나타냈다. 그러나 해당 결과 간 큰 차이는 확인되지 않았다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 관점에서 tralokinumab 치료는 내약성이 우수했으며 안전성 프로파일은 중요한 위험이 확인되지 않은 상태에서 양호한 것으로 평가됨. tralokinumab에 대해 확인된 ADR은 주사 부위 반응을 제외하고 AD 집단(즉, 호산구 증가증, 눈 장애, 상기도 감염[주로 감기로 보고됨])에서 확인되었고, 사건은 비교적 낮은 빈도로 발생했으며 일반적으로 심각성이 경미하거나 중등도이고 일시적이며 관리 가능함.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 가교 자료 제출함 : 국내 가교시험자료는 별도로 수행되지 않았으나, 핵심 임상시험 내 포함된 한국인 자료를 추출하여 전체 모임상 결과와 비교 분석한 결과를 제출하였다.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 아래 표와 같이 작성됨(ICH E5 기존 양식을 약간 변경 기재함). 해당 결과는 민족 간 유사성을 중심으로 기술되었음.

항목	평가
약력학	트랄로키누맙은 다음 임상 시험 및 용량 범위에서 AUC, Cmax 또는 둘 모두에 의해 평가된 바와 같이 광범위한 용량에 걸쳐 전신 노출에서 용량 비례적 또는 대략적인 용량 비례적 증가와 함께 선형 PK를 나타냈다: • CAT-354-0703: 150mg 및 300mg의 단일 SC 용량(M2.7.2 섹션 2.2.1.3). • MI-CP224: 150mg, 300mg 또는 600mg의 단일 SC 용량(M2.7.2 섹션 2.2.2.3). • CAT-354-0401: 0.1 mg/kg ~ 30 mg/kg 범위의 단일 IV 용량(M2.7.2 섹션 2.2.3.3). • CAT-354-0602: 1 mg/kg, 5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 다중 IV 용량(M2.7.2 섹션 2.2.4.3). • MI-CP199: 150mg, 300mg 또는 600mg의 다중 SC 용량(M2.7.2 섹션 2.2.5.3). • D2213C00001: 45mg, 150mg 또는 300mg의 다중 SC 용량(M2.7.2 섹션 2.3.1.3). popPK 모델링에 사용된 모델은 선형 모델이었고 다양한 용량 수준을 잘 설명함. 트랄로키누맙은 선형 약동학을 특징으로 하기 때문에 민족적 요인의 영향은 낮은 것으로 간주
약동학	첫 번째 1차 평가변수의 경우, 12주차에 EASI의 기준선으로부터의 변화, 위약에 비해 트랄로키누맙 150mg 및 300mg 모두에서 통계적으로 유의한 감소가 나타났고, 감소는 수치상 150mg보다 300mg에서 더 컸음(M2.7.3 섹션 2.4.3). 1차 평가변수인 'IGA 반응이 0 또는 1이고 기준선에서 최소 2등급 감소'를 포함한 대부분의 다른 유효성 평가변수의 경우 위약과의 수치적 차이(점 추정치)는 트랄로키누맙 용량이 증가함에 따라 증가함. (2b상 용량 결정 시험(D2213C00001) 참고) 트랄로키누맙의 모든 용량은 내약성이 우수한 것으로 밝혀짐. AE 발생률에서 용량 의존적 패턴은 관찰되지 않았음.(M2.7.4 섹션 2.1.7.2). 트랄로키누맙 600mg Q2W 투여는 천식이 있는 피험자를 대상으로 한 MI-CP199 시험에서 12주 동안 테스트됨; 이 용량은 AE에서 용량-반응 관계 없이 내약성이 우수했음(M2.7.4 섹션 2.1.7.3). 위의 자료를 바탕으로, 트랄로키누맙에 대한 용량-반응 관계는 600 mg의 용량이 내약성이 우수하고 트랄로키누맙 150 mg의 용량이 트랄로키누맙 300 mg 용량보다 약간 낮은 유효성만을 갖기 때문에 상대적으로 비슷한 것으로 간주
치료용량범위	2b상 용량 결정 시험은 중등도에서 중증의 AD 환자에서 45mg, 150mg 및 300mg 트랄로키누맙과 TCS를 병용한 위약+TCS의 유효성과 안전성을 평가함. 3가지 용량 모두 효과가 있었고, 3가지 치료군 모두에서 안전성 프로파일이 허용 가능했으며, 안전성과 관련된 명확한 용량 반응 패턴이 확인되지 않음. 트랄로키누맙을 사용한 임상 시험에서 시험된 최고 용량은 천식이 있는 피험자에 대한 MI-CP199 시험으로 12주 동안 600mg Q2W SC였음; 이 용량은 AE에서 용량-반응 관계없이 내약성이 우수함. 천

	식 환자를 대상으로 한 1상 시험(시험 CAT-354-0401)에서, 체중 70kg 피험자에서 2100mg의 절대 용량에 해당하는 최대 30mg/kg의 단일 IV 용량은 내약성이 우수한 것으로 밝혀졌으며 SAE 또는 심각한 AE는 보고되지 않았음. **용량 범위는 12주 동안 최대 600mg Q2W 및 최대 30mg/kg의 단일 IV 용량으로 치료하는 것과 같이 비교적 넓은 것으로 간주됨**. 체중 70kg의 피험자에서 절대용량에 해당하는 2100mg은 내약성이 좋은 것으로 밝혀짐. 이것은 용량 결정 시험 D2213C00001의 결과에 의해 뒷받침되며, 여기서 트랄로키누맙 150mg과 300mg Q2W 요법 간의 유효성에서 기준선의 변화에 대해 상대적으로 작은 유효성 차이만 관찰됨
대사	단백질이므로 세망내피계에 의한 단백질 분해에 의해 대사될 것으로 예상(별도 시험 미실시)
생체이용률	일반적으로 popPK 분석을 기반으로 한 절대 생체이용률 76%로 SC 투여 후 흡수되며 인종적 요인의 영향이 낮은 것으로 판단
단백질결합	해당없음
약물상호작용 가능성	트랄로키누맙과 동시에 투여된 비생백신(파상풍 함유 Tdap 백신 및 수막구균 백신)에 대한 면역 반응이 ECZTRA 5에서 수향되었으며, 면역반응을 손상시키지 않음(항체 생성이 유사함)을 확인. CYP와의 상호작용 가능성은 낮을 것으로 간주
작용기전	AD은 주로 피부에 영향을 미치는 염증성 질환임. 그러나 질병의 전신 증상이 있음. IL-13은 피부와 순환 혈액 세포 모두에서 발현되는 것으로 알려져 있음 트랄로키누맙의 작용 기전은 IL-13이 존재하는 모든 조직에서 IL-13을 중화하는 것임. 트랄로키누맙의 SC 주사 후, 따라서 트랄로키누맙은 피부와 혈액 및 기타 조직에서 작용
오남용 가능성	트랄로키누맙 과량투여에 대한 특별한 치료법은 없음. 천식에서 트랄로키누맙을 사용한 2건의 임상 시험에서 12주 동안 최대 30mg/kg의 단일 IV 용량 및 600mg Q2W의 다중 SC 용량에 대한 내약성이 우수한 것으로 밝혀짐. AD의 완료된 임상 시험에서 트랄로키누맙 과량투여가 보고되지 않음. 트랄로키누맙 단독 또는 다른 약물과의 병용에 대한 의존, 남용 또는 오용의 가능성에 대한 증거는 없음
다중약제 환경에서의 사용	AD의 치료는 종종 다중 약물 환경에서 수행되며 트랄로키누맙은 다른 약물과 병용 투여될 것으로 예상됨; 예를 들어 국소 요법 또는 수반되는 항염증 요법(주로 TCS). 32주 기간의 트랄로키누맙 + TCS의 조합 요법은 중등도 내지 중증 AD가 있는 성인 대상체에서 16주차에 트랄로키누맙 + TCS 대 위약 + TCS의 우월성을 테스트한 중추적인 3상 시험(ECZTRA 3) 중 하나에서 조사됨. 트랄로키누맙 치료가 5가지 선택된 CYP 기질의 대사에 제한적이거나 전혀 영향을 미치지 않는다는 것을 ECZTRA 4에서 확인
외적 및 내적요인의 평가	한국 피험자를 포함한 주요 3상 시험 ECZTRA 2의 데이터에 따르면 한국 하위 그룹에서 트랄로키누맙의 치료 효과 및 안전성 프로파일이 전체 시험 모집단의 치료 효과 및 안전성 프로파일과 일치하는 것으로 나타났습니다. 따라서 트랄로키누맙의 유효성 및 안전성에 대한 내적 및 외적 요인의 잠재적 효과는 한국인 대 한국인이 아닌 피험자에 대해 필적하는 것으로 간주됨. AD에 관한 의료 행위는 미국/EU 및 한국에서 유사하고, 한국은 미국 지침 및 EU 지침을 따르며 일부 조정은 적절함. 따라서 AD 환자의 치료에 사용되는 약물과 요법은 한국과 다른 국가에서 유사함

6.6.3. 가교자료평가

- 모시험으로서의 3상 임상시험에 포함된 한국인 자료를 전체 분석군과 비교하여 제출

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 제출된 핵심임상시험 중 한국인 자료와 전체 및 아시아인 결과의 비교 자료가 도출됨. 비록 적은 표본 수임에도 불구하고 전체 결과와 비교하여 큰 차이가 없음이 확인되었음. 이는 통계적 재연으로도 확인 가능한 결과임.
- 두 개의 투여 용량군에서의 결과는 모두 전체 결과와 유사하게 확인되었고 또한 1차 유효성 평가변수 및 2차 유효성 평가변수들이 모두 트랄로키누맙 유의한 임상적 결과를 지지하였고, 안전성 측면에서의 프로파일 측면에서도 추가 고려될 사항은 확인되지 않았음.
- 따라서 트랄로키누맙은 민족적 요인에 의한 고려사항이 확인되지 않아 외국 임상자교의 국내 적용이 가능할 것으로 판단됨. 그러나 해당 가교자료가 GCP를 준수하였는지 여부에 대한 판단을 위해 품목 기반 임상시험 수시 실태조사가 필요하다고 판단됨.
- 한국인과 서양인간의 중등증-중증 AD 환자를 대상으로 트랄로키누맙 300mg QW와 Q2W를 투여한 결과, 트랄로키누맙의 아토피 피부염 증상의 개선 및 삶의 질 측면에서 위약 대비 우월한 것으로 나타났으며 내약성도 우수함. 이러한 결과는 한국인과 외국인간의 유효성, 안전성 및 면역원성 평가 결과 비교 시 확인 가능하며, 유사하게 확인된 바, 한국인에서의 별도 고려사항은 우려되지 않다고 판단됨.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2021.12.27. / 유럽(EMA) : 2021.06.17.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유사 적응증 허가된 듀피젠트와의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	레오파마(유)	허가일	2023.08.31.
제품명	아트랄자프리필드시린지150밀리그램(트랄로키누맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.0
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(1 밀리리터) 중 트랄로키누맙 150 밀리그램		
효능·효과	전신요법의 대상이 되는 성인(만 18세 이상) 및 청소년(만 12세~17세)에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
없음	없음	없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
결막염	• 일반적인 의약품 감시 활동 • 추가적인 의약품 감시 활동 - 아트랄자 시판 후 사용성적조사	첨부문서, 환자용 사용설명서, 의료전문가용 설명자료
암	상동	의료전문가용 설명자료
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부에서 사용	일반적인 의약품 감시 활동 • 추가적인 의약품 감시 활동 - 아트랄자 시판 후 사용성적조사	첨부문서, 환자용 사용설명서, 의료전문가용 설명자료
장기 안전성	• 일반적인 의약품 감시 활동 • 추가적인 의약품 감시 활동 - 아트랄자 시판 후 사용성적조사	첨부문서