의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.06.28.</td><td>접수번호</td><td>20230075691</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">한국릴리(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">엡글리스오토인젝터주250밀리그램(레브리키주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">레브리키주맙</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">용액주사제
1 오토인젝터주(2 밀리리터) 중 레브리키주맙 250 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.08.05.</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">유럽(EMA) : 2023.11.16.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과 바이오허가TF</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 전설희 주무관, 배창준 (도희정) 연구관, 김호정 과장 (오우용 연구관, 과장 직무대리)
(기시) 김효진 주무관, 배창준 (도희정) 연구관, 김호정 과장 (오우용 연구관, 과장 직무대리)
(RMP) 김성민(서지숙) 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>김해인 심사원, 문성은(한연해) 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

아토피 피부염 성인 및 12세 이상의 청소년(체중 40 kg 이상)에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증의 아토피 피부염의 치료

○ 용법·용량

치료는 아토피 피부염의 진단 및 치료 경험이 있는 전문 의료인에 의해 시작되어야 한다. 1. 성인 및 청소년(체중이 최소 40kg 인 12 세 이상) : 이 약의 권장 용량은 500mg(250mg 2 회 주사)을 0 주차 및 2 주차에 투여하고, 이후 16 주차까지 250mg 을 2 주 간격으로 피하 투여한다. 16 주 투여 후 임상 반응을 나타내지 않는 환자에 대해서는 투여 중단을 고려해야 한다. 초기에 부분 반응을 나타내는 일부 환자들은 24 주차까지 2 주 간격으로 투여를 계속하면 추가로 개선될 수 있다. 임상 반응을 달성하면, 이 약의 권장 유지 용량은 4 주마다 250mg 이다. 이 약은 단독으로 또는 국소 코르티코스테로이드와 병용으로 투여할 수 있다. 국소 칼시뉴린 저해제를 사용할 수 있으나, 얼굴, 목, 접힘 부위 및 생식기 부위 같은 문제가 되는 부위에만 사용하도록 한다. 2. 투여를 놓친 경우 : 투여를 잊었을 경우, 가능하면 빨리 놓친 용량을 투여해야 한다. 이후 예정된 시간에 투여를 재개해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 구성성분에 과민성이 있는 환자 **2. 이상사례** 1) 안전성 프로파일 요약

가장 흔한 이상반응은 결막염(6.9%), 주사부위 반응(2.6%), 알레르기 결막염(1.8%) 및 안구 건조(1.4%)이다.

2) 약물이상반응 목록

아토피 피부염에 대한 모든 임상시험에서, 총 1,720명의 환자가 이 약을 투여 받았으며, 이 중 891명의 환자가 이 약에 최소 1년 이상 노출되었다. 별도의 명시가 없는 한, 빈도는 위약 대조 기간(처음 16주의 투여)에 783명의 환자가 이 약을 피하 투여 받은 중등도 내지 중증의 아토피 피부염 환자에 대한 4개의 무작위 배정, 이중 눈가림 시험 통합 자료에 근거한다.

표 1에 기관계 분류 및 빈도별로 임상시험 중 관찰된 이상반응들을 기재하였다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 이고 <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 이고 <1/100); 드물게(≥1/10,000 이고 <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000).

표 1. 약물이상반응 목록

MedDRA 기관계 분류	빈도	이상반응
감염 및 기생충 감염	흔하게	결막염
	흔하지 않게	대상 포진
혈액 및 림프계 장애	흔하지 않게	호산구증
각종 눈 장애	흔하게	알레르기 결막염 안구 건조
	흔하지 않게	각막염 안검염
전신 장애 및 투여 부위 병태	흔하게	주사 부위 반응

(1) 특정 약물이상반응

① 결막염 및 관련된 사례

투여 첫 16주 동안, 결막염, 알레르기 결막염, 안검염 및 각막염은 이 약 투여 환자에서(각각 6.9%, 1.8%, 0.8% 및 0.6%) 위약군(1.8%, 0.7%, 0.2% 및 0.3%)에 비해 더 높은 빈도로 보고되었다.

유지 투여기간(16-52주)에 이 약에 대한 결막염 및 알레르기 결막염 발생률은 각각 5.0%, 5.9%였다.

전체 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 중 결막염 및 알레르기 결막염으로 인해 각각 증례의 0.7% 및 0.3%가 투여를 중단하였다. 결막염과 알레르기 결막염의 중증 사례는 각각 증례의 0.1% 및 0.2%에서 발생하였다. 환자의 72%가 회복되었으며, 그 중 57%는 90일 이내에 회복되었다.

② 호산구증

이 약을 투여받은 환자들은 위약을 투여받은 환자들에 비해 베이스라인 대비 호산구 수 평균 증가가 더 컸다. 이 약 투여 환자들에서, 20.3%가 호산구 수 증가를 나

타낸 반면, 위약 투여 환자들은 11.7%에서 이러한 증가를 나타내었다. 일반적으로 이 약 투여 환자들에서 이러한 증가는 경도 또는 중등도였으며 일시적이었다. 5,000 cells/mcL이상의 호산구증은 이 약 투여 환자의 0.4%에서 관찰되었으며, 위약 투여 환자에서는 관찰되지 않았다. 호산구증의 이상반응은 이 약 투여 환자의 0.6%에서 보고되었으며, 초기 투여 기간에 위약 투여 환자에서도 유사한 비율로 보고되었다. 호산구증은 투여 중단으로 이어지지 않았고, 호산구 관련 장애도 보고되지 않았다.

③ 주사 부위 반응

주사 부위 반응(통증 및 홍반 포함)은 이 약 투여 환자들에서(2.6%) 위약군(1.5%)에 비해 더 빈번하게 보고되었다. 주사 부위 반응의 대부분(95%)은 경도 또는 중등도였으며 이 약 투여를 중단한 환자는 거의 없었다(<0.5%).

④ 대상 포진

대상 포진은 이 약 투여 환자들의 0.6%에서 보고된 반면, 위약군에서는 보고되지 않았다. 보고된 모든 대상 포진 사례는 경도 또는 중등도였고, 영구 투여 중단으로 이어지지 않았다.

⑤ 장기 안전성

이 약의 장기 안전성은 5개의 임상 시험에서 평가되었다(최대 52주간 실시된 2개의 단독요법 연구(ADvocate-1, ADvocate-2) 및 TCS(Topical Corticosteroids) 병용 요법 연구(ADhere)에 등록되어 총 56주간 장기간 연장 연구(ADjoin)에 참여한 환자 그리고, 최대 52주간 실시된 청소년에 대한 단독 요법 ADore 연구). 단독 요법으로 52주까지 또는 TCS와의 병용 요법으로 56주까지 이 약의 안전성 프로파일은 16주까지 관찰된 안전성 프로파일과 일치한다.

(2) 소아 집단(12-17세 청소년)

이 약의 안전성은 최소 1년 이상 노출된 270명의 환자들을 포함하여 중등도 내지 중증 아토피 피부염이 있는 372명의 12-17세 환자들을 대상으로 평가되었다. 이러한 환자들에서 이 약의 안전성 프로파일은 성인 아토피 피부염 환자들에서의 안전성 프로파일과 유사하였다.

3. 일반적 주의

1) 과민반응

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

2) 결막염

표준 치료 후에도 회복되지 않는 결막염이 발생한 이 약 투여 환자들은 안과 검사를 받아야 한다.

3) 기생충 감염

기생충 감염이 있는 환자들은 임상시험 참여에서 제외되었다. 이 약이 IL-13 신호 전달을 억제하여 기생충 감염에 대한 면역 반응에 영향을 주는지는 알려지지 않았다.

기존 기생충 감염이 있는 환자들은 이 약 투여 시작 전에 치료를 받아야 한다. 환자가 이 약을 투여하는 동안 감염되었고 구충제 치료에 반응하지 않는다면, 감염이 소실될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 한다.

4) 예방접종

이 약 투여를 시작하기 전, 환자는 최신의 예방접종 지침에 따라 연령에 적합한 모든 예방접종을 최신 상태로 유지하는 것이 권장된다. 생백신과 약독화 생백신은 임상 안전성과 유효성이 확립되지 않았기 때문에 이 약과 동시에 접종해서는 안된다. 비-생백신에 대한 면역 반응은 파상풍, 디프테리아, 무세포 백일해 혼합 백신(TdaP)과 수막구균 다당류 백신에서 평가되었다.

5) 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향이 없거나 미미하다.

4. 상호작용

약물 상호작용 연구는 실시되지 않았다.

1) 생백신

이 약을 생백신 및 약독화 생백신과 병용시 안전성과 유효성은 연구되지 않았다. 생백신과 약독화 생백신을 이 약과 동시에 접종해서는 안된다.

2) 비-생백신

아토피 피부염이 있는 성인 환자에게 0주차와 2주차에 이 약 500mg을 투여하고, 이 약 250mg을 2주 간격으로 투여한 시험에서 비-생백신에 대한 면역 반응을 평가하였다. 이 약 투여 12주 후, 환자에게 파상풍, 디프테리아, 무세포 백일해 혼합백신 TdaP 백신(T 세포 의존적)과 수막구균 다당류 백신(T 세포 비의존적)을 접종하고 4주 후 면역반응을 평가하였다. 두 가지 비-생백신 모두에 대한 항체 반응은 병용 레브리키주맙 투여에 의해 부정적인 영향을 받지 않았다. 이 시험에서 비-생백신과 이 약 간의 유해한 상호작용이 관찰되지 않았다. 따라서 이 약을 투여받는 환자는 불활화 백신 또는 비-생백신 접종을 동시에 받을 수 있다.

3) 병용 요법

이 약은 단일 클론 항체이므로, 약동학적 상호작용은 예상되지 않는다.

5. 수태능, 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약의 사용에 대한 자료의 양은 제한적이다. 동물 시험 결과 생식독성과 관련한 직접적 또는 간접적인 유해한 영향을 시사하지 않는다. 예방적 조치로서, 임신 중 이 약의 사용을 피하는 것이 권장된다.

2) 수유부

이 약이 모유 중 존재하는지 또는 섭취 후 전신 흡수되는지 여부는 알려지지 않았다. 수유부의 IgG는 모유에 존재하는 것으로 알려져 있다. 신생아/영아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 영아에 대한 모유 수유의 이익과 수유부에 대한 치료의 이익을 고려하여 수유를 중단할 것인지 또는 이 약의 투여를 중단할 것인지 여부를 결정해야 한다.

3) 수태능

동물 시험 결과 수태능 장애는 확인되지 않았다.

6. 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 소아

12세 미만의 소아 또는 체중이 40kg 미만인 12세에서 17세까지의 청소년에 대한 이 약의 안전성 · 유효성은 확립되지 않았다. 이용가능한 자료는 없다.

2) 고령자(65세 이상)

고령 환자에 대한 용량 조절은 권장되지 않는다.

7. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여

신장애 또는 간장애 환자에 대한 용량 조절은 권장되지 않는다.

8. 과량투여시의 처치

임상시험에서 최대 10 mg/kg의 단회 정맥 투여 및 최대 500 mg의 반복 피하 투여 시 용량 제한 독성이 없었다. 이 약 과량투여에 대한 특별한 치료는 없다. 과량투여 시, 이상반응 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링하고 적절한 대증 치료를 즉시 시작해야 한다.

9. 적용상의 주의

1) 이 약은 피하주사로 투여한다.

2) 이 약은 배꼽 주위 5cm를 제외하고 허벅지나 복부에 피하주사로 투여한다. 다른

사람이 주사하는 경우 상완에도 투여할 수 있다.
3) 초회 500mg 용량의 경우, 250mg 주사를 다른 주사 부위에 연속으로 2회 투여해야 한다.
4) 주사할 때마다 주사 부위를 돌아가면서 투여하는 것이 권장된다. 이 약은 연약하거나 손상되었거나 멍이나 흉터가 있는 피부에 주사해서는 안된다.
5) 환자는 이 약을 자가 주사할 수 있으며, 의료 전문가가 적절하다고 판단하는 경우 환자의 간병인이 이 약을 투여할 수 있다. 이 약을 사용하기 전에 환자 및/또는 간병인에게 이 약의 투여에 대해 적절히 교육해야 한다(별도의 사용 지침 참고).

10. 보관 및 취급상의 주의

1) 이 용액은 투명에서 유백광의 무색 내지 약간 노란색 내지 약간 갈색의 용액으로 눈에 보이는 입자가 없어야 한다. 용액이 뿌옇거나 변색되었거나, 눈에 보이는 입자가 있는 경우, 해당 용액을 사용해서는 안된다.
2) 이 약은 열이나 직사광선에 노출해서는 안되며, 흔들지 않는다. 차광 보관하기 위해 원래의 상자에 보관하여, 2° C~8° C에 냉장 보관한다.
3) 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후, 실온에 도달할 수 있도록 이 약을 주사하기 전 45분간 기다려야 한다.
4) 냉장고에서 꺼낸 후, 이 약은 30° C이하 실온에서 최대 7일까지 보관할 수 있으며, 그렇지 못한 경우 폐기해야 한다. 한번 냉장고 밖에서 보관하였다면, 냉장고에 다시 옮겨서는 안 된다.
5) 냉동하지 않는다. 냉동된 경우 이 약을 사용하지 않는다.
6) 이 약은 폐기용기에 안전덮개가 있는 채로 폐기한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

(1) 작용기전

이 약은 인터루킨(IL)-13에 높은 친화도로 결합하고 IL-4 수용체 알파(IL-4Rα)/IL-13 수용체 알파 1(IL-13Rα1) 헤테로다이머를 통해 IL-13의 신호전달 되는 것을 억제함으로써 IL-13의 다운스트림 효과를 억제하는 면역글로불린(IgG4) 단일 클론 항체이다. IL-13 신호 전달 억제는 IL-13이 병인에 주요한 역할을 하는 질병에서 이익이 될 것으로 예상된다. 이 약은 IL-13이 IL-13 수용체 알파 2(IL-13Rα2 또는 유인 수용체)에 결합하는 것을 방해하지 않으며, 따라서 이 경로를 통한 IL-13이 세포로 내재화되는 것이 가능하다.

(2) 약력학적 효과

이 약 임상 시험에서 이 약은 혈청 페리오스틴, 총 면역글로불린 E(IgE), CC 케모카

인 리간드(CCL)17[흉선 및 활성화 조절 케모카인(TARC)], CCL18[폐 및 활성화 조절 케모카인(PARC)] 및 CCL13[단핵구 화학주성 단백질-4(MCP-4)] 수준을 감소시켰다. 이러한 제2형 생체표지자의 감소는 이 약에 의한 IL-13 경로 억제의 간접적 증거를 제공한다.

① 면역원성 : 항-약물 항체(ADA)는 흔하게 확인된다. 약동학, 유효성 또는 안전성에 ADA가 영향을 미친다는 증거는 관찰되지 않았다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

이 약 250mg을 피하 투여한 후, 투여 후 약 7~8일째에 최고 혈청 농도를 달성했다. 제 0주와 2주에 500 mg 부하 용량 투여 후, 제 4주에 첫 번째 250mg Q2W 투여시 정상 상태 혈청 농도를 달성하였다.

집단 약동학(PK) 분석에 근거할 때, 아토피 피부염 환자에게 이 약 250 mg Q2W 및 Q4W 피하 투여 후 예상되는 정상 상태 최저 농도($C_{trough,ss}$)(중앙값 및 5th - 95th 백분위)는 각각 87 (46-159) μg/mL 및 36 (18-68) μg/mL였다.

집단 PK 분석에 근거한 절대 생체 이용률은 86%로 추정되었다. 주사 부위 위치는 이 약의 흡수에 유의한 영향을 미치지 않았다.

(2) 분포

집단 PK 분석을 바탕으로, 정상 상태에서의 총 분포 용적은 5.14L였다.

(3) 생체 내 변환

이 약은 단백질이므로 특정 대사 시험은 실시되지 않았다. 이 약은 내인성 IgG와 동일한 방식으로 이화학적 경로를 통해 작은 펩타이드 및 개별 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

(4) 배설

집단 PK 분석에서 청소율은 0.154L/일이었으며 용량과 무관했다. 평균 소실 반감기는 약 24.5일이었다.

(5) 용량 비례성(선형성/비-선형성)

이 약은 AD 환자 또는 건강한 자원자에게 37.5~500mg의 용량 범위에서 피하 주사로 투여했을 때 용량에 비례하여 노출이 증가하는 선형 약동학을 나타냈다.

(6) 특수 집단

① 성별, 연령 및 인종

성별, 연령(범위 12-93세) 및 인종은 이 약의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다.

② 신장애 또는 간장애

신장애 및 간장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 특정 임상 약리학 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 단일 클론 항체로서, 유의한 간 또는 신장의

제거를 겪을 것으로 예상되지 않는다. 집단 PK 분석을 통해 신장 및 간기능 표지자는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

③ 체중

이 약에 대한 노출은 체중이 더 높은 시험대상자에서 더 낮았으나, 이것이 임상 유효성에 의미있는 영향을 미치지 않았다.

④ 소아 집단

집단 PK 분석에 근거할 때, 아토피 피부염이 있는 12-17세의 청소년들은 성인에 비해 약간 더 높은 이 약의 혈청 최저 농도를 나타내었으며, 이는 낮은 체중 분포와 관련이 있었다.

3) 임상시험 정보

(1) 성인 및 청소년 아토피 피부염

Eczema Area and Severity Index(EASI)≥16, Investigator's Global Assessment(IGA)≥3 및 관련 체표면적(BSA)≥10%으로 정의되는 중등도에서 중증 아토피 피부염이 있는 1,062명의 성인 및 청소년(체중이 40 kg이상인 12세~17세)을 대상으로 한 3건의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 치료적 확증 시험에서 단독요법(ADvocate-1, ADvocate-2) 및 TCS와의 병용 요법(ADhere)으로 투여된 이 약의 유효성 및 안전성이 평가되었다. 이 3개의 시험에 등록된 환자들은 이전에 국소 약물에 대한 반응이 적절하지 않았거나, 국소 치료가 의학적으로 적합하지 않다고 판단된 환자들이었다.

세 시험 모두에서, 환자들은 2:1의 비율로 0주차와 2주차에 이 약 500mg 초회 용량(250mg 주사를 2회 투여)을 투여받고 이후 16주차까지 2주마다(Q2W) 250mg을 투여하거나 상응하는 위약을 투여받았다. ADhere에서, 시험에 참여한 환자들은 활성 병변에 낮은 ~ 중간 역가의 TCS 또는 TCI(Topical Calcineurin Inhibitors)를 병용 투여받았다. 환자들은 아토피 피부염의 불내성 증상을 조절하기 위해 시험자의 판단에 따라 구제 약물을 투여받을 수 있었다. 전신 구제 요법이 필요한 환자들은 임상시험용 의약품 투여를 중단하였다.

구제 요법을 받지 않고 IGA 0 또는 1을 달성하거나, EASI가 최소 75% 감소한(EASI 75) 환자들은 눈가림 방식으로 최대 52주간 (i) 이 약 250 mg Q2W; (ii) 이 약 250 mg 4주마다 투여(Q4W); 또는 (iii) 상응하는 위약을 투여받도록 재무작위 배정되었다.

ADvocate-1 및 2에서, 16주차에 IGA 0 또는 1 또는 EASI 75를 달성하지 못했거나, 16주 이전에 구제 약물을 투여받은 환자들은 Escape 군에 참여하여 52주차까지 이 약 250 mg Q2W 공개 투여를 받았다.

ADvocate-1 및 ADvocate-2에서 52주 시험을 마친 후, ADhere에서 16주 시험을 마친 후, 환자들은 별도의 장기간 연장 시험에서(ADjoin) 투여를 계속 받기로 선택할

수 있었다.

(2) 평가변수

세 임상시험 모두 공동 1차 평가변수는 IGA 0 또는 1(“깨끗함” 또는 “거의 깨끗함”)이고, 베이스라인 대비 최소 2점 개선된 환자의 비율 그리고 베이스라인에서 16주까지 EASI 75를 달성한 환자의 비율이었다. 주요 2차 평가변수(다중성 조정함)는 EASI에서 최소 90% 이상 감소한 환자의 비율(EASI 90), 소양증 수치 평가 척도(소양증 NRS)에서 베이스라인 대비 최소 4점 이상 개선된 환자의 비율, Dermatology Life Quality Index(DLQI) 및 가려움증으로 인한 수면 방해(Sleep-Loss Scale)(이는 5점 Likert 척도로 지난 밤 가려움증으로 인한 수면 방해 정도를 평가하는 환자가 보고하는 단일 항목 1일 평가 척도이다)에서 베이스라인 대비 최소 4점 이상 개선된 환자의 비율을 포함하였다. 추가 2차 평가변수(다중도에 대해 조절하지 않음)는 Patient Oriented Eczema Measure(POEM)의 베이스라인 대비 변화를 포함하였다.

(3) 시험대상자

베이스라인 특성

단독요법 시험 ADvocate-1 및 ADvocate-2는 각각 424명 및 427명의 환자를 등록하였으며, 시험들 간에 평균 연령은 35.8세였고, 평균 체중은 77.1 kg이었으며, 49.9%는 여성, 63.7%는 백인, 22.6%는 아시아인, 9.9%는 흑인, 12.0%는 청소년(12-17세)이었다.

전체적으로 환자의 61.5%는 베이스라인 IGA가 3이었고(중등도 아토피 피부염), 환자의 38.5%는 베이스라인 IGA가 4였으며(중증 아토피 피부염), 환자의 54.8%는 이전에 전신 요법을 받은 적이 있었다. 평균 베이스라인 EASI는 29.6이었고, 평균 베이스라인 소양증 NRS는 7.2, 평균 베이스라인 DLQI는 15.5였다.

병용 TCS 시험 ADhere에 211명의 환자가 등록하였으며, 평균 연령은 37.2세, 평균 체중은 76.2 kg이었으며, 48.8%는 여성, 61.6%는 백인, 14.7%는 아시아인, 13.3%는 흑인이었고, 21.8%는 청소년이었다. 이 시험에서, 환자의 69.2%는 베이스라인 IGA 3(중등도 아토피 피부염)이었으며, 환자의 30.8%는 베이스라인 IGA가 4(중증 아토피 피부염)였고, 환자의 47.4%는 이전에 전신 요법을 받은 적이 있었다. 평균 베이스라인 EASI는 27.3이었고, 평균 베이스라인 소양증 NRS는 7.1, 평균 베이스라인 DLQI는 14.4였다.

(4) 임상 반응

① 단독요법 시험(ADvocate-1 및 ADvocate-2) - 유도 기간, 0-16 주

ADvocate-1 및 ADvocate-2에서, 이 약 250 mg Q2W에 무작위 배정된 환자들은 제16주에 위약군에 비해 IGA 0 또는 1이고 베이스라인 대비 ≥2-점 개선, EASI 75, EASI 90 및 소양증 NRS와 DLQI ≥4점 개선을 나타낸 비율이 유의하게 더 높았다(표 2 참고).

두 단독요법 시험에서, 이 약은 투여 1주차에 이미 소양증 NRS의 베이스라인 대비 백분율 변화로 평가하였을 때 위약에 비해 매일의 최악 소양증 중증도를 감소시켰다. 소양증 NRS의 개선은 아토피 피부염과 관련된 피부 염증 개선 및 삶의 질의 개선과 함께 나타났다.

표 2. ADvocate-1 및 ADvocate-2에서 16주차 이 약 단독요법의 유효성 결과

	ADvocate-1		ADvocate-2	
	제 16주			
	위약 N=141	LEB 250mg Q2W N=283	위약 N=146	LEB 250mg Q2W N=281
IGA 0 또는 1, %[a]	12.7	43.1***	10.8	33.2***
EASI 75, %[b]	16.2	58.8***	18.1	52.1***
EASI 90, %[b]	9.0	38.3***	9.5	30.7***
소양증 NRS (≥ 4-점 개선), %[c]	13.0	45.9***	11.5	39.8***
DLQI (성인) (≥ 4-점 개선), %[d]	33.8	75.6***	33.6	66.3***

LEB = 이 약; N = 환자 수.

[a] 0-4 IGA 척도에서 IGA 0 또는 1(“깨끗” 또는 “거의 깨끗”)이고, 베이스라인 대비≥2 점 감소한 시험대상자.

[b] 베이스라인에서 16주차까지 EASI가 각각 75% 또는 90% 감소를 나타낸 시험대상자.

[c] 백분율은 베이스라인 소양증 NRS≥4인 시험대상자 수를 기준으로 계산된다.

[d] 백분율은 베이스라인 DLQI≥4인 시험대상자 수를 기준으로 계산된다.

위약 대비 ***p<0.001.

두 시험에서, 구제 약물(국소 코르티코스테로이드, 전신 코르티코스테로이드, 면역억제제)을 필요로 하는 환자 수는 이 약에 무작위 배정된 환자에서 위약군에 무작위 배정된 환자들에 비해 더 적었다(두 시험에서 각각 14.7% 대 36.6%).

② 단독요법 시험(ADvocate-1 및 ADvocate-2) – 유지 기간, 16-52주차

반응의 유지를 평가하기 위해, 이 약 250 mg Q2W 투여를 받고, 국소 또는 전신 구제 치료 없이 16주차에 IGA 0 또는 1 또는 EASI 75을 달성한 ADvocate-1에서 157명 및 ADvocate-2에서 134명이 추가로 36주간 (i) 이 약 250 mg Q2W, 또는 (ii) 이 약 250 mg Q4W, 또는 (iii) 상응하는 위약을 투여하도록 2:2:1로 눈가림 방식으로 재무작위 배정되어 누적 52주간 투여하였다(표 3 참고).

표 3. ADvocate-1 및 ADvocate-2에서 16주차에 투여에 반응한 시험대상자들에서 52주차 이 약 단독 요법 유효성 결과(통합 분석)

	ADvocate-1 및 ADvocate-2 (통합분석)	
	52주차	
	위약[d] (LEB 중단) N=60	LEB 250 mg Q4W N=118

IGA 0 또는 1, %[a]	47.9	76.9**
EASI 75, %[b]	66.4	81.7*
EASI 90, %[b]	41.9	66.4**
소양증 NRS (≥ 4-점 개선), %[c]	66.3	84.7

[a] 16주차에 IGA 0/1이고 베이스라인 대비 ≥2-점 개선되었고, 52주차에 계속해서 IGA 0/1이고 ≥2-점 개선된 시험대상자.

[b] 각각 16주차에 EASI 75를 달성하고, 52주차에 계속해서 EASI 75를 나타낸 시험대상자 또는 16주차에 EASI 75를 달성하고, 52주차에 EASI 90를 나타낸 시험대상자.

[c] 백분율은 베이스라인 소양증 NRS ≥4인 시험대상자 수를 기준으로 계산된다.

[d] 16주차에 이 약 250 mg Q2W에 반응하고(IGA 0 또는 1 또는 EASI 75) 위약에 재무작위 배정된 시험대상자.

위약 대비 *p<0.05; **p<0.01.

ADvocate-1 및 ADvocate-2(통합)에서 유도 기간 중 이 약 투여를 받았고, Escape 군에서 52주차까지 이 약 250 mg Q2W 공개 투여를 계속 받은 시험대상자들 중, 52주차에 58%가 EASI 75를 달성하였고, 28%가 IGA 0 또는 1을 달성하고 베이스라인 대비 ≥2-점의 개선을 나타내었다.

③ 병용 TCS 시험(ADhere)

ADhere에서, 베이스라인에서 16주까지 이 약 250 mg Q2W + TCS에 무작위 배정되어 투여를 받은 환자들은 위약 + TCS에 비해 IGA 0 또는 1, EASI 75 달성 및 소양증 NRS 및 DLQI에서 ≥ 4점 개선을 나타낸 환자의 비율이 유의하게 더 높았다(표 4 참고).

표 4. ADhere에서 16주차에 TCS와 이 약 병용 요법의 유효성 결과

	ADhere	
	16주	
	위약 + TCS N=66	LEB 250 mg Q2W + TCS N=145
IGA 0 또는 1, %[a]	22.1	41.2*
EASI 75, %[b]	42.2	69.5***
EASI 90, %[b]	21.7	41.2**
소양증 NRS (≥ 4-점 개선), %[c]	31.9	50.6*
DLQI (성인) (≥ 4-점 개선), %[d]	58.7	77.4*

[a] 0-4 IGA 척도에서 IGA 0 또는 1("깨끗함" 또는 "거의 깨끗함")이고 베이스라인에서 2점 이상 감소한 시험대상자.

[b] 베이스라인에서 16주차까지 EASI가 각각 75% 또는 90% 감소를 나타낸 시험대상자.

[c] 백분율은 베이스라인 소양증 NRS ≥4인 시험대상자 수를 기준으로 계산된다.

[d] 백분율은 베이스라인 DLQI ≥4인 시험대상자 수를 기준으로 계산된다.

위약 대비 *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

ADhere에서, 0주에서 16주까지 이 약 250 mg Q2W+TCS를 투여받은 시험대상자들은 위약 + TCS를 투여받은 시험대상자들에 비해 높은 역가 TCS를 구제 약물로 사용한 빈도가 더 낮았다(각각 1.4% 및 4.5%).

ADhere에서 16주차에 반응하였고, ADjoin에 참여하여 이 약 250 mg Q4W를 투여받은 시험대상자들은 56주차까지 반응을 유지하였다(IGA 0 또는 1의 경우 86.8%, EASI 75의 경우 81.2%).

④ 청소년(12~17세)

단독요법 시험 ADvocate-1 및 ADvocate-2에서, 청소년 환자의 평균 연령은 14.6세였고, 평균 체중은 68.2 kg이었으며, 56.9%는 여성이었다. 이 시험들에서, 63.7%는 베이스라인 IGA가 3(중등도 아토피 피부염)이었으며, 36.3%는 베이스라인 IGA가 4(중증 아토피 피부염)였고, 47.1%는 이전에 전신 요법을 받은 적이 있었다. TCS 병용 시험 ADhere에서, 청소년 환자의 평균 연령은 14.6 세였으며, 평균 체중은 62.2 kg였고, 50.0%는 여성이었다. 이 시험에서, 76.1%는 베이스라인 IGA가 3(중등도 아토피 피부염)이었으며, 23.9%는 베이스라인 IGA가 4(중증 아토피 피부염)였고, 23.9%는 이전에 전신 요법을 받은 적이 있었다.

청소년 환자들에서 제 16주 유효성 결과를 표 5에 제시하였다.

표 5. 청소년 환자들에서 제 16주에 ADvocate-1, ADvocate-2에서 이 약 단독 요법 및 ADhere에서 이 약과 TCS의 병용 요법에 대한 유효성 결과

	ADvocate-1		ADvocate-2		ADhere	
	제 16주					
	위약 N=18	LEB 250 mg Q2W N=37	위약 N=17	LEB 250 mg Q2W N=30	위약 + TCS N=14	LEB 250 mg Q2W + TCS N=32
IGA 0 또는 1, %[a]	22.2	48.6	5.9	44.1**	28.6	57.3
EASI 75, %[a]	22.2	62.2**	12.0	61.7**	57.1	88.0*
EASI 90, %[a]	16.7	45.9*	6.1	34.3*	28.6	55.1
소양증 NRS (≥ 4-점 개선), %[b]	22.8	54.3*	0.3	42.1	13.8	45.8

[a] 제 16주차에 0-4 IGA 척도에서 IGA 0 또는 1(“깨끗” 또는 “거의 깨

끗”)이고, 베이스라인 대비 ≥2점 감소하거나, 베이스라인에서 16주차까지 EASI가 각각 75% 또는 90% 감소한 시험대상자.

[b] 백분율은 베이스라인 소양증 NRS ≥4인 시험대상자 수를 기준으로 계산된다.

위약 대비 *p<0.05; **p<0.01

이 약 및 이 약 + TCS 투여를 받은 청소년 환자들은 질병 중증도에서 임상적으로 의미있는 개선을 달성하였고, 제 52주까지 반응을 유지하였다. 206명의 청소년에 대한 이 약 단일군 ADore 시험의 추가 자료는 최대 52주간 투여시 청소년 환자들에서의 이 약의 유효성을 뒷받침한다.

4) 비임상 정보

비임상 자료는 통상의 반복투여 독성(안전성 약리 평가변수 포함) 및 생식 및 발달 독성시험에 근거하여 인간에게 특별한 위험이 없음을 보여준다.

이 약의 유전독성은 평가되지 않았다; 하지만 단일 클론 항체는 DNA 또는 염색체를 변형할 것으로 예상되지 않는다.

이 약에 대한 발암성 시험은 실시되지 않았다. IL-13 억제와 관련하여 확보된 증거 및 이 약에 대한 동물 독성 자료를 평가한 결과 이 약에 대한 발암 가능성을 시사하지 않는다.

성적으로 성숙한 원숭이에서 이 약을 장기간 정맥(암컷) 또는 피하(수컷) 투여한 후 수태능 파라미터에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 이 약은 배태자 또는 출생 후 발달에 영향을 미치지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 차광보관

사용(유효) 기간 : 제조일로부터 24개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	한국릴리(유)	대한민국	서울특별시 중구 후암로 98
일부공정위탁제조(제조의뢰자)	Eli Lilly and Company	미국	Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285
일부공정위탁제조(제조자)	삼성바이오로직스	대한민국	인천광역시 연수구 송도바이오대로 300 (송도동, 삼성바이오로직스)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

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

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적 제제 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 품질 관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (통계)	기타 (의료기기)
신청일자	2023.06.28.	2023.06.28.	2023.06.28.	-	2023.06.28.	2023.07.20.	2023.09.01.
보완요청 일자	2023.10.18. 2024.05.16.	2023.10.17. 2024.05.13.	2023.08.24. 2024.06.10.	-	2023.10.16.	2023.10.15.	2023.10.12. 2024.04.12.
보완접수 일자	2024.03.22. 2024.05.27.	2024.03.25.	2024.02.21. 2024.06.20.	-	2024.03.25.	2024.03.26.	2024.03.26.
최종처리 일자	2024.08.05.	2024.07.29.	2024.07.29.	-	2024.05.14.	2024.04.17.	2024.06.12.

[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. 유전자재조합의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	○	○	○	x	○	○	○	○
면제사유	독성(생물의약품 ICH S6(R1)), 기타약리(단독투여 제품으로 약물상호작용 관련사항 없음)																																			

○ 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>

- 단회, 반복, 생식독성 등 모든 시험에서 최대 투여 농도까지 특별한 임상적 징후는 확인되지 않음
- 효력시험에서 작용기전(IL-13 결합을 통해 신호전달 저해, 케모카인 억제 및 IL-13과 receptor 간의 결합 억제)을 확인하였음
- 안전성 약리의 단독시험은 수행되지 않았으나, 독성과 결합된 시험에서 평가 시 특이사항 없었음
- 독성동태 시험 결과, 레브리키주맙은 사이노몰거스 원숭이에서 9개월 동안 매주 IV 투여 시 1~25 mg/kg 용량 범위에서 용량 비례성이 확인되었으며 약 1.5배 축적되었음
- 분포시험은 별도로 수행되지 않았으나 생식독성시험에서 태반 통과 노출이 확인되었음
  - 생식독성 결과, 태아 독성이 확인되지 않았고 허가사항의 수유부항에 해당 내용이 명시되어 있으며 RMP의 부족정보로 관리할 예정임

<임상시험자료>

- 용량 설정의 타당성
  - 유도기간의 용량은 2상 임상시험과 시뮬레이션된 EASI 75, EASI 90 반응율을 바탕으로 제 0 주와 2 주에 500mg 부하 용량이 포함된 250mg Q2W 요법으로 설정되었음
  - 유지기간의 용량은 16주 반응자에서 시뮬레이션 시 베이스라인 대비 EASI 백분율 변화가 Q2W, Q4W에서 동일했으며 KGAA 연장시험 52주 반응 결과, 유효성 및 안전성 모두 Q2W, Q4W에서 유사한 수준으로 나타나 250mg Q4W로 설정되었음
  - 소아의 PopPK 분석에서 레브리키주맙 농도는 성인에 비해 높았으나(17~21%) 이는 공변량인 체중의 영향으로 생각되며 체중이 유효성(PD)에 영향을 주는 요인은 아니며 3상에서 소아 환자의 안전성 유효성이 성인과 차이를 보이지 않았다는 점에서 용량조절이 요구되지 않음
- 유효성의 타당성
  - 1차 평가변수인 제16주에 IGA 0,1 및 EASI 75을 달성한 대상자의 백분율 및 주요 2차 평가변수인 EASI 90 을 달성한 대상자의 백분율은 허가된 의약품 및 아토피 임상시험에서 대부분 사용하는 평가변수로 임상증상 개선을 평가하는 지표로 타당함
  - 레브리키주맙은 단독 또는 병용투여한 3건의 위약대조 임상시험에서 이중눈가림을 유지한 16주의 유도기간 동안 위약 대비 유의한 임상증상 개선을 나타냈으며 소아를 대상으로하는 단일군 임상시험에서도 유사한 수준의 개선 효과가 보고되었음
  - 유지기간의 52주차까지 반응자의 반응 유지를 평가했을 때, Q4W 투여에도 67%의 반응 상실 위험성 감소가 나타났으며 이는 레브리키주맙의 지속적 사용을 뒷받침함
- 안전성의 타당성
  - 위약군과 대비하여 유도기간에 SAE, TEAE 발생율의 차이를 보이지 않았으며 전체 기간에서 시험약물과 관련 있는 사망이 보고되지 않았음
  - 가장 빈번하게 보고된 중단을 초래하는 이상사례는 아토피 피부염(악화)과 결막염으로 발생율은 노출 기간에 비례하지 않았음. 결막염의 경우, 위약 대비 발생빈도가 높아 약물 관련성이 의심되며 위해성 관리계획에 중요 안전성 검토항목으로 설정하여 관리할 예정임

[약어 및 정의]

- AD atopic dermatitis, 아토피피부염
- ADA anti-drug antibodies, 항약물항체
- ADR adverse drug reaction, 약물이상반응
- AE adverse event, 이상사례
- AI autoinjector, 자동주사기
- Cavg,ss average concentration at steady state, 항정상태에서의평균농도
- Cmax,ss maximum concentration at steady state, 항정상태에서의최대농도
- Ctrough,ss concentration before the next dose at steady state, 항정상태에서다음투여전농도
- DILI drug-induced liver injury, 약인성간손상
- DLQI dermatology life quality index, 피부관련삶의질지수
- EASI 50, 75, 90 eczema area and severity index: 50%, 75%, or 90% improvement from baseline, 습진면적및중증도지수: 베이스라인대비50%, 75%, 90% 개선
- EC_{50} drug concentration that produces 50% of maximum effect (E_{max}), 최대효과의50%를나타내는약물농도(E_{max})
- Emax maximum effect, 최대효과
- E-R exposure-response, 노출-반응
- GCP good clinical practice, 임상시험관리기준
- HR hazard ratio, 위험비
- ICE intercurrent event, 병발사건
- IGA Investigator’ sGlobal Assessment, 의사(시험자)의전반적평가
- IgG immunoglobulin g, 면역글로불린g
- IL interleukin, 인터루킨
- IPF idiopathic pulmonary fibrosis, 특발성폐섬유증
- IR incidence rate, 발생률
- ISR injection site reaction, 주사부위반응
- IV intravenous, 정맥내
- JAK Janus kinase, 야누스키나제
- LEB lebrikizumab, 레브리키주맙
- MACE major adverse cardiovascular events, 주요심혈관계사건
- MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities, 국제의약용어
- NMSC non-melanoma skin cancer, 비흑색종피부암
- NRS numeric rating scale, 수치등급척도
- PBO placebo, 위약
- PFS-NSD prefilled syringe with needle safety device, 주삿바늘안전장치가있는프리필드주사기
- PK Pharmacokinetic(s), 약동학
- POEM patient-oriented eczema measure, 환자중심습진평가
- PROMIS patient-reported outcomes information system, 환자보고결과정보체계
- PROs patient-reported outcomes, 환자보고결과
- PT preferred term, 대표용어
- PY patient-years, 환자-년
- Q2W every 2 weeks, 2주마다

- **Q4W** every 4 weeks, 4주마다
- **Q8W** every 8 weeks, 8주마다
- **SAE** serious adverse event, 중대한이상사례
- **SC** subcutaneous, 피하
- **SOC** system organ class, 기관계대분류
- **Study KGAB** J2T-DM-KGAB, ADvocate 1, DRM06-AD04 (AD04)
- **Study KGAC** J2T-DM-KGAC, ADvocate 2, DRM06-AD05 (AD05)
- **Study KGAD** J2T-DM-KGAD, ADhere, DRM06-AD06 (AD06)
- **TCI** topical calcineurin inhibitors, 국소칼시뉴린억제제
- **TCS** topical corticosteroids, 국소코르티코스테로이드
- **TE ADA** treatment-emergent anti-drug antibodies, 투여후발생한항약물항체
- **TEAE** treatment-emergent adverse event, 투여후발생한이상사례

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 레브리키주맙(LY3650150)
- 제안 적응증 : 아토피 피부염
  성인 및 12세 이상의 청소년에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증의 아토피 피부염의 치료
- 작용기전 : 인터루킨(IL)-13에 높은 친화도로 결합하고 해리 속도가 느리며 IL-4Rα/IL-13Rα1 경로를 통해 IL-13 신호전달을 선택적으로 억제함으로써 IL-13의 하류 효과를 높은 효력으로 차단하는 면역글로불린 G4 단클론 항체

1.2. 기원 및 개발경위

- 레브리키주맙
  - 인터루킨(IL)-13에 높은 친화도로 결합하고 해리 속도가 느리며 IL-4Rα/IL-13Rα1 경로를 통해 IL-13 신호전달을 선택적으로 억제함으로써 IL-13의 하류 효과를 높은 효력으로 차단하는 면역글로불린 G4 단클론 항체
  - 레브리키주맙과 결합한 IL-13도 IL-13 수용체 알파-2와 결합할 수 있으므로, IL-13이 이후에 내재화되고 자연적으로 소실되는 것이 가능함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 중등증 내지 중증의 아토피 피부염
  - AD는 유병률이 가장 높은 만성 염증성 피부 질환이다(Kim et al. 2019). 미국과 유럽에서 성인의 2% - 7%에게 AD가 있으며(Harrop et al. 2007; Sacotte and Silverberg 2018), 전 세계 소아의 약 12% - 20%에게 AD가 있다(Langan et al. 2020; Hadi et al. 2021; Hanifin et al. 2007; Harrop et al. 2007; McKenzie and Silverberg 2019; Shaw et al. 2011; Silverberg et al. 2018). 중등증 내지 중증

형태의 AD를 겪는 경우는 성인 환자의 50%에 달한다(Barbarot et al. 2018).

- 임상적으로 AD의 특징은 건조증, 가피가 형성된 홍반성 발진(피부병), 태선화 및 심한 소양증이며(Bieber 2008), 이러한 특징은 피부 병변의 분포, 만성성, 과거력과 함께 진단의 근거가 된다. 청소년과 성인에서, AD는 굴곡 부위 침범이 우세한 것이 특징이다(Weidinger and Novak 2016; Weidinger et al. 2018).
- AD는 유전적, 환경적, 면역학적 인자에 의해 결정되는 이질적 질환이다(Werfel et al. 2016; Simon et al. 2019). AD의 유전학 연구(Auriemma et al. 2013; Bieber 2012; Weidinger et al. 2018)에 따르면, 면역계 조절에 관여하는 사이토카인(IL-4, IL-5, IL-13)을 암호화하는 유전자가 AD의 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 나타났다(He et al. 2003; Hummelshoj et al. 2003; Novak and Simon 2011). IL-13은 제2형 염증을 촉진하고 이러한 염증이 조직에 미치는 영향을 매개하여 피부 장벽 기능이상, 가려움, 피부 비후, 감염 성향을 초래함으로써 AD의 다양한 징후와 증상의 근간이 되는 병태생리의 여러 측면을 주도하는 중심 매개물질인 것으로 여겨지고 있다(Ratnarajah et al. 2021).
- 특히 IL-13은 필라그린, 로리크린, 인볼루크린의 하향조절을 통해 상피의 완전성과 장벽 기능을 저하시킬 수 있으며(Kim and Leung 2012), 피부의 각질세포에 작용하여 분화를 하향조절할 수 있다(Howell et al. 2008). IL-13은 또한 AD 병변으로의 T 세포 침윤을 매개하는 T 세포 화학 유인 물질을 유도하며(Purwar et al. 2006) IL-5 발현 및 호산구 화학유인 물질의 유도를 통한 호산구 침윤도 유도할 수 있다(Esche et al. 2004). IL-13의 발현 증가는 AD 피부 병변에서 일관되게 보고되어 왔으며 질병의 중증도와 연관된다(Choy et al. 2012; Hamid et al. 1996; Jeong et al. 2003; La Grutta et al. 2005; Neis et al. 2006; Suarez-Farinas et al. 2013; Tazawa et al. 2004).

• 충족되지 않은 의학적 필요성

- 국소 코르티코스테로이드는 일반적으로 중등증 내지 중증의 AD에 대한 1차 치료이며, 단기 치료 또는 간헐적 장기 치료로써 효과적이다. 하지만 피부 위축, 색소 침착, 고혈압 같은 국소 및 전신 부작용의 위험이 있으므로, TCS의 지속적인 장기 사용은 권장되지 않는다.
- 국소 칼시뉴린 억제제는 특히 TCS 치료가 권장되지 않거나 불가능한 경우에 그리고 얼굴과 피부 주름처럼 민감한 부위에서 스테로이드 사용을 줄이기 위해 대체 또는 보조 치료로 고려된다. TCS와 마찬가지로 TCI는 지속적인 단기 치료 또는 간헐적인 장기 치료로 효과적이며, 중등증 내지 중증의 AD 환자에서는 종종 추가적인 치료가 요구된다.
- 두필루맙과 트랄로키누맙이 일부 환자에서 유효한 것으로 나타났지만, 반응은 다양할 수 있으며 시간 경과에 따른 유효성 감소와 관련이 있었다.
- JAK 억제제의 이용 시에 유익성이 있는 것으로 나타났지만, 이 약물은 일반적으로 감염, 악성종양, MACE, 혈전증의 위험 증가를 포함한 안전성 프로필과 관련이 있다.

표 2.5.2.1 미국 및/또는 EU 에서 중등증 내지 중증의 아토피 피부염에 대해 승인된 전신요법

Treatment	Year Approved for AD	Class and Target Population
Dupilumab	2017 (adults) 2019 (adolescents)	IgG4 monoclonal antibody that inhibits IL-4 and IL-13 signaling; approved in adults and adolescents
Baricitinib	2020	JAK inhibitor; approved in adults
Tralokinumab	2021	IgG4 monoclonal antibody that inhibits IL-13 signaling by targeting the IL-13 cytokine; approved in adults
Abrocitinib	2021	JAK inhibitor; approved in adults
Upadacitinib	2021	JAK inhibitor; approved in adults and adolescents

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역억제기전으로 인한 결막염 등 감염위험성 증가, 백신투여 시 주의

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인

승인일자	계획서 번호	시험제목
2015-03-17	GS29250	국소용 코르티코스테로이드에 의해 부적절하게 관리되는 지속적 중등도 내지 중증 아토피 피부염 환자에서 레브리키주맙의 안전성과 유효성을 평가하는 제2상, 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험
2020-10-06	DRM06-AD04-A2 J2T-DM-KGAB	중등증 내지 중증 아토피 피부염이 있는 임상시험대상자를 대상으로 레브리키주맙(LEBRIKIZUMAB)의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 레브리키주맙(Lebrikizumab)
- 분자식 : $C_{6434}H_{9972}N_{1700}O_{2034}S_{50}$
- CAS No.: 953400-68-5

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인
■ 기타(성상, 순도, 전하이질성, 미생물한도(총 호기성 미생물수, 총 효모 및 곰팡이수), 폴리소르베이트20, 삼투압)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- L-히스티딘, 아세트산무수물, 백당, 폴리소르베이트20, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 ■용량정확도) ■기타(삼투압, 순도, 전하이질성, 폴리소르베이트20 함량, 해제력 및 활주력(PFS))

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

- -65°C, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-65°C이하, 24개월	bottle/ 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3°C		품질의 대표성이 인정되는 배치의 12개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	강제분해		품질의 대표성이 인정되는 배치의 강제분해시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 차광보관, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃, 24개월	오토인젝터/ 완제의약품과 동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2℃/60±5%RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음

광안정성	ICH Q1B		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항: 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 차광보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 냉장(2~8℃) 차광보관, 제조일로부터 24개월'은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류		종 및 계통	투여 방법	시험(투여)기간	용량 (mg/kg) (NOEL(no-observed-effect-levels))	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험		Cynomolgus monkey	IV	1회, 6주 관찰	1, 10, 100	[redacted]	
반복투여 독성시험		Cynomolgus monkey	IV	6주	0, 0.95, 4.9, 22.57 QW		
		Cynomolgus monkey	SC	13주	0, 5, 25 QW		
		Cynomolgus monkey	IV	9개월	0, 1, 5, 25 QW		
생식·발생 독성시험	수태능	Cynomolgus monkey(male)	SC	13주, 20주 관찰	0, 5, 25 QW		
	수태능	Cynomolgus monkey(female)	IV	9개월, 8개월 관찰	0, 0.05, 1, 25 QW		
	배아/태아발달	Cynomolgus monkey	SC	GD 20-48	0, 15, 45, 150 → 0, 5, 15, 50 QW		
	출생전후/발달	Cynomolgus monkey	SC	GD 35-168 PND 1-180	0, 45, 150 → 0, 15, 50 QW		
기타독성시험 (교차반응성)		human and cynomolgus monkey tissue	Ex vivo				

■ 업체 요청에 따라 비공개됨

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 레브리키주맙의 내약성 및 약동학을 평가하기 위해 단회투여 시험이 수행되었다 [redacted] 레브리키주맙이 그룹 당 2 마리의 암컷 사이노몰거스 원숭이에게 1, 10, 또는 100 mg/kg 의 용량 수준에서 단회 IV 주사로 투여되었고 42 일의 관찰 기간이 이어졌다.

  일반적으로, 레브리키주맙 노출은 용량 의존적 방식으로 증가했다. 평균 분포 용적은 혈액 부피에 근사했다. 제거 반감기는 9 에서 25 일 범위였다.

  사망 또는 투여 관련 임상 관찰사항은 존재하지 않았다. 모든 동물의 체중은 정상 한계 이내로 유지되었고 임상 병리학 파라미터는 대체로 과거의 한계 이내였다.

  100 mg/kg 에 이르는 단회 레브리키주맙 IV 투여는 내약성이 양호했다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

레브리키주맙의 독성과 독성동태학을 평가하기 위해 기간이 6 주, 13 주 및 9 개월인 반복투여 시험이 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 수행되었다. 연령 및 성숙도가 상이한 원숭이 (1 에서 4.5 세)가 사용되었고, IV 및 SC 투여 경로가 평가되었다. 표준 독성학 파라미터 (임상 관찰사항, 체중, 임상 및 해부 병리학) 외에, 각 시험은 심전도 (ECG)를 통한 심혈관 기능 평가, 말초 혈액 면역표현형 및 림프 기관 평가에 대한 면역독성, 레브리키주맙의 독성동태학 및 면역원성을 포함했다. 이러한 시험 가운데 표준 회복 단계를 포함한 경우는 없었다; 13 주 시험은 독성동태학 및 면역원성 평가 확장하기 위해 단일 그룹, 무 투여 기간을 포함했다.

1) 6주 시험

6 주 시험 전반에 걸쳐, 레브리키주맙의 혈청 최저 농도는 노출이 용량 비례적 방식으로 증가했고 용량 수준 전반에 걸쳐 약 4 배 축적되었음을 보여주었다. 일부 동물은 낮은 수준의 ADA 를 보였고 노출에 대한 주목할 만한 영향을 없었다. 평균 제거 반감기는 약 17 에서 24 일에 이르는 범위였다.

사망 또는 투여 관련 부정적 임상 징후 또는 안구 변화는 없었고, ECG 파라미터, 체중, 임상 화학, 혈액학 또는 응고 파라미터, 기관 중량 또는 조직 형태학에 대해 레브리키주맙에 기인한 유해효과는 없었다. NOAEL 은 22.57 mg/kg/week IV 의 높은 용량이었다.

2) 13주 시험

13 주 시험 전반에 걸쳐 용량 의존적인 전신 레브리키주맙 농도가 관찰되었고 시간의 흐름에 따라 축적되었다. 양성 ADA 역가를 보인 레브리키주맙 투여 원숭이는 없었다. 위성 그룹의 원숭이에 대해 약 23 일의 평균 제거 반감기가 측정되었다.

사망, 투여 관련 부정적 임상 징후, 또는 신체나 안구 검사 기간 동안 알려진 그 밖의 발견사항은 없었다. 레브리키주맙에 기인한 ECG 파라미터, 체중, 체중 증가, 음식물 섭취, 임상 화학, 혈액학, 응고 또는 소변검사 파라미터, 기관 중량, 또는 조직 형태학에 대한 유해효과도 존재하지 않았다.

- 주사 부위의 피부 점수는 어느 그룹에서도 피부 자극을 확인하지 못했다.
- 일련의 생검을 포함하는 주사 부위의 현미경상 평가는 대조군을 포함하는 모든 용량 그룹에서 경미한 염증과 출혈이 드러냈다; 이는 주사 부위 외상의 예상된 발견사항과 일치했다.

NOAEL 은 25 mg/kg/week SC 의 높은 용량이었다.

3) 9개월 시험

레브리키주맙 혈청 농도는 용량 선형 노출 및 약 3 배인 시간의 흐름에 따른 축적을 입증했다. 혈청 농도 대 시간 곡선 하 면적 (AUC) 수치가 생성되지 않았지만, 9 개월 암컷 원숭이 생식력 시험에서 각 성별의 피크 농도는 유사했다. 저용량 및 중간 용량 그룹에서 각 1 마리의 원숭이가 양성 ADA 역가를 보였고 이는 이들의 혈청 레브리키주맙 농도에 영향을 미쳤다.

사망 또는 신체나 안구 검사 기간 동안 투여 관련 부정적 임상 징후 또는 발견사항은 알려진 바 없다. 레브리키주맙에 기인한 ECF 파라미터, 체중, 음식물 섭취, 임상 화학, 혈액학, 응고 또는 소변검사 파라미터, 말초 혈액 면역표현형, 기관 중량, 또는 조직 형태학에 대한 유해효과도 존재하지 않았다.

NOAEL 은 25 mg/kg/week IV 의 높은 용량이었다.

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 (신약만 해당)

1) 수컷 생식력 평가

고환 크기, 정액 검사 (사정액 중량, 정자수, 정자 이동성, 및 형태학), 부고환 정자 이동성, 고환 조직의 유세포분석 분석, 또는 정자발생 진행을 포함하여, 수컷의 생식 평가변수에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 수컷 생식력 평가변수에 대한 투여 관련 영향 그리고 레브리키주맙에 분명하게 기인할 수 있는 그 밖의 영향은 존재하지 않았다. NOAEL 은 25 mg/kg/week SC 의 높은 용량이었다.

2) 암컷 생식력 평가

암컷 생식 평가변수에 대한 독성 및 분명한 투여 관련 영향은 관찰되지 않았다.

원숭이 일부가 자궁, 자궁경부, 부갑상샘, 갑상샘 및/또는 가슴샘에 존재하는 현미경상의 조직 낭종을 보였고 이들에 대한 레브리키주맙의 잠재적 관련성이 배제될 수 없었다. 낭종은 이들이 사이노몰거스 원숭이에서 부수적으로 발생했을 때 임상 징후 또는 기타 검출 가능한 이상을 야기하지 않기 때문에 유해한 것으로 간주된 발견사항은 없었다.

요약해 보면, 레브리키주맙에 분명하게 기인할 수 있는 암컷 생식 평가변수에 대한 독성과 영향은 존재하지 않았다. 비록 시험 보고서에 언급되지 않았지만, NOAEL 은 25 mg/kg/week IV 의 높은 용량인 것으로 간주된다.

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

모체 독성 및 배・태자 독성이나 최기형성의 증거는 존재하지 않았다.

- 임신 기간 동안의 배・태자 사망 시점과 비율은 용량 그룹 전반에 걸쳐 유사했고 (GD 25 에서 40; 대

조군, 저용량, 중간 용량, 및 고용량 그룹에서 각각 16.7 % [2/12], 16.7 % [2/12], 8.3 % [1/12] 및 25.0 % [3/12]) 이 종에 대해 그리고 검사 시설에서의 과거 배경 정보 및 비율 이내였다.

- 태반 중량 또는 측정치, 태아 생존력, 중량, 또는 측정치, 태아 기관 중량, 척추 추체의 수, 골화된 장골 길이, 또는 외관, 내장, 또는 골격적 평가에 대한 투여 관련 발견사항은 알려진 바 없다.

요약해 보면, 레브리키주맙은 태아 기관형성 기간 동안 임신한 원숭이에 제공되었을 때 내약성이 양호했다. 모체 독성 및 배·태자 발달 둘 다에 대한 NOAEL 은 부하 용량으로 150 mg/kg 이후 주 1 회 SC 의 50 mg/kg 이었다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

투여 관련 모체 독성, 또는 태아 초음파 측정치, 유산 또는 임신 기간에 대한 영향은 존재하지 않았다.

- 유산, 배·태자 사망, 및 사산 (대조군, 저용량, 및 고용량 그룹에서 각각 18.75 % [3/16], 12.5 % [2/16], 및 6.25 % [1/16])을 포함하는 전체 배·태자 사망 비율은 이종에 대한 그리고 검사 시설의 과거 배경 정보 및 비율 이내였다.
- 이에 따라 대조군, 저용량, 및 고용량 그룹에서 각각 13, 14, 및 15 마리의 영아가 자연 분만을 통해 분만되었다. 1 마리의 고용량 그룹 영아가 PND 1 에 사망했는데 사망 원인은 불확실하지만, 이는 GD 132 의 조기 분만과 관련된 것으로 생각된다. 생존한 영아 가운데, 신체 또는 기능 발달 파라미터에서 투여 관련 변화는 존재하지 않았다.
- 중요한 점은, 면역표현형 및 T 세포 의존적 항체 반응을 통해 평가된 바에 따른 면역 계통의 변화가 없었다는 것이다.

PND 7 의 골격 검사는 고용량 그룹의 영아 1 마리에서 요추의 부재를 확인했다. 이는 과거 대조군 범위 (0 %에서 8.3 %) 이내의 낮은 발생률 (1/14; 7.1 %)을 감안하여 투여와 관련이 없는 것으로 간주되었다.

영아의 최종 부검에서, 레브리키주맙과 관련된 것으로 간주되는 육안 발견사항 및 기관 중량, 형태계측 측정치, 외관, 내장, 또는 조직병리학 관찰사항은 존재하지 않았다.

모체 독성, 새끼의 출산 전 발달, 및 출산 후 발달에 대한 NOAEL 은 부하 용량으로 150 mg/kg 이후 주 1 회 SC 의 50 mg/kg 이었다.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 수행되지 않았음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 수행되지 않았음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 조직 교차 반응성 시험에서, 레브리키주맙이 이전의 방법 개발에 기반하여, 5 μg/mL (최적 농도) 또는 40 μg/mL 의 농도에서 조직 동결절편 (cryosection)에 적용되었다 (이용 가능한 경우 조직 당 3 명의 인간 및 2 마리의 원숭이 공여자). 레브리키주맙 결합은 바이오티닐화 레브리키주맙 및 직접

아비딘-비오틴 복합체 면역과산화효소 (immunoperoxidase) 염색 절차를 사용하여 면역조직화학적으로 평가되었다.

- 면역조직화학에 대한 조직 절편의 적합성을 검증하고 레브리키주맙 결합 특이성에 대한 측정을 돕기 위해 적합한 대조군이 각 시험에 포함되었다.
- 어느 인간 또는 사이노몰거스 원숭이 조직에서도 특이적 레브리키주맙 염색은 관찰되지 않았다. 이 결과는 가용성 항원과 교차-반응하는 항체에 대해 예상되는 결과와 일치한다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 모든 시험에서 최대 투여 농도까지 특별한 임상적 징후는 확인되지 않음
- 소아가 포함된 임상시험을 실시함에 따라 청소년 신청 효능·효과와 관련하여 청소년기 독성시험 등의 별도의 독성학적 평가(발육기 독성시험)가 이루어지지 않음



■ 업체 요청에 따라 비공개됨

5. 약리작용에 관한 자료

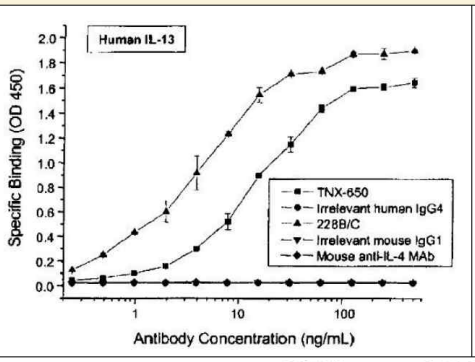
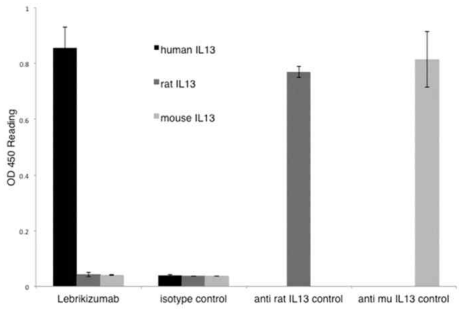
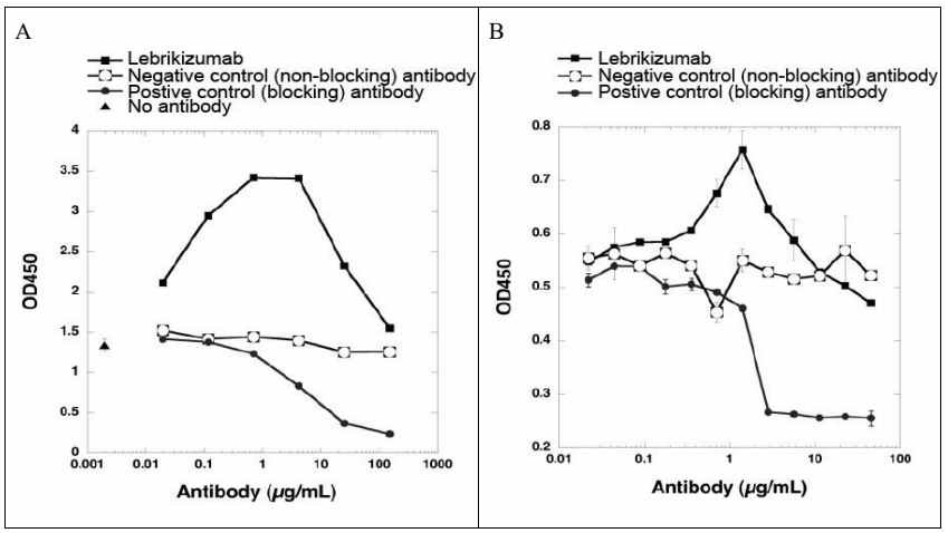
5.1. 약리작용시험 개요

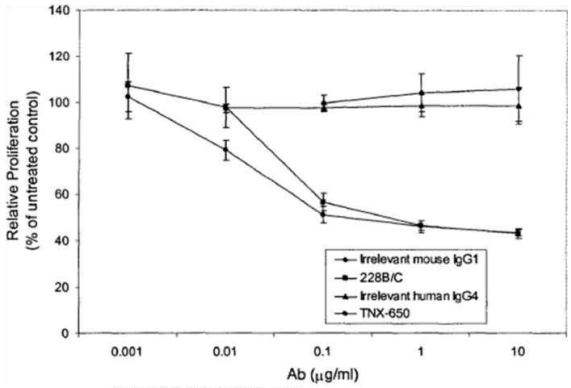
- 해당사항 없음

5.2. 효력시험

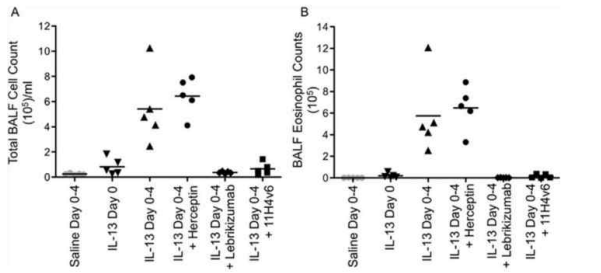
1) 시험관 내(in Vitro)

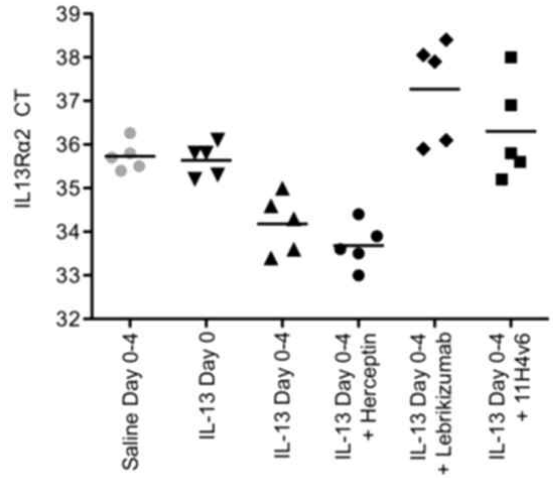
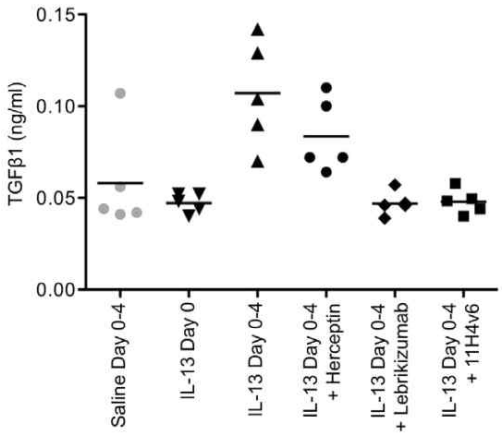
시험 번호	결론	시험결과	
	레브리키주맙은 인간 IL-13 에 결합한다.	시험 결과는 레브리키주맙 및 228B/C 가 인간 IL-13 에 결합하나 (그림 2.6.2.2 참조) 마우스 IL-13 또는 IL-4 에는 그렇지 않음을 보여준다.	

시험 번호	결론	시험결과
		 
	레브리키주맙은 인간 IL-13 에 결합하나 랫드 또는 마우스의 IL-13 에는 그렇지 않다.	**표 2.6.2.1. 표면 플라스몬 공명 방법으로 측정되는 레브리키주맙에 대한 인간 및 사이노몰거스 IL-13 단백질 결합에 대한 동력학 및 친화 상수** Analyte / ka (M 1S-1) - / kd (s^{-1}) / KD (pM) Human IL-13 / $1.07 \pm 0.2 \times 10^{6}$ / $3.3 \pm 0.4 \times 10^{-5}$ / 31 ± 3 Cynomolgus monkey IL-13 / $1.50 \pm 0.1 \times 10^{7}$ / $< 1 \times 10^{-5}$ [a] / $< 0.67 \pm 0.06$
	레브리키주맙은 IL-13Rα1, 또는 IL-13Rα2 에 대한 IL-13 의 결합을 차단하지 않는다.	
	레브리키주맙은 STAT6 의 IL-13-유도 인산화 및 TF-1 세포 증식을 억제한다.	이 실험에서 (시험 10-1288), 2 μg/mL 의 인간 IL-13 이 배양을 위해 TF-1 세포에 추가되기 전에 2 μg/mL 의 레브리키주맙 또는 2 μg/mL 의 동형 대조군과 함께 사전-배양되었다. 이후, 세포는 Alexa Fluor 647-표지 마우스 항-STAT6 항체로 염색되었고 유세포분석기에서 분석되었다. IL-4Rα/IL-13Rα1 수용체 복합체를 통한 IL-13 신호전달은 STAT6 단백질의 인산화로 이어진다 (Hershey 2003). 인산화된 STAT6 는 인간 IL-13 및 대조군 항체로 처리된 TF-1 세포에서 검출되었다. 반면, 인간 IL-13 및 레브리키주맙으로 처리된 TF-1 세포에서는 인산화된 STAT6 이 검출되지 않았다. 이러한 결과는 레브리키주맙이 TF-1 세포에서 STAT6 의 IL-13-유도 인산화를 억제함을 보여준다.
	레브리키주맙에 의한 호지킨 림프종 세포주의 IL-13-조절 증식의 억제	이 실험에서, 순차적으로 희석된 레브리키주맙, 228B/C, 및 2 가지 동형-대응 대조군 항체가 파종된 (seeded) 세포에 적용되었다 (보고서 S-1044). 4 에서 5 일의 배양 이후, 세포 증식이 MTS 테트라졸리움 염을 이용하는 CellTiter96 증식 분석 키트 (Promega)를 사용하여 측정되었다. 자료는 단일 실험에 해당하고 대조군의 백분율 ± 표준 편차로 제시된다. 레브리키주맙 및 228B/C 는 용량 의존적 방식으로 L-1236 세포의 IL-13-유도 증식을 억제했고, 대조군 항체는 영향을 미치지 않았다.

시험 번호	결론	시험결과
[redacted]		 Note: TNX-650 = Lebrikizumab.

2) 생체 내(in Vivo)

시험 번호	시험동물	시험방법	시험결과
[redacted]	C57BL/6 마우스	5 회 식염수 매일의 IN 투여; 1 μg 의 인간 IL-13 단회 IN 투여와 이를 뒤따르는 4 회 매일의 식염수 치료; 5 회 1 μg 의 인간 IL-13 매일의 IN 투여; 5 회 1 μg 의 인간 IL-13 매일의 IN 투여와 4 회 매일의 음성 대조군 항체인 허셉틴 (Herceptin) 복강 내 투여의 병용 치료; 레브리키주맙; 또는 12.5 mg/kg 의 11H4v6. 11H4v6 은 IL-13Rα1 및 IL-13Rα2 둘 다와 상호작용하여 IL-13 을 억제하는 인간 IL-13 에대한 단일클론 항체이다. 동물은 IL-13 및 항체의 마지막 투여 이후 3 일인 제 7 일에 안락사되었다. 표준 임상 병리학 방법을 통해 총 세포 및 호산구 수치를 측정하기 위해, 그리고 시판 ELISA 를 통해 전환 성장 인자-β1 (TGFβ1) 수준을 측정하기 위해 기관지폐포 세척액 (BALF) 샘플이 수집되었다. 폐 균질물이 qPCR 을 통해 IL-13Rα2 발현을 평가하기 위해 사용되었다.	• 결과는 마우스에 인간 IL-13 의 IN 점적주입이 BALF 에서 염증 세포의 동원을 유도했고 (그림 2.6.2.9 참조), 폐에서 IL-13Rα2 발현 (그림 2.6.2.10 참조) 그리고 BALF에서 TGFβ1 수준 (그림 2.6.2.11 참조)의 상향조절로 이어졌음을 보여주었다.  Notes: BALF samples from saline or human IL-13-instilled mice administered Herceptin (negative control antibody), lebrikizumab, or 11H4v6 were analyzed for total BALF cell counts (A) or BALF eosinophil counts (B) on Day 7. Scatter plot indicates individual mice; horizontal lines indicate group means. For all parameters, Dunnett test multiple comparison was used against the Herceptin control group. • 인간 IL-13-점적주입 마우스에 대한 레브리키주맙 또는 11H4v6 투여는 염증 세포, IL13Rα2 발현, 및 TGFβ1 수준의 감소를 야기했다. 이들의 IL-13 결합 항원결정인자 차이에도 불구하고, 레브리키주맙 및 11H4v6 의 억제 효과에서 차이는 존재하지 않았다.

시험 번호	시험동물	시험방법	시험결과
			 Notes: Lung homogenates from saline or human IL-13-instilled mice administered Herceptin (negative control antibody), lebrikizumab, or 11H4v6 were analyzed for IL13Rα2 mRNA levels by qPCR on Day 7. Scatter plot indicates individual mice; horizontal lines indicate group mean CT values. For all parameters, Dunnett test multiple comparison was used against the Herceptin control group.	 Notes: BALF from saline or human IL-13-instilled mice administered Herceptin (negative control antibody), lebrikizumab, or 11H4v6 were analyzed for TGFβ1 levels by ELISA on Day 7. Scatter plot indicates individual mice; horizontal lines indicate group means. For all parameters, Dunnett test multiple comparison was used against the Herceptin control group.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험 번호	구분	시험방법	시험결과
[redacted]	심혈관계 in vitro	hERG assay	• 레브리키주맙은 패치-클램프 (patch-clamp) 모델 시스템을 사용하여 0.2 및 6.0 mg/mL 에서 시험되었고, 부형제 대조군 물질과 비교하여 hERG 억제는 감지되지 않았다. • 테르페나딘 (terfenadine) (60 nM) 양성 대조군은 hERG 전류의 ≥ 75 %를 차단했다.
	심혈관계 in vijvo	반복투여 독성시험에서 심혈관계에 대한 영향 평가	• 각 시험에서 중간 시점뿐 아니라, 투여 전 단계 동안 그리고 투여 마지막 주 동안 심전도가 수집되었다 (13 주 시험의 제 4 주; 9 개월 시험의 약 3 및 6 개월에). • 전반적으로, ECG 파형 형태, 심박수 또는 ECG 간격에 대해 식별 가능한 투여 관련 영향은 존재하지 않았다.
	중추신경계	수컷 원숭이 생식독성시험 일부로 수행	• 신경학적 검사와 신경행동 평가는 투여 전 단계 동안, 투여 1 (신경학적 검사만) 및 12 번째 주 동안, 그리고 20 주 회복 단계의 마지막 주에 1 회 수행되었다. • 수의 신경학적 검사는 일반 감각운동 측면, 대뇌 반사 (동공, 눈둘레근, 및 각막), 그리고 척수 반사 (무릎 및 항문)를 포함했다. • 잠재적 신경행동 효과에 대한 평가는 말초 및 중추 신경계 활성을 모두 평가한 변형된 표준 관찰 종합평가 (Irwin 1968)를 사용했다. • 레브리키주맙에 기인한 신경학적 또는 신경행동 발견사항은 없었다.
	호흡기계	수컷 원숭이 생식독성시험 일부로 수행	• 신체 검사가 투여 1 및 12 번째 주 그리고 20 주 회복 단계의 마지막 주 동안 수행되었다. • 레브리키주맙에 기인한 호흡기 발견사항은 존재하지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

레브리키주맙의 단회투여 약동학은 랫드와 원숭이에서 평가되었고, 레브리키주맙의 반복투여 독성동태는 원숭이에서 평가되었다. 원숭이를 대상으로 한 반복투여 독성시험에서 혈청 레브리키주맙에 대한 생체시료 분석은 효소결합 면역흡착 분석법(ELISA) 형식을 이용했으며 완전히 밸리데이션되었다. 레브리키주맙 ADA 는 원숭이를 대상으로 한 반복투여 독성시험에서 밸리데이션된 가교 ELISA 또는 밸리데이션된 가교 전기화학발광 분석법(ECLA)을 이용하여 측정되었다.

랫드에서, PK 매개변수는 중국 햄스터 난소(CHO) 또는 쥐과 골수종(NS0) 세포주로부터 유래된 레브리키주맙을 단회 SC 투여한 후에 비슷하였다.

원숭이에서의 주요 결과는 다음과 같았다:

- 단회 IV 투여 후 레브리키주맙의 T1/2 는 1- 100 mg/kg 의 용량 범위 전반에서 9 – 25 일의 범위였으며 분포용적(Vd)은 원숭이의 혈액량과 유사하여, 안정화된 IgG4 단클론 항체에 부합하고 예상된 대로였다.



- 반복 SC 투여 후 레브리키주맙의 T1/2 는 25 mg/kg 까지의 용량에서 15 – 27 일의 범위로, IV 투여 후에 관찰된 것과 일관성이 있었다.
- IV 또는 SC 로 투여한 레브리키주맙의 반복투여 독성시험에서 입수된 TK 자료가 시사하는 것은 대체로 다음과 같았다:

o 전신 노출은 이용된 용량 범위 전반에서 선형이었다.
o 반복투여 시에 레브리키주맙 노출의 축적이 있었다.
o TK 매개변수의 성별 관련 차이는 없었다.
o 고점 농도 및 T1/2 추정치는 13 주 시험과 9 개월 시험 간에 비슷하였다.



■ 업체 요청에 따라 비공개됨

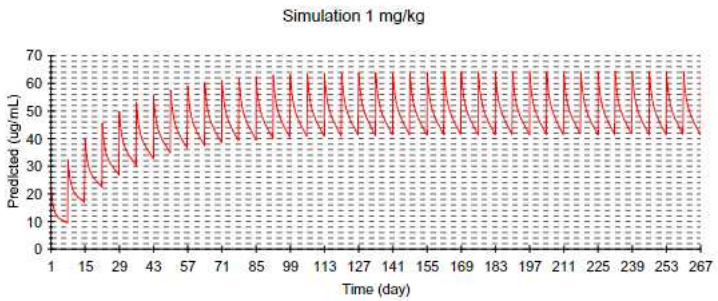
[redacted]

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

레브리키주맙의 분포 또는 단백질 결합에 대한 시험은 수행되지 않았다. 단백질은 작은 펩티드와 아미노산으로 분해되고 아미노산이 ICHS6(R1)에 언급된 바와 같이 재순환될 수 있어 자료 해석을 어렵게 만들기 때문에 방사성표지 조직 분포 시험은 수행되지 않았다(ICH 2011).

원숭이에서 약동학적 분포 용적에 대한 수치가 표 2.6.4.4 및 표 2.6.4.6 에 보고되어 있다.

Figure 2. Model prediction of TNX-650 serum concentrations following weekly 1 mg/kg infusions



평균 수치는 62 에서 85 mL/kg 에 이르는 범위였는데 이는 45 mL/kg 의 보고된 혈장 부피와 일치하고 (Davies 1993), 이는 레브리키주맙이 주로 순환하는 혈액에 분포함을 시사한다.

레브리키주맙의 태반 통과 시험은 수행되지 않았다. 그러나, 2 건의 시험에서 레브리키주맙이 태아와 새끼에서 측정되었다. 이는 임신한 사이노몰거스 원숭이에 매주 투여한 이후 레브리키주맙이 태반을 통과하여 태아 노출을 야기함을 입증했고, 이는 출판된 문헌과 일치한다 (Kane et al. 2009).



5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험에서 작용기전(IL-13 결합을 통해 신호전달 저해, 케모카인 억제 및 IL-13과 receptor 간의 결합 억제)을 확인하였음
- 안전성 약리의 단독시험은 수행되지 않았으나, 독성과 결합된 사항에서 평가 시 특이사항 없었음
- 독성동태 시험 결과, 레브리키주맙은 사이노몰거스 원숭이에서 9개월 동안 매주 IV 투여 시 1~25 mg/kg 용량 범위에서 용량 비례성이 확인되었으며 약 1.5배 축적되었음



- 분포시험은 별도로 수행되지 않았으나 생식독성시험에서 태반 통과 노출이 확인되었음
  - 생식독성 결과, 태아 독성이 확인되지 않았고 허가사항의 수유부항에 해당 내용이 명시되어 있으며 RMP의 부족정보로 관리할 예정임

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 ToC 제출

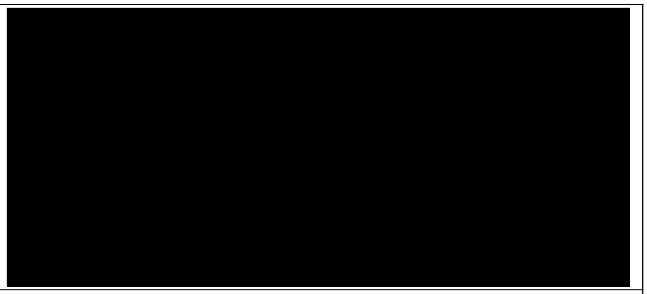
6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 1상 7건, 2상 4건, 3상 3건+별도 번호의 연장 시험 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 KGAB, KGAC, KGAD임

6.3. 생물약제학시험

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

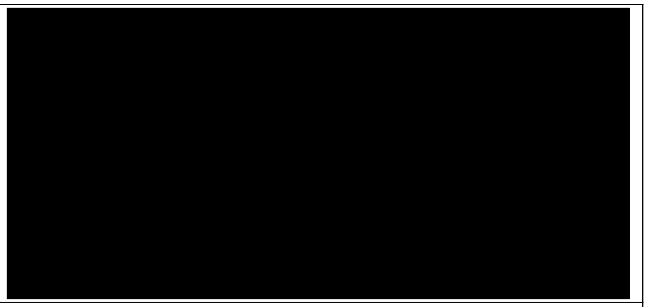
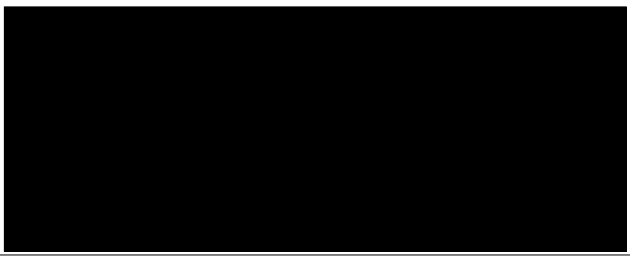
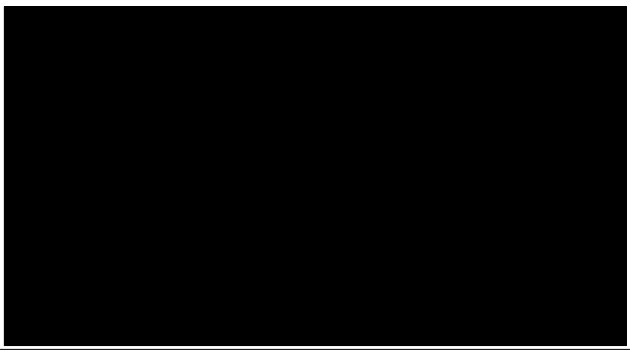
시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
KGBA	1상, 공개, 단회투여, 평행군	건강한 성인, 22명	• 레브리키주맙 1 mg/kg IV 주입군에 11 명의 참여자 및 • 레브리키주맙 1 mg/kg SC 주사군에 11 명의 참여자	약동학	AUC0-∞ 를 기반으로, SC 주사 후 레브리키주맙 1 mg/kg 의 BA 는 85%였다. [redacted]
KGAY	1상, 공개, 단회투여, 평행군	건강한 성인, 176명	• 투여군 1(대조): 바이알에서 125 mg/mL 의 레브리키주맙 0.3 mL(37.5 mg 용량)를 취해 주사침과 시린지로 SC 투여함 및 • 투여군 2 (시험): 37.5 mg/mL(37.5 mg 용량)의 레브리키주맙 1 mL 를 PFS-NSD 로 SC 투여함	약동학	두 투여군에서 평균 Cmax, AUC0-t, AUC0-∞ 및 tmax 중앙값은 유사했다. 투여군 비율에 대한 점추정치는 거의 100%였다. 세 가지 매개변수의 GMR 에 대한 90% CI 가 사전에 명시된 동등성 한계인 0.80 – 1.25 내에 완전히 포함되었기 때문에 투여는 Cmax, AUC0-t 및 AUC0-∞ 에 대해 생물학적으로 동등했다. [redacted]
KGAM	1상, 공개, 단회투여, 평행군	건강한 성인, 41명	• 그룹 1: 1 mL(125 mg) 시린지 2 개를 사용해 레브리키주맙 250 mg 을 투여함 또는 • 그룹 2: 2 mL(250 mg) 시린지 1 개를 사용해 레브리키주맙 250 mg 을 투여함	약동학	PK 결과를 통해 각 시점의 추정치가 1 에 가까웠기 때문에 두 가지 투여군 간 레브리키주맙 비율 및 노출 정도(Cmax 및 AUC 각각)가 유사한 것으로 나타났다. AUClast 매개변수는 BE 기준(0.80, 1.25 한계 내에 90% CI 가 포함됨)을 충족했고, 반면 Cmax 및 AUCinf는 90% CI 가 기준 한계를 벗어난 것으로 나타났다.

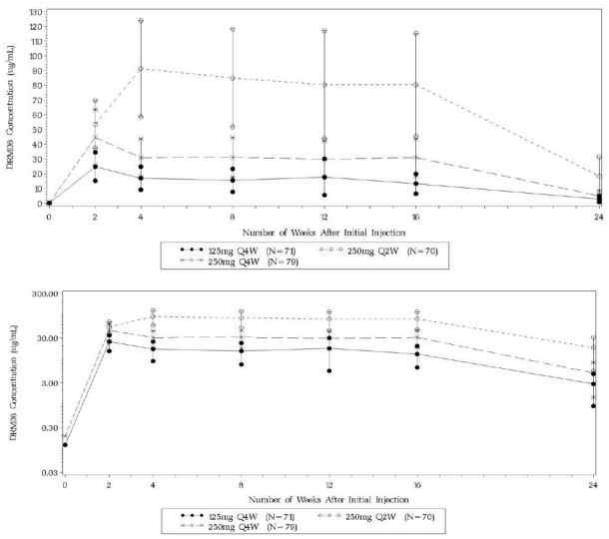
					
KGBG	1상, 공개, 단회투여, 평행군	건강한 성인, 241명	• 그룹 1: 250 mg SC by 2mL PFS-NSD • 그룹 2: 250 mg SC by 2mL AI	약동학	통계 분석 결과를 통해 레브리키주맙 AUC(0-tlast), AUC(0-∞) 및 Cmax에 대한 기하 최소 제곱 평균 비율의 90% CI 가 사전에 명시된 0.80 및 1.25 의 신뢰 한계 내 모두 완전하게 포함되었으므로, 레브리키주맙 자동주사기 2 mL(125 mg/mL)(시험)은 레브리키주맙 PFSNSD 2 mL(125 mg/mL)(대조)과 생물학적으로 동등했음이 확인되었다.  레브리키주맙 tmax의 차이의 중앙값에는 통계적 차이가 없었다. 레브리키주맙 자동주사기 및 PFS-NSD 의 tmax 중앙값은 각각 7.07 일과 8.00 일이었으며, 차이의 중앙값에 대한 90% CI 는 0 을 포함했다.

6.4. 임상약리시험

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

시험번호	디자인	시험대상자	투여방법, 기간	평가변수	시험결과
KGBB	1상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 용량 증량	건강한 성인, 41명	• 레브리키주맙 6 명: 0.1 mg/kg IV 단회 투여 군에 위약 3 명 • 레브리키주맙 6 명: 0.3 mg/kg IV 단회 투여 군에 위약 2 명 • 레브리키주맙 6 명: 1.0 mg/kg IV 단회 투여 군에 위약 2 명 • 레브리키주맙 6 명: 3.0 mg/kg IV 단회 투여 군에 위약 2 명 및	약동학	레브리키주맙의 PK 는 사람의 IgG 분자의 동역학과 일치했다. 일반적으로 주입 후 1 시간 이내에 최고 혈청 농도에 도달했다. t1/2 은 약 3 - 4 주였으며, 분포용적은 혈액량에 근접했다. 전신 노출은 이 시험에 사용된 0.1 - 5.0 mg/kg 용량 범위 전반에 걸쳐 용량에 비례하는 방식으로 증가했다.

			• 레브리키주맙 6 명: 5.0 mg/kg IV 단회 투여군에 위약 2 명		
KGBF	1상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 용량 증량	경증, 간헐적 천식 환자, 47 명	• 위약군에 10 명의 환자 • 0.3 mg/kg IV 군에 12 명의 환자 • 1.0 mg/kg IV 군에 12 명의 환자 및 • 3.0 mg/kg IV 군에 13 명의 환자	약동학	레브리키주맙 농도는 용량 비례 방식으로 증가했으며, 평균 Cmax는 0.3 mg/kg 용량에서 13.5 μg/mL 부터 3.0 mg/kg 용량에서 99.9 μg/mL 까지로 증가했다. Cmax에 도달하는 시간은 용량과 무관했으며 개개 환자별로 다양했으나, tmax는 일반적으로 첫 번째로 측정한 시점(30 분, 투여 후)에 발생했다. 청소율, t1/2 및 Vss 는 일반적으로 세 가지 용량 수준에 걸쳐 유사했다. 전신 노출은 이 시험에서 사용된 용량 범위 전반에 걸쳐 선형이고 용량에 비례했다. 
KGAZ	1상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조	건강한 성인, 60 명	• 위약군에 일본인 9 명과 백인 9 명 • 레브리키주맙 125 mg 군에 일본인 7 명과 백인 7 명 • 레브리키주맙 250 mg 군에 일본인 7 명과 백인 7 명 및 • 레브리키주맙 375 mg 군에 일본인 7 명과 백인 7 명	약동학	tmax 중앙값, 평균 t1/2 및 CL/F 는 용량과 무관한 것으로 나타났다. 일본인 참여자의 노출은 다양한 용량 수준에서 백인 참여자의 노출과 유사하거나 최대 30% 낮았으며, 이전 시험의 자료와 일치했다. 이 시험은 PopPK 분석에 포함되었으며, PopPK 분석에서 인종의 유의한 영향은 확인되지 않았다. 
KGAG	2상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조	중등도~중증 AD 성인 환자, 212명	• 총 3 회 투여에 대해, 레브리키주맙 250 mg SC 단회 투여군(제 1 일) 이후 위약 2 회 투여(제 4 주 및 제 8 주) + TCS 크림 투여 환자 53 명 • 총 3 회 투여에 대해, 레브리키주맙 125 mg SC 단회 투여군(제 1 일)	약동학 약력학	<u>약동학</u> 평균 혈청 농도 시간 프로파일은 그림 2.7.2.5 에 제시되어 있다. 레브리키주맙 PK 는 시험한 용량 범위에서 대략적으로 용량에 비례하는 것으로 나타났다. 투여군 전반의 평균 t1/2 은 약 20.5 일(범위: 18.5 – 22.2 일)이었다. 레브리키주맙을 125 mg Q4W 로 SC 투여한 후, 평균 최저 농도는 제 4 주에 9.15 ± 2.99 μg/mL 에서 제 12 주에 14.4 ± 5.69 μg/mL 로 약 1.5 배 증가했으며, 이는 대략 20.5 일의 t1/2 과 일치했다.

			이후 위약 2 회 투여(제 4 주 및 제 8 주) + TCS 크림 투여 환자 53 명 • 총 3 회 투여에 대해, 레브리키주맙 125 mg SC Q4W 군(제 0 주, 4 주 및 8 주) + TCS 크림 투여 환자 52 명 및 • 총 3 회 투여에 대해, 위약 SC Q4W 군 + TCS 크림 투여 환자 54 명		[redacted] 약력학 TCS 단독 중재와 비교 시, TCS 와 병용해 레브리키주맙을 투여한 경우 전반적으로 혈청 CCL-13, CCL-18, 총 IgE 및 페리오스틴과 같은 생체표지자의 수준에 더 큰 영향을 미치는 것으로 나타났으며 그로 인해 IL-13 경로 억제에 대한 간접적 증거를 제시한다.
KGAH	2상, 무작위배정, 공개라벨	중등도~중증 AD 성인 환자, 55명	• 총 3 회 투여 (제 0 주, 4 주 및 8 주)에 대해 레브리키주맙 125 mg SC Q4W 군 환자 28 명 • TCS 군(트리암시놀론 아세토니드 0.1% 크림, 하이드로코르티손 2.5% 크림 또는 둘 다) 환자 27 명. 이런 환자는 준비 기간 동안 적용한 것과 동일한 TCS 요법을 계속 적용하였고 투여 기간 내내 eDiary 에 TCS 사용을 기록했다.	약동학	레브리키주맙을 125 mg Q4 로 SC 투여한 후 평균 최저 농도는 첫 번째 투여 후 평균 최저 농도와 비교 시에 제 12 주(세 번째 투여 후)에 약 1.6 배 증가했다. [redacted]
KGAF	2상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 용량범위	중등도~중증 AD 성인 환자, 280명	• 레브리키주맙 125 mg SC Q4W 군의 환자 73 명 ○ 제 0 주에 250 mg 부하 용량, 이후 레브리키주맙 125 mg Q4W • 레브리키주맙 250 mg SC Q4W 군의 환자 80 명 ○ 제 0 주에 500 mg 부하 용량, 이후 레브리키주맙 250 mg Q4W • 레브리키주맙 250 mg SC Q2W 군의 환자 75 명 ○ 제 0 주 및 제 2 주에 500 mg 부하 용량 제공, 이후 레브리키주맙 250 mg Q2W 및	약동학	시간 경과에 따른 평균 레브리키주맙의 혈청 농도 

			• 위약 Q2W 군의 환자 52 명		

1) 건강한 참여자의 약동학

4 건의 1 상 시험은 건강한 참여자 대상으로 SC 투여 후의 PK 자료를 제공했으며, 이 시험 중 1 건(KGBA)은 SC 및 IV 투여를 모두 평가했다. 1 상 시험은 경증 천식 참여자를 대상으로 수행된 KGBF 를 제외하고, 건강한 참여자에서 수행되었다.

- 흡수는 느리고 최고 농도는 SC 투여 후 약 4 일 - 10 일에 발생했다.
- 용량에 걸쳐 겉보기 청소율은 일관되었으며 이는 용량 비례적 노출과 선형 PK를 나타낸다.
- 평균 t1/2 범위는 20 일 - 32 일이었다.
- 백인과 일본인 참여자 간 명백한 민족성 차이는 없었으며(KGAZ 시험)
- SC 투여 후 생체이용률은 KGBA 시험에서 85%였으며 이는 PopPK 분석의 집단 추정치인 86%와 일치했다.



1상 시험









■ 업체 요청에 따라 비공개됨

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

1) 체중

- BW 는 레브리키주맙 PK 에서 유의한 공변량으로 확인되었다. BW 기반 상대성장지수(청소율 매개변수에서 0.8 및 용적 매개변수에서 1.0)가 PopPK 모델에 포함되었다. BW 가 높을수록 전반적인 레브리키주맙 농도가 낮아졌다. PopPK 분석에서 평균 BW 는 75.3kg 이었으며, 전체 범위는 39.6 – 192.1kg 이었다.

○ 250 mg Q2W 투여 후 항정상태에서, 시뮬레이션을 통해 전체 집단의 Cavg,ss 중앙값인 100 μg/ mL 와 비교해 최고 및 최저 BW 사분위수는 Cavg,ss 중앙값이 75.7 및 133 μg/m 이라는 것이 확인된다. 따라서, 최고 BW 사분위수에서 Cavg,ss는 약 24% 감소했고 최저 BW 사분위수에서는 약 33% 증가했다.

○ 250 mg Q4W 투여 후 항정상태에서, 시뮬레이션을 통해 전체 집단의 Cavg,ss 중앙값인 51.1 μg/mL 와 비교해 최고 및 최저 BW 사분위수는 Cavg,ss 중앙값이 37.9 및 64.9 μg/mL 라는 것이 확인된다. 따라서, 최고 BW 사

분위수에서 Cavg,ss는 약 26% 감소했고 최저 BW 사분위수에서는 약 27% 증가했다.

- 시뮬레이션된 Ctrough,ss의 중앙값은 모든 BW 사분위수에서 Q2W 요법의 경우 50 μg/mL 를 넘었고 모든 BW 사분위수에서 Q4W 요법의 경우 일반적으로 25 - 50 μg/mL 이었다. 따라서, Q4W 의 덜 빈번한 투여에도 최저 농도는 E-R 분석에서 16.5 μg/mL 의 EC50 을 초과해 유지되었다.
- 체중 사분위수에 대한 유지 기간 EASI 시뮬레이션에서 나타난 바와 같이 PK 에 대한 BW 의 영향은 임상적으로 의미 있는 EASI 의 변화를 유발하지 않았다.

표 2.7.2.15. 요법 및 체중 사분위수별 제 52 주에 시뮬레이션된 레브리키주맙 PK 노출 매개변수 요약

Simulations of 500 Virtual Participants in Each Maintenance Period Regimen Based on Body Weight Quartiles of Phase 3 Adolescent and Adult Participants. Concentrations are Expressed as Median (5th, 95th)								
Dosing Regimen	**500 mg Loading Dose at Weeks 0 and 2, 250 mg Q2W from Weeks 4 to 16, and 250 mg Q2W or 250 mg Q4W Starting at Week 16**							
Maintenance Regimen	**Q2W**				**Q4W**			
Body Weight Quartile[a]	**Q1**	**Q2**	**Q3**	**Q4**	**Q1**	**Q2**	**Q3**	**Q4**
N (%)[b]	125 (25)	115 (23)	134 (27)	126 (25)	141 (28)	127 (25)	108 (22)	124 (25)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	143 (97.0-219)	114 (83.9-167)	103 (65.3-146)	81.3 (50.1-119)	81.4 (56.9-127)	67.3 (49.496.4)	56.2 (41.080.4)	45.9 (32.763.8)
$C_{avg,ss}$ (μg/mL)	133 (85.1-208)	106 (76.1-159)	95.9 (58.1-138)	75.7 (45.7-113)	64.9 (38.9-108)	54.9 (35.783.5)	45.6 (29.670.1)	37.9 (25.354.5)
$C_{trough,ss}$ (μg/mL)	117 (67.8-191)	93.4 (63.8-147)	83.7 (47.0-127)	67.2 (39.0-103)	43.3 (21.782.1)	39.0 (20.664.3)	32.0 (16.756.3)	26.8 (15.645.2)

Abbreviations: $C_{avg,ss}$ = average concentration over a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum concentration over a dosing interval at steady state; $C_{trough,ss}$ = minimum concentration over a dosing interval at steady state; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; Q1 = 39.6 to ≤58.5 kg; Q2 = 58.5 to ≤71.1 kg; Q3 = 71.1 to ≤85.1 kg; Q4 = 85.1 to 192 kg; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

2) 소아

- PopPK 데이터세트에는 304 명의 청소년 참여자(12 세 이상 18 세 미만, 체중 40kg 이상)의 자료가 포함되었다. 분석에서 연령을 범주형(성인 또는 청소년) 및 연속적 공변량으로 시험하였지만 유의한 공변량은 아니었다. 3 상 시험에서 청소년의 BW 분포가 더 낮았기 때문에(평균 66 kg 대 성인 79kg) PopPK 분석에서 레브리키주맙 농도는 성인에 비해 청소년에서 약간 더 높았다.
  - ○ 250 mg Q2W 투여 후 청소년 및 성인에 대한 Cavg,ss는 각각 111 μg/mL 및 92.0 μg/mL 였다.
  - ○ 250 mg Q4W 투여 후 청소년 및 성인에 대한 Cavg,ss는 각각 56.3 μg/mL 및 48.0 μg/mL 였다. 따라서, 평균 체중이 더 낮은 결과로 인해, 청소년의 PK 노출은 성인보다 17% - 21% 더 높았다.

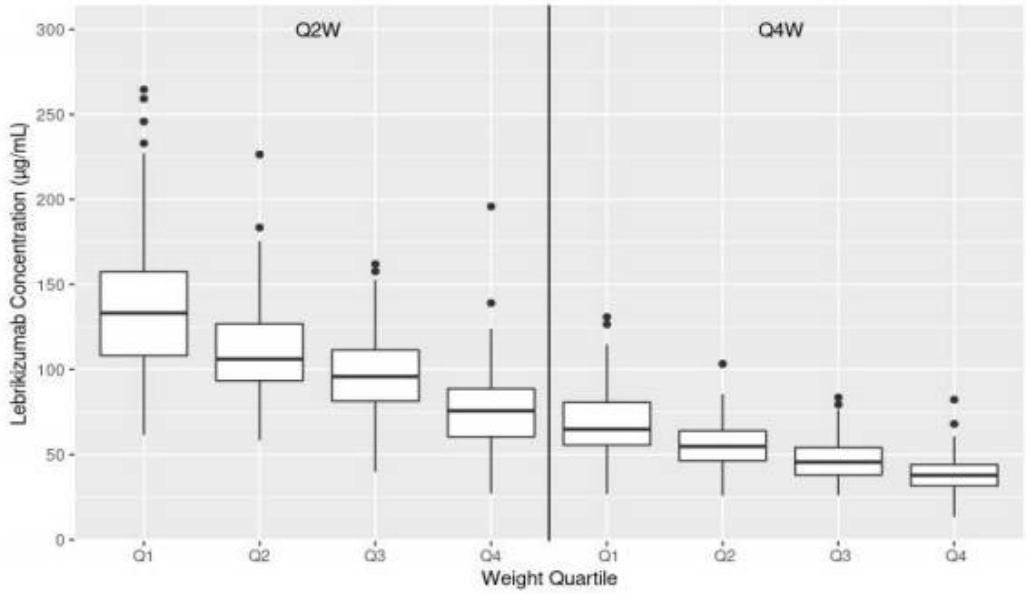


표 2.7.2.16. 요법 및 연령군별 제 52 주에 시뮬레이션된 레브리키주맙 PK 노출 매개변수 요약(성인 대 청소년)

Simulations of 500 Virtual Participants in Each Maintenance Period Regimen or Population Based on Body Weight Distributions of Phase 3 Adolescent and Adult Participants. Concentrations are Expressed as Median (5th, 95th)						
Dosing Regimen	**500 mg Loading Dose at Weeks 0 and 2, 250 mg Q2W from Weeks 4 to 16, and 250 mg Q2W or 250 mg Q4W Starting at Week 16**					
Maintenance Period Regimen	**Q2W**			**Q4W**		
Population	**All**	**Adult**	**Adolescent**	**All**	**Adult**	**Adolescent**
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	108 (61.7-182)	99.8 (60.1-174)	121 (70.8-195)	62.6 (38.2-106)	60.0 (36.0-91.7)	70.8 (40.8-109)
$C_{avg,ss}$ (µg/mL)	99.9 (56.1-175)	92.0 (52.6-164)	111 (63.9-183)	51.1 (29.4-86.5)	48.0 (27.4-76.9)	56.3 (31.9-92.2)
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)	86.6 (46.0-159)	79.0 (43.6-149)	96.0 (54.0-165)	36.2 (17.6-67.9)	33.0 (16.0-61.1)	37.8 (19.2-69.8)

Abbreviations: $C_{avg,ss}$ = average concentration over a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum concentration over a dosing interval at steady state; $C_{trough,ss}$ = minimum concentration over a dosing interval at steady state; N = number of participants; PK = pharmacokinetics; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

1) 아토피 피부염이 있는 참여자의 약동학

(1) 분석 데이터 세트 : 11개 시험, 1607명

(2) 집단 pk 시험 결과

- 제 0 주 및 제 2 주에 500 mg 부하용량 이후, 제 4 주에 첫 번째 250 mg Q2W 투여로 항정상태의 혈청 농도가 달성되었다.
- 투여 중 일부 시점에 250 mg Q2W 에서 250 mg Q4W 로 전환한 참여자의 경우, 3 회 투여 이후 또는 Q4W 투여 시 12 주 후에 새로운 더 낮은 항정상태의 농도에 도달할 것으로 예상된다.

	Continuous Characteristics			
	Mean ± SD (Minimum-Maximum)			
	Phase 1 (Healthy)	Phase 2 and 3 (Participants with AD)		Total
		Adult (≥18 y)	Adolescent (12 to <18 y, ≥40 kg)	
N	281	1022	304	1607
Age (years)	36.1 ± 11.3 (18-64)	39.3 ± 16.3 (18-93)	14.5 ± 1.73 (12-17)	34.0 ± 16.8 (12-93)
Body weight (kg)	73.7 ± 12.6 (39.9-103.8)	78.6 ± 20.4 (39.6-192.1)	65.7 ± 20.0 (39.8-158.5)	75.3 ± 19.8 (39.6-192.1)
ALT (IU/L)	19.5 ± 10.9 (6-95)	23.9 ± 15.1 (5-178)	19.1 ± 13.1 (6-98)	22.2 ± 14.2 (5-178)
AST (IU/L)	20.6 ± 5.66 (10-45)	23.7 ± 10.0 (6-105)	22.1 ± 7.46 (8-63)	22.9 ± 9.05 (6-105)
eGFR by MDRD (mL/min/1.73 m²)	97.5 ± 18.5 (61.4-180)	97.9 ± 22.8 (27.4-198)	151 ± 40.8 (85.4-335)	108 ± 33.7 (27.4-335)
	Categorical Characteristics			
	N (%)			
Sex				
Female	150 (53)	504 (49)	160 (53)	814 (51)
Male	131 (47)	518 (51)	144 (47)	793 (49)
Race				
White/Caucasian	175 (62)	648 (63)	198 (65)	1021 (64)
African	57 (20)	151 (15)	34 (11)	242 (15)
Asian	32 (11)	176 (17)	44 (14)	252 (16)
Other/missing	17 (6)	47 (5)	28 (9)	92 (6)

- 시뮬레이션된 레브리키주맙 농도의 중앙값은 250 mg Q2W 와 비교하여 250 mg Q4W 투여 시 약 50% 더 낮았다 (표 2.7.2.14). 250 mg Q2W 및 Q4W 사이에서 5 번째 및 95 번째 백분위수 비교 시 레브리키주맙 농도의 일부 중첩이 예측되었다.
  - ○ 250 mg Q2W SC 투여 후: Cmax,ss, Cavg,ss 및 Ctrough,ss 중앙값은 각각 108 μg/mL, 100 μg/mL 및 87 μg/mL 이었다.
  - ○ 250 mg Q4W SC 투여 후: Cmax,ss, Cavg,ss 및 Ctrough,ss 중앙값은 각각 63 μg/mL, 51 μg/mL 및 36 μg/mL 이었다.
- 투여 간격 내 최고에서 최저까지의 변동은 Q2W 에 비해 Q4W 에서 더 크다.

표 2.7.2.13. 최종 집단 PK 모델에서 약동학 및 공변량 매개변수

Model Parameter (Unit)	Population Estimate (%SEE)	Interindividual Variability %CV[a] (%SEE)	95% Confidence Interval from Bootstrap Analysis
ka (1/day)	0.303 (22.9)	45.1 (14.1)	(0.249-0.355)
F	0.861 (6)	119 (33.3)	(0.805-0.915)
CL (L/day)	0.154 (6.62)	24.7 (9)	(0.144-0.165)
V2 (L)	3.86 (10.6)	23.6 (38.1)	(3.31-4.36)
Q (L/day)	0.524 (19.1)	-	(0.320-0.687)
V3 (L)	1.28 (47.9)	-	(0.730-1.92)
Covariates effects			
Covariate for body weight on CL[b]	0.8 FIX	-	-
Covariate for body weight on V2[c]	1 FIX	-	-
Covariate for body weight on Q[d]	0.8 FIX	-	-
Covariate for body weight on V2[e]	1 FIX	-	-
Variance			
Covariance for CL-ka[f]	-	-0.057 (56.7)	-
Covariance for ka-V2[f]	-	-0.0384 (145)	-
Residual error[g]			
Proportional	0.0342 (7.22)		(0.0300-0.0384)
Additive (µg/mL)	0.00307 (44)		(0.00120-0.00762)

Abbreviations: CL = clearance after IV administration; CV = coefficient of variation; F = bioavailability; FIX = fixed; ka = absorption rate constant; Q = intercompartmental clearance, SEE = standard error of estimate; V2 = central volume of distribution; V3 = peripheral volume of distribution.

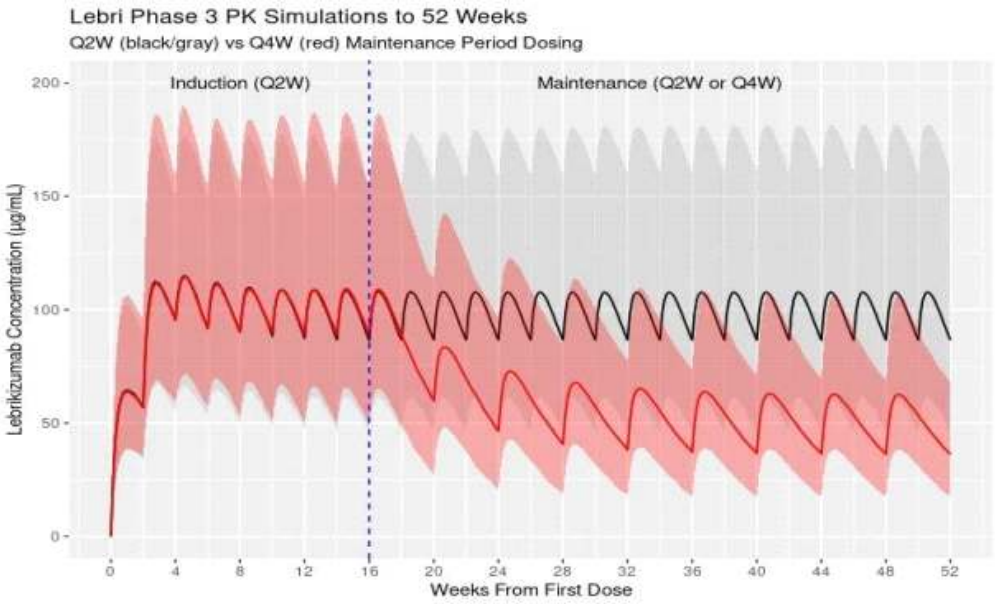
Table 9: Parameter Estimates of the Final Model (Run 857)

Param	Alias	Estimate	Relative SE (%)	95% CI
θ_1	Baseline EASI (KGAG)	23.9	3.1	(22.4 - 25.3)
θ_2	Baseline EASI (KGAF,KGAD)	26.8	1.9	(25.8 - 27.8)
θ_3	Kout (1/d)	0.0523	.....	(0.0489 - 0.0559)
θ_4	Placebo Effect (Fixed)	0.702	.....	.....
θ_5	TCS on Kout (unitless multiplier)	1.08	.....	(1.06 - 1.10)
θ_6	sigmaE	0.468	.....	(0.463 - 0.474)
θ_7	Emax	0.831	.....	(0.761 - 0.883)
θ_8	EC50 (ug/mL)	16.5	.....	(9.84 - 27.6)
θ_9	Baseline EASI (KGAB,KGAC)	29.5	0.5	(29.3 - 29.8)
$\omega_{1.1}$	ω^2_{E0}	1.74	8.4	(1.45 - 2.03)
$\omega_{2.1}$	$\omega^2_{E0,Kout}$	-0.0599	82.5	(-0.157 - 0.0370)
$\omega_{2.2}$	ω^2_{kout}	0.340	8.2	(0.285 - 0.395)
$\omega_{3.2}$	$\omega^2_{kout,Epbo}$	0.0860	81.8	(-0.0519 - 0.224)
$\omega_{3.3}$	ω^2_{Epbo}	2.46	7.9	(2.08 - 2.84)
$\omega_{5.5}$	ω^2_{EC50}	4.96	32.2	(1.83 - 8.09)

Parameter values for the final PK-PD model. **EASI:** Eczema Area and Severity Index; **TCS:** topical corticosteroid; **E0:** individual baseline EASI estimate; **Epbo:** placebo effect; **sigmaE:** individual variability on baseline; ω^2_X: variance of the IIV of parameter X, IIV is derived from variance according to $\sqrt{\omega^2_X} \cdot 100$. $\omega^2_{X,Y}$: covariance of the IIV of parameters X and Y.

표 2.7.2.14. 중앙값(5 번째 백분위수, 95 번째 백분위수)으로 보고된 3 상 투여 요법 후 최종 집단 PK 모델에서 관찰(제 16 주의 $C_{trough,ss}$)및 시뮬레이션된 레브리키주맙 농도

Dosing Regimen	500 mg Loading Dose at Weeks 0 and 2, 250 mg Q2W Weeks 4 to 16, and 250 mg Q2W or 250 mg Q4W Starting at Week 16			
Population	Phase 3 Study Participants (Observed)	Simulations of 500 Virtual Participants Based on Body Weight Distribution of Phase 3 Adolescent and Adult Participants		
PK Parameter	250 mg Q2W Week 16	250 mg Q2W Week 16	250 mg Q2W Week 52	250 mg Q4W Week 52
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	NA	109 (61.6-177)	108 (61.7-182)	62.6 (38.2-106)
$C_{avg,ss}$ (µg/mL)	NA	100 (56.3-167)	99.9 (56.1-175)	51.1 (29.4-86.5)
$C_{trough,ss}$ (µg/mL)	94.4[a] (32.6-152)	86.4 (46.4-153)	86.6 (46.0-159)	36.1 (17.6-67.9)



Abbreviations: PK = pharmacokinetics; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.
Notes: Simulated patients received 500-mg loading doses at Weeks 0 and 2, followed by 250 mg Q2W dosing until Week 16. At Week 16, 1 group remained on 250 mg Q2W and 1 group reduced their dose to 250 mg Q4W for remainder of maintenance period to Week 52. Simulation of N = 500 participants for each group. Body weights for simulated participants were sampled from observed baseline weights of Phase 3 adults and adolescents in the PK dataset.
Lines represent medians, and shaded areas represent 5th and 95th percentiles of simulated values at each time point.

그림 2.7.2.8. **최종 PopPK 모델을 사용한 52 주까지의 레브리키주맙 농도-시간 시뮬레이션. 3 상 투여 요법은 제 0 주 및 2 주에 500 mg 부하용량, 그 다음 제 16 주까지 250 mg Q2W 투여 그리고 그 이후 제 16 주에 시작하는 레브리키주맙 250 mg Q2W 또는 Q4W 를 나타낸다.**

2) 노출-유효성 반응

레브리키주맙 노출과 EASI 반응 간 관계를 이중 눈가림 위약 대조 2 상 및 3 상 AD 시험의 자료를 기반으로 모델링하였다. 1 차 E-R 분석은 2 상 시험(KGAF 및 KGAG)과 시험(KGAB, KGAC 및 KGAD)의 제 16 주까지의 3 상 자료를 통합한 분석이었다.

E-R 분석 데이터세트에는 5 개 시험에서 AD 가 있는 1307 명의 참여자(청소년 131 명 및 성인 1176 명)의 자료가 포함되어 있다. 데이터세트의 청소년은 이중 눈가림 3 상 시험(KGAB, KGAC 및 KGAD)에 참여했으며 12 세 이상 18 세 미만으로, 체중이 최소 40kg 이다. 데이터세트 참여자의 전반적 인구통계는 다음과 같았다.

- 12 세 - 93 세
- 39.6 - 192 kg 의 BW
- 성별은 49.9%가 여성이고 50.1%가 남성이었다
- 10% 이상의 인종 그룹은 백인, 아프리카인 및 아시아인이었으며
- 베이스라인 IGA 는 증등도가 67.3% 이고 중증이 32.7%였다.



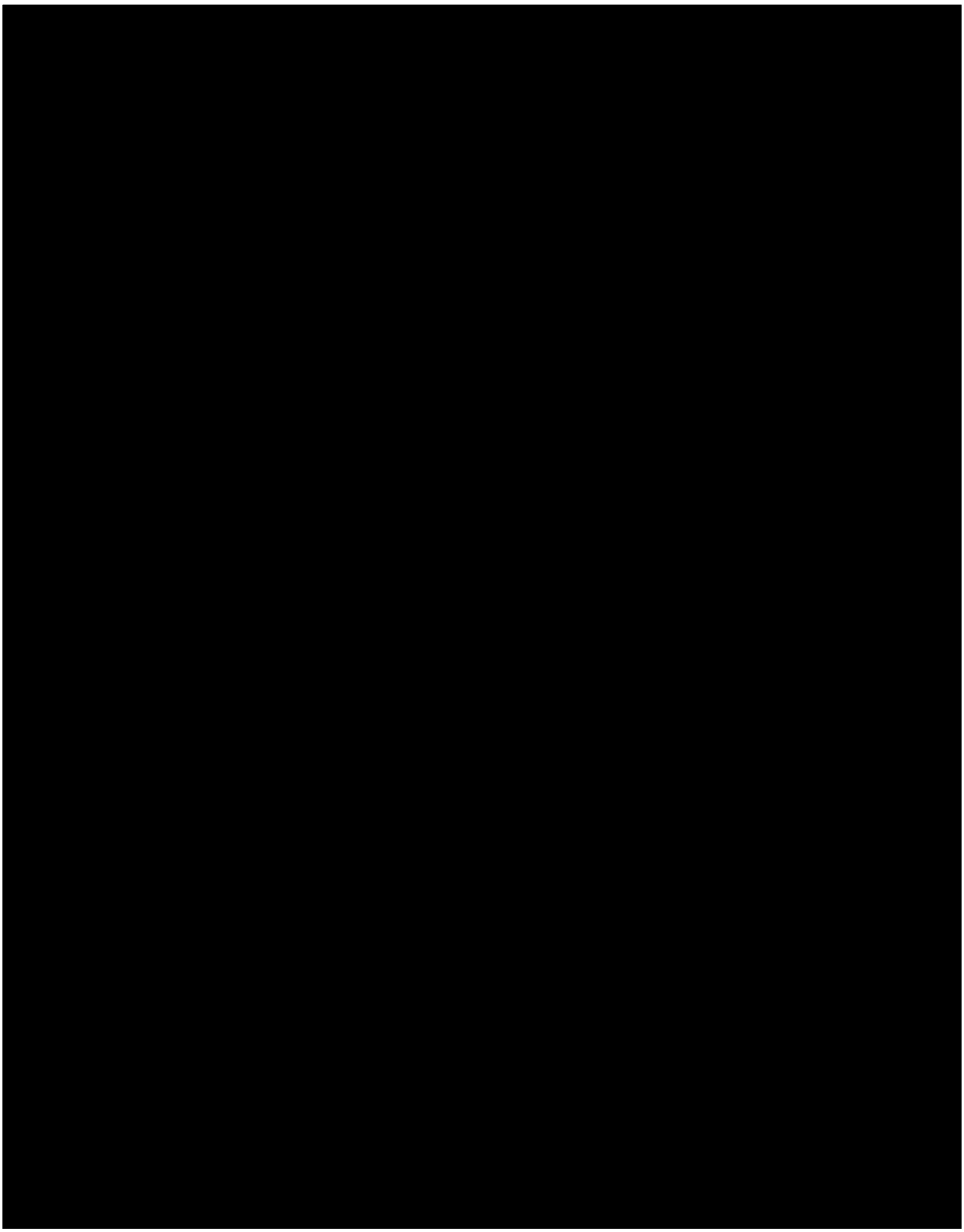
(1) 유도기간

청소년과 성인에서 사용된 3 상 투여 요법인 250mg Q2W 요법에서 시뮬레이션된 EASI 75 및 EASI 90 반응률이 가장 높았다. 이 요법에는 제 0 주와 2 주에 500mg 부하 용량이 포함되었다. 이 시뮬레이션을 통해 3 상에 사용된 유도 투여 요법의 선택이 확인되고, 해당 요법은 빠른 발현으로 높은 수준의 유효성을 달성할 것으로 예상된다. 이 시뮬레이션은 또한 시간 경과에 따른 유도 기간 반응을 보여준다. 제 16 주(제 112 일) 이후 계속 투여 시 EASI 75 및 90 곡선이 평평해지기 시작한다(그림 2.7.2.12). 약 3 - 4% 더 많은 환자들이 제 16 주와 제 24 주 사이에 250mg Q2W 의 지속적인 유도 투여를 통해 EASI 75 또는 90을 달성했다.

PopPK 모델을 사용한 PK 시뮬레이션을 통해 제 0 주 및 제 2 주에 500mg 부하 용량을 투여하면 제 4 주까지 항정상태 농도가 달성되는 반면, 부하 용량 없이 레브리키주맙 250mg Q2W 를 투여하면 약 12 주에 항정상태 농도를 달성할 것이라는 점이 입증된다.

따라서 제 0 주와 2 주에 부하 용량을 사용하면 환자가 항정상태 농도에 더 빠르게 도달하는 것이 가능하고, 이는 유도 기간에 유효성이 더 빨리 발현되도록 할 수 있다.

2 상 및 3 상 시험을 포함한 E-R 모델링을 통해 이전에 2b 상에서 특성화된 용량 반응이 확인되었다. 최종 E-R 모델을 사용한 시뮬레이션을 통해, TCS 가 없는 경우의 EASI 75 및 EASI 90 반응률은 250mg Q2W 요법에서 가장 높다는 것이 확인되었다(EASI 75 66% 및 EASI 90 34% [표 2.7.2.17]). 이러한 시뮬레이션을 통해 이 유도 투여 요법에서 발현이 빠른 높은 수준의 유효성이 기대된다는 것이 확인되었다.



TCS 병용이 EASI 75 및 90 에 미치는 추정 효과는 레브리키주맙 효과에 비해 낮았다. 제 16 주에 250mg Q2W 요법의 경우, EASI 75 를 달성한 환자의 비율(%)은 매일 TCS 사용을 동반한 레브리키주맙 요법의 경우 70%인 것에 비해 레브리키주맙 단독요법의 경우 66%로 추정되었다. EASI 90 을 달성한 환자의 비율(%)은 매일 TCS 사용을 동반한 레브리키주맙의 경우 37%인 것에 비해 레브리키주맙 단독요법의 경우 34%로 추정되었다. 따라서 매일 TCS 를 사용하는 것의 증가 효과는 EASI 75 및 90 에 대해 약 3 – 4%였다.

(2) 유지기간 및 추적기간

전반적으로 레브리키주맙 250mg Q2W 및 Q4W 군에 대한 시뮬레이션과 임상시험 유지기간 자료 간의 일치도는 양호했으며, 위약(레브리키주맙 중단)군에 대해 해당 모델은 레브리키주맙 유효성에 대해 약간 과소 예측하였다. 시뮬레이션에서는 레브리키주맙 중단군에서 사용되었을 가능성이 있는 TCS 사용을 고려하지 않았지만, TCS 사용이 유효성에 미치는 영향은 상대적으로 작을 것으로 예상된다. 일부 투여군의 경우 여러 시점에 걸쳐 임상시험 자료의 일부 변동성이 관찰되었지만, 평가변수와 시점을 전체적으로 고려했을 때 모델 시뮬레이션과 유지 기간 임상시험 자료의 일치도는 양호했다. 요약하면, 제 16 주까지의 자료만 모델 개발에 사용되었음에도 불구하고 해당 모델은 장기 투여 후 EASI 반응을 적절히 예측했다.

제 16 주에 반응자의 경우, 베이스라인 대비 EASI 백분율 변화 시뮬레이션은 250mg Q2W 및 Q4W 에 대해 유사했으며, 이는 유지 투여 요법으로서 두 가지 모두 높은 수준의 EASI 반응(-89% 및 -85%)을 유지할 것이라는 점을 시사한다. EASI 75 반응률은 Q2W 와 Q4W 모두 높은 수준(88% 및 80%)이었다. EASI 90 반응률도 Q2W 및 Q4W 요법 모두 높은 수준(60% 및 48%)이었다. Q2W 와 Q4W 에 대해 다양한 EASI 지표에 대한 95% CI 의 중첩이 있었으며 이는 임상 환경에서도 비슷하게 수행될 것이라 기대됨을 시사한다. 이러한 시뮬레이션의 결론은 3 상 시험의 소견과 일치한다.

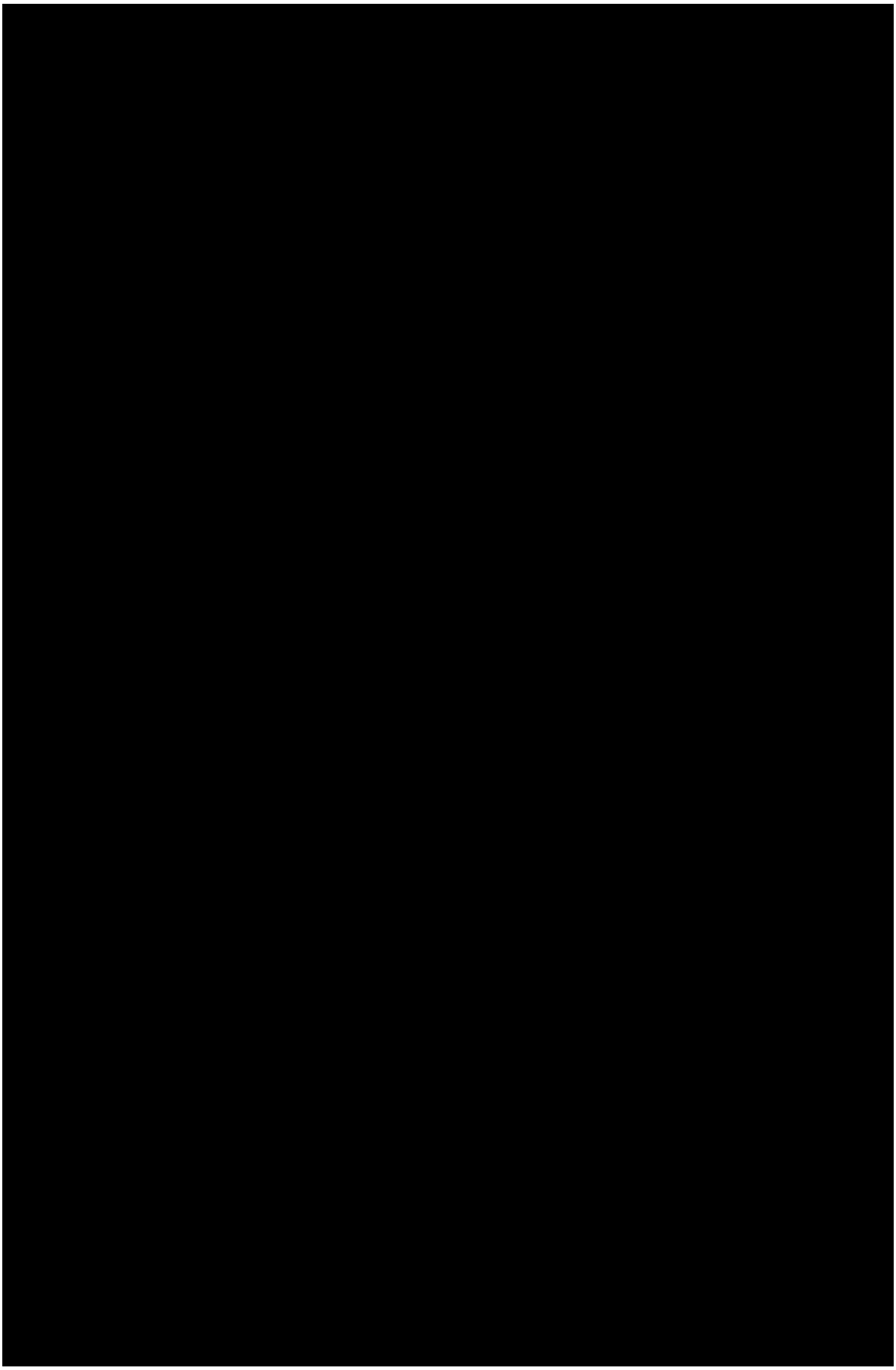
제 16 주에 비반응자의 경우, 베이스라인 대비 EASI 백분율 변화 시뮬레이션을 통해 제 52 주에 Q2W 의 경우 -66% 및 Q4W 의 경우에는 -57%로 나타났다. 이 그룹은 제 16 주에 EASI 75 에 도달하지 못했지만, 레브리키주맙 투여를 통해 EASI 가 현저하게 개선되었다.

이 비반응자 분류는 시뮬레이션에 나타난 바와 같이 레브리키주맙 투여로 EASI 가 중등도 수준으로 개선되었기 때문에 실제로는 “부분 반응자“ 군으로 간주되어야 한다. 유지 단계의 EASI 75 반응률은 Q4W 에 비해 Q2W 에 수적으로 더 높았지만(41% 대 26%), EASI 75 의 95% CI 에서 상당한 중첩이 있었다. 유지 단계의 EASI 90 반응률은 이 부분 반응자군에서 Q2W 와 Q4W 모두에 대해 상당히 낮았으며(8% 대 5%), 95% CI 에서 중첩이 있었다. 이 그룹의 투여 권장사항을 직접적으로 알려주는 3 상 자료는 없으므로 시뮬레이션을 통해 부분 반응자의 반응률을 예측하는 데 도움이 된다.

표 2.7.2.18. 제 16 주 반응자 및 비반응자에 대해 시뮬레이션된 제 52 주의 베이스라인 대비 EASI 백분율 변화 및 EASI 반응률

Maintenance Dosing Regimen	Model Simulations		
	Mean EASI Change from Baseline % (95% CI)	EASI 75 % (95% CI)	EASI 90 % (95% CI)
Week 16 Responders at 52 Weeks			
250 mg Q2W	-89 (-92, -86)	88 (81, 95)	60 (49, 70)
250 mg Q4W	-85 (-88, -82)	80 (72, 88)	48 (38, 58)
Placebo	-67 (-72, -60)	48 (38, 59)	22 (14, 32)
Week 16 Non-responders at 52 Weeks			
250 mg Q2W	-66 (-72, -60)	41 (27, 56)	8 (0, 19)
250 mg Q4W	-57 (-64, -49)	26 (14, 42)	5 (0, 13)
Placebo	-21 (-32, -6)	5 (0, 12)	0 (0, 5)

Abbreviations: EASI = Eczema Area and Severity Index; CI = confidence interval; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.



3) 유효성에 미치는 잠재적인 체중의 영향

BW 사분위수 사이의 EASI 를 비교하기 위해 추가 시뮬레이션을 수행했다. 가상 집단의 넓은 BW 분포를 달성하기 위해 이 시뮬레이션에 성인 집단을 사용했다. 제 52 주의 시뮬레이션을 통해 BW 사분위수에 걸쳐 유사한 유효성이 나타났으며 각 유지 투여 요법에 대한 결과는 표 2.7.2.19 에 나와있다. 제 16 주 반응자 하위군에 대해 시뮬레이션 결과를 제시한다. E-R 분석에서 나타난 바와 같이, 이 용량 범위에서 BW 의 PK 에 대한 영향은 임상적으로 관련이 없다.

표 2.7.2.19. 최종 E-R 모델을 사용한 성인 집단의 체중 사분위수에 대한 유지 기간 EASI 시뮬레이션

	Week 16 Responders at 52 Weeks				
	Model Simulations				
Maintenance Dosing Regimen	**Mean Weight of each Quartile (kg)**	**Range of each Weight Quartile (kg)**	**Mean EASI Change from Baseline %**	**EASI 75 %**	**EASI 90 %**
250 mg Q2W	57	45.9 to <63.9	-89	89	60
	70	63.9 to <75.4	-89	89	60
	82	75.4 to <89.8	-89	89	60
	106	89.8 to 178.7	-89	89	58
250 mg Q4W	57	45.9 to <63.9	-86	82	50
	70	63.9 to <75.4	-85	81	48
	82	75.4 to <89.8	-85	81	48
	106	89.8 to 178.7	-84	78	45

Abbreviations: EASI = Eczema Area Severity Index; E-R = exposure-response; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.



■ 업체 요청에 따라 비공개됨

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량, 투여기간	평가항목(주요 항목만 기재)
KGAB	중등증 내지 중증 아토피 피부염 환자에서 레브리키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험	유도기간 • 레브리키주맙 250 mg 2 주마다(Q2W): 베이스라인 및 제 2 주에 500 mg 레브리키주맙 투여(부하 용량) 그리고 제 4 주부터 제 14 주까지 250 mg Q2W 투여, 및 • 위약 Q2W: 베이스라인 및 제 2 주에 4 mL 투여 그리고 제 4 주부터 제 14 주까지 2 mL Q2W 투여. 유지기간 • 레브리키주맙 250 mg Q2W • 레브리키주맙 250 mg 4 주마다(Q4W), 또는 • 위약 Q2W	1차 • 제 16 주에 IGA 점수 0 또는 1 그리고 베이스라인 대비 ≥2 점 감소를 보인 대상자의 백분율 • 제 16 주에 EASI 75(EASI 의 베이스라인 대비 ≥75% 감소)를 달성한 대상자의 백분율 2차(유도) • 제 16 주에 EASI 90 을 달성한 대상자의 백분율 • 베이스라인부터 제 16 주까지 가려움 NRS 점수의 백분율 변화 2차(유지) • 제 16 주에 EASI 75 를 달성하고 제 52 주에 계속 EASI 75 를 보이는 무작위로 재배정된 대상자의 백분율
KGAC	중등증 내지 중증 아토피 피부염 환자에서 레브리키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험		
KGAD	중등증 내지 중증 아토피 피부염 환자에서 국소 코르티코스테로이드 치료 병용 시 레브리키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험	• 레브리키주맙 250 mg Q2W + TCS: 베이스라인 및 제 2 주에 500 mg 레브리키주맙 투여(부하 용량) 그리고 베이스라인에 시작하여 필요 시(PRN) 적용하는 TCS 치료를 병용하여, 제 14 주까지 250 mg Q2W 투여, 또는 • 위약 + TCS: 베이스라인 및 제 2 주에 4 mL 투여 그리고 베이스라인에 시작하여 PRN 으로 적용하는 TCS 치료를 병용하여, 제 14 주까지 2 mL Q2W 투여.	1차 • 제 16 주에 IGA 점수 0 또는 1 그리고 베이스라인 대비 ≥2 점 감소를 보인 대상자의 백분율 • 제 16 주에 EASI 75(EASI 의 베이스라인 대비 ≥75% 감소)를 달성한 대상자의 백분율 2차 • 가려움 NRS ≥4 점 감소 W16
KGAA	중등증 내지 중증 아토피 피부염 환자에서 레브리키주맙의 안전성 및 유효성을 평가하는 장기 시험	• 250 mg 레브리키주맙, 2 주마다(Q2W) 투여, 및 • 250 mg 레브리키주맙, 4 주마다(Q4W) 투여	1차 장기안전성 2차 장기 유효성 • 각 방문에서 GA 0,1 반응을 보인 대상자 비율 • 각 방문에서 모 시험의 베이스라인 대비 EASI 75 반응을 달성한 대상자 비율
KGAE	중등증 내지 중증 아토피 피부염이 있는 청소년 환자에서 레브리키주맙의 안전성 및 유효성을 평가하는 공개, 단일군 시험	• 베이스라인 및 제 2 주에, 모든 대상자는 500 mg 레브리키주맙의 부하 용량을 피하로 투여받았다. • 제 4 주 이후, 모든 대상자는 제 52 주까지 2 주마다(Q2W) 250 mg 레브리키주맙을 피하로 투여받았다.	1차 안전성 2차 • 52주차 GA 0,1 반응을 보인 대상자 비율 • 52주차 EASI 75 반응을 달성한 대상자 비율

KGAG GS29250	국소 코르티코스테로이드로 적절히 조절되지 않는 지속적인 중등증 내지 중증 아토피 피부염이 있는 환자에서 레브리키주맙의 안전성 및 유효성을 평가하는 제 Ⅱ 상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험	• 그룹 1: 총 3 회 투여를 위한 레브리키주맙 250 mg SC 단회 투여(제 1 일) 후 2 회 위약 투여(제 4 주 및 제 8 주) + TCS • 그룹 2: 총 3 회 투여를 위한 레브리키주맙 125 mg SC 단회 투여(제 1 일) 후 2 회 위약 투여(제 4 주 및 제 8 주) + TCS • 그룹 3: 총 3 회 투여를 위한 레브리키주맙 125 mg SC Q4W + TCS • 그룹 4: 총 3 회 투여를 위한 위약 SC Q4W + TCS	1차 • 베이스라인 대비 습진 면적 및 중증도 지수(EASI) 점수의 50% 감소(EASI-50) 2차 • EASI, 시험자의 전반적 평가(IGA), 시험자의 전반적 징후 평가(IGSA), 및 아토피 피부염의 중증도 점수평가(SCORAD)
KGAH GS29735	지속적인 중등증 내지 중증 아토피 피부염(AD)이 있는 성인 환자에서 국소 코르티코스테로이드(TCS) 대비 레브리키주맙의 안전성을 평가하는 공개 제 Ⅱ 상 시험	레브리키주맙 125 mg: 레브리키주맙 군 환자에게 12 주 투여 기간 동안 4 주마다(Q4W) 3 회의 SC 용량을 투여한다.	1차 안전성 2차 약동학
KGAF	중등증 내지 중증 아토피 피부염이 있는 환자에서 레브리키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 용량-범위 시험	• 투여군 1: 레브리키주맙 250 mg의 베이스라인 부하 용량, 이후 레브리키주맙 125 mg 4 주마다(Q4W) • 투여군 2: 레브리키주맙 500 mg의 베이스라인 부하 용량, 이후 레브리키주맙 250 mg Q4W • 투여군 3: 레브리키주맙 500 mg의 베이스라인 및 제 2 주 부하 용량, 이후 레브리키주맙 250 mg 2 주마다(Q2W) • 투여군 4: 위약 Q2W	용량-반응 평가

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

표 2.7.3.1. 핵심 제 3 상 시험 설계의 개요

	Study KGAB		Study KGAC		Study KGAD
N	424		427		211
Participants	Adults and adolescents[a]		Adults and adolescents[a]		Adults and adolescents[a]
Monotherapy or combination	Monotherapy		Monotherapy		Combination w/ TCS
Treatment periods	Induction (0-16W)	Maintenance (16-52W)	Induction (0-16W)	Maintenance (16-52W)	Induction (0-16W)
Treatment	• PBO Q2W • LEB 250mgQ2W[b]	• PBO Q2W • LEB 250mg Q2W[c] • LEB 250mg Q4W[c]	• PBO Q2W • LEB 250mg Q2W[b]	• PBO Q2W • LEB 250mg Q2W[c] • LEB 250mg Q4W[c]	• PBO Q2W +TCS • LEB 250mg Q2W[b] + TCS
Randomization ratio	1:2	1:2:2[d]	1:2	1:2:2[d]	1:2
Location of study	Australia, Canada, Estonia, France, Latvia, Lithuanian, Poland, Spain, South Korea, US		Bulgaria, Canada, Germany, Mexico, Singapore, Taiwan, Ukraine, US		Canada, Germany, Poland, US
Study status	Completed		Completed		Completed

Abbreviations: EASI 75 = at least 75% improvement from Baseline in Eczema Area and Severity Index score; IGA = Investigator's Global Assessment; LEB = lebrikizumab; N = number of participants included in efficacy analyses; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; TCS = topical corticosteroid; US = United States; W = week; w/ = with.

(1) 선정기준

1. 성인 및 청소년(연령 ≥ 만 12세에서 <만 18세 및 체중 ≥ 40 kg). 2. 만성 AD(American Academy of Dermatology Consensus Criteria에 따른)가 스크리닝 방문 ≥1년 이전부터 존재한다. 3. 베이스라인 방문에서 습진 면적 및 중증도 지수(Eczema Area and Severity Index, EASI) 점수 ≥ 16. 4. 베이스라인 방문에서 시험자 전반적 평가(Investigator Global Assessment, IGA) 점수 ≥3(0~4의 척도). 5. 베이스라인 방문에서 체표면적(body surface area, BSA)의 ≥ 10% AD 침범.

(2) 투여

① 유도 기간(제1일에서 제16주까지)

대상자들은 다음의 투약군 중 하나에 2:1로 무작위배정된다.

- 레브리키주맙 250 mg Q2W: 베이스라인과 제2주에 레브리키주맙 500 mg을 투여하고(부하 용량, 두 개의 PFS-NSD) 제14주까지 250 mg Q2W 투여
- 위약: 베이스라인과 제2주에 4 mL(두 개의 PFS-NSD)를 투여하고 제14주까지 2 mL Q2W 투여

② 유지 기간(제16주에서 제52주까지)

제16주 방문의 완료 이후, 투약에 반응한 대상자[IGA 점수 0 또는 1, 베이스라인에서 제16주까지 EASI 최소 75% 감소(EASI-75)로 정의됨]는 2:2:1로 다음의 투약군 중 하나에 재무작위배정된다.

- 레브리키주맙 250 mg Q2W: 제50주까지 2주마다 레브리키주맙 250 mg 투여
- 레브리키주맙 250 mg Q4W: 제50주까지 4주마다 레브리키주맙 250 mg 투여
- 위약: 2주마다 위약 투여

시험의 첫 16주 동안 위약을 투여 받고 레브리키주맙군으로 재무작위배정된 반응자들은 유지 기간동안 배정된 활성 투약군에 따라 제16주에 레브리키주맙 500 mg의 부하 용량 또는 제16주와 제18주에 500 mg의 부하 용량을 투여 받게 된다. 시험의 눈가림을 유지하기 위해, 유지 기간에서 재무작위배정된 모든 대상자들은 유지 기간 내 모든 방문에서 활성 투약과 위약 주사의 적절한 조합을 사용하여 동일한 횟수의 주사를 투여 받게 될 것이다(표 2).

표 2: 투약군별 유지 기간 투약 일정

유도 투약 배정	유지 투약 배정	유지 부하 용량	제20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48주	제22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50주
활성	레브리키주맙 250 mg Q2W	제16주: 1회의 활성 및 1회의 위약 주사 제18주: 1회의 활성 및 1회의 위약 주사	1회의 활성 주사	1회의 활성 주사
	레브리키주맙 250 mg Q4W	제16주: 1회의 활성 및 1회의 위약 주사 제18주: 2회의 위약 주사	1회의 활성 주사	1회의 위약 주사
	위약	제16주: 2회의 위약 주사 제18주: 2회의 위약 주사	1회의 위약 주사	1회의 위약 주사
위약	레브리키주맙 250 mg Q2W	제16주: 2회의 활성 주사 제18주: 2회의 활성 주사	1회의 활성 주사	1회의 활성 주사
	레브리키주맙 250 mg Q4W	제16주: 2회의 활성 주사 제18주 2회의 위약 주사	1회의 활성 주사	1회의 위약 주사
	위약	제16주: 2회의 위약 주사 제18주: 2회의 위약 주사	1회의 위약 주사	1회의 위약 주사

(3) 통계(시험대상자 수 산출)

DRM06-AD01 2b상 시험에서, 구제약 무반응 민감성 분석을 사용하여 제16주에 IGA 점수 0 또는 1에 도달한 대상자의 비율은 레브리키주맙 250 mg Q2W에서 약 34.7% 대 위약에서 7.7%이었으며, 구제약 무반응 민감성 분석을 사용하여 제16주에 EASI75에 도달한 대상자의 비율은 레브리키주맙 250 mg Q2W에서 약 48.0% 대 위약에서 11.5%이었다. 레브리키주맙 250 mg Q2W의 96명 표본크기 대 위약의 48명은 각 공동 일차 평가변수에 대해 .05의 유의성 수준에서 통계학적으로 유의한 차이를 검출하는데 95% 이상의 검정력을 가질 것이며, 이는 전체 검정력이 최소 90%임을 의미한다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 인구통계학적 특성

유효성 분석 전반에 걸쳐 총 1062 명의 대상자가 제시되었다. 이 중,

- 148 명(14%)은 청소년 대상자(12 세 이상 18 세 미만이며 체중이 40 kg 이상)였다
- 50%는 남성이었다
- 63%는 백인이었다
- 11%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다, 그리고
- 21%는 아시아인이었다.

베이스라인에 질병 특성은 다음과 같았다:

- AD 발현 후 기간 평균은 21.5 년이었다
- 63%는 베이스라인 IGA 점수가 3 점(중등증 AD)이었고 37%는 4 점(중증 AD)이었다
- EASI 평균은 29.2 였다
- 소양증 NRS 평균은 0~10 척도에서 7.2 였다, 그리고
- 수면 시 가려움 간섭 평균은 0~4 수면 부족 척도에서 2.2 였다.

3) 유효성 결과

(1) 제16주에 IGA 0,1을 달성한 대상자의 백분율

레브리키주맙 투여는 3 건의 시험 모두에서 유효성을 빠르게 발현했고, 시험 KGAB 및 시험 KGAC 에서는 일찍이 제 4 주에 그리고 TCS 병용이 베이스라인에 요구되고 시험기간 내내 허용되었던 시험 KGAD 에서는 제 8 주에 위약 대비 유의하고 임상적으로 의미 있는 차이를 보였다. 모든 시험에서 반응률은 제 16 주까지 계속 증가했다.

레브리키주맙 250 mg Q2W 투여 시 제 16 주 반응률은 3 건의 시험에서 비슷했다. 위약으로 나타난 반응률은 시험 KGAB 및 KGAC 보다 시험 KGAD 에서 더 높았고, 이러한 차이는 시험 KGAD 의 대상자에게 필요한 경우 국소 치료 사용이 허용되었기 때문일 가능성이 높다.

표 2.7.3.11. **제 16 주에 ≥2 점 감소를 동반한 IGA 0 또는 1 MCMC-MI 를 이용한 일차 관심 모수(하이브리드)**

	Study KGAB		Study KGAC		Study KGAD	
	PBO N = 141	LEB 250mg Q2W N = 283	PBO N = 146	LEB 250mg Q2W N = 281	PBO + TCS N = 66	LEB 250mg Q2W + TCS N = 145
IGA 0,1 response, n (%)	18 (12.7)	122 (43.1)	16 (10.8)	93 (33.2)	15 (22.1)	60 (41.2)
Diff from PBO (95% CI)		29.7 (21.6, 37.8)		21.9 (14.2, 29.6)		18.3 (5.1, 31.5)
p-value vs. PBO[a]		<.001		<.001		.011

(2) 제 16 주에 EASI 75 및 EASI 90 을 달성한 대상자의 백분율

레브리키주맙 투여는 유효성을 빠르게 발현했고, 3 건의 시험 모두에서 제 4 주까지 그리고 제 16 주까지의 모든 후속 방문에서 위약 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 차이가 관찰되었다. 시험 KGAB 에서는 일찍이 제 2 주에 차이가 나타났다. 시험 KGAD 에서 TCS 병용의 치료 효과는 뚜렷했으며, 특히 위약 투여군에서, 시험 KGAB 및 시험 KGAC 에 비해 더 높은 비율의 반응이 관찰되었다.

표 2.7.3.12. **제 16 주에 EASI 75 및 EASI 90 을 달성한 대상자의 백분율 MCMC-MI 를 이용한 일차 관심 모수(하이브리드)**

	Study KGAB		Study KGAC		Study KGAD	
	PBO N = 141	LEB 250mg Q2W N = 283	PBO N = 146	LEB 250mg Q2W N = 281	PBO + TCS N = 66	LEB 250mg Q2W + TCS N = 145
EASI 75						
Response, n (%)	23 (16.2)	166 (58.8)	26 (18.1)	146 (52.1)	28 (42.2)	101 (69.5)
Difference vs. PBO, % (95% CI)		42.0 (33.3, 50.6)		33.3 (24.4, 42.2)		26.4 (12.1, 40.8)
p-value vs. PBO[a]		<.001		<.001		<.001
EASI 90						
Response, n (%)	13 (9.0)	108 (38.3)	14 (9.5)	86 (30.7)	14 (21.7)	60 (41.2)
Difference vs. PBO, % (95% CI)		28.8 (21.3, 36.3)		20.7 (13.3, 28.1)		18.9 (6.1, 31.7)
p-value vs. PBO[a]		<.001		<.001		.008

(3) 환자 보고 결과

① 제 16 주에 소양증 NRS 4 점 개선을 보고한 대상자의 백분율

레브리키주맙 투여는 가려움 중증도를 빠르게 감소시켰으며, 소양증 NRS 4 점 개선 반응을 보인 대상자 비율의 경우 일찍이 시험 KGAB 에서는 제 2 주 그리고 시험 KGAC 및 시험 KGAD 에서는 제 4 주에 위약 투여 대비 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다. 3 건의 핵심 시험 제 16 주까지의 모든 후속 방문에서 임상적으로 의미 있는 차이가 관찰되었다.

표 2.7.3.13. 제 16 주에 소양증 NRS 4 점 개선 반응을 보인 대상자 비율 베이스라인 점수가 4 점 이상인 대상자 MCMC-MI 를 이용한 일차 관심 모수(하이브리드)

	Study KGAB		Study KGAC		Study KGAD	
	PBO N = 141	LEB 250mg Q2W N = 283	PBO N = 146	LEB 250mg Q2W N = 281	PBO + TCS N = 66	LEB 250mg Q2W + TCS N = 145
Score ≥4 at BL, n	130	263	134	253	57	130
Response, n (%)	17 (13.0)	121 (45.9)	15 (11.5)	101 (39.8)	18 (31.9)	66 (50.6)
Diff vs. PBO, % (95% CI)	32.9 (24.6, 41.3)		28.3 (20.0, 36.5)		19.2 (4.3, 34.1)	
	<.001		<.001		.017	

② 베이스라인 대비 소양증 NRS 백분율 변화

레브리키주맙 투여는 가려움 중증도를 빠르게 감소시켰으며, 일찍이 시험 KGAB 및 시험 KGAC 에서는 제 1 주 그리고 시험 KGAD 에서는 제 6 주까지 위약 투여 대비 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다.

③ 베이스라인 대비 DLQI 평균 변화

DLQI 결과는 레브리키주맙 투여가 QoL 을 빠르게 개선시켰고, 3 건의 시험 모두에서 DLQI 에 대한 첫 베이스라인 후 보고였던 제 4 주까지, 그리고 3 건의 시험 모두 제 16 주까지의 모든 후속 방문에서 위약 투여 대비 임상적으로 의미 있는 차이가 관찰되었음을 나타낸다.

표 2.7.3.14. 제 16 주에 베이스라인 대비 DLQI 및 DLQI 평균 변화에서 4 점 이상 개선을 보인 대상자 비율 MCMC-MI 를 이용한 일차 관심 모수(하이브리드)

	Study KGAB		Study KGAC		Study KGAD	
	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO + TCS	LEB 250mg Q2W + TCS
Percentage of participants with 4-point or greater improvement						
Participants with DLQI ≥4 at BL[a], N	116	226	115	215	48	105
Response, n (%)	39 (33.8)	171 (75.6)	39 (33.6)	143 (66.3)	28 (58.7)	81 (77.4)
Diff vs. PBO, % (95% CI)[b]	41.8 (31.2, 52.3)		33.0 (22.2, 43.8)		17.2 (0.1, 34.3)	
p-value vs. PBO[b]	<.001		<.001		.036	
Mean change from Baseline in DLQI						
N[c]	121	239	118	218	51	109
Baseline DLQI (SD)	15.7 (7.2)	15.3 (7.4)	15.9 (7.6)	15.4 (7.0)	13.5 (7.5)	14.9 (7.2)
LSM change (SE)	-2.9 (1.1)	-8.7 (1.1)	-2.4 (1.2)	-7.3 (1.2)	-6.5 (1.9)	-9.8 (1.8)
LSM Diff vs. PBO (SE)[d]	-5.8 (0.68)		-4.9 (0.71)		-3.3 (1.0)	
p-value vs. PBO[d]	<.001		<.001		.001	

④ 제 16주에 수면 부족 척도 점수의 베이스라인 대비 변화

레브리키주맙은 수면 시 가려움 간섭을 줄여 빠르게 개선시켰고, KGAB 및 시험 KGAC 에서는 제 1 주까지 그리고 시험 KGAD 에서는 제 4 주까지 위약 투여 대비 임상적으로 의미 있는 차이가 관찰되었다. 이러한 차이는 제 16 주까지의 모든 후속 방문에서 관찰되었다.

표 2.7.3.15. **제 16 주에 수면 부족 척도 점수에서 2 점 이상 감소를 보인 대상자 비율 및 수면 부족 척도 점수의 베이스라인 대비 평균 변화 MCMC-MI 를 이용한 일차 관심 모수(하이브리드)**

	Study KGAB		Study KGAC		Study KGAD	
	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO + TCS	LEB 250mg Q2W + TCS
Percentage of participants with 2-point or greater reduction						
Participants with score ≥2 at BL[a], N	91	195	97	161	34	88
Response, n (%)	4 (4.7)	76 (39.0)	8 (8.2)	45 (28.0)	6 (18.4)	30 (34.5)
Diff vs. PBO, % (95% CI)[b]	34.6 (26.2, 43.0)		18.9 (9.6, 28.1)		20.8 (2.1, 39.5)	
p-value vs. PBO[b]	<.001		<.001		.048	
Mean change from Baseline in Sleep-Loss Scale score						
N[c]	136	276	143	268	63	139
Baseline score (SD)	2.3 (1.0)	2.3 (1.0)	2.2 (0.9)	2.2 (0.9)	1.9 (0.9)	2.1 (0.9)
LSM change (SE)	-0.38 (0.1)	-1.13 (0.1)	-0.35 (0.1)	-1.05 (0.1)	-0.80 (0.1)	-1.10 (0.1)
LSM Diff vs. PBO (SE)[d]	-0.75 (0.1)		-0.70 (0.1)		-0.30 (0.1)	
p-value vs. PBO[d]	<.001		<.001		.025	

(4) 구제요법의 사용

모든 대상자에게 저강도 내지 중간 강도의 TCS 및 TCI 사용이 허용되었던 시험 KGAD 에서는, 단일요법 시험에 비해 어느 투여군에서든 더 적은 비율의 대상자가 구제 요법을 사용했다. 구제 요법의 빈도 또한 위약 투여 대상자에서 더 높았다. 시험 중 총 7 명(10.6%)의 위약 투여 대상자에게 1 가지 이상의 구제 요법이 필요했고, 6 명(4.1%)의 레브리키주맙 투여 대상자가 구제 요법을 사용했다.

표 2.7.3.18. **유도 기간 동안 구제된 대상자에 대한 요약**

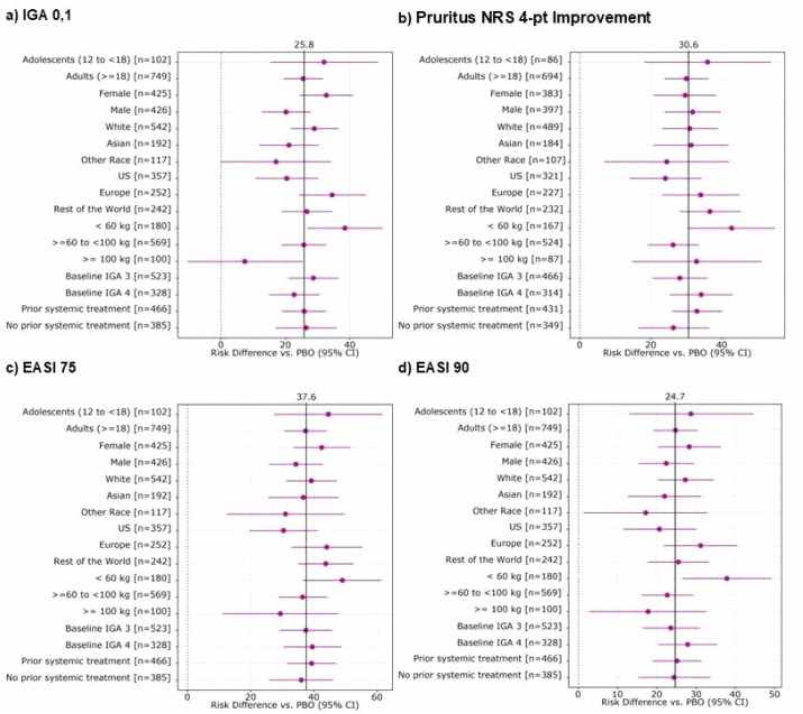
	Study KGAB		Study KGAC		Study KGAD	
	PBO N = 141	LEB 250mg Q2W N = 283	PBO N = 146	LEB 250mg Q2W N = 281	PBO + TCS N = 66	LEB 250mg Q2W + TCS N = 145
Any rescue therapy by W16, n (%)	47 (33.3)	31 (11.0)	58 (39.7)	52 (18.5)	7 (10.6)	6 (4.1)
Topical rescue therapy, n (%)	44 (31.2)	27 (9.5)	54 (37.0)	48 (17.1)	3 (4.5)	2 (1.4)
Low- and mid- potency TCS[a], n (%)	38 (27.0)	20 (7.1)	24 (16.4)	27 (9.6)	NA	NA
High-potency TCS, n (%)	15 (10.6)	6 (2.1)	36 (24.7)	25 (8.9)	3 (4.5)	2 (1.4)
TCI[a], n (%)	9 (6.4)	4 (1.4)	6 (4.1)	8 (2.8)	NA	NA
Systemic rescue therapy, n (%)	11 (7.8)	7 (2.5)	9 (6.2)	8 (2.8)	5 (7.6)	5 (3.4)

① 시험 KGAB 및 시험 KGAC 의 유도 기간에 첫 번째 구제 요법 사용까지의 시간

레브리키주맙 250 mg Q2W 에 무작위배정된 대상자는 시험 KGAB(위험비: 0.27, 95% CI: 0.17 to 0.42) 및 시험 KGAC(위험비: 0.35, 95% CI: 0.24 to 0.52)에서 각각 위약 투여 대상자에 비해 유도 기간 동안 구제 요법 개시 위험에 있어 73% 및 65% 감소를 나타냈다.

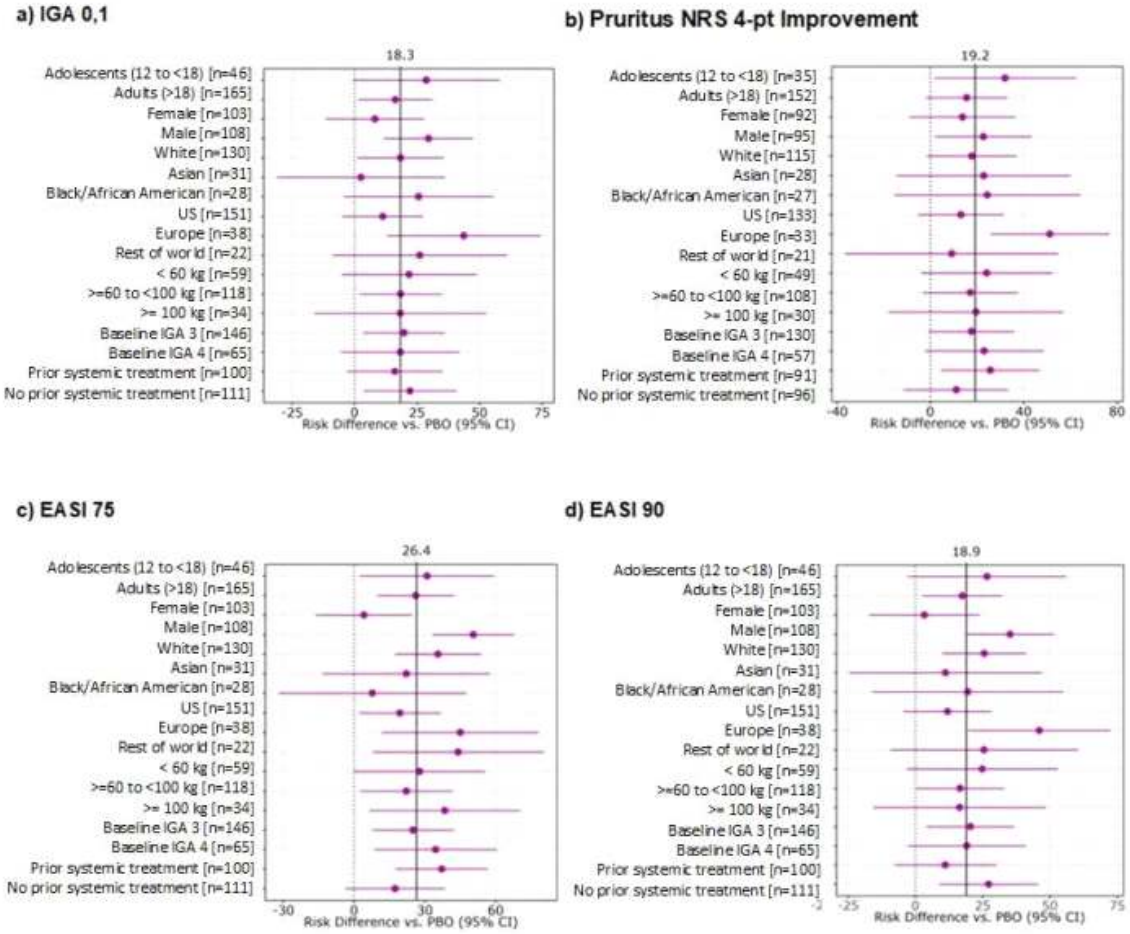
(5) 하위군 분석

① 시험 KGAB 및 시험 KGAC



종합적으로, 하위군에서의 치료 효과는 전체 시험 집단에서의 결과와 일치했다. 최고 체중군(100 kg 이상) 대상자는 더 낮은 치료 효과를 경험하는 추세가 있었고, 이는 위약 대비 더 낮은 위해성 차이로 나타났으며, 최저 체중군(60 kg 미만)은 다른 체중군에 비해 더 높은 치료 효과를 경험하는 추세를 보였다. 이러한 추세는 IGA 0,1 의 경우 가장 분명하게 나타났고 EASI 75 및 EASI 90 의 경우 더 낮은 정도를 보였으나 소양증 NRS 4 점 개선은 최저 체중군에 대해서만 나타났다.

② 시험 KGAD



(6) 유지기간

유지 눈가림 기간에 대한 결과는 유도 기간 동안 어떤 구제 요법도 사용하지 않고 레브리키주맙 투여로 제 16 주에 IGA 0 이나 1 또는 EASI 75 반응을 달성한 대상자에 대해 보고되며, 이러한 대상자는 본 문서의 목적을 위해 "레브리키주맙-반응자"로 언급된다. 이러한 대상자는 이후 위약(레브리키주맙 중단), 레브리키주맙 250 mg Q4W, 또는 레브리키주맙 250 mg Q2W 투여에 재배정되었으며 유지 일차 분석 집단을 구성한다.

유도 기간 동안 레브리키주맙에 대한 반응을 경험하는 대상자에서 제 16 주부터 제 52 주까지의 결과를 이용하여 반응 유지를 평가했다. 이러한 집단에서의 EASI 90 반응률과 더불어 IGA 0,1, EASI 75, 및 소양증 NRS 4 점 개선에 대한 반응 유지 결과가 여기에 보고된다.

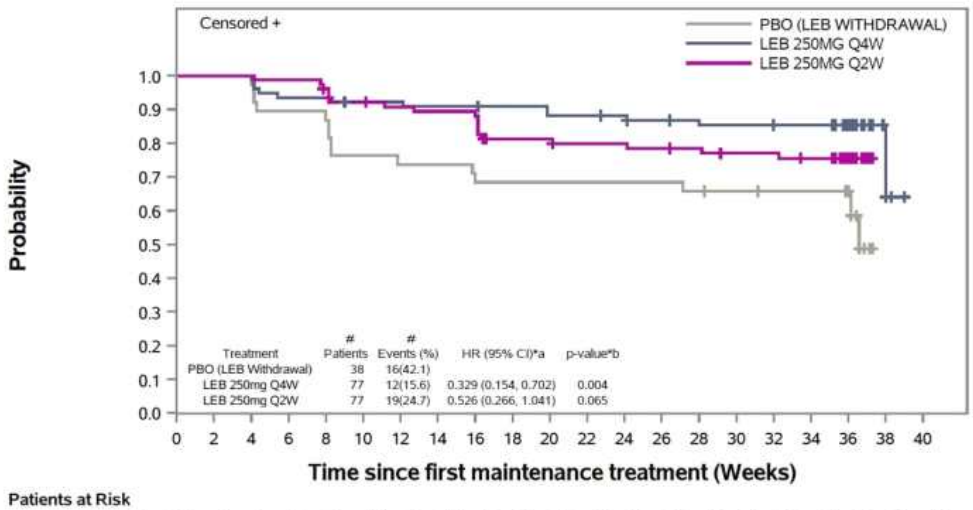
표 2.7.3.19. 시험 KGAB 및 시험 KGAC 의 재무작위배정된 제 16 주 레브리키주맙-반응자에 대한 환자 분포

Study Disposition, n (%)	Study KGAB (N = 424)			Study KGAC (N = 427)			Pooled Studies KGAB and KGAC (N = 851)		
Maintenance Period Rerandomization	PBO (LEB Withdrawal)	LEB 250mg Q4W	LEB 250mg Q2W	PBO (LEB Withdrawal)	LEB 250mg Q4W	LEB 250mg Q2W	PBO (LEB Withdrawal)	LEB 250mg Q4W	LEB 250mg Q2W
	Nx = 32	Nx = 63	Nx = 62	Nx = 28	Nx = 55	Nx = 51	Nx = 60	Nx = 118	Nx = 113
Completed W52 without entering escape arm	22 (68.8)	54 (85.7)	48 (77.4)	22 (78.6)	51 (92.7)	41 (80.4)	44 (73.3)	105 (89.0)	89 (78.8)
Discontinued treatment	3 (9.4)	5 (7.9)	8 (12.9)	3 (10.7)	3 (5.5)	4 (7.8)	6 (10.0)	8 (6.8)	12 (10.6)

표 2.7.3.20. **IGA 0, 1 at 제 52 주에 IGA 0, 1 을 유지하는 대상자의 백분율 MCMC-MI 를 이용한 유지 일차 관심 모수(하이브리드) 제 16 주에 IGA 0,1 인 LEB-반응자**

	Study KGAB			Study KGAC			Pooled Studies KGAB and KGAC		
Maintenance Period Rerandomization	**PBO (LEB Withdrawal) N = 32**	**LEB 250mg Q4W N = 63**	**LEB 250mg Q2W N = 62**	**PBO (LEB Withdrawal) N = 28**	**LEB 250mg Q4W N = 55**	**LEB 250mg Q2W N = 51**	**PBO (LEB Withdrawal) N = 60**	**LEB 250mg Q4W N = 118**	**LEB 250mg Q2W N = 113**
W16 LEB-responders with IGA 0,1 (Nx)	**22**	**45**	**45**	**16**	**32**	**32**	**38**	**77**	**77**
Maintained Response at W52, n (%)	10 (46.5)	33 (74.2)	34 (75.8)	8 (49.8)	26 (80.6)	21 (64.6)	18 (47.9)	59 (76.9)	55 (71.2)
Diff vs. PBO, % (95% CI)		28.0 (2.8, 53.2)	29.0 (4.6, 53.3)		32.6 (2.6, 62.5)	13.4 (-17.5, 44.3)		29.9 (10.5, 49.3)	22.6 (3.2, 42.0)
p-value vs. PBO[a]		.030	.020		.034	.407		.003	.022

레브리키주맙 250 mg 에 재무작위배정된 대상자의 경우, 위약(레브리키주맙 중단) 대비 위험비는 Q2W 투여의 경우 0.53(CI = 0.27~1.0)였고 Q4W 투여의 경우 0.33(CI = 0.15~0.70)이었고, Q4W 투여에 대해 명목상의 통계적 유의성을 보였다. 따라서, 레브리키주맙 투여 대상자는 위약(레브리키주맙 중단)에 재무작위배정된 대상자에 비해, Q2W 투여 시 47% 및 Q4W 투여 시 67%로 유지 기간 동안 IGA 0,1 반응 상실의 위험성 감소가 있었다.



Patients at Risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
PBO (LEB Withdrawal)	38	38	38	34	34	29	28	28	27	26	26	26	26	26	25	24	23	23	22	0	0
LEB 250mg Q4W	77	77	77	72	72	70	70	69	69	67	65	65	64	62	61	60	60	59	51	4	0
LEB 250mg Q2W	77	77	77	76	73	69	67	66	66	58	58	56	56	55	54	52	52	50	42	1	1

표 2.7.3.21. **제 52 주에 EASI 75 를 유지한 대상자의 백분율**
MCMC-MI 를 이용한 유지 일차 관심 모수(하이브리드)
LEB-반응자

	Study KGAB			Study KGAC			Pooled Studies KGAB and KGAC		
Maintenance Period Rerandomization	**PBO (LEB Withdrawal) N = 32**	**LEB 250mg Q4W N = 63**	**LEB 250mg Q2W N = 62**	**PBO (LEB Withdrawal) N = 28**	**LEB 250mg Q4W N = 55**	**LEB 250mg Q2W N = 51**	**PBO (LEB Withdrawal) N = 60**	**LEB 250mg Q4W N = 118**	**LEB 250mg Q2W N = 113**
EASI 75 Responders at W16 (Nx)	**30**	**62**	**61**	**27**	**53**	**51**	**57**	**115**	**112**
Maintained Response at W52, n (%)	18 (61.3)	49 (79.2)	48 (79.2)	19 (72.0)	45 (84.7)	39 (77.4)	38 (66.4)	94 (81.7)	88 (78.4)
Diff vs. PBO, % (95% CI)		17.9 (-2.3, 38.1)	17.5 (-4.5, 39.5)		12.8 (-9.5, 35.1)	4.8 (-17.8, 27.3)		15.5 (0.3, 30.8)	11.6 (-4.5, 27.6)
p-value vs. PBO[a]		.072	.107		.238	.612		.038	.147

레브리키주맙 대 위약(레브리키주맙 중단)에 대한 재무작위배정 제 16 주에 EASI 75 를 보인 레브리키주맙-반응자 중, 레브리키주맙 250 mg Q4W 또는 레브리키주맙 250 mg Q2W 투여에 재무작위배정된 군의 경우 EASI 90 을 달성한 대상자 비율은 제 16 주부터 제 52 주까지 증가했지만, 위약(레브리키주맙 중단)에 재무작위배정된 군에서는 EASI 90 을 달성한 대상자 비율이 감소했다. 통합 집단에서, Q4W 투여 대상자의 66.4% 및 Q2W 투여 대상자의 64.0%가 제 52 주에 EASI 90을 달성했고, 이에 비해 위약(레브리키주맙 중단)군에서는 대상자의 41.9%였다. 통합 결과에서, 제 52 주에 레브리키주맙 250 mg 과 위약 간의 차이는 두 투여 빈도 모두에 대해 명목상으로 유의했다.

표 2.7.3.22. **제 16 주 및 제 52 주에 EASI 90 을 보인 대상자의 백분율**
MCMC-MI 를 이용한 유지 일차 관심 모수(하이브리드)
제 16 주 LEB-반응자

	Study KGAB			Study KGAC			Pooled Studies KGAB and KGAC		
Maintenance Period Rerandomization	**PBO (LEB Withdrawal) N = 32**	**LEB 250mg Q4W N = 63**	**LEB 250mg Q2W N = 62**	**PBO (LEB Withdrawal) N = 28**	**LEB 250mg Q4W N = 55**	**LEB 250mg Q2W N = 51**	**PBO (LEB Withdrawal) N = 60**	**LEB 250mg Q4W N = 118**	**LEB 250mg Q2W N = 113**
EASI 75 Responders at W16, Nx[a]	**30**	**62**	**61**	**27**	**53**	**51**	**57**	**115**	**112**
EASI 75 Responders with EASI 90 at W16, n (%)	21 (70.0)	39 (62.9)	40 (65.6)	15 (55.6)	30 (56.6)	29 (56.9)	36 (63.2)	69 (60.0)	69 (61.6)
EASI 75 Responders with EASI 90 at W52, n (%)	14 (45.2)	41 (66.6)	40 (66.1)	10 (38.2)	35 (66.2)	31 (61.5)	24 (41.9)	76 (66.4)	72 (64.0)
Diff vs. PBO, % (95% CI)		21.4 (-1.2, 44.1)	20.2 (-2.9, 43.2)		28.5 (4.4, 52.7)	23.3 (-1.0, 47.6)		24.8 (8.4, 41.1)	21.6 (4.9, 38.4)
p-value vs. PBO[b]		.064	.088		.024	.064		.004	.012

레브리키주맙 투여에 재무작위배정되었던 레브리키주맙-반응자는 위약(레브리키주맙 중단)에 재무작위배정되었던 반응자에 비해 수적으로 더 높은 비율로 제 52 주에 소양증 NRS 4 점 개선을 유지했다. 통합 집단의 대상자 중, Q4W 또는 Q2W 중 하나로 레브리키주맙 250 mg 을 투여한 대상자의 약 85%가 제 52 주에 소양증 NRS 4 점 개선을 유지했고, 위약(레브리키주맙 중단)군 대상자의 70% 미만이 제 52 주에 이러한 반응을 유지했다.
지속된 레브리키주맙 투여와 위약 간 차이는 일찍이 제 20 주(재무작위배정 후 4 주)에 나타났고 제 32 주부터 더 확고해졌다.



(7) 유지탈출기간

유지 제 16 주 탈출 집단에는 유도 기간 동안 위약 또는 레브리키주맙 250 mg Q2W 를 투여 받았고 다음과 같은 모든 대상자가 포함되었다.

- 제 16 주에 IGA 0,1 반응이나 EASI 75 반응도 경험하지 않음, 또는
- 제 16 주 전에 구제 약물을 사용함.

유지 탈출 기간 동안, 모든 유지 탈출군 대상자가 제 16 주부터 제 52 주까지 공개 레브리키주맙 250 mg Q2W 를 투여 받았다. 유도 기간 동안 위약을 투여 받은 대상자는 제 16 주 및 제 18 주에 500-mg 부하 용량을 투여 받았다. 8 주 투여 후 탈출군에서 EASI 50 반응을 달성하지 않았던 대상자는 시험에서 중단되었다.

① 유도 기간에 레브리키주맙을 투여 받은 대상자의 제 52 주 반응

유도 기간 동안 레브리키주맙 250 mg Q2W 를 투여 받았고 제 52 주까지 레브리키주맙 250 mg Q2W 투여를 유지한 대상자 중,

- 64 명(40.0%)의 대상자가 IGA 0,1 을 달성했다
- 123 명(76.9%)의 대상자가 EASI 75 를 달성했다, 그리고
- 76 명(47.5%)의 대상자가 EASI 90 을 달성했다.

IGA 0,1 및 EASI 75 둘 모두 반응률은 유지 기간 시작 시점에 증가하여 제 52 주까지 상승을 유지했다.



② 유도 기간에 위약을 투여 받은 대상자의 제 52 주 반응

유도 기간 동안 위약을 투여 받았고, 제 16 주에 레브리키주맙 250 mg Q2W 투여로 전환되었으며, 제 52 주까지 레브리키주맙 250 mg Q2W 투여를 유지한 대상자 중,

- 84 명(52.5%)의 대상자가 IGA 0,1 를 달성했다
- 135 명(83.9%)의 대상자가 EASI 75 를 달성했다, 그리고
- 98 명(60.9%)의 대상자가 EASI 90 을 달성했다.

IGA 0,1 및 EASI 75 둘 모두 반응률은 유지 기간 시작 시점에 증가하여 제 52 주까지 상승을 유지했다.

(8) 시험 KGAA 내 시험 KGAD 대상자 반응 유지 결과



IGA 0,1 유도 기간 반응을 보인 대상자 중, 75%는 레브리키주맙 250 mg Q2W 에 재무작위배정되었을 때 전체 투여의 56 주에 이러한 반응을 유지했고, 대상자의 87%는 레브리키주맙 250 mg Q4W 에 재무작위배정되었을 때 IGA 0,1 반응을 유지했다.

EASI 75 유도 기간 반응을 보인 대상자 중, 86%는 레브리키주맙 250 mg Q2W 에 재무작위배정되었을 때 전체 투여의 56 주에 이러한 반응을 유지했고, 대상자의 81%는 레브리키주맙 250 mg Q4W 에 재무작위배정되었을 때 EASI 75 를 유지했다.

레브리키주맙 250 mg Q4W 에 재무작위배정된 대상자의 경우, EASI 90 을 보인 대상자 비율은 투여의 16 주에 55.2%부터 56 주에 62.2%까지 증가했다. 레브리키주맙 250 mg Q2W 에 재무작위배정된 대상자의 경우, 대상자 비율은 투여의 16 주에 59.6%부터 56 주에 74.9%까지 증가했다.

시험 KGAD 에서 16 주 이후 소양증 NRS 4 점 개선 반응을 보인 대상자 중, 88%는 레브리키주맙 250 mg Q2W 에 재무작위배정되었을 때 전체 투여의 56 주에 이러한 반응을 유지했고, 대상자의 81%는 레브리키주맙 250 mg Q4W 에 재무작위배정되었을 때 그러한 반응을 유지했다.

국소 및 전신 구제 요법의 사용은 두 투여군 모두 낮았다(Q4W 의 경우 13.8% 및 Q2W 의 경우 7.0%). 국소 구제는

Q4W 로 투여한 대상자에서 더 흔했던 반면, 전신 치료는 Q2W 로 투여한 대상자에서 더 흔했다. 하지만, 집단 규모가 작았기 때문에, 구제 요법 사용의 차이에 대하여 결론을 내리는 것은 바람직하지 않다.

(9) 청소년 대상자에 대한 결과

표 2.7.3.33. 시험 전반에 걸친 제 16 주 청소년 결과의 비교(MCMC-MI)

Treatment from BL to W16	Pooled Studies KGAB and KGAC		Study KGAD		Study KGAE
	PBO	LEB 250mg Q2W	PBO + TCS	LEB 250mg Q2W + TCS	LEB 250mg Q2W[a]
Adolescents in Induction Period treatment group (N)	**35**	**67**	**14**	**32**	**206**
IGA 0,1 at W16, n (%)	5 (14.3)	31 (46.6)	4 (28.6)	18 (57.3)	95 (46.3)
EASI 75 at W16, n (%)	6 (17.3)	42 (62.0)	8 (57.1)	28 (88.0)	151 (73.2)

표 2.7.3.34. 제 52 주에 시험 KGAB 및 시험 KGAC 에 대한 청소년 결과(MCMC-MI)

Treatment from W16 to W52	Pooled Studies KGAB and KGAC		
	PBO (LEB Withdrawal)	LEB 250mg Q4W	LEB 250mg Q2W
Adolescent LEB-responders at Week 16 (N)	**8**	**17**	**13**
LEB-responders with IGA 0,1 at W16 **(N)**	**6**	**15**	**7**
Maintained IGA 0,1 at W52, n (%)	2 (40.7)	10 (63.7)	3 (49.1)
LEB-responders with EASI 75 at W16 **(N)**	**8**	**16**	**13**
Maintained EASI 75 at W52, n (%)	4 (53.0)	15 (92.8)	11 (82.2)

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

자료 마감 일자인 2022 년 6 월 6 일을 기준으로, 임의 용량의 레브리키주맙에 노출된 1720 명(청소년 372 명)의 대상자가 AD 안전성 데이터베이스에 포함되었다. 전체 노출은 1637.02 환자-년(patient-year)이었다.

중등증 내지 중증의 AD 대상자 1720 명 중 891 명(청소년 270 명)이 최소 1 년 동안 레브리키주맙에 노출되었으며, 744 명(청소년 246 명)은 Q2W 만 투여 받았고 132 명(청소년 23 명)은 Q2W 이후 Q4W 으로 최소 1 년 동안 투여 받았다.





(2) 이상사례

16 주의 위약 대조 유도기간 동안

• TEAE, SAE, 임상시험용 의약품의 중단을 초래한 AE 의 전체 빈도는 레브리키주맙군과 위약군에서 비슷했으며, 대부분 사건이 경증 또는 중등증의 중증도였다(표 2.5.6.4).

• 레브리키주맙의 전반적인 안전성 프로필은 TCS 를 병용한 경우와 병용하지 않은 경우에 비슷하였다.

• 레브리키주맙의 전반적인 안전성 프로필은 청소년과 성인에서 비슷하였다.

표 2.5.6.4 위약 대조 유도기간의 이상사례에 대한 개요

	AD ALL PC Weeks 0-16		AD Mono PC Weeks 0-16		AD TCS Weeks 0-16 (KGAD)	
	PBO N = 404 PYE = 113.8 n (adj %) [adj IR[a]]	LEB 250mg Q2W N = 783 PYE = 233.3 n (adj %) [adj IR[a]]	PBO N = 338 PYE = 94.6 n (adj %) [adj IR[a]]	LEB 250mg Q2W N = 638 PYE = 189.4 n (adj %) [adj IR[a]]	PBO+TCS N = 66 PYE = 19.2 n (%) [IR[a]]	LEB 250mg Q2W+TCS N = 145 PYE = 43.8 n (%) [IR[a]]
Deaths	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	0	0
SAE[b]	8 (1.9) [7.0]	10 (1.3) [4.3]	7 (2.0) [7.4]	8 (1.2) [4.2]	1 (1.5) [5.2]	2 (1.4) [4.6]
TEAE	215 (53.1) [307.0]	384 (49.2) [247.3]	192 (57.1) [342.5]	321 (50.4) [257.8]	23 (34.8) [147.0]	63 (43.4) [199.8]
Mild	98 (24.2)	201 (25.7)	86 (25.5)	169 (26.4)	12 (18.2)	32 (22.1)
Moderate	99 (24.6)	165 (21.2)	89 (26.6)	137 (21.6)	10 (15.2)	28 (19.3)
Severe	18 (4.4)	18 (2.3)	17 (5.0)	15 (2.4)	1 (1.5)	3 (2.1)
TEAE related to study treatment[c]	42 (10.4)	131 (16.8)	39 (11.7)	114 (17.9)	3 (4.5)	17 (11.7)
DC from study[b] drug due to AE	6 (1.4) [5.1]	18 (2.3) [7.9]	6 (1.8) [6.3]	15 (2.4) [8.1]	0	3 (2.1) [6.9]

표 2.5.6.6 최대 16 주의 위약 대조 시험에서 약물이상반응

System Organ Class Term	Lebrikizumab Monotherapy[a]		Lebrikizumab plus TCS[b]	
	Lebrikizumab 250mg Q2W[c] (N = 638) n (%)	Placebo (N = 338) n (%)	Lebrikizumab 250mg Q2W+TCS[c] (N = 145) n (%)	Placebo+TCS (N = 66) n (%)
Eye Disorders				
Keratitis[d]	4 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.7%)	0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Injection Site Reactions[e]	16 (2.6%)	5 (1.5%)	4 (2.8%)	1 (1.5%)
Infections and Infestations				
Conjunctivitis[f]	60 (9.3%)	10 (3.0%)	7 (4.8%)	0
Herpes Zoster	3 (0.5%)	0	2 (1.4%)	0

(3) 사망

레브리키주맙 AD 임상 프로그램에서 4 건의 사망이 보고되었다. 이 중에서

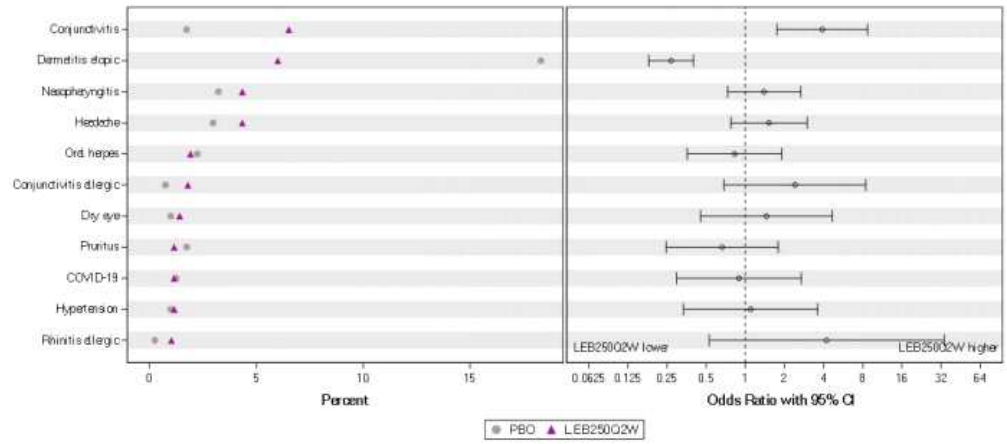
- KGAC 시험의 유도기간 동안 위약군에서 심근경색으로 인한 사망 1 건이 보고되었다.
- KGAC 시험의 구제(escape) 유지요법 기간 동안 레브리키주맙군에서 췌장암으로 인한 사망 1 건이 보고되었다.
- 장기 연장 시험 KGAA 의 기간 동안 레브리키주맙군에서 자연적 원인으로 인한 사망 1 건이 보고되었고 공개 시험 KGAE 의 기간 동안 레브리키주맙군에서 심정지로 인한 사망 1 건이 보고되었다.

사망을 초래한 사건에서 경향은 존재하지 않았으며, 모든 사망이 상이한 시험기간 동안 발생하였고 시험자에 의해 임상시험용 의약품과 관련 있는 것으로 보고된 사망은 없었다.

(4) 중대한 이상사례

가장 빈번하게 보고된, 중단을 초래한 AE 는 아토피 피부염과 결막염이었다. 아토피 피부염은 위약(0.9%)에 비해 레브리키주맙군(0.5%)에서 더 낮은 빈도로 보고되었으며, 결막염은 레브리키주맙군(0.3%)과 위약군(0.3%)에서 비슷한 빈도로 보고되었다. 영구 중단을 초래한 AE 의 IR 은 노출 기간이 길어져도 증가하지 않았다.

- 결막염(LEB 250 mg Q2W 군 6.5% 대 위약군 1.8%)
- 비인두염(LEB 250 mg Q2W 군 4.4% 대 위약군 3.2%)
- 두통(LEB 250 mg Q2W 군 4.4% 대 위약군 2.9%)
- 알레르기성 결막염(LEB 250 mg Q2W 군 1.8% 대 위약군 0.7%)
- 안구 건조(LEB 250mg Q2W 군 1.4% 대 위약군 0.9%)
- 알레르기성 비염(LEB 250 mg Q2W 군 1.0% 대 위약군 0.2%).



Abbreviations: AD = atopic dermatitis; CI = confidence interval; LEB = lebrikizumab; PBO = placebo; PC = placebo-controlled; Q2W = every 2 weeks.
Notes: LEB 250 mg Q2W lower refers to events more frequently in the placebo group compared with LEB 250 mg Q2W. LEB 250 mg Q2W higher refers to events more frequently reported in the LEB 250 mg Q2W group compared with placebo.
Percentage is calculated by n/N*100%.
Mantel-Haenszel odds ratio with lebrikizumab as the numerator and placebo as the denominator.
Program location: /lillyce/prd/ly3650150/atd_submission/us_eu_unblind/programs/tfl/primary/f_teaept1_ind_mono_tcs_ad.sas
Data location: /lillyce/prd/ly3650150/atd_submission/us_eu_unblind/data/analysis/restricted
Output location: /lillyce/prd/ly3650150/atd_submission/us_eu_unblind/output/restricted/tfl/f_teaept1_ind_mono_tcs_ad.rtf

그림 2.5.6.1 **AD ALL PC 분석대상군에서 레브리키주맙을 투여 받은 대상자의 1% 이상에게 발생했던 투여 후 발생한 이상사례.**

(5) 특별 관심 이상사례

① 결막염

위약 대조 기간에, 결막염, 각막염, 안구 증상, 안구 건조 질병군(dry eye clusters), 안검염 PT 에 속하는 사건은 위약 투여 대상자에 비해 레브리키주맙 투여 대상자에서 더 높은 빈도로 보고되었다(표 2.5.6.5). 전체 투여 기간 동안, 모든 사건은 중대하지 않았고 대부분 경증 또는 중등증의 중증도였으며 대부분의 사건이 투여 중단을 초래하지 않았다.

대부분의 AE 는 16 주의 투여 기간 내에 보고되었으며, 시간이 지나도 발생률이 증가하지 않았다. 결막염과 각막염은 52 주까지 각각 레브리키주맙 투여 대상자(LEB 250 mg Q2W 단독)의 12.3%와 0.7%에서 보고되었다(100 환자-년당 18.3, 100 환자-년당 1.0) 이러한 사건들의 IR 은 위약 대조 기간 동안 레브리키주맙을 투여 받은 대상자의 IR 과 비교하여 모든 AD All LEB 군에서 모든 레브리키주맙 노출 시에 더 낮았다.

대부분의 사건이 치료를 필요로 했으며 해결된 것으로 간주되었다. 결막염, 각막염, 안구 증상, 안구 건조 질병군, 안검염 PT 의 AE 를 보고한 레브리키주맙 투여 대상자에서 결막염 또는 안면 피부염 병력이 있는 비율은 결막염 관련 AE 를 보고하지 않은 대상자에 비해 더 높았다(SCS Section 2.7.4.7.1.1). 이러한 결과는 대상자들이 레브리키주맙 투여를 TCS 와 병용한 경우 또는 병용하지 않은 경우에 일관성이 있었다. 상이한 레브리키주맙 투여요법 간에 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다.



② 헤르페스 감염, 관련 기생충 감염, 기회 감염을 포함한 감염

이 SOC 에서 가장 빈번하게 보고되었고 위약에 비해 레브리키주맙군에서 더 높은 빈도로 보고된 사건은 비인두염(레브리키주맙군 4.4%, 위약군 3.2%)과 대상포진(레브리키주맙군 0.6%, 위약군 0 건)이었다. 확진된 기회감염은 보고되지 않았다. 위약 대조 기간 동안 위약(5.9%)에 비해 레브리키주맙 투여 대상자(2.2%)에서 피부 감염의 빈도가 더 낮은 것으로 보고되었다. AD Mono/TCS 제 0 - 52/56 주 분석대상군에서 유도기간 동안 LEB 250 mg Q2W 을 투여 받고 유지기간 동안 LEB 250 mg Q4W 을 투여 받은 대상자로부터 연충-기생충 감염 1 건이 보고되었다. 모든 헤르페스 감염은 투여군 간에 균형을 이루었다(레브리키주맙군 2.9%, 위약군 3.7%). 하지만 대상포진 사건은 레브리키주맙군(0.6%)에서만 보고되었으며, 따라서 대상포진은 제안된 표시기재사항에 ADR 로 포함되어 있다.

이러한 결과는 대상자들이 레브리키주맙을 투여를 TCS 와 병용한 경우 또는 병용하지 않은 경우에 일관성이 있었다. LEB 250 mg Q2W 과 LEB 250 mg Q4W 의 상이한 투여요법 간에 임상적으로 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다.

③ 호산구 증가증 및 호산구 관련 장애

위약 대조 기간 동안, TE 호산구 증가증 AE 는 드물었으며 위약(0.8%)과 비교하여 레브리키주맙군(0.6%)에서 비슷

한 빈도로 보고되었다. 모든 사건이 중대하지 않았고 경증 또는 중등증의 중증도였으며 투여 중단을 초래하지 않았다. 호산구 관련 장애 AE 는 보고되지 않았다. 위약(11.7%)에 비해 레브리키주맙 투여 대상자(20.3%)에서 베이스라인 이후 혈액 호산구 증가(정상 상한 초과)가 더 높은 빈도로 관찰되었지만, 레브리키주맙 요법의 지속 시에 호산구 증가증이 베이스라인에 근접하게 감소했으며 중단을 초래하지 않았다. 위약 대조 기간에, 호산구 증가증은 흔하지 않았으며(0.4%) 레브리키주맙 투여 대상자에서만 발견되었다. 호산구 증가증(5000 cells/mm3 초과)은 제안된 표시기재사항에 ADR 로 포함되어 있다.

④ 과민반응

위약 대조 유도기간 동안, 위약과 비교하여 레브리키주맙 투여 시에 과민증 사건 빈도에서 임상적으로 유의한 불균형은 보고되지 않았다. 아토피 피부염 외에는 PT 의 특정한 경향이 관찰되지 않았다(대부분의 사건이 기저 질환과 관련되었기 때문). 즉각적인 과민증이나 아나필락시스의 중대한 사건은 보고되지 않았다.

비즉시형 과민증 사건과 관련하여, 설파메톡사졸+트리메토프림에 대한 스티븐스-존슨 증후군 병력이 있는 대상자에서 스티븐스-존슨 증후군의 SAE 1 건이 보고되었다. 스티븐스-존슨 증후군은 레브리키주맙 및 알려진 유발물질인 설파메톡사졸+트리메토프림을 1 회 투여한 후에 보고되었다. 해당 대상자는 치료를 받고 사건으로부터 회복되었다. 시험자는 이 사건을 레브리키주맙과 관련 없는 것으로 평가했으며, 설파메톡사졸+트리메토프림에 대해 알려진 알레르기를 다른 원인으로 보고하였다. 레브리키주맙과의 시기적 관련성으로 인해, 투여가 중단되었다.

⑤ 주사부위 반응

ISR 은 유도기간 동안 TCS 의 병용 또는 비병용 시에 레브리키주맙 투여군(2.6%)에서 위약(1.5%)에 비해 수치상 더 높은 빈도로 보고되었다. 용량 관련 차이는 보고되지 않았다. 대다수의 사건이 경증 또는 중등증의 중증도였으며 투여 중단을 초래하지 않았다. ISR 의 발생률은 시간이 지남에 따라 감소하였다. ISR 은 제안된 표시기재사항에 ADR 로 포함되어 있다.

⑥ 악성종양

위약 대조 유도 또는 유지기간 동안 NMSC 외의 악성종양은 보고되지 않았다. 위약 대조 기간 동안, NMSC 사건은 투여군 간에 비슷한 빈도로 보고되었다(레브리키주맙군 0.3%, 위약군 0.5%).

전체적으로 레브리키주맙을 투여 받은 대상자 13 명(0.8%)이 20 건의 악성종양 사건을 보고하였다. 모든 AD 레브리키주맙 노출 분석대상군에서 8 명의 대상자가 NMSC 외의 악성종양을 보고하였다. 1 명의 대상자는 KGAC 시험의 구제 유지기간 동안 간과 뼈로 전이된 췌장암종으로 인해 사망하였다. NMSC 사건은 대체로 특별하지 않고 국소적이었으며, 투여군 간에 비슷한 빈도로 보고되었다. 모든 NMSC 사건은 중대하지 않았고 경증 또는 중등증의 중증도였으며 투여 중단을 초래하지 않았다. 레브리키주맙 AD 임상 프로그램 대상자의 자료는 레브리키주맙을 투여 받은 대상자에서 악성종양의 위험 증가를 시사하지 않는다.

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

[KGAF] 중등증 내지 중증 아토피 피부염이 있는 환자에서 레브리키주맙의 유효성 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 용량-범위 시험

그룹	베이스라인	제 2 주	제 4 주	제 6 주	제 8 주	제 10 주	제 12 주	제 14 주
1	250 mg	위약	125 mg	위약	125 mg	위약	125 mg	위약
2	500 mg	위약	250 mg	위약	250 mg	위약	250 mg	위약
3	500 mg	500 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg
4	위약	위약	위약	위약	위약	위약	위약	위약

투여군1: 레브리키주맙 250 mg의 베이스라인 부하용량, 이후 레브리키주맙125 mg 4주마다(Q4W)

투여군2: 레브리키주맙 500 mg의 베이스라인 부하용량, 이후 레브리키주맙250 mg Q4W

투여군3: 레브리키주맙 500 mg의 베이스라인 및 제2주 부하용량, 이후 레브리키주맙 250 mg 2주마다(Q2W)

투여군4: 위약Q2W

- 모든 3 가지 레브리키주맙군은 일차 유효성 평가변수를 충족했으며 위약에 비해 베이스라인부터 제 16 주까지 EASI 점수에 있어 통계적으로 유의하게 더 큰 감소가 있었다. 기타 유효성 척도(AD 범위 및 중증도에 대한 시험자 평가 포함)는 양호한 것으로 나타났고 위약에 비해 레브리키주맙 투여 시 통계적으로 유의한 반응을 보였다; 최적의 반응은 레브리키주맙 250 mg Q2W 용량으로 관찰되었다. 가려움(모든 3 가지 레브리키주맙군에서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 큰 감소를 보임) 및 가려움으로 인한 수면 손실(레브리키주맙 250 mg Q4W 및 250 mg Q2W 군에서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 더 큰 감소를 보임)로 긍정적인 변화가 관찰되었다.

  - 모든 3 레브리키주맙군은 제 16 주에 EASI 점수에서 베이스라인 대비 통계적으로 유의하게 더 큰 감소를 보였고, 레브리키주맙 125 mg Q4W, 250 mg Q4W, 및 250 mg Q2W 군에서 각각 베이스라인 대비 최소 제곱(LS) 평균(표준 편차 [SD]) 백분율 변화는 62.34%(37.266%), -69.21%(38.282%), 및 -72.09(37.229%)였고, 이에 비해 위약군에서는 -41.12%(56.496%)로(각각 p=0.0165, p=0.0022, 및 p=0.0005), 위약보다 레브리키주맙 투여 시 AD 범위/중증도에 있어 더 큰 개선을 나타냈다. EASI 점수의 감소는(위약보다 레브리키주맙 투여 시 더 큼) 일찍이 첫 번째 베이스라인 후 평가(즉, 제 4 주)에서 관찰되었다.
  - 제 16 주에 EASI-75 를 달성한 환자 비율은 위약군(24.3%)에 비해 레브리키주맙군에 대해 수적으로 더 높았다(레브리키주맙 125 mg Q4W, 250 mg Q4W, 및 250 mg Q2W 군에서 각각 43.3%, 56.1%, 및 60.6%). 이러한 평가변수를 달성한 환자 비율은 레브리키주맙 250 mg Q4W 및 250 mg Q2W 군의 경우 위약군 보다 통계적으로 유의하게 더 높았다(각각 p=0.0021 및 p=0.0005).
  - 제 16 주에 IGA 점수가 0 또는 1 이고 베이스라인부터 제 16 주까지 ≥2 점 감소를 보인 환자 비율은 레브리키주맙군의 경우(레브리키주맙 125 mg Q4W, 250 mg Q4W, 및 250 mg Q2W 에서 각각 26.6%, 33.7%, 및 44.6%) 위약군(15.3%)에 비해 수적으로 더 높았다. 이러한 평가변수를 달성한 환자 비율은 레브리키주맙 250 mg Q4W 및 250 mg Q2W 군의 경우 위약군보다 통계적으로 유의하게 더 높았다(각각 p=0.0392 및 p=0.0023)
  - 제 16 주에 EASI <7 을 달성한 환자 비율은 레브리키주맙군의 경우(3 가지 레브리키주맙군에서 각각 42.2%, 61.2%, 61.8%) 위약군(29.3%)에 비해 수적으로 더 높았다. 이러한 평가변수를 달성한 환자 비율은 레브리키주맙 250 mg Q4W 및 250 mg Q2W 군의 경우 위약군보다 통계적으로 유의하게 더 높았다(각각 p=0.0021 및 p=0.0018).

- 레브리키주맙은 내약성이 양호했다. 흔히 보고된 TEAE 는 상기도 감염, 비인두염, 두통, 및 주사 부위 통증이었다. 대부분의 TEAE 는 경증 또는 중등증 중증도였다. TEAE 로 인한 중단을 상대적으로 낮았다(레브리키주맙군 전체에서 3.9% 및 위약군에서 1.9%). 제 16 주에, 위약군(44.2%)에 비해 레브리키주

맙군에서 더 큰 비율의 환자가 시험을 완료했다(77.3%).

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 면역원석 분석 보고서

Table ISI.7.13. Immunogenicity Analyses Performed by Analysis Set

Analysis Set (Studies)	Analyses Performed
Atopic Dermatitis Combined Induction and Maintenance Periods Immunogenicity Analysis Set (Studies KGAB/AD04, KGAC/AD05, KGAD/AD06)	ADA and NAb Incidence ADA and NAb Incidence (Adolescent) Time to first TE ADA positive titer Distribution of baseline and postbaseline maximum TE ADA positive titers Shift table of baseline to maximum postbaseline titer Hypersensitivity reactions by ADA status Injection-site reactions by ADA status
Atopic Dermatitis All Lebrikizumab Exposure Integrated Immunogenicity Analysis Set (Studies KGAB/AD04, KGAC/AD05, KGAD/AD06, KGAE/AD17, KGAA/AD07)	ADA and NAb Incidence ADA and NAb Incidence (Adolescent) Time to first TE ADA positive titer Distribution of baseline and postbaseline maximum TE ADA positive titers Shift table of baseline to maximum postbaseline titer
Atopic Dermatitis Pooled Modified Maintenance Primary Analysis Set, TE ADA Evaluable participants (Studies KGAB/AD04, KGAC/AD05)	Efficacy versus ADA Status Group
Atopic Dermatitis Pharmacokinetic 250 mg Q2W Combined Induction and Maintenance Periods Immunogenicity Analysis Set (Studies KGAB/AD04, KGAC/AD05, KGAD/AD06, KGAE/AD17)	Graphical Analysis of PK by TE ADA titer
Atopic Dermatitis Pharmacokinetic 250 mg Q4W Combined Induction and Maintenance Periods Immunogenicity Analysis Set (Studies KGAB/AD04, KGAC/AD05)	Graphical Analysis of PK by TE ADA titer

Abbreviations: ADA = anti-drug antibodies; PK = pharmacokinetics; NAb = neutralizing anti-drug antibodies; TE ADA = treatment-emergent anti-drug antibodies.

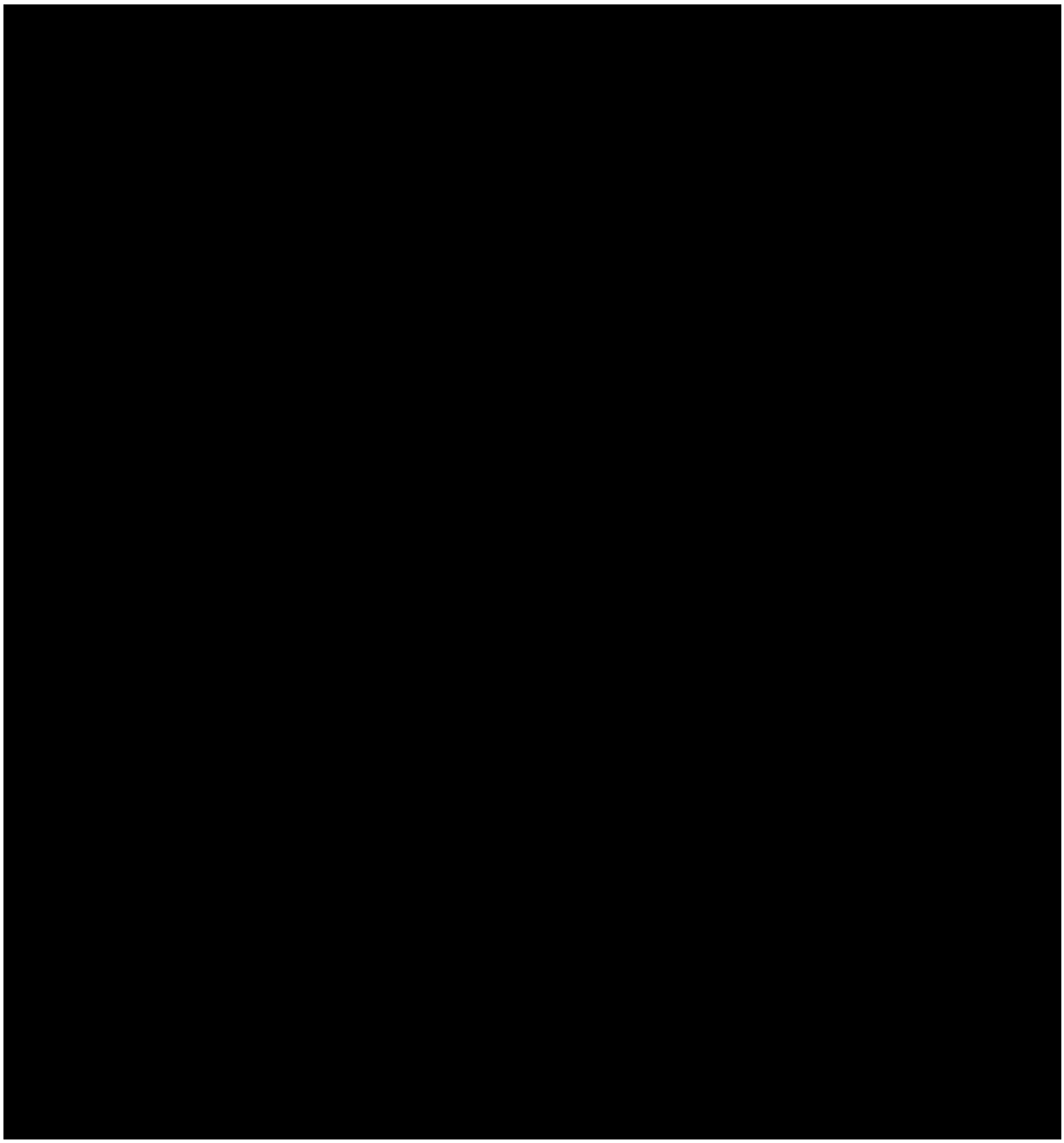
8.4. Effect of Immunogenicity on Pharmacokinetics

전반적으로, TE ADA 및 레브리키주맙 노출에 대한 그래픽 평가를 사용하여 TE ADA 양성인 참가자는 TE ADA 음성인 참가자와 일치하는 레브리키주맙 노출을 보였다.

250mg Q2W 투여 후 레브리키주맙의 PK에 대한 면역원성의 영향을 평가하기 위해 “아토피성 피부염 약동학 250mg Q2W 결합 유도 및 유지 기간 면역원성 분석 세트“를 사용했다. 그래픽 분석에는 4개의 3상 연구 KGAB, KGAC, KGAD 및 KGAE에서 수집된 데이터가 사용되었다.

그림 ISI.8.1은 4개 연구에서 250mg Q2W의 시간 경과에 따른 관찰 농도의 산점도를 보여주며, 이 투여 요법을 받은 모든 TE ADA 양성 참가자는 1:320 이하의 ADA 역가를 가졌고 TE ADA 양성 참가자는 TE ADA 음성 참가자와 일치하는 레브리키주맙 노출을 보였다.

250mg Q4W 투여 후 레브리키주맙의 PK에 대한 면역원성의 영향을 평가하기 위해 “아토피성 피부염 약동학 250mg Q4W 결합 유도 및 유지 기간 면역원성 분석 세트“를 사용했다. 그래픽 분석에는 Q4W 유지 용량 요법이 포함되어 있는 2개의 3상 연구 KGAB 및 KGAC에서 수집한 데이터가 사용되었다. 그림 ISI.8.2는 2개 연구에서 시간 경과에 따라 관찰된 농도의 산점도를 보여준다.



레브리키주맙의 1차 효능 평가에 맞춰, ADA 대비 효능은 연구 KGAB/AD04 및 KGAC/AD05의 통합 유도 및 유지 기간을 통합하여 사용하는 수정된 통합 유지 1차 분석 세트에서 평가되었다.
TE ADA(역가 크기 포함)와 치료 효과 사이의 연관성은 확립될 수 없었지만, TE ADA 양성 참가자의 수가 적었음에도 불구하고 레브리키주맙으로 치료받은 참가자의 면역원성 위험은 낮으므로 ADA로 인한 효능 감소 가능성은 낮다.



안전성 분석에서는 아토피성 피부염 유도 및 유지 기간 면역원성 분석 세트를 사용하여 TE ADA 음성 참가자와 TE ADA 양성 참가자의 과민반응 및 주사 부위 반응의 빈도를 평가했다. 전반적으로, TE ADA 음성 참가자와 비교하여 TE ADA 양성 참가자에서는 과민증 또는 주사 부위 반응의 빈도에 임상적으로 의미 있는 차이가 관찰되지 않았다.

레브리키주맙 250mg Q2W 연속 치료군에서 과민반응 빈도는 TE ADA 음성 참가자와 TE ADA 양성 참가자 사이에서 유사했다(각각 792명 중 208명, 26.3%, 28명 중 7명, 25.0%).

지속적인 레브리키주맙 250mg Q2W 치료군에서 최소 1회 주사 부위 반응이 높은 수준의 TEAE를 경험한 참가자의 빈도는 TE ADA 음성 참가자(792명 중 23명)에 비해 TE ADA 양성자(28명 중 3명, 10.7%)에서 더 높았다.

ISR의 빈도는 위약에 비해 레브리키주맙 250mg Q2W로 치료받은 TE ADA 양성 참가자에서 더 높았지만, 전반적으로 TE ADA 양성 참가자에서 ISR 사례가 거의 보고되지 않았으며 ISR 및 TE ADA 발생과의 시간적 연관성은 없었다. 레브리키주맙 250mg Q2W/Q4W 치료군과 지속적인 위약 치료군 모두에서 TE ADA 양성 참가자는 주사 부위 반응을 보이지 않았는데, 이는 140명 중 3명(2.1%), 327명 중 5명(각각 1.5%), TE ADA 음성 참가자는 각각 1.5%였다.

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 단일요법으로 사용하거나 TCS 와 병용하여 사용했을 때, 레브리키주맙은 AD 의 징후 및 증상과 가려움증의 중증도, 가려움증으로 인한 수면 방해, QoL 처럼 환자에게 중요한 여러 PRO 를 포함하는 다양한 평가변수를

평가한 AD 임상 개발 프로그램의 시험 전반에서 설득력 있고 의미 있는 유효성을 나타내었다. 설득력 있는 결과는 민감도 분석과 청소년을 포함한 하위군 전반에서 강건하였다.

- 레브리키주맙은 높은 비율의 환자에서 신속하고 지속적인 유효성 발현을 나타내었으며, 제 4 주 또는 그 이전에 임상 척도에서 주목할 만한 반응이 관찰되었다. 반응률은 시험 기간 내내 일관되게 증가했으며, 대다수의 대상자에서 제 52 주까지 임상적 반응이 유지되었다.
- 제 16 주에 임상시험 계획서에서 정의한 반응 기준에 도달하지 못했거나 구제 약물 투여를 시작한 대상자의 경우, 레브리키주맙 250mg 을 Q2W 으로 계속 투여했을 때에 이러한 환자 중 상당수에서 제 16 - 52 주 시점에 임상적 반응을 달성되는 유익성이 있었다.
- 전반적으로 반응은 강건했으며, 자료에 따르면 일단 반응이 달성되면 더 낮은 빈도의 레브리키주맙 투여로도 적절한 반응을 유지하기에 충분하고 유지기간에는 레브리키주맙 250mg Q2W 과 Q4W 간에 임상적으로 의미 있는 차이가 관찰되지 않은 것으로 나타났다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전반적으로, 핵심 제 3 상 시험 중 나타난 AE 의 대다수는 중대하지 않았고 경증 또는 중등증의 중증도였으며 투여 중단을 초래하지 않았다.
- 레브리키주맙의 안전성 프로필은 청소년 또는 성인에서 TCS 와의 병용 또는 비병용 시에 그리고 Q2W 또는 Q4W 투여요법을 이용한 경우에 비슷하다. 자료가 부족하고 약물이상반응의 가능성이 있으므로, 예방접종에 대해 의료 전문가에게 잠재적 약물이상반응의 가능성을 낮추거나 기간을 단축하거나 중증도를 최소화하기 위해 취할 조치를 안내하는 표시기재사항의 경고 및 주의사항을 제안한다. AD 가 있는 대상자에서 레브리키주맙 투여의 ADR 은 결막염, 각막염, ISR(상위 용어), 혈액 호산구 증가증, 대상포진이다. 따라서 ADR 을 기술하는 제안된 표시기재사항 문구, 경고 및 주의사항, 환자 커뮤니케이션 이용은 추가적인 위해성 완화 조치방법 없이 관리될 수 있는 안전성 프로필을 지원한다.

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 3상 시험 및 그 외 임상시험에서 한국인 결과 발췌

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

Pharmacokinetics	Linear	Nonlinear	레브리키주맙 노출은 단회 증가 용량 시험 J2T-DM-KGBB 에서 정맥(IV)으로 투여된 0.1 내지 5 mg/kg 의 용량 범위에서 용량 비례적이었다. 37.5~500mg 의 용량 범위에서 SC 자료를 포함한 popPK 분석에서 선형 청소율의 PK 모델이 이러한 자료를 가장 잘 설명하였다. 따라

			서, 레브리키주맙의 노출은 용량비례적이고 청소율은 선형이며, 표적 매개 약물 분포 또는 시간 경과에 따른 청소율 변화는 없다.
Pharmacodynamic	Flat	Steep	37.5~500mg 의 용량 범위에서 SC 자료를 포함한 popPK 분석에서 선형 청소율의 PK 모델이 이러한 자료를 가장 잘 설명하였다. 따라서, 레브리키주맙의 노출은 용량 비례적이고 청소율은 선형이며, 표적 매개 약물 분포 또는 시간 경과에 따른 청소율 변화는 없다. E-R 모델을 근거로 할 때, 250mg Q2W 및 Q4W 투여 요법 모두 환자들은 제 16 주에 적절한 임상 반응을 달성한 후 높은 수준의 유효성이 예측된다. 제 3 상 시험인 KGAB 및 KGAC 의 유지 기간에 제 52 주에 250mg Q2W 및 Q4W 요법의 노출 범위에서 유사한 유효성이 관찰되었다. 이러한 분석은 유효성이 이 용량 범위에서 Emax에 가깝고, 유지 기간에 계속 참여한 제 16 주 반응자들에서 250mg Q2W 와 Q4W 간에 반응이 유사하였음을 시사하였다. 레브리키주맙의 안전성 프로파일은 청소년 또는 성인에서, TCS 사용 여부와 관계없이 Q2W 또는 Q4W 용법에서 동등하다.
Metabolism	Minimal or Multiple pathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	레브리키주맙은 mAb 이며 내인성 IgG 와 동일한 방식으로 이화 경로를 통해 저분자량 펩티드 및 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.
Bioavailability	High-moderate	Low	레브리키주맙은 86%의 높은 생체 이용률을 나타낸다. 레브리키주맙은 프리필드 시린지 또는 오토 인젝터 전달 기구를 사용하여 SC 주사로 투여된다.
Protein Binding	Low-moderate	High	레브리키주맙에 대한 혈장 단백질 결합 시험은 실시되지 않았다
Drug interaction	Little	High	레브리키주맙은 필요에 따라 TCS 및 TCI 와 같은 아토피 피부염(AD)에 사용되는 다른 약물을 투여하는 환자에게 투여될 것으로 예상된다. 이러한 국소 치료제의 병용은 시험 KGAD 에서 평가되었다. 또한 TCS 와 TCI 는 시험 KGAB 및 KGAC 의 유지 기간과 KGAA 및 KGAE 와 같은 기타 공개 제 3 상 시험에서도 필요에 따라 허용되었다.
Drug-disease interaction	Low-medium	High	레브리키주맙은 프리필드 시린지 또는 오토 인젝터 전달 장치를 사용하여 SC 주사를 통해 투여되며 경구 흡수되지 않는다. 따라서 레브리키주맙은 식이의 차이와 같은 흡수와 관련된 인종적 차이의 영향을 받지 않는다. 음식 섭취가 PK 에 미치는 영향을 조사하기 위한 시험은 실시되지 않았다.
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	레브리키주맙은 mAb 로서 전신 작용 방식을 나타낸다. 프리필드 시린지 또는 오토 인젝터 전달 장치를 통해 SC 주사로 투여된다.
Inappropriate Use	Low	High	레브리키주맙과 같은 IgG4 mAb 는 과학 문헌에서 중독으로 이어질 수 있는 남용 또는 의존 사건과 관련된 것으로 보고되지 않았다. 레브리키주맙은 분자 구조에 근거할 때 혈액-뇌 장벽을 통과할 것으로 예상되지 않으며 작용 방식에 근거할 때 오용 가능성이 예상되지 않는다. 따라서 동물이나 약물 남용 환자에 대한 약물 의존성

			시험은 실시되지 않았다. 지금까지의 임상 시험에서 레브리키주맙이 신체 또는 정신 의존성을 유발한다는 것을 시사하는 결과는 없었다.
Multiple-Co-medication	Low	High	레브리키주맙은 필요에 따라 TCS 및 TCI 와 같은 아토피 피부염(AD)에 사용되는 다른 약물을 투여하는 환자에게 투여될 것으로 예상된다. 이러한 국소 치료제의 병용은 시험 KGAD 에서 평가되었다. 또한 TCS 와 TCI 는 시험 KGAB 및 KGAC 의 유지 기간과 KGAA 및 KGAE 와 같은 기타 공개 제 3 상 시험에서도 필요에 따라 허용되었다. 레브리키주맙의 특성에 근거할 때 PK 약물 상호작용은 예상되지 않는다. 약물 상호 작용 시험은 실시되지 않았다.

6.6.3. 가교자료평가

1) 분석대상군 분포

표 6.1 은 시험 KGAB 및 KGAC에서 동아시아 하위군으로 분석된 한국을 포함한 각국의 시험대상자 수를 요약하였다. 그러나 한국인 시험 대상자는 시험 KGAB 에만 등록되어 있었다.



(1) 인구통계 및 기준선 특성

전체적으로, 한국인 시험대상자의 인구학적 특성 및 베이스라인 특성은 전체 집단에서의 평균 연령을 제외하고 동아시아인 및 전체 집단과 유사하였다. 한국인 시험 대상자의 평균 연령(27.6 세)은 전체 시험 대상자(35.5 세)보다 낮았다. 연령 차이는 한국의 청소년 시험대상자 비율이 높았기 때문이다(23.5%, 이에 비해 전체 시험대상자의 경우 13%).

2) 유효성

(1) 1차 평가변수

IGA 점수가 0 또는 1 이고 베이스라인에서 16 주까지 최소 2 점 이상 감소한 시험대상자의 비율이 분석의 1 차 유효성 결과 변수였다. 위약군 시험대상자와 레브리키주맙 250mg 투여 시험대상자 간에 투여군간 차이는 한국인 하위군에서 통계적으로 유의하였다(p = .040). 동아시아 하위군(p = .036)과 전체 집단(p < .001)에서도 유사한 결과가 관찰되었다.

(2) 주요 2차 평가변수

위약군 시험대상자와 레브리키주맙 250mg 투여 시험대상자 간에 투여군간 차이는 제 16 주에 대부분의 평가변수에서 입증된 바와 같이 한국인 및 동아시아인 집단의 하위군 모두에서 통계적으로 유의하였다(표 6.4). 전체 시험대상자에서도 유사한 결과가 관찰되었다. 그러나 분석된 한국인 시험 대상자의 표본 크기가 작기 때문에 자료 해석에 주의가 필요하다.

표 6.4. 1 차 및 주요 2 차 평가변수 결과 요약

Endpoints	Korean Participant			East Asian Participants			Overall Participants		
	PBO (N = 13) n (%)	LEB (N = 21) n (%)	TrtEff[a] (95%CI) [p-value vs. PBO]	PBO (N = 34) n (%)	LEB (N = 60) n (%)	TrtEff[a] (95%CI) [p-value vs. PBO]	PBO (N = 287) n (%)	LEB (N = 564) n (%)	TrtEff[a] (95%CI) [p-value vs. PBO]
Primary endpoint									
IGA (0,1) and a reduction of ≥2 points from Baseline at Week 16	0	6 (28.6)	27.4 (7.9, 46.9) [.040]	1 (2.9)	11 (18.3)	15.3 (3.9, 26.7) [.036]	34 (11.7)	215 (38.1)	25.8 (20.1, 31.4) [<.001]
Secondary endpoints									
EASI 75 at Week 16	0	7 (33.3)	33.2 (12.8, 53.7) [.020]	2 (5.9)	22 (36.7)	30.2 (15.7, 44.8) [.001]	49 (17.2)	313 (55.4)	37.6 (31.3, 43.9) [<.001]
EASI 90 at Week 16	0	4 (19.0)	19.6 (2.4, 36.7) [.094]	1 (2.9)	12 (20.0)	16.8 (5.3, 28.3) [.025]	26 (9.2)	195 (34.5)	24.7 (19.4, 30.1) [<.001]
IGA (0,1) and a reduction of ≥2 points from Baseline at Week 4	0	0	NA	0	1 (1.7)	1.7 (-1.6, 5.0) [.441]	3 (1.1)	55 (9.8)	8.8 (6.0, 11.7) [<.001]

≥4-point reduction in pruritis NRS from Baseline to Week 16[b]	0	10 (52.6)	53.1 (30.4, 75.9) [.002]	1 (3.0)	20 (35.1)	32.8 (19.1, 46.4) [<.001]	32 (12.2)	221 (42.9)	30.6 (24.8, 36.4) [<.001]
≥4-point reduction in pruritis NRS from Baseline to Week 4[b]	0	3 (15.8)	19.6 (1.8, 37.4) [.082]	0	8 (14.0)	14.4 (5.3, 23.5) [.022]	7 (2.7)	99 (19.2)	16.2 (12.3, 20.2) [<.001]
≥4-point reduction in pruritis NRS from Baseline to Week 2[b]	0	0	NA	0	2 (3.5)	3.2 (-1.4, 7.7) [.320]	2 (0.8)	25 (4.9)	4.0 (1.8, 6.1) [.005]
≥2-point reduction in Sleep-Loss score from Baseline at Week 16[c]	0	9 (64.3)	64.8 (39.2, 90.5) [.005]	1 (4.0)	14 (38.9)	33.9 (15.8, 52.0) [.003]	12 (6.5)	121 (34.0)	26.8 (20.4, 33.2) [<.001]

3) 안전성

(1) 노출정도

표 7.1. 시험약 노출
아토피 피부염 단독 요법 개정 안전성 집단
유도 기간(0-16 주)
통합 시험 KGAB 및 KGAC

	Korean Participants		East Asian Participants		Overall Participants	
	PBO (N = 13)	LEB 250 mg Q2W (N = 21)	PBO (N = 34)	LEB 250 mg Q2W (N = 60)	PBO (N = 286)	LEB 250 mg Q2W (N = 563)
Mean (SD) days of exposure	106.9 (19.83)	111.7 (1.77)	111.0 (13.36)	110.5 (9.00)	105.2 (23.60)	108.9 (16.74)
Total patient-years[a]	3.81	6.42	10.33	18.16	82.34	167.90

투여 노출 기간은 한국 및 동아시아 하위군 간에 그리고 유도 기간 및 전체 투여 기간의 전체 시험대상자들 간에 동등하였다.

(2) 이상사례

① 위약 대조 유도 기간

TEAE 의 빈도는 분석된 두 하위군과 전체 시험대상자에서 위약군과 레브리키주맙 투여군 간에 유사하였다. 레브리키주맙을 투여한 한국인 시험대상자에서 동아시아인 및 전체 시험대상자에 비해 최소 1 회 이상 TEAE 를 보고한 비율이 더 낮았다.

한국인과 동아시아인 시험대상자들에서 사망자는 보고되지 않았다. 전체 집단에서 사망 사례는 1 건만 보고되었으며, 이 시험대상자는 위약군에 등록되었다.

모든 하위군에서 대부분의 TEAE 는 경도 또는 중등도였다.

한국인 및 동아시아인 집단에서 시험 중단으로 이어진 AE 는 없었다.

동아시아인 시험대상자들에서 2 건의 SAE 가 보고되었으며, 이 중 레브리키주맙 투여를 받은 한국인 시험대상자에서 1 건의 SAE 가 보고되었다.

표 7.5. **레브리키주맙을 투여한 한국인 시험대상자 1 명 이상에서 발생한 투여 후 발생한 이상반응**
MedDRA 대표 용어를 빈도가 높은 순으로 제시함
아토피 피부염 단독 요법 개정 안전성 집단
유도 기간(0-6 주)
통합 시험 KGAB 및 KGAC

	Korean Participants		East Asian Participants		Overall Participants	
Preferred Term	PBO (N = 13) n (%)	LEB 250 mg Q2W (N = 21) n (%)	PBO (N = 34) n (%)	LEB 250 mg Q2W (N = 60) n (%)	PBO (N = 286) n (%)	LEB 250 mg Q2W (N = 563) n (%)
Dysmenorrhoea[a]	0	1 (14.3)	0	1 (4.5)	0	3 (1.1)
Dermatitis atopic	2 (15.4)	1 (4.8)	3 (8.8)	3 (5.0)	68 (23.8)	44 (7.8)
Nasopharyngitis	1 (7.7)	1 (4.8)	1 (2.9)	5 (8.3)	7 (2.4)	25 (4.4)
Carpal tunnel syndrome	0	1 (4.8)	0	1 (1.7)	0	1 (0.2)
Conjunctivitis	0	1 (4.8)	0	9 (15.0)	7 (2.4)	42 (7.5)
Conjunctivitis allergic	0	1 (4.8)	0	5 (8.3)	3 (1.0)	14 (2.5)
Pain in extremity	0	1 (4.8)	0	1 (1.7)	1 (0.3)	2 (0.4)

② 전체 투여 기간

레브리키주맙 투여를 받은 시험대상자들에서 AE 의 빈도는 전체 투여 기간에 유도 기간에 비해 더 긴 노출 기간으로 인해 더 높았다.

한국인 시험대상자들에서 모든 TEAE 는 경도 또는 중등도였다.

1 명의 한국인 시험대상자가 AE 로 인해 시험약 투여를 중단하였다.

4) 약동학

전체적으로, 이러한 PK 분석 및 지리적 결과는 다음을 시사한다:

㉠ PK 는 한국인 시험대상자와 기타 지역의 시험대상자 간에 유사하다.

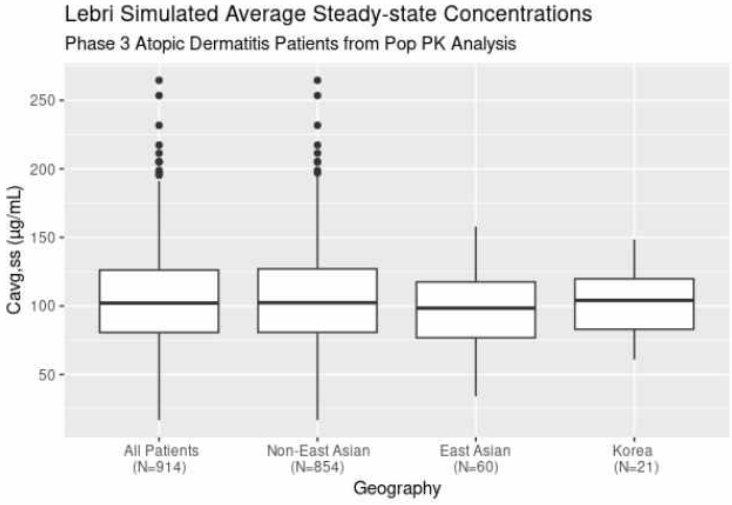
㉡ 건강한 일본인과 백인 시험대상자 간에 PK 에 있어서 주목할만한 차이는 없다.

그리고

㉢ 이론적 예측과 같이, 레브리키주맙은 PK 특성에서 인종적 민감성을 나타내지 않는다.

표 7.6. **레브리키주맙을 투여한 한국인 시험대상자 2 명 이상에서 발생한 투여 후 발생한 이상반응, MedDRA 대표 용어를 빈도가 높은 순으로 제시함**
아토피 피부염 전체 레브리키주맙 노출 개정 안전성 집단
레브리키주맙 전체 투여 기간
통합 시험 KGAB, KGAC, 및 KGAA

	Korean Participants	East Asian Participants	Overall Participants
Preferred Term	Any LEB (N = 33) n (%)	Any LEB (N = 93) n (%)	Any LEB (N = 811) n (%)
COVID-19	12 (36.4)	26 (28.0)	124 (15.3)
Conjunctivitis allergic	5 (15.2)	17 (18.3)	52 (6.4)
Dermatitis atopic	4 (12.1)	8 (8.6)	85 (10.5)
Nasopharyngitis	2 (6.1)	11 (11.8)	91 (11.2)



Abbreviations: $C_{avg,ss}$ = average concentration at steady state; N = =number of participants; pop PK = population pharmacokinetics; Q2W = =every 2 weeks.

그림 4.1. **250 mg Q2W 을 투여한 집단 PK 분석에서 제 3 상 시험으로부터 다양한 지역에서 등록된 시험대상자들의 레브리키주맙 평균 혈청 농도.**

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- KGAB 핵심 임상시험에서 위약군에 ■명, 시험군에 ■명이 분석되었으며 ■/424명으로 약 8%에 해당함
- 유효성 측면에서 치료 16주 차에 한국인에서 PBO와 비교하여 1차 및 주요 2차 임상변수의 개선이 관찰되었으며, 아시아인 및 전체 인구에서도 유사한 결과가 관찰됨
  - 1차 평가변수인 IGA 개선율은 한국인에서 28.6%, 전체군에서 38.1%로 유사하였음
- 안전성 측면에서 한국인에서 노출기간은 전체군과 유사하였고 특별히 중증도가 높거나 빈발하는 이상사례는 보고되지 않았음
  - 결막염이 1건 보고되었으나 전체군 대비 비율 차이는 없음, 다만 모집단 수가 제한적이어서 안전성 측면에서 문제가 없다고 결론짓기 어려움
- 집단 약동학 분석에서 인종적 민감성이 나타나지 않았음
  - 한국인에서 상대적으로 청소년 환자가 많이 분포되었으나 Cavg에서는 차이가 없었음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 용량 설정의 타당성
  - 유도기간의 용량은 2상 임상시험과 시뮬레이션된 EASI 75, EASI 90 반응율을 바탕으로 제 0 주와 2 주에 500mg 부하 용량이 포함된 250mg Q2W 요법으로 설정되었음
  - 유지기간의 용량은 16주 반응자에서 시뮬레이션 시 베이스라인 대비 EASI 백분율 변화가 Q2W, Q4W에서 동일했으며 KGAA 연장시험 52주 반응 결과, 유효성 및 안전성 모두 Q2W, Q4W에서 유사한 수준으로 나타나 250mg Q4W로 설정되었음
  - 소아의 PopPK 분석에서 레브리키주맙 농도는 성인에 비해 높았으나(17~21%) 이는 공변량인 체중의 영향으로 생각되며 체중이 유효성(PD)에 영향을 주는 요인은 아니며 3상에서 소아 환자의 안전

성 유효성이 성인과 차이를 보이지 않았다는 점에서 용량조절이 요구되지 않음

- 유효성의 타당성
  - 1차 평가변수인 제16주에 IGA 0,1 및 EASI 75을 달성한 대상자의 백분율 및 주요 2차 평가변수인 EASI 90 을 달성한 대상자의 백분율은 허가된 의약품 및 아토피 임상시험에서 대부분 사용하는 평가변수로 임상증상 개선을 평가하는 지표로 타당함
  - 레브리키주맙은 단독 또는 병용투여한 3건의 위약대조 임상시험에서 이중눈가림을 유지한 16주의 유도기간 동안 위약 대비 유의한 임상증상 개선을 나타냈으며 소아를 대상으로하는 단일군 임상시험에서도 유사한 수준의 개선 효과가 보고되었음
  - 유지기간의 52주차까지 반응자의 반응 유지를 평가했을 때, Q4W 투여에도 67%의 반응 상실 위험성 감소가 나타났으며 이는 레브리키주맙의 지속적 사용을 뒷받침함
- 안전성의 타당성
  - 위약군과 대비하여 유도기간에 SAE, TEAE 발생율의 차이를 보이지 않았으며 전체 기간에서 시험약물과 관련 있는 사망이 보고되지 않았음
  - 가장 빈번하게 보고된 중단을 초래하는 이상사례는 아토피 피부염(악화)과 결막염으로 발생율은 노출 기간에 비례하지 않았음, 결막염의 경우, 위약 대비 발생빈도가 높아 약물 관련성이 의심되며 위해성 관리계획에 중요 안전성 검토항목으로 설정하여 관리할 예정임

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(EMA) : 2023.11.16.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 듀피젠트프리필드주200밀리그램(두필루맙, 유전자재조합)과 비교 자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국릴리(유)	**허가일**	2024.08.05.
제품명	엡글리스오토인젝터주250 밀리그램(레브리키주맙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.1
주성분 및 함량	1 오토인젝터주(2 밀리리터) 중 레브리키주맙 250 밀리그램		
효능·효과	아토피 피부염 성인 및 12세 이상의 청소년(체중 40kg 이상)에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증의 아토피 피부염의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 결막염	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안)
3. 중요한 부족정보		
- 임부 및 수유부를 포함한 특수 집단에서 레브리키주맙의 안전성 - 빈도가 낮거나 잠복기가 긴 이상반응에 대한 레브리키주맙의 장기적 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동	- 첨부문서(안)

* 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)