의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.12.30.</td><td>접수번호</td><td>20220244119</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">옴보주20밀리그램/밀리리터(미리키주맙,유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">미리키주맙</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">제형 : 바이알
함량 : 1 바이알(15 밀리리터) 미리키주맙 300 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.02.07.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(FDA) : ’23.10.26. 최초 허가 / 유럽(EMA) : ‘23.05.26. 최초 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
제품화지원팀
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 전설희 주무관(최민정 주무관), 도희정 연구관, 김호정 과장(장정윤 과장)
(통계) 박애란 심사원, 김문신 연구관, 정지원 과장
(기시) 최예진 주무관, 도희정 연구관, 김호정 과장(장정윤 과장)
(RMP) 안새롬 심사원(서지숙</td></tr>
</table>

			주무관), 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	바이오의약품품질관리과	**GMP 담당자**	이광배 심사원(김해인 심사원), 한연해 사무관, 안광수 과장(김은주 과장)

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

보편적인 치료제(코르티코스테로이드제 또는 면역억제제 등) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인(18세 이상)의 중등도에서 중증의 활동성 궤양성 대장염의 치료

○ 용법·용량

이 약은 궤양성 대장염의 진단 및 치료에 경험이 있는 의사의 지도 및 감독 하에 사용해야 한다. 바이알 제형은 유도요법으로만 사용해야 한다. 프리필드시린지 및 프리필드펜 제형은 피하 유지요법으로만 사용해야 한다. 유도요법(바이알 제형) 이 약은 유도용량으로 300mg을 제0, 4, 8주에 최소 30분 동안 바이알 제형을 사용하여 정맥 점적주사로 투여한다. 유지요법(프리필드시린지 및 프리필드펜 제형) 이 약은 유지용량으로 200mg을(2개의 프리필드시린지 또는 2개의 프리필드펜) 유도요법 종료 후 매 4주마다 프리필드시린지 또는 프리필드펜 제형으로 피하 주사로 투여한다. 유도요법 후 제12주에 환자들을 평가해야 하며, 적절한 치료 반응이 있는 경우, 유지용량으로 전환한다. 유도요법 후 제12주에 환자가 적절한 치료적 이익을 보이지 않는 경우, 제12, 16, 20주에 유도용량인 이 약 300mg을 정맥주입으로 계속 투여할 수 있다(연장 유도요법). 만약 추가 정맥주입으로 치료적 이익을 보인 경우, 환자들은 제24주부터 매 4주마다 이 약의 피하 유지용량(200mg)을 시작할 수 있다. 연장된 유도요법 후 제24주에도 치료적 이익의 증거를 나타내지 않는 환자에 대해서는 이 약을 중단해야 한다. 유지 치료 중 치료 반응이 소실된 환자들은 매 4주마다 정맥주입으로 이 약 300mg을 총 3회 투여 받을 수 있다(재유도). 이러한 추가 정맥요법으로 임상적 이익을 보

인 경우, 환자들은 매 4주마다 이 약의 피하 용량 투여를 재개할 수 있다. 반복된 재유도요법의 유효성 및 안전성은 평가되지 않았다.
투여를 잊은 경우 가능한 한 신속하게 유지용량을 투여한다. 이후 매4주마다 유지용량 투여를 재개한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민성이 있는 환자
2) 임상적으로 중요한 활동성 감염(활동성 결핵)이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간 효소 상승

임상시험에서 이 약을 투여받는 환자들에서 약인성 간손상 사례(Hy's Law 기준을 만족하는 1건의 사례 포함)가 발생했다. 간 효소 및 빌리루빈은 베이스라인 및 유도기간 동안 매달 평가되어야 한다(연장 유도 기간 포함). 이후, 간 효소 및 빌리루빈은 환자 관리를 위한 표준 지침에 따라 그리고 임상적 필요에 따라 모니터링되어야 한다(1-4개월마다). 만약 알라닌 아미노 전이효소(ALT) 또는 아스파르트산 아미노 전이효소(AST) 증가가 관찰되고 약인성 간손상이 의심되는 경우, 이러한 진단이 배제될 때까지 이 약을 중단해야 한다.

3. 이상사례

가장 흔하게 보고된 이 약과 관련한 이상사례는 상기도 감염(7.9 %, 가장 흔한 것은 비인두염), 두통(3.3 %), 발진(1.1 %) 및 주사부위 반응(8.7 %, 유지 기간)이다.

1) 이 약과 관련한 이상사례

임상시험에서 이 약과 관련한 이상사례(표 1)는 MedDRA 기관계 분류에 따라 기재했다. 각 사례에 대한 빈도 분류는 다음 기준에 근거한다: 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: 이 약과 관련한 이상사례

MedDRA 기관계 분류	빈도	이 약과 관련한 이상사례
감염 및 기생충 감염	흔하게	상기도 감염[a]
	흔하지 않게	대상 포진
면역계 장애	흔하지 않게	주입 관련 과민 반응
근골격계 및 결합 조직 장애	흔하게	관절통

신경계 장애	흔하게	두통
피부 및 피하 조직 장애	흔하게	발진[b]
전신 장애 및 투여 부위 장애	흔하게	주사 부위 반응[c]
	흔하지 않게	주입 부위 반응[d]
임상 검사	흔하지 않게	알라닌 아미노 전이효소 상승
	흔하지 않게	아스파르트산 아미노 전이효소 상승

[a]다음을 포함한다: 급성 부비동염, 비인두염, 구인두 불편감, 구인두 통증, 인두염, 비염, 부비동염, 편도염, 상기도 감염 및 바이러스 상기도 감염.
[b]다음을 포함한다: 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 및 소양성 발진.
[c]이 약을 피하 주사로 투여한 이 약의 유지 시험에서 보고됨.
[d]이 약을 정맥 주입으로 투여한 이 약의 유도 시험에서 보고됨.

① 주입 관련 과민반응(LUCENT-1, 제1-12주)

주입 관련 과민반응은 이 약을 투여받은 환자의 0.4 %에서 보고되었다. 모든 주입 관련 과민반응은 중대하지 않은 것으로 보고되었다.

② 주사 부위 반응(LUCENT-2, 제12-52주)

주사 부위 반응은 이 약을 투여받은 환자의 8.7 %에서 보고되었다. 가장 흔한 반응은 주사 부위 통증, 주사 부위 반응 및 주사 부위 홍반이었다. 이러한 증상들은 중대하지 않고, 경도의 일시적인 것으로 보고되었다.

③ 알라닌 아미노 전이효소(ALT) 및 아스파르트산 아미노 전이효소(AST) 상승

처음 12주간(LUCENT-1), ALT 상승은 이 약 투여 환자 0.4%에서 보고되었다. AST 상승은 이 약 투여 환자 0.5%에서 보고되었다. 모든 이 약과 관련한 이상사례는 경도 내지 중등도로 중대하지 않은 것으로 보고되었다.

이 약의 궤양성 대장염 임상 개발 프로그램의 모든 투여 기간 동안(위약 대조 및 공개 유도 및 유지 기간 포함), 이 약을 투여받은 환자들에서 ALT가 정상범위 상한(ULN)의 3배 이상(2.0%), ULN의 5배 이상(0.7%) 및 ULN의 10배 이상(0.2%), 그리고 AST가 ULN의 3배 이상(2.1%), ULN의 5배 이상(1.1%) 및 ULN의 10배 이상(0.1%)의 상승이 있었다. 이러한 상승은 총 빌리루빈의 동시 상승을 동반하거나 동반하지 않는 것으로 관찰되었다.

④ 면역원성

12개월 투여 시, 이 약을 투여받은 환자들의 최대 23%가 항-약물 항체를 나타내었으며, 이들 대부분은 낮은 역가를 나타내었고, 중화 활성에 대한 검사에서 양성이었다. 이 약을 투여받은 시험대상자의 약 2%에서 더 높은 항체 역가는 더 낮은 혈청 미리키주맙 농도 및 임상 반응 감소와 관련이 있었다. 항 미리키주맙 항체와 과민반응 또는 주사 부위 반응 간에 연관성은 확인되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 과민반응

임상시험에서 과민반응이 보고되었다. 대부분은 경도 또는 중등도였으며, 중증 반응은 흔하지 않았다(3. 이상사례 항 참고). 아나필락시스를 포함한 중대한 과민반응이 발생하면, 즉시 이 약을 중단하고, 적절한 치료를 시작해야 한다.

2) 감염

이 약은 중증 감염의 위험을 증가시킬 수 있다(3. 이상사례 항 참고). 임상적으로 중요한 활동성 감염이 있는 환자들에 대해 감염이 소실되거나 적절히 치료될 때까지 이 약의 투여를 시작해서는 안 된다(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참고). 만성 감염 또는 재발성 감염의 병력이 있는 환자들에서 이 약 사용을 시작하기 전 치료의 위험과 이익을 고려해야 한다. 환자들은 임상적으로 중요한 급성 또는 만성 감염의 발생을 암시하는 징후나 증상이 있을 때 의사의 진료를 받도록 교육받아야 한다. 중대한 감염이 발생하면, 감염이 소실될 때까지 이 약의 중단을 고려해야 한다.

투여 전 결핵에 대한 평가

치료를 시작하기 전에 환자의 결핵(TB) 감염 여부를 평가해야 한다. 이 약을 투여받는 환자들은 투여 중 및 투여 후 활동성 결핵의 징후 및 증상에 대해 모니터링되어야 한다. 적절한 치료 과정을 확인할 수 없는 잠복 또는 활동성 결핵 과거력이 있는 환자들에 대하여 투여를 시작하기 전 항-결핵(anti-TB) 요법을 고려해야 한다.

3) 예방 접종

이 약 치료를 시작하기 전, 현재 예방접종 가이드라인에 따른 모든 적절한 예방접종의 완료를 고려해야 한다. 이 약을 투여 받는 환자에 대한 생백신 사용은 피한다. 생백신 또는 사백신에 대한 반응과 관련한 이용 가능한 자료는 없다.

4) 운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향이 없거나 미미하다.

5. 상호작용

상호작용 시험은 수행된 바 없다.

궤양성 대장염 시험에서, 코르티코스테로이드 또는 경구 면역조절제의 병용은 이 약의 안전성에 영향을 미치지 않았다.

집단 약동학 자료 분석은 궤양성 대장염 환자들에서 5-ASAs(5-아미노살리실산), 코르티코스테로이드 또는 경구 면역조절제(아자티오프린, 메르캅토푸린, 티오구아닌, 및 메토트렉세이트)의 병용 투여에 의해 이 약의 청소율이 영향을 받지 않았음을 보여주었다.

6. 가임여성, 임부, 수유부, 수태능에 대한 투여

1) 가임 여성
가임 여성은 투여 기간 및 투여 후 최소 10주간 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
2) 임부
임부에서 이 약의 사용에 대한 자료의 양은 제한적이다. 동물 시험 결과 생식 독성과 관련한 직접적 또는 간접적인 유해한 영향을 시사하지 않는다(12. 전문가를 위한 정보 항 참고). 예방적 조치로서, 임신 중 이 약의 사용을 피하는 것이 바람직하다.
3) 수유부
이 약이 인체 유즙으로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 인간 IgG는 분만 후 처음 며칠간 유즙으로 분비되고, 이후 곧 낮은 농도로 감소하는 것으로 알려져 있다. 결과적으로, 이러한 짧은 기간에 모유 수유를 받는 영아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 영아에 대한 모유 수유의 이익과 수유부에 대한 치료의 이익을 고려하여 수유를 중단할 것인지 또는 이 약의 투여를 중단/삼갈 것인지 결정해야 한다.
4) 수태능
이 약이 인간의 수태능에 미치는 영향은 평가된 바 없다(12. 전문가를 위한 정보 항 참고).

7. 소아, 고령자에 대한 투여
1) 소아
18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
2) 고령자
고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다(12. 전문가를 위한 정보 항 참고). 75세 이상 시험대상자에 대한 정보는 제한적이다.

8. 신장애 또는 간장애 환자에 대한 투여
이 약은 신장애 또는 간장애 환자 집단에서 연구되지 않았다. 이러한 장애는 일반적으로 단일클론 항체의 약동학에 유의한 영향을 미칠 것으로 예상되지 않으며, 용량 조절이 필요할 것으로 판단되지 않는다(12. 전문가를 위한 정보 항 참고).

9. 과량투여시의 처치
이 약은 임상시험에서 용량 제한 독성 없이 최대 2,400mg까지 정맥투여 및 최대 500mg까지 피하투여한 경험이 있다. 과량 투여 시, 이 약과 관련한 이상사례의 징후나 증상이 있는지 환자를 관찰하고 즉시 적절한 대증 치료를 시작해야 한다.

10. 적용상의 주의
1) 투여 방법

바이알 제형

바이알 제형은 정맥 주입으로만 사용된다. 각 바이알은 1회용으로만 사용한다.

① 정맥 주입 전 희석

• 각 바이알은 1회용으로만 사용한다.

• 조제된 용액의 무균성을 보장하기 위해 무균 기술을 이용하여 주입 용액을 조제한다.

• 바이알의 내용물을 검사한다. 용액은 투명한 무색 내지 옅은 황색의 용액이어야 하며, 육안으로 보이는 입자가 없어야 한다. 그렇지 않다면, 폐기해야 한다.

• 적절한 크기의 주사바늘(18 내지 21 게이지가 권장됨)을 이용하여 이 약 바이알(300 mg)로부터 15 mL를 빼내고, 주입백으로 옮긴다. 이 농축액은 주사용 염화나트륨 9 mg/mL (0.9 %) 용액 또는 주사용5 % 포도당 용액을 함유한 정맥 주입백(크기 50 - 250 mL)에서만 희석해야 한다. 희석 후 최종 농도는 약 1.2 mg/mL부터 약 6 mg/mL까지이다.

• 주입백을 가볍게 뒤집어 내용물을 혼합한다. 조제된 백을 흔들지 않는다.

• 이 약은 허용된 주입용액 외의 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

• 이 약은 다른 의약품과 동일한 정맥 주입관에서 동시에 투여해서는 안 된다.

② 희석액의 투여

• 정맥 투여 셋트(주입관)를 조제된 정맥주사 백에 연결하고, 주입관을 준비한다. 최소 30분간 주입한다.

• 주입 종료 시, 전체 용량이 투여될 수 있도록, 주입관을 염화나트륨 9 mg/mL (0.9 %) 용액 또는 주사용 5 % 포도당 용액으로 관류해야 한다(flush). 관류는 이 약 투여 시 사용된 것과 동일한 속도로 투여되어야 한다. 최소 30분 정맥 주입 시간에 더하여 주입관으로부터 이 약 용약을 관류하는데 시간이 추가적으로 필요하다.

프리필드시린지 또는 프리필드펜 제형

피하 주사용으로만 사용한다.

유지요법 투여에는 2개의 프리필드시린지 또는 프리필드펜이 필요하다.

주사 부위는 복부, 대퇴 및 상완 뒤쪽을 포함한다. 피하 주사 기술에 대한 교육을 받은 후, 환자는 이 약을 자가주사 할 수 있다.

환자들에게 매번 다른 부위에 주사하도록 지도한다. 예를 들어, 복부에 첫 번째 주사를 한 경우, 전체 용량을 완료하기 위한 두 번째 주사는 복부의 다른 부위가 될 수 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 냉장고에 보관한다(2 ℃ - 8 ℃).

2) 냉동하지 않는다. 냉동된 이 약을 사용하지 않는다.

3) 모든 미사용 의약품 또는 폐기물은 절차에 따라 폐기해야 한다.

4) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

5) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

6) 보관 및 취급 방법

바이알 제형
① 차광을 위해 미개봉 바이알을 원래의 포장에 넣어 보관한다. ② 희석 후 보관 • 이 약은 희석 후 즉시 사용해야 한다. • 즉시 사용하지 않으면, 희석된 주입 용액을 2 ℃ - 8 ℃의 냉장고에 보관한다. 염화나트륨 9 mg/mL(0.9 %) 용액으로 희석된 주입 용액은 총 96시간 이내에 사용해야 하며, 이 중 25 ℃ 이하의 비냉장 온도에 최대 10시간까지 허용할 수 있다. 5 % 포도당 용액으로 희석된 주입 용액은 총 48시간 이내에 사용해야 하며, 이 중 25 ℃ 이하의 비냉장 온도에 최대 5시간까지 허용할 수 있다. 희석 후 보관 시간은 바이알을 개봉한 시점부터 주입 완료 시점까지의 시간이다. • 미생물학적 관점에서, 이 약은 희석 후 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우, 사용 중 보관 시간 및 사용 전 조건은 사용자의 책임이다. • 희석 용액을 직접적인 열이나 빛에 노출해서는 안 된다. • 희석 용액을 냉동해서는 안 된다.
프리필드시린지 및 프리필드펜 제형
① 차광을 위해 원래의 포장에 넣어 보관한다. ② 최대 2주간 냉장실 외부에서 30 ℃ 이하로 보관할 수 있다. 이러한 조건을 초과한 경우, 이 약은 폐기해야 한다. ③ 1회용으로만 사용한다. 입자가 보이거나 용액이 뿌옇거나 뚜렷하게 갈색을 띠는 경우 이 약을 사용해서는 안 된다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

① 작용 기전

미리키주맙은 인간 IL-23(인터루킨-23) 사이토카인의 p19 아단위(subunit)에 선택적으로 결합하여 IL-23 수용체와의 상호작용을 억제하는 인간화 IgG4 단일 클론, 항-IL-23 항체이다.

조절 사이토카인인 IL-23은 염증성 질환을 유발하는 IL-17A, IL-17F, 및 IL-22를 포함하는 효과 사이토카인의 공급원인 T 세포 하위 집단(예: Th17 세포 및 Tc17 세포)과 선천성 면역 세포 하위 집단의 분화, 확장 및 생존에 영향을 미친다. 인간에서 IL-23의 선택적 차단은 이러한 사이토카인의 생산을 정상화하는 것으로 확인되었다.

② 약력학적 효과

제3상 궤양성 대장염 시험에서 염증성 생체 표지자를 측정하였다. 유도요법 기간 중 4주마다 정맥내 투여된 이 약은 베이스라인부터 제12주까지 분변 칼프로텍틴 및 C-반응성 단백질의 수준을 유의하게 감소시켰다. 또한, 유지요법 기간 중 4주마다 피하 투여된 이 약은 40주까지 유의하게 감소된 분변 칼프로텍틴 및 C-반응성 단백질의 수준을 지속시켰다.

2) 약동학적 정보

4주마다 피하 투여 시 시간의 경과에 따른 혈청 미리키주맙 농도의 명백한 축적은 없었다.

궤양성 대장염 환자들에서 유도용량 투여 후(300mg을 4주마다 정맥 투여) 평균(변동계수 [CV%]) C_{max}및 곡선하 면적(AUC)은 각각 99.7(22.7) μg/mL 및 538(34.4) μg*day/mL였다. 유지용량 투여 후(200mg을 4주마다 피하주사로 투여) 평균(CV%) C_{max}및 AUC는 각각 10.1(52.1) μg/mL 및 160(57.6) μg*day/mL였다.

① 흡수

이 약의 피하 투여 후, 최대 혈청 농도는 투여 후 2-3일에 도달되었으며 추정 절대 생체 이용률은 44 %였다.

주사 부위의 위치는 미리키주맙의 흡수에 유의한 영향을 미치지 않았다.

② 분포

평균 총 분포 용적은 4.83 L였다.

③ 생체 내 변환

미리키주맙은 인간화 IgG4 단일클론항체로서 내인성 IgG와 같은 방식으로 이화작용 경로를 통해 작은 펩타이드와 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

④ 배설

집단 약동학 분석에서 궤양성 대장염 환자들의 평균 겉보기 청소율은 0.0229 L/hr이었으며, 평균 반감기는 약 9.3일이다. 청소율은 용량과 관련이 없다.

⑤ 용량 비례성

미리키주맙은 궤양성 대장염 환자 또는 건강한 지원자에게 정맥 주입으로 5 내지 2,400mg 용량 또는 피하 주사로 120 내지 400mg 용량 범위로 투여하였을 때 용량 비례적 증가의 선형 약동학을 나타내었다.

⑥ 특수 집단

집단 약동학 분석에서 연령, 성별, 체중 또는 인종/민족은 미리키주맙의 약동학에

유의한 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다(3. 이상사례 항, ④ 면역원성 참고). 제2상 및 3상 시험에서 미리키주맙에 노출된 궤양성 대장염 시험대상자 1,362명 중, 99명(7.3 %)은 65세 이상이었고, 11명(0.8 %)은 75세 이상이었다.

• 신장애 또는 간장애

미리키주맙의 약동학에 대한 신장애 및 간장애의 영향을 평가하기 위한 특정 임상 약리 시험은 실시되지 않았다. 집단 약동학 분석에서는 크레아티닌 청소율(36.2~291 mL/min범위) 또는 총 빌리루빈(1.5~29 μmol/L범위)이 미리키주맙의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성 및 안전성은 2개의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험에서 중등도 내지 중증의 활동성 궤양성 대장염 성인 환자를 대상으로 평가되었다. 등록된 환자들은 최소 3개월간 궤양성 대장염 및 Mayo 내시경 하위 점수 ≥ 2를 포함한 개정 Mayo 점수 4-9로 정의되는 중등도 내지 중증의 활동성 질환의 진단이 확인되었다. 환자들은 코르티코스테로이드 또는 면역조절제(6-머캅토퓨린, 아자티오프린) 또는 한 가지 이상의 생물학적 제제(TNFα 저해제 및/또는 베돌리주맙) 또는 토파시티닙에 실패했어야 했다(반응 소실, 부적절한 반응, 또는 불내성으로 정의됨).

LUCENT-1은 최대 12주간 투여하는 정맥내 유도 시험이었으며, 이후 40주간 피하 무작위 중단 유지 시험(LUCENT-2)을 실시했고, 이는 최소 52주간 투여를 나타낸다. 평균 연령은 42.5세였다. 환자의 7.8 %는 65세 이상이었고, 환자의 1.0 %는 75세 이상이었다. 59.8 %는 남성이었고, 40.2 %는 여성이었다. 53.2 %는 개정 Mayo 점수 7-9의 중증 활동성 질병을 나타내었다.

LUCENT-1 및 LUCENT-2에 대한 유효성 결과는 내시경 및 조직학의 중앙 판독에 근거하였다.

① LUCENT-1

LUCENT-1은 1차 유효성 집단에 1,162명의 환자가 포함되었다. 환자들은 3:1의 투여군 비로 무작위 배정되어 제0주, 제4주, 및 제8주에 300 mg 이 약 정맥 주입을 받거나 위약을 투여받았다. 유도 시험에 대한 1차 평가변수는 제12주에 임상관해 [다음과 같이 정의되는 개정 Mayo 점수(MMS): 배변 빈도 (SF) 하위 점수 = 0 또는 1이며, 베이스라인 대비 ≥ 1점 감소, 및 직장출혈(RB) 하위 점수 = 0, 및 내시경 하위 점수(ES) = 0 또는 1 (유약성 제외)]를 달성한 시험대상자 비율이었다.

이 시험들에서 환자들은 유도 기간 전 및 유도 기간 중 안정적 용량으로 아미노살리실산염(74.3 %), 면역조절제(24.1 %, 아자티오프린, 6-머캅토퓨린 또는 메토트렉세이트 등), 및 경구 코르티코스테로이드(39.9 %; 프레드니손 1일 최대 20 mg 용량 또는 이에 상응하는 용량)을 포함한 기타 병용 요법을 받을 수 있었다. 시험계획서에

따라, 경구 코르티코스테로이드는 유도 후 감약했다.

1차 유효성 집단 중 57.1 %는 생물학적 제제 및 토파시티닙 치료 경험이 없었고, 환자의 41.2 %는 생물학적 제제 또는 토파시티닙에 실패했다. 환자의 36.3 %는 적어도 한 가지 이상의 이전의 항-TNF 요법에 실패했고, 18.8 %는 베돌리주맙에 실패했으며, 환자의 3.4%는 토파시티닙에 실패하였다. 20.1 %는 한 가지 이상의 생물학적 제제 또는 토파시티닙에 실패했다. 추가로 1.7 %는 이전에 생물학적 제제 또는 토파시티닙 투여를 받았으나 실패하지 않았다.

LUCENT-1에서, 제12주에 이 약 투여군은 위약군에 비해 임상관해를 달성한 환자 비율이 유의하게 더 높았다(표 2). 제2주부터, 이 약 투여 환자들은 더 큰 RB 하위 점수 감소 및 SF 하위 점수 감소를 달성하였다.

표 2: LUCENT-1에서 주요 유효성 결과의 요약 (별도의 명시가 없는 한 제12주)

	위약 N = 294		이 약 IV N = 868		투여군간 차이 및 99.875 % CI
	N	%	N	%	
임상관해*1	39	13.3 %	210	24.2 %	11.1 % (3.2 %, 19.1 %)[c]
생물학적 제제 및 JAK-억제제 치료 경험이 없음[a]	27/171	15.8 %	152/492	30.9 %	- - -
최소 한 가지 이상의 생물학적 제제 또는 JAK-억제제[d]에 실패한[b]환자	10/118	8.5 %	55/361	15.2 %	- - -
임상 반응*2	124	42.2 %	551	63.5 %	21.4 % (10.8 %, 32.0 %)[c]
생물학적 제제 및 JAK-억제제 치료 경험이 없음[a]	86/171	50.3 %	345/492	70.1 %	- - -
최소 한 가지 이상의 생물학적 제제 또는 JAK-억제제[d]에 실패한[b]환자	35/118	29.7 %	197/361	54.6 %	- - -
내시경적 개선*3	62	21.1 %	315	36.3 %	15.4 % (6.3 %, 24.5 %)[c]
생물학적 제제 및 JAK-억제제 치료 경험이 없음[a]	48/171	28.1 %	226/492	45.9 %	- - -
최소 한 가지 이상의 생물학적 제제 또는 JAK-억제제[d]에 실패한[b]환자	12/118	10.2 %	85/361	23.5 %	- - -
조직학적-내시경 점막 개선*4	41	13.9 %	235	27.1 %	13.4 % (5.5 %, 21.4 %)[c]
생물학적 제제 및 JAK-억제제 치료 경험이 없음[a]	32/171	18.7 %	176/492	35.8 %	- - -
최소 한 가지 이상의 생물학적 제제 또는 JAK-억제제[d]에 실패한[b]환자	8/118	6.8 %	56/361	15.5 %	- - -

약어: CI = confidence interval(신뢰 구간); IV = intravenous(정맥내); LS = least square(최소 자승)

*1임상관해는 개정된 Mayo 점수(MMS)에 근거하며, 다음과 같이 정의된다: 배변 빈도(SF) 하위점수 = 0 또는 1이며, 베이스라인 대비 ≥1점의 감소, 및 직장 출혈(RB)

하위점수 = 0 및 내시경 하위 점수(ES) = 0 또는1 (유약성 제외)

*[2]임상 반응은 MMS에 근거하며, 다음과 같이 정의된다: MMS ≥ 2점의 감소 및 베이스라인 대비 ≥ 30 % 감소 그리고 RB 하위 점수에서 베이스라인 대비 ≥ 1 점 감소 또는 RB 점수 0 또는 1

*[3]내시경적 개선은 다음과 같이 정의된다: ES = 0 또는 1 (유약성 제외)

*[4]조직학적-내시경 점막 개선은 다음 두 가지 모두의 달성으로 정의된다: 1. Geboes 평가 시스템으로, 장샘의 <5%에서 호중구 침윤, 장샘 파괴 없음 및 미란, 궤양 또는 육아 조직 없음으로 정의되는 조직학적 개선. 2. ES = 0 또는 1 (유약성 제외)로 정의되는 내시경적 개선.

[a]추가로 위약군 5명과 이 약 투여군 15명은 이전에 생물학적 요법 또는 JAK-억제제에 노출되었으나, 실패하지 않았다.

[b]반응 상실, 부적절한 반응 또는 불내성.

[c]$p < 0.001$

[d]한 가지 이상의 생물학적 제제 또는 JAK-억제제에 실패한 환자 하위군에서 이 약의 결과는 전체 집단에서의 결과와 일치했다.

② LUCENT-2

LUCENT-2는 LUCENT-1에서 제12주에 이 약 투여 시 임상반응을 달성한 551명의 환자 중 544명을 평가하였다(표 2 참고). 환자들은 2:1의 투여군 비로 무작위 재배정되어 40주간 4주마다 200mg 이 약 또는 위약의 피하 유지요법을 받았다(유도 용량의 시작으로부터 52주에 해당). 유지 시험에 대한 1차 평가변수는 제40주에 임상관해를 달성한 시험대상자 비율이었다(LUCENT-1에서와 동일한 정의). LUCENT-1 기간 중 코르티코스테로이드 투여를 받았던 환자들의 경우 LUCENT-2에 참여할 때 코르티코스테로이드 감약이 요구되었다. 제40주에 이 약 투여군은 위약군에 비해 임상관해를 달성한 환자 비율이 유의하게 더 높았다(표 3 참고).

표 3: LUCENT-2에서 주요 유효성 평가 요약 (제40주; 유도 용량 시작 후 52주)

	위약 N = 179		이 약 SC N = 365		투여군간 차이 및 95 % CI
	N	%	N	%	
임상관해*[1]	45	25.1 %	182	49.9 %	23.2 % (15.2 %, 31.2 %)[c]
생물학적 제제 및 JAK-억제제 치료 경험이 없음[a]	35/114	30.7 %	118/229	51.5 %	- - -
최소 한 가지 이상의 생물학적 제제 또는 JAK-억제제[d]에 실패한[b]환자	10/64	15.6 %	59/128	46.1 %	- - -
제 40주까지 임상관해 유지*[2]	24/65	36.9 %	91/143	63.6 %	24.8 % (10.4 %, 39.2 %)[c]
생물학적 제제 및 JAK-억제제 치료 경험	22/47	46.8 %	65/104	62.5 %	- - -

이 없음[a]					
최소 한 가지 이상의 생물학적 제제 또는 JAK-억제제[d]에 실패한[b]환자	2/18	11.1 %	24/36	66.7 %	- - -
코르티코스테로이드를 사용하지 않는 관해*[3]	39	21.8 %	164	44.9 %	21.3 % (13.5 %, 29.1 %)[c]
생물학적 제제 및 JAK-억제제 치료 경험이 없음[a]	30/114	26.3 %	107/229	46.7 %	- - -
최소 한 가지 이상의 생물학적 제제 또는 JAK-억제제[d]에 실패한[b]환자	9/64	14.1 %	52/128	40.6 %	- - -
내시경적 개선*[4]	52	29.1 %	214	58.6 %	28.5 % (20.2 %, 36.8 %)[c]
생물학적 제제 및 JAK-억제제 치료 경험이 없음[a]	39/114	34.2 %	143/229	62.4 %	- - -
최소 한 가지 이상의 생물학적 제제 또는 JAK-억제제[d]에 실패한[b]환자	13/64	20.3 %	65/128	50.8 %	- - -
조직학적-내시경적 점막의 관해*[5]	39	21.8 %	158	43.3 %	19.9 % (12.1 %, 27.6 %)[c]
생물학적 제제 및 JAK-억제제 치료 경험이 없음[a]	30/114	26.3 %	108/229	47.2 %	- - -
최소 한 가지 이상의 생물학적 제제 또는 JAK-억제제[d]에 실패한[b]환자	9/64	14.1 %	46/128	35.9 %	- - -

약어: CI = confidence interval(신뢰 구간); SC = subcutaneous(피하); LS = least square(최소 자승)

*[1]표 2의 각주 참고

*[2]제12주에 임상관해를 나타낸 환자들 중에서 제40주에 임상관해를 나타낸 환자의 비율. 임상관해는 다음과 같이 정의된다: 배변 빈도(SF) 하위 점수 = 0 또는 SF = 1 이고, 유도 베이스라인 대비 ≥ 1점 감소, 그리고 직장출혈(RB)하위점수 = 0, 및 내시경 하위점수(ES) = 0 또는 1 (유약성 제외)

*[3]수술 없이 코르티코스테로이드를 사용하지 않는 관해로 다음과 같이 정의된다: 제40주 임상관해 및 제28주 증상 관해 그리고, 제40주 이전 12주 이상 코르티코스테로이드를 사용하지 않음.

*[4]다음으로 정의되는 내시경적 개선: ES = 0 또는 1 (유약성 제외)

*[5]다음 두 가지 모두의 달성으로 정의되는 조직학적-내시경적 점막의 관해: 1. 등급에 대한 Geboes 하위 점수 0으로 정의되는 조직학적 관해: 2b (고유층 호중구), 및 3 (상피 호중구), 및 4 (장샘 파괴), 및 5 (미란 또는 궤양) 그리고 2. Mayo 내시경 점수 0 또는 1 (유약성 제외)

[a]추가로 위약군 1명과 이 약 투여군 8명은 이전에 생물학적 요법 또는 JAK-억제제에 노출되었으나, 실패하지 않았다.

[b]반응 상실, 부적절한 반응 또는 불내성.

[c]$p < 0.001$

[d]한 가지 이상의 생물학적 제제 또는 JAK 억제제에 실패한 환자 하위군에서 이 약

의 결과는 전체 집단에서의 결과와 일치하였다.
③ 이 약의 연장 유도에 대한 제24주 반응자(LUCENT-2)
LUCENT-1에서 제12주에 반응을 나타내지 않았고, 추가로 4주마다(Q4W) 이 약 300 mg 정맥투여를 추가 3회 공개 투여받은 이 약 투여 환자들에서, 53.7 %가 LUCENT-2의 제12주에 임상 반응을 달성했고, 52.9 %의 이 약 투여 환자들이 4주마다 피하로 이 약 200 mg을 유지 요법으로 계속 투여받았으며, 제40주에 이들 중 72.2 %가 임상 반응을 달성했고, 36.1%가 임상관해를 달성했다.
④ 이 약 유지에 대한 반응 소실 후 유효성 회복(LUCENT-2)
LUCENT-2의 제12주와 제28주 사이에 최초의 반응 소실을 나타낸 19명(5.2 %)은 이 약 300 mg을 4주마다 정맥 주입으로 3회의 공개 구제 요법을 받았으며, 이들 중 12명(63.2 %)이 증상 반응을 달성했고, 7명(36.8 %)이 12주 후 증상 관해를 달성했다.
4) 독성시험 정보
비임상 자료는 안전성약리, 반복투여 독성, 생식 및 발달 독성에 대한 기존의 연구에 근거하여 인간에게 특별한 위험이 없음을 보여준다.
① 발암성/변이원성
미리키주맙의 발암성 또는 돌연변이 가능성을 평가하기 위한 비임상시험은 실시되지 않았다.
② 수태력 손상
미리키주맙을 26주간 주 1회 100 mg/kg(미리키주맙의 인체 유지용량의 최소 30배 이상) 용량으로 투여 받은 성적으로 성숙한 사이노몰구스 원숭이에서 생식 기관 중량 또는 조직병리학적 영향은 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효) 기간 : 제조일로부터 24개월
저장방법 : 밀봉용기, 차광보관, 냉장보관(2~8℃)

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	한국릴리(유)	대한민국	서울특별시 중구 후암로 98
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Eli Lilly Nederland B.V.	네덜란드	Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, The Netherlands
일부공정위탁제조(제조자)	Eli Lilly Kinsale Limited	아일랜드	Dunderrow, Kinsale, Co. Cork
일부공정위탁제조(제조자)	Eli Lilly and Company	미국	Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana (IN)

			46285

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(신약)

○ **(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 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (통계)
신청일자	2022.12.30.	2022.12.30.	2022.12.30.	-	2022.12.30.	2022.12.30.
보완요청 일자	2023.04.19.	2023.04.14.	(1차) 2023.03.09. (2차) 2023.12.07.	-	2023.04.17.	2023.04.06.
보완접수 일자	2023.10.20.	2023.10.20.	(1차) 2023.10.06. (2차) 2023.12.18.	-	2023.10.20.	2023.10.20.
최종처리 일자	2024.02.07.	2024.01.16.	2024.01.10.	-	2024.01.26.	2023.12.07.

[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] > 제2부 > Ⅰ. 신약 > 1. 유전자재조합의약품과

<table>
<tr><td rowspan="3">구분 ＼ 제출자료</td><td colspan="34">자 료 번 호</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1</td><td colspan="16">2</td><td colspan="5">3</td><td colspan="6">4</td><td colspan="4">5</td><td colspan="2">6</td><td rowspan="2">7</td><td rowspan="2">8</td></tr>
<tr><td colspan="8">가</td><td colspan="8">나</td><td colspan="3">가</td><td colspan="2">나</td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>라</td><td>마</td><td>바</td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>라</td><td>가</td><td>나</td></tr>
<tr><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td colspan="6"></td><td colspan="4"></td><td colspan="2"></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>제출여부</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>x</td><td>○</td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td>○</td><td>○</td><td>x</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>면제사유</td><td colspan="34">ICH S6, S9에 따라 일부 비임상시험자료 면제</td></tr>
</table>

○ 제출자료 목록

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

가. 원료의약품에 관한 자료

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

나. 완제의약품에 관한 자료

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

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
2) 의존성
3) 항원성 및 면역독성
4) 작용기전독성
5) 대사물
6) 불순물
7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수
3) 분포
4) 대사
5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료는 별도의 약동학 시험은 실시되지 않았으며, 6개월 반복투여 독성시험에서 독성동태를 평가하였음. 제1일에는 용량 비례적 노출을 보였으나, 제176일에서는 용량과 비례한 노출 증가는 아니었음. ADA 평가는 별도로 실시되지 않았으며, 일부 동물에서 ADA에 의한 영향일 것으로 예상되는 노출 감소가 관찰되었음. 효력시험자료로 인간 IL-23에 대한 LY3074828의 친화력, 특이성, 중화활성 평가 결과, LY3074828은 인간 및 C.monkey IL-23에 특이적이며, 마우스나 랫드의 IL-23에는 결합하지 않음. 따라서 생체 내 평가 시 대리항체(LSN2479016)를 이용하여 LY3074828의 효과를 간접적으로 평가하였으며, 장 염증을 동반한 척추관절병증의 마우스 모델에서 관절염 및 회장 LY3074828 염증의 발생을 유의하게 감소시켰음.
- 독성에 관한 자료로 주1회 4주, 6개월 원숭이에 대한 SC 반복투여독성시험 결과 전반적으로 양호한 내약성을 보였음. 생식발생독성시험은 6개월 반복투여독성시험 중에서 평가되었으며 암수 생식기관에서 시험물질 관련 영향 관찰되지 않았음. 국소 내성 양호했음.
- 임상시험은 다수 수행되었으나, 핵심 임상시험으로 유도임상(LUCENT-1) 및 유지임상(LUCENT-2)이 수행되었으며, 중등도 내지 중증의 활동성 궤양성 대장염이 3개월 이상 지속된 환자에서의 효과를 위약대비 평가했으며, 300mg IV 투여한 유도임상에서 1차 평가변수(12주째 완전관해)는 대조약(13.3%)대비 시험약에서 달성률(24.2%)로 11.1%차이(p=0.00006)를 보였고, 주요 2차 평가변수 또한 개선율이 통계적으로 확인됨. 유도요법에 참여한 환자를 대상으로 지속한 유지요법에서 40주째 1차 평가변수인 임상적 관해 달성율은 위약군 25.1%, 시험군 49.9%로 23.2% 차이(P<0.001)를 보였고, 활동성 궤양성 대장염에 개선에 대한 다른 2차 유효성 평가결과 역시 개선율이 통계적으로 확인되었음.

[약어 및 정의]

- LY3074828 미리키주맙 개발코드명
- UC ulcerative colitis 궤양성 대장염

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역억제제
- 약리작용 기전 : 미리키주맙은 자연적으로 발생하는 염증 촉진성 사이토카인인 인터루킨(IL)-23의 p19 소단위에 높은 친화도와 특이도로 결합하고 IL-23 수용체와의 상호작용을 억제하는 인간화 면역글로불린 G4 아이소타입 단일클론 항체이다. IL-23 경로는 궤양성 대장염(UC)을 포함한 여러 면역 매개 및 만성 염증성 질환의 발병기전에서 중심적 역할을 한다고 임상적으로 입증되었다. 염증성 장질환인 궤양성 대장염에서 염증세포가 장으로 지속 유입되며 발생하며 미리키주맙을 이용한 IL-23중화를 통해 대부분의 병원체에 대한 정상적인 면역반응은 허용하며 염증의 임상적 개선을 입증함.

1.2. 기원 및 개발경위

- IL-23을 타겟으로 하는 다양한 항체가 궤양성 대장염, 크론병, 건선 및 건선성 관절염 등에서 임상 시험중에 있으며 허가됨.
  - 중등도에서 중증 활동성 UC 환자의 약 40~50%가 치료 첫해에 현재의 생물학적 또는 소분자 요법에 실패한다. IL-23 수용체 및 경로의 효과적인 차단은 궤양성 대장염 환자에게 다른 작용 기전으로 대체 치료를 제공한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

① 궤양성 대장염

· UC는 결장과 직장의 염증을 특징으로 하는 원인이 알려지지 않은 만성 질환이다. 증상으로는 설사, 직장출혈, 복통, 장운동 급박감 등이 있다. UC에는 재발 완화 과정이 있다. 이는 많은 환자가 관해 기간이 다양한 간헐적인 급격한 질병 악화를 나타낸다는 것을 의미한다.

② 평가지표

Mayo Clinic score

4가지 구성요소로 이루어진 복합 평가변수이다. **점수 범위는 0~12점**이며 점수가 높을수록 중증 질환을 가리킨다. Mayo Clinic 구성요소는 다음과 같다.

1. 대변 빈도

0 = 환자의 평소 대변 횟수

1 = 평소보다 1~ 2회 많음

2 = 평소보다 3~4회 많음

3 = 5회 이상 많음

하위점수 0-3점

2. 직장 출혈

0 = 대변에 혈액 없음

1 = 절반 미만의 배변 시 혈흔 보임

2 = 대부분의 배변 시 확실한 혈액 보임

3 = 혈액만 배출

하위점수 0-3점

3. 내시경검사

0 = 정상 또는 비활동성 질환

1 = 경증 질환(홍반, 혈관 양상 감소, 경증 유약성[friability])

2 = 중등도 질환(분명한 홍반, 혈관 양상 부족, 유약성, 미란)

3 = 중증 질환(자연출혈, 궤양)

하위점수 0 ~ 3점

4. 의사의 전반적 평가

0 = 정상(하위점수 0점)

1 = 경증 질환(하위점수가 대부분 1점)

2 = 중등도 질환(하위점수 1~2점)

3 = 중증 질환(하위점수 2~3점) 하위점수 0-3점

Patient-Reported Outcome Scale Minimally Important Difference(MID)

- **IBDQ**: An increase of ≥ 16 points in the IBDQ Total score, ≥ 5 in IBDQ Bowel Function scores, ≥ 6 in IBDQ Emotional Function scores, or ≥ 2.5 in IBDQ Systemic and Social Function scores, represents a clinically meaningful improvement in quality of life for patients.
- **SF-36**: An increase of ≥ 5 points in the Physical Component Scale, the Mental Component Scale, and SF-36 subscales represents a clinically meaningful improvement in quality of life for patients.
- **EQ-5D**: A decrease of ≥ 0.3 points in the EQ-5D score represents a clinically meaningful improvement in quality of life for patients.
- **EQ-5D Visual Analog Scale (VAS)**: An increase of ≥ 7 points in the EQ-5D VAS score represents a clinically meaningful improvement in quality of life for patients

③ 현재 치료법

UC에 대한 의학적 치료 결정은 스테로이드 없이 관해를 달성하고 유지하는 것을 목표로 (a) 유도 및 (b) 유지에 대한 치료 결정으로 분류된다(Magro et al. 2017; Rubin et al. 2019; Raine et al. 2022).

유도 요법

전신 코르티코스테로이드는 중등도에서도 중증 활동성 UC의 유도 전략이다. 아미노살리실레이트 요법을 사용한 치료는 중등도이지만 중증은 아닌 활동성 UC의 유도를 위한 단독 요법으로서 효과적이고 안전한 것으로 나타났다. 아미노살리실산 또는 코르티코스테로이드 치료에 내약성이 양호하지 않거나 반응하지 않는 환자, 또는 질병의 악화를 경험하는 환자의 경우 생물학적 제제 또는 기타 저분자 제제가 사용된다.

항TNF 제제(인플릭시맙, 아달리무맙, 골리무맙), 항-인테그린 제제 베돌리주맙, 그리고 IL-12 및 IL-23 길항제인 우스테키누맙은 중등도 또는 중증 활동성 UC의 관해 유도에 효과적인 생물학적 제제이다. 보다 최근에는 두 개의 저분자 제제인 JAKi tofacitinib과 sphingosine-1-phosphate 수용체 작용제 ozanimod가 성인 중등도 또는 중증 활동성 UC에 대한 효과적인 의학적 치료제로 승인되었으며 관해 유도에도 유사하게 효과적이다. 일반적으로 관해 유도를 위해 시작된 대부분의 약물은 효과가 있는 경우 유지 요법으로 계속 투여된다.

유지 요법

시간이 지남에 따라 결장 염증의 임상적 개선은 HRQoL의 개선을 포함하여 환자 결과를 개선하는 것으로 나타났다. 티오퓨린, 메토트렉세이트, 인플릭시맙, 아달리무맙, 골리무맙, 베돌리주맙, 토파시티닙, 우스테키누맙, 오자니모드 등 중등도에서 중증 활동성 UC의 관해 유지 및 장기적인 관리를 위한 다양한 약물이 있다(Rubin et al. 2019; Feuerstein et al. 2020년, Raine 외 2022년). 아미노살리실레이트 요법은 중등도이지만 중증은 아닌 활동성 UC의 유지를 위한 단독 요법으로서 효과적인 것으로 나타났다.

생물학적 요법은 일반적으로 장기간 유지되는 이점을 보여주었다(Armuzzi and Liguori 2021). 성인에 대한 생물학적 제제 사용은 직장에 결근하거나, 출근했지만 업무 효율이 낮은 상황을 개선하는 것으로 확인되었으며, UC에서 코르티코스테로이드 및 아편유사제 사용을 줄이는데 긍정적인 영향을 나타내었다(Hunter et al. 2019; Danese et al. 2019). UC 치료 가이드라인의 발전으로 생물학적 요법의 사용이 증가함에 따라 입원 및 결장절제술 비율이 감소했다. 스코틀랜드의 UC 환자에 대한 후향적 분석에서 UC 환자 100명당 결장절제술 비율은 연구 기간 동안 2005년 1.47에서 2018년 0.44로 감소하였다 ($p<.001$; Jenkinson et al. 2021). 이것은 생물학적 요법이 환자에게 임상적 완화를 제공하고 염증성 질환 활성을 조절하면서 UC의 자연적 과정을 변화시킬 가능성이 있는 질병 조절제임을 시사한다.

임상적 고려 사항 및 미충족 분야

이 분야의 발전과 아미노살리실산염, 면역조절제 또는 코르티코스테로이드에 실패한 궤양성 대장염 환자를 위한 생물학적 또는 소분자 치료 선택이 증가함에도 불구하고 다른 작용 기전을 사용하는 치료에 대한 상당한 요구가 남아 있다.

궤양성 대장염 환자의 약 1/3이 초기에 의학적 치료에 반응하지 않을 수 있으며, 이를 1차 비-반응자이라고 한다. 추가로 10%~20%의 환자가 초기에 이익을 나타내었음에도 불구하고 매년 반응을 상실할 수 있으며, 이를 2차 반응 상실이라고 한다(Fiorino et al. 2018). 환자는 또한 약물 요법에 내성이 생길 수 있다. 미국 의료보험 청구 기반 분석에서 UC 환자의 약 46%가 치료 첫해에 생물학적 제제를 중단했다(Brady et al. 2018).

치료 경험이 있는 환자, 특히 이전에 생물학적 제제 또는 JAKi 치료에 실패한 환자는 일반적으로 치료하기가 더 어렵고 생물학적 제제 사용 경험이 없는 환자에 비해 더 약한 반응을 나타낸다. 승인된 생물학적 또는 소분자 요법의 적절한 용량에 대한 반응이 없거나 소실된 환자의 경우 염증 조절에 대한 다른 기전을 가진 치료법으로 전환하는 것이 바람직하다(Rubin et al. 2019). 이와 같이 치료 경험이 있는 환자에서 다른 염증 조절 기전에 대한 필요성을 해결하기 위한 미리키주맙의 적합성을 평가하기 위해 제3상 미리키주맙 시험은 프로그램 시작 시 UC에 대해 승인을 받은 생물학적 제제 또는 소-분자 요법에 비-반응, 반응 상실 또는 불내성을 나타낸 환자들을 포함하였다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역억제제 사용에 의한 심각한 감염 등 사용상의 주의사항을 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신청 적응증과 관련 국내 임상시험 승인 이력

구분	접수번호 승인일	계획서 번호/ 날짜	제목
추가	20180102200 2018-06-18	I6T-MC-AMBG(a)_ 12Sep2019	중등도 내지 중증의 **활동성 궤양성 대장염 환자**를 대상으로 한 미리키주맙에 대한 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 유지 임상시험
추가	20180104704 2018-06-18	I6T-MC-AMAN_1 3Mar2018 (주동의서: KOR01)	종래 요법 및 생물학적 요법에 실패한 중등도 내지 중증의 **활동성 궤양성 대장염 환자**를 대상으로 한 미리키주맙에 대한 제3상, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 유도 임상시험
추가	20190081765 2019-05-31	I6T-MC-AMAP (Ver. 15Mar2018)	중등증 내지 중증의 활동성 궤양성 대장염환자에서 미리키주맙의 장기 유효성과 안전성을 평가하기 위한 제3상, 다기관, 공개연장시험 LUCENT3
추가	20190176635 2020-03-02	I6T-MC-AMBU(a) PA 1.0_26Aug2019	중등도 내지 중증의 활동성 궤양성 대장염 소아 환자에서 미리키주맙에 대한 다기관, 공개라벨 PK 임상시험 SHINE-1
신청	20200187739	I6T-MC-AMBI_PV 1.0_05Mar2020	중등도 내지 중증의 활동성 궤양성 대장염이 있는 참여자를 대상으로 한 미리키주맙 및 베돌리주맙의 제3b상, 무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 및 활성 대조 투여 유지 (Treat-Through) 시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 미리키주맙
- 일반명 : 미리키주맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 순도, 전하이질성, 미생물한도, 폴리소르베이트 80)

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 시트르산나트륨이수화물, 시트르산무수물, 염화나트륨, 폴리소르베이트 80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당사항 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 전하이질성, 폴리소르베이트 80, 용량정확도(시린지주 및 펜주만 해당))

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-65℃ 이하	원료의약품 보관 용기와 동일 재질의 용기	공정을 대표할 수 있는 배치의 48개월 이상 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	5±3℃		공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 6개월 가속시험 결과를 제출하였음
가혹시험	고온(40℃), pH,	유리 바이알	공정을 대표할 수 있는 배치의 가혹시험 결

	산화, 빛 등		과를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	유리 바이알 또는 유리 시린지	공정을 대표할 수 있는 배치의 24개월 이상 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	30℃ /65% RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		공정을 대표할 수 있는 배치 배치의 광안정성 시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

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

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	단회투여독성은 반복투여시험에서 통합하여 측정						
반복투여 독성시험	20029153	C. monkey (3 (SC) or 5 (IV)/sex/group/ time point)	SC, IV	4 주 (회복 4 주)	0, 1, 30 mg/kg SC, 100 mg/kg IV, once weekly	Y	• 최대 매주 100mg/kg (정맥 주사[IV]) 용량에서 수행된 4주 시험에서 심혈관계, 중추신경계 또는 호흡기계의 안전성 약리학 평가로부터 미리키주맙 관련 안전성 우려가 확인되지 않았다. 최대 매주 100mg/kg (피하[SC]) 용량에서 수행된 첫 6개월 시험, 또는 최대 매주 600mg/kg IV 용량에서 수행된 두 번째 6개월 시험에서 심혈관계에 대한 영향은 관찰되지 않았다. • 최대 6개월 동안 투여된 최대 매주 100mg/kg SC 또는 매주 600mg/kg IV 용량에서 미리키주맙 관련 면역억제 영향(면역 표현형, TDAR 또는 NK 세포 활성으로 평가)은 관찰되지 않았다. • 4주 시험과 첫 6개월 시험에서, 매주 각각 최대 100mg/kg IV 또는 100mg/kg SC 용량으로 미리키주맙을 투여한 결과 미리키주맙 관련 부작용 결과는 없었다. • 두 번째 6개월 시험에서, 미리키주맙을 100 또는 300mg/kg IV 용량으로 주 2회 투여한 결과 (즉, 각각 매주 200 또는 600mg/kg) IL-23의 중화와 관련된 것으로 간주되는 임상 관찰이나 부작용 결과는 없었다. 투여 단계가 끝날 때, 매주 600mg/kg IV 투여군의 원숭이 1마리가 미리키주맙 투여와 관련된 특이성, 면역 매개 용혈 영향을 나타내는 것으로 간주되는 일련의 혈액학, 혈청 화학 및 조직병리학 결과를 보였다. • 두 번째 6개월 원숭이 시험에서, 미리키주맙 300mg/kg을 주 2회 (매주
	20043324	C. monkey (4/sex/group/time point)	SC	6 개월	0, 10, 100 mg/kg, once weekly	Y	
	20119229	C. monkey (4/sex/group/time point)	IV	6 개월	0, 100, 300 mg/kg, twice weekly	Y	

							600mg/kg) 투여 받은 원숭이 1마리가 연구 종료 시 혈액학, 혈청 화학 및 조직병리학 소견에서 특발성 면역 매개 용혈 반응을 보였다. 이 원숭이는 부검 전에 어떠한 독성의 임상 징후도 나타내지 않았다. 이 용량에서 단 하나의 면역 매개 용혈 반응에 대한 관찰로 이 시험에 대한 투여량 300mg/kg의 부작용 수준과 투여량 100mg/kg의 NOAEL이 정의되었다. ● 수행된 모든 시험에서 IV 또는 SC 주사 부위에서 미리키주맙 관련 부작용이 관찰되지 않았다.
유전독성시험	재조합 단백질로서 ICH S6(R1)에 따라 수행하지 않음						
생식. 발생독성시험	20102344	C. monkey (15/group/time point)	IV	GD 21 ± 1 through GD 160 ± 10 for a total of approximately 42 doses/animal	0, 300 mg/kg, twice weekly	Y	미리키주맙이 수태력에 영향을 미칠 가능성은 ICH S6(R1) 지침 (ICH 2011)에 따라, 6개월 일반 독성 시험에서 성적으로 성숙한 원숭이의 생식 조직의 조직학을 통해 평가되었다. 최대 매주 100 mg/kg SC 용량에서 생식 기관/조직에 대한 미리키주맙 관련 영향은 없었다. 유아의 면역조절 평가가 포함된 ePPND 시험에서, 매주 600 mg/kg IV 용량에서 미리키주맙과 관련된 배아/태아 손실 또는 부작용 (모체, 태아 또는 유아)은 없었다.
발암성시험	재조합 단백질로서 ICH S6(R1)에 따라 수행하지 않음						
국소독성시험 (국소내성시험)	Local tolerance was evaluated in repeat-dose toxicity studies.						
기타독성시험 (조직교차반응성)	20029154	Human and monkey/cynomolgus	Ex. vivo	NA	0, 5, 25 µg/mL	Y	정상 인간과 원숭이의 포괄적인 조직 패널에서 수행된 미리키주맙의 ex vivo 조직 교차 반응성 시험에서, 특정 조직 염색은 관찰되지 않았다.

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 미리키주맙의 단회 투여 독성 시험은 수행되지 않았다. 그러나, ICH M3(R2) 지침 (ICH 2009)에 따라 반복 투여 독성 시험의 독성학 및 안전성 약리학 평가에서 급성 독성을 추론할 수 있다. 최대 100mg/kg의 SC 용량 (보고서 20043324)) 및 최대 300mg/kg의 IV 용량 (보고서 20119229)의 반복 투여 시험에서 미리키주맙 첫 투여 후 시노몰구스 원숭이에게 아무런 영향이 없었다. 이러한 데이터에 기초하여, 미리키주맙의 내약성 없는 단회 용량 또는 대략적인 치사 용량은 300mg/kg IV 또는 100mg/kg SC 보다 크다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 4주 간 반복 투여 독성 시험과 2건의 6개월간 반복 투여 시험이 시노몰구스 원숭이에서 수행되었다. 4주 시험에는 부작용의 가역성을 평가하기 위한 8주간의 회복 단계가 포함되었다. 가능한 임상 경로를 지원하기 위해 4주 시험에 IV 및 SC 투여 경로가 선택되었다. 4주 시험과 첫 6개월 시험에서 매주 100mg/kg IV의 고용량은 1상과 2상에서 제안된 최고 시험 용량인 매월 600mg IV에 10배 이상의 용량 배수(mg/kg 기준)를 제공하기 위해 선택되었다. 임상 개발 동안, 효능 반응의 최적화는

처음에 예상했던 것보다 더 많은 용량의 조사를 필요로 했다. 두 번째 6개월 시험은 2상과 3상 시험에 필요한 더 높은 용량 (최대 2400mg, IV)에서 전신 노출에 10배 이상의 노출 배수를 획득하기 위해, 이전 시험에 비해 더 높은 용량 수준과 더 빈번한 투여 간격으로 정맥 투여로 수행되었다.

- 투여 경로와 무관하게, 4주 및 첫 6개월 시험에서 희석제/용매는 10mM 시트르산 나트륨, 150mM 염화나트륨, 0.02% 폴리소르베이트 80, pH 6.0. 이었다. 두 번째 6개월 시험의 경우, 희석제/용매는 10mM 시트르산 나트륨, 150mM 염화나트륨, 0.03% 폴리소르베이트 80, pH 5.5였으며, 이는 미리키주맙 시판 완제품 제형의 조성과 동일하다. 3건의 시험에서 투여된 미리키주맙의 농도는 1에서 60mg/mL의 범위이고, 투여량은 1에서 5mL/kg의 범위였으며, 이는 공급된 시험약의 용량 수준과 농도에 의존적이다.
- 4주 및 첫 6개월 시험에서, 시노몰구스 원숭이에 대한 미리키주맙의 매주 투여는 각 경로별로 시험된 최고 용량, 즉 각각 매주 100mg/kg IV (4주 시험) 및 매주 100mg/kg SC (첫 6개월 시험)에서 미리키주맙 관련 부작용 결과를 초래하지 않았다. 따라서, 무영향관찰용량 (NOAEL) 은 이들 시험에서 IV 및 SC 투여 경로 모두에 대해 주당 100mg/kg이었다. 두 번째 6개월 원숭이 시험에서, 미리키주맙을 100 또는 300mg/kg IV의 용량으로 주 2회 투여 (즉, 각각 매주 200 또는 600mg/kg)한 결과 IL-23의 중화와 관련된 것으로 간주되는 임상 관찰이나 부작용은 없었다. 그러나, 6개월의 투여 기간이 끝날 때, 300mg/kg 투여군의 원숭이 1마리가 혈액학, 혈청 화학 및 조직병리학 결과를 보였고, 종합해 봤을 때, 미리키주맙 투여와 관련된 특이성 (즉, 발생률이 낮고, 용량에 반응하지 않는) 면역-매개 용혈 영향으로 판단되었다. 따라서, 두 번째 6개월 시험에서, NOAEL은 매주 200mg/kg IV이었다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 미리키주맙은 단일클론 항체이기 때문에, 유전독성 시험은 수행되지 않았다. 단일클론 항체는 일반적으로 손상되지 않은 세포막을 가로지르거나, 세포질/핵 구획에 접근하거나, 숙주 세포 DNA와 통합하거나 손상시켜 숙주 세포 유전 물질을 변경하는 능력이 없기 때문에 돌연변이 가능성이 있는 것으로 간주되지 않는다. 또한, 통상적인 유전독성 시험에서 다량의 펩타이드/단백질을 투여하면 해석할 수 없는 결과가 나타날 수 있다 (ICH S6(R1) [ICH 2011]).

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- ICH S6(R1) (ICH 2011)에 따라, 위에서 설명된 첫 6개월 반복 투여 시험에서 성적으로 성숙한 수컷 및 암컷 원숭이의 생식 기관 및 조직 평가에 기반하여 미리키주맙이 수태력에 미치는 잠재적 영향을 평가했다 (보고서 20043324; 2.6.6.3.2항). 어떤 투여량 수준에서도 수컷 또는 암컷 원숭이의 생식 기관/조직에서 거시적 또는 미시적 부작용 또는 체중 변화가 관찰되지 않았다.
- ICH S6(R1)에 따라, 원숭이를 대상으로 한 ePPND 시험에서 배아-태아 발달, 임신 결과 및 출생 전후 발달에 대한 미리키주맙의 영향을 평가했다.
- 임신한 시노몰구스 원숭이에게 대략 GD 21 ± 1에서 분만시까지 300mg/kg의 미리키주맙을 주 2회 IV 주사로 투여하는 것은 내약성이 우수했다. 시험된 용량 수준에서 미리키주맙과 관련된 부작용 (모체, 태아 또는 영아)은 없었다. 이 시험의 조건 하에서, 발달 영향에 대한 NOAEL은 300mg/kg이었다.

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

- 수행되지 않았다.

4.2.4.2. 배・태자발생시험

- 수행되지 않았다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

- 수행되지 않았다.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타

- 수행되지 않았다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 미리키주맙의 발암 가능성을 평가하기 위한 동물 시험은 수행되지 않았다. ICH S1A 및 S6(R1) 지침(ICH 1995, 2011)에 따라, Lilly는 종양 형성에 대한 IL-23의 관여, 미리키주맙의 선택적 및 특정 작용 기전, 시노몰구스 원숭이에서 완료된 미리키주맙의 독성 시험 결과 및 IL-23 표적화 요법에 대한 가용한 임상 데이터에 관하여 이용 가능한 관련 과학 문헌을 평가했다.
- 이러한 데이터 및 문헌에 대한 비판적 평가는 모듈 4에 있는 발암성 평가에 제공된다. 아래 요약된 누적 가용 데이터를 기반으로, Lilly는 LY3074828이 인간 환자에게 낮은 발암 위해성을 나타내며 추가 비임상시험이 발암 위해성을 보장하지 않는다고 결론지었다.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

국소내성

피하 및 정맥 주사 부위의 국소 내약성은 2.6.6.3.1항에 서술된 독성시험에서 평가되었다. 원숭이에게 4군데 지정된 부위를 교대로 피하 주사를 투여하였다. 임상 검사에는 피하 주사 부위의 관찰이 포함되었다. 모든 4군데 피하 주사 부위 또는 가장 최근의 정맥 주사 부위를 부검 시 수집하고 조직 병리학으로 평가하였다.

피하 주사 부위에서 임상 관찰은 없었다.

4주 시험에서 미리키주맙 1 및 10 mg/kg을 투여한 동물의 피하 주사 부위에서, 용량 의존적으로 발생률을 보이나 용량 의존적이지 않은 최소 중증도의 혈관주위 호산구 및/또는 단핵 세포 침윤물이 관찰되었다. 첫 6개월 시험에서 미리키주맙 10 및 100 mg/kg을 투여받은 동물의 피하 주사 부위에서 위해하지 않은 혈관주위 호산구 및 단핵 세포 침윤이 용량 의존적 발생률 및 중증도 (최소에서 경증)로 관찰되었다. 침윤의 가역성은 평가되지 않았다. 정맥 주사 부위에서 현미경 관찰 결과는 없었다.

조직 교차 반응성

미리키주맙을 5 μg/mL (최적 농도) 및 25 μg/mL (5X 최적)의 농도로 두 종 모두의 38개 조직의 동결절편에 적용하고, 비오틴화된 마우스 항-인간 면역글로불린 G4(IgG4) 2차 항체를 사용하여 면역조직화학적

으로 검출하고, 스트렙타비딘-양고추냉이 과산화효소 복합체와 디아미노벤지딘 색원체 기질로 시각화했다. 면역조직화학에 적합한 조직 절편을 확인하고 미리키주맙 염색의 특수성을 확인하기 위해 적절한 대조군이 포함되었다.
특정 미리키주맙 염색은 인간 또는 시노몰구스 원숭이 조직에서 관찰되지 않았으며, 이는 IL-23이 용해성이 있는 표적인 것과 일관된다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 최대 매주 100mg/kg SC 또는 매주 200mg/kg IV의 용량 수준에서 원숭이에게 수행된 4주 또는 6개월간의 일반 독성 시험에서 미리키주맙의 부작용은 없었다. 또한, 주 2회 300mg/kg IV 용량 수준에서 원숭이에게 수행된 ePPND 시험에서 미리키주맙의 생식 또는 발달 위험은 확인되지 않았다. 위에서 언급된 바와 같이, 두 번째 6개월 시험에서 주 2회 300mg/kg IV 투여 (매주 600mg/kg)된 한 동물에서 분리된 특이성 용혈 영향이 관찰되었다.
- 이 결과로 주당 200mg/kg의 NOAEL을 결정했지만, 이러한 면역 매개 영향은 인체 위해성 평가에 유용한 정보를 주는 것으로 간주되지 않았다. 결론적으로, 미리키주맙으로 수행된 독성 시험의 집합체는 IL-23 중화의 약리학과 관련된 표적 장기 독성이 없음을 확인하였다.
- 두 번째 6개월 시험에서 100mg/kg IV (매주 200mg/kg)의 용량 수준에서, 가장 높은 NOAEL 및 그에 따른 노출이 관찰되었다. 이 NOAEL에서의 노출은 유효 용량에서의 임상 노출에 관하여 적절한 안전역을 제공한다. 이러한 안전역과 표적 장기 독성의 부재는 미리키주맙의 의도된 치료 용도를 뒷받침한다.
- 미리키주맙은 ex vivo 시험에서 정상 인간 또는 원숭이 조직에 결합하지 않았다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

인간 및 시노몰구스 원숭이의 IL-23에 대한 항체 친화도 (결합 친화도 [KD] = kd/ka)는 표면 플라즈몬 공명 분석 방법론 (BIAcore 2000, Cytiva, Marlborough, MA) 및 물질 전달 모델로 1:1 결합을 갖는 BIA 평가 소프트웨어를 이용하여 결정되었다. 친화도는 37° C에서 측정되었다. 인간 IL-12, IL-27 및 IL-35 뿐만 아니라 마우스, 랫트 및 토끼 IL-23에 대한 결합 동역학을 동일한 방법론을 사용하여 시험했다 (보고서 bTDR186).
미리키주맙은 이 방법을 사용하여 인간 및 시노몰구스 원숭이 IL-23과 농도 의존적 결합 반응을 생성했다. 시험 조건 하에서, 미리키주맙에 대한 인간 IL-23의 KD는 21pM이고 시노몰구스 원숭이 IL-23의 KD는 55pM이었다. 대조적으로, 토끼 IL-23에 대한 53000pM의 KD가 결정되었고 마우스 또는 랫트 IL-23에 대한 결합은 관찰되지 않았다.
사이토카인에 대한 중화 항체의 가장 일반적인 작용 기전은 수용체에 대한 결합을 방해하는 것이다. IL-23 신호 전달을 담당하는 수용체는 IL-23R 및 IL-12Rβ1의 2개 소단위로 구성된다; IL-23R은 STAT3

를 통한 신호 전달을 담당하고 IL-12Rβ1은 IL-23의 p40 소단위와의 상호작용을 통해 상호작용을 안정화한다 (Parham et al. 2002). 표면 플라즈몬 공명 기술은 미리키주맙/인간 IL-23 복합체와 IL-23R 또는 IL-12Rβ1의 세포 외 도메인 간의 상호작용을 모니터하는 데 사용되었다 (보고서 bTDR188). 데이터는 미리키주맙이 IL-23과 IL-23R의 상호 작용을 효과적으로 방해했지만 IL-23과 IL-12Rβ1의 상호 작용에는 영향을 미치지 않았음을 나타낸다 (표 2.6.2.3).

표 2.6.2.3. Mirikizumab은 IL-23의 IL-23R에 대한 결합을 방해함.

Cytokine	**Antibody**	**Binding to IL-23R**	**Binding to IL-12Rβ1**
IL-23	None	Yes	Yes
IL-23	Anti-p40 subunit	Yes	No
IL-23	Mirikizumab	No	Yes

Abbreviations: IL-23 = interleukin-23; IL-23R = interleukin-23 receptor.
Recombinant human IL-23R/Fc, IgG1/Fc or human IL-12Rβ1/Fc was coupled/captured to the biosensor chip. rhIL- 23 was pre-incubated for 90 minutes with or without mirikizumab and were injected over flow cells. Human IgG1/Fc was used as control to monitor non-specific binding of IL-23 to the chip.

IL-12 수용체 (IL-12Rβ1 및 IL-12Rβ2)를 자연적으로 발현하고 STAT4 인산화로 IL-12에 반응하는 2개의 인간 세포주를 사용하여, 미리키주맙/IL-23 복합체가 각 세포주에서 STAT4를 통해 변환된 IL-12 신호를 억제하지 않는다고 결정했다 (보고서 bTDR228).

인간 IL-23 및 IL-2 조합의 복강내 (IP) 주사는 재자극 시 IL-17의 ex vivo 생성을 위해 설치류 비장세포를 프라이밍할 수 있다. 이 시스템을 사용하여, 미리키주맙 (1.5mg/마우스)의 동시 투여가 IL-23을 중화시키고 ex vivo 비장세포 활성화 분석에서 mIL-17의 생성을 유의하게 억제하는 것으로 결정되었다. 마우스에게 IL-2 및 인간 IL-23의 반복 IP 주사가 in vivo 투여되고, 항-CD3 및 항-CD28 항체로 ex vivo 재자극될 때 그들의 비장세포가 상당한 양의 mIL-17을 생성하도록 프라이밍된다. 분석은 2회 수행되었다 (각 항체군에서 4마리의 마우스가 시험되었다). 통계적 유의성을 평가하기 위해 t-검정을 사용했다. 미리키주맙은 인간 IL-23을 in vivo 중화하고 세포 재자극 시 뮤린 IL-17 생성을 유의하게 억제했다 (보고서 bTDR191).

인간 IL-23의 피부내 주사는 표피 증식 및 케라틴-16, IL-17A 및 IL-17F mRNA의 증가된 국소 발현과 함께, 마우스에서 건선 유사 질환을 유도한다 (Chan et al. 2006). 미리키주맙의 전신 투여가 인간 IL-23 주사에 대한 국소 반응을 중화할 수 있는지 확인하기 위해, 마우스에 미리키주맙 또는 동형 (IgG4) 대조군 항체 (마우스당 0.54mg)를 군당 10마리씩 피하 (SC) 주사했다.

다음 2일 동안, 마우스의 등 한쪽 1부위에 1μg의 인간 IL-23을 피내 주사했다. 멸균 식염수는 등 다른 쪽에서 용매 대조군으로 사용되었다. 마지막 IL-23 주사 24시간 후에 마우스를 희생시키고 IL-23을 주사한 쪽과 인산-완충 식염수 (PBS)를 주사한 쪽에서 피부 샘플이 제거되어 mRNA 연구를 위해 액체 질소에서 동결되었다. mRNA의 분리 및 역전사가 IL-17A, IL-17F 및 케라틴-16에 대해 각 마우스에 대해 3중으로 수행되었다. 완성된 실험이 두 번 수행되었다 (보고서 bTDR192).

PBS 주입 피부는 검출 가능한 수준의 IL-17A 또는 IL-17F를 나타내지 않았다. 그러나, 인간 IL-23의 주입은 IL-17A 및 IL-17F의 mRNA 발현을 유도하였고, 이는 미리키주맙 투여에 의해 파기되었지만 동형 대조군 항체로는 그렇지 않았다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

ICH S6(R1) 및 S7A 지침에 따라, 성년 초반의 (2.3~3.8세) 원숭이를 대상으로 한 4주 원숭이 시험 (보고서 20029153) 기간 동안 안전성 약리학 평가가 수행되었다. 시험은 용매 (SC) 또는 매주 1 또는 30 mg/kg (SC) 또는 100 mg/kg (IV) 용량 수준의 미리키주맙이 투여된 군당 암수 각 3마리의 원숭이를 평가했다 (1일부터 29일까지); 추가로 암수 각 2마리의 원숭이가 8주 회복 단계 동안 대조군 및 고용량군에 포함되었다. 안전성 약리학 평가에는 체온, 심혈관 안전성, 중추신경계 영향 및 호흡기 영향에 대한 평가가 포함되었다.

심혈관 평가변수는 원숭이를 대상으로 한 2건의 6개월 시험에도 포함되었다. 첫 6개월 시험 (보고서 20043324)은 6.7에서 8.3세 (수컷) 또는 4.8에서 7.5세 (암컷)의 성숙한 원숭이에서 수행되었으며, 용매 또는 매주 10 또는 100 mg/kg (SC) 용량 수준의 미리키주맙이 투여된 군당 암수 각 4마리의 원숭이를 평가했다 (1일부터 176일까지). 두 번째 6개월 시험 (보고서 20119229)는 2.3에서 2.5세의 성년 초반의 원숭이에서 수행되었고, 용매 또는 매주 2회 100 또는 300 mg/kg(IV) 용량 수준의 미리키주맙이 투여된 군당 암수 각 4마리의 원숭이를 평가했다 (1일부터 176일까지). 안전성 약리학 평가를 포함한 모든 시험은 비임상시험관리기준 (Good Laboratory Practice) 규정에 따라 수행되었다. 어떤 안전성 약리학 매개변수에서도 미리키주맙 관련 영향은 관찰되지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

미리키주맙의 PK는 5 mg/kg 미리키주맙을 단회 IV 또는 SC 투여한 후 수컷 cynomolgus 원숭이를 대상으로 한 두 건의 시험에서 평가되었다 (8340712 및 8256194 시험). SC 투여 후 미리키주맙의 평균 Cmax의 범위는 16.5에서 28 μg/mL였으며 Tmax의 범위는 20에서 36.0시간이었다. 미리키주맙의 평균 겉보기 청소율의 범위는 1.81에서 3.83mL/hr/kg이었다. 미리키주맙의 평균 반감기는 120시간 (IV)이었고 범위는 50.5에서 72시간 (SC)이었다.

미리키주맙의 TK 프로필은 미리키주맙이 4주 동안 주 1회 1 또는 30 mg/kg으로 SC 주사 또는 100 mg/kg으로 정맥 (IV) 단회 주사로 투여되었을 때 수컷 및 암컷 cynomolgus 원숭이에서 1일 및 29일째에 특성화되었다. (보고서 20029153; 2.6.7.7A항). SC 주사 후, 최대 관찰 혈청 농도는 투여 후 8시간에서 48시간 사이에 도달했다.

노출은 SC 투여군 간에 대략 용량 비례 방식으로 증가했다. t1/2의 범위는 SC 경로의 경우 24.9에서 47.6시간이고 IV 경로의 경우 41.4에서 57.1시간이었다. 두 투여 경로 모두에서 미리키주맙의 축적은 관찰되지 않았지만, 1일째에 비해 29일째에 1mg/kg SC 투여군의 암컷에서 감소된 노출이 관찰되었다. 이는 특정 동물에서 ADA의 발생에 기인할 수 있다 (검증되지 않음).

전반적으로, 미리키주맙에 대한 노출은 모든 투여된 동물(그룹 2 암컷 한 마리 제외)에서 29일까지 유지되었다. 그 외에, 암컷에서 감소된 노출로 인해 29일째 1 mg/kg SC 투여군을 제외하면 두 투여 경로 모두에서 전신 노출의 뚜렷한 성별 차이가 관찰되지 않았다.

SC 경로로 투여했을 때 미리키주맙의 절대 생체이용률 범위는 1mg/kg 군의 경우 24.1%에서55.7%, 그리고 30mg/kg 군의 경우 49.5%에서 61.2% 였다.

수컷 및 암컷 cynomolgus 원숭이에게 미리키주맙을 6개월 동안 100 및 300mg/kg 용량 수준에서 IV 단회 주사로 매주 2회 투여했다 (20119229 시험; 표 2.6.4.6; 2.6.7.7C항). 미리키주맙의 TK는 1일째 및 176일째에 투여 후 수집된 혈청 샘플에서 특성화되었다. 항-약물 항체도 평가되었다. 미리키주맙의 전신 노출은

100에서 300mg/kg 용량 범위에서 용량 비례 방식으로 증가했다. 노출에서 명백한 성별 차이는 관찰되지 않았다. 반복 투여 후, 노출이 감소된 100 mg/kg 투여군의 암컷 1마리를 제외하고는 노출이 지속되었다. 이 암컷에 대해 관찰된 노출 감소는 다른 모든 ADA-양성 동물과 비교할때 가장 높은 ADA 반응과 상관이 있었다. 전반적으로, 16마리의 투여된 동물 중 7마리가 ADA 양성이었다.

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- ICH S6에 따라 대사 시험은 수행되지 않았다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- ICH S6에 따라 체내 분포 시험은 수행되지 않았다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- ICH S6에 따라 대사 시험은 수행되지 않았다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- ICH S6 에 따라 배설 시험은 수행되지 않았다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

미리키주맙의 약력학적 효과는 in vitro 평가와 시노몰구스 원숭이에서 in vivo 평가의 세트로 특성화되었다. 검증된 표면 플라즈몬 공명 및 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA)의 분석 결과 미리키주맙이 이종이량체 사이토카인 IL-23에 대해 높은 친화도를 갖고 해당 사이토카인의 p19 단백질 소단위에 있는 특정 에피토프에 결합하는 것이 입증되었다. 시험된 조건 하에서, IL-23에 대한 미리키주맙의 KD 값은 인간 및 시노몰구스 원숭이에서 각각 21pM 및 55pM이었다. 미리키주맙은 IL-23R 수용체에 대한 결합을 억제하여 IL-23 사이토카인을 중화하고, 이는 차례로 IL-23 의존적 유지 및 T-헬퍼 (Th)17 세포의 증폭을 방해하여 급성 국소 in vivo 분석에서 입증된 바와 같이 IL-23-유도 IL-17A 및 IL-17F 생산의 억제로 이어진다. 미리키주맙/IL-23 복합체는 IL-12 신호전달을 방해하지 않는다.

미리키주맙은 Fc 수용체와 상호작용하거나 C1q에 결합하지 않으므로, 이펙터 기능이 거의 또는 전혀 없다.

시노몰구스 원숭이에서 일반 독성 시험의 일부로 평가된 안전성 약리학 (심혈관, 호흡기 및 중추신경계) 매개변수에서 미리키주맙 관련 변화가 발생하지 않았다 (2.4.4 항 참고).

미리키주맙은 설치류 IL-23에 결합할 수 없기 때문에, 정상 면역 반응 및 다중 자가면역 질환 모델에 대한 IL-23 중화 효과를 평가하기 위해 마우스 항-마우스 IL-23 대리 항체인 LSN2479016이 사용되었다. LSN2479016은 뮤린 IL-23에 높은 친화력으로 결합하지만 랫트 IL-23이나 마우스 IL-12에는 결합하지 않고, 이는 in vitro 성능 분석에서 뮤린 IL-23-유도 활성을 중화했고, 건선 유사 질환의 이미퀴모드(IMQ) 모델에서 전염증성 사이토카인, 피부 두께, 건선 면적 및 중증도 지수 (PASI) 점수의 발현을 억제했으며, 염증성 대장 질환의 in vivo 마우스 모델에서 유효성을 입증했다.

시노몰구스 원숭이에서 단회 및 반복 용량 투여 후 미리키주맙의 PK 및 독성 동태학 (TK)이 평가되었다. 모든 혈청 평가에는 검증된 생분석 항원-포획 효소-결합 면역흡착 분석법 (ELISA)이 사용되었다. 원

숭이에서 미리키주맙 혈청 농도 또는 그 결과로 나타나는 TK에서 명백한 성별 관련 차이는 없었다. 평가된 용량 범위에서 용량이 증가함에 따라 미리키주맙에 대한 노출이 증가했다. 매주 또는 주 2회 투여 후 원숭이에서 축적은 관찰되지 않았다. 2개의 단회 투여 시험에서 평균 제거 반감기는 미리키주맙의 SC 투여 후의 원숭이에서 50.5-72시간 범위였다. 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 ePPND 시험에서, 모든 투여받은 성체 암컷은 임신 기간 동안 미리키주맙에 노출되었다. 출생 후, 미리키주맙은 BD 28까지의 모든 유아에서 정량할 수 있었다.
미리키주맙 반응성 항체를 평가한 시험의 경우, 일반적으로 미리키주맙 노출에 뚜렷한 영향이 없었다. 전반적으로, 독성 동태학 데이터는 독성시험의 투여 단계 전반에 걸쳐 원숭이에서 미리키주맙 노출이 관찰되었음을 입증했다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출(허가국 : 유럽)

6.2. 임상시험자료집 개요

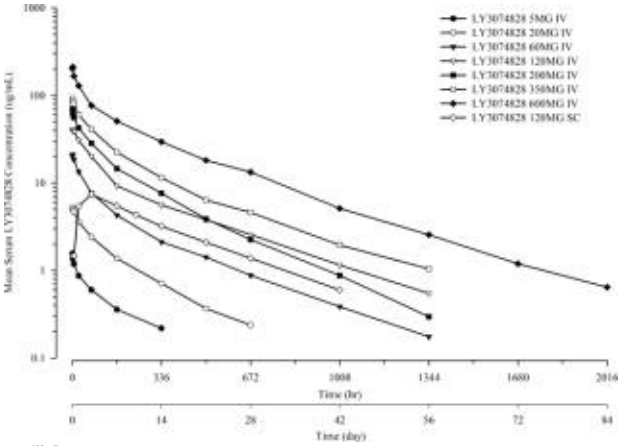
- 총 10건의 임상결과 제출
  - 1상 시험 6건(PK 4건, PD 1건, BA 1건), 2상 시험 1건, 3상 시험 3건(Efficacy 2건: 천식 악화 시험 1건 및 OCS-감량 시험 1건, 제형 간 효과비교 1건)
  - 핵심임상시험 3건(IV 유도용량, SC 유지용량, 장기안전성)

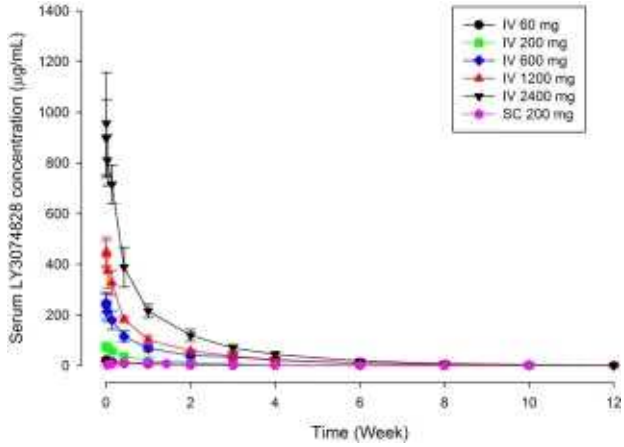
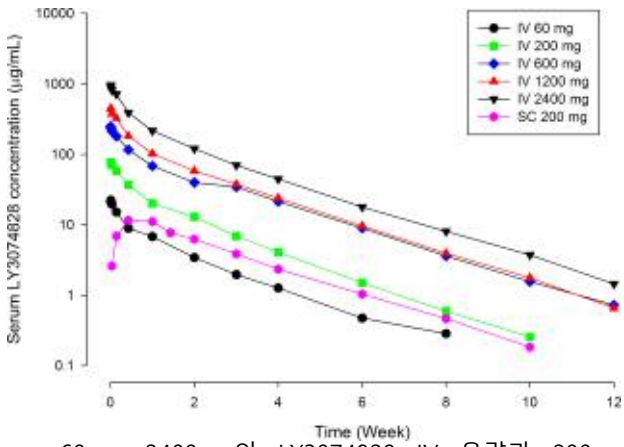
6.3. 생물약제학시험

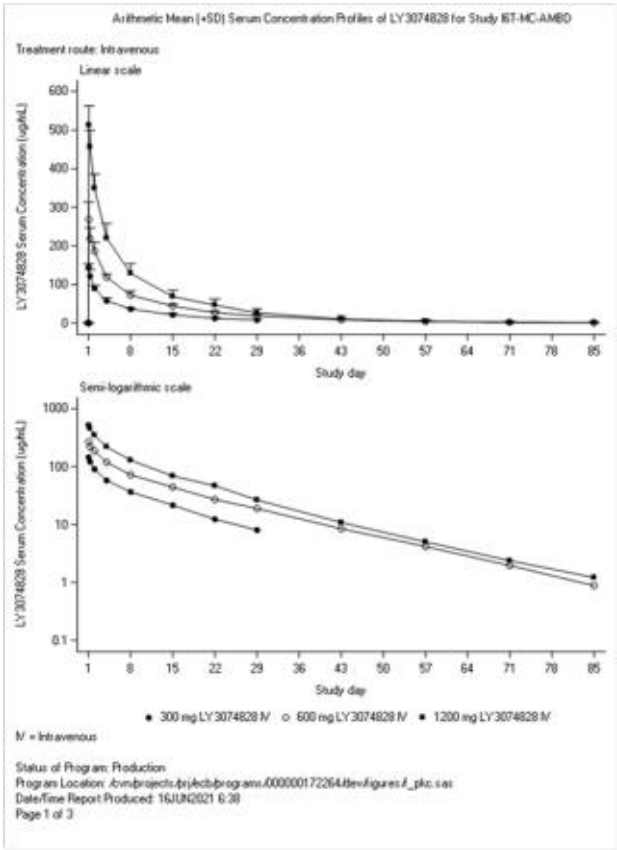
임상 개발에 4가지 제형이 사용되었다. 최초 동결건조 제형은 제1상과 제2상 시험에 사용되었다. 이후 원료의약품 제조공정이 변경되어 제3상 시험과 UC 적응증 시판 예정으로 2가지 용액 제형 (Mirikizumab 주사 300 mg/15 mL[20 mg/mL], Mirikizumab 주사 100 mg/mL)이 개발되었다. 물리화학적 방출시험과 특성규명 시험을 통해 변경 전 동결건조 제형과 변경 후 용액 제형 (20 mg/mL, 100 mg/mL, 125 mg/mL) 간의 분석적 유사성이 입증되었다 (3.2.P.2.3, Manufacturing Process Development).
네 번째 용액 제형 (Mirikizumab 주사 125 mg/mL)은 다른 적응증 (건선)을 위해 개발되었다. Mirikizumab 주사 125 mg/mL의 조성은 mirikizumab 농도가 다소 높은 것을 제외하면 100 mg/mL 제형과 동일하기 때문에 용액 제형과 동결건조 제형 간의 PK 유사성을 입증하기 위해 이 제형이 사용되었다(Section 2.7.1.2.1 & 2.7.1.2.2). 또한 이 제형은 여러 건의 탐색적 생물약제학 시험에도 사용되었다(Section 2.7.1.4.6).

6.4. 임상약리시험

Stuty no.	적응증 (환자수)	디자인	용법용량	목적	결과
①	건강인 (5	위약 대조,	위약	용량,	- 시험 AMAA 에서 미리키주맙 (LY3074828) 단회 IV 투여

AMAA	명) 건 선 환 자 (40명)	단회투여 (SC, IV)	시험약 5mg IV 20mg IV 60mg IV 120 mg IV 120 mg SC 200 mg IV 350 mg IV 600 mg IV	투여방식별 PK	후, AUC 및 Cmax 가 대략 용량 비례적인 방식으로 증가.  - (IV) 전체 IV 용량에 걸쳐 평균 최종 반감기가 10.5 일이었고 용량에 따라 달라지는 것으로 보이지 않았으며, 평균 청소율은 인간 단일클론 항체에서 예상되는 범위에 포함되었음. IV 투여 후 모든 용량에 걸쳐 전체 평균 청소율이 약 0.526 L/day 였으며 인간 단일클론 항체에서 예상되는 범위에 포함되었음. - (SC) SC 투여 후 최대 농도는 투여 후 3 일에 관찰되었음. AUC에 기반할 때, IV 투여와 비교한 SC 생체이용률이 40%였음. ADA 상태는 LY3074828의 청소율에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 임상 평가 결과 120mg 이상의 LY3074828 단회 투여를 받은 시험대상자에서 건선이 개선되었음을 시사함.
② AMAD	건강한 일본인(48명)	위약 대조, 단회투여 (SC, IV)	위약 시험약 5mg IV 20mg IV 60mg IV 120 mg IV 120 mg SC 200 mg IV 350 mg IV 600 mg IV	안전성, 내약성, 면역원성, PK, PD	- LY3074828의 노출은 용량에 따라 증가했으며 CL 및 Vz는 용량과 무관한 것으로 나타나 LY3074828의 PK가 연구 용량 범위 내에서 용량 비례했음을 시사한다. 200mg SC 용량의 SC 생체이용률은 약 40%였음. - CL, t1/2 및 생체이용률 값은 단일클론항체에 대한 예상 수치 및 이전 시험 결과와 일치하였음. IV 및 SC 투여 후 LY3074828의 PK는 일본인과 백인 시험대상자 간에 유사하였음.

					  - 60 ~ 2400mg의 LY3074828 IV 용량과 200mg의 LY3074828 SC 용량은 건강한 일본인 및 백인 시험대상자에서 내약성이 우수하였음. - SAE, AE로 인한 중단 또는 시험약 투여와 관련된 AE는 보고되지 않았음. - 시험약 투여와 관련된 활력 징후 수치, ECG 또는 실험실 값에 임상적으로 유의한 변화는 없었음. - QT 연장은 LY3074828의 더 높은 노출로 발생하지 않았으며 QT 간격 또는 다른 ECG 파라미터의 변화에서 임상적으로 유의한 영향은 없었음. - TE-ADA는 LY3074828을 투여받은 39명 중 13명(33.3%)에서 검출되었다. 일본인 20명 중 11명(55.0%)과 백인 19명 중 2명(10.5%)이 TE-ADA를 나타내었고, 대부분의 더 높은 역가는 일본 시험대상자에서 보고되었음.
③ AMBD	건강한 중국인(시험약 10, 위약 2 총 5군, 60명)	위약 대조, 단회투여 (SC, IV)	·300 mg IV ·600 mg IV ·1200 mg IV ·200 mg SC ·400 mg SC	PK.,안전성 내약성	• 300~1200mg LY3074828을 IV 투여한 후 기하평균 AUC(0-oo) 및 Cmax는 약 3.5배 증가하여 이 용량 범위에서 선형 PK를 시사하였으며 기하 평균 t1/2의 범위는 9.53~11.9일이었음. • 200 및 400 mg LY3074828의 SC 투여 후 중앙값 tmax는 2.98이었고 기하 평균 t1/2는 각각 10.6일 및 10.4일이었음. AUC(0-oo) 및 Cmax의 기하 평균은 약 1.6배 증가하여 이 용량 범위에서 선형 PK를 시사한다. 통합 IV 및 SC 자료를 근거로 한 절대 생체이용률은 38.2%였음.

					 • 최대 1200mg의 IV 투여 및 최대 400mg의 SC 투여한 LY3074828은 건강한 중국인 시험대상자에서 내약성이 양호하였음. 시험 중 중대한 AE가 발생하지 않았으며, AE로 인해 시험을 중단한 대상자는 없었다. VAS 통증 점수의 분포는 SC 투여군 간에 유사하였음. • TE-ADA는 LY3074828 용량군 시험대상자들의 30%~70%에서 검출되었으며 LY3074828의 안전성에 큰 영향을 미치지 않았다. TE-ADA의 검출은 IV 투여 후 LY3074828의 제거에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. SC 투여 후 평균 제거율은 TE-ADA 양성인 시험대상자에서 더 높게 나타났지만, TE-ADA 양성 및 TE-ADA 음성 시험대상자 간에 분포가 겹쳤고 피험자수가 적어 명확한 결론은 어려움.
④ AMAL	건강인 (67명)	위약 대조, 단회투여 (SC, IV)	. 미리키주맙 시험 제형: 250 mg SC 주사 (1x2 mL) 또는 2회 SC 주사 (2 x 1 mL) 또는 30분간 IV 주입으로 투여. 미리키주맙	1. 동결건조제형과 즉석조제 제형비교 2. 즉석조제시 1X2와	- AUC(0-t_{last}),AUC(0-∞),및 C_{max} 에 근거하였을 때 즉석 조제 제형은(시험약 SC 2 × 1 mL) 용해에 의해 조제되는 동결건조 제형과(대조약 SC) 유사하였음. LY3074828의 t_{max}는 대조약 SC와 시험약 SC 2 × 1-mL 제형 간에 유사함. - LY3074828의 2회 SC 주사 (시험약 SC 2 × 1 mL)의 단회 SC 주사 (시험약 SC 1 × 2 mL)와 비교한 상대적 생체 이용률은 AUC(0-t_{last}) 및 AUC(0-∞)에 근거하였을 때 73%였고, C_{max}에 근거하였을 때 75%였다. t_{max}는 투여군 간에 유사함. - LY3074828의 절대 SC 생체이용률은 42%였음(시험약

			대조 제형: 250 mg을 3회 SC 주사로 투여 (2 x 1 mL + 1 x 1.5 mL). 시험약은 제1일에 투여	2X1 비교, 3. SC 및 IV 비교	SC 1 × 2 mL). - 시험 제형과 대조 제형은 모두 두 제형에 흔한 일시적 국소 주사부위 반응 외에는 유사하게 내약성이 양호함.
⑤ AMAE	건강인 (54명)	SC	· 250 mg 미리키주맙 동결건조 제형: 18명 · 250 mg 미리키주맙 PFS 용액 제형: 18명 · 500 mg 미리키주맙 PFS 용액 제형: 18명	제형 및 용량별 상대적 생체이용율 비교, 내약성	- DN-AUCs 및 DN-Cmax에 근거한 LY3074828에 대한 노출은 250 mg 동결건조 제형 (대조약), 250 mg PFS 용액 제형 (시험약 1), 및 500 mg PFS 용액 제형 (시험약 2)에서 유사하였음. - 피하 주사 LY3074828은 250 mg 동결건조 제형, 250 mg PFS 용액 제형, 또는 500 mg PFS 용액 제형으로 투여시 건강한 시험대상자들에서 내약성이 양호함. - 여러 시점의 평가 및 보고 방법(시험대상자 요청 포함)으로 인해 ISR 발생률이 더 높았으나, 이들은 대체로 경도였고, 기간이 짧았으며, 주로 경도의 홍반 및 경도의 통증과 관련이 있었음. - 주사 부위 누출은 모든 제형 및 주사 용적에서 흔하게 발생하였다; 하지만, 누출량은 경미하였고, 전체 생체이용률에 대한 영향은 없는 것으로 판단되었음.
⑥ AMBW	건강인 (240명)	AI와 PFS간의 비교	200 mg을 2회의 1-mL 주사로 PFS 또는 AI에 의해 SC 투여	용기(AI, PFS)별 PK 비교	- 200 mg 미리키주맙 SC의 AI 및 PFS를 통한 투여 후 생물학적 동등성은 (AI:PFS)의 AUC(0-tlast), AUC(0-∞), 및 Cmax 에 대한 기하 LS 평균 비의 90% CI가 전제된 0.8 내지 1.25의 신뢰 구간에 속하는 것으로 입증되었고, 통계적으로 유의한 차이가 없었음. AI와 PFS 간에 tmax에서 통계적으로 유의한 차이가 없었음. - 미리키주맙 PFS (35.8%) 및 AI (32.5%) 투여 후 ISR을 포함한 TEAE를 보고한 시험대상자 비율은 유사하였으며, 2개의 전달 기구의 안전성 프로파일에서 주목할 만한 차이는 없었음.
⑦ AMBA	건강인 (9명)	SC, IV	· 1군: 9 명이 1200-mg 미리키주맙 IV 투여; 18 명이 250-mg LY900021 SC 투여 (250 mg 미리키주맙과 4000 U LY9999QS* 병용 투여) · 2군: 9 명이	히알루로니다제와 병용투여시(SC) 영향분석	- 250, 1000, 및 2400 mg LY900021 SC 투여의 기하 평균 (90% CI) 절대 생체 이용률은 DN-AUC(0-∞)로 평가시 각각 0.447 (0.370, 0.539), 0.527 (0.407, 0.682), 및 0.621 (0.461, 0.835)이었음. - 건강한 시험대상자에서 미리키주맙에 대한 노출은 (AUC 및 Cmax로 평가) 250mg LY900021 SC 투여 후에 비해 1000 mg LY900021 SC 투여 후 약 5배 더 높았고, 2400 mg LY900021 SC 투여 후 약 13-14배 더 높았음. - 250 내지 2400 mg LY900021의 피하 투여 및 1200 mg 미리키주맙 IV 투여는 이 시험에서 건강한 시험대상자들에서 내약성이 양호하였음.

			1200-mg 미리키주맙 IV 투여; 18 명이 1000-mg LY900021 SC 투여 (1000 mg 미리키주맙과 16,200 U LY9999QS 병용 투여) · 3군: 18명이 2400-mg LY900021 SC 투여(2400 mg 미리키주맙과 39,000 U LY9999QS 병용 투여 *rHUPh20(히알루로니다제)		- 주사부위와 관련된 TEAE 발생률은 250, 1000, 및 2400 mg LY900021 SC 투여 후 유사하였으며, 3개의 LY900021 용량 간에 투여 후 30분까지 통증 점수의 명백한 차이는 없었음.

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

- 시험 AMAA 에서 미리키주맙 (LY3074828) 단회 IV 투여 후, AUC 및 Cmax 가 대략 용량 비례적인 방식으로 증가
- (IV)

  전체 IV 용량에 걸쳐 평균 최종 반감기가 10.5 일이었고 용량에 따라 달라지는 것으로 보이지 않았으며, 평균 청소율은 인간 단일클론 항체에서 예상되는 범위에 포함되었음. IV 투여 후 모든 용량에 걸쳐 전체 평균 청소율이 약 0.526 L/day 였으며 인간 단일클론 항체에서 예상되는 범위에 포함되었음.
- (SC)

  SC 투여 후 최대 농도는 투여 후 3 일에 관찰되었음.

  AUC에 기반할 때, IV 투여와 비교한 SC 생체이용률이 40%였다. 시험 AMAD 의 결과 및 AMAA PK 파라미터와 비교 자료에 의하면, 일본인 및 백인 시험대상자는 PK 측면에서 유사.

- 제형에 따른 약동학

  동결건조 제제 vs 제 3 상 시험에 사용될 용액 제제를 투여받은 시험대상자에서 유사함.

  AI제제와 PFS 제제간 비교시 혈중 농도는 유사했음.

미리키주맙은 5-2400 mg 용량 범위로 정맥 투여하거나 120-400 mg 용량 범위로 피하 투여한 경우, 노출량이 용량 비례적으로 증가하였다. UC 환자에서의 미리키주맙 PK는 1차 흡수와 선형적 제거를 채택한 2-컴파트먼트 PopPK 모델로 가장 적절히 기술되었다. 미리키주맙은 건강한 시험대상자와 UC 환자에서 서로 유사한 PK 프로파일을 보였다.

정상 상태에서의 기하평균 최고 농도(기하 변동계수[CV])인 Cmax,ss와 투여간격(tau) 동안의 농도-시간 곡선하 면적인 AUCtau,ss는 아래와 같았다:

- 4주 간격(Q4W) 300 mg 정맥 유도요법에서 각각 99.7 (22.7%) μg/mL와 538 (34.4%) μg・day/mL
- Q4W 200 mg 피하 유지요법에서 각각 10.1 (52.1%) μg/mL와 160 (57.6%) μg・day/mL

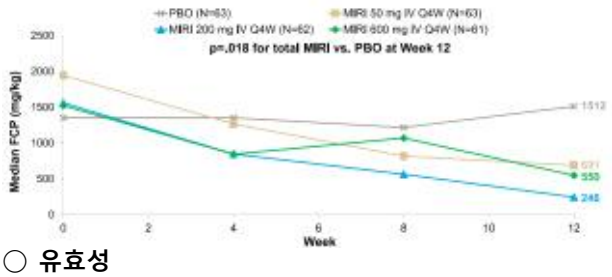
6.4.2. 내인성 및 외인성 인자에 대한 PK

Mirikizumab은 단클론 항체로, 내인성 IgG와 동일한 방식으로 이화 경로를 거쳐 작은 펩티드와 아미노산으로 분해될 것으로 예측된다.

UC 환자에서 추산되는 기하평균(기하 CV) 전신 청소율은 0.0229 L/h (34%)이다. 청소율은 용량과 무관하였다. Mirikizumab의 기하평균(기하 CV) 제거 반감기(t1/2)는 9.33일(40%)로 추산되었는데 이는 내인성 IgG 항체의 일반적 범위에 해당한다 (Lobo et al. 2004; Wang et al. 2008).

6.4.3. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

<table>
<tr><th>Stuty no.</th><th>적응증 (환자수)</th><th>디자인</th><th>용법용량</th><th>목적</th><th>결과</th></tr>
<tr>
<td>AMAC 2상</td>
<td>중등도에서 중증의 궤양성 대장염 성인 환자 (240명, 군당 60명) , ※위약군에서 7.5%, 미리키주맙 군에서 30%의 반응률을 가정</td>
<td>무작위/ 이중맹검/ 위약 대조</td>
<td>IV 600 mg, IV 200 mg, IV 50 mg, IV 위약</td>
<td>12주 유효성평가(위약대비 우월) 생체표지자(PD)마커확인, 내약성, 안전성, 면역원성</td>
<td>
○ 약동학
이 시험에서 0.023L/h의 미리키주맙 추정 전신 청소율은 건강한 시험대상자와 경증 건선 환자에 대한 AMAA 시험에서 관찰된 0.022L/h 값과 매우 유사하였다. 42%로 추정된 SC 생체이용률은 다른 미리키주맙 시험에서 관찰된 것과 유사

○대변 칼프로락틴 농도


○ 유효성
<table>
<tr><th></th><th>위약 IV Q4W (N = 63)</th><th>Miri 50 mg IV Q4W EB (N = 63)</th><th>Miri 200 mg IV Q4W EB (N = 62)</th><th>Miri 600 mg IV Q4W (N = 61)</th></tr>
<tr><td colspan="5">1차 평가변수</td></tr>
<tr><td>임상관해(%)</td><td>4.8%</td><td>15.9%</td><td>22.6%[a]</td><td>11.5%</td></tr>
</table>
시험의 1차 목적(미리키주맙을 사용한 치료가 제 12주에 임상 관해를 유도하는 데 있어서 위약에 비해 우수함)이 충족되지 않았다. 미리키주맙 IV 600mg 투여군은 위약군과 통계적으로 차이가 없었다. 따라서 미리키주맙 IV 200mg 노출 기반(EB) 및 50mg EB 대 위약의
</td>
</tr>
</table>

					비교는 공식적으로 시험되지 않았다. p-값은 다중도 조절되지 않았으며 명목값으로 간주 시험 AMAC의 결과는 임상적으로 의미가 있으며 미리키주맙이 중등도에서 중증 활동성 UC 환자에 대한 안전하고 효과적인 치료법임을 시사한다. 이러한 효과는 임상, 내시경 및 조직학적 개선 평가를 포함한 여러 평가변수에서 관찰되었으며, 환자가 보고한 건강 결과 및 QOL 지수도 포함하였음. 미리키주맙 연장 투여는 미리키주맙의 초기 12주 유도 투여에 임상 반응을 달성하지 못한 환자가 추가 3회 유도 투여로 임상 반응을 달성할 수 있음을 입증했다. 200mg의 미리키주맙 투여를 받은 환자는 임상, 내시경, 조직학, 환자 보고 결과(PRO) 및 QOL 평가에서 일관된 유효성을 입증하였음. ○ **안전성** 또한, 12주 및 52주에 걸쳐 관찰된 안전성 프로파일은 IL-23 표적화 생물학적 제제에 대한 알려진 안전성 경험과 일치

주로 제2상 용량 범위 AMAC 임상시험의 데이터를 활용하여 mirikizumab 유도 정맥투여 후 광범위한 용량과 노출량 범위에 걸쳐 전체적인 용량/노출량-반응(D/E-R) 프로파일 형태가 확립되었다. AMAC 시험의 50-600 mg 용량범위 Q4W 정맥투여 후 유도요법 제12주에 관찰된 유효성 척도 (임상적 반응, 임상적 관해, 내시경 상 반응, 증상성 반응)들은 최대 200 mg 코호트에 이르기까지 mirikizumab 노출량과 함께 증가하는 경향을 보이다가 mirikizumab 고노출 수준에서는 안정화 또는 감소하였다(Figure 2.7.2.13).

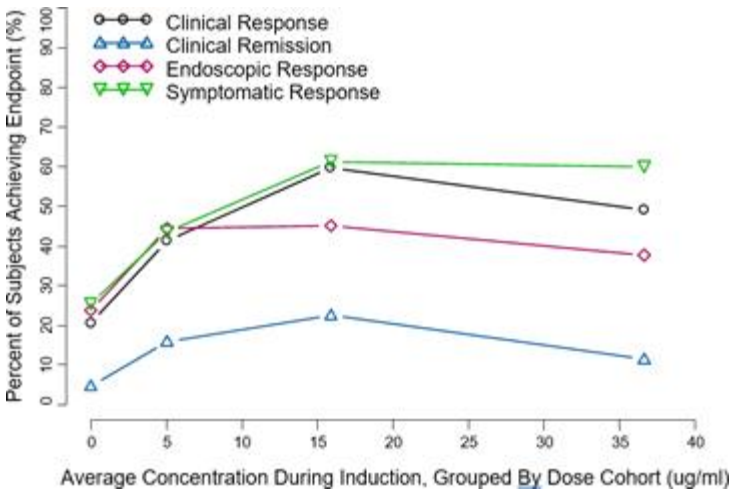


그림 2.7.2. 13.Study I6T-MC-AMAC의 각 용량 코호트에서 미리키주맙 평균 농도와 비교한 특정 관심 유도 평가변수에 대한 제 12주에서의 발생률.

Figure 2.7.2.13에 나타난 대로, AMAC 시험의 mirikizumab 600 mg 코호트의 제12주 노출량은 200 mg 코호트보다 높았음에도 불구하고 제12주의 치료 반응은 200 mg 코호트보다 우수하지 않았다. 이와 같이 최고 용량에 비해 상대적 저용량에서 최대 효과가 관찰되는 것은 UC 임상시험에서 드물지 않으며 (Rutgeerts et al. 2005; Parikh et al. 2012; Vermeire et al. 2014; Vermeire et al. 2017) 생물학적 기전,

유효성 평가변수, 여러 용량 코호트 간의 환자 베이스라인 요인들의 불균형 등 다수 요인들에 기인했을 수 있다. 그러나 AMAC 시험에서 실제 용량-반응 곡선이 종 모양이었다고 추정하든, 또는 200 mg와 600 mg 코호트 사이에 용량-반응 곡선이 정체기였다고 추정하든 관계없이, 이 2가지 시나리오 하에서는 용량이 증가하여도 유효성이 낮아지거나 의미 있는 유효성 개선이 없을 가능성이 높기 때문에, 제3상 AMAN 시험에서 평가되었던 300 mg 유도용량이 최적으로 판단된다. 제3상 시험 유도용량 300 mg과 제2상 최고용량 600 mg의 차이는 2배에 불과하였다. 전반적인 유효성 프로파일이 넓은 범위 노출량에 걸쳐 비교적 편평하기 때문에 300 mg을 상회하는 용량에서 유효성이 더욱 증가한 다음 600 mg에 도달하기 전에 급격히 감소할 가능성은 거의 없다.

AMAC 시험의 데이터를 토대로, 최대 효과(Emax) 모델을 이용하여 mirikizumab 노출량과 임상적 관해 및 임상적 반응 사이의 상관관계를 평가하였다. 임상적 반응 모델에서는 추정에 대한 표준오차가 74%에 달해, 최대 절반효과 농도(EC50)에 대한 추정이 적절하지 않았다. 임상적 관해 모델에서는 mirikizumab 노출량은 유효성에 대한 유의한 예측인자가 아니었다 ($p>0.05$). 이 결과에 의하면 이 유효성 평가변수에 있어서, mirikizumab의 유효성은 AMAC 시험에서 평가된 용량이나 노출량 전반에 걸쳐, mirikizumab 노출량의 변동에 대체로 민감하지 않았다.

또한 MMS 평가변수를 이용하여 노출량과 유효성 간의 상관관계를 탐색하였다. MMS의 직접적 평가는 이분법적 임상적 반응 및 관해 평가변수에 비해 범주 수준이 더 많은 척도이기 때문에 E-R 상관관계에 대해 개선된 해결책이 될 수 있다. 베이스라인으로부터 MMS 감소가 가장 컸던 환자들은 가장 높은 유효성을 달성한 것으로 해석할 수 있을 것이다.

MMS에 관한 E-R 상관관계 평가를 위해, AMAC 시험에서 얻어진 베이스라인으로부터 제12주까지의 MMS 변화량과 Emax 모델을 이용하였다. Figure 2.7.2.14는 AMAC 시험의 모든 환자에 대해, 베이스라인 대비 MMS의 관찰 변화량과 모델-예측된 변화량을 보여준다. 이 그림에서 관찰 데이터와 모델-예측 데이터는 전반적으로 일치한다. 이 모델을 적용한 결과, 제12주 mirikizumab 농도는 MMS 점수 변동에 관한 유의한 예측지표였다 ($p=0.005$). 이 모델에서는 다음 공변량을 평가하였다: 베이스라인 알부민 농도, 베이스라인 CRP, 베이스라인 분변 칼프로텍틴, 과거 생물의약품 투여 경험, 질병 수준, 베이스라인 MMS, 베이스라인 배변횟수(SF) 하위점수, 베이스라인 직장출혈(RB) 하위점수, 베이스라인 내시경 점수(ES), 흡연 상태, 체중, 노출량-기반 용량 조정의 실시 여부. 그 결과, 과거 생물의약품 투여 경험과 베이스라인 RB 하위점수는 각각 추정 위약 효과와 mirikizumab 치료효과에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 공변량으로 확인되었다. 이 공변량들이 역가 파라미터가 아닌 위약이나 mirikizumab 유효성 파라미터에 영향을 미쳤기 때문에 제3상 시험을 위한 용량 선정에는 영향을 미치지 않았다.

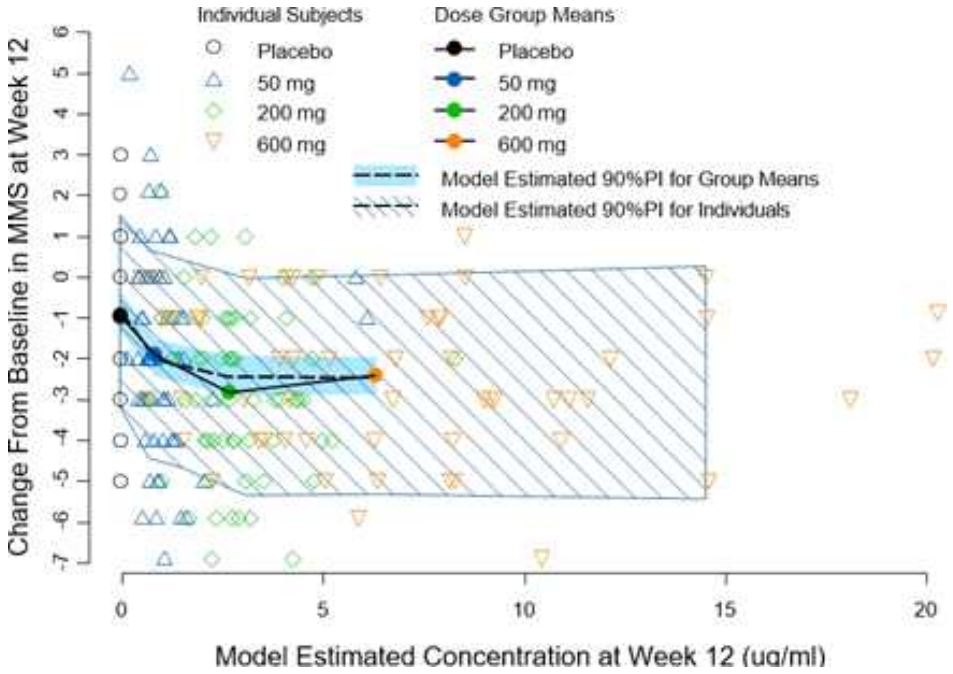


그림 2.7.2.14. Study I6T-MC-AMAC에서 관찰된 제 12주 미리키주맙 농도 대비 제 12주 개정 Mayo 점수의 관찰된 변화 및 모델로 예측된 변화

그 다음, 이 모델을 적용하여 제12주 농도 범위 전체에 걸쳐, 베이스라인 대비 MMS 변화를 시뮬레이션 하였다(Figure 2.7.2.15). 시뮬레이션 곡선에 의하면 E-R 곡선의 형태는 생물의약품 경험이 없는 환자와 있는 환자에서 서로 동일하였고 위약 효과에서만 차이를 보여, 최적의 용량은 두 범주 모두에서 유사함을 시사하였다. 아래 그림과 같이, 300 mg 미만 용량에서는 최대 효과보다 낮은 효과가 달성될 가능성이 있는 반면, 300 mg 초과 용량에서는 MMS 변동의 더 크게 개선될 것으로 예상되지 않는다. Mirikizumab 300 mg Q4W 정맥투여는 mirikizumab 투여로 얻을 수 있는 최대 효과의 87%를 달성할 것으로 예측된다.

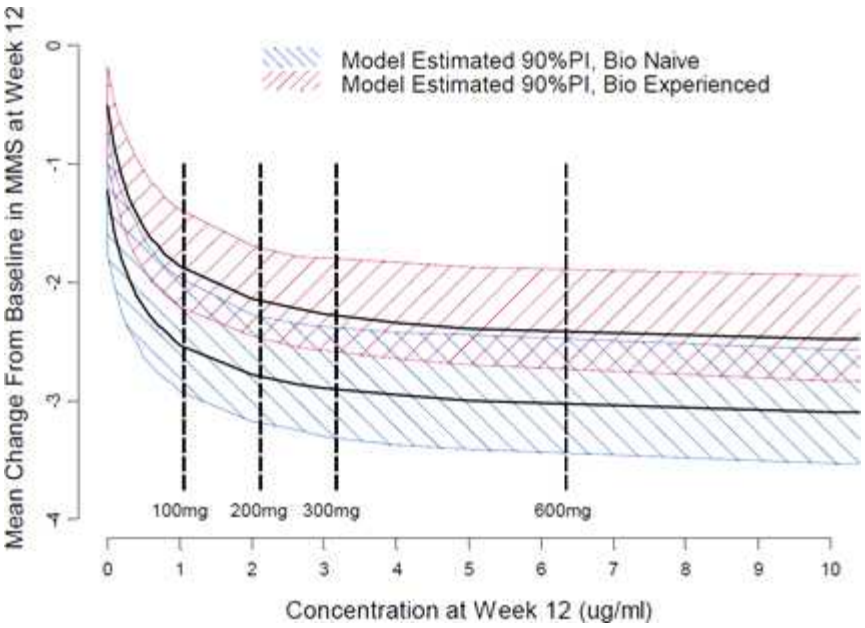


그림 2.7.2. 15. 16T-MC-AMAC 노출-반응 모델에 근거하여 미리키주맙 제 12주 농도 대비 제 12주 개정 Mayo 점수의 시뮬레이션된 변화.

6.4.4. 약력학시험(PD)

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

Stuty no.	적응증 (환자수)	디자인	용법용량	목적	결과
LUCENT-1, 2	중등증~중증 UC	무작위/ 이중맹검/ 위약 대조	유도기(12주) 300mg IV Q4W 유지기(40주) 200mg SC Q4W	우월성 입증	○ **유효성** • 핵심 임상시험으로 유도임상(LUCENT-1) 및 유지임상(LUCENT-2)가 수행되었으며, 중등도 내지 중증의 활동성 궤양성 대장염이 3개월 이상 지속된 환자에서의 효과를 위약대비 평가했으며, 300mg IV 투여한 유도임상에서 1차 평가변수(12주째 완전관해)는 대조약(13.3%)대비 시험약에서 달성률(24.2%)로 11.1%차이(p=0.00006)를 보였고, 주요 2차 평가 변수또한 개선율이 통계적으로 확인됨. 유도요법에 참여한 환자를 대상으로 지속한 유지요법에서 40주째 1차 평가변수인 임상적 관해 달성율은 위약군 25.1%, 시험군 49.9%로 23.2% 차이(P<0.001)를 보였고, 활동성 궤양성 대장염에 개선에 대한 다른 2차 유효성 평가결과 역시 개선율이 통계적으로 확인되었음. • 내약성은 양호함

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

LUCENT-1 (AMAN)

종래 요법 및 생물학적 요법에 실패한 중등도 내지 중증의 활동성 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 미리키주맙에 대한 제 3 상, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 **유도** 임상시험

LUCENT-2 (AMBG)

중등도 내지 중증의 활동성 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 미리키주맙에 대한 제 3상, 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 **유지** 임상시험

※LUCENT-3(장기 유효성 및 안전성)는 2023년 3월 종료예정임

6.5.2.1. 목적 및 결과 변수

(AMAN)

	목적	평가변수
일차목적	(1-1) 중등도 내지 중증의 활동성 궤양	제 12 주에 임상적 관해 상태에 있는 환자의 비

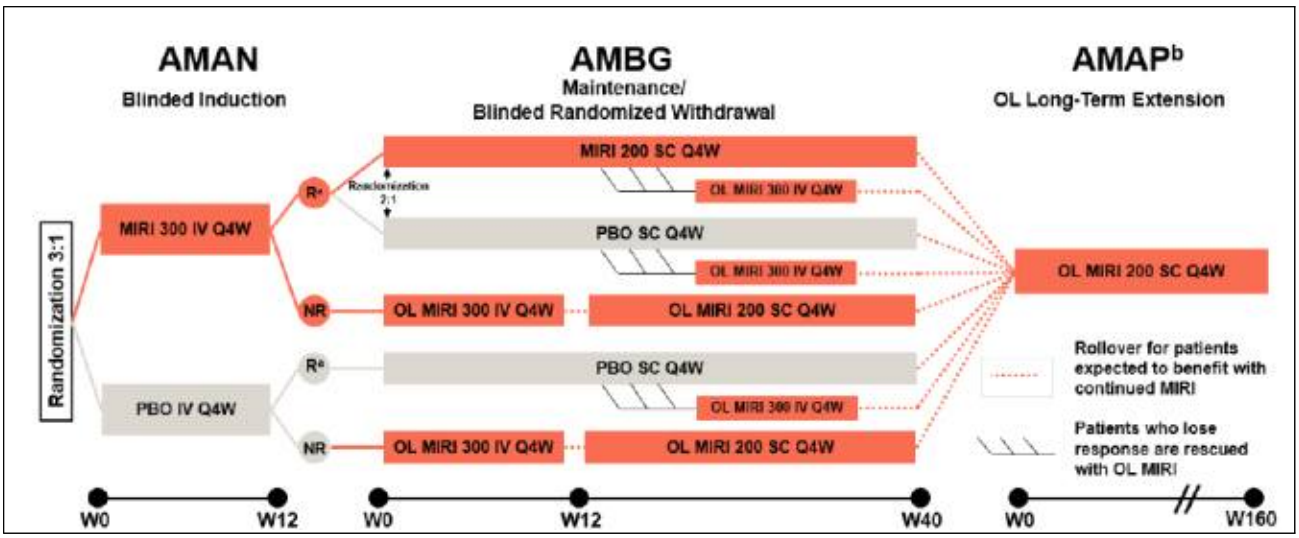
	성 대장염(UC) 환자에게서 제 12 주에 임상적 관해를 유도함에 있어서 미리키주맙이 위약보다 뛰어나다는 가설을 검정	율. 임상적 관해는 수정된 메이요 점수(MMS)에 근거하며 다음과 같이 정의된다. - 대변빈도(SF) 하위점수 = 0, 또는 베이스라인 대비 1 점 이상 감소한 경우 SF = 1 - 직장출혈(RB) 하위점수 = 0 - 내시경 하위점수(ES) = 0 또는 1(유약성은 제외)
주요 이차목적	(1-2)제 12 주에 임상적 반응을 유도함에 있어서 위약 대비 미리키주맙의 치료 유효성을 평가	제 12 주에 내시경적 관해 상태에 있는 환자의 비율(내시경적 관해는 다음과 같이 정의됨). - ES = 0 또는 1(유약성은 제외)
	(1-3)제 12 주에 내시경적 관해를 유도함에 있어서 위약 대비 미리키주맙의 치료 유효성을 평가	제 12 주에 임상적 반응 상태에 있는 환자의 비율. 임상적 반응은 MMS 에 근거하며 다음과 같이 정의된다. - MMS 가 베이스라인 대비 ≥2 점 감소 및 ≥ 30% 감소 - RB 하위점수가 베이스라인 대비 ≥1 점 감소하거나 RB 점수가 0 또는 1
	(1-4)제 4 주에 증상적 관해를 유도함에 있어서 위약 대비 미리키주맙의 치료 유효성을 평가	제 12 주에 증상적 관해 상태에 있는 환자의 비율(내시경적 관해는 다음과 같이 정의됨). - ES = 0 또는 1(유약성은 제외)
	(1-5)제 12 주에 증상적 관해를 유도함에 있어서 위약 대비 미리키주맙의 치료 유효성을 평가	제 12 주에 증상적 관해 상태에 있는 환자의 비율(증상적 관해는 다음과 같이 정의됨). - SF= 0, 또는 베이스라인 대비 ≥1 점 감소한 경우 SF = 1 - RB = 0
	(1-6)제 12 주에 생물학적 요법 실패 모집단에서 임상적 반응을 유도함에 있어서 위약 대비 미리키주맙의 치료 유효성을 평가	제 12 주에 임상적 반응 상태에 있는 생물학적 요법 실패 피험자의 비율 임상적 반응은 MMS 에 근거하며 다음과 같이 정의된다. - MMS 가 베이스라인 대비 ≥2 점 감소 및 ≥30% 감소 - RB 하위점수가 베이스라인 대비 ≥1 점 감소하거나 RB 점수가 0 또는 1
	(1-7)미리키주맙으로 임상 반응이 유도된 환자를 대상으로 제 12 주의 조직학적 관해에 대한 미리키주맙의 유효성을 위약과 비교하여 평가한다.	SAP 에 정의된 대로 제 12 주에 조직학적 관해를 보이는 환자의 비율
	(1-8)미리키주맙으로 임상 반응이 유도된 환자에서 12 주에 베이스라인부터 장 절박 증상 개선 비교	시험 SAP 에 정의된 대로 제 12 주에 장운동 절박이 개선된 값

(AMBG)

	목적	평가변수
일차목적	시험 AMAN 에서 미리키주맙으로 임상 반응이 유도된 환자에서 제 40 주(연속 요법의 제 52 주)에 임상적 관해에 도달하는 데 있어서 미리키주맙이 위약에 비해 우월하다는 가설을 검정한다.	• 다음에 정의된 대로 제 40 주에 임상 관해를 보이는 환자의 비율: - 배변 빈도(SF) 하위 점수 = 0, 또는 SF = 1 및 유도 베이스라인 대비 ≥1 점 감소, 및 - 직장 출혈(RB) 하위 점수 = 0, 및 - 내시경 하위 점수(ES) = 0 또는 1(점막유약성 제외).
주요 이차목적	미리키주맙으로 임상적 관해가 유도된 환자에서 제 40 주(연속 요법의 제 52 주)에 임상적 관해를 유지하는 데 있어서 미리키주맙의 유효성을 위약과 비교하여 평가한다.	시험 AMAN 에서 제 12 주에 임상적 관해(즉, 오래 지속되는 임상적 관해)인 환자 중 제 40 주에 임상적 관해를 보인 환자의 비율. 임상적 관해는 다음과 같이 정의된다: - SF 하위 점수 = 0 또는 SF = 1 및 유도 베이스라인 대비 ≥1 점 감소, 및 - RB 하위 점수 = 0, 및 - ES 하위 점수 = 0 또는 1(점막유약성 제외).
	미리키주맙으로 임상 반응이 유도된 환자에서 제 40 주에 내시경적 관해에 도달하는 데 있어서 미리키주맙의 유효성을 위약과 비교하여 평가한다.	다음에 정의된 대로 제 40 주에 내시경적 관해를 보인 환자의 비율: - ES = 0 또는 1(점막유약성 제외)
	미리키주맙으로 임상 반응이 유도되었고 유도 베이스라인에서 코르티코스테로이드를 투여받은 환자에서 수술 없이 무-코르티코스테로이드 관해에 도달하는 데 있어서 미리키주맙의 유효성을 위약과 비교하여 평가한다.	다음에 정의된 대로 제 40 주에 수술 없이 도달한 무-코르티코스테로이드 관해: - 제 40 주의 임상적 관해, 및 - 제 28 주의 증상적 관해, 및 - 제 40 주 전 ≥12 주 동안 코르티코스테로이드 미사용
	미리키주맙으로 임상 반응이 유도된 환자를 대상으로 제 40 주의 조직학적 관해에 대한 미리키주맙의 유효성을 위약과 비교하여 평가한다.	SAP 에 정의된 대로 제 40 주에 조직학적 관해를 보이는 환자의 비율
	미리키주맙으로 임상 반응 및 증상성 관해가 유도된 환자를 대상으로 증상성 관해의 안정적인 유지에 대한 미리키주맙의 유효성을 위약과 비교하여 평가한다.	시험 AMAN 의 제 12 주에 증상성 관해*를 보이는 환자 중 제 4 주~제 36 주의 방문 9 건 중 - 최소 7 건에서 증상성 관해를 보이며 제 40 주에 증상성 관해를 보이는 것으로 정의되는 증상성 관해를 보이는 환자의 비율. * 증상성 관해는 다음과 같이 정의된다: o SF = 0, 또는 SF = 1 및 유도 베이스라인 대비 ≥1 점 감소 o RB = 0
	미리키주맙으로 임상 반응이 유도된 환	시험 SAP 에 정의된 대로 제 40 주에 장운동 절

	자에서 40 주에 베이스라인부터 장 절박 증상 개선 비교	박이 개선된 값
	미리키주맙으로 임상 반응이 유도된 환자에서 제 40 주에 장 운동 절박 개선에 대한 미리키주맙의 유효성을 위약과 비교하여 평가한다.	시험 SAP 에 정의(NRS 0 또는 1)된 대로 제 40 주에 장운동 절박이 개선된 환자비율

6.5.2.2. 시험디자인



(AMAN)

12주 유도 기간 동안 위약 대비 미리키주맙의 유효성 및 유효성을 평가하기 위해 설계된 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 위약 대조 임상시험이다.

이 시험의 모집단에는 UC 치료를 위한 코르티코스테로이드 또는 면역조절제 요법에 대해 불충분한 반응, 반응 손실, 불내성을 보인 중등도 내지 중증의 활성도 UC 환자(본 임상시험계획서에서는 “종래 요법 실패“라고 명칭) 및 UC 치료를 위한 생물학적 요법에 대해 불충분한 반응, 반응 손실, 불내성을 보인 중등도 내지 중증의 활성도 UC 환자(본 임상시험계획서에서는 “생물학적 요법 실패“라고 명칭)가 포함된다.

1) 2개의 요법군 즉 IV Q4W 의 300mg 미리키주맙 요법군과 위약 요법군에 3:1 의 비율로 무작위 배정되었음.

2) 제12주까지 AMAN 시험을 완료한 환자는 AMAN 시험 내에서 요법 후 추적관찰을 완료하거나 유지 요법 시험인 AMBG 시험에 참여할 자격이 된다. 제12주의 평가 전에 치료를 중단한 환자 또는 유지 요법 시험인 AMBG 시험에 참여할 수 없거나 참여할 의지가 없는 환자는 마지막 방문 후에 요법 후 추적 관찰 16주를 완료함.

(AMBG)

요법군 및 요법 기간: (근거는 검토서 ‘⑭투여방법 및 투약기간’ 참조)

1) 시험 AMAN 동안 눈가림된 미리키주맙 요법에 대해 임상 반응을 달성한 환자는 눈가림된 200 mg 미리키주맙 Q4W SC 또는 눈가림된 위약에 2:1 로 무작위배정

2) 유도 시험에서 눈가림된 위약에 반응을 보인 환자는 시험 AMBG 에서 눈가림된 위약을 계속 유지하게 된다.

☞ 이러한 환자가 반응을 상실하는 경우 300 mg 미리키주맙 Q4W 정맥주사(IV)를 사용한 공개 임상 구제 요법을 3 회 투여

3) 시험 AMAN 동안 눈가림된 미리키주맙 또는 눈가림된 위약에 대해 임상 반응을 달성하지 않은 환자는 300 mg 미리키주맙 Q4W IV 를 사용한 공개 임상 연장 유도요법을 3 회 투여받는다.

4) 그런 다음 지연된 임상 반응(유도 시험 베이스라인을 사용하여 정의됨)을 달성하는 환자는 공개 임상

200 mg 미리키주맙 Q4W SC 를 투여받는다. 시험 AMBG 의 제 12 주에 임상 반응을 달성하지 않는 유도 시험 비반응자는 투여를 중단한다.

도입 기간: 1 차 방문[V1](제 0 주)은 시험 AMAN 의 V5(제 12 주) 시작 시점부터 10 일 이내에 실시해야 한다.

요법 기간: 40 주.

추적관찰 기간: 최대 16 주.

연장 기간: 해당 없음. 시험 AMBG 를 완료하는 환자는 연장 임상시험 I6T-MC-AMAP 에 적합하다.

지속 투여 기간: 해당 없음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과 요약 및 결론

○ 유효성 평가변수 및 결과

AMAN 시험의 유효성 평가변수 및 결과:

· 1차 평가변수: 제12주에 임상관해를 달성한 환자의 비율.

- AMAN 시험 제12주의 증상 및 내시경 소견을 통합한 1차 평가변수인 임상관해에 대해 mirikizumab은 위약보다 통계적으로 유의하게 우수한 유효성을 입증하였다. 제12주에 임상관해를 달성한 환자 비율은 mirikizumab군에서 24.2%, 위약군에서 13.3%였다 (공통 위험 차이: 11.1%; p=0.00006).

· 주요 2차 평가변수:

- AMAN 시험의 모든 주요 2차 평가변수는 달성되었으며 환자-보고 증상의 완화 및 UC의 염증 질환 활성에 대한 임상 징후를 측정하도록 설계된 평가변수를 포함하여, 여러 유형의 평가변수에서 일관성 있고 강건한 유효성이 입증되었다.

  제12주의 대체(alternate) 임상관해 결과는 임상관해의 결과와 일치하였다.

  임상반응 (전체 AMAN 환자 및 과거 적어도 1개 이상의 생물의약품이나 JAKi 치료에 실패했던 AMAN

시험 환자) 결과, 내시경 소견의 개선, 증상 관해 (제4주와 제12주에 모두), 조직학적-내시경 점막 소견의 개선 결과 모두에 대해 mirikizumab의 유효성은 위약보다 통계적으로 유의한 것으로 입증되었다. Mirikizumab의 제3상 UC 프로그램에 등록된 환자의 베이스라인 급박감 NRS 점수의 평균(SD)은 6.2(2.2)였다. 제12주에 측정된 급박감 NRS의 베이스라인 대비, 평균(SE) 개선은 mirikizumab 투여 환자에서 2.6(0.1)이었고 이는 위약 투여 환자의 개선 (1.6 [0.1])보다 통계적으로 유의하게 더 높았다.

AMBG 시험의 유효성 평가변수 및 결과:

· 1차 평가변수: AMAN 시험 제12주에 임상반응이 유도되었던 환자 중 제40주에 임상관해를 달성한 환자의 비율

- AMAN 시험에서 mirikizumab에 대한 임상반응을 달성했던 환자의 경우, AMBG 시험 제40주 (mirikizumab 투여 제52주)에 통합적인 증상성 및 내시경 검사 1차 평가변수인 임상관해를 달성한 유효성은 위약군보다 mirikizumab 투여군에서 통계적으로 유의하게 우수하였다. 제40주 기준, 임상관해를 달성한 비율은 mirikizumab군과 위약군에서 각각 49.9%와 25.1%였다 (공통 위험 차이=23.2%; $p<0.001$).

· 주요 2차 평가변수:

- AMBG 시험의 모든 주요 2차 평가변수가 달성되어, 환자-보고한 증상의 경감과 UC 염증 질병 활성에 대한 임상적 징후를 측정하도록 설계된 평가변수를 비롯한 다수 유형의 평가변수에 대해 mirikizumab의 강건한 유효성이 입증되었다.

  제12주에 측정된 대체(alternate) 임상관해의 결과도 임상관해 결과와 일치하였다. AMAN 시험에서 mirikizumab으로 임상관해를 달성했던 환자에서의 임상관해에 관한 결과, 내시경 소견의 개선, 코르티코스테로이드 투여 없는 관해, 조직학적-내시경 점막 소견의 개선+호중구 부재 등 모든 결과에 있어서, mirikizumab은 위약에 비해 통계적으로 유의한 유효성을 증명하였다. AMBG 시험의 mITT 집단 중 AMAN 시험에서 mirikizumab에 대한 임상반응을 달성했던 환자들의 경우, 평균(SD) 베이스라인 (AMAN 시험 제0주) 급박감 NRS 점수는 6.1(2.1)점이었다. AMBG 시험 제40주 (mirikizumab 투여 52주 후) 기준, mirikizumab 투여 환자의 급박감 NRS 개선은 평균(SE) 3.8(0.14)이었고 위약 투여 환자 (2.7 [0.20])에 비해 유의하게 더 컸다. 이와 마찬가지로, AMAN 시험의 베이스라인에 급박감 NRS가 3점 이상이었던 환자의 경우, mirikizumab 투여 환자 중 42.9%는 AMBG 시험 제40주의 급박감 NRS가 0점 또는 1점으로 유지되거나 달성된 것으로 확인되었는데 이 비율은 위약군 (25.0%)보다 유의하게 높았다.

Table 2.7.3.9. Results of Primary and Major Secondary Endpoints Modified Intent-to-Treat Population Study I6T-MC-AMAN

	PBO IV Q4W (N = 294)	Miri 300 mg IV Q4W (N = 868)	P-value
Clinical Remission at Week 12 (Primary Endpoint)[a]			
Response, n (%)	39 (13.3)	210 (24.2)	
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	11.1 (3.2, 19.1)		.00006
Alternate Clinical Remission at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[c]			
Response, n (%)	43 (14.6)	222 (25.6)	
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	11.1 (3.0, 19.3)		.00007
Clinical Response at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[d]			
Response, n (%)	124 (42.2)	551 (63.5)	
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	21.4 (10.8, 32.0)		<.00001
Endoscopic Improvement at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[e]			
Response, n (%)	62 (21.1)	315 (36.3)	
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	15.4 (6.3, 24.5)		<.00001
Symptomatic Remission at Week 4 (Major Secondary Endpoint)[f]			
Response, n (%)	38 (12.9)	189 (21.8)	
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	9.2 (1.4, 16.9)		.00064
Symptomatic Remission at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[f]			
Response, n (%)	82 (27.9)	395 (45.5)	
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	17.5 (7.5, 27.6)		<.00001
Clinical Response at Week 12 in Patients Who Failed Biologic or JAKi Therapy for UC (Major Secondary Endpoint)[d]			
Response, n/N (%)	35/118 (29.7)	197/361 (54.6)	
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	25.0 (9.0, 41.1)		<.00001
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[g]			
Response, n (%)	41 (13.9)	235 (27.1)	
Common Risk Difference (99.875% CI)[b]	13.4 (5.5, 21.4)		<.00001
Bowel Urgency Severity at Week 12 (Major Secondary Endpoint)[h]			
LSM Change from Baseline (SE)	-1.63 (0.141)	-2.59 (0.083)	
LSM Difference (99.875% CI)	-0.95 (-1.47, -0.44)		<.00001

Table 2.7.3.17. Results of Primary and Major Secondary Endpoints Modified Intent-to-Treat Population – Mirikizumab Induction Responders Study I6T-MC-AMBG

	PBO SC Q4W (N = 179)	Miri 200 mg SC Q4W (N = 365)	P-value
Clinical Remission at (Primary Endpoint) Week 40 in Patients who had achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Primary Endpoint)[a]			
Response, n (%)	45 (25.1)	182 (49.9)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	23.2 (15.2, 31.2)		<.001
Alternate Clinical Remission at Week 40 in Patients who had achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)[c]			
Response, n (%)	47 (26.3)	189 (51.8)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	24.1 (16.0, 32.2)		<.001
Clinical Remission at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Remission with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)[a]			
Response, n/N (%)	24/65 (36.9)	91/143 (63.6)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	24.8 (10.4, 39.2)		<.001
Endoscopic Improvement at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)[d]			
Response, n (%)	52 (29.1)	214 (58.6)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	28.5 (20.2, 36.8)		<.001
Corticosteroid-Free Remission Without Surgery at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)[e]			
Response, n (%)	39 (21.8)	164 (44.9)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	21.3 (13.5, 29.1)		<.001
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement plus Absence of Neutrophils at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)[f]			
Response, n (%)	39 (21.8)	158 (43.3)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	19.9 (12.1, 27.6)		<.001
Bowel Urgency Severity at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN (Major Secondary Endpoint)[g]			
LSM Change from Baseline (SE)	-2.74 (0.202)	-3.80 (0.139)	
LSM Difference (95% CI)	-1.06 (-1.51, -0.61)		<.001
Urgency NRS 0 or 1 at Week 40 in Patients who had Achieved Clinical Response with mirikizumab in Study AMAN and an Urgency NRS ≥ 3 at Study AMAN Baseline (Major Secondary Endpoint)			
Response, n/N (%)	43/172 (25.0)	144/336 (42.9)	
Common Risk Difference (95% CI)[b]	18.1 (9.8, 26.4)		<.001

6.5.8. 안전성 결과 요약 및 결론

○ 안전성 평가변수 및 결과

안전성 통합 분석군(세트) 결과

- 위약 대조 안전성 분석 세트

미리키주맙의 안전성은 주로 2개의 위약 대조 안전성 분석 셋트를 이용하여 평가되었으며, Table 2.5.5.1에 간략히 요약하였다.

위약 대조 안전성 분석 셋트는 의학적 판단과 함께 약물유해반응(ADR) 판정에 필요한 2가지 요소인 미리키주맙과 위약 간 불균형에 대한 근거의 강도와 효과의 크기를 평가하기 위해 만들어졌다.

표 2.5.5. 1. 위약 대조 안전성 분석 세트

Analysis Set	Treatment Period	Purpose	Studies	Miri Dose Administered
UC Induction Placebo-Controlled Analysis Set	Induction Period of Study AMAN	Designed to evaluate 300 mg mirikizumab IV Q4W compared with placebo over a 12-week induction period	Study AMAN	300 mg Q4W IV
UC Maintenance Mirikizumab Responder Placebo-Controlled Analysis Set	Maintenance Period of Study AMBGa	Designed to assess the safety of maintenance dosing (Weeks 0 to 40 of study, Weeks 12 to 52 of continuous mirikizumab treatment) in patients who were responders to mirikizumab in the induction period	Study AMBG	200 mg Q4W SC

Abbreviations: IV = intravenous; Miri = mirikizumab; Q4W = every 4 weeks; SC = subcutaneous; UC = ulcerative colitis.

a Represented as Weeks 12-52 of mirikizumab treatment. Patients are censored at first dose of Loss of Response rescue dosing.

- 노출 범위

미리키주맙은 UC, CD 및 건선 환자에 대한 임상시험에서 투여되었다. 완료되었거나 공개 투여 디자인 임상시험에 참여한 환자들은 이번 신청을 뒷받침하는 전체 안전성 데이터베이스에 포함되었다.

2021년 12월 6일 마감일 기준으로 전체 안전성 데이터베이스는 미리키주맙에 노출된 다음 환자 3798명을 포함한다.

- 1442명의 UC 환자
- 2170명의 건선 환자 및
- 186명의 CD 환자.

전체 노출은 다음과 같다.

- UC 치료 요법 통합 분석 세트에서 392 patient-years

• 전체 UC 미리키주맙 통합 분석 셋트에서 2251 patient-years 및
• 전체 미리키주맙 노출 통합 분석 셋트에서 7801 patient-years.

전체 미리키주맙 노출 통합 분석 셋트는 다음을 포함한다.

• 최소 52주 이상 누적 미리키주맙 노출된 3025명

o 926명의 UC 환자 포함,

• 최소 104주의 누적 미리키주맙 노출된 2061명

o 450명의 UC 환자 포함.

UC 투여 요법 분석은 시판될 12주 유도 용법 후 최소 40주 이상 시판될 유지 용법을 받은 346명의 UC 환자를 포함한다.

전체 안전성 데이터베이스에서 미리키주맙에 대한 노출은 ICH를 준수하며, 규제 당국과의 합의와 일치한다.

- 이상반응의 개요

위약 대조 안전성 분석 세트

시험 AMAN과 시험 AMBG에서 1건 이상의 TEAE를 보고한 환자의 비율은 위약군과 미리키주맙군 간에 균형적이었다. 보고된 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등도였다.

시험 AMAN 및 AMBG의 위약군에서 미리키주맙 군 환자보다 AE로 인한 SAE 및 시험약 투여 중단을 나타낸 비율이 더 높았다.

표 2.5.5.3에 시험 AMAN에서 12주 위약 대조 유도 기간 및 시험 AMBG에서 40주 위약 대조 무작위 중단 유지 기간 동안 보고된 AE의 개요를 제시하였다.

표 2.5.5.3. 유도 시험 AMAN의 위약 대조 기간 및 유지 시험 AMBG의 무작위 중단 코호트에서 이상반응의 개요

	Study AMAN (Weeks 0-12)		Study AMBG (Weeks 12-52)	
Treatment Groups	Placebo N = 321 n (%)	Miri 300 mg IV Q4W N = 958 n (%)	Placebo N = 192 n (%)	Miri 200 mg SC Q4W N = 389 n (%)
TEAE	148 (46.1)	426 (44.5)	132 (68.8)	251 (64.5)
Mild	78 (24.3)	262 (27.3)	71 (37.0)	148 (38.0)
Moderate	47 (14.6)	143 (14.9)	49 (25.5)	87 (22.4)
Severe	23 (7.2)	21 (2.2)	12 (6.3)	16 (4.1)
Death	0	0	1 (0.5)	0 (0)
SAE	17 (5.3)	27 (2.8)	15 (7.8)	13 (3.3)
Discontinuation due to AE	23 (7.2)	15 (1.6)	16 (8.3)	6 (1.5)

Abbreviations: AE = adverse event; IV = intravenous; Miri = mirikizumab; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specific category; Q4W = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; SC = subcutaneous TEAE = treatment-emergent adverse event.

감염 및 기생충 감염 신체 계통기관(SOC)은 보고된 이상 반응이 가장 많았으며, 위약 및 미리키주맙 투여군에서 빈도는 다음과 같다.

- 시험 AMAN, 위약 (14.0%) 및 미리키주맙 (15.1%)
- 시험 AMBG, 위약 (22.9%) 및 미리키주맙 (23.9%)

- 투여 후 발생한 흔한 이상반응

AMAN 시험의 안전성 평가결과:

Table AMAN.1.1. Overview of Adverse Events of Special Interest (Induction Period – Safety Population)

AESI	Placebo IV Q4W N = 321 n (%)	Miri 300 mg IV Q4W N = 958 n (%)
Narrow scope TEAE (Hepatic Safety)	5 (1.6)	15 (1.6)
All Infections	45 (14.0)	145 (15.1)
Immediate Hypersensitivity (within 24 hours of administration)	1 (0.3)	10 (1.0)
Non-immediate Hypersensitivity (SMQ Narrow Term)	7 (2.2)	24 (2.5)
Infusion Site Reactions (HLT)	1 (0.3)	4 (0.4)
Cerebro-cardiovascular	2 (0.6)	1 (0.1)
MACE	0	0
Malignancies	0	2 (0.2)
Depression (excluding suicide and self-injury)	2 (0.6)	4 (0.4)
Suicide/self-injury	0	0

Abbreviations: AESI = adverse events of special interest; HLT = high level term; IV = intravenous; MACE = major adverse cardiovascular events; Miri = mirikizumab; n = number of patients within each specific category; N = number of patients in the Safety Population; Q4W = every 4 weeks; SMQ = Standardized MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event.

UC 유도 위약 대조 분석 세트에 보고된 흔한 TEAE의 요약 및 시험대상자 수준 자료의 철저한 검토를 근거로, 미리키주맙 투여군에서 위약군에 비해 두통, URTI(상기도 감염) 및 피로를 포함한 TEAE가 더 자주 보고되었기 때문에 추가 평가를 위해 구분하였다. 위약과 비교하여 미리키주맙 투여군에서 더 자주 보고된 기타 흔한 TEAE에 대한 검토 결과, 이상반응 발생까지의 시간, 빈도, 중증도 또는 패턴을 포함하여(이에 국한되지 않음) 임상적으로 의미 있는 차이를 나타내지 않았다.

두통은 미리키주맙 투여군에서 위약군에 비해 더 자주 보고되었다. 모든 두통 사례는 경증 또는 중등도였다. 중대한 것으로 보고되거나 임상시험용 의약품 투여 중단으로 이어진 사례는 없었다. 발병까지의

시간, 이상반응 지속 기간 또는 공통된 기저 병인의 패턴은 관찰되지 않았다.
URTI는 위약에 비해 미리키주맙 투여군에서 더 자주 보고되었다. 대부분의 URTI는 경도의 이상반응으로 보고되었다. URTI는 중대하거나 임상시험용 의약품 투여 중단으로 이어지지 않았다.
피로는 위약에 비해 미리키주맙 투여군에서 더 자주 보고되었다. 피로를 보고한 미리키주맙 투여 시험 대상자의 대다수는 시험 AMAN 종료 시 투여에 무반응이었다. 대부분의 피로 사례는 경도로 보고되었다. 한 시험대상자는 시험약의 첫 번째 주입 후 몇 시간 후에 안면 부종과 홍반이 발생한 후 중증 피로 TEAE를 보고하였다. 피로 사례는 중대한 것으로 보고되거나 임상시험용 의약품 투여 중단을 초래하지 않았다.
빈혈, 궤양성 대장염, 철 결핍성 빈혈은 미리키주맙 투여군에 비해 위약군에서 더 빈번하게 보고되었다. 이러한 관찰된 불균형은 위약군에서 UC 개선의 부족을 임상적으로 나타낸다.

시험 AMBG의 40주 위약 대조 유지 기간 동안 노출 기간이 길어질수록 일부 사건의 빈도가 증가했으며 새로운 사례들이 확인되었다. 위약군에서 궤양성 대장염에 대한 보고는 빈도가 매우 흔함(>10%)으로 증가한 유일한 사례였다.
2개의 위약 대조 분석 세트에서 위약군과 비교한 미리키주맙의 빈도 차이와 수치적 불균형은 상기도 감염, 두통, 발진 및 주사 부위 반응에서 확인되었다. 이러한 사례들은 미리키주맙 투여와 인과적으로 연관되어 있을 가능성이 있으며, 미리키주맙의 ADR로 제안되었다.

- 사망 및 기타 중대한 이상반응

미리키주맙 UC 임상 프로그램에 등록된 환자들에서 5명의 사망이 보고되었다. 이러한 사망 중,

- 시험 AMBG의 유지 기간 동안 위약군에서 1건이 보고되었다.
  - o 마지막 미리키주맙 투여 후 171일에 발생한 COVID 19 감염으로 인함.
- 시험 AMAN(치료 중단)의 추적 기간 동안 미리키주맙 투여 환자에서 2건이 보고되었다.
  - o 마지막 미리키주맙 투여 후 117일에 발생한 심장돌연사 1건과
  - o 마지막 미리키주맙 투여 후 147일에 발생한 파종성 혈관내 응고로 인한 사망 1건
- 시험 AMAP 동안 미리키주맙 투여 환자에서 1건이 보고됨.
  - o 마지막 미리키주맙 투여 후 26일에 발생한 코로나19 폐렴으로 인한 사망
- 시험 AMBG(치료 중단) 중단 후 미리키주맙 투여 환자에서 1명의 추가 사망이 보고되었다.
  - o 마지막 미리키주맙 투여 후 약 173일 후에 발생한 COVID-19 감염으로 인한 사망.

* Lilly 또는 시험자는 UC 프로그램의 사망 중 누구도 미리키주맙과 관련된 것으로 간주하지 않았다.

- 중대한 이상반응

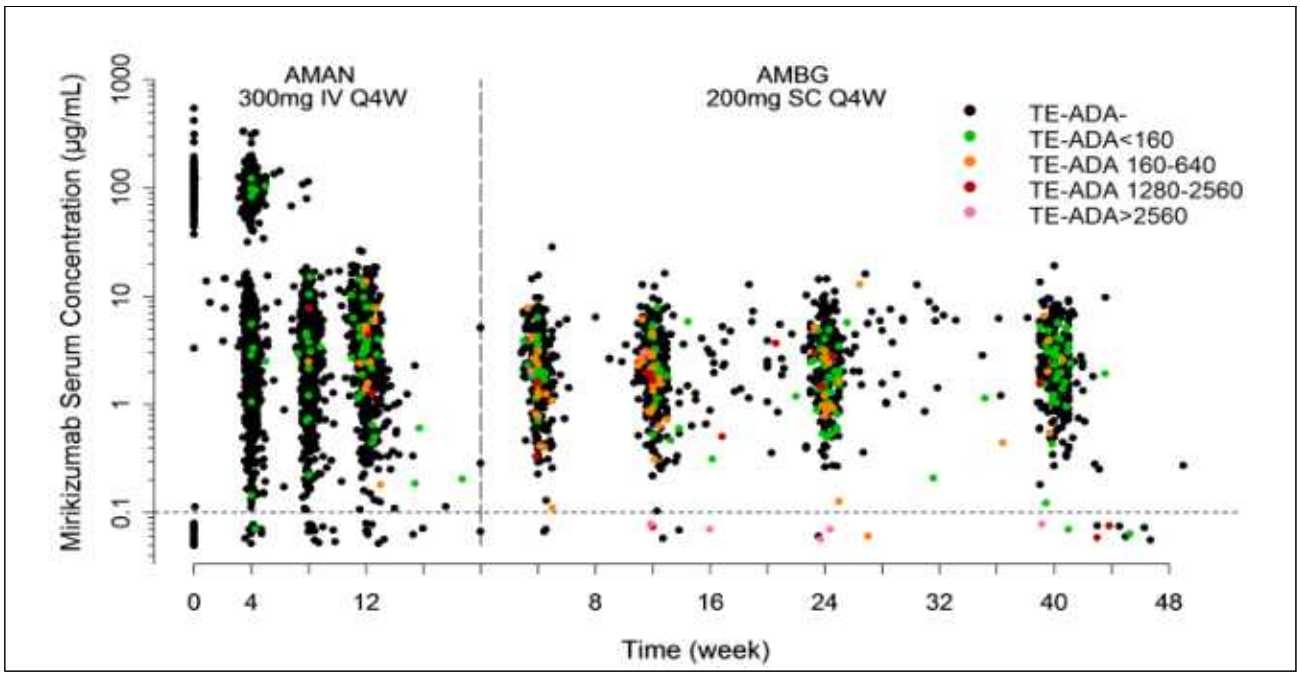
시험 AMAN에서 유도 투여 12주 동안, SAE는 미리키주맙 투여군(2.8%)보다 위약군(5.3%)에서 더 높은 빈도로 보고되었다. 궤양성 대장염의 SAE는 미리키주맙 군(0.8%)보다 위약군(3.1%)에서 더 자주 보고되었다. 유도 기간 동안 최소 2명의 환자가 보고한 유일한 다른 SAE는 폐렴이었는데, 이는 2명의 미리키주맙 투여 환자(0.2%)에서 보고되었고 위약 환자에서는 보고되지 않았다.
시험 AMBG의 위약군에서(7.8%) 미리키주맙 투여군에 비해(3.3%)보다 SAE를 보고한 비율이 더 높았다. 궤양성 대장염은 2명 이상의 환자에서 보고된 유일한 SAE였는데, 위약군에서는 환자의 3.4%에서 발생했

으며 미리키주맙군에서는 환자가 없었다. 미리키주맙군에서 2명 이상의 환자에서 보고된 단일 사건 유형은 없었다.

- 이상반응으로 인한 중단
시험 AMAN에서 유도 투여 12주간, AE로 인한 시험약 투여 중단은 위약군의 환자의 7.2%에서 보고된 반면, 미리키주맙 군에서는 1.6%에서 보고되었다. 궤양성 대장염은 위약(5.9%) 및 미리키주맙(0.5%) 투여군 모두에서 시험약 투여 중단으로 이어진 가장 흔하게 보고된 AE였다.
시험 AMBG에서도 유사한 결과가 관찰되었으며, 이 시험에서 시험약 투여 중단으로 이어진 AE는 미리키주맙 투여군(1.5%)보다 위약군(8.3%)에서 더 높은 빈도로 보고되었다. 궤양성 대장염은 시험 AMBG에서 위약(5.7%) 및 미리키주맙(0.5%) 투여군에서 시험약 투여 중단의 이유로 가장 흔하게 보고된 AE였다.

6.5.8.1. 면역원성 결과

○ PK에 미치는 영향
미리키주맙의 PK에 대한 면역원성의 영향을 평가하기 위해, UC 치료 요법 통합 분석 세트가 사용됨. 데이터는 연구 AMAN에서의 유도 기간 동안 0주째부터 12주째까지, 연구 AMBG에서의 유지 치료 기간에 대해서는 40주째까지(전체적으로 52주째)까지 요약함. 유지 3상 연구 AMBG에서의 데이터 평가는 AMBG 연구에서 미리키주맙 200mg SC Q4W로 재무작위 배정된 AMAN 미리키주맙 유도 반응자에 초점을 맞췄다. 면역원성 최대 역가와 미리키주맙 농도 사이의 관계는 각각 유도 및 유지 3상 연구 AMAN 및 AMBG에서 관찰된 미리키주맙 트로프 농도와 면역원성 데이터를 사용하여 그래픽으로 조사되었고 아래 그림 ISI.8.1은 연구 AMAN 및 AMBG에서 IV 및 SC 투여 중 시간 경과에 따라 관찰된 농도의 산점도를 보여주며, ADA 양성 샘플은 IV 또는 SC 치료 기간 동안 개발된 최대 역가를 기반으로 그룹화 및 식별될 수 있다.
TE ADA 양성인 대부분의 환자는 TE ADA 음성 환자와 일치하는 미리키주맙 노출을 보였으나, 역가가 1:160 이상인 10명의 환자에서 미리키주맙 농도가 낮아짐을 확인하였다. 또한, 면역원성의 영향(TE ADA 양성 상태)은 연구 AMAN 및 AMBG(3상 PopPK/PD 분석)에서 미리키주맙 노출과 효능 사이의 관계를 평가하는 모델에서 공변량으로 테스트 되었을 때, 이들 모델은 면역원성이 미리키주맙 치료 효과 파라미터에 유의한 영향을 미치지 않는다는 것을 발견했다.
결론적으로, UC 참가자에서 대부분의 혈청 농도는 TE ADA가 검출되지 않았고, 집단 PK 분석에 기초하여, TE ADA의 존재는 일반적으로 미리키주맙 PK에 유의한 영향을 미치지 않았다.



○ 유효성에 미치는 영향

AMBG시험에서 항-약물 항체(ADA)가 유효성에 미칠 잠재적 영향을 측정하기 위해 ‘UC 치료법에 관한 포괄적 면역원성 및 유효성 분석세트(UC Treatment Regimen Integrated Immunogenicity and Efficacy Analysis Set)’를 이용하였다. 이 분석 세트는 mirikizumab의 허가 신청 적응증 환자인 mITT 집단 중 TE-ADA(투여 후 발현 항약물 항체)-평가 가능한 환자로 구성되었다. 즉, 유도 AMAN 시험에서 mirikizumab 300 mg Q4W 정맥투여 유도요법에 반응을 달성하여 유지 AMBG 시험의 mirikizumab 200 mg Q4W 피하투여 유지요법에 무작위 배정된 환자로 구성되었다.

TE ADA가 유효성에 미치는 영향을 분석하기 위해 이용된 356명의 환자 중 24.4%는 TE-ADA 양성이었다. 이 양성 환자 중 다수(63.2%)는 1:160 미만의 역가를 보고하였다.

임상관해, 내시경 소견의 개선, 임상반응 평가변수로 측정한 결과, 유효성 경과를 달성한 환자 비율은 TE ADA 음성 환자보다 양성 환자에서 수적으로 더 높았다. 그러나 ADA 역가가 증가함에 따라 TE ADA 양성 환자 중 유효성 경과를 달성한 환자 비율은 TE ADA 음성 환자보다 수적으로 낮아졌다. TE ADA 역가가 1:160 이상인 양성 환자의 경우, AMBG 시험 제40주에 임상관해를 달성한 비율(37.5%)은 TE ADA 역가가 낮은 양성 환자 및 TE ADA 음성 환자 (51.2%)보다 임상적으로 의미 있게 낮았다.

○ 안전성에 미치는 영향

3상 시험에서 면역원성이 안전성에 미치는 영향

전반적으로, TE ADA 양성 환자와 비교하여 TE ADA 양성 환자에서 과민증, 주사 부위 및 주입 부위 반응의 빈도에서 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았음.

UC 치료 요법 통합 분석 세트

UC 치료 요법 통합 분석 세트의 모든 좁고 넓은 검색어를 사용하여 과민 반응의 빈도는 TE ADA 음성 환자와 TE ADA 양성 환자 사이에서 유사했다 (각각 15.2 % 및 15.9 %). 좁은 검색어만을 사용하여 TE

ADA 양성 환자(각각 11.0% 및 5.7%)에 비해 TE ADA 음성 환자에서 과민 반응이 더 자주 보고되었다. 적어도 1 주입 부위 반응을 갖는 환자의 빈도는 TE ADA 음성 환자와 TE ADA 양성 환자 사이에서 유사했다 (각각 0.3 % 및 0 %)(표 App.2.11).

UC 면역원성 미리키주맙 노출 통합 분석 세트
UC 면역원성 미리키주맙 노출 통합 분석 세트에서 협소 및 광역 검색어를 모두 사용하여, 과민 반응의 빈도 및 적어도 1개의 주입 부위 반응 HLT TEAE를 갖는 환자는 TE ADA 음성 환자와 TE ADA 양성 환자 간에 유사하였다(각각 9.1% 및 9.5%, 표 App.2.13; 및 0.6% 및 1.0%, 표 App.2.14).
적어도 1 개의 TEAE 주사 부위 반응 HLT TEAE를 갖는 TE ADA 양성 환자의 빈도는 TE ADA 음성 환자의 7.6 %에 비해 9.4 %였으며, 이 차이는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 국내 가교시험은 수행되지 않았으나, 핵심 임상시험 내 포함된 한국인 자료를 추출하여 전체 모임상 결과와 비교 분석한 결과를 제출하였다.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

General Characteristics	Mirikizumab	Likelihood for Ethnic Sensitivity
Non-linear pharmacokinetics	No	Low
A steep pharmacodynamic (effect-concentration) curve for both efficacy and safety in the range of the recommended dosage and dose regimen	No	Low
A narrow therapeutic dose range	No	Low
Highly metabolized, especially through a single pathway, thereby increasing the potential for drug-drug interaction	Unknown	Low
Metabolism by enzymes known to show genetic polymorphism	No	Low
Administration as a prodrug, with the potential for ethnically variable enzymatic conversion	No	Low
Low bioavailability, thus more susceptible to dietary absorption effects	No	Low
High likelihood of use in a setting of multiple comedications	Yes	Low
High likelihood of inappropriate use (for example, analgesics and tranquilizers)	No	Low
Low protein binding	No	Low

High possibilities of drug interactions (for example, drugdrug, drug-diet, and drug-disease)	No	Low
Non-systemic mode of action	No	Low

6.6.3. 가교자료평가

1) 약동학적 자료

3건의 임상시험을 통해 UC 환자에서 미리키주맙의 PK를 평가하였다:

- 제2상 시험, I6T-MC-AMAC(AMAC)
- 제3상 유도 시험, AMAN,
- 제3상 유지 시험, AMBG,

표 4.2에 자세히 제시된 것처럼, 제2상 및 제3상 자료세트에 대해 집단 PK 분석을 실시하였다.

Table 4.2 Summary of PK and PD Analyses for the Cross-Study Comparisons for Mirikizumab

Analysis Population Number of Patients Studies Included

Analysis	**Population**	**Number of Patients**	**Studies Included**
Phase 2 popPK and popPK/PD Analysis	UC	233 for PK 249 for PD	AMAC
Phase 3 popPK and popPK/PD Analysis (Primary)	UC	1129 for PK 1156 for PD	AMAN and AMBG

제3상의 일차 분석에서, 검정에 이용된 인종 및 민족에는 아래 항목이 포함되었다.

- 백인(74.7%), 아시아인(22.2%), 아프리카계(1.06%), 히스패닉(3.81%),아메리카 원주민(0.974%),기타(1.06%).

제2상 또는 제3상 집단 PK 분석에서 검정된 바에 따르면 민족과 인종은 임상적으로 유의한 공변량으로 확인되지 않았다.

민족군 간의 노출 비교

결론적으로, 한국 환자에서 미리키주맙의 혈청 농도는 동아시아 및 기타 지리적 위치의 환자들과 비슷하여 집단 간에 PK의 민족적 차이가 없음을 시사하였다.

체중은 인종군 간에 매우 비슷하였고, 다른 군들과 비교하여 동아시아인군에서 약간 더 낮았다.

전체적으로, 이러한 PK 분석 및 지리적 설명이 시사하는 바는 다음과 같다.

- PK는 한국인 환자 또는 아시아인 환자와 비한국인 또는 비아시아인 환자 간에 비슷하고,
- 비아시아인 환자에 비해 한국인/아시아인(중국인 및 일본인)의 PK에서 주목할 만한 민족적 차이는 없고,
- 이론적으로 예상되는 바에 부합하며 미리키주맙은 PK 특성에 있어서 민족적 감수성을 나타내지 않는다.

2) 유효성 결과

AMAN 시험

AMAN 시험에 등록된 전체 환자 집단은 중등증 내지 중증의 활동성 UC 환자를 대변한다.

적은 수 때문에 한국인 환자에서의 치료 비교에는 한계가 있지만, 동아시아인군에서는 전체 집단과 비교하여 미리키주맙의 일관된 반응이 확인되었다.

AMBG 시험

본 항목에서는 AMAN 시험 동안 미리키주맙에 대해 임상적 유도 반응자에 해당하였고 AMBG 시험에서 무작위로 배정되어 미리키주맙을 계속 투여 받거나 미리키주맙 투여를 중단하고 위약에 무작위로 배정된 환자들에 대해 40주 유효성 결과를 제시한다.

미리키주맙 투여 시의 치료 효과는 AMBG 시험의 동아시아인 환자와 전체 국제 코호트 집단에서 대체로 일관성이 있었으며, 두 집단 모두 한국인 환자(n = 8)와 비교하여 표본 크기가 더 컸다. 한국인 집단의 수가 적어서 확증적인 결론을 내릴 수는 없지만, 미리키주맙은 동아시아인 및 전체 집단과 비교하여 비슷하거나 더 큰 반응을 나타내었다.

결론적으로 전체 국제 집단에서, AMAN 및 AMBG 시험은 일차 목적 및 주요 이차 목적을 충족하였다. 생물학적 제제 및 JAKi 요법을 받은 적이 없는 환자와 1가지 이상의 생물학적 제제 또는 JAKi 요법에 실패한 환자 양측에서 위약과 비교하여 미리키주맙의 우월한 유효성이 입증되었다.

AMAN 및 AMBG 시험의 표본 크기는 특정 하위군이 아닌 전체 집단에서 적절한 검정력으로 가설 검정을 할 수 있도록 선택된 것이었다. 한국인 집단과 전체 국제 코호트 집단 간에 일부 반응 결과의 변동성이 있었던 것은 한국인 환자의 표본 크기가 작았기 때문일 수 있으며 민족적 차이인 것으로 사료되지 않는다. AMAN 및 AMBG 시험에서 미리키주맙에 배정된 한국인 환자들은 미리키주맙 투여로부터 유익성을 얻는 것으로 보였다.

AMAN 시험에서, 한국인 환자 11명(47.8%)이 제12주에 임상적 반응을 달성하였고 이러한 유도 반응자 중 5명(62.5%)이 AMBG 시험에서 제40주에 임상적 관해 및 내시경적 관해를 달성하였다. AMBG 시험에서, 유도 반응자에 해당하였고 베이스라인 시에 배변 절박 수치 등급 척도(Urgency numeric rating scale) 3이상이었던 한국인 환자 중 5명(71.4%)에서 배변 절박이 해결되거나 거의 해결되었다(배변 절박 수치 등급 척도 점수 0 또는 1로 정의).

3) 안전성 결과

한국인 하위군에서, AMAN 시험 환자 28명 모두와 AMBG 시험 환자 11명에 대해 안전성 분석을 실시하였다.

AMBG 시험에 대해 제시된 안전성 자료는 AMBG 시험에 선행된 AMAN 시험에서 제12주에 미리키주맙에 대한 유도 반응자였고 위약(미리키주맙 중단) 또는 미리키주맙에 다시 무작위배정된 환자들을 기술한 것이다.

면역원성은 한국인 환자를 포함한 동아시아인 집단에 대해 평가되었다. TE ADA가 있는 환자의 비율은 동아시아 국가 및 전체 집단에 비해 동아시아 국가에서 더 높았고, TE ADA가 있는 환자에서의 최대 역가는 동아시아인 환자에서 더 높았다.

TE ADA가 있는 동아시아인 환자에서는 TE ADA가 없는 환자에 비해 임상적 관해가 나타난 비율이 다소 감소했으나, 역가가 더 높은 것과 임상적 관해의 비율 사이에 명백한 관련성은 없었다.

동아시아인 환자에서, TE ADA와 주사 부위 반응 또는 과민반응 사이에 일관된 관련성은 없었다.

○ 이상반응 개요

AMAN 시험에서 이상반응의 개요

Overview of Adverse Events in Study AMAN Safety Population – Induction Period

Event, n (%)	Korean Patients		East Asian Patients		Overall Patients	
	Placebo IV Q4W N = 5	Miri 300 mg IV Q4W N = 23	Placebo IV Q4W N = 42	Miri 300 mg IV Q4W N = 143	Placebo IV Q4W N = 321	Miri 300 mg IV Q4W N = 958
Patients with at least 1 TEAE	2 (40.0)	4 (17.4)	21 (50.0)	64 (44.8)	148 (46.1)	426 (44.5)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SAEs	1 (20.0)	0 (0.0)	4 (9.5)	5 (3.5)	17 (5.3)	27 (2.8)
Discontinuations from study treatment due to AE	1 (20.0)	0 (0.0)	7 (16.7)	2 (1.4)	23 (7.2)	15 (1.6)

한국인, 동아시아인, 전체 환자 집단에서 AMAN 시험의 이중 눈가림, 유도 투여 단계 동안 AE의 개요를 제시한 것이다.

유도 기간 동안 사망은 보고되지 않았다. AMAN 시험의 추적관찰 기간(비투여)에 2건의 사망이 보고되었다. 한국인 또는 동아시아인 집단에서는 이러한 사망이 없었다. 추가 상세정보는 Module 2.7.4 안전성에 대한 요약에서 확인할 수 있다.

이중 눈가림 투여 단계 동안 총 6명의 한국인 환자가 1건 이상의 TEAE를 보고했으며, 이 중

- 2명(40%)은 위약군이었고
- 4명(17.4%)은 미리키주맙군이었다.

한국인 환자에서 모든 TEAE가 경증 또는 중등증이었다.

AMBG 시험에서 이상반응의 개요

한국인, 동아시아인, 전체 환자 집단에서 AMBG 시험의 이중 눈가림, 유지 투여 단계 동안 AE의 개요를 제시한 것이다.

한국인 환자에서 시험 기간 동안 유지 기간에 보고된 사망은 없었다. 전체적으로 코로나바이러스 감염증 2019로 인한 2건의 사망이 보고되었으며, 이 중 1명은 눈가림 유지 기간에 위약에 배정되었고 두 번째 환자는 공개 유지 기간을 중단한 후에 사망하였다. 추가 상세정보는 Module 2.7.4 안전성에 대한 요약 문서에서 확인할 수 있다.

AMAN 시험에서 임상적 반응자에 해당했던 총 4명의 한국인 환자가 이중 눈가림 투여 단계 동안 1건의 TEAE를 보고했으며, 이 중

- 2명(66.7%)은 위약군이었고, 2명(25%)은 미리키주맙군이었다.

한국인 환자에서 모든 TEAE가 경증 또는 중등증의 중증도였다.

Table 7.4. Overview of Adverse Events in Study AMBG

Safety Population - Maintenance Period - Mirikizumab-Induction Responders

Event, n (%)	Korean Patients		East Asian Patients		Overall Patients	
	PBO SC Q4W	Miri 200 mg	PBO SC Q4W	Miri 200 mg	PBO SC Q4W	Miri 200 mg SC

	N = 3	SC Q4W N = 8	N = 32	SC Q4W N = 60	N = 192	Q4W N = 389
Patients with at least 1 TEAE	2 (66.7)	2 (25.0)	27 (84.4)	49 (81.7)	132 (68.8)	251 (64.5)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
SAEs	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (9.4)	3 (5.0)	15 (7.8)	13 (3.3)
Discontinuations from study treatment due to AE	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.5)	2 (3.3)	16 (8.3)	6 (1.5)

결론적으로 변형된 치료 의향 환자 전체에 대한 결과와 대체로 비슷하였다. AMAN 시험 및 AMBG 시험의 한국인 환자로부터 보고된 모든 TEAE는 단일 사건이었다. 결과에서 미리키주맙에 대해 한국인 집단에 특이적인 주목할 만한 안전성 관련 위해성은 확인되지 않았다.

AMAN 시험에서 시험 치료 중단 사유로 보고된 AE의 빈도는 미리키주맙 투여군과 비교하여 한국인 환자의 위약군에서 더 높았으며, 이는 동아시아인 및 전체 환자 하위군과 일관성이 있다. 위약군에서 중단 사유로 보고된 가장 흔한 AE는 한국인 환자(20%), 동아시아인 환자(11.9%), 전체 집단(5.9%)에서의 궤양성 대장염이었다. AMBG 시험의 경우, 어느 투여군에서도 AE로 인해 중단한 한국인 환자는 없었다.

○ 투여 후 발생한 이상반응

AMAN 시험에서 투여 후 발생한 이상반응

한국인 하위군에서, 1건 이상의 TEAE를 경험한 환자의 비율은 미리키주맙 투여군 (17.4%, n = 4)에 비해 위약군(40%, n = 2)에서 더 높았다. 미리키주맙을 투여한 한국인 환자에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 감염 및 기생충 감염 SOC(8.7%, n = 2)로 보고된 것들이었으며, 1명(4.3%)은 대상포진을 보고하였고 1명(4.3%)은 상기도 감염을 보고하였다. 미리키주맙 투여군의 한국인 환자 중 2% 이상에서 관찰된 다음 TEAE의 빈도는 모두 단일 사건(n = 1)이었다:

(빈혈, 호중구 감소증, 직장 이형성증, 비심장성 흉통, 대상포진, 상기도 감염, 결장 선종, 소양증)

한국인 환자 1명에서의 결장 선종은 환자 958명의 전체 집단에서 보고된 유일한 증례였다. 궤양성 대장염과 빈혈을 보고한 한국인 환자의 빈도는 미리키주맙 투여군과 비교하여 위약군에서 더 높았다.

AMBG 시험에서 투여 후 발생한 이상반응

한국인 하위군에서, 1건 이상의 TEAE를 경험한 환자의 빈도는 미리키주맙 투여군과 위약군 간에 비슷하였다. 미리키주맙 투여군의 한국인 환자 중 2% 이상에서 관찰된 다음 TEAE의 빈도는 모두 단일 사건(n = 1)이었다: 선천성 이누공, 망막 장애, 소화불량, 오심, 근육통, 두통

6.6.3.1. 가교평가에 대한 결론

• ICH E5 지침 부록 D에 따라, 민족적 차이가 미리키주맙의 PK 및 약력학에 영향을 줄 가능성을 평가하였다. 앞에 제시된 다양한 고려사항에 근거할 때, 미리키주맙이 전체 집단과 비교하여 한국인 환자에서 민족적 감수성을 나타낼 것으로 예상되지 않는다. 따라서 임상적 활성이 민족의 영향을 받을 가능성은 낮다. 그러므로 1가지 민족군에서 입수된 임상 자료를 다른 민족에 외삽할 수 있을 것이다.

새로운 요법들의 발전에도 불구하고, UC 환자에서 진단 후 처음 5년 내에 스테로이드가 이용될 가능성은 여전히 높다(Selinger et al. 2017). UC 환자에서는 스테로이드 의존성이 증가하였다. 코르티코스테로이드의 장기적인 이용은 염증성 장질환 환자에서 이환율 및 사망률 증가의 단일 최대 위험인자로 남아

있다(Selinger et al. 2017). 아미노살리실산, 면역조절제 또는 코르티코스테로이드에 실패하는 UC 환자에서 UC 약물에 대한 불완전한 반응이나 무반응을 극복할 다른 작용기전을 제공하는 더 많은 생물학적 제제 또는 저분자 치료 방안에 대해 충족되지 않은 유의한 의학적 요구가 존재한다. 따라서, 미리키주맙이 충족되지 않은 요구를 만족시키기 위한 새로운 중요한 치료 방안이 될 수 있을 것이라고 생각한다. 뿐만 아니라, 환자들은 미리키주맙 투여로부터 질병 조절 및 결과의 개선이라는 유익성을 얻게 될 것이다. 전체 집단에서, AMAN 및 AMBG 시험은 중등증 내지 중증의 활동성 UC 환자에서 미리키주맙 투여가 질병 활성, 증상, 삶의 질 척도의 유의한 개선을 제공했음을 입증하였다. 종합해 보면, 이러한 결과는 중등증 내지 중증의 활동성 UC가 있는 한국인 환자에서의 유도 및 유지 치료를 뒷받침하고 이러한 환자에서 미리키주맙 300 mg IV Q4W 및 미리키주맙 200 mg SC Q4W의 유효성 및 안전성이 주로 백인으로 구성된 대규모의 다국가 환자 집단에서 미리키주맙 300 mg IV Q4W 및 미리키주맙 200 mg SC Q4W의 유효성 및 안전성과 비슷하다는 것을 시사한다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 미리키주맙의 권장용량은 코카시아인 데이터에 의해 확립되었으나, 그 안전성 및 유효성은 아시아인과 한국인 대상으로 한 임상시험에서도 확인되었다.
- 약동학, 안전성 및 유효성에 있어 지역간 인종간 차이가 관찰되지 않았으며, ICH-E5 가이드라인에 따라 내인성 요인에 대해 민감하지 않음을 확인할 수 있다. 크론병에 대한 진단기준, 역학 치료 가이드라인은 한국, 아시아 및 유럽에서 차이가 없으므로 외인적 요인에도 민감하지 않다고 생각한다.
- 결론적으로, 외국 임상자료의 국내 외삽이 가능하다고 할 수 있으며, 따라서 외국에서 수행된 핵심 임상시험의 결과에 근거한 효능효과 및 용법용량은 한국인 환자에게도 적용할 수 있다고 여겨진다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 임상시험은 다수 수행되었으나, 핵심 임상시험으로 유도임상(LUCENT-1) 및 유지임상(LUCENT-2)이 수행되었으며, 중등도 내지 중증의 활동성 궤양성 대장염이 3개월 이상 지속된 환자에서의 효과를 위약대비 평가했으며, 300mg IV 투여한 유도임상에서 1차 평가변수(12주째 완전관해)는 대조약(13.3%)대비 시험약에서 달성률(24.2%)로 11.1%차이(p=0.00006)를 보였고, 주요 2차 평가변수 또한 개선율이 통계적으로 확인됨. 유도요법에 참여한 환자를 대상으로 지속한 유지요법에서 40주째 1차 평가변수인 임상적 관해 달성율은 위약군 25.1%, 시험군 49.9%로 23.2% 차이(P<0.001)를 보였고, 활동성 궤양성 대장염에 개선에 대한 다른 2차 유효성 평가결과 역시 개선율이 통계적으로 확인되었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 2023.10.26., 유럽 2023.05.26. 허가됨.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 스텔라라(우스테키누맙)과의 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국릴리(유)	허가일	2024.02.07.
제품명	옴보주20밀리그램/밀리리터(미리키주맙,유전자재조합)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.3
주성분 및 함량	1 바이알(15 밀리리터) 미리키주맙 300 밀리그램		
효능·효과	보편적인 치료제(코르티코스테로이드제 또는 면역억제제 등) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인(18세 이상)의 중등도에서 중증의 활동성 궤양성 대장염의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동	- 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 중대한 감염 - 중증 간 손상	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 임부 및 수유부를 비롯한 특수집단에 있어 미리키주맙의 안전성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동	- 첨부문서
- MACE(주요 심장 관련 이상사례), 악성 종양, 중대한 감염과	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 추가적인 의약품 감시 활동	-

기회감염, 그리고 중증 간 손상을 포함하여 빈도가 낮거나 잠복기가 긴 사건에 대한 미리키주맙의 장기적인 안전성		

* **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)**