의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.08.18.</td><td>접수번호</td><td>20230136619</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과(손발바닥 농포증) 추가 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국애브비(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">스카이리치프리필드시린지주(리산키주맙,유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">리산키주맙</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 : 용액주사제
함량 : 1 프리필드시린지(0.83mL) 중 리산키주맙 75.0 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2019.12.03. 최초허가</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">1. 판상 건선
광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선의 치료

2. 건선성 관절염
이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">1. 판상 건선
이 약은 1회 150mg (75mg을 2회 주사)을 0주, 4주, 그 이후에는 12주마다 한 번씩 피하투여한다.

2. 건선성 관절염
이 약은 1회 150mg (75mg을 2회 주사)을 0주, 4주, 그 이후에는 12주마다 한 번씩 피하투여한다.
이 약은 단독투여 또는 비생물학적 DMARDs와 병용투여할 수 있다.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2024.04.09. 변경허가(손발바닥 농포증 추가)</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">일본(PMDA) : 2019.03.26. 최초허가 /2023.05.25. 변경허가(손발바닥 농포증 추가)</td></tr>
</table>

허가부서	첨단제품허가담당관	**허가담당자**	박지혜 심사원, 이내리 연구관, 오정원 과장
심사부서	유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	**심사담당자**	(안유) 전설희 주무관, 오우용 (도희정) 연구관, 김호정 과장 (오우용 연구관, 과장 직무대리) (RMP) 안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	-	**GMP 담당자**	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 판상 건선 광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선의 치료 **2. 건선성 관절염** 이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료 **3. 손발바닥 농포증** 보편적인 치료에 반응이 불충분하거나, 또는 내약성이 없는 중등도에서 중증의 성인(18세 이상) 손발바닥 농포증의 치료

○ 용법·용량

1. 판상 건선 이 약은 1회 150mg (75mg을 2회 주사)을 0주, 4주, 그 이후에는 12주마다 한 번씩 피하투여한다. **2. 건선성 관절염** 이 약은 1회 150mg (75mg을 2회 주사)을 0주, 4주, 그 이후에는 12주마다 한 번씩 피하투여한다. 이 약은 단독투여 또는 비생물학적 DMARDs와 병용투여할 수 있다. **3. 손발바닥 농포증** 이 약은 1회 150mg (75mg을 2회 주사)를 0주, 4주, 그 이후에는 12 주마다 한 번씩 피하투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 감염

이 약은 감염의 위험을 증가시킬 수도 있다.

만성 감염이 있거나 재발성 감염 병력이 있는 환자들에서는 이 약을 처방하기 전 위험성과 유익성을 고려해야 한다. 환자들에게 임상적으로 중요한 감염의 증상이나 징후가 발생하면 의학적 조언을 구하도록 환자들을 교육해야 한다. 환자에서 이러한 감염이 발생하거나 환자가 감염에 대한 표준 치료에 반응하지 않는 경우, 이 환자를 면밀하게 모니터하고 감염이 해결될 때까지 이 약을 투여해서는 안 된다.

결핵

3상 건선 임상시험들에서, 시험 기간 동안 이 약과 적절한 결핵 예방 요법으로 병용 치료받은 잠복 결핵 시험대상자 72명 중 이 약 투여 후 평균 61주의 추적 기간 동안 활동성 결핵이 발생한 시험대상자는 없었다. 잠복 결핵 환자에서는 이 약을 시작하기 전에 항결핵 치료를 고려한다. 활동성 결핵 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

2) 예방 접종

이 약으로 치료를 시작하기 전에, 현행 접종 지침에 따라 모든 적절한 예방 접종이 완료되었는지를 고려해야 한다. 이 약은 생백신과 함께 사용해서는 안 된다. 생백신이나 불활성화 백신에 대한 반응에 관하여 이용 가능한 자료는 없다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 이 약의 첨가제에 중증 과민성이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 임상 시험 경험

(1) 판상 건선

총 2234명의 시험대상자가 판상 건선에 대한 임상 개발 시험들에서 이 약으로 치료를 받았으며, 이는 2167 시험대상자-년 노출을 나타낸다. 이러한 시험대상자들 중, 건선 시험대상자 1208명이 이 약에 적어도 1년 동안 노출되었다.

위약- 및 활성약-대조 임상시험들에서 얻은 자료를 통합하여 최대 16주 동안 이 약의 안전성을 평가했다. 총 1306명의 시험대상자가 이 약 150 mg군에서 평가되었다. 중대한 이상 사례는 이 약 투여군의 경우 2.4%에서 발생한 것에 비해(100 시험대상자-년 당 9.9건) 위약군의 경우 4.0% (100 시험대상자-년 당 17.4건), 우스테키누맙군의 경우 5.0%(100 시험대상자-년 당 18.4건), 아달리무맙군의 경우 3.0%(100 시험대상자-년 당 14.7건)에서 발생했다.

임상 시험들에서 이 약에 대하여 보고된 이상 사례들(표 1)은 MedDRA 기관 장기

분류에 따라 나열되어 있으며, 다음 빈도에 근거하여 제시되어 있다: 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10); 때때로(≥1/1,000 ~ < 1/100); 드물게 (≥1/10,000 ~ < 1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000).

표 1. 임상시험에서 보고된 약물 이상 반응 목록

기관장기 분류	빈도	이상 사례
감염 및 기생충 감염	매우 흔하게	상기도 감염[a]
	흔하게	백선 감염[b]
	때때로	모낭염
신경계 이상	흔하게	두통[c]
피부 및 피하 조직 장애	흔하게	습진 발진
	때때로	두드러기
전신 이상 및 투여 부위 상태	흔하게	피로[d] 주사 부위 반응[e]

[a] 호흡기 감염(바이러스성, 세균성 또는 상세 불명), 부비동염(급성 포함), 비염, 비인두염, 인두염 (바이러스성), 편도선염 포함

[b] 발 백선, 샅 백선, 체부 백선, 어루러기, 손 백선, 손발톱진균증 포함

[c] 두통, 긴장성 두통, 부비동 두통 포함

[d] 피로, 무력증 포함

[e] 주사 부위 멍, 홍반, 혈종, 출혈, 자극, 통증, 가려움증, 반응, 부종 포함

특정 이상 사례

감염

첫 16주 동안, 감염은 이 약 투여군의 22.1%에서 발생한 것에 비해(100 시험대상자-년 당 90.8건) 위약군의 14.7% (100 시험대상자-년 당 56.5건), 우스테키누맙 군의 20.9%(100 시험대상자-년 당 87.0건), 아달리무맙 군의 24.3%(100 시험대상자-년 당 104.2건)에서 발생했다. 대부분의 사례가 중대하지 않았고 중증도가 경증 ~ 중등증이었으며 이 약 중단을 유발하지 않았다.

이 약에 대한 장기 노출을 포함하는 전체 건선 프로그램에 걸친 감염의 발생률(100 시험대상자-년 당 75.5건)은 치료 첫 16주 동안 관찰된 발생률과 비슷했다.

장기 안전성

52주차까지, 이상 사례의 빈도는 치료 첫 16주 동안 관찰된 안전성 프로필과 비슷했다. 52주차까지, 중대한 이상 사례에 대한 100 시험대상자-년 당 노출-보정 발생률은 이 약으로 치료받은 시험대상자의 경우 9.4였고, 우스테키누맙으로 치료받은 시험대상자의 경우 10.9였다.

판상 건선 3상 임상 시험 중 일부를 완료한 환자는 라벨 공개 연장 시험인 LIMMITLESS에 등록할 기회를 가졌다. LIMMITLESS 시험에서 총 2170명의 시험대상자가 이 약으로 치료받았고, 이는 9953 시험대상자-년 노출을 나타낸다. 이 약에 처음 노출된 시점부터, 건선 시험대상자 2139명이 최소 1년 동안 이 약에 노출되었고, 시험대상자 892명이 5년 이상 이 약에 노출되었다.

이 약에 5년 이상 노출된 시험대상자들에 대하여, 치료 첫 16주 동안과 비교했을 때 새로운 이상 사례는 확인되지 않았다.

(2) 건선성 관절염

전반적으로, 이 약을 투여한 건선성 관절염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 판상 건선 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 일치하였다. 최대 52주 동안 노출된 이 약의 안전성 프로파일은 최대 24주 동안 관찰된 프로파일과 일치하였다.

(3) 손발바닥 농포증

전반적으로, 이 약을 투여한 손발바닥 농포증 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 판상 건선 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 일치하였다. 최대 76주 동안 노출된 이 약의 안전성 프로파일은 첫 16주 동안 관찰된 프로파일과 일치하였다.

2) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 이 약 투여 시 면역원성이 발생할 잠재성이 있다. 항체 형성 검출은 시험법의 민감성과 특이성에 매우 의존적이다. 또한, 분석에서 관찰된 항체(중화 항체 포함) 양성 발생률은 여러 가지 인자에 의해 영향을 받을 수 있으며, 이러한 인자들에는 분석 방법, 검체 취급, 검체 채취 시점, 병용 약물 및 기저 질환이 포함된다. 이러한 이유 때문에, 이 약에 대한 항체의 발생률을 다른 제품에 대한 항체 발생률과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

(1) 판상 건선

건선 임상시험들에서 최대 52주 동안 이 약을 권장 임상 용량으로 투여받은 시험대상자의 경우, 치료 중 발생한 항-약제 항체 및 중화 항체는 평가된 시험대상자 중 각각 24% (263/1079) 및 14% (150/1079)에서 검출되었다. 이 약에 장기 투여(연장 시험에서 최대 204주) 노출된 시험대상자에서 관찰된 면역원성 프로파일은 치료 첫 52주와 비교하여 일관되었다.

(2) 건선성 관절염

건선성 관절염 임상 시험에서 최대 28주 동안 이 약을 권장 임상 용량으로 투여한 시험대상자의 경우, 치료 중 발생한 항-약제 항체 및 중화 항체는 평가된 시험대상자 중 각각 12.1% (79/652) 및 0% (0/652)에서 검출되었다.

(3) 손발바닥 농포증

손발바닥 농포증 임상 시험에서 최대 68주 동안 이 약을 권장 임상 용량으로 투여한 시험대상자의 경우, 치료 중 발생한 항-약제 항체 및 중화 항체는 평가된 시험대상자 중 각각 11.7% (7/60) 및 10% (6/60)에서 검출되었다.

모든 적응증에서, 중화 항체를 포함한 이 약에 대한 항체는 임상 반응이나 안전성 변화와 관련이 없었다.

4. 일반적 주의

1) 과민성
중증 과민반응이 발생하면 이 약의 사용을 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

5. 상호작용
이 약은 간 효소에 의한 대사나 신장 배설을 거치는 것으로 예상되지 않는다. 이 약과 약물 대사 효소 억제제/유도제 간의 약물 상호작용은 예상되지 않는다.
판상 건선 시험대상자에서의 약물-약물 상호작용 시험 및 판상 건선 및 건선성 관절염의 집단 약동학 분석의 결과에 근거할 때, 이 약은 약물-약물 상호작용을 유발하지도, 약물-약물 상호작용에 의해 영향을 받지도 않을 것이다.
이 약을 사이토크롬 P450 기질과 병용 투여하는 경우 용량 조절은 필요하지 않다.
이 약으로 치료하는 동안 생백신을 투여해서는 안된다. (1. 경고, 2) 예방접종 항 참조)

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
임부
임신 여성에서의 이 약 사용에 관하여 이용 가능한 자료는 제한적이며, 약물-관련 위험에 관한 정보를 제공하기에 충분하지 않다. 이 약은 이익이 위험을 명백히 상회하는 경우에만 임부에게 투여할 수 있다.
1) 동물 및/또는 사람에서의 자료
시노몰구스 원숭이에서 출생 전/후 발달 독성 강화(enhanced) 시험이 수행되었다. 임신한 시노몰구스 원숭이에게 임신 20일째부터 분만 시까지 이 약 5 및 50 mg/kg을 매주 피하 투여하고, 시노몰구스 원숭이(모체 및 영아)를 분만 후 6개월(180일) 동안 추적 조사했다. 이러한 용량들은 인체에 대한 최대 권장 용량(maximum recommended human dose; MRHD)에서의 임상 노출보다 최대 약 70배 더 높은 노출을 유발했다. 약물-관련 태아/영아 사망 및/또는 기형은 관찰되지 않았다. 영아 성장 및 발달에 대한 영향은 없었으며, 이러한 평가에는 외형, 내장, 골격 및 신경행동학적 변수 및 발달 면역 독성 결과변수에 대한 평가가 포함되었다. 영아에서, 평균 혈청 농도는 용량-의존적 양상으로 증가했고 각 모체 농도의 약 20-90%였다. 분만 후, 리산키주맙-치료군에서 대부분의 성체 암컷 시노몰구스 원숭이와 모든 영아는 분만 후 91일차까지 혈청 리산키주맙 농도가 측정 가능했다. 분만 후 180일째에 혈청 농도는 검출 가능 한계 미만이었다.
2) 가임 여성
가임 여성은 치료 기간 동안 및 치료 후 적어도 20주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

수유
사람의 모유 중 이 약의 존재로 인한 수유 중인 영아에 대한 영향, 또는 모유 생성에 대한 영향에 관한 자료는 없다. 사람 IgG가 사람의 모유로 분비되기는 하지만, 출판된 자료는 모유 중에 존재하는 항체가 많은 양으로 신생아 및 영아의 순환혈로 들어가지 않음을 제시한다. 영아에 대한 모유 수유의 이점과 수유부에 대한 이 약 치료의 이점을 고려하여 치료의 중단 또는 종료 여부를 결정해야 한다.

7. 소아에 대한 투여
18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상 환자에 대한 정보는 제한적이다.

9. 간장애 또는 신장애 환자에 대한 투여
이 약의 약동학에 대한 간장애 또는 신장애의 영향을 평가한 특정한 시험은 수행되지 않았다(13. 전문가를 위한 정보, 2) 약동학적 정보 참고).

10. 과량투여시 처치
과량 투여가 발생한 경우, 이상 사례의 모든 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터하고 적절한 대증 치료를 즉시 실시하는 것이 권장된다.

11. 적용상의 주의
환자들은 피하 주사 방법을 훈련 받은 후에 이 약을 스스로 주사할 수 있다.
환자들에게 전체 용량이 150 mg인 경우 2개의 프리필드시린지를 주사해야 하며, 투여 전에 사용 지시사항을 읽도록 지시해야 한다. 각 프리필드시린지는 한 번만 사용한다.
각 투여 시, 서로 다른 해부학적 위치(예, 허벅지 또는 복부)에 주사해야 하며 피부가 압통이 있거나, 멍들었거나, 홍반이 있거나, 경화되었거나, 건선으로 인해 영향을 받은 부위에는 투여하지 않는다. 의료 전문가나 간병인만이 이 약을 외측 상완에 투여할 수 있다.
사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
냉장고에 넣어 2° C ~ 8° C 에서 보관한다. 얼리지 않도록 한다. 프리필드시린지를 포장 상자에 넣어 차광 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 정보

작용기전

이 약은 인체 인터루킨 23(interleukin 23; IL-23) 사이토카인의 p19 아단위(subunit)에 높은 친화력을 가지고 선택적으로 결합하여 IL-23과 IL-23 수용체 복합체와의 상호작용을 저해하는 인간화 면역글로불린 G1(immunoglobulin G1; IgG1) 단일클론 항체이다. IL-23은 자연적으로 발생하는 사이토카인으로 염증 및 면역 반응에 관여한다. IL-23은 Th17 세포의 생성, 유지 및 활성화를 지원하며, Th17 세포는 IL-17A, IL-17F, 및 IL-22뿐 아니라 다른 전(pro)-염증 사이토카인들을 생산하여 건선과 같은 염증성 자가 면역 질환을 유발하는 데 중요한 역할을 한다. IL-23은 판상 건선 시험대상자의 비-병변 피부에 비해 병변 피부 내에서 상향-조절되어 있다. 이 약은 IL-23이 수용체에 결합하는 것을 차단함으로써, IL-23-의존적 세포 신호전달 및 전-염증 사이토카인의 분비를 억제한다.

이 약은 IL-23과 p40 아단위를 공유하는 인체 IL-12에는 결합하지 않는다.

약력학

건선 환자에 대한 시험에서, 이 약을 단회 투여한 후 피부에서 IL-23/IL-17 축(axis)과 관련된 유전자의 발현이 감소되었다. 건선 병변에서 표피 두께, 염증 세포 침윤, 및 건선 질환 표지자의 발현 감소도 관찰되었다.

건선성 관절염 환자에 대한 시험에서, 이 약 150mg을 0주, 4주, 그 이후에는 12주마다 한 번씩 피하 투여한 후, 24주차에 혈청 IL-17A, IL-17F, IL-22를 포함한 IL-23 및 IL-17 관련 바이오마커에서 베이스라인 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 감소가 관찰되었다.

2) 약동학적 정보

이 약의 약동학은 판상 건선, 건선성 관절염 및 손발바닥 농포증 시험대상자 간 비슷하였다.

① 흡수

이 약은 피하 투여 시 18 ~ 300 mg 및 0.25 ~ 1 mg/kg 용량 범위에서, 정맥 투여 시 200 ~ 1200 mg 및 0.01 ~ 5 mg/kg 용량 범위에서 노출이 용량에 비례하여 증가하는 선형 약동학을 나타냈다.

이 약을 피하 투여한 후, 투여 후 3-14일 사이에 최고 혈장 농도에 도달했고 추정된 절대 생체이용률은 89%였다. 건선 시험대상자에 대한 투여 용법(0주차, 4주차, 및 이후 12주마다 150 mg)으로 투여한 경우, 추정된 항정상태 최고 및 최저 혈장 농도는 각각 12 및 2 μg/mL이다.

② 분포

체중 90 kg의 전형적인 건선 시험대상자에서, 항정상태 분포 용적(V_{ss})은 11.2 L였고, 이는 이 약의 분포가 주로 혈관 및 간질 영역에 한정됨을 나타낸다.

③ 대사

치료용 IgG 단일클론 항체는 내인성 IgG와 마찬가지로 일반적으로 이화 경로를 통해 소분자 펩티드와 아미노산으로 분해된다. 이 약은 사이토크롬 P450 효소에 의해 대사되는 것으로 예상되지 않는다.

④ 배설

체중 90 kg의 전형적인 건선 시험대상자에 대하여 이 약의 전신 청소율(CL)은 0.31 L/day였고 최종 제거 반감기는 28일이었다.

이 약은 IgG1 단일클론 항체이기 때문에 신장 내 사구체 여과를 통해 여과되거나 온전한 분자로서 소변 중으로 배설되는 것으로 예상되지 않는다.

⑤ 약물 상호 작용

이 약의 반복 투여가 사이토크롬 P450 (CYP)에 민감한 탐침 기질들의 약동학에 미치는 효과를 평가하기 위해 판상 건선 시험대상자들에서 약물 상호작용 임상시험이 수행되었다. 이 약의 투여 후 카페인(CYP1A2 기질), 와파린(CYP2C9 기질), 오메프라졸(CYP2C19 기질), 메토프롤롤(CYP2D6 기질) 및 미다졸람(CYP3A 기질)의 노출은 이 약의 치료 전 노출과 동등했으며, 이는 이러한 효소들을 통해 임상적으로 유의미한 약물 상호작용이 없음을 나타낸다.

집단 약동학 분석은 이 약의 노출이 임상 시험 기간 동안 일부 판상 건선 시험대상자들이 사용한 병용 약물에 의해 영향을 받지 않았음을 나타낸다. 이와 유사한 영향 없음이 건선성 관절염 집단 약동학 분석에서 관찰되었다.

특수 집단에서의 약동학

① 소아

소아 시험대상자에서 이 약의 약동학은 확립되지 않았다.

② 노인

이 약에 노출된 2234명의 판상 건선 시험대상자 중, 243명이 65세 이상이었고 24명은 75세 이상이었다. 이 약을 투여받은 나이가 더 많은 시험대상자와 더 젊은 시험대상자 간에 이 약의 노출, 안전성 및 유효성 면에서 전체적인 차이는 없었다.

③ 간장애 또는 신장애

이 약의 약동학에 대한 간장애 또는 신장애의 영향을 결정하기 위해 특별히 수행된 시험은 없다. 집단 약동학 분석에 근거할 때, 혈청 크레아티닌 수치, 크레아티닌 청소율, 또는 간기능 지표(ALT/AST/빌리루빈)는 건선 또는 건선성 관절염 시험대상자에서 이 약의 청소율에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

IgG1 단일클론 항체이기 때문에, 이 약은 주로 세포 내 이화 작용에 의해 제거되며, 간의 사이토크롬 P450 효소에 의한 대사나 신장 배설을 거칠 것으로 예상되지 않는

다.

④ 체중

이 약의 청소율과 분포 용적은 체중이 증가함에 따라 증가한다. 그러나, 이 약의 유효성과 안전성 면에서 체중 증가에 따른 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았으며, 따라서 체중에 따라 용량을 조절할 필요는 없다.

⑤ 성별 또는 인종

이 약의 청소율은 성인 판상 건선 또는 건선성 관절염 시험대상자들에서 성별이나 인종에 의해 유의한 영향을 받지 않았다. 임상 약동학 시험에서 백인 시험대상자와 중국인 또는 일본인 시험대상자를 비교했을 때 이 약의 노출 면에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

(1) 판상 건선

네 건의 다기관, 무작위 배정, 이중-눈가림 임상시험(ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMHANCE, 및 IMMVENT)에서 중등증에서 중증 판상 건선 시험대상자 2109명에 대해 이 약의 안전성과 유효성을 평가했다. 이 시험들을 완료한 환자는 라벨 공개 연장 시험인 LIMMITLESS에 등록할 기회를 가졌다. 등록된 시험대상자는 체표면적(body surface area; BSA)의 ≥10%에 판상 건선이 있고, 건선의 중증도를 0점에서 4점으로 나타내는 전체적인 평가(건선 두께/경화, 홍반, 낙설)에서 의료진의 전반적 평가(static Physician Global Assessment; sPGA) 점수가 3점 이상이고, 건선 면적 및 중증도 지수 (Psoriasis Area 및 Severity Index; PASI) 점수가 12점 이상인 18세 이상의 환자였다.

전반적으로, 시험대상자들은 베이스라인에서의 PASI 점수 중앙값이 17.8이었고, BSA 중앙값이 20.0%였다. 시험대상자 중 19.3%에서 베이스라인 sPGA 점수가 중증이었다. 시험대상자 중 총 9.8%가 건선성 관절염을 진단받은 이력이 있었다.

모든 임상시험들에 걸쳐, 시험대상자 중 30.9%는 이전에 비-생물학적 전신 요법 및 생물학적 요법 모두 받은 적이 없고, 38.1%가 건선 치료를 위해 이전에 광선요법을 받았고, 48.3%는 이전에 비-생물학적 전신 요법을, 42.1%는 생물학적 요법을 투여받았다. 이전에 생물학적 요법을 투여받았던 시험대상자 중, 23.7%가 적어도 한 가지의 항-TNF 알파 약제를 건선치료를 위해 투여받았다.

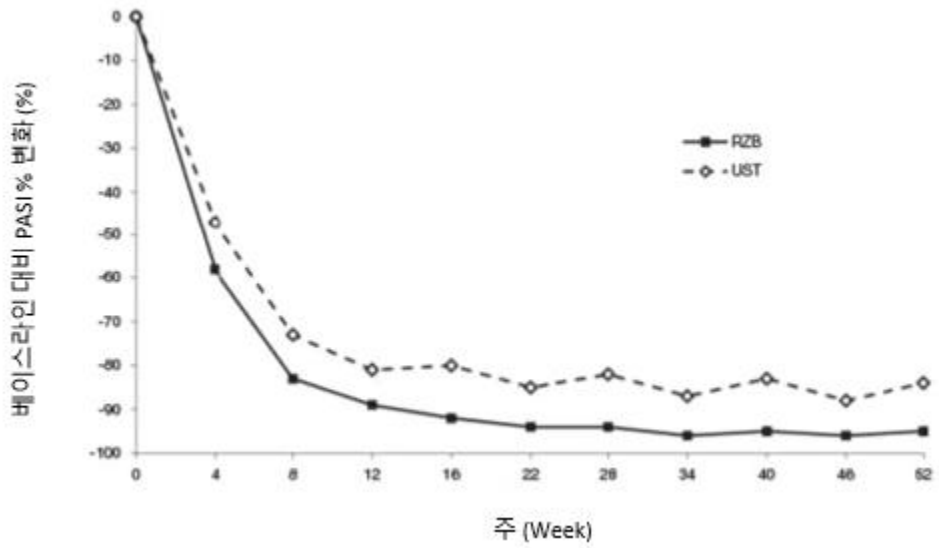
ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2

ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에는 997명의 시험대상자가 등록되었다(598명은 이 약 150 mg에, 199명은 우스테키누맙 45 mg 또는 90 mg에, 200명은 위약에 무작위 배정되었다). 시험대상자들은 0주차, 4주차, 그리고 이후 12주마다 치료를 받았다. 결과가 표 2와 그림 1에 제시되어 있다.

표 2. ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에서 판상 건선 성인에 대한 유효성 결과

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2		
	이 약 (N=304) n(%)	우스테키누맙 (N=100) n(%)	위약 (N=102) n(%)	이 약 (N=294) n(%)	우스테키누맙 (N=99) n(%)	위약 (N=98) n(%)
병변이 전혀 없거나(clear) 거의 없는(almost clear) sPGA (0또는 1)						
Week 12	250 (82.2)	65 (65.0)	9 (8.8)	242 (82.3)	64 (64.6)	9 (9.2)
Week 16	267 (87.8)[a]	63 (63.0)	8 (7.8)	246 (83.7)[a]	61 (61.6)	5 (5.1)
Week 52	262 (86.2)	54 (54.0)	-	245 (83.3)	54 (54.5)	-
병변이 전혀 없는(clear) sPGA (0)						
Week 16	112 (36.8)	14 (14.0)	2 (2.0)	150 (51.0)	25 (25.3)	3 (3.1)
Week 52	175 (57.6)	21 (21.0)	-	175 (59.5)	30 (30.3)	-
PASI 75						
Week 12	264 (86.8)	70 (70.0)	10 (9.8)	261 (88.8)	69 (69.7)	8 (8.2)
Week 52	279 (91.8)	70 (70.0)		269 (91.5)	76 (76.8)	
PASI 90						
Week 16	229 (75.3)[a]	42 (42.0)	5 (4.9)	220 (74.8)[a]	47 (47.5)	2 (2.0)
Week 52	249 (81.9)	44 (44.0)		237 (80.6)	50 (50.5)	-
PASI 100						
Week 16	109 (35.9)	12 (12.0)	0 (0.0)	149 (50.7)	24 (24.2)	2 (2.0)
Week 52	171 (56.3)	21 (21.0)	-	175 (59.5)	30 (30.3)	
ULTIMMA-2 임상시험의 Week 52주째 PASI 75 (p=0.001)를 제외하고, 이 약과 우스테키누맙, 위약의 비교 모두에서 p<0.001을 획득하였다.						
[a] 위약 대비 공동 일차 평가 변수						

그림 1. ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에서 베이스라인 이후 시간에 따른 PASI의 평균 변화율



RZB = 이 약(리산키주맙)

UST = 우스테키누맙

각 시점에서 p<0.001

연령, 성별, 인종, 체중, 베이스라인 PASI 점수, 병발 건선성 관절염, 이전의 비-생물학적 전신 치료, 이전의 생물학적 치료, 및 이전의 생물학적 치료 실패에 대한 조사에서 이러한 하위군들 간에 이 약에 대한 반응 차이는 확인되지 않았다.

이 약으로 치료받은 시험대상자들에서 16주차 및 52주차에 두피, 손톱, 손바닥 및

발바닥 부위의 건선이 개선된 것이 관찰되었다.

IMMHANCE

IMMHANCE에는 507명의 시험대상자가 무작위 배정되었다(407명은 이 약 150 mg에, 100명은 위약에 무작위 배정되었다). 시험대상자들은 0주차, 4주차, 그리고 이후 12주마다 치료를 받았다.

16주차에, 이 약은 공동 일차 결과변수인 병변이 없거나 또는 거의 없는 sPGA 반응(이 약 83.5% vs 위약 7.0%)과 PASI 90(이 약 73.2% vs 위약 2.0%)에 대하여 위약보다 우월했다. 이 약을 투여받은 시험대상자 중 더 많은 사람들이 16주차에 병변이 없는 피부[sPGA 0] (이 약 46.4% vs 위약 1.0%) 또는 PASI 100 (이 약 47.2% vs 위약 1.0%)]를 나타냈다. 이 약을 투여받은 시험대상자들은 또한 위약에 비해 PASI 75 반응을 나타낼 가능성이 더 높았다(이 약 88.7% vs 위약 8.0%).

IMMHANCE 시험에서 잠복 결핵이 있었으나 시험 기간 동안 예방치료를 받지 않았던 31명의 시험대상자 중, 이 약 투여 후 평균 55주의 추적 기간 동안 활동성 결핵이 발병한 사람은 없었다.

IMMVENT

IMMVENT에는 605명의 시험대상자가 등록되었다(301명은 이 약에, 304명은 아달리무맙에 무작위 배정되었다). 이 약에 무작위 배정된 시험대상자들은 0주차, 4주차, 그리고 이후에는 12주마다 150 mg을 투여받았다. 아달리무맙에 무작위 배정된 시험대상자들은 0주차에 80 mg, 1주차에 40 mg, 그리고 이후 15주차까지 2주마다 40 mg을 투여받았다. 16주차부터, 아달리무맙을 투여받았던 시험대상자들은 반응에 근거하여 해당 치료를 계속하거나 치료를 전환했다:

- PASI 50 미만인 경우에는 이 약으로 전환했다.
- PASI가 50 이상 ~ 90미만인 경우에는 아달리무맙을 계속하거나 이 약으로 전환하는 군에 재-무작위 배정되었다.
- PASI 90인 경우에는 아달리무맙을 계속 투여받았다.

다른 임상시험들에서와 마찬가지로 IMMVENT에서 16주차에 이 약에 대하여 비슷한 결과가 관찰되었다(표 3 및 그림 2).

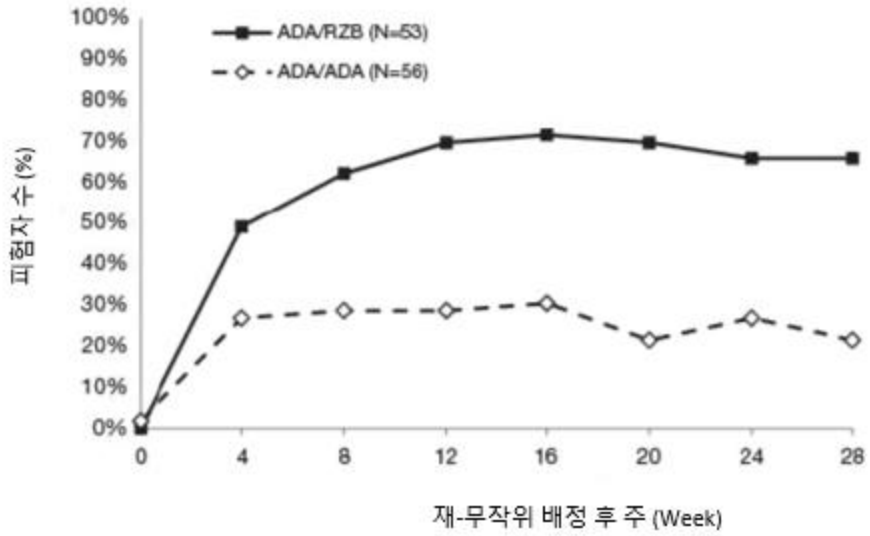
표 3. IMMVENT에서 판상 건선 성인에서의 16주차 유효성 결과

	이 약 (N=301) n(%)	아달리무맙 (N=304) n(%)
병변이 없는 또는 거의 없는 sPGA[a]	252 (83.7)	183 (60.2)
PASI 75	273 (90.7)	218 (71.7)
PASI 90[a]	218 (72.4)	144 (47.4)
PASI 100	120 (39.9)	70 (23.0)
모든 비교에서 $p<0.001$을 획득하였다. [a]공동 일차 평가변수		

아달리무맙을 투여받고 16주차에 PASI가 50 이상 ~ 90미만이어서 재-무작위 배정된

시험대상자들의 경우, 이 약으로 전환한 군과 아달리무맙을 계속한 군 간의 PASI 90 반응률 차이는 빠르면 재-무작위 배정 후 4주차에 관찰되었다(각각 49.1% vs 26.8%). 이 약을 28주간 투여받은 후 PASI 90을 달성한 시험대상자의 비율은 66.0% (35/53)였던 것에 비해, 아달리무맙을 계속 투여받은 시험대상자들에서는 21.4% (12/56)였다. 다른 반응 수준 역시 이 약 투여 후에 더 높았다: PASI 100, 병변이 없는 sPGA, 병변이 없거나 또는 거의 없는 sPGA 반응 달성 비율은 이 약으로 전환한 후 39.6%, 39.6% 및 73.6%였던 것에 비해, 아달리무맙을 계속 투여받은 경우에는 각각 7.1%, 7.1% 및 33.9%였다.

그림 2. IMMVENT에서 재-무작위 배정 후 시간에 따른 PASI 90 달성률



ADA/ADA: 아달리무맙 군으로 무작위 배정된 이후 아달리무맙을 계속 투여한 시험대상자

ADA/RZB: 아달리무맙 군으로 무작위 배정된 이후 이 약으로 변경한 시험대상자

Week 4에서 $p<0.05$ 및 Week 8 이후 $p<0.001$

휴약기 없이 아달리무맙에서 이 약으로 전환한 환자 270명에서, 안전성 프로필은 이전의 전신 요법을 받다가 휴약기를 거친 후 이 약을 시작한 환자들에서의 안전성 프로필과 비슷했다.

반응의 유지 및 지속성

ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에서 이 약을 투여받은 시험대상자들을 16주차에서의 PASI 100 반응자에 대하여 통합 분석했을 때, 이 약을 계속 투여받은 시험대상자 중 79.8% (206/258)가 52주차에 반응이 유지되었다. 16주차에서의 PASI 90 반응자의 경우, 시험대상자 중 88.4% (398/450)가 52주차에 반응이 유지되었다.

IMMHANCE에서 원래 이 약을 투여하여 28주차에 sPGA가 병변이 없음 또는 거의 없음이었던 시험대상자들에서, 이 약의 투여를 88 주차 (n = 111)까지 12 주마다 계속하거나 치료를 중단 (n = 225)하도록 재-무작위 배정되었다. 52주차 및 104주차

(마지막 이 약 투여 후 16 주)에, 이 약 치료를 지속한 시험대상자의 87.4% 및 81.1%가 sPGA가 병변이 없음 또는 거의 없음을 획득하였으며, 이 약을 중단한 시험대상자에서는 61.3% 및 7.1% 이었다. 52 주차 및 104 주차에서 sPGA 병변이 없음인 시험대상자 비율은 이 약 투여를 지속한 군에서는 각각 64.9 % 및 63.1 %이었으며, 이에 비해 이 약의 투여를 중단한 환자의 경우 30.7 % 및 2.2 %였다. 28 주차에 sPGA가 병변이 없음 또는 거의 없음이었다가 이 약 투여 중단 후에 재발 (sPGA≥3)한 시험대상자 중 83.7 % (128/153)는 재투여 16주 후 sPGA가 병변이 없음 또는 거의 없음을 회복하였다.

LIMMITLESS에서 이 약으로 치료를 계속한 시험대상자들의 경우, PASI 90 및 병변이 없거나(clear) 또는 거의 없는(almost clear) sPGA 반응의 비율이 160주까지 유지되었다. 52주차에 우스테키누맙에서 이 약으로 전환한 시험대상자들의 경우, PASI 90 및 병변이 없거나 또는 거의 없는 sPGA 비율이 52주부터 76주까지 증가했으며, 이는 160주까지 유지되었다(그림 3 및 4).

그림 3. LIMMITLESS에서 방문별 PASI 90 반응을 달성한 시험대상자 비율(LOCF)

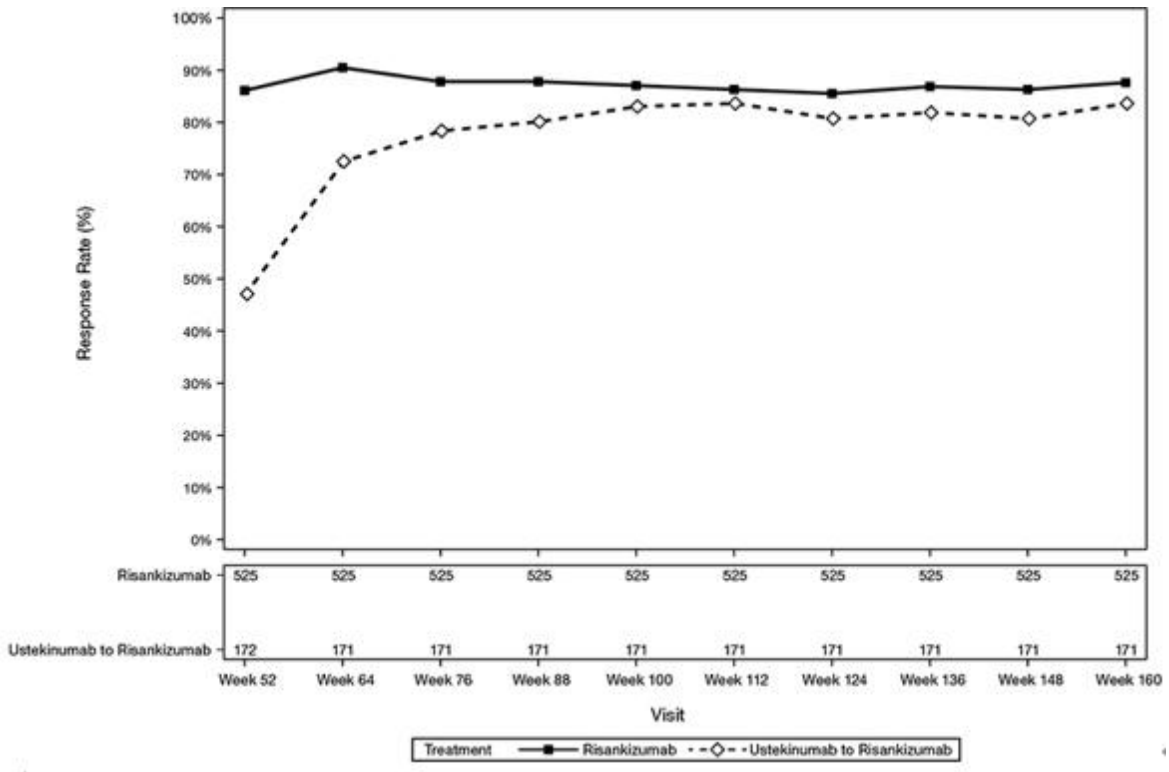
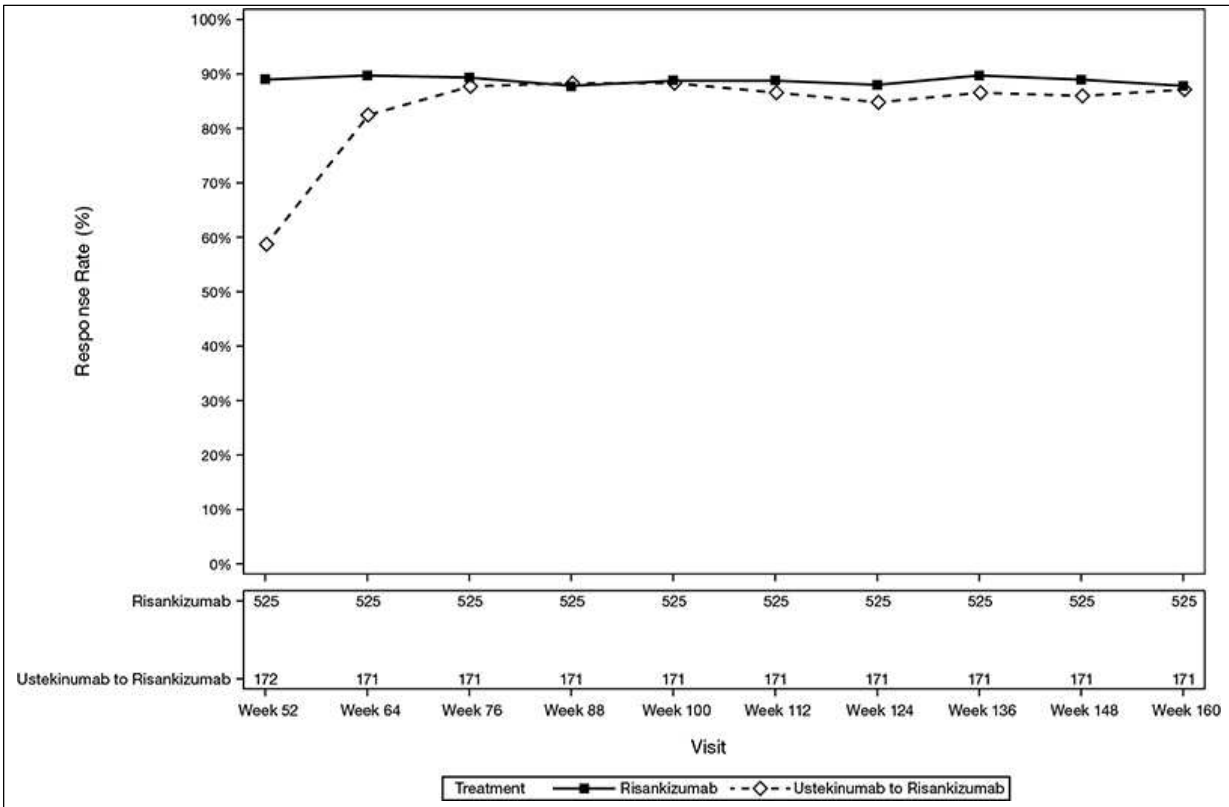


그림 4. LIMMITLESS에서 방문별 병변이 없거나 거의 없는 sPGA 반응을 달성한 시험대상자 비율(LOCF)



삶의 질/환자-보고 결과

위약, 아달리무맙 또는 우스테키누맙에 비해 이 약으로 치료받은 시험대상자 중 유의하게 더 많은 시험대상자가 16주차에 피부과 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index; DLQI) 0점 또는 1점[건강-관련 삶의 질에 아무런 영향을 미치지 않음]을 달성했다(표 4). 건강-관련 삶의 질 개선은 52주차까지 계속되었다 (ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2). 이러한 개선은 라벨 공개 연장 시험인 LIMMITLESS에서 280주 동안 이 약을 지속적으로 투여받은 환자들에서 유지되었다.

표 4. ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, 및 IMMVENT에서의 건강-관련 삶의 질

	ULTIMMA-1			ULTIMMA-2			IMMVENT	
	이 약 (N=304) n(%)	우스테키누맙 (N=100) n(%)	위약 (N=102) n(%)	이 약 (N=294) n(%)	우스테키누맙 (N=99) n(%)	위약 (N=98) n(%)	이 약 (N=301) n(%)	위약 (N=304) n(%)
DLQI 0또는 1								
Week 16	200 (65.8)	43 (43.0)	8 (7.8)	196 (66.7)	46 (46.5)	4 (4.1)	198 (65.8)	148 (48.7)
Week 52	229 (75.3)	47 (47.0)	-	208 (70.7)	44 (44.4)	-	-	-
우스테키누맙, 아달리무맙 및 위약과 이 약의 대조에서 모두 p<0.001 이었다.								

ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에서, 위약에 비해 이 약으로 치료한 경우 16주차에 건선 증상(가려움증, 통증, 발적 및 화끈거림, 건선 증상 점수[Psoriasis Symptom Score; PSS]로 측정)이 유의하게 더 크게 개선된 것으로 나타났다. 우스테키누맙 및

위약에 비해 유의하게 더 많은 비율의 시험대상자가 16주차에 PSS 0점(증상이 없음)을 달성했다. 52주차까지, 이 약을 투여받은 시험대상자 중 55.7% (333/598)가 가려움증, 통증, 발적, 또는 화끈거림을 전혀 보고하지 않았다.
병원 불안 및 우울 척도(Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS)를 이용하여 측정했을 때 ULTIMMA-1 및 ULTIMMA-2에서 16주차에 불안 및 우울은 위약을 투여받은 시험대상자들에 비해 이 약 투여군에서 개선되었다.
IMMVENT에서 16주차에서의 업무 제약 설문(Work Limitations Questionnaire; WLQ)에서 아달리무맙을 투여받은 시험대상자들에 비해 이 약을 투여받은 시험대상자들에서 더 큰 개선이 달성되었다.
(2) 건선성 관절염
이 약은 활동성 건선성 관절염(PsA) 성인에서 징후와 증상, 신체 기능, 건강-관련 삶의 질, 방사선학적 진행이 없는 시험대상자의 비율을 개선하는 것으로 나타났다.
이 약의 안전성과 효능은 활동성 PsA가 있는 만 18세 이상의 시험대상자에서의 두 건의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험(KEEPSAKE1에서 964명, KEEPSAKE2에서 443명)의 1407명의 시험대상자에서 평가되었다.
이 시험의 시험대상자는 건선성 관절염 분류 기준 (CASPAR)에 따라 최소 6개월 동안의 PsA 진단을 받았고, 베이스라인에서 PsA 기간 중앙값이 4.9년이었고, 베이스라인에서 5개 이상의 압통 관절 및 5개 이상의 종창 관절, 활동성 판상 건선 또는 손발톱 건선이 있었다. 시험대상자의 55.9%가 3% 이상의 BSA에 활동성 판상 건선이 있었다. 각각 63.4%와 27.9%의 시험대상자는 골근 부착부염과 손발가락염이 있었다. 손발톱 건선을 추가로 평가한 KEEPSAKE1에서는 67.3%가 손발톱 건선이 있었다.
KEEPSAKE1에서, 모든 시험대상자는 이전에 비생물학적 DMARD 요법에 부적절한 반응이나 불내성을 보였고 생물학적 요법을 받은 적이 없었다. KEEPSAKE2에서, 시험대상자의 53.5%는 이전에 비생물학적 DMARD 요법에 부적절한 반응이나 불내성을 보였고, 시험대상자의 46.5%는 이전에 생물학적 요법에 부적절한 반응이나 불내성을 보였다.
두 시험 모두에서, 시험대상자는 0, 4, 16주차에 이 약 150mg 또는 위약을 투여받도록 무작위 배정되었다. 28주차부터 시작하여 모든 시험대상자는 12주마다 이 약을 투여받았다. 두 시험 모두 추가 204주까지의 장기 연장을 포함한다. 두 시험의 시험대상자의 59.6%는 메토트렉세이트 (MTX)를 병용하고 있었고, 11.6%는 MTX 이외의 비생물학적 DMARD를 병용하고 있었고, 28.9%는 이 약 단독요법을 받고 있었다.
두 시험에서, 일차 결과변수는 24주차에 미국 류마티스 학회 (ACR) 20 반응을 달성한 시험대상자의 비율이었다.
임상 반응
두 시험에서, 이 약 투여는 24주차에 위약에 비해 질병 활성도 지표에서 유의한 개

선을 가져왔다. 주요 유효성 결과는 표 5에 나타냈다.

유효성 발현 시점은 위약 대비 더 높은 반응과 함께 지표 전반에서 빨랐으며, 4주차에 이미 KEEPSAKE1 및 KEEPSAKE2의 ACR20에 대해 각각 시험대상자의 25.7% 및 19.6%에서 확인되었다.

이 약 투여 결과 기존에 손발가락염 또는 골근 부착부염이 있는 환자에서 손발가락염과 골근 부착부염이 통계적으로 유의하게 개선되었다 (표 5 참조).

두 시험에서, 비생물학적 DMARD의 병용, 이전의 비생물학적 DMARD의 수, 연령, 성별, 인종 및 BMI와 관계없이 유사한 반응이 나타났다. KEEPSAKE2에서, 이전의 생물학적 요법과 관계없이 반응이 나타났다.

표 5. KEEPSAKE1 및 KEEPSAKE2 시험에서 유효성 결과

	KEEPSAKE1		KEEPSAKE2	
결과변수	위약 N=481 n(%)	이 약 N=483 n(%)	위약 N=219 n(%)	이 약 N=224 n(%)
ACR20 반응				
16주차	161 (33.4)	272 (56.3)[a]	55 (25.3)	108 (48.3)[a]
24주차	161 (33.5)	277 (57.3)[a]	58 (26.5)	115 (51.3)[a]
52주차*	-	338/433 (78.1)	-	131/191 (68.6)
ACR50 반응				
24주차	54 (11.3)	162 (33.4)[b]	20 (9.3)	59 (26.3)[b]
52주차*	-	209/435 (48.0)	-	72/192 (37.5)
ACR70 반응				
24주차	23 (4.7)	74 (15.3)[b]	13 (5.9)	27 (12.0)[c]
52주차*	-	125/437 (28.6)	-	37/192 (19.3)
골근 부착부염의 해결 (LEI=0)				
24주차*	156/448 (34.8)[d]	215/444 (48.4)[a, d]	-	-
52주차*	-	244/393 (62.1)[d]	-	-
손발가락염의 해결 (LDI=0)				
24주차*	104/204 (51.0)[e]	128/188 (68.1)[a, e]	-	-
52주차*	-	143/171 (83.6)[e]	-	-
최소 질병 활성도 (MDA) 반응				
24주차	49 (10.2)	121 (25.0)[a]	25 (11.4)	57 (25.6)[a]
52주차*	-	183/444 (41.2)	-	61/197 (31.0)

* 데이터는 활용 가능한 시험대상자에 대해 관찰된 n/N (%)의 형식으로 표시된다.

[a] 다중성-조정 p≤0.001 이 약 vs 위약 비교.

[b] 명목 p≤0.001 이 약 vs 위약 비교.

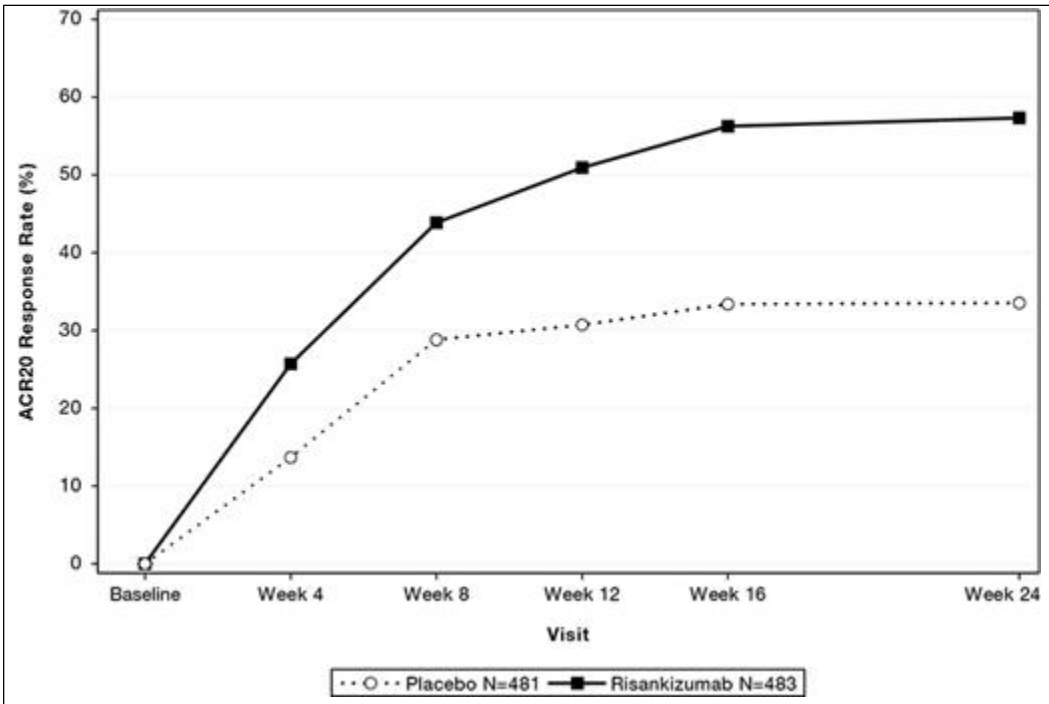
[c] 명목 p≤0.05 이 약 vs 위약 비교.

[d] 베이스라인 LEI >0인 시험대상자에 대한 KEEPSAKE1 및 KEEPSAKE2의 통합 데이터를 요약.

[e] 베이스라인 LDI >0인 시험대상자에 대한 KEEPSAKE1 및 KEEPSAKE2의 통합 데이터를 요약.

그림 5에 KEEPSAKE1 시험에서 24주차까지 ACR20 반응을 달성한 시험대상자의 비율을 나타냈다.

그림 5. KEEPSAKE1 시험에서 24주차까지 ACR20 반응을 달성한 시험대상자의 비율



두 시험에서 24주차에 수정된 PsA 반응 기준 (PsARC)을 달성한 시험대상자의 비율은 위약에 비해 이 약을 투여한 시험대상자에서 더 높았다. 또한, 두 시험에서 이 약을 투여한 시험대상자는 위약에 비해 24주차에 CRP를 사용한 질병 활성도 점수(28개 관절) (DAS28-CRP)에서 더 큰 개선을 달성했다. 두 시험에서 PsARC 및 DAS28-CRP의 개선은 52주차까지 유지되었다.

두 시험에서 시험대상자의 통증 평가를 포함한 ACR 점수의 모든 구성 요소에서 개선이 나타났다 (표 6 참조).

표 6. ACR 구성 요소의 베이스라인 대비 평균 변화

	KEEPSAKE1		KEEPSAKE2	
	위약 N=481	이 약 N=483	위약 N=219	이 약 N=224
종창 관절의 수 (0-66)				
베이스라인	12.2	12.1	13.6	13.0
24주차에서 평균 변화	-6.2	-8.4[a]	-5.5	-8.6[a]
압통 관절의 수 (0-68)				
베이스라인	20.5	20.8	22.3	22.8
24주차에서 평균 변화	-7.1	-11.2[a]	-6.3	-11.6[a]
환자의 통증 평가[c]				
베이스라인	57.1	57.1	57.0	55.0
24주차에서 평균 변화	-10.2	-21.0[a]	-6.5	-14.7[a]
환자의 전반적 평가[c]				
베이스라인	57.4	57.9	56.2	56.2
24주차에서 평균 변화	-10.5	-21.6[a]	-7.7	-16.5[a]
의사의 전반적 평가[c]				
베이스라인	62.4	61.3	60.7	63.0
24주차에서 평균 변화	-21.1	-33.9[a]	-19.3	-32.4[a]
건강 평가 설문 - 장애 지수 (HAQ-DI)[d]				
베이스라인	1.17	1.15	1.13	1.10
24주차에서 평균 변화	-0.11	-0.31[b]	-0.05	-0.22[b]

hs-CRP (mg/L)				
베이스라인	11.33	11.88	8.16	7.45
24주차에서 평균 변화	-0.20	-4.32[a]	0.25	-1.14

[a] 명목 p≤0.001 이 약 vs 위약 비교

[b] 다중성-조정 p≤0.001 이 약 vs 위약 비교

[c] 왼쪽 끝은 “통증 없음“(환자의 통증 평가용), “매우 양호“(환자의 전반적 평가용) 또는 “관절염 활성 없음“(의사의 전반적 평가용)을 나타내고, 오른쪽 끝은 “가능한 최악의 통증“(환자의 통증 평가용), “나쁨“(환자의 전반적 평가용) 또는 “극도로 활동성인 관절염“(의사의 전반적 평가용)을 나타내는 시각적 아날로그 척도 (100mm)를 기준으로 평가.

[d] 건강 평가 설문의 장애 지수; 0 = 어려움 없음 ~ 3 = 수행 불가능, 환자가 다음을 수행할 수 있는 능력을 측정: 옷 입기, 일어나기, 먹기, 걷기, 위생, 손 뻗기, 잡기, 일상 생활 활동

이 약 투여 결과 건선성 관절염 시험대상자에서 건선의 피부 증상이 통계적으로 유의하게 개선되었다.

이 약 투여 결과 KEEPSAKE1에서 베이스라인에 손발톱 건선이 있는 시험대상자(67.3%)에서, 수정된 손발톱 건선 중증도 지수 (mNAPSI) 및 5-점 손톱 건선에 대한 의사의 전반적 평가 (PGA-F)로 측정한 손발톱 건선이 통계적으로 유의하게 개선되었다. 이러한 개선은 52주차까지 유지되었다 (표 7 참조).

표 7. KEEPSAKE1에서 손발톱 건선 유효성 결과

	위약 N=338	이 약 N=309
베이스라인 대비 mNAPSI 변화 [a]		
24주차	-5.57	-9.76[b]
52주차	-	-13.64
베이스라인 대비 PGA-F 변화 [a]		
24주차	-0.4	-0.8[b]
52주차	-	-1.2
PGA-F 개선(clear)/최소(minimal) 및 2등급 이상 개선[c]		
24주차 n (%)	30 (15.9)	71 (37.8)[d]
52주차 n (%)	-	105 (58.0)

[a] 베이스라인 손발톱 건선 시험대상자에 대한 요약 (위약 N=338; 이 약 N=309; 52주차에서 mNAPSI에 대해 관찰된 이 약 N=290, PGA-F에 대해 관찰된 이 약 N=291).

[b] 다중성-조정 p≤0.001 이 약 vs 위약 비교.

[c] 베이스라인에서 손발톱 건선이 있고 PGA-F 종합 전반적 평가 점수가 ’경증’, ’중등증’ 또는 ’중증’인 시험대상자에 대한 요약 (위약 N=190; 이 약 N=188, 52주차에서 관찰된 이 약 N=181).

[d] 명목 p≤0.001 이 약 vs 위약 비교.

방사선학적 반응

KEEPSAKE1 시험에서 구조적 손상의 진행 억제는 방사선학적으로 평가되었으며, 베이스라인 대비 24주차에서 수정된 전체 샤프 점수(mTSS)의 변화로 표현되었다. mTSS 점수는 손 원위지 (DIP) 관절을 추가하여 건선성 관절염에 대해 수정되었다. 이 약은 위약에 비해 24주차에 구조적 손상의 평균 진행을 수치적으로 감소시켰다 (베이스라인 대비 mTSS 점수 평균 변화는 위약군에서 0.32였던 것에 비해 이 약 투여군에서 0.23이었다 [통계적으로 유의하지 않음]). 방사선학적 진행이 없는 (베이스라인 대비 mTSS ≤ 0 변화로 정의됨) 시험대상자의 비율은 이 약 (92.4%)이 위약

(87.7%)에 비해 24주차에 더 높았다 (명목 p-값 = 0.016). 이러한 반응은 52주까지 유지되었다.

신체 기능 및 건강 관련 삶의 질

KEEPSAKE1 및 KEEPSAKE2에서 신체 기능 및 장애는 건강 평가 설문-장애 지수 (HAQ-DI), 36- 항목 약식 건강 조사 (SF-36) V2로 평가되었다. 피로는 만성 질환 치료 피로의 기능적 평가 척도 (FACIT-Fatigue)를 사용하여 평가되었다.

KEEPSAKE 1에서 이 약 (-0.31)을 투여한 시험대상자는 위약 (-0.11)에 비해 24주차에 HAQ-DI로 평가한 신체 기능에서 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였다 (p-값 ≤ 0.001). KEEPSAKE 2에서 이 약 (-0.22)을 투여한 시험대상자는 위약 (-0.05)에 비해 24주차에 HAQ-DI에서 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였다 (p-값 ≤ 0.001). 두 시험의 이 약 투여군에서 위약에 비해 더 많은 비율의 시험대상자가 24주차에 HAQ-DI 점수에서 베이스라인 대비 최소 0.35의 임상적으로 의미 있는 감소를 달성했다. 두 시험에서 신체 기능의 개선은 52주차까지 유지되었다.

두 시험의 24주차에, 이 약을 투여한 시험대상자는 위약을 투여한 시험대상자에 비해 SF-36 V2 물리적 구성 요소 요약 점수와 FACIT-Fatigue 점수에서도 상당한 개선을 보였다. 두 시험에서 SF-36 물리적 구성 요소와 FACIT-Fatigue 점수의 개선은 52주차까지 유지되었다.

베이스라인에서, 건선성 척추염은 KEEPSAKE1과 KEEPSAKE2 시험대상자의 각각 19.6%와 19.6%에서 보고되었다. 이 약을 투여한 건선성 척추염이 있는 시험대상자는 위약에 비해 24주차에 강직성 척추염 질병 활성도 지수(BASDAI) 및 강직성 척추염 질병 활성도 점수(ASDAS)에서 베이스라인 대비 개선을 보였다. 개선은 52주차까지 유지되었다.

(3) 손발바닥 농포증

일본인 시험대상자에서의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험 (jumPPP 임상시험)에서 중등도에서 중증의 손발바닥 농포증 환자 119명을 대상으로 이 약의 유효성과 안전성이 평가되었다. 등록된 시험대상자는 총 PPPASI 점수가 12점 이상이고 손바닥 또는 발바닥의 농포/소수포의 PPPASI 중증도 점수가 2점 이상이었다.

시험대상자들은 0주차와 4주차에 이 약을 150mg 피하투여 또는 위약을 피하 투여받도록 무작위 배정되었다. 위약 투여군의 시험대상자들은 0주차, 4주차에 위약을 투여받은 후 16주차, 20주차 및 그 후 12주마다 이 약 150mg을 투여받았다. 0주차 및 4주차에 이 약 150mg을 피하 투여받은 환자들은 그 후 12주마다 이 약을 계속 투여받았다.

시험대상자들의 특성은 두 투여군 간에 유사하였다. 모든 시험대상자들은 이전에 광선요법, 면역억제제 및/또는 전신 코르티코스테로이드를 포함한 손발바닥 농포증 치

료를 받은 적이 있었다.

이 약을 투여받은 시험대상자들은 위약에 비해 16주차에 PPPASI 점수에서 통계적으로 유의한 개선을 보였다. 이러한 개선은 68주차까지 유지되었다. 이 약 투여군에서 PPPASI 50을 달성한 시험대상자의 비율은 16주차에 41.4%, 68주차에 85.5% 였으며, PPPASI 75를 달성한 시험대상자의 비율은 16주차에 12.1%, 68주차에 56.4% 였다.

표8. 16주차에서의 임상적 반응 [Mean (SE)]

	위약 (N=58)	이 약 150 mg (N=60)	P-value
PPPASI 점수의 베이스라인 대비 변화*	-8.48 (1.244)	-11.96 (1.223)	p<0.05
PPPASI 50을 달성한 환자의 비율**	24.1%(14/58)	41.4%(24/58)	p<0.05
PPPASI 75를 달성한 환자의 비율**	15.5%(9/58)	12.1%(7/58)	p>0.05

*16주차 결과는 MMRM 모델을 기반으로 하였으며, MMRM 방법을 사용하여 누락된 데이터를 처리함.

**16주차 결과는 CMH 모델을 기반으로 하였으며, OC 방법을 사용하여 누락된 데이터를 처리함. P-value는 명목값으로 다중성을 제어하지 않음.

4) 비임상 정보

비임상 자료는 안전성 약리학 평가, 시노몰구스 원숭이에 최대 50 mg/kg/week 용량(최대 인체 권장 용량[maximum recommended human dose; MRHD]에서의 임상 노출의 약 70배에 해당하는 노출을 유발함)을 투여한 생식 및 발달 독성 시험을 포함하는 반복-투여 독성 시험들에 근거할 때 인체에 대하여 특별한 위해가 없음을 입증했다.

발암성

이 약을 이용한 발암성 시험은 수행되지 않았다. 시노몰구스 원숭이에 최대 50 mg/kg/week 용량(MRHD에서의 임상 노출의 약 70배)을 투여한 26주 만성 독성 시험에서, 전(pre)-신생물성 또는 신생물성 병변은 관찰되지 않았다.

돌연변이원성

이 약을 이용한 돌연변이원성 시험은 수행되지 않았다.

수태능 손상

시노몰구스 원숭이에 이 약을 최대 50 mg/kg/week 용량(MRHD에서의 임상 노출의 약 70배)으로 투여한 시험들에서 수컷이나 암컷의 수태능에 대한 직접적 또는 간접적인 유해 효과는 없었다. 26주 반복 투여 독성 시험에서, 수컷 및 암컷 시노몰구스 원숭이 모두의 생식 기관에 대한 조직 병리학은 어떠한 관련된 유해 소견도 나타내지 않았다. 성적으로 성숙한 수컷 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 26주 반복 투여 독성 시험에서, 수컷의 수태능 변수에 대하여 아무런 영향이 관찰되지 않았다.

동물 약리학 및/또는 독성학 50 mg/kg까지의 용량을 매주 피하 투여한 26주 독성학 시험에서, MRHD에서의 임상 노출보다 약 70배 더 높은 노출에서 수컷 및 암컷 시노몰구스 원숭이에서 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 6년 잔여

*「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목

○ **(위해성 관리계획)** <붙임 2 참조>

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토

○ 해당

* 관련 : 유전자재조합의약품과-917호(2023.07.28.)

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2023.08.18.	2023.08.18.	2023.08.18.
보완요청일자	2023.10.23.	2023.10.18.	2023.10.20.
보완접수일자	2024.03.07.	2024.03.07.	2024.03.07.
최종처리일자	2024.04.09.	2024.03.14.	2024.03.22.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능・효과, 2. 새로운 용법・용량

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | |

[심사자 종합의견]

- 용량 설정의 타당성
  - 기허가 적응증과 같은 용법·용량으로 3상 임상시험에서 내약성이 양호하였음
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 등에서 균등하게 배정되었음
  - 이전 치료력에서 스테로이드와 면역억제제 사용 비율이 다르나 각각 위약군과 시험군에서 많이 사용한 것으로 나타났으며 약물 투여 전 휴약기간이 있었으므로 허용 가능함
  - 시험모집단은 국소 코르티코스테로이드 및/또는 비타민 D3 유도체 제제 및/또는 광선요법 및/또는 전신 에트레티네이트 투여에 부적절한 반응(또는 불내성)을 경험한 환자이므로 이를 효능·효과 문구에 반영하여 보완 제출함
- 유효성의 타당성
  - 1차 평가변수인 16주차 PPPASI(손발바닥 농포증 영역 및 심각도 지수)에서 시험약은 대조약보다 유의적인 개선을 보였음
  - 증상의 개선과 악화가 반복되는 질환의 특성으로 인해 판정시기인 16주차에 충분한 효과를 보이기 어려웠을 수 있으며 52주간 추가투여(총 68주) 시 PPPASI 75가 63%로 임상적으로 의미 있는 결과임을 전문가 의견 등을 근거로 설명하고 있음
  - 유사기전 치료제의 장기간 치료 시 반응률 결과와의 비교, 위약 투여 지속 시 반응률에 대한 모델링 자료등을 종합적으로 고려했을 때, 시험약은 임상적으로 의미 있는 효과를 보일 것으로 생각됨
- 안전성의 타당성
  - MACE, 중대한 감염, 악성종양, 중대한 과민반응이 잠재적 위해성으로 설정되어 있으며 이 중, 대상포진과 비인두암, 간암이 임상시험에서 보고되었음
  - 악성종양 환자 모두에서 알코올 소비 및 흡연 이력을 포함하는 근본적 위험요소가 있었으며 기존 RMP로 관리 가능하다고 생각됨
  - 그 외 이상사례의 발생율과 중증도는 위약과 시험군에서 유사한 수준이었음

[약어 및 정의]

- AAC Anaphylaxis Adjudication Committee, 아나필락시스 판정위원회
- ADA antidrug antibody, 항약물 항체
- AE adverse event, 이상사례
- ALL_RZB All Risankizumab Treated Population, 모든 리산키주맙 투여 모집단
- ALT alanine aminotransferase, 알라닌 아미노전이효소
- ASI area of safety interest, 안전성 관심 대상 영역
- AST aspartate aminotransferase, 아스파르트산 아미노전이효소
- BASDAI Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Bath 강직성 척추염 질병 활성도 지수
- CAC Cardiovascular Adjudication Committee, 심혈관 판정위원회
- CD Crohn's disease, 크론병
- CI confidence interval, 신뢰구간
- CMQ company MedDRA query, 회사 검색어 목록
- COVID-19 Coronavirus Disease – 2019, 코로나바이러스감염증-2019
- CSE clinical summary of efficacy, 임상 유효성 요약
- CSR clinical study report, 임상시험 결과보고서
- CSS clinical summary of safety, 임상 안전성 요약
- CV cardiovascular, 심혈관

- CYP cytochrome P450, 시토크롬 P450
- DLQI Dermatology Life Quality Index, 피부과 삶의 질 지수
- EAER exposure-adjusted event rate, 노출 보정 사례율
- EAIR exposure-adjusted incidence rate, 노출 보정 발생률
- EOS end of study, 시험 종료
- EP erythrodermic psoriasis, 건선성 홍피
- GPP generalized pustular psoriasis, 전신 농포성 건선
- HR hazard ratio, 위험비
- ITT Intent-to-Treat, 배정된 대로
- IL interleukin, 인터루킨
- LS least squares, 최소 제곱
- mAb monoclonal antibody, 단일클론 항체
- mBASDAI modified BASDAI, 수정된 BASDAI
- MACE major adverse cardiovascular events, 주요 심혈관 이상사례
- MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities, 국제의약용어
- MMRM mixed-effect model repeated measurements, 반복 측정 혼합 효과 모델
- mPPPASI modified PPPASI, 수정된 PPPASI
- NAb neutralizing antibody, 중화 항체
- NK natural killer, 자연 살해 세포
- NMSC non-melanoma skin cancer, 흑색종 이외의 피부암
- NRS numerical rating scale, 수치 평가 척도
- OC observed cases, 관찰된 증례
- PAO pustulotic arthro-osteitis, 농포성 관절골염
- PBO placebo, 위약
- PCI potentially clinical important, 잠재적으로 임상적으로 중요함
- PFS pre-filled syringe, 프리필드 시린지
- PGA physician's global assessment, 의사의 전반적 평가
- PPP palmoplantar pustulosis, 손발바닥 농포증
- PPPASI palmoplantar pustulosis area and severity index, 손발바닥 농포증 면적 및 중증도 지수
- PPPASI-50 at least 50% improvement from Baseline in PPPASI, PPPASI 의 베이스라인 대비 50% 이상 개선
- PPPASI-75 at least 75% improvement from Baseline in PPPASI, PPPASI 의 베이스라인 대비 75% 이상 개선
- PPPASI-90 at least 90% improvement from Baseline in PPPASI, PPPASI 의 베이스라인 대비 90% 이상 개선
- PPPASI-100 at least 100% improvement from Baseline in PPPASI, PPPASI 의 베이스라인 대비 100% 이상 개선
- PPSI palmoplantar severity index, 손발바닥 중증도 지수
- PsA psoriatic arthritis, 건선성 관절염
- PsO plaque psoriasis, 판상 건선
- PT preferred term, 대표 용어
- PY patient-year, 환자-년
- QOL quality of life, 삶의 질
- R&D research and development, 연구 및 개발
- RZB risankizumab, 리산키주맙
- SAE serious adverse event, 중대한 이상사례
- SD standard deviation, 표준편차

- SE standard error, 표준 오차
- SMQ standardized MedDRA query, 표준 검색어 목록
- SOC system organ class, 기관계 대분류
- TEAE treatment-emergent adverse event, 투여 후 발생 이상사례
- TB tuberculosis, 결핵
- UC ulcerative colitis, 궤양성 결장염
- ULN upper limit of normal, 정상치 상한
- WP-NRS worst pruritus numeric rating scale, 최고 가려움 수치 평가 척도

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- International Nonproprietary Name: 리산키주맙
- 제안 적응증 : 중등도에서 중증의 성인 손발바닥 농포증의 치료
- 작용기전 : IL-23p19 에 결합하여 IL-23 유도 조직 염증, 파괴 및 이소성 조직 복원에 관여하는 보조 T17(Th17) 세포, 선천성 림프구, $\gamma\delta$ T 세포 및 NK 세포의 유도와 유지를 억제함

1.2. 기원 및 개발경위

- 리산키주맙
  - 리산키주맙은 IL-23p19 를 대상으로 하는 면역 글로불린 G1 아형의 인간화 mAb 이다. 리산키주맙이 IL-23p19 에 결합하면 IL-23 유도 조직 염증, 파괴 및 이소성 조직 복원에 관여하는 보조 T17(Th17) 세포, 선천성 림프구, $\gamma\delta$ T 세포 및 NK 세포의 유도와 유지를 억제한다. IL-17 및 IL-23 의 발현은 PPP 병변에서 상향 조절되는 것으로 보고되었으며, 이는 IL-23/IL-17 신호전달 경로가 만성 염증 상태에 관여함을 시사한다. 따라서, 리산키주맙을 이용한 IL-23 활성의 억제는 IL-23 신호전달 경로의 하류 Th17 세포의 분화, 증식 및 유지를 조절함으로써 치료 효과를 기대할 수 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- PPP 는 손바닥 및 발바닥 홍반, 수포, 농포, 인설, 가피의 동시 발생을 특징으로 하는 만성 불응성 염증성 피부 질환으로, 악화와 관해가 반복된다. PPP 와 관련된 피부 병변은 손바닥(중심부, 엄지손가락 및 소지구 부위) 및 발바닥(아치, 발꿈치뼈 부위, 발끝부분)에 위치한다. 전형적인 피부 병변은 직경이 1~5mm 인 다발성 수포를 동반하며 소양증과 이후 농포를 동반한다. 각 수포 중앙에 흰색 뾰루지가 있는 병변이 수포 및 농포(농포-수포)와 동시에 발생할 수 있다. 병변은 탁하고 가피와 유사하게 되어 피부 탈락이 야기되며, 반복적인 염증 반응을 동반하여 홍반, 인설, 비후, 가피 및 균열과 함께 비교적 경계가 분명한 염증성 각질화 판이 된다. PPP 와 관련된 병변이 손바닥과 발바닥으로 국한되는 이유는 알려져 있지 않다. 땀에 함유된 덤시딘 및 hCAP-18/LL-37 등의 항균성 펩티드가 PPP 와 관련된 수포 및 농포에서 검출되고 손과 발에는 많은 에크린 땀샘이 있으므로 손바닥의 표피 땀관이 기저 기전과 관련이 있는 것으로 추정된다. PPP 환자에서는 혈청 IL-17 이 증가하고 병변에서 IL-17 및 IL-23 이 증가하기 때문에 IL-23/IL-17 축 내의 신호 전달 경로가 만성 염증 상태에 관여할 수 있다고 제안되었다.
- PPP 의 치료 방식으로는 국소 약물, 전신 약물 및 광선 요법이 포함된다. 코르티코스테로이드 및

비타민 D3 약물은 주로 국소 치료에 사용되지만, 손바닥 및 발바닥 병변에 대한 장벽으로 작용하는 두꺼운 각질세포층으로 인해 매우 효과적이지는 않다. 국소 스테로이드의 장기 사용은 피부 위축, 모세혈관 확장, 감염 등 적용 부위에 문제가 되는 이상반응을 유발한다. 에트레티네이트 및 사이클로스포린과 같은 전신 치료의 유효성이 입증된 바 있다. 그러나 에트레티네이트는 입술염과 같은 이상반응의 빈도가 높고 기형 유발성이 있으므로 가임 여성에 대한 사용은 금기이다. 사이클로스포린은 신부전과 같은 이상반응과 관련이 있으며, 혈액 농도의 모니터링이 필요하고 장기 사용이 제한된다.

- 현재 승인된 약물은 IL-23p19 억제성 mAb 인 구셀쿠맙이다. 구셀쿠맙의 유효성은 일차 평가변수(제 16 주에 PPPASI 의 베이스라인 대비 변화)로 통계적 유의성에 도달한 제 3 상 시험에서 입증되었다. 구셀쿠맙의 안전성 프로파일은 허용가능한 것으로 보고되었다. IL-23p19 를 표적으로 하는 면역글로불린 G1 아형의 인간화 mAb 인 리산키주맙은 현재 승인된 IL-23p19 억제성 mAb 인 구셀쿠맙과 유사한 유효성을 보이고 구셀쿠맙보다 투여 빈도가 낮아 PPP 환자의 현재 의학적 수요를 해결할 가능성이 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 감염

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토(관련 : 유전자재조합의약품과-917호, 2023.07.28.)

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 제출(일본)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상 1상 0건, 2상 0건, 3상 1건 제출
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 M19-135임

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

6.4.1 임상약리시험 요약

(1) 시험 M19-135

해당 시험에서 안정적인 중등도에서 중증 PPP 가 있는 대상자의 계획된 방문 시의 리산키주맙 혈청 농도(μg/mL) 요약이 표 1 에 나와 있다. 두 기간에 걸쳐 리산키주맙을 투여받은 대상자에서 리산키주맙 기하 평균 혈청 최저 농도는 16 주경에 정상 상태에 근접했고 시험 기간 동안 유사한 상태를 유지하였다. 또한 기간 B 의 정상 상태에서 리산키주맙 기하 평균 혈청 최저 농도는 두 투여군 간 유사하여 약 2 μg/mL 에 도달했다(두 기간 모두에 걸쳐 리산키주맙을 투여받은 대상자에서 64 주차에 2.125 μg/mL, 기간 A 에 위약을 투여하고 6 주차부터 리산키주맙으로 전환한 대상자에서 68 주차에 1.993 μg/mL).

표 1. 계획된 방문 시 리산키주맙 혈청 농도(μg/mL) 요약(ITT 모집단)

	기하 평균(산술 평균, %CV) [N]					
	기간 A 이중 맹검		기간 B 리산키주맙 150 mg SC			
이중 맹검 기간 A 요법	4 주차	16 주차	28 주차	52 주차	64 주차	68 주차
리산키주맙 150 mg SC	8.170 (8.9, 39.1) [58]	2.619 (3.1, 54.1) [60]	2.677 (3.2, 66.2) [57]	1.961 (2.5, 64.8) [56]	2.125 (2.4, 48.1) [56]	1.030 (1.2, 60.2) [56]
위약	--	--	5.412 (6.0, 46.6) [58]	4.065 (4.4, 39.2) [55]	4.133 (4.7, 55.5) [55]	1.993 (2.3, 58.8) [55]

CV = coefficient of variation 변동 계수; NA = not applicable 해당 없음; SC = subcutaneous 피하

시험 기간 동안 리산키주맙에 대한 항약물 항체(ADA) 및 중화 항체(NAb)의 발생률이 표 2 에 요약되어 있다. 0 주차부터 68 주차 시험 종료(end of study; EOS)까지 시험 전반에 걸쳐 리산키주맙을 투여받은 평가 가능한 대상자에서 투여 후(treatment-emergent) ADA 및 NAb 발생률은 각각 약 11.7%(7/60 명) 및 10%(6/60 명)였다. 투여 후 ADA 의 첫 발생까지의 시간은 15.86 주에서 68.43 주 범위였고 ADA 역가 값은 시험 방문에 걸쳐 10 에서 510 범위였다.

표 2. 기간 A 및 기간 B 동안 투여 후 항약물 항체 및 중화 항체 치료의 발생률(ITT 모집단)

	기간 A 0 - 16 주차	기간 A 및 기간 B 0 주차- EOS		
기간 A 요법	리산키주맙 150 mg SC	리산키주맙 150 mg SC	위약에서 리산키주맙 전환	모든 리산키주맙
평가 가능한 대상자; N	60	60	58	118
ADA 발생률; n (%)	3 (5.0%)	7 (11.7%)	5 (8.6%)	12 (10.2 %)
NAb 양성; n (%)	1 (1.7%)	6 (10.0%)	2 (3.4 %)	8 (6.8%)

ADA = anti-drug antibody 항약물 항체; NAb = neutralizing antibody 중화 항체; SC = subcutaneous 피하

투여 후 ADA 또는 NAb 가 발생한 소수의 대상자에서 ADA 또는 NAb 발생이 없는 대상자에 비해 리산키주맙 혈청 농도가 유사하거나 약간 더 낮은 것으로 나타났다.

Table 34. Summary of Risankizumab Serum Concentrations (µg/mL) by ADA Status During Period A and Period B (ITT Population)

Double Blind Period A Regimen	Geometric Mean (Arithmetic Mean, %CV) [N]			
	Period A Double Blind			
	Week 4		Week 16	
	ADA-Positive	ADA-Negative	ADA-Positive	ADA-Negative
Risankizumab 150 mg SC	--	--	1.401 (1.6, 56.5) [3]	2.707 (3.1, 52.7) [57]
	Period B Risankizumab 150 mg SC					
	Week 28		Week 52		Week 68	
	ADA-Positive	ADA-Negative	ADA-Positive	ADA-Negative	ADA-Positive	ADA-Negative
Risankizumab 150 mg SC	1.456 (1.4, 91.1) [5]	2.806 (3.4, 62.6) [52]	1.938 (2.2, 51.2) [5]	1.963 (2.6, 65.8) [51]	1.211 (1.4, 57.8) [5]	1.012 (1.2, 61.3) [50]
Placebo	5.245 (6.3, 73.3) [3]	5.422 (6.0, 45.6) [55]	2.861 (3.3, 59.8) [5]	4.211 (4.6, 37.3) [50]	1.712 (2.1, 64.3) [4]	2.017 (2.4, 58.9) [51]

Table 35. Summary of Risankizumab Serum Concentrations (µg/mL) by NAb Status During Period A and Period B (ITT Population)

Double Blind Period A Regimen	Geometric Mean (Arithmetic Mean, %CV) [N]			
	Period A Double Blind			
	Week 4		Week 16	
	NAb-Positive	NAb-Negative	NAb-Positive	NAb-Negative
Risankizumab 150 mg SC	--	--	0.867 (0.9, --) [1]	2.707 (3.1, 52.7) [57]
	Period B Risankizumab 150 mg SC					
	Week 28		Week 52		Week 68	
	NAb-Positive	NAb-Negative	NAb-Positive	NAb-Negative	NAb-Positive	NAb-Negative
Risankizumab 150 mg SC	--	2.806 (3.4, 62.6) [52]	1.382 (1.4, 28.4) [3]	1.963 (2.6, 65.8) [51]	1.584 (1.7, 41.0) [4]	1.012 (1.2, 61.3) [50]
Placebo	--	5.422 (6.0, 45.6) [55]	1.420 (1.4, --) [1]	4.211 (4.6, 37.3) [50]	1.456 (1.8, 83.2) [3]	2.017 (2.4, 58.9) [51]

PPPASI 점수의 경우 ADA/NAb 양성 및 ADA/NAb 음성 대상자에 대해 베이스라인으로부터 유사한 평균 변화가 관찰되었으며 이는 유효성에 대해 면역원성의 영향이 없음을 나타낸다. PPP 에서 리산키주맙 치료의 안전성의 경우 ADA 에 따른 투여 후 주사 부위 반응 및 과민 반응의 평가를 통해 면역원성에 있어 임상적으로 의미 있는 영향이 없음을 시사하였다(시험 M19-135).

Table 36. Comparison of Change from Baseline in PPPASI Total Score at Week 16, 52, 64, and 68 by Immunogenicity Status – OC (ITT Population)

Risankizumab Immunogenicity Status		Within Group Change from Baseline at Week 16 LS Mean [95% CI], (N)		Within Group Change from Baseline at Week 52 LS Mean [95% CI], (N)		Within Group Change from Baseline at Week 64 LS Mean [95% CI], (N)		Within Group Change from Baseline at Week 68 LS Mean [95% CI], (N)	
Treatment Period A/ Period B		PBO	RZB	PBO/ RZB	RZB/ RZB	PBO/ RZB	RZB/ RZB	PBO/ RZB	RZB/ RZB
ADA	Positive	-6.21 [-13.22, 0.80] (5)	-11.01 [-16.53, -5.49] (7)	-22.43 [-28.66, -16.20] (4)	-22.25 [-26.73, -17.76] (7)	-18.31 [-28.30, -8.31] (4)	-22.26 [-29.45, -15.06] (7)	-20.03 [-26.40, -13.67] (4)	-22.30 [-26.89, -17.72] (7)
	Negative	-8.62 [-11.18, -6.05] (53)	-12.10 [-14.72, -9.48] (51)	-19.24 [-21.41, -17.07] (51)	-20.41 [-22.67, -18.15] (47)	-21.47 [-23.47, -19.47] (51)	-21.02 [-23.08, -18.96] (48)	-22.09 [-24.22, -19.97] (51)	-20.34 [-22.52, -18.15] (48)
NAb	Positive	-4.83 [-22.34, 12.68] (2)	-10.36 [-19.72, -0.99] (6)	-21.00 [-31.97, -10.03] (2)	-20.03 [-25.90, -14.17] (6)	-16.28 [-28.86, -3.71] (2)	-20.32 [-27.05, -13.59] (6)	-21.56 [-29.37, -13.75] (2)	-20.43 [-24.61, -16.25] (6)
	Negative	-8.59 [-11.05, -6.14] (56)	-12.14 [-14.69, -9.59] (52)	-19.36 [-21.47, -17.24] (53)	-20.78 [-23.00, -18.55] (48)	-21.37 [-23.34, -19.41] (53)	-21.38 [-23.43, -19.33] (49)	-21.86 [-23.94, -19.77] (53)	-20.58 [-22.75, -18.41] (49)

Table 37. Comparison of Injection Site Reactions and Hypersensitivity Reactions by ADA Status over the Study Duration (All Risankizumab Treated Population)

	All Risankizumab Treated Population (N=119)	
	ADA-Positive (N = 12)	ADA-Negative (N = 107)
Hypersensitivity reaction, n (%)	3 (25.0%)	23 (21.5%)
Injection site reactions, n (%)	1 (8.3%)	5 (4.7%)

(2) 시험 간 결과의 비교 분석

시험 M19-135 의 PPP 가 있는 일본 대상자에서의 리산키주맙 정상 상태 혈청 농도 (52 주차까지 기하학적 평균 최저 농도 = 1.96 µg/mL)는 일반적으로 판상 건선 피험자의 기존 데이터와 일치한다. 판상 건선, GPP 또는 EP(R&D/18/0157)에 대한 4 개의 글로벌 3 상 및 일본 2/3 상 시험 모두에서의 일본인 대

상자와 제 3 상 시험(R&D/17/0726)에서 각각 0 주차, 4 주차 및 이후 q12w 에 리산키주맙 150 mg 의 동일한 임상 요법을 받은 중등도 내지 중증 판상 건선이 있는 모든 대상자에서 52 주차까지 기하학적 평균 최저 농도는 1.64 μg/mL 및 1.52 μg/mL 였다. PPP에서 정상 상태는 6 주차에 달성되었으며, 이는 약 28 일의 최종 반감기를 갖는 판상 건선에서 관찰된 데이터와도 일치한다.
리산키주맙은 시험 기간(0-68 주차) 동안 투여 후 ADA 및 NAb 발생률이 각각 12% 및 10%로, PPP 대상자에서 최대 52 주 동안 리산키주맙의 동일한 임상 요법(0 주차, 4 주차에 150 mg, 이후 q12w)을 받은 글로벌 3 상 시험에서 중등도에서 중증 판상 건선, GPP 또는 EP 가 있는 일본인 대상자(ADA 및 NAb 발생률 각각 30% 및
11%)(R&D/18/0157)와 중등도에서 중증 판상 건선이 있는 대상자(ADA 및 NAb 발생률 각각 24% 및 14%)(R&D/17/0726)의 ADA 및 NAb 발생률과 비교하였을 때 면역원성이 더 낮은 것으로 나타났다. 또한 판상 건선과 마찬가지로 PPP 환자에서 면역원성이 리산키주맙 노출, 임상 유효성 및 안전성에 미치는 영향은 제한적이었다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계 임상시험 (번호/ 저널명)	임상시험 제목 및 디자인	투여용량 투여기간	평가항목
M19-135	중등도에서 중증의 손발바닥 농포증이 있는 성인 일본 대상자에서 리산키주맙을 평가하기 위한 제 3 상, 다기관, 무작위화, 위약 대조, 이중맹검 시험	베이스라인에서 리산키주맙에 대한 무작위 배정: 기간 A – 0 주차 및 4 주차에 리산키주맙 150 mg SC 기간 B – 16, 28, 40, 52 주차에 리산키주맙 150 mg SC, 20, 32, 44, 56 주차에 위약 SC. 베이스라인에서 위약에 대한 무작위화: 기간 A – 0 주 및 4 주에 위약 SC 기간 B – 16, 20, 32, 44, 56 주차에 리산키주맙 150 mg SC, 28 주, 40 주, 52 주차에 위약 SC.	1차: 16 주차 PPPASI 총점의 베이스라인 대비 변화 2차: • PPPASI 50 을 달성한 대상자의 비율, 16 주차에 베이스라인 대비 PPPASI 총점에서 최소 50% 개선으로 정의된다. • PPPASI 75 를 달성한 대상자의 비율, 16 주차에 베이스라인 대비 PPPASI 총점에서 최소 75% 개선으로 정의된다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 임상시험설계

(1) 일반사항

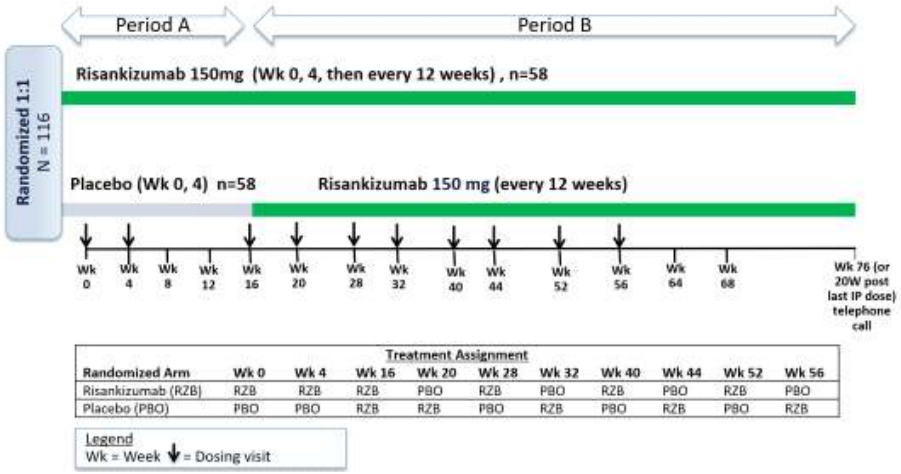
시험은 6 주 스크리닝 기간에 이은 56 주 투여 기간으로 구성되었으며, 베이스라인, 4 주, 8 주, 12 주, 16 주, 20 주, 28 주, 32 주, 40 주, 44 주, 52 주, 56 주, 64 주 및 68 주차 방문이 포함되었다(그림 1). 시험 약물 투여는 베이스라인, 4 주, 16 주, 20 주, 28 주, 32 주, 40 주, 44 주, 52 주 및 56 주에 이루어졌다. 대략 76 주차(56 주차 시험 약물 마지막 투여 20 주 이후) 에 추적 전화 조사를 진행하였다.
시험 기간은 이중 맹검 기간 A(베이스라인에서 16 주차)와 리산키주맙 투여 기간 B(16 주차에서 68 주

차, 56 주차에 시험 약물 마지막 투여)로 나뉘었다. 기간 A 의 베이스라인 방문에서 적격 대상자는 1:1 비율로 무작위 배정되어 베이스라인과 4 주차에 리산키주맙 150 mg 또는 일치하는 위약을 SC 투여하였다.

16 주차부터 위약 투여군 대상자를 리산키주맙 150 mg 으로 전환하였다. 기간 B 에서 맹검을 유지하기 위해 리산키주맙 투약 방문은 기간 A 에서 원래의 무작위 배정군과 다르게 하였다(즉, 위약 - 리산키주맙 투여군은 20 주차에 리산키주맙을 투여하였고, 리산키주맙 - 리산키주맙 투여군은 20 주차에 위약을 투여함). 기간 B 전체에 걸쳐 대상자는 리산키주맙 비투여 방문에서 일치하는 위약을 투여하였다(자세한 내용은 그림 1 참조).

추적 기간은 시험 약물의 마지막 투여 12 주 후 방문 완료로 구성되었다. 진행 중인 AE/SAE 의 상태 또는 새로운 AE/SAE 의 발생을 확인하기 위해 8 주 후(시험 약물의 마지막 투여 20 주 후) 추가 후속 전화 통화가 이루어졌다.

그림 1. 시험 M19-135 시험 설계 도식



(2) 통계적 방법

9.5.2 Determination of Sample Size The planned sample size for this study was 116 subjects in total with 58 subjects for each of the 2 arms. This sample size provided a 95% power with a 2-sided significance level of 0.05 to detect statistically significant difference between the risankizumab and placebo treatment groups with regard to the primary endpoint, assuming treatment difference over placebo is -5.9, the conditional SD given a baseline value of 8.5, and a discontinuation rate up to Week 16 of 5%. In addition, assuming a discontinuation rate up to Week 68 of 16%, approximately 100 subjects in total (50 subjects in each arm) were expected complete the study at Week 68. Based on this sample size, it will be possible to assess safety for approximately 100 subjects with 1 year of exposure.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 선정제외기준

시험모집단은 국소 코르티코스테로이드 및/또는 비타민 D3 유도체 제제 및/또는 광선요법 및/또는 전신 에트레티네이트 투여에 부적절한 반응(또는 불내성)을 경험한, PPPASI 총점 12 이상으로 정의되는 안정적인 중등도 내지 중증 PPP 및 적어도 1 개의 손바닥 또는 발바닥에 중등도 또는 중증 농포/소포(PPPASI 중증도 점수 2 이상)가 있는 대상자로 구성되었다.

(2) 인구통계 및 질환특성

흡연 여부를 포함한 인구통계학적 특성은 일반적으로 투여군 간 균형을 이루었다. PPP 는 일반적으로 남성보다 여성에게 더 흔하게 나타난다(Kubota 2015). 이 경향성과 마찬가지로 두 투여군 모두에서 여성 대상자의 발생률이 남성 대상자보다 더 높았고, 위약 투여군에서 여성 대상자의 비율이 더 높았다(위약 투여군에서 86.2%, 리산키주맙 투여군에서 72.1%; 시험 M19-135 최종 CSR 표 7).

PPP 질병 특성은 일반적으로 투여군 간 균형을 이루었다(시험 M19-135 최종 CSR 표 8).

리산키주맙 및 위약 투여군의 모든 대상자(100%)는 기존에 PPP 요법을 받았다. 전반적으로 49 명의 대상자(41.2%)가 광선 요법을 받았고 23 명의 대상자(19.3%)가 면역억제제를 투여하였고 9 명의 대상자(7.6%)가 전신 코르티코스테로이드를 투여하였다. 기존에 전신 코르티코스테로이드를 복용한 적이 있는 대상자는 리산키주맙 투여군에서 더 적었고(3.3% 대 12.1%) 위약 투여군 대상자에 비해 면역억제제 사용 이력이 있는 리산키주맙 투여군의 대상자가 더 많았다 (24.6% 대 13.8%) (시험 M19-135 최종 CSR 표 14.1__6.1.1).

Table 7. Demographic Characteristics (ITT Population)

Variable	PBO (N = 58)	RZB (N = 61)	Total (N = 119)
Sex, n (%)			
Female	50 (86.2)	44 (72.1)	94 (79.0)
Male	8 (13.8)	17 (27.9)	25 (21.0)
Race, n (%)			
Asian	58 (100)	61 (100)	119 (100)
Age (year)			
Mean (SD)	56.4 (11.18)	54.4 (10.62)	55.4 (10.90)
Median	56.5	54.0	56.0
Min, max	22, 90	25, 74	22, 90
Age (year), n (%)			
< 65	48 (82.8)	49 (80.3)	97 (81.5)
≥ 65	10 (17.2)	12 (19.7)	22 (18.5)
Weight (kg)			
Mean (SD)	63.05 (11.008)	64.92 (11.593)	64.01 (11.303)
Median	62.20	62.40	62.40
Min, max	45.6, 86.3	44.0, 95.2	44.0, 95.2
Weight (kg), n (%)			
≤ Median (62.40)	29 (50.0)	31 (50.8)	60 (50.4)
> Median (62.40)	29 (50.0)	30 (49.2)	59 (49.6)
Height (cm)			
Mean (SD)	160.05 (7.154)	162.01 (7.013)	161.06 (7.121)
Median	159.60	160.10	159.80
Min, max	146.2, 177.9	148.5, 177.7	146.2, 177.9
BMI (kg/M^2)			
Mean (SD)	24.593 (3.9887)	24.638 (3.4690)	24.616 (3.7155)
Median	23.594	23.903	23.833
Min, max	19.06, 35.42	18.87, 35.97	18.87, 35.97
Tobacco, n (%)			
Current	26 (44.8)	27 (44.3)	53 (44.5)
Former	25 (43.1)	23 (37.7)	48 (40.3)
Never	7 (12.1)	11 (18.0)	18 (15.1)
Alcohol, n (%)			
Current	32 (55.2)	36 (59.0)	68 (57.1)
Former	10 (17.2)	12 (19.7)	22 (18.5)
Never	16 (27.6)	13 (21.3)	29 (24.4)

Notes: PBO: Subjects randomized to placebo in Period A. RZB: Subjects randomized to risankizumab 150 mg in Period A.
Percentages are calculated on non-missing values.
Tobacco/alcohol percentages calculated on non-unknown values. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco. In case there is more than one entry for tobacco, then the first possible item according to the following order was used: CURRENT, FORMER, NEVER, UNKNOWN.

Table 8. Baseline Disease Characteristics (ITT Population)

	PBO (N = 58)	RZB (N = 61)	Total (N = 119)
Disease duration (year)			
Mean (SD)	6.75 (6.684)	7.80 (8.373)	7.29 (7.583)
Median	4.40	4.80	4.80
Min, max	0.5, 27.8	0.5, 37.6	0.5, 37.6
PPPASI total score			
Mean (SD)	28.12 (10.633)	28.02 (10.232)	28.07 (10.385)
Median	28.00	26.70	27.40
Min, max	12.1, 58.4	12.0, 55.6	12.0, 58.4
PPPASI total score, n (%)			
≤ 20	15 (25.9)	14 (23.0)	29 (24.4)
> 20 to ≤ 30	20 (34.5)	22 (36.1)	42 (35.3)
> 30	23 (39.7)	25 (41.0)	48 (40.3)
≤ 40	52 (89.7)	54 (88.5)	106 (89.1)
> 40	6 (10.3)	7 (11.5)	13 (10.9)
mPPPASI total score (Method 1)[a]			
Mean (SD)	28.18 (10.820)	27.78 (10.809)	27.98 (10.770)
Median	26.60	26.70	26.60
Min, max	12.2, 60.0	12.0, 59.4	12.0, 60.0
mPPPASI total score (Method 2)[a]			
Mean (SD)	32.54 (12.884)	32.25 (12.740)	32.39 (12.757)
Median	30.00	30.10	30.00
Min, max	12.2, 76.0	14.4, 66.6	12.2, 76.0
PPSI total score			
Mean (SD)	8.8 (1.75)	8.7 (1.55)	8.7 (1.64)
Median	9.0	9.0	9.0
Min, max	5, 12	6, 11	5, 12
PGA score			
Mean (SD)	3.7 (0.63)	3.5 (0.70)	3.6 (0.67)
Median	4.0	3.0	4.0
Min, max	3, 5	2, 5	2, 5
DLQI score[b]			
Mean (SD)	8.3 (5.62)	7.7 (5.23)	8.0 (5.41)
Median	7.0	7.0	7.0
Min, max	0, 26	0, 20	0, 26
WP-NRS[c]			
Mean (SD)	5.7 (2.85)	4.5 (2.87)	5.1 (2.92)
Median	6.0	4.0	5.0
Min, max	0, 10	0, 10	0, 10
mBASDAI[d]			
Mean (SD)	5.46 (2.387)	4.16 (2.588)	4.81 (2.540)
Median	5.40	4.30	5.00
Min, max	0.7, 9.6	0.8, 9.5	0.7, 9.6
Baseline smoking status, n (%)			
Smoking	29 (50.0)	28 (45.9)	57 (47.9)
Non-smoking	29 (50.0)	33 (54.1)	62 (52.1)
Prior systemic therapy, n (%)			
Yes	33 (56.9)	33 (54.1)	66 (55.5)
No	25 (43.1)	28 (45.9)	53 (44.5)
Prior phototherapy,[e] n (%)			
Yes	26 (44.8)	23 (37.7)	49 (41.2)
No	32 (55.2)	38 (62.3)	70 (58.8)

TABLE 14.1 6.1.1

Palmoplantar Pustulosis Medication History by Category
(ITT Population)

CATEGORY GENERIC NAME (WHO Q3_2022)	PBO (N=58) n (%)	RZB (N=61) n (%)	Total (N=119) n (%)
Any Palmoplantar Pustulosis Medication History	58 (100)	61 (100)	119 (100)
ANTI-TNF BIOLOGICS	0	0	0
BIOLOGICS	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (1.7)
GUSELKUMAB	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (1.7)
CORTICOSTEROID (SYSTEMIC)	7 (12.1)	2 (3.3)	9 (7.6)
BETAMETHASONE	2 (3.4)	0	2 (1.7)
BETAMETHASONE;DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE	3 (5.2)	1 (1.6)	4 (3.4)
PREDNISOLONE	4 (6.9)	1 (1.6)	5 (4.2)
IMMUNOSUPPRESSANTS	8 (13.8)	15 (24.6)	23 (19.3)
APREMILAST	5 (8.6)	6 (9.8)	11 (9.2)
CICLOSPORIN	5 (8.6)	8 (13.1)	13 (10.9)
METHOTREXATE	0	1 (1.6)	1 (0.8)
NON ANTI-TNF BIOLOGICS	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (1.7)
GUSELKUMAB	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (1.7)
PHOTOCHEMOTHERAPY	1 (1.7)	2 (3.3)	3 (2.5)
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (1.7)	2 (3.3)	3 (2.5)
PHOTOTHERAPY	26 (44.8)	23 (37.7)	49 (41.2)
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	25 (43.1)	23 (37.7)	48 (40.3)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (1.7)	0	1 (0.8)
OTHER	58 (100)	61 (100)	119 (100)

Prior systemic therapy excluding phototherapy,[e] n (%)			
Yes	15 (25.9)	17 (27.9)	32 (26.9)
No	43 (74.1)	44 (72.1)	87 (73.1)
Baseline PAO, n (%)			
Yes	16 (27.6)	19 (31.1)	35 (29.4)
No	42 (72.4)	42 (68.9)	84 (70.6)

a. For the mPPPASI total scores, n = 60 in the risankizumab treatment group and n = 118 total.
b. For the DLQI score, n = 59 in the risankizumab treatment group and n = 117 total.
c. For the WP-NRS, n = 57 in the placebo treatment group, n = 59 in the risankizumab treatment group, and n = 116 total.
d. For the mBASDAI, n = 18 in the placebo treatment group, n = 18 in the risankizumab treatment group, and n = 36 total.
e. Phototherapy includes either phototherapy or photochemotherapy.

(3) 대상자 배치

총 119 명의 대상자가 일본의 39 개 기관에서 시험에 등록했다. 등록된 모든 대상자는 무작위 배정되어 시험 약물을 투여하였다(시험 M19-135 최종 CSR 표 3). 기간 A 에서, 1 명의 대상자가 시험에서 제외되었고(시험 M19-135 최종 CSR 표 3), 3 명의 대상자가 시험 약물 투여를 중단하였다(시험 M19-135 최종 CSR 표 4). 시험을 중단한 사유는 AE, 대상자의 동의 철회 및 "기타 사유" 였다.

기간 B 에서는 EOS 까지 시험 중단 비율이 낮았다(시험 M19-135 최종 CSR 표 3). 5 명의 대상자(4.2%)가 기간 B 에서 시험을 중단했다. 중단의 주된 사유는 AE(대상자 2 명[1.7%]), 대상자의 동의 철회(대상자 2 명[1.7%]) 및 "기타 사유"(대상자 1 명[0.8%])였다. COVID 19 감염 또는 COVID-19 물류 제한으로 인해 시험을 중단한 대상자는 없었다. 기간 B(시험 M19-135 최종 CSR 표 4)에서 6 명의 대상자(5.1%)가 시험을 중단하였다. 중단의 주된 사유는 AE(대상자 2 명[1.7%]), 대상자의 동의 철회(대상자 1 명[0.8%]) 및 유효성 부족(대상자 3 명[2.5%])이었다.

Table 3. Subject Disposition in Period A and Period B (ITT Population)

	Period A			Period B		
Status	**PBO (N = 58) n (%)**	**RZB (N = 61) n (%)**	**Total (N = 119) n (%)**	**PBO/RZB (N = 58) n (%)**	**RZB/RZB (N = 60) n (%)**	**Total (N = 118) n (%)**
Randomized						
Never received any study treatment	0	0	0	--	--	--
Received randomized study treatment	58 (100)	61 (100)	119 (100)	--	--	--
Received study treatment other than randomized	0	0	0	--	--	--
Completed period	58 (100)	60 (98.4)	118 (99.2)	55 (94.8)	58 (96.7)	113 (95.8)
Discontinued study	0	1 (1.6)	1 (0.8)	3 (5.2)	2 (3.3)	5 (4.2)
All reasons for discontinuation[a]	0	1 (1.6)	1 (0.8)	3 (5.2)	2 (3.3)	5 (4.2)
Adverse event	0	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (2.5)
Withdrawal by subject	0	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (1.7)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
COVID-19 infection	0	0	0	0	0	0
COVID-19 logistical restrictions	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	1 (1.7)[b]	1 (0.8)
Primary reason for discontinuation	0	1 (1.6)	1 (0.8)	3 (5.2)	2 (3.3)	5 (4.2)
Adverse event	0	0	0	2 (3.4)	0	2 (1.7)
Withdrawal by subject	0	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (1.7)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
COVID-19 infection	0	0	0	0	0	0
COVID-19 logistical restrictions	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	1 (1.7)[b]	1 (0.8)

a. Subjects who discontinued study are counted under each reason given for discontinuation; therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.
b. The reason "other" for this subject was recorded as "lack of efficacy" on the case report form.

Table 4. Reason for Study Drug Discontinuation – Period A and Period B (ITT Population)

	Period A			Period B		
	PBO (N = 58) n (%)	RZB (N = 61) n (%)	Total (N = 119) n (%)	PBO/RZB (N = 58) n (%)	RZB/RZB (N = 60) n (%)	Total (N = 118) n (%)
Completed protocol-specified treatment during period	58 (100)	58 (95.1)	116 (97.5)	55 (94.8)	55 (91.7)	110 (93.2)
Discontinued study drug:						
All reasons[a]	0	3 (4.9)	3 (2.5)	3 (5.2)	3 (5.0)	6 (5.1)
Adverse event	0	2 (3.3)	2 (1.7)	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (2.5)
Withdrawal by subject	0	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.7)	0	1 (0.8)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0	3 (5.0)	3 (2.5)
COVID-19 infection	0	0	0	0	0	0
COVID-19 logistical restrictions	0	0	0	0	0	0
Other	0	1 (1.6)[b]	1 (0.8)	0	0	0
Primary reason	0	3 (4.9)	3 (2.5)	3 (5.2)	3 (5.0)	6 (5.1)
Adverse event	0	1 (1.6)	1 (0.8)	2 (3.4)	0	2 (1.7)
Withdrawal by subject	0	1 (1.6)	1 (0.8)	1 (1.7)	0	1 (0.8)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0	3 (5.0)	3 (2.5)
COVID-19 infection	0	0	0	0	0	0
COVID-19 logistical restrictions	0	0	0	0	0	0
Other	0	1 (1.6)[b]	1 (0.8)	0	0	0

a. Subjects who discontinued study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

b. The reason "other" for this subject was recorded as "he hoped he received standard treatment" on the case report form (note, this subject was unable to receive the Week 4 IP dose due to an adverse event which would have led to a 16-week interval between IP doses).

3) 유효성 결과

(1) 16 주차 PPPASI 총점의 베이스라인 대비 변화

16 주차에 1 차 평가 변수(16 주차 PPPASI 총점의 베이스라인 대비 변화)가 달성되었다. 리산키주맙 투여군 대상자는 PPP 의 징후와 증상이 호전되었는데, 이는 16 주차에 PPPASI 총점의 베이스라인 대비 변화에서 리산키주맙 투여군과 위약 투여군 간 통계적으로 유의한 차이가 나타난 것을 통해 입증되었다(표 2 및 그림 2).

표 2. 16 주차 PPPASI 총점의 베이스라인 대비 변화 – MMRM(ITT 모집단)

				베이스라인 대비 투여군 내 변화			PBO 대비 투여군 간 차이			
투여군	N	베이스라인 평균	방문별 평균	LS 평균	95% CI	SE	LS 평균	95% CI	SE	*P* 값[a]
PBO	58	28.12	19.63	–8.48	–10.94, –6.01	1.244	--	--	--	--
RZB	60	28.17	16.10	–11.96	–14.38, –9.53	1.223	–3.48	–6.94, –0.02	1.745	0.049[b]

a. *P* 값 및 95% CI 는 RZB 와 PBO 를 비교하기 위해 MMRM 을 기반으로 함.

b. *P* 값 ≤ 0.05.

베이스라인에서 두 하위군의 흡연 여부(흡연과 비흡연)에 관계없이, 리산키주맙을 투여한 대상자는 위약을 투여한 대상자와 비교하여 16 주차에 PPPASI 총점의 베이스라인 대비 변화에서 수치적으로 더 큰 개선을 보였다(시험 M19-135 최종 CSR 그림 3). 이와 마찬가지로, 두 하위군의 코티닌 (양성 또는 음성)에 관계없이 리산키주맙을 투여한 대상자는 위약을 투여한 대상자와 비교하여 16 주차에 PPPASI 총점의 베이스라인 대비 변화에서 수치적으로 더 큰 개선을 보였다.

그림 2. 기간 A – MMRM 에서 방문별 PPPASI 총 점수의 베이스라인 대비 변화(ITT 모집단)

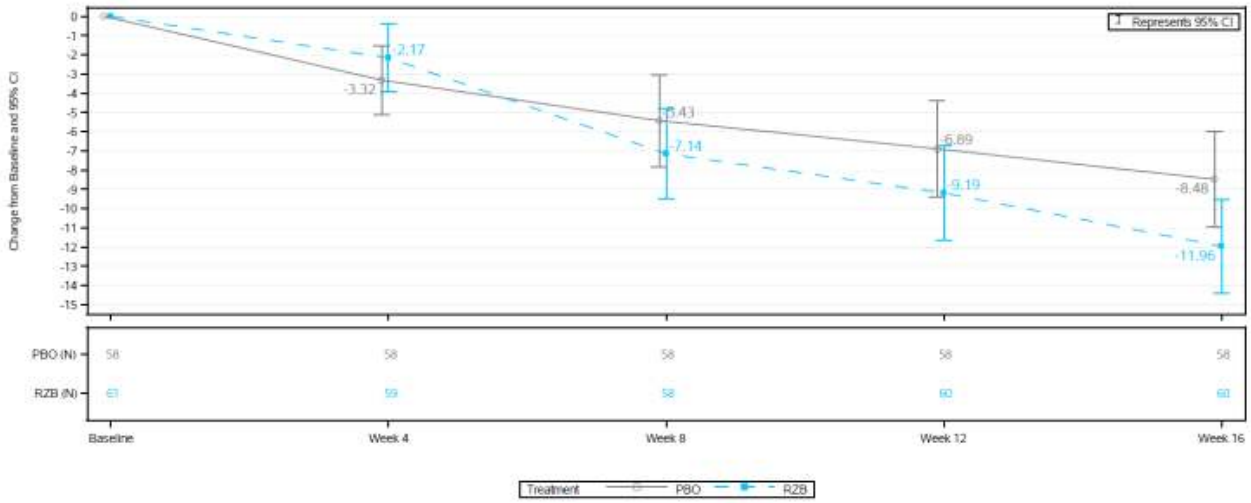
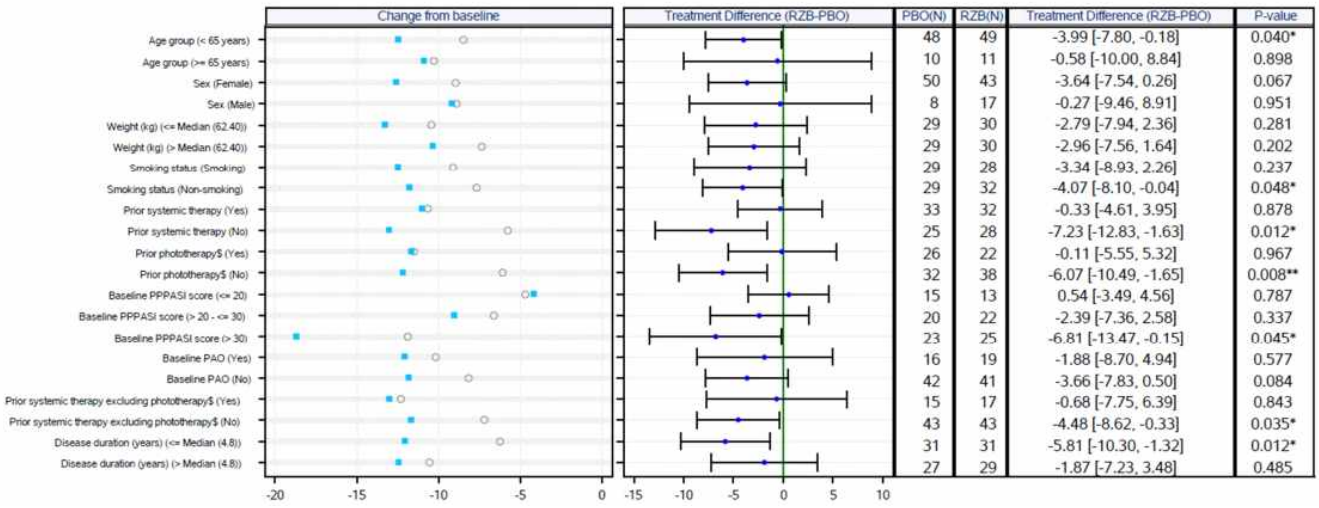


Figure 3. Change from Baseline in PPPASI Total Score at Week 16, Subgroup Analysis – MMRM (ITT Population)



	PBO(N)	RZB(N)	Treatment Difference (RZB-PBO)	P-value
Age group (< 65 years)	48	49	-3.99 [-7.80, -0.18]	0.040*
Age group (>= 65 years)	10	11	-0.58 [-10.00, 8.84]	0.898
Sex (Female)	50	43	-3.64 [-7.54, 0.26]	0.067
Sex (Male)	8	17	-0.27 [-9.46, 8.91]	0.951
Weight (kg) (<= Median (62.40))	29	30	-2.79 [-7.94, 2.36]	0.281
Weight (kg) (> Median (62.40))	29	30	-2.96 [-7.56, 1.64]	0.202
Smoking status (Smoking)	29	28	-3.34 [-8.93, 2.26]	0.237
Smoking status (Non-smoking)	29	32	-4.07 [-8.10, -0.04]	0.048*
Prior systemic therapy (Yes)	33	32	-0.33 [-4.61, 3.95]	0.878
Prior systemic therapy (No)	25	28	-7.23 [-12.83, -1.63]	0.012*
Prior phototherapy$ (Yes)	26	22	-0.11 [-5.55, 5.32]	0.967
Prior phototherapy$ (No)	32	38	-6.07 [-10.49, -1.65]	0.008**
Baseline PPPASI score (<= 20)	15	13	0.54 [-3.49, 4.56]	0.787
Baseline PPPASI score (> 20 - <= 30)	20	22	-2.39 [-7.36, 2.58]	0.337
Baseline PPPASI score (> 30)	23	25	-6.81 [-13.47, -0.15]	0.045*
Baseline PAO (Yes)	16	19	-1.88 [-8.70, 4.94]	0.577
Baseline PAO (No)	42	41	-3.66 [-7.83, 0.50]	0.084
Prior systemic therapy excluding phototherapy$ (Yes)	15	17	-0.68 [-7.75, 6.39]	0.843
Prior systemic therapy excluding phototherapy$ (No)	43	43	-4.48 [-8.62, -0.33]	0.035*
Disease duration (years) (<= Median (4.8))	31	31	-5.81 [-10.30, -1.32]	0.012*
Disease duration (years) (> Median (4.8))	27	29	-1.87 [-7.23, 3.48]	0.485

(2) 2차 유효성 평가변수

① 16 주까지 방문하여 PPPASI 50 을 달성한 대상자의 비율

Table 11. Proportion of Subjects Achieving PPPASI-50 at Week 16 – NRI-C (ITT Population)

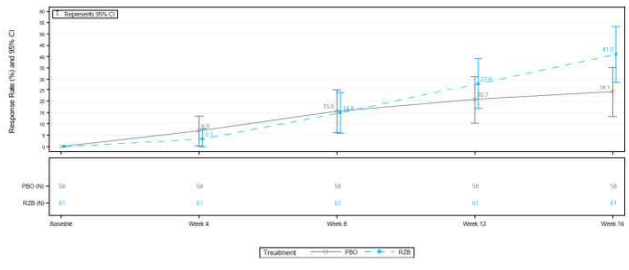
		Responder		Response Rate Difference Compared to PBO		
Treatment	N	n (%)	95% CI[a]	Difference (%)	95% CI[b]	*P*-value[b]
PBO	58	14 (24.1)	13.1, 35.2			
RZB	61	25 (41.0)	28.6, 53.3	16.9	0.4, 33.5	0.045[c]

a. The 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

b. Across the strata, the 95% CI for adjusted difference and nominal *P*-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for Baseline smoking status for the comparison of two treatment groups.

c. Nominal *P*-value ≤ 0.05.

Figure 5. Proportion of Subjects Achieving PPPASI-50 by Visit in Period A – NRI-C (ITT Population)



② 16 주까지 방문하여 PPPASI 75 을 달성한 대상자의 비율

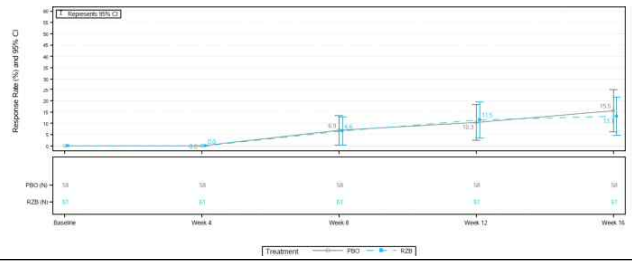
Table 12. Proportion of Subjects Achieving PPPASI-75 at Week 16 – NRI-C (ITT Population)

Treatment	N	Responder n (%)	Responder 95% CI[a]	Response Rate Difference Compared to PBO Difference (%)	Response Rate Difference Compared to PBO 95% CI[b]	Response Rate Difference Compared to PBO *P*-value[b]
PBO	58	9 (15.5)	6.2, 24.8	--	--	--
RZB	61	8 (13.1)	4.6, 21.6	–2.1	–14.7, 10.4	0.738

a. The 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

b. Across the strata, the 95% CI for adjusted difference and nominal *P*-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for Baseline smoking status for the comparison of 2 treatment groups.

Figure 6. Proportion of Subjects Achieving PPPASI-75 by Visit in Period A – NRI-C (ITT Population)



③ 16 주차 이후 PPPASI 50 및 PPPASI 75 를 달성한 리산키주맙 - 리산키주맙 투여군 대상자의 비율

일반적으로 16 주부터 68 주차까지 계속 증가하였다(시험 M19-135 최종 CSR 표 13, 표 14). 16 주차 이후 PPPASI 50 및 PPPASI 75를 달성한 위약 - 리산키주맙 대상자의 비율은 16 주부터 68 주까지 증가했으며, 리산키주맙 - 리산키주맙 투여군 대상자의 첫 52 주와 유사했다.

Table 13. Proportion of Subjects Achieving PPPASI-50 by Visit – OC (ITT Population)

Time Point Treatment	N	Responder n (%)	Responder 95% CI[a]
Week 16			
PBO	58	14 (24.1)	[13.1, 35.2]
RZB	58	24 (41.4)	[28.7, 54.1]
Week 52			
PBO/RZB	55	44 (80.0)	[69.4, 90.6]
RZB/RZB	54	43 (79.6)	[68.9, 90.4]
Week 68			
PBO/RZB	55	50 (90.9)	[83.3, 98.5]
RZB/RZB	55	47 (85.5)	[76.1, 94.8]

a. 95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

Table 14. Proportion of Subjects Achieving PPPASI-75 by Visit – OC (ITT Population)

Time Point Treatment	N	Responder n (%)	Responder 95% CI[a]
Week 16			
PBO	58	9 (15.5)	[6.2, 24.8]
RZB	58	7 (12.1)	[3.7, 20.5]
Week 52			
PBO/RZB	55	26 (47.3)	[34.1, 60.5]
RZB/RZB	54	34 (63.0)	[50.1, 75.8]
Week 68			
PBO/RZB	55	38 (69.1)	[56.9, 81.3]
RZB/RZB	55	31 (56.4)	[43.3, 69.5]

a. 95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

Table 16. Percent Change from Baseline in PPPASI Total Score by Visit – OC (ITT Population)

Time Point Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Percent Change from Baseline LS Mean	95% CI	SE
Week 16						
PBO	58	28.12	19.63	–30.060	[–38.175, –21.944]	4.0958
RZB	58	28.02	16.07	–39.489	–47.614, –31.364	4.1007
Week 52						
PBO/RZB	55	28.06	8.48	–69.993	[–76.591, –63.396]	3.3272
RZB/RZB	54	27.76	7.27	–73.956	[–80.618, –67.294]	3.3599
Week 68						
PBO/RZB	55	28.06	6.16	–79.149	[–85.181, –73.117]	3.0422
RZB/RZB	55	28.20	7.73	–74.762	[–80.801, –68.722]	3.0464

(3) 추가 유효성 변수

① PPPASI 90 및 PPPASI 100

16 주차에 베이스라인 대비 PPPASI 총점에서 최소 90% 개선을 달성한 대상자의 비율은 낮았고, 리산키주맙 투여군과 위약 투여군에서 그 비율은 유사하였다(시험 M19-135 최종 CSR 표 14.2__5.1). 두 투여군 모두 기간 A에서 베이스라인 대비 PPPASI 총점에서 100% 개선을 달성한 대상자는 없었다(시험 M19-135 최종 CSR 표 14.2__6.1).

16 주차 이후 PPPASI 90 을 달성한 리산키주맙 - 리산키주맙 투여군 대상자의 비율은 낮았지만 68 주차까지 증가했다(시험 M19-135 최종 CSR 표 14.2__5.2). 리산키주맙 - 리산키주맙 투여군에서 28 주차까지 PPPASI 100 을 달성한 대상자는 없었다. 40 주부터 68 주차까지 PPPASI 100 을 달성한 대상자의 비율은 5%에서 11% 사이로 유지되었

다(시험 M19-135 최종 CSR 표 14.2__6.2).

TABLE 14.2 5.1

Proportion of Subjects Achieving PPPASI-90 by Visit in Period A - NRI-C
(ITT Population)

Time Point Treatment	N	---- Responder ---- n (%)	[95% CI]$	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to PBO ---------- Diff(%)	[95% CI]#	P-value@
Week 4							
PBO	58	0	[0.0, 0.0]	0			
RZB	61	0	[0.0, 0.0]	0	0.0	[0.0, 0.0]	NA
Week 8							
PBO	58	1 (1.7)	[0.0, 5.1]	0			
RZB	61	3 (4.9)	[0.0, 10.3]	1	2.9	[-3.2, 9.1]	0.350
Week 12							
PBO	58	2 (3.4)	[0.0, 8.2]	0			
RZB	61	2 (3.3)	[0.0, 7.7]	0	-0.4	[-6.8, 6.0]	0.894
Week 16							
PBO	58	2 (3.4)	[0.0, 8.2]	0			
RZB	61	3 (4.9)	[0.0, 10.3]	0	1.3	[-5.9, 8.5]	0.728

Note: PBO: Subjects randomized to placebo in Period A.
RZB: Subjects randomized to risankizumab 150 mg in Period A.
Percentages calculated on non-missing values.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.

TABLE 14.2 6.1

Proportion of Subjects Achieving PPPASI-100 by Visit in Period A - NRI-C
(ITT Population)

Time Point Treatment	N	---- Responder ---- n (%)	[95% CI]$	Missing Due to COVID-19 n	Response Rate Diff ---------- Compared to PBO ---------- Diff(%)	[95% CI]#	P-value@
Week 4							
PBO	58	0	[0.0, 0.0]	0			
RZB	61	0	[0.0, 0.0]	0	0.0	[0.0, 0.0]	NA
Week 8							
PBO	58	0	[0.0, 0.0]	0			
RZB	61	0	[0.0, 0.0]	1	0.0	[0.0, 0.0]	NA
Week 12							
PBO	58	0	[0.0, 0.0]	0			
RZB	61	0	[0.0, 0.0]	0	0.0	[0.0, 0.0]	NA
Week 16							
PBO	58	0	[0.0, 0.0]	0			
RZB	61	0	[0.0, 0.0]	0	0.0	[0.0, 0.0]	NA

Note: PBO: Subjects randomized to placebo in Period A.
RZB: Subjects randomized to risankizumab 150 mg in Period A.
Percentages calculated on non-missing values.
NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19.

TABLE 14.2 5.2

Proportion of Subjects Achieving PPPASI-90 by Visit - OC
(ITT Population)

Time Point Treatment	N	---------- Responder ---------- n (%)	[95% CI]$
Week 40			
PBO/RZB	58	11 (19.0)	[8.9, 29.1]
RZB/RZB	55	13 (23.6)	[12.4, 34.9]
Week 44			
PBO/RZB	57	16 (28.1)	[16.4, 39.7]
RZB/RZB	55	16 (29.1)	[17.1, 41.1]
Week 52			
PBO/RZB	55	15 (27.3)	[15.5, 39.0]
RZB/RZB	54	19 (35.2)	[22.4, 47.9]
Week 56			
PBO/RZB	55	17 (30.9)	[18.7, 43.1]
RZB/RZB	55	20 (36.4)	[23.7, 49.1]
Week 64			
PBO/RZB	55	18 (32.7)	[20.3, 45.1]
RZB/RZB	55	21 (38.2)	[25.3, 51.0]
Week 68			
PBO/RZB	55	22 (40.0)	[27.1, 52.9]
RZB/RZB	55	21 (38.2)	[25.3, 51.0]

TABLE 14.2 6.2

Proportion of Subjects Achieving PPPASI-100 by Visit - OC
(ITT Population)

Time Point Treatment	N	---------- Responder ---------- n (%)	[95% CI]$
Week 4			
PBO	58	0	[0.0, 0.0]
RZB	59	0	[0.0, 0.0]
Week 8			
PBO	58	0	[0.0, 0.0]
RZB	58	0	[0.0, 0.0]
Week 12			
PBO	58	0	[0.0, 0.0]
RZB	58	0	[0.0, 0.0]
Week 16			
PBO	58	0	[0.0, 0.0]
RZB	58	0	[0.0, 0.0]
Week 20			
PBO/RZB	57	1 (1.8)	[0.0, 5.2]
RZB/RZB	57	0	[0.0, 0.0]
Week 28			
PBO/RZB	58	0	[0.0, 0.0]
RZB/RZB	56	1 (1.8)	[0.0, 5.3]
Week 32			
PBO/RZB	58	0	[0.0, 0.0]
RZB/RZB	56	1 (1.8)	[0.0, 5.3]

② mPPPASI

16 주차에 리산키주맙 투여군의 대상자는 PPP 의 징후 및 증상이 개선되었으며, 이는 mPPPASI 총 점수의 베이스라인 대비 변화율 (방법 1[Study M19-135 최종 CSR 표 17 및 그림 10], 방법 2[시험 M19-135 최종 CSR 표 19], mPPPASI 농포/소포 하위 점수(방법 1), mPPPASI 농포 하위 점수(방법 2) 및 mPPPASI 소포 하위 점수(방법 2)의 베이스라인 대비 변화율 등의 mPPPASI 유효성 평가 변수에서 리산키주맙과 위약 투여군 간 수치적 차이를 통해 나타났다.

Table 17. Change from Baseline in mPPPASI Total Score (Method 1) at Week 16 – MMRM (ITT Population)

Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	95% CI	SE	Between Group Difference Compared to PBO LS Mean	95% CI	SE	*P*-value[a]
PBO	58	28.18	19.81	–8.33	–10.77, –5.90	1.227	--	--	--	--
RZB	59	27.89	16.51	–11.35	–13.76, –8.94	1.216	–3.02	–6.44, 0.41	1.728	0.084

a. *P*-value and 95% CIs are based on MMRM to compare RZB to PBO. *P*-value is nominal.

Notes: PBO: Subjects randomized to placebo in Period A. RZB: Subjects randomized to risankizumab 150 mg in Period A.
MMRM is the mixed-effect model repeat measures analysis with treatment, visit, treatment by visit interaction, Baseline smoking status and Baseline measurement in the model. An unstructured variance covariance matrix is used.

Figure 10. Change from Baseline in mPPPASI Total Score (Method 1) by Visit in Period A – MMRM (ITT Population)

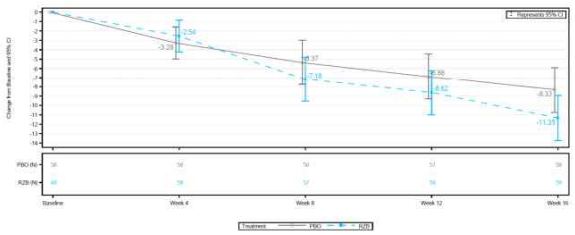


Table 19. Change from Baseline in mPPPASI Total Score (Method 2) at Week 16 – MMRM (ITT Population)

Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	95% CI	SE	Between Group Difference Compared to PBO LS Mean	95% CI	SE	*P*-value[a]
PBO	58	32.54	22.93	–9.60	–12.46, –6.75	1.440	--	--	--	--
RZB	59	32.43	19.19	–13.17	–16.00, –10.34	1.427	–3.57	–7.59, 0.45	2.028	0.081

a. *P*-value and 95% CIs are based on MMRM to compare RZB to PBO. *P*-value is nominal.

Notes: PBO: Subjects randomized to placebo in Period A. RZB: Subjects randomized to risankizumab 150 mg in Period A.
MMRM is the mixed-effect model repeat measures analysis with treatment, visit, treatment by visit interaction, Baseline smoking status and Baseline measurement in the model. An unstructured variance covariance matrix is used.

Table 20. Change from Baseline in mPPPASI Total Score (Method 2) by Visit – OC (ITT Population)

Time Point Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	95% CI	SE
Week 16						
PBO	58	32.54	22.93	–9.55	[–12.25, –6.84]	1.367
RZB	57	32.26	19.12	–13.15	[–15.89, –10.42]	1.381
Week 52						
PBO/RZB	55	32.47	9.92	–22.17	[–24.72, –19.62]	1.284
RZB/RZB	53	31.68	8.98	–23.20	[–25.80, –20.60]	1.310
Week 68						
PBO/RZB	55	32.47	7.23	–25.13	[–27.54, –22.72]	1.217
RZB/RZB	54	32.33	9.18	–23.34	[–25.78, –20.90]	1.231

③ PPSI

16 주차에 리산키주맙 투여군의 대상자는 PPP 의 징후 및 증상이 개선되었으며, 이는 PPSI 총점의 베이스라인 대비 변화를 통해 알 수 있다(시험 M19-135 최종 CSR 표 21). 16 주차 이후, 리산키주맙 - 리산키주맙 투여군의 대상자

는 일반적으로 베이스라인에서 68 주까지 PPSI 총점의 변화가 계속 개선되었다(시험 M19-135 최종 CSR 표 22).

Table 21. Change from Baseline in PPSI Total Score at Week 16 – MMRM (ITT Population)

Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	95% CI	SE	Between Group Difference Compared to PBO LS Mean	95% CI	SE	*P*-value[a]
PBO	58	8.8	6.7	–2.1	–2.6, –1.5	0.29	--	--	--	--
RZB	60	8.7	6.1	–2.6	–3.2, –2.1	0.28	–0.6	–1.4, 0.2	0.40	0.166

a. *P*-value and 95% CIs are based on MMRM to compare RZB to PBO. *P*-value is nominal.

Notes: PBO: Subjects randomized to placebo in Period A. RZB: Subjects randomized to risankizumab 150 mg in Period A.
MMRM is the mixed-effect model repeated measurement analysis with treatment, visit, treatment by visit interaction, Baseline smoking status and Baseline measurement in the model. An unstructured variance covariance matrix is used.

Table 22. Change from Baseline in PPSI Total Score by Visit – OC (ITT Population)

Time Point Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	95% CI	SE
Week 16						
PBO	58	8.8	6.7	–2.1	[–2.6, –1.5]	0.28
RZB	58	8.7	6.1	–2.7	[–3.3, –2.1]	0.28
Week 52						
PBO/RZB	55	8.8	3.8	–4.9	[–5.5, –4.3]	0.28
RZB/RZB	54	8.7	3.3	–5.5	[–6.1, –4.9]	0.28
Week 68						
PBO/RZB	55	8.8	3.1	–5.7	[–6.4, –5.1]	0.33
RZB/RZB	55	8.7	3.3	–5.5	[–6.2, –4.9]	0.33

④ PGA

16 주차에 방문 별 PGA 점수 0 또는 1 을 달성한 대상자의 비율은 리산키주맙 투여군과 위약 투여군 간 유사하였다(시험 M19-135 최종 CSR 표 23). 16 주차 이후, PGA 점수 0 또는 1 을 달성한 리산키주맙 - 리산키주맙 투여군 대상자의 비율이 68 주까지 증가했다(시험 M19-135 최종 CSR 표 24).

Table 23. Proportion of Subjects Achieving PGA Score of 0 or 1 at Week 16 – NRI-C (ITT Population)

Treatment	N	Responder n (%)	Responder 95% CI[a]	Response Rate Difference Compared to PBO Difference (%)	95% CI[b]	*P*-value[b]
PBO	58	2 (3.4)	0.0, 8.1	--	--	--
RZB	61	3 (4.9)	0.0, 10.3	1.1	–5.9, 8.1	0.749

a. The 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

b. Across the strata, the 95% CI for adjusted difference and nominal *P*-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for Baseline smoking status for the comparison of two treatment groups.

Table 24. Proportion of Subjects Achieving PGA Score of 0 or 1 by Visit – OC (ITT Population)

Time Point Treatment	N	Responder n (%)	Responder 95% CI[a]
Week 16			
PBO	58	2 (3.4)	[0.0, 8.1]
RZB	58	3 (5.2)	[0.0, 10.9]
Week 52			
PBO/RZB	55	11 (20.0)	[9.4, 30.6]
RZB/RZB	54	18 (33.3)	[20.8, 45.9]
Week 68			
PBO/RZB	55	23 (41.8)	[28.8, 54.9]
RZB/RZB	55	23 (41.8)	[28.8, 54.9]

(4) 환자 자기 평가 결과(Patient-Reported Outcome; PRO)

① DLQI

16 주차에 리산키주맙 투여군의 대상자는 건강 관련 삶의 질에서 수치적으로 더 나은 개선이 나타났으며, 이는 베이스라인 대비 DLQI 점수에서 더 큰 변화가 나타난 것을 통해 확인되었다(시험 M19-135 최종 CSR 표 25).

16 주차 이후, 일반적으로 리산키주맙 - 리산키주맙 투여군에서 베이스라인으로부터 68 주차까지 DLQI 값의 변화가 계속 개선되었다(시험 M19-135 최종 CSR 표 26). 위약 - 리산키주맙 투여군의 대상자도 일반적으로 DLQI 값의 베이스라인 대비 변화가 68 주차까지 개선되었다.

Table 25. Change from Baseline in DLQI Score at Week 16 – MMRM (ITT Population)

Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	95% CI	SE	Between Group Difference Compared to PBO LS Mean	95% CI	SE	*P*-value[a]
PBO	58	8.3	6.8	–1.4	–2.5, –0.2	0.58	--	--	--	--
RZB	58	7.6	5.1	–2.6	–3.7, –1.5	0.58	–1.2	–2.9, 0.4	0.82	0.131

a. *P*-value and 95% CIs are based on MMRM to compare RZB to PBO. *P*-value is nominal.

Notes: PBO: Subjects randomized to placebo in Period A. RZB: Subjects randomized to risankizumab 150 mg in Period A.
MMRM is the mixed-effect model repeated measurement analysis with treatment, visit, treatment by visit interaction, Baseline smoking status and Baseline measurement in the model. An unstructured variance covariance matrix is used.

Table 26. Change from Baseline in DLQI Score by Visit – OC (ITT Population)

Time Point Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	95% CI	SE
Week 16						
PBO	58	8.3	6.8	–1.3	[–2.5, –0.2]	0.57
RZB	56	7.8	5.0	–2.9	[–4.0, –1.7]	0.58
Week 52						
PBO/RZB	55	8.4	3.7	–4.5	[–5.5, –3.6]	0.47
RZB/RZB	52	7.9	2.7	–5.4	[–6.4, –4.5]	0.48
Week 68						
PBO/RZB	55	8.4	3.3	–4.8	[–5.7, –4.0]	0.42
RZB/RZB	53	7.8	2.2	–5.9	[–6.8, –5.1]	0.43

② WP-NRS

16 주차에 리산키주맙 투여군의 대상자는 수치상으로 PPP 와 관련된 가려움증의 개선이 나타났는데, 이는 베이스

라인 대비 WP-NRS 점수의 변화가 더 큰 것을 통해 확인되었다(시험 M19-135 최종 CSR 표 27).
16 주차 이후, 리산키주맙 – 리산키주맙 투여군은 일반적으로 베이스라인 대비 68 주까지 WP-NRS 의 변화가 지속적으로 개선되었다(시험 M19-135 최종 CSR 표 28). 위약 – 리산키주맙 투여군의 대상자도 일반적으로 베이스라인 대비 68 주까지 WP-NRS 의 변화가 개선되었다.

Table 27. Change from Baseline in WP-NRS at Week 16 – MMRM (ITT Population)

Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline: LS Mean	95% CI	SE	Between Group Difference Compared to PBO: LS Mean	95% CI	SE	*P*-value[a]
PBO	57	5.7	4.9	–0.6	–1.3, 0.1	0.33	--	--	--	--
RZB	58	4.4	3.2	–1.4	–2.1, –0.8	0.33	–0.8	–1.8, 0.1	0.47	0.078

a. *P*-value and 95% CIs are based on MMRM to compare RZB to PBO. *P*-value is nominal.
Notes: PBO: Subjects randomized to placebo in Period A. RZB: Subjects randomized to risankizumab 150 mg in Period A.
MMRM is the mixed-effect model repeated measurement analysis with treatment, visit, treatment by visit interaction, Baseline smoking status and Baseline measurement in the model. An unstructured variance covariance matrix is used.

Table 28. Change from Baseline in WP-NRS by Visit – OC (ITT Population)

Time Point Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline: LS Mean	95% CI	SE
Week 16						
PBO	57	5.7	4.9	–0.5	[–1.2, 0.1]	0.33
RZB	56	4.5	3.1	–1.6	[–2.3, –1.0]	0.33
Week 52						
PBO/RZB	54	5.9	2.6	–2.9	[–3.6, –2.2]	0.33
RZB/RZB	52	4.6	2.0	–3.1	[–3.8, –2.4]	0.34
Week 68						
PBO/RZB	54	5.9	2.6	–2.9	[–3.6, –2.2]	0.35
RZB/RZB	53	4.6	1.9	–3.2	[–3.9, –2.5]	0.36

③ mBASDAI
16 주차에 리산키주맙 투여군에서 베이스라인에 PAO 진단(MRI 로 확인)을 받은 대상자는 PAO 에 대해 수치적으로 더 나은 개선이 나타났는데, 이는 베이스라인 대비 mBASDAI 점수에서 더 큰 변화가 나타난 것을 통해 확인할 수 있다(시험 M19-135 최종 CSR 표 29).
16 주차 이후, 리산키주맙 – 리산키주맙 투여군의 베이스라인 대비 mBASDAI 점수의 변화(개선)는 68 주차까지 유지되었다(시험 M19-135 최종 CSR 표 30). 위약 – 리산키주맙 투여군의 대상자는 16 주차에 리산키주맙의 첫 번째 투여 후 베이스라인 대비 mBASDAI 점수의 변화가 지속적으로 개선되었으며 이는 일반적으로 68 주차까지 이어졌다.

Table 29. Change from Baseline in mBASDAI for Subjects with Diagnosis of PAO at Baseline Visit at Week 16 – MMRM (ITT Population)

Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline: LS Mean	95% CI	SE	Between Group Difference Compared to PBO: LS Mean	95% CI	SE	*P*-value[a]
PBO	16	5.46	4.86	–0.39	–1.62, 0.84	0.599	--	--	--	--
RZB	18	4.16	3.27	–1.07	–2.21, 0.08	0.558	–0.68	–2.38, 1.03	0.832	0.424

a. *P*-value and 95% CIs are based on MMRM to compare RZB to PBO. *P*-value is nominal.
Notes: PBO: Subjects randomized to placebo in Period A. RZB: Subjects randomized to risankizumab 150 mg in Period A.
MMRM is the mixed-effect model repeated measurement analysis with treatment, visit, treatment by visit interaction, Baseline smoking status and Baseline measurement in the model. An unstructured variance covariance matrix is used.

Table 30. Change from Baseline in mBASDAI for Subjects with Diagnosis of PAO at Baseline Visit by Visit – OC (ITT Population)

Time Point Treatment	N	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline: LS Mean	95% CI	SE
Week 16						
PBO	16	5.46	4.86	–0.54	[–1.70, 0.63]	0.570
RZB	18	4.16	3.27	–1.03	[–2.11, 0.04]	0.527
Week 52						
PBO/RZB	16	5.46	3.13	–2.30	[–3.49, –1.10]	0.585
RZB/RZB	18	4.16	3.48	–0.78	[–1.88, 0.33]	0.541
Week 68						
PBO/RZB	16	5.46	2.95	–2.46	[–3.58, –1.35]	0.545
RZB/RZB	17	4.27	3.28	–1.04	[–2.11, 0.03]	0.523

(5) 투여 권장량과 관련된 임상정보 분석
시험 M19-135 의 경우 본 시험을 위해 다음과 같은 이유로 0 주차와 4 주차 및 그 후 12 주마다의 리산키주맙 150 mg SC 의 투여 요법이 선택되었다.
• PPP 에 대한 우스테키누맙(항-IL12/23 mAb)에 대한 무작위, 위약 대조 시험에서 우스테키누맙은 45 mg 의 저용량에 대해 유효성을 나타내지 못하였다(고용량인 90 mg 은 시험되지 않음) (Bissonnette 2014);
• 구셀쿠맙(리산키주맙과 동일한 작용기전을 공유하는 단클론항체)을 PPP 치료에 사용한 임상 3 상 시험에서 PsO 최적 용량인 구셀쿠맙 100 mg 이 PPP 에서도 최적 용량으로 나타났다. 따라서 PsO 의 표준 용량인 리산키주맙 150 mg 또한 PPP 치료에서 가장 높은 유효성을 보일 것으로 예상할 수 있다(Terui 2019);
• 100 mg 과 200 mg 사이의 구셀쿠맙의 용량 의존성은 PPP 에 대한 동일한 3 상 시험에서 나타나지 않았으며 200 mg 의 고용량은 100 mg 보다 더 나은 유효성을 나타내지 않았다(Terui 2019).
16 주차 PPPASI 총점(1 차 유효성 평가 변수)의 베이스라인 대비 변화(최소 제곱 평균)는 위약 투여군에 비해 리산키주맙 투여군에서 통계적으로 유의미한 감소를 보였다(P 값 = 0.049). 또한 2 차 평가변수 중 하나인 16 주차 PPPASI 50 반응률은 위약 투여군보다 리산키주맙 투여군에서 더 높은 반응률을 보였다(명목형 P 값 = 0.045). EOS

까지 새로운 안전성 관련 실마리가 관찰되지 않았으며 이는 리산키주맙의 내약성이 양호했음을 나타낸다. 시험 M19-135 에서 얻은 유효성 및 안전성 결과를 바탕으로 PPP 에 대한 리산키주맙의 용량 요법이 확인되었다.

4) 안전성 결과

(1) 노출정도

시험 약물 노출의 평균 기간은 기간 A 동안 투여군 전체에서 유사했다. 기간 A 의 안전성 모집단 대상자에 대한 시험 약물 노출의 평균(SD) 기간은 위약 투여군에서 111.3(1.10)일, 리산키주맙 투여군에서 111.0(3.73)일이었다. 기간 중앙값은 두

투여군 모두에서 112.0 일이었다. 기간 B 의 안전성 모집단 대상자에 대한 시험 약물 노출의 평균(SD) 기간은 위약 – 리산키주맙 투여군에서 358.0(25.60)일, 리산키주맙 – 리산키주맙 투여군에서 351.6(55.01)일이었다. 기간 B 에서, 기간 중앙값은 두 투여군 모두에 대해 364.0 일이었다.

(2) 이상사례

기간 A 동안 리산키주맙을 투여한 총 32/61 명의 대상자(52.5%)가 61 건의 TEAE(319.4 E/100 PY)를 경험했다. 이 빈도는 위약 투여군과 유사했다(표 2 및 표 3).

리산키주맙 및 위약 투여군에서 유사한 비율의 대상자가 중증 TEAE, 중대한 TEAE 및 기간 A 의 투여와 관련될 합리적인 가능성이 있는 AE 를 경험했다. 하위군 분석에서 기간 A 에 리산키주맙을 투여한 대상자의 연령, 성별 및 체중에 따른 AE 또는 ASI 보고에 명확한 패턴이 없었다. 사망은 보고되지 않았다. 기간 A 동안 리산키주맙에 노출된 대상자 1 명에서 COVID 19 관련 TEAE 가 발생했다.

EOS 까지 전반적으로 모든 리산키주맙 투여 모집단에서 90/119 명의 대상자(75.6%)가 312 건의 TEAE(208.6 E/100 PY; 표 3)를 경험했다. 리산키주맙에 노출된 대상자의 TEAE 에 대한 EAIR 는 133.7 n/100 PY 였다(표 4). 모든 리산키주맙 투여 모집단에서 산키주맙 사용 및 연령, 성별 또는 체중과 관련하여 새로운 안전성 결과는 확인되지 않았다. 사망은 보고되지 않았다. EOS 까지 COVID-19 관련 TEAE 는 리산키주맙에 노출된 대상자 3 명 (2.5%)에서 발생했다 (3 건의 TEAE, 2.0 E/100 PY).

3 개월 간격으로 발병별로 EAER 를 비교하기 위한 분석을 수행하였다. EOS 까지 시간이 지남에 따라 리산키주맙 노출에 의해 TEAE 의 EAER 이 증가했음을 나타내는 추세는 관찰되지 않았다. 전반적으로 리산키주맙에 노출됐을 때 발생한 모든 TEAE 에 대한 EAER 은 시간이 지남에 따라 감소했다.

표 3. 100 PY 당 TEAE 및 모든 사망의 개요(기간 A 안전성 모집단 및 ALL_RZB 투여 모집단)

	기간 A		ALL_RZB 투여 [a]
	PBO (N = 58) (PY = 17.8) 사건 (E/100 PY)	RZB (N = 61) (PY = 19.1) 사건 (E/100 PY)	ALL_RZB (N = 119) (PY = 149.6) 사건 (E/100 PY)
투여에 의한 발생			
이상 사례(AE)	54 (303.4)	61 (319.4)	312 (208.6)
시험 약물과 관련될 합리적인 가능성이 있는 AE[b]	6 (33.7)	5 (26.2)	15 (10.0)
중증 AE	7 (39.3)	3 (15.7)	7 (4.7)
중대한 AE	2 (11.2)	2 (10.5)	6 (4.0)
시험 약물 투여 철회로 이어진 AE	0	3 (15.7)	6 (4.0)
사망으로 이어진 AE	0	0	0
MACE	0	0	0
연장된 MACE	0	0	0
판정된 아나필락시스 반응	0	0	0
중증 감염	1 (5.6)	1 (5.2)	1 (0.7)
활동성 결핵	0	0	0
결핵 및 대상포진을 제외한 기회감염	0	0	0
대상포진	0	0	7 (4.7)
악성종양	0	1 (5.2)	3 (2.0)

표 2. TEAE 및 모든 사망의 개요(기간 A 안전성 모집단 및 모든 리산키주맙 투여 모집단[ALL_RZB])

	기간 A		ALL_RZB 투여 [a]
	PBO (N = 58) n (%)	RZB (N = 61) n (%)	ALL_RZB (N = 119) n (%)
이상 사례(AE)	31 (53.4)	32 (52.5)	90 (75.6)
시험 약물과 관련된 합리적인 가능성이 있는 AE[b]	5 (8.6)	4 (6.6)	14 (11.8)
중증 AE	5 (8.6)	3 (4.9)	7 (5.9)
중대한 AE	2 (3.4)	2 (3.3)	5 (4.2)
시험 약물 투여 철회로 이어진 AE	0	2 (3.3)	5 (4.2)
사망으로 이어진 AE	0	0	0
MACE	0	0	0
연장된 MACE	0	0	0
판정된 아나필락시스 반응	0	0	0
중증 감염	1 (1.7)	1 (1.6)	1 (0.8)
활동성 결핵	0	0	0
결핵 및 대상포진을 제외한 기회감염	0	0	0
대상포진	0	0	6 (5.0)
악성종양	0	1 (1.6)	3 (2.5)
NMSC	0	0	2 (1.7)
NMSC 를 제외한 악성 종양	0	0	0
중대한 과민 반응	0	0	2 (1.7)
과민증	0	0	1 (0.8)
간 사건	7 (12.1)	6 (9.8)	26 (21.8)
COVID 19 관련 AE	1 (1.7)	2 (3.3)	4 (3.4)
대상포진	1 (1.7)	1 (1.6)	3 (2.5)
모든 죽음[c]	0	0	0
마지막 투여 후 140 일 이내에 발생	0	0	0
마지막 투여 후 140 일 이후에 발생	0	0	0
NMSC	0	0	2 (1.3)
NMSC 를 제외한 악성 종양	0	0	0
중대한 과민 반응	0	0	2 (1.3)
과민증	0	0	1 (0.7)
간 사건	8 (44.9)	7 (36.6)	37 (24.7)
COVID 19 관련 AE	1 (5.6)	2 (10.5)	4 (2.7)
대상포진	1 (5.6)	1 (5.2)	3 (2.0)
모든 죽음[c]	0	0	0
마지막 투여 후 140 일 이내에 발생	0	0	0
마지막 투여 후 140 일 이후에 발생	0	0	0

(3) 흔하게 발생한 이상사례

기간 A 동안 전체적으로 리산키주맙(32/61 명, 52.5%) 및 위약(31/58 명, 53.4%) 투여군에서 비슷한 비율의 대상자가 TEAE 를 경험했다(시험 M19-135 최종 CSR 표 14.3__1.2.1). 기간 A 에서가장 빈번하게 보고된 TEAE(리산키주맙 투여군 대상자의 2% 이상에서 발생)는 비인두염, 충치, 습진, 치주염 및 발열이었다(빈도가 높은 순서대로). 감염 및 기생충 감염의 SOC 에서 TEAE 를 경험한 대상자의 비율은 위약 투여군에 비해 리산키주맙 투여군에서 더 높았다(각각 24.6% 대 12.1%). 이는

리산키주맙 투여군에서 일반적으로 비인두염 발생률이 더 높았기 때문이다(5 명[8.2%] 대 위약 투여군 1 명 [1.7%]). 투여로 인한 중증 감염은 각 투여군의 1 명의 대상자에서 발생했다(표 2).

EOS 까지 모든 리산키주맙 투여 모집단에서 가장 자주 보고된 TEAE(대상자의 5% 이상에서 발생)는 발열, 비인두염, 습진, 요통, 접촉성 피부염, 충치 및 치주염이었다(빈도가 높은 순서대로). 발열의 AE 가 있는 26 명의 대상자 중 대부분(22 명)은 COVID 19 백신과 관련된 사건이 나타났다. 모든 리산키주맙 투여 모집단에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE 가 있는 SOC 는 감염 및 기생충 감염이었다(대상자 41 명, 34.5% [42.8 E/100 PY]). 리산키주맙에 노출된 대상자의 TEAE 에 대한 EAIR 는 133.7 n/100 PY 였다.

(4) 강도별 이상사례

기간 A 동안 중증 TEAE 는 리산키주맙(3/61 명, 4.9%) 및 위약(5/58 명, 8.6%) 투여군에서 비슷한 비율로 보고되었다. EOS 까지 모든 리산키주맙 투여 모집단의 대상자에서 관찰된 대부분의 TEAE 는 중증도가 경증에서 중등도(NCI CTCAE 1 또는 2 등급)였다. 전반적으로 7/119 명의 대상자(5.9%)가 중증 TEAE(4.7 E/100 PY)를 경험했다. 보고된 중증 TEAE 는 치주 질환, 담관염, 대상포진, 간세포 암종, 하인두암, 만성 호산구성 비부비동염 및 PPP 였다(각 중증 TEAE 는 1 명의 대상자에서 보고됨, 0.7 E/100 PY).

EOS 까지 5/119 명의 대상자(4.2%)가 SAE(4.0 E/100 PY)를 경험했다. 보고된 SAE 는 백내장, 담관염, 대상포진, 간세포 암종, 하인두암 및 호산구성 만성 비부비동염이었다(각 SAE 는 1 명의 대상자에서 보고됨, 0.7 E/100 PY). 백내장의 SAE 는 경증이었고, 다른 모든 SAE 는 중증(3 등급 또는 4 등급) 사건이었다. 모든 리산키주맙 투여 모집단에서 2 명의 대상자가 시험 약물과 관련이 있을 합리적인 가능성이 있다고 생각되는 SAE(인두암 및 대상포진)를 경험

했다 1 명의 대상자는 시험
약물 중단으로 이어지는 SAE(3 등급 간세포 암종)를 경험했고 1 명의 대상자는 투여 중지(interruption)로 이어지는 AE(3 등급 대상포진)를 경험했다.

TABLE 14.3 1.4.1

Subjects with Treatment-Emergent Severe Adverse Events
by System Organ Class and Preferred Term During Period A
(Safety Population in Period A)

MedDRA 24.1 System Organ Class Preferred Term	PBO (N=58) n (%)	RZB (N=61) n (%)
Any adverse event	5 (8.6)	3 (4.9)
Cardiac disorders	1 (1.7)	0
Atrial fibrillation	1 (1.7)	0
Cardiac failure congestive	1 (1.7)	0
Hepatobiliary disorders	0	1 (1.6)
Cholangitis	0	1 (1.6)
Infections and infestations	1 (1.7)	1 (1.6)
Herpes zoster	0	1 (1.6)
Pyelonephritis	1 (1.7)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (5.2)	1 (1.6)
Dermatitis	1 (1.7)	0
Palmoplantar pustulosis	3 (5.2)	1 (1.6)

(5) 사망 : 해당없음

(6) 시험요법 중단으로 이어진 TEAE

기간 A 동안 리산키주맙 투여군의 대상자 2 명(3.3%)이 시험 약물 중단으로 이어지는 TEAE 를 경험했다. 위약 투여군의 대상자는 시험 약물 중단으로 이어지는 TEAE 를 경험하지 않았다.

EOS 까지, 모든 리산키주맙 투여 모집단 중 5/119 명의 대상자(4.2%)가 시험 약물 중단으로 이어지는 6 건의 TEAE(4.0 E/100 PY)를 경험했다. 중단을 초래한 TEAE(알코올성 간염, 손목 골절, 간세포 암종, PPP, 농포성 건선 및 구진성 발진)는 시험 책임자가 리산키주맙과 관련될 합리적인 가능성이 없는 것으로 간주하였다.
시험 약물의 중단으로 이어지는 2 개의 중증 TEAE 가 있었는데, 이들은 PPP 및 간세포 암종이었으며 모두 3 등급 이었다.
중단으로 이어지는 두 사건(농포성 건선 및 알코올성 간염)은 EOS 에 진행중이었고, 나머지 사건은 시험 약물 중단 후 해결되었다.

(7) 기관계 또는 증후군에 따른 이상사례 분석

① 대상포진

기간 A 동안 리산키주맙 투여군에서 1 명의 대상자가 투여로 인한 대상 포진을 경험했다. 대상포진의 TEAE 는 중증도 3 등급이고 중대했으며 시험 물과 관련이 있을 가능성이 있는 합리적 가능성이 있는 것으로 간주되어 이는 시험 약물 중지(interruption)로 이어졌으며, 12 일 후에 해결되었다.
EOS 까지 모든 리산키주맙 투여 모집단의 (2.0 E/100 PY)의 대상자 3 명(2.5%)에서 3 건의 대상포진 TEAE 가 보고되었다. 그 중 TEAE 인 한 건의 대상포진은 중증 감염이었으며 이는 위에 설명되어 있다. 다른 2 건의 TEAE 는 중증도가 중등도이고 시험 약물과 관련될 합리적인 가능성이 없는 것으로 평가되었다. 1 건의 사건은 56 일 이내에 해결되었으며 COVID-19 백신과 관련이 있었고(Landriscina 2021, Préta 2022), 1 건의 사건은 데이터 컷오프 당시 진행 중이었다. 시험 약물의 중단으로 이어진 대상포진의 TEAE 는 발생하지 않았다.

② 악성종양

기간 A 동안 위약 또는 리산키주맙 투여군에서 악성 종양 사건이 보고되지 않았다(표 2).
EOS 까지 모든 리산키주맙 투여 모집단(1.3 E/100 PY)의 대상자 2 명(1.7%)에서 2 건의 악성 종양(간세포 암종 및 하인두암)이 보고되었다(표 2). 두 대상자 모두 알코올 섭취 (매일 2-4 잔) 및 이전 흡연 이력 등 악성 종양에 대한 근본적인 위험 요소를 가지고 있었다. 간세포 암종 및 하인두암의 악성 종양 SAE 또한 보고되었다.

6.5.3 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제 0 주, 제 4 주 및 이후 12 주마다 피하 투여한 리산키주맙 150mg 은 중등증 내지 중증 PPP 환자의 치료에서 임상적으로 유의한 유효성을 나타냈다.

6.5.4 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- PPP 환자에서 리산키주맙의 안전성 프로파일은 과거 임상시험 및 알려진 시판 후 환경에서 나타난 안전성 프로파일과 대체로 일치했다. 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 용량 설정의 타당성
  - 기허가 적응증과 같은 용법용량으로 3상 임상시험에서 내약성이 양호하였음
- 환자군의 배정은 인구통계, 질병 등에서 균등하게 배정되었음
  - 이전 치료력에서 스테로이드와 면역억제제 사용 비율이 다르나 각각 위약군과 시험군에서 많이 사용한 것으로 나타났으며 약물 투여 전 휴약기간이 있었으므로 허용 가능함
  - 시험모집단은 국소 코르티코스테로이드 및/또는 비타민 D3 유도체 제제 및/또는 광선요법 및/또는 전신 에트레티네이트 투여에 부적절한 반응(또는 불내성)을 경험한 환자이므로 이를 효능효과 문구에 반영하여 보완 제출함
- 유효성의 타당성
  - 1차 평가변수인 16주차 PPPASI(손발바닥 농포증 영역 및 심각도 지수)에서 시험약은 대조약보다 유의적인 개선을 보였음
  - 증상의 개선과 악화가 반복되는 질환의 특성으로 인해 판정시기인 16주차에 충분한 효과를 보이기 어려웠을 수 있으며 52주간 추가투여(총 68주) 시 PPPASI 75가 63%로 임상적으로 의미 있는 결과임을 전문가 의견 등을 근거로 설명하고 있음
  - 유사기전 치료제의 장기간 치료 시 반응률 결과와의 비교, 위약 투여 지속 시 반응률에 대한 모델링 자료등을 종합적으로 고려했을 때, 시험약은 임상적으로 의미 있는 효과를 보일 것으로 생각됨
- 안전성의 타당성
  - MACE, 중대한 감염, 악성종양, 중대한 과민반응이 잠재적 위해성으로 설정되어 있으며 이 중, 대상포진과 비인두암, 간암이 임상시험에서 보고되었음
  - 악성종양 환자 모두에서 알코올 소비 및 흡연 이력을 포함하는 근본적 위험요소가 있었으며 기존 RMP로 관리 가능하다고 생각됨
  - 그 외 이상사례의 발생율과 중증도는 위약과 시험군에서 유사한 수준이었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본(PMDA) : 2019.03.26 최초허가 / 2023.05.25. 변경허가(손발바닥 농포증 추가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 트렘피어프리필드시린지주, ㈜한국얀센과 비교자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국애브비(주)	**허가일**	2024.04.09.
제품명	스카이리치프리필드시린지주(리산키주맙,유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v6.2
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(0.83mL) 중 리산키주맙 75.0 밀리그램		
효능·효과	1. 판상 건선 광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선의 치료 2. 건선성 관절염 이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료 3. 손발바닥 농포증 보편적인 치료에 반응이 불충분하거나, 또는 내약성이 없는 중등도에서 중증의 성인(18세 이상) 손발바닥 농포증의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
MACE(주요 심혈관 사건)	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	-
중대한 감염	• 일반적인 의약품 감시활동	• 첨부문서

	• 추가적인 의약품 감시활동	• 환자사용설명서
악성종양	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	-
중대한 과민반응	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
임신 및 수유 중 사용	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서
장기 안전성	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서

*** 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)**