의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.09.02.</td><td>접수번호</td><td>20240163419</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과(궤양성 대장염 및 크론병의 유지요법) 추가 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국얀센</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">트렘피어원프레스오토인젝터주(구셀쿠맙,유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">구셀쿠맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액주사제(오토인젝터)
1 오토인젝터(1mL) 중 구셀쿠맙 100 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2021.05.24.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">판상 건선, 손발바닥 농포증, 건선성 관절염</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">1. 판상 건선 및 손발바닥 농포증
이 약은 제0주와 제4주에 100mg, 그 이후에는 8주마다 100mg씩 피하투여한다.
(이하생략)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2025.08.21.</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>허가조건</td><td colspan="3">기 허가사항과 동일</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">• 미국(FDA) : 2019.02.28. 최초 허가, 2024.09.13. 궤양성 대장염 추가, 2025.03.20. 크론병 추가
• 유럽(EMA) : 2018.07.12.. 최초 허가, 2025.04.23. 궤양성 대장염 추가, 2025.05.02. 크론병 추가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과 바이오허가TF</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 민아름 주무관, 배창준 연구관, 김호정 과장
(RMP) 신용관 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 판상 건선 광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선의 치료 2. 손발바닥 농포증 보편적인 치료에 반응이 불충분한 중등도에서 중증의 성인 손발바닥 농포증의 치료 3. 건선성 관절염 이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 성인 활동성 건선성 관절염의 치료 4. 궤양성 대장염 및 크론병 보편적인 치료제, 생물학적 제제 또는 소분자약제 등에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 없어지거나, 내약성이 없는 중등도에서 중증의 성인 활성 궤양성 대장염 또는 크론병의 치료

○ 용법·용량

1. 판상 건선 및 손발바닥 농포증 이 약은 제0주와 제4주에 100mg, 그 이후에는 8주마다 100mg씩 피하투여한다. 2. 건선성 관절염 이 약은 제0주와 제4주에 100mg, 그 이후에는 8주마다 100mg씩 피하투여한다. 관절 손상의 위험이 높은 환자의 경우, 임상적 판단에 따라 매 4주마다 100mg씩 투여를 고려할 수 있다. 이 약은 단독 또는 다른 DMARDs(예, 메토트렉세이트)와 병용 투여할 수 있다. 3. 궤양성 대장염 및 크론병 유도요법 (트렘피어정맥주사 사용) 이 약 200mg을 제 0주, 제 4주 및 제 8주에 최소 1시간에 걸쳐 정맥투여한다. 유지요법 (트렘피어프리필드시린지주/트렘피어원프레스오토인젝터주 사용) 권장용량: 이 약 100mg을 유도요법 시작 시점(제 0주)으로부터 제 16주 및 이후 8주마다 피하투여

투여 중 충분한 치료 효과를 보이지 않는 경우, 제 12주 및 이후 매 4주마다 200mg씩 투여하는 것을 고려할 수 있다. 치료 반응을 유지하기 위한 최소 용량을 사용하는 것을 권장한다.
면역억제제 및/또는 코르티코스테로이드제는 이 약의 치료 동안 병용할 수 있다. 이 약의 치료에 반응이 있는 환자에서 코르티코스테로이드제는 표준 치료 지침에 따라 감량하거나 중단할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분들에 중증 과민성이 있는 환자
2) 임상적으로 중요한 활동성 감염 환자(예. 활동성 결핵 환자)

2. 이상사례
성인 임상시험에서의 경험
2상 임상시험(PSO2001, PSA2001, QUASAR 유도요법 용량 -범위 연구, GALAXI 1) 및 3상 임상시험(VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE, ORION, ECLIPSE, DISCOVER 1, DISCOVER 2, QUASAR 유도요법(IS)과 QUASAR 유지요법(MS), GALAXI 2와 3, 및 GRAVITI)을 바탕으로 이 약의 안전성을 평가하였다. 이들 시험에서 5,926명의 환자가 이 약을 투여 받았으며, 이 중 2,711명은 판상 건선, 1,229명은 건선성 관절염, 897명은 궤양성 대장염, 1,089명은 크론병 환자였다. 이 약의 투여 기간은 표 1에서 기술하였다.
표 1. 2상 및 3상 임상시험 환자의 이 약의 투여 기간

투여 기간	환자 수
≥ 1년	4,632[a]
≥ 2년	1,953[b]
≥ 3년	1,482[c]
≥ 4년	1,393[c]
≥ 5년	950[c]

[a]판상 건선 및 건선성 관절염, 궤양성 대장염 및 크론병 임상시험
[b]판상 건선 및 건선성 관절염 임상시험
[c]판상 건선 임상시험

판상 건선 환자를 대상으로 진행된 임상시험(VOYAGE 1 및 VOYAGE 2), 건선성 관절염 환자를 대상으로 진행된 임상시험(DISCOVER 1 및 DISCOVER 2), 궤양성 대장염 환자를 대상으로 진행한 임상시험(QUASAR 유도요법 용량 -범위 연구, QUASAR IS)과 크론병 환자를 대상으로 진행한 임상시험(GALAXI 1, 2, 3, 및 GRAVITI)의 위약-대조 기간 동안 발생한 약물이상반응을 대상으로 산출한 빈도를 표 2에 요약하였다. 안전성 프로파일은 약물용량과 적응증에 관계없이 대체로 유사하였다. 약물이

상반응은 MedDRA 기관계 분류 및 다음 빈도 분류에 따라 기술하였다.

- 매우 흔하게 (≥ 1/10)
- 흔하게 (≥ 1/100 및 < 1/10)
- 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 및 < 1/100)
- 드물게 (≥1/10,000 및 <1/1,000)
- 매우 드물게 (<1/10,000)

표 2. 임상시험에서 나타난 약물이상반응

감염 및 기생충 감염	매우 흔하게: 호흡기 감염[a] 흔하지 않게: 단순헤르페스 감염[b], 백선 감염[c], 위장관염
검사 수치 이상	흔하게: 아미노전이효소 증가[d]흔하지 않게: 호중구수 감소
신경계 장애	흔하게: 두통
위장관계 장애	흔하게: 설사
피부 및 피하조직 장애	흔하지 않게: 두드러기 흔하게: 발진[e]
골격근계 및 결합조직 장애	흔하게: 관절통
전신 장애 및 투여 부위 상태	흔하지 않게: 주사 부위 반응[f]

[a]호흡기 감염: 기관지염, 비인두염, 인두염, 기도 감염, 부비동염, 상기도 감염, COVID-19, 인플루엔자

[b]단순헤르페스 감염: 생식기 헤르페스, 생식기 단순 포진, 단순헤르페스, 헤르페스 바이러스 감염, 비포진, 구강 헤르페스

[c] 백선 감염: 체부 백선, 완 백선, 백선 감염, 손 백선, 무좀, 전풍

[d]아미노전이효소 증가: 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 간 효소 증가, 고아미노 전달 효소 혈증, 간 기능 시험 이상, 간 기능 시험 증가, 아미노 전이 효소 증가, 간 기능 이상

[e]발진: 발진, 홍반성 발진, 구진 발진, 소양성 발진

[f]주사 부위 반응: 주사 부위 홍반, 주사 부위 통증, 주사 부위 반응

1) 아미노전이효소 증가

건선성 관절염 환자를 대상으로 진행된 2건의 3상 임상시험의 위약-대조 기간 동안, 아미노전이효소 증가 이상사례(알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가, 아스파르트산 아미노전이효소(AST) 증가, 간 효소 증가, 아미노전이효소 증가, 간기능 검사 이상, 고아미노전달효소혈증 포함)는 이 약 투여군 4주마다 100mg씩 투여한 그룹(100mg q4w)에서는 8.6%, 8주마다 100mg씩 투여한 그룹(100mg q8w)에서는 8.3%로 위약 투여군(4.6%)보다 더 자주 보고되었다. 1년 동안, 아미노전이효소가 증가되는 이상사례(위와 동일)는 4주마다 투여한 그룹에서는 12.9%, 8주마다 투여한 그룹에서는 11.7%가 보고되었다.

실험실 검사 결과에 따르면, 이 약을 8주마다 투여한 그룹 또는 위약군에서보다 이 약을 4주마다 투여한 그룹에서 간 효소 증가의 발생률이 더 증가하였다. 대부분의 아미노전이효소(ALT와 AST) 증가는 정상 상한치(ULN)의 3배 이하이었다. 정상 상한치 3배 초과 5배 이하 및 정상 상한치 5배 초과 수준의 아미노전이효소 증가는 그 빈도가 낮았다 (표 3). 2년 간의 3상 건선성 관절염 임상시험 종료까지 유사한 경향

성이 관찰되었다. 대부분의 사례에서, 아미노전이효소 증가 사례는 일시적이었고 치료 중단을 초래하지 않았다.

표 3. 2건의 건선성 관절염 임상시험 시작시점 이후 아미노전이효소 증가한 환자 빈도

	24주 관찰 결과[a]			1년간 관찰 결과[b]	
	위약	이 약	이 약	이 약	이 약
	N=370[c]	100mg q8w N=373[c]	100mg q4w N=371[c]	100mg q8w N=373[c]	100mg q4w N=371[c]
ALT >1 to ≤3 x ULN	30.0%	28.2%	35.0%	33.5%	41.2%
>3 to ≤ 5 x ULN	1.4%	1.1%	2.7%	1.6%	4.6%
>5 x ULN	0.8%	0.8%	1.1%	1.1%	1.1%
AST >1 to ≤3 x ULN	20.0%	18.8%	21.6%	22.8%	27.8%
>3 to ≤ 5 x ULN	0.5%	1.6%	1.6%	2.9%	3.8%
>5 x ULN	1.1%	0.5%	1.6%	0.5%	1.6%

[a]위약-대조 기간

[b]임상시험 시작시점에서 위약 투여군으로 배정되었다가 이후 이 약 투여군으로 교차된 환자는 포함되지 않음.

[c] 시작시점 이후 기간 내에 특정 실험실 검사에 대한 평가를 최소 한 번 이상 받은 환자의 수

크론병 환자를 대상으로 한 2/3상 임상시험에서, 약 1년의 보고 기간 동안 이 약 200 mg를 4주마다 피하투여한 환자군의 3.4%, 이 약 100 mg를 8주마다 피하투여한 환자군의 4.1%, 위약 투여군의 2.4%에서 아미노전이효소 증가 이상반응(ALT 증가, AST 증가, 간 효소 증가, 아미노전이효소 증가, 간 기능 이상 및 간 기능 검사 증가 포함)이 보고되었다.

크론병 환자를 대상으로 한 2/3상 임상시험에서 약 1년의 보고 기간 동안 ALT 또는 AST 가 정상 상한치(ULN)의 3배 이상 상승한 사례가 위약 투여군의 1.9%, 이 약 200 mg를 4주마다 피하투여한 환자군의 2.7%, 이 약 100 mg를 8주마다 피하투여한 환자군의 2.6%에서 보고되었다. 대부분의 사례에서, 아미노전이효소 증가 사례는 일시적이었고 치료 중단을 초래하지 않았다.

2) 위장관염

VOYAGE 1과 VOYAGE 2 임상시험의 위약-대조 기간 동안, 위장관염은 이 약 투여군(1.1%)에서 위약 투여군(0.7%)보다 더 흔하게 발생하였다. 위장관염은 중대한 약물이상반응은 아니었고 48주차까지 투여 중단을 초래하지 않았다.

3) 주사 부위 반응

VOYAGE 1과 VOYAGE 2 임상시험의 48주까지 결과, 이 약 투여군의 0.7%와 위약 투여군의 0.3%에서 주사 부위 반응이 나타났다. 주사 부위 홍반과 주사 부위 통증은

모두 경증 또는 중등증이었고, 중대한 사례는 없었으며, 이 약의 투여 중단을 초래하지 않았다.

4) 면역원성

판상 건선

2상 및 3상 임상시험의 통합 분석 결과, 52주까지 이 약을 투여 받은 환자의 6% 미만에서 이 약에 대한 항체가 발생하였고, 이 중 약 7%는 중화 항체로 분류된 항체를 보유하였다. 3상 임상시험의 통합 분석 결과, 264주까지 이 약을 투여 받은 환자의 약 15%에서 이 약에 대한 항체가 발생하였고, 이 중 약 5%는 중화 항체로 분류된 항체를 보유하였으며, 이는 이 약을 투여 받은 총 환자의 0.76%에 해당한다. 이 약에 대한 항체는 대체적으로 임상반응의 변화나 주사 부위 반응의 발생과는 관련이 없었다.

건선성 관절염

3상 임상시험의 통합 분석 결과, 52주까지 이 약을 투여 받은 환자의 4.5%(49명)에서 이 약에 대한 항체가 발생하였고 이 중 5명은 중화 항체로 분류된 항체를 보유하였다. 52주까지 주사 부위 반응이 발생한 환자는 3명이었다. 전반적으로, 이 약에 대한 항체에 양성을 나타낸 소수의 환자 정보는 면역원성이 이 약의 약동학 및 효능에 미치는 영향에 대한 명확한 결론을 내리기에 제한적이다.

궤양성 대장염

2상 및 3상 임상시험의 통합 분석 결과, 56주까지 투여 받은 환자의 12%에서 이 약에 대한 항체가 발생하였다. 이 중 16%가 중화 항체로 분류된 항체를 보유하였고, 이는 이 약으로 치료받은 모든 환자의 2%에 해당한다. 이 약에 대한 항체에 양성을 나타낸 환자의 대부분은 낮은 역가를 보였다. 이 약에 대한 항체는 약동학, 임상적 유효성 및 주사 부위 반응의 발현과 관련이 없었다.

크론병

2상 및 3상 임상시험(GALAXI)의 통합 분석 결과, 48주까지 이 약을 투여 받은 환자의 5%에서 이 약에 대한 항체가 발생하였다. 이 중 7%가 중화 항체로 분류된 항체를 보유하였고, 이는 이 약으로 치료받은 모든 환자의 0.3%에 해당한다.

3상 임상시험(GRAVITI) 분석 결과, 48주까지 이 약으로 치료받은 환자의 9%에서 이 약에 대한 항체가 발생하였다. 이 중 13%가 중화 항체로 분류된 항체를 보유하였고, 이는 이 약으로 치료를 받은 환자의 1%에 해당한다.

이 약에 대한 항체가 양성이었던 환자들은 대부분 낮은 역가를 보였다. 이 약에 대한 항체는 약동학, 임상적 유효성 및 주사 부위 반응의 발현과 관련이 없었다.

5) 시판 후 데이터

임상시험 중에 보고 된 약물이상반응 외에도 시판 후 경험을 통해 과민성, 아나필락시스 반응, 발진, 두드러기, 주사부위반응과 같은 약물이상반응이 보고되었다. 이러

한 반응은 불확실한 크기의 인구 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 빈도를 정확하게 예측하거나 약물 노출과의 인과 관계를 확립하는 것이 가능하지 않다.

성인 손발바닥 농포증 임상시험에서의 경험

일본에서 수행된 손발바닥 농포증 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 79명 중 25명(31.6%)에서 약물이상반응(비정상 실험실 수치 포함)이 보고되었다. 가장 빈번하게 관찰된 약물이상반응은 주사 부위 홍반 6건(7.6%), 백선 감염 4건(5.1%) 및 상기도감염 2건(2.5%)이었다.

<재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과>

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 709명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 22.00% (156/709명, 총 240건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

표 4. 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과 중 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응

		중대한 약물이상반응 0.42% (3/709명, 3건)	예상하지 못한 약물이상반응 6.35% (45/709명, 61건)
흔하지 않게 (0.1 ~ 1% 미만)	감염 및 기생충 감염	감염성 소장 결장염	모낭염, 대상 포진, 감염성 소장 결장염, 방광염, 손발톱 피부 사상균증, 종기, 안구 대상 포진, 폐결핵
	피부 및 피하 조직 장애		홍반, 여드름, 접촉 피부염, 약물 발진, 손 피부염, 과다 각화증, 염증 후 색소 변화, 점상 각화증, 피부 종괴
	전신 장애 및 투여 부위 병태		오한, 피로, 전신 부종, 주사 부위 소수포, 말초 부종, 발열
	각종 위장관 장애		오심, 충치, 치통
	근골격 및 결합 조직 장애		등허리 통증, 건선성 관절 병증, 척주 측만증
	각종 신경계 장애		어지러움, 군집성 두통
	대사 및 영양 장애	당뇨병	당뇨병, 통풍
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)		전립선암, 피부 유두종
	손상, 중독 및 시술 합병증	반월상 연골판 낭종	반월상 연골판 낭종, 관절 탈구

	각종 눈 장애 신장 및 요로 장애 생식계 및 유방 장애 호흡기, 흉곽 및 종격 장애	눈꺼풀 부종 만성 신장병 양성 전립선 과형성 만성 폐쇄성 폐 질환
흔하게 (1 ~ 10% 미만)	피부 및 피하 조직 장애	소양증

3. 일반적 주의

1) 감염

이 약은 감염의 위험을 증가시킬 수 있다. 판상 건선 임상시험에서, 16주차까지 이 약 투여군 23%와 위약 투여군 21%에서 감염이 발생하였다. 위약 투여군에 비해, 이 약 투여군에서 상기도감염, 위장관염, 백선감염 및 단순포진 감염이 더 빈번히 발생하였다. 중대한 감염의 발생률은 이 약 투여군과 위약 투여군에서 모두 0.2% 이하였다. 건선성 관절염, 궤양성 대장염 및 크론병 위약 대조 임상시험에서도 유사한 감염의 위험이 나타났다. 임상적으로 중요한 활동성 감염이 있는 환자에게 감염이 완치되거나 적절히 치료될 때까지 이 약을 투여해서는 안 된다. 만성 감염 또는 재발된 감염의 병력이 있는 환자는 이 약 투여 전에 위험 및 이익을 고려해야 한다.

이 약을 투여 받는 환자는 임상적으로 중요한 만성 또는 급성 감염의 징후나 증상이 나타났을 경우 의사의 진료를 받아야 한다. 임상적으로 중요한 또는 중대한 감염이 발생하거나, 또는 표준 요법에 반응하지 않는 경우, 환자를 면밀하게 모니터링하고 감염이 완치될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.

2) 투여 전 결핵 평가

임상시험에서, 이 약을 투여 받으면서 동시에 충분한 결핵 예방요법을 실시한 잠복성 결핵 환자에서 결핵 활성화는 발생하지 않았다. 이 약의 치료를 시작하기 전에 환자의 결핵 감염에 대해 평가해야 한다. 이 약은 활동성 결핵이 있는 환자에게 투여해서는 안 된다. 잠복성 결핵의 치료는 이 약을 투여하기 전에 시작하여야 한다. 잠복성 또는 활동성 결핵의 과거 병력이 있는 환자에서 적절한 치료 여부를 확인할 수 없는 경우, 이 약의 투여를 시작하기 전에 항결핵 치료를 고려해야 한다. 이 약을 투여 받는 환자에 대해서는 치료 도중 및 치료 후에 활동성 결핵의 징후 및 증상이 있는지 면밀하게 모니터링 해야 한다.

3) 예방 접종

이 약으로 치료를 시작하기 전에, 현행 예방접종 가이드라인에 따라서 연령에 맞는 모든 예방접종을 완료하는 것을 고려한다. 이 약을 투여 받고 있는 환자에게 생백신의 사용은 피해야 한다. 생백신 또는 불활화 백신에 대한 반응에 관해서는 이용가능

한 자료가 없다.

4) 과민성

시판 후 환경에서 아나필락시스 반응을 포함한 중대한 과민 반응이 보고되었다. 일부 중대한 과민 반응은 투여 후 수 일 후에 발생했으며 두드러기와 호흡곤란을 포함하였다. 중대한 과민 반응이 발생하면 이 약의 사용을 즉시 중단하고, 적절한 치료를 시작해야 한다.

4. 상호작용

1) 생백신

이 약으로 치료하는 동안 생백신을 투여해서는 안 된다(3. 일반적 주의 3) 예방접종 항 참조).

2) CYP450 기질과의 상호작용

CYP450 효소 활성은 만성 염증 상태에서 특정 사이토카인(즉, IL-1, IL-6, IL-10, TNF α, 인터페론) 수치의 증가에 의해 변할 수 있지만, 사람 간세포를 이용한 in vitro 시험에서 IL-23은 사람 CYP450 효소(CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) 발현 및 활성을 변화시키지 않았다.

중등도에서 중증의 판상 건선 환자를 대상으로 한 1상 임상시험에서, 이 약의 단회 투여 후 미다졸람, S-와파린, 오메프라졸, 덱스트로메토르판 및 카페인의 전신 노출(C_{max} 와 AUC_{inf}) 변화는 임상적으로 관련 있지 않았고, 이는 이 약과 여러 CYP 효소(CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2) 기질 간 상호작용의 가능성이 낮음을 나타낸다. 이 약과 CYP450 기질을 병용 투여할 시 용량 조절은 필요하지 않다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약은 임부를 대상으로 연구되지 않았으며, 임신에 대한 이 약의 영향은 알려진 바 없다. 원숭이(Cynomolgus monkey)에 이 약을 투여하였을 때 이 약과 연관된 모체, 배아 또는 태아 독성은 관찰되지 않았다. 다른 IgG 항체처럼, 이 약은 태반을 통과하며 갓 태어난 원숭이의 혈청 샘플에서 검출된 바 있다.

이 약은 이익이 위험을 명백히 상회하는 경우에만 임부에게 투여할 수 있다.

2) 수유부

이 약의 사람 유즙으로 분비여부, 수유중인 영아 또는 유즙생산에 미치는 영향에 관한 정보는 없다. 이 약은 수유 중인 원숭이의 유즙에서 검출되지 않았다. 사람 IgG는 모유에 존재하는 것으로 알려져 있다. 모유수유의 발달 및 건강상의 이익과 함께 수유부에서 이 약의 임상적 필요성, 이 약 또는 기저의 모체 상태가 모유수유 중인 영아에게 미치는 잠재적 유해 영향을 고려해야 한다.

6. 소아에 대한 투여
18세 미만 소아에 대한 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
2상 및 3상 임상시험에서 이 약을 투여 받은 5,926 명의 판상 건선, 건선성 관절염, 궤양성 대장염, 크론병 환자 중 339명의 환자가 65세 이상이었고, 그 중 34명은 75세 이상이었다. 고령자와 그렇지 않은 환자에서 안전성 및 유효성에 전반적인 차이는 관찰되지 않았지만, 65세 이상의 환자와 그렇지 않은 환자가 다르게 반응하는지 여부를 판단하기에는 65세 이상 환자수가 충분하지 않았다.

8. 신장애 환자에 대한 투여
신장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
간장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치
이 약은 단회 투여로 정맥주사 시 1200mg, 피하주사 시 400mg까지 용량 제한 독성이 나타나지 않았다. 과량투여시, 약물이상반응의 증상 또는 징후에 대해 모니터링하고 적절한 대증 치료를 즉시 실시해야 한다.

11. 적용상의 주의
1) 이 약은 의사의 지도 및 관리감독 하에 사용해야 한다. 이 약은 의료인이 투여하거나, 환자가 프리필드시린지/오토인젝터를 이용한 피하주사방법에 대해 충분한 교육을 받은 후 자가 주사할 수 있다.
2) 각각의 용량은 이전에 주사한 곳이 아닌 다른 해부학적 부위(예, 상완, 허벅지 또는 복부)에 주사하는 것이 권장된다. 또한 피부가 약하거나 멍이 들었거나, 홍반이 있거나, 굳었거나, 건선이 침범한 부위에는 주사하지 않도록 한다.
3) 주사하기 전에 이 약 프리필드시린지/오토인젝터를 냉장고에서 꺼내, 주사침 뚜껑을 제거하지 않은 채로 실온에 방치한다(30분).
4) 이 약을 투여하기 전에 이 약 주사 용액에 이물질이 있거나 변색되지 않았는지 육안으로 확인해야 한다. 이 약은 투명한 무색 내지 약간 노란색의 용액으로, 작은 반투명 입자를 함유할 수 있다. 용액에 눈에 보이는 이물이 있거나, 용액이 변색되었거나 탁해진 경우에는 이 약을 사용해서는 안 된다. 이 약에는 보존제가 함유되어

있지 않으므로 사용 후 주사기에 남아 있는 용액 및 주사기는 폐기해야 한다.
5) 환자가 사용 방법에 따라 프리필드시린지/오토인젝터를 사용하여 이 약 전체 분량을 주사하도록 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 2~8℃에서 냉장 보관한다.
2) 이 약은 냉동 보관하지 않는다.
3) 이 약은 직사광선을 피하여 보관한다.
4) 이 약은 흔들지 않는다.
5) 이 약을 사용하기 전까지 다른 용기에 바꾸어 넣어 보관해서는 안 된다.
6) 이 약을 사용하고 남은 액 및 주사기는 재사용하지 않고 폐기한다.

13. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
(1) 작용기전
구셀쿠맙은 인간 IgG1λ 단클론항체(mAb)로, 항원 결합 부위를 통해 인터루킨-23(IL-23)에 높은 특이성과 친화력으로 선택적으로 결합한다. IL-23은 조절 사이토카인으로 T 세포 하위군(Th17 세포 및 Tc17세포) 및 선천성 면역 세포 하위군(IL-17A, IL-17F, IL-22를 포함하는 염증성 질환을 유발하는 작용기 사이토카인들의 source)의 분화, 확장, 생존에 영향을 미친다. 사람에서, IL-23의 선택적 차단은 이러한 사이토카인들의 생성을 정상화시키는 것으로 나타났다.
판상 건선 환자의 피부에서 IL-23 수치는 증가되어 있다. 궤양성 대장염과 크론병 환자에서는 대장 조직에서 IL-23 수치가 증가되어 있다. In vitro 모델에서, 구셀쿠맙은 세포표면의 IL-23수용체와 IL-23의 상호작용을 차단하고 IL-23 매개 신호전달을 방해함으로써 IL-23의 생물학적 활성을 억제함을 보였다. 구셀쿠맙은 IL-23 신호 경로를 차단함으로써 판상 건선, 건선성 관절염, 궤양성 대장염 및 크론병에서 임상 효과를 나타낸다.
Fc-감마 수용체 1 (CD64)을 발현하는 골수세포는 건선, 크론병 및 궤양성 대장염 환자의 염증 조직에서 IL-23의 주요 공급원으로 나타났다. 구셀쿠맙은 in vitro에서 IL-23을 차단하고, CD64에 대한 결합을 입증하였다. 이러한 결과는 구셀쿠맙이 염증의 세포원에서 IL-23을 중화시킬 수 있음을 나타낸다.
(2) 약력학적 효과
1상 임상시험에서 12주차에 건선 환자 피부 조직에서 얻은 mRNA 분석 결과 구셀쿠맙 치료는 베이스라인 IL-23/Th-17 경로 유전자 및 건선 관련 유전자 발현 프로파일을 감소시켰다. 동일 1상 임상시험에서, 구셀쿠맙 치료는 표피 두께와 T세포 밀도를

포함하여 12주차의 건선의 조직학적 평가에서의 개선을 나타냈다. 또한, 판상 건선 2상 및 3상 임상시험에서 위약군에 비해 구셀쿠맙 치료 시험대상자에서 혈청 IL-17A, IL-17F 및 IL-22수치가 감소되었다. 이 결과는 구셀쿠맙의 판상 건선 치료에서 관찰된 임상적 유용성과 일관되었다.
건선성 관절염 3상 임상시험에서, 베이스라인에서 혈청 내 급성병기 단백질 CRP, 혈청 아밀로이드A 및 IL-16, Th17 effector 사이토카인 IL-17A, IL-17F 및 IL-22 수치가 높은 환자들을 평가하였다. 구셀쿠맙은 치료 시작 4주 이내에 이 단백질 수치를 감소시켰다. 24주차까지, 구셀쿠맙은 베이스라인 대비, 그리고 위약군 대비 이 단백질 수치를 추가적으로 감소시켰다. 24주차에 구셀쿠맙 치료 환자에서, IL-17A 및 IL-17F 수치는 인구통계적으로 매칭시킨 건강인 코호트에서 관찰된 수치와 유사하였다.
궤양성 대장염과 크론병 환자에서 구셀쿠맙 치료는 유도요법 12주차에 CRP와 대변 칼프로텍틴(calprotectin)을 포함한 염증 표지자의 감소로 이어졌으며, 이는 유지요법으로 치료하는 1년 동안 지속되었다. IL-17A, IL-22, IFN γ의 혈청 단백질 수준은 이르면 4주차에 감소하였고 유도요법 12주차까지 지속적으로 감소하였다. 구셀쿠맙은 또한 12주차에 IL-17A, IL-22, IFN γ의 대장 점막 생검 RNA 수준을 감소시켰다.
2) 약동학적 정보
(1) 흡수
건강한 성인에게 100mg 1회 피하주사 후 약 5.5일 뒤, 구셀쿠맙은 평균 최대 혈중 농도(Cmax) 8.09 ± 3.68 mcg/mL에 도달하였다. 건강한 시험대상자에서 구셀쿠맙 100mg 1회 피하주사 후의 절대 생체이용률은 약 49%였다.
판상 건선 환자의 경우 구셀쿠맙 100mg을 제0주, 제4주, 이후 매 8주마다 피하주사했을 때, 항정상태(Steady-state)의 혈중 구셀쿠맙 농도는 20주차에 달성되었다. 두 판상 건선 임상시험에서의 평균 항정상태 혈중 구셀쿠맙 농도는 각각 1.15 ± 0.73 mcg/mL 및 1.23 ± 0.84 mcg/mL이었다. 혈중 구셀쿠맙 농도는 매 8주마다 피하주사했을 때 시간이 지남에 따라 축적되지 않는 것으로 나타났다.
건선성 관절염 환자에서의 구셀쿠맙의 약동학적 특성은 판상 건선 환자에서와 유사하게 나타났다. 구셀쿠맙 100mg을 제0주, 제4주, 이후 매 8주마다 피하주사한 뒤 평균 항정상태의 혈중 구셀쿠맙 농도는 약 1.2 mcg/mL이었다. 매 4주마다 구셀쿠맙 100mg을 피하주사한 후 평균 항정상태의 혈중 구셀쿠맙 농도는 약 3.8 mcg/mL이었다.
구셀쿠맙의 약동학적 특징은 궤양성 대장염과 크론병 환자에서도 유사하게 나타났다.
제0주, 제4주, 제8주에 권장 정맥 유도요법에 따라 구셀쿠맙 200mg을 정맥투여했을 경우, 제 8주에서 궤양성 대장염 환자의 평균 최고 혈중 구셀쿠맙 농도는 68.3

mcg/mL, 크론병 환자에서 70.5 mcg/mL로 나타났다.
궤양성 대장염 환자에게 유지요법으로 구셀쿠맙 100mg를 8주마다 피하투여하거나 구셀쿠맙 200mg를 4주마다 피하 투여했을 경우, 평균 항정상태의 혈중 구셀쿠맙 농도는 각각 약 1.4mcg/mL와 10.7mcg/mL였다.
크론병 환자에게 유지요법으로 구셀쿠맙 100mg를 8주마다 피하투여하거나 구셀쿠맙 200mg를 4주마다 피하 투여했을 경우, 평균 항정상태의 혈중 구셀쿠맙 농도는 각각 약 1.2mcg/mL 및 10.1mcg/mL였다.
(2) 분포
여러 연구들에서 건강한 대상자에게 1회 정맥주사 후 말기 시점(Terminal phase)에서 평균 분포용적(Vz)은 7~10L(98~123 mL/kg) 범위로 나타났다.
(3) 대사
구셀쿠맙이 대사되는 정확한 경로는 밝혀지지 않았다. 인간 IgG 단클론항체로서, 구셀쿠맙은 체내 IgG 와 같은 방식으로 이화 경로를 통해 작은 펩타이드 및 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.
(4) 배설
여러 연구들에서 건강한 대상자에게 1회 정맥주사 후 평균 전신 청소율(CL)은 0.288~0.479 L/day (3.6~6.0 mL/day/kg) 범위로 나타났다.
건강한 대상자에서 구셀쿠맙의 평균 반감기(T1/2)는 약 17일이었고, 판상 건선 환자에서는 여러 연구들에서 약 15~18일이었으며 궤양성 대장염과 크론병 환자에서는 약 17일 이었다.
(5) 특수 집단에서의 약동학
소아(17세 이하)
소아에서의 구셀쿠맙의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
고령자(65세 이상)
3상 임상시험에서 이 약에 노출되었거나 인구 약동학 분석군에 포함된 1,384명의 판상 건선 환자 중 65세 이상은 70명이었고, 그 중 75세 이상은 4명이었다. 3상 임상시험에서 이 약에 노출되었거나 인구 약동학 분석군에 포함된 746명의 건선성 관절염 환자 중 65세 이상은 38명이었고, 75세 이상은 없었다.
임상시험에서 이 약에 노출되었거나 인구 약동학 분석군에 포함된 859명의 궤양성 대장염 환자 중 65세 이상은 52명이었고, 75세 이상은 9명이었다. 임상시험에서 이 약에 노출되었거나 인구 약동학 분석군에 포함된 1,009명의 크론병 환자 중 65세 이상은 39명이었고, 75세 이상은 5명이었다.
인구 약동학 분석에서 65세 이상 환자와 65세 미만 환자 간 경구 청소율 추정치에 분명한 차이가 없는 것으로 나타나 별도의 용량 조절이 필요하지 않음을 시사하였다.

신장애 환자
신장애가 구셀쿠맙의 약동학에 미치는 효과에 대해 연구된 바는 없다.
간장애 환자
간장애가 구셀쿠맙의 약동학에 미치는 효과에 대해 연구된 바는 없다.
3) 임상시험 정보
임상적 유효성-판상 건선(성인)
이 약의 안전성과 유효성은 네 건의 다기관, 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약 또는 활성 대조 3상 임상시험(VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE 및 ORION)으로 광선요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 만성 판상 건선 성인환자에서 평가되었다.
위약 및 아달리무맙 대조 연구-VOYAGE 1 및 VOYAGE 2
VOYAGE 1 연구는 이 약과 위약 및 아달리무맙의 안전성 및 유효성을 837명의 판상 건선 환자에서 평가하였다. 이 약에 무작위 배정된 시험대상자는 이 약을 제0주와 제4주에 100mg, 그 이후에는 8주마다 100mg씩 투여받았다. 아달리무맙에 무작위 배정된 시험대상자는 제0주에 80mg, 제1주에 40mg, 이후 격주로 40mg씩 피하로 제47주까지 투여받았다. 아달리무맙을 투여받은 환자를 포함하여 모든 환자들은 제52주 및 이후 매 8주마다 이 약 100mg을 투여받았다. 위약군에 무작위 배정된 시험대상자는 제16주, 제20주 이후 매 8주마다 이 약을 투여받았다.
VOYAGE 2 연구는 이 약과 위약 및 아달리무맙의 안전성 및 유효성을 992명의 판상 건선 환자에서 평가하였다. 이 약에 무작위 배정된 시험대상자는 이 약을 제0주와 제4주, 제12주, 제20주에 100mg 투여받았다. 아달리무맙에 무작위 배정된 시험대상자는 제0주에 80mg, 제1주에 40mg, 이후 격주로 40mg씩 피하로 제23주까지 투여받았다. 위약군에 무작위배정된 시험대상자는 제16주, 제20주에 이 약을 투여받았다. 이 약의 유지 용량에서의 치료적 유용성을 평가하기 위해, 제0주에 이 약에 무작위 배정된 시험대상자 중 제28주에 PASI 90 반응을 보인 환자들은 이 약의 유지요법을 지속하거나 중단하는 것으로 다시 무작위 배정되었다. 이 약을 중단한 시험대상자들은 제28주의 PASI 개선 대비 50% 이상의 반응 감소를 경험한 경우 투여를 재시작하였다(재치료시점 및 4주 후, 이후 매 8주 투여). 제0주에 아달리무맙에 무작위 배정된 시험대상자 중 PASI 90 반응이 없는 환자는 제28주, 제32주 그리고 이후 매 8주마다 이 약을 투여받았다. 모든 시험대상자들은 공개된 이 약을 제76주부터 매 8주마다 투여받기 시작하였다.
VOYAGE 1 과 VOYAGE 2의 공동 일차평가변수는 위약군 대비 이 약 투여군에서 제16주에 IGA 점수 0(clear) 또는 1(minimal)을 달성한 환자의 비율 및 PASI 90 반응에 도달한 환자의 비율이었다.
기저 질환 특성은 VOYAGE 1 및 VOYAGE 2의 모든 치료군에서 전반적으로 일관되

었다.

VOYAGE 1, VOYAGE 2 연구 모두에서, 위약군 대비 이 약 치료에 무작위 배정된 시험대상자가 유의미하게 높은 비율로 제16주에 PASI 90 반응 및 IGA 점수 0 또는 1을 달성하였다(모든 비교에 대해 p<0.001)(표 5).

표 5. 판상 건선 연구 VOYAGE 1 및 VOYAGE 2에서의 임상 반응 요약

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	위약	이 약	아달리무맙	위약	이 약	아달리무맙
제0주에 무작위 배정된 시험대상자 (N)	174	329	334	248	496	248
PASI 90 반응, n (%)						
		241	166		347	116
Week 16	5 (2.9%)	(73.3%)[b]	(49.7%)[a]	6 (2.4%)	(70.0%)[b]	(46.8%)[a]
			177			136
Week 24	NA	264 (80.2%)	(53.0%)[a]	NA	373 (75.2%)	(54.8%)[a]
			160			
Week 48	NA	251 (76.3%)	(47.9%)[a]	NA	NA	NA
IGA 반응 0/1, n (%)						
	12	280	220	21	417	168
Week 16	(6.9%)	(85.1%)[b]	(65.9%)[a]	(8.5%)	(84.1%)[b]	(67.7%)[a]
			206			161
Week 24	NA	277 (84.2%)	(61.7%)[a]	NA	414 (83.5%)	(64.9%)[a]
			185			
Week 48	NA	265 (80.5%)	(55.4%)[a]	NA	NA	NA

NA=not applicable

[a] 이 약과 아달리무맙 이차평가변수 비교시 $p < 0.001$.

[b] 이 약과 위약군의 공동 일차평가변수 비교시 $p < 0.001$.

시간 경과에 따른 반응

이 약은 빠르면 제2주에 위약 대비 유의하게 높은 PASI 개선율을 보이며(p<0.001) 빠른 효능의 시작을 나타냈다. PASI 90 반응을 달성한 시험대상자의 비율은 수치상으로 이 약에서 아달리무맙에 비해 높았고, 제8주에서 차이가 시작되어 제20주에서 최대치에 도달하였고(VOYAGE 1 및 VOYAGE 2) 제48주까지 지속되었다(VOYAGE 1). VOYAGE 1 연구에서 이 약을 계속 투여받은 시험대상자의 경우 PASI 90 반응은 제52주에서 제252주까지 유지되었다.

그림 1. VOYAGE 1 연구에서 제48주까지 방문 시 PASI 90 반응을 달성한 시험대상자의 비율 (제0주에 무작위배정)

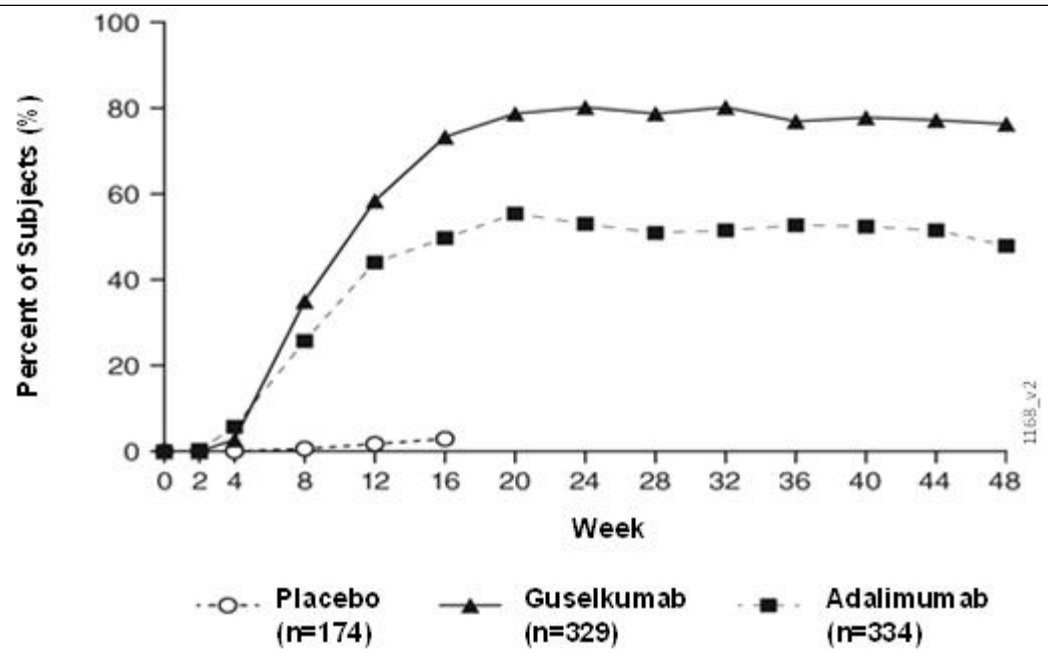
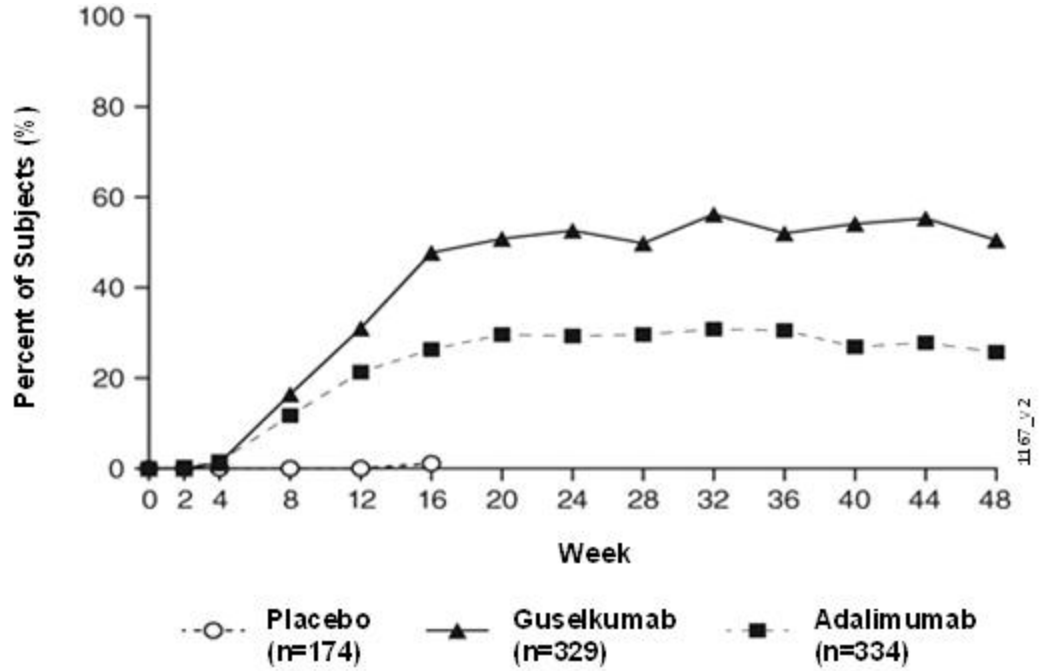


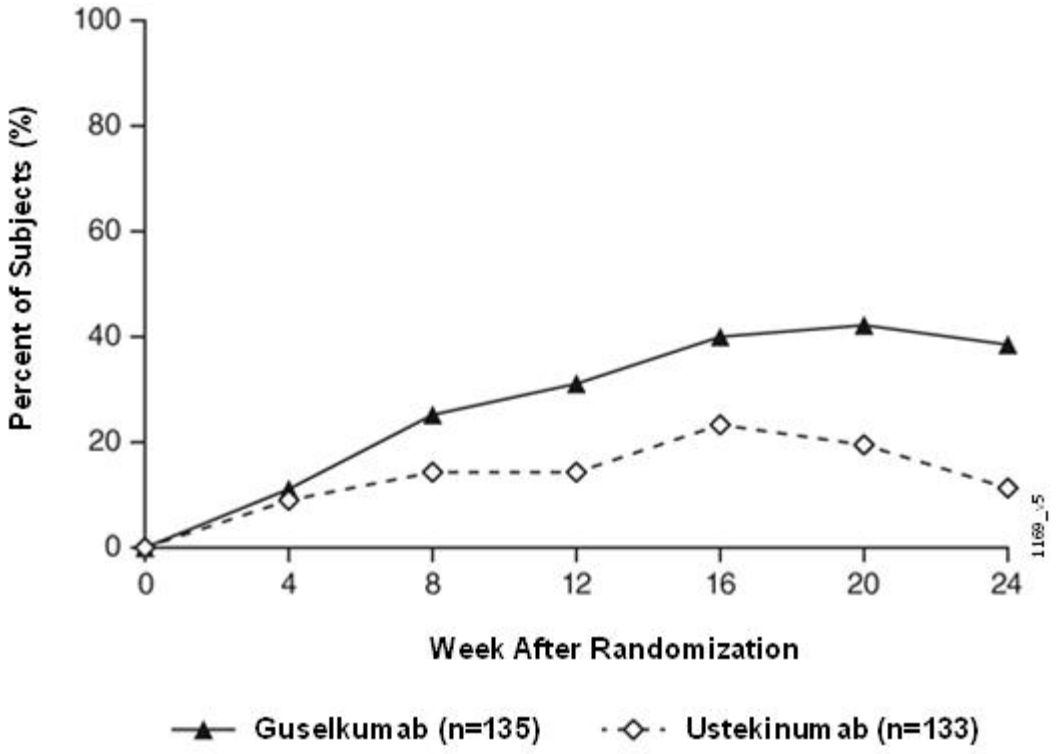
그림 2. VOYAGE 1 연구에서 제48주까지 방문 시 IGA 점수 0 을 달성한 시험대상자의 비율(제0주에 무작위배정)



반응의 유지 및 지속

반응의 유지 및 지속을 평가하기 위해, VOYAGE 2에서 제0주에 이 약에 무작위 배정된 시험대상자 중 제28주에 PASI 90 반응을 보인 환자들은 이 약의 유지요법을 지속하거나 중단(위약)하는 것으로 다시 무작위 배정되었다. 제48주에서 이 치료를 지속한 군에서의 88.6%가 PASI 90 반응을 나타냈고, 치료 중단 군에서는 36.8%이었다($p<0.001$). PASI 90 반응의 소실은 빠르면 치료를 중단한 4주차부터 나타났고,

PASI 90 소실에 걸린 시간의 중앙값은 약 15주였다.
따라서, 매 8주마다 투여하는 유지요법이 권장된다.
우스테키누맙에 반응이 적절하지 않은 대상자에서의 활성 대조 연구-NAVIGATE
NAVIGATE 연구는 우스테키누맙으로 처음 치료를 시작한 후(제0주 및 제4주 투여) 제16주에 우스테키누맙에 적절한 반응을 달성하지 못한(IGA≥2 로 정의) 시험대상자 268명에서 이 약으로 전환한 경우의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 시험대상자는 우스테키누맙을 매 12주마다 투여하거나 이 약 100mg을 제16주, 제20주에 투여 후 매 8주마다 투여하는 군으로 무작위 배정되었다. 일차 평가변수는 무작위배정 후 제12주와 제24주 방문에서 IGA 0 또는 1을 달성하고 최소 2단계 이상의 개선을 보인 시험대상자의 수였다.
우스테키누맙에 적절하지 않은 반응을 나타낸 시험대상자에서, 우스테키누맙 치료를 지속한 시험대상자에 비해 이 약으로 전환한 시험대상자에서 유의미하게 크게 개선된 유효성이 관찰되었다. 무작위배정 후 제12주와 제14주 사이에, 이 약 치료군에서 우스테키누맙으로 치료를 지속한 군에 비해 2배의 많은 대상자가 2단계 이상 개선을 보이며 IGA 점수 0 또는1을 달성하였다(이 결과가 관찰되었을 때의 평균 방문 횟수는 각각 1.5, 0.7 이고 $p<0.001$ 이었다).
그림 3. NAVIGATE 연구에서 무작위 배정 후 제0주에서 제24주까지의 방문에서 IGA 점수 0 또는 1을 달성하고 2단계 이상의 개선을 보인 시험대상자의 비율



우스테키누맙에서 이 약으로 전환한 환자에서 새롭게 관찰된 안전성 결과는 없었다.
프리필드펜을 사용한 위약-대조 연구-ORION

ORION 연구는 프리필드펜을 이용해 투여되는 이 약의 유효성, 안전성, 약동학, 면역원성, 사용성 및 수용가능성을 평가하였다. 이 연구에서, 78명의 시험대상자가 이 약(100mg을 제0주 및 제4주, 이후 매8주마다 투여) 또는 위약에 무작위 배정되었다. 무작위 배정된 시험대상자의 기저 특성은 VOYAGE 1 및 VOYAGE 2에서 관찰된 특성과 유사하였다. 공동 일차평가변수는 제16주에 IGA 점수 0 또는 1을 달성한 대상자의 비율, 제16주에 PASI 90 반응을 달성한 대상자의 비율이었다.

이 약 투여군에서 위약군(두 평가변수에 대해 모두 0%)에 비해 유의적으로 더 큰 비율의 시험대상자가 제16주에 IGA 점수 0 또는 1, 또는 PASI 90 반응을 달성하였다(각각 80.6%, 75.8%, 모두 $p<0.001$).

임상적 유효성 - 건선성 관절염(PsA)

2 건의 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약 대조 연구(DISCOVER 1 및 DISCOVER 2)에서, 표준 요법(예, 비-생물학적 DMARDs(csDMARDs), 아프레밀라스트 또는 NSAIDs)에 부적절한 반응을 보인 성인 활성 건선성 관절염 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 이 연구에 참여한 환자들은 최소 6개월 이전에 활성 건선성 관절염으로 CASPAR(Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) 기준에 따라 진단받았으며 베이스라인에서 건선성 관절염 지속 기간의 중앙값은 4년이었다.

DISCOVER 1은 위약 또는 이 약 100mg을 제0주와 제4주에, 그 이후에 8주마다(q8w) 또는 4주마다(q4w) 100mg씩 피하 투여한 시험대상자 381명을 평가하였다. DISCOVER 2는 위약 또는 이 약을 제0주와 제4주에 100mg, 그 이후에 8주마다(q8w) 또는 4주마다(q4w) 100mg씩 피하 투여한 시험대상자 739명을 평가하였다. 24주차에 두 시험 모두의 위약 투여군은 4주마다 이 약 100mg씩 피하 투여로 치료 전환되었다. 두 연구의 일차 평가변수는 제24주에서 ACR20 반응을 달성한 환자의 비율이었다.

징후 및 증상

두 연구에서, 이 약을 100mg씩 8주마다 또는 4주마다 투여한 환자들은 위약군 대비 제24주에 더 높은 임상적 반응(ACR20, ACR50 및 ACR70)을 나타내었다(표 6). 이 반응은 DISCOVER1에서 제24주부터 제52주까지 및 DISCOVER2에서는 제24주부터 제100주까지 유지되었다. 반응은 기존의 TNF-α 저해제 치료 노출(DISCOVER 1) 및 병용 csDMARD 사용(DISCOVER 1 및 DISCOVER 2)에 관계없이 관찰되었다. 또한 두 연구 모두에서 이 약에 대한 반응은 나이, 성별, 인종, 체중, 기존의 csDMARDs 치료 여부에 대한 하위 그룹 간에 차이를 보이지 않았다.

표 6. DISCOVER 1 및 DISCOVER 2에서의 임상적 반응

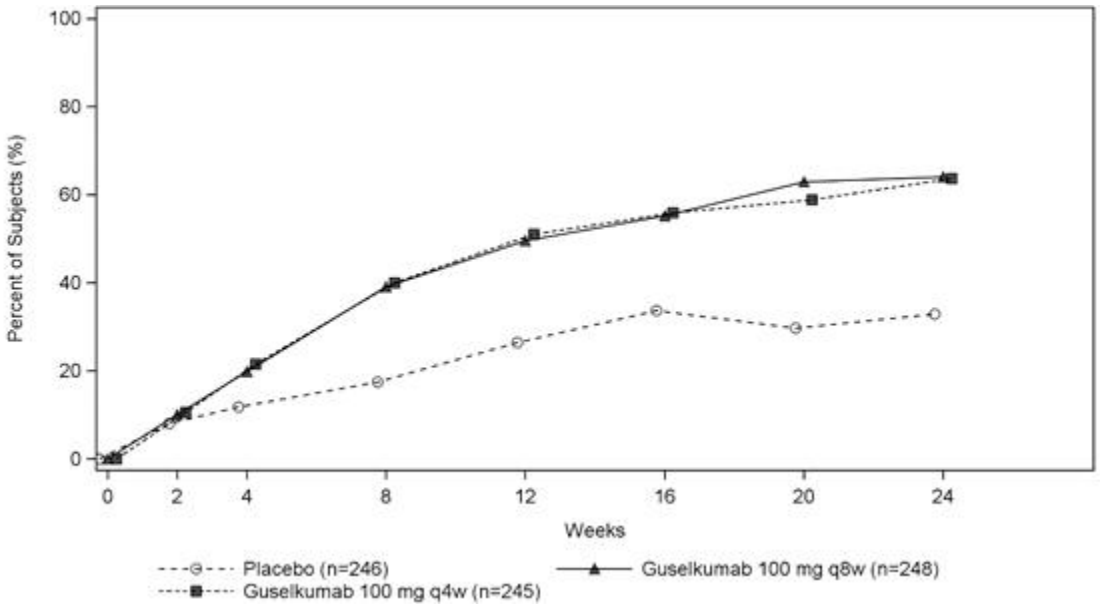
	DISCOVER 1			DISCOVER 2	
위약 (N=126)	이 약 100 mg q8w (N=127)	이 약 100 mg q4w (N=128)	위약 (N=246)	이 약 100 mg q8w (N=248)	이 약 100 mg q4w (N=245)

ACR 20반응						
Week 16	25.4%	52.0%	60.2%	33.7%	55.2%	55.9%
Week 24	22.2%	52.0% [a]	59.4% [a]	32.9%	64.1% [a]	63.7%[a]

[a] p<0.001 (일차평가변수)

DISCOVER 2에서, 이 약을 투여한 두 군 모두에서 빠르면 4주차부터 위약군 대비 더 높은 ACR 20 반응이 관찰되었고, 치료의 차이는 24주까지 계속 증가하였다(그림 4).

그림 4. DISCOVER 2에서 24주차까지 방문 시 ACR 20 반응을 달성한 환자의 비율



ACR 20 반응은 DISCOVER2에서 제24주부터 제100주까지 유지되었다.

임상적 유효성 - 손발바닥 농포증(PPP)

PPP3001 연구는 이중-눈가림, 위약 대조 연구로, 일본인 손발바닥 농포증(PPP) 환자 159명에서 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 이 연구는 스크리닝 최소 24주 전 PPP로 진단받았던 환자를 모집하였다. 시험대상자들은 무작위 배정되어 이 약 100mg 또는 200mg, 또는 위약을 제0주와 제4주, 이후 매 8주마다 투여받았다.

일차평가변수는 제16주에서의 베이스라인 대비 총 PPPASI 점수의 변화였다. 다른 평가변수들은 제16주에서 PPPASI-50 반응을 달성한 환자의 비율, 제16주에서 베이스라인 대비 PPSI의 변화를 포함하였다.

위약군과 비교하여, 이 약 100mg 투여군에서 베이스라인 대비 제16주에서의 PPPASI 점수 변화는 유의하게 더 높았다. PPPASI-50 반응의 경우 제16주에 이 약 100mg 투여군에서 57.4%, 제52주에서 83.3% 였다. 이 약 200mg 용량에서 유익성 증가는 관찰되지 않았다.

표 7. 제16주에서의 임상적 반응

	위약 (N=53)	이 약100 mg (N=54)
베이스라인 대비 총 PPPASI 점	-7.79 (10.596)	-15.08 (11.252)*

수 변화 (SD)		
PPPASI 50 반응을 보인 환자 비율	34.0% (18/53)	57.4% (31/54)
베이스라인 대비 총 PPSI 점수 변화 (SD)	-2.0 (2.41)	-3.9 (2.94)

* p<0.001 (위약군과 비교, 반복 측정을 위한 혼합 모델)

임상적 유효성 - 궤양성 대장염

이 약의 안전성과 유효성은 두 건의 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약 대조 3상 임상시험 (QUASAR 유도 연구, QUASAR 유지 연구)에서 이전에 코르티코스테로이드, 면역 조절 요법, 생물학적 제제(TNF 저해제, 베돌리주맙) 및/또는 JAK 억제제에 대한 불충분한 반응, 반응 소실 또는 불내성을 보인 중등도에서 중증의 활동성 궤양성 대장염 성인 환자를 대상으로 평가되었다.

질병 활동은 modified Mayo Score(mMS)를 사용하여 평가되었다. mMS는 3가지 요소로 구성된 메이요 점수(0-9)로, 각 구성 요소에 대해 다음 하위 점수(각 0에서 3점)를 합산한 것입니다: 대변 빈도(SFS), 직장 출혈(RBS), 중앙에서 검토된 내시경 소견(ES). 중등도에서 중증의 활동성 궤양성 대장염은 mMS가 5점에서 9점 사이, 직장 출혈(RBS)가 1 점 초과, 내시경 소견(ES) 2 점 (두드러진 홍반, 혈관 양상 결여, 유약성 및/또는 미란성 소견) 또는 내시경 소견(ES) 3 점 (자발적 출혈 및 궤양 소견)일 때로 정의되었다.

QUASAR 유도 연구: QUASAR IS

유도 연구 QUASAR IS에서 환자는 제0주, 제4주, 제8주에 이 약 200 mg 또는 위약 정맥 투여로 3:2 비율로 무작위 배정되었다. 총 701명의 환자가 분석되었다. 베이스라인에서 modified Mayo Score(mMS)의 중앙값은 7점이었고, 베이스라인 mMS가 5~6점인 환자가 35.5%, 7~9점인 환자가 64.5%, 베이스라인에서 내시경 소견(ES)이 3점인 환자가 67.9%였다.

일차평가변수는 제12주에 modified Mayo Score (mMS)로 정의된 임상적 관해였다. 이차평가변수는 제12주에 증상 관해, 내시경적 치유(내시경적 개선), 임상적 반응, 내시경 조직학적 점막 치유(내시경 조직학적 점막 개선) 및 피로 반응이 포함되었다 (표 8 참조).

제 12주에 위약군 대비 이 약 투여군에서 유의하게 더 많은 비율의 환자가 임상적 관해에 도달했다.

표 8. QUASAR IS 에서의 임상 반응 요약

평가변수	위약 (N=280)	이 약 200mg 정맥 투여[a] (N=421)
임상적 관해[b]		
총 시험대상자	22 (8%)	95 (23%)
생물학적 제제 및 JAK 억제제 치료 경험이 없는 환	16/137 (12%)	64/202 (32%)

자[c]		
이전 생물학적 제제 및 JAK 억제제 치료에 실패한 환자[d]	5/136 (4%)	26/208 (13%)
증상 관해[e]		
총 시험대상자	58 (21%)	210 (50%)
내시경적 치유(내시경적 개선)[f]		
총 시험대상자	31 (11%)	113 (27%)
임상적 반응[g]		
총 시험대상자	78 (28%)	259 (62%)
내시경 조직학적 점막 치유(내시경 조직학적 점막 개선)[h]		
총 시험대상자	21 (8%)	99 (24%)
피로 반응[i]		
총 시험대상자	60 (21%)	173 (41%)

[a] 이 약 200mg을 제 0주, 제 4주 및 제 8주에 정맥 투여한다.

[b] 배변 빈도 점수가 0 또는 1이고 베이스라인보다 증가하지 않은 경우, 직장 출혈 점수가 0이고 내시경 검사에서 취약성이 나타나지 않은 경우, 내시경 검사 점수가 0 또는 1인 경우

[c] 위약 투여군 7명과 이 약 투여군 11명은 이전에 생물학적 제제 또는 JAK 억제제 치료를 받았지만 실패하지 않았다.

[d] 궤양성 대장염에 대한 생물학적 제제 (TNF 저해제, 베돌리주맙) 및/또는 JAK 억제제에 대한 불충분한 반응, 반응 소실 또는 불내성을 포함.

[e] 배변 빈도 점수가 0 또는 1이고 베이스라인보다 증가하지 않았으며 직장 출혈 점수가 0인 경우

[f] 내시경 검사 점수가 0 또는 1이며 내시경 검사에서 취약성이 나타나지 않음.

[g] modified Mayo Score 에서 베이스라인보다 30% 이상 감소하고 2점 이상 감소하며 직장 출혈 점수에서 베이스라인보다 1점 이상 감소하거나 직장 출혈 점수가 0 또는 1점이어야 한다.

[h] 조직학적 치유(조직학적 개선) [Geboes 등급 체계에 따른 움의 5% 미만에서 호중구 침윤, 움 파괴 없음, 미란, 궤양 또는 육아 조직 없음]와 내시경적 치유(내시경적 개선)의 조합으로 평가

[i] 피로는 PROMIS-Fatigue Short form 7a를 사용하여 평가되었다. 피로 반응은 기준 대비 7점 이상 개선되었을 때 임상적으로 의미 있는 것으로 간주한다.

QUASAR IS 및 QUASAR 유도 용량 범위 연구에서 내시경 소견 (ES) 2 또는 3점이며 직장출혈(RBS) 1점 이상인 경우 베이스라인 mMS가 4점인 환자가 등록되었다. 이 환자들에서 이 약은 제12주 임상적 관해, 임상적 반응 및 내시경적 치유(내시경적 개선)로 측정한 위약 대비 유효성은 중등도에서 중증 활동성 궤양성 대장염 전체 환자군과 일치했다.

QUASAR 유지 연구: QUASAR MS

유지 연구(QUASAR MS)는 QUASAR IS 또는 QUASAR 유도 용량 범위 연구에서 이 약을 정맥 투여한 후 제12주에 임상적 반응을 보인 환자 568명을 평가했다. 이 환자들은 무작위로 배정되어 8주마다 이 약 100mg, 4주마다 이 약 200mg 또는 위약을 44주 간 유지 요법으로 피하투여 받았다.

일차평가변수는 제44주에 modified Mayo Score (mMS)로 정의한 임상적 관해였다. 제44주의 이차평가변수에는 증상적 관해, 내시경적 치유(내시경적 개선), 코르티코스테로이드 비 사용 임상적 관해, 내시경 조직학적 점막 치유(내시경 조직학적 점막

개선)및 피로 반응이 포함되었지만 이에 국한되지 않았다(표 9 참조).

제44주에 위약 그룹에 비해 이 약 치료 그룹에서 유의하게 더 많은 비율의 환자가 임상적 관해에 도달했다.

표 9. QUASAR MS에서의 임상적 반응

평가변수	위약 N=190	이 약100 mg 8주 간격 피하주사[a] N=188	이 약 200 mg 4주 간격 피하주사[b] N=190
임상적 관해[c]			
총 시험대상자[d]	36 (19%)	85 (45%)	95 (50%)
생물학적 제제 및 JAK 억제제 치료 경험이 없는 환자[e]	28/108 (26%)	53/105 (50%)	56/96 (58%)
이전 생물학적 제제 및 JAK 억제제 치료에 실패한 환자[f]	6/75 (8%)	31/77 (40%)	35/88 (40%)
증상 관해[g]			
총 시험대상자[d]	71 (37%)	132 (70%)	131 (69%)
코르티코스테로이드 비 사용 임상적 관해[h]			
총 시험대상자[d]	35 (18%)	85 (45%)	93 (49%)
내시경적 치유(내시경적 개선)[i]			
총 시험대상자[d]	36 (19%)	93 (49%)	98 (52%)
내시경 조직학적 점막 치유(내시경 조직학적 점막 개선)[j]			
총 시험대상자[d]	32 (17%)	82 (44%)	91 (48%)
임상적 반응[k]			
총 시험대상자[d]	82 (43%)	146 (78%)	142 (75%)
유도요법 후 제 12주 임상적 관해를 이룬 시험 대상자의 제 44주까지의 임상적 관해 유지			
총 시험대상자[d]	20/59 (34%)	40/66 (61%)	50/69 (72%)
내시경적 정상화[m]			
총 시험대상자[d]	29 (15%)	65 (35%)	64 (34%)
피로 반응[n]			
총 시험대상자[d]	56 (29%)	95 (51%)	82 (43%)

[a] 유도요법에서 이 약 100 mg을 8주마다 피하투여.

[b] 유도요법에서 이 약 200mg을 4주마다 피하투여.

[c] 배변 빈도 점수가 0 또는 1 이고 베이스라인에서 증가하지 않았으며, 직장 출혈 점수가 0, 내시경 검사 점수가 0 또는 1이며 내시경 검사에서 취약성이 나타나지 않았다.

[d] 이 약 정맥투여 유도요법 이후 제 12주차에 임상적 반응을 달성한 환자

[e] 위약 투여군 7명, 이 약 100mg투여군 6명, 이 약 200mg투여군 6명은 이전에 생물학적 제제 또는 JAK 억제제에 치료를 받았지만 실패하지 않았다.

[f] 생물학적 제제(TNF 저해제, 베돌리주맙) 및/또는 궤양성 대장염에 대한 JAK 억제제에 대한 불충분한 반응, 반응 소실 또는 불내성을 포함.

[g] 배변 빈도 점수가 0 또는 1이고 베이스라인에서 증가하지 않았으며, 직장 출혈 점수가 0이다.

[h] 44주 이전 최소 8주 동안 코르티코스테로이드 치료가 필요하지 않으며 44주차 임상적 관해 기준도 충족한다.

[i] 내시경 검사 점수가 0 또는 1이며 내시경 검사에서 취약성이 나타나지 않았다.

[j] 조직학적 치유(조직학적 개선)[Geboes 등급 체계에 따른 움의 5% 미만에서 호중구 침윤, 움

파괴 없음, 미란, 궤양 또는 육아 조직 없음]와 내시경적 치유(내시경적 개선)의 조합으로 평가

[k] Modified Mayo Score 에서 제0주 베이스라인보다 30% 이상 감소하고 2점 이상 감소하며 직장 출혈 점수에서 베이스라인보다 1점 이상 감소하거나 직장 출혈 점수가 0점 또는 1점이어야 한다.

[m] 내시경 검사 점수가 0이다.

[n] 피로는 PROMIS-Fatigue Short form 7a를 사용하여 평가되었다. 피로 반응은 기준 대비 7점 이상 개선되었을 때 임상적으로 의미 있는 것으로 간주한다.

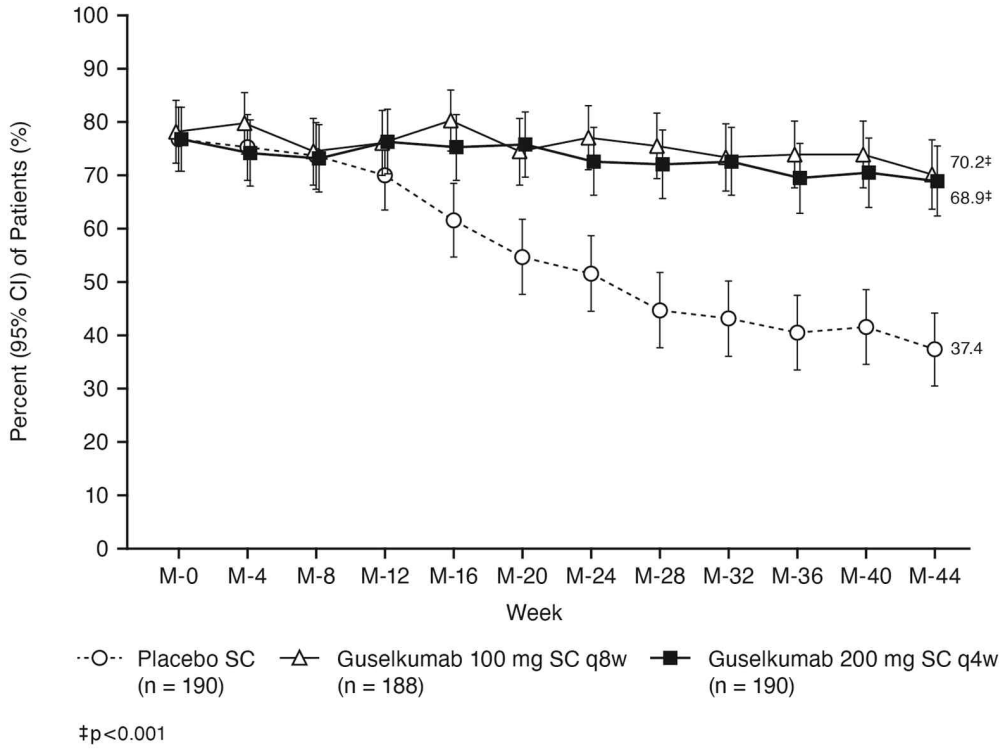
QUASAR MS 연구는 QUASAR IS 또는 QUASAR 유도 용량 범위 연구에서 이 약을 정맥 투여한 후 제 12주에 임상적 반응을 보인 직장출현(RBS) 1이상이며 내시경 소견(ES) 2 또는 3점 인 경우 베이스라인 mMS가 4점인 환자를 등록했다. 이 환자들에서 이 약은 제 44주에 임상적 관해, 임상적 반응 및 내시경적 치유(내시경적 개선)로 측정한 위약 대비 유효성은 총 환자군과 일치하는 것으로 나타났다.

QUASAR IS와 QUASAR MS에서 이 약의 유효성과 안전성은 나이, 성별, 인종, 체중 및 생물학적 제제 또는 JAK 억제제를 사용한 이력에 관계없이 일관되게 입증되었다.

시간에 따른 관해 유지

QUASAR MS에서 증상 관해(배변 빈도 점수가 0 또는 1점이고 베이스라인에서 증가하지 않았으며 직장 출혈 점수가 0점으로 정의)가 이 약으로 치료한 두 군 모두에서 제 44주까지 지속된 반면 위약군에서는 감소가 관찰되었다(그림 5):

그림 5. QUASAR MS에서 제 44주까지의 증상 관해 환자 비율



임상적 유효성 - 크론병

이 약의 안전성과 유효성은 세 건의 임상시험에서 이전에 경구 코르티코스테로이드, 면역 조절요법 및/또는 생물학적 제제 (TNF 저해제 또는 베돌리주맙)에 대한 불충분한 반응, 반응 소실 또는 불내성을 가진 중등도에서 중증의 활동성 크론병 성인 환자를 대상으로 평가되었다. 세 가지 임상시험은, 동일한 임상설계의 48주 다기관, 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약 및 활성(생물학적 제제) 대조, 병렬 그룹 시험 (정맥 투여 유도요법 및 피하 투여 유지요법, GALAXI 2 및 GALAXI 3), 48주 다기관, 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약 대조 병렬 그룹 시험 (피하 투여 유도요법 및 피하 투여 유지 요법, GRAVITI)이다.

GALAXI 2, GALAXI3 임상 시험

GALAXI 2 및 GALAXI 3 임상시험에서 중등도에서 중증의 활동성 크론병은 크론병 활동 지수(CDAI) 점수가 220 이상 450 이하이고 크론병 단순 내시경 점수 (SES-CD)가 6 이상(또는 회장 질환만 있는 환자의 경우 4 이상)인 것으로 정의되었으며 총 1021명의 환자가 평가되었다.

GALAXI 2와 GALAXI 3 임상시험의 복합 공동 일차평가변수는 위약 대비 (1) 제12주 임상적 반응과 제48주 임상적 관해, (2) 제12주 임상적 반응과 제48주 내시경적 반응 이었다 (표 10).

표 10. GALAXI 2 및 GALAXI 3 임상시험에서의 임상 반응 요약

GALAXI 2			
평가변수	위약 (N=76)	이 약 정맥투여 유도요법 후 100 mg 8주 간격 피하 주사[a] (N=143)	이 약 정맥투여 유도요법 후 200 mg 4주 간격 피하 주사[b] (N=146)
제12주 임상적 반응[c] 및 제48주 임상적 관해[d]			
총 시험대상자	9 (12%)	70 (49%)	80 (55%)
생물학적 제제 치료 경험이 없는 환자[e]	3/34 (9%)	35/58 (60%)	37/63 (59%)
이전 생물학적 제제 치료에 실패한 환자[f]	5/39 (13%)	30/77 (39%)	38/73 (52%)
제12주 임상적 반응[c]및 제48주 내시경적 반응[g]			
총 시험대상자	4 (5%)	56 (39%)	56 (38%)
생물학적 제제 치료 경험이 없는 환자[e]	2/34 (6%)	26/58 (45%)	31/63 (49%)
이전 생물학적 제제 치료에 실패한 환자[f]	2/39 (5%)	28/77 (36%)	19/73 (26%)
GALAXI 3			
평가변수	위약 (N=72)	이 약 정맥투여 유도요법 후 100 mg 8주 간격 피하 주사[a]	이 약 정맥투여 유도요법 후 200 mg 4주 간격 피하 주사[b]

		(N=143)	(N= 150)
제12주 임상적 반응[c] 및 제48주 임상적 관해[d]			
총 시험대상자	9 (13%)	67 (47%)	72 (48%)
생물학적 제제 치료 경험이 없는 환자[e]	4/27 (15%)	25/58 (43%)	33/65 (51%)
이전 생물학적 제제 치료에 실패한 환자[f]	5/39 (13%)	40/76 (53%)	35/74 (47%)
제12주 임상적 반응[c]및 제48주 내시경적 반응[g]			
총 시험대상자	4 (6%)	48 (34%)	54 (36%)
생물학적 제제 치료 경험이 없는 환자[e]	2/27 (7%)	21/58 (36%)	25/65 (38%)
이전 생물학적 제제 치료에 실패한 환자[f]	2/39 (5%)	27/76 (36%)	27/74 (36%)

[a] 이 약 200mg을 제 0주, 제 4주 및 제 8주에 정맥 투여한다. 이후 이 약 100mg를 8주마다 피하 투여한다.

[b] 이 약 200mg을 제 0주, 제 4주 및 제 8주에 정맥 투여한다. 이후 이 약 200mg를 4주마다 피하 투여한다.

[c] 임상적 반응은 CDAI점수가 100이상 감소하거나 CDAI점수가 150 미만일 때를 정의한다.

[d] 임상적 관해는 CDAI점수가 150 미만일 때를 정의한다.

[e] 위약 투여군 9명, 이 약 100mg투여군 17명, 이 약 200mg투여군 21명은 이전에 생물학적 제제 치료를 받았지만 실패하지 않았다.

[f] 크론병에 대한 생물학적 제제(TNF 저해제, 베돌리주맙) 및/또는 JAK 억제제에 대한 불충분한 반응, 반응 소실 또는 불내성을 포함.

[g] 내시경적 반응은 SES-CD 점수가 50%이상 개선되거나 SES-CD 점수가 2 이하일때를 정의한다.

GALAXI 2와 GALAXI 3 임상시험에서 이 약 200mg 정맥투여 유도요법 환자에서 제4주에 임상 반응(CDAI로 평가)과 제12주에 내시경 관해에 도달한 환자 비율이 위약군 대비 더 높았다.

4) 비임상 정보

시노몰구스 원숭이에서 연구된 반복독성연구에서, 구셀쿠맙은 매주 최대 50mg/kg으로 5주동안 정맥주사하거나 50mg/kg으로 최대 24주까지 피하주사하였을 때 잘 내약되었다. 심혈관, 호흡기 및 신경계 기능, 임상 및 해부 병리 파라미터에 대한 영향은 없었다. NOAEL 용량(50mg/kg/week)의 Cmax 및 AUClast의 안전성 마진은 200mg 정맥 투여 후 임상 노출량의 23배에 해당한다.

발암성 및 돌연변이원성

크기가 큰 단백질은 세포로 확산될 수 없고 DNA 또는 염색체 물질과 상호작용할 수 없기 때문에, 일반적인 유전독성 및 발암성 연구는 수행되지 않았다.

생식발생독성

임신한 시노몰구스 원숭이에 임신 20일부터 자연분만까지 구셀쿠맙을 최대 50mg/kg/week으로 피하주사한 태아 및 산후 발달 독성 연구에서, 생식 또는 발달에 대한 영향은 없었다. 임신한 원숭이에서 혈중 노출(AUC)은 200mg을 사람에게 1회

피하주사한 뒤 관찰된 값의 32배였다. 구셀쿠맙은 갓 태어난 시노몰구스 원숭이의 혈청에서도 검출되어, 약물이 태반을 통과할 수 있음이 확인되었다. 구셀쿠맙은 산후 4주동안 모유에서 검출되지 않았다. 구셀쿠맙 치료군(10 or 50mg/kg/week SC)에서 상대적으로 대조군에 비해 유산율이 약간 높게 나타났으나 명확한 용량-반응 관계는 나타나지 않았다. 이 결과의 임상적 의의는 알려지지 않았다.
수태능
기니피그에서 수행된 수태능 연구에서 수컷 및 암컷의 수태능에 미치는 영향은 확인되지 않았다. 100mg/kg 주 2회 NOAEL 용량의 AUC는 200 mg 피하 용량 투여 후 AUC보다 최소 21배 높았다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

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

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2024.09.02.	2024.09.02.
보완요청일자	2024.11.07.	2024.11.01.
보완접수일자	2025.05.30.	2025.06.02.
최종처리일자	2025.08.21.	2025.06.18.

[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	자료번호																																				
	1	2															3						4						5				6		7	8	비고
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	독성시험 및 약리(ADME) 자료는 최초 허가 시 제출한 자료에서 신청 용법・용량을 평가 가능하여 미제출 인정됨 새로운 효능・효과에 대한 동일 기전의 유효성 입증 자료로 약리(효력)을 평가 가능하여 미제출 인정됨																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 중등증에서 중증의 성인 활성 궤양성 대장염의 치료와 중등증에서 중증의 성인 활성 크론병의 치료에 대한 효능·효과 추가와 용법·용량 변경을 신청하였음.
- 신청 적응증에서의 용법·용량에 대한 새로운 독성시험은 수행되지 않았으나, 최초 허가 시 제출한 적절한 동물 종인 사이노몰거스 원숭이에서 수행한 반복투여독성시험 자료가 신청 적응증의 투여 용량의 임상 노출의 10배 이상 용량으로 IV 및 SC 투여로 평가되어 갈음 가능함. 또한 생식발생독성시험의 경우 SC로 수행되었으나 IV 임상노출의 10배 이상의 용량으로 평가되었고 반복투여독성시험 자료를 포함한 생식발생독성시험자료에서 기니피그와 사이노몰거스 원숭이 모두에서 어떠한 유해한 영향도 확인되지 않았으므로 미제출 인정 가능함.
- 새로운 효능·효과에 대한 약리자료는 미제출되었으나 신청 적응증에 대한 약리 기전에 대해 최초 허가 시 제출된 자료와 동일 기전에서의 유효성 관련 문헌 등을 통해 갈음 가능함.
- 중등증에서 중증의 성인 활성 크론병에서의 구셀쿠맙의 안전성과 유효성은 1건의 2상 용량설정시험(GALAXI 1)과 2건의 핵심임상시험(GALAXI 2와 GALAXI 3) 및 SC 유도요법을 평가하는 3상 GRAVITI에서 평가되었음. 모든 임상시험에서 구셀쿠맙은 크론병 대상자에서 우수한 내약성을 보였고 위약 대비 임상적 유효성을 보였음.
  - 핵심임상시험인 GALAXI 2와 GALAXI 3 모두에서 위약대비 12주의 임상반응과 48주의 임상적 관해, 48주의 내시경적 반응을 달성한 대상자 비율이 통계적으로 유의하게 높았으며 48주까지의 위약대비 구셀쿠맙의 유효성이 입증되었음. 구셀쿠맙 200mg IV Q4W 유도요법 후 100mg SC Q8W 또는 200mg SC Q4W 유지요법에 대한 유효성 평가에서 주요 2차 평가변수에 대해 전반적으로 유효성을 입증하였음.
- 크론병 환자 대상의 정맥 유도요법과 피하 유도요법은 비슷한 노출도를 보였으며, 12주의 임상적 관해 및 내시경적 반응이라는 일차 평가변수와 12주와 24주의 주요 2차 평가 변수 및 48주의 다중 통제 평가변수에서 위약 대조 유효성을 입증하였음.
- 궤양성 대장염에서의 구셀쿠맙의 유효성 및 안전성은 2b상 1건 및 3상 2건을 포함한 QUASAR 임상시험을 통해 입증되었음.
  - 궤양성 대장염 대상의 임상연구에서 200mg IV 유도요법은 위약군 대비 1차 평가변수와 주요 2차 평가변수의 대부분에서 유효성을 입증하였음.
  - 구셀쿠맙 200mg IV 유도요법에 반응한 궤양성 대장염 대상자에서 SC 유지요법(100mg SC Q8W, 200mg SC Q4W)은 위약 대비 44주에서의 일차평가변수인 임상관해와 주요 이차 평가변수 모두에서 통계적으로 유의한 유효성을 입증하였음.
  - 구셀쿠맙 유도 및 유지요법은 생물학적제제 실패 여부, 기존치료 실패 여부, 생물학적제제 이전 사용 유무, 구셀쿠맙 12주 유도요법에 반응을 보이지 않은 24주 반응자 모두에서 44주에 임상적 유효성이 입증되었음.
- 궤양성 대장염 환자 대상 임상시험에서 구셀쿠맙 100mg SC Q8W에서 200mg SC Q4W로의 용량 조정은 임상적 유의성의 증가를 유도하였으며, 제한된 데이터이지만 크론병 환자 대상자의 장기연장시험에서 불충분한 반응을 보인 대상자에서 200mg SC Q4W로의 용량 조정은 임상적 유의성의 증가를 유도하였음. 이를 근거로 신청 용법·용량 중 유지요법의 용량 조정은 타당함.
- 궤양성 대장염 및 크론병 대상자에서 구셀쿠맙에 대한 항약물항체 발생률은 기허가 적응증과 유사

하거나 낮았으며 ADA 발생 여부가 PK, 유효성, 안전성(주사부위반응 및 1시간 이내 발생 이상사례)에 미치는 영향은 없었음. 또한 중대한 과민반응은 전체 임상시험에서 한 건도 보고되지 않았음.

[약어 및 정의]

- UC (Ulcerative colitis) : 궤양성 대장염
- CD (Crohn's disease) : 크론병

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명**: 트렘피어원프레스오토인젝터주(구셀쿠맙,유전자재조합)
- **약리작용에 따른 분류(Pharmacological class)**: 면역억제제, 인터루킨 저해제
- **신청 효능·효과**

- (기존)

1. 판상 건선: 광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선의 치료.
2. 손발바닥 농포증: 보편적인 치료에 반응이 불충분한 중등도에서 중증의 성인 손발바닥 농포증의 치료.
3. 건선성 관절염: 이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 성인 활동성 건선성 관절염의 치료.

- (신규 신청)

4. 궤양성 대장염 및 크론병

보편적인 치료제, 생물학적제제 또는 소분자약제 등에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 없어지거나, 내약성이 없는 중등도에서 중증의 성인 활성 궤양성 대장염 또는 크론병의 치료

- **신청 용법·용량**

- (기존)

1. 판상 건선 및 손발바닥 농포증: 이 약은 제0주와 제4주에 100mg, 그 이후에는 8주마다 100mg씩 피하투여한다.
2. 건선성 관절염: 이 약은 제0주와 제4주에 100mg, 그 이후에는 8주마다 100mg씩 피하투여한다. 관절 손상의 위험이 높은 환자의 경우, 임상적 판단에 따라 매 4주마다 100mg씩 투여를 고려할 수 있다.

이 약은 단독 또는 다른 DMARDs(예, 메토트렉세이트)와 병용 투여할 수 있다.

- (신규 신청)

궤양성 대장염 및 크론병

유도요법(트렘피어정맥주사 사용)

이 약 200mg을 제 0주, 제 4주 및 제 8주에 최소 1시간에 걸쳐 정맥투여한다.

유지요법(트렘피어프리필드시린지주/트렘피어원프레스오토인젝터주 사용)

권장용량: 이 약 100mg 을 유도요법 시작 시점(제 0 주)으로부터 제 16 주 및 이후 8 주마다 피하투여

투여 중 충분한 치료 효과를 보이지 않는 경우, 제 12주 및 이후 매 4주마다 200mg씩 투여하는 것

을 고려할 수 있다. 치료 반응을 유지하기 위한 최소 용량을 사용하는 것을 권장한다.
면역억제제 및/또는 코르티코스테로이드제는 이 약의 치료 동안 병용할 수 있다. 이 약의 치료에 반응이 있는 환자에서 코르티코스테로이드제는 표준 치료 지침에 따라 감량하거나 중단할 수 있다.

- **작용기전**: 구셀쿠맙은 높은 친화성으로 인간 IL-23의 p19 단백질 서브유닛에 결합하여 세포 외 IL-23이 세포 표면 IL-23 수용체에 결합하는 것을 차단하고 IL-23 매개 세포 내 신호 전달, 활성화 및 사이토카인 생성을 억제함.
  구셀쿠맙은 IL-23을 시험관 내에서 차단하고 CD64에 결합함. Fc-감마 수용체 1(CD64)을 발현하는 골수세포는 건선, 크론병 및 궤양성 대장염의 염증 조직에서 IL-23의 주요 공급원으로 구셀쿠맙이 염증의 세포적 공급원에서 IL-23을 중화하여 염증반응을 억제함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 구셀쿠맙은 중등도에서 중증의 판상 건선이 있는 성인 및/또는 활동성 건선성 관절염이 있는 성인의 치료에 대해 제0주와 제4주에 100mg SC, 그 이후에는 8주 마다 (Q8W) 유지 용량을 투여하는 투여요법 트렘피어프리필드시린지주 및 트렘피어원프레스오토인젝터주가 국내 승인되었다.
- 2b/3상 임상시험 QUASAR를 근거로 '중등증에서 중증의 성인 활성 궤양성 대장염 치료'의 적응증과 제2/3상 임상시험인 GALAXI와 제3상 임상시험인 GRAVITI를 근거로 '중등증에서 중증의 성인 활성 크론병의 치료'의 적응증에 대해 신청 품목의 신규허가 신청 및 트렘피어프리필드시린지주 및 트렘피어원프레스오토인젝터주의 변경허가를 신청하였다.
- 신청 적응증에 대한 신청 용법용량은 구셀쿠맙을 0주, 4주, 8주에 200mg의 유도용량으로 정맥주사 후 16주 및 이후 8주마다 피하주사로 100mg 투여하고자 하며, 투여 중 충분한 치료 효과를 보이지 않거나 임상적 판단에 따라 제 12주 및 이후 매 4주마다 200mg 씩 피하주사로 투여하는 것을 고려할 수 있다.
- 구셀쿠맙은 미국에서 신청 적응증인 궤양성 대장염(2024.09.13.)과 크론병(2025.03.20.)에 대해 유도요법 신규 품목인 트렘피어정맥주사와 함께 허가되었으며, 2025년 4월 23일(궤양성 대장염), 2025년 5월 2일(크론병) 유럽에서 허가되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

① 궤양성 대장염

- **질환 개요**
  - 염증성 장 질환으로 후기 청소년기 또는 초기 성인기에 흔히 진단되며 설사, 직장 출혈, 체중 감소, 복통, 배변 절박, 피로, 발열이 주된 증상이며 관절염과 같은 장 외 증후도 보일 수 있다.
  - **(발병 원인)** 궤양성 대장염은 병인이 알려지지 않은 염증성 장 질환으로 환경적 위험 인자에 노출된 유전적으로 감수성이 있는 사람에서 위장관의 만성적 염증을 특징으로 한다.
  - **(예후)** 궤양성 대장염은 평생 재발 및 완화가 반복되는 경과를 특징으로 하며, 환자의 15%는 질병을 앓는 동안 언젠가 입원을 요하는 급성 악화를 경험한다. 중증 궤양성 대장염에서는 장벽이 매우 얇아질 수 있고, 점막이 벗겨지며 염증이 장막으로 확장되어 확장, 독성 거대 결장, 잇따른 천공을 초래할 수 있다. 진단 후 10년 이내 성인 궤양성 대장염 환자의 약 20%가 대장 절제술을 받은 것

으로 보고된다.

• **현재 치료법**

- 궤양성 대장염 치료의 주요 목적은 코르티코스테로이드의 필요성을 최소화하면서 관해를 유도 및 유지하는 것이다. 목표 지향적 치료 전략은 증상 조절보다 내시경적 치유 또는 개선이 장기적 목표로 인정되었다.
- **(5-AZA 함유 약물)** 중등증(중증은 해당되지 않음) 활동성 UC에서 유도를 위한 단일요법으로서 효과적이고 안전한 것으로 나타났다.
- **(코르티코스테로이드)** 관해 유도에 효과적이지만 누적 독성 및 장기적 유효성 부족으로 인해 유지요법에 적합하지 않다.
- **(면역억제제)** 천천히 작용하며 단일요법으로 중등증 내지 중증 활동성 궤양성 대장염에서 관해를 유도하지 못한다.
- **(표적 생물의약품)** 궤양성 대장염 치료에 승인된 생물학적 요법에는 항-TNFα 제제(인플릭시맵, 골리무맙, 아달리무맙), $\alpha4\beta7$ 인테그린 억제제(베돌리주맙), IL-12/23 억제제(우스테키누맙) 및 IL-23 억제제 미리키주맙이 있다. 항-TNFα 제제(인플릭시맙, 아달리무맙 및 골리무맙)와 베돌리주맙은 코르티코스테로이드, 머캅토퓨린 또는 아자치오프린을 포함한 기존 치료법에 부적절하게 반응하거나 이러한 치료법에 내약성이 없거나 의학적 금기사항이 있는 성인에서 중등도에서 중증 활성 궤양성 대장염 치료를 위해 허가사항 내에서 권장되고 있다. 우스테키누맙은 기존 치료법이나 항-TNFα 제제에 내약성이 없거나 치료에 불충분하게 반응하거나 반응을 잃은 성인 중등도에서 중증 활동성 궤양성 대장염 치료를 위해 사용된다. 이러한 제제는 일반적으로 좋은 내약성을 보이고 기존 전신 제제와 달리, 장기간 안전성을 제한하는 누적 독성과 무관하다. 그러나, 면역조절제이므로, 감염 및 악성종양, 탈수초화 등의 위험 증가 가능성이 있다.

② 크론병

• **질환 개요**

- CD는 만성적이고 진행성이며 잠재적으로 생명을 위협하는 장애로, 위장관의 어느 부분에든 영향을 미칠 수 있다. 증상에는 설사, 복통, 체중 감소/식욕부진, 피로가 포함될 수 있다. 염증이 점막 궤양 형성을 유발할 수 있으며 위장관 내막을 관통하여 복강내 누공 또한 유발하고 이에 더하여 통증성 항문주위 질환을 유발할 수 있다.
- **(발병 원인)** 발병원인은 복잡하며 다인적인 것으로 생각된다.
- **(예후)** 염증이 점막 궤양 형성을 유발할 수 있으며 위장관 내막을 관통하여 복강내 누공 또한 유발하고 이에 더하여 통증성 항문주위 질환 및 협착을 유발할 수 있어 환자에게 반복적 수술이 필요할 수 있다. 과거에는 매년 약 20%의 크론병 환자가 입원했으며, 진단 후 1년 이내에 수술할 위험은 24%, 5년 후에는 36%, 10년 후에는 47%에 달했으나 최근에는 생물학적제제의 사용 증가 등에 따라 예후가 개선되었다.

• **현재 치료법**

- 일차적 치료 목표는 염증 반응을 감소시켜 증상을 완화하고 점막 치유를 촉진하는 것이며, 특정 목표에는 증상 조절, 내시경적 치유, 재발 및 합병증 예방, 삶의 질 회복 및 유지, 장애 부재가 포함

된다.

- **(코르티코스테로이드)** 관해 유도에 효과적이지만 누적 독성 및 장기적 유효성 부족으로 인해 장기적 치료에 적합하지 않다.
- **(면역억제제)** 천천히 작용하며 단일요법으로 중등증 내지 중증 활동성 궤양성 대장염에서 관해를 유도하지 못한다.
- **(표적치료제)** 저분자 야누스 키나아제(Janus kinase, JAK) 억제제(우파다시티닙)이 최근 승인되었으나 모든 환자가 반응하는 것이 아니며, 처음에 반응한 환자 중 시간에 따라 반응을 소실할 수 있다.
- **(표적 생물의약품)** 크론병 치료에 승인된 생물학적 요법에는 항-TNFα 제제(인플릭시맵, 골리무맙, 아달리무맙), α4β7 인테그린 억제제(베돌리주맙) 및 IL-12/23 억제제(우스테키누맙)이 있다. 항-TNFα 제제(인플릭시맙, 아달리무맙 및 골리무맙)와 IL-12/23 억제제(우스테키누맙)은 코르티코스테로이드, 머캅토퓨린 또는 아자치오프린을 포함한 기존 치료법에 부적절하게 반응하거나 이러한 치료법에 내약성이 없거나 의학적 금기사항이 있는 크론병을 치료하기 위해 허가사항 내에서 권장되고 있으며 베돌리주맙을 1차 치료제로 사용가능하다. 우스테키누맙과 베돌리주맙은 기존 치료법이나 항-TNFα 제제에 내약성이 없거나 치료에 불충분하게 반응하거나 반응을 잃은 크론병 치료를 위해 사용된다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 주요 이상사례 : 감염, 과민반응, 아미노전이효소 증가, 위장관염, 주사부위 반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 신청 품목에 대한 새로운 독성시험은 수행되지 않았으며, 최초 허가 시 수행된 독성시험 자료로 새로 제안되는 투여 경로 및 용량을 뒷받침된다고 간주한다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당사항 없음

5.2. 효력시험

- 약리기전을 확인하기 위해 시험관 내(in vitro)에서 구셀쿠맙의 골수세포 발현 Fc-감마 수용체 1(CD64) 결합 및 구셀쿠맙의 CD64+ 염증성 단핵구 결합과 동일한 세포에서 생성되는 IL-23의 동시 결합을 확인하였다.

시험항목	Study #	동물종	투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
1차 약력학						
In vitro study						
<결합력>						
Binding to CD64	DD24008	In vitro	flow cytometry assay			구셀쿠맙과 인간 IgG1 동형 대조군은 IFNγ에 프라이밍된 단핵구에 용량 의존적으로 결합하며, 세포에 결합된 구셀쿠맙의 양은 CD64 발현 수준과 강한 상관관계를 보였다.
Binding to CD64+ Inflammatory Monocytes and Simultaneous Binding of IL-23 Produced by the Same Cells	DD24009	In vitro	flow cytometry assay			염증성 단핵구에서 CD64에 결합한 구셀쿠맙이 동일한 세포에서 생성되는 IL-23과 동시에 결합하였다. 세포에 결합된 구셀쿠맙의 양은 CD64 발현 수준과 상관관계가 있었으며, IL-23의 포집 정도는 구셀쿠맙 수준과 상관관계가 있었다.

- 최초 허가 제출 시 구셀쿠맙가 인간 IL-23p19와 특이적 결합 및 결재조합 인간 IL-23 처치 마우스에서 인간 IL-23 유도 사이토카인(IL-1α 및 G-CSF)을 유의적으로 억제시킴을 확인하였다.

※ 최초 허가 시 제출된 약리시험 자료

시험항목	Study #	동물종	투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
1차 약력학						
① In vitro study						
<결합력>						
Binding to huIL-23	DIS RES DRR 023	In vitro	ELISA, western blot			CNTO 1959는 인간 및 원숭이의 IL-23p19에 특이적으로 결합. IL-12나 IL-12/23p40에는 결합하지 않음
epitope mapping		In vitro	ELISA, ECLIA			CNTO 1959의 결합부위는 IL-23p19 의 I74 - K83 부위로 mapping
binding affinity		In vitro	SPR, KEA			인간 및 원숭이 IL-23에 높은 친화력을 보임
<작용기전>						

시험항목	Study #	동물종	투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
중화 IL-23 항체 경쟁결합 실험	DIS RES DRR 024	In vitro	ELISA, huPBMC and huNKL cells			CNTO 1959는 IL-23이 IL-23R/IL-12Rβ1 receptor complexes의 IL-23R 사슬과 결합하는 것을 차단. 수용체 복합체와 이미 결합된 IL-23에는 결합하지 않음
CDC 활성화		In vitro	huPBMC viability			CNTO 1959는 활성화된 human PBMC에서 CDC를 유도하지 않음
Inhibition of IL-23-stimulated STAT-3 phosphorylation		In vitro	huNKL cells			CNTO 1959는 IL-23 유도 signaling(STAT3 activation)을 억제
Inhibition of IL-23-induced IL-10 production		In vitro	huNKL cells			CNTO 1959는 IL-23 유도 IL-10 생성을 억제
IL-23 specificity		In vitro	huNK92MI cells			CNTO 1959은 IL-23에 특이적임. IL-12 유도 IFNγ 생성은 억제하지 않음
Inhibition of huIL-23-induced Th17 cytokine production		In vitro	Mouse splenocytes, anti-CD3/anti-CD28 huPBMC			CNTO 1959는 IL-23 유도 IL-17A, IL-17F and IL-22을 억제
Comparison with ustekinumab		In vitro				CNTO 1959의 in vitro IL-23 억제활성은 최소 우스테키누맙 만큼 potent 하였음
동물종 교차반응 -결합	DIS RES DRR 025	In vitro	Species-specific PBMC conditioned media, mouse splenocytes, ELISA			CNTO 1959는 원숭이 및 기니아피그 IL-23에 결합하며 마우스 IL-23에는 결합하지 않음
동물종 교차반응 -기능적 활성		In vitro	Species-specific PBMC conditioned media, mouse splenocytes, primary cynomolgus T cells, ELISA			*IL-17A 생성 억제로 평가 CNTO 1959는 마우스나 랫드 IL-23의 기능적 활성을 억제하지 않음 CNTO 1959는 개 IL-23에 대해 부분 활성을 나타냄 CNTO 1959는 기니피그 및 비인간영장류(cynomolgus monkey 포함) IL-23의 생물학적 활성을 억제
② In vivo study						
inhibition of huIL-23	DIS RES DRR 026	C57BL/6 mice (5 F /group)	IP, 0.4, 2, 10 mg/kg			rmIL-23 또는 rhIL-23의 전신 투여는 투여 후 4일째 IL-1α, G-CSF, IP-10, TNFα, GM-CSF, and MCP-1의 수치를 유의하게 증가시킴. CNTO 1959 는 in vivo에서 huIL-23 유도 cytokines(IL-1α 및 G-CSF)을 억제하였음
2차 약력학						
Binding to myosin proteins	DIS RES DRR 027	In vitro	ELISA, dot blot, purified porcine myosin heavy chain proteins, recombinant human myosin heavy chain protein			CNTO 1959는 직접 결합 분석에서 인간 myosin protein에 교차 반응성이 없었음

ECLIA = electrochemiluminescent immunosorbent assay; ELISA = enzyme linked immunosorbent assay; F = female; GCS-F = granulocyte-colony stimulating factor; GM-CSF = granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; HR = heart rate; huNKL = human natural killer cell line; huNK-92MI = human natural killer cell line; huPBMC = human peripheral mononuclear blood cells; IHC = immunohistochemical; IL = interleukin; IL-12Rβ1 = interleukin 12 receptor beta-1; IL-23R = IL-23 receptor; IP

시험항목	Study #	동물종	투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
= intraperitoneal; IV = intravenous; KEA = kinetic exclusion assay; M = male; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; N = number; NA = not applicable; NHP = non-human primate; NK = natural killer cell; NKL = natural killer leukemia-lymphoma; PBMC = peripheral blood mononuclear cells; PBS = phosphate buffered saline; rhIL-23 = recombinant human IL-23; rmIL-23 = recombinant mouse IL-23; STAT = signal transducers and activation of transcription; TNFa = tumor necrosis factor alpha;						

5.3. 안전성약리시험

- 최초 허가 시 사이노몰거스 원숭이에서의 심혈관계 안전성 약리시험의 사이노몰거스 원숭이에서 또는 GLP 반복 투여 독성시험에서 최대 50 mg/kg 구셀쿠맙 IV(5주간 매주) 또는 SC(최대 24주까지 매주) 투여 후 안전성 약리 지표에 대한 치료 관련 유해영향이 확인되지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 최초 허가 시 단회 투여 SC 및 IV 시험을 사이노몰거스 원숭이에서 시행하여 PK를 평가하였다. 반복 투여 TK는 기니피그 및 사이노몰거스 원숭이 독성시험의 일환으로 평가하였다. 치료 mAbs 대사 경로가 밝혀져 있지 않으나, 생물공학 유래 mAbs의 예상되는 대사 결과는 내인성 IgG와 같은 방식으로 작은 펩티드 및 개별 아미노산으로 이화되는 것이다. 따라서, 소분자 약제학에서 시행한 전통적인 생물 전환 시험은 치료적 mAbs에서 필요하지 않다

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- FDA 허가 시 제출한 자료제출증명서를 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 생물학적 동등성에 대한 임상시험성적자료
  - CNTO1959EDI1001: 기허가 PFS-U 주사장치를 희석 후 IV로 투여했을 때와 시판될 FVP 제제의 동등성 평가를 위한 제1상 임상시험
  - CNTO1959CRD1003: 새로운 2mL SC 주사장치 2종(2mL PFS-U 및 2mL PFS-Y)을 이용한 투여와 핵심 임상시험에서 사용된 기허가 1mL PFS-U 형태 주사장치를 이용한 2회 투여 간의 동등성 평가를 위한 제1상 임상시험
- 신청 적응증에 대한 임상시험성적자료
  - **크론병**
  - 제2/3상 시험(CNTO1959CRD3001): 중등증 내지 중증의 활동성 CD 시험대상자에서 IV 유도 및 SC 유지를 평가
    - 제2상 용량설정시험: GALAXI 1
    - 제3상 확증 시험: GALAXI 2 및 GALAXI 3
  - 제3상 시험(CNTO1959CRD3004): SC 유도를 통해 중등증 내지 중증의 성인 활동성 CD에서 구셀쿠맙

의 유효성 및 안전성을 평가(GRAVITI)

- 궤양성 대장염

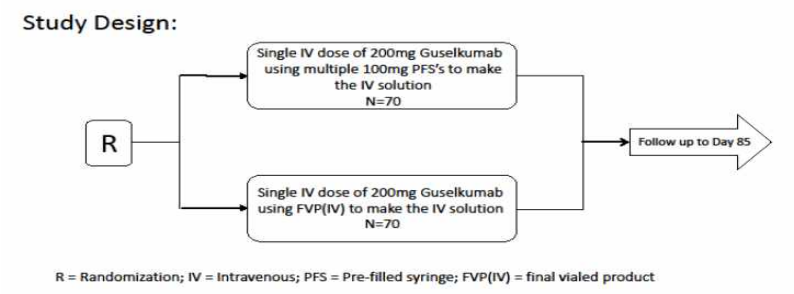
· 제2b/3상 시험(CNTO1959UCO3001): 중등증 내지 중증의 활동성 UC 시험대상자에서 제2b상 유도용량설정시험(IS-1), 제3상 유도시험(IS-2), 그리고 제3상 유지시험으로 이루어진 제2b/3상 임상시험

6.3. 생물약제학시험

6.3.1 생물약제학 시험 요약

(CNTO1959EDI1001) 건강한 시험대상자에서 1mL PFS-U를 사용한 구셀쿠맙의 IV 제제 및 구셀쿠맙 FVP의 IV 제제와 관련된 생물학적 동등성을 평가하는 제1상, 무작위배정, 공개, 평행군 시험

- 시험목적
  - 100mg/mL PFS-U를 사용하여 IV 용액을 만드는 구셀쿠맙 200mg IV 투여와 10mg/mL FVP(IV)를 사용하여 IV 용액을 만드는 구셀쿠맙 200mg IV 투여의 생물학적 동등성 평가
  - 2가지 다른 제형의 구셀쿠맙 200mg IV 투여의 안전성, 내약성 및 면역원성을 평가
- 대상질환 및 시험대상자 수
  - 체중 50-90kg, BMI 기준(18.0 ≤ BMI ≤30kg/m^2)을 충족하는 18세-60세의 건강한 성인
  - 시험대상자 수
    - 무작위 배정 : 140(100mg/mL PFS-U 70명, 10mg/mL FVP 70명)
- 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)
  - 각 시험의 대상자는 1:1 비율로 무작위배정되어 각각 PFS-U 또는 FVP를 사용한 구셀쿠맙 제형의 200mg IV를 투여받았다.



- 시험약물 및 투여 방법

Table 1: Study Interventions Administered

Intervention Name	Guselkumab PFS-U	Guselkumab FVP (IV)
Type	Drug	Drug
Dose Formulation	Guselkumab (100 mg/mL), containing L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80, and water for injection at pH 5.8	Guselkumab (10 mg/mL), L-histidine monohydrochloride monohydrate, L-histidine, sucrose, polysorbate 80, methionine, ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt, and water for injection at pH 5.8
Dosage Level	200 mg, single dose	200 mg, single dose
Route of Administration	IV infusion using an in-line filter was allowed after admixing with 5% (w/v) dextrose in water. Intended for SC administration as well.	IV infusion
Use	Reference	Experimental
Sourcing	Provided under the responsibility of the sponsor.	Provided under the responsibility of the sponsor.
Packaging and Labeling	Supplied as a single-use sterile solution in a 1 mL or 2 mL glass syringe with a fixed needle.	Supplied in a 20 mL glass vial closed with a stopper and seal with a plastic flip-off cap.

Abbreviations: FVP = final vialed product, IV = intravenous; PFS-U = UltraSafe™ Plus Passive Needle Guard; SC = subcutaneous.

- PFS-U 군: 100mL의 주입용 포도당이 들어 있는 IV 백에 구셀쿠맙 1mL(100mg) PFS-U 2개의 내

용물을 옮겨 조제한 구셀쿠맙 200mg의 IV 투여

- FVP 군: 250mL의 주입용 0.9% 생리식염수가 들어 있는 IV 백에 구셀쿠맙 200mg의 단일 FVP 바이알 내용물을 옮겨 조제한 구셀쿠맙 200mg 투여

● 평가변수

- 유효성
  - 해당없음
- 약리학
  - 약동학적 변수: C_{max}, T_{max}, AUC_{0-85d}, AUC_{inf}, AUC_{last}, $T_{1/2}$, CL, V_z
  - 면역학적 변수: ADA 발생률
- 안전성
  - 이상사례, 실험실적 결과

● 통계분석

- 약동학
  - PK 매개변수에 대한 BE 가설 평가를 위해 1종 오류율 0.05에서 단측 가설 검정이 수행되었으며 BE를 결정하기 위한 기본 추론 절차로 90% CI가 사용되었다.
- 안전성
  - 모든 연속 변수에 대해서는 기술통계(N, 평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값)를 수행하며, 범주형 변수는 빈도수와 백분율을 사용하여 기술하였다.

● **결과**

- 인구학적 특성 및 노출

- 인구학적 특성은 투여군 간에 균형을 이뤘으며, 총 139명의 대상자가 배정받은 제형의 구셀쿠맙을 투여받았으며 1명(0.7%)은 '기타 이유'로 조기 연구 종료하였음. 참가자의 대다수는 백인(98.6%)였으며, 남성(65.0%)이 여성(35.0%)보다 많이 참여하였다.

- 약동학 결과

- 평균 혈청 구셀쿠맙 농도-시간 프로파일은 PFS-U IV 군과 FVP IV 군 간에 거의 중첩될 수 있었다.
  - 최대 혈청 내 구셀쿠맙 농도는 두 군 모두에서 주입 종료 30분 후에 관찰되었으며, PFS-U IV 군에서는 57.7 μg/mL, FVP IV 군에서는 56.2 μg/mL였음. 혈청 구셀쿠맙 농도는 두 군 모두에서 기하급수적으로 감소되었으며 투여 후 84일에서도 모든 대상자에서 정량가능한 수준이었다.
- 약동학적 매개변수로 측정한 구셀쿠맙 전신 노출 및 약동학적 프로파일은 PFS-U IV 군과 FVP IV 군에서 유사하였다.
  - 구셀쿠맙을 200mg IV로 1회 주입한 후 C_{max} 및 AUC_{inf}의 평균값(SD)은 PFS-U IV 군에서 각각 59.1±10.6 μg/mL 및 796 ± 184 μg.day/mL였으며, FVP IV 군에서는 각각 58.8 ± 10.9 μg/mL 및 885 ± 223 μg.day/mL였으며, $t_{1/2}$는 PFS-U IV 군에서 22일 FVP IV 군에서 23.8일이었다.
- FVP IV 군의 C_{max}와 AUC_{inf}와 PFS-U IV 군의 기하 평균 비율은 1.00에 가까웠으며, 기하 평균 비율의 90% CI는 생물학적 동등성 구간(80.00% ~125.00%) 내에 있었으며 대상자 간의 변동성은 낮았다.

- 면역원성 결과

• 140명 중 구셀쿠맙 200mg 투여 후 ADA 발생은 각 군당 1명에서 보고되었으며, ADA 역가는 2명 모두에서 낮았음(1:11.25). 중화항체는 평가되지 않았다.

- 안전성 결과

• 구셀쿠맙 IV 제형간의 유의한 이상사례 차이는 확인되지 않았으며, 새로운 안전성 우려는 확인되지 않았다.

• 무작위배정된 140명 모두에서 안전성 분석이 수행되었으며, 74명(52.9%)에서 하나 이상의 TEAE를 보고되었으며, 대상자 비율은 PFS-U IV 군에서 35명(50.0%), FVP IV 군에서 39명(55.7%)였으며, 이 중 시험약 관련 이상사례는 PFS-U IV 군 21.4%, FVP IV 군 35.7%로 FVP IV 군에서 더 높았다. FVP IV 군에서 더 높은 빈도의 TEAE가 보고된 것은 접촉성 피부염, 비염, 근육통 이상사례 빈도가 더 높게 보고된 것으로 대부분이 경증에 해당하였다.

• 각 군단 10명(14.3%)가 중등도의 TEAE를 보고하였으며 중증 TEAE(위식도 역류 질환)를 보고한 대상자는 PFS-U IV 군에서 1명이었다.

• 치료 중단으로 이어진 TEAE 또는 사망 사례는 보고되지 않았으며, 연구기간 동안 악성종양이나 결핵 관련 사건도 보고되지 않았다. SOC 수준에서 가장 흔하게 보고된 이상사례는 신경계 장애(12.1%)와 일반장애 및 투여부위 장애(10.0%) 순 이었다.

• 관심대상 이상사례로는 PFS-U IV 군에서 주입 부위 홍반과 FVP IV 군에서 주입 부위 혈종이 보고되었으나 모두 경미하였으며 회복되었음. 4명의 대상자에서 주입 1시간 이내에 TEAE가 보고되었으며, PFS-U IV 군 2명에서 매스꺼움, FVP IV 군에서 두통 1명, 고혈압 1명이 보고되었으나 전신 주입 또는 과민반응은 보고되지 않았다.

• 혈액학, 임상 생화학, 생체징후에서 임상적으로 의미있는 변화는 두 군 모두에서 관찰되지 않았다.

6.4. 임상약리시험

① 크론병

• PK 분석 임상시험

단계	시험번호	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
환자에서 PK					
2상	CNTO1959CRD3001 (GALAXI Ⅰ)	무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 다기관 시험	생물학적 또는 기존 치료에 실패하거나 내약성이 없는 중등증에서 중증의 성인 크론병 환자	구셀쿠맙 1(n=73): **1200 mg IV** Q4W ×3 → 200 mg SC Q4W 구셀쿠맙 2(n=73): **600 mg IV** Q4W ×3 → 200 mg SC Q4W 구셀쿠맙 3(n=73): **200 mg IV** Q4W ×3 → 100 mg SC Q8W 활성대조약(n=71): 우스테키누맙 (~6 mg/kg IV → 90 mg SC Q8W) 위약(n=70): 위약 IV Q4W ×3 → 위약 SC Q4W (12주에 반응을 보이지 않는 경우	제0, 4, 8주에 200 mg, 600 mg 또는 1200 mg 구셀쿠맙 IV 투여 후, 제12까지 혈중 구셀쿠맙 농도 중앙값은 대략 용량에 비례함

단계	시험번호	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
				12주차에 우스테키누맙으로 전환)	
3상	CNTO1959CRD3001 (GALAXI Ⅱ)			구셀쿠맙 1(n=148): 200 mg IV Q4W ×3 → 200 mg SC Q4W 구셀쿠맙 2(n=148): 200 mg IV Q4W ×3 → 100 mg SC Q8W 활성대조약(n=150): 우스테키누맙 (~6 mg/kg IV → 90 mg SC Q8W) 위약(n=76): 위약 IV Q4W ×3 → 위약 SC Q4W (12주에 반응을 보이지 않는 경우 12주차에 우스테키누맙으로 전환)	구셀쿠맙 최고 농도는 제8주에 3번째 구셀쿠맙 200mg IV 투여 1시간 후에 관찰되었으며 이 시점의 농도 중앙값 평균은 67.05(71.83) ㎍/mL이었음.
3상	CNTO1959CRD3001 (GALAXI Ⅲ)			구셀쿠맙 1(n=151): 200 mg IV Q4W ×3 → 200 mg SC Q4W 구셀쿠맙 2(n=148): 200 mg IV Q4W ×3 → 100 mg SC Q8W 활성대조약(n=150): 우스테키누맙 (~6 mg/kg IV → 90 mg SC Q8W) 위약(n=76): 위약 IV Q4W ×3 → 위약 SC Q4W (12주에 반응을 보이지 않는 경우 12주차에 우스테키누맙으로 전환)	200 mg SC Q4W군의 시간 경과에 따른 항정상태 최저 혈청 구셀쿠맙 농도 중앙값(평균)은 16주에 도달하였으며 7.98[8.64]~9.69[9.85] ㎍/mL였음
3상	CNTO1959CRD3004 (GRAVITI)	무작위배정, 이중 눈가림, 평행군, 다기관 시험	생물학적 또는 기존 치료에 실패하거나 내약성이 없는 중등증에서 중증의 성인 크론병 환자	구셀쿠맙 1(n=115): 0,4,8주에 400mg SC 투여 후 200mg Q4W 구셀쿠맙 2(n=15): 0,4,8주에 400mg SC 투여 후 100mg Q8W 위약(n=117): 0주 부터 위약 Q4W 투여(기준 충족 시 16, 20, 24주에 400mg 투여 후 100mg Q8W	• 제0, 4, 8주에 400 mg 구셀쿠맙 SC 투여 시, Cmax는 8주차에 26.6(27.7) μg/mL였고 제12주에 관찰된 중앙값(평균) 혈청 최저 구셀쿠맙 농도는 14.07(15.60) μg/mL였다. • 항정상태 최저 구셀쿠맙 농도는 구셀쿠맙 1 대상자에서 제16주, 2 대상자에서 제24주에 도달되었다

② 궤양성 대장염

- PK 분석 임상시험

단계	시험번호	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
환자에서 PK					
2b상	CNTO1959UCO3001 (QUASAR)_유도시험 1 (IS-1)	무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관 시험	생물학적 또는 기존 치료에 실패하거나 내약성이 없는 중등증에서	(1) Randomized participants (1:1:1): ① 0,4,8주차: 구셀쿠맙 400 mg IV ② 0,4,8주차: 구셀쿠맙 200 mg IV ③ 0,4,8주차: 위약 IV (2) 12주차 Nonresponders ① 구셀쿠맙 군: 12, 16, 20주차 구셀쿠맙 200mg SC & 위약 IV ② 위약군: 12, 17, 20주차 구셀쿠맙 200mg IV & 위약 SC	IV 유도 요법 시 혈중 구셀쿠맙 농도 중앙값은 용량에 비례하였으며 체중 증가에 따라 감소하였다. 200mg Q4W가 100mg Q8W 보다 더 높은
3상	CNTO1959UCO3001			(1) Randomized participants (3:2): ① 0,4,8주차: 구셀쿠맙 200 mg IV	

단계	시험번호	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	결과
	(QUASAR) 유도시험 2 (IS-2)		중증의 성인 궤양성 대장병 환자	② 0,4,8주차: 위약 IV (2) 12주차 Nonresponders ① 구셀쿠맙 군: 12, 16, 20주차 구셀쿠맙 200mg SC & 위약 IV ② 위약군: 12, 17, 20주차 구셀쿠맙 200mg IV & 위약 SC	노출을 보였으며 8주차에 항정상태에 도달하였다.
3상	CNTO1959 UCO3001 (QUASAR) 유지시험			(1) 12주차에 구셀쿠맙 임상 반응자와 1-24주차에 구셀쿠맙 임상 반응자에 대한 위약 교차: 무작위 배정(1:1:1)하여 M-0주에서 M-44주까지 ① 구셀쿠맙 100mg SC Q8W ② 구셀쿠맙 200mg SC Q4W ③ 위약 SC Q4W (2) 1-24주차에 구셀쿠맙 반응자: 구셀쿠맙 200mg SC Q4W 12주차 M-0주에서 M-44주 (3) 1-12주차에 위약 반응자: 위약 SC Q4W 12주차 M-0주에서 M-44주	

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 중등증에서 중증의 성인 활성 크론병 추가를 위한 시험 결과 총 4건 제출: 2상 1건, 3상 3건
  - 핵심임상시험: GALAXI 2, GALAXI 3
- 중등증에서 중증의 성인 활성 궤양성 대장염 추가를 위한 시험 결과 총 3건 제출: 2b상 1건, 3상 2건
  - 핵심 임상시험: QUASAR

단계	시험번호	디자인	대상환자	투여용량	평가항목	결과
중등증에서 중증의 성인 활성 크론병 관련						
2	CNTO1959CRD3001 (GALAXI Ⅰ)	무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관 시험	생물학적 또는 기존 치료에 실패하거나 내약성이 없는 중등증에서 중증의 성인 크론병 환자	구셀쿠맙 1(n=73): **1200 mg IV** Q4W ×3 → 200 mg SC Q4W 구셀쿠맙 2(n=73): **600 mg IV** Q4W ×3 → 200 mg SC Q4W 구셀쿠맙 3(n=73): **200 mg IV** Q4W ×3 → 100 mg SC Q8W 활성대조약(n=71): 우스테키누맙 (~6 mg/kg IV → 90 mg SC Q8W) 위약(n=70): 위약 IV Q4W ×3 → 위약 SC Q4W (12주에 반응을 보이지 않는 경우 12주차에 우스테키누맙으로	1차 평가변수 - 제12주에 CDAI 점수의 베이스라인 대비 변화 ·주요 2차 평가 변수 -제12주의 임상적 관해	모든 구셀쿠맙 IV 군이 위약 군과 비교하여 제12주에 CDAI의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 베이스라인 대비 감소를 달성

				전환)		
3상	CNTO1959CRD3001 (GALAXI Ⅱ)			구셀쿠맙 1(n=148): 200 mg IV Q4W ×3 → 200 mg SC Q4W 구셀쿠맙 2(n=148): 200 mg IV Q4W ×3 → 100 mg SC Q8W 활성대조약(n=150): 우스테키누맙 (~6 mg/kg IV → 90 mg SC Q8W) 위약(n=76): 위약 IV Q4W ×3 → 위약 SC Q4W (12주에 반응을 보이지 않는 경우 12주차에 우스테키누맙으로 전환)	1차 평가 변수 - 제12주의 임상적 반응 및 제48주의 임상적 관해 - 제12주의 임상적 반응 및 제48주의 내시경적 반응 주요 2차 평가 변수 1) 단기 유효성 - 4주 임상 반응 - 12주의 임상적 관해 - 12주의 내시경적 반응 - 12주에 임상적 관해 및 내시경적 반응의 복합 평가변수 - 제12주에 피로 반응 - 12주의 내시경 관해 2) 위약 대조 장기적 유효성 - 12주의 임상적 반응 및 48주 내시경적 관해 - 12주의 임상적 반응 및 48주에 90일간 코르티코스테로이드 복용 없이 임상적 관해 3) 우스테키누맙 대비 장기적 유효성 - 48주 임상적 관해 - 48주의 내시경적 반응 - 48주의 심층 관해 - 48주의 임상적 관해 및 내시경적 반응의 복합 평가변수	일차 평가변수 및 대부분의 단기적 및 장기적 주요 이차 평가변수에 대해 위약/우스테키누맙 대비 우월성 입증
3상	CNTO1959CRD3001 (GALAXI Ⅲ)			구셀쿠맙 1(n=151): 200 mg IV Q4W ×3 → 200 mg SC Q4W 구셀쿠맙 2(n=148): 200 mg IV Q4W ×3 → 100 mg SC Q8W 활성대조약(n=150): 우스테키누맙 (~6 mg/kg IV → 90 mg SC Q8W) 위약(n=76): 위약 IV Q4W ×3 → 위약 SC Q4W (12주에 반응을 보이지 않는 경우 12주차에 우스테키누맙으로 전환)		
3상	CNTO1959CRD3004 (GRAVITI)	무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관 시험	생물학적 또는 기존 치료에 실패하거나 내약성이 없는 중등증에서 중증의 성인	구셀쿠맙 1(n=115): 0,4,8주에 400mg SC 투여 후 200mg Q4W 구셀쿠맙 2(n=115): 0,4,8주에 400mg SC 투여 후 100mg 8W 위약(n=117): 0주 부터 위약 Q4W 투여(기준 충족 시 16, 20, 24주에 400mg 투여 후 100mg	1차 평가 변수 - 12주의 임상적 관해(CDAI<150) - 12주의 내시경적 반응(베이스라인 대비 SES-CD ≥50% 개선) 2차 평가변수 - 24주 임상 관해 - 12주 임상 반응	·위약 대비 모든 1차, 2차 및 다중성 평가변수에 대해 우월함이 입증됨

			크론병 환자	Q8W	(베이스라인 대비 CDAI ≥ 100 개선) - 12주의 PRO-2 관해	
중등증에서 중증의 성인 활성 궤양성 대장염 관련						
2b상	CNTO1959 UCO3001 (QUASAR)_ 유도시험 1 (IS-1)	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관 시험	생물학적 또는 기존 치료에 실패하거나 내약성이 없는 중등증에서 중증의 성인 궤양성 대장병 환자	(1) Randomized participants (1:1:1): ① 0,4,8주차: 구셀쿠맙 400 mg IV ② 0,4,8주차: 구셀쿠맙 200 mg IV ③ 0,4,8주차: 위약 IV (2) 12주차 Nonresponders ① 구셀쿠맙 군: 12, 16, 20주차 구셀쿠맙 200mg SC & 위약 IV ② 위약군: 12, 17, 20주차 구셀쿠맙 200mg IV & 위약 SC	1차 평가변수 - 12주 임상반응 2차 평가변수 - 12주차에 임상적 관해 - 12주 증상 개선 - 12주 내시경적 개선 - 12주 조직 내시경 점막 개선 - 12주 내시경적 정상화	위약 대비 모든 1차, 2차 및 다중성 평가변수에 대해 우월함이 입증됨
3상	CNTO1959 UCO3001 (QUASAR) 유도시험 2 (IS-2)	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관 시험	생물학적 또는 기존 치료에 실패하거나 내약성이 없는 중등증에서 중증의 성인 궤양성 대장병 환자	(1) Randomized participants (3:2): ① 0,4,8주차: 구셀쿠맙 200 mg IV ② 0,4,8주차: 위약 IV (2) 12주차 Nonresponders ① 구셀쿠맙 군: 12, 16, 20주차 구셀쿠맙 200mg SC & 위약 IV ② 위약군: 12, 17, 20주차 구셀쿠맙 200mg IV & 위약 SC	1차 평가변수 - 12주 임상적 관해 2차 평가변수 - 12주 증상 완화 - 12주 내시경적 개선 - 12주 임상반응 - 4주차 증상 완화 - 12주 IBDQ 관해 - 12주 조직 내시경 점막 개선 - 12주 피로 반응 - 2주 증상완화 - 12주 내시경적 정상화	위약 대비 1차 평가변수에서 우월성 달성
3상	CNTO1959 UCO3001 (QUASAR) 유지시험	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관 시험	생물학적 또는 기존 치료에 실패하거나 내약성이 없는 중등증에서 중증의 성인 궤양성 대장병 환자	(1) 12주차에 구셀쿠맙 임상 반응자와 1-24주차에 구셀쿠맙 임상 반응자에 대한 위약 교차: 무작위 배정(1:1:1)하여 M-0주에서 M-44주까지 ① 구셀쿠맙 100mg SC Q8W ② 구셀쿠맙 200mg SC Q4W ③ 위약 SC Q4W (2) 1-24주차에 구셀쿠맙 반응자:	1차 유효성 평가변수 - 44주차의 임상적 관해 주요 2차 유효성 평가변수 -44주차에 증상 완화 -44주에 내시경적 개선 -4주차에 코르티코스테로이드 복용없이(최소 8주동안 코르티코스테로이드 치료가 필요 없는) 임상적 관해 상태 -44주차 임상 반응 -44주차 조직학적 내시경 점막 개선	위약 대비 모든 1차, 2차 및 다중성 평가변수에 대해 우월함이 입증됨

				구셀쿠맙 200mg SC Q4W 12주차 M-0주에서 M-44주 (3) 1-12주차에 위약 반응자: 위약 SC Q4W 12주차 M-0주에서 M-44주	-44주차 IBDQ 관해 -44주차 피로 반응 -유지요법 베이스라인에 임상적 관해를 도달한 대상자 중 44주차에 임상적 관해 유지 달성 비율 -44주차 내시경적 정상화	

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 중등증에서 중증의 성인 활성 크론병

(CNTO1959CRD3001) 중등도에서 중증 활성 크론병 환자에서 구셀쿠맙 효능 및 안전성을 평가하기 위한 2/3상, 무작위, 이중맹검, 위약 및 활성 대조, 병행군, 다기관 임상시험(GALAXI 2 & 3)

- 시험목적
  - (1차) 크론병 환자에서 구셀쿠맙의 임상적·내시경적 유효성 및 안전성 평가
  - (2차) 구셀쿠맙의 건강 관련 삶의 질에 미치는 영향에 평가하고 구셀쿠맙의 PK, 면역원성 PD 평가
- 대상질환 및 시험대상자 수
  - 최소 3개월 기간의 중등증 내지 중증 활동성 크론병으로 진단받은 18세 이상 대상자
  - 주요 선정기준
    1) 임상적 활성 크론병
       - CDAI 점수가 ≥220 및 ≤450
       - 평균 일일 대변 빈도(SF) 수 >3 또는 일일 평균 복통(AP) 점수 >1
    2) 회장결장 크론병의 내시경적 증거
       - SES-CD 점수가 ≥6(또는 회장 질환만 있는 환자의 경우 ≥4)
       - 5개 회장결장 부위 중 1개에 궤양이 있는 경우
    3) 기존요법(경구 코르티코스테로이드, 6-MP, AZA, MTX) 또는 생물학적 요법(TNF 저해제 또는 베돌리주맙)에 부적당한 반응 또는 내약성이 없는 경우
  - 주요 제외 기준
    - 증상성 협착이나 협착증, 단장 증후군 또는 수술이 필요할 것으로 예상되는 기타 증상과 같은 크론병의 합병증이 있는 경우
    - CDAI를 사용하여 반응을 평가할 수 없는 경우
    - IL-12/23 또는 IL-23제제에 이전 노출이 있는 경우
    - 현재 농양이 있거나 의심되는 경우.
      (최근 피부 및 항문 주위 농양은 기준선보다 최소 3주 전, 복강 내 농양의 경우 기준선보다 8주 전에 배액하고 적절하게 치료한 경우 및 추가 수술이 필요하지 않은 경우 또는 수술이 필요할 것으로 예상되지 않고 현재 농양이 확인되지 않는 활성 누공이 있는 참가자는 제외되지 않음)
    - 기준선 전 6개월 이내에 장 절제술을 받았거나, 12주 이내에 다른 복강 내 또는 기타 주요 수술을 받은 경우

• 배수(즉, 기능하는) 인공항문 또는 인공항문이 있는 경우.

• 지난 4개월 동안 Clostridioides difficile 독소를 포함한 장내 병원균에 대한 대변 배양 또는 기타 검사 결과가 양성인 경우(반복 검사 결과가 음성이고 해당 병원균에 대한 지속적인 감염 징후가 없는 경우 제외)

- 시험대상자 수

1) GALAXI 2

• 계획 : 490명(구셀쿠맙 140명, 구셀쿠맙-1 140명, 위약 70명, 우스테키누맙 140명)

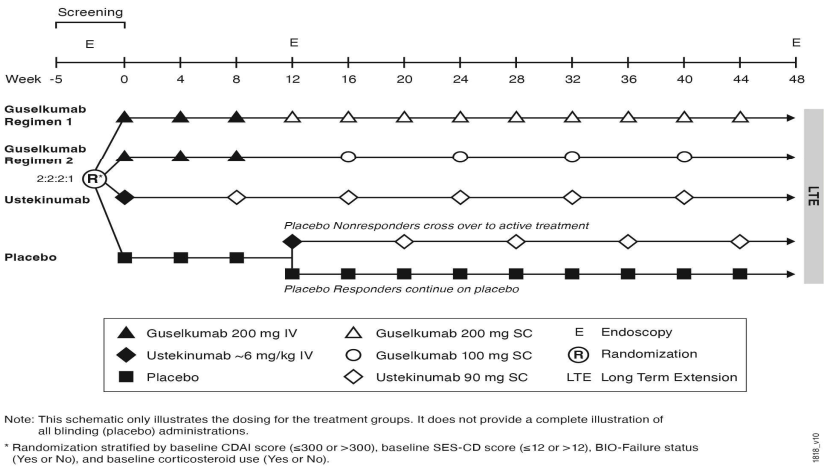
• 무작위 배정 : 524명

2) GALAXI 3

• 계획 : 490명(구셀쿠맙 140명, 구셀쿠맙-1 140명, 위약 70명, 우스테키누맙 140명)

• 무작위 배정 : 525명(구셀쿠맙 148명, 구셀쿠맙-1 151명, 위약 76명, 우스테키누맙 150명)

● 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)



Note: This schematic only illustrates the dosing for the treatment groups. It does not provide a complete illustration of all blinding (placebo) administrations.

* Randomization stratified by baseline CDAI score (≤300 or >300), baseline SES-CD score (≤12 or >12), BIO-Failure status (Yes or No), and baseline corticosteroid use (Yes or No).

- 각 시험의 대상자는 2:2:2:1 비율로 무작위배정되어 각각 구셀쿠맙의 2가지 투여 요법 중 1가지, 우스테키누맙, 위약을 투여받았다.

- 시험약물 및 투여 방법

• 대상약물: 구셀쿠맙

① 요법 1: 제0, 4, 8주에 200 mg IV Q4

• 대조약물: 우스테키누맙(~6 mg/kg IV → 90 mg SC Q8W)

• 위약

① 요법 1: 제0, 4, 8주에 위약 IV Q4W → 제12주에 위약 SC Q4W(제12주 시점의 반응자)

② 요법 2: 제0, 4, 8주에 위약 IV Q4W → 우스테키누맙(제12주 시점의 비반응자

● 평가변수

- 1차 유효성 평가변수

• 제12주의 임상적 반응 및 제48주의 임상적 관해

• 제12주의 임상적 반응 및 제48주의 내시경적 반응

- 주요 2차 유효성 평가변수

① 단기 유효성

· 4주 임상 반응

· 12주의 임상적 관해

· 12주의 내시경적 반응

· 12주에 임상적 관해 및 내시경적 반응의 복합 평가변수

· 제12주에 피로 반응

· 12주의 내시경 관해

② 위약 대조 장기적 유효성

· 12주의 임상적 반응 및 48주 내시경적 관해

· 12주의 임상적 반응 및 48주에 90일간 코르티코스테로이드 복용 없이 임상적 관해

③ 우스테키누맙 대비 장기적 유효성

· 48주 임상적 관해

· 48주의 내시경적 반응

· 48주의 심층관해

· 48주의 임상적 관해 및 내시경적 반응의 복합 평가변수

• 유효성 분석 대상자군 : FAS

- 무작위 배정된 대상자 중 최소 1번 이상 투약받고 SES-CD 점수가 ≥6점 (또는 회장 질환만 있는 환자의 경우 ≥4 점)인 대상자(n=508)

• 통계분석

- 유효성 평가

• 공동 일차 평가변수 및 주요 이차 평가변수의 분석은 PAS를 기반으로 했으며, SES-CD 점수 <6 (또는 회장 질병이 단독으로 존재하는 대상자의 경우 <4)인 대상자가 제외되었다.

• 공동 일차 평가변수와 주요 이차 평가변수 전반에 대해 1종 오류율이 통제되었으며, 위약과 비교한 구셀쿠맙 투여군의 우월성을 양측 0.05 유의수준으로 순차적 검정하였다. 시험 내 복합 공동 일차 평가변수의 검정 중 어느 것이라도 유의하지 않은 경우(즉, p 값 ≥0.05), 검정 계층 내 모든 후속 p 값을 해당 시험의 명목값으로 간주하고, 각각의 제3상 시험에서 복합 공동 일차 평가변수를 검정한 후에 모든 p값이 <0.05인 경우, 주요 이차 평가변수에 대해 Hochberg 절차를 이용하여, 해당 단계의 모든 평가변수를 양측 알파 0.05 알파로 검정했다.

*결측치 처리 방법

- 이항 평가변수에 대한 반응 상태가 누락된 대상자는 비반응자로 간주되었다.

• 결과

1) GALAXI 2

- 인구학적 특성

• 인구학적 특성, 베이스라인 크론병 특성 및 병력은 투여군 간에 균형을 이뤘다. 크론병 지속기간의 중앙값은 4.92년이었다. 베이스라인 시점에, CDAI 점수의 중앙값은 284.5, SES-CD 점수의 중앙값은 11.0, 분변 칼프로텍틴 수치의 중앙값은 966.0 mg/kg, CRP 농도의 중앙값은 6.1 mg/L였

다. 대상자의 80.0%에서 베이스라인 시점에 분변 칼프로텍틴이 증가되어 있었다(>250 mg/kg). 69.5%의 대상자에서 베이스라인 시점에 CRP가 증가되어 있었다(>3 mg/L).

- 크론병 관련 병용약물 투여 중인 대상자의 분포는 투여군 간에 전반적으로 유사하였으며, 베이스라인 시점에, 대상자의 72.8%가 경구용 코르티코스테로이드 또는 면역 조절제(즉, AZA, 6-MP 또는 MTX; 29.9%)를 포함한 CD 관련 병용 약물을 투여 중이었다.
- 대상자의 52.7% 가 이전 생물학적제제에 불충분한 반응 또는 불내약성을 보였으며, 47.2%는 기존치료에 반응하지 않았으며, 41.9%가 생물학적제제를 사용한 적이 없는 대상자였다.

- 유효성 결과

① 1차 평가변수: 2가지 구셀쿠맙 투여군 모두에서 복합 공동 일차 평가변수를 달성한 대상자의 비율이 위약 투여군에 비해 더 유의하게 높았다(p<0.001)

	위약	구셀쿠맙	
		200 mg IV → 100 mg SC Q8W	200 mg IV → 200 mg SC Q4W
분석대상자 수	76	143	146
제12주의 임상적 반응 및 제48주의 임상적 관해 대상자 비율(n(%))	9(11.8%)	70(49.0%)*	80(54.8%)*
제12주의 임상적 반응 및 제48주의 내시경적 반응 대상자 비율(n(%))	4 (5.3%)	56 (39.2%)*	56 (38.4%)*

*검정 절차에 근거한 유의미한 p-값(위약 대비)

② 주요 2차 평가변수 - 단기 유효성

- 위약 대비 구셀쿠맙 투여군에서 대부분의 단기 유효성 평가변수를 달성한 대상자 비율이 유의하게 높았다. 제4주의 임상적 반응 및 제12주의 내시경적 관해를 달성한 대상자의 비율은 통계적 검정 절차에 따라 유의하지 않음으로 판단되었으나, 위약 대비 유의미한 수준으로 반응률 개선이 관찰되었다.

	위약	구셀쿠맙
		200 mg IV combined
분석대상자 수	76	289
4주 임상 반응 달성 대상자 비율(n(%))	17 (22.4%)	114 (39.4%)
제12주의 임상적 관해 대상자 비율(n(%))	17 (22.4%)	136 (47.1%)*
제12주의 내시경적 반응 달성 대상자 비율(n(%))	8 (10.5%)	109 (37.7%)*
12주에 임상적 관해 및 내시경적 반응의 복합 평가변수 달성 대상자 비율(n(%))	3 (3.9%)	62 (21.5%)*
제12주에 피로 반응 달성 대상자 비율(n(%))	22 (28.9%)	131 (45.3%)*
제12주의 내시경적 관해 달성 대상자 비율(n(%))	3 (3.9%)	64 (22.1%)

*검정 절차에 근거한 유의미한 p-값(위약 대비)

③ 주요 2차 평가변수 - 장기 유효성

- 2가지 구셀쿠맙 투여군 모두에서 2가지 주요 이차 장기 복합 평가변수를 달성한 대상자의 비율은 위약 투여군에 비해 유의하게 더 높았다(p <0.001)

	위약	구셀쿠맙	
		200 mg IV → 100 mg SC Q8W	200 mg IV → 200 mg SC Q4W
분석대상자 수	76	143	146
12주의 임상적 반응 및 48주 내시경적 관해 달성 대상자 비율(n(%))	7 (9.2%)	67 (46.9%)*	74 (50.7%)*
12주의 임상적 반응 및 48주에 90일간 코르티코스테로이드 복용 없이 임상적 관해 달성 대상자 비율(n(%))	2 (2.6%)	38 (26.6%)*	48 (32.9%)*

*검정 절차에 근거한 유의미한 p-값(위약 대비)

④ 주요 2차 평가변수 - 우스테키누맙 대비 장기적 유효성

- 우스테키누맙 대비 48주차 임상적 관해율에서 우스테키누맙 투여군 대비 구셀쿠맙 투여군에서 유사하거나 수치적으로 더 많은 비율이 임상적 관해에 도달하였으나 통계적으로 유의하지 않았다. 통계적 검정 절차에 따라 48주차에 우스테키누맙와 비교한 유효성 평가변수에 대해 통계적 유의성을 검정되지 않았으나, 통계적 유의성을 확보하지 못한 임상적 관해를 포함한 복합 평가변수에 대해 구셀쿠맙 투여군에서 더 높은 비율의 유의성이 확인되었다.

	구셀쿠맙		우스테키누맙
	200 mg IV → 100 mg SC Q8W	200 mg IV → 200 mg SC Q4W	6 mg/kg IV→ 90 mg SC Q8W
분석대상자 수	143	146	143
48주 임상적 관해 달성 대상자 비율(n(%))	92 (64.3%)	109 (74.7%)	93 (65.0%)
48주의 내시경적 반응 달성 대상자 비율(n(%))	70 (49.0%)	82 (56.2%)	60 (42.0%)
48주의 내시경적 관해 달성 대상자 비율(n(%))	47 (32.9%)	65 (44.5%)	38 (26.6%)
48주의 심층 관해 달성 대상자 비율(n(%))	43 (30.1%)	57 (39.0%)	37 (25.9%)
48주의 임상적 관해 및 내시경적 반응의 복합 평가변수 달성 대상자 비율(n(%))	60 (42.0%)	72 (49.3%)	56 (39.2%)

⑤ 기타 유효성 분석

- 시간 경과에 따른 증상 개선

· 증상 개선에 대한 구셀쿠맙 200 mg IV 유도 요법의 임상적 유익성은 이르면 제4주에 관찰되었고 위약에 비해 제12주까지 시간이 지남에 따라 통계적으로 유의하게 증가했다.

- 코르티코스테로이드 관련 평가변수

· 베이스라인에서 대상자의 1/3 이상이 코르티코스테로이드를 투여 중이었으며, 구셀쿠맙 유지투여 요법 2가지 모두에서 위약 대비 코르티코스테로이드 투여 없이 임상적 관해 달성 또는 코르티코스테로이드 단약 달성 비율이 높았다.

- 염증 생체표지자 평가변수

· 베이스라인 이후 제4주부터 제12주까지의 염증 생체표지자(CRP 및 분변 칼프로텍틴) 수치 중앙값은 위약 투여군보다 구셀쿠맙 200 mg IV 통합 투여군에서 더 낮았으며, 베이스라인에서 CRP >3mg/L 또는 분변 칼프로텍틴>250mg/kg 상승 대상자 중 정상화를 달성한 대상자 비율은 12주에 위약군보다 구셀쿠맙 투여군이 더 높았으며 48주에는 구셀쿠맙군과 우스테키누맙 투여군에서 더 높았다.

- 누공반응

· 베이스라인에서 1개 이상의 누공이 있는 대상자 중 12주 및 48주에 누공 반응을 달성한 대상자는 위약대비 구셀구맙이 더 높았으며, 우스테키누맙 대비 구셀쿠맙이 더 낮았다.

- 복통

· 위약에 비해 구셀쿠맙 200 mg을 IV로 투여받은 경우에 이르면 제4주부터 복통 점수의 감소가 관찰된 대상자의 비율이 더 높았으며, 12주차에 복통점수가 1점 이하인 대상자 비율이 위약 29.6%인데 반해 구셀쿠맙 군은 50.4%로 우스테키누맙 43.6%보다 높았다. 구셀쿠맙 유지 투여 요법 2가지 모두에서 제48주까지 지속적인 개선이 관찰되었다.

- 배변 빈도

· 베이스라인에서 무른변을 일 평균 3회 초과로 보는 대상자의 비율은 위약군의 73.7%, 구스테키누맙군 72.0%, 우스테키누맙군은 75.5%로 유사하였으며, 무른변의 횟수가 3회 이하를 달성한 대상자 비율은 12주에 위약 33.9%, 구셀쿠맙군 61.5%, 우스테키누맙군 52.8%였으며 48주에는 구셀쿠맙군은 55.0%, 우스테키누맙군은 52.4%였다.

- 피로

· 제12주의 피로 반응(PROMIS-피로 SF-7a에서 ≥7점의 개선으로 정의)은 주요 이차 평가변수로, 위약에 비해 구셀쿠맙 200 mg IV 통합 투여군에서 제12주의 피로가 유의하게 개선되었음을 입증하였으며, 48주까지 유지되었다.

⑥ 하위집단 분석

- 생물학적 치료 실패 상태에 따른 하위 집단 분석

· 구셀쿠맙 투여군에서 단기 및 장기 평가변수를 달성한 대상자의 비율은 생물학적 치료 실패 상태와 무관하게 위약 투여군에 비해 더 높았다.

· 제48주에 장기 평가변수를 달성한 구셀쿠맙 투여군 대상자의 비율은 생물학적 치료 실패 상태와 무관하게 우스테키누맙 투여군에 비해 비슷하거나 더 높았다.

⑦ 유효성과 약동학

- 구셀쿠맙 농도가 높을수록 유효성이 큰 경향이 관찰됨.
  · 혈청 구셀쿠맙 농도가 높은 사분위수 하위군일수록 CDAI 점수의 베이스라인 대비 평균 변화가 증가했고(-120.5 ~ -166.6 범위), 임상적 관해 도달한 대상자의 비율도 증가하였다(41.4%~63.8% 범위)
- 구셀쿠맙 농도가 증가 시 염증 생체표지자인 CRP 및 분변 칼프로텍틴 수치가 감소함이 확인되었음.

⑧ 유효성과 면역원성

- 구셀쿠맙 통합 투여군의 경우, 구셀쿠맙에 대한 항체가 양성인 대상자에서 유효성 결과를 달성한 대상자의 비율은 음성인 대상자와 비교하여 비슷했다.

- 안전성 결과

• 안전성 분석 대상: PAS

- 무작위 배정된 대상자 중 최소 1번 이상 투약받고 SES-CD 점수가 ≥6점 (또는 회장 질환만 있는 환자의 경우 ≥4 점)인 대상자(n=508)

• 약물의 노출도

- 총 289명의 대상자가 모두 최소 2회 이상 구셀쿠맙 200mg IV에 노출되었으며, 누적 용량의 중앙

값은 600mg이었다. 289명의 IV 노출 대상자 중 141명은 100mg SC Q8W에 최소 1회이상 노출되었고, 144명은 200mg SC Q4W에 1회 이상 노출되었다.

- 투여 기간 동안 연구 중단을 한 대상자는 위약군에서 17.1%, 구셀쿠맙군 6.9%, 우스테키누맙군 14.0%였다.

• **이상사례(AE)**: 구셀쿠맙 200mg IV 투여 후 100mg Q8W 또는 200mg Q4W 유지요법의 안전성 프로파일은 위약과 유사하였으며, 우수한 내약성을 보였다.

- 제48주까지, TEAE, SAE, 시험 중재의 중단으로 이어진 AE, 감염에 대한 100 인-년당 사건 수는 구셀쿠맙 및 우스테키누맙 투여군 전반에서 대체로 유사하였고 위약 투여군과 비교하여 더 높지 않았다. 중대한 감염은 투여군 전반에서 빈번하지 않았다.
- 사망 사례는 없었으며, 대부분의 이상사례는 경증 또는 중등증으로 시험 중단을 초래한 이상사례는 각 투여군에서 유사하였다.

- 약동학 결과

• 구셀쿠맙 200mg IV 투여 후 최고농도는 8주에 관찰되었으며 정상 상태 최저 혈청 농도는 200mg SC Q4W의 경우 16주차, 100mg SC Q8W의 경우 24주차에 도달하였다.

- 12주차에 혈청 구셀쿠맙 농도 중앙값(평균)은 통합 구셀쿠맙 200 mg IV 치료군에서 9.30(10.67) μg/mL였고, 제48주에 혈청 최저 구셀쿠맙 농도 중앙값(평균)은 200 mg SC Q4W군에서 8.97(10.35) μg/mL였고 100 mg SC Q8W군에서는 0.99(1.24) μg/mL였다.

- 면역원성 결과

• 구셀쿠맙에 대한 항약물항체 발생률은 낮았으며, ADA가 구셀쿠맙의 PK, 유효성 또는 안전성(주입 후 1시간 이내의 AE 또는 주사부위 반응)에 미치는 영향은 없었다.

- 12주차까지 구셀쿠맙에 대한 항약물항체 양성 반응을 보인 대상자는 1명(0.3%) 였으며, 48주차까지는 9명(3.1%)였다. 해당 대상자에서 역가는 1:11.25로 낮았다.
- ADA 양성 대상자에서 중화항체 양성반응을 보인 대상자는 아무도 없었다.

- 약력학 결과

• 구셀쿠맙 유도 치료는 IL-23 경로를 억제하였다.

- 구셀쿠맙 유도 치료는 IL-23 의존성 약력학 생체표지자인 IL-22, IL-17A 및 IFN-γ 혈청 단백질 수치를 위약에 비해 4주에 크게 감소시켰고 12주까지 계속 감소시켰다.

2) GALAXI 3

- 인구학적 특성

• 인구학적 특성, 베이스라인 크론병 특성, 병력, 병용약물 여부는 투여군간에 균형을 이뤘으며, GALAXI 2 임상시험과 유사하였다.

• 인구학적 특성, 베이스라인 크론병 특성 및 병력은 투여군 간에 균형을 이뤘다. 크론병 지속기간의 중앙값은 4.74년이었다. 베이스라인 시점에, CDAI 점수의 중앙값은 286.0, SES-CD 점수의 중앙값은 11.0, 분변 칼프로텍틴 수치의 중앙값은 983.0 mg/kg, CRP 농도의 중앙값은 6.7 mg/L였다. 대상자의 80.5%에서 베이스라인 시점에 분변 칼프로텍틴이 증가되어 있었다(>250 mg/kg). 70.8%의 대상자에서 베이스라인 시점에 CRP가 증가되어 있었다(>3 mg/L).

• 크론병 관련 병용약물 투여 중인 대상자의 분포는 투여군 간에 전반적으로 유사하였으며, 베이스

라인 시점에, 대상자의 36.1%가 경구용 코르티코스테로이드, 30.2%가 면역 조절제(즉, AZA, 6-MP 또는 MTX)를 병용 약물로 투여 중이었다.

- 대상자의 51.9% 가 이전 생물학적제제에 불충분한 반응 또는 불내약성을 보였으며, 48.1%는 기존치료에 반응하지 않았으며, 41.5%가 생물학적제제를 사용한 적이 없는 대상자였다. 1.8% 이전에 우스테키누맙 투여를 받은적이 있었다.

- 유효성 결과

① 1차 평가변수: 2가지 구셀쿠맙 투여군 모두에서 복합 공동 일차 평가변수를 달성한 대상자의 비율이 위약 투여군에 비해 더 유의하게 높았다(p<0.001)

	위약	구셀쿠맙	
		200 mg IV → 100 mg SC Q8W	200 mg IV → 200 mg SC Q4W
분석대상자 수	72	143	150
제12주의 임상적 반응 및 제48주의 임상적 관해 대상자 비율(n(%))	9 (12.5%)	67 (46.9%)*	80 (48.0%)*
제12주의 임상적 반응 및 제48주의 내시경적 반응 대상자 비율(n(%))	4 (5.6%)	48 (33.6%)*	54 (36.0%)*

*검정 절차에 근거한 유의미한 p-값(위약 대비)

② 주요 2차 평가변수 - 단기 유효성

- 위약 대비 구셀쿠맙 투여군에서 대부분의 단기 유효성 평가변수를 달성한 대상자 비율이 유의하게 높았다. 제4주의 임상적 반응 및 제12주의 내시경적 관해를 달성한 대상자의 비율은 통계적 검정 절차에 따라 유의하지 않았으나, 위약 대비 높은 반응률을 달성하였다.

	위약	구셀쿠맙
		200 mg IV combined
분석대상자 수	72	293
4주 임상 반응 달성 대상자 비율(n(%))	14 (19.4%)	113 (38.6%)
제12주의 임상적 관해 대상자 비율(n(%))	11 (15.3%)	138 (47.1%)*
제12주의 내시경적 반응 달성 대상자 비율(n(%))	10 (13.9%)	106 (36.2%)*
12주에 임상적 관해 및 내시경적 반응의 복합 평가변수 달성 대상자 비율(n(%))	2 (2..8%)	64 (21.8%)*
제12주에 피로 반응 달성 대상자 비율(n(%))	13 (18.1%)	127 (43.3%)*
제12주의 내시경적 관해 달성 대상자 비율(n(%))	9 (12.5%)	73 (24.9%)

*검정 절차에 근거한 유의미한 p-값(위약 대비)

③ 주요 2차 평가변수 - 장기 유효성

- 2가지 구셀쿠맙 투여군 모두에서 2가지 주요 이차 장기 복합 평가변수를 달성한 대상자의 비율은 위약 투여군에 비해 유의하게 더 높았다(p <0.001).

	위약	구셀쿠맙	
		200 mg IV → 100 mg SC Q8W	200 mg IV → 200 mg SC Q4W
분석대상자 수	72	143	150
12주의 임상적 반응 및 48주 내시경적 관해 달성 대상자 비율(n(%))	4 (5.6%)	34 (23.8%)*	34 (22.7%)*

12주의 임상적 반응 및 48주에 90일간 코르티코스테로이드 복용 없이 임상적 관해 달성 대상자 비율(n(%))	9 (12.5%)	65 (45.5%)*	67 (44.7%)*

*검정 절차에 근거한 유의미한 p-값(위약 대비)

④ 주요 2차 평가변수 - 우스테키누맙 대비 장기적 유효성

- 우스테키누맙 대비 장기적 유효성 평가변수 모두에 대해 2가지 구셀쿠맙 투여군 모두에서 우스테키누맙과 비교하여 수치상으로는 더 높게 나타났으나 통계적으로 유의성을 달성하지 못하였다.

	구셀쿠맙		우스테키누맙
	200 mg IV → 100 mg SC Q8W	200 mg IV → 200 mg SC Q4W	6 mg/kg IV→ 90 mg SC Q8W
분석대상자 수	143	150	148
48주 임상적 관해 달성 대상자 비율(n(%))	95 (66.4%)	99 (66.0%)	90 (60.8%)
48주의 내시경적 반응 달성 대상자 비율(n(%))	67 (46.9%)	74 (49.3%)	48 (32.4%)
48주의 내시경적 관해 달성 대상자 비율(n(%))	48 (33.6%)	48 (33.6%)	34 (23.0%)
48주의 심층 관해 달성 대상자 비율(n(%))	42 (29.4%)	43 (28.7%)	28 (18.9%)
48주의 임상적 관해 및 내시경적 반응의 복합 평가변수 달성 대상자 비율(n(%))	59 (41.3%)	68 (45.3%)	42 (28.4%)

⑤ 기타 유효성 분석

- 시간 경과에 따른 증상 개선

- 증상 개선에 대한 구셀쿠맙 200 mg IV 유도 요법의 임상적 유익성은 이르면 제4주에 관찰되었고 위약에 비해 제12주까지 시간이 지남에 따라 통계적으로 유의하게 증가했다.
- 우스테키누맙과 비교하여 구셀쿠맙 투여군에서 CDAI의 베이스라인 대비 변화 및 임상적 관해율이 시간이 지남에 따라 비슷하거나 더 크게 달성되었으나 통계적 유의성은 없었다.

- 코르티코스테로이드 관련 평가변수

- 베이스라인에서 대상자의 1/3 이상이 코르티코스테로이드를 투여 중(구셀쿠맙 200 mg SC Q4W 투여군[34.0%], 구셀쿠맙 100 mg SC Q8W 투여군[38.5%], 우스테키누맙 투여군[35.8%])이었으며, 구셀쿠맙 유지 투여 요법 2가지 모두에서 위약 대비 코르티코스테로이드 투여 없이 임상적 관해 달성 또는 코르티코스테로이드 단약 달성 비율이 높았다.

- 염증 생체표지자 평가변수

- 베이스라인 이후 제4주부터 제12주까지의 염증 생체표지자(CRP 및 분변 칼프로텍틴) 수치 중앙값은 위약 투여군보다 구셀쿠맙 200 mg IV 통합 투여군에서 더 낮았으며, 베이스라인에서 CRP >3mg/L 또는 분변 칼프로텍틴>250mg/kg 상승 대상자 중 정상화를 달성한 대상자 비율은 12주에 위약군보다 구셀쿠맙 투여군이 더 높았으며 48주에는 구셀쿠맙군과 우스테키누맙 투여군에서 더 높았다.

- 누공반응

- 베이스라인에서 1나 이상의 누공이 있는 대상자 중 12주 및 48주에 누공 반응을 달성한 대상자는 위약대비 구셀구맙이 더 높았으며, 우스테키누맙 대비 구셀쿠맙이 더 낮았다.

- 복통

- 위약에 비해 구셀쿠맙 200 mg을 IV로 투여받은 경우에 이르면 제4주부터 복통 점수의 감소가 관찰된 대상자의 비율이 더 높았으며, 12주차에 복통점수가 1점 이하인 대상자 비율이 위약 19.4%인데 반해 구셀

쿠맙 군은 53.4%로 더 높았다. 48주에 일일 평균 복통 점수가 ≤1인 대상자의 비율은 구셀쿠맙 200 mg SC Q4W 투여군에서 69.0%, 구셀쿠맙 100 mg SC Q8W 투여군에서 64.7%, 우스테키누맙 투여군에서 67.4%로 투여군간에 유사하였다. 구셀쿠맙 유지 투여 요법 2가지 모두에서 제48주까지 지속적인 개선이 관찰되었다.

- 배변 빈도

· 베이스라인에서 무른변을 일 평균 3회 초과로 보는 대상자의 비율은 위약군의 76.4%, 구스테키누맙군 76.8%, 우스테키누맙군은 77.8%로 유사하였으며, 무른변의 횟수가 3회 이하를 달성한 대상자 비율은 12주에 위약 21.8%, 구셀쿠맙군 56.9%, 우스테키누맙군 58.3%였으며 48주에는 구셀쿠맙군은 62.7%, 우스테키누맙군은 60.0%였다.

- 피로

· 제12주의 피로 반응(PROMIS-피로 SF-7a에서 ≥7점의 개선으로 정의)은 주요 이차 평가변수로, 위약에 비해 구셀쿠맙 200 mg IV 통합 투여군에서 제12주의 피로가 유의하게 개선되었음을 입증하였으며, 48주까지 유지되었다.

⑥ 하위집단 분석

- 생물학적 치료 실패 상태에 따른 하위 집단 분석

· 구셀쿠맙 투여군에서 단기 및 장기 평가변수를 달성한 대상자의 비율은 생물학적 치료 실패 상태와 무관하게 위약 투여군에 비해 더 높았다.

· 제48주에 장기 평가변수를 달성한 구셀쿠맙 투여군 대상자의 비율은 생물학적 치료 실패 상태와 무관하게 우스테키누맙 투여군에 비해 비슷하거나 더 높았다.

⑦ 유효성과 약동학

- 12주와 48주에 구셀쿠맙 농도가 높을수록 유효성이 큰 경향이 관찰되었다.
  · 임상적 관해에 도달한 대상자의 비율은 혈청 구셀쿠맙 농도가 높은 사분위수 하위군일수록 증가했다(38.9%~64.8% 범위). 임상적 반응, 내시경적 반응, 내시경적 관해에 도달한 대상자의 비율에서도 유사한 양상이 관찰되었다.
  · CDAI 점수의 베이스라인 대비 평균 변화는 구셀쿠맙 농도가 가장 높은 사분위수(-165.9)에서 다른 사분위수(-123.1~143.9 범위)에 비해 가장 컸다.
- 제12주 및 제48주에 구셀쿠맙 농도가 높을수록 염증 부담이 감소하는 경향이 관찰되었다.

⑧ 유효성과 면역원성

- 제48주까지 구셀쿠맙에 대한 항체를 보유한 대상자의 비율은 구셀쿠맙 통합 투여군에서 7.2%(21명)였으며, 구셀쿠맙에 대한 항체가 양성인 대상자에서 유효성 결과를 달성한 대상자의 비율은 음성인 대상자와 비교하여 비슷했다.

- 안전성 결과

· **안전성 분석 대상**: PAS

- 무작위 배정된 대상자 중 최소 1번 이상 투약받고 SES-CD 점수가 ≥6점 (또는 회장 질환만 있는 환자의 경우 ≥4 점)인 대상자(n=513)

• **약물의 노출도**

- 총 293명의 대상자가 모두 최소 1회 이상 구셀쿠맙 200mg IV에 노출되었으며, 96.6%에 해당하는 283명은 200mg IV 총 3회 노출되었다.
- 구셀쿠맙 SC 유지요법에 노출된 대상자는 총 271명이었으며 100mg Q8W 투여군의 평균 투여횟수는 3.8회, 평균 누적 용량은 383mg이었고 200mg Q4W 투여군의 평균 투여 횟수는 8.5회, 평균 누적 용량은 1690.7mg이었다.

• **이상사례(AE)**: 구셀쿠맙 200mg IV 투여 후 100mg Q8W 또는 200mg Q4W 유지요법의 안전성 프로파일은 위약과 유사하였으며, 우수한 내약성을 보였다.

- 제48주까지, TEAE, SAE, 시험 중재의 중단으로 이어진 AE, 감염에 대한 100 인-년당 사건 수는 구셀쿠맙 및 우스테키누맙 투여군 전반에서 대체로 유사하였고 위약 투여군과 비교하여 더 높지 않았다. 중대한 감염은 투여군 전반에서 빈번하지 않았다.
- 사망 사례는 없었으며, 대부분의 이상사례는 경증 또는 중등증으로 시험 중단을 초래한 이상사례는 각 투여군에서 유사하였다.

- 약동학 결과

• 구셀쿠맙 200mg IV 투여 후 최고농도는 8주에 관찰되었으며 정상 상태 최저 혈청 농도는 200mg SC Q4W의 경우 16주차, 100mg SC Q8W의 경우 24주차에 도달하였다.

- 12주차에 혈청 구셀쿠맙 농도 중앙값(평균)은 통합 구셀쿠맙 200 mg IV 치료군에서 9.82(10.53) μg/mL였고, 200 mg SC Q4W군의 시간 경과에 따른 항정상태 최저 혈청 구셀쿠맙 농도 중앙값(평균)은 16주에 도달하였으며 7.98[8.64]~9.69[9.85] μg/mL였다. 100 mg SC Q8W군의 시간 경과에 따른 항정상태 최저 농도 중앙값은 제24주에 도달하였으며 0.92[1.20]~1.19[1.50] μg/mL로 200mG Q4W군이 100mg SC Q8W 군의 약 8배였다. 제48주에, 혈청 최저 구셀쿠맙 농도 중앙값(평균)은 200 mg SC Q4W군에서 9.69(9.85) μg/mL였고 100 mg SC Q8W군에서는 0.92(1.20) μg/mL였다.

- 면역원성 결과

• 구셀쿠맙에 대한 항약물항체 발생률은낮았으며, ADA가 구셀쿠맙의 PK, 유효성 또는 안전성(주입 후 1시간 이내의 AE 또는 주사부위 반응)에 미치는 영향은 없었다.

- 12주차까지 구셀쿠맙에 대한 항약물항체 양성 반응을 보인 대상자는 7명(2.4%) 였으며, 48주차까지는 21명(7.2%)였다.
- ADA 양성 대상자에서 중화항체 양성반응을 보인 대상자는 아무도 없었다.

- 약력학 결과

• 구셀쿠맙 유도 치료는 IL-23 경로를 억제하였다.

- 구셀쿠맙 유도 치료는 IL-23 의존성 약력학 생체표지자인 IL-22, IL-17A 및 IFN-γ 혈청 단백질 수치를 위약에 비해 4주에 크게 감소시켰고 12주까지 계속 감소시켰다.

- GALAXI 2 & 3 임상시험 결론

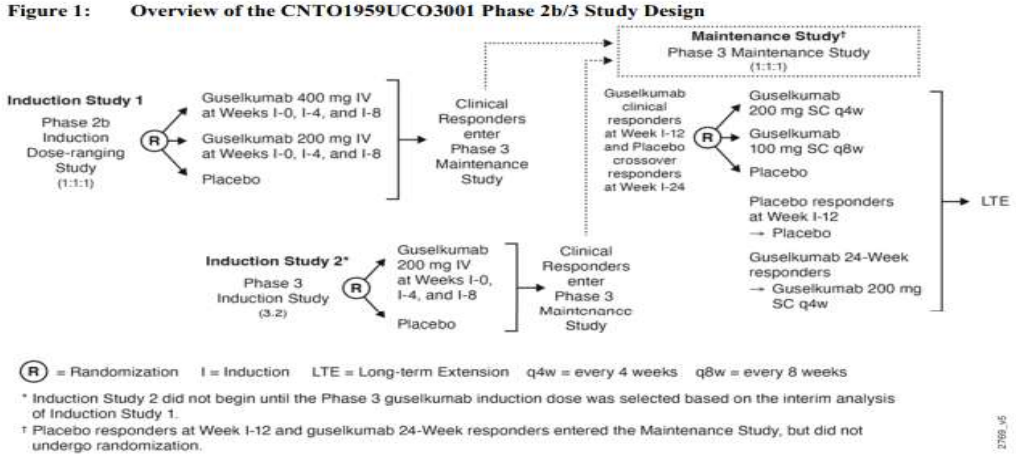
• 구셀쿠맙은 위약과 비교하여 1차 평가변수인 12주차 임상적 반응 및 48주의 임상적 관해, 48주의 내시경적 반응 모두에서 통계적으로 유의하게 효과를 입증하였다.

- 주요 2차 평가변수에 기반하여 GALAXI 2와 GALAXI 3 모두 위약 대비 48주까지의 장기적 유효성을 입증하였다. 다만, 48주의 우스테키누맙 대비 구셀쿠맙의 임상적 관해율을 포함한 일부 주요 2차 평가변수가 통계적 검정절차에 따라 통계쩍 유의성이 확보되지 못하였으나, 두 개의 임상시험에서 일관되게 위약대비 또는 우스테키누맙 대비 향상된 유효성이 확인되었다.
- 시간 경과에 따른 증상 개선, 코르티코스테로이드 관련 평가변수, 염증 생체 표지자 평가 변수 등 기타 평가변수에서도 위약 대비 의미있는 개선이 관찰되었으나 우스테키누맙과 비교 시 유의미한 차이는 없었다. 또한 구셀쿠맙은 생물학적제제 실패 여부, 기존 치료 실패 여부, 생물학적제제 이전 사용 유무와 상관없이 모든 하위집단에 걸쳐 유효성을 보였으며, 혈청 구셀쿠맙 농도가 높을수록 유효성이 큰 경향이 나타났다.
- 안전성 분석결과, 두 3상시험 모두에서 구셀쿠맙은 우수한 내약성을 보였으며 위약과 비교하여 유의미한 안전성 우려는 관찰되지 않았다. 또한 전반적으로 구셀쿠맙에 대한 항약물항체 발생률은 매우 낮았으며 ADA 발생 여부가 PK, 유효성, 안전성에 미치는 영향은 없었다.

2) 중등증에서 중증의 성인 활성 궤양성 대장염의 치료

(CNTO1959UCO3001) 중등도에서 중증 성인 활성 궤양성 대장염 환자에서 구셀쿠맙 효능 및 안전성을 평가하기 위한 2b/3상, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 병행군, 다기관 임상시험(QUASAR)

Figure 1: Overview of the CNTO1959UCO3001 Phase 2b/3 Study Design



① 3상 유도연구 2(IS-2)

- 시험목적
  - (1차) 유도요법으로 구셀쿠맙 유효성 및 안전성 평가
  - (2차) 구셀쿠맙이 HRQoL 및 보건 경제학 결과에 미치는 영향 평가 및 구셀쿠맙의 PK, 면역원성, PD 평가
- 대상질환 및 시험대상자 수
  - 최소 3개월 기간의 중등증 내지 중증 활동성 궤양성 대장염으로 진단받은 18세 이상 대상자
  - 주요 선정기준

    1) 임상적 활성 궤양성 대장염
    - 베이스라인 modified Mayo 점수가 4~9점(4점은 전체 대상자의 5% 이하로 제한)
    - 베이스라인 Mayo 직장 출혈 점수가 1점 이상

- 스크리닝 시 내시경 하위 점수가 ≥2점 이상

2) 기존요법(경구 코르티코스테로이드, 6-MP, AZA, 코르티코스테로이드) 또는 ADT(TNF 저해제 또는 베돌리주맙, 토파시티닙)에 부적당한 반응 또는 내약성이 없는 경우

- 주요 제외 기준
  - 최근 궤양성 대장염 치료를 위해 입원한 경우 또는 베이스라인에서 12주 이내 대장절제술이 필요하다고 판단되는 경우
  - 다음 중 4가지 이상을 포함하는 증상이 있는 경우(하루 6회 이상 혈변을 동반한 설사, 국소적 중증 또는 반발성 복부 압통, 38도 이상의 지속적 열, 분당 100회 초과 빈맥, 8.5g/dL 미만의 헤모글로빈 수치의 빈혈),
  - 직장에만 국한되거나 대장에서 20cm 미만으로 제한된 궤양성 대장염
  - 인공항문 존재 또는 누공 존재
- 시험대상자 수
  - 계획 : 560명
  - 무작위 배정 : 736명(구셀쿠맙 200mg IV 421명, 위약 280명)

• 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)
- 각 시험의 대상자는 3:2 비율로 무작위배정되어 각각 구셀쿠맙의 유도요법과 위약을 투여받았다.
- 시험약물 및 투여 방법
  - 대상약물: 구셀쿠맙: 제0, 4, 8주에 200 mg IV Q4W
  - 위약: 제0, 4, 8주에 위약 IV Q4W

• 평가변수
- 1차 유효성 평가변수
  - 12주의 임상적 관해
- 주요 2차 유효성 평가변수
  - 12주차에 증상 완화
  - 12주차에 내시경적 개선
  - 12주차 임상 반응
  - 4주차 증상 완화
  - 12주차 IBDQ 관해
  - 12주차 조직 내시경 점막 개선
  - 12주차 피로 반응
  - 2주차 증상 완화
  - 12주차 내시경적 정상화

• 유효성 분석 대상자군 : FAS
- 무작위 배정된 대상자 중 최소 1번 이상 투약받은 대상자(n=701)

• 통계분석
- 일차 및 주요 2차 평가변수 분석
  - 유효성 평가변수에 대해 ADT-실패 상태(예 또는 아니요) 및 베이스라인 시 코르티코스테로이드 사용(예 또는 아니요)에 따라 층화된 CMH 카이 제곱 검정을 사용하여 구셀쿠맙군과 위약군을

비교했다. 달리 명시되지 않는 한, Mayo 내시경 하위점수를 포함한 모든 평가변수의 분석은 최종 보고된 내시경 하위점수를 기준으로 했다.

• 주요 이차 평가변수는 일차 평가변수에 대한 검정 후 양측 0.05 유의 수준에서 순차적으로 검정되었다. 그러나 한 평가변수가 유의하지 않은 경우 계층 내 모든 후속 검정은 유의하지 않은 것으로 간주되었으며 해당 검정과 관련된 p-값은 명목적인 것으로 간주되었다.

*결측치 처리 및 병발 사건 처리에 대해 명시하였음.

• 결과

- 인구학적 특성

• 인구학적 특성, 베이스라인 궤양성 대장염 특성 및 병력은 투여군 간에 균형을 이뤘다.

- 대다수의 시험대상자가 백인(72.5%) 및 남성(56.9%)이었다. 연령 중앙값은 39.0세였고 체중 중앙값은 70.60 kg이었다. 크론병 지속기간의 중앙값은 4.92년이었다. 평균 유병기간은 7.52년(중앙값: 5.31년)이고 베이스라인 평균 수정 Mayo 점수는 6.9점으로 대부분의 대상자가 Mayo 점수 7~9점(64.5%) 또는 Mayo 내시경 하위점수 3점(67.9%)로 중증 활동성 궤양성 대장염 환자였다.
- 베이스라인의 CRP 농도 중앙값(4.2 mg/L)은 >3 mg/L, 대변 칼프로텍틴 농도 중앙값(1,641 mg/kg)은 >250 mg/kg로 CRP(>3 mg/L)를 보인 시험대상자의 비율은 58.8%였고 상승된 대변 칼프로텍틴(>250 mg/kg)을 보인 시험대상자의 비율은 89.6%였다.
- 베이스라인에서 87.3% 대상자가 1개 이상의 병용약물을 투여하고 있었으며, 이 중 302명(43.1%)는 경구용 코르티코스테로이드, 146명(20.8%)는 면역조절제, 508명(72.5%)는 경구 아미노살리실산염을 투여받았다.
- 전체 참가자의 49.1%는 ADT 실패(즉, 항TNFα, 베돌리주맙 또는 토파시티닙) 병력이 있었고, ADT 실패 경험이 있는 참가자 중 87.5%는 최소 한 번 이상 항-TNFα 치료에 실패했으며, 절반에 가까운 참가자(47.4%)는 두 번 이상의 ADT 치료에 실패했습니다. 또한 93.2%에 해당하는 653명의 대상자가 기존치료에 대해 불응성 또는 부적절한 반응을 보였다.

- 유효성 결과

① 1차 평가변수: 구셀쿠맙 유도 치료(22.6%)는 위약(7.9%)에 비해 12주차에 임상적 관해 에 도달한 참가자의 비율이 더 유의하게 높았다(p<0.001).

- ICE 전략을 고려한 9명의 대상자(1.3%)에서 12주에 수정된 Mayo 점수 결측이 있었으며, 결측치 처리 및 COVID-19으로 검증할 수 없는 대상자(구셀쿠맙 200 mg IV 그룹에서 10명[2.4%]의 참가자와 위약 IV 그룹에서 8명[2.9%]의 참가자)를 제외한 분석 결과에서도 구셀쿠맙 군이 위약 대비 통계적으로 유의하게 더 유효성을 보였다.
- 구셀쿠맙 200 mg 정맥주사가 12주차에 임상적 관해 유도에 미치는 효과는 하위그룹(ADT 실패자 및 ADT 비실패자 포함)에서 전반적으로 일관되게 유의하였다.

② 주요 2차 평가변수 : 위약에 비해 구셀쿠맙 유도 치료는 2주차에 증상 완화(p=0.210)와 12주의 내시경적 정상화(검정 절차상 유의하지않음) 제외한 모든 주요 2차 평가변수를 달성한 참가자 비율이 유의하게 더 높았습니다(p<0.001).

- 구셀쿠맙 200mg 정맥주사 그룹은 위약 정맥주사 그룹(9.3%)과 비슷한 비율의 참가자가 2주차에 증상 완화에 도달했습니다(12.1%). 이 분석은 통계적으로 유의하지 않았으므로 (사전 지정된 테스트 절차에 따라 p=0.210), 계층 구조의 후속 테스트(12주의 내시경적 정상화)는 유의하지 않은 것으

로 간주되었습니다.

		위약	구셀쿠맙 200 mg IV
일차 평가변수	분석대상자 수	280	421
	12주 임상 관해 달성 대상자 비율(n(%))	22 (7.9%)	95 (22.6%)‡
	제12주의 증상 완화 대상자 비율(n(%))	58 (20.7%)	210 (49.9%)‡
	제12주의 내시경적 개선 달성 대상자 비율(n(%))	31 (11.1%)	113 (26.8%)‡
주요 이차 평가변수	제12주의 임상 반응 달성 대상자 비율(n(%))	78 (27.9%)	259 (61.5%)‡
	제12주차 조직 내시경 점막 개선 달성 대상자 비율(n(%))	21 (7.5%)	99 (23.5%)‡
	제12주차 IBDQ 관해 달성 대상자 비율(n(%))	83 (29.6%)	216(51.3%)
	제4주차 증상 완화 대상자 비율(n(%))	36 (12.9%)	95 (22.6%)‡
	제12주에 피로 반응 달성 대상자 비율(n(%))	60 (21.4%)	173 (41.1%)‡
	제2주차 증상 완화 달성 대상자 비율(n(%))	26 (9.3%)	51 (12.1%)
	제12주의 내시경적 정상화 달성 대상자 비율(n(%))	14 (5.0%)	63 (15.0%)‡

‡검정 절차에 근거한 유의미한 p-값(위약 대비)

③ 기타 임상 평가지표

- 위약대비 구셀쿠맙 200mg IV 유도요법은 임상적 결과 척도, 염증 생체표지자, HRQoL과 관련된 주요 이차 평가변수에 의해서 입증되었다.

- 시간 경과에 따른 증상 개선

· 증상 개선과 메이요 대변 빈도 하위 점수 및 직장 출혈 하위 점수의 감소는 위약 대비 구셀쿠맙 200mg 정맥주사 첫 투여 후 빠르면 2주 후에 관찰되어, 12주까지 시간이 지남에 따라 증가하였다.

- 내시경 및 조직학적 개선

· 구셀쿠맙 200mg 정맥 투여 그룹은 위약 정맥 투여 그룹에 비해 1-12주차에 조직학적 치유, 조직학적 관해, 조직학적 내시경 점막 치유(대체 정의), 심부 조직학적 내시경 점막 치유에 도달한 비율이 더 높았다.

Table 5: Number of Participants Who Achieved Other Endoscopic and Histologic Efficacy Endpoints (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Induction Study 2; Full Analysis Set)

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV
Full Analysis Set	280	421
Histologic healing (ie, Geboes score ≤3.1) at Week I-12	60 (21.4%)	189 (44.9%)‡
Histologic healing at Week I-12 among participants without histologic healing at baseline	42/241 (17.4%)	159/363 (43.8%)‡
Histologic remission (ie, Geboes score ≤2B.0) at Week I-12	52 (18.6%)	168 (39.9%)‡
Histologic-endoscopic mucosal healing (alternative definition, ie, histologic remission and endoscopic healing) at Week I-12	20 (7.1%)	93 (22.1%)‡
Deep histologic-endoscopic mucosal healing (improvement; ie, histologic remission and endoscopic normalization) at Week I-12	11 (3.9%)	57 (13.5%)‡

‡p<0.001; †p<0.01; *p<0.05. **All p-values are nominal** and were based on the Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test.

- 염증 생체표지자

· 첫 평가 시점인 4주차부터 12주차 방문까지 계속하여, 구셀쿠맙 200mg 정맥주사 그룹은 위약 정맥주사 그룹에 비해 CRP 및 분변 칼프로텍틴 수치의 베이스라인 대비 중간값 감소가 더 컸다.

· 베이스라인에서 높은 염증 생체표지자 수치를 보인 대상자에서, 구셀쿠맙은 위약 대비 더 높은 비율로 12주차에 CRP <3mg/L 및 분변 칼프로텍틴<250μg/g 달성시켰다.

- 건강 관련 삶의 질

· 개별 장 증상, 배변 절박, 복통, PGIC 및 PGIS 평가를 기반으로 한 환자의 전반적인 질병 중증도 평가에서

위약 대비 구셀쿠맙 군에서 개선된 효과가 확인되었으며, PROMIS-29 점수에서도 위약 대비 구셀쿠맙 유도 요법에서 PCS, MCS, 7개 영역(즉, 우울, 불안, 신체 기능, 통증 방해, 피로, 수면 장애, 사회적 역할 및 활동 참여 능력), 통증 강도(PROMIS-29로 평가한 결과) 모두에서 임상적으로 의미 있는 개선 효과를 보였다.

· 12주차에 구셀쿠맙 200mg IV 유도요법은 위약대비 PROMIS 피로반응(PROMIS-Fatigue SF7a T) 점수가 베이스라인 대비 더 크게 개선되었으며, 2점과 16점 미만의 변화 범위에서 위약대비 개선 차이를 보였다.

· 불안/우울 및 통증/불편 차원과 건강 상태 VAS인 EQ-5D 및 E-VAS에서 베이스라인 대비 개선을 보였다.

- 보건 경제학 영향

· 12주차까지 구셀쿠맙 200mg IV 유도요법은 위약 대비 궤양성 대장염 질환 관련 응급실 방문, 입원, 수술을 받은 대상자의 비율을 감소시켰다.

④ 하위집단 분석

- ADT 실패 병력에 따른 하위 집단 분석

· 구셀쿠맙 투여군에서 단기 및 장기 평가변수를 달성한 대상자의 비율은 ADT 실패 상태와 무관하게 위약 투여군에 비해 더 높았다.

⑤ 유효성과 약동학

- 12주에 주요 유효성 평가변수(임상적 반응, 임상적 관해, 증상 개선, 내시경적 개선, 조직학적-내시경적 점막 치유 및 내시경적 정상화)를 달성한 대상자의 비율은 구셀쿠맙 농도에 따라 증가하는 용량-반응 관계가 관찰되었으나, 12주차의 베이스라인 대비 CRP 또는 분변 칼프로텍틴 개선에 대해서는 용량-반응 관계가 관찰되지 않았다.
- $T_{1/2}$이 더 짧은(CL이 더 빠른) 대상자 대비 구셀쿠맙에 더 큰 유익성을 나타냈으며, CL 또는 $T_{1/2}$를 고려 시 용량-반응 관계가 관찰되지 않았다.
- 12주에 임상반응을 보이지 않은 대상자의 혈청 구셀쿠맙 농도 중앙값은 7.5㎍/㎖이고, 임상 반응을 보인 대상자는 10.5㎍/㎖로 임상 반응을 보이지 않는 대상자에서 혈청 농도 값이 시간이 지남에 따라 더 낮았다. 구설쿠맙 200mg IV 유도요법의 12주 혈청 구셀쿠맙 최저 농도의 중앙값은 9.4㎍/㎖였다.

⑥ 유효성과 면역원성

- 구셀쿠맙 200 mg IV군 409명 중 유도-제12주까지 구셀쿠맙에 대한 항체 발생률은 1.5%(6/409명)으로 낮았으며, 구셀쿠맙에 대한 중화항체가 발생한 대상자는 없었다.

- 안전성 결과

• 안전성 분석 대상: FAS

- 무작위 배정된 대상자 중 최소 1번 이상 투약받은 대상자(n=702)

• 약물의 노출도

- 총 421명의 대상자가 모두 최소 1회 이상 구셀쿠맙 200mg IV에 노출되었으며, 누적 용량의 중앙값은 600mg이었다. 구셀쿠맙 IV 3회 투약한 대상자는 95.0%인 400명이고, 1회 투약은 2.9%(12명), 2회 투약은 2.1%(9명)이었다.
- 12주차 임상 비반응자 분석에는 베이스라인 수정된 Mayo 점수가 5~9점인 290명의 대상자가 12주

차와 24주차 사이에 구셀쿠맙으로 투약받았으며, 165명은 위약군에서 구셀쿠맙군으로 총 600mg IV 용량을 투약받았고, 구셀쿠맙 200mg IV에 비반응한 125명은 구셀쿠맙 200mg SC 투여를 받았다. 총 611명이 1회 이상의 구셀쿠맙 IV 투여를 받았고 이중 586명은 수정된 Mayo 점수가 5~9점에 해당하였다.

• **이상사례(AE)**: 구셀쿠맙 200mg IV 유도요법은 12주간 위약 대비 우수한 내약성을 보였으며, 안전성 프로파일도 위약과 유사하였다.

- 12주차까지 1건 이상의 TEAE를 경험한 대상자 비율은 구셀쿠맙 군에서 49.4%, 위약군에서 49.3%로 유사하였으며, 가장 흔하게 보고된 부작용은 감염 및 위장관 장애 SOC 이며 PT로는 COVID-19와 궤양성 대장염이였다. 보고된 이상사례의 93%는 경증 또는 중등도의 이상사례였다.
- 12주 투여기간 동안 위약군에서 2명, 구셀쿠맙군에서 1명으로 총 3건의 사망사례가 보고되었으며 구셀쿠맙 투여군에서 발생한 사망은 당뇨병, 고지혈증, 35년 흡연력, 관상동맥 질환 가족력 등 여러 심혈관 위험 요인이 있는 폐경 후 여성 대상자에게서 6일째에 치명적인 급성 심근경색 보고되었으며, 위약군의 경우 25일차 자연사 1건 및 74일차 심장마비가 보고되었다.
- 1개 이상의 이상반응으로 인해 투약 중단으로 이어진 비율과 1건 이상의 SAE를 경험한 비율은 위약군에서 구셀쿠맙 투약군 보다 높게 관찰되었으며, 감염 및 중대한 감염 발생률은 위약과 구셀쿠맙 군에서 유사하였다.

- 약동학 결과

• 구셀쿠맙 200mg IV 투여 후 12주차에 최저 혈청 농도의 중앙값은 9.4 μg/mL였다.

• 임상적 관해, 증상 개선 등의 유효성과 용량-반응 경향성이 관찰되었다.

- 면역원성 결과

• 구셀쿠맙에 대한 항약물항체 발생률은 낮았으며, ADA가 구셀쿠맙의 PK, 유효성 또는 안전성(주입 후 1시간 이내의 AE 또는 주사부위 반응)에 미치는 영향은 없었다.

- ADA 양성 대상자에서 중화항체 양성반응을 보인 대상자는 아무도 없었다.

- 약력학 결과

• 구셀쿠맙 유도 치료는 IL-23 경로를 억제하였다.

- 구셀쿠맙 유도 치료는 IL-23 의존성 약력학 생체표지자인 IL-22, IL-17A 및 IFN-γ 혈청 단백질 수치를 위약에 비해 4주에 크게 감소시켰고 12주까지 계속 감소시켰다.

② **3상 유지연구 (MS(Maintenance))**

• 시험목적

- (1차) 유지으로 구셀쿠맙 유효성 및 안전성 평가
- (2차) 구셀쿠맙이 HRQoL 및 보건 경제학 결과에 미치는 영향 평가 및 구셀쿠맙의 PK, 면역원성, PD 평가

• 대상질환 및 시험대상자 수

- IS-1 또는 IS-2에서 12주차 또는 24주차에 임상적 반응을 보인 대상자
- 주요 선정기준: 최소 3개월 기간의 중등증 내지 중증 활동성 궤양성 대장염으로 진단받은 18세 이상 대상자

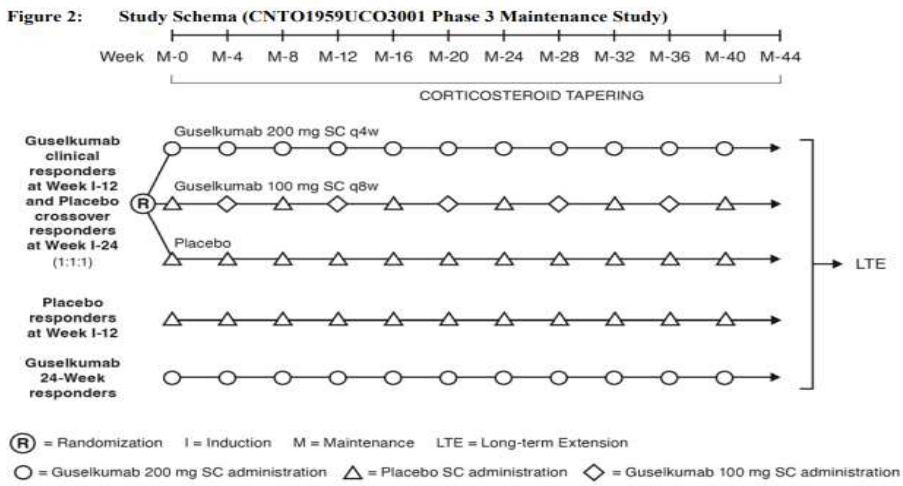
1) 임상적 활성 크론병

- 베이스라인 modified Mayo 점수가 4~9점(4점은 전체 대상자의 5% 이하로 제한)
- 베이스라인 Mayo 직장 출혈 점수가 1점 이상
- 스크리닝 시 내시경 하위 점수가 ≥2점 이상

2) 기존요법(경구 코르티코스테로이드, 6-MP, AZA, 코르티코스테로이드) 또는 ADT(TNF 저해제 또는 베돌리주맙, 토파시티닙)에 부적당한 반응 또는 내약성이 없는 경우

- 주요 제외 기준
  - 최근 궤양성 대장염 치료를 위해 입원한 경우 또는 베이스라인에서 12주 이내 대장절제술이 필요하다고 판단되는 경우
  - 다음 중 4가지 이상을 포함하는 증상이 있는 경우(하루 6회 이상 혈변을 동반한 설사, 국소적 중증 또는 반발성 복부 압통, 38도 이상의 지속적 열, 분당 100회 초과 빈맥, 8.5g/dL 미만의 헤모글로빈 수치의 빈혈),
  - 직장에만 국한되거나 대장에서 20cm 미만으로 제한된 궤양성 대장염
  - 인공항문 존재 또는 누공 존재
- 시험대상자 수
  - 계획 : 484명
  - 무작위 배정 : 805명
    - 무작위 전체 분석대상자(1차 분석 집단): 568명(구셀쿠맙 200mg SC 190명, 구셀쿠맙 400mg SC 188명, 위약 190명)
    - 비무작위 전체 분석대상자: 237명(위약 IV 유도 반응자(위약 SC 투여) 114명, 유도 24주 반응자(유지 200mg SC Q4W 투여) 123명

• 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)



- 각 시험의 대상자는 1:1:1 비율로 무작위배정되어 각각 구셀쿠맙의 유지요법과 위약을 투여받았다.
- 시험약물 및 투여 방법
  - 대상약물:구셀쿠맙
    ① 200mg SC Q4W
    ② 100mg SC Q8W
  - 위약 SC

• 평가변수

- 1차 유효성 평가변수
  • 44의 임상적 관해
- 주요 2차 유효성 평가변수
  • 44차에 증상 완화
  • 44차에 내시경적 개선
  • 44주차에 코르티코스테로이드 복용없이(최소 8주동안 코르티코스테로이드 치료가 필요 없는) 임상적 관해 상태
  • 44주차 임상 반응
  • 44주차 조직학적 내시경 점막 개선
  • 44주차 IBDQ 관해
  • 44주차 피로 반응
  • 유지요법 베이스라인에 임상적 관해를 도달한 대상자 중 44주차에 임상적 관해 유지 달성 비율
  • 44주차 내시경적 정상화

• 유효성 분석 대상자군 : FAS

- 무작위 배정된 대상자 중 최소 1번 이상 투약받은 수정 Mayo 점수가 5~9점인 대상자(n=568)

• 통계분석

- 일차 및 주요 2차 평가변수 분석
  • 1차 및 주요 2차 평가변수에 대해 최종 내시경 검사 점수(예/아니오)와 유도 치료를 기준으로 유지 요법 베이스라인 상의 임상적 관해 상태에 따라 층화된 CMH 카이 제곱 검정을 사용하여 구셀쿠맙군과 위약군을 비교했다. 조정된 치료 차이와 관련 95% CI는 CMH 체중을 기준으로 추정했다.
  • 1차 및 주요 이차 평가변수는 전체 1형 오류율을 0.05 수준에서 통제하기 위해 다중 테스트 절차를 거쳤다.

• **결과**

- **인구학적 특성**
  • 인구학적 특성, 베이스라인 궤양성 대장염 특성 및 병력은 투여군 간에 균형을 이뤘다.
  - 대다수의 시험대상자가 백인(73.2%) 및 남성(54.8%)이었다. 연령 중앙값은 39.0세였고 체중 중앙값은 70.00 kg이었다. 궤양성 대장염 지속기간의 중앙값은 5.39년이었다. 광범위한 궤양성 대장염 질병이 있는 참가자는 전체 45.2%이며, 위약군 50.0%, 구셀쿠맙 200mg SC Q4W 43.7%, 100mg SC Q8W 42.0%로 위약군에서 조금 더 높았다. 베이스라인 평균 수정 Mayo 점수는 6.9점으로 대부분의 대상자가 Mayo 점수 7~9점(63.9%) 또는 Mayo 내시경 하위점수 3점(66.4%)로 중증 활동성 궤양성 대장염 환자였다.
  - 베이스라인의 CRP 농도 중앙값은 3.9mg/L로 CRP >3 mg/L인 대상자는 57.8%였으며, 대변 칼프로텍틴 농도 중앙값이 1,605.0 mg/kg로 상승된 분변 칼프로텍틴(>250 mg/kg)을 보인 대상자가 87.9%에 해당하였다.
  - 베이스라인에서 87.7% 대상자가 1개 이상의 병용약물을 투여하고 있었으며, 이 중 227명(40.0%)는 경구용 코르티코스테로이드, 126명(22.2%)는 면역조절제, 438명(77.1%)는 경구 아미노살리실

산염을 투여받았다.

- 전체 참가자의 42.3%는 ADT 실패(즉, 항TNFα, 베돌리주맙 또는 토파시티닙) 병력이 있었고, ADT 실패 경험이 있는 참가자 중 87.9%는 최소 한 번 이상 항-TNFα 치료에 실패했으며, 49.2%는 베돌리주맙에 불응성이었다. 또한 93.8%에 해당하는 533명의 대상자가 기존치료에 대해 불응성 또는 부적절한 반응을 보였다.

- 유효성 결과

① 1차 평가변수: 구셀쿠맙 유지요법(구셀쿠맙 200mg 군 50.0%, 구셀쿠맙 100mg 군 45.2%)은 위약군(18.9%)에 비해 현저히 높은 비율로 44주의 임상적 관해를 달성하였다($p<0.001$)

- 44주에 임상적 관해를 달성한 대상자의 98.6%는 44주 이전 최소 8주동안 경구용 코르티코스테로이드를 투여받지 않았다.
- 구셀쿠맙 100 mg SC Q8W군(18.6%), 200mg SC Q4W군(23.2%)와 비교 시 위약군(48.9%)에서 44주 이전에 ICE를 경험한 대상자가 많았으며 ICE를 경험한 대상자는 모두 임상적 관해를 달성하지 못한 것으로 간주되었다. 가장 흔한 ICE는 임상적 반응 상실(구셀쿠맙 200mg군 15.8%, 100mg군 10.1%, 위약군 36.3%)로 인한 용량 조절이었다.

② 주요 2차 평가변수 : 구셀쿠맙 SC 유지요법은 위약과 비교하여 모든 주요 2차 평가변수에서 통계적으로 유의미한 유효성을 입증하였다.

	위약	구셀쿠맙	
		100 mg SC Q8W	200 mg SC Q4W
분석대상자 수	190	188	190
44주차 증상 완화 달성 대상자 비율(n(%))	71(37.4%)	132 (70.2%)	131 (68.9%)
44주의 내시경적 개선 대상자 비율(n(%))	36 (18.9%)	93 (49.5%)	98 (51.6%)
44주차에 코르티코스테로이드 복용 없이 임상적 관해 달성 대상자 비율(n(%))	35 (18.4%)	85 (45.2%)	93 (48.9%)
44주의 임상 반응 달성 대상자 비율(n(%))	82 (43.2%)	146 (77.7%)	142 (74.7%)
44주차 조직 내시경 점막 개선 달성 대상자 비율(n(%))	32 (16.8%)	82 (43.6%)	91 (47.9%)
44주차 IBDQ 관해 달성 대상자 비율(n(%))	71 (37.4%)	121 (64.4%)	122 (64.2%)
44주차 피로 반응 대상자 비율(n(%))	56 (29.5%)	95 (50.5%)	82 (43.2%)
유지요법 베이스라인에 임상적 관해를 도달한 대상자 중 44주차 임상적 관해 유지 대상자 비율(n(%))	20/59 (33.9%)	40/66 (60.6%)	50/69 (72.5%)
44주의 내시경적 정상화 달성 대상자 비율(n(%))	29 (15.3%)	65 (34.6%)	64 (33.7%)

③ 기타 임상 평가지표

- 위약대비 구셀쿠맙 SC 유지요법은 44주차에 궤양성 대장염 징후 및 증상이 지속적으로 개선되었다.

- 시간 경과에 따른 증상 개선

· 증상 개선에 도달한 대상자 비율은 위약군과 구셀쿠맙 투여군 간에서 16주부터 차이가 관찰되어 구셀쿠맙 투여군에서는 44주까지 유지된 반면, 위약 그룹에서는 그 비율이 감소했다.

· 유지요법 베이스라인에서 관찰된 Mayo 점수 및 하위점수의 개선은 구셀쿠맙 유지요법 투여군에서는 기간 내내 지속되는데 반해 위약군에서는 감소하였다.

- 내시경 및 조직학적 개선

· 구셀쿠맙 유지요법은 내시경적, 조직학적 및 조직학적-내시경적 점막 결과를 포함한 평가변수에서 44주차에 위약대비 효과적이었다.

- 코르티코스테로이드 사용

· 44주차 유지요법의 베이스라인 대비 일일 코르티코스테로이드 용량의 평균 감소는 구셀쿠맙 투여군에서 위약군 대비 유의하게 컸으며, 44주차에 경구용 코르티코스테로이드를 복용하지 않는 대상자의 비율이 위약대비 구셀쿠맙 군에서 더 높았다.

· 구셀쿠맙 유지요법 투여군에서 44주차의 4주 또는 12주 전에 경구 코르티코스테로이드를 단약한 비율이 위약군에 비해 유의미하게 더 높았으며, 8주이상 경구 코르티코스테로이드 복용 없이 44주차에 임상적 관해를 달성한 비율도 구셀쿠맙 투여군에서 더 높았다.

- 염증 생체표지자

· 44주까지 구셀쿠맙 유지요법 투여군에서 모두 유지요법 베이스라인의 염증 생체표지자인 CRP와 분변 칼프로텍틴의 감소를 유지하였으나, 위약군에서는 염증 수치가 다시 증가하여 20주차부터 구셀쿠맙 투여군과의 차이가 관찰되었다.

· 위약군에 비해 구셀쿠맙 투여군에서 더 높은 비율의 시험대상자가 44주차에 정상화된 CRP 농도(≤ 3mg/L) 및 분변 칼프로텍틴 농도(≤250mg/kg)를 보였다.

- 건강 관련 삶의 질

· 위약 대비 구셀쿠맙 치료군은 PROMIS-29로 평가한 신체 및 정신 건강, 배변 긴급성, 복통을 포함한 추가적인 궤양성 대장염 관련 증상 및 구셀쿠맙 유도 후 HRQoL 측정에서 개선이 관찰되었으며, M-28주 및 M-44주차에 더 잘 유지되었다.

· 일차 및 주요 2차 평가변수과 일관되게, 위약군에 비해 구셀쿠맙 유지요법 투여군에서 더 높은 비율의 대상자가 44주에 임상적으로 의미있는 PRO 개선을 지속하였다.

- 보건 경제학 영향

· 업무 생산성 및 활동 장애 설문지-일반 건강(WPAI-GH)으로 측정한 유지요법 베이스라인에서 관찰된 업무 생산성과 일상 활동 장애의 개선은 위약 그룹에 비해 구셀쿠맙 유지요법 투여군에서 더 잘 지속되었다.

④ 하위집단 분석

- ADT 실패 병력에 따른 하위 집단 분석

· 구셀쿠맙 투여군에서 단기 및 장기 평가변수를 달성한 대상자의 비율은 ADT 실패 상태와 무관하게 위약 투여군에 비해 더 높았다.

· ADT 실패군에서 주요 평가변수를 달성한 시험 대상자 수는 더 작았으나, 위약과 비교한 치료 효과는 ADT 실패 하위모집단에서 ADT 미경험 및 ADT 비실패 하위집단 보다 더 높았다.

· 모든 투여군에 걸쳐, 주요 평가변수를 충족한 시험대상자의 비율은 ADT 실패 하위모집단에 비해 ADT 미경험 및 ADT 비실패 하위 모집단에서 더 높았다.

- 염증 생체표지자 상태에 따른 하위 집단 분석

· 44주의 주요 평가변수 달성 대상자 비율은 유지요법의 베이스라인의 CRP >3mg/L 또는 분변 칼프로텍

틴 >250mg/kg 인 경우 정상 CRP 또는 분변 칼프로텍틴 농도의 대상자보다 낮았다.

· 유지요법 베이스라인에 CRP >3mg/L 또는 분변 칼프로텍틴 >250mg/kg인 대상자에서 44주에 피로반응을 제외한 주요 평가변수를 충족한 대상자 비율은 구셀쿠맙 100mg SC Q8W군 보다 구셀쿠맙 200mg SC Q4W 투여군에서 더 높았다.

- 구셀쿠맙 유도 24주 반응 그룹에서의 하위 분석

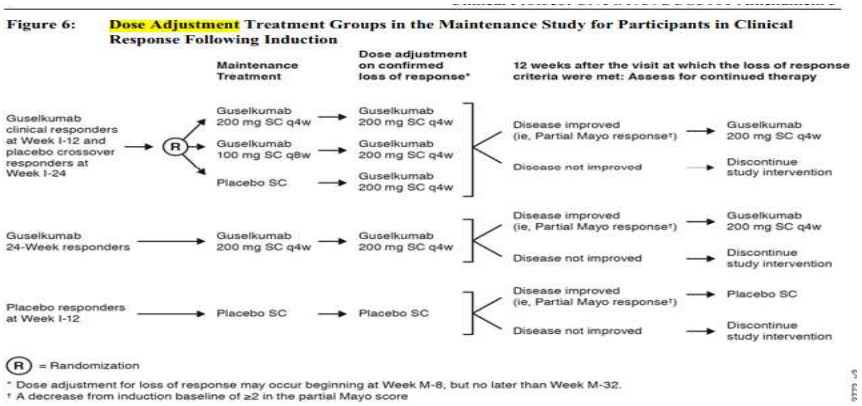
· 구셀쿠맙 IV 유도요법에서 12주에 임상적 반응을 달성하지 못한 집단(구셀쿠맙 유도 24주 반응자)에서 유지 연구에서 구셀쿠맙 200mg SC Q4W를 투여한 123명의 구셀쿠맙 유도 24주 반응자 중 83명(67.5%)이 44주차에 임상 반응을 유지했으며, 37명(30.1%)이 44주차에 임상 관해에 도달했다. 구셀쿠맙 유도 24주 반응자 중 유지요법 베이스라인에서 증상 관해에 도달한 비율(58.5% (72/123명])은 44주까지 56.9%(70/123명)으로 유지되었다.

· 일차 분석대상인 유도 12주 반응자 대비 유도 24주 반응자에서 유효성 비율이 낮게 관찰되었다.

- 용량 조정 대상자에서의 하위 분석

· 구셀쿠맙 유지요법에 무작위배정된 대상자(일차 분석대상군) 중 임상적 반응 소실(수정 Mayo 점수 기반, 내시경적 평가) 기준 충족 시 구셀쿠맙 200mg SC Q4W 용법으로 단일 눈가림 용량 조정이 허용되었으며 용량 조정은 8주에서 32주 사이에만 가능하며, 용량 조정 대상자는 12주 후에 유효성 평가를 받았다.

· 임상적 반응 소실이 확인된 경우 구셀쿠맙 100mg SC Q8W 군에 비해 구셀쿠맙 200mg Q4W 투여는 더 높은 비율로 유효성 평가변수를 달성하였다.



· 구셀쿠맙 100 mg SC Q8W → 구셀쿠맙 200 mg SC Q4W 용량 조정

- 구셀쿠맙 100mg SC Q8W 군의 19명은 구셀쿠맙 200mg SC Q4W로 용량을 조정했다. 용량 조정 후 증상 반응 및 증상 관해를 보인 대상자 수가 조정 4주후부터 증가하여 12주 후에 11명(57.9%)가 증상 반응을 보였고, 5명(26.3%)가 증상 관해를 보였다. 또한 용량 조정 대상자에서의 구셀쿠맙 최저 농도의 중앙값이 용량 조정 전 0.73 μg/mL에서 6.51 μg/mL로 증가하였다.

· 구셀쿠맙 200 mg SC Q4W → 구셀쿠맙 200 mg SC Q4W 용량 조정

- 구셀쿠맙 200 mg SC Q4W에 무작위배정되고 반응 소실 기준을 충족한 대상자 30명은 거짓 용량 조정(구셀쿠맙 200 mg SC Q4W → 구셀쿠맙 200 mg SC Q4W)을 받았다. 거짓 용량 조정 12주 후 22명(73.3%)의 대상자가 증상 반응을 보였고, 12명(40.0%)의 대상자가 증상 관해를 보였다.

· 치료 일시 중지 후 구셀쿠맙을 재개한 대상자: **위약 SC → 구셀쿠맙 200 mg SC Q4W**

- 위약에 무작위배정되고 반응 소실 기준을 충족한 대상자 69명 중 구셀쿠맙 200 mg SC Q4W로 용량을 조정한 후 4주에 증상 반응 및 증상 관해를 보인 대상자 수가 증가했으며, 구셀쿠맙 재개 후

12주에 증상 반응을 보인 대상자 62명(89.9%) 및 증상 관해를 보인 대상자 44명(63.8%)에서 개선이 지속되었다. 용량 조정 후 12주에 평가한 부분 Mayo 점수의 평균(SD) 변화는 -4.2(2.02)였고, 63명의 참가자(91.3%)가 부분 Mayo 반응(베이스라인 대비 2점 이상 개선)을 보였으며, CRP 농도의 중간값이 -2.25mg/L 로 감소하였다.

⑦ 유효성과 약동학

- 44주차의 1차 및 주요 2차 평가변수(즉, 임상적 완화, 내시경적 치유 및 조직학적-내시경적 점막 치유)를 달성한 대상자의 비율에서 노출-반응 경향이 관찰되었다.
  - 구셀쿠맙 200mg SC Q4W 혈청 구셀쿠맙 농도는 8주에, 100mg SC Q8W는 12주에 정상에 도달하였으며, 44주차의 최저 혈청 농도의 중앙값은 각각 9.65 μg/mL 및 1.10μg/mL였다.
  - 혈청 구셀쿠맙 농도는 ADT에 실패한 참가자가 ADT에 실패하지 않은 참가자에 비해 더 낮은 경향성을 보였으며 구셀쿠맙 유도 24주 반응자는 12주 반응자(IV 유도요법) 대상자에 비해 혈청 농도 중앙값이 낮았다.

⑧ 유효성과 면역원성

- 유지요법 연구에서 면역원성 분석은 총 690명에서 이루어졌으며, 이 중 44주까지 구셀쿠맙에 대한 항체가 양성인 대상자는 10.4%인 72명에 해당하였다. 일차분석대상군 567명 중 52명의 대상자가 구셀쿠맙에 대한 항체 양성을 보였으며, ADA 양성 대상자와 ADA 음성 대상자에서의 유효성은 차이가 나지 않았다.

- 안전성 결과

• 안전성 분석 대상

- 846명은 최소 1회 이상 구셀쿠맙 유지요법에 노출되었으며, 이중 무작위배정된 Mayo 점수가 5~9점인 568명(구셀쿠맙 200mg SC Q4W 190명, 구셀쿠맙 100mg SC Q8W 186명, 위약 192명)을 대상으로 안전성 분석을 수행하였다.

• 약물의 노출도

- 총 376명의 대상자가 모두 최소 1회 이상 구셀쿠맙 SC 유지요법에 노출되었으며, 누적 용량의 중앙값은 100mg SC Q8W군은 500mg이고, 200mg SC Q4W군은 22000mg이었다.

• 이상사례(AE): 44주차까지 구셀쿠맙 200mg SC Q4W 및 구셀쿠맙 100mg SC Q8W 유지 용량 요법의 안전성 결과는 기 승인된 적응증에서 규명된 프로파일과 일치하였으며 새로운 안전성 우려는 확인되지 않았다.

- 평균 관찰 기간은 위약군에서 34주, 구셀쿠맙 100mg SC Q8W 군 40.5주, 구셀쿠맙 200mg SC Q4W 군에서 39.2주로 위약군 대비 구셀쿠맙 투여군에서 더 길었다.
- 구셀쿠맙 유지요법 투여군에서 1가지 이상의 이상사례를 경험한 대상자 비율은 위약군과 비슷하였으며, 가장 흔하게 보고된 이상사례의 SOC는 감염 및 감염(구셀쿠맙 200mg 그룹 31.1%, 100mg 그룹 31.7%, 위약그룹 32.8%)과 위장 장애(200mg 그룹 25.8%, 100mg 그룹 24.7%, 위약 그룹 37.0%)였다. 구셀쿠맙 투여 군에서 가장 흔하게 발생한 이상사례의 PT는 COVID-19(11.2%), 궤양성 대장염(11.2%), 관절통(6.1%)이었으며 위약군 대비 낮은 발생률을 보였다(위약군에서 해당 PT

보고율은 각각 14.1%, 29.7%, 6.8%).

- 1개 이상의 SAE를 경험한 대상자 비율은 구셀쿠맙 투여군(100mg SC Q8W 군 2.7%, 200mg SC Q4W 군 6.3%)낮았으나, 위약군(0.5%) 대비 높았으며, 임상시험의약품 중단으로 이어진 이상사례를 경험한 비율은 위약군 대비 낮았으며 사망사례는 없었다.
- 주사부위 반응은 위약군 대비 구셀쿠맙 투여군에서 더 높았으며, 감염 및 중대한 감염, 임상적으로 의미있는 간 장애 비율은 그룹간 차이가 없었다.

- 약동학 결과

- 구셀쿠맙 200mg SC Q4W 혈청 구셀쿠맙 농도는 8주에, 100mg SC Q8W는 12주에 정상에 도달하였으며, 44주차의 최저 혈청 농도의 중앙값은 각각 9.65 μg/mL 및 1.10μg/mL였다.
- 혈청 구셀쿠맙 농도는 ADT에 실패한 참가자가 ADT에 실패하지 않은 참가자에 비해 더 낮은 경향성을 보였으며 구셀쿠맙 유도 24주 반응자는 12주 반응자(IV 유도요법) 대상자에 비해 혈청 농도 중앙값이 낮았다.

- 면역원성 결과

- 구셀쿠맙에 대한 항약물항체 발생률은 낮았으며, ADA가 구셀쿠맙의 PK, 유효성 또는 안전성(주입 후 1시간 이내의 AE 또는 주사부위 반응)에 미치는 영향은 없었다.

- 약력학 결과

- 구셀쿠맙 유도 치료는 IL-23 경로를 억제하였다.
  - 구셀쿠맙 유도 치료는 IL-23 의존성 약력학 생체표지자인 IL-22, IL-17A 및 IFN-γ 혈청 단백질 수치를 위약에 비해 4주에 크게 감소시켰고 12주까지 계속 감소시켰다.

- QUASAR 임상시험 결론

- 구셀쿠맙은 위약과 비교하여 1차 평가변수인 12주차 임상적 관해를 통계적으로 유의하게 효과를 입증하였다.
- 구셀쿠맙 200mg IV 유도요법은 위약군에 비해 2차 평가변수인 12주차에 증상 개선, 내시경적 개선, 임상반응, 조직학적 내시경적 점막 치유, 피로 반응, 증상 관해 모두에서 통계적으로 유의하게 유효성을 입증하였다. 하지만, 2주차 증상관해 평가변수에서의 위약 대조 통계적 유의성 확보가 실패하였으며 검정 절차에 따라 12주차 내시경 정상화 변수에 대한 유익성 입증 또한 실패로 간주되었다. 2주차에 증상 관해 평가변수의 충족은 되지 않았으나 2주차부터 증상반응 개선이 관찰되었고 4주차부터 위약 대비 유의ㅣ한 증상 관해 달성률이 확인되었다. 구셀쿠맙 IV 유도요법은 ADT 실패 병력이 있는 대상자와 없는 대상자 모두에서 입증되었다.
- 구셀쿠맙 200mg IV 유도요법에 반응한 중등증에서 중증 활동성 궤양성 대장염 성인 대상자에서 구셀쿠맙 SC 유지요법은 100mg SC Q8W와 200mg SC Q4W 두 용량요법 모두에서 일차 평가변수인 44주 임상 관해와 주요 2차 평가변수인 44주의 증상 완화, 내시경적 개선, 코르티코스테로이드 복용 없이 임상적 관해 달성, 임상 반응, 조직 내시경 점막 개선, IBDQ 관해, 피로반응, 임상적 관해 유지, 내시경적 정상화 모두에서 통계적으로 유의한 유효성을 입증하였다.
  - 구셀쿠맙 유지요법은 생물학적제제 실패 여부, 기존 치료 실패 여부, 생물학적제제 이전 사용 유무와 상관없이 모든 하위집단에 걸쳐 유효성을 보였으며, 혈청 구셀쿠맙 농도가 높을수록 유효성이 큰 경향이 나타났다.
  - 구셀쿠맙 12주 IV 유도요법에 반응을 보이지 않은 24주 반응자에서 구셀쿠맙 SC 유지요법의 유

효성이 확인되었으며, 100mg SC Q8W 투여 중 임상 반응 소실을 경험한 대상자에서 200mg SC Q4W 유지요법의 유효성이 확인되었다.

- 안전성 분석결과, 구셀쿠맙 IV 유도요법과 SC 유지요법모두에서 구셀쿠맙은 우수한 내약성을 보였으며 위약과 비교하여 유의미한 안전성 우려는 관찰되지 않았다. 또한 전반적으로 구셀쿠맙에 대한 항약물항체 발생률은 매우 낮았으며 ADA 발생 여부가 PK, 유효성, 안전성에 미치는 영향은 없었다.

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

- 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 결과에 대한 요약 및 결론

1) 중등증에서 중증의 성인 활성 크론병

- 3건의 잘 대조된 핵심 시험(GALAXI 2, GALAXI 3, GRAVITI)으로부터 1년까지 자료를 분석하여, 중등증에서 중증 활동성 크론병 시험대상자의 치료에 있어 위약과 비교해 IV 유도 요법 또는 SC 유도 요법의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 단기적 유효성과 두 가지 구셀쿠맙 유지 치료 용법의 장기적 유효성이 확인되었다.
  - GALAXI 2 및 GALAXI 3에 걸쳐 통합된 구셀쿠맙 200 mg IV 투여군 및 GRAVITI 통합 구셀쿠맙 400 mg SC 투여군을 비교할 때, 12주의 주요 2차 평가변수를 달성한 시험대상자의 절대 비율 및 각 위약 투여군(IV 또는 SC)과 비교한 구셀쿠맙 투여군(200 mg IV 또는 400 mg SC)의 치료 효과는 제12주에 시험에 걸쳐 대체로 유사했으며, GRAVITI의 제12주 공동 일차 및 이차 평가변수 결과에 기반할 때, 중등증 내지 중증 활동성 크론병 시험대상자에서 구셀쿠맙 SC 유도 요법 용량은 IV 유도 요법 용량과 비슷한 결과를 달성했다.
  - 제48주 평가변수의 경우, GRAVITI에서 각 구셀쿠맙 유지 치료 용법에 대해 관찰된 비율은 GALAXI 2 및 GALAXI 3에서 상응하는 용량에 대해 관찰된 범위 내로 3건의 시험에 걸쳐 일관되게 구셀쿠맙에 의한 임상적 관해 및 내시경적 반응의 유효성이 확인되었다.

2) 중등증에서 중증의 성인 활성 궤양성 대장염

- 중등증에서 중증 활동성 궤양성 대장염 시험대상자의 치료에 있어 위약과 비교해 IV 유도요법과 SC 유지요법을 통해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 유효성이 2b/3상 QUASAR 시험을 통해 확인되었

다.

- 2b 시험을 통해 구셀쿠맙 200mg IV 유도요법과 200mg IV 유도요법 모두가 12주차의 일차 및 주요 2차 평가변수를 도달하였으며, 200mg IV에 대해 12주차에 반응을 보이지 않은 대상자에서는 200mg SC 투여 시 24주에 유효성이 관찰되었다. 200mg IV와 400mg IV의 유효성과 안전성은 유사하였으며, PK 결과 용량-반응의 관계가 관찰되지 않음에 따라 유도요법의 용량은 200mg IV Q4W로 선정하였다.
- 구셀쿠맙 유도요법 및 유지요법에 대한 3상 임상시험 결과, 구셀쿠맙 200mg IV 유도요법은 12주에 평가된 모든 평가변수에 대해 위약 대비 통계적으로 유의한 유익성이 입증되었다. 또한 유도요법은 ADT 실패 및 미경험 시험대상자에서도 일관되게 유효성이 입증되었다.
- 구셀쿠맙 유도요법에서 유효성이 입증된 대상자에서 평가된 100mg SC Q8W 및 200mg SC Q4W 유지요법의 경우 44주의 모든 일차 및 주요 이차 평가변수에 대해 두 용량요법 모두 위약 대비 통계적으로 유의한 유익성을 입증하였으며 추가적으로 염증 생체표지자의 감소와 궤양성 대장염징후와 증상 및 PRO에서 임상적으로 의미 있는 개선의 지속을 야기하였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

1) 중등증에서 중증의 성인 활성 크론병

- 구셀쿠맙 200 mg IV 및 400 mg SC 유도 요법 투여 후 구셀쿠맙 SC 유지 요법 200 mg Q4W 또는 100 mg Q8W의 안전성 결과는 승인된 적응증인 판상 건선 및 건선성 관절염에서 잘 규명된 구셀쿠맙의 안전성 프로파일과 일치했다.
  - GALAXI 및 GRAVITI의 위약 대조 유도 요법 기간까지, TEAE, SAE, 시험 중재 중단을 초래한 AE, 감염, 중대한 감염을 경험한 시험대상자의 비율은 구셀쿠맙 투여군 및 각 IV 및 SC 위약 투여군 간에 대체로 유사했다. TEAE를 보고한 시험대상자 중 대다수가 최대 강도 경증 또는 중등증의 TEAE를 경험했으며 시험 중재 중단을 초래한 경우가 거의 없었다.
  - GALAXI 시험에서 약 1년의 보고기간 동안 사망이 보고되지 않았으며, GRAVITI에서 약 1년까지 보고 기간 동안, 구셀쿠맙 투여 시험대상자에서 총상에 기인한 1건의 사망이 보고되었다.
  - SAE를 경험한 시험대상자의 비율 및 투약 중단을 초래한 이상사례 비율은 위약군에 비해 구셀쿠맙 투여군에 걸쳐 낮았으며, 대부분의 단일 사례였다.
  - 특별관심이상사례는 유도기간 및 48주까지의 보고기간에 걸쳐 매우 낮은 빈도로 보고되었으며, 위약군 대비 낮거나 유사한 수준이었다. 주사부위 반응은 중대하거나 중증인 강도는 없어쓰며, 구셀쿠맙 200mg SC Q4W 유지요법 군에서 4.1%, 100mg SC Q8W 유지요법 군에서 1.4%였으며, GRAVITI 시험의 400mg SC 유도요법의 경우 200mg SC 유지요법 군에서 7.0%, 100mg SC 유지요법 군에서 4.3%였다.
- GALAXI 및 GRAVITI에서 위약 대조 기간 및 약 1년의 보고 기간까지, 위약과 비교했을 때 구셀쿠맙의 안전성 프로파일은 베이스라인 인구학적 특성, 크론병 질병 특성, 크론병 병용 약물, 약물 이력에 기반한 하위군에 걸쳐 대체로 일관되었다.

2) 중등증에서 중증의 성인 활성 궤양성 대장염

- 구셀쿠맙 유도요법 및 유지요법의 안전성 결과는 승인된 적응증인 판상 건선 및 건선성 관절염에서 잘 규명된 구셀쿠맙의 안전성 프로파일과 일치했으며, 새로운 안전성 우려는 확인되지 않았다.

- 구셀쿠맙 IV 유도요법 및 SC 유도요법에서 1가지 이상의 이상사례를 경험한 대상자 비율은 위약군과 비슷하였으며 가장 흔하게 보고된 이상사례의 SOC는 감염과 위장장애이다.
- SAE를 경험한 시험대상자의 비율 및 투약 중단으로 이어진 이상사례의 비율 또한 위약군 대비 낮았으며, 구셀쿠맙 치료에 의한 사망 위험은 증가하지 않았다(200mg IV 유도요법에서 1건의 사망례가 보고되었으나 위약군 대비 낮은 비율이며 의약품과의 인과성이 없는 것으로 확인되었다).
- 구셀쿠맙과 위약 치료군에서 악성종양, 중대한 감염, 기회 감염, MACE 및 VTE는 드물게 보고되었으며 위약군과 비교 시 유사하였다. 활동성 결핵, 아나필락시스 또는 혈청병, 임상적으로 중요한 간장애는 보고되지 않았다.
- 구셀쿠맙 유도 및 유지요법에서 용량 요법과 안전성 프로파일 사이에 유의미한 차이는 없었으며, 구셀쿠맙에 대한 항약물항체 양성인 대상자에서도 유의미한 안전성 차이가 관찰되지 않았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 2/3상 GALAXI 임상시험에서 중등증에서 중증 활성 크론병 대상자에서 구셀쿠맙의 IV 유도 및 SC 유지요법은 48주까지의 위약 대비 장기 유효성이 확인되었으나, 주요 2차 평가변수 중 일부에서 통계적 유효성이 입증되지 않았다. 다만 두 개의 임상시험에서 일관되게 위약 대비 또는 우스테키누맙 대비 향상된 유효성이 확인되었으며 시간 경과에 따른 증상 개선, 코르티코스테로이드 관련 평가변수 등에서도 위약 대비 의미있는 개선이 관찰되는 등 크론병 환자에서 구셀쿠맙의 유효성이 확인되었다.
- 크론병 대상자에서 SC 유도요법의 유효성을 평가한 3상 GRAVITI 임상시험에서 400mg SC 유도요법은 12주의 임상적 관해 및 내시경적 반응의 일차 평가변수를 위약대비 유의미하게 충족하였으며 주요 2차 및 다중 통제 평가변수를 통해 24주와 48주의 임상적 유익성을 확인되었다. GALAXI와 GRAVITY 임상시험을 통해 IV와 SC 유도요법은 유사한 노출도와 유효성을 기대할 수 있으나, IV 유도요법의 경우 의료인에 의한 투여로 보다 정확한 용량 투여가 가능하며 부작용 모니터링에도 더 효율적임을 고려하여 신청 용법·용량의 선정은 타당하다고 판단된다.
- 2b/3상 QUASAR 임상시험을 통해 중등증에서 중증 활성 궤양성 대장염에서의 구셀쿠맙 IV 유도 및 SC 유지요법의 44주까지의 위약 대비 유효성과 안전성이 확인되었다. 구셀쿠맙 IV 유도요법의 임상적 유익성은 4주차부터 관찰되어 12주까지 위약대비 유의하게 증가함에 따라, 유도요법 임상시험의 주요 2차 평가변수인 2주차의 증상관해에서의 통계적 유효성 입증은 실패하였으며, 검정 절차에 따라 12주의 내시경적 정상화 평가변수도 유의하지 않음으로 판단되었다. 다만, 2주차부터 증상 반응의 개선이 관찰되어 4주차부터 위약대비 유의미한 증상 관해 달성률이 확인되었고 12주차의 다른 평가변수(내시경적 개선, 임상적 관해, 피로반응 달성 등)들을 통해 구셀쿠맙의 유도요법의 유효성이 확인되었다. 또한 44주까지의 구셀쿠맙 IV 유도요법 후 SC 유지요법에서 위약대비 임상적 관해, 증상 완화, 내시경적 개선, 코르티코스테로이드 복용 없이 임상적 관해 달성, 임상 반응 달성, 조직 내시경 점막 개선, IBDQ 관해, 피로반응, 유지요법 베이

스라인에서 임상적 관해 도달한 대상자 중 44주까지 임상적 관해 유지, 내시경적 정상화 달성 평가변수에 대해 모두 통계적으로 유의미하게 유효성을 입증하였으며, 생물학적제제 또는 기존 치료에 실패한 대상자, 구셀쿠맙 유도요법에 24주 반응자 등 하위군에서 모두 유효성이 확인되었다.

- QUASAR 임상시험을 통해 구셀쿠맙 200mg IV 유도요법 후 100mg SC Q8W 유지요법에서 임상 반응을 소실한 대상자에서 200mg SC Q4W 유지요법으로의 용량 조정 시 임상적 유효성이 있음이 확인되었다. 또한, 제한된 데이터이지만 크론병 환자 대상자의 장기연장시험에서 불충분한 반응을 보인 대상자에서 200mg SC Q4W로의 용량 조정은 임상적 유의성의 증가를 유도함이 확인되어 신청 용법·용량 중 유지요법의 용량 조정은 타당하다고 판단된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(FDA) : 2019.02.28. 최초 허가, 2024.09.13. 궤양성 대장염 추가, 2025.03.20. 크론병 추가
- 유럽(EMA) : 2018.07.12.. 최초 허가, 2025.04.23. 궤양성 대장염 추가, 2025.05.02. 크론병 추가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 스텔라라정맥주사(우스테키누맙)와의 비교 자료 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국얀센	**허가일**	2025.08.21.
제품명	트렘피어원프레스오토인젝터주(구셀쿠맙,유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v11.1
주성분 및 함량	1 오토인젝터(1mL) 중 구셀쿠맙 100 밀리그램		
효능·효과	1. 판상 건선 광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선의 치료. 2. 손발바닥 농포증 보편적인 치료에 반응이 불충분한 중등도에서 중증의 성인 손발바닥 농포증의 치료. 3. 건선성 관절염 이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 내약성이 없는 성인 활동성 건선성 관절염의 치료. 4. 궤양성 대장염 및 크론병 보편적인 치료제, 생물학적 제제 또는 소분자약제 등에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 없어지거나, 내약성이 없는 중등도에서 중증의 성인 활성 궤양성 대장염 또는 크론병의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
아나필락시스를 포함한 중대한 과민반응	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서

2. 중요한 잠재적 위해성		
중대한 감염	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서
악성종양	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	-
3. 중요한 부족정보		
임신 중의 노출	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	• 첨부문서
Guselkumab의 장기 안전성	• 일반적 의약품 감시활동 • 추가적 의약품 감시활동	-

*** 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)**