의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2025.10.01.	**접수번호**	20250101376
변경신청사항		효능·효과 추가 (만성 특발성 두드러기)		
신 청 인 (회사명)		㈜사노피-아벤티스코리아		
제 품 명		듀피젠트프리필드펜200밀리그램(두필루맙, 유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		두필루맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형 : 용액주사제 함량 : 두필루맙 200 mg/1프리필드펜(1.14 밀리리터)		
기 허가 사항	**허가일자**	(프리필드펜 200mg) 2022.05.19.		
	효능·효과	1. 아토피 피부염 성인(18세 이상), 청소년(12-17세) 및 소아(2-11세)에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염의 치료 2. 천식 성인(18세 이상) 및 청소년(12-17세)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 천식으로 다음 중 하나에 해당하는 제2형 염증성 천식의 추가 유지 치료 1) 중증 호산구성 천식(혈중 호산구 ≥150/㎕ 또는 호기산화질소(FeNO) ≥25 ppb) 2) 경구 코르티코스테로이드 의존성의 중증 천식		
	용법·용량	1. 아토피 피부염 - 성인(18세 이상) 이 약은 초회 용량으로 600 mg (300 mg을 다른 투여부위로 연속 2회) 투여하고, 이후 유지 용량으로 300 mg을 2주 간격으로 피하투여한다. (상세내용 생략)		
변경 허가 사항	**허가일자**	2026.06.05.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		• 미국 : 듀피젠트프리필드주300mg(2017.03.28.), 듀피젠트프리필드주200mg(2018.05.06.), 듀피젠트프리필드펜300mg(2020.06.19.), 듀피젠트프리필드펜200mg(2020.06.19.) • 유럽 : 듀피젠트프리필드주300mg(2017.09.26.), 듀피젠트프리필드주200mg(2019.05.06.),		

	듀피젠트프리필드펜300mg(2019.10.17.), 듀피젠트프리필드펜200mg(2019.10.17.)		
허가부서	바이오의약품허가과	**허가담당자**	류상화 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장
심사부서	(안유) 유전자재조합의약품과 (RMP) 바이오의약품품질관리과	**심사담당자**	(안유) 민아름 주무관, 김영은 주무관, 김호정 과장 (RMP) 김보라 심사원, 천세경 사무관, 안광수 과장
GMP* 평가부서	해당 없음	**GMP 담당자**	해당 없음

* 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 참고>

1.2 최종 허가사항 (변경항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 아토피 피부염
 성인(18세 이상), 청소년(12-17세) 및 소아(2-11세)에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염의 치료
2. 천식
 성인(18세 이상) 및 청소년(12-17세)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 천식으로 다음 중 하나에 해당하는 제2형 염증성 천식의 추가 유지 치료
 1) 중증 호산구성 천식(혈중 호산구 ≥150/㎕ 또는 호기산화질소(FeNO) ≥25 ppb)
 2) 경구 코르티코스테로이드 의존성의 중증 천식
3. 만성 특발성 두드러기
 성인(18세 이상) 및 청소년(12-17세)에서 H1-항히스타민 치료에 증상이 적절하게 조절되지 않는 만성 특발성 두드러기의 치료

○ 용법·용량

1. 아토피 피부염
- 성인(18세 이상)
이 약은 초회 용량으로 600mg(300mg을 다른 투여부위로 연속 2회) 투여하고, 이후 유지 용량으로 300mg을 2주 간격으로 피하투여한다.
- 소아(6-11세) 및 청소년(12-17세)
이 약은 체중에 따라 다음 표에 따라 피하투여한다.

몸무게	초회 용량	유지 용량
15kg 이상 30kg 미만	600mg(300mg 2회 투여)	300mg(4주 간격)
30kg 이상 60kg 미만	400mg(200mg 2회 투여)	200mg(2주 간격)
60kg 이상	600mg(300mg 2회 투여)	300mg(2주 간격)

- 소아(2-5세)
이 약은 체중에 따라 다음 표에 따라 피하투여한다.

몸무게	초회 용량	유지 용량
5kg 이상 15kg 미만	200mg(200mg 1회 투여)	200mg(4주 간격)
15kg 이상 30kg 미만	300mg(300mg 1회 투여)	300mg(4주 간격)

이 약은 단독으로 또는 국소 코르티코스테로이드와 병용으로 투여할 수 있다. 국소 칼시뉴린 저해제를 사용할 수 있으나, 얼굴, 목, 접힘 부위 및 생식기 부위 같은 문제가 되는 부위에만 사용하도록 한다.
듀피젠트 프리필드펜 제제는 성인, 청소년 및 2세 이상의 소아에게만 사용하도록 한다.

(사용상의주의사항 10. 적용상의 주의사항 2)항 참조)

2. 천식
이 약은 다음의 한 가지 방법으로 피하 투여한다.
- 초회 용량으로 400mg(200mg을 다른 투여부위로 연속 2회) 투여 후 유지 용량으로 200mg을 2주 간격으로 투여 혹은
- 초회 용량으로 600mg(300mg을 다른 투여부위로 연속 2회) 투여 후 유지 용량으로 300mg을 2주 간격으로 투여 혹은
- 경구 코르티코스테로이드 의존성이 있거나 중등도에서 중증 아토피 피부염을 동반하고 있는 경우 초회 용량으로 600mg(300mg을 다른 투여부위로 연속 2회) 투여 후 유지 용량으로 300mg을 2주 간격으로 투여

3. 만성 특발성 두드러기
성인
이 약은 초회 용량으로 600mg(300mg을 다른 투여부위로 연속 2회) 투여 후 유지 용량으로 300mg을 2주 간격으로 피하투여한다.
청소년(12-17세)
이 약은 체중에 따라 다음 표에 따라 피하투여 한다.

몸무게	초회 용량	유지 용량
30kg 이상 60kg 미만	400mg(200mg 2회 투여)	200mg(2주 간격)
60kg 이상	600mg(300mg 2회 투여)	300mg(2주 간격)

만성 특발성 두드러기의 치료를 위해 이 약을 24주 투여한 후에도 반응을 보이지 않는 환자에서 이 약 치료 지속 여부를 고려해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분들에 과민성이 있는 환자(3. 일반적 주의 1) 과민반응 참조)
2) 이 약은 급성 기관지 경련 혹은 천식 발작의 완화 목적으로 사용하지 않는다.

2. 이상사례
1) 임상시험에서의 경험
임상시험은 광범위하게 다양한 조건에서 수행되기 때문에, 임상시험에서 관찰된 약물이상반응 빈도는 다른 약물 임상시험에서의 약물이상반응 비율과 직접 비교할 수 없으며, 실제로 관찰될 비율을 반영하지 못할 수 있다.

아토피 피부염
중등도에서 중증의 아토피 피부염 성인 환자를 대상으로 한 3건의 무작위배정, 이중눈

가림, 위약대조, 다기관 임상시험(시험 1, 2 및 3으로 지칭) 및 1건의 용량 탐색 임상시험(시험 4로 지칭)을 바탕으로, 이 약의 안전성을 평가하였다. 안전성 군의 평균 연령은 38세였으며, 여성 41%, 백인 67%, 아시아인 24%, 흑인 6%로 구성되었고, 천식(48%), 알러지성 비염(49%), 음식 알러지(37%) 및 알러지성 결막염(27%)과 같은 상태가 동반되었다. 이들 4개 시험에서, 1,472명의 시험대상자가 이 약을 단독 또는 국소 코르티코스테로이드(topical corticosteroids, TCS)와 병용으로 피하투여 받았다.
중등도에서 중증의 아토피 피부염 치료제 개발 프로그램에서, 총 739명의 시험대상자가 이 약을 1년 이상 투여받았다. 시험 1, 2 및 4에서는 이 약 단독투여시의 안전성을 위약과 16주 동안 비교하였다. 시험 3에서는 이 약과 TCS 병용투여시의 안전성을 위약과 TCS 병용투여시의 안전성과 52주 동안 비교하였다.

0-16주 안전성(시험 1-4):
이 약의 16주 단독투여 임상시험(시험 1, 2 및 4)에서, 이상사례로 인해 투여를 중단한 시험대상자의 비율은 이 약 300mg 2주 간격 투여군 및 위약군 모두 1.9%였다.
표 1은 첫 16주 투여 동안, 단독 투여군(300mg 2주 간격) 또는 TCS 병용투여 군 각각에서 1% 이상의 발현빈도를 보이면서 각 대조군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응을 요약하였다.

표 1. 아토피 피부염 임상시험들에서 16주차까지 이 약 단독투여군 또는 TCS 병용투여군에서 1% 이상의 발현빈도를 보이면서 각 대조군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응

	이 약 단독투여[a]		이 약 + TCS[b]	
	이 약 300mg 2주 간격[c] N=529 n (%)	위약 N=517 n (%)	이 약 300mg 2주 간격[c] + TCS N=110 n (%)	위약 +TCS N=315 n (%)
주사부위 반응	51 (10)	28 (5)	11 (10)	18 (6)
결막염[d]	51 (10)	12 (2)	10 (9)	15 (5)
눈꺼풀염	2 (<1)	1 (<1)	5 (5)	2 (1)
구강 헤르페스	20 (4)	8 (2)	3 (3)	5 (2)
각막염[e]	1 (<1)	0	4 (4)	0
눈 가려움증	3 (1)	1 (<1)	2 (2)	2 (1)
기타 단순 헤르페스 감염[f]	10 (2)	6 (1)	1 (1)	1 (<1)
안구 건조	1 (<1)	0	2 (2)	1 (<1)

[a] 시험 1, 2 및 4의 통합 분석
[b] 시험 3 분석(TCS 병용 투여군)
[c] 0주에는 이 약 600mg을, 이후 매 2주마다 300mg을 투여함.
[d] 결막염은 결막염, 알러지성 결막염, 세균성 결막염, 바이러스성 결막염, 거대유두결막염, 눈 자극감 및 눈 염증을 포함.
[e] 각막염은 각막염, 궤양성 각막염, 알러지성 각막염, 아토피성 각결막염, 및 눈 단순 포

진을 포함.
[f] 기타 단순 헤르페스 감염은 단순 포진, 생식기 포진, 외이도성 단순 포진 및 헤르페스 바이러스 감염을 포함하고 포진상 습진은 제외함.

아토피성 손발 피부염
이 약의 안전성은 중등도에서 중증의 아토피성 손발 피부염이 있는 성인 및 12 - 17세의 청소년 환자 133명을 대상으로 평가되었다 (시험 11). 이들 환자에서 이 약의 16주간의 안전성 프로파일은 중등도에서 중증의 아토피 피부염이 있는 성인 및 6개월 이상의 소아 환자를 대상으로 한 시험의 안전성 프로파일과 일치했다.

52주 안전성(시험 3):
이 약과 TCS 병용투여 임상시험(시험 3)에서, 이상사례로 인해 투여를 중단한 시험대상자의 비율은 위약군 7.6%, 이 약 300mg 2주 간격 투여군 1.8%이었다. 이 약 투여군에서 2명이, 아토피 피부염(1명) 및 박리성 피부염(1명)의 약물이상반응으로 투여를 중단하였다.

천식
중등도에서 중증의 천식 성인 및 청소년 환자 2,888명을 대상으로 한 3건의 무작위배정, 위약대조, 다기관 임상시험(천식 시험 1, 2 및 3으로 지칭)을 바탕으로, 24 - 52주간 이 약의 안전성을 평가하였다. 이 중, 2,678명은 중간 용량 내지 고용량 흡입 코르티코스테로이드와 추가 조절제(천식 시험 1, 2)를 정기적으로 사용했음에도 불구하고 임상시험 등록 전 해에 1회 이상의 심한 천식 악화를 경험했던 환자들이었다. 고용량 흡입 코르티코스테로이드와 2개까지의 추가 조절제를 병용중인 경구 코르티코스테로이드 의존성 천식 환자 총 210명이 임상에 등록되었다(천식 시험 3). 안전성 평가군(천식 시험 1, 2)의 연령은 12-87세로, 그 중 63 % 는 여성이고 82 % 는 백인이었다. 이 약 초회 용량 400mg 혹은 600mg 투여 후 유지 용량으로 200mg 혹은 300mg을 2주 간격으로 피하 투여했다.
천식 시험 1, 2에서, 이상사례로 인해 치료를 중단한 비율은 위약군에서 4%, 이 약 200mg 2주간격 투여군 3%, 이 약 300mg 2주간격 투여군 6% 였다.
천식 시험 1, 2 중 이 약 단독투여군에서 최소 1% 이상의 발현빈도를 보이면서 위약대조군 보다 높은 비율로 발생한 약물이상반응은 표 2와 같다.

표 2. 천식 시험 1, 2 중 이 약 단독투여군에서 1% 이상의 발현빈도를 보이면서 위약대조군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응(6개월 안전성 평가)

	천식 시험 1, 2		
	이 약 200mg 2주 간격 N=779 n (%)	이 약 300mg 2주 간격 N=788 n (%)	위약 N=792 n (%)
주사 부위 반응[a]	111(14)	144(18)	50(6)

구강 인두 통증	13(2)	19(2)	7(1)
호산구 증가증[b]	17(2)	16(2)	2(<1)

[a] 주사 부위 반응은 홍반, 부종, 가려움증, 통증 및 염증을 포함한다.
[b] 호산구 증가증은 혈중 호산구 수가 3,000cells/mcL 이상이거나, 연구자에 의해 이상사례로 보고된 경우로 정의되었다. 이 중 심각한 호산구 수치의 기준에 해당하는 사람은 없었다.(3. 일반적 주의 3) 호산구성 상태 참조)

주사부위 반응은 초회 투여 시 매우 흔한 반응이다.
이 약의 52주간의 안전성 프로파일은 24주에서 관찰된 안전성 프로파일과 전반적으로 일관된 결과를 보였다.

비용종을 동반한 만성 비부비동염
비용종을 동반한 만성 비부비동염 성인 환자 722명을 대상으로 한 2건의 무작위배정, 위약 대조, 다기관 임상시험(비부비동염 시험 1, 2)을 바탕으로, 24-52주간 이 약의 안전성을 평가하였다. 안전성 평가는 2건의 임상시험의 첫 24주간 자료로 구성되었다.
안전성 통합 자료에서 이상사례로 인해 투여를 중단한 시험대상자의 비율은 위약군 5%, 이 약 300mg 2주 간격 투여군 2%였다.
표 3은 비부비동염 시험 1, 2 중 이 약 투여군에서 1% 이상의 발현빈도를 보이면서 각 대조약군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응을 요약하였다.

표 3. 비부비동염 시험 1, 2 중 이 약 투여군에서 1% 이상의 발현빈도를 보이면서 각 대조약군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응(24주 안전성 평가)

	이 약 300mg 2주 간격 N=440 n(%)	위약 N=282 n(%)
주사 부위 반응[a]	28 (6%)	12 (4%)
결막염[b]	7 (2%)	2 (1%)
관절통	14 (3%)	5 (2%)
위염	7 (2%)	2 (1%)
불면증	6 (1%)	0 (<1%)
호산구증가증	5 (1%)	1 (<1%)
치통	5 (1%)	1 (<1%)

[a] 주사 부위 반응 군집에는 주사 부위 반응, 동통, 멍, 부종이 포함된다.
[b] 결막염 군집에는 결막염, 알러지성 결막염, 세균성 결막염, 바이러스성 결막염, 거대유두결막염, 눈 자극감 및 눈 염증이 포함된다.

결절성 가려움 발진 (양진)
결절성 가려움 발진 (양진) 성인 환자 309명을 대상으로 한 2건의 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 임상시험(결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2)을 바탕으로, 24주간 이 약의 안전성을 평가하였다. 안전성 평가는 2건의 임상시험의 24주 치료 및 12주

추적기간의 자료로 구성되었다.
안전성 통합 자료에서 이상사례로 인해 투여를 중단한 시험대상자의 비율은 위약군 3%, 이 약 300mg 2주 간격 투여군 0%였다.
표 4는 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2 중 이 약 투여군에서 1% 이상의 발현빈도를 보이면서 각 대조약군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응을 요약하였다.

표 4. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2 중 이 약 투여군에서 1% 이상의 발현빈도를 보이면서 각 대조약군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응(안전성 평가)

	이 약 300mg 2주 간격 N=152 n(%)	위약 N=157 n(%)
결막염[a]	6 (4%)	2 (1%)

[a] 결막염 군집에는 결막염, 알러지성 결막염, 세균성 결막염, 바이러스성 결막염, 거대유두결막염, 눈 자극감 및 눈 염증이 포함된다. 결절성 가려움 발진 (양진) 프로그램에서 이 약 투여군 군집에서 관찰된 사례는 결막염 및 알러지성 결막염이다.

만성폐쇄성폐질환
만성폐쇄성폐질환 성인 환자 1872명을 대상으로 한 2건의 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 평행군, 위약대조 임상시험(만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2)을 바탕으로, 52주간 이 약의 안전성을 평가하였다. 두 임상시험에서 환자들은 이 약 300mg 2주 간격 투여 또는 이에 상응하는 위약을 투여받도록 무작위 배정되었다.
이상사례로 인해 투여를 중단한 환자의 비율은 위약군 3.0%, 이 약 300mg 2주 간격 투여군 3.4%였다.
표 5는 만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2 중 이 약 투여군에서 2% 이상의 발현 빈도를 보이면서 각 대조약군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응을 요약하였다.

표 5. 만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2 중 이 약 투여군에서 2% 이상의 발현 빈도를 보이면서 각 대조약군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응 (안전성 평가)

	이 약 300mg 2주 간격 N=938 N (%)	위약 N=934 N (%)
각종 주사 부위 반응[a]	23 (2.5%)	4 (0.4%)

[a] 각종 주사 부위 반응에는 주사 부위 반응, 홍반, 멍, 경화, 발진, 통증, 피부염, 소양증이 포함된다.

만성 특발성 두드러기
만성 특발성 두드러기 성인 및 12-17세의 청소년 환자 총 392명을 대상으로 한 3건의 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관, 위약대조 임상시험(만성 특발성 두드러기 시험 1, 2, 3)을 바탕으로, 24주 간 이 약의 안전성을 평가하였다. 추가로 2명의 소아 환자(시

험1)와 3명의6~11세 소아 환자(시험3)도 포함되었다. 안전성 통합 자료는 2주 간격으로 이 약 200mg, 이 약 300mg, 또는 위약을 투여받은 만성 특발성 두드러기 시험 1, 2, 3의 397명의 환자로 구성되었다.
안전성 통합 분석군에서 이상사례로 인해 투여를 중단한 환자의 비율은 위약군 2.5%, 이 약 200mg 투여군 및 이 약 300mg 투여군 1%였다.
표 6은 만성 특발성 두드러기 시험 1, 2, 3 중 이 약 투여군에서 2% 이상의 발현 빈도를 보이면서 각 대조약군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응을 요약하였다.

표 6. 만성 특발성 두드러기 시험 1, 2, 3에서 이 약 투여군에서 2% 이상의 발현 빈도를 보이면서 각 대조약군보다 더 높은 비율로 발생한 약물이상반응 (안전성 통합 분석군)

만성 특발성 두드러기 시험 1, 2, 3		
약물 이상 반응	이 약 200mg 2주 간격 또는 300mg 2주 간격 N=198 n(%)	위약 N=199 n(%)
각종 주사 부위 반응[a]	20(10.1)	16(8.0)

[a] 각종 주사 부위 반응에는 주사 부위 피부염, 주사 부위 홍반, 주사 부위 혈종, 주사 부위 경화, 주사 부위 통증, 주사 부위 소양증, 주사 부위 반응, 주사 부위 부종이 포함된다.

수포성 유사 천포창
총 106명의 수포성 유사 천포창 성인 환자가 52주 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관, 위약대조 임상시험(수포성 유사 천포창 시험1)에서 평가되었다. 무작위 배정된 106명의 환자 모두 최소 1회 용량의 이 약 또는 위약을 투여받았다. 분석 시점에, 모든 환자가 36주를 완료하거나 36주 전에 중단했으며, 65명의 환자가 52주를 완료했고, 23명의 환자가 52주 전에 중단했다.
표 7은 수포성 유사 천포창 시험1에서 이 약을 투여받은 환자의 최소 5%에서 위약군보다 높은 비율로 발생한 약물이상반응을 요약하였다.

표 7. 수포성 유사 천포창 시험1에서 이 약을 투여받은 성인 수포성 유사 천포창 환자의 5% 이상에서 발생한 약물이상반응

약물이상반응	수포성 유사 천포창 시험1	
	이 약 300mg 2주 간격 N=53 n(%)	위약 N=53 n(%)
결막염	4 (7.5%)	0%

특정 약물이상반응

① 결막염 및 각막염

아토피 피부염 52주 병용투여 시험(시험 3) 중 결막염은 이 약 300mg 2주 간격 투여 및 국소 코르티코스테로이드(topical corticosteroid, 이하 TCS) 병용투여 군에서 16%(100명-년 중 20건), 위약 및 TCS 병용투여 군에서 9%(100명-년 중 10건)로 보고되었다. 이 약의 아토피 피부염 16주 단독투여 시험(시험 1, 2 및 4) 중 각막염은 이 약 투여군에서 <1%(100명-년 중 1건), 위약군에서 0%(100명-년 중 0건)로 보고되었다. 아토피 피부염의 이 약 및 TCS 52주 병용투여 시험(시험 3) 중, 각막염은 이 약 및 TCS 병용투여 군에서 4%(100명-년 중 12건), 위약 및 TCS 병용투여 군에서 0%(100명-년 중 0건)로 보고되었다. 결막염 또는 각막염이 있는 시험대상자들 대부분이 회복되었거나 치료 기간 동안 회복 중이었다. 장기 공개연장 임상시험(시험 9)에서 각각 결막염 및 각막염의 발생 비율은 기존 임상시험(시험 3)과 유사하였다. 수포성 유사 천포창 시험대상자에서, 결막염 및 각막염 관련 사례는 위약군보다 이 약 투여군에서 더 빈번하게 발생했다. 천식 및 만성폐쇄성폐질환 시험대상자에서의 결막염 및 각막염 발생 빈도는 낮았고, 이 약 투여군 및 위약 투여군 간 유사하였다. 비용종을 동반한 만성 비부비동염 및 결절성 가려움 발진 (양진) 시험대상자에서 결막염 발생 빈도는 낮았지만, 이 약 투여군에서의 발생 빈도가 위약 투여군보다 높았다. 만성 특발성 두드러기 시험대상자에서 결막염의 발생 빈도는 낮았고, 이 약 투여군 및 위약 투여군 간 유사하였다. 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 결절성 가려움 발진 (양진), 그리고 만성 특발성 두드러기 개발 프로그램에서 각막염은 보고되지 않았다.(3. 일반적 주의 2) 결막염 및 각막염 참조)

② 포진상 습진 및 대상포진

아토피 피부염 임상에서 포진상 습진의 비율은 위약군과 이 약 투여군에서 유사하였다. 대상포진은 아토피 피부염 환자 대상 16주 단독투여 시험 중 이 약 투여군에서 <0.1%(100명-년 중 <1건), 위약군에서 <1%(100명-년 중 1건)로 보고되었다. 52주 병용투여 시험 중, 이 약 및 TCS 병용투여 군에서 1%(100명-년 중 1건), 위약 및 TCS 병용투여 군에서 2%(100명-년 중 2건)로 보고되었다. 천식 시험대상자에서의 대상포진 발생 빈도는 이 약 투여군 및 위약 투여군 간 유사하였다. 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험대상자에서 대상포진 또는 포진상 습진은 보고되지 않았다.

③ 과민반응

과민반응은 이 약을 투여 받은 시험대상자의 1%미만에서 보고되었다. 여기에는 혈관부종, 혈청병 반응(serum sickness reaction), 혈청병-유사 반응(serum sickness-like reaction), 전신성 두드러기, 발진 및 결절성 홍반 및 아나필락시스가 포함되었다.(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 3. 일반적 주의 1) 과민반응 참조)

④ 호산구

위약을 투여 받은 시험대상자에 비해, 이 약을 투여 받은 아토피 피부염, 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 만성폐쇄성폐질환 시험대상자에서 베이스라인 대비 호산구 수치의 초기 상승정도가 더 높았다. 이 약을 투여 받은 성인 및 소아 만성 특발성 두드러기 시험대상자(만성 특발성 두드러기시험 1, 2, 3)에서, 12주차에 위약군과 비교하여 베이스라인 대비 혈중 호산구 수 증가가 관찰되지 않았으며, 시험 치료 기간 동안 약간의 증가가 관찰되었다. 아토피 피부염 임상 시험 대상자의 베이스라인 대비 4주의 혈중

호산구의 평균 증가값 및 중앙 증가값은 각각 100cells/mcL 및 0cells/mcL였다. 천식 시험대상자의 베이스라인 대비 4주의 혈중 호산구의 평균 증가값 및 중앙 증가값은 각각 130cells/mcL 및 10cells/mcL였다. 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험대상자의 베이스라인 대비 16주의 혈중 호산구의 평균 증가값 및 중앙 증가값은 각각 150cells/mcL 및 50cells/mcL였다. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험대상자에서는 위약을 투여받은 시험대상자에 비해 평균 혈중 호산구의 증가는 관찰되지 않았다. 수포성 유사 천포창 시험1에서 이 약을 투여받은 수포성 유사 천포창 시험대상자에서, 경구 코르티코스테로이드(Oral Corticosteroid, 이하 OCS) 치료를 받은 모든 환자의 호산구 수의 평균 및 중앙값이 감소했고 시험 치료 기간동안 베이스라인 미만으로 유지되었다. 만성폐쇄성폐질환에서 이 약을 투여 후 발생한 호산구 증가증 (≥ 500cells/mcL)은 위약군에 비해 이 약 투여군에서 높았고, 임상 증상과 관련된 증례는 없었다.

아토피 피부염, 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염 만성 특발성 두드러기 적응증에서, 이 약을 투여 후 발생한 호산구 증가증 (≥ 500cells/mcL)의 발생률은 이 약 투여군과 위약군에서 유사하였다. 결절성 가려움 발진 (양진)에서 이 약을 투여한 후 발생한 호산구 증가증 (≥ 500cells/mcL)의 발생률은 위약 투여군에서보다 이 약 투여군에서 낮았다. 치료로 인한 호산구 증가증(≥ 5000cells/mcL)은 이 약 투여군 3% 미만, 위약 투여군 0.5% 미만에서 관찰되었다. 호산구 수치는 시험 기간 동안 베이스라인 수준으로 감소하였다(시험 1, 시험 2, 시험 4, 천식시험 1, 천식시험 2, 비부비동염 시험 1, 비부비동염 시험 2, 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 2, 만성폐쇄성폐질환 시험 1, 만성폐쇄성폐질환 시험 2, 만성 특발성 두드러기시험 1, 만성 특발성 두드러기 시험 2, 만성 특발성 두드러기 시험 3). 호산구 수는 천식 환자를 대상으로 한 공개 연장 임상시험 기간 동안 베이스라인 미만으로 계속 감소하였다.(3. 일반적 주의 3) 호산구성 상태 참조)

수포성 유사 천포창에서, 이 약을 투여 후 발생한 호산구 증가증(≥1000cells/mcL)의 발생률은 위약군보다 이 약 투여군에서 더 높았으며, 임상 증상과 관련된 증례는 없었다. 투여 후 발생한 호산구 증가증(≥5,000cells/mcL)은 이 약 투여 시험대상자의 0%에서, 위약 투여 시험대상자의 1.9%에서 보고되었다.

시험 10에서 치료로 인한 호산구 증가증(≥ 5,000cells/mcL)이 이 약 투여군의 8.4%, 위약 투여군의 0%에서 보고되었으며, 투여 기간 종료 시 호산구 수 중앙값이 베이스라인 미만으로 감소하였다.

⑤ 심혈관계

천식 시험대상자를 대상으로 한 1년간의 위약 대조 임상시험(천식 시험 2)에서, 심혈관 혈전색전증(심혈관성 사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중)은 이 약 200mg을 2주 간격 투여한 군에서 1명 (0.2%), 이 약 300mg을 2주 간격 투여한 군에서 4명(0.6%), 그리고 위약군에서 2명(0.3%)이 보고되었다.

아토피 피부염 시험대상자를 대상으로 한 1년간의 위약 대조 임상시험(시험 3)에서, 심혈관 혈전색전증(심혈관성 사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중)은 이 약 300mg + TCS 2주 간격 병용투여한 군에서 1명(0.9%), 이 약 300mg 과+TCS 1주 간격 병용투여한 군에서 0명(0.0%), 그리고 위약+TCS 병용투여군에서 1명(0.3%)이 보고되었

다.
비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험대상자를 대상으로 한 24주간의 위약 대조 임상시험(비부비동염 시험 1)에서, 심혈관 혈전색전증(심혈관성 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)은 이 약 투여군에서 1명(0.7%), 위약군에서 0명(0.0%) 보고되었다. 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험대상자를 대상으로 한 1년간의 위약 대조 임상시험(비부비동염 시험 2)에서, 심혈관 혈전색전증(심혈관성 사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중)은 모든 치료군에서 보고되지 않았다.
⑥ 감염
아토피 피부염, 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 결절성 가려움 발진 (양진), 만성폐쇄성폐질환에서 중대한 감염 발생률은 이 약 투여군과 위약군 간에 유사했다.
아토피 피부염 임상시험의 일차 안전성 통합 자료에서 위약과 비교하여 이 약에 대한 감염 또는 중대한 감염의 전체 발생률 증가는 관찰되지 않았다. 16주 단일요법 임상시험 일차 안전성 통합 자료에서, 중대한 감염은 이 약 투여군의 0.5% 및 위약군의 1.0%에서 보고되었다. 52주 시험 3에서, 중대한 감염은 이약 투여군의 0.2% 및 위약군의 0.6%에서 보고되었다.
천식 임상시험의 안전성 통합 자료에서 위약과 비교하여 이 약 투여 시 감염의 전체 발생률 증가는 관찰되지 않았다. 24주 안전성 통합 자료에서 중대한 감염은 이 약 투여군의 1.0% 및 위약군의 1.1%에서 보고되었다. 52주 천식 임상시험 2에서, 중대한 감염은 이 약 투여군의 1.3% 및 위약군의 1.4%에서 보고되었다.
비용종을 동반한 만성 비부비동염 임상시험의 안전성 통합 자료에서 위약과 비교하여 이 약 투여 시 감염의 전체 발생률 증가는 관찰되지 않았다. 24주 안전성 통합 자료에서 중대한 감염은 이 약 투여군의 0.7% 및 위약군의 1.1%에서 보고되었다. 52주 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험 2에서, 중대한 감염은 이 약 투여군의 1.3% 및 위약군의 1.3%에서 보고되었다.
결절성 가려움 발진 (양진) 임상시험의 안전성 통합 자료에서 위약과 비교하여 이 약 투여 시 감염의 전체 발생률 증가는 관찰되지 않았다. 안전성 통합 자료에서 중대한 감염은 이 약 투여군의 1.3% 및 위약군의 1.3%에서 보고되었다.
만성폐쇄성폐질환 임상시험의 안전성 통합 자료에서 위약과 비교해 이 약 투여 시 감염의 전체 발생률에서의 증가는 관찰되지 않았다. 중대한 감염은 이 약 투여군의 4.9% 및 위약군의 4.8%에서 보고되었다.
만성 특발성 두드러기 임상시험의 안전성 통합 자료에서 위약과 비교하여 이 약에 의한 감염의 전체 발생률의 증가는 관찰되지 않았다. 중대한 감염은 이 약을 투여군의 0.5% 및 위약 투여군의 0.5%에서 보고되었다.
수포성 유사 천포창 임상시험에서 위약과 비교하여 이 약의 감염의 전체 발생률 증가는 관찰되지 않았다. 중대한 감염은 이 약 투여군의 5.7%와 위약 투여군의 7.5%에서 보고되었다.

2) 소아 집단
아토피 피부염

청소년 환자(12-17세)
12-17세의 중등도에서 중증의 아토피 피부염 환자 250명을 대상으로 한 임상시험에서 이 약의 안전성이 평가되었다(시험 6). 해당 환자들에서의 이 약의 16주간의 안전성 프로파일은 성인 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 임상시험의 안전성 프로파일과 유사하였다.
소아 환자(6-11세)
6-11세의 중증의 아토피 피부염 환자 367명을 대상으로 한 임상시험에서 이 약과 TCS 병용투여시의 안전성이 평가되었다(시험 8). 해당 환자들에서의 이 약과 TCS 병용투여시 16주간의 안전성 프로파일은 성인 및 청소년 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 임상시험의 안전성 프로파일과 유사하였다.
소아 환자(6개월-5세)
6개월-5세의 중등도에서 중증의 아토피 피부염 환자 161명을 대상으로 한 임상시험에서 이 약과 TCS의 병용투여시의 안전성이 평가되었다(시험 10). 해당 환자들에서의 이 약과 TCS 병용투여시 16주간의 안전성 프로파일은 성인 및 6-17세의 소아 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 임상시험의 안전성 프로파일과 유사하였다.
만성 특발성 두드러기
청소년 환자(12-17세)
이 약의 안전성은 만성 특발성 두드러기 시험 1, 시험 2, 시험 3에 등록된 12-17세의 만성 특발성 두드러기 청소년 환자 12명을 대상으로 평가되었다. 이상사례는 이 약을 투여받은 1명의 청소년에서 보고되었다.

3) 장기 안전성
아토피 피부염
성인
이 약과 TCS 병용투여시의 52주 안전성 프로파일은 16주에 관찰된 안전성 프로파일과 일치하였다. 중등도에서 중증의 아토피피부염 성인환자 대상 공개 연장시험(시험 9)에서 최소 52주 완료한 2,254명, 최소 100주 완료한 1,224명, 최소 148주까지 완료한 561명 및 최소 260주까지 완료한 179명을 포함해서 총 2,677명의 성인 아토피 피부염 환자의 장기안전성을 평가하였다. 시험 9의 대부분의 시험대상자(99.7%)는 매주 이 약 300mg을 투여 받았다. 이 임상시험에서 최대 5년까지 관찰된 장기 안전성 프로파일은 이전 임상시험에서 관찰된 이 약의 안전성 프로파일과 전반적으로 일치하였다.
청소년 환자(12-17세)
12-17세의 중등도에서 중증의 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 공개 연장 임상시험에서 이 약의 안전성이 평가되었다(시험 7). 해당 환자들에서의 이 약의 52주간의 안전성 프로파일은 시험 6에서 16주간 관찰된 안전성 프로파일과 유사하였다. 청소년에게 관찰된 이 약의 장기 안전성 프로파일은 성인 아토피 피부염 환자들의 결과와 일관된 결과를 보였다.
소아 환자(6-11세)
6-11세의 아토피 피부염 환자 368명을 대상으로 한 공개 연장 임상시험에서 이 약과

TCS 병용투여시의 장기 안전성이 평가되었다(시험 7). 해당 환자들 중 110명(30%)이 시험 등록 시점에 중등도 아토피 피부염, 72명(20%)이 중증 아토피 피부염 환자였다. 이 약과 TCS 병용투여시 52주간의 안전성 프로파일은 시험 8에서 16주간 관찰된 안전성 프로파일과 유사하였다. 소아에게 관찰된 이 약과 TCS 병용투여시의 장기 안전성 프로파일은 성인 및 청소년 아토피 피부염 환자들의 결과와 일치하였다.

소아 환자(6개월-5세)

6개월-5세의 아토피 피부염 환자 180명을 대상으로 한 공개 연장 임상시험에서 이 약과 TCS 병용투여시의 장기 안전성이 평가되었다(시험 7). 이 약과 TCS 병용투여 시 52주간의 안전성 프로파일은 시험 10에서 16주간 관찰된 안전성 프로파일과 유사하였다. 6개월-5세의 소아에서 관찰된 이 약과 TCS 병용투여시의 장기 안전성 프로파일은 성인 및 6-17세의 소아 아토피 피부염 환자들의 결과와 일치하였다.

천식

성인 및 청소년 환자(12-17세)

12세 이상의 중등도에서 중증의 천식 환자 2,282명을 대상으로 한 공개 연장 시험(천식 시험 4)에서 이 약의 장기 안전성을 평가하였다. 해당 환자들은 최대 96주간 추적 관찰되었으며, 이 약의 누적 노출은 3,169환자-년이었다. 천식 시험 4에서 이 약의 안전성 프로파일은 52주간 관찰된 안전성 프로파일과 일치하였다. 추가적인 약물이상반응은 관찰되지 않았다.

비용종을 동반한 만성 비부비동염

이 약의 52주간의 안전성 프로파일은 24주간 관찰된 안전성 프로파일과 전반적으로 일치하였다.

4) 면역원성

다른 모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 이 약은 잠재적 면역원성이 있을 수 있다. 항체 형성 검출은 분석법의 민감도 및 특이성에 매우 의존적이다. 또한, 분석시험에서 관찰된 항체(중화 항체 포함) 양성 발생률은 분석방법, 샘플 취급, 샘플 수집 시점, 개별 환자의 병용약물 및 기저질환과 같은 몇몇 요인들에 의해 영향을 받는다. 따라서 아래에 기술되는 이 약에 대한 항체 발생률을 다른 시험에서의 항체 발생률 또는 다른 약물에 대한 항체 발생률과 비교하는 것은 오인될 소지가 있다.

이 약 300mg을 52주 동안 2주 간격으로 투여 받은 아토피 피부염 혹은 천식 혹은 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험대상자의 약 5%에서 이 약에 대한 항체가 발생하였다. 약 2%는 지속적인 항약물항체(Anti-Drug Antibody, ADA) 반응을 나타냈으며, 약 2%는 중화항체를 보유하였다. 최대 52주간 이 약 200mg을 2주 간격으로, 200mg을 4주 간격으로 또는 300mg을 4주 간격으로 투여 받은 아토피 피부염 소아(6개월-11세) 시험대상자, 이 약 100mg을 2주 간격으로 또는 200mg을 2주 간격으로 투여 받은 천식 소아(6-11세) 시험대상자 및 24주간 이 약 300mg을 2주 간격으로 투여 받은 결절성 가려움발진 (양진) 성인 시험대상자에서 유사한 결과가 관찰되었다.

이 약 200mg 혹은 300mg을 16주 동안 2주 간격으로 투여 받은 아토피 피부염 시험 청소년대상자의 약 16%에서 이 약에 대한 항체가 발생하였다. 약 3%는 지속적인 ADA 반

응을 나타냈으며, 약 5%는 중화항체를 보유하였다.
이 약 200mg을 52주 동안 2주 간격으로 투여 받은 천식 시험대상자의 약 9%에서 이 약에 대한 항체가 발생하였다. 약 4%는 지속적인 ADA 반응을 나타냈으며, 약 4%는 중화항체를 보유하였다.
이 약 300mg을 52주 동안 2주 간격으로 투여 받은 만성폐쇄성폐질환 시험대상자의 8.4%에서 이 약에 대한 항체가 발생하였다. 2.6%는 지속적인 ADA 반응을 나타냈으며, 3%는 중화항체를 보유하였다.
이 약 200mg 또는 300mg을 24주 동안 2주 간격으로 투여 받은 만성 특발성 두드러기 시험대상자의 약 5%에서 이 약에 대한 항체가 발생하였다. 약 1%는 지속적인 ADA 반응을 나타냈으며, 약 1%는 중화항체를 보유하였다.
연령이나 모집군에 상관없이 위약군 시험대상자들의 최대 4%는 이 약에 대한 항체에 양성을 나타내었다. 약 2%는 지속적인 ADA 반응을 나타냈으며, 약 1%는 중화항체를 보유하였다.
이 약을 투여받은 시험대상자와 위약을 투여받은 시험대상자에서 확인된 항체 역가는 대체로 낮았다. 이 약을 투여 받은 시험대상자에서의 높은 항체 역가 발생은 이 약에 대한 낮은 혈청 농도와 연관되었다.(12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조)
높은 항체 역가를 보인 2명의 성인 시험대상자는 이 약을 투여 받던 중 혈청병 또는 혈청병 유사반응을 보였다.(3. 일반적 주의 1) 과민반응 참조)
이 약 300mg을 최대 52주 동안 2주 간격으로 투여 받은 수포성 유사 천포창 시험대상자의 약 4%에서 이 약에 대한 항체가 발생하였으며, 지속적인 ADA 반응을 보인 환자는 없었고, 약 4%는 중화항체를 보유하였다.

5) 시판 후 조사
시판 후 다음 이상사례가 보고되었다. 이상사례는 자발적으로 보고되었으므로 발현 빈도는 '알 수 없음'이다.(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)
- 면역계 장애: 혈관부종
- 피부 및 피하조직 장애: 안면발진
- 근골격 및 결합조직 장애: 관절통
- 눈 장애: 각막염, 궤양성 각막염

3. 일반적 주의
1) 과민반응
임상시험에서 이 약을 투여 받은 시험대상자의 1% 미만에서 혈관 부종, 전신성 두드러기, 발진, 결절성 홍반, 그리고 혈청병 또는 혈청병 유사반응을 포함한 과민반응이 보고되었다. 2명의 시험대상자는 이 약에 대한 높은 항체 역가와 관련된 혈청병 또는 혈청병 유사반응을 경험하였다. 1명의 천식 시험대상자는 아나필락시스를 경험하였다.(2. 이상사례 중 2) 면역원성 참조) 임상적으로 유의한 과민반응이 발생한 경우, 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 시작한다.(2. 이상사례 중 1) 임상시험에서의 경험 참조)
2) 결막염 및 각막염

주로 아토피 피부염 환자에서 이 약 투여 시 결막염 및 각막염 관련 이상사례가 보고되었다. 일부 환자는 결막염 또는 각막염 관련 시각 장애(예: 시야 흐림)를 보고하였다.(2. 이상사례 1) 임상시험에서의 경험 참조)
환자들에게 눈 증상이 새로 발생하거나 악화될 경우 의료진에게 알리도록 권고한다. 표준 치료 후 해소되지 않는 결막염이 발생하거나 각막염을 시사하는 징후 및 증상이 발생한 이 약 투여 환자는 적절한 안과 검사를 받아야 한다.(2. 이상사례 1) 임상시험에서의 경험 참조)
3) 호산구성 상태
천식 치료중인 환자들은 호산구성 폐렴 또는 호산구성 육아종증 다발혈관염과 일치하는 혈관염의 임상적 특징을 보이고 종종 전신성 코르티코스테로이드 치료를 해야하는, 심각한 전신성 호산구증을 나타낼 수 있다. 이러한 증상은 경구 스테로이드 감량과 관련이 있을 수 있다. 의료진들은 혈관성 발진, 폐 증상의 악화, 심장 합병증 및/또는 호산구증 환자의 신경병증에 주의해야한다. 호산구성 폐렴 사례가 천식 시험의 성인 대상자에게서 보고되었고, 호산구성 육아종증 다발혈관염과 일치하는 혈관염 사례가 천식 시험 및 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험에서 천식을 동반한 성인 대상자에게서 보고되었다. 이 약과 해당 상태들 간의 인과관계는 아직 확립되지 않았다.
4) 천식 또는 만성폐쇄성폐질환의 급성 증상 혹은 급성 질병 악화
이 약은 천식 또는 만성폐쇄성폐질환의 급성 증상 혹은 급성 악화에 투여해서는 안된다. 급성 기관지 경련 혹은 천식 발작 환자에게 이 약을 투여해서는 안된다. 이 약 투여 개시 이후 천식이 조절되지 않거나 악화된다면 전문가의 자문을 구해야 한다.
5) 코르티코스테로이드 용량의 감량
이 약의 치료 개시와 함께 전신, 국소 혹은 흡입 코르티코스테로이드의 투여를 갑자기 중단해서는 안 된다. 필요 시, 코르티코스테로이드의 감량은 점진적으로 의사의 직접적인 감독 하에 이루어져야 한다. 코르티코스테로이드 감량은 전신성 금단증상 및/또는 전신성 코르티코스테로이드 치료에 의해 억제되었던 증상의 출현과 관련 있을 수 있다.
6) 천식이 동반된 환자
동반천식이 있는 아토피 피부염 또는 비용종을 동반한 만성 비부비동염 환자에게 의사와의 상담 없이 천식 치료를 조절하거나 중단하지 않도록 권고한다.
7) 기생충 감염
기생충 감염이 있는 환자는 임상시험에 포함되지 않았다. 기생충 감염에 대한 면역반응에 이 약이 영향을 미치는지 여부는 알려져 있지 않다.
이 약의 투여 개시 전에 기존에 기생충이 감염된 환자는 치료한다. 만약 환자가 이 약을 투여 받는 동안 감염되고 기생충약에 대한 반응이 없는 경우, 감염이 치료될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.

4. 상호작용
1) 생백신
이 약 투여 중 생백신을 투여하지 않는다.
2) 사백신

아토피 피부염 시험대상자를 대상으로 이 약 300mg을 1주 간격(권장 빈도의 2배)으로 16주 동안 투여하는 1개의 임상시험에서 백신에 따른 면역반응을 평가하였다. 이 약 투여 12주 후, 시험대상자들에게 디프테리아 파상풍 백일해(Tdap) 백신(Adacel®) 및 수막구균 다당류 백신(Menomune®)을 투여하였다. 투여 4주 후 파상풍 톡소이드 및 수막구균 다당류 혈청형 C에 대한 항체반응을 평가하였다. Tdap 백신 및 수막구균 다당류 백신 모두에 대한 항체반응은 위약군과 이 약 투여군에서 유사하였다. Adacel® 및 Menomune® 백신의 다른 활성성분에 대한 면역반응은 평가되지 않았다.

3) 약물 상호작용 연구

이 약은 병용 약물의 약동학에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 집단 분석에 따르면, 중등도-중증 천식 환자에서 일반적으로 병용되는 약물은 이 약의 약동학에 영향이 없었다.

CYP450 기질과의 상호작용

미다졸람(CYP3A4에 의해 대사), 와파린(CYP2C9에 의해 대사), 오메프라졸(CYP2C19에 의해 대사), 메토프롤롤(CYP2D6에 의해 대사) 및 카페인(CYP1A2에 의해 대사)의 약동학에 대한 이 약의 영향은 아토피 피부염 시험대상자 12-13명를 대상으로 한 연구에서 평가되었다(초회용량 600mg 피하투여 후 6주동안 매주 300mg 피하투여). 임상적으로 의미있는 AUC의 변화는 관찰되지 않았다. 관찰된 가장 큰 영향은 메토프롤롤(CYP2D6에 의해 대사)의 AUC가 29% 증가하였다.

5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

1) 임부

이 약에 대한 임산부에서의 증례 보고 및 증례 연구에서 이 약과 연관된 주요 선천적 결손, 유산, 산모 혹은 태아의 부정적인 결과에 대한 위험은 밝혀진바 없다.

사람 면역글로불린G(IgG)는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 이 약은 모체에서 태아로 전달될 수 있다. 임신 중 천식과 관련된 모체 및 태아에 대한 유해 영향이 있다. 임신한 원숭이들에게 IL-4Rα에 대한 동종 항체를 최고권장인체용량(maximum recommended human dose, MRHD)의 10배까지의 용량으로 기관 발생기부터 출산까지 매주 피하투여한 강화된 출산 전/후 발달 독성시험 결과, 이들에서 태어난 자손에서 유해한 영향은 관찰되지 않았다. 적응증 집단에서 주요 출생 결함 및 유산의 배경(background) 위험은 알려져 있지 않다. 모든 임신은 선천성 결함, 유산 및 다른 유해한 결과의 배경 위험성이 있다.

질병 관련 모체 및/또는 배아-태아 위험도

제대로 조절되지 않거나 중등도로 조절되는 천식동반 여성의 경우, 산모에서의 자간전증, 신생아에서의 임신주수 보다 작거나, 조숙증, 저체중의 위험이 증가한다는 근거가 있다. 천식 조절 정도는 임산부에서 면밀히 관찰되어야 하며, 필요 시 최선의 조절을 유지하기 위해 치료를 조정해야 한다.

동물시험 결과

강화된 출생 전/후 발달 독성 연구에서, 임신한 사이노몰구스 원숭이들에게 기관 형성 시작부터 분만 때까지 매주 피하로 MRHD의 10배까지(100mg/kg/주 기준) 투여하였다.

출생부터 생후 6개월까지의 영아에서 태아 독성이나 기형, 혹은 형태학적, 기능적 또는 면역학적 발달에 대한 치료 관련 유해 영향이 관찰되지 않았다.

2) 수유

이 약이 모유 중 존재하는 지 여부, 모유수유 영아에 미치는 영향 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 정보는 없다. 산모의 IgG는 모유에 존재하는 것으로 알려져 있다. 모유수유 영아에서의 국소 위장관계 영향 및 이 약에 의한 제한적인 전신 노출의 영향은 알려져 있지 않다. 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

아토피 피부염

6개월 이상의 중등도에서 중증의 아토피 피부염이 있는 소아 환자에서의 안전성 및 유효성이 확립되었다. 해당 연령군에서 이 약의 사용은 중등도에서 중증의 아토피 피부염이 있는 12세에서 17세의 청소년 251명이 참여한 시험 6과 중증 아토피 피부염이 있는 6세에서 11세의 소아 367명이 참여한 시험 8, 중등도에서 중증의 아토피 피부염이 있는 6개월에서 5세의 소아 162명이 참여한 시험 10에 근거한다. 6개월에서 17세의 소아/청소년 823명(청소년 275명, 6-11세 소아 368명, 6개월-5세 소아 180명)을 대상으로 진행한 공개 연장 임상시험인 시험 7 또한 이 약의 사용을 뒷받침한다. 시험 7에서 새로운 안전성 실마리 정보는 확인되지 않았다 (2. 이상사례 2) 소아 집단 참조). 중등도에서 중증의 아토피성 손발 피부염이 있는 12세에서 17세의 청소년 27명이 참여한 시험 11도 이 약의 사용을 뒷받침한다.

안전성 및 유효성은 소아, 청소년 및 성인 환자에서 전반적으로 일관되었다.(2. 이상사례 1) 임상시험에서의 경험 및 2) 소아 집단, 12. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보 참조)

6개월 미만의 소아 아토피 피부염 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

천식

중등도에서 중증의 천식이 있는 12세에서 17세의 청소년 107명이 천식 시험 2에 참여해 이 약 200mg(N=21) 혹은 300mg(N=18)(혹은 이 약 200mg에 해당하는 위약[N=34] 혹은 300mg[N=34])를 2주 간격으로 투여받았다. 천식 악화와 폐기능이 청소년 및 성인 모두에게 평가되었다. 200mg 및 300mg 2주 간격 투여군에서, 1초간 노력성 호기량(FEV_1)(12주에서의 베이스라인 대비 최소 제곱(LS) 평균 변화)의 개선이 관찰되었다(각각 0.36 L 및 0.27 L). 200mg 2주 간격 투여군에서, 청소년 시험대상자는 성인과 일치하는 중증 악화 감소율을 보였다.

각각의 체중에 따라 계산된 각각의 용량 투여 시 성인보다 청소년에서 이 약의 노출이 더 높았다.(12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조)

청소년에서의 이상사례 프로파일은 성인과 유사하였다.(2. 이상사례 2) 소아 집단 참조)

중등도에서 중증 천식 공개 연장 시험(천식 시험 4)에 등록된 89명의 청소년 환자에서 이 약의 장기 안전성 및 유효성을 평가하였다. 이 시험에서, 최대 96주 동안 환자를 추

적관찰했으며, 그 결과 이 약에 대한 누적 노출은 99환자-년이었다. 천식 시험4에서 이 약의 안전성 프로파일은 핵심 천식 시험에서 관찰된 52주간의 안전성 프로파일과 일치하였다. 추가적인 약물이상반응은 확인되지 않았다. 핵심 천식 시험에서 관찰된 악화 감소 및 폐 기능 개선을 포함한 이 약의 임상적 유익성은 이 시험에서 최대 96주까지 지속되었다.
12세 미만의 소아 천식 환자에서의 안전성 및 유효성은 아직 확립되지 않았다.
비용종을 동반한 만성 비부비동염
비용종을 동반한 만성 비부비동염은 일반적으로 소아에서 발생하지 않는다. 18세 미만의 비용종을 동반한 만성 비부비동염 소아 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
결절성 가려움 발진 (양진)
18세 미만의 결절성 가려움 발진 (양진) 소아 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
만성폐쇄성폐질환
만성폐쇄성폐질환은 일반적으로 소아에서 발생하지 않는다. 18세 미만의 만성폐쇄성폐질환 소아 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
만성 특발성 두드러기
12세 이상의 청소년 만성 특발성 두드러기 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성이 확립되었다. 12-17세의 청소년 12명 및 6-11세의 소아 5명이 만성 특발성 두드러기 시험 1, 시험 2, 시험 3에 등록되었고, 이들은 각각 매 2주마다 이 약 200mg (체중 30kg 이상 60kg 미만), 이 약 300mg (체중 60kg 이상) 또는 위약을 투여받았다. 6-11세 소아 2명 (둘 다 이 약 투여군)은 투여를 조기에 (4주차 및 10주차) 중단했고, 12-17세 청소년 2명 (각 투여군에서 1명)은 투여를 조기에 (12주차 및 22주차) 중단했다. 이 약을 투여받은 청소년 1명에서 이상사례가 보고되었다. 이 약을 투여받은 6-11세 소아에서 이상사례가 보고되지 않았다. 12-17세의 청소년 만성 특발성 두드러기 환자의 치료에 대한 이 약의 유효성은 병태생리학, 질병 경과, 이용 가능한 요법에 대한 반응, PK 모델링을 통해 확립된 일관된 두필루맙 노출의 유사성으로 인해 이 질환이 있는 성인에서 안전성과 유효성을 근거로 한다. 12-17세의 만성 특발성 두드러기 환자에서 이 약에 대한 안전성은 소아 아토피 적응증으로부터 이용 가능한 안전성 정보에 의해 뒷받침된다. 12세 이상의 환자에서의 권장 용량은 체중에 기반한다.
12세 미만의 만성 특발성 두드러기 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
수포성 유사 천포창
수포성 유사 천포창은 일반적으로 소아에서 발생하지 않는다. 18세 미만의 수포성 유사 천포창 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
용량탐색 시험 및 위약 대조시험에서 이 약에 노출된 아토피성 손발 피부염을 포함한 아토피 피부염 시험대상자 1,539명 중, 71명이 65세 이상이었다. 고령자와 젊은 시험대상자 사이에 안전성 또는 유효성의 차이는 관찰되지 않았으나, 65세 이상의 고령자가

젊은 시험대상자와 다르게 반응하는지 여부를 판단하기에는 65세 이상 시험대상자의 수가 충분하지 않았다.(12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조)
이 약에 노출된 천식 시험 대상자 1,977명 중, 240명이 65세 이상이었다. 65세 이상 고령자군에서의 안전성 및 유효성은 전체 시험군과 유사하였다.
이 약에 노출된 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험대상자 440명 중, 79명이 65세 이상이었다. 이 연령군에서의 유효성 및 안전성은 전체 시험 모집단과 유사하였다.
이 약에 노출된 결절성 가려움 발진 (양진) 시험대상자 152명 중, 37명이 65세 이상이었다. 이 연령군에서의 유효성 및 안전성은 전체 시험 모집단과 유사하였다. 8명의 환자가 75세 이상이었다.
이 약에 노출된 만성폐쇄성폐질환 시험대상자 1872명 중, 75세 이상 244명을 포함하여 총 1071명이 65세 이상이었다. 이 연령군에서의 유효성 및 안전성은 전체 시험 모집단과 유사하였다.
이 약에 노출된 만성 특발성 두드러기 시험대상자 198명 중, 75세 이상의 환자 7명을 포함하여 총 30명이 65세 이상이었다. 이 연령군에서의 유효성 및 안전성은 전체 시험 모집단과 유사했다.
이 약에 노출된 수포성 유사 천포창 시험대상자 53명 중, 75세 이상의 환자 22명을 포함하여 총 40명이 65세 이상이었다. 이 연령군의 유효성 및 안전성은 전체 시험 모집단과 유사했다.

8. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여
신장애 또는 간장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향에 대한 공식 시험은 없다.

9. 과량투여시의 처치
이 약의 과량투여시 특별한 치료는 없다. 과량투여한 경우, 약물이상반응의 징후나 증상에 대하여 환자를 모니터링하고 적절한 대증 치료를 즉시 실시해야 한다.

10. 적용상의 주의
1) 이 약은 피하주사로 투여한다.
2) 이 약은 의료인의 지도하에 사용한다. 프리필드펜을 이용한 피하주사방법에 대해 교육을 받은 후 환자가 자가 주사할 수 있다. 12-17세 청소년의 경우, 성인이 또는 성인의 지도 하에 이 약을 투여할 것을 권장한다. 2-11세 소아의 경우, 보호자가 이 약을 투여하여야 한다. 듀피젠트 프리필드펜은 2세 이상의 소아, 청소년 및 성인 환자에게 사용된다. 듀피젠트 프리필드주는 6개월 이상의 소아, 청소년 및 성인 환자에게 사용된다.
3) 이 약의 자가 주사에 앞서, 환자 또는 간병인에게 이 약의 준비 및 투여방법에 대해 교육한다. 아토피 피부염 및 천식 환자에 600mg 혹은 400mg 초회 투여를 할 경우, 각각의 300mg 주사 2개 혹은 각각의 200mg 주사 2개는 다른 부위에 주사한다. 허벅지 또는 복부(배꼽을 중심으로 반경 5cm를 제외하고)에 피하주사로 투여한다. 간병인이 투여해줄 경우, 상완(윗팔)에도 주사 가능하다. 매 주사마다 주사부위를 다르게 한다.

4) 이 약을 연약한 또는 손상된 피부 또는 멍이 들어 있거나 흉터가 있는 부위에 주사하지 않는다.
5) 이 약은 프리필드시린지가 장착된 프리필드펜이다. 주사 전 이 약을 냉장고에서 꺼내 주사침 마개를 제거하지 않은 상태로, 300mg 프리필드펜은 실온에 45분간, 200mg 프리필드펜은 실온에 30분간 둔 후 사용한다.
6) 투여 전 이 약을 육안으로 관찰하여 이물 및 변색 여부를 확인한다. 이 약은 투명에서 약간 유백색을 띠며 무색에서 옅은 노란색의 용액이 든 프리필드시린지가 장착된 프리필드펜이다. 용액 중 이물이 있거나 변색 또는 혼탁한 경우(투명에서 약간 유백색이며 무색에서 옅은 노란색이 아닌 경우) 사용해서는 안 된다.
7) 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 투여 후 프리필드펜에 남아있는 미사용 제품은 모두 폐기해야 한다.
8) 정해진 투여를 놓친 경우, 정해진 투여일로부터 7일 이내에 약제를 투여하도록 지시하고, 기존에 계획된 다음 투여 일정을 재개한다. 정해진 투여 일로부터 7일이 지났다면 환자에게 계획된 다음 투여 일자에 투여하도록 지시한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 2～8 ℃에서 냉장보관한다.
2) 이 약은 빛으로부터 보호하기 위해 외부 포장 그대로 보관한다.
3) 이 약은 필요시 실온(25 ℃까지)에서 최대 14일간 보관할 수 있다. 25 ℃를 초과하여 보관하지 않는다. 일단 냉장고에서 꺼내면 14일 이내에 사용해야 하며, 그러지 못한 경우 버려야 한다.
4) 이 약을 열 또는 직사광선에 노출하지 않는다.
5) 이 약은 냉동보관하지 않으며, 열에 노출하지 않고 흔들지 않는다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
두필루맙은 인간 단일클론 IgG4 항체로 IL-4 및 IL-13 수용체 복합체가 공유하는 IL-4Rα 서브유닛에 특이적으로 결합하여 IL-4 및 IL-13 신호 전달을 억제한다. 두필루맙은 Type I 수용체를 통해 IL-4 신호전달을 억제하고, Type II 수용체를 통해 IL-4 및 IL-13 신호 전달을 억제한다.
제 2형 염증은 천식, 아토피 피부염 및 비용종을 동반한 만성 비부비동염의 발병에서 중요한 요소이다. IL-4Rα를 발현하는 다양한 세포 유형(예, 비만세포, 호염구, 호산구, 대식세포, 림프구, 상피세포, 잔세포)과 염증 매개체 (예, IgE, 히스타민, 에이코사노이드, 류코트리엔, 사이토카인, 케모카인)가 염증에 관여한다. 두필루맙은 IL-4Rα를 차단하여 전염증성(Pro-inflammatory) 사이토카인, 케모카인, 산화질소 및 IgE의 방출을 포함하여 IL-4 및 IL-13 사이토카인-유도 염증 반응을 억제한다. 그러나 천식에서 두필루맙의 작용기전은 완전히 밝혀지지 않았다.

2) 약동학적 정보

두필루맙의 약동학은 아토피 피부염, 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 결절성 가려움 발진 (양진), 만성폐쇄성폐질환, 만성 특발성 두드러기 및 수포성 유사 천포창 환자에서 유사하다.

① 흡수

이 약 600mg 또는 400mg을 최초 피하주사한 후, 약 1주일 후 도달한 두필루맙 피크 평균 ± SD 농도(Cmax)는 각각 70.1 ± 24.1mcg/mL 또는 41.8 ± 12.4mcg/mL이었다.

초회 용량으로 600mg 투여 후 1주(권장 투여 빈도의 2배) 또는 2주마다 300mg을 투여 혹은 초회 용량으로 400mg 투여 후 2주마다 200mg을 투여 혹은 부하 용량 없이 2주마다 300mg을 투여하였을 때 정상 상태 농도는 16주차에 도달하였다. 임상 시험 전반에 걸쳐, 평균 ± SD 정상 상태 최저 농도는 300mg을 2주마다 투여한 경우 60.3±35.1mcg/mL에서 80.2±35.3mcg/mL, 300mg을 1주마다 투여한 경우 173±75.9mcg/mL에서 195±71.7mcg/mL, 200mg을 2주마다 투여한 경우 29.2±18.7mg/L에서 36.5±22.2mg/L이었다.

피하주사한 후 두필루맙의 생체 이용률은 61~66% 범위이며, 아토피 피부염, 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 결절성 가려움 발진 (양진), 만성폐쇄성폐질환, 만성 특발성 두드러기 및 수포성 유사 천포창 환자에서 유사하다.

② 분포

추정 총 분포 용적은 약 4.8±1.3L이다.

③ 배설

두필루맙의 대사 경로는 특성화되지 않았다. 인간 단일클론 IgG4 항체로서, 두필루맙은 내인성 IgG와 동일한 방식으로 이화학적 경로를 통해 작은 펩타이드 및 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다. 마지막 정상 상태 용량 후, 검출 한계 미만(<78 ng/mL)에 도달하는 시간의 중앙값은 300mg 2주 간격 투여군, 300mg 1주 간격 투여군 및 200mg 2주 간격 투여군에서 각각 10-12주, 13주 및 9주였다.

④ 용량 선형성

두필루맙은 용량 비례 방식보다 노출량이 더 증가하는 비선형 표적 매개 약동학을 보인다. 두필루맙 단일 투여 용량이 75mg에서 600mg으로 (즉, 권장 용량의 0.25 배에서 2배로) 8 배 증가하였을 때 전신 노출은 30 배 증가하였다.

⑤ 특정 집단

고령자

65 세 이상의 환자에서 두필루맙의 평균 ± SD 정상 상태 최저 농도는 300mg을 2주마다 또는 매주 투여한 경우 각각 69.4 ± 31.4 mcg/mL, 166 ± 62.3 mcg/mL 이었고, 200mg을 2주마다 투여한 경우 39.7 ± 21.7 mcg/mL이었다.

소아 환자

아토피 피부염

12-17세의 청소년 아토피 피부염 환자에서 200mg(60kg 미만) 또는 300mg(60kg 이상)을 2주마다 투여한 경우, 두필루맙의 평균 ± SD 정상 상태 최저 농도는 54.5 ± 27.0 mcg/mL이었다.

6-11세의 소아 아토피 피부염 환자에서 200mg(30kg 이상)을 2주마다 투여 또는

300mg(30kg 미만)을 4주마다 투여한 경우, 두필루맙의 평균 ± SD 정상 상태 최저 농도는 각각 86.0±34.6 mcg/mL 및 98.7±33.2 mcg/mL였다.
6개월-5세의 소아 아토피 피부염 환자에서 300mg(15kg 이상 30kg 미만) 또는 200mg(5kg 이상 15kg 미만)을 4주마다 투여한 경우, 두필루맙의 평균 ± SD 정상 상태 최저 농도는 각각 110±42.8 mcg/mL 및 109±50.8 mcg/mL였다.
천식
총 107명의 12-17세의 청소년 천식 환자가 천식 시험 2에 등록되었다. 두필루맙의 평균 ± SD 정상 상태 최저 농도는 300mg 또는 200mg를 2주마다 투여하였을 때 각각 107±51.6 mcg/mL, 46.7±26.9 mcg/mL이었다.
만성 특발성 두드러기
총 12명의 12-17세의 청소년 만성 특발성 두드러기 환자가 만성 특발성 두드러기 시험 1, 시험 2, 시험 3에 등록되었다. 24주 동안 2주마다 이 약 300mg 또는 200mg을 투여했을 때, 5명의 청소년 환자에서 두필루맙의 정상 상태 최저 농도는 24주 동안 2주마다 이 약 300mg을 투여받은 성인에서의 정상 상태 최저 농도의 범위 내에 있었다. 12세 미만의 소아 만성 특발성 두드러기 환자에서의 약동학은 확립되지 않았다.

신장애 또는 간장애
신장애 또는 간장애가 두필루맙의 약동학에 미치는 영향에 대한 공식 시험은 수행되지 않았다.

3) 임상시험 정보
① 아토피 피부염
- 성인 환자에서의 아토피 피부염 임상시험
3개의 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(시험 1, 2 및 3)에 18세 이상의 국소 치료제로 충분히 조절되지 않는 중등도에서 중증의 아토피 피부염(AD) 성인 시험대상자 총 2,119명이 등록되었다. 질병 중증도는 중증도 척도 0~4의 AD 병변에 대한 전반적 평가에서 IGA(Investigator's Global Assessment) 점수 3점 이상, 척도 0~72의 EASI(Eczema Area and Severity Index) 점수 16점 이상 및 최소 관련 체표면적 10% 이상으로 정의되었다. 베이스라인에서, 시험대상자의 59%는 남성이었고 67%는 백인이었으며, 시험대상자의 52%는 베이스라인 IGA 점수가 3점(중등도 AD)이었고 48%는 4점(중증 AD)이었다. 베이스라인 평균 EASI 점수는 33점이었고 베이스라인 주간 평균 최고 소양증 NRS(Numeric Rating Scale)는 척도 0~10에서 7점이었다.
세 임상시험 모두에서, 이 약 투여군에 속한 시험대상자는 0주차에 이 약 600mg을 피하주사로 투여받았고 이후 2주 간격으로 300mg을 피하주사로 투여받았다. 단일요법 임상시험(시험 1 및 2)에서, 시험대상자는 16주 동안 이 약 또는 위약을 투여받았다.
병용요법 임상시험(시험 3)에서, 시험대상자는 52주 동안 국소 코르티코스테로이드(TCS)와 함께 이 약 또는 위약을 투여받았으며, 필요 시 얼굴, 목, 접힘 부위 및 생식기 부위 같은 문제가 되는 부위에 국소 칼시뉴린 저해제를 투여하였다.
3개의 임상시험에서 1차 평가변수는 16주차에 IGA가 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)이

고, 베이스라인 대비 적어도 2점 개선된 시험대상자 비율의 변화로 설정되어 평가되었다. 다른 평가변수로는 EASI-75(베이스라인 대비 EASI 점수가 적어도 75% 이상 개선으로 정의) 및 가려움증 감소(16주차에 최고 소양증 NRS 측정 시 베이스라인 대비 적어도 4점 이상 개선)를 나타낸 시험대상자의 비율이 포함되었다.

16주차에서의 임상 결과 (시험 1, 2 및 3)

이 약 단일요법 임상시험(시험 1 및 2) 그리고 이 약과 TCS의 병용요법 임상시험(시험 3)의 결과가 표 8에 제시되어 있다.

표 8. TCS와 병용하거나 병용하지 않은 경우 이 약의 16주차 투여 결과 (전체분석군, FAS)

	시험1		시험2		시험3	
	이 약 300mg 2주 간격	위약	이 약 300mg 2주 간격	위약	이 약 300mg 2주 간격 + TCS	위약 + TCS
무작위배정 시험대상자의 수 (FAS)[a]	224	224	233	236	106	315
IGA 0 or 1[b,c]	38%	10%	36%	9%	39%	12%
EASI-75[c]	51%	15%	44%	12%	69%	23%
EASI-90[c]	36%	8%	30%	7%	40%	11%
베이스라인 최고소양증 NRS score가 4점 이상인 시험대상자의 수	213	212	225	221	102	299
최고 소양증 NRS (NRS 4점 이상 개선)[c]	41%	12%	36%	10%	59%	20%

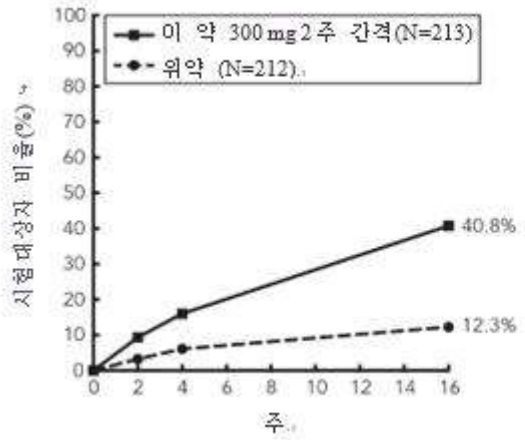
[a] 전체분석군(FAS)에는 무작위배정된 모든 시험대상자가 포함된다.

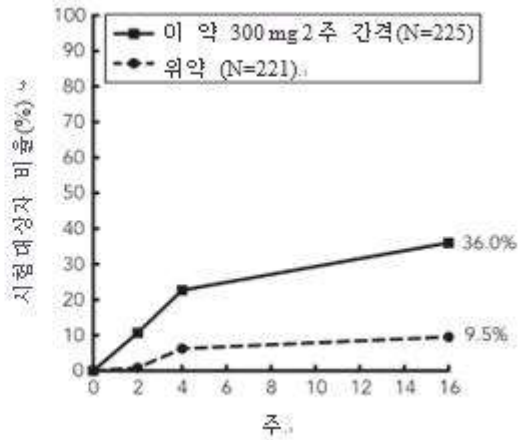
[b] 반응자는 IGA 척도 0~4에서 IGA가 0 또는 1(“깨끗함” 또는 “거의 깨끗함”)이고 2점 이상 감소한 시험대상자로 정의되었다.

[c]구제치료(rescue treatment)를 받았거나 결측 데이터가 있는 시험대상자는 비반응자로 간주되었다.

그림 1. 시험 1[a] 및 시험 2[a]에서 최고 소양증 NRS score가 4점 이상 개선된 시험대상자의 비율 (전체분석군, FAS)[b]

시험 1 시험 2





[a] 유효성 평가변수의 일차 분석에서 구제약을 투여받았거나 결측 데이터가 있는 시험대상자는 비반응자로 간주되었다.

[b] 전체분석군(FAS)에는 무작위배정된 모든 시험대상자가 포함된다.

시험 3에서 시험대상자 421명 중 353명은 데이터 분석 시점에 52주 동안 시험약을 투여받고 있었다. 353명의 시험대상자 중에, 52주차에서의 반응자는 16주차부터 유효성을 유지한 시험대상자(예, 16주차에 이 약 IGA 0 또는 1 반응자의 53%가 52주차에도 반응자로 유지됨)와 16주차에는 비반응자였지만 차후에 치료에 반응한 시험대상자(예, 16주차에 이 약 IGA 0 또는 1 비반응자의 24%가 52주차에는 반응자가 됨)를 모두 포함한다. 이 약과 TCS의 병용요법 임상시험(시험 3)에 참여한 시험대상자 353명에 대한 보충 분석의 결과는 표 9에 제시되어 있다.

표 9. 이 약과 TCS의 병용요법에서 16주차 및 52주차 유효성 결과 (IGA 0 또는 1)

	이 약 300mg 2주 간격 + TCS	위약 + TCS
시험대상자 수[a]	89	264
16주차와 52주차에 반응자[b,c]	22%	7%
16주차의 반응자이면서 52주차의 비반응자	20%	7%
16주차의 비반응자 및 52주차의 반응자	13%	6%
16주차와 52주차의 비반응자	44%	80%
52주차의 전체 반응자[b,c] 비율	36%	13%

[a] 시험 3에서 무작위배정 후 치료를 받은 시험대상자 421명 중 68명(16%)은 데이터 분석 시점에 52주 동안 시험약을 투여받지 않았다.

[b] 반응자는 IGA 척도 0~4에서 IGA가 0 또는 1(“깨끗함” 또는 “거의 깨끗함”)이고 2점 이상 감소한 시험대상자로 정의되었다.

[c] 구제약을 투여받았거나 결측 데이터가 있는 시험대상자는 비반응자로 간주되었다.

시험 1, 2 및 3에서 하위군(체중, 연령, 성별, 인종 및 이전 치료(면역억제제제 포함))의 치료 효과는 일반적으로 전체 시험 분석대상군의 결과와 일치했다.

시험 1, 2 및 3에서 세 번째 무작위배정된 이 약 300mg 매주 투여군은 이 약 300mg 2주 간격 투여군보다 더 많은 치료 이점을 보이지 않았다.

시험 1 및 2에서 IGA가 0 또는 1이고 2점 이상 감소한 시험대상자는 시험 5로 다시 무작위 배정되었다. 시험 5에서는 치료 반응의 유지를 위한 이 약 단일요법 반복투여 용

법에 대해 평가하였다. 36주간의 이 임상시험에서는 계속해서 이 약 300mg을 투여받는 2주 간격 투여군(62명)과 위약으로 전환하는 위약군(31명)으로 시험대상자가 무작위 배정되었고, 36주차에서 IGA 0 또는 1 반응자의 수는 2주 간격 투여군에서 33명(53%), 위약군에서 3명(10%)이었다.

- 아토피 피부염이 있는 청소년(12-17세)

청소년 시험대상자에서 이 약 단일요법의 유효성 및 안전성은 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(시험 6)에서 IGA 점수 3점 이상(척도 0~4), EASI 점수 16점 이상(척도 0~72) 및 최소 관련 체표면적 10% 이상으로 정의된 중등도에서 중증의 AD가 있는 12-17세 청소년 251명을 대상으로 실시되었다. 이 임상시험에 등록된 적격한 시험대상자는 이전에 국소치료제에 불충분한 반응을 보였던 환자였다.

베이스라인 체중 60kg 미만의 이 약 투여군에 속한 시험대상자는 0주차에 초회 용량으로 400mg을 투여받았고 이후 16주 동안 2주 간격으로 200mg을 투여받았다. 베이스라인 체중 60kg 이상의 시험대상자는 0주차에 초회 용량으로 600mg을 투여받았고 이후 16주 동안 2주 간격으로 300mg을 투여받았다. 시험대상자는 연구자의 재량으로 구제약을 투여받는 것이 허락되었다. 구제약을 투여받은 시험대상자는 비반응자로 간주되었다.

시험 6에서 평균 연령은 14.5세였고 체중 중앙값은 59.4kg였으며, 시험대상자의 41%는 여성, 63%는 백인, 15%는 아시아인, 12%는 흑인이었다. 베이스라인에서 시험대상자의 46%는 IGA 점수가 3점(중등도 AD)이었고 54%는 4점(중증 AD)이었으며, 평균 관련 체표면적은 57%였고, 42%는 이전에 전신 면역억제제를 투여받았다. 또한, 베이스라인에서 평균 EASI 점수는 36점이었고, 주간 평균 최고 소양증 NRS는 척도 0~10에서 8점이었다. 전체적으로, 시험대상자의 92%가 적어도 한 가지 알러지 동반질환이 있었다. 66%는 알러지성 비염, 54%는 천식, 61%는 음식 알러지가 있었다.

1차 평가변수는 16주차 IGA가 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)이고 베이스라인 대비 적어도 2점 개선된 시험대상자의 비율이었다. 평가된 다른 결과에는 EASI-75 또는 EASI-90(각각 베이스라인 대비 EASI의 적어도 75% 또는 90% 개선) 그리고 최고 소양증 NRS으로 측정된 가려움증 감소(4점 이상 개선) 시험대상자의 비율이 포함되었다. 시험 6의 16주차 유효성 결과는 표 10에 제시되어 있다.

표 10. 시험 6의 16주차 이 약의 유효성 결과(전체분석군, FAS)[a]

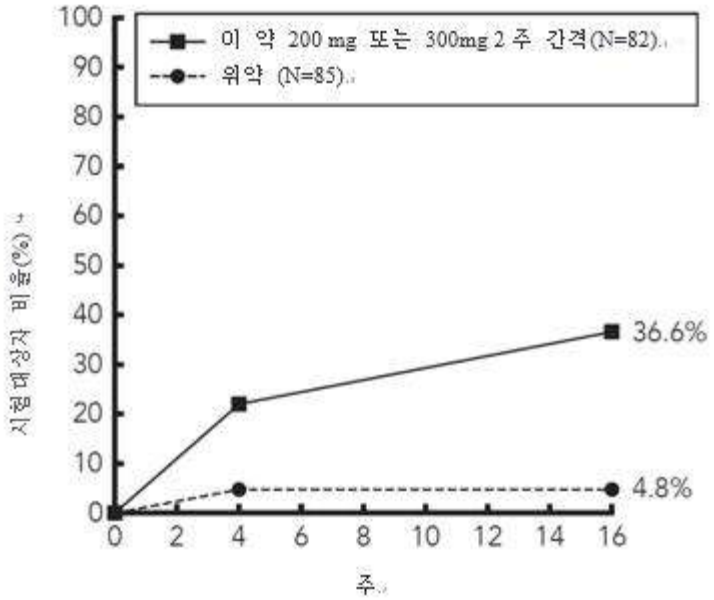
	이 약[d] 200mg (<60kg) 또는 300mg (≥60kg) 2주 간격 N=82[a]	위약 N=85[a]
IGA 0 or 1[b,c]	24%	2%
EASI-75[c]	42%	8%
EASI-90[c]	23%	2%
최고 소양증 NRS (4점 이상 개선)[c]	37%	5%

[a] 전체분석군(FAS)에는 무작위배정된 모든 시험대상자가 포함된다.

[b] 반응자는 IGA 척도 0~4에서 IGA가 0 또는 1("깨끗함" 또는 "거의 깨끗함")이고 2점

이상 감소한 시험대상자로 정의되었다.
[c] 구제약을 투여받았거나 결측 데이터가 있는 시험대상자는 비반응자로 간주되었다(각각 위약군에서 59%, 이 약 투여군에서 21%).
[d] 0주차에 시험대상자는 이 약 400mg(베이스라인 체중 60kg 미만) 또는 이 약 600mg(베이스라인 체중 60kg 이상)을 투여받았다.
이 약 투여군에 무작위배정된 시험대상자에서 최고 소양증 NRS의 개선(4주차에 4점 초과 개선으로 정의됨)이 위약군과 비교해 더 큰 비율로 달성되었다. 그림 2를 참조한다.

그림 2. 시험 6[a] 에서 최고 소양증 NRS 4점 이상 개선을 나타낸 청소년 환자의 비율(전체분석군, FAS)[b]



[a] 유효성 평가변수에 대한 일차 분석에서, 구제약을 투여받았거나 결측 데이터가 있는 시험대상자는 비반응자로 간주되었다.
[b] 전체분석군(FAS)에는 무작위배정된 모든 시험대상자가 포함된다.

- 아토피 피부염이 있는 소아(6-11세)
소아 시험대상자에서 이 약과 TCS 병용투여시의 유효성 및 안전성은 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(시험 8)에서 IGA 점수 4점(척도 0~4), EASI 점수 21점 이상(척도 0~72) 및 최소 관련 체표면적 15% 이상으로 정의된 아토피 피부염이 있는 6-11세 소아 367명을 대상으로 평가되었다. 이 임상시험에 등록된 적격한 시험대상자는 이전에 국소치료제에 불충분한 반응을 보였던 환자였다. 등록은 베이스라인 체중(30kg 미만; 30kg 이상)으로 층화되었다.
4주 간격으로 TCS와 병용투여한 군의 시험대상자들은 체중에 관계 없이 1일차에 초회 용량으로 600mg을 투여받은 후 4주차부터 12주차까지 4주 간격으로 300mg을 투여받았다. 2주 간격으로 TCS와 병용투여한 군에서 베이스라인 체중이 30kg 미만인 시험대상자는 1일차에 초회 용량으로 200mg을 투여받은 후 2주차부터 14주차까지 2주 간격으로

100mg을 투여받았으며, 베이스라인 체중이 30kg 이상인 시험대상자는 1일차에 400mg 초회 용량을 투여받은 후 2주차에서 14주차까지 2주 간격으로 200mg을 투여받았다. 시험대상자는 연구자의 재량에 따라 구제치료를 받는 것이 허용되었다. 구제치료를 받은 시험대상자는 비반응자로 간주되었다.
시험 8에서 평균 연령은 8.5세였고 체중 중앙값은 29.8kg였으며, 시험대상자의 50%는 여성, 69%는 백인, 17%는 흑인, 8%는 아시아인이었다. 베이스라인에서 평균 관련 체표면적은 58%였고, 17%는 이전에 전신 비스테로이드성 면역억제제를 투여받았다. 또한 베이스라인에서 평균 EASI 점수는 37.9였고, 일일 평균 최고 소양증 NRS는 척도 0~10에서 7.8점이었다. 전체적으로, 시험대상자의 92%가 적어도 한 가지 알러지 동반질환이 있었으며, 64%는 음식 알러지, 63%는 다른 알러지, 60%는 알러지성 비염, 47%는 천식이 있었다.
1차 평가변수는 16주차 IGA가 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)을 보인 시험대상자의 비율이었다. 평가된 다른 결과에는 EASI-75 또는 EASI-90(각각 베이스라인 대비 EASI의 적어도 75% 또는 90% 개선) 그리고 최고 소양증 NRS으로 측정된 가려움증 감소(4점 이상 개선) 시험대상자의 비율이 포함되었다.

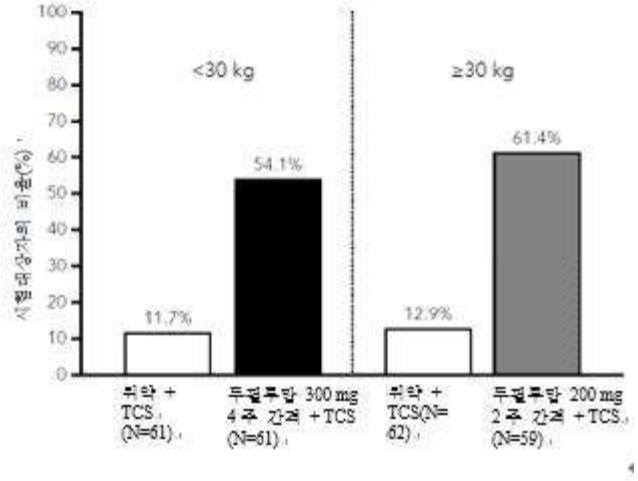
표 11. 시험 8의 이 약과 TCS 병용요법에서 16주차 유효성 결과(전체분석군, FAS)[a]

	이 약 300mg 4주 간격[d] + TCS (N=61)	위약 + TCS (N=61)	이 약 200mg 2주 간격[e] + TCS (N=59)	위약 + TCS (N=62)
	<30kg	<30kg	≥30kg	≥30kg
IGA 0 또는 1[b,c]	30%	13%	39%	10%
EASI-75[c]	75%	28%	75%	26%
EASI-90[c]	46%	7%	36%	8%
최고 소양증 NRS (4점 이상 개선)[c]	54%	12%	61%	13%

[a] 전체분석군(FAS)에는 무작위배정된 모든 시험대상자가 포함된다.
[b] 반응자는 IGA가 0 또는 1("깨끗함" 또는 "거의 깨끗함")인 시험대상자로 정의되었다.
[c] 구제치료를 받았거나 결측 데이터가 있는 시험대상자는 비반응자로 간주되었다.
[d] 1일차에 시험대상자는 이 약 600mg을 투여받았다.
[e] 1일차에 시험대상자는 이 약 200mg(베이스라인 체중 <30kg) 또는 400mg(베이스라인 체중 ≥30kg)을 투여받았다.

이 약과 TCS 병용투여군에 무작위 배정된 시험대상자는 위약과 TCS 병용투여군과 비교하여 최고 소양증 NRS의 개선이 더 큰 비율로 달성되었다(16주차에 4점 이상의 개선으로 정의).

그림 3. 시험 8에서 16주차에 최고 소양증 NRS에서 ≥4점 개선을 보인 소아 시험대상자의 비율[a] (전체분석군, FAS)[b]



[a] 유효성 평가변수의 일차 분석에서 구제치료를 받았거나 결측 데이터가 있는 시험대상자는 비반응자로 간주되었다.
[b] 전체분석군(FAS)에는 무작위배정된 모든 시험대상자가 포함된다.

- 아토피 피부염이 있는 소아(6개월-5세)
소아 시험대상자에서 이 약과 TCS 병용투여시의 유효성 및 안전성은 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(시험 10)에서 IGA 점수 3점 이상(척도 0~4), EASI 점수 16점 이상(척도 0~72) 및 최소 관련 체표면적 10% 이상으로 정의된 중등도에서 중증의 아토피 피부염이 있는 6개월-5세 소아 162명을 대상으로 평가되었다. 이 임상시험에 등록된 적격한 시험대상자는 이전에 국소치료제에 불충분한 반응을 보였던 환자였다. 등록은 베이스라인 체중(5kg 이상 15kg 미만; 15kg 이상 30kg 미만)으로 층화되었다.
4주 간격으로 TCS와 병용투여한 군의 시험대상자들은 베이스라인 체중이 5kg 이상 15kg 미만인 경우 1일차에 초회 용량으로 200mg을 투여받은 후 4주차부터 12주차까지 4주 간격으로 200mg을 투여받았고, 베이스라인 체중이 15kg 이상 30kg 미만인 경우 1일차에 초회 용량으로 300mg을 투여받은 후 4주차부터 12주차까지 4주 간격으로 300mg을 투여받았다. 시험대상자는 연구자의 재량에 따라 구제치료를 받는 것이 허용되었다. 구제치료를 받은 시험대상자는 비반응자로 간주되었다.
시험 10에서 평균 연령은 3.8세였고 체중 중앙값은 16.5kg였으며, 시험대상자의 38.9%는 여성, 68.5%는 백인, 18.5%는 흑인, 6.2%는 아시아인이었다. 베이스라인에서 평균 관련 체표면적은 58.4%였고, 15.5%는 이전에 전신 비스테로이드성 면역억제제를 투여받았다. 또한 베이스라인에서 평균 EASI 점수는 34.1였고, 일일 평균 최고 소양증 NRS는 척도 0~10에서 7.6점이었다. 전체적으로, 시험대상자의 81.4%가 적어도 한 가지 알러지 동반질환이 있었으며, 68.3%는 음식 알러지, 52.8%는 다른 알러지, 44.1%는 알러지성 비염, 25.5%는 천식이 있었다.
1차 평가변수는 16주차 IGA가 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)을 보인 시험대상자의 비율이었다. 평가된 다른 결과에는 EASI-75 또는 EASI-90(각각 베이스라인 대비 EASI의 적어도 75% 또는 90% 개선) 그리고 최악의 긁음/가려움 NRS으로 측정된 가려움증 감소(4

점 이상 개선) 시험대상자의 비율이 포함되었다.

시험 10의 16주차 유효성 결과는 표 12에 제시되어 있다.

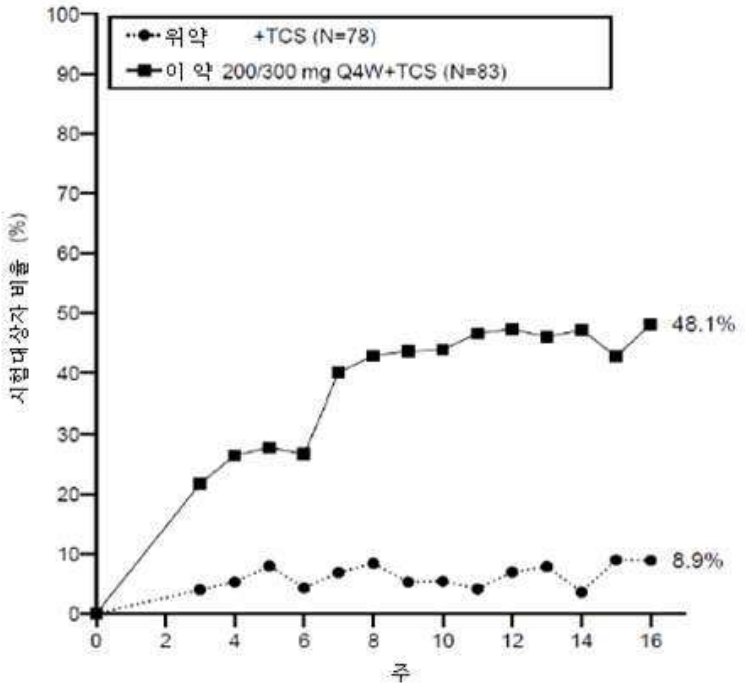
표 12. 시험 10의 이 약과 TCS 병용요법에서 16주차 유효성 결과 (전체분석군, FAS)[a]

	이 약 200mg (5kg 이상 15kg 미만) 또는 300mg (15kg 이상 30kg 미만 4주 간격[d]+TCS (N=83)	위약 + TCS (N=79)
IGA 0 또는 1[b,c]	27.7%	3.9%
EASI-75[c]	53.0%	10.7%
EASI-90[c]	25.3%	2.8%
최악의 긁음/가려움 NRS (4점 이상 개선)[c]	48.1%	8.9%

[a] 전체분석군(FAS)에는 무작위배정된 모든 시험대상자가 포함된다.
[b] 반응자는 IGA가 0 또는 1("깨끗함" 또는 "거의 깨끗함")인 시험대상자로 정의되었다.
[c] 구제치료를 받았거나 결측 데이터가 있는 시험대상자는 비반응자로 간주되었다(각각 위약군에서 62%, 이 약 투여군에서 19%).
[d] 1일차에 시험대상자는 이 약 200mg(5kg 이상 15kg 미만) 또는 300mg(15kg 이상 30kg 미만)을 투여받았다.
모든 p values < 0.0001

이 약과 TCS 병용투여군에 무작위 배정된 시험대상자는 위약과 TCS 병용투여군과 비교하여 최악의 긁음/가려움 NRS의 신속한 개선이 유의하게 더 큰 비율로 달성되었고 (빠르면 3주차에 4점 이상의 개선으로 정의, nominal p<0.005), 최악의 긁음/가려움 NRS에 반응하는 시험대상자의 비율은 치료기간동안 계속 증가했다. (그림 4 참조)

그림4. 시험 10에서 16주차에 최악의 긁음/가려움 NRS에서 ≥4점 개선을 보인 6개월-5세의 소아 시험대상자의 비율[a](전체분석군, FAS)[b]



이전에 이 약과 TCS 병용투여하는 공개 임상시험(시험 7)에 참여한 적이 있는 중등도에서 중증의 아토피 피부염 소아 환자를 대상으로 한 이 약과 TCS 병용투여 시의 장기 유효성 및 안전성이 평가되었다. 이 시험의 유효성 데이터는 16주차에 제공된 임상적 이점이 52주차까지 지속되었음을 시사한다. 52주간의 이 약의 안전성 프로파일은 시험 10에서 16주차에 관찰된 안전성 프로파일과 유사하였다.

- 아토피성 손발 피부염

이 약의 유효성 및 안전성은 16주 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 위약대조 임상시험(시험 11)에서 IGA(손발) 점수 3점 이상 (척도 0~4) 및 최대 가려움 강도에 대한 손발 최고 소양증 NRS 4점 이상 (척도 0~10)으로 정의되는 중등도에서 중증의 아토피성 손발 피부염이 있는 성인 및 12-17세의 청소년 환자 133명을 대상으로 평가되었다. 임상시험에 적합한 시험대상자는 이전에 국소 아토피 피부염 약물을 사용한 손발 피부염 치료에 대해 불충분한 반응 또는 불내성을 보였던 환자였다.

베이스라인에서 시험대상자의 38%가 남성이었고, 80%가 백인이었으며, 72%가 베이스라인 IGA(손발) 점수가 3점(중등도 아토피성 손발 피부염)이었고, 28%가 베이스라인 IGA(손발) 점수가 4점(중증 아토피성 손발 피부염)이었다. 베이스라인 주간 평균 손발 최고 소양증 NRS 점수는 7.1이었다.

1차 평가변수는 16주차에 IGA 손발 점수가 0(깨끗함) 또는 1(거의 깨끗함)인 시험대상자의 비율이었다. 주요 2차 평가변수는 손발 최고 소양증 NRS로 측정한 가려움 감소(4점 이상 개선)였다.

16주차에 IGA(손발) 0(깨끗함)~1(거의 깨끗함)인 시험대상자의 비율은 이 약의 경우 40.3%, 위약의 경우 16.7%였다(치료 차이 23.6, 95% CI: 8.84, 38.42; p-값 = 0.0030). 16주차에 주간 평균 손발 최고 소양증 NRS 4점 이상 개선(감소)을 보인 시험대상자 비율은 이 약의 경우 52.2%, 위약의 경우 13.6%였다(치료 차이 38.6, 95% CI: 24.06, 53.15;

p-값 <0.0001).

② 천식

천식 치료제 개발 프로그램에는 총 2,888명의 시험대상자(12세 이상)가 등록된 24~52주간 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관 임상시험 3건(천식 시험 1, 2 및 3)이 포함되었다. 천식 시험 1 및 2에 등록된 시험대상자는 임상시험 참여 전 해에 전신 코르티코스테로이드 치료 또는 응급실 방문이나 입원이 필요한 1건 이상의 천식 악화 병력이 있어야 했다. 천식 시험 3에 등록된 시험대상자는 고용량 흡입용 코르티코스테로이드와 추가 조절제의 주기적인 사용 외에도 매일 경구용 코르티코스테로이드(OCS) 투여에 의존적이어야 했다. 세 임상시험 모두에서, 시험대상자는 최소 베이스라인 혈중 호산구수를 충족할 필요 없이 등록되었다. 천식 시험 2 및 3에서, 스크리닝 시 혈중 호산구 수준이 1500cells/mcL를 초과하는(1.3% 미만인) 시험대상자는 제외되었다. 이 약은 기존 천식치료에 추가 치료제로 투여되었다. 시험대상자는 아래에 기술된 바와 같이 OCS 용량을 점차적으로 감소시킨 천식 시험 3에 속한 시험대상자를 제외하고, 시험기간 동안 기존 천식치료를 계속했다.

천식 시험 1

천식 시험 1은 시험대상자 776명(18세 이상)이 포함된 24주 용량범위설정 시험이었다. 이 약은 중간용량 또는 고용량 흡입용 코르티코스테로이드와 지속성 베타 항진제를 투여받고 있는 중등도에서 중증의 천식이 있는 성인 시험대상자를 대상으로 위약과 비교하여 평가되었다. 시험대상자는 초회 용량으로 이 약 400mg, 600mg 또는 위약(N=158)을 투여받은 후 2주 간격으로 이 약 200mg(N=150) 또는 300mg(N=157) 또는 4주 간격으로 이 약 200mg(N=154) 또는 300mg(N=157)을 투여받도록 무작위 배정되었다. 1차 평가변수는 베이스라인 혈중 호산구수가 300cells/mcL 이상인 시험대상자에서 12주차 FEV_1(1초 강제호기량)(L)의 베이스라인 대비 평균 변화였다. 다른 평가변수에는 FEV_1의 베이스라인 대비 변화(백분율) 그리고 24주 위약 대조치료 동안 연간 중증 천식 악화 사건 발생율이 포함되었다. 결과는 전체분석군과 베이스라인 혈중 호산구수(300cells/mcL 이상 및 300cells/mcL 미만) 하위군에서 평가되었다. 추가 2차 평가변수에는 천식조절설문(ACQ5) 및 천식환자 삶의 질 설문 표준버전(AQLQ(S)) 점수를 보고한 시험대상자에서 반응자 비율이 포함되었다.

천식 시험 2

천식 시험 2는 시험대상자 1,902명(12세 이상)이 포함된 52주 시험이었다. 이 약은 중간용량 또는 고용량 흡입용 코르티코스테로이드(ICS)와 최소 하나 최대 2가지 추가 조절제를 투여받고 있는 중등도에서 중증의 천식이 있는 청소년 107명과 성인 시험대상자 1,795명을 대상으로 위약과 비교하여 평가되었다. 시험대상자는 초회 용량으로 이 약 400mg, 600mg 또는 위약을 투여받은 후 2주 간격으로 이 약 200mg(N=631) 또는 300mg(N=633) (또는 2주 간격으로 위약 200mg(N=317) 또는 300mg(N=321))을 투여받도록 무작위 배정되었다. 1차 평가변수는 52주 위약 대조치료 기간 동안 연간 중증 천식

악화 사건 발생율 그리고 전체분석군(최소 베이스라인 혈중 호산구수에 의해 제한되지 않음)에서 12주차 기관지 확장제 사용 전(pre-bronchodilator) FEV_1의 베이스라인 대비 변화였다. 추가 2차 평가변수에는 연간 중증 천식 악화율 그리고 여러 다른 베이스라인 수준의 혈중 호산구수를 가지는 환자의 FEV_1뿐만 아니라 ACQ-5 및 AQLQ(S) 점수에서 반응자 비율이 포함되었다.

천식 시험 3

천식 시험 3은 고용량 흡입용 코르티코스테로이드와 추가 조절제의 주기적인 사용 외에도 매일 경구용 코르티코스테로이드 투여가 필요한 천식이 있는 시험대상자 210명을 대상으로 실시된 24주 경구용 코르티코스테로이드 감량 시험이었다. 스크리닝기간 동안 OCS 용량 최적화 후, 시험대상자는 초회 용량으로 600mg 또는 위약을 투여받은 후 24주 동안 이 약 300mg(N=103) 또는 위약(N=107)을 2주 간격으로 1회 투여받았다. 시험대상자는 시험기간 동안 계속해서 기존 천식치료제를 투여받았다. 그러나 천식 조절이 유지되는 한, OCS 감량단계(4-20주째) 동안 OCS 용량을 4주마다 감소시켰다. 1차 평가변수는 전체분석군(최소 베이스라인 혈중 호산구수에 의해 제한되지 않음)에서 천식 조절이 유지되는 동안 베이스라인 용량 대비 20~24주째 경구용 코르티코스테로이드 용량의 감소(백분율)였다. 추가 2차 평가변수에는 치료기간 동안 연간 중증 천식 악화 사건 발생율 그리고 ACQ-5 및 AQLQ(S) 점수에서 반응자 비율이 포함되었다.

이들 세 시험의 인구학적 특성과 베이스라인 특성은 아래 표 13에 제시되어 있다.

표 13. 천식 시험에서 인구학적 특성과 베이스라인 특성

파라미터	시험 1 (N=776)	시험 2 (N=1902)	시험 3 (N=210)
평균 연령 (년) (SD)	49 (13)	48(15)	51(13)
% 여성	63	63	61
% 백인	78	83	94
천식 기간 (년), 평균 (± SD)	22(15)	21(15)	20(14)
비흡연자 (Never smoked) (%)	77	81	81
이전 해에 평균 악화 (± SD)	2.2(2.1)	2.1(2.2)	2.1(2.2)
고용량 ICS 사용 (%)	50	52	89
베이스라인 Pre-dose FEV_1 (L) (± SD)	1.84(0.54)	1.78(0.60)	1.58(0.57)
베이스라인 predicted FEV_1 평균 백분율(%) (± SD)	61 (11)	58 (14)	52 (15)
% Reversibility (± SD)	27(15)	26 (22)	19 (23)
아토피 병력 % 전체 (AD %, NP %, AR %)	73 (8, 11, 62)	78 (10, 13, 69)	72 (8, 21, 56)
평균 FeNO ppb (± SD)	39 (35)	35 (33)	38 (31)
평균 총 IgE IU/mL (± SD)	435 (754)	432 (747)	431 (776)
평균 베이스라인 혈중 호산구수 (± SD) cells/mcL	350 (430)	360 (370)	350 (310)

ICS = inhaled corticosteroid; FEV_1 = Forced expiratory volume in 1 second; AD = atopic dermatitis; NP = nasal polyposis; AR = allergic rhinitis; FeNO = fraction of

exhaled nitric oxide

천식 악화

천식 시험 1 및 2는 적어도 3일 동안 전신 코르티코스테로이드 사용이 필요한 또는 전신 코르티코스테로이드가 요구되는 천식으로 인해 입원이나 응급실 방문이 필요한 천식 악화로 정의되는 중증 천식 악화의 빈도를 평가하였다. 일차 분석대상군(천식 시험 1에서 베이스라인 혈중 호산구수 300cells/mcL 이상의 시험대상자 및 천식 시험 2에서 전체분석군)에서, 이 약 200mg 또는 300mg을 2주 간격으로 투여받은 시험대상자는 위약과 비교해 천식 악화율이 유의하게 감소하였다. 천식 시험 2의 전체분석군에서, 중증 천식 악화율은 이 약 200mg 2주 간격 투여군 및 300mg 2주 간격 투여군에서 각각 0.46 및 0.52였고, 이에 비해 각 대응 위약군에서 0.87 및 0.97이었다. 위약 대비 중증 천식 악화율 비는 이 약 200mg 2주 간격 투여군 및 300mg 2주 간격 투여군에서 각각 0.52(95% CI: 0.41, 0.66) 및 0.54(95% CI: 0.43, 0.68)였다. 천식 시험 1 및 2에서, 베이스라인 혈중 호산구수가 300cells/mcL 이상인 시험대상자의 결과는 표 14에 제시되어 있다.

천식 시험 2에서 베이스라인 혈중 호산구수별 반응률은 그림 5에 제시되어 있다. 천식 시험 1 및 2의 사전 지정된 하위군 분석은 베이스라인 혈중 호산구 수준이 더 높은 시험대상자에서 더 큰 비율로 중증 천식 악화가 감소되었다는 것을 나타냈다. 천식 시험 2에서 악화의 감소는 베이스라인 혈중 호산구수 150cells/mcL 이상의 시험대상자 하위군에서 유의했다. 베이스라인 혈중 호산구수 150cells/mcL 미만 시험대상자에서, 이 약과 위약 간에 유사한 중증 천식 악화율이 관찰되었다.

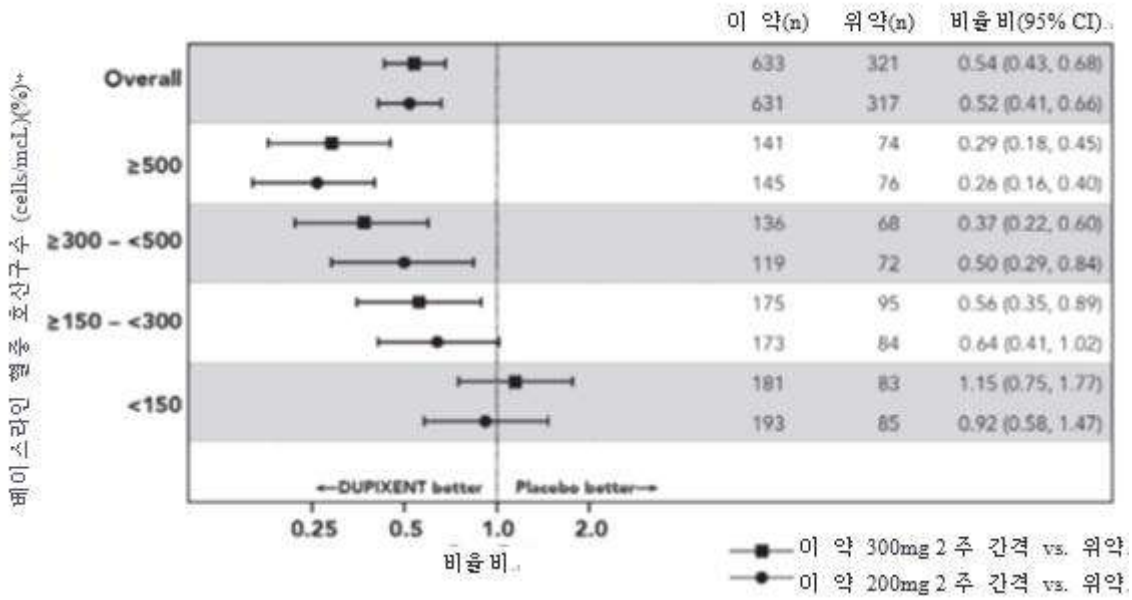
천식 시험 2에서 입원 및/또는 응급실 방문으로 이어진 위약 대비 추정 악화율 비는 이 약 200mg 또는 300mg 2주 간격 투여군에서 각각 0.53(95% CI: 0.28, 1.03) 및 0.74(95% CI: 0.32, 1.70)이었다.

표 14. 천식 시험1과 2에서 중증 악화율

시험	치료군	베이스라인 혈중 EOS ≥300cells/mcL (일차 분석 대상군, 시험 1)		
		N	Rate (95% CI)	Rate Ratio (95% CI)
천식 시험 1	이 약 200mg 2주 간격	65	0.30 (0.13, 0.68)	0.29 (0.11, 0.76)
	이 약 300mg 2주 간격	64	0.20 (0.08, 0.52)	0.19 (0.07, 0.56)
	위약	68	1.04 (0.57, 1.90)	
천식 시험 2	이 약 200mg 2주 간격	264	0.37 (0.29, 0.48)	0.34 (0.24, 0.48)
	위약	148	1.08 (0.85, 1.38)	

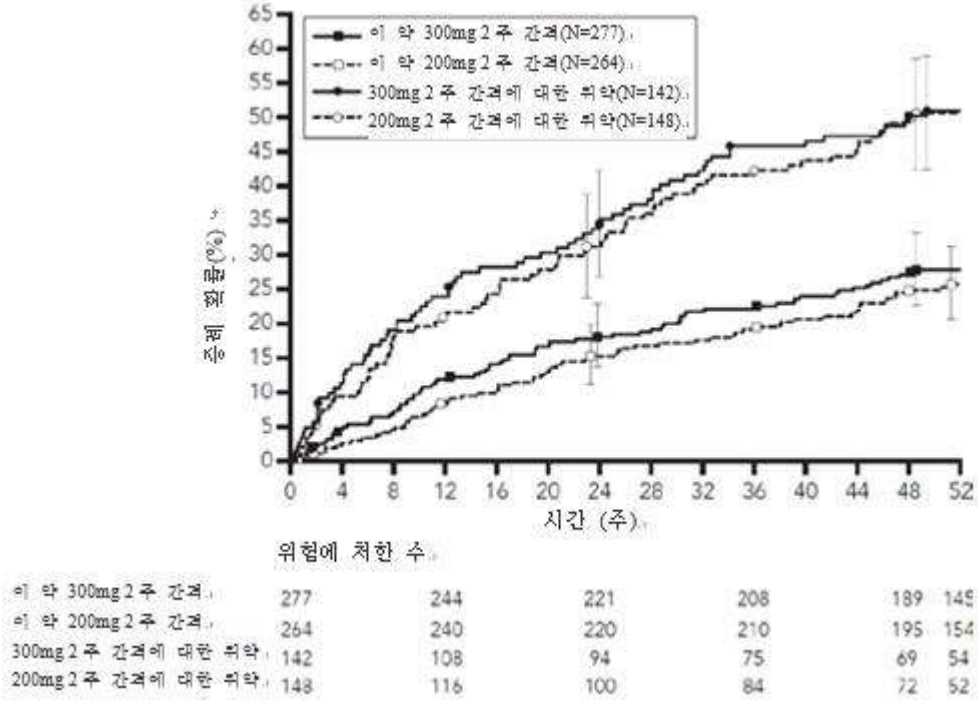
	이 약 300mg 2주 간격	277	0.40 (0.32, 0.51)	0.33 (0.23, 0.45)
	위약	142	1.24 (0.97, 1.57)	

그림 5. 천식 시험 2에서 베이스라인 혈중 호산구수(cells/mcL)에 따른 연간 중증 악화 사건 발생률의 상대 위험도



천식 시험 2에서 첫 악화까지의 시간은 위약과 비교해 이 약을 투여받은 시험대상자에서 더 길었다(그림 6).

그림 6. 베이스라인 혈중 호산구수 ≥ 300cells/mcL 인 시험대상자에서 첫 중증 악화까지의 시간에 대한 카플란 마이어 발생 곡선(천식 시험2)[a]



[a] 데이터베이스 잠금시에 모든 환자가 52 주차를 완료하지는 않았다.

폐기능

기관지 확장제 사용 전 FEV_1의 유의한 증가는 천식 시험 1 및 2의 일차 분석대상군(천식 시험 1에서 베이스라인 혈중 호산구수 300cells/mcL 이상의 시험대상자 와 천식 시험 2에서 전체분석군)에서 12주차에 관찰되었다. 천식 시험 2의 전체분석군에서 베이스라인 대비 FEV_1 LS 평균 변화는 이 약 200mg 2주 간격 투여군 및 300mg 2주 간격 투여군에서 각각 0.32 L(21%) 및 0.34 L(23%)이었고, 이에 비해 각 대응 위약군에서 각각 0.18 L(12%) 및 0.21 L(14%)이었다. 위약과 비교한 평균 치료 차이는 이 약 200mg 2주 간격 투여군 및 300mg 2주 간격 투여군에서 각각 0.14 L(95% CI: 0.08, 0.19) 및 0.13 L(95% CI: 0.08, 0.18)이었다. 천식 시험 1 및 2에서 베이스라인 혈중 호산구수가 300cells/mcL 이상인 시험대상자의 결과는 표 15에 제시되어 있다.

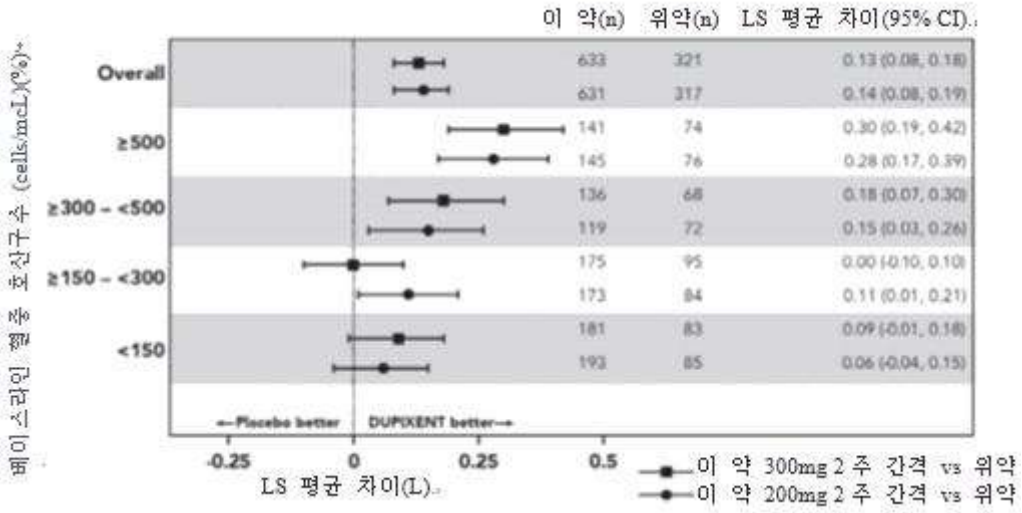
천식 시험 2에서 베이스라인 혈중 호산구수별 FEV_1의 개선은 그림 7에 제시되어 있다. 천식 시험 1 및 2의 하위군 분석은 베이스라인 혈중 호산구수가 더 높은 시험대상자에서 더 큰 개선을 나타냈다.

표 15. 천식 시험 1과 2에서 12주차 기관지 확장제 사용 전 FEV_1 에서 베이스라인 대비 및 위약 비교 평균 변화

시험	치료군	베이스라인 혈중 EOS ≥300cells/mcL (일차 분석 대상군, 시험 1)		
		N	베이스라인 대비 LS 평균 변화 L(%)	위약 비교 LS 평균 차이 (95% CI)
천식 시험 1	이 약	65	0.43 (25.9)	0.26 (0.11, 0.40)

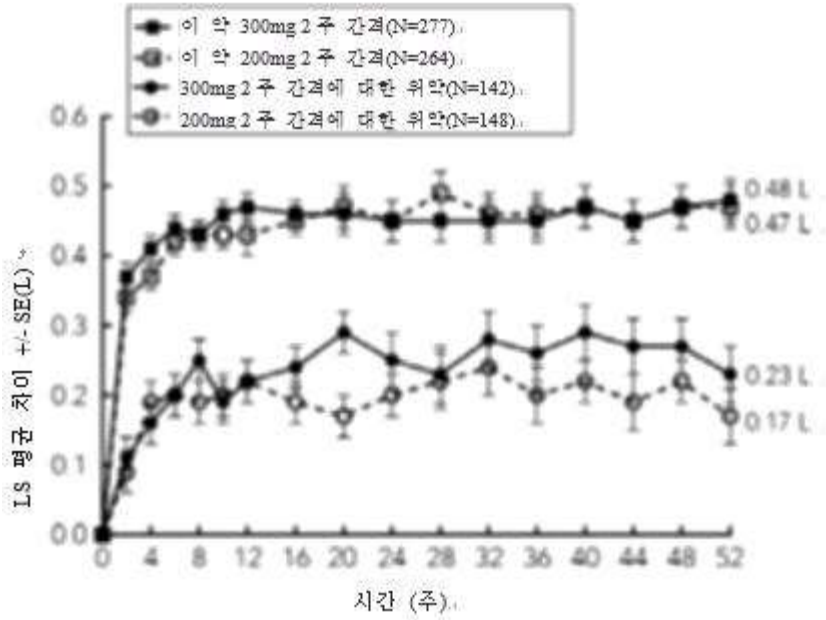
	200mg 2주 간격			
	이 약 300mg 2주 간격	64	0.39 (25.8)	0.21 (0.06, 0.36)
	위약	68	0.18 (10.2)	
천식 시험 2	이 약 200mg 2주 간격	264	0.43 (29.0)	0.21 (0.13, 0.29)
	위약	148	0.21 (15.6)	
	이 약 300mg 2주 간격	277	0.47 (32.5)	0.24 (0.16, 0.32)
	위약	142	0.22 (14.4)	

그림 7. 천식 시험 2에서 베이스라인 혈중 호산구수(cells/mcL)에 따른 위약과 비교한 베이스라인 대비 기관지 확장제 사용 전 12주까지의 LS 평균 차이



천식 시험 2에서 시간에 따른 FEV_1의 평균 변화는 그림 8에 제시되어 있다.

그림 8. 베이스라인 혈중 호산구가 300cells/mcL 인 시험대상자에서 시간에 따른 기관지 확장제 사용 전 FEV_1(L)에서 베이스라인 대비 평균 변화 (천식 시험 2)



추가 2차 평가변수

ACQ-5 및 AQLQ(S)는 천식 시험 2에서 52주차에 평가되었다. 반응자 비율은 0.5점 이상 개선으로 정의되었다(척도 범위는 ACQ-5의 경우 0~6, AQLQ(S)의 경우 1~7).

전체분석군에서 이 약 200mg 및 300mg 2주 간격 투여에 대한 ACQ-5 반응자 비율은 각각 69%(대응 위약 62%) (오즈비: 1.37; 95% CI: 1.01, 1.86) 및 69%(대응 위약 63%) (오즈비: 1.28; 95% CI: 0.94, 1.73)였다. AQLQ(S) 반응자 비율은 각각 62%(대응 위약 54%) (오즈비: 1.61; 95% CI: 1.17, 2.21) 및 62%(대응 위약 57%) (오즈비: 1.33; 95% CI: 0.98, 1.81)였다.

베이스라인 혈중 호산구수 300cells/mcL 이상 시험대상자에서 이 약 200mg 및 300mg 2주 간격 투여에 대한 ACQ-5 반응자 비율은 각각 75%(대응 위약 67%) (오즈비: 1.46; 95% CI: 0.90, 2.35) 및 71%(대응 위약 64%) (오즈비: 1.39; 95% CI: 0.88, 2.19)였다. AQLQ(S) 반응자 비율은 각각 71%(대응 위약 55%) (오즈비: 2.02; 95% CI: 1.24, 3.32) 및 65%(대응 위약 55%) (오즈비: 1.79; 95% CI: 1.13, 2.85)였다.

경구용 코르티코스테로이드 감량(천식 시험 3)

천식 시험 3은 이 약이 경구용 코르티코스테로이드 유지요법 사용의 감소에 미치는 영향을 평가하였다. 베이스라인 평균 경구용 코르티코스테로이드 용량은 위약군에서 12mg이었고 이 약 투여군에서 11mg이었다. 1차 평가변수는 천식 조절이 유지되는 동안 베이스라인 대비 24주차 최종 경구용 코르티코스테로이드 용량의 감소(백분율)였다.

위약과 비교해 이 약을 투여받은 시험대상자는 천식 조절이 유지되는 동안 경구용 코르티코스테로이드 유지요법 일일용량의 감소를 더 큰 비율로 달성하였다. 베이스라인 대비 평균 OCS 일일용량의 감소(백분율)는 이 약을 투여받은 시험대상자에서 70%(중앙값 100%)였고(95% CI: 60%, 80%), 이에 비해 위약을 투여받은 시험대상자에서 42%(중앙값 50%)였다(95% CI: 33%, 51%). OCS 용량의 50% 이상 감소는 이 약 투여군의 경우 82명(80%)에서 관찰되었고, 이에 비해 위약군의 경우 57명(53%)에서 관찰되었다. 24주차에

평균 최종 용량이 5mg 미만인 시험대상자의 비율은 이 약 투여군에서 72%였고 위약군에서 37%였다(오즈비: 4.48 95% CI: 2.39, 8.39). 이 약 투여군에 속한 54명(52%)과 위약군에 속한 31명(29%)은 OCS 용량의 100% 감소를 달성했다.
이 24주 임상시험에서 천식 악화(적어도 3일 동안 경구용 코르티코스테로이드 용량의 일시적 증가로 정의됨)는 위약을 투여받은 시험대상자와 비교해 이 약을 투여받은 시험대상자에서 더 낮았고(연간 악화율은 이 약 투여군 및 위약군에서 각각 0.65 및 1.60이며 악화율 비는 0.41 [95% CI 0.26, 0.63]), 베이스라인 대비 24주차 기관지 확장제 사용 전 FEV_1의 개선은 위약을 투여받은 시험대상자와 비교해 이 약을 투여받은 시험대상자에서 더 높았다(이 약과 위약의 LS 평균 차이 0.22 L [95% CI: 0.09~0.34 L]). 폐기능 그리고 경구용 스테로이드 감량 및 천식 악화 감소에 미치는 영향은 베이스라인 혈중 호산구 수준에 상관없이 유사했다. ACQ-5 및 AQLQ(S)는 천식 시험 3에서도 평가되었고 천식 시험 2의 결과와 유사한 개선을 보였다.

장기 연장 시험(천식 시험 4)
중등도에서 중증 천식 성인 및 청소년 환자, 그리고 이 약에 대한 이전 임상시험에 참여했던 경구 코르티코스테로이드 의존성 천식 성인 환자 2,282명을 대상으로 한 공개 연장 시험(천식 시험 4)에서 이 약의 장기 유효성을 평가했다. 이 시험에서, 악화 감소 및 폐기능 개선을 포함한 이 약의 임상적 유익성은 최대 96주까지 지속되었다. 경구 코르티코스테로이드 의존성 천식 모집단에서, 최대 96주까지 경구 코르티코스테로이드 용량의 지속적인 감량 또는 중단에도 불구하고, 악화 감소가 지속되었으며 폐 기능 개선이 유지되었다. 또한 제48주에서의 ACQ-5 및 AQLQ(S)에 대해서도 유사한 효과가 유지되었다(표 16). 고용량 ICS를 투여받고 있는 환자 하위군에서도 일관된 결과가 관찰되었다.

표 16. 천식 시험 4[a]에서, 베이스라인 대비 심한 악화율, FEV_1, ACQ-5 및 AQLQ(S) 반응자 비율의 평균 변화율 (베이스라인 혈중 호산구수 150cells/mcL 이상, 300cells/mcL 이상 및 FeNO 25 ppb 이상)

치료군	EOS ≥ 150cells/mcL		EOS ≥ 300cells/mcL		FeNO ≥ 25 ppb	
96주간 조절되지 않는 심한 악화율						
	N	비율	N	비율	N	비율
이 약 300mg 2주 간격	1496	0.30	905	0.27	1050	0.26
96주차 FEV_1의 베이스라인 대비 평균 변화						
	N	베이스라인 대비 평균 변화 L (%)	N	베이스라인 대비 평균 변화 L (%)	N	베이스라인 대비 평균 변화 L (%)
이 약 300mg 2주 간격	865	0.33 (21.1)	511	0.42 (27.3)	596	0.39 (24.6)
48주 ACQ-5[b]						
	N	반응자 비율 %	N	반응자 비율 %	N	반응자 비율 %
이 약 300mg	1412	87.3	855	88.8	998	88.7

2주 간격						
48주 AQLQ(S)-5[b]						
	N	반응자 비율 %	N	반응자 비율 %	N	반응자 비율 %
이 약 300mg 2주 간격	1366	77.8	829	81.7	967	79.1

[a] 천식 시험 4의 환자는 핵심 천식 시험(천식 시험 1, 천식 시험 2)으로부터 등록되었다.
[b] ACQ-5, AQLQ(S)는 48주 후 수집되지 않았다.

③ 비용종을 동반한 만성 비부비동염

비용종을 동반한 만성 비부비동염 개발 프로그램에는 기존 비강 내 코르티코스테로이드(INCS)를 사용하는 18세 이상의 시험대상자 724명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관, 위약대조 임상시험 2건(비부비동염 시험 1, 2)이 포함되었다. 이 임상시험에는 이전 부비동-비강 수술 또는 치료에도 불구하고 비용종을 동반한 만성 비부비동염이 있거나, 지난 2년 동안 전신 코르티코스테로이드 투여 자격에 부합하지 않았거나 불내성이었던 시험대상자들이 포함되었다. 비용종을 동반하지 않은 만성 비부비동염 환자는 이 시험에 포함되지 않았다. 시험 기간 동안 연구자의 재량으로 전신 코르티코스테로이드 또는 수술을 통한 구제가 허용되었다. 비부비동염 시험 1에서 시험대상자 276명이 24주간 2주 간격으로 이 약 300mg(N=143) 또는 위약(N=133)을 투여받도록 무작위배정되었다. 비부비동염 시험 2에서 시험대상자 448명이 이 약 300mg(N=150)을 52주간 2주 간격으로 투여받거나, 이 약 300mg(N=145)을 24주간 2주 간격으로, 이후 52주까지 4주 간격으로 투여받거나, 위약(N=153)을 투여받도록 무작위배정되었다. 모든 시험대상자는 Lund Mackay(LMK) 부비동 CT 스캔 점수에서 부비동 혼탁의 증거가 있었으며, 시험대상자의 73%~90%가 모든 부비동의 혼탁을 보였다. 시험대상자들은 이전 수술과 동반질환 천식/비스테로이드성 항염제 과민성 호흡기 질환(NSAID-ERD)의 과거력을 토대로 층화되었다. 시험대상자 중 총 63%가 이전 부비동 수술을 보고했으며, 평균 이전 수술 수가 2.0건이었다. 74%가 이전 2년 내에 전신 코르티코스테로이드를 사용했으며, 이전 2년 간 전신 코르티코스테로이드 과정은 평균 1.6건이었고, 59%가 동반질환 천식이 있었으며, 28%가 NSAID-ERD가 있었다.

공동 1차 유효성 평가변수는 베이스라인으로부터 24주까지 중앙 눈가림 판독자가 평가한 양측 내시경 비용종 점수(NPS; 척도 0~8)의 변화량 및 베이스라인으로부터 24주차까지 일지를 사용하여 시험대상자가 평가한 평균 28일에 걸친 비충혈/코막힘 평균 점수(NC; 척도 0~3)의 변화량이었다. NPS의 경우 코의 각 측면의 용종은 범주형 척도로 점수가 매겨졌다(0=용종 없음; 1=중비갑개의 아래쪽 경계 아래에 도달하지 않는 중비도에 있는 작은 용종; 2=중비갑개 아래쪽 경계 아래에 도달하는 용종; 3=하비갑개의 아래쪽 경계에 도달하는 대형 용종 또는 중비갑개 내측 용종; 4=하비강의 완벽한 폐쇄를 야기하는 대형 용종). 총점은 우측과 좌측 점수의 합계였다. 비충혈은 범주형 중증도 척도 0~3으로 시험대상자가 매일 평가하였다(0=증상 없음; 1=경증 증상; 2=중등증 증상; 3=중증 증상).

두 시험에서 24주차 시 주요 2차 평가변수는 베이스라인 대비 다음의 변화를 포함하였

다. LMK 부비동 CT 스캔 점수, 일일 후각 감퇴, 22개 항목 부비동-비강 결과 검사(SNOT-22). LMK 부비동 CT 스캔 점수는 척도 0~2(0=정상; 1=부분 혼탁; 2=총 혼탁)를 사용하여 각 측면당 최대 점수 12점과 총 최대 점수 24점(점수가 높을수록 혼탁함이 높음을 나타낸다)을 도출하여 각 부비동의 혼탁을 평가하였다. 후각 감퇴는 척도 0~3(0=증상 없음, 1=경증 증상, 2=중등증 증상, 3=중증 증상)으로 매일 아침 환자가 반영하여 점수를 매겼다. SNOT-22에는 비용종을 동반한 만성 비부비동염 관련 증상과 증상 영향을 평가하는 항목 22개가 포함되며, 총점 범위 0~110으로 각 항목에 0(문제 없음)에서 5(가능한 최악의 문제)까지 점수가 매겨진다. SNOT-22는 2주 회상 기간이 있었다. 통합 유효성 결과에서 전신 코르티코스테로이드 및/또는 부비동-비강 수술로 구제받은 시험대상자의 비율 감소(최대 52주차)를 평가하였다.
이 시험 2건의 인구학적 및 베이스라인 특성은 표 17에 제시되어 있다.

표 17. 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험의 인구학적 및 베이스라인 특성

매개변수	비부비동염 시험 1 (N=276)	비부비동염 시험 2 (N=448)
평균 연령(세)(SD)	50 (13)	52 (12)
남성 %	57	62
비용종을 동반한 만성 비부비동염 평균 기간(년)(SD)	11 (9)	11 (10)
이전 수술 ≥ 1건인 환자(%)	72	58
이전 2년 내 전신 코르티코스테로이드 사용 환자(%)	65	80
평균 양측 내시경 NPS[a] (SD), 범위 0~8	5.8 (1.3)	6.1 (1.2)
평균 비충혈(NC) 점수[a] (SD), 범위 0~3	2.4 (0.6)	2.4 (0.6)
평균 LMK 부비동 CT 총점[a] (SD), 범위 0~24	19 (4.4)	18 (3.8)
평균 후각 감퇴 점수[a] (AM), (SD) 범위 0~3	2.7 (0.5)	2.8 (0.5)
평균 SNOT-22 총점[a] (SD), 범위 0~110	49.4 (20.2)	51.9 (20.9)
평균 혈중 호산구(세포/mcL)(SD)	440 (330)	430 (350)
평균 총 IgE IU/mL(SD)	212 (276)	240 (342)
아토피 병력 전체 %	75%	82%
천식(%)	58	60
NSAID-ERD(%)	30	27

[a]점수가 높을수록 질병 중증도가 높음을 나타낸다.
SD = 표준편차; AM = 아침; NPS = 비용종 점수; SNOT-22 = 22개 항목 부비동-비강 결과 검사; NSAID-ERD = 천식/비스테로이드성 항염제 과민성 호흡기 질환

임상 반응(비부비동염 시험 1, 2)
비용종을 동반한 만성 비부비동염 임상시험의 1차 평가변수에 대한 결과는 표 18에 제시되어 있다.

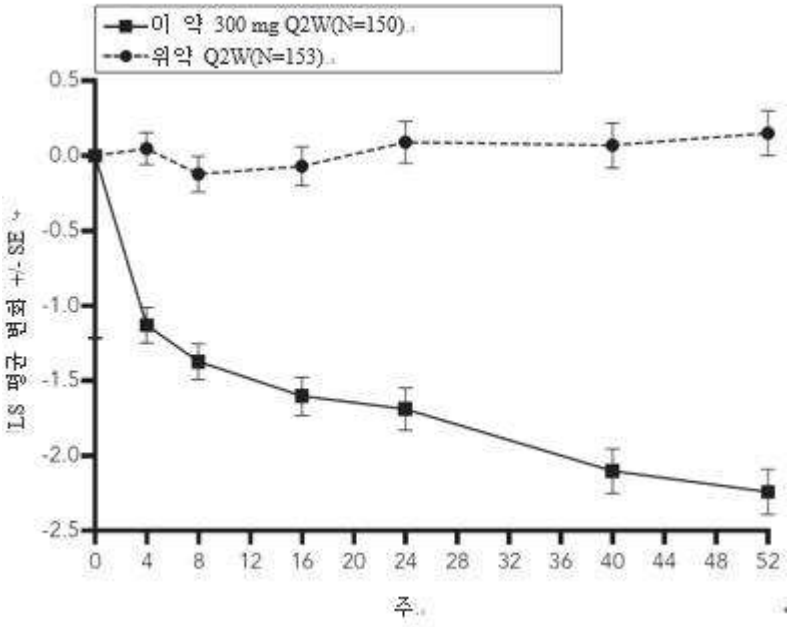
표 18. 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험의 1차 평가변수 결과

	비부비동염 시험 1					비부비동염 시험 2				
	위약 (n=133)		이 약 300mg 2주 간격 (n=143)		LS 평균 차이, 위약 대비 (95% CI)	위약 (n=153)		이 약 300mg 2주 간격 (n=295)		LS 평균 차이, 위약 대비 (95% CI)
24주차의 1차 평가변수										
점수	베이스라인 평균	LS 평균 변화	베이스라인 평균	LS 평균 변화		베이스라인 평균	LS 평균 변화	베이스라인 평균	LS 평균 변화	
NPS	5.86	0.17	5.64	-1.89	-2.06 (-2.43, -1.69)	5.96	0.10	6.18	-1.71	-1.80 (-2.10, -1.51)
NC	2.45	-0.45	2.26	-1.34	-0.89 (-1.07, -0.71)	2.38	-0.38	2.46	-1.25	-0.87 (-1.03, -0.71)

점수의 감소는 개선을 나타낸다.
NPS = 비용종 점수; NC = 비충혈/코막힘

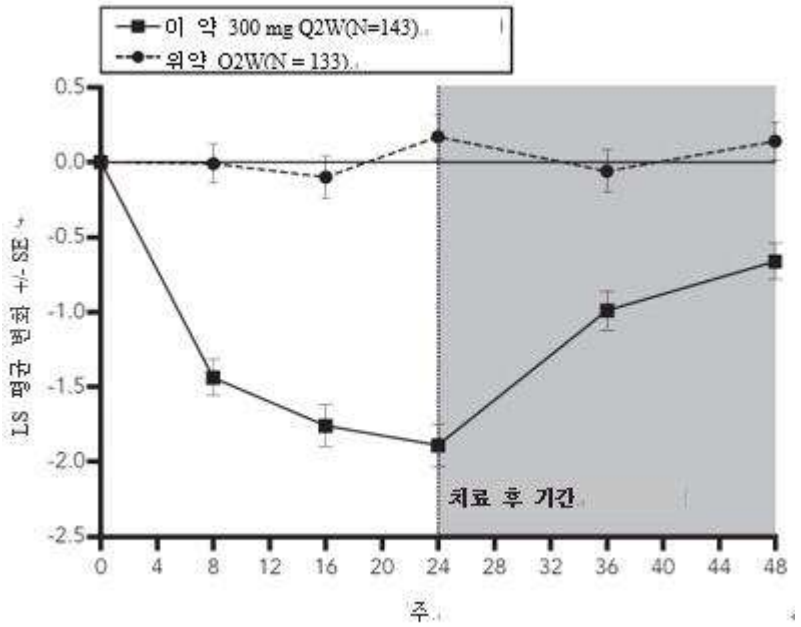
24주차와 52주차에 양측 내시경 NPS 점수의 개선과 관련하여 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험 2에서 통계적으로 유의한 유효성이 관찰되었다(그림 9 참조).

그림 9. 비부비동염 시험 2 - ITT 모집단에서 베이스라인 대비 52주차까지 양측 비용종 점수(NPS)의 LS 평균 변화



24주차에 비용종을 동반한 만성 비부비동염 시험 1에서 유사한 결과가 관찰되었다. 시험대상자가 이 약을 중단한 치료 후 기간에는 치료 효과가 시간이 경과함에 따라 감소하였다(그림 10 참조).

그림 10. 비부비동염 시험 1 - ITT 모집단에서 베이스라인 대비 48주차까지 양측 비용종 점수(NPS)의 LS 평균 변화



52주차에 위약 대비 이 약 투여군의 비충혈 LS 평균 차이는 -0.98(95% CI -1.17, -0.79)이었다. 두 임상시험에서 비충혈의 유의한 개선은 4주차 첫 평가 시 처음으로 관찰되었다. 4주차에 위약 대비 이 약 투여군의 비충혈 LS 평균 차이는 비부비동염 시험 1에서 -0.41(95% CI: -0.52, -0.30)이었고 비부비동염 시험 2에서는 -0.37(95% CI: -0.46, -0.27)이었다.

LMK 부비동 CT 스캔 점수의 유의한 감소가 관찰되었다. 24주차에 위약군 대비 이 약 투여군의 LMK 부비동 CT 스캔 점수의 LS 평균 차이는 비부비동염 시험 1에서는 -7.44(95% CI: -8.35, -6.53)였고 비부비동염 시험 2에서는 -5.13(95% CI: -5.80, -4.46)이었다. 52주차에 위약 대비 이 약 투여군의 LMK 부비동 CT 스캔 점수의 LS 평균 차이는 비부비동염 시험 2에서 -6.94(95% CI: -7.87, -6.01)였다.

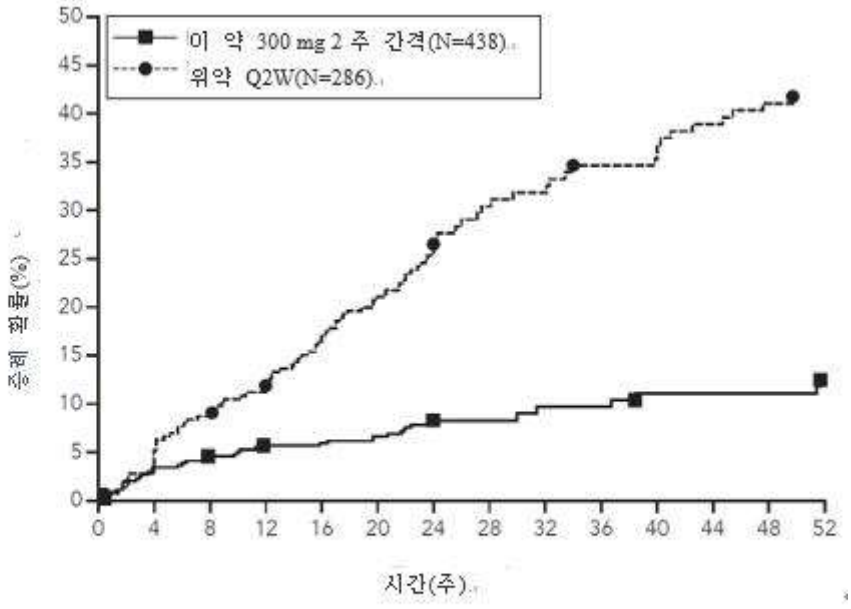
이 약은 위약에 비해 후각 감퇴를 유의하게 개선했다. 24주차에 위약 대비 이 약투여군의 후각 감퇴의 LS 평균 차이는 비부비동염 시험 1에서 -1.12(95% CI: -1.31, -0.93)였으며 비부비동염 시험 2에서 -0.98(95% CI: -1.15, -0.81)이었다. 52주차에 위약 대비 이 약 투여군의 후각 감퇴의 LS 평균 차이는 -1.10(95% CI -1.31, -0.89)이었다. 두 임상시험에서 후각 강도의 일일 감퇴의 유의한 개선은 4주차 첫 평가 시 처음으로 관찰되었다.

이 약은 SNOT-22로 측정했을 때 위약과 비교하여 부비동-비강 증상을 유의하게 감소시켰다. 24주차에 위약 대비 이 약 투여군의 SNOT-22의 LS 평균 차이는 비부비동염 시험 1에서 -21.12(95% CI: -25.17, -17.06)이었으며 비부비동염 시험 2에서 -17.36(95% CI: -20.87, -13.85)이었다. 52주차에 위약 대비 이 약 투여군의 LS 평균 차이는 20.96(95% CI -25.03, -16.89)이었다.

두 임상시험의 사전 명시되고 다중성이 보정된 통합 분석에서 이 약의 치료는 위약에 비해 전신 코르티코스테로이드 사용 및 부비동-비강 수술의 필요성을 유의하게 감소시켰다(HR 0.24; 95% CI: 0.17, 0.35)(그림 11 참조). 전신 코르티코스테로이드가 필요한 시험대상자의 비율은 74% 감소했다(HR 0.26; 95% CI: 0.18, 0.38). 연간 총 전신 코르티코

스테로이드 과정 수는 75% 감소했다(RR 0.25; 95% CI: 0.17, 0.37). 수술이 필요한 시험 대상자의 비율은 83% 감소했다(HR 0.17; 95% CI: 0.07, 0.46).

그림 11. 치료 기간 동안 첫 전신 코르티코스테로이드 사용 및/또는 부비동-비강 수술까지 시간의 카플란-마이어 곡선 - 비부비동염 시험 1, 2 ITT 모집단 통합



	위험에 처한 수					
이 약 300 mg 2 주 간격	438	416	411	376	129	100
위약 2 주 간격	286	260	253	187	93	61

이 약이 NPS와 비충혈의 1차 평가변수 및 LMK 부비동 CT 스캔 점수의 주요 2차 평가변수에 미치는 영향은 이전에 수술을 받은 환자들과 이전에 수술을 받지 않은 환자들에서 일치하였다.

동반질환 천식이 있는 시험대상자 중 기관지확장제 사용 전 FEV_1의 개선은 천식 프로그램의 환자와 유사하였다.

④ 결절성 가려움 발진 (양진)

결절성 가려움 발진 (양진) 개발 프로그램에는 중증 양진 (척도 0~10의 WI-NRS ≥ 7) 및 국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제로 권장되지 않는, 결절성 병변이 20개 이상인 18세 이상의 시험대상자 311명을 대상으로 한 24주, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관, 평행군 임상시험 2건(결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2)이 포함되었다. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2에서 가려움 개선에 미치는 이 약의 효과 뿐만 아니라 결절성 가려움 발진 (양진) 병변, 피부과 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index, DLQI), 병원 불안 및 우울 척도(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) 및 피부 통증에 대한 이 약의 효과도 평가하였다.

이 2건의 임상시험에서, 시험대상자는 초회 용량으로 이 약 또는 이에 상응하는 위약 600mg (300mg 2회 투여)을 투여 받고, 이후 24주간 300mg을 2주 간격으로 피하투여 받았다.

이 임상시험에서 평균 연령은 49.5세, 체중 중앙값은 71.3kg였으며, 65.3%는 여성, 56.6%는 백인, 6.1%는 흑인, 34.1%는 아시아인이었다. 베이스라인에서 평균 WI-NRS는 8.5였으며, 66.3%가 20~100개의 결절이 있었고(중등도), 33.7%가 100개 이상의 결절이 있었으며(중증), 99.7%가 이전에 국소치료제를 투여받았고, 17.4%가 이전에 전신 코르티코스테로이드를 투여받았으며, 20.6%가 이전에 전신 비스테로이드성 면역억제제를 투여받았고, 2.6%가 이전에 가바펜티노이드를 투여 받았다. 11%의 시험대상자는 베이스라인에서 안정적인 용량의 항우울제를 투여받고 있었고 시험기간동안 이러한 약물의 투약을 지속하였다. 43%의 시험대상자는 아토피 병력(아토피 피부염, 알러지성 비염/비결막염, 천식, 음식 알러지로 정의됨)이 있었다.

WI-NRS는 단일 항목으로 구성되며 0("가렵지 않음")에서 10("상상할 수 있는 최악의 가려움")까지 등급이 매겨진다. 시험대상자들은 이 척도를 사용하여 지난 24시간 동안 가장 심한 양진(가려움)의 강도를 평가하도록 요청받았다. IGA PN-S는 0(깨끗함)에서 4(심함)까지의 5점 척도를 사용하여 대략적인 결절 수를 측정하는 척도이다.

1차 유효성 평가변수는 WI-NRS가 4점 이상 개선(감소)된 시험대상자의 비율이었다. 주요 2차 평가변수에는 IGA PN-S 0 또는 1(결절 0~5개에 해당)인 시험대상자의 비율과 위에서 설명한 기준에 따라 WI-NRS 및 IGA PN-S 모두에서 반응을 달성한 대상자의 비율이 포함되었다.

결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2에 대한 유효성 결과는 표 19와 그림 12 및 13에 제시되어 있다.

표 19. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2에서 1차 및 주요 2차 평가변수 결과

	결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1			결절성 가려움 발진 (양진) 시험 2		
	위약 (N=76)	이 약 300mg 2주 간격 (N=75)	위약 대비 이 약 차이 (95% CI)	위약 (N=82)	이 약 300mg 2주 간격 (N=78)	위약 대비 이 약 차이 (95% CI)
베이스라인 대비 24주차에 WI-NRS가 4점 이상 개선(감소)된 시험대상자의 비율 (결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1의 1차 평가변수)[b]	18.4%	60.0%	42.7% (27.76, 57.72)	19.5%	57.7%	42.6% (29.06, 56.08)
베이스라인 대비 12주차에 WI-NRS가 4점 이상 개선(감소)된 시험대상자의 비율 (결절성 가려움 발진 (양진) 시험 2의 1차 평가변수)[b]	15.8%[a]	44.0%[a]	29.2% (14.49, 43.81)[a]	22.0%	37.2%	16.8% (2.34, 31.16)
24주차에 IGA	18.4%	48.0%	28.3%	15.9%	44.9%	30.8%

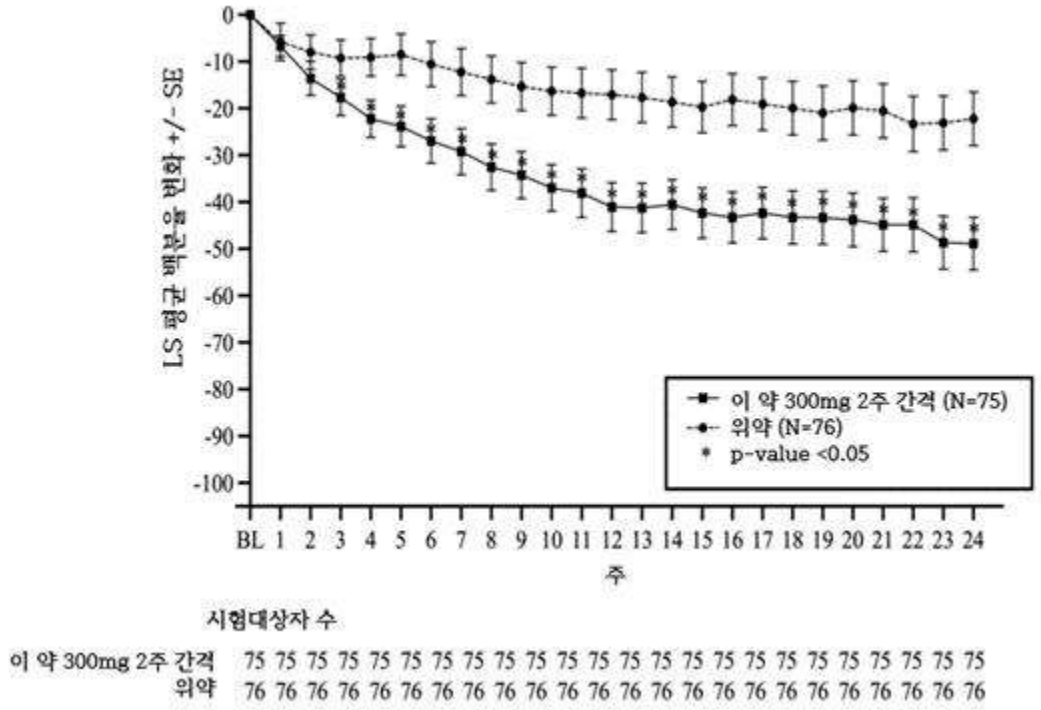
PN-S가 0 또는 1인 시험대상자의 비율[b]			(13.41, 43.16)			(16.37, 45.22)
베이스라인 대비 24주차에 WI-NRS가 4점 이상 개선(감소)되고 IGA PN-S가0 또는 1인 시험대상자의 비율[b]	9.2%	38.7%	29.6% (16.42, 42.81)	8.5%	32.1%	25.5% (13.09, 37.86)
베이스라인 대비 24주차의 WI-NRS의 변화 % (SE)	-22.22 (5.74)	-48.89 (5.61)	-26.67 (-38.44, -14.90)	-36.18 (6.21)	-59.34 (6.39)	-23.16 (-33.81, -12.51)

[a] 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1의 다중도에 대해 조정되지 않았다.

[b] 이전에 구제치료를 받았거나 데이터가 누락된 시험대상자는 비응답자로 간주되었다.

그림 12. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2에서의 WI-NRS의 베이스라인 대비 LS 평균 백분율 변화

12a. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1



12b. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 2

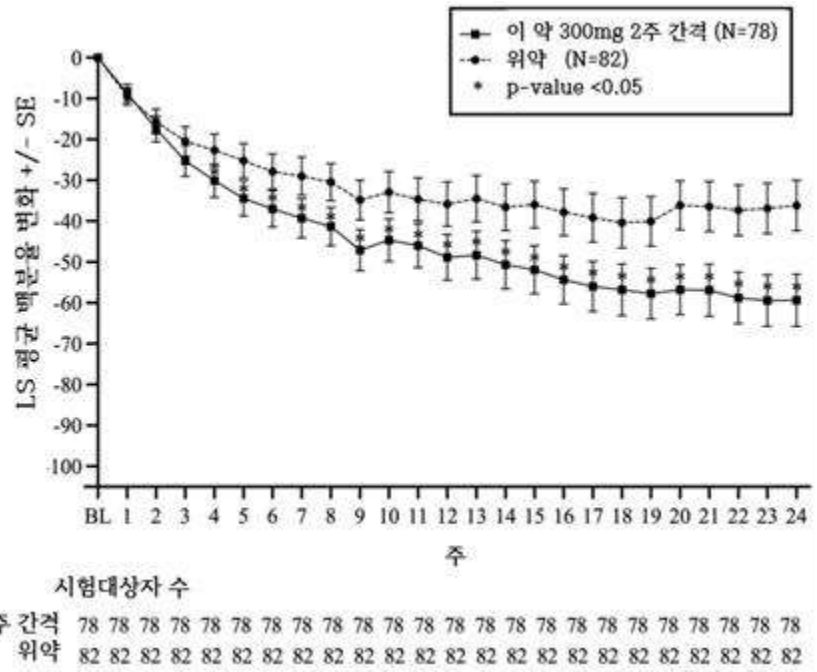
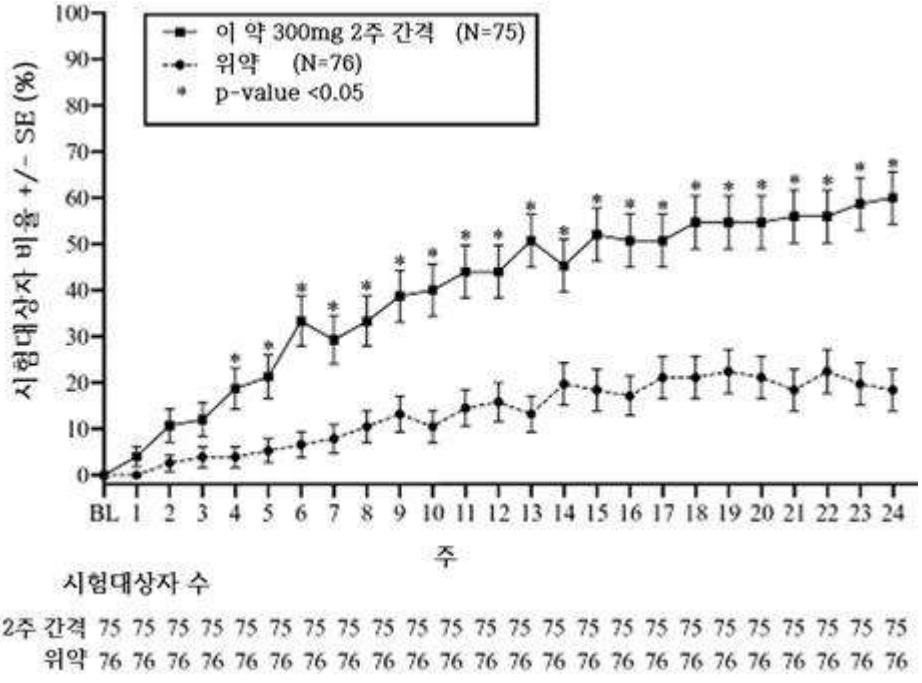
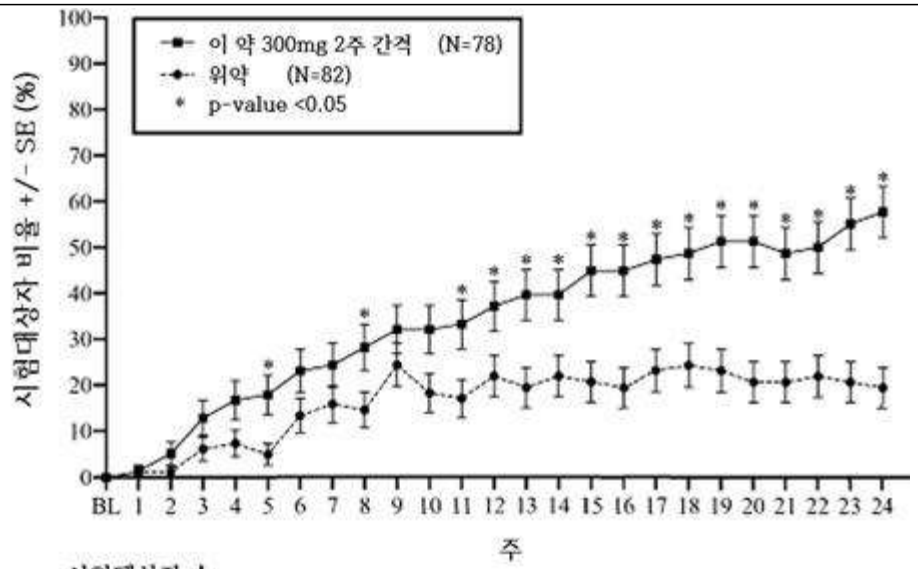


그림 13. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1, 2에서 WI-NRS가 4점 이상 개선(감소)된 시험대상자의 비율

13a. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 1



13b. 결절성 가려움 발진 (양진) 시험 2



시험대상자 수

이 약 300mg 2주 간격	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78	78
위약	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82

하위군(체중, 나이, 성별, 인종, 아토피 병력, 이전의 면역억제제 및 신경조절제(neuromodulator) 사용, TCS 병용 투여)에서의 양진 및 병변 모두에 대한 치료 효과는 전체 연구 모집단에서의 24주차 결과와 일치했다.

⑤ 만성폐쇄성폐질환

만성폐쇄성폐질환 프로그램에는 이 약을 최대 표준치료 (ICS가 금기인 경우를 제외하고 LABA+LAMA+ICS의 3제 요법)의 추가 유지요법으로 평가하기 위해 40세 이상 만성폐쇄성폐질환 성인 환자 총 1874명을 대상으로 한 52주 투여 기간의 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 평행군, 위약대조 임상시험 2건(만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2)이 포함되었다.

두 임상시험 모두 중등도 내지 중증의 기류 제한(기관지확장제 사용 후 FEV_1/FVC 비율 <0.7 및 기관지확장제 사용 후 FEV_1 30%~70% 정상예측치), 전년도 최소 3개월 동안 만성 습성 기침, 스크리닝 시 최소 혈중 호산구 수 300cells/mcL로 정의되는 제2형 염증의 증거가 있는 만성폐쇄성폐질환 진단을 받은 환자를 등록했다. 환자들은 지속성 무스카린 길항제(LAMA), 지속성 베타 작용제(LABA), 흡입형 코르티코스테로이드(ICS)로 구성된 삼중 유지 요법을 받았음에도 불구하고 의학연구위원회(MRC) 호흡 곤란 점수 ≥ 2 (범위 0~4) 및 전년도에 최소 2회의 중등도 또는 1회의 중증 악화 병력을 보여 조절되지 않았다. 환자는 ICS가 금기인 경우 LAMA 및 LABA로 구성된 유지요법을 받는 것이 허용되었다. 악화는 전신 코르티코스테로이드 및/또는 항생제 치료가 필요한 경우 중등도의 중증도로 정의되었고, 응급실 또는 긴급 치료 시설에서 24시간 이상 입원 또는 관찰을 요한 경우 중증으로 정의되었다.

두 임상시험에서, 환자들은 52주 동안 배경 유지요법에 추가하여 이 약 300mg 2주 간격 투여 또는 위약을 투여받도록 무작위 배정되었다.

두 임상시험에서, 일차 평가변수는 52주의 투여 기간 동안 중등도 또는 중증의 만성폐쇄성폐질환 악화의 연간 발생률이었다. 이차 평가변수에는 전체 모집단과 베이스라인 FeNO ≥ 20 ppb인 환자 하위군에서 기관지확장제 사용 전 FEV_1의 베이스라인 대비 12

주차 및 52주차의 변화, 세인트 조지 호흡기 설문지 (SGRQ) 총점의 베이스라인 대비 52주차의 변화, 52주차의 SGRQ 반응자 비율(베이스라인 대비 SGRQ 개선이 4점 이상인 환자의 비율로 정의됨), 및 베이스라인 FeNO ≥ 20 ppb인 환자 하위군에서 52주의 투여 기간 동안 중등도 또는 중증의 만성폐쇄성폐질환 악화의 연간 발생률이 포함되었다. 기타 다중성 보정 평가변수에는 만성폐쇄성폐질환에서 호흡기 증상 평가(E-RS:COPD) 총점의 베이스라인 대비 52주차의 변화가 포함되었다. E-RS:COPD 척도는 만성폐쇄성폐질환에서 호흡기 증상의 중증도를 측정하는 데 사용되며, 점수가 높을수록 중증도가 더 높음을 나타낸다(범위 0~40).

만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2의 인구학적 특성과 베이스라인 특성은 아래 표 20에 제시되어 있다.

표 20. 인구학적 특성과 베이스라인 특성(만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2)

파라미터	만성폐쇄성폐질환 시험 1 (N = 939)	만성폐쇄성폐질환 시험 2 (N = 935)
평균 연령 (년) (± SD)	65.1 (8.1)	65.0 (8.3)
남성 (%)	66.0	67.6
백인 (%)	84.1	89.6
평균 흡연력 (팩-년) (± SD)	40.5 (23.4)	40.3 (27.2)
현재 흡연자 (%)	30	29.5
폐기종 (%)	32.6	30.4
평균 만성폐쇄성폐질환 기간 (년)(± SD)	8.8 (6.0)	9.3 (6.4)
전년도 중등도[a] 또는 중증[b] 악화의 평균 횟수(± SD)	2.3 (1.0)	2.1 (0.9)
전년도 중증[b] 악화의 평균 횟수(± SD)	0.3 (0.7)	0.3 (0.6)
무작위 배정 시 만성폐쇄성폐질환 배경 약물: ICS/LAMA/LABA (%)	97.6	98.8
기관지확장제 사용 후 평균 FEV_1/FVC 비율 (± SD)	0.49 (0.12)	0.50 (0.12)
기관지확장제 사용 전 평균 FEV_1 (L) (± SD)	1.30 (0.46)	1.36 (0.50)
기관지확장제 사용 후 평균 FEV_1 (L) (± SD)	1.40 (0.47)	1.45 (0.49)
기관지확장제 사용 후 예측 FEV_1 평균 백분율 (%) (± SD)	50.6 (13.1)	50.1 (12.6)
평균 SGRQ 총점 (± SD)	48.4 (17.4)	51.5 (17.0)
평균 E-RS:COPD [점수] (± SD)	12.9 (7.1)	13.3 (7.0)
평균 BODE 지수 점수 (± SD)	4.1 (1.7)	4.0 (1.6)
평균 FeNO (ppb) (± SD)	24.3 (22.4)	24.6 (26.0)
평균 베이스라인 혈중 호산구수 (cells/mcL) (± SD)	401 (298)	407 (336)

ICS = 흡입형 코르티코스테로이드 (inhaled corticosteroid); LAMA = 지속성 무스카린 길항제 (long acting muscarinic antagonist); LABA = 지속성 베타 작용제 (long acting beta agonist), FEV_1 = 1초 강제 호기량 (forced expiratory volume in 1 second); FVC = 강제 폐활량 (forced vital capacity); FeNO = 호기 산화질소 농도 (fraction of exhaled nitric oxide); BODE = 체질량 지수, 기류 폐색, 호흡곤란, 운동 능력 (body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise capacity)

[a] 전신 코르티코스테로이드 및/또는 항생제로 치료된 악화

[b] 응급실 또는 긴급 치료 시설에서 24시간 이상 입원 또는 관찰을 요하는 악화

악화

두 임상시험에서, 이 약은 배경 유지요법에 추가했을 때 위약과 비교하여 중등도 또는 중증의 만성폐쇄성폐질환 악화의 연간 발생률을 통계적으로 유의하게 감소시켰다(표 21 참조).

표 21. 만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2에서 중등증[a] 또는 중증[b] 만성폐쇄성폐질환 악화의 연간 발생률

시험	투여군 (N)	비율 (악화/년)	위약 대비 비율 (95% CI)	위약 대비 악화 비율의 감소 %
일차 평가변수: 중등도[a] 또는 중증[b]의 만성폐쇄성폐질환의 악화				
만성폐쇄성폐질환 시험 1	이 약 300mg 2주 간격 (N=468)	0.78	0.705 (0.581, 0.857)[c]	30%
	위약 (N=471)	1.10		
만성폐쇄성폐질환 시험 2	이 약 300mg 2주 간격 (N=470)	0.86	0.664 (0.535, 0.823)[d]	34%
	위약 (N=465)	1.30		
일차 평가변수의 통합 구성요소[e]: 중증의 만성폐쇄성폐질환의 악화				
만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2	이 약 300mg 2주 간격 (N=938)	0.08	0.674 (0.438 - 1.037)	33%
	위약 (N=936)	0.12		

[a] 전신 코르티코스테로이드 및/또는 항생제로 치료된 악화

[b] 응급실 또는 긴급 치료 시설에서 24시간을 초과하는 입원 또는 관찰을 요하는 악화 또는 사망을 초래한 악화

[c] p value = 0.0005

[d] p value = 0.0002

[e] 일차 평가변수의 구성요소 분석은 다중도에 대해 보정되지 않았다.

두 임상시험에서, 52주 동안 관찰된 중등도 또는 중증 악화의 누적 평균 횟수는 위약에 비해 이 약을 투여받은 시험대상자에서 더 낮았다(그림 14, 15 참조).

그림 14. 만성폐쇄성폐질환 시험 1에서 52주 동안 중등증 또는 중증의 만성폐쇄성폐질환 악화의 누적 평균 횟수

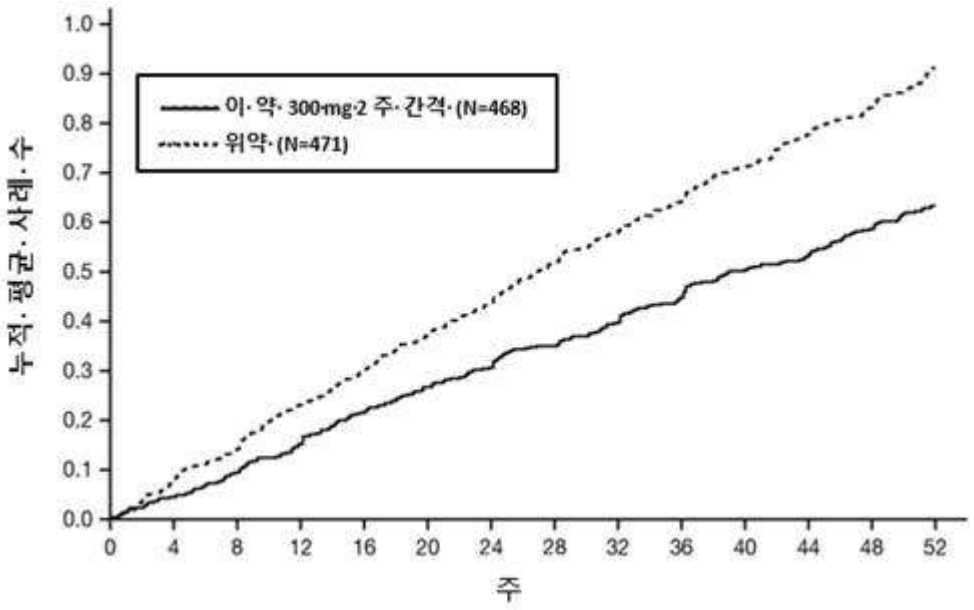
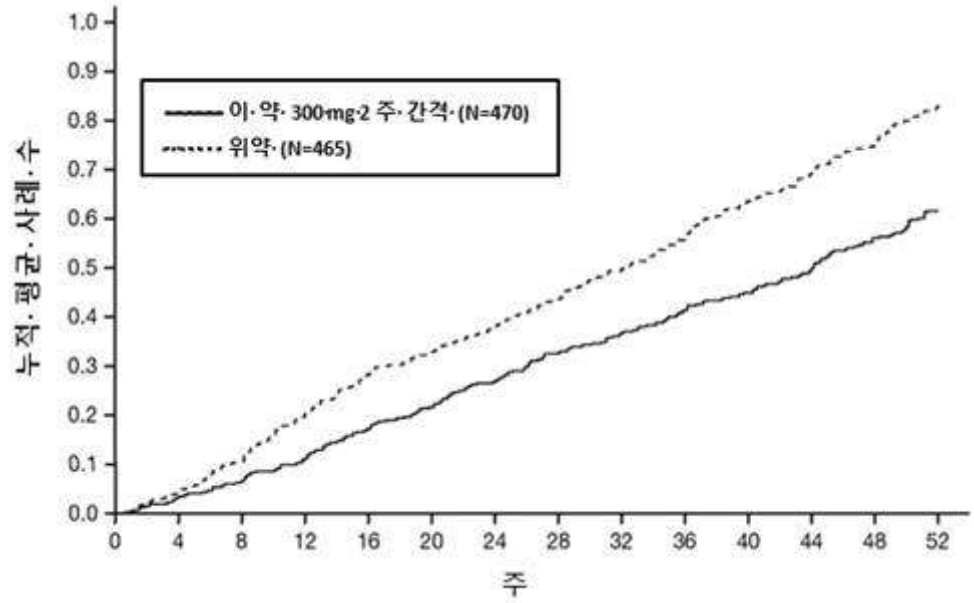


그림 15. 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서 52주 동안 중등증 또는 중증의 만성폐쇄성폐질환 악화의 누적 평균 횟수



만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2에서 최초 중등도 또는 중증의 만성폐쇄성폐질환 악화까지의 시간은 위약에 비해 이 약을 투여받은 환자에서 더 길었다 (만성폐쇄성폐질환 시험 1- HR: 0.80, 95% CI: 0.66, 0.98, 만성폐쇄성폐질환 시험 2- HR: 0.71, 95% CI: 0.57, 0.889).

만성폐쇄성폐질환 시험 1에서 베이스라인 FeNO가 더 높은(≥ 20 ppb) 환자의 하위군(N=383) 분석에서, 이 약의 투여는 위약에 비해 중등도 또는 중증 만성폐쇄성폐질환 악화의 연간 발생률을 통계적으로 유의하게 감소시켰다(발생 비율: 0.625; 95% CI: 0.45, 0.869; p=0.005). 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서, 이 약의 투여는 위약에 비해 베이스라인 FeNO가 더 높은(≥20 ppb) 환자의 하위군(N=355)에서 중등도 또는 중증 만성폐쇄성폐질환 악화의 연간 발생률에서 명목상 유의한 감소를 보였다(발생 비율: 0.47; 95% CI:

0.33, 0.68).
연령, 성별, 인종, 흡연 상태, 혈중 호산구 수, 전년도 악화 횟수(≤2, 3, ≥4), 베이스라인에서의 고용량 ICS 사용, 기관지확장제 사용 후 베이스라인 FEV_1 정상예측치 백분율(<50%, ≥50%)을 포함한 모든 사전 정의된 하위군에서 중등도 또는 중증 악화의 연간 발생률 감소가 관찰되었다 (나열된 하위군 상호작용에 대한 p-값 ≥ 0.0720). 폐기종 환자에서, 중등도 또는 중증 악화의 연간 발생률 감소는 전체 모집단과 일치했다.

폐 기능
두 임상시험에서, 이 약은 배경 유지요법에 추가했을 때 위약과 비교하여 12주차 및 52주차에 기관지확장제 사용 전 FEV_1의 통계적으로 유의한 개선을 보였다(표 22 참조). 빠르면 2주차(만성폐쇄성폐질환 시험 1)(첫 번째 평가) 및 4주차(만성폐쇄성폐질환 시험 2)에 위약에 비해 이 약을 투여한 환자에서 폐 기능의 더 큰 개선(기관지확장제 사용 전 FEV_1의 베이스라인 대비 LS 평균 변화)이 관찰되었으며 52주차에 지속되었다(그림 16 및 17 참조).
만성폐쇄성폐질환 시험 1에서, 이 약 투여 시 위약과 비교하여 기관지확장제 사용 후 FEV_1, 기관지확장제 사용 후 FEV_1/FVC 비율, 기관지확장제 사용 전 FVC의 급속한 개선이 빠르면 2주차(첫 번째 평가)에 관찰되었으며, 52주차까지 유지되었다. 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서, 이 약 투여 시 위약과 비교하여 기관지확장제 사용 후 FEV_1 및 기관지확장제 사용 후 FEV_1/FVC 비율의 급속한 개선이 빠르면 8주차 및 2주차에 관찰되었으며, 52주차까지 유지되었다.
표 22. 만성폐쇄성폐질환 시험 1, 2에서 폐 기능 평가변수의 베이스라인 대비 평균 변화

	만성폐쇄성폐질환 시험 1			만성폐쇄성폐질환 시험 2		
	이 약 (N=468)	위약 (N=471)	위약 대비 이 약 차이 (95% CI)	이 약 (N=470)	위약 (N=465)	위약 대비 이 약 차이 (95% CI)
12주차에 기관지확장제 사용 전 FEV_1의 베이스라인 대비 변화, LS 평균(SE)	0.160 (0.018)	0.077 (0.018)	0.083 (0.042 - 0.125)[a]	0.139 (0.017)	0.057 (0.017)	0.082 (0.040 - 0.124)[f]
52주차에 기관지확장제 사용 전 FEV_1의 베이스라인 대비 변화, LS 평균(SE)[k]	0.153 (0.019)	0.070 (0.019)	0.083 (0.038 - 0.128)[b]	0.115 (0.021)	0.054 (0.020)	0.062 (0.011 - 0.113)[g]
12주차에 기관지확장제 사용 후 FEV_1의 베이스라인 대비 변화, LS 평균(SE)	0.156 (0.018)	0.084 (0.018)	0.072 (0.030 - 0.115)[c]	0.136 (0.020)	0.064 (0.020)	0.072 (0.023 - 0.121)[h]
12주차에 기관지확장제 사용 후 FEV_1/FVC 비의 베이스라인 대비 변화, LS 평균(SE)	0.037 (0.004)	0.023 (0.004)	0.014 (0.005 - 0.023)[d]	0.030 (0.004)	0.013 (0.004)	0.017 (0.006 - 0.028)[i]
12주차에 기관지확장제 사용 전 FVC의 베	0.098 (0.022)	0.029 (0.022)	0.069 (0.016 -	0.083 (0.024)	0.018 (0.024)	0.066 (0.005 - 0.126)[j]

이스라인 대비 변화, LS 평균(SE)			0.121)[e]			

LS = 최소 제곱, SE = 표준 오차, FEV_1 = 1초 강제 호기량, FVC = 강제 폐활량
[a] p-값 < 0.0001, [b] p-값 = 0.0003(다중성에 대한 보정으로 위약 대비 모두 통계적으로 유의함), [c] 명목 p값 = 0.0010, [d] 명목 p값 = 0.0016, [e] 명목 p값 = 0.0103, [f] p-값=0.0001, [g] p-값=0.0182 (다중성에 대한 보정으로 위약 대비 모두 통계적으로 유의함), [h] 명목 p-값=0.0042, [i] 명목 p-값=0.0020, [j] 명목 p-값=0.0327, [k] 52주차에 기관지확장제 사용 전 FEV_1의 베이스라인 대비 평균 변화에 대한 유효성 결과는 52주 투여 기간을 완료했거나 자료 분석 시점에 시험을 중단한 935명의 환자 중 721명에 대해 제시되어 있다.

그림 16. 만성폐쇄성폐질환 시험 1에서 시간 경과에 따른 기관지확장제 사용 전 FEV_1(L)의 베이스라인 대비 평균 변화

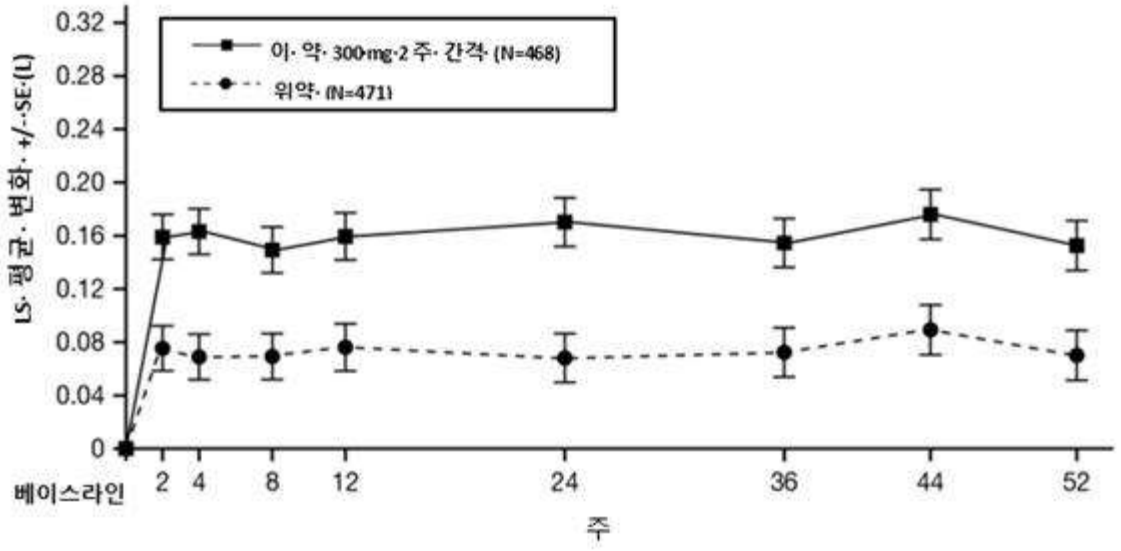
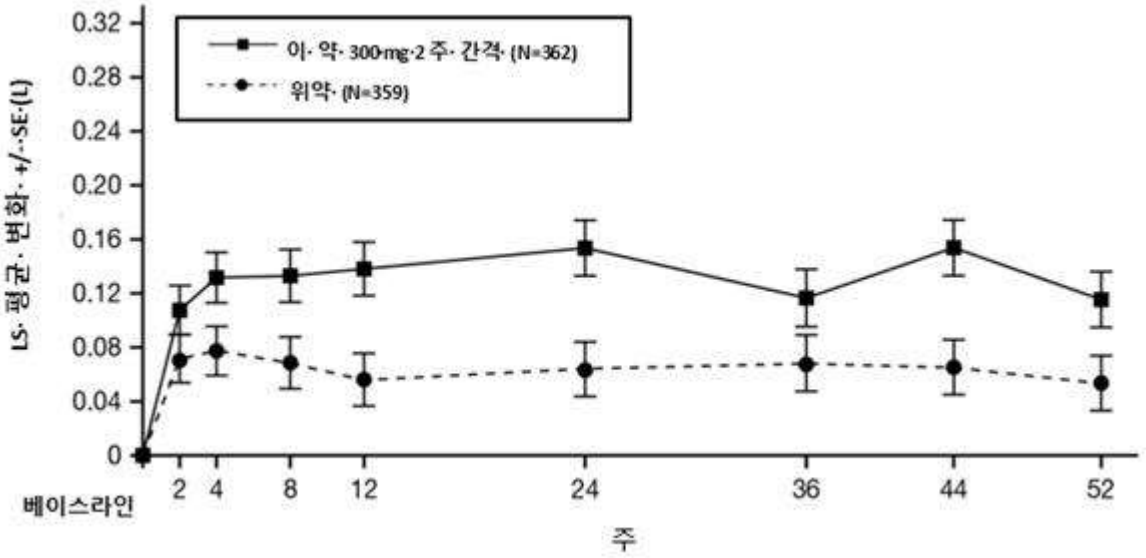


그림 17. 만성폐쇄성폐질환 시험 2[a]에서 시간 경과에 따른 기관지확장제 사용 전 FEV_1(L)의 베이스라인 대비 평균 변화



[a] 시간 경과에 따른 기관지확장제 사용 전 FEV_1의 베이스라인 대비 평균 변화에 대한 유효성 결과는 52주 투여 기간을 완료했거나 자료 분석 시점에 시험을 중단한 시험대상자 935명 중 721명에 대해 제시되어 있다.

만성폐쇄성폐질환 시험 1에서 베이스라인 FeNO가 더 높은(≥ 20 ppb) 환자의 하위군 분석(N=383)에서, 이 약의 투여는 위약과 비교하여 베이스라인 대비 12주차 및 52주차에 기관지확장제 사용 전 FEV_1을 통계적으로 유의하게 개선시켰다(12주차 - LS 평균 변화: 이 약 0.232 대 위약 0.108; LS 평균 차이: 0.124[95% CI: 0.045, 0.203]; p=0.002, 52주차 - LS 평균 변화: 이 약 0.247 대 위약 0.120; LS 평균 차이: 0.127[95% CI: 0.042, 0.212]; p=0.003). 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서, 베이스라인 FeNO가 더 높은(≥20 ppb) 환자 하위군에서, 이 약의 투여는 위약과 비교하여 베이스라인 대비 12주차에 기관지확장제 사용 전 FEV_1을 통계적으로 유의하게 개선시켰다(N=355; LS 평균 변화: 이 약 0.221 대 위약 0.081; LS 평균 차이: 0.141[95% CI: 0.058, 0.223]; p=0.001). 이 약의 투여는 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서 위약과 비교해 베이스라인 FeNO가 더 높은(≥20 ppb) 환자 하위군에서 52주차에 기관지확장제 사용 전 FEV_1을 개선했으나(N=264; LS 평균 변화: 이 약 0.176 대 위약 0.095; LS 평균 차이: 0.081[95% CI: -0.019, 0.181]), 통계적 유의성은 충족하지 않았다.

기관지확장제 사용 전 FEV_1로 측정한 폐 기능 개선은 연령, 성별, 인종, 흡연 상태, 혈중 호산구 수, 전년도 악화 횟수(≤2, 3, ≥4), 베이스라인에서의 고용량 ICS 사용, 기관지확장제 사용 후 베이스라인 FEV_1 정상예측치(<50%, ≥50%)을 포함한 모든 사전 정의된 하위군들에서 관찰되었다. 폐기종 환자에서 기관지확장제 사용 전 FEV_1로 측정한 폐 기능 개선은 전체 모집단과 일치했다.

환자보고결과

두 임상시험에서 건강 관련 삶의 질은 25주차에 세인트 조지 호흡기 설문지(SGRQ) 총점으로 측정되었다. 만성폐쇄성폐질환 시험 1에서, 위약과 비교해 이 약 투여군에서 통계적으로 유의한 SGRQ 총점 개선이 관찰되었다(LS 평균 변화: 이 약 -9.73 대 위약

-6.37; LS 평균 차이: -3.36[95% CI: -5.46, -1.27]; p=0.002). 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서, 이 약은 위약에 비해 52주차에 SGRQ 총점을 명목상 개선했다(LS 평균 변화: 이 약 -9.82 대 위약 -6.44; LS 평균 차이: -3.37[95% CI: -5.81, -0.93]; p=0.007). 이 약 투여군에서 SGRQ 총점의 보다 큰 개선이 만성폐쇄성폐질환 시험 1(첫 번째 평가)에서 빠르면 4주차, 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서 12주차에 관찰되었으며, 52주차까지 유지되었다(그림 18과 19 참조). 반응자 비율은 만성폐쇄성폐질환 시험 1에서 위약(43%)과 비교해 이 약 투여군(51%)에서 유의하게 더 높았다(오즈비: 1.44; 95% CI: 1.10, 1.89). 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서, 반응자 비율은 위약(47%)과 비교해 이 약 투여군(51%)에서 수치적으로 더 컸으나, 통계적 유의성을 충족시키지 못했다(오즈비: 1.16; 95% CI: 0.86, 1.58). 위약과 비교하여 이 약 투여군에서 증상, 활성 및 영향의 모든 개별 영역에서 개선이 관찰되었다.

그림 18. 만성폐쇄성폐질환 시험 1에서 시간 경과에 따른 SGRQ 총점의 베이스라인 대비 평균 변화

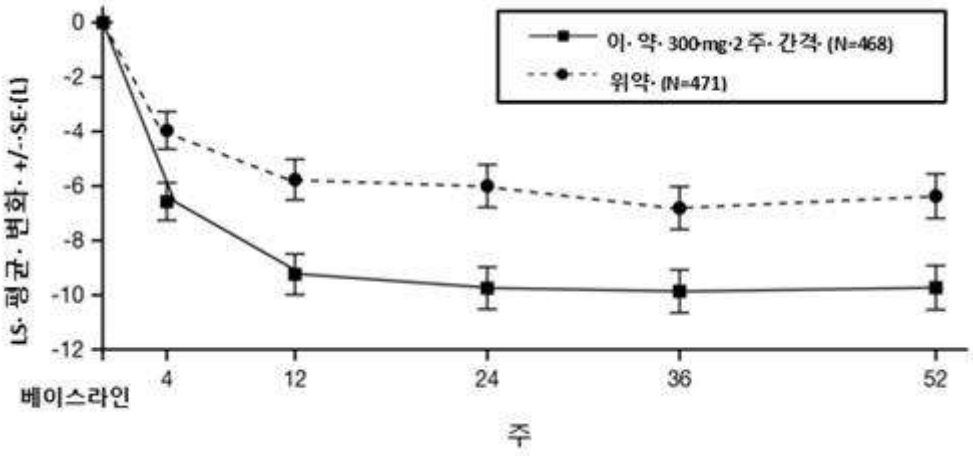
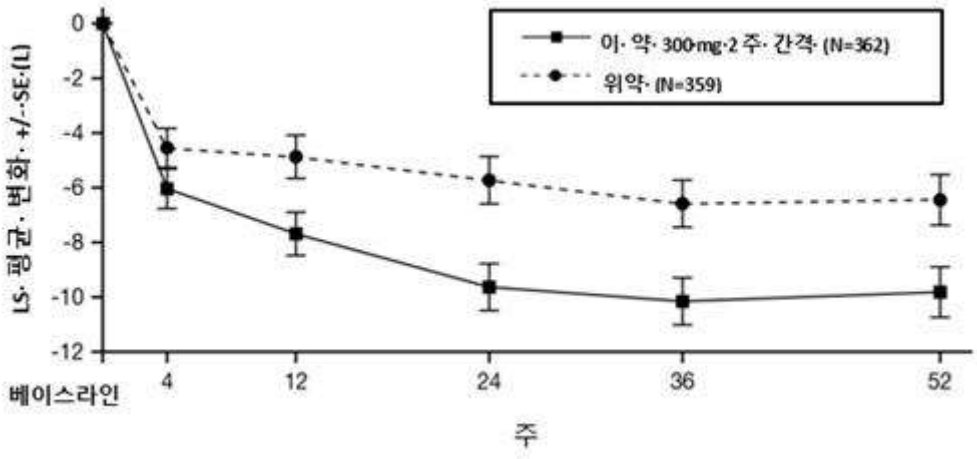


그림 19. 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서 시간 경과에 따른 SGRQ 총점의 베이스라인 대비 평균 변화



만성폐쇄성폐질환 시험 1에서, 52주차에 E-RS:COPD 총점의 베이스라인 대비 LS 평균

변화(LS 평균 변화: 이 약 -2.69 대 위약 -1.56; LS 평균 차이: -1.14[95% CI: -1.82, -0.45]; p=0.001)로 측정했을 때 이 약은 위약과 비교해 전체 호흡기 증상을 유의하게 개선했다. E-RS:COPD 총점의 베이스라인 대비 평균 주간 변화로 측정했을 때, 위약과 비교해 이 약 투여군에서 전체 호흡기 증상의 보다 큰 개선이 빠르면 1주차에 관찰되었으며, 52주차까지 유지되었다(그림 20 참조). 모든 개별 E-RS: COPD 영역(기침 및 가래, 숨이 참, 흉부 관련 증상)에서 일관된 개선이 관찰되었다.

만성폐쇄성폐질환 시험 2에서, 52주차에 E-RS:COPD 총점의 베이스라인 대비 LS 평균 변화(LS 평균 변화: 이 약 -2.39 대 위약 -1.77, LS 평균 차이: -0.62[95% CI: -1.43, 0.19])로 측정했을 때 이 약은 위약과 비교해 전체 호흡기 증상을 개선했으며, 이는 통계적으로 유의하지 않았다(그림 21 참조).

그림 20. 만성폐쇄성폐질환 시험 1에서 시간 경과에 따른 E-RS:COPD 총점의 베이스라인 대비 평균 변화

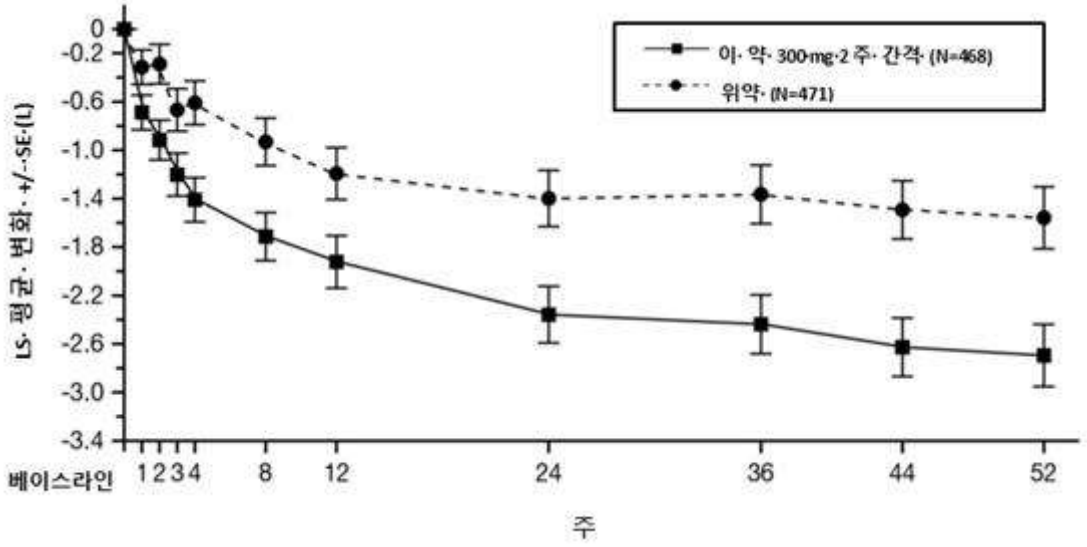
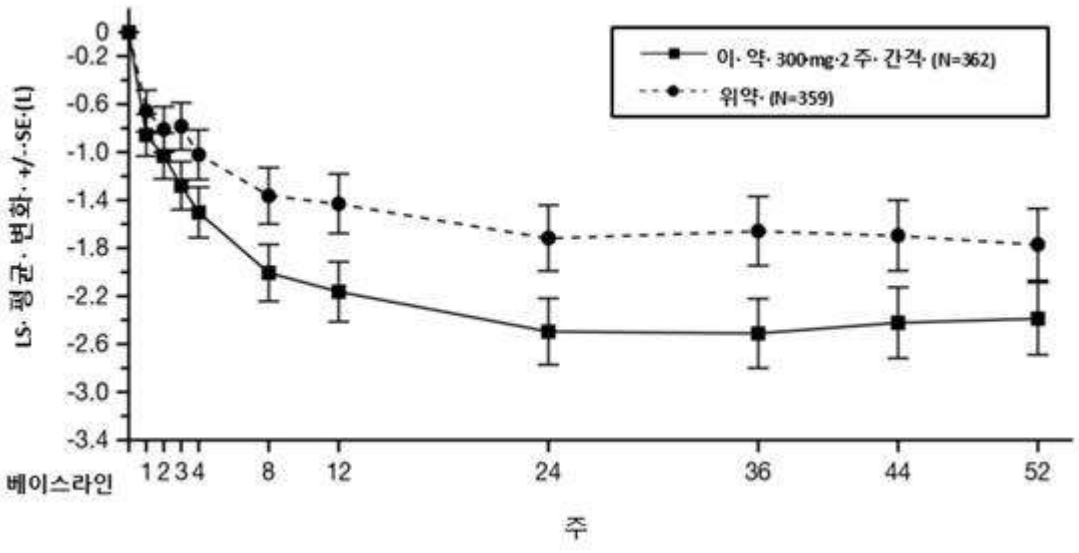
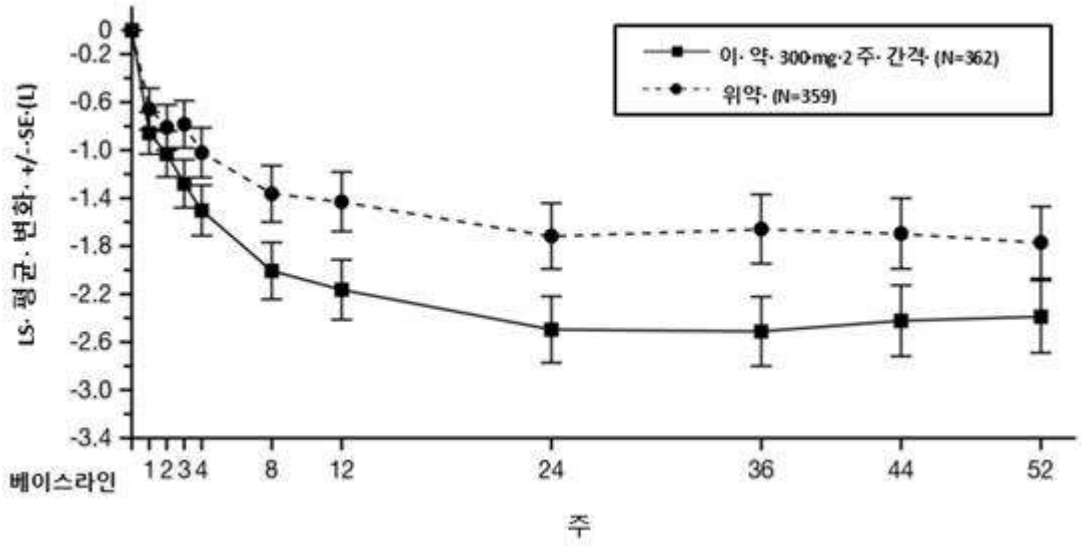


그림 21. 만성폐쇄성폐질환 시험 2에서 시간 경과에 따른 E-RS:COPD 총점의 베이스라인 대비 평균 변화





⑥ 만성 특발성 두드러기

만성 특발성 두드러기 개발 프로그램은 마스터 임상시험 계획서에 따라 수행되었다. 만성 특발성 두드러기 시험 1, 시험 2, 시험 3은 성인 및 소아 환자를 대상으로 한 3건의 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관, 위약대조, 24주 투여 시험이었다(시험 1: 6-17세, 시험 2: 12-17세, 시험 3: 6-17세). 시험 1 및 시험 3에는 H1-항히스타민제 사용에도 불구하고 증상이 있었던 만성 특발성 두드러기 환자가 등록되었다. 시험 2에는 H1-항히스타민제 사용에도 불구하고 증상이 있고 항-IgE 요법에 불충분한 반응자 또는 불내성을 보였던 만성 특발성 두드러기 환자가 등록되었다. 3건의 모든 시험에서, 성인 및 청소년 환자(12-17세)를 대상으로 2주마다 이 약 300mg(초회용량 600mg), 이 약 200mg(초회용량 400mg), 또는 위약을 평가했다.

만성 특발성 두드러기 시험 1 및 시험 3

만성 특발성 두드러기 시험 1 및 시험 3에는 289명의 환자가 등록되었으며, 이 중 274명은 성인, 10명은 12-17세의 청소년 환자, 5명은 6-11세의 소아 환자로, 2주마다 이 약 300mg(초회용량 600mg)(N=139), 이 약 200mg(초회용량 400mg)(N=5) 또는 위약(N=145)을 투여받도록 무작위 배정되었다.

만성 특발성 두드러기 시험 1 및 시험 3에서, 평균 연령은 43.1세였고, 체중 중앙값은 73kg, 환자의 68.2%가 여성, 57.1%가 백인, 1.7%가 흑인, 16.6%가 히스패닉 또는 라틴계, 33.6%가 아시아인이었다. 베이스라인의 평균 주간 가려움 및 두드러기 활성 중증도 점수(ISS7, UAS7)는 H1-항히스타민제 사용에도 불구하고 각각 15.5 및 29.8이었다. 대다수의 환자(64.7%)가 베이스라인에서 중증 만성 특발성 두드러기 질병 활성을 보였으며, UAS7 점수는 28 이상이었다. 평균 베이스라인 UCT는 4.5로, 조절되지 않는 두드러기(UCT 12 미만)에 해당되었다. 투여군 전반에서 환자 등록 시 보고된 평균 만성 특발성 두드러기 기간은 6.1년이었다(전체 시험대상자 수준 범위 1-60년). 일차 유효성 평가변수는 24주차에 7일 동안 가려움 중증도 점수(ISS7)의 베이스라인 대비 변화였다. ISS7 점수는 7일 동안 하루 중 동일한 시간에 0-21 범위로 기록된 일일 가려움 중증도 점수(ISS)의 합계로 정의되었다.

주요 이차 평가변수는 24주차에 7일 동안 두드러기 활성 점수(UAS7)의 베이스라인 대비 변화였다. 질병 중증도는 주간 가려움 중증도 점수(ISS7, 범위 0-21) 및 주간 두드러기 수 점수(HSS7 범위 0-21)를 합친 주간 두드러기 활성도 점수(UAS7, 범위 0-42)로 측정하였다. 이차 평가변수에는 7일 동안 두드러기 중증도 점수의 베이스라인 대비 변화(HSS7)와 12주차 및 24주차에 두드러기 조절 검사(UCT)가 포함되었다. UCT는 4가지 평가 요소(두드러기 증상의 중증도, 치료가 충분하지 않은 빈도, 삶의 질 장애, 및 전체 두드러기 조절)를 기준으로 두드러기의 조절 정도를 평가하는 척도로, 점수 범위는 0-16이다. 만성 특발성 두드러기 시험 1 및 시험 3의 인구통계 및 베이스라인 특성은 표 23에 제시되어 있다.

표 23. 만성 특발성 두드러기 시험 1 및 시험 3의 인구통계 및 베이스라인 특성

매개변수	만성 특발성 두드러기 시험 1 (N=138)	만성 특발성 두드러기 시험 3 (N=151)	통합 (N=289)
연령(세), 평균(SD)	41.3(15.5)	44.7(16.9)	43.1(16.3)
남성 (%)	34.1	29.8	31.8
BMI(kg/m^2), 평균(SD)	27.67(6.47)	26.81(6.16)	27.22(6.31)
질병 지속기간, 평균(SD)	5.7(8.5)	6.5(9.8)	6.1(9.2)
베이스라인 ISS7 점수, 평균(SD)	15.9(4.0)	15.1(3.8)	15.5(3.9)
베이스라인 UAS7 점수, 평균(SD)	31.3(7.7)	28.3(7.5)	29.8(7.7)
중증 만성 특발성 두드러기 질병 활성도(UAS7 ≥28)	70.3	59.6	64.7
베이스라인 HSS7 점수, 평균(SD)	15.4(4.3)	13.2(4.7)	14.2(4.7)
베이스라인 UCT 점수, 평균(SD)	3.7(2.3)	5.2(3.2)	4.5(2.9)
베이스라인 총 IgE(IU/mL) 중앙값	101.0	107.3	103.0

만성 특발성 두드러기 시험 1 및 시험 3의 일차 및 이차평가변수에 대한 결과는 표 24에 제시되어 있다.

표 24. 만성 특발성 두드러기 시험 1 및 시험 3의 일차 및 이차 평가변수에 대한 결과

	만성 특발성 두드러기 시험 1			**만성 특발성 두드러기 시험 3**		
	이 약 (N=70)	**위약 (N=68)**	**이 약 대 위약의 차이 (95% CI)[b]**	**이 약 (N=74)**	**위약 (N=77)**	**이 약 대 위약의 차이 (95% CI)[b]**
일차 평가변수						
24주차에 ISS7의 베이스라인 대비 변화[a]	-10.24(0.91)	-6.01(0.94)	-4.23 (-6.63, -1.84)	-8.64 (1.41)	-6.10 (1.40)	-2.54 (-4.65, -0.43)

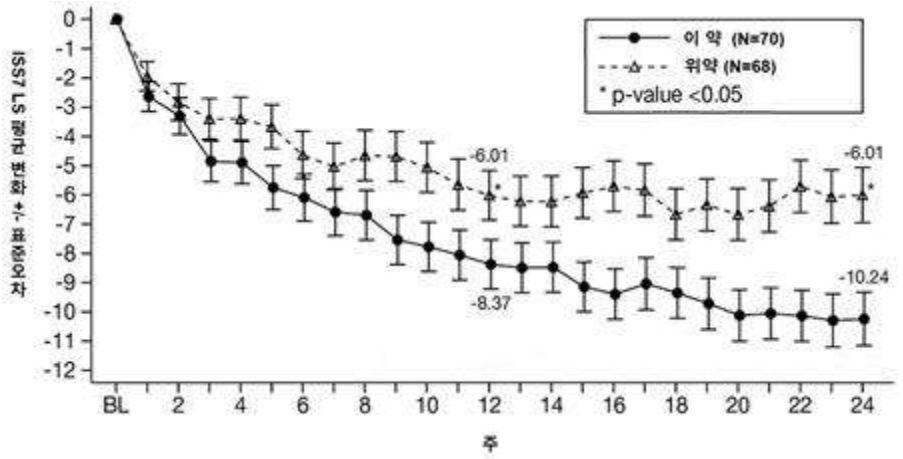
이차 평가변수						
24주차에 UAS7의 베이스라인 대비 변화[a]	-20.53(1.76)	-12.00(1.81)	-8.53 (-13.16, -3.90)	-15.86 (2.66)	-11.21 (2.65)	-4.65 (-8.65, -0.65)
24주차에 HSS7의 베이스라인 대비 변화[a]	-10.28(0.91)	-5.90(0.93)	-4.38 (-6.78, -1.98)	-7.27 (1.32)	-5.11 (1.31)	-2.17 (-4.15, -0.19)
	이 약 (N=70)	**위약 (N=68)**	**이 약 대 위약의 오즈비 (95% CI)[b]**	**이 약 (N=74)**	**위약 (N=77)**	**이 약 대 위약의 오즈비 (95% CI)[b]**
24주차에 UAS7 ≤6인 시험대상자의 비율[a]	32(45.7)	16(23.5)	2.848(1.301, 6.234)	30 (40.5)	18 (23.4)	3.137 (1.371, 7.176)
24주차에 UAS7 = 0인 시험대상자의 비율[a]	22(31.4)	9(13.2)	2.908(1.173, 7.209)	22 (29.7)	14 (18.2)	2.677 (1.127, 6.359)
24주차에 MID(ISS7 ≥ 5) 반응을 보인 시험대상자의 비율	51(72.9)	29(42.6)	3.41(1.60, 7.30)	52(70.3)	40(51.9)	2.51(1.23, 5.11)

[a] 제시된 값은 연속형 변수의 경우 베이스라인 대비 LS 평균 변화(SE), 이항 변수의 경우 반응자 수 및 백분율이다.

[b] 차이는 연속형 변수의 경우 LS 평균 차이, 이항 변수의 경우 오즈비이다.

이 약 투여로 24주 투여 기간 동안 ISS7 및 UAS7이 시간이 지남에 따라 개선되었다 (그림22 및 23).

그림 22. 만성 특발성 두드러기 시험 1 및 시험 3 - ITT 모집단에서 제24주까지 ISS7의 베이스라인 대비 LS 평균 변화
시험 1



시험 3

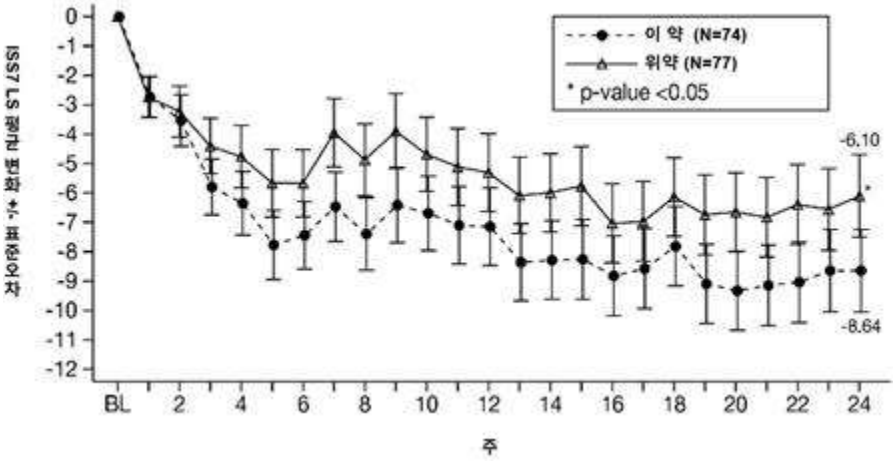
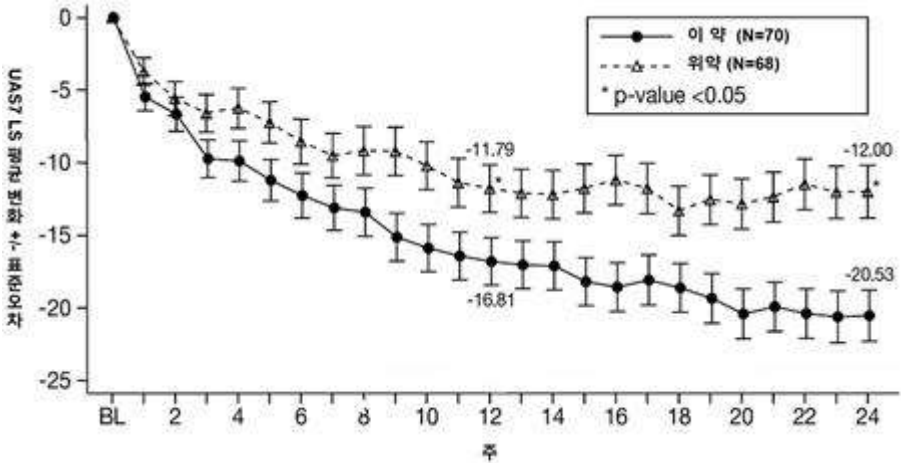
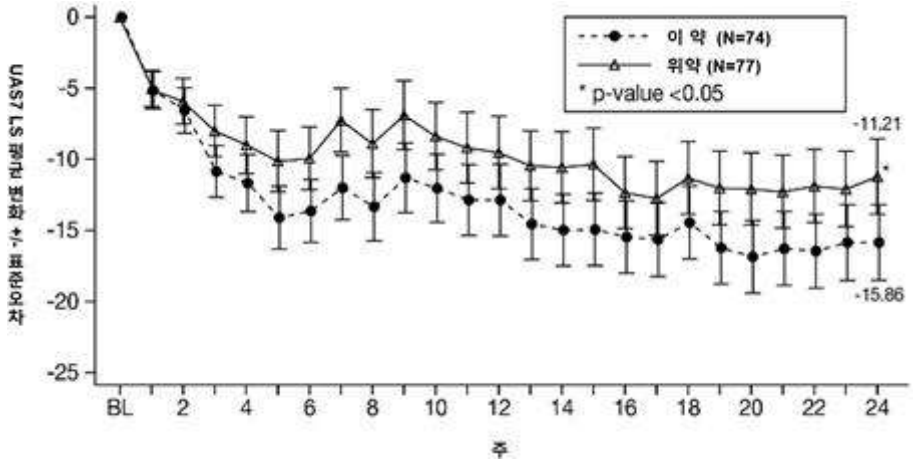


그림 23. 만성 특발성 두드러기 시험 1 및 시험 3 - ITT 모집단에서 제24주까지 UAS7의 베이스라인 대비 LS 평균 변화

시험 1



시험 3



24주 동안 HSS7에서 유사한 개선이 관찰되었다.
24주차에 ISS7 및 UAS7의 개선은 환자의 베이스라인 IgE와 관계없이 일관적이었다.
이 약은 UCT(높은 점수는 더 좋은 질병 조절을 의미함)로 측정한 바와 같이 24주차(시험 1에서 위약 대비 LS 평균 차이 2.84[95% CI: 1.27,4.40], 시험 3에서 위약 대비 LS 평균 차이 0.93[95% CI: -0.48,2.34]) 및 12주차(시험 1에서 위약 대비 LS 평균 차이 1.86[95% CI: 0.35,3.36])에 위약에 비해 전체 질병 조절을 수치적으로 개선했으나, 통계적 유의성은 만족하지 못했다.
시험 1에서 12주차에 베이스라인 대비 ISS7 및 UAS7의 통계적으로 유의한 개선을 보였다(ISS7의 위약 대비 LS 평균 차이-2.37[95% CI: (-4.60, -0.13) 및 UAS7의 위약 대비 LS 평균 차이-5.02[95% CI: (-9.32, -0.72)]). 시험 3에서는 12주차에 ISS7 및 UAS7의 베이스라인 대비 수치적 차이를 보였다(ISS7의 위약 대비 LS 평균 차이 -1.84[95% CI: (-3.78, 0.10)] 및 UAS7의 위약 대비 LS 평균 차이-3.36[95% CI: (-7.07, 0.36)]). 12주차에 UAS7이 6 이하인 환자의 비율은 이 약 투여군에 34.3% 및 31.1%, 위약의 경우 17.6% 및 16.9%였다(오즈비: 시험 1: 2.645[95% CI: (1.154, 6.061); 시험 3: 2.676[95% CI:(1.169, 6.125)]).

만성 특발성 두드러기 시험 2
만성 특발성 두드러기 시험 2에서는 항-IgE 요법에 대해불충분한 반응자(N=104) 또는 불내성(N=4)인 만성 특발성 두드러기 환자에서 이 약의 유효성을 평가했다. 이 시험에 12세 이상의 환자 108명이 등록되었으며, 만성 특발성 두드러기시험 1, 시험 3과동일한 유효성 평가변수를 사용했다. 이 약은 24주차에 일차 평가변수인ISS7 감소에 대한 통계적 유의성을 충족하지 못했다(이 약 -7.68, 위약 -4.81, 치료 차이 -2.87).

⑦ 수포성 유사 천포창
수포성 유사 천포창 임상 개발 프로그램에는 0~360점 범위의 수포성 유사 천포창 질병 면적 지수(BPDAI) 활성 점수가 24점 이상이고, 0~10점 범위의 주간 평균 최고 소양증 NRS 점수가 4점 이상인 18세 이상의 성인 환자 106명을 대상으로 한 52주 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관, 위약대조 임상시험(수포성 유사 천포창 시험1)이 포함되었

다.
이 임상시험에서, 환자들은 1일차에 이 약 600mg(300mg 주사 2회)을 피하투여받은 후 52주 동안 격주로 300mg 또는 상응하는 위약을 투여받도록 무작위 배정되었다. 모든 환자는 또한 1일차에 OCS (프레드니손 또는 프레드니솔론; 0.5 또는 0.75mg/kg/day)의 표준 요법을 시작했다. 2주 동안 질병 활성 조절을 달성한 후, 질병 활성 조절이 유지되는 한 OCS는 늦어도 16주차까지 투여량을 줄이는 것을 목표로 감량했다. OCS 감량 동안 질병 활성 조절 상실 (새로운 병변 형태 및 기존 병변의 치유 중단)을 경험했거나, 감량 후 재발했거나, 구제 약물을 사용한 환자는 치료 실패로 간주되었다. OCS감량 동안, 환자는 OCS를 1회 증가시키는 것이 허용되었으며, 후속 증가는 구제 요법으로 간주되었다. 환자들은 시험 기간 동안 국소 코르티코스테로이드 또는 OCS, 전신 코르티코스테로이드, 비스테로이드성 면역억제제 또는 면역조절 생물학적제제로 구제받을 수 있었다. 국소 코르티코스테로이드 또는 OCS로 구제된 환자는 시험 치료를 지속하는 것이 허용되었다.
인구통계 및 베이스라인 특성은 투여군 간에 유사했다. 등록된 106명의 환자 중평균 연령은 71.3세였고, 52.8%는 여성이었으며, 67.9%는 백인, 1.9%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 15.1%는 아시아인이었고, 2.8%는 히스패닉 또는 라틴계로 확인되었다. 베이스라인 시, 평균 BPDAI 활성 점수는 60.5였으며, 환자의 66%가 24점 이상 60점 미만, 34%가 60점 이상이었고, 환자의 63.2%가 수포성 유사 천포창에 대해 이전에 전신 코르티코스테로이드를 사용했다. 평균최고 소양증 NRS 점수는 베이스라인에서 7.5였다.
일차 평가변수는 36주차에 지속적인 증상 완화를 달성한 환자의 비율이었다. 지속적인 증상 완화는 16주차 이내에 완전 증상 완화 및 OCS 중단 달성, 코르티코스테로이드 감량 완료 시점부터 36주차까지 질병 재발 없음, 36주 이중 눈가림 투여 기간 동안 구제 요법 없음으로 정의되었다. 이차 평가변수에는 52주차에 지속적인 증상완화를 달성한 환자의 비율, 베이스라인 대비 일일 최고 소양증 NRS의 주간 평균 변화율, OCS를 필요로 하지 않는 완전 증상 완화 기간, OCS의 총 누적 용량, BPDAI 활성 점수의 변화율, BPDAI 활성 점수의 최소 90% 감소를 달성한 환자의 비율, 일일 최고 소양증 NRS의 일주일 평균의 최소 4점 개선(감소)으로 정의되는 가려움 감소가 있는 환자의 비율, 및 베이스라인부터 36주차까지 구제 약물의 첫 사용까지의 시간이 포함되었다.
이 약은 위약과 비교하여 36주차에 지속적인 증상 완화를 달성한 환자의 비율에서 유의한 개선을 보였다. 수포성 유사 천포창 시험1의 유효성 결과는 표 25에 제시되어 있다.

표 25. 수포성 유사 천포창 시험1에서 이 약의 유효성 결과

	이 약 300mg 2주 간격 (N=53)	**위약 (N=53)**	**이 약 대 위약의 차이(95% CI)**
36주차의 일차 평가변수			
지속적인 증상 완화를 달성한 환자의 비율	18.2%	4.0%	14.2% (1.97, 27.74)
36주차의 일차 평가변수의 요소[a]			

코르티코스테로이드 감량 완료 시점부터 36주차까지 질병 재발 없음[b]	48.6%	15.9%	32.7%
36주 투여 기간 동안 구제 요법의 필요성 없음[c]	40.1%	11.8%	28.2%
완전 증상 완화 달성 및 제16주 이내에 OCS 중단[d]	34.6%	26.6%	8.0%
36주차의 이차 평가변수			
BPDAI 활성 점수의 90% 이상 감소를 달성한 환자의 비율	38.6%	9.8%	28.8% (12.79, 44.06)
베이스라인 대비 일일 최고 소양증 NRS의 일주일 평균이 4점 이상 개선(감소)된 환자의 비율	39.8%	10.5%	29.3% (12.79, 44.06)
베이스라인 대비 BPDAI 활성 점수의 백분율 변화	-76.7%	-50.5%	-26.2% (-42.83, -9.50)
OCS의 총 누적 평균 용량(그램)	4.18	5.12	-0.94 (-2.09, -0.21)
OCS를 필요로 하지 않는 완전 증상 완화 기간(일)	38.7	12.9	25.7 (5.85, 45.63)
일일 최고 소양증 NRS 주간 평균의 베이스라인 대비 백분율 변화	-51.8%	-26.7%	-25.2% (-41.47, -8.85)
52주차의 이차 평가변수			
52주차에 지속적인 증상 완화를 달성한 환자의 비율	14.2%	4.0%	10.2% (-1.35, 23.11)
BPDAI 활성 점수의 90% 이상 감소를 달성한 환자의 비율	34.4%	9.9%	24.5% (8.89, 39.75)
베이스라인 대비 일일 최고 소양증 NRS의 일주일 평균이 4점 이상 개선(감소)된 환자의 비율	36.4%	8.3%	28.1% (12.44, 43.55)
베이스라인 대비 BPDAI 활성 점수의 백분율 변화	-76.1%	-49.1%	-27.0% (-43.59, -10.37)
OCS의 총 누적 평균 용량(그램)	5.13	7.16	-2.03 (-4.02, -0.03)
OCS를 필요로 하지 않는 완전 증상 완화 기간(일)	67.2	24.7	42.5 (6.77, 78.24)
일일 최고 소양증 NRS 주간 평균의 베이스라인 대비 백분율 변화	-53.0%	-23.4%	-29.5% (-45.23, -13.80)

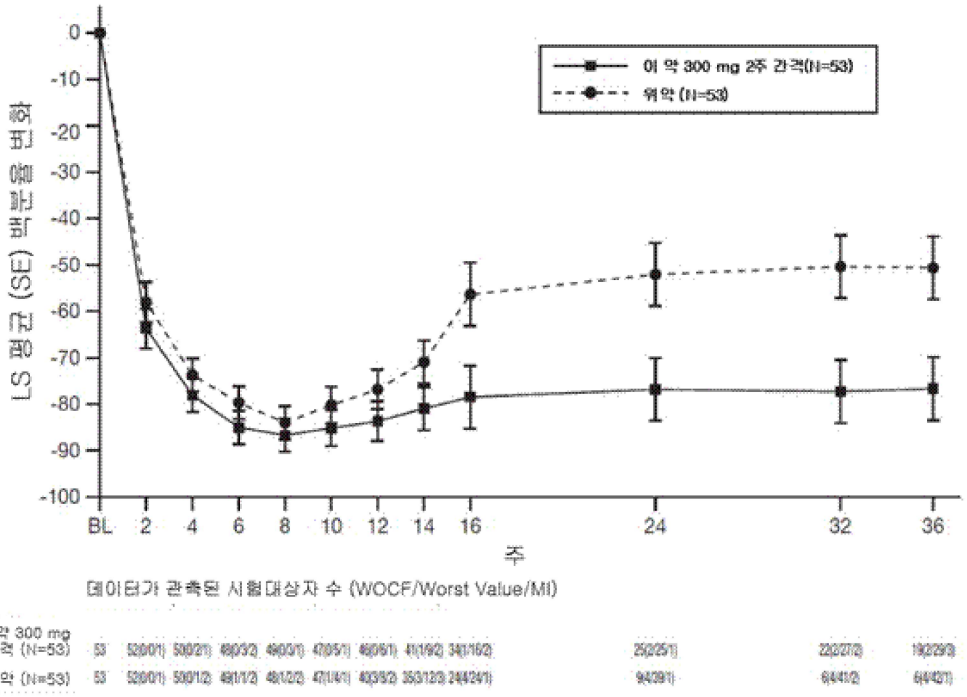
[a] 일차 평가변수의 요소는 계층구조 외부에서 평가되었다.

[b] 질병 재발은 한 달에 3개 이상의 새로운 병변(수포, 습진성 병변 또는 두드러기성 플라크)이 나타나거나, 1주 이내에 치유되지 않는 최소 1개의 큰(10cm 초과 직경) 습진성 병변 또는 두드러기성 플라크가 나타나는 것으로 정의되었다. 16주차 이내에 OCS 감량을 완료한 환자에서 분석하였다.

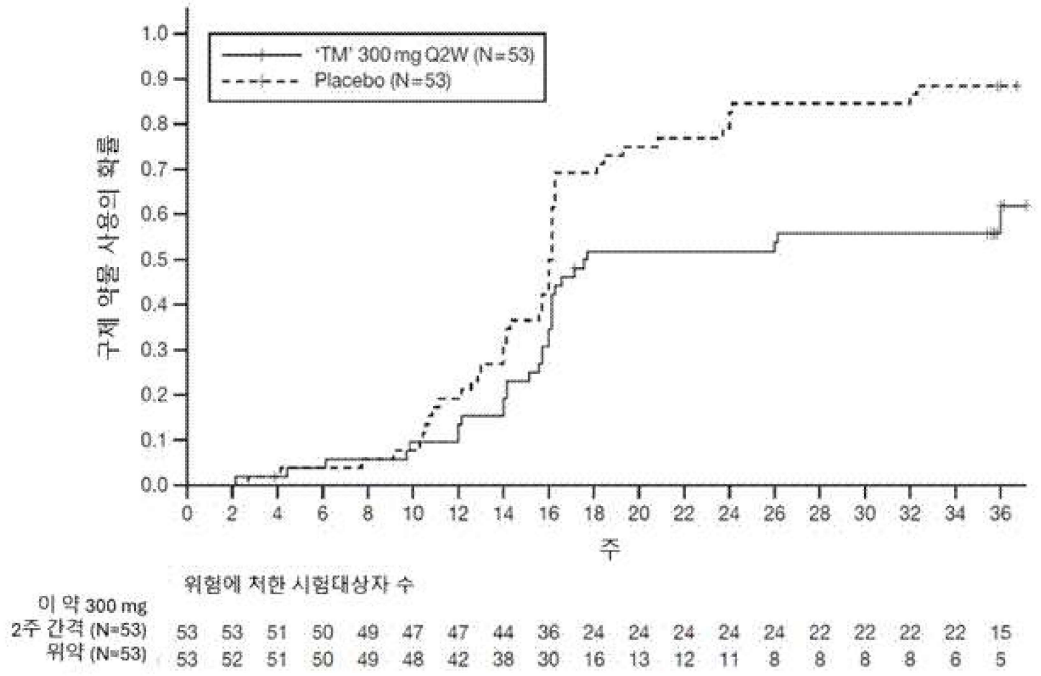
[c] 구제 요법에는 감량 기간 동안 OCS 용량의 두 번째 증량, OCS 감량 완료/16주차 후 OCS 사용, 또는 매우 강력한 국소 코르티코스테로이드, 전신 비스테로이드성 면역억제제 또는 면역조절 생물학적 제제의 개시가 포함된다.
[d] 완전 증상 완화는 새로운 병변의 부재 및 오래된 병변의 상피화로 정의되었다.

수포성 유사 천포창 시험1에서, 베이스라인부터 36주차까지 BPDAI 활성 점수의 평균 백분율 변화(감소)는 위약에 비해 이 약을 투여받은 환자에서 더 컸다(그림 24 참조). 차이는 52주차까지 유지되었다.

그림 24. 베이스라인부터 36주차까지 수포성 유사 천포창을 동반한 BPDAI 활성 점수의 백분율 변화(수포성 유사 천포창 시험1)



수포성 유사 천포창 시험1에서, 구제 약물의 첫 사용까지의 평균 시간은 위약(127일)에 비해 이 약을 투여받은 환자(169일)에서 더 길었다. 이 약 투여는 위약과 비교해 구제 약물 사용 위험을 유의하게 52% 감소시켰다(HR: 0.48; 95% CI: 0.30, 0.77) (그림25 참조).
그림 25. 수포성 유사 천포창 시험1 환자에서 36주차까지 구제 약물의 첫 사용까지 시간의 카플란-마이어 곡선*



*두 투여군의 모든 시험대상자는 16주차까지 감량을 목표로 6주차까지 시작하는 감량과 함께 무작위배정 시 OCS를 시작했다.

건강 관련 삶의 질

건강 관련 삶의 질은 자가면역 수포성 질환 삶의 질(ABQOL) 설문지를 사용하여 평가했다. 36주차 및 52주차에 위약에 비해 이 약을 투여받은 환자에서 ABQOL의 더 큰 개선이 관찰되었다.

4) 비임상 정보

두필루맙의 발암 또는 돌연변이 가능성을 평가하기 위한 동물 시험은 실시되지 않았다. IL-4Rα에 대한 동종 항체를 최대 200mg/kg/주 용량으로 피하 투여한 성적으로 성숙한 마우스에서 생식기, 생리주기 길이 또는 정자 분석과 같은 수태능 파라미터에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

1.3 허가조건 (변경항목만 작성)

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

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2026.10.01.	2026.10.02.	2026.10.02.
보완요청일자	2026.12.05.	2026.11.25.	2026.12.02.
보완접수일자	2026.04.30.	2026.05.06.	2026.05.06.
최종처리일자	2026.06.05.	2026.05.12.	2026.05.14.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시) 제6조
[별표1] 제2부 Ⅲ. 당해품목 허가변경

제출자료 / 구분	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)	1)	2)															
1. 새로운 효능·효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

*효력자료 미제출 사유(동일 작용기전에 따른 효력)는 타당하다고 판단되어 기허가 제출자료로 갈음함.

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료

2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료

3) 제조방법에 관한 자료

4) 기준 및 시험방법

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

2) 제조방법에 관한 자료

3) 기준 및 시험방법

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 이 약은 '성인 및 청소년에서 H1-항히스타민 치료에 증상이 적절하게 조절되지 않는 만성 특발성 두드러기 치료' 효능효과 추가와 용법용량 변경을 신청하였음.
- 만성 특발성 두드러기 효능효과의 근거 핵심 임상시험을 통해 확인한 최대 투여기간은 24주로 24주 이후 투여에 대한 위험-이익 측면을 고려하여 치료 지속여부를 고려해야함이 용법용량 내에 적절히 명시되었음.
- 신청 효능효과에 대한 새로운 약리자료는 미제출되었으나 신청 적응증인 만성 특발성 두드러기(CSU)은 기허가 적응증들과 동일한 타겟 및 작용기전을 통한 약리효과로 판단되어 기허가 자료로 갈음 가능함
- 만성 특발성 두드러기 환자에서 두필루맙의 약동학 프로파일은 건강한 시험대상자 뿐만 아니라 기허가 적응증(아토피 피부염, 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 결절성 가려움 발진 또는 만성 폐쇄성 폐질환)이 있는 성인과 유사하였으며, 체중에 따른 약물 노출의 영향이 확인되었음. ≥60 kg 청소년에서 (부하 용량 600 mg을 투여한) 300 mg Q2W에 대한 모델 예측 항정 상태 $C_{trough,ss}$는 30 kg 내지 <60 kg 청소년에서 (부하 용량 400 mg을 투여한) 200 mg Q2W에 대한 노출과 비슷했으며, 청소년 CSU 대상자에서 두필루맙의

PK는 성인 CSU 대상자와 유사하였음. 체중 증가가 항정상태의 노출감소와 관련이 있었으며 두필루맙 C_{trough} 증가에 따라 유효성은 증가함에 따라 체중에 따른 용량 조절이 요구되며 용법용량에 반영하였음.

- 두필루맙은 성인과 청소년 CSU에서 모두 동일한 약리 기전을 보이며, 연령에 따른 PK 차이를 보이지 않으며 유효한 공변량은 체중임이 확인되었음. 연령에 따른 병태생리학적 차이가 없을 것으로 판단됨에 따라 ICH E11 가이드라인에 따라 CSU 청소년 적응증 추가는 타당함.
- 제출한 두 개의 핵심 임상시험(EFC16461 시험 A 및 EFC16461 시험 C) 은 H1-항히스타민제 치료에도 불구하고 UAS7 ≥16 및 ISS7 ≥8인 만성 특발성 두드러기 환자에서 위약 대비 두필루맙이 가려움증 조절(ISS7) 및 두드러기 질병 활동도의 전반적 개선에서 통계적·임상적으로 유의미한 개선을 보였음.
- 안전성 결과 기허가 적응증에서 보고된 안전성 프로파일에 새로 추가되는 안전성 정보는 없었으며, CSU 청소년 및 소아 환자에서 이상사례 발생률은 낮았으며 성인과 비교하여 새로운 안전성 우려는 확인되지 않았음.
- CSU 환자에서 두필루맙 투여에 따른 면역원성(ADA 반응, 지속적 ADA 반응, 중화항체 반응)은 기허가 적응증의 면역원성 범위 내에 포함되었으며, 면역원성이 유효성 및 안전성에 미치는 영향은 관찰되지 않았음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- **제품명:** 듀피젠트프리필드펜200밀리그램, 듀피젠트프리필드주200밀리그램(두필루맙, 유전자재조합)
- **약리작용에 따른 분류(Pharmacological class):** 면역억제제, 인터루킨 저해제
- **작용기전**: 두필루맙은 IL-4 및 IL-13 수용체 복합체가 공유하는 IL-4 수용체 알파(IL-4Rα) 서브유닛에 특이적으로 결합함으로써 IL-4 및 IL-13 신호전달을 억제하는 인간 재조합 면역글로불린(IgG4) 단클론 항체임.
- **신청 효능효과**
  - **(기허가)** ① 아토피 피부염: 성인(18세 이상), 청소년(12-17세) 및 **소아(6개월/2세-11세)**에서 국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염의 치료
    ***프리필드시린지 : 소아(6개월-11세) / *펜 : 소아(2세-11세)**
    ② 천식: 성인(18세 이상) 및 청소년(12-17세)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 천식으로 다음 중 하나에 해당하는 제2형 염증성 천식의 추가 유지 치료
    1) 중증 호산구성 천식(혈중 호산구 ≥150/μl 또는 호기산화질소(FeNO) ≥25 ppb)
    2) 경구 코르티코스테로이드 의존성의 중증 천식
  - **(신규 신청)** ③ 만성 특발성 두드러기: 성인 및 청소년(12세-17세)에서 H1-항히스타민 치료에 증상이 적절하게 조절되지 않는 만성 특발성 두드러기의 치료

1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약은 IL-4 수용체의 알파 서브유닛(IL-4Rα)에 특이적으로 결합하는 재조합 인간 IgG 단클론항체로서 성인 아토피 피부염과 천식 환자를 대상으로 허가를 받았음.
- 아토피 피부염에 이어 IL-4 및 IL-13과 밀접하게 관련된 제2형 염증성 질환인 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 결절성 가려움 발진(양진), 만성폐쇄성폐질환으로 미국과 유럽을 포함하여 67개 이상 국가에서 허가를 받았음.
- 제 3상 임상시험 CUPID-A. CUPID-B, CUPID-C 시험을 근거로 '성인 및 청소년에서 H1 항히스타민 치료에 적절하게 조절되지 않는 만성 특발성 두드러기의 치료' 효능효과 및 ADEPT 시험을 근거로 '성인에서 수포성 유사 천포창의 치료' 효능효과를 추가하고자 함.
- 두필루맙은 신청 적응증인 만성 특발성 두드러기에 대해 2025년 4월 17일 FDA 및 2025년 11월 6일 EMA에서 승인되었음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

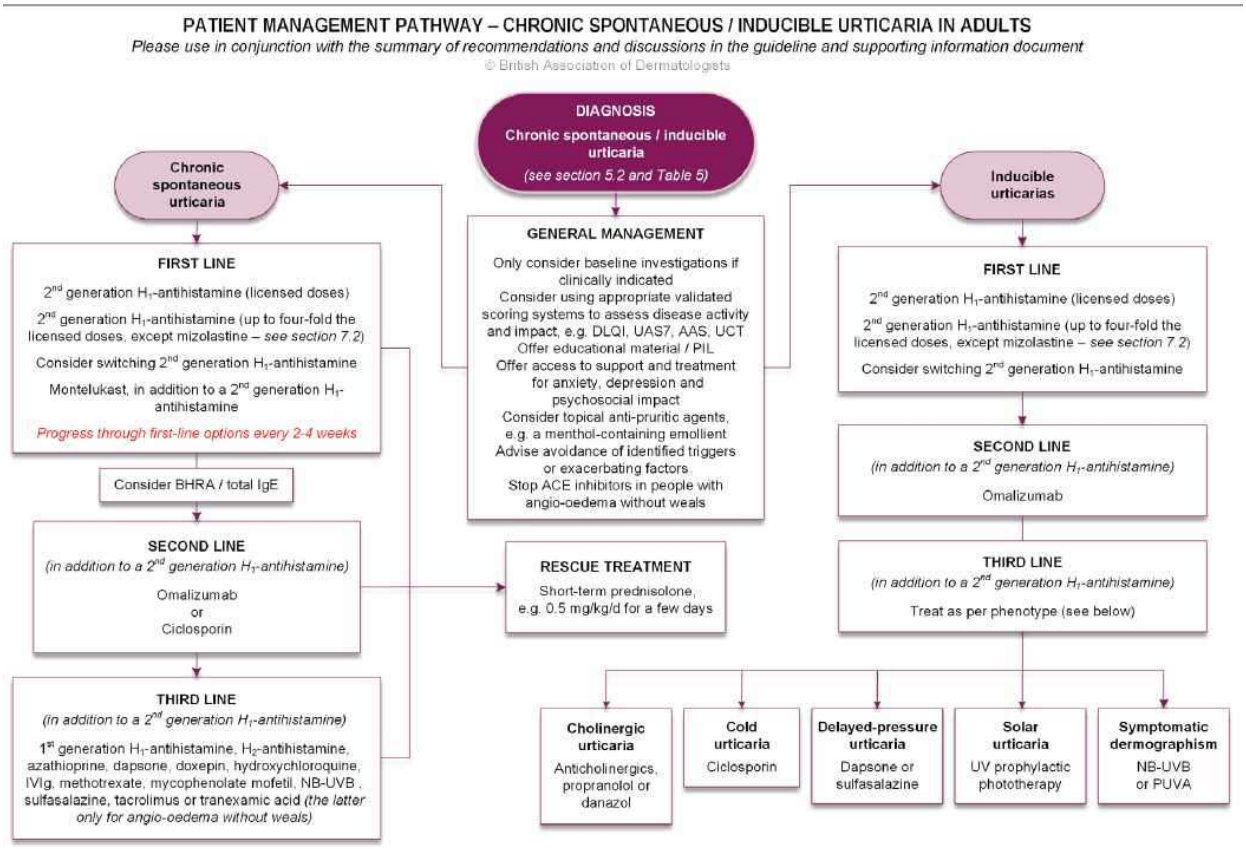
① 만성 특발성 두드러기

- **질환 개요**
  - 만성 특발성 두드러기(CSU)는 6주 이상 자연적으로 팽진(두드러기), 혈관부종 또는 두가지가 모두 나타나는 중대한 피부 질환으로, 만성 두드러기의 심각한 악화는 잦은 의료 상담, 응급실 방문 및 입원을 초래할 수 있으며, 질환의 지속 기간은 일반적으로 수년이지만, 재발 및 완화 질환이 있는 환자와 혈관부종이 동반된 환자에서는 더 길어질 수 있음.
  - 소양성 팽진(특징적인 홍반성 부종성 팽진)과 발적형 피부 반응이 나타나며, 환자의 1/3 ~ 1/2에서 혈관부종이 동반될 수 있음.
  - CSU 진단은 6주 이상 기간 동안 삽화성 및 일시적 팽진 기간, 약물 사용, 물리적 자극 등

자세한 병력과 특징적인 팽진 여부를 확인하는 면밀한 신체 검사를 바탕으로 이루어지며, 아나필락시스, 자가면역 질환, 두드러기성 혈관염 등 다른 질환과의 감별이 필요함.

- CSU는 전세계에서 발생하는 쇠약성 피부 질환으로 지역별 유병률은 북미에서 0.1%(95% CI: 0.1-0.1), 유럽에서 0.5%(95% CI: 0.2-1.0)로 나타나며, 아시아 국가에서 시점 유병률이 1.4%(95% CI: 0.5-2.9)로 가장 높게 나타남. 15세 미만 소아에서 시점 유병률은 약 1.0%로 보고되며, 20세에서 40세 사이에 발생률이 가장 높음. 발병률의 성별 차이는 여성이 남성보다 더 자주 이완되나 15세 미만 소아에서는 성별 차이가 확인되지 않음.
- CSU 환자의 약 20~30%는 신체적 또는 기타 촉발 요인이 있는 만성 유발성 두드러기를 동반하여, 천식, 아토피피부염, 알레르기 비염과 같은 다른 2형 염증성 질환과 유의미한 연관성이 있는 것으로 확인되었음. CSU 환자의 최대 28%가 하시모토 갑상선염, 류마티스 관절염 등 다른 자가면역 질환을 동반하며, 약 30%의 환자는 한가지 이상의 정신 장애를 동반하였으며 특히, 불안과 우울증 빈도가 대조군에 비해 더 높음.
- CSU 병태생리학적 기전은 비만세포와 호염구의 활성화 및 탈과립으로 호염구, 호산구 및 T 세포를 동원해 총체적으로 팽진, 가려움증 및 혈관부종을 유발함. CSU 환자의 피부 생검에서 호산구 및 Th 2 세포 면역 병리가 관찰되었으며, Th2 사이토카인인 IL-4와 IL-13이 IgE로의 동형 계열 전환을 촉진하고 비만세포, 호산구, 호염구에 작용하여 CSU 발병 기전에 관여함. 병리적 활성화 기전은 비자가면역 세포 내 신호전달 결함과 자가면역 기전으로 나뉘며, 자가면역기전은 자가 항원(예: IL-24)에 대한 IgE를 통한 Fc ε R1의 교차 결합이 탈과립을 촉진하는 1형(IgE 매개) 기전과, IgG-항-Fc ε RI 항체에 의한 Fc ε RI 수용체의 직접적인 가교 결합이 IgE와 무관하게 비만세포/호염구를 활성화하는 2b형(IgG 매개)로 나뉨.

- **현재 치료법**
  - CSU 치료의 궁극적 목표는 완전한 증상 조절(7일간의 두드러기 활성점수(UAS7)가 0인 상태)이며 국제 치료 가이드라인에 따르면 CSU 환자는 성인 및 청소년 환자에 대해 동일하게 4단계 치료 접근법을 권장함.
    - 1단계: 승인된 용량의 2세대 H1-항히스타민제로 치료 시작
    - 2단계: 증상 지속 시, 항히스타민제 용량을 최대 4배까지 증량
    - 3단계: 증상 지속 시, 오말리주맙 추가
    - 4단계: 불응성의 경우, 사이클로스포린 고려



- **미충족 의료수요**
  - H1-항히스타민제의 경우, 가려움증에는 효과적이나 팽진에는 낮은 유효성을 보이며, 오말리주맙 치료에 적절히 조절되지 않는 집단이 존재함. 또한 면역억제제의 경우 신장 기능 장애, 고혈압 등 용량 의존적 부작용 발생률이 높으며 기타 대체 제제인 메토트렉세이트, 덱사메타손 등에의 유효성 관련 자료는 부족한 실정임. 따라서, 기존 치료에도 불구하고 H1-항히스타민제 또는 오말리주맙 치료에 적절히 조절되지 않는 CSU 환자에서의 새로운 치료법 개발이 필요함
- **CSU 치료제로서 두필루맙 개발 근거**
  - CSU 환자 피부 생검에서 호산구 및 Th2 활성화가 확인되었으며, Th2 사이토카인인 IL-4와 IL-13은 IgE로의 동형 계열 전환을 촉진하고 비만세포, 호산구, 호염구에 작용하여 CSU 발병기전에 관여하였음. IL-4와 IL-13은 혈관계에 작용하여 히스타민, 혈소판 활성화 인자 또는 류코트리엔 C4에 민감하게 반응하고 비만세포 매개 아나필락시스를 강화함. 또한, IL-4 및 그보다 적은 범위의 IL-13은 IL4Rα 수용체를 통해 비만세포와 호염구에서 FcεRIα 발현을 직접 증가시켜 알레르기 항원에 의한 활성화를 위해 이들 세포를 잠재적으로 초회감작할 수 있음. IL-4와 IL-13은 CCL24 및 CCL26과 같이 비만세포에서 IgE 의존적 및 IgE 독립적 유전자 발현을 유도할 수 있으며, CSU 환자 혈청에서 IL-4의 상승 및 피부에서 IL-4 발현 세포의 증가가 관찰되었으며 이는 IL-4Rα 수용체 활성화를 통해 가려움증을 직접 유발할 수 있음.
  - 두필루맙은 IL-4를 매개로 B 세포에서 형질세포 하위 계열 전환을 IgM에서 IgE로 유도하는 과정을 억제하며, 결과적으로 IgE가 낮아져 FcεRIα 발현을 감소시켰음. 또한 IL-4와 IL-13 신호전달이 모두 결핍된 마우스에서는 비만세포 탈과립 능력이 감소함이 확인되었음.

- 두필루맙은 IL-4와 IL-13 수용체 복합체가 공유하는 IL-4Rα 아단위에 특이적으로 결합함으로써 CSU 병태 생리에 관여하는 핵심 Th2 사이토카인인 IL-4와 IL-13의 신호전달을억제하고 IgE 의존적 및 IgE 독립적 경로를 차단하여 H1-항히스타민 치료로 질환이 적절히 조절되지 않는 CSU 환자에게 대체 치료 옵션을 제공할 수 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

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

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- IL-4 및 IL-13 수용체 복합체에 공통적인 IL-4Rα 아단위에 결합함으로써 IL-4 및 IL-13 신호전달을 억제하는 인간 단클론 IgG4 항체로 동일 작용기전으로 아토피 피부염, 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 결절성 가려움 발진 및 만성폐쇄성폐질환으로 허가를 받았음.
- 신청 적응증인 만성 특발성 두드러기(CSU)도 기허가 적응증들과 동일한 타겟 및 작용기전을 통한 효과로 기허가 자료로 갈음 가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 만성특발성 두드러기 효능효과는 FDA에서는 2025년 4월 17일에 승인되었으며 회사는 CSU 적응증에 대해 FDA 허가 승인 시 제출한 자료제출 증명서를 제출하였음.

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 신청 적응증에 대한 임상시험성적자료

① 만성 특발성 두드러기(3건의 3상 임상시험)

- 3건의 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관, 위약대조, 24주 중재시험(EFC16461 시험 C, EFC16461 시험 A 및 EFC16461 시험 B)

· EFC16461 시험 A 및 C: H1-항히스타민제 사용에도 불구하고 증상이 있는 성인, 청소년(12세 이상 18세 미만) 및 소아 환자(6세 이상 12세 미만) 대상

· EFC16461 시험 B: H1 항히스타민제 사용에도 불구하고 증상이 있고 항-IgE 치료(오말리주맙)에 대한 반응이 불충분하거나 내약성이 없는 성인 및 12세 이상 18세 미만의 청소년 대상

- CSU 효능효과를 입증하는 핵심임상시험은 EFC16461 시험 A 및 EFC16461 시험 C이며, 기타 임상시험은 EFC16461 시험 B임. EFC16461 시험 C는 시판 허가 신청서 제출을 뒷받침하기 위해 2건의 적절하고 잘 통제된 임상시험에서 얻은 자료를 제공해야 하는 FDA 요구사항을 충족하기 위해 시험 A와 유사한 집단을 대상으로 유사한 설계로 수행되었으며, 유효성 통합분석은 진행중인 시험 C와 완료된 시험 A의 모든 대상자(N=151)가 24주 기간을 완료한 시점(2024년 8월 1일)의 분석 결과를 제시함.

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 신청 적응증을 뒷받침하는 새로운 생물약제학 시험은 수행되지 않았음.
- 생체시료 분석법 보고서 및 각 임상시험에서 생체시료 분석결과를 제출하였음.
- 생체시료 분석법은 임상개발 프로그램 전반에 걸쳐 잘 밸리데이션되었고, 일관된 분석법을 사용하여 분석의 신뢰성을 높였으며, 두 적응증에서 사용된 임상시험용의약품은 시판용 두필루맙과 동일한 제조 공정을 통해 제조되었음.
  - 두필루맙 농도 분석은 기허가 적응증인 성인 아토피 피부염에 대한 품목허가 시 밸리데이션된 방법으로 수행되었으며, ISR은 허용기준을 충족하였으며 기능성 두필루맙의 농도를 측정한 ELISA의 LLOQ는 78ng/mL였음.
  - 두필루맙에 대한 ADA 검출은 기허가 적응증인 성인 및 청소년 천식에 대한 품목허가 시 밸리데이션 된 역가 기반 전기화학발광 가교 면역분석법으로 수행되었으며, 항-두필루맙 항체(ADA)를 검출하는데 사용된 기준치는 FDA와 EMA 지침 및 문헌에서 권장하는 통계 방법을 이용하여 확립하였음. 민감도는 13.9ng/mL였음.
  - 중화항체 검출을 위한 생체시료 방법은 기허가 적응증인 성인 아토피 피부염에 대한 품목허가 시 밸리데이션된 방법 및 업데이트된 방법으로 수행되었고 이는 천식 품목허가 시 밸리데이션되었음. 1% 위양성률의 판정 기준치를 사용할 때, 민감도는 125ng/mL였음.

6.4. 임상약리시험

- 만성특발성 두드러기 환자에서 두필루맙의 약동학 및 약력학 프로파일은 H1-항히스타민제 사용에도 불구하고 여전히 증상이 있고, 오말리주맙 치료 경험이 없는 성인, 청소면, 소아 CSU 환자 및 오말리주맙에 불내성이 있거나 불완전한 반응을 보인 성인 및 청소년 CSU 대상자에서 평가되었음.

시험디자인	시험명	용법용량	대상자 수
안전성·유효성	EFC16461 C	(성인) 600mg 초회 용량투여 후 300mg Q2W	위약: 72명 두필루맙: 70명
		(청소년) ① 60kg 이상: 600mg 초회 용량투여 후 300mg Q2W ② 30kg 이상 60kg 미만: 400mg 초회용량 후 200mg Q2W	위약: 3명 두필루맙: 3명
		소아(6세 이상 12세 미만) ① 0kg 이상 60kg 미만: 400mg 초회용량 후 200mg Q2W	위약: 2명

		② 15kg 이상 30kg 미만: 600mg 초회 용량투여 후 300mg Q4W	두필루맙: 1명
	EFC16461 A	(성인) 600mg 초회 용량투여 후 300mg Q2W	위약: 66명 두필루맙: 66명
		(청소년) ① 60kg 이상: 600mg 초회 용량투여 후 300mg Q2W ② 30kg 이상 60kg 미만: 400mg 초회용량 후 200mg Q2W	위약: 2명 두필루맙: 2명
		소아(6세 이상 12세 미만) ① 0kg 이상 60kg 미만: 400mg 초회용량 후 200mg Q2W ② 15kg 이상 30kg 미만: 600mg 초회 용량투여 후 300mg Q4W	위약: 0명 두필루맙: 2명
	EFC16461 B	(성인) 600mg 초회 용량투여 후 300mg Q2W	위약: 53명 두필루맙: 53명
		(청소년) ① 60kg 이상: 600mg 초회 용량투여 후 300mg Q2W ② 30kg 이상 60kg 미만: 400mg 초회용량 후 200mg Q2W	위약: 1명 두필루맙: 1명
집단 약동학	POH1089	EFC16461 A, B, C 시험 결과	190
PK/PD	CTS0083	EFC16461 A, B, C 시험 결과	397

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 만성 특발성 두드러기 추가를 위한 시험 결과 총 3건 제출: 3상 3건
  - 핵심임상시험: EFC16461 시험 A, EFC16461 시험 C

단계	시험번호	디자인	대상환자	투여용량	주요 평가변수	결과
만성 특발성 두드러기						
3	EFC16461 Study A	글로벌, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군	H1-항히스타민제 치료에도 불구하고 증상이 지속되는 오말리주맙 미사용 만성 특발성 두드러기 환자	① 성인 및 ≥60kg 청소년: 600mg 부하용량 투여 후 300mg Q2W ② <60kg 청소년 및 ≥30kg 소아(6~11세): 400mg 부하용량 투여 후 200mg Q2W ③ ≥15kg ~ 30kg 소아(6~11세): 600mg 부하용량 투여 후 300mg Q4W	1차 평가변수: 24주차 ISS7의 기준선 대비 변화 주요 2차 평가변수: 24주차 UAS7의 기준선 대비 변화	일차 및 주요 이차 평가변수에서 모두 통계적 유의성을 입증하였음
3	EFC16461 Study C	글로벌, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군	H1-항히스타민제 치료에도 불구하고 증상이 지속되는 오말리주맙 미사용 만성 특발성 두드러기 환자	① 성인 및 ≥60kg 청소년: 600mg 부하용량 투여 후 300mg Q2W ② <60kg 청소년 및 ≥30kg 소아(6~11세): 400mg 부하용량 투여 후 200mg Q2W	1차 평가변수: 24주차 ISS7의 기준선 대비 변화 주요 2차 평가변수: 24주차 UAS7의 기준선 대비 변화	일차 및 주요 이차 평가변수에서 모두 통계적 유의성을 입증하였음

				③ ≥15kg ~ 30kg 소아(6~11세): 600mg 부하용량 투여 후 300mg Q4W		
3	EFC16461 Study B	글로벌, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군	H1-항히스타민제 치료에도 불구하고 증상이 지속되는 만성 특발성 두드러기(CSU) 환자 중 오말리주맙에 불내성이 있거나 완전히 반응하지 않는 환자	성인 및 스크리닝 시 체중 ≥60kg 청소년: 600mg 부하용량 후 300mg Q2W 스크리닝 시 체중 60kg 미만 청소년: 400mg 부하용량 후 200mg Q2W	1차 평가변수: 24주차 ISS7의 기준선 대비 변화 주요 2차 평가변수: 24주차 UAS7의 기준선 대비 변화	일차 평가변수에서 통계적으로 유의하지 않았음.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 만성 특발성 두드러기

(EFC16461 시험 A) H1 항히스타민제 치료에도 불구하고 증상이 지속되는 오말리주맙 미사용 환자를 대상으로 한 만성 특발성 두드러기(CSU) 환자에서 두필루맙의 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 다기관, 병행 그룹 연구(LIBERTY CSU-CUPID 연구 A)

- 임상시험 수행 기관: 9개국 55개 기관
  - 시험목적
    - (1차) H1-항히스타민제 치료에도 불구하고 증상이 지속되는 CSU 환자에서 두필루맙의 유효성 평가
    - (2차) 두드러기 활동 복합 평가지표, 가려움증 또는 두드러기, 혈관부종, 두드러기 조절에 미치는 두필루맙의 유효성 평가
    - (2차) 건강 관련 삶의 질과 전반적인 질병 상태와 중증도 개선 및 경구 코르티코스테로이드 용량 감소 효과 입증
    - (2차) 두필루맙의 안전성 및 면역원성 평가
    - (탐색적) 두드러기 종합 점수 및 그 구성요소에서 탐색적 결과 평가, 건강 관련 삶의 질 및 건강 상태 탐색적 입증 및 구제요법 사용 감소 입증
  - 대상질환 및 시험대상자 수
    - H1-항히스타민제 치료에도 불구하고 증상이 지속되는 만성 특발성 두드러기 진단을 받은 6세 이상 80세 이하 대상자
    - 주요 선정기준
      - 스크리닝 방문 시점에 CSU 진단을 받은지 6개월이 지난 대상자
      - 스크리닝 방문(방문 1) 이전의 어느 시점이든 H1-항히스타민제를 사용했음에도 불구하고 6주 이상 연속적으로 가려움증 및 두드러기가 있는 경우
      - CSU 치료를 위해 연구에서 정의한 H1-항히스타민제를 사용하고 있으며, 스크리닝 방문(방문 1) 이전 최소 3일간 안정적인 H1-항히스타민제 용량을 유지한 대상자
      - 무작위 배정 전 7일 동안: UAS7 ≥16 및 ISS7 ≥8, 전자 일지(e-diary)가 누락되지 않은 경우(UAS7 및 ISS7)
      - 오말리주맙 사용 경험이 없는 대상자

- 주요 제외 기준
  - 성인 및 청소년의 경우 체중이 30kg 미만, 6세 이상 12세 미만 소아의 경우 체중이 15kg 미만인 경우
  - 만성 두드러기 중 CSU(주요 증상이 물리적 두드러기인 경우)를 제외하고 명확하게 정의된 기저 원인, 예를 들어 유발성 두드러기 및 두드러기 또는 혈관부종 증상이 나타날 수 있는 질환
  - 연구 결과 평가에 영향을 미칠 수 있는 만성 특발성 두드러기(CSU) 이외의 피부 질환의 존재하는 경우
  - 아토피 피부염 환자
  - 연구자의 판단에 따라 환자의 연구 참여에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 중증 동반 질환이 있는 경우
  - 활성 내부기생충 감염이 진단된 경우
  - 스크리닝 방문 2주전 및 스크리닝 기간 동안 전신 항생제, 항바이러스제, 항원충제 또는 항진균제 치료가 필요한 활성 만성 또는 급성 감염 환자
  - 침습성 기회 감염의 병력을 포함한 알려졌거나 의심되는 면역 결핍이 있는 경우
  - 모든 생물학적 치료제에 대한 전신 과민반응 또는 아나필락시스 병력
- 시험대상자 수
  - 계획 : 130명(5% 청소년, 최대 5% 소아(6세~11세) 포함)
  - 무작위 배정 :138명(두필루맙 70명, 위약 68명)

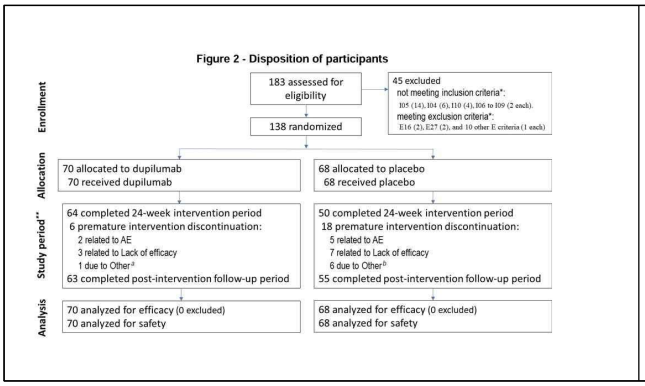
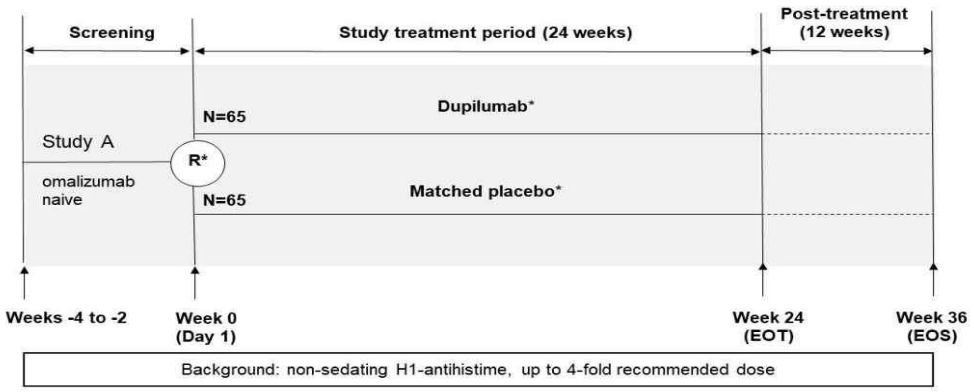


Table 6 - Participant disposition

n (%)	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)	All (N=138)
Exposed and not randomized	0	0	0
Randomized and not exposed	0	0	0
Randomized and exposed	68 (100)	70 (100)	138 (100)
Completed the study intervention period	50 (73.5)	64 (91.4)	114 (82.6)
Did not complete the study intervention period	18 (26.5)	6 (8.6)	24 (17.4)
Reason for permanent study intervention withdrawal			
Adverse event	4 (5.9)	2 (2.9)	6 (4.3)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	4 (5.9)	2 (2.9)	6 (4.3)
Lack of efficacy	4 (5.9)	1 (1.4)	5 (3.6)
Poor compliance to protocol	0	0	0
Withdrawal by subject	8 (11.8)	2 (2.9)	10 (7.2)
Other[a]	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (2.2)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (2.2)
Completed the study period	55 (80.9)	63 (90.0)	118 (85.5)
Did not complete the study period	13 (19.1)	7 (10.0)	20 (14.5)
Reason for study discontinuation			
Adverse event	3 (4.4)	2 (2.9)	5 (3.6)
Poor compliance to protocol	0	0	0
Withdrawal by subject	8 (11.8)	4 (5.7)	12 (8.7)
Site terminated by sponsor	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Other[a]	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (2.2)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (2.2)
Status at last contact			
Alive	67 (98.5)	70 (100)	137 (99.3)
Dead	1 (1.5)	0	1 (0.7)

- 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)
  - 각 시험의 대상자는 연령(성인/청소년/소아)에 따라 층화되었으며 성인의 경우 국가별로 추가 층화되어 1:1 비율로 무작위배정되어 두필루맙 또는 위약을 투여받았다.



Dupilumab 300 mg q2w/q4w, administered as 1 SC injection of dupilumab 300 mg (2 mL)
Dupilumab 200 mg q2w, administered as 1 SC injection of dupilumab 200 mg (1.14 mL)
Matched placebo was prepared in the same formulation without the addition of the active substance
A loading dose equivalent to treatment group assigned was administered on Day 1.

* Adults: 300 mg q2w; Adolescents: 200 mg q2w if <60 kg or 300 mg q2w if ≥60 kg;
Children 6 to <12 years of age: 200 mg q2w if ≥30 kg or 300 mg q4w if <30 kg and ≥15 kg.

Abbreviations: EOS = End of study; EOT = End of treatment; R = randomization; SC = subcutaneous; q2w = every 2 weeks; q4w = every 4 weeks.

- 시험 기간 (약 40주)
  - 스크리닝 기간: 14일-28일
  - 치료기간: 24주
  - SFU기간: 최종 연구약물 투여 후 12주
- 시험약물 및 투여 방법
  - 시험약물: 두필루맙
    ① 성인 및 ≥60kg 청소년: 600mg 부하용량 투여 후 300mg Q2W
    ② <60kg 청소년 및 ≥30kg 소아(6~11세): 400mg 부하용량 투여 후 200mg Q2W
    ③ ≥15kg ~ 30kg 소아(6~11세): 600mg 부하용량 투여 후 300mg Q4W

Table 4 - Batch numbers of the investigational medical products

Investigational medicinal product	Batch numbers
Dupilumab 300 mg/2 mL	C1080967, C1082454, C1093709, C1094211, C1076037, C1074836
Dupilumab 200 mg/1.14 mL	C1089290, C1081255, C1081498, C1093711, C1094210

  - 위약
  - 배경약물: H1-항히스타민제

- 평가변수
  - 1차 유효성 평가변수
    - 24주차에서의 주간 가려움증 심각도 점수 (ISS7)의 베이스라인 대비 변화량
  - 주요 2차 유효성 평가변수
    - 24주차 주간 두드러기 활동 점수(UAS7)의 베이스라인 대비 변화
  - 2차 유효성 평가변수
    - 12주차 베이스라인 대비 UAS7 변화
    - 12주차 ISS7 기준치 대비 변화
    - 12주차 및 24주차에 주간 두드러기 심각도 점수(HSS7)의 베이스라인 대비 변화
    - ISS7 최소 유의 차이(MID) 반응(ISS7 ≥5)까지의 시간

- 12주차 및 24주차 ISS7 MID(≥5점) 반응자 비율
- 모든 시점에서 ISS7의 베이스라인 대비 변화(작용 시작은 이후 측정 시점에서도 유의성을 유지하는 첫 번째 p <0.05로 평가됨, 최대 24주까지)
- 12주차 및 24주차에 UAS7 ≤6인 환자의 비율
- 12주차 및 24주차에 UAS7 = 0인 환자의 비율
- 12주차 및 24주차의 7일 동안 혈관부종 활동 점수(AAS7) 기준 변화
- 12주차 및 24주차 두드러기 조절 검사(UCT) 베이스라인 대비 변화
- 12주차 및 24주차의 잘 조절된 환자 비율(UCT ≥12)
- 주당 12주 및 24주 시점에서, 16세 이상 환자에서는 피부과 삶의 질 지수(DLQI)로 측정한 건강 관련 삶의 질(HRQoL)의 베이스라인 대비 변화, 6세 이상 16세 미만 환자에서는 아동 피부과 삶의 질 지수(CDLQI)로 측정한 변화
- 12주차 및 24주차 만성 특발성 두드러기(CSU)에 대한 환자 전반 변화 인상(PGIC).
- 12주차 및 24주차 만성 특발성 두드러기(CSU) 환자의 전반적 중증도 인상(PGIS) 기준 변화
- 계획된 치료 기간 동안 CSU 환자의 OCS 투여 비율 및 사건 발생 시간

• 분석 대상자군

- 유효성 및 안전성 분석군(ITT): 무작위 배정된 모든 대상자
- PK 분석군: 두필루맙 투여군 69명
- ADA 분석군: 135명(두필루맙 투여군 69명, 위약군 66명)

n (%)	Placebo	Dupilumab	All
Randomized population	68 (100)	70 (100)	138 (100)
Efficacy population			
Intent-to Treat (ITT)	68 (100)	70 (100)	138 (100)
ADA population	66	69	135
Pharmacokinetic (PK) population	0	69	69
Safety population	68	70	138
Population without trial impact (disruption) due to COVID-19	68 (100)	70 (100)	138 (100)

• 통계분석

- 유효성 평가
  - 유효성 평가변수의 분석은 ITT 분석군(무작위배정된 모든 대상자)에서 수행되었으며, 1차 및 주요 이차 평가변수는 통계적 계층에 따라 ANCOVA 모델을 사용하여 치료 그룹(두필루맙 vs. 위약) 간의 LS 평균 차이를 추정하고, 해당 차이의 95% 신뢰 구간(CI)과 함께 P-값을 제공함으로써 통계적 유의성을 검증하였음.

  *결측치 처리 방법

  - 예상치 못한 사건과 결측 데이터 처리를 위해 WOCF (Worst-Observation Carried Forward)와 다중 대체법 (Multiple Imputation)을 결합한 하이브리드 방법이 사용되었음. 금지약물/구제약물 사용자의 경우, 해당 약물 복용 이후 데이터는 결측처리되며 결측된 24주차 값은 WOCF 대체법에 따라 베이스라인 이후부터 약물 복용 이전까지의 가장 나쁜 값으로 대체함. 조기 중단의 경우 효능 부족으로 중단된 경우 24주차 결측치는 WOCF 방법에 따라 대체되며, 효능부족 외의 사유는 다중대체법(MI)에 따라 대체됨.
  - 민감도 분석은 결측치를 WOCF의 결과를 기반으로 WOCF 적용하거나/하지 않은 후 나머지 결측치는 중단 시점 이후 위약군의 평균 값으로 대체하여 분석하거나, WOCF 적용 데이터에 티핑 포인트 분석을 수행함
  - 일차 및 선택된 이차 평가변수는 1종 오류율(0.05)를 조절하기 위해 다중검정 절차를

수행하였음.

In non-EU and non-EU reference countries:

1. Change from baseline in ISS7 at Week 24
2. Change from baseline in UAS7 at Week 24
3. Proportion of patients with UAS7 ≤6 at Week 24
4. Proportion of patients with UAS7 = 0 at Week 24
5. Change from baseline in HSS7 at Week 24
6. Change from baseline in ISS7 at Week 12
7. Change from baseline in UAS7 at Week 12
8. Proportion of patients with UAS7 ≤6 at Week 12
9. Proportion of patients with MID (ISS7 ≥5) response at Week 24
10. Proportion of patients with MID (ISS7 ≥5) response at Week 12
11. Change from baseline in HSS7 at Week 12
12. Proportion of patients with UAS7 = 0 at Week 12
13. Change from baseline in UCT at Week 24
14. Change from baseline in UCT at Week 12

- ITT 집단에서 24주차에 AAS7=0인 대상자의 비율 및 24주차에 UAS7 범주의 대상자 수(%)를 사후분석으로 평가하였음.

● **결과**

- **인구학적 특성**: 인구학적 특성, 베이스라인 질병 특성 및 병력은 투여군 간에 균형을 이뤘음.
  - 대상자의 65.9%가 여성이었으며 평균연령은 41.3세, 평균 체중은 76.48kg 였으며 백인인 68.8%의 대표 인종을 차지하였음. 청소년은 군당 2명씩 총 4명이 포함되었고, 소아는 두필루맙 군에만 2명이 포함되었음. 위약군에서 여성 비율이 73.5%로 두필루맙군의 58.6%보다 여성이 높은 비율로 포함되었으며 체중, 인종 등에서는 군간 차이가 없었음.
  - 전체 집단에서 CSU 진단 후 경과 시간은 평균 5.7년이었으며 베이스라인에서 ISS7 점수와 UAS7 점수는 15.9점, 31.3점이었고 중증 CSU 활동도(UAS7 ≥28)의 대상자는 전체 70.3%로 대부분이 중증이고 조절되지 않는 CSU 환자로 구성되었음. 베이스라인에서 혈청 총 IgE 중앙값은 위약군 96.5IU/mL이고 두필루맙 투여군에서는 109.4IU/mL로 두필루맙군에서 조금 더 높았으며 모든 대상자는 베이스라인에서 H1-항히스타민제 투여받았으나 두필루맙 투여군에서 더 높은 용량을 투여받은 대상자의 비율이 더 높았음.
  - 가장 흔하게 보고된 병력은 혈관부종(52.2%)였으며, 알레르기 비염(29.0%), 천식(15.2%), 알레르기성 결막염(10.1%) 등 순이었음. 연구 시작 시 활성 아토피 피부염 환자는 없었으나 5.8%는 과거 병력이 있었으며, 자가면역 갑상선 질환 병력이 있었음.
  - 치료 기간 중 사용된 동시 사용 약물은 군간 유사하였으며, 두필루맙 투여군의 8명(11.4%), 위약군의 7명(10.3%)에서 OCS 동시 사용이 보고되었으며, 두필루맙 투여군 3명, 위약군 2명에서 금지 약물인 오말리주맙 투여가 보고되었음.

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)	All (N=138)
Weight (kg)			
Number	67	70	137
Mean (SD)	75.79 (18.36)	77.15 (21.49)	76.48 (19.96)
Median	72.00	74.00	73.00
Q1 ; Q3	64.50 ; 87.00	60.00 ; 92.90	63.00 ; 91.00
Min ; Max	43.0 ; 119.0	32.5 ; 135.9	32.5 ; 135.9
Weight group (kg) [n (%)]			
Number	67	70	137
<60	10 (14.9)	16 (22.9)	26 (19.0)
≥60	57 (85.1)	54 (77.1)	111 (81.0)
BMI (kg/m^2)			
Number	67	70	137
Mean (SD)	27.90 (6.19)	27.45 (6.77)	27.67 (6.47)
Median	27.15	26.19	26.77
Q1 ; Q3	23.15 ; 30.76	22.30 ; 31.77	22.72 ; 30.82
Min ; Max	17.6 ; 44.8	17.3 ; 53.1	17.3 ; 53.1
BMI group (kg/m^2) [n (%)]			
Number	67	70	137
<30	47 (70.1)	51 (72.9)	98 (71.5)
≥30	20 (29.9)	19 (27.1)	39 (28.5)

Table 10 - Demographics and participant characteristics at baseline - Randomized population

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)	All (N=138)
Age (years)			
Number	68	70	138
Mean (SD)	41.9 (14.8)	40.7 (16.2)	41.3 (15.5)
Median	41.0	41.5	41.0
Q1 ; Q3	28.5 ; 52.5	27.0 ; 52.0	28.0 ; 52.0
Min ; Max	12 ; 77	8 ; 75	8 ; 77
Age group (years) [n (%)]			
Number	68	70	138
6-11	0	2 (2.9)	2 (1.4)
12-17	2 (2.9)	2 (2.9)	4 (2.9)
18-39	30 (44.1)	28 (40.0)	58 (42.0)
40-64	32 (47.1)	30 (42.9)	62 (44.9)
65-74	3 (4.4)	7 (10.0)	10 (7.2)
≥75	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (1.4)
Region [a] [n (%)]			
Number	68	70	138
Asia	16 (23.5)	17 (24.3)	33 (23.9)
Latin America	10 (14.7)	9 (12.9)	19 (13.8)
East Europe	12 (17.6)	11 (15.7)	23 (16.7)
Western Countries	30 (44.1)	33 (47.1)	63 (45.7)
Territory [b] [n (%)]			
Number	68	70	138
North America	27 (39.7)	29 (41.4)	56 (40.6)
European Union & United Kingdom	4 (5.9)	4 (5.7)	8 (5.8)
Rest of World	37 (54.4)	37 (52.9)	74 (53.6)
Sex [n (%)]			
Number	68	70	138
Male	18 (26.5)	29 (41.4)	47 (34.1)
Female	50 (73.5)	41 (58.6)	91 (65.9)
Race [n (%)]			
Number	68	70	138
White	48 (70.6)	47 (67.1)	95 (68.8)
Black or African American	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (2.2)
Asian	16 (23.5)	19 (27.1)	35 (25.4)
Japanese	6 (8.8)	6 (8.6)	12 (8.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Multiple	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (1.4)
Not reported	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (1.4)
Unknown	0	0	0
Ethnicity [n (%)]			
Number	68	70	138
Hispanic or Latino	12 (17.6)	13 (18.6)	25 (18.1)
Not Hispanic or Latino	56 (82.4)	57 (81.4)	113 (81.9)

Table 11 - Disease characteristics at baseline - Randomized population

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)	All (N=138)
Age at onset of CSU (years)			
Number	68	70	138
Mean (SD)	36.7 (16.0)	35.5 (16.6)	36.1 (16.2)
Median	36.5	37.0	37.0
Q1 ; Q3	24.0 ; 50.0	20.0 ; 46.0	24.0 ; 50.0
Min ; Max	5 ; 77	6 ; 73	5 ; 77
Time since first diagnosis of CSU (years)			
Number	68	70	138
Mean (SD)	5.7 (7.7)	5.8 (9.3)	5.7 (8.5)
Median	2.2	2.0	2.0
Q1 ; Q3	1.0 ; 7.3	0.9 ; 5.7	0.9 ; 6.0
Min ; Max	1 ; 35	1 ; 60	1 ; 60
Baseline ISS7 score			
Number	68	70	138
Mean (SD)	15.7 (4.1)	16.1 (4.0)	15.9 (4.0)
Median	15.5	16.0	16.0
Q1 ; Q3	13.0 ; 20.0	14.0 ; 20.0	13.0 ; 20.0
Min ; Max	8 ; 21	8 ; 21	8 ; 21
Baseline ISS7 score [n (%)]			
Number	68	70	138
<13	16 (23.5)	12 (17.1)	28 (20.3)
≥13	52 (76.5)	58 (82.9)	110 (79.7)
Baseline UAS7 score			
Number	68	70	138
Mean (SD)	30.8 (8.2)	31.9 (7.2)	31.3 (7.7)
Median	31.0	32.5	32.0
Q1 ; Q3	24.0 ; 37.5	28.0 ; 37.0	26.0 ; 37.0
Min ; Max	16 ; 42	16 ; 42	16 ; 42
Baseline UAS7 score [n (%)]			
Number	68	70	138
<28	24 (35.3)	17 (24.3)	41 (29.7)
≥28	44 (64.7)	53 (75.7)	97 (70.3)
Baseline HSS7 score			
Number	68	70	138
Mean (SD)	15.0 (4.8)	15.8 (3.8)	15.4 (4.3)
Median	15.5	16.0	16.0
Q1 ; Q3	10.5 ; 19.5	14.0 ; 19.0	12.0 ; 19.0
Min ; Max	2 ; 21	8 ; 21	2 ; 21
Presence of angioedema at baseline [a] [n (%)]			
Number	68	70	138
Yes	34 (50.0)	28 (40.0)	62 (44.9)
No	34 (50.0)	42 (60.0)	76 (55.1)
Baseline AAS7 score for participants with angioedema [a]			
Number	34	28	62
Mean (SD)	35.3 (27.4)	32.1 (23.2)	33.9 (25.4)
Median	28.0	33.5	31.5
Q1 ; Q3	14.0 ; 53.0	9.5 ; 48.0	13.0 ; 48.0
Min ; Max	4 ; 95	4 ; 92	4 ; 95

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)	All (N=138)
Baseline UCT score			
Number	68	69	137
Mean (SD)	3.6 (2.3)	3.8 (2.3)	3.7 (2.3)
Median	3.5	4.0	4.0
Q1 ; Q3	2.0 ; 5.0	2.0 ; 5.0	2.0 ; 5.0
Min ; Max	0 ; 9	0 ; 10	0 ; 10
Baseline DLQI score [b]			
Number	67	66	133
Mean (SD)	15.3 (6.7)	13.5 (5.9)	14.4 (6.4)
Median	16.0	13.0	14.0
Q1 ; Q3	10.0 ; 20.0	10.0 ; 18.0	10.0 ; 20.0
Min ; Max	2 ; 28	2 ; 27	2 ; 28
Baseline CU-Q2oL score			
Number	68	69	137
Mean (SD)	46.7 (20.3)	41.0 (17.3)	43.9 (19.0)
Median	45.7	38.0	41.3
Q1 ; Q3	31.0 ; 60.9	27.2 ; 52.2	29.3 ; 57.6
Min ; Max	11 ; 84	12 ; 85	11 ; 85
Baseline PGIS score			
Number	68	70	138
Mean (SD)	3.5 (0.6)	3.4 (0.6)	3.4 (0.6)
Median	3.0	3.0	3.0
Q1 ; Q3	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0
Min ; Max	2 ; 4	1 ; 4	1 ; 4
Baseline Total IgE (IU/mL)			
Number	65	66	131
Mean (SD)	442.3 (1851.8)	636.8 (2886.3)	540.3 (2421.4
Median	96.5	109.4	101.0
Q1 ; Q3	27.9 ; 221.0	49.2 ; 381.0	38.9 ; 274.0
Min ; Max	1 ; 14827	5 ; 23388	1 ; 23388
Baseline Total IgE (IU/mL) [n (%)]			
Number	65	66	131
<100	34 (52.3)	31 (47.0)	65 (49.6)
≥100	31 (47.7)	35 (53.0)	66 (50.4)
Baseline H1-antihistamines [n (%)]			
Number	68	70	138
standard dose	41 (60.3)	31 (44.3)	72 (52.2)
2-3-fold standard dose	16 (23.5)	27 (38.6)	43 (31.2)
4-fold standard dose	11 (16.2)	12 (17.1)	23 (16.7)

- **유효성 결과**: H1-항히스타민 치료에도 불구하고 증상이 지속되고 오말리주맙 경험이 없는 만성 특발성 두드러기 환자에서 두필루맙 투여 시 CSU 주요 구성 요소인 가려움증(ISS7), 전반적 활성도(UAS7) 및 두드러기(HSS7)에 있어서 24주차에 위약 대비 통계적 및 임상적으로 유의미한 개선을 보였음.

Table 14 - Summary of the primary and secondary endpoints in the hierarchical testing procedure - ITT population

Parameter	Placebo [a] (N=68)	Dupilumab [a] (N=70)	Difference (95% CI) [b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value [c]
Primary endpoint for US and US ref. countries (key secondary endpoint for EU and EU ref countries)				
Change from baseline in ISS7 at Week 24	-6.01 (0.94)	-10.24 (0.91)	-4.23 (-6.63, -1.84)	**0.0005**
Primary endpoint for EU and EU ref. countries (key secondary endpoint for US and US ref countries)				
Change from baseline in UAS7 at Week 24	-12.00 (1.81)	-20.53 (1.76)	-8.53 (-13.16, -3.90)	**0.0003**
Secondary endpoints				
Proportion of participants with UAS7 ≤ 6 at Week 24	16 (23.5)	32 (45.7)	2.848 (1.301, 6.234)	**0.0075**
Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 24	9 (13.2)	22 (31.4)	2.908 (1.173, 7.209)	**0.0199**
Change from baseline in HSS7 at Week 24	-5.90 (0.93)	-10.28 (0.91)	-4.38 (-6.78, -1.98)	**0.0003**
Change from baseline in ISS7 at Week 12	-6.01 (0.85)	-8.37 (0.84)	-2.37 (-4.60, -0.13)	**0.0377**
Change from baseline in UAS7 at Week 12	-11.79 (1.64)	-16.81 (1.62)	-5.02 (-9.32, -0.72)	**0.0223**
Proportion of participants with UAS7 ≤ 6 at Week 12	12 (17.6)	24 (34.3)	2.645 (1.154, 6.061)	**0.0215**
Proportion of participants with MID (ISS7 ≥ 5) response at Week 24	29 (42.6)	51 (72.9)	3.413 (1.596, 7.299)	**0.0014**
Proportion of participants with MID (ISS7 ≥ 5) response at Week 12	36 (52.9)	49 (70.0)	1.872 (0.893, 3.923)	0.0971
Change from baseline in HSS7 at Week 12	-5.69 (0.83)	-8.39 (0.83)	-2.70 (-4.90, -0.50)	0.0160
Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 12	6 (8.8)	11 (15.7)	1.970 (0.676, 5.743)	0.2152
Change from baseline in UCT at Week 24	4.88 (0.61)	7.71 (0.59)	2.84 (1.27, 4.40)	0.0004
Change from baseline in UCT at Week 12	4.62 (0.57)	6.48 (0.57)	1.86 (0.35, 3.36)	0.0155

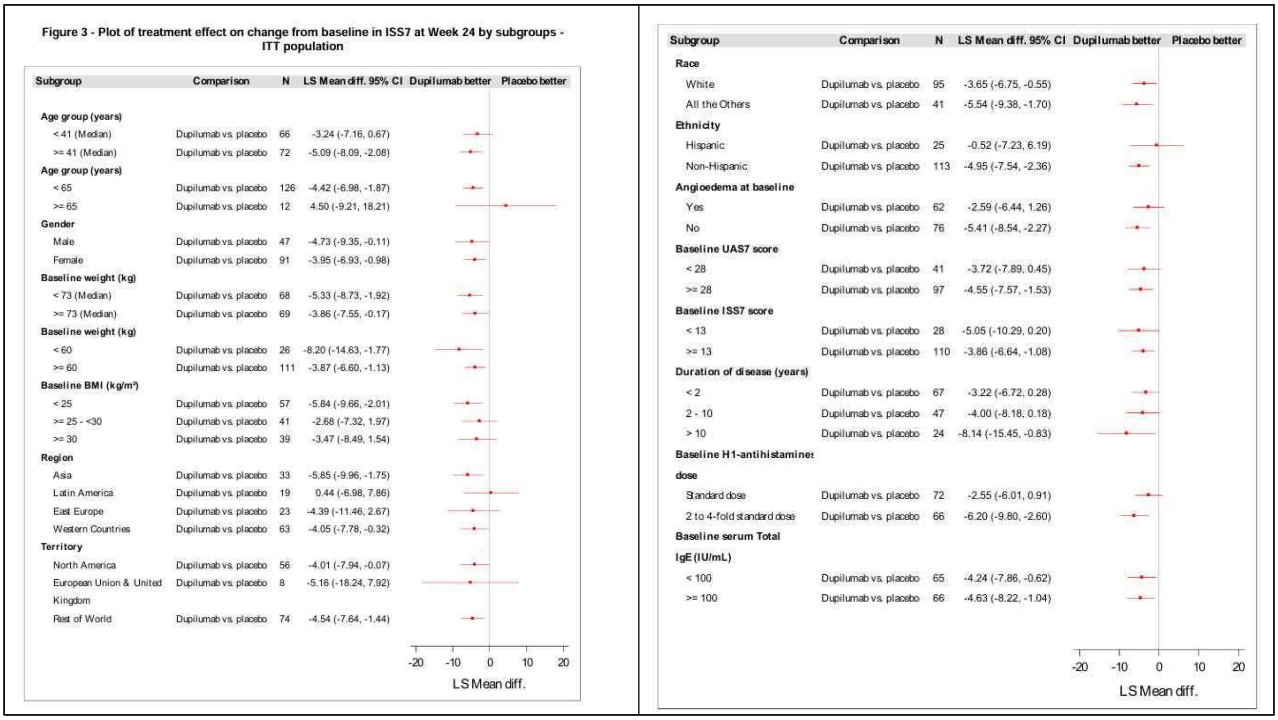
CMH: Cochran-Mantel Haenszel; ISS7: itch-severity score over 7 days (0-21); UAS7: urticaria activity score over 7 days (0-42); HSS7: hives-severity score over 7 days (0-21); UCT: urticaria control test (0-16)

① **1차 평가변수**: 두필루맙은 24주차에 위약 대비 ISS7 점수를 통계적으로 유의하게 감소시켰음

Table 15 - Change from baseline in ISS7 at Week 24 - ITT population

ISS7	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Baseline		
Number	68	70
Mean (SD)	15.74 (4.11)	16.10 (3.98)
Median	15.50	16.00
Q1 ; Q3	13.00 ; 20.00	14.00 ; 20.00
Min ; Max	8.0 ; 21.0	8.0 ; 21.0
Week 24		
Number	58	66
Mean (SD)	10.19 (7.52)	5.83 (6.08)
Median	10.00	4.50
Q1 ; Q3	3.00 ; 17.00	0.00 ; 10.00
Min ; Max	0.0 ; 21.0	0.0 ; 21.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	58 (46/12)	66 (60/6)
Mean (SD)	-5.62 (8.07)	-10.24 (7.03)
Median	-6.00	-11.00
Q1 ; Q3	-13.00 ; 0.50	-16.00 ; -5.00
Min ; Max	-21.0 ; 10.0	-21.0 ; 5.0
LS Mean (SE) [a]	-6.01 (0.94)	-10.24 (0.91)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-4.23 (-6.63, -1.84)
P-value vs. placebo [a]		0.0005

- 베이스라인 ISS7 평균 점수(SD)는 위약군에서 15.74(4.11), 두필루맙 투여군에서 16.10(3.98)로 유사하였으나 24주차에 베이스라인 대비 LS 평균 변화량(SE)은 위약군에서 -6.01(0.94)인데 반해 두필루맙 투여군에서 -10.24(0.91)로 통계적으로 유의하게(p=0.0005) 더 큰 개선을 보였음.
- 민감도 분석 결과 두필루맙 치료 효과의 통계적 유의성(LS 평균 차이)은 결측치 처리 방법을 달리한 여러 민감도 분석에서도 일관되게 확인되었음. 금지 또는 구제 약물을 복용한 경우 결측 처리하지않고 실제 관찰된 값으로 사용하여 분석한 경우와, 금지 또는 구제 약물 복용 이후 시점의 ISS7 점수를 최악의 점수(21점)으로 대체하여 분석하는 보충 분석 결과에서도 모두 위약 대비 두필루맙 투여군에서 통계적으로 유의한 개선 효과가 확인되었음.
- 제24주차 ISS7 감소에 있어 두필루맙이 위약 대비 대부분의 하위군에서 일관되게 높은 개선을 보였음.



② 주요 이차 평가변수

- 24주차 주간 두드러기 활동 점수(UAS7)의 베이스라인 대비 변화

· 24주차에 UAS7의 기저치 대비 최소제곱 평균(LS mean) 변화는 두필루맙군에서 -20.53 (기저치 평균 31.86)이었으며, 위약군에서는-12.00 (기저치 평균 30.76)이었음. 위약 대비 LS평균 차이는 -8.53(95% CI: -13.16, -3.90)으로 나타나 위약군 대비 두필루맙 투여군에서 통계적 및 임상적으로 유의한 개선을 보였음.

· 베이스라인 UAS7 점수는 중증 활동성(위약군 30.76, 두필루맙군 31.86)에서 24주차에 위약군은 중등증 활동성 상태(19.75)로 감소하였으나 두필루맙군은 경증 활동성 상태(11.54)로 두드러기 활동 상태가 유의미하게 감소하였음.

Table 16 - Change from baseline in UAS7 at Week 24 - ITT population

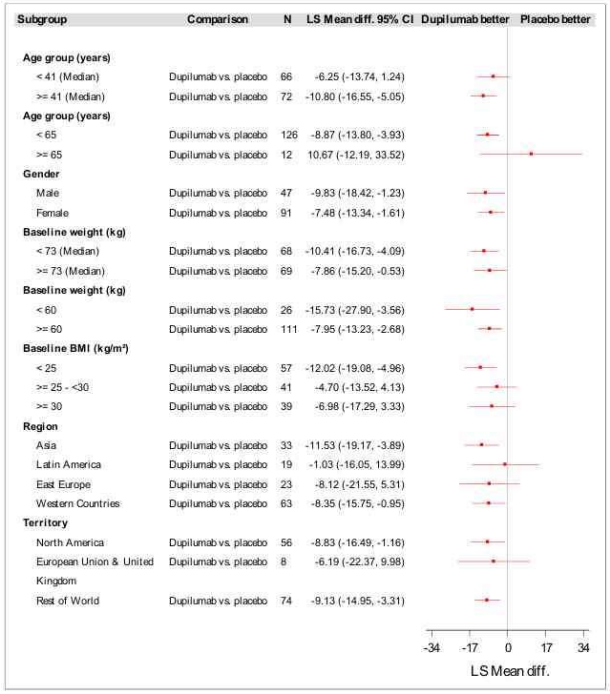
UAS7	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Baseline		
Number	68	70
Mean (SD)	30.76 (8.19)	31.86 (7.18)
Median	31.00	32.50
Q1 ; Q3	24.00 ; 37.50	28.00 ; 37.00
Min ; Max	16.0 ; 42.0	16.0 ; 42.0
Week 24		
Number	58	66
Mean (SD)	19.75 (14.58)	11.54 (12.22)
Median	20.00	9.90
Q1 ; Q3	5.83 ; 35.00	0.00 ; 19.60
Min ; Max	0.0 ; 42.0	0.0 ; 42.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	58 (46/12)	66 (60/6)
Mean (SD)	-10.93 (15.06)	-20.25 (13.29)
Median	-10.00	-20.50
Q1 ; Q3	-23.00 ; 1.00	-30.00 ; -10.00
Min ; Max	-42.0 ; 21.0	-42.0 ; 12.3
LS Mean (SE) [a]	-12.00 (1.81)	-20.53 (1.76)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-8.53 (-13.16, -3.90)
P-value vs. placebo [a]		0.0003

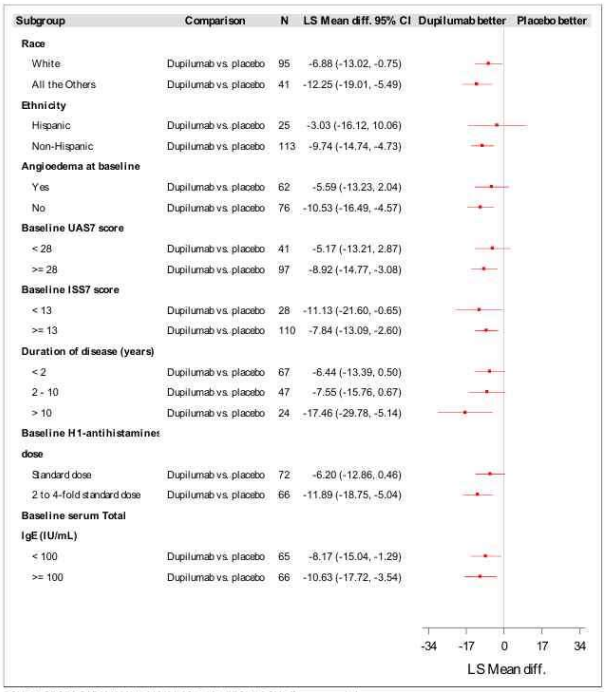
· 다양한 결측치 처리 방법을 적용한 민감도 분석에서 모두 일관되게 두필루맙은 위약 대비 통계적으로 유의한 치료효과를 보였음. 금지 또는 구제 약물을 복용한 경우

결측 처리하지않고 실제 관찰된 값으로 사용하여 분석한 경우와, 금지 또는 구제 약물 복용 이후 시점의 UAS7 점수를 최악의 점수(42점)으로 대체하여 분석하는 보충 분석 결과에서도 모두 위약 대비 두필루맙 투여군에서 통계적으로 유의한 개선 효과가 확인되었음.

· 인구통계학적 특성 및 기저치 질병 특성에 따른 하위군 분석에서는 대부분의 하위군에서 두필루맙이 위약 대비 수치적으로 더 큰 UAS7 감소 효과를 보였음.

Figure 4 - Plot of treatment effect on change from baseline in UAS7 at Week 24 by subgroups - ITT population





③ 이차 평가변수

- 12주차 및 시간 경과에 따른 ISS7 및 UAS7의 기준치 대비 변화

· 두필루맙 투여군에서 12주차에 위약군과 비교하여 평균 ISS7(위약 대비 LS 평균 차이(95% 신뢰구간)는 -2.37(-4.60, -0.13); p = 0.0377)및 평균 UAS7(위약 대비 LS 평균 차이는 -5.02(-9.32, -0.72); p = 0.0223)에서 통계적으로 유의한 감소를 나타냈음.

Table 17 - Change from baseline in ISS7 at Week 12 - ITT population

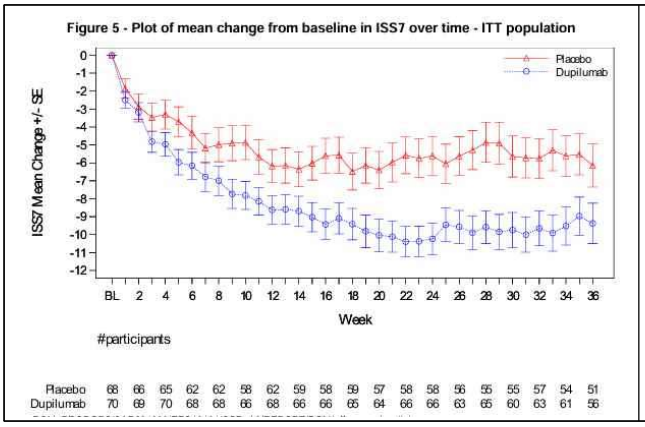
ISS7	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Baseline		
Number	68	70
Mean (SD)	15.74 (4.11)	16.10 (3.98)
Median	15.50	16.00
Q1 ; Q3	13.00 ; 20.00	14.00 ; 20.00
Min ; Max	8.0 ; 21.0	8.0 ; 21.0
Week 12		
Number	62	68
Mean (SD)	9.59 (6.93)	7.49 (6.38)
Median	7.00	7.00
Q1 ; Q3	4.00 ; 15.00	1.70 ; 12.83
Min ; Max	0.0 ; 21.0	0.0 ; 21.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	62 (53/9)	68 (63/5)
Mean (SD)	-6.18 (7.27)	-8.62 (6.45)
Median	-7.00	-8.50
Q1 ; Q3	-13.00 ; -0.50	-13.80 ; -4.00
Min ; Max	-21.0 ; 9.0	-21.0 ; 5.8
LS Mean (SE) [a]	-6.01 (0.85)	-8.37 (0.84)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-2.37 (-4.60, -0.13)
P-value vs. placebo [a]		0.0377

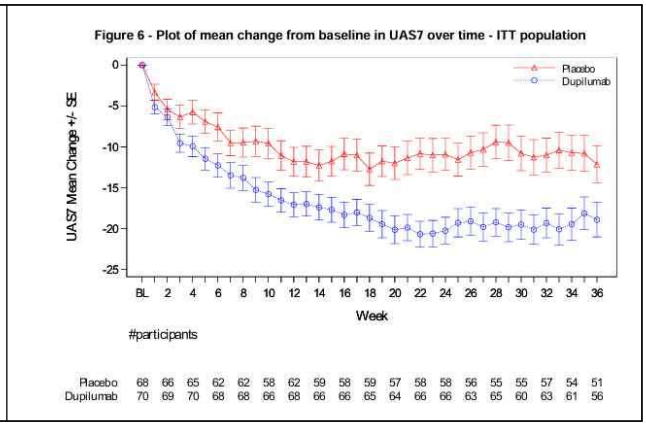
Table 18 - Change from baseline in UAS7 at Week 12 - ITT population

UAS7	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Baseline		
Number	68	70
Mean (SD)	30.76 (8.19)	31.86 (7.18)
Median	31.00	32.50
Q1 ; Q3	24.00 ; 37.50	28.00 ; 37.00
Min ; Max	16.0 ; 42.0	16.0 ; 42.0
Week 12		
Number	62	68
Mean (SD)	18.88 (13.28)	14.81 (12.68)
Median	16.67	14.00
Q1 ; Q3	8.00 ; 28.00	2.90 ; 22.50
Min ; Max	0.0 ; 42.0	0.0 ; 42.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	62 (53/9)	68 (63/5)
Mean (SD)	-11.83 (13.92)	-17.08 (11.96)
Median	-13.00	-17.00
Q1 ; Q3	-21.00 ; 0.00	-27.50 ; -7.50
Min ; Max	-42.0 ; 17.0	-41.0 ; 12.3
LS Mean (SE) [a]	-11.79 (1.64)	-16.81 (1.62)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-5.02 (-9.32, -0.72)
P-value vs. placebo [a]		0.0223

· 위약 대비 두필루맙 투여 시 ISS7은 15주차부터 UAS7은 9주차부터 통계적으로 유의한 개선을 보여 24주차까지 유지되었으며, 치료 후 12주 추적 관찰 기간동안 위약군에

비해 두 점수모두 낮게 유지되었음.





- 12주차 및 24주차에 UAS7 ≤6 인 환자의 비율

· 12주차에는 UAS7 ≤6을 보인 참가자 비율이 두필루맙 투여군에서 34.3%, 위약군에서 17.6%로 위약군 대비 통계적으로 유의한 반응을 보였음(오즈비 2.645 (95% CI: 1.154, 6.061); p = 0.0215)

· 24주차에는 두필루맙 그룹 참가자의 45.7%가 CSU 증상이 잘 조절(UAS7 ≤6)된 반면, 플라시보 그룹에서는 23.5%였으며, 위약 대비 통계적으로 유의한 반응을 보였음(오즈비(OR) 2.848 (95% CI: 1.301, 6.234); p = 0.0075)

Table 19 - Proportion of participants with UAS7 ≤6 at Week 24 - ITT population

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Week 24		
UAS7 ≤ 6		
Responders	16 (23.5)	32 (45.7)
Non-responders	52 (76.5)	38 (54.3)
Imputed non-responders	22 (32.4)	10 (14.3)
OR, 95% CI vs. placebo [a]		2.848 (1.301, 6.234)
P-value vs. placebo [b]		0.0075

Table 20 - Proportion of participants with UAS7 ≤6 at Week 12 - ITT population

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Week 12		
UAS7 ≤ 6		
Responders	12 (17.6)	24 (34.3)
Non-responders	56 (82.4)	46 (65.7)
Imputed non-responders	15 (22.1)	7 (10.0)
OR, 95% CI vs. placebo [a]		2.645 (1.154, 6.061)
P-value vs. placebo [b]		0.0215

- 12주차 및 24주차에 UAS7 = 0인 환자의 비율(완전 관해율)

· 12주차에 UAS7=0인 대상자 비율은 위약군 8.8%, 두필루맙 투여군 15.7%로 두필루맙 투여군에서 높았음(위약 대비 OR 1.970[0.676, 5.743], p=0.2152).

· 24주차에 UAS7=0인 대상자 비율은 위약군 13.2%, 두필루맙 투여군 31.4%로 두필루맙 투여군에서 통계적으로 유의하게 높았음(위약 대비 OR 2.908[1.173, 7.209], p=0.0199).

Table 21 - Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 24 - ITT population

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Week 24		
UAS7 = 0		
Responders	9 (13.2)	22 (31.4)
Non-responders	59 (86.8)	48 (68.6)
Imputed non-responders	22 (32.4)	10 (14.3)
OR, 95% CI vs. placebo [a]		2.908 (1.173, 7.209)
P-value vs. placebo [b]		0.0199

Table 22 - Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 12 - ITT population

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Week 12		
UAS7 = 0		
Responders	6 (8.8)	11 (15.7)
Non-responders	62 (91.2)	59 (84.3)
Imputed non-responders	15 (22.1)	7 (10.0)
OR, 95% CI vs. placebo [a]		1.970 (0.676, 5.743)
P-value vs. placebo [b]		0.2152

- 24주차 및 12주차의 HSS7 베이스라인 대비 변화와 시간 경과에 따른 변화

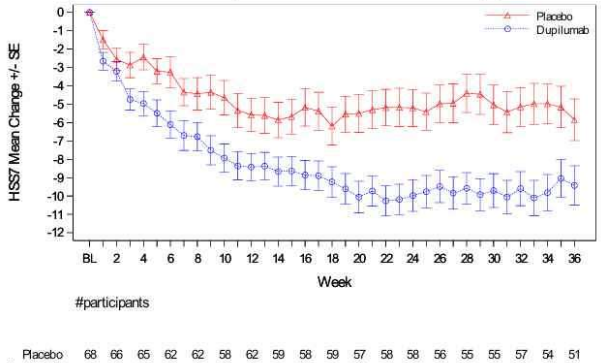
· 두필루맙 치료는 위약과 비교하여 24주 차에 HSS7 평균을 베이스라인 대비 통계적으로 유의하게 감소시켰음.

· 시간 경과에 따른 HSS7 변화량은 두필루맙 투여군에서 치료 추기부터 수치적 개선이 나타나 위약 대비 8주차부터 통계적으로 유의한 개선이 확인되어 24주차까지 유지되었음. 치료 후 12주 추적 관찰기간 동안 치료 효과는 유지되었음.

Table 25 - Change from baseline in HSS7 at Week 12 - ITT population

HSS7	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Baseline		
Number	68	70
Mean (SD)	15.03 (4.81)	15.75 (3.82)
Median	15.50	16.00
Q1 ; Q3	10.50 ; 19.50	14.00 ; 19.00
Min ; Max	2.0 ; 21.0	8.0 ; 21.0
Week 12		
Number	62	68
Mean (SD)	9.35 (6.65)	7.35 (6.82)
Median	7.50	7.00
Q1 ; Q3	4.00 ; 14.00	1.00 ; 11.92
Min ; Max	0.0 ; 21.0	0.0 ; 21.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	62 (53/9)	68 (63/5)
Mean (SD)	-5.58 (7.15)	-8.42 (6.12)
Median	-4.58	-8.67
Q1 ; Q3	-13.00 ; 0.00	-14.00 ; -3.50
Min ; Max	-21.0 ; 10.0	-20.0 ; 8.3
LS Mean (SE) [a]	-5.69 (0.83)	-8.39 (0.83)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-2.70 (-4.90, -0.50)
P-value vs. placebo [a]		0.0160

Figure 9 - Plot of mean change from baseline in HSS7 over time - ITT population



#participants

	BL	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Placebo	68	66	65	62	62	58	62	59	58	59	57	58	58	56	55	55	57	54	51
Dupilumab	70	69	70	68	68	66	68	66	66	65	64	66	66	63	65	60	63	61	56

- 12주차 및 24주차 ISS7 MID(≥5점) 반응자 비율

· 두필루맙 투여군에서 위약 대비 24주차에 ISS7 MID 반응을 보인 참가자의 비율을 통계적으로 유의하게 높았음(위약 대비 OR(95% CI)은 3.413(1.596, 7.299); p = 0.0014). 12주차에 ISS7 MID 반응을 보인 참가자의 비율이 두필루맙 군 70.0%, 위약군 52.9%로 높은 개선을 보였음(위약 대비 OR: 1.872 [0.893, 3.923]; 명목 p = 0.0971)

Table 26 - Proportion of participants with ISS7 reduction from baseline of 5 points or more at Week 24 - ITT population

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Week 24		
ISS7 reduction from baseline of ≥ 5 points		
Responders	29 (42.6)	51 (72.9)
Non-responders	39 (57.4)	19 (27.1)
Imputed non-responders	22 (32.4)	10 (14.3)
OR, 95% CI vs. placebo [a]		3.413 (1.596, 7.299)
P-value vs. placebo [b]		0.0014

Table 27 - Proportion of participants with ISS7 reduction from baseline of 5 points or more at Week 12 - ITT population

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Week 12		
ISS7 reduction from baseline of ≥ 5 points		
Responders	36 (52.9)	49 (70.0)
Non-responders	32 (47.1)	21 (30.0)
Imputed non-responders	15 (22.1)	7 (10.0)
OR, 95% CI vs. placebo [a]		1.872 (0.893, 3.923)
P-value vs. placebo [b]		0.0971

· 첫 번째 ISS7 MID 반응 사건까지의 중앙값 시간(95% CI)은 두필루맙군에서 3.0주(2.0, 5.0)였고, 위약군에서는 4.0주(2.0, 8.0)였으며, 위약 대비 위험비(HR)는 1.216(95% CI: 0.809, 1.829)로 두필루맙 투여군에서 치료 효과를 보였음.

- 12주차 및 24주차 두드러기 조절 검사(UCT) 베이스라인 대비 변화

· 두필루맙 투여군에서 12주차와 24주차 모두 위약 대비 UCT 점수의 유의미한 개선이 확인되었음.

· 베이스라인에서 두 투여군의 모든 대상자는 UCT<12의 두드러기 증상이 조절되지 않았으며, 두필루맙 투여군의 중앙값 베이스라인 UCT 점수는 4.0, 위약군은 3.5였음. 24주차에 두필루맙 투여군의 상당수의 대상자는 중앙값 UCT 점수 12로 잘 조절된 상태였으며 위약군에서는 중앙값 UCT 점수 7로 잘 조절되지 않은 상태였음

Table 28 - Change from baseline in UCT at Week 24 - ITT population

UCT	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Baseline		
Number	68	69
Mean (SD)	3.63 (2.27)	3.75 (2.28)
Median	3.50	4.00
Q1 ; Q3	2.00 ; 5.00	2.00 ; 5.00
Min ; Max	0.0 ; 9.0	0.0 ; 10.0
Week 24		
Number	61	67
Mean (SD)	8.23 (5.13)	11.09 (4.13)
Median	7.00	12.00
Q1 ; Q3	4.00 ; 13.00	8.00 ; 15.00
Min ; Max	0.0 ; 16.0	0.0 ; 16.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	61 (49/12)	67 (62/5)
Mean (SD)	4.64 (5.51)	7.28 (4.21)
Median	3.00	8.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 10.00	5.00 ; 10.00
Min ; Max	-4.0 ; 15.0	-1.0 ; 16.0
LS Mean (SE) [a]	4.88 (0.61)	7.71 (0.59)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		2.84 (1.27, 4.40)
P-value vs. placebo [a]		0.0004

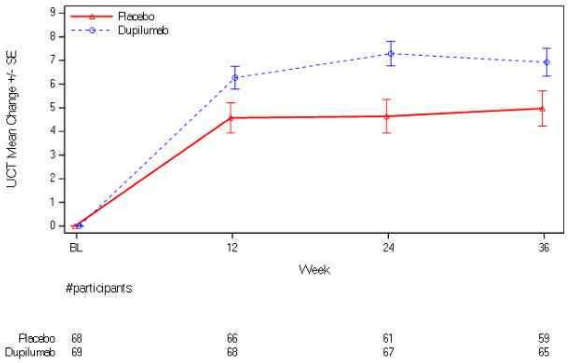
Table 29 - Change from baseline in UCT at Week 12 - ITT population

UCT	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Baseline		
Number	68	69
Mean (SD)	3.63 (2.27)	3.75 (2.28)
Median	3.50	4.00
Q1 ; Q3	2.00 ; 5.00	2.00 ; 5.00
Min ; Max	0.0 ; 9.0	0.0 ; 10.0
Week 12		
Number	66	68
Mean (SD)	8.17 (4.74)	10.06 (4.10)
Median	8.50	11.00
Q1 ; Q3	4.00 ; 12.00	7.00 ; 13.00
Min ; Max	0.0 ; 16.0	0.0 ; 16.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	66 (59/7)	68 (64/4)
Mean (SD)	4.58 (5.14)	6.26 (4.01)
Median	3.50	6.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 9.00	4.00 ; 9.00
Min ; Max	-5.0 ; 15.0	-1.0 ; 15.0
LS Mean (SE) [a]	4.62 (0.57)	6.48 (0.57)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		1.86 (0.35, 3.36)
P-value vs. placebo [a]		0.0155

· 두필루맙 투여의 평균(SD) UCT 점수는 24주차에 11.09(4.13), 36주차에 10.74(4.60)

였으며, 위약군은 각각 24주차 8.23(5.13), 36주차 8.59(5.51)로 두필루맙 투여군의 평균 UCT 점수는 36주차에도 위약 그룹보다 높게 유지되었음

Figure 10 - Plot of mean change from baseline in UCT over time - ITT population



- 12주차 및 24주차의 두드러기가 잘 조절된 환자 비율(UCT ≥12)

· 24주차에는 두필루맙 투여군의 48.6%가 두드러기 질환의 조절 상태가 잘 조절되는 상태(UCT ≥12)로 개선된 반면, 위약군은 30.9%였고, 12주차에는 두필루맙 투여군이 44.3%, 위약군이 27.9%로 위약군 대비 두필루맙 투여군에서 두드러기 조절이 효과적임이 확인되었음.

Table 30 - Proportion of participants with UCT ≥12 at Week 24 - ITT population

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Week 24		
UCT ≥ 12		
Responders	21 (30.9)	34 (48.6)
Non-responders	47 (69.1)	36 (51.4)
Imputed non-responders	19 (27.9)	8 (11.4)
OR, 95% CI vs. placebo [a]		1.824 (0.898, 3.705)
P-value vs. placebo [b]		0.0934

Table 31 - Proportion of participants with UCT ≥12 at Week 12 - ITT population

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Week 12		
UCT ≥ 12		
Responders	19 (27.9)	31 (44.3)
Non-responders	49 (72.1)	39 (55.7)
Imputed non-responders	9 (13.2)	6 (8.6)
OR, 95% CI vs. placebo [a]		2.082 (1.005, 4.312)
P-value vs. placebo [b]		0.0516

- 12주차 및 24주차의 7일 동안 혈관부종 활동 점수(AAS7)의 베이스라인 대비 변화

· 24주차에 베이스라인 대비 LS 평균(SE) 변화는 두필루맙 투여군에서 -22.51(3.99), 위약군에서 -23.13(3.68)였으며 12주차에 베이스라인 대비 LS 평균(SE) 변화는 두필루맙 투여군에서 -19.34(3.62), 위약군에서 -23.80(3.32)로 두 그룹 간 차이가 없었음.

· 베이스라인에서 혈관 부종이 있는 대상자에서 24주차에 AAS7=0 반응자의 비율은 두필루맙 투여군(57.1%)과 위약군(55.9%)로 유사하였음.

· 4주차부터 24주차까지 시험대상자 당 혈관 부종이 없는 날의 평균(SD) 누적 일수는 두필루맙군과 위약군 간에 비슷하였음(104.31 [53.92]일 대 109.26 [54.01]일).

- 12주차 및 24주차 DLQI 점수의 베이스라인 대비 변화

· 두필루맙 치료는 위약과 비교하여 12주 및 24주 모두에서 평균 DLQI 점수를 감소시켰음.

Table 32 - Change from baseline in DLQI at Week 24 - ITT population

DLQI	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Baseline		
Number	67	66
Mean (SD)	15.31 (6.72)	13.48 (5.89)
Median	16.00	13.00
Q1 ; Q3	10.00 ; 20.00	10.00 ; 18.00
Min ; Max	2.0 ; 28.0	2.0 ; 27.0
Week 24		
Number	61	64
Mean (SD)	7.61 (7.63)	3.80 (5.11)
Median	5.00	2.00
Q1 ; Q3	1.00 ; 13.00	0.50 ; 5.00
Min ; Max	0.0 ; 24.0	0.0 ; 18.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	61 (49/12)	64 (60/4)
Mean (SD)	-7.56 (8.13)	-9.50 (5.92)
Median	-7.00	-9.00
Q1 ; Q3	-13.00 ; 0.00	-13.00 ; -6.00
Min ; Max	-27.0 ; 4.0	-23.0 ; 4.0
LS Mean (SE) [a]	-7.61 (0.77)	-10.77 (0.78)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-3.16 (-5.22, -1.10)
P-value vs. placebo [a]		0.0026

Table 33 - Change from baseline in DLQI at Week 12 - ITT population

DLQI	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Baseline		
Number	67	66
Mean (SD)	15.31 (6.72)	13.48 (5.89)
Median	16.00	13.00
Q1 ; Q3	10.00 ; 20.00	10.00 ; 18.00
Min ; Max	2.0 ; 28.0	2.0 ; 27.0
Week 12		
Number	65	65
Mean (SD)	7.69 (7.22)	4.95 (5.24)
Median	6.00	3.00
Q1 ; Q3	1.00 ; 14.00	1.00 ; 8.00
Min ; Max	0.0 ; 24.0	0.0 ; 25.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	65 (58/7)	65 (61/4)
Mean (SD)	-7.55 (7.47)	-8.55 (6.27)
Median	-6.00	-9.00
Q1 ; Q3	-12.00 ; -2.00	-12.00 ; -3.00
Min ; Max	-27.0 ; 4.0	-27.0 ; 3.0
LS Mean (SE) [a]	-7.05 (0.75)	-9.09 (0.76)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-2.04 (-4.05, -0.02)
P-value vs. placebo [a]		0.0475

- 12주차 및 24주차 PGIC 및 PGIS

· 환자 스스로 평가하는 PGIC의 경우, 12주차와 24주차에 두필루맙 투여는 위약군 보다 평균 PGIC에서 더 낮은 점수를 보였으며, 24주차 PGIC 평가를 완료한 참가자 중 두필루맙 투여군에서는 68.7%가 매우 혹은 다소 호전되었다고 평가했으며(매우 호전 61.2%, 다소 호전 7.5%), 위약군에서는 48.3%가 매우 혹은 다소 호전되었다고 평가했음.

· 두필루맙 치료는 위약과 비교할 때 12주 및 24주 모두에서 평균 PGIS 점수의 개선(점수 감소)을 나타냈으며, 24주 시점에서 두필루맙 투여군에서 중증/중등도로 보고한 참가자 비율은 22.4%(중증 9.0%, 중등도 13.4%)로 감소한 반면, 위약군은 50.0%(중증 17.2%, 중등도 32.8%)였음.

PGIC	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Week 24		
Number (observed/imputed)	61 (48/13)	68 (62/6)
Mean (SD)	1.70 (1.50)	1.04 (1.51)
Median	2.00	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 3.00	0.00 ; 2.00
Min ; Max	0.0 ; 6.0	0.0 ; 6.0
LS Mean (SE) [a]	1.62 (0.20)	0.91 (0.19)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-0.71 (-1.23, -0.20)
P-value vs. placebo [a]		0.0069
Week 12		
Number (observed/imputed)	66 (59/7)	69 (64/5)
Mean (SD)	1.68 (1.43)	1.10 (1.24)
Median	2.00	1.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 3.00	0.00 ; 2.00
Min ; Max	0.0 ; 6.0	0.0 ; 4.0
LS Mean (SE) [a]	1.63 (0.17)	1.03 (0.17)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-0.60 (-1.06, -0.14)
P-value vs. placebo [a]		0.0112

16.2.6.1.10.1 Change from baseline in PGIS at Week 24 - ITT population

PGIS	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Baseline		
Number	68	70
Mean (SD)	3.46 (0.56)	3.44 (0.61)
Median	3.00	3.00
Q1 ; Q3	3.00 ; 4.00	3.00 ; 4.00
Min ; Max	2.0 ; 4.0	1.0 ; 4.0
Week 24		
Number	61	68
Mean (SD)	2.48 (1.06)	1.99 (0.92)
Median	3.00	2.00
Q1 ; Q3	2.00 ; 3.00	1.00 ; 2.00
Min ; Max	1.0 ; 4.0	1.0 ; 4.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	61 (48/13)	68 (62/6)
Mean (SD)	-0.97 (1.18)	-1.44 (0.92)
Median	-1.00	-2.00
Q1 ; Q3	-2.00 ; 0.00	-2.00 ; -1.00
Min ; Max	-3.0 ; 2.0	-3.0 ; 0.0
LS Mean (SE) [a]	-1.03 (0.13)	-1.52 (0.13)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-0.49 (-0.83, -0.15)
P-value vs. placebo [a]		0.0044

- 24주동안 CSU 환자의 OCS 투여 비율 및 사건 발생 시간

· 24주간 치료 기간 동안 그제 목적이나 CSU 관련 이상반응(AE) 등 다른 이유로 CSU에 대해 OCS를 사용한 대상자 비율은 두필루맙 투여군에서 6명(8.6%), 위약군에서 7명(10.3%)이었으며 OCS를 사용한 참여자의 수가 적어 첫 OCS 사용까지의 중앙값은 계산되지 않았음.

· 24주 치료 기간 동안 CSU 구급용 OCS 섭취의 총 누적 용량(mg) 및 총 누적 섭취 일수에서는 적은 표본수와 높은 표준편차로 인해 두 군간의 차이가 확인되지 않았음.

16.2.6.1.11.1 Time to first OCS use for CSU during the 24-week treatment period - ITT population

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Number of participants		
OCS use for CSU	7 (10.3)	6 (8.6)
Kaplan-Meier estimates for probability of a participant with >=1 OCS use for CSU (95% CI) up to		
Week 6	0.060 (0.019 to 0.134)	0.029 (0.005 to 0.089)
Week 12	0.092 (0.038 to 0.178)	0.072 (0.027 to 0.148)
Week 18	0.092 (0.038 to 0.178)	0.087 (0.035 to 0.168)
Week 24	0.110 (0.048 to 0.200)	0.087 (0.035 to 0.168)
HR, 95% CI vs. placebo [a]		0.944 (0.310, 2.872)
P-value vs. placebo [a]		0.9185

16.2.6.1.16.5 Total OCS rescue dose prescribed (in mg) and total OCS rescue intake in days during the 24-week treatment period - ITT population

	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Number of participants with OCS rescue	5 (7.4)	3 (4.3)
Prescribed total cumulative dose (mg)		
Number	5	3
Mean (SD)	389.5 (334.5)	323.3 (380.8)
Median	335.0	150.0
Q1 ; Q3	147.5 ; 360.0	60.0 ; 760.0
Min ; Max	145 ; 960	60 ; 760
Total intake in days		
Number	5	3
Mean (SD)	14.4 (11.4)	11.7 (11.7)
Median	8.0	7.0
Q1 ; Q3	6.0 ; 23.0	3.0 ; 25.0
Min ; Max	5 ; 30	3 ; 25

④ 청소년 및 소아에서의 유효성

- 본 연구에 등록된 4명의 청소년 중 2명은 두필루맙 투여군에 2명은 위약군에 배정되었으며, 두필루맙 투여군에 배정된 2명의 청소년은 모두 ISS7, UAS7, HSS7 등 두드러기 활성도 지표에서

유효성이 확인되었음.

- 청소년에서의 두필루맙의 유효성 데이터는 부족하지만, 두필루맙은 성인과 청소년 CSU에서 모두 동일한 약리 기전을 보이며, 연령에 따른 PK 차이를 보이지 않으며 유효한 공변량은 체중임이 확인되었음. 연령에 따른 병태생리학적 차이가 없을 것으로 판단됨에 따라 ICH E11 가이드라인에 따라 외삽 가능함.

- 약동·약력학

• 두필루맙 투여 시 혈청 최저 농도는 증가하여 12주차에 60.0mg/L, 24주차에 63.1mg/L로 12주차에 항정상태에 도달하여 24주차까지 유지되었으며 치료 중단 시 시간이 지남에 따라 감소하여 36주차에는 베이스라인 수준으로 돌아갔음.

• 베이스라인의 혈청 총 IgE 중앙값은 두필루맙 투여군 109.350IU/mL, 위약군 96.500IU/mL였으며 두필루맙 투여군에서는 혈청 총 IgE 수치가 치료기간 내내 점진적으로 감소하여 24주차에 베이스라인 대비 백분율 변화가 -48.192%로 위약군의 -6.284%에 비해 높았음.

Figure 12 - Plot of serum concentration (ng/mL) of dupilumab over time - PK population

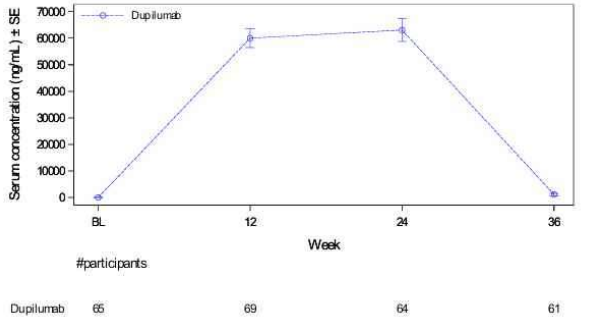
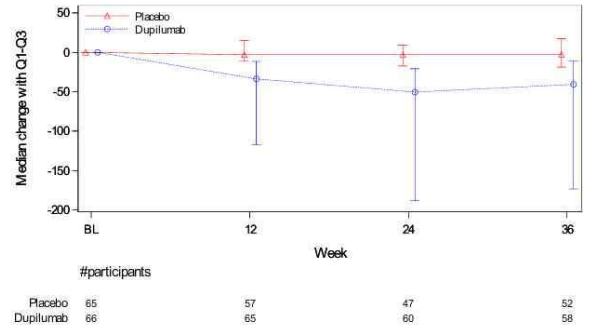


Figure 13 - Plot of median change (with Interquartile range) from baseline in total serum IgE (IU/mL) over time - Safety population



- 면역원성

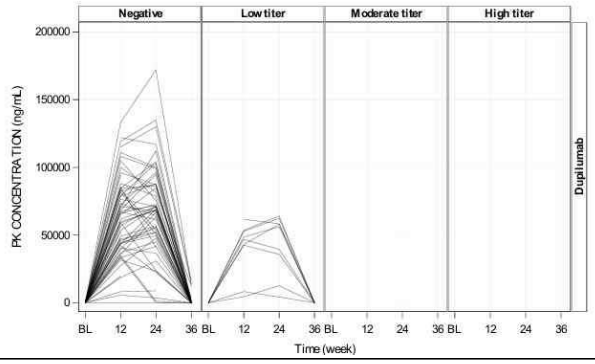
• 치료 발현 ADA 반응은 두필루맙군 9명(13%)과 위약군 1명(1.5%)에서 확인되었으며, 지속적인 ADA 반응은 두필루맙 투여군에서만 3명(4.3%) 보고되었음. ADA 최대 역가는 모두 1000미만으로 낮았으며, 치료발현 ADA 양성 대상자 10명 중 두필루맙 투여군 8명에서 중화항체 양성이 확인되었음.

• ADA 양성 대상자 중 중화항체 양성 대상자에서 ADA 음성 대상자 대비 낮은 두필루맙 평균 노출이 관찰되었지만 ADA 양성 대상자의 개별 두필루맙 농도는 ADA 음성 대상자에서 관찰된 노출 범위 내에 포함되었으며 ADA 양성 여부가 TEAE 발현 또는 유효성에 미치는 영향은 확인되지 않았음.

Table 53 - Summary of neutralizing antibody (NAb) Status - ADA population

	Placebo (N=66)	Dupilumab (N=69)
Participants with positive NAb [a]	0	8 (11.6)
Participants with pre-existing immunoreactivity	0	0
Participants with treatment-emergent response	0	8 (11.6)
Persistent response	0	3 (4.3)
Transient response	0	1 (1.4)
Indeterminate response	0	4 (5.8)
Participants with treatment-boosted response	0	0
Peak post-baseline ADA titer		
Number	0	8
Low (<1000)	0	8 (11.6)
Moderate (1000-10000)	0	0
High (>10000)	0	0

Figure 14 - Plot of dupilumab concentration over time by peak post-baseline ADA titer category - PK population



- **안전성 결과**

• **안전성 분석 대상**: 안전성 분석군

- 무작위 배정된 대상자 중 최소 1번 이상 투약받은 대상자

• **약물의 노출도**

- 두필루맙 투여군의 70명 중 67명(95.7%)는 300mg Q2W로 투여받았고, 이 중 1명은 체중이 60kg 이상인 청소년이었음. 청소년 1명과 소아 2명은 두필루맙 200mg Q2W로 투여받았고 300mg Q4W로 투여받은 대상자는 없었음.
- 두필루맙에 대한 누적 노출 기간은 30.9인-년으로 위약군의 26.2인-년보다 길었으나 치료 노출 기간의 중앙값은 두 군 모두에서 169.0일이었음. 평균 투약 준수율은 99.45% 이상으로 매우 높았고 두 군간에 차이가 없었음.

• **이상사례(AE)**: CSU 환자에서 두필루맙 투여는 높은 내약성을 보였으며, 안전성 프로파일은 기허가 적응증의 안전성 프로파일과 일치하였음. 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었으며 위약군과 유사한 발생률을 보였고, 중대한 TEAE, 중증 TEAE, 임상시험약과 관련이 있다고 보고된 TEAE는 두필루맙 투여군 보다 위약군에서 더 높은 빈도로 보고되었고 전체 연구기간 중 위약군에서 자살에 의한 사망 1건이 보고되었으며 그 외의 사망 사건은 없었음.

Table 40 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events - Safety population

n (%)	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Participants with any TEAE	40 (58.8)	38 (54.3)
Participants with any severe TEAE	4 (5.9)	2 (2.9)
Participants with any treatment emergent SAE	5 (7.4)	2 (2.9)
Participants with any TEAE leading to death	1 (1.5)	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	4 (5.9)	2 (2.9)
Participants with any treatment emergent AESI	0	2 (2.9)
Participants with any treatment emergent other selected AE	10 (14.7)	9 (12.9)
Participants with any TEAE related to IMP	16 (23.5)	10 (14.3)

- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 피부 및 피하조직 장애 SOC로 두필루맙 투여군에서 14.3%로 위약군 26.5%에 비해 현저히 낮은 빈도 보고되었고, 부상, 중독 및 시술 합병증 SOC 범주에서, 두필루맙군은 12.9%로 5.9%의 위약군에 비해 TEAE 발생률이 더 높게 나타났음. 두필루맙 투여군에서 더 높은 발생률이 보고된 PT는 주사부위 반응(두필루맙군 4명 [5.7%] vs 위약군 2명 [2.9%])이었고, 두필루맙 투여군에서 위약군 대비 낮은 발생률이 보고된 PT는 만성 특발성 두드러기와 혈관부종이었음. 환자-년 단위로 노출-조정 분석 결과에서는 두 투여군에서 일관된 TEAE 프로파일이 나타났음.
- 치료 중 발생한 중대한 이상사례는 두필루맙 투여군 2명(2.9%), 위약군 5명(7.4%)에서 보고되었으며 위약군에서 발생한 SAE 중 자살은 사망으로 이어졌으며 두필루맙군의 SAE 중 우울증 1건은 시험 중단으로 이어졌으나 시험약과의 연관성은 확인되지 않았음.
- 시험 중단으로 이어진 TEAE는 위약군 4명(5.9%), 두필루맙 투여군 2명(2.9%)로 두필루맙 투여군에서는 임신 1명, 경계성 인격장애 1명(우울증 SAE와 동시 발생)이었으며 위약군에서는 자살, 관절염, 소양성 두드러기, 만성 특발성 두드러기가 각 1건씩 보고되었음.
- 약물 관련 TEAE 발생률은 두필루맙 투여군에서 14.3%로 위약군 23.5%보다 낮았으며 대부분의 약물관련 TEAE는 주사부위 반응 HLT에 해당함. 혈관부종 및 두드러기의 HLGT에서 CSU 관련 TEAE는 전체 19명(13.7%)의 대상자에서 보고되었으며(두필루맙 투여군 6명

[8.6%], 위약군 13명 [19.1%]), 포함된 PT는 만성 특발성 두드러기(3명 [4.3%], 6명 [8.8%]), 혈관부종(1명 [1.4%], 5명 [7.1%]), 특발성 두드러기(0명 [1.9%], 1명 [1.5%]), 두드러기(3명 [4.3%], 1명 [1.5%])였고 대부분은 경증 또는 중등증이었으며 회복되었음. 위약군에서 보고된 1건의 혈관부종은 SAE로 보고되었고, 위약군에서 보고된 1건의 만성 특발성 두드러기 TEAE는 시험 중단으로 이어졌음. 본 연구에서 관절통은 보고되지 않았음.

- 연구 중 6명(4.3%)의 대상자(두필루맙 투여군 3명[4.3%], 위약군 3명[4.4%])가 코로나19 감염과 관련된 TEAE를 경험했으며 모두 회복되었음.
- 연구에 참여한 4명의 청소년과 2명의 소아 중 위약군에 포함된 청소년 1명만이 무증상 코로나19 감염의 TEAE를 경험하였음.

• **특별관심 이상사례(AESIs)**: 치료 과정에서 발생한 AESI는 두필루맙 투여군에서 2명(2.9%) 보고되었으며, 전신 과민반응 및 임신이 각 1건씩 보고되었음.

※ 특별관심 이상사례
아나필락시스 반응, 전신 과민 반응, 기생충 감염, 심한 유형의 결막염, 심한 유형의 안검염, 각막염, 임상적으로 중상이 있는 호산구 증가증(또는 임상 중상과 관련된 호산구 증가증), 연구에 참여한 여성 환자의 임신 및 연구에 참여한 남성 환자의 여성 파트너에서 발생한 임신, 유의한 ALT 상승, IMP 과다복용 증상 NIMP 과다복용 증상

• **다른 선택된 이상사례**

- 사전 지정된 다른 선택된 이상사례는 심각한 주사부위 반응 또는 24시간 이상 지속되는 심함 주사부위 반응, 중증 또는 심각한 감염, 약물 관련 간장애, 악성종양 및 결막염이며, 두필루맙 투여군의 9명(12.9%), 위약군 10명(14.7%)에서 보고되었음. 대부분의 다른 선택된 이상사례는 주사부위 반응으로 두 투여군간에 발생률은 유사하였으며 24시간 이상 지속된 심각하거나 중증의 주사부위 반응은 없었고 악성종양도 보고되지 않았음.

Table 45 - Number (%) of participants with treatment emergent AESIs and other selected AE grouping events by category - Safety population

AE Category n (%)	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Any treatment emergent AESI	0	2 (2.9)
Anaphylactic reactions (medically reviewed)	0	0
Systemic hypersensitivity reactions (medically reviewed)	0	1 (1.4)
Helminthic infections	0	0
Any severe type of conjunctivitis	0	0
Any severe type of blepharitis	0	0
Keratitis	0	0
Clinically symptomatic eosinophilia (or eosinophilia associated with clinical symptoms)	0	0
Pregnancy of a female participant entered in a study as well as pregnancy occurring in a female partner of a male participant entered in a study with IMP/NIMP	0	1 (1.4)
Significant ALT elevation	0	0
Symptomatic overdose with IMP	0	0
Symptomatic overdose with NIMP	0	0
Other selected AEs	10 (14.7)	9 (12.9)
Serious injection site reactions or severe injection site reactions that last longer than 24 hours	0	0
Severe or serious infection	1 (1.5)	0
Drug-related hepatic disorder	0	2 (2.9)
Injection site reaction	9 (13.2)	8 (11.4)
Malignancy	0	0
Conjunctivitis (narrow)	1 (1.5)	0
Conjunctivitis (broad)	1 (1.5)	0
Conjunctivitis (FDA) [a]	1 (1.5)	0
Keratitis (FDA) [a]	0	0

Table 46 - Summary of participants with injection site reactions - Safety population

Injection site reactions	Placebo (N=68)	Dupilumab (N=70)
Participants with any TEAE	9 (13.2)	8 (11.4)
Participants with any SAE	0	0
Participants with any treatment-emergent SAE	0	0
Participants with any AE leading to death	0	0
Participants with any TEAE leading to death	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	0	0
Participants with any TEAE related to IMP reported by investigator	9 (13.2)	7 (10.0)
Number of participants who have ISR associated with / Number of participants who have		
Week 0 injection	3/68 (4.4)	3/70 (4.3)
Week 2 injection	3/67 (4.5)	4/67 (6.0)
Week 4 injection	4/65 (6.2)	4/70 (5.7)
Week 6 injection	2/61 (3.3)	3/68 (4.4)
Week 8 injection	3/58 (5.2)	2/68 (2.9)
Week 10 injection	3/54 (5.6)	3/67 (4.5)
Week 12 injection	3/52 (5.8)	3/65 (4.6)
Week 14 injection	2/51 (3.9)	2/65 (3.1)
Week 16 injection	2/50 (4.0)	2/64 (3.1)
Week 18 injection	3/50 (6.0)	2/64 (3.1)
Week 20 injection	2/50 (4.0)	1/64 (1.6)
Week 22 injection	2/50 (4.0)	1/64 (1.6)
Participants with		
1 episode of ISR	2/9 (22.2)	2/8 (25.0)
2 episodes of ISRs	4/9 (44.4)	1/8 (12.5)
≥3 episodes of ISRs	3/9 (33.3)	5/8 (62.5)
Number of ISRs with duration		
<24 hours	22/34 (64.7)	17/33 (51.5)
≥24-<72 hours	7/34 (20.6)	13/33 (39.4)
≥72 hours	5/34 (14.7)	3/33 (9.1)

• **임상검사 평가**

- 두필루맙 투여는 혈액학적, 임상화학 검사 결과, 활력징후 및 심전도 검사에서 임상적으로 의미 있는 변화나 이상을 유발하지 않았으며, 위약군과 유사한 안전성 프로파일을 보였음

- 임상시험 결론

• 만성 특발성 두드러기 환자에서 두필루맙 투여는 24주차의 베이스라인 대비 일차 평가변수인 ISS7 변화와 주요 2차 평가변수인 UAS7 변화에서 위약 대비 통계적 및 임상적으로

유의미한 개선을 보였음.

- 12주 및 24주차의 베이스라인 대비 HSS7 변화, 완전증상 해소 달성 비율, UCT 점수로 측정한 질병조절 개선 등을 포함한 2차 평가변수에서 두필루맙 투여는 위약 대비 유의한 개선을 보였음.
- 두필루맙 투여 시 ISS7, UAS7, HSS7 모두 24주 치료 기간 동안 점진적인 감소를 보였으며, 각각 15주차, 9주차, 8주차부터 위약 대비 명목 유의성을 유지하며 조기 개선이 관찰되었으며, 환자 스스로 평가한 질병 개선 지표(PGIC, PGIS) 및 삶의 질 개선 지표에서 두필루맙은 위약 투여 대비 유의미한 개선을 보였음.
- 두필루맙은 CSU 환자에서 높은 내약성을 보였으며, 전반적인 안전성 측면에서 위약 대비 더 양호하였음.
- 두필루맙 투여 시 Ctrough는 12주차에 항정상태에 도달하여 24주차까지 유지되었으며, 혈청 총 IgE 수치를 지속적으로 감소시켰음. 치료 발현 ADA는 두필루맙 투여군의 9명(13.0%)에서 보고되었고 이 중 8명에서 중화항체가 양성이었음. 중화항체 양성 대상자에서 두필루맙 노출이 ADA 음성 대상자보다 낮았으며 개별 변동성 내에 포함되었으며 ADA 여부에 따른 안전성 및 유효성 차이는 확인되지 않았음.

(EFC16461 시험 C) H1 항히스타민제 치료에도 불구하고 증상이 지속되는 오말리주맙 미사용 환자를 대상으로 한 만성 특발성 두드러기(CSU) 환자에서 두필루맙의 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, 다기관, 병행 그룹 연구(LIBERTY CSU-CUPID 연구 C)

- 임상시험 수행 기관: 9개국 50개 기관
  - 시험목적
    - (1차) H1-항히스타민제 치료에도 불구하고 증상이 지속되는 CSU 환자에서 두필루맙의 유효성 평가
    - (2차) 두드러기 활동 복합 평가지표, 가려움증 또는 두드러기, 혈관부종, 두드러기 조절에 미치는 두필루맙의 유효성 평가
    - (2차) 건강 관련 삶의 질과 전반적인 질병 상태와 중증도 개선 및 경구 코르티코스테로이드 용량 감소 효과 입증
    - (2차) 두필루맙의 안전성 및 면역원성 평가
    - (탐색적) 두드러기 종합 점수 및 그 구성요소에서 탐색적 결과 평가, 건강 관련 삶의 질 및 건강 상태 탐색적 입증 및 구제요법 사용 감소 입증
  - 대상질환 및 시험대상자 수
    - H1-항히스타민제 치료에도 불구하고 증상이 지속되는 만성 특발성 두드러기 진단을 받은 6세 이상 80세 이하 대상자
    - 주요 선정기준
      - 스크리닝 방문 시점에 CSU 진단을 받은지 6개월이 지난 대상자
      - 스크리닝 방문(방문 1) 이전의 어느 시점이든 H1-항히스타민제를 사용했음에도 불구하고 6주 이상 연속적으로 가려움증 및 두드러기가 있는 경우
      - CSU 치료를 위해 연구에서 정의한 H1-항히스타민제를 사용하고 있으며, 스크리닝 방문(방문 1) 이전 최소 3일간 안정적인 H1-항히스타민제 용량을 유지한 대상자
      - 무작위 배정 전 7일 동안: UAS7 ≥16 및 ISS7 ≥8, 전자 일지(e-diary)가 누락되지 않은 경우

(UAS7 및 ISS7)

• 오말리주맙 사용 경험이 없는 대상자

- 주요 제외 기준

• 성인 및 청소년의 경우 체중이 30kg 미만, 6세 이상 12세 미만 소아의 경우 체중이 15kg 미만인 경우

• 만성 두드러기 중 CSU(주요 증상이 물리적 두드러기인 경우)를 제외하고 명확하게 정의된 기저 원인, 예를 들어 유발성 두드러기 및 두드러기 또는 혈관부종 증상이 나타날 수 있는 질환

• 연구 결과 평가에 영향을 미칠 수 있는 만성 특발성 두드러기(CSU) 이외의 피부 질환의 존재하는 경우

• 아토피 피부염 환자

• 연구자의 판단에 따라 환자의 연구 참여에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 중증 동반 질환이 있는 경우

• 활성 내부기생충 감염이 진단된 경우

• 스크리닝 방문 2주전 및 스크리닝 기간 동안 전신 항생제, 항바이러스제, 항원충제 또는 항진균제 치료가 필요한 활성 만성 또는 급성 감염 환자

• 침습성 기회 감염의 병력을 포함한 알려졌거나 의심되는 면역 결핍이 있는 경우

• 모든 생물학적 치료제에 대한 전신 과민반응 또는 아나필락시스 병력

- 시험대상자 수

• 계획 : 150명(5% 청소년, 최대 5% 소아(6세~11세) 포함)

• 무작위 배정 :151명(두필루맙 74명, 위약 77명)

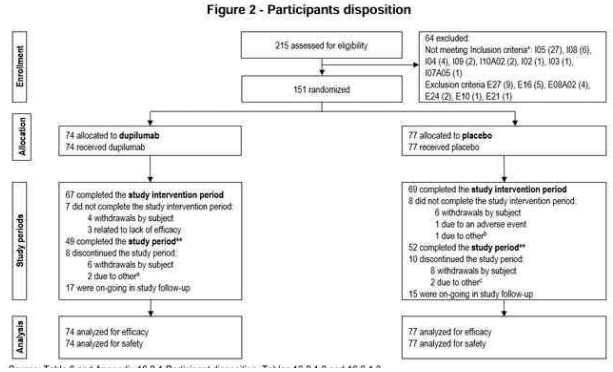


Table 6 - Participant disposition

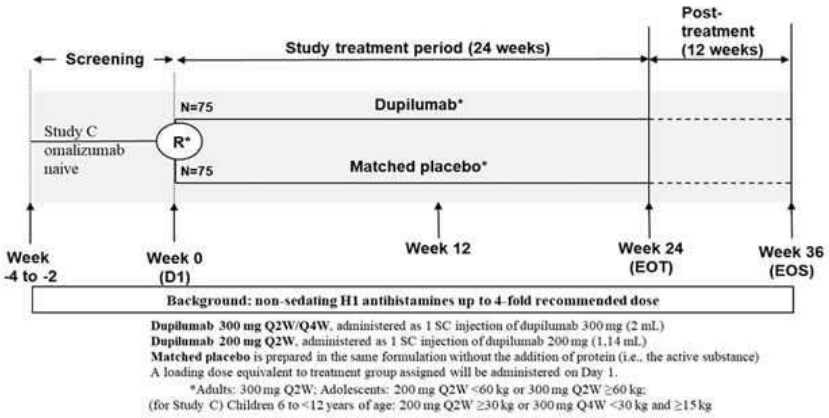
n (%)	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)	All (N=151)
Exposed and not randomized	0	0	0
Randomized and not exposed	0	0	0
Randomized and exposed	77 (100)	74 (100)	151 (100)
Completed the study intervention period	69 (89.6)	67 (90.5)	136 (90.1)
Did not complete the study intervention period	8 (10.4)	7 (9.5)	15 (9.9)
Reason for permanent study intervention withdrawal			
Adverse event	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Lack of efficacy	0	3 (4.1)	3 (2.0)
Poor compliance to protocol	0	0	0
Withdrawal by subject	6 (7.8)	4 (5.4)	10 (6.6)
Other [a]	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Reason for study intervention withdrawal by subject [b]			
Adverse event	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Study procedure	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Lack of efficacy	2 (2.6)	2 (2.7)	4 (2.6)
Other [a]	2 (2.6)	2 (2.7)	4 (2.6)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	2 (2.6)	2 (2.7)	4 (2.6)
Completed the study period	52 (67.5)	49 (66.2)	101 (66.9)
Did not complete the study period	10 (13.0)	8 (10.8)	18 (11.9)
Ongoing in study follow-up	15 (19.5)	17 (23.0)	32 (21.2)
Reason for study discontinuation			
Adverse event	0	0	0
Poor compliance to protocol	0	0	0
Withdrawal by subject	8 (10.4)	6 (8.1)	14 (9.3)
Site terminated by sponsor	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Other [a]	2 (2.6)	2 (2.7)	4 (2.6)
Related to COVID-19	0	0	0
Not related to COVID-19	2 (2.6)	2 (2.7)	4 (2.6)
Status at last contact			
Alive	62 (80.5)	57 (77.0)	119 (78.8)
Dead	0	0	0

• 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

- 각 시험의 대상자는 연령(성인/청소년/소아)에 따라 층화되었으며 성인의 경우 국가와 혈

관부종 존재 여부로 추가 층화되어 1:1 비율로 무작위배정되어 두필루맙 또는 위약을 투여받았다.

Figure 1 - Study design



Dupilumab 300 mg Q2W/Q4W, administered as 1 SC injection of dupilumab 300 mg (2 mL)
Dupilumab 200 mg Q2W, administered as 1 SC injection of dupilumab 200 mg (1.14 mL)
Matched placebo is prepared in the same formulation without the addition of protein (i.e., the active substance)
A loading dose equivalent to treatment group assigned will be administered on Day 1.
*Adults: 300 mg Q2W; Adolescents: 200 mg Q2W <60 kg or 300 mg Q2W ≥60 kg;
(for Study C) Children 6 to <12 years of age: 200 mg Q2W ≥30 kg or 300 mg Q4W <30 kg and ≥15 kg

- 시험 기간 (약 40주)
  - 스크리닝 기간: 14일-28일
  - 치료기간: 24주
  - SFU기간: 최종 연구약물 투여 후 12주
- 시험약물 및 투여 방법
  - 시험약물: 두필루맙
    ① 성인 및 ≥60kg 청소년: 600mg 부하용량 투여 후 300mg Q2W
    ② <60kg 청소년 및 ≥30kg 소아(6~11세): 400mg 부하용량 투여 후 200mg Q2W
    ③ ≥15kg ~ 30kg 소아(6~11세): 600mg 부하용량 투여 후 300mg Q4W

Table 4 - Batch numbers of the investigational medicinal products

Investigational medicinal product	Batch numbers
Dupilumab 300 mg/2 mL	C1095727, C1101819, GM023891, GM023464, GM029441, GM029425
Dupilumab 200 mg/1.14 mL	C1100419, C1096832, GM027592, GM028037

  - 위약
  - 배경약물: H1-항히스타민제

● 평가변수
- 1차 유효성 평가변수
  - 24주차에서의 주간 가려움증 심각도 점수 (ISS7)의 베이스라인 대비 변화량
- 주요 2차 유효성 평가변수
  - 24주차 주간 두드러기 활동 점수(UAS7)의 베이스라인 대비 변화
- 2차 유효성 평가변수
  - 12주차 베이스라인 대비 UAS7 변화
  - 12주차 ISS7 기준치 대비 변화
  - 12주차 및 24주차에 주간 두드러기 심각도 점수(HSS7)의 베이스라인 대비 변화
  - ISS7 최소 유의 차이(MID) 반응(ISS7 ≥5)까지의 시간
  - 12주차 및 24주차 ISS7 MID(≥5점) 반응자 비율
  - 모든 시점에서 ISS7의 베이스라인 대비 변화(작용 시작은 이후 측정 시점에서도 유의성을 유지하는 첫 번째 p <0.05로 평가됨, 최대 24주까지)

- 12주차 및 24주차에 UAS7 ≤6인 환자의 비율
- 12주차 및 24주차에 UAS7 = 0인 환자의 비율
- 12주차 및 24주차의 7일 동안 혈관부종 활동 점수(AAS7) 기준 변화
- 12주차 및 24주차 두드러기 조절 검사(UCT) 베이스라인 대비 변화
- 12주차 및 24주차의 잘 조절된 환자 비율(UCT ≥12)
- 주당 12주 및 24주 시점에서, 16세 이상 환자에서는 피부과 삶의 질 지수(DLQI)로 측정한 건강 관련 삶의 질(HRQoL)의 베이스라인 대비 변화, 6세 이상 16세 미만 환자에서는 아동 피부과 삶의 질 지수(CDLQI)로 측정한 변화
- 12주차 및 24주차 만성 특발성 두드러기(CSU)에 대한 환자 전반 변화 인상(PGIC).
- 12주차 및 24주차 만성 특발성 두드러기(CSU) 환자의 전반적 중증도 인상(PGIS) 기준 변화
- 계획된 치료 기간 동안 CSU 환자의 OCS 투여 비율 및 사건 발생 시간

• 분석 대상자군

- 유효성 및 안전성 분석군(ITT): 무작위 배정된 모든 대상자
- PK 분석군: 두필루맙 투여군 72명
- ADA 분석군: 147명(두필루맙 투여군 72명, 위약군 75명)

Table 9 - Analysis populations

n (%)	Placebo	Dupilumab	All
Randomized population	77 (100)	74 (100)	151 (100)
Efficacy population			
Intent-to Treat (ITT)	77 (100)	74 (100)	151 (100)
ADA population	75	72	147
Pharmacokinetic (PK) population	0	72	72
Safety population	77	74	151
Population without trial impact (disruption) due to COVID-19	77 (100)	74 (100)	151 (100)

• 통계분석

- 유효성 평가
  - 유효성 평가변수의 분석은 ITT 분석군(무작위배정된 모든 대상자)에서 수행되었으며, 1차 및 주요 이차 평가변수는 통계적 계층에 따라 ANCOVA 모델을 사용하여 치료 그룹(두필루맙 vs. 위약) 간의 LS 평균 차이를 추정하고, 해당 차이의 95% 신뢰 구간(CI)과 함께 P-값을 제공함으로써 통계적 유의성을 검증하였음.

*결측치 처리 방법

- 예상치 못한 사건과 결측 데이터 처리를 위해 WOCF (Worst-Observation Carried Forward)와 다중 대체법 (Multiple Imputation)을 결합한 하이브리드 방법이 사용되었음. 금지약물/구제약물 사용자의 경우, 해당 약물 복용 이후 데이터는 결측처리되며 결측된 24주차 값은 WOCF 대체법에 따라 베이스라인 이후부터 약물 복용 이전까지의 가장 나쁜 값으로 대체함. 조기 중단의 경우 효능 부족으로 중단된 경우 24주차 결측치는 WOCF 방법에 따라 대체되며, 효능부족 외의 사유는 다중대체법(MI)에 따라 대체됨.
  - 민감도 분석은 결측치를 WOCF의 결과를 기반으로 WOCF 적용한 후 나머지 결측치는 중단 시점 이후 위약군의 평균 값으로 대체하여 분석하거나, WOCF 적용 데이터에 티핑 포인트 분석을 수행함
  - 일차 및 선택된 이차 평가변수는 1종 오류율(0.05)를 조절하기 위해 다중검정 절차를 수행하였음.

1. Change from baseline in ISS7 at Week 24
2. Change from baseline in UAS7 at Week 24
3. Change from baseline in HSS7 at Week 24
4. Proportion of patients with MID (ISS7 ≥5) response at Week 24
5. Proportion of patients with UAS7 ≤6 at Week 24
6. Proportion of patients with UAS7 = 0 at Week 24
7. Change from baseline in UCT at Week 24

• **결과**

- **인구학적 특성**: 인구학적 특성, 베이스라인 질병 특성 및 병력은 투여군 간에 균형을 이뤘음.
  - 대상자의 70.2%가 여성이었으며 평균연령은 44.7세, 평균 체중은 73.5kg 였으며 인종은 백인 46.4%, 아시아인 41.1%가 포함되어음. 본 연구에는 체중이 30kg 미만인 대상자는 포함되지 않았으며 65세 이상 대상자는 13.9%가 포함되었음. 청소년은 군당 3명씩 총 6명이 포함되었고, 소아는 두필루맙 군 1명, 위약군 2명이 포함되었음. 연령, 체중, 인종 등에서 군간 차이가 없었음.
  - 전체 집단에서 CSU 진단 후 경과 시간은 평균 6.5년이었으며 베이스라인에서 ISS7 점수와 UAS7 점수는 15.1점, 28.3점이었고 중증 CSU 활동도(UAS7 ≥28)의 대상자는 전체 59.6%로 대부분이 중등증 이상의 조절되지 않는 CSU 환자로 구성되었음. 베이스라인에서 혈청 총 IgE 중앙값은 위약군 86.5IU/mL이고 두필루맙 투여군에서는 137.5IU/mL로 두필루맙군에서 더 높았으며 모든 대상자는 베이스라인에서 H1-항히스타민제 투여받았으나 위약군에서 더 높은 용량을 투여받은 대상자의 비율이 더 높았음.
  - 가장 흔하게 보고된 병력은 혈관부종(29.8%)였으며, 알레르기 비염(23.2%), 음식 알레르기(9.9%), 천식(9.3%), 알레르기성 결막염(9.3%) 등 순이었음. 연구 시작 시 8명(5.3%)의 활성 아토피 피부염 환자가 포함되었고 11.9%는 과거 병력이 있었으며, 3명의 대상자(2.0%)는 CSU 관련 자가면역질환 병력이 있었음.
  - 치료 기간 중 사용된 동시 사용 약물은 군간 유사하였으며, 두필루맙 투여군의 3명(4.1%), 위약군의 5명(6.5%)에서 OCS 동시 사용이 보고되었으며, 두필루맙 투여군 1명에서 오말리주맙 노출이 확인되어 선정기준에 부합하지 않았으며, 또 다른 두필루맙 투여군의 1명은 연구 참여 2.5년 이전에 IgE 항체에 노출되었으나 제외기준에 근거하여(16주 이내 노출 시 제외) 적절하다고 판단되었음. 두필루맙 투여군의 3명의 대상자는 연구 동안 오말리주맙에 노출되었음.

Table 10 - Demographics and participant characteristics at baseline - Randomized population

	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)	All (N=151)
Age (years)			
Number	77	74	151
Mean (SD)	44.0 (16.7)	45.6 (17.1)	44.7 (16.9)
Median	47.0	47.0	47.0
Q1 ; Q3	31.0 ; 57.0	34.0 ; 55.0	32.0 ; 57.0
Min ; Max	8 ; 77	11 ; 79	8 ; 79
Age group (years) [n (%)]			
Number	77	74	151
6-11	2 (2.6)	1 (1.4)	3 (2.0)
12-17	3 (3.9)	3 (4.1)	6 (4.0)
18-39	27 (35.1)	26 (35.1)	53 (35.1)
40-64	36 (46.8)	32 (43.2)	68 (45.0)
65-74	8 (10.4)	8 (10.8)	16 (10.6)
≥75	1 (1.3)	4 (5.4)	5 (3.3)
Region [a] [n (%)]			
Number	77	74	151
Asia	24 (31.2)	26 (35.1)	50 (33.1)
Latin America	4 (5.2)	3 (4.1)	7 (4.6)
East Europe	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (1.3)
Western Countries	48 (62.3)	44 (59.5)	92 (60.9)
Territory [b] [n (%)]			
Number	77	74	151
North America	27 (35.1)	27 (36.5)	54 (35.8)
European Union	22 (28.6)	18 (24.3)	40 (26.5)
Rest of World	28 (36.4)	29 (39.2)	57 (37.7)
Sex [n (%)]			
Number	77	74	151
Male	18 (23.4)	27 (36.5)	45 (29.8)
Female	59 (76.6)	47 (63.5)	106 (70.2)
Race [n (%)]			
Number	77	74	151
White	38 (49.4)	32 (43.2)	70 (46.4)
Black or African American	2 (2.6)	0	2 (1.3)
Asian	29 (37.7)	33 (44.6)	62 (41.1)
Japanese	12 (15.6)	13 (17.6)	25 (16.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Multiple	2 (2.6)	1 (1.4)	3 (2.0)
Not Reported	4 (5.2)	4 (5.4)	8 (5.3)
Unknown	2 (2.6)	3 (4.1)	5 (3.3)
Ethnicity [n (%)]			
Number	77	74	151
Hispanic or Latino	13 (16.9)	10 (13.5)	23 (15.2)
Not Hispanic or Latino	62 (80.5)	62 (83.8)	124 (82.1)
Unknown	1 (1.3)	0	1 (0.7)
Not Reported	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (2.0)
Weight (kg)			
Number	77	74	151
Mean (SD)	73.68 (21.83)	73.35 (16.96)	73.52 (19.53)
Median	70.40	72.80	71.70
Q1 ; Q3	60.20 ; 84.00	60.20 ; 82.50	60.20 ; 84.00
Min ; Max	32.7 ; 156.4	45.3 ; 123.2	32.7 ; 156.4
Weight group (kg) [n (%)]			
Number	77	74	151
<60	19 (24.7)	14 (18.9)	33 (21.9)
≥60	58 (75.3)	60 (81.1)	118 (78.1)
BMI (kg/m^2)			
Number	77	74	151
Mean (SD)	27.23 (7.15)	26.37 (4.93)	26.81 (6.16)
Median	25.97	26.04	25.97
Q1 ; Q3	22.11 ; 30.11	22.76 ; 29.05	22.50 ; 29.68
Min ; Max	17.3 ; 54.8	18.1 ; 41.6	17.3 ; 54.8

Table 11 - Disease characteristics at baseline - Randomized population

	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)	All (N=151)
Age at onset of CSU (years)			
Number	77	74	151
Mean (SD)	38.2 (17.5)	39.4 (17.5)	38.8 (17.5)
Median	36.0	37.0	37.0
Q1 ; Q3	24.0 ; 53.0	26.0 ; 50.0	25.0 ; 52.0
Min ; Max	6 ; 76	7 ; 75	6 ; 76
Time since first diagnosis of CSU (years)			
Number	77	74	151
Mean (SD)	6.4 (9.6)	6.7 (10.0)	6.5 (9.8)
Median	2.3	3.2	2.8
Q1 ; Q3	1.3 ; 6.0	1.1 ; 6.0	1.2 ; 6.0
Min ; Max	1 ; 51	1 ; 56	1 ; 56
Baseline ISS7 score			
Number	77	74	151
Mean (SD)	15.0 (3.9)	15.3 (3.6)	15.1 (3.8)
Median	14.0	14.5	14.0
Q1 ; Q3	13.0 ; 18.0	13.0 ; 18.0	13.0 ; 18.0
Min ; Max	3 ; 21	8 ; 21	3 ; 21
Baseline ISS7 score [n (%)]			
Number	77	74	151
<13	18 (23.4)	13 (17.6)	31 (20.5)
≥13	59 (76.6)	61 (82.4)	120 (79.5)
Baseline UAS7 score			
Number	77	74	151
Mean (SD)	28.1 (7.9)	28.6 (7.1)	28.3 (7.5)
Median	28.0	28.0	28.0
Q1 ; Q3	22.0 ; 33.0	23.0 ; 35.0	22.0 ; 34.0
Min ; Max	5 ; 42	16 ; 42	5 ; 42
Baseline UAS7 score [n (%)]			
Number	77	74	151
<28	33 (42.9)	28 (37.8)	61 (40.4)
≥28	44 (57.1)	46 (62.2)	90 (59.6)
Baseline HSS7 score			
Number	77	74	151
Mean (SD)	13.0 (5.0)	13.3 (4.4)	13.2 (4.7)
Median	14.0	14.0	14.0
Q1 ; Q3	9.0 ; 17.0	9.0 ; 17.0	9.0 ; 17.0
Min ; Max	0 ; 21	2 ; 21	0 ; 21
Presence of angioedema at baseline [a] [n (%)]			
Number	77	74	151
Yes	22 (28.6)	12 (16.2)	34 (22.5)
No	55 (71.4)	62 (83.8)	117 (77.5)
Baseline AAS7 score for participants with angioedema [a]			
Number	22	12	34
Mean (SD)	44.5 (28.0)	47.2 (28.1)	45.5 (27.6)
Median	38.0	48.7	39.2
Q1 ; Q3	20.0 ; 66.0	29.0 ; 72.6	20.0 ; 66.0
Min ; Max	5 ; 91	5 ; 82	5 ; 91
Baseline UCT score			
Number	77	74	151
Mean (SD)	5.5 (3.3)	5.0 (3.0)	5.2 (3.2)
Median	5.0	5.0	5.0
Q1 ; Q3	3.0 ; 8.0	3.0 ; 7.0	3.0 ; 7.0
Min ; Max	0 ; 16	0 ; 12	0 ; 16
Baseline DLQI score [b]			
Number	71	71	142
Mean (SD)	11.8 (7.0)	12.5 (6.7)	12.2 (6.8)
Median	11.0	13.0	12.0
Q1 ; Q3	6.0 ; 17.0	7.0 ; 17.0	7.0 ; 17.0
Min ; Max	0 ; 30	1 ; 28	0 ; 30
Baseline CU-Q2oL score			
Number	77	74	151
Mean (SD)	39.3 (20.8)	38.0 (21.4)	38.7 (21.0)
Median	37.0	33.2	35.9
Q1 ; Q3	21.7 ; 52.2	19.6 ; 57.6	20.7 ; 55.4
Min ; Max	2 ; 100	8 ; 92	2 ; 100
Baseline PGIS score			
Number	77	74	151
Mean (SD)	3.3 (0.6)	3.2 (0.7)	3.3 (0.7)
Median	3.0	3.0	3.0
Q1 ; Q3	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0	3.0 ; 4.0
Min ; Max	2 ; 4	1 ; 4	1 ; 4
Baseline Total IgE (IU/mL)			
Number	74	70	144
Mean (SD)	318.7 (869.1)	304.7 (462.0)	311.9 (699.0)
Median	86.5	137.5	107.3
Q1 ; Q3	26.1 ; 246.0	50.2 ; 360.0	34.6 ; 300.0
Min ; Max	1 ; 6997	4 ; 2578	1 ; 6997
Baseline Total IgE (IU/mL) [n (%)]			
Number	74	70	144
<100	40 (54.1)	31 (44.3)	71 (49.3)
≥100	34 (45.9)	39 (55.7)	73 (50.7)
Baseline H1-antihistamines [n (%)]			
Number	77	74	151
standard dose [c]	34 (44.2)	40 (54.1)	74 (49.0)
2-3-fold standard dose	32 (41.6)	29 (39.2)	61 (40.4)
4-fold standard dose	11 (14.3)	5 (6.8)	16 (10.6)

- **유효성 결과**: H1-항히스타민 치료에도 불구하고 증상이 지속되고 오말리주맙 경험이 없는 만성 특발성 두드러기 환자에서 두필루맙 투여 시 CSU 주요 구성 요소인 가려움증(ISS7), 전반적 활성도(UAS7) 및 두드러기(HSS7)에 있어서 24주차에 위약 대비 통계적 및 임상적으로 유의미한 개선을 보였음.

Table 14 - Summary of the primary and selected secondary endpoints in the hierarchical testing procedure - ITT population

Parameter	Placebo [a] (N=77)	Dupilumab [a] (N=74)	Difference (95% CI) [b] for Dupilumab vs. Placebo	P-value [c]
Primary endpoint (key secondary endpoint for EU and EU reference countries)				
Change from baseline in ISS7 at Week 24	-6.10 (1.40)	-8.64 (1.41)	-2.54 (-4.65, -0.43)	**0.0184**
Key secondary endpoint (primary endpoint for EU and EU reference countries)				
Change from baseline in UAS7 at Week 24	-11.21 (2.65)	-15.86 (2.66)	-4.65 (-8.65, -0.65)	**0.0226**
Secondary endpoints				
Change from baseline in HSS7 at Week 24	-5.11 (1.31)	-7.27 (1.32)	-2.17 (-4.15, -0.19)	**0.0316**
Proportion of participants with MID (ISS7 ≥ 5) response at Week 24	40 (51.9)	52 (70.3)	2.507 (1.231, 5.107)	**0.0109**
Proportion of participants with UAS7 ≤ 6 at Week 24	18 (23.4)	30 (40.5)	3.137 (1.371, 7.176)	**0.0045**
Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 24	14 (18.2)	22 (29.7)	2.677 (1.127, 6.359)	**0.0187**
Change from baseline in UCT at Week 24	4.16 (0.94)	5.09 (0.95)	0.93 (-0.48, 2.34)	0.1940

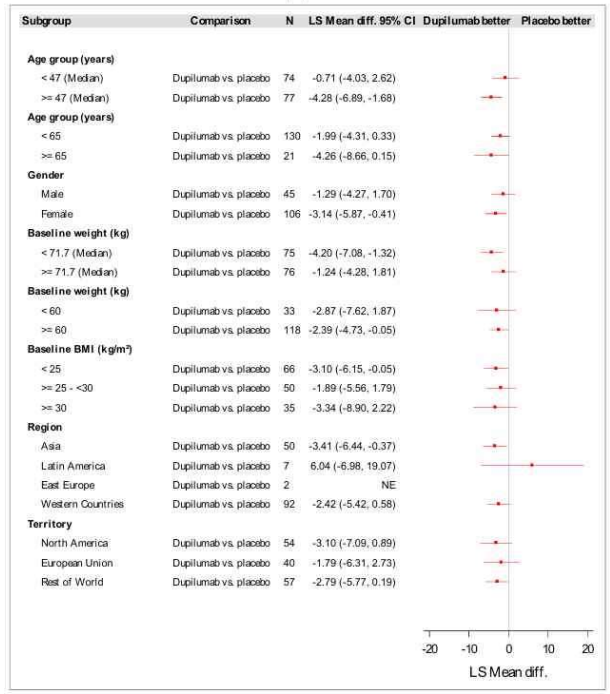
① **1차 평가변수**: 두필루맙은 24주차에 위약 대비 ISS7 점수를 통계적으로 유의하게 감소시켰음

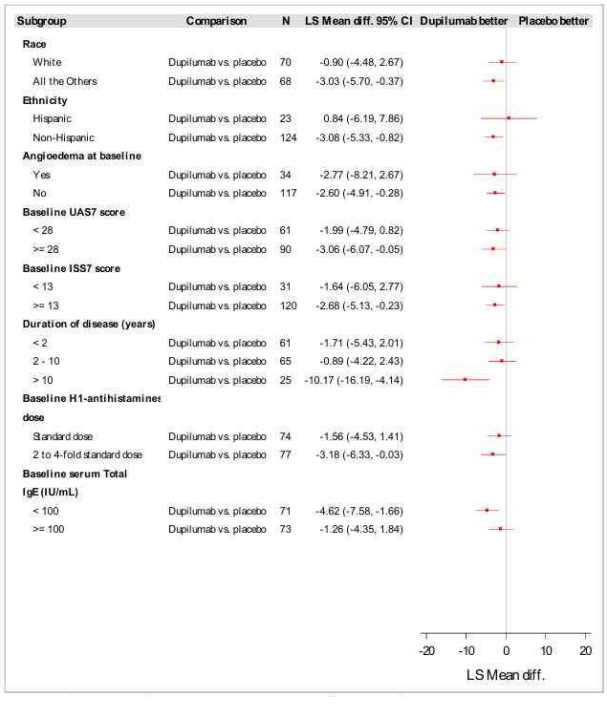
Table 15 - Change from baseline in ISS7 at Week 24 - ITT population

ISS7	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Baseline		
Number	77	74
Mean (SD)	15.03 (3.95)	15.25 (3.63)
Median	14.00	14.50
Q1 ; Q3	13.00 ; 18.00	13.00 ; 18.00
Min ; Max	3.0 ; 21.0	8.0 ; 21.0
Week 24		
Number	69	69
Mean (SD)	8.51 (6.64)	6.37 (6.53)
Median	7.00	7.00
Q1 ; Q3	2.00 ; 14.00	0.00 ; 10.00
Min ; Max	0.0 ; 21.0	0.0 ; 21.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	69 (64/5)	69 (64/5)
Mean (SD)	-6.57 (6.55)	-9.17 (6.80)
Median	-7.00	-9.33
Q1 ; Q3	-11.00 ; -1.00	-14.00 ; -5.00
Min ; Max	-21.0 ; 8.0	-21.0 ; 6.0
LS Mean (SE) [a]	-6.10 (1.40)	-8.64 (1.41)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-2.54 (-4.65, -0.43)
P-value vs. placebo [a]		0.0184

- 베이스라인 ISS7 평균 점수(SD)는 두필루맙 투여군에서 15.25(3.63), 위약군 15.03(3.95)로 유사하였으며 24주차에 베이스라인 대비 LS 평균 변화량(SE)은 위약군에서 -6.10(1.40)인데 반해 두필루맙 투여군에서 -8.64(1.41)로 통계적으로 유의하게(p=0.0184) 더 큰 개선을 보였음.
- 민감도 분석 결과 두필루맙 치료 효과의 통계적 유의성(LS 평균 차이)은 결측치 처리 방법을 달리한 여러 민감도 분석에서도 전반적으로 일관되게 확인되었음. 금지 또는 구제 약물을 복용한 경우 결측 처리하지않고 실제 관찰된 값으로 사용하여 분석한 경우와, 금지 또는 구제 약물 복용 이후 시점의 ISS7 점수를 최악의 점수(21점)으로 대체하여 분석하는 보충 분석 결과에서도 모두 위약 대비 두필루맙 투여군에서 통계적으로 유의한 개선 효과가 확인되었음.
- 제24주차 ISS7 감소에 있어 두필루맙이 위약 대비 대부분의 하위군에서 일관되게 높은 개선을 보였음.

Figure 3 - Plot of treatment effect on change from baseline in ISS7 at Week 24 by subgroups - ITT population





② 주요 이차 평가변수

- 24주차 주간 두드러기 활동 점수(UAS7)의 베이스라인 대비 변화

· 24주차에 UAS7의 기저치 대비 최소제곱 평균(LS mean) 변화는 두피루맙군에서 -15.86 (베이스라인 평균 28.57)이었으며, 위약군에서는 -11.21 (베이스라인 평균 28.07)이었음. 위약 대비 LS평균 차이는 -4.65 (-8.65, -0.65)으로 나타나 위약군 대비 두필루맙 투여군에서 통계적 및 임상적으로 유의한 개선을 보였음.

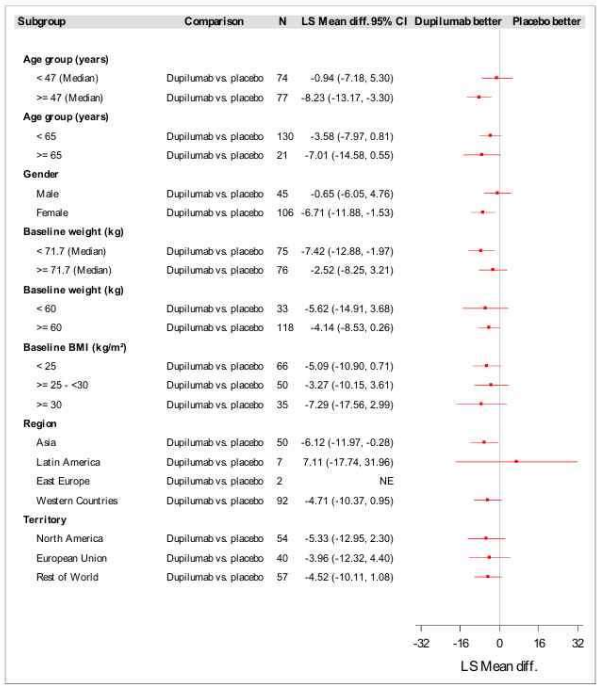
Table 16 - Change from baseline in UAS7 at Week 24 - ITT population

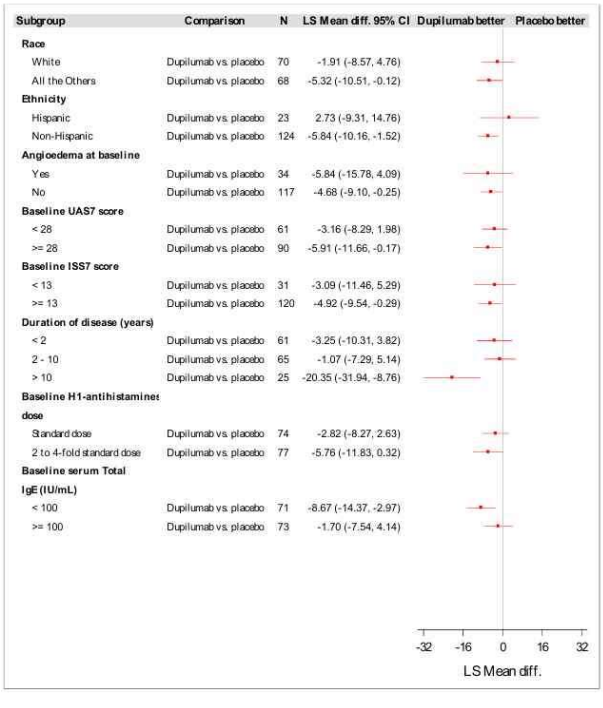
UAS7	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Baseline		
Number	77	74
Mean (SD)	28.07 (7.88)	28.57 (7.09)
Median	28.00	28.00
Q1 ; Q3	22.00 ; 33.00	23.00 ; 35.00
Min ; Max	5.0 ; 42.0	16.0 ; 42.0
Week 24		
Number	69	69
Mean (SD)	15.96 (12.68)	11.98 (12.15)
Median	14.00	12.60
Q1 ; Q3	4.00 ; 23.80	0.00 ; 17.00
Min ; Max	0.0 ; 42.0	0.0 ; 42.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	69 (64/5)	69 (64/5)
Mean (SD)	-12.29 (12.75)	-16.92 (12.73)
Median	-12.00	-18.00
Q1 ; Q3	-19.00 ; -2.00	-26.00 ; -7.00
Min ; Max	-42.0 ; 11.0	-42.0 ; 8.0
LS Mean (SE) [a]	-11.21 (2.65)	-15.86 (2.66)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-4.65 (-8.65, -0.65)
P-value vs. placebo [a]		0.0226

· 다양한 결측치 처리 방법을 적용한 민감도 분석에서 두필루맙은 위약 대비 통계적으로 유의한 치료효과를 보였음. 금지 또는 구제 약물을 복용한 경우 결측 처리하지않고 실제 관찰된 값으로 사용하여 분석한 경우와, 금지 또는 구제 약물 복용 이후 시점의 UAS7 점수를 최악의 점수(42점)으로 대체하여 분석하는 보충 분석 결과에서도 모두 위약 대비 두필루맙 투여군에서 통계적으로 유의한 개선 효과가 확인되었음.

· 인구통계학적 특성 및 기저치 질병 특성에 따른 하위군 분석에서는 대부분의 하위군에서 두피루맙이 위약 대비 수치적으로 더 큰 UAS7 감소 효과를 보였음.

Figure 4 - Plot of treatment effect on change from baseline in UAS7 at Week 24 by subgroups - ITT population





③ 이차 평가변수

- 12주차 및 시간 경과에 따른 ISS7 및 UAS7의 기준치 대비 변화

· 두필루맙 투여군에서 12주차에 위약군과 비교하여 평균 ISS7(위약 대비 LS 평균 차이(95% 신뢰구간)는 -1.84(-3.78, 0.10) 및 평균 UAS7(위약 대비 LS 평균 차이는 -3.36(-7.07, 0.36)에서 통계적으로 유의한 감소를 나타냈음.

16.2.6.1.5.6 Change from baseline in ISS7 at Week 12 - ITT population

ISS7	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Baseline		
Number	77	74
Mean (SD)	15.03 (3.95)	15.25 (3.63)
Median	14.00	14.50
Q1 ; Q3	13.00 ; 18.00	13.00 ; 18.00
Min ; Max	3.0 ; 21.0	8.0 ; 21.0
Week 12		
Number	68	70
Mean (SD)	8.93 (6.07)	7.64 (6.10)
Median	8.00	7.00
Q1 ; Q3	5.00 ; 14.00	1.00 ; 14.00
Min ; Max	0.0 ; 21.0	0.0 ; 21.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	68 (65/3)	70 (70/0)
Mean (SD)	-5.98 (6.14)	-7.59 (7.03)
Median	-6.00	-7.50
Q1 ; Q3	-10.00 ; -0.50	-13.83 ; -1.00
Min ; Max	-21.0 ; 7.0	-21.0 ; 12.0
LS Mean (SE) [a]	-5.31 (1.32)	-7.15 (1.32)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-1.84 (-3.78, 0.10)
P-value vs. placebo [a]		0.0624

16.2.6.1.6.6 Change from baseline in UAS7 at Week 12 - ITT population

UAS7	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Baseline		
Number	77	74
Mean (SD)	28.07 (7.88)	28.57 (7.09)
Median	28.00	28.00
Q1 ; Q3	22.00 ; 33.00	23.00 ; 35.00
Min ; Max	5.0 ; 42.0	16.0 ; 42.0
Week 12		
Number	68	70
Mean (SD)	16.92 (11.46)	14.66 (11.98)
Median	15.70	14.00
Q1 ; Q3	9.50 ; 25.50	2.00 ; 25.67
Min ; Max	0.0 ; 42.0	0.0 ; 42.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	68 (65/3)	70 (70/0)
Mean (SD)	-10.79 (11.70)	-13.84 (12.99)
Median	-8.92	-14.00
Q1 ; Q3	-17.25 ; -3.00	-23.00 ; -5.00
Min ; Max	-42.0 ; 14.0	-42.0 ; 19.0
LS Mean (SE) [a]	-9.51 (2.54)	-12.87 (2.54)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-3.36 (-7.07, 0.36)
P-value vs. placebo [a]		0.0766

· 위약 대비 두필루맙 투여 시 ISS7 및 UAS7는 24주 치료기간 동안 베이스라인 대비 시간이 지남에 따라 점진적 감소를 보였음. 또한 ISS7 및 UAS7에 대한 누적 분포 함수 분석 결과, 24주차에 치료에 반응하는 참가자의 비율이 두필루맙 투여군에서 위약군보다 더 높게 나타났음

· 베이스라인에서 대부분의 대상자(59.6%)는 중증 두드러기 활동성(UAS7≥28~42)를 보였으며 나머지 40.4%는 중등도의 두드러기 활성(UAS7 ≥16 ~ <28)을 보였음. 24주차에 두필루맙 그룹의 40.9%는 증상이 완전히 사라지거나 잘 조절된 상태에 도달했으며, 위약 그룹은 22.5%이었음.

Table 19 - Shift table of UAS7 scores from baseline to Week 24 - ITT population

Baseline UAS7 score	Week 24 UAS7 score	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Moderate (≥16 and <28) (N=60)	Complete/Well-Controlled (≤6)	8/28 (28.6)	12/25 (48.0)
	Complete Control (0)	7/28 (25.0)	11/25 (44.0)
	Well-Controlled (>0 and ≤6)	1/28 (3.6)	1/25 (4.0)
	Mild (>6 and <16)	12/28 (42.9)	9/25 (36.0)
	Moderate (≥16 and <28)	6/28 (21.4)	4/25 (16.0)
	Severe (≥28)	2/28 (7.1)	0/25
Severe (≥28) (N=90)	Complete/Well-Controlled (≤6)	9/40 (22.5)	18/44 (40.9)
	Complete Control (0)	7/40 (17.5)	11/44 (25.0)
	Well-Controlled (>0 and ≤6)	2/40 (5.0)	7/44 (15.9)
	Mild (>6 and <16)	10/40 (25.0)	9/44 (20.5)
	Moderate (≥16 and <28)	9/40 (22.5)	7/44 (15.9)
	Severe (≥28)	12/40 (30.0)	10/44 (22.7)

- 12주차 및 24주차에 UAS7 ≤6 인 환자의 비율

· 24주차에서 UAS7 ≤6을 달성한 두필루맙 치료 참여자가 위약군보다 유의하게 많았음(OR [95% CI]: 3.137 [1.371, 7.176]; p=0.0045). 12주차에는 UAS7 ≤6인 참여자의 비율이 두필루맙군에서 31.1%로 위약군의 16.9%에 비해 높았으며, 위약 대비 OR (95% CI)은 2.676 (1.169, 6.125); 명목상 p=0.0185이었음.

Table 17 - Proportion of participants with UAS7 ≤6 at Week 24 - ITT population

	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Week 24		
UAS7 ≤ 6		
Responders	18 (23.4)	30 (40.5)
Non-responders	59 (76.6)	44 (59.5)
Imputed non-responders	13 (16.9)	10 (13.5)
OR, 95% CI vs. placebo [a]		3.137 (1.371, 7.176)
P-value vs. placebo [b]		0.0045

Table 18 - Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 24 - ITT population

	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Week 24		
UAS7 = 0		
Responders	14 (18.2)	22 (29.7)
Non-responders	63 (81.8)	52 (70.3)
Imputed non-responders	13 (16.9)	10 (13.5)
OR, 95% CI vs. placebo [a]		2.677 (1.127, 6.359)
P-value vs. placebo [b]		0.0187

- 12주차 및 24주차에 UAS7 = 0인 환자의 비율(완전 관해율)

· 12주차에 UAS7=0인 대상자 비율은 위약군 11.7%, 두필루맙 투여군 17.6%로 두필루맙 투여군에서 높았으나 통계적 유의성은 확인되지 않았음(위약 대비 OR 1.841[0.691,

4.902], 명목 p=0.2259).

· 24주차에 UAS7=0인 대상자 비율은 위약군 18.2%, 두필루맙 투여군 29.7%로 두필루맙 투여군에서 통계적으로 유의하게 높았음(위약 대비 OR 2.677[1.127, 6.359], p=0.0187).

Table 18 - Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 24 - ITT population

	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Week 24		
UAS7 = 0		
Responders	14 (18.2)	22 (29.7)
Non-responders	63 (81.8)	52 (70.3)
Imputed non-responders	13 (16.9)	10 (13.5)
OR, 95% CI vs. placebo [a]		2.677 (1.127, 6.359)
P-value vs. placebo [b]		0.0187

16.2.6.1.6.22 Proportion of participants with UAS7 = 0 at Week 12 - ITT population

	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Week 12		
UAS7 = 0		
Responders	9 (11.7)	13 (17.6)
Non-responders	68 (88.3)	61 (82.4)
Imputed non-responders	12 (15.6)	4 (5.4)
OR, 95% CI vs. placebo [a]		1.841 (0.691, 4.902)
P-value vs. placebo [b]		0.2259

- 24주차 및 12주차의 HSS7 베이스라인 대비 변화와 시간 경과에 따른 변화

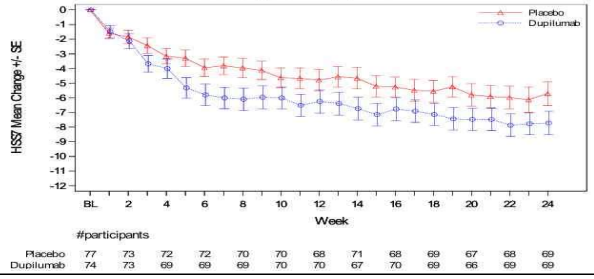
· 두필루맙 치료는 위약과 비교하여 24주 차에 HSS7 평균을 베이스라인 대비 통계적으로 유의하게 감소시켰음. 24주 차 HSS7의 베이스라인 대비 LS 평균(SE) 변화는 두필루맙군에서 -7.27 (1.32)였고(베이스라인 평균 [SD] 13.32 [4.40]), 위약군에서는 -5.11 (1.31)(베이스라인 13.05 [5.01])였으며, 위약 대비 LS 평균 차이(95% 신뢰구간)는 -2.17 (-4.15, -0.19); p = 0.0316였음. 12주차에서 LS 평균(SE) 변화는 두필루맙군에서 -5.75 (1.28), 위약군에서는 -4.22 (1.28)로, 위약 대비 LS 평균 차이는 -1.53 (-3.40, 0.34); 명목상 p = 0.1097였음.

· 시간 경과에 따른 HSS7 변화량은 두필루맙 투여군에서 치료 추기부터 수치적 개선이 나타나 24주차까지 점진적으로 감소하였음.

Table 20 - Change from baseline in HSS7 at Week 24 - ITT population

HSS7	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Baseline		
Number	77	74
Mean (SD)	13.05 (5.01)	13.32 (4.40)
Median	14.00	14.00
Q1 ; Q3	9.00 ; 17.00	9.00 ; 17.00
Min ; Max	0.0 ; 21.0	2.0 ; 21.0
Week 24		
Number	69	69
Mean (SD)	7.47 (6.44)	5.64 (5.98)
Median	7.00	5.00
Q1 ; Q3	1.40 ; 11.00	0.00 ; 7.00
Min ; Max	0.0 ; 21.0	0.0 ; 21.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	69 (64/5)	69 (64/5)
Mean (SD)	-5.71 (6.67)	-7.72 (6.64)
Median	-5.00	-7.00
Q1 ; Q3	-9.50 ; 0.00	-13.00 ; -2.00
Min ; Max	-21.0 ; 6.0	-21.0 ; 6.0
LS Mean (SE) [a]	-5.11 (1.31)	-7.27 (1.32)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-2.17 (-4.15, -0.19)
P-value vs. placebo [b]		0.0316

Figure 9 - Figure of mean change from baseline in HSS7 by week over time during the 24-week treatment period - ITT population



- 12주차 및 24주차 ISS7 MID(≥5점) 반응자 비율

· 두필루맙 투여군에서 위약 대비 24주차에 ISS7 MID 반응을 보인 참가자의 비율을 통계적으로 유의하게 높았음(위약 대비 OR(95% CI)은 2.507(1.231, 5.107); p=0.0109). 12주차에 ISS7 MID 반응을 보인 참가자의 비율이 두필루맙 군 58.1%, 위약군 51.9%로 통계적 검정 절차에 의해 통계적 유의성은 확보되지 않았지만 수치적으로 높은 개선을 보였음(위약 대비 OR: 1.352 [0.682, 2.681]; 명목상 p=0.3959)

Table 21 - Proportion of participants with ISS7 reduction from baseline of 5 points or more at Week 24 - ITT population

	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Week 24		
ISS7 reduction from baseline of ≥ 5 points		
Responders	40 (51.9)	52 (70.3)
Non-responders	37 (48.1)	22 (29.7)
Imputed non-responders	13 (16.9)	10 (13.5)
OR, 95% CI vs. placebo [a]		2.507 (1.231, 5.107)
P-value vs. placebo [b]		0.0109

16.2.6.1.5.17 Proportion of participants with ISS7 reduction from baseline of 5 points or more at Week 12 - ITT population

	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Week 12		
ISS7 reduction from baseline of ≥ 5 points		
Responders	40 (51.9)	43 (58.1)
Non-responders	37 (48.1)	31 (41.9)
Imputed non-responders	12 (15.6)	4 (5.4)
OR, 95% CI vs. placebo [a]		1.352 (0.682, 2.681)
P-value vs. placebo [b]		0.3959

· 첫 번째 ISS7 MID 반응 사건까지의 중앙값 시간(95% CI)은 두필루맙군에서 3.5주(3.0, 5.0)였고, 위약군에서는 5.0주(3.0, 7.0)였으며, 위약 대비 위험비(HR)는 1.356(95% CI: 0.918, 2.005)로 두필루맙 투여군에서 치료 효과를 보였음.

- 12주차 및 24주차 두드러기 조절 검사(UCT) 베이스라인 대비 변화

· 베이스라인에서 두 투여군의 모든 대상자는 UCT<12의 두드러기 증상이 조절되지

않았으며, 베이스라인 UCT 점수의 중앙값은 두 투여군에서 모두 5.0이었음. 12주차에 두필루맙 투여군에서의 중앙값 UCT 점수는 10점, 위약군은 9점으로 위약 대비 LS 평균 차이는 1.35(0.05, 2.66)으로 명목 p=0.0424였으며 24주차에 두필루맙 투여군의 상당수의 대상자는 중앙값 UCT 점수 12점, 위약군에서는 11점으로 위약 대비 LS 평균 차이(95% 신뢰구간)는 0.93 (-0.48, 2.34); p=0.1940이었음.

Table 22 - Change from baseline in UCT at Week 24 - ITT population

UCT	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Baseline		
Number	77	74
Mean (SD)	5.48 (3.32)	4.97 (2.98)
Median	5.00	5.00
Q1 ; Q3	3.00 ; 8.00	3.00 ; 7.00
Min ; Max	0.0 ; 16.0	0.0 ; 12.0
Week 24		
Number	69	70
Mean (SD)	10.22 (4.13)	11.03 (4.43)
Median	11.00	12.00
Q1 ; Q3	7.00 ; 14.00	8.00 ; 15.00
Min ; Max	0.0 ; 16.0	0.0 ; 16.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	69 (64/5)	70 (66/4)
Mean (SD)	4.96 (4.68)	5.90 (4.93)
Median	5.00	6.00
Q1 ; Q3	1.00 ; 8.00	3.00 ; 10.00
Min ; Max	-12.0 ; 13.0	-9.0 ; 16.0
LS Mean (SE) [a]	4.16 (0.94)	5.09 (0.95)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		0.93 (-0.48, 2.34)
P-value vs. placebo [a]		0.1940

16.2.6.1.9.2 Change from baseline in UCT at Week 12 - ITT population

UCT	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Baseline		
Number	77	74
Mean (SD)	5.48 (3.32)	4.97 (2.98)
Median	5.00	5.00
Q1 ; Q3	3.00 ; 8.00	3.00 ; 7.00
Min ; Max	0.0 ; 16.0	0.0 ; 12.0
Week 12		
Number	73	73
Mean (SD)	8.68 (3.76)	9.79 (4.41)
Median	9.00	10.00
Q1 ; Q3	6.00 ; 11.00	7.00 ; 13.00
Min ; Max	0.0 ; 16.0	0.0 ; 16.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	73 (70/3)	73 (73/0)
Mean (SD)	3.25 (4.32)	4.77 (4.64)
Median	3.00	4.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 6.00	2.00 ; 7.00
Min ; Max	-10.0 ; 13.0	-3.0 ; 16.0
LS Mean (SE) [a]	3.26 (0.88)	4.61 (0.89)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		1.35 (0.05, 2.66)
P-value vs. placebo [a]		0.0424

- 12주차 및 24주차의 두드러기가 잘 조절된 환자 비율(UCT ≥12)

· 24주차에는 두필루맙 투여군의 50.0%가 두드러기 질환의 조절 상태가 잘 조절되는 상태(UCT ≥12)로 개선된 반면, 위약군은 39.0%였고, 12주차에는 두필루맙 투여군이 37.8%, 위약군이 22.1%로 위약군 대비 두필루맙 투여군에서 두드러기 조절이 효과적임이 확인되었음.

Table 23 - Proportion of participants with UCT ≥12 at Week 24 - ITT population

	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Week 24		
UCT ≥ 12		
Responders	30 (39.0)	37 (50.0)
Non-responders	47 (61.0)	37 (50.0)
Imputed non-responders	13 (16.9)	8 (10.8)
OR, 95% CI vs. placebo [a]		1.895 (0.938, 3.830)
P-value vs. placebo [b]		0.0748

16.2.6.1.9.10 Proportion of participants with UCT >= 12 at Week 12 - ITT population

	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Week 12		
UCT ≥ 12		
Responders	17 (22.1)	28 (37.8)
Non-responders	60 (77.9)	46 (62.2)
Imputed non-responders	7 (9.1)	1 (1.4)
OR, 95% CI vs. placebo [a]		2.550 (1.184, 5.492)
P-value vs. placebo [b]		0.0149

- 12주차 및 24주차의 7일 동안 혈관부종 활동 점수(AAS7)의 베이스라인 대비 변화

· 24주차에 베이스라인 대비 LS 평균(SE) 변화는 두필루맙 투여군에서 -28.85(8.81), 위약군에서 -24.04(9.33)였으며 12주차에 베이스라인 대비 LS 평균(SE) 변화는 두필루맙 투여군에서 -16.80(6.66), 위약군에서 -7.31(7.28)로 두필루맙 투여군에서 더 높은 개선을 보였음.

- 12주차 및 24주차 DLQI 점수의 베이스라인 대비 변화

· 두필루맙 치료는 위약과 비교하여 12주 및 24주 모두에서 평균 DLQI 점수를 감소시켰음.

16.2.6.1.10.1 Change from baseline in DLQI at Week 24 - ITT population

DLQI	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Baseline		
Number	71	71
Mean (SD)	11.79 (6.97)	12.52 (6.72)
Median	11.00	13.00
Q1 ; Q3	6.00 ; 17.00	7.00 ; 17.00
Min ; Max	0.0 ; 30.0	1.0 ; 28.0
Week 24		
Number	63	67
Mean (SD)	5.51 (6.21)	4.49 (5.95)
Median	3.00	2.00
Q1 ; Q3	1.00 ; 8.00	0.00 ; 6.00
Min ; Max	0.0 ; 27.0	0.0 ; 24.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	63 (58/5)	67 (64/3)
Mean (SD)	-6.81 (6.54)	-8.09 (7.66)
Median	-6.00	-8.00
Q1 ; Q3	-11.00 ; -2.00	-13.00 ; -3.00
Min ; Max	-22.0 ; 8.0	-25.0 ; 14.0
LS Mean (SE) [a]	-6.32 (1.28)	-7.53 (1.29)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-1.21 (-3.11, 0.68)
P-value vs. placebo [a]		0.2104

16.2.6.1.10.2 Change from baseline in DLQI at Week 12 - ITT population

DLQI	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Baseline		
Number	71	71
Mean (SD)	11.79 (6.97)	12.52 (6.72)
Median	11.00	13.00
Q1 ; Q3	6.00 ; 17.00	7.00 ; 17.00
Min ; Max	0.0 ; 30.0	1.0 ; 28.0
Week 12		
Number	67	70
Mean (SD)	6.66 (5.72)	6.01 (5.99)
Median	5.00	4.50
Q1 ; Q3	3.00 ; 9.00	1.00 ; 10.00
Min ; Max	0.0 ; 30.0	0.0 ; 25.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	67 (64/3)	70 (70/0)
Mean (SD)	-5.01 (6.25)	-6.61 (7.04)
Median	-4.00	-6.00
Q1 ; Q3	-9.00 ; -1.00	-10.00 ; -2.00
Min ; Max	-20.0 ; 8.0	-28.0 ; 11.0
LS Mean (SE) [a]	-5.72 (1.19)	-6.98 (1.21)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) [a]		-1.26 (-3.02, 0.49)
P-value vs. placebo [a]		0.1590

- 12주차 및 24주차 PGIC 및 PGIS

· 환자 스스로 평가하는 PGIC의 경우, 12주차와 24주차에 두필루맙 투여는 위약군 보다 평균 PGIC에서 더 낮은 점수를 보였으며, 24주차 PGIC 평가를 완료한 참가자 중

두필루맙 투여군에서는 75.4%가 매우 혹은 다소 호전되었다고 평가했으며(매우 호전 58.0%, 다소 호전 17.4%), 위약군에서는 63.2%가 매우 혹은 다소 호전되었다고 평가했음.

· 두필루맙 치료는 위약과 비교할 때 12주 및 24주 모두에서 평균 PGIS 점수의 개선(점수 감소)을 나타냈으며, 24주 시점에서 두필루맙 투여군에서 중증/중등도로 보고한 참가자 비율은 24.6%(중증 4.3%, 중등도 20.3%)로 감소한 반면, 위약군은 33.8%(중증 13.2%, 중등도 20.6%)였음.

16.2.6.1.11.1 PGIC at Week 24 - ITT population

PGIC	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Week 24		
Number (observed/imputed)	68 (63/5)	70 (66/4)
Mean (SD)	1.18 (1.36)	1.01 (1.48)
Median	1.00	0.00
Q1 ; Q3	0.00 ; 2.50	0.00 ; 2.00
Min ; Max	0.0 ; 5.0	0.0 ; 6.0
LS Mean (SE) a	1.36 (0.32)	1.11 (0.32)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) a		-0.24 (-0.72, 0.23)
P-value vs. placebo a		0.3130

16.2.6.1.11.2 PGIC at Week 12 - ITT population

PGIC	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Week 12		
Number (observed/imputed)	73 (70/3)	73 (73/0)
Mean (SD)	1.59 (1.23)	1.27 (1.44)
Median	1.00	1.00
Q1 ; Q3	1.00 ; 3.00	0.00 ; 2.00
Min ; Max	0.0 ; 4.0	0.0 ; 6.0
LS Mean (SE) a	1.57 (0.30)	1.21 (0.30)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) a		-0.36 (-0.80, 0.08)
P-value vs. placebo a		0.1126

16.2.6.1.12.1 Change from baseline in PGIS at Week 24 - ITT population

PGIS	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Baseline		
Number	77	74
Mean (SD)	3.27 (0.64)	3.23 (0.69)
Median	3.00	3.00
Q1 ; Q3	3.00 ; 4.00	3.00 ; 4.00
Min ; Max	2.0 ; 4.0	1.0 ; 4.0
Week 24		
Number	68	70
Mean (SD)	2.26 (0.94)	1.89 (0.89)
Median	2.00	2.00
Q1 ; Q3	2.00 ; 3.00	1.00 ; 3.00
Min ; Max	1.0 ; 4.0	1.0 ; 4.0
Change from baseline		
Number (observed/imputed)	68 (63/5)	70 (66/4)
Mean (SD)	-1.03 (1.09)	-1.33 (1.05)
Median	-1.00	-1.00
Q1 ; Q3	-2.00 ; 0.00	-2.00 ; -1.00
Min ; Max	-3.0 ; 2.0	-3.0 ; 2.0
LS Mean (SE) a	-0.73 (0.20)	-1.13 (0.20)
LS Mean Diff vs. placebo (95% CI) a		-0.39 (-0.69, -0.10)
P-value vs. placebo a		0.0087

- 24주동안 CSU 환자의 OCS 투여 비율 및 사건 발생 시간

· 24주간 치료 기간 동안 구제 목적이나 CSU 관련 이상반응(AE) 등 다른 이유로 CSU에 대해 OCS를 사용한 대상자 비율은 두필루맙 투여군에서 1명(1.4%), 위약군에서 5명(6.5%)이었으며 OCS를 사용한 참여자의 수가 적어 첫 OCS 사용까지의 중앙값은 계산되지 않았음.

· 24주 치료 기간 동안 CSU 구제용 OCS 섭취의 총 누적 용량(mg) 및 총 누적 섭취 일수에서는 적은 표본수와 높은 표준편차로 인해 두 군간의 차이가 확인되지 않았음.

④ 청소년 및 소아에서의 유효성

- 본 연구에 등록된 6명의 청소년 중 3명은 두필루맙 투여군에 3명은 위약군에 배정되었으며, 두필루맙 투여군에 배정된 3명 중 2명, 위약군에서는 3명 모두에서 ISS7, UAS7, HSS7 등 두드러기 활성도 지표에서 유효성이 확인되었음.
- 본 연구에 등록된 3명의 소아 대상자는 1명은 두필루맙 투여군, 2명은 위약군에 배정되었으며 두필루맙 투여군의 1명과 위약군의 1명에서 CSU 활성의 개선이 확인되었음.
- 청소년에서의 두필루맙의 유효성 데이터는 부족하지만, 두필루맙은 성인과 청소년 CSU에서 모두 동일한 약리 기전을 보이며, 연령에 따른 PK 차이를 보이지 않으며 유효한 공변량은 체중임이 확인되었음. 연령에 따른 병태생리학적 차이가 없을 것으로 판단됨에 따라 ICH E11 가이드라인에 따라 외삽 가능함.

Table 25 - Listing of ISS7, HSS7, UAS7, AAS7, and UCT data in children and adolescents at baseline, Week 12, and Week 24 - ITT population

Participant	Intervention group	Age (yrs) /Sex[a] /Weight (kg)	Time-point	ISS7	HSS7	UAS7	AAS7	UCT
Adolescents								
124-0007-60008	Placebo	14/F/61	Baseline	9	7	16	17	10
			Week 12	8	5	13	0	10
			Week 24	1.4	0	1.4	0	9
124-0007-60009	Placebo	14/F/65.7	Baseline	13	14	27	0	3
			Week 12	0	0	0	0	16
			Week 24	0	0	0	0	16
032-0003-60002	Placebo	14/F/49.2	Baseline	21	21	42	91	8
			Week 12	0	0	0	0	13
			Week 24	0	0	0	0	13
032-0003-60005	Dupilumab 200 mg q2w	15/F/47.1	Baseline	18	18	36	82	3
			Week 12	0	0	0	0	2
			Week 24	10.5	10.5	21	40.83	5
124-0007-60012	Dupilumab 300 mg q2w	16/M/81	Baseline	15	19	34	0	6
			Week 12	14	12.83	26.83	0	9
			Week 22[b]	16.8	21	37.8	61.6	-
			Week 24	-	-	-	-	2
124-0010-60001	Dupilumab 300 mg q2w	17/F/86.5	Baseline	13	15	28	0	4
			Week 12	10.5	16.33	26.83	0	5
			Week 22[c]	1.75	5.25	7	0	-
			Week 24	-	-	-	-	10
Children								
724-0010-60001	Placebo	11/F/37.8	Baseline	21	21	42	53	5
			Week 24	21	21	42	0	6
724-0010-60003	Placebo	8/F/32.7	Baseline	14	16	30	12	7
			Week 12	5.6	8.4	14	5.6	8
			Week 24	0	0	0	0	12
124-0007-60004	Dupilumab 200 mg q2w	11/M/45.3	Baseline	21	14	35	0	4
			Week 12	0	0	0	0	12
			Week 24	1	1	2	0	16

Table 26 - Listing of DLQI/CDLQI, EQ-VAS, CuQ2oL, PGIC, and PGIS data in children and adolescents at baseline, Week 12, and Week 24 - ITT population

Participant	Intervention group	Age (yrs) /Sex[a] /Weight (kg)	Time-point	DLQI/ CDLQI	VAS for EQ-5D	CU-Q2oL	PGIC	PGIS
Adolescents								
124-0007-60008	Placebo	14/F/61	Baseline	10	88	26.09	-	3
			Week 12	6	85	22.83	2	2
			Week 24	4	93	19.57	2	2
124-0007-60009	Placebo	14/F/65.7	Baseline	5	80	19.57	-	3
			Week 12	0	100	0	0	1
			Week 24	1	100	0	0	1
032-0003-60002	Placebo	14/F/49.2	Baseline	20	100	18.48	-	3
			Week 12	0	100	4.35	2	3
			Week 24	3	80	9.78	2	1
032-0003-60005	Dupilumab 200 mg q2w	15/F/47.1	Baseline	12	70	38.04	-	3
			Week 12	5	91	21.74	1	3
			Week 24	13	40	44.57	1	3
124-0007-60012	Dupilumab 300 mg q2w	16/M/81	Baseline	19	50	57.61	-	4
			Week 12	6	71	25	1	2
			Week 24[b]	14	75	57.61	3	3
124-0010-60001	Dupilumab 300 mg q2w	17/F/86.5	Baseline	18	75	59.78	-	3
			Week 12	17	75	66.30	3	3
			Week 24	10	90	30.43	1	2
Children								
724-0010-60001	Placebo	11/F/37.8	Baseline	9	71	34.78	-	2
			Week 12	17	65	56.52	3	3
			Week 24	14	50	65.22	3	4
724-0010-60003	Placebo	8/F/32.7	Baseline	6	31	22.83	-	4
			Week 12	4	81	7.61	1	2
			Week 24	0	100	0	0	1
124-0007-60004	Dupilumab 200 mg q2w	11/M/45.3	Baseline	11	71	27.17	-	3
			Week 12	0	100	2.17	0	1
			Week 24	1	47	0	0	1

- **약동 · 약력학**
  - 두필루맙 투여 시 혈청 최저 농도는 증가하여 12주차에 62.0mg/L, 24주차에 73.0mg/L에 도달하였다가 치료 중단 시 시간이 지남에 따라 감소하여 36주차에는 베이스라인 수준(0.164mg/L)으로 돌아갔음.
  - 베이스라인의 혈청 총 IgE 중앙값은 두필루맙 투여군 137.500IU/mL, 위약군 86.500IU/mL였으며 두필루맙 투여군에서는 혈청 총 IgE 수치가 치료기간 내내 점진적으로 감소하여 24주차에 베이스라인 대비 백분율 변화가 -53.36%로 위약군의 0.97%에 비해 높았음.

Figure 13 - Plot of serum concentration (ng/mL) of dupilumab over time - PK population

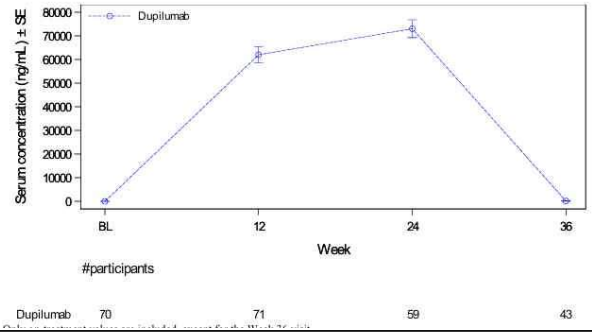
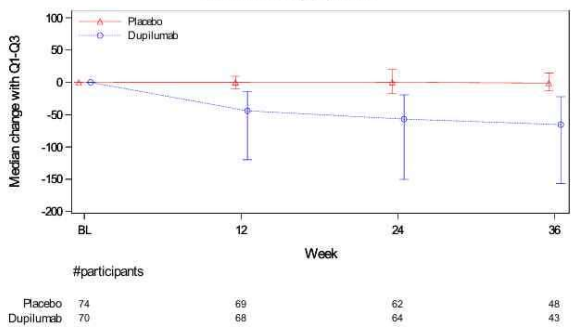


Figure 14 - Plot of median change (with Interquartile range) from baseline in total serum IgE (IU/mL) over time - Safety population



- **면역원성**
  - 치료 발현 ADA 반응은 두필루맙군 1명(1.4%)에서만 확인되었으며, ADA 최대 역가는 1000미만으로 낮았으며, 치료발현 ADA 양성 대상자 중화항체 양성인 대상자는 없었음.
  - ADA 양성 대상자에서 ADA 음성 대상자 대비 낮은 두필루맙 평균 노출이 관찰되었지만 ADA 양성 대상자의 개별 두필루맙 농도는 ADA 음성 대상자에서 관찰된 노출 범위 내에 포함되었으며 ADA 양성 여부가 TEAE 발현 또는 유효성에 미치는 영향은 확인되지 않았음.

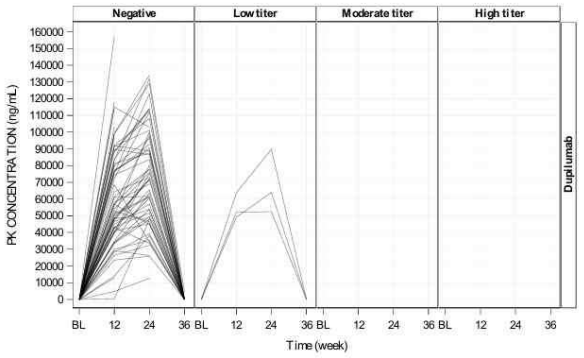
Table 39 - Summary of ADA incidence during the on treatment period - ADA population

	Placebo (N=75)	Dupilumab (N=72)
Participants with Pre-existing immunoreactivity	2 (2.7)	0
Participants with treatment-emergent response	0	1 (1.4)
Persistent response	0	0
Transient response	0	0
Indeterminate response	0	1 (1.4)
Peak post-baseline titer		
Number	0	1
Median	NC	60.00
Q1 ; Q3	NC ; NC	60.00 ; 60.00
Min ; Max	NC ; NC	60.0 ; 60.0
Low (<1000)	0	1 (1.4)
Moderate (1000-10000)	0	0
High (>10000)	0	0

Table 40 - Summary of neutralizing antibody (NAb) Status during the on treatment period - ADA population

	Placebo (N=75)	Dupilumab (N=72)
Number of participants with NAb status	2 (2.7)	1 (1.4)
Participants with positive NAb [a]	1 (1.3)	0
Participants with pre-existing immunoreactivity	1 (1.3)	0
Participants with treatment-emergent response	0	0
Persistent response	0	0
Transient response	0	0
Indeterminate response	0	0
Participants with treatment-boosted response	0	0
Peak post-baseline ADA titer		
Number	1	0
Low (<1000)	1 (1.3)	0
Moderate (1000-10000)	0	0
High (>10000)	0	0
Participants with positive NAb/Participants with NAb status	1 (50.0)	0

Figure 15 - Spaghetti plot of dupilumab concentration over time by peak post-baseline ADA titer category - PK population



- **안전성 결과**
  - **안전성 분석 대상**: 안전성 분석군
  - 무작위 배정된 대상자 중 최소 1번 이상 투약받은 대상자
  - **약물의 노출도**
    - 두필루맙 투여군의 74명 중 72명(97.3%)는 300mg Q2W로 투여받았고, 이 중 2명은 체중이 60kg 이상인 청소년이었음. 청소년 1명과 소아 1명은 두필루맙 200mg Q2W로 투여받았고 300mg Q4W로 투여받은 대상자는 없었음.
    - 두필루맙에 대한 누적 노출 기간은 33.1인-년으로 위약군의 33.3인-년으로 유사하였으며 노출 기간의 중앙값은 두 군 모두에서 169.0일이었음. 평균 투약 준수율은 99% 이상으로 매우 높았고 두 군간에 차이가 없었음.
  - **이상사례(AE)**: CSU 환자에서 두필루맙 투여는 높은 내약성을 보였으며, 안전성 프로파일은 기허가 적응증의 안전성 프로파일과 일치하였음. 전체 TEAE는 위약군과 유사한 발생률을 보였고, 중대한 TEAE, 중증 TEAE, 임상시험약과 관련이 있다고 보고된 TEAE는 두필루맙 투여군에서 위약군보다 조금 더 높은 빈도로 보고되었으나 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등증이었으며 연구기간동안 사망으로 이어진 TEAE는 없었음.

Table 27 - Overview of adverse event profile: Treatment-emergent adverse events - Safety population

n (%)	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Participants with any TEAE	41 (53.2)	39 (52.7)
Participants with any severe TEAE	1 (1.3)	3 (4.1)
Participants with any treatment emergent SAE	1 (1.3)	5 (6.8)
Participants with any TEAE leading to death	0	0
Participants with any TEAE leading to permanent study intervention discontinuation	1 (1.3)	0
Participants with any treatment emergent AESI	0	1 (1.4) [a]
Participants with any treatment emergent other selected AE	5 (6.5)	12 (16.2)
Participants with any TEAE related to IMP	6 (7.8)	14 (18.9)

- 가장 흔하게 보고된 TEAE는 감염 및 감염증 SOC로 두필루맙 투여군에서 23.0%로 위약군 26.0%로 유사하게 발생하였으며, 전신 장애 및 투여부위 상태 SOC, 손상, 중독 및 시술 합병증 SOC는 두필루맙 투여군에서 위약군에 비해 TEAE 발생률이 더 높게 나타났음. 전신 장애 및 투여부위 상태 SOC는 주사 부위 반응 HLT 수준에서 두필루맙 투여군 12.2%, 위약군 3.9%의 불균형에의해 두필루맙 투여군에서 높게 나타났으며, 손상, 중독 및 시술 합

병증 SOC의 경우 우발적 과다 복용 PT에서 두필루맙 투여군 6.8%, 위약군 2.6%의 불균형에 의해 차이가 났음. PT 수준에서 두필루맙 투여군에서 위약군 대비 높은 TEAE 발생률을 보인 PT는 코로나19, 우발적 과다복용, 주사부위 홍반이었음. 노출-조정 분석을 통한 TEAE 발생률은 두 투여군 간 유사하였음.

- 대부분의 TEAE는 경증 또는 중등도의 강도를 보였으며, 중증 TEAE는 두필루맙 투여군 3명에서 보고된 간 지방증, 불안정 협심증, 낙상 및 뇌진탕과 위약군 1명에서 보고된 복통 및 천식이었음.
- 약물 관련 TEAE 발생률은 두필루맙 투여군은 14명(18.9%), 위약군은 6명(7.8%)로 두필루맙 투여군에서 더 높았으며 대부분은 주사부위 반응 HLT에 해당하였음(두필루맙군 9명(12.2%), 위약군 3명(3.9%)). 혈관부종 및 두드러기의 HLGT에서 CSU 관련 TEAE는 전체 12명(7.9%)의 대상자에서 보고되었으며(두필루맙 투여군 6명 [8.1%], 위약군 6명 [7.8%]), 포함된 PT는 만성 특발성 두드러기(2명 [2.7%] 및 3명 [3.9%]), 혈관부종(3명 [4.1%] 및 1명 [1.3%]), 만성 두드러기(1명 [1.4%] 및 1명 [1.3%]), 두드러기(0명 및 1명 [1.3%])였고 대부분은 경증 또는 중등증이었으며 회복되었고 SAE는 없었음. 위약군에서 보고된 1건의 만성 특발성 두드러기 TEAE는 시험 중단으로 이어졌음. 관절통 TEAE는 두필루맙 투여군 1명에서 보고되었으며 시험약과의 인과성은 확인되지 않았음. 헤르페스 바이러스 감염 HLT에 해당하는 대상포진과 수두가 각 1건씩 모두 두필루맙 투여군에서 보고되었으나 경증 또는 중등증이었으며 회복되었고 시험약과의 인과성은 확인되지 않았음.
- 치료 중 발생한 중대한 이상사례는 두필루맙 투여군 5명(6.8%), 위약군 1명(1.3%)에서 보고되었음. 두필루맙 투여군에서 보고된 SAE는 대장 선암, 세균성 폐렴, 지방간, 불안정형 협심증, 뇌진탕 각 1건이었음. 위약군에서 발생한 SAE는 천식이었음.
- 시험 중단으로 이어진 TEAE는 위약군에서 보고된 만성 특발성 두드러기 1건이며 두필루맙 투여군에서는 보고되지 않았음.
- 연구 중 10명(6.6%)의 대상자(두필루맙 투여군 6명[8.1%], 위약군 4명[5.2%])가 코로나19 감염과 관련된 TEAE를 경험했으며 모두 회복되었음.
- 연구에 참여한 6명의 청소년과 3명의 소아 중 위약군에 포함된 청소년 1명에서는 피부염 TEAE가, 두필루맙 투여군에 포함된 청소년 1명에서는 비인두염이 보고되었고, 위약군에 포함된 소아 1명에서 2건의 TEAE (설사, 연쇄상구균 인두염)가 보고되었음.

• **특별관심 이상사례(AESIs)**: 연구기간 동안 두필루맙군과 위약군 모두에서 AESI를 경험한 대상자는 없었음.

※ 특별관심 이상사례 아나필락시스 반응, 전신 과민 반응, 기생충 감염, 심한 유형의 결막염, 심한 유형의 안검염, 각막염, 임상적으로 증상이 있는 호산구 증가증(또는 임상 증상과 관련된 호산구 증가증), 연구에 참여한 여성 환자의 임신 및 연구에 참여한 남성 환자의 여성 파트너에서 발생한 임신, 유의한 ALT 상승, IMP 과다복용 증상 NIMP 과다복용 증상

• **다른 선택된 이상사례**

- 사전 지정된 다른 선택된 이상사례는 심각한 주사부위 반응 또는 24시간 이상 지속되는 심함 주사부위 반응, 중증 또는 심각한 감염, 약물 관련 간장애, 악성종양, 결막염, 각막염이며, 두필루맙 투여군의 12명(16.2%), 위약군 5명(6.5%)에서 보고되었음. 대부분의 다른 선택된 이상사례는 주사부위 반응으로 두필루맙 투여군에서 위약군보다 높은 발생

률을 보였으며 24시간 이상 지속된 심각하거나 중증의 주사부위 반응은 없었고 악성종양도 보고되지 않았음.

Table 32 - Number (%) of participants with treatment-emergent AESIs and other selected AE grouping events by category - Safety population

AE Category n (%)	Placebo (N=77)	Dupilumab (N=74)
Any treatment emergent AESI	0	1 (1.4)
Anaphylactic reactions (medically reviewed)	0	0
Systemic hypersensitivity reactions (medically reviewed)	0	0
Helminthic infections	0	0
Any severe type of conjunctivitis	0	0
Any severe type of blepharitis	0	0
Keratitis	0	0
Clinically symptomatic eosinophilia (or eosinophilia associated with clinical symptoms)	0	0
Pregnancy of a female participant entered in a study as well as pregnancy occurring in a female partner of a male participant entered in a study with IMP/NIMP	0	0
Significant ALT elevation	0	0
Symptomatic overdose with IMP	0	1 (1.4)[b]
Symptomatic overdose with NIMP	0	0
Other selected AEs	5 (6.5)	12 (16.2)
Serious injection site reactions or severe injection site reactions that last longer than 24 hours	0	0
Severe or serious infection	0	1 (1.4)
Drug-related hepatic disorder	1 (1.3)	3 (4.1)
Injection site reaction	3 (3.9)	9 (12.2)
Malignancy	0	1 (1.4)
Conjunctivitis (narrow)	1 (1.3)	0
Conjunctivitis (broad)	1 (1.3)	1 (1.4)
Conjunctivitis (FDA) [a]	1 (1.3)	0
Keratitis (FDA) [a]	0	0

- **임상검사 평가**
  - 혈액학적/임상 화학적 매개변수, 활력 징후, ECG 매개변수에서 두 군 간에 임상적으로 의미있는 불균형은 없었음

- 임상시험 결론

- H1-항히스타민제 치료에도 불구하고 증상이 지속되는 오말리주맙 미사용 만성 특발성 두드러기 환자에서 두필루맙 투여는 24주차의 베이스라인 대비 일차 평가변수인 ISS7 변화와 주요 2차 평가변수인 USA7 변화에서 위약 대비 통계적 및 임상적으로 유의미한 개선을 보였음.
- 12주 및 24주차의 베이스라인 대비 HSS7 변화, 완전증상 해소 달성 비율 등을 포함한 2차 평가변수 전반에서 두필루맙 투여는 위약 대비 유의한 개선을 보였음.
- 두필루맙 투여 시 ISS7, UAS7, HSS7 모두 24주 치료 기간 동안 점진적인 감소를 보였으며, 환자 스스로 평가한 질병 개선 지표(PGIC, PGIS) 및 삶의 질 개선 지표에서 두필루맙은 위약 투여 대비 개선을 보였음.
- 두필루맙은 CSU 환자에서 높은 내약성을 보였으며, 전반적인 안전성 측면에서 위약과 유사하였음. 약물관련 이상사례는 두필루맙 투여군(18.9%)이 위약군(7.8%)보다 높았으며, 이는 주로 주사부위 반응에 의한 것으로 확인되었음.
- 두필루맙 투여 시 C_{trough}는 시간이 지남에 따라 증가하여 24주차에 73.0mg/L에 도달하였으며 혈청 총 IgE 수치를 지속적으로 감소시켰음. 치료 발현 ADA는 두필루맙 투여군의 1명(1.4%)에서만 보고되었고 해당 대상자에서 중화항체는 음성이었음. ADA 양성 대상자에서 두필루맙 노출이 ADA 음성 대상자보다 낮았으나 개별 변동성 내에 포함되었으며 ADA 여부에 따른 안전성 및 유효성 차이는 확인되지 않았음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 두필루맙은 만성 특발성 두드러기 환자 대상의 2건의 3상 핵심 임상시험을 근거로 두필루맙의 CSU에서의 유효성을 입증하였음.
- H1-항히스타민제 투여에도 불구하고 증상이 지속되는 만성 특발성 두드러기 환자를 대상으로 한 2건의 핵심 3상 임상시험(EFC16461 시험 A 및 시험 C)에서 두필루맙은 성인 및 체중 ≥60kg 청소년에서 부하용량 600mg 후 300mg Q2W로, 체중 30~60kg 청소년 및 소아(6~12세)는 400mg 부하용량 후 200mg Q2W로 투여하였음. 두 핵심 임상시험에서 일차 평가변수인 24주에 베이스라인 대비 ISS7 변화를 위약 대비 통계적으로 유의하게 충족하였으며, 주요 이차 평가변수 전반에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 개선함을 입증하였음.
- CSU 환자에서 두필루맙 투여 시 24주 치료기간 동안 ISS7, UAS7, HSS7 의 점진적 개선이 관찰되었으며 치료 중단 후 12주까지 유지됨이 확인되었음.
- CSU 환자 대상 임상시험에서 총 6명의 청소년과 3명의 소아가 두필루맙에 노출되었음. 두필루맙 투여군 8명 중 1명은 24주에 UAS7=0이었으며, 위약군의 7명 중 4명이 24주에 UAS7=0이었으며 두필루맙군 8명 중 5명, 위약군 7명 중 6명이 ISS7, UAS7, HSS7 평가변수에서 개선을 보였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- CSU 대상자에서의 두필루맙은 우수한 내약성을 보였으며 안전성 프로파일은 기허가 적응증(천식, 아토피피부염, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 결절성 가려움 발진, 만성 폐쇄성 폐질환)에서 보고된 안전성 프로파일과 일치하였음.
- TEAE 발생률은 CSU 핵심 임상시험에서 군간에 유사하였음.
- CSU 환자에서 약물 관련 중대한 이상사례나 사망은 보고되지 않았으며 주사부위 반응이 약물이상반응으로 확인되었음. CSU 청소년 및 소아 환자에서 이상사례 발생률은 낮았으며 성인과 비교하여 새로운 안전성 우려는 확인되지 않았음.
- ADA 발생률은 CSU 환자에서 모두 낮았으며, ADA 형성은 CSU 임상시험 모두에서 안전성 또는 유효성에 유의미한 영향을 미치지 않았음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 만성 특발성 두드러기 환자에서 두필루맙의 약동학 프로파일은 건강한 시험대상자 뿐만 아니라 기허가 적응증(아토피 피부염, 천식, 비용종을 동반한 만성 비부비동염, 결절성 가려움 발진 또는 만성 폐쇄성 폐질환)이 있는 성인과 유사하였으며, 체중에 따른 약물 노출의 영향이 확인되었

음. ≥60 kg 청소년에서 (부하 용량 600 mg을 투여한) 300 mg Q2W에 대한 모델 예측 항정 상태 $C_{trough,ss}$는 30 kg 내지 <60 kg 청소년에서 (부하 용량 400 mg을 투여한) 200 mg Q2W에 대한 노출과 비슷했으며, 청소년 CSU 대상자에서 두피루맙의 PK는 성인 CSU 대상자와 유사하였음. 체중 증가가 항정상태의 노출감소와 관련이 있었으며 두필루맙 C_{trough} 증가에 따라 유효성은 증가함에 따라 체중에 따른 용량 조절이 요구되며 신청용법용량에 반영되었음.

- 두필루맙은 성인과 청소년 CSU에서 모두 동일한 약리 기전을 보이며, 연령에 따른 PK 차이를 보이지 않으며 두필루맙의 PK 특성은 적응증에 따라 차이가 없음이 입증되었음. 두필루맙은 이미 아토피 피부염과 천식 청소년에서 장기간 사용되어 안전성 프로파일이 잘 확립되었으며, CSU 환자 대상 임상시험에서 CSU 특이적 안전성 이슈가 확인되지 않았으므로 CSU 청소년 환자에서의 두필루맙의 안전성 우려는 없을 것으로 판단됨. 따라서, 질환의 병태생리학적 유사성 및 popPK 기반 PK 유사성을 근거로 CSU 청소년 적응증 추가는 적절함.
- 제출한 두 개의 핵심 임상시험(EFC16461 시험 A 및 EFC16461 시험 C) 은 H1-항히스타민제 치료에도 불구하고 UAS7 ≥16 및 ISS7 ≥8인 만성 특발성 두드러기 환자에서 위약 대비 두필루맙이 가려움증 조절(ISS7) 및 두드러기 질병 활동도의 전반적 개선에서 통계적·임상적으로 유의미한 개선을 보였음.
- 안전성 결과 기허가 적응증에서 보고된 안전성 프로파일에 새로 추가되는 안전성 정보는 없었으며, CSU 청소년 및 소아 환자에서 이상사례 발생률은 낮았으며 성인과 비교하여 새로운 안전성 우려는 확인되지 않았음.
- CSU 환자에서 두필루맙 투여에 따른 면역원성(ADA 반응, 지속적 ADA 반응, 중화항체 반응)은 기허가 적응증의 면역원성 범위 내에 포함되었으며, 면역원성이 유효성 및 안전성에 미치는 영향은 관찰되지 않았음.

7. 국외허가사항 비교

- 두필루맙 허가현황

국가	최초 승인일		
	듀피젠트프리필드주 300밀리그램	듀피젠트프리필드펜 300/200밀리그램	듀피젠트프리필드주 200밀리그램
한국	2018.03.30	2022.05.19.	2020.05.06.
미국	2017.03.28	2020.06.19	2018.10.19
유럽연합	2017.09.26	2019.10.17	2019.05.06

- 만성 특발성 두드러기에 대한 국내외 허가사항
  - 미국: 2025년 4월 17일 승인
  - 유럽: 2025년 11월 6일 승인

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

- 해당사항 없음

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)사노피-아벤티스코리아	허가일	2026.06.05.
제품명	듀피젠트프리필드펜 200밀리그램 (두필루맙, 유전자재조합)	위해성관리계획 번호	v10.1
주성분 및 함량	1프리필드펜(1.14 밀리리터) 중 두필루맙 200 밀리그램		
효능·효과	1. 아토피 피부염 성인(18세 이상), 청소년(12-17세) 및 소아(2-11세)에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염의 치료 2. 천식 성인(18세 이상) 및 청소년(12-17세)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 천식으로 다음 중 하나에 해당하는 제2형 염증성 천식의 추가 유지 치료 1) 중증 호산구성 천식(혈중 호산구 ≥150/㎕ 또는 호기산화질소(FeNO) ≥25 ppb) 2) 경구 코르티코스테로이드 의존성의 중증 천식 3. 만성 특발성 두드러기 성인(18세 이상) 및 청소년(12세-17세)에서 H1-항히스타민 치료에 증상이 적절하게 조절되지 않는 만성 특발성 두드러기의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
전신 과민성 (면역원성 관련 사례 포함)	· 일반적인 의약품 감시활동	· 첨부문서(안) · 전문가용 설명자료 · 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		

-	-	-
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부에서 사용	· 일반적인 의약품 감시활동	· 첨부문서(안) · 전문가용 설명자료 · 환자용 사용설명서
소아 환자의 장기 사용시 안전성	· 일반적인 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)**