의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2018.07.11.</td><td>접수번호</td><td>20180148506</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약 (□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국릴리(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">탈츠오토인젝터주(익세키주맙,유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">익세키주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 눈에 보이는 입자를 포함하지 않고 투명에서 유백광을 띄는 무색에서 연노랑 내지는 연갈색의 용액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 무색 투명한 시린지가 오토인젝터에 장착된 주사제
함량 : 1 오토인젝터(1 밀리리터) 중 익세키주맙 80 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2017.12.05.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">(기허가사항과 동일)
밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>이지영, 남경탁, 최영주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>강수현, 김세은, 오호정</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당사항 없음</td><td>GMP 담당자</td><td>해당사항 없음</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1) 판상 건선 : 광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선의 치료
2) 건선성 관절염 : 이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나, 내약성이 없는 활동성 건선성 관절염을 가진 성인 환자의 치료. 이 약은 단독 또는 다른 DMARDs(예, 메토트렉세이트)와 병용 투여 할 수 있다.

○ 용법·용량

1) 판상 건선 : 이 약은 제0주에 160mg(80mg씩 2회 주사), 제 2, 4, 6, 8, 10, 12주에 80mg, 그 이후에는 4주마다 80mg씩 피하투여한다.
2) 건선성 관절염 : 이 약의 권장 용량은 제0주에 160mg(80mg씩 2회주사), 그 이후에는 4주마다 80mg씩 피하투여한다. 중등증 내지 중증의 판상 건선을 동반한 건선성 관절염 환자의 경우, 판상 건선의 용법용량을 따른다.
치료 16~20주 후에 반응이 나타나지 않는 환자는 투약을 중단하는 것에 대해 고려해야 한다. 초기에 부분 반응을 보이는 환자는 20주 이후의 지속적인 치료로 호전될 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약 또는 이 약의 첨가제에 아나필락시스 등 중증의 과민성을 가진 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 활동성 결핵 감염이 있는 환자

3. 약물이상반응
1) 약물이상반응 목록
임상시험 및 시판 후 조사에서 발생한 이상반응(표 1)이 MedDRA 기관계 분류에 따라 나열되었다.
빈도평가: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 내지 <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 내지 <1/100); 드물게(≥1/10,000 내지 <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000).
표 1. 임상 시험[a] 및 시판 후 조사에서 발생한 약물이상반응

기관계 분류	빈도	이상약물반응
감염	매우 흔하게	상기도 감염[b]
	흔하게	백선 감염, 단순 포진 (점막피부)[c]
	흔하지 않게	인플루엔자[i], 비염, 구강 칸디다증[d], 결막염[i], 연조직염[e]
혈액 및 림프계 장애	흔하지 않게	호중구 감소증[g], 혈소판 감소증[g]
면역계 장애	흔하지 않게	혈관부종
	드물게	아나필락시스[h]
호흡기, 흉부, 및 종격 장애	흔하게	입인두 통증
위장 장애	흔하게	오심
피부 및 피하 장애	흔하지 않게	두드러기, 발진, 습진
전신 장애 및 투여 부위 상태	매우 흔하게	주사 부위 반응[f]

[a] 최대 12주 치료 기간 동안 익세키주맙 80mg Q2W, 익세키주맙 80mg Q4W, 또는 위약에 노출된 중등증 내지 중증 판상 건선 환자, 또는 최대 24주 치료 기간 동안 익세키주맙 80mg Q2W, 익세키주맙 80mg Q4W, 또는 위약에 노출된 활동성 건선성 관절염 환자를 대상으로 한 위약 대조 임상시험(제 3상)

[b] 상기도 감염은 비인두염 및 상기도 감염을 포함한다.

[c] 단순 포진(점막피부)은 우선순위용어가 구강 헤르페스, 단순 포진, 생식기 헤르페스, 헤르페스 피부염, 및 생식기 단순 포진인 사건으로 정의된다.

[d] 구강 칸디다증은 우선순위용어가 구강 칸디다증 및 구강 진균 감염인 사건으로 정의된다.

[e] 연조직염은 포도구균 및 외이 연조직염 및 단독을 포함한다.

[f] 판상 건선 시험에서, 주사 부위 반응은 체중<60kg 시험대상자에서 체중≥60kg 군에 비해 더 흔하였다(Q2W 및 Q4W 군 통합 시 25% vs. 14%). 건선성 관절염 시험에서, 주사 부위 반응은 체중<100 kg 시험대상자에서 체중≥100kg 군에 비해 더 흔하였다(Q2W 및 Q4W 군 통합 시 24% vs. 13%). Q2W 및 Q4W 통합 군에서 주사 부위 반응의 빈도 증가는 판상 건선 시험 또는 건선성 관절염 시험 모두에서 중단 증가를 초래하지 않았다.

[g] 보고된 이상반응에 기반한 것이다.

[h] 시판 후 조사에 기반한 것이다.

[i] 익세키주맙으로 치료를 받은 환자에서 발생한 약물이상반응은 건선성 관절염 임상시험의 인플루엔자(흔하게) 및 결막염(흔하게) 빈도를 제외하고 판상 건선 및 건선성 관절염 임상시험에서 유사하였다.

2) 임상시험에서의 경험

①판상 건선

가) 제 0-12주:

이 약의 안전성을 위약과 비교 평가하기 위하여 최대 12주 동안 판상 건선 환자를 대상으로 한 위약 대조 임상시험 3건을 통합 분석하였다. 판상 건선이 있는 총 1167명의 시험대상자(평균 연령 45세; 남성 66%; 백인 94%)가 이 약을 제 0주에 160 mg, 12주 동안 2주마다 [Q2W] 80 mg을 피하주사로 투여 받았다. 2건의 시험에서는 이 약(최대 12주 사용)의 안전성을 활성대조약(미국에서 승인된 에타너셉트)과도 비교하였다.

12주 위약 대조 기간 동안 이상사례는 이 약 Q2W 투여군의 58%(시험대상자-추적조사년 당 2.5) 및 위약 투여군의 47%(시험대상자-추적조사년 당 2.1)에서 발생하였다. 중대한 이상사례는 이 약 투여군의 2%(시험대상자-추적조사년 당 0.07) 및 위약 투여군의 2%(시험대상자-추적조사년 당 0.07)에서 발생하였다.

임상시험 3건 통합결과, 12주 위약 대조 기간 동안 발생률이 1% 이상이면서 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 더 높은 발생률로 나타난 이상사례를 표 2에 요약하였다.

표 2. 판상 건선 임상시험에서 제 12주까지 이 약 투여군에서 1% 이상이면서, 위약 투여군에 비해 더 빈번하게 발생한 이상사례

이상사례	이 약 80 mg Q2W (N=1167)(%)	에타너셉트[b] (N=287)(%)	위약 (N=791)(%)
주사 부위 반응	196(17)	32(11)	26(3)
상기도 감염[a]	163(14)	23(8)	101(13)
오심	23(2)	1(<1)	5(1)
백선 감염	17(2)	0	1(<1)

[a] 상기도 감염 집단에는 비인두염 및 리노바이러스 감염이 포함

[b] 미국에서 승인된 에타너셉트

12주 유도 기간 동안 이 약 투여군에서 1% 미만의 발생률이면서 위약 투여 군에 비해 더 빈번하게 나타난 이상사례에는 비염, 구강 칸디다증, 두드러기, 인플루엔자, 결막염, 염증성장질환, 및 혈관부종이 있었다.

나) 제 13-60주:
총 332명의 시험대상자가 권장 유지 요법으로 이 약 80 mg을 4주마다 투여 받았다. 유지 기간(제 13-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 80%(시험대상자-추적조사년 당 1.0) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 58%(시험대상자-추적조사년 당 1.1)에서 이상사례가 발생하였다. 중대한 이상사례는 이 약을 투여 받은 시험대상자의 4%(시험대상자-추적조사년 당 0.05)에서 보고되었고, 위약 투여 시험대상자에서는 보고되지 않았다.

다) 제 0-60주:
전체 치료 기간(제 0-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 67%(시험대상자-추적조사년 당 1.4) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 48%(시험대상자-추적조사년 당 2.0)에서 이상사례가 보고되었다. 이 약을 투여 받은 시험대상자의 3%(시험대상자-추적조사년 당 0.06) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 2%(시험대상자-추적조사년 당 0.06)에서 중대한 이상반응이 보고되었다.

② 특정 약물이상반응
가) 주사 부위 반응
가장 빈번한 주사 부위 반응은 홍반 및 통증이었다. 대부분의 주사 부위 반응이 경도 내지 중등도였고, 이는 이 약 중단으로 이어지지 않았다.

나) 감염
판상 건선에 대한 임상시험의 12주 위약 대조 기간 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 27%(시험대상자-추적조사년 당 1.2) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 23%(시험대상자-추적조사년 당 1.0)에서 감염이 발생하였다. 이 약을 투여 받은 시험대상자의 0.4%(시험대상자-추적조사년 당 0.02) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 0.4%(시험대상자-추적조사년 당 0.02)에서 중대한 감염이 발생하였다[4. 일반적 주의 1) 감염항 참조].

유지 치료 기간(제 13-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 57%(시험대상자-추적조사년 당 0.70) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 32%(시험대상자-추적조사년 당 0.61)에서 감염이 발생하였다. 중대한 감염은 이 약을 투여 받은 시험대상자의 0.9%(시험대상자-추적조사년 당 0.01)에서 발생하였고, 위약을 투여 받은 시험대상자에서는 발생하지 않았다.
전체 치료 기간(제 0-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 38%(시험대상자-추적조사년 당 0.83) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 23%(시험대상자-추적조사년 당 1.0)에서 감염이 보고되었다. 이 약을 투여 받은 시험대상자의 0.7%(시험대상자-추적조사년 당 0.02) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 0.4%(시험대상자-추적조사년 당 0.02)에서 중대한 감염이 발생하였다.

다) 혈구감소증 실험실 평가
· 호중구 감소증
전체 치료 기간(제 0-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 11%(시험대상자-추적조사년 당 0.24) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 3%(시험대상자-추적조사년 당 0.14)에서 호중구 감소증이 발생하였다. 이 약을 투여 받은 시험대상자에서, 제 13-60주 동안의 호중구 감소증 발생률은 제 0-12주 동안의 발생률보다 낮았다.

12주 위약 대조 기간 동안, 이 약 투여 군의 0.2%(시험대상자-추적조사년 당 0.007) 및 위약 투여 군의 0.1%(시험대상자-추적조사년 당 0.006)에서 Grade 3(<1,000 cells/mm^3) 이상의 호중구 감소증이 발생하였다. 대다수의 호중구 감소증 사례는 Grade 2(이 약 80 mg Q2W에서 2% vs 위약에서 0.3%; ≥1,000 ~ <1,500 cells/mm3)또는 Grade 1(이 약 80 mg Q2W에서 7% vs 위약에서 3%; ≥1,500 cells/mm3 ~ ＜2,000 cells/mm3)이었다. 이 약 투여 군에서 호중구 감소증은 위약 투여 군과 비교하여 감염 발생률 증가와 관련이 없었다.

· 혈소판 감소증
98%의 혈소판 감소증 사례는 Grade 1(이 약 80 mg Q2W에서 3% vs 위약에서 1%; ≥75,000 cells/mm3 ~ <150,000cells/mm3)이었다. 이 약을 투여 받은 시험대상자에서 혈소판 감소증은 위약을 투여 받은 시험대상자와 비교하여 출혈 발생률 증가와 관련이 없었다.

라) 활성 대조 시험
활성 대조약을 포함한 2건의 임상시험에서, 제 0-12주 동안 중대한 이상반응 발생률은 미국에서 승인된 에타너셉트의 경우 0.7%였고 이 약 80 mg Q2W의 경우 2%였으며, 이상반응으로 인한 중단율은 미국에서 승인된 에타너셉트의 경우 0.7%였고 이 약 80 mg Q2W의 경우 2%이었다. 감염 발생률은 미국에서 승인된 에타너셉트에서 18%였고 이 약 80 mg Q2W에서 26%이었다. 중대한 감염 발생률은 이 약 80 mg Q2W 및 미국에서 승인된 에타너셉트 모두 0.3%이었다.

③건선성 관절염
이 약은 건선성 관절염 환자를 대상으로 한 2건의 위약 대조 시험에서 연구되었다. 총 678명의 환자가 연구되었다(454명이 이 약을 투여 받았고 224명이 위약을 투여 받았다.). 이들 시험에서 총 229명의 환자가 제 0주에 이 약 160mg을 투여 받은 후 4주마다(Q4W) 80mg을 투여 받았다. 전반적으로, 이 약을 Q4W로 치료 받은 건선성 관절염 환자에서 관찰된 안전성 프로파일은 인플루엔자(1.3%) 및 결막염(1.3%)을 제외하고 판상 건선 환자에서 관찰된 안전성 프로파일과 일관되게 나타났다.

3) 면역원성
모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 이 약은 잠재적 면역원성을 갖는다. 중화 항체 분석시험은 익세키주맙 존재 하에서 중화 항체를 검출하는 데 한계가 있다. 따라서, 중화 항체 발생률이 과소평가 되었을 수 있다.
①판상 건선 집단
제 12주까지, 2주마다 이 약을 투여 받은 시험대상자의 약 9%에서 익세키주맙에 대한 항체가 발생하였다. 60주 치료 기간 동안 권장 투여 용법으로 이 약을 투여 받은 시험대상자의 약 22%에서 익세키주맙에 대한 항체가 발생하였다. 익세키주맙에 대한 항체의 임상적 영향은 항체 역가에 따라 달라진다. 높은 항체 역가는 약물 농도 및 임상 반응 감소와 관련이 있었다.

60주 치료 기간 동안 익세키주맙에 대한 항체가 발생한 시험대상자 중 약 10%(권장 투여 용법으로 이 약 치료를 받은 시험대상자의 2%에 상응)가 중화 항체를 가지고 있었다. 중화 항체는 약물 농도 감소 및 유효성 소실과 관련이 있었다.

②건선성 관절염 집단
최대 52주 동안 4주마다 이 약 80mg으로 치료를 받은 시험대상자의 경우 (PsA1), 11%에서 항약물 항체가 발생하였으며, 대다수는 낮은 역가를 보였고, 8%에서 중화 항체가 확인되었다.
항체 형성 검출은 분석시험의 민감성 및 특이성에 매우 의존적이다. 추가로, 분석시험에서 관찰된 항체(중화 항체) 양성 발생률은 분석시험 방법론, 샘플 취급, 샘플 수집 시기, 병용 약물, 및 기저 질환을 비롯한 몇몇 요인의 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로, 이 약에 대한 항체 발생률을 적응증간에 또는 다른 제품에 대한 항체발생률과 비교하는 것은 오도의 여지가 있다.

4) 시판 후 사용 경험
다음의 이상사례는 이 약 승인 후 사용 중 확인되었다. 이러한 이상사례들은 불특정한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 그 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 이 약 노출과의 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

면역계 장애 : 아나필락시스 [1. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 4. 일반적 주의 3) 과민성 항 참조]

4. 일반적 주의
1) 감염
이 약은 감염의 위험을 증가시킬 수 있다. 판상 건선 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약 투여군은 위약 투여군에 비해 감염 발생률이 더 높았다(27% vs 23%). 위약 투여군에 비해, 이 약 투여군에서 상기도 감염, 구강 칸디다증, 결막염, 및 백선 감염이 더 빈번히 발생하였다. 건선성 관절염 환자를 대상으로 한 위약 대조 시험에서도 감염 위험 증가가 유사하게 관찰 되었다.

2) 결핵
이 약의 치료를 시작하기 전에 환자의 결핵 감염에 대하여 평가해야 한다. 이 약은 활동성 결핵 감염이 있는 환자에게는 투여해서는 안된다. 이 약을 투여하기 전에 잠복 결핵에 대한 치료를 시작해야 한다. 잠복 또는 활동성 결핵 감염의 이력이 있는 환자에서 적절한 치료 여부를 확인할 수 없는 경우 이 약의 투여를 시작하기 전에 항결핵 치료를 고려해야 한다. 이 약을 투여 받고 있는 환자에 대해서는, 치료 도중 및 치료 후에 활동성 결핵의 징후 및 증상에 대해 면밀하게 모니터링 하여야 한다.

3) 과민성
임상시험에서, 혈관부종 및 두드러기(각각 ≤0.1%)를 비롯한 심각한 과민반응이 이 약 투여군에서 발생하였다. 입원으로 이어지는 경우를 포함하여 아나필락시스는 시판 후 사용에서 보고되었다. [3. 약물이상반응 1) 임상시험에서의 경험, 3) 시판 후 사용 경험 항 참조] 심각한 과민반응이 발생하면 이 약의 사용을 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

4) 염증성 장질환
이 약 치료 중에는, 염증성 장 질환의 발현 또는 악화를 모니터링 해야 한다. 판상 건선 환자를 대상으로 한 임상 시험에서 12주간의 위약 대조 기간 중 위약 투여군(0%)에 비해 이약 투여군(크론병 0.1%, 궤양성 대장염 0.2%)에서 크론병 및 궤양성 대장염(악화 포함)이 더 높은 빈도로 발생하였다.

5) 예방접종
이 약의 치료를 시작하기 전에 현행 예방접종 가이드라인에 따라서 연령에 맞는 모든 예방접종을 완료하는 것을 고려한다. 이 약을 투여 받는 환자에 대해서는 생백신 사용을 피한다. 생백신에 대한 반응에 대해서는 이용 가능한 자료가 없다.

5. 상호작용

1) 생백신

이 약을 투여 받는 환자에서는 생백신 사용을 피한다 [4. 일반적 주의 5) 예방접종 항 참조].

2) 사이토크롬 P450 기질에 해당하는 약물

CYP450 효소 형성은 만성 염증 상태에서 특정 사이토카인(예, IL-1, IL-6, IL-10, TNF α, IFN) 수치의 증가에 의해 변할 수 있다. 따라서, IL-17A의 길항제인 이 약이 CYP450 효소의 형성을 정상화시킬 수 있다.

따라서, CYP450 기질에 해당하는 병용 약물, 특히, 치료 지수가 좁은 약물을 투여 받는 환자가 이 약을 투여 시작 또는 중단할 때는, 해당 약물의 효과(예, 와파린) 또는 약물 농도(예, 사이클로스포린) 모니터링과 CYP450 기질에 해당하는 병용 약물의 용량 조절을 고려해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약 사용에 대하여 약물 관련 위험에 대한 정보를 제공할만한 이용 가능한 자료가 없다. 인간 IgG는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 이 약은 모체로부터 발생 중인 태아에게로 전달될 수 있다. 임신 원숭이에서 최고권장인체용량(maximum recommended human dose, MRHD)보다 최대 19배 높은 용량으로 수행된 배태자 발생시험 결과, 발생 중인 태자에 대한 위해의 증거가 발견되지 않았다. 분만까지 투여를 지속했을 때, MRHD보다 1.9배 높은 용량에서 신생자 사망이 관찰되었다. 이들 비임상 결과의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

적응증 집단에서 주요 출생 결함 및 유산의 배경 위험은 알려져 있지 않다. 미국의 일반 집단에서, 임상적으로 확인된 임신에서 주요 출생 결함 및 유산의 배경 위험은 각각 2-4% 및 15-20%로 추정된다.

2) 수유부

사람의 모유에서 이 약의 존재, 모유수유 영아에 대한 영향, 또는 모유 생산에 대한 영향에 관한 자료는 없다. 이 약은 수유 중인 사이노몰거스 원숭이의 유즙에서 검출되었다. 모유수유 중인 영아의 발생 및 건강상의 이익과 함께 수유부에서 이 약의 임상적 필요성 그리고 이 약 또는 기저의 모체 상태가 모유수유 중인 영아에게 미치는 잠재적 유해 영향을 고려해야한다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 효과는 평가되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약에 노출된 4204명의 건선 시험대상자 중 총 301명이 65세 이상이었고 36명이 75세 이상이었다. 고령자와 젊은 환자 사이에 안전성 또는 유효성의 차이가 관찰되지 않았지만, 65세 이상의 고령자가 젊은 환자와 다르게 반응하는지 여부를 판단하기에는 65세 이상의 시험대상자 수가 충분하지 않았다.

9. 과량투여시의 처치
과량 투여하는 경우 이상반응의 징후나 증상에 대하여 환자를 모니터링하고 적절한 대증 치료를 즉시 시작해야 한다.

10. 적용상의 주의
1) 이 약은 의사의 지도 및 관리감독 하에 사용해야 한다. 오토인젝터 또는 프리필드시린지를 이용한 피하 주사방법에 대해 교육을 받은 후 자가 주사할 수 있다. 이전에 주사한 부위가 아닌 다른 해부학적 부위(상완, 허벅지, 또는 복부 사분위)에 주사하고, 피부가 약하거나, 멍이 들었거나, 홍반이 있거나, 경결되었거나, 건선이 침범한 부위에는 주사하지 않도록 한다. 간병인 또는 의료인이 상완 외측에 이 약을 투여할 수 있다.

2) 투여를 잊은 경우, 가능한 빨리 투여를 실시하도록 한다. 그리고 예정된 정기적 시점에 투여를 다시 시작하도록 한다.

3) 주사하기 전에 이 약 오토인젝터 또는 이 약 프리필드시린지를 냉장고에서 꺼내, 주사침 뚜껑을 제거하지 않은 채로 실온에 방치한다(30분).

4) 이 약을 투여하기 전에 입자상 물질 및 변색이 있는지 육안으로 확인한다. 이 약은 투명한 무색 내지 약간 노랑색의 용액이다. 액체에 눈에 보이는 입자가 있거나, 액체가 변색되었거나 탁한 경우(투명한 무색 내지 약간 노랑색의 용액이 아닌 경우) 사용해서는 안된다. 이 약은 보존제를 포함하고 있지 않으므로, 오토인젝터 또는 프리필드시린지에 남아있는 사용하지 않은 제품은 모두 폐기해야 한다.

5) 환자가 사용 방법에 따라 오토인젝터 또는 프리필드시린지를 사용하여 이 약 80 mg을 전달 하는 전체 분량(1 mL)을 주사하도록 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 보존제를 포함하지 않는 멸균 주사용액이다. 사용하지 않고 남은 용액은 모두 폐기해야 한다.
2) 이 약은 사용 전까지 반드시 차광 보관해야 한다.
3) 이 약은 2~8° C에 냉장 보관한다.
① 필요한 경우, 이 약을 실온(30° C 이하)에 최대 5일 동안 원래의 상자에 차광하여 보관 할 수 있다. 실온에 보관한 경우 다시 냉장보관해서는 안 되며, 5일 이내에 사용하지 않는 경우 폐기한다.
② 이 약을 냉장고에서 처음 꺼낸 날짜를 상자에 기록한다.

③ 2개 이상 포장되어 있는 오토인젝터 또는 프리필드시린지의 경우, 하나의 오토인젝터 또는 프리필드시린지를 꺼내 사용하고 나머지는 원래의 상자에 넣어 냉장 보관한다. 냉장 보관하지 않을 경우 차광해야 한다.

4) 이 약은 냉동 보관하지 않는다. 냉동된 경우 이 약을 사용해서는 안된다.

5) 이 약은 흔들지 않는다.

6) 단회 투여용 오토인젝터 또는 프리필드시린지는 사용 후 구멍이 뚫리지 않는 용기에 넣어 폐기해야 한다.

7) 천연고무 라텍스로 만들어지지 않았다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

익세키주맙은 인터루킨 17A(IL-17A) 사이토카인에 선택적으로 결합하여 IL-17 수용체와의 상호작용을 저해하는 인간화 IgG4 단클론 항체이다. IL-17A는 정상적인 염증 및 면역 반응에 관여하는 자연적으로 발생하는 사이토카인이다. 익세키주맙은 염증유발 사이토카인 및 케모카인의 방출을 저해한다.

2) 약력학

이 약에 대한 공식적인 약력학 시험은 수행되지 않았다.

3) 약동학

건선성 관절염 환자에서 관찰된 이 약의 약동학(pharmacokinetic, PK) 특성은 판상 건선 환자에서 나타난 PK특성과 유사하였다.

① 흡수

판상 건선이 있는 시험대상자에게 160mg 단회 피하 투여 후 익세키주맙은 투여 후 약 4일경 최고 평균(±SD) 혈청 농도(C_{max})16.2±6.6mcg/mL에 도달하였다.

항정 상태 농도는 160mg 시작 용량 및 2주마다 80mg 투여 용법 실시 후 제 8주경에 도달하였다; 평균±SD 항정 상태 최저 농도는 9.3±5.3mcg/mL였다. 제 12주에 2주마다 80mg 투여 용법을 4주마다 80mg 투여 용법으로 전환한 후, 약 10주에 항정 상태 농도에 도달하였다. 평균±SD 항정 상태 최저 농도는 3.5±2.5 mcg/mL였다.

판상 건선 시험대상자에 대한 임상시험에서, 익세키주맙의 피하 주사 후 생체이용률은 60-81% 범위였다. 허벅지 주사를 통한 익세키주맙 투여는 팔 및 복부를 비롯한 다른 주사 부위를 이용했을 때보다 생체이용률이 더 높았다.

② 분포

판상 건선 시험대상자에서 평균(기하 CV%) 항정 상태 분포 용적은 7.11 L(29%)였다.

③ 소실

익세키주맙의 대사 경로는 규명되지 않았다. 익세키주맙은 인간화 IgG4 단클론 항체로서, 내인성 IgG와 동일한 방식으로 이화 경로를 통하여 작은 펩티드 및 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

판상 건선 시험대상자에서 평균 전신 청소율은 0.39 L/day(37%)였고 평균(기하 CV%) 반감기는 13일(40%)이었다.

④ 체중의 영향

익세키주맙 청소율 및 분포 용적은 체중이 증가함에 따라 증가한다.

⑤ 용량 선형성

익세키주맙은 판상 건선 시험대상자에서 5mg(권장 용량 아님)부터 160mg까지의 용량 범위에 걸쳐 피하 투여 후 용량 비례적인 약동학을 보였다.

⑥ 특수 집단

가) 연령: 고령자 집단

집단 약동학 분석에 의하면, 판상 건선이 있는 성인 시험대상자에서 연령은 익세키주맙의 청소율에 유의하게 영향을 미치지 않았다. 65세 이상의 시험대상자는 65세 미만의 시험대상자와 비교했을 때 익세키주맙 청소율이 유사하였다.

나) 신장애 또는 간장애

간장애 또는 신장애가 익세키주맙의 약동학에 미치는 영향에 관한 공식적인 시험은 수행되지 않았다.

⑦ 약물 상호작용 시험

이 약에 대한 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다.

집단 PK자료를 분석한 결과, 건선성 관절염 환자에서 익세키주맙 청소율은 메토트렉세이트 동시 투여에 의해 영향을 받거나 메토트렉세이트 또는 아달리무맙 선행 노출에 의해 영향을 받지 않았다.

4) 비임상 독성학

① 발암성, 돌연변이 유발성, 수태능 장애

이 약의 발암성 또는 돌연변이 유발성을 평가하기 위한 동물 시험은 수행되지 않았다. 나아가, 이 약의 약리학적 작용인 IL-17A 활성 저해로 인한 악성종양 위험에 대한 잠재적 영향에 관해서는 발표된 문헌들의 의견이 엇갈린다. 일부 문헌들은 IL-17A가 암세포 침입을 직접적으로 촉진한다고 제시함으로써 이 약에 의한 잠재적인 유익한 효과를 제시하는 반면, 다른 보고서들은 IL-17A가 T-세포 매개성 종양 제거를 촉진한다고 제시함으로써 이 약에 의한 잠재적인 유해한 영향을 제시한다. 그러나, 이들 모델은 이 약을 이용한 IL-17A 중화를 연구하지 않았다. 중화 항체를 이용한 IL-17A 고갈은 마우스에서 종양 발생을 억제하였는데, 이는 이 약에 의한 잠재적인 유익한 효과를 제시한다. 마우스 모델의 실험적 결과와 인체의 악성종양 위험의 관련성은 알려져 있지 않다.

13주 동안 50mg/kg/week의 피하 용량(mg/kg 기준으로 MRHD보다 19배 높은 용량)으로 익세키주맙을 투여 받은 성적으로 성숙한 사이노몰거스 원숭이에서 생식기관, 월경 주기 길이, 또는 정자 분석과 같은 수태능 파라미터에 대한 영향이 관찰되지 않았다. 원숭이를 대상으로 수태능을 평가하기 위한 교미는 실시하지 않았다.

5) 임상시험

①판상 건선

3건의 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험(임상시험 1, 2, 및 3)에 판상 건선이 있는 18세 이상의 시험대상자 총 3866명이 등록되었다. 시험대상자들은 체표면의 최소 10%가 건선이고, 건선 전체 평가(병반 두께/경결, 홍반, 및 인설) 0-5의 중증도 척도상에서 의사의 전반적 정적 평가(static Physician Global Assessment, sPGA) 점수가 ≥3점이고, 건선 부위 면적 및 중증도 지수(Psoriasis Area and Severity Index, PASI) 점수가 ≥12점이고, 광선 요법 또는 전신 요법 대상자였다.

3건의 임상시험 모두에서, 시험대상자들은 160mg 시작 용량 투여 후 12주 동안 위약 또는 이 약(2주마다 [Q2W] 80mg)에 무작위 배정되었다. 2건의 활성 대조 임상시험(임

상시험 2 및 3)에서, 시험대상자들은 미국에서 승인된 에타너셉트 12주 동안 주 2회 50mg 투여에도 무작위 배정되었다.

3건의 임상시험 모두 2가지 공동 1차 유효성 평가변수에 있어 기저치부터 제 12주까지의 변화를 평가하였다: 1) PASI 75 - 영향을 받은 체표면 비율 그리고 건선 부위 내에서 건선성 변화(경결, 홍반, 및 인설)의 성질 및 중증도 모두를 고려하는 PASI 복합 점수가 75% 이상 감소한 시험대상자 비율, 그리고 2) sPGA "0" (소실) 또는 "1" (최소) - sPGA가 0점 또는 1점이며 2점 이상 개선된 시험대상자 비율.

그 외에 평가 결과에는 sPGA가 0점(소실)인 시험대상자 비율, PASI가 90% 이상 감소한 시험대상자 비율(PASI 90), PASI가 100% 감소한 시험대상자 비율(PASI 100), 및 11점 소양증 수치상 평가 척도의 4점 이상 감소로 측정된 소양증 중증도 개선을 보인 시험대상자 비율이 있었다.

모든 치료 군의 시험대상자에서 베이스라인 PASI 점수 중앙값은 약 17-18점 범위였다. 베이스라인 sPGA 점수가 중증 또는 매우 중증인 시험대상자는 임상시험 1에서 51%, 임상시험 2에서 50%, 및 임상시험 3에서 48%였다.

전체 시험대상자 중에서 건선 치료를 위하여 이전에 44%가 광선 요법을 받았고, 49%가 보편적인 전신 요법을 받았으며, 26%가 생물학적제제 요법을 받았다. 이전에 생물학적제제 요법을 받은 시험대상자 중 15%가 한 가지 이상의 항-TNFα 제제를 투여받았고, 9%가 항-IL12/IL23을 투여 받았다. 총 23%의 시험대상자가 건선성 관절염의 이력을 가지고 있었다.

가) 제 12주에 임상적 반응

임상시험 1, 2, 및 3의 결과를 표 3에 제시하였다.

표 3. 임상시험 1, 2, 및 3에서 판상 건선이 있는 성인에서 제 12주에 유효성 결과; NRI[a]

	임상시험 1		임상시험 2		임상시험 3	
	이 약 80 mg[c]Q2W(N=433) n(%)	위약 (N=431) n(%)	이 약 80 mg[c]Q2W(N=351) n(%)	위약 (N=168) n(%)	이 약 80 mg[c]Q2W(N=385) n(%)	위약 (N=193) n(%)
sPGA "0"(소실) 또는 "1"(최소)	354 (82)	14 (3)	292 (83)	4 (2)	310 (81)	13 (7)
sPGA "0" (소실)	160 (37)	0	147 (42)	1 (1)	155 (40)	0
PASI 75[b]	386 (89)	17 (4)	315 (90)	4 (2)	336 (87)	14 (7)
PASI 90	307 (71)	2 (1)	248 (71)	1 (1)	262 (68)	6 (3)
PASI 100	153 (35)	0	142 (40)	1 (1)	145 (38)	0

[a] 약어: N=치료 의향 집단(intent-to-treat population)의 환자 수; NRI(non-responder imputation): 무반응자 대체

[b] 공동 1차 유효성 평가변수

[c] 제 0주에는 이 약 160mg 투여

연령, 성별, 인종, 체중, 및 이전에 생물학적제제 치료를 받았던 환자군을 검토한 결과, 제 12주에 이들 하위군들 사이에서 이 약에 대한 반응에 차이가 확인되지 않았다.

이 약 80mg Q2W 치료를 받은 시험대상자들은 제 12주에 위약과 비교하여 소양증 중증도 개선을 보였다.

미국에서 승인된 에타너셉트를 이용한 2건의 활성 대조 임상시험에서 미국 기관들을 통합 분석한 결과, 이 약은 12주 치료 기간 도중 sPGA 및 PASI 점수에 대하여 미국에서 승인된 에타너셉트(주 2회 50mg) 대비 우월성을 입증하였다. 이 약 80mg Q2W

및 미국에서 승인된 에타너셉트 주 2회 50mg에 대한 각각의 반응률은 다음과 같았다: sPGA 0점 또는 1점(73% 및 27%); PASI 75(87% 및 41%); sPGA 0점(34% 및 5%); PASI 90(64% 및 18%), 및 PASI 100(34% 및 4%).

나) 반응유지 및 지속성

반응유지 및 지속성을 평가하기 위하여, 임상시험 1 및 임상시험 2에서 최초에 이 약에 무작위 배정되었고 제 12주에 반응자(즉, sPGA 0점 또는 1점)였던 시험대상자들이 추가 48주간 유지 용량의 이 약 80mg Q4W(4주마다) 또는 위약에 재무작위배정 되었다. 제 12주 당시의 무반응자(sPGA>1) 및 유지 기간 도중 재발(sPGA≥3) 시험대상자는 이 약 80mg Q4W에 배정되었다.

제 12주 당시 반응자의 경우, 통합 임상시험(임상시험 1 및 임상시험 2)에서 제 60주(재무작위배정 후 48주)에 이러한 반응(sPGA 0점 또는 1점)을 유지한 환자 백분율은 위약 치료 시험대상자(7%)에 비해 이 약 80mg Q4W 치료 시험대상자(75%)에서 더 높았다.

제 12주 당시 반응자였고 치료 중단(즉, 위약)에 재무작위 배정된 시험대상자의 경우, 재발(sPGA≥3)까지 시간의 중앙값이 통합 임상시험에서 164일이었다. 이들 시험대상자 중 66%가 이 약 80mg Q4W 치료를 재시작한지 12주 이내에 sPGA 최소 0점 또는 1점의 반응에 다시 도달하였다.

다) 생식기 부위의 건선

최소 체표면(body surface area, BSA) 침범이 1%이고, sPGA 점수가 ≥3(중등증 건선)이고, sPGA 생식기 점수가 ≥3(생식기 부위 침범 중등증 건선)이고, 생식기 부위 건선을 치료하기 위해 사용한 한 가지 이상의 국소 요법에 반응하지 않았거나 불내성이 있었으며, 광선 요법 및/또는 전신 요법 대상자인 성인 판상 건선 환자 149명을 대상으로 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험(임상시험 4)이 수행되었다.

시험대상자의 베이스라인 PASI 점수 중앙값은 약 12이었다. 베이스라인 BSA 침범 정도는 등록된 시험대상자의 약 60%에서 10% 이상이었다. 베이스라인 sPGA 생식기 점수는 시험대상자의 약 42%에서 중증 또는 매우 중증이었다; 베이스라인 sPGA 점수는 시험대상자의 약 47%에서 중증 또는 매우 중증이었다.

이 약에 무작위 배정된 시험대상자는 160mg 시작 용량을 투여 받은 후 12주 동안 2주마다 80mg을 투여 받았다. 임상시험에서 평가한 일차 평가변수는 제 12주에 생식기 sPGA가 “0” (소실) 또는 “1” (최소) 반응에 도달한 시험대상자의 비율이었다. 제 12주에 평가된 기타 변수에는 sPGA 점수 “0” (소실) 또는 “1” (최소)에 도달한 시험대상자의 비율, 11점 생식기 건선 증상 척도(Genital Psoriasis Symptoms Scale(GPSS) 점수의 소양증 수치상 평가 척도(numeric rating scale, NRS)에서 4점 이상 감소로 측정된 생식기 소양증 중증도의 개선을 보인 시험대상자의 비율, 그리고 생식기 건선 성적 빈도 설문조사(Genital Psoriasis Sexual Frequency Questionnaire, GenPs-SFQ) 항목 2(지난 주에 생식기 건선으로 인해 성적 활동 빈도가 얼마나 자주 제한되었는가?)에서 생식기 부위 건선이 성적 활동(성관계 또는 기타 활동) 빈도 제한에 미치는 영향에 대한 환자의 인식이 포함되었다. SFQ 항목 2 점수는 0부터 4이며 (0=없다, 1=드물다, 2=가끔 있다, 3=빈번하다, 4=항상 그렇다), 점수가 높을수록 지난 주에 성적 활동의 빈도가 더 많이 제한된 것을 의미한다.

임상시험 4의 결과가 표 4에 제시되어 있다.

표 4. 임상시험 4에서 생식기 건선이 있는 성인에서 제 12주에 유효성 결과; NRI[a]

평가변수	이 약 80 mg Q2W[b] n(%)	위약 n (%)
무작위배정된 시험대상자 수	**N=75**	**N=74**
sPGA 생식기 점수 "0" (소실) 또는 "1" (최소)	55 (73%)	6 (8%)
sPGA 점수 "0" (소실) 또는 "1" (최소)	55 (73%)	2 (3%)
베이스라인 GPSS[a]소양증 NRS 점수 ≥4인 시험대상자 수	**N=56**	**N=51**
GPSS 생식기 소양증 (≥4점 개선)	31 (55%)	3 (6%)
베이스라인 GenPs-SFQ[a]항목 2 점수 ≥2인 시험대상자 수	**N=37**	**N=42**
GenPs-SFQ 항목 2 점수 "0" (없다) 또는 "1" (드물다)	29 (78%)	9 (21%)

[a] 약어: NRI(Non-Responder Imputation) 무반응자 대체; GPSS(Genital Psoriasis Symptoms Scale) 생식기 건선 증상 척도; GenPs-SFQ(Genital Psoriasis Sexual Frequency Questionnaire) 생식기 건선 성적 빈도 설문조사.

[b] 제 0주에 이 약 160mg 투여 후 12주 동안 2주마다 80mg 투여

② 건선성 관절염

비스테로이드성 항염증 약물(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID), 코르티코스테로이드, 또는 질병 조절 항류마티스 약물(disease modifying anti-rheumatic drug, DMARD) 치료에도 불구하고 활동성 건선 관절염(3개 이상의 종창 관절 및 3개 이상의 압통 관절)이 있는 18세 이상의 성인 환자를 대상으로 한 2건의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험(PsA 1 및 PsA2)에서 이 약의 안전성 및 유효성이 679명의 환자에서 평가되었다. 이들 임상시험에서 환자들은 두 임상시험에 걸쳐 PsA 진단 기간이 6개월 이상이었다. 베이스라인에서, 부착부염 및 손발가락염이 있는 환자는 각각 60% 및 23%이었다. PsA2에서, 모든 환자가 불충분한 반응 또는 불내성으로 인해 항-TNF α 제제를 이용한 선행 치료를 중단하였다. 추가로, 두 임상시험 모두에서 약 47%의 환자가 메토트렉세이트(methotrexate, MTX)를 병용하였다.

PsA1 임상시험(NCT 01695239)은 생물학적 제제를 사용한 경험이 없었으며 제 0주에 이 약 160mg을 투여 받은 후 2주마다(Q2W) 또는 4주마다(Q4W) 이 약 80mg, 2주마다 아달리무맙 40mg, 또는 위약을 투여 받은 417명의 환자를 평가하였다. PsA2 임상시험(NCT 02349295)은 항-TNF α 제제를 사용한 경험이 있었으며 제 0주에 이 약 160mg을 투여 받은 후 2주 또는 4주마다 이 약 80mg 또는 위약을 투여 받은 363명의 환자를 평가하였다. 위약을 투여 받은 환자는 반응자 상태에 기반하여 제 16주 또는 24주에 이 약(2주 또는 4주마다 80mg)을 투여 받도록 재무작위배정 되었다. 일차 평가변수는 제 24주에 ACR20 반응에 도달한 환자의 백분율이다.

가) 임상 반응

두 임상시험 모두에서, 이 약 80 mg Q2W 또는 80 mg Q4W로 치료를 받은 환자는 제 24주에 위약에 비해 ACR20, ACR50, 및 ACR70을 포함하여 더 큰 임상 반응을 보였다(표 5). PsA2에서는 항-TNF α 제제에 대한 선행 노출 여부와 무관하게 반응이 관찰되었다.

표 5. 제 12주 및 24주에 반응[a]; NRI[b]

–	PsA1 – 항-TNFα 무경험자			PsA2 – 항-TNFα – 유경험자		
	이 약 80 mg[c] Q4W (N=107)	위약 (N=106)	위약과의 차이 (95% CI)	이 약 80 mg[c] Q4W (N=122)	위약 (N=118)	위약과의 차이 (95% CI)

ACR20 반응						
제 12주 (%)	57	31	26 (13, 39)	50	22	28 (16, 40)
제 24주 (%)	58	30	28 (15, 41)	53	20	34 (22, 45)
ACR50 반응						
제 12주 (%)	34	5	29 (19, 39)	31	3	28 (19, 37)
제 24주 (%)	40	15	25 (14, 37)	35	5	30 (21, 40)
ACR70 반응						
제 12주 (%)	15	0	15 (8, 22)	15	2	13 (6, 20)
제 24주(%)	23	6	18 (9, 27)	22	0	22 (15, 30)

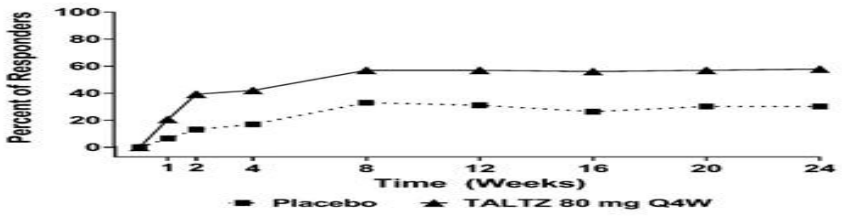
[a] 제 16주에 탈락 기준(압통 및 종창 관절 수가 20% 미만으로 개선)에 부합하였거나 제 24주에 결측 자료가 있는 환자는 제 24주에 무반응자로 간주됨.

[b] 약어: N=치료 의향 집단(intent-to-treat population)의 환자 수; NRI(Non-Responder Imputation)=무반응자 대체.

[c] 제 0주에는 이 약 160mg 투여.

ACR20 반응에 도달한 환자 백분율이 그림 1에 방문 별로 제시되어 있다.

그림 1. PsA1에서 제 24주까지 ACR20 반응[a]에 도달한 환자 백분율



[a]제 16주에 탈락 기준(압통 및 종창 관절 수가 20% 미만으로 개선)에 부합하였거나 제 24주에 결측 자료가 있는 환자는 제 24주에 무반응자로 간주되었다.

ACR 반응 기준의 구성 요소에서 나타난 개선이 표 6에 제시되었다.

표 6. 제 12주 및 16주에 ACR 구성요소에서 유효성 결과

_	PsA1		PsA2	
_	이 약 80 mg[a]Q4W(N=107)	위약 (N=106)	이 약 80 mg[a]Q4W(N=122)	위약 (N=118)
종창 관절 수	_	_	_	_
베이스라인	11.4	10.6	13.1	10.3
제 12주에 평균 변화	-6.2	-3.2	-5.8	-2.6
제 16주에 평균 변화	-6.2	-3.0	-7.4	-2.6
압통 관절 수	_	_	_	_
베이스라인	20.5	19.2	22.0	23.0
제 12주에 평균 변화	-10.3	-3.5	-9.4	-5.4
제 16주에 평균 변화	-9.7	-4.0	-10.1	-3.0
환자의 통증 평가	_	_	_	_
베이스라인	60.1	58.5	63.9	63.9
제 12주에 평균 변화	-26.6	-9.1	-29.8	-11.9
제 16주에 평균 변화	-26.1	-10.6	-30.1	-12.3
환자의 전반적 평가	_	_	_	_
베이스라인	62.7	61.1	66.4	64.1
제 12주에 평균 변화	-29.7	-11.1	-34.5	-10.7
제 16주에 평균 변화	-30.4	-13.2	-35.3	-15.7
의사의 전반적 평가	_	_	_	_
베이스라인	57.6	55.9	60.3	58.9
제 12주에 평균 변화	-34.0	-16.6	-34.4	-15.9
제 16주에 평균 변화	-35.5	-16.5	-32.9	-9.7
장애 지수 (HAQ-DI)[b]	_	_	_	_
베이스라인	1.2	1.2	1.2	1.2
제 12주에 평균 변화	-0.4	-0.1	-0.4	-0.1
제 16주에 평균 변화	-0.4	-0.1	-0.5	-0.1

CRP (mg/L)	_	_	_	_
베이스라인	12.8	15.1	17.0	12.1
제 12주에 평균 변화	-8.8	-3.2	-11.4	-4.3
제 16주에 평균 변화	-9.3	-3.2	-11.2	-5.9

[a] 제 0주에는 이 약 160mg 투여

[b] 건강 평가 설문조사에서 장애 지수; 0=최고, 3=최악, 환자가 다음의 사항을 수행하는 능력을 측정함: 옷입기/몸단장하기, 일어나기, 먹기, 걷기, 팔 뻗기, 잡기, 위생을 유지하기, 및 일상 활동을 유지하기.

이 약의 치료는 기존에 부착부염 및 손발가락염이 있었던 환자에서 부착부염 및 손발가락염을 개선하였다.

이 약 80mg Q4W 치료는 PsA 환자에서 건선 피부 병변을 개선하였다.

· 방사선학적 반응

PsA1에서 방사선학적 변화가 평가되었다. 구조적 손상의 진행 억제가 방사선학적으로 평가되었고 제 16주에 수정형 총 샤프 점수(modified total Sharp score, mTSS)의 베이스라인 대비 변화로 표시되었다. 건선성 관절염에서는 손의 원위 지간(distal interphalangeal, DIP) 관절을 추가하여 총 샤프 점수가 수정되었다.

이 약 80mg Q4W는 제 16주에 위약과 비교하여 구조적 관절 손상 진행(mTSS)을 억제하였다. mTSS에 있어 베이스라인 대비 보정된 평균 변화는 이 약 80mg Q4W에서 0.13이었고 위약에서 0.36이었다(이 약 - 위약 평균 차이: -0.23, 95% CI: (-0.42, -0.04)).

· 신체 기능

제 12주 및 24주에 건강 평가 설문조사-장애 지수(Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI)로 평가했을 때, 이 약 치료를 받은 환자는 위약 치료를 받은 환자와 비교하여 신체 기능 개선을 보였다. 두 임상시험 모두에서, 제 12주 및 24주에 HAQ-DI 반응자(HAQ-DI 점수 ≥0.35 개선) 비율은 이 약 80mg Q4W 군이 위약에 비해 높았다.

· 기타 건강 관련 결과

전반적 건강 상태가 축약형 건강 설문조사(Short Form Health Survey, SF-36)을 통해 평가되었다. PsA1 및 PsA2에서 제 12주에 SF-36 신체 요소 요약(physical component summary, PCS) 점수의 베이스라인 대비 개선이 이 약 치료를 받은 환자에서 위약 치료를 받은 환자에 비해 크게 나타났다. 그러나, 두 임상시험 모두에서 SF-36 정신 요소 요약(mental component summary, MCS) 점수는 일관된 개선을 보이지 않았다. 제 12주에, 신체적 기능, 신체적 역할, 신체 통증, 및 전반적 건강 영역에서 효과가 있다는 일관된 증거가 있었으나, 사회적 기능, 감정적 역할, 활력, 및 정신 건강 영역에서는 이러한 증거가 나타나지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

(기허가사항과 동일)

밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 24개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1.「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약 등의 재심사기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.

- 대상 효능효과 : 판상건선, 건선성 관절염
- 재심사 기간 : 2017. 12. 05. ~ 2023. 12. 04. (6년)
- 재심사 신청기간 : 2023. 12. 05. ~ 2024. 03. 04.

2. 『의약품 등의 안전에 관한 규칙』 제4조제1항 및 『생물학적제제 등의 품목허가 심사 규정』 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v2.2)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목(변경) 허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'18.07.11.	'18.07.11.	-	-	'18.07.11.	-
보완요청일자	'18.09.07.	'18.09.04.	-	-	'18.08.31.	-
보완접수일자	'18.11.19.	'18.11.19.	-	-	'18.11.20.	-
재보완 요청일자	'18.12.11.	'18.12.10.	-	-	-	-
재보완 접수일자	'18.12.20.	'18.12.20.	-	-	-	-
최종처리일자	'18.12.28.	'18.12.21.	-	-	'18.11.30.	-

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조
[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과

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)															
제출범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	○	×	○	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 기존cDMARD 및 bDMARD에 대해 적절한 반응을 보이지 않는 건선성 관절염 환자 대상으로 수행한 임상3상 자료를 제출, 신청 제제의 임상적 유효성을 증명하였다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 탈츠프리필드시린지주(익세키주맙,유전자재조합)
  탈츠오토인젝터주(익세키주맙,유전자재조합)
- 작용기전 : 염증전 사이토카인인 인터류킨 17A(IL-17A)에 높은 결합력 및 특이적으로 결합하도록 유전자재조합 기술로 개발된 인간화 IgG4 단클론항체 의약품으로서, IL-17A를 선택적으로 중화함에 따라 과도한 각질세포 증식 및 활성화를 감소시켜 만성 염증성 자가면역 피부질환인 건선을 치료하고자 함

1.2. 기원 및 개발경위

- 인터류킨-17A에 높은 결합력과 높은 특이성을 가지고 결합하는 IgG4 단클론 항체. IL-17은 건선 및 건선성 관절염에 핵심이 되는 염증성 사이토카인이다.
- FDA(2016.03.22.), EMA(2016.04.25.)에서 건선에 대한 효능효과 인정받아 최초 허가됨.
- 한국에서도 건선에 대한 효능효과 인정받아 최초 허가됨(2017.12.05.).
- 본 허가변경 건은 건선성 관절염 관련 효능효과 확장을 목적으로 하며 EMA(2018.01.18.) 및 FDA(2017.12.01.)에서 그 유효성을 인정받았다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 건선성 관절염

- 건선이 있는 환자에서 발생하는 관절염으로 처음에는 류마티스 관절염이나 척추염의 한 변형이라고 알려짐. 그러나 1950년 건선성 관절염은 건선이 있는 환자에서 발생하는 관절염으로 처음에는 류마티스성 관절염이나 척추염의 한 변형이라고 알려졌다. 하지만 1950년대 이후 건선성 관절염에서 류마티스성 인자 음성, HLA B27 양성, 부착부염(enthesitis)과 척추염 등을 나타나고 류마티스성 결절이 동반하지 않으므로 류마티스성 관절염과 다른 독립된 질환으로 간주되었다. 건선성 관절염은 건선 환자에서 생기는 인대, 건, 근막, 척추 및 말초관절의 자가면역성질환으로 피부 또는 손발톱 건선이 동반된 염증성 관절염이다.

- 증상

1) 건선성 관절염의 주요 임상적 특징은 아침에 몸이나 관절이 뻣뻣한 느낌(조조 경직감, morning stiffness)이 많은 환자에서 나타나고, 일상 업무 및 생활에 지장을 줄 정도의 기능적 장애(ACR functional class III/IV), 염증성 경부 통증/경직감(inflammatory neck pain/stiffness), 염증성 허리 통증/경직감(inflammatory back pain/stiffness), 아킬레스건 부위의 골부착염(enthesitis), 수지 및 족지 관절에 나타나는 손발가락염 (dactylitis), 원위지관절(distal interphalangeal joints, DIPs) 등이 나타난다.
2) 관절외 증상으로 대부분 전형적 심상성 건선의 피부증상을 보이며 피부증상의 심한 정도와 관절염의 정도와는 커다란 상관관계는 없다. 손톱 이상은 손톱이 갈라지거나(onycholysis), 움푹 들어간(pitting)경우, 주름이 있는 경우 (ridging) 등 다양하며 이런 조갑병변은 건선성 관절염의 발병과 관련성이 있다고 알려져 있다. 즉 건선성 관절염이 있는 경우 조갑병변이 약 80%에서 나타나는 반면 건선성 관절염이 없는 건선에서는 약 30% 에서만 보이기 때문이다. 이밖에 안과적 이상으로 결막염(conjunctivitis), 홍채염(iritis) 등이 나타날 수 있다.

표 4. CASPAR(Classification of Psoriatic Arthritis)

표 5-4-2 CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) 기준

CASPAR 기준을 충족하기 위해서는 염증 관절질환(말초관절 또는 척추 또는 부착부)이 반드시 존재하고 아래 항목에 근거한 점수의 합이 3점 이상이어야 한다.

	점수
1. 건선의 증거	
현재 건선이 존재	2 또는
건선의 과거력	1 또는
건선의 가족력	1
2. 건선 손발톱이상증(nail dystrophy)	
오목증, 손발톱박리증, 손발톱밑각화과다증	1
3. 류마티스 인자 음성	1
4. 손발가락염	
현재 하나의 손발가락 전체가 부어있음	1 또는
손발가락염의 과거력	1
5. 방사선학적 증거	
손, 발의 단순 방사선 사진상 관절주위 신생골의 형성	1

진단 및 평가 기준 - CASPAR criteria (위 표 참조)

- 치료

1) 건선성 관절염의 일반적인 치료원칙은 경도의 관절염만 있는 경우 비스테로이드성항염제(NSAID) 또는 관절강 내 스테로이드 주사(intra-arrticular steroid)로 먼저 사용하고, NSAID에 반응하지 않거나 처음부터 다발성 관절염이나 골미란을 동반한 심한 관절염이 있을 경우 DMARD를 사용한다. 즉 methotrexate나 sulfasalazine을 우선적으로 선택하며, 이들 약제로 3개월 이상 치료하여도 호전이 없을 경우 leflunomide 또는 cyclosporine 단독, 또는 methotrexate 병합요법을 사용한다. 이와 같이, 적극적인 DMARD 치료를 6

개월 이상 시행함에도 불구하고 활동성의 관절염이 있을 경우 생물학제제(TNF-α 억제제 및 IL 억제제)의 사용을 고려한다

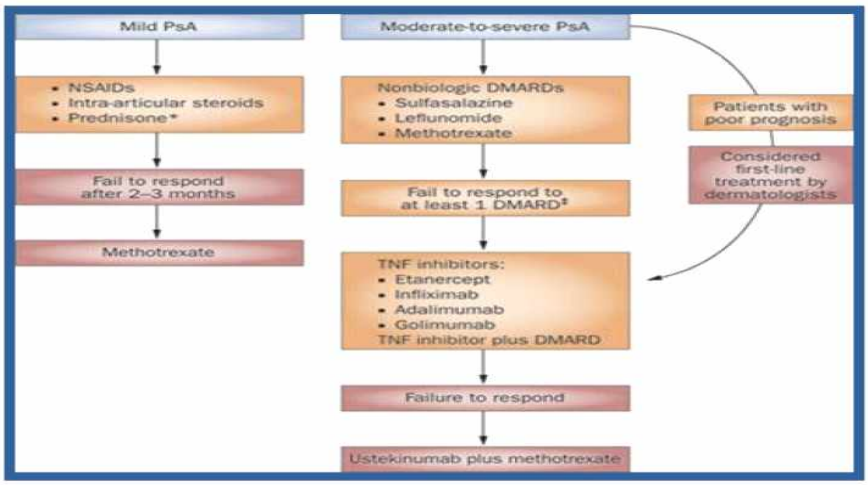


그림 6. Management of Psoriatic Arthritis(출처 : www.nature.com)

PsA는 판상형 건선, 관절 손상, 손발가락염, 골부착부염증, 및 축 소견(axial involvement)을 포함하여 임상적으로 다양한 특성을 가지는 만성, 전신, 면역 매개된 관절염이다(Gladman 2009; de Vlam et al. 2014). 이는 염증성 관절염으로 일반인의 0.1%에서 1.0%까지 영향을 미치며 건선 환자에서 흔하게 나타난다 (Mease and Armstrong 2014). 증례의 약 15%에서 피부 질환에 앞서 PsA의 관절염과 관련된 징후가 나타나며, PsA 환자 6% 내지 42%는 건선도 나타낸다(Mease and Armstrong 2014). 기존의 건선 환자들에서, 1.7%, 3.1% 및 5.1%는 각각 피부 질환 진단 후 5, 10, 20년에 PsA를 나타내며 (Wilson et al. 2009), PsA의 연간 발생률은 건선 환자에 대한 전향적 코호트 자료에 근거할 때 1.87%로 추정된다(Eder et al. 2011).

PsA 발현과 함께 발생하는 통증, 부종 및 강직은 진행성 관절 파괴와 관련이 있을 수 있다; 이러한 증상들은 PsA 환자의 40% 내지 57%에서 보고된다 (Boehncke et al. 2014). 관절 손상은 이 질병 초기에 발생할 수 있으며, 환자의 47% 정도가 증상 발현 후 2년 이내에 이러한 징후를 나타낸다 (Kane et al. 2003). PsA에서 파괴성 관절 질환의 관련된 소견은 신체 기형, 손상된 기능, 삶의 질 감소 및 사망률 증가를 포함한다(Gladman et al. 2005; Leung et al. 2007). 또한, PsA의 진단은 전형적으로 주 노동 년수와 일치하며, PsA의 영향은 업무 장애로 이어지고, 따라서 주요한 사회 경제적 부담을 초래한다(Christophers et al. 2010; Tillett et al. 2012; Kavanaugh et al. 2015).

NSAIDs 및 corticosteroids (경구 및 관절 내)와 같은 현재 1차 치료 선택제들은 증상 완화를 제공할 수 있지만, 보다 활성의 질병이 있는 환자들에서는 제한적 유효성을 나타낸다 (Mease and Armstrong 2014). 1차 치료 선택에 불응성이거나 다발 관절염, 미란성 질병 또는 관절 외 소견이 있는 환자들에서, cDMARDs(예, methotrexate [MTX], leflunomide [LEF], sulfasalazine [SSZ], cyclosporine A)가 권장된다 (Gossec et al. 2016a).

기타 cDMARDs는 말초 관절염의 증상을 완화시킬 수 있지만, 구조적 손상을 억제하거나(Kaltwasser et al. 2004; Kingsley et al. 2012) 골부착부염증, 손발가락염, 및/또는 축(axial) 증상을 효과적으로 치료할 수 있는 능력을 뒷받침하는 증거는 부족하다(Coates et al. 2016). 마찬가지로, cDMARDs는 제한된 수준의 크지 않은 개선이지만 치료제에 따라 피부 개선을 나타낼 수 있다(Schmitt et al. 2014; Zweegers et al. 2016). NSAIDs, corticosteroids, 및/또는 cDMARDs 의 장기간 사용은 심혈관계 (예, 경구 corticosteroids), 간 (예, MTX, LEF), 위장관(예, NSAIDs), 및 감염(예, MTX, LEF, 경구 corticosteroids)과 같은 위험을 나타내며, 이들 및 기타 잠재적 부작용에 대하여 실험실 모니터링이 필요할 수 있다(예, MTX, LEF, cyclosporine A)(Greenberg et al. 2010; Gossec et al. 2012). 새로운 계열의 경구 phosphodiesterase-4 억제제인 Apremilast는 전신 요법 후보자인 PsA 환자에 대한 또 다른 선택을 제공한다. PsA에 대한 다른 DMARDs에 비해, apremilast는 전반적으로 중등도의 유효성을 나타내었으며(Gossec et al. 2016b) MTX에 비해 증가적 유효성 이익은 없었고, TNFi에 비해서는 더 낮은 유효성을 나타내었으며 (Betts

et al. 2016), 설사 및 우울과 같은 알려진 이상반응 및 위험을 나타낸다 (Otezla package insert, 2014).
PsA에 대한 승인된 bDMARDs 중, TNFi 계열의 성분들은 임상 증상을 치료하고 구조적 손상을 억제하는데 있어서 유효성을 나타내었다(Mease et al. 2004, 2005; Antoni et al. 2005a, 2005b; Kavanaugh et al. 2006, 2009, 2012). 하지만, 많은 PsA 환자들은 부분 반응만을 나타내며, 완전 관해를 나타내는 환자는 더 적으며, 일부는 치료 내성을 나타낼 수 있고, 많은 PsA 환자들이 임상적으로 의미있는 반응에 도달하지 못한다(Rudwaleit et al. 2010). TNFi 사용은 기회감염 및 기타 감염, 탈수초 질환, 혈액 이상, 결핵의 재활성화(TB), 및 울혈성 심부전의 악화와 같은 위험과 관련이 있다(Cush 2004; Singh et al. 2011; Ruderman 2012; Deepak et al. 2013). PsA 관리에 사용되는 다양한 작용 기전을 가진 기타 생물학적 제제들은 ustekinumab (IL-12/23 길항제) (McInnes et al. 2013; Ritchlin et al. 2014) 및 secukinumab (IL-17A 길항제) (McInnes et al. 2015; Mease et al. 2015b)을 포함한다. 현재 사용되는 치료제들이 있지만, 많은 환자들은 부적절한 반응을 나타내거나 치료에 불응성을 나타낸다.

제품명	성분명	회사	허가 일자	타겟
엔브렐	에타너셉트	화이자	2007-12-12	TNF
	이전에 DMARDs(Disease-Modifying anti Rheumatic Drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 및 진행성 건선성 관절염			
휴미라	아달리무맙	애브비	2006-07-19	TNF
	이전에 DMARDs(disease-modifying anti-rheumatic drugs)에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 활동성 및 진행성 건선성 관절염의 치료. 이 약은 다발성, 대칭성 아형을 지닌 환자의 말초 관절 손상 진행속도를 감소시키고(X-선측정 결과), 신체활동기능을 향상시킨다			
레미케이드	인플릭시맵	얀센	2005-08-23	TNF
	7) 질환 완화 약제(DMARD) 치료에 불충분한 반응을 보인 성인의 활성 진행성 건선성 관절염 - 이 약은 메토트렉세이트와 병용투여할 수 있다. - 이 약은 메토트렉세이트에 불내성을 보이거나 메토트렉세이트가 금기인 환자에는 단독으로 투여할 수 있다. 이 약은 건선성 관절염 환자에서 신체 기능을 향상시키고, 대칭성 다발 관절염인 경우, X-선 검사로 평가 시 말초관절손상의 진행속도를 감소시키는 것으로 나타났다			
심퍼니	골리무맙	얀센	2012-08-14	TNF
	이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 병용하여 다음과 같은 적응증에 투여한다. 1) 기존에 질환완화약제(DMARD) 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 환자에서 활성 건선성 관절염의 치료 2) X선으로 측정했을 때 질환과 관련된 구조적 손상 진행의 지연 및 신체활동 기능(Physical function)의 향상			
스텔라라	우스테키누맙	얀센	2010-11-01	IL12/23p40
	이전에 DMARDs 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료 TNF-α 저해제 투여 경험이 없는 건선성 관절염 환자의 관절의 구조적 손상 진행을 억제(X-선 측정 결과) 이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 병용한다			
코센틱스	세쿠키누맙	노바티스	2015-09-24	IL-17A
	기존 DMARD 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 건선성 관절염을 가진 성인 환자의 치료. 이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 함께 투여할 수 있다			

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

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 (CTD 4.2.3) : 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요

- 자료 제출 증명서 제출(US FDA)

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료 제출 증명서 제출(US FDA)

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

[효능·효과 추가]

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy & Safety				
1. [I1F-MC-RHAP] 생물학적 질병조절 항류마티스제 사용 경험이 없는 활성 건선 관절염 환자에서 Ixekizumab(LY2439821)의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 및 위약 대조, 24주 시험 후 장기간 평가				
3상	bDMARD 투여 경험 없는 활성 건선 관절염 무작위 배정 417명 방문 완료 380명	• 이중눈가림기(0주-24주) - 익세키주맙 160mg 이후 80mg Q2W sc - 익세키주맙 160mg 이후 80mg Q4W sc - 아달리무맙 40mg Q2W - 위약 - * 16주 부적절 반응자는 다시 무작위 배정되어 (1:1) ixekizumab 요법 중 하나를 투여 • 연장기(24-52주), 장기연장기(52주-156주) - 익세키주맙 160mg 이후 80mg Q2W sc - 익세키주맙 160mg 이후 80mg Q4W sc	안전성, 유효성	- 제24주에 ACR20에 도달한 환자 백분율은 각 ixekizumab 군이 (Q4W, 57.9%; Q2W, 62.1%) 위약군보다 (30.2%) 컸다. ($p<0.001$) - 제52주 ACR20/50/70 도달 환자 비율은 69.1%/54.6%/39.2% 및 68.8%/53.1%/39.6% (각각 ixekizumab/ixekizumab Q4W 및 Q2W 군). - 제24주 ACR20 반응자의 대부분이 (> 80.0%, 두 ixekizumab/ixekizumab 군) 제52주에도 ACR20 반응을 유지했다.
2. [I1F-MC-RHBE] 생물학적 질병 조절 항류마티스제 사용 경험이 있는 활성의 건선 관절염 환자를 대상으로 Ixekizumab (LY2439821)의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중 눈				

가림, 위약 대조, 24주 시험 후 장기간 연장 시험				
3상	bDMARD 사용 경험이 있는 활성 PsA 환자 무작위 배정 363명 방문완료 314명	• 이중눈가림(0-24주) - 익세키주맙 160mg 이후 80mg Q2W - 익세키주맙 160mg 이후 80mg Q4W - 위약 - *16주에 부적절한 반응자는 구조 요법을 받아 160mg, 80mg Q2W 시작 • 연장기간(24주-156주)	안전성, 유효성	- 제24주에 ACR20 도달 환자 백분율은 각 ixekizumab 군에서 (Q4W, 53.3%; Q2W, 48.0%) 위약군에 비해 (19.5%) 컸다. (p<0.001)

[전문가용 사용상의 주의사항 관련]

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy & Safety				
1. 중증도-중증의 생식기 건선 환자 대상으로 익세키주맙과 대조약의 안전성 및 유효성을 비교하는 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림 연구				
3상	성인 생식기 건선 환자 149명 시험약 75명 위약 74명	• 이중눈가림기 (0-12주) - 익세키주맙 또는 위약 160mg 이후 80mg Q2W sc 2회 • 공개 라벨기 (12주-52주) : 익세키주맙 80mg Q4W sc	안전성, 유효성	• 일차평가변수: 시험군 vs 대조군 - 생식기 sPGA 0 또는 1에 도달한 환자수 : 73% vs 8% (p<0.001) • 이차평가변수 - sPGA 0또는 1에 도달한 환자수 : 73% vs 3%(p<0.001)

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

3. [I1F-MC-RHCA] 건강한 임상시험 대상자에게 익세키주맙 투여시 백신에 대한 반응 평가				
1상	건강한 대상자 38명 익세키주맙 41명 대조군	• 공개라벨, 평행군(0-12주) - 위약군 - 시험군: 익세키주맙 W0에 160mg 투여, W2에 80mg 투여 • 백신투여 - W2에 Boostrix(DPT백신)와 Pneumovax(폐렴구균백신) 23 투여	안전성	• 약력학 결과 위약 대비 시험약의 반응률 차이는 -0.8~1.4%로 유의한 차이 없었음. • 사망이나 중대한 이상반응 없음 • TEAE: 시험약 34.1% vs 위약 14.3% • 임상중단 1명: 주사부위 홍반 • 실험실 평가는 위약-시험약이 동등한 결과

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- (유효성) RHAP, RHBE의 핵심 유효성 임상 2개를 수행함. RHAP는 bDMARD 사용경험이 없는 환자를 대상

으로 하였으며 RHBE는 bDMARD 사용 경험이 있는 환자를 대상으로 수행하였다. 관련하여 일차 평가 변수로 지정한 24주 ACR20에서 모두 유의한 유효성 결과를 나타냈다.

- (안전성) 관련한 이상반응 자료를 사용상의 주의사항에 추가함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA : 2016.03.22. 최초 허가, 2017.12.01. 해당 적응증 추가
- EMA : 2016.004.25. 최초허가, 2018.01.18. 해당 적응증 추가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음