

## 사용상의주의사항

### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분들에 중증 과민성이 있는 환자
- 2) 임상적으로 중요한 활동성 감염 환자(예. 활동성 결핵 환자)

### 2. 약물이상반응

성인 건선 및 건선성 관절염 임상시험에서의 경험

2상 임상시험(PSO2001, PSA2001) 및 3상 임상시험(VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE, ORION, ECLIPSE, DISCOVER 1, DISCOVER 2)을 바탕으로 이 약의 안전성을 평가하였다. 이들 시험에서 3,940명의 환자가 이 약을 투여 받았으며, 이 중 2,711명은 판상 건선, 1,229명은 건선성 관절염 환자였다. 이 약의 투여 기간은 표 1에서 기술하였다.

표 1. 2상 및 3상 임상시험 환자의 이 약의 투여 기간

투여 기간	환자 수
≥ 1년	3,223 <sup>a</sup>
≥ 2년	1,917 <sup>b</sup>
≥ 3년	1,482 <sup>b</sup>
≥ 4년	1,393 <sup>b</sup>
≥ 5년	950 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 판상 건선 및 건선성 관절염 임상시험  
<sup>b</sup> 판상 건선 임상시험

판상 건선 환자를 대상으로 진행된 임상시험(VOYAGE 1 및 VOYAGE 2)과 건선성 관절염 환자를 대상으로 진행된 임상시험(DISCOVER 1 및 DISCOVER 2)의 위약-대조 기간 동안 발생한 약물이상반응을 대상으로 산출 한 빈도를 표 2에 요약하였다. 안전성 프로파일은 약물용량과 적응증에 관계없이 대체로 유사하였다. 약물이상 반응은 MedDRA 기관계 분류 및 다음 빈도 분류에 따라 기술하였다.

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

표 2. 임상시험에서 나타난 약물이상반응

감염 및 기생충 감염	매우 흔하게: 호흡기 감염 흔하지 않게: 단순헤르페스 감염, 백선감염, 위장관염
검사 수치 이상	흔하게: 아미노전이호소 증가 흔하지 않게: 호중구수 감소

신경계 장애	흔하게: 두통
위장관계 장애	흔하게: 설사
피부 및 피하조직 장애	흔하지 않게: 두드러기
골격근계 및 결합조직 장애	흔하게: 관절통
전신 장애 및 투여 부위 상태	흔하게: 주사 부위 홍반 흔하지 않게: 주사 부위 통증

### 1) 아미노전이효소 증가

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

실험실 검사 결과에 따르면, 이 약을 8주마다 투여한 그룹 또는 위약군에서보다 이 약을 4주마다 투여한 그룹에서 간 효소 증가의 발생률이 더 증가하였다. 대부분의 아미노전이효소(ALT와 AST) 증가는 정상 상한치(ULN)의 3배 이하이었다. 정상 상한치 3배 초과 5배 미만 및 정상 상한치 5배 초과 수준의 아미노전이효소 증가는 그 빈도가 낮았다 (표 3). 2년 간의 3상 건선성 관절염 임상시험 종료 시에도 유사한 경향성이 관찰되었다. 대부분의 사례에서, 아미노전이효소 증가 사례는 일시적이었고 치료 중단을 초래하지 않았다.

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

	24주 관찰 결과 <sup>a</sup>			1년간 관찰 결과 <sup>b</sup>	
	위약 N=370 <sup>c</sup>	이 약 100mg q8w N=373 <sup>c</sup>	이 약 100mg q4w N=371 <sup>c</sup>	이 약 100mg q8w N=373 <sup>c</sup>	이 약 100mg q4w N=371 <sup>c</sup>
<b>ALT</b>					
>1 to ≤3 x ULN	30.0%	28.2%	35.0%	33.5%	41.2%
>3 to ≤ 5 x ULN	1.4%	1.1%	2.7%	1.6%	4.6%
>5 x ULN	0.8%	0.8%	1.1%	1.1%	1.1%
<b>AST</b>					
>1 to ≤3 x ULN	20.0%	18.8%	21.6%	22.8%	27.8%
>3 to ≤ 5 x ULN	0.5%	1.6%	1.6%	2.9%	3.8%
>5 x ULN	1.1%	0.5%	1.6%	0.5%	1.6%
<sup>a</sup> 위약-대조 기간					
<sup>b</sup> 임상시험 시작시점에서 위약 투여군으로 배정되었다가 이후 이 약 투여군으로 교차된 환자는 포함되지 않음.					
<sup>c</sup> 시작시점 이후 기간 내에 특정 실험실 검사에 대한 평가를 최소 한 번 이상 받은 환자의 수					

### 2) 위장관염

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

### 3) 주사 부위 반응

VOYAGE 1과 VOYAGE 2 임상시험의 48주까지 결과, 이 약 투여군의 0.7%와 위약 투여군의 0.3%에서 주사 부위 반응이 나타났다. 주사 부위 홍반과 주사 부위 통증은 모두 경증 또는 중등증이었고, 중대한 사례는 없었으며, 이 약의 투여 중단을 야기하지 않았다.

#### 4) 면역원성

##### 판상 건선

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

##### 건선성 관절염

3상 임상시험(DISCOVER 1 및 DISCOVER 2) 52주까지의 통합 분석 결과, 이 약을 투여 받은 환자의 4.5% (49명)에서 이 약에 대한 항체가 발생하였다. 이 중 5명은 중화 항체로 분류된 항체를 보유하였고, 52주까지 주사 부위 반응이 발생한 환자는 3명이었다. 전반적으로, 이 약에 대한 항체에 양성을 나타낸 소수의 환자 정보는 면역원성이 이 약의 약동학 및 효능에 미치는 영향에 대한 명확한 결론을 내리기에 제한적이다.

#### 5) 시판 후 데이터

임상시험 중에 보고 된 약물이상반응 외에도 시판 후 경험을 통해 표 3과 같은 약물이상반응이 보고되었다. 이러한 반응은 불확실한 크기의 인구 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 빈도를 정확하게 예측하거나 약물 노출과의 인과 관계를 확립하는 것이 가능하지 않다. 표 3에서 빈도는 다음의 분류에 따라 기술하였다.

- 매우 흔하게 ( $\geq 1/10$ )
- 흔하게 ( $\geq 1/100$  및  $< 1/10$ )
- 흔하지 않게 ( $\geq 1/1,000$  및  $< 1/100$ )
- 드물게 ( $\geq 1/10,000$  및  $< 1/1,000$ )
- 매우 드물게 ( $< 1/10,000$ )
- 빈도불명 (가용한 수치로부터 추정될 수 없음)

표 4. 시판 후 경험에서 나타난 약물이상반응

기관계 분류 약물이상반응	임상시험으로부터 추정된 빈도분류
면역계 장애	
과민성	흔하지 않게
아나필락시스 반응	흔하지 않게
피부 및 피하조직 장애	
발진 두드러기	흔하지 않게 흔하지 않게
전신 장애 및 투여 부위 상태	
주사 부위 반응	흔하게

##### 성인 손발바닥 농포증 임상시험에서의 경험

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

#### 3. 일반적 주의

##### 1) 감염

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

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

## 2) 투여 전 결핵 평가

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

## 3) 예방 접종

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

## 4) 과민성

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

## 4. 상호작용

### 1) 생백신

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

### 2) CYP450 기질과의 상호작용

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

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

## 5. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임부

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

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

### 2) 수유부

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

## 6. 소아에 대한 투여

만 18세 미만 소아에 대한 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

## 7. 고령자에 대한 투여

2상 및 3상 임상시험에서 이 약을 투여 받은 3,940명의 판상 건선 및 건선성 관절염 환자 중 239명의 환자가 만 65세 이상이었고, 그 중 19명은 만 75세 이상이었다. 고령자와 그렇지 않은 환자에서 안전성 및 유효성에 전반적인 차이는 관찰되지 않았지만, 만 65세 이상의 환자와 그렇지 않은 환자가 다르게 반응하는지 여부를 판단하기에는 만 65세 이상 환자수가 충분하지 않았다.

## 8. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다.

## 9. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다.

## 10. 과량투여시의 처치

건강한 시험대상자에서 이 약을 최대 987 mg (10mg/kg)까지 단회 정맥주사한 경우와 판상 건선 환자에게 이 약을 최대 300mg까지 단회 피하주사 한 경우에 용량-제한 독성은 나타나지 않았다. 과량투여시, 약물이상반응의 증상 또는 징후에 대해 모니터링하고 적절한 대증 치료를 즉시 실시해야 한다.

## 11. 적용상의 주의

1) 이 약은 의사의 지도 및 관리감독 하에 사용해야 한다. 이 약은 의료인이 투여하거나, 환자가 프리필드시린지 /오토인젝터를 이용한 피하주사방법에 대해 충분한 교육을 받은 후 자가 주사할 수 있다.

2) 각각의 용량은 이전에 주사한 곳이 아닌 다른 해부학적 부위(예, 상완, 허벅지 또는 복부)에 주사하는 것이 권장된다. 또한 피부가 약하거나 멍이 들었거나, 홍반이 있거나, 굳었거나, 건선이 침범한 부위에는 주사하지 않도록 한다.

3) 주사하기 전에 이 약 프리필드시린지/오토인젝터를 냉장고에서 꺼내, 주사침 뚜껑을 제거하지 않은 채로 실온에 방치한다(30분).

4) 이 약을 투여하기 전에 이 약 주사 용액에 이물질이 있거나 변색되지 않았는지 육안으로 확인해야 한다. 이 약은 투명한 무색 내지 약간 노란색의 용액으로, 작은 반투명 입자를 함유할 수 있다. 용액에 눈에 보이는 이물이 있거나, 용액이 변색되었거나 탁해진 경우에는 이 약을 사용해서는 안 된다. 이 약에는 보존제가 함유되어 있지 않으므로 사용 후 주사기에 남아 있는 용액 및 주사기는 폐기해야 한다.

5) 환자가 사용 방법에 따라 프리필드시린지/오토인젝터를 사용하여 이 약 100 mg을 전달하는 전체 분량(1 mL)을 주사하도록 한다.

## 12. 보관 및 취급상의 주의사항

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

## 13. 전문가를 위한 정보

### 1) 약리작용 정보

#### (1) 작용기전

구셀쿠맙은 인간 IgG1λ 단클론항체(mAb)로, 인터루킨-23(IL-23) 분자에 선택적으로 높은 특이성과 친화력으로 결합한다. IL-23은 조절 사이토카인으로 T cell 하위군(Th17 세포 및 Th17세포) 및 선천성 면역 세포 하위군(IL-17A, IL-17F, IL-22를 포함하는 염증성 질환을 유발하는 작용기 사이토카인들의 source)의 분화, 확장, 생존에 영향을 미친다. 사람에서, IL-23의 선택적 차단은 이러한 사이토카인들의 생성을 억제시키는 것으로 나타났다.

판상 건선 환자의 피부에서 IL-23 수치는 증가되어 있다. In vitro 모델에서, 구셀쿠맙은 세포표면의 IL-23수용체와 IL-23의 상호작용을 차단하고 IL-23 매개 신호전달을 방해함으로써 IL-23의 생물학적 활성을 억제함을 보였다. 구셀쿠맙은 IL-23 신호 경로를 차단함으로써 판상 건선 및 건선성 관절염에서 임상 효과를 나타낸다.

#### (2) 약력학적 효과

1상 임상시험에서 12주차에 건선 환자 피부 조직에서 얻은 mRNA 분석 결과 구셀쿠맙 치료는 베이스라인 IL-23/Th-17 경로 유전자 및 건선 관련 유전자 발현 프로파일을 감소시켰다. 동일 1상 임상시험에서, 구셀쿠맙 치료는 표피 두께와 T세포 밀도를 포함하여 12주차의 건선의 조직학적 평가에서의 개선을 나타냈다. 또한, 판상 건선 2상 및 3상 임상시험에서 위약군에 비해 구셀쿠맙 치료 시험대상자에서 혈청 IL-17A, IL-17F 및 IL-22 수치가 감소되었다. 이 결과는 구셀쿠맙의 판상 건선 치료에서 관찰된 임상적 유용성과 일관되었다.

건선성 관절염 3상 임상시험에서, 베이스라인에서 혈청 내 급성병기 단백질 CRP, 혈청 아밀로이드A 및 IL-16, Th17 effector 사이토카인 IL-17A, IL-17F 및 IL-22 수치가 높은 환자들을 평가하였다. 구셀쿠맙은 치료 시작 4주 이내에 이 단백질 수치를 감소시켰다. 24주차까지, 구셀쿠맙은 베이스라인 대비, 그리고 위약군 대비 이 단백질 수치를 추가적으로 감소시켰다. 24주차에 구셀쿠맙 치료 환자에서, IL-17A 및 IL-17F 수치는 인구통계적으로 매칭시킨 건강인 코호트에서 관찰된 수치와 유사하였다.

### 2) 약동학적 정보

#### (1) 흡수

건강한 성인에게 100mg 1회 피하주사 후 약 5.5일 뒤, 구셀쿠맙은 평균 최대 혈중 농도( $C_{max}$ )  $8.09 \pm 3.68 \mu\text{g}/\text{mL}$ 에 도달하였다.

항정상태(Steady-state)의 혈중 구셀쿠맙 농도는 구셀쿠맙 100mg을 제0주, 제4주, 이후 매 8주마다 피하주사했을 때, 20주차에 달성되었다. 두 판상 건선 임상시험에서의 평균 항정상태 혈중 구셀쿠맙 농도는 각각  $1.15 \pm 0.73 \mu\text{g}/\text{mL}$  및  $1.23 \pm 0.84 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다. 혈중 구셀쿠맙 농도는 매 8주마다 피하주사했을 때 시간이 지남에 따라 축적되지 않는 것으로 나타났다.

건선성 관절염 환자에서의 구셀쿠맙의 약동학적 특성은 판상 건선 환자에서와 유사하게 나타났다. 구셀쿠맙 100mg을 제0주, 제4주, 이후 매 8주마다 피하주사한 뒤 평균 항정상태의 혈중 구셀쿠맙 농도는 약  $1.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다. 매 4주마다 구셀쿠맙 100mg을 피하주사한 후 평균 항정상태의 혈중 구셀쿠맙 농도는 약  $3.8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 이었다.

건강한 시험대상자에서 구셀쿠맙 100mg 1회 피하주사 후의 절대 생체이용률은 약 49%였다.

## (2) 분포

여러 연구들에서 건강한 대상자에게 1회 정맥주사 후 말기 시점(Terminal phase)에서 평균 분포용적(Vz)은 7~10L(98~123 mL/kg) 범위로 나타났다.

## (3) 대사

구셀쿠맙이 대사되는 정확한 경로는 밝혀지지 않았다. 인간 IgG 단클론항체로서, 구셀쿠맙은 체내 IgG 와 같은 방식으로 이화 경로를 통해 작은 펩타이드 및 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

## (4) 배설

여러 연구들에서 건강한 대상자에게 1회 정맥주사 후 평균 전신 청소율(CL)은 0.288~0.479 L/day (3.6~6.0 mL/day/kg) 범위로 나타났다.

건강한 대상자에서 구셀쿠맙의 평균 반감기( $T_{1/2}$ )는 약 17일이었고, 판상 건선 환자들에서는 여러 연구들에서 약 15~18일이었다.

## (5) 특수 집단에서의 약동학

소아(만 17세 이하)

소아에서의 구셀쿠맙의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

고령자(만 65세 이상)

3상 임상시험에서 이 약에 노출되었거나 인구 약동학 분석군에 포함된 1,384명의 판상 건선 환자 중 만 65세 이상은 70명이었고, 그 중 만 75세 이상은 4명이었다. 인구 약동학 분석에서 만 65세 이상 환자와 만 65세 미만 환자 간 경구 청소율 추정치에 분명한 차이가 없는 것으로 나타나 별도의 용량 조절이 필요하지 않음을 시사하였다. 3상 임상시험에서 이 약에 노출되었거나 인구 약동학 분석군에 포함된 746명의 건선성 관절염 환자 중 만 65세 이상은 38명이었고, 만 75세 이상은 없었다.

신장애 환자

신장애가 구셀쿠맙의 약동학에 미치는 효과에 대해 연구된 바는 없다.

간장애 환자

간장애가 구셀쿠맙의 약동학에 미치는 효과에 대해 연구된 바는 없다.

## 3) 임상시험 정보

임상적 유효성-판상 건선(성인)

이 약의 안전성과 유효성은 네 건의 다기관, 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약 또는 활성 대조 3상 임상시험 (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE 및 ORION)으로 광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 만성 판상 건선 성인환자에서 평가되었다.

위약 및 아달리무맙 대조 연구-VOYAGE 1 및 VOYAGE 2

VOYAGE 1 연구는 이 약과 위약 및 아달리무맙의 안전성 및 유효성을 837명의 판상 건선 환자에서 평가하였다. 이 약에 무작위 배정된 시험대상자는 이 약을 제0주와 제4주에 100mg, 그 이후에는 8주마다 100mg씩 투여받았다. 아달리무맙에 무작위 배정된 시험대상자는 제0주에 80mg, 제1주에 40mg, 이후 격주로 40mg씩 피하로 제47주까지 투여받았다. 아달리무맙을 투여받은 환자를 포함하여 모든 환자들은 제52주 및 이후 매 8주마다 이 약 100mg을 투여받았다. 위약군에 무작위 배정된 시험대상자는 제16주, 제20주 이후 매 8주마다 이 약을 투여받았다.

VOYAGE 2 연구는 이 약과 위약 및 아달리무맙의 안전성 및 유효성을 992명의 판상 건선 환자에서 평가하였다. 이 약에 무작위 배정된 시험대상자는 이 약을 제0주와 제4주, 제12주, 제20주에 100mg 투여받았다. 아달리무맙에 무작위 배정된 시험대상자는 제0주에 80mg, 제1주에 40mg, 이후 격주로 40mg씩 피하로 제23주 까지 투여받았다. 위약군에 무작위 배정된 시험대상자는 제16주, 제20주에 이 약을 투여받았다. 이 약의 유지 용량에서의 치료적 유용성을 평가하기 위해, 제0주에 이 약에 무작위 배정된 시험대상자 중 제28주에 PASI 90 반응을 보인 환자들은 이 약의 유지요법을 지속하거나 중단하는 것으로 다시 무작위 배정되었다. 이 약을 중단

한 시험대상자들은 제28주의 PASI 개선 대비 50% 이상의 반응 감소를 경험한 경우 투여를 재시작하였다(재치료시점 및 4주 후, 이후 매 8주 투여). 제0주에 아달리무맙에 무작위 배정된 시험대상자 중 PASI 90 반응이 없는 환자는 제28주, 제32주 그리고 이후 매 8주마다 이 약을 투여받았다. 모든 시험대상자들은 공개된 이 약을 제76주부터 매 8주마다 투여받기 시작하였다.

VOYAGE 1 과 VOYAGE 2의 공동 일차평가변수는 위약군 대비 이 약 투여군에서 제16주에 IGA 점수 0 (clear) 또는 1(minimal)을 달성한 환자의 비율 및 PASI 90 반응에 도달한 환자의 비율이었다.

기저 질환 특성은 VOYAGE 1 및 VOYAGE 2의 모든 치료군에서 전반적으로 일관되었다.

VOYAGE 1, VOYAGE 2 연구 모두에서, 위약군 대비 이 약 치료에 무작위 배정된 시험대상자가 유의미하게 높은 비율로 제16주에 PASI 90 반응 및 IGA 점수 0 또는 1을 달성하였다(모든 비교에 대해  $p < 0.001$ )(표 4).

표 4. 판상 건선 연구 VOYAGE 1 and VOYAGE 2에서의 임상 반응 요약

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	위약	이 약	아달리무맙	위약	이 약	아달리무맙
제0주에 무작위 배정된 시험대상자 (N)	174	329	334	248	496	248
PASI 90 반응, n (%)						
Week 16	5 (2.9%)	241 (73.3%) <sup>b</sup>	166 (49.7%) <sup>a</sup>	6 (2.4%)	347 (70.0%) <sup>b</sup>	116 (46.8%) <sup>a</sup>
Week 24	NA	264 (80.2%)	177 (53.0%) <sup>a</sup>	NA	373 (75.2%)	136 (54.8%) <sup>a</sup>
Week 48	NA	251 (76.3%)	160 (47.9%) <sup>a</sup>	NA	NA	NA
IGA 반응 0/1, n (%)						
Week 16	12 (6.9%)	280 (85.1%) <sup>b</sup>	220 (65.9%) <sup>a</sup>	21 (8.5%)	417 (84.1%) <sup>b</sup>	168 (67.7%) <sup>a</sup>
Week 24	NA	277 (84.2%)	206 (61.7%) <sup>a</sup>	NA	414 (83.5%)	161 (64.9%) <sup>a</sup>
Week 48	NA	265 (80.5%)	185 (55.4%) <sup>a</sup>	NA	NA	NA
NA=not applicable						
<sup>a</sup> 이 약과 아달리무맙 이차평가변수 비교시 $p < 0.001$ .						
<sup>b</sup> 이 약과 위약군의 공동 일차평가변수 비교시 $p < 0.001$ .						

### 시간 경과에 따른 반응

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

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

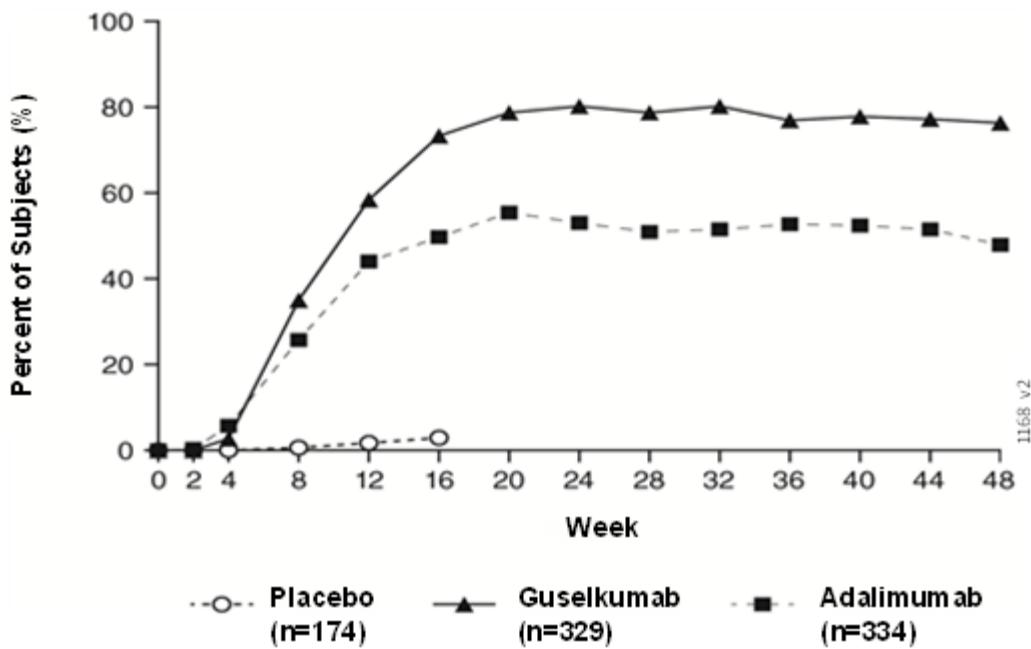
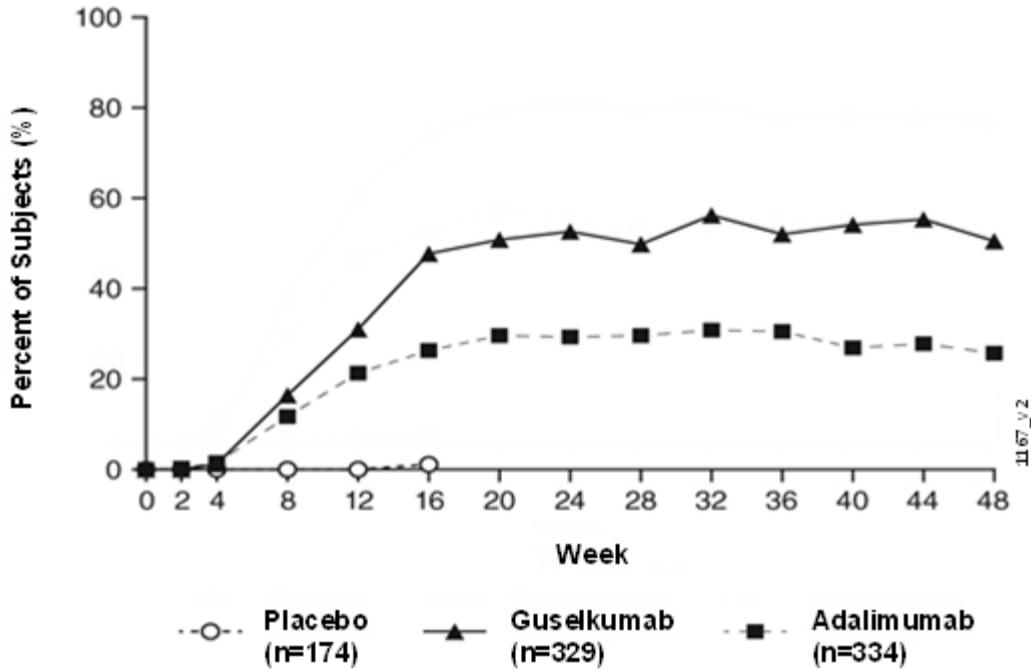


그림 2. VOYAGE 1 연구에서 제48주까지 방문 시 IGA 점수 0 을 달성한 시험대상자의 비율(제0주에 무작위 배정)



### 반응의 유지 및 지속

반응의 유지 및 지속을 평가하기 위해, VOYAGE 2에서 제0주에 이 약에 무작위 배정된 시험대상자 중 제28주에 PASI 90 반응을 보인 환자들은 이 약의 유지요법을 지속하거나 중단(위약)하는 것으로 다시 무작위 배정되었다. 제48주에서 이 치료를 지속한 군에서의 88.6%가 PASI 90 반응을 나타냈고, 치료 중단 군에서는 36.8%이었다( $p<0.001$ ). PASI 90 반응의 소실은 빠르면 치료를 중단한 4주차부터 나타났고, PASI 90 소실에 걸린 시간의 중앙값은 약 15주였다.

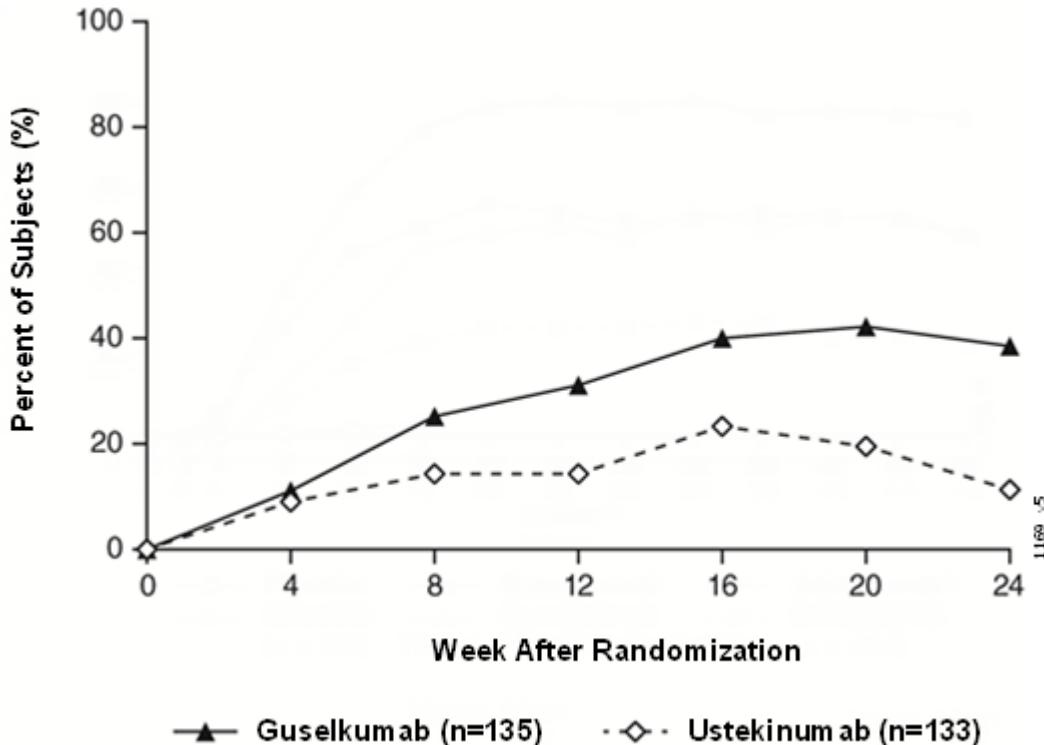
따라서, 매 8주마다 투여하는 유지요법이 권장된다.

### 우스테키누맙에 반응이 적절하지 않은 대상자에서의 활성 대조 연구-NAVIGATE

NAVIGATE 연구는 우스테키누맙으로 처음 치료를 시작한 후(제0주 및 제4주 투여) 제16주에 우스테키누맙에 적절한 반응을 달성하지 못한( $IGA \geq 2$ 로 정의) 시험대상자 268명에서 이 약으로 전환한 경우의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 시험대상자는 우스테키누맙을 매 12주마다 투여하거나 이 약 100mg을 제16주, 제20주에 투여 후 매 8주마다 투여하는 군으로 무작위 배정되었다. 일차 평가변수는 무작위배정 후 제12주와 제24주 방문에서  $IGA 0$  또는  $1$ 을 달성하고 최소 2다계 이상의 개선을 보인 시험대상자의 수였다.

우스테키누맙에 적절하지 않은 반응을 나타낸 시험대상자에서, 우스테키누맙 치료를 지속한 시험대상자에 비해 이 약으로 전환한 시험대상자에서 유의미하게 크게 개선된 유효성이 관찰되었다. 무작위배정 후 제12주와 제14주 사이에, 이 약 치료군에서 우스테키누맙으로 치료를 지속한 군에 비해 2배의 많은 대상자가 2단계 이상 개선을 보이며 IGA 점수 0 또는 1을 달성하였다(이 결과가 관찰되었을 때의 평균 방문 횟수는 각각 1.5, 0.7이고  $p<0.001$  이었다).

그림 3. NAVIGATE 연구에서 무작위 배정 후 제0주에서 제24주까지의 방문에서 IGA 점수 0 또는 1을 달성하고 2단계 이상의 개선을 보인 시험대상자의 비율



우스테키누맙에서 이 약으로 전환한 환자에서 새롭게 관찰된 안전성 결과는 없었다.

#### 프리필드펜을 사용한 위약-대조 연구-ORION

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

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

#### 임상적 유효성 - 건선성 관절염(PsA)

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

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

두 연구에서, 이 약을 100mg씩 8주마다 또는 4주마다 투여한 환자들은 위약군 대비 제24주에 더 높은 임상적 반응(ACR20, ACR50 및 ACR70)을 나타내었다(표 5). 이 반응은 DISCOVER1에서 제24주부터 제52주까지 및 DISCOVER2에서 제24주부터 제100주까지 유지되었다. 반응은 기존의 TNF- $\alpha$  저해제 치료 노출(DISCOVER 1) 및 병용 csDMARD 사용(DISCOVER 1 및 DISCOVER 2)에 관계없이 관찰되었다. 또한 두 연구 모두에서 이 약에 대한 반응은 나이, 성별, 인종, 체중, 기존의 csDMARDs 치료여부에 대한 하위 그룹 간에 차이를 보이지 않았다.

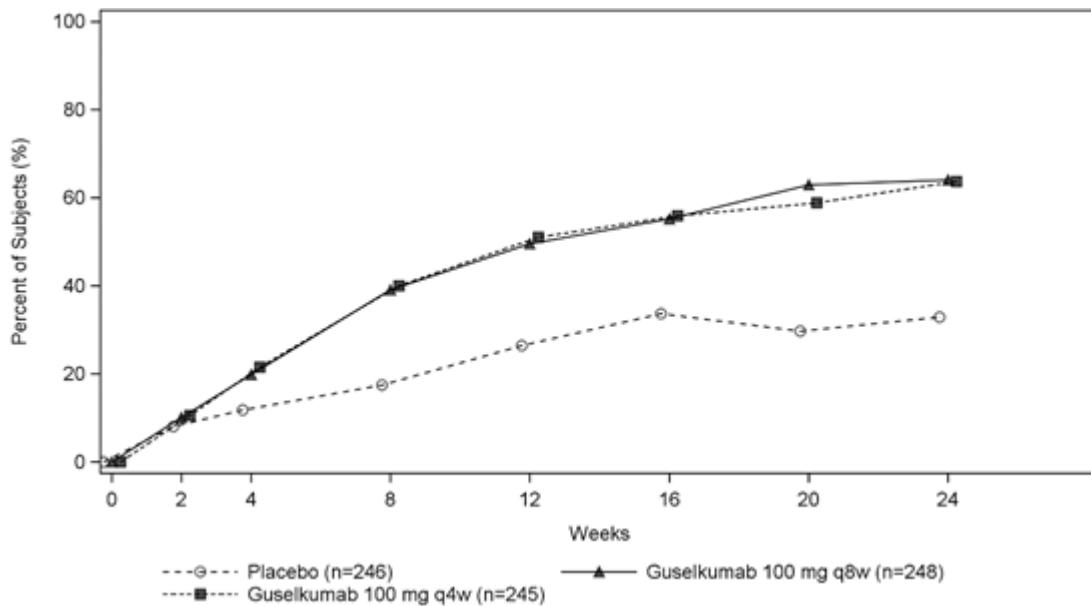
표 5. DISCVER 1 및 DISCOVER 2에서의 임상적 반응

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	위약 (N=126)	이 약 100 mg q8w (N=127)	이 약 100 mg q4w (N=128)	위약 (N=246)	이 약 100 mg q8w (N=248)	이 약 100 mg q4w (N=245)
<b>ACR 20반응</b>						
Week 16	25.4%	52.0%	60.2%	33.7%	55.2%	55.9%
Week 24	22.2%	52.0% <sup>a</sup>	59.4% <sup>a</sup>	32.9%	64.1% <sup>a</sup>	63.7% <sup>a</sup>

<sup>a</sup> p<0.001 (일차평가변수)

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

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



ACR 20 반응은 DISCOVER2에서 제24주부터 제100주까지 유지되었다.

#### 임상적 유효성 - 손발바닥 농포증(PPP)

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

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

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

표 6. 제16주에서의 임상적 반응

	위약 (N=53)	이 약100 mg (N=54)
베이스라인 대비 총 PPPASI 점수 변화 (SD)	-7.79 (10.596)	-15.08 (11.252)*
PPPASI 50 반응을 보인 환자 비율	34.0% (18/53)	57.4% (31/54)
베이스라인 대비 총 PPSI 점수 변화 (SD)	-2.0 (2.41)	-3.9 (2.94)
p<0.001 (위약군과 비교, 반복 측정을 위한 혼합 모델)		

#### 4) 비임상 정보

시노몰구스 원숭이에서 연구된 반복독성연구에서, 구셀쿠맙은 매주 50mg/kg으로 5주동안 정맥주사하거나 50mg/kg으로 24주까지 피하주사하였을 때 잘 내약되었다. 심혈관, 호흡기 및 신경계 기능, 임상 및 해부 병리 파라미터에 대한 영향은 없었다. NOAEL 용량(50mg/kg/week)의 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>last</sub>의 안전성 마진은 건선 환자에 1회 100mg을 피하주사한 경우보다 각각 약 206배, 50배였다.

#### 발암성 및 돌연변이원성

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

#### 생식발생독성

임신한 시노몰구스 원숭이에 임신 20일부터 자연분만까지 구셀쿠맙을 50mg/kg/week으로 피하주사한 태아 및 산후 발달 독성 연구에서, 생식 또는 발달에 대한 영향은 없었다. 임신한 원숭이에서 최대 혈중 농도는 건선 환자에 100mg을 1회 피하주사한 뒤 관찰된 C<sub>max</sub>와 AUC의 각각 152배, 36배였다. 구셀쿠맙은 갓 태어난 시노몰구스 원숭이의 혈청에서도 검출되어, 약물이 태반을 통과할 수 있음이 확인되었다. 구셀쿠맙은 산후 4주동안 모유에서 검출되지 않았다. 구셀쿠맙 치료군(10 or 50mg/kg/week SC)에서 상대적으로 대조군에 비해 유산율이 약간 높게 나타났으나 명확한 용량-반응 관계는 나타나지 않았다. 이 결과의 임상적 의의는 알려지지 않았다.

#### 수태능

기니피그에서 수행된 수태능 연구에서 수컷 및 암컷의 수태능에 미치는 영향은 확인되지 않았다. 연구 결과 수컷 및 암컷의 생식능 파라미터에 미치는 영향이 없었으며, 짹짓기 후 3개의 시검에서 IHC를 통해 확인한 결과 구셀쿠맙은 암컷의 생식 기관에 국소화 되지 않았다. 100mg/kg 주 2회 NOAEL 용량의 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>last</sub>의 안전성 마진은 건선 환자에 1회 100mg을 피하주사한 경우보다 각각 최소 106배, 12배였다.