안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2014년 8월 1일

담당자	연구관	과 장
송현	남경탁	최영주

① 회 사 명	㈜한국얀센	② 문서번호	접수번호: 20140020609 접수일자: 2014.01.29.
③ 제 품 명	스텔라라프리필드주45mg (우스테키누맙)	④ 구분	전문의약품, 수입, 자격료법제 (분류번호 : 142)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 프리필드시린지(0.5 ㎖) 중 우스테키누맙(별규) 45밀리그램		
⑥ 성 상	무색 내지 연황색의 액이 투명한 프리필드시린지에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	**1. 판상 건선** 광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 판상 건선질환을 가지고 있는 18세 이상의 성인 환자의 치료 **2. 건선성 관절염** 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.		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 피하 주사로 투여한다. 체중이 100 kg이하인 환자에게는 제0주와 제4주에 45 mg, 그 이후에는 12주마다 45 mg씩 투여하는 것이 권장된다. 체중이 100 kg을 초과하는 환자에게는 제0주와 제4주에 90 mg, 그 이후에는 12주마다 90 mg씩 투여하는 것이 권장된다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	전과 동일		
⑩ 기원 및 개발경위	효능효과 추가(건선성 관절염)		

⑪ 약리작용기전	IL-12 및 IL-23의 공유 소단위(subunit)인 p40에 높은 친화도로 결합함으로써 이들이 T 세포와 자연살해세포(NK cell), 항원전달세포(antigen presenting cell)의 표면에 발현되는 인터루킨 12 수용체 베타1(IL-12Rc1)에 결합하는 것을 억제
⑫ 국내외 사용현황	품목허가 : 2011.06.21.
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품
⑭ 검토결과	적합
붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서	

(붙임 1) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항, [별표 1] II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과

구분 \ 자료번호	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)														
자료범위 1. 새로운 효능·효과	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○
면제사유	5. 가. 효력시험자료 및 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설 시험자료는 이전 허가 시 제출된 자료로 갈음함																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성·유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

• DMARDs 또는 NSAID 치료에도 불구하고 활성 건선성 관절염 환자에 대한 이 약의 유효성 및 안전성을 평가한 임상시험과 이전에 TNFα 저해제를 투여한 경험이 있는 시험대상자를 포함한 활성 건선성 관절염 환자에 대한 임상시험 결과를 종합적으로 분석하였을 때 건선선 관절염의 증상 및 징후 개선에 대한 임상적 이점이 있다고 판단됨. 다만, 관절의 구조적 손상 억제에 대한 이 약의 효과는 이전에 TNFα 저해제를 투여한 경험이 있는 시험대상자에서는 통계적으로 유의한 효과를 확인할 수 없어 TNF 저해제 투여 경험이 없는 환자에 대해서만 효능·효과를 부여함.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 건선성 관절염에 대한 임상시험 결과를 근거로 효능·효과 추가 신청

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 건선성 관절염 환자를 대상으로 한 3건의 임상시험성적이 제출되었음(2상 1건, 3상 2건)
  - 제출된 주요임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같음

연번	단계	시험번호	디자인	대상 질환	시험대상자수 (N)	용법용량	결과
1	3	CNTO1275PSA3001	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 3-arm, 다기관 시험	건선성 관절염	615	**Group 1 :** 우스테키누맙 45mg W0,4 이후에 Q12W로 W88까지 투여 위약은 W20,24에 투여 **Group 2 :** 우스테키누맙 90mg W0,4 이후 Q12W로 W88까지 투여 위약은 W20,24에 투여 **Group 3 :** W0,4,16,20에 위약 W24,28에는 45mg 우스테키누맙 45mg을 Q12W로 W88까지 투여	- DMARDs 또는 NSAID 치료에도 불구하고 활성 건선성 관절염인 시험대상자에게 위약, 우스테키누맙 45 mg, 우스테키누맙 90 mg을 투여하여 유효성 및 안전성을 평가 - 건선성 관절염의 증상 및 징후에 대한 유효성을 평가하기 위해 1차 평가변수로 24주째 ACR20 반응률을 분석한 결과, 위약군 : 45mg : 90mg : combined ustekinumab = 22.8%: 42.4% : 49.5% : 46.0% (p<0.001)으로 우스테키누맙 투여군이 위약군보다 유의하게 ACR20 반응을 개선하였음. 주요 2차 평가변수인 베이스라인 대비 24주째 HAQ-DI 점수 개선, 24주째 PASAI 75 반응률, 24주째 ACR50/70에서도 우스테키누맙 45mg, 90mg 투여군 모두 위약 대비 유의한 개선을 보여주었음. 일반적으로 우스테키누맙의 내약성은 좋은 편이었으며, 가장 흔히 보고된 이상반응은 비인두염과 상기도 감염이었음.

2	3	CNTO1275PSA3002	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 3-arm, 다기관 시험	건선성 관절염	312	Group 1 : 우스테키누맙 45mg W0,4 이후 Q12W으로 마지막 투여는 W40 위약은 W20,24에 투여 Group 2 : 우스테키누맙 90mg W0,4 이후 Q12W로 W40까지 투여 위약은 W20,24에 투여 Group 3 : 위약을 W0,4,16,20에 투여 우스테키누맙 45mg을 W24,28d에 투여 Q12W로 마지막 투여는 W40	- 이전에 항 TNFα 제제를 투여한 적이 있는 시험대상자를 포함한 DMARDs 또는 NSAID 치료 등 기존 치료에도 불구하고 활성 건선성 관절염 시험대상자에게 위약, 우스테키누맙 45 mg, 우스테키누맙 90 mg을 투여하여 유효성 및 안전성을 평가 - 1차 유효성 평가변수인 24주째 ACR20 반응률을 통해 건선성 관절염의 징후 및 증상 감소를 평가한 결과, 위약군: 우스테키누맙 45mg : 우스테키누맙 90mg = 20.2% : 43.7% : 43.8% 으로 우스테키누맙 투여군은 모두 p<0.0001의 유의한 개선을 보여주었음. 일반적으로 우스테키누맙의 내약성은 좋은 편이었으며, 가장 흔히 보고된 이상반응은 비인두염과 상기도 감염이었음. MTX 병용이나 이전 항 TNFα제제 노출에 따른 안전성 영향은 없는 것으로 보임. - 건선성 관절염에서 우스테키누맙의 구조적 손상 억제 효과를 평가하기 위해 CNTO1275PSA3001 및 CNTO1275PSA3002 시험을 사전에 통합 분석하기로 계획하고, 이를 분석한 결과, 24주째에는 위약군 대비 우스테키누맙 45mg, 90mg 두 투여군 모두 유의한 개선을 보였음. 또한 52주째 평가 결과 24주째 관찰되었던 우스테키누맙의 관절 손상 억제 효과가 되었음. 다만, 구조적 손상 진행 억제에 대한 우스테키누맙의 유효성은 TNF-α 저해제 투여 경험이 없는 시험대상자(CNTO1275PSA3001 시험에 참여한 시험대상자와 CNTO1275PSA3002 시험에 참여한 시험대상자 일부)에서 확인하였으나, 이전에 TNF-α 저해제 투여 경험이 있는 환자(CNTO1275PSA3002)에서는 구조적 손상 진행 억제에 대한 통계적으로 유의한 효과는 확인할 수 없었음.

6.2.1. 검토의견

• 건선성 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험 결과 타당성이 인정됨.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

• 미국 및 유럽 허가사항 제출

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

• 해당사항 없음