의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2019.06.28.</td><td>접수번호</td><td>20190106665</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품 (□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜한국얀센</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">스텔라라피하주사(우스테키누맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">우스테키누맙</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 : 용액 주사
함량 : 1 바이알(0.5밀리리터) 중 우스테키누맙 45밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2016.12.27.</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">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">- FDA 허가 : 2009.09.25.
- EMA 허가 : 2009.01.15.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단 허가총괄팀</td><td>허가담당자</td><td>유혜선, 남경탁, 오정원</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>송현, 도희정, 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

성인 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. 3. 크론병 코르티코스테로이드제 또는 면역억제제 또는 TNF-α 저해제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료 4. 궤양성 대장염 코르티코스테로이드제 또는 면역억제제 또는 생물의약품(TNF-α 저해제 또는 인테그린 저해제) 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료 소아 1. 소아 판상 건선 (12세 이상) 광선요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 판상 건선질환을 가지고 있는 12세 이상의 소아 환자의 치료

○ 용법·용량

성인 1. 판상 건선 및 건선성 관절염 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. 2. 크론병 및 궤양성 대장염 이 약은 유지요법에 대해서만 피하주사로 투여한다. - 유도요법 제 0주에 체중에 따른 단계적 용량(표1. 참조)의 스텔라라®정맥주사를 정맥 내 주입한다.

표1. 제0주 정맥투여 용량*		
투여 시 환자의 체중	용량	130 mg 스텔라라정맥주사 바이알 수
55 kg 이하	260 mg	2
55 kg 초과 85 kg 이하	390 mg	3
85 kg 초과	520 mg	4
* 대략 6 mg/kg		

- 유지요법

유도요법**을 투여받은** 환자에 대해 첫 정맥투여 후 제8주에 이 약 90 mg를 피하 투여한다. 이 후, 매 12주마다 90 mg씩 피하 투여하는 것이 권장된다.

첫 피하 투여로부터 8주 이후 충분한 반응을 보이지 않거나, 반응이 소실된 환자는 매 8주마다 90 mg씩 피하 투여할 수 있다.

면역억제제 및/또는 코르티코스테로이드제는 이 약의 치료 동안 병용할 수 있다.

이 약의 치료에 반응이 있는 환자에서 코르티코스테로이드제는 표준 치료 지침에 따라 감량하거나 중단할 수 있다.

매 8주 간격 투여 시 2회 피하 투여 후에 치료적 유익성을 보이지 않는 환자는 투여 지속 여부를 재고해야 한다.

소아

1. 소아 판상 건선 (12세 이상)

체중에 따른 이 약의 권장용량은 아래 표2.과 같다. 이 약은 제 0주와 제 4주, 그 이후에는 12주마다 투여하여야 한다.

표2. 소아 건선 환자에서 이 약의 권장 용량		
체중	권장 용량	제제형태
60 kg 미만	0.75 mg/kg*	바이알
60 kg 이상 100 kg 이하	45 mg	프리필드시린지, 바이알
100 kg 초과	90 mg	프리필드시린지, 바이알

* 60 kg 미만의 환자에 주입용량(volume of injection)(ml)은 다음의 산식에 의한다: 체중(kg) x 0.0083 (ml/kg). 계산된 부피는 0.01 ml에서 반올림하고 1ml 눈금의 시린지를 사용하여 투여하여야 한다. 45 mg 바이알은 전량인 45 mg 미만을 투여 받는 소아 환자에 사용가능하다.

○ 사용상의 주의사항

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

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 1) 임부, 수유부
 2) 잠복성 결핵이 있거나 활동성 결핵 이력이 있는 환자

3. 약물이상반응
 1) 성인 건선, 건선성 관절염, 크론병 및 궤양성 대장염 임상시험에서의 경험
 우스테키누맙에 노출된 6,709명의 환자(4135명의 건선 또는 건선성 관절염 환자,

1,749명의 크론병 환자 및 825명의 궤양성 대장염 환자)가 참여한 14건의 2상 및 3상 임상시험을 통해 얻은 안전성 정보를 아래 표1.에 기술하였다.

표1. 2상 및 3상 임상시험에서 이 약에 대한 노출

노출 기간	환자 수
6개월	4577*
1년	3253*
4년 이상	1482**
5년 이상	838**
* 건선, 건선성 관절염, 크론병 및 궤양성 대장염 임상시험의 총 환자 수	
** 건선 환자 수	

우스테키누맙에 대한 모든 적응증의 임상시험에서 대조 연구 기간 동안 가장 흔하게 보고된 이상사례(>5%)는 비인두염과 두통이었다. 대부분은 경증으로 판단되었으며 약물을 중단할 필요가 없었다. 우스테키누맙의 전반적인 안전성 정보는 모든 적응증의 환자에서 유사하였다.

표 2에 임상시험 및 시판 후 조사에서 유래된 약물이상반응을 요약하여 수록하였다. 이 이상사례의 빈도수는 대조 연구 기간 동안 발생한 빈도수에 기반하였다. 이 약물이상반응은 다음과 같은 기준에 따라 빈도순으로 열거하였다:

매우 흔하게(≥1/10)

흔하게(≥1/100, <1/10)

흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100)

드물게 (≥1/10,000, <1/1,000)

표2. 임상시험 및 시판 후 조사*에서 발생한 약물이상반응 요약

감염 및 기생충 감염	흔하게:	상기도감염, 비인두염, 부비동염
	흔하지 않게:	봉와직염, 치과감염, 대상포진, 바이러스성 상기도감염, 외음질 진균감염, 하기도감염*
면역계 장애*	흔하지 않게:	과민성반응(발진, 두드러기 포함)*
	드물게:	심각한 과민성 반응(아나필락시스, 혈관부종 포함)*
정신신경계 장애	흔하지 않게:	우울증
신경계 장애	흔하게:	어지러움, 두통
호흡기계, 흉부 및 종격장애	흔하게:	구인두 통증
	흔하지 않게:	비충혈
	드물게:	알레르기성 폐포염*, 호산구성 폐렴*
위장관계 장애	흔하게:	설사, 구역, 구토
피부 및 피하 조직 장애	흔하게:	소양감
	흔하지 않게:	여드름, 농포성 건선*
	드물게:	탈락성 피부염 또는 홍색피부건선*
골격근계, 결합조직 및 골 장애	흔하게:	요통, 근육통, 관절통

전신 장애 및 투여 부위 장애	흔하게:	피로, 주사부위 홍반, 주사부위 통증
	흔하지 않게:	주사 부위 반응(출혈, 혈종, 경화, 부종, 소양감 포함), 무력증

* 시판 후 이상사례가 임상시험 중에 관찰된 이상사례라면 그 빈도를 11건의 임상시험으로부터 얻었다. 시판 후 이상사례가 임상시험 중에 관찰되지 않은 것이라면 이는 11건의 임상시험에서의 노출 빈도보다 낮은 것으로 추정하였다. 이 시판 후 임상시험들은 한국에서 실시된 것이 아니다.

2) 감염

건선, 건선성 관절염, 크론병 및 궤양성 대장염 환자 대상의 위약 대조 시험에서 우스테키누맙 투여군 환자와 위약 투여군 환자 사이의 감염 또는 심각한 감염 발생률은 유사하였다. 건선, 건선성 관절염, 크론병 및 궤양성 대장염 환자 대상 임상시험 중 위약 대조 연구 기간의 감염 발생률은 우스테키누맙 투여군 환자의 추적조사 기간에서 인년(patient-year) 당 1.36건이었고, 위약 투여군 환자의 추적조사 기간에서 인년 당 1.34건이었다. 심각한 감염은 치료군 환자의 추적조사 기간에서 인년 당 0.03건(추적조사 기간의 930인년 당 심각한 감염 30건)이, 위약 치료군 환자의 추적조사 기간에서 인년 당 0.03건(추적조사 기간의 434인년 당 심각한 감염 15건)이 발생하였다(4. 일반적 주의 항 참고)

건선, 건선성 관절염, 크론병 및 궤양성 대장염 임상시험의 대조 및 비대조 시험 기간 동안 6,709명의 환자는 11,581인년 노출되었으며 추적기간의 중앙값은 1.0년이었다. 건선성질환 시험들은 1.1년이었으며, 크론병 시험들은 0.6년, 궤양성 대장염 시험들은 1.0년이었다. 감염 발생률은 우스테키누맙 투여군 환자의 추적조사 기간에서 인년 당 0.91건이었다. 심각한 감염 발생률은 치료군 환자의 추적조사 기간에서 인년 당 0.02건(추적조사 기간의 11,581인년 당 심각한 감염 199건)이었으며, 여기에는 폐렴, 항문 농양, 연조직염, 게실염, 위장염 및 바이러스 감염 등이 있었다.

3) 악성 종양

건선, 건선성 관절염, 크론병 및 궤양성 대장염 임상시험의 위약 대조 연구 기간에서, 비흑색종 피부암을 제외한 악성 종양 발생률은 우스테키누맙 투여군 환자의 추적조사 기간에서 100 인년 당 0.11건(추적조사 기간의 929인년 당 환자 1명)이었으며 위약 투여군 환자의 추적조사 기간에서는 100 인년 당 0.23건(추적조사 기간의 434인년 당 환자 1명)이었다.

비흑색종 피부암 발생률은 우스테키누맙 투여군 환자의 추적조사 기간에서 100 인년 당 0.43건(추적조사 기간의 929인년 당 환자 4명)이었으며 위약 투여군 환자의 추적조사 기간에서는 100 인년 당 0.46건(추적조사 기간의 433인년 당 환자 2명)이었다.

건선, 건선성 관절염, 크론병 및 궤양성 대장염 임상시험의 대조 및 비대조 연구 기간 동안 6,709명의 환자는 11,561인년 노출되었으며 추적기간의 중앙값은 1.0년이었다. 건선성질환 시험들은 1.1년이었으며, 크론병 시험들은 0.6년, 궤양성 대장염 시험들은 1.0년이었다. 비흑색종 피부암을 제외한 악성 종양은 추적조사 기간의

11,561인년 당 환자 62명에게서 보고되었다(발생률은 이 약 투여군 중 추적조사 기간의 100인년 당 0.54건). 우스테키누맙 투여군 환자에게서 보고된 악성질환 발생 정도는 일반 집단에서 기대되는 발생 정도와 유사하였다(표준화한 발생률 = 0.93[95% 신뢰구간: 0.71, 1.20], 나이, 성별, 인종으로 표준화함). 비흑색종 피부암 외에 가장 자주 관찰된 악성 종양은 전립선암, 결장직장암, 흑색종암, 유방암이었다. 비흑색종 피부암 발생률은 우스테키누맙 투여군 환자의 추적조사 기간에서 100인년 당 0.49건(추적조사의 11,545인년 당 환자 56명)이었다. 기저 대비 편평상피 세포 피부암 환자의 비율(3:1)은 일반 집단에서 기대되는 비율과 유사하였다.

4) 과민반응 및 주입반응

건선 및 건선성 관절염 임상시험의 대조 연구 기간 동안 발진과 두드러기는 환자의 1% 미만에서 관찰되었다.

크론병 및 궤양성 대장염의 정맥투여 유도 요법 연구에서, 이 약을 단회 정맥투여 후 아낙필락시스 또는 다른 중대한 주입반응은 보고되지 않았다. 크론병 연구에서, 위약을 투여받은 466명의 환자 중 2.4% 및 이 약의 권장량으로 치료받은 470명의 환자 중 2.6%에서 정맥 내 주입동안 또는 한 시간 이내에 이상사례 발생이 보고되었다. 궤양성 대장염 연구에서, 위약을 투여받은 319명의 환자 중 1.9% 및 이 약의 권장량으로 치료받은 320명의 환자중 0.9%에서 정맥 내 주입동안 또는 한 시간 이내에 이상사례 발생이 보고되었다.

5) 면역원성

건선 및 건선성 관절염 임상시험에서, 우스테키누맙으로 치료 받은 환자의 12.4% 미만에서 이 약의 주성분에 대한 항체가 형성되었다. 우스테키누맙에 대한 항체 양성 반응을 보이는 시험대상자에게는 효과가 적어지는 경향이 있었으나, 항체 양성 반응이 임상 반응을 불가능하게 하는 것은 아니다. 우스테키누맙에 대한 항체 양성반응을 보이는 환자의 대다수는 중화항체를 가지고 있었다. 크론병 및 궤양성 대장염 임상시험에서, 우스테키누맙으로 약 1년간 치료받았을 때 각각 2.9% 및 4.6%의 환자에서 우스테키누맙에 대한 항체가 형성되었다. 주사 부위 반응과 이 약의 주성분에 대한 항체 형성 사이에는 눈에 띄는 연관성이 관찰되지 않았다.

6) 소아 건선 환자에서 임상시험

우스테키누맙 피하 투여의 안전성은 12세에서 17세의 환자 110명에서 최고 60주까지 연구되었다. 보고된 이상사례는 이전의 성인 판상 건선 연구와 유사하였다.

7) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 6년 동안 성인 판상 건선 환자 및 건선성 관절염 환자 1,020명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 11.47%(117명/1,020명, 199건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 4.41%(45명/1,020명, 66건)이며, 소양감 0.78%(8명/1,020명, 8건), 건선, 두드러기, 바이러스성 상기도감염 각 0.29%(3명/1,020명, 3건), 편도염 0.20%(2명/1,020명, 3건), 발진, 모낭염, 관절통, 관절염, 간기능검사 이상, 피로, 불면증 각 0.20%(2명/1,020명,

2건), 여드름, 탈모, 농포성 건선, 만성 두드러기, 소양성 발진, 약물발진, 염증 후 색소 침착 변화, 전신 가려움(증), 대상포진, 비염, 체부 백선, 구강 칸디다병, 비인두염, 상기도감염, 후두염, 구역, 소화불량, 구토, 근육통, 경부통증, 사지통증, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 알라닌 아미노전달효소 증가, 체중 증가, 객혈, 콧물, 흉통, 낭종 파열, 항문생식기사마귀, 우울증, 두통, 어지러움 각 0.10%(1명/1,020명, 1건)이 보고되었다.

중대한 이상사례 발현율은 0.78%(8명/1,020명, 10건)이며, 골관절염 0.2%(2명/1,020명, 2건), 항문생식기사마귀, 혀의 악성 신생물/병기 불명, 급성 췌장염, 복통, 농포성 건선, 약물발진, 알코올성 간질환, 객혈 각 0.10%(1명/1,020명, 1건)이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 0.39%(4명/1,020명, 4건)이며, 항문생식기사마귀, 농포성 건선, 약물발진, 객혈 각 0.10%(1명/1,020명, 1건)이 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 8.92%(91명/1,020명, 147건)이었고 간기능검사 이상 0.98%(10명/1,020명, 10건), 건선 0.69%(7명/1020명, 7건), 골관절염 0.39%(4명/1,020명, 4건), 모낭염, 여드름 각 0.29%(3명/1,020명, 3건), 편도염 0.20%(2명/1,020명, 3건), 비염, 체부 백선, 단순포진, 무좀, 어루러기, 탈모, 안드로겐 유전성 탈모(증), 피부염, 소화불량, 만성위염, 관절염, 기침, 피부 유두종, 고혈당, 흉통, 불면증 각 0.20%(2명/1,020명, 2건), 장 게실, 통풍 각 0.10%(1명/1,020명, 2건), 구강 칸디다병, 후두염, 손발톱진균증, 종기, 만성 두드러기, 소양성 발진, 약물발진, 염증 후 색소 침착 변화, 전신 가려움(증), 각화과다증, 급성 전신 발진 농포증, 발한 이상 습진, 습진, 지루성 피부염, 피부 낭종, 홍반, 후천성 박탈성 각질 박리, 흉터종 여드름, 구토, 게실, 과민성 장증후군, 구강 내 궤양 형성, 급성 췌장염, 대장용종, 미란성 위염, 복부 불편감, 복통, 소장염, 위 식도 역류 질환, 췌장결석증, 치질, 항문열창, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 알라닌 아미노전이효소 증가, 체중증가, 혈중요산증가, 혈중콜레스테롤증가, 경부통증, 사지통증, 골감소증, 골다공증, 근골격 경직, 근골격통, 어깨회선근증후군, 객혈, 콧물, 수면무호흡증후군, 폐 종괴, 폐기종, 항문생식기사마귀, 갑상선 양성 신생물, 자궁 평활근종, 혀의 악성 신생물/병기 불명, 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 낭종 파열, 부종, 종괴, 한랭감, 관절 탈구, 발목 골절, 일광 화상, 절지동물 자상, 난소 낭종, 발기부전, 양성 전립선 비대, 월경 장애, 담관 확장, 독성 간염, 비알코올성 지방간염, 알코올성 간질환, 눈꺼풀 습진, 백내장, 유리체 부유물, 우울한기분, 방광 연축, 신결석증, 신낭종, 갑상선 종괴, 임신, 고혈압 각 0.10%(1명/1,020명, 1건)이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 4.41%(45명/1,020명, 37건)이었으며, 건선 0.29%(3명/1020명, 3건), 편도염 0.20%(2명/1,020명, 3건), 모낭염, 간기능검사 이상, 관절염, 불면증 각 0.20%(2명/1,020명, 2건), 체부 백선, 구강 칸디다병, 후두염, 여드름, 탈모, 만성 두드러기, 소양성 발진, 약물발진, 염증 후 색소 침착 변화, 전신 가려움(증), 소화불량, 구토, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 알라닌 아미노전이효소 증가, 체중 증가, 경부통증, 사지통증, 객혈, 콧물, 항문생식기사마귀, 흉통, 낭종 파열 각 0.10%(1명/1,020명, 1건)이 보고되었다.

중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.69%(7명/1,020명, 9건)이며, 골관절염 0.2%(2명/1,020명, 2건), 항문생식기사마귀, 혀의 악성 신생물/병기 불명, 급성 췌장염,

복통, 알코올성 간질환, 약물발진, 객혈 각 0.10%(1명/1,020명, 1건)이 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.29%(3명/1,020명, 3건)이며, 항문생식기사마귀, 약물발진, 객혈 각 0.10%(1명/1,020명, 1건)이었다.

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2017.11)와 재심사 종료 시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 없었다.

4. 일반적 주의

1) 감염

- 우스테키누맙은 선택적 면역억제제로서 감염의 위험을 증가시키고 잠복성 감염을 재활성화 할 가능성이 있다.
- 임상시험에서는 우스테키누맙으로 치료를 받은 환자에게서 중대한 세균, 진균, 바이러스성 감염이 관찰된 적이 있다.
- 우스테키누맙을 임상적으로 중요한, 활성 감염이 있는 환자에게 투여해서는 안 된다. 만성 감염이 있거나 재발성 감염의 이력이 있는 환자에게 우스테키누맙의 사용을 고려할 때에는 주의를 기울여야 한다.
- 우스테키누맙으로 치료를 시작하기 전에 환자의 결핵 감염 여부를 평가해야 한다. 우스테키누맙은 활동성 결핵 환자에게 투여해서는 안 된다. 잠복성 결핵 감염은 우스테키누맙을 투여하기 전에 치료가 시작되어야 한다. 또한 잠복성이나 활동성 결핵의 과거 병력이 있는 환자로서 적절한 치료 여부가 확인되지 않는 경우에도 우스테키누맙을 투여하기 전에 항결핵 치료가 필요한지를 고려해야 한다. 우스테키누맙을 투여 받는 환자에 대해서 치료 과정 및 치료 후에 활동성 결핵의 징후 및 증상이 있는지 면밀하게 관찰해야 한다.
- 환자는 감염의 발생을 암시하는 징후나 증상이 있을 때 의사의 진료를 받도록 교육받아야 한다. 환자에게 심각한 감염이 발생하는 경우, 이들을 면밀하게 관찰하고 감염이 완치될 때까지 우스테키누맙을 투여해서는 안 된다(3. 약물이상반응 항 참고).

2) 악성 종양

- 우스테키누맙은 선택적인 면역억제제이다. 면역억제제는 악성 종양의 위험을 증가시킬 가능성이 있다. 임상시험에서 우스테키누맙을 투여 받은 환자 일부에서 피부 및 피부 이외의 악성 종양이 발생하였다(3. 약물이상반응 항 참고).
- 우스테키누맙은 악성 종양의 병력이 있는 환자에 대해서는 연구된 바 없다. 악성 종양의 병력이 있는 환자에게 우스테키누맙의 사용을 고려하거나 악성 종양이 발생한 환자에 대해 지속적인 치료를 고려하는 경우 주의가 필요하다.
- 모든 환자는, 특히 연령이 60세를 초과하는 환자, 지속적인 면역억제치료를 받은 과거력이 있는 환자 또는 PUVA치료를 받은 과거력이 있는 환자는 비흑색종 피부암의 발현에 대해 모니터링되어야 한다(3. 약물이상반응 항 참고).

3) 과민성 반응

외국에서 수행된 시판 후 조사에서는 혈관부종 혹은 아나필락시스를 포함한 중대한 과민성 반응이 보고되었다. 아나필락시스 반응이나 기타 중대한 과민성 반응이 발생하면 이 약의의 투여를 즉시 중단하고 적절히 치료해야 한다(3. 약물이상반응 항 참고).

4) 예방접종

바이러스성 또는 세균성 생백신은 이 약과 동시에 투여하지 않도록 권장된다.

우스테키누맙을 투여받고 있는 환자에게 생백신에 의한 감염의 이차적인 전달에 대한 자료는 없다. 환자의 가족이 생백신을 투여 받고 있을 경우, 가족간 접촉으로부터 환자에게 전달될 잠재적인 위험 때문에 주의가 필요하다.

우스테키누맙을 투여 받는 환자는 불활성화 백신이나 사백신을 동시에 투여 받을 수 있다. 우스테키누맙의 장기 치료는 폐렴구균 다당류 또는 파상풍 백신에 대한 체액면역반응을 억제하지 않는다.

5) 면역 억제

건선 임상시험에서, 면역억제제 또는 광선요법과 병행할 때의 우스테키누맙의 안전성과 유효성은 평가된 바 없다. 건선성 관절염 연구에서, 병용된 메토트렉세이트의 사용이 이 약의 안전성과 유효성에 영향을 미치는 것으로 보이지는 않았다. 크론병 및 궤양성 대장염 임상시험에서, 면역억제제 (6-mercaptopurine (6-MP), 아자치오프린(AZA), 메토트렉세이트) 및 코르티코스테로이드제제의 병용이 우스테키누맙의 안전성과 유효성에 영향을 미치는 것으로 보이지 않았다. 면역억제제와 우스테키누맙의 병용을 고려하거나 다른 생물의약품에서 우스테키누맙으로 변경할 경우에는 주의가 필요하다.

6) 면역요법

우스테키누맙은 알러지 면역요법을 받고 있는 환자에 대해 평가된 적 없다. 우스테키누맙은 알러지 면역요법에 영향을 줄 수 있으므로 특히 아나필락시스에 대해서 알러지 면역요법을 받고 있는 환자나 받은 적이 있는 환자에게 사용할 때는 주의를 기울여야 한다.

7) 심각한 피부 반응

우스테키누맙 피하 투여 후 건선 환자에게 탈락성 피부염 또는 홍색피부건선이 발생하였음이 보고되었다. 판상 건선 환자의 경우 이 질환의 자연스러운 경과로서 홍색피부건선이 발생할 수 있으며, 그 증상은 탈락성 피부염의 증상과 임상적으로 구별하기 어려울 수도 있다.

환자의 건선을 모니터링할 때 의사는 홍색피부건선 또는 탈락성 피부염의 증상이 있는 지 주의해야 한다. 해당 증상이 발생하는 경우 적절한 치료를 시작해야 한다. 약물 반응으로 의심되는 경우 이 약 투여를 중단해야 한다.

8) 간 장애 및 신 장애

간 장애 및 신 장애 환자를 대상으로 한 우스테키누맙에 대한 특이적 연구는 수행된 바 없다.

5. 상호작용

우스테키누맙의 약물 상호작용 연구는 사람을 대상으로 수행된 바 없다.

IL-12 또는 IL-23의 CYP450 효소 조절에 대한 영향이 사람 간세포를 사용하여 시험관 내(in vitro) 연구로 평가되었다. 이 연구는 IL-12 및/또는 IL-23의 농도가 10ng/mL 일 때, 사람 CYP450 효소의 활성(CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 또는 3A4)을 변화시키지 않는다는 것을 보여준다. 이 결과는 CYP450 기질(concomitant CYP450 substrates)을 함께 투여 받고 있는 환자들에게 약물의 용량조절이 불필요하다는 것을 의미한다.

생백신은 우스테키누맙과 동시에 투여해서는 안 된다(4. 일반적 주의 항 참고).

6. 임부, 수유부 및 수태능

1) 임부

동물 연구에서는 90mg 피하 주사 4주 후의 C_{max}와 비교하여 약 150배 또는 6mg/kg 정맥 투여 1시간 후 혈청 농도와 비교하여 최대 21배 수준의 노출에서도 최기형성이나 출생 기형, 발달 지연의 증거가 없었다. 그러나 동물에 대한 생식 및 발달 연구로부터 언제나 사람에 대한 반응을 예측할 수 있는 것은 아니다.

우스테키누맙을 임신한 여성에게 투여했을 때 태아에 해를 주는가, 또는 생식 능력에 영향을 줄 수 있는가에 대해서는 알려지지 않았다. 우스테키누맙은 이익이 위험을 명백히 상회하는 경우에만 임신한 여성에게 투여할 수 있다.

2) 수유부

우스테키누맙을 수유 중인 원숭이에게 투여하면 우스테키누맙이 유즙으로 분비된다. 우스테키누맙을 섭취했을 때 전신으로 흡수되는가에 대해서는 알려지지 않았다. 많은 약물들과 면역글로불린이 사람의 유즙으로 분비되고, 수유 중인 영아에서 우스테키누맙으로 인한 이상사례의 가능성이 있으므로, 수유 중단이나 약물 중단 중 하나를 결정해야 한다.

3) 수태능

우스테키누맙이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 연구는 수행된 바 없다.

사이노몰구스 원숭이를 대상으로 세 건의 발달 독성 시험이 수행되었다. 우스테키누맙의 주성분을 정맥이나 피하로 최대 45 mg/kg의 용량을 주 1회 또는 주 2회 투여하였을 때, 우스테키누맙의 주성분과 관련된 모체 독성, 유산, 사산, 배독성, 발달 지연, 기형, 출생 기형 등은 관찰되지 않았다. 우스테키누맙의 주성분을 투여한 임신 중 원숭이로부터 태어난 갓난 동물에서는 성장이나 기능 발달에 대한 악영향이 관찰되지 않았으며 면역 독성 평가에서도 결함이 발견되지 않았다. 사이노몰구스 원숭이를 대상으로 한 수컷 수태능 연구에서 우스테키누맙을 최대 45 mg/kg의 용량으로 주 2회 피하 투여했을 때, 짝짓기 행태나 정자 파라미터, 수컷 호르몬의 혈청 농도에 대한 우스테키누맙 관련 효과는 관찰되지 않았다.

마우스에서의 암컷 수태능 독성시험이 마우스의 IL-12와 IL-23에 결합하여 그 활성을 억제하는 유사 항체를 이용하여 수행되었다. 항-마우스 IL-12/23 항체의 주 2회 피하 투여는 최대 50 mg/kg의 용량에서 내약성이 양호하였으며 암컷의 수태능 파라미터에

대한 악영향은 관찰되지 않았다.

7. 소아, 고령자에 대한 투여

1) 소아

12세 미만의 소아환자에서 우스테키누맙에 대한 연구는 수행된 바 없다. 소아 크론병 혹은 소아 궤양성 대장염 환자에서 우스테키누맙에 대한 연구는 수행된 바 없다.

2) 고령자

임상시험에서는 청소율이나 분포용적 측면에서 나이와 관련된 주요한 차이가 관찰되지 않았다. 허가된 적응증의 임상시험에서 고령자와 젊은 환자 사이에 전반적인 안전성 또는 유효성의 차이가 관찰되지 않았지만, 65세 이상 환자와 젊은 환자가 다르게 반응하는지 여부를 판단하기에는 환자수가 충분하지 않았다.

8. 운전 및 기계 사용 시의 주의사항

우스테키누맙이 운전 및 기계 사용 능력에 끼치는 영향에 대한 연구는 수행된 바 없다.

9. 과량투여 시의 처치

임상시험에서 6 mg/kg까지는 용량 제한 독성 없이 단회 정맥 투여될 수 있었다. 과량투여 시, 이상사례나 효과에 대한 징후나 증상이 있는지 환자를 관찰하고 즉시 적절한 대증 치료를 실시할 것을 권장한다.

10. 적용상의 주의

이 약은 의사의 지시와 감독 하에 사용해야 한다. 소아 환자에서, 이 약은 의료인에 의해 투여되는 것이 권장된다. 의사가 지속적으로 진찰 진료하며(follow-up) 자가 주사가 적절하다고 판단한 경우에 한해 환자는 피하 주사방법 및 폐기에 대해 적절한 교육을 받은 후 자가 주사할 수 있다.

피하 주사하기 전, 이 약 주사 용액에 이물질이 있거나 착색되지 않았는지 육안으로 확인해야 한다. 이 약은 무색 내지 미황색인 용액으로 반투명하거나 흰색의 작은 입자가 약간 함유될 수 있다. 용액이 착색되었거나 탁해진 경우 또는 용액에 다른 입자가 들어있는 경우에는 이 약을 사용해서는 안 된다. 이 약에는 보존제가 함유되어 있지 않으므로 사용 후 남아 있는 용액은 폐기해야 한다.

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

이 약을 투여한 후에, 사용하지 않은 부분은 폐기한다. 바이알은 재사용하여서는 안 된다.

○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 24개월, 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 차광보관

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1.「약사법」제32조 및 같은 법 시행규칙 제35조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사대상 품목임.
- 대상 효능·효과: 판상 건선, 건선성 관절염
- 재심사기간: 2011.6.21.~2017.6.20. (6년)
- 재심사신청기간: 2017.6.21.~2017.9.20. <2018.9.28. 재심사 결과통지>

2.「약사법」제32조 및「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항 제2호 가목의 규정에 의한 재심사대상 의약품임.
- 대상 효능·효과 : 소아 판상 건선
- 재심사기간 : 2017.4.6. ~ 2021.4.5. (4년)
- 재심사신청기간 : 2021.4.5. ~ 2021.7.4.

3.「약사법」제32조 및「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항 제2호 가목의 규정에 의한 재심사대상 의약품임.
- 대상 효능·효과 : 성인 크론병, 궤양성 대장염
- 재심사기간 : 2018.4.6. ~ 2022.4.5. (4년)
- 재심사신청기간 : 2022.4.6. ~ 2022.7.5.

4. 신약 등의 재심사 기준(식품의약품안전처고시)을 준수할 것.
5. 만일 정당한 사유 없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 관련규정에 의거 행정처분 할 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	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2019.06.28.	2019.06.28.				
보완요청일자	2019.09.06.	2019.09.05.				
보완접수일자	2019.11.04.	2019.11.04.				
최종처리일자	2019.11.21.	2019.11.18.				

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·신고·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 2) 당해품목 허가변경
1. 새로운 효능・효과, 2. 새로운 용법・용량

제출자료 / 구분	자료번호 주1)																																			
	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)															
제출자료	○	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. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험자료 및 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료는 기 허가 시 제출된 자료로 갈음																																			

○ 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
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 민원은 우스테키누맙의 기 허가된 크론병과 유사한 궤양성 대장염에 대한 효능・효과 추가와 관련한 품목변경허가신청 건임. 보편적인 치료 또는 생물학적 치료에 부적절한 반응을 보이거나 실패한 중등도 내지 중증 궤양성 대장염 환에 대해 이 약의 유도 및 유지 투여를 통해 임상적 유익성을 입증하고자 하였음.
- 궤양성 대장염 치료제는 메살라민, 글루코코르티코이드, 티오퓨린계 약물들이 있고, 골리무맙, 인플릭시맵, 아달리무맙과 같은 TNFα 저해제도 전신 치료로 허가되어 있음. TNFα를 타겟으로 하지 않는 약물에는 인테그린 $\alpha4\beta7$ 저해제(antagonist)인 베돌리무맙과 토파시티닙 성분이 허가되어 있음. 이러한 치료들이 효과적임에도 불구하고 모든 환자가 유도 치료에 반응을 보이는 것은 아니며, 초기에 반응을 보였더라도 시간이 지남에 따라 반응이 소실될 수 있음.
- 궤양성 대장염에 대한 임상적 유익성을 확인하기 위한 결과로서 환자의 임상증상뿐만 아니라, 혈액학적 지표의 정상화를 동반한 점막 병변의 완전한 치유(mucosal healing)가 장기적으로 병변의 장기적 자연 경과를 호전시킬 수 있다는 연구 결과가 나오면서 점막 병변 치유가 주목 받고 있음.

  UC 치료의 목표가 증상과 점막의 염증을 호전시키고 관해를 유도하고 가능하면 오랜 기간 관해를 유지하여 환자의 삶의 질을 높이는 것임. 그동안 임상 관해와 steroid-free 관해를 목표로 해왔지만, 최근 국내외에서는 장점막 치유 또는 전층 치유(transmural healing) 등 조직관해를 목표로 해야 한다는 주장이 있음.
  - 장점막 치유가 염증성 장질환(IBD)환자의 예후에 큰 영향을 미칠 수 있어, 점막의 내시경적 및 조직학적 치유(내시경 검사에서 모든 점막의 염증이 소실되고, 궤양이 없는 경우)가 IBD의 중요한 치료목표로 여겨지고 있음.
  - 1차 평가변수인 임상 관해 달성률에서의 위약 대비 이 약의 효과가 임상시험 설계에서 보편적으로 적용되는 기준이겠지만, 크론병과 궤양성 대장염에 있어 조직학적 관해 도달 및 유지도 중요하며, 이에 대한 개발 약물의 효과 입증도 중요함
- 제출한 3상 임상시험 1건에서 위약 대비 이 약의 유지, 유도 요법은 궤양 대장염 환자에서 수용가능한 안전성 프로파일을 보이면서 궤양성 대장염의 증상 및 징후, 삶의 질, 염증 수치 등의 개선 및 유지를 입증되었다고

판단됨. TNF α저해제에 실패한(적절한 반응을 보이지 않거나, 반응을 소실했거나, 금기인 환자들의 다음 옵션은 인테그린 저해제(베돌리주맙)인데, 이 약물까지 모두 실패한 환자들에서 유도기의 임상 관해에서는 위약 대비 유의한 개선을 보였으나, 나머지 평가변수(임상반응 등) 및 유지기의 임상 관해, 임상 반응, 기타 장점막 치유와 관련된 약물의 임상적 유익성은 결과보고서 상에서는 위약 대비 통계적 유의성을 확인할 수 없었음. 그러나 TNF 저해제와 베돌리주맙 모두를 실패한 환자는 치료에 저항성이 매우 큰 환자로서, 위약 대비 이 약 투여의 잇점이 일부 평가변수에 대해 통계적으로 입증되지는 못했으나, 해당 하위군의 환자수가 적어 통계적 유의성 보이기에는 어려움이 있을 수 있음. 전체 환자 집단에 걸쳐 임상적 유익성이 일관되게 관찰되었으며, 해당 환자 집단은 더 이상 가능한 치료 옵션이 없는 상황으로서, 인테그린 저해제를 포함한 전반적인 생물의약품 실패 환자에서의 임상적 유익성이 예상되어 효능·효과 신청 근거의 타당성 인정됨.

[약어 및 정의]

- UC(Ulcerative Colitis) : 궤양성 대장염
- IBD(inflammatory bowel disease) : 염증성 장질환

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역억제제, 인터루킨 저해제, ATC code : L04AC
- 약리작용 기전 : 우스테키누맙은 인간 사이토카인 IL-12 및 IL-23의 공통 서브 유닛인 p40에 특이적으로 결합하여 p40이 면역세포 표면에서 발현하는 IL-12Rβ1에 결합하는 것을 저해함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 우스테키누맙은 IL-12, IL-23의 공통 서브 유닛인 p40에 특이적으로 결합하여 p40이 면역세포 표면에서 발현하는 IL-12Rβ1에 결합하는 것을 저해함. 비정상적인 IL-12와 IL-23 의 조절은 면역관련 질환과 연관되어 있음. IL-12, IL-23 매개 Th1, Th17 사이토카인 기전을 방해함으로써 면역 관련 질환인 건선, 건선성 관절염에 대한 임상적 효과를 보일 수 있음.
- 또한 이 약은 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장질환에서 IL-12 및 IL-23 매개 신호전달 저해 기전을 통해 임상적 효과가 예상됨. 염증성 장질환의 일종인 크론병은 이미 허가를 득하였음.
- 국내에서는 스텔라라정맥주사(우스테키누맙) 2018.04.06., 스텔라라피하주사(우스테키누맙) 2016.12.27., 스텔라라프리필드주(우스테키누맙) 2011.6.21.가 각각 허가되었고, 미국 2009.09.25., 유럽 2009.1.15. 에 최초 허가되었음. 신청한 궤양성 대장염에 대해서는 유럽은 2019.09.04., 미국은 2019.10.18.에 효능·효과 추가하였음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 궤양성 대장염
  - 궤양성 대장염(UC)은 병인이 알려지지 않은 만성 염증성 장질환으로, 미국에서 UC 발생률은 100,000명 당 9-12건으로 추정되며 유병률은 100,000명 당 205-240건임. 유럽에서 UC의 유병률 추정치는 100,000명 당 약 2.4-204명으로, 궤양성 대장염은 후기 청소년과 초기 성인기에서 가장 흔히 진단되지만, 진단은 어떠한 연령에서도 발생할 수 있음. UC가 생산성이 가장 높은 연령대의 사람들에게 영향을 미치기 때문에 사회에 대한 UC의 영향은 높음.
  - 임상적으로, UC는 결장의 표면 점막, 음와(crypt) 상피, 점막 하에 침범하는 염증성 질환임. UC 환자는 설사, 직장출혈, 체중감소, 복통, 발열을 경험하며, 두드러진 장외발현 증상을 나타낼 수 있으며, 흔히 강직성 척추염을

포함한 장병증성 관절염이 나타날 수 있음. 궤양성 대장염은 관해와 악화가 일생동안 장기간 반복되는 것이 특징이며, 환자의 15%가 유병기간 동안 입원이 요구되는 급성 발작을 경험함. 중증 UC에서는 장벽이 극도로 얇아지고, 점막 나화(denudation)가 발생될 수 있으며, 염증이 장막으로 확대되어 팽창, 독성 거대결장, 및 그에 따른 천공이 발생될 수 있음. 독성 거대결장은 흔히 천공, 복막염, 패혈증 예방을 위해 응급 결장절제술을 요함. 진단 후 10년 이내에, 성인 UC 환자의 약 20%가 결장절제술을 받은 것으로 보고되었음.

• 궤양성 대장염의 현재 치료와 그에 대한 충족되지 못한 요구

- UC 치료의 목적은 일반적으로 살의 질 향상, 장기 코르티코스테로이드에 대한 요구 감소, 암 위험 최소화를 위해 질병 관해의 유도와 유지임
- UC 치료를 위한 기존 치료제에는 메살라민, 글로코코르티코이드, 티오퓨린이 있음
- UC 치료를 위해 허가된 전신 치료제로는 항 TNFα 제제 [예: 골리무맙(SIMPONI®), 인플릭시맙(REMICADE®), 및 아달리무맙(Humira®)], $\alpha4\beta7$ 인테그린 길항제 베돌리주맙(Entyvio®), Janus 키나아제 억제제인 토파시티닙(Xeljanz®)을 들 수 있음
  : 이러한 제제는 현재 코르티코스테로이드 또는 면역조절제에 더 이상 반응을 보이지 않는 UC 환자의 치료에 사용 가능.
  : 베돌리주맙 및 토파시티닙은 TNFα를 표적으로 하지 않는 유일한 허가된 제품이며, 항-TNFs에 적절한 반응을 보이지 않는(즉, 1차 비반응 또는 2차 반응 소실) 환자 또는 항-TNFs에 불내성인 환자에서 유효성이 입증된 유일한 제품
  : 전신 치료제는 정맥주사(IV; 인플릭시맙 및 베돌리주맙), 피하주사(SC; 골리무맙 및 아달리무맙), 또는 경구(토파시티닙) 투여.
- 모든 환자들이 유도요법에 반응을 보이지 않음(즉, 1차 비반응). 또한, 허가된 치료제에 처음에 반응을 보인 다수의 환자들은 시간 경과에 따라 반응을 보이지 않을 수 있음(2차 반응 소실).
- 항-TNFs는 면역억제와 관련된 안전성 위해성이 있으며 모든 환자가 그러한 치료에 적절한 반응을 보이는 것은 아님. 토파시티닙에 대해 규명된 위해성으로 중대한 감염(대상포진 포함), 악성종양, 위장관 천공, 실험실 검사치 이상이 있음. 이러한 제제로 최적으로 치료되지 않는 환자에 대해서는 대안적인 치료가 요구됨. 토파시티닙에 대한 임상적 반응 부재로 인한 치료중단 발생률이 높기 때문임.
- 다른 작용기전을 가지고 UC 치료에 대해 긍정적인 유익성: 위해성 프로파일을 갖는 새로운 치료제에 대한 충족되지 못한 요구가 남아 있음.

• 궤양성 대장염 치료제로서 우스테키누맙 사용을 뒷받침해주는 과학적 배경

- 크론병과 UC 간에 병태생리학적 유사성, UC 및 크론병 치료에 사용되는 약물의 공통점 UC 및 크론병 치료에 사용되는 약물의 공통점, 크론병 치료에서 우스테키누맙에 대한 긍정적인 임상적 결과에 근거하여, 크론병 제3상 임상개발 프로그램에 사용된 것과 동일한 유도요법 및 유지요법 용법을 사용하여 UC 치료에서 우스테키누맙의 시험에 대해 direct-to-phase 3 프로그램 개발
- 염증성 장질환(IBD)에는 UC 및 크론병이 포함되며, 위장관 염증과 비슷한 증상 발현이 특징.
  궤양성 대장염과 크론병은 이질적인 질병 2개라기보다는 점막 침범(전통적 UC)에서 전신침범을 동반한 침투성 질병(전통적 크론병)에 이르는 질병 연속성을 나타냄. 또한, UC 및 크론병 환자는 동일한 의사로부터 치료되며, 약 20%는 진단 시 불확정 결장염을 가지고 있음. 그에 따라, 이 질병은 연속성을 고려하여 일관성 있게 치료되어야 함. 또한, UC 치료에 사용되는 약물은 크론병 치료에 사용되는 것과 일반적으로 비슷하며, 다른 허가된 생물학적제제는 일반적으로 크론병 및 UC 치료를 위해 비슷한 용량을 사용
- UC와 크론병 (허가된 우스테키누맙 적응증) 간에 병태생리학적 유사성이 있음

IBD의 발병기전에서 IL-12/23 경로의 관여가 잘 확립되어 있음.

활성 UC 및 크론병 환자는 비활성 UC 환자와 정상 대조군에 비해 IL-23, IL-22, IL-22R1 및 p-STAT3-양성 세포가 유의하게 더 많은 것으로 확인되었음.

Th1- 및 Th17 관련 유전자는 UC 및 크론병 환자의 점막에서 동등하게 상향 조절되며, 이는 일단 발생되면 두 질병 간에 점막 레벨에서 염증 기전이 대체로 동일하다는 사실을 제시.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 약물의 작용기전으로 인한 감염, 악성 종양, 과민성 반응 등의 위험 증가

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

- 미제출. 크론병과 궤양성 대장염 간의 병태생리학적 유사성을 고려하여, 기 허가시 검토되었던 독성 시험자료 외에 추가로 요구되는 자료 없음.

5. 약리작용에 관한 자료

- 미제출. 크론병과 궤양성 대장염 간의 병태생리학적 유사성을 고려하여, 기 허가시 검토되었던 효력 시험자료 외에 추가로 요구되는 자료 없음.

6. 임상시험성적에 관한 자료(CTD 5.3)

- EMA 자료 제출 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건(3상)

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
3상	CNTO1275UCO3001 (= UNIFI)	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군, 다기관 시험	보편적인 치료 또는 생물학적치료에 부적절한 반응을 보이거나 실패한 중등도 내지 중증 궤양성 대장염 환자(18세 이상 남녀)		단회	1차 평가변수 : W8의 임상 관해	위약 대비 우스테키누맙 130mg, ~6mg/kg IV 모두 8주째 유의하게 개선된 임상 관해 달성 (글로벌 정의)

			무작위배정 961명 1) 유도 요법(8주) IV/vial, 단회 위약(n=319) 우스테키누맙 130mg IV(n=319) 체중 기반 우스테키누맙 ~6mg/kg IV (n=322) · 260 mg (체중 ≤55 kg) · 390 mg (체중 >55 kg and ≤85 kg) · 520 mg (체중 >85 kg)		2차 평가변수 : 임상반응, IBAQ, 점막 치유	위약 : 130mg : ~6mg/kg = 5.3% : 15.6% : 15.5% (두 용량 모두 p<0.001) (미국 정의) 위약 : 130mg : ~6mg/kg = 6.3% : 16.6% : 18.9% (두 용량 모두 p<0.001)
			2) 유도 요법(44주) SC/PFS <u>무작위배정 (n=523)</u> 위약(n=175) 우스테키누맙 90mg q12w(n=172) 우스테키누맙 90mg q8w(n=176) <u>비-무작위배정 (n=260)</u> 위약(n=103) 우스테키누맙 90mg q8w(n=157)	W44까지 투여 추가 3년간 장기 연장 시험	1차 평가변수 : W44의 임상 관해 2차 평가변수 : 임상반응 유지, 내시경적 치유, 코르티코스테로이드 비투여 등	위약 대비 우스테키누맙 q12w, q8w SC 모두 44주째 유의하게 개선된 임상 관해 달성 (글로벌 정의) 위약 : q12w : q8W = 24.0% : 38.4%(p=0.002) : 43.8% (p<0.001) (미국 정의) 위약 : q12w : q8W = 24.6% : 39.5%(p=0.002) :42.6%(p<0.001)

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 6.3.1. 유효성·안전성 시험 개요 참조

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 보편적 치료 및/또는 생물의약품에 실패한 적이 있거나 불내성인 중등도 내지 중증 활성 궤양성 환자를 대상으로 실시한 3상 시험 1건(UNIFI)에서 우스테키누맙은 수용가능한 안전성 프로파일을 보이면서 궤양성 대장염의 증상 및 징후, 삶의 질, 염증 수치 등의 개선 및 유지를 입증하였음.
  - 유도기에서 이 약은 평가한 130mg IV, ~6mg/kg IV 유도 용량 모두에서 임상 관해 유도, 내시경적 치유, 임상반응, 점막 치유(내시경+조직학적 치유 조합), 염증 마커 감소, 건강 관련 삶의 질 개선 유도에 있어 효과적이었고 양호한 내약성을 보였음.
  - 유지 시험에서 90mg q12w 또는 q8w 투여는 전체 환자 집단에서 효과적이었으며, 이 중 q8w는 여러 객관적 평가변수들과 좀 더 엄격한 평가변수들(예, 내시경적 치유 및 부분 Mayo 관해 기간 등)에 있어 약간 더 좋은 유효성을 입증했음. 노출-반응 분석 결과, trough 혈청 우스테키누맙 수준과 임상 관해율, 기타 다른 다른 유효성 평가변수들(내시경적 치유 포함)과의 상관성을 보였음. 우스테키누맙 90mg q8w은 90mg q12w 보다 일반적으로 높은 trough 농도를 가지고 있으나, 안전성 평가 결과 면에서 유의한 차이는 없었음.

- 제출한 임상시험 결과는 위약 대비 유의하게 개선된 유효성을 입증함
  - 우스테키누맙의 유도요법에서
  · 미국과 글로벌 정의가 차이가 있었음에도 불구하고 우스테키누맙 130mg IV, ~6mg/kg IV 모두 8주째 1차 평가변수인 임상 관해에서 위약 대비 통계적으로 유의한 결과를 입증했음(p<0.001)(위약 : ~6mg/kg : 130mg = 5.3% : 15.5%: 15.6%, p<0.001). 이외 다양한 다른 임상평가변수들(내시경적 치유, 임상반응, IBDA 점수의 변화)에서도 위약 대비 유의한 개선을 보였음.
  · 생물의약품 실패 여부와 상관없이 우스테키누맙 투여군이 위약 대비 유의한 임상 결과를 보였으며, 특히 생물의약품 실패 이력이 없는 환자가 실패 이력 있는 환자보다 일관성 있게 각 평가변수의 달성률이 높았음.

- 우스테키누맙의 유지요법에서

・유지기 시작 시의 Mayo 점수 중간값은 4.0, IBDQ 점수는 179, 임상 관해율은 23.5%, 내시경적 치유는 37.%였음. CRP나 fecal marker로 측정된 염증성 수치도 줄어들어 있었음.

・생물의약품 실패 경험이 없는 환자들은 전체 무작위배정 환자의 52.4%였고, 이 중 대부분이 생물의약품 naive 였음. 무작위배정 환자 중 47.6%가 생물의약품 실패 이력이 있는 환자였고, 이중 대부분(70%)이 TNF 저해제 실패 경험만 있었고, 나머지 1/3은 TNF 저해제와 베돌리주맙 치료에 실패하였음.

・우스테키누맙(90 mg q8w, 90 mg q12w)은 1차 평가변수인 유지기 제44주 임상 관해, 핵심 2차 평가변수들인 제44주까지의 임상반응 유지, 제44주의 내시경적 치유, 제44주의 코르티코스테로이드를 투여하지 않는 임상반응면에서 통계적으로 유의한 개선을 보였음. 또한 2가지 용량 모두 유지기의 베이스라인에서 임상관해를 달성했던 시험대상자들이 제44주까지 임상 관해를 유지(미국 정의에 기반) 했고, 글로벌 정의에 기반 했을 때는 q12W가 제44주까지 임상 관해를 유지함. 신청한 유지요법은 90mg q8w가 전반적으로 높은 유효성 결과를 보였으나, 90mg q12w 대비 큰 차이는 없다고 보임

・생물의약품 치료에 실패한 환자(47.6%)와 실패한 이력이 없는 환자(52.4%) 모두에서 우스테키누맙은 1차 평가변수에서 임상적으로 의미있고, 통계적으로도 유의한 결과를 입증하였음. 유도요법 평가변수에 대한 관찰결과와 일치하여, 각각의 평가변수를 달성한 대상자의 비율은 생물의약품 실패 병력이 있는 대상자에 비해 실패 이력이 없는 대상자에 대해 모든 치료군에서 일관성 있게 더 높았음. 또한 생물의약품 실패 이력이 있는 대상자들은 우스테키누맙 q12w 치료군에 비해 우스테키누맙 q8w 치료군에서 치료 효과에 대한 평가변수에서 일관된 경향이 상당히 더 컸음 .

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 유지기 동안의 우스테키누맙 90mg q12w 또는 q8w 투여는 전반적으로 양호한 내약성을 보였고, 알려진 우스테키누맙의 안전성 프로파일과 일치하였음.
- AE 및 감염 발생 비율은 위약과 우스테키누맙 90mg q8w 투여군이 유사했으며, 우스테키누맙 q12w군은 위약이나 우스테키누맙 90mg q8w 투여군보다 더 낮았음. 우스테키누맙 두 투여군간 안전성 프로파일 면에서 의미 있는 차이를 보이지는 않았음.
- 전체적으로, AEs (우스테키누맙 vs 위약), 및 가장 빈번하게 보고된 AEs의 패턴은 일반적으로 UC 및 크론병 환자 간에 대체로 비슷하였음.

6.4. 가교자료

- 해당 사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 임상시험성적은 신청 효능・효과(중등도에서 중증의 활성 크론병 치료의 유도요법)를 지지하는데 타당하다고 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 2009.09.25.(궤양성 대장염 추가 2019.10.18.)
- 유럽 2009.01.15.(궤양성 대장염 추가 2019.09.04.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음