의약품 품목 허가보고서

접수일자		2023-04-24	접수번호	20230077822
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		삼성바이오에피스(주)		
제 품 명		에피즈텍정맥주사(우스테키누맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		우스테키누맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알(26 밀리리터) 중 우스테키누맙 130 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2024.04.11.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 차광보관, 제조일로부터 12개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		EMA (2024.04.19)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	조아름, 이내리, 오정원
심사부서		유전자재조합의약품과 제품화지원팀 구강소화기기과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	최예진, 김영은, 오우용, 김호정 박애란, 김문신, 정지원 하민지, 류지혜, 박종호, 정승환 안새롬, 김영림, 안광수
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	윤아, 한연해, 안광수

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인

1. 크론병

코르티코스테로이드제 또는 면역억제제 또는 TNF-α 저해제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중등증에서 중증의 활성 크론병의 치료

2. 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

○ 용법·용량

- 유도요법

제 0주에 체중에 따른 단계적 용량(표1. 참조)의 이 약을 정맥 내 주입한다. 정맥 주입 용액은 표1.에서 명시된 우스테키누맙 정맥주사 130 mg의 바이알 수에 따라 조제한다.

표1. 제0주 정맥투여 용량

투여 시 환자의 체중	용량*	130mg 우스테키누맙 정맥주사 바이알 수
55kg 이하	260mg	2
55kg 초과 85kg 이하	390mg	3
85kg 초과	520mg	4

* 대략 6mg/kg

- 유지요법

유도요법을 투여받은 환자에 대해 첫 정맥투여 후 제 8주에 우스테키누맙 프리필드주 또는 우스테키누맙 피하주사 90 mg를 피하 투여한다. 이 후, 매 12주마다 우스테키누맙 프리필드주 또는 우스테키누맙 피하주사를 90 mg씩 피하 투여하는 것이 권장된다. 첫 피하투여로부터 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.

- 투여방법

이 약은 정맥주사용으로만 사용하며, 숙련된 의료전문가에 의해 투여되어야 한다.

이 약의 희석방법은 사용상의 주의사항 10. 적용상의 주의 항을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 스텔라라정맥주사(우스테키누맙)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

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. 이상사례

1) 성인 건선, 건선성 관절염, 크론병 및 궤양성 대장염 임상시험에서의 경험

우스테키누맙에 노출된 6,709명의 환자(4,135명의 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 우스테키누맙에 대한 노출

노출기간	**환자 수**
6개월	4,577*
1년	3,253*
4년 이상	1,482**
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.

표2.에 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	흔하게:	구인두 통증

종격장애	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*, 과민성 혈관염*
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 당0.03건의 비율로(추적조사 기간의930인년 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, 항문농양, 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 100인년 당 0.11건(추적조사 기간의 929인년 당 환자 1명)이었으며 위약 투여군 환자의 추적조사 기간에서는 100인년 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 100인년 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 우스테키누맙 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, 우스테키누맙을 단회 정맥투여 후 아낙필락시스 또는 다른 중대한 주입반응은 보고되지 않았다. 크론병 연구에서, 위약을 투여받은 466명의 환자 중 2.4% 및 우스테키누맙의 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 우스테키누맙의 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 치료받은 환자의 12.4% 미만에서 우스테키누맙의 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 우스테키누맙의 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 (스텔라라(우스테키누맙))

국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 크론병 및 궤양성 대장염 환자 676명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 24.56%(166/676명, 총 315건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	중대한 약물이상반응	예상하지 못한

		1.92% (13명/676명, 21건)	약물이상반응 4.14% (28명/676명, 39건)
흔하게 (1-10%미만)	각종 위장관 장애	-	복통
흔하지 않게(0.1-1%미만)	근골격 및 결합 조직 장애	-	골 부착부 병증
	각종 정신 장애	-	양극성 장애
	피부 및 피하 조직 장애	-	탈모, 식은 땀, 장미증, 신경피부염
	감염 및 기생충 감염	-	모낭염, 질감염, 농양
	전신 장애 및 투여 부위 병태	발열, 무력증	발열, 통증
	각종 위장관 장애	복통, 크론병, 혈변 배설, 복부 불편감, 소장 폐쇄	혈변 배설, 복부 불편감, 소장 폐쇄
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	빈혈
	각종 신경계 장애	어지러움	-
	손상, 중독 및 시술 합병증	문합부 협착	문합부 협착
	임상 검사	간 효소 증가	간 기능 시험 이상, 간 효소 증가, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 백혈구 수 감소, 혈소판 수 감소
	신장 및 요로 장애	-	수신증

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 투여받는 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 교

육받아야 한다. 환자에게 심각한 감염이 발생하는 경우, 이들을 면밀하게 관찰하고 감염이 완치될 때까지 우스테키누맙을 투여해서는 안 된다(3. 이상사례 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. 이상사례 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. 이상사례 항 참고).

3) 과민성 반응

외국에서 수행된 시판 후 조사에서는 혈관부종 혹은 아나필락시스를 포함한 중대한 과민성 반응이 보고되었다. 일부 사례는 치료 후 수일이 지난 뒤 발생하였다. 아나필락시스 반응이나 기타 중대한 과민성 반응이 발생하면 우스테키누맙의 투여를 즉시 중단하고 적절히 치료해야 한다(3. 이상사례 항 참고).

4) 예방접종

바이러스성 또는 세균성 생백신은 우스테키누맙과 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) 자궁 내 영아 노출

자궁에서 우스테키누맙에 노출된 영아의 경우 생백신을 투여하기 전에 출생 후 6개월의 대기 기간이 권장된다. 우스테키누맙 투여가 태반 통과가 미미한 임신 제 1기로 제한되거나, 영아의 혈청에서 우스테키누맙이 검출되지 않거나, 영아에서 백신 접종의 이익이 생백신 투여의 이론적 위험을 명백히 상회하는 경우에는 생후 6개월 이전의 생백신 투여를 고려할 수 있다.

6) 면역 억제

건선 임상시험에서, 면역억제제 또는 광선요법과 병행할 때의 우스테키누맙의 안전성과 유효성은 평가된 바 없다. 건선성 관절염 연구에서, 병용된 메토트렉세이트의 사용이 우스테키누맙의 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.

7) 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.

8) 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 우스테키누맙 투여를 중단해야 한다.

9) 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 농도가10ng/mL일 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 4) 예방접종' 항 참고). 자궁에서 우스테키누맙에 노출된 영아에 대해서는 '4. 일반적 주의 5) 자궁 내 영아 노출' 항을 참고한다.

6. 임부, 수유부 및 수태능

1) 임부

동물 연구에서는 90 mg 피하 주사 4주 후의 C_{max}와 비교하여 약 150배 또는 6 mg/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

출판된 문헌의 제한된 자료에 따르면, 우스테키누맙은 인간의 모유에서 매우 적은 양으로 분비된다. 우스테키누맙은 큰 분자로 위장관에서 분해되기 때문에 모유 수유 영아에 대한 전신 노출은 낮을 것으로 예상되지만, 우스테키누맙을 섭취했을 때 전신으로 흡수되는가에 대해서는 알려지지 않았다. 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. 우스테키누맙을 정맥이나 피하로 최대 45 mg/kg의 용량을 주 1회 또는 주 2회 투여하였을 때, 우스테키누맙과 관련된 모체 독성, 유산, 사산, 배독성, 발달 지연, 기형, 출생 기형 등은 관찰되지 않았다. 우스테키누맙을 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 사용시의 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.

이 약은 정맥 주입용으로만 사용한다.

바이알에 든 이 약의 용액을 흔들지 않도록 한다. 투여 전 이 약의 용액에 이물질이 있거나 착색되지 않았는지 육안으로 확인해야 한다. 이 약은 무색 내지 연황색인 용

액이다. 용액이 착색되거나 탁해진 경우, 또는 용액에 다른 입자가 들어있는 경우에는 이 약을 사용해서는 안된다. 이 약에는 보존제가 함유되어 있지 않으므로, 사용 후 용기에 남아 있는 용액 및 주사기는 폐기해야 한다.
이 약은 의료전문가에 의해 무균조작으로 희석되고 정맥 내 주입용으로 조제되어야 한다.
① 환자의 체중에 근거하여 이 약의 용량과 바이알 수를 계산한다(용법용량 표1. 참고). 이 약은 26 mL당 우스테키누맙 130 mg을 포함하고 있다.
② 250 mL 주입백에 든 생리식염 주사액에서 희석에 사용될 이 약의 용량만큼을 뽑아서 버린다. 생리식염 주사액 대신, 0.45 % w/v 염화나트륨 주사액이 든 250 mL 주입백을 사용하여 같은 방법으로 희석할 수도 있다.
③ 필요한 수의 바이알에서 이 약 26 mL 전 량을 취하여 250 mL 주입백에 넣어 주입백의 최종 용량이 250 mL가 되게 한 뒤 부드럽게 섞는다.
④ 투여하기 전 희석된 용액을 육안으로 확인한다. 용액이 착색되거나 탁해진 경우, 또는 용액에 다른 입자가 들어있는 경우에는 이 약을 사용해서는 안 된다.
⑤ 희석된 용액을 최소 한 시간에 걸쳐 투여한다. 주입백에 희석된 용액은 희석 후 최대 48시간 이내로 정맥 주입을 완료할 것이 권장된다. 추가 보관 필요시, 이 약을 철저한 무균상태에서 용해 및 희석하였다면 이 주입액은 2~8℃에서 보관하였을 때 1개월, 그후 상온 보관 시에 정맥 주입시간 포함하여 추가 48시간 이내에 사용할 수 있다.
⑥ 일렬의(in-line), 멸균성, 비발열성의 단백결합이 적게 되는 필터(구멍크기 0.2 μm)가 있는 주입세트를 사용한다.
⑦ 이 약과 동시에 다른 제제를 동일한 정맥 내 주입 라인으로 투여해서는 안 된다.
⑧ 각 바이알은 단회 사용만 가능하고 사용되지 않고 남은 주사액은 절차에 따라 폐기되어야 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 비교동등성 입증 정보

(1) 이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.

(2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 건강한 성인 지원자 201명과 중등도 내지 중증의 판상 건선 환자 503명, 총 704명을 대상으로 두개의 임상시험을 수행하였다. 201명의 건강한 성인 지원자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 일차 평가변수인 혈중 농도 곡선하면적(Area Under the Curve from time 0 to infinity, AUC_{inf})과 최대혈청농도(Maximum Plasma Concentration, C_{max})에서 대조약과의 약물동태학적 동등성이 입증되었다. 503명의 중등도 내지 중증의 판상 건선 환자를 대상으로 진행된 치료적 확증시험에서 치료시작 후 12주차에 건선 면적 및 중증도 지수(Psoriasis Area and Severity Index, PASI)의 기저치(baseline) 대비 변화율을 비교한 결과, 계획서 순응 임상시험대상자군(Per Protocol Set, PPS)에서 12주차에 측정된 이 약과 대조약 간의 최소 제곱 평균(Least Squares Mean, LSM) 차이는 -0.6이었으며, 이에 대한 95% 신뢰구간(Confidence Interval, CI) 값이 [−3.780, 2.579]으로, 사전 정의된 동등성 마진 [−15%, 15%] 범위 내에 포함되어 이 약과 대조약의 통계학적 동등성이 입증되었다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	삼성바이오에피스(주)	대한민국	인천광역시 연수구 송도교육로 76
전공정위탁제조(제조의뢰자)	삼성바이오에피스(주)	대한민국	인천광역시 연수구 송도교육로 76
일부공정위탁제조(제조자)	AGC Biologics A/S	덴마크	Vandtaarnsvej 83B DK-2860 Soeborg Copenhagen Denmark
일부공정위탁제조(제조자)	Patheon Italia S.p.A.	이탈리아	Viale G.B. Stucchi 110, 20900 Monza (MB), Italy
일부공정위탁제조(제조자)	Farmaceutici Formenti S.p.A.	이탈리아	Via Giuseppe Di Vittorio, 2 - 21040 Origgio (VA), Italy

1.3 허가조건

○ **(재심사) 4**년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호 나목

○ **(위해성 관리계획)** v1.2

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	RMP 관련 자료	임상통계 관련 자료
신청일자	‘23.04.24.	‘23.04.24.	‘23.04.24.	‘23.04.24.	‘23.04.27.
보완요청일자	‘23.08.10.	‘23.08.08.	‘23.11.22.	‘23.08.09.	
보완접수일자	‘23.10.10.	‘23.10.11.	‘24.01.22.	‘23.10.11.	
재보완요청일자	‘24.01.10.	‘24.01.02.	‘24.03.27.		
재보완접수일자	‘24.01.22.	‘24.01.23.	‘24.04.03.		
최종처리일자	‘24.04.11.	‘24.02.28.	‘24.04.05.	’24.03.13	‘23.07.20.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
[별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 동등생물의약품

구분 \ 제출자료	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)														
동등생물의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	x	△	x	x	x	x	○	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	○	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	○	x	○	○
면제사유	-																																			

○ 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
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료

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]

- 신청품목인 에피즈텍프리필드주(우스테키누맙) 및 에피즈텍정맥주사(우스테키누맙)는 스텔라라(우스테키누맙)의 동등생물의약품으로 허가 신청되었음. 대조약으로 사용한 EU-스텔라라는 국내 품목허가된 스텔라라(우스테키누맙)와 동등성을 입증하여 대조약으로 타당성이 인정됨.
- 우스테키누맙은 면역 매개 질환과 관련이 있는 IL-12와 IL-23의 공통 subunit인 p40에 결합하여 IL-12와 IL-23의 활성을 억제하는 IgG1형의 단클론 항체임
- 비임상 측면에서 대조약과 품질 비교 및 in vitro 약력학 비교를 실시하여 대조약과 차이가 없음을 확인하였음. 이를 근거로 반복투여독성시험 자료 면제가 가능한 것으로 판단됨.
- 대조약과의 임상적 동등성 평가를 위하여 비교 약동학 시험 및 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하였음.

- 건강한 성인을 대상으로 한 비교 약동학 시험에서 일차 약동학 평가변수인 C_{max}, AUC_{inf}가 사전에 정의된 동등성 기준 안에 포함되어 대조약과의 약동학적 동등성을 입증하였음
- 판상 건선환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험에서 일차 유효성 평가변수(기저치 대비 제12주의 PASI의 변화율) 통계적 분석결과는 대조약과의 동등성을 입증하여 임상적 유사성을 보였음.
- 각 임상시험에서 안전성 프로파일은 대조약과 유사하였음. 3상 임상시험에서 EU 스텔라라군 중 일부에서 28주에 이 약으로 전환하여 투여하였으며, 스텔라라를 계속 투여한 군과 이 약으로 전환한 군간에 안전성은 유사하였다.
- 면역원성 측면에서 시험군은 ADA 양성 비율이 대조약 보다 낮았으나, 약동학, 유효성, 안전성에서는 면역원성과 관련된 차이가 관찰되지 않음

- 우스테키누맙의 작용기전과 관련된 생물학적 특성에 대한 유사한 물리화학적, 생물학적 활성 비교동등성 결과는 판상 건선 환자를 대상으로 한 임상시험 결과를 다른 적응증에 외삽할 수 있음을 뒷받침함
- 대조약의 위해성관리계획을 참조하여 위해성 중점 검토항목을 설정하였으며 타당함. 규정에 따라 4년간 목표 증례수 600례의 시판 후 조사(PMS)를 수행할 예정임
- 이상의 결과에서 에피즈텍프리필드주 및 에피즈텍정맥주사는 국내 허가된 스텔라라의 동등생물의약품으로서 신청 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항의 신청사항이 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 에피즈텍정맥주사(우스테키누맙)
- 약리작용 기전

- 우스테키누맙은 인터루킨(IL)-12/23에 대한 완전 인간IgG1κ단클론항체이다. 우스테키누맙은 인간 사이토카인 IL 12와 IL 23의 공통 서브유닛 단백질인 p40에 특이적으로 결합하여, 면역세포 표면에 발현되는 IL 12Rβ 1 수용체단백질에 p40이 결합하는 것을 차단함으로써 인간 IL 12와 IL 23의 생체활성을 억제한다.
- IL-12와 IL-23은 대식세포, 수지상세포 등 활성화된 항원제시세포(antigen-presenting cells, APC)가 분비하는 이질성(heterodimeric) 사이토카인으로, 모두 면역학적 기능에 관여한다; IL-12는 자연살해세포(natural killer, NK)를 자극해 CD4+ T세포의 분화를 Th1 표현형(phenotype) 세포 쪽으로 유도하며 IL-23은 Th17 경로를 유도한다. IL-12와 IL-23의 비정상적인 조절은 PsO, PsA, CD 및 UC와 같은 면역 매개 질환과 관련이 있다. 인터루킨이 면역 매개 질환에서의 중요한 역할을 하므로 IL-12와 IL-23을 포함한 인터루킨을 표적으로 하는 치료제로 개발되었다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 동등생물의약품으로 신청하였음(대조약 : 스텔라라((주)한국얀센))
- SB17은 Chinese Hamster Ovary (CHO) 세포를 사용하여 생산된다. 반면 Stelara는 SP2/0 세포주를 사용하여 생산되며 마우스 세포주(murine cell lines) (SP2/0)에서 발현되는 항체의 N-글리칸은 말단 N-아세틸 뉴라민산(N-acetyl neuraminic acid, NANA) 대신 상당한 양의 말단 NGNA를 발현한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 대조약인 스텔라라는 판상 건선(psoriasis, PsO), 건선성 관절염(psoriatic arthritis, PsA), 크론병(Crohn's disease, CD) 및 궤양성 대장염(ulcerative colitis, UC)에 대하여 품목허가 되어있다. 에피즈텍프리필드주 및 에피즈텍정맥주사의 효능효과와 용법용량은 각각 스텔라라프리필드주 및 스텔라라정맥주사의 기허가 사항과 동일하나, 피하주사 바이알 제형을 개발하지 않고 있으므로, 소아 판상 PsO환자(6세 이상)에서의 사용은 에피즈텍프리필드주로 투여가 가능한 60 kg 이상의 환자에게만 사용되도록 제한하여 신청하였다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인(2021.7.28.)

- 중등도 내지 중증의 판상 건선 시험대상자에서 스텔라라(Stelara)®와 비교한 SB17(우스테키누맙 동등생물의약품)의 유효성, 안전성, 내약성, 약동학 및 면역원성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 임상시험

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 우스테키누맙(Ustekinumab)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인 ■ 기타(성상, 삼투압, 순도, 전하이질성, 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 히스티딘, 히스티딘염산염, 메티오닌, 에데트산나트륨, 폴리소르베이트80, 백당, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■ pH ■ 성상 ■ 단백질 ■ 무균 □ 발열성물질 □ 보존제(사용 보존제명) ■ 엔도톡신 ■ 역가 □ 이상독성부정 □ 함습도 ■ 확인 ■ 주사제 관련 시험(■ 불용성미립자 ■ 불용성이물 ■ 실용량 □ 제제균일성) ■ 기타(삼투압, 순도, 전하이질성)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -15 ℃ 이하, 제조일로부터 30개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70±10℃	백/EVA	공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 30개월 장기보존시험 결과를 제출하였으며, 기준 내 적합함
	-20±5℃		
가속시험	5±3℃		공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 6개월 가속시험 결과를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 차광보관, 제조일로부터 12개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	바이알/glass	공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 12개월 장기보존시험 결과를 제출하였으며, 기준 내 적합함
가속시험	25±2℃, 60±5% RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 6개월 가속시험 결과를 제출하였음
가혹시험	40±2℃, 75±5% RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 최대 3개월 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		공정을 대표할 수 있는 배치의 광안정성 시험자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- SB17와 스텔라라 간 동등성 증명을 위한 생체 내(in vivo) 시험은 수행되지 않았다.
- 동등생물의약품인 SB17와 대조약(스텔라라) 간의 생물학적 유사성 평가를 위해 IL-12/23 결합 활성 시험, IL-12/23 중화능 시험, FcRn 결합활성 시험 항목에 대해 시험관 내(in vitro) 시험을 수행하였고 이를를 통해 SB17와 대조약간 비교동등성이 확보되었다. SB17과 대조약인 스텔라라간 품질 평가 및 시험관 내(in vitro) 시험을 이용한 비교동등성 입증에 따른 순차적 접근 방식(step-wise approach)에 근거하여, 반복독성 시험을 수행하지 않았다.

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 미실시

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- SB17는 구조적 특성 및 물리화학적 특성 비교시험, 시험관내(in vitro) 비임상 효력시험을 통해 EU 스텔라라 간의 동등성을 입증하였으며, 생체내(in vivo) 독성시험 및 생체내 효력시험은 실시하지 않았다. 「동등생물의약품 평가 가이드라인(2021)」에 따르면 비임상 평가에 있어서 동등생물의약품과 대조약간의 동등성을 평가하기 위해 단계적인 접근방식을 적용한다. 시험관 내(in vitro) 효력시험이 먼저 수행되고, 추가적인 생체 내(in vivo) 시험 필요성을 결정할 수 있도록 되어 있다. 이에 따라 시험약과 대조약간 품질이 충분히 비교등등하여 새로운 안전성 이슈가 없을 것으로 예상되는 경우로 반복투여 독성시험 면제는 타당한 것으로 사료된다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 시험약과 대조약간의 생물학적 활성에서의 차이를 확인하기 위한 다양한 시험관내 약리시험을 수행하였다.

5.2. 효력시험

- 다음과 같은 시험을 수행하였으며 해당 자료는 모듈 3에도 제출되었다.

Type of Study	Analytical Method		Results
Biological Properties	IL-23 neutralization assay	%Relative potency	The relative IL-23 neutralization potencies of SB17 are similar to those of Stelara.
	IL-12 neutralization assay	%Relative potency	The relative IL-12 neutralization potencies of SB17 are similar to those of Stelara.
	IL-23 binding assay	%Relative binding activity	The relative IL-23 binding activities of SB17 are similar to those of Stelara.
	IL-12 binding assay	%Relative binding activity	The relative IL-12 binding activities of SB17 are similar to those of Stelara.
	FcRn binding assay	%Relative binding activity	The relative FcRn binding activities of SB17 are similar to those of Stelara
Additional Biological Properties	FcγRIa binding assay	%Relative binding activity	The relative FcγRIa binding activities of SB17 are similar to those of Stelara
	FcγRIIa binding assay	%Relative binding activity	The relative FcγRIIa binding activities of SB17 are similar to those of Stelara
	FcγRIIb binding assay	%Relative binding activity	The relative FcγRIIb binding activities of SB17 are similar to those of Stelara
	FcγRIIIa binding assay	%Relative binding activity	The relative FcγRIIIa binding activities of SB17 are similar to those of Stelara
	C1q binding assay	%Relative binding activity	The relative C1q binding activities of SB17 are similar to those of Stelara
	ADCC assay		The ADCC activities of SB17 and Stelara were not detected
	CDC assay		The CDC activities of SB17 and Stelara were not detected

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 시험약과 대조약의 약동학을 비교하기 위한 생체내 시험은 수행되지 않았음.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 약리시험자료는 모듈3에 제출되었으며 시험약과 대조약 간 동등성에 대하여 검토되었다. 다양한 in vitro 약리시험을 수행하여 시험약과 대조약간 생물학적 특성의 동등성을 입증였으며 타당함.
- 시험약과 대조약의 약동학을 비교하기 위한 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험은 수행되지 않았으나 약동학에 영향을 미칠 수 있는 FcRn에 결합력에 대하여 시험약과 대조약 간 동등함을 확인하였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 실태조사를 완료 하였음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 1상 1건, 3상 1건

- 1상 임상시험 : 건강한 성인 대상

- 3상 임상시험 : 중등도 내지 중증의 판상 건선 환자 대상

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 환자수	투여용량	투여기간	결과
1상	SB17-1001	무작위배정, 이중눈가림, 3군, 평행군, 단회 투여	건강한 남성 또는 여성 총 201명 (SB17, EU 스텔라라, US 스텔라라에 각 67명)	45mg, 피하, 단회투여	단회	· SB17, EU 스텔라라, US 스텔라라에서 AUCinf, Cmax의 각 쌍별 비교에서 geometric LSMeans 비율의 양측 90% CI가 사전 정의된 동등성 마진인 0.80에서 1.25내에 포함되었음.
3상	SB17-3001	무작위배정, 이중눈가림, 다기관	판상 건선 환자 총 249명 SB17군 : 249명 스텔라라군 : 254명	45mg(100kg 넘는 환자는 90mg 투여), 피하투여(0, 4, 16, 28, 40) *스텔라라군 환자는 28주 이후 SB17과 스텔라라군으로 1:1로 투여	40주까지 투여, 52주 까지 추적 관찰	· 유효성 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 제12주의 PASI의 변화율은 SB17군과 EU 스텔라라군 간 LSMeans로 보정된 차이(adjusted difference)는 -0.6 (SE:1.62)이며 이 차이에 대한 95% CI는 [-3.780, 2.579]으로, 사전 정의된 동등성 한계인 [-15%, 15%]내에 포함되었음. · 안전성 전반적으로 이상사례는 SB17군과 EU 스텔라라군 간 유사하였음. 항약물항체 발생률은 SB17군에서 EU 스텔라라군보다 낮은 경향을 나타냈음

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

- 생체시료 분석법에 대한 자료 및 밸리데이션 자료를 제출하였음

6.4. 임상약리시험

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

<1상 임상시험>

- **시험명**

- [SB17-1001] 건강한 피험자에서 우스테키누맙(SB17, EU에서 유래한 Stelara, US에서 유래한 Stelara)의 약동학, 안전성, 내약성 및 면역원성을 비교하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 세 군, 평행군, 단회 투여 임상시험

- **시험목적**

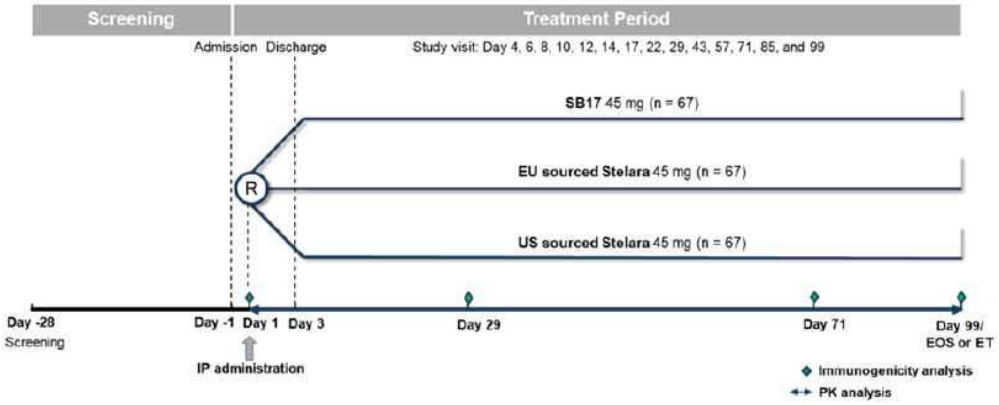
- 일차 목적: 건강한 피험자에서 SB17과 EU 스텔라라의 약동학(pharmacokinetic, PK) 동등성을 입증하기 위함

- 이차 목적: 건강한 성인 피험자에서 SB17과 EU 스텔라라의 안전성, 내약성 및 면역원성을 조사하고 비교하기 위함

- **대상질환 및 시험대상자 수**

- 건강한 성인 남녀
- 총 201명이 무작위배정됨

• **시험 내용**



- 용법용량 : 45 mg 단회 SC 투여
- 약동학 평가를 위한 채혈을 0(pre-dose), 12, 24, 48, 72시간, Day6(120시간), Day8(168시간), Day10(216시간), Day12(264시간), Day14(312시간), Day17(384시간), Day22(504시간), Day29(672시간), Day43(1008시간), Day57(1344시간), Day71(1680시간), Day85(2016시간), 및 Day99(2352시간)에 수행

• **평가변수**

- 일차 약동학 평가변수 : AUCinf, Cmax
- 이차 약동학 평가변수 : AUClast, AUC0-264h, Tmax, 겉보기 말기분포용적(apparent volume of distribution during the terminal phase, Vz/F) 말기소실속도상수(terminal rate constant, λz), 말기 반감기(terminal half-life, t1/2), 겉보기 청소율(apparent clearance, CL/F), 약물의 마지막으로 측정가능한 시간으로부터 무한시간까지 외삽으로 인한 AUCinf의 백분율(percentage of AUCinf due to extrapolation from time of last measurable concentration [Tlast] to infinity, %AUCextrap)
- 안전성 평가변수 : 이상반응(adverse events, AEs) 및 중대한 이상반응(serious AEs, SAEs)의 발생률, 혈액학, 생화학 및 소변검사를 포함한 임상 실험실 결과, 12-유도 심전도, 활력징후, 신체검사 및 주사부위 평가
- 면역원성 : 항-약물항체(anti-drug antibodies, ADA), 중화항체(neutralizing antibodies, NAb)

• **결과**

- 인구 통계학적 특성 및 베이스라인 특성

· 총 201명이 무작위배정되었다.

Table 11-1 Data Sets Analysed (Randomised Set)

	SB17	EU Sourced Stelara	US Sourced Stelara	Total
Number (%) of Subjects	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Randomised set	67 (100.0)	67 (100.0)	67 (100.0)	201 (100.0)
Safety set	67 (100.0)	67 (100.0)	67 (100.0)	201 (100.0)
PK analysis set	67 (100.0)	67 (100.0)	67 (100.0)	201 (100.0)

· 124명(61.7%)이 남성이었고 77명(38.3%)이 여성이었다. 대부분의 시험대상자는 백인(170명[84.6%])이었다. 인구학적 특성의 경우 투여군 간 일반적으로 유사했으나 EU 스텔라라 투여군에서 평균 체중과 BMI가 살짝 낮았다. 체중의 경우 p-value가 0.0199으로 세 투여군 간 통계학적 차이가 있는 변수로 파악되었다.

Characteristics	SB17 N = 67	EU Stelara N = 67	US Stelara N = 67	Total N = 201
Weight (kg)				
n	67	67	67	201
Mean	74.89	71.25	73.42	73.19
SD	7.396	7.593	7.537	7.621
Median	75.00	70.20	71.10	71.30
Min, Max	60.7, 88.8	60.1, 90.0	61.8, 90.0	60.1, 90.0
BMI (kg/m²)				
n	67	67	67	201
Mean	24.88	23.94	24.62	24.48
SD	2.256	2.348	2.259	2.311
Median	24.70	24.10	24.70	24.40
Min, Max	20.4, 29.3	19.4, 28.8	20.5, 28.9	19.4, 29.3

- 약동학 결과

2.5. Analysis population

	SB17 45 mg	EU sourced Stelara 45 mg	US sourced Stelara 45 mg
Randomized	67	67	67
Discontinuation	5	3	7
PK analysis set	67	67	67
No. of subjects included in ANOVA for PK parameter; PK primary endpoint analysis	62	64	60
No. of subjects included in summary statistics for PK parameters; Fully included (partially included)	62 (0)	64 (0)	60 (0)

· 일차 약동학 분석 제외 사유는 다음과 같았다.

• 의사의재량권으로 제외 1명(SB17군)

• 동의서 철회 1명(US 스텔라라군)

• 코로나 13명(SB17군 4명, EU스텔라라군3명, US스텔라라군 6명)

→ 코로나 감염 환자를 포함한 약동학 분석자료를 추가로 제출하였으며 동등성 결과에 영향을 미치지 않았음을 확인함

· 일차 약동학 평가변수

• SB17과 EU스텔라라와 비교 결과

SB17 및 EU Stelara의 AUCinf 와 Cmax의 geometric LSMean의 비 (90% CI)는 각각 0.99 (0.90에서 1.08) 및 0.90 (0.82에서 0.98) 였으며, 두 90% CI 모두 사전 정의된 동등성 한계인 0.8에서 1.25 사이에 포함되었다.

표 5: SB17 과 EU Stelara 간 일차 약동학 평가변수의 통계 비교 분석(약동학 분석군, Study SB17-1001)

PK Parameter	Treatment	N	n	Geometric LSMean	Ratio A/B	90% CI of Ratio
AUC_{inf} (ng·h/mL)	SB17	67	62	4958100	0.99	0.90; 1.08
	EU Stelara	67	64	5020000		
C_{max} (ng/mL)	SB17	67	62	4882	0.90	0.82; 0.98
	EU Stelara	67	64	5433		

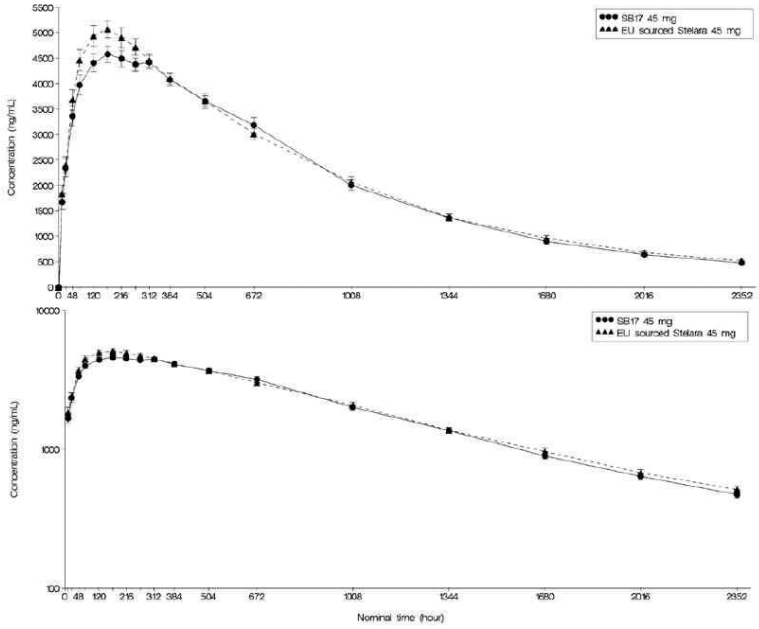


그림 2: **SB17 과 EU Stelara 간 선형(상단) 및 세미로그(하단) 평균 혈청 농도-시간(약동학 분석군, Study SB17-1001)**

• 체중을 공변량으로한 추가 분석

Cmax 비교시 동등성마진에는 포함되나 SB17이 낮게 나타남(90% CI가 1을 포함하지 않음). 그러나 세 투여군간의 기저치의 인구학적 특성에서 체중에서 차이가 있었으며, 체중을 공변량으로 하여 공분산분석(ANCOVA) 분석시 SB17과 EU 스텔라라 간 AUCinf 및 Cmax에 대한 geometric LSMean의 비(90% CI)는 각각 1.01 (0.92에서 1.11)과 0.93 (0.85에서 1.02)으로, 사전 정의된 동등성 한계인 0.8에서 1.25 사이에 완전히 포함되며 1을 포함하였다.

• SB17과 US스텔라라와 비교, EU 및 US 스텔라라 간 비교에서도 AUCinf 와 Cmax는 사전에 정의된 동등성 기준을 만족하였다.

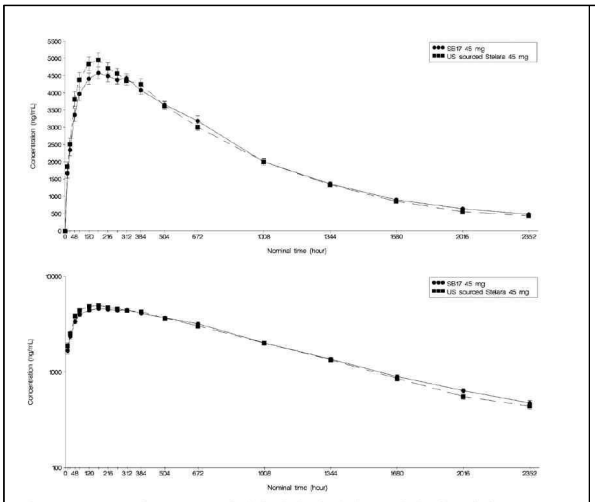


그림 3: **SB17 과 US Stelara 간 선형(상단) 및 세미로그(하단) 평균 혈청 농도-시간(약동학 분석군, Study SB17-1001)**

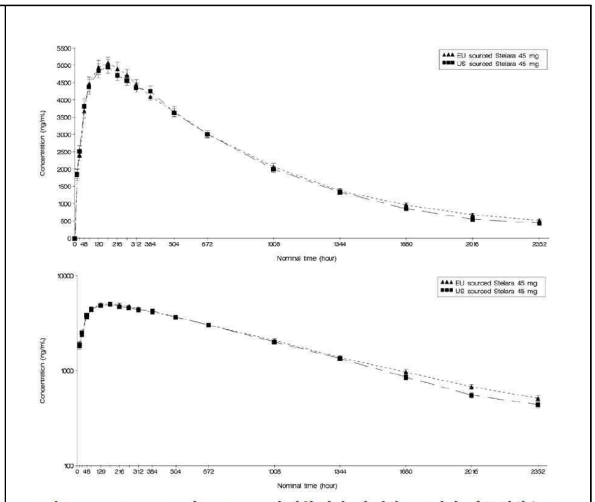


그림 4: **EU Stelara 와 US Stelara 간 선형(상단) 및 세미로그(하단) 평균 혈청 농도-시간(약동학 분석군, Study SB17-1001)**

· 이차 약동학 평가변수

• 일차 약동학 평가변수 외 다른 약동학 지표의 결과도 세 군간 유사하였다.

Table 11-3 Summary of Pharmacokinetic Parameters by Treatment Group (PK Analysis Set)

PK Parameter	Statistics	SB17 N=67	EU Sourced Stelara N=67	US Sourced Stelara N=67
AUC_{inf}	n	62	64	60
(ng·h/mL)	Mean	5143600	5273000	5116600
	SD	1401400	1649100	1526800
	Median	4969900	5305400	4918500
	Min	2414000	2045000	2118000
	Max	8884000	10280000	10200000
C_{max}	n	62	64	60
(ng/mL)	Mean	5095	5689	5420
	SD	1498	1877	1659
	Median	5045	5480	5400
	Min	2630	2950	1590
	Max	9030	13700	11100
AUC_{last}	n	62	64	60
(ng·h/mL)	Mean	4721000	4853500	4769900
	SD	1262300	1431100	1336800
	Median	4642600	4993000	4644100
	Min	2302000	1974000	1959000
	Max	8526000	9786000	9257000
$AUC_{0\text{-}264h}$	n	62	64	60
(ng·h/mL)	Mean	1044800	1148200	1117700
	SD	325730	365750	355820
	Median	1039000	1104500	1105300
	Min	458500	565500	291500
	Max	1780000	2820000	2042000
T_{max}	n	62	64	60
(h)	Median	168.000	168.000	168.000
	Min	48.00	12.00	48.00
	Max	672.00	504.00	1008.00
V_z/F	n	62	64	60
(mL)	Mean	7561.0	7149.3	7240.6
	SD	2312.5	1744.3	2241.5
	Median	7250.2	6945.2	6941.4
	Min	2817	2825	3207
	Max	12910	11560	17980
λ_z	n	62	64	60
(1/h)	Mean	0.0013891	0.0014051	0.0013624
	SD	0.00084317	0.00083473	0.00035215
	Median	0.0011864	0.0012144	0.0012921
	Min	0.0007264	0.0007386	0.0007192
	Max	0.005569	0.007060	0.002264
$t_{1/2}$	n	62	64	60
(h)	Mean	582.70	563.80	541.07
	SD	171.00	161.55	134.93
	Median	584.24	571.09	536.46
	Min	124.5	98.2	306.1
	Max	954.2	938.4	963.8
CL/F	n	62	64	60
(mL/h)	Mean	9.4308	9.4592	9.6075
	SD	2.7416	3.3800	3.0698
	Median	9.0546	8.4819	9.1494
	Min	5.065	4.378	4.411
	Max	18.64	22.01	21.25
$\%AUC_{extrap}$	n	62	64	60
	Mean	7.91	7.40	6.32
	SD	5.00	3.73	3.18
	Median	6.41	6.69	5.52
	Min	1.4	1.6	2.2
	Max	30.2	18.5	14.9

- N: Number of subjects in the PK analysis set; n: Number of subjects for the assessment parameter; SD: Standard Deviation;

- 안전성 결과

· 이상사례 개요

Table 12-1 Summary of Adverse Events (Safety Set)

Number of Subjects Experiencing	SB17 N=67		EU Sourced Stelara N=67		US Sourced Stelara N=67		Total N=201	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Any AEs	46 (68.7)	109	39 (58.2)	80	45 (67.2)	71	130 (64.7)	260
Any TEAEs	46 (68.7)	105	39 (58.2)	79	44 (65.7)	67	129 (64.2)	251
TEAE severity								
Mild	15 (22.4)	53	14 (20.9)	39	29 (43.3)	42	58 (28.9)	134
Moderate	31 (46.3)	52	25 (37.3)	40	15 (22.4)	25	71 (35.3)	117
Severe	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
TEAE causality								
Not related	29 (43.3)	78	24 (35.8)	58	31 (46.3)	53	84 (41.8)	189
Related	17 (25.4)	27	15 (22.4)	21	13 (19.4)	14	45 (22.4)	62
Any SAEs	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
TEAE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Non-TEAE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Serious TEAE causality								
Not related	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Related	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
TEAEs diagnosed/related with COVID-19	4 (6.0)	4	3 (4.5)	3	7 (10.4)	7	14 (7.0)	14
TEAEs leading to study discontinuation	4 (6.0)	4	3 (4.5)	3	6 (9.0)	6	13 (6.5)	13
Deaths	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

· 사망, 중대한 이상사례(SAE), 또는 중증의 이상사례는 보고되지 않았다.

· 이상사례(TEAE)

• 총 251건의 TEAE가 129 (64.2%)명의 시험대상자에서 보고되었다. SB17군 105건/46명(68.7%), EU스텔라라군 79건/39명(58.2%), US 스텔라라군 67건/44명(65.7%)에서 TEAE가 보고되었다.

• 총 14건의 COVID-19 관련 TEAE가 14명(7.0%)의 대상자에게서 보고되었다(SB17군 4명, EU스텔라라군 3명, US스텔라라군 7명).

· TEAE의 중증도

• 모든 TEAE는 경증(mild)에서 중등도(moderate)이었으며, 중등도의 TEAE는 SB17군 31명(46.3%)에서 52건, EU스텔라라군 25명(37.3%)에서 40건, US스텔라라군 15명(22.4%)에서 25건이었다.

• SB17 투여군에서 중등도의 '상과염(epicondylitis)'과 (임상시험용의약품과 무관함) US 스텔라라군에서 보고된 경증의 '혈중 크레아티닌 포스포키나아제 증가(blood creatinine phosphokinase increased)'(임상시험용의약품과 무관함)를 제외하고는 모두 임상시험 기간동안 회복/해결되었다.

· 임상시험용의약품과 관련이 있는 이상사례

• 임상시험용의약품과 관련이 있는 이상사례로 평가된 대상자의 비율은 세 투여군 간 유사하였다(SB17군 17명(25.4%)에서 27건, EU스텔라라군 15명(22.4%)에서 21건, US스텔라라군 13명(19.4%)에서 14건).

· 임상시험약 중단으로 이어진 이상사례

• 13명의 대상자가 이상사례로 인하여 시험 도중 중단하였으며 모두 COVID-19 관련이었다(SB17군 4명(6.0%), EU스텔라라군 3명(4.5%), US스텔라라군 6명(9.0%)). 모두 임상시험용의약품과 관련이 없는 것으로 연구자에 의하여 평가되었다.

· 가장 빈번하게 보고된 임상시험용의약품과 관련있는 것으로 추정되는 이상사례는 '두통'(SB17군 5명[7.5%], EU스텔라라군 4명[6.0%], US스텔라라군 3명[4.5%]) 및 '인두염'(SB17군 3명[4.5%], EU스텔라라군 1명[1.5%])이었다.

Treatment	SB17 N = 67			EU Stelara N = 67			US Stelara N = 67			Total N = 201		
Preferred Term	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Any other TEAEs with incidence > 5% of subjects	35	52.2	53	30	44.8	45	31	46.3	40	96	47.8	138
Nasopharyngitis	8	11.9	9	10	14.9	11	7	10.4	7	25	12.4	27
Gastroenteritis	5	7.5	5	0	0.0	0	1	1.5	1	6	3.0	6
Rhinitis	5	7.5	5	2	3.0	3	3	4.5	3	10	5.0	11
COVID-19	4	6.0	4	3	4.5	3	7	10.4	7	14	7.0	14
Pharyngitis	4	6.0	4	1	1.5	1	1	1.5	1	6	3.0	6
Blood creatine phosphokinase increased	2	3.0	2	0	0.0	0	6	9.0	6	8	4.0	8
Back pain	4	6.0	4	6	9.0	6	3	4.5	3	13	6.5	13
Headache	13	19.4	16	15	22.4	19	8	11.9	11	36	17.9	46
Oropharyngeal pain	4	6.0	4	2	3.0	2	1	1.5	1	7	3.5	7

· 임상 실험실적 검사(혈액 검사, 생화학 검사, 요검사), 활력징후 및 신체검사에서 시험군과 대조군간 유의하다고 판단되는 차이는 없었다.

- 면역원성

· 투여 후 우스테키누맙에 대하여 ADA 발생률은 SB17, EU Stelara, US Stelara군에서 각각 18/67명(26.9%), 23/67명(34.3%), 23/67명(34.3%)으로 보고되었다. 제99일 시점에 NAb 발생률은 SB17, EU Stelara 및 US Stelara군에서 각각 5/14명(35.7%), 12/19명(63.2%), 11/19명(57.9%) 이었다.

· 면역원성에 의한 약동학 분석

• 우스테키누맙 치료에 반응하는 ADA는 PsO 및 PsA 환자에서 우스테키누맙의 약동학 프로파일에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[Stelara SmPC; Stelara US PI]. PsO 임상 연구에서 우스테키누맙에 대한 항체는 혈청 우스테키누맙 농도 감소 또는 검출 불가능 및 감소된 효능과 관련이 있다고 보고되었다. 따라서, PK에 대한 면역원성의 영향을 평가하기 위하여, 일차 PK 평가변수(AUCinf, Cmax)의 분산 분석(ANOVA)을 투여 후(post-dose) ADA 양성과 음성 하위그룹으로 나누어 수행하였다.

표 13: 투여 후 ADA 결과에 따른 일차 약동학 평가변수의 분산분석(ANOVA) 결과(약동학 분석군, Study SB17-1001)

ADA Status	PK Parameter	Treatment	N	n	Geo-LSMean	Ratio of SB17/Stelara		Ratio of EU Stelara /US Stelara	
						Estimate	90% CI	Estimate	90% CI
Post-dose ADA positive	AUC_{inf} (ng·h/mL)	SB17	18	18	4594200				
		EU Stelara	23	22	4176400	1.10	[0.90, 1.34]		
		US Stelara	23	21	4362500	1.05	[0.90, 1.24]	0.96	[0.82, 1.12]
	C_{max} (ng/mL)	SB17	18	18	4890				
		EU Stelara	23	22	5186	0.94	[0.80, 1.12]		
		US Stelara	23	21	4715	1.04	[0.88, 1.23]	1.10	[0.95, 1.27]
Post-dose ADA negative	AUC_{inf} (ng·h/mL)	SB17	49	44	5115100				
		EU Stelara	44	42	5527800	0.93	[0.85, 1.01]		
		US Stelara	44	39	5217000	0.98	[0.89, 1.08]	1.06	[0.95, 1.18]
	C_{max} (ng/mL)	SB17	49	44	4879				
		EU Stelara	44	42	5566	0.88	[0.79, 0.97]		
		US Stelara	44	39	5431	0.90	[0.80, 1.00]	1.02	[0.91, 1.15]

• 투여 후 ADA 양성 부분집합군의 AUCinf 및 Cmax가 일반적으로 투여 후 ADA 음성 부분집합군보다 낮았다. 하위그룹 내에서 약동학 평가변수는 SB17, EU Stelara 및 US Stelara군간 유사하였다.

표 12: 우스테키누맙에 대한 항-약물항체와 중화항체의 시점 별 발생률(안전성 분석군, Study SB17-1001)

Parameter	Timepoint	Result	SB17 N = 67		EU Stelara N = 67		US Stelara N = 67		Total N = 201	
			n/n'	%	n/n'	%	n/n'	%	n/n'	%
ADA	Day 1 Pre-dose (BL)	Positive	2/67	3.0	4/67	6.0	2/67	3.0	8/201	4.0
		Negative	65/67	97.0	63/67	94.0	65/67	97.0	193/201	96.0
	Day 29	Positive	10/66	15.2	6/65	9.2	6/65	9.2	22/196	11.2
		Negative	56/66	84.8	59/65	90.8	59/65	90.8	174/196	88.8
	Day 71	Positive	9/63	14.3	12/62	19.4	14/62	22.6	35/187	18.7
		Negative	54/63	85.7	50/62	80.6	48/62	77.4	152/187	81.3
	Day 99	Positive	14/62	22.6	19/62	30.6	19/60	31.7	52/184	28.3
		Negative	48/62	77.4	43/62	69.4	41/60	68.3	132/184	71.7
	Post-dose[a]	Positive	18/67	26.9	23/67	34.3	23/67	34.3	64/201	31.8
		Negative	49/67	73.1	44/67	65.7	44/67	65.7	137/201	68.2
NAb[b]	Day 1 Pre-dose (BL)	Positive	0/2	0.0	1/4	25.0	0/2	0.0	1/8	12.5
		Negative	2/2	100.0	3/4	75.0	2/2	100.0	7/8	87.5
	Day 29	Positive	6/10	60.0	2/6	33.3	2/6	33.3	10/22	45.5
		Negative	4/10	40.0	4/6	66.7	4/6	66.7	12/22	54.5
	Day 71	Positive	5/9	55.6	10/12	83.3	11/14	78.6	26/35	74.3
		Negative	4/9	44.4	2/12	16.7	3/14	21.4	9/35	25.7
	Day 99	Positive	5/14	35.7	12/19	63.2	11/19	57.9	28/52	53.8
		Negative	9/14	64.3	7/19	36.8	8/19	42.1	24/52	46.2

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

<3상 임상시험>

- **시험명**

- [SB17-3001] 중등도 내지 중증의 판상 건선 시험대상자에서 스텔라라(Stelara)와 비교한 SB17(우스테키누맙 동등생물의약품)의 유효성, 안전성, 내약성, 약동학 및 면역원성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 임상시험

- **시험목적**

- 일차 목적

· 중등도 내지 중증의 판상 건선이 있는 환자에서 제12주에 PASI의 기저치 대비 변화율에 대한 SB17과 스텔라라의 동등성을 입증

- 이차 목적

· 다음에 근거하여 SB17의 유효성을 Stelara와 비교, 평가

• 제12주를 제외한 PASI의 기저치 대비 변화율

• 의사의 종합적 평가(Physician's Global Assessment, 이하 'PGA')

• PASI50, PASI75, PASI90, 및 PASI100의 반응률

· 피부과 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index, 이하 'DLQI')의 기저치 대비 변화

• SB17의 안전성과 내약성을 Stelara와 비교, 평가

• SB17의 PK분석에 참여하는 환자의 PK를 Stelara와 비교, 평가

• SB17의 면역원성을 Stelara와 비교, 평가

• 전환기간 동안 제28주차에 SB17로 전환한 환자와 Stelara를 유지한 환자에서의 안전성과 면역원성 비교, 평가

- **대상질환 및 시험대상자 수**

- 대상질환

· 스크리닝 6개월 이전에 판상건선 진단을 받고 중증도가 다음과 같은 판상건선 환자

• a. 이환된 총 체표면적(BSA) ≥ 10%.

• b. PASI 점수 ≥ 12점

• c. PGA 점수 ≥ 3점(중등도)

• 95kg이 넘지 않는 환자

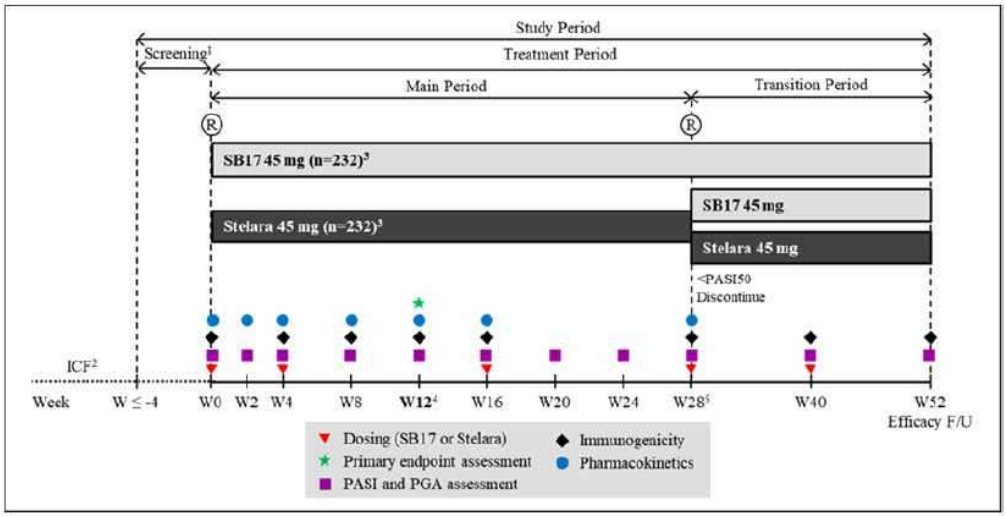
- 시험대상자 수

· 503명 무작위 배정함(SB17 249명, 스텔라라 254명).

· 기저치 대비 제12주의 PASI 변화율에서 평균 차이의 95% CI와 비교하기 위해[-15%, 15%]의 임상 동등성 한계가 설정되었다. 이 동등성 한계에 근거하여 31.33의 공통 표준편차(standard deviation, SD), 일차 분석에 따른 10% 손실 및 전체 5% 유의수준에서 약물 전환 후 투여군당 나머지 시험대상자를 약 100명으로 가정할 때 시험대상자 192명의 표본크기가 계산되었으며 90% 이상의 검정력을 제공했다. 기저치 대비 제12주 PASI 변화율의 동등성을 확인하기 위해 총 464명(투여군 당 232명)의 대상자 모집을 계획하였다.

- **시험내용**

· 1대 1 비율로 무작위 배정되어 SB17 또는 Stelara를 피하 투여 받았다. 임상시험용 의약품(SB17 또는 Stelara) 45mg을 제0주와 제4주에 피하투여한 후 제40주까지 12주마다 피하투여하며 마지막 평가는 제52주에 실시한다.



* 체중이 증가하여 후속 투여 방문에서> 100 kg이 된 경우, 환자는 45 mg 씩 2회 용량(총 90 mg)을 투여받았다.

* 28주에 적합한 대상자는 전환기로 전환(스텔라라군에서 일부 SB17로 교차)

※ 전환기의 선정 기준: 1. 제28주 방문 평가 시 PASI50 반응에 도달함. 2. 시험의 나머지 부분에 참여할 의향이 있으며 시험자의 소견에 따라 시험 절차를 준수할 수 있음.

· 전환기에 Stelara를 투여받은 환자들은 다시 1:1 비율로 무작위배정되어 제40주까지 Stelara (Stelara에서 Stelara)를 계속 투여하거나 SB17 (Stelara에서 SB17)로 전환되었다. SB17를 투여받는 환자들은 제40주까지 SB17를 계속 투여받게 되나 눈가림을 유지하기 위해 무작위배정 절차를 따랐다.

* 약동학 채혈 : 제0, 2, 4, 8, 12, 16, 28주(0,4,16,28주는 IP투여 전에 채취)

* 면역원성 채혈 : 제0, 4, 8, 12, 16, 28, 40, 52주/조기종료)(0,4,16,28,40주는 IP투여 전에 채취)

- **평가변수**

- 일차 유효성 평가변수

· 제12주에 PASI의 기저치 대비 변화율

- 이차 유효성 평가변수

· 제12주를 제외한 PASI의 기저치 대비 변화율

· 의사의 종합적 평가(Physician's Global Assessment, PGA)

· PASI50, PASI75, PASI90, 및 PASI100의 반응률

· 피부과 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index, DLQI)의 기저치 대비 변화

- 안전성 평가변수

· 이상사례(adverse events, AEs) 및 중대한 이상사례(serious AEs, SAEs)의 발생률, 혈액학, 생화학 및 소변검사를 포함한 임상 실험실 결과, 12-유도 심전도, 활력 징후, 신체 검사 및, 주사 부위 평가

· 면역원성 : 항-약물항체(anti-drug antibodies, ADA), 중화항체(neutralizing antibodies, NAb)

• **결과**

- 인구 통계학적 특성 및 베이스라인 특성

· 인구학적 특성(demographic characteristics)은 군 간 유사하였고 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 평균 연령은 SB17군에서 44.0년이었고, 스텔라라군에서 44.3년이었다. 대부분의 환자는 남성(SB17군 60.2%, 스텔라라군 63.8%)과 백인(SB17군 99.2%, 스텔라라군 98.4%)이었다. 평균 체질량 지수(BMI)의 경우 SB17군에서 27.24 kg/m2 그리고 스텔라라군에서 26.76 kg/m2이었다.

· 기저 시점의 PASI점수 및 건선 체표면적 등 기저질환 특성은 투여군간 유사하였고, 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 판상건선의 평균 지속기간은 SB17군 15.03년, 스텔라라군 16.13년이었다. SB17군과 스텔라라군에서서 이전에 전신요법을 받은 대상자는 각각 47.0%, 52.4% 였으며, 생물학적 제제를 사용한 적이 있는 대상자는 6.8%, 7.5% 였다.

- 약동학 결과

· 총 142명의 환자(SB17 투여군 71명, Stelara 투여군 71명)가 PKS에 포함되었으며 인구학적 특성 및 기저치의 특성은 PKS에서 SB17 및 Stelara 투여군 간 유사하였다.

· 제28주까지의 우스테키누맙 혈청 농도는 두 투여군 간 일반적으로 유사하였다. 우스테키누맙 혈청 농도가 Stelara투여군 대비 SB17투여군에서 더 높은 경향이 제8주 근처에서 보였다. 그러나 변동계수% (CV%)가 크고 변동 범위(variation range)가 큰 것을 고려시(제8주의 SD가 SB17군에서 1501.002 ng/mL, Stelara군에서 1337.157 ng/mL) 우스테키누맙의 평균 혈청농도는 투여군 간 대체적으로 유사하였다.

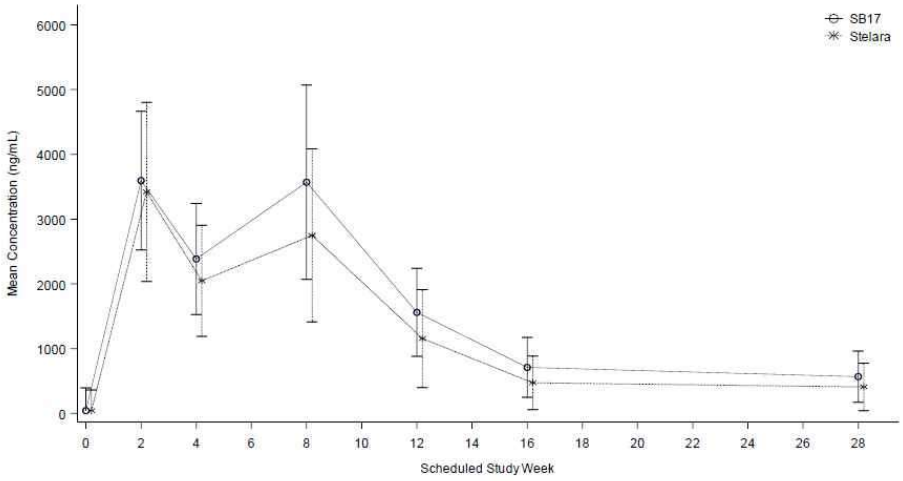


그림 5: 제 0 주부터 28 주까지의 투여군 별 혈청 농도의 평균 ± SD 선형 프로파일(약동학 분석군, Study SB17-3001)

- 유효성 결과

- 일차 유효성 평가변수 분석 결과>

· 일차 유효성 분석은 임상시험계획서 순응 분석군(Per-protocol Set, PPS)에 대하여 수행되었다. 기저치 대비 제12주의 PASI의 변화율은 PPS에 대하여 SB17군과 스텔라라군 간 동등하였다. 제12주의 LSMeans로 보정된 차이(adjusted difference)는 -0.6 (SE:1.62)이며 이 차이에 대한 95% CI는 [-3.780, 2.579]으로, 사전 정의된 동등성 한계인 [-15%, 15%]내에 포함되었다.

표 6: 기저치 대비 제 12 주의 PASI 의 변화율의 동등성 분석(계획서 순응 분석 대상군, Study SB17-3001)

Timepoint	Treatment	n	LSMeans (SE)	Difference (SB17 − Stelara)	
				LSMeans (SE)	95% CI
Week 12	SB17 (N = 243)	243	85.7 (2.53)	−0.6 (1.62)	[−3.780, 2.579]
	Stelara (N = 249)	249	86.3 (2.41)		

- 일차 유효성 평가변수의 민감도 분석>

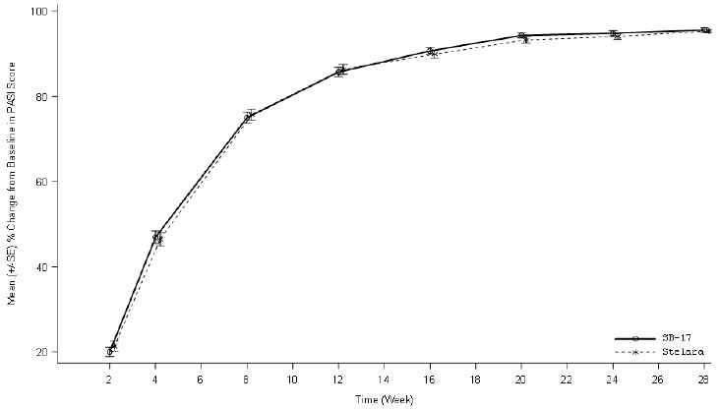
· 일차 유효성 평가변수에 대한 민감도 분석은 [-10%, 10%]의 더 좁은 사전 정의된 동등성 한계에 대해 90% CI로 수행되었다. 제12주의 LSMeans로 보정된 차이는 -0.6 (SE: 1.62)이었고 이 차이에 대한 90% CI는 [-3.267, 2.066]으로 사전 정의된 동등성 한계인 [-10%, 10%] 내에 포함되었다.

· 또한 보조적 유효성 분석으로 FAS군에서 95% CI로 분석한 결과도 모두 동등성 한계 내에 포함되었다.

- 이차 유효성 평가변수 분석 결과>

· PASI의 기저치 대비 변화율(12주 이외의 시점)

• PASI 변화율은 모든 시점에서 SB17과 대조군 간 유사하였다.



PASI 의 기저치 대비 제 28 주차까지의 변화율(전체분석군, Study SB17-3001)

· PASI 반응률(PASI50, PASI75, PASI90, 및 PASI100)

• PASI 반응률(PASI50, PASI75, PASI90, 및 PASI100)은 52주까지 시점별로 보았을 때 SB17군과 스텔라라군 간 유사하였다.

• 제12주차에 SB17군 95.1%과 스텔라라군 96.4%이 PASI50 반응에 도달하였다. SB17군 81.7%과 스텔라라군 81.0%이 PASI75 반응에 도달하였다. SB17군 53.7%과 스텔라라군 57.5%가 PASI90반응에 도달하였다. SB17군 19.9%과 스텔라라군 22.6%이 PASI100 반응에 도달하였다.

• 제24주차에 SB17군 98.7%과 스텔라라군 98.2%이 PASI50 반응에 도달하였다. SB17군 97.4%과 스텔라라군 95.1%이 PASI75 반응에 도달하였다. SB17군 81.7%과 스텔라라군 77.9%가 PASI90반응에 도달하였다. SB17군 44.3%과 스텔라라군 46.7%이 PASI100 반응에 도달하였다.

• 스텔라라군 중 SB17로 전환한 군과 스텔라라를 지속 투여한 군과 비교시 40주 시점의 결과는 두 군에서 유사하였다. 52주 시점에 SB17로 전환한 군과 스텔라라를 지속 투여한 군에서 PASI50은 유사하였으나 PASI75, PASI90, PASI100은 스텔라라를 지속투여한 군에서 높은 경향을 보였으나 군당 26명을 대상으로 한 결과로 대상자수가 적어 결과 해석에 한계가 있었다.

· PGA 종합적 평가

• '완전 소실(cleared)' 혹은 '거의 소실(minimal)'의 PGA 반응률을 가진 환자의 비율은 제40주까지 SB17과 Stelara Overall 투여군간 유사하였다.

· DLQI 지수의 기저치 대비 변화

• DLQI는 삶의 질을 측정하는 방법으로, 지난주 동안 피부 질환이 건강 관련 삶의 질의 여러 측면에 미치는 영향에 대한 환자의 인식에 관한 10개의 질문으로 구성되어 있다. 기저치에서의 평균 DLQI 점수는 SB17군과 스텔라라군에서 각각 13.4와 13.2점이었으며 이후 시점별로 유사하였다. 12주후 베이스라인 대비 변화는 SB17군 9.9점, 스텔라라군 9.7점이었다.

- 하위그룹 분석 결과

· 성별, 연령(<65, ≥65), 이전의 생물학적제제 사용 여부, 건선성 관절염 여부 등에 대하여 하위군 분석 결과 제12주차 PASI의 기저치 대비 변화율에서 두 투여군간 유의한 차이를 나타낸 항목은 없었다.

- 안전성 결과

- 약물에 대한 노출>

· 제28주까지의 평균 약물 노출 기간은 193.5일(SB17군 192.9일, 스텔라라군 194.2일)이다. 제52주까지의 평균 약물 노출 기간은 271.8일(SB17군에서 271.7일, 스텔라라군에서 271.9일, Stelara+SB17 투여군에서 280.4일, Stelara+Stelara투여군에서 279.1일)이다.

· 임상시험 선정기준에서 체중 95 kg 미만의 환자만 포함되어 우스테키누맙 45 mg의 용량을 투여받도록 설계되었으나, 몇몇 환자들은 임상 시험기간 동안 체중이 늘어서 100 kg를 초과하였고, 제16주부터 45 mg를 두 번 맞은 사례가 발생하였다. 결과적으로 SB17군, 스텔라라군에서 각각 제16주에 4명(1.6%)과 3명(1.2%), 제28주에 5명(2.1%)과 3명(1.2%), 제40주에 6명(2.6%)과 3명(1.3%)의 환자가 90mg을 투여받았다.

- 전체 임상시험 기간에서 이상사례 결과

· 이상사례(TEAE)

• 503명 중 269명(53.5%)의 환자에서 590건의 TEAE가 있었다. TEAE는 SB17군 132명[53.0%]에서 300건, 스텔라라군(Stelara Overall) 137명[53.9%]에서 290건, Stelara+SB17군 62명[50.8%]에서 143건, Stelara+Stelara 군에서 68명[55.7%]에서 132건 보고되어 군 간 유사하였다.

• 기관계 대분류(System Organ Class, SOC) 수준에서 가장 많이 보고된 TEAE는 164 (32.6%)명의 환자(SB17군 80명[32.1%], Stelara Overall군 84명[33.1%], Stelara+SB17군 40명[32.8%], Stelara+Stelara군 40명[32.8%])에서의 SOC 감염 및 기생충 감염(infections and infestations)이었다.

• PT 수준에서 가장 많이 발생한 TEAE는 47명(9.3%)에서의 'COVID-19'이었다(SB17군 18명[7.2%], Stelara Overall군 29명[11.4%], Stelara+SB17군 12명[9.8%], Stelara+ Stelara군 15명[12.3%]) 그 다음으로는 '비인두염'이 46명(9.1%)의 환자에게서 보고되었다(SB17군 23명[9.2%], Stelara Overall군 23명[9.1%], Stelara+SB17군 12명[9.8%], Stelara+Stelara군 10명[8.2%]).

· TEAE의 중증도

• TEAE는 대부분 경증 내지 중등도였으며 중증도 별 TEAE 발생률은 군간 유사하였다.

· 임상시험약과 관련이 있는 TEAE

• IP와 관련이 있는 TEAE의 발생률은 투여군 간 유사하였다(SB17군 11명[4.4%], 스텔라라군에서 15명[5.9%], Stelara+SB17군에서 5명[4.1%], Stelara+Stelara군 8명[6.6%]).

* 알라닌아미노전달효소 증가: SB17군 3명(1.2%)에서 4건, 스텔라라군 3명(1.2%)에서 3건(Stelara+Stelara군 1명[0.8%]에서 1건)

* 백혈구 감소증: SB17군 2명(0.8%)에서 4건, 스텔라라군 2명(0.8%)에서 2건(Stelara+SB17군 1명[0.8%]에서 1건, Stelara+Stelara군 1명[0.8%]에서 1건)

* 비인두염: SB17군 1명(0.4%)에서 1건, 스텔라라군 3명(1.2%)에서 3건(Stelara+SB17군 2명[1.6%]에서 2건, Stelara+Stelara군 1명[0.8%]에서 1건)

· 임상시험용의약품 중단으로 이어진 이상사례

• 스텔라라군에서 총 2명(0.8%)에서 임상시험용의약품 중단으로 이어진 2건의 이상사례(모두 Stelara+ Stelara군)를 보고하였으며 각각 지방간(hepatic steatosis)과 전립선암이었다. SB17군에서는 임상시험용의약품 중단으로 이어진 이상사례가 보고되지 않았다.

· 중대한 이상사례(SAE)

• 전체 임상시험 기간동안 총 13명(2.6%)의 환자에서 14건의 SAE가 보고되었다. SB17군 7명(2.8%), 스텔라라군에서 6명(2.4%)(Stelara+SB17군에서 2명[1.6%], Stelara+Stelara군에서 3명[2.5%]). SAE는 모두 임상시험용의약품과 관련이 없었다.

· 사망

• 임상시험 기간동안 보고된 사망 사례는 없었다.

· 5% 이상의 환자에서 발생한 이상사례

• SOC 수준에서 5% 이상의 환자에서 발생한 이상사례의 SOC는 164명(32.6%)에 대하여 모두 "감염 및 기생충 감염"이었다(SB17군 80명[32.1%], 스텔라라군 84명[33.1%], Stelara+SB17군 40명[32.8%], Stelara+Stelara군 40명[32.8%]). PT 수준에서 가장 빈번하게 발생한 이상사례는 'COVID-19'였으며 47명(9.3%)의 환자에게서 보고되었다(SB17군 18명[7.2%], 스텔라라군 29명[11.4%], Stelara+SB17군 12명[9.8%], Stelara+Stelara군 15명[12.3%]).

Table 12: Treatment-emergent Adverse Events with Incidence > 5% of Patients by System Organ Class or Preferred Term in the Overall Period (Safety Set 1, Study SB17-3001)

System Organ Class	SB17 N = 249			Stelara Overall N = 254			Stelara+SB17[a] N = 122			Stelara+Stelara[a] N = 122			Total N = 503		
Preferred Term	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Gastrointestinal disorders	**14**	**5.6**	**20**	**7**	**2.8**	**9**	**5**	**4.1**	**7**	**2**	**1.6**	**2**	**21**	**4.2**	**29**
Infections and infestations	**80**	**32.1**	**111**	**84**	**33.1**	**129**	**40**	**32.8**	**64**	**40**	**32.8**	**58**	**164**	**32.6**	**240**
Nasopharyngitis	23	9.2	26	23	9.1	30	12	9.8	16	10	8.2	12	46	9.1	56
COVID-19	18	7.2	19	29	11.4	29	12	9.8	12	15	12.3	15	47	9.3	48
Upper respiratory tract infection	12	4.8	15	16	6.3	19	8	6.6	10	8	6.6	9	28	5.6	34

· COVID-19 관련된 이상사례

• 전체 임상시험 기간동안 SB17 24명(9.6%), 스텔라라군 30명(11.8%)(Stelara+SB17군 12명[9.8%], Stelara+Stelara군 16명[13.1%])에서 COVID-19 감염의 이상사례가 있었다

· 우크라이나 전쟁과 관련한 이상사례

• 전체 임상시험 기간 동안 SB17군에서 2명(0.8%)(불안감 및 불면증 각 1건으로 총 2건)의 환자와 스텔라라군에서 1명(0.4%)(체중 감소 1건; Stelara+Stelara 투여군)의 대상자에서 우크라이나 전쟁과 관련된 이상사례가 있었다.

- 주요 임상시험 기간(28주) 동안 이상사례 결과

[주요 임상시험 기간 중 이상사례 요약표]

Table 12-2 Summary of All Adverse Events in Screening and Main Period (Safety Set 1)

Number of subjects experiencing	SB17 N=249 n (%) E	Stelara N=254 n (%) E	Total N=503 n (%) E
No AE	127 (51.0)	126 (49.6)	253 (50.3)
Any AE	122 (49.0) 250	128 (50.4) 239	250 (49.7) 489
Pre-treatment adverse event	6 (2.4) 10	12 (4.7) 15	18 (3.6) 25
TEAE	120 (48.2) 240	124 (48.8) 224	244 (48.5) 464
TEAE Severity			
Mild	76 (30.5) 166	87 (34.3) 176	163 (32.4) 342
Moderate	42 (16.9) 72	36 (14.2) 47	78 (15.5) 119
Severe	2 (0.8) 2	1 (0.4) 1	3 (0.6) 3
TEAE Causality			
Related	11 (4.4) 18	12 (4.7) 18	23 (4.6) 36
Not related	109 (43.8) 222	112 (44.1) 206	221 (43.9) 428
TEAE of special interest	70 (28.1) 90	76 (29.9) 109	146 (29.0) 199
Systemic hypersensitivity	0 (0.0) 0	2 (0.8) 3	2 (0.4) 3
Infections	70 (28.1) 90	75 (29.5) 104	145 (28.8) 194
Pulmonary event	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
Injection site reaction	0 (0.0) 0	2 (0.8) 2	2 (0.4) 2
TEAE leading to discontinuation of IP	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	1 (0.2) 1
Any SAE	6 (2.4) 6	3 (1.2) 3	9 (1.8) 9
Serious TEAE	6 (2.4) 6	3 (1.2) 3	9 (1.8) 9
Serious Non-TEAE	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
Serious TEAE Causality	6 (2.4) 6	3 (1.2) 3	9 (1.8) 9
Related	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
Not related	6 (2.4) 6	3 (1.2) 3	9 (1.8) 9
Serious TEAE leading to IP discontinuation	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
TEAE leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
COVID-19 Related TEAEs	21 (8.4) 24	24 (9.4) 25	45 (8.9) 49
TEAE for COVID-19	21 (8.4) 21	24 (9.4) 24	45 (8.9) 45
TEAE Related to COVID-19	2 (0.8) 3	1 (0.4) 1	3 (0.6) 4
Serious TEAE for COVID-19	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
Serious TEAEs Related to COVID-19	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	1 (0.2) 1
TEAEs Related to war in Ukraine	2 (0.8) 4	0 (0.0) 0	2 (0.4) 4

· 이상사례(TEAE)

• 주요 임상시험 기간동안 503명 중 244명(48.5%)의 환자에서 463건의 이상사례가 있었다(SB17군 120명[48.2%], 스텔라라군 124명[48.8%])

· TEAE의 중증도

• 전환기 동안 TEAE는 대부분 경증 내지 중등도였다. 중증도 별 이상사례 발생률은 군간 유사하였다.

* 경증 : SB17군 30.5%, 스텔라라군 34.3%

* 중등증 : SB17군 16.9%, 스텔라라군 14.2%

* 중증 : SB17군 0.8%, 스텔라라군 0.4%

· 임상시험약과 관련이 있는 이상사례

• 총 23명(4.6%)의 환자에서 36건의 이상사례가 임상시험용의약품과 관련이 있는 것으로 보고되었다(SB17군 11명[4.4%], 스텔라라군 12명[4.7%]).

* 알라닌아미노전달효소 증가: SB17군 3명(1.2%)에서 4건, 스텔라라군 3명(1.2%)에서 3건

* 백혈구 감소증: SB17군 2명(0.8%)에서 3건, 스텔라라군 2명(0.8%)에서 2건

* 비인두염: SB17군 1명(0.4%)에서 1건, 스텔라라군 3명(1.2%)에서 3건

· 임상시험약 중단으로 이어진 이상사례

• 주요 임상시험 기간동안 스텔라라군에서 1명(0.2%)의 환자가 PT 지방간을 보고하였다.

· 중대한 이상사례(SAE)

• 주요 임상시험 기간동안 총 9명(1.8%)의 환자에서 9건의 SAE가 보고되었다(SB17군 6명[2.4%], 스텔라라군에서 3명[1.2%]). SAE는 모두 임상시험용의약품과 관련이 없었다.

표 17: 주요 임상시험 기간동안 기관계 대분류 및 대표용어별 치료 후 발생한 중대한 이상반응(안전성 분석군 1, Study SB17-3001)

System Organ Class	SB17 N = 249			Stelara N = 254			Total N = 503		
Preferred Term	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Any Serious TEAE	**6**	**2.4**	**6**	**3**	**1.2**	**3**	**9**	**1.8**	**9**
Cardiac disorders	**1**	**0.4**	**1**	**1**	**0.4**	**1**	**2**	**0.4**	**2**
Acute myocardial infarction	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Atrial fibrillation	0	0.0	0	1	0.4	1	1	0.2	1
Infections and infestations	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**0.4**	**1**	**1**	**0.2**	**1**
Pneumonia	0	0.0	0	1	0.4	1	1	0.2	1
Injury, poisoning and procedural complications	**3**	**1.2**	**3**	**1**	**0.4**	**1**	**4**	**0.8**	**4**
Fibula fracture	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Joint dislocation	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Meniscus injury	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Tibia fracture	0	0.0	0	1	0.4	1	1	0.2	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**1**	**0.4**	**1**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**0.2**	**1**
Musculoskeletal chest pain	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1
Renal and urinary disorders	**1**	**0.4**	**1**	**0**	**0.0**	**0**	**1**	**0.2**	**1**
Prerenal failure	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.2	1

· 5% 이상의 환자에서 발생한 이상사례

• 5% 이상의 환자에서 발생한 이상사례의 비율(SB17군 46명[18.5%], 스텔라라군 54명[21.3%])은 두 투여군 간 유사하였으며, 비인두염, COVID-19, 상기도 감염이었다.

- 전환기 기간동안 이상사례 결과>

[전환기의 이상사례 요약표]

Table 15: Summary of All Adverse Events in the Transition Period (Safety Set 2, Study SB17-3001)

Number of Patients Experiencing	SB17+SB17 N = 237			Stelara Overall N = 244			Stelara+SB17 N = 122			Stelara+Stelara N = 122			Total N = 481		
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
No Adverse Event	198	83.5		198	81.1		105	86.1		93	76.2		396	82.3	
Any Adverse Event (AE)	39	16.5	60	46	18.9	67	17	13.9	23	29	23.8	44	85	17.7	127
Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)	39	16.5	60	46	18.9	67	17	13.9	23	29	23.8	44	85	17.7	127
TEAE Severity															
Mild	21	8.9	39	32	13.1	47	12	9.8	17	20	16.4	30	53	11.0	86
Moderate	17	7.2	20	13	5.3	19	5	4.1	6	8	6.6	13	30	6.2	39
Severe	1	0.4	1	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.8	1	2	0.4	2
TEAE Causality															
Related	2	0.8	4	4	1.6	7	0	0.0	0	4	3.3	7	6	1.2	11
Not related	37	15.6	56	42	17.2	60	17	13.9	23	25	20.5	37	79	16.4	116
TEAE of special interest	20	8.4	20	20	8.2	22	9	7.4	9	11	9.0	13	40	8.3	42
Systemic hypersensitivity	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Infection	20	8.4	20	20	8.2	22	9	7.4	9	11	9.0	13	40	8.3	42
Pulmonary event	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Injection site reaction	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
TEAE leading to discontinuation of IP	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.8	1	1	0.2	1

Number of Patients Experiencing	SB17+SB17 N = 237			Stelara Overall N = 244			Stelara+SB17 N = 122			Stelara+Stelara N = 122			Total N = 481		
	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E	n	%	E
Any serious AE (SAE)	1	0.4	1	3	1.2	4	1	0.8	1	2	1.6	3	4	0.8	5
Serious TEAE Causality	1	0.4	1	3	1.2	4	1	0.8	1	2	1.6	3	4	0.8	5
Related	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Not related	1	0.4	1	3	1.2	4	1	0.8	1	2	1.6	3	4	0.8	5
Serious TEAE leading to IP discontinuation	0	0.0	0	1	0.4	1	0	0.0	0	1	0.8	1	1	0.2	1

· 이상사례(TEAE)

• 임상시험 전환기 동안 총 85명(17.7%)의 환자에서 최소 한번의 이상사례가 있었다(SB17+SB17군에서 39명[16.5%], 스텔라라군에서 46명[18.9%], Stelara+SB17군에서 17명 [13.9%], Stelara+Stelara군에서 29명[23.8%]).

· 이상사례의 중증도

• 전환기 동안 이상사례는 대부분 경증 내지 중등도였다. 중증도 별 이상사례 발생률은 군간 유사하였다.

· 임상시험약과 관련이 있는 이상사례

• 대부분의 이상사례는 임상시험용의약품과 관련이 없었으며, 임상시험용의약품과 관련된 이상사례의 비율은 투여군 간 유사하였다(SB17+SB17군에서 2명[0.8%], 스텔라라군 4명[1.6%], Stelara+SB17군 0명, Stelara+Stelara군 4명[3.3%]).

· 임상시험약 중단으로 이어진 이상사례

• 임상시험 전환기 동안 Stelara+Stelara군에서 1명(0.2%)의 환자가 PT 전립선암을 보고하였다.

· 중대한 이상사례(SAE)

• 임상시험 전환기 동안 총 3명(1.2%)의 환자에서 4건의 SAE가 보고되었다(SB17군 0명, 스텔라라군에서 3명(1.2%), telara+SB17군 1명(1.8%), Stelara+Stelara군 2명(1.6%)).

- 특별 관심대상 이상사례(AESI)>

Table 12-8 Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by AESI Category

	Main Period (Safety Set 1)		Transition Period (Safety Set 2)				Overall Period (Safety Set 1)			
AESI Category	SB17 N=249 n (%) E	Stelara N=254 n (%) E	SB17+SB17 N=237 n (%) E	Stelara Overall N=244 n (%) E	Stelara+ SB17[a] N=122 n (%) E	Stelara+ Stelara[a] N=122 n (%) E	SB17+ SB17 N=249 n (%) E	Stelara Overall N=254 n (%) E	Stelara+ SB17[a] N=122 n (%) E	Stelara+ Stelara[a] N=122 n (%) E
Any treatment-emergent AESI	70 (28.1) 90	76 (29.9) 109	20 (8.4) 20	20 (8.2) 22	9 (7.4) 9	11 (9.0) 13	79 (31.7) 110	83 (32.7) 131	39 (32.0) 65	40 (32.8) 58
Systemic hypersensitivity	0 (0.0) 0	2 (0.8) 3	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (0.8) 3	1 (0.8) 2	1 (0.8) 1
Infections	70 (28.1) 90	75 (29.5) 104	20 (8.4) 20	20 (8.2) 22	9 (7.4) 9	11 (9.0) 13	79 (31.7) 110	82 (32.3) 126	39 (32.0) 62	39 (32.0) 56
Pulmonary events	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
Injection site reaction	0 (0.0) 0	2 (0.8) 2	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	2 (0.8) 2	1 (0.8) 1	1 (0.8) 1

· 전체 임상시험 기간동안 총 162명(32.2%)의 환자가 최소 한건의 AESI가 있었고, 해당 환자의 비율은 투여군 간 유사하였다: SB17군 79명(31.7%), 스텔라라군 82명(32.7%), Stelara+SB17군 39명(32.0%), Stelara+Stelara군 40명(32.8%)

· 전신 과민반응(systemic hypersensitivity) : SB17군 0명, 스텔라라군 2명(0.8%)에서 3건(1명에서 복통 2건, 1명에서 알레르기성 피부염 1건). 알레르기성 피부염 환자는 40주까지 ADA 음성이었다.

· 감염(infections) :

• 주요 임상시험 기간 : SB17군 70명(28.1%), 스텔라라군 75명(29.5%)

• 전환기 : SB17군 20명(8.4%), Stelara+SB17군 9명(7.4%), Stelara+Stelara군 11명(9.0%)

· 주입부위 반응(injection site reaction) : SB17군 0, 스텔라라군 2명(0.8%)에서 2건(주사부위 홍반과 주사부위 통증 각 1건)

· 폐 관련 사례(pulmonary events) : 보고되지 않음

- 임상 실험실적 평가

· 혈액 검사

• 호중구성 백혈구에서만 비정상적인 결과가 보고되었으며, 임상적으로 유의미한 낮은 호중구성 백혈구는 SB17 투여군에서 1명(0.4%), 스텔라라군에서 2명(0.8%)에서 보고되었다.

· 생화학 검사

• CRP에 대하여 시간이 지남에 따라 기저치로부터의 약간의 감소가 관찰되었다. 그러나 제52주까지 투여군 간 눈에 띄는 차이는 관찰되지 않았다.

- 활력징후, 신체검사 소견 등

· 활력징후 : 두 군간에 유의미한 차이는 없었다.

· 신체검사 : 체중 측정 결과 총 12명(SB17군 8명[3.2%], 스텔라라군 4명[1.6%], Stelara+SB17군 3명[1.2%], Stelara+Stelara군 1명[0.4%])가 체중 증량으로 인하여 최소 1번 이상 100 kg 초과의 체중이 있었고 이는 투여군 간 유사하였으며 전체 시험군의 2.4% 미만이었다.

· 12-유도 심전도 : 임상시험 기간동안 임상적으로 유의미한 비정상적인 값은 보고되지 않았다.

- 면역원성 결과

· ADA 발생률은 SB17군에서 Stelara군 대비 낮은 경향을 보였다.

· 28주 시점에 SB17군 13.3%, Stelara군 39.4%에서 면역원성 양성이었다.

· 전환기에서 Stelara+SB17군과 Stelara+Stelara군의 면역원성 결과는 유사하였다.

Table 12-11 Incidence of Anti-Drug Antibody and Neutralising Antibody by Visit and Treatment Group (Safety Set 1)

Timepoint	Parameter	SB17 N=249 n/n' (%)	Stelara Overall N=254 n/n' (%)	Stelara +SB17[a] N=122 n/n' (%)	Stelara +Stelara[a] N=122 n/n' (%)
Baseline	ADA	8/249 (3.2)	2/254 (0.8)	1/122 (0.8)	1/122 (0.8)
	NAb	4/8 (50.0)	1/2 (50.0)	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)
Week 4	ADA	10/249 (4.0)	46/254 (18.1)		
	NAb	4/10 (40.0)	38/ 46 (82.6)		
Week 8	ADA	12/247 (4.9)	58/253 (22.9)		
	NAb	6/12 (50.0)	42/58 (72.4)		
Week 12	ADA	25/246 (10.2)	70/252 (27.8)		
	NAb	15/ 25 (60.0)	65/70 (92.9)		
Week 12 Overall	ADA	19/249 (7.6)	80/254 (31.5)	38/122 (31.1)	38/122 (31.1)
Week 16	ADA	32/241 (13.3)	66/246 (26.8)		
	NAb	26/32 (81.3)	60/66 (90.9)		
Week 28	ADA	32/234 (13.7)	64/242 (26.4)	30/118 (25.4)	33/121 (27.3)
	NAb	24/32 (75.0)	48/64 (75.0)	20/30 (66.7)	27/33 (81.8)
Week 28 Overall	ADA	33/249 (13.3)	100/254 (39.4)	46/122 (37.7)	50/122 (41.0)
Week 40	ADA	30/233 (12.9)	49/237 (20.7)	22/118 (18.6)	27/119 (22.7)
	NAb	16/30 (53.3)	36/49 (73.5)	13/22 (59.1)	23/27 (85.2)
Week 52	ADA	24/230 (10.4)	44/230 (19.1)	17/114 (14.9)	27/116 (23.3)
	NAb	12/24 (50.0)	31/44 (70.5)	11/17 (64.7)	20/27 (74.1)
After transition overall (Week 28 to Week 52)	ADA	13/234 (5.6)	14/237 (5.9)	6/118 (5.1)	8/119 (6.7)
Week 52 Overall	ADA	41/249 (16.5)	105/254 (41.3)	48/122 (39.3)	53/122 (43.4)

ADA: Anti-drug antibody (positive); NAb: Neutralising antibody (positive); N: Total number of subjects in the Safety Set 1 in each treatment group; n: Number of subjects with available data within each category. n': Number of subjects with available assessment results at each visit

Percentages were based on n'.

[a] Based on subjects in the Safety Set 2, Stelara+SB17 and Stelara+Stelara may not add up to Stelara Overall.

Source: Table 14.3-4.1, Table 14.3-4.3, and Table 14.3-4.4.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 6.4 및 6.5.1 항 참고

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

- 일차 유효성 분석은 임상시험계획서 순응 분석군(Per-protocol Set, PPS)에 대하여 수행되었다. 기저치 대비 제12주의 PASI의 변화율은 PPS에 대하여 SB17과 Stelara 투여군 간 동등하였다. 제12주의 LSMeans로 보정된 차이(adjusted difference)는 -0.6 (SE:1.62)이며 이 차이에 대한 95% CI는 [-3.780, 2.579]으로, 사전 정의된 동등성 한계인 [-15%, 15%]내에 완전히 포함되었다.

표 6: 기저치 대비 제 12 주의 PASI 의 변화율의 동등성 분석(계획서 순응 분석 대상군, Study SB17-3001)

Timepoint	Treatment	n	LSMeans (SE)	Difference (SB17 − Stelara)	
				LSMeans (SE)	95% CI
Week 12	SB17 (N = 243)	243	85.7 (2.53)	−0.6 (1.62)	[−3.780, 2.579]
	Stelara (N = 249)	249	86.3 (2.41)		

- 추가적으로 기저치 대비 제12주의 PASI의 변화율을 전체 분석군(Full Analysis Set, FAS)에 대하여 분석하였으며, 제12주의 LSMeans로 보정된 차이는 -0.7 (SE: 1.60)이었고 이 차이에 대한 90% CI는 [-3.329, 1.948]으로, 사전 정의된 동등성 한계인 [-10%, 10%]내에 완전히 포함되었다.

표 11: 기저치 대비 제 12 주의 PASI 의 변화율의 동등성 분석(전체 분석군, Study SB17-3001)

Timepoint	Treatment	n	LSMeans (SE)	Difference (SB17 – Stelara)	
				LSMeans (SE)	90% CI
Available Case					
Week 12	SB17 (N = 249)	246	85.7 (2.42)	−0.7 (1.60)	[−3.329, 1.948]
	Stelara (N = 254)	252	86.3 (2.31)		
Imputation Method: Multiple imputation					
Week 12	SB17 (N = 249)	249	85.7 (2.43)	−0.7 (1.60)	[−3.343, 1.933]
	Stelara (N = 254)	254	86.4 (2.32)		

- 제12주를 제외한 PASI의 기저치 대비 변화율, PGA, PASI50, PASI75, PASI90, 및 PASI100 반응률, DLQI의 기저치 대비 변화를 포함한 이차 유효성 평가변수 또한 투여군간 유사하였다.
- 제12주에 PASI75 반응률은 SB17에서는 81.7%, Stelara에서는 81.0%, PASI90 반응률은 SB17에서 53.7%, Stelara에서 57.5%, PASI100 반응률은 SB17에서는 19.9%, Stelara에서는 22.6%, PGA 0/1은 SB17에서 85.0%, Stelara에서 87.3%이었다(FAS기준).

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 평균 투여약물의 수와 제28주와 52주까지 노출기간, 전체 임상시험용의약품의 노출은 SB17과 Stelara 투여군 모두에서 유사하였다.

- 이상사례, 중대한이상사례, 관심 이상사례의 발생률은 SB17과 스텔라라 투여군에서 모두 유사하였다. 전반적으로 SOC, PT 수준으로 분류된 이상사례의 발생률은 일반적으로 SB17과 스텔라라 (전환기 투여군 포함) 투여군 간 유사하였다. 대부분의 이상사례는 경증 내지 중등도의 중증도이었고 스텔라라에 대하여 알려진 예측된 범위내였다.
- 면역원성과 관련하여 SB17 투여군에서 더 낮은 ADA 발생률이 관찰되었으며, SB17과 Stelara 투여군 간 ADA 발생률 차이는 SP2/0 세포의 사용으로 인해 파생된 Stelara에만 존재하는 NGNA와 갈락토스-α-1,3-갈락토스(α-gal)에 기인할 수 있다. Study SB17-3001에서 관찰된 면역원성 결과가 우스테키누맙의 기존 ADA 특성과 일치하고, 약동학, 유효성 및 안전성에 대한 전체 ADA 결과에 따른 부분집합군 분석 결과를 기반으로 볼 때, ADA 발생률의 차이가 투여군 간의 SB17과 Stelara의 생물학적 동등성을 배제하지 않는다고 판단한다.
  - 건강한 시험대상자에서 수행된 임상 1상 시험(SB17-1001)에서 우스테키누맙에 대한 ADA 발생률은 EU 또는 US Stelara 투여군보다 SB17 투여군에서 약간 더 낮은 경향성을 보였다.
  - 투여 후 ADA 양성 부분집합군에서 AUCinf 및 Cmax의 일차 PK 평가변수는 일반적으로 투여 후 ADA 음성 부분집합군보다 낮았다. 그러나 부분집합군 내에서 PK 평가변수는 모든 투여군에 걸쳐 유사했고, 투여 후 ADA 음성 부분집합군에서의 일차 PK 평가변수 또한 PKS에서의 일차 PK 평가변수 결과와 일치하였다.
  - 임상3상 시험(SB17-3001)에서, 제52주 전체 ADAs/NAbs 발생률은 Stelara 투여군에 비해 SB17 투여군에서 낮았다. 제52주까지의 ADA양성률은 SB17군에서 16.5%이었고 Stelara Overall군에서 41.3%이었다. PK, 유효성 및 안전성에 대한 전체 ADA 결과에 따른 부분집합군 분석 결과 스텔라라와 비교 시 SB17의 면역원성(즉, 낮은 ADA 형성)의 임상적 영향은 유의하지 않은 것으로 보인다. 또한 전체 ADA 음성 결과로 판정된 환자의 임상 결과에 대한 부분집합군 분석 결과, SB17과 Stelara 투여군 간 전반적으로 유사하였다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 약동학과 관련하여 건강한 성인을 대상으로 한 1상 임상시험(SB17-1001)에서 SB17, EU 스텔라라 및 US 스텔라라의 약동학적 동등성을 입증하였다.
  - 건강한 성인을 대상으로 한 1상 임상시험(SB17-1001)에서 SB17, EU 스텔라라 및 US 스텔라라의 모든 군간 비교에서 AUCinf 와 Cmax의 geometric LSMeans 비율의 양측 90% CI는 사전 정의된 동등성 한계인 0.80에서 1.25 내에 포함되어 약동학적 동등성을 확인하였음.
  - 1상 임상시험(SB17-1001)에서 SB17과 EU 스텔라라 간 Cmax의 geometric LSMeans 비율의 양측 90% CI값이 1을 포함하지 않았으나, 해당 군의 기저 특성에서 체중이 유의하게 다르게 나타났으며 체중을 공변량으로 하여 추가적으로 수행된 공분산분석(ANCOVA) 결과 사전 정의된 동등성 한계인 0.80에서 1.25 내였으며 1을 포함하였다.
- 유효성과 관련하여 3상 임상시험(SB17-3001)에서 판상 건선 환자를 대상으로 SB17과 EU 스텔라라간의 유효성의 동등성을 입증하였다.
  - 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 제12주의 PASI의 변화율은 임상시험계획서 순응 분석군(PPS)에 대하여 SB17과 EU 스텔라라군 간 LSMeans의 차이에 대한 95% CI는 [-3.780, 2.579]으로, 사전 정의된 동등성 한계인 [-15%, 15%]내에 포함되었다.
  - 부가적으로 전체 분석군(FAS)에 대하여 기저치 대비 제12주의 PASI의 변화율에 대하여 분석하였으며, SB17과 EU 스텔라라군 간 LSMeans의 차이에 대한 90% CI는 [-3.329, 1.948]으로, 사전 정의된 동등성 한계인 [-10%,

10%]내에 포함되었다.

- 안전성과 관련하여 시험약과 대조약간 안전성 프로파일은 임상적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다.

- 1상 임상시험에서 전체적으로 시험약과 유럽 스텔라라 및 미국 스텔라라의 45mg 단회 피하 투여는 건강한 시험대상자에서 유사한 안전성 프로파일 및 양호한 내약성을 보였음. 이상사례가 보고된 대상자의 비율은 세 군간 유사하였으며 모든 이상사례는 경증 내지 중등도였다. 가장 빈번한 이상사례는 '두통'이었으며, 임상시험 동안 보고된 사망, SAE, 중증의 이상사례는 없었다.
- 3상 임상시험에서 평균 투여약물의 수와 제28주와 52주까지 노출기간, 전체 노출은 SB17과 스텔라라군 모두에서 유사하였다. 이상사례, 중대한 이상사례, 관심 이상사례의 발생률은 SB17과 스텔라라 투여군에서 전반적으로 유사하였다. 대부분의 이상사례는 경증 내지 중등도의 중증도였고 스텔라라에 대하여 알려진 예측된 범위 내였다. 스텔라라 지속투여군과 SB17 전환군간 이상사례는 유사하였으며, 스텔라라에서 SB17로 전환 후 아나필락시스를 포함한 전신계 과민반응과 같은 안전성 신호는 없었다.

- 면역원성

- 1상 및 3상 임상시험에서 SB17 투여군에서 스텔라라 투여군보다 항약물항체(ADA) 양성인 대상자의 비율이 낮게 나타났다. 이러한 ADA의 발생률의 차이는 SB17과 Stelara의 숙주 세포(host cell) 차이에 기인하는 것으로 판단된다(SB17는 중국 햄스터 난소세포(Chinese Hamster Ovary, CHO), Stelara는 SP2/0 세포주를 사용하여 생산).
- ADA 양성 및 음성인 대상자에 대하여 하위군 분석을 실시하였으며 ADA 양성군에서 약동학 평가변수는 일반적으로 ADA 음성군보다 낮게 나타났다. 각 부분집합군 내에서 약동학 결과는 시험군과 대조군 간에 유사하였다.

- 결론적으로 임상시험으로부터의 약동학, 유효성 및 안전성 결과에서 신청 품목은 국내 허가된 스텔라라의 바이오시밀러로서 타당함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 품목허가 2024.4.19.(제품명: Pyzchiva)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	삼성바이오에피스(주)	허가일	‘24.04.11
제품명	에피즈텍정맥주사(우스테키누맙)	위해성관리계획 번호	v1.2
주성분 및 함량	1 바이알(26 밀리리터) 중 우스테키누맙 130 밀리그램		
효능·효과	성인(크론병, 궤양성 대장염)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
중대한 전신 과민반응	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
중대한 감염(미코박테리아 및 살모넬라 감염 포함)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서 환자용 사용설명서
악성 종양		
심혈관 사례		
자살경향성을 포함한 중대한 우울증		
정맥 혈전색전증		
임신 중 노출		
3. 중요한 부족정보		
6세 이상의 소아 건선 환자에서 장기 안전성	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	-
6세 이상의 소아 건선 환자의 성장 및 발달에 대한 장기적인 영향		
중증도 내지 중증 활동성 크론병 성인 환자에서 장기 안전성		
중증도 내지 중증 활동성 궤양성 대장염 성인 환자에서 장기 안전성		