의약품 품목 허가보고서

접수일자		2025-01-02	접수번호	20240205229
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		삼성바이오에피스(주)		
제 품 명		에피즈텍프리필드펜주(우스테키누맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		우스테키누맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 프리필드펜(0.5 밀리리터) 중 우스테키누맙 45 밀리그램 1 프리필드펜(1 밀리리터) 중 우스테키누맙 90 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2026.01.13		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 차광보관, 제조일로부터 36개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		EMA(2025.01.30) 및 FDA(2025.06.27)		
허가부서		바이오의약품허가과	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	박혜원, 민아름, 배창준, 김호정 신용관, 김영림, 안광수
GMP 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	윤아, 문성은, 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. 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 중등증에서 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 (6세 이상, 60 kg 이상) 광선요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 판상 건선질환을 가지고 있는 체중 60 kg 이상의 6세 이상 소아 및 청소년 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 우스테키누맙 정맥주사를 정맥 내 주입한다.

표1. 제0주 정맥투여 용량*

투여 시 환자의 체중	용량	130 mg 우스테키누맙 정맥주사 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

유도요법을 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 (6세 이상, 60 kg 이상)

체중에 따른 이 약의 권장용량은 아래 표2. 와 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 이상 100 kg 이하	45 mg	프리필드시린지, 프리필드펜
100 kg 초과	90 mg	프리필드시린지, 프리필드펜

○ 사용상의 주의사항

이 약은 스텔라라 프리필드주(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 6,710명의 환자(4,135명의 건선 또는 건선성 관절염 환자, 1,749명의 크론병 환자 및 826명의 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

노출 기간	환자 수
6 개월	4,577*
1 년	3,648*
4 년 이상	2,194**
5 년 이상	1,148**
* 건선, 건선성 관절염, 크론병 및 궤양성 대장염 임상시험의 총 환자 수	
** 건선, 건선성 관절염 및 크론병 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 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*, 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 환자 및 위약 투여군 환자의 추적조사 기간에서 각각 인년(patient-year) 당 1.36, 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 6,710명의 환자는 우스테키누맙에 15,227인년 노출되었으며 추적기간의 중앙값은 1.2년이었다; 건선성질환 시험들은 1.7년이었으며, 크론병 시험들은 0.6년, 궤양성 대장염 시험들은 2.3년이었다. 감염 발생률은 우스테키누맙 투여군 환자의 추적조사 기간에서 인년 당 0.85건이었다. 심각한 감염 발생률은 치료군 환자의 추적조사 기간에서 인년 당 0.02건(추적조사 기간의 15,227인년 당 심각한 감염 289건)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 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 100인년 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 6,710명의 환자는 우스테키누맙에 15,205인년 노출되었으며 추적기간의 중앙값은 1.2년이었다; 건선성질환 시험들은 1.7년이었으며, 크론병 시험들은 0.6년, 궤양성 대장염 시험들은 2.3년이었다. 비흑색종 피부암을 제외한 악성 종양은 추적조사 기간의 15,205인년 당 환자 76명에게서 보고되었다(발생률은 우스테키누맙 투여군 중 추적조사 기간의 100인년 당 0.50건). 비흑색종 피부암 발생률은 우스테키누맙 투여군 환자의 추적조사 기간에서 100인년 당 0.46건이었다. 우스테키누맙 투여군 환자에게서 보고된 악성질환 발생 정도는 일반 집단에서 기대되는 발생 정도와 유사하였다(표준화한 발생률 = 0.94[95% 신뢰구간: 0.73, 1.18], 나이, 성별, 인종으로 표준화함). 비흑색종 피부암 외에 가장 자주 관찰된 악성 종양은 전립선암, 흑색종암, 결장직장암, 유방암이었다. 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 중등도에서 중증의 판상 건선 소아 환자를 대상으로 한 2개의 3상 임상시험에서 연구되었다. 첫 번째 시험은 12세에서 17세의 환자 110명에서 최고 60주까지 연구되었고(CADMUS), 두 번째 시험은 6세에서 11세의 환자 44명에서 최고 56주까지 연구되었다(CADMUS Jr.). 전반적으로, 두 임상시험에서 보고된 이상사례는 이전의 성인 판상 건선 연구와 유사하였다.

7) 국내 시판 후 조사결과 (스텔라라 (우스테키누맙))

① 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.
우스테키누맙에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2017.11)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 우스테키누맙에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 없었다.
② 국내에서 소아 판상 건선 재심사를 위하여 4년 동안 5명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 20.00%(1명/5명, 총 1건, 건선)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응은 보고되지 않았다.
③ 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 1.92% (13명/676명, 21건)	예상하지 못한약물이상반응 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, 신경 피부염
	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 교육받아야 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. 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. 약물반응으로 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

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/mL일 때, 사람 CYP450 효소의 활성(CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 또는 3A4)을 변화시키지 않는다는 것을 보여준다. 활성 크론병 환자를 대상으로 한 1상 임상시험 결과는 임상적으로 관련된 약물 상호작용이 없을 가능성이 높음을 나타낸다. 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.

임신 초기 3 개월에 노출된 450 건의 임신을 포함하여, 이 약에 노출 이후 알려진 출생의 결과를 포함하여 전향적으로 수집된 임신 데이터에서 나타난 선천성 기형과 선천성 결손의 유병율은 6%, 2.5% (주요 선천성 기형)로서 추정되는 전세계 배경 추정치와 유사하였다.

임신 22 주 이후의 정보를 수집한 관찰, 노출 기반, 코호트 연구인 북유럽 임신 등록 연구에서는 주요 비생물학적제제 전신요법(6,147 건의 임신)과 비교하였을 때 이 약(33 건의 임신)으로 인한 선천성 기형의 위험이 증가하지 않았다 (비보정 교차 비(odds ratio): 1.38 [95% CI 0.16-5.5]). 작은 표본크기, 무작위 배정이 아닌 시험설계, 병용 약제 및 질환의 중증도에 대한 보정 부족과 같은 방법론적인 한계가 데이터 해석에 영향을 줄 수 있다.

전반적으로 관찰 연구, 약물 안전성 감시, 발표된 증례 및 코호트 연구로부터의 데이터에 따르면 주요 선천성 결손, 중대하거나 경미한 선천성 기형의 양상, 유산 또는 유아에게 유해한 결과와 관련된 위험이 증가하지 않는 것으로 나타났다. 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. 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

6세 미만의 소아환자에서 우스테키누맙에 대한 연구는 수행된 바 없다. 소아 건선성 관절염, 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

1) 이 약은 의사의 지시와 감독 하에 사용해야 한다. 소아 환자에서, 이 약은 의료인에 의해 투여되는 것이 권장된다. 의사가 지속적으로 진찰 진료하며(follow-up) 적절하다고 판단한 경우에 한해 환자 또는 보호자는 피하 주사방법 및 폐기에 대해 적절한 교육을 받은 후 주사할 수 있다.
2) 사용 전, 제품의 용량이 맞는지 확인한다.
3) 피하 주사하기 전, 이 약 주사 용액에 이물질이 있거나 착색되지 않았는지 육안으로 확인해야 한다. 이 약은 무색 내지 연황색인 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 펜 혹은 주사기에 남아 있는 용액 및 펜 혹은 주사기 등 사용하지 않은 부분은 폐기해야 한다.
4) 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.
5) 프리필드펜 형
① 주사 부위를 깨끗하게 소독한다.
② 주사바늘 뚜껑을 일직선으로 당겨 제거한다.
③ 프리필드펜을 피부와 90도 각도가 되도록 만든다.
④ 프리필드펜을 주사부위에 눌러 주사를 시작한다. 주사가 시작되면 '딸깍' 하는 첫 번째 소리가 난다.
⑤ 주사액이 완전히 주입될 수 있도록 주사 시작 후 약 10초 동안 프리필드펜을 누르고 있는다.
⑥ 펜의 창이 노란색으로 변했는지 확인하여 주사액이 완전히 주입되었음을 확인한다. 완전히 주입 시, 두 번째 '딸깍' 소리가 들릴 수 있다.
⑦ 주사기 폐기함에 사용한 펜과 주사바늘 뚜껑을 버리고, 사용한 펜은 재사용하지 않는다.
6) 사용된 펜은 허용된 의료관행에 따라 폐기하여야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 냉장(2~8℃) 보관한다. 냉동시키거나 흔들지 않는다.
2) 이 약은 외부포장이 개봉되지 않은 차광 상태로 최고 30℃ 이하의 실온에서 최대 단일기간으로서 1개월까지 보관될 수 있다. 냉장고에서 이 약을 꺼낸 날짜와 새로운 사용기한을 박스 포장 상에 기록한다. 새로운 사용기한은 기존의 사용기한을 초과하지 않는다. 포장에 기록한 새로운 사용기간까지 실온 보관되었던 제품을 기존의 사용기한 내에 한해서는 다시 냉장보관이 가능하다. 이 약은 반드시 차광 보관해야 하며, 냉장고에서 꺼낸 후 1개월 이내에 이 약을 사용하지 않으면 폐기해야 한다.

12. 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, PSS)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	Vandraarnsvej 83B DK-2860 Soeborg Copenhagen Denmark
일부공정위탁제조(제조자)	Patheon Italia S.p.A.	이탈리아	Viale G. B. Stucchi 110, 20900 Monza (MB)
일부공정위탁제조(제조자)	Farmaceutici Formenti S.p.A.	이탈리아	Via Giuseppe Di Vittorio, 2-21040 Origgio (VA)

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** v2.1

* 「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 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	‘25.01.02.	‘25.01.02.	‘25.01.02.	‘25.01.02.
보완요청일자	‘25.04.24.	‘25.04.21.	‘25.11.06.	
보완접수일자	‘25.06.23.	‘25.06.23.	‘26.01.05.	
최종처리일자	‘26.01.13.	‘25.08.07.	‘26.01.13.	‘25.04.10.

<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 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품

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	○	○	○	○	○	○	○	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	○	○
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
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 에피즈텍프리필드펜(우스테키누맙)은 국내 품목허가된 '에피즈텍프리필드주(우스테키누맙)'의 최종 제품의 투여용기가 다른 의약품으로 개발되었으며, 효능효과, 용법용량이 동일함에 따라 품질동등성이 입증됨을 전제로(품질검토자료 참조) 별도의 비임상 및 임상시험 자료는 요구되지 않음. 제출한 비임상시험 자료 및 임상시험 자료는 '에피즈텍프리필드주(우스테키누맙)' 허가 시 제출된 자료와 동일하며 새롭게 수행된 시험은 없음.
- '에피즈텍프리필드주(우스테키누맙)'는 국내 품목허가된 '스텔라라프리필드주(우스테키누맙)'의 동등생물의약품으로 허가되었으며, 신청 품목의 효능효과, 용법용량은 '스텔라라프리필드주(우스테키누맙)'와 동일하며, 사용상의 주의사항은 전반적으로 동일하나 10. 적용상의 주의사항 및 11. 보관 및 취급상의 주의사항은 제품의 특성에 따라 설정하였음.
- 이상의 결과를 종합하여 평가한 결과, 품질 동등성이 입증됨을 전제로 신청 품목의 허가는 타당함.

[약어 및 정의]

ADA	Anti-drug antibody	항-약물항체
AESI	Adverse event of special interest	특별관심이상사례
BCG	Bacillus of Calmette and Guerin	칼메트-게렝 간균
CPK	Creatine phosphokinase	크레아틴 인산 활성 효소
DLQI	Dermatology Life Quality Index	피부과 삶의 질 지수
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drug	질병 개선 항-류마티스제

PASI	Psoriasis Area and Severity Index	건선 중증도 지수
PGA	Physician's Global Assessment	의사의 종합적 평가
PUVA	Psoralen and ultraviolet A	광역학적 요법
QOL	Quality of life	삶의 질
RPLS	Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome	가역적 후백질뇌병증 증후군

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 에피즈텍프리필드펜주(우스테키누맙)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역조절제
- 약리작용 기전 : 우스테키누맙은 인터루킨(IL)-12/23에 대한 완전 인간 IgG1κ단클론항체임. 우스테키누맙은 인간 사이토카인 IL-12와 IL-23의 공통 서브유닛 단백질인 p40에 특이적으로 결합하여, 면역세포 표면에 발현되는 IL-12Rβ1 수용체단백질에 p40이 결합하는 것을 차단함으로써 인간 IL-12와 IL-23의 생체활성을 억제함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 스텔라라(우스테키누맙)의 동등생물의약품인 에피즈텍프리필드주(우스테키누맙)의 자료제출의약품 '9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품'으로 개발되었음.
- 효능효과, 용법용량은 대조약인 '스텔라라프리필드주(우스테키누맙)'과 동일하게 작성되었으며, 사용상의 주의사항은 전반적으로 대조약에 따라 작성되었으나, 10. 적용상의 주의사항은 제품의 특성에 따라 설정되었음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 대조약인 '스텔라라프리필드주(우스테키누맙)'와 동일한 적응증으로 신청되었다.
  - 성인의 판상건선, 건선성 관절염, 크론병, 궤양성 대장염
  - 소아 판상 건선(6세이상, 60kg 이상)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 감염 등 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신청품목으로 별도로 수행된 임상시험 관련 민원은 없음.
- 동일한 원액을 사용한 SB17 프리필드시린지주45밀리그램(우스테키누맙)와 대조약인 스텔라라와의 치료적 동등성 입증 임상시험(SB17-3001) 승인(2021.07.28.)

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, 미생물한도, 순도, 함량)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염, 백당, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

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
  - 기허가(에피즈텍프리필드주)와 동일한 원료의약품을 사용하며, 기허가품목 허가 당시 제출된 자료와 동일한 자료 제출함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 차광보관, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	시린지/유리	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25℃/60% RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40℃/75% RH Thermal cycling 광안정성		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음
사용 중 안정성시험	투여상황 시뮬레이션		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 사용 중 안정성시험 자료를 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

- 본 품목허가를 위해 새로 수행된 독성시험 자료는 없음

- 에피즈텍프리필드주(우스테키누맙) 최초 허가 시 제출 자료로 갈음 가능하며, SB17로 수행되어 제출된 독성시험 자료는 없음.

· 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 SB17와 대조약간 비교동등성이 확보되었음.

· SB17과 대조약인 스텔라라 간 품질 평가 및 시험관 내(in vitro) 시험을 이용한 비교동등성 입증에 따른 순차적 접근 방식(step-wise approach)에 근거하여, 반복독성시험을 수행하지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료

• 본 품목허가를 위해 새로 수행된 약리시험 자료는 없으며, 기허가된 에피즈텍프리필드주(우스테키누맙) 허가 시 제출한 자료와 동일한 자료 제출함.

- SB17, EU-스텔라라, KR-스텔라라 생물학적 특성에 대한 비교를 실시하여 모두 동등함을 확인하였음(최초 제출자료 CTD M3).

※ SB17 최초 허가 시 제출된 약리시험자료

1-1. 효력시험(in vitro)

• IL-23 Neutralization Assay, IL-12 Neutralization Assay, IL-23 Binding Assay, IL-12 Binding Assay, FcRn Binding Assay에 대한 비교동등성 평가 결과, CT-P17 와 EU-휴미라는 동일한 작용기전 및 유사한 약력학적 효과를 보였음.

1-2. 효력시험(in vivo)

• SB17과 스텔라라 간 동등성 입증을 위한 in vivo 시험은 수행되지 않았음

* 근거: EMA guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies - non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) 및 FDA Guidance for Industry: Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product (2015)

2. 안전성 약리시험

• SB17는 스텔라라의 바이오시밀러로 개발되어 별도의 단독 안전성 약리시험이 요구되지 않음.

3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

• 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)

• 본 품목허가를 위해 새로 제출된 임상시험 자료는 없음.

6.2. 임상시험자료집 개요

• 기허가된 에피즈텍프리필드주(우스테키누맙) 허가 시 제출한 자료와 동일한 자료 제출함.

• 임상시험성적자료 : 총 2건 (1상 1건, 3상 1건)

- 1상 1건

· SB17-1001: 건강한 성인을 대상으로 PFS 제형의 SB17(에피즈텍프리필드주)와 EU-스텔라라와 US-스텔라라의 PK 동등성 평가

- 3상 1건

· SB17-3001: 중등도 및 중증도 판상건선 환자를 대상으로 PFS 제형으로 피하 투여되는 SB17(에피즈텍프리필드주)와 EU-스텔라라의 유효성, PK, 안전성 및 면역원성을 평가

단계	시험 번호	시험 디자인	시험대상자 수	투여용량, 투여기간	주요 결과
1상	SB17-1001	무작위배정, 이중눈가림, 3군, 평행군, 단회 투여	건강한 남성 또는 여성 총 201명 (SB17, EU-스텔라라, US-스텔라라 각 67명)	45mg, 피하, 단회 투여	• **약동학** - 세 약제에서 $AUC_{0\text{-}inf}$ 및 C_{max} 의그룹별 비교에서 genopmetric LSMeans 비율의 양측 90% CI가 사전에 정의된 동등성 마진인 0.80~1.25 내에 포함되었음.
3상	SB17-3001	무작위배정, 이중눈가림, 다기관	판상 건선 환자 총 503명 - SB17군 : 249명 - 스텔라라군 : 254명	45mg(100kg초과:90mg 투여), 피하투여(0, 4, 16, 28, 40) *스텔라라군 환자는 28주 이후 SB17과 스텔라라군으로 1:1로 투여(40주까지 투여, 52주까지 추적 관찰)	• **유효성** - 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 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

• 생체이용률 시험

- 해당사항 없음

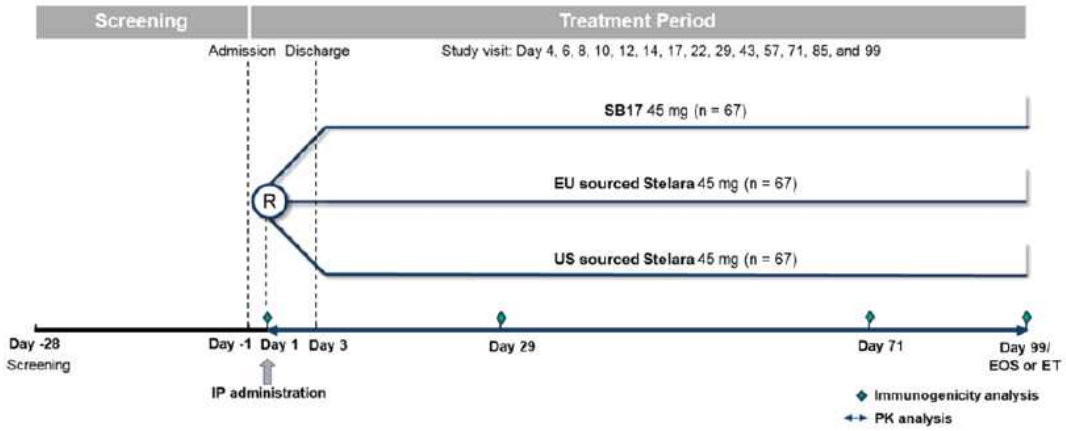
• 생체 시료 분석법

- SB17 1상 및 3상 임상시험에서 혈청 내 우스테키누맙 농도, ADA 및 중화항체 분석방법 및 밸리데이션 결과는 기허가된 에피즈텍프리필드주(우스테키누맙)의 최초 허가 시 제출되어 검토되었음.

6.4. 임상약리시험

• 기허가된 에피즈텍프리필드주(우스테키누맙) 허가 시 제출한 자료와 동일한 자료 제출함.

시 험 명	(SB17-1001) 건강한 피험자에서 우스테키누맙(SB17, EU-스텔라라, US-스텔라라)의 약동학, 안전성, 내약성 및 면역원성을 비교하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 세 군, 평행군, 단회투여 임상시험(생물학적 동등성을 위한 PK 시험)
임상단계	1상
시험목적	• 일차 목적 - 건강한 피험자에서 SB17과 EU-스텔라라의 약동학적 동등성을 입증하기 위함 • 이차 목적 - 건강한 성인 피험자에서 SB17과 EU-스텔라라의 안전성, 내약성 및 면역원성을 조사하고 비교.
시험대상자	• 건강한 시험 대상자 • 373명을 스크리닝하여 이 중 201명(군당 67명) 무작위배정 • 완료한 대상자 수: 186명

<table>
<tr><td></td><td>
- SB17: 62명
- US-스텔라라: 60명
- EU-스텔라라: 64명
2.5. Analysis population
<table>
<tr><th></th><th>SB17 45 mg</th><th>EU sourced Stelara 45 mg</th><th>US sourced Stelara 45 mg</th></tr>
<tr><td>Randomized</td><td>67</td><td>67</td><td>67</td></tr>
<tr><td>Discontinuation</td><td>5</td><td>3</td><td>7</td></tr>
<tr><td>PK analysis set</td><td>67</td><td>67</td><td>67</td></tr>
<tr><td>No. of subjects included in ANOVA for PK parameter; PK primary endpoint analysis</td><td>62</td><td>64</td><td>60</td></tr>
<tr><td>No. of subjects included in summary statistics for PK parameters; Fully included (partially included)</td><td>62 (0)</td><td>64 (0)</td><td>60 (0)</td></tr>
</table>
• 표본 크기의 근거
- 33.9%의 피험자간 변동 계수(inter-subject coefficient of variation, CV%)를 기반으로 계산됨
· 세 투여군에서 각 63명의 표본 크기(즉, 총 189명의 표본 크기)는 평행군 시험에서 실제 기하 평균비(true geometric mean ratio)가 1.05라는 가정 하에 90%의 검정력(power)으로, 귀무가설 1) 기준(reference)에 대한 검정(test)의 실제 기하 평균비가 0.80 미만이고, 귀무가설 2) 기준에 대한 검정의 실제 기하 평균비가 1.25보다 크며, 실제 기하 평균비의 90% CI가 0.80과 1.25내에 완전히 포함될 경우 두 귀무가설은 동시에 기각될 수 있다. 5%의 시험 중단율(dropout rate)을 가정하여, 총 201명(각 군당 67명)의 피험자가 시험 등록에 필요
</td></tr>
<tr><td>시험내용</td><td>
• 건강한 성인을 대상으로 단회 피하투여, 평행군 설계


</td></tr>
<tr><td>평가변수</td><td>
• 1차 평가 변수
- $AUC_{0\text{-}inf}$, C_{max}
• 2차 평가 변수
- AUC_{last}, $AUC_{0\text{-}264h}$, T_{max}, 겉보기 말기분포용적(apparent volume of distribution during the terminal phase, $V_{z/F}$) 말기소실속도상수(terminal rate constant, λ_z), 말기 반감기(terminal half-life, $t_{1/2}$), 겉보기 청소율(apparent clearance, CL/F), 약물의 마지막으로 측정가능한 시간으로부터 무한시간까지 외삽으로 인한 AUC_{inf}의 백분율(percentage of AUC_{inf} due to extrapolation from time of last measurable concentration [T_{last}] to infinity, $\%AUC_{extrap}$)
• 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 평가변수
- 항-약물항체(anti-drug antibodies, ADA), 중화항체(neutralizing antibodies, NAb)
</td></tr>
<tr><td>통계분석</td><td>• 약동학 분석</td></tr>
</table>

	- 로그 변환(loge-transformed)된 일차 약동학 평가변수(AUCinf)의 통계분석은 투여군을 고정 효과로 둔 분산분석(analysis of variance [ANOVA] model)에 의해 수행되었음. - SB17과 EU 스텔라라, SB17과 US-스텔라라, EU-스텔라라와 US-스텔라라간의 PK 평가변수의 최소 제곱 평균(least squares mean, 이하, 'LSMean')의 차이와 해당되는 90% 신뢰구간(confidence interval, 이하, 'CI')가 결정되었음. - 역변환(back transformation)을 통해 geometric LSMeans의 비(ratio)와 이에 해당하는 90% CI가 제공되었다. SB17과 EU 스텔라라, SB17과 US-스텔라라, EU-스텔라라와 US-스텔라라 간 geometric LSMeans 비의 90% CIs가 각각 0.8 에서 1.25 내 포함될 시, 일차 유효성 평가변수에 대한 동등성이 결정되었음.
결과 (도표화 자료 등)	• 시험대상자 배정 및 베이스라인 특성 - 인구학적 특성의 경우 투여군 간 일반적으로 유사했으나 EU-스텔라라 투여군에서 평균 체중과 BMI가 살짝 낮았음 • 약동학 1. 일차 PK 파라미터 - SB17 및 EU-스텔라라의 AUC_{inf} 와 C_{max}의 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 포함되었음.

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		

- SB17과 EU 스텔라라간 C_{max}에 대한 geometric LSMean의 비(90% CI)는 0.90 (0.82에서 0.98)이었으며 이는 사전 정의된 동등성 한계 내에 포함되었으나 1을 포함하지 않았으며, 체중이 통계학적 군각 차이를 보임에 따라 체중을 공변량으로하여 추가 공분산분석을 수행하였음. 그 결과 SB17과 EU-스텔라라, SB17과 US-스텔라라간 모두 사전 정의된 동등성 한계인 0.8에서 1.25 사이에 포함되었음.

표 9: 체중을 공변량(Covariate)으로 한 일차 약동학 평가변수에 대한 공분산분석(ANCOVA) 결과(약동학 분석군, Study SB17-1001) (*Ad-hoc* Analysis)

PK Parameter	Treatment	N	n	Geo-LSMean	Ratio of SB17/Stelara		Ratio of EU Stelara /US Stelara	
					Estimate	90% CI	Estimate	90% CI
AUC_{inf} (ng·h/mL)	SB17	67	62	5015600				
	EU Stelara	67	64	4964200	1.01	0.92, 1.11		
	US Stelara	67	60	4870100	1.02	0.94, 1.12	1.00	0.92, 1.10
C_{max} (ng/mL)	SB17	67	62	4977				
	EU Stelara	67	64	5332	0.93	0.85, 1.02		
	US Stelara	67	60	5119	0.96	0.88, 1.05	1.02	0.94, 1.12

2. 이차 약동학 파라미터
- 약동학 모집단에서 이차 PK 평가변수의 평균값은 세 투여군 사이에서 유사함.

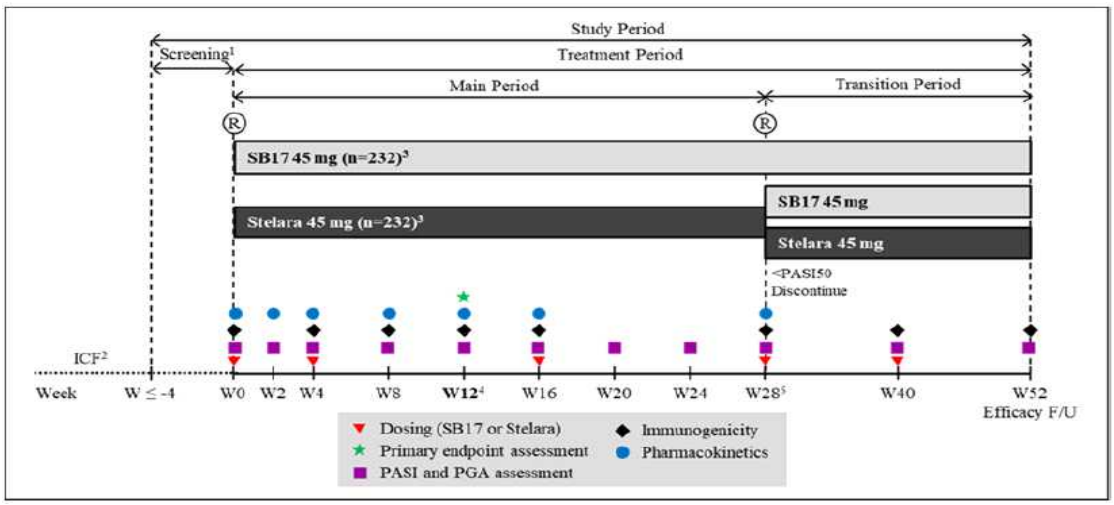
• 안전성
- 임상시험 동안 보고된 사망, 중대한 이상사례(SAE), 또는 중증의 TEAE(severe TEAE)가 보고된 사례는 없었음
- 총 251건의 TEAE가 129 (64.2%)명의 시험대상자에서 보고되었다. SB17군 105건/46명(68.7%), EU-스텔라라군 79건/39명(58.2%), US 스텔라라군 67건/44명(65.7%)에서 TEAE가 보고되었으며, 임상시험약과 관련이 있는 TEAE로 평가된 대상자 비율은 SB17군 17명(25.4%), EU-스텔라라군 15명(22.4%), US-스텔라라군 13명(19.4%)로 세 투여군 간 유사하였음.

	- 가장 빈번하게 보고된 임상시험약과 관련있는 것으로 추정되는 TEAE는 '두통'(SB17군 5명[7.5%]명, EU-스텔라라군 4명[6.0%], US-스텔라라군 3명[4.5%]) 및 '인두염'(SB17군 3명[4.5%]명, EU-스텔라라군 1명[1.5%])이었음. - 13명의 대상자가 TEAE로 인하여 시험 도중 중단하였으며 모두 COVID-19 관련이었으며(SB17군 4명(6.0%), EU-스텔라라군 3명(4.5%), US-스텔라라군 6명(9.0%)), 모두 임상시험약과 관련이 없는 것으로 연구자에 의하여 평가되었음. • 면역원성 - 투여 후 우스테키누맙에 대하여 ADA가 발생한 피험자는 SB17, EU-스텔라라, US-스텔라라군에서 각각 18/67명(26.9%), 23/67명(34.3%), 23/67명(34.3%)으로 보고되었으며, 통계적으로 유의한 차이는 없었음. - ADA 발생 여부에 따른 약동학 평가변수는 세 군간에 유사하였음.
결론	• 약동학 - SB17과 EU-스텔라라 간 C_{max}의 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 포함하였음. • 안전성 - 45mg SB17 SC 투여는 건강한 시험대상자에게 내약성이 좋았으며 전반적으로 US-스텔라라 및 EU-스텔라라와 안전성 프로파일이 유사하였음. • 면역원성 - SB17 투여군에서 스텔라라 투여군보다 항약물항체(ADA) 양성인 대상자의 비율이 낮게 나타났음. 이러한 ADA의 발생률의 차이는 SB17과 스텔라라의 숙주 세포(host cell) 차이에 기인하는 것으로 판단됨(SB17는 중국 햄스터 난소세포(Chinese Hamster Ovary, CHO), 스텔라라는 SP2/0 세포주를 사용하여 생산). - ADA 양성 및 음성인 대상자에 대하여 하위군 분석을 실시하였으며 ADA 양성군에서 약동학 평가변수는 일반적으로 ADA 음성군보다 낮게 나타났음. ADA 음성군에서의 일차 PK 평가변수 또한 PKS에서의 일차 PK 평가변수 결과와 일치하였음.

6.5. 유효성 및 안전성

• 기허가된 에피즈텍프리필드주(우스테키누맙) 허가 시 제출한 자료와 동일한 자료 제출함.

시 험 명	(SB17-3001) 중등도 내지 중증의 판상 건선 시험대상자에서 스텔라라(스텔라라)와 비교한 SB17(우스테키누맙 동등생물의약품)의 유효성, 안전성, 내약성, 약동학 및 면역원성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 임상시험
임상단계	3상
시험목적	• 일차 목적 - 중등도 내지 중증의 판상 PsO가 있는 환자에서 제12주에 PASI의 베이스라인 대비 변화율에 대한 SB17과 스텔라라의 동등성을 입증 • 이차 목적 - 제12주를 제외한 PASI의 베이스라인 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 베이스라인 대비 변화 - 약동학, 안전성, 내약성, 면역원성 비교 평가 - 전환기간 동안 제28주차에 SB17로 전환한 환자와 스텔라라를 유지한 환자에서의 안전성과 면역원성 비교, 평가
평가변수	• 유효성 1차 평가변수 - 제12주에 PASI의 베이스라인 대비 변화율 • 유효성 2차 평가변수 - 제12주를 제외한 PASI의 베이스라인 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 베이스라인 대비 변화

	• 안전성 - 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 - ADA 및 Nab
시험대상자	• 시험대상자 - 658명이 스크리닝 되었으며 총 503명의 시험대상자가 무작위 배정됨(SB17 군 249명, EU-스텔라라 254명) • 표본 크기 산출 - 베이스라인 대비 제12주의 PASI 변화율에서 평균 차이의 95% CI와 비교하기 위해[-15%, 15%]의 임상 동등성 한계가 설정되었음 - 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 제공했음 - 베이스라인 대비 제12주 PASI 변화율의 동등성을 확인하기 위해 총 464명(투여군 당 232명)의 환자가 시험에 무작위배정 되었음
주요 선정 및 제외 기준	• 주요 선정 기준 - 스크리닝 6개월 이전에 판상건선 진단을 받고 중증도가 다음과 같은 판상건선 환자 • 이환된 총 체표면적(BSA) ≥ 10%. • PASI 점수 ≥ 12점 • PGA 점수 ≥ 3점(중등도) • 95kg이 넘지 않는 환자
시험방법	• 1대 1 비율로 무작위 배정되어 SB17 또는 스텔라라를 피하 투여 받았다. 임상시험용 의약품(SB17 또는 스텔라라) 45mg을 제0주와 제4주에 피하투여한 후 제40주까지 12주마다 피하투여하며 마지막 평가는 제52주에 실시함  • 체중이 증가하여 후속 투여 방문에서> 100 kg이 된 경우, 환자는 45 mg 씩 2회 용량(총 90 mg)을 투여받았음 • 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 스텔라라를 투여받은 환자들은 다시 1:1 비율로 무작위배정되어 제40주까지 스텔라라(스텔라라→스텔라라)를 계속 투여하거나 SB17(스텔라라→SB17)로 전환되었다. • SB17를 투여받는 환자들은 제40주까지 SB17를 계속 투여받게 되나 눈가림을 유지하기 위해 무작위배정 절차

	를 따랐다.
통계분석	• 동등성 마진 - 동등성 한계와 표본 크기를 계산하기 위해, 제12주에 PASI의 베이스라인 대비 변화율 값은 5건의 우스테키누맙 무작위배정 대조 임상시험에서 참고하였음. 해당 5개의 임상시험을 고정 효과(fixed-effect)로 메타 분석하여 95% CI [68.12%, 73.80%]일 때 위험성 차이를 70.96%로 추정함. 위약과 비교해 우월하게 우스테키누맙의 효과를 50%로 유지하기 위해 34%의 동등성 한계가 통계적으로 계산되나, 베이스라인 대비 제12주의 PASI 변화율에서 평균 차이의 95% CI와 비교하기 위해 [-15%, 15%]의 임상 동등성 한계가 설정되었음 • 유효성 통계분석 - 일차 유효성 분석은 PASI의 베이스라인의 값을 공변량(covariate)으로 하고 통합 기관(pooled centers, 국가)과 투여군을 요인으로 하는 공분산 분석(Analysis of Covariance, ANCOVA)으로 임상시험계획서 순응 분석군(Per-protocol Set, PPS)에 대하여 제12주에 PASI의 베이스라인 대비 변화율의 분석이 수행되었음. - 투여군 간 차이에 대한 최소 제곱 평균(least squares mean, LSMean)의 추정치, 표준 오차(standard error, SE) 및 95% 신뢰 구간(confidence interval, CI)가 추정됨. - 두 투여군 간의 동등성은 제12주에 PASI의 베이스라인 대비 변화율의 차이의 평균이 양측 95%의 CI가 사전 정의된 동등성 한계인 [-15%, 15%]내에 완전히 포함되었을 때 선언됨. - 일차 분석을 뒷받침하기 위해 전체 분석군(Full Analysis Set, FAS)에서 유사한 분석이 수행되었음. • 일차 유효성 평가변수의 민감도 분석 - FDA에서 요구된 바를 바탕으로, 일차 유효성 분석이 FAS에서 일차 분석을 뒷받침하기 위하여 수행되었음. 두 투여군 간 LSMeans 차이의 양측 90% CI가 사전 정의된 더 좁은 동등성 한계[-10%, 10%]를 적용해 PPS와 FAS 모두에서 민감도 분석이 수행되었음 - FAS에서의 민감도 분석을 수행하기 위해, 일차 유효성 평가 시점 이전에 시험에서 조기 중도 탈락한 환자들의 경우에 누락된 데이터는 무작위 결측 가정에 따라 단조 누락 패턴(monotone missing pattern)및 회귀 방법(regression method)을 가정한 다중 대체법(multiple imputation method)를 사용하여 대입되었으며, 전체 사례 분석이 FAS에 대하여 수행되었음. - 민감도 분석은 일차 유효성 평가에 대한 우크라이나 전쟁의 영향을 평가하기 위해 제12주에 우크라이나 전쟁의 영향을 받은 환자를 제외하여 다중 대체법으로 수행되었음. 분석은 PASI의 베이스라인의 값을 공변량으로 하고 통합 기관(pooled centers, 국가)과 투여군을 요인으로 하는 공분산 분석으로 사전 정의된 동등성 한계 [-15%, 15%]를 적용해 FAS에 대하여 수행되었고 투여군 간 차이에 대한 LSMeans의 추정치, SE 및 95% CI가 추정되었음.
결과 (도표화 자료 등)	1. 시험대상자 및 베이스라인 특성 - 인구학적 특성(demographic characteristics)은 군 간 유사하였고 통계적으로 유의미한 차이가 없었으며, 베이스라인 PASI점수 및 건선 체표면적 등 기저질환 특성도 투여군간 유사하였고, 통계적으로 유의미한 차이가 없었음. 판상건선의 평균 지속기간은 SB17군 15.03년, 스텔라라군 16.13년이었음 2. 일차 유효성 결과 • 일차 유효성 평가 변수 결과 - 베이스라인 대비 1차 평가변수인 제12주의 PASI의 변화율은 PPS에 대하여 SB17군과 스텔라라군 간 동등하였으며, 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 포함되었음 **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 평가변수에 대한 민감도 분석 결과 - 일차 유효성 평가변수에 대한 여러 민감도 분석은 [-10%, 10%]의 더 좁은 사전 정의된 동등성 한계로 수행되었지만 95% CI 대신 90% CI로 수행되었음. 제12주의 LSMeans로 보정된 차이는 -0.7 (SE: 1.60)이었고 이 차이

	에 대한 90% CI는 [-3.329, 1.948]으로 사전 정의된 동등성 한계인 [-10%, 10%]내에 포함되었고 다중 대체법을 기반으로 FAS에 대하여 분석된 결과와 일치하였음. 3. 이차 유효성 결과 • PASI의 베이스라인 대비 변화율(12주 이외의 시점) - PASI 변화율은 모든 시점에서 SB17과 대조군 간 유사하였음. • PASI 반응률(PASI50, PASI75, PASI90, 및 PASI100) - PASI 반응률(PASI50, PASI75, PASI90, 및 PASI100)은 투여군 및 시점별로 보았을 때 SB17군과 스텔라라군 간 유사하였음 - 제12주차에 SB17군 234명(95.1%)과 스텔라라군 243명(96.4%)이 PASI50 반응에 도달하였고, SB17군 201명(81.7%)과 스텔라라군 204명(81.0%)이 PASI75 반응에 도달하였음. SB17군 132명(53.7%)과 스텔라라군 145명(57.5%)이 PASI90반응에 도달하였고. SB17군 49명(19.9%)과 스텔라라군 57명(22.6%)이 PASI100 반응에 도달하였음. • PGA 종합적 평가 - '완전 소실(cleared)' 혹은 '거의 소실(minimal)'의 PGA 반응률을 가진 환자의 비율은 제40주까지 SB17과 스텔라라 Overall 투여군간 유사하였음. • DLQI 지수의 베이스라인 대비 변화 - 베이스라인에서의 평균 DLQI 점수는 SB17군과 스텔라라군에서 각각 13.4와 13.2점이었으며 이후 시점별로 유사하였고 12주후 베이스라인 대비 변화는 SB17군 9.9점, 스텔라라군 9.7점이었음. 4. 안전성 평가 • 노출 - 제28주까지의 평균 약물 노출 기간은 193.5일(SB17군 192.9일, 스텔라라군 194.2일)임. 제52주까지의 평균 약물 노출 기간은 27.8일(SB17군에서 271.7일, 스텔라라군에서 271.9일, 스텔라라+SB17 투여군에서 280.4일, 스텔라라+스텔라라 투여군에서 279.1일) • 이상반응 - 503명 중 269명(53.5%)의 환자에서 590건의 TEAE가 있었다. TEAE는 SB17군 132명[53.0%]에서 300건, 스텔라라군(스텔라라 Overall) 137명[53.9%]에서 290건, 스텔라라+SB17군 62명[50.8%]에서 143건, 스텔라라+스텔라라 군에서 68명[55.7%]에서 132건 보고되어 군 간 유사하였음 - SOC 수준에서 5% 이상의 환자에서 발생한 TEAE의 SOC는 164명(32.6%)에 대하여 모두 "감염 및 기생충 감염"이었다(SB17군 80명[32.1%], 스텔라라군 84명[33.1%], 스텔라라+SB17군 40명[32.8%], 스텔라라+스텔라라군 40명[32.8%]). - PT 수준에서 가장 빈번하게 발생한 TEAE는 'COVID-19' 였으며 47명(9.3%)의 환자에게서 보고되었다(SB17군 18명[7.2%], 스텔라라군 29명[11.4%], 스텔라라+SB17군 12명[9.8%], 스텔라라+스텔라라군 15명[12.3%]). - 전체 임상시험 기간동안 총 13명(2.6%)의 환자에서 14건의 SAE가 보고되었음. SB17군 7명(2.8%), 스텔라라군에서 6명(2.4%)(스텔라라+SB17군에서 2명[1.6%], 스텔라라+스텔라라군에서 3명[2.5%]). SAE는 모두 IP와 관련이 없었음. - 임상시험 기간동안 보고된 사망 사례는 없었음. - 스텔라라군에서 총 2명(0.8%)에서 IP 중단으로 이어진 2건의 TEAE(모두 스텔라라+스텔라라군)를 보고하였으며 각각 지방간(hepatic steatosis)과 전립선암이었고, SB17군에서는 IP중단으로 이어진 TEAE가 보고되지 않았음 - 전체 임상시험 기간동안 총 162명(32.2%)의 환자가 최소 한건의 AESI가 있었고, 해당 환자의 비율은 투여군 간 유사하였다: SB17군 79명(31.7%), 스텔라라군 83명(32.7%), 스텔라라+SB17군 39명(32.0%), 스텔라라+스텔라라군 40명(32.8%) 5. 면역원성 평가 • ADA 발생률은 SB17군에서 스텔라라군 대비 다소 낮은 경향을 보였음 - 28주 시점에 SB17군 13.3%, 스텔라라군 39.4%에서 면역원성 양성이었음 - 전환기에서 스텔라라+SB17군과 스텔라라+스텔라라군의 면역원성 결과는 유사하였음 • ADA 양성 및 음성인 대상자에 대하여 하위군 분석을 실시하였으며 ADA 양성군에서 약동학 평가변수는 일반적으로 ADA 음성군보다 낮게 나타났음. ADA 음성군에서의 일차 PK 평가변수 또한 PKS에서의 일차 PK 평가변수 결과와 일치하였음.

결론	• 1차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 제12주의 PASI의 변화율은 PPS에 대하여 SB17과 스텔라라 투여군 간 동등하여 임상적 유사성을 보임. 2차 유효성 평가변수 분석 결과는 SB17과 스텔라라 투여군 간 임상적 유사성을 뒷받침 함. 52주까지 두 투여군간의 임상적인 차이는 관찰되지 않음. • 전반적으로 임상시험결과는 안전성 측면에서 SB17과 대조약(스텔라라)의 비교동등성을 평가하는데 적절하였음. 안전성 결과에서 SB17과 스텔라라는 안전성 측면에서 동등한 것으로 결론을 내릴 수 있음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 기허가된 에피즈텍프리필드주(우스테키누맙) 허가 시 제출한 자료와 동일하며 타당함.
- 건강한 성인에서의 PK 임상결과 일차 약동학 평가변수인 C_{max}, AUC_{inf}가 사전에 정의된 동등성 기준 안에 포함되어 대조약과의 약동학적 동등성을 입증하였으며 안전성에서도 TEAE 발생비율 및 ADA에 의한 영향 또한 군간 유사하게 나타났음.
- 판상 건선환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험에서 일차 유효성 평가변수(베이스라인 대비 제12주의 PASI의 변화율) 통계적 분석결과는 사전 정의된 동등성 범위 내에 포함되었음. 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 유사하였음. 면역원성의 발현은 SB17 투여 및 EU-스텔라라 투여군에서 13.3%와 39.4%로 차이를 보였으나 약동학, 유효성, 안전성에서는 면역원성과 관련된 차이가 관찰되지 않음.
- 적응증 외삽에 관한 자료(2.5 Annex 적응증 외삽)

• 신청 적응증(판상건선, 건선성관절염, 크론병, 궤양성대장염)에 대한 우스테키누맙의 작용기전, 품질 및 시험자료에서의 비교동등성 결과(대조약과 유사함), 약동학, 유효성과 안전성 결과(대조약과 유사함)에서 판상 건선 환자를 대상으로 한 임상시험결과를 다른 적응증에 외삽할 수 있음을 뒷받침함 (1) 신청 적응증에 대한 우스테키누맙의 작용기전 - IL-12와 IL-23은 항원제시세포에 의해 분비되며 비정상적인 IL-12와 IL-23의 조절은 판상건선, 건선성관절염, 크론병, 궤양성대장염과 같은 면역 매개 질환과 관련이 있다. 따라서 IL-12와 IL-23에 의해 매개되는 면역 반응은 우스테키누맙이 승인된 적응증인 판상건선, 건선성관절염, 크론병, 궤양성대장염 발생의 보편적인 경로임 - 우스테키누맙은 IL-12 및 IL-23의 공통 서브유닛 단백질 p40에 결합하여 IL-12ß1 서브유닛과 두 사이토카인의 상호작용을 방해함으로써 IL-12 및 23 매개 하위 신호전달 체계를 방해하고, 유전자 활성 및 사이토카인 생성을 방해함 - 우스테키누맙의 작용기전이 모든 승인된 적응증에서 일관성 있게 적용됨을 뒷받침함 (2) 품질 및 비임상 시험 자료에서의 비교동등성 - 가장 최신의 분석 절차를 이용한 특성규명(characterization)시험이 수행되었으며, 물리화학적 및 생물학적 특성 측면에서 SB17과 스텔라라간 동등성이 입증되었다. (3) 여러 적응증에서 우스테키누맙의 약동학 - 적응증 간의 PK 결과들의 직접적인 비교는 서로 다른 용량 및 측정 간격들로 인해 가능하지 않으나, 건강한 피험자와 함께 모든 적응증에 걸쳐 통합된 pop-PK 분석 결과에 따르면 우스테키누맙의 PK는 체중 관련 PK 차이를 고려하였을 때 승인된 모든 적응증에서와 건강한 피험자에 걸쳐 유사하였음 - 따라서 1상 임상시험(SB17-1001)의 건강한 피험자 및 임상 3상 시험(SB17-3001)의 중등도 내지 중증의 판

상 건선을 가진 환자로부터 얻은 PK 데이터를 근거로 EU-스텔라라의 모든 적응증으로 외삽하는 것은 타당한 것으로 사료됨

(4) 유효성과 안전성

- 환자군의 대표성 : 면역원성 위험의 잠재적인 차이를 평가하기 위해 가장 민감한 임상 설계로서 치료 경험이 없는(naïe) 환자 대상의 비교 평행(parallel) 연구 디자인을 권고함
- 따라서 우스테키누맙 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 한 유효성/안전성 평가를 위한 비교 임상3상 시험(SB17-3001)을 선정되었음. 우스테키누맙은 판상건선에 대하여 충분한 임상시험 결과가 있으며, 판상 건선 환자의 치료에 단독요법으로 사용되므로 유효성에 대한 민감한 평가가 가능함.
- 우스테키누맙은 중등도 내지 중증의 판상건선 환자 대상 임상시험에서 위약 대비 유효성의 큰 변화(PASI 측면에서 위약대비 약 65%의 반응률 증가)가 관찰되었음.
- (유효성) SB17과 스텔라라 투여군 간 제12주의 베이스라인 대비 PASI 점수의 변화율을 비교한 유효성 결과는 미리 정의한 동등성 한계 내에 있어 SB17과 스텔라라의 생물학적 유사성을 입증하였음. 나아가 제12주 외 베이스라인 대비 PASI 점수의 변화율 및 PASI50, PASI75, PASI90, PASI100 반응률, PGA 점수, 그리고 DLQI 점수는 양 군간 동등하였음. 이러한 유효성 결과는 스텔라라의 과거 연구 자료의 데이터와 유사하였음(2차 평가변수 중 하나인 12주의 PASI75 반응률을 Study SB17-3001과 스텔라라주의 핵심임상시험인 PHOENIX I 및 PHOENIX II과 비교 시 유사하였음).
- (안전성) 전체 임상기간동안 두 군간 치료 후 이상사례(treatment-emergent adverse events, 이하, 'TEAEs') 발생률, 중증도 및 인과성은 보편적으로 유사하였음. 적응증 별로 상이한 안전성 관련 신호는 관찰되지 않았기 때문에 판상 건선 환자에서 얻어진 안정성 데이터가 우스테키누맙의 승인받은 다른 적응증들의 안정성 프로파일로의 외삽을 뒷받침할 수 있음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• EMA 허가 (2025.01.30)

• FDA 허가 (2025.06.27)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 기허가품목(에피즈텍프리필드주(우스테키누맙))과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	삼성바이오에피스(주)	허가일	‘26.01.13
제품명	에피즈텍프리필드펜주 (우스테키누맙)	위해성관리계획 번호	v2.1
주성분 및 함량	1 프리필드펜(0.5 밀리리터) 중 우스테키누맙 45 밀리그램 1 프리필드펜(1.0 밀리리터) 중 우스테키누맙 90 밀리그램		
효능·효과	성인(판상 건선, 건선성 관절염, 크론병, 궤양성 대장염) 소아(소아 판상 건선 (6세 이상, 60 kg 이상))		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
중대한 감염(미코박테리아 및 살모넬라 감염 포함)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	첨부문서 환자용 사용설명서
악성종양		
심혈관 사례		
자살경향성을 포함한 중대한 우울증		
정맥 혈전색전증		
3. 중요한 부족정보		
6세 이상의 소아 건선 환자에서 장기 안전성	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	첨부문서
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		