# 의약품 허가보고서(□신규, ■변경)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 접수일자 | | 2018.02.27. | 접수번호 | 20180047511 |
| 신청구분 | | 자료제출의약품(□ 최초, ■ 변경) | | |
| 신 청 인 (회사명) | | 한국얀센㈜ | | |
| 제 품 명 | | 스텔라라프리필드주(우스테키누맙) | | |
| 주성분명<br>(원료의약품등록 번호) | | 우스테키누맙 | | |
| 분류번호 | | 142 자격요법제(비특이성면역억제제를 포함) | | |
| 제조/수입 품목 | | 수입 | | |
| 제형/함량 | | - 제형 : 용액주사<br>- 함량 : 1 프리필드시린지(1.0mL) 중 우스테키누맙 90밀리그램<br>1 프리필드실린지(0.5mL) 중 우스테키누맙 45밀리그램 | | |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | 2011.06.21. | | |
| | 효능·효과 | 붙임 1. 참조 | | |
| | 용법·용량 | 붙임 1. 참조 | | |
| | 사용상의 주의사항 | 붙임 1. 참조 | | |
| | 저장방법 및 사용기간 | 붙임 1. 참조 | | |
| | 허가조건 | 붙임 1. 참조 | | |
| 국외 허가현황 | | FDA : 2016.09.23./ EMA : 2016.11.25. | | |
| 허가부서 | | 바이오심사조정과 | 허가담당자 | 박지혜, 남경탁, 최영주 |
| 심사부서 | | 유전자재조합의약품과 | 심사담당자 | 송현, 김종원, 오호정 |
| GMP*<br>평가부서 | | - | GMP 담당자 | - |

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

## <붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

### 1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

### 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

**성인**

1. 판상 건선

광선 요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 판상 건선 질환을 가지고 있는 18세 이상의 성인 환자의 치료

2. 건선성 관절염

이전에 DMARDs 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료

TNF-α 저해제 투여 경험이 없는 건선성 관절염 환자의 관절의 구조적 손상 진행을 억제(X-선 측정 결과)

이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 병용한다.

3. 크론병

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

**소아**

1. 소아 판상 건선 (12세 이상)

광선요법 또는 전신치료요법을 필요로 하는 중등도에서 중증의 판상 건선 질환을 가지고 있는 12세 이상의 소아 환자의 치료

○ 용법·용량

**성인**

1. 판상 건선 및 건선성 관절염

이 약은 피하 주사로 투여한다.

체중이 100 kg이하인 환자에게는 제0주와 제4주에 45 mg, 그 이후에는 12주마다 45 mg씩 투여하는 것이 권장된다. 체중이 100 kg을 초과하는 환자에게는 제0주와 제4주에 90 mg, 그 이후에는 12주마다 90 mg씩 투여하는 것이 권장된다.

2. 크론병

이 약은 유지요법에 대해서만 피하주사로 투여한다.

- 유도요법

제 0주에 체중에 따른 단계적 용량(표1. 참조)의 스텔라라®정맥주사를 정맥 내 주입한다.

표1. 제0주 정맥투여 용량*

| 투여 시 환자의 체중 | 용량 | 130 mg 스텔라라®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

유도요법에서 반응을 보인 환자에 대해 첫 정맥투여 후 제8주에 이 약 90 mg를 피하 투여한다. 이 후, 매 12주마다 90 mg씩 피하 투여하는 것이 권장된다. 첫 피하 투여로부터 8주 이후 충분한 반응을 보이지 않거나, 반응이 소실된 환자는 매 8주마다 90 mg씩 피하 투여할 수 있다.

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

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

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

**소아**

1. 소아 판상 건선 (12세 이상)

체중에 따른 이 약의 권장용량은 아래 표2과 같다. 이 약은 제 0주와 제 4주, 그 이후에는 12주마다 투여하여야 한다.

표2. 소아 건선 환자에서 이 약의 권장 용량

| 체중 | 권장 용량 | 제제형태 |
|---|---|---|
| 60 kg 미만 | 0.75 mg/kg* | 바이알 |
| 60 kg 이상 100 kg 이하 | 45 mg | 프리필드시린지, 바이알 |
| 100 kg 초과 | 90 mg | 프리필드시린지, 바이알 |

* 60 kg 미만의 환자에 주입용량(volume of injection)(ml)은 다음의 산식에 의한다: 체중(kg) x 0.0083 (ml/kg).

계산된 부피는 0.01 ml에서 반올림하고 1ml 눈금의 시린지를 사용하여 투여하여야

한다. 45 mg 바이알은 전량인 45 mg 미만을 투여 받는 소아 환자에 사용가능하다.

○ 사용상의 주의사항

**1. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

이 약 또는 이 약의 첨가제에 중증의 과민성을 가진 환자

**2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**

1) 임부, 수유부

2) 잠복성 결핵이 있거나 활동성 결핵 이력이 있는 환자

**3. 약물이상반응**

1) 성인 건선, 건선성 관절염 및 크론병 임상시험에서의 경험

우스테키누맙에 노출된 5,884명의 환자(4135명의 건선 또는 건선성 관절염 환자 및 1,749명의 크론병 환자)가 참여한 12건의 2상 및 3상 임상시험을 통해 얻은 안전성 정보를 아래 표1.에 기술하였다.

표1. 2상 및 3상 임상시험에서 이 약에 대한 노출

| 노출 기간 | 환자 수 |
|---|---|
| 6개월 | 4105* |
| 1년 | 2846* |
| 4년 이상 | 1482** |
| 5년 이상 | 838** |

* 건선, 건선성 관절염 및 크론병 임상시험의 총 환자 수

** 건선 환자 수

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

표 2에 건선, 건선성 관절염 및 크론병 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 |
| | 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 |
| 위장관계 장애 | 흔하게: | 설사, 구역, 구토 |
| 피부 및 피하 조직 장애 | 흔하게: | 소양감 |
| | 흔하지 않게: | 여드름, 농포성 건선* |
| | 드물게: | 탈락성 피부염 또는 홍색피부건선* |
| 골격근계, 결합조직 및 골 장애 | 흔하게: | 요통, 근육통, 관절통 |
| 전신 장애 및 투여 부위 장애 | 흔하게: | 피로, 주사부위 홍반, 주사부위 통증 |
| | 흔하지 않게: | 주사 부위 반응(출혈, 혈종, 경화, 부종, 소양감 포함), 무력증 |

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

2) 감염

건선, 건선성 관절염 및 크론병 환자 대상의 위약 대조 시험에서 우스테키누맙 투여군 환자와 위약 투여군 환자 사이의 감염 또는 심각한 감염 발생률은 유사하였다. 건선, 건선성 관절염 및 크론병 환자 대상 임상시험 중 위약 대조 연구 기간의 감염 발생률은 우스테키누맙 투여군 환자의 추적조사 기간에서 인년(patient-year) 당 1.38건이었고, 위약 투여군 환자의 추적조사 기간에서 인년 당 1.35건이었다. 심각한 감염은 치료군 환자의 추적조사 기간에서 인년 당 0.03건의 비율로(추적조사 기간의 829인년 당 심각한 감염 27건)이, 위약 치료군 환자의 추적조사 기간에서 인년 당 0.03건(추적조사 기간의 385인년 당 심각한 감염 11건)이 발생하였다(4. 일반적 주의 항 참고)

건선, 건선성 관절염 및 크론병 임상시험의 대조 및 비대조 시험 기간 동안 5,884명의 환자는 10,953인년 노출되었으며 추적기간의 중앙값은 0.99년이었다; 건선 시험들은 3.2년이었으며, 건선성 관절염 시험들은 1년이었고 크론병 시험들은 0.6년이었다. 감염 발생률은 우스테키누맙 투여군 환자의 추적조사 기간에서 인년 당 0.91건이었다. 심각한 감염 발생률은 치료군 환자의 추적조사 기

간에서 인년 당 0.02건(추적조사 기간의 10,953인년 당 심각한 감염 178건)이었으며, 여기에는 항문 농양, 연조직염, 폐렴, 게실염, 위장염 및 바이러스 감염 등이 있었다.

3) 악성 종양

건선, 건선성 관절염 및 크론병 임상시험의 위약 대조 연구 기간에서, 비흑색종 피부암을 제외한 악성 종양 발생률은 우스테키누맙 투여군 환자의 추적조사 기간에서 100 인년 당 0.12건(추적조사 기간의 829인년 당 환자 1명)이었으며 위약 투여군 환자의 추적조사 기간에서는 100 인년 당 0.26건(추적조사 기간의 385인년 당 환자 1명)이었다.

비흑색종 피부암 발생률은 우스테키누맙 투여군 환자의 추적조사 기간에서 100 인년 당 0.48건(추적조사 기간의 829인년 당 환자 4명)이었으며 위약 투여군 환자의 추적조사 기간에서는 100 인년 당 0.52건(추적조사 기간의 385인년 당 환자 2명)이었다.

건선, 건선성 관절염 및 크론병 임상시험의 대조 및 비대조 연구 기간 동안 5,884명의 환자는 10,935인년 노출되었으며 추적기간의 중앙값은 1.0년이었다; 건선 시험들은 3.2년이었으며, 건선성 관절염 시험들은 1년이었고 크론병 시험들은 0.6년이었다. 비흑색종 피부암을 제외한 악성 종양은 추적조사 기간의 10,935인년 당 환자 58명에게서 보고되었다(발생률은 이 약 투여군 중 추적조사 기간의 100인년 당 0.53건). 우스테키누맙 투여군 환자에게서 보고된 악성 질환 발생 정도는 일반 집단에서 기대되는 발생 정도와 유사하였다(표준화한 발생률 = 0.87[95% 신뢰구간: 0.66, 1.14], 나이, 성별, 인종으로 표준화함). 비흑색종 피부암 외에 가장 자주 관찰된 악성 종양은 전립선암, 흑색종암, 결장직장암, 유방암이었다. 비흑색종 피부암 발생률은 우스테키누맙 투여군 환자의 추적조사 기간에서 100인년 당 0.49건(추적조사의 10,919인년 당 환자 53명)이었다. 기저 대비 편평상피 세포 피부암 환자의 비율(4:1)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 유도 요법 연구에서, 이 약을 단회 정맥투여 후 아나필락시스 또는 다른 중대한 주입반응은 보고되지 않았다. 이 연구에서, 위약을 투여받은 466명의 환자 중 2.4% 및 이 약의 권장량으로 치료받은 470명의 환자 중 2.6%에서 정맥 내 주입동안 또는 한 시간 이내에 이상사례 발생이 보고되었다.

5) 면역원성

건선 및 건선성 관절염 임상시험에서, 우스테키누맙으로 치료 받은 환자의

12.4% 미만에서 이 약의 주성분에 대한 항체가 형성되었다. 크론병 임상시험에서, 우스테키누맙으로 치료 받은 환자의 3% 미만에서 이 약의 주성분에 대한 항체가 형성되었다. 주사 부위 반응과 이 약의 주성분에 대한 항체 형성 사이에는 눈에 띄는 연관성이 관찰되지 않았다. 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.

6) 소아 건선 환자에서 임상시험

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

**4. 일반적 주의**

1) 감염

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

2) 악성 종양

- 우스테키누맙은 선택적인 면역억제제이다. 면역억제제는 악성 종양의 위험을 증가시킬 가능성이 있다. 임상시험에서 우스테키누맙을 투여 받은 환자 일부에서 피부 및 피부 이외의 악성 종양이 발생하였다(3. 약물이상반응 항 참

고).
• 우스테키누맙은 악성 종양의 병력이 있는 환자에 대해서는 연구된 바 없다. 악성 종양의 병력이 있는 환자에게 우스테키누맙의 사용을 고려하거나 악성 종양이 발생한 환자에 대해 지속적인 치료를 고려하는 경우 주의가 필요하다.
• 모든 환자는, 특히 연령이 60세를 초과하는 환자, 지속적인 면역억제치료를 받은 과거력이 있는 환자 또는 PUVA치료를 받은 과거력이 있는 환자는 비흑색종 피부암의 발현에 대해 모니터링되어야 한다(3. 약물이상반응 항 참고).

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

4) 예방접종
바이러스성 또는 세균성 생백신은 이 약과 동시에 투여하지 않도록 권장된다. 우스테키누맙을 투여받고 있는 환자에게 생백신에 의한 감염의 이차적인 전달에 대한 자료는 없다. 환자의 가족이 생백신을 투여 받고 있을 경우, 가족간 접촉으로부터 환자에게 전달될 잠재적인 위험 때문에 주의가 필요하다.
우스테키누맙을 투여 받는 환자는 불활성화 백신이나 사백신을 동시에 투여받을 수 있다. 우스테키누맙의 장기 치료는 폐렴구균 다당류 또는 파상풍 백신에 대한 체액면역반응을 억제하지 않는다.

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

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

7) 심각한 피부 반응
우스테키누맙 피하 투여 후 건선 환자에게 탈락성 피부염 또는 홍색피부건선이 발생하였음이 보고되었다. 판상 건선 환자의 경우 이 질환의 자연스러운 경과로서 홍색피부건선이 발생할 수 있으며, 그 증상은 탈락성 피부염의 증상과 임상적으로 구별하기 어려울 수도 있다.
환자의 건선을 모니터링할 때 의사는 홍색피부건선 또는 탈락성 피부염의 증상이 있는 지 주의해야 한다. 해당 증상이 발생하는 경우 적절한 치료를 시작해야 한다. 약물 반응으로 의심되는 경우 이 약 투여를 중단해야 한다.

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

**5. 상호작용**
우스테키누맙의 약물 상호작용 연구는 사람을 대상으로 수행된 바 없다.
IL-12 또는 IL-23의 CYP450 효소 조절에 대한 영향이 사람 간세포를 사용하여 시험관 내(in vitro) 연구로 평가되었다. 이 연구는 IL-12 및/또는 IL-23의 농도가 10ng/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 항 참고).

**6. 임부, 수유부 및 수태능**
1) 임부
동물 연구에서는 건선 환자에게 투여하려는 최대 동등 용량의 약 45배 수준의 용량에서도 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 생식능력에 영향을 줄 수 있는가에 대해서는 알려지지 않았다. 우스테키누맙은 이익이 위험을 명백히 상회하는 경우에만 임신한 여성에게 투여할 수 있다.

2) 수유부
우스테키누맙을 수유 중인 원숭이에게 투여하면 우스테키누맙이 유즙으로 분비된다. 우스테키누맙을 섭취했을 때 전신으로 흡수되는가에 대해서는 알려지

지 않았다. 많은 약물들과 면역글로불린이 사람의 유즙으로 분비되고, 수유 중인 영아에서 우스테키누맙으로 인한 이상사례의 가능성이 있으므로, 수유 중단이나 약물 중단 중 하나를 결정해야 한다.

3) 수태능
우스테키누맙이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 연구는 수행된 바 없다. 사이노몰구스 원숭이를 대상으로 세 건의 발달 독성 시험이 수행되었다. 우스테키누맙의 주성분을 정맥이나 피하로 최대 45 mg/kg의 용량을 주 1회 또는 주 2회 투여하였을 때, 우스테키누맙의 주성분과 관련된 모체 독성, 유산, 사산, 배독성, 발달 지연, 기형, 출생 기형 등은 관찰되지 않았다. 우스테키누맙의 주성분을 투여한 임신 중 원숭이로부터 태어난 갓난 동물에서는 성장이나 기능 발달에 대한 악영향이 관찰되지 않았으며 면역 독성 평가에서도 결함이 발견되지 않았다. 사이노몰구스 원숭이를 대상으로 한 수컷 수태능 연구에서 우스테키누맙을 최대 45 mg/kg의 용량으로 주 2회 피하 투여했을 때, 짝짓기 행태나 정자 파라미터, 수컷 호르몬의 혈청 농도에 대한 우스테키누맙 관련 효과는 관찰되지 않았다.
마우스에서의 암컷 수태능 독성시험이 마우스의 IL-12와 IL-23에 결합하여 그 활성을 억제하는 유사 항체를 이용하여 수행되었다. 항-마우스 IL-12/23 항체의 주 2회 피하 투여는 최대 50 mg/kg의 용량에서 내약성이 양호하였으며 암컷의 수태능 파라미터에 대한 악영향은 관찰되지 않았다.

**7. 소아, 고령자에 대한 투여**
1) 소아
12세 미만의 소아환자에서 우스테키누맙에 대한 연구는 수행된 바 없다.

2) 고령자
임상시험에서는 청소율이나 분포용적 측면에서 나이와 관련된 주요한 차이가 관찰되지 않았다. 고령자와 젊은 환자 사이에 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 관찰

하고 즉시 적절한 대증 치료를 실시할 것을 권장한다.

**10. 적용상의 주의**

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

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

프리필드주사기의 주사침 커버는 라텍스로부터 유래한 건조 천연고무를 함유하므로 이 주사침 커버는 라텍스에 민감한 사람이 조작해서는 안 된다.

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

이 약을 투여한 후에, 사용하지 않은 부분은 폐기한다. 사용된 시린지는 허용된 의료관행에 따라 폐기하여야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

유효기간 : 제조일로부터 24개월
저장방법 : 밀봉용기, 2-8℃, 차광보관

## 1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간

1. 약사법 제32조 및 같은 법 시행규칙 제35조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사대상 품목임.
  - 대상 효능·효과: 판상 건선, 건선성 관절염
  - 재심사기간: 2011.6.21.~2017.6.20. (6년)

- 재심사신청기간: 2017.6.21.~2017.9.20.

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

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

4. 신약 등의 재심사 기준(식품의약품안전처고시)을 준수할 것.

5. 만일 정당한 사유 없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 관련규정에 의거 행정처분 할 수 있음.

**1.4 개량생물의약품 지정 여부** : 해당사항 없음

**1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과** : 해당사항 없음

**1.6 사전검토**

○ 바이오심사조정과-303호(2018.02.20.)

스텔라라프리필드주(우스테키누맙)(접수번호 : 20170214650, 접수일 2017.09.27.)

**1.7 검토이력**

| 구 분 | 품목(변경) 허가 | 안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료 | 제조및품질관리기준 관련 자료 | 시험법 관련 자료 | RMP 관련 자료 | 기타 (의료기기) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | '18.02.27. | '18.02.27. | - | - | - | - |
| 보완요청 일자 | - | - | - | - | - | - |
| 보완접수 일자 | - | - | - | - | - | - |
| 최종처리 | '18.04.06. | '18.04.04. | - | - | - | - |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 일자 | ('18.04.25) | | | | | |

# <붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가・심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조
[별표1] II. 자료제출의약품 2)당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | 3 | | | | | | 4 | | | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 |
| | | 가 | | | | | | | | 나 | | | | | | | 가 | | | 나 | | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | | |
| | | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 3) | 1) | 2) | 3) | | | | | | | | | | | | | | |
| 제출자료 | ○ | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | ○ | x | △ | x | ○ | x | ○ | ○ |
| 제출여부 | ○ | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | ○ | x | ○ | ○ |

면제사유 : 5호 가목 및 다목의 자료는 동일 약리기전에 따라 기제출 자료로 갈음

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 건은 피하 투여하는 제형인 스텔라라프리필드주에 대한 크론병의 유지요법에 대한 효능·효과 추가와 관련한 품목변경허가신청 건임.
- 본 건과 관련하여 사전검토가 진행된 바 있으며(바이오심사조정과-303호(2018.2.20), 이를 반영하여 허가변경 신청하였음.
- 스텔라라(우스테키누맙)의 정맥 주사(스텔라라®정맥주사) 후 피하 투여를 통해 크론병 환자에서의 임상적 유익성이 유지됨을 입증하였음.

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

## 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 인터루킨 수용체 억제제
- 약리작용 기전

- CNTO 1275(= 우스테키누맙) : 사람 IL-12 및 IL-23의 p40 단백 아단위에 고친화력 및 특이도로 결합하는 완전한 사람 IgG1κ 항체. IL-12 수용체 β1 사슬에 결합하여 두 사이토카인에 의한 이후 세포내 신호전달을 억제. IL-12는 T 헬퍼 1(Th1) 표현형으로 면역세포를 유도하며(인터페론-감마[IFN-γ] 생산을 자극함), IL-23은 T 헬퍼 17(Th17) 경로를 유도함(IL-17A, IL-21 및 IL-22 분비를 촉진함). 두 사이토카인은 TNF 생산을 자극하여, 크론병에서 전형적인 장염증 및 상피세포 손상을 유발.

- 표적 적응증 : 크론병

  중등도~중증 활성 크론병 성인에서 다음과 같은 경우.

  - 면역조절제 또는 코르티코스테로이드에 대해 실패하거나 이를 견딜 수 없는 경우
  - 코르티코스테로이드 의존성 또는 한 가지 이상 항-TNF 치료에 실패하거나 이를 견딜 수 없는 경우

## 1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약은 인간 IL-12 및 IL-23 공통 p40 subtype에 대해 높은 친화도 및 특이도로 결합하는 단클론항체 의약품.
- 국내허가는 스텔라라피하주사 2016.12.27., 스텔라라프리필드주 2011.6.21.
  미국 허가는 2016.9.23., 유럽 허가는 2016.11.25.에 득하였음.

## 1.3. 신청 적응증  개요 및 치료법

- 크론병 및 치료방법

- 크론병은 만성 면역매개 염증성장질환(IBD)으로, 미국의 경우 연간 발생률 약 6~8/100,000, 유병률 약 100~200/100,000 및 유럽의 경우 연간 발생률 0.3~12.7/ 100,000및 유병률 약 0.6~322/100,000. 임상적으로, 크론병은 소장 말단(회장 말단) 및 결장 개시부에서 가장 흔하게 발생하며 재발과 완화가 반복되는 질환으로, 복통 및 설사와 같은 임상증상 및 악액질, 발열, 빈혈 및 체중감소와 같은 전신증상이 나타남. 장외 증상으로는 괴저농피증, 포도막염 및 관절염이 있음. 합병증에는 장누공, 농양 및 내강협착이 있으며, 종종 수 차례의 수술을 필요로 하고 종래에는 짧은창자증후군이 나타날 수 있음.
- 최신 크론병 의학 치료 기준에는 5-아미노살리실산(5-ASA) 화합물, 코르티코스테로이드, 아자치오프린(AZA) 또는 그 활성 대사물인 6-머캅토퓨린(6-MP) 및 메토트렉세이트(MTX)를 포함한 면역조절제, 종양괴사인자(TNF) 길항요법 및 항-인테그린 요법을 포함한 생물의약품이 있음. 급성 크론병 치료에 빈번하게 사용되는 코르티코스테로이드는 완화를 유도할 수 있으나, 이를 유지하는 데는 결국 효과적이지 않으며, 장기간 노출 부작용으로 인해 치료 효용이 상쇄됨.

  면역조절제는 작용까지 3개월이 소요될 수 있고, 부분적으로만 효과적일 수 있으며, 일부 환자에서 호중구 감소증, 범혈구감소증, 췌장염, 신경독성 또는 간독성이 나타나 추가 혈청학적 모니터링 및 잦은 채혈이 필

요할 수 있음.

TNF 저해제 요법(인플릭시맵, 아달리무맙 및 세르톨리주맙 페골)이 크론병의 일차 선택 생물의약품임. 많은 환자가 처음에 TNF 저해제 요법에 반응하지만, 그렇지 않은 환자도 많으며, 불내성 또는 최초 반응 소실로 인한 이차 실패가 흔함. 크론병 TNF 저해요법 환자에서, 20~40%가 일차 비반응자이며, 최초 반응 환자의 경우, 약 40%가 시간에 따라 반응이 소실됨.

TNF 저해제 치료에 실패한 환자의 경우, 다른 한 가지 클래스의 생물의약품이 중등도~중증 크론병 치료에서 이용될 수 있으며, 이는 인테그린 억제제로 림프구 이동을 방해함. 이러한 클래스에는 나탈리주맙 및 최근의 베돌리주맙이 있음. 베돌리주맙은 더 광범위하게 허가되지만, IV 요법으로만 이용할 수 있음.

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 감염, 악성종양, 면역억제 등

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토[바이오심사조정과-303호(2018.02.20.)]/스텔라라프리필드주(우스테키누맙)

  ○ 신청내역 : 성인 크론병에 대한 유지요법 추가(효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항)

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상프로그램 전체를 파악할 수 있도록 전체 임상시험에 대한 현황을 간략히 기재한다.
- 임상시험성적자료 : 총 6건, 1상 1건 2상 2건, 3상 3건
  - 건강인 140명  대상 단회 IV 투여1상 시험으로 단회투여
  - 크론병 환자 657명 2상 2건
  - 크론병 환자에 대한 유도 및 유지 요법 평가 3상 2건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 CNTO12753001, CNTO12753002, CNTO12753003 시험임.

### 6.2. 생물약제학시험

| 단계 | 시험번호 | 시험목적 | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1상 | CNTO 1275 NAP1002 | 2가지의 서로 다른 액상 제형 바이알 90mg/mL vs.5mg/mL간의 PK 비교 | 다기관, 무작위 배정, 평행군, 공개라벨, 단회투여 | 건강인 140명 | IV, 6mg/kg, 단회<br><br>90mg/ml vs. 5mg/mL | 단회 (20주 평가) | 약동학 : Cmax, AUCinf, AUClast, T1/2, CL, Vz | • 약동학적 결과 : 두 제형 간 약동학적 프로파일은 유사하게 나타났음. 주요 약동학적 변수에 대한 90% CI 값은 BE 기준인 0.80 - 1.25 사이에 분포<br><br>• 안전성 유사<br>• 면역원성<br>-ADA 양성 환자<br>: 군당 각 1명. 낮은 역가 |

### 6.3. 임상약리시험

| 단계 | 시험번호 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2a상 | C0379T0 | 다기관, 무작위배정, | 중등도-중증의 크론병 환자 | 그룹 1 : 위약 0,1,2,3주 후 시험약 | 4주 | [평가변수]<br>▸그룹 1의 8주에 | • 유효성<br>- 그룹 1에서 8주째 임상 관 |

| 단계 | 시험번호 | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 투여 기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 중등도-중증의 CD 환자 대상<br><br>그룹 1 : 200명<br>그룹 2 : 20명 | 그룹 1 : 기존 치료(5-ASA, 항생제, CS 및/또는 면역조절제)에 불응인 환자<br><br>그룹 2 : Infliximab 각 국 허가 최대 용량 투여에 대해 실패한 환자 | 90mg 8,9,10,11 SC 투여 및 위약 0,8주 및 시험약 4.5mg/kg 0.8주 IV 투여<br><br>그룹 2 : 0,1,2,3주 90mg SC 및 0,1,2,3 4.5mg/kg IV 투여 | | 평가된 임상적 관해(25%이상 개선 및 CDAI 점수 70점 이상 감소로 정의) 및 약동학, 안전성 | 해 도달 환자(SC+IV) 비율은 위약 대비 우스테키누맙 투여군은 통계적 유의성은 만족 못함.<br>- 다만 IV 투여시 수치적으로는 높은 반응율 관찰.<br><br>• 안전성<br>- 그룹간, 투여용량간 AE 발현율에는 큰 차이 없었음. |
| 2b상 | C0743T26 | 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험 | 중증도-중증의 크론병 환자 (1가지 이상의 TNF 저해제 투여받은 적 있는 환자) | 유도기 : 0, 1, 3, 6mg/kg IV<br><br>유지기 : 90mg SC | 36주 | [일차 평가변수]<br>▸6주째 임상적 반응 | • 유효성<br>-유도기 : 각 투여용량 모두 통계적으로 위약 대비 유의한 임상적 반응률 달성<br>-유지기 : 우스테키주맙 90mg SC 투여군은 위약군에 비해 22주째 임상 관해 및 임상반응 달성률이 통계적으로 유의하게 높았음. |

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

| 단계 | 임상 시험 | 디자인 | 대상환자 | 투여용량 | 투여기간 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 | CNTO 1275 CRD 3001 (유도기) | 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관 | TNF 저해제 치료에 실패하거나 내성이 없는 중등도에서 중증의 활성 크론병 환자 741명 | 정맥 투여<br><br>W0에 위약, 130mg, 또는<br><br>~6mg/kg 계산 용량 (260mg(≤55kg) /390mg(>55kg and ≤85kg)/ 520(>85kg) | 단회투여<br><br>유도기 8주 | 1차 평가변수 : 6주째 임상반응 달성 환자 비율<br><br>2차 평가변수:<br>8주째 임상관해, 8주째 임상반응, 6주에 70점 반응에 도달한 비율, 3주에 70점 반응에 도달한 비율 | • 6주에 베이스라인 대비 CDAI 점수 100점 이상의 변화로 정의되는 임상적 관해에 도달한 환자 비율은 우스테키누맙 투여군에서 위약군과 비교하여 모두 통계적으로 유의한 결과 나타냈음<br>- 위약 : 130mg : 6mg/kg = 21.5% : 34.3%: 33.7% (p=0.002,0.003)<br>• 8주째 임상관해, 임상반응 도달 환자도 위약 대비 우스테키누맙 투여군에서 높은 반응률 보였음. |
| 3 | CNTO 1275 CRD 3002 (유도기) | 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관 | 보편적인 치료에 불응성인 중등도에서 중증의 활성 크론병 환자 628명 | 정맥 투여<br><br>W0에 위약, 130mg, 또는 ~6mg/kg | 단회 투여<br><br>유도기 8주 | 1차 평가변수 : 6주째 임상반응 달성 환자 비율<br><br>2차 평가변수:<br>8주째 임상관해, 8주째 임상반응, 6주에 70점 반응에 도달한 비율, 3주에 70점 반응에 도달한 비율 | • 우스테키누맙 투여군에서 위약군과 비교하여 모두 통계적으로 유의한 결과를 나타냈음<br>-위약 : 130mg : 6mg/kg 조합군 = 28.7% : 51.7% : 55.5% (각각 p<0.001) |
| 3 | CNTO 1275 CRD 3003 (유지기) | 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관 | 중등도에서 중증 활성 크론병 환자 1281명 (1차 분석군 388명) | (유지기) IV : W0 130mg<br><br>본 시험 SC | 연장 투여 272주까지 | 1차 평가변수 : 44주째 임상관해<br><br>2차 평가변수:<br>44주째 임상반응, W0에 임상관해 달성환자 중 44 | 2가지 SC 유지요법에 대한 평가<br><br>• 제44주 임상 관해 : 위약군 대비 우스테키누맙 투여군에서 임상적 관해에 도달한 시험대상자 비율이 통계적으로 유의하게 높 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | : 위약,<br>90mg Q12W<br>또는 Q8W | | 주째 임상 관해 유지, 44주째 corticosteroid-free remission, TNF 저해제에 불응성 또는 불내성인 환자 하위군에서 44주째 임상 관해 | 음을 입증<br>-위약 : 90mg Q12W : 90mg Q8W = 35.9% : 48.8%(p=0.040) : 53.1%(p=0.005) |

## 6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

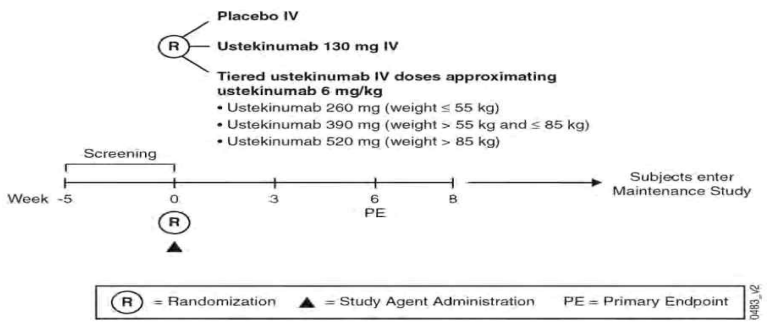
### 1) CNTO1275CRD3001(=UNITI-1)

• 설계

: TNF 치료에도 불구하고 중등도-중증인 활성의 크론병 환자를 대상으로 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 다기관, 우스테키누맙 **유도요법**의 안전성 및 유효성을 확인하고자 하는 3상 임상시험

: 8주째 임상 결과 평가후 유지시험에 참여 가능

**Figure 1: Study design**




• 목적

: (1차) 1가지 이상의 TNF 저해제에 실패하거나 내성이 없는 중등도에서 중증 활성 크론병 환자에서 우스테키누맙 IV 유도 요법을 통한 임상반응 유도에 대한 유효성 평가, 안전성 평가

• 대상 환자 및 시험대상자수

: 최소 3개월 이전에 CD로 진단받았고, CDAI 점수가 ≥220, ≤450으로 정의되는 중등도-중증의 활성 18세 이상의 성인 크론병 환자. 기존에 Infliximab, adalimumab, certolizumab pegol을 크론병 허가용량 투여에도 불구하고 반응이 없거나, 반응 소실된 또는 견딜 수 없었던 경우. 총 741명

• 투여군

: 위약, 우스테키누맙 130 mg, 우스테키누맙 ~6 mg/kg((260mg(≤55kg)/390mg(>55kg and ≤85kg)/520(>85kg))

• 평가변수

- 1차 평가변수 : 6주째 임상반응(베이스라인 대비 CDAI 점수 ≥100점 감소) 달성 환자 비율
  2차 평가변수 : 8주째 임상관해, 8주째 임상반응, 6주에 70점 반응에 도달한 비율, 3주에 70점 반응에 도달한 비율

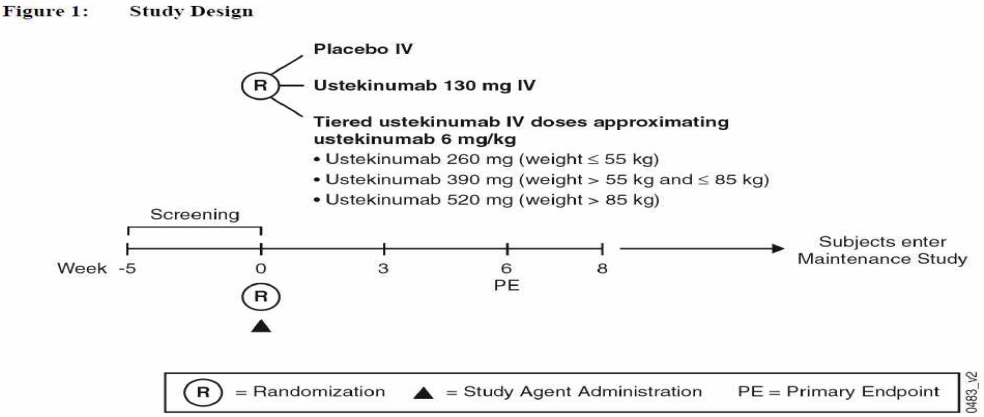
• 결과

- 6주에 베이스라인 대비 CDAI 점수 100점 이상의 변화로 정의되는 임상적 관해에 도달한 환자 비율은 우스테키누맙 투여군에서 위약군과 비교하여 모두 통계적으로 유의한 결과 나타냈음.
  : 위약 : 130mg : 6mg/kg(260,390,520mg 조합) = 21.5% : 34.3%: 33.7% (p=0.002, 0.003)
- 2차 평가변수인 8주째의 임상반응 등 다른 평가변수들에서도 위약 대비 우월한 결과를 보였음.
- 안전성 결과 : 8주까지 확인된 위약 대비 투여군에서 이상반응 발현율의 차이는 확인되지 않았음.
- 면역원성은 우스테키누맙 130mg 투여군 중 1명(0.2%)에서만 ADA(+)가 확인되었음.

2) [CNTO1275CRD3002](=UNITI2)

• 설계

: 중등도-중증의 활성 크론병 환자들을 대상으로 우스테키누맙의 유도 치료의 안전성, 유효성 입증을 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 평행군 시험




• 목적

: 보편적인 치료에 불응성인 중등도에서 중증의 활성 크론병 환자에서 우스테키누맙 IV 유도 요법을 통한 임상반응 유도에 대한 유효성 평가, 안전성 평가

• 대상 환자 및 시험대상자수

: 최소 3개월 이전에 CD로 진단받았고, CDAI 점수가 ≥220, ≤450으로 정의되는 중등도-중증의 활성 18세 이상의 성인 크론병 환자, 628명(위약군 210명, 우스테키누맙 130 mg 209명, 6 mg/kg 209명)

: 기존 치료(면역조절제(6-mercaptopurine), AZA, MTX) 및 코르티코스테로이드 의존성 대상자 포함)에도 불구하고 실패한 활성 염증 증거가 있는 경우 가능.

1) 비정상 CRP 수치 > 3.0mg/L
2) 스크리닝 당시 fecal calprotectin > 250mg/kg
3) 내시경적 평가 : 베이스라인 이전 3개월 내 평가된 결과 CD의 증거가 확인

기존에 1개 이상의 TNF 치료(예 : Infliximab, adalimumab, certolizumab pegol)의 크론병 허가용량 투여의 이력을 포함할 수도 있음.

• 평가변수

- 1차 평가변수 : 6주째 임상반응(베이스라인 대비 CDAI 점수 ≥100점 감소) 달성 환자 비율
- 2차 평가변수 : 8주째 임상관해, 8주째 임상반응, 6주에 70점 반응에 도달한 비율, 3주에 70점 반응 도달 비율

• 결과

- 6주에 베이스라인 대비 CDAI 점수 100점 이상의 변화로 정의되는 임상 반응에 도달한 환자 비율은 우스테키누맙 투여군에서 위약군과 비교하여 모두 통계적으로 유의한 결과를 나타냈음.
(위약 : 130mg : 6mg/kg 조합군 = 28.7% : 51.7% : 55.5% (각각 p<0.001))
- 2차 평가변수 대부분 우스테키누맙 투여군 모두가 위약군 대비 통계적으로 유의하게 개선된 결과를 나타냈음.
- 투여군간 이상사례 발생 빈도는 유사하였고, 이 중 가장 흔하게 나타난 반응은 감염이었음.
- 면역원성은 411명 중 우스테키누맙 130 mg 투여군에서 1명(0.2%)의 마지막 안전성 방문 시(20주차) ADA(+)가 확인되었음.

3) [CNTO1275CRD3003]

- 44주 보고서(201.9.13-2015.6.10./DB lock 2015.7.8.)

• 설계

: 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관, 중등도에서 중증의 크론병 환자에서의 **유지요법**의 안전성 유효성 연구

Figure 1: Study schema

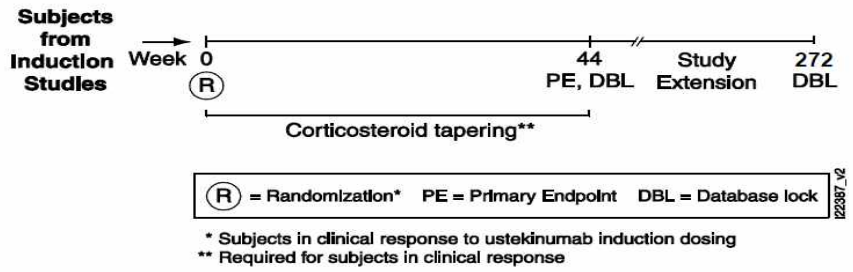
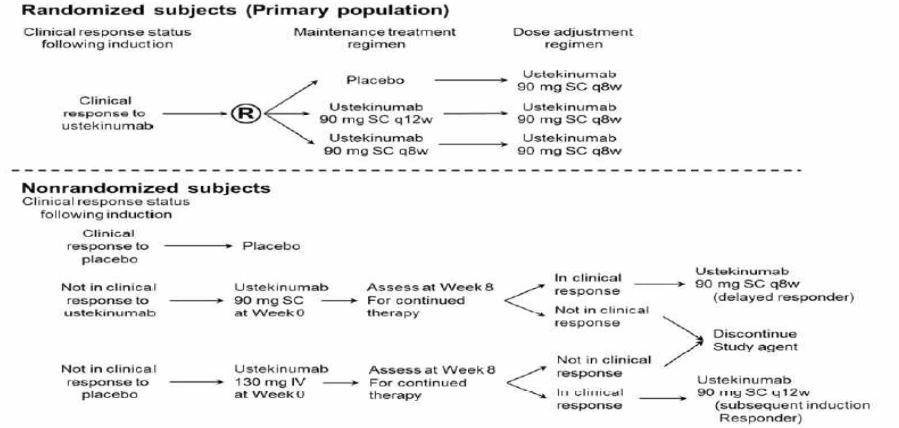



Figure 2: Maintenance study populations and their respective treatment groups




• 목적

: (1차)CTNO1275CRD3001, 3002 유도시험에서 임상반응 보인 중등도에서 중증 활성 크론병 환자의 2가지 SC 유지요법에 대한 임상 관해 평가

• 대상 환자 및 시험대상자수

: CRD3001, 3002 유도시험 0주에 우스테키누맙 유도요법을 투여받고 8주에 CDAI 점수를 평가받은 시험대상자. (유지 시험에서 임상반응을 보였던 1차 분석군 388명)

: 보편적인 치료에 실패하고 1개 이상의 TNF저해제(예, 인플릭시맵, 아달리무맙, 서톨리주맙페골)에 불충분한 반응 또는 내약성이 없는 시험대상자 참여

• 평가변수

- 1차 평가변수 : 제44주 임상적 관해(CDAI < 150점으로 정의)
- 2차 평가변수 : 제44주 임상반응, 제0주에 임상관해 달성환자 중 제44주 임상 관해 유지, 제44주 corticosteroid-free remission, TNF 저해제에 불응성 또는 불내성인 환자 하위군에서 제44주 임상 관해

• 결과

- 위약군 대비 우스테키누맙 투여군에서 임상적 관해에 도달한 시험대상자 비율이 통계적으로 유의하게 나타났음
  위약 : 90mg Q12W : 90mg Q8W = 35.9% : 48.8%(p=0.040) : 53.1%(p=0.005)
- 제44주 임상반응은 우스테키누맙 90 mg Q8W, Q12W 투여군에서 통계적으로 유의한 결과가 관찰되었음. 제0주에 우스테키누맙에 대한 임상관해 달성 대상자 중 제44주의 임상관해는 위약 대비 수치적으로 우월한 결과가 나왔으나 Q8W군에서만 통계적으로 유의한 값이 획득되었음. 우스테키누맙 투여에 따른 코르티코스테로이드 점감 효과를 평가한 결과 Q8W 군에서만 유의한 결과가 확인되었음.
- 유도기에서 임상적 반응이 있었던 시험대상자 중 8주-32주 유지기에서 반응이 소실된 경우 용량을 조정할 수 있었음. 용량 조정 대상자 중 90mg Q12W → Q8W 조정군(16주 후 평가)은 임상적 관해에 41.4%가 도달하였고, 55.2%에서 임상적 반응이 다시 확인되었음. 90mg Q8W → Q8W 유지군(16주 후 평가)은 임상적 관해에 32.1%가 도달하였고, 46.4%에서 임상적 반응이 다시 확인되었음. 이는 90mg Q12W → Q8W 으로 용량을 보정하는 것이 일부 대상자들에서는 치료적 잇점을 제공한다는 것을 제시함. 90mg Q12W → Q8W 실시한 환자수가 29명 정도로 제한적인 수이고 무작위 배정, 대조 실험이 아니지만, 투여간격을 좁힘으로써 어느 정도의 유익성은 달성되었다는 것을 제시함.
- 이상사례 발생률 측면에서 군 간 차이는 확인되지 않았음. 투여군에서 주의할만한 안전성 프로파일은 확인되지 않았고, 가장 높은 발생률을 보인 이상사례는 감염이었음.

### 6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

[유도기 시험]

- 유도 시험에서의 주요 유효성 평가변수 결과, CRD3001, 3002 시험 모두 6주 및 8주째 임상관해, 8주째 임상반응 등 유효성 면에서 위약 대비 우스테키누맙 투여(1300mg, ~6mg/kg) 시 우월한 결과를 입증하였음.

[유지기 시험]

- CRD3003 시험에서는 유도 시험(CRD3001,3002)의 반응자를 대상으로 1차 분석 시 전체 환자에서 임상관해 및 임상반응이 2가지 SC regimen 모두에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 수준으로 유지되었음.
- 반응 소실 기준에 해당하는 환자들 중 90mg Q12W→ Q8W로 조정한 29명의 환자와 90mg Q8W→ Q8W를 유지한 환자의 임상반응은 용량 보정 16주후 41.4%→55.2%, 32.1%->46.4%로 일부 환자에서의 용량 보정의 잇점을 시사함.

### 6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 통합 분석 결과 확인 가능한 기존 판상 건선 및 건선성 관절염에서의 이상반응 프로파일과 크론병에서 발현된 이상반응 프로파일 간에는 큰 차이를 보이지 않았음.
- 확인된 시험에서 위약 투여군 대비 우스테키누맙 투여군에서 안전성에 대한 새로운 고려사항은 확인되지 않았음.
- 면역원성 발현율은 전체 크론병 임상 내에서 3% 미만으로 확인되어 전체 시험에 영향을 줄만한 고려사항은 발견되지 않았음.

### 6.4. 가교자료 : 해당 없음

### 6.5. 임상에 대한 심사자의견

- '코르티코스테로이드제 또는 면역억제제 또는 TNF-α 저해제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 내약성이 없는 경우 또는 이러한 치료방법이 금기인 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료'에 있어 유도기에 IV 투여로 초기에 높은 반응율을 유도하는 것에 대한 타당성이 인정됨. 유지기는 Q8W 및 Q12W 투여군 모두 양호한 내약성을 나타내고 유효성 측면에서는 위약 대비 개선을 나타냈으며, Q12W를 기본으로 하고 Q8W로 조정 시 임상적 개선을 나타낼 수 있음을 입증하였음.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 스텔라라의 미국, 유럽, 캐나다 등 사용현황 제출(허가일자 등)

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음