의약품 품목 허가보고서

접수일자		2023-06-16	접수번호	20230100707
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)셀트리온		
제 품 명		스테키마정맥주사(우스테키누맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		우스테키누맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알(27 밀리리터) 중 우스테키누맙 135 밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2024.09.27.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 36개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		바이오의약품정책과 (바이오허가TF)	허가담당자	조아름, 도희정, 박현정
심사부서		유전자재조합의약품과 제품화지원팀 바이오의약품품질관리과	심사담당자	김효진, 김영은, 배창준, 김호정 박애란, 정지원 안새롬, 김영림, 안광수
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김해인, 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. 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 스테키마™정맥주사 130 mg의 바이알 수에 따라 조제한다.

표1. 제0주 정맥투여 용량

투여 시 환자의 체중	용량*	130mg 스테키마정맥주사 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

노출 기간	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.

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

매우 흔하게(≥1/10)

흔하게(≥1/100, <1/10)

흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100)

드물게 (≥1/10,000, <1/1,000)

표2. 임상시험 및 시판 후 조사*에서 발생한 약물이상반응 요약

감염 및 기생충 감염	흔하게:	상기도감염, 비인두염, 부비동염
	흔하지 않게:	봉와직염, 치과감염, 대상포진, 바이러스성 상기도감염, 외음질 진균감염, 하기도감염*
면역계 장애*	흔하지 않게:	과민성반응(발진, 두드러기 포함)*
	드물게:	심각한 과민성 반응(아나필락시스, 혈관부종 포함)*
정신신경계 장애	흔하지 않게:	우울증
신경계 장애	흔하게:	어지러움, 두통
호흡기계, 흉부 및 종격장애	흔하게:	구인두 통증
	흔하지 않게:	비충혈
	드물게:	알레르기성 폐포염*, 호산구성 폐렴*
위장관계 장애	흔하게:	설사, 구역, 구토
피부 및 피하 조직 장애	흔하게:	소양감
	흔하지 않게:	여드름, 농포성 건선*
	드물게:	탈락성 피부염 또는 홍색피부건선*, 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 인연당 1.34건이었다. 심각한 감염은 치료군 환자의 추적조사 기간에서 인년 당 0.03건의 비율(추적조사 기간의 930인년 당 심각한 감염 30건)이, 위약 치료군 환자의 추적조사 기간에서 인년 당 0.03건(추적조사 기간의 434인년 당 심각한 감염 15건)이 발생하였다(4. 일반적 주의 항 참고).

건선, 건선성 관절염, 크론병 및 궤양성 대장염 임상시험의 대조 및 비대조 시험 기간 동안 6,709명의 환자는 11,581인년 노출되었으며 추적기간의 중앙값은 1.0년이었다; 건선성질환 시험들은 1.1년이었으며, 크론병 시험들은 0.6 년, 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 0.02

건(추적조사 기간의 11,581인년 당 심각한 감염 199건)이었으며, 여기에는 폐렴, 항문 농양, 연조직염, 게실염, 위장염 및 바이러스 감염 등이 있었다.

3) 악성 종양

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

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

건선, 건선성 관절염, 크론병 및 궤양성 대장염 임상시험의 대조 및 비대조 연구 기간 동안 6,709명의 환자는 11,561인년 노출되었으며 추적기간의 중앙값은 1.0년이었다; 건선성질환 시험들은 1.1년이었으며, 크론병 시험들은 0.6 년, 궤양성 대장염 시험들은 1.0년이었다. 비흑색종 피부암을 제외한 악성 종양은 추적조사 기간의 11,561인년 당 환자 62명에게서 보고되었다(발생률은 우스테키누맙 투여군 중 추적조사 기간의 100 인년 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 11,545 인년 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 정맥 투여 후 아나필락시스 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 시판후 조사결과, 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 못한 약물이상반응 4.14%(28명/676명, 39건)
흔하게 (1～10%미만)	각종 위장관 장애	-	복통
흔하지않게 (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. 일부 사례는 치료 후 수일이 지난 뒤 발생하였다. 아나필락시스 반응이나 기타 중대한 과민성 반응이 발생하면 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절히 치료해야 한다(3. 이상사례 항 참고).

4) 예방접종

바이러스성 또는 세균성 생백신은 이 약과 동시에 투여하지 않도록 권장된다.

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

우스테키누맙을 투여 받는 환자는 불활성화 백신이나 사백신을 동시에 투여 받을 수

있다. 우스테키누맙의 장기 치료는 폐렴구균 다당류 또는 파상풍 백신에 대한 체액면역반응을 억제하지 않는다.

5) 자궁 내 영아 노출

자궁에서 우스테키누맙에 노출된 영아의 경우 생박신을 투여하지 전에 출생 후 6개월의 대기 기간이 권장된다. 우스테키누맙 투여가 태반 통과과 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 이 약 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 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 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 90mg 피하 주사 4주 후의 C_{max}와 비교하여 약 150배 또는 6mg/kg 정맥 투여 1시간 후 혈청 농도와 비교하여 최대21배 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 사용 시의 주의사항

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

9. 과량투여 시의 처치

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

10. 적용상의 주의

이 약은 의사의 지시와 감독 하에 사용해야 한다.

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 투명에서 약한 유백광이고, 무색 내지 미황색인 용액이다. 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 바이알수를 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 이 약은 외부포장이 개봉되지 않은 차광 상태로 최고 30℃ 이하의 실온에서 최대 단일기간으로서 31일까지 보관될 수 있다. 실온 보관되었던 제품을 다시 냉장보관해서는 안된다. 냉장고에서 이 약을 꺼낸 날짜와 새로운 사용기한을 박스 포장 상에 기록한다. 새로운 사용기한은 기존의 사용기한을 초과하지 않는다. 새로운 사용기한과 기존의 사용기한 중 빠른 일자까지 이 약을 사용하지 않으면 폐기해야 한다.
⑥ 희석된 용액을 최소 한 시간에 걸쳐 투여한다. 주입백에 희석된 용액은 희석 후 30℃까지의 온도에서 최대 48시간 이내로 정맥 주입이 완료되어야 한다.
⑦ 일렬의(in-line), 멸균성, 비발열성의 단백결합이 적게 되는 필터(구멍크기 0.2 μm)가 있는 주입세트를 사용한다.
⑧ 이 약과 동시에 다른 제제를 동일한 정맥 내 주입 라인으로 투여해서는 안 된다.
⑨ 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 남성 지원자, 중등도-중증의 성인 판상 건선 환자 840명을 대상으로 임상시험을 수행하였다. 331명의 건강한 성인 남성 지원자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 혈중농도 곡선하면적(AUC_{0-inf}) 및 최대 혈청농도(C_{max})에서 대조약과 약물동태학적으로 동등하게 나타났다. 509명의 중등도-중증의 판상 건선 환자를 대상으로 진행된 치료적 확증시험에서 제12주에 건선 면적 및 중증도 지수(Psoriasis Area and Severity Index, PASI)의 베이스라인 대비 평균 백분율 개선은 이 약 투여군과 대조약 투여군 간 동등하였다

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	(주)셀트리온	대한민국	인천광역시 연수구 아카데미로51번길 20
일부공정위탁제조(제조의뢰자)	(주)셀트리온	대한민국	인천광역시 연수구 아카데미로51번길 20
일부공정위탁제조(제조자)	Gensenta Ilac Sanayi Ve Ticaret A.S.	튀르키예	Coban Cesme Mah. Sanayi Cad. 13, 34196 Yenibosna, Istanbul, Türkiye
일부공정위탁제조(제조자)	Steripack	폴란드	Japonska 1, Leg, 55-220, Poland

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 4년 잔여

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제2호나목

○ **(위해성 관리계획)** v1.1

* 「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 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료	임상통계 관련 자료
신청일자	‘23.06.16.	‘23.06.16.	‘23.06.16.	‘23.06.16.	‘23.07.26.
보완요청일자	‘23.09.27.	‘23.09.26.	‘24.04.17.	‘23.09.27.	‘23.09.14.
보완접수일자	‘24.03.22.	‘24.03.25.	‘24.08.13.	‘24.03.25.	‘24.04.12.
재보완요청일자	‘24.05.28.	‘24.05.27.	‘24.09.23.		
재보완접수일자	‘24.06.07.	‘24.06.10.	‘24.09.26.		
최종처리일자	‘24.09.27.	‘24.06.11.	‘24.09.26.	‘24.05.27.	‘24.04.15.

<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	○	○
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

나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

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]

- 스테키마프리필드주(우스테키누맙) 및 스테키마정맥주사(우스테키누맙)는 국내에서 품목허가된 스텔라라(우스테키누맙)의 동등생물의약품으로 허가 신청되었음. 전반적으로 비임상, 임상시험에서 사용한 대조약인 EU-스텔라라 프리필드주는 국내 품목허가된 스텔라라와 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
- 품질 측면에서 동등생물의약품의 품질평가 자료 및 대조약과 품질에 대한 비교 동등성 평가자료는 타당성이 인정됨
- 비임상 측면에서 대조약과 품질 비교 및 in vitro 약력학 비교를 실시하여 대조약과 차이가 없음을 확인하였음. 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 4주 반복투여독성시험 수행 결과 독성 및 독성동태에서 시험약과 대조약 간 유사하였음.
- 대조약과의 임상적 동등성 평가를 위하여 2건의 비교 약동학시험 및 1건의 치료적 확증 임상시험 자료를 제출하여 타당성이 인정됨

- CT-P43 1.1 비교 약동학시험에서 Cmax는 동등성 범위이내였으나, $AUC_{0\text{-}inf}$는 동등성 범위의 상한을 초과하였음. 이의 원인분석 결과, 단백질 함량 및 면역원성 차이, 90kg 이상의 시험대상자에서의 높은 변동성을 원인으로 제시하였으며, 이 변수들을 보정한 분석 결과는 동등성 범위 이내였음
- CT-P43 1.2 비교 약동학시험에서 Cmax, $AUC_{0\text{-}inf}$는 동등성 범위 이내였음
- 치료적 확증 임상시험에서 중등도에서 중증의 만성 판성 건선(PsO) 환자의 1차 유효성 평가변수(기저치 대비 제12주 PASI의 변화율)에 대해 통계적 분석을 한 결과, 대조약과의 동등성을 입증하여 임상적 유사성을 보였음.
- 각 임상시험에서 안전성 프로파일은 대조약과 유사하였음
- 면역원성 측면에서 시험군은 항약물항체(ADA) 양성 비율이 대조약보다 낮았으나 전반적으로 유효성, 안전성에서 면역원성과 관련된 차이가 관찰되지 않음.

- 우스테키누맙의 작용기전과 관련된 생물학적 특성에 대한 유사한 물리화학적, 생물학적 활성 비교동등성 결과는 PsO 환자를 대상으로 한 임상시험결과를 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 스테키마프리필드주 및 스테키마정맥주사는 국내 허가된 스텔라라주의 동등생물의약품으로서 신청 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항의 신청사항이 타당함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 스테키마정맥주사(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-12Rβ1 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 : 스텔라라정맥주사(우스테키누맙))
- CT-P43은 Chinese Hamster Ovary (CHO) 세포를 사용하여 생산되며 CT-P43은 스텔라라의 동등생물의약품으로 개발하였음.

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. 신청한 스테키마프리필드주 및 스테키마정맥주사의 효능효과와 용법용량은 각각 스텔라라프리필드주 및 스텔라라정맥주사의 기허가 사항과 동일하나, 피하주사 바이알 제형을 개발하지 않고 있으므로, 소아 판상 PsO환자(6세 이상)에서의 사용은 스테키마프리필드주로 투여가 가능한 60 kg 이상의 환자에게만 사용되도록 제한하였다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인(2021.1.7.)

- 중등도 내지 중증의 판상 건선 환자를 대상으로 CT-P43과 Stelara의 유효성 및 안전성을 비교하는 무작위배정, 활성 대조, 이중 눈가림, 제3상 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)
- 분자식 : $C_{6470}H_{9980}N_{1708}O_{2014}S_{46}$

- CAS No.: 815610-63-0

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염수화물, 백당, 폴리소르베이트80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ pH ■ 성상 ■ 단백질 ■ 무균 □ 발열성물질 □ 보존제(사용 보존제명) ■ 엔도톡신 ■ 역가 □ 이상독성부정 □ 함습도 ■ 확인 ■ 주사제 관련 시험(■ 불용성미립자 ■ 불용성이물 ■ 실용량 □ 제제균일성) ■ 기타(삼투압, 순도, 폴리소르베이트80, 해제 힘 및 활공 힘)

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

- - 40 ± 5 ℃, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-40±5°C, 36개월	Biotainer/ Polycarbonate	품질의 대표성이 인정되는 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3°C		품질의 대표성이 인정되는 배치의 12개월 중간조건시험 자료를 제출하였음
가혹시험	25±2°C		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃, 36개월	시린지/glass	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 36개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2℃/60±5%RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2℃/75±5%RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 3개월 가혹시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		상업규모를 대표하는 안정성 배치에서 광안정성 자료

			를 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

- 4주 반복투여 독성시험 자료 제출

구분	종	군 당 마릿수	투여 경로	투여기간	투여량 (mg/kg)	GLP	Study#	시험결과
반복	사이노몰거스 원숭이	3마리/군/성별	SC	4주 (주1회 SC투여)	45 mg/kg	○	8416958	임상 관찰, 안과 관찰, 심전도 측정, 체중 변화, 체온, 호흡수, 혈압 측정, 혈액학 또는 응고 매개변수, 임상 화학, 소변검사, 장기 무게, 육안 및 현미경 관찰에 CT-P43 또는 EU-Stelara 관련 변화는 관찰되지 않았음. NOAEL은 45 mg/kg/dose 이었음.

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)

- **4주 반복투여 독성시험**(시험번호 8416958)

- 수컷 및 암컷 원숭이에게 SC 주사를 통해 주 1회 용매 대조물질 또는 45 mg/kg/dose 시험물질(CT-P43) 또는 비교물질(EU-Stelara)을 투여했다. 45 mg/kg/dose CT-P43 또는 EU-Stelara를 투여받은 동물에서 CT-P43 또는 EU-Stelara 관련 임상 관찰사항, 체중, 안과 관찰사항, 혈압 매개변수, 호흡수 또는 체온 변화는 관찰되지 않았다. CT-P43 또는 EU-Stelara 관련 ECG 매개변수 변화, 혈액학, 응고, 임상 화학 또는 소변검사 매개변수에 대한 영향, 장기 무게에 대한 영향 또는 육안적 또는 현미경적 관찰사항은 확인되지 않았다. 소견의 중증도가 경증이었고 45 mg/kg/dose CT-P43 또는 EU-Stelara를 투여받은 동물의 건강 및 상태에 영향이 없었으므로, 이 용량 수준의 영향은 유해하지 않은 것으로 간주되었다. 따라서, 최대 무독성량(no observed adverse effect level, NOAEL)은 45 mg/kg/dose CT-P43 또는 EU-Stelara로 결정되었다. 전반적으로 독성시험에서 CT-P43과 EU-Stelara간에 독성학적으로 관련 있는 차이는 없었다.

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

- 사이노몰거스 원숭이에서 45mg/kg의 피하 반복투여 독성시험을 수행하였으며 시험약과 대조약 간 유의한 안전성의 차이는 나타나지 않았음. 일반적으로는 독성시험은 고용량을 노출도가 높은 IV 경로로 투여하는 것이 일반적이나 신청제품은 동등생물의약품으로 개발하고 있는 제품으로 해당 용량과 투여경로는 독성 및 약동학을 대조약과 비교하기 위한 설계로서 타당함.

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.

Study Design	Test System	Testing Facility
Primary Pharmacodynamics		
IL-12/23 p40 binding affinity (ELISA)	*In vitro* (2-way using CT-P43 and EU-Stelara)	CELLTRION
Cell-based hIL-12 binding inhibition assay (CELISA)		
Cell-based hIL-23 binding inhibition assay (CELISA)		
hIL-12 inhibition reporter assay		
hIL-23 inhibition reporter assay		
IFN-γ secretion inhibition assay		
C1q binding assay (ELISA)		
FcγRIIIa (V-type) binding affinity assay (SPR)		
FcγRIIIb binding affinity assay (SPR)		
FcγRIIa binding affinity assay (SPR)		
FcγRIIb binding affinity assay (SPR)		
FcγRI binding affinity assay (SPR)		
FcRn binding affinity assay (SPR)		
PBMC-mediated cytotoxicity inhibition assay on K562 cells		
IL-17A secretion inhibition assay		
hIL-12 related Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)		
hIL-23 related Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)		
hIL-12 related Complement-dependent cytotoxicity (CDC)		
hIL-23 related Complement-dependent cytotoxicity (CDC)		

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 별도의 안전성 약리학 시험은 수행되지 않았다.

- 4주 반복투여 독성시험(시험번호 8416958)에서 심전도, 호흡수, 혈압을 평가하였으며 45 mg/kg/dose CT-P43

또는 EU-Stelara를 투여받은 동물에서 대조와 비교 시 또는 CT-P43과 EU-Stelara 비교 시 투여 단계 동안 PR 간격, QRS 기간, QT 간격, QTc 간격 또는 심박수에서 CT-P43 또는 EU-Stelara 관련 변화는 관찰되지 않았다.

5.4. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

- 4주 반복투여 독성시험에서 독성동태를 측정하였다.

- 4주 반복투여 독성시험에 포함된 TK 시험은 시노몰구스 원숭이를 대상으로 CT-P43 및 EU-Stelara를 사용하여 수행되었다. 용량은 제1, 8, 15, 22일에 SC 주사를 통해 주 1회 투여했고 제1일과 제22일에 투여 전과 투여 후 (주사 후 약 2, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 168시간) 모든 동물로부터 혈액 검체를 채취했다. CT-P43군 및 EU Stelara군의 C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}168hr}$를 포함한 평균 농도-시간 프로파일은 성별에 따라 다르지 않으며 두 군 간에 대체로 유사했다. 또한 원숭이에서 CT-P43 또는 EU-Stelara 다회투여 후 우스테키누맙 축적이 관찰되었다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험

- 약리시험자료는 모듈3에 제출되었으며 시험약과 대조약 간 동등성에 대하여 검토되었음. IL-23 중화 및 결합, IL-12 중화 및 결합, FcRn 결합 분석을 비교하였으며 또한 FcγRIa 결합 분석, FcγRIIa 결합 분석, FcγRIIb 결합 분석, FcγRIIIa 결합 분석, C1q 결합 분석, 항체의존성 세포독성시험(ADCC), 보체의존성 세포독성시험(CDC) 등 다양한 측면에서 대조약과의 동등성을 확인하였으며 타당함.

- 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 4주 반복투여 독성시험에서 독성동태를 측정하였으며, 45mg/kg을 피하투여시 CT-P43은 EU Stelara와 유사한 독성동태 결과를 나타냈음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP 실태조사 완료

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건(1상 2건, 3상 1건)
  - 1상 임상시험(CT-P43 1.1) : 건강한 남성 대상
  - 1상 임상시험(CT-P43 1.2) : 건강한 일본 남성 대상
  - 3상 임상시험(CT-P43 3.1) : 중등도 내지 중증의 판상 건선 환자 대상

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 환자수	투여용량	투여기간	결과
1상	CT-P43 1.1	무작위배정, 이중눈가림, 2파트, 평행군, 단회 투여	총 271명 - 파트1(안전성) : 30명 CT-P43군 14명, EU 스텔라라군 16명) - 파트2(PK비교) : 241명 CT-P43군 80명, EU 스텔라라군 82명,	45mg, 피하투여	단회	· 파트1에서 시험약의 초기 내약성 및 안전성을 확인하였음. · 파트2에서 CT-P43은 EU 스텔라라, US 스텔라라에서 AUCinf, Cmax의 각 쌍별 비교에서, Cmax는 사전 정의된 동등성 마진을 만족하였으나, AUCinf의 geometric LSMeans 비율의 양측 90% CI는 사전 정의된 동등성 마진인 0.80에서 1.25의 상한을 초과하였음.

			US스텔라라군 79명)			
1상	CT-P43 1.2	무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 단회 투여	총 331명 CT-P43, EU스텔라라, US스텔라라 1:1:1배정 (각 114, 110, 107명)	45mg, 피하투여	단회	· CT-P43, 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	CT-P43 3.1	무작위배정, 이중눈가림, 다기관	총 509명 (CT-P43군 256명, 스텔라라군 253명) *스텔라라군 환자는 16주 이후 CT-P43과 스텔라라로 1:1 재배정	45mg(체중≤100 kg) 또는 90mg(체중>100 kg) 피하투여	40주까지 투여(0, 4, 16, 28, 40) 52주 까지 추적 관찰	·유효성 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 제12주의 PASI의 변화율은 CT-P43군과 EU 스텔라라군 간 LSMeans로 보정된 차이(adjusted difference)의 95% CI는 [-2.32, 4.07]으로, 사전 정의된 동등성 한계인 [-15%, 15%]내에 포함되었음. ·안전성 전반적으로 이상사례는 CT-P43군과 EU 스텔라라군 간 유사하였음. 항약물항체 발생률은 CT-P43군에서 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)

- CT-P43과 스텔라라 간의 약동학 프로파일을 비교하기 위해 건강한 성인을 대상으로 한 1상 임상시험에서 단회 피하투여시 AUCinf와 Cmax를 주요 약동학 평가변수로 하여 약동학 평가를 수행하였다.
- 판상 건선(Plaque Psoriasis, PsO) 환자를 대상으로 한 3상 임상시험(CT-P43 3.1)의 일부 환자군에서는 평균 혈중 내 약물농도 프로파일을 약동학 평가변수로 하여 약동학 평가를 수행하였다.

<1상 임상시험>

1. 건강한 성인 대상 임상시험[CT-P43 1.1]

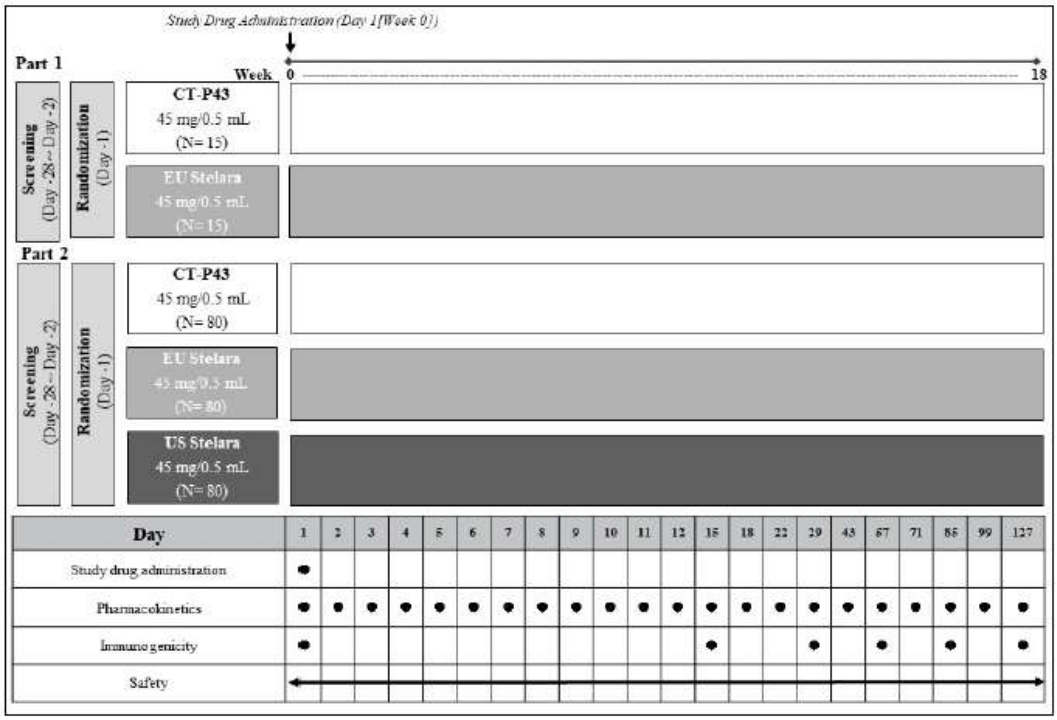
1) 임상시험 설계

(1) 시험명

- 건강한 성인 남성에서 CT-P43, EU-Stelara 및 US-Stelara의 약동학, 안전성 및 면역원성을 비교하기 위한 제1상, 2파트, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군 단회 피하투여 임상시험

(2) 시험방법

- 건강한 성인 남성을 대상으로 단회 피하투여, 평행군 설계



- 대조약물 : EU에서 유래한 Stelara, US에서 유래한 Stelara
- 각 파트는 독립적으로 수행되었으며, 각 파트에 대한 자료는 별도로 분석되었다. 체중(낮은 체중: 60~70 kg, 중간 체중: 70 ~80 kg, 높은 체중: 80~90 kg, 매우 높은 체중: 90~100 kg)에 따라 층화되었다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 주요 선정기준

- 만18~55세 이하, 체중 60kg 이상 100kg 이하, 체질량 지수(body mass index, BMI) 18.5 kg/m^2이상 29.9 kg/m^2이하의 건강한 성인 남성

(2) 대상자 수

<파트1>

- 총 30명(CT-P43군 14명, EU-Stelara군 16명)이 1:1로 무작위배정되었다.

<파트2>

- 총 241명이(CT-P43군 80명, EU-Stelara군 82명, US-Stelara군 79명) 무작위배정 되어 이중 240명이 시험약을 투여받았고 총 230명의 시험대상자가 시험을 완료했다. 총 11명(4.6%)이 시험을 중단하였다.

3) 시험목적

- 일차 목적: 건강한 남성 대상자에서 CT-P43과 EU Stelara, US Stelara의 약동학적 동등성을 입증하기 위함
- 이차 목적: 건강한 남성 피험자에서 CT-P43과 EU Stelara, US Stelara의 안전성 및 면역원성을 조사하고 비교하기 위함

4) 평가변수

(1) 약동학

- 일차 약동학 평가변수 : AUCinf, Cmax
- 이차 약동학 평가변수 :

・Cmax도달 시간(Tmax)

· 최종 제거 반감기($t_{½}$)
· 총 농도-시간 곡선하면적의 백분율로서 0시간부터 무한대까지 외삽된 농도-시간 곡선하면적(%AUCextrap)
· 0시간부터 204시간까지 부분 농도-시간 곡선하면적(pAUC0-204hr)
· 0시간부터 336시간까지 부분 농도-시간 곡선하면적(pAUC0-336hr)
· 0시간부터 1008시간까지 부분 농도-시간 곡선하면적(pAUC0-1008hr)
· 1008시간부터 마지막 정량 가능 농도까지 부분 농도-시간 곡선하면적 ($pAUC_{1008hr-last}$)
· 시점 0부터 마지막 정량 가능 농도까지 농도-시간 곡선하면적(AUC0-last)
· 최종 제거 속도 상수(λz)
· 겉보기 총 전신 청소율(CL/F)
· 최종 단계 중 겉보기 분포용적(Vz/F)
· 각 시점에서 혈청 우스테키누맙 농도

(2) 안전성

- 안전성 평가변수 : 이상사례, 중대한 이상사례(serious AEs, SAEs), 관심 이상사례(AESI)(e.g., injection site reactions, hypersensitivity reactions, infections/serious infections, and malignancies), Vital signs(혈압, 맥박, 체온, 호흡수, 키), 신체검사, 혈액학, 생화학 및 소변검사를 포함한 임상실험실 결과, 12-유도 심전도, 주사 부위 통증, 결핵의 임상적 징후 및 증상

(3) 면역원성

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

5) 통계적 방법

- 대상자 수 산출

- 시험 CT-P43 1.1 파트 2에서, 일차 PK 분석군에서 평가 가능한 자료가 있는 216명의 시험대상자는 일차 PK 매개변수 AUC_{0-inf} 및 Cmax의 기하 평균비(CT-P43 대 EU-Stelara, CT-P43 대 US-Stelara, EU-Stelara 대 US-Stelara)에 대한 90% CI가 동등성 기준 80%~125%에 포함되는 것을 보이는 데 90% 통계적 검정력을 제공한다. 표본 크기 계산은 건강한 남성 시험대상자의 과거 PK 자료에 근거하여 CV%가 40%이고 예상 실제 비가 1.03이라고 가정했다. 표본 크기는 두 가지 단측 검정 절차와 5% 유의수준을 이용하여 계산했다. PK 분석군에서 제외되는 무작위배정 시험대상자 10%를 감안하여, 각 군에서 필요한 표본 크기 72명을 달성하기 위해 240명(각 군에 80명)을 무작위배정하도록 기대되었다

- 통계 분석방법

- PK 분석군은 시험약 전체 용량을 투여받았고 정량 하한(lower limit of quantification, LLoQ: 0.075 μg/ml)을 초과하는 최소 1개의 투여 후 PK 농도 자료가 있는 모든 무작위배정된 시험대상자로 정의되었다.
- 일차 PK 분석은 AUC_{0-inf} 및 Cmax 측면에서 CT-P43 대 EU-Stelara, CT-P43 대 US-Stelara, EU-Stelara 대 US-Stelara의 생물학적 동등성을 평가했다. 일차 PK 매개변수의 통계 분석은 층화 인자, 시험기관, 제-1일 체중을 공변량으로 포함하는 공분산 분석 모델에 기반했다. 점 추정치(기하 평균 및 기하 평균비)는 AUC0-inf 및 Cmax 자연 로그 변환 값의 최소 제곱 평균과 최소 제곱 평균 차이를 역변환하여 계산했다. 일차 평가변수의 기하 평균비에 대한 90% CI가 동등성 기준 80%~125% 내에 있는 경우, CT-P43 대 EU-Stelara, CT-P43 대 US-Stelara, EU-Stelara 대 US-Stelara의 PK가 동등한 것으로 확인되었다.

6) 약동학 결과

- 약동학 분석대상 <파트2>

- ITT 분석군에서 241명의 무작위배정된 시험대상자 중 238명(98.8%)이 PK 분석군에 포함되었고 3명(1.2%)이 제

외되었다. 1명(US-Stelara군)은 투여 전 제1일 아침에 동의를 철회했고 2명(EU-Stelara군 및 US-Stelara군)은 조기 중단으로 인해 마지막으로 채취한 검체가 최고 측정 농도를 갖는 절단된 프로파일을 보였으므로(EU-Stelara군의 마지막 검체는 제5일에 채취, US-Stelara군의 마지막 검체는 제4일에 채취), 3명(1.2%)은 PK 분석군에서 제외되었다.

표 2.7.2-3: 시험 CT-P43 1.1 파트 2 의 약동학 분석군

Number of Patients (%)	CT-P43 (N=80)	EU-Stelara (N=82)	US-Stelara (N=79)	Total (N=241)
Pharmacokinetic (PK) Set	80 (100.0%)	81 (98.8%)	77 (97.5%)	238 (98.8%)[1]

(1) 1차 약동학 평가변수

Table 11-5 Primary Pharmacokinetic Parameters of Ustekinumab by Treatment Group – Part 2 (PK Set)

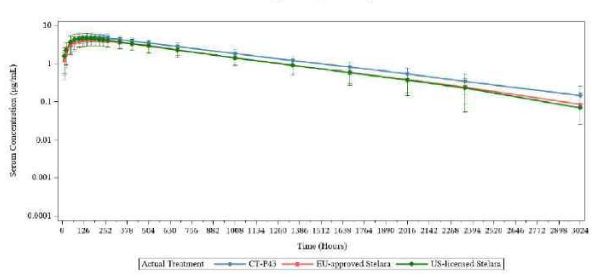
	CT-P43 (N=80)	EU-approved Stelara (N=81)	US-licensed Stelara (N=77)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (day·μg/mL)			
n	79	81	77
Mean (SD)	204.43 (54.513)	162.97 (48.890)	165.86 (61.111)
CV%	26.67	30.00	36.85
Geometric mean	197.07	155.33	154.11
Median	204.78	158.94	157.86
Minimum, Maximum	90.5, 363.6	65.4, 277.8	39.3, 325.3
C_{max} (μg/mL)			
n	80	81	77
Mean (SD)	5.35 (1.456)	4.57 (1.368)	4.86 (1.664)
CV%	27.19	29.93	34.22
Geometric mean	5.16	4.35	4.55
Median	5.15	4.57	4.63
Minimum, Maximum	2.1, 9.6	2.1, 7.6	1.1, 8.3

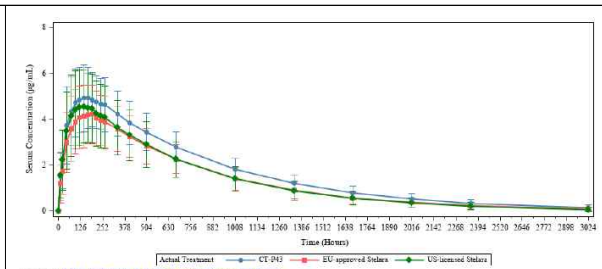
Table 11-6 Statistical Analysis of Primary Pharmacokinetic Parameters of Ustekinumab – Part 2 (PK Set)

PK Parameter (units)	Geometric LSM[a]											
	CT-P43 (N=80)		EU-approved Stelara (N=81)		US-licensed Stelara (N=77)		CT-P43 /EU-approved Stelara		CT-P43 /US-licensed Stelara		EU-approved Stelara /US-licensed Stelara	
	n	Results	n	Results	n	Results	Ratio	90% CI	Ratio	90% CI	Ratio	90% CI
$AUC_{0\text{-}inf}$ (day·μg/mL)	79	193.75	81	155.79	77	153.28	124.36	(115.58, 133.82)	126.40	(117.37, 136.13)	101.64	(94.42, 109.41)
C_{max} (μg/mL)	80	5.10	81	4.39	77	4.56	116.18	(108.42, 124.49)	112.02	(104.45, 120.13)	96.42	(89.92, 103.38)

- C_{max}에서 CT-P43 대 EU-Stelara, CT-P43 대 US-Stelara, EU-Stelara 대 US-Stelara의 기하 최소 제곱(least square, LS) 평균비에 대한 90% CI는 사전 정의된 동등성 기준 80%~125% 내에 있었다. 그러나, $AUC_{0\text{-}inf}$의 경우, CT-P43 대 EU-Stelara 및 CT-P43 대 US-Stelara의 기하 LS 평균비에 대한 90% CI 상한이 125%를 초과했다.

Figure 11-1 Mean (±SD) Serum Concentrations of Ustekinumab by Treatment (Semi-logarithmic Scales) – Part 2 (PK Set)





Source: CSR CT-P43 1.1 Post-text Figure 14.2.2.1

그림 2.7.2-2: 시험 CT-P43 1.1 파트 2 에서 우스테키누맙의 평균(+/- SD) 혈청 농도(μg/mL) (선형 척도) - PK 분석군

(2) 2차 약동학 평가변수

표 2.7.2-5: 시험 CT-P43 1.1 파트 2 에서 이차 PK 평가변수 요약 - PK 분석군

Parameter (unit) Statistic	CT-P43 (N=80)	EU-Stelara (N=81)	US-Stelara (N=77)
T_{max} (day)			
n	80	81	77
Mean (SD)	7.19 (2.815)	7.57 (2.538)	6.93 (3.228)
CV%	39.15	33.54	46.54
Geometric mean	6.61	7.12	6.29
Minimum	2.0	2.9	2.0
Median	7.00	7.03	6.00
Maximum	14.1	14.0	21.0
$t_{1/2}$ (day)			
n	79	81	77
Mean (SD)	22.71 (4.532)	20.85 (4.242)	20.05 (4.650)
CV%	19.95	20.35	23.18
Geometric mean	22.22	20.41	19.44
Minimum	7.9	11.7	5.2
Median	22.62	20.81	20.23
Maximum	32.5	35.6	36.5
$\%AUC_{extrap}$ (%)			
n	79	81	77
Mean (SD)	3.46 (3.370)	3.53 (3.676)	3.54 (3.325)
CV%	97.54	104.18	94.00
Geometric mean	2.84	2.95	2.92
Minimum	1.1	1.3	1.0
Median	2.78	2.80	2.77
Maximum	27.7	30.9	27.4
$pAUC_{0\text{-}204hr}$ (day·μg/mL)			
n	80	81	77
Mean (SD)	34.79 (10.718)	29.03 (10.066)	32.40 (12.507)
CV%	30.80	34.67	38.60
Geometric mean	33.10	27.10	29.57
Minimum	13.2	9.7	3.1
Median	35.08	29.00	29.34
Maximum	66.0	49.2	60.5
$pAUC_{0\text{-}336hr}$ (day·μg/mL)			
n	80	81	77
Mean (SD)	59.91 (16.257)	50.22 (15.413)	54.42 (19.444)
CV%	27.13	30.69	35.73
Geometric mean	57.64	47.65	50.52
Minimum	24.5	20.8	7.8
Median	60.50	49.19	50.79
Maximum	104.1	83.0	98.5
$pAUC_{0\text{-}1008hr}$ (day·μg/mL)			
n	80	81	77
Mean (SD)	141.07 (33.205)	116.65 (31.337)	121.32 (40.584)
CV%	23.54	26.86	33.45
Geometric mean	137.07	112.30	114.03
Minimum	63.8	57.0	34.0
Median	139.38	114.92	119.21
Maximum	227.3	195.2	207.7
$pAUC_{1008hr\text{-}last}$ (day·μg/mL)			
n	80	81	77
Mean (SD)	57.89 (21.177)	42.82 (19.130)	41.35 (20.782)
CV%	36.58	44.67	50.25
Geometric mean	53.42	37.96	34.10
Minimum	4.6	5.4	0.1
Median	55.28	40.62	36.95
Maximum	118.6	88.6	110.4
$AUC_{0\text{-}last}$ (day·μg/mL)			
n	80	81	77
Mean (SD)	195.76 (52.828)	157.37 (48.051)	160.32 (59.760)
CV%	26.99	30.53	37.28
Geometric mean	188.29	149.72	148.56
Minimum	85.0	61.9	38.5
Median	197.06	155.33	154.33
Maximum	346.0	271.8	298.3
λ_z (1/day)			
n	79	81	77
Mean (SD)	0.0320 (0.00863)	0.0347 (0.00762)	0.0372 (0.01414)
CV%	26.9453	21.9437	37.9776

Geometric mean	0.0312	0.0340	0.0357
Minimum	0.021	0.019	0.019
Median	0.0306	0.0333	0.0343
Maximum	0.088	0.059	0.133
CL/F (mL/day)			
n	79	81	77
Mean (SD)	237.61 (71.631)	305.59 (107.480)	318.28 (152.661)
CV%	30.15	35.17	47.97
Geometric mean	228.34	289.71	292.00
Minimum	123.8	162.0	138.3
Median	219.75	283.13	285.06
Maximum	497.3	687.6	1145.2
V_z/F (mL)			
n	79	81	77
Mean (SD)	7538.92 (1938.635)	8808.09 (2333.794)	8623.60 (3069.336)
CV%	25.72	26.50	35.59
Geometric mean	7320.56	8532.19	8187.81
Minimum	3792.9	5105.8	4704.4
Median	7479.59	8303.34	8115.74
Maximum	17070.8	15555.5	23812.4

7) 안전성 결과

<파트1>

Table 12-5 Summary of Adverse Events – Part 1 (Safety Set)

	CT-P43 (N=14)	EU-approved Stelara (N=16)	Total (N=30)
Total number of AEs	**25**	**45**	**70**
Total number of TEAEs	**23**	**44**	**67**
Number of Subjects with at Least 1, n (%)	13 (92.9)	13 (81.3)	26 (86.7)
Related to the study drug	5 (35.7)	8 (50.0)	13 (43.3)
Unrelated to the study drug	13 (92.9)	13 (81.3)	26 (86.7)
Total number of TESAEs	**0**	**0**	**0**
TEAE leading to study discontinuation	**0**	**0**	**0**
TEAE leading to death	**0**	**0**	**0**
TEAE classified as hypersensitivity reaction	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAE classified as injection site reaction	**2**	**1**	**3**
Number of Subjects with at Least 1, n (%)	2 (14.3)	1 (6.3)	3 (10.0)
Total number of TEAE classified as infection	**6**	**6**	**12**
Number of Subjects with at Least 1, n (%)	5 (35.7)	5 (31.3)	10 (33.3)
Related to the study drug	2 (14.3)	3 (18.8)	5 (16.7)
Unrelated to the study drug	4 (28.6)	2 (12.5)	6 (20.0)
TEAE classified as serious infection	**0**	**0**	**0**
TEAE classified as malignancy	**0**	**0**	**0**

Table 12-7 Treatment-Emergent Adverse Events Reported for ≥2 Subjects in Either Treatment Group by Preferred Term – Part 1 (Safety Set)

Preferred Term[a], n (%)	CT-P43 (N=14)	EU-approved Stelara (N=16)	Total (N=30)
Headache	3 (21.4)	5 (31.3)	8 (26.7)
Upper respiratory tract infection	3 (21.4)	3 (18.8)	6 (20.0)
Oropharyngeal pain	1 (7.1)	3 (18.8)	4 (13.3)
Injection site reaction	2 (14.3)	1 (6.3)	3 (10.0)
Muscle strain	1 (7.1)	2 (12.5)	3 (10.0)
Nasal congestion	0	3 (18.8)	3 (10.0)
Pain in extremity	0	2 (12.5)	2 (6.7)
Skin laceration	0	2 (12.5)	2 (6.7)

- 임상시험 동안 사망이나 시험중단을 유도한 이상사례는 없었다.
- 이상사례

- 파트 1에서 TEAE는 CT-P43군 및 EU Stelara군에서 각각 13명(92.9%) 및 13명(81.3%)에서 보고되었다. 파트 1에서 시험약과의 관련성과 관계없이 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 두통(각각 3명[21.4%] 및 5명[31.3%])이었다.

- 관심 임상사례(AESI)

- 주사부위반응(ISR) : CT-P43군 2명[14.3%], EU-Stelara군 1명[6.3%]

- 감염 : CT-P43군 5명[35.7%], EU-Stelara군 5명[31.3%]
- 과민반응, 중대한 감염, 악성종양 : 보고되지 않았다.

<파트2>

(1) 노출정도

- 시험대상자는 45mg의 시험약 또는 대조약으로 1:1 무작위배정되어 1회 피하투여 받았다.

(2) 이상사례

Table 12-3 Summary of Adverse Events – Overall (Safety Set)

	CT-P43 (N=94)	EU-approved Stelara (N=98)	US-licensed Stelara (N=78)	Total (N=270)
Total number of AEs	**221**	**235**	**166**	**622**
Total number of TEAEs	**212**	**224**	**159**	**595**
Number of Subjects with at Least 1, n (%)	81 (86.2)	76 (77.6)	64 (82.1)	221 (81.9)
Related to the study drug	30 (31.9)	36 (36.7)	27 (34.6)	93 (34.4)
Unrelated to the study drug	77 (81.9)	70 (71.4)	56 (71.8)	203 (75.2)

Table 12-4 Summary of Adverse Events – Part 2 (Safety Set)

	CT-P43 (N=80)	EU-approved Stelara (N=82)	US-licensed Stelara (N=78)	Total (N=240)
Total number of AEs	**196**	**190**	**166**	**552**
Total number of TEAEs	**189**	**180**	**159**	**528**
Number of Subjects with at Least 1, n (%)	68 (85.0)	63 (76.8)	64 (82.1)	195 (81.3)
Related to the study drug	25 (31.3)	28 (34.1)	27 (34.6)	80 (33.3)
Unrelated to the study drug	64 (80.0)	57 (69.5)	56 (71.8)	177 (73.8)
Total number of TESAEs	**2**	**0**	**2**	**4**
Number of Subjects with at Least 1, n (%)	2 (2.5)	0	2 (2.6)	4 (1.7)
Related to the study drug	1 (1.3)	0	0	1 (0.4)
Unrelated to the study drug	1 (1.3)	0	2 (2.6)	3 (1.3)
TEAE leading to study discontinuation	**0**	**0**	**0**	**0**
TEAE leading to death	**0**	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAE classified as hypersensitivity reaction	**1**	**1**	**0**	**2**
Number of Subjects with at Least 1, n (%)	1 (1.3)	1 (1.2)	0	2 (0.8)
Total number of TEAE classified as injection site reaction	**9**	**9**	**7**	**25**
Number of Subjects with at Least 1, n (%)	9 (11.3)	9 (11.0)	7 (9.0)	25 (10.4)
Total number of TEAE classified as infection	**27**	**34**	**28**	**89**
Number of Subjects with at Least 1, n (%)	22 (27.5)	25 (30.5)	24 (30.8)	71 (29.6)
Related to the study drug	4 (5.0)	9 (11.0)	5 (6.4)	18 (7.5)
Unrelated to the study drug	20 (25.0)	19 (23.2)	21 (26.9)	60 (25.0)
TEAE classified as serious infection	**0**	**0**	**0**	**0**
TEAE classified as malignancy	**0**	**0**	**0**	**0**

- 파트 2에서 이상사례(TEAE)는 CT-P43군, EU-Stelara군, US-Stelara군에서 각각 68명(85.0%), 63명(76.8%), 64명(82.1%)에 대해 보고되었다. 시험약과 관련있는 것으로 판단된 이상사례는 CT-P43군 25명[31.3%], EU-Stelara군 28명[34.1%], US-Stelara군 27명[34.6%]이었다.

(3) 흔하게 발생하는 이상사례

- PT 기준으로 시험약과의 관련성과 관계없이 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 상기도 감염(각각 12명[15.0%], 20명[24.4%], 19명[24.4%])이었고, 그 다음으로 두통(각각 17명[21.3%], 14명[17.1%], 11명[14.1%])이었다.

(4) 이상사례(TEAE)의 중증도

- 파트2에서 대부분의 이상사례는 grade1 또는 grade2 였다.
- CT-P43군 1명[1.3%], EU-approved Stelara군 1명[1.2%], US-approved Stelara군 2명[2.6%]에서 적어도 1건의 grade 3 TEAE가 보고되었다.

Table 12-6 Treatment-Emergent Adverse Events Reported for ≥3% of Subjects in Either Treatment Group by Preferred Term – Part 2 (Safety Set)

Preferred Term[a], n (%)	CT-P43 (N=80)	EU-approved Stelara (N=82)	US-licensed Stelara (N=78)	Total (N=240)
Upper respiratory tract infection	12 (15.0)	20 (24.4)	19 (24.4)	51 (21.3)
Headache	17 (21.3)	14 (17.1)	11 (14.1)	42 (17.5)
Injection site reaction	9 (11.3)	9 (11.0)	7 (9.0)	25 (10.4)
Skin abrasion	8 (10.0)	10 (12.2)	6 (7.7)	24 (10.0)
Skin laceration	7 (8.8)	2 (2.4)	5 (6.4)	14 (5.8)
Vessel puncture site bruise	7 (8.8)	3 (3.7)	3 (3.8)	13 (5.4)
Fatigue	4 (5.0)	4 (4.9)	5 (6.4)	13 (5.4)
Ligament sprain	5 (6.3)	4 (4.9)	3 (3.8)	12 (5.0)
Gastroenteritis	4 (5.0)	7 (8.5)	1 (1.3)	12 (5.0)
Oropharyngeal pain	6 (7.5)	1 (1.2)	3 (3.8)	10 (4.2)
Contusion	2 (2.5)	5 (6.1)	3 (3.8)	10 (4.2)
Cough	5 (6.3)	3 (3.7)	1 (1.3)	9 (3.8)
Nausea	5 (6.3)	2 (2.4)	2 (2.6)	9 (3.8)
Sunburn	3 (3.8)	4 (4.9)	1 (1.3)	8 (3.3)
Diarrhoea	2 (2.5)	4 (4.9)	2 (2.6)	8 (3.3)
Back pain	4 (5.0)	1 (1.2)	2 (2.6)	7 (2.9)
Muscle strain	2 (2.5)	4 (4.9)	1 (1.3)	7 (2.9)
Nasal congestion	1 (1.3)	2 (2.4)	4 (5.1)	7 (2.9)
Rhinorrhoea	1 (1.3)	2 (2.4)	4 (5.1)	7 (2.9)
Palpitations	3 (3.8)	1 (1.2)	1 (1.3)	5 (2.1)
Toothache	1 (1.3)	1 (1.2)	3 (3.8)	5 (2.1)
Arthralgia	3 (3.8)	0	1 (1.3)	4 (1.7)
Seasonal allergy	3 (3.8)	1 (1.2)	0	4 (1.7)
Vomiting	3 (3.8)	1 (1.2)	0	4 (1.7)

(5) 사망 및 중대한 이상사례(SAE)

- 임상시험 기간동안 보고된 사망 사례는 없었다.
- 중대한 이상사례(SAE)는 CT-P43군 2명(2.5%) US-Stelara군 2명(2.6%)에서 보고되었다.

- CT-P43군: 관련성이 없는 3등급의 skin laceration, 관련성이 있는 2등급의 하복부 통증
- US-Stelara군: 관련성이 없는 3등급의 목 손상, 관련성이 없는 3등급의 쇄골 골절

(6) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례(TEAE)

- 임상시험 동안 시험중단을 유도한 이상사례는 없었다.

(7) 관심 임상사례(AESI)

- 주사부위반응(ISR) : CT-P43군 9명[11.3%], EU-Stelara군 9명[11.0%], US-Stelara군 7명[9.0%]
- 과민반응 : CT-P43군 1명[1.3%], EU-Stelara군 1명[1.2%]
- 감염: CT-P43군 22명[27.5%], EU-Stelara군 25명[30.5%], US-Stelara군 24명[30.8%]
- 중대한 감염, 악성종양: 보고되지 않았다

(8) 임상 실험실적 평가

- 대부분의 실험실 매개변수는 CTCAE 등급이 없거나 낮았다(1등급 또는 2등급). 시험 CT-P43 1.1에서, 두 파트 모두에서 모든 임상 화학, 혈액학, 소변검사 매개변수의 평균값과 중앙값에서 투여군 간에 주목할 만한 차이는 없었다. 가장 빈번하게 보고된 CTCAE 3등급 또는 4등급 실험실 매개변수는 CPK 증가였다.

(9) 활력징후, 신체검사 소견

- 활력징후 : 활력징후 측정치의 베이스라인 대비 평균 변화는 작았으며, 두 파트 모두에서 어느 시점에서도 투여군 간에 주목할 만한 차이는 없었다.
- 12-유도 심전도 : 대다수의 시험대상자는 베이스라인 시 및 시험 전반에서 ECG가 정상이었다. 두 파트 모두에서 시험자에 의해 임상적으로 유의한 것으로 간주되거나 이상사례로 보고된 개별 비정상 ECG 수치는 없었다.

8) 면역원성 결과

<파트1>

Table 12-16 Summary of Immunogenicity Assay – Part 1 (Safety Set)

Immunogenicity Test Visit ADA Result, n (%) NAb Result, n (%)	CT-P43 (N=14)	EU-approved Stelara (N=16)	Total (N=30)
At Least One Positive ADA After Administration	6 (42.9)	6 (37.5)	12 (40.0)
At Least One Positive NAb After Administration	0	1 (6.3)	1 (3.3)
Day 1 (predose)			
ADA Positive	1 (7.1)	2 (12.5)	3 (10.0)
NAb Positive	0	0	0
NAb Negative	1 (7.1)	2 (12.5)	3 (10.0)
ADA Negative	13 (92.9)	14 (87.5)	27 (90.0)

<파트2>

Table 12-15 Summary of Immunogenicity Assay – Part 2 (Safety Set)

Immunogenicity Test Visit ADA Result, n (%) NAb Result, n (%)	CT-P43 (N=80)	EU-approved Stelara (N=82)	US-licensed Stelara (N=78)	Total (N=240)
At Least One Positive ADA After Administration	13 (16.3)	24 (29.3)	34 (43.6)	71 (29.6)
At Least One Positive NAb After Administration	5 (6.3)	6 (7.3)	9 (11.5)	20 (8.3)
Day 1 (predose)				
ADA Positive	2 (2.5)	2 (2.4)	4 (5.1)	8 (3.3)
NAb Positive	0	0	0	0
NAb Negative	2 (2.5)	2 (2.4)	4 (5.1)	8 (3.3)
ADA Negative	78 (97.5)	80 (97.6)	74 (94.9)	232 (96.7)

- 파트2에서 ADA 양성인 대상자는 CT-P43군, EU-Stelara군, US-Stelara군에서 각각 13명[16.3%], 24명[29.3%], 34명[43.6%]이었다.

결론 및 고찰

- 약동학 차이에 대한 고찰

- EU-Stelara 및 US-Stelara에 비해 CT-P43을 투여받은 시험대상자에서 높은 AUC 노출이 나타났다. 시험군과 대조군 간의 $AUC_{0\text{-}inf}$ 차이에 대한 조사 결과에 따르면, 단백질 함량 및 ADA 발현 비율의 차이, 높은 체중군에서 변동성이라는 3가지 모두가 주요 원인으로 평가되었다.
- CT-P43 1.1 임상시험에 사용된 EU/US-Stelara 로트에 비해 CT-P43 로트에서 높은 단백질 함량이 측정되었으며, 대조약에 비해 CT-P43에서 낮은 면역원성이 관찰되었다(CT-P43군, EU-Stelara군, US-Stelara군에서 각각 13명[16.3%], 24명[29.3%], 34명[43.6%]). 항약물항체(ADA)의 발생은 우스테키누맙의 약동학에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, ADA 양성/음성에 따른 하위군 분석 결과 시험군과 대조군 모두에서 항약물항체 양성 군에서 노출이 감소하였다. 또한 과체중 (특히 90kg 초과)에서는 우스테키누맙의 기존 자료에서 청소율의 변동성이 증가함을 확인하였다. 체중은 층화인자로써 사용되었으며 90kg-100kg 체중군에 군간 유사한 대상자가 배정되었으나 시험약과 대조약간의 차이는 실제 약물 간 차이로 인한 것이 아닌 높은 변동성을 가진 하위그룹의 적은 대상자 수 (군당 약 10명)로 인해 치우친 결과인 것으로 판단하였다.
- 단백질 함량 보정, ADA 음성 하위그룹 및 체중 60~90kg 시험대상자로 조정한 사후 분석을 하였고 그 결과 $AUC_{0\text{-}inf}$는 동등성 범위 이내였다.
- CT-P43 1.2 임상시험은 CT-P43 1.1 Part 2에서 확인된 약동학 비교에 영향을 줄 수 있는 변수들을 제어한 상태에서 수행하였으며, 시험약과 대조약의 약동학적 동등성을 입증하였다.

2. 건강한 일본인 남성 대상 1상 임상시험[CT-P43 1.2]

1) 임상시험 설계

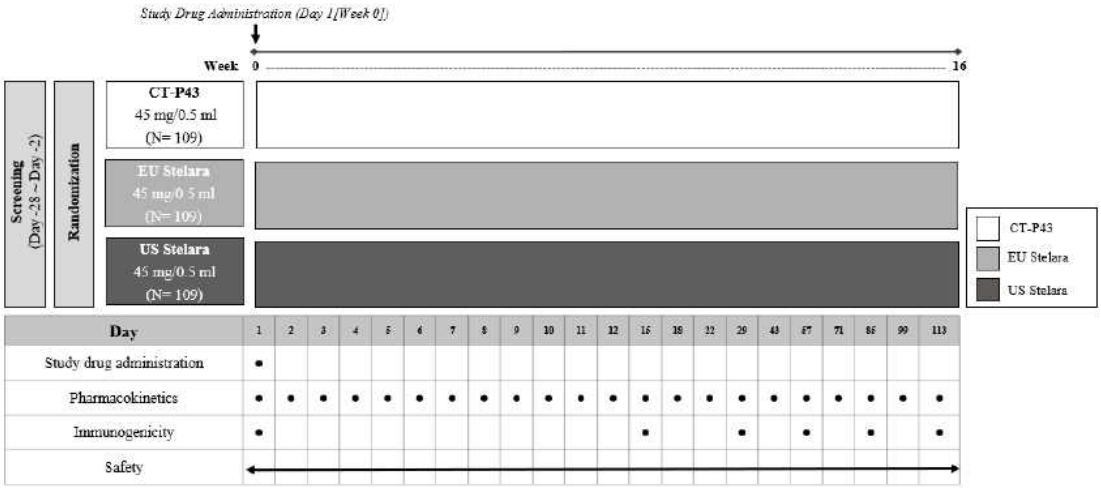
(1) 시험명

- 건강한 일본인 성인 남성에서 CT-P43, EU-Stelara 및 US-Stelara의 약동학, 안전성 및 면역원성을 비교하기 위한 제1상, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군 단회 피하투여 임상시험

(2) 시험방법

- 건강한 일본인 남성을 대상으로 단회 피하투여, 평행군 설계

Figure S1 **Study Design Overview**



- 대조약물 : EU에서 유래한 Stelara, US에서 유래한 Stelara
- 체중(낮은 체중: 50~60kg, 중간 체중: 60~70 kg, 높은 체중: 70 ~80 kg, 매우 높은 체중: 80~90 kg)에 따라 층화되었다.

- 시험 CT-P43 1.2는 보다 균질한 모집단을 등록하기 위해 수정된 선정 기준을 사용하고, 과거 자료의 %CV를 고려하여 표본 크기를 증가시켜 수행되었다.

2) 등록된 환자군 정보

(1) 주요 선정기준

- 만18~55세 이하, 체중 50 kg 이상 90 kg 이하, 체질량 지수(body mass index, BMI) 18.5 kg/m^2 이상 29.9 kg/m^2 이하의 건강한 일본인 남성

(2) 인구학적 특성

- 대상자 수

- 총 331명이(CT-P43군 114명, EU-Stelara군 110명, US-Stelara군 107명) 무작위배정 되어 이중 325명이 시험약을 투여받았고 총 317명의 시험대상자가 시험을 완료했다. 총 14명(4.2%)이 시험을 중단하였다.

Table 10-1 **Summary of Subject Disposition (ITT Set)**

	CT-P43 (N=114)	EU-approved Stelara (N=110)	US-licensed Stelara (N=107)	Total (N=331)[b]
Randomized	114	110	107	331[b]
Administered the Study Drug, n (%)	111 (97.4)	108 (98.2)	106 (99.1)	325 (98.2)
Completed the Study, n (%)	109 (95.6)	105 (95.5)	103 (96.3)	317 (95.8)
Withdrew or discontinued the Study, n (%)	5 (4.4)	5 (4.5)	4 (3.7)	14 (4.2)
Primary Reason for Study Discontinuation, n (%)				
Withdrawal by Subject	4 (3.5)	4 (3.6)	3 (2.8)	11 (3.3)
Investigator Decision	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)

- 인구학적 특성

- 시험대상자 인구학적 특성 및 베이스라인 특성은 투여군 간 유사했다. 시험대상자의 연령 중앙값(최소, 최대)은 CT-P43, EU-Stelara, US-Stelara 투여군에서 각각 34(18, 55)세, 33(18, 55)세, 36(18, 55)세였다. 시험대상자의 평균(SD) BMI는 스크리닝시에 각각 22.26(2.478) kg/m^2, 22.57(2.467) kg/m^2, 22.23(2.621) kg/m^2였다. 시험대상자의 평균(SD) 체중은 제-1일에 각각 65.42(8.454) kg, 66.30(8.111) kg, 65.24(8.355) kg이었다.

3) 시험목적

- 일차 목적: 건강한 일본 남성 대상자에서 CT-P43과 EU Stelara, US Stelara의 약동학적 동등성을 입증하기 위함
- 이차 목적: 건강한 일본 남성 피험자에서 CT-P43과 EU Stelara, US Stelara의 안전성 및 면역원성을 조사하고 비교하기 위함

4) 평가변수

(1) 약동학

- 일차 약동학 평가변수 : AUCinf, Cmax
- 이차 약동학 평가변수 :

・Cmax도달 시간(Tmax)
・최종 제거 반감기($t_{½}$)
・총 농도-시간 곡선하면적의 백분율로서 0시간부터 무한대까지 외삽된 농도-시간 곡선하면적(%AUCextrap)
・0시간부터 204시간까지 부분 농도-시간 곡선하면적(pAUC0-204hr)
・시점 0부터 마지막 정량 가능 농도까지 농도-시간 곡선하면적(AUC0-last)
・최종 제거 속도 상수(λz)
・겉보기 총 전신 청소율(CL/F)
・최종 단계 중 겉보기 분포용적(Vz/F)
・각 시점에서 혈청 우스테키누맙 농도

(2) 안전성

- 안전성 평가변수 : 이상사례, 중대한 이상사례(serious AEs, SAEs), 관심 이상사례(AESI)(e.g., injection site reactions, hypersensitivity reactions, infections/serious infections, and malignancies), Vital signs(혈압, 맥박, 체온, 호흡수, 키), 신체검사, 혈액학, 생화학 및 소변검사를 포함한 임상실험실 결과, 12-유도 심전도, 주사 부위 통증, 결핵의 임상적 징후 및 증상

(3) 면역원성

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

5) 통계적 방법

- 대상자수 산출

- PK 분석군에서 294명(각 군에 98명)의 시험대상자는 PK 매개변수 $AUC_{0\text{-}inf}$ 및 C_{max}의 기하 평균비(CT-P43 대 EU-Stelara, CT-P43 대 US-Stelara, EU-Stelara 대 US-Stelara)에 대한 90% 신뢰구간(confidence interval, CI)이 동등성 기준 80%~125%에 포함되는 것을 보이는 데 90% 통계적 검정력을 제공했다. 표본 크기 계산은 과거 PK 자료에 근거하여 변동 계수(coefficient of variation, CV)가 50%이고 예상 기하 평균비가 1.0이라고 가정했다. 표본 크기는 두 가지 단측 검정과 5% 유의수준을 이용하여 계산한다. PK 분석군에서 제외되는 무작위배정 시험대상자 10%를 감안하여, 각 군에서 필요한 표본 크기 98명을 달성하기 위해 약 327명(각 군에 109명)을 무작위배정하도록 기대되었다.

- 통계 분석방법

- PK 분석군은 시험약 전체 용량을 투여받았고 정량 하한(lower limit of quantification, LLoQ: 0.075 μg/ml)을 초과하는 최소 1개의 투여 후 PK 농도 자료가 있는 모든 무작위배정된 시험대상자로 정의되었다.
- 일차 PK 분석은 $AUC_{0\text{-}inf}$ 및 Cmax 측면에서 CT-P43 대 EU-Stelara, CT-P43 대 US-Stelara, EU-Stelara 대 US-Stelara의 생물학적 동등성을 평가했다. 일차 PK 매개변수의 통계 분석은 층화 인자, 시험기관, 제-1일 체중

을 공변량으로 포함하는 공분산 분석 모델에 기반했다. 점 추정치(기하 평균 및 기하 평균비)는 AUC0-inf 및 Cmax 자연 로그 변환 값의 최소 제곱 평균과 최소 제곱 평균 차이를 역변환하여 계산했다. 일차 평가변수의 기하 평균비에 대한 90% CI가 동등성 기준 80%~125% 내에 있는 경우, CT-P43 대 EU-Stelara, CT-P43 대 US-Stelara, EU-Stelara 대 US-Stelara의 PK가 동등한 것으로 확인되었다.

6) 약동학 결과

- 약동학 분석대상

- ITT 분석군에서 331명의 무작위배정된 시험대상자 중 320명(96.7%)이 PK 분석군에 포함되었고 11명(3.3%)이 PK 분석군에서 제외되었다. PK 분석군에서 제외된 11명의 시험대상자 중 6명은 시험약 투여 전에 시험을 중단했다. 이러한 시험대상자 외에, 마지막으로 채취한 검체(EOS 제외)가 최고 측정 농도를 갖는 절단된 프로파일이 있는 5명의 시험대상자가 C_{max} 및 T_{max} 결정이 유효하지 않은 것으로 간주되었으므로, PK 분석군에서 제외되었다.

표 2.7.2-7: 시험 CT-P43 1.2 의 약동학 분석군

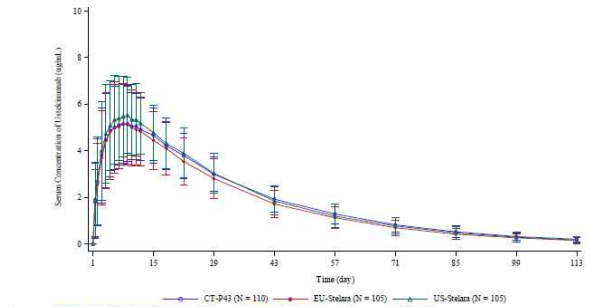
Number of Patients (%)	CT-P43 (N=114)	EU-Stelara (N=110)	US-Stelara (N=107)	Total (N=331)
Pharmacokinetic (PK) Set	110 (96.5)	105 (95.5)	105 (98.1)	320 (96.7)

(1) 1차 약동학 평가변수

표 2.7.2-8: 시험 CT-P43 1.2 에서 우스테키누맙 일차 혈청 약동학 매개변수 통계 분석(ANCOVA) - PK 분석군

PK Parameter (unit)	Comparison	Treatment	n	Geometric LS Means [1]	Ratio of Geometric LS Means [1]	90% CI [1]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (day·μg/mL)	CT-P43	Test	109	204.22	108.31	(102.07, 114.94)
	EU-Stelara	Reference	105	188.54		
	CT-P43	Test	109	204.22	100.56	(94.76, 106.71)
	US-Stelara	Reference	105	203.09		
	EU-Stelara	Test	105	188.54	92.84	(87.44, 98.57)
	US-Stelara	Reference	105	203.09		
C_{max} (μg/mL)	CT-P43	Test	110	5.43	101.25	(95.14, 107.76)
	EU-Stelara	Reference	105	5.36		
	CT-P43	Test	110	5.43	95.03	(89.29, 101.13)
	US-Stelara	Reference	105	5.71		
	EU-Stelara	Test	105	5.36	93.85	(88.12, 99.96)
	US-Stelara	Reference	105	5.71		

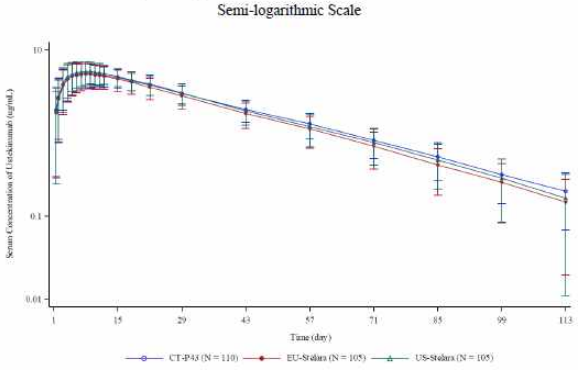
- $AUC_{0\text{-}inf}$ 및 C_{max}의 기하 최소 제곱(LS) 평균비에 대한 90% CI가 모든 치료 비교에서 사전에 정의된 80% ~ 125%의 동등성 기준 내에 있었으며, 이는 CT-P43 투여 시 우스테키누맙 노출이 EU-Stelara 및 US-Stelara 투여 시의 노출과 유사함을 의미했다.



Source: CSR CT-P43 1.2 Post-text Figure 14.2.2.1, Post-text Figure 14.2.2.2

그림 2.7.2-4: 시험 CT-P43 1.2 에서 우스테키누맙의 평균(+/- SD) 혈청 농도(μg/mL) (선형 척도) - PK 분석군

Figure 11-1 Mean (±SD) Serum Concentrations of Ustekinumab by Treatment (Semi-logarithmic Scales) (PK Set)



(2) 2차 약동학 평가변수

Table 11-5 Secondary Pharmacokinetic Parameters of Ustekinumab (PK Set)

Parameter (unit)	CT-P43 (N=110)	EU-approved Stelara (N=105)	US-licensed Stelara (N=105)
T_{max} (day)			
n	110	105	105
Mean (SD)	8.14 (3.208)	8.20 (3.717)	7.96 (3.411)
CV%	39.38	45.33	42.85
Geometric mean	7.42	7.35	7.19
Median	8.00	7.98	7.99
Minimum, Maximum	1.0, 17.0	1.0, 21.0	1.0, 21.0
$t_{1/2}$ (day)			
n	109	105	105
Mean (SD)	20.98 (4.669)	19.52 (4.868)	19.88 (5.063)
CV%	22.25	24.94	25.47
Geometric mean	20.45	18.76	19.25
Median	20.79	19.13	19.38
Minimum, Maximum	7.1, 37.9	2.9, 34.7	8.2, 41.5
$\%AUC_{extrap}$ (%)			
n	109	105	105
Mean (SD)	3.27 (1.753)	2.97 (1.523)	3.04 (1.895)
CV%	53.53	51.28	62.41
Geometric mean	2.88	2.62	2.59
Median	2.90	2.50	2.60
Minimum, Maximum	0.6, 10.9	0.6, 8.5	0.4, 11.4
$pAUC_{0\text{-}204hr}$ (day·μg/mL)			
n	109	105	105
Mean (SD)	36.38 (14.208)	35.99 (14.520)	38.42 (14.367)
CV%	39.06	40.34	37.39
Geometric mean	33.53	32.91	35.55
Median	36.69	34.65	35.82
Minimum, Maximum	9.5, 80.2	5.7, 80.4	8.3, 76.7
$AUC_{0\text{-}last}$ (day·μg/mL)			
n	110	105	105
Mean (SD)	204.77 (57.958)	191.58 (56.912)	206.51 (57.541)
CV%	28.30	29.71	27.86
Geometric mean	195.14	181.34	198.10
Median	205.00	189.70	210.80
Minimum, Maximum	36.9, 332.1	31.9, 317.4	83.3, 350.4
λ_z (1/day)			
n	109	105	105
Mean (SD)	0.0349 (0.00963)	0.0396 (0.02309)	0.0373 (0.01056)
CV%	27.5876	58.3755	28.3444
Geometric mean	0.0339	0.0369	0.0360
Median	0.0333	0.0362	0.0358
Minimum, Maximum	0.018, 0.097	0.020, 0.236	0.017, 0.085
CL/F (mL/day)			
n	109	105	105
Mean (SD)	230.62 (82.453)	261.45 (147.859)	231.09 (77.007)
CV%	35.75	56.55	33.32
Geometric mean	219.63	240.76	220.22
Median	211.99	228.41	210.50
Minimum, Maximum	131.8, 748.1	131.6, 1375.8	126.1, 520.8
V_z/F (mL)			
n	109	105	105
Mean (SD)	6732.65 (1949.481)	6891.19 (2540.232)	6362.36 (1848.922)
CV%	28.96	36.86	29.06
Geometric mean	6479.83	6517.49	6117.24
Median	6237.22	6431.27	6082.42
Minimum, Maximum	2257.8, 14199.8	2345.9, 21985.3	2383.3, 14784.5

7) 안전성 결과

(1) 노출정도

- 시험대상자는 45mg의 시험약 또는 대조약으로 1:1 무작위배정되어 1회 피하투여 받았다.

(2) 이상사례

- TEAE는 CT-P43군 61명[55.0%], EU-Stelara군 54명[50.0%], US-Stelara군 48명[45.3]에 대해 보고되었다. 시험약과 관련있는 것으로 판단된 이상사례(TEAE)는 CT-P43군 41명[36.9%], EU-Stelara군 38명[35.2%], US-Stelara군 29명[27.4%]이었다.
- CT-P43군에서 이상사례 및 관련성이 있는 이상사례의 수가 살짝 높게 나타났으며 이는 대부분 주사부위 반응으로 분류된 이상사례에 의한 것으로 나타났으나, 보고된 주사부위 반응은 모두 grade1이었으며 대부분의 피험자는 치료 없이 빠르게 회복되어 임상적으로 유의하지 않은 것으로 판단되었다.

Table 12-2 Summary of Adverse Events (Safety Set)

	CT-P43 (N=111)	EU-approved Stelara (N=108)	US-licensed Stelara (N=106)	Total (N=325)
Total number of AEs	**87**	**95**	**79**	**261**
Total number of TEAEs	**87**	**94**	**79**	**260**
Number of Subjects with at Least 1, n (%)	61 (55.0)	54 (50.0)	48 (45.3)	163 (50.2)
Related to the study drug	41 (36.9)	38 (35.2)	29 (27.4)	108 (33.2)
Unrelated to the study drug	27 (24.3)	26 (24.1)	28 (26.4)	81 (24.9)
Total number of TESAEs	**0**	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAE leading to study discontinuation	**0**	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAE leading to death	**0**	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAE classified as hypersensitivity reaction	**0**	**1**	**0**	**1**
Number of Subjects with at Least 1, n (%)	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
Related to the study drug	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
Total number of TEAE classified as injection site reaction	**22**	**14**	**10**	**46**
Number of Subjects with at Least 1, n (%)	22 (19.8)	14 (13.0)	10 (9.4)	46 (14.2)
Related to the study drug	22 (19.8)	14 (13.0)	10 (9.4)	46 (14.2)
Total number of TEAE classified as infection	**21**	**17**	**17**	**55**
Number of Subjects with at Least 1, n (%)	18 (16.2)	16 (14.8)	17 (16.0)	51 (15.7)
Related to the study drug	11 (9.9)	12 (11.1)	11 (10.4)	34 (10.5)
Unrelated to the study drug	8 (7.2)	4 (3.7)	6 (5.7)	18 (5.5)
Total number of TEAE classified as serious infection	**0**	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAE classified as malignancy	**0**	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAE classified as adverse device effect	**0**	**0**	**0**	**0**

(3) 흔하게 발생하는 이상사례

- PT 기준으로 시험약과의 관련성과 관계없이 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 주사 부위 반응(각각 22명[19.8%], 14명[13.0%], 10명[9.4%])이었고, 그 다음으로 비인두염(각각 4명[3.6%], 8명[7.4%], 9명[8.5%])이었다.

Table 12-3 Treatment-Emergent Adverse Events Reported for ≥3% of Subjects in Either Treatment Arm by Preferred Term (Safety Set)

Preferred Term[a], n (%)	CT-P43 (N=111)	EU-approved Stelara (N=108)	US-licensed Stelara (N=106)	Total (N=325)
Injection site reaction	22 (19.8)	14 (13.0)	10 (9.4)	46 (14.2)
Nasopharyngitis	4 (3.6)	8 (7.4)	9 (8.5)	21 (6.5)
COVID-19	9 (8.1)	5 (4.6)	4 (3.8)	18 (5.5)
Blood creatine phosphokinase increased	8 (7.2)	5 (4.6)	4 (3.8)	17 (5.2)
Alanine aminotransferase increased	3 (2.7)	4 (3.7)	6 (5.7)	13 (4.0)
Myalgia	2 (1.8)	5 (4.6)	1 (0.9)	8 (2.5)
C-reactive protein increased	4 (3.6)	0	1 (0.9)	5 (1.5)

(4) 이상사례(TEAE)의 중증도

- CT-P43군 4명[3.6%], EU-approved Stelara군 2명[1.9%], US-approved Stelara군 2명[1.9%]에서 적어도 1건의 grade 3 TEAE가 보고되었다. CT-P43군 1명[0.9%], EU-approved Stelara군 2명[1.9%], US-approved Stelara군 1명[0.9%]에서 적어도 1건의 grade 4 TEAE가 보고되었다. grade3, 4의 TEAE는 모두 실험실적 결과였으며 모두 시험약과 관계없는 것으로 판단되었다. 1명을 제외하고 별도의 치료없이 회복되었다. 1명은 CPK증가가 시험종료시까지 회복되지 않았다.

(5) 사망 및 중대한 이상사례(SAE)

- 임상시험 기간동안 보고된 사망 및 중대한 이상사례는 없었다.

(6) 시험요법 중단으로 이어진 이상사례

- 임상시험 동안 시험중단을 유도한 이상사례는 없었다.

(7) 관심 임상사례(AESI)

- 주사부위반응(ISR) : CT-P43군 22명[19.8%], EU-Stelara군 14명[13.0%], US-Stelara군 10명[9.4%]
- 과민반응(hypersensitivity reaction) : EU-Stelara군 1명[0.9%], 그 외 군은 0명
- 감염 : CT-P43군 18명[16.2%], EU-Stelara군 16명[14.8%], US-Stelara군 17명[16.0%]
- 중대한 감염, 약성종양: 보고되지 않았다.

(8) 임상 실험실적 평가

- 대부분의 실험실 매개변수는 CTCAE 등급이 없거나 낮았다(1등급 또는 2등급). 시험 CT-P43 1.1에서, 두 파트 모두에서 모든 임상 화학, 혈액학, 소변검사 매개변수의 평균값과 중앙값에서 투여군 간에 주목할 만한 차이는 없었다. 가장 빈번하게 보고된 CTCAE 3등급 또는 4등급 실험실 매개변수는 CPK 증가였다.

Table 12-7 Laboratory Parameters of Most Severe CTCAE Grading (Grade 3 or Higher) Recorded Post-Baseline (Safety Set)

CTCAE Term Grade, n (%)	CT-P43 (N=111)	EU-approved Stelara (N=108)	US-licensed Stelara (N=106)	Total (N=325)
Clinical chemistry				
CPK increased				
Grade 3	4 (3.6)	1 (0.9)	2 (1.9)	7 (2.2)
Grade 4	1 (0.9)	4 (3.7)	1 (0.9)	6 (1.8)
Hypertriglyceridemia				
Grade 3	1 (0.9)	2 (1.9)	1 (0.9)	4 (1.2)
Grade 4	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (0.6)
Hypocalcemia				
Grade 4	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)

(9) 활력징후, 신체검사 소견

- 활력징후 : 활력징후 측정치의 베이스라인 대비 평균 변화는 작았으며, 두 파트 모두에서 어느 시점에서도 투여군 간에 주목할 만한 차이는 없었다.
- 12-유도 심전도 : 대부분의 시험대상자는 베이스라인 시 및 시험 전반에서 ECG가 정상이었다. US스텔라라를 투여받은 1명은 스크리닝시 정상이었으나 EOS방문시 grade 1의 TEAE인 ventricular extrasystoles가 보고되었다.
- 투여부위 통증

- 모든 시험대상자는 투여 15분 후에 통증 평가를 수행하였으며 NRS-11 score (number between 0 and 10)의 평균(SD) 값은 CT-P43군은 0.6(1.10), EU-스텔라라군은 0.4 (0.77), US-스텔라라군은 0.5(1.04) 였다.

8) 면역원성 결과

- ADA 양성으로 한번이라도 보고된 대상자는 CT-P43군, EU-Stelara군, US-Stelara군에서 각각 18명(16.2%), 48명(44.4%), 42명(39.6%)이었다. 중화항체 양성으로 한번이라도 보고된 대상자는 CT-P43군, EU-Stelara군, US-Stelara군에서 각각 14명(12.6%), 18명(16.7%), 16명(15.1%)이었다.
- ADA 양성은 CT-P43군에서 낮았으나 Nab양성은 세군에서 유사하였다. 세 군 모두 anaphylaxis 또는 중대한 과민반응은 나타나지 않았다.
- 일차평가변수인 AUC0-inf는 ADA 양성인 대상자에서 ADA 음성인 대상자보다 일반적으로 낮았으며 Cmax에서는 차이가 없었다.

Table 12-8 Summary of Immunogenicity Assay (Safety Set)

Immunogenicity Test Visit ADA Result, n (%) NAb Result, n (%)	CT-P43 (N=111)	EU-approved Stelara (N=108)	US-licensed Stelara (N=106)	Total (N=325)
At Least One Positive ADA After Administration	18 (16.2)	48 (44.4)	42 (39.6)	108 (33.2)
At Least One Positive NAb After Administration	14 (12.6)	18 (16.7)	16 (15.1)	48 (14.8)
Day 1 (predose)				
ADA Positive	4 (3.6)	0	0	4 (1.2)
NAb Positive	0	0	0	0
NAb Negative	4 (3.6)	0	0	4 (1.2)
ADA Negative	107 (96.4)	108 (100.0)	106 (100.0)	321 (98.8)
Day 15				
ADA Positive	0	17 (15.7)	9 (8.5)	26 (8.0)
NAb Positive	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
NAb Negative	0	16 (14.8)	9 (8.5)	25 (7.7)
ADA Negative	108 (97.3)	88 (81.5)	96 (90.6)	292 (89.8)
Day 29				
ADA Positive	2 (1.8)	8 (7.4)	5 (4.7)	15 (4.6)
NAb Positive	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
NAb Negative	2 (1.8)	7 (6.5)	5 (4.7)	14 (4.3)
ADA Negative	107 (96.4)	97 (89.8)	100 (94.3)	304 (93.5)
Day 57				
ADA Positive	7 (6.3)	15 (13.9)	10 (9.4)	32 (9.8)
NAb Positive	1 (0.9)	5 (4.6)	2 (1.9)	8 (2.5)
NAb Negative	6 (5.4)	10 (9.3)	8 (7.5)	24 (7.4)
ADA Negative	102 (91.9)	90 (83.3)	93 (87.7)	285 (87.7)
Day 85				
ADA Positive	14 (12.6)	30 (27.8)	27 (25.5)	71 (21.8)
NAb Positive	9 (8.1)	12 (11.1)	10 (9.4)	31 (9.5)
NAb Negative	5 (4.5)	18 (16.7)	17 (16.0)	40 (12.3)
ADA Negative	95 (85.6)	75 (69.4)	76 (71.7)	246 (75.7)
EOS (Day 113)				
ADA Positive	18 (16.2)	38 (35.2)	34 (32.1)	90 (27.7)
NAb Positive	14 (12.6)	15 (13.9)	15 (14.2)	44 (13.5)
NAb Negative	4 (3.6)	23 (21.3)	19 (17.9)	46 (14.2)
ADA Negative	91 (82.0)	70 (64.8)	72 (67.9)	233 (71.7)

Table 12-9 Summary of ADA Titer Result (Safety Set)

Visit Statistic	CT-P43 (N=111)	EU-approved Stelara (N=108)	US-licensed Stelara (N=106)	Total (N=325)
Day 1				
n	4	0	0	4
Mean (SD)	45.0 (30.00)	NC (NC)	NC (NC)	45.0 (30.00)
Median	30.0	NC	NC	30.0
Minimum, Maximum	30, 90	NC, NC	NC, NC	30, 90
Day 15				
n	0	17	9	26
Mean (SD)	NC (NC)	100.6 (100.03)	36.7 (20.00)	78.5 (86.57)
Median	NC	30.0	30.0	30.0
Minimum, Maximum	NC, NC	30, 270	30, 90	30, 270
Day 29				
n	2	8	5	15
Mean (SD)	30.0 (0.00)	60.0 (32.07)	42.0 (26.83)	50.0 (29.28)
Median	30.0	60.0	30.0	30.0
Minimum, Maximum	30, 30	30, 90	30, 90	30, 90
Day 57				
n	7	15	10	32
Mean (SD)	81.4 (87.83)	1562.0 (5618.71)	84.0 (99.80)	776.3 (3850.21)
Median	30.0	90.0	30.0	90.0
Minimum, Maximum	30, 270	30, 21870	30, 270	30, 21870
Day 85				
n	14	30	27	71
Mean (SD)	1118.6 (1954.15)	1330.0 (4140.86)	385.6 (647.49)	929.2 (2856.32)
Median	270.0	90.0	90.0	90.0
Minimum, Maximum	30, 7290	30, 21870	30, 2430	30, 21870
EOS (Day 113)				
n	18	38	34	90
Mean (SD)	3416.7 (5426.45)	2456.8 (5921.07)	1551.2 (2337.45)	2306.7 (4764.71)
Median	810.0	180.0	270.0	270.0
Minimum, Maximum	30, 21870	30, 21870	30, 7290	30, 21870

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<3상 임상시험>

판상 건선 환자 대상 3상 임상시험[CT-P43 3.1]

1) 임상시험 설계

(1) 시험명

- 중등도 내지 중증의 판상 건선 환자를 대상으로 CT-P43과 Stelara의 유효성 및 안전성을 비교하는 무작위배정, 활성 대조, 이중 눈가림, 제3상 임상시험

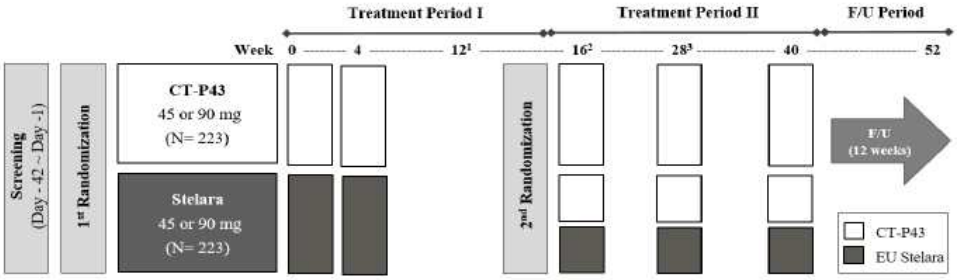
(2) 시험방법

- 1:1 비율로 무작위 배정되어 CT-P43 또는 EU에서 유래한 Stelara를 피하투여하였다(45 mg (≤100 kg) or 90 mg (>100 kg)). CT-P43 또는 Stelara를 제0주, 4주, 16주, 28주, 40주에 피하투여하며 마지막 평가는 제52주에 실시한다.

- 투여기간 I (Treatment Period I)(16주)
- 투여기간 II(Treatment Period II)(24주) : 16주에 스텔라라군을 1:1로 CT-P43과 스텔라라로 무작위배정함

※ 12주에 적어도 PASI50 반응을 달성한 환자는 투여 기간 II에서 시험약 투여를 지속하도록 권장되었다

Study Design



Week	0	2	4	8	12[1]	16[2]	28[3]	40	52 (EOS)
Study drug administration	●		●			●	●	●	
Efficacy[4]	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Pharmacokinetics	●		●		●	●	●	●	●
Immunogenicity	●		●		●	●	●	●	●
Safety	←								→

- 투여 배정은 다음에 따라 층화되었다.

- 국가
- 체중(≤100 kg 대 >100 kg)
- 건선 치료에 승인된 생물학적 제제 이전 사용(예 또는 아니요)

2) 등록된 환자군 정보

(1) 주요 선정기준

- 스크리닝 6개월 이전에 판상건선 진단을 받고 중증도가 다음과 같은 판상건선(PsA 동반 또는 비동반) 만 18~80세 남성 또는 여성 환자

a. 이환된 총 체표면적(BSA) ≥ 10%.

b. PASI 점수 ≥ 12점

c. PGA 점수 ≥ 3점(중등도)

(2) 인구학적 특성

- 대상자 수

- 총 509명이 등록되었으며(CT-P43군 256명, EU-Stelara 253명) 이었다. 이 중 7명(1.4%)이 시험을 중단했다 (CT-P43 투여군에서 3명[1.2%], EU-Stelara 투여군에서 4명[1.6%]).
- 총 502명 중 483명(96.2%)의 환자가 투여 기간 II에서 시험약 투여를 완료하고 EOS(제52주) 방문을

완료했다(각각 239명[94.5%], 122명[97.6%], 122명[98.4%]).

표 2.7.3-1: 시험 CT-P43 3.1 에서 통계 분석군의 환자 수

Number of Patients	Treatment Period I		Treatment Period II		
	CT-P43	EU-Stelara	CT-P43 Maintenance	EU-Stelara Maintenance	Switched to CT-P43
ITT Set	256	253	N/A	N/A	N/A
ITT – Treatment Period II subset	N/A	N/A	253	125	124
PPS	252	244	N/A	N/A	N/A
FAS	256	253	N/A	N/A	N/A
FAS – Treatment Period II subset	N/A	N/A	253	125	124

- 주요 임상시험 계획서 일탈이 총 6명(1.2%)의 환자에서 보고되었으며, 이들은 제12주 유효성 평가에 영향을 미칠 수 있는 금지 약물 또는 치료로 인해 PPS에서 제외되었다(CT-P43 및 EU-Stelara 투여군에서 각 3명[1.2%]).
- 인구학적 특성

- 인구학적 특성(demographic characteristics)은 군 간 유사하였다. 중앙값 연령은 CT-P43군과 스텔라라군 모두 41.0년이었다. 대부분의 환자는 남성(CT-P43군 62.9%, 스텔라라군 68.4%)과 백인(CT-P43군 90.2%, 스텔라라군 90.9%)이었다. 평균 체질량 지수(BMI)의 평균값은 CT-P43군에서 28.23kg/m2 그리고 스텔라라군에서 28.59 kg/m2이었다. 100kg 이상인 대상자는 CT-P43군 22.7%, 스텔라라군 21.3%였으며 이전에 생물학적 제제를 사용한 환자의 비율은 CT-P43군 14.8%, 스텔라라군 17.4%였다.

※ 참고 : 폴란드(377명), 우크라이나(73명), 한국(48명)', 에스토니아(11명) 포함됨.

- 기저질환 특성

- 건선 체표면적 등 기저질환 특성은 투여군간 유사하였다. 판상건선의 진단 후 평균 기간은 CT-P43군 17.81년, 스텔라라군 15.56년이었다.

표 2.7.3-5: 시험 CT-P43 3.1 에서 건선 관련 기타 베이스라인 특성(ITT 분석군, ITT–투여 기간 II 하위분석군)

	ITT Set		ITT–Treatment Period II Subset		
	CT-P43 (N=256)	EU-Stelara (N=253)	CT-P43 Maintenance (N=253)	EU-Stelara Maintenance (N=125)	Switched to CT-P43 (N=124)
Percentage of Psoriasis Involved Body Surface Area (%) at Baseline					
n	256	253	253	125	124
Mean ± SD	26.05 ± 14.153	24.25 ± 13.191	26.08 ± 14.232	23.23 ± 12.229	25.47 ± 14.187
Median	23.00	21.00	23.00	20.00	21.00
Minimum, maximum	10.0, 90.0	10.0, 74.5	10.0, 90.0	10.0, 70.0	10.0, 74.5
Summary of Psoriasis History					
Presence of Psoriasis Arthritis at Screening					
Yes	80 (31.3%)	83 (32.8%)	80 (31.6%)	44 (35.2%)	39 (31.5%)
No	176 (68.8%)	170 (67.2%)	173 (68.4%)	81 (64.8%)	85 (68.5%)

Time since Plaque-type Psoriasis Diagnosis (year) [1]					
n	256	253	253	125	124
Mean ± SD	17.81 ± 12.144	15.56 ± 11.560	17.86 ± 12.197	15.69 ± 11.457	15.60 ± 11.808
Median	16.22	14.10	16.23	13.12	14.26
Minimum, maximum	0.8, 59.2	0.4, 60.1	0.8, 59.2	0.4, 59.1	0.6, 60.1
Age at Plaque-type Psoriasis Diagnosis (year) [2]					
n	256	253	253	125	124
Mean ± SD	24.9 ± 12.32	26.8 ± 12.83	24.8 ± 12.22	27.5 ± 13.21	26.0 ± 12.38
Median	22.0	25.0	22.0	25.0	24.0
Minimum, maximum	0, 64	2, 65	0, 64	2, 65	2, 57
Summary of Prior Medications for Psoriasis [3]					
Number of Patients with at least one Prior Medication for Psoriasis	211 (82.4%)	203 (80.2%)	208 (82.2%)	104 (83.2%)	96 (77.4%)
Prior use of Phototherapy	109 (42.6%)	107 (42.3%)	107 (42.3%)	51 (40.8%)	55 (44.4%)
Prior use of Biologic Agents	38 (14.8%)	44 (17.4%)	38 (15.0%)	21 (16.8%)	23 (18.5%)
Prior use of Non-Biologic Systemic Agents	155 (60.5%)	146 (57.7%)	152 (60.1%)	72 (57.6%)	72 (58.1%)
Prior use of Systemic Steroids	27 (10.5%)	20 (7.9%)	27 (10.7%)	11 (8.8%)	9 (7.3%)

3) 시험목적

일차 목적

- 중등도 내지 중증의 판상 PsO가 있는 환자에서 제12주에 PASI의 기저치 대비 변화율에 대한 스테키마와 EU Stelara의 동등성을 입증

이차 목적

- To evaluate efficacy, pharmacokinetics (PK), quality of life (QoL), and overall safety including immunogenicity up to Week 52.

탐색적 목적

- To evaluate additional efficacy up to Week 52 and to characterize biomarker

4) 평가변수

(1) 유효성

- 일차 평가변수

- 제12주에 PASI의 기저치 대비 변화율

- 이차 평가변수

- 각 시점의 PASI 점수
- 제12주 이외 각 시점의 PASI의 기저치 대비 변화율
- PASI50, PASI75, PASI90, 및 PASI100의 반응률
- 의사의 종합적 평가(static Physician Global Assessment, sPGA) 깨끗함 (0점) 또는 거의 깨끗함 (1점)의 시험대상자 비율
- 피부과 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index, DLQI)의 기저치 대비 변화

- 탐색적 평가변수

- PsA 시험 대상자에서의 기저치 대비 통증 VAS 변화 및 전반적 평가 VAS 변화

- 약동학 평가변수

- 0, 4, 12, 16, 28, 40, and 52주의 혈중 농도

(2) 안전성

- 이상사례(adverse events, AEs) 및 중대한 이상사례(serious AEs, SAEs)의 발생률, 관심 이상사례(AESIs; infections/serious infections, injection site reactions, hypersensitivity reactions, and malignancies), 임상실험실 결과, 심전도, 활력 징후(혈압, 심박수, 호흡수, 체온), 신체 검사, IGRA, 흉부 X-선, B 형 및 C 형 간염 및 HIV 상태, 임신검사, 이전 및 병용 약물, 100mm VAS 를 이용한 국소 부위 통증 및 TB 의 징후 및 증상

(3) 면역원성

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

5) 표본 크기

- 총 표본 크기는 최소 446명(CT-P43 및 EU-Stelara 각 투여군에 최소 223명)의 환자로 계획되었다. 투여 기간 1에서 45 mg 시험약(CT-P43 및 EU-Stelara)만 투여받은 환자가 치료적 동등성 평가에 포함되었다. 166명(CT-P43 및 EU-Stelara 각 투여군에 83명)의 표본 크기는 2.5% 유의수준의 두 가지 단측 검정에 상응하는 95% CI 접근법을 이용하여 -15% ~ 15%의 동등성 기준으로 제12주에 PASI 점수의 베이스라인 대비 평균 백분율 개선의 유사성을 입증하는 데 80% 통계적 검정력을 제공할 것으로 추정되었다. 표본 크기는 제12주에 PASI 점수의 백분율 개선의 표준편차(standard deviation, SD)를 29.6으로, 예상 차이를 0으로 가정했다. 166명의 표본 크기가 치료적 동등성을 입증하는 데 통계적으로 충분하지만, 두 제품 간에 장기(52주) 안전성의 유사성을 평가하기 위해 필요한 충분한 환자 수(EOS 시 CT-P43 및 EU Stelara 각 유지 투여군에 최소 100명)를 고려하여 최종 표본 크기는 446명으로 결정되었다.
- 동등성 한계의 설정

- 시험 CT-P43 3.1에 대해 사전 지정된 동등성 기준 ±15%는 2019년 12월에 수령한 CHMP의 과학적 자문(CTD 2.5-1.5항)에서 CT-P43과 Stelara 간에 임상적으로 의미 있는 차이가 없음을 입증하는 데 적절한 기준으로 합의되었다. 또한, 이는 통계적 관점과 임상적 관점 모두 고려할 때 보수적인 접근법이다. ±15%의 동등성 기준은 과거 시험에서 우스테키누맙 투여 시 PASI의 백분율 개선을 비교하여 도출되었다; PHOENIX 1(Leonardi *et al.*, 2008), PHOENIX 2(Papp *et al.*, 2008), PEARL(Tsai *et al.*, 2011), LOTUS(Zhu *et al.*, 2013), Igarashi *et al.*, 2012. 대상 적응증에서 우스테키누맙의 유효성을 평가하는 모든 무작위배정 대조 시험이 선택되었고, 대조약의 효과 크기를 추정하기 위해 데이터세트의 결과를 메타 분석에 포함시켰다. 그런 다음, 각 용량(45 mg 또는 90 mg)에 따른 메타 분석의 무작위 효과 모델에서 95% 신뢰구간(confidence interval, CI) 하한이 45 mg 및 90 mg 용량군에 대해 각각 68.12% 및 65.69%라는 결과에 근거하여 ±15%의 동등성 기준을 설정했다. 이러한 추정치를 근거로, ±15% 기준은 위약과 비교한 대조약 치료 효과의 보수적 추정치로서 약 77%를 보존한다.

6) 통계적 방법

<약동학 분석대상군>

- 일차 평가변수에 대한 일차 모집단은 PPS이다. 일차 유효성 평가변수에 대한 지지 분석은 FAS를 이용하여 실시한다.
- PP분석군 : 임상시험 계획서 이탈이란 의뢰자와 IRB/IEC에 의해 승인되었고 시험자가 동의한 절차나 과정으로부터 의도하지 않았거나 예상하지 못하게 벗어나는 것을 말한다. 시험대상자나 시험자가 임상시험 계획서를 준수하지 않아서 임상시험 데이터에 대한 완결성, 정확성, 신뢰성에 유의한 영향을 미치게 되거나, 시험대상자의 권리, 안전 및 건강에 유의한 추가적 위험이 초래되는 경우에는 주요한 이탈이 발생하게 된다. 주요한 이탈은 하기를 포함하며, 시험대상자의 시험 참여 중단과 통계적분석에서의 제외를 초래할 수 있다.

- 무작위배정의 오류 (임상시험 중 어느 시점에서 배정된 것과 반대의 치료를 받은 환자에 대하여)
- 선정, 제외 기준 미 준수

- ICH GCP 가이드라인의 유의한 미준수
- 금지된 약물 복용과 치료

<통계 분석방법>

- 일차 유효성 분석은 치료를 고정 효과로, 국가, 베이스라인 체중, 건선 치료에 승인된 생물학적 제제 이전 사용, 베이스라인 PASI 점수를 공변량으로 고려한 ANCOVA 모델을 사용하여 계획서 순응 분석군(Per‐rotocol Set, PPS) 에서 실시했다. 일차 유효성 평가변수에 대한 보조 분석은 전체 분석군(Full Analysis Set, FAS)을 사용하여 실시했다.
- 일차 유효성 평가변수 결과에 대한 결측 자료의 영향을 평가하기 위해, FAS에서 일차 유효성 평가변수에 대해 결측 자료 대체를 적용한 추가 분석을 실시했다. 민감도 분석을 위한 대체 방법은 다중 대체(multiple imputation, MI) 절차를 이용하여 임의 결측(missing at random, MAR)을 가정한 MI였다(2.1.2.3.1.2항).
- 이차 유효성 평가변수는 PPS와 FAS를 사용하여 요약했으며, 투여 기간 II에 대한 자료는 FAS-투여 기간 II 하위분석군에 대해 요약했다. 두 투여군 간에 평균(또는 비율) 차이와 95% CI 또한 제공했다.

6) 유효성 결과

<분석대상자>

Table 11-1 Analysis Sets (Treatment Period I)

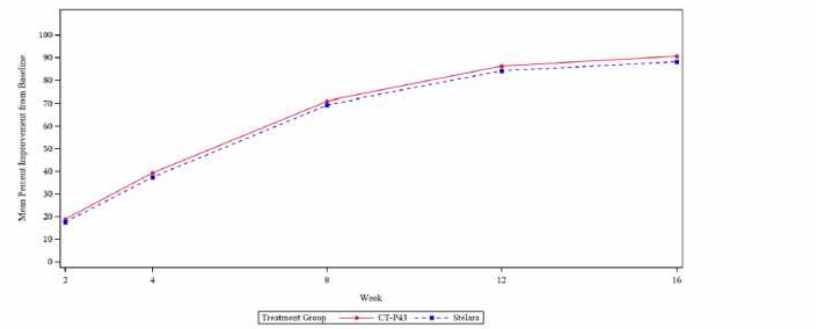
Analysis set	CT-P43	Stelara	Total
	Number of patients		
Intent-to-Treat (ITT) set	256	253	509
Full Analysis Set (FAS)	256	253	509
Per-protocol set (PPS)	252	244	496
Pharmacokinetic (PK) set	256	248	504
Safety set	256	253	509

Table 11-2 Analysis Sets (Treatment Period II)

Subset	CT-P43 Maintenance	Stelara Maintenance	Switched to CT-P43	Total
	Number of patients			
ITT – Treatment Period II Subset	253	125	124	502
FAS – Treatment Period II Subset	253	125	124	502
PK – Treatment Period II Subset	248	118	117	483
Safety – Treatment Period II Subset	253	125	124	502

<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 CT-P43군과 스텔라라군 간 동등하였다. 제12주의 LSMeans로 보정된 차이(adjusted difference)에 대한 95% CI는 [-2.32, 4.07]으로, 사전 정의된 동등성 한계인 [-15%, 15%] 내에 포함되었다.



Source: Section 5.3.5.3 Post-hoc Figure 3.25

Figure 4: Mean Percent Improvement from Baseline in PASI Score (Per-Protocol set)

Table 11-7 Mean Percent Improvement from Baseline in PASI Score at Week 12 (ANCOVA): PPS and FAS

Treatment Group	n	LS Mean (SE)	Estimate of Treatment Difference (%)	95% CI of Treatment Difference (%)
PPS				
CT-P43	195	78.41 (2.038)	0.87	(-2.32, 4.07)
Stelara	193	77.54 (2.025)		
FAS				
CT-P43	198	78.26 (2.054)	0.94	(-2.29, 4.16)
Stelara	194	77.33 (2.049)		

- 민감도 분석 Multiple Imputation for the Mean Percent Improvement from Baseline in PASI Score: FAS)

- 민감도 분석으로 FAS군에서 missing data에 Multiple Imputation을 이용하여 기저치 대비 제12주의 PASI의 변화율에 대한 ANCOVA 분석을 실시하였다. Multiple imputation (MI) with the MAR assumption was used for the imputation method. CT-P43군과 스텔라라군 간 추정된 95% CI는[-2.23, 4.16]으로, 사전 정의된 동등성 한계인 [-15%, 15%] 내에 포함되었다.

Table 11-9 Mean Percent Improvement from Baseline in PASI score at Week 12 (ANCOVA) – Multiple Imputation (MI): FAS

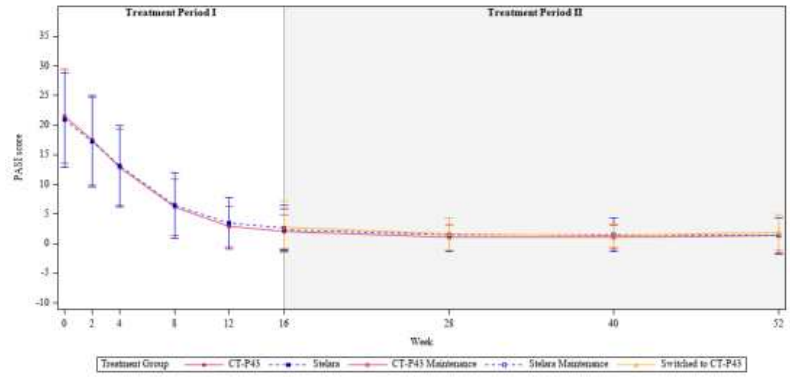
Treatment Group	n	LS Mean (SE)	Estimate of Treatment Difference	95% CI of Treatment Difference (%)
FAS				
CT-P43	198	78.25 (2.053)	0.96	(-2.23, 4.16)
Stelara	199	77.29 (2.041)		

<이차 유효성 평가변수 분석 결과>

- PASI 점수

- 투여기간 I에서 PASI 점수는 PPS군과 FAS군 모두에서 CT-P43과 스텔라라군 간에 유사하였다.

- 투여기간 II에서 PASI 점수는 전반적으로 유사하였다.

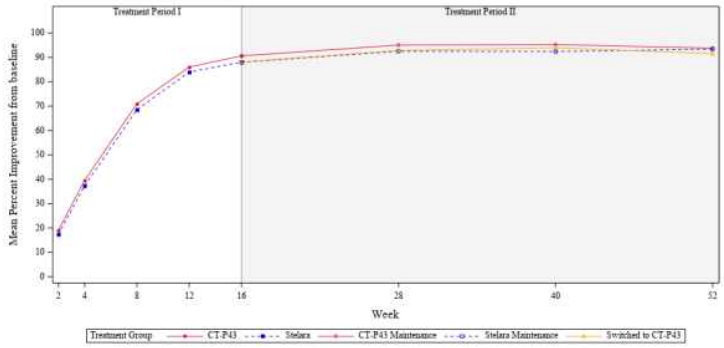


Source: Section 5.3.5.3 Post-hoc Figure 3.09

Figure 1: Mean (± SD) PASI Score (FAS, FAS–Treatment Period II Subset)

- PASI의 기저치 대비 변화율

- 투여기간 I 및 투여기간 II 에서 PASI 점수의 기저치 대비 변화율은 CT-P43과 스텔라라군 간에 유사하였다.



Source: Section 5.3.5.3 Post-hoc Figure 3.11

Figure 3: Mean Percent Improvement from Baseline in PASI Score (FAS, FAS–Treatment Period II Subset)

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

- 투여기간 I에서 PASI50, PASI75, PASI90, 및 PASI100에 달성한 환자의 비율은 PPS군과 FAS군 모두에서 CT-P43과 스텔라라군 간에 유사하였다. 그러나 12주의 PASI75 반응율에 차이가 있었으나 PASI50, PASI90, 및 PASI100에는 모두 차이가 없었다.

Table 11-17 Proportion of PASI 50/75/90/100 Responders: PPS

Parameter Visit	CT-P43 (N=252)	Stelara (N=244)	Estimate of Treatment Difference (%)	95% CI of Treatment Difference (%)
	Number (%) of Patients			
PASI 50				
Week 2	16 (6.3%)	13 (5.3%)	1.02	(-3.10, 5.15)
Week 4	76 (30.2%)	66 (27.0%)	3.11	(-4.84, 11.06)
Week 8	211 (83.7%)	192 (78.7%)	5.04	(-1.83, 11.91)
Week 12	244 (96.8%)	237 (97.1%)	-0.31	(-3.32, 2.71)
Week 16	248 (98.4%)	236 (96.7%)	1.69	(-1.02, 4.41)
PASI 75				
Week 2	7 (2.8%)	4 (1.6%)	1.14	(-1.44, 3.72)
Week 4	17 (6.7%)	20 (8.2%)	-1.45	(-6.08, 3.18)
Week 8	120 (47.6%)	117 (48.0%)	-0.33	(-9.12, 8.46)
Week 12	209 (82.9%)	184 (75.4%)	7.53	(0.40, 14.65)
Week 16	223 (88.5%)	205 (84.0%)	4.48	(-1.58, 10.53)

PASI 90				
Week 2	2 (0.8%)	0	0.79	(-0.30, 1.89)
Week 4	4 (1.6%)	8 (3.3%)	-1.69	(-4.41, 1.02)
Week 8	50 (19.8%)	43 (17.6%)	2.22	(-4.64, 9.08)
Week 12	129 (51.2%)	126 (51.6%)	-0.45	(-9.25, 8.35)
Week 16	169 (67.1%)	151 (61.9%)	5.18	(-3.24, 13.59)
PASI 100				
Week 2	0	0	0.00	NC
Week 4	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0.38	(-0.97, 1.74)
Week 8	12 (4.8%)	15 (6.1%)	-1.39	(-5.39, 2.61)
Week 12	47 (18.7%)	47 (19.3%)	-0.61	(-7.51, 6.29)
Week 16	76 (30.2%)	59 (24.2%)	5.98	(-1.83, 13.79)
Week 4	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0.39	(-0.94, 1.71)
Week 8	12 (4.7%)	15 (5.9%)	-1.24	(-5.14, 2.65)
Week 12	47 (18.4%)	48 (19.0%)	-0.61	(-7.38, 6.16)
Week 16	76 (29.7%)	61 (24.1%)	5.58	(-2.11, 13.26)

- 투여기간 II에서 PASI50, PASI75, PASI90, 및 PASI100에 달성한 환자의 비율은 FAS군 에서 CT-P43과 스텔라라 군 간에 유사하였다.

Table 11-19 Proportion of PASI 50/75/90/100 Responders: FAS – Treatment Period II Subset

Parameter Visit	CT-P43 Maintenance (N=253)	Stelara Maintenance (N=125)	Switched to CT-P43 (N=124)
	Number (%) of Patients		
PASI 50			
Week 16	250 (98.8%)	120 (96.0%)	120 (96.8%)
Week 28	250 (98.8%)	121 (96.8%)	123 (99.2%)
Week 40	246 (97.2%)	120 (96.0%)	123 (99.2%)
EOS	236 (93.3%)	118 (94.4%)	119 (96.0%)
PASI 75			
Week 16	225 (88.9%)	104 (83.2%)	105 (84.7%)
Week 28	244 (96.4%)	116 (92.8%)	116 (93.5%)
Week 40	238 (94.1%)	116 (92.8%)	119 (96.0%)
EOS	226 (89.3%)	116 (92.8%)	111 (89.5%)
PASI 90			
Week 16	170 (67.2%)	80 (64.0%)	74 (59.7%)
Week 28	205 (81.0%)	98 (78.4%)	98 (79.0%)
Week 40	202 (79.8%)	95 (76.0%)	102 (82.3%)
EOS	201 (79.4%)	102 (81.6%)	95 (76.6%)
PASI 100			
Week 16	75 (29.6%)	28 (22.4%)	33 (26.6%)
Week 28	116 (45.8%)	46 (36.8%)	45 (36.3%)
Week 40	125 (49.4%)	53 (42.4%)	46 (37.1%)
EOS	120 (47.4%)	59 (47.2%)	43 (34.7%)

- sPGA 종합적 평가

- EOS까지 sPGA 점수 0점 또는 1점 반응을 달성한 환자 비율은 투여군 간에 대체로 유사했다.

표 2.7.3-15 시험 CT-P43 3.1 에서 sPGA 점수(0 또는 1) 반응자 비율(PPS)

Visit	CT-P43 (N=252)	EU-Stelara (N=244)	Estimate of Treatment Difference (%)	95% CI of Treatment Difference (%)
Week 2	11 (4.4%)	10 (4.1%)	0.27	(-3.28, 3.81)
Week 4	43 (17.1%)	36 (14.8%)	2.31	(-4.12, 8.74)
Week 8	163 (64.7%)	155 (63.5%)	1.16	(-7.29, 9.60)
Week 12	216 (85.7%)	198 (81.1%)	4.57	(-1.97, 11.11)
Week 16	225 (89.3%)	204 (83.6%)	5.68	(-0.33, 11.69)

표 2.7.3-17: 시험 CT-P43 3.1 에서 sPGA 점수(0 또는 1) 반응자 비율(FAS–투여 기간 II 하위분석군)

Visit	CT-P43 Maintenance (N=253)	EU-Stelara Maintenance (N=125)	Switched to CT-P43 (N=124)
Week 16	227 (89.7%)	104 (83.2%)	104 (83.9%)
Week 28	232 (91.7%)	111 (88.8%)	113 (91.1%)
Week 40	223 (88.1%)	110 (88.0%)	106 (85.5%)
EOS	215 (85.0%)	110 (88.0%)	96 (77.4%)

- DLQI 지수의 기저치 대비 변화

- DLQI는 삶의 질을 측정하는 방법으로, DLQI는 삶의 질을 측정하는 방법으로, EOS까지 DLQI 점수의 베이스라인 대비 평균 변화는 투여군 간에 유사했다.
- 기저치에서의 평균 DLQI 점수는 CT-P43군과 스텔라라군에서 각각 13.2와 11.8점이었으며 12주후 베이스라인 대비 변화는 CT-P43군 3.6점, 스텔라라군 3.2점이었다. 16주 시점에 CT-P43군 3.3점, 스텔라라-스텔라라군 3.2점, 스텔라라-CT-P43군 3.5점이었으며 EOS시점에 각각 2.7점, 3.1점, 2.8점 이었다.

<탐색적 유효성 평가변수 분석 결과>

- PsA에 대한 환자 통증 시각 아날로그 척도

- 투여 기간 I 동안, 투여 기간 II 동안, EOS까지 환자 통증 VAS의 베이스라인 대비 평균 변화는 투여군 간에 대체로 유사했다.

- PsA에 대한 환자의 전반적 평가

- 투여 기간 I 동안, 투여 기간 II 동안, EOS까지 환자 전반적 평가의 베이스라인 대비 평균 변화는 투여군 간에 대체로 유사했다.

<하위 모집단에서 결과 비교>

- 베이스라인 인구학적 특성에 따른 하위모집단에 대한 일차 유효성 분석 결과 공변량(국가, 베이스라인 체중, 건선 치료에 승인된 생물학적 제제 이전 사용) 및 다수의 추가 공변량(연령, 성별, 인종, 체질량 지수, BSA, PsA 존재)으로서 층화 인자에 따라 정의된 하위군에서도 제12주에 PASI 점수의 베이스라인 대비 평균 백분율 개선을 검토했다. 일부 하위군은 환자 수가 적었기 때문에 결과 해석에 한계가 있다. 그러나, 대부분의 하위군에서 CT-P43 투여군과 EU-Stelara 투여군 간에 일차 유효성 평가변수의 평균 치료 차이가 대체로 유사했다.

7) 약동학 결과

[투여기간 I]

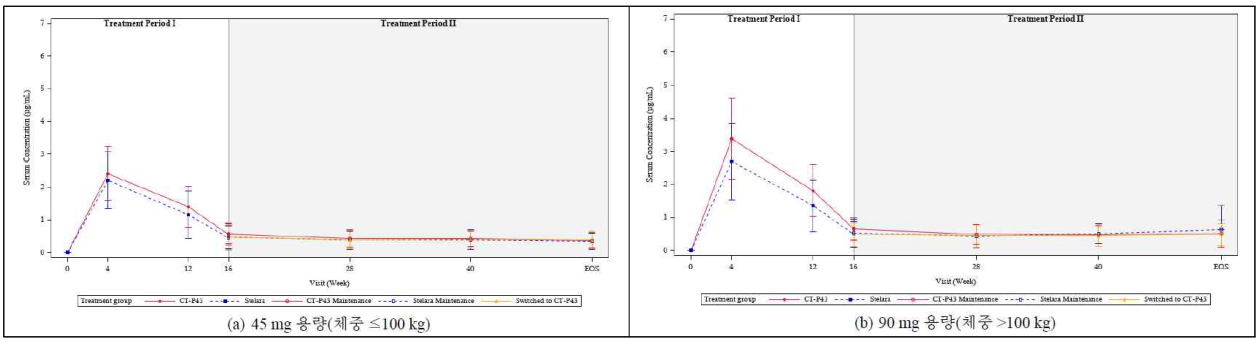
Table 11-20 Serum Concentrations of Ustekinumab (μg/mL): PK Set

Visit	Statistic	CT-P43 (N=256)		Stelara (N=248)	
		45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Week 0	n	198	58	194	54
	Mean (SD)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.00158 (0.011608)
	Min, Max	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0.0853
Week 4	n	196	58	193	53
	Mean (SD)	2.41439 (0.810854)	3.39711 (1.234580)	2.21531 (0.869746)	2.69945 (1.164945)
	Min, Max	0.5352, 4.9948	0.4837, 5.9802	0.2253, 5.1779	0.5899, 5.5767
Week 12	n	198	58	192	54
	Mean (SD)	1.40240 (0.631710)	1.81615 (0.783623)	1.16318 (0.735039)	1.35251 (0.778203)
	Min, Max	0, 3.4503	0, 4.0851	0, 4.0869	0, 3.2022
Week 16	n	195	58	192	54
	Mean (SD)	0.55927 (0.322456)	0.65864 (0.343751)	0.44836 (0.366516)	0.49198 (0.391586)
	Min, Max	0, 1.5498	0, 1.7829	0, 1.7100	0, 1.9388

[투여기간 II 및 이후 추적관찰 기간]

Table 11-22 Serum Concentrations of Ustekinumab (µg/mL): PK – Treatment Period II Subset

Visit	Statistic	CT-P43 Maintenance (N=248)		Stelara Maintenance (N=118)		Switched to CT-P43 (N=117)	
		45 mg	90 mg	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Week 16	n	190	58	91	26	91	26
	Mean (SD)	0.57301 (0.314924)	0.66182 (0.338353)	0.47526 (0.351991)	0.53292 (0.421806)	0.47074 (0.370964)	0.48887 (0.355024)
	Min	0	0	0	0.1006	0	0
	Max	1.5498	1.7829	1.5275	1.9388	1.7100	1.3314
Week 28	n	188	58	91	26	91	26
	Mean (SD)	0.42473 (0.259242)	0.49630 (0.304135)	0.37923 (0.280352)	0.42150 (0.344203)	0.39900 (0.268584)	0.44221 (0.329989)
	Min	0	0	0	0	0	0.0919
	Max	1.1267	1.4545	1.6229	1.3906	1.2443	1.7405
Week 40	n	185	56	91	26	90	26
	Mean (SD)	0.42125 (0.239008)	0.47866 (0.278069)	0.39741 (0.285811)	0.51168 (0.297826)	0.41280 (0.263796)	0.45598 (0.329136)
	Min	0	0	0	0	0	0
	Max	1.3055	1.6303	1.4222	1.1210	1.2515	1.5565
EOS	n	170	51	85	25	85	25
	Mean (SD)	0.37640 (0.225853)	0.50838 (0.399506)	0.34480 (0.246344)	0.62886 (0.738507)	0.38191 (0.264282)	0.48102 (0.327016)
	Min	0	0.0881	0	0	0	0
	Max	1.2908	2.6691	1.0586	2.8164	1.4188	1.2405



(a) 45 mg 용량(체중 ≤100 kg) (b) 90 mg 용량(체중 >100 kg)

8) 안전성 결과

(1) 노출정도

- 제40주까지 예정된 모든 용량에 대해, 총 5회 용량을 투여받은 환자 비율은 투여군 간에 유사했다(CT 43군에서 243명[94.9%], EU telara군에서 242명[95.7%]).
- 투여 기간 I(제0주~제16주)에 총 509명의 환자가 시험약에 무작위 배정되어 시험약 투여를 시작했다. 509명의 환자 중, 7명(1.4%)이 시험약을 중단했다(CT-P43군 및 EU Stelara군에서 각각 3명[1.2%] 및 4명[1.6%]). 환자의 참여 중단이 시험약 중단에 대해 가장 빈번하게 보고된 일차 사유였다(각각 2명[0.8%] 및 3명[1.2%]).
- 제16주 용량 투여 전에, 총 502명의 환자가 두 번째 무작위배정을 거쳤고(CT-P43 유지군, EU-Stelara 유지군, CT-P43 전환군에서 각각 253명, 125명, 124명), 이들 환자 모두 투여 기간 II(제16주~제40주)에 시험약 투여를 시작했다. 502명의 환자 중 15명(3.0%)(각각 10명[4.0%], 3명[2.4%], 2명[1.6%])이 환자의 참여 중단(각각 5명[2.0%], 2명[1.6%], 1명[0.8%]), 이상사례(각각 3명[1.2%], 1명[0.8%], 1명[0.8%]), 추적관찰 실패 및 사망(CT-P43 유지군에서 각 1명[0.4%])으로 인해 시험약 투여를 중단했다.

(2) 이상사례

- 전체기간에, 최소 1건의 TEAE를 경험한 환자 비율은 두 투여군 간에 유사했다(CT-P43군 및 EU-Stelara군에서

각각 137명[53.5%] 및 140명[55.3%]).

- 투여기간 I(16주) 동안, CT-P43군 95명(37.1%), 스텔라라군 75명(29.6%)에서 TEAE가 보고되었다.
- 투여기간 II 및 추적관찰 기간에서, 제16주에 EU-Stelara에서 CT-P43으로 단일 전환 후, 최소 1건의 TEAE를 경험한 환자의 비율은 두 투여군 간에 유사했다(EU-Stelara 유지군에서 51명[40.8%] 및 CT-P43 전환군에서 52명[41.9%]).

Table 12-4 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Period I): Safety Set

	CT-P43 (N=256)	Stelara (N=253)	Total (N=509)
Total number of TEAEs	**158**	**110**	**268**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE	95 (37.1%)	75 (29.6%)	170 (33.4%)
Related to the study drug	18 (7.0%)	15 (5.9%)	33 (6.5%)
Unrelated to the study drug	82 (32.0%)	65 (25.7%)	147 (28.9%)
Total number of TESAEs	**4**	**4**	**8**
Number (%) of patients with at least 1 TESAE	4 (1.6%)	4 (1.6%)	8 (1.6%)
Related to the study drug	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Unrelated to the study drug	3 (1.2%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)
Total number of TEAEs leading to discontinuation of study drug	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAEs classified as infections	**39**	**35**	**74**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as infections	34 (13.3%)	32 (12.6%)	66 (13.0%)
Related to the study drug	9 (3.5%)	8 (3.2%)	17 (3.3%)
Unrelated to the study drug	25 (9.8%)	25 (9.9%)	50 (9.8%)
Total number of TEAEs classified as injection site reactions	**3**	**2**	**5**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as injection site reactions	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
Related to the study drug	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
Unrelated to the study drug	0	0	0
Total number of TEAEs classified as hypersensitivity reactions	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAEs classified as malignancies	**0**	**0**	**0**
Total number of TEAEs leading to death	**0**	**0**	**0**

Table 12-5 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Period II and up to EOS): Safety – Treatment Period II Subset

	CT-P43 Maintenance (N=253)	Stelara Maintenance (N=125)	Switched to CT-P43 (N=124)	Total (N=502)
Total number of TEAEs	**143**	**83**	**100**	**326**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE	86 (34.0%)	51 (40.8%)	52 (41.9%)	189 (37.6%)
Related to the study drug	14 (5.5%)	8 (6.4%)	12 (9.7%)	34 (6.8%)
Unrelated to the study drug	75 (29.6%)	46 (36.8%)	45 (36.3%)	166 (33.1%)
Total number of TESAEs	**5**	**3**	**2**	**10**
Number (%) of patients with at least 1 TESAE	5 (2.0%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	10 (2.0%)
Related to the study drug	1 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)
Unrelated to the study drug	4 (1.6%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	9 (1.8%)
Total number of TEAEs leading to discontinuation of study drug	**5**	**1**	**1**	**7**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE leading to discontinuation of study drug	5 (2.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	7 (1.4%)
Related to the study drug	1 (0.4%)	1 (0.8%)	0	2 (0.4%)
Unrelated to the study drug	4 (1.6%)	0	1 (0.8%)	5 (1.0%)
Total number of TEAEs classified as infections	**41**	**28**	**30**	**99**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as infection	39 (15.4%)	23 (18.4%)	24 (19.4%)	86 (17.1%)
Related to the study drug	7 (2.8%)	5 (4.0%)	5 (4.0%)	17 (3.4%)
Unrelated to the study drug	33 (13.0%)	18 (14.4%)	19 (15.3%)	70 (13.9%)
Total number of TEAEs classified as injection site reactions	**1**	**0**	**2**	**3**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as injection site reactions	1 (0.4%)	0	2 (1.6%)	3 (0.6%)
Related to the study drug	0	0	2 (1.6%)	2 (0.4%)
Unrelated to the study drug	1 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)
Total number of TEAEs classified as hypersensitivity reactions	**1**	**0**	**0**	**1**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as hypersensitivity reactions	1 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)
Related to the study drug	1 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)
Unrelated to the study drug	0	0	0	0
Total number of TEAEs classified as malignancies	**1**	**0**	**0**	**1**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE classified as malignancies	1 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)
Related to the study drug	1 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)
Unrelated to the study drug	0	0	0	0
Total number of TEAEs leading to death	**1**	**0**	**0**	**1**
Number (%) of patients with TEAEs leading to death	1 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)
Related to the study drug	0	0	0	0
Unrelated to the study drug	1 (0.4%)	0	0	1 (0.2%)

(3) 흔하게 발생하는 이상사례

- 전체기간에, PT 기준으로 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 COVID-19(각각 24명[9.4%] 및 29명[11.5%])였고, 그 다음으로 상기도 감염(각각 13명[5.1%] 및 18명[7.1%])이었다.
- 투여기간 I 동안, PT기준으로 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 COVID-19(각각 11명[4.3%] 및 12명[4.7%])였고, 그 다음으로 상기도 감염(각각 3명[1.2%] 및 8명[3.2%])이었다. 대사 및 영양 장애(SOC)에 속하는 TEAE의 수는 CT-P43군에서 EU-Stelara군에 비해 약간 높게 보고되었다(각각 12명[4.7%] 및 4명[1.6%]). 그러나, 이 SOC의 모든 TEAE는 시험약과 관련이 없었다. 단, CT-P43군에서 1건(0.4%)의 관련 있는 1등급 고요산혈증은 예외였다. 이 환자는 TEAE로부터 회복되었다.
- 투여기간 II에서, PT 기준으로 시험약과의 관련성과 관계없이 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 COVID-19(각각

13명[5.1%], 11명[8.8%] 및 7명[5.6%])였고, 그 다음으로 상기도 감염(각각 10명[4.0%], 4명[3.2%], 7명[5.6%]) 이었다.

표 2.7.4-8: 시험 CT-P43 3.1 에서 SOC 및 PT 별 TEAE(어느 투여군에서든 PT 별로 ≥3% 환자에서 보고) 요약(안전성 분석군/안전성-투여 기간 II 하위분석군)

SOC PT	Treatment Period I (up to Week 16)		Treatment Period II and Follow-up Period (from Week 16 up to EOS)		Overall Period (up to EOS)			
						EU-Stelara		
	CT-P43 (N=256)	EU-Stelara (N=253)	EU-Stelara Maintenance (N=125)	Switched to CT-P43 (N=124)	CT-P43 (N=256)	Overall (N=253)	EU-Stelara Maintenance (N=125)	Switched to CT-P43 (N=124)
Total Number of TEAEs	**158**	**110**	**83**	**100**	**301**	**293**	**127**	**163**
Number (%) of patients with at least 1 TEAE	**95 (37.1)**	**75 (29.6)**	**51 (40.8)**	**52 (41.9)**	**137 (53.5)**	**140 (55.3)**	**64 (51.2)**	**75 (60.5)**
Related	18 (7.0)	15 (5.9)	8 (6.4)	12 (9.7)	27 (10.5)	33 (13.0)	13 (10.4)	20 (16.1)
Unrelated	82 (32.0)	65 (25.7)	46 (36.8)	45 (36.3)	121 (47.3)	123 (48.6)	56 (44.8)	66 (53.2)
Blood and lymphatic system disorder	**4 (1.6)**	**6 (2.4)**	**3 (2.4)**	**4 (3.2)**	**6 (2.3)**	**12 (4.7)**	**7 (5.6)**	**5 (4.0)**
Neutropenia	4 (1.6)	4 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)	7 (2.8)	4 (3.2)	3 (2.4)
General disorders and administration site conditions	**12 (4.7)**	**10 (4.0)**	**5 (4.0)**	**2 (1.6)**	**16 (6.3)**	**15 (5.9)**	**6 (4.8)**	**9 (7.3)**
Injection site reaction	3 (1.2)	2 (0.8)	0	2 (1.6)	4 (1.6)	4 (1.6)	0	4 (3.2)
Vaccination site pain	5 (2.0)	6 (2.4)	2 (1.6)	0	6 (2.3)	6 (2.4)	2 (1.6)	4 (3.2)
Infections and infestations	**34 (13.3)**	**32 (12.6)**	**23 (18.4)**	**24 (19.4)**	**67 (26.2)**	**74 (29.2)**	**33 (26.4)**	**41 (33.1)**
COVID-19	11 (4.3)	12 (4.7)	11 (8.8)	7 (5.6)	24 (9.4)	29 (11.5)	16 (12.8)	13 (10.5)
Latent tuberculosis	0	0	4 (3.2)	4 (3.2)	7 (2.7)	8 (3.2)	4 (3.2)	4 (3.2)
Nasopharyngitis	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.8)	4 (3.2)	3 (1.2)	6 (2.4)	2 (1.6)	4 (3.2)
Upper respiratory tract infection	3 (1.2)	8 (3.2)	4 (3.2)	7 (5.6)	13 (5.1)	18 (7.1)	5 (4.0)	13 (10.5)
Investigations	**12 (4.7)**	**14 (5.5)**	**16 (12.8)**	**17 (13.7)**	**29 (11.3)**	**42 (16.6)**	**19 (15.2)**	**22 (17.7)**
Alanine aminotransferase increased	5 (2.0)	4 (1.6)	3 (2.4)	6 (4.8)	8 (3.1)	12 (4.7)	5 (4.0)	7 (5.6)
Aspartate aminotransferase increased	3 (1.2)	0	3 (2.4)	4 (3.2)	5 (2.0)	7 (2.8)	3 (2.4)	4 (3.2)
Neutrophil count decreased	0	1 (0.4)	2 (1.6)	3 (2.4)	1 (0.4)	6 (2.4)	2 (1.6)	4 (3.2)
White blood cell count decreased	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (2.4)	3 (2.4)	5 (2.0)	7 (2.8)	3 (2.4)	4 (3.2)
Metabolism and nutrition disorders	**12 (4.7)**	**4 (1.6)**	**2 (1.6)**	**5 (4.0)**	**17 (6.6)**	**11 (4.3)**	**4 (3.2)**	**7 (5.6)**
Hypertriglyceridaemia	4 (1.6)	2 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.2)	7 (2.7)	7 (2.8)	1 (0.8)	6 (4.8)
Nervous system disorders	**7 (2.7)**	**7 (2.8)**	**2 (1.6)**	**2 (1.6)**	**13 (5.1)**	**11 (4.3)**	**2 (1.6)**	**9 (7.3)**
Headache	6 (2.3)	4 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	10 (3.9)	6 (2.4)	1 (0.8)	5 (4.0)
Vascular disorders	**7 (2.7)**	**1 (0.4)**	**2 (1.6)**	**2 (1.6)**	**9 (3.5)**	**5 (2.0)**	**2 (1.6)**	**3 (2.4)**
Hypertension	7 (2.7)	1 (0.4)	2 (1.6)	2 (1.6)	9 (3.5)	5 (2.0)	2 (1.6)	3 (2.4)

(4) 이상사례(TEAE)의 중증도

- 전체기간에, CT-P43군 및 EU-Stelara군에서 각각 24명(9.4%) 및 25명(9.9%)이 최소 1건의 3등급 이상의 TEAE를 경험했다. PT 기준으로 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 TEAE(어느 투여군에서든 ≥ 1% 환자)는 호중구감소증(각각 4명[1.6%] 및 6명[2.4%]), 고중성지방혈증(각각 5명[2.0%] 및 3명[1.2%]), 호중구 수 감소(CT-P43군 없음 및 EU Stelara군 5명[2.0%])였다.
- 투여기간 I에서, 3등급 이상의 TEAE는 CT-P43군 및 EU-Stelara군에서 각각 15명(5.9%) 및 13명(5.1%)의 환자에 대해 보고되었다. PT 기준으로 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 TEAE(어느 투여군에서든 ≥ 1%의 환자)는 호중구감소증(각 투여군에서 4명[1.6%]) 및 고중성지방혈증(각각 3명[1.2%] 및 2명[0.8%])이었다.
- 투여기간 II 및 추적관찰 기간에, 3등급 이상의 TEAE는 EU-Stelara 유지군 및 CT-P43 전환군에서 각각 7명(5.6%) 및 9명(7.3%)의 환자에 대해 보고되었다. EU-Stelara 유지군 및 CT-P43 전환군에서 5등급 TEAE는 보고되지 않았다. PT 기준으로 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 TEAE(어느 투여군에서든 ≥ 1%의 환자)는 호중구 수 감소(각각 2명[1.6%] 및 2명[1.6%]) 및 호중구감소증(각각 2명[1.6%] 및 1명[0.8%])이었다.

표 2.7.4-12: 시험 CT-P43 3.1 에서 강도별 3 등급 이상의 TEAE 요약(안전성 분석군/안전성-투여 기간 II 하위분석군)

SOC PT	Treatment Period I (up to Week 16)		Treatment Period II and Follow-up Period (from Week 16 up to EOS)		Overall Period (up to EOS)			
						EU-Stelara		
	CT-P43 (N=256)	EU-Stelara (N=253)	EU-Stelara Maintenance (N=125)	Switched to CT-P43 (N=124)	CT-P43 (N=256)	Overall (N=253)	EU-Stelara Maintenance (N=125)	Switched to CT-P43 (N=124)
Number (%) of patients with at least 1 TEAE of grade 3 or higher	**15 (5.9)**	**13 (5.1)**	**7 (5.6)**	**9 (7.3)**	**24 (9.4)**	**25 (9.9)**	**11 (8.8)**	**13 (10.5)**
Grade 3	12 (4.7)	9 (3.6)	6 (4.8)	7 (5.6)	20 (7.8)	19 (7.5)	9 (7.2)	10 (8.1)
Grade 4	3 (1.2)	4 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)	6 (2.4)	2 (1.6)	3 (2.4)
Grade 5	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Grade 3 or higher TEAEs by SOC/PT (reported for ≥ 1% of patients by PT in any treatment group)								
Blood and lymphatic system disorders	**4 (1.6)**	**4 (1.6)**	**2 (1.6)**	**1 (0.8)**	**4 (1.6)**	**6 (2.4)**	**4 (3.2)**	**2 (1.6)**
Neutropenia	4 (1.6)	4 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	4 (1.6)	6 (2.4)	4 (3.2)	2 (1.6)
Infections and infestations	**2 (0.8)**	**1 (0.4)**	**1 (0.8)**	**0**	**5 (2.0)**	**2 (0.8)**	**2 (1.6)**	**0**
COVID-19 pneumonia	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.8)	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (1.6)	0
Investigations	**2 (0.8)**	**2 (0.8)**	**2 (1.6)**	**6 (4.8)**	**2 (0.8)**	**10 (4.0)**	**2 (1.6)**	**7 (5.6)**
Neutrophil count decreased	0	1 (0.4)	2 (1.6)	2 (1.6)	0	5 (2.0)	2 (1.6)	3 (2.4)
White blood cell count decreased	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0	2 (0.8)	0	2 (1.6)
Metabolism and nutrition disorders	**3 (1.2)**	**2 (0.8)**	**1 (0.8)**	**0**	**5 (2.0)**	**3 (1.2)**	**1 (0.8)**	**2 (1.6)**
Hypertriglyceridaemia	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.8)	0	5 (2.0)	3 (1.2)	1 (0.8)	2 (1.6)

(5) 임상시험약과의 연관성

- 전체 기간에, 시험자가 시험약과 관련이 있는 것으로 간주한 TEAE는 CT-P43군의 27명(10.5%) 및 EU-Stelara군의 33명(13.0%)에 대해 보고되었다. PT 기준으로 가장 빈번하게 보고된 관련 TEAE는 주사 부위 반응(각각 3명[1.2%] 및 4명[1.6%]) 및 상기도 감염(각각 4명[1.6%] 및 3명[1.2%])이었다.
- 투여기간 I(16주) 동안, CT-P43군 18명[7.0%] , 스텔라라군 15명[5.9%]에서 임상시험약과 관련이 있는 TEAE를 보고하였다. PT 기준으로 가장 빈번하게 보고된 관련이 있는 TEAE는 주사 부위 반응(각각 3명[1.2%] 및 2명[0.8%]) 및 COVID-19(각각 1명[0.4%] 및 4명[1.6%])였다.
- 투여 기간 II 및 추적관찰 기간에, 시험자에 의해 시험약과 관련이 있는 것으로 간주된 TEAE는 EU-Stelara 유지군의 8명(6.4%) 및 CT-P43 전환군의 12명(9.7%)에서 보고되었다. PT 기준으로 가장 빈번하게 보고된 관련 TEAE는 알라닌 아미노전이효소 증가(EU-Stelara 유지군에서 없음, CT-P43 전환군에서 4명[3.2%])였으며, 모든 환자가 1등급 또는 2등급의 강도로 이 관련 있는 PT를 경험했다. 단, CT-P43 전환군에서 1명(0.8%)은 중대하지 않은 3등급 강도를 경험했다. 이 환자는 TEAE로부터 회복되었다.

표 2.7.4-11: 시험 CT-P43 3.1 에서 SOC 및 PT 별 관련 TEAE(어느 투여군에서든 PT 별로 ≥1% 환자에서 보고) 요약(안전성 분석군/안전성-투여 기간 II 하위분석군)

SOC PT	Treatment Period I (up to Week 16)		Treatment Period II and Follow-up Period (from Week 16 up to EOS)		Overall Period (up to EOS)			
						EU-Stelara		
	CT-P43 (N=256)	EU-Stelara (N=253)	EU-Stelara Maintenance (N=125)	Switched to CT-P43 (N=124)	CT-P43 (N=256)	Overall (N=253)	EU-Stelara Maintenance (N=125)	Switched to CT-P43 (N=124)
Number (%) of patients with at least 1 related TEAE	**18 (7.0)**	**15 (5.9)**	**8 (6.4)**	**12 (9.7)**	**27 (10.5)**	**33 (13.0)**	**13 (10.4)**	**20 (16.1)**
General disorders and administration site conditions	**4 (1.6)**	**2 (0.8)**	**0**	**2 (1.6)**	**4 (1.6)**	**4 (1.6)**	**0**	**4 (3.2)**
Injection site reaction	3 (1.2)	2 (0.8)	0	2 (1.6)	3 (1.2)	4 (1.6)	0	4 (3.2)
Infections and infestations	**9 (3.5)**	**8 (3.2)**	**5 (4.0)**	**5 (4.0)**	**16 (6.3)**	**18 (7.1)**	**8 (6.4)**	**10 (8.1)**
COVID-19	1 (0.4)	4 (1.6)	0	0	1 (0.4)	4 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)
Latent tuberculosis	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.2)	2 (1.6)	1 (0.8)
Rhinitis	2 (0.8)	0	0	1 (0.8)	4 (1.6)	1 (0.4)	0	1 (0.8)
Upper respiratory tract infection	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.6)	3 (1.2)	1 (0.8)	2 (1.6)
Investigations	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**	**1 (0.8)**	**4 (3.2)**	**2 (0.8)**	**6 (2.4)**	**1 (0.8)**	**5 (4.0)**
Alanine aminotransferase increased	1 (0.4)	0	0	4 (3.2)	1 (0.4)	4 (1.6)	0	4 (3.2)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.4)	0	0	2 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.8)	0	2 (1.6)
Nervous system disorders	**2 (0.8)**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**3 (1.2)**	**1 (0.4)**	**0**	**1 (0.8)**
Headache	2 (0.8)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0

(6) 사망 및 중대한 이상사례(SAE)

- 사망

- 투여기간 II 동안, CT-P43군에서 1명(0.4%)의 환자가 심근경색 TEAE로 인해 사망했다. 심근경색 사례는 시험자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다.

- SAE

- 전체기간에서 SOC 기준으로 가장 흔한 TESAE는 감염이었다. 전체기간 동안, 감염 및 염증 증례는 CT-P43군 및 EU-Stelara군에서 각각 3명(1.2%)에 대해 보고되었다. PT 기준으로, 대부분의 TESAE는 어느 투여군에서든 1명 이하의 환자에 대해 보고되었으며, 대다수의 TESAE는 강도가 CTCAE 3등급이었다. 유관암종 및 COVID-19 폐렴 사례를 제외하고(CT-P43군에서 각 1명[0.4%]) 모든 TESAE가 시험자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다.

표 2.7.4-15: 시험 CT-P43 3.1 에서 SOC 및 PT 별 TESAE 요약 안전성 분석군/안전성-투여 기간 II 하위분석군

SOC PT	Treatment Period I (up to Week 16)		Treatment Period II and Follow-up Period (from Week 16 up to EOS)		Overall Period (up to EOS)			
						EU-Stelara		
	CT-P43 (N=256)	EU-Stelara (N=253)	EU-Stelara Maintenance (N=125)	Switched to CT-P43 (N=124)	CT-P43 (N=256)	Overall (N=253)	EU-Stelara Maintenance (N=125)	Switched to CT-P43 (N=124)
Total number of TESAEs	**4**	**4**	**3**	**2**	**9**	**9**	**5**	**4**
Number (%) of patients with ≥ 1 TESAE	**4 (1.6)**	**4 (1.6)**	**3 (2.4)**	**2 (1.6)**	**9 (3.5)**	**8 (3.2)**	**5 (4.0)**	**3 (2.4)**
Related	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
Unrelated	3 (1.2)	4 (1.6)	3 (2.4)	2 (1.6)	7 (2.7)	8 (3.2)	5 (4.0)	3 (2.4)
Cardiac disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**
Myocardial infarction	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**	**2 (0.8)**	**0**	**0**	**0**
Gastrointestinal inflammation	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Pancreatitis acute	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Infections and infestations	**2 (0.8)**	**1 (0.4)**	**2 (1.6)**	**0**	**3 (1.2)**	**3 (1.2)**	**3 (2.4)**	**0**
COVID-19	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	1 (0.8)	0
COVID-19 pneumonia	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.8)	0	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (1.6)	0
Tooth abscess	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (0.8)**	**0**	**0**	**0**
Colon adenoma	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Tubular breast carcinoma	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Nervous system disorders	**0**	**1 (0.4)**	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**2 (0.8)**	**1 (0.8)**	**1 (0.8)**
Guillain-Barre syndrome	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)	1 (0.8)	0
Subarachnoid haemorrhage	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)

(7) 시험요법 중단으로 이어진 TEAE

- 전체 기간에, 시험약 중단을 초래한 최소 1건의 TEAE가 CT-P43군의 5명(2.0%), EU-Stelara군의 2명(0.8%)에서 보고되었다. 이러한 사례 중, 시험약 중단을 초래한 시험약과 관련이 있는 TEAE가 CT-P43군 1명(0.4%)에서 3등급 두통 및 스텔라라유지군 1명(0.4%)에서 2등급 B형 간염 DNA 분석 양성이 보고되었다.

- 투여 기간 I에서, 투여 중단을 초래한 TEAE를 경험한 환자는 없었다.

(8) 관심 임상사례(AESI)

- 과민반응

- 전체 기간 동안, CT-P43군에서 1명(0.4%)의 환자만 과민반응으로 분류된 3등급 과민증 TEAE를 보고했다. 과민증의 징후 및 증상은 3등급 두통이었다. 환자는 과민증 사례로부터 회복되었으며, 사례의 인과성은 시험자에 의해 가능성이 높은 것으로 평가되었고, 환자가 계획된 다음 용량인 제40주 투여 전에 시험약을 중단했으므로 시험약에 대한 조치는 취해지지 않았다.

- 주사부위 반응

- 시험 기간 전반에서 환자 비율에서 투여군 간에 주목할 만한 차이는 없었다. 전체 기간 동안, 주사 부위 반응 증례는 CT-P43군 및 EU-Stelara군에서 각각 4명(1.6%)에 대해 보고되었다. 주사 부위 반응으로 분류된 모든

TEAE는 강도가 1등급 또는 2등급이었다. 대부분의 환자가 1등급 TEAE를 경험했고, 최소 1건의 2등급 TEAE를 보고한 환자 수는 EU-Stelara군에서 2명(0.8%)에 대해 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 주사 부위 반응 징후 및 증상은 주사 부위 부종으로, CT-P43군 및 EU-Stelara군에서 각각 2명(0.8%) 및 3명(1.2%)에 대해 보고되었다.

표 2.7.4-16: 시험 CT-P43 3.1 에서 관련성 및 강도별 주사 부위 반응으로 분류된 투여 후 발생 이상사례: 안전성 분석군/안전성-투여 기간 II 하위분석군

	Treatment Period I (up to Week 16)		Treatment Period II and Follow-up Period (from Week 16 up to EOS)		Overall Period (up to EOS)			
						EU-Stelara		
SOC PT	CT-P43 (N=256)	EU-Stelara (N=253)	EU-Stelara Maintenance (N=125)	Switched to CT-P43 (N=124)	CT-P43 (N=256)	Overall (N=253)	EU-Stelara Maintenance (N=125)	Switched to CT-P43 (N=124)
Total number of TEAEs classified as injection site reactions	**3**	**2**	**0**	**2**	**4**	**4**	**0**	**4**
Number (%) of patients with ≥ 1 TEAE classified as injection site reactions	**3 (1.2)**	**2 (0.8)**	**0**	**2 (1.6)**	**4 (1.6)**	**4 (1.6)**	**0**	**4 (3.2)**
Related	3 (1.2)	2 (0.8)	0	2 (1.6)	3 (1.2)	4 (1.6)	0	4 (3.2)
Unrelated	0	0	0	0	1 (0.4)[1]	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**3 (1.2)**	**2 (0.8)**	**0**	**2 (1.6)**	**4 (1.6)**	**4 (1.6)**	**0**	**4 (3.2)**
Injection site reaction	3 (1.2)	2 (0.8)	0	2 (1.6)	4 (1.6)	4 (1.6)	0	4 (3.2)
Related	3 (1.2)	2 (0.8)	0	2 (1.6)	3 (1.2)	4 (1.6)	0	4 (3.2)
Grade 1	3 (1.2)	1 (0.4)	0	1 (0.8)	3 (1.2)	2 (0.8)	0	2 (1.6)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.8)	0	2 (0.8)	0	2 (1.6)
Unrelated	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

- 감염/중대한 감염

- 감염/중대한 감염으로 분류된 최소 1건의 TEAE를 경험한 환자 비율은 시험 기간 전반에서 투여군 간에 유사했다. 전체 기간 동안, 감염은 CT-P43군에서 67명(26.2%), EU-Stelara군에서 74명(29.2%)에 대해 보고되었다. 이들 중 중대한 감염으로 분류된 TEAE는 각 투여군에서 3명(1.2%)에 대해 보고되었다. 감염으로 분류된 TEAE 중 대부분은 강도가 1등급 또는 2등급이었다. 전체 기간에 감염으로 분류된 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 COVID-19(각각 24명[9.4%] 및 29명[11.5%])였다.

- 악성종양

- 전체기간 동안, CT-P43군에서 1명(0.4%)의 환자만 3등급 유관암종 TEAE를 보고했으며(마지막 투여인 제40주 투여 후 6일), 이는 의학적 검토 후 악성종양으로 분류되었다. 이 사례는 회복 중이었으며, 해당 사례의 인과성은 시험자에 의해 가능성이 있는 것으로 평가되었다.

(9) 임상 실험실적 평가

- 대부분의 실험실 매개변수는 CTCAE 등급이 없거나(즉, 베이스라인 후 실험실 결과가 어떠한 CTCAE 등급 기준도 충족하지 않음) CTCAE 1등급 또는 2등급이었다.

- 임상 화학: 전체기간 동안 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 임상 화학 매개변수는 고중성지방혈증이었으며, 3등급이 CT-P43군 및 EU-Stelara군에서 각각 15명(5.9%) 및 12명(4.7%), 4등급이 각각 4명(1.6%) 및 1명(0.4%)에서 보고되었다.

- 혈액학: 전체기간 동안 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상의 혈액학 매개변수는 호중구 수 감소였으며, 3등급이 CT-P43군 및 EU-Stelara군에서 각각 4명(1.6%) 및 7명(2.8%), 4등급이 각각 3명(1.2%) 및 8명(3.2%)에서 보고되었다.

- 투여 기간 I에서, C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP)을 제외하고 모든 임상 화학, 혈액학, 소변검사 실험실 매개변수의 베이스라인 대비 평균 변화에 있어 두 투여군 간에 주목할 만한 차이는 없었다.

- CT-P43군에서 베이스라인 평균 CRP가 더 높았으므로(CT-P43군 및 EU-Stelara군에서 각각 49.65 nmol/L 및

37.99 nmol/L), 방문 전반에서 CT-P43군의 CRP 평균 감소도 더 많았다. 투여 기간 II 및 추적관찰 기간 동안, CRP를 제외하고 모든 실험실 매개변수의 베이스라인 대비 평균 변화 또한 세 투여군 간에 유사했다. 베이스라인 평균 CRP는 CT-P43 유지군, EU-Stelara 유지군, CT-P43 전환군에서 각각 50.02 nmol/L, 45.06 nmol/L, 31.60 nmol/L였다. 베이스라인 대비 변화의 평균 감소는 방문 전반에서 CT-P43 전환군에 비해 CT-P43 유지군 및 EU-Stelara 유지군에서 약간 더 높았으나, 평균 베이스라인 후 CRP값은 세 투여군 간에 대체로 비슷했다.

(10) 활력징후, 신체검사 소견

- 활력징후 : 두 군간에 유의미한 차이는 없었다.
- 신체검사 : 적은 비율의 환자에서 정상에서 비정상으로 베이스라인 대비 사소한 변화가 있었으며, 투여군 간에 주목할 만한 차이는 없었다.
- 심전도 : 12-유도 ECG 결과의 베이스라인 대비 변화에서 투여군 간에 주목할 만한 차이는 관찰되지 않았다. EU-Stelara군에서 1명의 환자가 제12주에 임상적으로 유의한 빈맥을 보고했으며, 이는 2등급 TEAE로 보고되었고, 사례의 인과성이 시험자에 의해 관련이 없는 것으로 평가되었다. 다른 개별 비정상 베이스라인 후 ECG 값 중 시험자에 의해 임상적으로 유의한 것으로 간주되거나 TEAE로 보고된 것은 없었다.
- 국소부위 통증 평가

- 두 투여군 간에 유사한 평균(SD) VAS 수치가 관찰되었다.

8) 면역원성 결과

- 시험 CT-P43 3.1에서, CT-P43은 면역원성이 더 적은 것으로 나타났으며, EOS까지 시험약 노출 후 최소 1개의 ADA 양성 결과가 있는 것으로 확인된 환자가 CT-P43군 및 EU-Stelara군에서 각각 33명(12.9%) 및 86명(34.0%)이었다.
- 제16주에 EU-Stelara에서 CT-P43으로 단일 전환 후 ADA 발생률 빈도의 변화는 없었다. 제16주에 단일 전환 전에 모두 ADA 음성 결과가 있었던 환자 중, 투여 기간 II의 제16주에 시험약 투여 후 최소 1개의 ADA 양성 결과를 보고한 환자 수는 두 투여군에서 적었다(EU-Stelara 유지군 및 CT-P43 전환군에서 각각 6.8% 및 4.7%).
- EOS까지 중앙값 ADA 역가 결과는 CT-P43을 투여받은 환자와 EU-Stelara를 투여받았거나 CT-P43을 투여받도록 전환된 환자 간에 대체로 유사했다.

Table 12-25 **Summary of Positive Conversion in ADA or NAb (Treatment Period I: Safety Set and Treatment Period II: Safety – Treatment Period II Subset)**

	CT-P43 (N=256)		Stelara (N=253)	Total (N=509)
Treatment Period I				
Positive conversion in ADA	25/251 (10.0%)		72/247 (29.1%)	97/498 (19.5%)
Positive conversion in NAb	16/255 (6.3%)		35/250 (14.0%)	51/505 (10.1%)
	CT-P43 Maintenance (N=253)	**Stelara Maintenance (N=125)**	**Switched to CT-P43 (N=124)**	**Total (N=502)**
Treatment Period II (up to EOS)				
Positive conversion in ADA	3/221 (1.4%)	6/88 (6.8%)	4/86 (4.7%)	13/395 (3.3%)
Positive conversion in NAb	3/234 (1.3%)	7/109 (6.4%)	3/104 (2.9%)	13/447 (2.9%)

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

- 중등도 또는 중증의 판상건선 환자에서 일차 유효성 평가변수인 12주 PASI의 베이스라인 대비 변화율의 LSMeans로 보정된 차이(adjusted difference)에 대한 95% CI는사전정의된 동등성 한계인 [-15%, 15%] 내에 완전히 포함되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 평균 투여약물의 수와 노출기간, 전체 IP 노출은 CT-P43과 Stelara 투여군 간에 유사하였다.
- 최소 1건의 TEAE를 경험한 환자 비율은 투여기간 I(16주) 동안, CT-P43군 95명(37.1%), 스텔라라군 75명(29.6%)로 CT-P43군에서 높게 나타났다. 그러나 전체기간에, 최소 1건의 이상사례를 경험한 환자 비율은 두 투여군 간에 유사했다(CT-P43군 및 EU-Stelara군에서 각각 137명[53.5%] 및 140명[55.3%]). SAE, AESI의 발생률은 CT-P43과 Stelara 투여군에서 유사하였다.
- 1명의 사망이 CT-P43군에서 발생하였으며 심근경색 이상사례로 인해 사망했다. 심근경색 사례는 시험자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다.
- 대부분의 TEAE는 경증 내지 중등도의 중증도였으며 Stelara에 대하여 알려진 예측된 범위내였다.
- 임상실험실 데이터, 활력징후, 신체검사 결과는 투여군간 유사하였다.
- ADAs/NAbs 발생률은 Stelara 투여군에 비해 CT-P43 투여군에서 낮았다. 약동학, 유효성 및 안전성에 대한 전체 ADA 결과에 따른 부분집합군 분석 결과 스텔라라와 비교 시 CT-P43의 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, CT-P43과 Stelara 투여군 간 전반적으로 유사하였다.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 약동학과 관련하여 건강한 성인을 대상으로 한 1상 임상시험(CT-P43 1.2)에서 CT-P43, EU 스텔라라 및 US 스텔라라의 약동학적 동등성을 입증하였음.

- 건강한 남성을 대상으로 한 1상 임상시험(CT-P43 1.1)에서 CT-P43, EU Stelara 및 US Stelara의 약동학 특성을 비교하였으며, CT-P43와 유럽 스텔라라의 Cmax의 geometric LSMeans 비율의 양측 90% CI는 사전 정의된 동등성 범위 내에 포함되었으나, $AUC_{0\text{-}inf}$의 geometric LSMeans 비율의 양측 90% CI는 사전 정의된 동등성 범위의 상한을 초과하여 동등성 기준을 만족하지 못하였음. 회사의 원인 분석 결과 단백질 함량 및 면역원성의 차이, 90kg 이상 대상자에서의 높은 약동학 변동성을 차이의 원인으로 제시하였으며 이 변수들을 보정한 분석 결과는 동등성 범위 이내였음. 이러한 변수들을 최대한 제어한 1상 임상시험(CT-P43 1.2)을 추가로 수행하였음
- 건강한 일본인을 대상으로 1상 임상시험(CT-P43 1.2)은 선정기준에서 체중 범위를 50kg-90kg으로 설정하였으며,

시험약과 대조약간의 단백질 함량이 유사하였음. 1상 임상시험(CT-P43 1.2)에서 CT-P43, EU 스텔라라 및 US 스텔라라의 모든 군간 비교에서 $AUC_{0\text{-}inf}$ 와 Cmax의 geometric LSMeans 비율의 양측 90% CI는 사전 정의된 동등성 한계인 0.80에서 1.25 내에 포함되어 약동학적 동등성을 확인하였음.

- 유효성과 관련하여 3상 임상시험(CT-P43 3.1)에서 판상 건선 환자를 대상으로 CT-P43과 EU 스텔라라간의 유효성의 동등성을 입증하였음.
  - 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 제12주의 PASI의 변화율은 임상시험계획서 순응 분석군(PPS)에 대하여 CT-P43과 EU 스텔라라군 간 LSMeans의 차이에 대한 95% CI는 [-2.32, 4.07]으로, 사전 정의된 동등성 한계인 [-15%, 15%]내에 포함되었음.
- 안전성과 관련하여 시험약과 대조약간 안전성 프로파일은 임상적으로 의미있는 차이를 보이지 않았음.
  - 1상 임상시험에서 전체적으로 시험약과 유럽 스텔라라 및 미국 스텔라라의 45mg 단회 피하 투여는 건강한 시험대상자에서 유사한 안전성 프로파일 및 양호한 내약성을 보였음.
  - 3상 임상시험에서 CT-P43과 스텔라라군에서 노출은 유사하였으며 이상사례 발생률 및 이상사례 발생건수는 CT-P43군에서 일부 높게 나타났으나 노출도별 분석시 경향성은 없었음. 중대한 이상사례 발생률은 두 군에서 유사하였음. 스텔라라 지속투여군과 CT-P43 전환군간 이상사례는 유사하였음. 대부분의 이상사례는 경증 내지 중등도의 중증도였고 스텔라라에 대하여 알려진 예측된 범위 내였음. 가장 빈번한 이상사례는 COVID-19, 상기도감염, ALT 증가 및 두통이었음.
- 면역원성
  - 1상 및 3상 임상시험에서 CT-P43 투여군에서 스텔라라 투여군보다 항약물항체(ADA) 양성인 대상자의 비율이 낮게 나타났음. 이러한 ADA의 발생률의 차이는 CT-P43과 Stelara의 숙주 세포(host cell) 차이에 기인하는 것으로 판단됨(CT-P43는 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 나타났음. 각 ADA 양성/음성 부분집합군 내에서 약동학, 유효성, 안전성 결과는 시험군과 대조군 간에 유사하였음.
- 임상시험으로부터의 약동학, 유효성 및 안전성 결과에서 신청 품목은 국내 허가된 스텔라라의 바이오시밀러로서 타당함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)셀트리온	허가일	24.09.27.
제품명	스테키마정맥주사(우스테키누맙)	위해성관리계획 번호	v1.1
주성분 및 함량	1 바이알(27 밀리리터) 중 우스테키누맙 135 밀리그램		
효능·효과	성인 : 크론병, 궤양성 대장염		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
심각한 전신 과민성 반응	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
심각한 감염(항상균 감염 및 살모넬라 감염을 포함)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서
악성 종양		
자살 충동을 포함한 심각한 우울증		
임신 중 노출		
정맥 혈전 색전증		-
심혈관 사건		
3. 중요한 부족정보		
6세 이상 소아 건선 환자의 장기적 안전성	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서
6세 이상 소아 건선 환자의 성장 및 발달에 대한 장기적인 영향		
중증도에서 중증의 활동성 크론병이 있는 성인 환자의 장기적 안전성		
중증도에서 중증의 활동성 궤양성 대장염이 있는 성인 환자의 장기적 안전성		