안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2015년 9월 24일

연구관	연구관	과 장
송현 백대현	남경탁	박윤주

① 회 사 명	한국노바티스(주)	② 문서번호	접수번호 : 20140096104 접수일자 : 2014.05.30
③ 제 품 명	코센틱스주사 (세쿠키누맙)	④ 구분	전문의약품, 수입, 자격료법제(분류번호 : 142)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 바이알 중 세쿠키누맙(별규) 150밀리그램		
⑥ 성 상	이 약은 흰색의 동결건조분말이 든 무색의 바이알이다		
⑦ 신청효능·효과	성인 : 사이클로스포린, 메토트렉세이트 또는 PUVA를 포함한 다른 전신 치료요법에 대해 금기이거나 혹은 내약성이 없는 중등도에서 중증의 판상 건선 치료		
⑧ 신청용법·용량	판상형 건선 : 권장용량은 1회 300mg으로, 0, 1, 2 및 3 주에 개시 용량으로 투여하고 이어 4 주부터 1달에 한 번 유지 용량을 피하 주사한다. - 신장애/간장애 환자 이 약은 신장애/간장애 환자를 대상으로 특별히 연구된 바 없다. - 소아 18세 미만의 소아 환자에서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. - 노인 용량조절은 필요하지 않다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관 제조일로부터 36개월		
⑩ 기원 및 개발경위	염증, 각질세포 과다증식 및 표피 분화의 변화를 동반하는 것이 특징인 건성에 대하여 다른 전신 치료 요법에 부적절한 반응을 보이는 환자를 대상으로 건선의 염증 반응에 관여하는 IL-17A에 선택적으로 작용하는 단클론 항체의약품 개발		
⑪ 약리작용기전	세쿠키누맙(AIN457)은 건선의 염증 반응에 관여하는 IL-17A에 결합하여 IL-17A가 IL-17A 수용체와 상호작용하는 것을 억제하는 IgG1/κ isotype의 완전 사람 단클론항체임.		

⑫ 국내외 사용현황	외국사용현황 • 미국 품목허가 : 2015.01.21 • 유럽 품목허가 : 2015.01.15
⑬ 관련조항	「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항 [별표1] I. 신약
⑭ 검토결과	시정적합

<참고사항>

1)「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상 의약품임.

붙임 1. 시정사항
2. 안전성·유효성 검토 요약 보고서

(붙임 1) 시정사항 - 코센틱스주사(세쿠키누맙), 한국노바티스(주)

□ 효능·효과

광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 성인에서 중등도에서 중증의 판상 건선 치료

□ 용법·용량

이 약의 권장용량은 1회 300 mg으로 0, 1, 2 및 3, 4주째에 피하 투여하고 이후 한 달에 한 번 피하 투여한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분들에 중증 과민성이 있는 환자
2) 임상적으로 중요한 활성 감염이 있는 환자

2. 유해사례

총 4,498 명의 환자들이 다양한 적응증(판상 건선 및 그 밖의 자가면역 질환)을 대상으로 한 눈가림 및 공개 라벨 임상시험에서 이 약으로 치료 받았다. 이들 중, 1,900명의 환자들이 적어도 1년 동안 이 약에 노출되었는데, 이는 3,588명의 환자-년(patient-year) 노출에 해당된다. 치료 개시 이후 12주까지 위약과 비교하여 이 약의 안전성을 평가하기 위해 판상 건선에 대한 4 건의 위약 대조 제3상 임상시험들이 통합분석되었다. 총 2,076명의 환자들이 평가되었다(150 mg 투여군 환자 692명, 300 mg 투여군 690명, 그리고 위약 투여군 694명). 가장 빈번하게 보고된 약물유해반응(adverse drug reaction, ADR)은 상기도 감염(코인두염, 비염이 가장 빈번함)이었다. 반응 대부분의 중증도는 경증이거나 중등증이었다.

판상 건선 대상 제3상 임상시험의 위약 대조 기간에 약물유해반응으로 인해 치료를 중단한 환자의 비율은 대략 이 약에서 1.2%이고 위약군에서 1.2%였다.

아래 표의 임상시험 약물유해반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 목록이 작성된다. 각 기관계 분류 내에서 약물유해반응은 빈도에 따라 기재되며 가장 빈번한 반응이 첫 번째에 제시된다. 각 빈도 그룹 내에서, 약물유해반응 심각한 정도가 감소하는 순서로 제시된다. 그리고 각 약물유해반응에 대해 상응하는 빈도 범주는 다음과 같은 기준에 근거한다(CIOMS III).

- 매우 흔하게 (≥1/10)
- 흔하게 (≥1/100에서 <1/10)
- 흔하지 않게 (≥1/1,000에서 <1/100)
- 드물게 (≥1/10,000에서 <1/1,000)
- 매우 드물게 (<1/10,000).

표. 임상시험[1] 중 발생한 약물유해반응

약물유해반응	세쿠키누맙		위약 (N=694)	빈도 범주[2]
	300 mg	150 mg		

	(N=690) n (%)	(N=692) n (%)	n (%)	
감염				
상기도감염	117(17.0)	129 (18.6)	72 (10.4)	매우 흔하게
구강 헤르페스	9 (1.3)	1 (0.1)	2 (0.3)	흔하게
구강 칸디다증	4 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	흔하지 않게
무좀	5 (0.7)	5 (0.7)	0 (0)	흔하지 않게
혈액 및 림프계 질환				
중성구감소증	2 (0.3)	1 (0.1)	0 (0)	흔하지 않게
눈 질환				
결막염	5 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.1)	흔하지 않게
호흡기, 흉부 및 종격 질환				
콧물	8 (1.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	흔하게
위장관 질환				
설사	28 (4.1)	18 (2.6)	10 (1.4)	흔하게
피부 및 피하조직 질환				
두드러기	4 (0.6)	8 (1.2)	1 (0.1)	흔하게

[1)]12주 치료 기간 동안 이 약 300 mg,150 mg 및 위약에 노출된 판상 건선 환자 대상의 위약 대조 임상시험들(제3상)

* 비 건선 임상시험에서 1건의 아나필락시스 반응이 관찰되었음

[2)] 약물유해반응의 빈도는 모든 세쿠키누맙 그룹에서 관찰된 최고 백분율에 근거한다.

1) 감염

판상 건선 대상 임상시험의 위약 대조 기간에(최대 12주 동안 이 약을 투여 받은 총 1,382명의 환자와 위약을 투여 받은 694명의 환자) 감염은 위약을 투여 받은 환자의 18.9%와 비교하여 이 약을 투여 받은 환자의 28.7%에서 보고되었다. 이들 대부분은 경증 또는 중등증이었다. 심각한 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 0.14%와 위약을 투여 받은 환자의 0.3%에서 발생했다.

전체 치료 기간에 걸쳐(대다수의 환자에서 최대 52주 동안 이 약을 투여 받은 총 3,430명의 환자) 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 47.5%에서 보고되었다(추적조사에서 환자-년 당 0.9). 심각한 감염은 이 약을 투여 받은 환자의 1.2%에서 보고되었다(추적조사에서 환자-년 당 0.015).

2) 호중구감소증

위약보다 이 약을 투여한 환자에서 호중구감소증이 더 빈번하게 관찰되었으나 대부분의 경우 경증의 일시적이었으며 회복되었다. 0.5~1.0 x 10^9/L 미만(CTCAE 3등급)의 호중구 감소증이 이 약을 투여한 3,430명 중 18건(0.5%)에서 보고되었으며 18건 중 15건에서는 용량 의존성과 시간 관련성이 없었다. 좀 더 중증의 호중구감소증은 보고되지 않았다. 표준 치료에 일반적인 반응을 보이며 이 약의 투여 중단을 필요로 하지 않은 심각하지 않은 감염이 3건이었다.

3) 과민반응

임상시험 중 이 약에 대한 두드러기와 1건의 아나필락시스 반응이 관찰되었다.

4) 면역원성

세쿠키누맙에 대한 항체는 52주의 치료에서 이 약을 투여 받은 환자의 약 1%미만에서 발생하였다. 약물 투여 후 발생한 항-약물 항체의 약 절반은 중화 항체였으나 이는 임상적 유효성의 소실 또는 비정상적인 약동학과는 관련이 없었다.

3. 일반적 주의

1) 감염

이 약은 감염 위험성을 증가시킬 가능성이 있다. 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자에서 감염이 관찰되었다. 이들 대부분은 경증이나 중등증의 감염이었다. 만성 감염이나 재발성 감염 과거력이 있는 환자를 대상으로 이 약의 사용을 고려할 때에는 주의를 기울여야 한다.

환자들이 감염을 시사하는 징후 또는 증상이 발생하면 진찰을 받도록 하여야 한다. 환자에게 중대한 감염이 발생하는 경우 해당 환자를 면밀하게 모니터링해야 하고 감염이 치료될 때까지 이 약을 투여해서는 안 된다. 임상시험에서 결핵에 대한 감수성 증가는 보고되지 않았다. 그러나 이 약은 활동성 결핵 환자에게 투여해서는 안 된다. 잠복 결핵 환자를 대상으로 이 약 투여를 시작하기 전에는 항결핵 치료가 고려되어야 한다.

2) 크론병

임상시험에서 크론병의 악화가(일부 사례는 중대함) 이 약과 위약 투여군 모두에서 관찰되었기 때문에 활동성 크론병 환자에게 이 약을 처방할 때에는 주의해야 한다. 이 약을 투여 받는 활동성 크론병 환자들은 면밀하게 추적관찰 되어야 한다.

3) 과민반응

아나필락시스 또는 그 밖의 심각한 알레르기 반응이 발생하는 경우 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

4) 백신 접종

생백신은 이 약과 함께 투여해서는 안 된다. 이 약을 투여 중인 환자는 불활성화 백신 또는 사백신 접종을 함께 받을 수 있다. 한 연구에서 수막구균(meningococcal) 및 불활성화 인플루엔자(influenza) 백신 접종 이후 이 약을 투여 받은 환자와 위약을 투여 받은 환자에서 유사한 비율로 적절한 면역 반응을 보였는데 이 때 적절한 면역반응이란 수막구균 및 인플루엔자 백신에 대한 항체 역가가 적어도 4배 증가함을 나타낸다. 이 결과는 이 약이 수막구균 및 인플루엔자 백신에 대해 체액성 면역 반응을 억제하지 않음을 보여준다.

5) 병용한 면역억제제의 영향

건선 임상시험에서 이 약과 생물의약품을 포함한 면역억제제나 광선요법을 병용하였을 때의 안전성 및 유효성을 평가한 적은 없다.

4. 상호작용

생백신은 이 약과 함께 투여해서는 안 된다. 인간을 대상으로 한 상호작용 연구는 수행된 바 없다. CYP450 효소의 발현에 대한 IL-17A의 역할에 대해서는 직접적인 증거가 없다. 만성 염증이 발생한 경우 사이토카인의 증가에 의해 일부 CYP450 효소의 형성이 억제되었다. 따라서 IL-17A 저해제인 이약과 같은 항염증 치료가 CYP450으로 대사되는 병용약물의 노출 수준을 낮게 하면서 CYP450의 정상화를 가져올 수도 있다. 따라서 개별적인 용량 조절이 필요한 약물의 투여(예, 와파린) 시 좁은 치료역을 가진 CYP450 기질에 대해 임상적으로 유의한 영향을 무시할 수는 없다. 이 약 투여를 시작하기 전에 이러한 종류의 약물을 투여하고 있는 환자는 치료 모니터링을 고려해야 한다.

5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임신한 여성에서 이 약의 사용에 대한 적절한 자료는 존재하지 않는다. 동물시험에서는 임신,

배자/태자 발생, 분만, 또는 출생 후 발달에 대해 직접 또는 간접적인 유해 영향을 보여 주지 않는다. 동물에서의 생식발생독성시험이 항상 인간 반응을 예측하는 것은 아니기 때문에 예방적인 차원에서 임부에서는 이 약의 사용을 피하는 것이 낫다.

2) 수유부에 대한 투여약물유해반응

이 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 면역글로불린은 모유로 분비되고 이 약이 모유 섭취 후 전신적으로 흡수되는지 여부는 알려져 있지 않다. 영아에 대한 이 약의 이상사례의 잠재적인 가능성이 있기 때문에 이 약을 투여하는 도중이나 이 약 투여 20주 후까지는 수유를 중단할지 또는 이 약의 투여를 중단할지 여부를 수유의 유익성과 모체에 대한 이 약 투여에 대한 유익성을 고려하여 결정해야 한다.

3) 가임여성에 대한 투여

가임 여성은 이 약을 투여하는 동안과 투여 후 20주 이상 효과적인 피임 방법을 사용해야 한다.

4) 생식능력

이 약의 인간의 생식능력에 미치는 영향은 평가된 바 없다. 동물 시험은 생식능력 측면에서 직접 또는 간접적인 유해 영향을 보여 주지 않았다.

6. 신장애 환자 및 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 신장애 환자 및 간장애 환자를 대상으로 특별히 연구된 바 없다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 노인에 대한 투여

노인에서의 용량조절은 필요하지 않다.

9. 과량투여 시의 처치

임상시험에서 과량 투여 사례는 보고된 바 없다. 임상시험에서 30 mg/kg에 이르는 용량(약 2,000에서 3,000 mg)이 용량 제한 독성 없이 정맥 내 투여되었다. 과량 투여가 발생한 경우, 유해반응의 모든 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링하고 즉시 적절한 대증 치료를 시작하는 것이 권장된다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 피하주사로 투여하며 사용 전에 조제해야 한다.

2) 이 약은 연한 피부, 멍든 피부, 붉은 피부, 단단한 피부 부위 또는 피부가 떨어져 나간 부위에는 주사하지 않는다. 또한 흉터가 있거나 임신선이 있는 부위는 피해야 한다.

11. 저장상의 주의사항

1) 이 약은 2~8℃에서 냉장보관한다.

2) 이 약은 냉동보관하지 않는다.

3) 이 약은 빛으로부터 보호하기 위해 외부 포장 그대로 보관한다.

4) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다. 끝.

(붙임 2) 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제6조, 제23조 제1항, [**별표 1] I. 신약 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품**

자료번호 / 구분	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나																	
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○
면제사유	4. 다. 유전독성시험, 라. 발암성시험은 유전자재조합의약품임을 고려하여 관련 가이드라인에 따라 미실시 인정 5. 라. 기타 약리작용에 관한 자료는 해당사항 없음																																			

○ 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(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)

4) 기준 및 시험방법

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

2) 제조방법에 관한 자료

3) 기준 및 시험방법

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성 유효성 검토 요약)>

[심사자 종합 검토의견]

- 신청자가 제출한 건선에 대한 임상시험 결과 안전성·유효성이 확인되었으며, 건선에 대한 신청 근거가 타당한 것으로 판단됨.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 건선은 전체 인구의 2-3%가 앓고 있을 정도로 사람에게 가장 흔한 피부 질환 중 하나로 염증, 각질세포 과다증식 및 표피 분화의 변화를 동반하는 것이 특징인 질환. 건선 환자의 약 80-90%가 만성 판상형 건선 환자인데, 신체 어느 부위에서든 피부 비후, 홍반 형성, 반점형 인설 생성의 급성 악화와 회복을 반복한다는 특징이 있음.

1.2. 약리작용기전

- 세쿠키누맙(AIN457)은 건선의 염증 반응에 관여하는 IL-17A에 선택적으로 작용하는 IgG1/κ isotype의 완전 사람 단클론항체임. 염증유발성 사이토카인, 케모카인, 조직 손상 매개물질의 분비를 간접적으로 억제하고 자가면역 및 면역 질환에 대한 IL-17A 매개 경로의 기여도를 감소시키는 효과를 냄

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- 기준및시험방법 검토서 참고

3 안정성에 관한 자료

- 원료의약품은 -60℃이하에서 사용기간 24개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 36개월 장기보존시험 자료를 근거로 인정
- 완제의약품은 2~8℃에서 사용기간 36개월이 신청되었으며, 실생산규모 배치의 36개월 장기보존시험 자료를 근거로 인정

4. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

- 사이노몰거스 원숭이를 대상을 26주간 반복투여 독성시험 실시 결과 150mg/kg까지 독성 관찰되지 않음(NOAEL = 150mg/kg)
- 시험물질 노출도는 투여 용량범위에서 용량 의존적으로 증가
- 사이노몰거스 원숭이를 이용한 배태자 발생독성시험에서 150mg/mg까지 모체 및 태자에 대한 독성은 관찰되지 않음(NOAEL = 150mg/kg)

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	원숭이 (C. monkey)	SC	-	0, 15, 150 mg/kg n(/성별/군) 시험군 = 3 대조군 = 2	O	· 사망 개체 없음 · 임상증상, 체중, 사료섭취, 혈액학, 혈액생화학, 뇨검사, 장기 무게에 영향 없음

						· 병리학적 관찰 – 시험물질 관련된 육안적 및 현미경적 소견 없음
반복투여 독성시험	원숭이 (C. monkey)	IV	4주 (회복기8주)	0, 10, 30, 100 mg/kg n= 3/성별/군	O	· 사망 개체 없음 · 임상증상, 체중, 사료섭취, 안과학, 심전도, 혈액학, 뇨검사에 영향 없음 · 독성동태학 – 노출도는 용량 비례적으로 증가 – 반복투여에 의해 축적 NOAEL = 100mg/kg
반복투여 독성시험	원숭이 (C. monkey)	IV	4주 (회복 10주)	0, 15, 50, 150 mg/kg, 주1회 투여 n= 3/성별/군	O	· 사망 사례 없음 · 체중, 식욕, 검사한 신경학적 파라미터, 안과학, 심전도, 혈액학, 임상화학, 요분석, 장기 무게, 육안 및 현미경상 소견에 대한 AIN457 관련 영향은 없음 · 임상소견 – 150 mg/kg/dose를 투여한 수컷에서 나타난 무른 변의 발생 빈도 또는 중증도의 증가(유해하지 않은 것으로 판단) · 독성동태학 – tmax = 0.083시간 – AUC는 투여 용량에 비례하여 증가, Cmax의 상승폭은 작음 – 반감기 = 수컷 279시간(11.6일), 암컷 351일(14.6일) – AIN457을 투여한 모든 동물에서 IL-17A의 축적 관찰 – 면역원성은 확인되지 않음 NOAEL = 150mg/kg
반복투여 독성시험	원숭이 (C. monkey)	IV	13주(회복 13주)	0, 15, 50, 150mg/kg n= 3/성별/군	O	· 사망 사례 없음 · 겉으로 드러난 AIN457 관련 임상 소견은 없었고 식욕, 체중, 체중 증가에 대한 AIN457의 영향 없음 · 혈액학, 요분석, 장기무게, 육안 및 현미경적 소견 영향 없음 · 독성동태학 – Tmax = 64±32시간 – 노출도는 용량 비례적으로 증가 – 반감기 : 수컷의 경우 384시간(16.0일), 암컷의 경우 267시간(11.1일) · 면역원성 150 mg/kg 투여군 한 마리(455번)에서 최종 투여 후 제8주 및 제14주 시점에

						항체 검출 (AIN457 노출에 영향 없음) NOAEL = 150mg/kg/week
반복투여 독성시험	원숭이 (C. monkey)	IV	26주(회복 13주)	0, 15, 50, 150mg/kg n= 4/성별/군	O	· 사망 사례 없음 · 임상 관찰, 체중, 식욕, 안과학, 신경학적 평가, 심전도, 요분석 파라미터, 장기 무게, 육안 및 현미경상 변화, 면역원성, 평균 NK 세포 활성, 평균 총 림프구 수와 평균 절대 림프구 수 또는 말초혈액 림프구의 평균 상대 비율에 대해, 그리고 15 또는 50 mg/kg/dose의 용량에서 AIN457을 투여한 수컷 및 암컷의 혈액학 파라미터에 대해 AIN457와 관련된 영향 없음 · 독성동태학 – 15–150 mg/kg/dose의 용량 범위에서 용량 비례적인 방식으로 증가 – 반복투여에 의한 축적 나타남 – 반감기: 수컷 576시간(24.0일), 암컷 708시간(29.5일) · 면역원성 없음 · NOAEL = 150 mg/kg/dose
생식발생 독성시험– 수태능 및 초기 배발생	마우스 (CD–1)	SC	–	0, 15, 50, 150 mg/kg/dose n=24/성별/군	O	· BZN035는 체중, 체중 증가, 사료 소비에 영향 없음 · 수태능 및 초기배 발생에 영향 없음 NOEL = 150mg/kg/dose
생식발생 독성시험– 배태자 발생독성	원숭이 (C. monkey)	SC	–	0, 15, 50, 150 mg/kg/dose 재태 제20일부터 제50일까지(제1군 3마리, 제2군 2마리, 제3군 2마리, 제4군 3마리) 또는 재태 제20일부터 제90일까지(다른 모든 동물) 주 1회 투여 n=16/성별/군	O	· 연구 과정 중 사망 없음 · 산전 상실의 발생에 대해 치료의 영향 없음 · 임상 징후 및 모체 체중에 대한 치료제 관련 영향 없음 · 태자나 태반의 무게, 태자의 장기 무게 또는 태자의 형태학적 측정 결과에 대한 영향 없음 · 모체의 태자 외양, 장기, 골격에 영향 없음 · NOAEL = 150mg/kg/week
생식발생 독성시험– 출산전후 및 모체기	마우스 (CD–1)	SC	–	0, 15, 50, 150 mg/kg/dose	O	· F0 세대의 임상 상태와 체중, 사료 소비, 모체능, 육안 병리 소견에 대한 BZN035와 관련된 영향 없음

능시험				재태 제 6, 11, 17일과 분만 후 제 4, 10, 16일 시점에 투여 n=16(주 시험군)+8(회복군)+9~39(TK군)		NOAEL = 150 mg/kg/dose) · F1 세대의 생존, 성장, 발달, 생태 또는 생식능에 대한 영향이 없었다. 50 및/또는 150 mg/kg/dose에서 암수의 흉선 내 림프구 집단, 수컷의 비장 및 잠재적으로 혈액에서 BZN035와 관련된 변화가 나타났으나 이러한 변화들은 유해하지 않은 것으로 판단 NOAEL = 150 mg/kg/dose · F2 세대에 대한 영향은 없음
기타독성 시험-면역 독성	마우스 (C57BL/6)	IP	-	1mg/week, 4주 투여	N	· IL-17 mAb 투여는 M. tuberculosis에 의한 면역반응에 영향 없음 · 체액성 변역반응에 영향 없음
기타독성 시험-면역 독성	마우스 (C57BL/6)	IP	-	0.5mg, 총 3회 투여	N	· anti-IL-17A mAb 투여시 대조군에 비해 감염 회복 지연(시험군 7일 vs. 대조군 4일) · anti-IL-17F mAb은 감염에 영향 없음
기타독성 시험-면역 독성	마우스 (C57BL/6)	IP	4주	0.5 mg/week, 총 4회 투여	N	· 28일 후 신체, 폐, 비장 무게와, 폐 세균 부담, 폐 조직병리 변화 없음 · 대조군인 항-TNFa mAb 투여시 체중감소, 폐 염증 및 세균량 증가
기타독성 시험-면역 독성	마우스 (C57BL/6)	IP	4주	1mg/week	N	· 2, 4주째 평가시 감염 저항성에 영향 없음
조직교차 반응	사람 및 원숭이(C. monkey) 조직	-	-	-	O	· 원숭이에서만 biotinylated AIN457 특이적으로 결합하는 조직 다수 관찰 (epithelail basal lamina) - biotinylation에 의한 결합 차이 가능성
조직교차 반응	사람 및 원숭이(C. monkey) 조직	-	-	-	O	· 사람과 원숭이 조직간 결합 양상 유사 · 원숭이 간 및 비장의 macrophages와 관련된 monocytes 염색 · 사람 골수의 조혈모세포 염색
기타독성 시험-기타	-	-	-	2.5, 1.25, 0.62 mg/mL	N	· 원숭이 및 사람 적혈구 용혈 유발하지 않음 · 혈청 및 혈장과 compatible

4.2. 검토의견

- 세쿠키누맙은 6개월 원숭이 반복투여 독성시험 및 생식발생독성 시험에서 독성이 확인되지 않음. 제출된 독성시험 구성 및 내용은 전반적으로 타당함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 세쿠키누맙은 IL-17A 동형접합체가 IL-17RA에 결합하는 것을 농도 의존적으로 억제
- 세쿠키누맙의 원숭이 IL-17A에 대한 결합 친화성은 사람 IL-17A에 비해 5~10배 낮음
- 세쿠키누맙은 IL-17A에만 높은 결합능을 보이며 다른 IL-17에는 결합하지 않음
- 사람 윤활막 세포 및 사이노몰거스 원숭이 일차 윤활막세포에서 IL-17에 의해 유도된 IL-6 생성이 농도 의존적으로 억제
- 사람 IL-17을 발현하는 3T3 세포를 마우스 무릎 관절에 주사하여 관절염을 유발한 동물을 이용하여 시험물질 효력을 평가한 결과 무릎 부종 억제 및 PG 합성 유도
- 마우스 관절염 모델 동물에 대해 마우스 상동 단백질을 투여한 결과 용량 의존적인 부종 억제 효과 보임

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 사이노몰거스 원숭이에 대한 안전성약리시험 결과(100mg/kg 까지 정맥 투여) 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계에 미치는 영향 없음

5.3. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

- 사이노몰거스 원숭이에 단회 정맥투여(10mg/kg)시 소실 반감기 20~24일, 분포용적 59~75mL/kg, 단회 피하투여(15mg/kg)시 최대 농도(Cmax)는 196~253 ug/mL

5.4. 검토의견

- 세쿠키누맙은 IL-17A에 높은 특이성으로 결합하여 IL-6 생성 등을 농도 의존적으로 억제시킴

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 정상인, 판상 건선 환자 대상 임상시험 자료 제출.
- 임상시험성적자료
  : 신청 효능효과 관련 총 23건, 1상 임상자료 8건, 2상 임상자료 9건, 3상 임상자료 6건
- 대표적인 치료적 확증 임상시험 결과 제출 목록은 아래와 같음.

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자 수 (N)	용법용량	결과
1	3	CAIN457A2302	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관	중등증에서 중증의 만성 판상형 건선 환자	738명 위약 (n=248) 150 mg (n=245) 300 mg (n=245)	48주 피하주사 0,1,2,3주에 주1회 주사, 이후 4주1회	• 공동 1차 평가변수 : 제12주에 PASI 75 및 IGA 0/1 반응의 위약과 비교 • 유효성 - 세쿠키누맙은 중등도에서 중증의 만성 판상 건선 환자에서 빠른 반응 onset을 보이며 위약군에 비해 우월한 유효성을 증명. - 150, 300mg 투여군 모두 12주째에 위약 대비 PASI75/90, IGA 0 또는 1

							달성에 있어서 유의하게 나은 결과를 보였음. - 세쿠키누맙의 PASI75 및 IGA 0 또는 1에 있어서의 높은 반응률은 52주째까지 유지 - 300mg은 150mg 보다 빠른 반응 onset, IGA 0 또는 1, PASI90, PASI100의 평가변수에서 특히 높은 반응률을 보였고 52주까지 반응 유지. • 안전성 - 세쿠키누맙 두 용량 모두 새롭거나 예상치 못한 안전성 신호를 보여주지 않았음. - 감염이 세쿠키누맙에서 가장 빈번히 보고되었으나, 심각한 감염의 빈도는 낮았으며, 세쿠키누맙 두 용량군과 위약군에서 유사하였음
2	3	CAIN457A2303	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관	중등증에서 중증의 만성 판상형 건선 환자	1306명 150 mg (n=327) 300 mg (n=327) 위약 (n=326) 엔브렐 (n=326)	52주 피하주사 AIN457 W0,1,2,3,4,8,12,16,28,32,36,40,44,48 엔브렐 W0~12까지 주2회, 이후 W51까지는 주1회.	1) 유효성 • 세쿠키누맙 150mg, 300mg은 두 용량 모두 위약과 에타너셉트보다 PASI75, IGA 0/1에서 12주째 우월함을 보였음. 또한 두 용량 모두 W12에 PASI90에서도 위약보다 우월하였음. • 300mg이 150mg 투여군보다 높은 반응자 비율을 보였음. 특히 300mg 투여군은 IGA 0/1 반응자, PASI90/100에서 개선된 반응률을 보였음. • 세쿠키누맙의 유효성은 52주째까지 유지되었음. : 52주째 에타너셉트와 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 PASI75 및 IGA 0/1 반응자 달성 2) 안전성 - 세쿠키누맙은 두 용량 모두 새롭거나 예측하지 못한 안전성 신호 없음. 감염 발생률은 세쿠키누맙 두 용량, 에타너셉트군에서 유사하였고, 위약보다는 높았음. 심각한 감염은 세 군 모두 낮았고 유사한 비율이었음

3	3	CAIN457A2304	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관	중등증에서 중증의 만성 판상형 건선 환자	966명 1) 유도기 150mg 482명 300mg 484명 2) 유지기 150mg(FI) 203명 300mg(FI) 217명 150mg(SR) 206명 300mg(SR) 217명	52주 피하주사 1) 유도기 W0,1,2,3,4 및 W8 2) 유지기 W12에 반응자만 W16~48까지 150, 300mg 투여 지속 FI :고정용량 지속 투여 SR : 재발시 투여 개시	1) 유효성 • FI와 SR 요법에서 두 군 모두 임상적으로 의미 있는 반응률을 얻었지만, FI 대비 SR 요법의 비열등성은 확인하지 못했음. • 300mg 투여군은 150mg 투여군보다 높은 반응률을 보였고, 반응율 유지도 증가하였음. • FI 군의 환자들은 SR 군에 비해 반응률 유지 정도가 증가함을 보였음 2) 안전성 • 시험기간 동안 새로운 안전성 신호는 확인되지 않았음
4	3	CAIN457A2308 (FEATURE) (PFS) (12주 1차 분석결과 보고서)	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관	중등증에서 중증의 만성 판상형 건선 환자	177명 150 mg (n=59) 300 mg (n=59) 위약 (n=59)	52주 (최대 204주) 피하주사 W0,1,2,3,4, W8부터 Q4W to W48	1) 유효성 • 세쿠키누맙 150, 300mg 투여군은 12주째 PASI75 반응 및 IGA 0/1에 있어서 위약군보다 우월함 • 300mg 은 PASI90/100 반응에 있어서도 150mg 보다 수치적으로 높았음 • PFS 자가 투여의 유용성 확인 2) 안전성 • 세쿠키누맙은 모든 용량에서 일반적으로 안전하고 내약성 좋았음. 새로운 안전성 신호는 첫 12주 동안 확인되지 않았음.
5	3	CAIN457A2309 (JUNCTURE) (AI) (12주 1차 분석결과 보고서)	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관	중등증에서 중증의 만성 판상형 건선 환자	182명 150 mg (n=61) 300 mg (n=60) 위약 (n=61)	52주 (최대204주) 피하주사 +8주 F/U W0,1,2,3,4(유도기), W8~W48 Q4W(유지기)	1) 유효성 • 세쿠키누맙 150, 300mg 투여군은 위약보다 임상적으로 의미있고 우월한 PASI75, IGA 0/1 반응을 12주째 보였음. • 300mg 투여군은 150mg 군보다 PASI75 반응, IGA 0/1 반응의 onset이 더 빠름. 또한 300mg 은 PASI90/100 반응률에서 150mg 군보다 수치적으로 높은 반응률 보였음 2) 안전성 • 새로운 액상 제형을 넣은 AI 사용이 안전하고 좋은 내약성을 보임을 확인. 12주기간 동안 새로운 안전성 신호는 없었음.

6.1.2. 검토의견

• 건선 환자를 대상으로 한 임상시험을 통해 세쿠키누맙의 300mg 투여군의 임상적 유효성 및 안전성을 증명하였음

6.2. 가교자료

6.2.1. 가교시험(가교자료)

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환	시험대상자 수 (N)	용법용량	결과
1	3	CAIN457 A2303	무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관,	중등증에서 중증의 만성 판상형 건선 환자	1,306명 (86명) 150 mg (n=327/21) 300 mg (n=327/14) 위약 (n=326/22) 엔브렐 (n=326/26)	52주 피하주사 AIN457 W0,1,2,3,4,8,12,16,28,32,36,40,44,48 엔브렐 W0~12까지 주2회, 이후 W51까지는 주1회.	• 전체 모집단과 한국인 시험대상자간의 베이스라인 특성이 유사하였으며, 1차 유효성 평가변수인 12주째 PASI75 반응 및 IGA 0/1 반응자 비율은 전체 모집단과 유사한 양상으로 확인 되었음.

6.2.2. 검토의견

- 전체 모집단과 한국인 시험대상자간의 임상결과 유효성 및 안전성 프로파일면에서 민족적 차이를 시사하는 점이 없어 한국인에 대한 별도의 용량조정 등은 필요하지 않음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 품목허가 2015.01.21.
- 유럽 품목허가 2015.01.15.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 건선을 효능·효과로 포함하고 있는 엔브렐(한국화이자제약), 스텔라라(한국얀센)과의 비교 자료 제출

기준 및 시험방법 심사결과

(■최초, □변경)

2015년 9월 24일

담당자	연구관	과 장
김진아	남경탁	박윤주

회 사	한국노바티스(주)	제품명	코센틱스주사(세쿠키누맙)
성분명	세쿠키누맙	제 형	주사제
구분	□ 제조 ■ 수입	분류번호	142
신 청	■ 1) 신약 □ 2) 자료제출의약품(신규 품목) □ 3) 당해품목 허가변경		

제출자료

구분 \ 제출자료	자료번호														
	1	2													
		가								나						
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
비고	-															

주성분에 대한 정보	주성분(원료약품 및 그 분량)
	세쿠키누맙 150밀리그램
주성분 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 미생물한도시험 ■ 엔도톡신시험 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 □ 함량 □ 기타(단백질)
제제 시험항목	■ 성상 ■ pH ■ 무균시험 ■ 불용성이물시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 엔도톡신시험 □ 이상독성부정시험 ■ 건조감량/함습도 ■ 확인 ■ 순도 ■ 역가 ■ 함량 ■ 기타(제제균일성, 삼투압, 재용해시간)
종합 검토의견	적합