의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.02.21.	접수번호	20170024157
신청구분		자료제출(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		(주)한국얀센		
제 품 명		스텔라라정맥주사(우스테키누맙)		
주성분명 (원료의약품등록번호)		우스테키누맙		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액 주사 함량 : 1 바이알(27mL) 중 우스테키누맙 135.0밀리그램 (숙주: Sp2/0-Ag14, 벡터: p1558, p1560)		
최종 허가 사항	허가일자	2018.04.06.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- FDA 허가 : 2016.09.23. - EMA 허가 : 2016.11.25.		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	김미애, 남경탁, 최영주
심사부서		(안유,기시)유전자재조합의약품과 (시험법)첨단바이오제품과	심사담당자	(안유) 송현, 김종원, 오호정 (기시) 박혜원, 오일웅 오호정 (시험법) 백정희, 엄준호, 안치영
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	손은희, 김영림, 최승진

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

- 유도요법

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

표1. 제0주 정맥투여 용량*

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

* 대략 6 mg/kg

- 유지요법

유도요법에서 반응을 보인 환자에 대해 첫 정맥투여 후 제 8주에 스텔라라®프리필드주 또는 스텔라라®피하주사 90 mg를 피하 투여한다. 이 후, 매 12주마다 스텔라라®프리필드주 또는 스텔라라®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 환자

는 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

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 첨가제에 중증의 과민성을 가진 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 임부, 수유부

2) 잠복성 결핵이 있거나 활동성 결핵 이력이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 성인 건선, 건선성 관절염 및 크론병 임상시험에서의 경험

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

표1. 2상 및 3상 임상시험에서 이 약에 대한 노출

노출 기간	환자 수
6개월	4,105*
1년	2,846*
4년 이상	1,482**
5년 이상	838**

* 건선, 건선성 관절염 및 크론병 임상시험의 총 환자 수

** 건선 환자 수

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

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

매우 흔하게(≥1/10)

흔하게(≥1/100, <1/10)

흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100)
드물게 (≥1/10,000, <1/1,000)

표2. 임상시험 및 시판 후 조사*에서 발생한 약물이상반응 요약

감염 및 기생충 감염	흔하게:	상기도감염, 비인두염
	흔하지 않게:	봉와직염, 치과감염, 대상포진, 바이러스성 상기도감염, 외음질 진균감염, 하기도감염*
면역계 장애*	흔하지 않게:	과민성반응(발진, 두드러기 포함)*
	드물게*:	심각한 과민성 반응(아나필락시스, 혈관부종 포함)*
정신신경계 장애	흔하지 않게:	우울증
신경계 장애	흔하게:	어지러움, 두통
호흡기계, 흉부 및 종격장애	흔하게:	구인두 통증
	흔하지 않게:	비충혈
위장관계 장애	흔하게:	설사, 구역, 구토
피부 및 피하 조직 장애	흔하게:	소양감
	흔하지 않게:	여드름, 농포성 건선*
	드물게:	탈락성 피부염 또는 홍색피부건선*
골격근계, 결합조직 및 골 장애	흔하게:	요통, 근육통, 관절통
전신 장애 및 투여 부위 장애	흔하게:	피로, 주사부위 홍반, 주사부위 통증
	흔하지 않게:	주사 부위 반응(출혈, 혈종, 경화, 부종, 소양감 포함), 무력증

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

2) 감염

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

조사 기간의 385인년 당 심각한 감염 11건)이 발생하였다(4. 일반적 주의 항 참고)

건선, 건선성 관절염 및 크론병 임상시험의 대조 및 비대조 시험 기간 동안 5,884명의 환자는 10,953인년 노출되었으며 추적기간의 중앙값은 0.99년이었다; 건선 시험들은 3.2년이었으며, 건선성 관절염 시험들은 1년이었고 크론병 시험들은 0.6년이었다. 감염 발생률은 우스테키누맙 투여군 환자의 추적조사 기간에서 인년 당 0.91건이었다. 심각한 감염 발생률은 치료군 환자의 추적조사 기간에서 인년 당 0.02건(추적조사 기간의 10,953인년 당 심각한 감염 178건)이었으며, 여기에는 항문 농양, 연조직염, 폐렴, 게실염, 위장염 및 바이러스 감염 등이 있었다.

3) 악성 종양

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

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

건선, 건선성 관절염 및 크론병 임상시험의 대조 및 비대조 연구 기간 동안 5,884명의 환자는 10,935인년 노출되었으며 추적기간의 중앙값은 1.0년이었다; 건선 시험들은 3.2년이었으며, 건선성 관절염 시험들은 1년이었고 크론병 시험들은 0.6년이었다. 비흑색종 피부암을 제외한 악성 종양은 추적조사 기간의 10,935인년 당 환자 58명에게서 보고되었다(발생률은 이 약 투여군 중 추적조사 기간의 100인년 당 0.53건). 우스테키누맙 투여군 환자에게서 보고된 악성질환 발생 정도는 일반 집단에서 기대되는 발생 정도와 유사하였다(표준화한 발생률 = 0.87[95% 신뢰구간: 0.66, 1.14], 나이, 성별, 인종으로 표준화함). 비흑색종 피부암 외에 가장 자주 관찰된 악성 종양은 전립선암, 흑색종, 결장직장암, 유방암이었다. 비흑색종 피부암 발생률은 우스테키누맙 투여군 환자의 추적조사 기간에서 100인년 당 0.49건(추적조사의 10,919인년 당 환자 53명)이었다. 기저 대비 편평상피 세포 피부암 환자의 비율(4:1)은 일반 집단에서 기대되는 비율과 유사하였다.

4) 과민반응 및 주입반응

건선 및 건선성 관절염 임상시험의 대조 연구 기간 동안 발진과 두드러기는 환자의 1% 미만에서 관찰되었다. 크론병 유도 요법 연구에서, 이 약을 단회 정맥투여 후 아나필락시스 또는 다른 중대한 주입반응은 보고되지 않았다. 이 연구에서, 위약을 투여받은 466명의 환자 중 2.4% 및 이 약의 권장량으로 치료받은 470명의 환자 중 2.6%에서 정맥 내 주입동안 또는 한 시간 이내에 이상사례 발생이 보고되었다.

5) 면역원성

건선 및 건선성 관절염 임상시험에서, 우스테키누맙으로 치료 받은 환자의 12.4% 미만에서 이 약의 주성분에 대한 항체가 형성되었다. 크론병 임상시험에서, 우스테키누맙으로 치료 받은 환자의 3% 미만에서 이 약의 주성분에 대한 항체가 형성되었다.

주사 부위 반응과 이 약의 주성분에 대한 항체 형성 사이에는 눈에 띄는 연관성이 관찰되지 않았다. 우스테키누맙에 대한 항체 양성 반응을 보이는 시험대상자에게는 효과가 적어지는 경향이 있었으나, 항체 양성 반응이 임상 반응을 불가능하게 하는 것은 아니다. 우스테키누맙에 대한 항체 양성반응을 보이는 환자의 대다수는 중화항체를 가지고 있었다.

6) 소아 건선 환자에서 임상시험

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

4. 일반적 주의

1) 감염

• 우스테키누맙은 선택적 면역억제제로서 감염의 위험을 증가시키고 잠복성 감염을 재활성화 할 가능성이 있다.

• 임상시험에서는 우스테키누맙으로 치료를 받은 환자에게서 중대한 세균, 진균, 바이러스성 감염이 관찰된 적이 있다.

• 우스테키누맙을 임상적으로 중요한, 활성 감염이 있는 환자에게 투여해서는 안 된다. 만성 감염이 있거나 재발성 감염의 이력이 있는 환자에게 우스테키누맙의 사용을 고려할 때에는 주의를 기울여야 한다.

• 우스테키누맙으로 치료를 시작하기 전에 환자의 결핵 감염 여부를 평가해야 한다. 우스테키누맙은 활동성 결핵 환자에게 투여해서는 안 된다. 잠복성 결핵 감염은 우스테키누맙을 투여하기 전에 치료가 시작되어야 한다. 또한 잠복성이나 활동성 결핵의 과거 병력이 있는 환자로서 적절한 치료 여부가 확인되지 않는 경우에도 우스테키누맙을 투여하기 전에 항결핵 치료가 필요한지를 고려해야 한다. 우스테키누맙을 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. 약물이상반응 항 참고).

2) 악성 종양

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

4) 예방접종

바이러스성 또는 세균성 생백신은 이 약과 동시에 투여하지 않도록 권장된다.

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

우스테키누맙을 투여 받는 환자는 불활성화 백신이나 사백신을 동시에 투여 받을 수 있다. 우스테키누맙의 장기 치료는 폐렴구균 다당류 또는 파상풍 백신에 대한 체액면역반응을 억제하지 않는다.

5) 면역 억제

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

6) 면역요법

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

7) 심각한 피부 반응

우스테키누맙 피하 투여 후 건선 환자에게 탈락성 피부염 또는 홍색피부건선이 발생하였음이 보고되었다. 판상 건선 환자의 경우 이 질환의 자연스러운 경과로서 홍색피부건선이 발생할 수 있으며, 그 증상은 탈락성 피부염의 증상과 임상적으로 구별하기 어려울 수도 있다.

환자의 건선을 모니터링할 때 의사는 홍색피부건선 또는 탈락성 피부염의 증상이 있는 지 주의해야 한다. 해당 증상이 발생하는 경우 적절한 치료를 시작해야 한다. 약물 반응으로 의심되는 경우 이 약 투여를 중단해야 한다.

8) 간 장애 및 신 장애

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

5. 상호작용

우스테키누맙의 약물 상호작용 연구는 사람을 대상으로 수행된 바 없다.

IL-12 또는 IL-23의 CYP450 효소 조절에 대한 영향이 사람 간세포를 사용하여 시험관 내(in vitro) 연구로 평가되었다. 이 연구는 IL-12 및/또는 IL-23의 농도가 10ng/mL일 때, 사람 CYP450 효소의 활성(CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 또는 3A4)을 변화시키지 않는다는 것을 보여준다. 이 결과는 CYP450 기질(concomitant CYP450 substrates)을 함께 투여 받고 있는 환자들에게 약물의 용량조절이 불필요하다는 것을 의미한다.

생백신은 우스테키누맙과 동시에 투여해서는 안 된다(4. 일반적 주의 항 참고).

6. 임부, 수유부 및 수태능

1) 임부

동물 연구에서는 건선 환자에게 투여하려는 최대 동등 용량의 약 45배 수준의 용량에서도 최기형성이나 출생 기형, 발달 지연의 증거가 없었다. 그러나 동물에 대한 생식 및 발달 연구로부터 언제나 사람에 대한 반응을 예측할 수 있는 것은 아니다.

우스테키누맙을 임신한 여성에게 투여했을 때 태아에 해를 주는가, 또는 생식 능력에 영향을 줄 수 있는가에 대해서는 알려지지 않았다. 우스테키누맙은 이익이 위험을 명백히 상회하는 경우에만 임신한 여성에게 투여할 수 있다.

2) 수유부

우스테키누맙을 수유 중인 원숭이에게 투여하면 우스테키누맙이 유즙으로 분비된다. 우스테키누맙울 섭취했을 때 전신으로 흡수되는가에 대해서는 알려지지 않았다. 많은 약물들과 면역글로불린이 사람의 유즙으로 분비되고, 수유 중인 영아에서 우스테키누맙으로 인한 이상사례의 가능성이 있으므로, 수유 중단이나 약물 중단 중 하나를 결정해야 한다.

3) 수태능

우스테키누맙이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 연구는 수행된 바 없다.

사이노몰구스 원숭이를 대상으로 세 건의 발달 독성 시험이 수행되었다. 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.

2) 고령자

임상시험에서는 청소율이나 분포용적 측면에서 나이와 관련된 주요한 차이가 관찰되지 않았다. 고령자와 젊은 환자 사이에 안전성 또는 유효성의 차이가 관찰되지 않았지만, 65세 이상 환자와 젊은 환자가 다르게 반응하는지 여부를 판단하기에는 환자수가 충분하지 않았다.

8. 운전 및 기계 사용 시의 주의사항

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

9. 과량투여 시의 처치

임상시험에서 6 mg/kg까지는 용량 제한 독성 없이 단회 정맥 투여될 수 있었다. 과량투여 시, 이상사례나 효과에 대한 징후나 증상이 있는지 환자를 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 투명하고, 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 희석된 용액을 최소 한 시간에 걸쳐 투여한다. 주입백에 희석된 용액은 희석 후 최대 8시간 이내로 정맥 주입이 완료되어야 한다.

⑥ 일렬의(in-line), 멸균성, 비발열성의 단백결합이 적게 되는 필터(구멍크기 0.2 ㎛)가 있는 주입세트를 사용한다.
⑦ 이 약과 동시에 다른 제제를 동일한 정맥 내 주입 라인으로 투여해서는 안 된다.
⑧ 각 바이알은 단회 사용만 가능하고 사용되지 않고 남은 주사액은 절차에 따라 폐기되어야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

- 저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 차광보관
- 사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1.「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호가목에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약 등의 재심사기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것.
- 재심사 기간 : 2018.04.06. ~ 2022.04.05. (4년)
- 재심사 신청기간 : 2022.04.06. ~ 2022.07.05.

2. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	17.02.21.	17.02.21.	17.02.21.	17.02.21.	-	-
보완요청 일자	17.07.27.	17.07.25.	17.09.13.	17.05.17.	-	-
보완접수 일자	18.01.24.	18.01.24.	17.12.15.	18.01.24.	-	-
최종처리 일자	18.04.06.	18.04.04.	18.02.14.	18.02.02.	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] II. 자료제출의약품 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

제출자료 / 구분	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)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○
면제사유	· 유전독성시험자료, 발암성시험자료는 ICH S6 가이드라인에 따라 면제 · 기허가된 제품(스텔라라 피하주사)의 투여방법 변경에 해당하므로 가교자료 면제																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 정맥주사로서 크론병에 대한 스텔라라의 유도요법에 대한 임상적 유익성을 입증하였음. 제출한 임상시험 성적 및 관련 자료를 검토한 결과 중등도에서 중증의 활성 크론병 치료의 유도요법에 대한 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항에 대한 근거 자료로 타당하다고 판단됨.
- 동시에 심사가 진행되는 스텔라라 피하투여 제형에서도 제출된 유지요법을 통한 크론병의 임상적 유익성의 유지도 함께 확인되었음.
- 효능・효과는 정맥 및 피하주사가 동일한 문구로 설정하는 것이 적절하며 용법・용량은 유도요법 및 유지요법을 모두 기술하되, 스텔라라 정맥주사 vs. 피하주사 구분이 가능하도록 제품명을 기술함. 사용상의 주의사항은 투여 경로 특이적인 내용을 제외하고는 공통적으로 기술.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 142 자격료법제(비특이성 면역원제포함)
- 스텔라라정맥주사(우스테키누맙)
- 효능·효과 : 성인 크론병(유도요법)

1.2. 기원 및 개발경위

- 스텔라라(우스테키누맙)는 피하주사 제형으로 2011.6.21. 판상 건선에 대하여 최초 허가를 받았으며, 이후 건선성 관절염, 소아 판상 건선 적응증을 추가하였음.
- 금번 신청한 품목은 스텔라라의 정맥주사 제형으로서 크론병의 유도요법을 적응증으로 자료제출의약품으로

허가신청하였으며, 기허가 피하주사 제품은 크론병 유지요법 적응증을 추가로 신청함.

- 우스테키누맙은 인간 IL-12 및 인간 IL-23 모두에 공통인 p40 아단위에 높은 친화도 및 특이도로 결합하며 IL-12 수용체 β1 사슬에 결합하여 두 사이토카인에 의한 이후 세포내 신호전달을 억제함. IL-12는 T 헬퍼 1(Th1) 표현형으로 면역세포를 유도하며(인터페론-감마[IFN-γ] 생산을 자극함), IL-23은 T 헬퍼 17(Th17) 경로를 유도함(IL-17A, IL-21 및 IL-22 분비를 촉진함). 두 사이토카인은 TNF 생산을 자극하여, 크론병에서 전형적인 장염증 및 상피세포 손상을 유발함.
- IBD 설치류 모델 자료에서의 Th1 및 Th17 신호전달의 IL-12 및IL-23 역할, 인간 크론병의 IL-12 및 IL-23 상승 및 유전적 연관성 자료를 통해, 크론병에서 이러한 사이토카인을 억제시켜야 하는 이유가 확인됨.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 크론병은 만성 면역매개 염증성장질환(IBD)으로, 미국의 경우 연간 발생률 약 6~8/100,000, 유병률 약 100~200/100,00052 및 유럽의 경우 연간 발생률 0.3~12.7/100,00033 및 유병률 약 0.6~322/100,000이다. 연령에 따른 발생률은 15~30세에 최고이며, 두 번째 이보다 작은 피크가 6~7세령에서 나타난다.
- 임상적으로, 크론병은 소장 말단(회장 말단) 및 결장 개시부에서 가장 흔하게 발생하며 재발과 완화가 반복되는 질환으로, 복통 및 설사와 같은 임상증상 및 악액질, 발열, 빈혈 및 체중감소와 같은 전신증상이 나타난다. 장외 증상으로는 괴저농피증, 포도막염 및 관절염이 있다. 합병증에는 장누공, 농양 및 내강협착이 있으며, 종종 수차례의 수술을 필요로 하고 종래에는 단장증후군이 나타날 수 있다.
- 최신 크론병 의학 치료 기준에는 5-아미노살리실산(5-ASA) 화합물, 코르티코스테로이드, 아자치오프린(AZA) 또는 그 활성 대사물인 6-머캅토퓨린(6-MP) 및 메토트렉세이트(MTX)를 포함한 면역조절제, 종양괴사인자(TNF) 길항요법 및 항-인테그린 요법을 포함한 생물의약품이 있다. 급성 크론병 치료에 빈번하게 사용되는 코르티코스테로이드는 완화를 유도할 수 있으나, 이를 유지하는 데는 결국 효과적이지 않으며, 장기간 노출 부작용으로 인해 치료 효용이 상쇄된다.
- TNF 길항제 요법(인플릭시맙, 아달리무맙 및 서톨리주맙페골)이 크론병의 일차선택 생물의약품이었다. 많은 환자가 처음에 TNF 길항요법에 반응하지만, 그렇지 않은 환자도 많으며, 불내성 또는 최초 반응 소실로 인한 이차 실패가 흔하다. 크론병 TNF 길항요법 환자에서, 20~40%가 일차 비반응자이며, 최초 반응 환자의 경우, 약 40%가 시간에 따라 반응이 소실된다.
- TNF 길항제 치료에 실패한 환자의 경우, 다른 한 가지 클래스의 생물의약품이 중등도~중증 크론병 치료에서 이용될 수 있으며, 이는 인테그린 억제제로 림프구 이동을 방해한다. 이러한 클래스에는 나탈리주맙 및 최근의 베돌리주맙이 있다. 그러나 기존 치료법이 없거나 상대적으로 치료경험이 별로 없는 환자의 경우, 일생의 질병 경과 및 단일치료 부재로 인해, 효능이 유지되고 효용-위험 프로파일이 유리하며 용량 및 빈도가 덜 침습적인 추가 치료법에 대한 미충족 요구가 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 스텔라라 기허가 품목(피하주사 제형)에 대한 ‘크론병(유지요법)’ 적응증 추가 민원 동시진행중

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 우스테키누맙
- 일반명 : 우스테키누맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 순도, 함량, 미생물한도시험) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 백당, L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, 폴리소르베이트80, L-메티오닌, 에데트산나트륨이수화물, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 함량, 탁도, 삼투압, 첨가제 농도) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

제품명, 원료약품 및 그 분량, 성상, 제조방법, 포장단위, 저장방법 및 사용(유효)기간, 기준 및 시험방법, 제조원 등 품질에 관한 자료의 적절성을 검토한 결과, 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 스텔라라피하주사(우스테키누맙)와 원료의약품 동일함

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2-8℃	완제의약품과 동일	적합
가속시험	25℃/60%RH	완제의약품과 동일	적합
가혹시험	40℃/75%RH	완제의약품과 동일	적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 품질의 대표성이 인정되는 임상 3배치 및 공정 밸리데이션 3배치의 장기보존시험자료를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 36개월의 사용기간을 인정함

4. 독성에 관한 자료

- 기허가 제품 허가 당시 제출된 자료와 동일 자료 제출됨.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 기허가 제품 허가 당시 제출된 자료와 동일 자료 및 분석법에 대한 밸리데이션 자료가 추가 제출되었음.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 기허가 제품 허가 당시 제출된 자료로서 기검토된 바와 동일함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 6건(1상 1건, 2상 2건, 3상 3건)
  - 1상 : 제형 간 BE 시험
  - 2상 : 용량 탐색 시험
  - 3상 : 크론병에서의 핵심 유효성 임상시험
- 각 임상시험에서 사용된 우스테키누맙의 제형은 다음과 같으며, 이 중 시판 예정이었던 5 mg/mL vial 제형에서 안정성 문제가 발생하여 IV 유도 투여에 대해 기허가된 90 mg/mL vial을 사용하였고, 이에 대한 BE 시험이 별도로 수행 제출됨.

Table 1: Ustekinumab formulations used in Crohn's disease studies

	Phase 1	Phase 2		Phase 3		
Route/Formulation	CNTO1275 NAP1002	C0379T07[a]	C0743T26	CNTO1275 CRD3001	CNTO1275 CRD3002	CNTO1275 CRD3003
90 mg/1 mL (lyophilized in vial)		IV, SC				
90 mg/mL (vial)	IV		IV	IV	IV	IV
90 mg/mL (syringe)			SC			SC
Discontinued 5 mg/mL (vial)				IV	IV	
To-be-marketed 5 mg/mL (vial)	IV					

IV=intravenous; SC=subcutaneous.
a: The cell line changed from C379B to C743B during Phase 2 development (ie, between the conduct of the C0379T07 and C0743T26 studies) to eliminate the use of animal-derived raw materials.

6.2. 임상약리시험

• 안정성 문제로 대체 사용된 제품과 신청 품목 간의 BE 시험이 수행 제출되었음. 해당 결과에 따라 90mg/ml 제형을 임상시험에 임시 사용하는 것에 대해 추가 고려사항은 확인되지 않음.

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험 (번호/ 저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>1상</td><td>NAP1002</td><td>무작위배정, 평행군, 공개 단회투여, 두 개의 제형(90mg/ml, 5mg/ml) 간 약동학 시험</td><td>건강한 시험대상자</td><td>6mg/kg IV</td><td>단회 (20주 평가)</td><td>[평가변수]
▸약동학</td><td>▸제제 간 유사한 약동학적 프로파일이 확인되었음</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="5">▸약동학적 결과 : 두 제형 간 약동학적 프로파일은 유사하게 나타났음. 주요 약동학적 변수에 대한 90% CI 값은 BE 기준인 0.80 – 1.25 사이에 분포하였음
<표. 90 mg/ml LIV vs. 5 mg/ml LIV 제형 간 약동학 평가변수(Cmax, AUCinf, AUClast) 비교(시험번호 CNTO1275NAP1002)>
<table><tr><th></th><th colspan="2">우스테키누맙 6 mg/kg</th></tr><tr><th></th><th>90 mg LIV formulation</th><th>5 mg/ml LIV formulation</th></tr><tr><td>Cmax (μg/ml)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>N</td><td>69</td><td>69</td></tr><tr><td>기하평균</td><td>197.826</td><td>191.296</td></tr><tr><td>기하평균비</td><td></td><td>0.967</td></tr><tr><td>90% CI</td><td></td><td>(0.932, 1.003)</td></tr><tr><td>p-value</td><td></td><td>0.1305</td></tr><tr><td>AUCinf (day・μg/ml)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>N</td><td>68</td><td>68</td></tr><tr><td>기하평균</td><td>3152.088</td><td>3059.822</td></tr><tr><td>기하평균비</td><td></td><td>0.971</td></tr><tr><td>90% CI</td><td></td><td>(0.914, 1.031)</td></tr><tr><td>p-value</td><td></td><td>0.4158</td></tr><tr><td>AUClast (day・μg/ml)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>N</td><td>67</td><td>69</td></tr><tr><td>기하평균</td><td>3003.726</td><td>2915.752</td></tr><tr><td>기하평균비</td><td></td><td>0.971</td></tr><tr><td>90% CI</td><td></td><td>(0.920, 1.024)</td></tr><tr><td>p-value</td><td></td><td>0.3559</td></tr></table>
▸안전성 결과 : 두 제형 간 이상사례 발생률은 유사하게 나타났으며 군 간 차이를 고려할만한 프로파일은 확인되지 않았음

▸면역원성 : 투여군 139명 중 2명(1.4%, 각 군 당 1명씩)에서 ADA(+)가 확인됨. 두 사례에서 모두 낮은 역가가 확인되었고, 음성 시험대상자들에 비해(~25일) 짧은 반감기가 확인됨(11.7일과 17일).</td></tr>
</table>

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• 핵심임상시험 3건(CNTO1275CRD3001, CNTO1275CRD3002, CNTO1275CRD3003)이 제출됨.

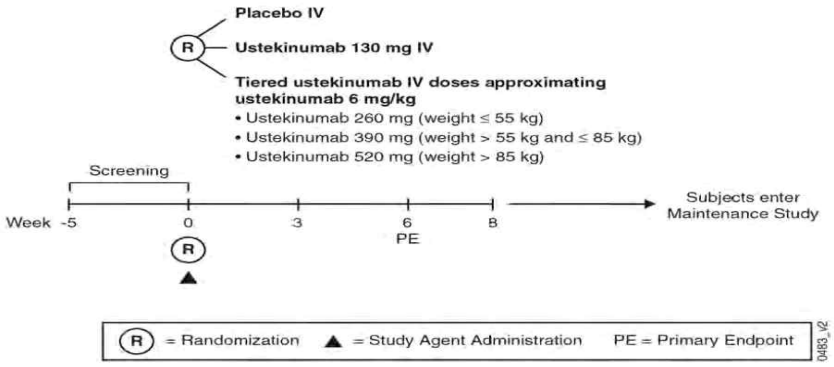
단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
3상	CNTO1275 CRD3001	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관시험	기존 TNF 치료에도 불구하고 중등도 – 중증인 CD환자	그룹 1 : 위약 그룹 2 : 시험약 130mg 그룹 3 : 시험약 260mg(체중 ≤ 55kg) 390mg(체중	8주	[일차 평가변수] ▸6주 임상적 관해에 도달한 환자 비율	▸위약군 대비 투여군에서 유의한 개선을 나타냈음

				>55kg, ≥85kg) 520mg(>85kg)			
3상	CNTO1275 CRD3002	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관시험	기존 치료에도 불구하고 중등도-중증인 CD환자	그룹 1 : 위약 그룹 2 : 시험약 130mg 그룹 3 : 시험약 260mg(체중 ≤ 55kg) 390mg (체 중 >55kg, ≥85kg) 520mg(>85kg)	8주	[일차 평가변수] ▸6주 임상적 관해에 도달한 환자 비율	▸위약군 대비 투여군에서 유의한 개선을 나타냈음
3상	CNTO1275 CRD3003	무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관시험	중등도-중증인 CD 환자	디자인 상세 사항은 아래 기재 내용을 참고함	272주	[일차 평가변수] ▸44주 임상완화 도달 비율	▸위약군 대비 투여군에서 유의한 개선을 나타냈음

[CNTO1275CRD3001]

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

Figure 1: Study design



- 주요 선정/제외기준
  - 최소 3개월 이전에 CD로 진단받았고, CDAI 점수가 ≥220, ≤450으로 정의되는 중등도-중증의 활성 18세 이상의 성인 크론병 환자.
  - 기존에 Infliximab, adalimumab, certolizumab pegol을 크론병 허가용량 투여에도 불구하고 반응이 없거나, 반응 소실된 또는 견딜 수 없었던 경우
- 1차 평가변수 : 6주에 베이스라인 대비 CDAI 점수 100점 이상의 변화로 정의되는 임상적 관해에 도달한 환자 비율(베이스라인 당시 CDAI 점수가 ≥220, ≤248점에 해당한 시험대상자는 CDAI 점수가 <150에 해달하는 경우 임상적 관해가 되었다고 판단하였음)
- 2차 및 기타 평가변수 : 약동학적/약력학적 결과, CDAI 평가, CRP 농도, 삶의질 평가(SF-36, WLQ 등) 등
- 결과

  - 1차 평가변수 : 6주에 베이스라인 대비 CDAI 점수 100점 이상의 변화로 정의되는 임상적 관해에 도달한 환자 비율은 우스테키누맙 투여군에서 위약군과 비교하여 모두 통계적으로 유의하게 높은 결과를 나타냄

분석군 : 시험 재시작 이전에 등록된 시험대상자를 제외한 무작위배정 시험대상자				
	위약	우스테키누맙		
		130 mg	6 mg/kg[a]	통합군
시험대상자수	247	245	249	494
제6주 평가자	247	245	249	494
임상반응 달성[b,c]	53(21.5%)	84(34.3%)	84(33.7%)	168(34.0%)

p-value		0.002	0.003	<0.001

[a] 체중 범위 기반 우스테키누맙 용량(6 mg/kg) : 260 mg(≤55 kg), 390 mg(>55kg, ≤85kg), 520 mg(>85 kg)
[b] 크론병 관련 수술이 금지되거나 병용약 변경이 금지된 시험대상자는 CDAI 점수가 있어도 임상반응 없는 것으로 간주
[c] 제6주째 CDAI 점수를 계산하기 위한 자료가 충분하지 않은 시험대상자는 임상반응을 달성하지 못한 것으로 간주

- 2차평가변수 : 대부분의 경우 투여군에서 위약군과 비교하여 통계적으로 유의한 결과를 확인함

분석군 : 시험 재시작 이전에 등록된 시험대상자를 제외한 무작위배정 시험대상자				
	위약	우스테키누맙		
		130 mg	6 mg/kg[a]	통합군
시험대상자수	247	245	249	494
제8주 평가자 임상적 관해 (CDAI score <150점) 달성[b,c] p-value	247 18(7.3%)	245 39(15.9%) 0.003	249 52(20.9%) <0.001	494 91(18.4%) <0.001
임상적 반응 p-value	50(20.2%)	82(33.5%) 0.001	94(37.8%) <0.001	176(35.6%) <0.001
제6주 평가자 70점 반응 도달자 p-value	247 75(30.4%)	245 113(46.1%) <0.001	249 109(43.8%) 0.002	494 222(44.9%) <0.001
제3주 평가자 70점 반응 도달자 p-value	247 64(27.1%)	245 94(38.4%) 0.009	249 101(40.6%) 0.001	494 195(39.5%) <0.001

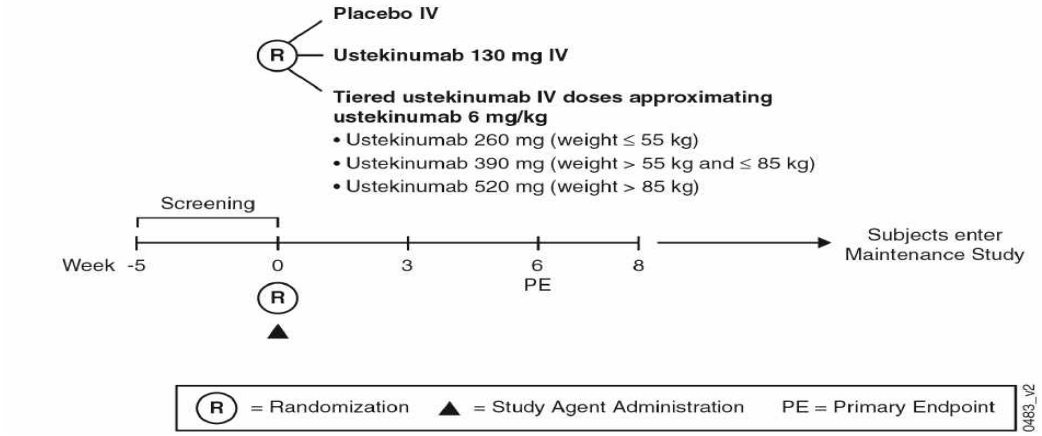
[a] 체중 범위 기반 우스테키누맙 용량(6 mg/kg) : 260 mg(≤55 kg), 390 mg(>55kg, ≤85kg), 520 mg(>85 kg)
[b] 크론병 관련 수술이 금지되거나 병용약 변경이 금지된 시험대상자는 CDAI 점수가 있어도 해당 유효성평가 변수 달성 못한 것으로 간주
[c] 제N주째 CDAI 점수를 계산하기 위한 자료가 충분하지 않은 시험대상자는 해당 유효성평가 변수 달성 못한 것 달성하지 못한 것으로 간주

- 기타 평가변수 : 시간에 따른 임상적 관해/반응/70점 반응/베이스라인 대비 CDAI 점수의 변화/CRP 농도 변화 등의 결과 우스테키누맙의 투여는 위약군 대비 대부분 개선을 나타냄
- 약동학 결과
  - ▸ 유도기 : 130 mg 고정용량 대비 체중기반 투여 용량에 따른 혈청 우스테키누맙 농도는 약 3배 차이를 나타냄
  - ▸ 체중 기반 투여에 따른 혈청 농도 결과 : 390 mg 투여군에 가장 많은 시험대상자가 해당되었고, 체중의 중간값은 각각 49.60 kg, 67.79 kg, 101.2 kg으로 확인됨. 혈청 우스테키누맙 농도는 절대적 투여량이 많은 경우 높게 확인됨
  - ▸ 혈청 우스테키누맙과 체중의 영향 : 130mg 고정용량 투여군에서 체중을 4개의 하위그룹((≤55.7 kg, >55.7 kg to 65.3 kg, >65.3 kg to 77.5 kg, and >77.5 kg)으로 분류하고 이에 따른 우스테키누맙의 농도를 확인한 결과 체중은 크게 영향이 없는 것으로 확인됨
- 안전성 결과 : 8주까지 확인된 이상사례 발현율은 위약 대비 투여군에서 차이가 확인되지 않았음
- 면역원성 : 우스테키누맙 130mg 투여군 중 1명(0.2%)에서만 ADA(+)가 확인됨. 이 시험대상자의 경우 6주에 확인되어 최종 방문 시까지 유지됨. 전체 시험대상자 수를 고려할 때 높은 발현율에는 해당하지 않음. 이에 의한 약동학적/ 안전성/유효성에의 영향은 분석되지 않았음.

[CNTO1275CRD3002]

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

Figure 1: Study Design



- 주요 선정/제외기준

  최소 3개월 이전에 CD로 진단받았고, CDAI 점수가 ≥220, ≤450으로 정의되는 중등도-중증의 활성 18세 이상의 성인 크론병 환자로 기존 치료(면역조절제 및 코르티코스테로이드 의존성 대상자 포함)에도 불구하고 실패한 아래와 같은 활성 염증 증거가 있는 경우 가능.

  1) 비정상 CRP 수치 > 3.0mg/L

  2) 스크리닝 당시 fecal calprotectin > 250mg/kg

  3) 내시경적 평가 : 베이스라인 이전 3개월 내 평가된 결과 CD의 증거가 확인

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

- 1차 평가변수 : 6주에 베이스라인 대비 CDAI 점수 100점 이상의 변화로 정의되는 임상적 관해에 도달한 환자 비율(베이스라인 당시 CDAI 점수가 ≥220, ≤248점에 해당한 시험대상자는 CDAI 점수가 <150에 해당하는 경우 임상적 관해가 되었다고 판단하였으며, 치료 실패 원칙에 부합하는 경우 배제되었다 - 6주에 평가된 CDAI 점수의 4개 component 이상의 누락이 있었던 경우)
- 2차 평가변수 : 8주에 평가된 임상적 관해, 8주에 평가된 임상적 반응 등
- 결과

  - 1차 평가변수 : 우스테키누맙 투여군에서 위약군과 비교하여 모두 통계적으로 유의하게 높은 결과를 나타냄

<표. 제6주째 임상반응을 달성한 시험대상자의 수 : 임상시험 기관 1127 및 시험 재시작 이전에 등록된 시험대상자를 제외한 무작위배정 시험대상자>

	위약	우스테키누맙		
		130 mg	6 mg/kg[a]	통합군
시험대상자수	209	209	209	418
제6주 평가자	209	209	209	418
임상반응 달성[b,c]	60(28.7%)	108(51.7%)	116(55.5%)	224(53.6%)
p-value		<0.001	<0.001	<0.001

[a] 체중 범위 기반 우스테키누맙 용량(6 mg/kg) : 260 mg(≤55 kg), 390 mg(>55kg, ≤85kg), 520 mg(>85 kg)
[b] 크론병 관련 수술이 금지되거나 병용약 변경이 금지된 시험대상자는 CDAI 점수가 있어도 임상반응 없는 것으로 간주
[c] 제6주째 CDAI 점수를 계산하기 위한 자료가 충분하지 않은 시험대상자는 임상반응을 달성하지 못한 것으로 간주

- 2차 평가변수

	위약	우스테키누맙		
		130 mg	6 mg/kg[a]	통합군
시험대상자수	209	209	209	418
제8주 평가자 임상적 관해 (CDAI score <150점) 달성[b,c] p-value	209 41(19.6%)	209 64(30.6%) 0.009	209 84(40.2%) <0.001	418 148(35.4%) <0.001
임상적 반응 p-value	67(32.1%)	99(47.4%) <0.001	121(57.9%) <0.001	220(52.6%) <0.001
제6주 평가자 70점 반응 도달자 p-value	209 81(38.8%)	209 123(58.9%) <0.001	209 135(64.6%) <0.001	418 258(61.7%) <0.001
제3주 평가자 70점 반응 도달자 p-value	209 66(31.6%)	209 103(49.3%) <0.001	209 106(50.7%) <0.001	418 209(50.0%) <0.001

[a] 체중 범위 기반 우스테키누맙 용량(6 mg/kg) : 260 mg(≤55 kg), 390 mg(>55kg, ≤85kg), 520 mg(>85 kg)
[b] 크론병 관련 수술이 금지되거나 병용약 변경이 금지된 시험대상자는 CDAI 점수가 있어도 해당 유효성평가 변수 달성 못한 것으로 간주
[c] 제N주째 CDAI 점수를 계산하기 위한 자료가 충분하지 않은 시험대상자는 해당 유효성평가 변수 달성 못한 것 달성하지 못한 것으로 간주

- 기타 평가변수 : 시간에 따른 임상적 관해/반응/70점 반응/베이스라인 대비 CDAI 점수의 변화/CRP 농도 변화 등의 결과 우스테키누맙의 투여는 위약군 대비 대부분 개선을 나타냄
- 약동학 결과
  - ▸ 유도기 : 130mg 고정용량 대비 체중기반 투여 용량에 따른 혈청 우스테키누맙 농도는 약 3배 차이를 나타냄
  - ▸ 체중 기반 투여에 따른 혈청 농도 결과 : 390mg 투여군에 가장 많은 시험대상자가 해당되었고, 체중의 median값은 각각 49.35kg, 71.00kg, 93.4kg으로 확인됨. 혈청 우스테키누맙 농도는 절대적 투여량이 많은 경우 높게 확인됨
  - ▸ 혈청 우스테키누맙과 체중의 영향 : 130mg 고정용량 투여군에서 체중을 4개의 하위그룹(≤55.7 kg, >55.7 kg to 65.3 kg, >65.3 kg to 77.5 kg, and >77.5 kg)으로 분류하고 이에 따른 우스테키누맙의 농도를 확인한 결과 체중은 크게 영향이 없는 것으로 확인됨
- 안전성 결과 : 군 간 이상반응 빈도는 유사하였고, 이 중 가장 흔하게 나타난 반응은 감염(Infections)이었음
- 면역원성 : 411명 중 우스테키누맙 130mg 투여군에서 1명(0.2%)의 마지막 안전성 방문 시(20주차) ADA(+)가 확인됨

[CNTO1275CRD3003]

- 임상시험 설계 : 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 평행군, 다기관, 중등도에서 중증의 크론병 환자에서의 유지요법의 안전성 유효성 연구

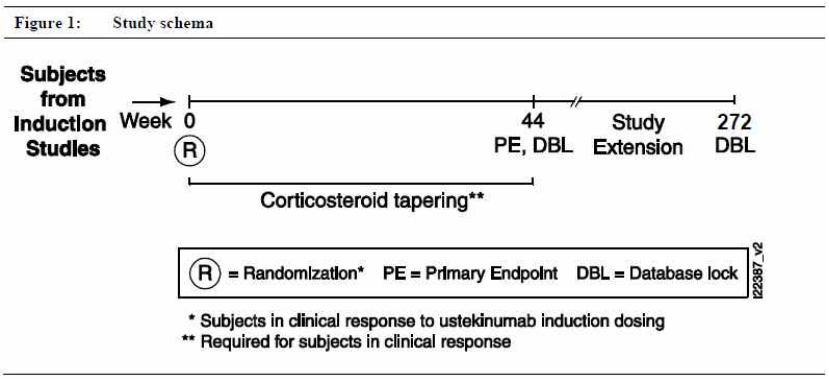
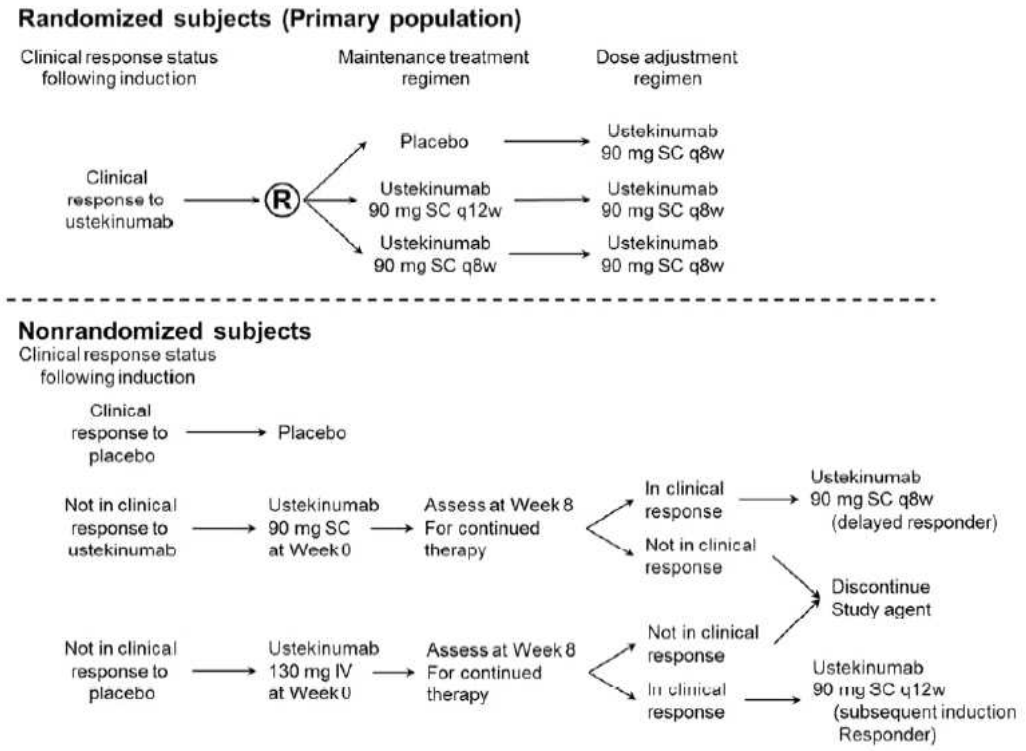


Figure 2: Maintenance study populations and their respective treatment groups



1차 모집단 : 주요 유효성 분석을 위한 모집단(무작위배정) IV 우스테키누맙 유도 요법(3001, 3002시험의 8주)에 대해 임상적 반응을 나타낸 시험대상자 - 위약/ 시험약 90mg SC Q12W/ 시험약 90mg SC Q8W 군에 1:1:1 무작위배정 - 이후 임의 방문에서 반응 소실 시(LOR) 8주부터 시험약 투여를 아래와 같이 지속한다. 1) 위약 : 90mg SC Q8W군으로 변경 2) 90mg Q12W : 90mg SC Q8W군으로 변경 3) 90mg Q8W : 90mg SC Q8W군으로 유지
반응의 소실(LOR) 정의 CDAI 점수 ≥ 220점, 유도시험 CDAI 점수 대비 ≥ 100점 상승
기타 모집단 : 치료 배정(비-무작위배정) 1. 위약 유도 용량에 대해 임상적 반응을 나타낸 대상자 : SC 위약 계속 투여 2. 위약 유도 용량에 대해 임상적 반응을 나타내지 않은 대상자 : 0주에 130mg IV 투여 후 8주에 임상적 반응 도달하면 시험약 90mg SC 투여 후 Q12W 투여 지속(8주에 반응 도달하지 않으면 임상 중단) 3. 시험약 유도 용량에 대해 임상적 반응을 나타내지 않은 대상자 : 0주에 90mg SC 투여 후 8주에 임상적 반응 도달하면 시험약 90mg Q8W 투여 지속(8주에 반응 도달하지 않으면 임상 중단)

- 주요 선정/제외기준 : CRD3001, 3002 유도시험 0주에 우스테키누맙 유도요법을 투여받고 8주에 CDAI 점수를 평가받은 시험대상자
- 1차 평가변수 : 제44주 임상 완화(CDAI < 150점으로 정의)
- 2차 평가변수 : 제44주 임상 반응, 제0주에 우스테키누맙에 대한 임상완화 대상자 중 제44주의 임상완화, 제44주 코르티코스테로이드 완화 등
- 결과

  - 1차 평가변수 : 우스테키누맙 투여군에서 위약군과 비교하여 모두 통계적으로 유의한 결과를 나타냄

  <표. 제44주째 임상 관해를 달성한 시험대상자 수 : 시험 재시작 전에 등록된 자를 제외한 무작위배정 시험대상자>

분석군 : 시험 재시작 이전에 등록된 시험대상자를 제외한 무작위배정 시험대상자				
	위약	우스테키누맙		
		90 mg SC q12W	90 mg SC q8W	통합군
시험대상자수	131	129	128	257
제44주 평가자	131	129	128	257
임상 관해 달성 p-value	47(35.9%)	63(48.8%) 0.040	68(53.1%) 0.005	131(51.0%) 0.005

- 2차 평가변수

  ▸제44주 임상반응 : Q8W 투여군에서 위약군과 비교하여 유의하게 우월한 결과를 획득함. 그러나 Q12W 투여군에서는 위약군과 비교하여 우월한 결과를 획득했으나 유의한 결과로는 확인되지 않음. 이는 용법용량 중 Q8W군을 지지하는 결과 중 하나로 판단할 수 있음

  ▸ 제0주에 우스테키누맙에 대한 임상완화 대상자 중 제44주의 임상완화 : 투여군에서 위약 대비 수치적으로 우월한 결과가 나왔으나 Q8W군에서만 통계적으로 유의한 값이 획득됨

  ▸ 제44주 코르티코스테로이드 완화 : 우스테키누맙 투여에 따른 코르티코스테로이드 점감 효과를 평가한 결과 Q8W 군에서만 유의한 결과가 확인됨

	위약	우스테키누맙		
		90 mg SC q12W	90 mg SC q8W	통합군
시험대상자수	131	129	128	257
제44주 평가자	131	129	128	257
임상반응 달성 p-value	58(44.3%)	75(58.1%) 0.033	76(59.4%) 0.018	151(58.8%) 0.009
분석대상자 제0주 임상 관해 달성 시험대상자 중 제44주 임상 관해 달성자 p-value	79 36(45.6%)	78 44(56.4%) 0.189	78 52(66.7%) 0.007	156 96(61.5%) 0.019
시험대상자수	131	129	128	257
제44주 평가자	131	129	128	257
제44주째 임상관해 달성하고 코르티코스테로이드를 투여받지 않는 대상자 p-value	39(29.8%)	55(42.6%) 0.035	60(46.9%) 0.004	115(44.7%) 0.004

  ▸ TNF 길항요법에 대해 불응이거나 내약성이 없었던 하위그룹에서의 제44주 임상 완화(유도시험 CRD3001 대상자) : 기존 TNF 이력에 따른 유효성 결과 위약 대비 수치적으로는 모두 우월한 결과가 확인되었으나 투여군 모두에서 통계적으로는 유의한 결과가 확인되지 않았음. 그러나 TNF 불응 시험대상자 수가 많지 않은 것이 영향을 주었을 가능성도 배제할 수 없음.

- 기타 평가변수에서 대부분 우스테키누맙 투여군 우월한 결과가 확인됨.
- 약동학 결과 : 우스테키누맙 투여 환자로 무작위배정된 환자는 유지시험 동안 위약군에 비해 약물 농도 유지되었음
- 안전성 결과 : 이상사례 발생률 측면에서 군 간 차이는 확인되지 않음. 투여군에서 주의할만한 이상사례 프로파일은 확인되지 않았고, 가장 높은 발생률을 보인 이상사례는 감염이었음.
- 면역원성 : 우스테키누맙에 노출된 총 1154명의 시험대상자 중 27명(2.3%)에서 ADA(+)가 확인됨. 유지기 44주까지 임상적 반응에 대한 ADA의 영향을 고찰한 자료에서 ADA 상태와 상관없이 임상적 반응에 도달하는

비율은 유사하게 분포하는 것을 확인할 수 있음. 이에 따라 면역원성이 유효성에 주는 영향에 대한 고려사항은 크게 우려되지 않음.

6.3.2 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 기존 피하투여 제형과 비교하여 정맥투여 유도의 개념증명 시험 및 유도요법으로서의 임상시험(C0379T07, C0743T26)

단계	임상시험	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
2상	C0379T07	다기관, 무작위배정, 중등도-중증의 CD 환자 대상 2a 시험 그룹 1 : 200명 그룹 2 : 20명	중등도-중증의 CD환자(CDAI 점수 ≥220, ≤450) 그룹 1 : 기존 치료에 불응인 환자(5-ASA, 항생제, CS, 면역억제제, anti-TNF 포함) 그룹 2 : Infliximab 각국 허가 최대 용량 투여에 대해 실패한 자	그룹 1 : 위약 0,1,2,3주 후 시험약 90mg 8,9,10,11 SC 투여 및 위약 0,8주 및 시험약 4.5mg/kg 0.8주 IV 투여 그룹 2 : 0,1,2,3주 90mg SC 및 0,1,2,3 4.5mg/kg IV 투여		[평가변수] ▸그룹 1의 8주에 평가된 임상적 관해(25%이상 개선 및 CDAI 점수 70점 이상 감소로 정의) 및 약동학, 안전성	▸유효성 : 그룹 1에서 8주에 임상적 관해에 도달한 시험 대상자 수를 비교한 결과, 우스테키누맙 90mg SC 투여 시 위약 대비 개선을 보이지 못하였음. IV 투여 결과는 위약 대비 통계적으로 유의한 값은 아니었으나 수치적으로 유의한 개선 값을 확인. 이에 따라 추후 임상 진행 시 유도기에서의 투여는 IV로 진행할 것을 결정 ▸안전성 : 그룹 간, 투여 용량 간 이상사례 발현율에는 큰 차이를 나타내지 않았음
2b상	C0743T26	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험	중증도-중증의 크론병 환자	유도기 : 0, 1, 3, 6mg/kg IV 투여 유지기 : 1) 위약 IV 유도 반응자 - 위약 SC 2) 위약 IV 유도 비반응자 : 270mg SC 3) 시험약 IV 대상자 ; 위약 SC 및 90mg SC	0주, 8주+16주 (총36주)	[일차 평가변수] ▸6주의 임상적 반응 [기타 평가변수] ▸약동학	▸(유도기) ・6mg/kg IV 군은 W6에 위약 대비 유의하게 임상반응자 비율이 높았음(39.7% vs. 23.5%, p=0.005) ・1mg/kg, 3mg/kg IV 군의 W6 임상반응률은 각각 36.6%, 34.1% ・약동학 : 유도기에 투여한 1-6mg/kg 용량 투여에 따른 혈청 우스테키누맙 농도는 용량에 비례 ▸[유지기] ・약동학 : 유도기에 투여한 1-6mg/kg 용량 투여에 따른 혈청 우스테키누맙 농도는 용량에 비례.용량별 다른 IV 투여에도 불구하고 90mg SC 유지용량 투여시 SC 시작 약 12주후에 유사한 약물 농도 도달. W22의 임상 관해률은 SC 시험약 투여군이 SC 위약군보다 유의하게 높았음(41.7% vs. 27.4%,p=0.029) W22의 임상 반응율은 SC 시험약 투여군이 SC 위약군보다 유의하게 높았음(69.4% vs. 42.5%,p<0.001) ・면역원성 : 427명 중 3명(0.7%)가 W36(마지막 방문)에 ADA 양성. 3명 모두 항체 역가 낮았고 중화항체 양성이었음.

6.3.3 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

[약동학]

- 집단 PK 시험(C0943T26, CRD3001, CRD3002, CRD3003)을 통해 우스테키누맙 PK 특성을 확인.체중이 약 70kg 대상자의 분포용적은 4.62L로 추정되어 주로 혈관계 내에 분포하는 것으로 판단할 수 있음.

  크론병 대상자에서 SC 투여 시 생체이용률은 약 78%였으며, 전형적인 반감기는 19일인 것으로 추정되었음

[약력학]

- 노출-효능 관련성 : 130 mg IV 투여와 비교하여 6 mg/kg IV 용량에서 질환 관해와 우스테키누맙 노출과의 사분위 관계를 확인할 수 있음. 8주 관해에 도달한 시험대상자 중 6 mg/kg 투여군에서 전신 노출이 더 높게 확인되었음.
- 유지기 혈청 농도와 반응간의 관계 : 유지기 임상시험에서 24주와 44주에 평가된 혈청 우스테키누맙 최저 농도와 반응자 간의 관계는 아래와 같이 확인되었음. 9 0mg Q8W 투여로 인한 최저 농도는 Q12W 투여군과 비교하여 최고 임상 완화율과 더 높은 상관관계를 보였음.

6.3.4. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

[유도기 시험]

- 유도 시험에서의 주요 유효성 평가변수 결과가 아래 표와 같이 확인되었음. 전체적 결과는 3002 시험에서 조금 더 높은 반응율을 보였음.

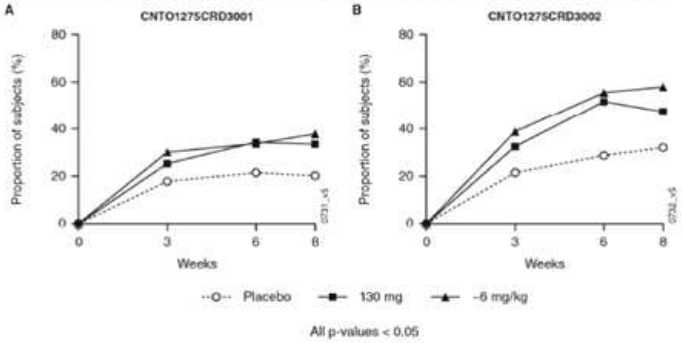
Table **Key endpoints for clinical outcomes; randomized subjects in Phase 3 induction studies in Crohn's disease (CNTO1275CRD3001 and CNTO1275CRD3002)**

	CRD3001 (TNF-antagonist failures)			CRD3002 (Conventional therapy failures)		
		Ustekinumab			Ustekinumab	
	Placebo	130 mg	~6 mg/kg	Placebo	130 mg	~6 mg/kg
Subjects randomized*	247	245	249	209	209	209
PRIMARY ENDPOINT						
Clinical response at Week 6	21.5%	34.3%[b]	33.7%[b]	28.7%	51.7%[a]	55.5%[a]
MAJOR SECONDARY ENDPOINTS						
Clinical remission at Week 8	7.3%	15.9%[b]	20.9%[a]	19.6%	30.6%[b]	40.2%[a]
Clinical response at Week 8	20.2%	33.5%[b]	37.8%[a]	32.1%	47.4%[a]	57.9%[a]
70-point response at Week 6	30.4%	46.1%[a]	43.8%[b]	38.8%	58.9%[a]	64.6%[a]
70-point response at Week 3	27.1%	38.4%[b]	40.6%[b]	31.6%	49.3%[a]	50.7%[a]

Clinical response=reduction in CDAI ≥100 points; clinical remission=CDAI score <150.
* Excludes subjects randomized before study restart and Site 1127.
a: p<0.001 vs placebo.
b: p<0.01 vs placebo.
Adapted from TEFFDAL01, TEFFDAL02 [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB]

- 8주까지의 임상적 반응 : 제3주에 반응이 확인되었고, 각 시험 당 두 용량 간 비교 시 130mg 투여군에 비해 6mg/kg 투여군에서 지속의 정도 상승 및 개선의 유지가 확인되었음

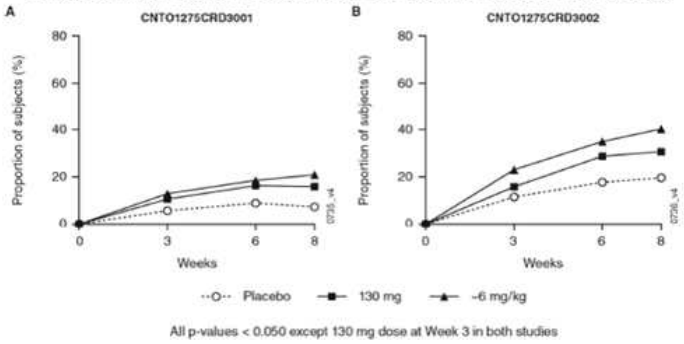
Figure **Clinical response through Week 8; randomized subjects in CRD3001 and CRD3002**



Excludes subjects randomized before study restart and Site 1127. *Adapted from* TEFCRES06 [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20 and CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20]

- 임상 관해 : 임상 관해의 측면에서도 8주까지의 임상적 반응과 유사한 결과를 획득했음

Figure ' Clinical remission through Week 8; randomized subjects in CRD3001 and CRD3002



All p-values < 0.050 except 130 mg dose at Week 3 in both studies

Excludes subjects randomized before study restart and Site 1127. *Adapted from* TEFCREM02 [CNTO1275\CRD3001\DBR_W8_W20\RE_W8_W20 and CNTO1275\CRD3002\DBR_W20\RE_W20]

[유지기 시험]

- 유도 시험에서의 주요 유효성 평가변수 결과가 아래 표와 같이 확인되었음. 두 가지 용법·용량군에서 모두 통계적으로 유의한 결과가 확인되었음.

Table **Maintenance of clinical response and remission in CNTO1275CRD3003 (Week 44; 52 weeks from initiation of the induction studies); randomized subjects**

	Placebo	Ustekinumab 90 mg q12w	Ustekinumab 90 mg q8w
Subjects randomized*	131	129	128
Clinical remission	36%	49%[b]	53%[a]
Clinical response	44%	58%[b]	59%[b]
Corticosteroid-free clinical remission	30%	43%[c]	47%[a]
Sustained clinical remission	26%	40%[c]	46%[c]
Clinical remission in patients:			
in remission at the start of maintenance therapy	46% (36/79)	56% (44/78)	67% (52/78)[a]
who are TNF-antagonist-refractory/intolerant	26% (16/61)	39% (22/57)	41% (23/56)
who failed conventional therapy	44% (31/70)	57% (41/72)	63% (45/72)[c]
who are TNF-antagonist-naive	49% (25/51)	57% (30/53)	65% (34/52)[c]

Clinical remission=CDAI score <150; clinical response=reduction in CDAI of at least 100 points or being in clinical remission; sustained clinical remission=clinical remission at Weeks 36, 40, and 44.
* Subjects who were in clinical response to ustekinumab induction dosing at start of maintenance therapy; excludes subjects randomized before study restart.
a: p<0.01.
b: p<0.05.
c: Nominally significant (p<0.05).

Adapted from TEFFDAL03 [CNTO1275\Z_SCE\DBR_2014_12\RE_CRD_EARLY_SUB]; TEFCREM13A, TEFCREM09, TEFCREM13B [CNTO1275\CRD3003\DBR_CSR\RE_CSR]

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- Integrated summary of safety에서 확인 가능한 기존 판상 건선 및 건선성 관절염에서의 안전성 프로파일과 크론병에서 발현된 안전성 프로파일 간에는 큰 차이를 보이지 않았음.
- 확인된 시험에서 위약 투여군 대비 시험약 투여군에서 안전성에 대한 고려사항은 확인되지 않았음.
- 면역원성 발현율은 전체 크론병 임상 내에서 3% 미만으로 확인되어 전체 시험에 영향을 줄만한 고려사항은 우려되지 않았음.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 임상시험성적은 신청 효능·효과(중등도에서 중증의 활성 크론병 치료의 유도요법)를 지지하는데 타당

하다고 판단됨

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 기허가 제품(피하주사 제형) 허가시 제출 자료로 갈음

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

- 기허가 제품(피하주사 제형) 허가시 제출 자료로 갈음