

스카이리치®주(리산키주맵, 유전자재조합)

정맥주사용 전문의약품

[원료약품 및 분량]

1 바이알(10.0 밀리리터) 중

유효성분(주성분): 리산키주맵(별규).....600 밀리그램
기타 첨가제: 아세트산나트륨수화물, 아세트산무수물, 주사용수, 트레할로스이수화물, 폴리소르베이트 20

[성상]

무색 내지 옅은 노란색의, 투명하거나 약간 불투명한 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제

[효능효과]

크론병

기존 치료제나 생물학적제제등에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 없어지거나, 내약성이 없는 중등도에서 중증의 활성 크론병 성인 환자(18 세 이상)의 치료

[용법용량]

크론병

스카이리치주 사용 정맥 투여(IV) 유도 요법: 권장 유도 용량 600mg 을 0 주, 4 주, 8 주에 정맥 주입한다.

스카이리치카트리지주 사용 피하 투여(SC) 유지 요법: 권장 유지 용량 360mg 을 첫 유도 투여 시점으로부터 12 주 후에 피하 투여하고, 그 이후에는 8 주마다 한 번씩 피하 투여한다.

24 주까지 치료적 유익성을 보이지 않는 환자의 경우 투여 중단을 고려한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
1) 감염
이 약은 감염의 위험을 증가시킬 수도 있다.
만성 감염이 있거나 재발성 감염 병력이 있는 환자들에서는 이 약을 처방하기 전 위험성과 유익성을 고려해야 한다. 환자들에게 임상적으로 중요한 감염의 증상이나 징후가 발생하면 의학적 조언을 구하도록 환자들을 교육해야 한다. 환자에서 이러한 감염이 발생하거나 환자가 감염에 대한 표준 치료에 반응하지 않는 경우, 이 환자를 면밀하게 모니터하고 감염이 해결될 때까지 이 약을 투여해서는 안 된다.
결핵

잠복 결핵 환자에서는 이 약을 시작하기 전에 항결핵 치료를 고려한다. 활동성 결핵 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

2) 예방 접종

이 약으로 치료를 시작하기 전에, 현행 접종 지침에 따라 모든 적절한 예방 접종이 완료되었는지를 고려해야 한다. 이 약은 생백신과 함께 사용해서는 안 된다. 생백신이나 불활성화 백신에 대한 반응에 관하여 이용 가능한 자료는 없다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 이 약의 첨가제에 중증 과민성이 있는 환자

3. 이상사례

1) 임상 시험 경험

적응증 전반에 걸친 임상 시험들에서 이 약에 대하여 보고된 이상 사례들(표 1)은 MedDRA 기관 장기 분류에 따라 나열되어 있으며, 다음 빈도에 근거하여 제시되어 있다: 매우 흔하게($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$); 때때로($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$); 매우 드물게 ($< 1/10,000$).

표 1. 임상시험에서 보고된 약물 이상 반응 목록

기관장기 분류	빈도	이상 사례
감염 및 기생충 감염	매우 흔하게	상기도 감염 ^a
	흔하게	백선 감염 ^b
	때때로	모낭염
신경계 이상	흔하게	두통 ^c
전신 이상 및 투여 부위 상태	흔하게	피로 ^d 주사 부위 반응 ^e

^a 호흡기 감염(바이러스성, 세균성 또는 상세 불명), 부비동염(급성 포함), 비염, 비인두염, 인두염 (바이러스성), 편도선염 포함
^b 발 백선, 살 백선, 체부 백선, 어루러기, 손 백선, 손발톱진균증 포함
^c 두통, 긴장성 두통, 부비동 두통 포함
^d 피로, 무력증 포함
^e 주사 부위 멍, 홍반, 혈종, 출혈, 자극, 통증, 가려움증, 반응, 부종 포함

특정 이상 사례

감염

크론병에 대한 임상 시험에서 대부분의 감염은 중대하지 않았고, 중증도가 경증에서 중등도였으며 이 약의 중단을 유발하지 않았다. 12 주 유도 연구에 대한 통합 데이터에서의 감염률은 이 약 600 mg 를 정맥 투여 받은 시험대상자에서 100 시험대상자-년 당 83.3 건이었고,

위약에서는 100 시험대상자-년당 117.7 건이었다. 중대한 감염의 비율은 위약군에서 100 시험대상자-년 당 16.7 건인 것에 비해 이 약 600mg 를 정맥 투여 받은 시험대상자에서 100 시험대상자-년 당 3.4 건이었다.

52 주 유지 연구에서 감염률은 이 약으로 유도 후 위약을 투여 받은 시험대상자에서 100 시험대상자-년 당 76.0 건인 것과 비교하여 이 약 360mg 을 피하투여 받은 시험대상자에서 100 시험대상자-년 당 57.7 건이었다. 중대한 감염의 비율은 이 약으로 유도 후 위약을 투여 받은 시험대상자에서 100 시험대상자-년 당 5.0 건인 것과 비교하여 이 약 360mg 피하투여 받은 시험대상자에서는 100 시험대상자-년당 6.0 건이었다.

2) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 이 약 투여 시 면역원성이 발생할 잠재성이 있다. 항체 형성 검출은 시험법의 민감성과 특이성에 매우 의존적이다. 또한, 분석에서 관찰된 항체(중화 항체 포함) 양성 발생률은 여러 가지 인자에 의해 영향을 받을 수 있으며, 이러한 인자들에는 분석 방법, 검체 취급, 검체 채취 시점, 병용 약물 및 기저 질환이 포함된다. 이러한 이유 때문에, 이 약에 대한 항체의 발생률을 다른 제품에 대한 항체 발생률과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

크론병 임상 시험에서 최대 64 주 동안 이 약을 권장되는 정맥투여(IV) 유도용량 및 피하투여(SC) 유지용량으로 투여한 시험대상자의 경우, 치료 중 발생한 항-약제 항체 및 중화 항체는 평가된 시험대상자 중 각각 3.4% (2/58) 및 0% (0/58)에서 검출되었다.

모든 적응증에서, 중화 항체를 포함한 이 약에 대한 항체는 임상 반응이나 안전성 변화와 관련이 없었다.

4. 일반적 주의

1) 과민성

중증 과민반응이 발생하면 이 약의 사용을 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

5. 상호작용

이 약은 간 효소에 의한 대사나 신장 배설을 거치는 것으로 예상되지 않는다. 이 약과 약물 대사 효소 억제제/유도제 간의 약물 상호작용은 예상되지 않는다.

판상 건선 시험대상자에서의 약물-약물 상호작용 시험 및 판상 건선, 건선성 관절염 및 크론병의 집단 약동학 분석의 결과에 근거할 때, 이 약은 약물-약물 상호작용을 유발하지도, 약물-약물 상호작용에 의해 영향을 받지 않을 것이다.

이 약을 사이토크롬 P450 기질과 병용 투여하는 경우 용량 조절은 필요하지 않다.

이 약으로 치료하는 동안 생백신을 투여해서는 안된다. (1. 경고, 2) 예방접종 항 참조)

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부

임신 여성에서의 이 약 사용에 관하여 이용 가능한 자료는 제한적이며, 약물-관련 위험에 관한 정보를 제공하기에 충분하지 않다. 이 약은 이익이 위험을 명백히 상회하는 경우에만 임부에게 투여할 수 있다.

1) 동물 및/또는 사람에서의 자료

시노몰구스 원숭이에서 출생 전/후 발달 독성 강화(enhanced) 시험이 수행되었다. 임신한 시노몰구스 원숭이에게 임신 20 일째부터 분만 시까지 이 약 5 또는 50 mg/kg 을 매주 피하 투여하고, 시노몰구스 원숭이(모체 및 영아)를 분만 후 6 개월(180 일) 동안 추적 조사했다. 크론병의 경우, 이러한 용량들은 매 4 주마다 600mg 정맥투여 용량으로 유도하는 동안 임상 노출의 10 배 및 매 8 주마다 360mg 를 피하투여 하였을 때 유지를 위한 임상 노출의 39 배에 달하는 노출을 유발했다. 약물-관련 태아/영아 사망 및/또는 기형은 관찰되지 않았다. 영아 성장 및 발달에 대한 영향은 없었으며, 이러한 평가에는 외형, 내장, 골격 및 신경행동학적 변수 및 발달 면역 독성 결과변수에 대한 평가가 포함되었다. 영아에서, 평균 혈청 농도는 용량-의존적 양상으로 증가했고 각 모체 농도의 약 20-90%였다. 분만 후, 리산키주맵-치료군에서 대부분의 성체 암컷 시노몰구스 원숭이와 모든 영아는 분만 후 91 일차까지 혈청 리산키주맵 농도가 측정 가능했다. 분만 후 180 일째에 혈청 농도는 검출 가능 한계 미만이었다.

2) 가임 여성

가임 여성은 치료 기간 동안 및 치료 후 적어도 20 주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

수유

사람의 모유 중 이 약의 존재로 인한 수유 중인 영아에 대한 영향, 또는 모유 생성에 대한 영향에 관한 자료는 없다. 사람 IgG 가 사람의 모유로 분비되기는 하지만, 출판된 자료는 모유 중에 존재하는 항체가 많은 양으로 신생아 및 영아의 순환혈로 들어가지 않음을 제시한다. 영아에 대한 모유 수유의 이점과 수유부에 대한 이 약 치료의 이점을 고려하여 치료의 중단 또는 종료 여부를 결정해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

18 세 미만 소아 크론병 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65 세 이상 환자에 대한 정보는 제한적이다.

9. 간장애 또는 신장애 환자에 대한 투여

이 약의 약동학에 대한 간장애 또는 신장애의 영향을 평가한 특정한 시험은 수행되지 않았다.

(13. 전문가를 위한 정보, 2) 약동학적 정보 참고)

10. 과량투여시 처치

과량 투여가 발생한 경우, 이상 사례의 모든 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터하고 적절한 대증 치료를 즉시 실시하는 것이 권장된다.

11. 적용상의 주의

적용상의 일반적인 고려사항:

이 약은 의료 전문가의 지도 및 관리감독 하에 사용하도록 만들어졌다. 이 약을 투여하기 전에 입자상 물질 및 변색이 있는지 육안으로 확인한다.

이 약 스카이라리치주는 무색 내지 옅은 노란색의 투명하거나 약간 불투명한 용액이다. 용액에는 약간의 반투명 내지 백색 입자가 포함될 수 있다. 용액에 큰 입자가 포함되어 있거나 탁하거나 변색된 경우에는 사용하지 않아야 한다.

이 약은 냉장고에 넣어 2°C ~ 8°C 에서 원래 포장 상태로 차광 되어야 한다. 어떤 경우에도 얼리지 않도록 한다.

사용 후 폐기해야 한다. 재사용하지 않아야 한다.

준비 및 적용상의 지침 (크론병)

정맥 유도 투여 요법:

- 1) 이 약은 의료 전문가가 무균 기법을 사용하여 준비해야 한다.
- 2) 투여하기 전에, 정맥투여용 이 약을 5% 포도당 수용액 (D5W) (600mg/10mL 농도의 100ml 또는 250ml 또는 500ml)이 담긴 정맥 수액백 또는 유리병에 최종 약물 농도가 약 1.2mg/mL 에서 6 mg/mL 가 되도록 희석해야 한다.
- 3) 바이알의 용액과 희석액을 흔들어서는 안 된다.
- 4) 정맥 주입을 시작하기 전에, 수액백 또는 유리병의 내용물은 상온에 두어야 한다.
- 5) 희석된 용액은 최소 1 시간에 걸쳐서 주입해야 한다. 수액백에 희석한 후 8 시간 이내에 완전히 주입 투여되어야 한다.

- 6) 이 약 바이알 용액은 동시에 다른 의약품과 동일한 정맥 주사 라인으로 투여해서는 안된다.
- 7) 각 바이알은 일회용이며 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 규정에 따라 폐기되어야 한다.

희석액 보관:

준비된 주입액은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우, 이 약의 희석액을 2°C ~ 8°C 에서 최대 20 시간 동안 차광보관 할 수 있다. 이 후, 이 약의 희석액은 희석 후 실온에서 8 시간(보관 및 주입시간을 포함한 조제 후 누적시간) 동안 직사광선 및 간접광선을 피하여 보관할 수 있다. 얼리지 않도록 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

냉장고에 넣어 2° C ~ 8° C 에서 보관한다. 얼리지 않도록 한다. 포장 상자에 넣어 차광 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리학적 정보

작용기전

이 약은 인체 인터루킨 23(interleukin 23; IL-23) 사이토카인의 p19 아단위(subunit)에 높은 친화력을 가지고 선택적으로 결합하여 IL-23 과 IL-23 수용체 복합체와의 상호작용을 저해하는 인간화 면역글로불린 G1(immunoglobulin G1; IgG1) 단일클론 항체이다. IL-23 은 자연적으로 발생하는 사이토카인으로 염증 및 면역 반응에 관여한다. IL-23 은 Th17 세포의 생성, 유지 및 활성화를 지원하며, Th17 세포는 IL-17A, IL-17F, 및 IL-22 뿐 아니라 다른 전(pro)-염증 사이토카인들을 생산하여 건선 및 크론병과 같은 염증성 자가 면역 질환을 유발하는 데 중요한 역할을 한다. IL-23 은 건강한 사람의 결장 점막과 비교하여 크론병 환자의 염증이 있는 결장 점막에서 증가한다. 이 약은 IL-23 이 수용체에 결합하는 것을 차단함으로써, IL-23-의존적 세포 신호전달 및 전-염증 사이토카인의 분비를 억제한다.

이 약은 IL-23 과 p40 아단위를 공유하는 인체 IL-12 에는 결합하지 않는다.

약력학

크론병 시험대상자에서의 2 상 연구에서, 이 약을 여러 번 투여한 후 장 조직에서 IL-23/Th17 축(axis)과 관련된 유전자의 발현이 감소하였다. 대변 칼프로텍틴(FCP), 혈청 C 반응성 단백질(CRP) 및 IL-22 의 감소도 크론병 시험대상자에 대한 3 상 유도 연구에서 다회 투여 후 관찰되었다. FCP, CRP 및 혈청 IL-22 의 감소는 유지 연구 52 주차까지 유지되었다.

2) 약동학적 정보

- ① 흡수

이 약은 피하 투여 시 18 ~ 360 mg 및 0.25 ~ 1 mg/kg 용량 범위에서, 정맥 투여 시 200 ~ 1800 mg 및 0.01 ~ 5 mg/kg 용량 범위에서 노출이 용량에 비례하여 증가하는 선형 약동학을 나타냈다.

이 약을 피하 투여한 후, 투여 후 3-14 일 사이에 최고 혈장 농도에 도달했고 추정된 절대 생체이용률은 74% - 89%였다.

크론병 시험대상자에서 0, 4, 8 주에 600mg의 정맥 투여 유도용량을 투여한 다음, 12 주차 및 그 이후 8 주마다 360mg 을 피하 투여 유지용량으로 투여한 경우, 유도 기간 (8-12 주) 동안의 추정된 최고 중앙값 피크 및 최저 농도는 각각 156ug/mL 및 38.8ug/mL 이었고, 유지 기간 (40-48 주) 동안의 추정된 항정상태 최고 피크 중앙값 및 최저 농도는 각각 28.0ug/mL 및 8.13ug/mL 이었다.

② 분포

체중 70kg의 전형적인 크론병 시험대상자에서 항정상태 분포 용적(V_{ss})는 7.68 L 였고, 이는 이 약의 분포가 주로 혈관 및 간질 영역에 한정됨을 나타낸다.

③ 대사

치료용 IgG 단일클론 항체는 내인성 IgG 와 마찬가지로 일반적으로 이화 경로를 통해 소분자 펩티드와 아미노산으로 분해된다. 이 약은 사이토크롬 P450 효소에 의해 대사되는 것으로 예상되지 않는다.

④ 배설

체중 70kg의 전형적인 크론병 시험대상자에서의 전신 청소율(CL)은 0.30 L/day 였고 최종 제거 반감기는 21 일이었다.

이 약은 IgG1 단일클론 항체이기 때문에 신장 내 사구체 여과를 통해 여과되거나 온전한 분자로서 소변 중으로 배설되는 것으로 예상되지 않는다.

⑤ 약물 상호 작용

이 약의 반복 투여가 사이토크롬 P450 (CYP)에 민감한 탐침 기질들의 약동학에 미치는 효과를 평가하기 위해 판상 건선 시험대상자들에서 약물 상호작용 임상시험이 수행되었다. 이 약의 투여 후 카페인(CYP1A2 기질), 와파린(CYP2C9 기질), 오메프라졸(CYP2C19 기질), 메토프롤롤(CYP2D6 기질) 및 미다졸람(CYP3A 기질)의 노출은 이 약의 치료 전 노출과 동등했으며, 이는 이러한 효소들을 통해 임상적으로 유의미한 약물 상호작용이 없음을 나타낸다. 집단 약동학 분석은 이 약의 노출이 임상 시험 기간 동안 일부 판상 건선 시험대상자들이 사용한 병용 약물에 의해 영향을 받지 않았음을 나타낸다. 이와 유사한 영향 없음이 건선성 관절염 및 크론병 집단 약동학 분석에서 관찰되었다.

특수 집단에서의 약동학

① 소아

16 세 미만 소아 시험대상자에서 이 약의 약동학은 확립되지 않았다. 16 ~ 17 세 크론병 시험대상자에서 이 약의 노출은 성인과 유사하였다. 집단 약동학 분석에 따르면 나이는 이 약의 노출에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

② 노인

이 약에 노출된 2234 명의 판상 건선 시험대상자 중, 243 명이 65 세 이상이었고 24 명은 75 세 이상이였다. 이 약에 노출된 크론병 시험대상자 1574 명 중 72 명이 65 세 이상이였다. 이 약을 투여 받은 나이가 더 많은 시험대상자와 더 젊은 시험대상자 간에 이 약의 노출, 안전성 및 유효성 면에서 전체적인 차이는 없었다.

③ 간장애 또는 신장애

이 약의 약동학에 대한 간장애 또는 신장애의 영향을 결정하기 위해 특별히 수행된 시험은 없다. 집단 약동학 분석에 근거할 때, 혈청 크레아티닌 수치, 크레아티닌 청소율, 또는 간기능 지표(ALT/AST/빌리루빈)는 크론병 시험대상자에서 이 약의 청소율에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

IgG1 단일클론 항체이기 때문에, 이 약은 주로 세포 내 이화 작용에 의해 제거되며, 간의 사이토크롬 P450 효소에 의한 대사나 신장 배설을 거칠 것으로 예상되지 않는다.

④ 체중

이 약의 청소율과 분포 용적은 체중이 증가함에 따라 증가한다. 그러나, 이 약의 유효성과 안전성 면에서 체중 증가에 따른 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았으며, 따라서 체중에 따라 용량을 조절할 필요는 없다.

⑤ 성별 또는 인종

이 약의 청소율은 성인 크론병 시험대상자들에서 성별이나 인종에 의해 유의한 영향을 받지 않았다. 건강한 자원자를 대상으로 한 임상 약동학 시험에서 백인 시험대상자와 중국인 또는 일본인 시험대상자를 비교했을 때 이 약의 노출 면에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

3) 임상시험 정보

크론병

이 약은 내시경 검사에 의해 측정된 점막 염증 감소뿐만 아니라 징후와 증상 그리고 건강과 관련된 삶의 질을 향상시키는 것으로 나타났다.

3 건의 다기관, 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약 대조 임상 시험에서 중등도에서 중증의 활동성 크론병 시험대상자 1,419 명을 대상으로 이 약의 유효성 및 안전성을 평가하였다. 등록된 시험대상자는 크론병 활동 지수(CDAI)가 220 ~ 450 이고, 평균 일일 배변 횟수(SF)가 4 이상 및/또는 일일 평균 복통 점수(APS)가 2 이상이고, 협착 부분을 제외하고 중앙 검토회자가 확인한

크론병 단순 내시경 점수(SES-CD)가 6 점 이상 또는 단독 회장 질환의 경우 4 점 이상의 16 세 이상이었다.

배변 횟수(SF)/복통 점수(APS) 임상 반응(배변 횟수의 30% 이상 감소 및/또는 복통 점수의 30% 이상 감소 및 두 개 모두 베이스라인 대비 악화되지 않음)을 12 주차에 달성하지 못한 시험대상자들에 대한 12 주 연장 기간을 포함하는 2 건의 12 주 정맥투여 유도 연구(ADVANCE 및 MOTIVATE)가 있었다. ADVANCE 및 MOTIVATE 에 이어 정맥 투여 유도 치료에 대해 배변 횟수(SF)/복통(APS)에 대한 임상반응이 있는 시험대상자를 등록한 52 주의 피하 주사 유지 투여 무작위 중단 연구(FORTIFY)가 뒤따랐으며 이는 최소 64 주 치료기간을 나타내었다.

ADVANCE 및 MOTIVATE

ADVANCE 및 MOTIVATE 시험에서 시험대상자들은 0 주, 4 주 및 8 주에 이 약 600mg 정맥 투여(권장 용량) 받거나, 이 약 1,200mg 정맥 투여, 또는 위약을 투여 받도록 무작위 배정되었다.

ADVANCE 에서 58%(491/850)의 시험대상자들은 하나 이상의 생물학적 요법으로 치료에 실패했거나 내약성이 없었고 (이전의 생물학적 요법 실패), 42%(359/850)는 생물학적 요법이 아닌 기존 요법으로 치료에 실패했거나 내약성이 없었다 (이전 생물학적 요법 실패 없음). ADVANCE 에서 이전의 생물학적 요법 실패가 없는 시험대상자 중 87%(314/359)가 생물학적 요법에 대해 경험이 없었고 나머지 13%는 생물학적 요법 치료를 받았지만 실패하지 않았거나 불내성을 나타내지 않았다. MOTIVATE 에서의 모든 시험대상자는 이전에 생물학적 요법 실패가 있었다.

공동 1 차 평가변수는 12 주에서 배변 횟수(SF) 및 복통 점수(APS)에 따른 임상 관해(일일 평균 SF \leq 2.8 회 및 베이스라인 대비 악화되지 않음 그리고 일일 평균 AP 점수 \leq 1 및 베이스라인 대비 악화되지 않음) 및 내시경 반응 (베이스라인 대비 SES-CD 에서 50% 초과 감소, 또는 베이스라인 점수가 4 점이고 단독 회장 질환이 있는 시험대상자에서 최소 2 점 감소) 이었다. 두 시험 모두에서, 12 주차에서 임상 관해 및 12 주차에서 내시경 반응을 달성한 비율은 위약과 비교하여 이 약으로 치료받은 시험대상자에서 더 높았다(표 2). 개선된 배변 횟수(SF)/복통 점수(APS)에 대한 임상 반응과 임상 관해는 이 약으로 치료받은 시험대상자에서 이르면 4 주차부터 유의했으며 12 주차까지 지속적으로 개선되었다.

12 주차에 측정된 추가 2 차 평가변수에는 개선된 SF/APS 임상 반응이 있는 시험대상자 비율(일일 평균 SF 에서 60% 이상 감소 및/또는 일일 평균 AP 점수에서 35% 이상 감소 및 둘 다 베이스라인 대비 악화되지 않음 및/또는 임상 관해), 내시경 관해 (SES-CD 4 이하 및 베이스라인 대비 최소 2 점 감소 및 개별 변수에서 1 보다 큰 하위 점수 없음) 그리고 점막 치유(베이스라인에서 하위 점수가 1 보다 큰 시험대상자에서 SES-CD 궤양 표면 하위 점수 0) 가 포함되었다.

표 2. ADVANCE 및 MOTIVATE 에서의 유효성 결과

	ADVANCE		MOTIVATE	
	위약 정맥투여 (N=175) %	이 약 600 mg 정맥투여 (N=336) %	위약 정맥투여 (N=187) %	이 약 600 mg 정맥투여 (N=191) %
12 주차에서 임상 관해 ^a	22%	43% ^b	19%	35% ^c
12 주차에서 내시경 반응 ^a	12%	40% ^b	11%	29% ^b
4 주차에서 개선된 SF/APS 임상 반응	31%	46% ^c	32%	45% ^d
12 주차에서 개선된 SF/APS 임상 반응	42%	63% ^b	39%	62% ^b
12 주차에서 내시경 관해	9%	24% ^b	4%	19% ^b

a. 공동 1 차 평가 변수
b. 이 약 vs 위약 비교 다중성 조정에서 통계적으로 유의함 ($p < 0.001$).
c. 이 약 vs 위약 비교 다중성 조정에서 통계적으로 유의함 ($p \leq 0.01$).
d. 명목 $p \leq 0.01$ 이 약 vs 위약 비교

12 주차에, 점막 치유를 달성한 시험대상자의 비율은 위약에 비해 이 약을 투여받은 시험대상자에서 더 높았다. (ADVANCE 에서, 이 약 = 21% (N=336 명), 위약 = 8%(N=173 명), $p < 0.001$; MOTIVATE 에서, 이 약 = 14%(N=190 명), 위약 = 4%(N=186 명), $p = 0.001$).

12 주차에, 개선된 SF/APS 임상 반응 및 내시경 반응을 모두 달성한 시험대상자의 비율은 위약에 비해 이 약을 투여받은 시험대상자에서 더 높았다. (ADVANCE 에서, 이 약 = 31%, 위약 = 8%, $p < 0.001$; MOTIVATE 에서, 이 약 = 21%, 위약 = 7%, $p < 0.001$).

크론병 관련 입원

12 주차까지 크론병 관련 입원 비율은 위약에 비해 이 약을 투여 받은 시험대상자에서 더 낮았다 (ADVANCE 에서, 이 약 = 3%, 위약 = 12%, $p < 0.001$; MOTIVATE 에서, 이 약 = 3%, 위약 = 11%, $p \leq 0.01$).

ADVANCE 에서, 이전의 생물학적 요법 실패 경험이 있으면서 이 약을 투여 받은 시험대상자 및 이전의 생물학적 요법에 실패 경험이 없으면서 이 약을 투여 받은 시험대상자가 위약을 투여 받은 시험대상자보다 더 높은 비율로 임상 관해 및 내시경 반응을 달성했다 (표 3).

표 3. ADVANCE 에서 이전의 생물학적 요법 실패 경험이 있는 시험대상자 및 이전의 생물학적 요법 실패 경험이 없는 시험대상자의 12 주차에서의 유효성 결과

	ADVANCE	
	위약 정맥투여	이 약 600mg
임상 관해		
이전의 생물학적 요법 실패	23% (N=97)	41% (N=195)
이전의 생물학적 요법 실패 없음	21% (N=78)	48% (N=141)
내시경 반응		
이전의 생물학적 요법 실패	11% (N=97)	33% (N=195)
이전의 생물학적 요법 실패 없음	13% (N=78)	50% (N=141)

FORTIFY

유지요법 시험 FORTIFY 는 ADVANCE 및 MOTIVATE 연구에서 12 주간의 이 약 정맥 투여 유도 치료에 대하여 SF/APS 임상 반응을 보이는 462 명의 시험대상자에 대하여 평가하였다. 시험대상자들은 최대 52 주까지 매 8 주 마다 이 약 360mg 피하투여(권장 용량) 유지요법 또는 이 약 180mg 피하투여 유지 요법을 계속 받거나, 또는 이 약 유도를 중단하고 매 8 주마다 위약 피하투여를 받도록 무작위 배정되었다.

공동 1 차 평가변수는 52 주차에서 임상 관해 및 52 주차에서 내시경 반응이었다. 공동 1 차 평가변수는 또한 이전에 생물학적 요법 실패 경험이 있거나 없는 시험대상자에서 측정되었다(표 4).

52 주차에 측정된 2 차 평가변수는 개선된 SF/APS 임상 반응, 임상 관해 유지(0 주차에 임상 관해가 있는 시험대상자에서 52 주차에서의 임상 관해), 점막 치유, 내시경 관해, 그리고 깊은 관해(임상 관해 및 내시경 관해) 였다.

표 4. 52 주차에서 FORTIFY 의 유효성 결과 (이 약 유도 용량 개시로부터 64 주차)

	FORTIFY	
	이 약 정맥 투여 유도/ 위약 피하투여 ^g (N=164) %	이 약 정맥 투여 유도/ 이 약 360 mg 피하투여 (N=141) %
임상 관해^a	40%	52% ^b
이전의 생물학적 요법 실패	34% (N=123)	48% (N=102)

이전의 생물학적 요법 실패 없음	56% (N=41)	62% (N=39)
내시경 반응^a	22%	47% ^c
이전의 생물학적 요법 실패	20% (N=123)	44% (N=102)
이전의 생물학적 요법 실패 없음	27% (N=41)	54% (N=39)
개선된 SF/APS 임상 반응	49%	59% ^f
임상 관해 유지	51% (N=91)	69% (N=72) ^e
내시경 관해	13%	39% ^d
점막 치유	10% (N=162)	31% (N=141) ^d
<p>a. 공동 1 차 평가 변수</p> <p>b. 이 약 vs 위약 비교 다중성 조정에서 통계적으로 유의함($p \leq 0.01$).</p> <p>c. 이 약 vs 위약 비교 다중성 조정에서 통계적으로 유의함($p < 0.001$).</p> <p>d. 명목 $p < 0.001$ 이 약 vs 위약 비교</p> <p>e. 명목 $p \leq 0.01$ 이 약 vs 위약 비교</p> <p>f. 명목 $p \leq 0.05$ 이 약 vs 위약 비교</p> <p>g. 유도 전용군은 이 약 유도 요법에 대한 임상 반응을 달성하고 유지 시험(FORTIFY)에서 위약을 투여 받도록 무작위 배정된 시험대상자로 구성되었다.</p>		

52 주차에 깊은 관해(deep remission)을 보인 시험대상자의 비율은 이 약 정맥 투여/위약 피하주사를 투여 받은 시험대상자에 비해 이 약 정맥 투여/이 약 피하주사를 투여 받은 시험대상자에서 더 높았다 (각각 28% vs. 10%, $p < 0.001$).

ADVANCE 및 MOTIVATE 시험에서 이 약 유도 후 12 주 후에 SF/APS 임상 반응을 나타내지 않은 91 명의 시험대상자에게 12 주차 및 20 주차에 이 약 360mg 용량을 피하 투여하였다. 이들 시험대상자 중, 64%(58/91)가 24 주차에 SF/AP 임상 반응을 달성했다. SF/APS 임상 반응을 달성한 시험대상자 33 명이 FORTIFY 에 등록되었으며 최대 52 주 동안 매 8 주마다 계속 이 약 360 mg 를 피하 투여 받았다. 52 주차에서 이들 시험대상자 중 55%(18/33)가 임상 관해에 도달했고 45%(15/33)가 내시경 반응을 달성했다.

FORTIFY 시험 동안, 30 명의 시험대상자가 이 약 360mg 피하 투여에 반응 손실이 있었고, 이 약으로 구조 치료(1200mg 단회 정맥 투여, 이어서 매 8 주마다 360mg 피하주사 투여)를 받았다. 이들 시험대상자중, 57%(17/30)가 52 주차에 SF/APS 임상 반응을 달성했다. 또한, 52 주차에 시험대상자의 20%(6/30) 및 34%(10/29)가 각각 임상 관해 및 내시경 반응을 달성했다.

건강 관련 및 삶의 질 결과

건강 관련 삶의 질은 염증성 장 질환 설문지(IBDQ)로 평가되었다. 피로의 개선은 만성 질환 치료의 기능적 평가-피로(FACIT-Fatigue) 척도로 평가하였다.

ADVANCE 및 MOTIVATE 에서 이 약으로 치료받은 시험대상자들은 12 주차에서 위약 대비 IBDQ 총 점수, 모든 IBDQ 분야 점수(장 증상, 전신 기능, 감정 기능 및 사회적 기능) 및 FACIT-Fatigue 에서 베이스라인 대비 임상적으로 의미 있는 개선을 달성하였다.

4) 비임상 정보

비임상 자료는 안전성 약리학 평가 및 시노물구스 원숭이에 최대 50 mg/kg/week 용량을 투여한 강화된 출생 전 및 후 발생 독성시험을 포함하는 반복-투여 독성 시험들에 근거할 때 인체에 대하여 특별한 위해가 없음을 입증했다. 이러한 투여량은 크론병 관련하여 매 4 주마다 600mg 정맥 투여 유도 시 임상 노출의 10 배 및 매 8 주마다 360mg 피하 투여 유지 시 임상 노출의 39 배를 보였다.

발암성

이 약을 이용한 발암성 시험은 수행되지 않았다. 시노물구스 원숭이에 최대 50 mg/kg/week 용량을 투여한 26 주 만성 독성 시험에서, 전(pre)-신생물성 또는 신생물성 병변은 관찰되지 않았다. 시노물구스 원숭이에 대한 26 주 만성 연구에서 이러한 투여량은 크론병 관련 매 4 주마다 600mg 정맥 투여 유도 시 임상 노출의 7 배 및 매 8 주마다 360mg 피하 투여 유지 시 임상 노출의 28 배를 보였다.

돌연변이원성

이 약을 이용한 돌연변이원성 시험은 수행되지 않았다.

수태능 손상

시노물구스 원숭이에 이 약을 최대 50 mg/kg/week 용량(크론병에서의 유도 및 유지 동안 임상 노출의 각 약 7 배 및 28 배)으로 투여한 시험들에서 수컷이나 암컷의 수태능에 대한 직접적 또는 간접적인 유해 효과는 없었다. 26 주 반복 투여 독성 시험에서, 수컷 및 암컷 시노물구스 원숭이 모두의 생식 기관에 대한 조직 병리학 평가는 어떠한 유해 소견도 나타내지 않았다. 성적으로 성숙한 수컷 시노물구스 원숭이를 대상으로 한 26 주 반복 투여 독성 시험에서, 수컷의 수태능 변수에 대하여 아무런 영향이 관찰되지 않았다.

동물 약리학 및/또는 독성학

50 mg/kg 까지의 용량을 매주 피하 투여한 26 주 독성학 시험에서, 크론병 관련 매 4 주마다 600mg 정맥 투여 유도 시 임상 노출의 7 배 및 매 8 주마다 360mg 피하 투여 유지 시 임상 노출의 28 배에서 수컷 및 암컷 시노물구스 원숭이에서 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

[포장단위]

1 바이알/상자(바이알(10mL))

[저장방법]

밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8°C) 보관, 얼리지 말것

[사용기한]

제조일로부터 24 개월

[수입판매원]

한국애브비(주), 서울특별시 강남구 영동대로 421, 6 층

02-3429-9300, www.abbvie.co.kr

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 경로를 통하여 교환하여 드립니다.

이 설명서 작성일자 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품안전나라 (<http://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223 또는 14-3330)

작성일자: 2023 년 11 월 15 일