



MEDIPOST

전문가용

카티스템®
설명자료

Stop losing
your cartilage
Just regenerate it

CARTISTEM

Allogeneic Stem Cell Drug for Osteoarthritis

MEDIPOST | 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 644번길 21 메디포스트(주)
T. 02.3465.6677 www.medi-post.co.kr

20210901

Stop losing
your cartilage
Just regenerate it



CARTISTEM

동종 제대혈유래 중간엽줄기세포치료제 카티스템®

본 제품은 2012년 1월 18일(최초 허가일) 식품의약품안전처(MFDS)에서 공식 허가받은 전문의약품으로 퇴행성 또는 반복적 외상으로 인한 골관절염 환자의 무릎 연골결손 줄기세포치료제입니다.

카티스텨[®]

전문가용 설명자료

본 전문가용 설명서는 이 약의 품목허가 범위 내에서 안전하고 유효하게 투여를 시작하고 지속적인 관리를 하기 위해 마련되었습니다. 담당 의사는 본 설명서와 함께 제공되는 [환자용 사용설명서] 및 제품의 [사용상의 주의사항]을 숙지하여 이 약을 투여받을 환자에게 규명된 위해성 및 잠재적 위해성을 포함한 아래의 위해성에 대해 설명할 것을 권장합니다.



동종 제대혈유래 중간엽줄기세포치료제 카티스텨[®]



1. 제품정보

| | |
|--------------|---|
| 1-1. 제품명 | 3 |
| 1-2. 성분 및 함량 | 3 |
| 1-3. 효능·효과 | 3 |
| 1-4. 용법·용량 | 3 |
| 1-5. 투여방법 | 4 |

2. 사용상의 주의사항

| | |
|---------------------------|---|
| 2-1. 다음의 환자에게는 투여하지 마십시오 | 4 |
| 2-2. 다음의 환자에게는 신중히 투여하십시오 | 4 |
| 2-3. 이상사례 및 약물이상반응 | 4 |
| 2-4. 일반적 주의 | 4 |
| 2-5. 다른 약과의 상호작용 | 6 |
| 2-6. 임신부 및 수유부에 대한 투여 | 6 |
| 2-7. 소아에 대한 투여 | 6 |
| 2-8. 기타 | 6 |
| 2-9. 적용상의 주의사항 | 6 |
| 2-10. 저장상의 주의사항 | 7 |

3. 전문가를 위한 정보

| | |
|-----------------------|---|
| 3-1. 이 약의 작용기전 | 7 |
| 3-2. 이 약의 임상시험 유효성 결과 | 8 |

4. 의약품 안전사용 조치

| | |
|-----------------------------------|----|
| 4-1. 중요한 잠재적 위해성(제조 중 오염으로 인한 감염) | 9 |
| 4-2. 부족 정보 | 10 |

| | |
|---------|----|
| 5. 기타사항 | 11 |
|---------|----|

1. 제품정보

1-1. 제품명 : 카티스텝®

1-2. 성분 및 함량

- 주성분 : 동종 제대혈유래 중간엽줄기세포, 1 바이알 7.5×10^6 개
- 현탁화제 : 페놀렛비함유 미디엄 에센셜 메디움 알파, 1바이알 1.5ml
- 첨부물 : 동결건조된 히알루론산나트륨, 1 바이알 60mg

1-3. 효능·효과

퇴행성 또는 반복적 외상으로 인한 골관절염 환자(ICRS grade IV)의 무릎 연골 결손 치료

1-4. 용법·용량

이 약은 병변에 따라 $500 \mu\text{L}/\text{cm}^2$ (2.5×10^6 cells)를 투여합니다.

이 약의 주성분인 동종 제대혈유래 중간엽줄기세포 1바이알과 첨부물 히알루론산나트륨 1바이알을 동일한 비율로 혼합하여 투여합니다.

연골 손상의 크기에 따른 투여용량은 아래와 같습니다.

| 결손면적 | 구성용량 | 투여량 |
|---|---------|--|
| 2 cm ² 이상~3 cm ² 미만 | 각 1 바이알 | 1.0 mL 이상~1.5 mL 미만 (5×10^6 cells~ 7.5×10^6 cells) |
| 3 cm ² 이상~4 cm ² 미만 | 각 2 바이알 | 1.5 mL 이상~2.0 mL 미만 (7.5×10^6 cells~ 10×10^6 cells) |
| 4 cm ² 이상~5 cm ² 미만 | | 2.0 mL 이상~2.5 mL 미만 (10×10^6 cells~ 12.5×10^6 cells) |
| 5 cm ² 이상~6 cm ² 미만 | | 2.5 mL 이상~3.0 mL 미만 (12.5×10^6 cells~ 15×10^6 cells) |
| 6 cm ² 이상~7 cm ² 미만 | 각 3 바이알 | 3.0 mL 이상~3.5 mL 미만 (15×10^6 cells~ 17.5×10^6 cells) |
| 7 cm ² 이상~8 cm ² 미만 | | 3.5 mL 이상~4.0 mL 미만 (17.5×10^6 cells~ 20×10^6 cells) |
| 8 cm ² 이상~9 cm ² 미만 | | 4.0 mL 이상~4.5 mL 미만 (20×10^6 cells~ 22.5×10^6 cells) |
| 9 cm ² | | 4.5 mL (22.5×10^6 cells) |

1-5. 투여방법

마취 후 관절연골 결손부를 관절강 절개 혹은 관절내시경적 방법으로 노출합니다.

연골 결손부의 심층부를 정리한 후 3~5 mm 직경의 drill bit을 이용하여 일정한 간격(2~3 mm)으로 구멍(hole)을 만듭니다. 혼합된 약을 먼저 연골 결손부의 구멍(hole)에 채운 후 주변 부위에 도포합니다.

2. 사용상의 주의사항

2-1. 다음의 환자에게는 투여하지 마십시오.

- 우(牛)단백질, 히알루론산, 마취제에 과민한 환자
- 겐타마이신에 알러지 반응 병력이 있는 환자
- 류마티스 관절염 등 만성 염증성 관절 질환 환자
- K&L grade 4
- 의사 판단하에 효과를 기대하기 어려운 심각하게 흰 다리
- 자가면역 질환과 연관된 관절염이 있는 환자

2-2. 다음의 환자에게 신중히 투여하십시오.

- 이 약을 투여하기 위해 마취 후 연골 개방 수술이 이루어지며 수술 중 또는 수술 후 합병증 및 부작용이 발생할 수 있으므로, 이 약의 투여에 의한 유익성이 수술의 위험성을 상회한다고 판단할 경우 사용해야 합니다.
- 병용되는 히알루론산은 첨부문서를 확인하고 신중히 투여합니다.

2-3. 이상 사례 및 약물 이상반응

3상 및 장기 추적 임상시험에서 이 약 군에서 10% 이상 발생한 이상 사례는 다음과 같습니다.

- 오심, 변비, 소화불량, 구토, 이식부위 가려움증, 두통, 배뇨곤란, 가려움증, 불면증 (이 약과 인과 관계를 배제할 수 없는 약물 이상반응은 오심 1건, 이식부위 가려움증 1건)

이 약의 시판 후 조사에서 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물 이상반응은 다음과 같습니다.

- 적용 부위 반응 (1% 이상)
- 통증, 두통, 오심, 변비, 가려움증, 적용 부위 부종, 말초부종, 적용 부위 통증, 두드러기, 수술후 통증, 어지러움, 주사부위 염증, 다리 통증, 복부 비대, 배뇨곤란, 빈뇨, 근육통, 불면증, SGPT 증가, 간 효소 증가, 갑상샘염, 고요산혈증 (0.1% 이상)

2-4. 일반적 주의

이 약의 투여는 시술 방법을 충분히 숙지하고 사용해야 합니다.

신체적 활동은 의사가 추천한 재활계획에 따라야 하며 왕성한 활동이나 운동은 연골 조직의 내구력을 저하시켜 임상효과가 떨어질 수 있습니다.

초기의 재활 과정이 매우 중요하며 반복 횟수를 점진적으로 증가하는 다리의 훈련을 시작해야 하며, 훈련 강도의 수준을 높일 때 통증이 시작되면 통증이 사라질 때까지 훈련량을 감소하도록 환자에게 설명합니다. 만약 운동이 통증과 종창(swelling)을 일으킨다면 활동량을 줄이며 냉찜질을 이용하여 처치하도록 하고, 처음 12주 동안은 목발을 사용해야 하며 처음 3주는 치료한 무릎에 대해 몸무게의 1/4 정도로 힘을 받게 합니다.

환자는 정상적인 걸음으로 걸어야 하며 점차 무게 양을 늘리고 통증의 잠김현상(locking)이나 부종(swelling)과 함께 오면 의사와 상의하도록 안내합니다. 투여된 동종 제대혈유래 중간엽줄기세포의 장기적인 효과 및 안전성은 알려지지 않았습니다.

이 약은 미생물의 증식 유무를 확인하기 위하여 72시간 동안 예비 무균시험을 실시합니다.

이 약을 투여 시에는 72시간의 중간 무균시험의 결과를 제공하며, 최종제품의 14일간 장기간 무균 시험 결과는 시험 완료 후 사후 제공됩니다. 이 약은 살아있는 동종 제대혈유래 중간엽줄기세포로 사용(유효)기간(제조(밀봉 완료) 시로부터 48시간)내에 사용하여야 합니다.

다음의 경우 안전성·유효성 연구가 수행되지 않았습니다.

- 비경구(parenteral) 항생제 투여를 요하는 감염증
- 사이클로스포린 에이(Cyclosporin A)나 아자티오프린(Azathioprine)등의 면역억제 약물을 정기적으로 투여받는 경우
- 이학적 검사 결과 상 Grade II(Grade 0: 없음, Grade I: 0~5 mm, Grade II: 5~10 mm, Grade III: >10 mm) 이상의 인대 불안정성
- 심근경색증, 울혈성심부전, 기타 심각한 심장 질환 및 조절되지 않는 고혈압을 갖고 있거나 병력 또는 심각한 내과 질환

2-5. 다른 약과의 상호작용

히알루론산과의 병용에 대한 안전성과 유효성은 확인되었으나 관절강에 투여되는 다른 투여제와의 병용에 대해서는 상호작용이 연구된 바 없습니다.

2-6. 임신부 및 수유부에 대한 투여

임산부 및 수유부에 이 약의 안전성 및 유효성은 확인되지 않았습니다. 의사가 판단하여 그 치료의 유익성이 그에 상응하는 위험성을 상회한다고 판단될 경우에 사용해야 합니다.

2-7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확인되지 않았습니다. 의료진이 판단하여 그 치료의 유익성이 그에 상응하는 위험성을 상회한다고 판단될 경우에 사용해야 합니다.

2-8. 기타

임상시험에서는 신장질환 또는 간질환을 동반한 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확인되지 않았습니다. 시판 후 사용성적조사에서 신장질환 또는 간질환을 동반한 환자를 대상으로 약물 투여 후 안전성 및 유효성을 평가하였으나, 대상자의 수가 크지 않아 신중한 투여가 고려됩니다.

2-9. 적용상의 주의사항

- 약물 혼합 전 세포는 반드시 바이알을 손으로 탭핑하여 세포가 보존액에 고르게 부유될 수 있도록 한다. 이때 혼합을 위하여 교반기는 절대 사용하지 않습니다.
- 이 약을 주사기 침지 및 개봉 시 이물의 혼입을 피하기 위하여 주사기의 침지 부위 및 개봉 면을 에탄올 면으로 닦은 후 개봉하여야 합니다.
- 세포는 1회용 무균 주사기(20~22G 주사침)를 사용하여 1.5 mL 취한 후, 동결건조된 히알루론산 나트륨에 직접 점적하여 혼합한다. 이때 세포 부유액이 고르게 히알루론산나트륨 안쪽까지 닿을 수 있도록 조작합니다.
- 이 약은 동결건조된 히알루론산나트륨과 혼합 후, 상온에서 약 30분간 정치해 둡니다.
- 이 약은 병(vial)의 내용물이 영겨 있거나, 변색 또는 세포 이외의 이물질이 관찰될 경우 사용하지 않습니다.
- 이 약의 병이 손상된 경우에는 사용하지 않습니다.
- 이 약은 무균적으로 제조된 제품으로 별도의 멸균 과정을 시행하지 않습니다.

2-10. 저장상의 주의사항

- 제품 투여 전까지 반드시 4~20°C 사이에 보관해야 합니다.
- 이 약은 무균공정으로 제조된 제품으로 사용 전까지 무균상태를 유지해야 합니다.

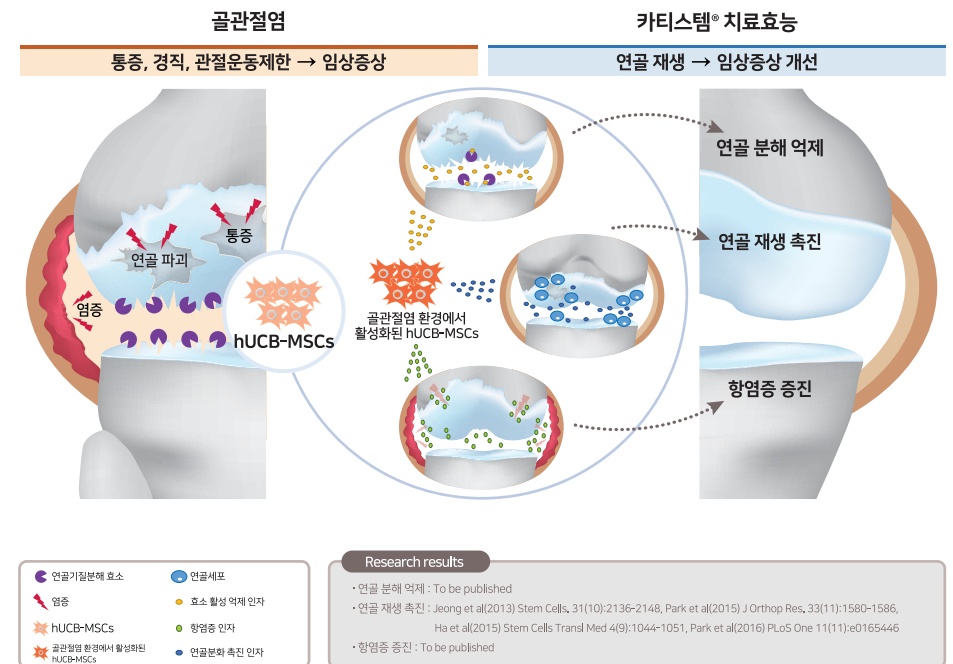
3. 전문가를 위한 정보

3-1. 이 약의 작용기전

이 약의 주성분 동종 제대혈유래 중간엽줄기세포는 연골 손상에서 유도되거나 형성된 미세환경(microenvironment)의 자극 인자들(injury factors, 주로 염증성 인자들)에 의해 다양한 종류의 성장인자, 사이토카인, 리간드 등을 분비하는 특성이 있습니다.

골관절염 환자에 이식된 이 약은 환자의 골 관절액에 노출된 후 이 약의 주성분인 동종 제대혈유래 중간엽줄기세포가 이와 같은 분비물질들을 분비하여 관절 내 염증세포의 염증성 사이토카인의 분비 감소, 연골세포의 기질분해효소의 발생 억제, 주변 연골 전구세포의 분화를 촉진시킴으로써 염증반응을 억제하여 관절 조직의 퇴행성 변화를 제어하고 연골 재생을 도모합니다.

즉, 이 약은 주변 연골 조직의 재생에 필요한 paracrine 인자들의 분비를 통해 손상된 연골 결손 부위에서 관절연골의 재생을 유도하는 치료 기전으로 작용하여 연골 재생 및 통증 감소의 개선효과를 나타냅니다(그림 1).



[그림 1] 이 약의 작용기전

3-2. 이 약의 임상시험 유효성 결과

유효성은 다기관, 활성 대조군, 무작위 배정 임상시험을 통해 평가되었습니다.

ICRS Grade 4인 병변의 크기가 2 내지 9㎢ 로 ICRS Grade 4에 해당하는 무릎 연골 손상 또는 결손이 있는 만 18세 이상의 103명의 환자(시험군 50명, 대조군 53명)가 모집되었고, 시험군에 배정된 대상자들은 연골 결손 용적 1㎢ 당 이 약 2.5x10⁶ cells/500μL를 이식 받았으며, 수술 후 48주까지 추적 관찰되었습니다.

유효성은 수술 후 48주 후 ICRS grade 개선율 및 환자 자가 설문지로 평가되었습니다. 그 결과 이 약의 연골 재생에 대한 유효성이 대조군(미세골절술)에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었습니다[표 1].

[표 1] 연골 재생에 대한 이 약의 유효성(ITT 군)

| | 시험군(n=43) | 대조군(n=46) | p-value |
|---------------------|-----------|-----------|---------|
| ICRS grade 1 이상 개선율 | 97.67% | 71.74% | 0.0008 |

임상 3상에 참여한 환자 중 73명의 환자(시험군 36명, 대조군 37명)가 60개월까지 추적 관찰되었습니다. 그 결과 이 약의 통증 및 무릎의 기능이 대조군(미세골절술)에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었습니다[표 2].

[표 2] 60개월째 통증 및 무릎의 기능 개선에 대한 이 약의 유효성

| | 시험군(n=36) | 대조군(n=37) | p-value |
|-------------------|----------------|---------------|---------|
| 100mm VAS 변화량 | -21.05 ± 21.76 | -1.64 ± 23.57 | 0.0023 |
| IKDC 주관적 무릎평가 변화량 | 18.07 ± 15.05 | 6.68 ± 15.36 | 0.0065 |
| WOMAC Scale 변화량 | -16.41 ± 16.46 | -4.96 ± 20.52 | 0.0236 |

4. 의약품 안전 사용 조치

본 의약품의 잠재적 위해성 및 부족 정보는 다음과 같습니다.

4-1. 중요한 잠재적 위해성(제조 중 제품 오염으로 인한 감염)

| 구분 | 내용 |
|-----------------------------|---|
| 추정되는 기전 | 본제의 사용 기한은 48시간으로 사용 기한이 짧기 때문에 투여 시 무균 결과는 확인할 수 없다. |
| 설정 근거 | 임상시험 : 제품 오염 사례는 보고된 바 없다. 시판 후 : 제품 오염 사례는 보고된 바 없다. |
| 위해성 특성 (빈도, 중대성, 위해정도 등) | 빈도 : 임상시험 : 제품 오염 사례는 보고된 바 없다. 시판 후 : 제품 오염 사례는 현재까지 보고된 바 없다. |
| | 위해정도 : 임상시험 : 해당 없음 시판 후 : 해당 없음 |
| | 중등도 : 임상시험 : 해당 없음 시판 후 : 해당 없음 |
| 위험 발생 가능성이 있는 집단 또는 위험요인 | 확인된 사항 없음 |
| 예방 가능성 | 제품 정보에는 “이 약은 미생물의 증식 유무를 확인하기 위하여 72시간 동안 예비 무균시험을 실시하였다. 최종제품의 14일간 장기간 무균시험 결과는 투여 시에는 제출되지 않는다”는 문구가 들어있다. 제품 정보에는 본제가 무균 기법을 사용하여 제조되었음을 나타내는 보관 주의사항이 포함되며, 투약 시점까지 무균시험의 중간 결과를 확보하고 무균 상태를 유지해야 한다. 무균 실패 확인 시, 메디포스트(주)는 가능한 한 빨리 기관(주치의)에 통보한다. 메디포스트(주)는 24시간 이내에 무균 실패의 원인 분석과 오염된 균동정 등 조사에 착수한다. 환자가 적절한 치료를 받을 수 있도록 1차로 확인된 균동정 결과를 신속하게 주치의에게 통보하고, 조사가 완료되면 기관에 조사 결과를 통보한다. |
| 유익성-위해성 평가에 미치는 영향 | 일반적이고 추가적인 위해성 관리 활동을 통하여 발생 빈도, 이상반응의 중대성, 위해 정도를 확인하여 관리할 것이다. |
| 공중보건 파급영향 | 최소 |

4-2. 부족 정보

부족 정보 1 : 재수술

근거 : 이 약의 재수술은 임상시험에서 연구되지 않았다.

추가적인 연구가 필요한 환자 인구 집단 :

이 약의 재수술에 대한 유효성 및 안전성은 파악되지 않았다. 따라서, 일반적 위해성 관리 활동 하에 의약품 감시 계획이 진행될 것이다.

부족 정보 2 : 투여 후 일정 기간 내 스테로이드 병용투여

근거 : Wyles 외 연구진은 코르티코스테로이드가 체외 동종제대혈유래 중간엽 줄기세포에 심각한 세포독성 효과를 보였다고 보고했다(Wyles et al., 2015). 본제 투여 후 일정 기간 동안 스테로이드 투여의 관절 내 주입 효과는 임상시험에서 연구되지 않았다

누락된 정보의 예상 위험/일치 :

제품 정보에는 "본제를 투여한 후 2주 이내에 코르티코스테로이드, 비스코스펙션 등 관절 내 주입이 부적합한 것으로 확인된다"고 명시돼 있으나 금기사항은 아니다. 코르티코스테로이드가 동종 제대혈유래 중간엽 줄기세포에 미치는 잠재적인 세포독성 효과로 인해 수술 후 스테로이드의 고관 내 주입으로 시술의 효능이 저하될 가능성이 있다.

부족 정보 3 : 신장애

근거 : 신장애 대상자는 이 약의 임상시험에서 연구되지 않았다.

추가적인 연구가 필요한 환자 인구 집단 :

신장애 대상자에 대한 유효성 및 안전성은 파악되지 않았다. 따라서, 일반적 위해성 관리 활동 하에 의약품 감시 계획이 진행될 것이다.

부족 정보 4 : 간장애

근거 : 간장애 대상자는 이 약의 임상시험에서 연구되지 않았다.

추가적인 연구가 필요한 환자 인구 집단 :

간장애 대상자에 대한 유효성 및 안전성은 파악되지 않았다. 따라서, 일반적 위해성 관리 활동 하에 의약품 감시 계획이 진행될 것이다.

부족 정보 5 : 임신부 및 수유부

근거 : 임신부 및 수유부는 이 약의 임상시험에서 연구되지 않았다.

추가적인 연구가 필요한 환자 인구 집단 :

임산부 및 수유부에 대한 유효성 및 안전성은 파악되지 않았다. 따라서, 일반적 위해성 관리 활동 하에 의약품 감시 계획이 진행될 것이다.

이 약 사용 시 발생할 수 있는 상기 중요한 잠재적 위해성 및 부족 정보를 파악하고자, 일반적인 의약품 감시활동 계획에 따라 안전성 정보를 수집, 관리하고 보고하고 있으며 의약품 감시활동을 통해 위해성 관리를 지속적으로 수행할 예정입니다.

5. 기타 사항

제품 관련 상세정보 및 기타 문의사항은 메디포스트(주) 홈페이지(<https://www.medi-post.co.kr>)을 통해 확인하실 수 있습니다. 발생하는 모든 부작용은 한국약품안전관리원(Korea Institute of Drug Safety and Risk Management) 홈페이지(<https://www.drugsafe.or.kr>) 또는 전화 1644-6223을 통해 보고할 수 있습니다. 또한 메디포스트(주) 홈페이지에서 부작용 문의 및 보고할 수 있습니다.

이 전문가용 설명자료는 식품의약품안전처의 검토를 받았습니다.

전문가용 설명서 개정일자 : 2021년 12월 V2.0{카티스템_RMP_KR_V3.0 / 2021.12.09}

메디포스트(주)
홈페이지 바로가기



한국약품안전관리원
홈페이지 바로가기

