안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2015년 6월 19일

담당자	연구관	과 장
송현	남경탁	박윤주

① 회 사 명	한국다케다제약(주)	② 문서번호	20150014368 (2015.01.23.)
③ 제 품 명	킨텔레스주(베돌리주맙)	④ 구분	전문의약품, 희귀, 수입, 기타의 조직세포의 치료 및 진단(분류번호 : 439)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 바이알 중 (10.4% 과충전) 베돌리무맙 300밀리그램(숙주 : CHO DG44)		
⑥ 성 상	백색 내지 미백색의 케이크 또는 가루가 담긴 바이알		
⑦ 신청효능·효과	1) 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료 2) 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료		
⑧ 신청용법·용량	1. 궤양성 대장염 이 약 300 mg을 제0주, 제2주, 제6주, 이후 매 8주마다 정맥 주입한다. 이 약 투여 후 14주가 되는 시점에 치료적 유익성을 보이지 않을 경우 투여를 지속하는 것을 신중히 재고해야 한다. 반응성이 감소된 환자들에게서 투여 빈도를 매 4주로 증가시켰을 때 유익성이 나타날 수 있다. 2. 크론병 이 약 300 mg을 제0주, 제2주, 제6주, 이후 매 8주마다 정맥 주입한다. 이 약 투여 후 14주가 되는 시점에 치료적 유익성을 보이지 않을 경우 투여를 지속하는 것을 신중히 재고해야 한다. 반응성이 감소된 환자들에게서 투여 빈도를 매 4주로 증가시켰을 때 유익성이 나타날 수 있다.		

	궤양성대장염이나 크론병에서 이 약에 반응을 보인 환자들에게는 치료 기준에 따라 코르티코스테로이드제를 투여하는 것을 줄이거나 중단할 수 있다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	제조일로부터 36개월, 2~8℃
⑩ 기원 및 개발경위	TNF 저해제에 반응을 보이지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 중등도 내지 중증의 활성 궤양성 대장염, 활성 크론병 환자에 대한 희귀의약품
⑪ 약리작용기전	베돌리주맙 : 인간화된 단일클론항체이며, 장점막 면역에 관여하는 백혈구의 별개의 집단에 발현되는 α4β7 integrin에 결합. integrin α4β7 에 의한 MAdCAM-1(mucosal addressin cell adhesion molecule)의 상호작용에 의해 그와 관련된 위장관 점막으로 림프구 이동. integrin α4β7 - MAdCAM-1 상호작용과 그에 관련된 위장관 점막으로 림프구 이동 모두에 대해 길항작용. 병리적인 장 염증 감소시킴.
⑫ 국내외 사용현황	○ 국외 품목허가(상품명 : Entyvio) • 미국 2014.05.20./ 유럽 : 2014.05.22. - 효능·효과 ① 미국: Corticosteroid(CS)에 의존적이거나, CS 치료에 ② 유럽 : 보편적인 치료(conventional therapy)에 불충분하거나 내약성이 없는 경우 또는 TNF 저해제나 면역조절제에 불충분한 반응이나 반응을 소실하거나 내약성이 없는 중등도에서 중증의 활성 크론병, 궤양성 대장염 성인 환자 - 용법·용량 300mg IV infusion W0,2,6 이후는 8주 간격 투여
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 (식품의약품안전처고시 제2013-193호, 2013.07.05.)
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>

1) 희귀의약품 지정(희귀의약품지정에 관한 규정(식약처 고시 제2015-11호, 2015.3.17.)

183	베돌리주맙	1. 종양괴사인자 알파 저해제 치료에 반응을 나타내지 않거나 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료 2. 종양괴사인자 알파 저해제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료

붙임 1. 안전성·유효성 검토요약 보고서

(붙임 1) 안전성·유효성 검토요약 보고서

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목·심사규정(식품의약품안전처 고시 제2015-2호, 2015.1.29.) 제24조 제2항 '희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여 독성시험자료(표적장기독성 소견 포함)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료롤 갈음할 수 있으며, 특히 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황 하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험자료를 치료적 확증 임상시험자료로 갈음할 수 있다.'

○ **제출자료 목록**

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조 결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   마. 생식발생독성시험자료
      - 배태자발생시험, 출생전후 발생시험
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 안전성약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약(생물학적제제, 유전자재조합의약품, 한약(생약)제제, 의약외품)>

[심사자 종합 검토의견]

• 현재 염증성 장질환 대상으로 개발된 생물의약품들은 대부분 TNF 저해제가 적용되고 있음.
이 제제들에 불응성인 환자에 대한 다른 기전의 생물의약품으로 이 약을 개발하였으며, TNF 저해제 투여 후에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염 및 활성 크론병 환자에 대한 치료적 확증 시험을 제출하여 위약 대비 유도기 및 유지기에서의 임상적 유익성을 입증하였음.

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 현시점까지 궤양성 대장염(UC), 크론병(CD) 치료 목적으로 승인받은 생물의약품은 모두 TNF 억제제 계열의 의약품이며, TNF 제제에 불응인 UC, CD 환자의 경우 동일 계열의 치료제를 투여하더라도 치료 효과가 매우 낮은 것으로 보고되고 있음. 따라서 TNF 억제제에 불응인 중등증~ 중증 UC 환자에서 사용할 수 있는 TNF 억제제와는 다른 기전의 생물학적 치료제가 요구됨.

• 사람 림프구 인테그린 분자 α4β7에 특이적으로 결합하는 인간화 단클론항체 개발의 필요성이 대두됨에 따라 신청자는 유전공학적 제조공정을 통하여 사람 인테그린의 α4 chain과 heterodimer 형태를 이루고 있는 β7 chain에만 특이적으로 결합하면서도 면역관련 독성과 관련 있는 항체 Fc region의 ADCC 및 CDC 유발 부위를 제거한 단클론항체인 베돌리주맙을 개발하였음.

• 이 약과 관련한 국내 임상시험은 중등도-중증 궤양성 대장염 환자, 중등도-중증 크론병 환자에 대한 임상시험 4건 승인 이력 있음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 기준 및 시험방법 검토 요약 참조

3. 안정성에 관한 자료

- 기준 및 시험방법 검토 요약 참조

2. 독성에 관한 자료

4.1. 개요

• 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제24조 제2항에 따라 희귀의약품으로서 각 독성 시험자료를 단회투여독성, 반복투여독성시험자료로 갈음.

- Cynomolgus monkey를 이용한 단회 정맥 투여 독성시험 결과, 일반적으로 내약성 좋았음
- Cynomolgus monkey를 이용하여 공정별(Process A 또는 B) 베돌리주맙에 대한 4주, 3개월, 6개월 반복 정맥 투여 독성시험 결과 최대 30 mg/kg 6개월 정맥 투여 결과 일반적으로 내약성은 좋았고 NOAEL은 최고 용량 이상이었음. α4β7 integrin 포화도 증가, gut-homing T 림프구 비율 증가 등의 약리 효과가 관찰되었음. 저, 중간 용량에서 베돌리무맙에 대한 항체가 생성되었으며 TK 및 PD에 영향을 미쳤음.
- 약리학적으로 반응성이 있는 설치류 부재 및 α4β7 integrin 의 교차 반응성 부재, 원숭이를 이용한 반복투여독성시험에서 생식 조직 평가 결과 등의 이유로 일반적인 설치류를 이용한 정식 생식발생독성시험은 수행되지 않았음. 대신 뉴질랜드 흰토끼에 대한 non-GLP 배태자독성시험과 Cynomolgus monkey를 이용한 GLP 출산 전후 독성시험을 수행하였음.
  26주 원숭이 반복투여독성시험에서 수컷의 수태능에 대한 영향이 있을 가능성이 적지만, 수컷의 생

식기관에 대한 명확한 결론을 내기 어려움.

● 상세시험 요약표 첨부

시험종류	study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	시험결과
단회투여독성시험	KLA00276	C.monkey (3F)	IV	단회	10,100	N	• 100mg/kg IV 단회 투여는 내약성 우수. 시험약과 관련된 것으로 판단되는 유해한 임상 관찰 소견 없었음. 체중 영향 없었음 • 면역원성(by ELISA) :모든 샘플이 PAHA 양성 : 높은 PAHA 역가는 중화활성 보임 • PD MLN0002 투여는 free α4β7 sites 양성인 CD4+, CD20+, CD4+CD45RA+, CD+CD45RA- cell 수를 빠르게 감소시켰고, Day43까지 0.0~1.0%까지 감소하여 Day85까지 지속 • NOAEL =100mg/kg
단회투여독성시험	KLA00348	C.monkey (3/성/군)	IV	단회	0,10,30(10, 30 mg/kg 각각 두 군)	Y	a) MLN0002 (Process B) 및 MLN0002 (Process C) 의 잠재적 급성 독성 평가 b) 시노몰거스 원숭이에 대한 TK 및 PD 반응 파악 1) 안전성 - Process B 및 C 투여 후 임상징후, 사료 섭취, 체중, 혈청 화학, 혈액학 파라미터에서 시험 약물 관련 변화는 없었음 2) TK - Process B, C는 비슷한 혈청 Cmax, AUC0-168h, TK 프로파일을 나타냈음 3) PD - 말초 림프구의 α4β7는 투여 후 곧장 MLN0002로 포화되었고, 이는 전체 시험 기간 동안 유지. - Process B 및 C의 표적 (α4β7 부위)에 대한 결합 정도에서 현저한 차이는 없었음. 4) 면역원성 : 두 process 모두 면역원성 없었음
반복투여독성시험	WIL-416055	뉴질랜드 흰토끼 (5/성/군)	IV	Q2W, 12주	0,30,100	Y	• Process A 1) 안전성 - 30mg/kg, 100mg/kg 군 암컷 1마리씩 사망 : 시험약물과 관련 없는 것으로 판단 : 토끼 배태자발달독성시험 및 원숭이 13주 반복투여독성시험에서 재현되지 않았음) - 부검 시 30, 100mg/kg 군에서 총 림프구 수 증가(혈액학 및 조직학적인 약물의 작용기전과 일치) ⇒NOAEL 100mg/kg 2) 면역원성 - 대부분에서 ADA 발생.

							- RAHA가 TK 및 PD에 미치는 영향이 현저하게 나타나, 중화 항체로 인해 30mg/kg군 동물의 약 60%에서 약물 노출 감소하고 PD 반응 감소 3) PD : 100mg/kg에서 α4β7 포화가 투여 간격 전체 기간 및 시험의 투여 단계 기간 동안 대부분의 동물에서 유지되어 시험 기간 중 표적 저해를 입증
	LDP-02-15	C.monkey (3/성/군)	IV	QD, 14일	2.5 (Day 14, 18, 29일째 각 1마리씩 평가)	Y	• Process A 1) 안전성 - 사료 섭취, 체중, 신체 검사 소견, 안과 검사 소견, 혈압 및 활력 징후, 임상 병리학 파라미터 수치에 대한 시험약 관련 영향 없었음 2) TK 및 PD - 2.5mg/kg 투여는 순환 중인 림프구의 모든 α4β7 포화시키에 충분.
	KLA00184-05-901	C.monkey (4M/군)	IV	Day 1,4,8,11,15	10	N	• Process A and B (NSO cell line vs. CHO cell line) 1) 안전성 - 두 세포주에서 생산된 MLN0002 반복투여로 10mg/kg 투여 시 일시적인 임상징후 제외하고는시험약 관련 어떤 파라미터의 변화 없었음 2) 약동학 - 첫 번째 및 마지막 시험약 투여 후 CHO 유래가 NS0 유래 MLN0002보다 노출도(Cmax 또는 AUC)보다 약간 높았음. 축적수준은 두 물질 모두 유사하였음. 3) PD NS0와 CHO 유래 MLN0002의 PD는 CD4+ 및 CD8+ cell에서 전반적으로 유사하였음 4) 면역원성 CHO 및 NS0 cell line 유래 두 제품 모두 유사한 면역원성 보였음. 혈청 농도 및 PD 변수 모두에 영향을 주었기 때문에 중화활성 있는 것으로 보임. PD는 두 세포주간 유사.
	KLAW-111-01-607	C.monkey (3-5/성/군)	IV	3개월 2.5mg/kg: Day1,8,11,15,18,22,25,29,36,43,50,57,64,71,78,85 10mg/kg군: Day1,4,8,15,22,29,36,3,50,57,64,71,78,85	0,2.5,10	Y	• Process A 1) 안전성 - 시험약 관련 변화없었음 ⇒ NOAEL 10mg/kg 2) TK - 용량 의존적 노출 3) 면역원성(ELISA, Biacore assay) - PAHA 존재에 기인한 간헐적이고 일시적인 임상징후 나타났음. - PAHA 발생한 모든 동물에서 Nab 발생 ⇒시험약의 빠른 혈청 clearance 및 α4β7 인테그린 포화도 저하를 유발. 4) PD - PAHA 발생하지 않은 동물에서 마지막 투여 1일 후 α4β7 포화도가 각각 높은 비율로 유지됨

							- 결장의 α4β7 포화는 달성 후 5 개월 이상 유지
	502045	C.monkey (6/성/군)	IV	Q2W, 13주 (+12주 회복)	0,10,30,100	Y	• Process B 1) 안전성 - 모든 평가항목에서 시험약 관련 변화 없었음. - NOAEL 100mg/kg 2) 면역원성 - 대부분의 동물에서 면역원성 나타났고, 대체로 TK, PD에 영향 미쳤으며, 10mg/kg에서 그 영향이 가장 두드러졌음. 3) TK - 첫 번째 투여 후 약물 노출은 대체로 용량 비례. 마지막 투여 후 약물 노출은 용량 비례 수준보다 큰 폭으로 증가(용량 증가에 따른 중화 PAHA의 감소에 기인) 4) PD ① CD4+ Th lymphocyte 집단에 발현한 free α4β7 인테그린에 대한 유세포 분석 · free α4β7 인테그린 비율은 최초 주입 30분 후 검출되지 않음 ② 성숙 림프구의 재순환 억제 : MLN0002에 의해 gut-homing subset이 내장 점막 밑으로 나가는 것을 차단. 다른 백혈구 subset에서는 변화 없음. ③ α4β7 인테그린을 발현하는 선천 면역의 구성 요소인 NK 세포의 세포 용해 활성에 미치는 영향 : NK 세포의 용해 활성에서 MLN0002는 유의한 영향 관찰되지 않았음. ④ T 세포 의존성 항원반응에 대한 영향 - 13주 반복투여시에도 T cell dependent antigen response(TDAR) 은 손상되지 않았음.
	KLA00290	C.monkey (4-6/성/군)	IV	Q2W, 26주 +12주 회복기	0,10,30,100	Y	• Process B 1) 안전성 - W27까지 진행된 임상관찰, 사료 섭취, 심전도, 안과학, 임상병리학, 뇌척수액 평가, 장기 중량, 육안 데이터에서 시험약물 관련 변화 없었음 - NOAEL 100 mg/kg 이상 2) TK - 성별간 TK에 대한 명백한 차이 없었음. - Day1, 169에 암수 원숭이에게 각 용량을 투여한 지 30분 째에 Cmax. 100mg/kg 군에서는 마지막 투여 93일 후에도 시험약물 검출 - Cmax, AUC0-336h, AUC0-333h는 거의 용량 의존적 - 항정상태는 암수 동물 모든 용량에서 Day85에 도달 3) 면역원성 - MLN0002 투여 원숭이 대부분 면역원성 양성 :: PAHA는 중화능 있었음. 3) PD ① 표적 포화도

							- 최초 시험약 주입 후 30분 이내 free α4β7은 검출되지 않음 ③ MLN0002 투여 원숭이에서 GI tract의 β7 integrin 발현 백혈구 빈도 감소 - MLN0002에 의한 α4β7– MAdCAM-1 결합의 약리학적 저해와 일치
배태자 독성시험	WIL-416036	뉴질랜드 흰토끼 (5F/군) TK 3F/군	IV	단회, GD7	0,10,30,100	N	• Process B • 정맥 주입 용량 범위 결정 시험 1) 안전성 • (외래 단백질 투여에 의한 사망 있었으나 생존 동물에서는 AE 나타나지 않았음. 2) 면역원성 : 모든 용량군에서 RAHA 발견, 특히 10mg/kg 군 1마리에서 중화능 있었음 3) TK - 10mg/kg 1마리를 제외하고는 모든 투여 동물에서 투여 수 2312시간(GD20)까지 약물 검출 4) PD - 신속한 표적 포화, 투여 후 20일까지 유지.
배태자 독성시험	WIL-416044	뉴질랜드 흰토끼 (28F)	IV	단회, GD7	0,10,30,100	Y	• Process B 1) 안전성 - 시험약 관련 영향 없었음 - NOAEL 100mg/kg 이상 - 모든 용량군에서 모체의 체중, 체중증가, 임신 자궁 증량, 자궁 내 성장 및 생존에 대한 시험약 영향 없었음 - 모체 독성 및 배태자 발달독성 NOAEL 100mg/kg 2) 면역원성(ELISA) - 30, 100mg/kg 군에서는 RAHA 양성 없었으나, 10mg/kg 군의 2/3마리가 GD20에 양성 RAHA → 대부분 약물 혈청 농도, PD parameter에 영향 미치는 중화능 있는 것으로 보임. 3) PD - 100mg/kg 군에서 α4β7 integrin 부위가 MLN0002 투여 직후부터 시험 종료시까지 약물로 포화 4) TK - MLN0002 노출은 용량 의존적 manner 보다 더 큰 경향
출산전후 독성시험	2091-003	C.monkey (12F/군)	IV	Q2W GD20~140	10,100 (인체 투여량 10배까지)	Y	• Process B - MLN0002가 암컷 원숭이의 임신, 분만 수유에 미치는 잠재적 영향, 자손의 생존, 성장, 출산 후 발달에 미치는 잠재적 영향 평가 1) 안전성 • MLN0002는 출산 전 소실, 사망, 사산을 증가시키지는 않았음. 임상 징후, 체중, 사료 섭취에서 시험약 관련 변화는 관찰되지 않았음 • 모체에서 MLN0002 관련 장기 독성 육안 증거는 발견되지 않았음.

							• 생존 동물 또는 새끼에서 시험약 관련 영향은 나타나지 않았음 • 모체 및 자손에 대한 NOAEL 100mg/kg 이상 2) 면역원성 - 일부 모체에서 MLN0002는 면역원성 나타냄. 대체로 PAHA는 MLN0002의 TK 및 PD에 영향을 미쳤고, 10mg/kg에서 그 영향이 가장 두드러졌음 3) TK - 새끼 혈청 내 MLN0002의 존재는 모유 섭취보다는 태반 통과에 기인
발암성	IM1806	in vitro	-	10명의 공여자에서 얻은 악성 사람 종양 조직	2, 20 ug/ml	N	• ACT-1(integrin α4β7 Mab) • 악성 사람 종양에 대한 ACT-1의 결합 특이성 연구 - Act-1은 1 차 종양이 아닌 단핵 백혈구의 세포질 과립 및 막을 독점적으로 염색하였으며 이는 정상적인 α4β7 인테그린 발현 패턴과 일치
국소독성	wil-416096	뉴질랜드 흰토끼 (4~6M/군)	IM SC	단회	0,30,60 mg/ml	Y	• 뉴질랜드 흰토끼에 SC 또는 IM 주사 후 부종 등 72시간 동안 관찰 - 체중 관련 약물의 영향 발견 안됨 - MLN0002는 유의한 자극을 유발하지 않았음. - 육안 및 현미경 관찰 발생률 및 중증도는 부형제과 시험 약물 주사 부위 비교 시 비슷했으며 부형제 및 MLN0002 주사 부위에서 관찰된 변화는 일반적인 주사 부위 외상과 일치
면역독성	20020485	C.monkey (5/성/군)	IV	주1회, 3주간	MLN0002 30mg/kg 나탈리주맙 30mg/kg	N	• 임상징후, 사료 섭취, 체중, 혈액학, TK, 면역원성, PD 등 분석 - 나탈리주맙 및 MLN0002는 모두 내약성이 무수해 모든 동물이 투여 후 관찰 기간까지 생존 - 임상 징후, 사료 섭취, 체중에서 약물 관련 변화 없었음. - 면역원성 ◦ 나탈리주맙은 모든 동물에서 면역원성 나타났고 PAHA는 TK 및 PD에 중등도의 영향 미쳤음 ◦ MLN0002는 일부 동물에서 면역원성 나타났고 PAHA는 TK 및 PD에 거의 영향 미치지 않았음
	kla00441 (= DSD-01204)	C.monkey (2~4/성/군)	IV	단회	0,10,30 mg/kg 대조물질 : Prograf (tacrolimus) 0.75mg/kg/day 2일 투여	Y	• C.monkey에 나탈리주맙 단회 투여 TDAR(T- cell dependent antibody response) 시험 - 나탈리주맙 관련 혈청 화학 변화는 없었으며, 탈리주맙 관련 총 WBC, 림프구, 단핵구, 호염구, unclassified cell의 증가가 10, 30mg/kg군에서 관찰되었고, 타크롤리무스는 총 WBC, 림프구, RBC, 헤모글로빈, 헤마토크릿, 망상적혈구(reticulocyte) 증가.

							나탈리주맙 관련 변화는 Day3, 9에 관찰되었으나, Day 16에는 다양한 결과를 보였음: 일부 동물에서는 회복되는 경향. 나탈리주맙 관련 PBMC 변화는 모든 림프구 subset에서 뚜렷하게 용량 의존적인 경향을 보였음 - 나탈리주맙 투여 동물에서는 NK cell의 세포용혈 활성이 Day16에 관찰. 대조물질인 타크롤리무스에서는 관찰되지 않았음. - 나탈리주맙 투여 후 체액면역반응의 변화 : 1차 면역반응의 변화(anti-KLH IgM, IgM 평균 center point titer value의 감소) - 나탈리주맙 관련 비장의 여포성 변화, 절대무게 및 장기 무게비의 증가가 관찰되었음. 비장의 림프성 과증식이 10, 30mg/kg 투여군 모두에서 관찰되었음.
	rpt-02275	Rhesus monkey	IV IM	Act-1 2mg/kg 10일간 투여 첫 투여는 IV, 그 이후는 IM	3개월 감작 후 10일간 시험약 투여	N	• α4β7 차단이 GI 관 이외 부위에서 T 세포 반응에 간섭하는지 여부를 파악하기 위해 Act-1 투여 리서스 원숭이에 피부 지연형 과민 반응 (delayed type hypersensitivity, DTH) 모델에서 Tetanus toxoid로 피부 내 Challenge - 처음 주입 및 이후의 주사는 내약성 좋았고 시험약 관련 임상적 징후가 관찰기 14일 동안 관찰되지 않았음. - α4β7 차단은 R.monkey의 DTH 반응에서 T 세포 및 대식 세포 수준에 영향 미치지 않음
교차반응성	Im353 (예비시험)	in vitro			humanized LDP-02의 다양한 form (biotinylated, unconjugated, fluoresceinated) murine homologue ACT-1		• 인간화 단클론항체인 LDP-02의 교차반응성 예비 시험 - LDP-02, ACT-1 모두 다양한 사람 및 원숭이 림프 조직에서 강하게 염색되었음.
	Im1741	in vitro			2, 20ug/ml MLN0002		• 정상 C. monkey에서 MLN0002의 교차반응성 - MLN0002는 C.monkey의 다양한 부분(혈액의 림프구와 대장, 소장, 위, 심장, 폐, 림프절, 침샘, 비장, 흉선, 편도선, 뇨관의 단핵세포에 있는 membrane에 염색 - α4β7 integrin은 단핵세포의 membrane에 발현된다고 알려져 있으므로, 단핵세포와 림프구의 관찰된 염색 결과는 예상한 대로

							임. C. monkey 조직에서 예상치 못한 염색 결과는 없었음
	Im433	in vitro			mouse IgG1 Ab ACT-1		• 정상 인간 조직에서 mouse mAb인 Act-1의 교차반응성 - ACT-1-면역반응 세포의 결합은 기존 문헌 결과와 유사하였고, 예상치 못한 교차반응성은 없었음
	Im434	in vitro			3명의 공여자로부터 얻은 37가지 조직 LDP-02 5,20ug/ml		• 정상 인간 조직에서 인간화 단클론 IgG1 LDP-02/3A9-8E3.C1 Ab(=LDP-02)의 교차반응성 - LDP-02는 murine homologue인 ACT-1와 CDR region을 공유함. LDP-02의 분포 결과는 이전의 ACT-1 교차반응성 시험과 매우 유사함. 예상치 못한 결과는 없었음
	Im1493	in vitro			MLN0002 2,20 ug/ml		• 정상 인간 조직에서 교차반응성 - 사람 조직의 교차반응성 프로파일은 α4β7 integrin 발현의 알려진 패턴과 일치했음. 시험약 특이적인 염색 결과는 없었음.
기타	01335	in vitro			ACT-1 0.039~20ug/ml 4일간 처리	N	• α4β7 발현하는 RPMI 8866 B 세포 lymphoma 세포주의 성장에 대한 Act-1의 영향 평가 - MLN0002의 murine homoloue로 동일한 CDR을 가지고 있는 ACT-1은 α4β7 발현 RPMI 세포주의 증식을 자극하지 못했음.

3. 약리작용에 관한 자료

- 베돌리주맙은 인테그린 α4β7에 선택적으로 결합
- 베돌리주맙은 사람 Treg 세포 활성을 유도하지 않으며 최대 시험 농도에서 CDC, ADCC를 유도하지 않으며 α4β7에 결합한 상태에서, 베돌리주맙/α4β7 복합체는 세포 내로 내재화 되며, 결합효과는 reversible 함.
- 베돌리주맙은 사람뿐만 아니라 토끼, 원숭이에서 유사한 친화력으로 교차 반응하나, 마우스, 랫드, 기니픽에서는 결합하지 않음.
- 베돌리주맙은 CNS에 대한 면역감시에 영향을 미치지 않기 때문에 나탈리주맙처럼 PML 위험성이 적음

5.1. 효력시험

시험번호	시험제목	시험계	시험결과
1차 약력학 시험			
02274	integrin α4β7 저해제인 베돌리주맙과 integrin α4β1 저해제인 나탈리주맙간의 작		1. 베돌리주맙의 작용 기전에 대한 비임상 및 임상시험 자료를 정리 2. 베돌리주맙 vs. 나탈리주맙간 PML 관련 차이 비교 : MLN0002는 α4β7 에만 결합하며 α4β1과는 결합하지 않아서 leukocyte의 위장관으로의 이동만을 제한함. 이러한 제한은 α4β

	용기전 및 PML 발생		7이 MAdCAM-1 수용체에 결합하는 것을 방지하는데 VCAM-1에 대한 결합은 제한이 없음. 반면에 나탈리주맙은 α4β7 인테그린이 MAdCAM-1 및 VCAM-1 두 수용체에 결합하는 것을 방지(즉, Pan-길항제로써 작용)
01097	integrin α4β7, αEβ7 vs. α4β1에 대한 MLN0002의 결합 선택성 평가	*in vitro*	- MLN0002는 α4β7 에 특이적이며 α4β1, αEβ7, α4 단독 or β7 단독 인테그린에는 결합하지 않았음. - α4β1 대비 α4β7 에 대한 특이성은 400μg/mL에서 유지
01099	사람 전혈에서 integrin α4β7 vs. α4β1에 대한결합 선택성 평가	*in vitro*	1) Act-1의 염색의 인간전혈패턴과 MKN0002는 동일 2) 이들 두 항체는 서로 완전히 상호경쟁을 하였음 3) MLN0002가 α4β1에 심지어 400ug/mL (임상에서 가장 높은 농도에 도달)의 농도에서도 결합하지 않음을 보여줌. => MLN0002는 α4β7에 선택적으로 결합.
01140	희석 전혈에서 사이토카인 유리와 T 림프구 활성에 대한 MLN0002의 영향 평가	*in vitro*	MLN0003 (400ug/mL)를 전혈에서 배양하였을 때, Cytokine IFNγ, TNFα, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12 (P70), L-12 (P40), IL-17, and IL-23의 농도의 증가를 이끌어내지 않았음 T lymphocyte activation markers CD25 및 CD69의 발현 또한 영향이 없었음
01954	사람 Treg. 세포에 대한 베돌리주맙의 영향	*in vitro*	베돌리주맙이 gul-homing Treg 세포군과 함께 총 Treg 세포군에서의 억제하는 활성에 영향을 미치는지를 확인 - 베돌리주맙은 사람 Treg 세포 활성에 영향을 미치지 않음
01139	사람 PBMC에서 CDC 유도에 대한 MLN0002의 영향 평가	*in vitro*	- 인간 CD3에 대한 Murine Mab인 OKT3은 용량 의존적으로 PBMC에서 CDC 유도. Cytotoxicity는 0.08ug/ml에서 관찰 - MLN0002 또는 IgG1 isotype control에서는 10ug/mL까지 높은 농도에서도 cytotoxicity는 관찰되지 않았음.
01138	α4β7 발현 RPMI 8866 세포에서 ADCC에 대한 MLN0002의 효과 평가	*in vitro*	- 리툭산은 RPMI8866세포에서도 용량의존적으로 ADCC를 유도. ADCC는 저농도의 리툭산-0.0032ug/mL에서도 관찰되었으며 최대 ADCC는 0.08ug/mL에서 나타났음.반면에 ADCC는 MLN0002 또는 Act-1에서도 10ug/mL 까지 처리할 때에도 관찰되지 않았음.
01098	α4β7- mediated cell adhestion interaction 저해에 대한 MLN0002의 선택성 평가	*in vitro*	- MLN0002가 세포결합물질인 MAdCAM-1, VCAM-1 및 fibronectin에 대한 α4β1 및 α4β7 인테그린의 결합에 의해 작용되는 결합상호작용을 막음으로써, 특이성, 선택성 및 효력을 평가 - MLN0002는 α4β7과 MAdCAM-1 또는 fibronectin간의 상호작용으로 인해 매개되는 in vitro 세포결합의 subnanomolar 저해제. MLN0002는 α4β7-VCAM-1, α4β1-VCAM-1 또는 α4β1-fibronectin 매개의 결합상호작용을 저해하지 않음 MLN0002의 선택성은 400ug/mL의 고농도에서도 유지
01405	사람 PBMC의 Th17과 Treg cell에 대한 베돌리주맙의 결합	*in vitro*	베돌리주맙(MLN0002)가 인체말초혈액에서의 Th17 및 Treg 서브세트에 결합하는지를 평가- 베돌리주맙은 총 memory Th17의 subset (~27%)과 Treg 세포그룹의 subset (~9%)에 결합
01436	MLN0002 제거 후 사람 CD4+ memory T lymphocyte에서 α4β7 기능에 대한 재구성의 역학	*in vitro*	- MLN0002의 결합 효과는 reversible 하며, 임상에서 혈장교환법이 MLN0003에 의해 유래된 잠재적인 이상반응에 대한 효과적인 복구 방법이 되는 prroof of concept 제공
00709	마우스, 랫드, 기니픽, 토끼, C. monkey의 PBMC에서 α4β7에 대한 MLN0002와 Act-1의 결합 연구	*in vitro*	MLN0002의 종간 교차반응성을 확인 - MLN0002 및 ACT-1은 α4β7을 포함하는 토끼, cynomolgus 원숭이 및 인간혈액샘플의 lymphocytes와 결합 - 마우스 랫트, 기니픽 혈액샘플에서 α4β7을 포함하는 lymphocyte와

			는 결합하는데 실패
01101	말초 사람 및 토끼 림프구의 α4β7에 대한 CHO-derived MLN0002의 결합 친화력 비교	*in vitro*	CHO세포 유래의 MLN0002의 토끼 및 인간 말초혈액의 lymphocytes에 발현한 α4β7인테그린에 대한 결합력을 측정하고 비교 - MLN0002의 인간 및 토끼의 α4β7 인테그린에 대한 결합력은 sub-nanomolar affinity range에서 유사
01052	사람과 C.monkey의 PBMC에 대한 integrin α4β7에 대한 CHO-derived MLN0002의 결합 친화력 결정	*in vitro*	CHO-derived MLN0002의 인간 및 원숭이의 말초혈액 lymphocyte에 발현하는 α4β7에 대한 결합력을 측정하고 비교 - MLN0002의 인간 및 원숭이의 α4β7인테그린에 대한 결합력은 sub-nanomolar affinity range에서 유사
01337	원숭이, 사람의 PBMC의 인테그린에 대한 나탈리주맙과 베돌리주맙의 결합 친화력의 비교	*in vitro*	나탈리주맙 및 베돌리주맙의 이들의 타겟 인테그린인 α4 인테그린 및 α4β7 인테그린 각각에 대한 결합력을 측정하고 비교 - 탈리주맙과 베돌리주맙의 결합력은 각각 모든 rheusus 원숭이, cynomolgus원숭이, 인간유래의 CD4+ memory T lymphocyte에 대해서 유사
00240	사람과 C.monkey의 T 세포에 대한 LDP-02의 상대적인 결합 친화력	*in vitro*	* LDP-020 = MLN0002 = 베돌리주맙 인간 및 cynomolgus 원숭이로부터 T-cell에 대한 LDP-02의 상대적인 결합력을 결정 - LDP-02의 α4β7에 대한 상대적인 결합력은 인간 및 원숭이 T 세포에 대해서 유사하게 나타났음
Cmp-06-004	사람 전혈 림프구에서 Competition Binding Assasy에서 여러 MLN0002와 Act-1의 비교	*in vitro*	CHO-derived MLN0002와 NS0에서 생산된 MLN0002의 동등성 확인 - Act-1과 함께 인간전혈 B 및 memory CD4-T lymphocytes에서 발현되는 α4β7에 대한 결합력이 시험물질간 매우 유사
01673	rhMOG 유도 자가면역 뇌염 Rhesus 원숭이 모델에 대한 인간화 α4 intergrin Mab의 평가	*in vivo*	1) rhesus 원숭이 모델을 나탈리주맙을 사용하여 검증 : 나탈리주맙은 뇌척수염, CSF의 lymphocytes의 침윤, 뇌염증과 탈수초화(MRI 현미경 평가에 의해측정) 및 말초에서 유도되는 leukocytes, lymphocytosis 및 monocytosis를 저해 2) MLN0002가 CNS 면역감시에 영향을 미치는지 확인 : MLN0002가 EAE모델에서 CNS의 면역감시에 영향을 미치지 않음이

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

• 원숭이에서 심혈관계 안전성 약리 평가결과, 약물에 의한 심혈관계 영향은 관찰되지 않았음.

시험번호	시험제목	시험계	시험방법	시험결과
Kla 00299	C. monkey에서 MLN002 1시간 정맥 주입 후 심혈관계 안전성 약리 평가	C.monkey (16M)	수컷 정맥 주입 0,10,100mg/kg 투여	MLN0002 과 관련된 임상적 증상에서의 변화는 없었으며 electrocardiograms, 평균 혈압 및 심박동수에 대한 MKN0002의 영향도 관찰되지 않았음

5.3. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

시험 번호	시험제목	시험계	시험방법	시험결과
00892	C.monkey에서 MLN0002 IV 단회 투여시 PK, PD, 면역원성 평가	C.monkey	IV 단회 10, 100mg/kg 2F/군	• 약동학 : IV 투여 시 상당한 노출, 낮은 제거, 긴 반감기 보였음. 약동학적 특성은 용량 의존적이지는 않았음. • 약력학 : 베돌리주맙 투여 후 free α4β7에 양성인 CD4+ , CD20+ , CD4+CD45RA+ , CD4+CD45RA- 세포의 퍼센티지의 갑작스러운 감소를 나타내었으며 MLN0002에 양성인 세포의 퍼센티지는 갑작스러운 증가를 나타냈음. 최초 PD 반응은 용량의존적이었으며 세포타입에는 독립적. α4β7 sites의 포합기간은 10 및 100mg/kg에서 각각 적어도 29일~ 85일. • 면역원성 : 두 용량 모두에서 면역원성 나타냈으며, PAHA 역가 수치의 범위는 넓었음. 용량의존적이거나 시간과의 관련성은 없었음.
Ldp-02-14	C.monkey에서 LPD-02 IV 및 SC 투여 후 PK 평가	C.monkey 3F/군	LDP-02 2.5mg/kg IV 또는 SC 단회 투여	• IV 투여 - LDP-02가 vascular compartment에 존재. • SC 투여 – 면역반응으로 인한 분석방법 간섭으로 약동학 평가 못함
M1-Leu-3K88-97-267			두 시험의 약동학 결과 분석	• C.monkey에서 단회 IV, SC 투여 후 PK(study no 3-F59) 시험과, C.monkey에서의 14일 IV 반복투여독성시험(study no 3-G10) 시험의 PK 분석통해 단회 및 반복투여 약동학 모델링 - LDP-02가 5mg/ml로 제형화 되었고, 피하 조직에서 흡수가 지연된다는 사실에 기반하여, LDP-02의 피하 투여 경로는 용량 및 formulation 의존적이 될 것임.
Kla 00184-05-901	C.monkey에서 IV로 MLN02 반복 투여 후 PK/PD 평가	C.monkey (4M/군)	NS0 세포, CHO 세포에서 생산된 MLN0002 10mg/kg C.monkey에 Day1,5,8,11,15 투여	• 서로 다른 세포주에서 생산된 MLN0002 투여한 후 PK/PD 특성 평가 1) 약동학 : MLN0002의 노출은 NSO그룹보다 CHO그룹에서 약간 더 높았음. 2) 약력학 - NS0-와 CHo- 세포라인에서 유래한 MLN0002의 약동학적 특성은 CD4+ 및 CD8+세포 모두에서 유사하게 나타났으며 이들 둘 세포 유래의 MLN0002의 특성에는 차이가 없었음 3) 면역원성 - 두 세포주 모두에서 유사하게 나타났음. - CHO유래 MLN0002 투여 1마리에서 높은 역가 나타냈고, 이 PAHA는 MLN0002 혈중 농도 및 PD 변수에 영향을 미쳤기 때문에 중화능이 있을 것으로 나타났음.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 총 19건 : 건강인 대상 1상 총 7건, 환자 대상 1b/2상 8건, 3상 4건을 수행하였음.

• 치료적 확증 시험 4건 중 주요 임상시험

○ 궤양성 대장염(UC)

(1) C13006(GEMINI I)

· 임상시험디자인

- 3상, 무작위배정, 위약 대조, 눈가림, 다기관 시험으로 중등도에서 중증 궤양성 대장염 환자에서 VDZ의 임상 반응 및 관해에 대한 유도와 유지를 평가
- 유도기 : (Cohort 1) 이중 눈가림/0주째, 2주째에는 위약 또는 VDZ 300mg IV 주입
  (Cohort 2) 공개라벨/VDZ 0주째, 2주째 VDZ 300mg IV 주입
- 유지기 : 이중 눈가림/위약, VDZ 300mg Q4W 또는 Q8W 투여

· 임상시험 대상군

- 면역조절제(AZA, 6-MP) 또는 TNFα 저해제에 부적절한 반응, 반응의 소실, 내약성이 없는 중증도에서 중증 궤양성 대장염 환자 895명

· 1차 평가변수

- 유도기 : 6주째 임상 반응을 보인 시험대상자의 비율
- 유지기 : 52주째 임상 관해를 달성한 시험대상자의 비율

· 결과

- 유도기 1차 평가변수인 6주째 임상반응을 보인 시험대상자의 비율은 vedolizumab 투여군 중 47.1%가 제 6주에 임상 반응에 도달한 반면, 위약군에서는 25.5%이 도달하였음. 위약과의 차이는 21.7%(95% 신뢰구간 [CI]: 11.6, 31.7; p < 0.0001)로, 상대적 위험은 vedolizumab에 양호한 1.8(95% CI 1.4, 2.5).

: 등록한 시험대상자의 약 40%가 이전에 TNFα 저해제에 실패한 경험이 있었으며, 결과는 전체 모집단과 유사하였으며, 6주째 임상 반응에 대해 통계적으로 유의한 개선을 나타냈음(위약 : VDZ = 20.6% : 39.0%; 위약과의 차이 18.4%(95% CI 3.9, 32.9).

- 유지기 1차 평가변수인 52주째 임상 관해를 달성한 시험대상자의 비율은 VDZ 두 투durns 모두에서 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈음.
  위약 : VDZ Q8W : VDS Q4W = 15.9% : 41.8% : 44.8% (300 mg vedolizumab Q8W를 투여한 환자들에서, 위약과 비교한 차이는 26.1% (95% CI: 14.9, 37.2)였고, Q4W 용법군에서(300 mg vedolizumab Q4W 투여), 위약군과의 차이는 29.1% (95% CI: 17.9, 40.4).
  두 VDZ군 모두에서, 상대적 위험은 유사하였음(Q8W에서 2.7(95% CI; 1.7,4.2), Q4W에서 2.8(95% CI; 1.8, 4.4).

: TNFα 저해제 실패 경험이 있는 시험대상자의 경우 52주째 임상 관해 및 지속적인 임상반응, 점막 치유 등에서 위약 대비 VDZ 두 투여군 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 만족하였음.
52주째 임상 관해의 경우 위약 : VDZ Q8W ; VDZ Q4W = 5.3% :37.2% : 35.0%. 위약과의 차이는 각각 31.9%(95% CI 10.3, 51.4), 29.7%(95% CI; 7.4, 49.4)

· 안전성 결과

- 유도기 및 유지기의 VDZ의 안전성 프로파일은 전반적으로 양호하였고 두 VDZ 투여군간 안전성 프로파일의 명백한 차이는 없었음.

○ 크론병(CD)

(1) C13007(GEMINI II)

· 임상시험디자인

- 3상, 무작위배정, 위약 대조, 눈가림, 다기관 시험
- 유도기 : (Cohort 1) 이중 눈가림/0주째, 2주째에는 위약 또는 VDZ 300mg IV 주입
  (Cohort 2) 공개 라벨/VDZ 0주째, 2주째 VDZ 300mg IV 주입
- **유지기 : 이중 눈가림/위약, VDZ 300mg Q4W 또는 Q8W 투여**

· 임상시험 대상군

- 면역조절제(AZA, 6-MP, MTX), TNFα 저해제를 포함하여 1가지 이상의 크론병 표준 치료에 실패한 적이 있는 중등도 내지 중증 활성 크론병 환자 1,116명

· 1차 평가변수

- 유도기 : 6주째 임상 관해를 나타낸 시험대상자의 비율 및 개선된 임상반응을 보인 시험대상자의 비율
- 유지기 : 52주째 임상 관해를 달성한 시험대상자의 비율

· 결과

- 유도기 1차 평가변수인 6주째 임상 관해를 달성한 환자의 비율은 위약군 6.8%에 비해 VDZ 투여군은 14.5%으로 위약군과의 차이가 7.8%(95% CI 1.2,14.3; p=0.0206). 반면 다른 1차 평가변수인 W6의 개선된 임상반응의 달성은 VDZ가 높기는 하였으나, 위약 대비 통계적으로 유의하게 높지는 않았음(25.7% vs. 31.4%, 치료차이 5.7%(95% CI -3.6, 15.0; p=0.2322)

: 등록한 시험대상자의 약 50%가 이전에 TNFα 저해제에 실패한 경험이 있었으며, 결과는 전체 모집단과 유사하였으며, 6주째 임상 관해 반응에 대해 VDZ 투여군은 위약 대비 높은 달성률을 보이나, 통계적인 유의성은 만족하지 못했음(위약 : VDZ = 4.3%: 10.5%; 위약과의 차이 6.2%(95% CII -9.1, 21.3%). TNF 저해제 실패 개수에 따른 평가 시 1개보다 2개 이상의 실패 환자에서 위약 대비 W6 임상 관해 달성률이 더 높은 경향을 보였음(위약 : VDZ = 2.5% : 12.5%)

- 유지기 1차 평가변수인 52주째 임상 관해를 달성한 시험대상자의 비율은 VDZ 두 투여군 모두에서 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈음.

  위약 : VDZ Q8W : VDS Q4W = 21.6% : 39.0%(p=0.0007) : 36.4%(p=0.0042)(300 mg vedolizumab Q8W를 투여한 환자들에서, 위약과 비교한 차이는 17.4% (95% CI: 7.3, 27.5)였고, Q4W 용법군에서(300 mg vedolizumab Q4W 투여), 위약군과의 차이는 14.7% (95% CI: 4.6, 24.7).

  두 VDZ군 모두에서, 상대적 위험은 유사하였음(Q8W에서 1.8(95% CI; 1.3, 2.6), Q4W에서 1.7(95% CI; 1.2, 2.4).

: TNFα 저해제 실패 경험이 있는 시험대상자의 경우 52주째 임상 관해 및 개선된 임상 반응 등에서 위약 대비 VDZ 두 투여군 모두에서 임상적 이점을 보여주었음.

52주째 임상 관해의 경우 위약 대비 VDZ 투여군에서 통계적으로 유의한 개선을 보였음

위약 : VDZ Q8W ; VDZ Q4W = 12.8% : 28.0% : 27.3%(위약과의 차이는 각각 15.2%(95% CI 3.0, 27.5), 14.5%(95% CI; 2.0, 26.9)

· 안전성 결과

- 유도기 및 유지기의 VDZ의 안전성 프로파일은 전반적으로 양호하였고 두 VDZ 투여군간 안전성 프로파일의 명백한 차이는 없었음.

(2) C13011(GEMINI III)

· 임상시험디자인

- 3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조
- 위약 : VDZ 300mg 0주, 2주, 6주, 10주 투여

· 임상시험 대상군

- 중등도에서 중증 활성 크론병 환자 416명

· 1차 평가변수

- TNFα 길항제 실패 ITT 부분 모집단에서, 6주째 임상적 관해를 보인 시험대상자 비율

· 결과

- 등록한 시험대상자의 75%가 이전에 TNFα 저해제에 실패한 경험이 있었으며, 25%는 TNFα 저해제 경험이 없었음. 위약 대비 VDZ의 임상 관해 달성 비율은 위약 12.1%, VDZ 15.2%로 위약과의 차이는 3.0%(95% CI; -4.5, 10.5; p=0.4332)로 통계적 유의성은 만족하지 못했음.
- 1차 유효성 평가변수 분석 결과가 유의했을 경우에만 연속 검증을 통해 2차 유효성 평가를 실시하기로 계획했기 때문에 2차 유효성 평가변수에 대한 정식 가설 검증은 실시되지 못했으나, 탐색적으로 실시한 유효성 분석 결과 임상적으로 의미 있는 결과가 관찰되었음.

: 제6주와 제10주의 임상적 관해에서의 치료 차이, 그리고 제 6주의 개선된 임상반응에서 베돌리주맙군이 위약군보다 더 높은 수치를 보였음. TNFα 저해제에 실패한 시험대상자가 6주간의 치료 기간 및 1차 분석에 소요된 평가기간 이후 관해에 이를 가능성이 있음을 제시하였음

6.2. 가교자료

- 희귀의약품으로서 해당 없음. 다만 C1306, C1307 시험에 한국시험기관 참여

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 유럽 CPP 및 다케다 사의 CCDS 제출

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

• 레미케이드(인플릭시맵), 휴미라주(아달리무맙)와의 비교 자료(크론병, 궤양성 대장염 적응증)
• Entyvio 자료 제출 증명서
• Entyyvio 와 킨델레스가 같은 제품이라는 공문