의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023.3.16.	접수번호	20230021610
신청구분		희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		㈜메디팁		
제 품 명		레주록정200밀리그램(벨루모수딜메실산염(미분화))		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		벨루모수딜메실산염(미분화)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정, 1정(525.00밀리그램) 중 벨루모수딜메실산염(미분화) 242.50밀리그램(벨루모수딜로서 200 밀리그램)		
최종 허가 사항	허가일자	2024.8.29.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2021.7.16.), 호주(2021.11.11.), 캐나다(2022.3.23.), 영국(2022.7.7.)		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 이소라 주무관, 김경아 주무관, 백주현 연구관, 안미령 과장, 김영림 부장 (기시) 이희진 주무관, 강나루 연구관, 고용석 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	정인식 심사원, 정수경 주무관, 정명훈 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이전에 2차 이상의 전신 요법에 실패한 만성 이식편대숙주 질환이 있는 성인 및 12세 이상의 소아 환자의 치료

○ 용법·용량

이 약의 권장 용량은 200 mg (1 정)을 음식과 함께 1일 1회 경구 복용한다.

만성 이식편대숙주질환이 진행되어 새로운 전신요법이 필요하거나 허용 불가능한 독성이 나타날 때까지 이 약 투여를 지속해야 한다.

이 약은 경구로 투여 시 통째로 삼켜야 하며, 정제를 자르거나 부수거나 씹으면 안 된다. 가능하면 매일 같은 시간에 복용해야 하며, 복용을 잊었을 경우 환자는 추가적으로 이 약을 복용해서는 안 되고 다음의 처방 용량을 복용해야 한다.

신장애 환자

중증의 신장애 환자를 대상으로 한 적절하고 잘 설계된 연구는 수행되지 않았다. 중증의 신장애 환자에게 이 약의 치료를 시작하기 전에 위해성과 잠재적 유익성을 고려해야 한다.

간장애 환자

중등증 간장애(Child-Pugh B) 또는 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에게 이 약의 치료를 시작하기 전에 위해성과 잠재적 유익성을 고려해야 한다. 경증(Child-Pugh A)의 간장애 환자에게 이 약을 투여할 때 용량 조절은 권장되지 않는다.

용량조절

총 빌리루빈, 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 및 알라닌 아미노전이효소(ALT)를 적어도 한 달에 한 번 모니터링 하며, 이상반응이 관찰될 경우, 아래 표를 참고하여 투여량을 조절한다.

이상반응	중증도	권장 투여 용량
간독성	3등급 AST 또는 ALT (ULN의 5~20배) 또는 2등급 총 빌리루빈 (ULN의 1.5~3배)	총 빌리루빈, AST 및 ALT가 0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단하고, 회복 후 권장 용량을 다시 투여한다.

	4등급 AST 또는 ALT (ULN의 20배 이상) 또는 3등급 이상의 총 빌리루빈 (ULN의 3배 이상)	이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.
기타 이상반응	3등급	0~1등급으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단하고, 회복 후 권장 용량을 다시 투여한다.
	4등급	이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

* CTCAE v4.03에 기반함

강력한 CYP3A 유도제 또는 양성자 펌프 억제제와 병용 시 용량조절

강력한 CYP3A 유도제 또는 양성자 펌프 억제제와 병용투여 시, 이 약의 용량을 1일 2회 200 mg으로 증량한다. (‘사용상의 주의사항’ ‘10. 전문가를 위한 정보’ ‘9) 약물 상호작용’ 참조)

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

배태자 독성: 비임상시험 결과 및 작용 기전에 기반하여 이 약을 임부에게 투여하면 태아에 해를 끼칠 수 있다. 동물에서의 생식 연구에서 임신한 랫드와 토끼에게 배태자 기관 형성 기간 동안 벨루모수딜을 투여하면, 권장 용량을 투여받은 환자에서보다 더 낮은 모체노출(AUC)에서 배태자 사망 및 기형을 포함한 부정적인 발달 결과가 나타났다. 가임 여성에게 태아에 대한 위해 가능성을 알려야 하고 이 약 투여를 시작하기 전에 임신 검사가 수행되어야 한다. 가임 여성과 가임 여성 파트너가 있는 남성에게 이 약으로 치료하는 동안과 마지막 투여 후 최소 1주일 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 안내해야 한다. (‘사용상의 주의사항’ ’7. 임부, 수유부, 가임여성 및 남성, 소아, 고령자에 대한 투여’ ’1) 임부’ 및 ’3) 가임 여성 및 남성’ 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 이 약의 첨가제에 과민반응 환자
2) 임부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중증 신장애 환자(‘용법·용량’ 참조)
2) 중등증 간장애(Child-Pugh B) 또는 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자(‘용법·용량’ 참조)
3) 수유부(‘사용상의 주의사항’ ‘7. 임부, 수유부, 가임여성 및 남성, 소아, 고령자에 대한 투여’ ‘2) 수유부’ 참조)

4. 이상반응

2 건의 임상 시험(KD025-213 및 KD025-208)에서 83명의 만성 이식편대숙주질환 성인 환자에게 1일 1회 이 약 200 mg을 투여하여 평가하였으며, 치료 기간 중앙값은 9.2 개월(0.5~44.7 개월)이었다.

심각한 오심, 구토, 설사 및 다발성 장기 부전이 있는 환자 1명에서 치명적인 이상반응이 보고되었다.

18%의 환자가 이상반응으로 인해 이 약의 투여를 영구 중단했다. 3%를 초과한 환자에서 이 약의 영구 중단을 유발한 이상반응은 오심(4%)이었다. 29%의 환자가 이상반응으로 인해 이 약의 투여를 일시 중단했다. 2% 이상

의 환자에서 이 약의 일시 중단을 유발한 이상반응은 감염(11%), 설사(4%), 무력감, 호흡곤란, 출혈, 저혈압, 간기능 검사 이상, 오심, 발열, 부종, 신부전(각 2%)이었다.
임상검사치의 이상을 포함해 가장 흔하게 보고된 이상반응(≥ 20%)은 감염, 무력감, 오심, 설사, 호흡곤란, 기침, 부종, 출혈, 복통, 근골격 통증, 두통, 인산염 감소, 감마글루타밀전이효소(rGTP) 증가, 림프구 감소, 고혈압이었다.
[임상시험에서 보고된 이상 반응 요약]
모든 이상반응은 MedDRA 기관계 분류별로, 빈도에 따라 나열되었으며 빈도가 높은 순으로 먼저 기재하였다. 임상시험 프로그램에서 약물 이상반응의 정도는 CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) 등급 (1등급=경미한, 2등급=중등도의, 3등급=심각한, 4등급=생명을 위협하거나 장애를 초래, 5등급=사망)을 기반으로 평가되었다.
<표 1> 이 약을 투여한 만성 이식편대숙주질환 환자 중 10% 이상에서 보고된 이상반응의 발생빈도

이상반응	이 약 200 mg 1일 1회 (N=83)	
	모든 등급 (%)	3 등급 및 4 등급 (%)
감염 및 기생충 감염		
감염(불특정 병원균)[1]	53	16
바이러스 감염[2]	19	4
세균 감염[3]	16	4
전신 장애 및 투여 부위 상태		
무력증[4]	46	4
부종[5]	27	1
발열	18	1
위장관 장애		
오심[6]	42	4
설사	35	5
복통[7]	22	1
연하 곤란	16	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
호흡 장애[8]	33	5
기침[9]	30	0
코 막힘	12	0
혈관 장애		
출혈[10]	23	5
고혈압	21	7
근골격 및 결합 조직 장애		
근골격 통증[11]	22	4
근육 경련	17	0
관절통	15	2
신경계 장애		
두통[12]	21	0
대사 및 영양 이상 장애		
식욕 감소	17	1
피부 및 피하조직계 장애		
발진[13]	12	0
가려움증[14]	11	0

[1] 불특정 병원균에 의한 감염은 급성 부비동염, 기기 관련 감염, 중이염, 모낭염, 위장염, 위장관 감염, 맥립종, 감염성 대장염, 폐 감염, 피부 감염, 치아 감염, 요로 감염, 상처 감염, 상기도 감염, 폐렴, 결막염, 부비동염, 호흡기 감염, 기관지염, 패혈증, 패혈성 쇼크를 포함함.
[2] 인플루엔자, 리노바이러스 감염, 바이러스성 위장염, 바이러스성 상기도 감염, 바이러스성 기관지염, 엡스타인-바 바이러스 혈증, 엡스타인-바 바이러스 감염, 파라인플루엔자 바이러스 감염,

수두 대상포진 바이러스 감염, 바이러스 감염을 포함함.
[3] 연조직염, 헬리코박터 감염, 포도상구균 균혈증, 카테터 부위 연조직염, 클로스트리디움 디피실리 대장염, 대장균 요로 감염, 대장균 위장염, 슈도모나스 감염, 세균성 요로 감염을 포함함.
[4] 피로, 무력증, 병감(권태)를 포함함.
[5] 말초 부종, 전신 부종, 안면 부종, 국소 부종, 부종을 포함함.
[6] 오심, 구토를 포함함.
[7] 복통, 상복부 통증, 하복부 통증을 포함함.
[8] 호흡곤란, 노작성 호흡곤란, 무호흡, 좌위 호흡, 수면 무호흡 증후군을 포함함.
[9] 기침, 습성 기침을 포함함.
[10] 타박상, 혈종, 비출혈, 타박상 경향 증가, 결막 출혈, 혈변, 구강 출혈, 카테터 부위 출혈, 혈뇨, 혈흉, 자색반을 포함함.
[11] 사지 통증, 요통, 옆구리 통증, 사지 불편감, 근골격계 흉통, 목 통증, 근골격 통증을 포함함.
[12] 두통, 편두통을 포함함.
[13] 발진, 반상-구진 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 탈락 피부염을 포함함.
[14] 소양증, 전신 소양증을 포함함.

<표 2> 이 약을 투여한 만성 이식편대숙주질환 환자에서 발생한 선별된 임상검사치 이상

파라미터	이 약 200 mg 1일 1회 (N=83)		
	0~1 등급 (N) 베이스라인	2~4 등급 (%) 최대 포스트	3~4 등급 (%) 최대 포스트
비혈액학적 파라미터			
인산염 감소	76	28	7
감마글루타밀전이효소 증가	47	21	11
칼슘 감소	82	12	1
알칼리인산분해효소 증가	80	9	0
칼륨 증가	82	7	1
알라닌아미노전이효소 증가	83	7	2
크레아티닌 증가	83	4	0
혈액학적 파라미터			
림프구 감소	62	29	13
헤모글로빈 감소	79	11	1
혈소판 감소	82	10	5
호중구 수 감소	83	8	4

5. 일반적 주의

1) 간 기능 검사치 상승

이 약의 권장 용량을 투여받은 만성 이식편대숙주질환 환자에서 간 기능 검사치 상승이 관찰되었다('사용상의 주의사항' '4. 이상반응' 참조). 간 기능(ALT, AST 및 총 빌리루빈)은 이 약을 투여하기 전에 모니터링해야 하며, 이후에는 한 달에 한 번 또는 임상적으로 지시된 대로 모니터링해야한다. 중증도에 따라 필요한 경우, 이 약의 투여를 보류하거나 영구 중단한다 ('용법·용량' 참조).

2) 감염

이 약의 권장 용량을 투여받은 만성 이식편대숙주질환 환자에서 감염이 발생하였다. 발열, 호중구감소증, 감염에 대해 환자를 모니터링해야 하며 지시에 따라 적절한 치료를 시작해야 한다. 중증도에 따라 필요한 경우, 이 약의 투여를 보류하거나 영구 중단한다 ('용법·용량' 참조).

3) 이차 악성 종양

벨루모수딜은 면역 조절제이므로 이 약을 투여받은 환자에서 재발성 또는 이차 악성 종양의 위험을 증가시킬

수 있다. 임상 시험에 참여한 만성 이식편대숙주질환 환자에서 조혈모세포이식이 필요한 원발성 악성종양, 동종조혈모세포이식의 시행 및 장기 면역억제로 인해 교란된 종양이 보고되었다. 일반적으로 동종조혈모세포 이식을 받은 자는 일반인에 비해 이차 악성 종양 발생 위험이 높고 기저 악성 종양의 재발이 잦다.
4) 운전 및 기계 조작에 미치는 영향
벨루모수딜은 피로와 어지러움을 일으킬 수 있으므로 이러한 증상을 경험한 환자는 운전 또는 기계 조작 시 주의하여야 한다.

6. 약물 상호작용
1) 벨루모수딜에 영향을 줄 수 있는 상호작용
강력한 CYP3A 유도제
강력한 CYP3A 유도제와의 병용투여는 이 약의 노출을 감소시켜 효능을 감소시킬 수 있으므로, 강력한 CYP3A 유도제와 병용투여 할 경우 이 약의 용량을 1일 2회 200 mg으로 증량한다.

양성자 펌프 억제제
양성자 펌프 억제제와의 병용투여는 이 약의 노출을 감소시켜 효능을 감소시킬 수 있으므로, 양성자 펌프 억제제와 병용투여 할 경우 이 약의 용량을 1일 2회 200 mg으로 증량한다.

2) 벨루모수딜이 다른 약물에 영향을 줄 수 있는 상호작용
특정 UGT1A1 기질
최소한의 농도 변화로 심각한 독성을 유발할 수 있으므로 이 약과 UGT1A1 기질과의 병용투여를 피해야 한다. 병용투여를 피할 수 없는 경우 해당 처방 정보에 따라 UGT1A1 기질의 복용량을 줄인다.
이 약은 UGT1A1의 억제제이다. UGT1A1 기질과의 병용투여는 이들 기질의 혈장 농도를 증가시켜 이상반응 위험을 증가시킬 수 있다.

특정 P-gp, OATP1B1 및 BCRP 기질
최소한의 농도 변화로 심각한 독성을 유발할 수 있으므로 이 약과 P-gp, OATP1B1 및 BCRP 기질과의 병용투여를 피해야 한다. 병용투여를 피할 수 없는 경우 해당 처방 정보에 따라 P-gp, OATP1B1 및 BCRP 기질의 복용량을 줄인다.
이 약은 P-gp, OATP1B1 및 BCRP의 억제제이다. P-gp, OATP1B1 및 BCRP 기질과의 병용투여는 이들 기질의 혈장 농도를 증가시켜 이상반응 위험을 증가시킬 수 있다.

7. 임부, 수유부, 가임여성 및 남성, 소아, 고령자에 대한 투여
1) 임부
비임상시험 연구 결과 및 작용 기전을 고려할 때 이 약을 임부에게 투여하면 태아에 해를 끼칠 수 있다. 임부에서 이 약의 위험성을 평가하기 위한 임상시험은 실시되지 않았다. 동물에서의 생식 연구에서 임신한 랫드와 토끼에게 배태자 기관 형성 기간 동안 벨루모수딜을 투여하면, 권장 용량에서 인체 노출(AUC)의 약 3배 이상(랫드) 및 약 0.07배 이상(토끼) 모체노출 시 성장 변화, 배태자 사망 및 배태자 기형을 포함한 부정적인 발달 결과가 나타났다. 임부 및 가임 여성에게는 태아에 대한 위해 가능성을 알려야 한다.
2) 수유부
이 약 또는 그 대사산물이 사람의 모유로 이행되는지 여부, 모유 수유를 받은 영아에 미치는 영향, 모유 생성에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. 수유를 받은 영아에게서 벨루모수딜로 인한 심각한 이상반응의 가능성이 있으므로, 이 약을 투여 받는 중이나 마지막 투여 후 최소 1주일 동안은 수유를 하지 않아야 한다.
3) 가임여성 및 남성

임신 검사
가임여성이 이 약의 복용을 시작할 경우, 복용 시작 전 임신 여부를 확인해야 한다.
피임
여성: 가임 여성에게 이 약을 투여하는 동안과 이 약을 마지막으로 투여한 후 최소 1주일 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 조언해야 한다. 임신 중에 이 약을 투여하거나 이 약을 투여하는 동안 환자가 임신할 경우, 환자에게 태아에 대한 위해 가능성을 알려야 한다.
남성: 가임 여성 파트너가 있는 남성은 이 약을 투여하는 동안과 이 약을 마지막으로 투여한 후 최소 1주일 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 조언해야 한다.
불임
여성: 랫드에서의 연구 결과에 따르면, 이 약은 여성의 생식력을 손상시킬 수 있다. 생식력에 대한 영향은 가역적이었다.
남성: 랫드와 개에서의 연구 결과에 따르면, 이 약은 남성의 생식력을 손상시킬 수 있다. 생식력에 미치는 영향은 가역적이다.
4) 소아
만 12세 이상 소아 환자에서 이 약의 사용은 성인 대상 임상시험에서 연령 및 체중이 약물의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향이 없음에 근거한다.
만 12세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
5) 고령자
이 약으로 치료받은 186 명의 환자 중 만 65세 이상의 고령자는 26%였다. 전반적으로 고령자와 비고령자에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.

8. 과량투여시의 처치
권장되는 용량보다 과량 복용한 사례는 보고되지 않았으며, 건강한 피험자에서 1,000 mg의 내약성이 허용되었다. 권장되는 용량보다 과량 복용한 경우 알려진 해독제는 없으며, 증상이 없더라도 의사나 가까운 병원에 연락하여 적절한 보조 치료를 받아야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관할 것.
2) 상자나 병에 명시된 사용기한 이후에는 이 약을 투여하지 말 것.
3) 실온(1~30℃)에 보관할 것.
4) 습기로부터 보호하기 위해 개봉 후 동봉된 건조제와 함께 마개를 잘 닫아 원래 용기에 보관할 것.

10. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전
벨루모수딜은 각각 약 100 nM 및 3 μM의 IC50 값으로 ROCK2 및 ROCK1을 억제하는 Rho 관련 코일드 코일 함유 단백질 키나아제2(ROCK2)의 선택적 억제제이다. 벨루모수딜은 STAT3/STAT5 인산화의 조절 및 체외 또는 시험관 내 인간 T 세포 분석에서 Th17/Treg 균형의 변화를 통해 전염증성 반응을 하향 조절했다. 또한, 벨루모수딜은 시험관 내에서 비정상적인 전섬유화 신호 전달을 억제했다. 생체 내에서 벨루모수딜은 만성 이식편 대숙주질환 동물 모델에서 활성을 입증했다.

2) 약력학
이 약의 노출-반응 관계 및 약력학적 반응의 시간 경과는 확립되지 않았다.

심장 전기생리학
승인된 권장 용량의 최대 노출량의 2.4배에서, 이 약은 임상적으로 관련된 정도의 QT 간격을 연장하지 않는다.

3) 약동학
만성 이식편대숙주질환 환자에게 이 약 200 mg을 1일 1회 투여했을 때, 이 약의 평균 정상 상태(% 변동 계수, %CV) AUC 및 Cmax는 각각 22700(48%) h·ng/mL 및 2390(44%) ng/mL이었다. 이 약의 AUC와 Cmax는 200~400 mg(1일 1회 권장 용량의 1~2배) 용량 범위에서 대략 비례적으로 증가했다. 이 약의 축적률은 1.4였다.

4) 흡수
이 약을 환자에게 1일 1회 또는 1일 2회 200 mg을 투여한 후 정상 상태에서 이 약의 Tmax의 중앙값은 1.26~2.53시간이었다. 기하학적 평균 생체이용률(기하학적 %CV)은 건강한 피험자에서 단회 투여 후 64%(17%)이었다.

5) 분포
건강한 피험자에서 이 약을 1회 투여 후 분포의 기하학적 평균은 184 L(기하학적 CV% 67.7%)이었다. 인간 혈청 알부민과 인간 α1-산 당단백질에 대한 이 약의 결합은 시험관 내에서 각각 99.9%와 98.6%이었다.

6) 제거
환자에서 이 약의 평균 소실 반감기(%CV)는 19 시간(39%)이었고, 청소율은 9.83 L/시간(46%)이었다.
대사: 이 약은 시험관 내에서 주로 CYP3A4에 의해 대사되고, 보다 적게 CYP2C8, CYP2D6 및 UGT1A9에 의해 대사되었다.
배설: 건강함 피험자에서 방사성이 표지된 이 약을 단회 경구 투여한 후 방사능의 85%가 대변에서 회수되었고(변화되지 않은 상태 30% 포함) 소변에서 5% 미만이 회수되었다.

7) 음식
공복 상태인 건강한 피험자와 비교하여 고지방 및 고칼로리 식사(800~1,000 cal, 전체 식사의 총 열량의 약 50%가 지방)와 함께 이 약의 단회 투여한 경우 이 약의 AUC 및 Cmax는 각각 2배 및 2.2배 증가했다. 섭식 상태의 Tmax 중앙값은 공복 상태의 Tmax 중앙값에 비해 0.5 시간 지연되었다.

8) 특정 집단
연령(18~77 세), 성별, 체중(38.6~143 kg) 또는 경증에서 중등도의 신장애(eGFR≥60 및 <90 mL/분/1.72m^2~eGFR≥30 및 <60 mL/분/1.72m^2)에서 이 약의 약동학에 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 중증 신 장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다.
간장애 환자
이 약 200 mg 단회 투여 연구에서, 경증(Child-Pugh A) 및 중등도(Child-Pugh B) 간장애가 있는 피험자에서 벨루모수딜 노출이 ≤1.5 배 증가했다. 중증 간장애(Child-Pugh C)가 있는 피험자에서 벨루모수딜의 AUC는 정상적인 간 기능을 가진 피험자에 비해 4.21 배 증가한 반면, Cmax(1.32 배 증가)에는 뚜렷한 변화가 없었다.

9) 약물 상호작용
벨루모수딜에 대한 다른 약물의 효과
강력한 시토크롬 P450(CYP)3A 억제제: 건강한 피험자에게 이트라코나졸을 병용투여했을 때, 벨루모수딜 노출은 임상적으로 유의미한 영향이 없었다.
강력한 CYP3A유도제: 리팜핀의 병용투여는 건강한 피험자에서의 벨루모수딜 Cmax를 59%, AUC를 72% 감소시

켰다.
중등도 CYP3A유도제: 에파비렌즈의 병용투여는 건강한 피험자에서의 벨루모수딜 Cmax를 19%, AUC를 35% 감소시킬 것으로 예측된다.
양성자 펌프 억제제: 라베프라졸의 병용투여는 건강한 피험자에서의 벨루모수딜 Cmax를 87%, AUC를 80% 감소시켰고, 오메프라졸은 Cmax를 68%, AUC를 47% 감소시켰다.
다른 약물에 대한 벨루모수딜의 효과
CYP3A 기질: 벨루모수딜의 병용투여는 미다졸람 Cmax 및 AUC를 각각 약 1.3 배 및 1.5 배 증가시킬 것으로 예측된다.
CYP2C9 기질: 벨루모수딜의 병용 투여는 CYP2C9 기질(예: 와파린)의 노출에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.
CYP2C8 기질: 벨루모수딜의 병용 투여는 OATP1B1 기질이 아닌 CYP2C8 기질의 노출에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

시험관 내 연구
수송체 계: 벨루모수딜은 P-gp의 기질이며, 임상적으로 연관된 농도에서 BCRP, P-gp 및 OATP1B1을 억제한다.
효소 계: 벨루모수딜은 CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 및 UGT1A9의 억제제이다.

10) 비임상 독성시험
발암성
벨루모수딜에 대한 발암성 연구는 수행되지 않았다.

변이원성
벨루모수딜은 체외 세균 변이원성(Ames) 분석, 인간 말초 혈액 림프구(HPBL)의 체외 염색체 이상 분석 또는 생체 내 랫드 골수 소핵 분석에서 유전독성이 없었다.

생식발생독성
① 생식장애
수컷과 암컷 랫드의 생식 연구에서, 벨루모수딜 처리한 수컷 동물을 처리하지 않은 암컷과 교배시켰거나, 처리하지 않은 수컷을 벨루모수딜 처리한 암컷과 교배시켰다. 수컷 랫드에게 교배 70일 전과 교배 기간 동안 암컷 랫드에게는 교배 14일 전부터 임신 7일까지 벨루모수딜을 50, 150 또는 275 mg/kg/일의 용량으로 경구 투여하였다. 275mg/kg/일의 용량에서 암컷 랫드(벨루모수딜 처리했거나, 처리하지 않았지만 벨루모수딜 처리한 수컷과 짝짓기한)에서 착상 전후 유산 증가와 생존 가능한 배아 수 감소와 같은 이상반응이 나타났다. 벨루모수딜을 수컷 랫드에게 275mg/kg/일 투여하면 비정상적인 정자 소견(운동성 감소, 정자 수 감소 및 비정상적인 정자 비율 증가) 및 고환/부고환 기관 변화(무게 감소 및 변성)가 나타났다. 275 mg/kg/일 투여량에서 치료된 수컷 및 암컷 모두에서 생식력이 감소했으며, 특히 수컷에서 통계적으로 유의미한 수준을 나타냈다. 일반 독성 연구에서도 수컷과 암컷의 생식 기관에 부정적 변화가 발생했다; 개에서 35mg/kg/일의 벨루모수딜 용량에서 정자 변성이 나타났고, 랫드에서 275mg/kg/일의 벨루모수딜 용량에서 난소의 난포 발달이 감소했다. 회복기동안 생식력은 부분적으로 또는 완전히 가역성을 나타냈다. 개에서 35mg/kg/일, 랫드에서 275mg/kg/일 용량에서의 노출(AUC)은 일일 권장 용량 200 mg에서의 임상 노출의 각각 0.5 배 및 8~9 배이다.
② 배태자독성

임신한 랫드를 대상으로 기관 형성 기간 동안 벨루모수딜을 경구 투여하여 배태자 발생 연구를 수행하였다 (예비 연구에서 25, 50, 150 및 300 mg/kg/일, 주요 연구에서 15, 50 및 150 mg/kg/일). 예비 연구에서 모체 독성

과 배태자 발달 영향이 관찰되었다. 모체 독성(체중 증가 감소)은 150 및 300 mg/kg/일 용량에서 발생했다. 50 및 300mg/kg/일에서 착상 후 유산이 증가했다. 항문 및 꼬리의 부재, 선천복벽탈장 및 돔 모양의 두개골을 포함한 태아 기형은 50 mg/kg/일 이상에서 관찰되었다. 랫드에서의 50mg/kg/일 노출(AUC)은 권장 용량 200 mg에서 인체 노출의 약 3배이다.
기관 형성 기간동안 벨루모수딜 50, 125 및 225 mg/kg/일을 경구 투여한 임신한 토끼에게 모체 독성 및 배태자 발달 영향이 관찰되었다. 모체 독성(체중 감소 및 사망)이 125 mg/kg/일 이상의 용량에서 관찰되었다. 50 mg/kg/일 이상의 용량에서 자연 유산, 착상 후 유산 증가, 살아있는 태아의 비율 감소, 기형 및 태아 체중 감소를 포함한 배태자 영향이 관찰되었다. 기형은 꼬리(짧음), 갈비뼈(가지가 나거나 융합되거나 변형됨), 흉골(융합됨) 및 신경궁(융합, 오정렬 및 변형됨)을 포함한다. 토끼에서의 50mg/kg/일 노출(AUC)은 권장 용량 200 mg에서 인체 노출의 약 0.07배이다.

11) 임상시험
임상시험 KD025-213(NCT03640481)은 이전에 2~5 가지의 전신 요법을 받았음에도 추가 치료가 필요한 만성 이식편대숙주질환 환자의 치료를 위해 이 약에 대해 설계된 무작위, 공개, 다기관 연구이다. 혈소판이 50×10^9/L 미만인 경우, 절대호중구 수가 1.5×10^9/L 미만인 경우, AST 또는 ALT가 3×ULN 초과인 경우, 총 빌리루빈이 1.5×ULN 초과인 경우, QTc(F)이 480 ms 초과인 경우, eGFR이 30 mL/분/1.73m^2 미만인 경우, 또는 FEV1이 39% 이하인 경우에 해당하는 환자는 연구에서 제외하였다. 66명의 환자가 이 약 200 mg을 1일 1회 경구 투여로 치료받았다. 만성 이식편대숙주질환에 대한 지지 요법과의 병용 치료가 허용되었다. 이식편대숙주질환의 예방 및 표준 전신성 만성 이식편대숙주질환 치료 요법과의 병용 치료는 환자가 임상시험 전 최소 2주 동안 안정적인 용량을 복용하고 있는 한 허용되었다. 임상시험 동안 새로운 전신성 만성 이식편대숙주질환 치료 요법의 시작은 허용되지 않았다. 인구통계 및 기본 특성은 표 3에 요약되어 있다.

<표 3> 만성 이식편대숙주질환 환자의 인구통계 및 기본 특성

파라미터	이 약 200 mg 1일 1회 (N=65)
연령, 중앙값, 년(최소, 최대)	53 (21, 77)
연령: 65세 이상, n(%)	17 (26)
남성, n(%)	42 (65)
인종, n(%)	
백인	54 (83)
흑인	6 (9)
기타 또는 무응답	5 (8)
만성 이식편대숙주질환 진단의 중앙값(범위) 시간(개월)	25.3 (1.9, 162.4)
4개 이상의 장기 침범, n(%)	31 (48)
이전 치료 차수의 중앙값(범위)	3 (2, 6)
이전 치료 차수, n(%)	
2차	23 (35)
3차	12 (19)
4차	15 (23)
5차 이상	15 (23)
이브루티닙을 선행하여 사용한 만성 이식편대숙주질환의 치료, n(%)	21 (32)
룩소리티닙을 선행하여 사용한 만성 이식편대숙주질환의 치료, n(%)	20 (31)
마지막 치료 요법에 대한 불응성, n(%)[1]	43/55 (78)

중증 만성 이식편대숙주질환, n(%)	46 (71)
전세계 심각도 등급 중앙값(범위)	7 (2, 9)
베이스라인에서 Lee 증상 척도 점수 중앙값(범위)	27 (7, 56)
베이스라인에서의 코르티코스테로이드 용량(PE/kg)[2]의 중앙값(범위)	0.19 (0.03, 0.95)

[1] 상태를 알 수 없는 환자는 분모에서 제외.
[2] 프레드니손 eq/kg

이 약의 유효성은 2014 NIH 반응 기준에 따라 전체 반응이 완전 관해 또는 부분 관해를 포함하는 7주기 1일까지의 전체 반응률(ORR)을 기반으로 평가한다. ORR 결과는 표 4에 나와 있으며, ORR은 75%(95% CI: 63, 85)였다. 최초 반응부터 질병 진행, 사망 또는 만성 이식편대숙주질환의 새로운 전신 요법 시점까지로 계산된 반응 기간의 중앙값은 1.9개월(95% CI: 1.2, 2.9)이었다. 최초 반응까지 걸린 시간의 중앙값은 1.8개월(95% CI: 1.0, 1.9)이었다. 반응을 보인 환자의 62%(95% CI: 46, 74)에서 반응 후 최소 12개월 동안 사망 또는 새로운 전신 요법 시작이 발생하지 않았다.

<표 4> 임상시험 KD025-213에서 만성 이식편대숙주질환 환자에 대한 7주기 1일까지의 전체 반응률

파라미터	이 약 200 mg 1일 1회 (N=65)
전체 반응률(ORR)	49 (75%)
95% 신뢰구간[1]	(63%, 85%)
완전한 반응	4 (6%)
부분 반응	45 (69%)

[1] Clopper-Pearson 방법을 사용하여 추정

ORR 결과는 환자의 52%(95% CI: 40, 65)에서 보고된 7주기 1일 동안 Lee 증상 척도의 최소 7점 감소에 의해 뒷받침되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30도)보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

수입(수입자), (주)메디팁, 대한민국, 서울특별시 강남구 개포로 619 10층(개포동,서울강남우체국빌딩)

전공정위탁제조(제조의뢰자), Kadmon Pharmaceuticals, LLC, 미국, 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807, USA

일부공정위탁제조(제조자), UPM Pharmaceuticals, Inc., 미국, 501 5th Street, Bristol, TN 37620, USA(벌크제조 및 1차포장)

일부공정위탁제조(제조자), Pharma Packaging Solutions, LLC, 미국, 341 JD Yarnell Industrial Parkway Clinton, TN 37716, USA(2차포장 및 라벨링)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(희귀의약품)**

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목 및 '의약품 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시)'제22조제4항제2호에 의한 재심사 대상 의약품(4년)

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2제1항제2호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상에 해당함 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.3.16.	-	-	-	-

보완요청 일자	2023.5.26.	2023.5.26.	2023.5.26.	2023.11.29.	-
보완접수 일자	2024.4.30.	2024.4.30.	2024.4.30.	2024.8.13.	-
최종처리 일자	2024.8.29.	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

4. 독성에 관한 자료
  가. 단회투여독성시험자료
  나. 반복투여독성시험자료
  다. 유전독성시험자료
  라. 생식발생독성시험자료
  마. 발암성시험자료
  바. 기타독성시험자료
    1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    2) 의존성
    3) 항원성 및 면역독성
    4) 작용기전독성
    5) 대사물
    6) 불순물
    7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
  가. 효력시험자료
  나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    2) 흡수
    3) 분포
    4) 대사
    5) 배설
  라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  가. 임상시험자료집
    1) 생물약제학 시험보고서
    2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    3) 약동학(PK) 시험보고서
    4) 약력학(PD) 시험 보고서
    5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  나. 가교자료
  다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목(제품명: 레주록정, 성분명: 벨루모수딜메실산염(미분화))은 만성 이식편대숙주질환(Chronic Graft Versus Host Disease, cGVHD)의 치료 목적으로 개발된 Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 2(ROCK2) 선택적 억제제임
- 2건의 2상 임상시험(KD025-208, KD025-213) 결과를 제출하였으며, 해당 임상시험은 이전에 최소 1차(KD025-208) 혹은 최소 2차(KD025-213) 전신요법을 받은 만성 이식편대숙주질환 환자를 대상으로 실시되었음
  - 1차 유효성 평가변수로서 벨루모수딜 200 mg QD를 투여받은 시험대상자의 ORR(95% CI)은 71.1%(60.1, 80.5)로 유의한 ORR 개선을 보였으며 대부분의 반응은 치료 6개월 이내에 발생하였음
  - 거의 모든 시험대상자가 최소 1건의 TEAE를 경험하였으나 대체로 가역적이고 관리 가능했음. 가장 흔히 보고된 사례는 cGVHD 증상 및 면역 역제 치료의 사용과 관련된 사례와 일치하였음
- 신청 품목은 희귀의약품으로 환자 수가 적고 만성 이식편대숙주질환의 경우 1차 치료로 주로 스테로이드 요법을 사용하며, 스테로이드 불응성 환자의 경우 룩소리티닙이 유일하게 허가되어 있고 3차 치료제로 허가받은 품목은 없으므로 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조제6호바목에 따라 치료적 탐색 임상시험자료로서 치료적 확증 임상시험자료를 갈음함

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 142(자격요법제(비특이성면역억제제를 포함))
- 약리작용 기전 : Rho-associated coiled-coil kinase 2(ROCK2) 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- 만성 이식편대숙주질환은 여전히 동종 조혈모세포 이식의 주요 합병증으로, 이식 수혜자의 약 30~55%에서 발생하며 여러 장기가 관련됨. cGVHD의 병태생리에는 염증, 체액성 면역, 세포 매개 면역, 섬유화가 관여함
- 만성 이식편대숙주질환의 병리에는 T세포 및 B세포 모두가 관여하며, 염증 유발 사이토카인 인터루킨(interleukin, IL)-17 및 IL-21의 과다 생성과 염증 유발 T 소포 조력 세포(T follicular helper cell, Tfh) 및 B세포의 과다 활성화로 인한 항체 과다 생성이 특징적임. 또한, cGVHD는 여러 기관에서 섬유화 변화와 관련이 있음
- 여러 연구를 통해 ROCK2의 비정상적 활성화가 인터페론 조절인자 4(interferon regulatory factor 4, IRF4) 의존적 기전을 통해 IL-17 및 IL-21을 유도하는 것이 입증되었음. 또한, 류마티스관절염 및 전신성 홍반성 루푸스 환자에서 ROCK 활성이 상향 조절되는 것으로 밝혀졌고 ROCK2 억제는 생체 내 IL-17 생성을 효과적으로 감소시켰고 관절염 및 루푸스 마우스 모델에서 유효성을 입증했음. 자가 면역 또한 면역계 활성화를 억제하고 자가 항원에 대한 면역학적 관용 유지와 자가 면역 반응 억제에 중요한 역할을 하는 조절 T 세포의 변화와 관련된다. ROCK2 억제는 조절 T 세포의 억제 기능을 증가시킬 수 있음
- ROCK는 전환 성장인자 베타(transforming growth factor beta, TGF-β), 결합조직 성장인자(connective tissue

growth factor, CTGF), 리소포스파티드산(lysophosphatidic acid, LPA)을 비롯한 여러 주요 섬유화 유발 매개 인자의 하류에 있기도 함. 병리학적 섬유화의 정의적 특징은 섬유아세포에서 근섬유아세포로 분화이며, 이는 ROCK이 매개하는 과정임. 또한, ROCK은 스트레스 섬유 형성을 매개하고 CTGF 및 알파 평활근 액틴(alpha-smooth muscle actin, α-SMA)을 포함한 전섬유화 유전자의 전사를 조절한다. 이에 더하여, ROCK 억제는 쥐(murine) 모델에서 항섬유화 활성을 입증했음

- 만성 GVHD는 심각한 상태로, 보다 안전하고 효과적인 치료 옵션에 대해 상당한 미충족 의료 수요가 있음. 현재의 치료 옵션은 제한적 유효성 및 상당한 독성과 관련이 있으며, 이는 감염, 혈구감소증, 이차 원발성 악성종양의 위험 증가로 인해 궁극적으로는 환자 회복을 저해할 수 있음
- 현재의 치료 옵션은 cGVHD의 섬유화 요소를 직접 표적하지 않고 cGVHD의 염증 요소에 주로 작용하며 종합해볼 때, 염증 및 섬유화 모두를 겨냥하는 ROCK2 억제는 cGVHD 환자의 치료에 유용한 접근방식이 될 수 있음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 이식편대숙주질환은 공여자의 면역세포가 제 기능을 하며 일어나는 현상으로 비록 근본적인 치료 방법은 없으나 면역기능의 조절을 통해 증상을 완화시킬 수 있음
- 일차 치료로는 주로 스테로이드 요법을 사용하며, 만성 이식편대숙주질환에 대한 표준 초기 치료로 글루코코르티코이드(예:프레드니손)를 단독 혹은 칼시뉴린 억제제(CNI) (예:사이클로스포린, 타크로리무스)와 병용하여 전신요법을 시행함. 대부분의 만성 이식편대숙주질환 환자는 일차 코르티코스테로이드로 적절하게 관리되지 않으며 코르티코스테로이드 외에 효과적인 치료 대안이 제한적임
- 또한, 장기간 스테로이드 사용에 따른 감염, 부종 등 부작용 빈도가 높아져서 최근에는 스테로이드 외에도 다양한 면역억제제 혹은 면역 억제 작용을 하는 항암제를 사용함. 특히 만성 이식편대숙주질환의 고위험 특성을 가진 환자의 경우, 상당한 부작용을 동반한 불만족스러운 결과가 나타나는 경우가 많음. 만성 이식편대숙주질환 환자의 약 50~75%는 최소 2차 치료가 요구되는 것으로 추정됨
- 만성 이식편대숙주질환은 중대한 질병으로서 현재 널리 사용되고 있는 이브루티닙(임브루비카캡슐), 룩소리티닙인산염(자카비정)을 포함한 효과적인 치료법들에도 불구하고, 여전히 최소 두 가지 이상의 이전 차수 전신요법에 실패한 만성 이식편대숙주질환이 있는 환자들이 많이 있으며, 효과적이고 내약성이 우수한 치료제에 대한 의학적 요구가 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

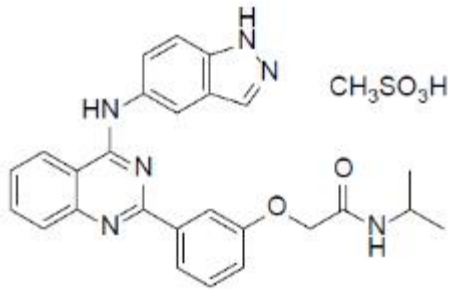
- 국내 희귀의약품 지정('22.10.05.)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 벨루모수딜메실산염(미분화)(Belumosudil Mesylate, micronized)
- 일반명: 2-{3-[4-(1H-indazol-5-ylamino)quinazolin-2-yl]phenoxy}-N-(propan-2-yl)acetamide methanesulfonate (1:1)
- 분자식: $C_{26}H_{24}N_6O_2$ CH_3SO_3H (548.62 g/mol)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 ■ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	이중 PE bag	적합
중간조건시험	30℃/75% RH		적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출 (수용액 상태 가혹시험 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병 포장	적합
중간조건시험	30℃/75% RH		적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 12개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(24개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 허심규정 제28조제1항에 근거하여 희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험 자료(표적장기독성 소견을 포함한다)로 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있음

4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간 (회복기 관찰 용량)	용량 (mg base/kg/day)	GLP 준수	study #	결과
단회투여 독성시험	랫드 SD	경구	단회	트리플루오로아세트산염: 100, 200, 300, 염산염: 200, 400, 600	Yes	BASI 0500-05015	600(염산염): - 제1일 암컷 1마리 사망, 제2일 수컷1마리 사망, 제5일 암컷1마리 사망 - 사망 전 임상 징후: 헐떡임, 노력성 호흡, 호흡곤란 및 탈수 - 육안 부검 결과: 시험물질과 유사한 내용물로 채워진/가스로 팽창된 위장관, 부신 비대, 얼룩덜룩한 붉은 폐 **모노 TFA염 NOAEL≧300, 염산염 NOAEL: 400~600**
	개	경구	단회	염산염: 50,	No	MPI	200: 구토(암컷 한정)

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간 (회복기 관찰 용량)	용량 (mg base/kg/day)	GLP 준수	study #	결과
	Beagle			200, 250, 400, 300		1173-023	250, 300: 구토 400: 구토, 무른/묽은 변 **MTD: 50(암컷), 200(수컷)**
반복투여 독성시험	랫드 SD	경구	28일 (14일 회복)	0, 50, 150, 375	Yes	MPI 1173-028	50: (수컷)간 무게 증가, (암컷)체중 변화, 간 무게 증가, 범소엽성 간세포 비대, 모든 관찰 내용 독성학적으로 유의한 것으로 판단되지 않았음. 150: 사료 섭취량 감소에 상응하지 않는 체중 변화, 심장 무게 증가에 상응하지 않는 현미경적 변화, 간 무게 증가에 상응하는 현미경적 소견인 범소엽성 간세포 비대, 경미한 헤모글로빈, 적혈구 및 적혈구 질량 감소, (암컷)대퇴골 골수 및 흉골 골수에서 망상적혈구 증가, 최소 적혈구 과증식 또는 혼합 과증식, 모든 소견들 독성학적으로 유의한 것으로 판단되지 않았음. 375: (암컷)2마리 사망, (암컷)비내약 임상 소견 관찰됨. 사료 섭취량 및 체중 감소, 심장 및 간 무게 증가, GGT, ALP, Tbil, triglycerides, 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤 증가한 범소엽성 간세포 비대, 골수 과증식, 망상적혈구 및 혈소판 증가, PT 시간 변화, 적혈구 질량 감소. 일부 관찰 소견은 2주 회복 이후에도 관찰되었음. **NOAEL: 150**
	랫드 SD	경구	3/6개월 (28일 회복)	0, 50, 125, 275	Yes	Ricerca 029502	50: 체중 및 사료 섭취량 감소, 다양한 장기 무게 변화, 조직병리학적 변화(부신(비대), 간(비대), 신장(세뇨관 호염기구, 단백질 방울, 확산성 세뇨관 금색 색소침착), 비장(림프구 증가), 고환(변성), 흉선(림프구 고갈), 갑상선(비대, 콜로이드 감소)), 경미한 적혈구 질량 감소, 임상병리학 변화 모든 관찰 내용 독성학적으로 유의한 것으로 판단되지 않음. 대부분은 가역적이거나 가역적인 경향을 보였음. 125: 대체로 50 용량과 유사하였고 때로 중증도가 증가하였음. 비유해한 추가 임상 병리 소견(낮은 혈청 콜린에스터라제, 낮은 sodium 농도, 높은 알부민 및 총 단백질 농도)이 관찰되었음. 275: 대체로 다른 용량군에서 관찰된 내용과 유사하였으나 때로 중증도가 증가하였음. 암컷 1마리 사망(Day 85), GGT, ALP, Tbil 증가, 조직병리학적 변화(부고환 변성, 자궁경부 형성저하증, 난소 여포 발달 감소, 자궁 형성저하증) **NOAEL: 암컷 125, 수컷 275**
	개 Beagle	경구	7일	0, 25, 100, 200	No	MPI 1173-046	25: 드문 구토 100: 체중 및 사료 섭취량의 경미한 감소, 구토, (수컷)적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크릿의 경미한 감소

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간 (회복기 관찰 용량)	용량 (mg base/kg/day)	GLP 준수	study #	결과
								200: 체중 및 사료 섭취량의 경미한 감소, 구토, (수컷)적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크릿의 경미한 감소, 혈청 인 수치 간헐적 감소(1 마리) 이러한 소견들은 유해한 것으로 판단되지 않았음. **NOAEL: 200**
		개 Beagle	경구	28일 (14일 회복)	0, 25, 75, 200/125 (14일 회복)	Yes	MPI 1173-029	25: 흉선 중량 감소 75: 드문 구토, 적혈구 질량의 경미한 감소(망상적혈구 증가), 흉선 중량 감소 200/125: 심각한 체중 감소, 비내약성 보임. 적혈구 질량 감소(망상적혈수 증가), ALKP, GGT, Tbil 증가, 소변량 증가, 간 중량 증가, 흉선 중량 감소, 간 조직병리 소견(때때로 간세포 공포형성을 동반한 담즙정체, biliary hyperplasia(담도 과증식), Kupffer 세포 색소 증가 **NOAEL: 75**
		개 Beagle	경구	3개월 (28일 회복)	0, 35, 70, 125	Yes	Ricerca 029281	35: 체중 및 사료 섭취량 감소(비유해), 간 중량 증가(비유해), 적혈구 질량의 경미한 감소(망상적혈구 rebound), 유해하지 않은 조직병리학 결과들(부고환 변성, 비장 림프구 고갈, 고환 변성, 흉선 림프구 고갈) 70: 유해한 수준의 체중 및 사료 섭취량 감소, 적혈구 질량 경미한 감소(혈소판 증가 및 망상적혈구 rebound), 간 중량 증가, 비장 및 흉선 중량 감소, 조직병리 소견(간(때때로 ALT가 증가한 다초점성 중심소엽 담즙정체 및/또는 확산성 위축), 신장(다초점성 양측성 신장 근위세뇨관 상피 금색/갈색 색소침착), 부고환 변성, 비장 림프구 고갈, 고환 변성, 흉선(림프구 고갈) 125: 대체로 다른 용량에서 관찰된 결과와 유사하였으나 더 심각한 중증도를 보였음. 수컷 2마리 빈사(21일), 비내약, 체중 및 사료 섭취량의 심각한 감소, 다양한 장기의 유해한 육안 및 조직병리학 소견, 장기 중량에 대한 유해한 영향이 관찰됨. **NOAEL: 35**
		개 Beagle	경구	9개월 (8주 회복, 13주 중간종료)	0, 5, 20, 40	Yes	Covance 8289750	20: 드문 구토, ALT 및 간 중량 증가, 낮은 정도의 간 조직병리(단핵세포 침윤 증가 또는 간세포 퇴화/괴사), 모든 결과는 가역적인 것으로 판단되었음. 40: 대체로 20 용량군과 유사하였으나 발생 빈도가 더 높았음. 체중 및 사료섭취 감소, 모든 결과는 가역적인 것으로 판단되었음. **NOAEL: 40**
유전독성	복귀돌연변이	S. typhimurium (TA98, TA100,	in vitro	-	±S9 TA1535: 15~5000 μg/plate 이외: 50~5000	Yes	BRAB44FM.503.BTL	**음성**

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간 (회복기 관찰 용량)	용량 (mg base/kg/day)	GLP 준수	study #	결과
시험		TA1535, TA1537), E. coli (WP2uvr A)			µg/plate			
	염색체 이상	인간 말초혈액 림프구 (HPBL)	in vitro	-	±S9 4hr: 6.25~250 µg base/mL -S9 20hr: 3.13~150 µg/mL	Yes	BR AB44F M.341.B TL	**음성**
	소핵	랫드 SD	경구	단회	24시간: 0, 500, 1000, 2000 48시간: 0, 2000	Yes	BR AB44F M.125.B TL	**음성** <최고 용량 2000 TK 결과> Cmax: 수컷 12403 ng/mL, 암컷 11120 ng/mL AUC0-24: 수컷 174789 hr*ng/mL, 암컷 181366 hr*ng/mL
생식·발생독성시험	수태능 및 초기 배발생	랫드 SD	경구	교배 전 70일 + 교배 기간 (77일 회복)	0, 50, 150, 275	Yes	2420-008	**<수컷>** 50: 낮은 등급의 체중 증가 감소 및 사료섭취 감소(비유해) 150: 체중 증가 감소, 사료섭취 감소 275: 비정상적 대변, 마른 신체 상태, 체중 증가 및 사료섭취 감소, 수태능 감소, 고환/부고환 크기 및 중량 감소, 비정상적인 정자 소견(운동성 감소, 농도 감소, 비정상적 정자 비율 증가), 고환/부고환 조직병리학적 퇴화/위축 **Fertility NOAEL: (수컷)150**
				교배 전 14일 + 교배 기간 (GD7) C-section GD13				<암컷> 50: 낮은 등급의 체중 증가 감소 및 사료섭취 감소(비유해) 150: 체중 증가 감소, 사료섭취 감소 275: 수태능에 영향 없었음. 체중 증가 및 사료섭취 감소, 착상 후 소실/흡수 증가 및 생존 배아 수 감소 **Fertility NOAEL: (암컷)275**
	배태자 발생	랫드 SD	경구	GD6~17 C-section GD20	0, 25, 50, 150, 300	No	MPI 2420-004	25: 모체 사료섭취, 체중 증가 경미한 감소, 태자 체중 감소(암컷) 50: 모체 사료섭취, 체중 증가 경미한 감소, 착상 후 소실 증가, 평균 생존 태자 수 다소 감소, 생존 한배새끼 크기 감소, 태자 기형 150: 모체 체중 증가 감소, 사료섭취 감소, 태자 체중 감소, 태자 기형 300: 모체 체중 증가 과도한 감소, 사료섭취 과도한 감소, 착상 후 소실 증가, 생존 한배새끼 크기 감소, 태자 체중 감소, 태자 기형 **모체 NOAEL: 50, 태자 NOAEL: 25**
	배태자 발생	랫드 SD	경구	GD6~17	0, 15, 50, 150	Yes	MPI 2420-006	50: 체중 증가 감소, 사료 섭취 감소 150: 체중 증가 감소, 사료 섭취 감소, 태자 체중 감소

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간 (회복기 관찰 용량)	용량 (mg base/kg/day)	GLP 준수	study #	결과
								모체 NOAEL: 15, 태자 NOAEL: 50
	비임신 / 배태자	토끼 NZW	경구	비임신: 5일 예비 배태자: GD6~18 C-section GD28	비임신: 25, 50, 75, 100, 125, 200, 300, 400 예비 배태자: 0, 25, 50, 100, 250	No	MPI 2420-005	<비임신> 300, 400: 유해한 용량 관련 사료 섭취량 감소 <예비 배태자> 100, 250: 용량 의존적 체중 증가 감소/체중 감소, 사료 섭취량 감소, 태자 변화 **모체 NOAEL: 50, 배태자 NOAEL: 250**
	배태자	토끼 NZW	경구	GD6~18 C-section GD28	0, 50, 125, 225	Yes	MPI 2420-007	125: 1마리 유산(GD19), 체중 증가 감소, 사료 섭취 감소, 착상 후 소실 증가, 생존 태자/한배새끼 크기 감소 225: 2마리 유산(GD19), 1마리 사망(GD9), 체중 감소, 사료 섭취 감소, 마른 신체 상태, 착상 후 소실 증가, 생존 태자/한배새끼 크기 감소, 태자 체중 감소, 태자 기형 **모체, 태자 NOAEL: 50**
광독성 시험		자외선 및 가시관선 흡광도	in vitro	-	-	No	Charles River 2008 2808	최고 몰 흡광계수(molar extinction coefficient): 10743 L mol-1 cm-1(@ 334 nm), **광독성 가능성**
		3T3 마우스 섬유아 세포	in vitro	-	0.056~3.16 µg/mL	Yes	Charles River 2008 2809	**광독성 가능성**

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 랫드를 이용한 경구 단회투여 독성시험에서 벨루모수딜 TFA염은 최대 300 mg base/kg 용량에 이르기까지, 벨루모수딜 염산염은 대해서는 최대 400 mg base/kg 용량에 이르기까지 양호한 내약성 입증됨. 개를 이용한 경구 단회투여 독성시험에서 확인된 최대허용용량(MTD)은 암컷 50 mg base/kg, 수컷 200 mg base/kg임

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 반복투여 독성시험에서 확인된 주요 표적 장기는 심장, 간, 신장, 위장관, 조혈/면역계, 생식기계였음

- (랫드) 체중 변화, 사료 섭취량 감소, 간 및 심장 무게 증가, 범소엽성 간세포 비대, 적혈구 질량 감소, 간 손상 혈청 표지자 증가, 다양한 장기의 무게 및 조직병리학적 변화

  * 28일 시험 NOAEL 150 mg base/kg/day

  * 3/6개월 시험 NOAEL: 수컷 275 mg base/kg/day, 암컷 125 mg base/kg/day

- (개) 사료 섭취 및 체중 증가 감소, 적혈구 질량 감소, 흉선 무게 감소/간 무게 증가 등 다양한 장기의 무게 변화, 다양한 장기(간, 신장, 부고환, 비장, 고환, 흉선)의 조직병리학적 변화

* 7일 시험 NOAEL: 200 mg base/kg/day
* 28일 시험 NOAEL: 75 mg base/kg/day
* 3개월 시험 NOAEL: 35 mg base/kg/day
* 13주/9개월 시험 NOAEL: 40 mg base/kg/day

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 시험관내 박테리아 복귀돌연변이 시험 및 인간 말초혈액림프구를 이용한 염색체 이상시험과 생체 내 랫드 소핵시험에서 유전독성 증거는 없었음

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 반복투여 독성시험에서 벨루모수딜과 관련 가능성이 있는 영향이 관찰되었음. 뇌하수체(랫드), 고환/부고환(랫드 및 개), 난소(랫드) 및 자궁 (랫드)의 장기 무게 감소 및/또는 조직병리 소견들이 있었으며, 이러한 변화들은 대체로 그 정도가 낮았고, 임상적으로 유의미한 노출에서 유해한 것으로 판단되지 않았음

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 벨루모수딜 0, 50, 150, 275 mg base/kg/day 투여한 랫드에서 관찰된 주요 소견은 수컷 랫드 최고 용량에서의 수태능 감소, 비정상적 정자 소견(운동성 감소, 농도 감소, 비정상적 정자 비율 증가), 고환/부고환 장기 무게 감소 및 조직병리학적 퇴화/위축이 있었고, 수태율과 정자 지표들은 회복기 이후 가역성을 보였음. 50, 150 mg base/kg/day 용량에서는 유해한 수태능 변화는 없었음. 암컷 랫드의 경우 최고 용량에서 수태능의 영향은 없었으나, 초기 배발생과 관련된 이상 소견(착상 후 소실/흡수 증가 및 생존 배아 수 감소)이 있었음. 수태능에 대한 NOAEL은 수컷 150 mg base/kg/day(AUC0-24(ng*hr/mL): 70100, 3.1× RHD), 암컷 275 mg base/kg/day(AUC0-24 (ng*hr/mL): 209000, 9.2× RHD)로 결정되었음

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 벨루모수딜은 임상적으로 유의미한 노출 수준에서 배태자 독성 가능성, 기형 유발 가능성을 보였음
- 랫드 GLP 배태자 독성시험(Study 2420-006) 결과, ≥ 50 mg base/kg/day에서 모체 독성(체중 증가 감소 및 사료 섭취 감소)을 유발하였고, 태자에 대한 영향으로는 150 mg base/kg/day(AUC 3.9× RHD)에서 태자 체중 감소가 관찰되었음. 태자 발생독성에 대한 NOAEL은 50 mg base/kg/day(AUC0-24(ng*hr/mL):33300, 1.5× RHD)로 결정되었음
- 토끼 GLP 배태자 독성시험(Study 2420-007) 결과, 125 mg base/kg/day 용량에서 체중 증가 감소, 사료 섭취 감소, 유산(1마리), 착상 후 소실 증가, 생존 태자/한배새끼 크기 감소가 있었고, 225 mg base/kg/day에서 체중 및 사료 섭취 감소, 마른 신체 상태, 사망(1마리), 유산(1마리), 착상 후 소실 증가, 생존 태자/한배새끼 크기 감소가 관찰되었음. 또한, 최고 용량에서는 태자 체중 감소와 태자 골격/외관 기형이 추가로 관찰되었음. 모체 및 태자 발생 독성에 대한 NOAEL은 50 mg base/kg/day(AUC0-24(ng*hr/mL):1590, 0.1× RHD)로 결정되었음

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

① 광독성시험

- 벨루모수딜은 290~370 nm의 흡광도를 보였으며, 피부 및 포도막에 다소 분포함. 최고 몰 흡광계수(molar extinction coefficient, MEC)는 334 nm에서 10743 L mol-1cm-1였으며, 광반응성 가능성을 나타냄(ICH/FDA-S10). Balb/c 3T3 마우스 섬유아세포를 이용한 in vitro 뉴트럴레드 흡수 광독성시험에서 양성 광독성 가능성 확인하였음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 반복투여독성시험에서 확인된 주요 표적 장기는 심혈관계, 간, 신장, 위장관, 조혈계/면역계였으며, 임상적으로 유의미한 노출 수준 또는 예상 최고 임상 용량/노출에서 유의한 영향들이 관찰되었음. 독성시험 및 안전성 약리시험의 NOAEL은 인체 권장용량(200 mg[QD]/day) 대비 5.8~25배 높았으며, 노출은 200 mg[QD]/day을 투여받은 시험대상자들에게 예상되는 노출의 0.7~7.4배였음
  - (심혈관계) 랫드에서 대체로 가역적인 심장 무게 증가가 관찰되었음
  - (위장관계) 랫드와 개에서 사료 섭취 및 체중 감소, 체중 증가 감소가 관찰되었음
  - (조혈계/면역계) 경증 재생성 빈혈, 흉선 내 림프구 고갈, 비장 내 림프구 고갈(개), 외투 림프구 증가(랫드)가 최고 임상 용량/노출에서 예상되는 벨루모수딜 노출 수준에서 확인되었음
  - (간) 간 손상 혈청 표지자(ALT, ALP, GGT, Tbil)의 증가가 임상적으로 유의미한 노출 또는 근접한 수준에서 랫드 및/또는 개에서 확인되었음. 또한 최고 인체 임상 용량/노출에서 예상되는 벨루모수딜 노출 수준에서 최소 또는 경증 담즙정체, 중등도 간세포 위축, 단핵세포 침윤 및/또는 간/담낭 무게 증가가 관찰되었음. 랫드에서는 임상에서 예상되는 노출 수준보다 낮거나 유사한 노출 수준에서 낮은 정도의 간세포 비대가 관찰되었음
  - (신장) 랫드 및 개에서 신장의 금색/갈색 색소침착이 확인되었고 랫드의 경우 이런 색소침착이 다초점성 세뇨관 호염기구 증가증 및 최소 또는 중등도 상피세포 내 단백질 방울과 관련되었음. 최고 임상 용량/노출에서 예상되는 노출 수준 이상의 벨루모수딜 노출 수준의 랫드에서 혈중요소질소의 경미한 증가가 관찰되었음. 랫드 및 개에서 벨루모수딜 노출 수준이 높은 경우, 랫드 6개월 시험에서 1마리(조기 사망), 개 1개월 시험에서 1마리(빈사)에서 유해한 신장 변화가 관찰되었음
- 유전독성 음성이었으며, 생식발생 독성 관련 소견들이 관찰되었음
  - 랫드 반복투여 독성시험에서 뇌하수체, 고환/부고환, 자궁, 난소의 변화(장기 무게 감소 및/또는 조직병리 소견)이 관찰되었으나 변화 정도는 대체로 낮았고 임상적으로 유의미한 노출에서는 유해한 것으로 판단되지 않았음
  - 수태능 시험 결과 70일간 벨루모수딜 투여 시 수컷 랫드에서 수태능 감소, 비정상적 정자 소견들, 고환/부고환 장기 변화를 확인하였음(AUC 8.4× RHD)
  - 벨루모수딜 관련 랫드 및 토끼 배태자 발생 독성시험 결과, 임상적으로 유의미한 노출에서 배태자 독성 가능성 및/또는 기형 가능성을 확인하였음. 암컷 수태능/초기 배태자 발생시험에서도 배태자 독성을 확인하였음

- 벨루모수딜은 광독성시험 결과 양성으로 확인되었으며, 피부 및 포도막에 다소 분포함
  - 비임상 시험 결과 벨루모수딜의 광독성 가능성이 확인되어 임상적 모니터링이 필요하며, 1/2상 시험 결과로는 임상적으로 유의한 안구 또는 피부 광독성 관련 이상 사례는 없었음

5. 약리작용에 관한 자료

- 허심규정 제28조제1항에 근거하여 희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견을 포함한다)로 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있음

5.1. 약리작용시험 개요

- 벨루모수딜의 약리작용을 평가하기 위하여 다양한 세포, 조직, 동물 모델에서 효력을 평가하였으며, 2차 약력학 평가에서 off target effect와 mTOR 경로 관련 기전을 확인하였음. GLP 준수 중추신경계, 호흡기계, 심혈관계 안전성약리시험에서 벨루모수딜의 영향을 평가하였음

5.2. 효력시험

- 요약표

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과	보고서 번호
ROCK1/ROCK2 Kinase activity	다양한 종양 세포주, 조직	in vitro	-	-	KD025: 강력하고 경쟁적이며 선택적인 ROCK2 억제제 (ROCK1에 대한 억제 활성은 ROCK2에 비해 약함.) IC50 < 100 nM	KD025-NCP-2
In Vitro Immunomodulatory Pharmacodynamics	말초혈액단핵세포(1상 시험대상자와 건강한 기증자), 말초혈액에서 분리한 CD4+ T 세포	in vitro	-	-	KD025는 말초혈액단핵세포에서 IL-21, IL-17 분비를 억제하였음. Th17 편향화 조건에서 STAT3의 인산화를 억제, IRF4와 RORɣt 단백질을 농도 의존적으로 감소시켰음. STAT3/STAT5 인산화의 조절은 Foxp3+ T 세포의 비율을 2배 증가시키고, human Tregs의 표적 세포 증식 억제 능력을 증가시켰음.	Zanin-Zhorov 2014
In Vitro Anti-Fibrotic Pharmacodynamics	LL-24 인간 폐 섬유아세포	in vitro	-	-	KD025는 collagen-1a1 mRNA 발현을 억제하였고 pro-collagen 1a 분비를 감소시켰음. KD025는 결합조직 성장인자(CTGF) mRNA 발현을 억제하여 기질 단백질의 조절 이상에 따른 전섬유화 신호전달 저해, 섬유아세포의 지속적인 생존 기전 차단을 시사함.	KD025-NCP-3
Effect of KD025 on Chronic Graft-versus-Host Disease in Mice	Mouse (B10.BR) /복강 내 투여	in vivo	28일	0, 100 mg/kg (QD)	KD025는 cGVHD 마우스모델에서 폐 기능을 유의하게 개선시켰으며, 체중이나 생존율에는 영향을 주지 않았음.	KD025-NCP-cGVHD-1
Effect of KD025 on Chronic Graft-	Mouse (B10.BR)	in vivo	28일	0, 30, 100,	KD025는 용량 의존적으로 폐 기능을 개선시켰으며, 체중이나 생존율에는 영향을	KD025-NCP-cGVH

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여 기간	투여량, 농도	시험결과	보고서 번호
versus- Host Disease in Mice	/복강 내 투여			150 mg/kg (QD)	주지 않았음. 폐 조직 내 콜라겐, 항체 침착을 감소시켜 폐섬유화를 개선시켰음. 벨루모수딜은 비장 내 배중심(germinal center, GC)와 여포 보조 T 세포(Tfh)를 감소시켰음.	D-2 Flynn 2016
Effect of KD025 on Sclerodermatous Chronic Graft-versus- Host Disease in Mice	Mouse (BALB/c) /복강 내 투여	in vivo	28일 (19 ~47일)	0, 150 mg/kg (QD)	벨루모수딜은 경피성 cGVHD의 진행을 차단하고 GVHD 점수를 유의하게 감소시켰음.	KD025-NCP-cGVHD-2, Flynn 2016
A Study of KD025 in the Treatment of Pulmonary Fibrosis Induced by Bleomycin in C57Bl/6 Mice	Mouse(C57BL/6) /경구 투여	in vivo	14일	0, 50, 100, 150 mg/kg (QD)	폐 섬유화 모델의 조직 섬유화가 확립된 후 KD025를 투여하였을 때, 용량 의존적 항섬유화 효과를 보였음.	KDM-01
Effects of KD025 in a Semi-therapeutic SLE model in MRL/MpJ-Faslpr/J Mice	Mouse(MRL/MpJ-Faslpr/J) /경구 투여	in vivo	6주	0, 100, 175 mg/kg (QD)	MRL/MpJ-Faslpr/J 마우스에서 임상 및 조직학적 점수를 유의하게 개선시켰음. KD025는 이중나선 DNA(dsDNA) 항체를 용량 의존적으로 감소시켰음.	20131203-1 Weiss 2016
Effect of Collagen‐Induced Arthritis Model in DBA1/J Mice	Mouse(DBA/1J) /복강 내 투여	in vivo	30일	0, 100 mg/kg (QD)	-	KD025-NCP-CIA-1
			28일	0, 50, 100, 200 mg/kg (QD)	KD025는 용량 의존적으로 염증성 관절염의 진행을 현저하게 하향 조절하였고, 관절에서 면역 세포의 침윤을 감소시켰음. KD025의 in vivo 항염증 효과는 비장 내 IL-17 및 IL-21 발현 CD4+ T 세포의 비율의 감소 및 표적화를 통해 매개됨.	Zanin-Zhorov 2014
2차 약력학 시험						
Selectivity of KD025 beyond ROCK2	-	in vitro	-	-	220개 kinase, 수용체, 이온 채널 패널에서 유의미한 off-target activity 없었음. - CK2(IC50: 약 100 nM) 세포 기반 시험에서 활성 보이지 않음. - 아데노신 A2A 수용체(IC50: 0.13~0.66 µM): 세포 기반 시험에서도 활성을 보였으나, 발현하는 조직(뇌)로 투과하지 않으며 임상에서 CNS 관련 독성이 없었음. - 아데노신 A3 수용체(IC50: 0.13~0.66 µM): 세포 시반 시험 활성 없었음.	KD025-NCP-2
Cytotoxicity Screening for KD025 in HepG2 cells	HepG2 세포	in vitro	-	0.009~150 µM	HepG2 세포에서 KD025 관련 세포독성은 없었음. * 최고 처리 농도의 % vehicle control 67.03	ADME-KAD-200402-Cytoxicity
KD025 inhibits mTOR pathway in normal and	WI-38 인간 폐 섬유아세포,	in vitro	-	-	농도 의존적으로 mTOR 경로를 억제하고 NIH3T3 마우스 섬유아세포의 증식을 저해하였음.	KD025-NCP-3

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여 기간	투여량, 농도	시험결과	보고서 번호
transformed fibroblasts (mTOR activity and signaling)	HT1080 섬유육종 세포, NIH3T3 마우스 섬유아세포					
mTOR activity/signaling and HIF1a expression	HT1080 섬유육종 세포	in vitro	-	0, 10 μM	KD025는 AMPK의 활성 증가에 따른 상위 억제성 결절성 경화증 복합체(TSC)의 활성화를 통해 mTROC1의 활성을 감소시켰음. mTOR 복합체의 주요 표적인 S6K의 인산화 활성 감소시켰음. KD025는 정상상태 및 저산소 상태에서 HIF-1α 발현을 감소시켰음.	KD025-NCP-2

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 요약표

시험 항목	세부항목	study #	GLP 여부	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량 (mg base/kg) or 적용농도	시험결과
중추신경계	어윈변형시험	WIL 602031	Yes	랫드, SD, 암수	경구	50, 175, 350	모든 용량에서 벨루모수딜 관련 유해한 영향 없었음. 350 용량에서 유해하지 않고 일시적인 운동활성 저하(수컷), 체온 감소(암컷)가 관찰되었음. **NOAEL: 350, NOEL: 175**
호흡기계	폐용적검사	WIL 602030	Yes	랫드, SD, 암수	경구	50, 175, 350	175: 낮은 절대 분당 환기량 (수컷 12%, 암컷 17%) 350: 낮은 분당 환기량 (수컷 19%, 암컷 25%) **NOAEL: 수컷 50, 암컷 350**
	폐용적검사	Covance 8289751	Yes	랫드, SD, 암수	경구	50, 175, 350	벨루모수딜 관련 영향은 없었음. **NOAEL: 350**
심혈관계	hERG assay	ChanTest 090109.TVM	Yes	in vitro HEK 세포	-	KD025: 0.3~2.5μM KD025m1: 0.3~2.3μM KD025m2: 3, 10μM	벨루모수딜과 KD025m1은 hERG 채널 활성을 농도 의존적으로 억제하였음. 최고 농도에서 % inhibition은 벨루모수딜은 86.6 ± 0.4, KD025m1은 64.2 ± 0.7이었음. **IC50 KD025: 0.6μM, KD025m1: 1.5μM**
	혈류역학적 효과, 심박수 및 심전도 파형	WIL 602029	Yes	개, Beagle, 암수	경구	25, 75, 150	150(암컷): 투여 1~18시간에 낮은 수축기 혈압(최대 15mmHg 낮음), 이완기 혈압(최대 11mmHg 낮음), 평균 동맥압(최대 11mmHg 낮음) 관찰, 유해하지 않은 결과로 판단되었음. **NOAEL: 150**

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 마우스에서 벨루모수딜은 단회투여/반복투여 이후에 빠르게 흡수되어 1시간 이내에 벨루모수딜 및 대사체들의 최고 농도에 도달하는 것으로 나타났음. 단회 또는 반복 경구투여 이후의 모든 용량 수준에서 랫드 및 개의 흡수 속도는 느린 것으로 나타났고, 모든 분석물의 최대 노출은 대부분 2~8시간 사이에 관찰되었음
  - 벨루모수딜의 노출은 대체로 용량에 따라 증가하였고 용량에 비례하거나 그 이상에 비례하여 약간의 축적을 보여주었음. 벨루모수딜의 축적은 임신 중인 토끼에서 관찰되지 않았음
  - 마우스와 랫드에서 벨루모수딜의 생체이용률(%F) 범위는 12~85%였음. 벨루모수딜의 혈중 반감기는 마우스에서 약 2시간, 쥐와 토끼에서 약 1~7시간, 개에서 약 1~5시간으로 계산된 반감기(t1/2) 값이 비임상연구 간에 차이를 보였음

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

1) 혈장, 단백질 결합, 결합위치, 적혈구 분포

- 벨루모수딜의 동물(마우스, 랫드, 토끼, 개) 혈장 단백질 결합율과 인간 혈장 단백질 결합율은 99% 이상이었음. KD025m2의 인간 혈장 단백질 결합율은 99% 이상임
- 인체 내 벨루모수딜의 단백질 결합 특성을 [^{14}C]-벨루모수딜을 이용하여 평가하였다. 평균 결합도는 99.88%이며 농도와 무관함. [^{14}C]-벨루모수딜은 알파1-산 당단백질(α1-acid glycoprotein, AGP)(98.64%)보다 사람 혈청 알부민(human serum albumin, HSA)(결합율 99.91%)에 우선적으로 결합함
- 토끼를 제외한 평가 대상 동물 종에서 벨루모수딜의 분포 정도는 혈액보다 혈장에서 더 높음

2) 조직 분포시험

- [^{14}C]-벨루모수딜을 경구 투여받은 랫드에 대해 실시한 분포 시험들은 부신 및 외분비선 조직과 배설 관련 조직들(위장관, 간, 신장, 방광)에서 주로 분포가 이루어짐을 보여주었음. 모든 조직에서 제거됨을 확인하였으며 뇌에서 감지할 수 있는 방사능은 관찰되지 않았음. 멜라닌 함유 조직들(포도막 및 색소 침착된 피부)이 높은 조직 체류율을 보였으며, 이것은 멜라닌에 대한 다소의 벨루모수딜 친화성을 보여주고 있음

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 벨루모수딜의 청소율이 마우스, 랫드, 개 및 인간의 간 미세소체에서는 높았고 토끼의 간 미세소체에서는 중간 정도였음을 보여주었음. 또한, 벨루모수딜의 청소율은 마우스, 랫드, 개 및 인간의 간세포에서는 높았고 토끼의 간세포에서는 중간 정도였음
- 마우스, 랫드, 토끼, 개 및 인간의 간 미세소체에서 32개의 벨루모수딜 대사체들이 검출되었음. 다른 동물 종에 존재하지 않고 인간에 한정된 대사체는 확인되지 않았다. 벨루모수딜 및 2가지 대사체(M21[글루쿠로니드화] 및 M28/KD025m2[가수분해])가 5% 이상의 피크 면적으로 관찰되었음.
- 마우스, 랫드, 토끼, 개 및 인간의 간세포 배양 시료에서 총 28개의 벨루모수딜 대사체들이 검출되었다. 인간에 한정되고 다른 평가 대상 동물 종에 존재하지 않는 대사체(5% 이상)는 관찰되지 않았음. 벨루모수딜 및 2가지 대사체(M21[글루쿠로니드화] 및 M28/KD025m2[가수분해])가 5% 이상의 피크 면적으로 관찰되었음.
- CYP3A4(41.9%)가 벨루모수딜 대사에 관련된 주요 시토크롬 P450(cytochrome P450, CYP) 동형단백질이지만, CYP2D6(21.7%), CYP2C8(14.2%), CYP1A2(5% 미만), CYP2C19(5% 미만) 및 우리딘 2인산 글루쿠로노실전이효소(uridine disphosphate glucuronosyltransferase, UGT) 1A9도 그보다 덜 하지만 기여할 것임. 벨루모수딜에서 KD025m1로의 대사는 CYP3A4와 CYP2C8에 의존적이었음. 벨루모수딜에서 KD025m2로의 대사는 CYP3A4에

의존적이었음. 또한, KD025m2의 대사는 우리딘 2인산 글루쿠로노실전이효소(UGT) 1A1에 의존적이었고 CYP 효소들은 거의 기여하지 않았음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- [^{14}C]-KD025 배설은 수컷 랫드와 암컷 랫드 간에 유사하였으며 주로 대변 경로(약 90%)를 통해 이루어진 반면, 배설에서 소변이 차지하는 비율은 낮았음(1% 미만)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험
  - in vitro 효력시험에서 벨루모수딜과 대사체 KD025m1은 ROCK2에 대한 강력하고 선택적인 억제활성을 보였음(벨루모수딜 IC50 < 100 nM). 말초혈액단핵세포, CD4+ T 세포를 이용한 효력시험에서 벨루모수딜이 Th17/Treg 균형을 Treg 표현형의 증가로 유도할 수 있음을 입증하였음. 또한 인간 폐 섬유아세포에서의 collagen-1a1 발현 및 pro-collagen 1a 분비 감소를 통해 항섬유화 효과를 확인하였음
  - in vivo 마우스 cGVHD 모델에서 최대 150 mg/kg 용량의 벨루모수딜을 복강 내 투여한 결과, 용량 의존적으로 폐기능이 개선되었고 폐 내 침착된 콜라겐 및 항체 감소, 비장 내 배중심 수 감소, 여포 보조 T 세포 감소를 확인하였음. 경피성 cGVHD 모델에서는 cGVHD 진행을 차단하였으며, 특발성 폐섬유증 모델에서 용량 의존적 항섬유화 효과를 보였음. 전신성 루푸스 및 관절염 모델에서도 임상 점수 개선, 관절염 진행 저하, 항염증 효과 등을 확인하였음

- 안전성약리시험
  - GLP 준수 중추신경계 안전성약리시험 결과 최고 용량에서 일시적인 운동성 저하(수컷), 체온 감소(암컷)가 확인되었음. 1차 GLP 준수 호흡기계 안전성약리시험에서 벨루모수딜의 영향이 확인되었으나 재현시험인 2차 시험에서는 벨루모수딜 관련 영향이 없었음
  - GLP 준수 심혈관계 안정성 약리시험에서 벨루모수딜과 대사체 KD025m1은 hERG 채널 활성을 농도 의존적이고 중간 정도 수준으로 억제하였음. 개 심혈관계 안전성 약리시험과 28일 반복투여 시험에서 ECG 변화는 관찰되지 않았고, 임상에서 관찰되지 않았음. 개 심혈관계 안전성 약리시험에서 150 mg/kg 벨루모수딜을 투여한 암컷에서 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 동맥압이 낮은 정도의 감소를 보였으며, 임상 권장용량의 예상 노출과 유사한 수준에서 낮은 정도로 확인되었고 실제로 임상에서 관찰되지 않았음

- ADME
  - 벨루모수딜은 마우스에서 더 빠르게 흡수되었으며, 랫드 및 개의 최고 농도 도달 시점은 대부분 투여 2~8시간 후로서 여러 임상시험에서 관찰된 도달 시점과 유사하였음
  - 벨루모수딜은 부신 및 외분비선 조직과 소실 관련 조직들에 주로 분포함. 벨루모수딜은 높은 혈장 단백질 결합율을 나타내고, 랫드의 경우에는 인간 시험들의 관찰 결과와 마찬가지로, 주로 대변 경로를 통해 배설됨
  - 생체외 평가를 근거로 볼 때, 벨루모수딜은 주로 CYP3A4를 통해 대사되었음. 그럼에도, CYP2C8과 CYP2D6도 그보다 덜 하지만 기여할 것임. 벨루모수딜에서 KD025m1로의 대사는 CYP3A4와 CYP2C8에 의존적이었음. 벨루모수딜에서 KD025m2로의 대사는 CYP3A4에 의존적이었음. 또한, KD025m2의 대사는 UGT1A1에 의존적이었고 CYP 효소들은 거의 기여하지 않았음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 18건(1상 11건, 2상 6건, 3상 1건)

  - 1상: BA 3건, ADME 5건, 내인성인자 2건, 외인성인자(DDI) 1건, 약력학(QT 연장) 1건

단계	임상시험번호; 일차목적	시험디자인	투여용법	시험자 수
1상				
PK/ 안전성	SLx-2119-09-01: 건강한 성인 남성에게 벨루모수딜 캡슐을 단회 경구투여한 후 용량 증량에 따른 안전성 및 내약성 평가	무작위, 이중눈가림, 위약대조, 용량 증량	시험약 10mg/100mg 캡슐 용량 벨루모수딜 20mg/ 40mg/ 80mg/ 160mg/ 위약 단회투여 투여경로 경구	32명 (벨루모수딜 24명, 위약 8명)
PK/ 안전성	ME3208-1: Part 1; 건강한 성인 남성에게 단회 혹은 7일간 반복 경구투여한 후 안전성, 내약성 및 약동학 평가, Part 2; 건강한 성인 남성에게 단회 경구투여한 후 PK의 식이영향 평가	(Part 1) 무작위, 위약대조, 이중눈가림 (Part 2) 무작위, 공개, 3주기 교차 임상	시험약 200mg 정제 용량 (Part 1) 단회투여: 벨루모수딜 200mg/ 400mg/ 800mg/ 위약 반복투여: 200mg QD/ 200mg BID/ 400mg QD (Part 2) 200mg 정제 공복/ 식후 5분/ 식후 30분 투여경로 경구	66명 (Part 1: 48명, Part 2: 18명)
PK/ 안전성	KD025-101: 건강한 성인 남성에게 벨루모수딜을 단회 혹은 7일간 반복 경구투여한 후 안전성 및 내약성 평가	무작위, 위약대조	시험약 10mg/100mg 캡슐 용량 벨루모수딜 40mg/ 80mg/ 120mg/ 160mg/ 240mg/ 320mg/ 400mg/ 500mg/ 위약 투여경로 경구	64명 (벨루모수딜 48명, 위약 16명)
PK/ 안전성	KD025-102: 건강한 성인 남성 및 폐경 후 여성에게 벨루모수딜을 7일간 반복투여한 후 안전성 및 내약성 평가	무작위, 이중눈가림, 위약 대조	시험약 100mg 캡슐 용량 벨루모수딜 500mg QD/ 800mg QD/ 500mg BID/ 1000mg QD/ 위약 투여경로 경구	32명 (벨루모수딜 24명, 위약 8명)
PK/ 안전성	KD025-103: 건강한 성인 남성 및 폐경 후 여성에게 벨루모수딜을 28일간 다회 경	무작위, 이중눈가림, 위약 대조	시험약 100mg 캡슐	8명 (벨루모수딜 6명,

	구투여한 후 안전성 및 내약성 평가		용량 500mg BID/위약 투여경로 경구	위약 2명)
BA	KD025-105: 건강한 성인 남성에게 벨루모수딜 캡슐을 단회 투여한 후 식이영향에 따른 안전성 및 내약성 평가	공개, 2 주기 교차 임상	시험약 100mg 캡슐 용량 500mg 식후/공복 투여경로 경구	12명
BA	KD025-106: 건강한 성인 남성에게 벨루모수딜 정제를 단회 투여한 후 식이영향에 따른 PK 파라미터 산출 및 정제/캡슐의 상대적 생체이용률 평가	공개, 3 주기 교차 임상	시험약 100mg 캡슐, 200mg 정제 용량 200mg 캡슐 식후 200mg 정제 식후/공복 투여경로 경구	23명
DDI	KD025-107: Part 1; 건강한 성인 남성에게 벨루모수딜을 QD 경구투여한 후 이트라코나졸, 리팜피신, 라베프라졸의 PK 영향 평가, Part 2; 건강한 성인 남성에게 벨루모수딜을 BID 경구투여한 후 오메프라졸의 PK 영향 평가	공개, 2 part	시험약 벨루모수딜 200mg 정제 이트라코나졸 100mg 리팜피신 300mg 라베프라졸 20mg 오메프라졸 20mg 용량 (Part 1) 1주기: 벨루모수딜 200mg 2주기: 이트라코나졸 200mg QD+벨루모수딜 200mg QD 3주기: 라베프라졸 20mg BID+벨루모수딜 200mg QD 4주기: 리팜피신 600mg QD+벨루모수딜 200mg QD (Part 2) 1주기: 벨루모수딜 200mg BID 2주기: 오메프라졸 20mg QD+벨루모수딜 200mg BID 투여경로 경구	Part 1: 35명, Part 2: 38명
BA/ PK	KD025-108: Part 1; 건강한 성인 남성에게 벨루모수딜을 경구 투여한 후 절대 생체이용률 평가, Part 2; 건강한 성인 남성에게 [^{14}C]-KD025을 단회 경구투여한 후 mass balance recovery 및 혈장, 소변 및 대변 샘플 제공	공개, 2 part	시험약 벨루모수딜 200mg 정제 [^{14}C]-KD025 액제 20μg/mL [^{14}C]-KD025 캡슐 200mg 용량 (Part 1) 벨루모수딜 200mg 단회 경구투여+[^{14}C]-KD025 100ug IV infusion (Part 2) [^{14}C]-KD025 캡슐 200mg 단회 투여 투여경로: 경구, IV	5명
PK	KD025-109: 경증, 중등증, 중증의 간 장애 환자와 건강한 성인에게 벨루모수딜을 단회 경구투여한 후 PK 평가	단일용량, 공개	시험약 정제 용량 200mg	36명 (정상: 14명, 경증: 8명, 중등증: 8명, 중증: 6명)

			투여경로 경구	
PK/ 안전성	KD025-110: 건강한 성인 남성 및 여성을 대상으로 QTc 평가	이중눈가림, 무작위, 위약대조, 활성대조, 4X4 교차 임상	시험약 벨루모수딜 200mg 정제 목시플로사신 400mg 정제 용량 목시플로사신 400mg/ 벨루모수딜 200mg/ 1000mg/ 위약 투여경로 경구	34명
2/3상				
2a상	KD025-208: 최소 1회의 이전 전신요법에 실패한 만성 GVHD 환자를 대상으로 ORR 측정	공개, 용량 증가	시험약 100mg 캡슐, 200mg 정제 용량 200mg QD/ 200mg BID/ 400mg QD 투여경로 경구	54명
2상	KD025-213: 최소 2회의 이전 전신요법에 실패한 만성 GVHD 환자를 대상으로 ORR 측정	공개, 무작위 (1:1)	시험약 200mg 정제 용량 200mg QD/200mg BID 투여경로 경구	132명
3상	ME3208-2: 1-3회의 이전 전신요법에 실패한 만성 GVHD 환자를 대상으로 유효성, 안전성 및 PK 평가	공개, 단일군	시험약 200mg 정제 용량 200mg QD 투여경로 경구	21명
2상	KD025-207: 특발성 폐섬유증 환자를 대상으로 장기 유효성, 안전성 및 내약성 평가	공개, 무작위	시험약 100mg 캡슐 200mg 정제 용량 400mg QD 투여경로 경구	81명
2a상	KD025-205: 중증의 건선 환자를 대상으로 4주간 경구투여한 후 안전성 및 내약성 평가	공개	시험약 100mg 캡슐 용량 200mg QD 투여경로 경구	8명
2상	KD025-206: 1차요법에 실패한 심상성 건선 환자를 대상으로 안전성 및 내약성 평가	공개	시험약 100mg 캡슐 용량 400mg QD/ 200mg BID/ 400mg BID 투여경로	38명

			경구	
2상	KD025-211: 중등증에서 중증의 만성 판상 건선 환자를 대상으로 16주 시점에서 위약 대비 우월성 입증	이중눈가림, 무작위, 위약 대조	시험약 200mg 정제 용량 200mg QD/ 200mg BID/ 400mg QD/ 600mg daily/ 위약 BID (1:1:1:1) 투여경로 경구	110명

6.3. 생물약제학시험

- 벨루모수딜 초기 임상 개발은 캡슐 제형을 사용하여 수행되었음. 이후, 더 효율적인 제조 공정을 이용하여 정제 제형이 개발되었으며, 이것이 시판에 제안된 제형임. 제형(정제 대 캡슐), 음식물 영향, 벨루모수딜 및 대사물의 생체 이용률을 평가하기 위해 2건의 생물약제학 시험(Study KD025-105 및 Study KD025-106)이 수행되었음. 집단 약동학(population pharmacokinetic, popPK) 분석은 제1상 및 2상 벨루모수딜 시험에서 통합된 자료로 수행되었음

① 캡슐 제형 대비 정제 제형의 생체이용률(KD025-106)

- 벨루모수딜을 정제 또는 캡슐로 투여했을 때 벨루모수딜 노출이 유사한 것으로 확인되었음. 정제 또는 캡슐로부터 벨루모수딜 방출 프로파일을 정량화하는 데 사용된 모든 용출 결과가 밸리데이션을 위해 사전에 정한 허용 기준을 충족했으며 허용 가능한 분석 성능을 보였음
- 200 mg 벨루모수딜 정제를 투여했을 때, 2×100 mg 벨루모수딜 캡슐 제형 대조와 비교하여 노출(Cmax 및 곡선하면적[area under the curve, AUC])이 약 20% 증가했음(두 제형 모두 식후 상태에 투여). 20% 증가는 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않았음
- popPK 분석에서, 정제는 캡슐 제형에 비해 흡수 속도 상수가 17% 높고 지체 시간이 짧은 것으로 추정되었음. 이러한 정도의 흡수 증가는 최대 농도(Cmax)의 임상적으로 의미있는 증가를 유발하지 않음

② 음식 섭취가 벨루모수딜 정제 노출에 미치는 영향(KD025-105, KD025-106, ME3208-1)

- 벨루모수딜을 식후 상태에 투여했을 때 공복 상태에 비해 생체이용률이 증가하고 tmax가 지연된 것을 입증했음. 이와 유사하게, Study KD025-105에서 두 가지 벨루모수딜 대사물에 대해 음식물 투여 시 전신 노출 증가가 관찰되었음
- 벨루모수딜 약동학에 대한 음식물 영향은 Study ME3208-1에서도 관찰되었음. 일반 식사 후 5분 또는 30분 시점에 벨루모수딜 정제 200 mg 단회 경구 투여 후 Cmax는 공복 상태 투여 시에 비해 약 2배 더 높았음. 식사 후 5분 및 30분을 비교했을 때, Cmax는 식사 후 5분 시점에 투여했을 때보다 식사 후 30분 시점에 투여했을 때 약간 높은 경향이 있었지만, AUC는 두 군 간에 유사했음. 이 시험에 의하면, 식사와 함께 벨루모수딜 투여 시 벨루모수딜 노출이 공복 상태에 비해 약 2배 증가했음

6.4. 임상약리시험

- 13건의 임상약리시험 : ADME 5건, 내인성인자 2건, 외인성인자(DDI) 1건, 약력학(QT 연장) 1건

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 벨루모수딜 및 두 가지 대사물(KD025m1 및 KD025m2)의 Tmax는 일반적으로 2~4시간 범위임. 벨루모수딜 노출은 건강한 시험대상자에서 500mg 용량까지 용량에 비례하는 수준보다 약간 높으며, 500mg 이후에 노출 증가는 건강한 시험대상자에서 용량에 비례하는 수준보다 낮음. 200 및 400mg 용량은 cGVHD 시험대상자에서 대략 용량 비례적임. 1일 2회(BID) 투여 후 벨루모수딜 축적은 약간 관찰되거나 관찰되지 않았으며, popPK 분석에 기반한 평균(SD) 추정 반감기(t1/2)는 14.2(5.44)시간이고 비구획 추정치는 건강한 시험대상자에서 일반적으로 평균 7시간임. popPK 분석(일차 흡수 및 지체 시간을 갖는 2구획 모델)을 이용했을 때 cGVHD 시험대상자에서 t1/2은 19시간으로 추정되었음. 200mg 벨루모수딜 정제 투여 후, 기하평균(변동계수[coefficient of variation, %CV]) 청소율(CL/F)은 367~402(33.3~40.2%) mL/min 범위였음

- popPK 분석에 기반할 때, 건강한 시험대상자와 비교해 cGVHD 시험대상자는 CL/F(9.83L/h)가 약 53% 감소함

- ADME 시험(KD025-105, KD025-106, KD025-107, KD025-108, ME3208-1)

흡수	hAME 시험(Study KD025-108)에서 정제로 투여되는 벨루모수딜 200mg의 단회 경구투여 후, AUCinf경구/AUCinfIV에 기반한 기하평균 절대 생체이용률은 64%였음. 모든 시험에 걸쳐, 벨루모수딜과 두 대사체에 대한 Tmax 중앙값의 범위는 일반적으로 2~4시간이었음; 이는 벨루모수딜의 빠른 흡수와 KD025m2 및 KD025m1의 빠른 생성을 나타냄. Cmax와 AUC는 200 및 400mg 용량에서 거의 선형이었지만 800mg에서는 용량에 비례한 수준보다 낮았고, 이는 벨루모수딜 흡수가 고용량에서 포화됨을 시사함(Study ME3208-1). 벨루모수딜의 상대 생체이용률은 음식물의 영향을 받음(Study KD025-105, Study KD025-106). 벨루모수딜의 전신 노출은 식후 상태에서 투여했을 때 증가함. tmax 중앙값은 벨루모수딜을 음식물과 함께 투여했을 때 0.5~2시간 지연됨
분포	벨루모수딜은 인간 혈장에서 단백질에 광범위하게 결합하였다(평균 99.88% 결합). KD025m1과 KD025m2 역시 인간 혈장 단백질에 광범위하게 결합하였음(결합 분획>99%). 200mg 벨루모수딜 정제 투여 후(Study KD025-107 및 Study KD025-108), 기하평균(%CV) Vz/F의 범위는 184(67.7%)~251(51.3%)L였다. popPK 분석에서 중심 구획의 분포용적은 29.7L로 추정되었고 말초 구획의 분포용적은 78.8L로 추정되었음
대사	경구투여 후, 벨루모수딜은 임상시험에서 분석된 두 대사체를 생성함. 부차적 대사체 KD025m1 그리고 상대적으로 주요 대사체 KD025m2. 이들 두 대사체는 조사한 모든 종의 간 미세소체와 간세포에서도 형성됨. 모든 시험에 걸쳐 벨루모수딜 투여 후 KD025m2와 KD025m1은 혈장에서 빠르게 생성되고(Tmax 중앙값의 일반적 범위: 1~6시간) 빠르게 제거되었음(기하 평균 t1/2: ~2-14시간). 주요 대사체 KD025m2는 Cmax값이 모약물의 약 20%였고 AUC 값이 모약물의 약 15%였음. 부차적 대사체 KD025m1은 Cmax값이 모약물의 <5%였고 AUC 값이 모약물의 <2%였다. 두 대사체의 Cmax 및 AUC는 용량과 함께 증가했음
배설	hAME 시험(Study KD025-108)에서, 총 방사능의 대부분은 대변(85%)에서 회수되었고 <5%는 소변에서 회수된 것으로 확인되었음(AUCinf경구/AUCinfIV에 기반한 절대 생체이용률: 64%). 건강한 시험대상자에게 200mg 벨루모수딜 정제 투여 후(Study KD025-107 및 Study KD025-108), 기하평균(%CV) CL/F의 범위는 367~402(33.3~40.2%)mL/min이었음. 모든 건강한 자원자 시험에 걸쳐, 평균(SD) popPK 추정 t1/2은 14.2(5.44) 시간이었고 비구획 추정 최종 t1/2의 범위는 단회 또는 반복 용량 투여 후 ≤4~11시간이었음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 간기능 장애(KD025-109)
  - Study KD025-109에서, 경증 및 중등증 간장애 시험대상자의 노출은 정상 시험대상자에서 관찰된 노출의 ≤1.5배 증가하였고, 중증 간장애 시험대상자의 AUC는 4.21배 증가한 반면, Cmax(1.32배 증가)에는 뚜렷한 변화가 없었음

- 신기능 장애(KD025-108)
  - Study KD025-108에서, 총 방사능의 대부분이 대변(85%)에서 회수되었고 <5%가 소변에서 회수되었으며 이는 신장

제거가 미미함을 암시함

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 생체 외 약물상호작용
  - 벨루모수딜은 CYP1A2(R<1.02), CYP2C8(R=1.01), CYP2C9(R=1.01) 및 CYP2C19(R<1.02)의 억제제이나 임상적 유의성 한계를 충족하지 못했음. 벨루모수딜은 UGT1A1(R>1.02) 및 UGT1A9(R=1.01)의 억제제임. 벨루모수딜은 CYP3A4의 시간 의존적 억제제이고, 위장관 CYP3A4의 잠재적 억제제임
  - 벨루모수딜은 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4의 유도제가 아님
  - 벨루모수딜은 BCRP(R>10), OATP1B1(R=2.3) 및 P-gp(R>10)의 억제제임. 벨루모수딜은 MATE(R<0.1) 및 MATE2K(R<0.1)의 억제제이나 임상적 유의성 한계를 충족하지 못했음

- 약물상호작용 (KD025-107)
  - CYP3A4는 벨루모수딜이 대사물 KD025m2 및 KD025m1로 대사되는 데 기여함
  - 이트라코나졸(CYP3A4 억제제)은 벨루모수딜의 PK에 의미 있는 영향이 없는 것으로 나타났지만, 두 대사물의 노출 감소(벨루모수딜 Cmax 및 AUCinf 각각 약 20% 및 25% 증가)가 관찰되었음. 리팜피신(CYP3A4 유도제) 병용투여는 벨루모수딜 및 KD025m2 노출을 감소시켰지만(벨루모수딜 Cmax 및 AUC 기하평균비[geometric mean ratio, GMR] 각각 0.41 및 0.28; KD025m2 Cmax 및 AUC GMR 각각 0.45 및 0.33), KD025m1 노출을 증가시켰음(Cmax 및 AUC GMR 각각 2.3 및 2.5, 사람 혈장에 <2% 존재함). 기하평균 t1/2값은 벨루모수딜 단독투여 시 7.89시간에서 리팜피신 병용투여 시 2.17시간으로 감소했음. 종합해볼 때, 이러한 결과에 의하면 CYP3A4 효소는 벨루모수딜의 대사에 영향을 미침
  - 벨루모수딜을 중등도 또는 강한 PPI와 병용 투여했을 때 흡수 지연이 관찰되었음. PPI와 함께 투여했을 때 모화합물 및 관련 대사물의 노출이 유의하게 감소했음(오메프라졸(중간 PPI) 투여 시 47~68%, 라베프라졸(강한 PPI) 투여 시 80~87%). 종합해볼 때, 이러한 결과에 의하면, PPI 사용 시 위 pH 증가가 벨루모수딜 용해도를 감소시켜 벨루모수딜 흡수를 감소시켰음. popPK 분석에서(cGVHD 시험대상자), 병용 PPI 사용은 상대 생체이용률을 48% 감소시켰음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 벨루모수딜의 PK를 기술하기 위해 5건의 제1상 시험(약물-약물상호작용[DDI] 시험 및 식이영향 시험 포함) 및 cGVHD 시험대상자를 대상으로 한 2건의 시험으로부터 입수된 자료를 이용하여 popPK 분석이 개발되었음
  - KD025-101, SLx-2119-09-01, KD025-102, KD025-103, KD025-107, KD025-208 및 KD025-213
- 상대 생체이용률 항을 추정할 수 있도록 공복 상태 건강한 시험대상자의 생체이용률을 1로 고정하고, 이와 비교하여 상대 생체이용률이 추정되었음. 건강한 시험대상자에서 DDI 및 식후 상태가 상대 생체이용률에 미치는 순효과가 추정되었음. 상대적 생체이용률(2% 증가)에 대한 순효과가 cGVHD 환자에서 추정되었고, 이들 중 일부는 병용약물(PPI, CYP3A4 억제제 및 유도제)을 복용 중이었고 식후 상태일 가능성이 있었음. 이와 별도로, 제1상 및 2상 시험(건강한 시험대상자 및 cGVHD 시험대상자)에 걸쳐 PPI 병용투여가 상대 생체이용률에 미치는 영향(48% 감소)이 추정되었음
- 청소율(CL/F=21.1 L/h)에 대한 공변량은 병용 CYP3A4 억제제(16.2 L/h) 및 유도제(60.8 L/h) 및 질병 상태(9.83 L/h)였음. 연령이 벨루모수딜 CL/F에 미치는 영향은 CL/F에 대한 질병 상태의 영향과 동일 선상에 있는 것으로 확인되었음. 따라서 이러한 영향은 연령, 질병 또는 두 요인의 조합에 기인한 것일 수 있음
- 간 기능 검사치(알라닌 아미노전이효소[alanine transaminase, ALT], 아스파테이트 아미노전이효소[aspartate

transaminase, AST], 빌리루빈), 크레아티닌 청소율, 추정 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR)은 벨루모수딜에 유의한 영향이 없는 것으로 나타났으므로, 관찰된 영향은 연령으로 인한 간 또는 신장 기능 감소에 기인하지 않았을 것임

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 심장 전기생리학(KD025-110)
  - 비임상자료, 농도-QT 분석, 임상 안전성 자료 검토를 포함한 종합적 자료에 기반할 때, 벨루모수딜 투여 시 QT 간격 연장의 위험 증가에 대한 증거가 없음. 건강한 시험대상자에서 QT 정밀 평가 시험이 수행되었다(Study KD025-110). 결과를 통해 200mg 또는 1000mg 용량에서 벨루모수딜은 ECG 매개변수에 임상적으로 관련 있는 영향이 없는 것이 입증되었으며, 이는 음성 QT 정밀 평가 시험에 해당함
- 노출 반응 분석(KD025-208, KD025-213)
  - 노출-유효성 관계는 전체 반응의 지속기간(DOR), 전체 반응률(ORR), Lee 증상 척도(LSS) 점수 감소, 세계적 중증도 등급(GSR) 감소에 대해 평가하였음. 이러한 시험에서 관찰된 노출 범위에서(200mg QD, 200mg BID, 400mg QD, PPI 사용 시험대상자 포함) 항정 상태 Cmax 및 AUC 범위를 분석했을 때, 노출-반응 관계가 편평했음. 두통, 피로, 비정상적 간 기능, 오심, 설사에 대해 노출-안전성 관계도 평가되었음. 이러한 관계도 편평했으며, 이는 내약 가능한 노출 범위가 넓고 노출과 반응 및 AE 간에 상관관계가 없음을 의미함

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 요약표

단계	시험 (번호)	목적	설계	대상자	투여용량	투여기간	평가항목
이전에 최소 2차 전신치료를 받은 cGVHD 시험대상자에서 벨루모수딜의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제2상, 무작위배정, 다기관, 공개시험							
2상 *진행 중	KD025-213	PK, 안전성·유효성	무작위배정, 다기관, 공개	이전에 최소 2차(2~5차) 전신치료를 받은 성인 및 청소년 cGVHD 시험대상자 132명	200mg QD 혹은 BID	until PD	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터 <유효성> ORR 등
이전에 최소 1차 전신치료를 받은 cGVHD 시험대상자에서 벨루모수딜의 안전성, 내약성, 활성을 평가하기 위한 제2a상, 용량증량, 공개시험							
2a상 *진행 중	KD025-208	PK, 안전성·유효성	용량증량, 공개	이전에 최소 1차(1~3차) 전신치료를 받은 성인 cGVHD 시험대상자 54명	200mg QD, BID, 혹은 400mg QD	until PD	<안전성> 이상반응 및 내약성 등 <약동학> PK 파라미터 <유효성>

단계	시험 (번호)	목적	설계	대상자	투여용량	투여기간	평가항목
							ORR 등

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(1) 시험 설계

- 이전에 최소 2차 전신치료를 받은 cGVHD 시험대상자에서 벨루모수딜의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 제2상, 무작위배정, 다기관, 공개시험

(2) 시험대상자

- 이전에 최소 2차(2~5차) 전신치료를 받은 성인 및 청소년 cGVHD 시험대상자

(3) 시험방법/투여방법

- 1일 1회 혹은 1일 2회 200 mg 경구 투여
- 1주기당 28일 간격으로 투여
- 임상적으로 유의미한 질병 진행(새로운 전신요법이 필요한 것으로 정의됨), 기저 질환(악성 종양)의 조직학적 재발, 허용 불가능한 독성, 조사자 결정, 피험자 동의 철회, 추적관찰 실패, 후원자 결정 혹은 사망이 발생할 때까지 투여
- 12주기까지 투여 후에도 반응이 없는 환자는 시험 철회

(4) 평가변수

- 일차 평가변수: 전체 반응률(Overall Response Rate, ORR)
  - ORR은 어떤 베이스라인 후 반응 평가에서든 최상의 반응이 전체 반응 기준 평가 CR 또는 PR을 달성한 시험대상자의 비율로 정의됨
  - 각 평가 시점에 전체 반응이 CR, PR 또는 LR로 분류되며, LR에 포함되는 반응 상태는 불변, 복합, 또는 진행임. 반응은 10가지 계통(피부, 눈, 입, 식도, 상부 GI, 하부 GI, 간, 폐, 관절 및 근막, GSR)의 개별 점수를 이용하여 평가한다. 반응은 베이스라인(제1주기, 제1일[C1D1]) cGVHD 평가를 기준으로 평가함

(5) 시험 모집단

① 인구통계학적 정보: 백인(112/132명, 84.8%), 남성(75/132명, 56.8%), 평균 연령 55.5세(21~77세)

② 이식 이력: 200mg QD 투여군에서 모든 시험대상자(100%)가 동종 HCT를 받았다. 200mg QD 코호트 투여군에서 가장 최근의 이식에 대해 가장 흔한 적응증은 급성 골수성 백혈병(53명, 40.2%)이었음

③ 이식편대숙주질환 이력 및 이전 치료: 가장 최근의 이식부터 cGVHD 진단까지 시간의 중앙값은 200mg QD 투여군에서 6.8개월이었다. cGVHD 진단부터 임상시험 등록까지 시간의 중앙값은 및 28.9개월이었음. 200mg QD 투여군의 시험대상자는 이전에 많은 치료를 받았으며, 이전에 받은 전신 cGVHD 치료 차수의 중앙값이 3.0이었음

(6) 임상시험 결과-유효성

- 전체 반응률(ORR)

- 200mg QD 및 BID 투여군의 시험대상자에서 ORR은 각각 72.7%(95% CI: 60.4%, 83.0%) 및 74.2%(95% CI: 62.0%, 84.2%)였음. 전체적으로, ORR은 73.5%(95% CI: 65.1%, 80.8%)였음. 200mg QD 투여군의 시험대상자에서, 최상의 반응으로 CR 및 PR을 달성한 시험대상자는 각각 3명(4.5%) 및 45명(68.2%)이었음
- 6개월 치료 내에 200mg QD 및 BID 투여군에서 ORR은 각각 69.7%(95% CI: 57.1, 80.4) 및 72.7%(95% CI: 60.4, 83.0)였음. 전체적으로 ORR은 71.2%(95% CI: 62.7, 78.8)였음. 벨루모수딜 200mg QD 투여 시 6개월 치료 내에 최상의 반응으로 CR 및 PR을 달성한 시험대상자는 각각 2명(3.0%) 및 44명(66.7%)이었음
- 12개월 치료 내에 200mg QD 및 BID 투여군에서 ORR은 각각 72.7%(95% CI: 60.4, 83.0) 및 77.3%(95% CI: 65.3, 86.7)였음. 전체적으로 ORR은 75.0%(95% CI: 65.9, 81.5)였음. 벨루모수딜 200mg QD 투여 시 최상의 반응으로 CR 및 PR을 달성한 시험대상자는 각각 4명(6.1%) 및 44명(66.7%)이었음

- 반응 지속기간(DOR)
  - 일차/이차 DOR 중앙값은 22.1주(전체)이며, 이는 반응이 처음 문서화된 시점부터 최상의 반응 대비 악화가 처음 나타난 시점까지의 시간임. 좋아졌다가 나빠지기도 하는 cGVHD의 특성을 감안하는 삼차/사차 DOR 중앙값은 도달하지 않았으며, 이는 반응이 처음 문서화된 시점부터 반응 결여가 처음 문서화된 시점까지의 시간이지만 여러 번의 반응/반응 결여 에피소드에 대한 지속 시간을 합산함

- 반응까지 시간(TTR) : 200mg QD 투여군에서 TTR 중앙값은 4.4주였음. 10주에 200mg QD 투여군에서 40명(83.3%)이 반응을 달성했음

- 기관계별 반응(전반적 중증도 평가(GSR) 포함)
  - 개별 기관계 및 베이스라인 기관 중증도 점수에 따른 최상의 반응 통합분석은 200mg QD 투여군의 시험대상자에서 모든 기관계 전반과 GSR에서 반응(CR 포함)이 달성된 것을 보여주었음
  - 치료 반응은 대체로 빨랐으며, 첫 8주 중에 발생했음. 진행성/중증 질병은 반응을 달성하기 위해 지속적 치료가 필요하므로, 후기 반응은 섬유화가 많은 기관계의 반응을 반영하는 경향이 있었음. 200mg QD 투여군의 시험대상자에서 TTR 중앙값은 식도, 하부 GI, 간, 관절 및 근막에서 약 8주 이하였음
  - 200mg QD 투여군의 26명에서 GSR TTR 중앙값은 12.0주였음
  - 200mg QD 투여군에서 24주 치료 이후에 발생하는 후기 기관계 반응이 관찰되었으며, 여기에는 피부에서 반응을 보인 4명, 눈에서 반응을 보인 6명, 입에서 반응을 보인 2명, 간 및 폐에서 반응을 보인 1명, 관절과 근막에서 반응을 보인 3명이 포함되었음. 200mg QD 투여군에서, GSR에 따라 3건의 반응이 24주 치료 이후에 발생했음

- Lee 증상 척도(LSS)
  - cGVHD 증상 부담의 척도인 LSS에서, 베이스라인 대비 7 PtR 증가가 임상적으로 의미있는 개선으로 간주됨. 200mg QD 투여군에서 36명(54.5%)이 임상적으로 의미있는 개선을 최소 한 번 경험했음. 200mg QD 투여군에서 26명(39.4%)이 2회 이상 연속 평가에서 임상적으로 의미있는 개선을 경험했음. 7점 감소 지속시간(duration of 7-point reduction, DO7-PtR) 중앙값은 200mg QD 투여군에서 13.7주였다. 200mg QD 투여군에서 28명(42.4%)이 DO7-PtR $\geq$ 8주를 보였음

- 무실패 생존(FFS)

- 200mg QD 투여군 시험대상자에서 FFS 중앙값은 도달하지 않았음
- 200mg QD 투여군의 시험대상자에서, 46명(69.7%)이 중도 절단되었음. 43명이 시험을 진행 중이었고 3명이 시험을 중단했음. 실패 사례는 cGVHD에 대한 새로운 전신 치료(13명, 19.7%), 무재발 사망(3명, 4.5%), 재발성 악성종양(4명, 6.1%)이었음. 6개월 및 12개월에 무실패 생존은 74% 및 62%였음

- 다음 치료까지의 시간(TTNT)
  - 200mg QD 투여군 시험대상자에서 TTNT 중앙값은 도달하지 않았음. 200mg QD 투여군의 시험대상자 중 13명(19.7%)이 cGVHD에 대한 새로운 전신치료를 투여받았음

- 전체 생존
  - 200mg QD 투여군 시험대상자에서 OS 중앙값은 데이터 컷오프 시점에 도달되지 않았음. 200mg QD 투여군의 시험대상자 중 5명(7.6%)이 사망했음. 61명이 중도 절단되었으며 이 중 60명이 살아있었고 1명이 추적관찰에 실패했음

- 코르티코스테로이드 용량
  - 200mg QD 투여군 시험대상자에서 베이스라인 코르티코스테로이드 용량 중앙값은 0.17mg/kg/day였음. 200mg QD 투여군 및 전체 분석 대상군에서 약 53%의 시험대상자가 시험 중에 코르티코스테로이드 용량을 감량할 수 있었음. 200mg QD 투여군 시험대상자에서, 베이스라인부터 최대 용량 감량까지 백분율 변화 중앙값은 -25.0%였고, 11명(16.7%)이 벨루모수딜 치료 중에 코르티코스테로이드 사용을 중단할 수 있었음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

(1) 시험 설계

- 이전에 최소 1차 전신치료를 받은 cGVHD 시험대상자에서 벨루모수딜의 안전성, 내약성, 활성을 평가하기 위한 제2a상, 용량증량, 공개시험

(2) 시험대상자

- 이전에 최소 1차(1~3차) 전신치료를 받은 성인 cGVHD 시험대상자

(3) 시험방법/투여방법

- 1일 1회 혹은 1일 2회 200 mg 혹은 1일 1회 400 mg 경구 투여
- 1주기당 28일 간격으로 6주기(24주)까지 투여

(4) 평가변수

- 일차 평가변수: 전체 반응률(ORR)

(5) 시험 모집단

① 인구통계학적 정보: 백인(47/54명, 87.0%), 남성(34/54명, 63.0%), 평균 연령 51.5세(20~75세)

② 이식 이력: 200mg QD 투여군에서 모든 시험대상자(100%)가 동종 HCT를 받았다. 200mg QD 코호트 투여군에서 가장 최근의 이식에 대해 가장 흔한 적응증은 급성 골수성 백혈병(20명, 37.0%)이었음

③ 이식편대숙주질환 이력 및 이전 치료: 가장 최근의 이식부터 cGVHD 진단까지 시간의 중앙값은 200mg QD 투여군에서 7.9개월이었다. cGVHD 진단부터 임상시험 등록까지 시간의 중앙값은 및 20.0개월이었음. 200mg QD 투여군의 시험대상자는 이전에 많은 치료를 받았으며, 이전에 받은 전신 cGVHD 치료 차수의 중앙값이 3.0이었음

(6) 임상시험 결과-유효성

- 전체 반응률(ORR)
  - 200mg QD 및 BID 투여군의 시험대상자에서 ORR은 각각 64.7%(95% CI: 38.3%, 85.8%) 및 68.8%(95% CI: 41.3%, 89.0%)였음. 전체적으로, ORR은 64.8%(95% CI: 50.6%, 77.3%)였음. 200mg QD 투여군의 시험대상자에서, 최상의 반응으로 CR을 달성한 시험대상자는 없었고 PR을 달성한 시험대상자는 11명(64.7%)이었음
  - 6개월 치료 내에 200mg QD 및 BID 투여군에서 ORR은 각각 58.8%(95% CI: 32.9, 81.6) 및 62.5%(95% CI: 35.4, 84.8)였음. 전체적으로 ORR은 57.4%(95% CI: 43.2, 70.8)였다. 벨루모수딜 200mg QD 투여 시 6개월 치료 내에 최상의 반응으로 CR을 달성한 시험대상자는 없었고 PR을 달성한 시험대상자는 10명(58.8%)이었음
  - 12개월 치료 내에 200mg QD 및 BID 투여군에서 ORR은 각각 64.7%(95% CI: 38.3, 85.8) 및 68.8%(95% CI: 41.3, 89.0)였음. 전체적으로 ORR은 63.0%(95% CI: 48.7, 75.7)였다. 벨루모수딜 200mg QD 투여 시 최상의 반응으로 CR을 달성한 시험대상자는 없었고 PR을 달성한 시험대상자는 11명(64.7%)이었음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 제1상 시험에 대한 안전성 자료 요약
  - 총 319명의 시험대상자가 제1상 시험에 등록되었음. 벨루모수딜은 대체로 내약성이 양호했으며 허용 가능한 안전성 프로파일을 보였음. SAE는 거의 없었으며, 모두 벨루모수딜과 무관했음. 간 기능 검사치 상승이 보고되었으며, 이는 경증 내지 중등증이었고 시험약 중단 시 해소되었음. 상기도 감염을 포함하여 몇 건의 감염 또한 보고되었음

- IPF 또는 건선 시험대상자에 대한 안전성 자료 요약

① IPF(KD025-207)

- 68명의 IPF 시험대상자에서 벨루모수딜 치료 기간 중앙값은 11.4개월이었으며, 누적 기간은 벨루모수딜 노출에 대해 69.9 환자-년이었고 BSC에 대해 10.1환자-년이었음
- 벨루모수딜을 투여받은 IPF 시험대상자의 TEAE 발생률은 벨루모수딜을 투여받은 cGVHD 시험대상자와 유사했음. 그러나 벨루모수딜을 투여받은 IPF 시험대상자는 BSC를 투여받은 IPF 시험대상자에 비해 많은 수의 TEAE(98.5% 벨루모수딜 vs 79.2% BSC), 관련 TEAE(44.1% 벨루모수딜 vs 8.3% BSC), SAE(52.9% 벨루모수딜 vs 16.7% BSC), ≥3등급 TEAE(45.6% 벨루모수딜 vs 20.8% BSC)를 경험했음
- 어떤 분석군에서도 벨루모수딜을 투여받은 시험대상자에서 간염과 같은 중증 간독성 증례가 없었음. 벨루모수딜을 투여받은 시험대상자에서 Hy 법칙 기준을 충족하는 결과는 없었음. 노출 보정 사례 발생률 자료에 의하면, GGT 증가가 BSC 투여군에서 더 높았던 반면, AST 및 ALT 상승은 벨루모수딜 투여군에서 더 높았음. 빌리루빈 상승은 없었음. 혈액학적 TEAE 빈도는 IPF 시험대상자에서 낮았으며, 이는 대다수의 혈구감소증이 cGVHD 환자집단 내 환자의 기저 장애로 인한 것임을 암시함. IPF 시험대상자에서 LFT 결과 및 기타 AESI 분석 시, 확정적인 안전성 우려 사항이 발견되지 않았음

② 건선(KD025-205, KD025-206, KD025-211)

- 148명의 건선 시험대상자에서 벨루모수딜 치료 기간 중앙값은 3.07개월이었으며, 누적 노출 기간은 벨루모수딜 투여군에서 61.3환자-년이었고 위약 투여군에서 4.8환자-년이었음
- 일반적으로, 통합 건선 분석군에서 가장 흔히 보고된 TEAE의 유형 및 발생률은 위약 투여군에 비해 전체 벨루모수딜 투여 시험대상자에서 더 많고 높았음. 전체 벨루모수딜 투여 시험대상자에서 보고된 흔한 TEAE(≥ 5%)에는 ALT 증가(7.4%), 오심(7.4%), 두통(6.1%), 바이러스성 상기도 감염(5.4%), 구토(5.4%)가 포함되었음. 위약 투여군에서 2명이 넘는 시험대상자에서 보고된 TEAE는 없었음
- 비록 흔히 보고된 사례의 유형은 cGVHD 시험대상자와 건선 시험대상자에서 유사했지만, 이러한 흔히 보고된 TEAE 발생률은 건선 시험대상자에 비해 cGVHD 시험대상자에서 높았음
- 어떤 분석군에서도 벨루모수딜을 투여받은 시험대상자에서 간염과 같은 중증 간 독성 증례가 없었음. 벨루모수딜을 투여받은 시험대상자에서 Hy 법칙 기준을 충족하는 결과는 없었음. GGT, AST, ALT 증가의 노출 보정 사례 발생률은 벨루모수딜 투여 시험대상자에 비해 위약 투여군에서 높았지만, 이는 각 사례에 대해 1명에서만 나타났음. 위약 투여군의 시험대상자 수 및 노출은 제한적이었음
- 혈액학적 TEAE 빈도는 건선 시험대상자에서 낮았으며, 이는 대다수의 혈구감소증이 cGVHD 환자 집단 내 환자의 기저 장애로 인한 것임을 암시함. 건선 시험대상자에서 LFT 결과 및 기타 AESI 분석 시, 확정적인 안전성 우려 사항이 발견되지 않았음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 유효성 통합분석 결과
  - 하위분석
    · 200mg QD 투여군의 시험대상자에서, 연령군 및 이전 치료 차수에 따른 하위군 분석에서 ORR에 수치상 차이가 있었음. 연령군에 따른 하위군 분석과 관련하여, ≥65세 시험대상자(N=17)에 대한 ORR이 52.9%(95% CI: 28, 77)였음. 비록 CI의 하한이 30%를 넘지만 점 추정치는 의미가 있으며, 시험대상자 수로 인해 CI가 넓다. <65세 시험대상자(N=66)에서, ORR은 76%(95% CI: 64, 86)였음. 이전 치료 차수에 따른 하위군 분석과 관련하여, 이전에 <4차 및 ≥4차 치료를 받은 시험대상자에서 강력한 반응이 관찰되었음. 차수 전반을 통합하고 이전에 ≥4차 치료를 받은 시험대상자와 비교했을 때, 벨루모수딜에 대해 의미 있는 ORR 차이가 관찰되지 않았음. 모든 용량 수준에 걸쳐 통합했을 때, 이전에 1차 치료를 받은 시험대상자(n=16)에서 ORR이 62.5%(95% CI: 35, 85)였음. 통합된 200mg QD 및 200mg BID 투여군(n=9)에서 ORR은 66.7%(95% CI: 30, 93)였음. 전체 시험대상자에서, 연령, 성별, 인종, 베이스라인 시 침범 기관 수, 중증 cGVHD, 이전 이브루티닙 사용, 이전 룩소리티닙 사용, 이전 차수의 cGVHD 치료에 대한 불응성, 등록 전 cGVHD 유병 기간, 베이스라인 GFR에 기반한 하위군에 걸쳐 벨루모수딜에 대한 ORR에 의미 있는 차이가 없었음

- 안전성 통합분석 결과
  - 노출 기간
    · 186명의 cGVHD 시험대상자에서 벨루모수딜 치료 기간 중앙값은 9.89개월이었으며, 34명(18.3%)이 ≥6개월 내지 12개월간 노출되었고 81명(43.5%)이 ≥12개월간 투여를 받았다. 200mg QD 투여군에서 치료 기간 중앙값은 9.23개월이었음

· 전체 cGVHD 시험대상자에 대한 누적 노출은 163.4환자 년이었음

- 이상사례

① 이상사례의 분석

· 통합 cGVHD 분석군에서, 대부분의 시험대상자가 최소 1건의 TEAE를 경험했으며, 치료 관련 TEAE가 200mg QD 및 전체 벨루모수딜 투여군에서 각각 68.7% 및 64.0%의 시험대상자에서 보고되었음

· ≥3등급 TEAE 발생률은 200mg QD 투여군에서 55.4%였고 벨루모수딜 투여군에서 55.9%였다. 대부분의 ≥3등급 TEAE가 시험약과 무관한 것으로 간주되었음. 치료 관련 ≥3등급 TEAE가 200mg QD 및 전체 벨루모수딜 투여군에서 각각 16.9% 및 16.1%에서 보고되었음

· 중대한 TEAE는 200mg QD 및 전체 벨루모수딜 투여군에서 각각 38.6% 및 39.8%의 시험대상자에서 보고되었으며, 치료 관련 중대한 이상사례(serious adverse event, SAE)가 각각 6.0% 및 4.3%의 시험대상자에서 보고되었음

· 전반적으로, 200mg QD 투여군에서 83명의 cGVHD 시험대상자 중 4명(4.8%)이 시험약 마지막 투여 후 28일 이내에 사망했으며, 전체 벨루모수딜 투여 시험대상자에서는 13명(7.0%)이 사망했음. 2건의 치명적 사례가 벨루모수딜 치료에 기인한 것으로 판단되었음. 한 건(KADCT201907-000454)은 중대하고 예상하지 못한 약물 이상반응(suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR)으로 보고되었고, 다기관 기능 이상 증후군의 치명적 사례는 시험자에 의해 벨루모수딜과 관련이 있는 것으로 평가되었음

· TEAE로 인한 시험약 중단은 200mg QD 투여군의 시험대상자 26.5%에서 보고되었고 전체 벨루모수딜 투여 시험대상자의 25.3%가 TEAE로 인해 치료를 중단했음

② 흔한 이상반응

· 통합 cGVHD 분석군에서, 가장 흔히 보고된 TEAE 중 대다수는 위장관 사례, 감염, 호흡기 사례 등 cGVHD 증상 또는 GVHD 후유증과 일치했음. 200mg QD 투여군에서 가장 흔한 사례는 피로(43.4%), 설사(34.9%), 오심(34.9%), 상기도 감염(31.3%), 호흡곤란(27.7%)이었음

· 치료 관련 TEAE는 200mg QD 투여군 시험대상자의 68.7% 및 전체 벨루모수딜 투여 시험대상자의 64.0%에서 보고되었음. '일반 장애 및 투여 부위 상태'가 시험자에 의해 치료와 관련이 있는 것으로 가장 빈번히 간주된 TEAE였으며(200mg QD 투여군 25.3% 및 전체 벨루모수딜 투여군 24.2%) 주로 피로(21.7% 200mg QD 및 19.9% 전체 벨루모수딜), 발열(2.4% 200mg QD 및 1.6% 전체 벨루모수딜), 말초부종(2.4% 200mg QD 및 3.2% 전체 벨루모수딜)이 보고되었음

· 200mg QD 투여군의 시험대상자 46명(55.4%) 및 전체 벨루모수딜 투여 시험대상자 186명 중 104명(55.9%)이 ≥3등급 TEAE를 경험했음. 가장 빈번히 보고된 ≥3등급 TEAE(전체의 ≥2%)는 폐렴(8.4% 200mg QD 및 7.0% 전체 벨루모수딜), 호흡 곤란(3.6% 200mg QD 및 5.4% 전체 벨루모수딜), 고혈당증(6.0% 200mg QD 및 5.4% 전체 벨루모수딜), 고혈압(7.2% 200mg QD 및 5.4% 전체 벨루모수딜)이었음

③ 사망 및 기타 중대한 이상반응

· cGVHD 시험대상자에서, 186명 중 13명(6.9%)이 시험 종료 후 28일 이내에 사망을 초래한 TEAE를 경험했음. 이들 중 4명이 200mg QD를 투여받은 시험대상자였음 13명 중 11명이 악성종양 재발, cGVHD 진행, 또는 기타 기저 장애로 인해 사망했으므로 벨루모수딜과 관련이 없거나 관련 가능성이 낮은 것으로 평가되었음. SUSAR로 보고된 다기관 기능 이상 증후군의 치명적 사례는 시험자에 의해 벨루모수딜과 관련이 있는

것으로 평가되었음

· SAE는 200mg QD 투여군 시험대상자의 38.6% 및 전체 벨루모수딜 투여 시험대상자의 39.8%에서 보고되었음. 전체적으로, 대부분의 SAE는 '감염' SOC(16.9% 200mg QD 및 18.3% 전체 벨루모수딜) 및 '호흡기 장애' SOC(8.4% 200mg QD 및 8.6% 전체 벨루모수딜)에서 보고되었음. 이는 PT별로 보았을 때 전체적으로 가장 흔히(>2명) 보고된 SAE가 폐렴(5.9%); 호흡 곤란(3.8%); 폐 감염(3.2%); 연조직염, 심장마비, 급성신장손상, 패혈증, 발열(각 1.6%)이었던 것에 반영된다. 총 4.3%의 cGVHD 시험대상자가 치료와 관련이 있는 것으로 간주된 SAE를 경험했음. 관련이 있는 것으로 평가된 전체 SAE에는 2명에서 폐렴, 1명에서 발열, 상기도 감염, 폐 감염, 1명에서 연조직염, 1명에서 감염성 대장염, 1명에서 포도구균 세균혈증, 1명에서 설사, 오심, 구토, 1명에서 미세혈관병증성 용혈 빈혈이 포함되었음.

④ 중단으로 이어진 이상반응

· 통합 cGVHD 분석군에서 TEAE로 인한 벨루모수딜 중단은 200mg QD 투여군 시험대상자의 26.5% 및 전체 벨루모수딜 투여 시험대상자의 25.3%에서 보고되었음

· 대부분의 벨루모수딜 중단은 cGVHD 진행으로 인한 것이었음(16.9% 200mg QD 투여군 및 23.7% 전체 벨루모수딜 투여군). 기저 암 재발이 각각 6.0% 및 5.4%에서 발생했으며, 여기에는 AML 재발(2.4% 200mg QD 및 1.6% 전체 벨루모수딜) 및 형질세포 골수종(1.2% 200mg QD 및 1.1% 전체 벨루모수딜)이 포함되었음. 그 외에 흔히 보고된(전체에서 >2명) 시험약 중단을 초래한 TEAE에는 오심(3.6% 200mg QD 및 1.6% 전체 벨루모수딜) 및 피로(1.2% 200mg QD 및 1.6% 전체 벨루모수딜)가 포함되었음

· 시험약 중단을 초래한 치료 관련 TEAE가 200mg QD 투여군 시험대상자의 13.3% 및 전체 벨루모수딜 투여 시험대상자의 10.2%에서 발생했음. 가장 빈번히 보고된(전체에서 >1명) 시험약 중단을 초래한 치료 관련 TEAE에는 오심(3.6% 200mg QD 및 1.6% 전체 벨루모수딜), 피로(1.2% 200mg QD 및 1.6% 전체 벨루모수딜), 두통(1.2% 200mg QD 및 1.1% 전체 벨루모수딜), AST 증가(1.1% 전체 벨루모수딜)가 포함되었음. 전체에서 >3명의 시험대상자에게 발생한 시험약 중단을 초래한 치료 관련 TEAE는 없었음

⑤ 특별 관심대상 TEAE

간 독성	·'간 관련 임상검사 이상'에 속하는 AE가 200mg QD 투여군 시험대상자의 24.1% 및 전체 벨루모수딜 투여 시험대상자의 24.7%에서 보고되었음. 가장 흔히 보고된 PT에는 GGT 증가, ALT 증가, AST 증가가 포함되었음 ·대다수의 AE가 경증으로 보고되었고 SAE로 보고된 경우는 없었음. ≥3등급 사례가 200mg QD 투여군 및 전체 벨루모수딜 투여군 모두 시험대상자의 4.8%에서 보고되었음 ·누적해서 보았을 때, 모든 분석군에 걸쳐 벨루모수딜을 투여받은 시험대상자에서 간염과 같은 중증 간 독성 증례가 없었음. 벨루모수딜을 투여받은 시험대상자에서 Hy 법칙 기준을 충족하는 결과는 없었음 ·벨루모수딜 치료를 받은 시험대상자에서 LFT 증가가 확인되었으나 기저 질환의 병태 생리학 및 병용 약물에 의해 교란되었음. 이들은 대체로 경증이었고, 일시적이었고 관리 가능했으며, 용량 조절 또는 투여 중단을 거의 하지 않고 해소되었음
감염	·가장 빈번하게 보고된 감염 사례에는 상기도 감염, 폐렴, 인플루엔자, 결막염, 폐 감염, 부비동염, 기관지염, 연조직염, 리노바이러스 감염, 구강칸디다증, 요로감염 위장염, 칸디다 감염이 포함되었음 ·≥3등급 감염은 200mg QD 투여군 시험대사자의 18.1% 및 전체 벨루모수딜 투여군 시험대상자의 19.4%가 경험했음. 가장 빈번히 보고된 ≥3등급 감염은 폐렴 및 폐 감염이었음 ·대다수의 감염은 경증 또는 중등증이었고, 중대하지 않았고, 벨루모수딜과 관련이 없는 것으로 평가되었음. 대부분의 시험대상자가 회복되었고 투여 일시 중지 또는 약물 중단을 필요로 한 경우는

	거의 없었음. cGVHD 분석 대상군에서 3명의 시험대상자가 치명적 감염을 경험했음(cGVHD 분석 대상군에서 폐 감염, 패혈 쇼크). 모두가 벨루모수딜과 관련이 없는 것으로 평가되었고 사례 및 결과에 기여한 여러 동반 이환 상태가 있었음 ·감염은 동종 이식 후 환자에서 흔한 위험이며 주요 사망 원인이며, cGVHD의 경우 장애의 성격 및 코르티코스테로이드를 비롯한 장기간의 면역억제 요법과 다른 cGVHD 치료로 인해 특히 관련이 있음. 벨루모수딜 200mg QD를 투여받은 cGVHD 시험대상자에서 감염 발생률이 65%였고 >3 등급 감염 발생률이 18%였음. 이러한 결과는 이식 후 환자 및 이브루티닙 치료를 받은 cGVHD 환자에 대해 발표된 자료와 유사함
혈액학적 사례	·200mg QD 투여군 시험대상자의 15.7% 및 전체 벨루모수딜 투여 시험대상자의 18.8%가 최소 1건의 혈구감소증(빈혈, 혈소판감소증, 호중구 감소증 또는 백혈구감소증 또는 1개가 넘는 세포주에 영향을 미치는 혈구감소증) TEAE를 경험했음. 가장 흔히 보고된 조혈 사례에는 빈혈, 혈소판 수 감소, 림프구 수 감소, 백혈구 수 감소가 포함되었음 ·중단하거나 용량 조절을 필요로 한 시험대상자는 없었고, 단지 1명이 투여 일시 중지 사례를 경험했으며, 이는 혈액학적 혈구감소증 사례가 관리 가능함을 시사함. 교란 요인으로, 일부 TEAE는 기저 악성종양 재발과 관련이 있었음. 또한, 타크로리무스, 시로리무스, 미코페놀레이트모페틸 등 cGVHD 전신치료가 혈구감소증과 관련이 있음
악성종양/ 신생물	·재발성 악성종양 빈도는 낮았다. 이 범주에서 가장 흔히 보고된(≥2명) 사례에는 AML 재발, 백혈병 재발, 형질세포 골수종, 피부편평세포암이 포함되었음 ·가장 흔히 보고된(≥2명) 이차 신생물(재발성 악성종양 사례 제외)에는 AML 재발, 백혈병 재발, 형질세포 골수종, 피부편평세포암이 포함되었으며, 다른 모든 이차 신생물은 각각 1명에서 보고되었음
저혈압	·200mg QD 투여군 시험대상자의 4.8% 및 전체 벨루모수딜 투여 시험대상자의 4.8%가 이 범주의 사례를 경험한 것이 확인되었음 보고된 사례는 200mg QD 투여군 및 전체 벨루모수딜 투여군에서 각각 3.6% 및 4.3%의 시험대상자가 경험한 저혈압과 각각 1.2% 및 0.5%의 시험대상자가 경험한 기립성 저혈압이었음 ·대다수의 저혈압 사례가 경증 또는 중등증으로 간주되었고, 8건의 저혈압 사례 중 4건이 3등급 AE로 평가되었음 ·몇몇 시험대상자에게는 기저 장애 또는 급성 감염과 같은 교란 요인이 있었음. cGVHD 집단에서는 구강 민감성 및 연하 곤란으로 인해 경구 섭취가 불량한 경우가 많으며 오심과 구토가 탈수에 기여하여 저혈압을 초래할 가능성이 있음
상처 치유 장애	·1명(0.5%)의 cGVHD 시험대상자가 이 범주의 사례를 경험한 것으로 확인되었음. 보고된 사례는 한 건의 치유 장애 증례로, 벨루모수딜 200mg QD 투여 첫 달에 발생했음. 이 사례는 중증도면에서 경증으로 간주되었고 시험자에 의해 시험약과 관련이 없는 것으로 평가되었음. 시험대상자는 회복되었고 용량 조절을 필요로 하지 않았음

- 임상검사실평가, 활력징후, 심전도

임상실험실 평가	어떤 시험대상자 분석 대상군에서도 평균 혈액학 또는 임상 화학 매개 변수에서 임상적으로 의미있는 베이스라인 대비 변화가 관찰되지 않았음
활력 징후	체중, 체온, 심박수는 시험 분석 대상군 전반에서 시험 치료 도중 어느 정도 변동을 보였으나, 이러한 변화는 대체로 작았고 임상적으로 의미가 없었음

- 특수 시험대상자 집단별 이상반응

내인성 인자	cGVHD 시험대상자의 통합분석 대상군에서 하위군별 TEAE 분석 시, 어떠한 매개변수에 대해서도 사전에 정한 하위군 간에 TEAE 발생률의 일관된 차이가 확인되지 않았음
외인성 인자	대다수의 cGVHD 시험대상자가 이전에 ≤3차 치료를 받았다(186명 중 118명, 63.4%); 전체적으로, 68명(36.6%)이 이전에 >3차 치료를 받았음. 가장 흔히 보고된 TEAE 발생률에 있어 이전에 >3차 치료를 받은 시험대상자와 비교해 이전에 ≤3차 치료를 받은 시험대상자에서 하위군 간에 일관된 차이가 없었음

- 기타 안전성 주제

과량투여	환자에서 벨루모수딜 과량투여 관리에 대한 구체적 경험은 없음. 벨루모수딜 과량 투여 시 해독제는 알려져 있지 않음. 최대 1000mg 단회 용량이 건강한 자원자에게 투여되었으며, 허용 가능한 내약성을 보였음
반동 또는 금단	벨루모수딜 치료와 관련하여 금단 또는 반동 효과에 대한 공식적인 시험은 수행되지 않았음. 현재까지 보고된 "약물금단증후군"(MedDRA PT)의 AE는 없었음
임신 또는 수유 중 사용	임신이나 배아 또는 태아의 발달에 대한 벨루모수딜의 잠재적 영향과 관련하여 이용할 수 있는 사람 데이터는 없음. 동물시험 소견과 작용기전에 기반했을 때, 벨루모수딜은 태아에 유해한 영향을 유발할 수 있음. 동물 생식시험에서, 기관 형성 기간동안 임신한 랫드와 토끼에서 권장 용량 사람 노출(AUC 기반)의 모체 노출 ≥3.9배(랫드) 및 ≥0.4배(토끼)에 해당하는 벨루모수딜을 투여했을 때, 배태자 사망, 태자 체중 감소 및/또는 태자 이상이 발생했음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- PADER(2021.07.16.~2022.04.15.) 제출되었으며 새로운 안전성 이슈는 발견되지 않음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 2건의 2상 임상시험(KD025-208, KD025-213) 결과를 제출하였으며, 해당 임상시험은 이전에 최소 1차(1~3차) 전신치료를 받았거나(KD025-208) 혹은 최소 2차(2~5차) 전신치료를 받은(KD025-213) cGVHD 성인 환자(20~77세)를 대상으로 실시함
  - 제출된 자료를 검토한 결과, 1차 유효성 평가변수로서 벨루모수딜은 통계적으로 유의한 ORR 개선을 보였으며 벨루모수딜 200 mg QD를 투여받은 시험대상자에서 ORR(95% CI)은 71.1%(60.1, 80.5)였고 대부분의 반응은 치료 6개월 이내에 발생하였음
  - 여러 번의 반응 에피소드를 합산할 수 있게 해주는 사차 DOR 분석에서, 데이터 컷오프 시점에 200 mg QD 투여군에서 40명(67.8%)이 12주 이상의 지속적 치료 반응을 보였고, 34명(57.6%)이 24주 이상의 지속적 치료 반응을 보였음
  - 이와 유사하게, 200 mg QD 투여군에서 데이터 컷오프 날짜 기준으로 39명(66.1%)의 시험대상자가 cGVHD에 대한 새로운 전신치료를 시작하지 않았으므로, 삼차 DOR(새로운 전신 cGVHD 치료 시작 또는 사망을 중도 절단 사례로 적용) 중앙값이 도달되지 않았음
  - cGVHD 시험대상자에서 개별 기관계 및 베이스라인 기관 중증도 점수에 따른 최상의 반응 통합분석은 200 mg QD 및 BID 투여군의 시험대상자에서 모든 기관계 전반 및 GSR에서 반응(CR 포함)이 달성되었음을 보여주었음
  - 모든 통합분석 대상군에서 시험대상자가 벨루모수딜 치료로 이익을 얻었으며, 200 mg QD를 투여받은 무반응자 중 46%가 코르티코스테로이드 용량을 감량할 수 있었음. 반응자 중 69.5% 및 무반응자 중 29.0%가 LSS로 평가 시 임상적으로 의미 있는 QOL 개선을 경험했음
  - 전체 시험대상자에서 연령, 성별, 인종, 베이스라인 시 침범된 기관 수, 중증 cGVHD, 이전에 이브루티닙 사용, 이전에 룩소리티닙 사용, 이전 차수 cGVHD 치료에 대한 불응성, 등록 전 cGVHD 유병 기간, 또는 베이스라인 GFR에 기반한 하위군에 걸쳐 벨루모수딜 ORR의 의미 있는 차이가 없었음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 186명의 cGVHD 시험대상자가 벨루모수딜 치료를 받았고 이 중 83명이 목표 용량 200 mg QD를 투여받았으며 이 투여군에서 누적 노출 기간은 72.3 환자-년이었음. 200 mg QD 투여군에서 시험대상자의 69%가 치료를 중단했으며 가장 흔한 중단 사유는 cGVHD 진행(16.9%), 이상사례(12.0%), 의사결정(10.8%), 시험대상자의 동의

철회 및 악성종양 진행(각 9.6%)이었음

- 벨루모수딜 200 mg QD를 투여받은 cGVHD 시험대상자에서 가장 흔히 보고된 사례(> 20%)는 피로(43.4%), 설사(34.9%), 상기도 감염(31.3%), 오심(34.9%), 호흡곤란(27.7%)이었음. 가장 흔히 보고된 사례는 cGVHD 환자 집단에서 관찰되는 것과 일치했음
- 200 mg QD 투여군에서 가장 흔한 치료 관련 TEAE는 피로(21.7%), 오심(13.3%), 두통, 설사, 구토(각 8.4%), LFT 증가(ALT 7.2%, AST 6.0%, GGT 7.2%)였음. 일반적으로, 시간에 따라 독성이 증가하는 경향은 없었음
- 벨루모수딜 200 mg QD를 투여받은 cGVHD 시험대상자에서 가장 빈번히 보고된 ≥ 3등급 TEAE는 코르티코스테로이드 및 기타 면역억제제로 치료를 받고있는 진행성 cGVHD 시험대상자 분석대상군에서 예상되는 것과 대체로 일치했으며, 여기에는 폐렴(8.4%), 호흡곤란(3.6%), 고혈당증(6.0%), 저혈압(7.2%)이 포함되었음. 소수의 4등급 사례가 있었으며, 이들은 주로 악성종양 재발 또는 감염이었다. 벨루모수딜과 관련이 있는 것으로 평가된 4등급 TEAE는 거의 없었음
- 200 mg QD 투여군에서 83명의 cGVHD 시험대상자 중 4명(4.8%)이 시험약 마지막 투여 후 28일 이내에 사망했음. 한 건의 치명적 사례가 시험자에 의해 벨루모수딜 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 평가되었음(다기관 기능이상 증후군)
- TEAE로 인한 시험약 일시 중지가 200 mg QD 투여군 시험대상자의 32.5%에서 발생했음. '감염'(13.3%) 및 '위장관 장애'(9.6%)가 가장 빈번했음. 200 mg QD에서 TEAE로 인한 용량 감량은 흔하지 않았음(3.6%). TEAE로 인한 시험약 중단은 200 mg QD 투여군 시험대상자의 26.5%에서 보고되었으며, 주로 악성종양 재발 또는 cGVHD 진행으로 인한 것이었음
- 특별 관심대상 TEAE로 6개 항목을 선정하여 안전성에 대해 검토하였으며, 이 중 '간 독성'은 비임상 및 임상 결과에 근거하여 선정된 잠재적 위험이나 사례는 LFT 증가에 국한되었으며 대다수의 LFT 증가는 경증이었음. 또한 치료 초기에 처음 발생했고 간 사례로 인해 치료를 중단한 시험대상자 수가 적었음. 이는 사례가 관리 가능하며 일반적인 임상 추적관찰을 통해 모니터링할 수 있음을 의미함
- '감염'의 경우 면역조절제 작용기전으로 인해 잠재적 위험이 있지만, 이는 cGVHD 환자집단에서 사용되는 면역 억제 표준 치료에 의해 교란되며, 이러한 결과는 벨루모수딜 치료 시 감염 발생이 관리 가능함을 시사함
- 혈액학적 사례는 비임상 소견에 기반한 잠재적 위험임. 200 mg QD를 투여받은 cGVHD 시험대상자에서 혈구감소증이 15.7% 보고되었으며, 대다수의 사례가 빈혈(12.%)이었음. 대다수의 혈액학적 사례가 경증 또는 중등증이었으며 >3등급 사례는 빈혈 및 혈소판 감소증(4.8%), 혈구 감소증(3.6%)이었음. 혈액학적 사례로 인해 중단하거나 용량 조절을 필요로 한 시험대상자는 없었고 단지 1명이 투여를 일시 중지했으며, 이는 혈구감소증 사례가 관리 가능함을 시사함

- 전반적으로 안전성 측면을 검토하였을 때, 가장 흔히 보고된 사례는 cGVHD 증상 및 면역 억제 치료제의 사용과 일치했음. TEAE는 대체로 가역적이고 관리가 가능했으며, 현재로서 어느 것도 중요한 규명된 위험으로 평가되지 않았음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성
  - 통합 유효성 분석에서 벨루모수딜에 대해 관찰된 ORR은 과거에 보고된 반응률에 비해 인상적이며, 거의 모든 반응이 치료 첫 6개월 동안 발생했다는 점이 주목할 만함. 반응은 지속성이 있었고, 베이스라인 점수가 높은 기관을 포함해 모든 기관에 걸쳐 관찰되었으며, 증상 성가심 점수의 개선 및 코르티코스테로이드 용량 감소와 관련이 있었음. 또한, 반응은 중증 cGVHD, 베이스라인에서 4개 이상의 기관 침범, 이전에 4차 이상의

치료, 이전 에이브루티닙 또는 룩소리티닙 치료, 등록 전 각기 다른 cGVHD 유병 기간, 각기 다른 성별, 인종, 연령에 해당하는 시험대상자를 포함한 주요 하위군에 걸쳐 일관되었음

- 위해성
  - 많은 TEAE가 cGVHD 및 코르티코스테로이드와 기타 면역 억제 치료의 사용과 관련된 사례와 일치했음. TEAE는 일반적으로 가역적이고 관리 가능했음. 가장 흔히 보고된 사례는 cGVHD 증상 또는 GVHD 후유증과 일치했음. AESI는 비임상 및 임상 결과와 작용 기전에 기반하여 규정되었으며 이는 간기능 검사치 증가, 감염, 혈구감소증, 악성 종양(악성 종양 재발 및 이차 신생물), 저혈압, 상처 치유 장애임. 이 중 현재로서 중요한 규명된 위험으로 평가된 것은 없음

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 신청 품목은 희귀의약품으로 가교자료 제출 면제 대상임

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

6.6.3. 가교자료평가

- 해당사항 없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 2건의 임상시험에서 벨루모수딜 200 mg QD의 유효성이 일관되게 관찰되었고, 기존 이식편대숙주질환 치료제와 비교할 때, 안전성 우려가 크지 않다는 점을 확인할 수 있음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 영국, 일본 등에서 허가되어 있음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 동일 적응증(이식편대숙주질환의 치료)으로 자카비정(룩소리티닙인산염)이 국내 허가되어 있음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜메디팁	**허가일**	2024.8.29.
제품명	레주록정200밀리그램(벨루모수딜메실산염(미분화))	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	MDT-REZUROCK-RMP(ver1.0)
주성분 및 함량	벨루모수딜메실산염(미분화) 242.50밀리그램(벨루모수딜로서 200밀리그램)		
효능·효과	이전에 2차 이상의 전신 요법에 실패한 만성 이식편대숙주 질환이 있는 성인 및 12세 이상의 소아 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 해당사항 없음		
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 약인성 간손상 · 감염 · 악성종양(이차성 신생물 및 기저 악성종양의 재발) · 배태자 독성 및 최기형성	· 일반적인 의약품 감시 · 시판 후 조사	· 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
· 중증 간장애 환자에서의 사용 · 12개월 이상 장기 안전성	· 일반적인 의약품 감시 · 시판 후 조사	· 첨부문서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치(해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)