의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2022.11.25.		접수번호	20220229805
변경신청사항	효능·효과(회장 낭염) 추가 등			
신 청 인 (회사명)	한국다케다제약(주)			
제 품 명	킨텔레스주(베돌리주맙)			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	베돌리주맙			
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입		전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	제형 : 용액용동결건조분말주사제 함량 : 1 바이알 중 베돌리주맙 300 밀리그램			
기 허가 사항	허가일자	2020.01.15. 최초허가		
	효능·효과	**성인** 1. 궤양성 대장염 보편적 치료(코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료) 또는 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료 2. 크론병 보편적 치료(코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료) 또는 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료		
	용법·용량	**성인** 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 투여를 중단해야 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 6주가 되는 시점에 반응성을 보이지 않는 환자들에게는 이 약 300mg을 10주되는 시점에 투여할 수 있다. 14주가 되는 시점에 반응을 보인 환자들은 14주부터 매 8주마다 치료를 지속한다. 이 약 투여 후 14주가 되는 시점에 치료적 유익성을 보이지 않을 경우 투여를 중단해야 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.		
변경 허가 사항	변경허가일자	2023.06.01. 변경허가		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		미국(FDA) : 2014.05.20. 최초허가 유럽(EMA) : 2014.05.22. 최초허가(회장 낭염 추가 2022.01.31. 변경허가)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사원, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	(안유) 김영은(신준현) 주무관, 도희정 연구관, 장정윤 과장 (RMP) 안새롬 심사원, 김영림 연구관, 안광수 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

성인 1. 궤양성 대장염 보편적 치료(코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료) 또는 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료 2. 크론병 보편적 치료(코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료) 또는 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료 3. 회장 낭염 궤양성 대장염에 대해 직장 결장 절제술과 회장낭-항문문합술(IPAA)을 받았고, 항생제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어진 중등도에서 중증의 활성 만성 회장 낭염의 치료

○ 용법·용량

성인 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 투여를 중단해야 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 6주가 되는 시점에 반응성을 보이지 않는 환자들에게는 이 약 300mg을 10주되는 시점에 투여할 수 있다. 14주가 되는 시점에 반응을 보인 환자들은 14주부터 매 8주마다 치료를 지속한다.
이 약 투여 후 14주가 되는 시점에 치료적 유익성을 보이지 않을 경우 투여를 중단해야 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.

3. 회장 낭염
이 약 300 mg을 제0주, 제2주, 제6주, 이후 매8주마다 정맥 주입한다.
이 약 투여는 항생제 표준요법(예: 4주간 시프로플록사신)과 함께 시작해야 한다.
이 약 투여 후 14주가 되는 시점에 치료적 유익성을 보이지 않을 경우 치료를 중단해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약 구성 성분에 과민한 자(예 : 호흡곤란, 기관지경련, 두드러기, 발적 및 심장 박동수 증가)
2) 결핵, 패혈증, 거대세포바이러스, 리스테리아증 및 진행성 다병소성 백질뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)과 같은 기회감염과 같이 심각한 활성의 감염 상태에 있는 자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
이 약은 아나필락시스를 포함하는 과민반응에 대처하기 위해 의료전문가가 투여해야 한다. 이 약을 투여할 때 적절한 모니터링 및 의료적인 처치를 바로 사용할 수 있도록 준비되어야한다. 주입하는 동안 주입이 완료될 때까지 환자를 주의 깊게 관찰한다.

3. 약물이상반응
궤양성 대장염(GEMINI I) 또는 크론병(GEMINI II 및 III)을 앓고 있는 환자를 대상으로 하는 3건의 위약 대조 임상시험이 실시되었다. 두 건의 52주 임상시험(GEMINI I

및 GEMINI II) 에서 1,434명의 환자는 이 약 300 mg을 제0, 2 주에, 그 이후 52주까지 매 8주 또는 매 4주마다 투여 받았으며, 297명의 환자들은 52주까지 위약을 투여 받았다. 이 약을 투여 받은 환자 중 84%가 이상사례를 보고하였으며 위약을 투여 받은 환자 중 78%가 이상사례를 보고하였다. 52주에 걸쳐서 이 약을 투여 받은 환자 중 19%가 중대한 이상사례를 경험하였으며 위약을 투여 받은 환자는 13%가 중대한 이상사례를 경험하였다. 매 4주 간격으로 이 약을 투여 받은 군과 매 8주 간격 투여 받은 군을 비교했을 때 유사한 이상사례 발생률을 보였다.

이상사례로 인해 투약을 중지한 시험대상자의 비율은 이 약 투여 환자는 9%였으며 위약 투여 환자는 10%였다. 궤양성 대장염 및 크론병에 대한 52주 시험 2건을 통합하였을 때 5% 이상 발생한 이상사례는 구역, 비인두염, 상기도감염, 관절통, 발열, 피로감, 두통 및 기침이었다. 주입관련반응은 이 약을 투여 받은 환자의 4%에서 보고되었다.

크론병 환자에 대한 10주 위약 대조 유도 임상시험에서 보고된 이상사례의 종류는 52주 임상시험과 유사하였으나 낮은 빈도로 나타났다.

279명의 환자가 0주 및 2주되는 시점에는 이 약을 투여하고 이후 52주까지 위약을 투여하였다. 이들 환자 중 84%가 이상사례를 경험하였으며 15%가 중대한 이상사례를 경험하였다.

이전에 진행된 2상 및 3상 임상시험에 등록한 환자 1,822명은 진행 중인 공개임상시험에 등록할 수 있었으며 매 4주 간격으로 이 약 300 mg 투여받았다.

다음은 기관계(System Organ Class) 및 빈도에 따른 분류에 따라 임상시험 및 시판 후 경험을 기반으로 이상사례를 나열하였다.

● 매우 흔하게 : ≥ 1/10

● 흔하게 : ≥1/100에서 <1/10

● 흔하지 않게 : ≥1/1,000에서 <1/100

● 매우 드물게 : <1/10,000

● 빈도 불명 : 추정할 수 없음

각 그룹에서 이상사례는 중증도가 줄어드는 순서로 나열되었다.

기관계	빈도	이상사례
감염 및 기생충감염	매우 흔하게	비인두염
	흔하게	기관지염, 위장염, 상기도감염, 인플루엔자, 부비강염, 인후염,
	흔하지 않게	호흡기감염, 외음부질 칸디다증, 구내칸디다증, 대상포진
	매우 드물게	폐렴
면역계 이상	매우 드물게	아나필락시스반응, 아나필락시스쇼크
신경계 이상	매우 흔하게	두통
	흔하게	감각이상
시력 이상	매우 드물게	시야흐림
순환계 이상	흔하게	고혈압
호흡계, 가슴 및 종격계 이상	흔하게	구강인두의 통증, 비충혈, 기침
	빈도 불명	간질성 폐 질환

소화기계 이상	흔하게	항문 농양, 치열, 구역, 소화불량, 변비, 복부팽창, 복부팽만, 치질
피부 및 피하조직의 이상	흔하게	발진, 가려움증, 습진, 홍반, 도한, 여드름
	흔하지 않게	모낭염
근골격계 및 결합조직의 이상	매우 흔하게	관절통
	흔하게	근경련, 요통, 근력 약화, 피로
일반적 이상 및 투여부위 상태	흔하게	발열
	흔하지 않게	주입부위반응(주입부위 통증 및 주입부위 자극 포함), 주입 관련 반응, 오한, 냉감

1) 주입관련반응

궤양성 대장염과 크론병 환자에 대한 52주 대조 임상시험들에서 이 약을 투여한 환자의 4%, 위약을 투여한 환자의 3%가 연구자가 주입관련반응(IRR)이라고 정의한 이상사례를 경험했다. 1%를 초과하여 발생한 주입관련반응 사례들은 없었다. 주입관련반응의 대부분은 경증 또는 중등도였고 투여를 중단한 사례는 1% 미만이었다. 관찰된 주입관련반응은 일반적으로 주입 후 치료를 하지 않거나 최소한의 치료로 해결되었다. 대부분의 주입관련 반응은 처음 2시간 이내에 발생하였다. 주입관련반응이 발생한 환자들은 위약 투여군에 비해 이 약을 투여한 군에서 처음 2시간 이내에 더 많이 발생하였다. 대부분의 주입관련반응은 심각하지 않았으며 주입하는 동안 또는 주입 완료 후 1시간 이내에 발생하였다.

2) 감염

궤양성 대장염과 크론병에 대한 52주 대조 임상시험 2건에서 이 약을 투여 받은 환자에서의 감염률은 0.85/환자-년(patient-year)이었으며 위약을 투여 받은 환자에서의 감염률은 0.7/환자-년이었다. 감염은 주로 비인두염, 상기도감염, 부비강염 및 요도감염이었다. 대부분의 환자들은 감염 증상이 사라진 후에 이 약을 계속 투여 받았다.궤양성 대장염과 크론병에 대한 52주 대조임상시험 2건에서 심각한 감염의 발생률은 이 약을 투여 받은 환자에서 0.07/환자-년이었으며 위약을 투여 받은 환자에서 0.06/환자-년이었다. 전 기간에 걸쳐서 심각한 감염의 발생률은 유의하게 증가하지 않았다.대조 및 공개라벨 임상시험들에서 이 약을 성인에게 투여하였을 때 결핵, 패혈증(일부는 치명적), 살모넬라 패혈증, 리스테리아 수막염 및 거대세포바이러스 대장염을 포함한 심각한 감염이 보고되었다.

베돌리주맙에 대한 임상 연구에서 베돌리주맙 치료를 받은 환자 중, BMI(체질량지수)가 30kg/m^2이상인 환자의 감염률이 BMI(체질량지수)가 30kg/m^2미만인 환자보다 더 높았다.

3) 면역원성

궤양성 대장염과 크론병에 대한 52주 대조 임상시험 2건에서 이 약 투여군은 4%의 면역원성 발생률을 보였다(이 약을 지속적으로 투여 받은 1,434명의 시험대상자 중 56명에서 투여 기간 동안 항-베돌리주맙 항체 양성 반응을 보였다). 56명의 시험대

상자 중 9명은 지속적인 양성 반응을 보였고(방문 시 2회 이상의 항-베돌리주맙 항체 양성) 33명에게서 항-베돌리주맙 중화항체가 발생하였다.52주 대조 임상시험에서 이 약을 마지막으로 투여한 후 16주째 되는 시점(마지막 투여 이후 5번의 반감기가 지난 시점)에 시험대상자에서 검출되는 항-베돌리주맙 항체의 빈도는 대략 10% 이었다.궤양성 대장염과 크론병에 대한 52주 대조 임상시험 2건에서 연구자에 의해 주입관련반응으로 평가된 이상사례를 가진 시험대상자의 5%(61명 중 3명)은 지속적인 항-베돌리주맙 항체 양성을 보였다.전반적으로 임상적 반응 또는 이상사례에 대한 항-베돌리주맙 항체의 발생의 분명한 연관성은 없었다. 그러나 명확한 평가를 하기에는 항-베돌리주맙 항체를 가지고 있는 시험대상자 수는 매우 제한적이었다.

4) 악성종양

전반적으로, 현재까지의 임상프로그램으로부터의 결과에서는 이 약을 투여함으로써 악성종양의 위험이 증가한다고 시사하지는 않는다. 그러나 악성종양의 수는 적고 장기간노출에 대한 정보는 제한적이다. 장기투여 안전성에 대한 평가는 현재 진행 중이다.

4. 일반적 주의

1) 주입관련반응(Infusion Related Reaction, IRR)

임상시험동안 대부분 경미하거나 중등도의 주입관련반응 및 과민반응이 보고되었다. 만약 중증의 주입관련반응, 아나필락시스반응 또는 기타의 중증의 반응이 발현되면 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 처치(예 : 에피네프린 및 항히스타민제 투여)를 해야 한다. 만약 경미하거나 중등도의 주입관련반응이 발현되면, 주입속도를 낮추거나 또는 중단시키고 적절한 처치(예 : 에피네프린 및 항히스타민제)를 할 수 있다. 일단 경미하거나 중등도의 주입관련반응 등이 가라앉으면 주입을 계속한다. 이러한 위험을 줄이기 위해 의사는 이 약 투여 시 경미하거나 중등도의 약물주입반응을 보인 적이 있는 환자들에 대해서는 이약 주입하기 전에 전처치(예 : 항히스타민제, 히드로코르티손제 및/또는 파라세타몰)를 고려해야 한다.

2) 감염

이 약은 확인된 전신면역억제 효과가 없는 소화관-선택적인 인테그린 저해제이다. 소화관은 방어 장벽이기 때문에 의사는 잠재적으로 증가된 기회감염 또는 감염의 위험을 인지하고 있어야 한다. 활성, 중증의 감염 질환자(예 : 결핵, 패혈증, 거대세포바이러스, 리스테리아증, 기회감염)는 감염이 조절될 때까지 이 약의 투여를 시작해서는 안 된다.

조절되고 있는 만성의 중증 감염이나 중증의 감염이 재발된 이력이 있는 환자들에게 이 약을 사용하고자 할 때는 주의가 필요하다.

이 약을 투여하기 전, 투여하는 동안, 투여 이후 전반에 걸쳐서 감염에 대해 환자들

을 주의 깊게 모니터링 해야 한다.
이 약 투여를 시작하기 전에 결핵에 대한 스크리닝을 고려해야 한다.
일부 인테그린 저해제와 일부 전신면역억제제의 경우 JCV에 의해 드물게 야기되는 치명적 기회감염인 PML과 관련이 있었다. 이 약은 소화관 귀소 림프구(gut-homing lymphocyte)에 발현되는 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 결합함으로써 소화관에 특이적으로 면역억제효과를 발휘한다. 건강한 성인에서의 전신면역억제효과가 없다고 알려져 있지만, 염증성 장 질환이 있는 환자들의 전신면역계기능에 대한 영향은 확인된 바가 없다.
의료 전문가들은 이 약을 환자에게 투여할 때 신경학적 증상 및 징후의 악화나 새로운 증상발생을 모니터링 해야 하고, 이러한 증상이나 징후가 발생했을 경우에는 신경과 진단을 고려한다. 만약 PML이 의심된다면 이 약의 투약을 반드시 중지해야 하며 PML로 확인되었다면 이 약의 투약을 영구적으로 중단해야 한다.
PML과 연관된 일반적인 징후와 증상은 다양하고, 수일에서 수주 이내에 진행되며 신체 일부의 진행성 약화, 팔 동작의 서투름(clumsiness), 시력의 이상, 사고, 기억 및 혼란을 일으키고 성격변화를 야기하는 성향의 변화가 나타난다. 질환이 계속되면 수주 또는 수개월 사이에 보통 사망에 이르거나 심각한 장애를 일으키게 된다.
3) 악성종양
궤양성 대장염이나 크론병 환자들에게서는 악성종양의 위험이 증가되어 있다. 면역조절제는 악성종양의 위험을 증가시킬 수 있다
4) 생물의약품의 이전 투여 경험 및 병용 투여
이전에 나탈리주맙이나 리툭시맙을 투여한 적이 있는 환자들을 대상으로 한 임상시험 자료는 없다. 이들 환자들에게 이 약을 사용을 고려할 때는 주의해야 한다.
나탈리주맙을 투여 받은 적이 있는 환자들은 이 약의 투여를 시작하기 전 최소 12주의 간격을 두어야 한다. 다른 생물학적 면역억제제와 이 약을 동시 투여한 임상시험은 실시되지 않았다. 따라서 이들 환자들에게 이 약을 사용하는 것은 권장하지 않는다.
5) 백신 접종
이 약 투여를 시작하기 전에 모든 환자들은 권장되는 모든 백신접종을 실시해야 한다. 이 약을 투여 중인 환자들은 비(非)생백신 (예 : 아단위 백신 또는 불활화백신)을 투여할 수 있으며 위험 대비 이익이 상회할 때만 생백신을 투여할 수 있다.
건강한 성인을 대상으로 하는 위약 대조 임상시험에서 이 약 750 mg을 단회 투여한 경우, 재조합 B형 간염 표면항원을 3회 근육 주사한 시험대상자의 B형 간염 바이러스에 대한 방어면역률을 낮추지 않았다. 이 약에 노출된 시험대상자들은 경구용 콜레라 사백신을 투여 받은 후 낮은 혈청 전환률을 보였다. 다른 주사용, 경구용 및 비강용 백신에 대한 영향은 알려진 바 없다.

5. 상호작용

1) 이 약을 다른 의약품과 병용투여 시 그 의약품에 미치는 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

2) 이 약은 궤양성 대장염 및 크론병 환자에서 코르티코스테로이드제, 면역조절제(아자티오프린, 6-메르캅토푸린, 메토트렉세이트) 및 아미노살리실산계 약물과 병용투여하였다. 집단 약동학 분석 결과 이들 약제와의 병용 투여는 이 약의 약동학에 임상적으로 의미있는 영향을 주지는 않았다.

3) 생백신, 특히 경구용 생백신과 이 약을 함께 사용할 때 주의해서 투여해야 한다.

6. 가임여성, 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임여성은 적절한 피임법을 사용할 것과 이 약 마지막 투여 후 18주 이상 피임법을 사용하는 것이 강력히 권장된다.

2) 임부를 대상으로 실시된 임상시험은 없다. 토끼와 원숭이에 사람 권장용량의 20배 이상을 투여한 생식발생독성시험에서 태자에 대한 위해성은 관찰되지 않았다. 동물을 이용한 생식발생독성시험이 항상 사람에 대한 반응을 예측하지는 않으므로 태아에 대한 위험보다 임부에게 대한 이익이 상회한다고 판단되는 경우에만 임부에게 사용해야 한다.

3) 이 약은 사람의 유즙에서 검출되었다. 이 약이 영아에게 미치는 영향은 알 수 없다. 베돌리주맙을 투여받는 활동성 궤양성 대장염 또는 크론병이 있는 수유부의 모유 내 베돌리주맙 농도를 평가한 모유 단독 수유 연구에서, 사람의 유즙 내 베돌리주맙 농도는 베돌리주맙의 과거 연구에서 얻은 모체 혈청 농도의 약 0.4~2.2%였다. 영아가 섭취한 베돌리주맙의 1일 추정 평균 용량은 0.02 mg/kg/day로, 이는 체중 보정된 수유부의 1일 평균 용량의 약 21% 이다. 이 약을 수유부에게 사용 시, 산모에 대한 이익과 영아에 대한 위험을 고려하여야 한다.

4) 사람의 수태능에 대한 이 약의 영향에 대한 자료는 없다. 이 약이 남성 및 여성의 수태에 미치는 영향에 대해서는 동물시험에서 정식으로 평가되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

0~17세의 소아를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성에 대해서는 확립된 바 없다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에 대해 투여 용량을 조절할 필요는 없다. 집단 약동학 분석 시 연령에 따른 영향은 없었다.

9. 신장 또는 간 손상 환자에 투여

이 약은 신장 또는 간 손상 환자에 대해 연구된 바 없다. 권장되는 투여 용량은 없다.

10. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

이 약 투여 시 일부 환자들에게서 어지러움이 보고되었기 때문에 운전이나 기계 조작에 경미한 영향을 미칠 수 있다.

11. 과량투여

임상시험에서 10 mg/kg(권장 투여량의 약 2.5배)까지 투여되었다. 용량 제한 독성은 임상시험에서 보이지 않았다.

12. 적용상의 주의

1) 이 약은 반드시 정맥주입(IV infusion)으로만 사용해야 한다.

2) 이 약을 정맥주입하기 전에 재구성한 후 희석하는 과정이 필요하다. 이 약은 주사용수로 용해한 후 250 mL의 생리식염주사액으로 희석해야 한다.

3) 이 약은 정맥주입으로 30분에 걸쳐서 투여되어야 한다. 이 약의 투여가 끝난 후 주사용 0.9% 염화나트륨 용액 30 mL로 씻는다(flush).

4) 이 약을 일시적 정맥주사(IV push 또는 IV bolus)로 투여하지 않는다.

5) 이 약을 투여하는 동안 주입이 완료되기 전까지 환자를 주의 깊게 관찰하여야 한다.

6) 용해 및 희석방법

① 이 약은 정맥주입용이기 때문에 무균기법을 사용하여 준비한다. 바이알에서 플립-오프(flip-off) 마개를 제거한 후 알콜솜으로 닦아준다. 실온 (20° C-25° C)에서 21~25 게이지의 바늘을 사용하여 4.8 mL의 주사용수로 이 약을 재구성한다.

② 주사기 바늘을 고무마개의 중앙에 찌른 후, 바이알의 기벽에 대고 거품이 생기지 않게 주의하면서 주사용수를 넣어준다.

③ 부드럽게 바이알을 약 15초간 흔들어준다. 너무 세게 흔들거나 바이알을 뒤집지 않는다.

④ 바이알을 실온 (20° C-25° C)에서 최대 20분까지 그대로 두어 재구성되고 거품이 사라질 때까지 기다린다. 기다리는 동안 바이알을 살짝 돌리거나 관찰 할 수 있다. 20분 이내에 완전히 용해되지 않으면 10분 동안 더 관찰할 수 있다. 이 약이 30분 이내에 녹지 않을 경우 사용해서는 안 된다.

⑤ 희석하기 전에, 재구성된 용액을 관찰하여 눈에 보이는 입자나 변색이 있는지 확인한다. 재구성된 용액은 맑거나 유백광이어야 하며, 무색내지 옅은 황색이어야 한

다. 이물이 관찰되거나 색상 등에 이상이 있을 경우 사용해서는 안 된다.
⑥ 재구성된 용액을 바이알에서 취하기 전에 부드럽게 바이알을 3번 뒤집어준다.
⑦ 재구성된 용액 5 mL(베돌리주맙으로 300 mg)을 21~25 게이지의 주사바늘을 이용하여 즉시 취한다.
⑧ 재구성된 용액 5 mL(베돌리주맙으로 300 mg)을 생리식염주사액 250 mL에 혼합한 후, 부드럽게 흔들어준다(베돌리주맙을 넣어 주기 전에 생리식염주사액 5 mL을 수액백으로부터 취할 필요는 없다). 준비된 주입용액이나 정맥주입세트에 기타 다른 의약품을 섞어서 사용하지 않는다. 이 약은 정맥으로만 30분에 걸쳐서 투약한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
3) 배합적합성에 대한 연구는 진행된 바 없으므로 이 약을 다른 의약품과 혼합하여 사용하지 않도록 한다.
4) 이 약은 냉장 보관한다(2~8℃). 이 약은 직사광선으로부터 피하기 위해 바이알을 외부 포장에 넣은 상태로 보관한다.
5) 이 약은 일단 용해한 후에는 가능한 빨리 사용할 수 있도록 한다.
6) 바이알에서 재구성된 용액의 사용 중 안정성은 2° C-8° C에서 8시간 안정함이 확인되었다.
0.9% 생리식염주사액이 들어있는 수액백에 희석된 용액의 사용 중 안정성은 20° C-25° C에서 12시간 또는 2° C-8° C에서 24시간 동안 안정함이 확인되었다.
바이알과 0.9% 생리식염주사액이 들어있는 수액백에서 베돌리주맙의 총 사용 중 안정성은 20° C-25° C에서 총 12시간 또는 2° C-8° C에서 총 24시간 동안 안정함이 확인되었다. 이 24시간에는 바이알에서 재구성된 용액의 2° C-8° C에서 8시간까지의 보관시간, 수액백에 희석된 용액의 20° C-25° C 에서 12시간까지의 보관시간이 포함될 수 있으며, 수액백은 이 24시간 중 나머지 시간 동안 반드시 냉장 보관(2° C-8° C) 되어야 한다.
바이알에서 재구성된 용액 또는 수액백에서 희석된 용액을 얼리지 않는다.

	보관 조건	
	냉장 (2°C-8°C)	20°C-25°C
바이알에서 재구성된 용액	8시간	보관하지 않음[1]
생리식염주사액에 희석된 용액	24시간[2,3]	12시간[2]

[1]재구성을 위해 30분까지 허용된다.
[2]해당 시간은 용해된 용액을 즉시 생리식염주사액에 희석하고 수액백에 보관 하는 것을 가정한 것이다. 재구성된 용액을 바이알에 보관한 시간은 해당 용액을 수액백

에 보관하는 시간에서 감해야 한다.
[3]이 시간에는 20° C-25° C에서 12시간까지의 보관시간이 포함될 수 있다.
7) 사용하지 않고 남은 재구성된 용액 또는 주입용액은 보관하지 않으며 재사용하지 않는다.
8) 바이알은 일회용이다. 사용하고 남은 약액은 지역별 지침에 따라 폐기하여야 한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약은 장 선택적 면역억제성 생물의약품이다. 이 약은 α4β7 인테그린에 특이적으로 결합하여 장에 귀환하는 보조 T 림프구에 우선적으로 발현되는 인간화 단일클론 항체이다. 이 약은 특정 림프구에 있는 α4β7에 결합하여 이러한 세포가 점막 단백질세포 접착분자-1 (MAdCAM-1)에 부착되는 것을 억제하지만, 혈관세포 접착분자-1 (VCAM-1)에 대한 부착은 억제하지 않는다. MAdCAM-1은 주로 장의 내피세포에 발현되며 위장관의 조직으로 T 림프구 귀환에서 중요한 역할을 한다. 이 약은 α4β1및 αEβ7 인테그린에 결합하지 않으며 그 기능을 억제하지 않는다.

α4β7 인테그린은 기억 보조 T 림프구의 개별적인 아형에 발현되어 우선적으로 위장관으로 (GI) 이동되고 위장관의 만성 염증성 면역학적 매개 질환인 궤양성 대장염과 크론병에 특징적인 염증을 발생시킨다. 이 약은 궤양성 대장염, 크론병 및 회장낭염 환자에서 위장의 염증을 감소시킨다. 이 약으로 α4β7과 MAdCAM-1의 상호작용을 억제하면 비인간 영장류에서 장에 귀환하는(gut-homing) 기억 보조 T 림프구가 혈관 내피세포를 통해 실질 조직으로 이동하는 것이 차단되며, 말초혈액에서 이러한 세포의 가역적인 3배 상승이 유도된다. 이 약의 쥐과 전구체는 궤양성 대장염 모델인 대장염 솜털머리 타마린(colitic cotton-top tamarins)에서 위장의 염증을 완화시켰다.

건강한 시험대상자, 궤양성 대장염 환자 또는 크론병 환자에서, 이 약은 말초혈액에서 호중구, 호염기구, 호산구, 보조 B세포 및 세포독성 T 림프구, 총 기억 보조 T림프구, 단구 또는 자연살해세포 수치를 상승시키지 않으며 백혈구증가증은 관찰되지 않았다.

이 약은 다발성 경화증 모델인 비인간 영장류에서 실험 자가면역 뇌척수염 (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) 모델에서 중추신경계의 면역감시와 염증에 영향을 미치지 않았다. 이 약은 진피와 근육에서 항원 공격에 대한 면역반응에 영향을 미치지 않았다. 이와 대조적으로, 이 약은 건강한 인간 지원자에서 위장관 항원 공격에 대한 면역반응을 억제하였다.

2) 약동학적 정보

이 약의 단회투여 및 반복투여 후 약동학적 특성은 건강한 시험대상자와 중등도 내지 중증의 활동성 궤양성 대장염 또는 크론병 환자에서 연구하였다. 회장 낭염 환자에서 이 약의 약동학적 특성은 연구되지 않았지만 중등도 내지 중증의 활동성 궤양성 대장염 또는 크론병 환자의 특성과 유사할 것으로 예상된다.

흡수

0주째와 2주째에 30분간 정맥내 주입으로 300 mg 이 약을 투여받은 환자에서, 6주째에 평균 혈청 최저 농도는 궤양성 대장염에서 27.9 mcg/mL (SD ± 15.51)였고 크론병에서 26.8 mcg/mL (SD ± 17.45)였다. 6주째에 시작하여, 환자들은 8주마다 또는 4주마다 300 mg 이 약을 투여받았다. 궤양성 대장염 환자에서, 평균 항정상태 혈청 최저 농도는 각각 11.2 mcg/mL (SD ± 7.24) 및 38.3 mcg/mL (SD ± 24.43)였다. 크론병 환자에서, 평균 항정상태 혈청 최저 농도는 각각 13.0mcg/mL (SD ± 9.08) 및 34.8 mcg/mL (SD ± 22.55)였다.

분포

집단 약동학 분석에서, 이 약의 분포용적은 약 5 L인 것으로 제시되고 있다. 이 약의 혈장 단백질 결합은 평가되지 않았다. 이 약은 치료용 단일클론 항체이며 혈장 단백질에 결합할 것으로 예상되지 않는다.

이 약은 정맥내 투여 후 혈액-뇌 장벽을 통과하지 않는다. 정맥내 투여한 이 약 450 mg은 건강한 시험대상자의 뇌척수액에서 검출되지 않았다.

제거

집단 약동학 분석에서, 이 약은 총 전신 청소율이 약 0.157 L/day이고 혈청 반감기는 25일인 것으로 제시되고 있다. 이 약의 정확한 제거 경로는 알려져 있지 않다. 집단 약동학 분석에 따르면, 알부민 레벨이 낮고, 체중이 높고, 이전에 항-TNF 약물로 치료받은 경험이 있으면 이 약 청소율이 증가될 수 있으나, 이러한 요인들이 영향을 미치는 정도는 임상적으로 유의미한 것으로 판단되지 않는다.

선형성

이 약은 혈청농도 > 1 mcg/mL에서 선형적인 약동학적 특성을 나타냈다.

특수 환자군

연령은 집단 약동학 분석 결과에 근거하여 궤양성 대장염과 크론병 환자에서 이 약 청소율에 영향을 미치지 않는다. 이 약의 약동학적 특성에 대한 신장애 또는 간장애의 영향을 조사하기 위한 공식적인 시험은 실시되지 않았다.

3) 임상시험 정보

3-1) 궤양성 대장염

성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염 (메이요 점수 6 ~ 12, 내시경 하위점수 ≥ 2) 치료를 위한 이 약의 유효성과 안전성은 6주째 및 52주째에 유효성 평가변수를 평가한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험에서 입증되었다

(GEMINI I). 등록된 환자는 코르티코스테로이드제, 면역조절제 및/또는 종양괴사인자 알파(TNF-α) 억제제인 인플릭시맙(1차 비반응자 포함)을 포함하여 한 가지 이상의 기존 치료에 실패하였다. 안정적인 용량의 경구 아미노살리실산, 코르티코스테로이드제 및/또는 면역조절제의 병용투여는 허용되었다.

6주째 평가변수를 평가하기 위해, 환자 374명이 0주째와 2주째에 이 약 300 mg 또는 위약을 투여받도록 이중 눈가림 방식으로 (3:2) 무작위 배정되었다. 1차 평가변수는 6주째에 임상적 반응 (전체 메이요 점수의 베이스라인으로부터 ≥ 3점 및 ≥ 30% 감소와 함께, 직장 출혈 하위점수 ≥ 1점 감소 또는 절대 직장 출혈 하위점수 ≤ 1점으로 정의됨)을 달성한 환자 비율이었다. 표 1에 평가를 실시한 1차 및 2차 평가변수에 대한 결과가 제시되어 있다.

표 1. GEMINI I에서 얻은 6주째 유효성 결과

평가변수	위약 n = 149	이 약 n = 225
임상적 반응	26%	47%*
임상적 관해§	5%	17%†
점막 치유¶	25%	41%‡

*p < 0.0001

†p ≤ 0.001

‡p < 0.05

§임상적 관해: 전체 메이요 점수 ≤ 2점 및 모든 개별 하위점수 ≤ 1점

¶점막 치유: 메이요 내시경 하위점수 ≤ 1점

임상적 반응, 관해 및 점막 치유에 대한 이 약의 유익한 효과가 이전에 TNF-α 억제제로 치료받은 적이 없는 환자와 이전에 TNF-α 억제제 치료에 실패한 환자 모두에서 관찰되었다.

GEMINI I에서, 두 개의 환자 코호트가 0주째와 2주째에 이 약을 투여받았다: 코호트 1의 환자는 이중 눈가림 방식으로 이 약 300 mg 또는 위약을 투여받도록 무작위 배정되었고, 코호트 2의 환자는 공개 방식으로 이 약 300 mg으로 치료를 받았다. 52주째에 유효성을 평가하기 위해, 이 약으로 치료받았고 6주째에 임상적 반응을 달성한 코호트 1과 코호트 2의 환자 373명이 6주째부터 다음과 같은 요법 중 하나에 이중 눈가림 방식 (1:1:1)으로 무작위 배정되었다: 매 8주마다 이 약 300 mg, 매 4주마다 이 약 300 mg, 또는 매 4주마다 위약. 6주째부터, 임상적 반응을 달성하였고 코르티코스테로이드제를 투여받고 있는 환자는 코르티코스테로이드제의 점진적 감량 요법을 시작해야 했다. 1차 평가변수는 52주째에 임상적 관해 상태인 환자의 비율이었다. 표 2에 평가를 실시한 1차 및 2차 평가변수의 결과가 제시되어 있다.

표 2. GEMINI I의 52주째 유효성 결과

평가변수	위약 n = 126*	매 8주마다 이 약 n = 122	매 4주마다 이 약 n = 125
임상적 관해	16%	42%†	45%†
지속적인 임상적 반응¶	24%	57%†	52%†
점막 치유	20%	52%†	56%†
지속적인 임상적 관해#	9%	20%§	24%‡
코르티코스테로이드제 비투여 임상적 관해♠	14%	31%§	45%†

*위약 치료군에는 0주째와 2주째에 이 약을 투여받았고 6주째부터 52주째까지 위약을 투여받도록 무작위 배정된 시험대상자가 포함된다.

†$p < 0.0001$

‡$p < 0.001$

§$p < 0.05$

¶지속적인 임상적 반응: 6주째와 52주째에 임상적 반응

#지속적인 임상적 관해: 6주째와 52주째에 임상적 관해

♠코르티코스테로이드제 비투여 임상적 관해: 베이스라인에서 경구 코르티코스테로이드제를 사용하였고, 6주째부터 코르티코스테로이드제를 중단하였고, 52주째에 임상적 관해 상태인 환자. 환자 수는 위약 치료군에서 n = 72, 매 8주마다 이 약 치료군에서 n = 70, 매 4주마다 이 약 치료군에서 n = 73이었다.

탐색적 분석에서, 연구를 실시한 주요 하위군에 대한 추가 자료를 얻었다. 환자의 약 1/3이 이전에 TNF-α 억제제 치료에 실패하였다. 이러한 환자 중, 매 8주마다 이 약을 투여받은 환자의 37%, 매 4주마다 이 약을 투여받은 환자의 35%, 위약을 투여받은 환자의 5%가 52주째에 임상적 관해를 달성하였다. 매 8주마다 이 약, 매 4주마다 이 약 및 위약으로 치료받은 이전의 TNF-α 억제제 실패 환자군에서 지속적인 임상적 반응 (47%, 43%, 16%), 점막 치유 (42%, 48%, 8%), 지속적인 임상적 관해 (21%, 13%, 3%) 및 코르티코스테로이드제 비투여 임상적 관해 (23%, 32%, 4%)의 개선이 확인되었다.

6주째에 반응이 입증되지 못한 환자는 임상시험에 계속 참여하여 매 4주마다 이 약을 투여받았다. 부분 메이요 점수를 사용하여 확인한 임상적 반응은 10주째와 14주째에 위약 환자 (각각 15% 및 21%)에 비해 이 약 환자 (각각 32% 및 39%)에서 더 높은 것으로 나타났다.

매 8주마다 치료받았을 때 이 약에 반응을 나타내지 않은 환자는 공개 연장 시험에 등록하여 매 4주마다 이 약을 투여받는 것이 허용되었다. 이러한 환자에서, 임상적 관해는 28주째와 52주째에 환자의 25%에서 달성되었다.

0주째와 2주째에 이 약을 투여받은 후 임상적 반응을 달성하였고, 이후 (6 ~ 52주 동안) 위약에 무작위 배정되어 치료를 받고 반응을 나타내지 않은 환자는 공개 연장 시험에 등록하여 매 4주마다 이 약을 투여받는 것이 허용되었다. 이러한 환자에서, 임상적 관해는 28주 후 환자의 45%와 52주 후 환자의 36%에서 달성되었다.
이 공개 연장 시험에서, 부분 메이요 점수, 임상적 관해 및 임상적 반응으로 평가한 이 약 치료의 유익성은 최대 196주 동안 확인되었다.
건강 관련 삶의 질 (HRQOL)은 질환 특이적 평가도구인 염증성 장질환 설문지 (IBDQ)와 일반적인 평가도구인 SF-36 및 EQ-5D로 평가하였다. 탐색적 분석에서, 임상적으로 유의미한 개선이 이 약 치료군에 대해 관찰되었고, EQ-5D 및 EQ-5D VAS 점수, IBDQ의 모든 하위척도 (장 증상, 전신 기능, 정서 기능 및 사회적 기능), 신체 건강 영역 (PCS)과 정신 건강 영역 (MCS)을 포함한 SF-36의 모든 하위척도에 대해 6주째와 52주째에 위약 치료군에 비해 유의하게 더 크게 개선된 것으로 확인되고 있다.
3-2) 크론병
성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 크론병 (크론병 활성 지수 [CDAI] 점수 220 ~ 450) 치료를 위한 이 약의 유효성과 안전성을 두 개의 임상시험 (GEMINI Ⅱ 및 Ⅲ)에서 평가하였다. 등록된 환자는 코르티코스테로이드제, 면역조절제 및/또는 종양괴사인자 알파(TNF-α) 억제제 (1차 비반응자 포함)를 포함하여 한 가지 이상의 기존 치료에 실패하였다. 안정적인 용량의 경구 코르티코스테로이드제, 면역조절제 및 항생제 병용투여는 허용되었다.
GEMINI Ⅱ 임상시험은 6주째와 52주째에 유효성 평가변수를 평가한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험이었다. 환자 (n = 368)는 0주째와 2주째에 이 약 300 mg 또는 위약을 2회 투여받도록 이중 눈가림 방식으로 (3:2) 무작위 배정되었다. 두 개의 1차 평가변수는 6주째에 임상적 관해 (CDAI 점수 ≤ 150점으로 정의됨)를 나타낸 환자의 비율과 6주째에 개선된 임상적 반응 (CDAI 점수의 베이스라인으로부터 ≥ 100점 감소로 정의됨)을 나타낸 환자의 비율이었다 (표 3 참조).
GEMINI Ⅱ에는 0주째와 2주째에 이 약을 투여받은 두 개의 환자 코호트가 포함되었다: 코호트 1 환자는 이 약 300 mg 또는 위약을 이중 눈가림 방식으로 투여받도록 무작위 배정되었고 코호트 2 환자는 공개 방식으로 이 약 300 mg으로 치료받았다. 52주째에 유효성을 평가하기 위해, 이 약으로 치료를 받았고 6주째에 임상적 반응 (CDAI 점수의 베이스라인으로부터 ≥ 70점 감소로 정의됨)을 달성한 코호트 1과 코호트 2의 환자 461명이 6주째부터 다음과 같은 요법 중 하나에 이중 눈가림 방식으로 (1:1:1) 무작위 배정되었다: 매 8주마다 이 약 300 mg, 매 4주마다 이 약 300 mg, 또는 매 4주마다 위약. 6주째에 임상적 반응을 나타낸 환자는 코르티코스테로이드제의 점진적 감량을 시작해야 했다. 1차 평가변수는 52주째에 임상적 관해를 나타낸

환자의 비율이었다 (표 4 참조).

GEMINI III 임상시험은 한 가지 이상의 기존 치료에 실패하였고 TNF-α 억제제 치료에 실패한 것으로 정의된 환자 하위군 (1차 비반응자 포함)과 한 가지 이상의 기존 치료에 실패하였고 TNF-α 억제제로 치료받은 적이 없는 환자를 포함한 전체 대상자군에서 6주째와 10주째에 유효성을 평가한 두번째 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 임상시험이었다. 약 75%의 TNF-α 억제제 실패 환자가 포함된 환자 (n = 416)가 0주째, 2주째, 6주째에 이 약 300 mg 또는 위약을 투여받도록 이중 눈가림 방식으로 (1:1) 무작위 배정되었다. 1차 평가변수는 TNF-α 억제제 실패 하위군에서 6주째에 임상적 관해를 나타낸 환자의 비율이었다. 표 4에서 확인할 수 있듯이, 1차 평가변수가 충족되지 않았으나, 탐색적 분석에서 임상적으로 유의미한 결과가 관찰된 것으로 확인되고 있다.

표 3. 6주째와 10주째에 GEMINI II 및 III 임상시험에 대한 유효성 결과

시험 평가변수	위약	이 약
GEMINI II 임상시험		
임상적 관해, 6주째		
전체	7% (n = 148)	15%* (n = 220)
TNF-α 억제제 실패	4% (n = 70)	11% (n = 105)
TNF-α 억제제 무경험	9% (n = 76)	17% (n = 109)
개선된 임상적 반응, 6주째		
전체	26% (n = 148)	31%† (n = 220)
TNF-α 억제제 실패	23% (n = 70)	24% (n = 105)
TNF-α 억제제 무경험	30% (n = 76)	42% (n = 109)
베이스라인 이후 6주째까지 혈청 CRP 변화, 중앙값 (mcg/mL)		
전체‡	-0.5 (n = 147)	-0.9 (n = 220)
GEMINI III 임상시험		
임상적 관해, 6주째		
전체‡	12% (n = 207)	19% (n = 209)
TNF-α 억제제 실패¶	12% (n = 157)	15%§ (n = 158)
TNF-α 억제제 무경험	12% (n = 50)	31% (n = 51)
임상적 관해, 10주째		
전체	13% (n = 207)	29% (n = 209)
TNF-α 억제제 실패¶,‡	12% (n = 157)	27% (n = 158)
TNF-α 억제제 무경험	16% (n = 50)	35% (n = 51)
지속된 임상적 관해#,¶		
전체	8% (n = 207)	15% (n = 209)
TNF-α 억제제 실패¶,‡	8% (n = 157)	12% (n = 158)
TNF-α 억제제 무경험	8% (n = 50)	26% (n = 51)
개선된 임상적 반응, 6주째		
전체^	23% (n = 207)	39% (n = 209)
TNF-α 억제제 실패‡	22% (n = 157)	39% (n = 158)
TNF-α 억제제 무경험^	24% (n = 50)	39% (n = 51)

*p < 0.05

†통계적으로 유의하지 않음.

ǂ사전에 정의된 통계적 검정 절차를 통해 탐색적으로 간주되어야 하는 2차 평가변수

§통계적으로 유의하지 않음. 그에 따라, 다른 평가변수는 통계적으로 검정하지 않았다.

¶위약 n = 157 및 이 약 n = 158

#지속된 임상적 관해: 6주째와 10주째에 임상적 관해

^탐색적 평가변수

표 4. 52주째에 GEMMINI II에 대한 유효성 결과

	위약 n = 153*	매 8주마다 이 약 n = 154	매 4주마다 이 약 n = 154
임상적 관해	22%	39%†	36%‡
개선된 임상적 반응	30%	44%‡	45%‡
코르티코스테로이드제 비투여 임상적 관해§	16%	32%‡	29%‡
지속적인 임상적 관해¶	14%	21%	16%

*위약 치료군에는 0주째와 2주째에 이 약을 투여받았고 6주째부터 52주째까지 위약을 투여받도록 무작위 배정된 시험대상자가 포함된다.

†p < 0.001

ǂp < 0.05

§코르티코스테로이드제 비투여 임상적 관해: 베이스라인에서 경구 코르티코스테로이드제를 사용하였고, 6주째에 시작한 코르티코스테로이드제를 중단하였고, 52주째에 임상적 관해 상태인 환자. 환자 수는 위약 치료군에서 n = 82, 매 8주마다 이 약 치료군에서 n = 82, 매 4주마다 이 약 치료군에서 n = 80이었다.

¶지속적인 임상적 관해: 최종 방문 (52주째)을 포함하여 시험 방문의 ≥ 80%에서 임상적 관해가 나타남.

탐색적 분석에서는 이 약의 관해 유도에 코르티코스테로이드제 및 면역조절제 병용투여가 미치는 영향을 조사하였다. 병용요법 특히, 코르티코스테로이드제 병용투여는 이 약 단독요법 또는 면역조절제와의 병용요법에 비해 크론병에서 관해 유도에 보다 효과적인 것으로 판단되었으며, 관해율 측면에서 위약과 미미한 차이를 보였다. GEMINI II에서 6주째에 임상적 관해율은 코르티코스테로이드제 병용투여 시 20% (위약과의 차이 14%, 95% CI: -1, 29)였으나 코르티코스테로이드제를 병용 투여하지 않았을 때 10%였다 (위약과의 차이 2%, 95% CI: -6, 10). GEMINI III에서 6주째와 10주째에, 각각의 임상적 관해율은 코르티코스테로이드제 병용투여 시 20% (위약

과의 차이 11%, 95% CI: 2, 20) 및 35% (위약과의 차이 23%, 95% CI: 12, 33)였으나, 코르티코스테로이드제를 병용 투여하지 않았을 때 18% (위약과의 차이 3%, 95% CI: -7, 13) 및 22% (위약과의 차이 8%, 95% CI: -3, 19)였다. 이러한 효과는 면역조절제 병용투여 여부에 관계없이 확인되었다.

탐색적 분석에서 연구를 실시한 주요 하위군에 관한 추가 자료가 제공되었다. GEMINI Ⅱ에서, 환자의 대략 50%가 이전에 TNF-α 억제제 치료에 실패하였다. 이러한 환자 중, 매 8주마다 이 약을 투여받은 환자 28%, 매 4주마다 이 약을 투여받은 환자 27%, 위약을 투여받은 환자 13%가 52주째에 임상적 관해를 달성하였다. 개선된 임상적 반응은 각각 환자의 29%, 38%, 21%에서 달성되었고, 코르티코스테로이드제 비투여 임상적 관해는 각각 환자의 24%, 16%, 0%에서 달성되었다.

GEMINI Ⅱ에서 6주째에 반응이 입증되지 않은 환자는 임상시험에 계속 참여하여 매 4주마다 이 약을 투여받았다. 개선된 임상적 반응은 10주째와 14주째에 위약 치료군(각각 7% 및 12%)에 비해 이 약 치료군에서 더 높은 비율 (각각 16% 및 22%)로 관찰되었다. 이들 시점에서 치료군 간에 임상적 관해에서 임상적으로 유의미한 차이는 없었다. 6주째에 비반응자였으나 10주째 또는 14주째에 반응을 달성한 환자에서 52주째 임상적 관해를 분석한 결과, 비반응자인 크론병 환자가 10주째 이 약 투여로부터 이득을 얻을 수 있는 것으로 제시되고 있다.

GEMINI Ⅱ에서 매 8주마다 치료받았을 때 이 약에 반응을 소실한 환자는 공개 연장 시험에 등록하여 매 4주마다 이 약을 투여받는 것이 허용되었다. 이러한 환자에서, 임상적 관해는 28주째에 환자의 23%와 52주째에 환자의 32%에서 달성되었다.

0주째와 2주째에 이 약을 투여받은 후 임상적 반응을 달성하였고, 이후 (6 ~ 52주 동안) 위약에 무작위 배정되어 치료를 받고 반응을 소실한 환자는 공개 연장 시험에 등록하여 매 4주마다 이 약을 투여받는 것이 허용되었다. 이러한 환자에서, 임상적 관해는 28주 후 환자의 46%와 52주 후 환자의 41%에서 달성되었다.

이 공개 연장 시험에서, 임상적 관해 및 임상적 반응이 최대 196주 동안 환자들에서 관찰되었다.

탐색적 분석에서, GEMINI Ⅱ에서 매 4주마다 이 약 치료군과 매 8주마다 이 약 치료군에 대해 임상적으로 유의미한 개선이 확인되었고, EQ-5D 및 EQ-5D VAS 점수, IBDQ 총점, IBDQ 장 증상 및 전신 기능 하위척도에 대해 베이스라인 이후 52주째까지 위약 치료군에 비해 유의하게 더 크게 개선된 것으로 나타났다.

3-3) 회장 낭염

성인에서 만성 회장 낭염 환자의 치료에 대한 이 약 정맥주입의 유효성과 안전성은 14주와 34주에 유효성을 평가한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험에서 입증되었다(EARNEST). 등록된 환자는 무작위배정 최소 1년 전에 궤양성 대장염에 대해 직장 결장 절제술과 회장낭-항문문합술(IPAA)을 받았고, 베이스라인에서 수정된 회

장 낭염 질병 활성도(mPDAI) 점수 ≥ 5 및 내시경검사 하위점수 ≥ 2인 활성 만성 회장 낭염(항생제 의존성 (재발성) 또는 항생제 불응성으로 정의됨)이 발생하였다. 모든 환자들은 치료 시작부터 4주간 시프로플록사신 500 mg 1일 2회 투여로 항생제를 병용 투여 받았다. 환자들은 회장 낭염 악화를 포함하여 필요 시 시험 기간 동안 항생제를 추가로 투여 받았다.

환자들은(n=102) 제0주, 제2주, 제6주, 이후 제30주까지 매8주마다 이 약 300 mg 정맥주입 또는 위약을 정맥주입 받도록 무작위 배정되었다(1:1). 1차 평가변수는 14주째의 임상적 관해(mPDAI 점수 < 5 및 mPDAI 총점의 베이스라인으로부터 ≥ 2 포인트 감소로 정의됨)였다. 표 5에 14주에 1차 및 2차 평가변수로부터 얻은 결과가 나와 있으며, 표 6은 34주에 2차 평가변수로부터 얻은 결과를 보여준다.

표 5. 14주째에 EARNEST에 대한 유효성 결과

평가변수	위약 n = 51	이 약 정맥주입 n = 51	이 약-위약 차이 (95% CI) [퍼센트 포인트]
임상적 관해*	9.8%	31.4%†	21.6 (4.9, 37.5)
PDAI 관해‡	9.8%	35.3%	25.5 (8.0, 41.4)
임상적 반응§	33.3%	62.7%	29.4 (8.0, 47.6)

*임상적 관해는 mPDAI 점수 < 5 및 mPDAI 총점의 베이스라인으로부터 ≥ 2 포인트 감소로 정의된다.

†p < 0.05

‡PDAI 관해는 PDAI 점수 < 7 및 PDAI 점수의 베이스라인으로부터 ≥ 3 포인트 감소로 정의된다.

§임상적 반응은 mPDAI 점수의 베이스라인으로부터 ≥ 2 포인트 감소로 정의된다.

표 6. 34주째에 EARNEST에 대한 유효성 결과

평가변수	위약 n = 51	이 약 정맥주입 n = 51	이 약-위약 차이 (95% CI) [퍼센트 포인트]
임상적 관해*	17.6%	35.3%	17.6 (0.3, 35.1)
PDAI 관해‡	17.6%	37.3%	19.6 (1.9, 37.0)
임상적 반응§	29.4%	51.0%	21.6 (1.9, 39.8)

*임상적 관해는 mPDAI 점수 < 5 및 mPDAI 총점의 베이스라인으로부터 ≥ 2 포인트 감소로 정의된다.

‡ PDAI 관해는 PDAI 점수 < 7 및 PDAI 점수의 베이스라인으로부터 ≥ 3 포인트 감소로 정의된다.

§임상적 반응은 mPDAI 점수의 베이스라인으로부터 ≥ 2 포인트 감소로 정의된다.

환자의 약 2/3이 이전에 (궤양성대장염 또는 회장 낭염에 대해) TNF-α 억제제 치료를 받았다(이 약 치료군에서 33명과 위약 치료군에서 31명). 이러한 환자들 중, 이 약 치료군에서 33.3%가 14주째에 임상적 관해를 나타냈고 위약 치료군에서는 9.7%가 임상적 관해를 나타냈다.

4) 비임상 정보

비임상 자료에서 안전성 약리학, 반복투여 독성, 유전독성, 발암성, 생식-발생 독성에 대한 기존 시험 결과에 근거하여 인간에 대한 특수한 위험요인은 확인되지 않았다.

단일클론 항체에 대한 약리학적 반응성 모델이 없으므로, 발암성을 평가하기 위해 이 약을 이용한 장기 동물 시험은 실시되지 않았다. 약리학적으로 반응성 있는 동물종 (사이노몰거스 원숭이)에서, 13주 및 26주 독성시험에서 종양형성과 잠재적으로 관련이 있을 수 있는 세포 과형성 또는 전신 면역조절의 근거는 확인되지 않았다. 또한, 시험관내 조건에서 α4β7 인테그린을 발현하는 인간 종양 세포주의 증식률 또는 세포독성에 대한 이 약의 영향은 확인되지 않았다.

이 약을 이용한 동물에 대한 특정 수태능 시험은 실시되지 않았다. 사이노몰거스 원숭이 반복투여 독성시험에서 수컷 생식기관에 대한 명확한 결론을 도출할 수 없다. 원숭이와 인간에서 수컷/남성 조직에 대한 이 약 결합이 없고 β7 인테그린-knockout 마우스에서 수컷 가임력의 손상이 없는 것으로 관찰됨에 따라, 이 약은 남성 가임력에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다.

대부분의 임신기간 동안 임신한 사이노몰거스 원숭이에게 이 약을 투여하였을 때, 생후 6개월까지의 유아에서 최기형성, 출생 전후 발생에 대한 영향을 제시하는 근거는 확인되지 않았다. 분만 후 28일째에 2주마다 이 약 100 mg/kg으로 치료받은 사이노몰거스 원숭이 11마리 중 3마리의 모유에서 이 약이 낮은 수치(<300 mcg/L)로 검출되었으나 10 mg/kg을 투여받은 동물에서는 검출되지 않았다.

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 6년 잔여

*「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목

○ **(위해성 관리계획)** <붙임 2 참조>

*「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	2022.11.25.	2022.11.25.	2022.11.25.
보완요청일자	2023.01.26.	2023.01.20.	2023.01.25.
보완접수일자	2023.04.28.	2023.04.28.	2023.04.28.
최종처리일자	2023.06.01.	2023.05.12.	2023.05.17.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅲ. 당해품목 허가변경 > 1. 새로운 효능・효과, 2. 새로운 용법・용량

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																				비고
	1	2															3						4						5				6		7	8	
		가								나							가			나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료 1.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○	
제출자료 2.	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	제5호 가. 효력시험 자료, 다. 흡수・분포・대사・배설 자료는 기 허가시 제출한 자료로 갈음 가능																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 신청에서는 킨텔레스주에서 회장낭염 적응증을 추가하고자 하며 이에 따라 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 위해성 관리계획을 변경하고자 함.

※ 킨텔레스주에서만 회장낭염 적응증을 추가하고자 하며, 킨텔레스프리필드시린지주와 킨텔레스프리필드펜주에서는 적응증 추가를 신청하지 않았음(유럽에서도 정맥투여 제제에서만 회장낭염 적응증이 추가되어 있음).

- 킨텔레스주 : 정맥투여(IV) 제제로, 보편적 치료(코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료) 또는 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염 또는 크론병의 치료로 300mg을 제0주, 제2주, 제6주, 이후 매 8주마다 정맥주입하도록 허가되어 있음. - 킨텔레스프리필드시린지주, 킨텔레스프리필드펜주 : 피하투여(SC) 제제로, 동일 적응증에서 킨테렐레스주를 최소 2회 정맥투여 후 치료적 유익성을 보인경우 유지요법으로 사용하도록 허가되어 있음.

- 비임상시험 자료

  약리작용에 관한 자료는 제출하지 않았으나, 신청한 효능·효과인 '궤양성 대장염에 대해 직장 결장 절제술과 회장낭-항문문합술(IPAA)을 받았고, 항생제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어진 중등도에서 중증의 만성 회장 낭염의 치료'는 기허가된 궤양성 대장염과 동일한 투여용량을 사용하고 약물의 작용기전이 동일한 유사한 적응증으로 판단되므로 효력시험자료와 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료는 기허가시 제출한 자료로 갈음 가능함.

- 유효성

  핵심 임상시험 결과 일차 유효성 평가변수인 W14 mPDAI 임상적 관해는 위약보다 베돌리주맙에서 유의하게 높게 나타났다. 이차 평가변수인 W34에 mPDAI 임상적 관해, W14 및 W34에 PDAI 관해, 지속적인 mPDAI 및 PDAI 관해 그리고 mPDAI 반응에 대해서도 유사한 경향을 확인할 수 있었음.

- 안전성

  안전성 프로파일은 회장낭염이 있는 시험대상자에서 염증성 장질환 집단을 대상으로 한 이전 궤양성대장염(UC) 및 크론병(CD) 임상시험에서 관찰된 것과 유사했다. 이전 염증성 장질환 시험에서 관찰된 바와 같이, 회장낭염이 있는 시험대상자에서 베돌리주맙 투여시 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 비인두염, 두통 및 관절통이었으며, 이는 알려진 베돌리주맙의 안전성 프로파일과 일치함.

- 이상의 자료를 종합하여 평가한 결과, 신청 적응증에 대한 타당성이 인정됨.

[약어 및 정의]

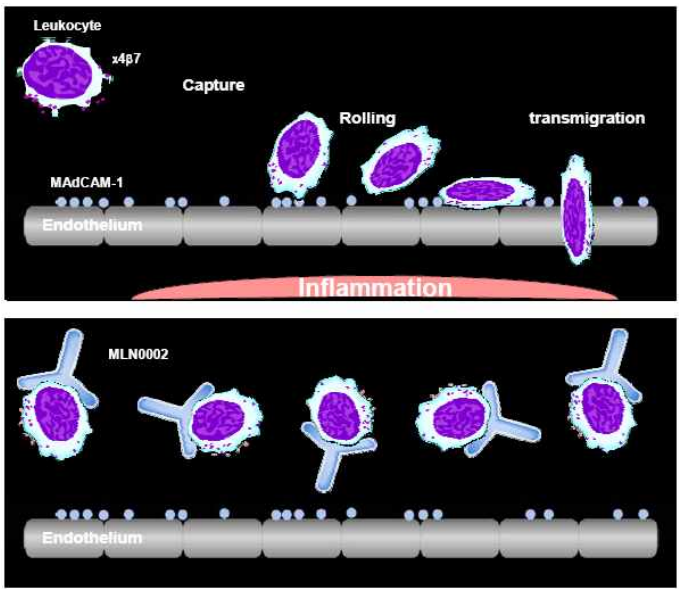
- BID twice daily (1일 2회)
- CD Crohn's disease (크론병)
- CGQL Cleveland Global Quality of Life (클리브랜드 전반적 삶의 질)
- CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use (약물사용자문위원회)
- CRP C-reactive protein (C반응 단백질)
- ECCO European Crohn's and Colitis Organisation (유럽크론병대장염학회)
- FAP familial adenomatous polyposis (가족성샘종폴립증)
- FC fecal calprotectin (대변 칼프로텍틴)
- GI gastrointestinal (위장)
- IBD inflammatory bowel disease (염증성 장질환)
- IBDQ Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (염증성 장질환 설문지)

- IPAA ileal pouch-anal anastomosis (회장낭항문문합술)
- IPS irritable pouch syndrome (과민성회장낭증후군)
- MAdCAM-1 mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (점막단백질세포접착분자-1)
- mPDAI modified Pouchitis Disease Activity Index (수정된 회장낭염질병활성지수)
- PDAI Pouchitis Disease Activity Index (회장낭염질병활성지수)
- PMNL polymorphonuclear leukocytes (다형핵백혈구)
- RHI Robarts Histopathology Index (로바츠조직병리학지수)
- SES-CD Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (크론병 단순 내시경적 점수)
- STRIDE Selection of Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (염증성 장질환 치료 표적의 선택)
- TEAE treatment-emergent adverse event (치료 후 발생한 이상사례)
- TNF-α tumor necrosis factor-alpha (종양괴사인자-알파)
- TNF tumor necrosis factor (종양괴사인자)
- UC ulcerative colitis (궤양성 대장염)
- IRR infusion-related reaction (주입 관련 반응)
- OLE open-label extension (공개라벨 연장)
- PML progressive multifocal leukoencephalopathy (진행성 다병소성 백질뇌증)
- PT Preferred Term (대표용어)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 킨텔레스주(베돌리주맙) :
  인간화된 면역글로불린 G1(IgG1) 단일클론항체이며, 장점막 면역에 관여하는 림프구의 집단에 발현되는 인테그린 $\alpha_4\beta_7$에 결합함.
- 약리작용 기전 :
  Integrin $\alpha_4\beta_7$과 MAdCAM-1(mucosal addressin cell adhesion molecule)간의 상호작용에 의해 위장관 점막으로 림프구가 이동하는데, 베돌리주맙은 integrin $\alpha_4\beta_7$ - MAdCAM-1 상호작용과 그에 관련된 위장관 점막으로 림프구 이동 모두에 대해 길항작용을 하여 병리적인 장 염증을 감소시킴.



* $\alpha 4\beta 7$: Integrin involved in lymphocyte recruitment to normal gastrointestinal mucosa and gut-associated lymphoid tissue

* MAdCAM-1 : mucosal addressin cell adhesion molecule-1(expressed on the endothelium of mesenteric lymph nodes and GI mucosa

1.2. 기원 및 개발경위

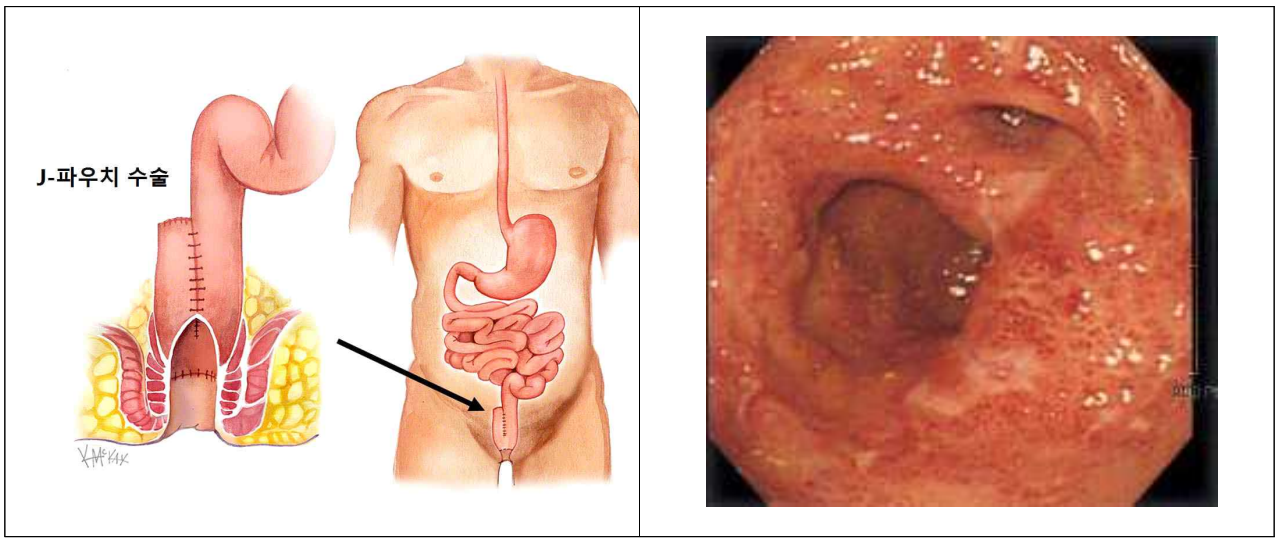
- 이 약은 기존 요법 또는 종양괴사인자 알파(TNF-α) 길항제에 대해 불충분한 반응을 보이거나 반응하지 않는 또는 불내약성을 보이는 중등증 내지 중증 활동성 궤양성 대장염(UC) 및 크론병(CD)이 있는 성인의 치료를 위해 전세계 70개 이상의 국가에서 허가를 받았음.
- 궤양성 대장염 치료를 위해 직장결장절제술 및 회장낭-항문문합술(IPAA)을 받은 성인 환자를 대상으로 회장 낭염 치료를 위한 베돌리주맙 정맥투여 제제의 유효성 및 안전성을 평가하는 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 다기관 시험인 Study Vedolizumab-4004을 수행하였으며, 해당 자료를 근거로 효능·효과를 추가하고자 함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- **회장 낭염**

(개요 및 증상)

궤양성 대장염(UC) 환자는 결장과 직장 제거(직장결장절제술) 및 대변 보유를 돕기 위한 저장소인 회장낭 생성(IPAA)이 필요할 수도 있다. IPAA 는 드문 전암성 병태인 가족성샘종폴립증 (FAP)에도 수행될 수 있지만, 회장낭염은 FAP 보다 UC 에 대해 IPAA 를 받은 환자에서 유의하게 더 많이 보고되었다. UC 에 대해 IPAA 를 받은 모든 환자의 약 50%에 영향을 미치는 급성 회장낭염은 보통은 단일 또는 다수 과정의 항생제 요법에 반응을 보인다. 그러나 급성 회장낭염 환자의 10% ~ 15%는 그 후에 만성 회장낭염이 발생할 수 있다. 회장낭염은 항생제 단독요법에 대한 반응에 기반하여 치료 반응성 또는 치료 불응성으로 간주 될 수 있다. 종래의 요법에 반응하지 않는 만성 회장낭염 환자는 회장낭 실패로 이어질 수도 있는 진행 중인 증상을 경험한다. 불충분하게 조절된 회장낭염은 환자의 일, 가정생활 및 사회적 상호작용에 영향을 미칠 정도로 환자를 쇠약하게 만든다.



(배경)

전형적으로 궤양성 대장염(UC) 및 크론병(CD)으로 간주되는 염증성 장질환(IBD)과 위장 조직의 또 다른 염증성 병태인 회장낭염은 장 점막의 면역반응 조절장애를 특징으로 하는 복합 다유전성 질환이다. 염증성 장질환에서 백혈구가 전신 순환에서 위장관으로 이동하는 염증 연쇄반응이 있다. 회장낭염에서, 장내 세균 불균형은 장에서 인테그린-점막단백질세포접착분자-1(MAdCAM-1)의 상호작용을 변화시킴으로써 백혈구를 끌어당기는 데 기여할 수도 있다. 이는 인테그린이 회장낭염 병태생리학의 중심에 있음을 지적한다. 인테그린 $\beta 7$을 발현하는 점막 수지상 세포의 비율 증가는 정상 회장낭과 비교해 회장낭 감염이 있는 환자에서 보고되었는데, 이는 회장낭염의 발병기전에서 인테그린 신호전달의 가능한 역할을 제시한다.

회장낭염(회장낭의 원발성 특발성 비특이적 염증)은 회장낭 기능장애와 혼동되어서는 안된다. 회장낭 기능장애는 회장낭염을 포함하긴 하지만, 이차 감염, 수술 관련 기전적 합병증, 비스테로이드성 항염증제 사용, 과민성회장낭증후군(IPS) 또는 원발성 경화성 담관염, 셀리악병 또는 회장낭의 크론병을 포함한 기타 자가면역 관련사항과 같은 이차적 원인에 의해서도 발생한다.

(작용기전)

베돌리주맙은 기억 T 및 B 세포의 $\alpha_4\beta_7$ 인테그린과 장내 혈관 내피에서 발현되는 MAdCAM-1 의 상호작용을 선택적으로 억제하는 인간화 단클론 항체이다. UC 및 CD 치료에서 베돌리주맙의 작용기전은 전신 면역억제 없이 위장관의 효과적인 국소 면역조절에 기반을 두고 있다.

UC 및 CD 처럼, 점막 면역체계의 비정상적 조절이 회장낭 미생물군의 장내 불균형에 대한 점막 면역반응 이상으로 인해 발생하는 회장낭염의 병인론에서 중요한 역할을 할 수도 있음을 제시하는 증거가 있다. 장내 세균 불균형은 인테그린-MAdCAM-1 의 상호작용을 변화시킴으로써 백혈구를 끌어당기는 데 기여할 수도 있다. 이는 인테그린이 회장낭염 병태생리학의 중심에 있음을 지적한다. 회장낭 감염이 있는 환자에서 인테그린 β_7을 발현하는 점막 수지상 세포의 비율 증가가 있는데, 이는 이 병태에서 인테그린 신호전달을 나타낸다. 만성 감염은 회장낭에서 백혈구 침윤 증가에 의해 유도될 수도 있다. 베돌리주맙은 백혈구의 위장 조직으로의 이동을 억제함으로써 UC 및 CD 환자에서 위장 감염을 효과적으로 감소시킨다.

(치료방법)

회장낭염의 초기 치료는 인지된 장내 세균 불균형의 수정에 초점을 맞추었고, 환자는 흔히 1 차 치료제로서 항생제(메트로니다졸, 시프로플록사신 또는 리팍시민)를 처방받았다. 만성 회장낭염이 발생한 환자는 증상 완화를 위해 항생제에 의존하게 되거나 혹은 만성 항생제 요법에도 불구하고 증상이 계속되었다.

만성 회장낭염의 치료 알고리즘은 Table 1 에 요약되어 있다. 이 알고리즘은 주요 임상 가이드라인 및 널리 사용되는 비허가 요법을 기술하는 합의/리뷰 논문에 기반을 둔다. 주요 유럽 증거 기반 합의 가이드라인은 ECCO 및 IBD 관리에 관한 영국소화기학회(British Society of Gastroenterology, BSG)에서 나온 것이다.

Table 1. Treatment Algorithm for Chronic Pouchitis

Antibiotics	Combination of 2 antibiotics for ≥4 weeks. Ciprofloxacin with metronidazole or rifaximin is the most recommended combination. In the absence of response to antibiotic combination, fecal coliform testing should be considered to identify an appropriate alternative antibiotic and to rule out secondary causes of pouchitis.

Steroids and immunomodulator	Active steroids (oral budesonide, oral beclomethasone) for 8 weeks are alternative to antibiotics. The benefit of the immunomodulator tacrolimus (topical) is also reported.
Biologics	TNF-α antagonist drugs (infliximab as the first choice, and adalimumab as an alternative) are recommended for chronic treatment-refractory pouchitis. Benefit with vedolizumab therapy is reported.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 : 의약품정책과-2531(2014.11.20.)

> 가. 성분명(제제명) : 베돌리주맙(주사제)
>
> 나. 대상질환
>
> - 종양괴사인자 알파 저해제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료
> - 종양괴사인자 알파 저해제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료.

- 품목허가(2015.6.19.)
- 품목허가변경 신청에 따른 희귀의약품 해제(2020.1.15.)

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당사항 없음

5.2. 효력시험

- 별도의 시험을 수행하지 않음. 신청한 효능·효과인 ‘궤양성 대장염에 대해 직장 결장 절제술과 회장낭-항문문합술(IPAA)을 받았고, 항생제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어진 중등도

에서 중증의 만성 회장 낭염의 치료’ 는 기허가된 궤양성 대장염과 약물의 작용기전이 동일하며 유사한 적응증으로 판단되므로 기허가시 제출한 자료로 갈음 가능함.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 별도의 시험을 수행하지 않음. 기허가된 용법・용량과 동일한 용량을 사용함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 EMA 허가신청 자료 제출 증명(TOC) 제출함.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 4상 1건

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량 및 투여기간	결과
4상	Vedolizumab -4004 (EARNEST)	무작위, 이중맹검, 위약 대조, 다기관 시험	102명 Subjects: - Aged ≥18 to ≤80 years - History of IPAA for UC completed at least 1 year before D1 (randomization) - Diagnosed with chronic or recurrent pouchitis	시험군 : Vedolizumab IV (300 mg) on D1, Weeks 2, 6, 14, 22, 30 위약군 : Placebo IV on D1, Weeks 2, 6, 14, 22, 30 시험군과 위약군 모두 Ciprofloxacin (500 mg) twice daily D1 through W4	・ 유효성 위약 대비 베돌리주맙의 우월성은 현 시험에서 1 차 평가변수 W14 에 mPDAI 관해(31.4% vs 9.8%)에 대해 관찰되었고, 더 높은 반응률은 2 차 평가변수 W34 에 mPDAI 관해(35.3% vs 17.6%)와 W14 (35.3% vs 9.8%) 및 W34 (37.3% vs 17.6%)에 PDAI 관해에 대해 관찰되었다. 이는 W14 (62.7% vs 33.3%) 및 W34 (51.0% vs 29.4%)에 회장낭염이 있는 시험대상자에서 임상적 반응률에 대해서도 마찬가지였다. 베돌리주맙은 회장낭염의 임상적 증상, 내시경적 염증 및 조직학적 염증에 미치는 유익한 영향을 포함하여, 다른 2 차 및 탐색

					적 평가변수에 대해 위약 대비 유익성을 일관성 있게 시사했다. · 안전성 총 102 명의 시험대상자 중 91 명(89.2%)은 Study Vedolizumab-4004 (W48 까지)가 시행되는 동안 적어도 1 건의 TEAE 를 경험했다; 이러한 TEAE 는 위약군에서 51 명의 시험대상자 중 44 명(86.3%)과 베돌리주맙군에서 51 명의 시험대상자 중 47 명(92.2%)에서 발생하였다. 시험약과 관련 있는 것으로 간주된 TEAE 는 위약군에 속한 11 명(21.6%)의 시험대상자와 베돌리주맙군에 속한 12 명(23.5%)의 시험대상자에서 보고되었다. 중증 TEAE 는 위약군에 속한 5 명(9.8%)의 시험대상자와 베돌리주맙군에 속한 3 명(5.9%)의 시험대상자에서 보고되었다. 시험약 중단으로 이어진 TEAE 는 위약군에 속한 5 명(9.8%)의 시험대상자와 베돌리주맙군에 속한 1 명(2.0%)의 시험대상자에서 보고되었다. 치료 후 발생한 SAE 는 위약군에서 4 명(7.8%)의 시험대상자와 베돌리주맙군에서 3 명(5.9%)의 시험대상자에 대해 보고되었다. 시험약 중단으로 이어진 SAE 는 없었다. 시험 동안 발생한 사망은 없었다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

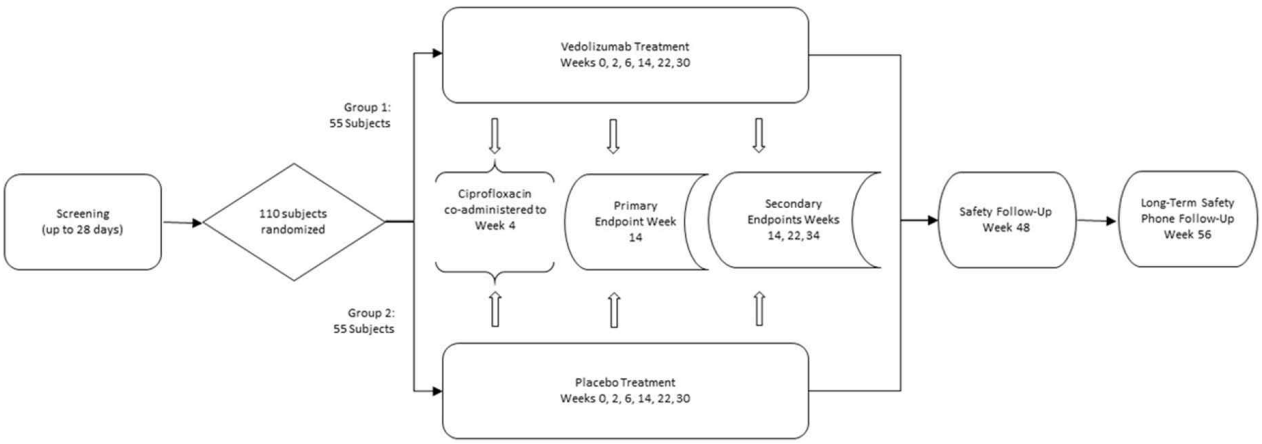
6.5.2.1. Vedolizumab-4004(EARNEST)

UC 치료를 위해 직장결장절제술 및 IPAA를 받았고 만성 또는 재발성 회장낭염이 발생한 성인 시험대상자의 치료에서 베돌리주맙 IV 300 mg의 유효성 및 안전성을 평가하도록 설계된 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 시험

6.5.2.1.1. 시험설계

· 4상, 무작위배정, 위약 대조, 이중눈가림, 다기관 시험

· 투여방법: Week 0 (Day 1 [D1]), 2, 6, 14, 22 및 Week 30 (W30) (마지막 투여)에 투여
모든 시험대상자는 D1 부터 Week 4 (W4)까지 시프로플록사신 500 mg 1 일 2 회(BID) 항생제 병용 치료



Study Drugs, Dose and Mode of Administration, and Lot Number

Study Drugs	Product Dose Strength and Form	Study Dosage	Mode of Administration	Drug Product Lot Number
Vedolizumab IV	300 mg/vial in 20 mL vial	300 mg at Weeks 0, 2, 6, 14, 22, 30	IV infusion	223342 225830 222916 227774
Placebo IV [a]	0.9% sodium chloride	250 mL at Weeks 0, 2, 6, 14, 22, 30	IV infusion	NA
Ciprofloxacin [b]		500 mg BID D1-W4	oral	NA

- 시험 대상자수 결정

  처음에는 중등도에서 중증 궤양성 대장염 환자의 베돌주리맙 연구 GEMINI 1(MLN0002-C130006)에서 관찰된 관해율을 기반으로 200명을 대상자로 계산하였으나, 프로토콜 개정 03으로 샘플 크기를 수정하고 14주차 임상적 관해율에 대해 재추정하였습니다. mPDAI를 사용하여 1차 종점 임상적 완화를 평가한 infliximab의 효과를 평가한 2개 연구를 기반으로, 위약에 대한 임상적 관해율과 25%의 효과 크기가 추정되었습니다.

  위약의 임상적 관해율 15%, 효과크기 25%를 고려하여 베돌리주맙IV의 임상적 관해율은 40%로 가정하였다. 이러한 가정을 통해 총 98명의 평가 가능한 피험자(치료군당 49명)가 80% 검정력의 양측 유의 수준 0.05에서 임상적 관해율의 25% 차이가 요구되며, 감소를 고려하여 110명의 피험자가 무작위 배정되도록 계획하였다.

- 일차평가변수의 타당성 : mPDAI 점수에 기반한 임상적 관해

  표준 PDAI가 여전히 회장낭염을 진단하는 최적의 방법이지만, PDAI에서 조직학 점수만 생략된 mPDAI는 급성 또는 급성 재발성 회장낭염 환자를 진단하는데 유사한 민감도와 특이성을 제공한다. 이 접근법은 회장낭염 진단 기준을 단순화하고 진단 비용을 줄이며 조직학 결정의 지연을 방지합니다. 또한 mPDAI는 단독 증상 평가와 비교할 때 더 나은 민감도와 특이성을 제공합니다. 이차 평가변수로 PDAI를 측정하였습니다.

6.5.2.1.2. 시험목적 및 평가변수

1차 평가변수

- 임상적 및 내시경적 개선을 평가한 mPDAI에 기반한 W14에 임상적 관해(mPDAI 점수 <5 및 베이스라인 대비 ≥2점 감소)

2차 평가변수
- mPDAI에 기반한 W34에 임상적 관해
- PDAI에 기반한 W14 및 W34에 임상적 관해(PDAI 점수 <7 및 베이스라인 대비 ≥3점 감소)
- PDAI 관해까지의 시간
- W14 및 W34에 mPDAI 임상적 반응(mPDAI의 베이스라인 대비 >2점 감소)
- W14 및 W34에 PDAI 내시경 하위 점수의 베이스라인 대비 변화
- W14 및 W34에 PDAI 조직학적 하위 점수의 베이스라인 대비 변화
- W14 및 W34에 총 PDAI 점수의 베이스라인 대비 변화
- W14, W22, W34에 염증성 장질환 설문지[IBDQ] 및 클리브랜드 전반적 삶의 질[CGQL])의 베이스라인 대비 변화

탐색적 평가변수
- W14 및 W34에 RHI의 베이스라인 대비 변화
- W14 및 W34에 바이오마커 FC 및 CRP의 베이스라인 대비 변화
- 회장낭염 증상의 재발까지의 시간 및 재발 횟수
- W14 및 W34에 주머니 내 궤양수, 궤양화된 주머니 내 표면적의 비율 및 주머니 내 SES-CD 점수의 베이스라인 대비 변화
- SES-CD 점수 베이스라인 대비 50% 감소
- W14 및 W34에 배변 빈도의 베이스라인 대비 변화
- W14 및 W34에 대변 빈도의 정상화
- 지속적인 mPDAI 관해(W14 및 W34 모두에서 mPDAI 관해)
- 지속적인 PDAI 관해(W14 및 W34 모두에서 PDAI 관해)
- W14 및 W34에 코르티코스테로이드가 없는 mPDAI 관해
- W14 및 W34에 코르티코스테로이드가 없는 PDAI 관해
- W14 및 W34에 PDAI 구성 요소의 베이스라인 대비 변화

6.5.2.1.3. 임상시험 대상군

・무작위배정 1년 전에 완료된 UC에 대해 IPAA 과거력이 있고 지속적인 항생제 요법이나 반복 항생제 또는 처방 요법에도 불구하고 회장낭염이 있는 시험대상자
- mPDAI 점수 ≥5이고, 최소 내시경적 하위점수 ≥2로 정의되는 활동성 회장낭염
- (a) ≥2주 항생제 또는 다른 처방 요법으로 치료받는 스크리닝 기간 전 1년 이내에 ≥3 재발 에피소드가 있거나 또는 (b) 베이스라인 내시경 방문 직전에 ≥4주 동안 지속적으로 유지 항생제 요법

6.5.2.1.4. 인구학적 특성 및 베이스라인 질병 특징

・전체적으로 102명의 시험대상자가 시험에 무작위 배정되었다(베돌리주맙군과 위약군에 각각 51명); 두 치료군의 베이스라인 인구학적 특성은 유사했다. 시험대상자의 대다수 (68.6%)는 남성이었고, 61.8%는 35~<65세였으며(평균 연령 41.9세), 시험대상자의 87.8%는 백인이었고, 9.2%는 아시아인이었다. 회장낭염의 위험인자로 간주되는 흡연은 시험대상자의 10.8%에서 보고되었다. 전체적으로, 시험

대상자의 61.8%는 유럽에 있는 시험기관에 등록되었고 시험대상자의 38.2%는 북아메리카에 있는 시험기관에 등록되었다.

· 베이스라인 환자 특성

	Placebo IV (N = 51)	Vedolizumab IV 300 mg (N = 51)	Total (N = 102)
Type of pouchitis, n (%) [a]			
Chronic pouchitis	25 (49.0)	29 (56.9)	54 (52.9)
Recurrent pouchitis	26 (51.0)	22 (43.1)	48 (47.1)
Type of pouchitis as randomized, n (%) [b]			
Chronic pouchitis	25 (49.0)	26 (51.0)	51 (50.0)
Recurrent pouchitis	26 (51.0)	25 (49.0)	51 (50.0)
Time since ileal pouch-anal anastomosis (years)			
Mean (SD)	10.60 (7.442)	12.31 (7.684)	11.45 (7.576)
Median	8.40	12.43	9.18
Minimum, maximum	1.5, 29.9	1.8, 32.3	1.5, 32.3
Time since IPAA subgroups, n (%)			
1 to <3 years	6 (11.8)	4 (7.8)	10 (9.8)
3 to <7 years	15 (29.4)	12 (23.5)	27 (26.5)
≥7 years	30 (58.8)	35 (68.6)	65 (63.7)
Baseline mPDAI categories, n (%) [c]			
<5 (quiescent)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
5 to 8 (moderately active)	31 (60.8)	32 (62.7)	63 (61.8)
9 to 12 (severely active)	19 (37.3)	18 (35.3)	37 (36.3)
<7 (quiescent)	0	3 (6.0)	3 (3.0)
7 to 12 (moderately active)	41 (80.4)	39 (78.0)	80 (79.2)
13 to 18 (severely active)	10 (19.6)	8 (16.0)	18 (17.8)
Missing	0	1	1
Baseline PDAI stool frequency, n (%)			
0 = usual postoperative stool frequency	2 (3.9)	3 (5.9)	5 (4.9)
1 = 1-2 stools/day > postoperative usual	6 (11.8)	6 (11.8)	12 (11.8)
2 = 3 or more stools/day > postoperative usual	43 (84.3)	42 (82.4)	85 (83.3)
Baseline PMNL infiltration, n (%)			
0 (none)	0	3 (6.0)	3 (3.0)
1 (mild)	11 (21.6)	8 (16.0)	19 (18.8)
2 (moderate + crypt abscess)	29 (56.9)	28 (56.0)	57 (56.4)
3 (severe + crypt abscess)	11 (21.6)	11 (22.0)	22 (21.8)
Missing	0	1	1
Prior anti-TNF exposure for UC or pouchitis, n (%)			
Anti-TNF naive	20 (39.2)	18 (35.3)	38 (37.3)
Anti-TNF experienced	31 (60.8)	33 (64.7)	64 (62.7)
Prior anti-TNF started postcolectomy, n (%)			
Anti-TNF failure (with reason) [d]			
Any failure	12 (23.5)	15 (29.4)	27 (26.5)
Inadequate response	8 (15.7)	10 (19.6)	18 (17.6)
Loss of response	5 (9.8)	5 (9.8)	10 (9.8)
Intolerance	2 (3.9)	3 (5.9)	5 (4.9)
Anti-TNF used/no failure	1 (2.0)	0	1 (1.0)
Anti-TNF not used	38 (74.5)	36 (70.6)	74 (72.5)

	Placebo IV (N = 51)	Vedolizumab IV 300 mg (N = 51)	Total (N = 102)
Concomitant use of corticosteroids at baseline, n (%) [e]			
Yes	8 (15.7)	5 (9.8)	13 (12.7)
No	43 (84.3)	46 (90.2)	89 (87.3)
Baseline fecal calprotectin (µg/g)			
Mean (SD)	834.5 (1162.36)	951.4 (1025.49)	892.9 (1092.21)
Median	358.0	648.0	477.0
Minimum, maximum	60, 6368	22, 4082	22, 6368
Baseline fecal calprotectin categories, n(%)			
≤250 µg/g	17 (33.3)	15 (29.4)	32 (31.4)
>250 µg/g to ≤500 µg/g	12 (23.5)	8 (15.7)	20 (19.6)
>500 µg/g	22 (43.1)	28 (54.9)	50 (49.0)

6.5.2.1.5. 유효성 결과

• Vedolizumab-4004 임상시험의 유효성 결과 요약

Endpoint	Placebo (N=51) n (%)	Vedolizumab (N=51) n (%)	Treatment Difference (pp) [a] (95% CI)	p-value
Clinical (mPDAI) remission at W14 [b]	*5 (9.8)*	*16 (31.4)*	*21.6 (4.9, 37.5)*	*0.013* [c]
Clinical (mPDAI) remission at W34 [b]	9 (17.6)	18 (35.3)	17.6 (0.3, 35.1)	[0.043] [d]
PDAI remission at W14 [e]	5 (9.8)	18 (35.3)	25.5 (8.0, 41.4)	[0.004] [f]
PDAI remission at W34 [e]	9 (17.6)	19 (37.3)	19.6 (1.9, 37.0)	[0.027] [d]
Clinical (mPDAI) response at W14 [g]	17 (33.3)	32 (62.7)	29.4 (8.0, 47.6)	[0.003] [d]
Clinical (mPDAI) response at W34 [h]	15 (29.4)	25 (51.0)	21.6 (1.9, 39.8)	[0.026] [d]
Sustained clinical (mPDAI) remission at W14 and W34 [h]	3 (5.9)	14 (27.5)	21.6 (6.5, 37.0)	
Sustained PDAI remission at W14 and W34 [i]	4 (7.8)	16 (31.4)	23.5 (8.0, 38.8)	
	(N=50)	(N=48)		
SES-CD remission at W14 [j]	3 (6.0)	10 (20.8)	14.8 (1.2, 29.8)	-
SES-CD remission at W34 [j]	5 (10.0)	11 (22.9)	12.9 (-2.5, 28.5)	-

1) 임상적 관해

• 1 차 유효성 평가변수는 치료 14 주 후 임상적으로 관련 있는 mPDAI 관해(이하 임상적 관해라고 칭함). mPDAI 는 PDAI 의 임상적 영역과 내시경적 영역으로 구성된다. 임상적 관해는 mPDAI 점수 <5 그리고 총 mPDAI 점수의 베이스라인 대비 ≥2 점 감소로 정의되었다.

모든 시험대상자군(FAS)에 기반한 1 차 분석에서, 베돌리주맙을 투여받은 시험대상자 사이에서 관찰된 관해율(16 명; 31.4%)이 위약으로 치료받은 시험대상자 사이에서 관찰된 관해율(5 명; 9.8%)보다 통계적으로 유의하게 더 높은 것으로 나타났다.

• 지속적인 임상적 관해

FAS 에서 W34 의 임상적 관해는 베돌리주맙군에서 14 명(27.5%)과 위약군에서 3 명(5.9%)에서 관찰되었다. 베돌리주맙군에서 W14 에 임상적 관해 상태에 있었던 16 명의 시험대상자 중 14 명(87.5%)이 W34 에 여전히 임상적 관해 상태에 있었다.

• 민감도 분석

주요 임상시험계획서 위반이 있는 시험대상자를 제외한 계획서 순응 임상시험대상자군(PPS)을 대상으로 분석하였다. 또한 여러 다른 결측 유효성 자료 처리 방법을 사용한 민감도 분석을 실시하였으며 베돌리주맙군에서 위약군보다 유의하게 임상적 관해가 높게 나타남을 확인하여 1 차 분석을 뒷받침하였다.

• 하위 그룹 분석

FAS의 임상적 관해에 대한 하위 그룹 분석은 1차 평가변수(W14에서 임상적 관해) 및 2차 평가변수(W34에서 임상적 관해)에 대해서 실시하였으며 베돌리주맙의 수치적 우위 경향은 평가된 대부분의 다른 하위 그룹에서 확인되었다.

2) 임상적 반응

임상적 반응은 mPDAI 점수의 베이스라인 대비 ≥2 점 감소로 정의되었다. **W14 에 임상적 반응률은 위약보다 베돌리주맙 투여 시 29.4 pp (95% CI: 8.0, 47.6) 더 높았고, W34 에는 위약보다 베돌리주맙 투여 시 21.6 pp (95% CI: 1.9, 39.8) 더 높았다(p = 0.026)** (Table 2.f).

PPS 에 대한 결과는 FAS 분석을 뒷받침한다: 이 집단에서 임상적 반응률은 W14 에 위약군보다 베돌리주맙군에서 25.0 pp (95% CI: 2.6, 45.4) 더 높았고 W34 에 19.0 pp (95% CI: -3.2, 39.8) 더 높았다.

3) PDAI 관해

• 회장낭염의 진단 기준을 표준화하고 그 중증도를 평가하기 위해 개발된 PDAI (전체 점수 18 점)는 IPAA 후 회장낭 염증 평가에 사용되는 객관적이고 정량적인 측정도구이다. PDAI 는 임상적 증상, 내시경적 소견 및 조직학적 변화에 기반한 3 가지 별개의 6 점 척도를 포함하고, 회장낭염 (≥7 점)과 휴지기 회장낭(<7 점)을 구별하는 절단점을 7 점으로 설정하였다.

PDAI 관해는 PDAI 점수 <7 점 그리고 PDAI 점수의 베이스라인 대비 ≥3 점 감소로 정의되었다. W14 에 PDAI 관해는 베돌리주맙군에서 51 명의 시험대상자 중 18 명(35.3%)과 위약군에서 51 명의 시험대상자 중 5 명(9.8%)에서 달성되었다. 치료 차이는 W14 에 25.5 pp (p=0.004)였고 W34 에 19.6 pp (p=0.027)였다.

• 지속적인 PDAI 관해

FAS 에서 W34 에 PDAI 임상적 관해는 베돌리주맙군에 속한 16 명(31.4%)의 시험대상자와 위약군에 속한 4 명(7.8%)의 시험대상자에서 관찰되었다. 치료군 간의 차이는 23.5 pp (공칭 p = 0.005)였다. 그러므로 베돌리주맙군에서 W14 에 PDAI 관해 상태에 있던 18 명의 시험대상자 중 16 명(88.9%)이 W34 에 여전히 관해 상태에 있었다.

• PDAI 관해까지의 시간

베돌리주맙군에서 18 명의 시험대상자는 Day 106 (W14 +7 일)까지 PDAI 관해를 달성하였고 21 명은 Day 253 (W34 + 14 일)까지 관해를 달성하였다. 위약군에서는 6 명의 시험대상자가 Day 106 까지 PDAI 관해를 달성하였고 11 명은 Day 253 까지 관해를 달성하였다. 베돌리주맙군에서 PDAI 관해까지의 시간 중앙값은 239 일로 추정되었다(위약에 대해서는 추정할 수 없었음).

• PDAI 총점

W14 및 W34 에 PDAI 총점의 평균 변화는 위약군에서보다 베돌리주맙군에서 더 컸다. W14 에, PDAI 총점의 베이스라인 대비 평균 변화는 베돌리주맙군에서 -2.7 이었고 위약군에서 -1.3 이었으며, W34 에 베이스라인 대비 평균 변화는 베돌리주맙군에서 -3.5 였고 위약군에서 -2.0 이었다.

• PDAI 영역별 변화

PDAI 임상적 증상, 내시경적 염증 및 조직학적 염증 영역 모두에서 위약군에서보다 베돌리주맙군에서 개선이 더 컸다.

4) 임상적 증상

PDAI 임상적 증상 영역은 대변 빈도, 직장 출혈, 대변 절박증 또는 복부 경련 및 발열(>37.8° C)의 합으로 구성된다. 위약 대비 베돌리주맙의 유익성은 대변 빈도의 정상화, 베이스라인 대비 대변 빈도 감소(PDAI 점수에 기반한) 및 직장 출혈의 해소(비록 직장 출혈 평가 시험대상자 수가 만성 회장낭염 환자의 전형적인 직장 출혈 비율과 일치하는, 베이스라인에서 직장 출혈이 있는 시험에 가입한 20 명으로 제한되었지만)를 포함하여 PDAI 임상적 증상 영역 요소에서 일관되게 관찰되었다(Module 2.7.3 Section 2.1.3.4).

W14 까지 직장 출혈의 해소는 베돌리주맙군에 속한 12 명의 시험대상자 중 9 명(75%)과 위약군에 속한 8 명의 시험대상자 중 3 명(37.5%)에서 관찰되었다. 발열이 있는 시험대상자 수가 적었고 2 명만 시험 가입 당시에 >37.8℃ 발열이 있었기 때문에, 이 임상적 증상에 대한 평가는 수행되지 않았다. 대변 절박증과 복부 경련은 PDAI 에서 하나의 측정치로 분류되었고, W34 에 이 PDAI 요소의 유리한 경향이 관찰되었다. 임상적 증상 영역 점수의 베이스라이 대비 평균 변화는 베돌리주맙군에서 W14 에 1.4 점 및 W34 에 1.7 점 감소를 보였고, 이에 비해 위약군에서는 W14 에 1.1 점 및 W34 에 1.2 점 감소를 보였다. 베돌리주맙의 유리한 경향은 일관적이었다.

5) 내시경적 염증

PDAI 내시경적 염증 영역에는 부종, 과립상, 유약성(friability), 혈관상의 소실, 점액 삼출물 및 궤양이 포함된다. 내시경적 염증은 중앙 판독자가 평가하였다. PDAI 내시경적 염증 영역 점수와 개별 요소 궤양, 유약성 및 부종을 평가하였다. 모든 내시경적 요소의 개선이 관찰되었다: 베이스라인에서 궤양이 있는 시험대상자 가운데, 베돌리주맙으로 치료를 받은 시험대상자의 27.5%는 W14 에 궤양이 없었고 이에 비해 위약군에서는 13.9%가 W14 에 궤양이 없었다. W14 에 유약성이 없는 것으로 관찰된 유약성의 유사한 개선은 베돌리주맙으로 치료받은 시험대상자의 48.9%에서 이에 비해 위약군에서는 22.5%에서 관찰되었다(Module 2.7.3 Section 2.1.3.4.2).

궤양은 회장낭염의 주요 특징이자 평가를 위한 중요한 내시경적 요소이다. PDAI 궤양 점수는 이진법이고(즉, 존재 또는 부재로 기록됨) 비아프타성 궤양만 고려한다. 그러므로 시간 경과에 따른 궤양의 보다 상세한 변화를 제공하기 위하여 PDAI 궤양 점수 외에도, 각 시험 방문(베이스라인, W14 및 W34)에서 궤양 총수(아프타성 및 비아프타성)를 평가하였다. 그 결과, 위약군에 비해 베돌리주맙군에서 궤양(아프타성과 비아프타성 모두) 수의 현저하게 더 큰 감소가 나타났다(Module 2.7.3 Section 2.1.3.4.2.2).

6) 조직학적 염증

PDAI 급성 조직학적 염증 영역은 PMNL 침윤과 저배율시야당 궤양의 요소로 구성된다. 조직학은 PDAI 급성 조직학적 영역 점수, 개별 PDAI 요소 및 RHI 를 사용하여 평가하였다(Module 2.7.3 Section 2.1.3.4.3). RHI 는 4 가지 조직학적 요소의 평가를 포함한다: 만성 염증성 침윤의 존재, 고유판에 호중구의 존재, 상피에 호중구의 존재 및 미란 또는 궤양의 존재. 시간 경과에 따른 개선은 PDAI 급성 조직학적 영역 점수와 PMNL 침윤 정도에서 관찰되었다. 베돌리주맙군에서 시험대상자의 51.1%는 W14 에 점수 ≤1 (침윤 없음 또는 경증 PMNL 침윤)을 달성하였고 이에 비해 위약군에서는 29.3%가 W14 에 점수 ≤1 을 달성하였다. W14 및 W34 에 RHI 조직학적 관해(RHI <3 으로 정의됨)의 변화에 대한 평가도 점막의 현미경적 외관 개선에 있어 베돌리주맙의 유익성을 보여주었다.

7) 삶의 질

베돌리주맙 치료 시 관찰된 회장낭염의 임상적 개선은 2 가지 측정도구를 사용하여 입증된 삶의 질의 개선으로 해석된다: IBD 가 있는 시험대상자에서 삶의 질을 평가하기 위해 사용되는 유효하고 믿을 수 있는 측정도구 IBDQ 및 IPAA 가 있는 시험대상자를 위해 특별히 개발된 CGQL.

IBDQ 에는 4 개 영역에 32 개 질문이 있다: 장 체계(10 항), 정서적 기능(12 항), 사회적 기능(5 항) 및 전신 기능(5 항). Study Vedolizumab-4004 에서, 베이스라인 평균 IBDQ 점수는 두 치료군 모두에서 유사했고 그 후 W14, W22 및 W34 에 베이스라인 대비 변화는 베돌리주맙군에서 더 높았다. 또한, 베돌리주맙으로 치료받은 시험대상자의 43.1%는 IBDQ 관해(IBDQ 점수 ≥170 점으로 정의됨)를 달성하였고 이에 비해 위약군에서는 19.6%가 IBDQ 관해를 달성하였으며, IBDQ 점수의 베이스라인 대비 ≥16 점 증가로 정의되는 IBDQ 의 임상적으로 유의미한 개선은 베돌리주맙 치료 시 더 자주 관찰되었다 (Module 2.7.3 Section 2.1.3.6.1).

CGQL 은 3 가지 요소를 평가한다: 현재 삶의 질, 현재 건강의 질 및 현재 에너지 수준; 각 요소는 0 (최악) ~ 10 (최상) 척도로 점수가 매겨졌다. CGQL 파지오(Fazio) 점수의 개선은 베돌리주맙군과 위약군 모두에서 관찰되었다. W22 및 W34 에 베이스라인 대비 평균 변화는 위약군보다 베돌리주맙군에서 약간 더 높았다 (Module 2.7.3 Section 2.1.3.6.2).

8) 생체표지자의 평가

FC 는 질병 활성도의 생체표지자로 사용되었다. FC 값이 높은 변동성을 보이기는 했지만, FC 수준 감소 중앙값이 W14 (각각 -119 μg/g vs. -40.5 μg/g) 및 W34 (각각 -171 μg/g vs. +3 μg/g)에 위약군보다 베돌리주맙군에서 더 높았다; 이는 베돌리주맙이 위약보다 더 큰 정도로 점막 염증을 감소시켰음을 시사한다(Vedolizumab-4004 Section 11.4.1.3.6.1).

CRP 는 CD 환자에서 염증의 표준 측정도구이다. 회장낭염에서의 그 유용성은 건강한 회장낭과 질병이 있는 회장낭 병태를 구별하기에 제한적일 수 있다; 그러나 CRP 는 시험에서 평가되었다. 각 치료군 내에서 시험대상자 간에 높은 변동성이 있는, CRP 베이스라인 수준과 W14 및 W34 에 CRP 의 베이스라인 대비 변화 중앙값은 두 치료군 모두에서 유사했다; 그러나 W34 에 베돌리주맙군에서 베이스라인 대비 0.86 mg/L 의 평균 CRP 소폭 증가가 관찰되었고 이에 비해 위약군에서는 1.19 mg/L 감소가 관찰되었다(Vedolizumab-4004 Section 11.4.1.3.6.2).

6.5.2.2. 안전성 결과

6.5.2.2.1. AE에 대한 전체 요약

- 총 102 명의 시험대상자 중 91 명(89.2%)은 Study Vedolizumab-4004 (W48 까지)가 시행되는 동안 적어도 1 건의 TEAE 를 경험했다. 이러한 TEAE 는 위약군에서 51 명의 시험대상자 중 44 명(86.3%)과 베돌리주맙군에서 51 명의 시험대상자 중 47 명(92.2%)에서 발생하였다.
- 시험약과 관련 있는 것으로 간주된 TEAE 는 위약군에 속한 11 명(21.6%)의 시험대상자와 베돌리주맙군에 속한 12 명(23.5%)의 시험대상자에서 보고되었다.
- 중증 TEAE 는 위약군에 속한 5 명(9.8%)의 시험대상자와 베돌리주맙군에 속한 3 명(5.9%)의 시험대상자에서 보고되었다. 시험약 중단으로 이어진 TEAE 는 위약군에 속한 5 명(9.8%)의 시험대상자와 베돌리주맙군에 속한 1 명(2.0%)의 시험대상자에서 보고되었다.

  치료 후 발생한 SAE 는 위약군에서 4 명(7.8%)의 시험대상자와 베돌리주맙군에서 3 명(5.9%)의 시험대상자에 대해 보고되었다. 시험약 중단으로 이어진 SAE 는 없었다.
- 시험 동안 발생한 사망은 없었다.

• 중대한 TEAE 를 포함하여 Study Vedolizumab-4004 에 있는 TEAE 에 대한 전반적인 요약은 아래표에 제시되어있다.

Overview of TEAEs, Including Serious TEAEs (Vedolizumab-4004 SAF)

	Placebo IV (N = 51)		Vedolizumab IV 300 mg (N = 51)		Total (N = 102)	
		Subjects		Subjects		Subjects
	#Events	n (%)	#Events	n (%)	#Events	n (%)
TEAEs	171	44 (86.3)	191	47 (92.2)	362	91 (89.2)
Mild	98	11 (21.6)	120	15 (29.4)	218	26 (25.5)
Moderate	64	28 (54.9)	68	29 (56.9)	132	57 (55.9)
Severe	9	5 (9.8)	3	3 (5.9)	12	8 (7.8)
Related	19	11 (21.6)	17	12 (23.5)	36	23 (22.5)
Not related	152	33 (64.7)	174	35 (68.6)	326	68 (66.7)
Leading to study drug Discontinuation	5	5 (9.8)	1	1 (2.0)	6	6 (5.9)
Serious TEAEs	4	4 (7.8)	3	3 (5.9)	7	7 (6.9)
Related	1	1 (2.0)	0	0	1	1 (1.0)
Not related	3	3 (5.9)	3	3 (5.9)	6	6 (5.9)
Leading to study drug Discontinuation	0	0	0	0	0	0
Deaths	0	0	0	0	0	0

6.5.2.2.2. 혼한 AE

• Study Vedolizumab-4004 에서, 베돌리주맙군에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE 는 IBD 가 있는 시험대상자에서 확립된 또는 회장낭염의 기저질환과 관련된 알려진 베돌리주맙 IV 안전성 프로파일과 일치한다(Table 3.e).

Table 3.e Most Frequent TEAEs With Vedolizumab IV (≥4% in Study Vedolizumab-4004) by PT in Subjects With UC, CD, and Pouchitis (SAF)

	C13006		C13006 and C13007		C13008		Vedolizumab-4004	
	UC [a] Vedolizumab IV		Combined UC/CD [b] Vedolizumab IV		Combined UC/CD [c] Vedolizumab IV		Pouchitis Vedolizumab IV	
PT	#Events	Subjects n (%)	#Events	Subjects n (%)	Events[d]	Subjects n (%)	Events	Subjects n (%)
Subjects with any most frequent AE	2388	497 (80)	6161	1203 (84)	-	2124 (95)	88	42 (82.4)
Pouchitis	-	-	-	-	-	-	33	24 (47)
Headache	151	80 (13)	287	177 (12)	-	454 (20)	11	10 (20)
Arthralgia	65	56 (9)	210	166 (12)	-	484 (22)	7	7 (14)
Nasopharyngitis	108	80 (13)	232	180 (13)	-	594 (26)	9	6 (12)
Nausea	55	38 (6)	175	128 (9)	-	336 (15)	5	5 (10)
Upper respiratory tract infection	72	52 (8)	134	106 (7)	-	379 (17)	5	5 (10)
Abdominal pain	43	35 (6)	148	114 (8)	-	420 (19)	5	4 (8)
Frequent bowel movements	-	-	-	-	-	-	5	4 (8)
Influenza	33	30 (5)	54	51 (4)	-	210 (9)	4	4 (8)
Gastroenteritis	22	19 (3)	38	35 (2)	-	229 (10)	2	2 (4)
Back pain	27	24 (4)	65	62 (4)	-	241 (11)	2	2 (4)

Source: Vedolizumab-4004 Table 15.3.1.1.4; ISS Table 18.2.2.2A, Table 18.2.2.5A, and Table 18.2.2.3B; C13008 Final Table 14.4.1.3.

1) AE의 중증도

Study Vedolizumab-4004 에서 TEAE 의 대다수는 시험자에 의해 중증도가 경증 내지 중등증인 것으로 간주된다.

Study Vedolizumab-4004 에서, 위약군에 속한 5 명(9.8%)의 시험대상자와 베돌리주맙군에 속한 3 명(5.9%)의 시험대상자는 시험자에 의해 중증도가 중증인 것으로 간주된 TEAE 를 경험하였다. 대부분의 중증 TEAE 는 위장관 장애 SOC (6 명, 5.9%)에서 발생하였고, 가장 흔한 중증 TEAE 인 회장낭염(회장낭염의 급성악화 또는 악화와 관련 있는 것으로 보고된)은 위약군에서 1 명(2.0%)과 베돌리주맙군에서 2 명(3.9%)에서 보고되었다.

2) 약물 관련 AE

Study Vedolizumab-4004 에서, 약물 관련 TEAE 는 위약군에 속한 11 명(21.6%)의 시험대상자와 베돌리주맙군에 속한 12 명(23.5%)의 시험대상자에서 보고되었다.

대부분의 약물 관련 TEAE 는 감염 및 기생충 감염 SOC 에서 발생하였고, 위약군에서 4 명(7.8%)의 시험대상자와 베돌리주맙군에서 8 명(15.7%)의 시험대상자에서 보고되었다. 비인두염 및 회장낭염은 가장 빈번하게 보고된 약물 관련 TEAE 였다.

알려진 베돌리주맙 IV 안전성 프로파일에 '매우 흔한' 약물이상반응으로 분류된 비인두염은 위약군에서 1 명(2.0%)의 시험대상자와 베돌리주맙군에서 3 명(5.9%)의 시험대상자에서 보고되었다. 그리고 회장낭염은 위약군에서 2 명(3.9%) 시험대상자와 베돌리주맙군에서 1 명(2.0%)의 시험대상자에서 보고되었다.

6.5.2.2.3. 사망

• Study Vedolizumab-4004 에서 사망은 발생하지 않았다.

6.5.2.2.4. 기타 SAE

• 치료 후 발생한 SAE 는 102 명의 시험대상자 중 7 명(6.9%)에서 보고되었고, 여기에는 위약군에 속한 4 명(7.8%) (복통, 회장낭염, 장폐색 및 기저세포암종)과 베돌리주맙군에 속한 3 명(5.9%) (회장낭염 및 위장염)이 포함되었다. 위약으로 치료받은 시험대상자에서 보고된 1 건의 회장낭염 SAE 는 시험자에 의해 시험약 치료와 관련 있는 것으로 간주되었고, 시험기간 동안에 해소되었다. 시험약 중단으로 이어진 SAE 는 없었다.

2 건의 SAE(위약군에서 기저세포암종과 베돌리주맙군에서 위장염)는 각각 악성종양 및 중대한 감염 범주 하에 AESI 로 보고되었다.

기저질환과 일치하게, SAE 의 대다수는 위장관 장애 SOC 내에서 보고되었고 총 7 명의 시험대상자 중 5 명(4.9%)에서 보고되었다.

Table 3.g Serious TEAEs in Pouchitis by SOC and PT (Vedolizumab-4004 SAF)

SOC	Placebo IV (N = 51) Subjects	Vedolizumab IV 300 mg (N = 51) Subjects	Total (N = 102) Subjects

PT	#Events	n (%)	#Events	n (%)	#Events	n (%)
Subjects with any serious TEAE	4	4 (7.8)	3	3 (5.9)	7	7 (6.9)
Gastrointestinal disorders	3	3 (5.9)	2	2 (3.9)	5	5 (4.9)
Abdominal pain	1	1 (2.0)	0	0	1	1 (1.0)
Pouchitis	1	1 (2.0)	2	2 (3.9)	3	3 (2.9)
Intestinal obstruction	1	1 (2.0)	0	0	1	1 (1.0)
Infections and infestations	0	0	1	1 (2.0)	1	1 (1.0)
Gastroenteritis	0	0	1	1 (2.0)	1	1 (1.0)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (incl cysts and polyps)	1	1 (2.0)	0	0	1	1 (1.0)
Basal cell carcinoma	1	1 (2.0)	0	0	1	1 (1.0)

Source: Vedolizumab-4004 Table 15.3.1.1.10.1.

6.5.2.2.5. 기타 중요한 이상사례

1) 시험약 중단으로 이어진 TEAE

Study Vedolizumab-4004 에서, 시험약 중단으로 이어진 TEAE 는 위약군에 속한 5 명(9.8%)의 시험대상자와 베돌리주맙군에 속한 1 명(2.0%)의 시험대상자에서 보고되었다. 여기에는 CD, 회장낭염, 엡스테인 바(Epstein-Barr) 바이러스 감염 재활성화, 관절통 및 불면증 TEAE 가 포함되었으며, 모두 위약군에 속한 각 1 명에서 보고되었고 1 건의 회장낭염 TEAE 는 베돌리주맙군에 속한 1 명에서 보고되었다.

3 명의 위약으로 치료받은 시험대상자에서, 불면증, 엡스테인 바 바이러스 감염 재활성화 및 관절통(회장낭염 급성악화와 관련된) TEAE 는 시험자에 의해 시험 치료와 관련 있는 것으로 간주되었다.

시험약 중단으로 이어진 총 6 건의 TEAE 중 3 건은 위장관 장애 SOC 에서 보고되었다 (1 건은 크론병 사건, 2 건은 회장낭염 사건). 이는 UC 및 CD 베돌리주맙 IV 시험에서 보고된 사건과 일치했고 (ISS 및 Study C13008), 시험약 중단으로 이어진 사건의 대다수는 크론병 및 궤양성 대장염 때문이었다.

2) 특별 관심 이상사례(AESI)

Study Vedolizumab-4004 에서, AESI 범주는 베돌리주맙의 작용기전에 기반하여 임상시험계획서에 사전 정의되었다. 5 가지 AESI 범주는 IRR, PML, 간 손상, 악성종양 및 중대한 감염을 포함하는 과민반응이었다.

・주입 관련 반응을 포함한 과민반응

생물학적 요법에서처럼, 주입 관련 반응 또는 과민 유사 반응의 가능성이 존재한다. 주입관련반응을 포함한 과민반응은 위약군에서 2 명(3.9%)의 시험대상자와 베돌리주맙군 3 명(5.9%)의 시험대상자에서 보고되었다. 이 AESI 범주에 있는 모든 사건은 흉부 불편감 관련 AESI 를 경험했고 같은 날에 회복된 베돌리주맙군에 속한 1 명의 시험대상자를 제외하고, 시험자에 의해 시험약과 관련 없는 것으로 간주되었다. 이 사건은 시험자에 의해 중증도가 경증인 것으로 간주되었고, 시험대상자는 시험을 완료했다. 특별히 주입관련반응으로 보고된 사건은 없었다.

・간 손상

간 손상 AESI 는 위약군에서 3 명(5.9%)의 시험대상자와 베돌리주맙군에서 1 명(2.0%)의 시험대상자에서 보고되었다. 위약 치료군에서 1 명의 시험대상자는 3 건의 관련 AESI 를 경험했다: 아스파테이트 아미노전이효소 증가, 알라닌 아미노전이효소 증가 및 감마 글루타밀 전이효소 증가. 이 사건들은 시

험대상자가 시험약을 중단한 후에 시작되었다. 각 경우에, 사건은 중증도가 중등증이었다; 그러나 사건은 시험대상자의 마지막 시험 방문 당시에 해소되지 않았다.

베돌리주맙 치료군에 속한 1 명의 시험대상자에서 간 효소 증가 AESI 는 중증도가 경증인 것으로 평가되었고, 시험대상자는 시험 동안에 이 사건으로부터 회복되었다.

· 악성종양

위약군에서 2 명(3.9%)의 시험대상자(베돌리주맙군에서는 없었음)는 기저세포암종과 고환의 양성신생물을 포함해, 악성종양 AESI 를 경험하였다. 기저세포암종 사건은 치료 >30 일 후에 시작되었다. 이 사건은 SAE 로 간주되었다. 시험대상자는 이전 기저세포암종 병력이 있었다.

고환의 양성신생물 사건은 치료 >30 일 후에 발생하였다. 시험대상자는 이 사건으로부터 회복되었고, 시험자는 이 사건을 시험약과 관련 없는 것으로 간주하였으며, 중증도는 경증이었다. 시험대상자는 별개의 약물 관련 TEAE 인 불면증 때문에 시험약을 중단하였다.

· 중대한 감염

베돌리주맙군에서 1 명(2.0%)의 시험대상자(위약군에서는 없었음)는 중대한 감염 AESI 인 위장염을 경험하였다. 시험대상자는 관찰을 위해 병원에 입원하였고 사건은 SAE 로 보고되었다. 시험자는 이 사건을 시험약과 관련 없는 것으로 간주하였고 중증도는 중증이었다. 시험대상자는 이 사건으로부터 회복되었고 시험을 완료하였다.

· PML

PML 의 증례는 없었다.

3) 급성악화와 관련된 TEAE

Study Vedolizumab-4004 에서 회장낭염 급성악화와 관련된 최소 1 건의 TEAE 는 위약군에 속한 24 명(47.1%)의 시험대상자와 베돌리주맙군에 속한 29 명(56.9%)의 시험대상자에서 보고되었다. 회장낭염은 급성악화와 관련된 가장 빈번하게 보고된 PT 였고, 위약군에서 19 명(37.3%)의 시험대상자와 베돌리주맙군에서 24 명(47.1%)의 시험대상자에서 보고되었다.

총 53 명의 시험대상자는 총 83 건의 급성악화와 관련된 TEAE 사건을 보고하였고, 이 중 대다수(79 건[95.2%])는 중증도가 경증 또는 중등증인 것으로 보고되었다. 시험자에 의해 중증도가 중증인 것으로 간주된 급성악화와 관련된 TEAE 는 각 치료군에서 2 명씩 총 4 명의 시험대상자에서 보고되었다.

급성악화와 관련된 TEAE 에 대한 심층 검토에서, 한 시험대상자에서 다수의 회장낭염 에피소드 역시 베돌리주맙군에서 더 높은 것으로 나타났다. 베돌리주맙군에서 1 명의 시험대상자는 5 건의 회장낭염 에피소드를 경험하였고, 1 명은 3 건의 애피소드를 경험했으며, 3 명은 각각 2 건의 에피소드를 경험했으며, 반면에 위약군에서는 1 명의 시험대상자만 3 건의 회장낭염을 경험했고 >3 에피소드를 경험 시험대상자는 없었다. 베돌리주맙군에서 보고된 사건 가운데, 2 건은 중증으로 간주되었고, 1 건은 치료와 관련 있는 것으로 간주되었으며, 1 건은 치료 중단으로 이어졌다. 베돌리주맙군에서 회장낭염 사건의 약 절반은 W14 전에 발생하였고, 6 건은 W34 후에 발생하였다. 치료 시기와 사건의 발생 또는 사건의 지속기간 간에 특정한 경향은 관찰되지 않았다.

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

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

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

- 베돌리주맙은 2014년 이후로 시판되었고, 70개국 이상에서 UC 및 CD에 대해 허가되었다. 주입용 엔티비오(베돌리주맙)의 출시 이후로, 2021년 3월 31일자로 전세계 누적 환자 노출은 약 722,703 환자-년이었고 지금까지 시판 후 자료에서 확인된 새로운 주요 안전성 문제는 없었다(Risk Management Plan, 버전7.0)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 궤양성 대장염에 대한 IPAA 후 만성 또는 재발성 회장낭염을 나타내는 시험대상자에서 일차 평가변수인 mPDAI 점수를 기반으로 한 14주차 임상적 관해율은 위약군(9.8%)보다 베돌리주맙군(31.4%)에서 통계적으로 유의하게 높았다(p=0.013).
- 34주차 임상적 관해율도 위약군(17.6%)에 비해 베돌리주맙군(35.3%)에서 높았다(p=0.043).
- 위약군 대비 베돌리주맙군에서의 개선은 PDAI 점수를 기반으로 한 지표에서도 일관된 경향을 나타냈으며 임상 증상, 내시경적, 조직학적 및 삶의 질 측정에서도 확인할 수 있었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 치료 후 발생한 이상사례(TEAE)가 총 102명의 대상자 중 91명(89.2%)에서 보고되었고, 위약군에서는 51명 중 44명(86.3%), 베돌리주맙군에서는 51명 중 47명(92.2%)에서 발생하였다. TEAE는 치료군 간에 균형을 잘 이루었고, 일부 사건은 위약군과 비교해 베돌리주맙 치료군에서 더 높은 빈도를 보였다(예, 회장낭염, 두통 및 상기도 감염 PT). 관찰된 TEAE는 알려진 베돌리주맙 안전성 프로파일 또는 기저질환과 일치하였다.
- 대부분의 TEAE는 연구자에 의해 강도가 경미하거나 중등 정도인 것으로 간주되었다. 위약군에서 51명 중 11명(21.6%), 베돌리주맙군에서 51명 중 15명(29.4%)에서 중증도가 경미한 TEAE가 보고되었으며, 위약군에서 28명(54.9%), 베돌리주맙군에서 29명(56.9%)에서 중등도인 TEAE가 보고되었다.
- 중대한 이상사례(SAEs)는 총 7명의 시험대상자(위약군에서 4명, 베돌리주맙군에서 3명)에서 보고되었고, 기저질환의 증상과 일치했으며 시험약 중단으로 이어진 SAE는 없었다.
- 베돌리주맙 요법에 대해 전형적으로 검토된 특별 관심 대상의 이상상례(AESI)의 5개 범주(주입 관련 반응을 포함한 과민반응, 진행성 다초점 백질뇌병증[PML], 간 손상, 악성종양 및 중대한 감염)를 조사하였으며, 회장낭염이 있는 시험대상자에서 이러한 사건과 관련된 새로운 또는 예상치 못한 소견은 없었다. 사망은 보고되지 않았다.
- 전반적으로 베돌리주맙을 투여받은 회장낭염이 있는 시험대상자에서 안전성 프로파일은 베돌리주맙의 알려진 안전성 프로파일과 유사하였다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 회장 낭염에 적응증 추가와 관련하여 새로운 효능·효과 및 용법·용량에 대한 임상적 근거는 타당함. (종합적 검토의견 참고)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- **외국 허가현황**

- 품목허가 : 미국(2014.05.20.), 유럽(2014.05.22.)
- 신청 효능효과에 대하여 유럽에서 허가됨(2022.01.31.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 회장낭염 효능효과에 대한 국내 유사제품은 없음.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다케다제약(주)	허가일	2023.06.01.
제품명	킨텔레스주(베돌리주맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v3.1
주성분 및 함량	1 바이알 중 베돌리주맙 300 밀리그램		
효능·효과	성인 1. 궤양성 대장염 보편적 치료(코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료) 또는 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료 2. 크론병 보편적 치료(코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료) 또는 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료 3. 회장 낭염 궤양성 대장염에 대해 직장 결장 절제술과 회장낭-항문문합술(IPAA)을 받았고, 항생제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어진 중등도에서 중증의 활성 만성 회장 낭염의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 주입관련반응 (과민반응 포함)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적 의약품 감시활동	· 첨부문서 · 전문가용 설명자료

- 상기도 감염 (기관지염, 인플루엔자, 비인두염, 부비강염 포함)		· 환자용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
감염 - 위장관 감염 및 전신 감염 - PML(다병소성 백질뇌증)과 같은 기회 감염을 포함한 이외 중대한 감염 포함	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적 의약품 감시활동	· 첨부문서 · 전문가용 설명자료 · 환자용 설명서
악성종양	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적 의약품 감시활동	· 첨부문서 · 전문가용 설명자료 · 환자용 설명서
간손상	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적 의약품 감시활동	· 첨부문서 · 전문가용 설명자료 · 환자용 설명서
3. 중요한 부족정보		
- 임부 혹은 수유부에서 사용 - 장기 안전성	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적 의약품 감시활동	· 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)**