의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.01.28.	접수번호	20200282790
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국다케다제약(주)		
제 품 명		킨텔레스프리필드시린지주(베돌리주맙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		베돌리주맙		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형 : 용액주사제 함량 : 1 프리필드시린지(0.68 밀리리터) 중 베돌리주맙 108 밀리그램		
신청 사항	효능효과	궤양성 대장염, 크론병		
	용법용량	이 약 300mg을 최소 2회 정맥 주입 (IV)후 치료적 유익성을 보인 경우, 유지요법으로 이 약 108mg을 매 2주마다 피하주사로(SC) 투여한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.02.17.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		미국(FDA) : 유럽(EMA) :		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사관, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 최민정 주무관, 도희정 연구관, 정지원 과장 (기시) 최예진 주무관, 도희정 연구관, 정지원 과장
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	조미나 심사관, 지영혜 사무관, 김은주 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

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 및 크론병 이 약 300mg을 최소 2회 정맥 주입 (IV)후 치료적 유익성을 보인 경우, **유지요법으로 이 약 108mg을 매 2주마다 피하주사로(SC) 투여한다.** 첫 피하주사 용량은 다음에 예정된 정맥 주입 용량 대신 투여하며, 그 이후에는 매 2주마다 투여한다. (이 약 IV 투여의 용법 용량은 킨텔레스주(베돌리주맙)의 허가사항을 참고한다.) 피하주사 유지요법에 대한 반응 감소를 경험한 환자가 투여 빈도를 증가하여 이득을 얻을 수 있는지에 대한 자료는 충분하지 않다. 유지요법 중 피하주사에서 정맥주입으로 전환한 환자에 대한 자료는 없다. 궤양성대장염이나 크론병에서 이 약에 반응을 보인 환자들에게는 치료 기준에 따라 코르티코스테로이드제를 투여하는 것을 줄이거나 중단할 수 있다. * 재투여와 투여 누락 이 약 피하주사(SC) 치료가 일시 중단되었거나 환자가 예정된 용량의 투여를 누락한 경우, 환자에게 최대한 빨리 다음 번 용량을 투여하고 그 후에는 매 2주마다 투여해

야 함을 알린다.

○ 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 과민반응을 일으킬 수 있다. 이 약을 투여할 때 적절한 모니터링 및 의료적인 처치를 바로 사용할 수 있도록 준비되어야한다.

3. 약물이상반응
정맥주입은 궤양성 대장염(GEMINI I) 또는 크론병(GEMINI II 및 III)을 앓고 있는 환자를 대상으로 하는 3건의 위약 대조 임상시험에서 연구되었다. 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 공개임상시

험에 등록할 수 있었으며 매 4주 간격으로 이 약 300 mg 투여받았다.
피하주사는 궤양성 대장염(VISIBLE 1; n=383) 또는 크론병(VISIBLE 2, n=644)이 있는 성인 환자를 대상으로 한 2건의 이중 맹검, 위약 대조 임상시험에서 연구되었다. 궤양성 대장염 또는 크론병 환자를 대상으로 진행중인 공개 확장 임상시험에서 피하주사의 장기 안전성 및 유효성 연구가 진행 중이다. 두개의 위약대조 임상시험(VISIBLE 1 및 VISIBLE 2)과 공개-라벨 확장 임상시험에 무작위 배정된 피하주사를 투여 받은 환자군(n=811)에 대해 통합 안전성 분석이 수행되었다. 피하주사를 투여 받은 환자들의 평균 노출 기간은 591.4일이었다.
피하주사 투여 시 보고된 주사부위반응을 제외하였을 때, 이 약 IV를 이용한 임상시험에서 관찰된 안전성 프로파일과 비교하여 이 약 SC를 투여 받은 환자에서 전반적인 안전성 프로파일과 이상반응에서 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.
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, 사지통증
일반적 이상 및 투여부위 상태	흔하게	발열 주사부위반응#
	흔하지 않게	주입부위반응(주입부위 통증 및 주입부위 자극 포함),

		주입 관련 반응, 오한, 냉감

*빈도는 따로 기재된 경우를 제외하고 정맥주입 투여에 대한 임상시험 자료에 근거한 것이다.
#피하주사 투여만 해당됨.

1) 주사부위반응
주사부위반응 (통증, 부종, 홍반 또는 가려움증 포함)은 이 약 SC를 투여 받은 환자의 5.1%에서 보고되었다 (통합 안전성 분석 n=811). 시험 치료 중단 또는 투여 일정 변경은 발생하지 않았다. 주사부위반응은 대부분 1-4일 내에 소실되었다. 이 약 SC 투여 후 아나필락시스의 보고는 없었다.
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 높았다.
3) 면역원성
VISIBLE 1 및 VISIBLE 2 임상시험에서 ECL(electrochemiluminescence) 방법으로 52주 동안 지속적으로 치료를 받은 궤양성 대장염 또는 크론병 환자 중 피하주사에 대한 항-베돌리주맙 항체의 발생률은 3.4%(381명 중 13명) 였다.
항-베돌리주맙 항체 양성 반응을 보인 13 명의 환자 중 7 명은 지속적으로 양성이었고 7 명은 베 돌리주맙에 대한 중화 항체를 형성했다.
이 약에 대한 항체는 치료 중에 생길 수 있고 대부분이 중화항체이다. 항-베돌리주맙 항체의 형성은 이 약의 제거율 증가 및 낮은 임상적 관해비율과 관련이 있다.
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) 과민반응

임상시험동안 대부분 경미하거나 중등도의 과민반응이 보고되었다. 만약 아나필락시스반응 또는 기타의 중증의 반응이 발현되면 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 처치를 해야 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 투여를 시작해서는 안된다.

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 환자들을 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

이 약 투여를 시작하기 전에 결핵에 대한 스크리닝을 고려해야 한다.

일부 인테그린 저해제와 일부 전신면역억제제의 경우 JCV(John Cunningham Virus)에 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 병용 투여하였다. 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) 이 약의 임부투여에 대한 데이터는 제한적이다. 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 임

부에게 사용해야 한다.
3) 이 약은 사람의 유즙에서 검출되었다. 이 약이 영아에게 미치는 영향은 알 수 없다. 이 약을 투여받는 활동성 궤양성 대장염 또는 크론병이 있는 수유부의 모유 내 이 약의 농도를 평가한 모유 단독 수유 연구에서, 사람의 유즙 내 이 약의 농도는 과거 연구에서 얻은 모체 혈청 농도의 약 0.4~2.2%였다. 영아가 섭취한 이 약의 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 약(프리필드시린지 또는 프리필드펜)은 반드시 피하주사로만 사용해야 한다.
2) 정확한 피하주사 기법에 대해 적절하게 교육을 받은 후, 담당의사가 적절하다고 판단하였으면 환자 또는 간병인이 이 약을 피하주사투여할 수 있다.
3) 투여 지시사항

① 프리필드시린지 또는 프리필드펜을 냉장고에서 꺼낸 후, 용액이 실온이 될 때까지 주사하기 전에 30분 간 기다린다.
② 투여하기 전에 미립자 물질 존재와 변색 여부에 대해 용액을 육안으로 검사한다. 용액은 무색에서 노란색을 나타내야 한다. 미립자 물질 또는 착색이 육안으로 보이는 경우 프리필드시린지 또는 프리필드펜을 사용해서는 안 된다.

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℃).
5) 프리필드시린지 또는 프리필드펜은 직사광선을 피해 보관해야 한다. 이 약은 직사광선으로부터 피하기 위해 프리필드시린지 또는 프리필드펜을 외부 포장에 넣은 상태로 보관한다.
6) 이 약은 냉동해서는 안된다. 냉동한 경우 사용해서는 안 된다.
7) 필요한 경우, 프리필드시린지와 프리필드펜은 최초 카톤상자에 넣은 상태로 냉장고에서 꺼낸 후 실온 (최대 25 ° C)에서 최대 7일 동안 보관 가능하다. 냉장고에서 꺼낸 후 7일 이상 경과한 경우, 프리필드시린지 또는 프리필드펜을 사용해서는 안 된다.
8) 프리필드시린지와 프리필드펜은 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 대장염

과 크론병에 특징적인 염증을 발생시킨다. 이 약은 UC와 CD 환자에서 위장의 염증을 감소시킨다. 이 약으로 $\alpha 4\beta 7$과 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.

흡수

0주째와 2주째에 30분간 정맥내 주입으로 300 mg 이 약을 정맥 투여 받은 환자에서, 6주째에 평균 혈청 최저 농도는 궤양성 대장염에서 27.9 μg/mL (SD ± 15.51)였고 크론병에서 26.8 μg/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 μg/mL (SD ± 7.24) 및 38.3 μg/mL (SD ± 24.43)였다. 크론병 환자에서, 평균 항정상태 혈청 최저 농도는 각각 13.0 μg/mL (SD ± 9.08) 및 34.8 mg/mL (SD ± 22.55)였다.

제6주에 시작하여 베돌리주맙 SC를 투여 받은 궤양성 대장염 또는 크론병 환자에 대한 시험에서, 환자들은 108 mg 베돌리주맙 SC를 매2주마다 투여받았다. 평균 항정상태 혈청 최저농도는 궤양성 대장염 환자에서 35.8 μg/mL (SD ± 15.2)였고 크론병 환자에서 31.4 μg/mL (SD ± 14.7)였다. 정맥내 단회투여와 비교하여 108 mg의 피하주사 단회투여 후 베돌리주맙의 생체이용률은 대략 75%였다. 중앙값 최대혈청농도 도달 시간 (t_{max})은 7일 (3-14일)이었고, 평균 최대혈청농도 (C_{max})는 15.4 μg/mL (SD ± 3.2)였다.

분포

집단 약동학 분석에서, 이 약의 분포용적은 약 5 L인 것으로 제시되고 있다. 이 약

의 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
정맥주입 및 피하주사 데이터를 기반으로 한 집단 약동학 분석에서, 이 약은 총 전신 청소율이 약 0.162 L/day이고(선형 제거 경로) 혈청 반감기는 26일인 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 μg/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 - 이 약 정맥투여
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	이 약

	n = 149	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 투여 받은 환자의 37%, 매 4주마다 이 약을 투여 받은 환자의 35%, 위약을 투여 받은 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 투여 받은 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) 궤양성 대장염 - 이 약 피하투여

성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염 (메이요 점수 6 - 12, 내시경

검사 하위점수 ≥ 2)의 치료를 위한 베돌리주맙 SC의 유효성과 안전성은 제52주에 유효성 평가변수를 평가한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 시험에서 입증되었다 (VISIBLE 1). VISIBLE 1에서, 등록된 환자 (n = 383)는 코르티코스테로이드제, 면역조절제 및/또는 TNF-α 억제제를 포함하여 최소 1개 이상의 기존 치료에 실패하였다 (1차 비반응자 포함). 안정적인 용량의 경구용 아미노살리실산, 코르티코스테로이드제 및/또는 면역조절제를 병용 투여하는 것은 허용되었다.

제6주에 베돌리주맙 IV에 의한 공개 치료에 임상적 반응을 보인 환자는 무작위 배정에 적합하였다. 제52주 평가변수를 평가하기 위해, 216명 (56.4%)이 다음과 같은 투여요법 중 하나에 이중 눈가림 방식으로 (2:1:1) 무작위 배정되고 치료를 받았다: 매2주마다 베돌리주맙 SC 108 mg, 매8주마다 베돌리주맙 IV 300 mg 또는 위약.

베이스라인 인구학적 특성은 베돌리주맙 치료군과 위약 치료군 환자에 대해 비슷하였다. 베이스라인 메이요 점수는 전체 시험대상군의 약 62%에서 9 ~ 12 (중증 궤양성 대장염)였고 약 38%에서 6 ~ 8 (중등도 궤양성 대장염)이었다.

1차 시험 평가변수인 임상적 관해는 베돌리주맙 IV 유도요법의 제6주에 임상적 반응을 보인 환자에서 제52주에 전체 메이요 점수가 ≤ 2점이고 개별 하위점수가 모두 ≤ 1점으로 정의되었다. 임상적 반응은 전체 메이요 점수의 베이스라인으로부터 ≥ 3점 및 ≥ 30% 감소와 함께, 직장 출혈 하위점수의 ≥ 1점 감소 또는 절대 직장 출혈 하위점수가 ≤ 2점이고, 개별 하위점수가 모두 ≤ 1점으로 정의되었다.

표 3에는 1차 및 2차 평가변수로부터 평가된 결과가 제시되어 있다.

표 3. VISIBLE I의 제52주 유효성 결과

평가변수[a]	위약[b] n = 56	베돌리주맙 SC 108 mg 매2주마다 n = 106	베돌리주맙 IV 300 mg 매8주마다 n = 54	베돌리주맙 SC와 위약 간에 치료 차이 (95% CI) 추정치[c]	P-값[c]
임상적 관해[d]	14.3%	46.2%	42.6%	32.3 (19.7, 45.0)	p < 0.001
점막 치유[e]	21.4%	56.6%	53.7%	35.7 (22.1, 49.3)	p < 0.001
지속적인 임상적 반응[f]	28.6%	64.2%	72.2%	36.1 (21.2, 50.9)	p < 0.001
지속적인 임상적 관해[g]	5.4%	15.1%	16.7%	9.7 (-6.6, 25.7)	p = 0.076 (NS)
코르티코스테로이드제 비투여 임상적 관해[h]	8.3%	28.9%	28.6%	20.6 (-4.5, 43.7)	p = 0.067 (NS)

[a]평가변수는 제1종오류율을 5%로 통제하기 위해 고정 순서 검정이 실시된 순서로 제시되어 있다

[b]위약 치료군은 제0주와 제2주에 베돌리주맙 IV를 투여받았고 제6주부터 제52주까지 위약을 투여받도록 무작위 배정된 시험대상자를 포함한다.

[c]치료 차이 추정치와 모든 평가변수에 대한 p-값은 Cochrane-Mantel-Haenszel 방법에 근거한다
[d]임상적 관해: 제52주에 전체 메이요 점수 ≤ 2점 및 모든 개별 하위점수 ≤ 1점
[e]점막 치유: 메이요 내시경검사 하위점수 ≤ 1점
[f]지속적인 임상적 반응: 제6주와 제52주에 임상적 반응
[g]지속적인 임상적 관해: 제6주와 제52주에 임상적 관해
[h]코르티코스테로이드제 비투여 임상적 관해: 코르티코스테로이드제를 중단하였고 제52주에 임상적 관해를 보인 베이스라인에서 경구용 코르테코스테로이드를 사용 중인 환자. 베이스라인에서 경구용 코르티코스테로이드제를 사용 중인 환자 수는 위약 n = 24, 베돌리주맙 SC n = 45, 베돌리주맙 IV n =21이었다
NS = 유의하지 않음 (양측 p-값 > 0.05)
1차 및 2차 평가변수는 이전의 TNF-α 억제제 치료에 실패한 환자 (37%; n = 80)와 이전에 TNF-α 억제제 치료 경험이 없는 환자 (63%; n = 136) 하위군에서 분석하였다. 이러한 하위군에서 위약과 베돌리주맙 SC로 치료받은 시험에 참여한 환자의 결과는 표 4에 제시되어 있다.

표 4. 이전의 TNF-α 억제제 치료에 대한 반응에 따라 분석을 실시한 제52주에 얻은 VISIBLE 1 시험 결과

매2주마다 1회 치료		
	위약	베돌리주맙 SC 108 mg
이전의 TNF-α 억제제 치료 실패	n = 19	n = 39
임상적 관해	5.3%	33.3%
점막 치유	5.3%	46.2%
지속적인 임상적 반응	15.8%	66.7%
지속적인 임상적 관해	0%	2.6%
코르티코스테로이드제 비투여 임상적 관해[a]	8.3%	27.3%
TNF-α 억제제 치료 무경험	n = 37	n = 67
임상적 관해	18.9%	53.7%
점막 치유	29.7%	62.7%
지속적인 임상적 반응	35.1%	62.7%
지속적인 임상적 관해	8.1%	22.4%
코르티코스테로이드제 비투여 임상적 관해[b]	8.3%	30.4%

[a]이전의 TNF-α 억제제 치료에 실패하였고 베이스라인에서 경구용 코르티코스테로이드제를 사용 중인 환자는 위약 n = 12이고 베돌리주맙 SC n = 22였다
[b]이전에 TNF-α 억제제 치료 경험이 없고 베이스라인에서 경구용 코르티코스테로이드제를 사용 중인 환자는 위약 n = 12 및 베돌리주맙 SC n = 23이었다

건강 관련 삶의 질 (HRQOL)은 질병 고유의 평가도구인 염증성 장질환 설문지 (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ)와 일반적인 평가척도인 EuroQol-5 Dimension (EQ-5D; EQ 5D VAS 포함)으로 평가하였다. 작업 생산성은 작업 생산성과 활동 손상 설문지 (WPAI-UC)로 평가하였다. 베돌리주맙 SC로 치료받은 환자는 제52주에 IBDQ, EQ-5D 및 WPAI-UC 점수의 향상을 위약을 투여 받은 환자보다 더 큰 폭으로 유지하였다.

VISIBLE 1을 완료한 환자는 궤양성 대장염이나 크론병 환자에서 베돌리주맙 SC 치료의 장기 안전성과 유효성을 평가하기 위해 진행중인 공개 기간연장 시험에 등록되기에 적합하였다.

VISIBLE 1에서 제6주에 임상적 반응을 보이지 않은 환자는 제6주에 베돌리주맙 300 mg의 3차 투여 용량을 정맥주입으로 투여받았다. 제6주에 베돌리주맙 300 mg의 3차 투여 용량을 정맥주입으로 투여 받은 환자 중, 79.7% (114/143)가 제14주에 임상적 반응을 보였다. 제14주에 임상적 반응을 보인 환자는 공개 기간연장 시험에 등록되어 매2주마다 베돌리주맙 SC를 108 mg 투여받기에 적합하였다. 부분 메이요 점수로 평가한 임상적 관해 (전체 메이요 점수의 하위 평가척도 4개 중 3개가 포함된 표준화된 평가척도: 배변 빈도, 직장 출혈 및 의사의 전반적인 평가)는 공개 기간연장 시험에서 베돌리주맙 SC로 전환한 후 제40주에 이러한 환자의 39.2% (40/102)에서 나타났다.

VISIBLE 1에서 베돌리주맙 IV 치료군에 무작위배정된 환자는 제0주, 제2주, 제6주에 그 후에서는 제52주까지 매8주마다 베돌리주맙 300 mg을 정맥주입으로 투여받았다. 제52주에, 이러한 환자는 공개 기간연장 시험에 등록되었고 베돌리주맙 SC 108 mg을 매2주마다 투여받았다. 부분 메이요 점수로 평가한 임상적 관해는 공개 기간연장 시험에서 베돌리주맙 SC로 전환한 후 제24주에 환자의 77%에서 유지되었다.

3-3) 크론병 - 이 약 정맥투여

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 5 참조).

GEMINI II에는 0주째와 2주째에 이 약을 투여 받은 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 6 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 5에서 확인할 수 있듯이, 1차 평가변수가 충족되지 않았으나, 탐색적 분석에서 임상적으로 유의미한 결과가 관찰된 것으로 확인되고 있다.

표 5. 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 (mg/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

‡사전에 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 6. 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

‡p < 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 병용

투여가 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% (위약과의 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 투여 받은 환자 28%, 매 4주마다 이 약을 투여 받은 환자 27%, 위약을 투여 받은 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 투여 받은 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.

3-4) 크론병 - 이 약 피하투여

성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 크론병 (CDAI 점수 220 - 450)의 치료를 위한 베돌리주맙 SC의 유효성과 안전성은 52주에 유효성 평가변수를 평가한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조 시험에서 입증되었다 (VISIBLE 2). VISIBLE 2에서, 등록된 환자 (n = 644)는 코르티코스테로이드제, 면역조절제 및/또는 TNF-α 억제제를 포함한 기존 치료 1개에 대해 부적절한 반응, 반응 손실 또는 불내성을 나타냈다 (1차 비반응자 포함). 안정적인 용량의 경구용 아미노살리실산, 코르티코스테로이드제 및/또는 면역조절제를 병용 투여하는 것은 허용되었다.

제6주에 베돌리주맙 IV의 공개 치료에 대해 임상적 반응을 보인 환자는 무작위 배정되기에 적합하였다. 제52주 평가변수를 평가하기 위해, 409명 (64%)이 베돌리주맙 SC 108 mg (n = 275) 또는 위약 피하주사제 (n = 134)를 매2주마다 투여받도록 이중 눈가림 방식으로 (2:1) 무작위 배정되고 치료를 받았다.

베이스라인 인구학적 특성은 베돌리주맙 치료군과 위약 치료군에서 환자들에 대해 비슷하였다. 베이스라인 인구학적 특성은 베돌리주맙 치료군과 위약 치료군에서 환자들에 대해 비슷하였다. 베이스라인 CDAI는 전체 안전성 분석대상군의 약 41%에서 > 330 (중증 크론병)이었고 약 59%에서 ≤ 330 (중등도 크론병)이었다.

제6주에 시작하여, 임상적 반응 (CDAI 점수의 베이스라인으로부터 ≥ 70점 감소로 정의됨)을 보였고 코르티코스테로이드제를 투여 받고 있는 환자는 코르티코스테로이드제 점감요법 (용량의 점진적 감량 요법)을 시작해야 했다. 1차 평가변수는 제52주에 임상적 관해 (CDAI 점수 ≤ 150)를 나타낸 환자 비율이었다. 2차 평가변수는 제52주에 임상적 반응 향상 (CDAI 점수의 베이스라인으로부터 ≥ 100점 감소)을 보인 환자 비율, 제52주에 코르티코스테로이드제 비투여 임상적 관해를 보인 환자 비율 (코르티코스테로이드제를 중단하고 임상적 관해를 보인 베이스라인에서 경구용 코르티코스테로이드제를 사용 중인 환자 비율) 및 제52주에 임상적 관해 (CDAI 점수 ≤ 150)를 나타낸 TNF-α 억제제 사용 경험이 없는 환자 비율이었다.

표 7에 1차 및 2차 평가변수로부터 평가된 결과가 제시되어 있다.

표 7. VISIBLE 2의 제52주 유효성 결과

평가변수*	위약†n = 134	베돌리주맙 SC 108 mg 매2주마다 n = 275	베돌리주맙 SC와 위약 간에 치료 차이 (95% CI) 추정치‡	P-값‡
임상적 관해§	34.3%	48.0%	13.7 (3.8, 23.7)	p = 0.008
임상적 반응 향상#	44.8%	52.0%	7.3 (-3.0, 17.5)	p = 0.167

				(NS)
코르티코스테로이드제 비투여 임상적 관해**	18.2%	45.3%	27.1 (11.9, 42.3)	p = 0.002‡‡
TNF-α 억제제 사용 경험이 없는 환자에서 임상적 관해††	42.9%	48.6%	4.3 (-11.6, 20.3)	p = 0.591‡‡

*평가변수는 제1종오류율을 5%로 통제하기 위해 고정 순서 검정이 실시된 순서로 제시되어 있다
†위약 치료군은 제0주와 제2주에 베돌리주맙 IV를 투여받았고 제6주부터 제52주까지 위약을 투여받도록 무작위 배정된 시험대상자를 포함한다.
‡치료 차이 추정치와 모든 평가변수에 대한 p-값은 Cochrane-Mantel-Haenszel 방법에 근거한다
§임상적 관해: 제52주에 CDAI 점수 ≤ 150
#임상적 반응 향상: 제52주에 CDAI 점수의 베이스라인 (제0주)으로부터 ≥ 100점 감소
**코르티코스테로이드제 비투여 임상적 관해: 코르티코스테로이드제를 중단하였고 제52주에 임상적 관해를 보인 베이스라인에서 경구용 코르테코스테로이드를 사용 중인 환자. 베이스라인에서 경구용 코르티코스테로이드제를 사용 중인 환자 수는 위약 n = 44, 베돌리주맙 SC n = 95였다.
††TNF-α 억제제 치료 경험이 없는 환자에서 (n = 63 위약; n = 107 베돌리주맙 SC) 임상적 관해 (제52주에 CDAI 점수 ≤ 150)
‡‡명목 p-값
NS = 유의하지 않음 (양측 p-값 > 0.05)

1차 및 2차 평가변수는 이전에 TNF-α 억제제 치료 경험이 없는 환자 (42%; n = 170), 이전의 TNF-α 억제제 치료에 실패한 환자 (51%; n = 210) 및 이전에 TNF-α 억제제 치료에 노출된 적이 있지만 치료 실패를 경험하지 않은 환자 (7%; n = 29) 하위군에서 분석하였다. 이러한 하위군에서 위약과 베돌리주맙 SC로 치료받은 시험에 참여한 환자로부터 얻은 결과는 표 8 및 9에 제시되어 있다.

표 8. VISIBLE 2에서 TNF-α 억제제 치료 경험이 없는 환자에서 얻은 제52주 유효성 결과

평가변수	위약 n = 63	베돌리주맙 SC 108 mg 매2주마다 n = 107	베돌리주맙 SC와 위약 간에 치료 차이 (95% CI)
임상적 관해	42.9%	48.6%	4.3 (-11.6, 20.3)
임상적 반응 향상	47.6%	54.2%	4.4 (-11.6, 20.3)
코르티코스테로이드제 비투여 임상적 관해**	18.2%	41.0%	22.8 (-3.2, 46.8)

** 이전에 TNF-α 억제제 치료에 노출된 적이 없고 베이스라인에서 경구용 코르티코스테로이드제를 사용 중인 환자는 위약 n = 22 및 베돌리주맙 SC n = 39였다

표 9. VISIBLE 2에서 TNF-α 억제제 치료에 실패한 환자에서 얻은 제52주 유효성 결과

평가변수	위약 n =	베돌리주맙 SC 108 mg 매2	베돌리주맙 SC와

	59	주마다 n = 151	위약 간에 치료 차이 (95% CI)
임상적 관해	28.8%	46.4%	17.6 (3.8, 31.4)
임상적 반응 향상	45.8%	49.0%	3.2 (-11.8, 18.2)
코르티코스테로이드제 비투여 임상적 관해**	15.0%	46.2%	31.2 (5.2, 54.5)
**이전의 TNF-α 억제제 치료에 실패하였고 베이스라인에서 경구용 코르티코스테로이드제를 사용 중인 환자는 위약 n = 20 및 베돌리주맙 SC n = 52였다			

HRQOL은 질병 고유의 평가도구인 IBDQ와 일반적인 평가척도인 EQ-5D (EQ 5D VAS 포함)로 평가하였다. 작업 생산성은 WPAI-UC로 평가하였다. 베돌리주맙 SC로 치료받은 환자는 제52주에 IBDQ, EQ-5D 및 WPAI-UC 점수의 향상을 위약을 투여 받은 환자보다 더 큰 폭으로 유지하였다.

VISIBLE 2를 완료한 환자는 궤양성 대장염이나 크론병 환자에서 베돌리주맙 SC 치료의 장기 안전성과 유효성을 평가하기 위해 진행중인 공개 기간연장 시험에 등록되기에 적합하였다.

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 $\alpha 4\beta 7$ 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 $\beta 7$ 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 mg/L)로 검출되었으나 10 mg/kg을 투여 받은 동물에서는 검출되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월 저장방법 : 밀봉용기, 차광보관, 냉장보관(2~8℃)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사)

「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호다목

○ (위해성 관리계획)

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

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2021.01.28.	2021.01.29.	2021.01.29.	2021.02.02.	2021.02.02.	-
보완요청 일자	2021.07.23.	2021.07.22.	2021.04.21.	2021.05.07.	2021.04.15.	-
보완접수 일자	2021.11.24.	보완연장승인-1 ('21.09.23. → '21.11.23.) 2021.11.23.	보완연장승인-1 ('21.06.22.→'21.08.23.) 보완연장승인-2 ('21.08.23.→'21.10.25.) 2021.10.22.	2021.11.29.	2021.11.29.	-
최종처리 일자	2022.02.17.	2022.01.24.	2021.10.26.	2021.12.30.	2022.01.21.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품

1) 신규품목 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 | | |

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 기 허가된 킨텔렉스주는 유도기 및 유지기를 모두 정맥(IV)으로 투여로 하고 있으나 동 건은 유지기 투여시 환자의 자가 투여 편의를 위해 PFS, PFP로 새로운 장치(device)를 개발하여 피하(SC)로 투여할 수 있는 신규품목으로 신청되었음. 새로운 투여경로(SC 유지요법)의 신규품목에 대한 안전성과 유효성을 증명을 위해 궤양성 대장염 환자에서의 위약, IV군(유도 및 유지), IV 투여(유도)후 SC 투여군(유지)의 52주 비교시험(VISIBLE 1), 크론병 환자에서의 위약, IV 투여(유도) 후 SC투여군(유지)의 52주 비교시험(VISIBLE 2)과 두 시험에 참여한 환자들에서 장기투여 임상시험의 중간결과보고서를 제출하였음.
  - 궤양성 대장염 환자 대상 임상시험에서 베돌리주맙 SC 투여 시험대상자(46.2%)는 위약 투여 시험대상자(14.3%)에 비해 더 높은 관해율이 관찰되었으며, 이러한 투여군 간 차이는 통계적으로 유의하였고(p <0.001) 임상적으로 유의미하였음. 또한 기존 IV (유도 및 유지) 투여 시의 효과와 IV 유도 후 SC 유지 투여시 52주 결과가 유사하게 재현되었고 안전성 평가결과 베돌리주맙 SC 투여는 유지요법으로서 안전하고 내약성이 우수하였으며, 더 높은 빈도의 주사 부위 반응(경증에서 중등증)을 제외하고, 이 시험에서 베돌리주맙 SC 투여군의 안전성 프로파일은 기존의 베돌리주맙 IV 투여 치료군의 프로파일과 유사하였음주사부위 반응을 제외하고는 기존 약물이상반응과 발생과 비슷한 경향을 보였음.
  - 크론병 환자 대상 임상시험에서 위약을 투여받은 46/134명(34.3%)에 비하여 베돌리주맙 SC를 투여받은 132/275명(48.0%)이 52주에 임상 관해를 달성함에 따라 베돌리주맙 SC 투여군은 통계적으로 유의미한 일차 유효성 평가변수를 달성하였음(p=0.008). SC 투여는 크론병 환자에서 양호한 내약성을 보였고 전체적으로 이상반응 발생 비율 또한 위약 투여군(76.1%)과 베돌리주맙 SC 투여군(73.5%) 간에 유사했고, 가장 흔한 약물 관련 AE는 주사부위 반응이었으나 경증 및 중등증이었음
  - 3상 시험에 참여한 환자를 대상으로 한 장기 안전성 결과 52.3%의 시험대상자가 TEAE를 경험하였으며 대부분 시험약물과 관련이 없다고 평가되었으며 중등도 면에서 경증 또는 중등증이였음. 보고된 이상반응 중 주사부위 반응 관련, 중대하거나 용량 변경이 필요한 TEAE는 없었음.
- 투여경로 변경에 따른 비임상 자료로 토끼에서 SC 투여의 국소반응을 확인했을 때 내약성이 좋았음.
- PFS와 PFP에 대한 약동력학 분석을 위해 건강인에서 6건의 1상 시험이 수행되었으며, 생체이용율 2건, PFS와 PFS+NSD 비교 2건, PFS와 PFP(PFS와 PFS+AI) 비교 2건을 실시하였고, 대부분 투여 경로 및 장치에 관계없이 유사한 PK 결과를 보였으나 일부 차이가 나는 결과도 있었음(상세결과 본문 6.4.1 건강한 사람에서의 약동학시험과 최초 내약성 참조)
- 사용상의 주의사항은, 초기 유도요법인 IV 투여에서 유지요법으로서의 SC로의 전환에 따른 두가지 투여경로에 대한 정보를 모두 포함하여 작성되었고, IV 투여부분에 대한 기존정보에(약물이상반응 및 주요 임상결과 등), 추가적으로 수행된 SC 정보를 추가하여 작성함.
- RMP는 기허가된 킨텔레스주와 통합하여 신규제품인 PFS, PFP을 하나의 RMP로 관리하되, 투여경로 변경에 따른 별도 시판 후 조사계획서(600례)를 제출함.

[약어 및 정의]

- IBD inflammatory bowel disease (염증성 장질환)
- UC ulcerative colitis (궤양성 대장염)
- Mayo Score (메이요 점수), 궤양성 대장염 활성도 변수
- CD Crohn’s disease (크론병)
- CDAI Crohn’s disease activity index (크론병 활성도 변수)

- HBI Harvey-Bradshaw index (크론병 활성도 변수), HBI는 CDAI와 비교적 연관성이 좋으며 사용하기 간편한 장점
- IBDQ Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (염증성 장질환 설문지)
- PML progressive multifocal leukoencephalopathy (진행성 다초점 백질뇌병증)
- PFS + Needle Safety Device(NSD) 킨텔레스프리필드시린지주 (이하 PFS)
- PFS + Autoinjector(AI) 킨텔레스프리필드펜주 (이하 PFP)
- TEAE Treatment emergent adverse event 치료유발 이상반응

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역억제제
- 약리작용 기전 : 염증성 장질환인 궤양성 대장염(UC), 크론병(CD)는 염증세포가 장으로 지속 유입되며 발생한다. 염증세포의 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린이 장조직에 분포된 MAdCAM-1(mucosal addressin cell adhesion molecule)과 상호작용에 의해 그와 관련된 위장관 점막으로 림프구를 이동시킴. 베돌리주맙은 인간 림프구 인테그린 $\alpha 4\beta 7$에 직접 작용하는 인간화 면역글로불린 G1 (IgG1) 단클론항체(mAb)로 염증세포의 장유입을 차단시키며 장에서 선택적 차단시켜 염증성 잘질환의 발생을 낮추고 전신 부작용 또한 낮춤.

1.2. 기원 및 개발경위

- 본 제품은 장점막 면역에 관여하는 백혈구의 별개의 집단에 발현되는 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 결합하여 $\alpha 4\beta 7$ - MAdCAM-1 상호작용과 그에 관련된 위장관 점막으로 림프구 이동 모두에 대해 억제함으로써 병리적인 장 염증을 감소시킴.
- 기 허가된 정맥투여 제품 외에 환자의 자가투여 편의성을 높이기 위해 PFS 및 PFP 제제를 개발하여 신규제품으로 신청했으며 3가지 제형(IV 주사제, PFS, PFP)간의 건강한 사람에서의 PK 비교 시험, UC 및 CD 환자에서의 52주 확증적 임상 시험 및 장기 안전성・유효성 시험을 실시함.
- 기존 킨텔레스주(IV 제품)과 효능효과는 동일하며, 용법・용량에 SC 유지요법이 추가되었으며, 사용상의 주의사항에 일부 PFS 및 PFP 관련 정보 및 임상정보가 업데이트되어 제출됨.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- UC (ulcerative colitis) 궤양성 대장염과 CD (Crohn’s disease) 크론병
  - 선천 면역반응 및 획득 면역반응의 활성화, 장관내 공생균 (commensal bacteria)에 대한 내성 (tolerance) 소실 등이 주요한 면역학적 기전으로 알려져 있음. 크론병과 궤양성 대장염은 생물학적 발병기전상 여러 면에서 유사한 면이 관찰됨. (광범위하게 IBD하위군)두 질환 모두에서 장관 점막 고유판 (lamina propria)에 존재하는 대식세포 (Macrophage)와 수지상 세포 (dendritic cell)들의 활성화와 수적 증가가 발병 기전에 관여하며, 염증 유발 싸이토카인 (proinflammatory cytokine)과 케모카인 (chemokine) 의 생성 증가도 관찰됨. 다만, 크론병은 주로 Th1세포와 연관이 있는 반면, 궤양성 대장염은 Th2 세포와 연관이 있는 것으로 보고되고 있음. 크론병은 10~20대에 호발하며 복통, 설사, 체중감소를 동반함. 궤양성 대장염은 염증이 대장염에 국한되는데 비해 크론병은 식도부터 대장까지 전반적 소화기 점막의 염증, 궤양등의 증상이 나타남.
- 치료제의 작용 기전

- 인테그린 $\alpha 4\beta 7$가 세포 표면에 발현된 T 세포는 mucosal vascular adhesion cell adhesion molecule (MAdCAM)이 선택적으로 발현 증가된 염증 부위의 대장 및 소장 소정맥 (venule) 내피세포 (endothelial cell)와 결합 과정을 거쳐, 혈중에서 염증 부위로 이동
  종양괴사인자 알파 (Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α)가 염증 반응에 중추적인 역할을 한다고 알려진 이후, 개발된 염증성 장질환 대상 생물학적 제제들은 주로 infliximab, adalimumab, certolixumab pegol 과 같은 TNF-α억제제였음.
  반면 본제를 포함하여 장점막의 백혈구 수송 억제제 (leukocyte trafficking inhibitor)는 면역세포와 장관 혈관의 상호작용을 억제 하는 역할을 하며 염증성 세포들이 장 내 병변 조직으로 유입되는 것을 억제
- 백혈구 수송 억제제 계열인 티사브리주(Natalizumab, 이장성 다발성 경화증(RRMS)는 $\alpha 4\beta 7$와 $\alpha 4\beta 1$ 인테그린(integrin)의 $\alpha 4$ 소단위체 모두와 결합할 수 있는 반면, 킨텔레스(Vedolizumab)는 $\alpha 4\beta 1$에는 작용하지 않고 $\alpha 4\beta 7$에만 선택적으로 작용함.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 면역억제로 인한 감염(특히 진행성 다병소성 백질뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)), 주입관련 반응, 악성종양 등은 킨텔레스주의 사용상의 주의사항에 기반영 되어 있고 PFS 및 PFP에도 반영됨.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항 : 핵심임상 국내승인

- 핵심임상 국내승인
- 공개 베돌리주맙 정맥내 요법 후 임상 반응에 도달한 중등도 내지 중증 활동성 궤양성 대장염 시험대상자에서 유지 요법으로 베돌리주맙 피하주사제의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 베돌리주맙 SC 대조군 사용, 제3상 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험(2016.2.2)
- 공개 베돌리주맙 정맥 내 요법 후 임상 반응에 도달한 중등도 내지 중증 **활동성 크론병** 시험대상자에서 유지 요법으로 베돌리주맙 피하주사제의 유효성과 안전성을 평가하는 제 3상 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험(2016.2.2)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 베돌리주맙
- 일반명 : 베돌리주맙

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 순도, 미생물한도, 올리고당 프로파일) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 시트르산일수화물, 시트르산나트륨이수화물, L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물, L-아르기닌염산염, 폴리소르베이트 80, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-65℃ 이하, 36개월	원료의약품과 동일 재질의 병	공정 밸리데이션 배치의 36개월 장기보존 안정성 결과를 제출함
가속시험	5±3℃, 12개월		공정 밸리데이션 배치의 6개월 가속시험 결과를 제출함
동결/해동시험	-65℃ 이하/ 25℃ 3 반복		상업용 규모를 대표하는 안정성 배치로 동결/해동 시험 결과를 제출함

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃, 30개월	완제의약품과 동일 재질의 PFS	상업용 규모를 대표하는 안정성 배치의 30개월 장기보존 안정성 결과및 공정 밸리데이션 배치의 24개월 안정성 결과를 제출함

가속시험	25±2℃/60±5% RH, 6개월		상업용 규모를 대표하는 안정성 배치 및 공정 밸리데이션 배치의 6개월 가속시험 결과를 제출함
가혹시험	40±2℃/75±5% RH, 1개월		상업용 규모를 대표하는 안정성 배치 및 공정 밸리데이션 배치의 1개월 가혹시험 결과를 제출함
광안정성	ICH Q1B		공정 밸리데이션 배치의 광안정성 결과를 제출함

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 원료의약품 : 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '-65℃ 이하, 제조일로부터 36개월' 인정
- 완제의약품 : 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 차광보관, 냉장 보관(2-8℃) 제조일로부터 24개월' 인정

4. 독성에 관한 자료

- 반복투여 독성시험기존 킨텔레스주 검토자료와 동일, 해당자료 참고
- 국소독성시험 추가실시

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (μg/kg)	GLP 준수	결과
국소내성 시험	MLN0002-63672	수컷 일본흰 토끼 (n=8)	SC	단회	160 mg	Y	• 투여 2일차 및 14일차에 각각 1마리에서 투여 받은 조직에서 최소한의 부종과 최소한의 국소적 섬유화가 관찰됨. • 염증의 낮은 크기와 괴사 또는 중증 염증의 증거 부재에 근거할 때 내약성이 좋음. • SC투여로 인한 국소 독성을 보이지 않았음.

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당 사항 없음

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 해당 사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 해당 사항 없음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

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

- 해당 사항 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)

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 해당사항 없음

5.2. 효력시험

- 해당사항 없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당사항 없음

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가당시 자료 제출 증명서(TOC) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 9건 : 1상 6건, 3상 3건

6.3. 생물약제학시험

6.3.1 생물약제학시험 개요

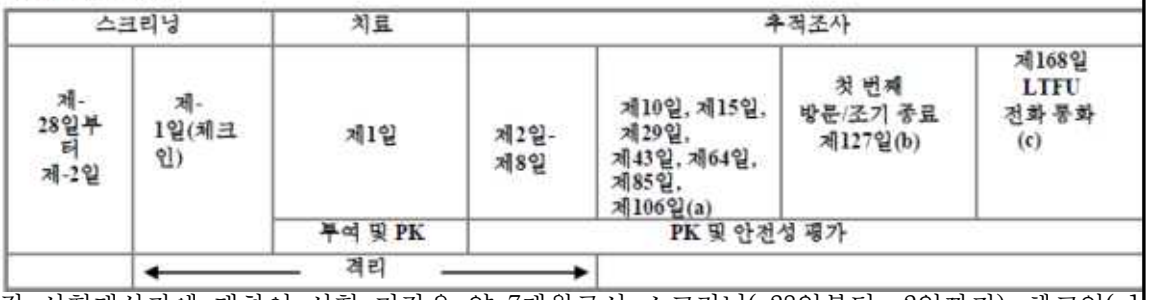
- 베돌리주맙 SC의 절대적 생체이용률에 관한 2건의 임상시험이 실시됨.
  - MLN0002SC-101(SC-101): 건강한 대상자에서 SC 투여 후 베돌리주맙(액상제제)의 생체이용률을 평가하는 1상 연구.
  - C13010: 건강한 대상자에서 SC 및 IM 투여 후 베돌리주맙(동결건조분말 제제)의 생체이용률을 평가하는 1상 연구.

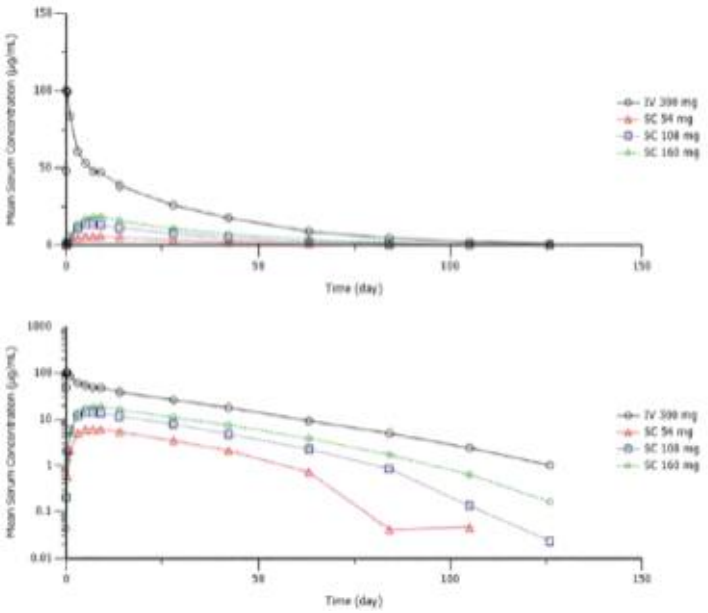
6.4. 임상약리시험

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

(1) MLN0002SC-101(SC101)

시 험 명	건강한 시험대상자에게 단회 피하 투여 후 베돌리주맙의 생체이용률 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 1상, 공개, 무작위배정, 평행군 시험
임상단계	1상
시험목적	1차 54 mg, 108 mg 또는 160 mg에서 베돌리주맙 피하(SC) 단회 주사 후 베돌리주맙의 생체이용률 및 약동학적 특성을 평가함. 2차 베돌리주맙 SC의 단회 주사 또는 베돌리주맙 정맥내(IV) 단회 주입 후 항베돌리주맙 항체(AVA) 및 중화 AVA의 발생을 평가함. 베돌리주맙 SC의 단회 주사 또는 베돌리주맙 IV의 단회 주입 후 안전성 및 내약성을 평가함.
시 험 대 상 자	예정: 48명 스크리닝: 83명 등록: 48명 (24명 일본인, 24명 비-일본인) 분석: 약동학적 분석군: 48명, 안전성 분석대상군: 48명
시험내용	시험대상자는 4개의 치료군 중 하나에 1:1:1:1의 비율로 무작위 배정됨(치료군당 12명) 베돌리주맙 IV(동결건조분말): 300 mg 베돌리주맙 SC(PFS): 54 mg 베돌리주맙 SC(PFS): 108 mg 베돌리주맙 SC(PFS): 160 mg 모든 시험대상자는 제1일에 시험 약물을 투여받음. - SC 투여 용법을 설정하기 위하여 베돌리주맙 IV 권장 용법(0주차 와 2주차에 300mg, 매 8주마다 300mg)과 유사한 약물 노출을 유도기와 유지기동안 제공해줄 수 있는 모델링과 시뮬레이션이 수행됨.

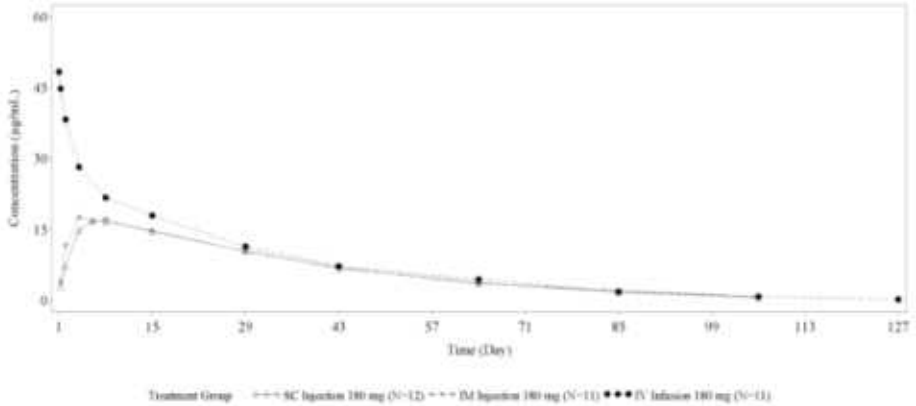
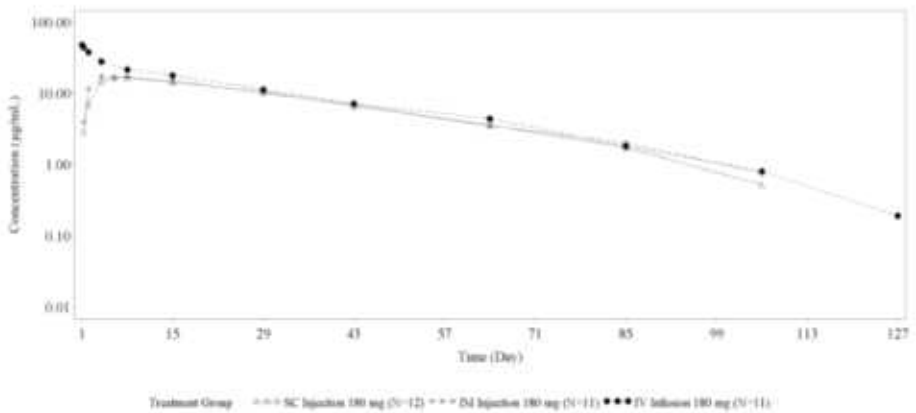
	시험 설계 개요  각 시험대상자에 대하여 시험 기간은 약 7개월로서 스크리닝(-28일부터 -2일까지), 체크인(-1일), 치료(1일) 및 추적조사 방문(127일에 최종 방문 및 168일에 LTFU 전화 통화)이 포함됨.
주요 선정기준 및 제외기준	주요 선정기준 18-60세의 건강한 비 일본계 또는 20-60세의 일본계(일본인 부모와 조부모가 일본 밖에서 거주 기간이 5년 미만) 남성 및 비임부, 비 수유부 여성 시험대상자로서 사전 동의서 제출 당시 체중 45 kg 이상, 체질량지수는 비 일본인 시험대상자의 경우 18.0-30.0 kg/m2, 사이이고 일본인 시험대상자의 경우 18.0-28.0 kg/m2 사이
평가변수	1차 평가변수 모집단 약물동태 분석에 기초하여 베돌리주맙 SC 투여 후 모집단의 생체이용률 평균 추정치 안전성 평가변수: 시험 동안 AVA 양성 시험대상자의 비율 시험 동안 중화 AVA 양성 시험대상자의 비율 치료후 발생한 이상사례(TEAE) 임상 실험실 시험(혈액학, 혈청 화학 및 요검사) 활력 징후 측정치(혈압, 심박수, 구강 온도, 호흡수) 12-리드 ECG 결과 신체 검사 신경학적 검사 PML 체크리스트
통계분석	약물동태 기술 통계를 사용하여 베돌리주맙의 혈청 농도를 예정된 시정 별로 요약함. 요약은 치료군 뿐만 아니라 민족(일본인 및 비 일본인)별로 제시됨. 시간과 비교하여 개별 혈청 농도 데이터를 데이터 목록에 제시함. 비구획법을 사용하여 유도한 베돌리주맙의 약동학적 매개변수를 치료군 뿐만 아니라 민족(일본인 및 비 일본인)별로 기술통계를 사용하여 요약함. 안전성 TEAE는 치료군 별로 요약함. 베이스라인, 투여후 및 예정된 투여후 실험실 데이터에 대하여 베이스라인 대비 변화 및 ECG를 치료군 별로 요약함. 안전성 실험실 검사, 활력 징후 및 ECG에 대하여 Takeda가 사전 정의한 실험실의 현저한 이상값(markedly abnormal value, MAV) 기준을 충족시킨 시험대상자를 치료군 별로 요약함. AVA 및 중화 AVA의 빈도를 각각의 방문뿐만 아니라 전체 시험 기간에 대하여 요약함.
결과 (도 표 화	베이스라인 인구학적 특성 및 기타 관련 특성 시험대상자 48명 중 절반(24/48)은 일본인이었고 절반은 비 일본인이었으며 전체적으로 남성

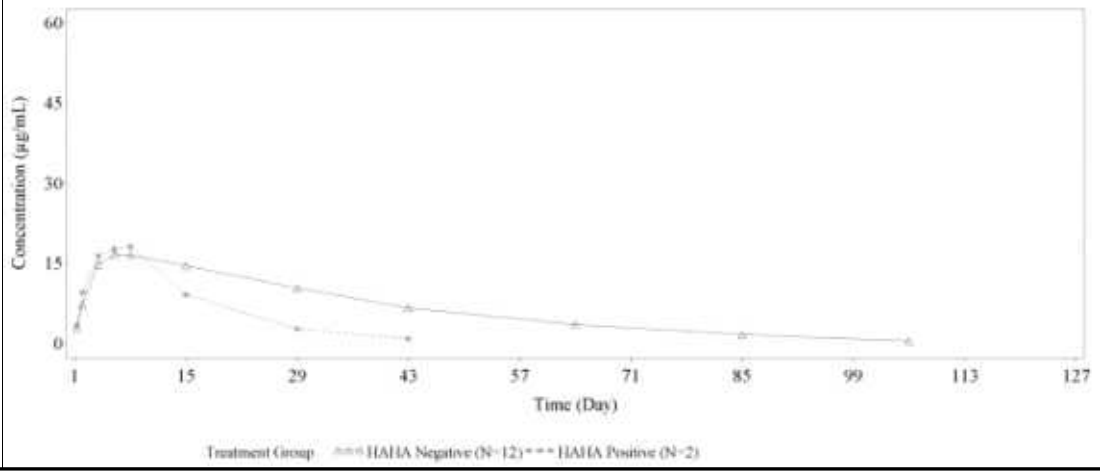
자료 등)	은 29명, 여성은 19명이었음. 인구학적 특성은 일반적으로 치료군에 걸쳐, 그리고 일본인과 비 일본인 시험대상자 간에 비슷하였음. 약물동태 결과  30분에 걸쳐 베돌리주맙 IV 300 mg을 주입 후, 혈청 베돌리주맙 농도는 이중 지수함수적으로 감소하였음. 최고혈청농도(Cmax)는 베돌리주맙 SC 54, 108 또는 160 mg 단회 SC 주사 후 약 1주일 뒤에 (tmax 7.00-8.93일) 관찰되었음. Cmax에 도달한 후, 혈청농도는 약 1-10 μg/mL에 도달할 때까지 대체로 단일 지수함수적으로 감소함. 그 후, 농도는 용량/농도의 감소에 따라 더욱 빠른 소실을 보이면서 비선형적으로 감소하는 것으로 보였음. 평균 Cmax는 54에서 160 mg까지 대략 용량 비례적으로 증가한 반면, 평균 약물AUC는 54에서 160 mg까지 용량 비례적인 것보다 크게 증가한 것으로 보였는데, 이는 더 낮은 농도에서의 베돌리주맙의 비선형 소실과 일치함. 베돌리주맙의 평균 t1/2z 값은 베돌리주맙 SC 54 mg군에서 13.6일부터 베돌리주맙 IV 300 mg군에서 21.5일까지였음. 대체로, 일본인 대상자의 혈청농도는 같은 치료군에서 비일본인 대상자에 비해 약간 높은 것으로 보였음. 베돌리주맙은 SC 주사 후 선형 및 비선형 경로 둘 다에 의해 제거되었고 용량/농도가 감소함에 따라 더 빨리 소실됨. 안전성 결과 전체적으로 시험대상자의 75.0%(36/48명)가 TEAE가 있었음. TEAE가 있는 시험대상자의 백분율은 베돌리주맙 SC를 투여 받은 시험대상자와 베돌리주맙 IV를 투여받은 시험대상자를 비교했을 때 같았음. 모든 TEAE는 시험자에 의해 중등도 면에서 경증(mild) 또는 중등증(moderate)로 간주되었음. 경증 또는 중등도 TEAE를 보고한 시험대상자의 백분율은 베돌리주맙 SC 및 베돌리주맙 IV

	를 투여받은 시험대상자 간에 비슷하였음. 이 백분율은 치료군 간에도 비슷하였음. 전체적으로 시험대상자의 41.7%(20/48명)가 TEAE를 보고하였으며 이는 시험자에 의해 시험 약물과 관련이 있는 것으로 간주되었음. 시험 약물 관련 TEAE를 보고한 시험대상자의 백분율은 베돌리주맙 SC를 투여받은 시험대상자(44.4%, 16/36명)와 베돌리주맙 IV를 투여받은 시험대상자(33.3%, 4/12명) 간에 비슷하였음. 가장 흔하게 보고된 TEAE는 비인두염 및 두통이었음. 시험약과 관련이 있다고 간주되었음. 베돌리주맙 SC 용량을 투여받은 시험대상자 중 TEAE를 보고한 비율은 비 일본인이 61.1%(11/18명)이었고 일본인이 88.9%(16/18명)이었음. 베돌리주맙 IV 300 mg 용량을 투여받은 시험대상자 중 TEAE를 보고한 비율은 비 일본인이 83.3%(5/6명)이었고 일본인이 66.7%(4/6명)이었음. 특별관심대상 이상사례 2건이 보고되었음. 베돌리주맙 SC 108 mg 치료군에서 1명이 홍반을 경험하였고 베돌리주맙 SC 160 mg 치료군에서 1명이 주사 부위 반응을 경험하였음. 두 사건 모두 제1일에 발생하였고 투여 후 30분 관찰 시점에 보고됨. 각 경우에, 사건은 투여 후 1.5시간 관찰 시점에 소실되었고 시험자에 의해 중등도 면에서 경증이었으며 시험 약물과 관련되어 있다고 간주됨. 두 시험대상자는 후유증 없이 회복되었음. 사망, 기타 중대한 이상사례(SAE), TEAE로 인한 시험 중단 또는 PML 증례는 발생하지 않음. 임상 실험실 시험 결과, 활력 징후 또는 ECG 결과 AE로 보고된 시험대상자는 없었음. 시험대상자 2명은 임상적으로 유의한 신체검사 결과(상복부 압통, 중앙 신경 분포 마비)를 보고하였으나 시험약과 관련이 없다고 간주되었음. 전체적으로 베돌리주맙 IV 및 SC는 이 시험에서 내약성이 우수하였음. 면역원성 - 시험대상자의 45.8%(22/48명)은 AVA에 양성 반응을 보였고 TEAE도 보고하였음. 베돌리주맙 SC 치료군 시험대상자에서 AVA 양성 및 TEAE 보고 시험대상자 비율(52.8%[19/36명])은 베돌리주맙 IV 치료군(25.0%[3/12명])에 비해 높았음. 양성 AVA 결과를 나타낸 시험대상자 모집단에서 TEAE는 일반적으로 전체 모집단과 비슷하였음. AVA 양성 시험대상자의 비율은 베돌리주맙 SC를 투여받은 시험대상자가 베돌리주맙 IV를 투여받은 시험대상자보다 더 높았음. 또한 AVA 양성 시험대상자 중에서 AVA 양성 반응이 더 지속적으로 나타난 비율은 베돌리주맙 IV를 투여받은 시험대상자에 비해 베돌리주맙 SC를 투여받은 시험대상자에서 더 높았으나 AVA 양성 반응에 용량 의존성 경향은 분명하지 않았음.
결론	베돌리주맙 SC의 단회 SC 주사 후 생체이용률은 평가한 용량과 관계없이 75.1%였음(54, 108 또는 160 mg). 베돌리주맙은 단회 SC 주사로부터 약 1주 후에 최대 혈청 농도에 도달함. 베돌리주맙은 SC 주사 후 선형 및 비선형 경로 둘 다에 의해 제거되었고 용량/농도가 감소함에 따라 더 빨리 소실되었음. 비 일본인 시험대상자에 비해 일본인 시험대상자가 일반적으로 유사한 또는 약간 높은 노출을 나타냄. 그러나 민족적 요인은 모집단 약물동태 분석에 기초하여 청소율(clearance rate) 또는 중앙 분포용적에 영향을 미치지 않았는데 체중이 다양한 모집단 약물동태 매개변수에 대한 공변량으로 포함되었다는 사실 때문일 것임. 전체적으로 베돌리주맙 IV 및 SC는 이 시험에서 내약성이 우수하였음. AVA 양성 시험대상자의 비율은 베돌리주맙 SC를 투여받은 시험대상자가 베돌리주맙 IV를 투여받은 시험대상자에 비해 더 높았음. 또한 베돌리주맙 SC를 투여받은 AVA 양성 시험대

	상자에서 양성 반응을 14주 이상 지속적으로 나타낸 비율이 더 높았음. 그러나 AVA 양성 반응에 용량 의존적 추세는 관찰되지 않았음. 건강한 시험대상자에서 단회 용량 시험이었기 때문에 결과의 임상적 유의성은 불분명함

(2) C13010

시 험 명	건강한 시험대상자에게 단회 SC 및 IM 투여 후 베돌리주맙의 생체이용률 및 약동학적 특성을 평가하기 위한 1상, 공개, 무작위배정, 그룹축차시험
임상단계	1상
시험목적	건강한 남성 시험대상자에게 단회 SC 및 IM 투여 후 베돌리주맙의 절대 생체이용률 및 약동학적 특성을 평가
시 험 대 상 자	예정: 42명 등록: 42명 (치료군당 14명) 분석: 약동학적 분석군: 34명
시험내용	모든 시험대상자는 제1일에 시험 약물을 투여받음. 3개의 치료군: 베돌리주맙 IV(동결건조분말): 180 mg 베돌리주맙 SC(동결건조분말): 180 mg 베돌리주맙 IM(동결건조분말): 180 mg
결과 (도 표 화 자료 등)	약물동태 결과 **Figure 2.c Linear and Semilogarithmic Mean Serum Concentration-Time Profiles of Vedolizumab Following a Single SC and IM Injections and IV Infusion of Vedolizumab 180 mg Healthy Male Subjects (C13010)**  

	면역원성 전체적으로, 8명(19%)이 1개 이상의 시점에 AVA에 양성이었고, 이러한 대상자의 비율은 IM 주사군과 IV 주입군(각각 21%)에 비해 SC 주사군(14%)에서 더 낮았음. 이 대상자들 대부분은, AVA가 일시적(1명)이기보다는 지속적(7명)이었음. 측정이 이루어진 시점 가운데 AVA는 127일차(7명)에 가장 빈번하게 관찰되었음. 총 5명(IM 주사군과 IV 주입군에서 각각 2명과 3명)이 중화 AVA를 가지고 있었음. 각각의 치료군에서 AVA가 발생한 대상자는 AVA-음성 대상자에 비해 빠른 베돌리주맙의 클리어런스(소실)가 관찰되었음. 이것의 일례는 2/14명(14%)이 AVA 양성이었던 SC 주사군에서 관찰됨. **Figure 2.d Mean Vedolizumab Serum Concentration-Time Profile for the SC Injection Group by AVA-Positivity** 

(3) SC-1017

시 험 명	건강한 시험대상자에게 주사침 안전장치(NSD)가 있는 사전충전형 주사기와 비교하여 사전충전형 주사기로 투여한 베돌리주맙 단회 피하주사의 약동학적 특성을 비교하기 위한 1상, 공개, 무작위배정, 평행군, 시험
임상단계	1상
시험목적	• 1차 목표 - 사전충전형 주사기(PFS)와 주사침 안전장치를 포함한 사전충전형 주사기(PFS+NSD)로 투여한 베돌리주맙 피하(SC) 108 mg 단회 용량의 약동학적 특성(PK)을 비교. • 추가 목표 - PFS 및 PFS+NSD로 투여한 베돌리주맙 SC 108 mg 단회 용량의 안전성 및 내약성을 평가. - PFS 및 PFS+NSD로 투여한 베돌리주맙 SC 108 mg 단회 용량을 따라 항베돌리주맙 항체(AVA) 및 중화 AVA의 발생을 평가.
시험대상자	• 예정: 24명 • 스크리닝: 47명 • 시험 등록: 24명

	• 분석: 24명의 시험대상자가 안전성 및 주요 PK분석에 포함됨. 11명의 시험대상자는 PK민감도 분석에 포함됨.
시험방법	**Table 9.a Schematic of Study Design** <table><tr><th colspan="2">Screening</th><th>Treatment</th><th colspan="5">Follow-up</th></tr><tr><td rowspan="2">Days -28 to -2</td><td rowspan="2">Day -1 (Check-in)</td><td>Day 1</td><td>Day 2</td><td>Days 3-8</td><td>Days 10, 15, 29, 43, 64, 85, 106</td><td>Final Visit/ Early Termination Day 127 [a]</td><td>Day 168 Follow-up Phone Call [b]</td></tr><tr><td>Dosing, PK, and safety</td><td colspan="4">PK and safety assessments</td><td></td></tr><tr><td></td><td colspan="2">←---------Confinement ----------→</td><td colspan="4"></td></tr></table> 최소 24명의 시험대상자(치료군당 12명)가 1:1의 비율로 치료군 A[PFS] 또는 B[PFS+NSD] 중 하나에 무작위 배정되었고 각 치료군 내에서 시험대상자는 총 6가지 치료 조합에 대하여 주사 부위(복부, 넓적다리 또는 팔)에 1:1:1의 비율로 무작위 배정되었음. - 베돌리주맙 SC(PFS): 108 mg - 베돌리주맙 SC(PFS+NSD): 108 mg
주요 선정기준 및 제외기준	• 주요 선정기준 - 사전동의서 제출 당시 18 ~ 54세의 건강한 남성 또는 여성(비임부 및 비수유부) • 주요 제외기준 - 승인되거나 개발중인 항-인테그린 약물(나탈리주맙, 에팔리주맙, 에틀로리주맙, AMF 181)등을 투여 받은 적이 있거나 항-MAdCAM-1 항체 또는 리툭시맙을 투여받은 적이 있는 대상자
평가변수	• 약물동태: - 1차 평가변수: AUC_{last}, AUC_{inf}, C_{max} - 추가 PK 평가변수: AUC_{Week2}, $AUC_{extrap\%}$, t_{max}, $t_{½}$, CL/F, Vz/F. 람다_z. • 안전성: - 신체 검사 결과, 치료 후 발생한 이상 사례(TEAE), 임상 실험실 시험 결과, 활력 징후 측정치 및 12-리드 심전도(ECG). - 시험 동안 AVA에 양성 반응을 보인 시험대상자의 백분율. - 시험 동안 중화 AVA에 양성 반응을 보인 시험대상자의 백분율.
통계분석	- 기술 통계를 사용하여 각 시험대상자에 대한 농도와 PK 샘플링 시간을 치료별로 분석 및 요약. - 각 시험대상자에 대한 PK 매개변수를 기술 통계를 사용하여 치료별로 그리고 각 치료 내에서 주사 부위별로 열거 및 요약. -
결과 (도 표 화 자료 등)	• 인구학적 특성 및 기타 베이스라인 특성 - 시험대상자 대부분은 백인이었으며 1차 약동학적 평가변수의 연속 공변량으로서 포함된 체중은 치료군 간에 잘 분포됨을 확인함. - 인종과 체중을 제외한 다른 특성들도 치료군 간에 잘 분포되었음. • 약물동태 결과 - 혈청 베돌리주맙 PK 매개변수는 결합된 모든 주사 부위(전체)에 대하여 그리고 각 주사

	부위에 대하여 두 치료 결과 유사하였음. - 산술적 베돌리주맙 평균 혈청 농도는 두 치료군간 유사하였으며, 투여 7일 후 16 μg/mL 최고 혈청 농도였음. - AUC_{Week2}, AUC_{last}, AUC_{inf} 및 C_{max}에 대한 기하 LSM의 비율은 1(100%)에 가까웠는데 이는 혈청 베돌리주맙의 PK가 PFS+NSD로 투여했을 때와 PFS로 투여했을 때 비슷하지만 90% CI는 상당히 넓었음을 시사함. - 이 예비 시험은 통계 가설 검증에 대하여 검정력은 없었으므로 넓은 90% CI는 시험대상자 수와 베돌리주맙 PK 매개변수에서 이전에 관찰된 변동성에 기초한다고 예상되었음. 또한, AUC_{last} 및 AUC_{inf}의 변동성은 AUC_{Week2} 및 C_{max}보다 높았음. - 주사부위 별 AUC_{last}, AUC_{inf} 및 C_{max} 중위값은 두 치료군간에 유사하였음. • 면역원성(민감도 분석) - PFS+NSD 투여군이 PFS 투여군에 비해 전반적인 면역원성 및 중화항체 생성 측면에서 면역원성이 더 높았음. - AVA 양성 대상자를 제외하고 약물동태가 계산되었지만 시험대상자수가 적어 해석에는 제한이 있음 • 안전성 - AE로 인한 사망 또는 시험대상자 중단은 없었음. 총 45건의 TEAE가 16명(67%)의 환자에 의해 보고되었는데 여기에는 PFS 사용 후 7명(58%)과 PFS+NSD 사용 후 9명(75%)이 포함됨. - 주사 부위 AE(통증, 홍반 및 경화)는 PFS 및 PFS+NSD 사용 후 경험한 시험대상자 6명(50%)을 포함하여 전체적으로 12명(50%)이 경험하였음. - 2건의 AE는 중등도 면에서 중증(경골 골절 및 비골 골절), 3건은 중등증 및 나머지는 경증였음. - 시험자는 22건의 AE는 시험 약물과 관련이 있고 23건은 관련이 없다고 간주하였으며 모든 AE는 시험 절차와 관련이 없다고 간주하였음. - 활력 징후, ECG, 신체 검사 또는 PML 데이터에서 치료 관련 추세는 관찰되지 않음.
결론	• 혈청 베돌리주맙의 PK는 PFS+NSD 및 PFS로 투여한 후 유사하였음. • PFS 및 PFS+NSD로 투여한 108 mg 베돌리주맙 SC 단회 용량은 일반적으로 안전하였고 건강한 시험대상자에서 내약성이 우수하였음. • AE 발생률은 치료군 간에 비슷하였고 활력 징후, ECG 또는 신체 검사 데이터에서 치료 관련 경향성은 관찰되지 않았음. • 주사 부위 반응의 발생률은 두 치료 후 동일하였으며 모든 반응은 중증도 면에서 경증였으며 시험이 종료될 때까지 추가적 치료 없이 소실되었음. PML 증례는 관찰되지 않았음. • 전체 시험대상자의 약 절반은 투여 후 AVA 양성이었는데 PFS보다 PFS+NSD 사용 후 AVA 양성 시험대상자의 수가 더 높았으며 중화 AVA에 양성인 시험대상자는 절반 미만

	이었음.

(4) SC-1018

시 험 명	건강한 시험대상자에게 주사침 안전장치가 있는 사전충전형 주사기(PFS+NSD)와 비교하여 사전충전형 주사기(PFS)로 투여한 베돌리주맙 단회 피하주사의 약동학적 특성을 비교하기 위한 1상, 공개, 무작위배정, 평행군 시험
임상단계	1상
시험목적	• 1차 목표: - 사전충전형 주사기(PFS)와 주사침 안전장치를 포함한 사전충전형 주사기(PFS+NSD)로 투여한 베돌리주맙 피하(SC) 108 mg 단회 용량의 약동학적 특성(PK)을 비교. • 추가 목표: - PFS 및 PFS+NSD로 투여한 베돌리주맙 SC 108 mg 단회 용량의 안전성 및 내약성을 평가. - PFS 및 PFS+NSD로 투여한 베돌리주맙 SC 108 mg 단회 용량을 따라 항베돌리주맙 항체(AVA) 및 중화 AVA의 발생을 평가. - 부위 세 군데(팔, 복부 및 넓적다리)에서 투여한 베돌리주맙 단회 용량의 PK를 평가.
시험대상자	• 예정: 102명(최종 시험대상자 수는 SC-1017(CA23614)의 제2주 예비 시험 결과에 따라 달라짐) • 스크리닝: 212명 • 시험 등록: 102명(SC-1017의 제2주 예비 시험 결과에 기초하여 SC-1018에 등록 예정된 시험대상자 102명은 시험 목표를 충족시키기에 충분하다고 여겨졌으며 따라서 추가 시험대상자는 등록되지 않았음) • 분석: 102명 • PK 민감도분석: 46명
시험방법	• 총 102명의 시험대상자(치료군당 51명)가 1:1의 비율로 두 가지 장치 제시(치료군 A[PFS] 또는 B[PFS_NSD]) 중 하나에 무작위 배정됨. - 베돌리주맙 SC(PFS): 108 mg - 베돌리주맙 SC(PFS+NSD): 108 mg • 각 치료군 내에서 시험대상자는 총 6가지 치료 조합에 대하여 주사 부위(복부, 넓적다리 또는 팔)에 1:1:1의 비율로 무작위 배정됨. **Table 9.a Schematic of Study Design** **Screening** | **Treatment** | **Follow-up** **Days -28 to -2** | **Day -1 (Check-in)** | **Day 1** | **Day 2** | **Days 3-8** | **Days 10, 15, 29, 43, 64, 85, 106** | **Final Visit/ Early Termination Day 127 [a]** | **Day 168 Follow-up Phone Call [b]** **Dosing, PK, and safety** | **PK and safety assessments** ←---------Confinement ----------→
주요 선정기준 및 제외기준	• 주요 선정기준 - 사전동의서 제출 당시 18 ~ 54세의 건강한 남성 또는 여성(비임부 및 비수유부) - 사전동의서 제출 당시 체중이 >50 kg 및 <90 kg 이어야하며 BMI 18에서 28 kg/m^2 이어

	야함. • 주요 제외기준 - 승인되거나 개발중인 항-인테그린 약물(나탈리주맙, 에팔리주맙, 에틀로리주맙, AMF 181)등을 투여 받은 적이 있거나 항-MAdCAM-1 항체 또는 리툭시맙을 투여받은 적이 있는 대상자
평가변수	• 약물동태: - 1차 평가변수: AUC_{last}, AUC_{inf}, C_{max} - 추가 PK 평가변수: $AUC_{extrap\%}$, t_{max}, $t_{½}$, CL/F, Vz/F. 람다_z. • 안전성: - 신체 검사 결과, 치료 후 발생한 이상 사례(TEAE), 임상 실험실 시험 결과, 활력 징후 측정치 및 12-리드 심전도(ECG). - 시험 동안 AVA에 양성 반응을 보인 시험대상자의 백분율. - 시험 동안 중화 AVA에 양성 반응을 보인 시험대상자의 백분율.
통계분석	• 기술 통계를 사용하여 각 시험대상자에 대한 농도와 PK 샘플링 시간을 치료별로 열거 및 요약함. • • 각 시험대상자에 대한 PK 매개변수를 기술 통계를 사용하여 치료별로 그리고 각 치료 내에서 주사 부위별로 열거 및 요약. •
결과 (도 표 화 자료 등)	• 인구학적 특성 및 기타 베이스라인 특성 - 시험대상자 대부분은 백인이었으며 1차 약동학적 평가변수의 연속 공변량으로서 포함된 체중은 치료군 간에 잘 분포 되었음을 확인함. - 인종과 체중을 제외한 다른 특성들도 치료군 간에 잘 분포되었음. • 약물동태 결과 - 혈청 베돌리주맙 PK 매개변수는 병합한 모든 주사 부위(전체)에 대하여 그리고 각 주사 부위별로 요약한 결과 두 치료 후 유사하였음. - 병합된 모든 부위에 대한 C_{max}및 AUC 파라미터의 통계적 비교는 약 100%의 GMR과 90% CI가 80-125% 한계 내에 들면서 두 치료의 생물학적 동등성을 확증하였음. - 각 개별 주사부위에서 각 치료당 C_{max} 및 AUC 파라미터 자료에 대한 검토 결과도 치료 간에 어떠한 차이도 없었음을 시사함. • 면역원성(민감도 분석) - 각 치료군에서 AVA 및 중화 AVA에 양성 반응을 보인 시험대상자 비율은 비슷하였음. - AVA 양성 환자를 통계적 분석에서 제외하고 계산한 결과와 포함시켜서 분석한 결과는 유사함.

	• 안전성 - AE로 인한 사망, SAE 또는 시험대상자 중단은 없었음. - 전체적으로 총 150건의 TEAE가 PFS 주사 후 34명(67%)명 및 PFS+NSD 주사 후 40명(78%)을 포함한 74명(73%)에서 보고되었음. - 가장 흔하게 보고된 TEAE는 AESI로 간주된 주사 부위 반응이었는데 61명(60%)에서 보고되었으며 일체의 관련 증상 없이 주로 주사 부위 통증(54명, 시험대상자의 53%, 대부분 단기적으로 나타났으며 주사침에 의한 가능성 있음)을 포함함. 주사 부위 반응에는 경화(12명, 시험대상자의 12%) 및 홍반(9명, 시험대상자의 9%)도 포함됨. 다른 AESI는 보고되지 않았음. - PML 증례는 관찰되지 않았음. - 시험자는 135건의 TEAE는 경증, 15건은 중등증로 간주했으며 중증으로 간주한 TEAE는 없었음. 150건의 TEAE 중 95건은 시험 약물과 관련된 것으로 간주되었으며 이러한 TEAE 중 75건은 주사 부위 반응이었음. - 모든 TEAE는 베돌리주맙의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였음. 새로운 안전성 문제는 알려지지 않았으며 안전성 특징은 치료군간에 유사하였음.
결론	• PFS와 비교하여 PFS+NSD로 투여한 베돌리주맙 SC 108 mg 단회 용량의 PK는 비슷하였음. • 주사 부위 세 군데(팔, 복부 및 넓적다리)에서 투여한 베돌리주맙 SC 108 mg 단회 용량의 PK는 각 주사 부위에 대하여, 두 치료 사이에 비슷하였음.. • PFS 및 PFS+NSD로 투여한 108 mg 베돌리주맙 SC 단회 용량은 일반적으로 안전하였고 건강한 시험대상자에서 내약성이 우수하였음. • 주사 부위 반응은 시험대상자 전체의 60%가 경험함. 반응의 대부분은 경증였으며 모두 시험이완결될 때까지 치료 없이 소실되었음. • 사망 또는 PML 증례는 관찰되지 않았음. • 활력 징후, ECG 또는 신체검사 데이터에서 치료 관련 경향성은 관찰되지 않았음. • 전체적으로, 시험대상자의 55%는 투여 후 AVA에 양성 반응을 보였으며 대부분은 중화 AVA 양성임.

(5) SC-1021

시 험 명	건강한 시험대상자에게 자가주사제가 있는 사전충전형 주사기(PFS+AI)와 비교하여 사전충전형 주사기(PFS)로 투여한 베돌리주맙 단회 피하주사의 약동학적 특성을 비교하기 위한 1상, 공개, 무작위배정, 평행군, 시범 시험
임상단계	1상
시험목적	• 1차 목표 - 사전충전형 주사기(PFS)와 사전충전형 주사기 + 자가주사제(PFS+AI)로 투여한 베돌리주맙 피하(SC) 108 mg 단회 용량의 약동학적 특성(PK)을 비교.

	• 추가 목표 - PFS 및 PFS+AI로 투여한 베돌리주맙 SC 108 mg 단회 용량의 안전성 및 내약성을 평가. - PFS 및 PFS+AI로 투여한 베돌리주맙 SC 108 mg 단회 용량을 따라 항베돌리주맙 항체(AVA) 및 중화 AVA의 발생을 평가.
시험대상자	• 예정: 24명 • 스크리닝: 64명 • 시험 등록: 24명 • PK 분석: 24명 • PK 민감도 분석: 11명
시험방법	• 최소 24명의 시험대상자(치료군당 12명)가 1:1의 비율로 두 가지 장치군(치료군 A[PFS] 또는 B[PFS+AI]) 중 하나에 무작위 배정되었고 각 치료군 내에서 시험대상자는 총 6가지 치료 조합에 대하여 주사 부위(복부, 넓적다리 또는 팔)에 1:1:1의 비율로 무작위 배정되었음. - 베돌리주맙 SC(PFS): 108 mg - 베돌리주맙 SC(PFS+AI): 108 mg
주요 선정기준 및 제외기준	• 주요 선정기준 - 사전동의서 제출 당시 18 ~ 54세의 건강한 남성 또는 여성(비임부 및 비수유부)
평가변수	• 약물동태: - 1차 평가변수: AUC_{last}, AUC_{inf}, C_{max} - 추가 PK 평가변수: AUC_{Week2}, $AUC_{extrap\%}$, t_{max}, $t_{½}$, CL/F, Vz/F. 람다_z. • 안전성: - 신체 검사 결과, 치료 후 발생한 이상 사례(TEAE), 임상 실험실 시험 결과, 활력 징후 측정치 및 12-리드 심전도(ECG). - 시험 동안 AVA에 양성 반응을 보인 시험대상자의 백분율. - 시험 동안 중화 AVA에 양성 반응을 보인 시험대상자의 백분율.
통계분석	• 기술 통계를 사용하여 각 시험대상자에 대한 농도와 PK 샘플링 시간을 치료별로 열거 및 요약함. • • 각 시험대상자에 대한 PK 매개변수를 기술 통계를 사용하여 치료별로 그리고 각 치료 내에서 주사 부위별로 열거 및 요약. •
결과 (도표화 자료 등)	• 인구학적 특성 및 기타 베이스라인 특성 - 시험대상자 대부분은 백인이었으며 1차 약동학적 평가변수의 연속 공변량으로서 포함된 체중은 치료군 간에 잘 분포 되었음이 확인되었음. - 인종과 체중을 제외한 다른 특성들도 치료군 간에 잘 분포되었음. • 약물동태 결과 - 두 치료제로 투여 후 C_{max} 및 AUC 파라미터의 통계적 비교는 베돌리주맙 노출량이 PFS에 비해 PFS+AI 후에 약 20-33% 더 높았음을 시사함.

	- 각 주사부위에 따로따로 요약했을 때와 모든 주사부위를 결합했을 때에도 PFS 사용 후보다 PFS+AI 사용 후의 C_{max} 및 AUC 파라미터가 더 높았음. - 혈청 베돌리주맙 AUC_{Week2}, AUC_{last}, AUC_{inf} 및 C_{max}는 PFS 사용 후보다 PFS+AI 사용 후 각각 약 19%, 29%, 33% 및 20% 더 높았음. • 면역원성(민감도분석) - PFS+AI로 투여받은 시험대상자 중 7/12명(58%) 및 PFS로 투여받은 시험대상자 중 6/12명(50%)이 각각 AVA 양성 반응을 보였다는 점에서 각 치료군의 AVA 양성 시험대상자의 비율은 비슷하였음. - PFS+AI로 투여받은 시험대상자(6/12명, 50%)는 PFS로 투여받은 시험대상자(4/12명, 33%)에 비해 중화 AVA가 발생한 비율이 더 높았음. - AVA-양성 시험대상자를 통계 분석에서 제외시켰을 때 AUC_{last}, AUC_{inf} 및 C_{max}에 대한 기하 LSM 비율은 PFS보다 PFS+AI로 투여한 후 각각 약 20%, 23% 및 22% 더 높았음. 그러나 이 결과는 시험대상자 수가 작아 해석하기 어려움. • 안전성 - AE로 인한 사망 또는 시험대상자 중단은 없었음. - 전체적으로 총 32건(중대하지 않은 31건 및 중대한 1건)의 TEAE가 PFS로 투여한 9명(75%)명 및 PFS+AI로 투여한 6명(50%)을 포함한 15명(63%)에서 보고되었음. - 주사 부위 통증은 가장 흔하게 보고된 AE였으며 상기도 감염과 두통이 그 뒤를 따랐음. 총 9명(38%)의 시험대상자가 10건의 주사 부위 반응을 보고하였는데 6명(50%)은 PFS 후에 보고하였고 3명(25%)은 PFS+AI 후에 보고하였음. 모든 주사 부위 반응은 중등도 면에서 경증이었고 시험이 종료될 때까지 추가적 치료 없이 소실되었으며 시험 약물과는 관련이 없고 시험자에 의한 시험 절차와는 관련이 있다고 간주되었음. - 시험자는 30건의 TEAE가 중증도 면에서 경증라고 간주하였고, 1건(폐렴)은 중등증였고 1건(폐렴)은 중증으로 판정함 - 시험자는 TEAE 13건은 시험 약물과 관련이 있고 20건은 관련이 없다고 간주하였으며 10건은 시험 절차와 관련이 있고 23건은 관련이 없다고 간주하였음. - 활력 징후, ECG 또는 신체 검사 데이터에서 치료 관련 추세는 관찰되지 않았음. - PML 증례는 관찰되지 않았음.
결론	• 혈청 베돌리주맙의 AUC_{last}, AUC_{inf} 및 C_{max}는 이 시범 시험에서 PFS로 투여한 후보다 PFS+AI로 투여한 후 더 높았음. • PFS 및 PFS+AI로 투여한 108 mg 베돌리주맙 SC 단회 용량은 일반적으로 안전하였고 건강한 시험대상자에서 내약성이 우수하였음. • 주사 부위 반응은 시험대상자 전체의 38%가 경험함. 모든 반응은 경증였으며 시험이 완결될 때까지 치료 없이 소실되었음. • PML 증례는 관찰되지 않았음. • 전체 시험대상자의 약 절반이 투여 후 AVA에 양성 반응을 보였으며 대부분은 중화 AVA

	양성이었음.

(6) SC-1022

시 험 명	건강한 시험대상자에게 자가주사제가 있는 사전충전형 주사기와 비교하여 사전충전형 주사기로 투여한 베돌리주맙 단회 피하 주사의 약동학적 특성을 비교하기 위한 1상, 공개, 무작위배정, 평행군 시험
임상단계	1상
시험목적	• 1차 목표 - 사전충전형 주사기(PFS)와 사전충전형 주사기 + 자가주사제(PFS+AI)로 투여한 베돌리주맙 피하(SC) 108 mg 단회 용량의 약동학적 특성(PK)을 비교. • 추가 목표 - PFS 및 PFS+AI로 투여한 베돌리주맙 SC 108 mg 단회 용량의 안전성 및 내약성을 평가. - PFS 및 PFS+AI로 투여한 베돌리주맙 SC 108 mg 단회 용량을 따라 항베돌리주맙 항체(AVA) 및 중화 AVA의 발생을 평가. - 주사 부위 세 군데(팔, 복부 및 넓적다리)에서 투여한 베돌리주맙 단회 용량의 PK를 평가.
시험대상자	• 예정: 102명의 시험대상자가 등록되었지만 최종 시험대상자 수는 study SC-1021(CA23618)의 제2주 예비 시험 결과에 따라 달라졌음. • 스크리닝: 392명 • 시험 등록: 204명(SC-1021의 제2주 예비 결과에 기초하여 추가 102명의 시험대상자가 등록) • PK 통계 분석: 198명 • PK 민감도 분석: 77명 •
시험방법	• 총 204명의 시험대상자(치료군당 102명)가 1:1의 비율로 두 가지 장치 제시(치료군 A[PFS] 또는 B[PFS+AI]) 중 하나에 무작위 배정되었고 각 치료군 내에서 시험대상자는 총 6가지 치료 조합에 대하여 주사 부위(복부, 넓적다리 또는 팔)에 1:1:1의 비율로 무작위 배정되었음. - 베돌리주맙 SC(PFS): 108 mg - 베돌리주맙 SC(PFS+AI): 108 mg **Table 9.a Schematic of Study Design** **Screening** | **Treatment** | **Follow-up** **Days -28 to -2** | **Day -1 (Check-in)** | **Day 1** | **Day 2** | **Days 3-8** | **Days 10, 15, 29, 43, 64, 85, 106** | **Final Visit/ Early Termination Day 127 (a)** | **Day 168 Follow-up Phone Call (b)** **Dosing, PK, and safety** | **PK and safety assessments** ←---------Confinement ----------→
주요 선정기준 및	• 주요 선정기준 - 사전동의서 제출 당시 18 ~ 65세의 건강한 남성 또는 여성(비임부 및 비수유부)

제외기준	• 주요 제외기준 - 승인되거나 개발중인 항-인테그린 약물(나탈리주맙, 에팔리주맙, 에틀로리주맙, AMF 181)등을 투여 받은 적이 있거나 항-MAdCAM-1 항체 또는 리툭시맙을 투여받은 적이 있는 대상자
평가변수	• 약물동태 - 1차 평가변수: AUC_{last}, AUC_{inf}, C_{max} - 추가 PK 평가변수: $AUC_{extrap\%}$, t_{max}, $t_{½}$, CL/F, Vz/F. 람다_z. • 안전성 - 신체 검사 결과, 치료 후 발생한 이상 사례(TEAE), 임상 실험실 시험 결과, 활력 징후 측정치 및 12-리드 심전도(ECG). - 시험 동안 AVA에 양성 반응을 보인 시험대상자의 백분율. - 시험 동안 중화 AVA에 양성 반응을 보인 시험대상자의 백분율.
통계분석	• 기술 통계를 사용하여 각 시험대상자에 대한 농도와 PK 샘플링 시간을 치료별로 열거 및 요약함. • • 각 시험대상자에 대한 PK 매개변수를 기술 통계를 사용하여 치료별로 그리고 각 치료 내에서 주사 부위별로 열거 및 요약. •
결과 (도 표 화 자료 등)	• 인구학적 특성 및 기타 베이스라인 특성 - 시험대상자 대부분은 백인이었으며 1차 약동학적 평가변수의 연속 공변량으로서 포함된 체중은 치료군 간에 잘 분포 되었음이 확인되었음. - 인종과 체중을 제외한 다른 특성들도 치료군 간에 잘 분포되었음. • 약물동태 결과 - 혈청 베돌리주맙 PK 매개변수는 결합된 모든 주사 부위(전체)에 대하여 그리고 각 주사 부위에 대하여 따로따로 요약될 때 두 치료 후 유사하였음. - AUC_{last}, AUC_{inf} 및 C_{max}에 대한 기하 최소 제곱 평균(LSM)의 비율은 1(100%)에 가까웠고 90% CI는 80.00%~125.00% 이내였음. 따라서 혈청 베돌리주맙의 PK는 PFS+AI 및 PFS를 사용한 투여 후 유사함. - 투여 부위별 및 전체 투여 부위를 합쳤을 때 치료군 간 AUC_{last}, AUC_{inf} 및 C_{max} 의 중간값은 유사하였음. - 기하학적 CV%에 근거했을 때, 개개의 AUC_{last}, AUC_{inf} 및 C_{max} 의 변화는 투여부위를 종합했을 때 치료군 간 유사하였음. • 면역원성(민감도분석) - AVA 양성 반응을 보인 시험대상자 비율은 PFS(102명 중 69명, 68%)에 비해 PFS+AI(102명 중 56명, 55%)를 사용하여 투여한 후 더 적었음. - PFS+AI로 투여받은 시험대상자 102명 중 46명(45%) 및 PFS로 투여받은 시험대상자 102

	명 중 51명(50%)이 각각 중화 AVA 양성 반응을 보였다는 점에서 각 치료군의 중화 AVA 양성 시험대상자의 비율은 비슷하였음. - AVA-양성 시험대상자를 통계 분석에서 제외시켰을 때 결과는 모든 시험대상자를 포함했을 때 관찰된 결과와 비슷하였음. • 안전성 - 사망자는 없었음. - 전체적으로 총 276건의 TEAE가 PFS 주사 후 70명(69%)명 및 PFS+AI 주사 후 72명(71%)을 포함한 142명(70%)에서 보고되었음. - 가장 흔하게 보고된 TEAE는 AESI로 간주된 주사 부위 반응이었는데 102명(50%)이 보고하였고 주사 부위 통증(99명, 시험대상자의 49%, 주로 단기 및 자기 제한적이며 주사 바늘로 인함)을 주로 포함하였으며 관련 증상은 없었음. 주사 부위 반응에는 홍반(5명, 시험대상자의 2%), 경화(2명, 시험대상자의 1%) 및 가려움증(1명)도 포함되었음. - PML 증례는 관찰되지 않았음. - 시험자는 268건의 TEAE는 경증, 8건은 중등증로 간주했으며 중증으로 간주한 TEAE는 없었음. - 268건의 TEAE 중 33건은 시험 약물과 관련된 것으로 간주되었으며 이러한 TEAE 중 16건은 주사 부위 반응이었음. - 모든 TEAE는 베돌리주맙의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였음. 새로운 안전성 문제는 식별되지 않았으며 안전성 프로파일은 치료 간에 유사하였음.
결론	• PFS와 비교하여 PFS+AI로 투여한 베돌리주맙 SC 108 mg 단회 용량의 PK는 비슷하였음. • 주사부위 세 군데(팔, 복부 및 넓적다리)에서 투여한 베돌리주맙 SC 108 mg 단회 용량의 PK는 각 주사 부위에 대하여 두 치료 사이에 비슷함. • PFS 및 PFS+AI로 투여한 108 mg 베돌리주맙 SC 단회 용량은 일반적으로 안전하였고 건강한 시험대상자에서 내약성이 우수하였음. • 주사 부위 반응은 시험대상자 전체의 50%가 경험하였음. 모든 반응은 경증였으며 시험이 완결될 때까지 치료 없이 소실되었음. • 사망 또는 PML 증례는 관찰되지 않았음 • 시험대상자의 61%는 투여 후 AVA에 양성 반응을 보였으며 대부분은 중화 AVA 양성이었음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 혈청 알부민, 체중, IBD 진단(즉, UC 또는 CD), 면역원성, 인종 및 투여부위가 베돌리주맙의 CLL 에 미치는 영향을 3상 IV 및 SC 프로그램에서 얻은 자료를 이용한 집단 모델링 접근법을 통해 평가

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

(1) TNF-α 억제제 여부

- TNF-α 억제제 요법이 베돌리주맙의 PK에 미치는 영향은 6주차 및 46주차에 관찰된 베돌리주맙 최저농도를 요약함으로써 평가됨.
- TNF-α 억제제 요법을 이용한 선행치료가 CLL에 미치는 영향의 크기는 작았고, 따라서 CLL에서 25% ±의 CL 변화로 정의되는 것에 근거하여 임상적으로 유의미하지 않은 것으로 판단됨.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 목적
  - SC 투여, 3상 연구를 위한 용량요법 선택을 뒷받침
- 시뮬레이션 결과

Table 3.g Population PK Model Parameter Values Used for Vedolizumab Regimen Simulations

Parameter	Simulation Value
CL_L	0.155 L/day
V_c	3.19 L
V_p	1.66 L
V_{max}	0.274 mg/day
Q	0.119 L/day
K_m	0.974 µg/mL
$K_{a,sc}$	0.184 day^{-1}
F_{sc}	0.79
CL_L ~ WT	0.368
CL_L ~ ALB	-1.18
V_c ~ WT	0.469
V_p ~ WT	1.0
V_{max} ~ WT	0.75
Q ~ WT	0.75
V_c ~ CD	1.01

- 체중: 28.0–172 kg (중앙값 68.6 kg)
- 알부민: 1.40–5.30 g/dL (중앙값 = 3.80 g/dL)
- 연령: 17.7–77.7세(중앙값 = 36.2세)
- 남성: 1097명(53%), 여성: 988명(47%)
- IBD: UC를 가진 대상자 1119명(54%)과 CD를 가진 대상자 966명(46%).
- AV 역가 음성: 1899명(91%), 최소 1회 이상 AV 역가 양성: 186명(8.9%)
- 인종: 아시아인 및 비아시아인(백인, 아메리칸 인디언, 흑인, 하와이 원주민 등)
- 투여부위: SC 투여의 대부분은 복부(n=7259), 허벅지(n=899), 상완(n=183) 순.
- 0, 2주차에 300 mg IV 후 6주차부터 108 mg SC 주1회
- 0, 2주차에 300 mg IV 후 6주차부터 108 mg SC 2주1회
- 대조군:0, 2, 6주차에 300 mg IV, 그리고 그 후로는 8주1회
- 대조군:0, 2, 6주차에 300 mg IV, 그리고 그 후로는 4주1회

- 결과
  - 108 mg 베돌리주맙 SC 2주 1회 요법은 300 mg 베돌리주맙 IV 8주 1회와 유사하지만 300 mg 베돌리주맙 IV 4주 1회보다 낮은 Cavg,ss가 예측되었음.
  - 108 mg 베돌리주맙 SC 2주 1회의 Ctrough는 300 mg 베돌리주맙 IV 4주1회와 유사하지만 300 mg 베돌리주맙 IV 8주1회보다 큼.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당 사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 궤양성 대장염(UC) 적응증으로 한 3상 임상시험 1건(MLN0002SC-3027)
- 크론병(CD)을 적응증으로 한 3상 임상시험 1건(MLN0002SC-3031)
- 3상 임상시험 2건의 반응자를 대상으로 한 연장 3상 시험 1건 (MLN0002SC-3030).

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

(1) MLN0002SC-3027

제목: 유도요법으로 베돌리주맙 IV 투여 후 임상 반응을 달성한 **중증 활성 궤양성 대장염(UC) 시험대상자**에 대하여 유지요법으로서 베돌리주맙 SC 투여의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 3상 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조 시험

목표:

- 제0주 및 제2주에 베돌리주맙 IV 투여 후 제6주에 임상적 반응을 달성한 중등증 내지 중증 활성 궤양성 대장염(UC) 시험대상자에 대하여 제52주에 **임상적 관해**에 대한 유지요법으로서 베돌리주맙 SC 투여 효과를 평가

1차 평가변수; 평가변수는 베돌리주맙 SC 투여군과 위약 투여군에만 해당

- 제52주에 전체 메이요 점수 2 이하 및 개별 하위점수 1 초과 없음으로 정의된 임상적 관해를 보고한 시험대상자의 비율.

결과

1. 유효성 (일차 유효성 평가변수: 52주차에 임상적 관해를 달성한 시험대상자의 비율)

- 본 유지요법 시험에 대한 일차 평가변수는 충족되었음.
  - 베돌리주맙 SC 투여 시험대상자(46.2%)는 위약 투여 시험대상자(14.3%)에 비해 더 높은 관해율이 관찰되었으며, 이러한 투여군 간 차이는 통계적으로 유의하였고($p < 0.001$) 임상적으로 유의미하였음.
  - 베돌리주맙 SC 투여군과 위약 투여군 간 cochran-mantel-haenszel(CMH) 방법에 의해 보정된 차이는 32.3%(95% CI, [19.7 ~ 45.0], $p < 0.001$)였음.
  - 52 주차에 임상 관해를 달성한 베돌리주맙 SC 투여 시험대상자의 비율은 베돌리주맙 IV 투여군과 유사했음.

Table 2.a Study SC-3027 Primary Efficacy Endpoint (FAS)

Clinical Remission [a]	PBO N = 56	VDZ SC 108 mg N = 106	VDZ IV 300 mg N = 54
Number (%) of subjects achieving clinical remission at Week 52	8 (14.3)	49 (46.2)	23 (42.6)
95% CI [b]	(6.4, 26.2)	(36.5, 56.2)	(29.2, 56.8)
Adjusted difference, vedolizumab vs placebo		32.3	27.9
95% CI [b]		(19.7, 45.0)	(12.3, 43.5)
P-value, vedolizumab vs placebo [c]		<0.001	<0.001

2. 안전성

- 베돌리주맙 SC는 일반적으로 중등도 내지 중증 UC가 있는 시험대상자에서 유지요법으로서 안전하고 내약성이 우수하였음.
  - 더 높은 빈도의 주사 부위 반응을 제외하고, 이 시험에서 베돌리주맙 SC의 안전성 프로파일은 베돌리주맙 IV 기준 치료군과 유사하였음.
- 중등도에 따른 이상반응
  - 안전성 모집단 중 각 투여군의 시험대장자에서 조사자가 경증에서 중등증(위약 투여군; 각각 32.1% 및 39.3%, 베돌리주맙 SC; 각각 25.5% 및 34.0%, 베돌리주맙 IV; 각각 31.5% 및 42.6%)로 간주하는 AE를 보고함.
  - 중등증 이상 반응은 위약 투여군 5.4%, 베돌리주맙 SC 투여군 5.7%, 베돌리주맙 IV 투여군 1.9%에서 발생함.
  - 가장 심각한 AE는 소화기 장애(7명, 3.2%)에서 발생했으며, UC는 가장 흔한 중증 AE(6/7 명)였음.
  - 중증 UC는 베돌리주맙 SC 투여군(3명, 2.8%)보다 위약 투여군(3명, 5.4%)에서 더 흔했음.

(2) MLN0002SC-3031

제목: 유도요법으로 베돌리주맙 정맥 내 치료 후 임상 반응을 달성한 **중증 활성 크론병 환자**에 대하여 유지요법으로서 베돌리주맙 SC 주사의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 3상 무작위배정, 이중눈가림, 위약-대조 시험

목표:

- 제0주 및 제2주에 베돌리주맙 IV 투여 후 제6주에 임상적 반응을 달성한 중등증 내지 중증 활성 크론병 시험대상자에 대하여 제52주에 임상적 관해에 대한 베돌리주맙 SC 유지요법의 효과를 평가

1차 평가변수; 평가변수는 베돌리주맙 SC 치료군과 위약 치료군에만 해당

- 52주에 CDAI 점수 150≤으로 정의된 임상적 관해를 보고한 시험대상자의 비율

결과

1. 유효성 (일차 유효성 평가변수)

- 베돌리주맙 SC 투여군은 통계적으로 유의미한 일차 유효성 평가변수를 달성하였음(p=0.008).
  - 위약을 투여받은 46/134명(34.3%)에 비하여 베돌리주맙 SC를 투여받은 132/275명(48.0%)이 52주에 임상 관해를 달성하였음.

- 두 투여군 간에 조정된 치료 차이는 13.7% (95% CI:[3.8, 23.7])였음.

Table 11.k Clinical Remission at Week 52 (FAS)

Clinical Remission [a]	PBO N = 134	VDZ SC 108 mg N = 275
Number (%) of subjects achieving clinical remission at Week 52	46 (34.3)	132 (48.0)
95% CI [b]	(26.3, 43.0)	(42.0, 54.1)
Treatment difference, vedolizumab vs placebo		13.7
95% CI [c]		(3.8, 23.7)
P-value, vedolizumab vs placebo [c]		0.008

- 모든 무작위배정 된 시험대상자 모집단인 ITT 모집단에서의 일차 유효성 평가 결과 역시 FAS 모집단과 일치하였음 (치료 차이; 13.9%; 95% CI [4.0, 23.8]; p = 0.007).
- PPS 모집단에서 52주에 임상적 관해를 달성한 시험대상자는 FAS 모집단의 결과와 일치하였으며 위약 투여군에 비해 베돌리주맙 SC 투여군이 높은 달성 비율을 보였음.
- 베돌리주맙 SC의 치료 효과는 위약 투여를 상회하였음 (치료 차이; 17.6%; 95% CI: [7.1, 28.1]; p = 0.002).

Table 11.l Clinical Remission at Week 52 (PPS)

Clinical Remission [a]	PBO N = 117	VDZ SC 108 mg N = 248
Number (%) of subjects achieving clinical remission at Week 52	39 (33.3)	126 (50.8)
95% CI [b]	(24.9, 42.6)	(44.4, 57.2)
Treatment difference, vedolizumab vs placebo		17.6
95% CI [c]		(7.1, 28.1)
P-value, vedolizumab vs placebo [c]		0.002

2. 안전성

- 베돌리주맙 SC는 일반적으로 중증 CD 환자에서 양호한 내약성을 보였음
  - 전체적으로 최소 1 개의 AE를 경험한 무작위 배정된 피험자의 비율은 위약 투여군(76.1%)과 베돌리주맙 SC 투여군(73.5%) 간에 유사했고, 가장 흔한 약물 관련 AE는 주사부위반응이며 시험약과 연관된 AE의 발생률이 위약 투여군(14.9%)에 비해 베돌리주맙 SC 투여군(19.3%)이 더 높았음
- 중등도에 따른 이상반응
  - 안전성 모집단에서 AE를 겪은 대부분의 시험대상자들은 조사자에 의해 경증에서 중등증의 AE를 겪은 것으로 간주됨 (경증; 위약 및 베돌리주맙 SC 투여군 각각 32.8%, 34.3%, 중등증; 위약 및 베돌리주맙 SC 투여군 각각 32.4%, 36.0%)
  - 심한 이상반응은 위약 투여군(12명, 9%)이 베돌리주맙 SC 투여군(14명, 5.1%)보다 더 빈번하였음.
  - 대부분의 심한 이상반응은 위장관 장애(15명, 3.7%)에서 발생했으며 크론병은 가장 빈번하고 심한 AE(8명, 2.0%)였음. 심한 크론병은 위약 투여군(5명, 3.7%)이 베돌리주맙 SC 투여군(3명, 1.1%)보다 더 빈번함.

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

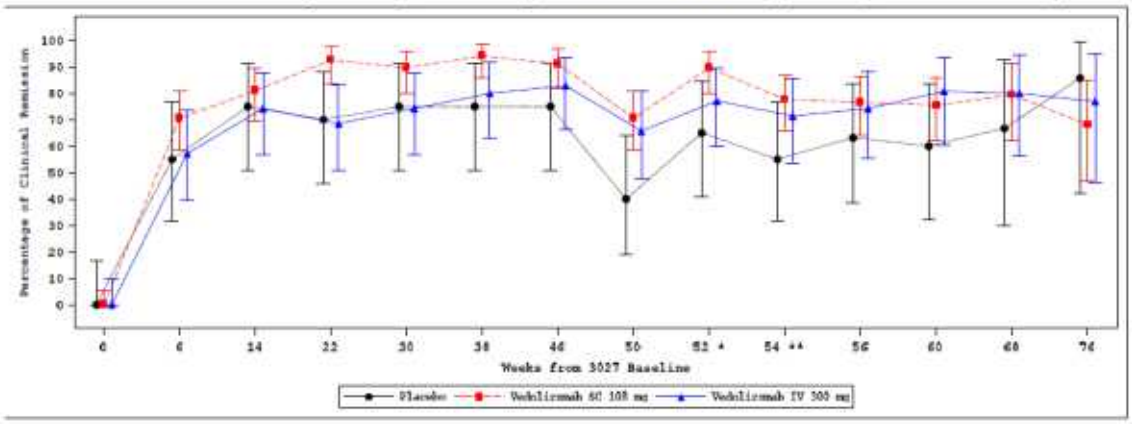
- 해당 사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 3027 및 3031에 참여한 피험자의 장기추적 임상시험(중간결과보고서)

시 험 명	궤양성 대장염 및 크론병 시험대상자에서 베돌리주맙 피하의 장기 안전성 및 유효성을 결정하기 위한 3b상 공개 시험(OLE)
임상단계	3b
시험목적	궤양성 대장염(UC) 또는 크론병(CD) 시험대상자에서 베돌리주맙 SC의 장기적 안전성 및 내약성에 대한 평가
시험대상자	OLE Study MLN0002SC-3030 (이하 SC-3030)에 등록: UC 시험대상자 287명 및 CD 시험대상자 311명, 총 598명
시험방법	최대 5년간 SC로 2주 1회 108mg 투여
주요 선정기준 및 제외기준	시험대상자는 이전에 Study MLN0002SC-3027 또는 MLN0002SC-3031에 참여하였고 시험대상자의 판단에 따라 시험 약물에 대한 내약성이 우수한 환자
평가변수	1차 평가변수: 장기 베돌리주맙 SC 치료 후 발생한 이상사례(TEAE) 및 중대한 이상사례(SAE) 2차 평가변수: 유효성 평가변수(질환별 유효성 평가변수)
통계분석	안전성: 안전성 평가는 AE의 발생률, 중증도 및 유형, PML 체크리스트 반응, 활력 징후, 실험실 결과 및 심전도(ECG)에 기초하여 기술적이다. 기술 통계치를 계산하였다. 전체 안전성 요약 외에 하위집단 분석을 수행함
결과 (도표화 자료 등)	**<안전성 분석 결과>** UC 및 CD 결합 분석군에서 안전성 결과 전체적으로, 시험대상자의 55.6%가 TEAE를 경험했다. TEAE의 전체 발생률은 CD 시험대상자(58.7%)와 UC 시험대상자(52.3%)에서 비슷. 대부분의 TEAE는 시험 약물 치료와 관련이 없는 것으로 평가되었으며(1,114건 중 933건) 대부분은 중증도 면에서 경증(1,114건 중 790건) 또는 중등증(1,114건 중 290건)임. 가장 흔하게 보고된 TEAE는 비인두염(35명, UC 및 CD 환자 결합 모집단의 5.9%), 상기도 감염(34명, 5.7%) 및 주요 증상의 악화[UC 시험대상자에서 33명(11.6%) 및 CD 시험대상자 28명(9.0%)]였음. 복통은 UC 시험대상자의 1.8%(5명)에 비해 CD 시험대상자의 5.2%(16명)에서 더 흔하게 보고됨. 우선순위용어(PT) 빈혈은 UC 시험대상자의 5.6%(16명) 및 CD 시험대상자의 1.3%(4명)에서 보고됨 치료 후 발생한 SAE는 UC 시험대상자의 56명(9.4%, 23명(8.1%) 및 CD 시험대상자의 33명(10.6%)이 경험함. SAE 중 위장질환은 가장 많은 시험대상자, 즉 30명(5.0%)이 경험함 감염 AESI는 시험대상자 164명(27.6%)에서 발생. UC 시험대상자 및 CD 시험대상자에서 발생 빈도가 비슷함(각각 80명, 28.1% 및 84명, 27.1%). 대부분은 경증(각각 129명 중 105명, 81.4% 및 138명 중 83명, 81.4%)였고 시험 약물 치료와 관련이 없었음(각각 129명 중 112

	명, 86.8% 및 138명 중 120명, 87.0%). 비인두염 및 상기도 감염이 가장 흔한 사건이었는데 UC 및 CD 환자 모집단에서 빈도가 비슷. 비인두염의 경우 각각 21명(7.4%) 및 14명(4.5%)에서 발생하였고 상기도 감염은 18명(6.3%) 및 16명(5.2%)에서 발생함 과민증 반응 AESI는 49명(8.2%)에서 관찰되었는데 CD 시험대상자(19명, 6.1%)보다 UC 시험대상자(30명, 10.5%)에서 더 흔하게 관찰됨. UC 집단과 CD 집단 모두에서 대부분은 경증였으며 시험 약물 치료와 관련이 없다고 평가되었고 모두 중대하지 않음. AE의 대부분은 피부 및 피하조직 질환이었고 28명(4.7%)에서 관찰되었고 CD 시험대상자(11명, 3.5%)에 비해 UC 시험대상자(17명, 6.0%)에서 더 흔하게 보고됨. PT 수준에서 UC 시험대상자와 CD 시험대상자 간에 추세는 없었음. 주사 부위 반응 AESI는 18명(3.0%)에서 발생하였는데 CD 시험대상자(6명, 1.9%)에 비해 UC 시험대상자(12명, 4.2%)에서 두 배 더 흔히 발생. 대부분은 경증(16명, 2.6%)였으며 시험 치료와 관련이 있는 것으로 평가(17명, 2.9%). 주사 부위 반응 및 주사 부위 홍반은 UC 시험대상자에서 더 흔히 관찰. 주사 부위 가려움증 및 주사 부위 부종은 UC 시험대상자에서만 관찰. 주사 부위 통증은 1명의 CD 시험대상자에서 관찰. 주사 부위 반응의 보고율은 결론을 도출하기에는 충분하지 않았음 양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종과 폴립 포함) 6명(1.0%)에서 발생하였는데 UC 시험대상자(3명, 1.1%) 및 CD 시험대상자(3명, 1.0%)에서 발생 빈도가 비슷함. 이러한 사건은 시험 약물 치료와 관련이 없는 것으로 평가됨. B세포 림프종(미만성거대B세포림프종), 색소세포성 모반 및 피부 양성 신생물의 단회 증례가 UC 시험대상자에서 관찰되었음. 입술 편평상피세포암종, 기저세포암종 및 자궁 평활근종은 CD 시험대상자에서 관찰. B세포 림프종(미만성거대B세포림프종) 증례 중 1건은 시험 치료 중단을 초래함 간 기능 AESI는 9명(1.5%)에서 관찰되었는데 UC 시험대상자(2명, 0.7%)보다 CD 시험대상자(7명, 2.3%)에서 더 흔하게 관찰되었음. 대부분은 경증였으며(각각 8명 중 7명 및 2명 중 2명) 시험 약물 치료와 관련이 없었음(각각 8명 중 3명 및 2명 중 2명). UC 시험대상자에서는 감마-글루타밀 전이효소 증가만 보고(2명에서 2건의 TEAE). 간 기능 검사 수치 증가, 간 효소 증가, 알라닌아미노기전달효소 증가 및 아스파라트아미노기전달효소 증가도 CD 시험대상자에서 보고됨 13명은 TEAE로 인해 시험 약물을 중단하였는데 7명은 UC 시험대상자(2.5%)였고 6명은 CD 시험대상자(1.9%)였음. 주요 증상의 악화는 UC 시험대상자(7명 중 3명, 43.0%) 및 CD(6명 중 4명, 66.7%) 시험대상자에 대하여 이 범주에서 가장 빈번한 TEAE. **PML 증례는 없었다.** 중대한 TEAE는 주 1회군(10.0%) 및 2주 1회군(4.7%)과 비교하여 용량 증량을 필요로 하는 UC 시험대상자에서 더 빈번히 보고. 용량을 증량한 CD 시험대상자에서도 주1회군(12명, 13.5%) 및 2주 1회군(14명, 7.1%)에 비해 중대한 TEAE가 더 빈번하게(7명, 28%) 보고. UC 및 CD 시험대상자에서 투여군 사이의 SAE 보고율의 차이는 대부분 시험 중인 상태의 악화로 인한 것이었음. 1건의 치명적인 TEAE(폐색전증)가 CD 환자 모집단에서 보고되었으며 베돌리주맙과 관련이 없는 것으로 간주되었음.

	<유효성 분석 결과> **UC에서 유효성** Study SC-3027에서 베돌리주맙 SC에서 유지관리 치료를 완료(제52주)한 시험대상자에서 장기 베돌리주맙 SC 2주1회 치료의 유효성을 평가하였고 Study SC-3030에서 베돌리주맙 SC 치료를 지속하였고, 이 시험대상자 집단에서 임상적 관해율(아래 그림), 임상적 반응률 및 평균 부분 메이요 점수의 분석 결과 연속 베돌리주맙 SC 2주1회 치료가 제52주를 넘어서 임상적 유익성을 지속됨을 입증함 **Figure 5.a Proportion of Study SC-3030 UC Subjects With Clinical Remission Over Time Among Study SC-3027 Randomized Completer Subjects for Long-term Combined Efficacy (FAS-UC) - Data as of 31 May 2018**  또한 IV 유도 후 치료를 중단한 시험대상자에서 베돌리주맙 SC 치료 후 임상적 유효성이 회복되었다. 위약에 무작위 배정되어 Study SC 3027 유지관리 단계(즉 베돌리주맙 IV 유도의 초기 2회 투여 후 치료를 중단한 46주)를 완료하고 Study Sc-3030에서 베돌리주맙 SC 치료(2주1회)를 다시 시작한 시험대상자에서 임상적 관해와 반응률이 증가하였다. 위약에 무작위 배정되어 치료 실패(질병 악화 또는 구제약물 필요)로 인해 Study SC-3027 유지관리 단계(즉 46주까지 치료 중단)를 조기에 중단한 시험대상자에서 베돌리주맙 SC 주1회 치료는 상실된 유효성을 임상적 관해율과 임상적 반응률의 증가와 평균 부분 메이요 점수의 감소에 기초하여 베돌리주맙 SC 치료 시작 후 4주만에 회복됨 유효성을 나타나지 않았던 군에서 주1회 베돌리주맙 SC 투여로 용량을 증량시켰을때 소수의 시험대상자에서 일부는 임상적 관해와 임상적 반응 회복을 확인함 **CD에서 유효성** Study SC-3031은 여전히 진행 중이며 중간 분석 당시 눈가림 상태임. 따라서 처음에는 제6주에 비반응자였으나 베돌리주맙 IV 3차 투여 후 제14주에 반응자가 되어(비무작위 배정된 제14주 반응자 CD 시험대상자) Study SC-3030 동안 베돌리주맙 SC 치료를 계속한 시험대상자만 CD 분석에 포함(N=97)되었음. 제14주에 베돌리주맙 IV 치료에서 베돌리주맙 SC 치료로 전환한 시험대상자의 유효성은 임상적 관해율과 HBI 점수로 입증된 환자들임
결론	Study SC-3030의 안전성 중간 분석에서는 UC 및 CD 시험대상자 모두에서 베돌리주맙 SC는 안전하고 내약성이 우수한 것으로 평가됨. 보고된 대부분의 AE는 경증 내지 중등증이였

	으며 보고된 AE의 대부분은 시험 약물과 관련이 없었음. 가장 흔한 사건은 UC 및 CD의 질병 상태 또는 비인두염과 관련된 질병 악화 사건임. 베돌리주맙 SC의 장기 노출은 특별 관심대상 이상사례(주사 부위 반응, 중대한 감염, 악성종양, 간 손상을 포함한 과민증 반응)의 빈도 증가를 초래하지 않았음. 이 시험에서 사망은 1건이 있었는데 시험 약물 치료와 관련이 없다고 평가되었음. 장기 치료 시 새로운 안전성 사건은 확인되지 않았고, 주사 부위 투여와 관련된 AE와 별개로 SC 투여 경로로 밝혀진 새로운 안전성 사건은 없었으며 이 시험에서 베돌리주맙 SC의 안전성 프로파일은 베돌리주맙 IV의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였음. 이 중간 분석의 유효성 결과는 베돌리주맙 SC를 사용한 유지요법이 UC 시험대상자에서 지속적인 임상적 유익성을 제공함. Study SC-3027 및 SC-3030 시험 데이터 마감이후 현재 78주까지의 분석은 모든 시험대상자 집단(무작위 배정된 시험 완료자, 무작위 배정된 조기 종료자 및 무작위 배정된 제14주 반응자 포함)에서 베돌리주맙 SC 치료의 유익한 효과의 지속을 뒷받침하는데 이는 전체 환자 모집단의 위장질환 현황이 반영된 것임 결론적으로, Study SC-3030의 임상 데이터 중간분석은 108 mg 베돌리주맙 SC 2주1회를 투여중인 시험대상자에서 유지요법으로서 베돌리주맙 SC 안전성 및 유효성을 뒷받침함

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

- 해당 사항 없음

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

- 해당 사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 심사자 종합의견 참조

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 심사자 종합의견 참조

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 및 캐나다 SC 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 크론병 및 궤양성 대장염을 적응증으로 가지고 있는 레미케이드, 휴미라와의 허가사항 비교표 제출, 기존 정맥주사(킨텔레스주)와 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다케다제약(주)	허가일	2022.02.17.
제품명	킨텔레스주(베돌리주맙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v2.3
주성분 및 함량	1바이알 중 베돌리주맙 300밀리그램		
효능·효과	1) 보편적 치료(코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료) 또는 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료 2) 보편적 치료(코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료) 또는 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
주입관련반응 (과민반응 포함)	•일반적인 의약품 감시 - 일반적인 의약품 감시 활동 •수동적 감시 - 실마리 정보(Signal) 검출 - PSUR/PBRER 작성 - 시판 후 이상사례 감시 및 보고 - 문헌검색을 통한 의약품 감시 •능동적 감시 - 시판후 조사(사용성적조사)	•의약품 첨부문서 - 사용상의 주의사항 중 3. 약물이상반응 항에 관련 내용 기술 • 전문가용 설명서 • 환자용 사용설명서
상기도 감염 (기관지염, 인플루엔자, 비인두염, 부비강염 포함)	상동	•의약품 첨부문서 - 사용상의 주의사항 중 3. 약물이상반응 항에 관련 내용 기술 • 전문가용 설명서 • 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성 -		

감염 - 소화관에서 방어장벽을 구성하는 것을 막는 위장 감염과 전신 감염(중대한, 중대하지 않음을 포함) - 이외의 중대한 감염 (진행성 다병소성 백질뇌증(PML)과 같은 기회감염을 포함한 다른 중대한 감염)	•일반적인 의약품 감시 - 일반적인 의약품 감시 활동 •수동적 감시 - 실마리 정보(Signal) 검출 - PSUR/PBRER 작성 - 시판 후 이상사례 감시 및 보고 - 문헌검색을 통한 의약품 감시 •능동적 감시 - 시판후 조사(사용성적조사) •일반적인 의약품 감시 - 일반적인 의약품 감시 활동 •수동적 감시 - 실마리 정보(Signal) 검출 - PSUR/PBRER 작성 - 시판 후 이상사례 감시 및 보고 - 문헌검색을 통한 의약품 감시 - 의심되는 신경성 증상 및 PML의 이상반응 정보를 수집하기 위하여 특별감시 이상사례 추적 보고서 사용(별첨 7) •능동적 감시 - 시판후 조사(사용성적조사)	•의약품 첨부문서 - 사용상의 주의사항 중 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것/3. 약물이상반응/4. 일반적 주의 항에 관련 내용 기술 • 전문가용 설명서 • 환자용 사용설명서 상동
악성종양	•일반적인 의약품 감시 - 일반적인 의약품 감시 활동 •수동적 감시 - 실마리 정보(Signal) 검출 - PSUR/PBRER 작성 - 시판 후 이상사례 감시 및 보고 - 문헌검색을 통한 의약품 감시 •능동적 감시 - 시판후 조사(사용성적조사)	•의약품 첨부문서 - 사용상의 주의사항 중 3. 약물이상반응/4. 일반적 주의 항에 관련 내용 기술 • 전문가용 설명서 • 환자용 사용설명서
간손상	•일반적인 의약품 감시 - 일반적인 의약품 감시 활동 •수동적 감시 - 실마리 정보(Signal) 검출 - PSUR/PBRER 작성 - 시판 후 이상사례 감시 및 보고 - 문헌검색을 통한 의약품 감시 -간 손상에 대한 자세한 정보를 수집하기 위해 추적 보고서 사용 •능동적 감시 - 시판후 조사(사용성적조사)	•의약품 첨부문서 - 사용상의 주의사항 중 9. 신장 또는 간 손상 환자에 대한 투여 항에 관련 내용 기술
3. 중요한 부족정보		

임신 및 수유 시 사용	•일반적인 의약품 감시 - 일반적인 의약품 감시 활동 •수동적 감시 - 실마리 정보(Signal) 검출 - PSUR/PBRER 작성 - 시판 후 이상사례 감시 및 보고 - 문헌검색을 통한 의약품 감시 •능동적 감시 - 시판후 조사(사용성적조사)	•의약품 첨부문서 - 사용상의 주의사항 중 6. 가임여성, 임부 및 수유부에 대한 투여 항에 관련 내용 기술
장기 안전성	상동	•의약품 첨부문서 - 사용상의 주의사항 중 3. 약물이상반응 항에 관련 내용 기술