의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2018.10.18.</td><td>접수번호</td><td>20180243347</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀해제, 신약 전환(□ 최초, ■ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국다케다제약㈜</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">킨텔레스주(베돌리주맙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">베돌리주맙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 백색 내지 회백색의 동결건조 덩어리(케이크) 또는 가루가 무색투명한 바이알에 들어 있는 녹여 쓰는 주사제로, 용해 후에는 투명 내지 유백광의 갈색을 띄는 노란색의 액체이다.
함량 : 1 바이알 중 베돌리주맙 300 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2015.06.19.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 차광하여 냉장 (2~8℃) 보관, 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA : 2014.05.22. / FDA : 2014.05.20.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단
허가총괄팀</td><td>허가담당자</td><td>이지영, 남경탁, 오정원</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과
첨단바이오제품과</td><td>심사담당자</td><td>송현, 박혜원 도희정, 오호정
이은경, 이경욱, 채규한
최진실, 엄준호, 안치영</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>임나영, 유대규, 채규한</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 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 300 mg을 제0주, 제2주, 제6주, 이후 매 8주마다 정맥 주입한다. 이 약 투여 후 14주가 되는 시점에 치료적 유익성을 보이지 않을 경우 투여를 지속하는 것을 신중히 재고해야 한다. 반응성이 감소된 환자들에게서 투여 빈도를 매 4주로 증가시켰을 때 유익성이 나타날 수 있다. 궤양성대장염이나 크론병에서 이 약에 반응을 보인 환자들에게는 치료 기준에 따라 코르티코스테로이드제를 투여하는 것을 줄이거나 중단할 수 있다.

○ 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

각 그룹에서 이상사례는 중증도가 줄어드는 순서로 나열되었다.

기관계	빈도	이상사례
감염 및 기생충 감염	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
소화기계 이상	흔하게	항문 농양, 치열, 구역, 소화불량, 변비, 복부팽창, 복부팽만, 치질
피부 및 피하조	흔하게	발진, 가려움증, 습진, 홍반, 도한, 여드름

직의 이상	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.

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 시험대상자 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 장기간노출

에 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 환자들을 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 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. 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 연구된 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 한다. 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	8 시간	보관하지 않음 [1]
생리식염주사액에 희석된 용액	24 시간 [2,3]	12 시간 [2]

1재구성을 위해 30분까지 허용된다.

2 해당 시간은 용해된 용액을 즉시 생리식염주사액에 희석하고 수액백에 보관 하는 것을 가정한 것이다. 재구성된 용액을 바이알에 보관한 시간은 해당 용액을 수액백에 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.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 냉장 (2~8℃) 보관, 제조일로부터 36개월

1.3 허가조건

○ (재심사) 6년

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제1항제1호가목

○ (위해성관리계획) v1.2

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

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타
신청일자	'18.10.18.	'18.10.23.	'18.10.19.	'18.10.23.	-	-
보완요청일자	'19.2.26.	'19.2.26.	'19.8.14.	'19.1.25.	-	-
보완접수일자	'19.9.30.	'19.9.30.	'19.11.12.	'19.10.1.	'19.10.1.	-
재보완요청일자	'19.12.11.	'19.12.3.	-	-	'19.12.3.	-
재보완접수일자	'19.12.23.	'19.12.23.	-	-	'19.12.23.	-
최종처리일자	'20.1.15.	'20.1.8.	'19.11.15.	'19.11.28.	'20.1.3.	-

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식약처 고시)
[별표1] I. 신약 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																															
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	○	○	○	○	X	○	○	○	○
면제사유	- 제4호 다목 및 라목의 자료는 신청의약품이 단클론항체 의약품으로 DNA나 염색체 성분에 직접적으로 상호작용할 것으로 예상되지 않음.(ICH 가이드라인 S6) - 제5호 라목 기타 약리작용 자료 별도 요구되지 않음.																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      (1) 구조 또는 구성성분등에 관한 자료
      (2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      (3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
      (4) 기준 및 시험방법
      (5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      (6) 시험성적에 관한 자료
      (7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      (8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      (1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      (2) 제조방법에 관한 자료
      (3) 기준 및 시험방법
      (4) 기준 및 시험방법에 관한 자료
      (5) 시험성적에 관한 자료
      (6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      (7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      (1) 장기보존시험
      (2) 가속시험자료
      (3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      (1) 장기보존시험
      (2) 가속시험자료

(3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 신청건은 기 제출한 임상시험성적을 기반으로 'TNFα 억제제 실패 환자'에서 '보편적 치료(코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료) 또는 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료 실패 환자'로 적용대상을 확장하는 건임.

  킨텔레스의 희귀해제에 따른 효능·효과 변경과 관련한 제출자료 검토 결과, 제출한 비임상시험 및 임상시험 자료는 대부분 희귀의약품 허가 시 제출되었던 자료와 동일하였음.

  희귀의약품 신청 시 이번에 변경허가 신청한 적응증을 대상으로 한 임상시험 결과를 제출하였으며, 이 중 하위집단이었던 'TNFα 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 중등도에서 중증 궤양성 대장염, 크론병 환자'에 대한 위약 대비 베돌리주맙의 유익성을 입증하여 허가를 득하였음.

- 기허가된 'TNFα 억제제 치료 실패 환자' 및 이번 신청 '보편적 치료' 모두 전체 시험대상자 집단에서 대조군 대비 베돌리주맙의 임상적 유익성(임상관해, 임상반응의 유도 및 유지 달성)을 입증하였으며 안전성 프로파일도 기허가된 내용에 비해 새로이 발견된 사항은 없었음.

- 희귀의약품 지정 해제 후 신약으로 허가변경 신청시의 가교 자료 제출과 관련하여 다음 사항을 검토하였음.

1) '생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정' 제25조제6호나목 및 [별표 9] 에 근거하여 '희귀의약품 지정을 해제하는 경우 '희귀의약품 지정 당시의 효능·효과 이외의 효능·효과를 최초로 추가하는 의약품 중 희귀의약품 지정 후 축적된 국내 사용례를 근거로 민족적 요인을 고찰한 자료를 제출한 의약품의 경우 가교자료를 면제하도록 하고 있음.

- 베돌리주맙의 경우 국내에서 정식으로 수행한 가교 시험 자료는 없으나, 국내 사용례로서 국내 환자가 controlled study(3상, 핵심임상시험)에 참여하여 분석한 자료가 있음.
- 비록 분석한 한국인 시험대상자의 비율이 적어 전체 집단과 한국인 시험대상자 간 통계적으로 분석이 가능할 정도는 아니라는 제한점이 있지만, 한국인 시험대상자의 약동학(Ctrough), 유효성, 안전성 결과는 전체 집단에서의 결과와 유사한 경향성을 보였음.
- 한편 베돌리주맙은 ICH E5 민족적 감수성 평가 결과 다른 항체의약품들과 유사하게 선형 약동학(용량비례

성), 완만한 약력학(유효성, 안전성), 넓은 치료 용량범위 및 광범위한 안전역 (safety margin), 장 선택적 작용 기전, 약물 상호작용 가능성 및 오남용 가능성이 낮아, 베돌리주맙의 민족적 감수성이 낮을 것으로 예상됨. 따라서 보편적 치료 또는 TNFα 억제제 실패 UC/CD 한국인 환자도 다른 민족과 다른 치료효과를 보일 것으로 예상되지 않으며 동일한 용법·용량의 적용이 가능하다고 판단됨.

2) 참고로 궤양성 대장염 및 크론병의 임상시험 결과, 전체 3상 임상시험 자료를 통해 TNF-α 치료 여부는 베돌리주맙의 약동학에 영향을 미치지 않으며, TNF-α 치료를 받은 적이 없는 환자에 대한 유도기 유효성 결과는 TNF-α치료 여부에 관계없이 모든 환자에 대한 유도기 유효성 결과와 유사한 경향 보이므로, 전체 집단 및 한국인 시험대상자에서 기허가된 TNFα억제제 실패 시험대상자와 보편적 치료에 실패한 시험대상자 모두에서 유사한 임상적 유익성을 보일 것으로 판단됨.

- 효능·효과 확대와 관련하여 시판 후 이 약의 국내 사용실적 및 안전성 정보 분석 결과, 국내외 환자간의 안전성 프로파일은 전반적으로 일관된다고 판단됨. 위해성 관리계획 면에서 추가적으로 관찰해야 해야 하는 위해성 항목은 현재로서는 없다고 판단됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 킨텔레스주(베돌리주맙)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 면역억제제
- 약리작용 기전 : 베돌리주맙은 인간 림프구 인테그린 α4β7에 직접 작용하는 인간화 면역글로불린 G1 (IgG1) 단일클론 항체 (mAb). Imtegrin α4β7 에 의한 MAdCAM-1(mucosal addressin cell adhesion molecule)의 상호작용에 의해 그와 관련된 위장관 점막으로 림프구 이동. integrin α4β7 - MAdCAM-1 상호작용과 그에 관련된 위장관 점막으로 림프구 이동 모두에 대해 길항작용. 병리적인 장 염증 감소시킴.

1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약은 장점막 면역에 관여하는 백혈구의 별개의 집단에 발현되는 α4β7 integrin에 결합하여 α4β7 - MAdCAM-1 상호작용과 그에 관련된 위장관 점막으로 림프구 이동 모두에 대해 길항작용. 병리적인 장 염증 감소시킴.
- 국내에서는 2015.6.19.에 희귀의약품으로 지정을 받아, 임상시험 중 일부 환자에 대한 분석을 실시하여 'TNF α억제제 치료제 반응을 나타내지 않거나 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염 및 크론병의 치료'에 대한 희귀의약품 허가를 득하였음.
  그러나 동일한 자료를 제출한 미국과 유럽(미국 2014.05.20./ 유럽 : 2014.05.22. 허가)에서는 실시한 임상시험의 환자 집단의 특성을 반영하여 '보편적인 치료에 불충분하거나 내약성이 없는 경우 또는 TNF 저해제나 면역조절제에 불충분한 반응이나 반응을 소실하거나 내약성이 없는 중등도에서 중증의 활성 크론병, 궤양성 대장염 성인 환자'로 적응증을 득하였음.
- 본 신청 건은 미국이나 유럽과 마찬가지로 편적인 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나 내약성이 없는 집단을 추가하여, 희귀해제, 신약으로 허가를 변경하고자 함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 크론병과 궤양성 대장염

- 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 발병기전 상 여러 면에서 유사한 면이 관찰됨. 두 질환 모두에서 장관 점막 고유판(lamina propria)에 존재하는 대식세포(Macrophage)와 수지상 세포(dendritic cell)들의 활성화 와 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.

- CD와 UC 치료제의 작용 기전

- integrin α4β7가 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 종양괴사인자-알파 억제제였음.
  반면 본제를 포함하여 장점막의 백혈구 수송 억제제(leukocyte trafficking inhibitor)는 면역세포와 장관 혈관

의 상호작용을 억제 하는 역할을 하며 염증성 세포들이 장 내 병변 조직으로 유입되는 것을 억제

- 백혈구 수송 억제제 계열인 Natalizumab은 α4β7와 α4β1 인테그린(integrin)의 α4 소단위체 모두와 결합할 수 있는 반면, 본 희귀의약품 신청 제품인 베돌리주맙 (Vedolizumab)은 α4β1에는 작용하지 않고 α4β7에만 선택적으로 작용함.

- 적절한 대체 의약품이 개발되지 않은 질환

- 현시점까지 궤양성 대장염(UC), 크론병(CD) 치료 목적으로 승인받은 생물의약품은 모두 TNF 억제제 계열의 의약품이며, TNF 제제에 불응인 UC, CD 환자의 경우 동일 계열의 치료제를 투여하더라도 치료 효과가 매우 낮은 것으로 보고되고 있음.

  따라서 TNF 억제제에 불응인 중등증~ 중증 UC 환자에서 사용할 수 있는 TNF 억제제와는 다른 기전의 생물학적 치료제가 요구됨.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 감염, 주입관련 반응, 악성종양 등 사용상의 주의사항에 기반영되어 있음.
- PML(진행성 다병소성 백질뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)과 같은 기회감염에 대한 지속적인 추적관찰 중(사용상의 주의사항 중 해당 감염 상태 환자 투여 금기 포함)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 고시

-「희귀의약품 지정에 관한 규정」(식품의약품안전처 고시 제2015-11호, 2015.03.17.)

- 국내 임상시험 승인 현황

1. 임상승인(2009.3.31)

C13006 : 중등도-중증 궤양성 대장염 환자에서 MLN0002에 의한 임상반응 및 관해의 유도와 유지에 대한 제3상, 무작위, 위약대조, 눈가림, 다기관 참여연구
C13007 : 중등도-중증 크론병 환자에서 MLN0002에 의한 임상반응 및 관해의 유도와 유지에 대한 제3상, 무작위, 위약대조, 눈가림, 다기관 참여연구
C13008 : 궤양성 대장염 및 크론병 환자에서 MLN0002의 장기간 안전성 및 효능을 측정하기 위한 제3상, 공개형 임상시험

2. 임상 추가(2010.12.14)

C13011 : 중등도 내지 중증 크론병 환자에서 베돌리주맙에 의한 임상반응 및 관해유도에 대한 제3상, 무작위 배정, 위약대조, 눈가림, 다기관 시험

- 품목 최초 허가 : 2015.6.19. 허가(희귀의약품)

1) 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염의 치료
2) 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 베돌리주맙(vedolizumab)
- 일반명 : 베돌리주맙(vedolizumab)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질(함량) □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 순도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘, L-히스티딘염산염, L-아르기닌염산염, 백당, 폴리소르베이트80

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 제품명, 원료약품 및 그 분량, 성상, 제조방법, 포장단위, 저장방법 및 사용(유효)기간, 기준 및 시험방법, 제조원 등 품질에 관한 자료를 검토한 결과, 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-80℃, -40℃, -20℃	원료의약품과 동일재질	공정 밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 제조일로부터 60개월의 장기보존시험자료
가속시험	5℃ ±3℃		공정 밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 제조일로부터 12개월의 가속시험자료
가혹시험	25℃/60%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 온도 및 광 등의 조건에서의 가혹시험 자료
	광안정성		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃	완제의약품과 동일	공정 밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 제조일로부터 60개월의 장기보존시험자료
가속시험	25℃/60%RH		공정 밸리데이션 배치를 포함한 품질의 대표성이 인정되는 배치의 제조일로부터 60개월의 가속시험자료
가혹시험	40℃/75%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 온도 및 광 등의 조건에서의 가혹시험 자료
	광안정성		
사용 중 안정성	5±3℃ -> 실온		품질의 대표성이 인정되는 배치의 용해 및 희석 후 사용 중 안정성 자료

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 : 장기보존시험자료를 토대로, -60℃ 이하에서 제조일로부터 48개월의 사용기간을 인정함
- 완제의약품 : 장기보존시험자료를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 36개월의 사용기간을 인정함

- 사용 중 안정성 : 신청한 사용상의 주의사항 인정

4. 독성에 관한 자료

- 희귀의약품 허가 당시 제출했던 자료와 동일한 자료를 제출하였음.

4.1. 독성시험자료 개요

- 희귀의약품 허가 당시 제출했던 자료와 동일한 자료를 제출하였음.

- C. monkey 대상 단회 투여독성시험(IV) 2건, 토끼 및 C. monkey 대상으로 2주, 3개월, 6개월간 반복투여 독성시험(IV) 6건, 배태자 독성시험(토끼, 단회 IV)투여) 1건 , 출생전후 발달(원숭이 4개월) 1건, 국소 내성(토끼, 단회 SC, IM 투여) 1건, 면역원성(원숭이, 토끼, 최대 6개월 IV) 1건, 면역독성(원숭이 단회, 3주, 13주 IV) 평가 실시
- 교차반응성 시험(마우스, 랫드, 기니픽, 토끼, 원숭이, 인간세포, 원숭이 및 인간 조직) 2건

시험종류	study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP준수	시험결과
단회투여 독성시험	KLA 00276	C.monkey (3F)	IV	단회	10,100	N	• MLN0002(=vedolizumab)(Process A)의 전반적인 내약성 평가(임상징후, 체중평가, TK, PD, PAHA 분석) - 100mg/kg IV 단회 투여는 내약성 우수. 시험약과 관련된 것으로 판단되는 유해한 임상 관찰 소견 없었음. 체중 영향 없었음 - 면역원성(by ELISA) : 모든 샘플이 PAHA(primate anti-human antibody) 양성 : 높은 PAHA 역가는 중화활성 보여, 약물 혈청 농도 및 결합 MLN0002에 대한 양성 염색세포 백분율 하락(높은 역가 보인 4마리) - TK : 10, 100mg/kg에서 $\alpha 4\beta 7$ 부위의 포

							화 시간은 각각 최소 29 일 및 약 85 일 100 mg/kg에서 Cmax 및 AUC0-2016hr :각각 2090 μg/mL 및 542,000 hr*μg/mL - PD MLN0002 투여는 free α4β7 sites 양성인 CD4+, CD20+, CD4+CD45RA+, CD+CD45RA- cell 수를 빠르게 감소시켰고, Day43까지 0.0~1.0%까지 감소하여 Day85까지 지속되었음. • NOAEL =100mg/kg
단회투여 독성시험	KLA00348	C.monkey (3/성/군)	IV	단회	0,10,30(10, 30 mg/kg 각각 두 군)	Y	• 제조공정 및 DP 제형 변경 후 MLN0002 (Process B, Process C) 평가 a) MLN0002 (Process B) (Lot IA015SA01) 및 MLN0002 (Process C) (Lot IC006LA)의 잠재적 급성 독성 평가 b) 시노몰거스 원숭이에 대한 TK 및 PD 반응 파악 1) 안전성 - Process B 및 C 제품 모두 내약성 우수해 모든 동물이 투여 후 예정된 7 일 관찰 기간까지 생존 - Process B 및 C 투여 후 임상징후, 사료섭취, 체중, 혈청 화학, 혈액학 파라미터에서 시험 약물 관련 변화는 없었음 2) TK - Process B, C는 비슷한 혈청 Cmax, AUC0-168h, TK 프로파일을 나타냈음 3) PD - 말초 림프구의 α4β7는 투여 후 곧장 MLN0002로 포화되었고, 이는 전체 시험 기간 동안 (투여 후 7 일) 유지. - Process B 및 C의 표적 (α4β7 부위)에 대한 결합 정도에서 현저한 차이는 없었음. 4) 면역원성 : 두 process 모두 면역원성 없었음
반복투여 독성시험	WIL-416055	뉴질랜드 흰 토끼 (5/성/군)	IV	Q2W, 12주	0,30,100	Y	• Process A 1) 안전성 - 30mg/kg, 100mg/kg 군 암컷 1마리씩 사망 : 시험약물과 관련 없는 것으로 판단 : 토끼 배태자발달독성시험 및 원숭이 13주 반복투여독성시험에서 재현되지 않았음) ⇒ NOAEL 100mg/kg 2) 면역원성 - 대부분에서 ADA 발생. - ADA가 TK 및 PD에 미치는 영향이 현저하게 나타나, 중화 항체로 인해 30mg/kg군 동물의 약 60%에서 약물 노출 감소하고 PD 반응 감소

							100mg/kg 군 8/9마리 4) PD : 100mg/kg에서 α4β7 포화가 투여 간격 전체 기간 및 시험의 투여 단계 기간 동안 대부분의 동물에서 유지되어 시험 기간 중 표적 저해를 입증
	LDP-02-15	C.monkey (3/성/군)	IV	QD, 14일	2.5 (Day 14, 18, 29 일째 각 1마리씩 평가)	Y	• Process A 1) 안전성 - 사료 섭취, 체중, 신체 검사 소견, 안과 검사 소견, 혈압 및 활력 징후, 임상 병리학 파라미터 수치에 대한 시험약 관련 영향 없었음 - 예외적으로 가벼운 림프 증식증 발견되었으나, 그 수준은 원숭이 정상 한계 이내. 또한 외부 단백질 중비에 따른 면역원성에서 비롯되었을 수도 있음. 2) TK 및 PD - 2.5mg/kg 투여는 순환 중인 림프구의 모든 α4β7 포화시키기에 충분. - 순환 약물 농도는 마지막 투여 후 떨어지기는 하지만, 그 약물 농도에서 free α4β7는 없었음. 3) 면역원성 - 순환 중인 약물에 의해 ADA 반응을 검출하기 어려움
	KLA00184-05-901	C.monkey (4M/군)	IV	Day 1,4,8,11,15	10	N	• Process A and B (NSO cell line vs. CHO cell line) 1) 안전성 - 두 세포주에서 생산된 MLN0002 반복투여로 10mg/kg 투여 시 일시적인 임상징후 제외하고는 시험약 관련 어떤 파라미터의 변화 없었음 2) 약동학 - 첫 번째 및 마지막 시험약 투여 후 CHO 유래가 NS0 유래 MLN0002보다 노출도(Cmax 또는 AUC)보다 약간 높았음. 축적 수준은 두 물질 모두 유사하였음. 3) PD NS0와 CHO 유래 MLN0002의 PD는 CD4+ 및 CD8+ cell에서 전반적으로 유사하였음 4) 면역원성 CHO 및 NS0 cell line 유래 두 제품 모두 유사한 면역원성 보였음. PD는 두 세포주간 유사.
	KLAW-111-01-607	C.monkey (3-5/성/군)	IV	3개월 2.5mg/kg: Day1,8,11,15,18,22,25,	0,2.5,10	Y	• Process A C.monkey에서 LDP-02(베돌리주맙)이 α4β7에 결합하고, 친화도도 사람과 유사, 사람조직과 유사한 조직교차반응성 보여서 비임상시험 동물종으로 선택 1) 안전성

				29,36,43,50,57,64,71,78,85 10mg/kg군: Day1,4,8,15,22,29,36,3,50,57,64,71,78,85			- 시험약 관련 변화없었음 ⇒ NOAEL 10mg/kg 2) TK - 용량 의존적 노출 3) 면역원성(ELISA, Biacore assay) - PAHA 존재에 기인한 간헐적이고 일시적인 임상징후 나타났음. - PAHA 발생한 모든 동물에서 Nab 발생 ⇒ 시험약의 빠른 혈청 clearance 및 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 포화도 저하를 유발. 4) PD - PAHA 발생하지 않은 동물에서 마지막 투여 1일 후 $\alpha 4\beta 7$ 포화도가 각각 99±1%, 99±1%
	502045	C.monkey (6/성/군)	IV	Q2W, 13주 (+12주 회복)	0,10,30,100	Y	• Process B 1) 안전성 - 모든 평가항목에서 시험약 관련 변화 없었음. - NOAEL 100mg/kg 2) 면역원성 - 대부분의 동물에서 면역원성 나타났고, 대체로 TK, PD에 영향 미쳤으며, 10mg/kg에서 그 영향이 가장 두드러졌음. 3) TK - 첫 번째 투여 후 약물 노출은 대체로 용량 비례 - 마지막 투여 후 약물 노출은 용량 비례 수준보다 큰 폭으로 증가(용량 증가에 따른 중화 PAHA의 감소에 기인) 4) PD ① CD4+ Th lymphocyte 집단에 발현한 free $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대한 유세포 분석 • free $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 비율 투여 전 27-29% → 최초 주입 30분 후 검출되지 않음 ② 성숙 림프구의 재순환 억제 : MLN0002에 의해 gut-homing subset이 내장 점막 밑으로 나가는 것을 차단. 다른 백혈구 subset에서는 변화 없음. ③ $\alpha 4\beta 7$ 인테그린을 발현하는 선천 면역의 구성 요소인 NK 세포의 세포 용해 활성에 미치는 영향 - NK 세포의 용해 활성에서 MLN0002는 유의한 영향 관찰되지 않았음. ④ T 세포 의존성 항원반응(T cell dependent antigen response, TDAR)에 대한 영향 - MLN0002 10, 30, 100 mg/kg 투여 동물은 KLH에 대한 1 차 IgM 및 IgG TDAR이 부형제 대조군과 동등한 수준으로 상승 - MLN0002에 대한 13주 노출은 non-human

							primate의 전신 TDAR을 감소시키지 않음.
	KLA00290	C.monkey (4-6/성/군)	IV	Q2W, 26주 +12주 회복기	0,10,30,100	Y	• Process B 1) 안전성 - W27까지 진행된 임상관찰, 사료 섭취, 심전도, 안과학, 임상병리학, 뇌척수액 평가, 장기 중량, 육안 데이터에서 시험약물 관련 변화 없었음 - NOAEL 100 mg/kg 이상 2) TK - 성별간 TK에 대한 명백한 차이 없었음. - Day1, 169에 암수 원숭이에게 각 용량을 투여한 지 30분 째에 Cmax. 100mg/kg 군에서는 마지막 투여 93일 후에도 시험약물 검출되었음. - Cmax, AUC0-336h, AUC0-333h는 거의 용량 의존적 - 항정상태는 암수 동물 모든 용량에서 Day85에 도달 3) 면역원성 **- MLN0002 투여 원숭이 대부분이 면역원성 양성** 3) PD ① 표적 포화도 - 투여 전 free $\alpha 4\beta 7$ integrin : 32 - 36 % 최초 시험약 주입 후 30분 이내 free $\alpha 4\beta 7$은 검출되지 않음 → 이 시험 시작부터 끝까지 표적이 MLN0002로 포화되었음을 입증 ② Gut homing cell - CD45RA- helper(CD4+) T 림프구의 gut homing subset ($\alpha 4\beta 7$high) 수준 투여전 전체 림프구의 15-22%→ 투여후 64~73%까지 증가. 각 투여군에서 시험기간 동안 지속됨. → 맥관계에서 전체 기억 helper T 림프구 집단 내 gut homing subset의 상대 비율이 3~4배 증가했음을 시사하며 이는 내장 점막 밑으로 나가는 것이 MLN0002에 의해 봉쇄되었기 때문. 다른 백혈구 subset에서는 변화가 없었음. ③ MLN0002 투여 원숭이에서 GI tract의 $\beta 7$ integrin 발현 백혈구 빈도 감소 - MLN0002에 의한 $\alpha 4\beta 7$- MAdCAM-1 결합의 약리학적 저해와 일치
배태자 독성시험	WIL-416036	뉴질랜드 흰 토끼 (5F/군) TK 3F/군	IV	단회, GD7	0,10,30,100	N	• Process B • 정맥 주입 용량 범위 결정 시험 1) 안전성 • 외래 단백질 투여에 의한 사망이 관찰되었으나, 생존 동물에서는 이상사례 관찰되지 않았음

							2) 면역원성 : 모든 용량군에서 ADA 발견, 특히 10mg/kg 군 1마리에서 중화능 있었음 3) TK - 10mg/kg 1마리를 제외하고는 모든 투여 동물에서 투여 수 2312시간(GD20)까지 약물 검출 4) PD - 신속한 표적 포화, 투여 후 20일까지 유지. ⇒ 10,30,100mg/kg을 뉴질랜트 흰토끼에 대한 GLP 준수 배태자 독성시험 용량으로 선정
배태자 독성시험	WIL-416044	뉴질랜드 흰토끼 (28F)	IV	단회, GD7	0,10,30,100	Y	• Process B 1) 안전성 - **모체 독성 및 배태자 발달독성 NOAEL 100mg/kg** 2) 면역원성(ELISA) - 10mg/kg 군 일부 동물이 ADA양성 보였으며, 중화능 있는 것으로 보임 3) PD - 100mg/kg 군에서 $\alpha 4\beta 7$ integrin 부위가 MLN0002 투여 직후부터 시험 종료시까지 약물로 포화 4) TK - MLN0002 노출은 용량 의존적 manner 보다 더 큰 경향
출산전후 독성시험	2091-003	C.monkey (12F/군)	IV	Q2W GD20~140	10,100 (인체 투여량 10배까지)	Y	• Process B - MLN0002가 암컷 원숭이의 임신, 분만 수유에 미치는 잠재적 영향, 자손의 생존, 성장, 출산 후 발달에 미치는 잠재적 영향 평가 1) 안전성 • **모체 및 자손에 대한 NOAEL 100mg/kg 이상** 2) 면역원성 - 일부 모체에서 MLN0002는 면역원성 나타냄. 대체로 PAHA는 MLN0002의 TK 및 PD에 영향을 미쳤고, 10mg/kg에서 그 영향이 가장 두드러졌음 3) TK - 새끼 혈청 내 MLN0002의 존재는 모유 섭취보다는 태반 통과에 기인 높은 시험약물 농도였을 때 모유로 MLN0002 전달(100mg/kg)
국소독성	wil-416096	뉴질랜드 흰토끼 (4~6M/	IM SC	단회	0,30,60 mg/ml	Y	• 뉴질랜드 흰토끼에 SC 또는 IM 주사 후 부종 등 72시간 동안 관찰 - 체중 관련 약물의 영향 발견 안됨 - MLN0002는 유의한 자극을 유발하지 않았음.

		군)					- 육안 및 현미경 관찰 발생률 및 중증도는 부형제과 시험 약물 주사 부위 비교 시 비슷했으며 부형제 및 MLN0002 주사 부위에서 관찰된 변화는 일반적인 주사 부위 외상과 일치
면역독성	20020485	C.monkey (5/성/군)	IV	주1회, 3주간	MLN0002 30mg/kg 나탈리주맙 30mg/kg	N	• 임상징후, 사료 섭취, 체중, 혈액학, TK, 면역원성, PD 등 분석 - 나탈리주맙 및 MLN0002는 모두 내약성이 무수해 모든 동물이 투여 후 관찰 기간까지 생존 - 임상 징후, 사료 섭취, 체중에서 약물 관련 변화 없었음. - 면역원성 ◦ 나탈리주맙은 모든 동물에서 면역원성 나타냈음 : ADA는 TK 및 PD에 중등도의 영향 미쳤음 ◦ MLN0002는 일부 동물에서 면역원성 : ADA는 TK 및 PD에 거의 영향 미치지 않았음 - PD ◦ 나탈리주맙과 MLN0002에 대한 생리학적 반응이 모든 동물에서 관찰되었음. : Natalizumab은 기억 helper T 세포의 $\alpha 4\beta 1+$ 및/또는 $\alpha 4\beta 7+$ 집단을 증가시켰음. MLN0002는 말초 혈액에서 gut-homing memory T 세포를 약 3 배 증가시켰으며 이는 13 주 및 26 주 독성학 시험 결과와 일치 ◦ 시노몰거스 원숭이에서 MLN0002가 유도한 생리학적 영향의 범위는 natalizumab으로 유도된 것보다 더 선택적임
	rpt-02275	Rhesus monkey	IV IM	Act-1 2mg/kg 10일간 투여 첫 투여는 IV, 그 이후는 IM	3개월 감작 후 10일간 시험약 투여	N	• $\alpha 4\beta 7$ 차단이 GI 관 이외 부위에서 T 세포 반응에 간섭하는지 여부를 파악하기 위해 Act-1 투여 리서스 원숭이에 피부 지연형 과민 반응 (delayed type hypersensitivity, DTH) 모델에서 Tetanus toxoid로 피부 내 Challenge - 처음 주입 및 이후의 주사는 내약성 좋았고 시험약 관련 임상적 징후가 관찰기 14일 동안 관찰되지 않았음. - $\alpha 4\beta 7$ 차단은 R.monkey의 DTH 반응에서 T 세포 및 대식 세포 수준에 영향 미치지 않음
교차 반응성	Im353 (예비 시험)	in vitro			humanized LDP-02의 다양한 form(biotinylated, unconjugated, fluoresceinated) murine homologue		• 인간화 단클론항체인 LDP-02의 교차반응성 예비 시험 - LDP-02, ACT-1 모두 다양한 사람 및 원숭이 림프 조직에서 강하게 염색되었음.

					ACT-1		
	Im1741	in vitro					• 정상 C. monkey에서 MLN0002의 교차반응성 - MLN0002는 C.monkey의 다양한 부분(혈액의 림프구와 대장, 소장, 위, 심장, 폐, 림프절, 침샘, 비장, 흉선, 편도선, 뇨관의 단핵세포에 있는 membrane에 염색 - C. monkey 조직에서 예상치 못한 염색 결과는 없었음
	Im433	in vitro			mouse IgG1 Ab ACT-1		• 정상 인간 조직에서 mouse mAb인 Act-1의 교차반응성 - 사람 조직에서 ACT-1은 lymphoid tissue의 림프구, 혈관의 lumem, 다양한 nonlymphoid tissue에 있는 저등급의 염증성 infiltrated 와 반응하였음. - ACT-1은 뇌의 vessel lumem, 간, 림프절에 있는 림프구에 염색 - ACT-1-면역반응 세포의 결합은 기존 문헌 결과와 유사하였고, 예상치 못한 교차반응성은 없었음
	Im434	in vitro			3명의 공여자로부터 얻은 37가지 조직		• 정상 인간 조직에서 인간화 단클론 IgG1 LDP-02/3A9-8E3.C1 Ab(=LDP-02)의 교차반응성 - 사람 조직에서 LDP-02은 lymphoid tissue의 림프구, 혈관의 lumem, 다양한 nonlymphoid tissue에 있는 저등급의 염증성 infiltrated 와 반응하였음. - 특히 LDP-02는 림프절, 편도선, 비장의 T-dependent region에 있는 림프구에서 염색. - LDP-02는 murine homologue인 ACT-1와 CDR region을 공유함. LDP-02의 분포 결과는 이전의 ACT-1 교차반응성 시험과 매우 유사함. 예상치 못한 결과는 없었음
	Im1493	in vitro			MLN0002		• 정상 인간 조직에서 교차반응성 - 사람 조직의 교차반응성 프로파일은 $\alpha 4\beta 7$ integrin 발현의 알려진 패턴과 일치했음. 시험약 특이적인 염색 결과는 없었음.
기타	01335	in vitro			ACT-1	N	• $\alpha 4\beta 7$ 발현하는 RPMI 8866 B 세포 lymphoma 세포주의 성장에 대한 Act-1의 영향 평가(ACT-1 투여 후 성장 변화를 보인다면, Carcinogenicity potential이 있음을 의미) - MLN0002의 murine homoloue로 동일한 CDR을 가지고 있는 ACT-1은 $\alpha 4\beta 7$ 발현 RPMI 세포주의 증식을 자극하지 못했음.
	IM1806	in vitro	-	10명의 공여자에서 얻은 악성	2, 20 ug/ml	N	• ACT-1(integrin $\alpha 4\beta 7$ Mab) • 악성 사람 종양에 대한 ACT-1의 결합 특이성 연구 - Act-1은 1 차 종양이 아닌 단핵 백혈구의 세포질 과립 및 막을 독점적으로 염색하

				사람 종양 조직			였으며 이는 정상적인 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 발현 패턴과 일치

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- Cynomolgus monkey를 이용한 단회 정맥 투여 독성시험 결과, 일반적으로 내약성 좋았음

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

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 희귀의약품 허가 당시 제출했던 자료와 동일한 자료를 제출하였음.
- 효력시험에서

- 베돌리주맙에 대한 인테그린 α4β7에 선택적인 결합 평가
- Treg와 CDC 및 ADCC에 대한 유도능 없음.
- 베돌리주맙이 α4β7에 결합한 상태에서, 베돌리주맙/α4β7 복합체는 세포 내로 내재화 되며, 결합효과는 가역적임을 확인.
- 베돌리주맙은 사람뿐만 아니라 토끼, 원숭이에서 유사한 친화력으로 교차 반응하나, 마우스, 랫드, 기니픽에서는 결합하지 않음.
- 베돌리주맙은 CNS에 대한 면역감시에 영향을 미치지 않기 때문에 나탈리주맙처럼 PML 위험성이 적음.

- 안전성 약리시험 결과, 원숭이에서 IV 투여 후 심혈관계에 대한 영향이 관찰되지 않았음.
- 약동학 평가 결과(토끼, 원숭이에서) 다른 단클론항체들과 유사하게 원숭이에서 낮은 청소율(CL)(0.180-0.266 mL/hr/kg), 낮은 Vss(80.7-88.3 mL/kg), 긴 말단 제거 반감기(14~15일)를 보였음. MLN0002는 토끼와 원숭이에서 10~100mg/kg 범위에서 일반적으로 선형 PK 특성을 보였음. 임신기간 동안 100mg/kg 투여한 C. monkey에서는 모유에서 출산 후 28일까지 낮은 수준으로 배설되었고 모체가 MLN0002를 투여받은 원숭이 새끼의 혈청에서 낮은 MLN0002 농도가 관찰되었음. 그러나, 새끼의 혈청 내 MLN0002의 존재는 주로 모유 섭취보다는 태반 통과에 기인함.

5.2. 효력시험

시험 번호	시험제목	시험계	시험방법	시험결과
1차 약력학 시험				
01097	integrin α4β7, αEβ7 vs. α4β1에 대한 MLN0002의 결합 선택성 평가	*in vitro*	integrin 중 하나만 선택적으로 사용	- MLN0002는 α4β7 에 특이적이며 α4β1, αEβ7, α4 단독 or β7 단독 인테그린에는 결합하지 않았음.
01099	사람 전혈에서 integrin α4β7 vs. α4β1에 대한결합 선택성 평가	*in vitro*	5명의 건강한 공여자 혈액	1) Act-1의 염색의 인간전혈패턴과 MKN0002는 동일 2) 이들 두 항체는 서로 완전히 상호경쟁을 하였음 3) 비록 α4β1 및 α4β7에 대한 발현의 겹치는 정도가 구분이 되었음에도 불구하고, leukocyte의 subset은 α4β1을 높은 비율로 발현하고, α4β7을 발현하지 않았음. 이러한 결과는 MLN0002가 α4β1에 400ug/mL (임상에서 가장 높은 농도에 도달)의 농도에서도 결합하지 않음을 보여줌. => MLN0002는 α4β7에 선택적으로 결합.
01140	희석 전혈에서 사이토카인 유리와 T 림프구 활성에 대한	*in vitro*	MLN0002항체를 전혈과 함께 배양한 후에 processed plamsa로의 cytokine release와 T lymphocyte activation cell surface marker의 발현	MLN0003를 전혈에서 배양하였을 때, Cytokine IFNγ, TNFα, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12 (P70), L-12 (P40), IL-17, and IL-23의 농도의 증가가 나타나지 않음 T lymphocyte activation markers CD25 및 CD69의 발현 또한 영향이 없었음

	MLN0002의 영향 평가		평가	반면에, 양성대조군인 LPS 및 phytohemagglutinin (PHA)는 Cytokine의 분비를 이끌어냈으며, T lymphocyte에서의 CD25 및 CD69의 발현을 증가시켰음. ⇒ MLN0002는 agonist로써의 활성이 적음. in vitro agonist 활성의 적음은 이 항체로 실시된 임상에서 관찰된 안전성프로파일과 일치
01954	사람 Treg. 세포에 대한 베돌리주맙의 영향	*in vitro*	건강한 성인의 PBMC에서 CD25- cells, Treg cells (CD4+/CD25+/CD127low/FoxP3+ cells)을 분리 - PHA 처리 후 베돌리주맙, 나탈리주맙 및 FIB504 처리 * FIB504 : etrolizumab(rhuMab β7)의 murine version	베돌리주맙이 gul-homing Treg 세포군과 함께 총 Treg 세포군에서의 억제하는 활성에 영향을 미치는지를 확인 - Vehicle control 및 isotype control antibody 대비 총 Treg 세포군 또는 gut-homing subset 에 대한 베돌리주맙, 나탈리주맙 및 FIB504에 대해 일치하는 효과는 나타나지 않았다. - 베돌리주맙은 사람 Treg 세포 활성에 영향을 미치지 않음
01139	사람 PBMC에서 CDC 유도에 대한 MLN0002의 영향 평가	*in vitro*	사람 PBMC에서 rabbit 보체 있는 상태에서 MLN0002, OKT(양성 대조) 또는 human IgG1/kappa (MLN1202, MLN0002에 대한 isotype control) 배양 후 LDH 유리 측정	- 인간 CD3에 대한 Murine Mab인 OKT3은 용량 의존적으로 PBMC에서 CDC 유도. - MLN0002 또는 IgG1 isotype control에서는 높은 농도에서도 cytotoxicity는 관찰되지 않았음.
01138	α4β7 발현 RPMI 8866 세포에서 ADCC에 대한 MLN0002의 효과 평가	*in vitro*	RPMI 8866 세포에서 PBMC와 항체들(MLN0002, Act-1 또는 리툭시맙(양성 대조) 함께 배양 후 LDH 유리 측정	- 리툭산은 RPMI8866세포에서도 용량의존적으로 ADCC를 유도. ADCC는 저농도의 리툭산에서도 관찰되었음 - 반면에 ADCC는 MLN0002 또는 Act-1에서도 10ug/mL 까지 처리할 때에도 관찰되지 않았음.
01098	α4β7-mediated cell adhestion interaction 저해에 대한 MLN0002의 선택성 평가	*in vitro*	α4β1만 발현하는 RAMOS 세포, α4β7만 발현하는 RPMI8866 세포에서 plate-bound 인간 MAdCAM-1, VCAM-1 또는 fibronectin에 결합하는 능력을 low affinity 또는 high affinity 인테그린 활성상태에서 평가	- MLN0002가 세포결합물질인 MAdCAM-1, VCAM-1 및 fibronectin에 대한 α4β1 및 α4β7 인테그린의 결합에 의해 작용되는 결합상호작용을 막음으로써, 특이성, 선택성 및 효력을 평가 - MLN0002는 α4β7과 MAdCAM-1 또는 fibronectin간의 상호작용으로 인해 매개되는 in vitro 세포결합의 subnanomolar 저해제. MLN0002는 α4β7-VCAM-1, α4β1-VCAM-1 또는 α4β1-fibronectin 매개의 결합상호작용을 저해하지 않음
01405	사람 PBMC의 Th17과 Treg cell에 대한 베돌리주맙의 결합	*in vitro*	사람 PBMC를 형광 표지된 베돌리주맙과 항α4 및 항β7 항체로 염색한 후 flow cytometry로 분석	베돌리주맙(MLN0002)가 인체말초혈액에서의 Th17 및 Treg 서브세트에 결합하는지를 평가 - 베돌리주맙은 총 memory Th17의 subset과 Treg 세포 그룹의 subset에 결합
01436	MLN0002 제거 후 사람 CD4+ memory T lymphocyte	*in vitro*		MLN0002의 결합이 α4β7의 수용체 internalizaton을 유도하는지, 유도한다면 MLN0002를 제거한 이후의 α4β7의 기능의 회복에 대한 기전 및 kinetic 평가 - MLN0002가 α4β7에 결합한 상태에서, MLN0002/α4

	에서 α4β7 기능에 대한 재구성의 역학			β7 복합체는 internalize되었음. 이러한 internalization은 4시간 이내에 시작하였으며 24시간이내에 완료되었음. - MLN0002가 제거된 상황에서, α4β7 복합체는 24시간 이내에 세포표면으로 되돌아갔으며, 대부분 완전한 복구는 4일정도 소요. 복구된 α4β7은 MAdCAM-1 에 결합하는 능력을 확인함으로써 여전히 활성이 있음을 확인
00709	마우스, 랫드, 기니픽, 토끼, C. monkey의 PBMC에서 α4β7에 대한 MLN0002와 Act-1의 결합 연구	*in vitro*	랫드, 마우스, 기니픽, 토끼, 원숭이, 사람 혈액을 MLN0003, ACT-1 과 함께 배양후 염색	MLN0002의 종간 교차반응성을 확인 - MLN0002 및 ACT-1은 α4β7을 포함하는 토끼, 원숭이 및 인간혈액샘플의 lymphocytes와 결합 - 마우스 랫트, 기니픽 혈액샘플에서 α4β7을 포함하는 lymphocyte와는 결합하는데 실패
01101	말초 사람 및 토끼 림프구의 α4β7에 대한 CHO-derived MLN0002의 결합 친화력 비교	*in vitro*	뉴질랜드 흰토끼, 사람 전혈에 표지된 MLN0002 투여 후 B 또는 CD4+ T 림프구에서의 발현 flow cytometry로 관찰	CHO세포 유래의 MLN0002의 토끼 및 인간 말초혈액의 lymphocytes에 발현한 α4β7인테그린에 대한 결합력을 측정하고 비교 - 모든 평균 EC50 및 IC50값은 0.13~0.47 nM이었으며 따라서 MLN0002의 인간 및 토끼의 α4β7 인테그린에 대한 결합력은 유사
01052	사람과 C.monkey의 PBMC에 대한 integrin α4β7에 대한 CHO-derived MLN0002의 결합 친화력 결정	*in vitro*	인간 또는 원숭이의 전혈을 표지된 MLN0002로 포합 또는 경쟁적으로 염색시킨 후, B또는 CD4+ T lymphocytes에서의 발현을 flow cytometry로 관찰.	- 모든 평균 EC50 및 IC50값은 0.33~0.4 nM이었으며 따라서 MLN0002의 인간 및 원숭이의 α4β7인테그린에 대한 결합력은 유사
01337	원숭이, 사람의 PBMC의 인테그린에 대한 나탈리주맙과 베돌리주맙의 결합 친화력의 비교	*in vitro*	원숭이, 사람 혈액 샘플을 나탈리주맙-Alexa Fluor-647 (A647) 및 베돌리주맙-A647로 포합 또는 경쟁적 결합시험상태에서 염색. CD4+ memory T lymphocytes에서의 α4 및 α4β7의 발현은 FACS로 확인	나탈리주맙 및 베돌리주맙의 이들의 타겟 인테그린인 α4 인테그린 및 α4β7 인테그린 각각에 대한 결합력을 측정하고 비교 추가적으로 나탈리주맙의 나탈리주맙-A647에 대한 저해력 및 베돌리주맙-A647에 대한 저해력 또한 3개의 종에서 비교 - 나탈리주맙과 베돌리주맙의 결합력은 각각 모든 원숭이, 인간유래의 CD4+ memory T lymphocyte에 대해서 유사하였으며, 이러한 결과는 약리학적효과로써 베돌리주맙은 원숭이와 인간에서 유사한 용량으로 사용가능하다는 것을 의미
00240	사람과 C.monkey의 T 세포에 대한 LDP-02의 상대적인	*in vitro*	FITC로 표지된 LDP-02를 인간 및 원숭이의 전혈에서의 α4β7 T 세포를 염색하고, flow cytometry 분석을 하기 위해 사용	* LDP-020 = MLN0002 = 베돌리주맙 인간 및 원숭이로부터 T-cell에 대한 LDP-02의 상대적인 결합력을 결정 - LDP-02의 α4β7에 대한 상대적인 결합력은 인간 및 원숭이 T 세포에 대해서 유사하게 나타났음

	결합 친화력			
Cmp-06-0004	사람 전혈 림프구에서 Competition Binding Assasy에서 여러 MLN0002와 Act-1의 비교	*in vitro*	인간전혈을 표지된 MLN0002 또는 Act-1으로 염색한 후 이에 대한 EC50을 경쟁항체가 있거나/없는 상태에서 구하였으며, B 및 CD4 memory T lymphocyte에 $\alpha 4\beta 7$의 발현은 flow cytometry로 관찰.	CHO-derived MLN0002와 NS0에서 생산된 MLN0002의 동등성을 확립하기 위함 - MLN0002의 생산된 로트는 CHO세포 및 NS0에서 생산된 물질을 모두 포함하여 Act-1과 함께 인간전혈 B 및 memory CD4-T lymphocytes에서 발현되는 $\alpha 4\beta 7$에 대한 결합력이 매우 유사
01673	rhMOG 유도 자가면역 뇌염 Rhesus 원숭이 모델에 대한 인간화 $\alpha 4$ intergrin Mab의 평가	*in vivo*	Phase 1, 2에 각각 Day 1, 8에 IV bolus injection - Natalizumab - MLN0002	1) 원숭이 모델을 나탈리주맙을 사용하여 검증 2) MLN0002가 CNS 면역감시에 영향을 미치는지 확인 Phase 1) 나탈리주맙은 뇌척수염, CSF의 lymphocytes의 침윤, 뇌염증과 탈수초화(MRI 현미경 평가에 의해측정) 및 말초에서 유도되는 leukocytes, lymphocytosis 및 monocytosis를 저해 Phase 2) MLN0002는 뇌척수염, CSF의 lymphocytes의 침윤, 뇌염증과 탈수초화 (MRI 현미경 평가에 의해 측정) 또는 leukocytes, lymphocytes 및 monocytes의 수치에 영향을 미치지 않았음. 이러한 결과는 MLN0002가 EAE모델에서 CNS의 면역감시에 영향을 미치지 않음을 나타냄.

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

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

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- MLN0002 와 약리학적 반응성이 있는 종인 뉴질랜드 흰토끼(단회, 반복투여, 독성동태 평가)와 원숭이(단회, 반복 IV, 약동학)를 대상으로 약동학, 독성동태, 약력학, 면역원성을 평가하였음.

시험 번호	시험제목	시험계	시험방법	시험결과
00892	C.monkey에서 MLN0002 IV 단회 투여시 PK, PD, 면역원성 평가	C.monkey	IV 단회	• 약동학 : IV 투여 시 상당한 노출, 낮은 제거, 긴 반감기 보였음. 약동학적 특성은 용량 의존적이지는 않았음. • 약력학 : 베돌리주맙 투여 후 free α4β7에 양성인 CD4+ , CD20+ , CD4+CD45RA+ , CD4+CD45RA- 세포의 퍼센티지의 갑작스러운 감소를 나타내었으며 MLN0002에 양성인 세포의 퍼센티지는 갑작스러운 증가를 나타냈음. 최초 PD 반응은 용량의존적이었으며 세포타입에는 독립적. • 면역원성 : 두 용량 모두에서 면역원성 나타냈으며, PAHA 역가 수치의 범위는 넓었음. 용량 의존적이거나 시간과의 관련성은 없었음.
Ldp-02-14	C.monkey에서 LPD-02 IV 및 SC 투여 후 PK 평가	C.monkey 3F/군	LDP-02 IV 또는 SC 단회 투여	• IV 투여 VDss는 원숭이의 혈중체적과 유사하였으며 LDP-02가 광범위하게 분포되지 않음, 즉 vascular compartment에 존재함을 의미
M1-Leu-3K88-97-267			두 시험의 약동학 결과 분석	• C.monkey에서 단회 IV, SC 투여 후 PK(study no 3-F59) 시험과, C.monkey에서의 14일 IV 반복투여독성시험(study no 3-G10) 시험의 PK 분석통해 단회 및 반복투여 약동학 모델링 - LDP-02가 5mg/ml로 제형화 되었고, 피하 조직에서 흡수가 지연된다는 사실에 기반하여, LDP-02의 피하 투여 경로는 용량 및 formulation 의존적이 될 것임.
Kla 00184-05-901	C.monkey에서 IV로 MLN02 반복투여 후 PK/PD 평가	C.monkey (4M/군)	NS0 세포, CHO 세포에서 생산된 MLN0002 C.monkey에 투여	• 서로 다른 세포주에서 생산된 MLN0002 투여한 후 PK/PD 특성 평가 1) 약동학 : MLN0002의 노출은 NSO그룹보다 CHO그룹에서 약간 더 높았음. 2) 약력학 - NS0-와 CHo- 세포라인에서 유래한 MLN0002의 약동학적 특성은 CD4+ 및 CD8+세포 모두에서 유사하게 나타났으며 이들 둘 세포유래의 MLN0002의 특성에는 차이가 없었음 3) 면역원성 - 두 세포주 모두에서 유사하게 나타났음.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험에서 인테그린 α4β7에 선택적인 결합 평가 및 생물학적 활성에 대한 확인은 적절하였으며 안전성 약리 평가를 통해 심혈관계에 대한 영향 없음을 관찰하였음.
- 안전성 약리시험 결과, 원숭이에서 IV 투여 후 심혈관계에 대한 영향이 관찰되지 않았으며 약동학 평가 결

과 다른 항체들과 유사한 결과를 보였음.

- 약리작용 기전 및 약물 동태에 대한 적절한 평가항목 설정, 시험 설계 및 평가가 이루어졌다고 판단됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 유럽 허가 신청 시 제출되었던 자료제출목록(TOC)를 제출하였음

6.1. 임상시험자료집 개요

- 총 19건 : 건강인 대상 1상 총 7건, 환자 대상 1b/2상 8건, 3상 4건을 수행하였음.
- 총 3,326명이 1회 이상 베돌리주맙(VDZ) 투여를 받았음.

6.2. 임상약리시험 및 핵심임상시험

- 건강한 시험대상자와 궤양성 대장염 및 크론병 환자에서 단회투여 및 반복투여 VDZ의 약동학(PK), 약력학(PD), 면역원성, 안전성 및 내약성을 평가하였음.

임상 단계	시험 번호	디자인	시험목적	대상환자	투여용량	시험대상 자수	투여 기간	결과
1	L297-007	무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조, 단일 용량 증량	SC, IV 투여시 내약성, PD, PK 평가	18-50세의 건강한 남성	G1) 0.15mg/kg IV, SC G2) 0.50mg/kg IV G3) 1.50mg/kg IV G4) 2.50mg/kg IV 군당 PBO IV or SC	VDZ IV 11명 SC 3명 위약 5명	단회 투여	모든 용량에서 양호한 내약성 보였음 - 사망이나 SAE 없었음. - SC 투여군에서는 AE 보고되지 않았음 - AE는 IV 투여군간 유사하게 분포되었고 중증의 AE 없었음. LDP-02 최저용량(0.15mg/kg) 투여 후 에도 림프구의 free $\alpha4\beta7$ site은 검출되지 않았음. post day 36에 free $\alpha4\beta7$ site가 기저치로 돌아갔음. 저용량에서 non-compartment PK 보였고, 2.5mg/kg까지 비선형의 PK 보였음.
1	C13001	무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림, 단일 용량 증량	건강인에서 VDZ 단회 IV 투여의 안전성, 내약성 평가	18-65세의 건강한 남녀 BMI 18-32kg/m^2 (체중 50-100kg)	VDZ 0.2,0.5,2.0, 6.0,10mg/kg PBO, IV 주입	VDZ 39명 위약 10명	단회 투여	• 3상 용량 선택을 위해 수행 **• 약동학** - 비선형성의 PK 특성을 보임. **• 약력학** - MLN0002는 모든 시점에서 거의 최대 수준으로 Act-1, MAdCAM-1-Fc 저해. - ADA 양성 일부 대상자에서 ADA 음성 대상자에 비해 빠른 제거, $\alpha4\beta7$ 수용체 포화의 소실을 보였음

								• **안전성** - 건강한 시험대상자에서 0.2~10mg/kg 단회 투여 시 양호한 내약성 보였음. - 사망, SAE, 투여중단 AE는 없었음. - MLN0002는 ADA 형성하나 최저 2용량에서만 관찰되었고 면역원성은 용량 의존적인 감소를 보였음
1	C13005	공개라벨, 단일 용량	내인성 인자 PK	18-65세 건강한 성인 남녀	VDZ 6.0mg/kg IV	low weight 12명 high weight 14명	단회 투여	• 체중 보정 용량은 다양한 신체 사이즈를 가진 시험대상자들에서 유사한 MLN0002 노출을 보이지는 못했음. ⇒ 다른 1, 2상 시험 자료와 함께 pop. PK 분석을 위해 통합분석. IBD 3상 시험에서 MLN0002에 대한 적절한 regimen을 결정하게 될 것(예, 고정, 체중에 근거한 또는 BSA에 근거한 용법) • **안전성** - 저체중 및 고체중의 건강한 시험대상자에게 6mg/kg 투여시 안전하고 내약성 양호. - HAHA 양성 없었고, 시험기간 동안 JCV 모두 음성 - 각 투여군당 1며이 양성의 주관적 PML 체크리스트 소견보였으나, 객관적 소견 없었음
1	C13010	공개 라벨, 단일 용량	피하 및 근육 투여의 생체이용률 비교	건강한 남성	VDZ 180mg SC 또는 IM 또는 IV	SC : 14명 IM : 14명 IV : 14명 모집	단회 투여	• **안전성** - 180mg SC 및 IM 투여시 전반적으로 내약성 양호 - 약물관련 AE는 IM과 IV 보다 SC가 더 낮았음.
1	C13012	공개라벨, 단일용량	CSF의 CD4+CD8+ 림프구 비율 평가	건강한 남녀	VDZ 450mg IV	VDZ 14	단회 투여	• VDZ는 CD4+ 세포수, CD8+ 세포수, 또는 뇌척수액내의 CD4+:CD8+ 비율에 영향을 주지 않았음.
1	C13013	무작위 배정, 위약대	위약 또는 VDZ 750mg IV 투여 후	건강한 남녀	VDZ 750mg IV 위약	위약 63 VDZ 64	완료	• B형 간염 백신을 근육투여로 접종하기 전에 VDZ 투여를 하는 것은 seroconversion rate에

		조, 단일용량	B형 간염 백신에 대한 seroconversion 비율		(Day1) Day4,32,60에 B형 간염 백신 투여 Day4,18에 경구 콜레라백신 투여			영향을 미치지 않음 • B형 간염 백신은 치료 범위와 유사하게 혈청 VDZ 농도에 영향을 미치지 않음 • 경구용 콜레라 백신에 반응하는 시험대상자 수는 VDZ pretreatment 에 의해 감소 주사로 투여하는 항원 challenge에 대한 반응에는 영향을 미치지 않으나, 경구(GI) challenge에 대한 반응은 약화시킴
1	C13009	Part 1 : 공개라벨, 단일용량 Part 2 : 무작위배정, 위약대조, 단일용량	Process B, C의 300mg IV 단회 투여의 PK/PD 평가 Process C의 안전성 및 내약성 VDZ의 심장 재분극에 대한 영향	건강한 남녀	Part 1 - Process C : VDZ 300mg IV- Part 2 : - Process B :VDZ 600mg IV - Process C :VDZ 600mg IV -위약 IV	VDZ 62명, 위약 25명 Proc. C 300mg 13명 Process B 600mg 23명 Process C 600mg 26명 위약 25명	단회 투여 (2년 관찰)	• Part1 : 공개라벨, IV 300mg 단회 투여 Part2 : 무작위배정, 위약 대조, 이중 눈가림, 평행군 IV 600mg 단회 투여. **• 약동학** - 제조공정에 따른 다양한 제형의 약동학 비교 : Process B와 Process C의 약동학 프로파일은 거의 일치. **• 약동학** - PD 평가변수인 ACT-1, MAdCAM-1-Fc는 모든 시점에서 MLN0002가 측정가능한 상태에서 거의 최대로 저해되었음. 수용체 포화의 time course 는 용량간 유사하였고, Process B, Process C 간에도 유사하였음. **• 안전성** - 전반적으로 MLN0002의 알려진 안전성 프로파일과 일치. MLN0002의 작용 기전으로 인해 상기도 감염의 증가가 관찰되었음
1b/2a	L297-006	무작위배정, 위약대조, 단일용량 증량	UC 환자 PK 및 초기 내약성 평가	18세 이상의 UC 환자	VDZ (IV) 0.15,0.5,2.0 mg/kg (SC) 0.15mg/kg PBO	29명 무작위배정 0.15mg/kg IV, 0.5mg/kg IV, SC 각각 5명 2.0mg/kg IV 6명 PBO 8명	단회 투여	**• 안전성** - LDP-02는 양호한 내약성 보였음. LDP-02 군에서 10% 이상 발생한 가장 흔한 AE는 두통, 복통, 오심, 구토 등. 이중 오심, 비염은 위약군에서 더 흔했음. **• 유효성** - 0.5mg/kg IV 투여군 2명이 Day 30에 임상 관해(modified Baron endoscopy score 및 Mayo Clinic Score 0점) 달성 **• 약동학**

								- LDP-02는 one-compartment model의 특성 보여줌. IV 투여 후 Cmax, AUC0-∞에 있어서 용량에 따른 선형성 보여줌 반감기와 분포 용적은 용량-비의존적 - 혈청 LDP-02 농도는 Day 60까지 검출됨. **• 약력학** - free $\alpha 4\beta 7$ binding site인 T세포의 비율이 IV투여 3시간 후, SC 투여 72 시간 후에 거의 0이 되었음. - 수용체 포화의 기간은 용량 및 투여경로 의존적이었음.
2	L299-016	무작위 배정, 이중 눈가림	CD 환자에 대한 안전성 및 내약성 평가	18-80세의 CD 환자	VDZ 0.5,2.0mg/kg 위약 Day1,29 IV	VDZ 0.5mg/kg 62명 2.0mg/kg 65명 PBO 58명	2회 투여 첫 투여 후 2년간 F/U	• 유효성 1차 평가변수 : Day57의 임상반응(기저치 대비 CDAI의 70점 이상 감소) 달성 환자 비율. ⇒ 투여군간 통계적으로 유의한 차이 보이지 못했음. • 2차 평가변수인 Day 57 임상관해(총 CDAI 점수 ≤150로 감소)는 위약 대비 유의하게 2mg/kg 투여군이 임상관해달성률이 높았음 ⇒ LDP-02 용량은 최적의 유효성을 달성하기는 부적절함 • 약동학 - VDZ의 노출은 두 용량간 용량의존적으로 증가. 용량의존적인 $\alpha 4\beta 7$ 포화 및 포화 유지 보여줌. • 안전성 - 양호한 내약성 보였음. 위약 대비 LDP-02 군에서 더 흔한 AE는 두통, 오심, 비인두염. 가장 흔한 SAE는 GI 질환(크론병 악화)
1b/2	M200-021	무작위 배정,위약 대조	환자 PK 및 초기 내약성 평가	CS 또는 면역억제제를 받은 적 없는 활성 UC 환자	VDZ 0.5,2.0mg/kg PBO IV Day 1,29	30명 등록 VDZ 0.5mg/kg 12명 2.0mg/kg 12명 PBO 6명	느린 등록 속도로 인해 조기 종료	**• 안전성** - VDZ는 양호한 내약성 보임. 가장 흔하게 보고된 SAE는 UC 악화 **• 약력학** - 용량 의존적으로 VDZ 존재 하에 $\alpha 4\beta 7$ 포화 보여줌 **• 약동학**

								- 용량 의존적인 PK. 첫 번째 투여 후 반감기는 두 용량에서 비슷 **• 유효성** - 검정 미실시. VDZ 투여군 3명이 임상관해 달성.
2	M2000-022	무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림	CS 또는 면역억제제를 투여받은 적 없는 UC 환자에서 VDZ의 안전성 및 내약성 평가	18-80세 UC 환자	VDZ 0.5,2.0mg/kg vs. PBO Day1,29 IV	181명 등록 VDZ 0.5mg/kg 58명 2.0 mg/kg 60명 PBO 63명	Day 180까지 관찰/완료	**• 약동학** - 용량 의존적인 노출을 보이며, 첫 투여 후 반감기는 0.5, 2mg/kg 투여군에서 각각 9일, 12일로 유사 **• 약력학** - 혈청 VDZ 농도가 ≥1~10ug/ml 인 경우 CD4+/CD45RO+ Tcell의 거의 ≥90%에서 $\alpha 4\beta 7$ 포화됨. - Day 1,29에 두 용량 투여 후 $\alpha 4\beta 7$ 은 HAHA 음성 환자에서 Day57 또는 Day85 동안 완전하게 포화상태를 유지. **• 면역원성** - VDZ 투여는 HAHA 발생, 이는 약물의 제거를 통해 PK 및 PD에 간섭 효과 **• 유효성** - Day 43에 관해 달성 환자 위약 : 0.5 : 2mg/kg = 14% : 33% : 32% - 위약군간의 관해 달성의 차이는 0.5mg/kg은 18.5%(CI :3.6%, 33.3%; p=0.017), 2mg/kg 은 17.4%(CI: 2.8%, 32.0%; p=0.023)
1b/2	C13002	무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림	UC 환자에 대한 반복 IV 투여의 안전성, 내약성 평가	18-70세 UC 환자	VDZ 2.0,6.0,10.0 mg/kg PBO Day1,15,29, 85 IV	47명 등록, 46명 투여 VDZ 2.0mg/kg 13명 6.0mg/kg 14명 10.0mg/kg 11명 PBO 9명	12주 투여 1년까지 관찰/완료	**• 약동학** - MLN0002는 선형 PK 였고, 반복 투여 후 PK 프로파일이 변하지는 않았음. **• 약력학** - MLN0002는 Act-1, MAdCAM-1-Fc를 모든 용량군에서 거의 완전하게 저해했음. **• 유효성** - 위약 대비 임상반응 유도에 있어 MLN0002이 효과적이나, 일치하는 용량 반응성은 보이지 않았음 (부분 Mayo 점수 측정) **• 안전성** - 위약 대비 MLN0002는 2~10mg/kg

								IV 투여시 양호한 내약성을 보임
1b/2	C13004	공개 라벨 장기 시험	C13002 완료 환자 및 UC와 CD 가진 nonrollover 환자에게 VDZ 투여기회 제공	18-75세의 UC 또는 CD 환자	VDZ 2.0, 6.0mg/kg Day1,15,43 then Q8W IV	VDZ 2.0 mg/kg 37명 6.0 mg/kg 35명 CD 19명 UC 53명	완료	• **약력학 및 유효성** - MLN0002는 2, 6mg/kg 용량에서 표적 수용체 포화 및 질병 활성의 지속적인(durable) 감소 보였음 - UC 및 CD 모두 최대 치료 반응은 Day155~267 사이에 보였음. • **약동학** - 2mg/kg 군에 비해 6mg/kg 군은 지속적으로 높은 pre-infusion (예, trough) 혈청 농도를 보여주었고 노출은 용량 의존적이었음. • **안전성** - MLN0002는 모든 용량에서 장기 투여 후 양호한 내약성을 보였음.
1b/2	CPH-001	공개라벨0, 반복투여시험	일본인 UC 환자에서 안전성 및 PK. PD 평가	**일본인** UC 환자	VDZ 150, 300mg Day1,15,43 IV	VDZ 150mg 3명 300mg 6명	완료	• 일본인 UC 환자에서 300mg IV 투여 시(Day 1,15,43) 양호한 내약성 보임. • **약동학** - 용량 증가 시 MLN0002 혈청 농도도 증가 • **약력학** - 150, 300mg en 용량 모두에서 $\alpha 4\beta 7$ 수용체 포화 • **유효성** - Day1에 임상 관해 만족 못한 2명이 Day47에 임상반응 만족 (부분 Mayo 점수)
3	C13006	무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림	임상반응(W6) 및 관해의 유도 및 유지(W52) 평가 * 유도 및 유지 시험은 분리된 시험	18-80세 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염	유도기 : VDZ 300mg vs. PBO (W0,2) 유지기(W6~50) : VDZ 300mg Q4W 또는 Q8W vs. PBO IV	895명 유도기 : VDZ 746 PBO 149 유지기 : VDZ Q4W 498 VDZ Q8W 122 PBO 27	1년	• **유효성** - 1차 평가변수인 유도기 W6 임상반응 및 유지기 W25 임상관해 평가 결과 위약군 대비 VDZ 두 투여 용량군 모두 통계적으로 유의한 개선을 보였음. • **안전성** - 양호한 내약성을 보였음.

3	C13007	무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림	임상반응 및 관해의 유도 (6주) 및 유지 (52주)평가 * 유도 및 유지 시험은 분리된 시험	중등도에서 중증의 활성 크론병	유도기 : VDZ 300mg, 위약 W0,2 유지기(W6~50) : VDZ 300mg Q4W 또는 Q8W, 위약	유도기 VDZ 967 위약 148 유지기 VDZ Q4W 660 VDZ Q8W 154 PBO 301	1년	**• 유효성** - 1차 평가변수인 유도기 W6 임상 관해 및 개선된 임상반응 달성, 유지기 W52 임상관해 달성 평가 : W6에 임상반응을 달성한 환자의 비율은 VDS 투여군은 위약 대비 유의하게 높았음 다른 1차 평가변수인 W6의 개선된 임상반응의 달성은 VDZ가 높기는 하였으나, 위약 대비 통계적으로 유의하게 높지는 않았음 : W52 유지기 임상관해 달성 비율은 위약군에 비해 VDZ 투여군 모두 위약군에 비해 통계적으로 유의하게 높았음 **• 안전성** - 양호한 내약성을 보였음
3	C13008	공개라벨, 단일군, 장기 연장 시험	C13004, C13006, C13007, C13011에 참여한 UC 또는 CD 환자들의 장기 안전성 및 유효성 평가	중등도에서 중증의 UC 또는 CD 환자 C13011은 W10 완료했어야 함	VDZ 300mg Q4W IV	VDZ 이전 노출 없던 환자도 참여 2243 CD 1349 UC 894	ongoing	• VDZ은 UC 또는 CD 환자에게 유지 요법으로 300 mg IV Q4W 투여하였을 때, 대체로 안전하고 내약성이 양호 • 탐색적 유효성 분석 결과, VDZ의 치료적 잇점이 UC 및 CD 환자에 대한 장기간 투여에서 유지.
3	C13011	무작위 배정, 위약 대조, 이중 눈가림	TNF 저해제 실패한 하위 그룹에서 유도 투여 시 임상 관해(W6) 평가	면역조절제 및/또는 TNF 저해제에 부적절한 반응, 반응의 소실, 또는 불내성인 중등도에서 중증의 활성 크론병	VDZ 300mg, 위약 W0,2,6 IV	VDZ 209 PBO 207	유도기 10주 관찰기 ~W22	**• 유효성** - 1차 유효성 평가변수인 TNFα 길항제 실패 ITT 부분 모집단에서 제 6주의 임상적 관해는 위약 대비 VDZ의 통계적으로 유의한 차이를 만족하지 못했음 **• 안전성** - 내약성 양호했음.

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 6.2 표 참조

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

○ 궤양성 대장염(UC) : C13006(GEMINI I)

- **임상시험디자인**

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

- **임상시험 대상군**

- 면역조절제(AZA, 6-MP) 또는 TNFα 저해제에 부적절한 반응, 반응의 소실, 내약성이 없는 중증도에서 중증 (Mayo 점수 6-12점 및 내시경 하위점수≥2) 궤양성 대장염 환자 895명(코호트 1 374명, 코호트 2 521명)
- TNFα 억제제 naive 환자에 대한 효과를 보기 위해 TNFα 억제제 투여 경험 있는 환자는 전체 집단의 <50%

- **1차 평가변수**

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

- **결과**

- 유도기 1차 평가변수인 6주째 임상반응을 보인 시험대상자의 비율은 vedolizumab 투여군 중 47.1%가 제 6주에 임상 반응에 도달한 반면, 위약군에서는 25.5%이 도달하였음. 위약과의 차이는 21.7%(95% 신뢰구간 [CI]: 11.6, 31.7; p < 0.0001)로, 상대적 위험은 vedolizumab에 양호한 1.8(95% CI 1.4, 2.5).
  : 등록한 시험대상자의 약 40%가 이전에 TNFα 저해제에 실패한 경험이 있었으며, 결과는 전체 모집단과 유사하였으며, 6주째 임상 반응에 대해 통계적으로 유의한 개선을 나타냈음(위약 : VDZ = 20.6% : 39.0%; 위약과의 차이 18.4%(95% CI 3.9, 32.9).
- 유지기 2차 평가변수인 W6 임상 관해 및 점막 치유는 두 평가변수 모두에 대해 베돌리주맙이 통계적으로 유의한 개선을 보였음

	위약	베돌리주맙	
W6 임상관해	5.4%	16.9%	11.5% (95% CI: 4.7, 18.3; p = 0.0009)
W6 점막 치유	24.8%	40.9%	16.1% (95% CI: 6.4, 25.9; p = 0.0012)

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

- 위약 : VDZ Q8W : VDS Q4W = 15.9% : 41.8% : 44.8%

(300 mg vedolizumab Q8W를 투여한 환자들에서, 위약과 비교한 차이(adjusted)는 26.1% (95% CI: 14.9,

37.2)였고,

Q4W 용법군에서(300 mg vedolizumab Q4W 투여), 위약군과의 차이(adjusted)는 29.1% (95% CI: 17.9, 40.4). 두 VDZ군 모두에서, 상대적 위험은 유사하였음(Q8W에서 2.7(95% CI; 1.7,4.2), Q4W에서 2.8(95% CI; 1.8, 4.4).

: TNFα 저해제 실패 경험이 있는 시험대상자의 경우 52주째 임상 관해 및 지속적인 임상반응, 점막 치유 등에서 위약 대비 VDZ 두 투여군 모두에서 통계적으로 유의한 차이를 만족하였음.

52주째 임상 관해의 경우 위약 : VDZ Q8W ; VDZ Q4W = 5.3% :37.2% : 35.0%. 위약과의 차이는 각각 31.9%(95% CI 10.3, 51.4), 29.7%(95% CI; 7.4, 49.4)

- **안전성 결과**

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

○ **크론병(CD)**

(1) C13007(GEMINI Ⅱ)

중등도에서 중증 크론병 환자에서 베돌리주맙에 의한 임상 반응 및 임상관해의 유도, 유지에 대한 3상, 무작위배정, 위약 대조, 눈가림, 다기관 시험

- **임상시험디자인**

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

- **임상시험 대상군**

- 면역조절제(AZA, 6-MP, MTX), TNFα 저해제를 포함하여 1가지 이상의 크론병 표준 치료에 실패한 적이 있는 중등도 내지 중증 활성 크론병 환자 1,115명(코호트 1(ITT) 368명, 코코흐 2 747명)

- **1차 평가변수**

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

- **결과**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2) C13011(GEMINI Ⅲ)

중등도에서 중증 크론병 환자에서 베돌리주맙에 의한 임상 반응 및 관해의 유도에 대한 3상, 무작위 배정, 위약 대조, 눈가림, 다기관, 3상 시험

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

- **임상시험 대상군**
  - 중등도에서 중증 활성 크론병 환자 416명

- **1차 평가변수**
  - TNFα 길항제 실패 ITT 부분 모집단에서, 6주째 임상적 관해를 보인 시험대상자 비율

- **2차 평가변수**
  - 전체 집단에서 W6의 임상 관해달성 비율
  - TNFα 길항제 실패 ITT 부분 모집단 및 전체 집단에서 W10의 임상관해 달성률
  - TNFα 길항제 실패 ITT 부분 모집단 및 전체 집단에서 임상관해 유지(W6 및 W10 모두 임상 관해) 달성 비율
  - TNFα 길항제 실패 ITT 부분 모집단에서 W6의 증가된 임상 반응 달성 비율.

- **결과**
  - 등록한 시험대상자의 75%가 이전에 TNFα 저해제에 실패한 경험이 있었으며, 25%는 TNFα 저해제 경험이 없었음. 위약 대비 VDZ의 임상 관해 달성 비율은 위약 12.1%, VDZ 15.2%로 위약과의 차이는 3.0%(95% CI; -4.5, 10.5; p=0.4332)로 통계적 유의성은 만족하지 못했음.

- 1차 유효성 평가변수 분석 결과가 유의했을 경우에만 연속 검증을 통해 2차 유효성 평가를 실시하기로 계획했기 때문에 2차 유효성 평가변수에 대한 정식 가설 검증은 실시되지 못했으나, 탐색적으로 실시한 유효성 분석 결과 임상적으로 의미 있는 결과가 관찰되었음.

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

* C13011의 평가변수가 C13007 시험에서 mixed population에서의 6주 관해를 본 것과 달리 TNFα 저해제 실패 환자에 대해서만 평가하는 6주째 임상 관해 달성이기 때문에 더 엄격한 평가변수가 될 수 있음.

* VDZ가 gut로 T cell이 들어가는 것을 감소시키는 영향이 있지, 이미 gut에 들어가 있는 세포에는 영향을 미치지 않아 효과가 지연될 것일 수 있음.

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 보편적 치료(conventional therapy) 또는 TNFα 길항제 치료에 실패한 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염 또는 크론병 환자에서 관해의 유도 및 유지 치료로서 VDZ의 유효성을 입증. 제출 임상시험 결과보고서, 특히 핵심임상시험 자료는 희귀의약품으로 '종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염, 크론병의 치료'의 효능·효과를 득하기 위해 제출했던 핵심임상시험 자료와 동일함.

(13006) 베돌리주맙은 보편적 치료 및 TNFα 저해제 실패 집단을 포함한 전체 집단에서 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염 환자에서 각각 6 주째 및 52 주째 관해 유도 및 유지에 대한 VDZ의 유효성을 입증

(C13007) TNFα 길항제를 포함하여 1 개 이상의 치료에 실패한 적이 있는 크론병 환자(이전에 TNFα 길항제 치료에 실패한 경험이 있는 환자 75%와 TNFα 길항제 치료 경험이 없는 환자 25%를 포함)에서 VDZ 유도 요법을 평가시 전체 대상군에서 각각 6 주째 및 52 주째 관해 유도 및 유지에 대한 VDZ의 유효성을 입증.

(C13011) 75% 환자가 1~3개 TNFα 길항제 실패 경험 있었음. 이 시험에서 1 차 평가변수인 TNFα 길항제 치료에 실패한 환자에서 6 주째 임상 관해에 대해 수치적인 개선을 보였으며(통계적 유의성은 없음),. 탐색적으로 실시한 전체 환자군(즉, TNFα 길항제 치료 경험이 없는 환자와 이전에 TNFα 길항제 치료에 실패한 환자)에서 사전 정의된 2 차 평가변수인 6 주째 임상 관해를 달성한 환자의 비율과, 이전에 TNFα 길항제 치료에 실패한 환자군에서 10 주째 임상 관해를 달성한 환자의 비율은 위약군 대비 VDZ 군이 더 높았음.

- 궤양성 및 크론병 시험에서 전반적으로 일관되게 베돌리주맙의 유익성을 입증하였음.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 베돌리주맙 임상시험에서 관심있게 관찰된 특별관심 이상사례로는 감염 AE, 위장관 AE, 악성 종양, 신경계 AE, 주입 관련 AE가 포함되었음. 코르티코스테로이드 및/또는 면역조절제와 VDZ를 병용한 환자에서, 이러한 약물을 투여하지 않은 VDZ 투여 환자와 비교해 뚜렷한 감염 위험 증가는 나타나지 않았음.
  임상시험에 참여한 환자들에 대해 중대한 기회 감염을 포함한 감염을 면밀히 관찰하고, PML 스크리닝 및 모니터링 프로그램(RAMP)을 시행하였고, 관찰된 PML 사례는 없었음.

- 3상 시험에서 베돌리주맙 투여기간 중 ADA는 4%. . 3 상 시험 동안 투여를 종료한 환자(마지막 투여 후 16 주 또는 반감기의 약 5 배)에서 검출된 HAHA의 빈도는 10% 였고 궤양성 대장염 및 크론병 환자군 간

차이는 없었음.

- 신청한 궤양성 대장염 및 크론병 환자 집단에서의 베돌리주맙의 안전성 프로파일은 수용가능한 수준이라고 판단됨.

6.4. 가교자료

6.4.1 가교시험 : 별도 시험 미수행

6.4.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

- 선형 약동학(용량비례성), 완만한 약력학 (유효성, 안전성), 넓은 치료 용량범위 및 광범위한 안전역 (safety margin), 장 선택적 작용 기전, 약물 상호작용 가능성 및 오남용 가능성이 낮아, 베돌리주맙의 민족적 감수성은 낮은 것으로 평가됨

6.4.3. 가교자료평가

- 베돌리주맙은 3 상임상시험에서 확보한 집단 약동학 결과, 평균 베돌리주맙 최저농도 (Ctrough)는 전체, 백인, 아시아인, 한국인 분석군이 모두 유사. TNF-α 억제제 치료를 받지 않은 환자군에 대한 하위분석에서도 동일하게 전체, 백인, 아시아인, 한국인 분석군이 모두 유사

- 궤양성 대장염 3 상 임상시험에 다수의 아시아인과 한국인 시험대상자가 포함되어 있으며, 한국인 시험대상자들에서 유도기 및 유지기 유효성 및 안전성 결과는 전체, 백인, 아시아 환자군에 대한 안전성 유효성 결과와 유사하였음.
  나아가 TNF-α 억제제 치료를 받지 않은 환자군에 대한 하위분석에서도 한국인의 유도기에서의 유효성 결과는 전체, 백인, 아시아 환자군에 대한 유효성 결과와 유사

- 3상 주요 시험에서 얻어진 베돌리주맙 최저 농도 분석의 민족 간 비교분석을 통한 한국인과 다른 민족 간 약물 노출의 유사성
  : 백인, 아시아인, 한국인간 6주째 평균 베돌리주맙 Ctrough는 유사하였음.
  : 이번에 추가하고자 하는 집단인 TNF-a 억제제 투여 경험이 없는 환자군에 대한 추가 하위분석을 실시 분석 결과, 2 주 째 및 6 주째에 백인, 아시아인, 한국인 간에 평균 베돌리주맙 Ctrough 값은 유사.

- 한국인 참여 비율 높은 UC 임상(C13006)에서 얻은 유효성 자료 비교 분석

- 한국인 환자의 비율은 소수여서 통계적인 의미를 부여하기에는 해석의 제한이 있음.
- 민족 간 유효성 비교는 두 적응증 중 더 많은 한국인 환자수가 포함되어 의미 있는 민족간 비교가 가능한 UC 임상시험자료의 민족 간 비교분석 실시
  : UC 환자에 대한 유도기의 유효성 민족 간 비교 분석 및 이 중 TNF-a 억제제 치료 경험이 없는 UC 환자에 대한 유도기의 민족 간 유효성 비교 분석 실시
  : 유도기 1차 평가변수인 베돌리주맙 투여군의 6주째 임상반응율은 전체 집단, 백인, 아시아인, 한국인간에 수치적으로 유사함. 다른 평가변수들도 위약군 대비 수치적으로 우수한 결과 보임. TNF-α 치료를 받은 적이 없는 환자에 대한 유도기 유효성 결과는 TNF-α 치료 여부에 관계없이 모든 환자에 대한 유도기 유효성 결과와 유사했으며, 이는 한국인 환자에서도 마찬가지여서 두 하위군 간 유효성은 유사.

6.4.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 베돌리주맙은 중등도내지 중증의 활성 UC 환자를 대상으로 실시된 임상시험을 통해, TNF-α 억제제 치료에 실패한 시험대상자들을 포함하여, TNF-α 억제제 치료 경험이 없으며 코르티코스테로이드, 면역조절제 및 TNF-α 억제제 등과 같은 보편적 치료에 실패한 궤양성 대장염환자에 대해 통계적으로 유의한, 그리고 임상적으로 의미 있는 유효성이 입증되었음.
  - 분석 결과, 전체, 백인, 아시아인, 한국인군 간의 유도기 유효성의 유사한 경향성이 확인
  - TNF-α 억제제 치료를 받은 적이 없는 UC 시험대상자에 대해 민족 간 유효성 하위 분석 실시 결과, 전체, 백인, 아시아인, 한국인군 간의 유도기 유효성 효과는 유사
- 전체 UC 시험대상자와 TNF-α 억제제 치료를 받은 적이 없는 UC 시험대상자의 유도기 유효성 차이는 보이지 않았으며 전체 UC 시험대상자의 유지기 유효성 또한, 민족 간 유효성 비교 분석에 사용된 한국인 환자 수는 비록 적으나 전체, 백인, 아시아인, 한국인군 간의 유지기 유효성은 민족 간에 큰 차이를 보이지 않았음.
- TNF-α 치료 여부는 베돌리주맙의 약동학에 영향을 미치지 않으며, TNF-α 치료를 받은 적이 없는 환자에 대한 유도기 유효성 결과는 TNF-a 치료 여부에 관계없이 모든 환자에 대한 유도기 유효성 결과와 유사한 경향 보임.
- 유지기에 참여한 한국인 시험대상자 수는 비록 적었으나 한국인 시험대상자에 대한 유효성 결과는 대체적으로 전체 시험대상자에서의 결과와 일관되었음.
- 한국인, 아시아인, 백인 및 전체 시험 대상자군에서 보이는 유효성의 유사성을 통해, 유효성 측면에서의 민족적 차이는 없을 것으로 예상됨.
- 한국인 시험대상자에서 안전성은 Studies C13006, C13007, C13011 에서 전체 UC 및 CD 통합 유도기 안전성 분석 대상군 및 백인 및 아시아인 하위그룹에서 확인된 안전성과 유사하였음.
  통합 베돌리주맙 치료군에 대해 TEAE 를 적어도 1 개 경험한 시험대상자 비율과 시험약과 관련된 TEAEs, 중대한 TEAEs, 및 시험중단을 초래한 TEAEs 의 발생률은 다른 시험대상군 간에 유사함.
- 궤양성 대장염 및 크론병을 포함한 IBD에 대한 국내 치료 지침이나 치료 관행은 서구권과 유사하며, 진단, 병용약물 등의 민족외적 요인의 차이는 없을 것으로 예상됨. 따라서 외국의 허가사항을 한국인에서 용량조정 없이 적용가능하다고 사료됨.

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 기 허가된 TNF억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염, 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료에 '보편적 치료(코르티코스테로이드제나 면역억제제 등의 치료)'에 반응을 나타내지 않거나 반응이 없어지거나 또는 내약성이 없는 UC, CD 성인 환자로 대상 환자 집단을 확장하여도 전체적인 이 약 사용의 임상적 유익성이 입증되었다고 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 CPP 및 다케다 사의 CCDS 제출

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

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