[붙임 1]

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2014.12.23	접수번호	20140225231
신청구분		자료제출의약품, 희귀		
신 청 인 (회사명)		이수앱지스		
제 품 명		애브서틴주400단위(이미글루세라제)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		이미글루세라제		
제조/수입 품목		제조		
제형/함량		제형 : 용액용 분말 주사 함량 : 1바이알 중 이미글루세라제 424유니트		
최종 허가 사항	허가일자	2015-05-08		
	효능·효과	붙임1. 참조		
	용법·용량	붙임1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임1. 참조		
	허가조건	붙임1. 참조		
국외 허가현황				
허가부서		유전자재조합의약품과	허가담당자	박혜원, 백대현, 정지원, 박윤주
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 백대현, 정지원, 박윤주 (기시) 박혜원, 정지원, 박윤주
GMP* 평가부서			GMP 담당자	

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

다음의 적응증 중 한가지 이상의 증상을 나타내는 타입 I 고셔병으로 확진된 환자에서 장기간 효소 대체요법으로 사용한다.
* 철결핍 이외의 원인으로 인한 빈혈
* 혈소판 감소
* 비타민 D결핍 이외의 원인으로 인한 골질환
* 간비대증 또는 비장비대증

○ 용법·용량

정맥 내 점적 주사로 1~2시간에 걸쳐 투여한다. 용법 용량은 개개의 환자에 맞춰 정한다. 초기 용량은 1주 3회 2.5U/kg ~ 2주 1회 60U/kg이다. 매 2주당(2주 1회) 60U/㎏가 보통 사용된 용량이다. 질병의 중증도에 따라 상대적으로 고용량 또는 다빈도 투여로 치료가 실시될 수 있다. 용량 조정은 개인별로 실시되어야 하며 환자 임상 소견에 대한 일상적이고 포괄적인 평가에 의해 평가되었을 때 치료 목적의 달성에 근거하여 증가 또는 감소될 수 있다.이 약 투여 직전에 주입에 필요한 바이알 수를 결정하고 멸균 주사용수(USP)로 각각 희석한다. 최종 농도 및 투여량은 아래 표와 같다.

	200unit vial
조제용 멸균 주사용수	5.1 mL
조제 후 최종 용량	5.3 mL
조제 후 농도	40 U/mL
채취 용량	5.0 mL
최종 용량 내 효소 단위	200 unit

200unit 각 바이알로부터 5.0ml씩 채취한다. 각 환자에게 필요한 양을 주사용 0.9% 식염액(USP)으로 희석하여 최종 용량이 100~200ml가 되게 한다. 이 약은 정맥내로 1~2시간에 걸쳐서 점적투여 한다. 희석할 때에는 무균적 방법으로 하여야 하며, 이 약은 방부제를 함유하고 있지 않으므로 용해 후에는 즉시 희석하여야 하고 나중에 사용하기 위하여 보관하지 않는다. 이 약은 용해 후에 실온(25℃) 및 2~8℃에서 12

시간까지 안정하며, 희석 후에는 2~8℃에서 24시간까지 안정한 것으로 나타났다. 이 약은 독성이 낮고 반응이 오랜 기간에 걸쳐서 나타나므로 바이알에 든 약물의 일부만 사용하고 버리게 되는 일을 방지하기 위하여 용량을 약간 조정할 수 있다. 따라서 월간 투여량을 지키는 범위 내에서 각 바이알의 약물을 전부 다 사용하기 위하여 용량을 약간 증감할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

과민반응

이 약을 투여 받은 환자 중 이 약에 대한 IgG 항체가 형성된 바는 없다. 일반적으로 이미글루세라제 치료 개시 후 첫 해 동안, 치료받은 환자의 약 15%에서 이미글루세라제에 대한 IgG 항체가 형성되었다고 알려져 있다. 대개 치료를 시작한 후 6개월 이내에 IgG 항체가 생겼으나 드물게 12개월 이후에 항체가 생성되기도 했다.

치료에 대한 반응이 감소한 것으로 의심되는 환자는 이미글루세라제에 대한 IgG 항체 형성과 관련하여 정기적으로 모니터링 되어야 한다.

이미글루세라제 투여 후 탐지할 수 있을 정도의 IgG 항체가 생긴 환자의 약 46%가 과민반응의 증상을 보였다. 이 약에 대한 항체가 생긴 환자는 과민반응을 보일 위험이 크므로 환자들은 치료 첫 해 동안 IgG 항체가 생겼는지 정기적으로 검사를 받을 것을 권한다. 하지만 과민반응이 나타나는 모든 환자가 탐지할 수 있을 정도의 IgG 항체를 보유하고 있는 것은 아니다.

환자가 과민 반응을 나타낼 경우 이 약에 대한 항체에 의한 것인지를 확인하는 후속시험을 실시하는 것이 권장되며 이 약의 치료기간 동안 주의하여야 한다.

다른 정맥주입용 단백질 제품과 마찬가지로, 중대한 알레르기-형태의 과민반응이 나타나는 것이 가능하지만 흔하게 발생되지는 않는다. 만일 이 반응이 나타난다면, 이 약의 주입을 즉시 중단하고, 적절한 의료 처치를 시작해야 한다. 응급처치

에 대한 현 의료기준이 준수되어야 한다.

이미글루세라제 투여 후 1% 미만의 환자에게서 아낙필락시양 반응이 보고되었다. 대부분의 환자들은 점적속도를 줄이고 항히스타민제 및/또는 코르티코스테로이드로 미리 처치한 후 치료를 계속할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 부형제에 과민반응을 보인 환자.

3. 약물유해반응

이 약을 투여 받은 환자에서 다음과 같은 부작용이 보고되었으며, 아래 표에서 각 기관과 빈도별로 나타내었다. 부작용은 대부분 경증-중등증 이었으며, 약물과의 관련성이 없었다.

전체 피험자 수(5명) 이상반응(총 발생건수)		발생 피험자 수(%)	중등도
감염(4)	코인두염	3(60%)	경증
	편도염	1(20%)	중등증
근골격계 결합조직(2)	관절통	1(20%)	경증
위장관계장애(2)	설사	1(20%)	경증
	복통	1(20%)	경증
호흡기계, 가슴, 세로칸 장애(1)	기침	1(20%)	경증
생식기계 장애(1)	질 분비물	1(20%)	경증

이밖에 알려진 이 전에 수행한 이미글루세라제의 시험결과 및 임상문헌에서 이상약물반응의 발생 빈도는 아래 표와 같다.

흔함 : 1/100 이상 1/10 이하

흔치 않음 : 1/1000 이상 1/100 미만

각 빈도 분류 내에서, 이상약물반응은 반응의 심각도 순으로 제시되어있다.

이상반응 항목	빈도	증상
신경계 장애	흔치 않음	어지러움, 두통, 지각이상
심장 장애	흔치 않음	빈맥, 청색증
혈관 장애	흔치 않음	홍조, 저혈압

호흡기, 가슴, 세로칸 장애	흔함	호흡기 증후군
위장관계	흔치 않음	구토, 구역, 복부경련, 설사
피부 및 피하조직 장애	흔함	두드러기/혈관부종, 가려움, 발진
근골격계 및 결합조직 장애	흔치 않음	관절통, 요통
일반 장애 및 주입부위 상태	흔치 않음	주입부위 불쾌감, 주입부위 작열감, 주입부위 종창, 주입부위 무균농양, 가슴불쾌감, 발열, 경직, 피로

소수의 환자에게서 주입 경로와 관련이 있는 이상반응이 보고되었다 : 정맥천자 부위에서의 불쾌감, 가려움, 작열감, 종창, 무균농양.

과민성으로 보이는 증상은 환자의 약 6.6%에서 나타났다. 이러한 증상들은 주사하는 동안 또는 주사 후 얼마 지나지 않아 나타났는데, 이러한 증상에는 가려움, 홍조, 두드러기, 혈관부종, 흉부불쾌감, 호흡곤란, 기침, 청색증 및 저혈압 등이 있다. 아나필락시양 반응도 보고되었다(경고참조). 이러한 부작용 각각은 이미글루세라제 투여 전체 환자의 1.5% 미만에 발생한 것으로 나타났다. 항히스타민제 및/또는 코르티코스테로이드로 전처치하고 주입속도를 줄임으로써 대부분의 환자가 이미글루세라제를 계속 사용할 수 있었다.

이미글루세라제로 치료한 환자 중 약 6.5%에 나타난 것으로 보고된 다른 부작용은 다음과 같다. : 구역, 복통, 구토, 설사, 발진, 피로, 두통, 고열, 어지러움, 오한, 요통 및 빈맥. 이러한 각 부작용은 전체 환자의 1.5% 미만에 나타났다.

이미글루세라제의 시판 후 부작용 보고 사례 중 소아(2 - 12세)의 가장 흔히 보고된 부작용은 소화불량, 호흡곤란, 발열, 구역, 홍조, 구토, 기침이며 청소년(13~16세) 및 성인의 가장 흔히 보고된 부작용은 두통, 가려움, 발진이다.

4. 일반적 주의

이 약을 투여한 환자에게 폐고혈압 및 폐렴이 발생하지 않았지만, 이전에 수행한 이미글루세라제로 치료하는 동안 1% 미만의 환자에게 폐고혈압증 및 폐렴이 나타났다. 폐고혈압증과 폐렴은 고셔병의 합병증으로 알려져 있으며 이미글루세라제를 투여한 환자와 투여하지 않은 환자에게서 모두 관찰되었다. 이미글루세라제가 원

인인지는 밝혀지지 않았다. 열이 없으면서 호흡기 증상이 있는 환자는 폐고혈압증이 있는지 확인해야 한다.
이미글루세라제를 사용하는 치료는 고셔병 환자 관리에 대해 전문적 지식을 가진 의사가 담당해야 하며 이전에 이미글루세라제 치료 시 항체가 생겼거나 과민성 증상을 보인 환자에게 이 약을 투여할 때에는 주의해야 한다.

5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
이 약에 대한 생식독성시험은 수행된 바 없다. 이 약을 임부에 투여할 때 치명적 유해반응을 일으키거나 생식력에 영향을 줄 수 있는지의 여부는 확인된 바 없다. 이 약은 치료에 의한 효과가 위험성을 상회한다고 판단되는 경우를 제외하고는 임부에게 투여하여서는 안 된다.

이 약의 유효성분이 모유로 분비되는지에 대해서는 확인된 바 없다.

이전에 수행한 이미글루세라제의 시험 결과에 따르면, 150명의 임부에 대한 제한적인 경험은 이미글루세라제의 사용이 임신 중 고셔병을 관리하는데 이점이 있다는 것을 보여주었다. 비록 통계적 근거는 적으나, 이미글루세라제에 의한 태아 기형 독성은 나타나지 않았다. 이미글루세라제의 사용과 관련이 있는지 또는 고셔병과 관련이 있는지 분명하지 않지만, 태아 사망이 드물게 보고되었다.

임신한 고셔병 환자 및 임신하려는 고셔병 환자는 각 환자에 대하여 위험-편익 분석이 요구된다. 임신한 고셔병 환자는 임신 및 산후기간 동안 질환의 활성이 증가하는 시기를 경험할 수 있다. 여기에는 골격계 증상의 위험 증가, 혈구감소증의 악화, 출혈, 수혈 요구 증가가 포함된다. 임부 및 수유부는 모체 칼슘 항상성을 강화하며 골 전환을 가속화시키는 것으로 알려져 있다. 이는 고셔병에서 골격계 질환 악화의 원인이 될 수 있다.

미치료 여성들은 최상의 건강상태에 도달하기 위해 임신 전에 치료를 시작하는 것을 고려해야한다. 이 약을 투여받은 여성은 임신 내내 치료를 지속하는 것을 고려하여야한다. 환자의 요구 및 치료 반응에 따라 투여량을 개별화하기 위하여 임신과 고셔병 임상 증상에 대한 면밀한 모니터링이 필요하다.

6. 소아에 대한 투여

이 약에 대한 안전성과 유효성은 2 - 15세 환자를 대상으로 설정되었다. 이 밖에 이미글루세라제를 투여한 시험 결과 및 임상 문헌과 장기간 시판 후 경험에서 획득한 추가 자료를 통해 2 - 16세 환자에 대한 안전성과 유효성이 확인되었다.

이미글루세라제를 2세 미만 영아에 대한 투여한 경험은 있으나, 2세 미만 영아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어있지 않다.

7. 과량 투여 시 처치

이 약을 과량 투여한 경우에 대하여 보고된 바 없다. 다만, 이전에 이미글루세라제를 매 2주마다 240U/kg까지 용량을 높여 투여한 적이 있었다.

8. 적용상의 주의

용해 후, 사용 전에 부유하는 이물질이나 변색여부를 관찰하여, 입자성 물질을 함유하거나 변색된 물질이 발견되는 바이알은 사용하면 안 된다. 또한 바이알에 표시된 사용기간이 지난 것도 사용하면 안 된다. 이 약은 단백질 용액이기 때문에, 희석 후 소량의 응집 물질(얇은 반투명 섬유질)이 발견될 수 있다. 희석 용액은 주입 중 저단백-결합 0.2㎛ in line 필터로 여과할 수 있다.

9. 보관 및 취급상의 주의

이 약은 2 - 8℃에서 냉장보관 한다.

10. 기타

동물이나 사람에 대한 이 약의 발암성, 변이원성, 생식력의 손상에 대한 잠재적 위험성을 평가하기 위한 시험은 수행된 바 없다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 냉장보관(2 ~ 8℃)
사용기간 : 제조일로부터 18개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2014.12.23	2014.12.23				
보완요청 일자		2015.03.06				
보완접수 일자		2015.05.01				
최종처리 일자		2015.05.08				

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【안전성・유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : "생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정" (식품의약품안전청고시 제2013-193, 2012.07.05.), 제24조제2항 - 희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있으며, 특히 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황 하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험자료를 치료적 확증 임상시험자료로 갈음할 수 있다.

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료**(애브서틴주 200단위와 동일자료)**
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료**(애브서틴주 200단위와 동일자료)**
   가. 효력시험자료
   나. 안전성약리 시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료**(애브서틴주 200단위와 동일자료)**
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료