생물의약품 허가보고서

접수일자		2015.6.23.	접수번호	20150107365
신청구분		신약(희귀의약품)-허가		
신 청 인 (회사명)		㈜사이넥스		
제 품 명		카누마주(세벨리파제알파)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		세벨리파제알파		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		세벨리파제알파 20밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2016.3.23		
	효능·효과	리소좀산 지질분해효소(LAL) 결핍증 환자의 장기 효소 대체 요법		
	용법·용량	리소좀산 지질분해효소(LAL) 결핍으로 진단받은 후 가능한 빨리 치료를 시작하는 것이 중요하다. 1. 용량 생후 6개월 미만의 영유아 급속 진행성 LAL 결핍이 있는 영유아의 경우 초기용량을 1 mg/kg으로 하여 1주에 1회 정맥 투여한다. 이후 임상적 반응에 따라 1주 1회 3 mg/kg까지 증량할 수 있다. 소아와 성인 생후 6개월이 되기 전에 급속 진행성 LAL결핍이 나타나지 않은 소아와 성인은 2주 1회 1 mg/kg으로 정맥 투여한다. 2. 용법 이 약은 정맥 투여용으로만 사용한다. 총 투여량을 약 2시간에 걸쳐 투여해야 한다. 환자의 내약성을 확인한 후에는 투여시간을 1시간으로 줄이는 것을 고려할 수 있다. 증량을 하는 경우에는 투여시간이 더 연장될 수 있다. 이 약은 0.2 μm 필터를 사용하여 투여하여야 한다. 신장애 또는 간장애 환자에 대한 투여		

		이 약에 대해 수행된 약동학적 및 약력학적 연구 결과를 근거로 할 때 신장애 또는 간장애 환자에게 투여 시 별도로 권장되는 조정 용량은 없다. 소아에 대한 투여 다양한 장기 손상이 있는 영유아에게 이 약을 투여할 때는 의사의 판단에 따라야 한다. 고령자에 대한 투여(65세 이상) 65세 이상의 환자에 대해 이 약의 안전성과 유효성은 평가되지 않았으며, 이러한 환자에 대해 제안할 수 있는 대체용량은 없다. 과체중 환자에 대한 투여 과체중 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 완전히 평가되지 않았으며, 이 환자에 대해 제안할 수 있는 대체용량은 없다.		
	사용상의 주의사항	붙임1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2~8℃), 차광보관 사용기간 : 제조일로부터 24개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		○ 국외 허가 미국 : 2015.12.08. 유럽 : 2015.08.28.		
허가부서			**허가담당자**	이정윤, 김세은 박윤주
심사부서			**심사담당자**	이정윤, 김세은 박윤주
GMP* 평가부서			**GMP 담당자**	

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1-1> 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

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

재투여를 시도하여 성공하지 못한 경우, 주성분, 달걀 또는 이 약에 사용된 다른 부형제에 대해 생명에 위협을 주는 과민반응(아나필락시스 반응)이 발생하는 경우

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 아나필락시스를 포함하는 과민반응

이 약을 투여한 환자에서 아나필락시스를 포함한 과민반응이 보고되었다. 그러므로 이 약을 투여할 때 적절한 의학적 치료가 가능하도록 준비되어 있어야 한다. 만약 중대한 이상사례가 나타나면 즉시 이 약의 투여를 중단하고 적절한 의학적 치료를 시작해야 한다. 이 약의 투여로 중대한 이상사례가 나타나면 이 약의 재투여 시 유익성과 위해성을 고려해야 한다.

처음 이 약을 투여한 다음을 포함하여 용량 증량 후 첫 투여 후에는 아나필락시스 또는 중대한 과민반응의 징후 및 증상을 모니터링하기 위하여 환자를 1시간 동안 관찰해야 한다.

과민반응을 관리하는 방법에는 일시적으로 투여를 중단하거나, 투여 속도를 감소시키기 및/또는 항히스타민제, 해열제, 및/또는 코르티코스테로이드 투여를 포함한다. 이 약을 투여하는 동안 알러지 반응을 경험한 환자들에 대해서는 재투여시 주의하여 투여한다. 투여를 중단하는 경우, 투여를 재개하는 경우에 낮은 속도에서 시작해야 하고 내약성이 높아짐에 따라 속도를 높일 수 있다. 증상치료가 필요한 경우에는 해열제 및/또는 항히스타민제를 미리 투여함으로서 이후 발생하는 반응을 예방할 수 있다.

중대한 주입관련 이상반응이 나타나거나 이 약의 효과가 없거나 미흡한 경우에는 환자는 항체 존재 여부를 검사해야 한다.

이 약은 미량의 달걀 단백질이 들어 있을 수 있다. 달걀 알러지가 있는 환자들은 임상시험에서 제외되었다.

2) 부형제

이 약은 바이알 당 33 mg의 나트륨을 함유하고 있고 투여를 위해 0.9 % 생리식염주사액과 함께 투여한다. 나트륨 식이요법으로 관리하는 환자의 경우 이 사항을 고려하여야 한다.

3. 약물이상반응

안전성 프로파일 요약

임상시험 중 시험대상자의 3 %에서 경험한 가장 중대한 이상사례는 아나필락시스에 해당하는 징후와 증상이었다. 이러한 징후와 증상에는 가슴 불편감, 결막충혈, 호흡곤란, 전신의 가려운 발진, 충혈, 가벼운 눈꺼풀 부종, 콧물, 심각한 호흡곤란, 빠른 맥박, 빠른 호흡, 두드러기가 포함되었다.

이상사례의 분류표

아래 표 1에서는 매주 3 mg/kg까지 증량하는 임상시험에서 이 약을 투여 받은 영유아에서 보고된 이상사례를 설명한다. 표 2에서는 2주에 한번 1 mg/kg을 투여하는 임상 연구에서 이 약을 투여 받은 소아 및 성인에서 보고된 이상사례를 설명한다.

이상사례는 기관분류와 빈도에 따라 나타내었다. 빈도는 매우 흔하게(1/10이상); 흔하게(1/100이상 및 1/10 미만), 흔하지 않게 (1/1,000이상 및 1/100미만), 드물게 (1/10,000이상 1/1,000 미만), 매우 드물게(1/10,000미만) 그리고 나타나지 않음(가능한 자료에서 예측할 수 없음)으로 분류하였다. 각각의 빈도 그룹 내에서 이상사례는 중증도가 큰 것부터 제시하였다.

표 1 : 이 약을 투여 받은 영유아c에서 보고된 이상사례

MedDRA 기관 분류	빈도a	이상사례
면역계 이상	매우 흔하게	눈꺼풀 부종
정신계 이상	매우 흔하게	불안감b, 짜증b
신경계 이상	매우 흔하게	긴장저하
심장 이상	매우 흔하게	빠른맥박b
혈관계 이상	매우 흔하게	고혈압, 창백b
호흡, 흉부 종격 이상	매우 흔하게	호흡 장애, 천명, 기침, 비염, 비충혈, 재채기
위장관계 이상	매우 흔하게	설사, 위 식도 역류증, 구역질, 구토b
피부 및 피하조직 이상	매우 흔하게	두드러기b, 발진b, 습진b, 가려움증, 구진성 발진
전신이상 및 투여 부위 이상	매우 흔하게	오한, 이상고열, 발열b, 부종
관찰	매우 흔하게	체온증가, 산소포화도 감소, 혈압 증가, 심박동수 증가, 호흡 증가

a. 매우 흔하게 = 이 약을 투여 받은 한 명 이상의 환자에서 보고되었다.

b. 이 약을 투여 받은 2명 이상의 환자에서 보고되었다.

c. 첫 번째 투여 받은 나이: 생후 1~6개월

표 2 : 이 약을 투여 받은 소아 및 성인c에서 보고된 이상사례

MedDRA 기관 분류	빈도a	이상사례
감염	흔하게	요로 감염증
면역계 이상	흔하게	아나필락시스 반응, 눈꺼풀 부종
대사 및 영양계 이상	흔하게	일시적인 고지혈증, 일시적인 중성 지방혈증

MedDRA 기관 분류	빈도a	이상사례
정신 이상	흔하게	불안감c, 불면증
신경계 이상	흔하게	현기증
심장 이상	흔하게	빠른맥
혈관계 이상	흔하게	충혈e, 저혈압
호흡, 흉부 및 종격 이상	흔하게	후두의 부종e, 호흡곤란b,c,e
위장관계 이상	흔하게	설사b,e, 복부 통증b,e, 복부 팽만, 메스꺼움 b,e
피부 및 피하조직 이상	흔하게	두드러기e, 발진c,e (소양성 발진 또는 구진성 발진을 포함), 소양증e, 습진e
생식기계 및 유방 이상	흔하게	월경과다증
전신이상 및 투여부위 이상	흔하게	오한e, 가슴통증 c,e, 부종, 피로, 투여부위 경화, 발열
관찰	흔하게	체온증가b,c
상처, 중독 또는 처치상의 문제	흔하게	주입과 관련된 반응c

a 흔하게 = 이 약을 투여 받은 1명 이상의 환자에서 보고되었다.

b LAL-CL02 임상연구의 이중맹검 기간 동안 위약을 투여 받은 환자에서 더 빈번하거나, 이 약 또는 위약을 투여 받은 환자에서 동일한 빈도로 보고되었다.

c LAL-CL-2 임상연구에서 이 약을 투여 받은 한 명의 환자에서 이상사례의 일부로서 보고되었다.

d 처음 투여 받은 나이: 4세 ~ 58세

e 이 약을 투여 받은 2 명 이상의 환자에서 보고되었다.

선별된 이상사례에 대한 상세 설명

과민반응

이 약을 투여 받은 환자 중 영유아 1/14명(7 %) 및 소아 및 성인 2/92명(2 %)을 포함하여 총 3/106명(3 %)은 아나필락시스에 해당하는 증상 및 징후를 경험하였다. 치료를 시작한 후 1년 이내 기간 동안 아나필락시스가 발생하였다.

임상시험에서 소아 및 성인 12/92명(13%) 및 영유아 9/14명(64%)을 포함하여 이 약을 투여 받은 총 21/106명(20%)이 과민반응에 해당되거나 관련성이 있는 징후 및 증상을 경험하였다. 2명 이상의 환자에서 발생한 보고된 징후 및 증상은 복부통증, 불안감, 오한, 설사, 습진, 고혈압, 짜증, 후두의 부종, 메스꺼움, 부종, 창백함, 가려움증, 발열/체온증가, 발진, 빠른 맥박, 두드러기, 구토였다. 대부분의 반응들은 투여하는 동안 또는 투여 종료 후 4시간 이내에 발생하였다.

일시적인 고지혈증

알려진 작용기전과 일치하게 이 약을 투여한 후 혈중 콜레스테롤과 트리글리세라이드 또는 중성지방

의 무증상 증가가 관찰되었다. 이와 같은 증가는 일반적으로 이 약의 첫 투여 2 ~ 4주 이내에 발생하고, 이후 8주 이내에 개선되었다.

면역원성

환자들에서 세빌리파제 알파에 대한 항약물 항체(ADA)가 생성되었다. 현재 이용 가능한 제한적인 자료를 근거로 ADA의 생성은 영유아에게 더 빈번하게 발생하는 것으로 보인다.

LAL-CL03 임상시험에서 이 약을 투여하는 동안 평가 가능한 영유아 4/7명(57 %)에서 ADA가 생성되었다. 초기 ADA 양성반응 시점에서 3명의 환자가 1주 1회 1 mg/kg의 용량을 투여 받고 있었고, 1명의 환자는 1주 1회 3 mg/kg의 용량을 투여 받고 있었다. 대부분의 환자들은 이 약에 처음 노출된 후 2개월 이내에 ADA가 생성되었다. ADA 역가는 발생한 3/4명의 환자에서 지속적인 투여를 받는 동안 검출한계 이하로 감소하였다. 2명의 환자는 시험관내 효소 활성과 효소의 세포내 유입을 저해하는 항체에 대해 양성으로 확인되었다. 영유아를 대상으로 한 별도의 연구에서 평가 가능한 5명의 환자 중 1명은 시험관 내 효소활성과 효소의 세포 내 유입을 저해하는 항체가 생성되었다.

LAL-CL02 임상시험에서 20주의 이중 눈가림 시험기간 동안 이 약을 투여 받은 소아 및 성인 5/35명(14%)에서 ADA가 생성되었다. 모든 환자는 2주 1회 1 mg/kg을 투여 받고 있었다. 환자들은 이 약에 노출된 후 첫 3개월 이내에 ADA가 생성되었다. ADA 역가는 모든 환자에서 지속적으로 투여 받는 동안 검출한계 이하로 감소하였다. 2명의 환자는 한 시점에서만 양성이었으며, 두 환자 모두 시험관내 효소활성을 저해하는 항체를 생성하지 않았으며, 한 명의 환자는 시험관 내 효소의 세포 내 유입을 저해하는 항체를 생성하였다.

이 약에 대한 ADA 생성과 이상사례 발생 또는 치료효과 감소와의 관련성에 대해서는 결정되지 않았다.

4. 일반적 주의

운전 및 기계조작 능력에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계조작 능력에 대한 영향은 없거나 무시할만한 것으로 나타났다.

5. 상호작용

이 약에 대한 약물상호작용 연구는 수행되지 않았다. 이 약은 재조합 인간 단백질이기 때문에 세벨리파제 알파는 cytochrome P450 매개 가능한 성분 또는 다른 약물간의 상호작용의 가능성은 보이지 않는다.

6. 임부와 수유부에 대한 투여

임부

이 약을 임부에게 투여한 자료는 없다. 동물시험에서 생식독성연구 결과 직접적 또는 간접적으로 해로운 영향에 대해서는 나타나지 않았다. 예방적인 측면에서 임신 중에는 이 약의 투여를 피하는 것이 좋다.

수유부

이 약을 수유부에게 투여한 자료는 없다. 이 약이 사람의 유즙으로 분비되는지 여부에 대해서는 알려지지 않았다. 모체에 대한 치료의 이익과 소아에 대한 수유의 이익을 고려하여 수유를 중단하거나 이

약의 치료를 중단/자제할지에 대한 결정을 해야 한다.

수태능

생식에 대한 이 약의 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다. 동물 시험에서 생식력의 손상에 대한 증거는 발견되지 않았다.

7. 과량투여시의 처치

임상시험에서 이 약은 1주 1회 5 mg/kg까지 투여된 경험이 있으며 이때 특별한 징후나 증상은 나타나지 않았다.

8. 적용상의 주의

이 약 한 바이알은 일회용으로만 사용한다. 이 약은 투여를 위해 무균 기법으로 0.9% 생리식염주사액에 희석하여야 한다.

희석한 용액은 인-라인으로 결합된 인퓨전 세트(저단백 결합용 0.2 μm 필터)를 사용하여 환자에게 투여한다. 필터가 막히는 것을 피하기 위해 가능하다면 4.5 cm2 이상의 표면적을 가진 필터를 사용한다.

투여 준비

이 약은 다음 순서에 따라 준비하여 사용한다. 무균기법이 사용되어야 한다.

1) 환자의 체중과 처방된 용량에 따라 투여를 위해 희석해야 할 바이알의 수를 결정한다.

2) 용액에서 이 약의 단백질 입자들이 형성되는 것을 최소화하기 위해서 재구성하기 전에 15 °C ~ 25 °C의 온도에 보관할 것을 권장한다. 바이알은 투여를 위해 희석하기 전 24시간 이상 냉장보관소 밖에 보관하지 않아야 한다. 바이알은 냉동시키거나, 가열하거나, 마이크로파를 쏘이지 말아야 하며, 빛으로부터 차단되어야 한다.

3) 바이알은 흔들지 않아야 한다. 희석하기 전에 바이알에 든 용액을 육안으로 검사한다. 용액은 투명하거나 유백색이며, 무색 내지 약간 노란색을 띤다. 이 약은 단백질이기 때문에 바이알에 든 용액 상태에서 약간의 응집(반투명한 섬유질 등)이 나타날 수 있으나 사용할 수 있다.

4) 용액이 뿌옇게 보이거나 이물입자가 보이는 경우에는 사용하지 않는다.

5) 10 mL의 용액을 각 바이알에서 천천히 꺼내고 투여를 위해 0.9% 생리식염주사액에 희석한다. 아래 표 3은 체중 범위에 따라 권장하는 총 투여용량에 대해 제시하였다. 용액은 천천히 섞어주며 흔들지 않아야 한다.

표 3. 권장 투여 용량(1 mg/kg 용량)*

체중 범위(kg)	총 투여량(mL)
1 ~ 10	10
11 ~ 24	25
25 ~ 49	50
50 ~ 99	100
100 ~ 120	250

* 투여량은 처방된 용량에 근거하여야 하고 이 약의 최종 농도가 0.1 ~ 1.5 mg/mL이 되도록 준비하여야 한다.

사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 규정에 따라 처리하여야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
냉장 보관 (2°C ~ 8°C)
냉동시키지 말 것
차광을 위하여 본래의 포장 상태에서 보관할 것
유효기간 : 개봉하지 않은 바이알로서 제조일로부터 24개월
희석 후 보관조건 : 화학적 및 물리학적 사용 중 안정성 시험에서 2 °C ~ 8 °C에서 24시간까지 또는 25 °C 이하에서 12시간까지 안정함을 확인하였다.
미생물학적 관점에서 희석한 용액은 즉시 사용하여야 한다. 만약 즉시 사용할 수 없다면 사용 전 보관 시간과 조건은 사용자의 책임이며, 일반적으로 희석 과정이 통제되고 검증된 무균조건에서 이루어지지 않은 경우 2 °C ~ 8 °C 에서 24시간, 25 °C 이하에서 12시간 이후에는 사용하지 않도록 한다.

1.3 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2015.6.23					
보완요청 일자		2015.9.4. 2016.3.23	2015.9.4. 2016.3.23			
보완접수 일자		2016.2.29. 2016.3.23	2016.2.29. 2016.3.23			
최종처리 일자	2016.3.23	2016.3.23	2016.3.23			

<붙임> 안전성·유효성 검토 요약 보고서

【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가 · 심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																					
	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	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	x	○	○	○	x	○	x	○	○
면제사유	• 생물학적제제 등의 품목허가 · 심사 규정 제24조 제2항에 따라 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음 • 의약품의 품목허가·신고·심사규정 [별표6]에 따라 가교자료 면제																																					

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 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

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 해당 품목은 국내에서 이미 허가된 의약품과는 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 새로운 신물질의약품이나, 희귀의약품으로서 가교자료를 면제하여 수입품목 허가 신청함.
- 리소좀산 지질분해 효소(Lysosomal Acid Lipase, LAL) 결핍 마우스에서 세벨리파제알파 투여시 질병과 관련된 이상증세가 용량 의존적으로 개선됨을 보였고, 유소아 및 성인 LAL 결핍 환자에서 생존 및 임상적으로 주요 이상증상의 개선이 유의미하게 확인됨.
- 안전성 및 내약성에 우려사항이 발견되지 않았음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 효소제제, 리소좀산 지질분해 효소(Lysosomal Acid Lipase, LAL) 결핍 환자의 장기 효소 대체 요법
- 카누마주(세벨리파제알파)

1.2. 기원 및 개발경위

- 리소좀산 지질분해 효소(Lysosomal Acid Lipase, LAL) 결핍은 매우 드물게 나타나는 상염색체 열성 유전자 이상으로 나타나며, Lysosomal Acid Lipase의 결핍은 10번 염색체 q23.2-23.3에 위치하는 LIPA 유전자의 돌연변이에 의해 발생함. LAL이 결핍되면 조직과 세포의 리소좀에 콜레스테롤 에스테르와 트리글리세라이드가 축적되어 위장관, 간, 심장 혈관 합병증을 유발함. 영아기에 나타나는 합병증으로 진행성 간손상 등으로 조기 사망이 발생하며, 소아와 성인에서는 간 섬유화, 만성 간손상, 이상지질혈증을 초래하는 지질 대사 저하가 나타남.
- 세벨리파제알파는 LAL 결핍을 위해 개발된 최초의 ERT이며, 효소의 결핍을 대체하여 지방 기질 축적을 감소시키고 정상지질 대사를 복구하여 질병의 근본적 원인을 직접적으로 해결하는 것을 목적으로 함.

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

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 장기보존과 가속 및 가혹시험 결과를 제출함. 품질의 대표성이 인정되는 파일럿 및 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험자료를 토대로, 5±3℃에서 제조일로부터 12개월의 사용기간을 인정함.

3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존, 가속 및 가혹과 광안정성시험 결과를 제출함. 품질의 대표성이 인정되는 파일럿 및 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험자료를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 24개월의 사용기간을 인정함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
단회투여 독성시험		원숭이 (Cynomolgus)	정맥	단회	5, 40
반복투여 독성시험		원숭이 (Cynomolgus)	정맥	4주 (주 1회) (회복기 2주)	0, 5, 20, 50
		SD 랫드	정맥	4주 (주 1회) (회복기 2주)	0, 5, 20, 50
		원숭이 (Cynomolgus)	정맥	6개월 (주 1회) (회복기 2주)	0, 3, 10, 30
생식· 발생 독성시험	Seg I	SD 랫드	정맥	수컷: 교배 전 28일간~ 교배 후 2~3주까지 암컷: 교배 전 14일간~ 교미 후 7일까지	0, 6, 20, 60
	Seg II	SD 랫드	정맥	임신 제6-17일	0, 6, 20, 60
	Seg II	뉴질랜드 토끼	정맥	임신 제7-19일	0, 10, 25, 50
	Seg III	SD 랫드	정맥	임신 제6일 ~산후17일	0, 6, 20, 60

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험은 GLP를 준수하여 수행되었으며, 원숭이에서 6개월 반복투여독성시험에서 평가된 NOAEL은 30mg/kg으로 나타남(HED = 9.7mg/kg, 임상용량인 3mg/kg의 3.2배에 해당). 독성 및 면역원성과 관련한 특이사항은 없음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- LAL 결핍 마우스에 세벨리파제알파 투여 시 질병과 관련된 이상증세가 용량 의존적으로 개선됨
  - 전체적인 성장과 간, 위·장관계 조직 개선
  - ALT 개선, 간 부피 감소, 콜레스테롤 에스테르 함량 감소
- 치료 중단 시 전체적으로 건강이 약화되었으며, 3주 및 5주 후 간에서 콜레스테롤과 트리글리세리드 증가, 간 부피 증가, 혈청 내 고밀도 지질단백(HDL) 수치 증가, 성장속도 감소, 혈청 트리글리세리드 및 콜레스테롤 수치 증가

5.2. 효력시험

- LAL 결핍 영아에서 분리 동정한 인체 LAL 결핍 섬유아세포 실험에서 세벨리파제 알파에 in vitro 조건에서 노출된 후 해당 세포의 LAL 활성이 회복되는 것을 확인함. 세포 외부에 존재하는 세벨리파제 알파가 LAL 결핍 환자에서 얻은 세포 내부에 부족한 효소를 공급할 수 있음을 시사함
- in vivo 실험에서는 LAL 결핍 쥐 모델(LIPA 유전자의 3’ 말단 부위에 결실 돌연변이가 자연적으로 발생하여 LAL 결핍증이 발생)을 통해 간과 같은 생체기관의 비대, 혈청 내 전이효소 증가, 발육 부전, 수명 단축 등 인체에서 발생하는 다양한 증상이 동일하게 나타남을 확인함

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- SD 랫드에서 CNS 및 호흡 기능에 미치는 안전성 약리학시험을 실시하였고, 심혈관계 안전성 약리학시험은 단회 정맥투여 후 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 실시됨.
- SD 랫드에 4주간 매주 최대 용량 50mg/kg까지 정맥 투여시 신경독성 반응은 발생하지 않았으며, 원숭이에서 50mg/kg까지 단회 정맥 투여시 혈류 역학 지표나 심전도 상 유의한 변화는 발생하지 않음.

- SD 랫드에 20 mg/kg, 50 mg/kg 단회 투여한 동물에서 호흡속도 증가 경향이 있었으나, 통계적 유의성은 없었고 독성학적 의미는 없었음.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- SD 랫드에 정맥 일시 주입한 단회 투여 시 세벨리파제알파는 혈류에서 신속히 제거되었으며 포화 흡수가 가능한 것으로 보임. 1 mg/kg, 5mg/kg 투여 시 소실 반감기는 약 6분, 20분으로 추정되고, AUClast는 각각 1.7㎍·h/ml, 17.3㎍·h/ml였음.
- SD 랫드, 사이노몰거스 원숭이, 뉴질랜드 토끼를 대상으로 3mg/kg ~ 50mg/kg의 용량을 반복투여한 독성시험과 생식독성시험을 통해 평가한 결과, 세벨리파제알파는 수용체 매개성 포화 흡수 기전을 통해 전신 순환계에서 신속히 제거되는데 이 제거 반응은 MMR(만노스 수용체)과 M6P 수용체의 흡수와 관련이 있을 것으로 보임.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- LAL 결핍 섬유아세포 실험을 통하여 세포 외부에 존재하는 세벨리파제알파가 LAL 결핍 환자에서 얻은 세포 내부에 부족한 효소를 공급할 수 있음을 확인하였고, LAL 결핍 마우스 모델을 통해 질병과 관련된 이상 증세가 용량 의존적으로 개선됨을 확인함.
- 치료를 중단하자 마우스의 건강이 약화되며 콜레스테롤 수치가 점차 증가하므로 세벨리파제알파를 지속적으로 투여해야 함을 확인함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 4건

6.2. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1/2상	LAL-CL01	성인 환자에서 안전성, PK 및 PD	다국가, 단일군, 공개라벨, 용량증량	LAL 결핍으로 간기능 장애를 가진 성인환자 (≥18세) 9명 (코호트 당 3명)	0.35, 1, 3 mg/kg 주1회 정맥투여	4주	안전성 내약성 약동학 약력학	<안전성 및 내약성> ·LAL 결핍이 늦게 발현된 성인 환자에서 SBC-102의 세 용량 모두 좋은 내약성일 나타내었으며, 안전성 우려는 없었음 <약력학> ·혈청 지질에 대한 효과는 3mg/kg 투여군에서 보다 명백하였으며, ALT와 AST에 대한 효과는 투여량과 관련성이 없었음. <약동학> ·서 0.35mg/kg에서 1mg/kg까지는 용량에 비례하여 증가하였고, 1mg/kg에서 3mg/kg까지는 용량 비례보다 더 크게 증가함. ·SBC-102는 모든 용량에서 빠르게 제거됨.

6.3. 유효성 및 안전성

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
3상	LAL-CL02	LAL 결핍 환자의 ALT 농도 정상화에 근거하여 위약 대비 세벨리파제알파의 유효성 입증	위약대조, 이중눈가림, 무작위배정, 다기관	소아/성인 환자 (≥4세) 66명 (세벨리파제알파 36명/위약 30명)	1mg/kg 2주1회 정맥투여	20주간 이중 눈가림 기간 (이후 130주간 공개연장시험 진행)	<유효성> 일차 목적: ALT 농도 정상화 <안전성> 이상반응, 활력징후, 실험실 평가, 항 약물 항체 등	<유효성> ·세벨리파제알파는 일차 평가변수인 ALT 정상화와 이차 평가변수인 AST 정상화에서 위약보다 통계적으로 유의한 개선을 보이고 진행중인 간세포 손상을 유의미하게 감소시킴. ·LAL 결핍과 관련된 이상지질혈증을 개선하였으며, 리소좀 내 지질 축적을 위미하는 간과 비장의 부피를 감소시킴. <안전성> ·전체적으로 89%의 환자가 최소 1건의 TEAE를 경함하였고, 대부분의 TEAE는 약물과 관련이 없었으나, 17%는 약물과 관련이 있었고, 대부분 경등도 내지 중등도였음. ·임상시험 중 사망은 발생하지 않았으며, SAE 발생률은 시험군 6%, 위약군 3%로 나타남. ·ADA-양성은 IAR(비정형 주입 관련 반응) 또는 약물 반응에 영향을 미치지 않았음.
2/3상	LAL-CL03	LAL 결핍에 의해 성장부전이 나타난 유아에서 SBC-102의 안전성, 내약성, 유효성, 약물동태 및 약력학 평가	단일군, 다국가, 공개라벨, 용량증량	소아 환자 (≤2세) 9명	0.35~1mg/kg까지 용량 증량(최대 3 또는 5mg/kg) 주1회 정맥투여	최대 208주까지	<유효성> 일차 목적: LAL 결핍으로 성장부전이 나타난 유아에서 세벨리파제알파 요법이 생후 12개월 생존에 미치는 효과 <안전성> 이상반응, 활력징후, 실험실 평가, 항 약물 항체 등	<유효성> ·생후 12개월까지 생존한 시험대상자 비율은 37%(95% CI = 29.93%, 92.51%) 이었음. PPS에서 생후 12, 18, 24개월까지 생존한 시험대상자 비율은 각각 86, 43, 29% 였으며 사망한 3명의 사망 연령 중간값은 2.9개월이었음. ·생존한 6명 모두에서 Weight-for-age(WFA) 백분위수의 개선이 관찰됨. <안전성> ·PES 시험대상자 9명에 투여된 용량은 대부분 1mg/kg 또는 3mg/kg이었고, 1명이 최고 용량인 5mg/kg을 투여받았으며, 안전성에 대한 우려는 나타나지 않음. ·모든 환자가 TEAE를 경험하였고, ·약물과 관련된 사망은 보고되지 않았음 ·검사가 실시된 7명의 대상자 중 4명(57%)에서 ADA 검출되었고, 이 중 3명에서 2번 이상의 ADA 양성이 유지됨.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								2명의 ADA 양성 대상자가 LAL 효소 활성과 LAL 세포질 흡수를 저해하는 중화항체 양성으로 확인됨. ·혈청 적혈구 용적률 증가와 LDH 감소가 관찰되었는데, 이는 다른 기저질환의 개선과 일치하였음.
2상	LAL-CL04	LAL-CL01을 완료한 대상자들을 대상으로 세벨리파제알파의 장기 안전성, 내약성 및 유효성을 평가(공개연장시험)	단일군, 라벨공개	LAL 결핍으로 간기능 장애를 가진 성인환자 (≥18세) 8명	4주 동안 0.35, 1, 또는 3mg/kg 주1회 정맥투여; 이후 1 또는 3 mg/kg 격주 정맥투여 (투여 12주 후 투여 용량 조절 가능)	최대 156주까지	<유효성> ALT, AST 정상화 <안전성> 이상반응, 활력징후, 실험실 평가, 항 약물 항체 등	<유효성> LAL-CL01 시험에서 4회 투여 약 1주일 후 비정상적인 ALT 농도가 베이스라인 대비 정상화되었으며, 장기투여기간(104주) 동안 유지됨. 유장시험에서도 계속 유지되었으며, ALT, AST는 유사한 결과를 보임. <안전성> 추적조사 진행 중

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음.

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 세벨리파제알파는 LAL 결핍 환자들을 치료하기 위해 개발된 첫 번째 ERT로서 임상시험에서 세벨리파제알파 투여로 통계적 및 임상적으로 유의한 혈청 아미노전이효소 농도가 개선되고, 이상지질혈증의 정상화 및 간지질 함량 감소를 유도함.
- 소아와 성인에게 최대 3mg/kg 격주 투여, 유아에게 최대 5mg/kg까지 매주 투여할 때 안전성 및 내약성은 양호한 것으로 나타남.