허가 심사 검토서

(■최초, □변경)

2015년 1월 30일

담당자	연구관	과 장
이정윤	송치원	최영주

① 회 사 명	㈜삼오제약	② 문서번호	20140125546
③ 제 품 명	비미짐주(엘로설파제알파)	④ 구분	수입, 전문, 희귀의약품 [395]효소제제

⑤ 원료약품분량
[1 바이알(5 mL) 중]

주성분	엘로설파제알파 - 재조합 인간 N-아세틸갈락토사민-6-설파타제(숙주 : CHO-K1 G.7.1S, 벡터 : pcDNA4/4A GALNS, pcDNA4 SUMF1) - BioMarin Pharmaceutical Inc.	별규	5	밀리그램
완충제	아세트산나트륨삼수화물	USP	13.6	밀리그램
안정(화)제	인산이수소나트륨일수화물	USP	34.5	밀리그램
안정(화)제	L-아르기닌염산염	USP	31.6	밀리그램
등장화제	소르비톨	NF	100	밀리그램
안정(화)제	폴리소르베이트20	NF	0.5	밀리그램
용제	주사용수	USP	-	적량

※ 포장단위 : 1 바이알(5 mg/5mL 바이알) X 제조원 포장단위

⑥ 성 상: 투명 내지 약간 유백색이고 무색 내지 옅은 노란색 용액이 무색투명한 바이알에 든 주사제

⑦ 신청효능·효과: 뮤코다당증 IV A형 환자의 치료

⑧ 신청용법·용량

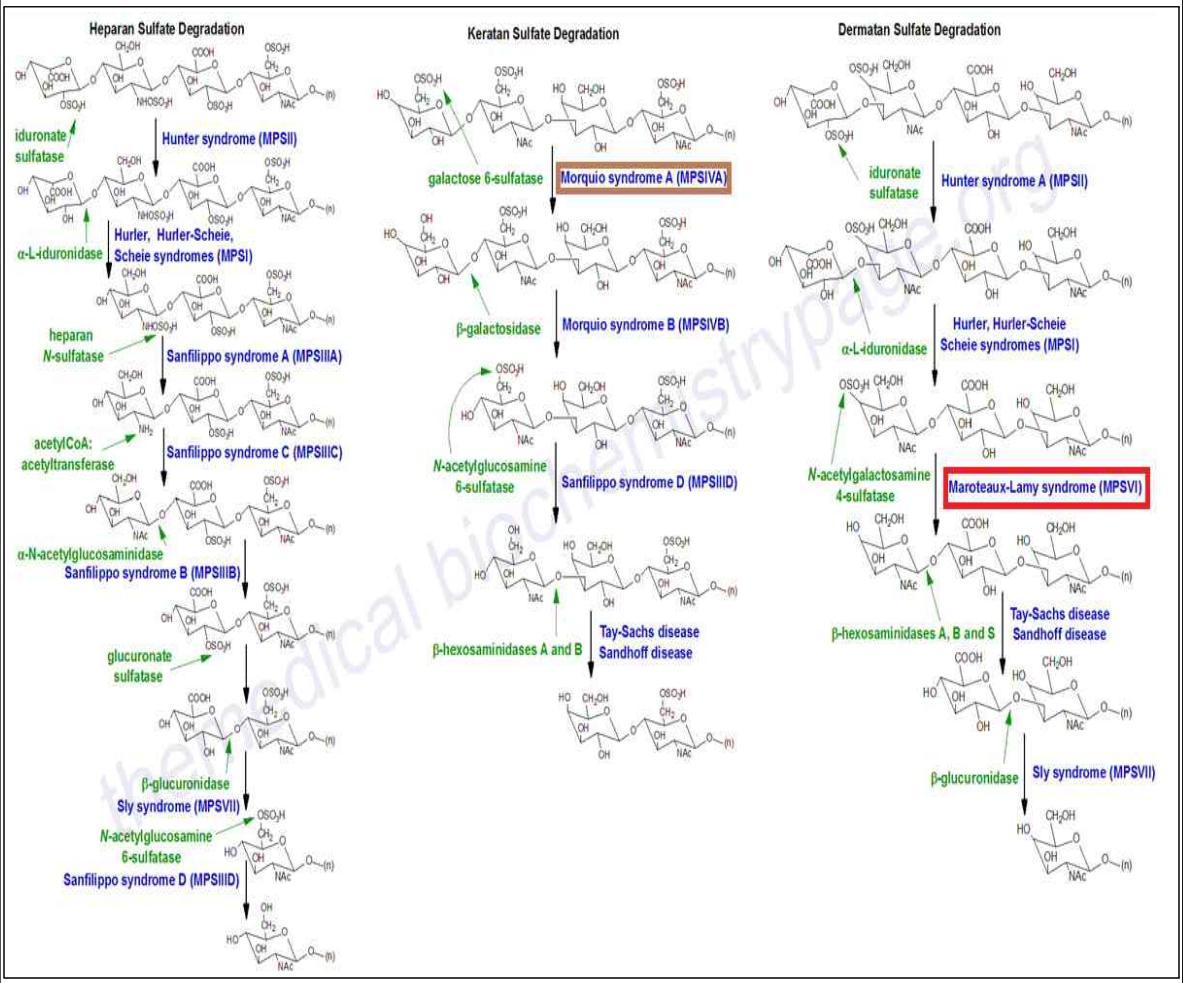
이 약은 정맥투여용이다. 이 약의 치료는 뮤코다당증 IV A형 또는 기타 유전 대사 질환 관리 경험이 있는 의사가 감독하고 의학적 응급상황을 관리할 능력이 있는 적절한 교육을 받은 의사 혹은 간호사가 이 약의 투여를 수행해야 한다. 이 약의 권장 투여량은 일주일에 한 번 2 mg/kg으로 약 4시간 동안 투여해야 한다. 이 약 투여 시 과민반응이 일어날 가능성이 있기 때문에 투여를 시작하기 30 ~ 60분 전에 항히스타민제 혹은 항히스타민제 및 해열제의 전투여가 권장된다. 이 약은 투여 전 주입용 0.9 % 생리식염주사액에 희석하여 총 용량이 환자 체중 기준 100 mL 또는 250 mL가 되도록 해야 한다(사용상의 주의사항 11. 용액의 제조방법 참조). 환자의 체중이 25 kg 미만인 경우 총 투여량은 100 mL가 되어야 한다. 환자의 체중이 25 kg 이상인 경우 총 투여량은 250 mL가 되어야 한다. 0.9 % 생리식염주사액 100 mL에 희석하는 경우 최초 투여 속도는 3 mL/시간으로 한다. 내약성을 보이는 경우 투여 속도를 다음과 같이 15분마다 증가시킬 수 있다. 처음 투여 시 6 mL/시간으로 속도를 증가시킨 후 최대 속도인 36 mL/시간에 도달할 때까지 6 mL/시간씩 15분마다 속도를 증가시킨다. 0.9 % 생리식염주사액 250 mL에 희석하는 경우 최초 투여 속도는 6 mL/시간으로 한다. 내약성을 보이는 경우 투여 속도를 다음과 같이 15분마다 증가시킬 수 있다. 처음 투여 시 12 mL/시간으로 속도를 증가시킨 후 최대 속도인 72 mL/시간에 도달할 때까지 12 mL/시간씩 15분마다 속도를 증가시킨다.

표 1 : 권장 투여량 및 투여 속도*

환자 체중 (kg)	총 투여량 (mL)	1단계 최초 투여 속도 0~15분 (mL/시간)	2단계 15~30분 (mL/시간)	3단계 30~45분 (mL/시간)	4단계 45~60분 (mL/시간)	5단계 60~75분 (mL/시간)	6단계 75~90분 (mL/시간)	7단계 90~분 (mL/시간)
<25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥25	250	6	12	24	36	48	60	72

*환자가 내약성을 보이는 경우 투여 속도를 증가시킬 수 있다.

⑨ 신청저장방법 및: 제조일로부터 36개월, 밀봉용기, 냉장보관(2°C ~ 8°C), 냉동금지

사용기간	
⑩ 기원 및 개발경위 ⑪ 약리작용기전	Lysosomal Storage Diseases (LSD) – caused by a deficiency of a degradative enzyme – A group of > 40 rare inherited metabolic disorders – Lysosomal accumulation of substrate · Mucopolysaccharides (Glycosaminoglycans, aminosugar/acid chain) · Sphingolipids (sugars attached to a fat) · Oligosaccharides (short chains of sugars) · Glycogen (glucose polymers used for energy) – Individually, LSDs occur with incidences of less than 1:100,000; however, as a group the incidence is about 1/8,000 Mucopolysaccharidoses (MPS) – Lysosomal enzyme deficiencies resulting in increased tissue storage of glycosaminoglycans (GAG) – Progressive disorders with multisystemic involvement – affect multiple organ systems –> Highly variable clinically – Rare (collective MPS incidence estimated at 1 in 22,500 live births) – GAG in Tissues – A building material often around and on cells · Widely distributed throughout the body · A long sugar polymer with protein core (proteoglycans) like a “"bottle brush”" · A major component of connective tissue · A basic substance of skin, cartilage, bone · A component of lubricating fluid in joints · Responsible for the regulation of multiple cell processes 

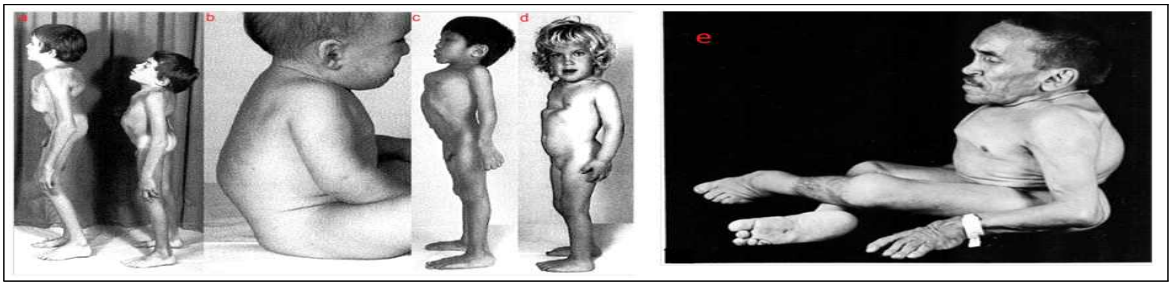
therapeutical biochemistrypage.org

MPS Type	Eponym(s)	Enzyme Deficiency	GAG Affected
MPS I	Hurler, Hurler-Scheie, or Scheie	α-L-iduronidase	DS,HS
MPS II	Hunter	iduronate sulfatase	DS,HS
MPS III	Sanfilippo A	Heparan-N-sulfatase	HS
	Sanfilippo B	α-N-acetylglucosaminidase	HS
	Sanfilippo C	acetyl CoA: α-glucosaminide acetyltransferase	HS
	Sanfilippo D	N-acetylglucosamine-6-sulfatase	HS
MPS IV	**Morquio A**	**N-acetyl-galactosamine-6-sulfatase**	**KS,CS**
	Morquio B	β-galactosidase	KS
MPS VI	**Maroteaux-Lamy**	**N-acetylgalactosamine-4-sulfatase (arylsulfatase B or ASB)**	**DS**
MPS VII	Sly	β-glucuronidase	DS,HS,CS
MPS IX	Hyaluronidase Def.	Hyaluronoglucosaminindase-1	HA

DS = dermatan sulfate, HS = heparan sulfate, CS = chondroitin sulfate, KS = keratan sulfate, HA= Hyaluronan

뮤코다당증 IV A형(모르퀴오 A 증후군, MPS IVA)

- An incidence ranging from 1 in 238,095 to 1 in 1,300,000
  · 1100 patients in the developed world with MPS VI
- 리소좀 축적 질환의 하나로 유전되는 상염색체 열성 희귀 질환으로, keratin sulfate(KS)와 chondroitin-6-sulfate(C6S)를 포함하는 글리코사미노글리칸(GAGs)을 분해하는 리소좀 효소인 N-아세틸갈락토사민-6-설파타제(GALNS) 유전자의 변형으로 인해 발생



⑫ 국내외 사용현황

희귀의약품 지정

- 의약품정책과-1741(2014.04.14.)
- 희귀의약품 지정에 관한 규정[식품의약품안전처 고시 제2014-148호(2014.08.29., 개정)]
  · 엘로설파제 알파(재조합 인간 N-아세틸갈락토사민-6-설파타제)(Recombinant human N-acetyl galactosamine-6-sulfate)(주사제) - 뮤코다당증 IV A형(모르퀴오 A 증후군)

외국의 사용현황

Worldwide Registration Status of Vimizim

Country	Submission Date	Approval Date
US	29-Mar-2013	14-Feb-2014
EU (Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Poland, Portugal, Romania, Slovak Republic, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom)	26-Apr-2013	28-Apr-2014
Canada	26-Nov-2013	02-July-2014
Brazil	27-Jun-2013	Pending
Australia	4-Oct-2013	Pending
Mexico	10-Jan-2014	Pending
Japan	26-Mar-2014	Pending
Colombia	22-May-2014	Pending
Switzerland	20-Jun-2014	Pending
Hong Kong	23-Jun-2014	Pending
Israel	06-Jul-2014	Pending

⑬ 관련조항	「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」
⑭ 검토결과	적합

붙임 1. 보완사항
2. 안전성유효성 검토요약
3. 기준 및 시험방법 검토 요약

붙임 2-2. 허가심사자료 검토요약

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처고시 제2013-193호, 2013.7.5), 제24조 제2항 : "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"

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																						
	1	2															3						4						5				6		7	8	비고
		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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	○	○	○	×	○	×	×	○	
면제사유																																					

○ **제출자료 목록**

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

○ 제출자료 요약

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1. 제형 개발

비미짐의 판매용 제형은 pH 및 완충액 조성으로 rhGALNS의 안정성을 증가시키기 위해 수행된 제형연구의 결과를 기반으로 선택되었다. 최종 제형은 목표 pH인 5.4에서 장기, 가속, 가혹 온도/습도 조건에서 12개의 시제품 제형의 평가를 통해 정해졌다. 판매용 제형은 임상 3상 및 추가임상에 적용되기 시작하였으며, 진행 중인 임상시험에도 사용되고 있다.

임상1/2상(MOR-002 및 추가연구 MOR-100)에서 사용된 완제의약품은 18 mM sodium acetate, trihydrate, 92 mM sodium phosphate, monobasic monohydrate, 150 mM NaCl, 1.3 mM glacial acetic acid, and 8 mM sodium phosphate, dibasic, heptahydrate에서 목표 pH5.5가 되도록 조성되었다. 이 제형은 바이오마린사의 판매용 효소대체요법 제제인 알두라자임의 개발에서 사용된 완충계와 유사함을 바탕으로 선택되었다. 이 제형은 임상1/2상 개발에서 얻어진 안정성 자료를 비탕으로 비미짐의 안정성과 활성을 유지할 수 있었다.

임상3상에 사용될 시판용 제형을 위해 부형제 선택 및 최적화 연구등 포괄적인 제형연구가 이루어 졌다. 총 12개의 시제품 제형의 3개월간의 안정성 평가(장기2-8°C, 가속25°C/60%, 가혹40°C/75%)를 바탕으로 임상3상에 사용할 제형이 정해졌다.

2. MPS IVA / 모르퀴오 증후군

MPS IV[edit]

MPS IV, Morquio syndrome, is estimated to occur in 1 in 700,000 births. Its two subtypes result from the missing or deficient enzymes galactose 6-sulfate sulfatase (Type A) or beta-galactosidase (Type B) needed to break down the keratan sulfate sugar chain. Clinical features are similar in both types but appear milder in Morquio Type B. Onset is between ages 1 and 3. Neurological complications include spinal nerve and nerve root compression resulting from extreme, progressive skeletal changes, particularly in the ribs and chest; conductive and/or neurosensitive loss of hearing and clouded corneas. Intelligence is normal unless hydrocephalus develops and is not treated.

Physical growth slows generally around the age of 18 months, and stops completely by the age of 8. Skeletal abnormalities include a bell-shaped chest, a flattening or curvature of the spine, shortened long bones, and dysplasia of the hips, knees, ankles, and wrists. The bones that stabilize the connection between the head and neck can be malformed (odontoid hypoplasia); in these cases, a surgical procedure called spinal cervical bone fusion can be lifesaving. Restricted breathing, joint stiffness, and heart disease are also common. Children with the more severe form of Morquio syndrome may not live beyond their twenties or thirties.

MPS IV : keratan sulfate sugar chain을 자르는데 필요한 효소인 galactose 6-sulfate sulfatase(Type A), beta-galactosidase(Type B)가 부족하거나 없을 때 나타나는 질환임.

뮤코다당증 IV A형(모르퀴오 A 증후군, MPS IVA)은 리소좀 축적 질환의 하나로 치명적이며 유전되는 상염색체 열성 희귀 질환이다. 뮤코다당증 IV A 형은 keratin sulfate(KS)와 chondroitin-6-sulfate(C6S)를 포함하는 글리코사미노글리칸(GAGs)을 분해하는 리소좀 효소인 N-아세틸갈락토사민-6-설파타제

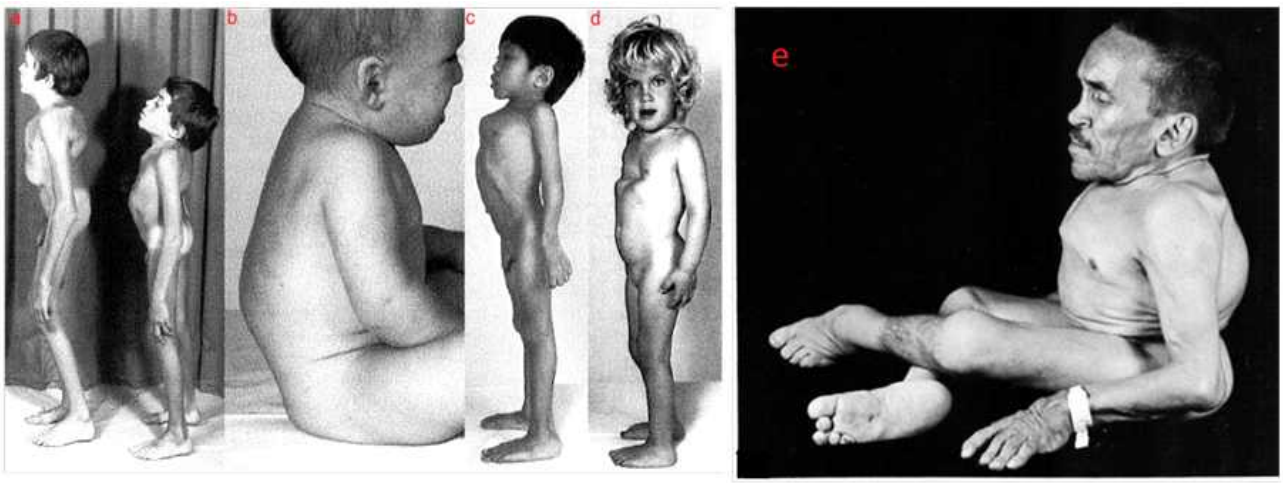
(GALNS)의 코드를 갖는 유전자의 변형으로 인해 발생한다. GALNS가 부족하게 되면, GAGs는 다수의 기관이나 조직에 점진적으로 축적된다. GAGs의 진행형 만성 축적은 유의한 이환율 및 기능적 능력의 감소, 지구력 감소, 삶의 질 악화 및 조기 사망 등 다수의 전신 임상적 장애로 나타난다.

뮤코다당증 IV A 형 환자에서 가장 흔한 용모는 진행성 골격 이형성증, 대부분 근골격계 혹은 호흡기계 기능이상과 관련된 잦은 외과 수술, 이환율, 지구력, 호흡기 기능의 유의한 한계가 있다. 많은 환자들이 10대에 스쿠터, 휠체어 혹은 다른 기기들을 사용하게 된다. 모든 환자들은 심각하게 작은 신장이나 무릎, 가슴, 척추의 기형을 흔히 보이는 심각한 골격 이형성증을 갖는다(그림 1). 골격 이형성증, 작은 신장 및 관절 비정상은 모두 환자의 활동성을 제한한다. 환자들은 아마도 흉곽의 기형에 의한 억제성 폐질환과 좁아진 후두 및 기관, 기관지 기형에 의한 폐쇄성 질환을 겪을 것이다. 이러한 역학적인 장애는 종종 호흡곤란과 재발성 호흡기 감염 및 호흡부전의 잠재적인 진행으로 나타난다. 추가적인 증상으로는 청각 손실, 백내장, 각막 혼탁 및 심장판막질환 등이 있다. 지능은 평범한 수준이다.

급속도로 진행되는 표현형 환자의 생존은 20~30대로 제한된다. 드물게, 질환이 서서히 진행되는 환자는 60세를 넘어서 생존한 경우도 있다. 사망은 일반적으로 심폐 혹은 중추신경계의 합병증 때문이다(예, 척수/경수 압박[SCC]). 폐쇄적, 억제적 폐질환은 환자로 하여금 치명적인 폐렴 및 호흡 부전을 일으키기 쉽게 한다. 질환 진행정도에 상관없이, 모든 환자들은 심각하고 쇠약한 병적 상태를 갖는다.

그림1. 모르퀴오 A 증후군

a. 형제, 17세 및 13세, 엉덩이와 무릎의 굴곡



b. 1세, 구배 기형(꼽추)

c. 9세, 머리의 과잉 확장 및 흉골 돌출

d. 4세 소녀, 극도의 누두흉(오목가슴)

e. 55세, 새가슴, 양쪽 휜다리, 전반적인 각막의 혼탁, 부분탈구, 양쪽 감각신경성 난청

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- 붙임 3. 기준및시험방법 검토요약 참고(CMC 해당)

3. 안정성에 관한 자료

4. 독성에 관한 자료

- **상세시험 요약표 첨부**

시 험 종 류	study #	종 및 계통	투여방 법	투여기간	용량(mg/kg)	GLP 준수	시험결과
단회	0110-08-021	(SD)Rat/Crl:CD • 6~7주령 • 48/성	I V bolus	Single dose	0, 1, 6, 20	O	• BMN110 정맥 단회 투여 후 14일간의 회복기를 가진 rat에서 중추신경계 안전 약리 평가, 독성 및 독성동태연구 Modified Irwin Study Animals / No. of Animals[a] / Dose Level[b] / Dose Concentration Group / Males[d] / Females[d] / (mg/kg) / (mg/mL) 1 (Vehicle Control)[c] 6 6 0 0 2 (Low) 6 6 1 0.15 3 (Mid) 6 6 6 0.9 4 (High) 6 6 20 3 Toxicokinetic Satellite Animals / No. of Animals[a] / Dose Level[b] / Dose Concentration Group / Males[e] / Females[e] / (mg/kg) / (mg/mL) 5 (Vehicle Control)[c] 6 6 0 0 6 (Low) 6 6 1 0.15 7 (Mid) 6 6 6 0.9 8 (High) 6 6 20 3 • 용량분석, 생존률 및 임상적 징후, Modified Irwin test, 임상병리, 해부병리, 생체분석 및 독성동태 분석, 케라탄 설페이트 분석함 • BMN110의 유사한 혈장 수치와 투약 시 저용량에서 침전물이 없었던 사실을 바탕으로 실험동물에 투여된 저용량은 알맞은 용량이었음을 가정하였음. 본 연구에서 사용된 모든 제형이 안정하였음을 확인. • 독성동태 결과는 용량이 1mg/kg, 6mg/kg, 20mg/kg로 증가함에 따라 반감기가 2분, 6분, 10분으로 증가 • 모든 성에서 BMN110의 평균 Cmax 및 AUC0-t 값은 용량과 비례함. • 평균 Cmax와 AUC0-t 값은 각각의 동물의 성에서 유의한 변화(>2배) 없음 • 케라탄 설페이트 분석에서 대조군과 BMNM110 치료군의 혈장 수치가 정량한계 이하로 나타남 • 모든 Modified Irwin test 동물은 15일째 안락사까지 모두 생존함. • 모든 TK 동물은 다음을 제외하고 연구 1일차에 케라탄 설페이트 혈액 샘플 채취에 이어 예정된 안락사 기간까지 생존함(1일차에 6번 그룹의 수컷 1, 7번 그룹의 수컷 1 및 암컷1마리가 교체됨) • 특별한 임상적 징후는 없음 • 시험물질의 체온 및 체중에 대한 효과 및 신경행동((Open Field Observations, Hand Held Observations, Home Cage Observations, and Elicited Behaviors) 없음 • 투여는 임상병리 결과에 영향 없음 • 시험약물과 연관된 기관의 무게 변화 혹은 거시/미시적인 발견 없음. **[결론]** • 단회투여를 통해 암/수 rat에게 1, 6, 20mg/kg의 용량으로 서서히 정맥 투여된 BMN110은 내약성 보임 • 신경행동, 임상징후, 체중 혹은 임상 해부병리 결과에 영향 없음

<table>
<tr>
<td>반복</td>
<td>0110-08-020</td>
<td>(SD)Rat/Crl:CD
• 48~54일 령
• 101/성</td>
<td>I V bolus</td>
<td>6주
(4주회복기)</td>
<td>0, 1, 6, 20</td>
<td>O</td>
<td>
• Sprague-Dawley Rats에 6주간 주1회 BMN110 정맥투여 시 (4주의 회복기) 독성 및 독성동태 연구
<table>
<tr><th rowspan="2">Group</th><th colspan="2">No. of Animals[b]</th><th rowspan="2">Dose Level (mg/kg/dose)</th><th rowspan="2">Dose Concentration (mg/mL)</th></tr>
<tr><th>Male</th><th>Female</th></tr>
<tr><td>Toxicity Animals[d]</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>1 (Control)[a]</td><td>16</td><td>16</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>2 (DPH - Control)</td><td>16</td><td>16</td><td>2</td><td>10/2.5[f]</td></tr>
<tr><td>3 (Low)</td><td>16</td><td>16</td><td>1</td><td>0.15</td></tr>
<tr><td>4 (Mid)</td><td>16</td><td>16</td><td>6</td><td>0.9</td></tr>
<tr><td>5 (High)[e]</td><td>16</td><td>16</td><td>20</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Toxicokinetic Animals[c,d]</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>6 (Control)[a]</td><td>3</td><td>3</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>7 (Low)</td><td>6</td><td>6</td><td>1</td><td>0.15</td></tr>
<tr><td>8 (Mid)</td><td>6</td><td>6</td><td>6</td><td>0.9</td></tr>
<tr><td>9 (High)[e]</td><td>6</td><td>6</td><td>20</td><td>3</td></tr>
</table>
• 붉은 피부(발바닥 또는 귀), 호흡곤란, 행동저하, 사시, 및/혹은 동공 확대 등을 보인 실험동물은 아나필락시스 반응에 대하여 필요만큼의 디펜하이드라민(DPH)을 투여 받음. 경구 디펜하이드라민 투약 전처리는 모든 DPH 대조군 및 1, 6, 20mg/kg 용량의 시험군에서 투약기 4주부터 이러한 임상징후들을 예방하기위해 실행되었다.
• 시험물질 관련된 임상적 증상은 1, 6, 29mg/kg 용량에서 붉은 피부(발바닥 또는 귀), 호흡곤란, 행동저하, 사시, 및/혹은 동공 확대가 있었고, 세 번째 용량 투약 후 처음 보고되었다 (투약기 3주차). 이는 이종단백질의 투약에 의한 것으로 기대되고, 부작용으로 고려된다. 하지만 DPH를 시험물질 투약 전 복용할 경우 투약기가 완료될 때까지 시험물질 관련 효과가 감소하거나 없었다.
• 4마리 사망. 1마리는 예정 투약 종료기간보다 먼저 안락사됨
- 1mg/kg female 사망 1례는 투약 30분 후 혈액 채취에서 채취 절차와 관련된 합병증 때문
- 6mg/kg female 사망 1례는 케이지에서 사망하였으며 시험물질과 관련된 죽음 일 것으로 고려됨
- 6mg/kg male 사망 2례는 아나필락시스 반응으로 인함
- 20mg/kg female은 식사용 바늘을 78일차에 삼켜 사망한 것으로 사료됨(현미경검사 기반으로 사고로 인한 사망으로 고려)
- 모든 회복 동물은 해부기간까지 생존함.
• 음식 소비, 체중에서 대조군 및 DPH대조군과 비교하였을 때 시험물질 관련 사항 없음.
• 안구시험에서 시험물질 관련 사항은 발견되지 않음.

[결론]
• 1, 6, 20mg/kg용량에서 주 1회 정맥 투여 시 DPH로 전처리된 암컷 및 수컷 rat에게 내약성 보임
• 본 연구의 조건하에 DPH의 전처리와 함께 BMN110을 투약할 경우 부작용이 관찰되지 않는 용량은 20mg/kg
• BMN110 단독투여 시 부작용 발생 수준은 이 시험을 통해 결정할 수 없음
</td>
</tr>
<tr>
<td>반복</td>
<td>BMN110-10-100</td>
<td>Cynomolgus (Macaca Fascicularis)
• 2~3년
• 16/성</td>
<td>I V bolus</td>
<td>28 days</td>
<td>0, 20</td>
<td>O</td>
<td>• 다른 제조 공정을 통해 생산된 다른 BMN110 배치에 대하여 Cynomolgus monkey에게 1주일에 1회 28일간 정맥투여 시 독성 및 독성동태 평가</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><th rowspan="2">Group[a]</th><th colspan="2">No. of Animals</th><th>Dose Level</th><th>Dose Concentration</th></tr>
<tr><th>Male</th><th>Female</th><th>(mg/kg/dose)</th><th>(mg/mL)[e]</th></tr>
<tr><td>1 (Control)</td><td>4</td><td>4</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>2 (Lot 1)[b]</td><td>4</td><td>4</td><td>20</td><td>1.0</td></tr>
<tr><td>3 (Lot 2)[c]</td><td>4</td><td>4</td><td>20</td><td>1.0</td></tr>
<tr><td>4 (Lot 3)[d]</td><td>4</td><td>4</td><td>20</td><td>1.0</td></tr>
</table>
• 모든 실험동물은 예정된 안락사 기간까지 생존
• 시험물질과 관련된 임상적 징후 혹은 음식에 대한효과, 체중, 안과 변수, 신체 검사 변수, 심전도 변수, 임상병리, 기관 무게 혹은 거시적인 발견사항 없음
• 혈전이 매개물 및 BMN110 처리 실험동물의 주입 부분(A 부분 : 1cm 가장자리 부근에서 카테터 tip까지, B 부분 : 카테터 tip부분)에서 발견되었으며 A부분에서 큰 발생률과 심각도를 보였다(BMN110 로트번호 1에서 2마리의 수컷 및 로트번호 2, 3에서 4마리의 수컷 및 3마리의 암컷). 이러한 발견은 주입 부분 A에서의 잠재적 시험약물관련 반응으로 고려되었으나, 혈전의 생성은 정맥 카테터가 만성적으로 이식된 실험동물에서 흔한 미시적 발견이기에 부작용은 아니었음.

[결론]
• 원숭이에게 4시간/일의 속도로 주 1회 투약된 세 가지의 다른 로트(L401012(1/2상 배치), BSJJ03(3상 배치), 2010-0110-09(3상 배치))의 BMN110은 20mg/kg/체중의 용량에서 최소 28일에 시험물질 관련 혹은 로트 특정 발견 사항, 로트 특이 임상 징후 없음
• BMN110으로 처리된 모든 실험동물에서 연구 종료 후(29일) 노출의 감소 없이 항-BMN110 항체가 발견됨.
</td>
</tr>
<tr>
<td>반복</td>
<td>0110-08-018</td>
<td>Cynomolgus (Macaca Fascicularis)
• 2~3년
• 22/성</td>
<td>I V bolus</td>
<td>52주 (주 1회)</td>
<td>1, 6, 20</td>
<td>O</td>
<td>
• 4주의 회복기와 함께 52주간 주 1회 BMN110의 Cynomolgus monkey에 투약 후 독성 및 독성동태에 대한 연구
<table>
<tr><th rowspan="2">Group[a]</th><th colspan="2">No. of Animals[b]</th><th>Dose Level</th><th>Dose Concentration[d]</th></tr>
<tr><th>Male</th><th>Female</th><th>(mg/kg/day)</th><th>(mg/mL)</th></tr>
<tr><td>1 (Control)</td><td>7</td><td>7</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>2 (Low)</td><td>4</td><td>4</td><td>1</td><td>0.15</td></tr>
<tr><td>3 (Mid)</td><td>4</td><td>4</td><td>6</td><td>0.9</td></tr>
<tr><td>4 (High)[c]</td><td>7</td><td>7</td><td>20</td><td>3</td></tr>
</table>
• 시험물질과 관련된 사망 없음
- 한 마리의 대조군 수컷과 두 마리의 20mg/kg/일 용량에서의 수컷 두 마리가 주약기 중 시험물질과 무관한 임상적 징후로 인해 안락사
• 시험물질과 관련된 임상징후 혹은 체중 및 체중변화 없음
• 순환 케라틴 설페이트 농도에 대한 시험물질의 영향 없음
• 용량 증가와 항-N-아세틸갈락토사민-6-설페이트 설파타제 항체(GALNS)의 증가는 모든 실험동물에서 일치함
• 정맥 투입 부위 및/혹은 카테터 부분의 수차례 감염이 기록되었다; 하지만 이는 시험약물로 인한 것은 아니며 장기간 정맥 삽관의 합병증으로부터 비롯함

[결론]
• 모든 용량에서 시험기간 내 내약성 보임
• 측정된 변수 중 특이 변화 없음(신체, 안과, 심전도 및 장골측정)
• NOEL : 20mg/kg/day
</td>
</tr>
</table>

- 독성시험자료 사유서 제출

비미짐주는 희귀의약품으로 생물학적제제 등의 품목허가신고심사 규정(식품의약품안전처고시 제2014-58호) 제28조 2항에 따라 전체 독성시험자료를 단회투여 및 반복투여 독성자료로 갈음하여 제출합니다.

제24조(제출자료의 면제 등) ② 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.

연구 종류	종	투약경로	기간 및 투약 일정	용량 (mg/kg)	GLP
PHARMACODYNAMICS					
In vitro primary Pharmacodynamics					
GALNS cDNA sequence 0110-10-062	Rabbit	n/a	n/a	n/a	No
GALNS cDNA sequence 0110-08-043	Cynomolgus monkey	n/a	n/a	n/a	No
BMN 110 cellular uptake GNS-TR-AC-006	Human Morquio fibroblasts	*in vitro*	n/a	0.78 to 25 nM	No
Determination of BMN 110 intracellular half-life. GNS-TR-AC-010	Human Morquio fibroblasts	*in vitro*	n/a	25 to 100 nM	No
BMN 110 pharmacological activity 0110-08-042	Human Morquio chondrocytes	*in vitro*	n/a	1 and 10 nM	No
Safety Pharmacology					
Central Nervous System (CNS) [a] 0110-08-021	Rat	IV, bolus	Single dose	0, 1, 6, 20	Yes
Respiratory 0110-08-022	Rat	IV, bolus	Single dose	0, 1, 6, 20	Yes
Cardiovascular (CV) 0110-08-025	Cynomolgus monkey	IV, 4 hour infusion	Latin square design:8 days (Days 1, 3, 5 and 8)	0, 1, 6, 20	Yes
PHARMACOKINETICS[b]					

Distribution					
Distribution 0110-08-041	Mouse	IV, bolus	- Single dose -Everyotherdayforatotaldurationof8days (5injections)	10[c]	No
TOXICOLOGY					
Single and Repeat-Dose Studies					
Single-dose toxicity and toxicokinetic study[a] 0110-08-021	Rat	IV, bolus	Single dose 2-weekrecovery	0, 1, 6, 20	Yes
Repeat-dose toxicity and toxicokinetic study 0110-08-020	Rat	IV, bolus	26 weeks, weekly 4-week recovery	0 0[d],1[e],6[e], 20[e]	Yes
Repeat-dose toxicity and toxicokinetic study[f] BMN110-10-100	Cynomolgus Monkey	IV, 4 hour infusion	Weekly, 28days	0, 20, 20, 20	Yes
Repeat-dose toxicity and toxicokinetic study 0110-08-018	Cynomolgus Monkey	IV, 4 hour infusion	52 weeks, weekly 4-week recovery	0, 1, 6, 20	Yes
Reproductive Toxicity Studies					
Combined fertility and embryo-fetal development toxicity study BMN110-10-007	Rat	IV bolus	Daily dosing Males:duringprematingandmating Females:frompremating toGD20	0 0[g],1[g],6[g],20[g]	Yes
Developmental and peri/postnatal reproduction study BMN 110-12-013	Rat	IV bolus	Daily from GD7 to Postpartum Day 21	0 0[g],1[g],6[g],20[g]	Yes
Dose-range embryo-fetal development toxicity study BMN110-10-008	Rabbit	IV, 4 hour infusion	Daily dosing from GD7toGD20	0, 0[h],1,6,20	No
Embryo-fetal development toxicity study BMN110-10-061	Rabbit	IV, 4 hour infusion	Daily dosing from GD7toGD20	0, 0[h],1,3and10	Yes

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집

- 임상시험 목록 요약표

[요약]

Study Identifier	Primary Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects	Study Population Duration of Treatment	Duration of Treatment	Date of Trial initiation	Study status; Anticipated Date of last Patient Visit
MOR-001 (MorCAP)[a]	To quantify endurance and respiratory function in subjects with MPS IVA and to better characterize the spectrum of symptoms and biochemical abnormalities in MPS IVA over time.	Natural History Study	Not applicable[b]	325	MPS IVA subjects	Duration of participation[b]:upto 10years	Oct 2008	Ongoing; Oct 2018
MOR-002 MPS IV A환자에서 BMN 110의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위한 1/2상, 다기관, 공개, 용량-증가 연구	Primary objective: • To evaluate the safety of weekly infusions of BMN 110 administered in escalating doses to subjects with MPS IVA.	Phase 1/2, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study	BMN 110; Dose-Escalation Period: • Weeks 1-12: 0.1 mg/kg/week • Weeks 13-24: 1.0 mg/kg/week • Weeks 25-36: 2.0 mg/kg/week	20 (actual)	MPS IVA subjects age 5-18 years	Dose-escalation period: 36weeks Optional continuation period: 36-48 weeks Total duration:	Apr 2009	Complete; Feb 2011 (actual)

			Optional continuation period: 1.0 mg/kg/week for an additional 36-48 weeks. Weekly 4 to 5 hour intravenous (IV) infusions			72-84 weeks		
MOR-100 MPS IV A환자에서 BMN 110의 장기 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 공개, 연장 연구	Primary objective: • To evaluate the long-term safety and efficacy of weekly infusions of 2.0 mg/kg of BMN 110 administered in subjects with MPS IVA who participated in MOR-002	Multicenter, Open-Label, Extension Study	BMN 110: 2.0 mg/kg/week 4 hour intravenous (IV) infusions	17 (actual)	MPS IVA subjects who completed MOR-002	Up to 240 weeks	Nov 2010	Ongoing; Nov 2015
MOR-006	Primary objective: • To evaluate the efficacy and safety of weekly intravenous (IV) infusions of 2.0 mg/kg BMN 110 in an MPS IVA patient population with limited ambulation (efficacy as defined by the domains of upper extremity function and dexterity, mobility, pain and self-care functional abilities).	Phase 2, Multinational, Open-Label Study	BMN 110: 2.0 mg/kg/week 4 hour intravenous (IV) infusions	Approx. 20 (planned) 2 enrolled as of 14 Sep 2012	MPS IVA subjects age 5 years and older who have severely limited ambulation, defined as an inability to walk ≥ 30 meters in the 6MWT	48 weeks	Aug 2012	Ongoing; May 2014
MOR-007	Primary objective of the	Phase 2,	BMN 110:	15 with	MPS IVA	Primary	Oct 2011	Ongoing;

5세 미만 소아 MPS IVA 환자에서 BMN 110의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 2상, 공개, 다기관 연구	primary treatment phase: • To evaluate safety and tolerability of infusions of BMN 110 at a dose of 2.0 mg/kg/week over a 52-week period in MPS IVA subjects less than 5 years of age Primary objective of the extension phase: • To evaluate the long-term safety of BMN 110 at a dose of 2.0 mg/kg/week in subjects with MPS IVA less than 5 years of age at enrollment	Multinational, Open-Label Study	2.0 mg/kg/week 4 hour intravenous (IV) infusions	8 subjects <5 (but ≥ 3 years of age) (actual)	subjects less than 5 years of age	treatment phase: 52 weeks Total study duration including extension treatment phase: Up to 209 weeks		Jun 2016
MOR-008 Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) 환자를 대상으로 BMN 110 두 용량의 안전성 및 생리학적 영향을 연구하기 위한 무작위의, 이중 맹검, 기초 연구	Primary objective of the primary treatment phase: • To evaluate the safety of 2.0 and 4.0 mg/kg/week BMN 110 administered for 27 weeks Primary objective of the extension phase: • To evaluate the long-term safety of 2.0 and 4.0 mg/kg/week BMN 110 in subjects with MPS IVA	Phase 2, Randomized, Double-Blind, Multicenter study	BMN 110 2.0 mg/kg/week and 4.0 mg/kg/week 4 hour intravenous (IV) infusions	25 (actual)	MPS IVA subjects age 7 years and older who are able to walk at least 200 meters in the 6MWT	Primary treatment phase: 27 weeks Extension phase: up to 130 weeks Total study duration: Up to 157 weeks	Apr 2012	Ongoing; Sep 2015

MOR-004 MPS IV A환자에서 2.0mg/kg/주 및 2.0mg/kg/격주 용량의 BMN 110의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 이중맹검 위약대조 다국가 3상 임상시험	Primary objective: • To evaluate the ability of 2.0 mg/kg/week BMN 110 and 2.0 mg/kg/qow BMN 110 compared with placebo to enhance endurance in subjects with MPS IVA, as measured by an increase in the number of meters walked in the 6 minute walk test (6MWT) from Baseline to Week 24.	Phase 3, Multinational, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Study	BMN 110: 2.0 mg/kg/week and 2.0 mg/kg/every other week Placebo 4 hour intravenous (IV) infusions	177 randomized; 176 dosed (actual) 국내 시험 대상자 7명 포함	MPS IVA subjects age 5 years and older who are able to walk ≥ 30 and ≤ 325 meters in the 6MWT	24 weeks	Jan 2011	Complete; Aug 2012 (actual)
MOR-005 MPS IV A환자에서 BMN 110의 장기간 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관 다국가 연장 연구	Primary objective: • To evaluate the long-term safety and efficacy of BMN 110 administration at 2.0 mg/kg/qw and 2.0 mg/kg/qow in subjects with MPS IVA.	Phase 3 Extension, Multinational, Multicenter, Double-Blind followed by Open-Label Study	BMN 110: Double Blind: 2.0mg/kg/weekand2.0 mg/kg/everyotherweek Open-Label: 2.0 mg/kg/week as determined after analysis of the final primary efficacy and safety results in MOR-004 4 hour intravenous (IV) infusions	173 (actual) 국내 시험 대상자 7명 포함	MPS IVA subjects who completed MOR-004	Up to Week 240	Jul 2011	Ongoing; Mar 2017

[상세내용]

Type of Study	Study Identifier / phase	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Duration of Treatment	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients / Number of Subjects	결과
Safety, Tolerability, and Efficacy	MOR-002	Primary endpoint: weekly 투여의 안전성 평가 Secondary endpoint: PK, PD 파라미터, 유효성, 임상적 변화 모니터링 평가 **탐색적 목적 :** 용량 증량 투여에 따른 시험약 투여의 영향 평가(inflammation, bone, cartilage metabolism의 생화학적 마커	A Phase 1/2, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study	1/week 4~5시간에 걸친 IV투여 1-12주 : 0.1mg/kg/qw 13-24주 : 1.0mg/kg/qw 25-36주 : 2.0mg/kg/qw	36주간 용량증량 후 48주까지 추가 연장기간 옵션 선택	선정기준 : 1. 5~18세 2. lab 정상 수치보다 GALNS 효소 활성의 감소가 기록된 자 혹은 유전자 검사로 MPS IV A 진단을 받은 자 제외기준 1. 조혈 줄기세포 이식을 받은 자 Planned: 20 Enrolled: 20 Completed: 18	• **MPS IV A환자에서 BMN 110의 안전성, 내약성 및 유효성을 평가하기 위한 1/2상, 다기관, 공개, 용량-증가 연구** • 평가변수 ☞ 안전성 1) 부작용 2) 신체 검사에서의 변화 3) 활력 징후 4) 임상 lab 시험 5) 면역원성 시험 6) 병용투여 약물 7) 경추 X-ray 8) 심전도검사 9) 심초음파검사 ☞ 약동학 – 혈장 중 BMN 110의 농도로 평가 ☞ 유효성 1) 내약성 시험 2) 호흡기 기능 시험(RFT) 3) 혈장 KS 농도 4) 크레아티닌으로 정상화된 소변 KS 5) 인체측정치수 6) MPS 건강 평가 설문지(HAQ)

		변화 모니터링 평가)					☞ 추가 평가 -뼈 및 연골 대사에 대한 혈중 염증 및 생물학적 지표 측정 • 4~16세의 남성 12명, 여성 8명이 참여 • 부작용으로 2명의 환자가 시험을 중단함. 한명은 1형 과민반응으로 중단(11주, 0.1mg/kg/qw), 다른 한 명은 2.0mg/kg/qw에서 주입반응 보임. 6종류의 심각한 부작용을 1.0 mg/kg/qw의 연장 기간에 경험함. 시험자의 의견으로 시험 중단 (45주, 0.1mg/kg/qw)함. 부작용으로 치료를 중단한 2명의 환자에서 양성의 약물 특이적인 IgE가 보고됨. **1) 안전성(유해사례)** • **발생한 유해사례** : 발열(70%), 구토 및 기침(65%), 말단 통증(55%), 두통(45%), 관절통, 상복부 통증, 비인강염증(40%) • 발생한 모든 AE는 mild to moderate. • 20명 중 14명(70%)의 환자에서 시험약물 연관 AE가 한 번 이상 발생함. 가장 흔하게 보고된 약물관련 부작용은 발열 및 두통(25%)이었으며, 구토 및 발진(15%) 이었다. 약물과 관련된 환자의 부작용 발생 비율은, 12주 간격 용량 증량(0.1, 1.0, 2.0 mg/kg/qw) 및 연장 기간에서 각각 60%, 56%, 39% 44%로 감소하는 추세였으며, 용량 증가와 부작용 발생 사이에는 관계없음. • 대부분의 환자(17명, 85%)가 시험약 투여동안 유해사례 경험함. 약물 관련 환자의 유해사례 발생 비율은 12주 간격 용량 증량(0.1, 1.0, 2.0 mg/kg/qw) 및 연장 기간에서 각각 75%, 72%, 56%, 83%로 감소함. 용량 증가와 부작용 발생 사이에는 관계없음. 주입 중 심각한 부작용은 6명(30%), 발생률은 25%, 0%, 6%, 6%로 감소함. • **SAE** : 시험기간 동안 14명의 환자가 최소 1회의 SAE를 경험함. 3명(15%)의 환자에서 시험약 관련 SAE 관찰됨(1: moderate SAE, 1: life-threatening event(type 1 hypersenity, 1: severe IR event + several moderate event). 사망은 없었다. **▶ 면역원성** • 모든 환자에서 ADA 발생. 72주 치료 기간 동안 일반적으로 지속되고 역가 증가함. 베이스라인에서 median 총 항-약물 항체(TAb)의 역가는 10.0의 희석계수(DF)에서 상대적으로 좁은 범위인 10~90이었음. 역가는 기간 중 증가하여 6주 후 14,595, 9주와 12주에 중간값이 7,290이었음. 18주에 21,900이었으며 이는 24, 30주까지 유지되었다. 36주에 다시 증가하여 65,600이 되었고 72주까지 유지됨. 총 항-BMN110 항체의 역가와 유효성 및 안전성의 결과 사이에 분명한 관계없음. • 16/20명이 6주에 TAb 양성이었으며, 72주까지 모두 반응 나타남. NAb는 BMN110과 CIMPR의 결합을 저해하였다. 환자의 반이 양성 NAb 보임. 첫 반응은 6주에 관찰됨(8/16명). 양성 NAb 반응의 빈도는 이어지는 시험기간 동안 변동이 있었지만, 60주 및 72주에 환자의 거의 반에서 양성 NAb반응

나타냄(이 %는 방문 시 항체 자료의 제공이 가능했던 코호트에 포함된 환자들의 수를 기반으로 함). CIMPR 결합 항체와 유효성 및 안전성의 결과 사이에는 분명한 관계없음.

- 생체 징후 및 lab 결과 : 활력징후, 임상적 화학, 혈액학적, 소변 분석에서 의미 있는 변화 없음.
- 심초음파검사 : 시험기간 동안 임상적으로 의미 있는 비정상적인 부분 없음. 이상을 보인 환자는 베이스라인에 3명, 36주에 6명, 72주에 7명으로 증가하였지만, 이상은 주로 승모판 및 대동맥 판막의 기능장애였음. 승모판 및 대동맥 판막의 역류는 시험기간 동안 증가하였으며, MPS IV A의 진행과 일치.
- 심전도검사 : 시험기간 동안 임상적으로 의미 있는 비정상적인 환자 없음.

2) PK

- 1, 12, 24, 36주에 PK 평가 수행
- 0.1mg/kg/qw는 정량한계 이하로 PK 변수 측정 불가능

	1.0 mg/kg/qw (end of Week 24)	2.0 mg/kg/qw (end of Week 36)
AUC_{0-t}:	89428 min*ng/mL	335814 min*ng/mL
C_{max}:	503 ng/mL	2023 ng/mL
CL:	10.18 mL/min/kg	7.46 mL/min/kg
V_{dz}:	563 mL/kg	281 mL/kg
V_{dss}:	1047 mL/kg	643 mL/kg
$t_{1/2}$:	44 min	35 min

- BMN 110의 용량이 증가함에 따라 Cmax 및 AUC0-t 모두 증가하지만, 이 용량 범위에서 직선성 보이지 않음. 이 비직선성은 CL, Vdz, Vdds의 감소로 뒷받침됨. 용량 증가에 따른 AUC0-t의 증가는 배설 메카니즘이 제한된 양의 리셉터, 프로테아제 혹은 항체의 존재로 인해 saturated 되었기 때문일 것으로 예측. 이 자료는 또한 1시간 이내의 짧은 반감기를 보여주어, 다른 효소대체요법과 비교할만함.

3) 유효성

- **내약성** : 6, 12, 18주에서 감소하던 6MWT 거리는 24, 36주에서 증가함(베이스라인과 비교하여 24주 16.3미터, 36주 13.8미터). 연장기간에서 용량 감소 후 72주에서 베이스라인과 비교하여 평균 4.0미터 변함. 기존에 325미터 이하를 걷던 환자들은 12주에 10.0미터, 24주 및 36주에 각각 38.0, 28.2미터의 차이를 보임. 연장기간에서 용량을 줄인 후 72주에서 28.6미터의 변화 보임.
- **3MSC 검사** : 본 검사에서 베이스라인과 비교하여 12주에는 계단 오르는 속도가 아주 조금 변화했고, 24주에 6.1계단/분, 36주에 7.8계단/분 증가함. 연장기간에서 용량을 줄인 후 72주에서 9.7계단/분의 변화 보임.
- **소변 KS** : 시험기간 동안 용량과 비례하여 지속적으로 감소되어 12주에 베이스라인과 비교하여 23.2%, 24주에 27.9%, 36주에 40.6% 감소함. 연장기간에서 용량이 감소한 후 평균 KS 수치는 증가하는 경향이 있었지만, 72주에 32.2% 감소됨을 보임.
- **혈장 KS** : 혈장 KS는 용량과 일관된 경향 없음.

							• **호흡기 기능** : 대부분의 호흡기 기능은 36주간의 용량 증가 기간에 증가하였고 연장기간에도 지속적으로 증가함. • **인체 측정(anthropometric measurement)** : 72주 투여 후 인체 측정의 평균이 모두 초반에 비해 증가함(길이 5.3cm(키 2.3cm, 오른쪽무릎길이 1.5cm, 왼쪽무릎길이 1.7cm), 체중 2.6kg) • **건강 평가 설문지** : 시험기간 동안 평균 HAQ 카테고리 점수에서 불분명한 변화가 약간 있음. **4) 탐색적 평가 분석** • **염증 Cytokine** : 모든 평균 염증 cytokine 수치의 변화가 시험 동안 보였지만, 용량과 관련된 경향 보이지 않음. • **골 생물학지표** : 기존과 비교하여 큰 차이 보임. **5) 결론** • 0.1, 1.0, 2.0 mg/kg/qw에서 내약성 보임 • 1/2상 임상시험은 placebo control 없고, 적절한 용량 설정이 이루어지지 않았지만, PK, PD(소변 KS) 및 사전 유효성(6MWT, 3MSC test, RFT)자료를 토대로 임상 활성은 2.0mg/kg/qw에서 이루어진다고 제시 • 내약성과 호흡기 기능 측정은 용량 증가 기간 동안 향상됨. 연장 기간에서 3MSC test와 RFT에서 유지되었지만 6MWT는 아니었음. 이러한 변화의 가능한 설명은 6MWT가 좀 더 용량 감소에 대해 예민하거나 이 감소가 기저질환의 진행 및 보조치료(약물치료가 아닌)와 관련이 있다고 볼 수 있음. 몇몇 환자는 시험 도중 무릎 수술을 받았고 걷기 능력 결과의 악화는 수술의 영향일 수도 있다. 3MSC test 및 RFT는 연장 기간까지 향상이 유지되었기에, 이 변화는 용량 보다 치료기간에 더 관계있을 수 있다. ITT 인구의 결과와 다르게, 6MWT 거리에 약간의 제한이 있는 환자에서 72주째에 엄청난 향상을 보였으며, 이는 더 장애가 있는 인구에서 잠재적 향상이 더 크다는 가설을 뒷받침함. • 골 생물학적 지표인 PIIANP는 시험기간 동안 변화를 보임. 휴식(rest) 및 chodrocyte의 proliferation이 2형 콜라겐의 주된 생성 요소이므로, PIINAP의 측정을 통해 2형 콜라겐의 생성 증가를 확인 가능함. BMN110이 IV 투여 후 연골에 분산되어 chodrocyte의 기능을 촉진함에 따라 MPS IV A 환자의 전신 골 이형성에 잠재적인 향상을 가져옴. • MPS IV A에 대한 표준 치료가 없는 상황에서 비미짐주의 효소대체요법은 새로운 치료 방법이 될 것임. 이 시험의 장기간의 안전성과 유효성 결과는 MPS IV A의 안전하고 효과적인 치료법으로서 BMN110의 의미 평가 뒷받침함.
Efficacy, Safety	MOR-100	Primary endpoint: 장기간 안전성,	Phase 1/2 Open-Label	weekly infusions of 2.0	240주	Ongoing; (data to be presented	• **MPS IV A환자에서 BMN 110의 장기 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 공개, 연장 연구 (ongoing)**

		유효성 평가 탐색적 목적 :	Extension	mg/kg of BMN 110		from 2010.11.22. 제출한 결과는 2012.07.19.까지의 것임) / 17	• 평가변수 ☞ 유효성 1) 내약성 검사 가) 6MWT 나) 3MSCT 2) 소변 KS 농도(크레아티닌으로 정상화된) 3) 호흡기 기능 검사 가) 노력성 호기 시간(FET) 나) 1초간 노력성 호기(FEV1) 다) 노력성 흡기 폐활량(FIVC) 라) 노력성 폐활량(FVC) 마) 최대 환기능(MVV) 4) 인체측정치수(신장, 앉은키, 몸무게) 5) 요추 및 다리의 골 방사선사진 6) MPS 건강 평가 설문(HAQ) ☞ 안전성 1) 부작용 2) 활력징후 3) 심초음파검사 4) 심전도검사 5) 경추 방사선사진 6) 일반 신체검사(신경검사 및 각막 현탁 여부 평가 포함) 7) 표준 임상 LAB 검사(혈청 화학, 혈액학, 소변검사) 8) 병용약물 9) 면역원성 ☞ 약동학 1) 시험자의 견해에 따라 시험약과 관련될 가능성이 있는 심각한 부작용 혹은 연관이 있을 법한 부작용들을 겪은 시험대상자의 경우, PK를 포함하는 평가를 위해 추가적인 채혈을 실시한다. 이러한 PK 평가는 현재 이루어지지 않았다. ☞ 약력학 1) 소변 중 KS(크레아티닌으로 정상화된)은 매 12주마다 약력학적 효과를 측정하기위해 평가되었다. 추

							가적으로 1/2상에서 3상으로 전환한 시험대상자의 BMN110의 약력학적 변수 평가를 위해, 3상 전환 전 2, 1조, 3상 주입 직전, 3상 전환 후 4, 6, 8주 후에 소변 중 KS의 추가적인 측정이 이루어 졌다. • 목적 : MOR-002 시험에 참가한 MPS IV A 환자를 대상으로 한 BMN 110의 2.0mg/kg 주간 주입의 장기간 안전성 및 유효성(6MWT, 3MSCT, urine KS, RFT) 평가 • 탐색적 목적 : MPS IV A형 환자의 inflammation, bone, cartilage metabolism 관련 생화학적 마커 변화 모니터링 • 240주 계획(2010.11.22. 시작, data cutoff data 2012.07.19.(84주까지의 결과 제출)). 17명 참여(MOR-004를 제외한 바이오마린에서 후원한 BMN110 임상시험에 참가했던 MPS IV A 환자를 대상으로 진행) • 시험대상자가 BMN110의 투약과 관련하여 과민반응 겪을 수 있어서 주입 전 항히스타민제가 투여됨. 3번의 투여 동안 내약성 보인 경우 시험자의 의견에 따라서 투약 전 항히스타민제의 복용을 중단 가능. • 시험기간 동안 시험대상자는 시험기관과의 의사소통을 통해 특정한 날짜에 1/2상 시험에서 3상으로 전환됨. 시험대상자가 3상으로 전환되었을 때, 면역원성, 총 IgE, 소변 KS 및 수변 크레아티닌의 평가가 아래와 같이 수행됨 : 면역원성과 총 IgE 측정을 위한 혈액이 3상 첫 주입 직전 및 3상 약물로 전환한 1, 6주 후 측정함. 3상 약물로 전환하기 2, 1주 전 및 3상 첫 주입 직전, 3상으로 전환한 후 4, 6, 8주 후에 소변 중 KS와 크레아티닌 수치를 측정하였다. BMN110의 전환이 특정날짜였으므로, 이 평가의 시기는 시험방법에 따르며 시험대상자마다 다름. • MOR-002를 기초로, MOR-100의 용량은 1.0mg/kg/week에서 2.0mg/kg/week로 증가함. **1) 유효성** • **6MWT** : MOR-002에서 72-84주간 BMN110 치료 후 추가적으로 진행된 84주의 치료(MOR-110)는 6MWT 거리의 지속적인 향상을 유도함. MOR-100에서 MOR-002에 비해 증가된 평균 6MWT 거리는 15.6(± 88.84)미터 였다. 12주에 14.5 ± 94.69미터, 24주에 24.5 ± 101.23미터, 36주에 27.2 ± 62.51미터, 48주에 6.8 ± 98.66, 60주에 3.4 ± 93.24미터, 75주에 -52.7 ± 133.78미터, 84주에 13.9 ± 116.44였다(72주에서 측정된 감소의 경우 4명의 시험대상자가 72주 측정보다 4주 앞서 정형외과 수술을 실시하였기 때문). 전반적으로 MOR-100 시험 기간 동안 6MWT의 범위는 MOR-002 용량 증가 기간에서의 증가와 일관성을 보임. 탐색적 분석에서는 72주에서의 6MWT의 지속된 향상을 보였고, 이는 적당한 제한이 있는 인구에서 잠재적 향상이 더 크다는 가설을 뒷받침함.

							• **3MSCT** : MOR-002 시험에서 72-84주간의 치료를 받은 시험대상자는 추가적으로 84주간의 치료를 받았으며 이는 3MSCT 에서의 지속적인 향상을 유도함. MOR-002 연구와 비교하여 MOR-100연구에서 평균 3MSCT의 증가는 베이스라인에서 12.7 ± 13.96계단/분, 12주에 12.9 ± 14.51계단/분, 24주에 13.4 ± 17.07계단/분, 36주에 9.6 ± 19.63 계단/분, 48주에 6.6 ± 16.87계단/분, 60주에 7.9 ± 17.30계단/분, 72주에 -3.3(± 21.97계단/분, 84주에 12.3 ± 20.59계단/분 증가함. 72주에서 측정된 감소의 경우 4명의 시험대상자가 72주 측정보다 4주 앞서 정형외과 수술을 실시하였기 때문. 첫 24주간의 3MSCT의 증가는 MOR-002의 증가보다 큰 정도를 유지함. • **소변 중 KS** : MOR-002 시험에서 72-84주간의 치료를 받은 시험대상자는 추가적으로 72-84주간의 치료를 받았으며, 이는 MOR-002에서의 2.0mg/kg/week의 농도에서 정상화된 소변 중 KS의 유사한 감소를 보임. MOR-002 연구와 비교해서 용량은 2.0mg/kg/week로 증가하였다. 소변 중 KS의 평균 %는 MOR-100에서 베이스라인에서 30.0 ± 19.23%, 12주에 41.1 ± 20.72%, 24주에 43.6 ± 19.56%, 36주에 38.7 ± 25.73%, 48주에 41.9 ±19.29%, 60주에 43.7 ± 26.92%, 72주에 35.1 ± 38.19% 감소함. 60-72주에 소변 중 KS의 증가는 작은 량의 검체가 가능했기에 더 높았던 것으로 추측. 소변 중 KS 수치는 MOE-002, 100 두 연구가 진행되는 동안 2.0mg/kg/week의 용량에서 일관되게 낮음. 1/2상에서 3상으로 전환되는 중 두드러진 소변 KS의 영향은 보이지 않음. • **호흡기 기능 검사** : MOR-002 시험에서 72-84주간의 치료 받은 시험대상자는 추가적으로 84주간의 치료를 받았으며 이는 호흡기 기능의 지속적인 향상을 유도함(84주에 RFT 평가 수행 안함). MVV와 FVC의 평균 증가 %는 MOR-100에서 MOR-002에 비하여 각각 11.1 ± 16.44% / 11.8 ± 14.97%였다. 24주에 9.8 ± 22.25% /15.3 ± 16.31%, 48주에 3.5 ± 17.78% / 15.8 ± 16.56%, 72주에 10.1± 27.83% / 16.1 ± 21.96% 였다. MOR-002의 24주에서 향상된 MVV는 MOR-100의 72주까지 지속되었다. FVC의 경우 MOR-100의 24주까지 향상되었고, 72주까지 지속되었다. **2) 안전성** • MOR-100에서의 BMN110의 총 노출기간은 82.92 ± 3.459주이며 74주부터 87주 사이였음(MOR-002의 기간 미포함). MOR-100의 주간 BMN110의 평균 용량은 1.99 ± 0.067 mg/kg. 평균 총 BMN110 용량/시험대상자는 147.27 ± 22.091 mg/kg이다. 부작용으로 인해 시험을 중단한 시험대상자 없음. • 모든 시험대상자들은 최소 1번의 치료-응급 부작용 보임. 가장 흔한 부작용은 감염과 기생충 감염(94.1%), 위장관계 질환(88.2%), 일반적 질환 및 투약 기관 조건 및 호흡기계, 흉곽 및 막 질환(각각 82.4%)이었음. • 14명(82.4%)의 시험대상자는 적어도 1회의 시험약 관련 부작용 경험함. 가장 흔한 부작용은 혈액 IgE 증가(29.4%), 발열(23.5%) 및 피로(17.6%)였음.

							• 대부분의 부작용은 경도와 중등도 사이였음(Common Terminology Criteria for Adverse Events의 단계 1 혹은 2). 5명(29.4%)의 환자에서 3단계(심각한)의 부작용이 7건 발생하였고, 4단계(생명위협) 혹은 5단계(사망)의 부작용 보고 없음. • 사망 없음, 9명(52.9%)의 시험대상자에서 심각한 부작용 보고됨. 시험약 관련 심각한 부작용은 5명(29.4%)의 시험대상자에서 보고됨. 발열 및 주입 반응은 각각 2명(11.8%)의 환자에서 보고되었고, 시험약물과 관련된 심각한 부작용 중 1명(5.9%)의 시험대상자 이상에서 발생한 유일한 부작용이었음. 대부분의 심각한 부작용은 과민반응과 관련 있음. • 두 명(11.8%)의 시험대상자가 혈관부종 SMQ (Standardized MedDRA query)에서 3건의 과민 부작용 경험. 단일 과민 부작용(말단 부종)이 2명(11.8%)의 시험대상자에서 보고되었고 다른 과민 부작용(안구부종 및 두드러기)이 1명(5.9%)의 시험대상자에서 각각 보고됨. MOR-100에서의 과민 부작용의 발생률은 MOR-002보다 낮음. • 모든 시험대상자들은 주입관련 이상반응을 경험하였고, 주입 중 발생함. 주입관련 이상반응은 1명의 시험대상자에서 발생한 3단계의 부작용 2건을 제외하고 일반적으로 1, 2단계였음. 5명(29.4%)은 심각한 부작용을 주입관련 이상반응을 경험하였고, 이 모든 심각한 부작용은 3단계의 1건을 제외하고 모두 1,2단계였음. 주입관련 이상반응으로 인해 의학적 개입이 요구되는 부작용으로 영구적으로 시험약을 중단하거나 시험을 중단한 시험대상자는 없었고, 주입관련 작용은 주입속도 변경이나 증상의 치료로 효율적으로 관리됨. • 전반적으로 임상 lab 검사에서 눈에 띄는 결과 없음. 임상적으로 의미 있는 활력징후 및 비정상적 신체검사는 부작용으로 보고됨. 각각의 활력징후 비정상 부작용(고혈압 및 수축기 혈압증가)는 1명(5.9%)에서 보고됨. • MOR-100에서의 약물 노출이 MOR-002보다 2배 이상이었음에도, 두 시험에서의 안전성 프로파일은 유사했으며, 용량 관련 부작용 증가 없음. 이는 증가된 치료기간에 대한 내약성에도 차이가 없음을 시사함. • 1/2상 및 3상 시험에서 모든 시험대상자는 부작용을 경험함. 하지만 1/2상에서 3상으로 전환한 후 의미있는 안전성 변화 없음. • **면역원성** : MOR-002에서 첫 24주 동안 모든 평가 가능한 시험대상자들에서 BMN110에 대한 총 항체(TAb)가 발생함. 모든 시험대상자들은 일반적으로 MOR-100에서의 역가 유지함. MOR-100시험의 60주에서 평균 TAb 역가는 842,173 ± 1,736,334로 82.4%의 시험대상자가 중성화 항체에 양성을 보임. MOR-100에서의 IgE의 발생율은 낮았다; 3명의 시험대상자에서 일시적인 약물-특정 IgE 양성 반응 나타남.

							3) 결론 • MOR-002 시험에서 BMN 110으로 72-84주간의 치료는 6MWT 3MSCT 향상을 보였고, MOR-100에서 일반적으로 잘 유지됨. 이 장기간의 향상은 MPS IV A의 자연사에 기초한 도보 거리의 제한으로 봤을 때, 임상적으로 중요함. 6MWT 거리의 향상은 325미터 이하를 걷는 시험대상자에서 두드러졌고, 이는 장애가 심한 인구에서 더 큰 도보 거리의 향상을 제시함. MOR-100 시험 중 3MSCT 속도는 MOR-002에서 보다 큰 상태를 유지. 이 결과는 이 검사가 더 다기관, 다기능을 필요로 하기에 3MSCT 의 향상이 확립되는데 더 오래 걸릴 수 있음을 제시함. 두 시험에서 72주에서의 감소 및 84주의 회복은 검사 4주 전 시험대상자들의 정형외과 수술에 기인한 것으로 보인다. • 생물학적 효과의 지표로서의 소변 중 KS의 감소는 전반적으로 신체 및 조직에 축적된 KS의 감소를 제시하는데, MOR-002에서 감소한 상태로 MOR-100에서 유지됨. MOR-100에서 용량 증가 후 정상화된 소변 중 KS의 감소는 BMN110의 소변 중 KS 레벨에 대한 용량 의존 효과를 뒷받침하고, 2.0mg/kg/wk가 적당한 용량임을 뒷받침함. • MOR-002, 100에서 BMN110으로 치료받은 시험대상자는 시험 방문 동안 호흡기 기능의 향상을 유지하였다. MOR-100에서 기간 동안의 폐기능 향상 유지는 이 환자에서 진행되는 감소의 자연력을 볼 때, 임상적으로 관련이 있다. • 안전성과 관련하여 단기간의 자료인 MOR-002와 연장 자료인 MOR-100의 비교는 중요하다. 치료기간 연장 시 안전성 및 내약성 차이 없음. NOR-100에서 보고된 대부분의 부작용은 1,2 단계였음. 시험 중단 환자, 사망환자 없음. 두 시험의 안전성 프로파일 유사함. MOR-100의 약물 노출이 MOR-002에서의 두배 이상이었음에도, 용량 의존적 부작용 증가 보이지 않았고, 치료기간의 증가에 따른 새로운 안전성 실마리정보 없음. • 항-약물 항체는 BMN110 치료 시험대상자에서 보편적임. 장기간 치료에서 면역원성 프로파일의 변화 없음. 항-BMN110 총 항체 수준은 MOR-100시험의 안전성에 영향을 주지 않음. BMN110 특정 IgE 양성은 2명의 환자에서 과민 부작용과 관계있었지만, MOR-100에서의 과민 부작용 및/혹은 치료 중단과는 관계 없음. 모든 시험대상자에서 항-약물 항체의 존재에도 불고하고, 유효성 측정의 증가와 소변 중 KS의 감소는 MOR-100에서의 장기간 치료 동안 지속됨. • 전반적으로, 17명의 시험대상자의 공개 장기 연장 자료는 BMN110이 3년 가까이 좋은 안전성 프로파일을 보임. 결과는 유효성의 유지 및 몇몇 사례에서는 기능의 더 큰 향상을 환자의 안정성 혹은 내약성의 변화 없이 보여주고, 제안된 용량 2mg/kg/wk를 뒷받침함. 이 자료는 다른 치료법이 없는 만성적이고 진행되는 질병의 새로운 잠재적 치료법으로서의 장기간 사용에 대한 중요한 정보를 나타냄.
안전성, 내약성	MOR-007 phase 2	Primary endpoint: 안전성, 내약성	Open-label, Multination	2.0mg/kg/주	209주 (52주까지의	1) 평균나이 3.1세 (±1.34)의	• **5세 미만 소아 MPS IVA 환자에서 BMN 110의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 2상, 공개, 다기관 연구(ongoing)**

			al		결과 제출, ongoing)	7명의 남아(46.7%)와 8명의 여아(53.3%)로 구성 2) 0~3세 미만 환자 7명, 3세 이상~5세 미만 환자 8명	• MPS IVA 환자를 대상으로 한 이전의 BMN 110 연구에서 평가된 효능이 5세 미만의 환자에게 동일하게 평가될 수 없어 진행한 임상시험임. • 209주 계획이며 현재 진행 중인 임상임. 현 제출 자료는 52주까지의 primary treatment phase 자료임 (first subject consented 24, Oct, 2011) 52주 동안 시행되는 1차 치료에서 각 프로토콜 당 환자 개개인의 건강 상태 및 성장 발달의 평가 항목: • 대략 매 13주마다 임상 lab 시험, 골격기형(예: 척추 후만증, 외번슬 및 요골 길이), 각막 혼탁을 포함한 신체검사 수행. • 투약전과 매 13주마다 및 중도탈락방문 시 인체를 측정하여 기록. • 투약 전, 2, 4, 8, 13, 26, 39, 52주 또는 중도탈락방문 시 소변 샘플을 취하여 소변 내 glycosaminoglycah(GAG) (예: urine KS) 및 크레아티닌 측정. • 이전에 시행된 유전자형 분석이 유효하지 않다면 투약 전 또는 연구 중에 채혈함. • 구강질환이 있는 환자는 가능하다면, 연구 중 치아 표본을 수집함. • 혈액 샘플을 취함. - 투약 전과 투약 후 4, 8, 52주 또는 중도탈락방문 시 혈장 GAG (예: KS) 수치를 측정한다. - 투약 전과 투약 후 25, 52주 또는 중도탈락방문 시 PIIANP 수치를 측정한다. - 투약 전과 투약 후 4, 8, 12주 및 매 13주마다, 또는 중도탈락방문 시 면역원 시험을 한다. • 투약 전, 매 26주 마다, 그리고 중도탈락방문 시 Denver II 발달검사 및 Clinical Global Impression (CGI)를 이용한 다국가 임상 상황의 초기 평가가 수행된다. • 투약 전, 26주, 52주 및 중도탈락방문 시 나이에 따른 소아 삶의 질 평가(the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL))를 수행한다. • 투약 전, 52주, 중도탈락방문 시 경추, 요추, 하지 및 손/손목의 방사선사진을 촬영한다. • 스크리닝 단계 및 52주, 중도탈락방문 시(이전 12개월 동안 수행한 적이 없는 한) 요추 및/또는 전신을 이원적 방사선 골밀도 측정기(Dual-emisiion x-ray absorptiometry (DXA))로 촬영하고(선택된 site에서 수행된다), 경추 MRI 촬영을 한다. 만약 스크리닝 단계 및 52주 차 방문 시 한 부위에만 방사선 골밀도 측정기로 촬영이 수행되었다면, 요추 DXA 촬영이 권장된다; 방문 시 한 부위 촬영만 수행된다면, 스크리닝 촬영과 52주 차 방문 시 동일한 촬영(전신 혹은 요추)이 수행되어야 한다. • 스크리닝, 26주, 52주 및 중도탈락방문 시 심전도 촬영이 수행되어야 한다. • 스크리닝, 52주 및 중도탈락방문 시 나이에 따른 청력검사가 수행되어야 한다. • 환자에게 주입관련 과민반응이 나타나면 매 BMN 110 주입 1시간 이내에 항히스타민제와 같은 전 처

							치를 한다. 또 연구원 재량에 따라 주입 시작 30~60분 전 전 처치로 해열제를 이용할 수도 있다. 그러나 환자에게 BMN 110을 26주 동안 주입하면서 내약성이 좋아졌다면 연구원 재량에 따라 항히스타민제를 사용한 전 처지는 중단할 수도 있다. 병용약물의 변화 및 유해반응은 연구 내내 기록된다. 심한 또는 심각한 주입관련반응 또는 주입 중단이 요구되는 주입관련반응이 나타난다면, 약물 특이적 IgE, 보체결합 4(C4), 혈청 트립타제, 총 IgE 및 약물동태(pK)를 포함하는 면역원 시험을 위해 혈액 샘플을 취해야 한다. 독립적인 알러지 반응 검토위원회(An independent Allergic Reaction Review Board (ARRB))는 바이오마린사에 의해 임명되며 이 연구와 직접적인 관계가 없는 의료진(적어도 1명의 알레르기 전문의사/면역학자)으로 구성된다. 이들은 바이오마린, 임상팀, 의료 감시의 컨설턴트 역할을 한다. 알러지 반응 검토 위원회(ARRB)는 심한 또는 심각한 주입관련 반응을 검토하고, 적절한 예방 및 주입관련반응의 관리를 위해 제안을 할 수도 있다. 데이터 모니터링 위원회는 MOR-007을 포함하는 Morquio A의 임상시험에 참여한 환자들의 BMN 110의 안전성을 모니터하는 바이오마린의 자문 역할을 한다. • 1차 목적 : 안전성과 주입 내약성 평가 • 2차 목적 : urine KS level의 감소능력 평가, 성장속도에 미치는 영향 평가 • 3차 목적 : growth plate morphology, bone density, cervical spine and spinal cord morphology, individual subjects' global clinical status, developmental status, QoL, hearing, cardiac valve function, skeletal deformities, corneal clouding, plasma KS level, procollagen type IIA N-propeptide(PIIANP) level, phenotype and potential differential treatment response, dental abnormalities 평가 • 평가변수 ☞ 안전성 초기 안전성 변수 1) 부작용 2) 활력 징후 3) 초음파 심장 진단도 4) 심전도 5) 면역원성 시험 6) 신체검사(신경학적 검사 포함) 7) 임상 lab 시험(혈청화학치, 혈액학 및 소변검사)

							8) 병용투여 약물 9) 경추 촬영 제 2차 변수 1) 정상화 된 urine KS (Keratan Sulfate) 농도(소변 크레아틴의 정상화) 2) 인체 측정(길이, 앉은키, 키, 무릎높이, 체중 및 머리둘레 / 모든 측정치는 환자의 나이 및 상태를 고려하여 측정한다) 3) 하지 방사선 사진(뼈 길이만 측정) 제 3차 변수 1) 요추 방사선 사진(가슴과 요추 연결지점), 하지 및 손/손목(성장판 형태학, 척추 형태학, 골격 기형) 2) 요추 및/또는 전신(뼈 밀도)의 DXA 스캔 3) 경추의 MRI(척추 및 척수 형태학) 4) CGI를 이용한 세계 임상 평가 자료 5) Denver II 개발 스크리닝 시험 6) PedsQL 7) 청력검사 8) 신체검사(골격 기형 및 각막 혼탁 포함) 9) 초음파 심장진단도(심장 판막 기능) 10) 혈장 KS 레벨 11) PIIANP 레벨 12) 표현형 차이와 유전자형 13) 치아 표본 **1) 안전성** • 5세 이하의 MPS IVA 시험대상자에서 52주간 BMN110을 2.0mg/kg/week로 투약하였을 때 안전성 및 내약성은 1차 평가변수였다. 1차 치료기간 동안 연구 중 탈락하거나 부작용으로 인해 영구적으로 주입을 중단한 시험대상자는 없었다. 약간의 주입은 누락되었다(5%미만). 이는 약물투약과 함께 좋은 복약순응도를 보이며 주입의 내약성을 뒷받침한다. • 52주간 모든 환자에게 적어도 한 가지 이상의 유해사례가 나타났다. 가장 흔한 부작용은 발열(100%), 구토(80%), 기침(73.3%)이었음. 발열 및 구토가 연구에서 흔했음에도 불구하고, 46.3%의 발열과

							36.1%의 구토는 주입관련 반응 window의 밖에서 발생하였고(주입이 끝난 지 하루 이후) 어린 아이들에게서 흔한 병발성의 질병에 관계되어 보였다. 대부분의 부작용은 가벼운(grade 1) 또는 중등도(grade 2)의 부작용이었다. 한명의 시험대상자는 약물과 관계되지 않은 것으로 판정된 심각한 부작용(grade 3)인 편도선 비대를 경험하였고, 편도선을 절제하였으며, 경추압박이 있었다. 생명을 위협하는 부작용(grade 4혹은 이상)은 없었으며, 연구 중 사망은 없었다. • 11명(73.3%)의 시험대상자는 적아도 하나의 약물관련 부작용을 경험하였다 ; 가장 흔한 부작용은 발열(40%) 및 구토(33.3%)였다. 모든 약물관련 부작용은 가벼운(grade1)에서 중등도(grade2)였고 대증치료 및/혹은 주입방해 혹은 일시적인 중단으로 해결되었다. 약물관련 발열 및 구토의 빈도는 다른 BMN110 연구와 유사하였다. • 치료-응급 심각한 부작용은 4명(26.7%)의 시험대상자에서 보고되었다. 세 명의 시험대상자는 약물과 관계없다고 평가되었고, 의료기구 관련 감염이나 기저질환의 이환과 관련된 심각한 부작용(척수 부종, 관절 불안, 편도선 비대, 경수 압박, 의료기구 관련 감염, 피부 감염, 패혈증)을 경험하였다. 한명의 시험대상자는 BMN110과 관련된 심각한 부작용(grade2 과민반응)을 경험하였다. BMN110 주입 14주차에 발생한 과민반응은 대증 치료 및 주입 중단으로 다음날 해결되었다. 해당 시험대상자는 추가적인 과민반응의 발생 없이 52주의 치료를 완료하였다. • 과민반응 부작용은 Angioedema SMQ를 통해 4명(26.7%)의 시험대상자에서 보고되었다; 2명(13.3%)의 시험대상자에서 grade1 및 2 의 두드러기, 2명(13.3%)의 시험대상자에서 grade2 과민반응, 1명(6.7%)의 시험대상자에서 grade1의 천명이 보고되었다. Anaphylactic Reaction SMQ에 기초한 과민반응 부작용을 경험한 시험대상자는 없었다. • 모든 시험대상자는 적어도 하나의 주입관련 이상반응을 경험하였다. 주입관련반응은 가벼운에서 중등도였으며 대증치료와 주입속도 변화 등으로 관리되었다. 부작용으로 인해 주입 방해 혹은 중단이 필요하고 의학적 개입이 필요할 경우는 743회의 주입에서 작은 비율이었다(0.8%). 주입방해 혹은 중단, 의학적 개입이 요구되었던 주입반응을 경험한 모든 시험대상자는 후속 방문에서 재치료가 성공적이었다. • 생체징후, 심전도, 심초음파, 임상화학, 혈액학, 소변분석결과에서 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다. • 면역원성 결과 BMN110-특정 항체의 발생(TAb)는 모든 치료 시험대상자군에서 전반적으로 이루어졌고 51주까지 135600.0 (± 139016.8)의 평균 역가를 유지하였다. 52주의 방문이 완료되는 시점에 BMN110-특정 IgE에 양성반응을 보인 시험대상자는 없었다. 항-BMN110 항체의 발생에도 불구하고 urine KS의 감소가 발생하였고 유지되었다. 평균보다 높은 TAb

							역가를 갖는 시험대상자에서 평균보다 낮은 TAb역가를 갖는 시험대상자와 비교하였을 때 urine KS의 감소는 유사하였다. 평균 urine KS는 각각 18.5 (± 1.90) versus 15.0 (± 2.92)였다. TAb 역가와 신장 z-score 측정간의 관계는 관찰되지 않았다. 과민반응 부작용을 경험한 전반적인 시험대상자의 수가 적기에 과민반응 부작용 발생과 TAb 역가 사이의 영구적인 경향을 밝히는데 어려움이 있다. **2) 유효성** • 정상화 된 urine KS (Keratan Sulfate) BMN110 치료는 2주 이내에 평균 정상화된 urine KS의 상당한 감소를 유도하였으며 감소된 수치는 52주간 유지되었다. 시작과 비교하여 평균의 변화는 2주에 -30.2% (±12.68; n=15), 26주에 -39.9%(±24.03; n=15), 52주에 -43.5% (±22.15; n=10)였다. 본 연구의 cutoff 기간(52주)까지의 결과는 어린이의 urine KS의 감소가 성인시험대상자의 임상1/2상 및 3상 연구에서의 감소와 비교할 만함을 보여준다. • 정상화된 기립 신장 z-score 시작에 비해 52주에서 정상화된 기립 신장 z-score의 감소는 최소의 변화가 있었다(-1.6 to -1.9 for all subjects; -2.0 to -2.2 for subjects ≥ 2 years of age). 평균 기립신장에서 증가된 일탈을 보이는 나이 많은 어린이에서 전형적인 질환의 진행에서 52주의 치료 이후 안정을 향한 경향은 BMN110이 점진적인 일탈의 감소를 보여준다. • 정상화된 성장률 z-score 모든 시험대상자(15명)에서 평균 정상화된 성장률 z-score는 수치적으로 증가하였고 2세 이상의 그룹에서 (12명) BMN110의 장기 치료에서의 정상 성장률을 향하는 경향을 보였다. 시작과 52주에 정상화된 성장률 z-score는 모든 시험대상자에서 각각 -0.6 (± 0.64) and -0.4 (± 0.53)였고, 2세 이상의 시험대상자에서 각각 -0.8 (± 0.78) and -0.3 (± 0.53)였다. • 기타 결과 인체측정 결과에서 긍정적인 변화가 있었다. 그러나 이 나이대의 역사적인 자료가 적고 일반 인구에서 이 변수의 변동성 때문에, 연장 연구를 통한 추가적인 자료가 필요할 것이다. **3) 결론**

							• 전반적으로 이 연구의 결과는 5세 미만의 소아에서 BMN110의 이익/위해평가에 좋은 증거가 된다. 안전성과 관련하여 새롭거나 기대하지 못한 안전 실마리 정보는 없었으며 신속보고는 필요하지 않았다. 부작용으로 인해 영구적으로 치료를 중단한 시험대상자는 없었다. 가장 흔한 부작용은 발열, 구토, 기침이었다. 주입관련반응은 대증요법 및/혹은 주입속도 변화로 관리되었다. 매우 적은 주입이 방해, 중단 및 의학적 개입이 필요하였다(0.8%). 모든 시험대상자는 부작용 이후 연속적 주입에서 좋은 내약성을 보였다. 1명의 시험대상자가 BMN110과 관련된 것으로 평가된 심각한 부작용(grade2 과민반응)을 경험하였다. 해당 시험대상자는 추후 주입을 받았으며 52주 치료를 추가적인 과민반응 없이 완료하였다. 사망은 없었다. • 모든 시험대상자는 BMN110에 대한 항체가 발생하였고 51주까지 수치가 유지되었다. TAb역가와 안전성 혹은 신장 z-score 측정간의 관계는 관찰되지 않았다. 항-BMN110 항체의 발생에도 불구하고 urine KS의 감소가 일어났고 유지되었다. 과민반응 부작용을 경험한 전반적인 시험대상자의 수는 적었고, 이는 과민반응 부작용의 발생과 TAb 역가 사이의 결정적인 경향을 밝히기에는 어려움이 있었다. • 평균 정상화된 urine KS 수치의 감소는 나이 든 어린이와 성인 시험대상자와 비교할만하였다. 평균 정상화된 성장률 z-score의 수치적 증가가 BMN110치료 52주 이후 관찰되었다. • 2.0mg/kg/week의 용량으로 52주간 투약한 BMN110은 5세 미만의 MPS IVA 시험대상자에서 좋은 내약성을 보였다. 부작용 발생은 MPS IVA 질환을 갖는 나이 든 어린이와 성인에서 수행된 BMN110 연구의 안전성 결과와 일치하였으며 승인된 효소대체요법 제품들과 비교할만하였다.
Efficacy, Safety and PK	MOR-008 phase 2	Primary Endpoint: 27주 까지의 2.0, 4.0 용량의 안전성 평가 Secondary endpoints: 2.0, 4.0 용량의 24주까지의 내약성 향상효과, 25주까지	Multicenter, Randomized, Double-blind, parallel group, controlled	2.0mg/kg/주 또는 4mg/kg/주 157주 주입	157주	제출한 데이터 시점은 2012.09.14.이며 이 당시 25명의 시험대상자들은 비미짐 투여 6.4주 ~ 20주에 해당함 / 25	• **Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome) 환자를 대상으로 BMN 110 두 용량의 안전성 및 생리학적 영향을 연구하기 위한 무작위의, 이중 맹검, 기초 연구 (ongoing)** • 최초 승인일(2011.12.29.) 시점 27주 계획하였으나, 변경 신청(2012.07.31.)하여 130주 연장하여 총 157주 진행 예정인 임상임. 제출한 데이터 시점은 2012.09.14. 이며 이 당시 25명의 시험대상자들은 비미짐 투여 6.4주 ~ 20주에 해당함. 자료제출 시점에서 유효성 평가는 불가능하여 실시하지 않음. • BMN 110를 2.0mg/kg/주 및 4.0mg/kg/주 두 용량을 주입하여 안전성 및 임상 효과를 분석하기 위한 시험이며, 6MWT에서 200미터 이상 걸을 수 있는 7세 이상의 환자로 구성되었다. 연구는 3주의 스크리닝 기간, 27주의 초기 치료기간 및 130주의 연장 기간까지 총 157주로 구성된다. • 시험대상자의 동의를 얻은 후 환자들은 병력, 신체검사, 골격기형 측정, 면역원성 시험 및 인체측정, 체중 및 활력징후 측정을 포함한 스크리닝 절차를 받았다. 모든 환자들은 스크리닝 기간 동안 척수신경압박의 위험성을 평가하기 위해 경추 방사선 촬영(독일 site 제외) 및/또는 목/척추 MRI 촬영을 수행했다. 수면호흡장애의 존재 및 심각성을 평가하기 위해 스크리닝 기간 동안 가정용 수면 테스트 장치로 밤새 모니터링 하였다.

		overall exercise capacity ($VO_{2\ max}$), 24주에서 respiratory function tests (RFTs), 25주의 muscle strength, 24주의 cardiac function, pain, plasma and urinary keratan sulfate (KS) level, PK parameter 평가					• 총 15명의 환자들은 심폐운동검사를 위한 특정한 집단 A로 등록되었다. 집단 A는 심폐운동검사를 포함한 모든 연구 절차를 수행한다. • 집단 A의 환자는 BMN 110을 2.0mg/kg/주 또는 4.0mg/kg/주 투여받는 환자들 중 2:1의 비율로 무작위 배정하였다. 집단 A의 등록 완료 후 10명의 환자들은 집단 B로 등록되었다. 집단 B의 환자는 심폐운동검사를 제외한 모든 연구 절차를 수행한다. 집단 B의 환자는 BMN 110을 2.0mg/kg/주 또는 4.0mg/kg/주 투여받는 환자들 중 1:1의 비율로 무작위 배정하였다. • 따라서 BMN 110을 2.0mg/kg/주 투여받는 환자 15명, 4.0mg/kg/주 투여받는 환자 10명, 총 25명이 등록되었다. BMN 110을 2.0mg/kg/주 투여받는 환자 15명 중에서 10명은 심폐운동검사를 수행하고 5명은 수행하지 않는다. BMN 110을 4.0mg/kg/주 투여받는 환자 10명 중 5명은 심폐운동검사를 수행하고 5명은 수행하지 않는다. 두 집단의 안전성 및 유효성 파라미터는 스크리닝 단계에서 평가하였다. • 초기 치료단계에서 골격기형 측정을 포함한 신체검사는 0주 및 24주차에 수행한다. 가정용 수면 테스트 장치를 이용한 야간 모니터링은 수면호흡장애, 인체측정, 심전도 및 초음파 심장진단도의 변화 유무를 가늠하기 위해 스크리닝 단계에서 수행되었고, 24주(또는 중도탈락방문)에 재수행 되었다. 뇨임신 반응검사는 스크리닝 단계 및 24주(또는 중도탈락방문)에 수행되었다. 환자 자기평가(환자 느낌 설문지/Patient Impression Questionnaire, PIQ)는 스크리닝 단계 및 24주(또는 중도탈락방문)에 수행되었다. 6분 보행검사, 3분 계단오르기, 통증지수 및 호흡기능검사는 스크리닝 단계 및 12주, 24주(또는 중도탈락방문)에 수행되었다. 뼈 및 연골대사의 생화학적 지표는 스크리닝 단계 및 12주, 24주(또는 중도탈락방문)에 수행되었다. 임상 lab 시험은 스크리닝 단계 및 12주, 26주(또는 중도탈락방문)에 수행되었다. • 혈청 및 urine KS, urine 크레아티닌은 스크리닝 단계 및 1, 2, 4, 6, 12, 24주(또는 중도탈락방문)에 측정하였다. 면역원성은 스크리닝 단계 및 2, 4, 6, 12, 24주(또는 중도탈락방문)에 측정하였다. • 약물동태학 분석을 위해 0주 및 23주차에 모든 환자의 채혈을 하였다. 샘플은 주입 전(주입 시작 전 15분 이내), 주입 시작 후 60분 및 120분, 주입이 끝날 때 쯤(주입 끝나기 전 5분 이내), 그리고 주입 이후 5분, 15분, 30분, 60분, 120분, 180분 후 채혈한다. • 약물 주입 연구, 활력 징후, 부작용 및 병용약물은 매 주 평가한다. 심폐운동검사 및 근력검사는 25주차에 각각 다른 날에 수행한다. • BMN 110 주입과 관련된 과민반응을 경감시키기 위해 모든 환자들은 주입 30분~1시간 전 항히스타민제와 같은 적절한 전처치를 받는다. 연구원의 재량에 따라 전처치로 해열제를 투여할 수도 있다. 주입 당일 활력징후는 매 주입 시작 전 30분 이내, 최대 주입속도가 달성되기 직전, 그리고 나머지 주입 시 매 30분(±5분)마다, 주입이 끝나기 전 15분 이내, 그리고 주입 후 최소 60분(±15분)에 측정한다. 부작

							용 및 병용약물의 변화는 연구를 통해 기록된다. • 주입관련반응과 연관된 심한 부작용 또는 주입 중단이 요구되는 주입관련반응이 일어나면, 약물-특이적 immunoglobulin E (IgE), 보체결합 4 (C4), 혈청 트립타제 그리고 총 IgE를 포함하는 면역원성 시험을 위해 채혈을 한다. • 독립적인 알러지 반응 검토위원회(An independent Allergic Reaction Review Board (ARRB))는 바이오마린사에 의해 임명되며 이 연구와 직접적인 관계가 없는 의료진(최소 1명의 알레르기 전문의사/면역학자)으로 구성된다. ARRB는 심한 또는 심각한 주입관련반응들을 검토하는 자문 역할을 한다. • ARRB는 주입관련반응의 예방 및 관리를 위해 제안을 할 수도 있다. MPS IVA 환자를 대상으로 한 BMN 110 다른 연구의 영역을 포함하는 데이터 모니터링 위원회(A Data Monitoring committee (DMC))는 주기적인 안전성 데이터를 검토하고, DMC 헌정에 따라 본 연구에 참가한 환자들의 안전을 보장하기 위해 바이오마린의 자문 역할을 한다. • 연장 치료시기에는 MPS IVA 환자를 대상으로 BMN 110 두 가지 용량 치료의 장기 안전성 및 효능을 평가한다. 연장 치료기간 동안 환자들은 이전에 무작위로 배정된 용량인 2.0mg/kg/주 또는 4.0mg/kg/주로 치료를 계속하게 되며, 각자의 용량은 알 수가 없다. 환자들은 그들 본래의 집단 A 또는 집단 B에 따라 안전성 및 유효성 평가를 완료할 것이다. 집단 A의 환자들은 심폐운동검사를 포함한 모든 평가를 진행하고, 반면 집단 B는 심폐운동검사를 제외한 모든 평가를 진행한다. 연장 치료기간동안 환자들은 계속해서 안전성 및 유효성 평가를 완료한다. 27주부터 52주까지 아래 일정에 따라 평가한다. • 매 주 (27주~52주) – 활력 징후, 병용약물, 부작용 평가 및 시험약 관리 • 27주 – 체중 • 39주 – 체중 및 임상 lab 시험 • 52주 – 신체검사, 체중, 인체측정, 임상 lab 시험, 면역원성 시험, 혈액 및 소변과 같은 뼈 및 연골 대사의 생화학적 지표, 소변 glycosaminoglycan (GAG) 과 소변 크레이타닌, 혈청 GAG, 요임신 반응검사(해당자에 한함), 경추 방사선 촬영(독일 제외), 경추 MRI, 심전도, 초음파 심장진단도, 가정용 수면 테스트 장치로 야간 모니터링, 호흡기능검사, 6분 보행검사, 3분 계단오르기, 환자 자기평가, 심폐운동검사, 근력검사 및 통증 측정 연장 치료기간의 최종 2년(53주~156주, 총 104주)동안 아래 일정에 따라 평가한다. • 매주 – 활력 징후, 병용약물, 부작용 평가 및 시험약 관리 • 매 13주 – 체중 및 임상 lab 시험

							• 매 26주 – 신체검사, 인체측정, 면역원성 시험, 소변 GAG 및 소변 크레아티닌, 혈청 GAG, 및 요임신 반응검사(해당자에 한함) • 매 52주 – 혈액 및 소변과 같은 뼈 및 연골 대사의 생화학적 지표, 경추 방사선 촬영(독일 제외), 경추 MRI, 심전도, 초음파 심장진단도, 가정용 수면 테스트 장치로 야간 모니터링, 호흡기능검사, 6분 보행검사, 3분 계단오르기, 환자 자기평가, 심폐운동검사, 근력검사 및 통증을 측정한다. 시험대상자는 본 시험에 총 160주 참여하게 된다. • 일차 목적 : 27주까지의 2.0, 4.0 용량의 안전성 평가 • 이차 목적 : 2.0, 4.0 용량의 24주까지의 내약성 향상효과, 25주까지 overall exercise capacity ($VO_{2\ max}$), 24주에서 respiratory function tests (RFTs), 25주의 muscle strength, 24주의 cardiac function, pain, plasma and urinary keratan sulfate (KS) level, PK parameter 평가 • 3차 목적 : 2.0, 4.0 용량의 성장효과, overall exercise capacity, cardiac function, respiratory function, muscle strength, pain, and plasma and urinary KS level과 6MWT, 3MSCT의 연관성 탐색, 6MWT, 3MSCT, breathing과 시험대상자의 self-rating 얻기, bone과 cartilage metabolism의 biochemical marker를 24주에 평가 • 연장 기간의 1차 목적 : long-term safety • 연장 기간의 2차 목적 : enhance endurance, overall exercise capacity ($VO_{2\ max}$), RFT, muscle strength, cardiac function, pain, plasma and urinary keratan sulfate (KS) level, PK parameter 평가 • 연장 기간의 3차 목적 : 2.0, 4.0 용량의 성장효과, overall exercise capacity, cardiac function, respiratory function, muscle strength, pain, and plasma and urinary KS level과 6MWT, 3MSCT의 연관성 탐색, 6MWT, 3MSCT, breathing과 시험대상자의 self-rating 얻기, bone과 cartilage metabolism의 biochemical marker 평가 • 평가변수 ☞ 안전성 <u>초기 안전성 변수</u> 1) 부작용 (심한 부작용 포함) 2) 활력 징후 3) 심전도

							4) 신체검사(신경학적 검사 포함) 5) 임상 lab 시험(혈청 화학치, 혈액학 및 소변검사) 6) 병용투여 약물 7) 면역원성 시험 8) 경추 촬영 <u>제 2차 변수</u> 1) 6분 보행검사 2) 3분 계단 오르기 3) 심폐운동검사 4) 호흡기능검사 5) 근력검사 6) 통증 7) 초음파 심장진단도 8) 가정용 수면 테스트 기계를 이용한 야간 모니터링 9) 혈장 keratan sulfate (KS) 10) 소변 KS 농도의 정상화 11) 약물동태학 파라미터 <u>제 3차 변수</u> 1) 인체 측정 (키, 앉은키, 무릎높이 및 체중) 2) 환자 자기 평가 3) 혈액 및 소변과 같은 뼈 및 연골 대사의 생화학적 지표 **1) 안전성** 25명의 환자들은 최소 한 가지의 용량으로 시험약을 투여 받았다. 2.0mg/kg/주 치료 그룹의 매 주 평균 주입 용량은 3.90 ±0.159mg/kg이었고, 4.0mg/kg/주 치료 그룹의 매주 평균 주입 용량은 3.96 ±0.167mg/kg 이었다. <u>부작용</u> • <u>2.0mg/kg/주 치료군의 가장 흔한 부작용은 두통(73.3%) 및 발열(33.3%)이었다. 4.0mg/kg/주 치료군</u>

							의 가장 흔한 부작용은 두통(40.0%) 및 구토(30.0%)였다. 모든 부작용은 가볍거나 중등도(grade 1, 2)였으며 grade 3 이상의 부작용은 어떤 치료군에서도 나타나지 않았다. • 2.0mg/kg/주 치료군의 환자 13명(86.7%)과 4.0mg/kg/주 치료군의 환자 7명(70.0%)에게서 약물과 관련된 부작용이 나타났다. • 현재 데이터 기록 시점에서(2012년 9월 14일) 어떤 치료군에서도 심각한 부작용은 나타나지 않았다. • 2.0mg/kg/주 치료군에서 3명(20.0%), 4.0mg/kg/주 치료군에서 1명(10.0%)의 환자에게서 최소 한 가지의 과민반응의 부작용이 보고되었다. • 대부분의 환자들에게 최소 한 번의 주입관련반응이 나타났다. 주입관련반응은 2.0mg/kg/주 치료군에서 13명(86.7%), 4.0mg/kg/주 치료군에서 8명(80.0%)의 환자에게서 나타났다. 모든 주입관련반응은 grade 1 또는 2 였다. • 의료 개입이 요구되는 부작용으로 인해 주입을 중단한 환자는 2.0mg/kg/주 치료군에서 3명(20.0%), 4.0mg/kg/주 치료군에서 1명(10.0%) 이었다. 부작용 또는 의료 개입이 필요한 부작용으로 인해 주입을 중단했지만, 차후 완료한 건수는 2.0mg/kg/주 치료군에서 7건(4.09%), 4.0mg/kg/주 치료군에서 1건(1.02%) 이었다. 어떤 치료군에서도 주입을 완전히 중단한 경우는 없었다. 주입관련반응을 경험한 모든 환자들은 차후 주입 시에는 내성을 가졌다. • 현재 데이터 기록 시점에서 시험약 주입을 중단해야하는 부작용은 나타나지 않았고, 사망자도 없었다. • 면역원성 결과 빈도 및 유병률 • 연구 기간 동안 BMN 110로 치료받은 모든 환자들은 anti-BMN 110 항체가 생성되었다. 2.0mg/kg/주 치료군의 10/10명의 환자 및 4.0mg/kg/주 치료군의 7/7명 환자에게서 각각 6주차, 4주차에 anti-BMN 110 total antibody (TAb) 양성 반응을 보였다. • 환자에게서 TAb가 양성 반응일 때, NAb는 측정 가능하다. 6주 차에 2.0mg/kg/주 치료군에서 10/10명(100%), 4.0mg/kg/주 치료군에서 4/6명(66.7%), 12주 차에는 2.0mg/kg/주 치료군에서 4/5명(80%), 4.0mg/kg/주 치료군의 2/2명(100%)에게서 NAb 양성 반응이 나타났다. • 현재 데이터 기록 시점에서 anti-BMN 110 immunoglobulin E (IgE) 양성 반응은 어떤 환자에게서도 발견되지 않았다. **2) 유효성** • MOR-008 연구는 현재 진행 중이다. 현재 데이터 기록 시점(2012년 9월 14일)에서 초기 치료단계를 완료한 환자는 없다. 따라서 유효성 결과, PK 결과는 본 보고서에 기재되어 있지 않다.

							3) 결론 • 본 보고서의 현재 데이터 기록 시점(2012년 9월 14일)에서 MOR-008 연구에 등록된 환자에게 BMN 110의 안전성 및 내약성은 타 임상 연구와 비슷한 양상을 나타냈다. 사망자, 심각한 부작용 또는 시험약 주입의 중단은 나타나지 않았다. 예상치 못한 또는 새로운 안전성 신호는 2.0mg/kg/주 및 4.0mg/kg 주 어떤 치료군에서도 나타나지 않았다. • 지금까지는 4.0mg/kg/주 치료군에서 주입관련반응 또는 과민반응 부작용의 추가 위험이 발견되지 않았다. 5% 미만의 경우에서 주입의 중단 및 의료 개입을 필요로 하였다. 지금까지 중간에 중단된 모든 주입은 당일 다 완료하였고, 주입관련반응을 경험한 모든 환자들은 차후 주입 시에는 내약성을 나타냈다. 주입관련반응은 본 프로토콜의 안전성 대비책에 따라 관리되며, 어떤 환자에게도 시험약 중단을 야기하지 않았다. • 본 연구에서 anti-BMN 110 TAb 및 NAb 양성반응의 발생 빈도는 시간이 지날수록 증가하였다. 데이터 기록 종료 시점에서 anti-BMN IgE 항체 양성반응 검사를 한 환자는 없다. anti-BMN 110 항체 역가와 심한 과민반응 부작용의 발생 빈도사이의 연관관계는 발견되지 않았다. • 지금까지 BMN 110의 2.0mg/kg/주 및 4.0mg/kg/주 두 용량 군에서 모두 비슷한 내약성을 나타낸다.
Efficacy and Safety	MOR-004 phase 3	Primary endpoint: 24주 6MWT Secondary endpoints: 24주 3MSCT, urine KS level	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Clinical Study	2.0mg/kg/week, 2.0mg/kg/every other week, placebo	27주	Planned: Approximately 162 Randomized: 177 Completed: 175	• **MPS Ⅳ A환자에서 2.0mg/kg/주 및 2.0mg/kg/격주 용량의 BMN 110의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 이중맹검 위약대조 다국가 3상 임상시험(한국인 포함 임상시험)** • 일차 목적 : 2.0mg/kg/week, 2.0mg/kg/every other week의 플라시보와 비교 시 **6MWT**의 증가 능력 평가(베이스라인 대비 24주) • 이차 목적 : 2.0mg/kg/week, 2.0mg/kg/every other week의 플라시보와 비교 시 **3MSCT, urine KS** level의 증가 능력 평가(베이스라인 대비 24주) • 3차 목적 : PK 파라미터, pulmonary function test, biochemical markers of inflammation and bone and cartilage metabolism, MPS Health Assessment Questionnaire(MPS HAQ)에 따른 QoL, cardiac valve function as measured by echocardiogram (ECHO), corneal clouding as assessed by physical examination 평가 • 안전성 목적 : 24주 기간 동안 2.0mg/kg/week, 2.0mg/kg/every other week의 내약성 평가 • 참가자는 무작위로 세 가지 치료 그룹 중 하나(1:1:1)에 포함됨. 시험대상자, 시험자 및 기관 관계자들은 시험기간 및 마지막 분석이 완료될 때 까지 맹검처리됨. • 모든 시험대상자에게 항히스타민제가 전 처리되고 해열제의 경우 시험자의 재량 하에 투약이 허가되었다.

							1) BMN 110 – 2.0mg/kg/week 2) BMN 110 – 2.0mg/kg/qow 및 격주 위약 주입 3) 24주간 위약 주입 • 검체가 일정대로 수집되거나 조기종료방문(ETV) 1주일 이내에 다음의 측정이 수행되었다. 1) 신체검사 및 지구력 검사(6MWT 및 3 MSCT, 2회) – 스크리닝, 12주, 24주 2) 소변 중 KS 및 크레아티닌, 면역원성 검사를 위한 혈액 샘플 – 기반, 2, 4 주, 그 후 매 4주 3) 심초음파 및 심전도 검사 – 스크리닝, 24주 4) 호흡기 기능, 인체 측정, 청력측정 – 기반, 24주 5) MPS HAQ – 기반, 12, 24주 6) 20세 이하의 시험대상자의 경우, 다리 방사능 사진 – 기반, 24주 7) 경추 방사능 사진 – 기반(지구력 시험이 금기인지 결정하기 위해) 8) 요추 방사능 사진 – 기반(연장 연구;MOR-005 동안의 평가) • 활력 징후는 매 방문(혹은 ETV 1주 이내)마다 측정되었다. 주입일에, 주입전 최소한 즉시(30분이내) 활력 징후가 측정되었고(5분 휴식 후), 처음 한시간 동안 매 30분, 나머지 주입동안 매 한 시간 마다 주입 후 즉시(30분 이내) 측정되었다. 병용약물의 변화 및 부작용은 시험기간동안 기록되었다. 독립된 자료 모니터링 위원회(DMC)는 부작용 자료를 검토하고 독립적인 알레르기성 반응 검토 위원회(ARRB)는 심각한 주입 관련 반응(IAR)을 검토하였다. • PK 분석을 위한 채혈은 0, 22주에 선택된 의료기관에서 65명의 시험대상자를 대상으로 얻어졌다(위약 17명, BMN110 2.0mg/kg/week 24명, BMN110 2.0mg/kg/qow 24명). 검체는 투약 15분 전 이내, 주입 시작 후 60, 120분 후, 주입 끝나기 5분 전 이내, 주입이 끝난 후 5, 15, 30, 60, 120, 180분 후에 얻어졌다. • MOR-004를 완료한 환자들은 연장연구인 MOR-005에 참여할 수 있는 자격이 주어졌다. • 통계분석은 베이스라인 6MWT 카테고리와 나이를 공변량으로 한 공변량분석을 수행하였음. 매주 투여군과 플라시보, 격주 투여군과 플라시보를 비교분석함. • 평가변수 ☞ **유효성** 1) 지구력 검사 가) 6MWT 나) 3MSCT 2) 소변 KS 농도(크레아티닌으로 정상화된)

							3) 호흡기 기능 검사 가) 최대 환기능(MVV) 나) 노력성 폐활량(FVC) 다) 1초간 노력성 호기(FEV1) 라) 노력성 흡기 폐활량(FIVC) 마) 노력성 호기 시간(FET) 4) MPS 건강 평가 설문(HAQ) 5) 혈액 감염 생물학적 지표 6) 뼈 및 연골의 혈액 생화학 지표 7) 인체측정치수(신장, 앉은키, 몸무게) 8) 요추 및 다리의 골 방사선사진(다리의 경우 20세 이하의 시험대상자) 9) 청력검사 10) 심초음파 건사 11) 각막 혼탁 ☞ **약동학** 1) $AUC_{0-\infty}$: 0-무한대까지의 혈장 농도 면적 2) AUC_{0-t} : 0-마지막 측정 농도까지의 혈장 농도 면적 3) C_{max} : 최고 혈장 농도 4) T_{max} : 최고 혈장 농도 도달 시간 5) $t_{1/2}$: 반감기 6) CL : 정맥 주입 후 약물의 총 배설 7) V_{dz} : 최종 단계를 바탕으로 한 겉보기 분배 용량 8) V_{dss} : 유지 단계에서의 겉보기 분배 용량 ☞ **안전성** 1) 부작용 2) 표준 임상 LAB 검사(혈청 화학, 혈액학, 소변검사) 3) 임신 검사 4) 활력징후 5) 심전도검사 6) 일반 신체검사(표준 신경검사포함) 7) 병용약물

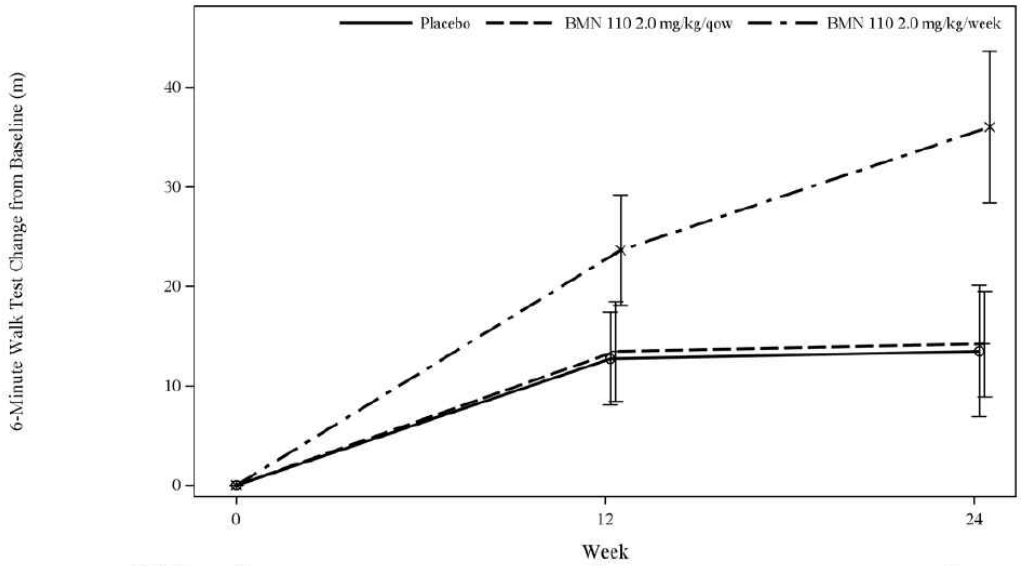
8) 면역원성 검사 : BMN110-특정 총 항체(TAb), BMN110-특정 중화 항체(NAb), 약물-특정 IgE
9) 인구통계적 자료
10) 병력
11) 심각한 부작용을 경험한 대상자에 대한 다른 lab 평가

- **유효성**

1) **1차 기준 항목** : MOR-004 연구는 1차 종료점을 만족했다. 2.0mg/kg/week 용량은 베이스라인대비 24주의 6MWT 거리에서 위약과 비교하여 통계적으로 유의한 증가를 보였다(P=0.0174).

6MWT 향상 정도	12주(m)	24주(m)
매주 투여	22.7	36.5
격주 투여	위약 비교 시 유의적 향상 없음	

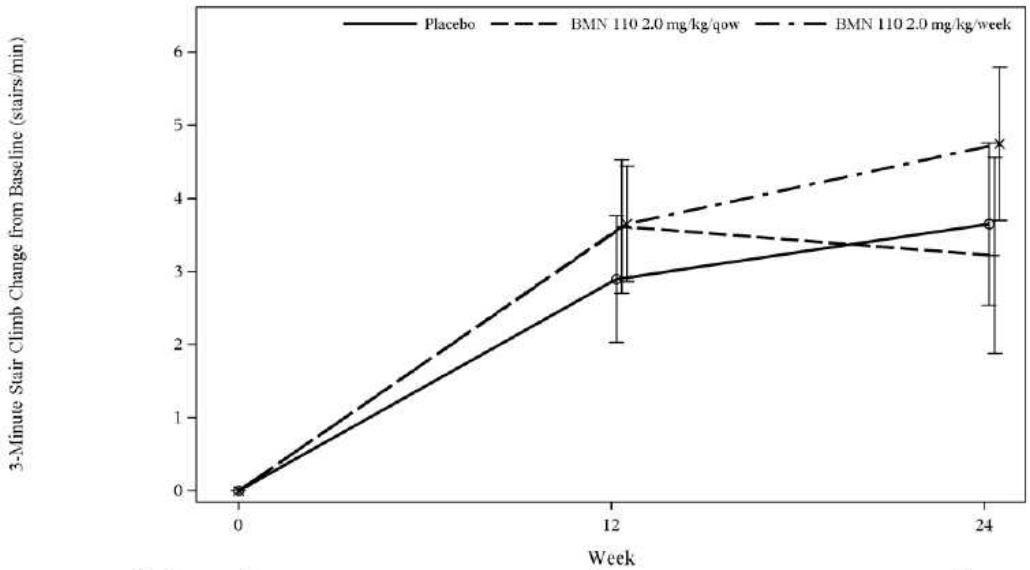
Figure 14.2.1.4
Mean Change in 6-Minute Walk Test Over Time
Analysis Population: Intent-to-Treat



Placebo	59	59	59
BMN 110 2.0 mg/kg/qow	59	59	59
BMN 110 2.0 mg/kg/week	58	58	58

2) **2차 기준 항목** : 3MSCT에서 24주에 2.0mg/kg/week의 용량의 경우(4.8계단/분) 위약(3.6계단/분)에 비해 약간의 증가가 있었다. 2.0mg/kg/qow의 용량으로 치료받은 환자의 경우 24주에 위약과 차이를 보이지 않았다.

Figure 14.2.2.4
Mean Change in 3-Minute Stair Climb Test Over Time
Analysis Population: Intent-to-Treat



Placebo	59	59	59
BMN 110 2.0 mg/kg/qow	59	59	59
BMN 110 2.0 mg/kg/week	58	58	58

3) 기타 기준 항목

가) BMN110 치료는 24주에 위약과 비교하여 MVV 및 FVC 퍼센트 변화의 향상을 유도했는데, 2.0mg/kg/week의 용량에서 더 통계적으로 유의한 경향을 보였다. 위약과 비교하여 24주에 예상되는 치료 효과는 2.0mg/ke/week의 경우 10.3% (CI_{95}, -1.8, 22.4; P=0.0943) / 3.3% (CI_{95}, -3.1, 9.6; P=0.3041) , 2.0mg/kg/qow의 경우 3.4% (CI_{95}, -9.9, 16.6; P=0.6111) / 3.0% (CI_{95}, -2.4, 8.3; P=0.2751)였다.

나) 6MWT, 3MSCT, MVV로 구성된 합계인 z-score에서 BMN110 2.0mg/kg/week 그룹은 24주에 위약과 비교하여 긍정적인 치료 효과를 보였다. 24주에 치료를 받고자 하는 인구에서의 예상되는 치료

							효과는 위약과 비교하여 2.0mg/ke/week의 경우 0.0 (CI_{95}, −0.1, 0.2;P=0.8824), 2.0mg/kg/qow의 경우 0.0(CI_{95}, −0.1, 0.2; P=0.8824)였다. Delphi recommended response thresholds를 이용한 Post-hoc analysis는 BMN110의 치료가 24주에 위약과 비교하여 2-계통 반응 점수의 향상을 유도함을 보여준다. 24주에 예상되는 치료 효과는 2.0mg/ke/week의 경우 0.5 (CI_{95}, 0.1, 0.9;P=0.006), 2.0mg/kg/qow의 경우 0.3(CI_{95}, −0.1, 0.6; P=0.137)였다. 위약, 격주, 매주 그룹에서 2 혹은 더 향상된 시험대상자의 비율은 16.0%, 29.4% 및 41.7% 이고 3 향상된 시험대상자의 비율은 0%, 2.0% 및 10.4%였다. 개개인에 대한 유사한 분석은 위약과 비교하여 매주투여의 경우 더 높은 비율의 반응을 보여준다. 다) 위약과 비교하여 BMN110의 24주 치료는 Self Care Domain Score 및 MPS 건강 평가 설문지에 의해 평가되는 Caregiver Assistance Domain score 및 Mobility Domain score에서 BMN110의 수적 향상을 보여주었다. 점수에서 음수 변화가 기능이 향상되었음을 나타낸다. 24주에서 Self Care Domain score는 위약과 비교하여 2.0mg/ke/week의 경우 0.1 (CI_{95}, −0.3, 0.5;P=0.7367), 2.0mg/kg/qow의 경우 −0.1(CI_{95}, −0.5, 0.3; P=0.7242)였다. 24주에서 Caregiver Assistance Domain score는 위약과 비교하여 2.0mg/ke/week의 경우 −0.9 (CI_{95}, −2.8, 1.1;P=0.3990), 2.0mg/kg/qow의 경우 −0.4(CI_{95}, −2.4, 1.6; P=0.6794)였다. 24주에서 Mobility Domain score는 위약과 비교하여 2.0mg/ke/week의 경우 −0.3 (CI_{95}, −0.8, 0.3;P=0.3355), 2.0mg/kg/qow의 경우 −0.3(CI_{95}, −0.8, 0.2; P=0.2611)였다. 추가적으로, 24주에 휠체어를 사용한 시험대상자의 수는 기저치와 대비하여 위약그룹에서 5명(8.8%) 증가하였고, BMN110 치료 그룹 모두에서는 0명(0%) 증가하였다. 라) 두 BMN110 용량은 18세 이하의 남성 및 15세 이하의 여성에서 정상화된 기립 신장 및 성장률 z-score에 긍정적인 치료 효과를 갖는다. 모든 치료 그룹에서의 기저치에서 정상화된 기립 신장의 최소 평균 제곱치는 5 혹은 정상 미만의 SD를 부였고 정상화된 성장률은 정상 미만의 1 SD 이내였다. 위약과 비교하여 정상화된 기립 신장 z-score의 24주에 기대되는 치료효과는 2.0mg/ke/week의 경우 0.1 (CI_{95}, −0.0, 0.3;P=0.1149), 2.0mg/kg/qow의 경우 0.1(CI_{95}, −0.1, 0.3; P=0.2218)였다. 위약과 비교하여 성장률 z-score의 24주에 기대되는 치료효과는 2.0mg/ke/week의 경우 0.4 (CI_{95}, −0.1, 0.9;P=0.1384), 2.0mg/kg/qow의 경우 0.4(CI_{95}, −0.1, 0.9; P=0.1384)였다. 마) 청력검사, 심전도, 각막혼탁, 다리 장골 길이에서 의미있는 치료 효과는 관찰되지 않았다. 바) BMN110 치료는 TNFα의 감소 혹은 PIIANP 혹은 CTX1의 수준의 감소와 관계가 없었다. • **안전성** 1) 176명의 시험대상자 중 부작용으로 인해 시험을 중단하거나 탈락한 시험대상자는 없었고, 99%를 초과

							하는 시험대상자들이 시험을 완료하였다. 평균 총 약물 노출기간은 2.0mg/kg/qow의 경우 24.00(±0.188)주 이며, 2.0mg/kg/week의 경우 23.57(±3.029)주 였고 약간의 주입을 놓쳤다(<2%). 2) 거의 대부분의 시험대상자들이 시험 중 적어도 한번의 치료-응급 부작용을 보고하였다(96.6% placebo,100.0% BMN 110 2.0 mg/kg/qow, 96.6% BMN 110 2.0 mg/kg/week). BMN110 치료 시험대상자에서 부작용을 위한 가장 흔한 전신 기관 분류(SOCs)는 감염 및 기생충 감염(66.1% placebo, 71.2% BMN 110 2.0 mg/kg/qow, and 67.2% BMN 110 2.0 mg/kg/week)이었고, 일반적 질환 및 투약 기관 조건은 62.7%, 67.8%, 65.5%이었으며, 위장관 질환은 69.5%, 67.8%, 63.8%였다. 대부분의 부작용은 경도에서 중등도 였다. 3) 시험약 관련 부작용은 위약에서 61.0%, 격주 투여에서 71.2%, 매주 투여에서 72.4%로 발생하였다. 가장 흔한 부작용은 각각에서 발열(13.6%, 13.6%, 32.8%), 구토 (6.8%, 11.9%, 31.0%), 두통 (15.3%, 13.6%, 25.9%), 오심 (6.8%, 11.9%, 24.1%)이었다. 시험약 관련 부작용은 경도에서 중등도였고 증상치료 및/혹은 주입중단 또는 일시적 중단으로 회복되었다. 영구적인 시험약 중단 혹은 시험 중단은 없었다. 4) 시험 중 사망은 발생하지 않았다. 치료-응급 심각한 부작용은 위약군에서 2명(3.4%)의 시험대상자에서 발생하였고, 격주 투약군에서 4명(6.8%)의 시험대상자에서 발생하였고, 매주 투약군에서 9명(15.5%)의 시험대상자에서 발생하였다. 매주 투약군에서 2명(3.4%)의 시험대상자에서 폐렴이 보고되었고, 각각의 BMN110 투약군에서 1명의 이염환자가 보고된 반면, 다른 모든 심각한 부작용은 한명의 시험대상자에서 보고되었고 일반적으로 주입반응의 증상이거나 MPS IV A 질환의 병적 증상이었다. 5) 시험자에 의해 시험약과 관련이 있다고 판단된 심각한 부작용은 3건이었다. 격주 투여 시험대상자에서 1명이 아나필락시스 반응을 보였고, 같은날 주입 속도 감소로 해결되었다. 매주 투여 환자에서 1명은 과민반응을 보였으며 이는 증상의 약물 치료와 주입 중단으로 24시간 안에 해결되었다. 다른 1명의 매주 투여 환자는 심각한 구토를 보였으며 약물 없이 같은 날 해결되었다. 6) 잠재적인 과민 부작용은 설문지를 이용하여 확인되었다. 과민 부작용은 위약그룹에 비해 투약 그룹에서 자주 일어났다(11.9% placebo, 27.1% BMN 110 2.0 mg/kg/qow, 20.7% BMN 110 2.0 mg/kg/week). 혈관부종은 보고되지 않았다; 1건의 아나필락시스 반응이 투약그룹에서 보고되었다. 이 시험대상자는 MOR-004에서 증상이 발생하지 않았던 시험대상자 이다. 가장 흔한 답변은 두드러기(0명 위약그룹, 4명 [6.8%] BMN 110 2.0 mg/kg/qow, 4명 [6.9%] BMN 110 2.0 mg/kg/week) 및 과민반응(각각 1명 [1.7%], 4명 [6.8%], and 3명[5.2%]) 이었다. 7) 대부분의 시험대상자들은 최소 1회 주입관련 반응(IAR)(91.5% 위약,4.9% BMN 110 2.0 mg/kg/qow, 89.7% BMN 110 2.0 mg/kg/week)을 경험하였다. 대부분의 주입관련 반응은 경도에서 중증도 였고, 주입 중단이나 시험중단 혹은 주입관련 반응을 치료하기위해 약물을 사용해야 하는 경우는 낮은 확률로

							발생하였다(0 placebo; 9/1400 [0.64%]BMN 110 2.0 mg/kg/qow; 17/1345 [1.26%] BMN 110 2.0 mg/kg/week). 이러한 중단이 필요한 주입관련 반응은 대부분 항히스타민제 및 스테로이드제 정맥투여로 조절되었다. 주입관련반응을 경험한 모든 환자는 그 후 주입을 하였으며 좋은 내약성을 보였다. 8) 주입관련반응을 제외하고, 치료와 lab 변수/활력징후에서의 임상적으로 의미 있는 변화는 관계가 없음을 제시한다. • **임상약리학** 1) **약동학** : 0주에서 첫 주입 후 두 용량간의 PK는 비교할 만 했다. 22주에 격주 투약그룹에서는 76-84% 노출이 증가하였고, 매주 투약그룹에서는 181-192% 노출이 증가하였다. 평균 반감기는 두 용량에서 0주에 첫 주입 후 7분 이내였으며, 22주에 격주 및 매주에서 각각 19, 36분 이었다. BMN110은 혈장중에 축적되지 않았다. 배설 및 시험대상자간 인구학적 차이(성별, 인종-백인, 비백인, 몸무게, 연령)사이에서의 일정한 경향은 관찰되지 않았다. BMN110 노출(격주, 매주)과 유효성 측정, 정상화된 소변 중 KS 혹은 부작용발생 간의 관련은 없었다. 2) **면역원성** : 치료받은 시험대상자 모두에서 BMN110 특정 항체가 발생하였다. 매주 투여받은 시험대상자의 항체 반응은 격주 투여 받은 시험대상자에 비해 조금 더 먼저 시작되었다. 24주에 총 항체 역가는 두 치료그룹에서 비슷하였다. 대략 80%의 시험대상자에서 24주에 NAb가 발생하였고, 치료 그룹 사이에 발생률은 유사하였다. 6MWT, 3MSCT, MVV의 측정을 통한 TAb 역가 혹은 NAb 양성 및 유효성 반응의 정도 사이의 관계는 보이지 않았다. 소변 중 KS의 감소는 BMN110 특정 항체의 발생과 관계없이 두 그룹 모두에서 발견되었다. 더 큰 TAb 역가 혹은 NAb 양성반응 과 과민 부작용 사이의 관계는 관찰되지 않았다. BMN110 특정 IgE양성 반응은 대부분의 경우에 전이되었고 영구적인 약물 중단과는 관계가 없었다. IgE 양성 시험대상자에서 심각한 과민 부작용은 발생하지 않았다. • **결론** 1) 전반적으로 이 연구의 결과는 BMN110의 유리한 이익/위험 프로파일을 증명한다. 유효성 결과는 2.0mg/kg/week 용량의 결과가 1차 기준 항목에 만족하고 24주에 위약과 비교하여 통계적으로 유의한 (p=0.0174) 6MWT 거리 변화를 확인했다. 이러한 향상은 12주에도 관찰이 되었고, 24주에서의 더 큰 향상은 6MWT에서의 지속적인 상향을 제시한다. MPS IV A가 다양상의 전신질환이기에 지구력, 호흡기기능, 소변 중 KS, 성장률, 시험대상자 건강의 평가등의 변수가 포함되었다. 이 변수들의 결과는 1차 기준 및 주간 투여를 직접적으로 뒷받침하고, 질변관련 현상들의 넓은 범위의 향상을 뒷받침하는 증거를 제시한다. 엄격한 질적 측정, 의료기관 및 시험자의 철저한 교육, 활발한 자료 모니터링은 강건성, 높은 질의 자료라는 결과를 도출하였다

							2) 본 시험에서 BMN110은 좋은 내약성을 보였다. 부작용으로 인해 치료를 영구 중단한 시험대상자는 없었다. 가장 흔한 부작용(구토, 발열, 주통)은 흔한 주입관련 반응이었으며, 대부분은 증상의 치료 및/혹은 주입속도 변화로 조절 가능하였고, 모든 주입관련반응을 경험한 시험대상자는 그 이후 주입을 계속 하였다. BMN110으로 치료한 시험대상자에서 심각한 부작용이 더 자주 발생하였고 대부분의 경우에 주입관련 반응 혹은 질병 현상과 일치했다. 사망은 없었다. MOR-004에서의 BMN110의 안전성 프로파일은 허가받은 효소 대체 치료(ERT) 제품과 비교할 만 했다. 3) 24주간의 BMN110의 치료는 MPS IV A 시험대상자에게 유리한 안전성 프로파일과 함께 6MWT에서의 임상적으로 유의한 이익을 증명한다. 다른 여러 가지 유효성 기준을 포함한 자료 전체는 1차 기준 및 매주 투약을 뒷받침한다. 모든 것을 고려했을 때, 이 대규모 이중맹검 위약대조 시험은 MPS IV A 환자의 건강 및 기능의 향상에 강력한 증거를 제공한다.
long term Safety and Efficacy	MOR-005	Primary endpoint: Long-term Safety and Efficacy Secondary endpoints: Change in hemoglobin concentration, platelet counts, spleen volume, liver volume	Multicenter, Open label	2.0mg/kg/week, 2.0mg/kg/every other week	240주	Subjects: Planned: up to 175 Enrolled: 173; 2 subjects who completed MOR-004 did not enroll in MOR-005. Completed: 0. The study remains ongoing. Part 1 of the study was completed on 30NOV2012; 172 subjects completed Part 1 (1	• **MPS IV A환자에서 BMN 110의 장기간 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관 다국가 연장 연구 (ongoing)** • 이 연구는 MOR-004를 완료한 MPS IVA 시험대상자를 대상으로 하는 BMN110의 2가지 용법을 평가하기 위한 다기관에서 진행 중인 3상 연장 연구이다. 본 연구는 시험대상자가 240주간 치료를 받거나 연구가 종료될 때까지 지속되기로 계획되었다. • MOR-005는 두 부분으로 설계되었다. 2012년 11월 30일에 완료된 첫 부분(시험1)은 무작위 이중맹검 시험으로 MOR-004의 일차 분석이 완료될 때까지 진행되었다. 두 번째 부분(시험2)은 2012년 12월 1일에 시작하였고, MOR-004 와 DMC의 권고로 결정된 한 개의 용량(2.0mg/kg/week)으로 진행 중인 공개연구이다. • 시험1에서 시험대상자들은 MOR-004에서의 무작위 배정대로 용량(2.0mg/kg/qw 혹은 2.0mg/kg/qow)을 유지하였다. MOR-004에서 위약으로 배정되었던 시험대상자는 다시 무작위 배정(1:1)을 하여 위 두 가지 용량 중 하나에 배정되었다. MOR-004의 마지막 일차 유효성 및 안전성 결과의 분석이 끝난 후 DMC의 권고에 따라 시험2의 용량이 정해졌다(2.0mg/kg/qw). • 시험1의 코호트는 아래와 같다. 1) Cohort PBO-QOW : MOR-004에서 위약, MOR-005에서 2.0mg/kg/qow 2) Cohort PBO-QW : MOR-004에서 위약, MOR-005에서 2.0mg/kg/qw 3) Cohort QOW-QOW : MOR-004, 005에서 2.0mg/kg/qow 4) Cohort QW-QW : MOR-004, 005에서 2.0mg/kg/qw 5) 2012년 12월 1일 시험2의 시작과 함께, 모든 시험대상자는 2.0mg/kg/qw로 바뀌었다. • 시험1에서 매 12주마다 각각의 시험대상자는 크레아티닌으로 정상화된 소변중 KS, 신체검사, 임상 lab 평가, 면역원성 시험, 임신 검사를 포함하는 안전성 및 유효성 평가를 완료하였다. 6MWT 및

						subject withdrew consent) and remain on study as of the data cutoff date of 04JAN2013. Part 2 was initiated on 01DEC2012.	3MSCT는 12주, 24주, 그후 24주 간격으로 실시되었다. 매 24주마다 인체측정 변수를 측정, RFT, HAQ, 청력검사, 생물학적 지표 평가를 위한 혈액 채취가 실시되었다. Patient Impression Questionnaire(PIQ)는 두 번째 3MSCT 1시간(±15분)후 완료되었고 24주에는 장애 및 향상이 측정되었다. • 시험2에서 매 12주마다 각각의 시험대상자는 크레아티닌으로 정상화된 소변 중 KS, 신체검사, 임상 lab 평가, 면역원성 시험, 임신 검사를 포함하는 안전성 및 유효성 평가를 완료하였다. 24주마다 MPS HAQ, 인체측정변수 측정, 생물학적 지표평가를 위한 혈액 채취를 실시함. 선택된 기관에서 24주마다 청력검사가 실시되었다. 48주마다 RFT, 심전도, 심초음파, 6MWT 및 3MSCT가 실시되었다. 72주마다 (약 18개월 마다) 시험대상자들은 경추 및 요추, 20세 이하인 시험대상자들은 다리의 방사선 사진을 찍었다. • 24주에 지구력 평가가 모든 시험대상자를 대상으로 이루어지지 않은 이유는 다음과 같다. 1) 모든 시험대상자들이 24주에 방문하지 않았다. 2) 시험 2의 평가일정의 변화로 인해 48주마다 평가가 이루어졌다. • 활력 징후는 주입 전, 중, 직후, 최소 60분 후에 측정되었다. 부작용 및 병용약물은 시험기간 동안 기록되었다. 독립적인 DMC은 안전성 자료 검토를 위해 약 4달마다 모임을 갖는다. 독립적인 알레르기성 반응 검토 위원회는 중증 혹은 심각한 주입 관련 반응의 검토의 협의가 가능하다. • **평가변수** ☞ **유효성** 1) 지구력 검사 가) 6MWT 나) 3MSCT 2) 소변 KS 농도(크레아티닌으로 정상화된) 3) 호흡기 기능 검사 가) 최대 환기능(MVV) 나) 노력성 폐활량(FVC) 다) 1초간 노력성 호기(FEV1) 라) 노력성 흡기 폐활량(FIVC) 마) 노력성 호기 시간(FET) 4) MPS 건강 평가 설문(HAQ) 5) PIQ

							6) 뼈 및 연골의 혈액 생화학 지표 7) 인체치수 측정(신장, 앉은키, 몸무게) 8) 요추 및 다리의 골 방사선사진(다리의 경우 20세 이하의 시험대상자) 9) 청력검사 10) 심초음파 건사 11) 각막 혼탁 ☞ **안전성** 1) 부작용 2) 활력징후 3) 심초음파 검사 4) 심전도 검사 5) 요추(유연-연장)방사선 사진 6) 일반 신체검사(표준 신경검사포함) 7) 표준 임상 LAB 검사(혈청 화학, 혈액학, 소변검사) 8) 병용약물 9) 면역원성 검사 ☞ **약동학** : 본 시험동안 일본 규제 당국의 요청에 따라 약동학적 샘플이 일본인에게서 채취되었다. • 통계 분석 방법 ▶ **유효성** 1) 시험대상자 환자군/특성 : 본 시험은 **173명**의 시험대상자가 참여했다. 모든 시험대상자 중 약 절반이 여성이었다. 시험대상자의 연령은 5.0~57.4세였으며, 가장 대표적인 그룹은 5~11세였다. 유효성 결과는 MOR-004로부터 48주까지 치료를 받는(QW-QW, QOW-QOW) 시험대상자에 이어 MOR-004에서 위약이었다가 MOR-005에서 치료를 받은(PBO-QW, PBO-QOW, placebo-switch) 시험대상자의 결과를 보여준다. 2) **6MWT** : MOR-005에서 지속적인 치료를 받은 그룹에서 QW-QW 코호트 그룹에서의 36주 6MWT 거리의 지속적인 증가를 보였다. 이 향상은 48주에 PP군에서 유지되었지만 ITT군에서는 24주와 비교할 만했다. ANCOVA 모델을 이용한 ITT 군 일차 분석에서 MOR-004 기저치로 부터의 평균 변화는 QOW-QOW 및 QW-QW 코호트에서 각각 36주에 22.6(CI95, 9.9, 35.4) 및 41.4(CI95, 28.4, 54.5) 미터였으며 48주에 10.2(CI95, -11.4, 31.8) 및 30.2(CI95, 8.4, 51.9)미터였다. 48주에 ITT와 PP

							군 결과의 차이는 어느 한 가지 요인에 기인한 것은 아니지만 여러 이유로 PP군에서 제외된 시험대상자 자료와 시험1에서 48주까지 도달한 소수의 시험대상자의 축적된 영향일 것이다. ITT군에서의 PBO-QOW 코호트에서 6MWT 거리의 MOR-004 기저치로부터 36주까지의 평균 표준편차의 변화는 31.2±55.36미터이고 48주까지는 40.9±77.10미터이다. ITT 군에서의 PBO-QW 코호트에서는 각각 4.0(±68.48)미터 와 15.0(±83.78)미터였다. MOR-004에서 위약으로 치료받은 환자의 결과는 몇몇 이유로 해석이 어려웠다. MOR-004에서 위약을 받은 시험대상자들은 계층화 없이 무작위로 MOR-005의 시험1에 배정되었고, 이는 연령과 24주 지구력측정에서의 상당한 코호트 불균형을 초래했다. 48주에 위약에서 변경된 코호트의 시험대상자의 수는 지속적으로 치료받은 코호트의 절반에 불과했다. 전반적으로 작은 샘플의 수는 큰 포준 오류와 중첩되는 신뢰구간을 초래하였다. 추가로 MOR-005 시험기간 동안, 3명의 PBO-QW군 시험대상자들은 치우친 평균 시험 결과를 가질 수 있는 다리 골절(1명) 정형외과 수술(2명)을 경험하였고, 이는 ITT와 PP 그룹 분석 결과 사이의 상당한 차이로 증명된다. 3) **3MSCT** : MOR-005에서 지속적으로 치료를 받은 시험대상자들은 3MSCT 의 더 큰 결과의 향상을 보였고, 이는 48주 QW-QW 코호트그룹에서 더 큰 향상을 나타냈다. ANCOVA 모델을 이용한 ITT 군 일차 분석에서 MOR-004 기저치로 부터의 평균 변화는 QOW-QOW 및 QW-QW 코호트에서 각각 36주에 4.1계단/분(CI95, 1.4, 6.8) 및 5.9계단/분(CI95, 3.2, 8.6) 그리고 48주에 2.9계단/분(CI95, -0.9, 6.8) 및 6.8계단/분(CI95, 2.9, 10.7)이었다. PP 군에서 유사한 분석을 한 결과, 36주에서 ITT 군과 일관성을 보였고 48주에 ITT 그룹보다 더 큰 결과를 보였으며, QOW-QOW 및 QW-QW 코호트에서 각각 3.8계단/분(CI95 0.2, 7.4) 및 8.1계단/분(CI95, 4.5, 11.7)으로, QW-QW 코호트에서 대부분 두드러졌다. 48주에 ITT와 PP 그룹 결과 사이의 작은 차이는 어느 한 가지 요인에 기인한 것은 아니지만 여러 이유로 PP 군에서 제외된 시험대상자 자료와 시험1에서 48주까지 도달한 소수의 시험대상자의 축적된 영향일 것이다. ITT군의 PBO-QOW 코호트에서 MOR-004의 기저치로부터 36주까지의 평균 변화는 6.8계단/분(±10.81)이고 48주에 10.6계단/분(±23.94)이었다. ITT 군의 PBO-QW 코호트에서는 각각 2.3계단/분(±10.57) 및 5.3계단/분(±13.01)이었다. 6MWT의 결과에 기재된것과 같이, MOR-004에서 위약을 받은 환자는 해석이 어려웠다. 4) **소변 중 KS** : MOR-005에서 지속적인 치료를 받은 시험대상자들은 36주와 48주에서 MOR-004에서 도달된 것과 비슷한 소변 중 KS의 감소를 유지하였다. 특히 QW-QW 코포트에서의 감소 유지가 두드러졌다. 24주에, MOR-004의 기저치와 비교하여 ITT그룹의 QOW-QOW코호트와 QW-QW코호트에서의 평균 % 변화는 각각 -35.2% 및 -45.1%였으며, 48주에 -33.0% 및 -46.5%였다. ANCOVA 모델을 이용한 ITT 군 일차 분석에서 MOR-004 기저치로 부터의 평균 소변중 KS의 % 변화는 QOW-QOW 및 QW-QW 코호트에서 각각 48주에 -35.7% 및 -47.1%였다. 위약-전환 코호트에서 소

							변 중 KS는 36주에 급감(-33.6% PBO-QOW 및 -48.2% PBO-QW)하였고, 이 감소는 48주에 유지(-30.2% PBO-QOW 및 -45.5% PBO-QW)되었다. 5) **호흡기 기능 검사** : 지구력검사와 소변 중 KS 유효성 측정과 다르게, RFT는 시험 1의 24, 48주에만 수행되었다. MOR-005에서 지속적인 치료를 받은 시험대상자들은 QW-QW코호트에서 MVV의 감소를 보였다. 이 결과는 MOR-004에서 관찰된 것과 일치하지 않았지만 48주 평가(현재 시험2로 전환된)의 QW-QW 코호트의 샘플 수(19명)가 24주(49명)평가에 비해 작았다. MOR-004의 기저치로부터 24주까지의 MVV의 평균 % 변화는 매주 투약그룹에서 108%였고 48주에 1.4%였다. MOR-004로부터 48주까지의 평균 % 변화는 2.3%였다(CI95, -8.4, 13.0). MOR-005에서 지속적인 치료를 받은 시험대상자는 FIVC, FVC, FEV_1 및 FET에서 MOR-004에서 도달한 것과 비슷한 수적 향상을 유지하였다. QW-QW 코호트에서 MOR-004 기저치로부터 48주까지 평균 % 변화는 FIVC 6.3%(CI95, -7.4, 20.1), FVC 3.8%(CI95, -0.6, 8.2), FEV_1 2.1%(CI95, -1.6, 5.9) 및 FET 33.4%였다(CI95,-24.4, 91.1). 6) **인체치수 측정** : MOR-005의 결과는 MOR-004에서 관찰된 정상화된 기립 신장 및 18세 이하의 남성과 15세 이하의 여성에서 성장률 z-score에서의 긍정적인 치료효과가 주간 투여로 장기 치료를 할 때 유지됨을 제시한다. MOR-004 기저치의 평균 정상화된 기립 신장 z-score는 QW-QW 코호트에서 -5.6(43명) 혹은 정상 연령 적용 기립 신장치의 5 표준 일탈 이상이었다. 24주에 이 수치는 본질적으로 변하지 않은 반면 MOR-004 위약 그룹에서는 CDC 정상수치에서 일탈이 지속되었다. 이러는 48주 QW-QW 코호트에서 정상화된 기립 신장 z-score의 안정화가 지속되는 경향을 보였다. 48주에 정상화된 기립 신장 z-score에 예상되는 치료 효과는 QW-QW코호트에서 -0.1(CI95, -0.3, 0.2)이다. MOR-004의 정상화된 성장률 z-score의 평균 기저치는 QW-QW 코호트에서 -0.6(22명) 혹은 정상 연령 적용 성장률 z-score의 1 표준 일탈 이내였다. 48주에 QW-QW 코호트에서 기대되는 치료효과는 0.5(CI95,0.2, 0.9)이다. 명백하게 CI95는 완전하게 0을 넘었고, 이 코호트가 정상 성장률보다 빠른게 자라는 것을 가르킨다. 인체치수의 절대값의 긍정적인 변화가 지속적인 치료를 받은 시험대상자에서 관찰되었다. 하지만, 표준 에러가 컸고 이 측정은 장기간 연장 연구에서도 지속될 것이다. MOR-004에서 위약으로 치료받은 후 48주에 MOR-004의 기저치와 비교해서 위약-변경 코호트 ITT 그룹의 인체치수는 기립 신장, 앉은 키, 몸무게에서 MOR-004의 치료군과 유사함을 보였지만, 정상화된 기립 신장 z-score와 성장률 z-score에서는 아니었다. 두 그룹에서의 작은 시험대상자 수 때문에 결과는 주의를 기울여 해석되어야 한다. ▶ **안전성** 1) <u>현재 자료 기준일에서 부작용으로 인해 치료를 중단한 시험대상자는 없다.</u> 시험1의 종료시점에 평균 총 시험약 노출은 PBO-QOW에서 28.02 (±13.472)주, PBO-QW에서 27.02(±14.129)주,

							QOW-QOW 코호트에서 26.79 (±13.422)주, QW-QW 코호트에서 27.55(±14.730)주였다. 진행 중인 시험2에서 169명의 시험대상자의 총 시험약 노출은 4.89 (±0.583)주이고, 시험대상자 당 평균 주간 용량은 1.98 (±0.112)mg/kg였다. 2) 모든 주입의 2% 미만에서 시험대상자의 부작용으로 인하여 주입이 중단되었다. 전반적으로 이는 약물복용의 순응도가 좋음을 제시하고 주입에 좋은 내약성을 보임을 뒷받침한다. 3) 시험기간 중 각각의 코호트의 다수의 시험대상자에서 적어도 한 번의 치료 응급 부작용이 보고되었다. 가장 흔한 부작용은 PBO-QOW에서 구토(41.4%), 발열(37.9%) 및 두통(34.5%)이었고, PBO-QW에서 두통(31.0%) 및 발열(27.6%), QOW-QOW에서 두통(35.6%) 및 상기도감염(20.3%), QW-QW에서 발열(35.7%), 두통(33.9%) 및 구토(32.1%)였다. 가장 흔한 SOC는 감염, 일반질환, 투약 기관 조건, 위장관계 질환 , 호흡기, 흉곽 및 종격 질환이었다. 시험약 관련 부작용은 큰 수의 시험대상자에서 주입반응 관련 임상 세팅 중 발열, 구토 및 두통이 보고되었다. 4) 대부분의 부작용은 CTCAE(V.4.0) 범위 중 1단계 혹은 2단계였다. 3명의 시험대상자에서 4개의 심각한 부작용이 발생하였다. PBO-QOW 코호트에서 아나필락시스 반응(시험약과 관련), QOW-QOW 코호트에서 중증 급성 천식(시험약과 관련 없음) 및 심호흡정지(시험약과 관련 없음), QW-QW 코호트에서 바이러스성 천식지속상태(시험약과 관련 없음). QOW-QOW 코호트의 한 시험대상자는 3단계의 아나필락시스 반응(시험약과 관련)을 경험하였다. 이 모든 반응은 해결되었으며 모든 시험대상자는 시험약 치료를 지속하였고 본 시험에 끝까지 참여하였다. 5) 본 시험에서 사망자는 없었다. 치료-응급 심각한 부작용은 PBO-QOW 코호트에서 8명(27.6%)의 시험대상자에서 관찰되었고, PBO-QW에서 7명(24.1%), QOW-QOW 코호트에서 13명(22.0%), QW-QW 코호트에서 7명(12.5%)이었다. 한 건의 싫머약 관련 심각한 부작용은 4단계의 아나필락시스 반응으로 PBO-QOW 코호트에서 1명(3.4%)의 시험대상자에서 발생하였다. MOR-005의 대부분의 심각한 부작용은 대부분 MOR-005에서 허락된 계획된 수술과 관련되어 있었다. 남은 심각한 부작용은 MPS IVA 질환의 증상과 일관성 있었고, 효소대체요법과 관계있는 것이 많았다. 6) 잠재적인 과민 부작용은 광범위 아나필락시스 반응 알고리듬 표준 MedDRA(v.15.0) 설문지(SMQ) 및 광범위 혈관부종 SMQ를 사용하여 확인하였다. 과민 부작용의 발생율은 PBO-QOW 코호트에서 9명(31.0%), PBO-QW 코호트에서 1명(3.4%), QOW-QOW-코호트에서 8명(13.6%), QW-QW 코호트에서 12명(21.4%)였다. 가장 흔하게 보고된 과민 부작용은 두드러기(혈관부종 SMQ), 천명(혈관부종 SMQ)이었다. 과민 부작용은 PBO-QOW 코호트에서 더 흔하게 발생하였다. 하지만 뚜렷한 패턴은 없었으며 과민 부작용 관련하여 용량과 관련된 경향도 보이지 않았다. 이 부작용들은 주입 세팅중 우세하게 발생하였으며, 효소대체요법과 일관되었고, 효율적으로 관리되었다. 7) 대부분의 시험대상자는 최소한 한 가지 주입 관련 반응을 경함하였다. PBO-QOW 코호트에서 26명

							(89.7%), POB-QW 코호트에서 23명(79.3%), QOW-QOW 코호트에서 52명(88.1%), QW-QW 코호트에서 43명(76.8%) 이었다. 대부분의 주입관련 반응은 경도에서 중등도였고, 소수의 환자들은 의학적 개입이 필요한 주입의 중단을 경험하였다. 이 부작용들은 IV 항히스타민제나 IV 스테로이드로 대부분 관리 되었다. 8) 주입관련반응을 제외하고, 결과들은 치료와 lab 변수와 활력징후에서의 임상적으로 의미 있는 변화 사이에 인과 관계를 제시하지 않는다. 9) 현재 진행 중인 시험2에서 안전성 프로파일은 시험1과 일관성을 보였다. 2013년 1월 4일의 자료를 기준으로 46.7%의 시험대상자들이 부작용을 경험하였다. 부작용의 대부분은 1, 2단계였고 낮은 비율의 시험대상자(1.2%)는 심각한 부작용을 경험하였다. 심각한 부작용은 시험자에 의해 BMN110과 관련 있는지 평가되었다. 짧은 관찰기간동안, 주입관련 반응의 특성은 시험 1에서 관찰된 것과 일치함. • **면역원성 결과** 1) 치료받은 모든 환자에서 항체가 발생하였다. 코호트와 관계없이 모든 시험대상자에서 유지된 TAb의 역가가 발견되었다. NAb 양성은 시간에 따라 증가하였고 지속 치료 코호트에서 약 80%의 발생 수준으로 유지되었다. 2) IgE를 포함한 약물-특정 항체의 발생은 혈관부종과 아나필락시스 반응을 위한 표준 SMQ에 의해 정의된 과민 부작용에 뚜렷한 효과가 없었다. MOR-004와 MOR-005에서 높은 TAb 역가와 과민 부작용의 심각성 혹은 발생율 사이에 관계는 보이지 않았다. 3) 항체의 발생은 임상적 유효성의 감소와 관계가 없었다. 연장 연구에서 유지된 TAb 혹은 NAb와 장기 6MWT, 3MSCT 혹은 MVV 측정사이에 명백한 관계는 분명하지 않았다. TAb 역가가 평균 이상이거나 NAb 양성 시험 방문이 50% 초과인 시험대상자들은 소변 중 KS의 %가 기저치보다 감소한 상태를 유지하였고, TAb 역가가 평균보다 낮거나 NAb 양성 시험 방문이 50% 미만인 시험대상자와 유사했다. ▶ **약동학 결과** : 이 보고서의 작성 시점에 일본 시험대상자(6명)의 PK 결과는 없었다. ▶ **결론** • 전반적으로 이 연구의 결과는 BMN110의 유리한 이익/위험 프로파일을 더 강화한다. 주별 치료를 받은 지속-치료 코호트의 시험대상자는 추가적인 24주의 치료에서 6MWT 및 3MSCT로 측정한 지구력의 향상을 유지하였다. 연장연구에서 위약 대고의 부재에서 이 자료는 주의를 기울여 해석해야 하지만 관찰된 장기간의 안정 혹은 향상은 임상적으로 의미 있는 것으로 보인다. 다른 유효성 변수들은 또한 주간 BMN110의 투약을 선호하고 질환 관련 현상의 넓은 범위에서 장기간의 이익을 뒷받침한다. • MOR-004에서 위약으로 치료받은 시험대상자는 몇몇 이유로 자료에 해석이 어려웠다. 이 환자들은

							MOR-005의 시험1에 계층화 없이 무작위 배정되었고, 이는 24주에 연령 및 지구력측정에서 코호트간의 불균형을 초래했다. 위약-변환 코호트의 환자들은 수는 지속-치료 코호트의 반에 불과하였다. 전반적인 작은 샘플 크기는 큰 표준 에러와 중첩되는 신뢰구간을 초래하였다. 작은 샘플 그룹 크기 내에서 정형외과 수술의 효과 및 PBO-QW 코호트에서의 다리 골절은 지구력 측정 시험 결과의 상당한 비뚤림을 초래할 수 있었다. • 안전성과 관련하여 BMN110은 좋은 내약성을 유지하였다. MOR-004 및 MOR-005 시험에서의 안전성 프로파일은 유사하였다. 가장 흔한 부작용(발열, 두통, 구토)은 주입관련반응이었다. 심각한 부작용은 종종 주입, 기저질환, MOR-005에서는 허가되었지만 004에서는 허가되지 않은 수술계획과 관련있었다. 두건의 과민 부작용 역시 심각한 부작용이었다. 위약에서 격주로 투약한 시험대상자에서 4단계의 아나필락시스 반응(시험약과 관련), 격주 투약을 유지한 환자에서 4단계의 심호흡 정지(시험약과 관련 없음) 및 4단계의 중증 급성 천식을 경험하였다. 이 시험대상자들은 후속 주입을 별 문제없이 지속하였다. 주입관련반응의 대부분은 경도에서 중등도였고 증상의 치료 및/또는 주입 속도 조절로 관리되었다. 극소수의 주입(2%미만)에서 의학적 개입이 필요한 부작용으로 인해 주입이 중단되었다. 모든 시험대상자들은 부작용 이후 후속 주입에 좋은 내약성을 보였고 부작용으로 인해 치료를 영구적으로 중단한 시험대상자는 없었다. • BMN110에 대한 항체는 MOR-004에서 발생한 시험대상자의 경우 유지되었고, 이전에 없었던 시험대상자에게서도 새로 항체가 형성되었다. 약물-특정 IgE를 포함하는 항체 양성반응(TAb 혹은 NAb)과 안전성 및 유효성 사이의 관계는 찾을 수 없었다. 소변 중 KS 수준은 항-약물 항체의 존재에도 불구하고 장기간에 낮게 유지되었다. • 요약하면, 2.0mg/kg/wq용량의 BMN110으로 48주간의 치료는 안전성과 내약성을 증명할 뿐만 아니라 의미있는 장기간의 MPS IVA 시험대상자의 지구력 및 전반적인 건강의 임상적 향상 및 유지를 증명한다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 각 국가별 사용 현황 제출(주요국가 허가일)

Country	Submission Date	Approval Date
US	29-Mar-2013	14-Feb-2014
EU (Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Poland, Portugal, Romania, Slovak Republic, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom)	26-Apr-2013	28-Apr-2014
Canada	26-Nov-2013	02-July-2014
Brazil	27-Jun-2013	Pending
Australia	4-Oct-2013	Pending
Mexico	10-Jan-2014	Pending
Japan	26-Mar-2014	Pending
Colombia	22-May-2014	Pending
Switzerland	20-Jun-2014	Pending
Hong Kong	23-Jun-2014	Pending
Israel	06-Jul-2014	Pending

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

• 외국 허가사항과 비교 자료

허가국가	FDA	EU	MFDS 신청사항
제품명	VIMIZIM (elosulfase alfa) injection, for intravenous use	1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Vimizim 1 mg/ml concentrate for solution for infusion	비미짐주
효능효과	1 INDICATIONS AND USAGE Vimizim (elosulfase alfa) is indicated for patients with Mucopolysaccharidosis type IVA (MPS IVA; Morquio A syndrome).	4.1 Therapeutic indications Vimizim is indicated for the treatment of mucopolysaccharidosis, type IVA (Morquio A Syndrome, MPS IVA) in patients of all ages.	뮤코다당증 IV A형(모르퀴오 A 증후군, MPS IVA)환자의 치료
용법용량	2.2 Preparation Instructions Important Information: This product should be prepared and administered under the supervision of a healthcare professional with the ability to manage medical emergencies. Determine the number of vials to be diluted based on the individual patient's weight and the recommended dose of 2 mg/kg. Dilute the calculated dose to a final volume of 100 mL or 250 mL using 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. The final volume is based on the patient's weight as follows: •For patients who weigh less than 25 kg, the final volume should be 100 mL; •For patients who weigh 25 kg or more, the final volume should be 250 mL. The solution should be clear to slightly opalescent	4.2 Posology and method of administration Vimizim treatment should be supervised by a physician experienced in the management of patients with MPS IVA or other inherited metabolic diseases. Administration of Vimizim should be carried out by an appropriately trained healthcare professional with the ability to manage medical emergencies. Posology The recommended dose of elosulfase alfa is 2 mg/kg of body weight administered once a week. The total volume of the infusion should be delivered over approximately 4 hours (see Table 1). Because of the potential for hypersensitivity reactions with elosulfase alfa, patients should receive antihistamines with or without antipyretics 30 to 60 minutes prior to start of infusion (see section 4.4). *Special populations*	이 약은 정맥투여용이며 무균상태로 공급된다. 각각의 바이알은 일회용이다. 뮤코다당증 IV A형 또는 기타 유전 대사 질환 관리 경험이 있는 의사에 의해 이 약의 치료를 감독하고 의학적 응급상황을 관리할 능력이 있는 적절한 교육을 받은 의사 혹은 간호사가 이 약의 투여를 수행해야 한다. 이 약의 권장 투여량은 일주일에 한 번 2 mg/kg으로 약 4시간 동안 투여해야 한다. 이 약 투여 시 과민반응이 일어날 가능성이 있기 때문에 투여를 시작하기 30~60분 전에 항히스타민제 혹은 항히스타민제 및 해열제의 전치료가 권장된다. 이 약은 투여 전 주입용 0.9 % 염화나트륨 용액에 희석하여 총 용량이 환자 체중 기준 100 mL 또는 250 mL가 되도록 해야 한다(사용상의 주의사항 11. 용액의 제조방법 참조). 체중이 25 kg 미만인 환자용으로 이 약을 조제하는 경우 100 mL를 초과하는 0.9 % 염화나트륨 용액에 희석하지 않는다. 환자의 몸무게가 25 kg

	and colorless to pale yellow when diluted. Do not use if the solution is discolored or if there is particulate matter in the solution. Note that a diluted solution with slight flocculation (e.g., thin translucent fibers) is acceptable for administration. Avoid agitation during preparation. Gently rotate the bag to ensure proper distribution. Do not shake the solution.	*Elderly patients (≥ 65 years old)* The safety and efficacy of Vimizim in patients older than 65 years has not been established, and no alternative dosage regimen can be recommended in these patients. It is not known whether elderly patients respond differently from younger patients. *Paediatric population* The posology in the paediatric population is the same as in adults. Currently available data are described in section 4.8 and section 5.1. Method of administration For intravenous infusion only. For instructions for dilution of the medicinal product prior to administration, see section 6.6. Patients weighing less than 25 kg should receive a total volume of 100 ml. When diluted in 100 ml, the initial infusion rate should be 3 ml/hr. The infusion rate may be increased as tolerated, every 15 minutes as follows: first increase the rate to 6 ml/hr, then increase the rate every 15 minutes by 6 ml/hr increments until a maximum rate of 36 ml/hr is reached. Patients weighing 25 kg or more should receive a total volume of 250 ml. When diluted in 250 ml, the initial infusion rate should be 6 ml/hr. The infusion rate may be increased as tolerated, every 15 minutes as follows: first increase the rate to 12 ml/hr, then increase the rate every 15 minutes by	이상인 경우 총 투여량은 250 mL가 되어야 한다. 0.9 % 염화나트륨 용액 100 mL에 희석하는 경우 최초 투여 속도가 3 mL/시간으로 한다. 내약성을 보이는 경우 투여 속도를 다음과 같이 15분마다 증가시킬 수 있다. 처음 투여 시 6 mL/시간으로 속도를 증가시킨 후 최대 속도인 36 mL/시간에 도달할 때까지 6 mL/시간씩 15분마다 속도를 증가시킨다. 0.9 % 염화나트륨 용액 250 mL에 희석하는 경우 최초 투여 속도는 6 mL/시간으로 한다. 내약성을 보이는 경우 투여 속도를 다음과 같이 15분마다 증가시킬 수 있다. 처음 투여 시 12 mL/시간으로 속도를 증가시킨 후 최대 속도인 72 mL/시간에 도달할 때까지 12 mL/시간씩 15분마다 속도를 증가시킨다. 표 1: 권장 투여량 및 투여 속도* 환자 체중 (kg) / 총 투여량 (mL) / 1단계 최초 투여 속도 0~15분 (mL/시간) / 2단계 15~30분 (mL/시간) / 3단계 30~45분 (mL/시간) / 4단계 45~60분 (mL/시간) / 5단계 60~75분 (mL/시간) / 6단계 75~90분 (mL/시간) / 7단계 90+분 (mL/시간) <25 / 100 / 3 / 6 / 12 / 18 / 24 / 30 / 36 ≥25 / 250 / 6 / 12 / 24 / 36 / 48 / 60 / 72 *환자가 내약성을 보이는 경우 투여 속도를 증가시킬

		12 ml/hr increments until a maximum rate of 72 ml/hr is reached. **Table 1: Recommended infusion volumes and rates*** <table><tr><th>Patient weight (kg)</th><th>Total infusion volume (ml)</th><th>Step 1 Initial infusion rate 0-15 minutes (ml/hr)</th><th>Step 2 15-30 minutes (ml/hr)</th><th>Step 3 30-45 minutes (ml/hr)</th><th>Step 4 45-60 minutes (ml/hr)</th><th>Step 5 60-75 minutes (ml/hr)</th><th>Step 6 75-90 minutes (ml/hr)</th><th>Step 7 90+ minutes (ml/hr)</th></tr><tr><td>< 25</td><td>100</td><td>3</td><td>6</td><td>12</td><td>18</td><td>24</td><td>30</td><td>36</td></tr><tr><td>≥ 25</td><td>250</td><td>6</td><td>12</td><td>24</td><td>36</td><td>48</td><td>60</td><td>72</td></tr></table>* Infusion rate may be increased as tolerated by patient. Preparation of the Vimizim infusion Aseptic technique is to be used. Vimizim must be diluted prior to administration. The number of vials to be diluted is based on the individual patient's weight. The recommended dose is 2 mg per kg. 1. The number of vials to be diluted based on the individual patient's weight and the recommended dose of 2 mg/kg is determined, using the following calculation: •. Patient weight (kg) multiplied by 2 (mg/kg) = Patient dose (mg) •. Patient dose (mg) divided by 1 (mg/ml concentrate of Vimizim) = Total number of ml of Vimizim •. Total amount (ml) Vimizim divided by 5 ml per vial = Total number of vials	수 있다.

		2. The calculated total number of vials is rounded up to the next whole vial. The appropriate number of vials is removed from the refrigerator. Do not heat or microwave vials. Do not shake vials. 3. An infusion bag containing sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for infusion is obtained suitable for intravenous administration. The total volume of the infusion is determined by the patient's body weight. •. Patients weighing less than 25 kg should receive a total volume of 100 ml. •. Patients weighing 25 kg or more should receive a total volume of 250 ml. 4. Before withdrawing Vimizim from the vial, each vial is visually inspected for particulate matter and discoloration. Because this is a protein solution, slight flocculation (thin translucent fibers) may occur. The Vimizim solution should be clear to slightly opalescent and colourless to pale yellow. Do not use if the solution is discolored or if there is particulate matter in the solution. 5. A volume of the sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for infusion is to be withdrawn and discarded from the infusion bag, equal to the volume of Vimizim concentrate to be added. 6. The calculated volume of Vimizim from the appropriate number of vials is slowly withdrawn using caution to avoid excessive agitation.	

		7. Vimizim is slowly added to the infusion bag using care to avoid agitation. 8. The infusion bag is gently rotated to ensure proper distribution of Vimizim. Do not shake the solution. 9. The diluted solution is administered to patients using an infusion set. An infusion set equipped with an in-line 0.2μm filter can be used.	
사 용 상 의 주의사항	4 CONTRAINDICATIONS None 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.1 Anaphylaxis and Hypersensitivity Reactions Anaphylaxis and hypersensitivity reactions have been reported in patients treated with Vimizim. In premarketing clinical trials, 18 of 235 (7.7%) patients treated with Vimizim experienced signs and symptoms consistent with anaphylaxis. These 18 patients experienced 26 anaphylactic reactions during infusion with signs and symptoms including cough, erythema, throat tightness, urticaria, flushing, cyanosis, hypotension, rash, dyspnea, chest discomfort, and gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, abdominal pain, retching, and vomiting) in conjunction with urticaria. These cases of anaphylaxis occurred as early as 30 minutes from the start of infusion and up to three hours after infusion. Anaphylaxis occurred as late into treatment as the 47th infusion.	4.3 Contraindications Life-threatening hypersensitivity (anaphylactic reaction) to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 (see section 4.4). 4.4 Special warnings and precautions for use Anaphylaxis and severe allergic reactions Anaphylaxis and severe allergic reactions have been reported in clinical studies. Therefore, appropriate medical support must be readily available when elosulfase alfa is administered. If these reactions occur, immediately stop the infusion and initiate appropriate medical treatment. The current medical standards for emergency treatment are to be followed. For patients who have experienced allergic reactions during infusion, caution should be exercised upon re-administration. Infusion reactions Infusion reactions (IRs) were the most commonly observed adverse reactions in clinical trials. IRs may	1. 경고 1) 아나필락시스 및 심각한 알레르기 반응 아나필락시스 및 심각한 알레르기 반응이 임상시험을 통해 보고되었다. 그러므로 이 약이 투여될 때 적절한 의학적 지원이 즉시 이루어질 수 있어야 한다. 이 약을 투여하는 동안 및 투여한 뒤 환자를 면밀히 관찰하고 아나필락시스의 관리를 준비해야 한다. 환자에게 아나필락시스의 징후 및 증상을 알려주고 증상이 발행하였을 때 즉시 의학적 치료를 받도록 한다(3. 약물유해반응 참조). 이러한 반응들이 발생하는 경우 즉시 투여를 중단하고 의학적 치료를 시작하여야 한다. 응급치료를 위한 현 의료지침을 따른다. 이 약 투여 중에 알레르기 반응을 경험한 환자들의 경우 재투여 시 주의를 기울여야 한다. 2) 주입관련 이상반응 주입관련 이상반응은 임상시험에서 가장 흔히 관찰된 약물유해반응이었다. 주입관련 이상반응에는 알레르기 반응이 포함될 수 있다. 환자들은 주입 전에 항히스타민제 혹은 항히스타민제 및 해열제를 투여 받아야 한

	In clinical trials with Vimizim, 44 of 235 (18.7%) patients experienced hypersensitivity reactions, including anaphylaxis. Hypersensitivity reactions have occurred as early as 30 minutes from the start of infusion but as late as six days after infusion. Frequent symptoms of hypersensitivity reactions (occurring in more than 2 patients) included anaphylactic reactions, urticaria, peripheral edema, cough, dyspnea, and flushing. Due to the potential for anaphylaxis, appropriate medical support should be readily available when Vimizim is administered. Observe patients closely for an appropriate period of time after administration of Vimizim, taking into account the time to onset of anaphylaxis seen in premarketing clinical trials. Inform patients of the signs and symptoms of anaphylaxis, and instruct them to seek immediate medical care should signs and symptoms occur. Because of the potential for hypersensitivity reactions, administer antihistamines with or without antipyretics prior to infusion. Management of hypersensitivity reactions should be based on the severity of the reaction and include slowing or temporary interruption of the infusion and/or administration of additional antihistamines, antipyretics, and/or corticosteroids for mild reactions. However, if severe hypersensitivity reactions occur, immediately stop the infusion of	include allergic reactions. Patients should receive antihistamines with or without antipyretics prior to infusion (see section 4.2). Management of IRs should be based on the severity of the reaction and include slowing or temporary interruption of the infusion and/or administration of additional antihistamines, antipyretics, and/or corticosteroids. If severe IRs occur, immediately stop the infusion and initiate appropriate treatment. Re-administration after a severe reaction should be carried out with caution and close monitoring by the treating physician. Spinal/Cervical cord compression In clinical trials, spinal/cervical cord compression (SCC) was observed both in patients receiving Vimizim and patients receiving placebo. Patients should be monitored for signs and symptoms of SCC (including back pain, paralysis of limbs below the level of compression, urinary and faecal incontinence) and given appropriate clinical care. Sodium restricted diet This medicinal product contains 8 mg sodium per vial and is administered in sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion (see section 6.6). This should be taken into consideration for patients on a controlled sodium diet.	다. 주입관련 이상반응의 관리는 반응 중증도에 근거해야 하며, 여기에는 주입 속도 감소 또는 일시적 주입 중단 및/또는 추가적인 항히스타민, 해열제 및/또는 코르티코스테로이드 투여가 포함된다. 중증 주입관련 이상반응이 발생하는 경우 즉시 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 시작해야한다. 심각한 주입관련 이상반응 이후에 재투여를 할 때는 치료하는 내과의사의 주의 깊고 면밀한 모니터링이 함께 수행되어야 한다. 3) 척수/경수 압박 척수/경수 압박은 뮤코다당증 IV A형 환자에게 중대한 합병증으로 알려져 있으며 자연적 병력의 일부로 발생할 수 있다. 척수/경수 압박은 임상시험에서 이 약과 위약 투여 중인 환자 모두에서 관찰되었다. 척수/경수 압박의 징후 및 증상(요통, 압박 부위 아래의 사지 마비, 요실금 및 변실금 포함)에 대해 환자들을 모니터링하고 적절한 진료를 제공해야 한다. 4) 급성 호흡기계 합병증 급성 발열 질환이나 호흡기 질환을 가진 환자는 과민반응으로 인한 생명을 위협하는 합병증에 대해 더 높은 위험성을 보일 수 있다. 이 약을 투여하기 전 환자의 임상적 상태에 대한 주의 깊은 고찰을 하여야 하고 이 약의 투여를 미루는 것을 고려해야한다.

	Vimizim and initiate appropriate treatment. Consider the risks and benefits of re-administering Vimizim following a severe reaction. **5.2 Risk of Acute Respiratory Complications** Patients with acute febrile or respiratory illness at the time of Vimizim infusion may be at higher risk of life-threatening complications from hypersensitivity reactions. Careful consideration should be given to the patient's clinical status prior to administration of Vimizim and consider delaying the Vimizim infusion. Sleep apnea is common in MPS IVA patients. Evaluation of airway patency should be considered prior to initiation of treatment with Vimizim. Patients using supplemental oxygen or continuous positive airway pressure (CPAP) during sleep should have these treatments readily available during infusion in the event of an acute reaction, or extreme drowsiness/sleep induced by antihistamine use. **5.3 Spinal or Cervical Cord Compression** Spinal or cervical cord compression (SCC) is a known and serious complication of MPS IVA and may occur as part of the natural history of the disease. In clinical trials, SCC was observed both in patients receiving Vimizim and patients receiving placebo. Patients with MPS IVA should be monitored for signs and symptoms of SCC	Sorbitol Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicine.	

	(including back pain, paralysis of limbs below the level of compression, urinary and fecal incontinence) and given appropriate clinical care.		
	6 ADVERSE REACTIONS Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice. The following serious adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling: •Anaphylaxis and hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. The most common adverse reactions (≥10%) observed across pre-marketing clinical trials were similar in type and frequency as those observed in the placebo-controlled trial (see Table1). The acute reactions requiring intervention were managed by either temporarily interrupting or discontinuing infusion, and administering additional antihistamine, antipyretics, or corticosteroids. **6.1 Clinical Trials Experience** A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of Vimizim was conducted in 176 patients with MPS IVA, ages 5 to 57 years old. Approximately half of the patients (49%) were male. Of the 176 patients, 65% were	**4.8 Undesirable effects** Summary of the safety profile The assessment of adverse reactions is based on the exposure of 176 patients with MPS IVA, ages 5 to 57 years old to 2 mg/kg elosulfase alfa once a week (n=58), 2 mg/kg elosulfase alfa once every other week (n=59), or placebo (n=59) in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The majority of adverse reactions in clinical trials were IRs, which are defined as reactions occurring after initiation of infusion until the end of the day following the infusion. Serious IRs were observed in clinical trials and included anaphylaxis, hypersensitivity and vomiting. The most common symptoms of IRs (occurring in ≥ 10% of patients treated with Vimizim and ≥ 5% more when compared to placebo) were headache, nausea, vomiting, pyrexia, chills and abdominal pain. IRs were generally mild or moderate, and the frequency was higher during the first 12 weeks of treatment and tended to occur less frequently with time. Tabulated list of adverse reactions The data in Table 2 below describes adverse reactions from clinical trials in patients treated with Vimizim.	**3. 약물유해반응** 약물유해반응 평가는 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험에서 5 ~ 57세의 뮤코다당증 IV A형 환자 176명을 대상으로 하였다. 환자들에게 주 1회 이 약 2 mg/kg 투여(n=58), 2주에 1회 이 약 2 mg/kg 투여(n=59) 또는 위약투여(n=59)하였다. 임상시험에서 가장 많이 나타난 약물유해반응은 주입관련 이상반응으로 투여 시작 이후부터 투여한 날이 끝날 때까지 발생한 반응으로 정의되었다. 임상시험에서 중대한 주입관련 이상반응이 관찰되었고 여기에는 아나필락시스, 과민반응 및 구토가 포함되었다. 가장 흔하게 나타난(이 약을 투여한 환자에서 10 % 이상 및 위약 대비 5 % 이상 발생) 주입관련 이상반응의 증상은 두통, 구역, 구토, 발열, 오한 및 복통이었다. 주입관련 이상반응은 일반적으로 경증 또는 중등증이었고, 치료의 첫 12주 동안 발생 빈도가 더 높았으며 시간 경과에 따라 발생 빈도가 낮아지는 경향을 나타냈다. 이 약을 투여하는 동안 몇몇 환자에서 생명을 위협하는 아나필락시스 반응이 발생하였다(빈도 : 흔하지 않음). 기침, 홍반, 목 조이는 증상, 두드러기, 홍조, 청색증, 저혈압, 발진, 호흡 곤란, 흉부 불편함, 두드러기와 동시에 발생하는 위장관 증상으로 나타나는 아나필락시스가 치료의 진행 기간과 관계없이 투여 중 발생한 유해

White, 23% Asian, 3% Black, and 10% Other race. The majority of patients (78%) were non-Hispanic. Patients were randomized to three treatment groups: Vimizim 2 mg/kg once per week (n=58), Vimizim 2 mg/kg once every other week (n=59), or placebo (n=59). All patients were treated with antihistamines prior to each infusion.

Table 1 summarizes the most common adverse reactions that occurred in the placebo-controlled trial with an incidence of ≥ 10% in patients treated with Vimizim 2 mg/kg once per week and with a higher incidence than in the placebo-treated patients.

Table 1: Adverse Reactions That Occurred in the Placebo-Controlled Trial in At Least 10% of Patients in the Vimizim 2 mg/kg Once Per Week Group and with a Higher Incidence than in the Placebo Group

Adverse Reaction	Vimizim 2 mg/kg once per week	Placebo
	N= 58 n (%)	N= 59 n (%)
Pyrexia	19 (33%)	8 (14%)
Vomiting	18 (31%)	4 (7%)
Headache	15 (26%)	9 (15%)
Nausea	14 (24%)	4 (7%)
Abdominal pain	12 (21%)	1 (1.7%)
Chills	6 (10.3%)	1 (1.7%)
Fatigue	6 (10.3%)	2 (3.4%)

Extension Trial

An open-label extension trial was conducted in 173 patients who completed the placebo-controlled trial *[see Clinical Studies (14)]*. No new adverse reactions were reported.

Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness

Table 2: Adverse reactions in patients treated with Vimizim

MedDRA System organ class	MedDRA Preferred term	Frequency
Immune system disorders	Anaphylaxis	Uncommon
	Hypersensitivity	Common
Nervous system disorders	Headache	Very common
	Dizziness	Very common
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Dyspnoea	Very common
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea, vomiting, oropharyngeal pain, upper abdominal pain, abdominal pain, nausea	Very common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	Common
	Chills	Very common
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Very common

Description of selected adverse reactions

Immunogenicity

All patients developed antibodies to elosulfase alfa in clinical trials. Approximately 80% of patients developed neutralizing antibodies capable of inhibiting the elosulfase alfa from binding to the cation-independent mannose-6-phosphate receptor. Sustained improvements in efficacy measures and reductions in urine keratan sulphate (KS) over time were observed across trials, despite the presence of

사례로 보고되었다.

아래 표 1에서는 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자들에서 발생한 유해사례를 설명한다.

빈도 : 매우 흔함(≥ 1/10), 흔함(≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않음(≥ 1/1000 ~ < 1/100), 드묾(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000), 매우 드묾(< 1/10,000) 및 알려지지 않음(이용 가능한 데이터로부터 추정 불가). 각 빈도 군 내에서 유해사례는 중대성 감소 순으로 표시하였다.

표 1: 이 약으로 치료받은 환자들에서의 유해사례

MedDRA 기관계 분류	MedDRA 선호 용어	빈도
면역계 장애	아나필락시스	흔하지 않음
신경계 장애	과민	흔함
	두통	매우 흔함
호흡기, 흉부, 종격동 장애	어지러움	매우 흔함
위장관 장애	호흡곤란	매우 흔함
	설사, 구토, 입인두 통증, 상복부 통증, 복부 통증, 구역	매우 흔함
근골격 및 연결 조직 장애	근육통	흔함
일반 장애 및 투여 부위 장애	오한	매우 흔함

	6.2 Immunogenicity As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. All patients treated with Vimizim 2 mg/kg once per week in the placebo-controlled trial developed anti-drug antibodies by Week 4. Anti-drug antibody titers were sustained or increased for the duration of Vimizim treatment. Because all patients developed anti-drug antibodies, associations between antibody titers and reductions in treatment effect or the occurrence of anaphylaxis or other hypersensitivity reactions could not be determined. All patients treated with Vimizim 2 mg/kg once per week tested positive for neutralizing antibodies capable of inhibiting the drug from binding to the mannose-6-phosphate receptor at least once during the trial. Binding to this receptor is required for Vimizim to be taken into cells where it is active. Neutralizing antibody titers were not determined in the patients. Therefore, the possibility of an association between neutralizing antibody titer and treatment effect cannot be assessed. Assessment of the incidence of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling,	anti elosulfase alfa antibodies. No correlations were found between higher antibody titres or neutralizing antibody positivity and reductions in efficacy measurements or occurrence of anaphylaxis or other hypersensitivity reactions. IgE antibodies against elosulfase alfa were detected in ≤ 10% of treated patients and have not consistently been related to anaphylaxis or other hypersensitivity reactions and/or treatment withdrawal. Reporting of suspected adverse reactions Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.	발열 매우 흔함 위약 대조 임상시험을 완료한 173명의 환자를 대상으로 진행된 공개 연장 임상시험에서 새로운 유해사례는 보고되지 않았다. **면역원성** 다른 단백질 의약품과 마찬가지로 이 약도 면역원성 가능성이 존재한다. 항체 형성 발생률 평가는 분석법의 민감도 및 특이도에 대한 의존성이 매우 높다. 또한 분석에서 관찰된 항체(중화항체 포함) 양성 발생률은 검정 방법, 검체 취급, 검체 채취 시기, 병용 약물 및 기저 질환을 비롯한 몇 가지 요인들에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로 이 약에 대한 항체 발생률을 다른 제품에 대한 항체 발생률과 비교하는 것은 착오를 불러일으킬 수 있다. 이 약으로 치료받은 모든 환자들에서 지속성 항-약물 항체가 발생했다. 모든 환자들이 임상시험 기간 중 양이온-비의존적 만노스-6-인산염 수용체에 결합하여 이 약을 억제할 가능성을 가진 중화항체에 양성인 것으로 나타났다. 항-약물 항체가 존재함에도 불구하고 임상시험 중에 시간 경과에 따라 지속적인 유효성 측정치의 개선 및 소변 케라탄 황산염의 감소가 관찰되었다. 높은 항체 역가 또는 중화항체 양성과 유효성 측정치 감소, 아나필락시스 또는 기타 과민 반응 발생 간에 상관관계는 없었다. 치료받은 환자의 10 % 이하에서 이 약

	timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to Vimizim with the incidence of antibodies to other products may be misleading.		에 대한 IgE 항체가 검출되었고, 아나필락시스 또는 그 외 과민 반응 및/또는 치료 중단과의 일관된 관련성은 없었다.
		4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction No interaction studies have been performed.	**4. 상호작용** 상호작용 연구는 수행되지 않았다.
	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS **8.1 Pregnancy** Pregnancy Category C There is a Morquio A Registry that collects data on pregnant women with MPS IVA who are treated with Vimizim. Contact MARS@bmrn.com or call 1-800-983-4587 for information and enrollment *[see Patient Counseling Information (17)]*. Risk Summary There are no adequate and well-controlled studies with Vimizim in pregnant women. However, animal reproduction studies have been conducted for elosulfase alfa. In these studies, no effects on embryo-fetal development were observed in rats given daily administration of elosulfase alfa up to 33 times the human steady-state AUC (area under the curve) at the recommended human weekly dose pre-mating and through the period of organogenesis. No effects on embryo-fetal development were observed in rabbits given daily	**4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Pregnancy There are no data on the use of Vimizim in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy or embryo-foetal development (see section 5.3). These studies however, are of limited relevance. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Vimizim during pregnancy, unless clearly necessary. Breast-feeding Available reproductive data in animals have shown excretion of elosulfase alfa in milk. It is not known whether elosulfase alfa is excreted in human breast milk, but systemic exposure via breast milk is not expected. Due to lack of human data, Vimizim should only be administered to breast-feeding woman if the potential benefit is considered to	5. 임부 및 수유부에 대한 투여 이 약과 관련하여 임부를 대상으로 한 시험이 수행되지 않았다. 랫드 및 토끼에서 수행한 배·태자발생독성시험에서 직·간접적으로 유해한 효과가 나타나지 않았다. 하지만 비임상시험은 제한적인 연관성을 보이기 때문에 임신기간 동안 명백한 필요성을 보이지 않는다면 예방 차원에서 이 약의 사용을 피하는 것이 권장된다. 뮤코다당증 IV A형의 영향으로 임신이 여성 환자의 건강에 부작용을 미칠 수 있으며 이로 인해 모체와 태아에 임신 부작용을 가져올 수 있다. 주산기 및 산후기의 랫드를 대상으로 한 발생독성시험에서 정맥투여로 20 mg/kg까지의 용량은 산전 산후 발생에 대한 영향이 없음을 보였다. 잠재적인 이득이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회할 경우에만 임부에게 이 약을 투여해야 한다. 랫드에서 수행한 생식독성시험을 통해 모유로 이 약의 배출이 확인되었다. 이 약이 사람의 모유로 배출되는지 여부가 알려지지 않았지만 모유로의 시스템적 노출은 예측되지 않는다. 임상 근거가 부족하므로 유아에 대한 잠재적인 이득이 잠재적인 위험을 상회할 경우에만 이

	administration of elosulfase alfa at doses up to 8 times the human steady-state AUC at the recommended weekly dose during organogenesis, which produced maternal toxicity. A dose-dependent increase in stillbirths was observed when elosulfase alfa was administered daily in rats during organogenesis through lactation at doses 5 times the human steady-state AUC at the recommended human weekly dose. An increase in pup mortality was observed at doses producing maternal toxicity. Vimizim should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Clinical Considerations *Disease-associated maternal and embryo/fetal risk* Pregnancy can adversely affect the health of females affected with MPS IVA and lead to adverse pregnancy outcomes for both mother and fetus. Animal Data All reproductive studies with rats included pre-treatment with diphenhydramine to prevent or minimize hypersensitivity reactions. The effects of elosulfase alfa were evaluated based on comparison to a control group treated with diphenhydramine alone. Daily intravenous (IV) administration of up to 20 mg/kg elosulfase alfa in rats (33 times the human steady-state AUC at the recommended weekly dose of 2 mg/kg) during a 15-day	outweigh the potential risk to the infant. Fertility No impairment of fertility has been observed in nonclinical studies (see section 5.3) with elosulfase alfa. **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES** **5.1 Pharmacodynamic properties** Paediatric population It is important to initiate treatment as early as possible. Treatment of young children < age 5 years might be started although this population was not included in the pivotal study. The majority of patients who received Vimizim during clinical studies were in the paediatric and adolescent age range (5 to 17 years). Safety results to date in 15 patients less than 5 years of age are consistent with results observed in patients 5 to 57 years old. The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Vimizim in one or more subsets of the paediatric population in MPS IVA. See section 4.2 for information on paediatric use. **4.7 Effects on ability to drive and use machines** Vimizim has minor influence on the ability to drive	약을 수유부에게 투여해야 한다. 6. 소아에 대한 투여 임상시험에서의 소아환자의 용법·용량은 성인과 동일하며, 가능한 빨리 치료를 시작하는 것이 중요하다. 임상시험 중에 이 약을 투여 받은 환자의 대부분이 소아 및 청소년 연령 범위(5 ~ 11세 53 %, 12 ~ 17세 27 %)에 해당한다. 공개 임상시험에서 생후 9개월부터 5세 미만의 뮤코다당증 IV A형 소아 환자 15명이 52주 동안 주 1회 2 mg/kg의 이 약을 투여 받았다. 현재 52주까지 진행된 임상시험에서 이들 환자에서의 안전성 및 유효성은 5 ~ 57세 환자들에서 관찰된 결과와 일치했다(3. 약물유해반응 참조). **7. 고령자에 대한 투여** 이 약은 65세를 초과한 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았고, 이들 환자에서 권장할 수 있는 대안적 용량은 없다. 고령 환자들이 젊은 환자들과 다른 반응을 나타내는 지에 대해서는 알려지지 않았다. **9. 운전 및 기계 조작시의 영향** 이 약과 관련하여 운전 및 기계조작 수행능력과 관련된 연구가 수행되지 않았다. 이 약은 운전 및 기계조작 능력에 미약한 영향을 미칠 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 현기증 발생이 보고되었다. 만약 이 약을 투여한 뒤 현기증이 발생하면 운전 및 기계조작능력에 영향을 미칠 수 있다.

	pre-mating period, mating, and the period of organogenesis, produced no maternal toxicity or effects on embryo-fetal development. Daily intravenous administration of up to 10 mg/kg in rabbits (8 times the human steady-state AUC at the recommended weekly dose) during the period of organogenesis had no effects on embryo-fetal development. However, maternal toxicity (gross changes in liver) was observed in rabbits given doses of 1 mg/kg/day and higher (0.1 times the human steady-state AUC at the recommended weekly dose). Elosulfase alfa produced an increase in the percentage of stillbirths when administered daily to rats at doses of 6 mg/kg IV and higher (5 times the human steady-state AUC at the recommended weekly dose) during the period of organogenesis through lactation. Daily administration of 20 mg/kg IV (33 times the human steady-state AUC at the recommended weekly dose) produced maternal toxicity and an increase in mortality of offspring during 6 the lactation period. This study lacked a full evaluation of neurodevelopmental milestones; however, no effects of elosulfase alfa were noted in tests for learning and memory. **8.3 Nursing Mothers**	and use machines. Dizziness was reported during Vimizim infusions; if dizziness occurs after the infusion, the ability to drive and use machines may be affected.	

	It is not known if Vimizim is present in human milk. Elosulfase alfa is present in milk from treated rats *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Vimizim and any potential adverse effects on the breastfed child from the drug or from MPS IVA. Exercise caution when administering Vimizim to a nursing mother. There is a Morquio A Registry that also collects data on breastfeeding women with MPS IVA who are treated with Vimizim. Contact MARS@bmrn.com or call 1-800-983-4587 for information and enrollment *[see Patient Counseling Information (17)]*. **8.4 Pediatric Use** Safety and effectiveness of Vimizim have been established in pediatric patients 5 years of age and older. Use of Vimizim in patients 5 years of age and older is supported by an adequate and well-controlled trial in pediatric and adult patients. Clinical trials with Vimizim were conducted in 176 patients (median age 12 years, range 5 to 57 years old) with the majority of patients in the pediatric age group (53% aged 5 to 11 years, 27% aged 12 to 17 years) *[see Clinical Studies (14)]*. Safety and effectiveness in pediatric patients below 5 years of age have not been established. **8.5 Geriatric Use**		

	Clinical studies of Vimizim did not include any patients aged 65 and over. It is not known whether they respond differently from younger patients.		
	10 OVERDOSAGE There is no experience with overdose with Vimizim.	4.9 Overdose In clinical trials, doses of elosulfase alfa were explored up to 4 mg/kg per week and no specific signs or symptoms were identified following the higher doses. No differences in the safety profile were observed. For management of adverse reactions, see sections 4.4 and 4.8.	8. 과량투여 시 처치 임상시험에서 이 약은 4 mg/kg/주까지 투여 경험이 있으며 고용량 사용에 따른 특별한 징후나 증상은 없었다. 안전성 측면에서 차이점은 발견되지 않았다.
	16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING Vimizim is supplied as a concentrated solution for infusion (1 mg per mL) requiring dilution. One vial of 5 mL contains 5 mg Vimizim. NDC 68135-100-01, 5 mL vial Store Vimizim under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze or shake. Protect from light. Diluted Vimizim should be used immediately. If immediate use is not possible, diluted Vimizim may be stored for up to 24 hours at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) followed by up to 24 hours at 23°C to 27°C (73°F to 81°F) during administration.	6.3 Shelf life 3 years After dilution: Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for up to 24 hours at 2°C - 8°C followed by up to 24 hours at 23°C - 27°C. From a microbiological safety point of view, the diluted solution should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user and should normally not be longer than 24 hours at 2°C - 8°C followed by up to 24 hours at 23°C - 27°C during administration. 6.4 Special precautions for storage Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light. For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.	**6. 보관 및 취급상의 주의사항** 1) 차광조건에서 냉장 보관(2℃~8℃)하며, 냉동하거나 흔들지 않습니다. 2) 비미짐에는 보존제가 함유되어 있지 않습니다; 따라서 이 의약품은 희석 후 즉시 사용해야 합니다. 즉시 사용할 수 없는 경우에는 2ºC ~ 8ºC에서 최대 24시간 동안, 그리고 이후 23ºC ~ 27ºC에서 최대 24시간 동안 사용 중 화학적 물리적 안정성이 증명 되었습니다. 희석 시간으로부터 48시간 내에 비미짐투여를 완료해야 합니다. 3) 다른 약물과의 동시 투여에 대한 적합성은 확인되지 않았으므로, 다른 의약품을 비미짐이 있는 주입백에 추가해서는 안 됩니다. 4) 일체의 미사용 제품 또는 폐기물은 관련 법규에 따라 폐기되어야 합니다.

	4 CONTRAINDICATIONS None	4.3 Contraindications Life-threatening hypersensitivity (anaphylactic reaction) to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 (see section 4.4).	**2. 다음 환자에는 투여하지 말 것** 이 약 또는 이 약의 첨가제에 대해 생명을 위협하는 과민반응(아나필락시스)을 보이는 환자
		6.4 Special precautions for storage Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze. Store in the original package in order to protect from light. For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.	**10. 보관 및 취급상의 주의사항** 1) 차광조건에서 냉장 보관(2℃ ~ 8℃)하며 냉동하거나 흔들지 않는다. 2) 이 약에는 보존제가 포함되어 있지 않다. 따라서 이 의약품은 희석 후 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용할 수 없는 경우에는 2℃ ~ 8℃에서 최대 24시간 동안, 그리고 이후 23℃ ~ 27℃에서 최대 24시간 동안 사용 중 화학적 물리적 안정성이 증명되었다. 희석 시간으로부터 48시간 내에 이 약의 투여를 완료해야 한다. 3) 다른 약물과의 동시 투여에 대한 적합성은 확인되지 않았으므로 다른 의약품을 이 약이 있는 주입백에 추가해서는 안 된다. 4) 일체의 미사용 제품 또는 폐기물은 관련 법규에 따라 폐기해야 한다. 5) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다. **11. 용액의 제조방법** 다음 단계에 따라 이 약을 조제하여 사용한다. • 무균적으로 조제한다. • 투여 전에 이 약을 희석해야 한다. • 0.2 μm in-line 필터가 장착된 주입 세트를 사용하여 희석한 이 용액을 환자에게 투여한다.

			1) 다음 계산법을 사용하여 개별 환자 체중과 2 mg/kg의 권장 투여용량에 근거하여 희석할 바이알 수를 결정한다. • 환자 체중(kg) x 2 mg/kg = 총 투여용량(mg) • 투여용량(mg) / 1(이 약의 농도 : 1 mg/mL) = 총 투여용량(mL) • 이 약의 총 용량(mL) / 5 mL/바이알 = 투여할 총 바이알 수 2) 총 용량을 취할 바이알 수는 올림으로 정한다. 냉장고에서 적절한 수량의 바이알을 꺼낸다. 바이알에 열을 가하거나 마이크로파를 쏘이지 않는다. 바이알을 흔들지 않는다. 3) 정맥내 투여에 적합한 주입용 0.9 % 염화나트륨 용액이 담긴 주입백을 확보한다. 총 투여량은 환자 체중에 의해 결정된다. • 체중이 25 kg 미만인 환자들은 총 100 mL의 용량을 투여 받아야 한다. • 체중이 25 kg 이상인 환자들은 총 250 mL의 용량을 투여 받아야 한다. 4) 바이알에서 이 약을 추출하기 전에 미립자 물질 및 변색이 있는지 육안으로 각 바이알을 검사한다. 이는 단백질 용액이기에 약간의 응집(얇은 반투명 섬유질)이 발생할 수 있다. 이 약의 용액은 투명 내지 약간 유백색이고 무색 내지 옅은 노란색이어야 한다. 용액이 변색되었거나 용액 내 미립자 물질이 존재하는 경우 사용하지 않는다. 5) 주입백에 추가할 이 약의 용량에 해당하는 0.9 % 염화나트륨 용액을 주입백에서 추출한 뒤 폐기하고

			동일 용량의 이 약을 주입백에 추가한다. 6) 과도한 교반을 피하기 위해 주의를 기울여 계산한 이 약의 투여용량을 적절한 수량의 바이알로부터 천천히 추출한다. 7) 교반을 피하기 위해 주의를 기울여 주입백에 이 약을 천천히 추가한다. 8) 주입백을 부드럽게 회전시켜 이 약이 적절히 분포되게 한다. 용액을 흔들지 않는다. 9) 0.2 μm in-line 필터가 장착된 주입 세트를 사용하여 희석한 이 약의 용액을 환자에게 투여한다. 10) 이 약에는 보존제가 포함되어 있지 않다. 따라서 이 약은 희석 후 즉시 사용해야 한다(10. 보관 및 취급상의 주의사항 참조).