안전성 유효성 심사 검토서

(■최초, □변경)

2014년 8월 29일

담당자	연구관	과 장
이정윤	송치원	최영주

① 회 사 명	에스케이케미칼(주)	② 문서번호	20140039142
③ 제 품 명	비프리브주(베라글루세라제알파)	④ 구분	수입, 전문, 희귀 [395]효소제제
⑤ 원료약품분량 [1 바이알(4mL)]	주성분: 베라글루세라제알파 – (숙주 : HT-1080 human fibroblast cell, 벡터 : pGA 703) – 10mg / 별규 400 유니트 포장단위 : 1 바이알(4mL/20 mL바이알) × 제조원포장단위 ▶의약품안전관리시스템에 반영함		
⑥ 성 상	백색에서 황백색의 동결 건조물이 무색투명한 바이알에 든 주사제로, 용해하였을 때 유백색 또는 무색의 맑거나 약간 혼탁한 용액 ▶의약품안전관리시스템에 반영함		
⑦ 신청효능·효과	타입 I 고셔병 환자들의 장기 효소 대체 요법		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 2주마다 1회 60 Units/kg을 정맥 내 주입으로 60분간 투여한다. 현재 이미글루세라제로 효소대체요법 치료를 받고 있는 타입 1 고셔병 환자들은 동일한 용량과 투여 주기로 이 약으로 전환할 수 있다. 이 약은 고셔병 환자 관리에 경험이 풍부한 의사의 감독 하에 치료가 이루어져야 한다. 치료목표의 달성과 유지를 근거로 하여 개인별 용량조절이 이루어질 수 있다. 임상시험에서는 2주마다 1회 15~60 Units/kg에서 투여하였다. 60 Units/kf 이상의 용량을 투여한 연구는 없다. 고셔병 환자 관리에 경험이 풍부한 의사나 간호사의 감독 하에 이 약의 재택투여는 고려될 수 있으며, 병원에서 최소 세 번 이상 투여를 받고 주입에 잘 순응한 환자들에서만 고려될 수 있다. 이 약은 2℃~8℃에 보관한다. 희석 후 하얗고 모양이 일정하지 않은 입자가 경우에 따라 약간 나타날 수 있다. 이 약은 용해와 희석이 필요하며, 희석 용액은 0.22 μm in-line 필터를 통하여 투여한다. 각 400 Unit이 담긴 바이알에 무균주사용 증류수를 4.3 mL씩 넣어 용해한다. 주입을 위하여 전체용량을 0.9 % 염화나트륨용액 100 mL에 넣고 희석한다. 이 약은 정맥 내 주입으로 60분간 투여한다. 이 약은 무균적 방법을 사용하여 희석하여야 하며, 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않기 때문에, 희석한 용액은 즉시 사용해야 한다. 희석한 용액은 2~8℃에서 24시간 동안 보관이 가능하다. 치광하여 얼리지 않는다. 주입은 용해로부터 24시간 이내에 시작되어야 한다. 이 약은 1회만 사용한다.		

<table>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td>제조일로부터 36개월, 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃)한다. 동결하지 말 것.</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위
⑪ 약리작용기전</td><td>고셔병(Gaucher disease)
- Glucocerebrosidase의 유전적 결핍 과 부족에 의해 복합지방물질(glucocerebroside) 분해가 되지 않아 체내 축적되는 리소좀 축적질환
· 효소명 : β-glucocerebrosidase
· 기질 : glucocerebroside → glucose+ceramide
- 신경학적 증상의 유무와 신경 질환의 중증도에 기초해 3가지 임상 아형으로 분류
· 타입 I 고셔병 - 전 세계에 환자 수가 30,000명으로 추정되며, 가장 흔한 glycosphingolipid(GSL) 축적 장애로, 중추신경계에는 병발하지 않고, 빈혈, 혈소판 감소증, 간 비대, 지라 비대, 출혈 경향, 대사과다증, 골격 병리, 성장 지연, 폐병, 삶의 질(QoL) 감소 등의 증상
· 제2형 고셔병 - 급성 신경 악화를 보이고 조기 사망
· 제3형 고셔병 - 전형적으로 아급성 신경학적 과정을 보이고 보다 늦게 발병하고 보다 천천히 진행
<table><tr><td>VPRIV</td><td>Velaglucerasealfa</td><td>Human</td><td>Shire</td><td>국외(미국, 일본, 유럽)</td></tr><tr><td>Cerezyme</td><td>Imiglucerase</td><td>CHO</td><td>Genzyme</td><td>국내, 국외</td></tr><tr><td>-</td><td>Taliglucerase alfa (Elelyso)</td><td>Plant</td><td>Protalix & Pfizer</td><td>-</td></tr></table></td></tr>
<tr><td rowspan="3">⑫ 국내외 사용현황</td><td>국외허가현황
- EU approval : VPRIV (Velaglucerase alfa), 2010-08-26
- US approval : VPRIV (Velaglucerase alfa), 2010-02-26</td></tr>
<tr><td>타입 I 고셔병 치료제 허가현황(국내)
- 세레자임주(이미글루세라제, CHO) - 2002-11-18, (주)사노피-아벤티스코리아
- 젠자임세레자임주400단위(이미글루세라제, CHO) - 2012-12-20, (주)젠자임코리아
- 애브서틴주200단위(이미글루세라제, CHO) - 2012-10-09, 이수앱지스(주)</td></tr>
<tr><td>희귀의약품 지정
- 2013-12-31
- 희귀의약품 지정에 관한 규정[식품의약품안전처 고시 제2014-127호(2014.06.16.,개정)]
· 베라글루세라제 알파(주사제)
· 제1형 고셔병 환자의 장기간 효소 대체요법</td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td>「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」</td></tr>
<tr><td>⑭ 검토결과</td><td>적합</td></tr>
<tr><td colspan="2">■ 협조사항
- 바이오의약품정책과-380(2014.03.03.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">붙임 1. 보완사항
2. 안전성유효성 검토요약</td></tr>
</table>

붙임2. 허가심사자료 검토요약

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처고시 제2013-193호, 2013.7.5), 제24조 제2항 : “희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적장기 독성 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																		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○	
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	○	○	○	×	○	×	×	○	
면제사유																																							

○ **제출자료 목록**

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 국소독성시험자료
   라. 항원성시험자료
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

서론

고셔병은 민족을 초월해 발생하는 희귀병이며, 리소좀 효소인 glucocerebrosidase(GCB)의 유전적 결핍이 대식세포 내에 glucocerebroside의 진행성 축적으로 이어져 조직과 장기, 전형적으로 간, 비장, 골수, 뇌의 손상이 일어날 때 발생한다. 고셔병은 신경학적 증상의 유무와 신경 질환의 중증도에 기초해 3가지 임상 아형으로 분류되었다. 타입 I 고셔병은 전 세계에 환자 수가 30,000명으로 추정되며, 가장 흔한 glycosphingolipid(GSL) 축적 장애이다. 타입 I 고셔병은 중추신경계에는 병발하지 않는다. 타입 I 고셔병의 전형적인 증상은 빈혈, 혈소판 감소증, 간 비대, 비장 비대, 출혈 경향, 대사과다증, 골격 병리, 성장 지연, 폐병, 삶의 질(QoL) 감소이다. 제2형 고셔병 환자는 급성 신경 악화를 보이고 이것이 조기 사망으로 이어진다. 제3형 고셔병은 전형적으로 아급성 신경학적 과정을 보이고 보다 늦게 발병하고 보다 천천히 진행된다. 진단은 **혈액검사**를 통해 glucocerebroside의 효소활성치를 측정하거나, DNA의 돌연변이를 분석하여 수행됨.

타입 I 고셔병의 자연 경과

일반적으로 개별 환자들의 과거 데이터는 특히 성인 모집단에서 질병 진행의 향후 변화속도를 가늠하는 데 도움이 된다. 출생 때에 타입 I 고셔병을 가진 영아는 임상적으로 정상이다. 중증인 경우, 장기비대가 생후 1년 혹은 2년 후에 명백해지며 후에 수년 동안 진행될 수도 있다.

타입 I 고셔병의 일차적 임상 증상인 간비대, 빈혈, 혈소판 감소증은 베이스라인 때의 비장 상태와 관련 있다. 국제 고셔병 레지스트리(International Gaucher Disease Registry)에 등록된 타입 I 고셔병 환자 1,028명의 분석에서, "비장"가 있는 677명 중 637명(94%)이 베이스라인에서 간비대, 빈혈, 또는 혈소판 감소증(또는 이 3가지 비정상의 복합)을 보였던 반면에 비장을 절제한 277명 중에서는 172명(62%)이 그러했다.

15세 이상 꽤 많은 환자들의 체계적 추적조사를 보면, 치료 받지 않은 환자들에게서는 고셔병 관련 변화가 수개월이나 수년이 아니라 수십 년 동안 언급된다. 빈혈의 혈액학적 척도와 혈소판 수의 감소뿐 아니라 비장 크기와 간 크기는 거의 변화를 보이지 않는다. 진행성 골감소증과 간혹 신규 골절이 발생할 수 있다. 그러나 뼈 병변은 보통은 내장 질병(visceral disease)보다 늦게 발생한다. 성인에게서 이전에 휴지 상태였던 질병의 급속한 진행은 충분히 특이한 일이므로 변화의 원인을 규명하기 전에 여타 병인들을 제외해야 한다.

타입 I 고셔병의 치료 옵션

현재까지 대부분의 연구 활동은 기저 결함을 보상하기 위해 효소 수준을 증강시키는 전략에 초점을 맞춰 왔다. 이런 전략으로는 **골수 이식(BMT), 유전자 요법, 효소대체요법(ERT)** 등이 있다. BMT는 일부 GSL 질병에 유용하긴 하지만 시술 자체에 연관된 위험과 인간 백혈구 항원(HLA)에 맞는 기증자가 필요하다는 점 때문에 임상 적용이 심각하게 제한된다. 유전자 요법의 경우, 유전자 전달 및 표현의 안전성과 효능이 만만치 않은 도전과제인데, GSL 축적 장애의 대부분은 중추신경계에서의 GSL 축적을 수반하기 때문에 이 접근법을 위해서는 두뇌로의 전달이 전제조건

이다.

이 접근법들 중 세 번째인 ERT는 1990년대 초 이래로 고셔병 치료의 초석이 되어 왔고 여러 임상 증상을 호전시키는 데 매우 효과적이다. International Collaborative Gaucher Group에서 나온 데이터는 전체 고셔병 환자의 약 90%는 치료 개시 후 2년 내에 정상 헤모글로빈 농도를 달성할 것임을 보여준다. ERT는 장기비대를 감소시키고, 혈액 파라미터를 호전시키고, 건강 관련 삶의 질에 긍정적 영향을 준다. 더욱이 ERT는 혈액-뇌 장벽을 통과한다고 밝혀지지 않았기 때문에 신경학적 증상을 호전시킬 일말의 능력도 있다. 타입 I 고셔병에서 ERT는 전신 병발(systemic involvement)을 개선하고 삶의 질을 증대한다고 밝혀졌다. ERT는 고셔병 환자들에게 최선의 표준치료를 제공하기 위한 우선 치료법으로 남아 있다.

베라글루세라제 알파 (Velaglucerase alfa)

Velaglucerase Alfa는 고셔병 환자를 위한 장기적 ERT로서 Shire Human Genetic Therapies에 의해서 개발되었습니다. Velaglucerase Alfa(유전화 활성화 글루코세레브로사이드, GA-GCB)는 독점적인 유전자 활성화 기술을 사용하여 인간 세포계에서의 유전자 활성화에 의하여 생성된 인간 GCB입니다. 조절 및 구조적 DNA 염기 순서가 인간 GCB 유전자의 상부 특정 위치에 삽입되어 Velaglucerase Alfa를 생산하는 인간 내인성 유전자를 활성화합니다. Velaglucerase Alfa는 단량체 및 이량체 간의 빠른 가역적 자가 결합을 거치며 용액의 조성 조건하에서 대부분 이량체입니다. GA-GCB는 약 63kD으로 5개의 전위 N-결합 당화 부분을 포함하며 그 중 하나는 비어 있습니다.
천연 GCB는 복합 탄수화물 사슬을 포함하며 포식세포에 의해 흡수되어 시알산화가 심한 당단백으로 발현됩니다. 포식세포에 의해 효율적으로 흡수되는 효소를 생산하기 위하여 Velaglucerase Alfa는 대부분 고만노스 유형의 N결합 글라이칸을 함유하여 제조됩니다. 이 다만노스 형태는 대식세포 표면의 만노스 수용체에 친화성 높게 결합할 수 있게 하여 결과적으로 흡수를 돕습니다.

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료
   - 붙임 3. 기준및시험방법 검토요약 참고(CMC 해당)

3. 안정성에 관한 자료
   - 붙임 3. 기준및시험방법 검토요약 참고(CMC 해당)

4. 독성에 관한 자료

- **상세시험 요약표 첨부**

시 험 종 류	study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량(mg/kg)	GLP 준수	시험결과
단회	TKT-1U0-00-004	SD/Rat	I V bolus	Single dose	0, 1.1, 5.7, 23	Y	· human 투여용량보다 15배 높은 용량인 23 mg/kg까지 투여하였음. · 사망, 비정상 임상소견, 연구 기간 동안 몸무게에 대한 영향은 없었다. · 비프리브주 투여가 clinical pathology (hematology, clinical chemistry or coagulation) 파라미터에 영향 미치지 않음

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>· 기관 무게, gross necropsy observations, or microscopic changes in tissues에 영향 없음</td></tr>
<tr><td>반복</td><td>TKT-1U0-00-005</td><td>SD/Rat
5/sex/group</td><td>I V bolus</td><td>3-months
(4주회복기)</td><td>0, 0.85, 3.4, 17</td><td>Y</td><td>· 세 달 간 2주에 한 번 씩 총 7회 투여함.
· 사망, AE로 인한 음식섭취 변화나 임상 징후 변화 없음.
· NOAEL은 17mg/kg으로, 평가된 최대 용량이었으며 최저 인간 투여량(0.38mg/kg, 15U/kg)의 약 44배, 최고 인간 투여량(1.5mg/kg, 60U/kg)의 약 11배의 안정성
· 쥐 투여량 17mg/kg에 대한 HED(human equivalent dosd)는 2.7mg/kg로서 60U/kg 인간 투여량에 대하여 1.8의 안정성 인자가 산출됩니다.경계(mg/kg 기반)를 제공
· 시험약물 연관 체중 변화, 기관 질량 변화 없음
· group 4 male(15mg/kg)에서 통계적으로 유의한 urea nitrogen(BUN)의 감소와 pH 증가가 관찰되었으며, 이것은 GFR(glomerular filtration rate)의 상승으로 기인한 효과임을 의미함.
· 모든 용량에서 투여 연관 특이효과 발생하지 않음.</td></tr>
<tr><td>반복</td><td>TKT-1U0-00-006</td><td>SD/Rat
(albino rat)
10/sex/group
(0.75mg/kg군은 5/group)</td><td>I V bolus</td><td>25 Weeks
(4주회복기)</td><td>0, 0.75, 3, 15</td><td>Y</td><td>· NOAEL은 15mg/kg으로, 평가된 최대 용량
· high dose male 1 개체 day 1 dose 이후 사망하여 즉시 교체되어 실험 진행되었으며, 사망 시기 상 치료 연관으로 고려됨.
· high dose male 1 개체 day 29에서 안락사 되었음. 활동성 낮고 근긴장도 높았으며 muzzle과 측면 황와위의 부종 발견.
· 투여관련 체중변화나 시각변화, 음식섭취 변화 없었음
· 결론 : 15 mg/kg 투여군 중 한 개체에서 예상하지 못한 사망이 발견됨. 일시적이나 때때로 심각한 임상 징후가 3, 15mg/kg 투여군에서 각 투여 시 관찰되었으며, 0.75mg/kg 군에서도 몇 번 발견되었으나 경증. 항원성 관련된 임상징후가 보이기는 하였지만 이 연구에서 심각한 독성 징후는 발생하지 않았음.</td></tr>
<tr><td>반복</td><td>TKT-1U0-00-003</td><td>NHP/Rhesus
5/sex/group
(0.75mg/kg군은 4/group)</td><td>I V bolus</td><td>6 Months
(4주회복기)</td><td>0, 0.75, 3, 15</td><td>Y</td><td>Group Assignments and Dose Levels
<table><tr><th>Group Number</th><th>Number of Males/Females</th><th>Dose Level (mg/kg)</th><th>Dose Volume (mL/kg)</th><th>Dose Solution Conc. (mg/mL)</th></tr><tr><td>1</td><td>5/5</td><td>0 (control)</td><td>7.5</td><td>0</td></tr><tr><td>2</td><td>4/4</td><td>0.75</td><td>7.5</td><td>0.1</td></tr><tr><td>3</td><td>5/5</td><td>3.0</td><td>7.5</td><td>0.4</td></tr><tr><td>4</td><td>5/5</td><td>15.0</td><td>7.5</td><td>2.0</td></tr></table>· 목적 : 6개월간 투여 시, 4후 회복기의 효과 평가
· 사망한 개체 없음. AE로 인한 음식섭취 변화나 임상 징후 변화 없음. 체중 변화를 포함해 시험약물로 인한 변화 없음. serum chemistry, hematology, coagulation, or urinalysis parameters 변화 없음.
· amendment에서는 실험동물 조직에 대한 연구를 추가적으로 수행하였음.
· NOAEL은 15mg/kg으로, 평가된 최대 용량이었으며 최저 인간 투여량(0.38mg/kg, 15U/kg)의 약 44배, 최고 인간 투여량(1.5mg/kg, 60U/kg)의 약 11배의 안정성 경계(mg/kg 기반)를 제공</td></tr>
<tr><td>생식 발생</td><td>SHGT-1U0-06-010</td><td>SD/Rat
25/sex/group</td><td>I V bolus</td><td>28d pre-mating period, through pairing and continued</td><td>0, 1.5, 5, 17</td><td>Y</td><td>· male ferility study이며, mating 4주전부터 3~4일에 한 번 투여(2/week)하고, 3주간 mating하고, post-mating 2주간 투여함. female 군에는 시험약 투여하지 않음
· 5, 17 mg/kg 군에서 swollen limbs/paws and/or swollen face or lips evident 발생함. increased occurrence of red discolored ears and/or limbs (fore- and hind) 발생.</td></tr>
</table>

				until euthanasia			· 체중 변화, 음식 섭취, 육안 확인, 생식기 무게, sperm analysis, 생식기 performance 혹은 수태능에 영향 없음 · 결론 : LOAEL 5.0 mg/kg/dose, NOAEL 17mg/kg/dose (사람 예측 최대 투여량 1.5mg/kg(60U/kg)의 11배에 해당함)
생식 발생	SHGT-1U0-06-011	SD/Rat 25/sex/group	I V bolus	14d pre-mating period, through pairing and continued until euthanasia	0, 1.5, 5, 17	Y	· female ferility study and early embroynic development study이며, mating 2주전부터 3~4일에 한 번 투여(2/week)하고, mating 확인 시까지 투여함. mating이 확인되면 0, 3, 7일에 투여함. male군은 투여하지 않음. 21일까지 mating 여부를 확인하였으며 female : male은 1:1로 짝을 지었음. GD 13일에 안락사 수행함. · 사망 개체 없음. · 17 mg/kg 군에서 주로 swollen limbs/paws and/or swollen face or lips evident 발생함. 5mg/kg 군에서는 산발적으로만 나타남. 모든 효과는 일시적이었음. · 결론 : LOAEL 5.0 mg/kg/dose, NOAEL 17mg/kg/dose (사람 예측 최대 투여량 1.5mg/kg(60U/kg)의 11배에 해당함)
생식 발생	SHGT-1U0-06-012	SD/Rat 25/female/group	I V bolus	GD 6, 9, 12, 15 and 17	0, 1.5, 3,5, 11, 17	Y	· GD 20일에 안락사 · 사망 개체 없음 · 11, 17 mg/kg 군에서 swollen extremities, swollen paws and/or swollen face or lips 모체독성 발생함. · 임신률, 자궁 착상 데이터나 태아 파라미터(body weights, sex ratios, or external evaluations)가 용량증량에 따라 다르지는 않음. · 결론 : 이러한 데이터에 따라 1.5, 5, 17 mg/kg이 rat의 발생독성연구에 사용함.
생식발생	SHGT-1U0-06-013	SD/Rat 25/female/group	IV/PV/SC	GD 6, 9, 12, 15 and 17	0, 1.5, 5, 17	Y	· 목적 : 최기형성시험을 포함한 발생독성시험 · GD 20일에 안락사 · 사망 개체 없음 · 5, 17 mg/kg 군에서 swollen limbs/paws and/or swollen face or muzzle evident 모체독성 발생함. 일시적임. · 결론 : NOAEL 17mg/kg/dose (사람 예측 최대 투여량 1.5mg/kg(60U/kg)의 11배에 해당함)
생식발생	SHGT-1U0-06-014	NZW rabbit 6/female/group	I V bolus	GD 6, 9, 12, 15 and 18	0, 0.5, 1.5, 5, 10, 20	Y	· 목적 : 토끼에서의 발생독성 dose level 결정 · GD 29일에 안락사 · 투여로 인한 clinical findings, gestation body weights and body weight change, gestation food consumption, or macroscopic findings 없음. · 시험약 투여군에서는 83.3~100% 임신. control군에서는 100% 임신. 20mg/kg 투여군의 한 마리는 29일의 안락사 전에 새끼를 낳았음. · 결론 : 모든 농도에서 모체독성과 발생독성 없었기 때문에 토끼에서의 embryo-fetal 발생독성 연구의 최고용량을 20mg/kg/dose로 결정. (사람 예측 최대 투여량 1.5mg/kg(60U/kg)의 13배에 해당함)
생식발생	SHGT-1U0-06-015	NZW rabbit 23/female/group	I V bolus	GD 6, 9, 12, 15 and 18	0, 1.5, 10, 20	Y	· 목적 : 토끼에서의 최기형성시험을 포함한 발생독성시험 · GD 29일에 안락사 · 1.5mg/kg 군에서 GD 23일에 한 마리가 사망. 사유는 부검 결과 확정된 것이 없지만 고용량에서는 같은 영향이 없어 시험약물로 인한 것이 아님으로 고려됨. 20mg/kg 군의 한 마리가 치료기 중간에 뒷다리 기능 장애로 인해 안락사되었지만 다른 모든 동물은 사망하지 않음.

							· 시험약물의 용량증가로 인한 모체의 임상 징후 평가, gestation 체중, 체중변화, 육안검사 시 특이사항 없음. · 20mg/kg 군에서 몇몇이 control 군에 비해 음식 섭취에서 간격이 통계적으로 적게 나타났지만, 임신 후기에는 이러한 특이적 영향이 관찰되지 않아서 독성학적으로 의미있게 고려되지 않음. · 임신률 평가 : 유산하거나 조산 없으나 1.5 mg/kg 군 한 마리에서 자궁내착상하였다. · 결론 : 발생독성 시 약물 농도에 따라 나타난 유의한 이상징후가 없으므로 토끼에서의 발생독성 연구의 최고용량을 20mg/kg/dose로 결정. (사람 예측 최대 투여량 1.5mg/kg(60U/kg)의 13배에 해당함)
생식발생	SHGT-1U0-06-016	SD/Rat 25/female/group	I V bolus	GD 6, 9, 13, 16 and 20, LD 1, 5, 8, 12, 15 and 19	0, 15. 5, 17		· 목적 : 임신·수유기의 female에서 나타나는 독성 평가, 수유기 어미 노출에 따른 태아와 자손의 발생독성 평가 · P(parental) 군은 F1 자손을 수유하였으며, F1군은 시험군에서 1 male:1 female로 mating되어 F1 female은 GD13일, F1 male은 GD13일에 각각 안락사되었으며 모두 부검되었다. · 5, 17 mg/kg 군에서 약물투여에 따른 swollen limbs/paws and/or swollen face or lips evident가 발견되었음. · P군의 자손발생과 수유에 따른 독성이 17 mg/kg 군까지 발생하지 않았으며 F1 litter의 임상 평가 시 이상발생하지 않아 시험약물 투여가 F1 pup의 postweaning 평가에서 영향 없음으로 드러남. · 결론 : 발생독성 시 약물 농도에 따라 나타난 유의한 이상징후가 없으므로 발생독성 연구의 LOAEL은 P군 female에서 5mg/kg으로 설정하였으며 P generation animal의 발생과 F1 pup의 성장과 발생을 관찰한 결과 최고용량인 17mg/kg 으로 결정. (사람 예측 최대 투여량 1.5mg/kg(60U/kg)의 11배에 해당함)
국소독성연구	TKT-1U0-00-005	SD/Rat 5/sex/group	I V bolus	3-months (4주회복기)	0, 0.85, 3.4, 17	Y	· 매개체 대조군을 포함한 모든 집단에서 주사 부위 염증 및 출혈이 간혹 관찰되었음. 1개월의 회복 기간 후에는 더 이상 관찰되지 않음.
국소독성연구	TKT-1U0-00-006	SD/Rat (albino rat) 10/sex/group (0.75mg/kg군은 5/group)	I V bolus	25 Weeks (4주회복기)	0, 0.75, 3, 15	Y	· 13건의 velaglucerase alfa의 격주 IV 일시 투여가 출혈, 염증과 관련 있었으며 모든 집단에서 간혹 혈전증이 나타남. Velaglucerase alfa와 매개체 대조 집단에서 유사한 발생 빈도를 보였음.
국소독성연구	TKT-1U0-00-003	NHP/Rhesus 5/sex/group (0.75mg/kg군은 4/group)	I V bolus	6 Months (4주회복기)	0, 0.75, 3, 15	Y	· 모든 집단에서 염증 및/또는 출혈 발생이 간혹 관찰되었으며 1개월간의 회복 기간 후에는 더 관찰되지 않았음.
항원성	TKT-1U0-00-005	SD/Rat 5/sex/group	I V bolus	3-months (4주회복기)	0, 0.85, 3.4, 17	Y	· Velaglucerase alfa에 대한 항체가 저량 투여 10개체 중 7, 중량 투여 10개체 중 6, 고량 투여 10개체 중 1에서 감지됨. 투여량이 낮은 두 집단에서의 velaglucerase alfa에 대한 항체 감지를 토대로 볼 때 고용량 투여 집단에서 항체 감지가 적은 것은 잠재적으로 역가 기반 ELISA의 실험 물질 기반 개입때문인 것으로 간주됨. No velaglucerase alfa-dose(용량) rats developed antibodies to bovine IgG.

6. 임상시험에 관한 자료

- Velaglucerase alfa 임상 개발 프로그램은 타입 I 고셔병으로 확진된 환자들을 위한 장기적 ERT로서 velaglucerase alfa의 안전성과 효능을 평가하도록 설계되었다 (제2형 또는 제3형 고셔병 확진 환자는 제외되었음). (참고: 타입 2, 3는 1보다 신경계통 증상이 추가된 형태이며 전체 고셔병 환자 가운데 채 1%도 되지 않는다.) TKT025의 종합 임상연구 보고서와 TKT032, TKT034 및 HGT-GCB-039의 종합 임상연구 보고서는 5.3.5절 효능 및 안전성 연구 보고서에 나와 있다. 이 외에도 velaglucerase alfa 임상연구 2건이 진행 중이다. TKT025EXT 연구는 TKT025 연구를 완료한 환자들에게서 velaglucerase alfa의 장기간 안전성과 효능을 평가하는 II/III상 개방표지 연장연구이다. HGT-GCB-044 연구는 TKT032, TKT034, 또는 HGT-GCB-039 연구를 완료한 환자들에게서 velaglucerase alfa (15 ~ 60 U/kg)의 장기간 안전성과 효능을 평가하는 III상 개방표지 연장연구이다.
- 미국 FDA는 타입 I 고셔병으로 신규 진단되었거나 imiglucerase 치료가 적절하여 이전에 imiglucerase 치료를 받은 모든 타입 I 고셔병 환자에게 개방표지 velaglucerase alfa 지속 치료를 제공하도록 설계된 치료 계획서를 제출하라고 Shire HGT에게 요구했다. 그 계획서는 2009년 7월 31일에 FDA에서 승인되었다. 이 연구는 2011년 4월 29일 마지막 마지막 환자의 방문이 있었던 2011년 4월 29일 완료되었다.
- Shire Human Genetic Therapies, Inc.(Shire)는 1형 고셔병 환자를 위한 ERT로 정맥 내(IV) 격주(EOW) 투여하는 경우의 VPRIV 안전성 및 효능을 확립하기 위해 6회의 임상 연구를 수행하였습니다. 이러한 연구에는 제1/2상 연구 TKT025와 그 확장연구인 TKT025EXT, 치료 경험이 없는 성인 및 아동을 대상으로 한 제3상 연구인 TKT032 및 HGT-GCB-039, 장기적이고 안정적인 이미글루세라제(imiglucerase) ERT에서 VPRIV으로 전환한 성인 및 아동 환자를 대상으로 한 제2/3상 연구 TKT034가 포함됩니다. 단일 확장 연구 HGT-GCB- 044는 제2/3상 연구를 하나라도 완료하고 VPRIV를 이용한 지속 치료를 받도록 선정된 환자일 경우에만 참여할 수 있었습니다. 2013년 7월 현재 이러한 연구에서 나타난 긍정적 유익 유해 양상을 토대로 VPRIV는 미국(2010년 2월 26일)과 유럽 연합(2010년 8월 26일)을 포함한 44개국과 지역에서 인가되었습니다.
- 이 제출의 목적은 VPRIV를 이용한, 완료된 임상 연구(TKT025EXT, HGT-GCB-044, HGT-GCB-058)에서 도출된 최종 데이터를 요약하는 것이며 VPRIV의 시판 후 경험에서 나온 업데이트된 정보를 제공하는 것입니다. 특히 다음 데이터가 제공됩니다.

1. 확장 연구(TKT025EXT 및 HGT-GCB-044)의 장기적 최종 효능 및 안전성 데이터
2. 약물 인가에 앞서 미국에서 수행된, 치료받은 적 없는 환자와 사전에 치료받았던 환자의 치료 프로토콜인 HGT-GCB-058에서 나온 최종 안전성 데이터 이는 안전성만 다룬 연구였으므로 효능 데이터베이스가 아닌 안전성 데이터베이스에만 기여했습니다.
3. 임신 정보를 포함한, 업데이트된 시판 후 경험

효능 결론

타입 I 고셔병 환자들에게 정맥으로 격주 투여된 velaglucerase alfa에 대하여 다음 결론을 내릴 수 있다:

- Velaglucerase alfa는 치료 경험이 없는 환자들에게 투여될 때 헤모글로빈 농도 증가, 혈소판 수 증가, 간 용적 감소, 비장 용적 감소로 판정하건대 매우 효과적이고 대체로 내약성이 우수하다.
- Velaglucerase alfa 45 U/kg군에 비해 60 U/kg군에서 제12개월까지 더 큰 혈소판 수 반응(중등도~우수)을 보였고 무반응자 수가 더 적었던 것으로 보아 용량 관련 효과는 velaglucerase alfa 60 U/kg에서 더 확실하다. 또한, velaglucerase alfa의 두 용량 모두 제12개월까지 간 용적을 뚜렷이 감소시키긴 했지만 60 U/kg군에서 용적 감소가 더 컸고 결과의 공칭 유의수준이 0.05였다는 것은 velaglucerase 60 U/kg에서 용량 관련 효과가 더 크다는 것을 암시한다.

- Velaglucerase alfa 60 U/kg 용량과 45 U/kg 용량은 고셔병에 걸린 환자의 전신 임상 파라미터를 호전시키는 데 효과적이었다.
- Imiglucerase와 비슷한 견고한 임상 결과와 효능은 Velaglucerase alfa 60 U/kg 치료를 받은 치료 경험이 없는 환자들에서 9개월 치료 후에 헤모글로빈 농도 증가에서 Imiglucerase보다 열등하지 않았고 이차 효능 척도에서 Imiglucerase군과 통계적으로 유의한 차이가 없었다는 것으로 입증되었다.
- Imiglucerase에서 velaglucerase alfa 15 ~ 60 U/kg 격주투여 치료로 전환한 환자들은 velaglucerase alfa 치료의 12개월 내내 헤모글로빈 농도, 혈소판 수, 간용적, 비장용적에서 임상 안전성을 유지했다.
- Velaglucerase alfa 60 U/kg과 45 U/kg 용량의 격주 투여는 헤모글로빈 농도와 혈소판 수를 장기간 크게 증가시키고 간 용적과 비장 용적을 장기간 크게 감소시킴으로써 장기간 효능(60개월까지 유지)을 입증했다.
- Velaglucerase alfa 치료의 효능 결과는 소아 환자와 성인 환자 간에 일관성 있었다.
- 효능에서 성별 관련 차이는 없었다.

2.5.5.6 안전성 결론

타입 I 고셔병은 희귀병이며 전세계 환자수는 30,000명으로 추정된다. 임상 프로그램은 I/II/III상 연구의 개별 환자 94명과 총 110명(연장연구에서 imiglucerase로부터 velaglucerase alfa로 전환한 추가 환자 16명)에서 velaglucerase alfa 치료를 평가했다. 이 프로그램은 소아 및 성인 환자, imiglucerase로부터 전환한 환자, 치료 경험이 없는 환자도 포함한 다국가 프로그램이었다. 추가적으로 211 명의 환자가 이 임상시험을 끝냈다. 안정성 프로파일은 원 임상시험과 동일하였다. 이 동질 모집단에서 안전성을 평가한 결과는 다음 결론으로 이어진다:

- Velaglucerase alfa는 타입 I 고tu병에 걸린 2세 이상 남녀 환자에서 시험된 모든 용량에서 대체로 내약성이 좋다. velaglucerase alfa를 받은 33 명의 환자 중 총 4에서 17 세 사이였다. 이 총 94의 20 (21.3 %)를 포함 TKT032, TKT034, 또는 HGT-GCB-039에 velaglucerase 알파를 받은 환자, 5 명의 환자가 연장 연구에서 imiglucerase 처리에서 전환 velaglucerase alfa로 전환하는 HGT-GCB-039 HGT-GCB- 044, 8 명 (2 치료 경혐이 없는 환자, 6 이전에 imiglucerase 치료) 치료 프로토콜 HGT-GCB-058에서. velaglucerase 알파를 받은 환자 57 명 총 65 세 ≥했다. 이 총 TKT025에 등록한 1 명을 포함, 4 명의 환자는 TKT034에 등록 된 52 명의 환자는 HGT-GCB-058에 등록. Velaglucerase alfa는 시험된 60 U/kg EOW 이하의 모든 용량에서 치료 경험이 없는 환자에게 대체로 내약성이 좋다.
- 환자는 imiglucerase에서 동일 용량수준의 velaglucerase alfa로 안전하게 전환할 수 있다.
- Vlaglucerase alfa 격주 투여에 대한 환자의 순응도는 높다. 치료 경험이 없는 환자 54명 중 41명과 imiglucerase로부터 전환한 환자 40명 중 38명이 I/II/III 상 임상시험을 완료하였고, 낮은 탈락률을 나타내었다.
- Velaglucerase alfa에서 발생한 Treatment-Emergent AE의 대부분은 경증 또는 중등도이다.
- 첫 12개월 동안에 고셔병 환자들에서 가장 흔히 보고된 Treatment-Emergent AE는 두통, 관절통, 비인두염, 발열, 어지럼증, 요통, 기침, 인플루엔자, 근육통, 골통, 사지통증, 상복통이다.
- Velaglucerase alfa 사용과 관련 있다고 간주된 이상반응은 두통, 어지럼증, 복통/상복통, 구역증, 골통, 관절통, 요통, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장, 주입 관련 반응, 무력증/피로, 발열/체온 상승, 고혈압, 저혈압, 홍조, 빈맥, 발진, 두드러기, 중화항체양성(실험실검사결과), 과민반응이다.
- 주입 관련 이상반응의 대부분은 경증이었다. 치료 경험이 없는 환자 51명 중 27명(52.9%)이 치료의 첫 12개월 안에 주입 관련 이상반응을 보고했고, 그 사건들은 경증이었다. Imiglucerase로부터 전환한 환자 40명 중 9명(22.5%)이 velaglucerase alfa 치료의 첫 12개월 안에 주입 관련 이상반응을 보고했고 이 9명 중 6명의 이상반응은 경증이었다.
- 치료 경험이 없는 환자들의 주입 관련 이상반응은 주입의 첫 6개월 동안에 가장 빈번하게 발생했다.
- 대부분의 환자는 주입 관련 이상반응의 관리를 위한 사전투약이 필요치 않았다.

- Velaglucerase alfa를 투여한 치료 경험이 없는 환자 중에 이상반응으로 인해 연구를 중단한 환자는 없었으나 imiglucerase를 투여한 치료 경험이 없는 환자 1명은 이상반응으로 인해 동의를 철회했다.
- TKT034 시험에서 Imiglucerase로부터 전환한 1명만이 이상반응으로 인해 중단했다.
- 치료 개시 후 SAE 54건 중 51건은 비프리브와 무관했다. (2012년 1월 10일 기준) 이는 HGT-GCB-058에서 보고된 11건의 SAE중 10건을 포함하고 있다. 치료를 한지 12개월후 VPRIV와 연관된 SAE는 없었다.
- velaglucerase alfa treatment 동안 관련된 사망은 없었다. 한개의 SAE 경련이 사망 이였으나, 이것은 약과 관련이 없었고, 다른 사망건수에 대한 보고는 없었다.
- 최초의 임상시험에서 Velaglucerase alfa 치료 환자 중에서는 1명(1.1%)만 velaglucerase alfa에 대한 항체를 형성한 반면에 imiglucerase 치료 환자 중에서는 4명(23.5%)이 imiglucerase에 대한 항체를 형성했다. 비슷한 결과로 이전에 imiglucerase 치료를 받았던 환자는 163 명중에 31명(19.0 %)에서 항체가 생성된 것에 비해, HGT-GCB-058 임상시험에서 anti- velaglucerase 생성된 환자는 163명 중 1명이었다. 안전성 프로파일은 VPRIV 시판후 조사 결과와 임상시험의 결과가 일치하였다. 새로운 안전성 징후는 나타나지 않았다
- 연장시험 HGT-GCB-039에서 추가로 5개월까지 안전성 데이터가 제공되었고, 89명의 환자는 velaglucerase alfa 치료 12개월 이상이었고, 16명은 imiglucarese에서 치료를 전환한 환자였다. 211명의 새로욲 환자들로부터 추가적인 자료가 HGT-GCB-058에서 치료를 받은 211명의 새로운 환자 (6명은 치료경험이 없는 환자, 205명은 치료 전환 환자) 가 추가되었다.

2.5.6 연장연구 유익성 및 유해성 결론

치료 경험이 없는 1형 고셔병 환자에 대하여 EOW, IV 주입 방식으로 투여된 velaglucerase alfa(VPRIV)는 헤모글로빈 농도 증가, 혈소판 수 증가, 간 부피 감소 및 비장 부피 감소 등 고셔병의 주요 임상 매개변수에 대하여 유익한 효과를 가져왔습니다. 이 유익한 효과는 5년 4개월의 확장 치료 기간에 걸쳐 유지되었습니다. 성인과 아동 환자에 대한 velaglucerase alfa 사용은 유사한 개선 효과를 나타냈습니다.

이미글루세라제를 이용한 치료를 받다가 TKT034에서 velaglucerase alfa로 전환했던 환자 집단에서 velaglucerase alfa는 핵심 및 확장 연구 과정에 걸쳐 최대 4.8년 동안 헤모글로빈 농도, 혈소판 수, 정상화된 간 부치 및 정상화된 비장 부피를 유지하였습니다.

성인의 골질환에서의 변화는 연구 endpoint이었던 BMD를 통해 측정되었습니다. Shire는 스캐너 간의 차이를 조절함으로써 측정 해석능력을 최대화하는 DXA 스캔 결과를 산출하기 위해 DXA를 이용한 BMD 측정 분야의 독립적인 전문가와 협력하였습니다.

BMD 상태에 의해 평가된 바와 같이 ERT 경험이 없었던 환자의 상당수가 기준선에서 이미 골격 관련 소견을 보이고 있었습니다. HGT-GCB-044 에서 치료 경험이 없는 성인 환자의 요추골 BMD Z 스코어는 기준선에서 2년까지 증가하였습니다. 이 효과는 지속된 치료 중에 유지되었습니다. 요추골 BMD에 관한 HGT-GCB-044의 결과는 8명의 환자가 최대 7년까지 velaglucerase alfa 치료를 받았던 TKT025EXT의 결과와 일치합니다.

이미글루세라제 에서 velaglucerase alfa로 전환했던 환자들의 경우, velaglucerase alfa가 24개월 차에 요추골 BMD를 유지하였습니다.

대퇴 경부의 BMD Z 스코어 증가는 TKT025/TKT025EXT에 참여한 성인 환자에서 관찰되었습니다. 이와 대조적으로 HGT-GCB-044의 최종 분석에서 velaglucerase alfa 투여 시 대퇴 경부 평균 BMD Z 스코어에서의 현저한 변화는

관찰되지 않았습니다.

동일 DXA 스캐너로 모든 BMD 측정을 수행하여 더 동질적인 환자 집단을 나타냈던 TKT025/025EXT와는 반대로 HGT-GCB-044 연구는 다양한 곳에서 BMD 측정이 이루어진 멀티센터, 국제적 연구였습니다. HGT-GCB-044의 이질성은 대퇴 경부 BMD 스코어에 대한 velaglucerase alfa의 현저한 영향이 더욱 가변적이거나 감지하기 어려워지는 데 기여했을 수 있습니다. HGT-GCB-044 연구의 이질성에도 불구하고 대퇴 경부 BMD와 비교했을 때 요추골 BMD의 변화가 전신 골격의 변화를 더 민감하게 나타내는 지표이기 때문에 요추골 BMD에 대한 이로운 영향이 관찰되는 것일 수 있습니다. 축적 물질의 골수 침투는 요추에서 시작되어 골반과 사지골격으로 진행되는 것으로 여겨지고 있습니다. 요추골은 해면뼈조직의 비율이 높으며 피질골이 대부분을 차지하는 다른 부분보다 전신 골격 질량의 변화에 더 민감할 수 있습니다. 2 BMD 데이터의 해석에는 약간의 제한 사항이 있습니다. HGT-GCB-044는 안전성의 일차 유효성 평가변수가 포함된 개방 표지 확장연구이며 연구 과정 중 대조군과 보정 과정은 활용되지 않았습니다.

아동 환자에서의 골질환 변화는 선형 성장의 변화를 통해 측정되었습니다. 평균 신장 Z 스코어의 증가가 관찰된다는 것은 선형 성장에 대하여 velaglucerase alfa가 유익한 치료 효과를 나타낸다는 것을 시사합니다. 이 매개변수는 이미글루세라제 치료를 받다가 TKT034에서 velaglucerase alfa로 전환한 환자에서 안정적으로 나타났습니다.

Velaglucerase alfa는 일반적으로 치료 경험이 없는 환자와 장기적 이미글루세라제 치료에서 전환한 환자에서 모두 안전하고 내성이 우수했으며, TKT025EXT, HGT-GCB-044, HGT-GCB-058에서 새로운 안전성 신호도 관찰되지 않았습니다. velaglucerase alfa 관련 및 주입 관련 AE의 발생률은 시간이 경과함에 따라 감소하였습니다. Velaglucerase alfa는 낮은 면역원성 비율과 관련되며 임상 연구 전반에 걸쳐 3명의 환자가 IgG velaglucerase alfa 대항 항체를 생성하였습니다. 이러한 환자들이 velaglucerase alfa 대항 항체를 보유한 것이 헤모글로빈 농도 또 혈소판 수의 변화로 측정되는 임상 효능에 대하여 영향을 미친다는 근거는 없었습니다.

임신한 여성을 대상으로 한 연구에서 수집된 데이터는 없으며 임신한 여성에 대한 velaglucerase alfa의 사용에서 제한된 데이터가 도출되었습니다. Velaglucerase alfa를 임산부에 투여했을 경우 태아에 유해할지, 또는 생식력에 영향을 미칠지에 대해서는 알려진 바 없습니다. VPRIV는 명백한 필요성이 있는 경우에만 임신 중 투여될 수 있습니다.

6.1. 임상시험자료집
– 임상시험 목록 요약표

Endpoints for All Reported Studies

Description	Treatment Naïve Patients			Transition from ERT Patients	
	TKT025 n = 12	**TKT025 EXT n = 10**	**TKT032 n = 25**	**HGT-GCB-039 n = 35**	**TKT034 n = 41**
Clinical Trial Phase	**I/II**	**I/II**	**III**	**III**	**II/III**
Dose of velaglucerase alfa	15-60 U/kg[a]	30-60 U/kg	45 U/kg; 60 U/kg	60 U/kg	15-60 U/kg[a]
Dose of imiglucerase	-	-	-	60 U/kg	-
Study Design	Open-label, dose escalation Safety PK Clinical activity	Open-label extension Long-term safety Long-term clinical activity PK	Randomized, Double-blind, Parallel-group Safety Efficacy PK	Randomized, Double-blind, Parallel-group Safety Efficacy velaglucerase alfa or imiglucerase (comparator)	Open-Label Safety Efficacy
Primary Endpoint	Safety	Long-term safety	Change in hemoglobin concentration from Baseline to end of study (60 U/kg)	Non inferiority comparison between the groups of change in hemoglobin concentration	Safety
Secondary Endpoints	Change in hemoglobin concentration, platelet count, and liver and spleen volumes	Change in hemoglobin concentration, platelet count, and liver and spleen volumes	Change in hemoglobin concentration (45 U/kg), platelet count, and spleen and liver volume, biomarkers	Change in platelet count, spleen and liver volume, chitotriosidase and CCL18 (Confidence interval of mean treatment difference)	Change in hemoglobin concentration, platelet count, and spleen and liver volume

c The first patient dosed with velaglucerase alfa in the dose-escalation phase received two 15-U/kg doses and then one 30-U/kg escalation dose. The next 2 patients enrolled received one 15 U/kg dose and then one 30-U/kg escalation dose. Based on acceptable safety evaluations, all 3 patients in the dose-escalation cohort had their doses increased to 60 U/kg. The remaining 9 patients were infused at 60 U/kg of velaglucerase alfa every other week throughout the 9-month study.

[요약]

[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
Efficacy, Safety and PK	TKT025 / I/II	Primary endpoint: Safety Secondary endpoint: Change in Hemoglobin concentration, platelet count, and liver and spleen volumes	Single center, Open label	velaglucerase alfa; 15 U/kg to 60 U/kgb; intravenous infusion every other week	9 months	Naïve patients ≥18 years of age with type 1 Gaucher disease (Treatment-naïve any previous treatment for Gaucher disease at least 12 months prior to entry) / 12	· 베라글루세라제 알파를 처음으로 인간에게 시험하는 연구였음. · 1상은 환자의 안전을 최대화하도록 선택된 용량 증량 설계로 구성됨 **[유효성]** **1. 헤모글로빈 농도** · 용량 증량 단계에서 베라글루세라제 알파가 투여된 최초의 환자는 15U/kg 용량을 2회 투여한 다음에 30U/kg 상승 용량을 1회 투여했다. 그 다음 등록 환자 2명은 15 U/kg 용량을 2회 투여한 다음에 30-U/kg 상승 용량을 1회 투여했다. 용인 가능한 안전성 평가결과에 기초해, 용량 증량 코호트의 전체 3명은 용량 수준을 60 U/kg으로 증대했다. 이 9개월 연구 동안 이후 모든 주입 때에 이 3명은 2주마다 velaglucerase alfa 60 U/kg을 투여했다. 나머지 환자 9명은 9개월 연구 내내 2주마다 velaglucerase alfa 60 U/kg을 주입했다. 60 U/kg 격주가 지배적 투여량이었기 때문에 혼합 분석에서는 12명 전체가 "60 U/kg 투여군"에 포함되었다. · 평균 헤모글로빈 농도의 베이스라인 대비 통계적(p <0.001) 임상적 유의한(+>1 g/dL) 증가가 제13주까지(3개월 간의 velaglucerase alfa 투여 후) 관측되었고, 연구 내내(제9개월까지) 지속되었다. 또한 제25주(제6개월)까지는 평균 헤모글로빈 농도가 정상 범위 이내에 있었고 연구의 나머지 기간에도 계속 정상 범위 이내였다. 헤모글로빈 농도의 베이스라인 대비 평균 증가는 제13주에 1.24 g/dL, 제25주에 1.92 g/dL, 제37주에 2.24 g/dL 이었다. **2. 간 용적** · 간 용적이 베이스라인으로부터 통계적으로 유의하게 호전된 것이 제25주와 제37주에 관측되었다. 베이스라인 평균 정상화 간 용적은 체중의 4.19%였다 (정상 용적은 체중의 2.5%). · 제25주(제6개월)에, 예정된 1차 간 및 비장 평가에서, 평균 퍼센트 정상화 간 용적에서

베이스라인 대비 통계적으로 유의한 감소 (−14.71%, p = 0.002)가 관측되었다. 제37주(제9개월)에는 정상화 간 용적에서 베이스라인 대비 평균 퍼센트 감소(18.20%, p <0.001)가 관측되었다.

· 간 용적은 체중에 기초해 정상치의 배수로도 보고되었다. 베이스라인에서 간 용적의 평균 정상치 배수는 정상치의 1.95배였다. 간 용적의 평균 정상치 배수는 베이스라인으로부터 제25주 (정상치의 −0.31배; p = 0.006)와 제37주(정상치의 0.37배, p <0.001)에 통계적으로 유의하게 감소했다.

3. 비장 용적

Table 2.5.오류! 지정한 스타일은 사용되지 않습니다.**-12 TKT025 Normalized Spleen Volumes (Percent of Body Weight): Observed Values, Change from Baseline, and Percent Change from Baseline at Weeks 25 (Month 6) and 37 (Month 9)**

	Baseline	Week 25 (Month 6)	Week 37 (Month 9)
Observed Value			
n	12	11	11
Mean	3.81	2.25	1.98
SD	1.206	0.858	1.056
Minimum	2.2	1.5	1.2
Median	3.63	2.05	1.60
Maximum	6.5	4.6	4.9
Change from Baseline			
n	--	11	11
Mean		-1.62	-1.89
SD		0.671	0.746
Minimum		-3.1	-3.6
Median		-1.64	-1.63
Maximum		-0.7	-1.0
p-value[a]		p <0.001	p <0.001

Spleen normal volume = 0.2% of body weight
Multiples of normal indicates increased volume above normal volume based on body weight.
o P-values determined by signed rank test if data are non-normally distributed, otherwise based on paired t-test.
Reference: Section 5.3.5, TKT025 CSR Table 11.4.4

· 표에는 TKT025 연구의 베이스라인, 제25주 (제6개월) 및 제37주(제9개월) 시점에서 비장 용적의 정상화된 관측치와 베이스라인 대비 변화가 나와 있다. 비장 용적의 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 호전이 제25주와 제37주에 관측되었다. 베이스라인에서 평균 정상화 비장은 체중의 3.81%였다 (정상 용적은 체중의 0.2%).

· 제25주(제6개월)에, 예정된 1차 비장 평가에서, 평균 퍼센트 정상화 비장 용적은 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 감소 (−41.43%, p<0.001)를 보였다. 제37주(제9개월)에는 정상화 비장 용적에서 베이스라인 대비 평균 퍼센트 감소(49.47%, p <0.001)가 관측되었다.

· 비장 용적은 체중에 기초해 정상치의 배수(multiple)로도 보고되었다. 베이스라인에서 비장 용적의 평균 정상치 배수는 정상치의 19.07배였다. 비장 용적의 평균 정상치 배수는 베이스라인으로부터 제25주(정상치의 8.11배; p<0.001)와 제37주(정상치의 −9.44배, p <0.001)에 통계적으로 유의하게 감소했다.

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>
Table 2.5.오류! 지정한 스타일은 사용되지 않습니다.-12 TKT025 Normalized Spleen Volumes (Percent of Body Weight): Observed Values, Change from Baseline, and Percent Change from Baseline at Weeks 25 (Month 6) and 37 (Month 9)
<table>
<tr><th></th><th>Baseline</th><th>Week 25 (Month 6)</th><th>Week 37 (Month 9)</th></tr>
<tr><td>Observed Value</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>n</td><td>12</td><td>11</td><td>11</td></tr>
<tr><td>Mean</td><td>3.81</td><td>2.25</td><td>1.98</td></tr>
<tr><td>SD</td><td>1.206</td><td>0.858</td><td>1.056</td></tr>
<tr><td>Minimum</td><td>2.2</td><td>1.5</td><td>1.2</td></tr>
<tr><td>Median</td><td>3.63</td><td>2.05</td><td>1.60</td></tr>
<tr><td>Maximum</td><td>6.5</td><td>4.6</td><td>4.9</td></tr>
<tr><td>Change from Baseline</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>n</td><td>--</td><td>11</td><td>11</td></tr>
<tr><td>Mean</td><td></td><td>-1.62</td><td>-1.89</td></tr>
<tr><td>SD</td><td></td><td>0.671</td><td>0.746</td></tr>
<tr><td>Minimum</td><td></td><td>-3.1</td><td>-3.6</td></tr>
<tr><td>Median</td><td></td><td>-1.64</td><td>-1.63</td></tr>
<tr><td>Maximum</td><td></td><td>-0.7</td><td>-1.0</td></tr>
<tr><td>p-value[o]</td><td></td><td>p <0.001</td><td>p <0.001</td></tr>
</table>
Spleen normal volume = 0.2% of body weight
Multiples of normal indicates increased volume above normal volume based on body weight.
o P-values determined by signed rank test if data are non-normally distributed, otherwise based on paired t-test.
Reference: Section 5.3.5, TKT025 CSR Table 11.4.4

4. 혈장 CHITOTRIOSIDASE와 CCL18
· TKT025에서, 혈장 chitotriosidase 및 CCL18 수치는 투여 기간 동안 베이스라인으로부터 꾸준히 감소했다. 제13주에 혈장 plasma chitotriosidase는 베이스라인(32892.3 nmol/mL/h, 정상범위는 150 nmol/mL/h) 대비 뚜렷한 평균 감소(-17727.5 nmol/mL/h)를 보였다. 제37주(제9개월)까지, 베이스라인 대비 평균 퍼센트 변화는 74.2% 감소해 6514.2 nmol/mL/h 였다. 이와 비슷하게, CCL18은 제13주(-411.8 ng/mL)에 베이스라인 대비 뚜렷한 평균 감소(1510.7 ng/mL, 정상범위는 10 ~ 72 ng/mL)를 보였고, 제37주(제9개월)에, 혈장 CCL18 수치의 베이스라인 대비 평균 퍼센트 변화는 57.1% 감소해 599.6 ng/mL 였다.

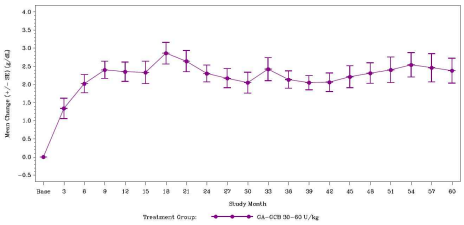
* 고셔병에서 Chitotriosidase, CCL18가 바이오마커로서 사용된다는 논문근거 제출(Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention, blood, 2004 103: 33-39)
</td>
</tr>
<tr>
<td>Efficacy, Safety and PK</td>
<td>TKT025 EXT I/II</td>
<td>Primary endpoint: Long-term safety
Secondary endpoint: Change in Hemoglobin concentration, platelet counts, and liver and spleen volumes</td>
<td>Multicenter, Open label, extension</td>
<td>velaglucerase alfa; 60 U/kg-30 U/kg; intravenous infusion every other week</td>
<td>6 months</td>
<td>Ongoing; (data to be presented from 03 February 2005 to 01 June 2009) / 10</td>
<td>
[참여인원] 총 10명 안전성 평가, 8명 완료
Table 2.5.5-1 Disposition of Patients in Studies HGT-GCB-058, TKT025EXT, and HGT-GCB-044
<table>
<tr><th></th><th>HGT-GCB-058</th><th>TKT025EXT</th><th colspan="3">HGT-GCB-044</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th></th><th>Overall VELA</th><th>IMI→VELA</th><th>034 VELA</th></tr>
<tr><td>Safety Population</td><td>211</td><td>10</td><td>41</td><td>16</td><td>38</td></tr>
<tr><td>Completed</td><td>189</td><td>8</td><td>12</td><td>7</td><td>30</td></tr>
<tr><td>Not Completed</td><td>22</td><td>2</td><td>29</td><td>9</td><td>8</td></tr>
</table>
Abbreviations: IMI=imiglucerase, VELA=velaglucerase alfa
Source: TKT025EXT CSR Table 10.1.1, HGT-GCB-044 CSR Table 10.1.1, HGT-GCB-058 CSR Table 10.1.1
· TKT025에 참여한 12명의 환자 중 10명이 TKT025EXT에 참여하도록 선택되었습니다. 8명의 환자가 TKT025EXT를 완료하였으며 1명은 동의를 철회하였고 1명은 임신 후 출산을 준비하면서 스폰서에 의해 연구 참여가 중단되었습니다.

· TKT025EXT 연구는 TKT025 연구를 완료한 환자들에게 현재 진행 중인 velaglucerase alfa 요법 개방표지 연장연구이다.
· 이 연장연구에 들어온 즉시 환자들은 최소 3개월 동안 격주로 velaglucerase alfa 60
</td>
</tr>
</table>

							U/kg 치료를 받아 총 12개월 동안 velaglucerase alfa 누적 치료를 받았다. 누적 치료 12개월 시점에서 환자들은 3개월 동안은 격주로 velaglucerase alfa 45 U/kg의 전환 용량을 투여하고 그 후로는 격주로 30 U/kg을 투여해도 되는지 결정하기 위한 평가를 받았다. 감소된 용량을 투여하려면 환자는 Seminars in Hematology 2004에 제시된, 타입 I 고셔병의 ERT 치료를 위한 1차년도 치료 목표 중 최소 2가지를 충족해야 했다. · TKT025EXT 연구의 일차 목적은 격주로 30 U/kg 또는 60 U/kg 용량을 정맥 투여하면서 velaglucerase alfa의 장기적 안전성을 평가하는 것이었다. · 효능 데이터의 마감일인 2009년 6월 1일 현재, TKT025 연구를 완료하고 TKT025EXT에 등록한 환자 10명 중에서 8명이 여전히 연구에 참여 중이고, 60개월 동안 격주로 velaglucerase alfa를 받아왔다. · 이 연장연구에서 투여된 velaglucerase alfa의 주된 용량은 격주 30 U/kg이었다. **[장기간 이득의 유지]** · TKT025EXT 연구는 인간에게 velaglucerase alfa를 최초로 실험한 연구(TKT025)의 연장연구이다. 환자들은 상용 velaglucerase alfa가 각 환자에게 이용 가능해지거나, 환자의 참여가 중단되거나, 연구가 중단될 때까지 격주로 치료 받고 있다. 효능은 헤모글로빈 농도, 혈소판 수, 간 용적, 비장 용적을 통해 계속 평가된다. TKT025/025EXT의 일차 목적은 velaglucerase alfa를 60 U/kg 용량과 30 U/kg 용량으로 격주 투여하면서 장기간 안전성을 평가하는 것이다. 이차 목적은 이 환자들에게서 혈액 파라미터와 간 용적 및 비장 용적 감소로 측정된 임상 활성에 대한 velaglucerase alfa의 효과를 계속 평가하는 것이다. TKT025의 환자 10명이 TKT025EXT에 등록되었다. 2명은 중도탈락 했고 8명(남성환자 4명과 여성환자 4명)은 velaglucerase alfa 치료를 최장 60개월 동안 받았다. TKT025/025EXT에 등록된 환자들은 1년간의 치료 후에 4가지 치료기준, 즉 헤모글로빈 농도, 혈소판 수, 간 용적, 비장 용적 중 2개에서 호전을 달성한 경우, TKT025와 TKT025EXT 연구에서 최소 12개월의 연속 velaglucerase alfa 치료 후에 60 U/kg에서 30 U/kg으로 용량을 낮춰 적정하기에 적격했다. 모든 환자는 치료 목표를 충족했고 이후에 용량을 30 U/kg으로 낮춰 적정했다. TKT025/025EXT에서 velaglucerase alfa 치료를 60개월 받은 후의 헤모글로빈 농도와 혈소판 수의 평균 증가는 그림 2.5.4-14 와 그림 2.5.4-15에 나와

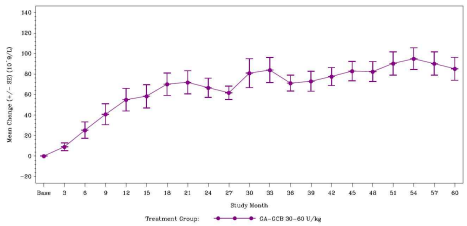
있다.

Figure 2.5.오류! 지정한 스타일은 사용되지 않습니다.-14 TKT025/025EXT: Mean Hemoglobin Concentration (g/dL) (±SE) at Scheduled Visits – Change from Baseline ITT Phase I/II Efficacy Population



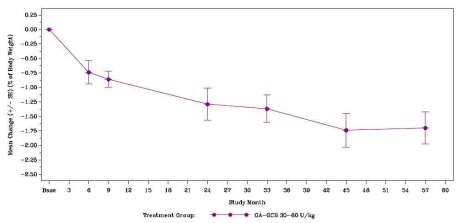
Note: Imputation was applied to missing data.
Baseline is defined as the hemoglobin concentration collected at the baseline visit in TKT025.
Source: Figure 10.7.1.3, ISE data set

Figure 2.5.오류! 지정한 스타일은 사용되지 않습니다.-15 TKT025/025EXT: Mean Platelet Count (x10^9/L) (±SE) at Scheduled Visits ITT Phase I/II Efficacy Patient Population



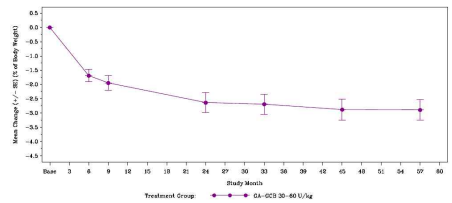
· 57개월 치료 후 간 용적과 비장 용적의 감소는 그림 2.5.4-16 와 그림 2.5.4-17에 나와 있다.

Figure 2.5.오류! 지정한 스타일은 사용되지 않습니다.-16 TKT025/025EXT: Mean Normalized (% of Body Weight) Liver Volume (±SE) at Scheduled Visits ITT Phase I/II Efficacy Patient Population



Note: Imputation was applied to missing data.
Baseline is defined as the liver volume collected at the baseline visit in TKT025
Reference: Figure 10.7.3.1, ISE data set

Figure 2.5.오류! 지정한 스타일은 사용되지 않습니다.-17 TKT025/025EXT: Mean Normalized (% of Body Weight) Spleen Volume (±SE) at Scheduled Visits ITT Phase I/II Efficacy Patient Population



Note: Imputation was applied to missing data.
Baseline is defined as the spleen weight collected at the baseline visit in TKT025
Reference: Figure 10.7.4.1, ISE data set

· 제60개월에서 헤모글로빈 농도의 베이스라인 대비 평균 증가는 +2.38 g/dL (95% CI: 1.60, 3.16; 21.26% 변화)였고 혈소판 수의 베이스라인 대비 증가는 +85.1 x 109 /L (95% CI: 59.8, 110.4; 157.18% 변화)였다. 57개월 치료 후 간 용적과 비장 용적에서, 정상화 간 용적의 베이스라인 대비 평균 퍼센트 감소는 -38.80% (95% CI: -49.10,

−28.50)이었고 정상화 비장 용적의 평균 퍼센트 감소는 −73.97% (95% CI: 89.33, −58.60) 이었다. TKT025EXT 연구에서 약 15개월 시점에 60 U/kg 용량에서 유지용량 30 U/kg 용량으로 용량을 감량했음에도 이런 견고한 결과가 달성되었다.

Table 2.5.4-3 Summary of Hemoglobin Concentration, Platelet Counts, and Liver and Spleen Volumes-Study TKT025EXT-ITT Population

	Baseline[a]	Year 7 (Month 81[b] or 84[c])	
	Median Observed Value	Median Observed Value	Mean Change from Baseline (95% CI)
n	10	10	10
Hemoglobin concentration (g/dL)			
Median	11.10	13.45	2.03
95% CI of the Mean			(1.4, 2.6)
p-value			<0.0001
Platelet counts (x10^9/L)			
Median	62.25	122.0	63.90
95% CI of the Mean			(45.7, 82.1)
p-value			<0.0001
Normalized Liver Volume (% BW)			
Median	4.40	2.30	-1.84

Table 2.5.4-3 Summary of Hemoglobin Concentration, Platelet Counts, and Liver and Spleen Volumes-Study TKT025EXT-ITT Population

	Baseline[a]	Year 7 (Month 81[b] or 84[c])	
	Median Observed Value	Median Observed Value	Mean Change from Baseline (95% CI)
95% CI of the Mean			(-2.5, -1.2)
p-value			0.0002
Normalized Spleen Volume (%BW)			
n	9	9	9
Median	3.80	0.50	-3.03
95% CI of the Mean			(-3.9, -2.2)
p-value			<0.0001

Abbreviations: BW=body weight, CI=confidence interval, ITT= intent-to-treat
Imputation was applied to missing data.
[a] Baseline is defined as data collected at the baseline visit in TKT025.
[b] Month 81 for liver and spleen volumes
[c] Month 84 for hemoglobin concentration and platelet counts.
Source: Tables 10.2..1.1, 10.2.1.2, 10.2.2.1, 10.2..2.2, 10.2.3.1, 10.2..3.2, 10.2.4.1, 10.2.4.2 and 10.2.5.1

· VPRIV는 핵심 연구에서 헤모글로빈 농도, 혈소판 수, 간 및 비장 부피 감소 기준선으로부터의 개선에 의해 관찰되는 바와 같이 지속적인 임상 활동을 나타냅니다.

[골밀도검사(BMD)]

· TKT025/TKT025EXT에는 모든 BMD 측정이 단일 DXA 스캐너에서 수행된, 044 연장연구보다 더 균일한 환자 집단이 포함되었음.

· TKT025EXT에서, 요추골 Z 기준선에서의 변화는 24개월차에 통계적으로 유효하였으며 81개월차의 마지막 평가에 이르기까지 통계적으로 유효하게 유지되었습니다.

· TKT025EXT의 환자들은 33개월차에 대퇴경부 BMD의 기준선에서 통계적으로 유효한 변화를 보였으며 마지막 평가인 81개월차까지 유지되었습니다.

[골수 내 물질(BMB)]

· TKT025EXT에서는 골수 내 물질이 평가되었습니다. 연구 TKT025EXT에 참여했던 성인 환자 10명의 기준선에서 정중 요추골 BMB 스코어는 6.0이어서 중증의 골수 침투를 나타냈습니다. 요추골의 가능한 BMB 스코어 범위는 0~8으로, 0은 영향이 없음을, 8은 가능한 한 가장 악화된 스코어를 의미합니다. 정중 요추골의 BMB 스코어는 9개월에 3.5,

							33개월에 1이었습니다. 81개월차까지 이 BMB 스코어는 1로 유지되었습니다. 57주차에 이르러, 연구에는 8명의 환자가 남아있었고 임상적으로 유의미한, 기준선에서 최소한 2 포인트의 감소폭이 81주차까지 달성되었습니다. **[임상약리학]** · 정맥 내 주입된 velaglucerase alfa 30U/kg은 순환에서 신속하게 제거되며 모든 환자에서 1차 제거 역학을 따랐습니다. 최대 혈청 농도 (Tmax)는 주입 개시 후 약 55분에 나타났습니다. 이것은 이론적으로 60분에 해당하는 명목상 주입 시간에 가까웠습니다. · 평균 T1/2는 약 9분, 평균 제거율은 약 6.5 mL/min/kg, 평균 Vss (체중[BW] 백분율)는 약 8.3%였습니다. 이러한 값은 T1/2는 6.8분, C1이 5.6 mL/min/kg, Vss가 5.4% BW로 나타났던 TKT025 39주차에서 60 U/kg EOW 투여량에 대해 보고된 것과 일치합니다. **[치료유발 유해사례]** · TKT025EXT에서 보고된 치료 유발 AE는 TKT025EXT의 첫 주입이 시작되면서 수집되었습니다. 이 연구 중에 모든 환자들은 최소 1가지의 AE를 보고하였습니다. 6년 이상 동안 단 1명의 환자가 보고했던 AE만 연구자에 의해 약물 관련인 것으로 판단되었습니다. 2명이 중증의(severe) AE를 보고하였고 4명의 환자는 심각한(serious) 유해 사례(SAE)를 보고하였습니다. 사망자는 없었으며 AE로 인하여 영구적으로 참여를 중단한 환자도 없었습니다. **[일반적인 유해 사례]** · TKT025EXT 중에 가장 흔하게 보고된(4명, 40%) 치료 유발 AE는 관절통(8명, 80%), 상부 복통(7명, 70%), 등통증, 인플루엔자, 두통, 발열(각 6명, 60%), 코인두염, 인후두 통증, 피로(각 5명, 50%), 복통, 치은출혈, 구역, 요로 감염, 극심한 통증(각 4명, 40%) 등이었습니다. **[연구 약물 관련 가장 흔한 유해 사례]** · TKT025EXT에서 나타난 AE 중, 주입 관련 AE로도 여겨지는 골통증과 피로 등 2가지(1명에서 발생)는 연구자에 의해 VPRIV 관련 증상으로 판단되었습니다. **[유해 사례 – 주입 관련 유해 사례]** · TKT025EXT에서 10명의 환자 중 1명이 주입 관련 AE로 등통증을 겪었으며 이 사례가 이 연구 중 보고된 유일한 주입 관련 AE였습니다.
Efficacy	HGT-	Primary	Multicente	velaglucera	9	Naïve	· Imiglucerase는 활성 대조약으로서

and Safety	GCB-039 / III	endpoint: Change in hemoglobin concentration Secondary endpoints: Change in platelet counts, spleen volume, liver volume, chitotriosidase and CCL18 levels	r, Randomized, Double-blind, active comparator (imiglucerase), controlled	se alfa 60 U/kg imigluceras e 60 U/kg Intravenous infusion every other week	month s	patients ≥2 years of age with type 1 Gaucher disease / 34	선택되었다. Imiglucerase는 타입 I 고셔병 환자의 치료용으로 승인된 ERT이다. 이 연구에 적격하려면 환자는 고셔병 치료를 받은 적이 없어야 했다. **[유효성]** **1. 헤모글로빈 농도** **Table 2.5.4-6 Mean (± SE) Absolute (g/dL) Change in Hemoglobin from Baseline to Week 41 by Randomized Treatment Group–ITT and PP Populations** **Baseline[a]** / **Change from Baseline Week 41** / **Difference in Mean Change between Treatment Groups** Hemoglobin Concentration: velaglucerase alfa 60 U/kg | imiglucerase 60 U/kg | velaglucerase alfa 60 U/kg | imiglucerase 60 U/kg | Mean Treatment Difference | 97.5% One-sided CI (L, U) **ITT Population** n: 17 | 17 | 17 | 17 | 34 Mean: 11.512 | 10.459 | 1.624 | 1.488 | 0.135 | -0.596, inf Std. Err.: 0.299 | 0.329 | 0.223 | 0.281 **PP Population** n: 15 | 15 | 15 | 15 | 30 Mean: 11.343 | 10.387 | 1.677 | 1.520 | 0.157 | -0.599, inf Std. Err.: 0.274 | 0.311 | 0.249 | 0.273 · 두 치료군 변화는 유사함. · 평균 치료차이 0.135 g/dL · 첫 헤모글로빈 반응(+1 g/dL)에 걸리는 시간도 두 군 비슷함. → Velaglucerase alfa 군의 베이스라인 헤모글로빈 농도 중앙값이 11.4 g/dL로, imiglucerase 군의 값(10.6 g/dL)보다 0.8 g/dL 높음에도 불구하고 ITT 모집단과 PP 모집단의 하한은 정의된 비열등성 한계 -1 g/dL보다 컸다. 이 견고한 결과는 일차 평가변수가 충족되었음을 뒷받침 한다. **2. 혈소판 수** **Table 2.5.4-8 Observed Values (x 10^9/L) at Baseline and Absolute Change in Platelet Counts from Baseline to Week 41 by Randomized Treatment Group – ITT Population** **Baseline[a]** / **Change from Baseline Week 41** / **Difference in Mean Change between Treatment Groups** Platelet Count: velaglucerase alfa 60 U/kg | imiglucerase 60 U/kg | velaglucerase alfa 60 U/kg | imiglucerase 60 U/kg | Mean Treatment Difference | 97.5%[b] One-sided CI (L, U) n: 17 | 17 | 17 | 17 | 34 Mean: 161.12 | 181.21 | 110.41 | 144.38 | -38.71 | (-88.42, 10.99) Std. Err.: 22.068 | 24.580 | 17.159 | 22.760 · 평균 혈소판 수는 velaglucerase alfa 치료군과 imiglucerase 치료군 둘 다에서 치료기간 동안 증가했다. 표 2.5.4-8에서 보듯이 베이스라인 혈소판 수는 velaglucerase 군보다 imiglucerase군에서 더 컸다 (161.1 x 109 /L 대 181.2109 /L). 그러나 그 차이는 임상적으로 의미 없었고 평균의 표준오차는 겹쳤다. → 베이스라인으로부터의 변화는 통계학적으로 유의성 없음 **2-1. 혈소판 반응 범주** · 9개월 치료 후에 혈소판 수의 이차 평가변수를 충족한 Velaglucerase alfa 60 U/kg 치료 경험이 없는 환자들과 imiglucerase 60 U/kg 치료 환자들 사이에 베이스라인 대비 변화에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. **3. 간 용적**

	Baseline[a]		Change from Baseline Week 41		Difference in Mean Change between Treatment Groups[b]	
Normalized Liver Volume	velaglucerase alfa 60 U/kg	imiglucerase 60 U/kg	velaglucerase alfa 60 U/kg	imiglucerase 60 U/kg	Mean Treatment Difference	95% Two-sided CI (L, U)
n	17	17	17	17		34
Mean	4.44	4.16	-1.31	-1.10	-0.07	(-0.43, 0.29)
Std. Err.	0.555	0.335	0.347	0.182		

· 2~17세 환자군과 ≥18세 환자군 간의 장기 용적의 차이를 보정하기 위해, 간 용적 변화의 모든 분석에서는 베이스라인 간 용적, 비장절제 상태, 체중으로 정상화된 간 용적을 제시한다.

· 이차 유효성 평가변수를 충족하는 두 개의 치료군에서 베이스라인으로부터 정상화된 간 용적 감소에 있어서 유의적인 차이가 없음

4. 비장 용적 반응범주

표 2.5.4-12

Table 2.5.오류! 지정한 스타일은 사용되지 않습니다.-13 Observed Values at Baseline and Absolute Change in Normalized Spleen Volume from Baseline at Scheduled Visits by Randomized Treatment Group – ITT Population

	Baseline[a]		Change from Baseline Week 41		Difference in Mean Change between Treatment Groups[a]	
Normalized Spleen Volume	velaglucerase alfa 60 U/kg	imiglucerase 60 U/kg	velaglucerase alfa 60 U/kg	imiglucerase 60 U/kg	Mean Treatment Difference	95% Two-sided CI (L, U)
n	7	7	7	7		14
Mean	2.53	4.24	-1.34	-2.46	0.08	(-0.52, 0.68)
Std. Err.	0.641	1.475	0.424	0.966		
Median	1.90	1.40	-0.90	-0.60		
Minimum	1.4	0.6	-3.8	-5.5		
Maximum	6.3	8.9	-0.6	-0.1		

Note: Imputation was applied to missing data.
There are 20 splenectomized patient(s) excluded (10 GA-GCB 60 U/kg; 10 imiglucerase 60 U/kg).
p Based on a mixed model adjusting for age at informed consent and baseline values.
Reference: Table 10.2.4.3, Table 10.2.4.4, and 10.2.11.2 HGT-GCB-039 Clinical Study Report

· 베이스라인 평균 정상화 비장 용적은 velaglucerase alfa군과 imiglucerase군에서 각각 체중의 2.53%와 4.24%였다. 정상화 비장 용적 중앙값은 velaglucerase alfa군에서 체중의 1.90%, imiglucerase군에서 체중의 1.40%로 두 치료군 간에 비슷했다.

· 이 평균 변화에 대하여 모델로 추정된 평균 치료군 차이는 체중의 0.08%였다. 95% 신뢰구간은 (-0.52 , 0.68)였고 0을 포함하여, 이 이차 유효성 평가변수를 충족하는 두 치료군 간에 정상화 비장 용적의 베이스라인 대비 감소에서 유의적인 차이가 없음

5. 혈장 CHITOTRIOSIDASE와 CCL18

Table 2.5.오류! 지정한 스타일은 사용되지 않습니다.-14 Observed Values at Baseline and Absolute Change in Plasma Chitotriosidase (nmol/mL/h) from Baseline at Scheduled Visits by Randomized Treatment Group – ITT Population

	Baseline		Change from Baseline Week 41		Difference in Mean Change between Treatment Groups[a]	
Plasma Chitotriosidase (nmol/mL/h)	velaglucerase alfa 60 U/kg	imiglucerase 60 U/kg	velaglucerase alfa 60 U/kg	imiglucerase 60 U/kg	Mean Treatment Difference	95% Two-sided CI (L, U)
n	10	11	10	11		21
Mean	45534.2	50076.9	-34711.9	-35109.5	-703.6	(-11762.3, 10355.1)
Std. Err.	8831.12	9064.46	6887.77	7310.22		
Median	40686.0	36319.0	-29741.5	-25951.0		
Minimum	15815	23408	-84842	-99848		
Maximum	99393	112777	-13097	-13095		

Note: Imputation was applied to missing data.
There are 13 patient(s) deficient in chitotriosidase activity who were excluded (7 GA-GCB 60 U/kg; 6 imiglucerase 60 U/kg).
q Based on a mixed model adjusting for age at informed consent, splenectomy status and baseline values.
Reference: Table10.2.5.1, Table 10.2.5.2, and 10.2.11.2, HGT-GCB-039 Clinical Study Report

· Chitotriosidase 수치는 21명에게서 측정되었다 (velaglucerase alfa군의 11명과 imiglucerase군의 10명). Chitotriosidase가

							검출되지 않은 13명 중 12명에게는 24bp 중복이 있었고, 나머지 1명에게는 다른 돌연변이가 있었다. · 베이스라인 chitotriosidase 수치 중앙값은 velaglucerasealfa군에서 45534.2 nmol/mL/h였고, chitotriosidase 수치는 40주 치료 동안에 감소했다. 제41주에, velaglucerase alfa군에서 비보정 평균 감소는 34711.9 nmol/mL/h 이었으나 imiglucerase군에서 비보정 평균 감소는 35109.5 nmol/mL/h 이었다. 베이스라인 chitotriosidase 수치, 비장절제 상태, 피험자 동의서 상의 연령(2~17세 대 ≥18세)을 보정한 선형 혼합 모델을 사용해 추정된 평균 치료군 차이는 -703.6 nmol/mL/h 이었고 0을 포함한 신뢰구간은 (-11762.3, 10355.1) 이었다. · 이것은 이 이차 효능 종점을 충족한 두 치료군 사이에 chitotriosidase 수치의 베이스라인 대비 감소에서 유의한 차이가 없었음을 입증한다. **[탐색적 평가변수]** **1. 연령별 헤모글로빈 변화** · 제41주의 헤모글로빈 농도에 대한 velaglucerase alfa와 imiglucerase의 효과를 2~17세 코호트와 ≥18세 코호트 내에서 비교했다. 각각의 추정된 치료군 차이의 신뢰구간은 0을 포함했으므로 두 연령 하위군 내 헤모글로빈 농도 변화에서 두 치료군 간에 통계적으로 유의한 치료군 차이가 없음을 입증했다. **2. 성별 헤모글로빈 변화** · 제41주의 헤모글로빈 농도에 대한 velaglucerase alfa와 imiglucerase의 효과를 남성환자 코호트와 여성환자 코호트 내에서 비교했다. 각각의 추정된 치료군 차이의 신뢰구간은 0을 포함했으므로 두 성별 하위군 내 헤모글로빈 농도 변화에서 두 치료군 간에 통계적으로 유의한 치료군 차이가 없음을 입증했다. **3. 비장절제 상태별 헤모글로빈 변화** · 전향적으로 정의된 비장절제 상태 하위군 분석은 HGT-GCB-039에서 탐색적 목적으로맊 계획되었다. 제41주의 헤모글로빈 농도에 대한 velaglucerase alfa와 imiglucerase의 효과를 비장 무손상 환자군과 비장절제 환자군 내에서 비교했다. 각각의 추정된 치료군 차이의 신뢰구간은 0을 포함했으므로 두 하위군 내에서 헤모글로빈 농도 변화에서 두 치료군 간에 통계적으로 유의한 치료군 차이가 없음을 입증했다.

							[안전성 결과] • 이미글루세라제와 베라글루세라제 알파 두 가지 투여 받은 환자 모두 60 Units/kg에서 안전하고 내약성 보임(성인과 2세 이상 소아, 남녀 모두에서). • 9개월의 임상시험 기간 동안 각 군에서 16/17명(94.1%)에서 적어도 1개의 AE가 발생. • 이미글루세라제와 베라글루세라제 알파 두 가지 투여 받은 환자 모두 치료관련 중대한 이상반응은 심각성에서 mild, moderate이었음. • 이미글루세라제와 베라글루세라제 알파 두 가지 투여 받은 환자 중 10% 이상의 환자에서 가장 빈번하게 발생한 AE는 유사함. 베라글루세라제 알파 관련 치료관련 가장 빈번하게 나타난 AE는 arthralgia(관절통), pyrexia(발열) (각 4명). • 이미글루세라제와 베라글루세라제 알파 두 가지 투여 받은 환자 모두 주입관련 이상반응은 심각성에서 mild였음. • 32/34명의 환자는 주입관련 전처리를 필요로 하지 않았음 • 베라글루세라제 알파 투여 naive 환자는 AE로 인한 임상시험 중단 없으나, 이미글루세라제 알파 naive 환자 1명은 AE로 인한 동의 철회하여 중단하였음. • 3/4건의 중대한 SAE는 베라글루세라제 알파와 연관이 없음 • 사망환자 없음 • 베라글루세라제 알파 투여 환자는 항체 양성반응을 보이는 환자가 없으나(0/17), 이미글루세라제 투여 환자 중 4/17명(23.5%)에서 항체 양성을 보였음. • 이미글루세라제와 베라글루세라제 알파 투여 환자의 안전성은 비교 결과 유사하게 나타남 **[검토 의견]** • 이 임상시험은 이미글루세라제와 베라글루세라제 알파를 head-to-head로 비교한 유일한 임상시험으로 환자 숫자가 적어 통계적으로 분석할 수는 없는 자료이나 유해사례 목록 및 안전성 결과 보고서 등 제출 결과 검토하였음. 이미글루세라제와 베라글루세라제 알파 투여 환자의 안전성은 비교 결과 유사하게 나타남.
Efficacy, Safety and PK	TKT032 / III	Primary Endpoint: Change in Hemoglobin concentration	Multicenter, Randomized, Double-bl	velaglucerase alfa, 45 U/kg or 60 U/kg; intravenous	12 months	Naïve patients ≥2 years of age with type 1	· **1차 평가변수: 헤모글로빈 농도 증가로 평가한 60U/kg 투여군의 유효성 확인** · velaglucerase alfa 60 U/kg이나 40 U/kg 중 하나를 고정 용량으로 격주 투여하도록 1:1 비율로 무작위 배정되었다. 두 치료군의

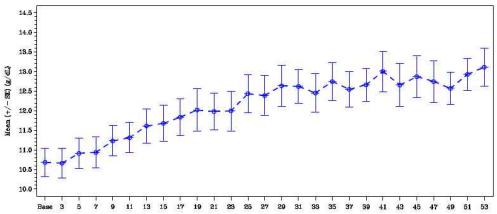
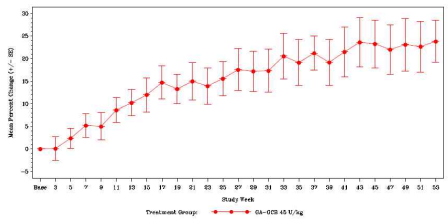
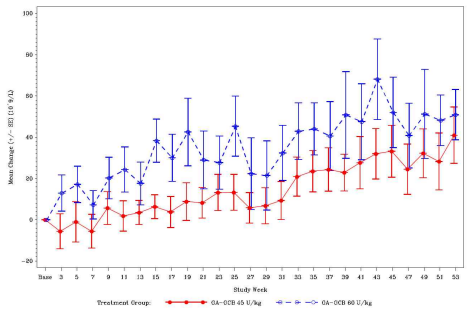
		(60 U/kg) <u>Secondary endpoints:</u> Change in hemoglobin concentrations (45 U/kg) platelet count, spleen volume, liver volume, CCL18 and chitotriosidase levels	ind, parallel group, controlled	infusion every other week		Gaucher disease (Treatment naïve any previous treatment for Gaucher disease at least 30 months prior to entry) / 25	치료법은 연구약을 51주(12개월) 격주로 환자당 26회 정맥 주입하는 것이었다. 비장을 절제한 환자들은 제외되었다. 환자 25명이 13 ~ 45 U/kg과 12 ~ 60 U/kg에 무작위 배정되었다. 전체 25명이 연구를 완료했다 **[유효성]** **1. 헤모글로빈 농도** **Figure 7-1 Mean Hemoglobin Concentration (g/dL) (+/- SE) at Scheduled Visits Velaglucerase alfa (GA-GCB) 60 U/kg Treatment Group - ITT Population**  **→ 헤모글로빈 농도 증가로 평가한 60U/kg 투여군의 유효성 확인하여 1차 평가변수 만족** · 60 U/kg군의 헤모글로빈 농도는 치료 개시 후 제6, 제9 및 제12개월(즉, 제 25주, 제37주, 제53주)에 임상적으로 의미 있는, 베이스라인 대비 평균 증가를 보였다. 이 치료군에서 최대 평균 증가는 이 연구의 마지막 평가인 제53주에 나타났다. **Figure 2.5.오류! 지정한 스타일은 사용되지 않습니다.-2 TKT032: Mean Hemoglobin Concentration (g/dL) (±SE) at Scheduled Visits – Mean Percent Change from Baseline - Velaglucerase alfa (GA-GCB) 45 U/kg Treatment Group - ITT Population**  · 45 U/kg군의 헤모글로빈 농도의 베이스라인 대비 퍼센트 변화의 증가는 그림 2.5.4-2에 나와 있다. 이 치료군에서 최대 평균 증가는 이 연구의 마지막 평가인 제53주에 나타났다. <u>45 U/kg군에서 헤모글로빈 농도의 베이스라인 대비 임상적 유의미한 평균 증가(즉, ≥1.0 g/dL)는 제3, 6, 9, 12개월 (즉, 제13, 25, 37, 53주)에 나타났다.</u> **2. 혈소판 수**

							Figure 2.5.오류! 지정한 스타일은 사용되지 않습니다.-3 **TKT032 Mean Platelet Count (x10^9/L) (±SE) at Scheduled Visits by Randomized Velaglucerase alfa (GA-GCB) Treatment Group – Percent Change from Baseline - ITT Population**  · 베이스라인에서의 평균 혈소판 수는 60 U/kg군에서 107.96 x 109 /L, 40 U/kg군에서 84.38 x 109 / 이었다. 평균 혈소판 수는 velaglucerase alfa를 이용한 1년 치료기간 동안 증가했다. · 60 U/kg군에서, 혈소판 수의 베이스라인 대비 최대 평균±표준오차(SE) 증가, 베이스라인 대비 1.5배 증가는 제 53주에 50.88±12.22 x 109 /L (65.93%±16.932%) (N=12)였고, 통계적으로 유의한 변화였다 (95% CI: 28.66, 103.19). · 45 U/kg군에서, 혈소판 수의 베이스라인 대비 최대 평균±표준오차(SE) 증가, 즉 베이스라인 대비 1.5배 증가는 40.92 ±13.640 x 109/L (66.38% ±23.815%; N=13)였고, 이 변화 역시 통계적으로 유의했다 (95% CI: 14.49, 118.27). · 혈소판 수의 증가가 45 U/kg군(제25주)보다 60 U/kg군(제13주)에서 더 일찍 일어났고 **전반적으로 혈소판 수의 평균 증가가 60U/kg군에서 더 높았음**을 입증한다. **2-1. 혈소판 반응 범주** · 베이스라인 혈소판 수치가 정상치(<150 x 109 /L)였던 환자를 제외하고, 혈소판 수치 반응 범주에 대한 분석을 수행함. · 최소 15 x 109 /L 증가라고 정의된 혈소판 수 반응(중등도~우수)에 의하면, 60 U/kg군에서는 환자의 81.8%, 45 U/kg군에서는 환자의 58.3%가 제12개월까지 혈소판 수 반응을 보여 velaglucerase alfa 60 U/kg군에 유리한 용량 관련 효과가 관측되었다. velaglucerase alfa 60 U/kg을 투여한 환자 11명 중에서는 단 2명(18.2%)이 제12개월까지 혈소판 수 반응을 경험하지 않았던 반면에 45 U/kg군에서는 12명 중 5명(41.7%)이 제12개월까지 혈소판 수 반응을 경험하지 않았다. · 60 U/kg군에서는 혈소판 수의 우수 반응을 보인 환자의 비율이 제13주에 27.3% (11명 중 3명)에서 제37주와 제53주에 최대 54.5% (11명 중 6명)으로 증가했다. 제53주에,

							환자의 27.3%(11명 중 3명)는 중등도 반응을 보였고 18.2%(11명 중 2명)는 반응을 보이지 않았다. · 45 U/kg군에서는 혈소판 수의 우수 반응을 보인 환자의 비율이 제13주에 16.7% (11명 중 2명)에서 제37주와 제53주에 최대 50.0% (11명 중 6명)으로 증가했다. 제53주에, 환자의 8.3%(12명 중 1명)는 중등도 반응을 보였고 41.7%(12명 중 5명)는 반응을 보이지 않았다. **3. 간 용적** · TKT032 연구의 베이스라인에서 정상화 간 용적의 중앙값은 60 U/kg군에서 3.65% (정상치의 1.46배; 정상치는 체중의 2.5%4), 45 U/kg군에서 3.50%(정상치의 1.4배)였다. · 제51주에 정상화 간 용적의 중앙값은 60 U/kg군에서 3.05% (정상치의 1.22배), 45 U/kg군에서 3.10%(정상치의 1.24배)였다. · 정상화 간 용적은 velaglucerase alfa 격주 투여를 이용한 1년 간의 치료에서 감소했다. 제51주까지, 60 U/kg군에서 정상화 간 용적의 베이스라인 대비 평균 감소는 17.02 %였다 (체중의 0.84%, 95% CI: -27.01, -7.03; 다중 검사를 조정한 후에는 통계적으로 유의하지 않았음). · 제51주까지, 45 U/kg군에서 정상화 간 용적의 베이스라인 대비 평균 감소는 6.22 %였다 (체중의 -0.30%, 95% CI: -18.05, 5.61). · 정상화 간 용적 감소는 두 용량군 중 어느 군에서도 통계적 유의성에 도달하지 않았지만 데이터는 60 U/kg군에서 더 견고한 반응을 암시한다. **3-2. 간 용적 반응범주** · 간 용적 변화의 우수 반응은 베이스라인 대비 ≥ 30% 감소, 중등도 반응은 베이스라인 대비 ≥ 10%, <30% 감소, 무반응은 <10% 감소라고 정의되었다. · *60 U/kg군*에서, 제25주에 환자의 18.2%(11명 중 2명)은 정상화 간 용적에서 우수 반응, 36.4%(11명 중 4명)은 중등도 반응, 45.5%(11명 중 5명)은 무반응이었다. 제51주에, 환자의 9.1%(11명 중 1명)은 간 용적에서 우수 반응, 72.7%(11명 중 8명)은 중등도 반응, 18.2%(11명 중 2명)은 무반응이었다. · 45 *U/kg군*에서, 제25주에 환자의 18.2%(11명 중 2명)은 정상화 간 용적에서 우수 반응, 27.3%(11명 중 3명)은 중등도 반응, 54.5%(11명 중 6명)은 무반응이었다. 제51주에, 환자의 9.1%(11명 중 1명)은 간 용적에서 우수 반응, 54.4%(11명 중 6명)은

							중등도 반응, 36.4%(11명 중 4명)은 무반응이었다. · 전체 환자의 36%의 제25주 간 용적 데이터는 귀속된 데이터이다. 제51주 MRI가 결측된 환자는 없었다. **4. 비장 용적** · TKT032 연구의 베이스라인에서 정상화 비장 용적의 중앙값은 60 U/kg군에서 2.80%(정상치의 14.0배; 정상치는 체중의 0.2%), 45 U/kg군에서 2.90%(정상치의 14.5배)였다. · 제51주에 정상화 비장 용적의 중앙값은 60 U/kg군에서 1.15% (정상치의 5.75배), 45 U/kg군에서 1.90%(정상치의 9.50배)였다. · 평균 정상화 비장 용적은 velaglucerase alfa 격주 1회 투여의 51주 치료기간 동안 감소했다. 제51주까지, 60 U/kg군에서 베이스라인 대비 평균 감소는 50.35%(체중의 −1.92%, 95% CI: −3.04, −0.79)였다. · 제51주까지, 45 U/kg군에서 베이스라인 대비 평균 감소는 39.88%(체중의 −1.87%, 95% CI: −3.17, −0.57)였다. · 여러 검사결과를 보정한 후에도 두 치료군의 변화는 통계적으로 유의했다. **4-1. 비장 용적 반응범주** · 비장 용적 변화의 우수 반응은 베이스라인 대비 ≥ 30% 감소, 중등도 반응은 베이스라인 대비 ≥ 10%, <30% 감소, 무반응은 <10% 감소라고 정의되었다. · 제25주에, *60 U/kg군 환자*의 72.7%(11명 중 8명)은 우수 반응, 9.1%(11명 중 1명)은 중등도 반응, 18.2%(11명 중 2명)은 무반응이었다. 제51주에, 60 U/kg군 환자의 90.9%(13명 중 8명)은 비장 용적에서 우수 반응, 9.1%(13명 중 1명)은 중등도 반응을 보였고, 무반응 환자는 없었다. · *45 U/kg군*에서, 제25주에 환자의 61.5%(8/13명)은 우수 반응, 7.7%(1/13명)은 중등도 반응, 30.8%(4/13명)은 무반응이었다. 45 U/kg군에서, 제51주에 환자의 76.9%(10/13명)은 우수 반응, 15.4%(2/13명)은 중등도 반응, 7.7%(1명)은 무반응이었다. **5. 혈장 CHITOTRIOSIDASE와 CCL18** · Chitotriosidase 변화는 60 U/kg군의 2명과 45 U/kg군의 7명에게서만 평가되었다. 나머지 16명(60 U/kg군의 10명과 45 U/kg군의 6명)은 chitotriosidase 활성이 결핍되어서(즉, 베이스라인 값이 정상치 상한(ULN)인 5700 nmol/mL/h보다 낮았음) 분석에서 제외되었다. · 평가된 2명에게서, velaglucerase alfa 60

							U/kg은 평균 chitotriosidase 수치에서 제12개월에 베이스라인 대비 뚜렷한(27413.0 nmol/mL/h) 감소를 보였다. 그에 비해, 평균 CCl18 수치에서는 제12개월에 0.05 수치 수준의 명목상 유의한 감소를 보였다(-1379.8 ng/mL, p=0.0001). · Velaglucerase alfa 45 U/kg은 평가된 7명에게서 제12개월에, 혈장 chitotriosidase (-24499.3 nmol/mL/h, p=0.0038)에서 0.05 수준의 명복상 유의한 평균 감소를 보였다. 그에 비해 평균 CCl18 수치에서는 제12개월에 0.05 수치 수준의 명목상 유의한 감소를 보였다(-1215.4 ng/mL, p=0.0005). [탐색적 평가변수] **1. 연령별 헤모글로빈 변화** · 연령별 분석은 탐색적인 성격이지만, TKT032에서, velaglucerase alfa 60 U/kg과 45 U/kg은 소아 환자들(<17세)에게서 연구 전체 모집단의 것과 비슷한 규모의 헤모글로빈 농도증가를 보였다. · *60 U/kg군*에서 2~17세 환자 4명의 베이스라인부터 제53주까지 헤모글로빈의 평균 증가는 임상적으로 의미 있고(+1.738 g/dL) 명목상 유의했다 (95% CI: 0.718, 2.757). ≥ 18세 환자 8명의 베이스라인부터 제53주까지 헤모글로빈의 평균 증가는 임상적으로 의미 있고(+2.775 g/dL) 명목상 유의했다 (95% CI: 1.790, 3.760). 이 데이터는 소아 환자는 물론 성인 환자도 velaglucerase alfa 60 U/kg을 1년간 격주 투여하는 치료에 반응한다는 것을 암시한다. · *45 U/kg군*에서, 2~17세 환자 3명의 베이스라인부터 제53주까지 헤모글로빈의 평균 증가는 임상적으로 의미 있고(+2.767 g/dL) 명목상 유의했다 (95% CI: -0.995, 6.529). ≥ 18세 환자 10명의 베이스라인부터 제53주까지 헤모글로빈의 평균 증가는 여러 검사결과를 보정하지는 않았지만 임상적으로 의미 있고(2.340 g/dL) 명목상 유의했다(95% CI: 1.156, 3.524). **2. 성별 헤모글로빈 변화** · TKT032에서, velaglucerase alfa 60 U/kg과 45 U/kg은 전체 연구 모집단에서 나타난 것과 비슷한 규모로 남성 환자와 여성 환자들의 헤모글로빈 농도 증가를 보였다. **[안전성]** · vital signs, 12-lead ECG, chlinical chemistry, hematology, ruinalysis을 평가함 · 92%(23/25명)가 적어도 한번의 이상반응 경험함. · 60.0%(15/25명)가 적어도 한번의 약물관련

							이상반응이었음 · 56.0%(14/25명)가 적어도 한번의 주입관련 이상반응이었음 · 8.0%(2/25명)가 심각한 이상반응이었음(45U 투여군에서 syncope, thrombocytopenia), 생명위협의 이상반응은 없었음. · 1년동안 약 투여를 중단한 사례는 없었음.
Efficacy and Safety	TKT034 II/III	Primary endpoint: Safety Secondary endpoints: Change in platelet counts, hemoglobin concentration, spleen and liver volume, CCL18 and chitotriosidase levels	Multicenter, Open label	velaglucerase alfa, 15 U/kg to 60 U/kg; intravenous infusion every other week	12 months	type 1 Gaucher disease patients ≥2 years of age previously treated with imiglucerase (same dose for the 6 months prior to entry) / 40	**[Imiglucerase ERT로부터 전환된 환자들에서 II상 연구]** · TKT034 연구는 타입 I 고셔병 때문에 적어도 연속 30개월 동안 imiglucerase 치료를 받았던 ≥2세 환자들에게서 격주 velaglucerase alfa 요법의 안전성을 평가하는 연구였다. · 비장을 절제한 환자들과 imiglucerase 항체에 양성인 환자들은 배제되지 않았다. · 환자들은 연구 등록 전 6개월 동안 동일 용량의 imiglucerase를 받아야 했다. · 적격 환자들은 15 U/kg ~ 60 U/kg 이었던 그들의 imiglucerase 용량과 똑같은 용량(U/kg)의 velaglucerase alfa를 격주 투여하기 위해 등록되었다. · 필수 요건을 충족한 환자들은 velaglucerase 재택 투여가 허용되었다. · 치료 기간 내내 환자들에게서 임상 파라미터(즉, 헤모글로빈 농도, 혈소판 수, 간 용적, 비장 용적)의 변화를 모니터 했다. 각 환자의 데이터는 공칭 용량군 4개 중 하나 안에 요약되었다. · 환자의 용량군을 결정하기 위해, 각 환자마다 실제 주입된 실제 용량의 평균이 산출되었고 환자 데이터는 평균 용량에 따라 용량군에 할당되었다. · 이 연구의 일차 목적은 이전에 imiglucerase 치료를 받은 환자들에게 51주(12개월) 동안 격주 투여된 velaglucerase alfa의 안전성을 평가하는 것이었다. 이차 목적은 헤모글로빈 농도, 혈소판 수, 간 용적, 비장 용적의 베이스라인 대비 변화를 평가하는 것이었다. 41명이 등록되었고 그 중 40명이 velaglucerase alfa의 최소 1회 용량(전체 또는 일부)를 받았다. · Imiglucerase를 이용한 장기간 안정적 ERT로부터 동일 용량의 Velaglucerase alfa ERT로 전환한 환자들의 안전성을 평가하고, 임상 파라미터(헤모글로빈 농도, 혈소판 수, 정규화 간 부피, 정규화 비장 부피)가 기 정의된 한계 내에서 연구 시작 때의 값을 계속 안정적으로 유지하는지를 평가하도록 설계되었다. · 지속적인 임상적 안정성 있음 · 치료제 전환 후 간, 비장 부피 감소/혈소판 수 증가 · TKT034 시험에서 환자들이 안정적 장기간 Imiglucerase ERT로부터 Velaglucerase alfa로

							전환되었을 때, 헤모글로빈 농도는 12개월 후에도 유지되었고, 혈소판 수의 증가는 신뢰구간이 0을 포함하지 않았지만, 설정된 안정성 범위 내에 있었다. **[Imiglucerase ERT로부터 전환된 환자들에서 헤모글로빈 농도 (TKT034)]** · imiglucerase로부터 전환 후 velaglucerase alfa 치료 12개월 동안, 평균 헤모글로빈 변화는 계속 ± 1 g/dL의 효능기준 이내에 계속 있었다. 이 결과는 imiglucerase에서 velaglucerase alfa로 전환한 환자들에서 평균 베이스라인 헤모글로빈 농도가 베이스라인부터 12개월 기간 동안 유지되었으며, velaglucerase alfa는 타입 I 고셔병 환자에서 헤모글로빈 농도의 호전을 유지시키는 데 imiglucerase만큼 효과가 있다는 것을 보여준다. **[Imiglucerase ERT로부터 전환된 환자들에서 기타 효능 변수 (TKT034)]** **1. 혈소판 수** · Imiglucerase에서 velaglucerase alfa로 전환한 환자들에서 평균 베이스라인 혈소판 수는 베이스라인부터 12개월 치료 동안 유지되었다. 베이스라인에서 혈소판 수 중앙값은 162.000 x109/L 이었다. 53주 간의 velaglucerase alfa 치료 후에, 혈소판 수의 베이스라인 대비 평균 변화는 7.04%였다. 혈소판 수의 퍼센트 변화의 90% 신뢰구간은 0.54%와 13.53%여서 ±20%라는 효능기준 이내였다. 이 데이터는 혈소판 수가 velaglucerase alfa 치료 12개월 내내 치료수준에 유지되었음을 입증한다. **2. 간 용적** · 체중으로 정상화된 간 용적의 제25주와 제51주에서의 평균 변화는 표 2.5.4-17에 나와 있고, 약 6개월 간격의 평균 정상화 간 용적, 정상화 간 용적의 평균 변화, 정상화 간 용적의 퍼센트 변화는 그림 2.5.4-8, 2.5.4-9, 2.5.4-10에 각각 나와 있다. · Imiglucerase에서 velaglucerase alfa로 전환환 환자들에서 평균 베이스라인 정상화 간 용적은 베이스라인부터 12개월 치료 동안 유지되었다. 베이스라인에서 평균 정상화 간 용적은 2.10%였다. 51주간의 velaglucerase alfa 치료 후에, 정상화 간 용적의 베이스라인 대비 평균 퍼센트 변화는 -0.03%였다. 정상화 간 용적의 퍼센트 변화의 90% 신뢰구간은 -2.62%에서 2.56%까지로, 정의된 효능기준인 15% 이내였다 (표 10.2.10.1.1 TKT034 임상 연구 보고서). · 이 데이터는 정상화 간 용적이 velaglucerase

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>alfa 치료 12개월 내내 치료수준에 유지되었음을 입증한다.

3. 비장 용적
· 체중으로 정상화된 비장 용적의 제25주와 제51주에서의 평균 변화는 표 2.5.4-18에 나와 있고, 약 6개월 간격의 평균 정상화 비장 용적, 정상화 비장 용적의 평균 변화, 정상화 비장 용적의 퍼센트 변화는 그림 2.5.4-11, 2.5.4-12, 2.5.4-13에 나와 있다.
· Imiglucerase에서 velaglucerase alfa로 전환환 환자들에서 평균 베이스라인 정상화 비장 용적은 베이스라인부터 12개월 치료 동안 유지되었다. 베이스라인에서 평균 정상화 비장 용적은 0.84%였다. 51주간의 velaglucerase alfa 치료 후에, 정상화 비장 용적의 베이스라인 대비 평균 퍼센트 변화는 -5.56%였다. 정상화 비장 용적의 퍼센트 변화의 90% 신뢰구간은 -10.77%에서 -0.35%까지로, 정의된 효능기준인 15% 이내였다 (표 10.2.10.1.1). 이 데이터는 정상화 비장 용적이 velaglucerase alfa 치료 12개월 내내 치료수준에 유지되었음을 입증한다.</td>
</tr>
<tr>
<td>Safety and Efficacy</td>
<td>HGT-GCB-044
III</td>
<td>Primary endpoint:
Long-term Safety
Secondary endpoints:
Change in hemoglobin concentration, platelet counts, spleen volume, liver volume</td>
<td>Multicenter, Open label</td>
<td>velaglucerase alfa, 15 U/kg to 60 U/kg; intravenous infusion every other week</td>
<td>Until velaglucerase alfa is commercially available, patients participation is discontinued, or the study is discontinued (ongoing)</td>
<td>Patients patients ≥2 years of age with type 1 Gaucher disease who completed TKT032, TKT034, or HGT-GCB-039 / Up to 102</td>
<td>[참여인원] 총 41명 안전성 평가, 12명 완료
Table 2.5.5-1 Disposition of Patients in Studies HGT-GCB-058, TKT025EXT, and HGT-GCB-044
<table>
<tr><th></th><th>HGT-GCB-058</th><th>TKT025EXT</th><th colspan="3">HGT-GCB-044</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th></th><th>Overall VELA</th><th>IMI→VELA</th><th>034 VELA</th></tr>
<tr><td>Safety Population</td><td>211</td><td>10</td><td>41</td><td>16</td><td>38</td></tr>
<tr><td>Completed</td><td>189</td><td>8</td><td>12</td><td>7</td><td>30</td></tr>
<tr><td>Not Completed</td><td>22</td><td>2</td><td>29</td><td>9</td><td>8</td></tr>
</table>
Abbreviations: IMI=imiglucerase, VELA=velaglucerase alfa
Source: TKT025EXT CSR Table 10.1.1, HGT-GCB-044 CSR Table 10.1.1, HGT-GCB-058 CSR Table 10.1.1
• HGT-GCB-044의 안전성 집단 환자 95명 중 49명(51.6%)의 환자가 연구를 완료하였습니다. 중단의 가장 흔한 사유는 스폰서에 의한 연구 종료였습니다(환자 40명, 42.1%). 추가적으로 환자들이 동의를 철회(환자 4명, 4.2%), 필수적인 진단 평가나 연구 제품을 거부, 고셔병 진행과 관련된 발작으로 인해 사망(환자 1명, 1.1%)하면서 참여가 중단되었습니다.

• 모연구 TKT032나 HGT-GCB-039에서 치료받은 적 없는 환자들이 VPRIV(전체적 VELA로도 칭해짐)에 무작위로 할당되었으며 연구 HGT-GCB-044에서 지속해서 VPRIV를 투여 받았습니다.
• 모연구 HGT-GCB-039에서 이미글루세라제에 무작위로 할당된, 치료받은 적 없는 환자들은 연구 HGT-GCB-044(IMI→VELA)에서는 VPRIV를 전환 투여 받았습니다.
• 연구 TKT034에서 이미글루세라제를 이용한 장기 ERT에서 VPRIV로 전환했던 환자들은 연구 HGT-GCB-044(034 VELA)에서 계속해서 VPRIV을 투여 받았습니다.</td>
</tr>
</table>

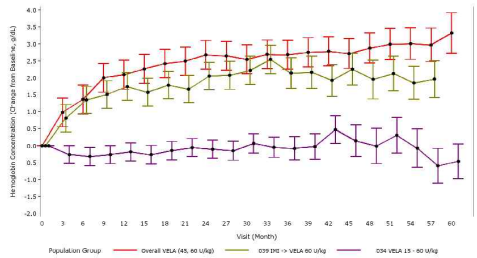
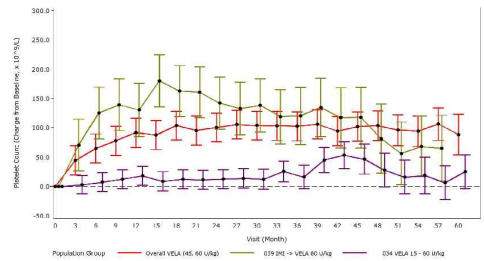
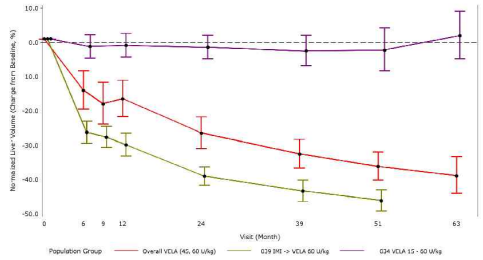
							[유효성] • 전체적 VELA 환자와 유사하게 IMI →VELA 환자에 대해서도 4가지 매개변수의 평균 변화가 기준선 측정 후 9, 12, 24주에서 일관되었으며 통계적으로 유효하였습니다(95% CI, 0점을 포함하지 않음). • 034 비프리브주 환자에 대해서 95% CI가 핵심 연구에서 확립되었던 사전 정의된 효능 기준(헤모글로빈 ±1g/dL, 혈소판 수 ±20%, 간/비장 부피 15%이내) 내로 유지되었던 24개월차에 4개의 핵심 매개변수의 수준이 유지되었습니다. 또한, 헤모글로빈 농도, 혈소판 수, 간 부피, 비장 부피의 기준선은 연구 중 유지되었습니다 • 24개월차에 관찰된 헤모글로빈 농도 변화가 전체 VELA 및 IMI →VELA 환자에 대하여 유지되었으며 연구 중 034 VELA 환자의 헤모글로빈 농도가 유지되었음을 보여줍니다. **Figure 2.5.4-1 Mean Change from Baseline in Hemoglobin Concentration (g/dL) - Least Squares Estimates-Mean (95% CI) HGT-GCB-044 ITT Population**  Source: HGT-GCB-044 CSR Figure 10.2.1.4 Baseline is defined as the start (ie, before the first dose) of the core study (TKT032, TKT034, and HGT-GCB-039). • 24개월차에 관찰된 혈소판 수의 변화가 전체 VELA 및 IMI →VELA 환자에 대하여 유지되었으며 연구 중 034 VELA 환자의 기준선 혈소판 수가 유지되었음을 보여줍니다. **Figure 2.5.4-2 Mean Change from Baseline in Platelet Count (× 10^9/L) - Least Squares Estimates-HGT-GCB-044 ITT Population**  • 24개월차에 관찰된 정상화된 간 부피 변화가 전체 VELA 및 IMI →VELA 환자에 대하여 유지되었으며 연구 중 034 VELA 환자의 정상화된 간 부피 기준선이 유지되었음을 보여줍니다.

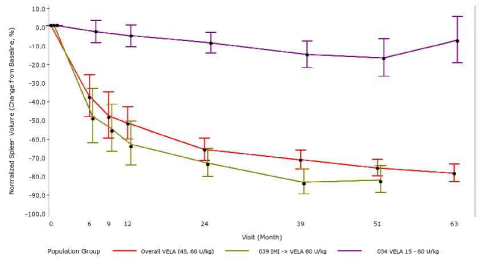
Figure 2.5.4-3 Mean Change from Baseline in Normalized Liver Volume (% BW) - Least Squares Estimates-HGT-GCB-044 ITT Population



Source HGT-GCB-044 CSR Figure 10.2.3.4
Baseline is defined as the start (ie, before the first dose) of the core study (ie, TKT032, TKT034, and HGT-GCB-039).

• 24개월차에 관찰된 정상화된 비장 부피 변화가 전체 VELA 및 IMI →VELA 환자에 대하여 유지되었으며 연구 중 034 VELA 환자의 정상화된 비장 부피 기준선이 유지되었음을 보여줍니다.

Figure 2.5.4-4 Mean Change from Baseline in Normalized Spleen Volume (% BW) - Least Squares Estimates-HGT-GCB-044 ITT Population



Source: HGT-GCB-044 CSR Figure 10.2.4.4
Baseline is defined as the start (ie, before the first dose) of the core study (ie, TKT032, TKT034, and HGT-GCB-039).

[골밀도검사]

• HGT-GCB-044에서, 요추골 BMD의 기준선에서의 통계적으로 유효한 변화는 전체적 VELA와 IMI → VELA 집단에 대하여 24개월차에서 관찰되었으며 그 변화는 전체적 VELA(63주) 또는 IMI→VELA(51주)의 마지막 평가 때까지 유지되었습니다. 기준선 Z 스코어는 034 VELA 집단에서 24주차와 63주차까지 유지되었습니다.

* BMD(Bone Mineral Density)

• HGT-GCB-044의 전체적 VPRIV, VELA→IMI 또는 034 VELA 집단에 대해서는 24개월차 이후 통계적으로 유효한 변화는 관찰되지 않았습니다

• HGT-GCB-044 연구는 BMD 측정이 여러 곳에서 수행된 멀티 센터, 국제 연구였습니다. HGT-GCB-044의 이질성은 대퇴 경부 BMD 스코어에 대한 VPRIV의 현저한 영향이 더욱 가변적이거나 감지하기 어려워지는 데 기여했을 수 있습니다. HGT-GCB-044 연구의 이질성에도 불구하고 대퇴 경부 BMD와 비교했을 때 요추골 BMD의 변화가 전신 골격의 변화를 더 민감하게 나타내는 지표이기 때문에 요추골 BMD에 대한 이로운 영향이

							관찰되는 것일 수 있습니다. 축적 물질의 골수 침투는 요추에서 시작되어 골반과 사지골격으로 진행되는 것으로 여겨지고 있습니다. 요추골은 해면뼈 조직의 비율이 높으며 피질골이 대부분을 차지하는 다른 부분보다 전신 골격 질량의 변화에 더 민감할 수 있습니다. HGT-GCB-044 BMD 데이터의 해석에는 약간의 제한 사항이 있습니다. HGT-GCB-044는 안전성의 일차 끝점이 포함된 개방 표지 확장연구이며 연구 과정 중 BMD에 대한 대조군과 보정 과정은 활용되지 않았습니다. **[성장(신장)]** • HGT-GCB-044에서는 아동 환자의 성장이 평가되었습니다. 전체적 VELA 집단의 아동에 대한, 60개월에 걸쳐 관찰된 평균 신장 Z 스코어의 증가는 선형 성장에 대한 VPRIV의 유익한 치료 효과를 시사하였습니다. 유사한 치료 효과가 IMI→VELA 집단의 아동 환자에서 48개월에 걸쳐 관찰되었습니다. 034 VELA 집단의 아동은 기준선에서 더 높은 평균 신장 Z 스코어를 보였으며 그들의 신장 Z 스코어는 시간에 걸쳐 안정적으로 유지되었습니다. * Z 스코어 : 계산된 골밀도를 가지고 나와 같은 나이 사람들의 뼈에 대한 표준편차를 나타낸 점수 **[안전성]** • HGT-GCB-044의 안전성 집단 환자 95명 중 49명(51.6%)의 환자가 연구를 완료. 중단의 가장 흔한 사유는 스폰서에 의한 연구 종료였음(환자 40명, 42.1%). 추가적으로 환자들이 동의를 철회(환자 4명, 4.2%), 필수적인 진단 평가나 연구 제품을 거부, 고셔병 진행과 관련된 발작으로 인해 사망(환자 1명, 1.1%)하면서 참여가 중단. **[치료유발 유해사례]** • HGT-GCB-044 중에 보고된 유해 사례는 연구의 첫 주입이 시작되면서 수집되었습니다. • AE 분석을 위해 데이터는 전체적 VELA, IMI→VELA, 034 VELA 등 3가지 범주로 요약되었습니다. • HGT-GCB-044 중에 95명의 환자 중 88명(92.6%)이 최소한 1건의 AE를 보고하였습니다. 95명의 환자 중 총 24명(25.3%)이 연구 약물 관련 AE를 보고하였고 95명 중 11명(11.6%)이 주입 관련 AE를 보고하였습니다. 총 11명(11.6%)은 심각한 AE를 보고하였습니다. 95명 중 16명(16.8%)이 심각한 유해 사례를 보고하였으나 이러한 SAE 중 연구 약물 관련으로 판단된 사례는 없었습니다. 고셔병 진행과 관련된 발작으로 인한 사망이 1건

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>있었습니다.

[일반적인 유해 사례]
• HGT-GCB-044(N=95) 중에 10명이 넘는 환자(11%)에서 나타나 가장 자주 보고된 AE는 코인두염, 관절통, 상기도감염, 두통, 골통, 인플루엔자였습니다.

[연구 약물 관련 가장 흔한 유해 사례]
• HGT-GCB-044의 95명의 환자 중에서 가장 자주 보고된 치료 관련 AE는 각 3명(3.2%)에 의해 보고된 피로, 골통증, 고혈압이었습니다.

[유해 사례 – 주입 관련 유해 사례]
• HGT-GCB-044에서 가장 자주 보고된 주입 관련 AE는 전체적 VELA 집단에서 2명, 034 VELA 집단에서 1명이 보고했던 고혈압과 전체적 VELA 집단에서 1명, 034 VELA에서 2명이 보고했던 피로였습니다. 기타 모든 주입 관련 AE는 1그룹에서 1명(전체적 VELA 039 IMI→VELA, 034 VELA)에 의해 보고되었습니다. 주입 관련 AE를 겪는 환자 비율은 시간이 흐르면서 감소하였습니다.</td>
</tr>
<tr>
<td>Safety</td>
<td>HGT-GCB-058
III</td>
<td>Primary endpoint: Safety</td>
<td>Multicenter, Open label Treatment Protocol</td>
<td>velaglucerase alfa, 15 U/kg to 60 U/kg; intravenous infusion every other week</td>
<td>Until velaglucerase alfa is commercially available or for 1 year, whichever comes first</td>
<td>Patients patients ≥2 years of age with type 1 Gaucher disease (naïve and patients previously treated with imiglucerase) / up to 500</td>
<td>[참여인원] 총 211명 안전성 평가, 189명 완료
Table 2.5.5-1 Disposition of Patients in Studies HGT-GCB-058, TKT025EXT, and HGT-GCB-044
<table>
<tr><th></th><th>HGT-GCB-058</th><th>TKT025EXT</th><th colspan="3">HGT-GCB-044</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th></th><th>Overall VELA</th><th>IMI→VELA</th><th>034 VELA</th></tr>
<tr><td>Safety Population</td><td>211</td><td>10</td><td>41</td><td>16</td><td>38</td></tr>
<tr><td>Completed</td><td>189</td><td>8</td><td>12</td><td>7</td><td>30</td></tr>
<tr><td>Not Completed</td><td>22</td><td>2</td><td>29</td><td>9</td><td>8</td></tr>
</table>
Abbreviations: IMI=imiglucerase, VELA=velaglucerase alfa
Source: TKT025EXT CSR Table 10.1.1, HGT-GCB-044 CSR Table 10.1.1, HGT-GCB-058 CSR Table 10.1.1
• HGT-GCB-058에 참여했던 총 211명의 환자 중 6명은 치료 경험이 없었으며 205명은 장기적 이미글루세라제 요법에서 전환하였습니다. HGT-GCB-058을 완료한 211명의 환자 중 총 189명(89.6%)은 시판 velaglucerase alfa를 이용할 수 있게 될 때까지 EOW로 velaglucerase alfa 주입을 받았던 반면 22명(10.4%)의 환자는 중단하였습니다. 중단의 주요 원인에는 연구자에 의한 연구 종료(주입을 위한 방문 일정을 지키지 않은 환자 1명, 0.5%), 기타(국외로 이주한 환자 1명, 0.5%), 동의 철회(환자 17명, 8.1%), 유해 사례 발생(환자 3명, 1.4%) 등이 포함됩니다. 동의를 철회했던 17명의 환자 중 16명(94.1%)은 후에 이미글루세라제를 이용한 치료로 돌아갔습니다.

[치료유발 유해사례]
• 치료 프로토콜 HGT-GCB-058은 1형 고셔병 환자에서의 VPRIV 안전성을 평가하기 위해 설계되었습니다. 연구 참여 기간이 다양하므로 AE를 보고한 환자의 수와 비율은 연구 기간에 걸쳐 VPRIV에 여러 방식으로 노출되었던</td>
</tr>
</table>

안전성 집단을 토대로 산출되었습니다.

- 참여 시에 치료 경험이 없었던 6명의 환자 중에서 3명(50%)은 연구 기간 중 최소 1건의 치료 유발 AE를 경험하였습니다. 한 환자(16.7%)는 연구 약물과 관련된 것으로 여겨지는 치료 유발 AE를 겪었습니다. 참여 시에 치료 경험이 없었던 환자 중 중증의 AE나 SAE를 보고한 경우는 없었습니다.
- 이전에 이미글루세라제 치료를 받았던 205명의 환자 중 89명(43.4%)은 최소 1건의 치료 유발 AE를 겪었으며, 35명(17.1%)의 환자는 연구 약물과 관련된 것으로 여겨지는 치료 유발 AE를 최소 1건 겪었고, 27명(13.2%)의 환자는 연구 약물 관련 AE의 하위 집합인 주입 관련 AE를 경험하였습니다.
- 이전에 치료를 받았던 환자 11명(5.4%)은 중증의 AE를 겪었으며 7명의 환자(3.4%)가 총 11건의 SAE를 겪었습니다.
- 이미글루세라제 에서 전환한 환자들에서 나타난 유해 사례는 표 2.5.5-3에 요약되어 있습니다.

Table 2.5.5-3 Summary of Adverse Events in Patients Treatment-Naïve or Switched from Imiglucerase —Safety Population-Protocol HGT-GCB-058

Parameter	Treatment Naive	Previously Treated with Imiglucerase Dose Category				
	60 U/kg N=6	Overall N=205	15 U/kg N=5	30 U/kg N=93	45 U/kg N=32	60 U/kg N=75
Experienced at least 1 Adverse event	3 (50.0)	89 (43.4)	4 (80.0)	36 (38.7)	12 (37.5)	37 (49.3)
Drug-related adverse event	1 (16.7)	35 (17.1)	2 (40.0)	7 (7.5)	6 (18.8)	20 (26.7)
Infusion-related adverse event	1 (16.7)	27 (13.2)	2 (40.0)	6 (6.5)	6 (18.8)	13 (17.3)
Severe adverse event	0	11 (5.4)	0	2 (2.2)	0	9 (12.0)
Life-threatening adverse event	0	0	0	0	0	0
Serious Adverse Event	0	7 (3.4)	0	2 (2.2)	0	5 (6.7)
Discontinued due to an adverse event	0	3 (1.5)	0	0	1 (3.1)	2 (2.7)
Deaths	0	0	0	0	0	0

Note: Adverse events are coded using the MedDRA Dictionary (Version 9.0).
Adverse events that occurred on or after the time of the first infusion until after 30 days after the patient's last infusion are treatment emergent adverse events.
Source: HGT-GCB-058 CSR Table 10.3.1.1

[일반적인 유해 사례]

- HGT-GCB-058(N=205)에서 사전 치료 경험이 있는 환자들 사이에서 가장 흔하게 나타난 AE(최소 10명, 4.9%)는 코인두염, 두통, 구역, 피로였습니다.
  HGT-GCB-058(N=6)에서 치료 경험이 없는 환자들 사이에서 가장 흔하게 나타난 AE(최소한 2명[33.3%]이 보고)는 두통과 비출혈(코피)였습니다.

[연구 약물 관련 가장 흔한 유해 사례]

- 참여 시 치료 경험이 없었던 6명의 환자 중 1명은 치료 개시 3개월 내에 등통증 AE를 겪었으며 이는 연구자에 의해 VPRIV와 관련 있을 가능성이 있다고 판단되었습니다.
  이미글루세라제 에서 전환한 205명의 환자 중 35명(17.1%)은 VPRIV과 연관 가능성이 있다고 여겨지는 AE를 경험하였으며 가장 자주 보고된 AE는 구역(10명, 4.9%), 피로(6명, 2.9%), 두통(5명, 2.4%) 등이었습니다.

							[유해 사례 – 주입 관련 유해 사례] • HGT-GCB-058 중에 장기 이미글루세라제에서 전환한 205명의 환자 중 27명(13.2%), 치료 경험이 없었던 환자 6명 중 1명(16.7%)이 주입 관련 AE를 보고함. 가장 자주 보고된 주입 관련 AE는 9명(4.4%)이 보고했던 구역이었으며, 두통(4명, 2%), 현기증(3명, 1.5%) 등이 있었습니다. **[유해 사례 하위 집단]** **연령** • HGT-GCB-058에서 총 52명의 노인 환자는 프로토콜 HGT-GCB-058로 치료받았으며 5명이 연구 TKT034에 참여하였습니다. 이 노인 환자들의 AE 양상은 다른 성인 및 아동 환자와 유사하였습니다. **[유해 사례로 인한 참여 중단]** AE로 인한 중단은 다음 3건이 있었습니다. • 치료 프로토콜 HGT-GCB-058에서 2명의 환자가 심각하지 않은 AE에 해당하는 경미한 정도의 혈압 상승을 겪었습니다. 연구자는 그 중 한 건의 AE는 VPRIV와 관련되었을 가능성이 있으며 나머지 한 건은 VPRIV과 관련되었을 개연성이 있는 것으로 파악하였습니다. 환자 058-156-0005와 058-156-0009에 대한 임상 보고서가 제공되었습니다. • 치료 프로토콜 HGT-GCB-058의 한 환자는 심각하지 않은 AE에 해당하는 중등도의 구역을 겪었으며 이는 VPRIV와 관련되었을 개연성이 있다고 여겨졌습니다. 이 환자 058-255-0016에 대한 임상 보고서가 제공되었습니다.
Compassionate use	TKT033 NPU		Single patient, open-label, compassionate use protocol	velaglucerase alfa, 60 U/kg; intravenous infusion every other week	–	Until velaglucerase alfa is commercially available, the patient withdraws from the study, or the Sponsor terminates the study	• 목적 : 타입1 고셔병 환자에게 베라글루세라제 알파 치료 제공을 위함. 안전성 분석만 수행하며, 유효성 평가는 수행하지 않음. • 측정 변수 : clinical parameter(hemoglobin concentration, platelet count, and liver and spleen volume) • 헤모글로빈 농도 감소가 1g/dL 이상인지 확인 • 혈소판 수치 감소가 20% 이상인지 확인 • local MRI 측정 시 organ palpation으로 진단되는 간 부피 증가, 비장 부피 증가가 15% 이상인지 확인 • 15~60U/kg 용량 범위에서 투여 가능하며, 60U/kg 이상의 투여는 허용되지 않음. • 재택투여 가능 – 투여경험 없는 환자의 경우 9개월동안 임상시험기관에서 투여 후 주입관련 AE, 치료관련 SAE 없는 경우 자가투여 가능. 재택투여 환자는 3달에 한 번 기관 방문하여 체중 및 혈액, 뇨샘플 수집함 – 9개월 내에 주입관련 AE가 발생한 naive

							환자는 추후 다시 재택투여 여부를 평가함. • 이미글루세라제에서 스위치된 환자 투여 가능한 임상이며, 최소 3번의 기관 투여 후 재택투여 시작 가능 • 환자가 임상 안정적일 경우 환자는 주입 완료 후 1시간 동안 discharge 가능함. 재택 투여의 경우 숙련된 전문가에게 투여받아야하며 임상적으로 환자가 안정되는 최소 1시간의 시간 동안 관찰해야 함 [안전성] • 임상시험에 참여한 환자는 파라과이인 23세 여성 환자 한 명이었으며, 46개 AE보고됨 • 2개의 abdominal pain을 제외한 나머지 AE는 mild, moderate이었음. • 2개의 abdominal pain은 non-serious, unrelated to the drug. • 186번 투여 계획 중 185번 투여되었으며 (weel 241) 1회는 병원 사정에 의해 취소됨. • 모든 투여는 임상시험기관에서 수행되었으며, 연구기간 중 항체 발견되지 않음 [결론] • 파라과이인 23세 여성환자 한 명 시험약 60U/kg 투여 하였을 때 내성 보임 (2005.10 ~ 2012.11) • 치료기간 중 항체 생성 없었음 • 베라글루세라제 알파에 대해 알려진 국제 안전성 경험과 일치함

2.5.5.4 약물 유해 반응

Shire의 의료 전문가는 E6: 임상시험관리기준(Good Clinical Practice): 통합 지침이라는 제목의 ICH 지침의 약물 유해 반응(ADR) 정의의 해석을 이용하여 모든 출처에서 수집된 AE 보고서를 평가하였습니다. 약물 유해 반응은 약물과의 알려진 또는 의심되는 인과관계가 있는 유해 사례입니다.

일시적 관계에 대한 고려, 투여 중단 및 투여 재개, 생물학적 타당성, 적응증 및 병용 약물에 의한 교란 요인을 포함하나 이에 국한되지 않는 종합적 데이터 검토를 토대로 Shire의 의료 전문가가 VPRIV와 관련 가능성/개연성이 있다고 판단한 모든 AE가 약물 유해 반응에 포함됩니다. 이러한 ADR은 표지용 정보 출처인 표 2.5.5-4에 열거되어 있습니다.

2.5.5.5 사망 및 기타 심각한 유해 사례

2.5.5.5.1 사망

임상 개발 프로그램 전반에 걸쳐 VPRIV 치료에 기인한 사망은 발생하지 않았습니다. 남아 환자 1명에서 사망에 이르게 한 발작 SAE가 발생하였습니다(사망 시 6세). 이 사례는 HGT-GCB-039에서 9개월 간의 이미글루세라제 치료를 완료했던 환자가 확장연구 HGT-GCB-044에 참여하던 중에 발생하였습니다. 해당 환자에게는 발작 병력이 있었습니다. 연구자는 발작 발생 VPRIV와 관계가 없으며 고셔병의 진행과 관련된다고 판단하였습니다.

2.5.5.5.2 기타 심각한 유해 사례

TKT025EXT에서 10명의 환자 중 총 4명(40.0%)이 총 9건의 SAE를 보고하였습니다. 1명 이상이 보고한 SAE는 없었으며 연구 약물과 관련된 것으로 여겨지는 SAE도 없었습니다.
HGT-GCB-044에서 95명의 환자 중 총 16명(16.8%)이 총 29건의 치료 유발 SAE를 보고하였습니다. 전체적으로 가장 흔하게 발생한 SAE는 총 4명(전체적인 치료 경험이 없었던 환자 집단 중 2명과 HGT-GCB-039의 이미글루세라제 에서 HGT-GCB-044의 VPRIV로 전환했던 2명의 환자)의 환자가 보고했던 뼈 괴사였습니다. 1명 이상의 환자에게서 발생했던 기타 SAE는 각각 총 2명의 환자에게서 나타났던 담석증과 관절통이었습니다. 연구 약물과 관련된 것으로 여겨지는 SAE는 없었습니다.
HGT-GCB-058에서 211명의 환자 중 총 7명(3.3%)이 총 11건의 SAE를 보고하였습니다. 1명 이상의 환자가 보고했던 SAE는 없었으며 1명의 환자에서 나타난 경미한 정도의 현기증 SAE만이 VPRIV과 관련 있는 것으로 보고되었습니다.

2.5.5.6 검사실 평가, 활력징후, 기타 안전성 평가

2.5.5.6.1 검사실 이상 결과, 활력징후 또는 신체검사 결과

연구자가 임상적으로 현저한 것으로 여겼던 검사실 이상 수치(혈액학, 임상화학, 요검사)는 AE로 보고되었습니다. 이러한 AE는 일반적으로 조사 또는 혈관계 및 림프계 장애 기관계 별 분류(SOC)에 포함됩니다. 그러므로 임상적으로 현저하다고 판단된 검사실 이상 결과는 AE 표에 나타나 있습니다.
연구자가 임상적으로 현저하다고 판단했던 활력징후 및 새 신체검사 결과도 AE로 기록되었습니다.

3건의 임상 연구에 걸쳐 3명의 환자가 velaglucerase alfa 치료 중에 IgG velaglucerase alfa 대항 항체를 생성하였으며 이 중 핵심연구(TKT032)의 한 환자는 HGT-GCB-044에서 지속해서 VPRIV를 투여받았고, HGT-GCB-044의 환자 1명, HGT-GCB-058의 환자 1명이 이 사례에 속했습니다. 이 환자들이 가진 velaglucerase alfa 대항 항체가 헤모글로빈 농도나 혈소판 수에 대한 변화로 측정되는 임상적 효능에 대해 영향을 미친다는 근거는 관찰되지 않았습니다.

2.5.5.7 ECG에 대한 잠재 영향

연구자가 임상적으로 현저한 것으로 여겼던 심전도(ECG) 이상은 AE로 기록될 예정이었습니다. ECG에서는 임상적으로 현저한 변화가 보고되지 않았습니다.

2.5.5.8 특수 집단에서의 안전성

2.5.5.8.1 임신 및 수유 중의 사용(임신 및 남성 파트너 노출)

2.5.5.8.1.2 임상 시험에서의 데이터

임상 시험 연구(TKT025EXT에서 4건, HGT-GCB-058에서 1건, HGT-GCB-044에서 6건)에서 임신 중 노출 또는 아이 아버지를 통한 노출을 논의하는 총 11건의 사례 보고서가 작성되었습니다. 이 사례에서 13명의 건강한 아이들의 탄생이 보고되었습니다. 임상 시험 중 임신에 대한 추가 데이터는 모듈 2.7.4.7.1.1에 제공되어 있습니다.

2.5.5.8.1.2 시판 후 데이터

2013년 7월 15일 현재 총 29건의 사례 보고서 중 13건이 요청된 보고서였으며 9건을 자발적 보고서, 7건은 동정적 사용 프로그램에서 도출된 것이었습니다. 6건은 심각한 것으로 평가되었으며 나머지(23건)은 심각하지 않은 것이었습니다. 4건의 의학적으로 확인되지 않은(소비자) 보고서가 작성되었습니다. 임신 중 약물 노출은 26건의 사례에서

보고되었습니다.
26건의 사례 보고 중 15건(57.7%)에 대해서는 임신의 결과가 제공되었으며 나머지 11건에 대해서는 아직 결과를 기다리고 있습니다.

2.5.5.8.1.3 임신 데이터를 토대로 한 결론

2013년 7월 15일 현재, 매우 제한된 임신 사례 수를 토대로 임신 중 velaglucerase alfa 치료가 임산부나 태아/유아에 대하여 부정적 영향을 미친다는 근거는 관찰되지 않았습니다. 이 사례는 velaglucerase alfa의 유익 유해 양상을 변화시키지 않습니다.
Velaglucerase alfa는 명백한 필요성이 있는 경우에만 임신 중 투여될 수 있습니다. 치료 의사는 각 임신 사례에 대하여 개별적 유익 유해성을 평가해야 하며 임신 중 velaglucerase alfa를 투여 받는 환자는 각별한 주의를 기울여 모니터 해야 합니다.

2.5.5.9 전 세계적 판매 경험

2010년 2월 26일 미국에서 처음 인가를 받은 이래 VPRIV는 미국, 유럽 연합, 라틴 아메리카를 포함한 여러 지역에서 상업적 인가를 획득했습니다. Shire의 국제 의약품 위해 사례 및 위기 관리 부서는 모든 안전성 사례 보고서를 수집하고 검토할 책임을 갖고 있습니다. 2013년 7월 31일 현재 6건의 주기적 안전성 업데이트 보고서(PSUR)가 현지 대리점에 제출되었습니다. VPRIV에 대한 시판 후 노출 예측 건수에는 2013년 7월 31일 현재, 총 1448명의 환자가 포함됩니다. 시판 후 안전성 양상은 임상 개발 프로그램에서 관찰된 바와 일치합니다. 새로운 안전성 신호가 식별된 바는 없습니다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 비프리브주의 각 국가별 사용 현황 제출(주요국가 허가일)

개 발 회 사	국 가	허가일
Shire	유럽연합	26 Aug 2010
	iceland	17 Sep 2010
	liechtenstein	31 Oct 2010
	Norway	2 Nov 2010
	Switzerland	29 Aug 2011
	Canada	1 Oct 2010
	US	26 Feb 2010
	Australia	23 Feb 2012
	Algeria	22 Nov 2012
	Israel	31 May 2011
	Russia	23 January 2013
	Argentina	14 October 2011
	Brazil	3 November 2010
	Chile	29 April 2013

	Colombia	1 June 2012
	Mexico	30 August 2010
	Paraguay	23 May 2013
	Peru	26 April 2013

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 기허가자료와 비교 자료

제 품 명	세레자임주(이미글루세라제)	애브서틴주200단위(이미글루세라제)	젠자임세레자임주400단위(이미글루세라제)	비프리브주
개발사	젠자임(Genzyme)	이수앱지스㈜	젠자임(Genzyme)	샤이어
판매사	㈜사노비-아벤티스	이수앱지스㈜	㈜젠자임코리아	에스케이케미칼
성분 및 함량	이미글루세라제 212유니트	이미글루세라제 212유니트	이미글루세라제 424유니트	베라글루세라제 400유니트
분류번호	(399) 따로 분류되지 않는 대사성 의약품	(399) 따로 분류되지 않는 대사성 의약품	(399) 따로 분류되지 않는 대사성 의약품	(395) 효소제제 [사유] 이전 의약품이 분류가 잘못되어 올바른 분류로 허가 시 수정하여 반영하였음.
허가년월일	2002-11-18	2012-10-09	2012-12-20	-
성상	백색 내지 회백색의 동결건조물을 함유한 바이알	백색내지 회백색의 동결건조물을 함유한 무색 투명한 바이알이며 재구성 시 무색 투명한 액체이어야 한다.	백색 내지 회백색의 동결 건조물이 무색의 투명한 바이알에 든 쓸 때 녹여 쓰는 주사제로 녹인 후 투명한 무색의 용액	무색의 바이알에 담긴 백색에서 황백색의 주사용 동결 건조분말로 용해 하였을때 맑거나 유백색 또는 무색의 용액
효능•효과	다음의 적응증 중 한가지 이상의 증상을 나타내는 타입 I 고셔병으로 확실한 진단을 받은 환자의 장기적 효소 치환요법으로 사용한다. * 철결핍 이외의 원인으로 인한 빈혈 * 혈소판 감소 * 비타민 D결핍 이외의 원인으로 인한 골질환 * 간비대증 또는 비장비대증	다음의 적응증 중 한가지 이상의 증상을 나타내는 타입 I 고셔병으로 확진된 환자에서 장기간 효소 대체요법으로 사용한다. * 철결핍 이외의 원인으로 인한 빈혈 * 혈소판 감소 * 비타민 D결핍 이외의 원인으로 인한 골질환 * 간비대증 또는 비장비대증	다음의 적응증 중 한가지 이상의 증상을 나타내는 타입 I 고셔병으로 확진된 환자에서 장기간 효소 대체요법으로 사용한다. * 철결핍 이외의 원인으로 인한 빈혈 * 혈소판 감소 * 비타민 D결핍 이외의 원인으로 인한 골질환 * 간비대증 또는 비장비대증	타입 1 고셔병 환자들의 장기 효소 대체 요법
검토의견	SmPC 확인 결과 국내 효능효과와 동일함을 확인하였음.			EMA: 신청사항과 동일한 효능효과 FDA: VPRIV(veraglucerase alfa for injection) is a hydrolytic lysosomal glucocerebroside-specific enzyme indicated long-term enzyme replacement therapy(ERT) for pediatric and adult patients with type 1 Gaucher disease (1).
용법•용량	* 주사용 증류수에 용해하고 생리식염수로 희	정맥침적주사로 1-2시간에 걸쳐 투여한다. 용	정맥 내 점적 주입으로 1-2시간에 걸쳐 투여한	이 약은 2주마다 1회 60 Units/kg을 정맥 내

<table>
<tr>
<td></td>
<td>석한 후, 정맥침적주사로 1-2시간에 걸쳐 투여한다.
* 초기에 60U/㎏을 매 2주에 한번씩 투여한 결과 치료 6개월 이내에 혈액과 내장의 지표를 개선시켰으며 계속된 사용으로 골질환에 대하여 치료효과를 나타내었다.
2.5U/㎏을 1주 3회 투여, 또는 15U/㎏을 2주 1회 투여시는 혈액학적 변수와 장기비대증을 개선시켰으나 골질환에는 효과를 나타내지 않았다. 일반적으로 환자에게 가장 편리한 투여횟수는 2주 1회 투여이며 대부분의 경우에 이 투여횟수가 사용되었다.
* 초기 용량은 2.5U/㎏을 1주 3회~ 60U/㎏ 2주 1회이며, 매 2주당 60U/㎏가 보통 사용된 용량이다. 질병의 중등도에 따라 초기용량을 결정한다. 환자의 반응은 반드시 정기적으로 평가하여 환자의 반응에 기초하여 조절한다. 임상증상에 대한 반응이 안정된 후에는 지속적이 치료를 위하여 개개 환자의 반응 및 상태를 감시하면서 용량을 조절할 수 있다. 일반적인 감시기간은 6~12개월이다.</td>
<td>법 용량은 개개의 환자에 맞춰 정한다.

초기 용량은 2.5U/㎏을 1주 3회~60U/㎏ 2주 1회이다. 매 2주당 60U/㎏가 보통 사용된 용량이다. 질병의 중등도에 따라 상대적으로 고용량 또는 다빈도 투여로 치료가 실시될 수 있다. 용량 조정은 개인별로 실시되어야 하며, 환자 임상 소견에 대한 일상적이고 포괄적인 평가에 의해 평가되었을 때, 치료 목적의 달성에 근거하여 증가 또는 감소될 수 있다.

이 약은 2-8℃에 보관한다. 조제 후, 사용 전에 육안 검사를 실시한다. 이 약은 단백질 용액이기 때문에, 희석 후 소량의 응집 물질(얇은 반투명 섬유질)이 발견될 수 있다. 희석 용액은 주입 중 저단백-결합 0.2㎛ in line 필터로 여과할 수 있다. 불투명한 입자 또는 변색이 관찰된 바이알은 사용해서는 안 된다. 유효 기간이 경과한 바이알도 사용하지 않는다.

이 약 투여 직전에 주입에 필요한 바이알 수를 결정하고, 멸균 주사용수(USP)로 각각 희석한다.
최종 농도 및 투여량은 아래표와 같다.
<table><tr><td></td><td>200 Unit vial</td></tr><tr><td>조제용 멸균 주사용수</td><td>5.1 mL</td></tr><tr><td>조제 후 최종 용량</td><td>5.3 mL</td></tr><tr><td>조제 후 농도</td><td>40 U/mL</td></tr></table></td>
<td>다. 용법 용량은 개개의 환자에 맞춰 정한다.

초기 용량으로 2.5U/㎏을 1주 3회~60U/㎏을 2주 1회까지 투여할 수 있다. 매 2주당 60U/㎏가 보통 사용된 용량이다. 질병의 중증도에 따라 상대적으로 고용량 또는 다빈도 투여로 치료가 실시될 수 있다. 용량 조정은 개인별로 실시되어야 하며, 환자 임상 소견에 대한 일상적이고 포괄적인 평가에 의해 평가되었을 때, 치료 목적의 달성에 근거하여 증가 또는 감소될 수 있다.

이 약은 2-8℃에 보관한다. 용해 후, 사용 전에 육안 검사를 실시한다. 이 약은 단백질 용액이기 때문에, 희석 후 소량의 응집 물질(얇은 반투명 섬유질)이 발견될 수 있다. 희석 용액은 주입 중 저단백-결합 0.2㎛ in line 필터로 여과할 수 있다. 불투명한 입자 또는 변색이 관찰된 바이알은 사용해서는 안 된다. 사용 기간이 경과한 바이알도 사용하지 않는다.

이 약 투여 직전에 주입에 필요한 바이알 수를 결정하고, 멸균 주사용수(USP)로 각각 용해한다 .

최종 농도 및 투여량은 아래 표와 같다.
<table><tr><td></td><td>200 Unit vial</td><td>400 Unit Vial</td></tr></table></td>
<td>주입으로 60분간 투여한다.

현재 이미글루세라제로 효소대체요법 치료를 받고 있는 타입 1 고셔병 환자들은 동일한 용량과 투여 주기로 이 약으로 전환할 수 있다.

이 약은 고셔병 환자 관리에 경험이 풍부한 의사의 감독 하에 치료가 이루어져야 한다.
치료목표의 달성과 유지를 근거로 하여 개인별 용량조절이 이루어질 수 있다. 임상시험에서는 2주마다 1회 15~60 Units/kg에서 투여하였다. 60 Units/kf 이상의 용량을 투여한 연구는 없다.
고셔병 환자 관리에 경험이 풍부한 의사나 간호사의 감독 하에 이 약의 재택투여는 고려될 수 있으며, 병원에서 최소 세 번 이상 투여를 받고 주입에 잘 순응한 환자들에서만 고려될 수 있다.

이 약은 2℃~8℃에 보관한다. 희석 후 하얗고 모양이 일정하지 않은 입자가 경우에 따라 약간 나타날 수 있다. 이 약은 용해와 희석이 필요하며, 희석 용액은 0.22 μm in-line 필터를 통하여 투여한다.

각 400 Unit이 담긴 바이알에 무균주사용 증류수를 4.3 mL씩 넣어 용해한다. 주입을 위하여 전체용량을 0.9 % 염화나트륨용액 100 mL에 넣고 희석한다. 이 약은 정맥 내 주입으로 60분간 투여한다. 이 약은 무균적 방법을 사용하여 희석하여야 하며, 이 약은 보존제를 함유하</td>
</tr>
</table>

		<table><tr><td>채취 용량</td><td>5.0 mL</td></tr><tr><td>최종 용량 내 효소 단위</td><td>200 unit</td></tr></table> 200 unit 각 바이알로부터 5.0ml씩 채취한다. 각 환자에게 필요한 양을 주사용 0.9% 식염액(USP)으로 희석하여 최종 용량이 100-200ml가 되게 한다. 이 약은 정맥내로 1-2시간에 걸쳐서 점적투여한다. 희석할 때에는 무균적 방법으로 하여야 하며, 이 약은 방부제를 함유하고 있지 않으므로 용해 후에는 즉시 희석하여야 하고 나중에 사용하기 위하여 보관하지 않는다. 이 약은 조제 후에 실온(25℃) 및 2~8℃에서 12시간까지 안정하며, 희석 후에는 2~8℃에서 24시간까지 안정한 것으로 나타났다. 이 약은 독성이 낮고 반응이 오랜 기간에 걸쳐서 나타나므로 바이알에 든 약물의 일부만 사용하고 버리게 되는 일을 방지하기 위하여 용량을 약간 조정할 수 있다. 따라서 월간 투여량을 지키는 범위 내에서 각 바이알의 약물을 전부 다 사용하기 위하여 용량을 약간 증감할 수 있다.	<table><tr><td>용해용 멸균 주사용수</td><td>5.1 mL</td><td>10.2 mL</td></tr><tr><td>용해 후 최종 용량</td><td>5.3 mL</td><td>10.6 mL</td></tr><tr><td>용해 후 농도</td><td>40 U/mL</td><td>40 U/mL</td></tr><tr><td>채취 용량</td><td>5.0 mL</td><td>10.0 mL</td></tr><tr><td>최종 용량 내 효소 단위</td><td>200 unit</td><td>400 unit</td></tr></table> 200 unit 각 바이알로부터 5.0ml씩 채취한다(400 unit 바이알에서는 10.0mL씩 채취). 각 환자에게 필요한 양을 주사용 0.9% 염화나트륨 주사액(USP)으로 희석하여 최종 용량이 100-200ml가 되게 한다. 이 약은 정맥내로 1-2시간에 걸쳐서 점적 투여한다. 희석할 때에는 무균적 방법으로 하여야 하며, 이 약은 방부제를 함유하고 있지 않으므로 용해 후에는 즉시 희석하여야 하고 나중에 사용하기 위하여 보관하지 않는다. 이 약은 용해 후에 실온(25℃) 및 2~8℃에서 12시간까지 안정하며, 희석 후에는 2~8℃에서 24시간까지 안정한 것으로 나타났다. 이 약은 독성이 낮고 반응이 오랜 기간에 걸쳐서 나타나므로 바이알에 든 약물의 일부만 사용하고 버리게 되는 일을 방지하기 위하여 용량을 약간 조정할 수 있다. 따라서 월간 투여량을 지키는 범위 내에서 각 바이알의 약물을 전	고 있지 않기 때문에, 희석한 용액은 즉시 사용해야 한다. 희석한 용액은 2~8℃에서 24시간 동안 보관이 가능하다. 치광하여 얼리지 않는다. 주입은 용해로부터 24시간 이내에 시작되어야 한다. 이 약은 1회만 사용한다.

			부 다 사용하기 위하여 용량을 약간 증감할 수 있다.	
사용상의 주의사항	1. 경고 치료개시 후 첫해에 약 15%의 환자에서 이 약에 대한 IgG 항체가 생겼다. 대개 치료를 시작한지 6개월 이내에 IgG 항체가 생겼으나 드물게 12개월 이후에 항체가 생성하기도 했다. 탐지할 수 있을 정도의 IgG 항체가 생긴 환자의 약 46%가 과민증상을 보였다. 이 약에 대한 항체가 생긴 환자는 과민반응을 보일 위험이 크므로 환자들은 치료 첫 해 동안 IgG항체가 생겼는지 정기적으로 검사를 받을 것을 권한다. 하지만 과민반응이 나타나는 모든 환자가 탐지할 수 있을 정도의 IgG 항체를 보유하고 있는 것은 아니다. 환자가 과민 반응을 나타낼 경우 이 약에 대한 항체인지를 확인하는 후속시험을 실시하는 것이 권장되며 이 약의 치료기간동안 주의하여야 한다. 1%미만의 환자에게서 아나필락시양 반응이 보고되었다. 대부분의 환자들은 점적속도를 줄이고 항히스타민제 및/또는 코르티코이드로 미리 처치한 후 치료를 계속할 수 있다.	1. 경고 과민반응 이 약을 투여 받은 환자 중, 이 약에 대한 IgG 항체가 형성된 바는 없다. 일반적으로 이미글루세라제 치료 개시 후 첫 해 동안, 치료받은 환자의 약 15%에서 이미글루세라제에 대한 IgG 항체가 형성되었다고 알려져 있다. 대개 치료를 시작한 후 6개월 이내에 IgG 항체가 생겼으나 드물게 12개월 이후에 항체가 생성되기도 했다. 치료에 대한 반응이 감소한 것으로 의심되는 환자는 이미글루세라제에 대한 IgG 항체 형성과 관련하여 정기적으로 모니터링 되어야 한다. 이미글루세라제 투여 후 탐지할 수 있을 정도의 IgG 항체가 생긴 환자의 약 46%가 과민증상을 보였다. 이 약에 대한 항체가 생긴 환자는 과민반응을 보일 위험이 크므로 환자들은 치료 첫 해 동안 IgG 항체가 생겼는지 정기적으로 검사를 받을 것을 권한다. 하지만 과민반응이 나타나는 모든 환자가 탐지할 수 있을 정도의 IgG 항체를 보유하고 있는 것은 아니다. 환자가 과민 반응을 나타낼 경우 이 약에 대한 항체인지를 확인하는 후속시험을 실시하는 것이 권장되며 이 약의 치료기간	**1. 경고** 과민반응 screening ELISA 분석 후 방사면역침강법으로 확인된 현재 데이터는 치료개시 후 첫 해 동안, 치료받은 환자의 약 15%에서 이미글루세라제에 대한 IgG 항체가 형성되는 것을 보여주고 있다. IgG 항체를 발현할 환자는 치료 6개월 이내에 발현할 것으로 보이며, 드물게 치료 12개월 후에 이 약에 대한 항체가 생성되기도 할 것이다. 치료에 대한 반응이 감소한 것으로 의심되는 환자는 이미글루세라제에 대한 IgG 항체 형성과 관련하여 정기적으로 모니터링 되어야 한다. 검출 가능한 IgG 항체가 생긴 환자의 약 46%가 과민증상을 경험하였다. 이 약에 대한 항체가 생성된 환자는 과민반응을 보일 위험이 크다. 반대로 과민증상이 나타나는 모든 환자가 검출 가능한 IgG 항체를 보유하고 있는 것은 아니다. 환자들은 치료 첫 해 동안 IgG항체가 생성되었는지 정기적으로 모니터링 받을 것을 권장한다. 다른 정맥주입용 단백질 제품과 마찬가지로, 중대한 알러지-형태의 과민반응이 나타나는 것이	1. 경고 1) 과민반응 다른 정맥주입용 단백질 의약품과 마찬가지로 과민반응이 나타날 수 있다. 이 약의 임상시험에서 과민반응이 보고되었다(3. 유해사례 참조). 과민반응에는 아나필락시스 반응이 포함된다. 따라서 이 약 투여 시 적절한 의학적 도움이 신속하게 이루어질 수 있어야 한다. 만약 아나필락시스 반응이나 다른 급성 반응을 포함한 심각한 과민반응이 발생한 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단하고, 적절한 의학적 처리를 시작해야 한다. 응급 처치에 대한 현 의료기준이 준수되어야 한다. 다른 효소대체요법에 과민반응을 나타냈던 환자에 대해 신중히 투여해야 한다. 2) 주입관련 이상반응 주입관련 이상반응은 임상시험 중 가장 일반적으로 관찰된 유해사례였다. 대부분의 주입관련 이상반응은 경미했다. 가장 일반적으로 관찰된 주입관련 이상반응의 증상은 두통, 어지러움, 저혈압, 고혈압, 메스꺼움, 피로/무기력, 발열/체온상승 이었다. 치료 경험이 없는 환자에서, 대부분의 주입관련 이상반응은 치료시작 첫 6개월 동안 나타났다. 주입관련 이상반응이 나타날 경우 정도에 따라 주입속도를 느리게 하거나, 항히스타민제, 해열

		동안 주의하여야 한다. 다른 정맥주입용 단백질 제품과 마찬가지로, 중대한 알러지-형태의 과민반응이 나타나는 것이 가능하지만 흔하게 발생되지는 않는다. 만일 이 반응이 나타난다면, 이 약의 주입을 즉시 중단하고, 적절한 의료 처치를 시작해야 한다. 응급처치에 대한 현 의료기준이 준수되어야 한다. 이미글루세라제 투여 후 1% 미만의 환자에게서 아나필락시양 반응이 보고되었다. 대부분의 환자들은 점적속도를 줄이고 항히스타민제 및/또는 코르티코이드로 미리 처치한 후 치료를 계속할 수 있다.	가능하지만 흔하게 발생되지는 않는다. 만일 이 반응이 나타난다면, 이 약의 주입을 즉시 중단하고, 적절한 의료 처치를 시작해야 한다. 응급처치에 대한 현 의료기준이 준수되어야 한다. 1%미만의 환자에게서 아나필락시스 반응이 보고되었다. 이 약의 추가 투여는 주의하여 실시되어야 한다. 대부분의 환자들은 점적속도를 줄이고 항히스타민제 및/또는 코르티코스테로이드로 전처치한 후 치료를 계속할 수 있었다.	제 및/또는 코르티코스테로이드 등의 약물치료 및/또는 중단 후 재개 시 주입 시간을 늘려 투여할 수 있다. 항히스타민제 및/또는 코르티코스테로이드 사전 투여는 증상 치료가 필요했던 환자의 경우 추후 유해사례를 예방할 수도 있다. 임상시험 동안 이 약의 투여 전에 사전 약물은 일상적으로 투여되지 않았다. 3) 면역원성 이 약의 사용으로 나타나는 치료관련 유해사례에 항체가 영향을 미칠 수도 있다. 추가적인 관련성을 평가하기 위해, 심각한 주입관련 이상반응의 경우와 효과가 부족하거나 떨어지는 환자의 경우는 항체의 유무를 시험해야 하고, 제조사에 그 결과를 보고해야 한다. 임상시험에서 94명 중 1명(1 %)의 환자에서 이 약에 대한 IgG 항체가 나타났다. 이 경우는 *in vitro* 시험에서 항체가 중화되는 것으로 판명되었다. 이 환자에서 어떠한 주입관련 이상반응도 보고되지 않았다. 이 약에 대한 IgE 항체가 나타난 환자는 없었다. 4) 나트륨 이 약은 바이알 당 12.15 mg의 나트륨이 포함되어 있다. 나트륨 식이 조절중인 환자는 이를 고려하여야 한다.
	2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.	2. 다음 환자에는 투여하지 말 것	**2. 다음 환자에는 투여하지 말 것**	2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

<table>
<tr>
<td></td>
<td>이 약의 사용에 대해 알려진 금기사항은 없다. 이 약에 대해 과민한 반응을 보인다는 중요한 임상 증거가 있는 경우에는 이 약으로 치료하는 것을 재검토해야 한다.</td>
<td>이 약의 주성분 또는 부형제에 과민반응을 보인 환자.</td>
<td>이 약의 주성분 또는 부형제에 과민반응을 보인 환자</td>
<td>베라글루세라제 알파 또는 이 약의 부형제에 과민반응을 보인 환자</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 이 약에 항체가 있거나 과민반응(아나필락시양 반응 포함)을 보이는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 및 수유부</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>4. 부작용
이 약으로 치료 받은 환자중에서 약 13.8%가 이 약 투여와 관련된 것으로 판단되고 빈도가 증가하는 부작용을 경험한 것으로 나타났다. 부작용에는 불안, 가려움, 화끈거림, 붓기 또는 정맥주사 부위에 무균 종기가 나는 것 등이 있다. 이러한 각 부작용의 전체 환자의 1%미만에서 발생한 것으로 나타났다.
과민성으로 보이는 증상은 환자의 약 6.6%에 나타났다. 이러한 증상들은 주사하는 동안 또는 주사후 바로 나타났는데, 이러한 증상에는 가려움, 홍조, 두드러기, 혈관부종, 흉부불쾌감, 호흡곤란, 기침, 호흡기 증상, 청색증 및 저혈압 등이 있다. 아나필락시양 반응도 보고되었다(경고참조). 이러한 각 부작용의 전체 환자의 1.5%미만에 발생한 것으로 나타났다. 항히스타민제 및/또는 코르티코스테로이드로 미리 치료하고 주사량을 줄임으로써 대부분의 환자가 이 약을 계속 사용할 수 있다.
이 약으로 치료한 환자 중 약 6.5%에 나타난 것으로 보고된 다른 부작용은 다음과 같다. : 구역, 복통, 설사, 발진, 피로, 두통, 고열, 어지러움, 오한, 요통 및 빈맥, 이러한 각 부작용은</td>
<td>3. 약물유해반응
이 약을 투여 받은 환자에서 다음과 같은 부작용을 보고 받았으며, 아래 표에서 각 기관과 빈도별로 나타내었다. 부작용은 대부분 경중등도였으며, 약물과의 관련성이 없었다.
<table>
<tr><th colspan="2">전체 피험자 수(5명)
이상반응(총 발생건수)</th><th>발생 피험자 수(%)</th><th>중등도</th></tr>
<tr><td rowspan="2">감염(4)</td><td>코인두염</td><td>3(60%)</td><td>경증</td></tr>
<tr><td>편도염</td><td>1(20%)</td><td>중등증</td></tr>
<tr><td>근골격계 결합조직(2)</td><td>관절통</td><td>1(20%)</td><td>경증</td></tr>
<tr><td rowspan="2">위장관계 장애(2)</td><td>설사</td><td>1(20%)</td><td>경증</td></tr>
<tr><td>복통</td><td>1(20%)</td><td>경증</td></tr>
<tr><td>호흡기계, 가슴, 세로칸 장애(1)</td><td>기침</td><td>1(20%)</td><td>경증</td></tr>
</table>
</td>
<td>3. 이상반응
약물유해반응을 아래표에 기관계 및 빈도(흔함 : 1/100 이상 1/10 이하, 흔치 않음 : 1/1,000 이상 1/100 미만, 드물게 : 1/10,000 이상 1/1,000 이하)별로 나열하였다. 각 빈도 분류 내에서, 약물유해반응은 반응의 심각도 순으로 제시되어있다.
<table>
<tr><td>신경계 장애
흔치 않음</td><td>어지러움, 두통, 지각이상</td></tr>
<tr><td>심장 장애
흔치 않음</td><td>빈맥, 청색증</td></tr>
<tr><td>혈관 장애
흔치 않음</td><td>홍조, 저혈압</td></tr>
<tr><td>호흡기, 가슴, 세로칸 장애
흔함</td><td>호흡기 증후군</td></tr>
<tr><td>위장관계 장애
흔치 않음</td><td>구토, 구역, 복부경련, 설사</td></tr>
<tr><td>면역계 장애
흔함
드물게</td><td>과민반응
아나필락시스 반응</td></tr>
</table>
</td>
<td>3. 유해사례
아래 표 1은 5건의 임상시험에서 이 약을 2주에 1회 15~60 Units/kg으로 투여 받은 94명의 타입 1 고셔병 환자들의 결과를 반영한 요약 자료이다. 54명은 효소대체요법 치료를 받은 적이 없었으며 9개월 동안 이 약을 투여 받았고, 40명은 이미글루세라제에서 이 약으로 치료를 전환하여 12개월 동안 이 약을 투여 받았다. 이 약을 처음으로 투여 받을 때 환자 연령은 4~71세였고, 환자의 성별은 남성 46명, 여성 48명이었다.
임상시험에서 보고된 가장 중대한 유해사례는 과민반응이었다.
가장 흔한 유해사례는 주입관련 이상반응이었다. 가장 흔하게 관찰된 주입관련 이상반응의 증상은 두통, 어지러움, 저혈압, 고혈압, 메스꺼움, 피로/무력증, 발열/체온상승 이었다. 투여 중단으로 이어진 유일한 유해사례는 주입관련 이상반응이었다.
타입 1 고셔병 환자들에게 보고된 유해사례는</td>
</tr>
</table>

전체 환자의 1.5%미만에 나타났다.
시판후 부작용 보고사례중 소아(2~12세)의 가장 흔히 보고된 부작용은 소화불량, 발열, 구역, 홍조, 구토, 기침이며 청소년(13~16세) 및 성인의 가장 흔히 보고된 부작용은 두통, 가려움, 발진이다.
이 약으로 치료한 환자에게 나타난 부작용 이외에 동일 약효군의 약에 대한 일시적인 말초부종이 보고되었다.

생식기계 장애(1)	질 분비물	1(20%)	경증

이밖에 알려진 이 전에 수행한 이미글루세라제의 시험결과 및 임상문헌에서 이상약물반응은 아래표에서 기관계 및 빈도(흔함 : 1/100 이상 1/10 이하, 흔치 않음 : 1/1000 이상 1/100 미만)별로 나타나있다. 각 빈도 분류 내에서, 이상약물반응은 반응의 심각도 순으로 제시되어있다.

신경계 장애 흔치 않음	어지러움, 두통, 지각이상
심장 장애 흔치 않음	빈맥, 청색증
혈관 장애 흔치 않음	홍조, 저혈압
호흡기, 가슴, 세로칸 장애 흔함	호흡기 증후군
위장관계 흔치 않음	구토, 구역, 복부경련, 설사
피부 및 피하조직 장애 흔함	두드러기/혈관부종, 가려움, 발진
근골격계 및 결합조직 장애 흔치 않음	관절통, 요통
피부 및 피하조직 장애 흔함	두드러기/혈관부종, 가려움, 발진
근골격계 및 결합조직 장애 흔치 않음	관절통, 요통
일반 장애 및 주입부위 상태 흔치 않음	주입부위 불쾌감, 주입부위 작열감, 주입부위 종창, 주입부위 무균농양, 가슴불쾌감, 발열, 경직, 피로

일부 이상반응은 주입 경로와 관련이 있었으며 다음을 포함한다. : 정맥천자 부위에서의 불쾌감, 가려움, 작열감, 종창, 무균농양.
과민성으로 보이는 증상은 환자의 약 6.6%에서 나타났다. 이러한 증상들은 주사하는 동안 또는 주사 후 얼마 지나지 않아 나타났는데, 이러한 증상에는 가려움, 홍조, 두드러기, 혈관부종, 흉부불쾌감, 호흡곤란, 기침, 청색증 및 저혈압 등이 있다. 아나필락시스 반응도 보고되었다(경고참조). 이러한 부작용 각각은 전체 환자의 1.5%미만에서 발생한 것으로 나타났다. 항히스타민제 및/또는 코르티코스테로이드로 전처치하고 주입속도를 줄임으로써 대부분의 환자가 이 약을 계속 사용할 수 있었다.

이 약으로 치료한 환자 중 약 6.5%에 나타난 표 1과 같다. 자료는 MedDRA에 따른 전신 장기 분류와 빈도로 나타내었다. 빈도는 '매우 흔함'(≥1/10), '흔함'(≥1/100~<1/10)으로 정의되었다. 각각의 빈도 분류에서 유해사례는 중대함 순으로 기재하였다.

표 1 : 타입 1 고셔병 환자들에서 나타난 이 약의 유해사례

전신 장기 분류	이상반응	
	매우 흔함	흔함
면역계 장애		과민반응*
신경계 장애	두통, 어지러움	
심장 장애		빈맥
혈관계 장애		고혈압, 저혈압, 홍조
위 장 관 계 장애		복통 / 상복통 , 메스꺼움
피부 및 피하조직 장애		발진, 두드러기
근 골 격 계 및 결합조직 장애	골통, 관절통, 요통	
전신 장애 및 투여부위 상태	주입관련 반응, 무력증/피로, 발열/체온상승	

		일반 장애 및 주입부위 상태 흔치 않음 | 주입부위 불쾌감, 주입부위 작열감, 주입부위 종창, 주입부위 무균농양, 가슴불쾌감, 발열, 경직, 피로 소수의 환자에게서 주입 경로와 관련이 있는 이상반응이 보고되었다 : 정맥천자 부위에서의 불쾌감, 가려움, 작열감, 종창, 무균농양. 과민성으로 보이는 증상은 환자의 약 6.6%에서 나타났다. 이러한 증상들은 주사하는 동안 또는 주사 후 얼마 지나지 않아 나타났는데, 이러한 증상에는 가려움, 홍조, 두드러기, 혈관부종, 흉부불쾌감, 호흡곤란, 기침, 청색증 및 저혈압 등이 있다. 아나필락시양 반응도 보고되었다(경고참조). 이러한 부작용 각각은 이미글루세라제 투여 전체 환자의 1.5% 미만에 발생한 것으로 나타났다. 항히스타민제 및/또는 코르티코스테로이드로 전처치하고 주입속도를 줄임으로써 대부분의 환자가 이미글루세라제를 계속 사용할 수 있었다. 이미글루세라제로 치료한 환자 중 약 6.5%에 나타난 것으로 보고된 다른 부작용은 다음과 같다. : 구역, 복통, 구토, 설사, 발진, 피로, 두통, 고열, 어지러움, 오	것으로 보고된 다른 부작용은 다음과 같다. : 구역, 복통, 구토, 설사, 발진, 피로, 두통, 발열, 어지러움, 오한, 요통 및 빈맥. 이러한 각 부작용은 전체 환자의 1.5%미만에서 나타났다. 시판 후 부작용 보고 사례 중 소아(2~12세)의 가장 흔히 보고된 부작용은 소화불량, 호흡곤란, 발열, 구역, 홍조, 구토, 기침이며 청소년(13~16세) 및 성인의 가장 흔히 보고된 부작용은 두통, 가려움, 발진이다. 이 약으로 치료한 환자에게 나타난 이상반응 이외에 동일 약효군의 약에 대한 일시적인 말초 부종이 보고되었다.	조사 | | aPTT 연장, 중화황체양성 * 과민반응은 알레르기성 피부염과 아나필락시스 반응을 포함한다. 1) 소아 4~17세를 포함한 임상시험에서 이 약의 안전성 프로파일은 성인과 유사하였다. 성인 환자와 비교하여 소아 환자에서 10 % 이상 더 빈번하게 나타난 유해사례는 발진, aPTT 연장, 발열이다. 2) 65세 이상의 고령자 65세 이상의 환자를 포함한 임상시험에서 이 약의 안전성 프로파일은 다른 성인 환자에서 관찰된 것과 유사하였다.

		한, 요통 및 빈맥. 이러한 각 부작용은 전체 환자의 1.5% 미만에 나타났다. 이미글루세라제의 시판 후 부작용 보고 사례 중 소아(2~12세)의 가장 흔히 보고된 부작용은 소화불량, 호흡곤란, 발열, 구역, 홍조, 구토, 기침이며 청소년(13~16세) 및 성인의 가장 흔히 보고된 부작용은 두통, 가려움, 발진이다.		
	5. 일반적주의 이 약으로 치료하는 동안 1%미만의 환자에게 폐고혈압증이 나타났다. 폐고혈압증은 고셔병의 합병증으로 알려져 있으며 이 약을 투여한 환자와 투여하지 않은 환자에게서 모두 관찰되었다. 이 약이 원인인지는 밝혀지지 않았다. 호흡기 증상이 있는 환자는 폐고혈압증이 있는지 확인해야 한다. 이 약을 사용하는 치료는 고셔병 환자 관리에 대해 전문적 지식을 가진 의사가 담당해야 하며 이전에 이약으로 치료를 받았고 이 약에 대한 항체가 생겼거나 과민성 증상을 보인 환자에게 이약을 투여할 때에는 주의해야 한다.	4. 일반적 주의 이 약을 투여한 환자에게 폐고혈압 및 폐렴이 발생하지 않았지만, 이전에 수행한 이미글루세라제로 치료하는 동안 1% 미만의 환자에게 폐고혈압증 및 폐렴이 나타났다. 폐고혈압증과 폐렴은 고셔병의 합병증으로 알려져 있으며 이미글루세라제를 투여한 환자와 투여하지 않은 환자에게서 모두 관찰되었다. 이미글루세라제가 원인인지는 밝혀지지 않았다. 열이 없으면서 호흡기 증상이 있는 환자는 폐고혈압증이 있는지 확인해야 한다. 이미글루세라제를 사용하는 치료는 고셔병 환자 관리에 대해 전문적 지식을 가진 의사가 담당해야 하며 이전에 이미글루세라제 치료 시 항체가 생겼거나 과민성 증상을 보인 환자에게 이 약을 투여할 때에는 주의해야 한다.	**4. 일반적 주의** 이 약으로 치료하는 동안 1%미만의 환자에게 폐동맥고혈압 및 폐렴이 관찰되었다. 폐동맥고혈압과 폐렴은 고셔병의 합병증으로 알려져 있으며 이 약을 투여한 환자와 투여하지 않은 환자에게서 모두 관찰되었다. 이 약이 원인인지는 밝혀지지 않았다. 열이 없으면서 호흡기 증상이 있는 환자는 폐동맥고혈압이 있는지 확인해야 한다. 이 약을 사용하는 치료는 고셔병 환자 관리에 대해 전문적 지식을 가진 의사가 담당해야 하며 이전에 세레다제®(알글루세라제 주)로 치료를 받았고 세레다제®에 대한 항체가 생겼거나 과민성 증상을 보인 환자에게 이 약을 투여할 때에는 주의해야 한다.	4. 일반적 주의 폐고혈압증 및 폐렴은 고셔병의 합병증으로 알려져 있다. 동정적 사용을 포함한 이 약의 임상시험에서 환자 321명 중 폐고혈압증에 대한 4건의 보고와 폐렴에 대한 3건의 보고가 있었다. 열이 없으면서 호흡기 증상이 있는 환자는 폐고혈압증이 있는지 확인해야 한다. 이 약은 고셔병 환자 관리에 경험이 풍부한 의사의 감독 하에 치료가 이루어져야 한다. 이전에 이미글루세라제 치료 시 항체가 생겼거나 과민성 증상을 보인 환자에게 이 약을 투여할 때에는 주의해야 한다.
	6. 임부 및 수유부에 대한 투여 1) 이 약에 대한 동물생식 시험은 수행된 바 없다. 이 약을 임산부에 투여할 때 치명적 유해성을 일으키거나 생식력에 영향을 줄 수 있는지의 여부는 알려져 있지 않다. 이 약은 치료에	5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여 이 약에 대한 생식독성시험은 수행된 바 없다. 이 약을 임부에 투여할 때 치명적 유해성을 일으키거나 생식력에 영향을 줄 수 있는지의 여부는 확인된 바 없다. 이	**5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여** 150명의 임부에 대한 제한적인 경험(주로 자발적 보고 및 문헌 검토를 근거로 함)은 이 약의 사용이 임신 중 고셔병을 관리하는데 이점이	6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여 질병과 관련된 모체 및 배아/태아 위험 타입 1 고셔병의 여성 환자는 특히 임신 전이나 임신 기간 동안 잘 치료받거나 관리를 받지

	의한 효과가 위험성을 상회한다고 판단되는 경우를 제외하고는 임부에게 투여하여서는 안된다. 2) 모유를 통해 분비되는지는 알려져 있지 않으나, 많은 종류의 약물이 모유를 통해 분비되기 때문에 수유부에게 이 약을 투여할 때는 주의를 기울여야 한다.	약은 치료에 의한 효과가 위험성을 상회한다고 판단되는 경우를 제외하고는 임부에게 투여하여서는 안된다. 이 약의 유효성분이 모유로 분비되는지에 대해서는 확인된 바 없다. 이전에 수행한 이미글루세라제의 시험 결과에 따르면, 150명의 임부에 대한 제한적인 경험은 이미글루세라제의 사용이 임신 중 고셔병을 관리하는데 이점이 있다는 것을 보여주었다. 비록 통계적 근거는 적으나, 이미글루세라제에 의한 태아 기형 독성은 나타나지 않았다. 이미글루세라제의 사용과 관련이 있는지 또는 고셔병과 관련이 있는지 분명하지 않지만, 태아 사망이 드물게 보고되었다. 임신한 고셔병 환자 및 임신하려는 고셔병 환자는 각 환자에 대하여 위험편익 치료 분석이 요구된다. 임신한 고셔병 환자는 임신 및 산후기간 동안 질환의 활성이 증가하는 시기를 경험할 수 있다. 여기에는 골격계 증상의 위험 증가, 혈구감소증의 악화, 출혈, 수혈 요구 증가가 포함된다. 임부 및 수유부는 모체 칼슘 항상성을 강화하며 골 전환을 가속화시키는 것으로 알려져 있다. 이는 고셔병에서 골격계 질환 부하의 원인이 될 수 있다. 미치료 여성들은 최상의 건강상태에 도달하기 위해 임신 전에 치료를 시작하는 것	있다는 것을 보여주었다. 비록 통계적 근거는 적으나, 이 약에 의한 태아 기형 독성은 나타나지 않았다. 이 약의 사용과 관련이 있는지 또는 고셔병과 관련이 있는지 분명하지 않지만, 태아 사망이 드물게 보고되었다. 임부, 배아/태아 발달, 분만, 출생 후 발달에 대하여 이 약의 효과를 평가하기 위한 동물시험이 수행된 바 없다. 이 약이 태반을 통과하여 태아에 도달하는지 알려진 바 없다. 임신한 고셔병 환자 및 임신하려는 고셔병 환자는 각 환자에 대하여 위험편익 치료 분석이 요구된다. 임신한 고셔병 환자는 임신 및 산후기간 동안 질환의 활성이 증가하는 시기를 경험할 수 있다. 여기에는 골격계 증상의 위험 증가, 혈구감소증의 악화, 출혈, 수혈 요구 증가가 포함된다. 임부 및 수유부는 모체 칼슘 항상성을 강화하며 골 전환을 가속화시키는 것으로 알려져 있다. 이는 고셔병에서 골격계 질환 부하의 원인이 될 수 있다. 미치료 여성들은 최상의 건강상태에 도달하기 위해 임신 전에 치료를 시작하는 것을 고려해야한다. 이 약을 투여받은 여성은 임신 내내 치료를 지속하는 것을 고려하여야한다. 환자의 요구 및 치료 반응에 따라 투여량을 개별화하기 위하여 임신과 고셔병 임상 증상에 대한 면밀	않는다면 자연유산의 위험성이 증가한다. 임신은 기존의 타입 1 고셔병의 증상을 악화시킬 수 있고 또는 새로운 질병의 증상을 나타낼 수 있다. 타입 1 고셔병의 증상은 임신 중 정상적인 성장을 간섭할 수 있는 간·비장 비대증, 증가된 출혈, 가능성 있는 출혈로 이르게 할 수 있는 혈소판감소증을 포함한 임신 이상을 가져올 수 있다. 1) 임신 가능성이 있는 여성에 대한 투여 임신을 하려는 고셔병 여성 환자들은 임신기간과 산후에 병이 악화하는 것을 경험할 수 있다. 편익-위험 평가가 각각의 임부에게 요구된다. 개별화된 치료를 위하여 임신과 고셔병의 증상에 대한 밀접한 치료 관련 모니터링이 필요하다. 2) 임부에 대한 투여 임부에게 이 약을 사용한 자료는 없다. 토끼와 랫드에서 비임상시험 결과 임신, 배태자발생, 임부, 배아/태아 생성, 분만 또는 출산 후 발달에 대해 직접 또는 간접적인 해로운 영향이 없었다. 토끼와 랫드에게 사람 일일 투여 용량의 각각 1.8배와 4.3배까지 기관형성 기간 동안 정맥 내 주입하였을 때 태아에 대한 유해 영향이 관찰되지 않았다. 임부에게 처방 시 주의해야 한다.

		을 고려해야한다. 이 약을 투여받은 여성은 임신 내내 치료를 지속하는 것을 고려하여야한다. 환자의 요구 및 치료 반응에 따라 투여량을 개별화하기 위하여 임신과 고셔병 임상 증상에 대한 면밀한 모니터링이 필요하다.	한 모니터링이 필요하다. 이 약의 활성성분이 모유로 분비되는지에 대해서는 알려진 바 없다. 그러나 효소는 어린이의 위장관계에서 소화되기 쉽다.	3) 수유부에 대한 투여 수유부를 대상으로 한 시험 결과는 없다. 이 약이 유즙으로 배설되는지 여부는 알려지지 않았다. 유즙으로 많은 활성물질이 배설되므로, 수유부에게 처방 시 주의해야 한다. 4) 생식 암수 랫드에서 수행한 비임상시험에서 사람 일일 투여 용량의 약 1.8배까지 주입하였을 때 생식기능을 손상시키는 증거는 없었다.
	7. 소아에 대한 투여 2세 미만 영아에 대한 투여 경험은 있으나, 2세 미만 영아에 대한 안전성 및 유효성은 확입되어있지 않다.	6. 소아에 대한 투여 이 약에 대한 안전성과 유효성은 8세 이상의 환자를 대상으로 설정되었다. 이 밖에 이미글루세라제를 투여한 시험 결과 및 임상 문헌과 장기간 시판 후 경험에서 획득한 추가 자료를 통해 2-16세 환자에 대한 안전성과 유효성이 확인되었다. 이미글루세라제를 2세 미만 영아에 대한 투여한 경험은 있으나, 2세 미만 영아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어있지 않다.	**6. 소아에 대한 투여** 2-16세 환자에서 이 약의 안전성과 유효성이 확립되었다. 이 연령층의 환자에 대한 이 약의 사용은 성인 및 소아 환자를 대상으로 이 약 및 세레다제를 투여한 시험 결과 및 임상 문헌과 장기간의 시판 후 경험에서 획득된 추가 자료를 통해 뒷받침되고 있다. 2세 미만 영아에 대한 투여 경험은 있으나, 2세 미만 영아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어있지 않다.	7. 소아에 대한 투여 4~17 세 연령에 대한 이 약의 사용은 소아(94명 중 20명(21 %)) 환자에 대한 임상시험으로 뒷받침된다. 소아와 성인의 안전성 및 유효성의 프로파일이 유사하였다. 4세 미만의 소아에 대한 자료는 없다.
				8. 고령자에 대한 투여 고령 환자들은 다른 성인 환자와 같은 용량 범위(15~60 Units/kg) 내에서 투여될 수 있다. 65세 이상의 환자를 포함한 임상시험에서 이 약의 안전성 프로파일은 다른 성인 환자에서 관찰된 것과 유사하였다. 9. 신장애 또는 간장애 환자에 대한 투여 이 약의 약력학과 약동학에 대한 현재의 지식

				을 근거로, 신장애 또는 간장애 환자에 대한 용량 조정은 권장되지 않는다.
	8. 과량투여시의 처치 메 2주마다 240U/Kg까지 용량을 높여 투여한 경험이 보고되었다. 이 용량에서 뚜렷한 독성은 보고된 바 없다.	7. 과량 투여 시 처치 이 약을 과량 투여한 경우에 대하여 보고된 바 없다. 다만, 이전에 이미글루세라제를 매 2주마다 240U/kg까지 용량을 높여 투여한 적이 있었다.	**7. 과량투여 시 처치** 과량투여한 경우에 대하여 보고된 바 없다. 매 2주마다 240U/Kg까지 용량을 높여 투여한 적이 있었다.	10. 과량투여 과량투여에 대하여 보고된 바 없다. 임상시험에서 이 약의 최대용량은 60 Units/kg이었다.
				5. 상호작용 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다. 11. 운전 및 기계에의 영향 운전이나 기계작동에 대한 이 약의 영향은 없거나 무시해도 될 정도이다.
	9. 적용상의 주의 사용전에 부유하는 이물질이나 변색여부를 관찰하여, 입자성 물질을 함유하거나 변색된 물질이 발견되는 바이알은 사용하면 안된다. 또한 바이알에 표시된 사용기간이 지난 것도 사용하면 안된다. 이 약의 투여량을 결정한 후 투여직전 각 바이알에 주사용 증류수 5.1ml을 가하여 내용물이 5.3ml가 되게 용해한다. 각 바이알로부터 5.0ml씩 채취한다. 필요한 양을 주사용 0.9% 식염액으로 희석하여 최종 용량이 100-200ml가 되게 한다. 이 약은 정맥내로 1-2시간에 걸쳐서 점적투여하거나 1U/kg/min을 초과하지 않는 속도로 투여할 수 있다. 희석할 때에는 무균적 방법으로 하여야 하며, 이 약은 방부제를 함유하고 있지 않으므로 용해후에는 즉시 희석하여 사용하여야 하고 나중에 사용하기 위하여 보관하지 않는다. 이 약은 50ml로 희석될 경우	8. 적용상의 주의 사용 전에 부유하는 이물질이나 변색여부를 관찰하여, 입자성 물질을 함유하거나 변색된 물질이 발견되는 바이알은 사용하면 안 된다. 또한 바이알에 표시된 사용기간이 지난 것도 사용하면 안 된다.	**8. 적용상의 주의** 사용 전에 부유하는 이물질이나 변색여부를 관찰하여, 입자성 물질을 함유하거나 변색된 바이알은 사용하면 안 된다. 또한 바이알에 표시된 사용기간이 경과한 것도 사용하면 안 된다.	12. 적용상의 주의사항 1) 준비 : 무균적 방법을 사용한다. 아래와 같이 이 약을 준비한다. · 용해할 바이알의 수는 개별 환자의 몸무게와 처방받은 양을 근거로 정한다. · 필요한 바이알을 냉장고에서 꺼낸다. 각 400 Unit이 담긴 바이알에 무균주사용 증류수를 4.3 mL씩 넣어 용해한다. · 용해한 후, 부드럽게 혼합한다. 흔들지 않는다. 각각의 바이알은 4.0 mL을 취할 수 있는 양을 함유하고 있다(100 Units/mL). · 추가적인 희석을 하기 전에, 육안으로 바이알에 담긴 용액을 확인한다. 용액은 유백색 또는 무색의 맑은 용액이다. 만약 용액이 변색되었거나 이물 입자가 있다면 사용하지 않는다.

	2~8℃에서 24시간까지 안정한 것으로 보고된 바 있다. 이 약은 독성이 낮고 반응이 오랜 기간에 걸쳐서 나타나므로 바이알에 든 약물의 일부만 사용하고 버리게 되는 일을 방지하기 위하여 용량을 약간 조정할 수 있다. 따라서 월간 투여량을 지키는 범위 내에서 각 바이알의 약물을 전부 다 사용하기 위하여 용량을 약간 증감할 수 있다.			· 계산된 양만큼 적정수량의 바이알에서 용액을 채취한다. 주입을 위하여 전체용량을 0.9 % 염화나트륨용액 100 mL에 넣고 희석한다. 부드럽게 혼합한다. 흔들지 않는다. 하얗고 모양이 일정하지 않은 입자가 경우에 따라 약간 나타날 수 있다. 약간의 입자가 있는 희석된 용액은 투여 가능하다. · 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않기 때문에, 희석한 용액은 즉시 사용해야 한다. 만약 즉시 사용할 수 있다면, 희석한 용액은 2~8℃에서 24시간 동안 보관이 가능하다. 차광하여 얼리지 않는다. 주입은 바이알을 최초 용해한 후 24시간 이내에 시작되어야 한다. 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 관련 규정에 따라 폐기한다. 2) 접종방법 · 이 약은 60분 이상 투여되어야 한다. · 이 약은 용해와 희석이 필요하며, 정맥 내 주입으로만 투여한다. 이 약은 1회만 사용하며, 0.22 μm in-line 필터를 통하여 투여한다. · 적합성 연구가 없기 때문에, 이 약을 다른 약과 섞어서는 안 된다.
	10. 보관 및 취급상의 주의 밀봉용기에 넣어 암소에서 2~8℃에서 냉장보관한다.	9. 보관 및 취급상의 주의 이 약은 2 ~8℃에서 냉장보관 한다. 10. 기타	**9. 보관 및 취급상의 주의** 2 ~8℃에서 냉장보관 한다.	13. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 주입을 위한 용해 및 희석 용액 이 희석 용액의 화학적 및 물리학적 안정성은

	11. 기타 동물이나 사람에 대한 이 약의 발암성, 변이원성, 생식력의 손상에 대한 잠재성 위험성을 평가하기 위한 시험은 수행된 바 없다.	동물이나 사람에 대한 이 약의 발암성, 변이원성, 생식력의 손상에 대한 잠재적 위험성을 평가하기 위한 시험은 수행된 바 없다.	10. 기타 동물이나 사람을 대상으로 하여 이 약의 발암성, 변이원성, 생식력의 손상에 대한 잠재성 위험성을 평가하기 위한 시험은 수행된 바 없다.	차광상태, 2~8℃에서 24시간 동안 확인되었다. 미생물학적관점에서, 이 용액은 희석한 즉시 투여하여야 한다. 만약 즉시 사용하지 않는다면 사용하기 전 약의 보관 시간과 조건은 사용자의 책임이며, 2~8℃에서 24시간을 초과해서는 안 된다. 2) 냉장보관(2℃~8℃). 3) 얼리지 말 것. 4) 차광을 위하여 바이알을 카톤에 담아서 보관할 것. 14. 기타 1) 동물이나 사람에 대한 이 약의 발암성, 변이원성에 대한 잠재적 위험성을 평가하기 위한 시험은 수행된 바 없다. 2) 현재 이미글루세라제로 효소대체요법 치료를 받고 있는 타입 1 고셔병 환자들은 이미글루세라제와 동일한 용량과 투여 주기로 이 약으로 전환할 수 있다. 15~60 Units/kg의 농도로 최소 연속 30개월 동안 이미글루세라제로 치료를 받았던 9세 이상의 환자 40명을 대상으로 12개월 동안 3상 임상시험(공개, 단일군, 다국가)을 수행하였다. 환자들은 시험에 참여하기 전에 최소 6개월간 2주에 1번씩 안정적으로 이미글루세라제를 투여받았다. 시험대상자의 평균연령은 36세였고, 55 %가 여성이었다. 이미글루세라제 치료는 중

				단하고 이전의 이미글루세라제 투여량과 동일한 농도로 2주에 한번씩 이 약을 투여하였다. 임상 파라미터의 유지를 위해 필요하다면 투여량의 조절은 시험 기준에서 허용되었다. 헤모글로빈 농도와 혈소판 수는 이 약으로 치료한 12개월 동안 평균 안정된 상태를 유지하였다. 12개월의 치료 기간 동안 투여량의 조절이 필요한 환자는 없었다. 4상 임상시험에서, 이전에 이미글루세라제 투여를 받던 환자들에게 이 약을 투여하였다. 이전에 이미글루세라제로 치료를 받은 환자들은 기저치와 비교하여 이 약 투여 60개월까지 임상지표(헤모글로빈 농도, 혈소판 수, 간 부피, 비장 부피)가 안정적으로 유지되었다.
비 고				