안전성·유효성 심사 검토서

(■최초, □변경)

2013년 12월 24일

담당자	연구관	과 장
백대현	정지원	최영주

① 회 사 명	이수앱지스(주)	② 문서번호	
③ 제 품 명	파바갈주(아갈시다제베타)	④ 구 분	전문의약품
⑤ 원료약품분량 (주성분)	파바갈주 1바이알 중 아갈시다제베타(재조합인간알파갈락토시다제A) 37밀리그램		
⑥ 성 상	백색내지 회백색의 동결건조물을 함유한 무색 투명한 바이알이며 재구성 시 무색 투명한 액체이어야 한다.		
⑦ 신청효능·효과	파브리병(α-galactosidase A 결핍)으로 확진된 환자의 장기간 효소 대체요법으로 사용한다.		
⑧ 신청용법·용량	체중 1 kg당 1.0 mg을 2주에 1회씩 정맥주입한다. 환자는 약의 주입 전에 해열제를 투여 받아야 한다. 초기 주입 속도는 0.25mg/min(15mg/hour) 이하로 하며, 정맥주입반응이 나타날 경우 주입 속도를 줄여야 한다. 환자의 내약성이 생긴 후 주입속도는 점차로 증대될 수 있다. 각각의 차후 주입시 0.05~0.08mg/min(3~5 mg/hr) 만큼씩 주입 속도를 증가 시킬 수 있다. 30kg 미만의 체중을 가진 환자의 경우 최대 주입속도는 0.25mg/min (15mg/hr)를 유지해야 한다. 30kg 이상의 체중을 가진 환자의 경우는 주입시간이 1시간 30분보다 짧지 않도록 한다. (환자 개인의 내약성에 근거함). 아갈시다제베타에 대한 피부테스트에 양성이 나온 적이 있었거나, 항-아갈시다제베타 IgE에 대한 양성판정을 받았던 환자의 경우 성공적으로 이 약을 재투여할 수도 있다. 재투여 초기에는 낮은 용량과 낮은 주입속도로 투여되어야 한다 (예, 치료용량의 1/2 (0.5mg/kg)를 초기 권장 주입속도의 1/25 (0.01mg/min)). 환자가 주입에 내약성이 생기면, 투여량을 허가용량인		

	1mg/kg에 도달할 때까지 증량하고, 주입속도는 내약성 발현의 정도에 따라 천천히 단계적으로 증가 시킨다 (매 30분마다 두 배의 속도로 증가시키며 최고 0.25mg/min가 될 때까지 증가시킨다.) * 용액 제조 및 투여방법 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않은 일회용이며, 사용 후 남은 약은 폐기해야 한다. 또한 이 약은 흔들거나 휘젓지 말아야 하며, 정맥 주입 조제 시 필터 주사침을 사용하지 말아야 한다. ~~재조성 및 희석 방법 (무균 조제법)~~ 1. ~~재조성 전에 실온에 이르도록 약 30분 간 실온에 둔다. 각 35 mg 바이알이 몇 개가 필요한 지는 환자의 체중에 따라 다르며, 용량은 1.0 mg/kg 이다.~~ 용해 전에 바이알을 꺼내어 실온에 보관한다(약 30분 정도). 필요한 바이알의 수는 환자의 체중과 권장용량(1.0mg/kg)에 따라 결정한다. 2. ~~35 mg 바이알~~각 바이알(35mg)에 7.2 mL의 주사용 증류수를 바이알 내벽~~에 서서히 흘려 주사하여 재조성한다.~~을 따라 천천히 주입하여 용해시킨다. 바이알을 조심스럽게 기울여 서서히 회전하여 녹인다. 재조성된 용액은 5.0 mg/mL의 투명하고 무색의 용액이 되며 각 바이알 당 추출하여 사용 가능한 양은 35 mg, 7.0 mL이다. 3. ~~재조성용해~~된 용액에 입자가 있거나 변색이 되었는지 눈으로 확인하여야 하며, 입자나 변색이 관찰된 경우 사용하면 안된다. 4. ~~재조성용해~~된 용액은 0.9% 주사용 식염수로 최종 총 용액량이 500 mL가 되도록 희석해야 한다. 환자에게 필요한 양의 재조성된 파바갈 용액을 넣기 전에 이와 동일한 양의 0.9% ~~주사용 식염수염화나트륨 용액~~을 500 mL 주입용 백에서 빼내야 한다. · 환자 ~~용량투여량~~ (mg) ÷ 5 mg/mL = 환자에게 필요한 ~~재조성용해~~된 파바갈의 양 (mL) 예) 환자 ~~용량투여량~~ = 80 mg

	80 mg ÷ 5 mg/mL = 용해된 파바갈 16 mL ~~재조성된 파바갈~~ 환자에게 필요한 양 만큼의 재조성된 용액을 바이알에서 서서히 뽑아내어 식염수 주입용 백에 주사하며, 이 때 주입백 안의 공기층에 주입하지 않도록 주의한다. 5. 주입용 백을 조심스럽게 섞어 주되 심하게 흔들거나 휘젓지 않아야 한다. 6. 이 약은 다른 제제와 같이 동일한 정맥 주사 경로로 주입하여서는 안 된다. 7. 주입 시에는 저단백결합 0.2 um in-line filter를 사용한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 냉장보관(2 ~ 8℃), 제조일부터 6 개월
⑩ 기원 및 개발경위	
⑪ 약리작용기전	
⑫ 국내외 사용현황	
⑬ 관련조항	
⑭ 검토결과	보완

<참고사항>

붙임 1. 시정사항/보완사항
2. 안전성유효성 검토요약

붙임 1. 안전성 유효성 검토요약

○ **관련규정** :

"생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정" (식품의약품안전청고시 제2012-3호, 2012.02.16), 제24조 제2항 - 희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있으며, 특히 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황 하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험자료를 치료적 확증 임상시험자료로 갈음할 수 있다.

○ **제출자료 목록**

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조 결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
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

4. 독성에 관한 자료

- 랫드를 이용한 단회 및 3개월 반복투여 독성시험 결과 30 mg/kg 까지 투여시 이상반응 관찰되지 않음(NOAEL = 30 mg/kg)
- 원숭이를 이용한 단회 및 3개월 반복투여 독성시험에서 48 mg/kg 까지 투여시 이상반응 관찰되지 않음(NOAEL = 48 mg/kg)
- 랫드 및 원숭이를 이용한 독성동태 시험결과
  · Cmax와와 AUC는 비선형적 상관관계를 나타냄
  · 분포용적이 적음(조직으로의 분포정도는 낮으며 대부분 혈중에 존재)
  · 반감기는 용량의존적으로 증가
- 항-약물 항체가 확인된 검체 중 일부에서 중화능이 관찰됨(중화항체 생성 가능성 시사)

● 상세시험 요약표

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	시험결과
단회투여 독성시험	G10147	SD rat	IV	-	0, 3, 10, 30 군당 암수 각각 5 마리	Y	**임상증상 및 부검결과** 시험물질 투여에 기인한 사망례, 일반증상, 유의성 있는 체중의 변화는 관찰되지 않았으며 부검 결과 이상소견은 관찰되지 않았다. 결론 : LD50 > 30mg/kg
반복투여 독성시험	KAB1002	SD rat	IV	2주 1회, 총 13주 투여 후 4주간 추가 관찰 (대조군 및 고용량 투여군)	0, 3, 10, 30 군당 암수 각각 10마리, 대조군 및 고용량 :15마리 (회복군 5마리 추가)	Y	**임상증상 및 부검결과** 시험물질 투여에 기인한 사망례, 임상증상, 유의성 있는 체중의 변화, 혈액학적 생화학적 검사, 뇨검사에서 파바갈 (ISU303, 아갈시다제베타)에 의한 이상 반응은 관찰되지 않았다. 부검 결과 병리육안 검사 및 병리조직검사, 장기중량 평가에서 이상 소견은 관찰되지 않았다. **독성동태학** - 투여량 3~30 mg/kg 증가에 따라 AUC는 약 20.6 배,

최고혈중농도 (Cmax)는 약 10.4배 증가

- 분포용적(Vss) : 0.44~0.82 mL/kg
- 청소율(clearance) :
  0.0164~0.00425 mL/min/kg

Parameter	Occasion	Female		
		Dose of ISU303 (mg/kg/dose)		
		3	10	30
AUC_{0-t} (IU.min/mL)	Day 1	145	691	3100
	Week 13	151	801	3750
C_{max} (IU/mL)	Day 1	4.50	13.1	47.4
	Week 13	5.17	17.4	56.9
T_{max} (min)	Day 1	5.00	10.00	5.00
	Week 13	5.00	5.00	10.00
CL (mL/min/kg)	Day 1	0.0198	0.0106	0.00522
	Week 13	0.0169	0.00935	0.00342
$t_{1/2}$ (min)	Day 1	18.0	46.8	81.8
	Week 13	29.8	44.1	112
V_{ss} (mL/kg)	Day 1	0.624	0.741	0.616
	Week 13	0.819	0.612	0.552

Parameter	Occasion	Male		
		Dose of ISU303 (mg/kg/dose)		
		3	10	30
AUC_{0-t} (IU.min/mL)	Day 1	171	863	2910
	Week 13	220	1180	4380
C_{max} (IU/mL)	Day 1	4.96	17.4	48.3
	Week 13	6.31	19.9	64.7
T_{max} (min)	Day 1	5.00	5.00	10.00
	Week 13	5.00	5.00	5.00
CL (mL/min/kg)	Day 1	0.0161	0.00885	0.00562
	Week 13	0.0128	0.00519	0.00273
$t_{1/2}$ (min)	Day 1	23.8	41.3	77.8
	Week 13	20.9	63.8	117
V_{ss} (mL/kg)	Day 1	0.599	0.559	0.641
	Week 13	0.444	0.491	0.472

면역원성

- 79/317 samples에서 항-약물 항체 반응 확인
- 이 중 57 samples에서 중화 효과 확인 :
  중화능 수준 및 효과 활성도 감소 정도(15%

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>미만)는 낮음
<table><tr><td colspan="2" rowspan="2">시험군 (N=100)</td><td rowspan="2">파바갈 투여용량 (mg/kg)</td><td colspan="3">Time Point</td><td></td></tr><tr><td>Pre-treatment</td><td>Week 4</td><td>Week 13</td><td>Recovery</td></tr><tr><td>1</td><td>음성 대조군 (N=30)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2 (2)</td><td>NT</td></tr><tr><td>2</td><td>저용량 (N=20)</td><td>3</td><td>0</td><td>16 (15)</td><td>19 (17)</td><td>NT</td></tr><tr><td>3</td><td>중용량 (N=20)</td><td>10</td><td>0</td><td>7 (4)</td><td>12 (6)</td><td>NT</td></tr><tr><td>4</td><td>고용량 (N=30)</td><td>30</td><td>0</td><td>7 (5)</td><td>9 (2)</td><td>7(6)</td></tr></table>
결론 : NOAEL = 30 mg/kg</td></tr>
<tr><td>반복투여 독성시험</td><td>KAB1000</td><td>C . Monkey</td><td>IV</td><td>1주 1회, 총 4주</td><td>3, 12, 48

군당 암수 각각 1마리</td><td>Y</td><td>임상증상 및 부검결과
시험물질 투여에 기인한 사망례, 일반증상, 체중, 혈액학, 혈액생화확적 검사, 유의성 있는 체중의 변화는 관찰되지 않았으며 육안 부검 결과 이상소견은 관찰되지 않았다.

결론 : MTD > 48 mg/kg</td></tr>
<tr><td>반복투여 독성시험</td><td>KAB1001</td><td>C . Monkey</td><td>IV</td><td>2주 1회, 총 13주 투여</td><td>0, 3, 12, 48

군당 암수 각각 3마리

대조군 및 고용량 :5마리 (회복군 2마리 추가)</td><td>Y</td><td>임상증상
- 모든 용량군에서 간헐적인 연변/설사, 수컷 3마리에서 항문 발적 또는 탈장이 관찰되었으나 시험약과 관련성 없음
- 체중, 안과학적 변화 없음
- 시험물질 투여에 기인한 사망례, 임상증상, 유의성 있는 체중의 변화, 혈액학적, 혈액생화학적 검사, 뇨검사에서 시험물질 관련 이상 소견 없음
- ECG 결과에서 시험물질 관련 이상 소견 없음
- 부검 결과 병리육안 검사 및 병리조직검사, 장기중량 평가에서 시험물질에 의한 이상소견 없음

독성동태
- 투여 후 90분 까지 측정 가능
- Tmax는 대체로 5분 이내
- 투여량이 16배(3~48 mg/kg) 증가함에 따라 AUC는 47.4 배, 최고혈중농도 (Cmax)는 21.3 배 증가
- 분포용적(Vss) : 0.34~0.84 mL/kg
- 청소율 : 0.0190 ~ 0.00292 mL/min/kg
- 반감기 : 13.5~21.2 min(3mg/kg/dose), 61.1~198(48mg/kg/dose)</td></tr>
</table>

Parameter	Occasion	Female		
		Dose of ISU303 (mg/kg/dose)		
		3	12	48
AUC_{0-t} [1] (IU.min/mL)	Day 1	148 [123 - 184]	1290 [1220 – 1400]	7390 [6950 - 7840]
	Week 12	165 [140 - 202]	1340 [1210 - 1410]	7620 [5870 - 8790]
C_{max} [1] (IU/mL)	Day 1	4.79 [4.11 - 5.92]	25.8 [24.3 - 27.1]	119 [106 - 151]
	Week 12	5.81 [4.98 - 6.73]	27.4 [25.7 - 28.3]	115 [94.4 - 134]
Median T_{max} [2] (min)	Day 1	5.00 [5.00 - 5.00]	5.00 [5.00 - 5.00]	5.00 [5.00 - 5.00]
	Week 12	5.00 [5.00 - 5.00]	5.00 [5.00 - 5.00]	5.00 [5.00 - 20.00]
CL [1] (mL/min/kg)	Day 1	0.0204 [0.0157 - 0.0238]	0.00754 [0.00709 - 0.00839]	0.00314 [0.00256 - 0.00417]
	Week 12	0.0170 [0.0126 - 0.0200]	0.00674 [0.00649 - 0.00712]	0.00281 [0.00202 - 0.00336]
t½ [1] (min)	Day 1	16.5 [15.4 - 17.7]	34.8 [29.7 - 42.5]	93.9 [61.1 -112]
	Week 12	16.4 [13.8 - 21.2]	45.0 [41.0 - 49.5]	109 [75.4 - 155]
Vss [1] (mL/kg)	Day 1	0.587 [0.498 - 0.641]	0.423 [0.378 - 0.476]	0.421 [0.388 - 0.441]
	Week 12	0.458 [0.422 - 0.503]	0.449 [0.414 - 0.511]	0.435 [0.337 - 0.569]

Parameter	Occasion	Male		
		Dose of ISU303 (mg/kg/dose)		
		3	12	48
AUC_{0-t} [1] (IU.min/mL)	Day 1	133 [116 - 149]	1070 [818 - 1300]	6330 [4140 - 7410]
	Week 12	161 [144 - 172]	1350 [1080 - 1740]	7590 [6750 - 9070]
C_{max} [1] (IU/mL)	Day 1	4.80 [4.60 - 5.13]	21.6 [19.3 - 23.6]	95.0 [60.3 - 110]
	Week 12	5.38 [4.86 - 6.32]	26.2 [22.6 - 32.3]	112 [99.9 - 132]
Median T_{max} [2] (min)	Day 1	5.00 [5.00 - 5.00]	5.00 [5.00 - 10.00]	10.00 [5.00 - 20.00]
	Week 12	5.00 [5.00 - 5.00]	5.00 [5.00 - 5.00]	5.00 [5.00 - 10.00]
CL (mL/min/kg)	Day 1	0.0210 [0.0193 - 0.0239]	0.00921 [0.00677 - 0.0124]	0.00328 [0.00212 – 0.00425]
	Week 12	0.0177 [0.0164 - 0.0194]	0.00734 [0.00469 - 0.00929]	0.00243 [0.00178 – 0.00310]
t½ (min)	Day 1	17.4 [15.4 - 18.5]	39.9 [33.2 - 45.3]	118 [94.4 - 161]
	Week 12	15.6 [13.5 - 19.0]	39.8 [32.6 - 53.3]	135 [101 - 198]
Vss (mL/kg)	Day 1	0.588 [0.583 - 0.593]	0.540 [0.469 - 0.635]	0.552 [0.435 - 0.842]
	Week 12	0.484 [0.405 - 0.547]	0.428 [0.373 - 0.483]	0.454 [0.360 - 0.504]

면역원성

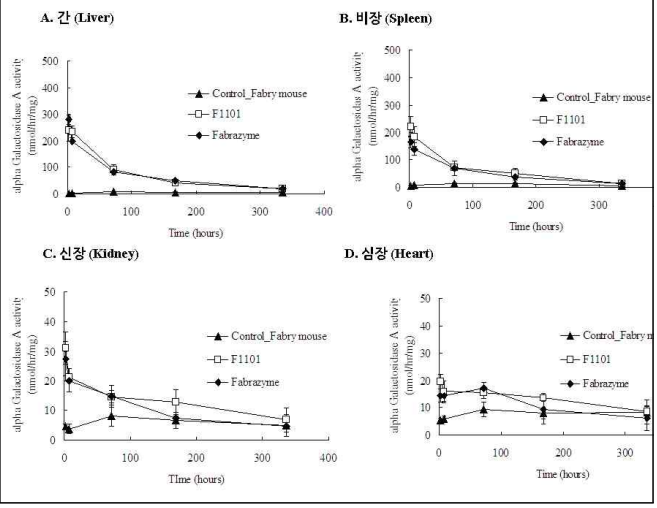
- 18개 검체에서 항-약물 항체 확인
- 분석한 15개의 검체 중 2ug/mL ISU303에 의해 50%이상 반응이 억제된 검체는 없었음
- 15개의 검체 중 5개 검체에서 약간의 억제 반응 : 관찰 항-약물 항체 존재 가능성 시사
  · 3 mg/kg 군 : 3마리(4주째)
  · 12 mg/kg 군 : 1마리(12주째)

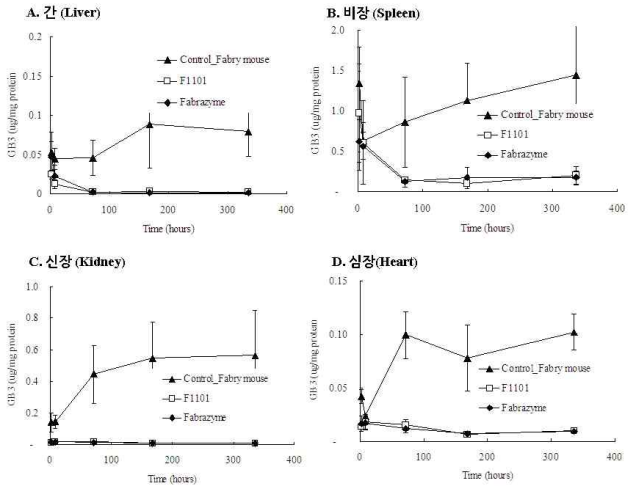
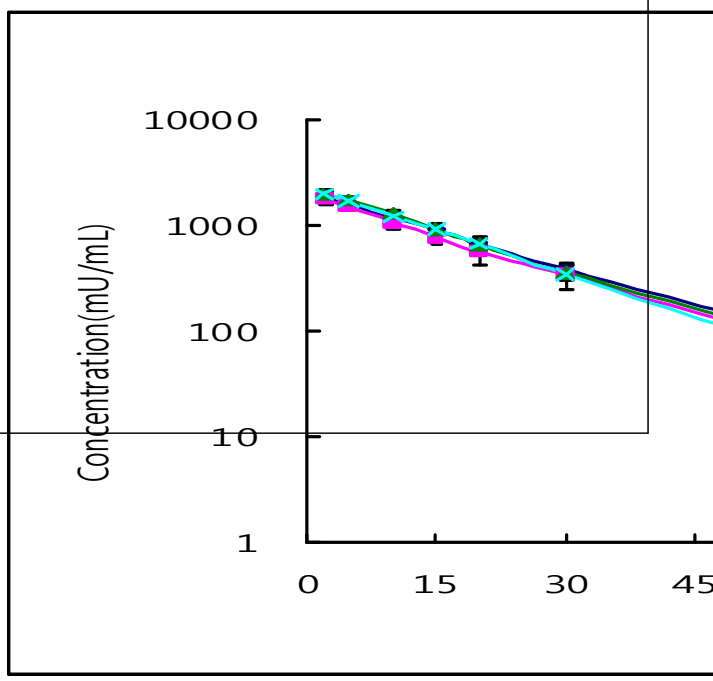
							· 48 mg/kg 군 : 1마리(48주째) **결론 : NOAEL = 48 mg/kg**

5. 약리작용에 관한 자료

- In vitro시험 결과 미제출
- 파브리병 질환 모델 마우스를 이용한 ISU303과 Fabrazyme의 비교 효능 시험에서 두 제제간 alphaGAL 활성과 GL-3 잔류량 변화가 유사한 양상을 나타냄
- ISU303과 Fabryzyme을 각각 1 mg/kg 투여 시 약물동태학적으로 유사함

- **상세시험 요약표**

시험번호	시험제목	시험계	시험방법	시험결과
ISU303_in vivo	질환 마우스 모델 이용한 ISU303과 Fabrazyme 비교 효능 시험	파브리 마우스	시험약(동물 수): Fabrazyme(n=9), ISU303 원료의약품(n=6), ISU303 완제의약품(n=4) 투여용량 : 1 m g /kg 평가시간 : 2, 8, 72, 168, 336 시간 평가항목 : 시간에 따른 alphaGAL 활성, 조직내 GL-3 잔류량	ISU 303과 Fabrazyme이 유사한 활성 및 조직 잔류 양상 나타냄 시간별 alphaGAL 활성 평가(ISU303 완제의약품) 

				시간에 따른 GL-3 잔류량 평가 (ISU303 완제의약품) 
	단회 정맥투여 약물동태 흡수 시험	SD rat	ISU303군 1, ISU303군 1 Fabrazyme군 1, Fabrazyme군 2 마리 (군당 n=5) 채혈시점 : 투여 전, 투여 후 2, 5, 10, 15, 20, 30, 60, 120 분 (9 points)	파바갈과 Fabryzyme은 1 mg/kg 투여시 약물동태학적으로 유사 Dose (mg/kg) |	| AUC_{last} (mU·min/mL) | C_{max} (mU/mL) | T_{max} (min) | $t_{1/2}$ (min) | CL_t (mL/min/kg) | Vd (mL/kg) | MRT (min) G1 | Mean | 39420.60 | 1851.40 | 2.00 | 17.26 | 0.00 | 0.00 | 21.08 1 | S.D. | 3817.34 | 82.74 | 0.00 | 0.54 | 0.00 | 0.00 | 0.61 N | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 G2 | Mean | 35175.40 | 1812.20 | 2.60 | 17.05 | 0.00 | 0.00 | 20.23 1 | S.D. | 6294.81 | 219.52 | 1.34 | 1.47 | 0.00 | 0.00 | 2.07 N | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 G3 | Mean | 39843.80 | 2024.00 | 2.00 | 16.53 | 0.00 | 0.00 | 19.76 1 | S.D. | 4806.60 | 140.51 | 0.00 | 1.47 | 0.00 | 0.00 | 1.73 N | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 G4 | Mean | 38135.40 | 2014.00 | 2.00 | 15.95 | 0.00 | 0.00 | 18.76 1 | S.D. | 3069.12 | 170.01 | 0.00 | 0.56 | 0.00 | 0.00 | 0.54 N | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 P value | 0.4078 | 0.1156 | 0.3916 | 0.2804 | 0.3008 | 0.0665 | 0.1008 

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집

- 건강한 성인을 대상으로 파바갈 (ISU303, 아갈시다제베타)의 임상적 안전성 및 약동학을 평가한 결과, 1mg/kg 용량에서 중대한 이상반응은 관찰되지 않았으며, 이상반응은 모두 시험약과의 관련성 없었음
- 파브리병으로 진단된 환자에 대하여 ISU303 투여 시의 안전성 및 유효성을 평가한 결과,
  · 중대한 이상반응, 이상반응으로 인한 중도 탈락자 및 사망자 없음
  · 임상 검사 결과 환자 1명에서 ALT 및 AST 이상반응이 보고되었으나 시험약과 관련성이 없고 경증이었음
  · 3명의 환자에서 스크리닝 시점을 포함한 모든 시점에서 중화항체 형성 확인
  · 혈액 내 GL-3 수치의 평균값에 대한 95% 신뢰구간(일차 유효성 평가변수)은 투여 22주 후 기준치 이내로 감소
  · 이차 유효성 평가변수는 기저치와 22주 수치 간에 유의한 차이 없었음

● 상세시험 요약표

1. 임상약리시험

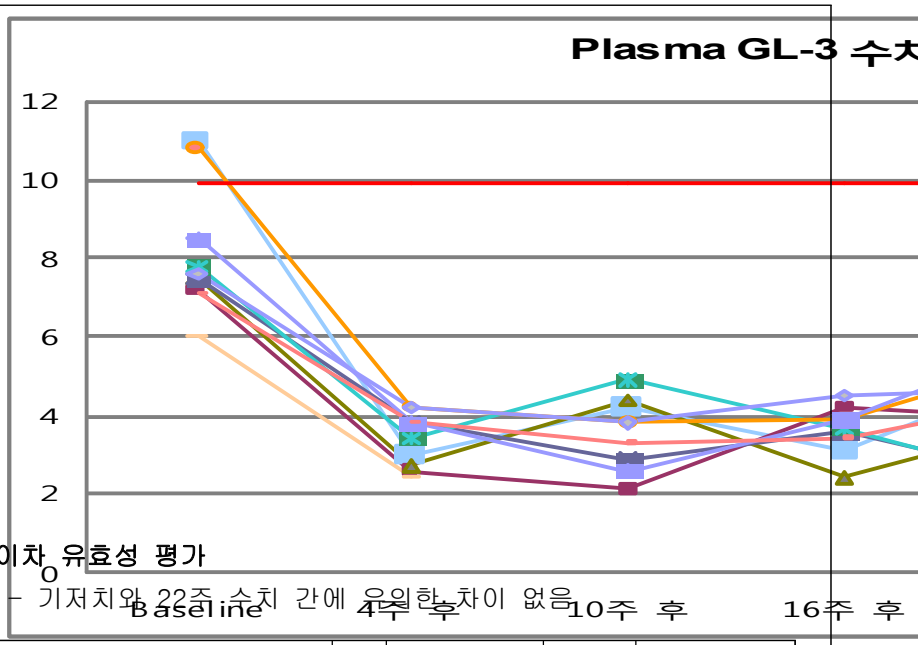
시험번호	시험목적/디자인	피험자수	투여용법용량	결과
ISU303-001	건강한 성인을 대상으로 파바갈 (ISU303, 아갈시다제베타)의 임상적 안전성 및 약동학을 평가 용량군별 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 단회투여, 단계적 증량 제1상	건강인 18명	0.3, 1 mg/kg (용량증량) : 각 군별 위약 3, 시험약 6명 배정	**안전성 평가** 시험기간 동안 총 7건(0.3 mg/kg 용량군: 2건, 1.0 mg/kg 용량군: 1건, 위약군: 4건)의 이상반응이 발생 - 0.3 mg/kg 군 : 2건(두드러기, 상기도감염) - 1.0 mg/kg 군 : 1건(가실신) - 위약군 : 4건(혈종, 손이 부음, 두통, 가려움증) 이 중 중대한 이상반응은 없었으며, 모두 약과의 관련성 없음. 모든 군에서 활력징후, 신체검사, 임상실험실 검사, 심전도 검사 및 면역원성 검사에서 임상적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않음 **약동학 평가** ISU303 0.3 mg/kg 용량군과 1.0 mg/kg 용량군

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>의 약동학적 특성을 비교하였을 때, Cmax, AUC는 투여 용량에 비례하지 않았으며, 청소율과 반감기 및 제거속도상수는 투여 용량 군간 유의한 차이를 보이는 비선형적 약동학적 특징을 나타냄.
<table>
<tr><td></td><td>0.3 mg/kg</td><td>1.0 mg/kg</td></tr>
<tr><td>Tmax (hr)</td><td>4.68 ± 0.83</td><td>5.00 ± 0.00</td></tr>
<tr><td>Cmax
(ug/mL)</td><td>0.64 ± 0.09</td><td>2.48 ± 0.48</td></tr>
<tr><td>AUClast
(hr*ug/mL)</td><td>3.06 ± 0.38</td><td>13.82 ± 2.32</td></tr>
<tr><td>AUC0-∞
(hr*ug/mL)</td><td>3.08 ± 0.37</td><td>13.88 ± 2.34</td></tr>
<tr><td>CL
(mg/hr/kg)</td><td>98.44 ± 10.58</td><td>73.84 ± 12.93</td></tr>
<tr><td>Vd
(mL/kg)</td><td>150.91 ± 38.26</td><td>161.15 ± 34.30</td></tr>
<tr><td>MRT∞
(hr)</td><td>1.0±0.11</td><td>1.19 ± 0.15</td></tr>
<tr><td>t1/2
(h)</td><td>1.09±0.37</td><td>1.51 ± 0.15</td></tr>
</table>
ISU303은 약동학적 선형성(dose proportionality)을 나타내지 않음
<table>
<tr><td>PK parameter</td><td>Coefficient (β)</td><td>P value</td></tr>
<tr><td>Cmax
(ug/mL)</td><td>1.25</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>AUClast
(hr*(ug/mL))</td><td>1.25</td><td><0.001</td></tr>
<tr><td>AUCinf
(hr*(ug/mL))</td><td>1.24</td><td><0.001</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

2. 치료적 탐색 임상시험

시험번호	시험목적/디자인	피험자수/ 투여 용법·용량	결과
ISU303-002	파브리병으로 진단된 환자에 대하여 ISU303 투여 시의 안전성 및 유효성을 평가	1.0mg/kg로 매 2주마다 정맥주입 (주입시간 4~6시간)	**안전성 평가** 방문 1부터 시험 종료일까지 나타난 이상반응에 대하여 분석한 결과, 시험약 투여된 피험자 10명 중 9명(90.00%)에게서 총 43건의 이상반응이 보고되었고, 이 중 시험약과 관련 있는 이상반응은 4명에서 (40.00%) 10건이 발생

			중대한 이상반응은 없었고, 이상반응으로 인해 중도 탈락한 피험자나 사망한 피험자 없음. - headache : 3명(30.00%)에서 5건 - pyrexia : 2명(20.00%)에서 5건 - somnolence : 2명(20.00%)에서 4건 - dizziness, diarrhoea, dyspepsia, arthralgia, pruritus : 각각 2명(20.00%)에서 2건 - nasopharyngitis : 1명(10.00%)에서 2건 임상시험 기간 동안 주된 병용약물 : analgesics (non-opioid) & antipyretics을 5명(50.00%)이 15건 복용 시험약과 관련이 있는 이상반응 : pyrexia가 1명(10.00%)에서 4건, somnolence, dizziness, dysgeusia, vomiting, chills, pruritus가 각각 1명(10.00%)에서 1건씩 발생 활력징후 검사(수축기/이완기 혈압, 맥박수, 체온) 중 시험약 투여에 따른 임상적으로 의미있는 변화 없음 임상검사(혈액학적 검사, 혈액 생화학 검사, 뇨검사) 결과를 정상, 비정상으로 구분하여 시험약 투여 전후 변화 차이를 분석한 결과 연구자 검사 소견에 따른 임상적 유의성이 있는 비정상으로 확인된 검사항목은 0105 피험자의 10주 후, 24주 후의 ALT(SGPT) 및 AST(SGOT)로 이상반응으로 보고되었으나, 시험약과 관련성이 없고, 경증이었음. 항체형성 비율 변화 분석에 있어, 스크리닝 시점에 항체가 형성되지 않았던 5명 중 1명의 피험자가 10주 후부터 항체가 형성되었으나, 중화능은 없었음 나머지 5명의 피험자에서는 시험약 투여 전인 스크리닝 시점을 포함한 모든 시점에서 항체 형성을 확인하였으며, 그 중 3명(0201, 0202, 0301)은 스크리닝 시점을 포함한 모든 시점에서 중화항체 형성 확인 **일차 유효성 평가 결과** 혈액 내 GL-3 수치의 평균값에 대한 95% 신뢰구간 - MITT 분석군 : 3.12-5.06 μg/mL (8.10±1.60 μg/mL → 4.09±1.36 /mL로 감소) - PP 분석군: 3.23-5.28 μg/mL



이차 유효성 평가

- 기저치와 22주 수치 간에 유의한 차이 없음

		N	Mean±SD	Median	Min-Max
소변 내 GL-3/ 혈액 내 lysoGb3/ 소변 내 lysoGb3					
소변 내 GL-3 (μg/mg Cr.)	기저치	10	1.38±2.44	0.23	0.05-7.37
	22주	10	0.27±0.52	0.09	0.02-1.72
혈액 내 lysoGb3 (μg/mL)	기저치	10	20.02±14.29	17.10	0.00-46.66
	22주	10	18.03±16.13	11.76	0.00-54.32
	변화량	-	-1.99±4.05	-3.12	-6.73-7.66
	p-value	-	0.1289		
소변 내 lysoGb3 (μg/mg Cr)	기저치	10	0.00±0.00	0.00	0.00-0.00
	22주후	10	0.88±2.78	0.00	0.00-8.80
	변화량	-	0.88±2.78	0.00	0.00-8.80
	p-value	-	1.0000		
심초음파					
LVIDd(mm)	기저치	10	46.98±8.70	49.85	24.43-54.00
	22주후	10	48.99±4.61	51.07	41.00-54.00
	변화량	-	2.02±9.10	-0.45	-4.20-26.70
	p-value	-	0.9453		
LVPWd(mm)	기저치	10	11.85±6.00	9.47	8.00-27.00
	22주후	10	11.77±5.27	10.61	8.00-26.00
	변화량	-	-0.09±2.18	0.15	-5.68-2.10
	p-value	-	0.6250		
IVSd(mm)	기저치	10	9.93±4.68	10.20	0.97-19.00
	22주후	10	9.66±4.70	9.00	1.31-19.00
	변화량	-	-0.27±1.65	0.00	-4.61-1.30
	p-value	-	0.9063		
LVMI(g/m^2)	기저치	10	107.66±63.31	86.81	52.68-275.10
	22주후	10	111.66±61.74	95.11	48.44-265.40
	변화량	-	4.00±13.44	0.70	-11.10-29.04
	p-value	-	0.6250		
LVEF(%)	기저치	10	67.22±6.06	66.80	59.00-79.00
	22주후	10	68.20±6.00	66.50	61.69-79.00
	변화량	-	0.98±6.40	1.80	-10.00-10.00
	p-value	-	0.5547		
EA ratio	기저치	10	1.39±0.56	1.39	0.57-2.44

	22주후	10	1.54±0.41	1.52	0.74-2.34
	변화량	-	0.15±0.55	0.13	-0.88-0.92
	p-value	-	0.4316		
DT(ms)	기저치	10	216.74±71.91	188.16	161.00-399.00
	22주후	10	222.81±59.42	204.34	155.37-354.00
	변화량	-	6.07±28.92	14.00	-45.00-55.00
	p-value	-	0.4961		
IVRT(ms)	기저치	10	73.46±36.77	66.00	39.00-169.00
	22주후	10	74.42±14.55	70.50	56.00-100.00
	변화량	-	0.96±26.33	6.00	-69.00-25.00
	p-value	-	0.2324		
Septal e'(cm/s)	기저치	10	8.70±3.15	9.75	2.90-11.98
	22주후	10	8.41±3.21	8.86	2.00-12.82
	변화량	-	-0.29±1.25	-0.80	-1.94-1.26
	p-value	-	0.4473		
Septal a'(cm/s)	기저치	10	8.22±1.67	8.39	4.90-10.50
	22주후	10	7.28±1.78	7.15	4.10-9.50
	변화량	-	-0.94±1.42	-0.95	-3.30-0.94
	p-value	-	0.4473		
Septal s'(cm/s)	기저치	10	6.84±2.66	7.37	0.07-9.71
	22주후	10	6.54±2.51	7.15	0.08-9.44
	변화량	-	-0.30±1.02	-0.36	-2.03-1.40
	p-value	-	0.0840		
MR†	기저치	10	0.00±0.00	0.00	0.00-0.00
	22주후	10	0.00±0.00	0.00	0.00-0.00
	변화량	-	0.00±0.00	0.00	0.00-0.00
	p-value	-	-		
AR†	기저치	10	0.00±0.00	0.00	0.00-0.00
	22주후	10	0.00±0.00	0.00	0.00-0.00
	변화량	-	0.00±0.00	0.00	0.00-0.00
	p-value	-	-		
TR†	기저치	10	0.10±0.32	0.00	0.00-1.00
	22주후	10	0.00±0.00	0.00	0.00-0.00
	변화량	-	-0.10±0.32	0.00	-1.00-0.00
	p-value	-	1.0000		
PR†	기저치	10	0.00±0.00	0.00	0.00-0.00
	22주후	10	0.00±0.00	0.00	0.00-0.00
	변화량	-	0.00±0.00	0.00	0.00-0.00
	p-value	-	-		
신기능 검사					
Protein(mg/day)	기저치	10	419.67±651.18	144.10	32.60-2,029.70
	22주후	10	576.81±984.98	105.60	45.10-3,121.80
	변화량	-	157.14±379.45	5.75	-142.00-1,092.10
	p-value	-	0.4922		
Creatinine(g/day)	기저치	10	380.78±523.17	1.40	0.60-1,411.00
	22주후	10	338.20±471.75	1.55	0.40-1,196.00
	변화량	-	-42.57±280.00	0.20	-682.00-297.45
	p-value	-	0.7188		
Creatinine Clearance(mL/min)	기저치	10 (9)	82.68±26.20 (84.25±27.28)	81.16 (82.63)	57.87-146.25 (57.87-146.25)
	22주후	9	89.96±35.44	96.21	35.96-138.89
	변화량	-	5.71±39.59	13.58	-73.93-47.31
	p-value	-	0.6523		
Cystatin-C, GFR	기저치	10 (9)	108.60±31.10 (111.56±31.46)	110.50 (120.00)	59.00-148.00 (59.00-148.00)

	22주후	9	113.78±23.45	120.00	75.00-148.00
	변화량	-	2.22±16.40	1.00	-23.00-20.00
	p-value[1)]	-	0.7422		
eGFR	기저치	10 (9)	107.00±28.42 (111.33±26.41)	101.50 (109.00)	68.00-159.00 (74.00-159.00)
	22주후	9	116.33±29.77	109.00	77.00-163.00
	변화량	-	5.00±16.78	0.00	-22.00-29.00
	p-value	-	0.3438		
단편 맥길 통증 설문지 총점 (Short Form McGill Pain Questionnaire)					
총점	기저치	10	13.10±11.48	11.50	0.00-40.00
	22주후	10	9.80±7.58	8.00	0.00-28.00
	변화량	-	-3.30±6.62	-3.00	-12.00-7.00
	p-value	-	0.1875		
감각적 부분의 통증	기저치	10	10.40±8.57	9.00	0.00-29.00
	22주후	10	7.40±5.34	6.50	0.00-19.00
	변화량	-	-3.00±6.13	-3.00	-10.00-6.00
	p-value	-	0.1914		
감정적 부분의 통증	기저치	10	2.70±3.27	2.00	0.00-11.00
	22주후	10	2.40±2.59	1.50	0.00-9.00
	변화량	-	-0.30±1.89	0.00	-4.00-3.00
	p-value	-	0.6875		
VAS	기저치	10	4.10±2.78	4.45	0.00-7.40
	22주후	10	3.05±1.88	3.25	0.00-5.70
	변화량	-	-1.05±2.21	0.05	-5.40-1.00
	p-value	-	0.4063		
Present pain intensity	기저치	10	1.40±0.84	1.00	0.00-3.00
	22주후	10	1.60±0.84	2.00	0.00-3.00
	변화량	-	0.20±0.42	0.00	0.00-1.00
	p-value	-	0.5000		
삶의 질 설문지(SF 36 Health Status Survey)					
총점	기저치	10	60.59±16.57	62.43	35.43-88.57
	22주후	10	60.93±18.42	61.86	31.86-88.57
	변화량	-	0.34±9.94	1.79	-16.43-13.57
	p-value	-	0.8398		
신체적 기능	기저치	10	69.00±21.96	75.00	25.00-100.00
	22주후	10	69.50±24.55	77.50	35.00-100.00
	변화량	-	0.50±17.87	2.50	-35.00-20.00
	p-value	-	0.9219		
신체적 건강으로 인한 역할 제한	기저치	10	61.88±33.00	68.75	0.00-100.00
	22주 후	10	65.63±31.90	75.00	18.75-100.00
	변화량	-	3.75±19.14	9.38	-43.75-25.00
	p-value	-	0.2734		
통증	기저치	10	62.75±23.41	67.50	22.50-100.00
	22주후	10	63.75±19.27	62.50	45.00-100.00
	변화량	-	1.00±10.08	0.00	-12.50-22.50
	p-value	-	0.8750		
전반적 건강	기저치	10	44.00±17.61	40.00	20.00-75.00
	22주후	10	41.50±17.33	37.50	20.00-75.00
	변화량	-	-2.50±12.96	-2.50	-30.00-20.00
	p-value	-	0.5938		
활력	기저치	10	46.25±23.42	50.00	12.50-81.25
	22주후	10	45.00±16.08	46.88	18.75-75.00
	변화량	-	-1.25±14.37	3.13	-31.25-12.50
	p-value	-	1.0000		

사회적 기능	기저치	10	73.75±16.08	75.00	50.00-100.00
	22주후	10	77.50±21.89	81.25	25.00-100.00
	변화량	-	3.75±18.68	0.00	-25.00-37.50
	p-value	-	0.6719		
감정적 문제로 인한 역할 제한	기저치	10	70.83±28.93	79.17	25.00-100.00
	22주후	10	74.17±30.54	75.00	16.67-100.00
	변화량	-	3.33±41.43	16.67	-75.00-50.00
	p-value	-	0.8086		
정신적 건강	기저치	10	58.50±14.35	60.00	30.00-80.00
	22주후	10	56.50±16.17	62.50	25.00-75.00
	변화량	-	-2.00±16.53	-2.50	-30.00-30.00
	p-value	-	0.7031		
피험자 증상 일지					
총점	기저치	10	7.70±4.62	7.50	0.00-15.00
	22주후	10	7.30±4.11	7.00	0.00-13.00
	변화량	-	-0.40±2.41	0.00	-5.00-3.00
	p-value	-	0.6250		

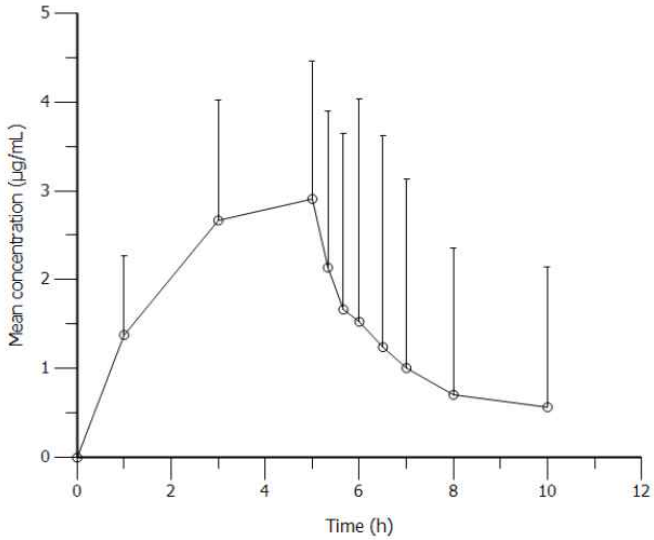
약동학 분석

* 2명의 피험자 (0201, 0202 피험자)의 혈중 약물농도 양상이 다른 피험자의 혈중 약물농도 변화 양상과 상당한 차이를 보여, 전체 자료를 이용한 약동학 평가와 더불어 두 피험자의 자료를 제외한 약동학 평가 및 기타 자료 오류 가능성을 고려한 추가적인 약동학 평가 수행

- 0201 피험자 : infusion 시간 동안 약물의 혈중 농도가 증가하지 않고 infusion이 끝난 후 8 h에서만 높은 약물농도가 관찰
- 0202 피험자 : 약물 투여 후 혈중 약물 농도가 8 h에서 급격히 감소하였다가 10 h에서 다시 높게 증가
  (해당 피험자들의 경우는 스크리닝 시점에서 수행한 ADA(Anti-Drug-Antibody) titration 결과 다른 피험자들에 비해 높은 항체 역가를 가지는 것으로 확인)

- 0301 피험자 : 약물 투여 전 농도 측정값이 1867 mU/mL로 약물 투여 후 최대 혈중 농도인 355.9 mU/mL보다 5배 이상 높게 측정 → 0 h의 혈중 약물 농도를 0으로 보정하여 약동학 분석을 수행

PK parameters	n=10	n=8
Tmax (h)	5.0	4.0
Cmax (ug/mL)	4.15 ± 1.83	4.0 ± 1.5
AUClast (h*ug/mL)	14.98 ± 8.13	13.36 ± 2.89
CL (mL/h/kg)	77.48 ± 17.91	77.48 ± 17.91
MRTlast (h)	1.69 ± 1.23	1.16 ±0.44
t1/2 (h)	1.13 ± 0.34	1.13 ±0.34



- 0201 및 0202 데이터를 포함 또는 제외한 5 가지 경우의 약동학적 파라미터 차이 분석

Table 7. Comparison of pharmacokinetic analysis results

Parameters	Statistics	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	P-value
T_{max} (h)	Mean	4.6	4.6	4.6	4.0	4.1	0.890*
	SD	1.9	1.9	1.9	1.5	1.5	
C_{max} (μg/mL)	Mean	4.15	4.15	4.15	3.44	3.64	0.878*
	SD	1.83	1.83	1.83	0.83	2.12	
AUC_{last} (h*μg/mL)	Mean	14.98	14.98	14.98	13.36	15.49	0.989**
	SD	8.13	8.13	8.13	2.89	11.61	
AUC_{inf} (h*μg/mL)	Mean	13.52	16.20	19.21	13.52	19.62	0.859**
	SD	3.11	8.56	20.63	3.11	23.75	
CL (mL/h/kg)	Mean	77.48	71.82	77.80	77.48	110.04	0.706**
	SD	17.91	23.85	34.94	17.91	128.77	
V_d (mL/kg)	Mean	121.96	109.30	148.69	121.96	271.96	0.547**
	SD	26.37	45.29	93.50	26.37	485.52	
MRT_{last} (h)	Mean	1.69	1.69	1.69	1.16	1.44	0.788**
	SD	1.23	1.23	1.23	0.44	0.88	
$t_{1/2}$ (h)	Mean	1.13	1.03	1.66	1.13	1.69	0.776*
	SD	0.34	0.44	1.45	0.34	1.42	

Case 1: pharmacokinetic analysis with no outlier exclusion, Case 2: pharmacokinetic analysis without 10h point outlier of subject 0202 in terminal phase slope fitting, Case 3: pharmacokinetic analysis without 8h point outliers of subject 0201 and 0202 in terminal phase slope fitting, Case 4: pharmacokinetic analysis without two subjects (0201 and 0202), Case 5: pharmacokinetic analysis with switched 8h point concentrations between subject 0201 and 0202. * Kruskal Wallis test, ** One-way ANOVA

- 파바갈과 파브라자임(3상시험 자료, 문헌)의 약동학적 파라미터 비교

PK parameters	파바갈주(n=10)	파브라자임
Cmax (ug/mL)	4.15 ± 1.83	3.5 ±1.6
AUClast (h*ug/mL)	881 ± 187	649 ± 226

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

대조약제인 파브라자임(Fabrazyme®)주의 각 국가별 사용 현황은 아래와 같다.

개 발 회 사	국 가
젠자임 (Genzyme)	미국 (USA)
	프랑스 (France)
	독일 (Germany)
	이탈리아 (Italy)
	영국 (UK)
	스페인 (Spain)
	벨기에 (Belgium)
	노르웨이 (Norway)
	덴마크 (Denmark)
	핀란드(Finland)
	슬로베니아 (Slovenia)
	헝가리 (Hungary)
	터키 (Turkey)
	오스트리아 (Austria)
	크로아티아 (Croatia)
	리투아니아 (Lithuania)
	네덜란드 (Netherlands)
	대한민국 (South Korea)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

제 품 명	파바갈(Fabagal®)주	파브라자임(Fabrazyme®)주
개발사	이수앱지스㈜	젠자임(Genzyme)
판매사	이수앱지스㈜	㈜젠자임코리아
성분 및 함량	아갈시다제베타 35mg	아갈시다제베타 5mg / 35mg
허가년월일	NA	5mg (2002.11.18) 35mg (2010.08.30)
성상	백색 내지 회백색의 동결건조물을 함유한 바이알	좌 동
효능•효과	파브리병(α-galactosidase A결핍)으로 확진된 환자의 장기적 효소 대체요법으로 사용한다.	좌 동
용법•용량	체중 kg당 1 mg을 정맥 점적 주사로 2 주에 1 회씩 투여한다. 초기 주입속도는 0.25 mg/min (15 mg/hour) 이하로 하며. 정맥주입 반응이 나타나는 경우 주입 속도를 줄여야 한다. 각 35 mg 바이알을 환자 체중에 맞춰 필요한 만큼 준비한 후, 35 mg바이알에 7.2 mL의 주사용수로 재조성하여 최종 농도 5 mg/mL이 되도록 한다. 재조성된 용액은 0.9% 주사용 식염수로 최종 총 용액량이 500 mL가 되도록 희석한다. 재조성된 용액을 넣기 전에는 주입	좌 동

	백에서 이와 동일한 양의 0.9 % 주사용 식염수를 빼내야 하며, 재조성된 용액을 넣을 때는 주입백 안의 공기층에 닿지 않도록 주의한다. 주입용 백을 조심스럽게 섞어준 후, 저단백결합 0.2 um in-line filter를 사용하여 주입한다. 용액을 제조할 때는 수시로 용액의 입자와 변색 여부를 육안으로 검사하여 입자나 변색이 관찰된 바이알은 사용하지 않도록 한다.	
사용상의 주의사항	아나필락시스 및 알러지 반응	좌 동
비 고	국내 생산	수입의약품