의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024-07-31</td><td>접수번호</td><td>20240144740</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">광동제약(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">람제데주10밀리그램(벨마나제알파)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">벨마나제알파</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1 바이알 중 벨마나제알파 10 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2026.01.12.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">차광, 밀봉용기, 냉장보관(2°C ~ 8°C), 제조일로부터 12개월</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA(18.03.23.) FDA(23.02.16) 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품허가과</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 도희정, 박현정</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>신속심사과

바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>채희지, 엄소영, 서지연, 박송희, 임숙, 박재현
안새롬, 성윤선, 안광수</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>이광배, 문성은, 안광수</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

알파-만노사이드축적증 환자의 비-중추신경계 증상 치료를 위한 효소 대체 요법

○ 용법·용량

이 약은 알파-만노사이드축적증 또는 다른 선천성 대사질환 환자 치료 경험이 있는 의사의 감독하에 투여하여야 한다. 이 약을 투여하는 동안 치료 효과를 정기적으로 평가하고, 유익성이 명확하게 관찰되지 않는 경우 투여 중단을 고려한다.

1. 전처치

이 약을 투여하기 전에 과민반응 및 주입 관련 반응의 발생 위험을 줄이기 위하여 항히스타민제, 해열제 및/또는 코르티코스테로이드로 전처치를 할 수 있다('1. 경고' 항 참조).

2. 권장 용량

이 약의 권장 용량은 체중 kg당 1mg으로 매주 1회 정맥 투여 한다. 총투여 용량은 치료 시점의 실제 체중을 기준으로 결정한다. 단백질 부하를 조절하기 위해 50kg 미만 환자는 최소 60분 이상 투여해야 하고, 50kg 이상 환자는 최대 25mL/hr 이하의 주입 속도로 투여해야 한다.

환자 당 투여 용량(mg)과 부피(mL)는 다음과 같이 계산한다.

사용할 바이알 개수는 환자의 개별 체중과 권장 용량(1mg/kg)을 기준으로 계산한다. 각 바이알은 5mL 주사용수로 재구성한다. 재구성한 이 약의 농도는 2mg/mL이다. 재구성한 용액 중 권장 용량에 해당하는 부피만을 투여한다.

- 환자 체중(kg) × 용량 (mg/kg) = 1회 투여량(mg).
- 1회 투여량(mg) ÷ 10mg/1바이알 = 재구성할 바이알 수
  계산된 바이알 수가 정수가 아닐 경우 올림한다.

※ 예시(44kg 환자)

- 환자 체중(44kg) x 용량(1mg/kg) = 1회 투여량(44mg)
- 1회 투여량(44mg) ÷ 10mg/1바이알 = 4.4바이알
  즉 5바이알(총 25mL)을 재구성한다.
- 재구성한 용액(25mL) 중 22mL(44mg에 해당하는 부피)만 투여한다.

이 약의 투여를 놓친 경우, 투여 예정일로부터 3일 이내라면 이를 인지한 후 가능한 한 빨리 이 약을 투여한다(투여 예정일 ± 3일 이내). 만약 투여를 놓친 지 3일을

초과한 경우에는, 놓친 용량은 건너뛰고 다음 투여 일정에 투여하여야 한다.
자세한 지침은 '11. 적용상의 주의' 항을 참조한다.

3. 과민반응 또는 주입 관련 반응으로 인한 용법·용량 조절

이 약의 치료 환자에서 중증 과민반응(아나필락시스 포함) 또는 중증 주입 관련 반응이 발생한 경우, 즉시 투여를 중단하고 적절한 의학적 처치를 실시한다.
경증에서 중등증 과민반응 및 주입 관련 반응이 발생한 경우, 15-30분간 주입을 일시적으로 중단하거나 주입 속도를 25-50%까지 늦추는 것을 고려하고, 적절한 의학적 처치를 실시한다.
주입을 일시 중단하거나 주입 속도를 늦춘 후에도 증상이 지속되면, 주입을 완전히 중단하고 환자를 모니터링한다. 7-14일 이내에 적절하게 전처치한 후 기존 주입 속도의 25-50%로 치료 재개하는 것을 고려할 수 있다.
주입을 일시 중단하거나 주입 속도를 늦춘 후 증상이 해결되면, 기존 주입 속도의 25-50%로 주입을 재개한다. 내약성이 좋을 경우, 기존 주입 속도에 도달할 때까지 이전 주입 속도의 25%씩 주입 속도를 단계적으로 증가시킬 수 있다. 주입 재개 시 이 약을 투여하는 동안 환자를 면밀하게 모니터링한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 아나필락시스를 포함한 과민반응
이 약을 투여한 환자에서 아나필락시스를 포함한 과민반응이 보고된 바 있다. 임상시험에서 19명(50%)(성인 5명, 소아 14명)이 과민반응을 경험하였으며, 2명(5%)(성인 1명, 소아 1명)은 아나필락시스를 경험하였고, 소아 3명(8%)은 치료가 필요한 중증 과민반응을 경험하였다('3. 이상사례' 항 참조).
이 약을 투여하기 전에 항히스타민제, 해열제 또는 코르티코스테로이드 전처치를 고려한다. 이 약을 투여할 때 심폐소생술 장비를 포함한 적절한 처치 수단을 바로 사용할 수 있도록 준비하여야 한다.
중증 과민반응(예, 아나필락시스)이 발생하면 즉시 투여를 중단하고 적절한 치료를 시작하여야 한다. 중증 과민반응(아나필락시스 포함) 발생 후에는 재투여에 대한 위험과 편익을 검토하여야 한다. 재투여를 결정한 경우, 주입에 대한 환자의 내약성을 확보하여야 한다. 주입 속도를 줄이거나 탈감작 요법을 고려할 수 있다. 환자가 내약성을 보이면 기존 주입 속도에 도달하도록 속도를 높이는 것도 고려할 수 있다.
경증 또는 중등증 과민반응이 발생하면 주입을 일시적으로 중단하거나 주입 속도를 늦출 것을 고려하여야 한다(용법·용량'3) 과민반응 또는 주입 관련 반응으로 인한 용법·용량 조절'항 참조).
2) 주입 관련 반응
이 약을 투여한 환자에서 주입 관련 반응이 보고된 바 있다. 임상시험에서 19명(50%)(성인 3명, 소아 16명)이 주입 관련 반응을 경험하였다. 19명 중 5명(전체 환자의 13%)은 전처치가 필요하였고, 1명은 재발성 주입 관련 반응으로 인해 치료를

중단하였다('3. 이상사례'항 참조).
이 약을 투여하기 전에 주입 관련 반응 발생 위험을 줄이기 위해 항히스타민제, 해열제 또는 코르티코스테로이드 전처치를 고려한다. 그러나 전처치한 환자에게도 여전히 주입 관련 반응이 발생할 수 있다.
중증 주입 관련 반응이 발생하면 즉시 투여를 중단하고 적절한 치료를 시작하여야 한다. 중증 주입 관련 반응발생 후에는 이 약의 재투여에 대한 위험과 편익을 검토하여야 한다. 주입 속도를 줄여 환자에게 재투여하는 것을 고려할 수 있다. 환자가 주입에 내약성을 보이면 기존 주입 속도에 도달하도록 속도를 높이는 것도 고려할 수 있다.
경증 또는 중등증 주입 관련 반응이 발생하면 주입을 일시적으로 중단하거나 주입 속도를 늦출 것을 고려하여야 한다(용법·용량의'3) 과민반응 또는 주입 관련 반응으로 인한 용법·용량 조절'항 참조).
3) 면역원성
이 약을 투여한 환자에서 시험자가 약물 관련 사례로 평가한 주입 관련 반응(아나필락시스 및 중증 과민반응 포함)은 벨마나제알파에 대한 항-약물항체(ADA, anti-drug antibody) 양성 환자에게서 더 높은 빈도로 발생하였다(80% vs. 20%)('3. 이상사례'항 참조).
ADA 발생은 이 약의 낮은 혈장 농도와 관련이 있다. ADA가 발생한 2명의 소아 환자에게서 높은 ADA 수치가 관찰된 시점에 약력학적 반응(혈청 올리고당 감소율) 감소가 관찰되었다.
ADA는 이 약의 치료 관련 반응에 영향을 줄 수 있다. 중증 주입 관련 반응이 발생하거나 치료 효과가 부족하거나 소실되는 경우, 의사는 이 약의 유익성과 위해성을 재평가하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 중증의 과민증이 있는 환자

3. 이상사례
1) 임상시험
[임상시험 rhLAMAN-05]
알파-만노사이드축적증 성인 및 소아 환자 대상 제3상 위약 대조 임상시험(rhLAMAN-05)에서 이 약을 투여한 15명을 대상으로 안전성을 평가하였다. 총 15명 중 성인(18-35세) 8명, 소아(6~17세) 7명이었고, 남성 9명, 여성 6명이었다. 2주 동안 매주 이 약 1mg/kg을 정맥 내 투여받았다. 1명(7%)의 환자에서 급성신부전의 중대한 이상사례가 나타났다(아래 '주요 이상사례 설명' 참조).
아래 표 1에는 이 약으로 치료한 최소 2명의 환자에서 발생한 이상사례를 나열하였다.
표 1. rhLAMAN-05에서 이 약을 투여 받은 성인 및 소아 알파-만노사이드축적증 환자(2명 이상)에게 발생한 이상사례

이상사례	이 약 N=15 n (%)	위약 N=10 n (%)
비인두염	10 (66)	7 (70)
발열	6 (40)	5 (50)
두통	5 (33)	3 (30)
관절통	3 (20)	1 (10)
급성 편도염	2 (13)	0
요로 감염[1]	2 (13)	1 (10)
눈 소양증[1]	2 (13)	0
위장염	2 (13)	0
과민성	2 (13)	0
인플루엔자	2 (13)	0
실신	2 (13)	0
치통	2 (13)	0
등허리 통증	2 (13)	1 (10)
귀 감염	2 (13)	1 (10)

[1] "요로 감염"과 "눈 소양증"은 의학적 상태를 기술하는 유사한 사례들을 포함한다.

[임상시험 rhLAMAN-08]

알파-만노사이드축적증이 있는 3~5세 소아 환자 5명(남성 3명, 여성 2명) 대상 임상시험(rhLAMAN-08)에서 평균 121주 동안 매주 이 약을 투여하였다('13. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보'항 참조). 1명(20%)의 환자에서 중대한 이상사례로 오한과 고열이 동시에 발생하였다. 2명 이상에서 발생한 이상사례(rhLAMAN-05에서 이미 확인된 이상사례 제외)는 기침, 중이염, 비염, 결막염, 낙상, 인대 염좌, 구인두통증, 안면 종창, 상기도 감염이다.

[임상시험 rhLAMAN-10]

rhLAMAN-10은 알파-만노사이드축적증 환자를 대상으로 한 임상시험의 누적 데이터베이스를 결합(pooling)한 통합 분석시험이다. 6세~35세인 33명 중 성인 14명, 소아 19명이었고, 남성 20명, 여성 13명이었다. 이 약의 평균 노출 기간은 성인 89주, 소아 155주였다.

재발성 주입 관련 반응으로 인해 1명이 시험에서 중도 탈락하였으나 치료를 중단한 지 89주 만에 다시 참여하였다.

적어도 10%의 환자에게서 발생한 이상사례(rhLAMAN-05 및 rhLAMAN-08에서 이미 확인된 이상사례 제외)는 상복부 통증, 타박상, 찰상, 요추 천자 후 증후군, 상처, 체중 증가, 홍반, 발진, 발치이다.

<u>아나필락시스를 포함한 과민반응</u>

아나필락시스 또는 치료가 필요한 중증 과민반응을 경험한 환자 5명 중 4명(80%)이 항-약물 항체(ADA) 양성이었다('1. 경고 3) 면역원성'항 참조). 아나필락시스와 중증 과민반응의 징후 및 증상은 청색증, 저혈압, 구토, 두드러기, 홍반, 안면 종창, 발열, 떨림을 포함한다.

<u>주입 관련 반응</u>

주입 관련 반응이 발생한 환자의 10% 이상에서 보고된 가장 빈번한 증상은 발열, 오한, 홍반, 구토, 기침, 두드러기, 발진 및 결막염이었다. 성인과 소아 환자군에서 유사한 증상이 관찰되었다.

면역원성

rhLAMAN-05 시험에서 최대 52주 동안 이 약을 치료 받은 ADA 양성 환자 5명 중 1명에게 중증 과민증이 발생하였으며, 이 환자는 모든 ADA 양성 환자 중 ADA 수치가 가장 높았다. rhLAMAN-08 시험에서 최대 174주 동안 이 약으로 치료받은 ADA 양성 소아 환자 4명 중 2명이 시험자가 약물 관련 사례로 평가한 주입 관련 반응을 경험하였다. rhLAMAN-10 시험에서 환자 33명 중 3명(9.1%)이 시험자가 약물 관련 사례로 평가한 주입 관련 반응을 보고하였다. 이 중 2명은 ADA 양성(rhLAMAN-05 시험에서 보고된 1명 포함), 1명은 ADA 음성이었다.

급성 신부전

38명 중 1명(3%)의 환자가 급성 신부전을 한 번 경험하였다. 이 환자는 진단 후 4주 동안 일시적으로 이 약을 중단하였으며 급성 신부전은 12주 내에 해결되었다. 이 환자는 병용 약물로 이부프로펜(600mg 1일 2회 경구투여)을 투여받았다.

면역글로불린 A 혈관염

헤노흐 쇤라인 자색반(Henoch Schonlein Purpura)으로 보고된 면역글로불린 A 혈관염이 38명의 환자 중 항-약물 항체(ADA) 수치가 높은 1명(3%)에게 발생하였다.

발작

38명 중 1명(3%)의 환자가 이전에 발작 병력이 없었음에도 불구하고 한 번 이상의 발작을 경험했다. 이 환자에서 발작 발생과 이 약의 노출 간의 관계는 배제할 수 없다.

[소아 모집단]

성인 및 소아 환자(6세 이상) 25명을 대상으로 한 무작위 배정, 위약 대조 임상시험 1건과 5명의 소아 환자(6세 미만)를 대상으로 한 공개 임상시험에서 과민반응은 소아 환자의 58%, 성인 환자의 36%에서 나타났다.

이 약을 투여한 환자 19명(50%)(성인 5명, 소아 14명)이 과민반응을 경험했으며, 이 중 2명(5%)(성인 1명, 소아 1명)은 아나필락시스를 경험했고, 3명(8%)의 소아 환자는 의학적 치료가 필요한 심각한 과민반응을 경험했다.

또한, 이 약을 투여한 환자 19명(50%)(성인 3명, 소아 16명)이 주입 관련 반응을 경험했다.

2) 시판 후 사용경험

이 약의 시판 후 사용 중 다음과 같은 이상반응을 확인하였다. 이러한 이상반응은 자발적으로 보고된 것으로, 실제 이 약이 투여된 전체 환자 수를 알 수 없기 때문에, 그 빈도를 추정할 수 없으며, 인과 관계도 정확히 예측할 수 없었다.

각종 심장 장애: 대동맥판막 부전, 두근거림, 빠른 맥
귀와 미로 장애: 난청
각종 눈 장애: 눈물 분비 증가
각종 위장관 장애: 연하통
전신 장애 및 투여 부위 병태: 무력증, 피로감
감염 및 기생충 감염: 심장내막염, 포도상구균 감염, 세균성 질병 보균자, 종기
대사 및 영양 장애: 식욕 저하

근골격 및 결합 조직 장애: 관절 부종, 관절 열감
각종 신경계 장애: 운동실조, 신경계 장애, 졸림, 근육긴장저하*
각종 정신 장애: 정신병적 장애, 초조, 유분증, 신경과민, 무감동*
호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 인두 부종, 천명
피부 및 피하 조직 장애: 혈관 부종
각종 혈관 장애: 혈관 취약성, 저혈압, 창백*
*주입 관련 반응으로 보고된 이상반응이다.

4. 일반적 주의
운전이나 기계작동에 대한 이 약의 영향은 없거나 무시해도 될 정도이다.

5. 상호작용
약물 상호작용에 대해 시험된 바 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
이 약의 임신 중 노출에 대한 임상 데이터가 없다. 동물 시험에서 배태자 독성이 관찰되었으나 인체에서의 연관성은 알려진 바 없다. 이 약은 모체에 대한 잠재적인 유익성이 태아와 모체에 대한 잠재적인 위해성을 상회하지 않는 한 임부에게 권장되지 않는다('13. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 정보' 항 참조).
2) 수유부
이 약 또는 그 대사체가 모유에 존재하는지 여부와 모유 생성 혹은 수유받은 영아에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 수유 중단 또는 이 약의 치료 중단 여부는 모유 수유의 잠재적 이점과 수유부에 대한 이 약의 임상적 필요성 그리고 이 약이 모유를 통해 영아에게 미칠 수 있는 잠재적인 위해성을 고려하여 결정해야 한다.
3) 수태능
이 약이 수태능에 미치는 영향에 관한 임상 데이터는 없다. 동물 연구에서는 생식 능력 저하의 증거가 나타나지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
고령 환자에서 이 약의 사용에 관한 데이터는 없다.

8. 신장애 환자에 대한 투여
신장애 환자에서 이 약의 안전성 · 유효성은 연구된 바 없다('13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 항 참조).

9. 간장애 환자에 대한 투여
간장애 환자에서 이 약의 안전성 · 유효성은 연구된 바 없다('13. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보' 항 참조).

10. 과량투여 시의 처치

임상시험에서 이 약 100 단위(unit)/kg(약 3.2mg/kg에 해당) 단회 투여 시, 한 명의 환자가 약물 주입 도중 주입 관련 반응(5시간 동안 경미한 발열)을 경험했다. 해당 사례는 후속 치료 없이 해소되었다.

11. 적용상의 주의

1) 의약품의 재구성 방법

① 재구성하기 약 30분 전에 필요한 수의 바이알을 냉장고에서 꺼내 상온 (15-25℃)에 도달하도록 둔다. 무균 방법을 사용하여 재구성한다.

② 각 바이알의 내벽을 따라 주사용수 5mL를 천천히 주입하여 재구성한다. 재구성할 때 거품 발생을 최소화하기 위해서는 주사용수를 동결건조된 분말에 직접 주입하지 않고 바이알의 내벽을 따라 주사용수를 천천히 한 방울씩 첨가한다.

③ 재구성된 바이알을 약 5-10분 동안 테이블 위에 세워 둔 다음 용해가 잘되도록 각 바이알을 15-20초 동안 부드럽게 기울여 섞는다. 바이알을 뒤집거나, 휘젓거나, 강하게 흔들지 않는다.

④ 재구성 후 용액의 이물질 입자와 변색 여부를 육안으로 확인한다. 육안 확인 시 이물이나 변색이 확인되면 폐기한다.

⑤ 주사기에 거품이 생기지 않도록 주의하면서 필요한 양을 바이알에서 천천히 취한다. 필요한 용액의 양이 주사기 1개의 용량을 초과할 경우, 필요한 수의 주사기를 준비하여 주입 중에 신속하게 교체할 수 있도록 한다.

⑥ 재구성한 용액은 펌프와 저단백 결합 인-라인 0.22μm 필터를 가진 주입 세트를 사용하여 투여한다.

⑦ 이 약 투여 후 주입용 주사기를 0.9% 염화나트륨(9 mg/mL)이 채워진 20mL 주사기로 교체하고 주입 세트를 통해 0.9% 염화나트륨 10mL를 추가로 주입하여 라인에 남아있는 약을 끝까지 환자에게 주입한다.

⑧ 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 각 의료기관의 지침에 따라 폐기한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 2-8℃에서 차광하여 냉장보관한다. 얼리지 않는다.

2) 바이알에 표시된 사용기간이 지난 제품은 사용하지 않는다.

3) 이 약의 재구성된 용액은 즉시 사용되어야 한다. 재구성된 용액은 2-8℃에서 24시간까지 차광 냉장 보관 가능하다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약의 유효성분인 벨마나제알파는 재조합 인간 알파-만노사이드 분해효소로서 리소좀에서 만노스를 포함하는 올리고당의 분해를 촉매하는 효소이다. 이 단량체 단백질의 아미노산 서열은 자연 발생하는 인간 효소인 알파-만노사이드 분해효소와

동일하다. 이 약은 알파-만노사이드축적증 환자에서 만노스 고함유 올리고당의 축적을 감소시키기 위해 알파-만노사이드 분해효소를 외부에서 공급하는 효소 대체 요법이다.

2) 약동학적 정보

이 약의 약동학적 특성은 18세 이상 알파-만노사이드축적증 환자를 대상으로 평가하였다.

흡수

이 약 1mg/kg을 주 1회 주입한 후 항정 상태에서의 평균 최대 혈장 농도는 약 7.9μg/mL였으며, 투여 시작 후 1.8 시간에 해당 농도에 도달했다.

분포

이 약의 평균 분포용적은 0.28L/kg 이고, 평균 청소율은 5.7mL/h/kg 이다.

생체 내 변환

이 약은 재조합 인간 효소이기 때문에 작은 펩타이드 및 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.

소실

주입 종료 후, 벨마나제알파 혈장 농도는 투여 후 시간 경과에 따라 초기 단계와 이후 단계의 두 단계(biphasic)로 소했으며, 평균 최종 소실 반감기는 약 33.6시간이었다.

선형/비선형

벨마나제알파 0.8~3.2mg/kg(25~100U/kg에 해당) 용량 범위에서 C_{max}는 용량에 비례하였고, AUC_{inf}는 용량 비례보다 약간 더 크게 증가하였다.

특수 모집단

성별

임상시험에서 이 약의 약동학적 특성은 성별에 따른 임상적으로 유의한 차이가 없었다.

신장애 및 간장애

이 약은 단백질 분해 경로를 통해 제거될 것으로 예상되며, 이 약의 신장에서의 제거는 중요하지 않은 기전으로 간주된다. 따라서 간장애 및 신장애는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

소아 모집단

6세-17세 소아 환자에게 이 약 1mg/kg을 주 1회 주입 후 항정 상태에서의 평균 C_{max}와 AUC_{0-t}는 각각 6.6μg/mL, 109.8μg·h/mL이다. 3세-6세 미만 소아 환자에게 이 약 1mg/kg을 주 1회 주입 후 항정 상태에서의 평균 C_{max}와 AUC_{0-t}는 각각 7.0μg/mL, 75.9μg·h/mL이다.

3) 임상시험 정보

① 임상시험 rhLAMAN-05

rhLAMAN-05 임상시험은 알파-만노사이드축적증 성인 및 소아 환자를 대상으로 한 제3상 다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군 시험이다. 52주 동안 이 약 또는 위약을 매주 1mg/kg 용량으로 투여하였다. 성인 환자 13명(평균: 24.6세, 범위: 18세~35세)과 소아 환자 12명(평균: 10.9세, 범위: 6세~17세)을 포함하여 총

25명(남성 14명, 여성 11명)이 등록되었으며, 모두 백인이었다. 알파-만노사이드 분해효소 활성은 정상의 11% 미만이었고 기저 시점 범위는 8~29 μmol/h/mg이었다. 1명을 제외한 모든 환자가 이 약으로 치료한 경험이 없었다. 이 약 투여군은 15명(성인 8명, 소아 7명), 위약 투여군은 10명(성인 5명, 소아 5명)이었고, 모든 환자가 시험을 완료하였다.

유효성 평가 기준은 기준시점 대비 52주 차 혈청 올리고당 농도변화율이 위약 투여군보다 유의하게 감소하고, 임상 평가 지표인 3분 계단 오르기 검사(3MSCT), 6분 걷기 검사(6MWT) 및 강제 폐활량(FVC)(% 예측치) 중 1개 이상에서 위약 투여군보다 효과가 더 큰 경우로 정의하였다.

유효성 평가 결과, 기준시점 대비 52주 차 혈청 올리고당 농도 변화율에서 이 약 투여군이 위약 투여군보다 통계적으로 유의하게 감소하였고($p<0.001$), 임상 평가 지표 3분 계단 오르기 검사(3MSCT), 6분 걷기 검사(6MWT) 및 강제 폐활량(FVC)(% 예측치) 모두에서 이 약 투여군이 위약 투여군보다 우호적인 유효성을 보였다. 상세한 유효성 평가 결과는 아래 표 2에 제시하였다.

표 2. 알파-만노사이드축적증 환자 대상 52주 차 유효성 평가 결과

	이 약 (n=15)	위약 (n=10)	평균 변화량	p-value
혈청 올리고당 농도(μmol/L)				
기준시점 평균(SD)	6.8 (1.2)	6.6 (1.9)	-	-
기준시점으로부터의 평균 절대 변화[SD]	-5.11 [-5.66, -4.56]	-1.61 [-2.28, -0.94]	-3.50 [-4.37, -2.62]	p<0.001
기준시점으로부터의 평균 상대 변화율(%)[SD]	-77.60 [-81.58, -72.76]	-24.14 [-40.31, -3.59]	-70.47 [-78.35, -59.72]	p<0.001
3MSCT (계단 수/분)				
기준시점 평균(SD)	52.9 (11.2)	55.5 (16.0)	-	
기준시점으로부터의 평균 절대 변화[SD]	0.46 [-3.58, 4.50]	-2.16 [-7.12, 2.80]	2.62 [-3.81, 9.05]	p=0.406
기준시점으로부터의 평균 상대 변화율(%)[SD]	-1.07 [-9.05, 7.61]	-3.97 [-13.38, 6.47]	3.01 [-9.86, 17.72]	p=0.648
6MWT (미터)				
기준시점 평균(SD)	459.6 (72.26)	465.7 (140.5)	-	-
기준시점으로부터의 평균 절대 변화[SD]	3.74 [-20.32, 27.80]	-3.61 [-33.10, 25.87]	7.35 [-30.76, 45.46]	p=0.692
기준시점으로부터의 평균 상대 변화율(%)[SD]	0.64 [-4.74, 6.32]	-1.20 [-7.63, 5.68]	1.86 [-6.63, 11.12]	p=0.664
FVC (% 예측치)				
기준시점 평균(SD)	81.67 (20.66)	90.44 (10.39)	-	-
기준시점으로부터의 평균 절대 변화 [SD]	8.20 [1.79, 14.63]	2.30 [-6.19, 10.79]	5.91 [-4.78, 16.60]	p=0.278
기준시점으로부터의 평균 상대 변화율(%)(SD)	10.11 [1.31, 19.67]	1.58 [-9.48, 13.99]	8.40 [-6.06, 25.08]	p=0.269
혈청 올리고당 농도(μmol/L)				
기준시점 평균(SD)	6.8 (1.2)	6.6 (1.9)	-	-
기준시점으로부터의 평균 절대 변화[SD]	-5.11 [-5.66, -4.56]	-1.61 [-2.28, -0.94]	-3.50 [-4.37, -2.62]	p<0.001
기준시점으로부터의 평균 상대 변화율(%)[SD]	-77.60 [-81.58, -72.76]	-24.14 [-40.31, -3.59]	-70.47 [-78.35, -59.72]	p<0.001

3MSCT (계단 수/분)				
기준시점 평균(SD)	52.9 (11.2)	55.5 (16.0)	-	
기준시점으로부터의 평균 절대 변화[SD]	0.46 [-3.58, 4.50]	-2.16 [-7.12, 2.80]	2.62 [-3.81, 9.05]	p=0.406
기준시점으로부터의 평균 상대 변화율(%)[SD]	-1.07 [-9.05, 7.61]	-3.97 [-13.38, 6.47]	3.01 [-9.86, 17.72]	p=0.648

표 3. 알파-만노사이드축적증 환자를 대상으로 한 12개월시점에서 우선순위 2차 유효성 평가결과

	이 약 (n=15)	위약 (n=10)	평균 변화량	p-value
6MWT (미터)				
기준시점 평균(SD)	459.6 (72.26)	465.7 (140.5)	-	-
기준시점으로부터의 평균 절대 변화[SD]	3.74 [-20.32, 27.80]	-3.61 [-33.10, 25.87]	7.35 [-30.76, 45.46]	p=0.692
기준시점으로부터의 평균 상대 변화율(%)[SD]	0.64 [-4.74, 6.32]	-1.20 [-7.63, 5.68]	1.86 [-6.63, 11.12]	p=0.664
FVC (% 예측치)				
기준시점 평균(SD)	81.67 (20.66)	90.44 (10.39)	-	-
기준시점으로부터의 평균 절대 변화 [SD]	8.20 [1.79, 14.63]	2.30 [-6.19, 10.79]	5.91 [-4.78, 16.60]	p=0.278
기준시점으로부터의 평균 상대 변화율(%)(SD)	10.11 [1.31, 19.67]	1.58 [-9.48, 13.99]	8.40 [-6.06, 25.08]	p=0.269

② 임상시험 rhLAMAN-08

6세 미만의 소아 알파-만노사이드축적증 환자 5명을 대상으로 한 단일군 시험에서 이 약의 유효성을 평가하였다. 모든 환자의 기준시점 알파-만노사이드 분해효소 활성은 정상의 10% 미만이었다. 이 시험에 등록된 환자 5명(평균: 4.5세, 범위: 3.7 ~ 5.9세) 중 4명은 백인이었고, 1명은 인종이 기록되지 않았다. 남성은 3명, 여성은 2명이었다. 이 약은 1mg/kg씩 주 1회 정맥 주입하였으며, 4명은 24개월 동안, 1명은 40개월 동안 투여하였다. 24개월 차에서의 혈청 올리고당에 대한 기저 시점으로부터의 평균(SD) 절대 변화 및 변화율은 각각 -7.7(4.27)μmol/L 및 -65.8%(23.1%)였다.

4) 비임상정보

기형 유발성/배ㆍ태자 발생

이 약을 임신한 암컷에게 투여 시 배아 태아를 손상시킬 수 있다. 생식독성시험에서 임신한 랫드와 토끼에게 이 약을 투여하였을 때, 주요 내장 기형이 관찰되었다. 이러한 기형은 환자의 권장 용량인 1mg/kg의 약 7배에 달하는 최고 용량 수준으로 노출된 랫드에게 발생하였다. 토끼의 경우는 모든 용량 수준에서 기형이 발생하였다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	광동제약(주)	대한민국	서울특별시 서초구 서초중앙로 85 , 6층(서초동, 가산빌딩)
전공정위탁제조 (제조의뢰자)	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	이탈리아	Via Palermo 26/A, 43122, Parma, Italy
일부공정위탁제조 (제조자)	Rentschler Biopharma SE	독일	Erwin-Rentschler-Str. 21 88471 Laupheim, Germany
일부공정위탁제조 (제조자)	Patheon Italia S.p.A	이탈리아	2°Trav. SX via Morolense 5, 03013 Ferentino(FR), Italy
일부공정위탁제조 (제조자)	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	이탈리아	Via San Leonardo, 96, 43122 Parma (PR), Italy

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** 개요

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	‘24.07.31.	‘24.07.31.	‘24.07.31.	‘24.07.31.
보완요청일자	‘24.11.18.	‘24.11.04.	‘24.11.12.	‘24.11.05.
보완접수일자	‘25.10.24.	‘25.10.27.	‘25.09.30.	‘25.10.27.
재보완요청일자	‘25.11.10.	‘25.11.05.		
재보완접수일자	‘25.11.20.	‘25.11.21.		
최종처리일자	‘26.01.12.	‘25.12.24.	‘25.11.11.	‘25.11.10.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분

[별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 10.기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																			
	1	2														3						4							5				6		7	8
		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		
제출범위	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																																			
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	×	×	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○
면제사유	6.나. 희귀의약품 가교자료 면제																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

독성 및 약리에 대한 검토의견

- (반복투여독성시험) TG+/α-mKO 마우스 대상 26주간 주 2회 반복투여 독성시험 결과, 최대 1,300U/kg (49mg/kg)의 투여량에서 관련 독성이 나타나지 않았음. 이 용량을 주당 투여량으로 환산하여 mg/kg 또는 mg/m2 기준으로 인간등가용량(HED) 환산계수를 이용하여 안전역을 산출하면, 권장 임상 용량 대비 약 8배 더 높은 용량임. 사이노몰거스 원숭이 대상 13주간 주 2회 1시간 i.v.로 최대 1,310U/kg(51mg/kg)을 투여 시, 투여 관련 독성이 확인되지 않았음. 이 용량을 주당 투여량으로 환산하여 mg/kg 또는 mg/m2 기준으로 인간등가용량(HED) 환산계수를 이용하여 안전역을 산출하면, 약 32~33배 높은 용량이며, 이는 혈장 노출이 감소하더라도 관련 노출이 안전역에 있음을 시사함.
- (배-태자 발생시험) 신청사는 랫드 대상 매일 최대 20mg/kg 투여 및 토끼 대상 매일 최대 30mg/kg 투여한 배·태자 발생 시험 결과에 대해 우려할 만한 사항이 나타나지 않았다는 결론을 바탕으로, 최초 허가신청(안)에 인간에게 특수한 위험이 없다고 작성하여 제출하였으나, 관련 제출자료를 차례로 검토한 결과, 배태자 발생 시, 시험물질에 의해 골격/내장 형성 이상이 발생하였음을 확인하였으며, 보완요청에 의한 추가 제출자료 검토를 통해 배태자 발생 이상을 명백히 확인하여, 최종 신청 허가사항에 해당 내용을 반영하도록 하였음
- (출생 전후 발생시험) 모체에게 6일차부터 20일차까지 주 2회 최대 30mg/kg의 용량을 투여 시 F1 세대의 출생 후 발생에 아무런 영향이 없었음. 그러나 용량군 모두에서 모체 독성(몇몇 사망을 포함한 임상 증상)이 개별 동물에게서 관찰되었으므로 모체 독성에 대한 NOAEL을 판단할 수 없음.
- (발육기 동물 시험) 랫드에게 11일차부터 10주동안 주 2회 최대 1,290 U/kg(48mg/kg)까지 투여 시, 시험물질 관

련 독성(투여와 관련된 단기 지속 반응은 제외)이 확인되지 않았음.

- (유전독성 시험 및 발암성 시험) 수행하지 않았음. 미수행에 대한 근거는 4.2.3항 및 4.2.4 항에 각각 기재하였음
- (안전성 약리시험) CNS 및 호흡기에 미치는 효과: 발육기 랫드 반복투여 독성시험에서 확인한 결과, 투여관련 효과 없었음. 심혈관계(ECG 기록)에 미치는 효과: 원숭이 대상 반복투여 독성시험에서 확인한 결과, 고용량을 투여한 후에도 유해 효과는 관찰되지 않았음.

임상자료 및 신청 사항에 대한 검토 의견

- 임상시험 자료 총 8건(1상 1건, 2상 3건, 3상 4건)을 제출함. 신청 효능·효과를 입증하는 핵심 임상시험은 총 1건임.
  - (rhLAMAN-05) 6-35세 알파-만노사이드 축적증 환자 대상 핵심 임상시험에서 혈청 올리고당의 감소($p<0.025$)와 3MSCT, 6MWT, FVC(%)의 위약군 대비 개선 경향을 보여 SAP(statistical analysis plan)* 에 사전 정의된 유효성 평가 기준을 만족함.
    * (유효성 평가기준) 52주차 분석에서 혈청 올리고당의 통계적으로 유의한 감소(유의수준 0.025) 및 3MSCT, 우선순위 2차 지표 중 1 가지의 개선 경향
    (혈청 올리고당) 기저 대비 52주 차 혈청 올리고당 변화에 대해 벨마나제 알파 투여군은 위약군 대비 통계적으로 유의한 더 큰 감소율을 보임.
    (3MSCT) 기저 대비 52주 차 3MSCT 변화에 대해 벨마나제 알파 투여군은 위약군 대비 통계적으로 유의하지 않은 개선을 보임.
    (6MWT) 기저 대비 52주 차 6MWT 변화에 대해 벨마나제 알파 투여군은 위약군 대비 통계적으로 유의하지 않은 개선을 보임.
    (FVC %) 기저 대비 52주 차 FVC(%) 변화에 대해 벨마나제 알파 투여군은 위약군 대비 통계적으로 유의하지 않은 개선을 보임.
- 벨마나제 알파의 유효성은 확립된 질병 병인, 벨마나제 알파의 작용기전, 벨마나제 알파가 표적 조직에 도달한다는 증거, 약력학적 바이오마커인 혈청 올리고당의 통계적으로 유의한 감소를 통해 입증됨. 비록 임상적 지표 개선에 대해 통계적인 유의성을 보이지 못했지만 무작위 배정·위약 대조라는 시험 설계상 강점과 3가지 주요 임상지표 모두 개선을 보였다는 점, 알파 만노사이드 축적증이 매운 드문 희귀질환이라는 점(전 세계 유병률 300,000~1,000,000명당 1명, 한국 유병률 19,963,024명당 1명으로 추정)과 의학적 미충족 수요를 고려함.
- 벨마나제 알파의 안전성 프로파일은 수용 가능함. 임상적으로 중요한 약물이상반응은 허가사항에 기재되었으며, 식별된 위해성은 위해성 관리 계획을 통해 관리될 수 있을 것으로 사료됨. 이는 주입 관련 반응, 아나필락시스를 포함하는 과민반응, 면역원성을 포함함.
- 신청 품목은 알파 만노사이드 축적증 환자 대상 임상시험에서 안전성·유효성을 입증함.

[약어 및 정의]

3MSCT	Three-minute stair climb test
6MWT	Six-minute walk test
ADA	Anti-drug antibody
AE	Adverse event
$AUC_{(0-\alpha)}$	area under the concentration-time-curve calculated from time zero to infinity
$AUC_{extr.}$	the fraction of the total AUC that is due to the extrapolated AUC (measure of reliability)
$AUC_{(0-t)}$	The area under the plasma concentration curve from time zero(start of infusion) until the last concentration

BMI	Body Mass Index
BOT-2	Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency, second edition
CEV	Comprehensive Evaluation Visit
CHAQ	Childhood health assessment questionnaire
CHF-LMZYMAA1	INN velmanase alfa, formerly known as rhLAMAN and Lamazym
CHO	Chinese hamster ovary
CI	Confidence interval
CL	The total body clearance
C_{max}	The maximum observed plasma concentration
CNS	Central nervous system
CSF	Cerebrospinal fluid
CSR	Clinical study report
ECG	Electrocardiogram
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EOT	Last Observation
EQ-5D-5L	EuroQol - 5 dimensions - 5 levels
ERT	Enzyme replacement therapy
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration
FVC	Forced vital capacity
GFAp	Glial fibrillary acidic protein
GCP	Good Clinical Practice
IgG	Immunoglobulin class G
IRR	Infusion-related reaction
IIV	Inter-individual variability
IV	Intravenous
LAMAN	Lysosomal acid alpha-mannosidase
Leiter-R	Leiter international performance scale - revised
LSD	Lysosomal storage disorders
M-6-P	Mannose-6-phosphate
NAB	Neutralizing antibodies
NCA	Non-compartmental analysis
NFLp	Neurofilament protein
NONMEM	Nonlinear mixed-effects modeling (software)
PD	Phamacodynamic
PK	Pharmacokinetic
PFTs	Pulmonary function tests
PTA	Pure tone audiometry
SD	Standard deviation
$t_{\frac{1}{2}}$	The terminal half-life
TEAE	Treatment-emergent adverse event
t_{max}	Time to maximum concentration
V1	Volume of distribution of the central compartment
V2	Volume of distribution of the peripheral compartment
Vz	The apparent volume of distribution during the terminal phase

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 람제데주10밀리그램(벨마나제알파)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 효소제제(395)
- 약리작용 기전 : 재조합 인간 알파-만노사이드 분해효소로서 리소좀에서 만노스를 포함하는 올리고당의 분해를 촉매하는 효소임. 이 약은 알파-만노사이드축적증 환자에서 만노스 고함유 올리고당의 축적을 감소시키기 위해 알파-만노사이드 분해효소를 외부에서 공급하는 효소 대체 요법임.

1.2. 기원 및 개발경위

- 벨마나제 알파는 유전자 조작된 포유류인 중국 햄스터 난소(CHO, Chinese Hamster Ovary Cell) 세포에서 생산되는 인간 알파-만노사이드 분해 효소의 재조합 형태임. 벨마나제 알파는 글리코실화된 단량체 단백질로 크기는 약130 kDa이고 962개의 아미노산 길이를 가지고 있음. 아미노산서열은 자연적으로 생산되는 인간 효소인 알파-만노사이드 분해효소와 같음. 유전적으로 알파-만노사이드 분해효소가 결핍되면 리소좀에 분해되지 않은 올리고당이 축적되어 리소좀 저장 질환인 알파-만노사이드 축적증과 같은 증상을 유발함. 벨마나제 알파는 천연 알파-만노사이드 분해효소를 보충하거나 대체함.
- 국내외 허가 현황: EU(2018.03.23.), 영국(2021.01.01.), 스위스(2022.08.26.), 멕시코(2022.03.09.), 미국(2023.02.16.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 효능효과: 알파-만노사이드축적증 환자의 비-중추신경계 증상 치료를 위한 효소 대체 요법
- (병인) 알파-만노사이드 축적증은 폐, 신장, 췌장, 그리고 말초 혈액 백혈구에서 높게 발현되는 LAMAN의 결핍을 초래하는 매우 희귀한 단일 유전자(*MAN2B1*) 상염색체 열성 장애임. 효소 결핍으로 인해 당단백질을 분해할 수 없게 되어 모든 조직에 만노스 고함유 올리고당이 축적됨. 비분해성 대사산물의 점진적인 리소좀 축적은 일반화된 세포 및 조직의 전신 기능 장애와 다기관 병리를 유발함.
- (유병률)알파-만노사이드 축적증은 세계 대부분의 지역에서 기록되었으며 특정 인종이나 성별에 국한되지 않으며 유병률은 전 세계적으로 1:500,000~1:1,000,000임.
- (진단) 국제적으로 표준화된 알파-만노사이드 축적증 진단 가이드라인은 없지만, 2019년 international working group에 의해 조기 발견을 위한 진단 알고리즘이 발표된 바 있음. 뇨 중(드물게 혈중) 올리고당 수치 증가는 해당 질환을 시사하는 강력한 증거이며, 효소활성검사(alpha-mannosidase activity)와 *MAN2B1* 유전자 검사로 확정 진단됨.
- (임상 유형) 세 가지 하위유형 기준과 대부분 환자는 2형에 해당한다는 점이 발표됨

1형(경증)	10세 이후에 임상적으로 인지됨. 병의 진행 속도가 매우 느리며 골격 이상은 없음
2형(중등증)	10세 전에 임상적으로 인지되며, 골격 이상을 동반하고 20-30대에 운동 실조가 발달하는 느린 진행을 보임
3형(중증)	즉시 인지되며, 골격계 이상과 명백한 진행을 보임. 중추신경계 침범이나 감염으로 조기에 사망할 수 있음

하지만, 일반적으로 알파-만노사이드 축적증 환자의 표현형은 확실하게 구별되지 않으며, 개별 환자의 임상 과정을 예측하기는 매우 어려움. 마찬가지로 알파-만노사이드 분해효소 활성도 손실 정도와 임상 표현형 또는 정의된 유전자형-표현형 관계 사이에 명확한 관련성이 없음. 유럽 4개 기관에서 43명의 알파-만노사이드 축적증 환자

를 대상으로 실시한 2년간의 관찰 연구 (rhLAMAN-01) 결과, 질병의 중증도와 단기 진행 모두에서 질환의 이질성이 확인됨.

- (기존 치료법) 현재 허가된 치료법이 없으며, 골수 이식 또는 증상 관리, 합병증(예를 들면, 감염, 골격계 이상)에 대하여 내과적 치료 및 수술적 치료, 물리 치료를 포함한 보충 요법을 통해 관리됨.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정(2022.04.11.)
- 신속심사 대상 지정(2023.12.07)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 벨마나제알파(숙주: CHO DG44.42 벡터: pLamanExp1)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도, 순도, 삼투압, 탄수화물 분석)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 인산수소이나트륨이수화물, 인산이수소나트륨이수화물, D-만니톨, 글리신

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성) ■기타(순도, 재구성 시간, 삼투압)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -70℃±10℃, 36개월, 차광보관

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70℃±10℃	EVA bag	품질의 대표성이 인정되는 배치의 장기보존 시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	25±2℃/60±5%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 차광, 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 보관. 제조일로부터 12개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	바이알, 고무마개/ 유리, 브로모부틸 고무	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	5±3℃		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	40±2℃/75±5%		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 가혹시험 자료를 제출하였음
	광안정성(ICH)		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 광안정성 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량 (mg/kg)a	군당 개체수 /성별	GLP 준수	시험결과
단회 투여 독성 시험	랫드/ Wistar	i.v.	단회 투여	500 U, 678 U, 1000 U (0, 5, 30, 60분)	M/2 F/24	X	- 생산 공정이나 효소 또는 용법의 변화가 관찰된 임상증상(투여 직후 과도한 털손질, 투여 후 최대 4시간까지 부은 발/다리, 부은 코, 털 세움이 지속해서 관찰되었고, 확실한 용량 반응을 보였음)을 예방할 수 있는지 평가하기 위해 35일된 수컷과 암컷 각 2마리로 구성된 4개군에 1회 i.v. 주사를 투여하고, 0분, 5분, 30분, 60분에 임상증상을 기록하는 9가지 시험을 시행한 결과, ① 시험 물질의 생산 방식(상류/하류)은 임상증상 유발과 관련하여 차이가 없음 ② 주입 용액의 정제, 이온 강도 변경, 대량 주입을 저속 주입으로 변경은 결과에 영향을 미치지 않았음 ③ 덱사메타손을 사용하여 전처리하면 임상증상이 정지되는데, 이는 비-특이적인 경증의 사이토카인 방출(비만세포 탈과립)을 나타냄 ④ <500 U/kg 군의 랫드는 경계 증상만 나타났음 - NOEL: 164 U/kg(~7 mg/kg) - 랫드의 이러한 임상증상은 164U/kg(~7mg/kg) 초과용량에서만

							발생하며 코르티코스테로이드 투여로 예방할 수 있다고 결론을 내렸음 - 추가 독성시험을 위해 랫드에 최대 1300 u/kg의 용량을 사용할 수 있다고 평가되었음
	토끼/ 뉴질랜드 화이트	i.v.	단회 투여	20 mg/kg	F/2	X	- 암컷 토끼에게 20mg/kg을 단회 정맥내(저속 대량 주입(slow bolus)) 주사한 결과, ① 투여 직후 암컷 1마리에서 과도한 털 손질이 나타났고, 투여 후 15분 시점에는 더 이상 관찰되지 않았고, 다른 임상 징후는 없었음 ② 다른 암컷에서도 임상 증후는 관찰되지 않았고, 부검 결과 육안 소견 없었음. - 내성이 우수했음
반복 투여 독성 시험	마우스/Tg+/KO 마우스/ 129SVJ/ C57B6J	i.v.	b.w. x 26주	0, 144, 433, 1,300 U/kg (0, 5.4, 16, 49 mg/kg), b.w.	각 군당 M/10 F/10#	O	- 투여 관련 사망 없었음 - 투여 관련 체중, 체중 증가 및 먹이 섭취량 감소를 포함한 국소적 또는 전신적 불내성 반응은 없었음 - 검안경, 혈액학적. 혈청 화학적, 소변, 장기 중량, 육안병리학적 검사에서 시험물질과 관련된 변화 없었음 - 대조적으로 이러한 형질 전환 마우스 계통에서는 관찰된 뇌(말이집탈락), 척수(말이집탈락), 비장(적색 속질 공포 형성), 고환(정세관 및 종자 상피 변성/괴사), 간(공포성 세포)에 대한 자연 발생 배경 병리학적 변화가 투여 결과 일부 유의하게 감소했음 - 선별검사 측정법으로 항체 역가를 측정한결과, 투여군 간에는 발생률과 항체 역가에 뚜렷한 차이가 없었음. 또한, 용량에 따른 노출의 선형 증가가 명확하게 나타났으므로, 역가는 노출에 영향을 주지 않는 것으로 판단됨 - PK는 용량에 의존적이지 않음 - NOAEL: 1,300 IU/kg 초과
	원숭이/ 사이노몰거스	i.v.	b.w. x 4주	1,310 U/kg (~51 mg/kg)	F/3	X	- 투여로 인한 임상 징후는 관찰되지 않았음 - 투여로 인한 혈액학, 응고, 임상화학, 소변 검사 측면에 영향/변화가 없었음 - 투여로 인한 먹이 섭취량/체중 프로파일에 영향이 없었음
	원숭이/ 사이노몰거스	i.v.	b.w. x ~8주 (53일)	1~3주차 155U/kg (4.8mg/kg) 4~7주차 466U/kg (15mg/kg) 8주차: 1,400U/kg (44mg/kg)	M/1 F/1	X	- 시험물질 투여는 체중, 혈액학, 응고, 임상화학적 측면에 영향을 주지 않는 것으로 판단되었음 - 466 및 1,400 U/kg 투여군: 경증의 타액 분비(수컷)와 먹이 섭취량 감소는 투여량 관련 있었음 - 155 U/kg 투여군: 먹이 섭취량 감소가 단독으로 관찰됨 - 먹이 섭취량 감소: 시험 전 수치 대비 투여량과 상관관계가 있었음 (466U/kg: 27% 감소, 1400U/kg: 88% 감소) - NOEL: 측정되지 않음
	원숭이/ 사이노몰거스	i.v.	b.w. x 13주	0, 131, 414, 1,310 U/kg (0, 5.1, 16, 51 mg/kg)	M/4 F/4	O (TK 제외)	- 노출(Cmax 및 AUC)은 기본적으로 투여량에 비례하여 증가했음 - 투여 4주 후와 13주 후 항체 선별검사와 역가 측정 모두에서 양성 결과를 보였으며, 역가값은 용량, 성별, 4주와 13주 차이와 관련이 없는 것으로 나타났음 - 전반적으로 내성이 우수했으며, 관련 유해 소견이 없었음. - 시험물질 주입 부위 정맥의 반복적인 카테터 삽입에 의해 여러 조직학적 변화가 발생함 - NOAEL: 1310 U/kg 초과 설정
유전 독성	- 수행하지 않았음						
생식 발생 독성 시험	**Seg I: 수태능 및 초기 배 발생**						
	랫드/ CRL:WI (Han)	i.v.	b.w. x 교배전 기간 (14일), 교배	0, 3.3, 10, 30 mg/kg	M/20 F/20	O	- 시험물질 투여 후 항체 여부 선별검사 분석에서 대다수는 양성반응을 보였으나, 충분한 항체가 없어 용량과 관계가 없는 낮은 역가(범위 202~1599)가 얻어졌음 - 30mg/kg 투여군 암컷 2마리는 임상 상태가 좋지 않아 안락사시켰으나, 부검 결과 아무 소견도 발견되지 않았음 - 시험물질 관련 임상 징후는 중간용량과 고용량 투여군에서 2번째

			기간, 임신 1~6 일차				투여 후 코에 부종이 관찰되었음 - 10mg/kg 암컷 3마리, 30mg/kg 암컷 1마리는 6번째 투여 후 털 세움이 관찰됨 - 3.3mg/kg에서는 시험물질 관련 임상징후가 없었음 - 30mg/kg에서는 체중과 먹이섭취량에 약간의 영향을 미쳤으며, 10, 30mg/kg에서만 임상적 관찰 사항이 있었음 - 모든 용량 수준에서 수태능이나 교배에 미치는 시험물질 관련 효과가 없었음 - 현미경 소견 없었음 - 수태능과 초기 배 발생에 대한 NOEL: 30 mg/kg
	Seg II: 배태자 발생						
	랫드/ CRL:WI (Han)	i.v.	매일 1회 임신 6~17일 차	0, 20 mg/kg	F/7	X	- 시험물질 투여 관련 조기사망이나 체중 또는 먹이섭취량에 미치는 영향 없었음 - 첫 번째 투여 후 약 30분에 20mg/kg/일 투여군의 암컷 6마리가 코에 부종이 나타남. 이 중 2마리는 투여 4시간 후에도 같은 증상이 있었음. 투여 2일차부터 회복됨 - 시험물질 관련 임신 파라미터 또는 태자 체중에 미치는 영향은 없었으며, 태자 이상소견도 없었음
	랫드/ CRL:WI (Han)	i.v.	매일 1회 임신 6~17일 차	0, 3.3, 10, 20 mg/kg	F/20	O	- 투여받은 거의 모든 동물은 항체 선별검사분석에서 양성반응을 보였지만, 항체의 양이 적어서 역가를 결정할 수 없었음 - 임신 6일차와 7일차에 투여받은 모든 동물에서 투여 직후 최대 1시간까지 코의 부종이 지속됨. 임신 8일차에도 3마리의 동물이 영향을 받았음. - 임신 13일차 암컷에서 털세움과 호흡곤란이 관찰되었고, 임신 14일차에 암컷에서도 털세움이 관찰되었음 - 중간 용량 및 고용량 투여군 동물은 먹이 섭취량의 약간 감소, 평균 체중 증가도 더낮았으나 저용량 투여군은 영향을 받지 않았음 - 평균 황체, 착상수, 착상전/후 소실 발생률은 투여 관련 영향이 없었음 - 투여 관련으로 판단되는 태자의 외표, 내장 또는 골격 이상도 없었음 - 전반적으로 모체 영향은 유해하지 않다고 판단되었음 - 모체 독성 NOAEL: 20mg/kg/일 - 배-태자 발생 NOAEL: 20 mg/kg/일
	토끼/ 뉴질랜드 화이트	i.v.	매일 1회 임신 6~18일 차	0, 20 mg/kg	F/5	X	- 시험물질 관련 사망, 임상증상, 부검 결과는 없었음 - 20mg/kg/일 투여군에서 평균 체중 증가가 약간 감소한 것이 확실하게 나타났음 - 시험물질이 착상 전후 소실, 태반 무게, 태자 성별, 태자 체중, 태자의 외표 이상도 관찰되지 않았음 - 모체와 배-태자 독성 NOAEL: 20 mg/kg/일
	토끼/ 뉴질랜드 화이트	i.v.	매일 1회 임신 6~18일 차	0, 3.3, 10, 30 mg/kg		O	- 임신 6일차 단회투여 후 처음 24시간동안 전신 노출이 확인되었음. Cmax와 총 전신노출(AUC0-24)은 투여량이 증가함에 따라 증가했지만, 용량에 비례하여 증가하지는 않았음 - 시험물질을 투여받은 대부분은 항체를 생성하여 반응했으며, 반응 분포는 용량과 거의 상관관계가 없었음 - 조기 사망한 2마리는 시험물질 투여와 관련이 없었음 - 대조군 암컷 1마리는 유산징후로 인해 임신 21일차에 희생되었고 부검을 통해 전체 배-태자 소실이 확인되었음. - 고용량군의 암컷 1마리가 임신 23일차에 유산징후로 인해 부검을 받았으나, 시험물질 관련 임상 징후는 관찰되지 않았음 - 대조군과 비교하여 30mg/kg/일 투여군은 임신 12일차부터 투여 전 기간에 평균 체중 증가의 유의한 감소가 있었음. 전체 투여기간동안 저용량. 중간용량군의 평균 체중 증가는 대조군과 유사했음 - 모든 투여군에서 임신 12일차부터 평균 먹이섭취량이 용량과 관련하여 유의하게 감소했음.

							- 대조군과 비교하여 고용량군에서 평균 태자 및 태반 무게가 약간 더 낮았음(각각 7% 및 11%) - 배-태자 발생 NOEL: 30 mg/kg/일
	Seg III: 출생 전후 발생, 모체 기능 시험						
	랫드/ CRL:WI (Han)	i.v.	3일 마다, 임신 6~20일 차	0, 3.3, 10, 30 mg/kg	F0: F/22 F1: M/20 F/20	O	- 30mg/kg 투여군: 한 마리 암컷에서 임신 15일차에 털세움, 체표 온도 하강(cold), 비정상적으로 창백한 다리, 외음 및 항문 출혈 등으로 사망했음. 육안부검에서 충혈된 맹장, 창백한 간과 신장, 돌창자, 젤라틴 모양의 췌장, 질의 적색 액체가 관찰됨. 배자는 모두 사망했음. - 10mg/kg 투여군: 임신 15일차에 일부 개체에서 투여 후 털세움, 느린 호흡, 활동 감소가 관찰됨. 임신 16일차에 사망한 암컷을 부검한 결과, 발견된 이상 없었음. 임신기간 주목할만한 임상징후는 없었음 - 3.3 mg/kg 투여군: 암컷 2마리는 수유 1일차와 8일차에 간대경련(2~5분동안)이 한번 발생하여 안락사시키고, 부검하였으나, 육안적 이상은 확인되지 않았음. 더 높은 용량군에서는 유사한 관찰이 나타나지 않았으나, 흔하지 않은 관찰사항이므로 투여와의 연관성을 무시할 수 없음 - 중간 용량군의 암컷은 짧은 시간 내에 회복되었으나, 고용량군의 암컷은 불안정 보행, 부분적 감긴 눈, 체표 온도 하강의 점진적 악화가 있었고, 임신 16일차에 한 마리는 외음 출혈도 발생하여 안락사시키고, 부검함(부검 결과는 위의 고용량군 참고) - 모든 암컷은 임신 중이었고 출생자의 생존이나 임상 상태에 미치는 부작용은 없었으며 모든 집단에서 발생단계 달성에 차이가 없었음. 또한, 투여군에서 평균 출생자 체중 증가가 대조군과 유사했음. 예정된 부검(출생 후 21일차)에서 투여 관련 육안적 이상 F0 암컷 또는 한배 새끼에게 발견되지 않았음 - F1 세대의 이유 후 평가에서 시험물질 관련 출생 후 미치는 영향이 없었음 - 모체 독성 NOAEL: 설정할 수 없었음 - 출생 전후 발생 NOEL: 30 mg/kg로 고려하면, 이유 전후 기간동안 F1 세대에 미치는 모체 투여 영향은 없음
	발육기 동물 시험						
	랫드/ Sprague Dawley	i.v.	b.w. x 10주 분만 후 11일차 부터	0, 466, 1,400. 466/1,400*, 1,400** U/kg (0, 19, 58 mg/kg)		O	- 첫 번째 투여 후 최대 4시간까지 지속해서 부은 발/다리, 부은 코, 털세움이 관찰되었음. 또한, 1,400 U/kg b.w. 군에서 투여 직후 과도한 털손질이 나타났음. - 투여군의 평균 체중 증가와 먹이 섭취량은 대조군과 유사했음. - 기능관찰종합평가(functional observation battery) 파라미터(운동활동 및 통증 반응 포함)와 임상병리학적 측면에서 각 집단 간의 차이가 너무 작아서 투여로 인한 것으로 볼 수 없었음. - 1,400 U/kg(수컷)군에서 간의 평균 중량이 약간 증가한 것으로 관찰되었으나, 투여와 관련이 있는지는 확실하지 않음. - 시험물질 투여로 인한 부검 또는 조직학적 소견은 없었음. * 1주일동안 466U/kg/b.w, 이후 나머지 기간에는 1400 U/kg/b.w로 증량. ** 투여 마지막주까지 b.w, 그 후 3일 연속으로 일 2회
	랫드/ Sprague Dawley	i.v.	b.w. x 10주	0, 142, 426, 1,290 U/kg (0, 5.5, 16.5, 50.0 mg/kg)	M/12F/ 12	O	- 노출 측정 결과, 노출은 투여량과 선형적으로 증가하였음 - 고용량군의 암컷 1마리에서 투여 후 4 및 9주에 항-벨마나제알파 항체가 나타났음. 이 동물의 노출(10주차에 측정)은 집단내 다른 동물과 차이가 없어서 항체 반응이 이 개별 동물의 독성평가에 영향을 주지 않았다고 결론지었음 - 중간 용량과 고용량군에서 발/다리, 코, 꼬리 기저부의 부기 증상이 관찰되었음 - 체중. 먹이 섭취량에 투여 관련 영향은 없었음. 질 개구, 포피 분리, 타로드, 개방 공간, Y-미로검사를 포함한 FOB 평가는 이유 후 발생 소견 없었음. 임상병리검사, 장기 중량, 부검, 조직검사 소견에서 투여 관련으로 판단할 변화는 없었음

							- NOAEL: 1,290 U/kg으로 간주함.
발암성	- 수행하지 않았음						
기타 독성 시험	**국소 내성**						
	- 반복투여 독성시험에서 평가함 (결과 1) 26주 TG+KO 마우스 또는 10주 랫드 독성시험에서 관찰 소견은 없었음 (결과 2) 3주 원숭이 독성시험에서 꼬리 정맥의 주입 부위에서 많은 조직학적 변화가 관찰되었으나, 이러한 변화는 대조군에서도 관찰되어, 이는 주입 부위 정맥의 반복적인 카테터 삽입과 관련된 변화로 판단되었음						
	항원성 및 면역 독성						
	랫드 혈청, 원숭이 혈청	해당 없음	해당 없음	해당없음	-	해당 없음	- 원숭이에서 4 및 13주간 시험물질의 항체의 억제 효과는 발견되지 않았음 - 랫드 예비 독성시험에서 조사한 두 가지 용량 투여군에서 수컷과 암컷 각 1마리의 혈청을 5주차, 10주차에 수집하여 억제 항체를 측정한 결과, 해당 시료에서 높은 시험물질의 농도가 측정되었기 때문에 항체의 억제 활성도를 평가할 수 없었음
	원숭이 혈청	해당 없음	해당 없음	해당없음		해당 없음	- 원숭이 대상 13주간 주2회 정맥투여는 용량에 관계없이 항-rHLAMN 항체 반응을 유도했으며, 성별 간 유사하게 나타났음. - 4주와 13주 차 간의 반응 차이는 관찰되지 않았음
* 비고: 투여량은 시험보고서에 있는대로 표로 정리. 연구 간 교차 비교가 필요한 경우 mg/kg으로 변환 # 투여군에 따라 1~2마리 조기 사망 개체 있음 - 회색 음영 처리된 시험번호: 주요 결정적 연구							

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 단회투여 독성시험에 관한 상세 내용 및 결과는 4.1 항의 요약표 참고

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 반복투여 독성시험에 관한 상세 내용 및 결과는 4.1 항의 요약표 참고

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

- ICH S6 가이드라인 [생명공학 유래 의약품의 비임상 안전성 평가]의 4.7 항에 따르면, “일반의약품에 대해 통상적으로 수행되는 유전독성시험의 범위와 종류는 생명공학 유래 의약품에는 적용되지 않으므로 필요하지 않다” 라고 명시하고 있음. 벨마나제 알파는 알파-만노시다아제 결핍 환자를 위한 재조합 단백질이며, 기본적으로 인체에 존재하는 내인성 단백질이므로, 벨마나제 알파가 DNA 또는 기타 염색 물질과 직접적으로 상호작용하지 않을 것임이 예상되므로 유전독성을 초래하지 않는다는 고찰에 따라 수행하지 않음

4.2.4. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- ICH S6 가이드라인 [생명공학 유래 의약품의 비임상 안전성 평가]의 4.8 항에 따르면, “생명공학 유래 의약품에 대해서는 표준 발암성시험 실시는 일반적으로 적절하지 않으나, 성장인자, 면역억제제 등 제품 특이적인 발암 가능성을 평가할 필요성이 있을 수 있다”라고 명시하고 있음. 벨마나제 알파는 알파-만노시다아제 결핍 환자를 위한 재조합 단백질이며, 기본적으로 인체에 존재하는 내인성 단백질이므로, 명시된 용도에 따라 발암성 시험을 수행하지 않음
- 다만, 원개발사가가 수행한 시험 중, 발암성과 관련된 결과는 랫드 대상 출생 전·후 발생 시험의 현미경 관찰 결

과에서 확인되었음. 결과에 따르면, 30mg/kg 용량군에서 난소 악성 조직구 육종(Histiocytic Sarcoma-malignant tumor)이 1건 관찰되었으나, 원개발사는 투여 관련성에 대한 고찰 자료 제출을 통해 AM 환자에서 투여 관련 발암의 위험성은 낮을 것으로 고찰하였음

4.2.5. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

- 생식·발생 독성시험에 관한 상세 내용 및 결과는 4.1 항의 요약표 참고

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 기타 독성시험에 관한 상세 내용 및 결과는 4.1 항의 요약표 참고

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- (반복투여 독성시험)

- TG+/α-mKO 마우스 대상 26주간 주 2회 반복투여 독성시험 결과, 최대 1,300U/kg(49mg/kg)의 투여량에서 관련 독성이 나타나지 않았음. 이 용량을 주당 투여량으로 환산하여 mg/kg 또는 mg/m^2 기준으로 인간등가용량(HED) 환산계수를 이용하여 안전역을 산출하면, 권장 임상 용량 대비 약 8배 더 높은 용량임
- 사이노몰거스 원숭이 대상 13주간 주 2회 1시간 i.v.로 최대 1,310U/kg(51mg/kg)을 투여 시, 투여 관련 독성이 확인되지 않았음. 투여가 진행되는 동안 노출(AUC)이 감소하면서 혈장 청소가 유도된 것으로 나타났으나 원인은 밝혀지지 않았음.이 용량을 주당 투여량으로 환산하여 mg/kg 또는 mg/m^2 기준으로 인간등가용량(HED) 환산계수를 이용하여 안전역을 산출하면, 약 32~33배 높은 용량이며, 이는 혈장 노출이 감소하더라도 관련 노출이 안전역에 있음을 시사함.
- FDA의 Guidance for industry; Estimating the maximum safe starting Dose in the initial clinical trials for Therapeutics volunteer(July 2005)에 따라 안전역을 계산한 결과, 아래표와 같음. 노출 안전 배수는 각 시험종에 대한 mg/kg 및 mg/m^2에 대한 인간등가용량(HED) 환산계수를 이용하여 산출하였음

	임상 용량	랫드	마우스	원숭이
투여 용량	1mg/kg	50mg/kg	49mg/kg	51mg/kg
투여 횟수	주 1회 투여	주 2회 투여	주 2회 투여	주 2회 투여
주 당 투여량	1mg/kg/주	100mg/kg/주	98mg/kg/주	102mg/kg/주
mg/kg 기준 안전역	1배	100배	98배	102배
mg/kg 기준 HED 환산계수	-	x 0.16 (랫드)	x 0.08 (마우스)	x 0.32 (원숭이)
HED 환산 투여량	-	8 mg/kg	3.92 mg/kg	16.32 mg/kg
HED 환산 주 당 투여량	-	16mg/kg/주	7.84mg/kg/주	32.64mg/kg/주
mg/kg 기준 HED 안전역	1배	16배	7.8배	32.6배
체표면 환산계수	x 37 (인간)	x 6 (마우스)	x 3 (마우스)	x 12 (원숭이)
체표면 당 투여량	37 mg/m^2	300mg/m^2	147 mg/m^2	612 mg/m^2
주 당 투여량	37mg/m^2/주	600mg/m^2/주	294 mg/m^2/주	1,224mg/m^2/주
mg/m2 기준 안전역	1배	16배	7.9배	33.1배

- (주입 관련 반응(IRR:Infusion-Related Reaction))

- 원숭이와 마우스 독성시험에서는 주입 관련 반응이 관찰되지 않았음.

- 시험물질을 주 2회 투여받은 랫드의 경우, 첫 번째 노출 후 발/다리와 코의 가역성 부종, 털세움이 관찰되었지만, 이러한 반응은 랫드의 배-태자발생 시험에서 매일 투여 시, 관찰되지 않았음
- 또한, 별도의 연구 결과, 덱사메타손을 사용하여 전처리하면 이러한 반응이 정지되는데, 이는 비-특이적인 경증의 사이토카인 방출(비만세포탈과립)을 나타냄. 시험물질은 인간의 단백질이기 때문에 랫드에서의 이러한 반응은 예상할 수 있음. 해당 반응은 오래 지속되지 않았고 동물에게 명백한 내성문제를 일으키지 않았음
- 참고로, 랫드에게 주 2회 시험물질 투여는 수태능 및 초기 배 발생 시험(#IZU0006)과 발육기 랫드의 예비 독성 시험(#CRL495110)으로, 발, 다리 코의 부종, 털세움 등이 나타났으나, 시험물질을 매일 투여한 배·태자 발생 예비 시험(#IZU0003)에서는 위의 시험물질 주입 관련 임상적 관찰사항이 투여일이 지날수록 점차 관찰되지 않는 결과가 보였음. 시험물질에 대한 이러한 주입관련반응(부종, 아나필락시스, 면역원성 가능성)은 종의 차이로 인해 여러 시험종(랫드, 원숭이, 마우스, 토끼)에서 서로 다른 양상으로 나타난 것으로 판단되며, 이는 항체 선별검사에서 양성이나, LLOQ 미만으로 검출되거나, 투여 이후로 빠르게 노출이 감소(혈장에서 빠르게 제거)되는 결과들로 미루어 볼 때, 서로 개연성있는 연관된 결과라고 판단되어, 비임상 독성시험에서는 크게 문제되지 않을 것으로 판단됨. 그러나 이러한 독성시험에서의 결과를 토대로, 임상시험에서도 시험물질 관련 주입 관련 반응 결과를 주의 깊게 살펴볼 필요성이 있음을 제시하는 결과로 판단됨

• (생식 및 발생 독성 시험)

- (수태능 및 초기 배 발생 시험) 랫드 대상 주 2회 최대 30mg/kg 투여 시, 수태능이나 교배에 미치는 투여 효과는 없었으며, 부검 결과 소견 및 현미경 소견도 없었음.
- (배-태자 발생시험) 랫드 대상 매일 최대 20mg/kg 투여 및 토끼 대상 매일 최대 30mg/kg 투여 시, 배·태자 발생 시 우려할 만한 사항이 나타나지 않았음. 토끼의 경우, 시간이 지남에 따라 혈장 노출 감소가 관찰되었으며, 이는 항체 청소 발생에 기인했을 가능성이 있음. 배태자 발생 시, 시험물질에 의해 골격/내장 형성 이상이 발생하였음에도 불구하고, 최초 허가신청(안)에는 해당 내용이 반영되지 않아, 보완요청에 의한 제출 자료 검토를 통해 최종 신청 허가사항에 해당 내용을 반영하였음
- (출생 전후 발생시험) 모체에게 6일차부터 20일차까지 주 2회 최대 30mg/kg의 용량을 투여 시 F1 세대의 출생 후 발생에 아무런 영향이 없었음. 그러나 용량군 모두에서 모체 독성(몇몇 사망을 포함한 임상 증상)이 개별 동물에게서 관찰되었으므로 모체 독성에 대한 NOAEL을 판단할 수 없었음.
- (발육기 동물 시험) 랫드에게 11일차부터 10주동안 주 2회 최대 1,290 U/kg(48mg/kg)까지 투여 시, 시험물질 관련 독성(투여와 관련된 단기 지속 반응은 제외)이 확인되지 않았음.

• (유전독성 시험 및 발암성 시험) 수행하지 않았음. 미수행에 대한 근거는 4.2.3항 및 4.2.4 항에 기재하였음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

• 재조합 휴먼 리소좀 알파-만노사이드 분해효소(벨마나제 알파; 시험물질)의 약리학적 특성 분석은 세포 흡수 시험과 알파-만노사이드 축적증 마우스 모델에서의 생체내 활성/효능 연구로 구성되었음

• (1차 약력학-시험관내 시험) 여러 유형의 섬유모세포를 사용한 시험관내 연구에서 시험물질인 만노스 6-인산(M6P) 수용체를 통해 세포로 유입될 수 있음을 입증함. 세포에 더 높은 효소 농도를 첨가하면 M6P 수용체 독립적 흡수 메커니즘에 의해 세포 흡수 후, 리소좀으로 효소가 운반되어 처리가 이루어짐. 특정 투여량과 노출 시간에서 모든 세포는 일반적으로 존재하는 것보다 더 높은 효소 활성도를 가짐. 다양한 동물종의 섬유모 세포가 시험물질을 내재화하는 능력에 대한 연구에서, 돼지와 개의 섬유모 세포가 가장 낮은 흡수율을 나타냈으며,

마우스와 사람의 섬유모 세포는 가장 높은 흡수율을 나타냈음.

- (1차 약력학-생체내 시험) 알파-만노사이드 축적증 녹아웃(α-mKO) 마우스를 대상으로 250 U/kg의 시험물질을 3.5일간격으로 2회 iv 주입하면 말초조직의 중성 올리고당이 완전히 청소되는 것으로 나타났음. 500 U/kg을 4회 주입한 후 뇌에서 올리고당 축적량이 확실히 감소하였고, 절반의 용량은 삼차 신경절의 말초신경세포에 저장된 당을 청소하였음. α-mKO 마우스에 장기 투여하면 진행성 면역반응이 발생하기 때문에 인간 효소에 면역내성이 있는 형질전환 알파-만노사이드 축적증 마우스 모델(Tg+/α-mKO)을 개발하여, 해당 마우스에 125~500 U/kg을 주 2회로 12주를 투여하면, 최저 용량에서 뇌에 저장된 만노스고 함유 올리고당이 이미 많이 감소했으며, 최대 용량에서 가장 효과적이었음. 시험한 모든 용량에서 뇌 조직 내 β-헥소사미니데이스(리소좀 기능의 치료 결과 지표)가 정상화되었음. 이 마우스 모델에서는 ERT로 콜레스테롤 축적이 감소하지 않았지만, 125 U/kg 또는 500U/kg을 투여한 마우스에서는 활성화된 미세아교세포가 유의하게 감소했음. 시험물질을 12주동안 주 1회 투여는 주 2회로 투여한 것보다 효능이 떨어졌음.
- (안전성 약리학 시험) 랫드 대상 발육기 동물 독성시험에 관해 진행된 호흡기 및 CNS에 미치는 잠재적 유해 효과 시험에서 인간에게 최대로 투여된 용량과 관련하여 고용량에서 해당 가능성이 나타나지 않을 수 있다는 결과를 얻었음. 원숭이 대상 반복투여 독성시험에서 진행된 ECG 기록에서는 환자에게 최대 주입 용량과 관련하여 고용량을 투여한 경우에도 유해한 CV 활성이 나타나지 않았음

5.2. 효력시험

(1) 1차 약력학				
시험항목	**시험계**	**시험경로**	**시험성적**	**GLP 시험**
시험관내(In vitro)				
rhLAMAN의 특성 분석: 세포 흡수 메커니즘, 다양한 세포 유형의 안정성, 다양한 동물종의 섬유모세포로의 흡수 정도	인간, 마우스, 랫드, 토끼, 돼지, 개, 원숭이의 섬유세포 유형	시험관내	- 벨마나제 알파를 내재화에서 HeLa(인간자궁경부암세포), J774 세포(마우스 단핵 포식세포)만큼 알파-만노사이드 축적증 환자의 섬유모세포가 유효하다는 점이 입증함 - MPR46/300 세포(M6P 수용체 결핍 마우스 섬유모세포)는 벨마나제 알파의 흡수가 거의 일어나지 않았음. 벨마나제 알파는 MPR46/300 섬유모세포에 의해 소량(첨가된 벨마나제 알파의 0.05%)만 흡수되며, 이는, M6P 수용체가 아닌 다른 경로로 흡수될 수 있음을 시사함 - M6P 수용체가 있는 알파-만노사이드 축적증 환자의 섬유모세포, 인간 AGU 섬유모세포(control), SH-SY5Y 신경모 세포종세포, MPR 46/300 세포(마우스)에서 벨마나제 알파의 용량(농도)-흡수 반응을 검사한 결과, 벨마나제 알파에 대한 노출 증가에 따라 농도-반응을 보였음. - 알파-만노사이드 축적증 환자의 섬유모세포에서 가장 높은 최대 세포 부하가 나타났음. MPR 46/300 M6P 수용체 결핍 세포에서도 세포 노출(15U/ml, 0.5 mg/mL에 해당) 시 확실한 흡수가 나타났음 - 다양한 동물종의 섬유모세포에서 벨마나제 알파를 내재화하는 능력에 대한 시험에서, 돼지와 개의 섬유모세포는 가장 낮은 흡수율을, 마우스와 사람의 섬유모세포는 가장 높은 흡수율을 나타냈음	X
정상적인 사람의 섬유모 세포에 의한 rhLAMAN의 세포 흡수	정상적인 건강한 사람의 섬유모세포	시험관내	- 벨마나제 알파를 내재화에서 건강한 사람의 섬유모세포만큼 알파-만노사이드 축적증 환자의 섬유모세포가 유효하다는 점이 입증함	X
세포내 국소화를 포함한 세포 흡수 연구	야생형 및 M6P 수용체 결핍 섬유모세포	시험관내	- WT 섬유모세포에서 M6P 존재할 때 벨마나제 알파 흡수가 유의미하게 감소함. - M6P 수용체 결핍세포에서 MP가 있을 때나 없을 때보다 벨	X

			마나제 알파에 노출 시 더 높은 효소활성도가 감지되었음. - WT 섬유모세포(E) 및 M6P 수용체 결핍세포(F)에서 면역형광 검사를 통해 벨마나제 알파의 세포 내 국소화(빨간색)되었음으로 리소좀 전달을 확인하였음	
생체내(In vivo)				
rhLAMAN 단회 또는 2회 iv 투여 후의 활성도 및 조직 내 중성 올리고당의 양	LAMAN 유전자 KO 마우스	정맥	- LAMAN 조직활성도 단기 지속 증가 - 조직 올리고당 장기 지속 감소	X
rhLAMAN 2~4회 iv 투여 후의 활성도 및 조직 내 중성 올리고당의 양	LAMAN 유전자 KO 마우스	정맥	- 넓은 분포의 LAMAN 조직 활성도 증가 - 다양한 뇌 영역에서 올리고당 축적에 미치는 영향	X
실험실 규모와 임상 규모 rhLAMAN 간 활성도 비교	LAMAN 유전자 KO 마우스	정맥	- 두 의약품의 유사한 활성도	X
임상 규모 의약품으로 다양한 조직 내 활성도 측정	LAMAN 유전자 KO 마우스	정맥	- 뇌를 제외하고 투여 후 1시간에 가장 높은 활성도를 보임 - 간, 심장, 폐, 비장에서 가장 높은 활성도를 보임.	X
12주간 주 2회 또는 주 1회 주입 후의 활성도	면역 내성 KO 마우스	정맥	- 뇌 LAMAN 활성도 장기 효능 관찰 - 올리고당 청정 및 미세아교세포 활성화 억제	X
9개월간 매주 주입 후의 활성도	면역 내성 KO 마우스	정맥	- 매주 투여 시, 해마에서 올리고당 축적 및 신경 염증이 감소함 - 공간인지능력에 긍정적인 영향	X
(2) 2차 약력학: 수행하지 않음				

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험 항목	세부항목	동물종/ 성별/마리수 (회복 없음)	투여경로	투여량 (mg/kg)	시험결과	GLP 시험
CNS/ 호흡	10주간 정맥 내 독성시험	Crl:CD® (SD) 랫드 (11일차부터 투여) M:12(0) / F:12(0)	주 2회 정맥 내 저속 투여	0, 6.3, 19, 58	- CNS 또는 호흡기와 관련된 치료 효과는 발견되지 않았음(3~4주령 투여일 및 연구 종료 시 평가됨).	O
심혈관	13주간 정맥 내 독성시험	사이노몰거스 원숭이 M:4(0) / F:4(0)	주 2회 1시간 정맥 투여	0, 5.1, 16, 51	- ECG에 치료 관련 변화가 관찰되지 않았음 (시험 전 및 13주차 투여 후 1시간에 기록)	O

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 결정적 독성시험에서 벨마나제 알파의 혈장 약물 배치를 특성화하기 위해 ELISA 방법을 사용함.
- 독성시험에 사용된 마우스, 랫드, 원숭이의 혈장에서 벨마나제 알파의 소실 반감기: 8~13시간 범위인 단상성(monophasic) 감소세를 보였음. 임신한 토끼의 소실 단계는 이상(biphasic) 또는 삼상성(triphasic)이었음
- 마우스, 랫드, 원숭이의 분포용적: 40~90mL/kg 범위로, 혈장 및 혈액량의 범위에 가까웠음.
- 단회 투여 후 혈장 청소율: 동물종 간 유사하게 0.03~0.13 mL/min/kg 범위에 있었음
- 재조합 효소를 반복투여한 마우스에서는 전신 노출에 일부 성별 차이가 관찰되었지만, 랫드와 원숭이에서는 차이가 관찰되지 않았음
- 랫드, 임신한 토끼, 암컷 마우스의 경우, 반복 투여 후 AUC로 측정된 전신 노출은 투여량과 선형적으로 관련되었지만, 더 높은 용량을 투여한 수컷 마우스는 용량 비례 노출보다 더 높게 나타났음. 벨마나제 알파를 반복투여한 원숭이에서도 용량에 비례하지 않은 노출의 증가가 나타났음.

시험 항목	시험계	투여 방법	주요 파라미터	시험결과
방법 유효성 확인				

ELISA를 사용한 시험 동물의 혈장 내 벨마나제 알파 측정 분석 방법의 유효성 확인	토끼 혈장	NA	- 정밀도: 시험간 5.5~15.5%, 시험내 9.6~10.8% - LLOQ: 242ng/mL (최소 시료 희석 (MSD 1:1000)	토끼 혈장에서 벨마나제 알파 측정 방법의 유효성이 확인됨
	마우스 혈장	NA	- 정밀도: 시험간 8.9~17.3%, 시험내 5.1~17.6% - LLOQ: 224ng/mL (MSD 1:1000)	마우스 혈장에서 벨마나제 알파 측정 방법의 유효성이 확인됨
	랫드 혈장	NA	- 정밀도: 시험간 9.3~15.4%, 시험내 5.3~7.0% - LLOQ: 152ng/mL (MSD 1:1000)	랫드 혈장에서 벨마나제 알파 측정 방법의 유효성이 확인됨
	원숭이 혈장	NA	- 정밀도: 시험간 11.2~13.8%, 시험내 6.6~12.0% - LLOQ: 345ng/mL (MSD 1:2000)	원숭이 혈장에서 벨마나제 알파 측정 방법의 유효성이 확인됨
ELISA를 사용한 시험 동물의 혈청 내 항-벨마나제 알파 항체 선별검사 분석법 및 항체 역가 측정 관련 방법의 목적 적합성 유효성 확인	마우스 혈청	NA	- 정밀도(선별검사): 시험간 6.4~8.2%, 시험내 7.5~9.5% - 정밀도(역가): 시험간/시험내 22.9% - 약물민감도: rhLAMAN 농도 100,000μg/L 에서 역가값 3.1% 감소	마우스 혈청에서 항-벨마나제 알파 측정 방법의 유효성이 확인됨
	랫드 혈청	NA	- 정밀도(선별검사): 시험간 4.0~4.5%, 시험내 3.6~5.9%	랫드 혈청에서 항-벨마나제 알파 측정 방법의 유효성이 확인됨
랫드 혈청에서 항-벨마나제 알파 항체 선별검사 분석법 및 항체 역가 측정 방법의 유효성 재확립	랫드 혈청	NA	- 정밀도(선별검사): 시험간 7.5~9.2%, 시험내 2.5~10.4% - 정밀도(역가): 시험간 6.8~8.0%, 시험내 0.3~4.4%	랫드 혈청에서 항-벨마나제 알파를 측정하는 방법의 유효성이 확인됨
토끼 혈청에서 항-벨마나제알파 항체 선별검사 분석법 및 항체 역가 측정 방법의 목적 적합성 유효성 확인	토끼 혈청	NA	- 정밀도(선별검사): 시험간 11.3~17.5%, 시험내 4.7~8.1% - 정밀도(역가): 시험간 7.0~9.7%, 시험내 2.1~2.4% - 약물민감도: rhLAMAN 농도 100,000ug/L 에서 역가값 44.3%감소	토끼 혈청에서 항-벨마나제 알파 측정 방법의 유효성이 확인됨
ELISA를 사용한 원숭이 혈청 내 항-벨마나제 알파 항체 선별검사 분석법의 목적 적합성 유효성 확인	사이노몰거스 원숭이 혈청	NA	- 정밀도(선별검사): 시험간 6.0~6.4%, 시험내 4.6~5.5% - 정밀도(역가): 시험간 20.6~25.6% - 약물민감도: rhLAMAN 농도 100,000ug/L 에서 역가값 16% 감소	원숭이 혈청에서 항-벨마나제 알파 측정 방법의 유효성이 확인됨
벨마나제 알파에 대한 억제 항체를 측정 방법의 유효성 확인	마우스, 랫드, 원숭이, 인간의 혈청	NA	- 정밀도: 시험간 13.8~30.2%, 시험내 8.6~8.7% - 매트릭스 효과: 인간과 원숭이 혈청의 경우, 1:30 희석에서 <10%, 마우스 혈청의 경우, 1:150 희석에서 <10%, 랫드 혈청의 경우 1:120 희석에서 <10%. - 검출 한계: 4.1%로 설정되었으나, 4.1~8.8% 사이의 억제율을 감안할 때 거짓 양성반응이 포함될 수 있음	마우스, 랫드, 원숭이, 인간 혈청에서 항-벨마나제 알파 측정 방법의 유효성이 확인되었음
a) TK 데이터, b) GLP, NA = 해당 없음				

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- (표 2.6.4-1) **<u>벨마나제 알파의 iv 반복 투여 시, 최저 용량에서의 평균 약동학 파라미터</u>**

- 혈장에서의 제거(소실 반감기)

· 투여 1일차 소실 반감기: 마우스 9시간, 랫드 13~16시간, 원숭이 13시간 범위로 단일 지수로 감소함. 임신한 토끼

의 최저 용량(3.3mg/ml)에서의 소실반감기는 정확하게 측정할 수 없었음. 참고로, 토끼의 배태자 시험에 대한 원 보고서(#IZU0005 p.247)의 (표 1)의 결과에 따르면, 고용량군(30mg/ml)의 소실반감기는 8.8시간으로 측정되었음

· 마우스의 26주차 소실 반감기: 1일차와 비교하여 유의미하게 증가했음. 이러한 변화의 주요 원인은 벨마나제 알파의 분포 용적 때문임

· 원숭이의 26주차 소실 반감기: 1일차와 비교하여 투여 4주 및 13주 후에 유의미하게 감소했음. 4주차에 가장 많이 감소했음

(표 2.6.4-1) 벨마나제 알파의 iv 반복 투여 시, 최저 용량에서의 평균 약동학 파라미터:

동물종	용량		주요 PK 파라미터[a]					독성시험
	mg/kg	IU/kg	투여 시점	Cmax[a,b] (μg/ml)	AUC[a,b,c] (min·mg/ml)	$t_{½}$ (min)	CL (ml/min/kg)	
마우스	5.4	144	1일차	90.9/94.5	42.9/52.7	510/550	0.126/0.102	단회
			26주차	57.1/42.1	57.9/35.0	1709/1023	0.093/0.154	반복 26W
랫드	5.0	141	1일차	113/109.5	97.1/103.1	762/953	0.052/0.048	단회
어린 랫드	5.5	142	10주차	96.5/164.7	131.7/180.1	1226/861	0.042/0.031	반복 10W
임신한 랫드	3.3	ND	1일차	79.1	31.1	516	0.123	EFD 1일차
임신한 토끼	3.3	85	1일차	122	38.1 635	ND	0.087	EFD 1일차
원숭이	5.1	131	1일차	98.3/98.3	75.6/70.7	819/715	0.070/0.079	단회
			4주차	55.1/58.9	6.9/11.3	53/109	1.258/0.673	반복 4W
			13주차	90.9/68.2	17.7/13.5	128/119	0.383/0.664	반복 13W

a. 암컷/수컷값이 주어짐.
b. 가독성을 위해 Cmax의 무게 단위는 "μg"으로, AUC는 "mg"으로 선택함.
c. AUC0-24가 보고된 토끼를 제외하고 AUCinf가 주어짐. ND = 측정되지 않음.

- (표 2.6.4-2) **반복투여 독성시험 및 배·태자 발생 시험에서의 평균 혈장 노출**

- 1일차 마우스, 랫드, 임신한 토끼(임신 6일차)에서 투여량과 선형적으로 관련 있었음
- 26주차에 고용량 투여 수컷 마우스에서의 노출: 용량 증가량에서 예상되는 것보다 더 높았음
- 원숭이의 경우, 연구가 진행됨에 따라 노출량이 확실히 감소했음
- 랫드나 원숭이에서는 성별에 따른 노출의 주요 차이가 관찰되지 않았지만, 마우스에서는 수컷 동물이 최대 용량의 두 집단에서 26주 시점에 더 높은 노출을 보였음.

(표 2.6.4-2) 반복투여 독성시험 및 배·태자 발생 시험에서의 평균 혈장 노출[a]
: 참고로, 배태자 발생시험은 매일 투여했으며, 이외 독성시험은 주 2회 투여함

시험	Cmax(μg/mL)			AUC(mgxmin/mL)[b]		
TG+/KO 마우스	144U/kg	433U/kg	1,300 U/kg	144U/kg	433U/kg	1,300 U/kg
1일차	90.9/94.5	354.0/423.3	906.7/990.0	42.9/52.7	149.4/162.6	524.6/599.3
26주차	57.1/42.1	152.4/267.0	626.3/865.3	57.9/35.0*	95.7/419.3*	520.8/1013.4*
발육기 랫드	142U/kg	426U/kg	1,290 U/kg	142U/kg	426U/kg	1,290 U/kg
10주차	96.5/164.7	490.3/597.7	1336.7/1430	131.7/180.1*	459.6/510.5*	1273.8/1517.1*
원숭이	131U/kg	414U/kg	1,310 U/kg	131U/kg	414U/kg	1,310 U/kg
1일차	98.3/98.3	339.2/332.5	1086.5/1104.3	75.6/70.7	313.8/244.9	994.5/972.8
4주차	55.1/58.9	189.9/146.9	1049.0/1054.5	6.9/11.3	41.5/21.9	422.6/306.7
13주차	90.0/68.2	311.3/339.8	1310.0/1082.0	17.7/13.5	76.5/122.9	873.9/497.9
임신한 토끼	3.3mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	3.3mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
1일차(GD6)	122	273	815	38.1	117	385.8
임신한 토끼	3.3mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	3.3mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
1일차(GD6)	79.1	240	467	31.1	96.0	186.0
11일차(GD17)	42.5	144	431	NC	13.9	59.8

a.암컷/수컷값이 주어짐. b. AUC 값은 AUC_{last}인 토끼를 제외하고 AUC_{inf}임.
*=휴약 면적(rest area)이 넓어서 AUC 수치는 불확실함. NC = 계산되지 않음.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- iv 투여 또는 다른 경로로 투여된 벨마나제 알파의 표준 조직 분포 데이터는 없음
- (아래 표) 원숭이 대상 반복투여 독성시험, 랫드 대상 약동학 연구, Tg+/α-mKO 마우스 대상 26주 독성시험에서 수집한 시료에서 얻은 PK 데이터 중, 암컷/수컷에서의 분포 용적(Vd_{area})의 결과:

- 마우스에서 계산된 Vd_{area}: 저용량 기준, 1일차보다 26주에서 훨씬 더 높았음(약 2.5배). 이러한 차이는 항-벨마나제 알파 항체의 존재로 인한 결과가 아닌 것으로 간주함

연구	Vdarea (mL/kg)[a]		
TG+/KO 마우스 (4.2.3.2.2)	144U/kg	433U/kg	1,300 U/kg
1일차	92/81	78/71	69/60
26주차	230/227	150/246	147/163
랫드 (4.2.2.7.1)	141U/kg	446U/kg	1,441 U/kg
10주차	57/67	57/49	47/45
원숭이 (4.2.3.2.1)	131U/kg	414U/kg	1,310 U/kg
1일차	80/77	65/75	54/75
4주차	54/62	72/57	56/37
13주차	51/54	47/38	36/42
a.암컷/수컷값이 주어짐.			

- 세 가지 동물종에서 관찰된 낮고 일관된 Vd_{area} 값은 이들 종에서 보고된 혈액량과 유사함

- 벨마나제 알파는 말초 및 중추 신경계를 포함한 조직과 세포에 분포함
- 조직 LAMAN 활성도 증가와 α-mKO 마우스 및 Tg+/α-mKO 마우스의 해당 조직 내 올리고당 축적 감소 관찰 결과는 효력·약리시험에서 확인됨
- 참고로, 신청사가 제시한 벨마나제 알파의 분포에 관한 설명은 각 조직(장기)에 분포도(%)를 직접적으로 시험한 것이 아니며, in vitro에서 rhLAMAN의 cellular uptake를 LAMAN 활성도로 확인하거나, Tg-KO 마우스의 혈청 및 주요 장기에서 LAMAN 활성도로 확인하고, 제출된 참고문헌에서 조직내 올리고당 축적의 감소와, 주요 장기에서의 알파-만노사이드 분해효소 활성도가 간> 심장> 폐> 비장> 가슴샘> 신장> 뇌 순서임을 확인한 것으로, 각 조직의 LAMAN 분포를 간접적으로 제시한 자료임

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 벨마나제 알파의 대사 또는 분해에 관한 구체적인 데이터는 없음.
- 벨마나제 알파의 대사 또는 분해에 관한 구체적인 데이터는 없음.
- 내인성 LAMAN 및 기타 단백질과 마찬가지로 벨마나제 알파는, 아미노산 성분으로 단백질 가수 분해 소화(proteolytic digestion)되고, 완전히 대사되면 CO_2 및 H_2O로 분해될 것으로 예상됨
- 형성된 아미노산은 내인성 단백질 합성에 다시 사용될 수 있음
- (표 2.6.4-1) 각 시험종에서 단회 혹은 반복투여 후의 PK 데이터에서 확인된 혈장 청소율

- 마우스 단회투여는 0.08~0.13 mL/min/kg, 랫드 단회 및 반복투여는 0.03~0.06 mL/min/kg 범위의 값으로, 랫드와 마우스에서는 용량비-의존적 혈장 청소율을 나타냄
- 임신한 토끼와 원숭이의 단회 iv 투여 후의 혈장 청소율은 설치류와 인간의 혈장 청소율(0.067 mL/min/kg)과 유사했지만. 원숭이에서 4 및 13주 반복 투여 후의 혈장 청소율은 더 높고 가변적이었음내인성 LAMAN 및 기타 단백질과 마찬가지로 벨마나제 알파는, 아미노산 성분으로 단백질 가수 분해 소화(proteolytic digestion)되고,

완전히 대사되면 CO_2 및 H_2O로 분해될 것으로 예상됨

- 형성된 아미노산은 내인성 단백질 합성에 다시 사용될 수 있음
- (표 2.6.4-1) 각 시험종에서 단회 혹은 반복투여 후의 PK 데이터에서 확인된 혈장 청소율

- 마우스 단회투여는 0.08~0.13 mL/min/kg, 랫드 단회 및 반복투여는 0.03~0.06 mL/min/kg 범위의 값으로, 랫드와 마우스에서는 용량비-의존적 혈장 청소율을 나타냄
- 임신한 토끼와 원숭이의 단회 iv 투여 후의 혈장 청소율은 설치류와 인간의 혈장 청소율(0.067 mL/min/kg)과 유사했지만. 원숭이에서 4 및 13주 반복 투여 후의 혈장 청소율은 더 높고 가변적이었음

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 벨마나제 알파의 배설에 관한 구체적인 데이터는 없음
- 효소가 무손상 단백질 분자로 배설될 가능성은 없음. 벨마나제 알파는 아미노산 성분이므로, 체순환 시, 단백질 가수분해 소화되고, 완전히 대사되면 CO_2 및 H_2O로 분해됨. 형성된 아미노산은 내인성 단백질 합성에 다시 사용될 수 있음
- [^{125}I] 또는 [^{14}C] 표지 단백질을 사용한 이전 연구에 따르면, 방사선 표지의 대부분이 각각 소변 및 호기에서 회수되었음.
- 참고로, 원개발사에게 < [^{125}I] 또는 14C-방사선 표지 단백질을 사용한 이전 연구에서 대부분의 방사선이 소변과 호기에서 회수된 결과>에 대해 관련 자료를 요청한 결과, 단백질 ADME 특성에 관해 알려진 이전 연구에 대한 추가 자료를 다음과 같이 제출함

- (추가 제출자료 Vugmeyster et al. 2010. J of Pharmaceutic Sci, 99:1028–1045); 요오드[^{125}I] 표지 치료용 단백질의 경우, 주로 소변 경로를 통해 배출됨
- (추가 제출자료 Maack et al. 1979. Kidney Int, 16:251–270); 저분자량(~<60 kDa) 단백질은 주로 신장을 통해 배출됨
- (추가 제출자료 Conner et al., 2020. Pharmacol Ther, 212:107574); 영상화를 위해 [^{3}H], [^{111}In], [^{125}I], [^{89}Zr]과 같은 방사성 추적자가 자주 사용되며, 일부는 생체내 영상화에 사용됨
- (추가 제출자료 Cohen et al. 1956. Biochem J (62)143-154); [^{14}C] 표지 단백질은 단백질의 대사경로와 배설 패턴을 결정하는데 사용됨

5.4.5. 약동학적 약물상호작용

- 약동학적 약물 상호작용에 대한 연구는 수행하지 않음
- 의약품의 특성(내인성 효소) 및 투여 방법(정맥주사)으로 인해 해당 상호작용이 의약품의 안전성이나 효능에 미치는 영향은 예상되지 않음
- 시험관내 결과에서는 투여량 중 소량만 조직에 전달되어, 조직 분포와 관련된 상호작용 경향이 낮을 수도 있다는 점을 시사하였음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- (효력시험)

- 재조합 인간 알파-만노사이드 분해 효소의 시험관내 시험:

· 세포 흡수와 리소좀 내 효소의 존재를 입증하고, 세포 흡수 시, M6P 수용체의 영향을 평가하였음

· 알파-만노사이드 축적증 환자의 섬유모세포를 포함한 여러 세포 유형에서 특정 용량 및 노출 시간에서 정상보

다 높은 효소활성도를 달성할 수 있음을 입증하였음.

· 시험관내 효소 흡수 정도는 0.5~2%를 넘지 않아, 이는 투여 용량에 대한 세포 가용성이 제한되어있음을 의미함.

· 벨마나제 알파가 세포 유입 메커니즘은 M6P 수용체를 통하는 것으로 입증되었지만, M6P 결핍 세포에 더 높은 농도의 효소를 첨가하면 M6P 수용체 독립적 흡수 메커니즘이 나타났음.

· 리소좀으로의 효소 전달은 면역형광염색을 사용하여 확인함

- 동물종에 따른 rhLAMAN 세포 흡수의 차이의 결과:

· 돼지와 개의 섬유모세포는 가장 낮은 흡수율을, 원숭이, 랫드, 토끼의 섬유모세포에서는 중간 정도의 흡수율을, 마우스와 사람의 섬유모세포는 가장 높은 흡수율을 나타냈음.

· 생체내 데이터에서 정상 마우스의 벨마나제 알파 활성도가 심장보다 간, 비장, 신장에서 약 10배 더 높았기 때문에 단일 세포인 섬유모세포의 효소 흡수를 단순 비교하기 보다는 효능 및 독성에 대한 동물종의 적합성에 관해 광범위하게 결론을 내려야 함

- LAMAN 녹아웃(α-mKO) 마우스에서 rhLAMAN의 효능:

· 조직과 투여량에 따라 LAMAN 활성 및 만노실 결합 올리고당의 조직 축적의 개선이 확인되었음

· 뇌 조직 내 올리고당을 포함한 축적된 올리고당이 고용량임에도 긍정적인 효과가 입증되었음.

· 벨마나제 알파에 의한 CNS 내 만노실 결합 올리고당의 제거에 대한 가능한 설명은, 낮은 M6P 함량으로 M6P 수용체에 의한 내장 기관으로의 흡수가 감소하여 청소율이 낮아져, 혈-뇌 장벽에서 벨마나제 알파의 농도가 증가하여 흡수성 세포 내 이입 또는 유체 상 세포 흡수 작용이 발생한 것으로 추론할 수 있음. 약리시험에서 확인된 바와같이 M6P 수용체가 아닌 다른 미확인 수용체를 통한 흡수도 가능성이 있지만 그 가능성은 더 낮은 것으로 판단됨

- α-mKO 마우스에서 벨마나제 알파의 2단계 정제공정 실험실 배치(초기 연구에 사용)와 4단계 정제공정에서 얻은 임상시험용 배치 간의 효능 비교 결과:

· 두 의약품 사이에 차이는 없었음.

· 임상시험용 배치의 벨마나제 알파를 단회 iv 투여한 α-mKO 마우스 각 조직의 효소 활성 측정을 통한 조직 분포 연구에서, 투여 후 1시간에 간, 심장, 폐, 비장 순으로 가장 높은 활성도를 보였으며, 24시간 후 효소활성도가 감소하면서 상대적으로 빠르게 소실되었음

· 뇌의 효소 활성도는 1시간 후보다 24시간 후에 더 높았음. 이는 뇌 조직으로의 효소 운반 속도가 느리다는 것을 나타냄.

- α-mKO 마우스는 장기 투여에 적합하지 않은 체액면역 반응을 보였기 때문에 인간 효소에 면역 내성이 있는 알파-만노사이드 축적증 마우스 모델(Tg+/α-mKO)을 개발하여 시험함

· 125~500U/kg을 주 2회 주입한 12주 연구에서 125U/kg의 용량에서도 뇌에 저장된 올리고당이 유의하게 감소하여 주 2회 500U/kg을 투여하는 것이 가장 효과적이었음.

· 뇌에서 β-헥소사미니데이스 활성(리소좀 기능의 지표)의 정상화는 최저 용량(125U/kg)에서 이미 달성되었음. 참고로, β-헥소사미니데이스 활성은 1차 당 축적 상향 조절(upregulation)된 리소좀 효소로, ERT 미처리 마우스에서는 β-헥소사미니데이스 활성이 WT의 132%로 나타났으며, ERT 처리 마우스에서는 용량에 따라 WT의 75~82% 정도로 하향 조절(=정규 또는 정상화)된 것을 확인하였음

· 활성화된 미세아교세포가 125 및 500U/kg 용량 모두에서 유의미하게 감소했음.

· 매주 1회 500U/kg을 투여한 12주간의 다른 시험에서는 축적된 올리고당의 감소, 리소좀 효소 활성도의 감소뿐만 아니라 여러 뇌 구조의 미세아교세포 활성도 감소에 미치는 효과가 확인되었음. 그러나 손상된 장기 참조

기억에서는 긍정적인 효과가 관찰되지 않았음

· Tg+/α-mKO 마우스 대상 9개월 시험에서는 매주 1회 500 U/kg을 투여하여 축적된 올리고당과 해마에서의 신경 염증이 유의하게 감소하였음, 수중 미로에서 측정한 공간인지능력이 향상되었고, 해마 영역의 전기생리학 기능이 일부 개선했음

· 종합적으로 TG+/α-mKO 마우스에서 얻은 효능 데이터에서 확인된 관련 효능 결과 변수는, 벨마나제 알파의 용량 및 시간 관련 활성을 확실하게 입증하였음. 이러한 효과에 필요한 용량 수준은 임상 용량보다 높았음

- (안전성 약리시험)

- CNS 및 호흡기에 미치는 효과: 발육기 랫드 반복투여 독성시험에서 확인한 결과, 투여 관련 효과 없었음.
- 심혈관계(ECG 기록)에 미치는 효과: 원숭이 대상 반복투여 독성시험에서 확인한 결과, 고용량을 투여한 후에도 유해 효과는 관찰되지 않았음
- 따라서, 벨마나제 알파는 투여 후에도 주요 기관계의 기능에 영향을 미칠 가능성이 없는 것으로 보임.

- (흡수·분포·대사·배설)

- 마우스, 랫드, 원숭이에서 벨마나제 알파의 혈장에서의 소실 반감기: 일반적으로 9~20시간 범위의 소실반감기와 함께 단일지수 감소를 특징으로 함.
- 임신한 토끼의 벨마나제 알파의 혈장에서의 소실 반감기: 30mg/kg 투여군의 경우, 약 9시간의 평균 소실반감기가 측정되었으나, 매일 반복투여로 인해 항-벨마나제 알파 항체가 형성되어 혈장 약물 배치 특성 분석을 방해했음.
- 원숭이 대상 반복투여: 시간과 관련하여 혈장청소율은 증가, 소실반감기는 감소하는 특징이 있으며, 13주시점보다 4주시점에서 이러한 경향이 더 컸음
- 마우스, 랫드, 원숭이에서의 낮고 일관된 분포 용적 결과: 이는 벨마나제 알파가 혈장/혈액 구획 외부에 넓게 분포되지 않음을 시사하며, 약리 시험에서 관찰된 바와 같이 제한된 세포 흡수와 조직에 분포하는 결과를 뒷받침함
- 발육기 랫드의 독성시험에서 얻은 전신 노출(AUC): 성별에 비-의존적이며, 투여 간격과 선형적으로 관련된 노출을 보였다고 설명하였으나, (표 2.6.4-2)의 전신 노출(AUC) 결과는 투여 간격보다는 투여 용량과 관련하여 선형적인 노출을 보였다고 판단됨.
- TG+/α-mKO 마우스 대상 26주간 시험에서의 노출: 기본적으로 투여량과 관련이 있었지만, 433 및 1,300 U/kg을 투여한 수컷은 투여 종료 시의 노출이 용량 선형으로 예상되는 것보다 더 높았음.
- 원숭이 대상 13주간의 시험에서의 노출: 다양한 용량의 투여군에 따라 투여기간 동안의 노출이 달랐음. 각 투여량 집단의 노출은 1일차에 가장 높았고, 4주차에 가장 낮았으며, 13주차에는 다소 높았지만 1일차만큼 높지 않았음. 노출 수준이 변동하는 이유는 알려지지 않았음. 일부 원숭이는 항-벨마나제 항체를 나타냈지만, 전체 데이터는 이러한 항체가 노출 수준의 변동에 미치는 영향을 확실하게 보여주지는 않았음.
- 토끼의 배-태자발생시험에서 투여 첫날 측정된 노출이 투여량과 선형적으로 관련되었음.
- (표 2.6.4-2)에서 확인되는 노출(Cmax 및 AUC)과 주 1회 50 U/kg을 투여받은 환자에서 관찰된 노출(평균 Cmax 17.3μg/mL 및 평균 AUC 26.64mg x min/mL)을 비교하면, 독성시험에서의 노출은 권장 용량을 투여한 환자의 노출보다 확실히 유의미하게 높았음. 참고로 이러한 독성시험에서는 벨마나제 알파를 주 2회 투여하였으나, 환자는 주 1회 투여받았다는 점을 고려할 것

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- GCP를 준수한 임상시험 결과 보고서를 제출함. EU의 허가 및 허가 변경 당시 제출 자료 증명서를 제출함.

6.2. 임상시험자료집 개요

- 알파-만노사이드축적증 환자를 대상으로 한 임상시험 8건(1상 1건, 2상 3건, 3상 4건)을 제출함.

6.3. 생물약제학시험

6.3.1. 생체이용률/비교 생체이용률 및 생물학적 동등성/시험관 내 와 생체 내 상관관계 연구

- 미실시

- CHF-LMZYMAA1은 정맥투여 제제로, 투여경로 변경 이력 없음.

- 유일한 제조공정 변경은 최종 동결 건조 단계 추가(동결액→동결 건조 제형)임.

6.4. 임상약리시험

<table>
<tr><th>단계</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량
및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="7">rhLAMAN-02: 알파-만노사이드 축적증 환자의 치료를 위한 rhLAMAN(재조합 휴먼 알파-만노사이드 분해효소 또는 라마짐)의 안전성 및 약동학(PK)에 대한 단일 기관, 공개형, 용량 증량 연구</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>용량증량,
단일기관,
공개라벨</td><td>환자
10명
(용량군
당 2명)
5-20*세
7-17#세</td><td>6.25, 12.5,
25, 50
또는 100
U/kg(0.2,
0.4, 0.8,
1.6 or
3.2mg/kg)
IV 주입
주1회 투여

주입속도:
0.5mg/min
(~15mL/h)</td><td>3개월까지

총 1~5회
투여</td><td><약동학>
-1회 주입 PK
-용량 비례성</td><td><약동학>
1. 1회 주입 PK 지표
<table>
<tr><th>용량군</th><th></th><th>C_{max}
(μg/L)</th><th>t_{max}(h)</th><th>$AUC_{(0-t)}$
(h/μg/L)</th><th>$AUC_{(0-t)}$
(h/μg/L)</th><th>AUC
extr.(%)</th><th>$t_{1/2}$(h)</th><th>Vz
(L/kg)</th><th>CL
(L/h/kg)</th></tr>
<tr><td>6.25 U/kg</td><td>평균
(표준편차)</td><td>1405
(275.8)</td><td>0.5
(0.0)</td><td>12221
(7388)</td><td>8411
(5784)</td><td>33.3
(7.0)</td><td>8.950
(6.859)</td><td>0.145
(0.032)</td><td>0.0146
(0.0087)</td></tr>
<tr><td>1 2.5 U/kg</td><td>평균
(표준편차)</td><td>4020
(2036)</td><td>1.2
(0.7)</td><td>54684
(14056)</td><td>46935
(13351)</td><td>14.5
(2.4)</td><td>16.80
(0.283)</td><td>0.173
(0.054)</td><td>0.0071
(0.0021)</td></tr>
<tr><td>25 U/kg</td><td>평균
(표준편차)</td><td>8315
(3656)</td><td>1.1
(0.1)</td><td>101930
(27336)</td><td>88742
(30304)</td><td>13.8
(6.6)</td><td>21.10
(2.828)</td><td>0.227
(0.035)</td><td>0.0076
(0.0021)</td></tr>
<tr><td>50 U/kg</td><td>평균
(표준편차)</td><td>13150
(1485)</td><td>2.7
(1.4)</td><td>268538
(44872)</td><td>241691
(55152)</td><td>10.5
(5.6)</td><td>42.05
(2.044)</td><td>0.310
(0.105)</td><td>0.0053
(0.0008)</td></tr>
<tr><td>100U/kg</td><td>평균
(표준편차)</td><td>26600
(0.0)</td><td>8.2
(1.3)</td><td>697375
(264080)</td><td>667378
(244618)</td><td>4.1
(1.2)</td><td>47.70
(1.131)</td><td>0.316
(0.108)</td><td>0.0046
(0.0017)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="7">rhLAMAN-03: : 알파-만노사이드 축적증 환자의 치료를 위한 rhLAMAN(재조합 휴먼 알파-만노사이드 분해효소 또는 라마짐)의 유효성 및 장기 안전성에 대한 단일 기관, 무작위배정, 개방 표지, 다중 용량 연구</td></tr>
<tr><td>2a상</td><td>다중용량,
단일기관,
공개라벨</td><td>rhLAMA
N-02에서
롤오버한
10명
(용량군
당 5명,
9명
완료)
5-21*세
7-17#세</td><td>· 25 or 50
U/kg
(0.8 or
1.6mg/kg)
IV 주입
주1회 투여

주입 속도:
15-45
mL/h
(0.5-1.5
mg/min)</td><td>6개월+
6개월 연장</td><td><약동학>
-반복 주입
PK(11th dose)
-용량 비례성

<u>채혈 시점</u>
Pre-treatment,
10 min post
infusion stop
, 30 min, 60
min, 2h, 4h,
6h, 24h, 2
day and 4
day
post-treatmen
t</td><td><약동학>
1. 반복 주입 PK 지표
<table>
<tr><th>용량군</th><th></th><th>C_{max}
(μg/L)</th><th>t_{max}(h)</th><th>$AUC_{(0-t)}$
(h/μg/L)</th><th>$AUC_{(0-t)}$
(h/μg/L)</th><th>AUC
extr.(%)</th><th>$t_{1/2}$(h)</th><th>Vz
(L/kg)</th><th>CL
(L/h/kg)</th></tr>
<tr><td>25 U/kg</td><td>평균
(표준편차)</td><td>8857.5
(2700.5)</td><td>1.7050
(0.2199)</td><td>159120
(106004)</td><td>144x103
(99419)</td><td>12
(5)</td><td>24.40
(18.29)</td><td>0.172
(0.023)</td><td>0.0
(0.0)</td></tr>
<tr><td>50 U/kg</td><td>평균
(표준편차)</td><td>17260
(2051.3)</td><td>2.5780
(1.2232)</td><td>444046
(139984)</td><td>408x103
(141x103)</td><td>9
(4)</td><td>43.72
(16.38)</td><td>0.232
(0.059)</td><td>0.0
(0.0)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="7">rhLAMAN-08 : 6세 미만의 알파-만노사이드 축적증 소아 환자에 대한 벨마나제 알파(재조합 휴먼 알파-만노사이드 분해효소) 반복 치료의 안전성과 효능을 조사하는 24개월, 다기관, 개방 표지 제2상 시험</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>공개라벨</td><td>5명

<6*세</td><td>1mg/kg
IV 주입
주1회 투여</td><td>24개월(4명)
40개월(1명)</td><td><약동학>
1차 투여 및
정상 상태 PK</td><td><약동학>
1. 1회 주입 및 정상 상태 PK 지표</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td>3.7-5.9#
세</td><td></td><td></td><td>채혈 시점
-1st 투여: Pre-dose; 10 mins post-infusion stop; and 4 hours, 8 hours, 24 hours and 46 hours post-infusion stop.
-V26a: 10 mins post-infusion stop; and 4 hours, 8 hours, 24 hours and 46 hours post-infusion stop.</td><td>
<table>
<tr><th>연령군</th><th>상태</th><th></th><th>AUC24
(h*ng/mL)</th><th>AUClast
(h*ng/mL)</th><th>AUCinf
(h*ng/mL)</th><th>Cmax*
(ng/mL)</th><th>tmax
(h)</th><th>t1/2
(h)</th><th>CL
(mL/h)</th><th>CT
(ng/mL)</th><th>Rac
(Obs)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">전체</td><td>1일차</td><td>평균
(표준편차)</td><td>69,285.8
(9,091.39)</td><td>88,854.4
(11,460.95)</td><td>102,878.0
(15,635.08)</td><td>8,018.0
(1,423.42)</td><td>2.2
(0.98)</td><td>17.4
(1.79)</td><td>187.3
(30.61)</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>정상상태</td><td>평균
(표준편차)</td><td>70,374.3
(12,749.13)</td><td>75,865.1
(39,716.17)</td><td>108,320.3
(27,053.32)</td><td>7,044.0
(2,291.89)</td><td>1.7
(0.08)</td><td>17.4
(4.40)</td><td>191.6
(55.01)</td><td>0.0
(0.00)</td><td>1.1
(0.26)</td></tr>
</table>
AUC24=시간 0부터 투여 후 24시간까지의 혈장 농도-시간 프로파일 아래 면적, AUClast=시간 0부터 정량 가능한 마지막 농도 시간까지의 혈장 농도-시간 프로파일 아래 면적, AUCinf =시간 0부터 무한 시간까지 외삽된 혈장 농도-시간 프로파일 아래 영역, CL=제거율, Cmax=최대 혈장 농도, CT= 투여 기간의 종료 시점에 관류하는 농도, CV= 변동 계수, h=시간, Max=최대, Min=최소, Rac(Obs)=관찰된 축적 비율, SD=표준편차, tmax=Cmax까지의 도달 시간, t1/2=소실기 제거 반감기
* 환자 1명의 Cmax는 1차 투여 방문과 6개월 차 평가 방문에서 주입 중에 재채한 주입 10분 후의 검체에 의해 영향을 받았고, 다른 환자 1명의 Cmax는 1차 투여 방문에서 주입 중에 재채한 주입 10분 후의 검체에 의해 영향을 받았다.
</td></tr>
<tr><td colspan="10">rhLAMAN-05 : 알파-만노사이드 축적증 환자를 대상으로 반복적인 라마짐 치료의 유효성과 안전성을 연구하는 다기관, 이중 눈가림, 무작위, 위약 대조 병렬군 임상시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약 대조</td><td>25명: 활성 치료 15명, 위약 10명

5-35*세
6-35#세</td><td>1mg/kg IV 주입 12개월간 주1회 투여 최대 주입 속도: 45 mL/hour</td><td>12개월</td><td><약동학>
1회 주입 PK

채혈 시점
-1st 투여: Pre-treatment, 10 min , 60 min, 2 hr, 24hr post-infusion stop, 3 days and 7 days post-treatmet</td><td colspan="3"><약동학>
1. 1회 주입 PK 지표
<table>
<tr><th>연령군</th><th></th><th>Cmax
(μg/L)</th><th>tmax(h)</th><th>AUC(0-t)
(h/μg/L)</th><th>AUC(0-t)
(h/μg/L)</th><th>AUC
extr.(%)</th><th>t1/2(h)</th><th>Vz
(L/kg)</th><th>CL
(L/h/kg)</th><th>Ke
(L/hrs)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">전체</td><td>평균</td><td>8673</td><td>1.90</td><td>101150</td><td>88368</td><td>-</td><td>14.85</td><td>-</td><td>-</td><td>0.051</td></tr>
<tr><td>(표준편차)</td><td>(4557)</td><td>(0.95)</td><td>(28410)</td><td>(27528)</td><td>-</td><td>(4.22)</td><td>-</td><td>-</td><td>(0.017)</td></tr>
<tr><td rowspan="2"><12</td><td>평균</td><td>6258</td><td>1.36</td><td>67983</td><td>61430</td><td>-</td><td>10.10</td><td>-</td><td>-</td><td>0.072</td></tr>
<tr><td>(표준편차)</td><td>(1919)</td><td>(0.70)</td><td>(16296)</td><td>(15435)</td><td>-</td><td>(2.51)</td><td>-</td><td>-</td><td>(0.018)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">12 -<18</td><td>평균</td><td>7230</td><td>2.67</td><td>143858</td><td>103450</td><td></td><td>20.22</td><td></td><td></td><td>0.034</td></tr>
<tr><td>(표준편차)</td><td>(3200)</td><td>(0.73)</td><td>(1859)</td><td>(48703)</td><td></td><td>(1.23)</td><td></td><td></td><td>(0.002)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">≥18</td><td>평균</td><td>10421</td><td>1.88</td><td>107057</td><td>96182</td><td></td><td>15.89</td><td></td><td></td><td>0.045</td></tr>
<tr><td>(표준편차)</td><td>(5414)</td><td>(1.00)</td><td>(13964)</td><td>(12403)</td><td></td><td>(2.80)</td><td></td><td></td><td>(0.007)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="10">rhLAMAN-10 : 과거 라마짐 임상시험에 참여한 알파-만노사이드 축적증 환자를 대상으로 rhLAMAN-(재조합 휴먼 알파-만노사이드 분해효소 또는 라마짐) 치료의 장기 유효성을 연구하는 단일 기관 및 공개형 임상시험</td></tr>
<tr><td>3a상</td><td>단일기관, 공개라벨, 메타 분석</td><td>34명(33명 분석): AC에서 19명+ 연구 rhLAMAN-07 에서 7명+연구 rhLAMAN-09에서 8명

연령 제한 없음* 8-36#세</td><td>1mg/kg IV 주입 1회 용량 최대 주입 속도: 45 mL/hour (PK 측정을 위해 모든 환자에 대해 주입 속도를 22.5 mL/hour 로 고정함) 최소 주입 시간: 50분</td><td>단회 치료 및 평가 후 동정적 사용 프로그램으로 복귀</td><td><약동학>
1회 주입 및 반복 주입(정상 상태) PK 포함 축적 비율

채혈시점
pre-dose, 10min. Post dose, 60min. Post dose, 2H post dose, 24H post dose, 3 days(72H) post dose and 5 days post dose</td><td colspan="3"><약동학>
1. 1회 주입 및 정상 상태 PK 지표
<table>
<tr><th>연령군</th><th>상태</th><th></th><th>Cmax
(μg/L)</th><th>tmax(h)</th><th>AUC(0-t)
(h/μg/L)</th><th>AUC(0-t)
(h/μg/L)</th><th>AUC
extr.(%)</th><th>t1/2(h)</th><th>Vz
(L/kg)</th><th>CL
(L/h/kg)</th><th>λz
(/h)</th></tr>
<tr><td rowspan="4">전체</td><td rowspan="2">1일차[a]</td><td>평균</td><td>8488.72</td><td>1.851</td><td>99913.60</td><td>87052.51</td><td>10.42</td><td>15.13</td><td>0.217</td><td>0.0107</td><td>0.0500</td></tr>
<tr><td>(표준편차)</td><td>(4463.84)</td><td>(0.931)</td><td>(27792.01)</td><td>(27110.75)</td><td>(2.89)</td><td>(4.21)</td><td>(0.037)</td><td>(0.0038)</td><td>(0.0172)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">정상상태[b]</td><td>평균</td><td>7485.00</td><td>1.781</td><td>158877.64</td><td>143128.85</td><td>9.54</td><td>29.88</td><td>0.274</td><td>0.0067</td><td>0.0246</td></tr>
<tr><td>(표준편차)</td><td>(1100.33)</td><td>(0.317)</td><td>(38824.62)</td><td>(32730.06)</td><td>(2.48)</td><td>(6.88)</td><td>(0.037)</td><td>(0.0018)</td><td>(0.0069)</td></tr>
<tr><td rowspan="4"><18</td><td rowspan="2">1일차[a]</td><td>평균</td><td>6451.43</td><td>1.779</td><td>83284.17</td><td>70685.71</td><td>10.92</td><td>13.14</td><td>0.222</td><td>0.0130</td><td>0.0600</td></tr>
<tr><td>(표준편차)</td><td>(2356.52)</td><td>(0.983)</td><td>(33357.93)</td><td>(30771.85)</td><td>(4.45)</td><td>(5.10)</td><td>(0.051)</td><td>(0.0051)</td><td>(0.0232)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">정상상태[b]</td><td>평균</td><td>6625.00</td><td>1.796</td><td>118889.39</td><td>109792.65</td><td>7.56</td><td>22.36</td><td>0.270</td><td>0.0086</td><td>0.0323</td></tr>
<tr><td>(표준편차)</td><td>(1005.93)</td><td>(0.466)</td><td>(20185.06)</td><td>(17776.94)</td><td>(0.82)</td><td>(5.75)</td><td>(0.025)</td><td>(0.0014)</td><td>(0.0068)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">≥18</td><td rowspan="2">1일차[a]</td><td>평균</td><td>10073.33</td><td>1.907</td><td>110999.88</td><td>99782.24</td><td>10.08</td><td>16.46</td><td>0.213</td><td>0.0092</td><td>0.0434</td></tr>
<tr><td>(표준편차)</td><td>(5171.02)</td><td>(0.945)</td><td>(17622.46)</td><td>(15850.61)</td><td>(1.40)</td><td>(3.14)</td><td>(0.028)</td><td>(0.0015)</td><td>(0.0075)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">정상상태[b]</td><td>평균</td><td>7915.00</td><td>1.773</td><td>178871.76</td><td>159796.95</td><td>10.53</td><td>33.64</td><td>0.276</td><td>0.0057</td><td>0.0208</td></tr>
<tr><td>(표준편차)</td><td>(913.75)</td><td>(0.253)</td><td>(28695.93)</td><td>(24401.26)</td><td>(2.46)</td><td>(3.42)</td><td>(0.043)</td><td>(0.0009)</td><td>(0.0019)</td></tr>
</table>
a = PK 평가 전의 연구 rhLAMAN-10 환자의 주입 속도는 22.5 mL/hr였다.
b = SS(정상 상태)는 각 환자에 대한 마지막 PK 평가이다. 1일차=최초 노출</td></tr>
</table>

* 포함기준, # 포함된실제연령, AC=시험후치료(동정적사용) 프로그램

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 용량 비례성

- 6.25 ~ 100 U/kg(약 0.2-3.2mg/kg) 범위에 걸쳐 용량 비례성이 rhLAMAN-02 및 rhLAMAN-03에서 평가됨. rhLAMAN-02(단회 투여)에서 Cmax(용량 비례 인자 1.03 [CI:0.86, 1.21])는 용량에 비례하고 AUC(용량 비례성 추정치 1.42 [CI: 1.19, 1.64])는 용량 비례를 초과함. rhLAMAN-03에서 Cmax는 용량에 비례하고, AUC는 용량 비례값보다 약간 더 증가함.

- 단회 투여와 반복 투여 PK 비교

- (rhLAMAN-10) 의도된 임상 용량인 1mg/kg로 단회 IV 주입 후, Cmax(4,000~23,200 µg/L 범위) 및 tmax(0.67~3.5시간 범위)의 변동성은 각각 가변 주입 속도(3~45 mL/시간) 및 주입 기간(0.5~3.25시간)과 일치함. 투여된 총용량은 16.5~42.0 mL 범위, 평균 전신 총 노출량(AUC_{inf})은 99,914 h*µg/L(46,911~145,172 h*µg/L 범위)임. 단회 주입 종료 후, 벨마나제 알파는 이중기 양상으로 빠르게 감소함. Cmax(1일차, 항정상태 각각 8489µg/L, 7485µg/L)와 tmax(1일차, 항정상태 각각 1.9hr. 1.8hr)는 첫 번째 노출(1일 차)과 마지막 노출(항정 상태) 후에 유사했지만, 두 파라미터의 변동성은 1일 차에 비해 항정상태에서 상당히 적음. 이는 rhLAMAN-10 연구에서 항정상태의 더 고정된 속도 대비 1일 차에서의 주입 속도 변동성과 일치함. 1일 차와 비교하여 항정 상태에서 평균 노출은 AUCt로 측정했을 때 약 1.5배 더 높았고, 평균 $t_{1/2}$은 약 2배 더 높았으며, λz는 대략 절반으로 줄었고, 평균 총 신체 청소율은 더 낮았으며, 분포용적은 약간 더 높음.
- (rhLAMAN-08) 도달된 평균 및 중앙값 최대 혈장 농도(C_{max})는 1일차의 1차 투여 후와 정상 상태(6개월 차 평가 방문)에서의 주입 후가 유사함(평균: 각각 8,018.0 및 7,044.0 ng/mL, 중앙값: 각각 7,780.0 및 8,100.0 ng/mL). C_{max}는 1차 투여(평균 t_{max}: 2.2시간)보다 정상 상태(평균 t_{max}: 1.7시간)에서 더 짧은 시간에 도달함. 노출은 1일차와 정상 상태가 유사함(시간 0부터 무한 시간으로 외삽된 농도-시간 프로파일 아래 평균 면적[AUC_{inf}]: 각각 102,878.0 및 108,320.3 h*ng/mL). 평균 소실기 제거 반감기($t_{1/2}$)는 1일차와 정상 상태가 같았으며(17.4시간), 정상 상태에서 변동성이 더 크게 나타남(SD: 각각 1.79시간과 4.40시간). 제거율은 1일차와 정상 상태가 유사하였고(평균: 각각 187.3 및 191.6 mL/h), 정상 상태에서 변동성이 더 크게 나타남(31.76의 기하 변동 계수[CV]%).

- 반복 투여 시 축적성

- (rhLAMAN-10) 첫 번째 주입 후 벨마나제 알파의 PK를 101주(708일)에서 229주 (1604일) 사이 매주 연속 하여 치료한 후의 PK와 비교한 결과, 1일차 대비 정상 상태 평균 AUC 축적 비율은 1.6(범위 1.0~1.9, CV 16%)임. 또한, 임상 용량인 1mg/kg으로 3개월 치료 후 PK(rhLAMAN-03, n=4)와 2-4년 치료 후 PK(rhLAMAN-10, n=12)는 유사하므로 주간 투여 간격에서 정상 상태는 CHF-LMZYMAA1을 14회 이상 연속 투여한 후 도달하는 것으로 나타남.
- (rhLAMAN-08) 1일차 대비 정상 상태에서 관찰된 평균 AUC 축적 비율(R_{ac}[Obs])은 1.1임.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 연령

- 1mg/kg 용량을 투여받은 환자에서 1일 차 AUC_{inf}, C_{max}와 항정 상태 C_{max}는 연령군 간 유사함. 항정 상태 AUC_{inf} 의 경우, 3-<6세 환자와 6-<18세 환자는 유사하지만, 성인 환자에서 높게 나타남.

표 17 알파만노사이드 축적증 환자에서 연령군 별 벨마나제 알파의 약동학적 특성

	1일차						항정 상태					
	3-<6세		6-<18세		≥18세		3-<6세		6-<18세		≥18세	
	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)	n	평균 (SD)
AUC_{inf} (h*μg/mL)	5	102.9 (15.6)	6	83.3 (33.3)	9	111.0 (17.6)	4	108.3 (27.0)	4	118.9 (20.2)	8	178.9 (28.7)
C_{max} (μg/mL)	5	8.0 (1.4)	7	6.5 (2.4)	9	10.0 (5.2)	5	7.0 (2.3)	4	6.6 (1.0)	8	7.9 (0.9)
Reference: CTD 2.7.2 표 22 및 rhLAMAN-08 CSR Table 14.3.5-4.1												

- 성별

- 성별은 PK 모집단 모델에서 유의미한 공변량이 아님

- 인종

- 임상 연구에서 투여받은 모든 환자는 백인이므로, 인종의 영향을 평가할 수행할 수 없음

- 항체

- ADA 발생은 이 약의 낮은 혈장 농도와 관련이 있음. ADA가 발생한 2명의 소아 환자에게서 높은 ADA 수치가 관찰된 시점에 약력학적 반응(혈청 올리고당 감소율) 감소가 관찰됨.

- 신장애 및 간장애 환자

- 질병이 매우 희귀한 점을 감안하여 간 및 신장 손상 환자는 PK 연구에 포함하지 않음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 수행되지 않음

6.4.4. 집단 약동학시험

6.4.4.1 CHI-01-16

- 6개의 임상시험(rhLAMAN-02, -3, -5, -7, -9, -10)에서 34명 환자로부터 얻은 420개 혈중농도 데이터를 비선형 혼합 효과 모델링(NONMEM)을 이용해 분석함.

- 정맥투여 후 벨마나제 알파의 PK는 1차 제거가 있는 등비 조정된 2구획 모델을 사용하여 설명됨. 공변량으로 용량, 연구, 연령, 성별, 체질량지수(BMI), 체중의 영향을 평가함. 이 중 체중은 네 가지 pk 파라미터 모두에 유의한 공변량이었음. 체중을 모델에 추가한 후에는 나이와 성별은 유의한 공변량이 아니었음. 두 연구(rhLAMAN-02, -3)의 CL 및 V_1은 모두 나머지 연구보다 42% 낮음. 최종 모델은 아래와 같음.

  - CL = x(WT/63)0.436 L/h (x: rHLAMAN-02 및 rHLAMAN-03 0.279, 나머지 0.485)
  - V1 = y(WT/63)0.776 L (y: rHLAMAN-02 및 rHLAMAN-03 5.41, 나머지 9.25)
  - V2 = 15.4 (WT/63)1.33 L
  - Q = 0.378 (WT/63)0.428 L/h

Table 5 Estimated Velmanase Alfa Pharmacokinetic Parameters in Final Model

Parameter	Study	Population Value (%RSE)	95% CI	Interindividual CV% (%RSE)	% ETA Shrinkage
CL (L/h)	2, 3	0.279 (7.06)	(0.240, 0.318)	27.9 (46.5)	3.56
	Others	0.485 (6.76)	(0.419, 0.551)		
V1 (L)	2, 3	5.41 (10.5)	(4.27, 6.55)	17.3 (55.0)	17.5
	Others	9.25 (4.24)	(8.47, 10.0)		
V2 (L)	All	15.5 (29.0)	(6.50, 24.5)	33.0 (97.2)	37.3
Q (L/h)	All	0.378 (18.5)	(0.238, 0.518)	14.1 (FIX)	76.4
Exponent for (WT/63) in CL	All	0.436 (36.7)	(0.116, 0.756)	NA	NA
Exponent for (WT/63) in V1	All	0.776 (9.05)	(0.636, 0.916)	NA	NA
Exponent for (WT/63) in V2	All	1.33 (21.1)	(0.770, 1.89)	NA	NA
Exponent for (WT/63) in Q	All	0.428 (29.7)	(0.174, 0.682)	NA	NA
Residual Error Parameters	**Estimate (%RSE)**				
Additive	39.4 (259)				
Proportional (%)	49.2 (12.9)				

Note: %RSE = Relative Standard Error (SE*100/Point Estimate). Scaling for weight on CL, V1, V2, and Q was based on (WT/63 kg)^a, where a is an exponent. NA = not applicable.

6.4.4.2 CHE-PMX-LAMZEDE-3823

- 분석 데이터

- rhLAMAN-02, -03, -05, -07, -08, -09, -10에 참여한 39명에서 측정된 468건의 혈장 PK 샘플

- 인구통계학적 특징

Demographic Covariates	Children (3-6 years) (N=6)	Children (6-12 years) (N=11)	Adolescents (N=10)	Adults (N=12)	Overall (N=39)
Age (years)					
Mean (SD)	4.33 (1.03)	9.27 (2.10)	16.4 (1.84)	26.1 (4.85)	15.5 (8.68)
Median (CV%)	4.00 (23.8)	9.00 (22.7)	16.0 (11.2)	24.0 (18.6)	15.0 (56.0)
[Min, Max]	[3.00, 6.00]	[7.00, 13.0]	[14.0, 19.0]	[20.0, 35.0]	[3.00, 35.0]
Body weight (kg)					
Mean (SD)	19.1 (2.16)	41.3 (14.8)	68.1 (12.9)	70.1 (7.75)	53.6 (22.1)
Median (CV%)	18.9 (11.3)	40.5 (35.9)	70.0 (19.0)	70.0 (11.0)	60.0 (41.2)
[Min, Max]	[16.0, 22.3]	[18.7, 69.0]	[48.6, 95.2]	[60.0, 84.5]	[16.0, 95.2]
Height (cm)					
Mean (SD)	105 (5.80)	137 (17.9)	161 (7.98)	164 (7.82)	146 (23.7)
Median (CV%)	104 (5.5)	140 (13.0)	160 (5.0)	161 (4.8)	153 (16.2)
[Min, Max]	[98.0, 112]	[113, 172]	[153, 175]	[155, 181]	[98.0, 181]
Body Mass Index (kg/m^2)					
Mean (SD)	17.2 (0.928)	21.2 (3.15)	26.3 (3.89)	26.1 (2.76)	23.4 (4.55)
Median (CV%)	17.0 (5.4)	21.7 (14.9)	25.8 (14.8)	25.2 (10.6)	23.6 (19.4)
[Min, Max]	[16.2, 18.6]	[14.6, 25.0]	[20.8, 31.1]	[21.8, 31.6]	[14.6, 31.6]
ADA in ADA-Positive Subjects (U/mL)					
Mean (SD)	96.5 (NA)	6.12 (8.77)	28.5 (20.5)	NA	21.1 (31.5)
Median (CV%)	96.5 (NA)	2.80 (143.4)	28.5 (72.0)	NA	3.10 (149.1)
[Min, Max]	[96.5, 96.5]	[1.80, 24.0]	[14.0, 43.0]	NA	[1.80-96.5]
Sex					
Females	3 (50.0%)	8 (72.7%)	5 (50.0%)	7 (58.3%)	23 (59.0%)
Males	3 (50.0%)	3 (27.3%)	5 (50.0%)	5 (41.7%)	16 (41.0%)
ADA (at Baseline)					
Negative	6 (100%)	6 (54.5%)	10 (100%)	12 (100%)	34 (87.2%)
Positive	0 (0%)	5 (45.5%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (12.8%)
ADA (post- Treatment)					
Negative	4 (80.0%)	11 (84.6%)	13 (86.7%)	11 (100%)	39 (88.6%)
Positive	1 (20.0%)	2 (15.4%)	2 (13.3%)	0 (0%)	5 (11.4%)

- 집단 약동학 모델 개발

- 0차 흡수(개별 주입 속도 반영)와 중심 구획으로부터 1차 제거를 보이는 3-구획 모델이 사용됨. 체중의 PK 파라

미터에 대한 영향은 상대성장지수(CL 0.75, V 1)로 기초 모델에 포함됨. ADA, 용량, 연구, 연령에 대한 공변량 평가가 이루어짐. 최종모델은 ADA(CL), Study 02/03 여부(CL,V1), 용량(CL,V1)를 공변량으로 포함함.

표 18 최종 집단 약동학 모델 파라미터

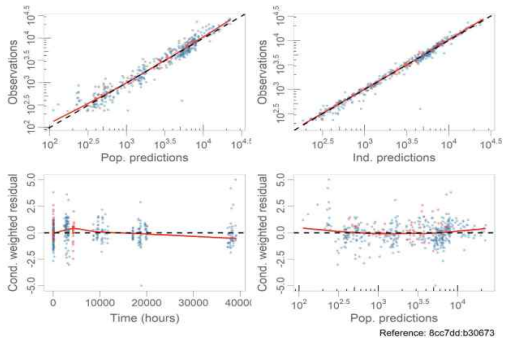
Parameter	Description	Estimate (Shrinkage)	RSE(%)
CL (L/h)		0.269	3.79
V1 (L)		4.04	11.7
Q2 (L/h)		0.221	12.6
V2 (L)		19.7	19.9
Q3 (L/h)		1.35	24.7
V3 (L)		5.00	7.46
WT on CL and Q	$(WT/medianWT)^{\theta}$	0.75 FIX	NA
WT on V	$(WT/medianWT)^{\theta}$	1 FIX	NA
ADA on CL	θ×log(ADA concentration)	0.479	13.3
Studies other than 2 and 3 on CL	θ	0.132	13.1
Studies other than 2 and 3 on V1	θ	2.01	24.1
Dose on CL	θ×log(dose [mg/kg])	-0.0448	36.7
Dose on V1	θ×log(dose [mg/kg])	-1.06	26.8
IIV on CL	Variance	0.0274 (22%)	34.9
IIV on V1	Variance	0 FIX	NA
IIV on Q2	Variance	0.185 (22.7%)	33.1
IIV on V2	Variance	0.186 (47%)	55.6
IIV on Q3	Variance	0.267 (29.3%)	40.8
IIV on V3	Variance	NA	NA
IOV on CL	Variance	0.022 [a]	28.2
IOV on V1	Variance	0.084[b]	40.2
RUV	Additive variance	0.001 FIX	NA
RUV	Proportional variance	0.161	11.4

Source: chie-lamzede-poppk-gof-run039

Notes: medianWT was 60 kg; a Shrinkage was computed based only on influential IDs (ETASTYPE=1 option in $ESTIMATION in NONMEM). For IOV on CL it was equal to 42.1%, 30% and 1.38 % associated with OCC=1, OCC=2, and OCC=3, respectively. b Shrinkage for IOV on V1 was 1e-10%, 47.2% and 55.7 % associated with OCC=1, OCC=2, and OCC=3, respectively

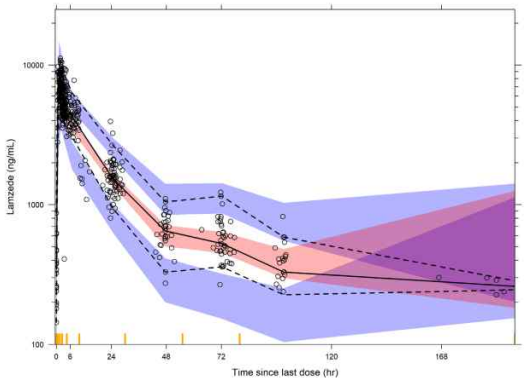
Abbreviations: CL= elimination plasma clearance from compartment 1, FIX=fixed in the model; IIV=inter- individual variability; IOV=inter-occasion variability; NA=not available; OCC= occasion; PK=pharmacokinetic; Q2=inter-compartmental clearance between compartments 1 and 2; Q3=inter- compartmental clearance between compartments 1 and 3; RSE=relative standard error; RUV= residual unexplained variability; V1= volume of the central compartment, V2=volume of the compartment 2; V3=volume of the compartment 3; WT=body weight; θ=fixed effect parameter

Figure 3 **GOF of the Final Lamzede® Population PK Model 039, Stratified by Study (08 in red *vs.* Previous Studies in blue): Population and Individual Predictions *vs.* Observations and CWRES *vs.* Time and Population Predictions**



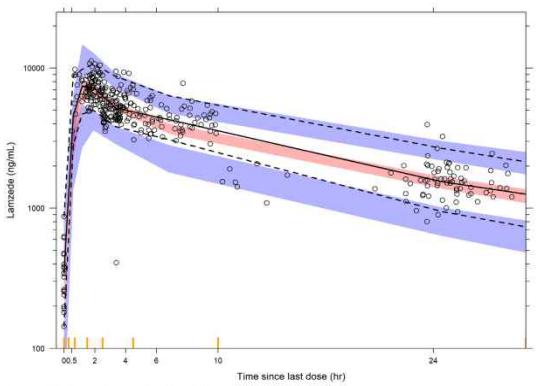
Source: chie-lamzede-poppk-gof-run039
Note: blue symbols: observations obtained from Studies rHLAMAN-02, 03, 04, 05, 07, 09 ,10; red symbols: observations obtained from Study rHLAMAN-08 in children <6 years of age. Red solid line: LOESS fit; black dashed lines identity line (observations vs predictions) or y=0 line (CWRES)
Abbreviations: Cond=conditional; CWRES=conditional weighted residuals; GOF=goodness of fit

Figure 4 **Pc-VPC (1000 replicates) for the Final Lamzede PK Model 039: 0-168 h**



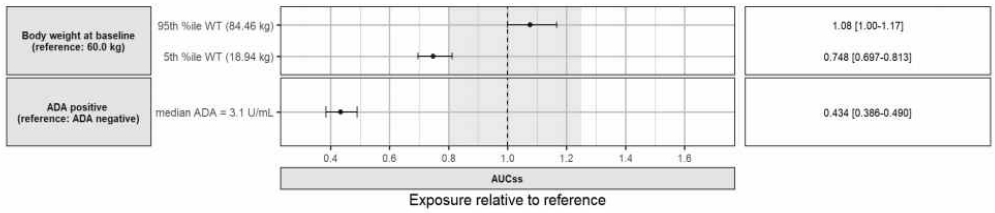
Source: chie-lamzede-poppk-gof-run039
Notes: yellow tics represent the bins used for the calculation of the statistics
Abbreviations: pc-VPC=prediction-corrected visual predictive checks

Figure 5 **Pc-VPC (1000replicates) for the Final Lamzede PK Model 039: 0-24 h**



Source: chie-lamzede-poppk-gof-run039
Notes: yellow tics represent the bins used for the calculation of the statistics
Abbreviations: pc-VPC=prediction-corrected visual predictive checks

Figure 8 **Forest Plot Describing the Lamzede® Systemic Exposure (AUCss) Relative to the Typical Subject (Median Body Weight, Negative ADA) in Subjects with Different Body Weights and Positive to ADA (ADA Concentrations Corresponding to the Median Value Observed in the PK Data set).**



Source: chie-lamzede-forestplot-pk-all.
Notes: Symbols and bars represent estimated value and 90% confidence interval of the geometric mean ratio, respectively; grey area represent the bioequivalence criterion (ratio 0.80-1.25)
Abbreviations: ADA=anti-drug antibodies; AUCss= steady-state area under the plasma concentration-time curve WT=body weight

<E-R모델>

- 분석 데이터

- rhLAMAN-02, -03, -05, -07, -08, -09, -10에 참여한 40명(1명 위약만 투여)에서 측정된 289건의 혈청 올리고당 농도

- E-R 분석

- 제한적 자료로 인해 Lamzede® 투여의 혈청 올리고당에 대한 영향이 즉각적 효과인지 혹은 지연된 효과인지 확정하는 것은 어려움. 따라서 정적인 노출-반응(E-R) 관계를 탐색함. 추가적으로 다음의 조건이 고려됨:

1) 각 참여자 기준 활성 약물을 처음 투여한 연구를 고려함. 시간적으로 연속된 연구인 rHLAMAN-02와 -03은 통합됨.

2) 최소 2개의 혈청 올리고당 측정치가 있는 연구가 유효한 것으로 간주됨(만족하지 못할 시 다음 연구가 선택

됨).

3) 개인별 치료 후 평균 혈청 올리고당 농도가 지표로 고려됨. 산술 평균과 적분 평균값은 강하게 상관되어 있으므로(r^2=0.94) 산술 평균이 고려됨. 평균 혈청 올리고당 농도 vs Lamzede® Cav,ss 사이 관계에 대해 E-R 분석이 수행됨.

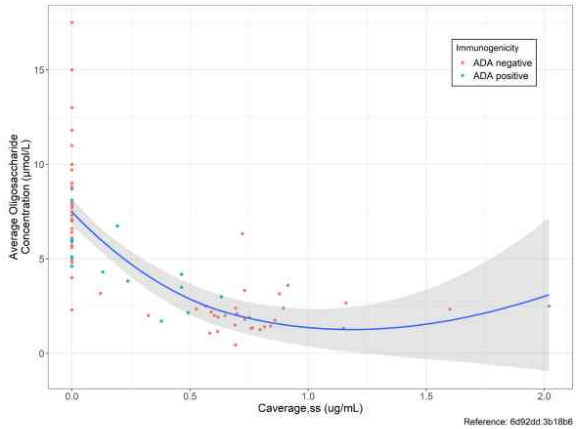
- 기저 수치에 대한 IIV를 반영한 억제형 Emax 모델이 기본 모델로 고려됨. 공변량으로 성별, ADA 상태, 연령, 체중이 평가됨. 연령과 체중이 forward selection에는 포함되었으나, 높은 상관관계로 인해 체중만 평가되었으며, backward selection에서 통계적 유의성을 보이지 않아 최종적으로 포함되지 않음.

Table 12 Model Parameter of the Final Exposure-Response Model (E_{max} Model with IIV on Baseline)

Parameter	Estimate±SEM	Backtransformed Estimate
Baseline	1.9893±0.0565	7.31 μM
Maximal effect	1.227±0.213	0.773 (fraction)
EC_{50}	-2.668±0.387	0.0694 μg/mL
IIV on Baseline	0.329±0.837	

Source: chie-lamzede-er-analysis-07june2022.
Notes: baseline value and EC50 were log-transformed and maximal effect was logit-transformed. IIV was incorporated using additive model on raw parameters
Abbreviations: IIV=inter-individual variability; SEM=standard error of the mean

Figure 15 Relationship between Mean Serum Oligosaccharides Concentrations and Lamzede® Average Concentration at Steady State



Source: chie-lamzede-er-analysis-07june2022.
Notes: mean serum oligosaccharides concentrations are coded by ADA positivity; solid blue line and gray area represent LOESS fit with 95% CIs
Abbreviations: ss=steady-state; CIs=confidence intervals

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 개별 임상시험 결과로 기재함(6.5.2. 및 6.5.3.)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
핵심 임상시험						
rhLAMAN-05 : 알파-만노사이드 축적증 환자를 대상으로 반복적인 라마짐 치료의 유효성과 안전성을 연구하는 다기관, 이중 눈가림, 무작위, 위약 대조 병렬군 임상시험						
3상	다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정, 위약 대조	25명: 활성 치료 15명, 위약 10명 5-35*세 6-35#세	1mg/kg IV 주입 12개월간 주1회 투여 최대 주입 속도: 45 mL/hour	12개월	**<유효성>** 1차 지표(52주차) 혈청 올리고당, 3MSCT 우선 순위 2차 지표 (52주차) 6MWT, FVC(%) 기타 2차 지표	**<유효성>** 1차 지표(52주차) 1. 혈청 올리고당: 기저 대비 시험군 변화율 -77.6%, 위약군 -24.14%임. 위약군 대비 시험군에서 유의하게 감소함.(조정 평균 차이 -70.47%; p<0.001; [95%CI: -78.35, -59.72]) 2. 3MSCT: 기저 대비 시험군 변화율 -1.07%, 위약군 -3.97%임. 위약군 대비 시험군에서 보인 개선 경향은 통계적으로 유의하지 않음. (조정 평균 차이는 3.01%; p=0.406; [95%CI: -3.81.9.05]). 우선 순위 2차 지표 (52주차) 1. 6MWT:기저 대비 시험군 변화율 0.64%, 위약군 -1.2%임. 위약군 대비 시험군에서 보인 개선 경향은 통계적으로 유의하지 않음(조정 평균 차이 1.86%; p=0.664; [95%CI: -6.63, 11.12])

					(26&52주차) BOT2, Leiter R, CSF 올리고당 및 신경변성 생체 표지자(타우, NFL, GFAp), 폐기능검사(FEV$_1$, FVC(L), PEF), PTA, CHAQ 및 EQ-5D-5L **<안전성>** AE, 활력 징후, 신체검사, 실험실 검사(혈액학, 임상 화학 및 소변검사), CHF-LMZYM AA1 항체 및 억제 항체	2. FVC: 기저 대비 시험군 변화율 10.11%, 위약군 1.58%임. 위약군 대비 시험군에서 보인 개선 경향은 통계적으로 유의하지 않음(조정 평균 차이 8.4%; p=0.269; [95%CI: -6.06, 25.08]) 기타 2차 지표 (26&52주차) 1. 폐기능검사: 위약군 대비 시험군에서 FEV$_1$, FVC(L), PEF에 대해 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않음. 2. BOT-2: 기준 시점부터 12개월 차까지 조정 평균 절대 및 상대 변화(%)는 통계적으로 유의미하지 않음.(p=0.208). 3. CSF 생체 표지자(CSF 올리고당, 타우 단백질, CSF NFL, CSF GFAP): 두 시험군 간에 통계적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않음. 4. 라이터 R: 두 시험군 간에 통계적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않음. 5. 순음청력검사 두 시험군 간에 통계적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않음. 6. CHAQ 및 EQ-5D-5L 설문지: 두 시험군 간에 통계적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않음. 7. 혈청 IgG(사후 분석): 기저 대비 52주 차 시험군 평균 변화 3.59g/L, 위약군 0.12g/L임. 위약군 대비 시험군에서 유의하게 증가함(조정 평균 차이 3.47g/L; p<0.001; [95%CI: 2.12, 4.81]) **<안전성>** 270건의 TEAE(157건 시험군, 113건 위약군)가 보고됐으며, 약물 관련 TEAE 39건(시험군 30건, 위약군 9건)은 모두 경증-중등증임. 중대한 TEAE 5건(시험군; 중등증 급성 신부전, 중증 패혈증, 중등증 관절 부종, 경증 무릎 변형, 중등증 쇼그렌 증후군) 중 쇼그렌 증후군만 회복되지 않았으며, 급성 신부전은 약물관 관련이 있을 수 있는 것으로 판단됨.
비핵심 임상시험						
rhLAMAN-10 : 과거 라마짐 임상시험에 참여한 알파-만노사이드 축적증 환자를 대상으로 rhLAMAN-(재조합 휴먼 알파-만노사이드 분해효소 또는 라마짐) 치료의 장기 유효성을 연구하는 단일 기관 및 공개형 임상시험						
3a상	단일 기관, 공개 라벨, 메타 분석	34명(33명 분석): AC[a]에서 19명+ 연구 rhLAMAN-07[b] 에서 7명+연구 rhLAMAN-09[c] 에서 8명 연령 제한 없음* 8-36#세	1mg/kg IV 주입 1회 용량 최대 주입 속도: 45 mL/hour (PK 측정을 위해 모든 환자에 대해 주입 속도를 22.5 mL/hour로 고정함) 최소 주입 시간: 50분	단회 치료 및 평가 후 동정적 사용 프로그램으로 복귀	**<유효성>** 1차 평가 지표(최종 관찰) 혈청 올리고당, 3MSCT 등 **<안전성>** AE, 활력 징후, 신체검사, 실험실 검사(혈액학, 임상 화학 및 소변검사), CHF-LMZYM AA1 항체 및 억제 항체	**<유효성>** 1차 평가 지표(최종 관찰) 1. 혈청 올리고당: 기준 시점 대비 최종 관찰 시점에 혈청 올리고당의 통계적으로 유의미한 절대 및 백분율 감소가 있었으며, 절대 변화는 -4.59 μmol/L, 백분율 변화는 -62.76%임 (p<0.001). 2. 3MSCT: 기준 시점 대비 최종 관찰 시점에 3MSCT의 통계적으로 유의미한 증가(개선)가 있음(절대 변화 6.4 steps/min, 상대 변화 13.8%, p≤0.004). 이 통계적으로 유의미한 증가는 이미 첫 번째 시점(6개월 차)에 존재했고, 24개월 차(사용 가능한 데이터: 10명)를 제외하고 이어지는 모든 순차 시점에 존재함. **<안전성>** 대부분 경증-중등증(중증 4건)인 546건의 TEAE가 보고됐으며, ADR은 84건임. 중대한 TEAE 14건 중 2건(의식 소실, 급성 신부전)은 약물관 관련이 있을 수 있는 것으로 판단됨.
rhLAMAN-08 : 6세 미만의 알파-만노사이드 축적증 소아 환자에 대한 벨마나제 알파(재조합 휴먼 알파-만노사이드 분해효소) 반복 치료의 안전성과 효능을 조사하는 24개월, 다기관, 개방 표지 제2상 시험						
2상	공 개	5명	1mg/kg IV 주	24개월(4	**<유효성>**	**<유효성>**

	라벨	<6*세 3.7-5.9#세	입 주 1회 투여; 최대 주입 속도 22.5mL/hr	명) 40개월(1명)	2차 평가 지표 혈청 올리고당, 지구력 검사(6MWT, 3MSCT) 등 **<안전성>** 1차 평가 지표 IRR, 활력, 징후, 실험실 검사(혈액학, 임상 화학 및 소변검사)를 포함한 안전성과 내약성	2차 평가 지표 1. 혈청 올리고당: 기준 시점 대비 24개월 및 40개월 후 모든 환자의 혈청 올리고당 농도가 감소함. • GlcNac[Man]2: 24개월 후 5명 32.0%~83.0% 감소, 40개월 후 1명 67.4% 감소 • GlcNac[Man]3: 24개월 후 4명 25.0%~50.0% 감소, 1명 농도는 LLOQ 미만, 40개월 후 1명 35.0% 감소 • GlcNac[Man]4: 24개월 후 1명은 57.1% 감소, 4명의 농도는 LLOQ 미만, 40개월 후 LLOQ 미만 2. 6MWT: 24개월 후 3명은 기준시점보다 12.0%~60.4% 증가함. 1명은 감소하였으나(16.5%) 40개월 후 기준 시점보다 증가함(8.4%). 3. 3MSCT: 24개월 후 2명은 기준 시점보다 26.0%~28.2% 증가함. 환자 1명의 3MSCT 결과는 기준 시점보다 3.0% 감소함. 환자 1명은 24개월 차에 감소하였으나(24.0%), 40개월 후에는 기준 시점보다 증가함(28.0%).
기타 임상시험						
rhLAMAN-02: 알파-만노사이드 축적증 환자의 치료를 위한 rhLAMAN(재조합 휴먼 알파-만노사이드 분해효소 또는 라마짐)의 안전성 및 약동학(PK)에 대한 단일 기관, 공개형, 용량 증량 연구						
1상	용량 증량, 단일 기관, 공개 라벨	환자 10명 (용량군 당 2명) 5-20*세 7-17#세	6.25, 12.5, 25, 50 또는 100 U/kg(0.2, 0.4, 0.8, 1.6 or 3.2mg/kg) IV 주입 주1회 투여	3개월까지 총 1~5회 투여	**<유효성>** 없음 **<안전성>** AE, 활력 징후, 실험실 검사(혈액학, 임상 화학 및 소변검사), CHF-LMZYMAA1 항체 및 억제 항체	**<안전성>** 환자 6명이 시험 기간 동안 8건의 TEAE를 보고했고 연구자는 그 중 2건의 TEAE가 CHF-LMZYMAA1와 관련 있을 가능성이 있다고 판단함. 모든 TEAE 강도는 경증이었으며 중대한 것으로 보고된 것은 없음
rhLAMAN-03: 알파-만노사이드 축적증 환자의 치료를 위한 rhLAMAN(재조합 휴먼 알파-만노사이드 분해효소 또는 라마짐)의 유효성 및 장기 안전성에 대한 단일 기관, 무작위배정, 개방 표지, 다중 용량 연구						
2a상	다중 용량, 단일 기관, 공개 라벨	rhLAMAN-02에서 롤오버한 10명 (용량군당 5명, 9명 완료) 5-21*세 7-17#세	· 25 or 50 U/kg (0.8 or 1.6mg/kg) IV 주입 주1회 투여 **주입 속도**: 15-45 mL/h (0.5-1.5 mg/min)	6개월+ 6개월 연장	**<유효성>** 혈청/소변/CSF 올리고당, 기능용량(6MWT, 3MSCT), 폐기능검사 등 **<안전성>** AE, 활력 징후, 실험실 검사(혈액학, 임상 화학 및 소변검사), CHF-LMZYMAA1 항체 및 억제 항체	**<유효성>** 1. 혈청/소변/CSF 올리고당: 기저 대비 6개월차 혈청/소변 올리고당은 유의하게 감소함. CSF 올리고당 감소는 통계적으로 유의하지 않음. 용량군 간 유의한 차이 없음. 2. 기능 용량: 기저 대비 6개월 차 3MSCT가 유의하게 증가함. 용량군 간 유의한 차이 없음. 6MWT 개선은 통계적으로 유의하지 않음. 3. 폐기능: 기저 대비 6개월 차에 대부분 폐기능 검사 결과는 호전되었으나, 통계적으로 유의하지 않음. **<안전성>** 모든 환자가 최소 1가지 AE를 보고함. 경증-중등도 137건의 TEAE가 보고됐으며, 그 중 39건에서 25 U/kg 시험군의 21건과 50 U/kg 시험군의 18건은 CHF-LMZYMAA1와 관련됐을 가능성이 있거나 상당히 확실하거나 명확히 관련된 것으로 판단됨. 약물과 관련 없는 것으로 판단된 중대한 TEAE 1건(50 U/kg 시험군: 경증 실신, 회복됨)이 발생함.
rhLAMAN-04 : 알파-만노사이드 축적증 환자의 치료를 위한 라마짐의 장기 유효성 및 안전성에 대한 다기관 및 공개형 임상시험						
2b상	다 기	rhLAMAN	1 mg/kg IV	6개월간,	**<유효성>**	**<유효성>**

	관, 공개 라벨	-03에서 롤오버한 9명 5-21*세 8-18#세	주입 주1회 투여 최대 주입속도: 45 mL/hour 최소 주입 시간: 50분	최대 20개월까지 연장	1차 평가 지표 혈청 올리고당, 6MWT, 3MSCT, 폐기능검사 등 <안전성> AE, 활력 징후, 실험실 검사(혈액학, 임상 화학 및 소변검사), CHF-LMZYMAA1 항체 및 억제 항체	1차 평가 지표 1. 혈청 올리고당: 혈청 농도는 기저 대비 18개월 차에 유의하게 감소함(p<0.001). 2. 3MSCT: 기저 대비 18개월 차에 유의하게 증가함(p=0.004). 3. 6MWT: 기저 대비 18개월 차에 유의하게 증가함(p=0.009). 4. 폐기능: 기저 대비 18개월 차 FCV, FEV1은 유의하게 증가함(각 p=0.003, p=0.035). PEF는 기저(3.71L/sec) 대비 6개월 차(4.55L/sec; p=0.08)에 유의하게 증가하였으나, 18개월 차에는 유의한 증가를 보이지 않음(4.28L/sec; p=0.23). <안전성> 대부분 경증-중등도(1건 중증)인 239건의 TEAE가 보고됐으며, 그 중 53건은 CHF-LMZYMAA1와 관련됐을 가능성이 있거나 상당히 확실하거나 명확히 관련된 것으로 판단됨. 회복된 중대한 TEAE 2건(rhLAMAN-03에서 경증 강도의 실신, rhLAMAN-04에서 중증 의식 소실)이 발생함.

* 포함기준, # 포함된실제연령, AC=시험후치료(동정적사용) 프로그램, CNS=중추신경계, CSF=뇌척수액, GFAp=아교세포섬유산성단백질, GM2=GM2 강글리오시드, IgG=면역글로불린클래스G, IV=정맥, MRI=자기공명영상, MRS=자기공명분광법, NFL=신경세사단백질, PD=약력학, PK=약동학, Tau=Tau 단백질

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. rhLAMAN-05(3상)

1) 개요

- 5-35세 알파-만노사이드 축적증 환자에서 반복적인 벨마나제 알파 치료의 유효성과 안전성을 연구하는 다기관, 이중 눈가림, 무작위, 위약 대조 병렬군 임상시험임(총 56주).
- 연구 기간: 2012.09.10. - 2014.05.02.

2) 적합 기준

- 알파-만노사이드 분해효소 활성도가 혈액 백혈구 내 정상 활성도의 <10%로 확인된, 5-35세 알파-만노사이드 축적증 환자

선정 기준	제외 기준
To be considered for participation in this trial, patients had to fulfil the following criteria: 1. Subject or subjects legally authorized guardian(s) must provide signed, informed consent prior to performing any trial-related activities. 2. The subject and his/her guardian(s) must have the ability to comply with the protocol. 3. The subject must have a confirmed diagnosis of alpha-Mannosidosis as defined by alphaMannosidase activity <10% of normal activity (historical data). 4. The subject must have an age at the time of screening ≥5 years and ≤35 years. 5. The subject must have the ability to physically and mentally cooperate in the tests. 6. The subject must have an ECHO without abnormalities	Patients were excluded from the trial if they did not meet the specific inclusion criteria or if any of the following criteria applied: 1. The subjects diagnosis cannot be confirmed by alpha-Mannosidase activity <10% of normal activity. 2. The subject cannot walk without support. 3. Presence of known chromosomal abnormality and syndromes affecting psychomotor development, other than alpha-Mannosidosis. 4. History of Bone Marrow Transplantation (BMT). 5. Presence of known clinically significant cardiovascular, hepatic, pulmonary, or renal disease or other medical conditions that, in the opinion of the Investigator, would preclude participation in the trial. 6. Any other medical condition or serious intercurrent

that, in the opinion of the Investigator, would preclude participation in the trial.	illness, or extenuating circumstance that, in the opinion of the Investigator, would preclude participation in the trial. 7. Pregnancy: pregnant woman is excluded. Before start of the treatment the Investigators will, for women of childbearing potential, perform a pregnancy test and decide whether or not there is a need for contraception. 8. Psychosis: any psychotic disease, also in remission, is an exclusion criteria. 9. Planned major surgery that, in the opinion of the Investigator, would preclude participation in the trial. 10. Participation in other interventional trials testing IMP (including Lamazym) within the last 3 months. 11. Adult patients who, in the opinion of the Investigator, would be unable to give consent, and who does not have any legal protection or guardianship. 12. Total IgE >800 IU/ml. 13. Known allergy to the IMP or any excipients (Sodium-Phosphate, Glycine, Mannitol).

3) 투여 방법

- 치료군 배정: 시험군(벨마나제 알파 치료군)과 위약군 3:2

- 연령에 따른 층화 무작위 배정

- 투여 경로: 말초정맥 IV 투여
- 투여 속도: 최대 주입 속도 45mL/hour(단백질 부하 때문)
- 투여 용량: 1mg/kg

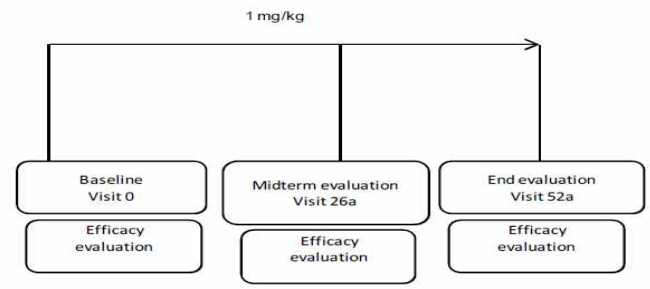
- 2a상 임상시험(rhLAMAN-03)에서 3개월간 약물치료 결과, 대부분 환자에서 생물학적 지표 및 임상 지표 개선이 관찰되었으며, 25U/kg과 50U/kg 사이 효과 차이가 분명하지 않음. 따라서 최소 효능 용량으로 25U/kg(0.8mg/kg)이 선택됨

- 생산 배치의 효소 활성도가 일정하고, 타 규제 기관의 요구에 부응하고자 mg/kg으로 단위를 변경하고, 임상에서 용량 결정의 편의성을 위해 1mg/kg으로 최종결정함.

- 투여 간격: 주 1회(각 투여 사이 7±3일 간격)
- 병용 약물: 제한 없음
- 치료 기간: 12개월; 총 49 - 55회 투여

4) 평가 변수

- 측정 시기: 스크리닝, 기저 측정 시점, 투약을 위한 방문, 중간평가(26±3주 차 방문 평가), 최종 평가(52±3주 차 방문 평가)



- 유효성 평가 변수
- (1차 유효성 지표) 혈청 올리고당, 3MSCT
- (우선순위 2차 유효성 지표) 6MWT, FVC(%)
- 안전성 평가 변수
- 이상사례
- 활력 징후 및 신체 소견 변화
- 실험실 검사(혈액학, 임상 화학, 소변검사)
- ADA 및 중화/억제 항체의 발달

5) 통계 분석 방법

(1) 1차 유효성 지표 및 우선순위 2차 유효성 지표

- 1차 분석: 기저 대비 52주 차 상대적 변화를 ANCOVA 분석함.
- 치료를 고정 효과, 기저 값/연령을 공변량으로 하는 ANCOVA 모델
- 민감도 분석: 기저 대비 52주 차 절대 변화, 26주 차 상대 변화, 26주 차 절대 변화를 1차 분석과 동일한 ANCOVA 모델로 분석함.
- 반응자 분석: 정의 1 또는 2에 따른 반응자에 대해 결과 분석함. 반응자 정의에 대한 cut-off 값을 변경해(≥85%, ≥90%, ≥95% 혈청 올리고당 감소율, ≥0%, ≥15% 3MSCT, 6MWT, FVC(%)의 증가) 추가 분석하고, 그룹 간 반응자 분율은 exact Fisher's exact test를 이용해 비교함.
  - (정의 1) 혈청 올리고당 감소율 ≥ 70%
  - (정의 2) 3MSCT, 6MWT, FVC(%)의 ≥ 10% 증가
- 유효성 입증 : 52주 차 분석에서 혈청 올리고당의 통계적으로 유의한 감소(유의수준 0.025) + 3MSCT 및 우선순위 2차 지표 중 1가지의 개선 경향

(2) 표본 크기

- 통계적 계산이 아닌 실행 가능성에 맞춰 25명 모집을 목표로 함.

6) 연구 결과

(1) 노출도 및 환자 참여상태

- 노출도
- 시험군은 벨마나제 알파를 총 48 - 55회 투여받았으며, 투약 순응도는 90% 이상임.

	Lamazym (N=15)	Placebo (N=10)	Total (N=25)
Infusion Time (min)			
n	15	10	25
Mean (SD)	92.7 (31.1)	89.2 (17.9)	91.3 (26.2)
Median	87.3	86.1	86.1
Min;Max	42.3;149.2	62.3;131.0	42.3;149.2
Actual Volume (mL)			
n	15	10	25
Mean (SD)	31.0 (10.3)	32.6 (5.6)	31.7 (8.6)
Median	33.2	34.8	34.5
Min;Max	11.9;47.8	18.7;38.1	11.9;47.8
Number of Infusions			
n	15	10	25
Mean (SD)	51.3 (2.2)	52.9 (2.0)	52.0 (2.2)
Median	51.0	53.0	52.0
Min;Max	48.0;55.0	49.0;55.0	48.0;55.0
Exposure (Days)			
n	15	10	25
Mean (SD)	365.4 (12.8)	370.7 (11.6)	367.5 (12.4)
Median	371.0	374.5	371.0
Min;Max	345.0;382.0	349.0;382.0	345.0;382.0
Exposure (Week Intervals %)			
n	15	10	25
[40-52]	5 (33.3)	2 (20.0)	7 (28.0)
[53 -]	10 (66.7)	8 (80.0)	18 (72.0)
Compliance			
n	15	10	25
Mean (SD)	97.4 (3.3)	99.1 (3.0)	98.1 (3.2)
Median	96.1	100.0	100.0
Min;Max	90.6;100.0	92.8;102.0	90.6;102.0
Compliance (Intervals %)			
n	15	10	25
[90 - 120]	15 (100.0)	10 (100.0)	25 (100.0)

N = Number of subjects in Safety. (%) = Percentage of subjects. SD = Standard Deviation. n = number of subjects with data
Duration of exposure (days) is calculated as date of last infusion - date of first infusion + 1.
Compliance is calculated as 100*(Received Infusions/Scheduled Infusions),
where Scheduled Infusions = (date of last infusion - date of first infusion + 1)/7 rounded up to nearest integer.

그림 6 약물 노출 및 순응도

- 환자 참여상태

- 총 25명의 환자는 시험군 15명, 위약군 10명에 배정되었으며, 모두 연구를 완료함.

	Lamazym (N=15) (n,%)	Placebo (N=10) (n,%)	All (N=25) (n,%)
Analysis Sets			
Randomized	15 (100.0)	10 (100.0)	25 (100.0)
Full Analysis Set (FAS)	15 (100.0)	10 (100.0)	25 (100.0)
Safety	15 (100.0)	10 (100.0)	25 (100.0)
Per Protocol	15 (100.0)	10 (100.0)	25 (100.0)
PK Set	15 (100.0)	10 (100.0)	25 (100.0)
Patient Status			
Completed the study	15 (100.0)	10 (100.0)	25 (100.0)
Discontinued from the study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

그림 7 환자 참여상태

(2) 인구통계학적 특성

- 기능 용량(3MSCT, 6MWT), 폐기능검사, BOT2 측면에서 더 취약한 환자들이 시험군에 배정됨.
- (유전자 검사) *MAN2B1* 유전자 변이가 모든 참여자에서 발견됨.

Demographic parameter	Lamazym N=15	Placebo N=10	All N=25
Age, years			
Mean (SD)	18.5 (9.0)	19.7 (8.9)	19.0 (8.8)
Range	6;35	6;35	6;35
Age, (n,%)			
< 12 years	4 (26.7)	2 (20.0)	6 (24.0)
12| - 18 years	3 (20.0)	3 (30.0)	6 (24.0)
≥ 18 years	8 (53.3)	5 (50.0)	13 (52.0)
Race, (n,%)			
White	15 (100.0)	10 (100.0)	25 (100.0)
Height, m			
Mean (SD)	1.51 (0.19)	1.61 (0.14)	1.55 (0.17)
Range	1.12;1.75	1.31;1.80	1.12;1.80
Weight, kg			
Mean (SD)	60.2 (21.5)	64.2 (12.2)	61.8 (18.1)
Range	20.5;95.2	36.1;75.0	20.5;95.2
BMI, kg/m²			
Mean (SD)	25.1 (4.9)	24.7 (2.7)	24.9 (4.1)
Range	16.3;31.6	21.0;28.5	16.3;31.6
Sex, (n,%)			
Female	6 (40.0)	5 (50.0)	11 (44.0)
Male	9 (60.0)	5 (50.0)	14 (56.0)
3MSCT, steps/min			
Mean (SD)	52.9 (11.2)	55.5 (16.0)	54.0 (13.1)
Range	37.7;83.3	32.0;78.0	32.0;83.3
3MSCT, (n,%)			
35| - 45 steps/min	1 (6.7)	3 (30.0)	4 (16.0)
45| - 55 steps/min	9 (60.0)	2 (20.0)	11 (44.0)
55| - 65 steps/min	3 (20.0)	1 (10.0)	4 (16.0)
≥ 65 steps/min	2 (13.3)	4 (40.0)	6 (24.0)
6MWT, metres			
Mean (SD)	460 (72.3)	466 (140)	462 (102)
Range	335;627	219;696	219;696
6MWT, (n,%)			
200| - 400 metres	2 (13.3)	3 (30.0)	5 (20.0)
400| - 500 metres	11 (73.3)	3 (30.0)	14 (56.0)
≥ 500 metres	2 (13.3)	2 (40.0)	6 (24.0)
FVC, (% of predicted)			
Mean (SD)	81.7 (20.7)	90.4 (10.4)	85.4 (17.3)
Range	50.0; 119	72.0;109	50.0; 119
FVC, (L)			
Mean (SD)	2.5 (1.1)	3.3 (0.9)	2.8 (1.1)
Range	0.9;4.6	2.6;5.3	0.9;5.3
FEV_1, (% of predicted)			
Mean (SD)	80.3 (19.6)	85.9 (18.2)	82.7 (18.8)
Range	50.0;119	45.0;107	45.0;119
FEV_1, (L)			
Mean (SD)	2.3 (1.0)	2.9 (0.9)	2.6 (1.0)
Range	0.9;4.3	1.5;4.9	0.9;4.9
PEF, (L/s)			
Mean (SD)	4.6 (2.2)	5.7 (1.6)	5.1 (2.0)
Range	1.8;8.4	3.1;8.8	1.8;8.8
Total Equivalence Age-AM, years			
Mean (SD)	6.3 (2.6)	6.6 (1.8)	6.4 (2.2)
Range	2.3;10.2	4.2;9.1	2.3;10.2
Total Equivalence Age-VR, years			
Mean (SD)	5.7 (1.7)	6.1 (1.6)	5.9 (1.7)
Range	3.3;8.7	3.4;9.0	3.3;9.0
Serum Oligosaccharides, µmol/L			
Mean (SD)	6.8 (1.2)	6.6 (1.9)	-
Range	4.9;8.7	4.4;10.2	
CSF Oligosaccharides, µmol/L			
Mean (SD)	11.4 (3.0)	10.3 (2.9)	-
Range	6.4;17.9	5.0;14.0	
BOT2 Total Score, points			
Mean (SD)	94.93 (41.68)	109.2 (51.84)	-
Range	26.0;156.0	14.0;167.0	
CHAQ Disability Index, score			
Mean (SD)	1.37 (0.82)	1.59 (0.64)	-
Range	0.00;2.63	0.38;2.75	
EQ-5D-5L Index, score			
Mean (SD)	0.61 (0.19)	0.61 (0.18)	-
Range	0.27;1.00	0.42;1.00	

Cross-reference: EOT Table 14.1.4, EOT Table 14.2.1.1, EOT Table 14.2.1.13, EOT Table 14.2.1.19, EOT Table 14.2.1.41, EOT Table 14.2.1.42

그림 8 기저 인구통계학적 특성

- (알파-만노사이드 분해효소 활성도) 한 명의 환자가 효소 활성도 10.6%로 선정 기준에 부적합했지만, 알파-만노사이드 축적증 진단에 대한 증거가 충분해 연구에 포함됨.
- (병력 특성) 모든 참여자는 지적 장애와 발달성 언어 장애를 겪고 있으며, 청각 장애(23명), 시각 손상(20명), 반복성 감염(21명)이 흔한 동반 질환임.
- (병용 약물) 연구 기간 중 가장 흔한 병용 약물은 마취제(25명), 진통제(19명), 전신성 항균제(14명)임. 그 외 비강용 제제, 항염증/항류마티스 약물, 정신 억제제, 전신성 항히스타민제, 산 관련 장애 치료제, 폐쇄성 기도 질환 치료제, 감기약 순으로 병용 비율이 높음.

(3) 유효성

- 1차 유효성 지표(혈청 올리고당)

- (1차 분석) 기저 대비 52주 차 시험군 조정 평균 변화율 -77.6%, 위약군 -24.14%임. 위약군 대비 시험군에서 유의하게 감소함(조정 평균 차이 -70.47%; p<0.001; [95% CI: -78.35, -59.72]).
- (민감도 분석) 시험군은 위약군과 비교하여 유의한 기저 대비 52주 차 혈청 올리고당 절대 감소, 26주 차 혈청 올리고당 절대 감소/감소율을 보임.

	Lamazym (N=15)	Placebo (N=10)
Change from baseline to week 52		
Relative change (%)		
Adjusted mean (95% CI)	-77.60 (-81.58, -72.76)	24.14 (-40.31, -3.59)
Adjusted mean difference vs Placebo (95% CI)	-70.47 (-78.35, -59.72)	
(p-value)	p<0.001	
Absolute change (µmol/L)		
Adjusted mean (95% CI)	-5.11 (-5.66, -4.56)	-1.61 (-2.28, -0.94)
Adjusted mean difference vs Placebo (95% CI)	-3.50 (-4.37, -2.62)	
(p-value)	p<0.001	
Change from baseline to week 26		
Relative change (%)		
Adjusted mean (95% CI)	-65.85 (-72.05, -58.28)	-7.88 (-27.94, 17.77)
Adjusted mean difference vs Placebo (95% CI)	-62.93 (-73.03, -49.06)	
(p-value)	p<0.001	
Absolute change (µmol/L)		
Adjusted mean (95% CI)	-4.30 (-5.04, -3.55)	-0.47 (-1.38, 0.45)
Adjusted mean difference vs Placebo (95% CI)	-3.83 (-5.01, -2.65)	
(p-value)	p<0.001	

Cross-reference: EOT Table 14.2.1.2

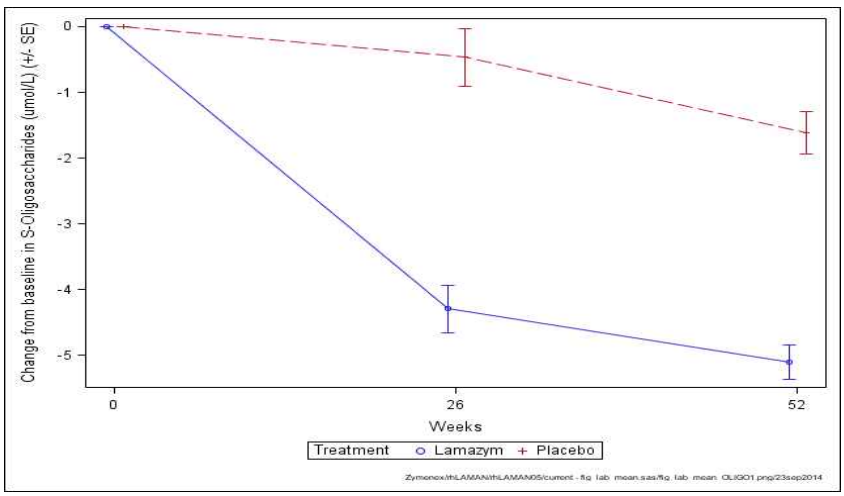


그림 10 혈청 올리고당 농도의 기저 대비 평균 변화

- (반응자 분석) 시험군 52주 차 반응자(혈청 올리고당 감소율 ≥70%)는 86.7%로, 위약군과 시험군 사이 차이는 통계적으로 유의함(p<0.001).

	Lamazym (N=15)		Placebo (N=10)		
	Not Responder	Responder	Not Responder	Responder	
% Reduction	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	P-value
≥ 70%	2 (13.3)	13 (86.7)	10 (100.0)	0 (0.0)	<0.001
≥ 85%	14 (93.3)	1 (6.7)	10 (100.0)	0 (0.0)	1.000
≥ 90%	15 (100.0)	2 (13.3)	10 (100.0)	0 (0.0)	1.000

Cross-reference: EOT Table 14.2.1.3

- (사후 하위 그룹 분석) 18세 미만 소아 환자에서 기저 대비 52주 차 평균 절대 변화는 시험군 -5.2μmol/L, 위약군 0.8μmol/L, 평균 상대 변화는-70.6%, -7.2%임. 18세 이상 환자에서 기저 대비 52주 차 평균 절대 변화는 시험군 -5.1μmol/L, 위약군 -2.4μmol/L, 상대 변화는-80.3%, -33.4%임.

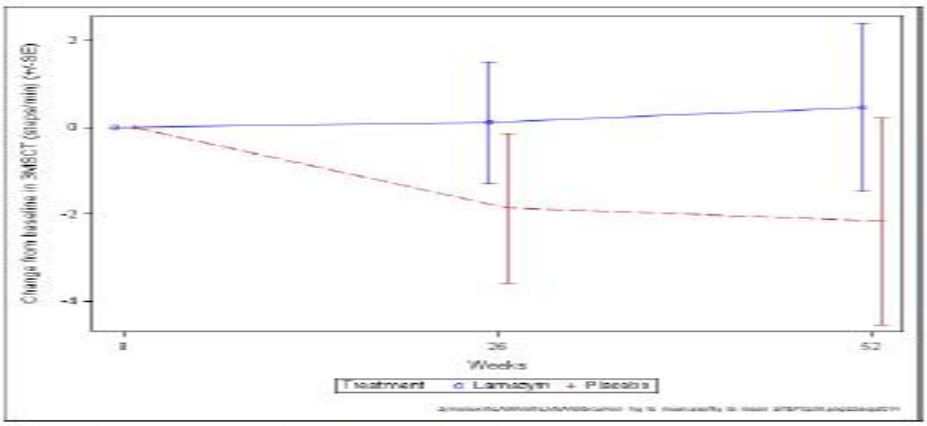
Table 14.2.1.44 Summary of Oligosaccharides (µmol/L) by age class (post-hoc analysis)

		Lamazym			Placebo		
	Statistic	Value	Absolute Change	% Change	Value	Absolute Change	% Change
<18 years	Baseline						
	n	7			5		
	Mean	7.3			6.0		
	SD	1.1			2.4		
	Median	7.7			5.3		
	Min	5.9			4.4		
	Max	8.7			10.2		
	Week 26						
	n	7	7	7	5	5	5
	Mean	2.7	-4.6	-61.2	6.2	0.2	10.3
	SD	1.3	1.9	20.0	1.6	2.4	33.2
	Median	3.0	-4.7	-61.0	6.5	0.3	6.8
	Min	1.3	-6.8	-83.5	4.5	-3.7	-36.3
	Max	4.6	-2.0	-33.3	8.1	2.8	52.8
	Week 52						
	n	7	7	7	5	5	5
	Mean	2.1	-5.2	-70.6	5.3	-0.8	-7.2
	SD	1.0	1.5	14.6	0.9	1.7	19.3
	Median	1.7	-5.0	-77.9	4.8	0.2	4.5
	Min	1.2	-7.2	-84.8	4.6	-3.6	-35.3
	Max	4.0	-3.0	-50.0	6.6	0.4	7.5
>=18 years	Baseline						
	n	8			5		
	Mean	6.3			7.2		
	SD	1.1			1.0		
	Median	6.3			7.1		
	Min	4.9			6.2		
	Max	7.8			8.4		
	Week 26						
	n	8	8	8	5	5	5
	Mean	2.2	-4.1	-65.6	6.3	-1.0	-13.5
	SD	0.6	0.9	8.3	2.2	2.1	29.7
	Median	2.2	-4.3	-68.0	6.1	-1.4	-16.7
	Min	1.5	-5.2	-75.4	3.3	-2.9	-46.8
	Max	3.2	-2.6	-52.0	9.3	2.2	31.0
	Week 52						
	n	8	8	8	5	5	5
	Mean	1.2	-5.1	-80.3	4.9	-2.4	-33.4
	SD	0.3	1.0	4.4	1.9	1.4	22.2
	Median	1.3	-5.1	-81.2	5.1	-3.1	-37.8
	Min	0.8	-6.4	-85.9	2.3	-3.9	-62.9
	Max	1.6	-3.6	-72.0	7.3	-0.6	-9.5

- 1차 유효성 지표(3MSCT)

- (1차 분석) 기저 대비 52주 차 시험군 조정 평균 변화율 -1.07%, 위약군 -3.97%임. 위약군 대비 시험군에서 보인 개선 경향은 통계적으로 유의하지 않음(조정 평균 차이 3.01%; p=0.406; [95%CI: -3.81.9.05]).
- (민감도 분석) 시험군은 위약군과 비교하여 유의하지 않은 기저 대비 52주 차 3MSCT 증가, 26주 차 3MSCT 절대 증가/증가율을 보임.

	Lamazym (N=15)	Placebo (N=10)
Change from baseline to week 52		
Relative change (%)		
Adjusted mean (95% CI)	-1.07 (-9.05, 7.61)	-3.97 (-13.38, 6.47)
Adjusted mean difference vs Placebo (95% CI)	3.01 (-9.86, 17.72)	
(p-value)	0.648	
Absolute change (steps/min)		
Adjusted mean (95% CI)	0.46 (-3.58, 4.50)	-2.16 (-7.12, 2.80)
Adjusted mean difference vs Placebo (95% CI)	2.62 (-3.81, 9.05)	
(p-value)	0.406	
Change from baseline to week 26		
Relative change (%)		
Adjusted mean (95% CI)	0.93 (-7.17, 5.72)	-3.78 (-11.15, 4.19)
Adjusted mean difference vs Placebo (95% CI)	2.96 (-7.12, 14.14)	
(p-value)	0.562	
Absolute change (steps/min)		
Adjusted mean (95% CI)	0.11 (-2.79, 3.01)	-1.86 (-5.42, 1.70)
Adjusted mean difference vs Placebo (95% CI)	1.97 (-2.64, 6.59)	
(p-value)	0.384	



Cross-reference: EOT Figure 14.2.2.6

그림 12 3MSCT 기저 대비 평균 변화

- (반응자 분석) 52주 차 반응자(3MSCT 증가율 ≥10%)는 시험군 26.7%, 위약군 10%로, 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않음(p=0.414).

	Lamazym (N=15)		Placebo (N=10)		
%inc-rease	Not Responder n (%)	Responder n (%)	Not Responder n (%)	Responder n (%)	P-value
≥0 %	7 (46.7)	8 (53.3)	7 (70.0)	3 (30.0)	0.414
≥10 %	11 (73.3)	4 (26.7)	9 (90.0)	1 (10.0)	0.615
≥15 %	13 (86.7)	2 (13.3)	9 (90.0)	1 (10.0)	1.000

Cross-reference: EOT Table 14.2.1.6

- (사후 하위 그룹 분석) 18세 미만 소아 환자에서 기저 대비 52주 차 절대 변화는 시험군 3.5걸음/분, 위약군2.3걸음/분, 상대 변화는 5.5%, -4.4%임.

Table 14.2.1.45 Summary of 3MSCT (steps/min) by age class (post-hoc analysis)

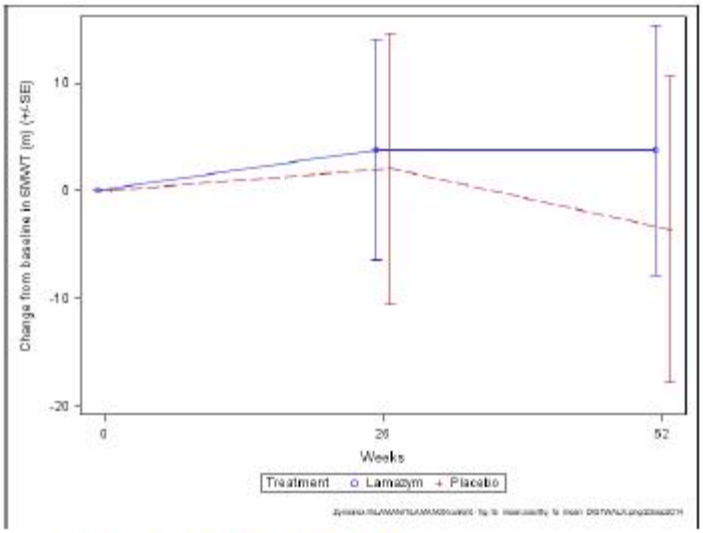
		Lamazym			Placebo		
	Statistic	Value	Absolute Change	% Change	Value	Absolute Change	% Change
<18 years Baseline	n	7			5		
	Mean	56.2			57.8		
	SD	12.5			12.6		
	Median	53.7			60.0		
	Min	45.3			41.3		
	Max	83.3			72.3		
Week 26	n	7	7	7	5	5	5
	Mean	55.3	-1.0	-2.3	55.7	-2.1	-3.6
	SD	16.5	7.0	12.2	13.2	3.5	7.2
	Median	53.7	0.0	0.0	57.0	-2.0	-2.8
	Min	39.7	-15.3	-27.9	41.7	-7.3	-15.0
	Max	90.0	6.7	8.0	70.3	1.7	4.0
Week 52	n	7	7	7	5	5	5
	Mean	59.7	3.5	5.8	55.5	-2.3	-4.4
	SD	18.0	10.0	18.0	14.8	5.4	10.8
	Median	55.0	3.3	6.1	62.7	-1.0	-1.5
	Min	40.3	-14.7	-26.7	37.7	-11.3	-23.1
	Max	95.3	14.7	27.5	70.3	2.7	4.4
>=18 years Baseline	n	8			5		
	Mean	50.0			53.2		
	SD	9.8			20.1		
	Median	47.7			47.3		
	Min	37.7			32.0		
	Max	70.3			78.0		
Week 26	n	8	8	8	5	5	5
	Mean	50.8	0.8	1.0	51.9	-1.3	-2.1
	SD	11.6	3.4	7.4	21.9	7.1	17.9
	Median	49.8	0.7	1.4	39.7	-2.0	-2.8
	Min	33.3	-4.3	-11.5	32.0	-9.7	-20.4
	Max	70.3	5.7	10.0	82.0	7.7	24.0
Week 52	n	8	8	8	5	5	5
	Mean	48.1	-1.9	-4.1	50.7	-2.5	-2.8
	SD	11.8	6.7	13.7	17.6	6.2	16.4
	Median	49.0	-1.8	-4.6	45.7	-3.7	-5.2
	Min	31.3	-14.0	-30.9	30.3	-8.0	-20.9
	Max	62.7	6.0	10.6	71.3	7.7	24.0

- **우선순위 2차 유효성 지표(6MWT)**

- (1차 분석) 기저 대비 52주 차 시험군 조정 평균 변화율 0.64%, 위약군 -1.2%임. 위약군 대비 시험군에서 보인 개선 경향은 통계적으로 유의하지 않음(조정 평균 차이 1.86%; p=0.664; [95%CI: -6.63, 11.12])
- (민감도 분석) 시험군은 위약군과 비교하여 유의하지 않은 기저 대비 52주 차 및 26주 차 6MWT 절대 증가와 26주 차 6MWT 감소율을 보임.

	Lamazym (N=15)	Placebo (N=10)
Change from baseline to week 52		
Relative change (%)		
Adjusted mean (95% CI)	0.64 (-4.74, 6.32)	-1.20 (-7.63, 5.68)
Adjusted mean difference vs Placebo (95% CI)	1.86 (-6.63, 11.12)	
(p-value)	0.664	
Absolute change (metres)		
Adjusted mean (95% CI)	3.74 (-20.32, 27.80)	-3.61 (-33.10, 25.87)
Adjusted mean difference vs Placebo (95% CI)	7.35 (-30.76, 45.46)	
(p-value)	0.692	
Change from baseline to week 26		
Relative change (%)		
Adjusted mean (95% CI)	0.62 (-4.15, 5.63)	1.29 (-4.56, 7.50)
Adjusted mean difference vs Placebo (95% CI)	-0.66 (-8.01, 7.28)	
(p-value)	0.860	
Absolute change (metres)		
Adjusted mean (95% CI)	3.79 (-17.52, 25.09)	2.02 (-24.09, 28.13)
Adjusted mean difference vs Placebo (95% CI)	1.77 (-31.98, 35.52)	
(p-value)	0.914	

Cross-reference: EOT Table 14.2.1.8



Cross-reference: EOT Figure 14.2.2.11

그림 14 6MWT 기저 대비 평균 변화

- (반응자 분석) 52주 차 반응자(6MWT 증가율 ≥10%)는 시험군 13.3%, 위약군 10%로, 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않음(p=1).

	Lamazym (N=15)		Placebo (N=10)		
	Not Responder	Responder	Not Responder	Responder	
%inc-rease	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	P-value
≥ 0 %	6 (40.0)	9 (60.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	0.697
≥10 %	13 (86.7)	2 (13.3)	9 (90.0)	1 (10.0)	1.000
≥15 %	13 (86.7)	2 (13.3)	9 (90.0)	1 (10.0)	1.000

- (사후 하위 그룹 분석) 18세 미만 소아 환자에서 기저 대비 52주 차 절대 변화는 시험군 12.3m, 위약군 3.6m, 상대 변화는 2%, 1.2%임.

Table 14.2.1.46 Summary of 6MWT (metres) by age class (post-hoc analysis)

		Lamazym			Placebo		
			Absolute	%		Absolute	%
	Statistic	Value	Change	Change	Value	Change	Change
<18 years Baseline	n	7			5		
	Mean	452.4			468.8		
	SD	63.9			79.5		
	Median	427.0			480.0		
	Min	398.0			335.0		
	Max	586.0			543.0		
Week 26	n	7	7	7	5	5	5
	Mean	466.3	13.9	3.2	480.0	11.2	3.3
	SD	69.8	37.8	8.6	65.0	40.5	10.0
	Median	441.0	14.0	2.4	490.0	13.0	2.4
	Min	388.0	-39.0	-8.1	391.0	-38.0	-7.8
	Max	600.0	66.0	15.2	556.0	56.0	16.7
Week 52	n	7	7	7	5	5	5
	Mean	464.7	12.3	2.0	472.4	3.6	1.2
	SD	102.2	43.2	7.8	82.5	43.0	9.4
	Median	434.0	9.0	2.1	501.0	25.0	5.3
	Min	389.0	-31.0	-7.4	364.0	-72.0	-15.0
	Max	690.0	104.0	17.7	552.0	29.0	8.7
>=18 years Baseline	n	8			5		
	Mean	465.9			462.6		
	SD	82.7			195.1		
	Median	466.0			485.0		
	Min	335.0			219.0		
	Max	627.0			696.0		
Week 26	n	8	8	8	5	5	5
	Mean	462.5	-3.4	-0.8	452.8	-9.8	-0.0
	SD	97.4	47.8	10.7	176.5	35.5	9.1
	Median	450.5	8.0	1.8	430.0	-6.0	-0.9
	Min	332.0	-90.0	-21.3	240.0	-55.0	-11.3
	Max	620.0	60.0	12.5	690.0	27.0	9.6
Week 52	n	8	8	8	5	5	5
	Mean	463.4	-2.5	0.4	449.6	-12.8	-2.8
	SD	68.3	50.4	11.7	190.1	41.6	12.8
	Median	466.0	-6.0	-1.5	449.0	-36.0	-7.2
	Min	375.0	-66.0	-11.1	183.0	-43.0	-16.4
	Max	561.0	71.0	21.2	690.0	57.0	17.9

- **우선순위 2차 유효성 지표(FVC(%))**

- (1차 분석) 기저 대비 52주 차 시험군 조정 평균 변화율 10.11%, 위약군 1.58%임. 위약군 대비 시험군에서 보인 개선 경향은 통계적으로 유의하지 않음(조정 평균 차이 8.4%; p=0.269; [95%CI: -6.06, 25.08])
- (민감도 분석) 시험군은 위약군과 비교하여 유의하지 않은 기저 대비 52주 차 및 26주 차 FVC(%) 절대 증가와 26주 차 FVC(%) 증가율을 보임.

	Lamazym (N=15)	Placebo (N=10)
Change from baseline to week 52		
Relative change (%)		
Adjusted mean (95% CI)	10.11 (1.31, 19.67)	1.58 (-9.48, 13.99)
Adjusted mean difference vs Placebo (95% CI)	8.40 (-6.06, 25.08)	
(p-value)	0.269	
Absolute change (% of predicted)		
Adjusted mean (95% CI)	8.20 (1.79, 14.63)	2.30 (-6.19, 10.79)
Adjusted mean difference vs Placebo (95% CI)	5.91 (-4.78, 16.60)	
(p-value)	0.278	
Change from baseline to week 26		
Relative change (%)		
Adjusted mean (95% CI)	8.05 (0.3, 16.38)	-2.93 (-14.42, 10.12)
Adjusted mean difference vs Placebo (95% CI)	11.30 (-4.10, 29.19)	
(p-value)	0.159	
Absolute change (% of predicted)		
Adjusted mean (95% CI)	5.97 (0.11, 11.84)	-2.73 (-11.94, 6.49)
Adjusted mean difference vs Placebo (95% CI)	8.70 (-2.39, 19.78)	
(p-value)	0.124	

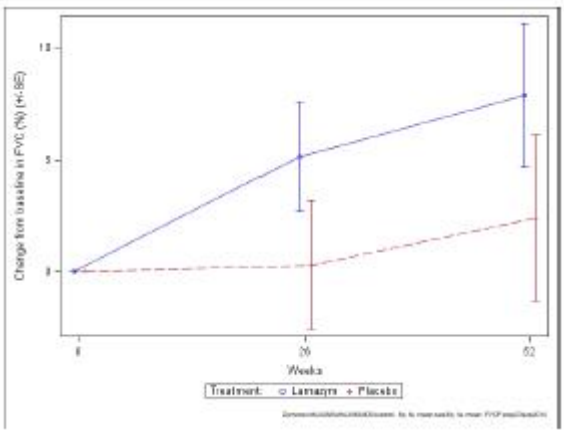


그림 17 FVC(%) 기저 대비 변화

- (반응자 분석) 52주 차 반응자(FVC(%) 증가율 ≥10%)는 시험군 50%, 위약군 22.2%로, 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하지 않음(p=0.367).

	Lamazym (N=12)		Placebo (N=9)		
%inc-rease	Not Responder n (%)	Responder n (%)	Not Responder n (%)	Responder n (%)	P-value
≥ 0%	1 (8.3)	11 (91.7)	1 (11.1)	8 (88.9)	1.000
≥10%	6 (50.0)	6 (50.0)	7 (77.8)	2 (22.2)	0.367
≥15%	8 (66.7)	4 (33.3)	8 (88.9)	1 (11.1)	0.338

- (사후 하위 그룹 분석) 18세 미만 소아 환자에서 기저 대비 52주 차 절대 변화는 시험군 14.2(% of predicted), 위약군 8.0(% of predicted), 상대 변화는 20.5%, 9.5%임.

		Statistic	Value	Lamazym Absolute Change	% Change	Value	Placebo Absolute Change	% Change
<18 years	Baseline	n	6			4		
		Mean	69.7			88.0		
		SD	16.8			10.9		
	Week 26	n	6	6	6	4	4	4
		Mean	81.5	11.8	17.8	85.8	-2.3	-3.1
		SD	19.0	6.9	12.3	15.9	7.1	8.4
	Week 52	n	6	6	6	4	4	4
		Mean	83.8	14.2	20.5	96.0	8.0	9.5
		SD	21.5	8.7	11.2	9.3	4.2	5.6
>=18 years	Baseline	n	6			5		
		Mean	93.7			92.4		
		SD	17.7			10.8		
	Week 26	n	7	5	5	4	4	4
		Mean	98.0	-1.4	-1.2	96.3	1.0	1.0
		SD	15.2	7.1	7.1	11.8	3.6	3.7
	Week 52	n	8	6	6	5	5	5
		Mean	97.0	2.2	2.3	89.6	-2.8	-4.1
		SD	21.6	7.2	7.5	23.9	15.5	18.7

- 추가 사후 분석(혈청 IgG)

- 기저 대비 52주 차 시험군 조정 평균 변화 3.59g/L, 위약군 0.12g/L임. 위약군 대비 시험군에서 유의하게 증가함 (조정 평균 차이 3.47g/L; p<0.0001; [95% CI: 2.12, 4.81]).

	Lamazym (N=15)	Placebo (N=10)
Absolute change (g/L) from baseline to Week 52		
Adjusted mean (95% CI)	3.59 (2.75, 4.43)	0.12 (-0.91, 1.16)
Adjusted means difference vs placebo (95% CI)	3.47 (2.12, 4.81)	
p-value	**<0.0001**	

(4) 안전성

- 이상 사례 개요

- 15명의 시험군에서 157건의 TEAE가 보고됨. 가장 빈번하게 보고되는 TEAE(≥시험군의 30%)는 비인두염(66.7%), 발열(40%), 두통(33.7%)임. 대부분 TEAE는 경증-중등도임(약물과 관련 없는 중증 TEAE 1건). 사망은 발생하지 않았으며 5명의 환자가 SAE를 경험함.

- 7명의 시험군이 30건의 경증-중등증 ADR을 보고함. 두 명 이상 시험군에서 보고된 ADR은 없으며, 가장 흔한 ADR은 오한(7건), 비출혈(4건)임. 위약군에서 가장 흔한 ADR은 두통임(3명에서 3건 보고).

	Lamazym (N=15)			Placebo (N=10)		
	n	(%)	E	n	(%)	E
Safety Analysis Set	15	(100.0)		10	(100.0)	
Any TEAEs	15	(100.0)	157	9	(90.0)	113
Related TEAEs	7	(46.7)	30	5	(50.0)	9
Deaths	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
Deaths - related	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
Serious TEAEs	5	(33.3)	5	0	(0.0)	0
Serious TEAEs - related	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0
Severe TEAEs	1	(6.7)	1	0	(0.0)	0
Adverse events leading to discontinuation	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
Adverse events leading to discontinuation - related	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

- 중대한 이상 사례

- SAE(중등증 급성 신부전, 중증 패혈증, 중등증 관절 종창, 경증 무릎 변형, 중등증 쇼그렌 증후군) 5건이 시험군

에서만 발생함. 이 중 급성 신부전만 약물과 관련이 있을 수 있는 것으로 판단되었으며, 쇼그렌 증후군은 회복되지 않음.

- 기타 중요한 이상 사례

- 특별 관심 대상 이상 사례인 IRR이 1명의 환자에서 여러 차례 발생하였으며, 약물 일시 중단을 유발하기도 함.

- 실험실적 검사 평가

- 임상적으로 유의미한 혈액학적 지표, CSF 지표, 혈액 화학 지표, 뇨 검사 지표 변화가 관찰되지 않음.

- rHAMAN 항체

- 항 rHAMAN IgG 항체가 발생한 환자 중 한 명의 환자만 약물 관련 사례로 평가된 IRR을 경험함.

- 활력 징후 및 신체 소견

- (신체검사) 몇 가지 예외를 제외하고 심혈관, 위장관, 간, 피부, 비장, 호흡기 파라미터는 정상으로 판단되었지만, 전신 외관, 심리적, 근골격계, 그리고 머리, 귀, 눈, 코, 목구멍(HEENT) 파라미터는 비정상으로 판단됨.

- (활력 징후) 임상적으로 유의미한 변화는 일어나지 않음.

- (ECG) 시험군 중 비정상 ECG를 보인 환자는 없음(위약군 1명 비정상 ECG).

- (신체 계측) 임상적으로 유의미한 변화는 일어나지 않음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

6.5.3.1. rhLAMAN-10(3상)

1) 개요

- 이전에 Lamazym 시험에 참여했던 알파-만노사이드 축적증 환자에서 장기간 벨마나제 알파 치료의 유효성과 안전성을 연구하는 단일기관, 공개 라벨 임상시험임.

- 연구 기간: 2015.02.16. - 2015.06.13.

2) 적합 기준

- 이전에 rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04, rhLAMAN-05 중 하 나에 참여했던 알파-만노사이드 축적증 환자

선정 기준	제외 기준
Patients had to meet the following criteria to be enrolled in the trial: 1. The patient must have participated in the phase 1 trial (EudraCT number: 2010-022084-36), phase 2a trial (EudraCT number: 2010-022085-26), phase 2b trial (EudraCT number: 2011-004355-40) or phase 3 trial (EudraCT number: 2012-000979-17) 2. The patient had to still be receiving weekly intravenous infusions of Lamazym according to the AfterCare Program 3. The patient or patients legally authorized guardian (s) had to provide signed, informed consent prior to performing any trial-related activities 4. The patient and his/her guardian (s) had to have the ability to comply with the protocol	Patients were excluded from this trial if they did not meet the specific inclusion criteria, or if any of the following criteria applied: 1. History of BMT 2. Presence of known clinically significant cardiovascular, hepatic, pulmonary or renal disease or other medical conditions that, in the opinion of the Investigator, would have precluded participation in the trial. Patients unable to perform the motor tests independently from support were permitted to participate in the trial and were to be evaluated for the remnant non motor endpoints 3. Any other medical condition or serious intercurrent illness, or extenuating circumstance that, in the opinion of the investigator, would have precluded participation in the trial

	4. Pregnant and/or lactating women could not participate in the trial. Concerning women of child bearing potential, the investigators decided whether or not there was a need for contraception. This assessment was done through interviews with the patient and parents. 5. Participation in other interventional trials testing IMP, including rhLAMAN-07 (EudraCT number: 2013-000336-97) and rhLAMAN-09 (EudraCT number: 2013-000321-31) trials with Lamazym 6. Pause of the IMP for 2 consecutive weeks during the last month. Patients were allowed to be re-screened

3) 투여 방법

- 치료군 배정: 모든 환자는 사후관리 프로그램에 따라 주 1회 벨마나제 알파 1mg/kg을 투여하고 있었음. 본 연구의 일환으로 모든 환자는 평가 방문 D1에 사후관리 프로그램과 동일하게 벨마나제 알파 1mg/kg을 투여함.
- 투여 경로: IV 투여
- 투여 속도: 최대 주입 속도 45mL/hour(단백질 부하 때문), 최소 주입 시간 50분, 주입 후 1시간 동안 AE 발생 여부 관찰함. PK 분석 시에는 22.5mL/hour로 고정.
- 투여 용량: 1mg/kg 단회투여
- 병용 약물: 제한 없음

4) 평가 변수

- 측정 시기: 스크리닝(D1), 평가 방문(D1-6), 최종 방문(D6)
- 유효성 평가 변수

- (1차 유효성 지표) 혈청 올리고당, 3MSCT
- (2차 유효성 지표) 6MWT, FVC(%) 등

- 안전성 평가 변수

- 이상 사례
- 임상적으로 유의미한 활력 징후 변화 및 신체 소견 변화
- 임상적으로 유의미한 실험실 검사(혈액학, 임상 화학, 소변검사) 변화
- ADA 및 중화/억제 항체의 발달

5) 통계 분석 방법

(1) 일반적 고려사항

- rhLAMAN-07, rhLAMAN-09, rhLAMAN-10 통합 데이터이므로 F/U 기간이 1년 – 4년일 것으로 예상됨.
- 모든 보고는 ~CEV까지 데이터에 근거함. 컷오프 일은 rhLAMAN-07/-09/-10의 CEV임.
- 벨마나제 알파 시작 용량은 6.25-100U/kg(rhLAMAN-02), 25 또는 50U/kg(rhLAMAN-03), 1mg/kg(rhLAMAN-04, rhLAMAN-05)임. rhLAMAN-07, rhLAMAN-09, rhLAMAN-10에서 모든 환자는 최소 1년 이상 1mg/kg을 투여받음.
- 공식적인 통계 검정은 수행되지 않음. 모든 분석 결과는 기술적 목적으로 측정치, 95% CI, p-value를 제시함.

(2) 기저 및 마지막 측정

- 기저 측정치는 벨마나제 알파 첫 투여 전 마지막 누락 되지 않은 값을 의미함. 유효성 평가를 위한 기저 측정치는 rhLAMAN-02 또는 rhLAMAN-05에서 추출함. 안전성 측정을 위한 기저 측정치는 ICF를 작성하는 연구 시작

시점에 측정한 값부터 유효함.

- rhLAMAN-05에서 위약군의 기저 측정치는 rhLAMAN-05에서 마지막 누락 되지 않은 값임.
- 마지막 측정치는 따로 명시되지 않는 한 rhLAMAN(환자가 참여한 마지막 시험) 시험 종료 시점에 마지막으로 이용가능한 값임.

(3) 안전성 평가를 위한 시간 창

- 투여 첫날 또는 당일 이후에 발생한 AE는 TEAE임. AE, 실험실 검사, 활력 징후, ECG는 첫 투여 후 6개월 간격으로 할당됨.

(4) 유효성 평가를 위한 시간 창

- 유효성 측정은 시험일로부터 계산된 특정 시점에 할당됨: 스크리닝, 기저, 6개월 차, 12개월 차, 18개월 차, 24개월 차, 36개월 차(30개월, 36개월, 42개월 차 데이터 결합함), 48개월 차
- rhLAMAN-05에서 위약군의 기저 측정치는 rhLAMAN-05에서 마지막 누락 되지 않은 값임.

(5) 하위그룹

- 연령군: 18세 미만, 18세 이상
- 모 시험: rhLAMAN-02, rhLAMAN-05
- ADA 상태: 양성, 음성

(6) 표본 크기

- 통계적 계산이 아닌 실행 가능성에 맞춰 20명 모집을 목표로 함.
- 모집된 환자들의 데이터와 rhLAMAN-07, rhLAMAN-09 참여 환자 데이터를 통합 분석하여, 최대 34명에 대한 분석을 목표로 함.

6) 연구 결과

(1) 노출도 및 환자 참여상태

- 노출도

- 모든 33명 환자는 약물에 최소 12개월 이상 노출되었으며, 절반 이상이 최소 24개월 노출됨.

Table 60 Infusions and Exposure - by Parental Study and Age Group (FAS)

		rhLAMAN -02 N=9	rhLAMAN-05 N=24			Overall N=33		
		<18 years n=9	<18 years n=10	>=18 years n=14	Total n=24	<18 years n=19	>=18 years n=14	Total n=33
Number of Infusions	Mean (SD)	143.8 (70.2)	71.3 (54.2)	56.7 (36.4)	62.8 (44.2)	105.6 (71.0)	56.7 (36.4)	84.9 (63.1)
	Median	94.0	84.5	55.5	56.5	94.0	55.5	84.0
	Min; Max	84; 256	1; 129	1; 115	1; 129	1; 256	1; 115	1; 256
Exposure (Days)	Mean (SD)	1585.2 (21.6)	636.5 (208.3)	625.4 (185.5)	630.0 (191.0)	1085.9 (508.7)	625.4 (185.8)	890.5 (461.5)
	Median	1583.0	732.5	708.0	708.0	875.0	708.0	776.0
	Min; Max	1555; 1625	357; 875	373; 833	357; 875	357; 1625	373; 833	357; 1625

Source: Table 14.1.6.1
FAS=full analysis set, N=number of FAS patients, n=number of patients with data.
Number of Infusions was calculated based on Lamazym treatment only. Exposure (days) was based on 'Date of last study medication intake' minus 'Date of first study medication intake' + 1. The placebo patients included in rhLAMAN-10 (510, 512, 516, 522, 524) have only one recorded treatment administration (administrations in AfterCare not recorded).

Table 61 Exposure Intervals - by Parental Study and Age Group (FAS)

	rhLAMAN-02 N=9	rhLAMAN-05 N=24			Overall N=33		
	<18 years	<18 years	>=18 years	Total	<18 years	>=18 years	Total
0-6 months	9 (100.0)	10 (41.7)	14 (58.3)	24 (100.0)	19 (57.6)	14 (42.4)	33 (100.0)
6-12 months	9 (100.0)	10 (41.7)	14 (58.3)	24 (100.0)	19 (57.6)	14 (42.4)	33 (100.0)
12-18 months	9 (100.0)	8 (33.3)	11 (45.8)	19 (79.2)	17 (51.5)	11 (33.3)	28 (84.8)
18-24 months	9 (100.0)	6 (25.0)	10 (41.7)	16 (66.7)	15 (45.5)	10 (30.3)	25 (75.8)
24-30 months	9 (100.0)	5 (20.8)	5 (20.8)	10 (41.7)	14 (42.4)	5 (15.2)	19 (57.6)
30-36 months	9 (100.0)	3 (12.5)	1 (4.2)	4 (16.7)	12 (36.4)	1 (3.0)	13 (39.4)
36-42 months	9 (100.0)				9 (27.3)		9 (27.3)
42-48 months	9 (100.0)				9 (27.3)		9 (27.3)

Source: Table 14.1.6.2
FAS=full analysis set, N=number of FAS patients, n=number of patients with data.

- 환자 참여상태

- rhLAMAN-07 7명, rhLAMAN-09 8명, 사후관리 프로그램에 등록된 환자 중 19명이 등록됨. rhLAMAN-05 위약군이었다가 사후관리 프로그램 시작하자마자 연구 참여를 중단한 1명을 제외한 33명에 대해 분석을 완료함.

Table 2 Patient Disposition - by Parental Study, Original Treatment and Study Visit (FAS)

			<18 years N=19 n (%)	>=18 years N=14 n (%)	Overall N=33 n (%)
Parental Study	rhLAMAN-02		9 (47.4)	0 (0.0)	9 (27.3)
	rhLAMAN-05		10 (52.6)	14 (100.0)	24 (72.7)
Original Treatment	rhLAMAN-03	25 U/kg	4 (21.1)	0 (0.0)	4 (12.1)
		50 U/kg	5 (26.3)	0 (0.0)	5 (15.2)
	rhLAMAN-05	1 mg/kg	6 (31.6)	9 (64.3)	15 (45.5)
		Placebo	4 (21.1)	5 (35.7)	9 (27.3)
Study Visits	Baseline		19 (100.0)	14 (100.0)	33 (100.0)
	Month 6		15 (78.9)	9 (64.3)	24 (72.7)
	Month 12		18 (94.7)	13 (92.9)	31 (93.9)
	Month 18		10 (52.6)	1 (7.1)	11 (33.3)
	Month 24		4 (21.1)	6 (42.9)	10 (30.3)
	Month 36		5 (26.3)	2 (14.3)	7 (21.2)
	Month 48		9 (47.4)	-	9 (27.3)

Source: Table 14.1.1.2
FAS=full analysis set, N=number of FAS patients, n=number of patients, %=Percentage of FAS patients.

Table 4 Data Sets Analysed

		Enrolled N=34 n (%)
Analysis Set	Enrolled	34 (100.0)[a]
	Safety Analysis Set (SAS)	33 (97.1)
	Full Analysis Set (FAS)	33 (97.1)
	Per-Protocol (PP)	33 (97.1)
	Pharmacokinetics Set (PK)	33 (97.1)

Source: Table 14.1.1.1
N=number of FAS patients, n=number of patients
a Patient 502 participated in the rhLAMAN-05 trial in the placebo arm, and then received Lamazym in the AfterCare program. As this patient had no data collected during the active treatment the patients was excluded from all analyses.

(2) 인구통계학적 특성

- 첫 번째 약물 투여 시 연령 평균값 17.1세(범위: 6-35세)임. 18세 미만 참여자 19명, 18세 이상 참여자 14명임. rhLAMAN-02에서 9명, rhLAMAN-05에서 24명 모집됨.

Table 5 Demographic Characteristics Overall, by Parental Study, and by Age (FAS)

		Parental Study				Overall (N=33)		
		rhLAMAN -02 (N=9)	rhLAMAN-05 (N=24)					
		<18 years	<18 years	≥18 years	Total	<18 years	≥18 years	Total
		N=9	N=10	N=14	N=24	N=19	N=14	N=33
Age (years)	Mean (SD)	12.4 (3.8)	10.9 (3.7)	24.6 (5.3)	18.9 (8.3)	11.6 (3.7)	24.6 (5.3)	17.1 (7.8)
	Median (min, max)	15.0 (7.0;17.0)	11.0 (6.0;17.0)	22.5 (18.0;35.0)	19.0 (6.0;35.0)	12.0 (6.0;17.0)	22.5 (18.0;35.0)	15.0 (6.0;35.0)
Sex (n%)	Male	7 (77.8)	6 (60.0)	7 (50.0)	13 (54.2)	13 (68.4)	7 (50.0)	20 (60.6)
	Female	2 (22.2)	4 (40.0)	7 (50.0)	11 (45.8)	6 (31.6)	7 (50.0)	13 (39.4)
Race, n (%)	White	9 (100.0)	10 (100.0)	14 (100.0)	24 (100.0)	19 (100.0)	14 (100.0)	33 (100.0)
Height (m)	Mean (SD)	1.46 (0.19)	1.45 (0.21)	1.63 (0.08)	1.55 (0.17)	1.46 (0.20)	1.63 (0.08)	1.53 (0.18)
	Median (min, max)	1.53 (1.13;1.70)	1.45 (1.12;1.75)	1.59 (1.53;1.81)	1.59 (1.12;1.81)	1.48 (1.12;1.75)	1.59 (1.53;1.81)	1.57 (1.12;1.81)
Weight (kg)	Mean (SD)	49.5 (17.5)	50.1 (22.5)	70.9 (6.2)	62.3 (18.1)	49.8 (19.7)	70.9 (6.2)	58.8 (18.6)
	Median (min, max)	52.5 (18.7;71.7)	42.9 (20.5;95.2)	71.6 (60.0;84.5)	67.5 (20.5;95.2)	49.0 (18.7;95.2)	71.6 (60.0;84.5)	65.0 (18.7;95.2)

Source: Table 14.1.3
FAS=full analysis set, max=maximum, min=minimum, N=number of patients, n=number of patients with characteristic, SD=standard deviation.

- (병력 특성) 많은 환자(>10%)는 상기도 감염, 귀관 삽입, 감염, 서혜부 탈장, 탈장, 비인두염, 아데노이드 절제술을 경험한 바 있음. 탈장(모두 18세 미만 환자), 서혜부 탈장(모두 18세 이상 환자)을 제외하고 두 하위그룹 간 경향 차이는 없음. 대부분 환자는 정신지체(84.8%), 청력 손상(81.8%), 언어 능력 발달 장애(78.8%)를 겪고 있음. 18세 이상 환자에서 더 많이 보고된(10% 이상 차이) 동반 질환은 시각 손상, 관절통이고, 18세 미만 환자에서

더 많이 보고된(10% 이상 차이) 동반 질환은 정신 운동성 지연, 운동 실조, 관절 구축, 상기도 감염임.

- (병용약물) 연구 기간 중 가장 흔한 병용약물은 마취제(97%), 전신성 항균제(66.7%), 진통제(60.6%)임. 그 외 비강용 제제, 항구토제, 항염증/항류마티스 약물, 근이완제, 정신 억제제, 전신성 항히스타민제, 안과용 제제 순으로 병용 비율이 높음. 18세 이상에서 많이 보고된(20% 이상 차이) 병용약물은 정신 억제제임. 18세 미만 환자에서 더 많이 보고된(20% 이상 차이) 병용약물은 항구토제, 전신성 항균제, 근이완제, 기침 감기약, 안과용 제제, 전신 스테로이드임.

(3) 유효성

- 1차 유효성 지표(혈청 올리고당)

- 기저 대비 최종 관찰 시 혈청 올리고당은 통계적으로 유의하게 감소함(평균 변화율 -62.8%; p<0.001 [95%CI: -74.7.-50.8]). 36개월 차를 제외하고 모든 시점에서 기저 대비 통계적으로 유의한 감소를 보임.

Table 10 Serum Oligosaccharides (μmol/L) by Timepoint (FAS)

Timepoint			n	Mean (SD)	Median (Min; Max)	T test	
						p	95% CI
Baseline	Actual value		33	6.90 (2.30)	7.00 (2.3; 15.0)	-	-
Month 6	Actual value		24	2.60 (0.97)	2.60 (1.3; 5.0)	-	-
	Change from baseline	Absolute		-5.01 (2.33)	-4.65 (-13.0;-2.0)	<.001	(-5.99,-4.02)
		%		-64.1 (14.86)	-66.7 (-86.7;-28.6)	<.001	(-70.4, -57.8)
Month 12	Actual value		31	1.61 (1.12)	1.30 (0.5; 5.5)	-	-
	Change from baseline	Absolute		-5.41 (2.87)	-5.50 (-14.5;-0.2)	<.001	(-6.47,-4.36)
		%		-72.7 (23.53)	-80.4 (-96.7;-3.5)	<.001	(-81.4,-64.1)
Month 18	Actual value		11	1.59 (1.56)	1.20 (0.5; 5.8)	-	-
	Change from baseline	Absolute		-6.67 (3.83)	-6.50 (-14.5; 0.70)	<.001	(-9.25,-4.10)
		%		-76.0 (31.21)	-80.0 (-96.7;13.7)	<.001	(-97.0,-55.0)
Month 24	Actual value		10	1.45 (0.57)	1.35 (0.7; 2.6)	-	-
	Change from baseline	Absolute		-5.12 (1.12)	-5.25 (-6.7;-3.3)	<.001	(-5.92,-4.32)
		%		-77.7 (9.29)	-79.9 (-85.9;-55.9)	<.001	(-84.3,-71.1)
Month 36	Actual value		3	6.20 (5.46)	3.30 (2.8; 12.5)	-	-
	Change from baseline	Absolute		-0.40 (4.19)	-2.30 (-3.3; 4.4)	0.884	(-10.8, 10.00)
		%		-13.6 (59.19)	-41.1 (-54.1;54.3)	0.729	(-161, 133.4)
Month 48	Actual value		9	1.57 (0.90)	1.60 (0.5; 3.6)	-	-
	Change from baseline	Absolute		-7.43 (2.81)	-6.90 (-13.3;-4.4)	<.001	(-9.59,-5.27)
		%		-81.8 (11.65)	-85.7 (-91.8;-55.0)	<.001	(-90.7,-72.8)
Last observation	Actual value		33	2.31 (2.19)	1.70 (0.5; 12.5)	-	-
	Change from baseline	Absolute		-4.59 (3.23)	-5.00 (-13.3; 4.40)	<.001	(-5.74,-3.45)
		%		-62.8 (33.61)	-75.0 (-91.8;54.3)	<.001	(-74.7,-50.8)

Source: Table 14.2.1.1
CI=confidence interval, FAS=full analysis set, max=maximum, min=minimum, n=number of patients, SD=standard deviation

- (연령에 따른 하위 분석) 기저 및 최종 관찰 시 평균 혈청 올리고당 농도 절대치는 각각 7.63→2.23μmol/L(18세 미만 군)과 5.91→2.37μmol/L(18세 이상 군)임. 기저 대비 최종 관찰 시 평균 감소율은 66.6%(18세 미만 군), 57.6%(18세 이상 군)임.

Table 11 Serum Oligosaccharides (µmol/L) by Timepoint and Age (FAS)

			<18 years			≥18 years		
Timepoint			n	Mean (SD)	Median (Min; Max)	n	Mean (SD)	Median (Min; Max)
Baseline	Actual value		19	7.63 (2.52)	7.70 (4.6; 15.0)	14	5.91 (1.54)	6.25 (2.3;7.8)
Month 6	Actual value		15	2.92 (1.02)	3.00 (1.3; 5.0)	9	2.08 (0.64)	1.90 (1.4; 3.2)
	Change from baseline	Absolute		-5.43 (2.81)	-5.00 (-13.0; -2.0)		-4.30 (0.96)	-4.50 (-5.7; -2.6)
		%		-62.2 (17.45)	-62.5 (-86.7;-28.6)		-67.2 (9.17)	-69.4 (-80.3;-52.0)
Month 12	Actual value		18	1.58 (1.36)	1.10 (0.5; 5.5)	13	1.66 (0.70)	1.40 (0.8; 3.2)
	Change from baseline	Absolute		-6.21 (3.26)	-6.25 (-14.5; -0.2)		-4.31 (1.82)	-4.70 (-6.4; -0.4)
		%		-76.1 (24.10)	-85.3 (-96.7; -3.5)		-68.0 (22.83)	-77.0 (-85.9;-17.4)
Month 18	Actual value		10	1.17 (0.75)	0.85 (0.5; 2.0)	1	5.80	5.80 (5.8; 5.8)
	Change from baseline	Absolute		-7.41 (3.11)	-6.75 (-14.5; -3.6)		0.70	0.70 (0.7; 0.7)
		%		-85.0 (9.94)	-85.8 (-96.7;-71.4)		13.73	13.73 (13.7; 13.7)
Month 24	Actual value		4	1.63 (0.71)	1.45 (1.0; 2.6)	6	1.33 (0.48)	1.35 (0.7; 2.0)
	Change from baseline	Absolute		-5.25 (1.48)	-5.50 (-6.7; -3.3)		-5.03 (0.97)	-5.25 (-6.1; -3.6)
		%		-75.5 (13.38)	-80.6 (-84.8;-55.9)		-79.2 (6.44)	-79.9 (-85.9;-71.4)
Month 36	Actual value		1	12.50	12.50 (12.5; 12.5)	2	3.05 (0.35)	3.05 (2.8; 3.3)
	Change from baseline	Absolute		4.40	4.40 (4.4; 4.4)		-2.80 (0.71)	-2.80 (-3.3; -2.3)
		%		54.32	54.32 (54.3; 54.3)		-47.6 (9.21)	-47.6 (-54.1;-41.1)
Month 48	Actual value		9	1.57 (0.90)	1.60 (0.5; 3.6)		-	-
	Change from baseline	Absolute		-7.43 (2.81)	-6.90 (-13.3; -4.4)		-	-
		%		-81.8 (11.65)	-85.7 (-91.8;-55.0)		-	-
Last observation	Actual value		19	2.37 (2.71)	1.60 (0.5; 12.5)	14	2.23 (1.30)	1.90 (0.7; 5.8)
	Change from baseline	Absolute		-5.26 (3.74)	-5.50 (-13.3; 4.4)		-3.68 (2.20)	-4.40 (-6.1; 0.7)
		%		-66.6 (36.09)	-80.0 (-91.8; 54.3)		-57.6 (30.46)	-71.3 (-85.9; 13.7)

Source: Table 14.2.1.2
FAS=full analysis set, max=maximum, min=minimum, n=number of patients, SD=standard deviation

- (ADA에 따른 하위 분석) 기저 및 최종 관찰 시 평균 혈청 올리고당 농도 절대치는 각각 7.14→1.8µmol/L(ADA 음성군)과 6.34→3.48µmol/L(ADA 양성군)임. 기저 대비 최종 관찰 시 평균 감소율은 70.1%(ADA 음성군), 45.8%(ADA 양성군)임.

Table 15 Summary of Serum Oligosaccharides (µmol/L) by ADA, Timepoint and Age Group (FAS)

				Baseline	Last Observation		
					Actual value	Change from Baseline	
						Absolute	%
ADA positive	Overall		n	10	10	10	10
			Mean (SD)	6.34 (1.42)	3.48 (3.62)	-2.86 (3.51)	-45.8 (49.09)
			Median (min, max)	5.95 (4.6;8.7)	1.75 (1.0; 12.5)	-3.50 (-7.2;4.4)	-73.4 (-83.3; 54.3)
	By Age	<18 years	n	8	8	8	8
			Mean (SD)	6.35 (1.47)	3.43 (3.95)	-2.93 (3.57)	-49.1 (49.25)
			Median (min, max)	5.95 (4.6;8.7)	1.70 (1.0; 12.5)	-3.50 (-7.2;4.4)	-73.4 (-83.3; 54.3)
		≥18 years	n	2	2	2	2
			Mean (SD)	6.30 (1.70)	3.70 (2.97)	-2.60 (4.67)	-32.5 (65.33)
			Median (min, max)	6.30 (5.1;7.5)	3.70 (1.6;5.8)	-2.60 (-5.9;0.7)	-32.5 (-78.7; 13.7)
ADA negative	Overall		n	23	23	23	23
			Mean (SD)	7.14 (2.58)	1.80 (0.86)	-5.34 (2.86)	-70.1 (21.66)
			Median (min, max)	7.00 (2.3; 15.0)	1.70 (0.5;3.6)	-5.50 (-13.3; -0.4)	-78.2 (-91.8;-17.4)
	By Age	<18 years	n	11	11	11	11
			Mean (SD)	8.56 (2.76)	1.60 (0.86)	-6.96 (2.94)	-79.2 (15.05)
			Median (min, max)	8.00 (4.6; 15.0)	1.60 (0.5;3.6)	-6.70 (-13.3; -2.1)	-84.8 (-91.8;-45.7)
		≥18 years	n	12	12	12	12
			Mean (SD)	5.84 (1.58)	1.98 (0.86)	-3.86 (1.87)	-61.8 (23.96)
			Median (min, max)	6.25 (2.3;7.8)	1.90 (0.7;3.3)	-4.40 (-6.1; -0.4)	-71.3 (-85.9;-17.4)

Source: Table 14.7.2
FAS=full analysis set, max=maximum, min=minimum, n=number of patients, SD=standard deviation

- 1차 유효성 지표(3MSCT)

- 기저 대비 최종 관찰 시 3MSCT는 통계적으로 유의하게 증가함(평균 변화율 13.77%; p=0.004 [95%CI: 4.609,

22.92]). 24개월 차를 제외하고 모든 시점에서 기저 대비 통계적으로 유의한 증가를 보임.

Table 16 3MSCT (steps/min) by Timepoint (FAS)

Timepoint			n	Mean (SD)	Median (Min; Max)	T test	
						p	95% CI
Baseline	Actual value		33	53.60 (12.53)	55.00 (16.67;83.33)	-	-
Month 6	Actual value		24	56.56 (14.48)	56.00 (26.33;90.00)	-	-
	Change from baseline	Absolute		3.736 (7.887)	2.167 (-15.3;21.33)	0.030	(0.406,7.066)
		%		8.315 (18.32)	4.558 (-27.9;58.00)	0.036	(0.578,16.05)
Month 12	Actual value		31	58.48 (14.85)	62.33 (27.67;95.33)	-	-
	Change from baseline	Absolute		4.247 (8.573)	3.667 (-14.7;17.67)	0.010	(1.103,7.392)
		%		9.317 (19.57)	7.500 (-30.9;66.00)	0.013	(2.139,16.49)
Month 18	Actual value		11	62.58 (17.03)	68.33 (24.33;83.67)	-	-
	Change from baseline	Absolute		11.58 (9.471)	11.33 (-5.67;28.67)	0.002	(5.213,17.94)
		%		24.48 (18.76)	21.97 (-9.34;52.12)	0.001	(11.88,37.08)
Month 24	Actual value		10	57.33 (18.22)	55.00 (34.00;99.67)	-	-
	Change from baseline	Absolute		1.900 (9.300)	-1.17 (-11.0;16.33)	0.534	(-4.75,8.553)
		%		2.487 (16.84)	-1.84 (-24.4;23.75)	0.651	(-9.56,14.53)
Month 36	Actual value		6	60.67 (18.95)	58.17 (31.67;82.67)	-	-
	Change from baseline	Absolute		11.61 (9.296)	11.33 (-2.00;24.33)	0.028	(1.855,21.37)
		%		30.88 (32.72)	22.08 (-3.64;90.00)	0.069	(-3.45,65.21)
Month 48	Actual value		9	69.70 (15.14)	72.00 (33.33;83.67)	-	-
	Change from baseline	Absolute		17.07 (9.929)	14.67 (7.00;36.67)	<.001	(9.442,24.71)
		%		39.11 (31.31)	26.67 (12.14;100.0)	0.006	(15.05,63.18)
Last observation	Actual value		33	59.98 (16.29)	60.67 (31.33;99.67)	-	-
	Change from baseline	Absolute		6.384 (10.54)	5.667 (-14.0;36.67)	0.001	(2.645,10.12)
		%		13.77 (25.83)	12.14 (-30.9;100.0)	0.004	(4.609,22.92)

Source: Table 14.2.2.1
CI=confidence interval, FAS=full analysis set, max=maximum, min=minimum, n=number of patients, SD=standard deviation, 3MSCT=three minute stair climb test

- (연령에 따른 하위 분석) 기저 및 최종 관찰 시 평균 3MSCT 절대치는 각각 54.04→64.68 steps/min(18세 미만 군)과 53→53.6 steps/min(18세 이상 군)임. 기저 대비 최종 관찰 시 평균 증가율은 23.11%(18세 미만 군), 1.08%(18세 이상 군)임.

Table 17 3MSCT (steps/min) by Timepoint and Age (FAS)

			<18 years			≥18 years		
Timepoint			n	Mean (SD)	Median (Min; Max)	n	Mean (SD)	Median (Min; Max)
Baseline	Actual value		19	54.04 (13.34)	55.00 (16.67;83.33)	14	53.00 (11.82)	48.00 (37.67;71.33)
Month 6	Actual value		15	60.36 (15.28)	62.67 (26.33;90.00)	9	50.22 (11.03)	49.33 (33.33;70.33)
	Change from baseline	Absolute		5.733 (9.174)	5.000 (-15.3;21.33)		0.407 (3.407)	0.000 (-4.33; 5.67)
		%		13.13 (21.34)	8.000 (-27.9;58.00)		0.290 (7.234)	0.000 (-11.5;10.00)
Month 12	Actual value		18	61.69 (15.00)	64.17 (27.67;95.33)	13	54.05 (14.01)	54.33 (31.33;76.00)
	Change from baseline	Absolute		6.963 (8.590)	6.667 (-14.7;17.67)		0.487 (7.269)	-1.00 (-14.0;15.00)
		%		15.30 (20.20)	11.62 (-26.7;66.00)		1.033 (15.85)	-2.11 (-30.9;37.82)
Month 18	Actual value		10	63.90 (17.35)	69.33 (24.33;83.67)	1	49.33	49.33 (49.33;49.33)
	Change from baseline	Absolute		12.37 (9.592)	12.00 (-5.67;28.67)		3.667	3.667 (3.67; 3.67)
		%		26.12 (18.92)	26.13 (-9.34;52.12)		8.029	8.029 (8.03; 8.03)
Month 24	Actual value		4	66.50 (23.45)	59.50 (47.33;99.67)	6	51.22 (12.48)	50.83 (34.00;67.33)
	Change from baseline	Absolute		7.250 (10.56)	10.17 (-7.67;16.33)		-1.67 (7.115)	-2.83 (-11.0;10.67)
		%		11.58 (17.24)	18.26 (-13.9;23.75)		-3.57 (14.88)	-4.95 (-24.4;21.33)
Month 36	Actual value		5	61.67 (21.01)	60.67 (31.67;82.67)	1	55.67 (-)	55.67 (55.67;55.67)
	Change from baseline	Absolute		12.40 (10.17)	15.00 (-2.00;24.33)		7.667 (-)	7.667 (7.67; 7.67)
		%		33.86 (35.65)	28.19 (-3.64;90.00)		15.97 (-)	15.97 (15.97;15.97)
Month 48	Actual value		9	69.70 (15.14)	72.00 (33.33;83.67)	0	-	-
	Change from baseline	Absolute		17.07 (9.929)	14.67 (7.00;36.67)		-	-
		%		39.11 (31.31)	26.67 (12.14;100.0)		-	-
Last observation	Actual value		19	64.68 (16.24)	66.33 (33.33;99.67)	14	53.60 (14.55)	55.17 (31.33;76.00)
	Change from baseline	Absolute		10.65 (10.32)	8.000 (-7.67;36.67)		0.595 (7.972)	-0.833 (-14.0;15.00)
		%		23.11 (27.27)	15.43 (-13.9;100.0)		1.083 (17.65)	-1.11 (-30.9;37.82)

Source: Table 14.2.2.2
FAS=full analysis set, max=maximum, min=minimum, n=number of patients, SD=standard deviation, 3MSCT=three minute stair climb test

- (ADA에 따른 하위 분석) 기저 및 최종 관찰 시 3MSCT 절대치는 각각 52.43→59.8 steps/min(ADA 음성군)과 56.27→60.4 steps/min(ADA 양성군)임. 기저 대비 최종 관찰 시 평균 증가율은 17%(ADA 음성군), 6.32%(ADA 양성군)임.

• 2차 유효성 지표(6MWT)

- 기저 대비 최종 관찰 시 평균 6MWT 증가율은 통계적으로 유의하지 않음(평균 변화율 7.1%; p=0.071 [95%CI: -0.7, 14.9]). 모든 시점에서 유의한 증가율은 나타나지 않았으며, 18개월 차, 48개월 차, 최종 관찰 시 평균 6MWT의 기저 대비 절대 증가는 통계적으로 유의함.

Table 21 6MWT (m) by Timepoint (FAS)

Timepoint			n	Mean (SD)	Median (Min; Max)	T test	
						p	95% CI
Baseline	Actual value		33	466.6 (90.1)	454.0 (180; 690)		
Month 6	Actual value		24	474.6 (84.1)	468.5 (332; 620)		
	Change from baseline	Absolute		17.6 (62.7)	13.0 (-90; 158)	0.183	-8.9,44.0
		%		6.1 (21.1)	2.8 (-21;88)	0.169	-2.8,15.0
Month 12	Actual value		31	492.4 (83.7)	480.0 (375; 690)		
	Change from baseline	Absolute		21.9 (65.2)	20.0 (-106; 209)	0.071	-2.0,45.8
		%		7.3 (23.3)	3.6 (-20; 116)	0.090	-1.2,15.9
Month 18	Actual value		11	499.9 (95.6)	519.0 (330; 615)		
	Change from baseline	Absolute		55.5 (66.3)	41.0 (-26; 155)	0.020	11.0, 100.0
		%		16.4 (25.7)	8.6 (-7;83)	0.061	-0.9; 33.6
Month 24	Actual value		10	486.6 (90.7)	465.0 (335; 659)		
	Change from baseline	Absolute		5.0 (58.5)	37.0 (-87;73)	0.793	-36.9,46.9
		%		1.2 (12.3)	8.8 (-21;12)	0.766	-7.6,10.0
Month 36	Actual value		6	471.2 (83.5)	442.0 (390; 616)		
	Change from baseline	Absolute		59.3 (85.9)	43.5 (-18; 210)	0.151	-30.8, 149.5
		%		24.4 (46.1)	9.7 (-4; 117)	0.252	-24.0,72.7
Month 48	Actual value		9	522.6 (77.1)	528.0 (378; 625)		
	Change from baseline	Absolute		69.7 (81.1)	64.0 (-33; 198)	0.033	7.4, 132.0
		%		22.5 (35.8)	14.1 (-7; 110)	0.096	-5.0,50.0
Last observation	Actual value		33	489.0 (85.7)	468.0 (335; 659)		
	Change from baseline	Absolute		22.4 (63.2)	24.0 (-87; 198)	0.050	-0.0,44.8
		%		7.1 (22.0)	5.9 (-21; 110)	0.071	-0.7,14.9

Source: Table 14.2.3.1
CI=confidence interval, FAS=full analysis set, max=maximum, min=minimum, n=number of patients, SD=standard deviation, 6MWT=six minute walk test

- (연령에 따른 하위 분석) 기저 및 최종 관찰 시 평균 6MWT 절대치는 각각 454.2→493.3 m(18세 미만 군)과 483.4→483.1(18세 이상 군)임. 기저 대비 최종 관찰 시 평균 변화율은 11.9%(18세 미만 군), 0.7%(18세 이상 군)임.

Table 22 6MWT (m) by Timepoint and Age (FAS)

			<18 years			≥18 years		
Timepoint			n	Mean (SD)	Median (Min; Max)	n	Mean (SD)	Median (Min; Max)
Baseline	Actual value		19	454.2 (86.3)	454.0 (180;586)	14	483.4 (95.6)	466.0 (335;690)
Month 6	Actual value		15	485.1 (80.1)	479.0 (338;600)	9	457.2 (92.5)	438.0 (332;620)
	Change from baseline	Absolute		30.4 (69.6)	15.5 (-68;158)		-3.8 (44.7)	5.0 (-90; 60)
		%		10.3 (25.0)	3.3 (-13; 88)		-0.9 (10.0)	1.2 (-21; 13)
Month 12	Actual value		18	494.2 (84.5)	476.5 (389;690)	13	489.8 (86.0)	480.0 (375;652)
	Change from baseline	Absolute		35.0 (75.7)	17.0 (-106;209)		3.8 (43.4)	20.0 (-66; 71)
		%		11.4 (29.1)	4.1 (-20;116)		1.7 (9.8)	3.6 (-11; 21)
Month 18	Actual value		10	505.4 (99.0)	531.5 (330;615)	1	445.0	445.0 (445;445)
	Change from baseline	Absolute		61.5 (66.7)	43.0 (-26;155)		-4.0	-4.0 (-4; -4)
		%		18.1 (26.4)	8.8 (-7; 83)		-0.9	-0.9 (-1; -1)
Month 24	Actual value		4	503.5 (104.7)	461.5 (432;659)	6	475.3 (88.6)	495.5 (335;574)
	Change from baseline	Absolute		32.5 (41.6)	41.0 (-25; 73)		-13.3 (64.2)	-6.5 (-87; 49)
		%		6.8 (8.2)	10.0 (-5; 12)		-2.5 (13.8)	0.3 (-21; 10)
Month 36	Actual value		5	478.0 (91.4)	447.0 (390;616)	1	437.0	437.0 (437;437)
	Change from baseline	Absolute		74.2 (87.0)	67.0 (-18;210)		-15.0	-15.0 (-15;-15)
		%		29.9 (49.3)	14.8 (-4;117)		-3.3	-3.3 (-3; -3)
Month 48	Actual value		9	522.6 (77.1)	528.0 (378;625)		-	-
	Change from baseline	Absolute		69.7 (81.1)	64.0 (-33;198)		-	-
		%		22.5 (35.8)	14.1 (-7;110)		-	-
Last observation	Actual value		19	493.3 (83.8)	488.0 (338;659)	14	483.1 (91.1)	453.5 (335;652)
	Change from baseline	Absolute		39.1 (67.6)	34.0 (-49;198)		-0.3 (50.5)	8.0 (-87; 71)
		%		11.9 (26.6)	6.8 (-9;110)		0.7 (11.6)	1.4 (-21; 21)

Source: Table 14.2.3.2
FAS=full analysis set, max=maximum, min=minimum, n=number of patients, SD=standard deviation, 6MWT=six minute walk test

- (ADA에 따른 하위 분석) ADA 유무에 따른 기저 대비 최종 관찰 시점 6MWT의 변화에 명확한 차이가 없음.

• 2차 유효성 지표(FVC(%))

- 기저 대비 최종 관찰 시 FVC(%)는 통계적으로 유의하게 증가함(평균 변화율 10.5%; p=0.011 [95%CI: 2.6, 18.5]). 이외 12개월, 24개월 차에서만 기저 대비 통계적으로 유의한 증가를 보임.
- (연령에 따른 하위 분석) 기저 및 최종 관찰 시 평균 FVC(%) 절대치는 각각 79.6→91.2 %(18세 미만 군)과 92.5 →95.4%(18세 이상 군)임. 기저 대비 최종 관찰 시 평균 증가율은 16.4%(18세 미만 군), 2.1%(18세 이상 군)임.

Table 25 FVC (%) at Baseline and Last Observation Overall, by Age and by Parental Study (FAS)

				Baseline	Last observation		
					Actual value	Change from Baseline	
						Absolute	%
Overall			N	29	31	29	29
			Mean (SD)	84.9 (18.6)	93.1 (21.7)	8.1 (14.8)	10.5 (20.9)
			Median (min, max)	91.0 (50;119)	95.0 (35;130)	7.0 (-17;43)	7.2 (-31;62)
			p (95% CI)	-	-	0.007 (2.4, 13.7)	0.011 (2.6, 18.5)
By Age	<18 years		N	17	17	17	17
			Mean (SD)	79.6 (16.4)	91.2 (19.5)	11.6 (15.7)	16.4 (22.0)
			Median (min, max)	83.0 (50;99)	93.0 (56; 130)	13.0 (-17;43)	13.4 (-18;62)
	≥18 years		N	12	14	12	12
			Mean (SD)	92.5 (19.4)	95.4 (24.7)	3.0 (12.4)	2.1 (16.7)
			Median (min, max)	97.5 (51; 119)	102.0 (35; 125)	1.0 (-16;33)	1.0 (-31;41)
By parental study and age	rhLAMAN-02	<18 years	N	9	9	9	9
			Mean (SD)	81.7 (14.1)	93.0 (17.6)	11.3 (18.4)	15.9 (26.8)
			Median (min, max)	84.9 (61;99)	94.0 (56; 112)	12.0 (-17;43)	12.1 (-18;62)
	rhLAMAN-05	Overall	N	20	22	20	20
			Mean (SD)	86.4 (20.4)	93.1 (23.6)	6.6 (13.1)	8.1 (17.9)
			Median (min, max)	95.0 (50; 119)	97.0 (35; 130)	4.5 (-16;36)	5.2 (-31;4)
		<18 years	N	8	8	8	8
			Mean (SD)	77.1 (19.4)	89.1 (22.5)	12.0 (13.1)	17.0 (16.9)
			Median (min, max)	79.5 (50;99)	86.0 (64; 130)	13.5 (-4;36)	17.2 (-4;38)
		≥18 years	N	12	14	12	12
			Mean (SD)	92.5 (19.4)	95.4 (24.7)	3.0 (12.4)	2.1 (16.7)
			Median (min, max)	97.5 (51; 119)	102.0 (35; 125)	1.0 (-16;33)	1.0 (-31;41)

Source: Table 14.2.5.1, Table 14.2.5.2 and Table 14.2.5.3
CI=confidence interval, FAS=full analysis set, FVC=forced vital capacity, max=maximum, min=minimum, n=number of patients, SD=standard deviation

• 나머지 2차 유효성 지표

- 기저 대비 최종 관찰 시 통계적으로 유의하게 개선율을 보이는 지표는 절대 FVC, 절대 FEV_1, PEF, BOT-2, GFAp, Leiter R VR 점수, 좌측 귀 공기 전도 검사 결과, 혈청 IgG, EQ-5D-5L Health Index임.

(4) 안전성

• 이상 사례 개요

- 29명(87.9%)의 환자가 546건의 TEAE를 보고함. 가장 빈번하게 보고되는 TEAE(≥환자군의 25%)는 비인두염(69.7%), 두통(39.4%), 발열(33.3%), 구토(30.3%), 설사, 기침(각각 27.3%)임. 10% 초과 환자에서 보고된 이상 사례는 관절통, 상처, 사지통증, 타박상, 귀 감염, 위장염, 찰상, 발진, 등허리통증, 과민성, 홍반, 상복부 통증, 요추 천자 후 증후군, 발치임(빈도순). 10% 초과 환자에서 보고된 모든 이상 사례는(발진, 과민성 제외) 18세 미만 환자에서 더 자주 발생함. 대부분 TEAE는 경증-중등도임(중증 TEAE 3명). 사망은 발생하지 않았으며 12명의 환자가 SAE를 경험함(18세 미만 7명; 18세 이상 5명).
- 17명의 환자가 84건의 ADR을 보고함. 두 명 이상 환자에서 보고된 ADR은 체중 증가, 발열, 설사, 두통, 관절통, 오한, 구토, 과민성, 식욕 증가, 사지통증임. 설사와 과민성은 성인에서만 보고됨. 대체로 경증-중등도이나, 중증 발열, 진전, 의식 소실이 발생하였고, 모두 해소됨. <18세 환자에서 약물이상반응이 더 많이 보고됨.

Table 62 Overall Summary of TEAEs by Age (SAS)

	Aged <18 years (N=19)		Aged ≥18 years (N=14)		Overall (N=33)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Any TEAEs	17 (89.5)	423	12 (85.7)	123	29 (87.9)	546
ADRs	12 (63.2)	69	5 (35.7)	15	17 (51.5)	84
Serious TEAE	7 (36.8)	9	5 (35.7)	5	12 (36.4)	14
Serious Treatment related TEAEs	1 (5.3)	1	1 (7.1)	1	2 (6.1)	2
Severe TEAEs	2 (10.5)	3	1 (7.1)	1	3 (9.1)	4
TEAE with fatal outcome	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
TEAE leading to discontinuation	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

Source: Table 14.3.1.2
ADR=adverse drug reaction, E=number of events, N=number of patients, SAS=safety analysis set, TEAE=treatment emergent adverse event
ADRs (related events): Definitely, Possible or Probable related according to investigator.
Periods for 8 AE's with incomplete start dates have been created based on imputed date values.

• 중대한 이상 사례

- 18세 미만 군(36.8%)과 18세 이상 군(35.7%)에서 중대한 이상사례를 경험한 환자 비율은 비슷함. rhLAMAN-05 외 임상시험에서 보고된 SAE는 경증 실신, 중증 의식 소실, 중등증 졸림, 경증 주사 부위의 흡수 장애, 경증 두개 뇌 손상, 중등증 관절염, 중등증 귀 감염, 중등증 기구 관련 감염 2건임. 이중 중증 의식 소실은 약물과의 관련성을 배제할 수 없으며, 해당 환자는 이후 간질 발작(epileptic crisis; non serious)이 발생함.

Table 65 Summary of Serious TEAE by Age Group, System Organ Class and Preferred Term (SAS)

	Aged <18 years (N=19)		Aged ≥18 years (N=14)		Overall (N=33)	
System Organ Class Preferred Term	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Any Adverse Event	**7 (36.8)**	**9**	**5 (35.7)**	**5**	**12 (36.4)**	**14**
General Disorders And Administration Site Conditions			**1 (7.1)**	**1**	**1 (3.0)**	**1**
Malabsorption From Injection Site			1 (7.1)	1	1 (3.0)	1
Infections And Infestations	**2 (10.5)**	**3**	**1 (7.1)**	**1**	**3 (9.1)**	**4**
Device Related Infection	1 (5.3)	2			1 (3.0)	2
Ear Infection	1 (5.3)	1			1 (3.0)	1
Sepsis			1 (7.1)	1	1 (3.0)	1
Injury, Poisoning And Procedural Complications	**1 (5.3)**	**1**			**1 (3.0)**	**1**
Craniocerebral Injury	1 (5.3)	1			1 (3.0)	1
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	**3 (15.8)**	**3**	**1 (7.1)**	**1**	**4 (12.1)**	**4**
Arthritis	1 (5.3)	1			1 (3.0)	1
Joint Swelling			1 (7.1)	1	1 (3.0)	1
Knee Deformity	1 (5.3)	1			1 (3.0)	1
Sjogren's Syndrome	1 (5.3)	1			1 (3.0)	1
Nervous System Disorders	**1 (5.3)**	**1**	**1 (7.1)**	**1**	**2 (6.1)**	**2**
Loss Of Consciousness	1 (5.3)	1			1 (3.0)	1
Somnolence			1 (7.1)	1	1 (3.0)	1
Renal And Urinary Disorders			**1 (7.1)**	**1**	**1 (3.0)**	**1**
Renal Failure Acute			1 (7.1)	1	1 (3.0)	1
Vascular Disorders	**1 (5.3)**	**1**			**1 (3.0)**	**1**
Syncope	1 (5.3)	1			1 (3.0)	1

Source: Table 14.3.1.6
E=number of events, n=number of patients, SAS=safety analysis set, TEAE=treatment emergent adverse event

- rHAMAN 항체

- 10명의 환자가 연구 기간 중 ADA 양성이었던 적이 있음(30.3%). ADA가 가장 높은 수치를 보인 두 명의 환자에서 IRR이 발생함.

- 실험실적 검사 평가

- 혈액학적 지표에서 CTC 이상 중 TEAE로 보고된 건 없음. 경증 ALT 및 아밀레이스 증가, 빌리루빈 감소가 임상화학 지표 이상 TEAE로 보고됨.

- 활력 징후 및 신체 소견

- 활력 징후에서 일어난 CTC 이상 중 TEAE로 보고된 건 없음

- 임상적으로 유의한 ECG 또는 심초음파 이상 없음

6.5.3.2. rhLAMAN-08(2상)

1) 개요

- 6세 미만 알파-만노사이드 축적증 환자에서 반복적인 벨마나제 알파 치료의 유효성과 안전성을 연구하는 다기관, 공개 라벨 임상시험임.

- 연구 기간: 2016.12.12. - 2020.07.03.

2) 적합 기준

- 알파-만노사이드 분해효소 활성도가 혈액 백혈구 또는 섬유아세포 내 정상 활성도의 <10%로 확인된, 6세 미만 알파-만노사이드 축적증 환자

선정 기준	제외 기준
Patients had to meet the following criteria to be enrolled in the study: 1. Patient's custodial parent(s) had to provide signed ICF prior to the involvement of the patient in any study-related activities; 2. The patient's custodial parent(s) had to have the ability to comply with the protocol; 3. The patient had to have a confirmed diagnosis of alpha-mannosidosis as defined by alpha-mannosidase activity in leukocytes or fibroblasts < 10% of normal activity (historical data); 4. The patient had to be aged < 6 years at the time of screening.	Patients were excluded from the study if they did not meet the specific inclusion criteria or if any of the following criteria applied: 1. The patient's diagnosis could not be confirmed by alpha-mannosidase activity < 10% of normal activity; 2. Presence of known chromosomal abnormality and syndromes affecting psychomotor development, other than alpha-mannosidosis; 3. History of BMT; 4. Presence of known clinically significant (CS) cardiovascular, hepatic, pulmonary, or renal disease or other medical conditions that, in the opinion of the Investigator, would preclude participation in the study; 5. Any other medical condition or serious intercurrent illness, or extenuating circumstance that, in the opinion of the Investigator, would preclude participation in the study; 6. Planned major surgery that, in the opinion of the Investigator, would preclude participation in the study; 7. Participation in other interventional trials testing the investigational medicinal product (IMP) within the last 3 months.

3) 투여 방법

- 투여 경로: IV 투여

- 투여 속도: 최대 주입 속도 22.5mL/hour(단백질 부하 때문); 치료 시작에 더 낮은 주입 속도가 권고되며 점차 22.5mL/hour까지 늘림
- 투여 용량: 1mg/kg
- 투여 간격: 주 1회(각 투여 사이 7±3일 간격)
- 병용 약물: 제한 없음
- 치료 기간: 최소 24개월(1명의 환자만 40개월 투여)

4) 평가 변수

- 측정 시기: 스크리닝, 기저 측정 시점, 투약을 위한 방문, 6개월 차 평가 방문(26±5주 차 방문), 12개월 차 평가 방문(52±5주 차 방문), 18개월 차 평가 방문(78±5주 차 방문), 24개월 차 평가 방문(104±5주 차 방문), 40개월 차 평가 방문(166±5주 차 방문)
- 유효성 평가 변수

- (2차 유효성 지표) 혈청 올리고당 등

- 안전성 평가 변수(1차 평가 지표)

- 이상사례
- 활력 징후 및 신체 소견 변화
- 실험실 검사(혈액학, 임상 화학, 소변검사)
- ADA 및 중화/억제 항체의 발달
- 성장 속도
- 심전도 및 심초음파

5) 통계 분석 방법

(1) 2차 유효성 지표

- 표본 크기가 작아서 데이터 목록에 따라 데이터를 제시하고 가능한 한 요약함. 2차 효능 변수(OAE 검사 및 MRS 제외)에 대해 기준치로부터의 변화 및 변화율을 계산함. 가설 검증 과정 없음.

(2) 표본 크기

- 통계적 계산이 아닌 실행 가능성에 맞춰 3명 모집을 목표로 함.

6) 연구 결과

(1) 노출도 및 환자 참여상태

- 노출도

- 참여자는 벨마나제 알파를 총 90-162회 투여받았으며, 평균 투약 순응도는 91.27%임.

Listing 16.2.5-1.2: Exposure and Compliance to Study Medication (Enrolled Set)

Country	Patient ID	Total volume of medication administered (ml)	Total Dose (mg)	Duration of exposure (weeks)	Total number of scheduled injections	Total number of administered injections	Compliance - (%)	Compliance categories
Austria	0401	1055.25	2110.50	105.4	106	100	94.3	80% to 120%
France	2501	2390.20	4780.40	169.6	170	162	95.3	80% to 120%
Germany	2761	830.70	1661.40	112.3	113	90	79.6	<80%
	2771	1068.90	2137.80	107.3	108	97	89.8	80% to 120%
Italy	3801	1148.60	2297.20	108.3	109	106	97.2	80% to 120%

- 환자 참여상태

- 총 5명의 환자는 모두 시험을 완료함.

Table 7: Analysis sets – Enrolled Set

Analysis Sets	Overall (N=5) n (%)
Enrolled set (ENR)	5 (100%)
Safety Analysis Set (SAF)	5 (100%)
Full Analysis Set (FAS)	5 (100%)
Pharmacokinetic Analysis Set (PK)	5 (100%)

N = Number of patients enrolled; n = Number of patients in the analysis set.

(2) 인구통계학적 특성

Parameter		Overall (N=5)
Age (years)	n	5
	Mean (SD)	4.52 (0.84)
	Median (Min ; Max)	4.30 (3.7 ; 5.9)
	IQR	4.10, 4.60
Race (n, %)	White	4 (100.0)
	Asian	-
	Black	-
	Other	-
	Missing	1
Gender (n, %)	Male	3 (60.0)
	Female	2 (40.0)
Weight (kg)	n	5
	Mean (SD)	18.88 (2.47)
	Median (Min ; Max)	18.60 (16.2 ; 22.9)
	IQR	17.90, 18.80
Height (cm)	n	5
	Mean (SD)	104.16 (5.40)
	Median (Min ; Max)	102.00 (98.0 ; 112.0)
	IQR	101.90, 106.90
Parameter		**Overall (N=5)**
Head circumference (cm)	n	5
	Mean (SD)	51.80 (3.73)
	Median (Min ; Max)	50.50 (48.5 ; 57.5)
	IQR	49.00, 53.50
BMI (kg/m^2)	n	5
	Mean (SD)	17.35 (1.09)
	Median	17.91 (15.7 ; 18.3)
	IQR	16.87, 18.07

BMI = Body mass index; IQR = Interquartile range; Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standard deviation.
N = Number of patients in the population; n = Number of patients with available data.
Interquartile range presented as first quartile and third quartile.
Note: Unless otherwise specified, percentages were based on the number of patients with available data and were not calculated for missing categories.
Source: Table 14.1-3.1.

- (유전자 검사) MAN2B1 유전자 변이가 모든 참여자에서 발견됨.
- (병력 특성) 50% 이상 환자는 아데노이드 절제술(80%), 귀관 삽입, 중이염, 아데노이드 비대(각 60%)를 겪은 적 있으며, 형태이상과 청각 저하(60%)를 동반 질환으로 지님.
- (병용 약물) 연구 기간 중 가장 흔한 병용 약물은 spektramox, paracetamol, midazolam, ibuprofen임(각 80% 환자 사용).

(3) 유효성

- 2차 유효성 지표(혈청 올리고당)

- GlcNac[Man]2: 24개월 후 5명 32.0%~83.0% 감소, 40개월 후 1명 67.4% 감소
- GlcNac[Man]3: 24개월 후 4명 25.0%~50.0% 감소, 1명 농도는 LLOQ 미만, 40개월 후 1명 35.0% 감소
- GlcNac[Man]4: 24개월 후 1명은 57.1% 감소, 4명의 농도는 LLOQ 미만, 40개월 후 LLOQ 미만

Table 13: Change from baseline in serum oligosaccharides – Full Analysis Set

			Serum GlcNac(Man)2	Serum GlcNac(Man)3	Serum GlcNac(Man)4
Baseline Visit	Actual values (µmol/L)	n	5	5	5
		Mean (SD)	11.56 (3.49)	1.60 (0.43)	0.82 (0.36)
		Median (Min ; Max)	10.00 (8.8 ; 17.5)	1.70 (1.1 ; 2.0)	0.70 (0.5 ; 1.4)
		IQR	9.70, 11.80	1.20, 2.00	0.60, 0.90
6 months evaluation visit	Actual values (µmol/L)	n	5	5	3
		Mean (SD)	4.96 (4.01)	1.24 (0.47)	0.83 (0.40)
		Median (Min ; Max)	3.40 (2.8 ; 12.1)	1.20 (0.7 ; 2.0)	0.60 (0.6 ; 1.3)
		IQR	2.90, 3.60	1.10, 1.20	0.60, 1.30
	Change from baseline	n	5	5	3
		Mean (SD), µmol/L	-6.60 (1.51)	-0.36 (0.57)	-0.03 (0.12)
		Mean (SD), %	-60.46 (17.72)	-18.88 (28.75)	-0.48 (18.09)
		Median (IQR), µmol/L	-6.30 (-7.20, -5.40)	0.00 (-0.50, 0.00)	-0.10 (-0.10, 0.10)
		Median (IQR), %	-64.95 (-72.00, -59.09)	0.00 (-29.41, 0.00)	-7.14 (-14.29, 20.00)

12 months evaluation visit	Actual values (µmol/L)	n	4	2	2
		Mean (SD)	3.58 (2.60)	1.15 (0.49)	0.55 (0.07)
		Median (Min ; Max)	3.40 (0.9 ; 6.6)	1.15 (0.8 ; 1.5)	0.55 (0.5 ; 0.6)
		IQR	1.45, 5.70	0.80, 1.50	0.50, 0.60
	Change from baseline	n	4	2	2
		Mean (SD), µmol/L	-8.45 (2.50)	-0.85 (0.49)	-0.40 (0.71)
		Mean (SD), %	-71.78 (17.63)	-42.50 (24.75)	-22.14 (59.60)
		Median (IQR), µmol/L	-8.85 (-10.35, -6.55)	-0.85 (-1.20, -0.50)	-0.40 (-0.90, 0.10)
		Median (IQR), %	-72.67 (-86.41, -57.14)	-42.50 (-60.00, -25.00)	-22.14 (-64.29, 20.00)
18 months evaluation visit	Actual values (µmol/L)	n	4	1	-
		Mean (SD)	2.65 (1.81)	0.90[a]	-
		Median (Min ; Max)	2.00 (1.3 ; 5.3)	-	-
		IQR	1.50, 3.80	-	-
	Change from baseline	n	4	1	-
		Mean (SD), µmol/L	-9.38 (2.40)	-1.10[b]	-
		Mean (SD), %	-79.09 (8.01)	-55.00[b]	-
		Median (IQR), µmol/L	-9.10 (-11.35, -7.40)	-	-
		Median (IQR), %	-78.84 (-84.83, -73.36)	-	-
24 months evaluation visit	Actual values (µmol/L)	n	4	3	1
		Mean (SD)	3.78 (2.26)	1.13 (0.32)	0.60[a]
		Median (Min ; Max)	3.40 (1.5 ; 6.8)	1.00 (0.9 ; 1.5)	-
		IQR	2.15, 5.40	0.90, 1.50	-
	Change from baseline	n	4	3	1
		Mean (SD), µmol/L	-7.73 (4.27)	-0.60 (0.36)	-0.80[b]
		Mean (SD), %	-65.81 (23.05)	-33.33 (14.43)	-57.14[b]
		Median (IQR), µmol/L	-7.10 (-10.40, -5.05)	-0.50 (-1.00, -0.30)	-
		Median (IQR), %	-74.14 (-80.05, -51.57)	-25.00 (-50.00, -25.00)	-

IQR = Interquartile range; Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standard deviation.
n = Number of patients with available data.
Interquartile range presented as first quartile and third quartile.
Results <0.5 µmol/L (lower limit of quantification) and >25.0 µmol/L (upper limit of quantification) were not considered in this table.
[a] Actual serum concentration – data available for only 1 patient.
[b] Actual change/percent change from baseline for the patient.
Source: Table 14-2.1.1.

(4) 안전성

- 이상 사례 개요

- 가장 빈번하게 보고된(≥참여자의 50%) TEAE는 구토(100%), 발열(80%), 기침(80%), 중이염(80%), 비인두염(60%), 비염(60%), 설사(60%)임. 대부분 TEAE는 경증-중등도(약물과 관련 없는 중증 TEAE 1건)임. 사망은 발생하지 않았으며 5명의 환자가 15건의 SAE를 경험함.
- 4명의 환자가 16건의 이상 반응(ADR)을 경험함. 모든 ADR은 1건(발열)을 제외하고 IRR로 판단됨. 두 명의 환자가 ADR로 인해 투여 용량을 감량함. 한 명은 중대한 이상 사례(입원 또는 입원기간의 연장 초래)로 판단된 두 건의 중등증 ADR(오한, 고열)을 보고했으며, 한 명은 중등증 두드러기를 보고함. 모든 ADR은 해소됨.

	Overall (N=5)	
	Number (%) of patients	Number of events
Pre-treatment AEs	4 (80.0)	10
TEAEs	5 (100.0)	184
Serious TEAEs	5 (100.0)	15
Severe TEAEs	1 (20.0)	1
ADRs	4 (80.0)	16
IRRs	3 (60.0)	15
TEAEs leading to discontinuation of study treatment	0 (0.0)	0
TEAEs leading to death	0 (0.0)	0
TEAEs within 2 hours of the start of velmanase alfa infusion	3 (60.0)	15

ADR = Adverse drug reaction; AE = Adverse event; IRR = Infusion-related reaction; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
N = Number of patients in the population

- 중대한 이상 사례

- 총 15건이 '입원 또는 입원 기간 연장'을 사유로 중대한 이상 사례로 판정됨. 모든 중대한 이상 사례는 해소됨. 3건(중증 뇌진탕, 경증 림프절 병증, 경증 혈관 취약성)을 제외한 12건은 중등도임.
- 2건의 중등도 중대한 이상 사례(오한, 고열)로 인해 한 명의 환자에서 투여 용량을 감량했고, 약물과 관련 없는 2건의 중대한 이상 사례(위염, 편도염)로 인해 한 명의 환자에서 투여가 일시 중단됨.

Table 31: Serious TEAEs by SOC and PT – Safety Analysis Set

SOC PT	Overall (N=5)	
	Number (%) of patients	Number of events
Any serious TEAE	**5 (100.0)**	**15**
Infections and Infestations	**2 (40.0)**	**4**
Cat scratch disease	1 (20.0)	1
Nasopharyngitis	1 (20.0)	1
Pharyngitis streptococcal	1 (20.0)	1
Tonsillitis	1 (20.0)	1
Gastrointestinal Disorders	**2 (40.0)**	**2**
Gastritis	1 (20.0)	1
Vomiting	1 (20.0)	1
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**2 (40.0)**	**2**
Oropharyngeal pain	1 (20.0)	1
Tonsillar hypertrophy	1 (20.0)	1
General Disorders and Administration Site Conditions	**1 (20.0)**	**2**
Hyperthermia	1 (20.0)	1
Chills	1 (20.0)	1
Blood and Lymphatic System Disorders	**1 (20.0)**	**1**
Lymphadenopathy	1 (20.0)	1
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**1 (20.0)**	**1**
Concussion	1 (20.0)	1
Product Issues	**1 (20.0)**	**1**
Device malfunction	1 (20.0)	1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**1 (20.0)**	**1**
Henoch-Schönlein purpura	1 (20.0)	1
Vascular Disorders	**1 (20.0)**	**1**
Vascular fragility	1 (20.0)	1

AE = Adverse event; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
N = Number of patients in the population.
Note: A patient who had multiple occurrences of an AE is presented only once in the respective patient count.

- 기타 중요한 이상 사례

- (IRR) 3명의 환자에서 15건의 IRR이 발생함. 모든 IRR은 경증-중등증 ADR로, 대부분 약물 투여 2시간 내 발생함. 모든 IRR은 해소/회복됨.

Table 29: Infusion-related reactions by SOC and PT – Safety Analysis Set

SOC PT	Overall (N=5)	
	Number (%) of patients	Number of events
Any IRR	**3 (60.0)**	**15**
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**1 (20.0)**	**5**
Urticaria	1 (20.0)	5
General Disorders and Administration Site Conditions	**1 (20.0)**	**5**
Chills	1 (20.0)	3
Hyperthermia	1 (20.0)	2
Gastrointestinal Disorders	**1 (20.0)**	**3**
Anal pruritus	1 (20.0)	3
Cardiac Disorders	**1 (20.0)**	**2**
Cyanosis	1 (20.0)	2

IRR = Infusion-related reaction; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class.
N = Number of patients in the population.
Note: A patient who had multiple occurrences of an adverse event is presented only once in the respective patient count.

- (약물 주입 2시간 내 발생한 TEAE) 경증 빈혈, 중등증 혈액 철 감소를 제외한 모든 TEAE는 IRR 및 ADR로 평가됨. 모든 TEAE는 해소/회복됨.

- 실험실적 검사 평가

- (개요) 혈액학적 지표를 제외하고 임상적으로 유의미한 CSF 지표, 임상 화학 지표, 뇨 검사 지표 변화가 관찰되지 않음.

- (혈액학적 지표) 약물과 관련 없는 임상적으로 유의한 혈액학적 지표 변화가 2명의 환자에게서 발생했으며 모두 해소/회복됨. 헤노흐-쇤라인 자색반(중등증 중대한 이상 사례)이 나타나는 동안 보고된 백혈구/과립구 증가와 동일 환자에서 다른 날 보고된 혈액 철 감소, 백혈구 증가, 빈혈을 시사하는 헤모글로빈/헤마토크릿/MCV/MCH 감소가 있음. 또한 다른 환자에서 경증 혈액 철 감소가 보고됨.

- rHAMAN 항체

- 기저 시점 모든 환자에서 ADA가 발견되지 않았고, 이후 4명 환자에서 ADA가 발생함.

- 중화/억제 항체는 3명에서 발생함.

- 활력 징후 및 신체 소견

- (신체검사) 대부분 비정상 소견은 알파-만노사이드 축적증 때문임. 환자 1명에게서 헤노흐-쇤라인 자색반(중등증

중대한 이상 사례)이 보고되었으나, 약물과 무관하였고, 치료 후 해소/회복됨.

- (활력 징후) SBP, DBP, HR 또는 호흡수의 변화와 관련된 TEAE는 보고되지 않음. 체온관련 TEAE는 발열(4명 환자에서 20건), 고온(1명 환자에서 8건)이 보고됨.
- (ECG) 임상적으로 유의미한 변화는 일어나지 않음.
- (성장 속도) 24개월간의 투여 후, 모든 환자는 기준시점 대비 체중이 증가했고 키가 커짐(체중은 22.3%~51.4%, 키는 13.1%~14.8%). BMI는 3명의 환자에서 8.7%~18.2% 증가했고, 2명에서는 3.3%, 4.4% 감소함. 1명의 환자는 기준시점 대비 머리둘레의 변화가 없었고, 3명의 환자는 2.4%~4.1% 소폭 증가했으며, 1명의 환자는 2.6% 소폭 감소함. 40개월 평가 방문에 참여한 1명의 환자는 체중, 키, BMI가 각각 74.7%, 21.4%, 18.5% 증가했고, 머리둘레가 3.5% 감소함.

6.5.4. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 최신 PSUR을 제출함. 시판 후 경험에서 보고된 이상 반응은 사용상의 주의사항에 기재됨.

6.5.5. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 알파-만노사이드축적증 환자를 대상으로 한 유효성 입증 자료(rhLAMAN-05, rhLAMAN-08, rhLAMAN-10)를 제출함. 이 약의 물리화학적 특성과 임상시험 결과를 고려할 때, 이 약은 알파-만노사이드 축적증 환자에서 중추신경계 증상 치료에는 유효하지 않음.

6.5.6. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이 약을 1회 이상 투여한 알파-만노사이드축적증 환자 38명에 대한 안전성 통합 분석 결과를 제출함. 대부분 TEAE는 경증-중등증임. 주입 관련 반응, 과민반응, 면역원성에 대한 위험이 높음. 특히 항-약물 항체는 이 약의 유효성, 안전성에 부정적인 영향을 미칠 수 있음. 이는 사용상의 주의사항 및 위해성 관리계획에 반영됨.

6.5.7. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 전반적인 유익성-위해성 평가 결과, 이 약을 알파-만노사이드축적증 환자의 비-중추신경계 증상 치료를 위한 효소 대체 요법으로 사용하는 것은 타당함.

6.6. 가교자료

- 미제출

- 생물학적제제 등의 품목허가심사규정 제25조제6호나목[별표 9]<별첨 1> 에 따라 희귀의약품은 가교자료 제출 면제 가능함.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 본 품목은 알파-만노사이드축적증 환자의 비-중추신경계 증상 치료에 대한 유효성과 안전성을 입증함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA(2023.02.16.), EMA(2018.03.23.) 등

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유사품목과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	광동제약(주)	허가일	26.01.12.
제품명	람제데주10밀리그램 (벨마나제알파)	위해성관리계획 번호	-
주성분 및 함량	벨마나제알파 10 밀리그램		
효능·효과	알파-만노사이드축적증 환자의 비-중추신경계 증상치료를 위한 효소 대체 요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 주입관련반응	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	· 첨부문서 · 전문가용 설명서 · 환자용 사용설명서
· 면역원성		
· 과민반응		
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 발작	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	· 첨부문서 · 전문가용 설명서 · 환자용 사용설명서
· 급성신부전		
· 투약오류(정맥주입연관)		
3. 중요한 부족정보		
· 장기투여	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	· 첨부문서 · 전문가용 설명서 · 환자용 사용설명서
· 비백인 환자에 대한 투여		
· 임부 및 수유부에 대한 투여		
· 고령자에 대한 투여		
· 간장애 또는 신장애 환자에 대한 투여		
· 지구력 테스트를 수행 할 수 없는 환자에 대한 투여		