의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2019.09.23.</td><td>접수번호</td><td>20190121871</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품, 희귀의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)메디팁</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">브리뉴라주150mg(세르리포나제알파)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">세르리포나제알파</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 :
- 제1바이알(약제 바이알) : 투명하거나 약간 유백색이며, 무색에서 옅은 노란색 용액이 충전 된 바이알
함량 :
- 제1바이알(약제 바이알) : 1 바이알(5밀리리터) 중 세르리포나제알파 150밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2020.09.08.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">차광밀봉용기, -25 ~ -15 ℃ (동결된 상태로 세워서 -25 ~ -15 ℃ 보관),
제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td></td><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">EMA : 2017.05.30., FDA : 2017.04.27.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>이지영, 남주선, 정현철</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>김진아, 백대현, 정지원
한송이, 승호선, 문은희</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>김진수, 지영혜, 문은희</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

트리펩티딜 펩티다제 1 (TPP1) 결핍으로도 알려진 2형 신경세포 세로이드 라이포푸신증 (CLN2) 의 치료

○ 용법·용량

이 약은 뇌실 내 투여에 대한 지식과 경험이 충분한 의사에 의해 의료시설에서 투여되어야 한다. 세르리포나제알파 300 mg을 2주 간격으로 1회 뇌실 내(ICV) 주입한다.
만 2세 미만의 환자는 더 낮은 용량이 권장된다(표1).
약의 투여 30~60분 전에 해열제와 병용 또는 단독으로 항히스타민제를 투여하는 것이 권장된다.
투여용량은 치료시점에서의 나이를 기준으로 선택되며 이에 맞게 용량조절이 되어야 한다.
표 1. 이 약의 투여 용량

연령	격주로 투여되는 총 용량(mg)	투여 액량(volume, mL)
생후 6개월 미만	100	3.3
생후 6개월 이상 1년 미만	150	5
생후 1년 이상 2년 미만	200 (초기 4회 용량) 300 (이후 용량)	6.7 (초기 4회 용량) 10 (이후 용량)
생후 2년 이상	300	10

1) 용량 조절
이 약의 점적주입 시 내약성이 좋지 않은 환자에게는 용량조절이 고려될 수 있다. 용량을 50% 감소하거나, 또는 이와 동시에 주입속도를 더 늦출 수 있다.
과민반응으로 인해 점적주입이 중단된 경우, 과민반응이 발생한 초기 주입속도의 약 1/2 속도로 재주입하여야 한다.
이 약의 주입 중 두통, 구역, 구토 또는 정신적 상태 악화와 같은 증상이 발생하여 전문의에 의해 두개 내 압력의 증가 가능성이 있다고 판단된 환자는 주입을 중단하거나 주입속도를 늦춰야 한다.

2) 투여방법
이 약의 취급 또는 투여 전 주의사항
이 약의 준비 및 투여는 엄격한 무균조건 하에서 실시되어야 한다.
이 약 및 관류세척용액은 반드시 뇌실 내(ICV)로 투여되어야 한다. 이 약의 각 바이알 및 관류세척용액은 일회용으로만 사용한다.
이 약은 외과적으로 이식된 저장소(reservoir) 및 카테터(뇌실 내 접근장치)를 따라 뇌척

수액에 주입한다. 뇌실 내 접근장치는 최초 주입 전에 이식되어야 한다. 이식된 뇌실 내 접근장치는 뇌실에 접근하기에 적합하여야 한다.

이 약 주입 후, 이 약의 완전한 투여와 뇌실 내 접근장치의 개방성을 유지하기 위하여 뇌실 내 접근장치를 포함한 주입구성요소에 대해 계산된 용량의 관류세척용액을 이용하여 세척해야한다. 이 약 및 관류세척용액 바이알은 투여 전에 해동한다. 이 약 및 관류세척용액의 주입속도는 시간 당 2.5 mL 이다. 이 약 및 관류세척용액을 포함한 모든 주입이 완료되는 시간은 투여되는 용량 및 부피에 따라 약 2~4.5시간이다.

이 약의 뇌실 내 주입

관류세척용액 투여 전에 이 약을 투여한다.

1. 주입라인에 “뇌실 내 주입 전용” 라벨을 부착한다.
2. 수액연결줄을 사용한다면, 이 약이 포함된 주사기를 수액연결줄에 연결한다. 그렇지 않은 경우, 주사기를 주입용 세트에 연결하여 사용한다. 주입용 세트에는 0.2 μm 인라인 필터가 장착되어있어야 한다. 주입장치에 대한 사항은 그림 1을 참고한다.
3. 이 약과 함께 주입구성요소를 준비한다.
4. 뇌실 내 접근장치의 누출 또는 고장과 잠재적 감염의 징후가 없는지 두피를 확인한다. 만약 급성 내 접근장치의 누출, 장치 고장 혹은 장치관련 감염의 증상이나 징후가 확인이 된다면 이 약을 투여하지 않는다.
5. 각 의료기관의 기준에 따른 무균조작 하에서 두피에 뇌실 내 점적주입을 준비한다.
6. 포트 바늘을 뇌실 내 접근 장치에 넣는다.
7. 포트 바늘에 별도의 빈 멸균 주사기(3 mL을 넘지 않는)를 연결한다. 뇌실 내 접근장치의 개방성을 확인하기 위하여 뇌척수액 0.5~1 mL를 빼낸다.
   - 빼어낸 뇌척수액은 뇌실 내 접근장치로 다시 넣지 않는다. 뇌척수액은 감염에 대한 정기적 모니터링을 위하여 사용된다.
8. 주입세트를 포트 바늘에 부착한다(그림 1 참고).
   - 의료기관의 기준에 따라 구성요소를 관리한다.
9. 이 약을 포함한 주사기는 시간 당 2.5 mL의 주입 속도로 설정된 주사기펌프에 장착한다.
   - 주사기펌프는 압력, 속도 및 용량 한계에 매우 민감하게 반응하도록 알람을 설정한다.
   - 이 약은 급속정맥주입을 하거나 수동으로 투여해서는 안된다.
10. 이 약의 초기 주입 속도는 시간 당 2.5 mL다.
11. 주입 도중 누출 혹은 고장 징후에 대처하기 위하여 주입구성요소를 정기적으로 점검한다.
12. 주입완료 후 주사기 펌프 내 주사기에 “이 약”이 비어있는지 확인한다. 빈 주사기를 펌프에서 분리하여 제거하고 주입 라인에서 분리한다. 빈 주사기는 각 의료기관의 지침에 따라 폐기한다.

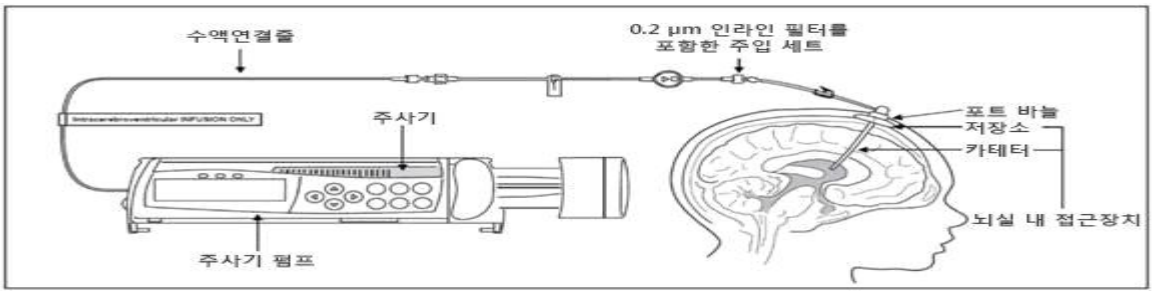


그림 1. 주입 시스템의 설정

관류세척용액의 뇌실 내 주입
이 약의 주입 후 관류세척용액을 투여한다.
1. 관류세척용액의 양을 계산하고 이 세척용액을 주사기에 넣은 후 주사기를 주입구성요소에 부착한다.
2. 관류세척용액이 포함된 주사기를 주사기 펌프에 장착하고 주입속도를 시간 당 2.5 mL로 설정한다.
   - 주사기펌프는 압력, 속도 및 용량 한계에 매우 민감하게 반응하도록 알람을 설정한다.
   - 이 약은 급속정맥주입을 하거나 수동으로 투여해서는 안된다.
3. 관류세척용액의 초기 주입 속도는 시간 당 2.5 mL이다.
4. 주입 도중 누출 혹은 고장 징후에 대처하기 위하여 주입구성요소를 정기적으로 점검한다.
5. 주입완료 후 주사기 펌프 내 주사기에 "관류세척용액"이 비어있는지 확인한다. 빈 주사기를 펌프에서 분리하여 제거하고 주입 라인에서 분리한다.
6. 포트 바늘을 제거한다. 각 의료기관의 치료기준에 따라 부드러운 압박과 붕대를 주입부위에 적용한다.
7. 각 주입구성요소, 바늘, 사용하지 않은 용액 그리고 기타 폐기물은 의료기관의 지침에 따라 폐기한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것
가. 재감작에 실패하는 경우, 이 약의 주성분 및 구성성분에 대해 생명을 위협하는 아나필락시스 환자.
나. 뇌실 복막 단락술을 받은 CLN2 환자
다. 갑작스런 뇌실 내 접근 장치 누출, 고장 또는 장치로 인한 감염의 증상이 보이는 환자에는 이 약을 투여해서는 안된다.

2. 약물이상반응
가. 안전성 자료의 요약
141주까지 진행한 임상시험 및 시판 후 조사에서 이 약을 한번이라도 투여한 24명의 CLN2 환자를 대상으로 이상사례를 수집하였다. 이 임상시험에서 가장 빈번하게(>20%) 보고된 이상사례에는 발열, 뇌척수액 단백질 감소, ECG 이상, 구토, 상부 호흡기계 감염 및 과민반응이 포함된다. 이상사례로 인하여 이 약의 치료를 중단한 환자는 없었다.

나. 이상사례 요약
이 약의 투여 후 보고된 이상사례는 다음의 빈도를 근거로 분류되었으며 중증도가 감소하는 순으로 표 1에 나타내었다. 발생빈도는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 to <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 to <1/100), 드물게 (≥1/10,000 to <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000), 알려지지 않음(이용 가능한 자료로부터 추정 불가능함)으로 정의하였다.

표 1. 이 약을 투여받은 환자에서 발생한 이상사례

신체기관	이상사례	빈도
감염 및 체내침습	상부 호흡기계 감염	매우 흔함
	결막염	흔함
	장치 관련 감염[a]	흔함
	수막염	빈도불명
면역계 이상	과민반응	매우 흔함
	아나필락시스 반응	흔함
정신계 이상	신경과민	매우 흔함
심혈관계 이상	서맥	흔함
신경계 이상	경련 [b]	매우 흔함
	두통	매우 흔함
	뇌척수액세포증다증	매우 흔함
	머리떨굼증후군	흔함
위장관계 이상	구토	매우 흔함
	복통	흔함
	구강점막물집	흔함
	혀물집	흔함
	위장장애	흔함
피부 및 피하조직 이상	발진	흔함
	두드러기	흔함
전신 이상 및 투여부위 상태	발열[c]	매우 흔함
	초조함	흔함
	통증	흔함
검사결과	뇌척수액 단백질 증가	매우 흔함
	ECG 이상	매우 흔함
	뇌척수액 단백질 감소	매우 흔함
제품 이상	장치 이상:	
	장치 누출	흔함
	장치 폐색[d]	흔함
	장치 전위[e]	빈도 불명
	바늘 이상[f]	매우 흔함

a Propionibacterium acnes, staphylococcus epidermis을 포함한 장치 관련 감염

b 무긴장 발작, 간대성 발작, 낙하 공격, 뇌전증, 전신성 긴장 간대성 발작, 간대성근경련성 뇌전증, 부분 발작, 소발작, 발작, 복합 발작 및 발작지속증

c 발열과 체온상승을 포함

d 카테터 흐름 방해

e 장치 전위는 임상시험에서 발생하지 않았음

f 주사바늘 제거

다. 주요 이상사례

1) 경련

경련은 CLN2 질환의 일반적인 증상이므로 이 질환군에서 발생이 예상된다. 이 약의 투

여 후 23명(96%)의 환자에서 경련관련 이상사례가 발생하였다. 가장 흔하게 보고된 경련 관련 이상사례는 발작, 뇌전증 그리고 전신강직간대발작이었다. 발생한 경련 반응 중 17%는 세르리포나제알파와 일시적으로 관련이 있었고, 경증에서 중등증(CTCAE 1-2등급)이었다. 발생한 경련 반응 중 6%가 세르리포나제알파와 관련이 있었고, 경증에서 중증(CTCAE 1-4등급)이었다. 경련이 발생한 환자는 표준 항경련치료 후 회복되었으며, 이 약의 치료를 중단하지 않았다.

2) 과민반응

과민반응은 이 약을 투여받은 24명의 환자 중 14명의 환자(58%)에서 보고되었다. 3명의 환자에서 중대한(CTCAE 3등급) 과민반응이 발생하였으며, 치료는 중단하지 않았다. 가장 흔히 나타난 증상은 구토, 세포증다증 또는 신경과민을 동반한 발열이었으며 이는 전형적인 면역매개성 과민반응과는 관련이 없었다. 이 이상사례는 이 약을 투여 중 또는 투여 후 24시간 이내에 나타났고, 치료에 영향을 미치지 않았다. 이 증상들은 시간의 경과 또는 해열제, 항히스타민제 그리고/또는 글루코코르티코스테로이드를 투여한 후 회복되었다.

3) 면역원성

항약물항체(ADA)는 107주 동안 세르리포나제알파로 치료받은 환자의 혈청과 뇌척수액에서 각각 79%, 21%로 검출되었다. 세르리포나제알파의 수용체 매개성 세포 흡수를 억제할 수 있는 약물 특이적인 중화항체(NAb)는 뇌척수액에서 검출되지 않았다. 혈청 또는 뇌척수액에서 확인된 항약물항체의 역가와 과민반응의 발생률 또는 중증도는 관련성이 없었다. 중등증의 과민반응을 보인 환자에서 약물 특이적 IgE를 측정하였으나 음성으로 확인되었다. 항약물항체의 높은 역가와 유효성의 감소는 관련이 없었다. 혈장 및 뇌척수액의 약물동태에 따르면 혈청 또는 뇌척수액의 항약물항체에 대한 뚜렷한 영향은 없었다.

3. 일반적 주의

가. 이 약은 뇌실 내 투여에 대한 지식과 경험이 충분한 의사에 의해 의료시설에서 투여되어야 한다.

나. 장치관련 합병증

이 약은 감염의 위험을 줄이기 위해 무균조건하에서 투여되어야 한다. 이 약을 투여받은 환자에서 무증상감염 및 수막염을 포함하는 뇌실 내 접근 장치 관련 감염이 보고되었다. 수막염은 발열, 두통, 경부 강직, 광민감성, 구역, 구토, 정신상태 변화와 같은 증상으로 나타날 수 있다. 뇌척수액 시료는 정기적으로 무증상 장치 관련 감염을 확인하기 위하여 정기적으로 검사되어야 한다. 임상시험에서 항생제 투여, 뇌실 내 접근 장치 교체 후, 이 약의 치료는 계속되었다.

전문의는 이 약의 투여 전 뇌실 내 접근 장치가 제대로 기능을 할 수 있음을 보증하기 위해 두피의 무결성을 확인해야 한다. 장치 누출과 고장의 흔한 징후는 부종, 두피 홍반, 관외유출, 뇌실 내 접근 장치 주위 또는 그 위 두피의 팽윤이다.

이 약 투여 전에 뇌실 내 접근 장치의 누출 및/또는 고장 여부를 확인하기 위해 주입 부위 점검과 개방성 검사를 실시해야 한다. 장치 관련 감염의 징후와 증상은 분명하지 않을 수 있으므로, 무증상 장치 관련 감염 여부를 확인하기 위하여 정기적으로 뇌척수액 시료가 채취되어야 한다. 장치의 온전성을 확인하기 위해 신경외과 전문의와 상담이 필요할 수 있다. 이 약의 치료는 장치 고장 시 중단되어야 하며 이 후 투여 전에 접근 장

치의 교체가 필요하다.
실험실에서 진행한 성능시험 예비결과 및 임상시험에서 약 4년간 사용한 결과에 따르면, 장기간의 사용 시 뇌실 내 접근장치 저장소(reservoir)에서 재료 마모가 발생한다.
접근 장치 교체는 이 약을 정기적으로 투여 시 4년 내에 고려되어야 하며 개별 의료기기의 허가사항에 따른다.
폐색성 수두증(obstructive hydrocephalus) 환자를 포함하여 뇌실내 장치 관련 합병증이 발생하기 쉬운 환자에 투여 시 주의가 요구된다.
다. 임상 실험실적 검사 모니터링
활력징후는 주입 시작 전, 주입 중 및 후에 대해 정기적으로 모니터링해야 한다. 이 약의 주입 완료 후, 환자의 상태에 대해 임상적으로 평가해야 하며, 필요시, 특히 3세 미만 환자의 경우, 더 장기간의 관찰이 필요할 수 있다.
CLN2 질환의 환자 중 일부는 전도장애 또는 심장 질환을 일으킬 수 있으므로 서맥, 전도 장애 또는 구조적인 심장 질환 이력이 있는 환자는 이 약의 주입 중 심전도(ECG) 모니터링이 수행되어야 한다. 심장 기능이 정상 환자는 6개월마다 정기적으로 12-lead ECG 평가를 수행해야 한다.
라. 소아
임상시험에서 치료 개시 시 진행성 질환 악화 환자(CLN2 점수가 0점인 경우)는 포함되지 않았으며, 만 2세 미만의 소아에서 임상자료는 확보되지 않았다. 진행성 CLN2 질환 환자와 신생아는 혈액-뇌장벽의 온전성이 감소될 수 있다. 잠재적으로 말초에 증가된 의약품 노출이 미치는 영향은 알려지지 않았다.
마. 아나필락시스
이 약의 사용과 관련된 아나필락시스 반응이 보고되었다. 의사는 전신 두드러기, 소양증 또는 홍조, 부어오른 입술, 혀 그리고/또는 목젖, 호흡곤란, 기관지 경련, 천명, 저산소혈증, 저혈압, 실신, 설사 또는 요실금 등의 아나필락시스 관련 증상을 인지해야 한다. 이 약의 투여 시, 예방 조치로서 적절한 의료지원을 쉽게 받을 수 있어야 한다. 아나필락시스 반응이 발생한 경우, 주입을 즉시 중단하고 적절한 의학적 치료를 시작한다. 주입 중 및 후에는 환자를 면밀하게 관찰한다. 아나필락시스가 발생한 환자의 경우, 재 투여 시 주의해야 한다.
바. 나트륨 함량
이 약과 관류세척용액 1 바이알 당 17.4 mg의 나트륨이 함유되어 있다. 나트륨 섭취를 제한하는 환자의 경우 주의하여 투여한다.

4. 상호작용
약물상호작용 연구는 수행되지 않았다. 세르리포나제알파는 재조합 인간 단백질이며 체내 노출은 뇌실 내 투여로 제한하고 있으므로 세르리포나제알파와 시토크롬P450효소에 의해 대사되는 약물과의 상호작용이 일어날 가능성은 희박하다.

5. 임부, 수유부 및 소아에 대한 투여
가. 임부
이 약의 임부에 대한 연구 결과는 없다. 이 약에 대한 동물에서의 생식발생독성시험은 수행되지 않았다. 이 약을 임부에게 투여 시, 태아에게 유해함이나 생식능에 영향을 미

치는 지 여부는 알려져 있지 않다. 이 약은 반드시 필요한 경우에만 임부에게 사용해야 한다.
나. 수유부
세르리포나제알파가 사람의 모유에 존재하는지 여부와 모유 수유를 한 아이에 대한 영향, 모유 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약으로 치료하는 동안에는 모유 수유를 중단해야 한다.
이 약에 대한 사람이나 동물에서의 수태능 연구는 수행되지 않았다.
다. 소아
3세 미만의 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 2세 환자에 대한 임상자료는 제한적이며, 2세 미만의 환자에 대한 임상자료는 없다.

6. 운전 및 기계조작능력에 대한 영향
이 약이 운전 또는 기계사용 능력에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다.

7. 과량투여 시의 처치
이 약의 과량 투여에 대한 정보는 없다.

8. 적용상의 주의
뇌실 내 접근장치의 경우, 실리콘/스테인리스 스틸 재질의 저장소(reservoir) 및 바륨 함침된 실리콘 고무 재질의 카테터 제품을 사용하여야 한다 (임상 연구에는 Codman® Holter Ventricular Catheter (카탈로그 번호 : 82-1650) 을 포함하는 Codman® HOLTER Reservoirs (카탈로그 번호 : 82-1625)이 사용되었다).
가. 준비
이 약 및 관류세척용액의 적절한 투여를 위해 다음의 구성요소(제공되지 않음)가 필요하다. 모든 주입 구성요소는 무균 상태이어야 한다. 이 약 및 관류세척용액은 냉동 보관상태로 제공된다.
적절한 주입 범위, 주입 속도의 정확성, 장치 이상 또는 교합 시 알람 기능이 있는 주사기 펌프. 이 펌프는 시간 당 2.5 mL의 일정한 속도로 의약품을 송달하는 프로그램이 있어야 한다.
펌프 장비와 호환되는 일회용 주사기 2개. 주사기의 권장 용량은 10~20 mL이다.
일회용 피하 주사용 바늘(21게이지, 25.4 mm) 2개,
일회용 주입세트 1개, 필요 시 연장 라인을 추가할 수 있다. 길이 150~206 cm (400 cm를 초과하지 말 것) 및 내경 0.1 cm가 권장된다.
0.2 μm 인라인 필터. 인라인 필터는 주입 세트에 포함될 수 있다. 인라인 필터는 포트 바늘에 최대한 가깝게 배치해야 한다.
22게이지 이하이고 길이가 16 mm인 전용 포트 바늘(non-coring prot needle).
빈 무균 일회용 주사기(개방성을 확인하기 위한 뇌척수액의 수집용도)
나. 해동 방법
이 약의 바이알과 관류세척용액 바이알을 약 60분 동안 실온에서 해동한다. 다른 방법으로 바이알을 해동하거나 가온하지 않는다. 바이알을 흔들지 않는다. 해동 중에 결로가 생길 수 있다.

겉 상자를 벗긴 후 바이알을 해동하는 것을 권장한다.
이 약과 관류세척용액은 완전히 해동하고 즉시 사용해야 한다.
이 약 또는 관류세척용액을 포함하고 있는 바이알이나 주사기는 다시 동결하지 않는다.
다. 이 약과 관류세척용액의 해동 검사
바이알이 완전히 해동되었는지 검사한다. 이 약은 투명에서 유백색이며, 무색에서 옅은 노란색이다. 이 약 바이알에 때때로 얇은 반투명한 섬유나 불투명한 입자가 포함될 수 있다. 이와 같이 자연적으로 발생된 이 입자는 세르리포나제알파이다. 이 입자는 이 약의 순도나 농도에 영향이 없으며 0.2 μm 인라인 필터를 통해 제거된다.
관류세척용액은 투명한 무색이다. 바이알이 완전히 해동될 때 용해되는 입자가 포함될 수 있다.
용액이 변색되었거나 용액에 다른 이물질이 있는 경우에는 사용하지 않는다.
라. 이 약의 조제
사용하지 않은 멸균 주사기에 “브리뉴라주” 표를 붙이고 주사기 바늘을 부착한다. 이 약의 각각의 바이알에서 녹색의 플립-오프 캡(flip-off cap)을 제거한다. 무균조건 하에서 “브리뉴라주”라고 표기된 무균 주사기에 이 약의 필요량을 넣는다. 이 약은 희석하지 않는다. 이 약은 다른 의약품과 혼합하지 않는다. 각 의료기관의 지침에 따라 바늘과 빈 바이알은 폐기한다.
마. 관류세척용액의 조제
뇌실에 이 약을 완전히 전달하기 위해 필요한 관류세척용액의 양을 결정한다. 뇌실 내 접근 장치를 포함한 모든 주입 구성 요소의 유출용적을 추가하여 관류세척용액의 양을 계산한다.
사용하지 않은 멸균 주사기에 “관류세척용액” 표를 붙이고 주사기 바늘을 부착한다. 관류세척용액의 바이알에서 노란색의 플립-오프 캡(flip-off cap)을 제거한다. 무균조건 하에서 “관류세척용액” 으로 표기된 무균 주사기에 관류세척용액의 적정량을 넣는다. 각 의료기관의 지침에 따라 바늘과 빈 바이알은 폐기한다.
사용하지 않는 의약품 또는 폐기물은 각 의료기관의 지침에 따라 폐기한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
이 약은 동결된 상태로 세워서 차광밀봉용기에 -25℃에서 -15℃ 사이에 보관한다. 빛으로부터 보호하기 위해 제공된 포장형태 그대로 보관한다. 이동 시 동결된 상태로 -85℃에서 -15℃까지 안정하다.

10. 전문가를 위한 정보
가. 약리작용 정보
세르리포나제알파는 재조합 인간 트리펩티딜 펩티다제 1 (rhTPP1)으로, 리소좀에서 활성화되는 단백분해 비활성 전구효소(효소전구체)이다. 세르리포나제알파는 표적세포에 의해 흡수되어 양이온 비의존적 마노스-6-인산염 수용체(CI-MPR, M6P/IGF2 수용체로도 알려짐)를 통해 리소좀으로 전위된다. 세르리포나제알파의 당화(glycosylation) 프로파일에 의해 일관된 세포의 흡수와 활성화를 위한 리소좀 타겟팅을 보인다.
활성화된 단백질 분해효소(rhTPP1)는 알려진 기질 특이성이 없으며 표적 단백질의 N 말단으로부터 트리펩티드를 절단한다. TPP1의 결핍은 CLN2 질환을 유발하여 신경퇴행, 소

아기 동안의 신경기능 상실 및 사망을 초래한다.

나. 약동학적 정보

1) 흡수

세르리포나제알파의 약동학은 2주 간격으로 300 mg의 용량으로 약 4.5시간 동안 뇌실 내 점적주입한 CLN2 질환이 있는 환자를 대상으로 평가하였다.

2주 간격으로 300 mg의 용량으로 투여 시, 1일차, 5주 및 13주차에 모든 약동학 파라미터는 유사하였으며, 이는 뇌척수액 또는 혈장에서 세르리포나제알파의 약동학은 명백한 축적이나 시간 의존성이 없음을 의미한다. 뇌척수액의 약동학 파라미터는 17명의 환자에서 평가하였고, 표 2에 요약하였다. 혈장에서 세르리포나제알파의 약동학은 13명의 환자에서 평가하였고, Tmax의 중간값은 12시간(주입 시작 기준), 평균 Cmax는 1.39 μg/mL, 평균 AUC0-t는 24.1 μg-hour/mL 이었다. 항약물항체는 혈장 또는 뇌척수액에서 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

표 2. 세르리포나제알파 300 mg을 초회 뇌실 내 점적주입(약 4시간) 한 후 뇌척수액의 약동학적 특성

약동학적 파라미터	뇌척수액 (N=17), 평균 (SD)
Tmax*, hr	4.50 [4.25, 5.75]
Cmax, μg/mL	1,490 (942)
AUC0-t, μg-hr/mL	9,510 (4130)
Vz, mL	435 (412)
CL, mL/hr	38.7 (19.8)
t1/2, hr	7.35 (2.90)

* Tmax는 주입(~4시간) 시작시점으로부터 확인된 값으로 주입완료 후 첫 시료채취 시간에서 확인되었고 중간값[최소, 최대]로 표시하였음.

2) 분포

뇌실 내 300 mg의 주입 후 세르리포나제알파의 분포용적(Vz=435 mL)은 전형적인 뇌척수액 용적(100 mL)을 초과하여 뇌척수액 외부 조직으로 분포되었음을 나타낸다. Cmax 및 AUC0-t에 대한 거대 뇌척수액 대 혈장 비율(각각 약 1,000, 400)은 투여된 세르리포나제알파의 대다수가 중추신경계 내에 위치하고 있음을 알 수 있다.

3) 대사 및 배설

세르리포나제알파는 단백질이므로 펩티드 가수분해를 통해 대사될 것으로 예상한다. 결론적으로 간 기능의 손상은 세르리포나제알파의 약물 동태에 영향을 미치지 않을 것이다.

세르리포나제 알파의 신장에서의 제거는 중요하지 않은 기전으로 간주된다.

다. 임상시험 정보

이 약의 안전성 및 유효성은 자연경과 데이터베이스(자연경과 대조군)에서 추출된 치료받지 않은 CLN2 환자와 비교하여 CLN2 환자를 대상으로 한 공개, 용량증량 임상시험(임상시험 190-201)과 현재 진행 중인 장기 연장시험(임상시험 190-202)에서 평가되었다. 이러한 임상시험에서는 질병의 진행을 평가하기 위해 질병 특이적 임상평가척도(표 3)의 운동과 언어영역을 통합하였다. 총 점수는 최대 6점이며, 각 영역은 0점(심하게 손상)~3점(극히 정상)의 범위를 가진다. 감점은 이전에 가능했던 보행과 언어기능의 상실에 있

어 중요한 반응을 나타낸다.

표 3. CLN2 임상적 평가 척도

영역	점수	평가기준
운동	3	극히 정상적인 보행 현저한 운동실조를 보이지 않고, 병적 낙상을 보이지 않음.
	2	독립적 보행(도움없이 10걸음의 보행할 수 있는 능력) 뚜렷한 불안정성을 보이게 되고, 간헐적 낙상을 보일 수도 있음.
	1	보행하는 데 외부의 도움을 필요로 하거나, 서행만 가능
	0	더 이상 걷거나 서행할 수 없음.
언어	3	외관상 정상적인 언어능력을 보임. 알기 쉽고 지극히 연령에 적합한 언어능력을 보임. 언어능력 저하는 아직 나타나지 않음.
	2	쉽게 알아볼 수 있는 정도로 비정상적인 언어능력을 보임: 일부 알기 쉬운 단어로 개념, 요청 또는 요구를 전달하기 위한 짧은 문장을 만들 수 있음. 해당 점수는 이전의 언어능력 정도(해당 아동이 도달한 최대 능력치)에서 저하된 것을 의미함.
	1	거의 이해할 수 없음. 이해할 수 있는 단어가 거의 없음.
	0	이해할 수 있는 단어나 소리가 없음.

3~8세의 환자 24명은 이 약 300 mg을 2주에 1회 투여 받았다. 임상시험 190-201에서 23명이 48주간 치료받았다(1명은 시험을 지속할 수 없어 1주 후에 철회하였음). CLN2에 대한 평균 기저점수(표준편차)는 1~6점의 범위에서 3.5(1.20)점이었다. 23명의 환자들 모두 임상시험 190-201을 완료하였고, 최대 124주째까지 2주에 한 번 300 mg의 용량으로 이 약을 투여받는 연장시험(임상시험 190-202)에 계속해서 참여하였다.

임상시험 190-201 및 임상시험 190-202의 결과는 두 임상시험의 선정기준을 만족하는 환자를 포함한 자연경과 대조군의 결과와 비교되었다. 자연경과 대조군의 결과에 따르면, CLN2는 운동 및 언어기능이 예측 가능한 감소를 보이는 급속한 진행성 신경 퇴행성 질환으로, CLN2 점수가 48주 단위로 평균 2점 감소하는 것으로 나타났다.

이 약을 투여받은 환자에서 치료효과는 CLN2 임상평가척도를 사용하여 평가하였고, 48주 단위로 2점이 감소되는 것으로 예측된 자연경과 대조군과 비교하였다. 임상시험 190-201에서는 48주간 이 약을 투여받은 23명 중 20명(87%)의 환자는 회복되지 않은 2점 감소를 보이지 않았다($p=0.0002$, $p0=0.50$로 가정한 이항검정). 23명 중 15명(65%)의 환자들의 경우, 기저점수에 상관없이 CLN2 점수가 전반적으로 감소하지 않았고, 15명 중 2명의 환자는 치료기간 동안 1점 증가했다. 5명의 환자는 CLN2 점수가 1점 감소, 3명은 2점 감소되었다.

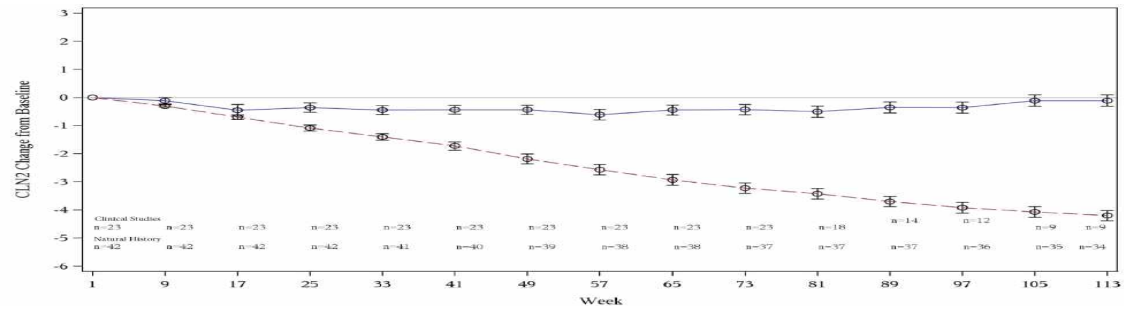
임상시험 190-201에서 2주 간격으로 300 mg의 용량으로 치료한 환자의 평균 감소율은 48주째에서 0.40점이었다. 이 결과는 예측된 자연 경과 감소율과 비교했을 때, 통계적으로 의미가 있다($p<0.0001$). 관찰된 치료 효과는 치료하지 않은 CLN2 질환의 자연 경과를 미루어 볼 때 임상적으로 의미가 있었다.

표 4. 0-6점 운동-언어영역에 대한 CLN2 임상적 평가 척도: 감소율 (ITT군)

감소율(점/48주)[a]	전체 (n=23)	p-value[b]
평균(SD)	0.40(0.809)[c]	<0.0001
중간값	0.00	
최소, 최대	-0.88, 2.02	
95% 신뢰구간	0.05, 0.75	

a 48주당 환자 감소율(베이스라인 CLN2 점수 - 마지막 측정 CLN2 점수)/(경과시간(48주 단위))
b 감소율과 2점을 비교하는 1-sample T-test로 p-value를 산출함.
c 추정치는 임상적 악화를 나타냄; 부정적인 추정치는 임상적 개선을 나타냄.

그림 1. 베이스라인으로부터 CLN2 평균 점수 변화(자연경과 대조군 vs 이 약을 격주로 300 mg을 투여받은 환자군)



수직막대: 평균의 표준오차를 나타냄.
실선: 임상시험 190-201과 190-202의 결과
점선: 임상시험 190-901의 자연경과 대조군
소아 환자군
만 3세 미만의 환자는 확증 임상시험에 포함되지 않았으나, 가능하면 일찍 치료를 시작하는 것이 중요하다.
임상시험 190-203은 영아부터 만 18세 환자를 대상으로 안전성과 유효성을 평가하는 공개 임상시험이며 진행 중이다. 투여용량은 만 3세 미만의 경우 뇌 질량 값의 차이를 분석하여 결정하였다. 만 3세 미만에서 확보된 안전성 결과는 만 3세 이상에서 관찰된 안전성 프로파일과 일치한다. 현재 만 2세 미만의 소아에 대한 이 약의 임상 경험은 없다.
라. 비임상시험 안전성 정보
원숭이에서의 단회 투여 독성시험 및 2형 신경세포 세로이드 라이포푸신증(CLN2) 닥스훈트 개 모델에서의 반복 투여 시험에서 얻은 세르리포나제알파에 대한 비임상 안전성 자료는 제한적이었다. 이 질환에 대한 모델은 주로 세르리포나제알파의 약력학 및 약동학적 특성을 조사하기 위하여 사용되었고 물질의 독성을 평가하기 위해서도 사용되었다. 그러나 닥스훈트 개 모델에서 수행한 시험의 결과는 사람에서의 안전성을 확실하게 예측할 수 없다. 이는 세르리포나제알파의 주입 요법이 달랐고 체내 카테터 시스템에 의한 장애와 현저한 과민반응으로 인해 같은 시험 내에서도 변동성이 컸기 때문이다. 또한, 시험 동물 수가 매우 적었으며, 대부분 단회 투여로 수행하였고 적절한 대조군이 부족하였다. 따라서, 비임상시험 결과는 세르리포나제알파의 임상적 안전성을 뒷받침하기에는 적절하지 않다. 유전독성, 발암성, 생식독성 시험은 수행되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

차광밀봉용기, -25 ~ -15 ℃ (동결된 상태로 세워서 -25 ~ -15 ℃ 보관) 제조일로부터 24개월

1.3 허가조건

○ (위해성관리계획) v1.0

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

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	비고
신청일자	'19.09.23.	'19.09.23.	'19.09.23.	-	'19.10.01.	-
보완요청일자	'20.02.21.	'20.02.21.	'20.03.17.	-	'20.01.23.	-
보완접수일자	'20.08.24.	'20.08.24.	'20.04.17.	-	'20.08.26.	-
최종처리일자	'20.09.08.	'20.09.07.	'20.06.03	-	'20.08.31.	-

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식약처 고시)
제6조 [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품. 10.기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	×	○	○	×	×	×	×	○	×	○	×	○	×	○	○
면제사유	* 면제사유 : 동 규정 제24조 제2항(희귀의약품)에 따라 자료제출 면제 1) 4. 다, 마 : 희귀의약품으로 각 독성시험자료를 단회투여독성 및 1~3개월 반복투여독성시험자료 (표적 장기독성 소견 포함)로 갈음(생허심 제24조(제출자료의 면제 등)2항) 2) 5. 나, 라 : 희귀의약품으로 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음 (생허심 제24조(제출자료의 면제 등)2항 3) 6. 나 : 희귀의약품으로 가교자료 제출 면제(생허심 제25조(심사기준)6호나목[별표9])																																		

○ 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 구성성분등에 관한 자료
      (2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      (3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
      (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 자료
      (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

나. 완제의약품에 관한 자료

(1) 장기보존시험

(2) 가속시험자료

(3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 안전성 유효성 확증을 위한 치료적 확증 임상시험자료는 제출하지 않았으나, 대상 질환이 매우 희귀한 질환(환자 수 전 세계 1000명 미만)으로서 무작위배정 대조군 임상시험 실시는 실질적으로 윤리적으로 타당하지 않다고 사료됨. 제출한 및 자연경과군 대비 1/2상 임상시험 결과를 통해 CLN2 환자의 질병 진행 억제 효과와 96주까지 장기 투여에 따른 안전성 내약성이 확인되었음. ('의약품의 품목허가・신고・심사규정' 제7조제6호 바에 따라 치료적 탐색 임상시험자료로서 치료적 확증 임상시험 자료 갈음)

※ 담당 및 기타담도 암 발생자 수(2017년) : 6,846건(국가암등록사업 연례보고서, 보건복지부)

[약어 및 정의]

- 세르리포나제 알파(브리뉴라의 INN = 개발당시 코드: BMN190, = 제품명: 브리뉴라, 성분명: TPP-1)
- NCL Neuronal ceroid lisofuscinoses(=Ceroides Lipofuscinoses Neuronales) 신경세로이드 리소푸신증
- CLN2 late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis disease, also known as classical late infantile CLN2, cLINCL, or Jansky-Bielschowsky disease, a form of Batten Disease
- TPP-1 Tripeptidyl peptidase-1
- ERT enzyme replacement therapy 효소 대체요법
- EM 전자현미경
- NAb neutralizing anti-TPP1 antibody 중화항체
- ICV intra cerebro ventricular 뇌실
- IT-L intrathecal lumbar 척수강 요추
- Intrathecal cisternal 척수강 수조
- HML hamberg motor and language 독일 함스부르그 운동 및 언어능력 평가

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 브리뉴라주150mg(세르리포나제알파)
- 약리작용 기전 : MN 190의 국제 일반명(INN)은 세르리포나제알파(cerliponase alfa)로 확립되었고, 재조합 TPP-1에 mannose-6-phosphate를 붙인 세르리포나제 알파를 뇌실내 특수 주입장치를 통해 전달함으로써 효소 기능회복을 통해 신경세포 및 시세포의 리소좀에 축적된 물질을 분해하고 세포 생존 및 임상 안정화(언어, 운동기능 유지)를 기대할 수 있음

1.2. 기원 및 개발경위

- 초기에 발병 연령에 따라 광범위하게 분류되었던 CLN2 질환은 신경 세로이드리포푸스신증(neuronal ceroid lipofuscinoses, NCL; CLN)의 유형 중 하나이다.
  CLN2 질환은 2~4세 사이의 후기 영아기 발병형(LINCL, late infantile-onset NCL)으로 분류된다. 그러나 분자적 결함이 확인됨에 따라 현재 CLN은 기저 유전자 결함에 따라 숫자로 분류된다. CLN2는 발병 연령에 상관 없이 CLN2 유전자의 돌연변이에 의해 유발된 CLN을 의미한다.

- CLN2 질환은 CLN2 유전자의 돌연변이에 의해 유발되는 트리펩티딜 펩티다제-1(TPP-1)의 결핍을 특징으로 하는 희귀 유전 질환이다.
  TPP1이 결핍된 경우, 해당 효소에 의해 정상적으로 대사되는 리소좀성 저장 물질이 여러 기관에 축적되며 중추신경계에 축적되면 신경 퇴행성 증상 및 궁극적으로 사망이 초래된다. 증상의 발현 시기는 전형적으로 2~4세 사이이며, 평균 진단 연령은 4세이다. 환자는 전형적으로 처음에 경련 발작을 나타내며, 이어 운동실조, 근육 간대 경련, 언어 장애, 인지 손상 및 발달 퇴행을 나타낸다. 이후 시력과 운동 능력의 저하가 이어진다. 환자는 약 6세까지 실명하게 되며 휠체어에 의지하여 질병 후기 단계 동안 식물 인간 상태에 이르게 된다. 일반적으로 10~16세 사이에 사망하게 된다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- CLN2(신경 세로이드 리소푸신증 유형 2)

- 개요 : 초기에 발병 연령에 따라 광범위하게 분류되었던, CLN2 질환은 신경 세로이드 리포푸스신증(neuronal ceroid lipofuscinoses, NCL; CLN)의 유형중 하나이다. CLN2 질환은 2 세에서 4 세 사이의 후기 영아기 발병형 (LINCL, late infantile-onset NCL)으로 분류된다. 그러나 분자적 결함이 확인됨에 따라, 현재 CLN은 기저 유전자 결함에 따라 숫자로 분류된다. CLN2는 발병 연령에 상관없이 CLN2 유전자의 돌연변이에 의해 유발된 CLN을 의미한다. 이 질환은 선천성 대사질환으로 특정 지방이 뇌뿐 만 아니라 신체 다른 조직의 신경세포 내에 과립형태의 알갱이로 이루어진 색소성 지질(pigmented lipids, lipopigments, 세로이드, 그리고 지방갈색소)의 비정상적인 축적을 이루는 것이 특징이다.
  (※ CLN1 유전자 변이의 경우 palmitoyl protein thioesterase-1 효소 결핍으로 인한 NCL 유발)

표 5. 국가별 CLN2 유병 및 발생 환자 수의 추정치

국가	인구 [a] (100 만 명)	연간 출생아 수 [a] (1,000 명)	CLN2 유병환자 수 [b]	연간 CLN2 발생환자 수 [c]
미국	322	4,000	242	20
프랑스	66	819	50	4
독일	81	715	61	4
이탈리아	61	503	46	3
영국	65	776	49	4
스페인	46	417	35	2
한국	52	401	39	2

[a] 출처: 유럽의 https://ec.europa.eu/eurostat, 미국의 www.census.gov, 한국의 국가통계포털(Korean Statistical Information Service, KOSIS). 한국의 경우, 2015~2017 년의 평균 출생아 수가 사용됨.
[b] 인구 100 만 명 당 0.75 명의 유병률 추정치
[c] 출생아 10 만 명 당 0.5 명의 발생률 추정치

- 증상 : CLN2 질환은 CLN2 유전자의 돌연변이에 의해 유발되는 트리펩티딜 펩티다제-1 (TPP1)의 결핍을 특징으로 하는 희귀 유전 질환이다. TPP1이 결핍된 경우, 해당 효소에 의해 정상적으로 대사되는 리소좀성 저장 물질이 여러 기관에 축적되며, 중추 신경계에 축적되면 신경 퇴행성 증상 및 궁극적으로 사망이 초래된다. 증상의 발현 시기는 전형적으로 2 세에서 4 세 사이이며 (Chang 2011; Kurachi 2000) 평균 진단 연령은 4 세이다. 환자는 전형적으로 처음에 경련 발작을 나타내며, 이어 운동 실조, 근육 간대 경련, 언어 장애, 인지 손상 및 발달 퇴행을 나타낸다. 이후 시력과 운동 능력의 저하가 이어진다. 환자는 약 6 세까지 실명하게 되며 휠체어에 의지하여 질병 후기 단계 동안 식물 인간 상태에 이르게 된다. 일반적으로 10 세에서 16 세 사이에 사망하게 된다. 치료받지 않은 CLN2 질환은 진행되어, 비가역적 언어 퇴행, 보행 장애, 불수의 운동, 발작, 구근 기능장애, 실명, 종국에는 사망을 초래한다 (Williams, 2006, Biochim.Biophys.Acta). 현재 CLN2 질환에 대해 승인된 요법은 없다.

- 작용기전 : BMN 190은 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포에서 발현된 재조합 인간 트리펩티딜 펩티다제-1(rhTPP1) 형태이다. rhTPP1은 효소적으로 비활성인 544개 아미노산 길이의 전구효소(pro-enzyme)로서 생산된다. 펩티드 사슬의 동위체평균 분자량은 59313.76 Da 으로 산출된다. 프로 효소는 리소좀에 흡수된 후 생체 내(in vivo, acidic ph)에서 활성화되어 성숙한 활성형 프로테아제(protease)를 형성한다. 활성형 TPP1은 리소좀성 저장 물질을 대사시킬 수 있으며, 본 대상 질환의 맥락에서 질병 관련 신경퇴행 현상 및 시력 소실을 감소시킬 수 있다.

- 진단 (Diagnosis) : CNL2의 진단은 전체적인 임상 평가, 자세한 환자의 가족력, 임상 증상, 피부 조직의 전자현미경 검사, 조직화학 평가 등의 여러 가지 특별검사를 근거로 이루어지며, 많은 경우에서 최근에 밝혀진 여러 유전자들의 돌연변이 존재를 확인함으로써 확진할 수 있다.
  · 피부 또는 조직 검사 : 전자현미경으로 생검된 피부나 조직을 검사하면 전형적인 NCL의 침착물을 검사할 수 있다. 이러한 침전물은 피부 세포 특히 땀샘에서 일반적이다. 조직샘플의 연구에서 신체를 포함한 세포들의 신체내에 막으로 결합된 공간에(cytoplasm:세포질) 색소성 지질(pigmented lipids, lipopigments, 세로이드, 그리고 지방갈색소)의 비정상적인 축적이 나타난다. 소아 신경 세로이드 리포푸신증(JNCL)은 지문형(fingerprints)의 출연이 특징적이다. 또한 신체의 다른 조직과 림프구 등의 세포에 유사한 침전이 나타난다.
  · 눈의 전기적인 검사 : CLN2 아동들에게 망막에 빛으로 자극을 주어서 망막의 반응을 전기적으로 기록하

는 망막전위도검사(Electroretinogram, ERG), 빛의 자극에 대한 시각유발전위검사(visually evoked potential, VEP)에서 눈의 반응의 결핍이 나타날 수 있으며, 진행성 망막색소변성과 시각신경위축을 확인할 수 있다. 이러한 검사는 아동의 신경 세로이드 리포푸신증(NCL)에서 나타나는 다양한 안과적 문제를 발견할 수 있다.

- 뇌 스캔(brain scan) : 자기공명영상(MRI) 검사로 신경 세로이드 리포푸신증 환자들의 뇌 위축 상태를 확인할 수 있다. 전체 뇌용적, 뇌척수액 용적, 전체 피질의 회백질 용적, 전체 백질 용적, 전체 뇌 겉보기 확산계수를 측정한다.
- TPP-1 효소의 활성 분석 : CLN2는 TPP1에 대한 생화학 검사를 통해 진단될 수 있다. TPP1 효소는 pH값 기준으로 산성에서 최적의 in vitro 활성을 보이는 펩스타틴-비감수성 리소좀 세린 엑소펩티다제이다. 최근 이중질량분석법(tandem mass spectrometry) 호환 기질이 개발되었지만, 대부분의 진단실험실에서는 형광 기질인 Ala-Ala-Phe-7-amido-4-methylcoumarin을 사용하여 TPP1 효소의 활성을 평가하고 있다. TPP1 효소의 활성은 섬유아세포, 백혈구, 건조혈반(dried blood spot, DBS), 타액 등 다양한 형태의 시료에서 평가될 수 있다. 최적의 표준 실험실 진단법은 TPP1 효소의 활성 결핍을 입증(PPT1 및 베타-갈락토시다제와 같은 대조효소의 정상적 활성과 함께)한 후, TPP1/CLN2의 각 양친 대립유전자에서 1개의 병원성 돌연변이를 검출하는 분자분석을 실시하는 것이다 (Fietz 2016).
- TPP1/CLN2 분자분석 : CLN2의 진단은 TPP1/CLN2 유전자의 반대편 염색체 상(in trans)에서 2개의 병원성 변이형/돌연변이(TPP1 효소 결핍과 연관된)를 동정함으로써 확정될 수 있다. TPP1/CLN2 유전자는 11번 염색체(11p15)에 위치하며, 13개의 엑손(exon)을 포함하고, 길이는 6.7kb이다. 그러나, CLN2에 대한 유전형질분석(genotyping)에서 단 1개의 돌연변이 또는 의미가 불확실한 변이형(variant of uncertain significance, VUS)만 발견되는 경우가 일부 제한적으로 확인된다. 이러한 이유로, 국제전문가패널은 TPP1 활성 결핍에 대한 입증과 TPP1/CLN2 유전자의 각 대립유전자에서 병원성 돌연변이의 동정이 최적의 표준진단법이라고 인정하였다.

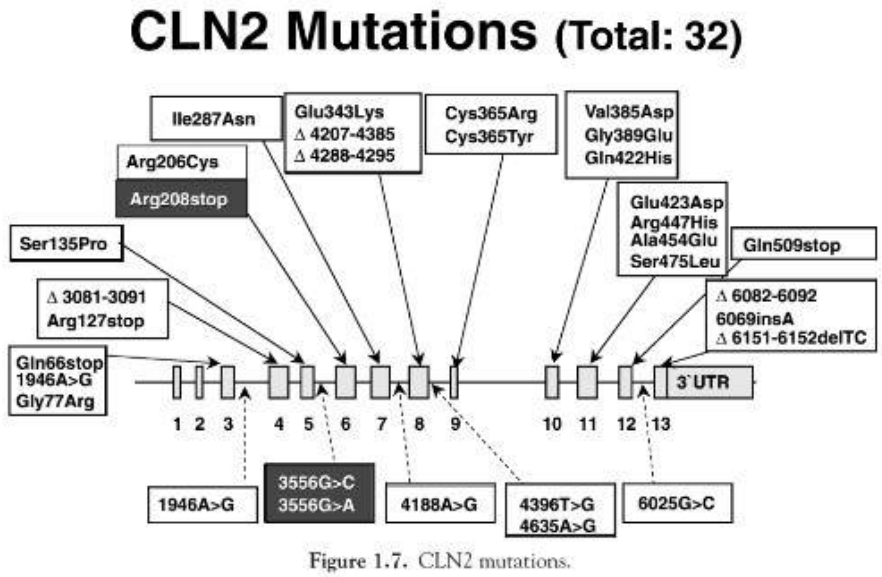


Figure 1.7. CLN2 mutations.

- 질환관련 평가척도 : CLN2 질환의 임상 중증도는 2 가지의 유사 임상척도인 Hamburg 및 Weill-Cornell Medical College (WCMC) CLN2 척도로 정량화하였다. 두 척도 모두는 질병경과동안 2 세 이상의 소아에서 기능을 측정하는 질병-기반 임상 평가의 0-12점 목록표이다. 각 척도는 4 가지 영역으로 구성된다: Hamburg (운동, 언어, 시력, 발작) 및 WCMC(보행, 언어, 간대성근경련증, 영양섭취). 두 척도의 각 영역 내에서 0~3 점 점수는 연령에 적절한 정상 (3)에서 기본적 기능을 못함 (0)을 나타낸다. 두 척도를 평가에 활용하기 위해 공통부분인 운동(M) 및 언어(L) 부분을 1차 평가변수로 설정하였다.

Table 2.7.3.1.2.1: Hamburg (190-901) and Adapted CLN2 (190-201/202) Rating Scales

Domain	Score	HML Scale (190-901)	ML Scale (190-201, 190-202)	Rationale for Modifications
Motor	3	Walks normally[a]	Grossly normal gait. No prominent ataxia, no pathologic falls	Clarification
	2	Frequent falls, obvious clumsiness	Independent gait, as defined by ability to walk without support for 10 steps. Will have obvious instability, and may have intermittent falls	Clarification. Added "step" criteria to clarify and harmonize the definition of gait changes across sites/investigators
	1	No unaided walking or crawling only	Requires external assistance to walk, or can crawl only	Clarification
	0	Immobile, mostly bedridden	Can no longer walk or crawl	Clarification
Language	3	Normal[b]	Apparently normal language. Intelligible and grossly age appropriate. No decline noted yet	Clarification
	2	Recognizably abnormal	Language has become recognizably abnormal: some intelligible words, may form short sentences to convey concepts, requests, or needs. This score signifies a decline from a previous level of ability (from the individual maximum reached by the child)	Clarification. Added the language baseline definition to loss of function
	1	Hardly understandable	Hardly understandable. Few intelligible words	Clarification
	0	Unintelligible or no language	No intelligible words or vocalizations	Clarification

· 덴버 II 발달선별검사(Denver II Developmental Screening Test) - 덴버 II 는 덴버 발달선별검사의 개정 및 업데이트 본이다. 이 검사는 유아기 및 미취학 아동 발달에 대해 모니터 하기 위해 설계되었다. 검사는 4 가지 일반 기능을 포함한다: 개별 사회성 (미소 짓기 등), 소동작 (잡기 및 그리기 등), 언어 (단어 결합 등), 및 대동작 (걷기 등). 검사 연령 범위는 출생 시부터 6 세까지이다. "cautions"은 더 어린 건강한 어린이 75% 이상이 수행할 수 있는 행동에 대해 거절하거나 못한 경우 표기, 'delay' 더 어린 건강한 어린이 90% 이상이 수행할 수 있는 시험에 대해 거절하거나 못한 경우 표기. 운동 및 언어 영역 점수에서 'cautions' 및'delay'조합은 발달단계에 대해 다음과 같이 해석될 수 있다 'normal','suspect', 'untestable' : 'suspect'는 2개 이상의 cautions과/또는 1개 이상의 delay 존재

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- TPP1 제제에 대한 최초허가 신청으로, 유사제제에 대한 국내 사용경험은 아직 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정

연번 (공고일)	성분	대상질환
253 (2019.4.16.)	세르리포나제알파(주사제)	트리펩티딜 펩티다제 1 (TPP1) 결핍으로 인한 제2형 신경세포 세로이드 라이포푸스신증(CLN2)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 세르리포나제알파
- 일반명 : 세르리포나제알파

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 순도, 모세관등전집속시험, 함량, 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 염화칼륨, 염화마그네슘육수화물, 염화칼슘수화물, 인산수소나트륨칠수화물, 인산이수소나트륨일수화물, 염화나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액<해당사항 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제 ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 □불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 순도)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 희귀의약품으로 품질에 관한 전체 심사 자료가 제출되었으며, 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존 시험	≤-60℃, 36개월	상업용 용기와 동일 재질 (PC/PE)	1) 상업용 공정(제조원 I) 2014년 제조 2배치(임상용) : 36개월 2) 상업용 공정(제조원 I) 2014년 제조 PPQ 3배치(상업용/임상용) : 36개월 3) 상업용 공정(제조원 I) 2016년 제조 PPQ 2배치(상업용/임상용) : 18개월 4) 상업용 공정(제조원 II) 2016년 제조 임상용 1배치 : 24개월 5) 상업용 공정(제조원 II) 2016년 제조 PPQ 3배치(상업용) : 18~24개월 6) 상업용 공정(제조원 II) 2017년 제조 1배치(상업용) : 9개월 7) 임상용(공정 D) 2배치 : 36개월
가속시험	5±3℃, 6개월		1) 상업용 공정(제조원 I) 2014년 제조 2배치(임상용) 2) 상업용 공정(제조원 I) 2014년 제조 PPQ 3배치(상업용/임상용) 3) 상업용 공정(제조원 I) 2016년 제조 PPQ 3배치(상업용/임상용) 4) 상업용 공정(제조원 I) 2016년 제조 PPQ 3배치(상업용) 5) 상업용 공정(제조원 I) 2017년 제조 1배치(상업용) 6) 임상용(공정 D) 2배치
분해유도 시험 (S.3.1)	고온, 낮은 pH, 높은 pH, 산화, 교반, 동결-해동 반복		1) 임상용(공정 D) 1배치 2) 상업용 공정(제조원 I) I 2014년 제조 2배치(임상용) 3) 상업용 공정(제조원 I) I 2014년 제조 PPQ 3배치(상업용/임상용) 4) 상업용 공정(제조원 I) 2016년 제조 PPQ 3배치(상업용)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5℃, 24개월	완제의약품과 동일 재질 (10 mL 유리 바이알)	1) 상업용(V제조원) 8배치 24개월 2) 상업용(P제조원) 5배치 24개월 3) 임상용 1배치(P제조원)(1 mL) 24개월
가속시험	-40±10℃, 24개월		2) 상업용(P제조원) 1배치 3) 임상용(P제조원) 1배치(1 mL)
가혹시험	5±3℃, 6개월		1) 상업용(V제조원) 8배치 2) 상업용(P제조원) 5배치 2) 임상용(P제조원) 2배치(1 mL)
광안전성시험	Q1B 조건		1) 상업용(V제조원) 3배치

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 : 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '-60℃ 이하에서 36개월 보관 가능' 인정
  - 한국에 등록되는 상업용 제조원(II) 제조 배치는 24개월의 장기보존결과가 제출되었으나, 우리나라 허가 이전에 미국 및 유럽 등 해외에 등록된 상업용 제조원(I)에서 제조된 상업용 배치와의 광범위한 비교동등성 평가 및 그 동안 제조된 다수의 상업용 배치 분석 결과가 기준설정근거 등 품질 관리의 근거로 제출됨에 따라 두 제조

원 간의 품질의 동등성 및 일관성이 인정됨 (한국에 등록되는 상업용 제조원(II) 제조 DS 배치를 이용한 DP 4 배치의 장기보존시험결과(3~12개월) 및 가속시험결과(3~6개월)도 제출되었으며, 장기보존시험 결과는 유의한 변화를 보이지 않았음)

- 상업용 제조원(I)의 공정 밸리데이션, 상업용 배치 분석 결과 및 안정성시험 결과가 제출되었음

- 완제의약품 : 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '차광밀봉용기, -25 ~ -15 ℃ (동결된 상태로 세워서 -25 ~ -15 ℃ 보관), 제조일로부터 24개월' 인정

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여 경로*	투여 기간	용량	GLP	study #	결과
단회 투여 독성 시험	cynomolgus monkey (3/군)	뇌실 (ICV)	단회 (~4 hr)	5, 14, 20mg (3, 7, 14일 회복)	Y	0190-09-071	- CNS 또는 기타장기에서 BMN 190 관련 독성소견 없음 - 과립성 침윤 및 신경변성의 변화가 대조군을 포함한 모든 동물뇌(ICV 카테터 관 경로)에서 관찰: 기기삽입에 의한 것으로 판단 - **NOAEL = 20mg**
	cynomolgus monkey (5/성/군)	IT-L	단회 (~4 hr)	14mg (3일 회복)	N	BMN 190-11-046	- BMN 관련 독성소견 없음 - 뇌실 주위의 심부 뇌구조 약물분포 정밀 확인결과 IT-L 투여보다 ICV 투여시 분포면적이 넓음
반복 투여 독성 시험	TPP-null and wild type dachshund dog (4개월령)	IT-C	월 1회, 3개월 (bolus)	32mg	N	0190-09-066	- 대조군(정상) 및 질환군 모두 과민반응 나타남 - 뇌, 척수, 심장, 신장, 간 또는 폐의 조직학적 이상 없음 - 질환군의 리소좀 축적상태에서 신속제거로 인한 영향은 없음 - 질환군의 경우 약물투여에도 불구하고 3개월 뒤 대뇌 및 소뇌위축, 신경세포 괴사는 나타남 - 항BMN 190항체 생성
	TPP-null and wild type dachshund dog (2.5개월령)	ICV, IT-L, IT-C** (~2 or 4 hr)	2주 1회 9개월	0, 4, 16mg	N	0190-10-077	- 대조군(정상) 및 질환군 모두 과민반응 발생 → 항히스타민 전처치로 증상 개선 - 약물관련 체중, 먹이섭취, 임상병리, 장기무게(뇌포함), 육안적 부검소견 및 전신 조직 병리학적 변화는 관찰되지 않음 - 질환군의 리소좀 축적상태에서 신속제거로 인한 영향은 없음 - 부적절한 바늘삽입으로 인한 치사가 대조군 및 질환군에서 각각 3건씩 발생 - 뇌에 카테터 삽입으로 인한 주변조직 염증반응 - 항BMN 190항체 생성(이종반응) : CSF 및 혈장 중 농도 유사함 - **NOAEL= 16mg**
	TPP-null and wild type dachshund dog	ICV, IT-L, IT-C** (~4 hr)	2주 1회 18개월	48mg (초기에 2mg씩 용량 증가 → 4개월까지	N	0190-12-009	- 몇몇 사망원인은 CLN2 질환 진행 및 카테터 삽입으로 인한 수두증과 수막염에 의함이며 시험물질과의 관련성은 없었음 - 48mg 2~3회 주입시 과민반응관찰

	(2.5개월령)			용량적응)			되여 용량을 점진적으로 증가시켜 투여하자 48mg 용량에 대해 탈감작 유도되어 과민반응 발생하지 않음 - 리소좀 물질의 신속제거로 인한 영향 없고 카테터 주위에 염증반응 관찰 - 장기무게(뇌포함) CNS 및 전신장기에 있어 독성소견 없음 - **NOAEL= 48mg**
	TPP-null and wild type dachshund dog (4개월령)	ICV, IT-L, IT-C** (~4 hr)	2주 1회 6개월	16mg	N	190-12-027	- NOAEL=16mg - 몇몇 사망 원인은 CLN2 질환 진행에 의한것이며 시험물질과의 관련성은 없음 - 카테터 주변 염증반응 - TPP1 불활화군에서는 질환진행관련 자가형광저장축적, 성상세포증, 신경 섬유 퇴행 및 신경세포 손실 나타남 - 조직병리학적 평가 및 심장, 폐, 간, 신장 또는 기타조직에서 독성소견 없었음

* 투여경로 : ICV(intracerebroventricular, 뇌실), IT-L(Intrathecal lumbar, 척수강 요추), IT-C(Intrathecal cisternal, 척수강 수조)

** 개에서 ICV 투여경로관련 특허가 걸려있어 3가지 투여경로를 하게됨(만료 되기전까지)

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 동물종: 단회 투여 시험과(사이노몰거스 원숭이) 정상 및 CLN2 질병 모형에서의 반복 투여 시험 (TPP1-KO 마우스, 및 야생형 (wild type, WT(Wild Type)) 및 TPP1-불활화 닥스훈트 개)에서 수행되었다. 높은 수준의 TPP1 아미노산 서열 유사성(인간과 마우스, 개, 원숭이 사이 91%, 95% 및 98%), 리소좀에서 만노즈 6 포스페이트 수용체 (CI-M6PR) 발현, 아미노산 서열 유사성(81%, 86% 및 98%)을 고려할 때 적절하다. 개 및 원숭이는 더 복잡하고 큰 뇌 및 인간과 유사한 CSF 전환율을 포함하여, 설치류에 비해 인간과 더 유사한 CNS 및 CSF 매개 변수를 보이며 특히, 원숭이는 인간과 유사한 반 직립(semi-upright) 자세와 CNS 해부학을 보이므로, 원숭이를 대상으로 한 CNS 분포 시험이 인체 뇌 분포를 대변할 수 있는 적절한 종으로 판단된다.
- 용량 및 투여경로: 임상예정경로는 뇌실내 투여이며, 임상전 독성 및 TK 수행을 통해 intrathecal(척수강) 투여보다 뇌실내 투여가 더 효과적으로 약물을 전달(분포)함을 확인하였다. 원숭이 및 닥스 훈트 개 ICV 시험에서의 용량은 주입속도, 주입시간 및 BMN 190 최대 투여가능 용량을 기준으로 선택되었다. 주입 조건은 CSF 부피의 급격한 변화가 두 개 내압에 미치는 영향을 최소화하고 주입 과정에서 동물 마취 시간을 최소화하도록 선택되었다. 초기 시험에서 가능한 최대 용량은 닥스훈트 개에서 16 mg이었고 원숭이에서 20 mg이었다. 반복투여 마지막시험에서 최대 투여가능 약물 용량은 원료의약품 농도의 증가로 인해 48 mg이었고 이 용량은 NOAEL로 뇌무게에 근거하여 환산시 사람(2~5세 소아의 평균 뇌질량)에 대한 HED는 960 mg 이었다.

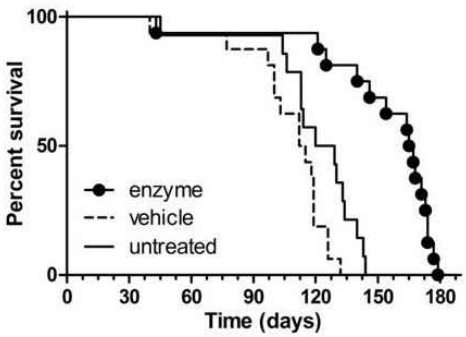
5. 약리작용에 관한 자료

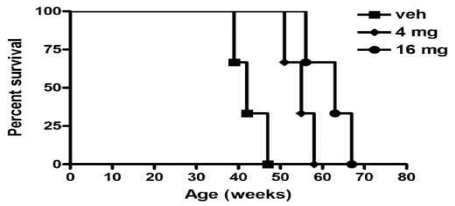
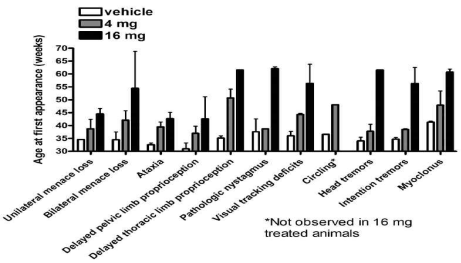
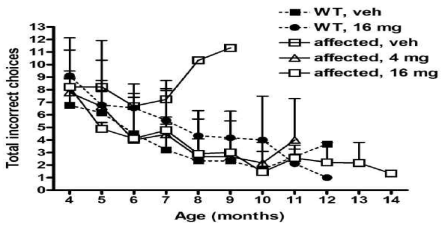
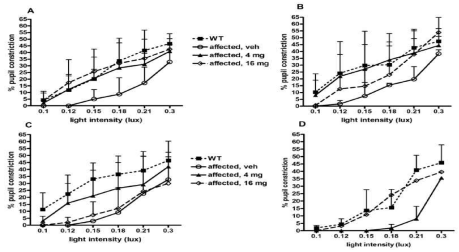
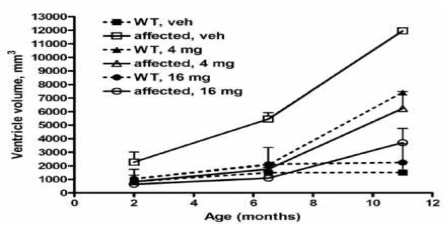
5.1. 약리작용시험 개요

- 한 건의 시험관 내 시험 및 5 건의 생체 내 시험을 통해 비임상 PD 및 안전성 약리학 규명

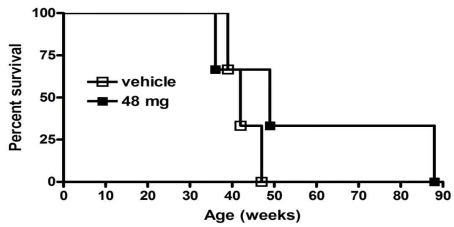
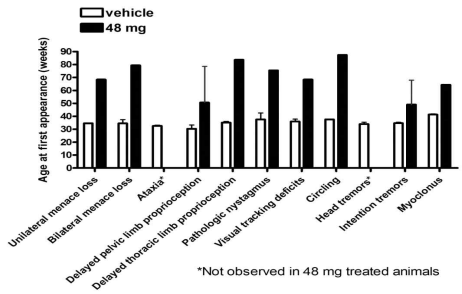
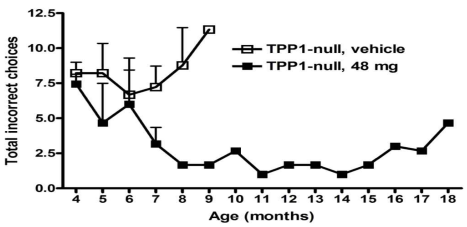
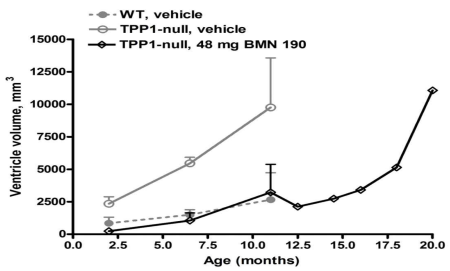
- 시험관 내 PD 평가는 TPP1-결핍 인간 섬유아세포에서 수행되었다.
- BMN 190의 일차 생체 내 PD 효과는 5건의 반복 투여 시험을 통해 평가되었다: 한 건의 TPP1-KO 마우스를 대상으로 한 시험 및 4건의 TPP1 불활화 닥스 훈트 개를 대상으로 한 시험 (3-, 9-, 6- 개월까지, 18개월까지의 시험 기간)
- 안전성 약리 시험은 단독으로 수행되지 않았다. 단회 ICV 투여 원숭이 시험(0190-09-071)을 통해 심혈관 (CV) 및 호흡기 안전성 약리학 매개 변수를 평가하였다. CNS 및 CV 안전성 약리학 매개 변수는 WT(Wild Type) 및 TPP1-불활화 닥스 훈트 개에서의 반복 투여 시험(0170-10-077)을 통해 평가되었다.

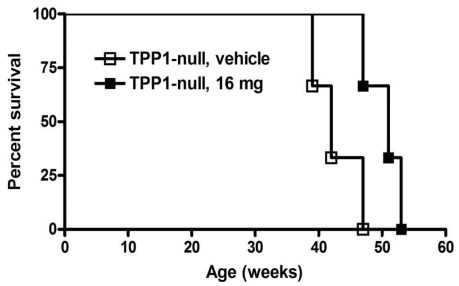
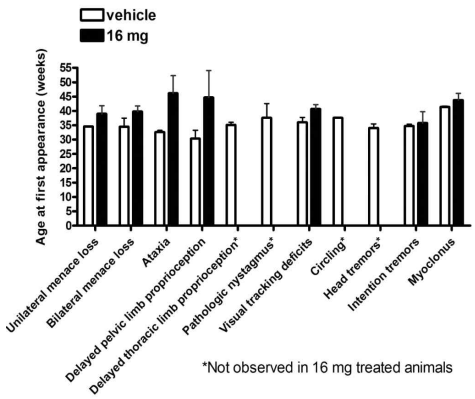
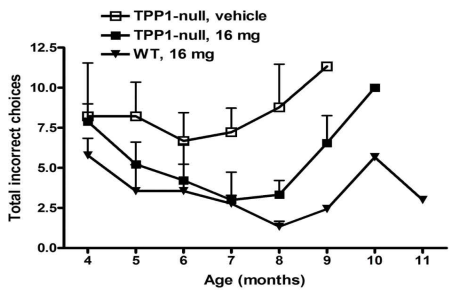
5.2. 효력시험

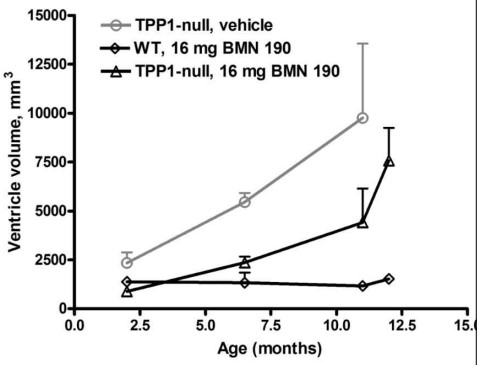
구분	제목	시험방법	결과요약	시험번호
in vitro				
in vitro 흡수	TPP1-결핍 인간 섬유아세포(fibroblast)에서 BMN 190 의 세포 흡수 측정	BMN 190 연속 희석액 (0.625 - 20 nM)과 함께 섬유모세포를 37° C에서 48 시간 동안 배양후 TPP1 활성 측정	배양 후 용해물에서 TPP1 활성측정 결과 BMN 190 개별 로트에 대한 Kuptake 범위는 평균 ~3.1 nM 이었다. (Kuptake 는 세포 흡수가 최대 속도의 절반이 되는 농도로 정의된다)	TR-00195
in vivo				
동물종	**제목/ 목적**	**투여경로 용량 (mg/kg)**	**결과**	**시험번호**
TPP1 KO Mouse	TPP1-KO 마우스에서 반복 투여 IT-L 약리학 시험 1. 저장물질 축적 평가 2. 수명에 미치는 영향	IT-L로 투여 1. 15주령때 0.27mg 연속 3일 투여 및 마지막 투여 24시간 뒤 도태(군별 6마리) 2. 4주령 0.4mg 및 위약을 1일 1회 3일간 투여 후 수명 모니터링(군별 16마리)	· 투여 후 뇌에 분포하였고 뇌 균질물에서 TPP1 효소 활성은 TPP1-KO 마우스의 내인적 수준 대비 2.6-3.3 배 증가하였음 · 비투여 동물 및 운반물질 투여 동물 대비 수명을 각각 평균 32% 및 44% 증가  	BMN 190-12-010
Dachshund TPP null	TPP1-불활화 및 야생형 닥스훈트 견에서 3 개월	IT-C 32mg,월 1회씩 3달 투여	· 주2회 신경검사(질병진행평가), 시각기능, 동공 빛반사(PLR), 인지기능 평가결과 투여군과 비투여군에서 차	0190-09-066

	반복 투여 IT-C 독성, CNS 분포, 및 약리학 시험 1. 기능평가 2. 축적된 리소좀 저장물질 감소	WT 1 F Vehicle[a] TPP1-null 1 M Vehicle[a] WT 1 F BMN 190[b] TPP1-null 1 M BMN 190[b]	이 없었음 · 투여군에서 CNS 자가형광 리소좀 저장물질을 감소시킴으로써 뇌세포 리소좀으로 전달되어 TPP가 기능함을 대동물에서 입증	
Dachshund TPP null	야생형 및 TPP1-불활화 닥스훈트 견에서 9 개월 반복 뇌실내 투여의 약리학, 독성, 및 독성동태 시험 1 수명영향 2. 기능평가 3. 뇌실크기 측정	ICV, IT-L, IT-C** (~2 or 4 hr) 4 또는 16mg 2주 1회씩 9개월 투여 Group / Genotype / No. of animals / Treatment[ab] / Dose (mg) 1 WT 4[c] Vehicle 0 2 WT 3 BMN 190 4 3 WT 3 BMN 190 16 4 TPP1-null 3 Vehicle 0 5 TPP1-null 3 BMN 190 4 6 TPP1-null 3 BMN 190 16	1. 용량 비례적으로 수명 연장  2. 신경퇴행 지연효과  3. 용량 비례적 인지기능 보존  4. 동공 빛 반사(PLR)능력 회복  5. MRI 결과 뇌위축으로 발생하는 뇌실확장 약물투여에 의해 감소  	0190-10-077

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>· BMN 190 반복 ICV/IT-L/IT-C 투여는 신경퇴행 징후 출현의 지연, 신경 기능의 개선, 뇌 형태학의 안정, 및 수명의 연장으로 평가 시 TPP1-불활화 닥스훈트견에서 질병 진행을 유의하게 지연시킴
· 본 질환 모델에서 평가된 파라미터는 CLN 질병 척도의 일부로 평가된 것에 상응하므로, 이러한 개선이 CLN2 환자에서 효과를 기대할 수 있음</td><td></td></tr>
<tr><td>Dachshund TPP null</td><td>CLN2 닥스훈트견 모델에서 BMN 190 의 44주간 격주로 뇌실내 (ICV) 주입 시험/
1. 수명평가
2. 기능평가</td><td>ICV, IT-L,
IT-C**
(~2 or 4 hr)

~48mg 2주 1회, 18개월 투여
<table><tr><th>Genotype</th><th>No. of Animals</th><th>Treatment[ab]</th><th>Dose (mg)[c]</th></tr><tr><td>TPP1-null</td><td>3</td><td>BMN 190</td><td>Up to 48 mg</td></tr></table></td><td>1. 수명연장

2. 신경퇴행 지연효과

3. 인지기능 개선

4. MRI 결과 뇌위축으로 발생하는 뇌실확장 약물투여에 의해 감소
</td><td>BMN 190-12-009</td></tr>
</table>

			· 48 mg 용량 수준에서 BMN 190의 격주로 ICV 투여는 시험 0190-10-077 의 16 mg 용량에서 관찰된 것보다 CLN2 질병 진행 속도를 늦춤 · 이 용량으로 BMN190 을 투여 받은 3 마리 동물 모두가 CLN2 질병 진행이 아닌 CNS 카테터-관련 반응으로 인해 안락사되어 이 동물 모델에서 ICV 투여 시 수명 연장의 현실적 한계에 도달했다고 판단 · 용량과 관련된 수명 연장, 인지 기능 개선, 및 뇌 형태학 안정화는 CLN2 환자에서 BMN 190 의 용량 반응 및 치료 가능을 제시	
Dachshund TPP null	CLN2 닥스훈트 견 모델에서 BMN 190 의 44 주간 격주로 뇌실내 (ICV) 주입 시험 1. 수명평가 2. 기능평가	ICV, IT-L, IT-C** (~2 or 4 hr) ~16mg 2주 1회, 6개월간 투여 (0190-10-077에서는 2.5개월령이었으며 본 시험에서는 치료시작 사람연령(3~5세)에 상응하는 4개월 연령에서 시작)	1. 수명연장  2. 신경퇴행 지연효과  3. 인지기능 개선  	BMN 190-12-027

			4. MRI 결과 뇌위축으로 발생하는 뇌실확장 약물투여에 의해 감소  · 4 개월령에 16 mg BMN 190 투여를 시작하는 것은 TPP1-불활화 닥스훈트 견에서 CLN2 질병 진행을 약화시키는 데 있어 2.5 개월령에 ERT 를 시작하는 것 (시험 0190-10-077)보다 효과가 낮았음 - 2.5 개월령에 동일한 치료를 시작했을 때보다 개선이 감소하였고 4 개월령에 치료를 시작했을 때 뇌 위축에 영향이 없었음 - 본 시험에서 가변적 투여 요법을 사용하였고 시험 진행 시 투여 반응으로 인해 용량 수준을 감량했기 때문에 (Table 2.6.2.2.7.2 참조), 확정적 결론을 내릴 수 없음	

** 입체적 기법을 이용하여 ICV 카테터가 외과적으로 이식되었다. BMN 190 주입을 위하여 1 개 카테터는 외측 뇌실까지 이식되었고 연속적 CSF 수집을 위하여 1 개 카테터는 요추에 이식되었다. BMN 190 은 0.42 mL/hour 속도로 4 시간 주입을 통해 격주로 투여되었다. 투여는 CNS 카테터에 대한 반응으로 인해 안락사가 필요할 때까지 계속되었다. 두개골 성장 및/또는 개존 소실로 인해 외측 뇌실로부터 ICV 카테터가 분리되는 경우, IT-L 주입을 통해 가능할 때까지 투여가 계속되었다. ICV 및 IT-L 카테터 모두 더이상 사용할 수 없는 경우, 남은 용량의 BMN 190 는 IT-C 볼루스 주사로 투여

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 심혈관 (cardiovascular, CV), 호흡 또는 CNS 안전성 약리 시험은 수행되지 않았으나, PD 및 독성 시험에 CV 및 CNS 평가가 포함되었으며 6 건의 비임상 시험에서 BMN 190 과 관련된 CV, 호흡기 또는 CNS 유해 소견 없었음

- CV 파라미터는 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 GLP 단회 투여 독성 및 TK 시험 (시험 0190-09-071)에 포함되었으며, 심전도(electrocardiogram, ECG) 측정치 [PR 간격, QRS 지속시간, QT 간격, 보정 QT (QTc) 간격, RR 간격 또는 심박수]가 표면 3-유도 시스템을 이용하여 투여-전 기간에 1 회 그리고 제 1 일에 (투여 후 1, 6, 및 24 시간) 기록되었다. 심박수 또는 ECG 파형에 BMN 190 과 관련된 영향 없음
- CV 파라미터는 닥스훈트 견의 CLN2 질환 모델에서 수행된 비-GLP 반복 투여 시험에서도 평가되었으며 (BMN 190-12-027) 심박수, ECG 파형 또는 심초음파 파라미터에서 BMN 190 과 관련된 영향이 관찰되지 않았음
- CNS 안전성 약리 종합 시험은 수행되지 않으나 반복 투여 ICV/ITL/TIC-C 시험 (0190-10-077, BMN 190-12-009 및 BMN 190-12-027)에서 4, 16, 또는 48mg BMN 190 을 투여 받은 닥스훈트 견 (TPP1-불활화 및 WT)은 신경 및 임상 검사를 주 1 회 실시결과, WT 또는 TPP1-불활화 동물 모두에서 BMN 190 과 관련된 CNS 유해 작용을 암시하는 임상 징후가 관찰되지 않았음
- 질병 진행으로 인한 CNS 영향이 TPP1-불활화 닥스훈트 견에서 관찰되었으며, 질환과 관련된 신경학적 징후의 시작이 운반물질을 투여한 대조군과 비교하여 4 mg BMN 190 을 투여한 동물에서 약 3.5 – 11 개월, (4 개월령부터) 16 mg BMN 190 을 투여한 개에서 5 – 15 주, (2.5 개월령부터) 16 mg BMN 190 을 투여한 개에서 10 – 30 주, 그리고 48 mg BMN 190 을 투여한 동물에서 15 – 50 주 지연됨
- 4 건의 닥스훈트 견 시험 및 2 건의 원숭이 시험에서 호흡 기능에 대한 영향을 암시하는 BMN 190 관련 소견은 관찰되지 않았고, ICV 투여 후 호흡기 및 심혈관계에서 BMN 190 노출은 CNS 에 비해 낮으므로, 호흡기 및 심혈관계에서의 영향 가능성이 낮을 것으로 사료됨

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

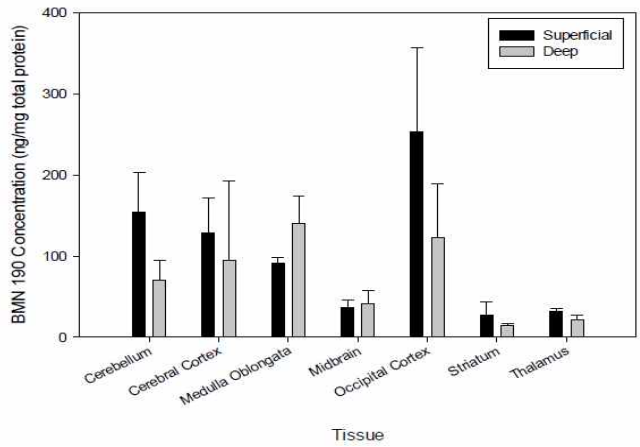
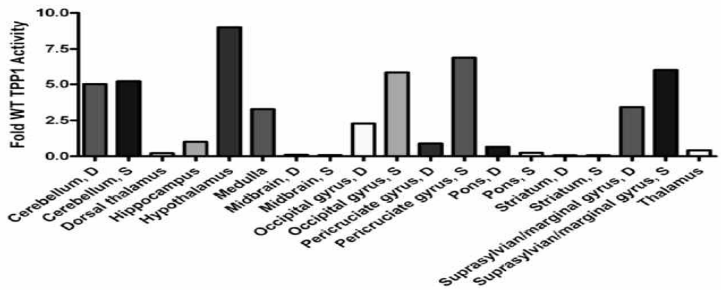
- 6건의 약동학(흡수, 분포), 약력학을 평가한 결과 보고서 제출(기존 독성시험 및 약리자료제출자료 중복)
- 분석법 및 밸리데이션 보고서 제출

제목	시험방법	결과요약	시험 번호
정상 비글 견에서 단회 척수강내-수조(IT-C) 투여의 CNS 분포 시험	비글견에서 IT-C 볼루스 투여 0, 8, 33, 128mg 단회 투여	· 뇌에서 BMN 190은 용량 및 부위 의존적 방식으로 분포하였고, 가장 효율적인 BMN 190 전달은 심층 조직보다 표층 조직에서 이루어 졌고, 척수 및 대뇌 피질에서도 검출됨 · 등쪽 시상 및 선조체 등 외측 뇌실에 가장 인접한 부위에서는 전달이 적었으며 BMN 190의 조직 반감기는 4.5 일로 추정됨	0190-08-034

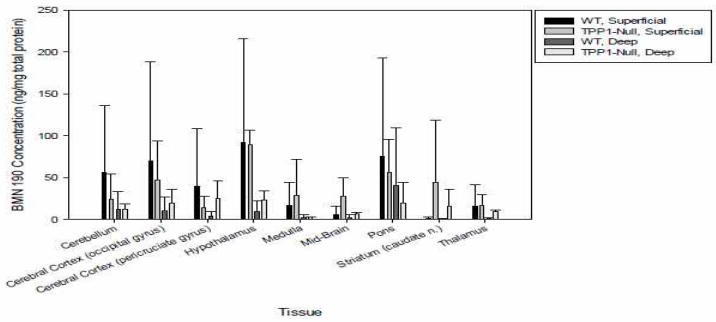
<table>
<tr>
<td>사이노몰거스 원숭이에서 3, 7, 및 14 일 회복기를 둔 단회 뇌실내 (ICV) 투여 독성, 독성동태, 및 CNS 분포 시험</td>
<td>ICV infusion 0, 5, 16, 20mg 단회 투여</td>
<td>
· BMN 190은 단회 ICV 주입 후 CNS 조직에 광범위하게 분포하였으며, Cmax 가 65.3 – 875 ng/mg protein 이었고 AUC_{0-t} 는 764 – 4490 ng day/mg protein 이었음

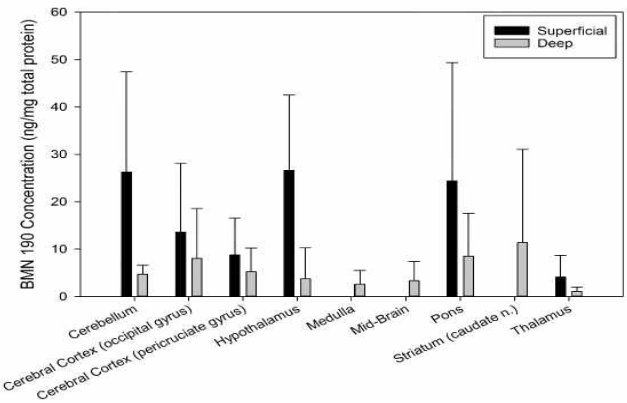
· 대부분의 CNS 조직에서 최대 조직 노출은 최초의 샘플 시점인 3 일째에 나타났으며, 대부분 조직에서의 반감기는 3 – 15 일

(CSF TK 파라미터)
<table>
<tr><th>Dose Group(s)</th><th>Dose Level (mg total dose), N</th><th>AUC_{0-t} (ng.hr/mL)</th><th>$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)</th><th>C_{max} (Ceof, ng/mL)</th><th>T_{max}[a] (hr)</th><th>$t_{1/2}$[b](hr)</th><th>$t_{1/2}$[c], hr</th></tr>
<tr><td>2</td><td>5 mg (N=3)</td><td>1045149 ±929796</td><td>1045018 ± 929930</td><td>317559 ± 304675</td><td>3.67 ± 0.289</td><td>7.63 ± 1.05</td><td>2.58 ± 1.33</td></tr>
<tr><td>3,6,7</td><td>14 mg (N=6)</td><td>5770165 ± 1112249</td><td>5770804 ± 1112008</td><td>968479 ± 323425</td><td>4.08 ± 0.492</td><td>24.1 ± 23.6</td><td>3.08 ± 0.759</td></tr>
<tr><td>4</td><td>20 mg (N=3)</td><td>6301848 ± 7178918</td><td>8672720[d]</td><td>1578854 ± 2212286</td><td>4.17 ± 0.289</td><td>7.62[d]</td><td>3.64 ± 0.83</td></tr>
</table>
(Plasma TK 파라미터)
<table>
<tr><th>Dose Group(s)</th><th>Dose Level (mg total dose), N</th><th>AUC_{0-t} (ng.hr/mL)</th><th>$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)</th><th>C_{max} (Ceof, ng/mL)</th><th>T_{max}[a] (hr)</th><th>$t_{1/2}$(hr)</th></tr>
<tr><td>2</td><td>5 mg (N=3)</td><td>6543 ± 6038</td><td>7589 ± 6276</td><td>1673 ± 2051</td><td>3.83 ± 0.29</td><td>15.5 ± 8.06</td></tr>
<tr><td>3,6,7</td><td>14 mg (N=6)</td><td>16760 ± 4631</td><td>17510 ± 4610</td><td>3669 ± 2104</td><td>4.25 ± 0.61</td><td>6.16 ± 2.16</td></tr>
<tr><td>4</td><td>20 mg (N=3)</td><td>28126 ± 14521</td><td>29070 ± 14393</td><td>4938 ± 2846</td><td>3.83 ± 0.29</td><td>6.31 ± 3.21</td></tr>
</table>
(CNS Tissue TK 파라미터)
<table>
<tr><th>Tissue</th><th>AUC_{0-t} (ng-day/mg protein)</th><th>C_{max} (ng/mg protein)</th><th>T_{max} (days)</th><th>$t_{1/2}$ (days)</th></tr>
<tr><td>Cerebellum, D</td><td>799</td><td>70.1</td><td>7.0</td><td>a</td></tr>
<tr><td>Cerebellum, S</td><td>1030</td><td>97.3</td><td>3.0</td><td>12.2</td></tr>
<tr><td>Cerebral cortex, D</td><td>764</td><td>65.3</td><td>3.0</td><td>87.2 (R^2=0.158)</td></tr>
<tr><td>Cerebral cortex, S</td><td>1310</td><td>156</td><td>3.0</td><td>8.39</td></tr>
<tr><td>Medulla, D</td><td>1430</td><td>171</td><td>3.0</td><td>8.71</td></tr>
<tr><td>Medulla, S</td><td>931</td><td>73.1</td><td>3.0</td><td>60.9</td></tr>
<tr><td>Midbrain, D</td><td>888</td><td>72.4</td><td>7.0</td><td>a</td></tr>
<tr><td>Midbrain, S</td><td>932</td><td>73.1</td><td>3.0</td><td>60.9</td></tr>
<tr><td>Occipital cortex, D</td><td>1160</td><td>141</td><td>3.0</td><td>9.32</td></tr>
<tr><td>Occipital cortex, S</td><td>2030</td><td>236</td><td>3.0</td><td>15.5 (R^2=0.485)</td></tr>
<tr><td>Striatum, D</td><td>1410</td><td>266</td><td>3.0</td><td>14.0</td></tr>
<tr><td>Striatum, S</td><td>1180</td><td>124</td><td>3.0</td><td>12.7</td></tr>
<tr><td>Thalamus, D</td><td>1410</td><td>266</td><td>3.0</td><td>3.67</td></tr>
<tr><td>Thalamus, S</td><td>1090</td><td>90.1</td><td>7.0</td><td>a</td></tr>
<tr><td>Cervical cord</td><td>4490</td><td>875</td><td>3.0</td><td>3.1</td></tr>
<tr><td>Thoracic cord</td><td>2350</td><td>392</td><td>3.0</td><td>4.56</td></tr>
<tr><td>Lumbar cord</td><td>3320</td><td>557</td><td>3.0</td><td>3.51</td></tr>
</table>
</td>
<td>0190-09-071</td>
</tr>
<tr>
<td>사이노몰거스 원숭이에서 단회 척수강내-요추(IT-L) 투여 독성, 독성동태, 및 CNS 분포 시험</td>
<td>IT-L 단회투여, 14mg</td>
<td>
약동학:
BMN 190은 단회 IT-L 주입 후 뇌 조직에 광범위하게 분포되었고 전반적으로, 심층 조직에 비해 표층 조직에서 활성이 컸으나, 연수 및 중뇌는 예외였음
(CSF TK 파라미터)
<table>
<tr><th>Route of Administration</th><th>N</th><th>AUC_{0-t} (ng.hr/mL)</th><th>$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)</th><th>C_{max} (Ceof, ng/mL)</th><th>T_{max} (hr)</th><th>$t_{1/2}$[a] (hr)</th><th>$t_{1/2}$[b] (hr)</th></tr>
<tr><td>IT-L[c]</td><td>3</td><td>10971616± 1859862</td><td>10971616± 1859862</td><td>2666881± 703233</td><td>4.03± 0.0</td><td>1.63± 0.203</td><td>14.6±0.203</td></tr>
</table>
</td>
<td>BMN190-11-046</td>
</tr>
</table>

		(Plasma TK 파라미터) | Route of Administration	N	AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ [a], hr
---	---	---	---	---	---	---
IT-L[b]	3	37660± 10290	38820± 10020	7762± 3027	4.03± 0.0	6.26± 1.67	 **Figure 2.6.4.4.1.3.1: Brain Tissue Distribution of TPP1 in Cynomolgus Monkeys Following a Single IT-L Infusion of 14mg BMN 190**  	
야생형 및 TPP1-불활화 닥스훈트 견에서 3 개월 반복 척수강내-수조 (IT-C) 투여 독성, CNS 분포, 및 약리학 시험	IT-C 반복투여 32mg (월 1회, 총 4회)	**Figure 2.6.4.4.2.1.1: TPP1 Activity in Different Brain Regions following 4 monthly IT-C Administrations to TPP1-null Dachshund dog**  · BMN190을 투여 받은 TPP1-불활화 닥스훈트의 CNS의 많은 부위에서 효소 활성이 야생형에 비해 높은 수준으로 검출됨을 통해 BMN 190 IT-C 주사는 뇌의 대부분 부위에 활성 TPP1 효소를 전달하는 데 효과적임을 알 수 있음. · TPP1 활성은 CSF가 흐르는 곳 인접조직에서 가장 컸으며, 이는 CNS 조직 내에서 효소 분포의 기울기가 존재함을 시사함. · CNS 의 다른 부위에서, 효소 활성 수준이 뇌에 비해 척수에서 증가해 있었던 반면, 망막 TPP1 활성 수준에 미치는 효과는 미미하였음. · 대부분의 내장 기관에서 TPP1 효소 활성은 적은 상승 수준을 보였지만, 간은 예외로 BMN 190 을 투여 받은 TPP1-불활화 동물의 TPP1 활성이 부형제를 투여 받은 야생형 동물에 비해 높았음. 이러한 고도의 간 흡수는 다른 효소 대체 치료제에서도 나타나는 현상이며 특히 TPP1 흡수를 매개하는 만노스 6 인산 수용체의 높은 발현 수준 때문일 것으로 추정됨. · 혈중 Cmax는 2183~10878 ng/ml이며 투여 1시간뒤 측정됨	0190-09-066
야생형 및 TPP1-불활화 닥스훈트	ICV, IT-L, IT-C	약동학:	0190-10-077

<table>
<tr>
<td>견에서 9 개월 반복 뇌실내 (ICV) 투여 약리학, 독성, 독성동태, 및 CNS 분포 시험</td>
<td>4, 16mg
2주 1회, 20회 투여</td>
<td>
<table>
<tr><th>Dose (mg)</th><th>Dose Number</th><th>N[b]</th><th>AUC_{0-t} (ng-hr/mL)</th><th>$AUC_{0-\infty}$ (ng-hr/mL)</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>T_{max} (hr)</th><th>$t_{1/2}$ (hr)</th><th>Vz (mL)</th><th>CL (mL/hr)</th></tr>
<tr><td>4</td><td>1</td><td>2</td><td>$1.88x10^6$ ($5.98x10^5$)</td><td>$1.88x10^6$ ($5.98x10^5$)</td><td>$4.73x10^5$ ($2.46x10^5$)</td><td>2.75 [2.5, 3]</td><td>10.2 (5.34)</td><td>35.9 (27.9)</td><td>2.25 (0.717)</td></tr>
<tr><td>16</td><td>1</td><td>6</td><td>$6.45x10^6$ ($3.45x10^6$)</td><td>$6.45x10^6$ ($3.45x10^6$)</td><td>$1.46x10^6$ ($9.13x10^5$)</td><td>3 [2.5, 5]</td><td>5.86 (3.39)</td><td>54.5 (96.9)</td><td>5.66 (9.79)</td></tr>
<tr><td>16</td><td>10</td><td>2</td><td>$1.52x10^7$ ($1.49x10^7$)</td><td>$1.52x10^7$ ($1.49x10^7$)</td><td>$2.29x10^6$ ($2.71x10^6$)</td><td>6.5 [5, 8]</td><td>2.71 (0.0184)</td><td>6.71 (9.49)</td><td>1.71 (2.42)</td></tr>
</table>
ICV 4mg, 16mg 투여후 CSF에서의 Cmax는 각각 $4.73X10^5$ng/mL, $1.46X10^6$ng/mL였고 $AUC_{0-\infty}$는 $1.88X10^6$ 및 $1.88X10^6$ng-hr/mL이었고 반감기는 10.5시간 및 5.86 시간이었음

Figure 2.6.4.4.2.2.2: Mean BMN 190 Concentrations in Dachshund Dog Brain Tissues after Approximately 20 ICV/IT Administrations of 16mg BMN 190


부검 시 샘플을 수집한 모든 CNS 조직에서 BMN 190 이 검출되었으며, 위의 그림에서 표준 편차로 보여지듯이 동물 간에 큰 변동성 있음(투여횟수관련 동물 간 차이 있었으며, 상대적인 샘플 수집기간도 차이 있었음)
</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>닥스훈트 견의 CLN2 모델에서 44주 반복 48mg 뇌실내 (ICV) 투여</td>
<td>ICV, IT-L, IT-C
up to 48mg
2주 1회, 20회 투여</td>
<td>
Figure 2.6.4.4.2.3.1: Mean BMN 190 Concentrations in Dachshund Dog Brain Tissues Following ICV/IT Administrations of BMN 190


부검 시 CNS 조직 샘플 전반에 BMN 190 이 광범위하게 분포되었으며, 위의 그림에서 표준 편차로 보여지듯이 동물 간에 큰 변동성 있음(투여횟수관련 동물 간 차이 있었으며, 상대적인 샘플 수집기간도 차이 있었음)
</td>
<td>BMN 190-12-009</td>
</tr>
</table>

5.4.1 흡수(CTD 4.2.2.2)

- CSF 및 혈장 중 BMN 190 PK 프로파일은 야생형(wild-type) 및 TPP1-불활화 닥스훈트 개에서 ICV 주입 후 그리고 사이노몰거스 원숭이에서 IT-L 또는 ICV 주입 후에 측정. IT 또는 ICV 투여 후 CSF 중에서 고농도(약 1×106 ~ 3×106 ng/mL)의 BMN 190이 검출되어 표재성 및 심부 뇌조직에 효과적으로 약물을 전달할 수 있는 경로임을 증명했으며, 두 동물종 모두에서 CSF 중 최대 노출은 주입 종료 직후 확인되었다.
- BMN 190 CSF 노출 (Cmax 및 AUC)은 사이노몰거스 원숭이에서 평가된 5~20 mg 용량 범위 걸쳐 용량 비

례 수준을 상회하여 증가하였고, 닥스훈트 개에서 평가된 4~48 mg 용량 범위에 걸쳐 용량 비례 수준 미만으로 증가하였다.

- ICV 및 IT 투여 후 BMN 190에 대한 전신 노출이 관찰되었으며, BMN 190 혈장 농도는 단회 투여 후 CSF 농도 대비 100-1000 배 더 낮았다. CSF 노출은 단회 및 반복 투여 후에 유사하였지만 닥스훈트 개 모형에서는 반복 투여 후 혈장 노출이 단회 투여에 비해 더 낮은 것으로 나타났다. 항 BMN 190 항체는 반복 투여 후에 CSF 및 혈장 모두에서 검출되었다.

5.4.2 분포(CTD 4.2.2.3)

- CNS 분포 분석은 비글견에 대한 단회 IT-C 볼러스 주입, 사이노몰거스 원숭이에 대한 IT-L 및 ICV 주입, 닥스훈트 개에 대한 반복 IT-C 주입 및 닥스훈트 개에 대한 반복 ICV/IT 투여 후 수행되었다. BMN 190은 ICV 투여 후 정상 야생형 수준을 상회하는 농도로 중추 신경계에 광범위하게 분포하였다.
- 단회 IT-C 주사 후 비글견에서, 단회 IT-L 주입 후 원숭이에서, 4개월마다 IT-C 볼러스 주입 후 닥스훈트 개에서 유사한 CNS 분포 양상이 관찰되었다. BMN 190은 여러 CNS 부위에서 정상 야생형 TPP1 수준보다 2~40배 더 높은 광범위한 뇌 분포를 나타냈다. 또한, 대부분의 뇌 부위 검사에서 BMN 190 농도 구배가 관찰되었으며 표재성 조직 (< 3 mm 깊이) 검체에서 심부 조직 (> 3 mm 깊이) 검체보다 더 높은 농도가 확인되었다.
- 그러나 IT 투여 경로를 이용 시, 시상, 교뇌 및 중뇌와 같은 뇌실 인접 심부 뇌 구조에서는 BMN 190이 거의 또는 전혀 검출되지 않았다. 사이노몰거스 원숭이에 대한 단회 ICV 주입에 의한 CNS 분포 양상을 IT-C 또는 IT-L과 비교 시, 뇌조직으로의 광범위한 분포가 입증되었고, 뇌실 인접 심부 뇌 구조 (시상, 교뇌 및 중뇌)까지 더 큰 폭으로 분포하는 것으로 나타났다. 이러한 더 큰 폭의 분포는 ICV 투여 경로가 질병이 발생하는 더 많은 CNS 조직에 더 큰 폭의 BMN 190 노출을 제공할 수 있다는 사실을 시사하므로 ICV 투여의 사용이 뒷받침된다. 약 2주의 평균 CNS 조직 반감기 (CNS 부위에 따라 3.1 ~ 87.2 일 범위)는 격주 간격 ICV 주입을 통해 CNS 조직으로 지속적으로 높은 BMN 190 노출이 제공될 것이라는 사실이 시사된다.
- 닥스훈트 개에 격주 간격으로 ICV를 주입한 후, 4 mg 또는 16 mg 용량 수준에서 20회 ICV/IT 투여 후, 그리고 48 mg 용량 수준에서 42회 ICV/IT 투여 후 모든 개에서 채취한 CNS 조직 (소뇌, 대뇌 피질, 시상 하부, 수뇌, 중뇌, 교뇌, 선조 및 시상의 표재 및 심부까지 포함) 중에서 BMN 190이 검출되었다. BMN 190의 조직 분포 양상은 원숭이 모형에서 ICV 주입 후 관찰된 양상과 유사하였다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험

- 1건의 in vitro 시험과 6건의 in vivo 약동학(흡수, 분포), 약력학을 평가한 결과보고서가 제출되었며 in vivo 시험의 경우 독성시험에도 제출된 자료였다. 약리기전을 설명할 수 있는 시험관 내 흡수 시험에서는 TPP1이 결핍된 사람 섬유아세포에 BMN 190을 여러 농도로 공배양 한 후 세포의 TPP1 활성도를 측정한 결과 ~3.1nM 이상에서 세포내 흡수 되어 TPP1 활성이 나타냄을 확인하였다. 생체내 시험에서는 TPP-1 K/O 마우스 모델에서는 IT-L 투여시 대조군 대비 뇌내 TPP1 효소활성 2~3배 및 평균수명도 32~44% 정도 증가하였다. 독성시험에서도 제출된 TPP-1 불활성화 닥스훈트 모델에서 BMN 190 투여군의 경우 용량 비례적으로 수명연장, 신경퇴행 지연, 인지기능 보존, 동공 빛반사(PLR)능력 회복, 뇌 위축 감소 등 일차 약력학적 효과를 보여주었다.

- 안전성약리시험

- 단독 수행된 안전성 약리시험은 없고, 반복투여 독성시험의 일부 시험으로 수행된 심혈관 영향 평가에서 심

박수, ECG 파형, 심초음파 파라미터에 영향이 없었고, 호흡기능 관련 유해소견은 없었음. 질병 진행으로 인한 CNS 영향이 있었으나 BMN 190 투여로 신경학적 징후가 지연된 효과가 나타났음.

- ADME

- IT 또는 ICV 투여 후 CSF 및 뇌조직 중에서 고농도의 BMN 190이 검출되어 표재성 및 심부 뇌조직에 효과적으로 약물을 전달할 수 있는 경로이며 혈장에 존재하는 BMN 190은 CSF에 비해 100-1000배 적게 검출되었다. CNS 조직에서의 반감기는 약 2주이며, 투여용량에 비례하여 검출되는 농도도 증가하는 경향을 보였다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 자료제출 증명서(임상 및 비임상 제출자료) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 4건

① 190-201

격주마다 300mg 으로 최소 48 주 동안 뇌실내(ICV) 접근 장치를 통해 투여되는 BMN 190에 대해 완료된 1/2 상, 용량 증량, 다국가 시험

② 190-202

진행 중인 제 1/2 상 공개 연장 시험으로 190-201 에서 투여를 완료한 시험대상자를 등록하여 장기적 안전성과 유효성을 평가한 시험

③ 190-203

진행 중인 제 2 상 공개 시험으로, 본래 190-201에 참여한 CLN2 질병이 있는 형제/자매가 있는 시험대상자를 등록하였다. 시험은 이후 출생 후부터 <18 세까지의 모든 CLN2 환자를 포함하도록 변경되었다.

④ 190-901

109-201 시험결과를 치료받지 않는 자연경과 자료와 비교하기 위해 기존에 기관(미국, 독일)에 등록된 유사 환자와 매칭을 통해 선별된 시험자의 과거 기록을 분석한 시험이다. 190-901 보완 보고서는 29명에서 실시한 190-901 초기분석에 대해 추가 모집 등을 통해 49명에서 도출된 내용에 대해 확인하고 확장하였다.

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 해당사항 없음(시험물질의 약동학/약력학 특성은 190-201에서 평가)

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 6.2. 참조

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험번호	디자인	대상환자	투여용량 / 투여기간	평가항목 / 결과
1/2상	190-201	공개, 용량증량	3 ~ 16 세 CLN2 환자	· 코호트 1 : 30 → 100 → 300 mg → 안정용량(300 mg) 2주 1회 · 코호트 2 : 100 → 300 mg → 안정용량(300 mg) 2주 1회 · 코호트 3 : 300 mg → 안정용량(300 mg) 2주 1회 · 안정용량 : 300mg 2주 1회,	· 운동/언어 복합 점수에 대해 반응자 비율 87%로서 비치료 반응자 예상 비율 50%를 상회 · 언어 및 운동영역 반응자 각각 18명(78%), 16명(70%) · 48주간 평균 감소율 0.4점

				48주 투여	・내약성 양호(주요 이상반응 : 발열, 과민반응, 발작, 뇌전증, 두통, 구토)
1/2상	190-202	공개, 연장시험	3~16세 CLN2 환자	300mg 2주 1회, 240주 투여(96주 중간보고서 제출)	・운동/언어 복합 점수에 대해 반응자 비율 87% (190-201과 변화 없음) ・언어 및 운동영역 반응자 각각 12명(52%), 17명(70%) ・48주당 평균 감소율 0.27점 ・내약성 양호

6.5.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 48주에 비해 96주 시점에서 유효성이 약간 감소하는 경향을 보이나 여전히 대조군에 비해 현저한 질병 진행의 억제효과를 보임.

6.5.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험약과 관련된 이상반응으로 발열, 과민반응, 발작, 구토, 뇌전증 등이 발생하였음. 대부분의 이상반응은 경증 내지 중등증이었음. 이상반응은 관리가능하고 시험약 중단을 초래하지 않았음. 결론적으로 치료에 대한 내약성은 대체로 양호하였으며 시험대상자 집단에서 허용 가능한 안전성 프로파일을 나타냄.

6.6. 가교자료

- 해당 사항 없음(신청한 제품은 희귀의약품으로「생물학적제제등 품목허가심사규정」[별표 9]에 따라 가교자료 및 가교시험자료 제출대상이 아님)

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 임상시험 디자인은 단일군 1/2상 시험으로서 그 자체만으로 안전성 유효성을 확증하기 어려움. 다만 신청 적응증이 매우 희귀한 질환이라는 특수성을 고려할 때, 단일군 임상시험 실시의 타당성이 인정됨. 또한 비치료군 과거데이터와 비교시 치료군에서 현저한 치료효과가 예상되었고, 96주까지의 투여 시 치료에 대한 내약성이 대체적으로 양호하였고 대부분의 이상반응은 관리가능한 것으로 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA : 2017.05.30.
- FDA : 2017.04.27.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유사제품 없음