의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022-03-31</td><td>접수번호</td><td>20220053297</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">(주)사노피-아벤티스코리아</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">젠포자임주(올리푸다제알파)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">올리푸다제알파</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 올리푸다제알파 20 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.07.25.</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">냉장보관(2~8℃), 밀봉용기, 제조일로부터 60개월</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">일본(22.03.28), EMA(22.06.24) FDA(22.08.31.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 남주선, 김남수</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>최예진, 최경민, 진미령, 장정윤
안새롬(권도연), 김영림, 안광수</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>김해인, 이경욱, 김은주</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

소아 및 성인 환자에서 산성 스핑고미엘린 분해효소 결핍(ASMD)의 비-중추신경계(non-CNS) 증상 치료를 위한 효소 대체 요법

○ 용법·용량

이 약은 ASMD 또는 다른 선천성 대사질환 환자 치료 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여하여야 한다.
이 약은 전신 과민반응과 같은 잠재적인 중대한 이상 반응을 처치할 수 있는 환경에서 투여하여야 한다.

① 용량

체내 축적된 스핑고미엘린의 빠른 대사로 인해 생성되는 전염증성 분해 산물이 주입 관련 반응 및/또는 일시적인 간 효소 상승을 유발할 수 있다. 이러한 이상반응 중 대부분은 단계적 용량 증량을 통해 최소화될 수 있다.
체질량지수(BMI)가 30 이하인 환자에서 이 약의 용량은 실제 체중에 기반한다. BMI가 30을 초과하는 환자는 BMI가 30 을 넘는 성인 및 소아 환자 항목을 참고하여 투여용량을 조절한다.

단계적 용량 증량기

성인에 대한 이 약의 권장 시작 용량은 0.1 mg/kg로, 표 1에 제시된 단계적 용량 증량 지침에 따라 용량을 증량한다.

표 1. 성인에서의 단계적 용량 증량 지침

만 18세 이상의 성인 환자	
제1번째 투여 용량 (0번째 주 1일차)	0.1 mg/kg
제2번째 투여 용량 (2번째 주)	0.3 mg/kg
제3번째 투여 용량 (4번째 주)	0.3 mg/kg
제4번째 투여 용량 (6번째 주)	0.6 mg/kg
제5번째 투여 용량 (8번째 주)	0.6 mg/kg
제6번째 투여 용량 (10번째 주)	1 mg/kg
제7번째 투여 용량 (12번째 주)	2 mg/kg
제8번째 투여 용량 (14번째 주)	3 mg/kg (권장 유지 용량)

소아 환자에 대한 이 약의 권장 시작 용량은 0.03mg/kg로 아래 표 2에 제시된 단계적 용량 증량 지침에 따라 용량을 증량한다.

표 2. 소아에서의 단계적 용량 증량 지침

만 18세 미만의 소아 환자	
제1번째 투여 용량 (0번째 주 1일차)	0.03 mg/kg

제2번째 투여 용량 (2번째 주)	0.1 mg/kg
제3번째 투여 용량 (4번째 주)	0.3 mg/kg
제4번째 투여 용량 (6번째 주)	0.3 mg/kg
제5번째 투여 용량 (8번째 주)	0.6 mg/kg
제6번째 투여 용량 (10번째 주)	0.6 mg/kg
제7번째 투여 용량 (12번째 주)	1 mg/kg
제8번째 투여 용량 (14번째 주)	2 mg/kg
제9번째 투여 용량 (16번째 주)	3 mg/kg (권장 유지 용량)

유지기

소아 및 성인 환자에서 이 약의 권장 유지 용량은 3mg/kg로 격주 투여하는 것이다.

BMI가 30을 넘는 성인 및 소아 환자

체질량지수(BMI)가 30을 넘는 환자에서 단계적 용량 증량기 및 유지기에 투여하는 이 약의 용량을 산출하기 위해 사용되는 체중은 다음의 방법으로 추정한다.

용량을 산출하기 위해 사용될 체중(kg)=30×(m 단위의 실제 키)2

투여를 놓친 경우

예정된 이 약 투여일의 3일 이내에 투여하지 않은 경우, 투여를 놓친 것으로 간주된다. 이 약의 투여를 놓친 경우, 최대한 빨리 아래와 같이 그 다음 투여를 실시한다. 이후의 투여는 마지막 투여일로부터 2주마다 투여한다.

단계적 용량 증량기 동안:

- 1회 투여를 놓친 경우: 표 1(성인 환자) 또는 표 2(소아 환자)에 따라 단계적 용량 증량을 재개하기 전 마지막 내약 용량을 투여한다.
- 연속 2회 투여를 놓친 경우: 표 1(성인 환자) 또는 표 2(소아 환자)에 따라 단계적 용량 증량을 재개하기 전 마지막 내약 용량의 한 단계 아래 용량을 투여한다(단, 최저 용량은 0.3mg/kg임).
- 연속 3회 이상을 놓친 경우: 표 1(성인 환자) 또는 표 2(소아 환자)에 따라 0.3mg/kg으로 단계적 용량 증량을 재개한다.

투여를 놓친 후 다음 투여 용량이 0.3mg/kg 또는 0.6mg/kg인 경우, 표 1(성인 환자) 또는 표 2(소아 환자)에 따라 그 용량을 2회 투여해야 한다.

유지기 동안:

- 1회 투여를 놓친 경우: 유지 용량을 투여하고 그에 따라 치료 일정을 조절한다.
- 연속 2회 투여를 놓친 경우: 유지 용량의 한 단계 아래 용량(2mg/kg)을 투여한다. 이후 유지 용량(3mg/kg)을 2주마다 투여한다.
- 연속 3회 이상을 놓친 경우: 표 1(성인 환자) 또는 표 2(소아 환자)에 따라 0.3mg/kg으로 단계적 용량 증량을 재개한다.

모든 환자에 대해, 이 약으로 치료를 시작하기 전 1개월 이내에 베이스라인 아미노전이효소(알라닌 아미노전이효소(ALT) 및 아스파르트산 아미노전이효소(AST)) 농도를 측정한다. 모든 단계적 용량 증량기 동안 그 다음 투여 전 72시간 이내에 아미노전이효소 농도를 측정한다. 단계적 용량 증량기 동안 베이스라인 또는 투여 전 아미노전이효소의 농도가 정상 상한치(ULN)의 2배를 넘는다면 주입 완료 후 72시간 이내에 추가적으로 아미노전이효소의 농도를 측정해야 한다. 만약 투여 전 아미노전이효소의 농도가 베이스라인 또는 정상 상한치(ULN)의 2배를 넘는다면 이 약의 투여 용량을 조절(이전 용량의 반복 또는 감량) 또는 치료를 일시 중지할 수 있다. 만약

용량 조절 또는 치료 일시 중지를 한다면 치료 재시작은 표 1 및 표 2 의 단계적 용량 증량 지침 및 투여를 놓친 경우의 권장사항에 따라야 한다(세부 사항에 대해서는 4. 일반적주의 항 참고).

② 투여 방법

이 약은 정맥 내 주입하는 용도로 한정한다. 주입은 가급적 주입 펌프를 사용하여 단계적인 방식으로 실시해야 한다.

이 약은 재구성하고 희석한 후 정맥 내 주입한다. 주입 속도는 주입 관련 반응이 없는 경우에만점진적으로 증가시킨다(주입 관련 반응의 경우, 사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 항 참조). 각 주입 단계에 대한 주입 속도와 주입 시간(5분)은 표 3 및 표 4에 설명되어 있다:

표 3. 성인 환자에서의 주입 속도 및 주입 시간

용량 (mg/kg)	주입 속도 및 주입 시간				대략적인 주입 시간
	단계 1	단계 2	단계 3	단계 4	
0.1	20분 동안 20mL/hr	60분 동안 15mL/hr	-	-	35분
0.3 ~ 3	20분 동안 3.33mL/hr	20분 동안 10mL/hr	20분 동안 20mL/hr	160분 동안 33.33mL/hr	220분

표 4. 소아 환자에서의 주입 속도 및 주입 시간

용량 (mg/kg)	주입 속도 및 주입 시간				대략적인 주입 시간
	단계 1	단계 2	단계 3	단계 4	
0.03	전체 주입 시간 동안 0.1mg/kg/hr	-	-	-	18분
0.1	20분 동안 0.1mg/kg/hr	0.3mg/kg/hr로 지속	-	-	35분
0.3	20분 동안 0.1mg/kg/hr	20분 동안 0.3mg/kg/hr	0.6mg/kg/hr로 지속	-	60분
0.6	20분 동안 0.1mg/kg/hr	20분 동안 0.3mg/kg/hr	20분 동안 0.6mg/kg/hr	1 mg/kg/hr로 지속	80분
1					100분
2					160분
3					220분

주입하는 동안 두통, 두드러기, 발열, 오심 및 구토와 같은 주입관련반응(IAR)의 징후 및 증상과 과민증의 다른 징후나 증상을 모니터링한다. 이러한 증상의 중증도에 따라 주입을 늦추거나 잠시 멈추거나 중단하며 필요에 따라 적절한 의학적 처치를 개시한다. 중증 과민증 및/또는 아나필락시스 반응이 발생한 경우, 이 약에 따른 치료를 즉각 중단한다.

주입 종료 시(주사기 또는 주입 백이 비면) 주입의 마지막 단계에 사용된 것과 동일한 주입 속도로 9mg/mL(0.9%)의 생리식염 주사액을 사용하여 주입 라인을 씻어 내야 한다.

③ 투여용액의 조제

이 약은 멸균 주사용수를 사용하여 재구성된 후, 9mg/mL (0.9%) 생리식염 주사액으

로 희석한 뒤 정맥으로 점적 주입한다.

재구성 및 희석 단계는 반드시 무균 환경에서 이루어져야 한다. 투여 용액을 준비하는 동안에는 여과 장치를 사용해서는 안 된다. 재구성 및 희석 단계에서 거품이 발생하지 않도록 주의한다.

1) 환자의 체중 및 처방 용량에 따라 재구성할 바이알의 수를 계산한다.
2) 필요한 바이알을 냉장고에서 꺼낸 후, 약 20분 내지 30분 실온에 둔다.
3) 멸균 주사용수 5.1mL을 이 약 20mg 바이알 내벽을 따라 천천히 주입하여 각 바이알을 재구성한다. 각 바이알은 4mg/mL로 재구성된다.
4) 각 바이알을 부드럽게 기울이고 회전하여 용해시킨다.
5) 재구성 용액을 육안으로 검사하여 입자 및 변색 여부를 확인한다. 이 약을 재구성한 용액은 투명하고 무색이다. 만일 불투명한 입자가 관찰되거나 용액이 변색된 경우 사용해서는 안 된다.
6) 처방된 용량에 해당하는 재구성한 용액을 시린지 또는 주입 백에서 9mg/mL (0.9%) 생리식염주사액으로 희석한다. 체중에 따른 권장 총 주입량은 표 5와 같다.

표 5. 권장 총 주입량(mL)

	만 18세 미만의 소아 환자			성인 환자 (만 18세 이상)
	체중 3kg 이상 10kg 미만	체중 10kg 이상 20kg 미만	체중 20kg 이상	
투여 용량 (mg/kg)	총 주입 양			
0.03	체중에 따라 투여한다.	체중에 따라 투여한다.	5 mL	해당 없음
0.1	체중에 따라 투여한다.	5 mL	10 mL	20 mL
0.3	5 mL	10 mL	20 mL	100 mL
0.6	10 mL	20 mL	50 mL	100 mL
1	20 mL	50 mL	100 mL	100 mL
2	50 mL	75 mL	200 mL	100 mL
3	50 mL	100 mL	250 mL l	100 mL

- 0.03mg/kg 또는 0.1mg/kg을 투여하는 10kg 미만 및 0.03mg/kg을 투여하는 10kg 이상 20kg 미만의 소아 환자
  - 투여 용량을 0.1mg/mL의 최종 농도로 희석하여 준비한다. 예를 들어 단계 3)에서 재구성한 용액 0.25mL(1mg)와 0.9% 생리식염 주사액 9.75mL를 10mL 시린지에 넣어 0.1mg/mL로 조제한다.
  - 환자의 투여 용량(mg)에 해당하는 총 주입 양(mL)을 계산한다.
    예) 0.3mg ÷ 0.1mg/mL = 3mL
  - 총 주입 양에 가장 가까운 크기의 멸균 시린지에 옮긴다.
- 총 주입량이 5mL 이상 20mL 이하인 경우: 시린지 사용
  - 단계 3)에서 재구성한 용액의 필요한 양을 비어있는 시린지 내로 천천히 옮긴다.
  - 필요한 총 주입 양이 되도록 적량의 9mg/mL(0.9%) 생리식염 주사액을 시린지 내에서 거품이 생기지 않게 주의하며 천천히 옮긴다.
- 총 주입량이 50mL 이상인 경우: 주입백 사용
  - 비어있는 주입백: 적절한 크기의 멸균 주입백에 단계 3)에서 재구성한 용액의 필요한 양을 천천히 넣는다. 필요한 총 주입 양이 되도록 적량의 9mg/mL(0.9%) 생

리식염 주사액을 주입백 내에서 거품이 생기지 않게 주의하며 천천히 넣는다.
- 9mg/mL(0.9%) 생리식염 주사액이 미리 들어있는 주입백: 표 5에 따라 필요한 총 주입 양이 되도록 적량의 생리식염 주사액을 주입백에서 빼낸다. 이후, 단계 3)에서 재구성한 용액을 주입백 내에서 거품이 생기지 않게 주의하며 천천히 넣는다.

7) 혼합 시 주사기 또는 주입 백을 흔들지 않고 부드럽게 뒤집는다. 희석한 용액은 단백질 용액이기 때문에 희석 후 가끔 경미한 응집(가는 반투명 섬유 모양)이 발생한다. 희석한 용액은 저단백 결합 필터가 포함된 in-line 필터(0.2μm 크기)를 사용하여 여과해야 한다.
8) 투여가 완료된 후, 투여 완료 시와 동일한 주입 속도로 9mg/mL(0.9%)의 생리식염 주사액을 사용하여 주입 라인을 씻어 내야 한다.
9) 바이알은 일회용이다. 사용하지 않은 용액은 모두 폐기한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 아나필락시스 반응을 포함한 중증과민반응

이 약을 투여한 환자에서 아나필락시스를 비롯한 과민반응이 보고된 바 있다. 임상적 판단을 근거로 투여하는 동안, 그리고 투여가 완료된 후에도 일정 기간 동안 면밀히 환자를 관찰한다. 환자에게 과민증/아나필락시스의 잠재적인 증상을 알리고 증상이 나타나면 즉시 의사의 진찰을 받도록 지시한다. 아나필락시스 또는 중증 과민반응이 발생하는 경우 이 약의 투여를 즉각 중단해야 하며 적절한 의학적 처치를 개시해야 한다. 임상시험에서 아나필락시스를 겪었던 환자는 이 약에 따른 치료를 재개할 수 있도록 맞춤형 탈감작 요법(tailored desensitization)을 받았다. 아나필락시스 또는 중증 과민반응 이후 이 약을 다시 투여하기 위해서는 재투여의 위해성 및 유익성을 고려해야 한다(4. 일반적 주의 참고).

아나필락시스 또는 중증 과민반응을 경험한 환자에게 이 약을 다시 투여하는 경우, 극도의 주의를 기울여야 하며, 적절한 소생조치가 가능해야 한다.

의사는 중증의 과민반응을 겪었던 환자에서 항-올리푸다제알파 IgE 항체에 대한 검사를 고려할 수 있다(3. 약물이상반응 항 참고).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

맞춤형 탈감작 요법(tailored desensitization)이 성공적이지 않은, 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민반응이 있는 환자

3. 약물이상반응

임상시험에서 보고된 약물이상반응의 빈도는 다음과 같이 정의하였다:
매우 흔하게(10% 이상); 흔하게(1% 이상 10% 미만); 흔하지 않게0.1% 이상 1% 미만); 드물게(0.01% 이상 0.1% 미만); 매우 드물게(0.01% 미만), 알려지지 않음(이용가능한 자료로부터 추정할 수 없음)

1) 임상시험

안전성 프로파일의 요약

임상시험 4건(DFI13412, DFI12712/ASCEND, DFI13803/ASCEND-Peds, LTS13632)에서 통합된 안전성 분석에는 이 약으로 3mg/kg의 용량으로 2주마다 치료를 받은 환자 총 60명(성인 환자 40명 및 소아 환자 20명)이 포함되었다.

중대한 이상반응은 성인 환자 1명(2.5%) 및 소아 환자 4명(20%)에서 보고되었다. 해당 성인 환자에서 심근병증 병력의 맥락으로 기외수축이 나타났다. 소아 환자에서 중대한 이상반응은 아나필락시스 반응, 두드러기, 발진, 과민증, 그리고 알라닌 아미노전이효소 농도의 증가였다. 어떤 이상반응도 영구적인 치료 중단의 원인이 되지 않았다.

가장 자주 보고된 약물이상반응(ADR)(10% 이상에서 발생)은 두통, 발열, 두드러기, 구역, 구토, 복통, 근육통, 가려움증, 그리고 C-반응 단백질(C-reactive protein) 증가였다.

표 1. 임상시험에 대해 통합된 안전성 분석에서 이 약으로 치료를 받은 환자에게서 발생한 약물이상반응

신체 기관계	빈도	
	매우 흔함	흔함
면역계		아나필락시스 및 과민증*
신경계	두통	
안과계		안 충혈, 안 불편감, 눈 소양증
심장계		두근거림, 빈맥
혈관계		저혈압, 안면 홍조, 홍조
호흡기계, 흉부 및 종격		인두 부종, 인두 종창, 인후 긴장, 천명, 후두 자극, 호흡 곤란, 인후 자극
위장관계	오심, 복통, 구토	설사, 상복부 통증, 복부 불편감, 위장관 통증
간담도계		간 통증
피부 및 피하 조직	두드러기, 소양증	혈관 부종, 고정 발진, 발진, 구진 발진, 반상 발진, 반상 구진 발진, 홍반성 발진, 소양성 발진, 홍역양 발진, 구진, 반점, 홍반
근골격 및 결합 조직	근육통	골 통증, 관절통, 등허리 통증
전신 및 투여 부위	발열	통증, 오한, 카테터 부위 통증, 카테터 부위 관련 반응, 카테터 부위 소양증, 카테터 부위 종창, 피로, 무력증
임상 검사	C-반응 단백질 증가	알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 혈청 페리틴 증가, C-반응 단백질 이상, 체온 증가

<u>과민반응/아나필락시스 반응을 포함한 주입 관련 반응(IAR)</u>

IAR은 성인 환자 40명 중 22명(55%) 및 소아 환자 20명 중 13명(65%)에서 보고되었다. 성인 환자에서 가장 빈번하게 보고된 IAR 증상은 두통(22.5%), 오심(15%), 두드러기(12.5%), 관절통(10%), 근육통(10%), 발열(10%), 소양증(7.5%), 구토(7.5%), 그리고 복통(7.5%)이었다. 소아 환자에서 가장 빈번하게 보고된 IAR 증상은 발열(40%), 두드러기(35%), 오심(30%), 두통(20%), 구역(20%), 그리고 발진(15%)이었다. IAR은 보통 투여 시 및 투여 종료 후 24시간 사이에 발생하였다. IAR 중 대부분은 경증 또는 중등증으로 평가되었다.

아나필락시스를 비롯한 과민반응 관련 IAR은 임상시험 중에 환자 16명(26.7%), 즉 성

인 환자 7명(17.5%) 및 소아 환자 9명(45%)에서 발생하였다. 가장 자주 보고된 과민반응 관련 IAR 증상은 두드러기(20%), 소양증(6.7%), 홍반(6.7%), 그리고 발진(5%)이었다. 임상시험에서 소아 환자 1명에서 중증 아나필락시스 반응이 나타났다. 또한 임상시험과 무관하게 이 약으로 치료를 받은 16개월의 ASMD A형 환자 1명에서 아나필락시스 반응 2건이 나타났다. 소아 환자 2명 모두에서 항-올리푸다제알파 IgE 항체가 발견되었다.

아미노전이효소 상승

임상시험에서 이 약으로 치료를 받은 일부 환자에서 단계적 용량 증량기 동안 투여 후 24시간 내지 48시간 이내의 일시적인 아미노전이효소(ALT 또는 AST) 농도의 상승이 발생하였다. 이는 대부분 예정된 그 다음 투여까지 이전의 주입 전 아미노전이효소 농도로 돌아왔다.

전반적으로 52주간 이 약으로 치료 후 베이스라인 대비 평균 ALT는 46.9%만큼 감소했고, 평균 AST는 40.2%만큼 감소하였다. 성인 환자에서 베이스라인 시 ALT가 높았던 환자 16명 모두 정상 범위 이내의 ALT를 나타냈고 베이스라인에서 AST가 높았던 성인 환자 12명 중 10명이 정상 범위 이내의 AST를 나타냈다.

성인환자에 비해 소아환자에서 과민반응과 관련된 주입 관련 반응 발생률이 더 높았던 것을 제외하면 소아환자와 성인환자에서 이 약의 안전성 프로파일은 유사하였다.

2) 면역원성

모든 단백질 치료제처럼 이 약에 대해 면역원성의 가능성이 있다.

면역원성은 성인환자를 대상으로 한 임상시험 3건(DFI13412, DFI12712/ASCEND, LTS13632) 및 소아환자를 대상으로 한 임상시험 2건(DFI13803/ASCEND-Peds, LTS13632)에서 평가되었다.

이 약으로 치료를 받은 성인 환자 40명 중 16명(40%)에서 치료 후 이 약에 대한 항체(ADA, antidrug antibodies)가 발생하였다. 이 약의 첫 투여부터 혈청전환까지의 시간은 중앙값으로 약 33주였다. 2명(ADA 역가가 800 및 3,200인 중간 수준의 반응)을 제외하고 모든 성인 환자가 낮은 ADA 반응(400 이하)을 나타냈으며, IgG의 최고 역가는 중앙값으로 75였다. 이러한 성인 환자 16명 중 4명에서 올리푸다제 알파 활성을 저해하는 중화 항체가 발견되었고, 환자 1명에서는 한 시점 이상에서 중화 항체가 발견되었다. 해당 환자 중 올리푸다제 알파의 세포 내로의 흡수를 저해하는 중화 항체가 발견된 경우는 없었다.

이 약으로 치료를 받은 소아 환자 20명 중 13명(65%)이 치료 후 이 약에 대한 항체(ADA)가 발생하였다. 이 약의 첫 투여부터 혈청전환까지의 시간은 중앙값으로 10주였다. 치료-유도 반응을 나타낸 소아 환자 중 대부분(12명 중 9명)의 경우 ADA 반응이 낮았고 ADA 최고 역가는 중앙값으로 200이었다. 환자 3명은 중간 수준의 반응을 나타냈고 ADA 최고 역가의 범위는 800 내지 1,600 사이였다. 환자 1명은 치료 후 증강된 ADA 반응을 보였다. 이러한 소아 환자 13명 중 5명에서 올리푸다제 알파 활성을 저해하는 중화 항체가 발견되었고, 환자 2명에서는 한 시점 이상에서 중화 항체가 발견되었다. 해당 환자 중 올리푸다제 알파의 세포 내로의 흡수를 저해하는 중화 항체가 발견된 경우는 없었다. 소아 환자 중 1명은 아나필락시스 반응 1건을 겪었으며, 이 환자에서 IgE ADA와 IgG ADA(최고 역가 1,600)가 발견되었다.

올리푸다제 알파에 대한 중증 과민반응을 겪었던 환자에 대하여 IgE ADA 검사를 고

려할 수 있다(4. 일반적 주의 항 참고).
성인 및 소아 집단에서 ADA는 이 약의 약동학 및 유효성에 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다. 치료 후에 이 약에 대한 항체가 발견되었던 환자는 그렇지 않았던 환자 대비 치료 후 IAR(과민반응 포함)을 나타내는 백분율이 더 높았다(75.9% 대 41.9%). 이러한 IAR은 치료 중단의 원인이 되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 주입 관련 반응(IARs, Infusion Associated Reactions)
IAR은 임상시험에서 이 약으로 치료를 받은 환자 중 58% 가량에서 발생하였다. 이러한 IAR에는 과민반응 및 급성기 반응이 포함되었다. 가장 빈번한 IAR은 두통, 두드러기, 발열, 오심, 그리고 구토였다(3. 약물이상반응 항 참고). IAR은 보통 주입 직후부터 주입 완료 후 24시간 사이에 발생하였다.

<u>과민증/아나필락시스</u>
이 약을 투여한 환자에서 아나필락시스를 비롯한 과민반응이 보고된 바 있다. 임상시험에 참여한 성인 환자 7명(17.5%) 및 소아 환자 9명(45%)에서 과민반응이 발생했으며, 소아 환자 중 1명은 아나필락시스를 경험하였다. 임상시험과 무관하게 이 약으로 치료를 받은 16개월의 ASMD A형 환자 1명은 아나필락시스 반응 2건을 겪었다. 아나필락시스를 나타낸 소아 환자 2명 모두에서 항-올리푸다제알파 IgE 항체가 발견되었다(1. 경고 및 3. 약물이상반응 항 참고).
2명 이상의 성인 환자에서 보고된 경증 내지 중등증 과민반응에는 두드러기, 홍반, 그리고 소양증이 포함되었다. 2명 이상의 소아 환자에서 보고된 경증 내지 중등증 과민반응에는 두드러기, 홍반 및 발진이 포함되었다(3. 약물이상반응 항 참고).

<u>관리</u>
임상적 판단을 근거로 투여하는 동안, 그리고 투여가 완료된 후에도 일정 기간 동안 면밀히 환자를 관찰한다. 환자에게 과민증/아나필락시스의 잠재적인 증상을 알리고 증상이 나타나면 즉시 의사의 진찰을 받도록 지시한다. IAR 처치는 징후 및 증상의 중증도에 근거해야 하며 이 약의 투여를 주입을 일시 중단하거나, 주입 속도를 늦추는 것 및/ 또는 적절한 의학적 처치를 포함한다.경증 또는 중등증의 IAR이 발생하는 경우, 주입 속도를 늦추거나 일시 중단할 수 있고 개별 투여에 대한 각 단계의 지속 기간을 늘리거나, 이 약의 용량을 감량할 수 있다. 용량 감량 후, 다시 단계적으로 증량할 때에는 성인 및 소아 환자와 관련하여 표 1 및 표 2에 설명된 단계적 용량 증량 지침을 따라야 한다(용법용량 항 참고).
주입 관련 반응을 예방하거나 감소시키기 위하여 항히스타민제, 해열제 글루코코이드를 이 약 투여 전에 투여할 수 있다.

2) 일시적 아미노전이효소(transaminase) 농도 상승
임상시험에서 이 약의 단계적 용량 증량기 동안, 이 약 투여 후 24시간 내지 48시간 이내에 일시적인 아미노전이효소(ALT 또는 AST) 농도의 상승이 성인 환자 4명 및 소아 환자 7명에서 보고되었다(3. 약물이상반응 항 참고). 상승한 아미노전이효소의 농도는 예정된 다음 투여 시작 전에 대개 이 약을 투여하기 전 농도로 돌아왔다.
52주간 치료한 후 베이스라인 대비 아미노전이효소 농도가 상승한 대부분의 환자에서 정상 범위 이내의 값이 나타났다(3. 약물이상반응 항 참고).

아미노전이효소(ALT 및 AST)의 농도는 이 약으로 치료를 개시하기 전 1개월 이내에 측정해야 한다(용법용량 항 참고). 단계적 용량 증량기나 투여를 놓친 후 치료를 재개할 때 예정된 그 다음 투여 전 72시간 이내에 아미노전이효소의 농도를 측정해야 한다. 단계적 용량 증량기 동안 베이스라인 또는 투여 전 아미노전이효소의 농도가 ULN의 2배를 넘는다면 주입 완료 후 72시간 이내에 추가적으로 아미노전이효소의 농도를 측정해야 한다. 이 때, 아미노전이효소의 농도가 베이스라인 대비 상승하고 ULN보다 높은 경우(>2배), 임상적 판단을 근거로 이 약의 투여 용량을 조절(이전 용량의 반복 또는 감량)하거나 치료를 일시 중지할 수 있다.

5. 상호작용

약물 상호작용 시험은 수행한 바 없다. 이 약의 주성분인 올리푸다제 알파는 재조합 인간 단백질로 사이토크롬 P450이 매개하는 약물 간의 상호작용이 예상되지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약 사용 전에 임신 여부를 확인하는 것이 권장된다. 가임기 여성은 이 약의 치료 중 또는 마지막 투약 후 14일 동안 효과적인 피임법을 사용하는 것이 권고된다. 임부에서의 이 약의 사용과 관련된 이용 가능한 자료가 없다. 동물 시험에서 발달 독성을 보였다. 임신한 마우스에서 바깥뇌증(exencephaly) 발병률 증가가 관찰되었으나 인체에서의 연관성은 알려진 바 없다. 이 약은 모체에 대한 잠재적인 유익성이 태아를 비롯하여 잠재적인 위해성을 상회하지 않는 한, 임신 중 또는 효과적인 피임법을 사용하지 않는 임신의 가능성이 있는 여성에게 권장되지 않는다.

2) 수유부

이 약이 유즙을 통해 분비되는지, 모유의 생성이나 모유수유한 영아에 미치는 영향과 관련된 이용 가능한 자료가 없다. 올리푸다제 알파는 마우스의 젖에서 검출되었으므로, 사람의 경우에서도 그럴 수 있다. 신생아/영아에 대한 위해성을 배제할 수 없다. 이 약은 모체 및 모유 수유한 소아에 대한 잠재적인 유익성이 잠재적인 위해성을 상회하지 않는 한 사용하지 않아야 한다.

3) 생식능력

이 약의 남성 및 여성에서의 생식능력에 대한 잠재적인 영향에 관한 이용 가능한 자료가 없다. 마우스를 대상으로 한 동물 시험에서 수컷 또는 암컷의 생식능력에 아무런 영향이 없었다.

7. 고령자에 대한 투여

65세 내지 75세 사이의 환자 2명이 이 약의 임상시험에 포함되었다. 고령 환자에 있어 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다.

8. 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여

간장애 및 신장애 환자에 있어 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다.

9. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

이 약의 운전 및 기계 조작에 대한 영향은 아직 연구된 바 없다. 저혈압이 임상시험에서 보고된 바 있으므로, 이 약은 운전과 기계 조작에 영향을 미칠 수 있다.

10. 과량 투여시의 처치

1) 증상 및 징후

임상시험에서 올리푸다제 알파의 과량투여가 보고된 바 없다. 임상시험에서 이 약은 단계적 용량 증량법을 사용하여 최대 3mg/kg의 용량으로 정맥 내 투여되었다.

2) 처치

이 약의 과량투여에 대해 알려진 해독제는 없다. 이 약의 과량투여로 인한 이상 반응의 처치는 3. 약물이상반응 및 5. 일반적주의 항을 참고한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 냉장보관(2~8 ℃)한다.

2) 재구성하고 희석한 후:

이 약의 재구성한 용액 및 희석한 용액은 즉시 사용해야 한다. 이 약은 보존제가 함유되지 않았다. 즉시 사용할 수 없는 경우, 임시적으로 다음과 같이 보관할 수 있다.

- 재구성한 용액: 2~8 ℃ 냉장보관으로 24시간 이하, 또는 25 ℃ 이하 실온에서 12시간 이하
- 희석한 용액: 2~8 ℃ 냉장보관으로 24시간 이하, 또는 25 ℃ 이하 실온에서 점적주입 완료 시점까지 12시간 이하

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

산성 스핑고미엘린분해효소 결핍증(ASMD)은 스핑고미엘린 포스포디에스테라제 1(SMPD1) 유전자의 병원성 변이로 산성 스핑고미엘린분해효소(ASM)의 활성 감소에 기인하는 희귀하고 생명을 위협할 가능성이 있는 리소좀 축적 질환이다.

ASM은 스핑고미엘린을 세라마이드 및 포스포콜린으로 가수분해하는 효소이다. 이 효소의 결핍으로 인해 다양한 장기의 리소좀 내에 스핑고미엘린이 축적된다.

이 약은 재조합 인간 산성 스핑고미엘린분해효소로써, ASMD 환자의 장기 내 스핑고미엘린 축적을 감소시키도록 ASM을 외부에서 공급해주는 효소 대체 요법이다.

이 약은 혈액-뇌 장벽을 통과하지 않으며, ASMD의 중추신경계 증상을 완화하지는 않을 것으로 예상된다.

ASMD 환자에서 이 약의 약력학적 활성을 평가하기 위해 세라마이드 및 리소-스핑고미엘린(탈아실화된 스핑고미엘린)을 사용하였다.

성인 및 소아 환자 모두를 대상으로 이 약을 반복 투여한 이후 혈장 세라마이드 농도는 주입 후 일시적인 증가를 나타냈으나 치료 기간 동안 혈장 세라마이드 농도는 서서히 감소하였다. DFI12712/ASCEND 시험에서 베이스라인 시부터 제52주까지 주입 전 혈장 세라마이드 농도의 최소 제곱(LS) 평균 백분율 변화(표준 오차, SE)는 이 약 치료군에 있어 -36.4%(5.3)였던 데 비해 위약군에 있어서는 -0.2%(5.6)였다. 소아 환자에서 LS평균 투여 전 혈장 세라마이드 농도는 52주간의 치료에 따라 베이스라인 대비 57%(SE: 5.1)만큼 감소하였다.

성인 및 소아 ASMD 환자의 혈장에서 리소-스핑고미엘린 농도는 상당히 높다. 이 약을 반복 투여한 후 혈장 리소-스핑고미엘린 농도는 유의하게 줄어들었으며, 이는 조직 내 스핑고미엘린이 감소하였음을 반영한다. DFI12712/ASCEND 시험에서 베이스라인부터 제52주까지 주입 전 혈장 리소-스핑고미엘린 농도의 LS 평균 백분율 변화(SE)는 이 약 치료군에 있어 -77.7%(3.9)였던 데 비해 위약군에 있어서는 -5%(4.2)였다. 소아 환자에서 LS 평균 혈장 주입 전 리소-스핑고미엘린 농도는 52주간의 치료에 따라 베이스라인 대비 87.2%(SE: 1.3)만큼 감소하였다.
성인 환자에서의 조직병리학 상 간 스핑고미엘린 농도 (위약군에서의 +10.3%(SE: 7.8) 대비)는 이 약 치료군에 있어 베이스라인부터 제52주까지 92%(SE:8.1)만큼 감소하였다.
2) 약동학적 정보
이 약의 약동학(PK)은 임상시험에서 단회 또는 다회 투여받은 모든 성인 ASMD 환자 49명을 대상으로 평가하였다.
3mg/kg으로 격주 투여하는 항정상태에서의 평균 최고 농도(C_{max}) 및 투여 간격에 걸친 농도-시간 곡선하 면적($AUC_{0-\tau}$)은 각각 30.2μg/mL(CV% 17%) 및 607μg.h/mL(CV% 20%)였다.
① 흡수
이 약은 정맥내 투여하므로, 완전하게 생체 이용 가능하다.
② 분포
이 약의 평균(CV%) 분포 용적은 13.1L(18%)으로 추정된다.
③ 대사
이 약은 재조합 인간 효소이기 때문에 작은 펩타이드 및 아미노산으로 분해될 것으로 예상된다.
④ 배설
이 약의 평균 청소율(CV%)은 0.331L/h(22%)이다. 평균 최종 반감기($t_{1/2}$)는 31.9시간 내지 37.6시간이었다.
⑤ 특수집단
<u>성별</u>
성별에 따른 임상적으로 유의한 이 약의 약동학적 차이는 없었다.
<u>인종</u>
백인이 아닌 인종에 대하여 이 약의 약동학 정보는 제한적이다.
<u>고령(65세 이상)</u>
고령 환자에 대한 이 약의 약동학 정보는 제한적이다. 임상시험에 포함된 환자 중 2명만이 65세 내지 75세였다.
<u>소아</u>
소아에서의 이 약의 약동학은 청소년 환자 4명, 어린이 환자 9명 및 어린이 또는 영아 환자 7명을 비롯한 소아 환자 20명을 대상으로 평가하였다(표 2). 성인 환자 대비 소아 환자에서 이 약의 노출이 더 낮았다. 이러한 차이는 임상적으로 유의하다고 여겨지지 않았다.
표 2. 청소년, 어린이, 그리고 어린이 또는 영아 ASMD 환자를 대상으로 3mg/kg으로 격주 투여한 이후 올리푸다제알파 PK 파라미터의 평균(CV%)

연령대	연령 (세)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg.h/mL)
청소년 (n=4)	12, < 18	27.5 (8)	529 (7)
어린이 (n=9)	6, <12	24 (10)	450 (15)
어린이/영아 (n=7)	< 6	22.8 (8)	403 (11)

기술통계는 모집단 PK 분석을 통해 항정상태(steady-state) 노출의 post-hoc 추정치를 나타낸다.
AUC0-τ: 투여 간격에 걸친 시간에 따른 혈장 농도의 곡선하면적
Cmax: 최대 혈장 농도
N: 총 환자 수

간장애

이 약은 재조합 단백질이며 단백질 분해 경로로 제거되리라 예상된다. 따라서 간장애 환자에서 이 약의 약동학에 영향이 없을 것으로 예상된다.

신장애

경증 신장애 환자에서 임상적으로 유의한 이 약의 약동학적 차이는 없었다. 중등증 내지 중증 신장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향과 관련된 이용가능한 자료는 없다. 이 약은 신배설을 통해 제거되리라 예상되지 않는다. 따라서 신장애 환자에서 이 약의 약동학은 영향이 없을 것으로 예상된다.

3) 임상시험 정보

이 약의 유효성은 총 61명의 ASMD 환자가 포함된 임상시험 3건(성인 환자 대상의 DFI12712/ASCEND 시험, 소아 환자 대상의 DFI13803/ASCEND-Peds 시험 및 성인과 소아 환자 대상의 LTS13632 연장 시험)에서 평가하였다.

성인 환자 대상의 임상시험:

ASCEND 시험은 성인 ASMD 환자(임상적으로 ASMD B형 및 A/B형)를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 반복투여 제II/III상 시험이다. 환자 총 36명을 1:1의 비율로 무작위 배정하여 이 약 또는 위약을 격주로 정맥 투여하였다. 치료는 2개 군 모두에서 IV 경로로 격주투여하였다. 이 약을 투여받은 환자들은 0.1mg/kg부터 목표 용량인 3mg/kg까지 단계적으로 증량하였다. 해당 시험은 다음과 같은 2가지의 연속적인 기간으로 나뉘었다:

- PAP (Primary Analysis Period): 제52주까지의 무작위배정 위약 대조, 이중 눈가림 일차 분석 기간
- ETP (Extended Treatment Period): PAP에 뒤이은 연장 투여 기간, 최대 4년

PAP에서 위약군에 무작위 배정된 환자는 목표로 삼은 용량인 3mg/kg에 이르기 위해 ETP에서 활성 치료로 교차되었던 반면, 원래 이 약 투여군의 환자는 치료를 계속하였다. 해당 시험에 등록된 환자는 예측된 정상치의 70% 이하인 일산화탄소 확산능(DLco, Diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide), 자기공명영상(MRI)으로 측정 시 정상의 6배 이상 비장 용적과 5 이상의 비장 비대 관련 점수(SRS, Splenomegaly related score)를 나타냈다. 전반적으로 베이스라인에서의 인구 통계적 특성 및 질환 특성은 두 치료군에서 유사하였다. 환자 나이의 중앙값은 30세(범위: 18~66)였다.

이 시험에는 다음과 같이 독립된 일차 유효성 평가변수 2가지가 포함되었다: 베이스라인에서부터 제52주까지 DLco(정상 대비 백분율로 예측) 및 MRI로 측정한 비장 용적(MN)의 백분율 변화.

이차 유효성 평가변수에는 베이스라인에서부터 제52주까지 간 용적(MN) 및 혈소판

수의 백분율 변화가 포함되었다.

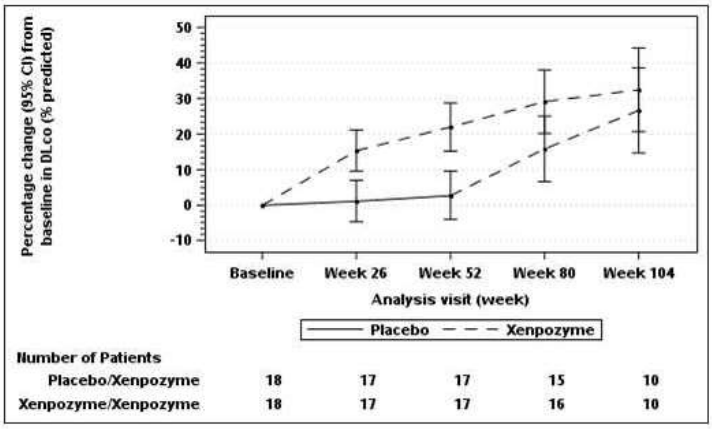
52주의 일차 분석 기간 동안 위약군 대비 이 약 투여군에서 % 예측된 DLco(p=0.0004) 및 비장 용적(p<0.0001)과 아울러 평균 간 용적(p<0.0001) 및 혈소판 수(p=0.0185)의 평균 백분율 변화에 호전을 보였다(표 3, 그림 1 및 그림 2 참고). 제26주의 시점에 % 예측된 DLco, 비장 용적, 간 용적 및 혈소판 수의 평균 백분율은 유의하게 개선되었다.

표 3. 베이스라인 시부터 제52주까지 (% 예측된) DLco에 있어 백분율 변화의 LS 평균(95% CI)과 관련된 도표

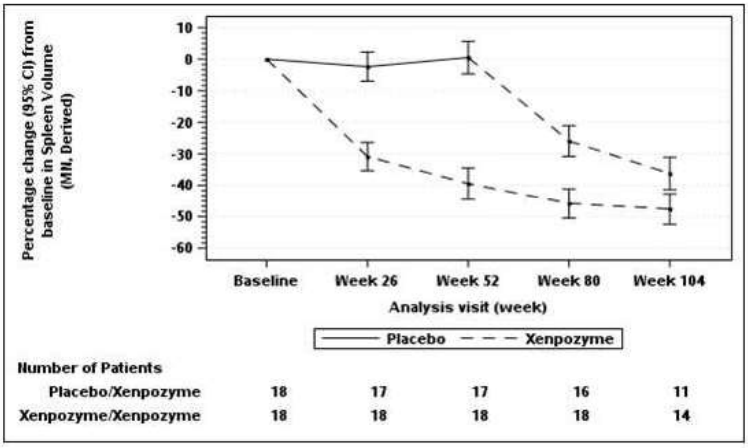
	위약군 (n=18)	이 약 투여군 (n=18)	Difference [95% CI]	p value*
일차 평가변수				
베이스라인에서의 평균 % 예측 DLco(SD)	48.45 (10.77)	49.44 (10.99)	NA	NA
베이스라인에서부터 제52주까지의 % 예측 DLco의 백분율 변화(SE)	2.96 (3.38)	21.97 (3.34)	19.01 (4.76) [9.32, 28.70]	0.0004
베이스라인에서의 평균 비장 용적(MN)(SD)	11.21 (3.84)	11.70 (4.92)	NA	NA
베이스라인에서부터 제52주까지 비장 용적의 백분율 변화(SE)	0.48 (2.50)	-39.45 (2.43)	-39.93 (3.50) [-47.05, -32.80]	<0.0001
이차 평가변수				
베이스라인에서의 평균 간 용적(MN)(SD)	1.62 (0.50)	1.44 (0.32)	NA	NA
베이스라인에서부터 제52주까지 간 용적의 백분율 변화(SE)	-1.47 (2.54)	-28.06 (2.49)	-26.60 (3.59) [-33.91, -19.28]	<0.0001
베이스라인에서의 평균 혈소판 수(109/L)(SD)	115.58 (36.27)	107.18 (26.93)	NA	NA
베이스라인에서부터 제52주까지 혈소판 수의 백분율 변화(SE)	2.49 (4.19)	16.82 (3.96)	+14.33 (5.78) [2.56, 26.10]	0.0185

* Multiplicity adjustment 후에 통계적으로 유의함

그림 1. 베이스라인 시부터 제104주까지 (% 예측된) DLco에 있어 백분율 변화의 LS 평균(95% CI)과 관련된 도표 - mITT 집단



세로 막대(bar)는 LS 평균에 대한 95% CI이다.
LS 평균과 95% CI는 최대 104주까지의 데이터에 대하여 반복적인 수치 접근법 (repeated measures approach)에 대한 혼합 모델에 기반하였다.
위약 투여군의 환자들은 제52주까지는 위약을 투여 받았고, 이후에 이 약을 투여 받았다.
그림 2. 베이스라인 시부터 제104주까지 비장 용적(MN)에 있어 백분율 변화의 LS 평균(95% CI)과 관련된 도표 - mITT 집단



세로 막대(bar)는 LS 평균에 대한 95% CI이다.
LS 평균과 95% CI는 최대 104주까지의 데이터에 대하여 반복적인 수치 접근법 (repeated measures approach)에 대한 혼합 모델에 기반하였다.
위약 투여군의 환자들은 제52주까지는 위약을 투여 받았고, 이후에 이 약을 투여 받았다.
52주(PAP) 동안 이전에 위약을 투여 받은 환자 18명 중 17명 및 이전에 이 약을 투여 받은 환자 18명 중 18명이 최장 4년 동안 각각 이 약으로 치료를 시작했거나 지속하였다. 제104주에 처음에 위약으로 무작위 배정된 환자는 52주 동안 이 약을 투여 받았으며 (이 약의 첫 투여 전) 베이스라인 대비 다음의 임상적 파라미터에 변화가 있었다: % 예측 DLco의 평균(SE) 백분율 증가는 28.04%(6.16)였고 (그림 1 참고) 비장 용적(MN)의 평균(SE) 백분율 감소는 35.93%(2.99)였으며 (그림 2 참고) 간 용적(MN)의 평균(SE) 백분율 감소는 30.66(2.45)이었고 혈소판 수의 평균(SE) 백분율 증가는 21.73(6.43)이었다.
처음부터 이 약 투여군이었던 환자는 베이스라인에서부터 제104주까지 지속된 호전을 보여주었다: % 예측된 DLco의 평균(SE) 백분율 증가는 28.49(6.16)였고 (그림 1참고) 비장 용적(MN)의 평균(SE) 백분율 감소는 46.95(2.65)였으며 (그림 2 참고) 간 용적(MN)의 평균(SE) 백분율 감소는 33.42(2.16)였고 혈소판 수의 평균(SE) 백분율 증가는 24.94(6.91)였다.
<u>소아 환자를 대상으로 한 임상시험:</u>
ASCEND-Peds 시험(제1/2상 임상시험)은 18세 미만의 소아 ASMD 환자(임상적으로 ASMD B형 및 A/B형)를 대상으로 64주 동안 이 약을 투여하여 이 약의 안전성 및 내약성을 평가하는 다기관, 공개, 반복투여 시험이다. 제52주에 기관 비대, 폐기능 및 간기능, 그리고 선형 성장과 관련이 있는 탐색적인 유효성 평가변수를 평가하였다.
총 20명의 환자(12세부터 18세 미만까지의 청소년 4명, 6세부터 12세 미만까지의 어린

이 9명, 그리고 6세 미만의 영아 또는 어린이 7명)들은 0.03mg/kg부터 목표 용량인 3mg/kg까지 단계적으로 이 약의 용량을 증량하였다. 이 약을 최대 64주 동안 격주로 정맥 투여하였다.

해당 시험에 등록된 환자는 자기공명영상(MRI)으로 측정 시 정상의 5배 이상의 비장 용적을 나타냈다. 환자 연령분포는 1.5세부터 17.5세까지였고, 성별은 동일하게 나타났다. 이 약을 투여한 결과 베이스라인 대비 제52주에 % 예측된 DLco, 비장 및 간 용적, 혈소판 수, 그리고 (Height Z-점수로 측정한) 선형 성장 진행의 평균 백분율 변화가 개선되었다(표 4 참고).

표 4. 베이스라인 시부터 제52주까지의 LS 평균 백분율 변화 또는 변화(모든 나이 코호트)

	Baseline value (n=20)	Week 52 (n=20)
평균 % 예측 DLco (SD) % 예측 DLco의 백분율 변화(SE)* 95% CI P value[a]	54.79 (14.23)	71.66 (14.80) 32.94 (8.27) 13.37, 52.50 0.0053
평균 비장 용적(MN) (SD) 비장 용적(MN)의 백분율 변화(SE) 95% CI P value[a]	18.98 (8.77)	9.27 (3.89) -49.21 (1.99) -53.39, -45.04 <.0001
평균 간 용적(MN) (SD) 간 용적(MN)의 백분율 변화(SE) 95% CI P value[a]	2.65 (0.74)	1.53 (0.32) -40.56 (1.67) -44.07, -37.05 <.0001
평균 혈소판 수(10^9/L) (SD) 혈소판 수의 백분율 변화(SE) 95% CI P value[a]	137.74 (62.32)	173.61 (60.46) 34.03 (7.63) 17.94, 50.13 0.0003
평균 Height Z-점수 (SD) Height Z-점수의 변화(SD) 95% CI P value[a]	-2.14 (0.84)	-1.64 (0.78) 0.56 (0.385) (0.377,0.733) <0.0001

* DLco는 시험을 수행할 수 있는 5세 이상의 소아환자 9명에서 평가되었다.

[a] : Nominal p value

비장 및 간 용적, 그리고 Height Z-점수에 대한 이 약의 효과는 해당 시험에 참여한 모든 소아 나이 코호트에 걸쳐 유사하였다.

시험 디자인은 서로 달랐으나 성인 및 소아 집단에서의 유효성 결과는 일관되었다.

<u>성인 및 소아 환자를 대상으로 한 연장 시험:</u>

DFI13412(성인 ASMD 환자를 대상으로 한 공개 용량 상승(ascending dose) 시험) 또는 DFI13803/ASCEND-Peds 시험에 참여했던 환자의 경우 공개 연장 시험(LTS13632)에서 치료를 계속하였다. DFI13412시험의 성인 환자 5명에서 7년, 그리고 DFI13803/ASCEND-Peds 시험의 소아 환자 20명에서 5년을 넘는 기간 동안 이 약을 격주로 정맥 투여 받았다.

성인 및 소아 환자에서 각각 78개월, 48개월까지 베이스라인 대비 % 예측된 DLco, 비

장 및 간 용적과 혈소판 수, Height Z-점수(소아만 해당)가 지속적으로 개선되는 것을 확인했다

4) 비임상 정보

wild type 동물(마우스, 랫드, 토끼, 개, 원숭이)에 사람에서의 최대 권장 용량(MRHD)보다 10배 높은 용량을 투여하여 평가한 안전성 약리시험, 단회투여 독성시험, 반복투여 독성시험 결과는 사람에 대해 특별한 위험을 시사하지 않았다.

산성 스핑고미엘린분해효소 제거(ASMKO) 마우스(ASMD에 대한 질환 모델)에서, 정맥 급속 투여로 MRHD보다 3.3배 이상 높은 올리푸다제알파 단회 투여시 사망을 초래하였다. 그러나, 반복투여 독성시험에서 단계적 용량 증량 시 화합물과 관련이 있는 사망이 초래되지 않았으며, 독성시험에서의 최고 용량인 MRHD의 10배까지 다른 독성의 중증도도 낮아짐을 보여주었다.

임신한 마우스에게 사람에서의 권장 유지 치료 용량 및 빈도의 노출 수준과 비슷한 수준으로 매일 올리푸다제알파를 투여했을 때 바깥뇌증(exencephaly)의 발병률 증가가 관찰되었다. 발생률은 과거 대조 자료보다 약간 더 높았다. 이러한 관찰에 대해 인체에서 연관성은 알려진 바 없다. 임신한 토끼에 대해 올리푸다제알파를 매일 정맥내 투여했을 때 사람에서의 권장 유지 치료 용량 및 빈도의 노출 수준과 비슷한 수준에서 태자의 기형 또는 변이는 없었다.

비글 및 사이노몰거스 원숭이에 최대 30mg/kg의 용량으로 올리푸다제알파를 단회 IV 투여 시, 심혈관 기능 및 호흡 기능에 대한 부작용(adverse effect)은 없었다. ASMKO 마우스에 3mg/kg, 10mg/kg, 그리고 20mg/kg으로 단회 IV 투여한 후 운동 감소를 동반하는 용량 의존적인 심박수저하에 이어 완만한 혈압 저하가 확인되었다. ASMKO 마우스에게 3mg/kg 및 10mg/kg으로 올리푸다제알파를 2회 투여한 후 심박수의 경미한 저하가 확인되었다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	(주)사노피-아벤티스코리아	대한민국	서울특별시 서초구 반포대로 235 (반포동)
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Genzyme Europe B.V	네덜란드	Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam
일부공정위탁제조(제조자)	Patheon Biologics LLC	미국	4766 La Guardia Drive, St Louis, MO 63134, USA
일부공정위탁제조(제조자)	Genzyme Ireland Limited	아일랜드	IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland

1.3 허가조건

○ **(위해성 관리계획)** v1.2

* 「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 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	'22.03.31.	'22.03.31.	'22.03.31.	'22.03.31.
보완요청일자	'22.12.15.	'22.12.09.	'22.06.21.	'22.12.13.
보완접수일자	'23.03.20.	'23.03.20.	'23.01.20.	'23.03.20.
최종처리일자	'23.07.25.	'23.07.19.	'23.01.26.	'23.07.19.

<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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	○	○	○	○	○	x	○	x*	○	○
면제사유	6.나 희귀의약품에 해당되어 가교시험 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

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

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]

- 산성 스핑고미엘린분해효소 결핍증(ASMD)은 산성 스핑고미엘린분해효소의 활성 감소로 망상내피 조직인 비장, 간, 폐, 골수, 림프절의 리소좀에 스핑고미엘린이 축적되어 간비장비대, 폐질환, 신경퇴행 등이 나타나는 희귀질환임. 올리푸다제 알파는 장기 내 스핑고미엘린 축적을 감소시키기 위하여 스핑고미엘린분해효소를 외부에서 공급하는 효소대체요법으로 개발되었음
- 약물의 작용기전 및 약물 특성을 확인할 수 있는 비임상 시험자료가 제출되었음
- 유효성

- 성인 ASMD 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 2/3상 임상시험(DFI12712 ASCEND)에서 폐확산능 및 비장 용적에 대하여 위약 대비 유익성을 입증하였음. 일차 평가변수인 52주 시점의 % 예측 일산화탄소 확산능(DLco)의 베이스라인 대비 LS 평균 변화율은 올리푸다제 알파군 21.97%, 위약군 2.96%였으며, LS 평균 차이(19.01%)는 통계적으로 유의하였음(p=0.0004). 공동일차 평가변수인 52주 시점의 비장용적(MN)의 베이스라인 대비 LS 평균 변화율은 이 약군에서 39.54% 감소한 반면 위약군은 0.48% 증가하였으며, 차이는 39.93%로 통계적으로 유의하였음(p<0.0001).
- 소아 ASMD 환자를 대상으로 한 공개, 2상 임상시험(DFI13803 Peds)에서 52주간 이 약을 투여하였을 때 비장 및 간 용적, 폐기능검사(DLco, % 예측 노력성폐활량(FVC), 1초간 노력성 호기량(FEV1), 총폐용량(TLC)), 신장 Z 점수, 혈소판 수 등에서 개선을 나타냈음. 자연 경과 대조군과의 비교 결과 이 약 투여군에서 비장 및 간 용적 감소. 혈소판 수 감소, 신장 Z 점수 증가에서 유의한 개선을 확인하였음

- 안전성

- 주요 이상반응을 종합적으로 평가한 결과, 대상환자군에서 발생한 이상반응은 대부분 관리 가능하였으며 이 약 투여시 발생한 유익성이 위해성을 상회하였다고 판단됨.

- 희귀의약품으로 가교자료가 면제됨

[약어 및 정의]

• ADA: anti-drug antibodies, 항약물 항체 • ASM: acid sphingomyelinase, 산성 스핑고미엘린 분해효소 • ASMD: acid sphingomyelinase deficiency, 산성 스핑고미엘린 분해효소 결핍증 • ASMKO: acid sphingomyelinase knock out, 산성 스핑고미엘린 분해효소 제거	• lyso-SPM: lyso-sphingomyelin, 리소-스핑고미엘린 • MAR: missing at random, 임의 결측 • mITT: modified intent-to-treat, 수정된 치료 의향 • MMRM: mixed model for repeated measures, 반복 측정 혼합 모델 • MN: multiples of normal, 정상의 배수 • MRI: magnetic resonance imaging, 자기 공명 영상

- BD: Biodistribution, 생체 내 분포
- BFI: brief fatigue inventory, 간이 피로 조사지
- BMD: bone mineral density, 골밀도
- BPI-SF: brief pain inventory-short form, 간이 통증 조사지-단축형
- CI: confidence interval, 신뢰구간
- CL: clearance, 청소율
- CLCRN: creatinine clearance normalized to body size, 체격에 따라 정규화한 크레아티닌 청소율
- CPET: cardio-pulmonary exercise test, 심폐 운동 검사
- CRQ-SAS: chronic respiratory disease questionnaire - self-administered standardized 만성 호흡기 질환 설문 - 자가 시행 표준화
- CRS: cytokine release syndrome, 사이토카인 방출 증후군
- DXA: dual-energy X-ray absorptiometry, 이중 에너지 X-선 흡수계측
- EAIRs: exposure adjusted incidence rate, 노출 보정 발생률
- ERT: Enzyme replacement therapy, 효소대체요법
- ETP: extension treatment period, 연장 투여 기간
- FACIT: functional assessment of chronic illness therapy, 만성 질환 치료의 기능 평가
- FEV1: forced expiratory volume in second, 1초간 노력성 호기량
- FVC: forced vital capacity, 노력성 폐활량
- GG: ground glass, 간유리
- HDL: high-density lipoprotein, 고밀도 지단백
- HRCT: high-resolution computed tomography, 고해상도 컴퓨터 단층촬영
- ILD: interstitial lung disease, 간질성 폐질환
- ISE: Integrated Summary of Efficacy, 통합 유효성 요약
- LDL: low-density lipoprotein, 저밀도 지단백
- LFTs: liver function tests, 간기능 검사
- NOAEL: No-observable-adverse-effect level, 최대무독성용량
- NPB-HAQ: Niemann-Pick B Health Assessment Questionnaire, 니막-픽 건강 평가 설문
- NPD: Niemann-Pick Disease, 니만-픽 병
- PAP: primary analysis period, 일차 분석 기간
- PD: pharmacodynamic, 약력학
- PedsQL: pediatric quality of life inventory, 소아 삶의 질 조사지
- PGIC: patient global impression of change, 변화에 대한 환자의 전반적 인상
- PGIS: patient global impression of symptom severity, 증상 중증도에 대한 환자의 전반적 인상
- PK: pharmacokinetic, 약동학
- PY: patient year, 환자-년
- QOW: Every other week, 격주마다 1회
- REA: residual enzymatic activity, 잔존 효소 활성
- rhASM:Recombinant human acid sphingomyelinase, 재조합 인간 산성 스핑고미엘린분해효소
- RND: reticulonodular density, 망상결절형 음영
- S1P: sphingosine-1-phosphate 스핑고신-1-인산염
- SD: standard deviation, 표준 편차
- SF-36: short form-36, 단축형-36
- SPH: sphingosine 스핑고신
- SPM: sphingomyelin 스핑고미엘린
- SRS: splenomegaly_related score, 스핑고미엘린 관련 점수
- $t_{1/2}$: terminal half-life, 말단 반감기
- TLC: total lung capacity, 전폐용량
- VLDL: very low-density lipoprotein, 초저밀도 지단백
- Vss: volume of distribution at steady state, 항정상태에서의 분포용적

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 젠포자임주(올리푸다제알파)
- 올리푸다제 알파는 재조합형 인간 산성 스핑고미엘린분해효소(recombinant form of human acid sphingomyelinase, rhASM)이다.
- 신청 효능효과는 소아 및 성인 환자에서 산성 스핑고미엘린 분해효소 결핍증(ASMD)의 비중추신경계(non-CNS) 발현의 장기 치료를 위한 효소 대체 요법이다. 신청 용법용량은 3mg/kg(유지용량) 2주 1회 정맥 점적투여이다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 산성 스핑고미엘린분해효소 결핍증은 스핑고미엘린 포스포디에스테라제 1(SMPD1) 유전자의 병원성 변이로 인해, 스핑고미엘린이 세라마이드 및 포스포콜린으로 가수분해 되는 것을 촉진하는 효소인 산성 스핑고미엘린분해효소(ASM)의 활성 감소에 기인하는 스핑고미엘린의 리소좀 축적 질환이다. 올리푸다제 알파는 장기 내 스핑고미엘린 축적을 감소시키도록 ASM을 외부에서 공급하는 효소 대체 요법으로 개발되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 산성 스핑고미엘린 분해효쇼 결핍증(ASMD)은 드물고 잠재적으로 생명을 위협하는 리소좀 축적 질환이다. ASMD 환자에서는 산성 스핑고미엘린 분해효소(acid sphingomyelinase, ASM)를 암호화하는 유전자인 SMPD1의 병원성 변이로 인해 활성 저하가 동반된 불완전한 ASM의 발현이 초래되기 때문에 스핑고미엘린 대사에 있어서 다양한 장애가 나타난다. ASM은 스핑고미엘린이 세라마이드와 포스포콜린으로 가수분해되는 것을 촉진하므로, ASM 활성이 감소하면 대개 망상내피 조직, 즉, 비장, 간, 폐, 골수, 림프절에 있는 단핵구/대식세포 계통의 세포 내에서 스핑고미엘린의 점진적인 리소좀 축적이 초래된다. 중증 질병의 경우에는 뉴런에도 영향을 미칠 수 있다. ASMD는 과거에 니만-픽 병(Niemann-Pick Disease, NPD)으로 알려져 있었지만, 명명법이 발전하여 "NPD" 보다는 "ASMD"를 더 일반적으로 사용하게 되었다.
- ASMD는 상염색체 열성 단일 유전자 질환이다. 이는 A형, B형, A/B형으로 분류되는 다양한 표현형을 발생시키는 것으로 알려져 있다. **ASMD A형**은 조기에 발생하는 ASMD의 급성 신경병증 유형이고 대개 만 3세 이전에 성장 부전, 간비장비대, 급속히 진행되는 신경 퇴행, 사망을 초래한다. **ASMD B형**은 대개 만 2세가 지나서, 간비장비대(모든 ASMD 환자에서 가장 흔한 질병 발현)가 관찰된 후에 진단된다. 이 유형은 진행이 더 느리고 신경학적 침범이 없거나 거의 없다. 이보다 변동성이 큰 다른 특징에는 간기능 이상, 폐질환, 망막 상흔, 성장 지연이 포함된다. 환자들은 성인기까지 생존할 수 있다. **ASMD A/B형**은 A형과 B형의 중간에 해당하는 질병 발현을 나타내는 환자를 포함한다. 이러한 환자에서는 소아기에 신경학적 증상이 발생할 수 있고 신경 퇴행 및/또는 내부 장기에서의 발현이 우세할 수 있다. A형과의 차이점은 생존 기간이 더 길다는 점이며, 조기 사망이 발생할 수 있고 그 원인은 대개 간 및 호흡기 질병이다.
- 현재 ASMD에 대해 승인된 치료는 없으며 질병을 조절할 수 있거나 진행 속도를 늦출 수 있는 질병 특이적 치료는 존재하지 않는다. 환자에게 제공될 수 있는 것은 증상을 관리하기 위한 고식적 치료와 지지요법뿐이다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항을 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정 (식품의약품안전처 공고 제2022-59호, 2022.2.3.)

연번	성분(제형)	대상질환
313	올리푸다제알파(주사제)	산성스핑고미엘린분해효소 결핍증

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 올리푸다제알파(Olipudase alfa)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 ■ 발열성물질 □ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인
■ 기타(성상, 삼투압, 순도, 전하이질성, 당사슬분석, 유리 thiol의 함량, 숙주세포DNA, 숙주세포단백질, 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 수크로오스, L-메티오닌, 인산이수소나트륨, 인산일수소나트륨

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 24주

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	원료의약품 보관 용기와 동일 재질의 백	공정을 대표할 수 있는 배치의 24주 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	25±2℃/60±5%RH		공정을 대표할 수 있는 배치의 12주 가속시험 결과를 제출하였음
가혹시험	광	유리 바이알	공정을 대표할 수 있는 배치의 가혹시험 결과를 제출하였음
	30℃/pH	폴리프로필렌 튜브	
	Agitation, Oxidation	PETG 병	

3.2. 완제의약품의 안정성

- 냉장보관(2~8℃), 밀봉용기, 제조일로부터 60개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	유리 바이알	품질의 대표성이 인정되는 배치의 60개월 장기보존 시험 결과 기준내 적합하였음
가속시험	25±2℃/60±5%RH		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치의 광안정성 시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

구분	종	투여경로	투여기간	투여량 (mg/kg)	GLP	시험결과
단회	BALB/c 마우스	IV Bolus	-	rhASM 0, 4, 8, 12	×	**[BALB/c 마우스에서 탐색적 단회 투여 독성시험]** · 관찰된 폐사는 없었고, 이 시험에서 평가한 혈액학 또는 임상화학 파라미터에서 시험 물질 관련 변화는 없었다. · NOAEL 12 mg/kg
	BALB/c 마우스	IV Bolus	-	HMW-rhASM 0, 4, 8, 12	×	**[BALB/c 마우스에서 탐색적 단회 투여 독성시험]** · 치료와 관련된 임상적 징후 또는 폐사가 없었고, 혈액학 또는 임상화학 파라미터는 군간 차이가 없고, 정상 범위내였다. · NOAEL 12 mg/kg
	C57BL/6 마우스	IV Bolus	-	군1 : 미처치 군2 : rhASM 75	×	**[C57BL/6 마우스에서 탐색적 단회 투여 독성시험]** · 투여 후 24시간에 독성 징후 없었다. 투여 후 192시간(8일)에 정상의 임상적 관찰을 보였다.
	SD 랫드	IV Bolus	-	rhASM 0, 3, 10, 30	○	**[SD 랫드에서 단회 투여 독성시험]** · 올리푸다제 알파는 폐사, 체중, 임상병리학, 육안 관찰 또는 장기 무게에서 시험 물질 관련 변화를 유발하지 않았다. · NOEL 30mg/kg
	ASMKO 마우스	IV Bolus	-	rhASM 30	×	**[ASMKO 마우스에서 30 mg/kg에 대한 탐색적 단회 투여 독성시험]** · ASMKO 마우스에 30mg/kg 올리푸다제 알파는 내약성이 없었고 급성 독성과 폐사를 초래하였다. · 혈청화학 분석에서 경증의 콜레스테롤, ALT, AST 증가가 나타났다.
	ASMKO 마우스	IV Bolus	-	rhASM 군1: 20 군2: 10	×	**[ASMKO 마우스에서 10 및 20 mg/kg 에 대한 탐색적 단회 투여 독성시험]** · 올리푸다제 알파 20mg/kg 투여는 경증에서 중증 무기력과 투여 후 24시간 이내 사망을 초래했다. · 10mg/kg 투여는 경증 무기력을 나타냈다. · 부검에서 육안 소견은 나타나지 않았다. · 투여받은 모든 동물에서 콜레스테롤, ALT, AST의 경증 증가를 보였다.
	ASMKO 마우스 C57BL/6 마우스	IV Bolus	-	군1, 5 : 0 (vehicle) 군2, 6 : rhASM 3 군3, 4, 7, 8 :	×	**[ASMKO 마우스 vs C57BL/6 마우스에서 탐색적 단회 투여 독성시험]** · 모든 C57BL/6 마우스에서 유의한 소견 없었다. · 10mg/kg 투여한 ASMKO 마우스 5마리에서 중등도 내지 중증 무기력을 보였고 사망으로 이어졌다.

				rhASM 10		· 올리푸다제 알파를 투여한 ASMKO 마우스에서 유의한 체중감소가 확인되었다. · 올리푸다제 알파를 투여한 ASMKO 마우스에서 용량 의존적 ALT 및 AST 증가가 확인되었다. · 올리푸다제 알파를 투여한 ASMKO 마우스에서 용량 의존적 bile acid 증가(10mg/kg 투여군의 경우 대조군의 158배)가 확인되었다. · 올리푸다제 알파를 투여한 ASMKO 마우스에서 콜레스테롤 증가(약 2배)가 확인되었다. · 현미경적 소견은 간과 부신에 제한되었다. · 올리푸다제 알파를 투여한 ASMKO 마우스의 혈청 아밀로이드 A(SAA)가 투여 후 24시간에 유의하고 용량 의존적으로 증가하였다가 72시간에 대조군 수준으로 향했다. 혈청 아밀로이드 P(SAP)는 투여 후 24시간에 유의하게 증가하였으나 용량 의존성은 없었고, 72시간에 여전히 유의하게 증가한 상태였다. · C57BL/6 NOAEL : 10mg/kg · ASMKO NOAEL은 결정되지 못함
	ASMKO 마우스	IV Bolus	-	rhASM 0, 0.1, 0.3, 1.0	×	**[ASMKO 마우스 vs C57BL/6 마우스에서 탐색적 단회 투여 독성시험]** · 올리푸다제 알파 1.0mg/kg 투여 후 24시간에 일시적인 CK와 AST 증가가 있었으나 72시간에는 명확하지 않았다. · 올리푸다제 알파 1.0mg/kg 투여 군에서 대조군과 비교하여 투여 후 24시간에 콜레스테롤이 약 1.8배 증가하였으나, 72시간에는 명확하지 않았다. · 주요 현미경적 소견은 간과 부신에 제한되었다. · 1.0mg/kg 투여군에서 간의 풍선 변성이 증가하였다. · 대조군과 비교하여 1.0mg/kg 투여군에서 투여 후 24시간에 부신 피질 변성/세포자멸사/괴사의 중증도가 증가하였다. · ASMKO 마우스 NOAEL <0.3mg/kg
	ASMKO 마우스	IV Bolus	-	rhASM 0, 10, 20, 30	×	**[이형접합 ASMKO 마우스에서 탐색적 단회 투여 독성시험** · ASMKO +/- 마우스에 올리푸다제 알파를 30mg/kg까지 투여 후 10일 동안 관찰한 결과 독성을 나타내지 않았다.
	ASMKO 마우스 C57BL/6 마우스	IV Bolus	-	rhASM 0, 20	×	**[ASMKO 및 C57BL/6 마우스에서 탐색적 단회 투여 독성시험, 세포자멸사 평가시험]** · 간에서 apoptotic cell의 시간 의존적 증가가 보였으나 다른 장기에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다. · 올리푸다제 알파 투여가 이끌어내는 apoptosis 정도는 임상 관찰 소견의 중증도에 있어 유의한 역할을 하지 않는 것으로 보인다.
	ASMKO 마우스	IV Bolus	-	rhASM 0(군3), 3, 10	×	**[ASMKO 마우스에서 탐색적 단회 투여 독성시험, 나이가 독성에 미치는 영향 평가]** · 25~28주령 ASMKO 마우스에 3 또는 10mg/kg 올리푸다제 알파를 투여하였다. · 올리푸다제 알파 3mg/kg 투여군에서는 투여 후 23시간까지 유해한 영향이 관찰되지 않았다. · 10mg/kg 투여군은 투여 후 23시간에 모든 동물이 경증/중증의 무기력증을 나타내거나 폐사하였다.
	ASMKO 마우스	IV Bolus	-	0, 0.1, 0.3	×	**[ASMKO 마우스에서 탐색적 단회 투여 독성시험, 나이가 독성에 미치는 영향 평가]** · 22~28주령 ASMKO 마우스에 vehicle, 0.1, 0.3mg/kg 올리푸다제 알파 투여 후 24시간 또는 72시간 시점에 부검을 실시했다. · 0.3mg/kg 올리푸다제 알파 투여군의 간에서 풍선 변성의 병소의 수가 다른 군에 비해 높았다. · 22~28주령 ASMKO 마우스에서 증가된 스핑고미엘린 수준이 저용량의 올리푸다제 알파 투여에서 독성을 증가시키지 않는 것으로 나타났다.
	ASMKO 마우스	IV, Bolus IP	-	rhASM(IV) 20 NAC(IP) 140, 70	×	**[ASMKO 마우스에서 탐색적 단회 투여 독성시험, 고용량 올리푸다제 알파 투여와 관련된 독성을 예방하는 기전으로서 글루타치온 고갈과 산화 스트레스를 예방하는 티올 기반 항산화제로 치료]** · 올리푸다제 알파 20mg/kg 투여 30분 전 NAC 140mg/kg IP로

						투여했다. 올리푸다제 알파 투여 6시간 후 NAC 70mg/kg 투여했다. · 올리푸다제 알파 투여 약 10시간 후 경증에서 중등도의 무기력증을 보였고 안락사하였다. · NAC는 올리푸다제 알파 20mg/kg 투여 관련 독성을 예방하지 못하였다.
	ASMKO 마우스	IV, Bolus IP	-	rhASM(IV) 20, NAC at 140, 70(IP) SAM at 165(IP)	×	**[ASMKO 마우스에서 탐색적 단회 투여 독성시험, 고용량 올리푸다제 알파 투여와 관련된 독성을 예방하는 기전으로서 글루타치온 고갈과 산화 스트레스를 예방하는 티올 기반 항산화제로 치료]** · 군1과 군2는 올리푸다제 알파 20mg/kg 투여 30분 후에 SAM 165mg/kg을 8시간 간격으로 3회 투여하였다. · 군3과 군4는 올리푸다제 알파 20mg/kg 투여 30분 후에 140mg/kg NAC를 투여하고 이후 6시간 간격으로 70mg NAC를 투여하였다. · rhASM 투여 10시간에 모든 동물(1마리 제외)은 중등도에서 중증의 무기력증을 보였고, 빈사상태가 되어 안락사하였다. · SAM과 NAC 투여는 rhASM 독성을 예방하지 못하였다.
	ASMKO 마우스	IV Bolus	-	rhASM 0, 10, 20	×	**[ASMKO 마우스에서 탐색적 단회 투여 독성시험, 비장절제술에 대한 평가]** · 비장 절제 후 2주간 회복기를 가진 ASMKO마우스에 0, 10, 20mg/kg 올리푸다제 알파를 투여하였다. · 10mg/kg 투여군에서 경증의 임상 소견이 관찰되었다. · 20mg/kg 투여군에서 2마리는 투여 후 24시간에 안락사하였다. 투여 후 48시간에 2마리가 폐사하였고 나머지 동물은 유해한 소견이 있었고 안락사하였다. (이전 시험 24시간 내 모두 폐사) · 비장절제술은 올리푸다제 투여로 인한 독성을 보호 및/또는 지연한 것으로 나타났다.
	ASMKO 마우스	SC	-	rhASM 0, 30	×	**[ASMKO 마우스에서 탐색적 단회 투여 독성시험, 피하 투여에 대한 평가]** · 올리푸다제 알파 30mg/kg SC 투여 24시간 후 경증 무기력의 유해한 임상 소견을 보였고, 투여 48시간 후에 경증에서 중증의 무기력을 보였고 1마리는 폐사했다. · 현미경적 검사에서 간세포 변성, 간 염증, 간염증 병소가 관찰되었다. · SC 투여는 IV와 투여와 유사한 임상 및 현미경적 소견을 나타내었으나 30mg/kg IV투여에서 6시간 이내 급성 독성이 발생한 것과 비교하여 독성 발생은 약간 지연되었다.
	ASMKO 마우스	IV Bolus	-	rhASM 0, 0.03, 0.1, 0.3	○	**[ASMKO 마우스에서 단회 투여 독성시험]** · 올리푸다제 알파 투여 24시간 또는 72시간에 육안상 관찰 소견은 없었다. · 0.3mg/kg 용량에서 24시간 시점에 현미경상에서 관찰된 간의 유의한 염증성 병소가 있었다. · 임상화학(ALT, AST) 변화는 없었다. · ASMKO마우스 NOAEL 0.1mg/kg
	비글견	IV Bolus	-	0, 3, 10, 30	○	**[비글견에서 단회 투여 독성시험]** · 시험 물질 관련 영향 없었다. · NOAEL 30mg/kg
반복	SD 랫드	Bolus IV	26주 + 4주 회복	saline(군1), vehicle(군2) rhASM(군3~5) 3, 10, 30 QOW	○	**[SD 랫트에서 4주 회복기가 있는 26주 반복 투여 독성시험]** · SD 랫드에게 올리푸다제 알파 3, 10 또는 30 mg/kg 을 26주 동안 2주마다 1회 IV 투여했을 때 내약성이 양호했다. · 유의한 육안, 현미경, 임상병리학 소견 없었다. · NOAEL 30mg/kg
	ASMKO 마우스	Bolus IV	12주 + 4주 회복	rhASM 0(군1), 0.3(군2), 1.0(군3), 3.0(군4)	○	**[ASMKO 마우스에서 4주 회복기가 있는 최초 12주 반복 투여 독성시험]** · ASMKO 마우스에게 최대 3mg/kg 12주동안 투여했을 때 내약성이 양호했다. · 폐사한 동물은 없었다.

				QOW		· 3mg/kg 투여군에서 콜레스테롤의 유의한 증가가 있었으나 회복기 종료 시점에 회복되었다. · 부형제 대조군에 비해 간/체중 비율의 유의한 감소가 있었다. · 1 및 3mg/kg 투여군에서 간 실질 내 염증성 병소가 관찰되었다. · 부신 피질 퇴행/세포자멸사의 경미한 용량 의존적 증가가 올리푸다제 알파 투여군에서 확인되었다. · 간, 비장, 폐의 스핑고미엘린 수준은 대조군에 비해 효과적으로 고갈되었다. 4주 회복 시점에 간과 비장은 중등도로 폐는 베이스라인 수준으로 다시 증가하였다. · NOAEL 3mg/kg
	ASMKO 마우스	Bolus IV	12주 + 4주 회복	rhASM 0, 0.3, 1.0, 3.0 QOW	○	**[ASMKO 마우스에서 4주 회복기가 있는 반복 13주 반복 투여 독성시험]** · ASMKO 마우스에게 최대 3mg/kg 12주동안 투여했을 때 내약성이 양호했다. · 모든 군과 성별에서 유사한 발생률로 폐사가 관찰되었고(총 10건) 마우스에서 흔히 나타나는 자발성 병적 상태(수신증, 심방 혈전/파열), DPH 투여로 예방되지 않는 과민반응 또는 확인되지 않은 원인과 관련되어 있었다. · 1.0 및 3.0mg/kg 투여군 일부에서 무기력의 소견이 있었다, · 독성에 대한 현미경상 증거는 없었다. · NOAEL 3mg/kg
	ASMKO 마우스	Bolus IV	6시간	rhASM 5mg/kg을 2시간 간격 4회 투여	×	**[ASMKO 마우스에서 6시간 동안 2시간 간격 투여(5 mg/kg)에 대한 평가 시험]** · 5 mg/kg 을 2시간 마다 투여함으로써 6시간에 걸쳐 총 20 mg/kg 을 투여했을 때, 올리푸다제 알파 20 mg/kg 을 단회 IV 로 투여했을 때와 유사한 급성 독성이 초래됐다.
	ASMKO 마우스	Bolus IV	6일	rhASM 군1: 제1일 3mg/kg → 제6일 vehicle 군2: 제1일 3mg/kg → 제6일 20mg/kg 군3: 제1일 3mg/kg → 제6일 30mg/kg	×	**[ASMKO 마우스에서 5일 간격 투여(3 mg/kg 투여 후 20 또는 30 mg/kg 투여)에 대한 평가]** · 마지막 투여 후 24시간에 동물을 안락사 시키고 검체를 수집하였따. 투여와 관련된 임상 관찰 소견이나 폐사가 없었다. · 간세포 및/또는 쿠퍼세포의 무작위 풍선변성과 실질에서 세포자멸사한 세포의 무작위 병소가 모든 투여군에서 나타났다. · 부신 피질 퇴행과 세포자멸사가 모든 군에서 나타났다. 군2와 군3에서 부신피질 출혈과 울혈이 용량 의존적으로 경미하게 증가했다. · 군2와 군3의 larger pulmonary veins에서 marginated heterophils이 나타났다. · 스핑고미엘린 부하를 감소시킨다고 알려진 약리학적으로 유의미한 저용량의 올리푸다제 알파(3 mg/kg)를 투여하면 ≥20 mg/kg 용량의 올리푸다제 알파 단회 투여와 관련된 폐사를 예방할 수 있음을 확인하였다.
	ASMKO 마우스	Bolus IV	6일, 8일	군1: 미투여 군2: 제1일 3mg/kg → 제8일과 제11일에 10mg/kg 군3: 제1일 3mg/kg → 제6일과 제8일에 30mg/kg	×	**[ASMKO 마우스에서 7일 간격 투여(3 mg/kg 투여 후 10또는 30 mg/kg 투여)에 대한 평가]** · 군3의 동물이 제8일에 투여 전 6마리 중 4마리가 폐사한 채로 발견되었고 나머지 2마리는 심하게 무기력한 빈사상태여서 안락사시켰다. 안락사한 2마리의 ALP 감소와 경증의 GGT 증가가 있었다. 2마리 모두 부신의 심한 출혈과 괴사가 있었다. · 군2의 동물 중 1마리가 제10일에 안락사되었다. 제11일에 투여 전 5마리 중 3마리가 중등도의 무기력한 상태로 발견되었다. 5마리에 올리푸다제 알파 투여 후 무기력으로 인해 투여 후 4시간에 모두 안락사시켰다. · 올리푸다제 알파 30mg/kg 투여 5일 전 3mg/kg 투여 시 30mg/kg 투여 후 48시간에 독성이 관찰되었다. · 10mg/kg 투여 8일 전에 10mg/kg 투여 시 10mg/kg 투여 후 48-72시간에 독성이 관찰되었다.
	ASMKO 마우스	Bolus IV	3일	rhASM 제1일에 3mg/kg → 제3일에	×	**[ASMKO 마우스에서 3일 간격 투여(3 mg/kg 투여 후 20 mg/kg 투여)에 대한 평가 시험]** · 투여 후 2주간 유해한 임상 관찰 소견이 관찰되지 않았다. · 올리푸다제 알파 3mg/kg 투여하고 3일 후에 20mg/kg을 투여하는 단계적 용량 증량용법이 20mg/kg 단회IV에서 관찰된 급성 독성을

				20mg/kg		예방했다.
	ASMKO 마우스	Bolus IV	11일	rhASM 제1일, 제4일, 제6일, 제8일에 3mg/kg 투여 후 제11일에 20mg/kg 투여	×	**[ASMKO 마우스에서 단계적 용량 증량 투여(3 mg/kg 을 격일마다 4회 투여 후 20 mg/kg 투여)에 대한 평가]** · 4마리는 최종 투여 후 96시간에 절명시켰고, 2마리는 최종 투여 후 7일 시점에 절명시켰다. · 시험기간 동안 임상관찰 소견은 정상이었고 폐사는 관찰되지 않았다. · 간에서 적은 수의 염증성 세포 군집과 1마리의 부신에서 호중구 염증의 작은 병소가 있었다. 혈관염의 조직학적 특성은 존재하지 않았다. 저혈압을 시사하는 병변(부신피질괴사, 신세뇨관 괴사)는 확인되지 않았다. · 3mg/kg 3일마다 투여 는 20mg/kg 단회 IV와 관련된 독성 소견을 예방했다.
	ASMKO 마우스	Bolus IV	13주	rhASM <용량증량기> 제1일, 제3일, 제5일, 제7일에 3mg/kg 투여 <투여기> 군1: 3mg/kg 13주 동안 격주 투여 군2: 10mg/kg 13주 동안 격주 투여 군3: 30mg/kg 13주 동안 격주 투여	×	**[ASMKO 마우스에서 격일마다 단계적 용량 증량 투여 후 13주 동안 격주마다 투여에 대한 평가]** · 모든 마우스를 100일에 안락사시켰다. 시험기간 동안 임상화학 파라미터, 혈액학 수치, 간효소에서 유의한 변화는 없었다. · 폐사율은 모든 군에 걸쳐 유사했으며, 모든 폐사는 절차와 관련된 합병증 또는 부수적인 소견에 기인한 것이었다. · 현미경학적 검사에서 올리푸다제 알파 투여와 관련된 독성의 증가는 확인되지 않았다. · 혈청 세라마이드는 제51일과 93일에 유의한 상승을 보였고, 용량 반응적이지 않았다. · 모든 용량에서 간과 비장에서 스핑고미엘린 부하의 거의 완전한 감소를 초래하였고, 신장에서는 용량 의존적 부하 제거를 나타냈으며, 폐에서는 부하를 유의하게 감소시키지 않았다. · 단계적 용량 증량기 후 13주간 격주마다 1회 올리푸다제 알파를 IV 투여했을 때 NOAEL은 30mg/kg
	ASMKO 마우스	Bolus IV	용량 증량 13일	군1: 3mg/kg 격일(1, 3, 5 7일) 4회 투여 후 제9일에 20mg/kg 투여 군2: 3mg/kg 매주(1, 8, 16 22일) 4회 투여 후 제29일에 20mg/kg 투여 군3: 3mg/kg 격주(1, 16, 29 43일) 4회 투여 후 제57일에 20mg/kg 투여	×	**[ASMKO 마우스에서 격일, 매주 및 격주마다 투여하는 단계적 용량 증량 용법 후 20 mg/kg 투여에 대한 평가]** · ALT, AST, ALP, 총빌리루빈, 콜레스테롤의 약물 관련 변화는 없었다. · 1군에 비해 2군과 3군에서 치료 용량 이후 SAP의 유의한 증가가 나타났다. · 1군과 2군에서 간과 비장의 스핑고미엘린 부하의 현저한 감소가 확인되었다. 3군에서는 단계적 용량 증량 이후 스핑고미엘린 감소가 있었으나 1군과 2군에서 확인된 것만큼 낮지 않았다. 그러나 3군에서 치료 용량 이후 1, 2군과 유사한 스핑고미엘린 감소를 초래하였다. · 3군의 3마리에서 저혈량 쇼크와 일치하는 부신피질 급성 괴사의 현미경 소견을 보였다. · ASMKO 마우스에서 20mg/kg의 치료용량 전 격일 또는 매주 3mg/kg의 단계적 용량 증량으로 투여될 수 있음을 확인하였다. 격주의 단계적 용량 증량은 다른 용법에 비해 내약성이 양호하지 않았다.
	사이노몰거스 원숭이	IV infusion	26주 + 4주 회복	0, 2, 10, 30 QOW	○	**[사이노몰거스 원숭이에서 4주 회복기가 있는 26주 반복 투여 독성시험 시험]** · 올리푸다제 알파와 관련된 임상 관찰소견, 육안, 현미경 관찰 소견, 임상 파라미터 차이는 없었다. · NOAEL 30mg/kg
유전	-	-	-	-	-	· ICH S6 에 따라, 올리푸다제 알파의 돌연변이 유발 가능성을 평가하기 위한 시험은 수행되지 않았다.
발암	-	-	-	-	-	· ICH S6 에 따라, 발암성 시험은 수행되지 않았다.
생식	CD-1	Bolus	수컷	0, 3.16, 10, 30	○	**[CD-1 마우스에서 수컷 및 암컷 통합 수태능 시험]**

발생	마우스 (Seg I)	IV	-28일 ~ 암컷 -15 ~ GD7	QOD		· 폐사는 과민성 때문인 것을 간주되었다. · 올리푸다제 알파 투여는 수컷 또는 암컷 마우스의 교배 및 수태능이나 GD 7일에 평가한 암컷 마우스의 제왕절개 및 배 파라미터에 영향을 미치지 않았다. · 부체 및 모체 NOAEL 30 mg/kg
	CD-1 마우스 (Seg II)	Bolus IV	GD6~15	0, 3, 10, 30 QD	○	**[CD-1 마우스에서 배태자 독성시험]** · 임신한 마우스에게 GD 6일에서 15일까지 올리푸다제 알파 3, 10 또는 30 mg/kg 을 매일 1회 IV 투여했을 때, 폐사를 초래하거나 모체 체중, 체중 증가량 및 사료 섭취량에 영향을 미치지 않았으며, 배태자 생존 또는 태자의 체중에 영향을 미치지 않았다. 10mg/kg/day 이상의 용량으로 과거 대조를 약간 웃돌았던 태아의 바깥뇌증 발생률 증가가 관찰되었지만, 사람과 관련한 이 관측의 유의성은 불명이다. 모체에 대한 영향은 ≥3 mg/kg 에서 과민성 반응으로 인한 활동성 감소 발생률 증가에 국한되었다. · 모체 NOAEL 30 mg/kg (AUC0-24t 916 μg*hr/mL)이며, 발생관련 NOAEL은 3mg/kg/day(AUC0-24t 83.1μg*hr/mL)이다.
	NZW 토끼 (Seg II)	IV infusion		0, 3, 10, 30 QD GD6~19	○	**[NZW 토끼에서 배태자 독성시험]** · 어떠한 용량에서도 평균 모체 체중, 체중 증가량 또는 사료 섭취량에 대한 올리푸다제 알파와 관련된 영향은 없었다. · 모체 NOAEL 은 30 mg/kg · 배태자 생존이나 태자 체중에 대한 올리푸다제 알파와 관련된 영향은 없었고, 어떤 용량에서도 올리푸다제 알파와 관련된 태자 외부, 내장 또는 골격 비정상은 없었다. · 발생 NOAEL 30 mg/kg
	CD-1 마우스 (Seg III)	Bolus IV	GD6~LD21/22	0, 3.16, 10, 30 QOD	○	**[CD-1 마우스에서 발생 전후 독성시험]** · 폐사, 낮은 체중은 과민성 때문인 것을 간주되었다. · 모체 NOAEL 30mg/kg · 어미에서 생식과 새끼의 생존력과 발생에 대한 NOAEL 30 mg/kg · F1 세대 수컷과 암컷 새끼에서 평가한 발생 및 생식 파라미터에 대한 올리푸다제 알파와 관련된 영향은 없었다.
	발육기	-	-	-	-	· 발육기 독성 시험은 수행되지 않았다.
국소 내성	-	-	-	-	-	· 국소 내약성 평가는 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 반복 투여 독성 시험에 포함되었다. IV 주입 부위에 대한 육안 및 현미경 평가 후 올리푸다제 알파 투여와 관련된 소견은 관찰되지 않았다.
용혈 활성	-	-		1.1mg/mL	○	**[간 전혈에서 시험관 내 혈액적합성 시험]** · 1.1 mg/mL 농도의 올리푸다제 알파는 용혈활성에 대해 음성이었다.
단회 투여	ASMKO 마우스	Bolus IV	-	rhASM 20	×	**[ASMKO 마우스에서 탐색적 단회 투여 독성시험, 올리푸다제 알파 룻트 비교]** · 관찰된 독성이 로트 의존적이 아님을 확인하였다. · HMWS의 농도는 올리푸다제 알파의 독성 프로파일에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.
단회 투여	ASMKO 마우스	Bolus IV		rhASM, HMWS-rhASM 3, 10	×	

4.2. 독성시험자료 개별 요약

- 4.1 참조

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- **동물 종:** BALB/c 마우스, C57BL/6 마우스, CD-1 마우스, SD 랫드, 비글견, NZW 토끼, 사이노몰거스 원숭이에서 독성시험을 수행하였다. 이들 종은 올리푸다제 알파의 세포 내 흡수나 리소좀으로의 수송을 가능하게 하는 만노스 및 만노스-6-인산염 수용체가 존재하였기 때문에 선택되었고 타당하다. 또한 ASMKO 마우스에서

2건의 12주 GLP 반복독성시험이 수행되었다. ASMKO 마우스는 올리푸다제 알파의 기질 분해에 따른 독성을 민감하게 평가할 수 있는 종으로 타당하다. 또한 ASMKO 마우스 특성으로 인해 생식발생 및 발육기 독성시험을 수행하지 못한 것은 인정 가능하다.

- **반복 독성시험:**

- SD 랫드와 사이노몰거스 원숭이 대상 26주 독성시험에서 올리푸다제 알파의 NOAEL은 30mg/kg IV며, AUC를 근거로 동물/사람에서 약물 노출 비(랫드 및 원숭이의 NOAEL 에서 혈청 노출/성인 ASMD 환자에서 3mg/kg 격주 투여 시 혈청 노출)는 각각 2.3 배 및 3.9 배이다.

Species	Type of Study (Duration/route)	Dose	NOAEL	AUC at NOAEL[a],[b] (μg•h/mL) mean±SD	Exposure Ratio [c]
SD Rat	26-week, IV (GLP)	0, 3, 10, 30 mg/kg QOW	30 mg/kg QOW	1374 ± 368	2.3X
Cynomolgus Monkey	26-week, IV (GLP)	0, 3, 10, 30 mg/kg QOW	30 mg/kg QOW	2393 ± 803	3.9X

약어: IV: intravenous, 정맥내; NOAEL: no-observed-adverse-effect-level, 무독성량; AUC: area under the concentration versus time curve extrapolated to infinity, 무한대까지 외삽한 농도 대 시간 곡선하 면적; QOW: every other week, 격주

a 성별 통합

b 마지막 투여 후 노출

c 3.0mg/kg 목표 용량에서의 인간 항정상태 AUC0-τ 607 ± 120μg.h/mL 에 근거함(모듈 2.7.2 의 3.1 항)

- ASMKO 마우스에서 올리푸다제 알파의 단회투여 NOAEL은 0.3mg/kg이었고, 12주 반복투여 독성시험에서 NOAEL은 3mg/kg이었다. ASMKO 마우스에서 관찰된 용량 관련 독성은 기질 분해 속도와 양(스핑고미엘린 대사체의 급속한 축적)에 의한 것으로 추정된다(효력시험 참조). 관찰된 주요 소견은 간과 비장에 주로 나타났고, 간세포의 풍선 변성 및 염증, 간 세포의 세포자멸사, 부신 피질 퇴행/괴사 및 부신피질 세포 세포자멸사가 확인되었다. 이러한 부작용은 단계적 용량 증량 시 예방되었으며, ASMKO 마우스에 3mg/kg으로 격일마다 1회씩 총 4회 투여 후 3, 10, 30mg/kg을 13주동안 투여했을 때 올리푸다제 알파 NOAEL은 30mg/kg이었다.

- 30mg/kg NOAEL은 사람에서의 치료 용량 3mg/kg에 대하여 10배의 안전역에 해당하므로 인정가능하다.

- **생식발생 독성시험:** CD-1마우스를 대상으로 한 배태자 독성시험에서 바깥뇌증의 발생률이 증가하였으나 인체에서의 연관성은 알려지지 않았으며, 이를 사용상의 주의사항에 반영하였다. 그 외 CD-1마우스 또는 토끼에 대한 생식발생독성시험에서 이 약의 영향은 확인되지 않았다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험결과
일차 약력학					
<올리푸다제 알파 단회 투여 후 약력학적 효과>					
Single Dose PD	ASMKO 마우스	IV Bolus	1회	5mg/kg	시험한 모든 조직(간, 비장, 폐, 신장)에서 스핑고미엘린의 유의한 감소가 있었다. 모든 조직에서 스핑고미엘린은 투여 후 2일에서 3주 사이에 재축적되기 시작했다. 폐와 비장의 경우 동물들 간에 변동이 심했다.
Single Dose PD	ASMKO 마우스	IV Bolus	1회	1mg/kg	
Single Dose PD	ASMKO 마우스	IV Bolus	1회	3mg/kg	
<ASMKO 마우스에서 3개 lot의 올리푸다제 알파 단회 투여 후 스핑고미엘린 감소 비교>					
Single Dose	ASMKO	IV Bolus	1회	3mg/kg	3개 lot의 올리푸다제 알파 3mg/kg 단회투여하고 투여 후 24

PD	마우스				시간 또는 72시간에 조직을 채취하여 스핑고미엘린 수준을 분석하였다. 간, 비장 및 폐에서의 스핑고미엘린 감소에 있어 세 lot 사이에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
<ASMKO 마우스에서 2가지 제조공정(공정 B 및 공정 C[48])의 올리푸다제 알파 단회 투여 후 평가>					
Single Dose PD	ASMKO 마우스	IV Bolus	1회	1, 3mg/kg	공정 B와 공정 C(48)로 생산된 올리푸다제 알파 0, 1, 3mg/kg을 투여한 ASMKO 마우스에서 3일째 간, 비장 및 신장 분석 결과 스핑고미엘린 수준의 유의한 감소가 관찰되었다. 올리푸다제 알파 투여 후 10, 45, 120, 540분 및 3일 시점의 혈액 분석 결과 세라마이드 수준의 증가가 관찰되었다. 스핑고미엘린 감소 또는 세라마이드 생성에 있어 두 공정으로 생산된 올리푸다제 알파 간 통계적 차이는 관찰되지 않았다.
<스핑고미엘린 감소 및 재축적에 대한 올리푸다제 알파의 고분자량종(HMWS) 조성 변동 평가>					
Single Dose PD	ASMKO 마우스	IV Bolus	1회	5mg/kg	ASMKO 마우스에 올리푸다제 알파 또는 HMWS-올리푸다제 알파를 단회로 1.0mg/kg 또는 5.0mg/kg 투여 후 24시간 또는 72시간에 조직(간, 비장, 폐, 신장)에서 스핑고미엘린을 분석하였다. 1mg/kg 단회 투여 후 간 스핑고미엘린의 감소가 관찰되었고 HMWS-올리푸다제 알파 투여군의 스핑고미엘린 수준이 통계적으로 유의하게 더 높았다. 신장에서는 24시간 시점에서만 유의한 차이를 보였다. 비장과 폐에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 5mg/kg 단회 투여 후 모든 조직에서 스핑고미엘린 수준은 거의 배경 수준으로 감소되었고, 스핑고미엘린 감소에 있어 올리푸다제 알파와 HMWS-올리푸다제 알파 간 유의한 차이는 없었다.
Single Dose PD	ASMKO 마우스	IV Bolus	1회	1mg/kg	
이차 약력학	ASMKO 마우스	IV Bolus	1회	3mg/kg	ASMKO 마우스에 3mg/kg의 저(15% HMWS), 중(30% HMWS), 고(65% HMWS) HMWS-올리푸다제 알파를 투여하고 3일 시점에 간, 비장, 신장에서 스핑고미엘린 수준을 평가하였다. 간에서 부형제에 비해 올리푸다제 알파 및 모든 HMWS-올리푸다제 알파 투여 후 스핑고미엘린 함량이 유의하게 더 낮았다. 간, 비장, 신장의 스핑고미엘린 함량에 있어 올리푸다제 알파와 모든 HMWS-올리푸다제 알파 투여군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.
<ASMKO 마우스에서 12주 기간에 걸쳐 격주마다 반복투여>					
Repeat Dose PD	ASMKO 마우스	IV Bolus	12주	0.1, 0.3, 1mg/kg QOW, 6회	1 및 3mg/kg 군에서 간과 비장은 거의 배경 수준으로 스핑고미엘린이 감소하였다. 최종 투여 후 1주 대 2주 시점에서 간과 비장에서 스핑고미엘린 수준 비교 결과는 최종 투여 후 2주 시점에 약간의 스핑고미엘린 재축적이 있을 가능성을 시사한다. 간 및 비장 둘 다에서 명확한 용량 반응을 관찰할 수 있었고 신장에서는 그 정도가 덜했다. 폐에서는 스핑고미엘린 감소가 관찰되지 않았다.
Repeat Dose PD	ASMKO 마우스	IV Bolus	12주	0.3, 1, 3mg/kg QOW, 6회	12주 동안 격주마다 투여했을 때 스핑고미엘린의 용량 반응성 감소가 관찰되었다. 최종 투여 후 4주 시점에 스핑고미엘린 수준의 증가가 관찰되었다.
이차 약력학					
<올리푸다제 알파 단회 투여 후 스핑고미엘린 이화산물 및 사이토카인 평가>					
cytokine profiling	ASMKO 마우스	IV Bolus	1회	20mg/kg	ASMKO 마우스에 올리푸다제 알파 20mg/kg 투여 후 2, 5, 10, 15, 30, 45분에 혈청을 수집하였다. 올리푸다제 알파 투여 후 분석 시점에 전-염증성 사이토카인 GM-CSF, IL-1β, IL-6, TNF-α이 증가하지 않았다.

					올리푸다제 알파 투여 후 순환하는 세라마이드가 유의하게 증가했다. 측정 가능한 세라마이드의 수준은 스핑고신(sphingosine, SPH) 및 스핑고신-1-인산염(sphingosine-1-phosphate, S1P) 보다 100배 더 컸다. ,
cytokine profiling	ASMKO 마우스	IV Bolus	1회	20mg/kg	올리푸다제 알파 0.3 mg/kg 단회 투여 후 모든 시점에서 분석한 모든 사이토카인에 대해서 유의한 증가가 관찰되지 않았다. IL-6 및 G-CSF는 투여 후 3시간 및 4시간에서 큰 용량 반응성 증가가 관찰되었다. 비록 IL-6 및 G-CSF 와 같은 크기의 증가는 아니었으나, IL-1α, IL-1β 및 MIP-1α 증가가 투여 후 3, 4, 6 및 9시간에 관찰되었다. 모든 용량에 대해 모든 시점에서 올리푸다제 알파 투여 후 TNFα의 뚜렷한 증가는 없었다. 올리푸다제 알파 20 mg/kg을 투여한 ASMKO 마우스에서 투여 후 6시간 시점에 일산화질소 수준은 약 2배 증가했음을 보였다.
cytokine profiling	ASMKO 마우스	IV Bolus	1회	0.3, 3, 10mg/kg	
cytokine profiling	C57BL/6 마우스	IV Bolus	1회	20mg/kg	C57BL/6마우스에 올리푸다제 알파 20mg/kg 투여 후 2, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 48시간에 혈청을 수집하였다. IL-6, TNF-α, IL-1β, G-CSF와 같은 전-염증성 사이토카인 증가는 올리푸다제 알파 20 mg/kg 을 단회 투여한 C57BL/6 마우스에서 관찰되지 않았다. 동일 용량 올리푸다제 알파 투여 후 ASMKO 마우스에서 관찰된 사이토카인의 증가는 ASMKO 마우스에 존재하는 기질의 축적과 관련되었을 수 있음을 시사한다.
ceramide 및 lipid profiling	ASMKO 마우스	IV Bolus	1회	20mg/kg	올리푸다제 알파 20mg/kg 투여 후 순환하는 세라마이드, SPH 및 S1P가 유의하게 증가했다. 올리푸다제 알파 투여 5분 후 세라마이드는 빠르게 증가하였다. 60분 시점에 혈장 내 세라마이드 수준 감소가 관찰됨에 따라 세라마이드 상승은 일시적인 것처럼 보였다. 그러나, 4시간 및 9시간 시점에 두 번째 상승이 뒤따랐다. SPH 및 S1P 또한, 비록 더 낮은 수준이긴 했으나, 나중 시점에 유의하게 상승했다.
<올리푸다제 알파 반복 투여 후 사이토카인 평가>					
cytokine profiling	ASMKO 마우스	IV Bolus	군1: 1일 3mg/kg 군2: 1일, 4일에 각 3mg/kg 투여 군3: 1, 4, 6일에 각 3mg/kg 투여 군4: 1, 4, 6, 8일에 각 3mg/kg 투여 군5-9 : 1, 4, 6, 8일에 각 3mg/kg 투여 후 11일에 20mg/kg 투여		IL-6, IL-1α, IL-1β, G-CSF, MIP1α와 같은 전염증성 사이토카인의 증가가 올리푸다제 알파 3 mg/kg의 첫 번째 투여 후 4 시간 및 9시간 시점에 관찰되었다. 그러나 후속의 3 mg/kg 투여에서는 이러한 사이토카인이 최초 3 mg/kg 투여에 비해 더 증가하지 않았다. 3 mg/kg을 4회 투여한 후 20 mg/kg을 투여했을 때도 전염증성 사이토카인 증가는 관찰되지 않았다. 이에 반해, ASMKO 마우스에서 올리푸다제 알파 20 mg/kg 단회 투여를 평가한 이전 시험에서는 IL-6, IL-1α, IL-1β G-CSF, MIP1α의 뚜렷한 증가를 보였다. 최초의 3mg/kg 투여한 ASMKO 마우스에서 기질의 감소는 후속의 3mg/kg 및 20mg/kg 용량에서의 전염증성 사이토카인 증가를 예방했다. 마우스는 알려진 올리푸다제의 독성 용량(20mg/kg)에서도 폐사가 관찰되지 않았다.
cytokine	ASMKO	IV Bolus	1일에는		ASMKO 마우스에 올리푸다제 알파 20mg/kg 단회투여와 비교

profiling	마우스		3mg/kg, 3일에는 20mg/kg		하였을 때, 3mg/kg 투여 3일 후 20mg/kg 투여는 전염증성 사이토카인의 증가를 최소화하였고, 사망을 예방하였다.
cytokine profiling	ASMKO 마우스	IV Bolus	3mg/kg 2회 투여 (1일 및 6일)		3mg/kg 첫 번째 투여에는 전염증성 사이토카인이 증가하였으나 6일에 후속 3mg/kg 투여 후에 사이토카인 방출이 없었다.
cytokine profiling	ASMKO 마우스	IV Bolus	1일에는 3mg/kg, 6일에는 20mg/kg		제1일에 3mg/kg, 제6일에 20mg/kg 올리푸다제 알파 투여 후 4시간 및 9시간에 선택한 사이토카인의 유의한 증가 수준은 관찰되지 않았다.
<올리푸다제 알파 단회 및 반복 투여 후 순환하는 세라마이드 평가>					
ceramide profiling	ASMKO, ASMKO Heterozygous(ASMKO-HET), C57BL/6 마우스	IV Bolus	1회	1, 3, 10, 20mg/kg	세 가지 마우스 계통 모두에서 올리푸다제 알파 투여 후 세라마이드의 용량 반응성 증가가 확인되었으나, 증가 규모와 시점은 서로 달랐다. 순환하는 세라마이드의 총 수준은 투여 후 10분과 45분 시점에 ASMKO와 C57BL/6 마우스에서 유사했다. 그러나, 투여 후 120분 시점에 ASMKO 마우스에서 동일 시점의 C57BL/6에 비해 세라마이드 수준의 유의한 증가가 확인되었다. C57BL/6 마우스와 유사하게, ASMKO-HET 마우스는 20 mg/kg 올리푸다제 알파 투여했을 때 투여 후 120분 시점에 하락하는 경향과 더불어 일시적인 세라마이드 수준 증가를 보였다. C16 세라마이드는 C57BL/6 및 ASMKO-HET 마우스에 비해 ASMKO 마우스에서 특히 증가하였다. 총 세라마이드 수준에서 나타난 것처럼, C16 세라마이드는 ASMKO 에서 이상성(biphasic) 증가를 보이나 20 mg/kg 올리푸다제 알파를 투여한 ASMKO-HET 또는 C57BL/6 마우스에서는 그렇지 않았다. C 반응 단백질(CRP) 분석 결과, 20mg/kg 올리푸다제 알파 투여한 ASMKO 및 C57BL/6 마우스 사이에 CRP 수준 차이는 관찰되지 않았다.
ceramide profiling	ASMKO 마우스	IV Bolus	1회	10, 20mg/kg	전체적으로 10 mg/kg 또는 20 mg/kg 올리푸다제 알파를 투여했을 때 생존동물과 비생존동물 간에 세라마이드 수준 차이는 없었다. 그러나, 20 mg/kg 용량 수준에서 C16 세라마이드 수준은 치사율 증가 및 불량한 임상 성적과 상관관계를 보였다. 이러한 결과는 세라마이드 및 C16 세라마이드 수준의 지속적인 상승이 10mg/kg 또는 그 이상의 용량으로 올리푸다제 알파를 투여했을 때 ASMKO 마우스에서 관찰된 치사율 증가에 기여할 수 있다는 가설을 뒷받침한다.
ceramide profiling	C57BL/6 마우스	IV Bolus	1회	10mg/kg	C57BL/6 마우스에 올리푸다제 알파 10mg/kg 단회 투여 후 540분까지 혈액학 및 순환 세라마이드에서 유의한 변화는 없었다. 총 순환 세마라이드 농도는 투여 후 60분에 유의하게 증가하였다. 그러나 투여 후 540분에 투여되지 않았던 수준으로 돌아갔다. 올리푸다제 알파 투여 후 증가한 주요 세라마이드 동형은 C16, C22, C24였다. C16은 투여하지 않은 동물과 비교하였을 때, 투여 후 120분까지 일시적으로 증가하였다. 그러나 투여 후 540분에 순환중인 수준은 투여하지 않았던 수준으로 돌아갔다. 평가된 어느 시점에서도 독성은 관찰되지 않았다.
ceramide 및 lipid profiling	ASMKO 마우스	IV Bolus	1, 3, 5, 8일에 3mg/kg 4회 투여 후		순환하는 세라마이드, 스핑고신(SHP) 및 스핑고신-1-인산염(S1P)에 대한 단계적 용량 증량 용법의 효과를 평가하기 위해, ASMKO 마우스에게 제1, 3, 5 및 8일에 3 mg/kg을 4회 투여

			10일에 20mg/kg 투여	하고 제10일에 20 mg/kg 올리푸다제 알파를 투여했다. 총 세라마이드 및 세라마이드 동형 수준은 최종 투여 후 10분 시점에 최고에 도달했다. 20mg/kg 단회 투여한 이전 연구와 비교하였을 때 총 세라마이드 수준은 540분까지 유의하게 더 낮았다. SHP와 S1P 수준은 이전 연구와 비교하였을 때 베이스라인 값으로부터 유의한 증가가 관찰되지 않았다. 3mg/kg 4회 투여 후 20mg/kg을 투여한 ASMKO 마우스는 생존했으며, 이러한 임상 관찰 소견과 세라마이드, 스핑고신 및 스핑고신-1-인산염에 대한 분석 결과는 고용량 올리푸다제 알파 투여에 따른 독성 반응이 단계적 용량 증량 용법을 사용할 경우 제거된다는 것을 입증한다.
<ASMKO 마우스에서 고분자량종 올리푸다제 알파의 평가>				
ceramide 및 cytokine profiling	ASMKO 마우스	IV Bolus	3mg/kg	ASMKO 마우스에서 3mg/kg의 올리푸다제 알파와 저(15% HMWS), 중(30% HMWS), 고(65% HMWS) HMWS-올리푸다제 알파를 투여 후 세라마이드와 사이토카인, 급성기 단백질, 혈청 아밀로이드 p-성분(serum amyloid p-component, SAP), 부신, 간 및 비장에서의 조직학 소견에서 차이가 관찰되지 않았다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

[원격측정장치를 부착한 의식이 있는 ASMKO 마우스에서 심혈관 혈류역학에 대한 올리푸다제 알파의 영향]

- 10 mg/kg 또는 20 mg/kg 올리푸다제 알파를 단회 정맥 투여했을 때 심박수, 혈압 및 활동성 감소가 초래되었고 결국에는 투여 후 2-4일 이내에 폐사에 이르거나 빈사 상태로 인한 안락사가 필요했다. 그러나, 3 mg/kg 용량은 동물에서 내약성이 양호했으며 경도의 심박수 및 활동성 감소가 관찰되었다.

[ASMKO 마우스로부터 베이스라인 심전도 자료 수집]

- 20 mg/kg 올리푸다제 알파 단회 투여 후 ASMKO 마우스에서 심박수 감소와 유의한 서맥, QT 증가가 관찰되었다.

[C57BL/6 마우스로부터 베이스라인 심전도 자료 수집]

- 20 mg/kg 올리푸다제 알파 투여 후 C57BL/6 마우스의 심전도 평가에서 유의한 심박수 하락은 없었다.

[사이노몰거스 원숭이에서 심혈관 및 호흡기 평가]

- 올리푸다제 알파 30 mg/kg 의 IV 투여는 시험 동물 모두에서 내약성이 양호했다. 혈압, 심박수, 체온, ECG 간격, 호흡수, 1회 호흡량 또는 혈액 가스 파라미터에 대한 용량과 관련되거나, 생물학적으로 유의하거나 유해한 영향은 관찰되지 않았다. 최대무독성용량(no observable adverse effect level, NOAEL)은 30 mg/kg 올리푸다제 알파인 것으로 간주되었다.

[개에서 2주 회복기가 있는 올리푸다제 알파 단회 투여 정맥 주사 독성시험]

- 비글견 4개군(4마리/성별/군)에 부형제 또는 3mg/kg, 10mg/kg, 30mg/kg 올리푸다제 알파를 단회 정맥 투여하였다. 모든 군에 걸쳐, 투여 후 2시간 시점의 평가에서 투여 전 수치에 비해 경미하고 유의하지 않은 체온 감소가 있는 것으로 보였으나 대조군과 치료군 사이에 체온 차이는 없었다. 투여 후 24시간 시점의 체온은 투여 전 수치와 유사했다. 호흡수, 심박수, 심전도 자료, 맥박산소측정 자료, 체중, 체중 변화량 또는 사료 섭취량에 대한 올리푸다제 알파의 명확한 영향은 없었다.
- 3 또는 10 mg/kg을 투여한 수컷에서 투여 후 2시간 평가 시점에 수축기 혈압이 유의하게 더 낮았다. 투여 후 24시간에 모든 수치는 대조군 수준과 비슷했다. 암컷은 유사한 경향을 보이지 않았다.

[약력학적 약물 상호작용 시험]

- ASMKO 마우스에게 억제제 없이 1 mg/kg 올리푸다제 알파를 투여한 후 3일 시점에 간과 비장에서 스핑고미엘린이 유의하게 감소했다. 플루옥세틴은 간 및 비장에서 올리푸다제 알파 매개 스핑고미엘린 감소에 영향

을 미치지 않았다. 시탈로프람의 병용 투여는 간의 올리푸다제 알파 매개 스핑고미엘린 제거에 영향을 미치지 않았다. 그러나, 시탈로프람과 올리푸다제 알파를 병용 투여했을 때 비장 스핑고미엘린 수준은 부형제 대조군에 비해 유의하게 감소하지 않았다. 이러한 수준은 올리푸다제 알파만 투여한 동물의 비장 스핑고미엘린 함량과 유의하게 다르지 않았는데, 이는 이 결과가 시탈로프람의 진정한 억제 효과라기 보다 이 용량에서 약력학적 효과의 변동성을 반영할 가능성이 높다. 이 결과는 플루옥세틴은 생체 내에서 FIASMA 는 아니라는 것을 시사하지만, 시탈로프람의 억제 활성에 관한 결론은 내릴 수 없다.

- 혈액 내 억제제 수준은 시탈로프람과 플루옥세틴 둘 다에 대해 치료 범위의 하한에 있었고, 더 높은 수준에서는 올리푸다제 알파의 약력학적 효과를 감소시킬 수 있는 가능성이 남아 있다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서(CTD 4.2.2.1)

- 분석법은 적절히 밸리데이션 되었다.

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

<table>
<tr><th>시험항목</th><th>시험계/종</th><th>GLP</th><th>투여경로</th><th>투여량 (mg/kg)</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td>단회 투여 PK</td><td>ASMKO 마우스</td><td>×</td><td>IV Bolus</td><td>1, 5</td><td>・^{125}I 표지된 올리푸다제 알파 1 또는 5 mg/kg 을 일시 정맥 투여 방법을 통해 ASMKO 마우스에 투여했다.
・PK 프로파일은 용량 의존적, 용량간 $t_{1/2\beta}$, AUC/dose, CL에서 유의한 차이 없었다
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>1 mg/kg</th><th>5 mg/kg</th></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>28.13 ± 9.64</td><td>73.35 ± 3.37</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2\beta}$ (hr)</td><td>2.36 ± 0.58</td><td>3.44 ± 1.04</td></tr>
<tr><td>CL (mL/hr/kg)</td><td>57.00 ± 11.40</td><td>60.00 ± 12.00</td></tr>
<tr><td>MRT (hr)</td><td>3.27 ± 0.83</td><td>4.45 ± 1.40</td></tr>
<tr><td>AUC (μg*hr /mL)</td><td>17.42 ± 3.42</td><td>83.08 ± 16.85</td></tr>
<tr><td>AUC/dose (μg*hr/mL /mg/kg)</td><td>17.42 ± 3.42</td><td>16.62 ± 3.37</td></tr>
<tr><td>V_{ss} (mL/kg)</td><td>187.88 ± 17.29</td><td>267.55 ± 37.53</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>단회 투여 PK</td><td>ASMKO 마우스</td><td>×</td><td>IV Bolus</td><td>1</td><td>・올리푸다제 알파 1mg/kg을 ASMKO 마우스에 일시 정맥 투여했다.
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>1 mg/kg</th></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>18.89 ± 0.65</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2\beta}$ (hr)</td><td>3.83 ± 0.83</td></tr>
<tr><td>CL (mL/hr/kg)</td><td>21.00 ± 2.40</td></tr>
<tr><td>MRT (hr)</td><td>5.04 ± 1.04</td></tr>
<tr><td>AUC (μg*hr /mL)</td><td>47.96 ± 5.43</td></tr>
<tr><td>AUC/dose (μg*hr/mL /mg/kg)</td><td>47.96 ± 5.43</td></tr>
<tr><td>V_{ss} (mL/kg)</td><td>105.1 ± 11.8</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>단회 투여 PK</td><td>C57BL/6 마우스</td><td>×</td><td>IV Bolus</td><td>3</td><td>・공정A 4개 lot의 올리푸다제 알파 3mg/kg을 C57BL/6 마우스에 일시주입 정맥 투여했다. PK 파라미터는 대체로 유사했다.</td></tr>
<tr><td>단회 투여 PK</td><td>C57BL/6 마우스</td><td>×</td><td>IV Bolus</td><td>3</td><td>・3개 lot의 올리푸다제 알파 3mg/kg을 C57BL/6 마우스에 일시주입 정맥 투여하여 PK 파라미터를 비교하였다.</td></tr>
<tr><td>단회 투여 PK</td><td>ASMKO 마우스</td><td>×</td><td>IV Bolus</td><td>10</td><td>・2개 lot의 올리푸다제 알파 10mg/kg을 ASMKO 마우스에 일시주입 정맥 투여하여 PK 파라미터를 비교하였다.</td></tr>
<tr><td>단회 투여 PK</td><td>ASMKO 마우스</td><td>×</td><td>IV Bolus</td><td>3</td><td>・올리푸다제 알파 3mg/kg을 ASMKO 마우스에 일시주입 정맥 투여했다.
・성별간 PK 파라미터의 통계적 차이는 관찰되지 않았다.</td></tr>
<tr><td>단회 투여 TK</td><td>SD 랫드</td><td>○</td><td>IV Bolus</td><td>3, 10, 30</td><td>・SD랫드에 올리푸다제 알파 3, 10, 30mg/kg 단회 IV 투여하였다.
・3mg/kg 투여군에서 성별간 CL 및 AUC에 차이가 있었다.
・TK 파라미터는 AUC를 투여한 용량에 대해 정규화하여(AUC/용량) 평가했을 때 용량에 따라 선형이었다. 최대 30 mg/kg 용량까지 단</td></tr>
</table>

					회로 투여했을 때, 청소율이 1차 반응을 따랐기 때문에 포화 동역학에 대한 증거는 없었다.
단회 투여 TK	비글견	○	IV Bolus	3, 10, 30	· 비글견에 올리푸다제 알파 3, 10, 30mg/kg 단회 IV 투여하였다. · 성별 간 TK파라미터 차이는 없었다. · TK 파라미터는 AUC를 투여한 용량에 대해 정규화하여(AUC/용량) 평가했을 때 용량에 따라 선형이었다. 최대 30 mg/kg 용량까지 단회로 투여했을 때, 청소율이 1차 반응을 따랐기 때문에 포화 동역학에 대한 증거는 없었다.
단회 투여 TK	사이노몰거스 원숭이	○	IV infusion	30	· 사이노몰거스 원숭이에 올리푸다제 알파 30mg/kg을 30분 정맥주입으로 투여했다. · TK 파라미터는 성별간 유사하였다.
반복 투여 TK 26주 반복독성	SD Rat	○	IV Bolus	3, 10, 30 QOW	· 1일, 85일(7회차), 183일(14회차) 투여 전과 후에 혈액을 수집하였다. · 올리푸다제 알파 노출이 용량 비례보다 덜 증가했다. 용량에서 10배 증가가 노출에서 단지 약 7배 증가를 초래했다. · 제85일과 제183일에 3 mg/kg 및 30 mg/kg 용량군의 수컷 랫트에서 암컷 랫트에 비해 올리푸다제 알파 수준이 통계적으로 유의하게 증가했다. · 항체 반응은 드물었고 산발적이었고 수컷과 암컷 간에 유사했으며, 노출에 영향을 미치지 않았다. · 3, 10 및 30 mg/kg을 격주마다 1회(every other week, QOW) 투여했을 때 순환하는 올리푸다제 알파 수준의 지속성에 대한 증거는 없었다.
반복 투여 TK 26주 반복독성	사이노몰거스 원숭이	○	IV infusion	3, 10 30 QOW	· 1일 71일(6회차), 169일(13회차) 투여 전과 후에 혈액을 수집하였다. · 첫 번째 주입 후 단회 투여 TK는 단계적 용량 수준 증가에 따라 청소율이 감소했고 반감기가 증가함에 따라 용량에 비례하지 않았다. · 6번째와 13번째 주입 후 노출은 첫 번째 주입 후 관찰된 노출보다 약 30%에서 50% 더 낮았다. 청소율 증가와 소실 반감기 감소는 올리푸다제 알파 반복 주입에서도 관찰되었다. · 반복투여 후 전체적으로 항-올리푸다제 알파 항체 역가가 증가하는 경향이 있었다.
반복 투여 TK 배태자독성 GD6~15	CD-1 마우스	○	IV Bolus	10일동안 3, 10, 30 QD	· 임신한 CD-1 마우스에게 GD6일~15일에 올리푸다제 알파를 투여 후 GD12일에 TK 분석을 위한 혈액을 수집하였다. · 노출이 용량 비례에 가깝게 증가했다. · TK 동물의 약 25% 가 항-올리푸다제 알파 항체에 대해 양성이었다 (ADA 발생률 3mg/kg 47%(9/19), 10mg/kg 20%(4/20), 15%(3/20)). · ADA 상태는 24 시간째의 올리푸다제 알파 혈청 농도(C24h)에 영향을 미치는 것으로 보였는데, 이는 ADA 양성 동물에서 최대 73%만큼 감소했다.
반복 투여 TK 배태자독성 GD6~19	NZW 토끼	○	IV infusion	14일동안 3, 10, 30 QD	· 임신한 NZW토끼에게 GD6일~19일에 올리푸다제 알파를 투여 후 GD12일에 TK 분석을 위한 혈액을 수집하였다. · 노출이 용량 비례에 가깝게 증가했다. · 올리푸다제 알파를 투여받은 임신한 암컷 7마리 중에서 6마리가 GD 12일에 양성 ADA 결과를 보였으나, ADA 결과와 올리푸다제 알파 노출 사이에는 명확한 상관관계가 없었다.

5.4.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- IV 투여 후 올리푸다제 알파는 간, 비장, 신장 및 폐로 분포되고 혈액-뇌 장벽을 통과하지 않는다.

시험항목	시험계/종	GLP	투여경로	투여량 (mg/kg)	시험결과
단회 투여 BD	ASMKO 마우스	×	IV Bolus	5	· ^{125}I 표지된 올리푸다제 알파 5 mg/kg 을 일시주입 IV 투여를 통해 투여했다. · 뇌에서 ^{125}I 올리푸다제 알파 수준은 배경 수준 바로 위에 있었다. 이러한 수준은 뇌에 잔류하는 혈액에서 나온 수치를 대변할 가능성이 높다. 어느 시점에서도 유의한 차이는 없었다.
단회 투여 BD [02-0266Pnp]	ASMKO 마우스	×	IV Bolus	1	· 일시주입 IV 투여를 통해 올리푸다제 알파 1 mg/kg을 투여했다. · 올리푸다제 알파 대부분은 간에서 발견되었고, 신장, 비장 폐에서 낮은 수준으로 발견되었다. · 비장, 폐 및 신장이 48시간 후 투여하기 전 수준으로 돌아왔다. 간은 96시간 후에 투여 전 수준으로 돌아 오지 않았다.

단회 투여 BD	C57BL/6 마우스	×	IV Bolus	3	· 공정A 4개 lot의 올리푸다제 알파 3mg/kg을 C57BL/6 마우스에 일시주입 정맥 투여했다. 간, 비장, 신장, 폐를 수집하여 lot간 조직분포를 비교하였다.
단회 투여 BD	ASMKO 마우스	×	IV Bolus	5	· ASMKO 마우스에게 올리푸다제 알파 5mg/kg을 일시주입 IV 투여했다. 투여 후 30분과 2, 4, 8, 24, 48 및 96시간에 간, 비장, 신장 및 폐를 수집했다. · 올리푸다제 알파는 대부분 간(43%)에 분포하고, 그 다음으로 신장(0.96%), 비장(0.56%), 폐(0.56%)에 분포한다. · 간과 신장 올리푸다제 알파 수준은 96시간 후에 배경 수준으로 돌아오지 않았다. 비장 및 폐 올리푸다제 알파 수준은 48시간 후 배경 수준으로 돌아왔다.
단회 투여 BD	C57BL/6 마우스	×	IV Bolus	3	· 3개 lot 올리푸다제 알파 3mg/kg을 C57BL/6 마우스에 일시주입 IV 투여했다. · 간에서의 생체분포는 lot간 유의한 차이를 보이지 않았다. 비장, 신장 및 폐에서 측정치는 낮거나 자료 검출 불가능한 수준이었다.
반복 투여 BD 26주 반복독성	SD 랫드	×	IV Bolus	0, 3, 10, 30 QOW	· 격주마다 1회로 26주간 투여 후 절명시킨 랫트의 간에서 올리푸다제 알파 수준을 평가했다. · 최종 투여 후 24시간 시점에 간 올리푸다제 알파 수준이 수컷과 암컷 사이에서 유사했고 용량이 높아질수록 증가했다. · 최종 투여 후 28일 시점에, 간에서 올리푸다제 알파 수준은 수컷과 암컷 랫트에서 모든 용량 수준에 대해 유사했으며 대조군의 수준과 통계적으로 유의하게 다르지 않았다.
반복 투여 BD 12주 반복독성	ASMKO 마우스	×	IV Bolus	0, 0.3, 1, 3 QOW	· 격주마다 1회로 12주간 올리푸다제 알파를 투여한 ASMKO 마우스 간에서 올리푸다제 수준을 측정하였다. · 최종 투여 후 24시간 시점에, 간 올리푸다제 알파는 1 mg/kg 및 3 mg/kg 군의 마우스 간에서 나타났으나 0.3 mg/kg 군이나 부형제 투여군에서는 나타나지 않았다. 어느 용량 군에서도 최종 투여 후 28일 시점에 검출 가능한 수준의 올리푸다제 알파는 없었다.

5.4.4. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- ICH S6에 따라 생체 내 변환 시험은 수행하지 않았다.

5.4.5. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 올리푸다제 알파는 대체 효소이기 때문에, 이러한 효소들은 리소좀에 의해 흡수되어 분해될 것으로 예상되므로 배설 시험을 수행하지 않았다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험

- 올리푸다제 알파 1, 3, 5mg/kg을 단회 투여했을 때 ASMKO 마우스의 간, 비장, 신장 및 폐에서 스핑고미엘린이 유의하게 감소했다. 1 또는 5mg/kg 단회 투여 후 ASMKO 마우스에서 평가한 모든 조직의 스핑고미엘린 수준이 투여 후 2~4주 내에 재축적되기 시작하거나 배경 수준으로 되돌아갔다. 이는 스핑고미엘린 최대 고갈을 제공하기 위해 격주 투여 용법을 뒷받침한다.
- 올리푸다제 알파 0.1, 0.3, 1, 3mg/kg을 ASMKO 마우스에게 격주마다 6~7회 투여한 결과 최종 투여 후 24시간 시점에 간, 비장에서 스핑고미엘린의 현저한 감소가 나타났고, 폐에서는 중등도로 감소했다.
- 10mg/kg 이상 용량의 올리푸다제 알파를 투여했을 때 세라마이드, 스핑고신 및 스핑고신-1-인산염의 농도가 증가했다. 전체 및 C16-세라마이드의 혈장 농도 증가는 치사율 증가 및 불량한 임상 성적과 상관관계를 보였다. 고용량 올리푸다제 알파에 대한 독성 반응과 이러한 분해 산물의 상승은 단계적 용량 증량 요법으로 투여했을 때 제거되었다.
- 올리푸다제 알파 3, 10 또는 20 mg/kg를 ASMKO 마우스에 단회 투여 후 전염증성 사이토카인(IL-6, G-CSF, IL-1α, Il-1β 및 대식세포 염증성 단백질[macrophage inflammatory protein, MIP]-1α)의 용량 반응성 증가가

있었다. ASMKO 마우스에게 0.3 mg/kg을 투여했을 때나 C57BL/6 마우스에게 올리푸다제 알파 20 mg/kg을 단회 투여했을 때는 염증성 사이토카인의 증가가 없었다. 단계적 용량 증량 용법을 사용했을 때 사이토카인 반응이 경감되었다. 이는 사이토카인 방출이 기질(스핑고미엘린) 분해 속도 및 양과 관련되어 있고 기질 제거 조절이 사이토카인 방출을 경감시키는 것으로 보인다는 가설을 뒷받침한다.

- 안전성약리시험

- ASMKO 마우스에게 올리푸다제 알파 3, 10 및 20 mg/kg을 단회 투여한 후 심장 기능(혈류역학적 반응, 심박수, 혈압 및 운동 활성)을 원격측정으로 평가했다. 투여 후 약 60분 시점에 용량 의존적인 심박수 감소가 발생했는데 이는 운동 활성 감소를 동반했으며 이어서 투여 후 약 130-140분부터 시작하여 혈압이 느리게 감소했다. 추가로, 심장 기능(혈류역학적 반응, 심박수, 혈압 및 활동성)을 올리푸다제 알파 3 및 10 mg/kg을 2회 투여한 후 측정했으며, 두 번째 올리푸다제 알파 투여 후 경미한 심박수 하강이 확인되긴 했으나 심박수가 분당 550회 미만으로 떨어지지는 않았다.
- 비글견과 사이노몰거스 원숭이에게 30mg/kg 올리푸다제 알파를 투여했을 때 혈압, 체온, 심박수, ECG 간격, 호흡수 등에 유해한 영향이 관찰되지 않았다.

- ADME

- 올리푸다제 알파 단회 투여 후 약동학적 농도 대 시간 프로파일은 여러 종과 용량 수준에서 유사하였다. 랫드, CD-1 마우스, 토끼 및 개에서 단회 투여 TK는 용량에 따라 선형이었다. 반복 투여 TK는 독성학적 평가가 가능한 수준의 올리푸다제 알파에 노출되었음을 입증하였다.
- 생체 내 분포 시험 결과 올리푸다제 알파는 대부분 간에서 발견되었고 신장, 비장 및 폐에서 더 낮은 수준으로 발견되었다. 올리푸다제 알파는 뇌에 분포하지 않았다. 26주간 격주로 반복투여한 랫드의 간에서 올리푸다제 알파 수준 평가 결과 최종 투여 후 24시간 시점에 용량반응적으로 증가하였고, 투여 후 28일 시점에는 대조군과 차이가 없었다. 12주간 격주로 반복투여한 ASMKO 마우스의 간에서 올리푸다제 알파 수준 평가 결과 투여 후 24시간 시점에 0.3mg/kg 투여군에서는 검출되지 않았고, 1mg/kg과 3mg/kg 투여군에서는 관찰되었다. 투여 후 28일 시점에는 어느 용량군에서도 관찰되지 않았다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 EMA 허가신청 시 제출된 자료임을 공증한 자료제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 7건
- 올리푸다제 알파를 투여한 임상시험 5건
- 1b상 : SPHINGO00605, DFI13412(SPHINGO00812)
- 1/2상 : DFI13803(ASCEND-Peds)
- 2상 : LTS13632
- 2/3상 : DFI12712 ASCEND
- 올리푸다제 알파를 투여하지 않은 비중재적 자연 경과 시험 2건 :
- MSC12840(SPHINGO-001-00), SPHINGO00302

6.3. 생물약제학시험

- 제조공정별 사용된 임상

- 공정 A : SPHINGO00605
- 공정 B : DFI13412, DFI13803, LTS13632, DFI12712
- 공정 C(48) : DFI13803, LTS13632, DFI12712
- 공정 C(32) : LTS13632, DFI12712

• 공정 A vs. 공정 B

- 분석적 비교동등성을 입증하였다.
- 올리푸다제 알파의 Cmax 및 AUC에서 공정 B와 공정 A 사이에 큰 차이는 없었다.

• 공정 B vs. 공정 C(48)

- 비임상 약리시험에서 동등성을 입증하였다.
- 3.0mg/kg으로 공정B에서 공정 C(48)로 치료를 전환했던 성인환자 9명과 소아환자 12명의 PK 파라미터에서 공정 C(48) 투여 후 올리푸다제 알파 노출은 약간 더 높았다.
- 올리푸다제 알파 제조 공정(공정 C(48) vs 공정 B(또는 공정 A))은 PopPK 분석에서 올리푸다제 알파의 PK에 영향을 주는 유의한 공변량인 것으로 확인되었다(공정 C(48) 제품에서 더 높은 항정상태 C_{max} 및 $AUC_{0-\tau}$).
- 일차 임상적 평가변수 2가지인 비장 용적 및 일산화탄소 폐 확산능(DLco)의 반응에서 평가한 노출 범위 전반에 걸쳐 노출 의존성이 나타나지 않았으므로, 공정 C(48)과 공정 B 또는 공정 A 사이에 관찰된 올리푸다제 알파 노출의 차이는 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않는다.
- 환자가 공정 B에서 공정 C(48)로 전환한 경우의 유효성에 대한 통계 분석 결과는 비장 용적 감소 및 평균 주입 전 혈소판 수 증가가 대체로 비슷했음을 보여주었다.
- 공정 B와 공정 C(48) 사이의 전체적인 면역원성 프로파일은 성인 및 소아의 각 환자 집단 내에서 비슷하였다.
- 공정 B 또는 공정 C(48)에서 투여 후 발생한 이상반응(TEAE), 주입 관련 반응(IAR) 또는 과민증 IAR의 일관된 연관성은 관찰되지 않았으며, 이는 공정 B가 공정 C(48)에 비해 올리푸다제 알파의 안전성 프로필에 영향을 주지 않음을 시사한다.

• 공정 C(48) vs. 공정 C(32)

- 분석적 비교동등성을 입증하였다.
- 3.0mg/kg으로 공정C(48)에서 공정 C(32)로 치료를 전환했던 환자의 PK를 분석하였다. 성인 환자에서 공정 C(32) 투여 후 올리푸다제 알파 노출은 공정 C(48)에서와 비슷하였다. 소아 환자의 경우, 공정 C(32) 투여 후 평균 C_{max} 및 $AUC_{0-\tau}$ 값은 공정 C(48) 투여 후보다 약간 더 높았으나, 이러한 적은 노출 증가는 대체로 PK 변동성 내에 해당하며 따라서 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않는다.
- 유효성 자료의 사후 통계 분석은 공정 C(48)을 공정 C(32)로 전환한 성인 환자에서 비장 용적 감소 및 주입 전 혈소판 수 증가가 대체로 비슷했음을 보여주었으며, 소아 환자의 경우에는 의미 있는 결론을 내릴 만큼 유효성 자료가 충분하지 않다.
- 공정 C(48)을 공정 C(32)로 전환한 이후에 (treatment-induced ADA가 발생한 환자가 없었으며 34명 중 2명이 treatment-boosted ADA를 나타내었고 고점(peak) ADA 역가의 중앙값은 1800이었으므로(중간 ADA 역가 반응), 면역원성에 영향이 없었다.
- 공정 C(48)을 공정 C(32)로 전환했을 때에 투여 후 발생한 이상반응 및 투여 후 발생한 중대한 이상반응의 노출 보정 발생률 비가 의미 있게 증가하지 않았으므로, 공정 C(48)을 통해 제조된 올리푸다제 알파는 공정 C(32)에 비해 올리푸다제 알파의 안전성 프로필에 영향을 주지 않음을 시사한다.

[생체시료 분석법]

• 분석법은 적절하게 밸리데이션 되었다.

6.4. 임상약리시험

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	결과
(SPHINGO00605) 산성 스핑고미엘린분해효소 결핍증(ASM)이 있는 성인 환자에서 재조합 인간 산성 스핑고미엘린분해효소 (rhASM)의 제1상, 단일기관, 단회투여, 단계적 용량 증량 시험					
1a	SPHINGO00605	단일군, 단회 투여, 용량 증량 시험	ASMD가 있는 성인	단회 투여 0.03, 0.1, 0.3, 0.6, 1.0 mg/kg	0.1mg/kg 용량에서 내약성 확인

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

[SPHINGO00605 산성 스핑고미엘린분해효소 결핍증(ASM)이 있는 성인 환자에서 재조합 인간 산성 스핑고미엘린분해효소(rhASM)의 제1상, 단일기관, 단회투여, 단계적 용량 증량 시험]

- 시험목적

- ASMD가 있는 성인 환자에게 단회 투여로 rhASM의 상승하는 용량의 안전성 평가
  rhASM의 단회 투여 PK 평가
  rhASM의 단회 투여 PD 탐색

- 대상환자 : rhASM이 있는 성인 환자
  환자수 : 23명 등록, 치료 11명

- 0.03mg/kg 3명, 0.1mg/kg 3명, 0.3mg/kg 2명, 0.6mg/kg 2명, 1.0mg/kg 1명

- 시험내용

- 각 용량은 주입 속도를 늘림에 따른 단계적인 IV 주입으로 투여하였다.

- 결과

- 약동학

· ASMD 환자에서의 올리푸다제알파 PK는 0.1mg/kg부터 1.0mg/kg까지의 범위에서 대략 용량 비례적이라고 여겨졌다. 최종 반감기인 $t_{1/2z}$의 범위는 0.1mg/kg 이상의 용량을 투여받은 환자에서 8.9시간부터 16시간까지 이르렀다. 투여한 최저 용량인 0.03mg/kg으로 올리푸다제알파 혈장 농도는 주입을 종료한 후 4시간이 지나서 잠정적인 LLOQ(순수한 혈장에서 156ng/mL)를 밑돌았다. 따라서 더 짧은 $t_{1/2z}$ 추정치가 실제 제거보다는 분포기를 반영했을 수 있고 그 결과 AUC가 과소 추정되었을 수 있다.

- 약력학

· 단회 IV 투여한 이후 혈장 내 핵심적인 스핑고미엘린 분해대사산물인 세라마이드의 용량 의존적인 증가가 나타났다. 혈장 스핑고미엘린의 감소가 관찰되지 않았던 대신에, 환자 2명에서 투여 후 48시간 내지 72시간째의 증가를 향하는 용량과 관련된 경향이 있었으며 이는 세포의 손상으로 인한 스핑고미엘린의 방출 때문일 가능성이 있었다. 간에서 생화학적으로 분석된, 또는 간 및 피부에서의 조직형태계측학적 분석에 따른 용량과 관련된 스핑고미엘린 농도의 감소는 없었다. 또한 혈청 키토트리오시다제 및 CCL18의 감소는 없었다. 환자 4명은 주입한 후 24시간째에 용량과 관련된 혈청 ACE의 감소와 함께 주입한 후 72시간째의 증가를 나타냈다.

- 면역원성

· 모든 환자는 치료하기 전과 치료한 후 28일째에 ADA와 관련한 혈청검사 결과 음성이었다.

- 주요 안전성 결과

· 0.1 mg/kg까지 용량은 내약성이 우수하였다.

· 0.3 mg/kg 또는 그 이상 용량의 올리푸다제 알파를 투여한 코호트에서 관련 있는 AE가 발생하였다. 관련 있는 AE 대부분이 주입 후 48시간 이내에 발생하였고 주입 후 28일까지 해결되었다. 사망 또는 관련 있는

SAE는 보고되지 않았고, 관련 없는 SAE는 1건 있었다. 가장 흔하게 보고된 TEAE는 혈중 빌리루빈 증가 및 급성기 반응(APR)이었고, 이들 대다수가 올리푸다제 알파 치료와 관련 있는 것으로 판단되었다. 대부분 후유증 없이 해결되었다. ARR은 현재 IAR로 해석/간주된다. 다른 IAR은 보고되지 않았고 주입 중 또는 주입 후 12시간 이내에 발생한 관련 있는 AE는 없었다.

· 이 시험은 1.0 mg/kg 투여 후에 오심, 구토, 발열, 고빌리루빈혈증을 경험한 환자로 인해 조기 종료되었다. 이후 다수의 사이토카인과 기타 급성기 반응물질을 포함하는 더욱 민감하고 광범위한 생체표지자 패널을 이용하여 해당 환자와 다른 환자의 혈장 샘플을 검사하였다. 여러 사이토카인이 약간 상승한 것으로 나타났다. 또한, 두 가지 생체표지자 IL-8과 칼시토닌에서 더 많은 상승을 보였는데, 이는 용량 의존적이며 투여 후 48시간에 정점에 이르렀다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 체중

- 체중은 PopPK 분석에서 유의한 공변량이었다. 체중 기반 투여 후에 체중이 높을수록 올리푸다제 알파 노출이 높았다.
  · 3.0mg/kg을 투여한 이후 체중이 58.0kg(중앙값 체중)인 환자와 비교하여 체중이 77.6kg(제90백분위수)인 환자의 경우 C_{max} 8%, 그리고 $AUC_{0-\tau}$ 16% 증가 및 체중이 19.0kg(제10백분위수)인 환자의 경우 C_{max} 30%, 그리고 $AUC_{0-\tau}$ 40% 감소로 해석된다.
- 체중이 더 높은 환자에 대해 약간 더 높은 노출의 경우 안전성에 임상적으로 유의미한 영향을 미치리라 예상되지 않는다. 노출-반응 분석을 근거로 체중이 더 낮은 환자(즉 소아 환자)의 경우 나머지 환자 대비 대개 일관된 비장 용적 감소와 DLco 증가의 임상적 반응을 나타냈다. 이러한 결과를 통해 올리푸다제알파와 관련한 현재의 체중 기반 용법·용량이 뒷받침된다.

- 나이

- 나이는 올리푸다제알파 PK에 영향을 미치는 유의한 공변량으로 규명되지 않았다. 소아 환자는 대체로 성인 환자와 비교하여 혈장 노출이 약간 더 낮았다. 소아 환자에서 환자의 나이와 체중이 상관되어 있기 때문에, 이러한 사후 노출 비교에서의 겉보기 나이 영향은 주로 이들 환자에서 더 낮은 체중에 기인한다.

- 성별 : 성별은 PK 파라미터에 영향을 미치는 유의한 공변량으로 규명되지 않았다.

- 인종

- PopPK 자료 집합의 ASMD 환자 69명 가운데 백인은 62명(90%)이었고 흑인은 없었으며 아시아인은 4명(6%)이었고 기타 인종의 환자는 3명(4%)이었다. PopPK 분석에서 공변량으로 인종을 포함하기 위해 검정하기에 백인이 아닌 환자 수가 너무 적었지만, 아시아인 및 기타 인종의 환자를 대상으로 한 올리푸다제알파 AUC0-τ 값의 사후 추정치는 성인 및 소아 환자 모두와 관련하여 백인 환자에서 관찰된 노출 범위 이내에 있었다.

- 신장애

- PopPK 분석에서 신장의 크레아티닌 청소율(CLCRN)이 올리푸다제알파 PK에 영향을 미치는 유의한 공변량으로 규명되지 않았다. 해당 PopPK 분석 집단에 포함된 성인 환자 49명 가운데 41명은 신기능이 정상이었고(84%, 90mL/min 이상의 CLCR) 7명은 경증 신장애를 나타냈다(14%, 60mL/min 이상 90mL/min 미만의 CLCR). 중등증 또는 중증 신장애를 나타낸 환자는 없었고 환자 1명은 신기능 자료가 결측이었다.

- 간장애

- PopPK 분석에서 빌리루빈, 알부민, ALT, 그리고 AST의 베이스라인 시 농도 중 어떤 것도 올리푸다제알파 PK에 영향을 미치는 유의한 공변량으로 규명되지 않았다. 이 밖에도 성인 환자 49명 중 4명은 간경화증을 나타냈으며 사후 분석을 근거로 이들 환자의 AUC0-τ 값은 간경화증이 없는 환자와 비교하여 유사하였다.

- 베이스라인 시 지질

- 혈장 스핑고미엘린 및 혈장 콜레스테롤, HDL, LDL, VLDL, 그리고 중성지방을 비롯한 지질 단백질의 영향을 해당 PopPK 분석으로 평가하였다. 그 결과 평가한 지질 중 어떤 것도 약물 노출에 유의한 영향을 전혀 미치지 않았다.

• 베이스라인 시 ASM 활성

- ASM 활성이 0.11nmol/h/mg 미만인 성인 환자와 0.11nmol/h/mg 이상인 성인 환자에서는 올리푸다제알파 노출이 유사했지만, ASM 활성이 더 높은 소아 환자(0.11nmol/h/mg 이상)보다 ASM 활성이 더 낮은 소아 환자(0.11nmol/h/mg 미만)에서 올리푸다제알파 C_{max} 및 $AUC_{0-\tau}$ 값이 더 낮은 경향이 있었다. 베이스라인 시 ASM 활성 및 베이스라인 시 나이를 추가로 조사한 결과 더 어린 소아 환자의 ASM 활성이 더 낮았다고 나타났지만, 성인 환자에서 나이와 베이스라인 시 ASM 활성의 관계는 관찰되지 않았다. 체중이 더 낮은(즉 나이가 더 어린) 환자의 올리푸다제알파 노출이 더 낮기 때문에, 올리푸다제알파 노출과 베이스라인 시 ASM 활성 가운데 이러한 겉보기 관계는 체중 차이로 교란된다(즉 2가지 변수 모두 나이 또는 체중과 상관관계가 있음).

• 베이스라인 SMPD1 유전자형

- 성인 및 소아 환자 모두에서 SMPD1 유전자형(Arg610del에 대해 동형 접합인 환자(13%), Arg610del에 대해 이형 접합인 환자(32%), 기타 변이체를 가진 환자(55%))이 올리푸다제알파 노출에 미치는 유의한 영향이 없었다.

• 항약물 항체(ADA)

- PopPK 분석을 통해 ADA 상태나 ADA 역가가 해당 PopPK 모델의 PK 파라미터 중 어떤 것에든 유의한 영향을 미친다고 규명되지 않았다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

• 제조공정

- 공정 C(48)로 제조된 올리푸다제알파의 경우 공정 A 또는 공정 B로 제조된 것 대비 청소율이 더 낮았으며(25% 더 낮음) 중심구획과 첫 번째 말초구획 모두에서의 분포용적이 더 낮았다(각각 18% 및 21% 더 낮음). 이는 공정 C(48)과 관련하여 각각 16% 및 24% 더 높은 항정상태 C_{max} 및 $AUC_{0-\tau}$로 해석된다. 하지만 비장 용적 및 DLco 반응의 경우에서 올리푸다제알파와 관련하여 연구한 노출 범위에 걸쳐 노출 의존성은 없었다. 따라서 이렇게 노출에서 관찰된 차이는 임상적으로 유의하다고 여겨지지 않는다.

<약동학>

- ASMD 성인 환자에서 0.03~1.0mg/kg을 단회 투여한 후, 그리고 3.0mg/kg의 유지 용량까지 환자 내에서 단계적 용량 증량한 것에 따라 0.1~3.0mg/kg을 첫 투여한 후 PK 특성을 규명하였다. 반복 투여에 따른 올리푸다제알파의 축적은 없었기 때문에, 단회 투여한 이후(SPHINGO00605)와 환자 내에서의 단계적 용량 증량 기간 동안 0.3mg/kg, 0.6mg/kg, 그리고 1.0mg/kg을 첫 투여한 이후(DFI13412, 제1b상) 올리푸다제알파 노출을 요약하였다. 올리푸다제알파를 단회 투여한 이후와 첫 투여한 이후 Cmax 및 AUC에 있어 주요한 차이는 없었다.

Table 3 - Mean (range) olipudase alfa exposure following single (SPHINGO-006-05) and first (DFI13412) IV doses in adult patients with ASMD

Dose (mg/kg)	Trial	Single dose/ First dose	N	C_{max} (µg/mL)	AUC[a] (µg.h/mL)
0.3	SPHINGO-006-05	Single dose	2	3.55 (2.59, 4.51)	28.5 (16.8[b], 40.2)
	DFI13412	First dose	5	3.27 (2.74, 3.89)	34.7 (30.0, 39.2)
0.6	SPHINGO-006-05	Single dose	2	5.84 (4.62, 7.05)	50.1 (43.4, 56.8)
	DFI13412	First dose	5	6.93 (5.24, 9.62)	73.0 (59.6, 86.0)
1.0	SPHINGO-006-05	Single dose	1	11.6	95.8
	DFI13412	First dose	5	11.8 (10.0, 14.3)	132 (113, 155)

AUC: area under the plasma concentration versus time curve; C_{max}: maximum plasma concentration; N: total number of patients.

a $AUC_{0\text{-}48h}$ values were used for comparison since all patients in the two trials except one had plasma concentrations quantifiable up to 48 hours.

b $AUC_{0\text{-}24h}$ was reported since concentration was quantifiable only up to 24 hours.

- 성인 환자에서 Q2W 실시한 올리푸다제알파와 관련된 환자 내에서의 단계적 용량 증량에 따라 주입 종료 시 최고 농도에 이른 후 PK 프로필은 다상성 방식으로 감소했으며 0.1mg/kg부터 3.0mg/kg까지의 범위에 이르는 모든 용량 수준에 걸쳐 대개 아주 유사하였다. 이러한 용량 범위에 걸쳐 올리푸다제알파 노출(Cmax 및 AUC)은 용량 비례적인 방식으로 증가하였다. 3.0mg/kg의 목표 용량을 이룬 후 올리푸다제알파 노출은 서로 다른 치료 주간 전반에서 계속 동등했으며 평균 $t_{1/2z}$ 값의 범위는 31.9시간부터 37.6시간까지 이르렀다.

6.4.4. 집단 약동학시험

- 5건의 임상시험(SPHINGO00605, DFI13412, DFI13803 Peds,DFI12712 ASCEND, LTS13632)에서 0.03-3.0 mg/kg 범위의 용량에 대해 성인(49명)및 소아(20명) 환자를 통합한 올리푸다제 알파의 혈장 농도-시간 자료를 이용하여 집단 PK(PopPK) 분석을 실시하였다.
- 올리푸다제알파 PK는 청소율과 관련하여 모수화된 중심구획에서의 선형 제거를 포함한 3구획 모델로 설명되었다.
- 추정가능한 모델 매개 변수(CL, V1, V2 및 V3의 경우)의 환자 간 변동성은 14%(V3)에서 24%(V1) 사이였다. 비례 오차 모델을 통해 모델링된 잔차(개인 별) 변동성은 ~23% CV로 중간 수준이었다.
- PopPK 모델에서 올리푸다제알파는 혈관계에 주로 분포되며 혈관 외 조직 분포는 제한적임이 시사되었다.
- 성인에서 올리푸다제 알파의 혈장 청소율은 0.331±0.074L/h로 추정되었다.
- 3.0 mg/kg 투여 시에, 성인 환자에서 평균 항정상태 C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}\tau}$는 각각 30.2±5.08µg/mL 및 607±120µg.h/mL였다. 소아 환자에서는 올리푸다제 알파에 대한 혈장 노출이 더 낮아서, 평균항정상태 C_{max} 및 $AUC_{0\text{-}\tau}$는 각각 청소년 환자(12-<18세)에서 27.5±2.21µg/mL 및 529±35.2µg.h/mL, 소아 환자(6-<12세)에서 24.0±2.43µg/mL 및 450±67.9µg.h/mL, 영유아 환자(<6세)에서 22.8±1.75µg/mL 및 403±42.6µg.h/mL였다.
- PopPK 모델에 기반한 C_{max}및 $AUC_{0\text{-}\tau}$ 관련 축적비는 각각 1.00, 1.01이었으며, 극미한 축적을 시사하였다.
- 이러한 PopPK 모델의 각 공변량과 각 파라미터 간의 관계를 평가하였다. 환자의 체중 및 올리푸다제알파 제조공정은 올리푸다제알파의 혈장 PK에 영향을 미친 유의한 공변량으로 규명되었다.
  - 체중은 CL, V1, V2, 그리고 V3에 유의한 영향을 미쳤으며 체중이 더 높은 환자에서 이들 파라미터의 더 큰 값이 관찰되었다.
- 성별, 나이, 신기능(CLCRN으로 측정함), 간기능(AST, ALT, 알부민, 그리고 빌리루빈 농도를 통해 평가함), 베이스라인 시 지질, 그리고 ADA 상태(ADA에 양성인 환자와 음성인 환자) 또는 ADA 역가로 측정한 면역원성은 PK 파라미터에 유의한 영향을 미치지 않는 공변량이었다.

6.4.5. 약력학시험(PD)

• 혈장 세라마이드

- 성인 및 소아 환자 모두에서 올리푸다제알파를 반복 투여한 이후 혈장 세라마이드 농도는 각각 투여하고 나서 주입 후의 일시적인 증가를 나타냈으며 그 다음 주입까지 점점 더 낮은 투여 전의 세라마이드 농도가 뒤따랐다. 주입 전후 모두의 세라마이드 농도는 계속된 올리푸다제알파 요법에 따라 꾸준히 감소하였다.

• 혈장 리소-스핑고미엘린(lyso-SPM) (lyso-SPM : 스핑고미엘린의 탈아실화 형태)

- 성인 및 소아 환자 모두에서 베이스라인 시 혈장 리소-SPM 농도는 상당히 상승되어 있었다. 성인 환자에서 제52주에 베이스라인 시 대비 주입 전의 평균 혈장 리소 SPM 감소는 올리푸다제알파군 가운데 78.0%였고 위약군 가운데 6.12%였다(DFI12712 ASCEND). 소아 환자에서 제52주에 베이스라인 시 대비 주입 전의 평균 혈장 리소 SPM 감소는 87.2%였다(DFI13803 Peds). 올리푸다제알파로 장기 치료한 이후(LTS13632) 베이스라인 시 대비 주입 전의 평균 혈장 리소 SPM 감소는 각각 성인 환자에서 제78개월에 80.5%였고 소아 환자에서 제48개월에 88.3%였다.

• 키토트리오시다제, CCL18, ACE

- 키토트리오시다제, CCL18, 그리고 ACE는 성인 및 소아 ASMD 환자 모두에서 올리푸다제알파의 치료에 따라 감소하였다. 성인 환자에서 위약군과 비교하여 올리푸다제알파군에 있어 베이스라인 시 대비 제52주의 더 큰 감소가 관찰되었으며 그 차이는 각각 키토트리오시다제의 경우 41.9%, CCL18의 경우 51.0%, 그리고 ACE의 경우 16.6%였다(DFI12712 ASCEND). 마찬가지로 52주간 치료한 후 소아 환자에서 키토트리오시다제(58.0%), CCL18(64.7%), 그리고 ACE(27.4%)의 농도 감소가 있었다(DFI13803 Peds). LTS13632의 성인(제78개월의 키토트리오시다제와 관련하여 92.9%, 제78개월의 CCL18과 관련하여 93.1%, 그리고 제63개월의 ACE와 관련하여 73.7%) 및 소아(제48개월의 키토트리오시다제와 관련하여 91.7%, 제48개월의 CCL18과 관련하여 90.5%, 그리고 제30개월의 ACE와 관련하여 60.4%) 환자 모두에서 장기 치료에 따라 베이스라인 시 대비 현저한 감소가 계속되었다.

• 노출-반응(E-R) 분석

- 성인 및 소아 환자 모두에서 비장 용적, DLco, 혈소판, 그리고 혈색소(성인 환자에 한함) 반응 중 어떤 것도 52주의 치료 기간에 걸친 올리푸다제알파 누적 AUC와 아무런 관계가 없었다. 성인 환자와 비교하여 소아 환자는 올리푸다제알파 노출이 더 낮게 나타났지만 비장 용적, DLco, 그리고 혈소판 반응은 대개 일관되게 나타났다.

• Pop PK/PD 모델링 분석

- Pop PK/PD 분석은 올리푸다제 알파에 따른 치료 시간 경과 전반에서 올리푸다제 알파의 혈장 농도가 혈장 리소-SPM의 감소와 이후 비장 용적 감소 또는 DLco 상승을 촉발했음을 보여주었다. 혈장 리소-SPM 감소의 시간 경과는 간접적인 반응 모델로 가장 잘 설명되었으며, 올리푸라제 알파 혈장 농도는 리소-SPM 생성 속도에 대한 억제 효과를 행사하였다. 올리푸다제 알파 치료 효과에 대한 집단 추정치는 약물로 유발된 최대 억제 효과(I_{max})의 경우 0.905였고 최대 약물 억제 효과의 50%인 올리푸다제알파 혈장 농도(IC_{50})의 경우 0.00838 μg/mL였다. 환자의 체중은 리소-SPM 반응에 대한 I_{max} 및 IC_{50}에 영향을 주는 것으로 확인되었고, 체중이 더 낮은 환자에서(즉, 소아 환자에서) 혈장 리소-SPM에 대한 투여 효과가 더 컸다. 다양한 환자의 체중과 관련하여 혈장 리소 SPM의 I_{max} 차이는 작았으며(베이스라인 시 체중 제10백분위수 내지 제90백분위수에서 I_{max}는 0.95부터 0.89까지의 범위였음) 임상적으로 유의하다고 여겨지지 않는다. 관찰된 농도 범위에 걸쳐 거의 최대인 혈장 리소-SPM의 감소가 이뤄졌으며 성인 및 소아 환자 모두에서 3.0mg/kg의 유지 용량으로 2주의 투여 간격 동안 관찰된 혈장 농도는 추정된 IC_{50} 값을 넘어 유지되었다. 이러한 결과는 3mg/kg Q2W의 유지 용량으로 관찰된 올리푸다제알파 노출 범위에 걸쳐 비장 용적 및 DLco의 임상적 반응과 관련한 노출 의존성이 없음을 입증한 노출-반응 분석과 일관된다.혈장 리소-SPM 감소와 비장 용적 감소 또는 DLco 증가 사이의 상관관계는 비장 용적 확장률 또는 DLco 감소율에 대한 혈장 리소-SPM의 자극 효과를 적용한 간접 반응 모델

을 이용하여 입증되었다. 비장 용적 또는 DLco 반응에 영향을 주는 것으로 확인된 공변량은 없었다.

- 올리푸다제 알파의 정량적 시스템 약리학(QSP) 분석

- QSP 분석은 소아 및 성인 ASMD 환자를 대상으로 질환 및 올리푸다제알파에 대한 반응의 기전적 유사성을 평가하기 위해 수행하였다. 이 결과는 동일한 모델 구조를 이용한 개별 교정(calibration)을 통해 소아 및 성인 환자에서 관찰된 질병 발현 범주가 비슷한 정확도 및 오차로 적절히 수집되었음을 보여주었다.
- QSP 분석은 소아와 성인 환자 간의 질병의 기전 유사성을 뒷받침한다. 확인된 유일한 임상적으로 의미 있는 차이는 병태생리학이 아닌, 질병 부담 중증도의 차이를 나타내는 ASM 잔존 효소 활성이었다. 이러한 분석에 근거하여, 소아 코호트에서 관찰된 더 중증인 환자들은 혈장 리소스핑고미엘린 및 세라마이드의 PD 표지자에 더 큰 반응을 보이는 경향이 있었으며, 이는 ASMD 병태생리학의 실제 차이가 아닌, 스핑고미엘린 전환에 대한 더 높은 반응률에 기인한 것이다. 따라서 환자 집단에서 ASMD는 비 중추신경계 발현과 관련하여 연속적인 중증도로 존재하며 연령에 따라 정의했을 때에 병태생리학적 차이로 구별되는 환자 하위 집합으로 존재하지 않는다.

<면역원성>

- 전체적으로, 올리푸다제 알파를 투여 받는 동안 48.3%의 ASMD 환자(성인 환자의 40.0% [16/40명] 및 소아 환자의 65.0% [13/20명])에서 투여 후 발생한 ADA가 나타났다.
- 대부분은 낮은 ADA 반응(400 이하)을 나타냈으며 그 중앙값 최고 역가는 성인의 경우 75(범위는 50~3,200)였고 소아 환자의 경우 200(범위는 50~1,600)이었다. 소아 환자는 대개 성인과 비교하여 더 짧은 기간에 ADA를 나타냈다(성인에서의 33.1주 대비 소아 환자에서의 10주).
- 전반적으로 치료를 받은 전체 집단 중 15%(9/60명)가 촉매 활성을 억제했던 NAb를 나타냈으며(성인 4명, 소아 5명), 환자 6명은 한 군데의 시점에서만 NAb에 양성이었던 반면 성인 환자 1명 및 소아 환자 2명은 지속적이었지만 간헐적으로 NAb에 양성이었다. 어떤 환자도 세포 흡수를 방해했던 NAb를 나타내지 않았다.
- ADA 상태는 올리푸다제알파 노출에 유의미한 영향을 미치지 않았다.
- ADA는 혈장 리소-SPM 감소에 영향을 미치지 않았다. 베이스라인 시 혈장 리소-SPM은 치료 후 발생한 ADA를 나타냈던 환자 대비 치료 후 발생한 ADA에 음성이었던 성인 및 소아 환자에서 유사하였다. 시간에 따른 리소-SPM의 감소는 ADA를 나타냈던 환자 대 그렇지 않았던 환자 가운데 유사하였다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량/투여기간	평가항목	결과
(DFI12712 ASCEND) ASMD가 있는 환자에서 올리푸다제 알파의 유효성, 안전성, 약력학 및 약동을 평가하기 위한 제2/3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 반복 투여시험						
2/3상	DFI12712 ASCEND (DCO 2021.3.15.) 진행중	다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 반복 투여	ASMD가 있는 성인 환자 36명	용량증량 0.1mg/kg, 0.3mg/kg, 0.3mg/kg, 0.6mg/kg, 0.6mg/kg, 1.0mg/kg, 2.0mg/kg, 3.0mg/kg, IV, 매2주 PAP : 52주 ETP : 진행 중	일차 % 예측 DLco 비장 용적	PAP % 예측 DLco 베이스라인부터 제52주까지 % 예측 DLco의 LS 평균 변화율은 올리푸다제 알파군에서 통계적으로 유의하게 컸음.(p=0.0004). 비장용적 베이스라인부터 제52주까지 비장 용적 MN의 LS 평균 변화율은 올리푸다제 알파군에서 통계적으로 유의하게 감소하였음(p <0.0001).
(DFI13412) 성인 ASMD 환자에서 재조합 인간 산성 스핑고미엘린 분해효소(rhASM)의 내약성 및 안전성의 공개, 다기관,						

용량증량 시험						
1b	DFI13412 (SPHINGO-008-12)	공개, 다기관, 단일군, 용량증량, 상승, 반복 투여	ASMD가 있는 성인 5명	용량 증량 0.1mg/kg, 0.3mg/kg, 0.3mg/kg, 0.6mg/kg, 1.0mg/kg, 2.0mg/kg, 3.0mg/kg, IV, 매2주 26주	안전성, 내약성	단계적 용량 증량 요법의 안전성 및 내약성 확인
(DFI13803 Peds) ASMD를 나타내는 18세 미만의 소아환자에서 올리푸다제 알파의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학 및 및 탐색적 유효성을 평가하기 위한 제1/2상, 다기관, 공개, 상승 용량 시험						
1/2상	DFI13803 Peds	다기관, 공개, 반복투여 시험	ASMD가 있는 소아 20명	용량 증량 0.03mg/kg, 0.1mg/kg, 0.3mg/kg, 0.3mg/kg, 0.6mg/kg, 1.0mg/kg, 2.0mg/kg, 3.0mg/kg, IV, 매2주, 64주	안전성, 내약성 탐색적 유효성	안전성 : 모든 연령군에서 내약성 확인 유효성 : 비장 및 간 용적, 신장 Z 점수, 폐기능 검사, 혈소판 수 등에서 개선을 보였음
(LTS13632)ASMD 환자에서 올리푸다제 알파의 지속적인 안전성과 유효성을 평가하는 장기 연장 시험						
2상	LTS13632 (DFI13412 및 DFI13803 Peds의 연장 환자를 포함하여 진행 중인 장기 연장 시험) (DCO 2021.3.1.) 진행중	다기관, 공개, 장기 시험	소아/성인 25명 (5명 성인, 20명 소아)	용량 증량 0.03mg/kg → 3.0mg/kg, IV, 매2주	장기치료에서 안전성	장기 치료에도 영구 중단 없이 내약성이 있었음. 새로운 안전성 우려는 확인되지 않음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[(DFI12712 ASCEND) ASMD가 있는 환자에서 올리푸다제 알파의 유효성, 안전성, 약력학 및 약동을 평가하기 위한 제2/β상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 반복 투여시험]

- **시험목적**

- 비장 용적 및 침윤성 폐질환(폐기능 검사인 DLco로 측정함)의 변화를 평가함으로써 ASMD를 나타낸 성인 환자에서 52주 동안 정맥 내로 Q2W 투여한 올리푸다제알파의 유효성을 평가
- 52주 동안 IV Q2W 소아환자에 투여한 올리푸다제 알파의 안전성 확인
- 52주 동안 시험약 투여 후 SRS로 측정한 비장 용적 대비 환자 perception에 대한 올리푸다제 알파의 효과 특성화

- **대상질환 및 환자수**

- 말초 백혈구, 배양된 섬유아세포 또는 림프구 내 ASM 활성 측정을 통해 문서화된 ASM 결핍증 및 ASMD에 부합하는 임상적 진단이 있는 18세 이상의 성인 환자
  - 일산화탄소 확산능(DLco)이 예측 정상 수치의 ≤70%
  - 자기 공명 영상(MRI)을 통해 측정한 비장 용적이 정상의 ≥6배(multiples of normal, MN)
  - 부분 비장 절제술을 받은 환자들은 스크리닝/베이스라인으로부터 ≥1년 전에 시술을 받았고 잔존 비장 용적이 ≥6 MN인 경우에 허용됨
  - 비장비대 관련 점수(SRS) ≥5
- 환자수 : 계획/치료 36명

- **시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)**

- 이 시험은 다음과 같이 연속적인 주요 기간 2가지로 나뉘었다.

1) 제60일부터 제52주까지의 무작위배정 위약 대조, 이중 눈가림 PAP

2) 적어도 3년 동안, 그리고 해당 임상시험 계획서의 계속된 규제적 승인에 따라 최장 5년 3개월까지의 ETP

- PAP의 경우에서 환자들은 위약(식염수 0.9% 염화나트륨액) 또는 올리푸다제알파에 1:1의 비로 무작위 배정되었다. PAP 동안 무작위 배정된 목표 용량까지의 단계적 용량 증량이 있었다: 0.1mg/kg, 0.3mg/kg, 0.3mg/kg, 0.6mg/kg, 0.6mg/kg, 1.0mg/kg, 2.0mg/kg, 그리고 3.0mg/kg.
- PAP를 완료한 후 환자는 ETP를 시작하였다. 활성군에 무작위 배정되었던 이는 PAP 동안 무작위 배정되었던 용량(이나 최고내약용량)을 계속 투여받았다. PAP에서 위약군에 무작위 배정되었던 환자는 ETP에서 활성 치료로 교차되었으며 PAP에 사용한 동일한 방법을 따라 3.0mg/kg의 목표 용량까지 올리푸다제알파 단계적 용량 증량을 치렀다.
- 주입속도

· 0.1mg/kg 용량 : 35분가량의 총 기간 동안 20분가량에 걸쳐 실시한 20mL/h의 초기 주입 속도에 뒤이어 나머지 주입 동안 60mL/h로 증가한 주입 속도

· 0.3mg/kg 내지 3.0mg/kg 용량 : 220분가량의 총 기간 동안 3.33mL/h부터 10mL/h까지, 그리고 20mL/h까지 20분가량마다 증가했고 160분가량 동안 33.33mL/h의 주입 속도

- **평가변수**
- 일차 유효성 평가변수

· DLco(mL/min/mmHg)

베이스라인으로부터 제52주까지의 %변화로 측정하는 DLco(mL/min/mmHg)

· 비장 용적(MN)

복부 MRI를 통해 베이스라인으로부터 제52주까지의 변화율로 측정한 비장 용적(MN)

· 복합 비장 평가변수(미국에 한함)

비장 용적(MN) 및 환자 보고 결과인 SRS를 둘 다 포함

- 이차 유효성 평가변수

[redacted]

- 삼차 유효성 평가변수

[redacted]

[redacted]

[redacted] (HDL), [redacted] (LDL), [redacted] (VLDL), [redacted], [redacted], [redacted] B, [redacted] A1, [redacted] (a)

[redacted] (treadmill ergometry) [redacted]

• **통계분석**

- 시험대상자 수 결정

· 표본 크기는 제52주에 % 예측 DLco의 베이스라인 대비 변화율 및 비장 용적(MN으로 표현)의 베이스라인 대비 변화율이라는 2가지 유효성 평가변수에 근거하여 산출하였다.

· DLco 평가변수에 대하여, 양측 5.0% 유의수준의 t 검정을 이용하고 36명의 환자를 위약 또는 3.0 mg/kg 올리푸다제 알파군에 1:1로 무작위배정했을 때에 3.0 mg/kg 올리푸다제 알파군과 위약군간 비교의 검정력은 93%였다.

· 비장 용적 평가변수에 대하여, 양측 5.0% 유의수준의 t 검정을 이용하고 36명의 환자를 위약 또는 3.0 mg/kg 올리푸다제 알파군에 1:1로 무작위배정했을 때에 3.0 mg/kg 올리푸다제 알파군과 위약군간 비교의 검정력은 99%를 초과하였다. 2.5% 유의수준에서도 검정력은 99% 이상이었다.

- 다중성 보정

· 이 시험은 독립적인 일차 평가변수 2가지를 다루었으며, 시험의 성공(positive)을 선언하기 위해서는 이 중 1가지 이상이 통계적으로 유의해야 했다. 집단별 오류율 5%를 유지하기 위해 2단계 게이트키핑 전략을 이용하여 일차 및 이차 평가변수를 검정하였다.

· 일차 평가변수는 Hochberg 방법을 이용하여 검정하였다.

  · 특히 Hochberg 방법에 근거하여 % 예측 DLco 및 이차 비장 용적(MN)에 대한 2가지 p 값 중에 더 높은 것이 <0.05인 경우, DLco와 비장 용적은 둘 다 통계적으로 유의하였다.

  · 높은 p 값이 ≥0.05이고 낮은 p 값이 <0.025인 경우, 낮은 p 값과 관련된 평가변수는 유의했지만 높은 p 값과 관련된 평가변수는 유의하지 않았다.

· 이차 평가변수는 순차 검정 방식을 이용하여 검정하였다. DLco 및 비장 용적 모두에서 통계적 유의성에 도달했다면(미국의 경우에는 SRS의 추세 포함), 아래에 명시된 순서대로 5% 수준에서 이차 평가변수를 검정하였다:

[redacted] 52 [redacted],

[redacted] 52 [redacted],

[redacted] 52 BFI [redacted], 3 [redacted],

[redacted] 52 BFI-SF [redacted], 3 [redacted],

[redacted] 52 FACIT- [redacted],

[redacted] 52 SRS [redacted] (EU [redacted] [rest of the world])

- 시험집단

· 무작위배정 집단은 임상시험용 의약품의 투여 여부와 상관없이 무작위배정 투여군에 할당된 모든 환자를 포함하였다.

· mITT 집단은 무작위배정 집단의 아집단으로, 1회 이상의 주입(일부 또는 전부)을 투여 받은 무작위배정 환자를 포함하였다. 이 집단에서, 환자들은 자신이 무작위배정된 투여군에 따라 분석되었다. 이 집단은 유효성 분석의 일차 집단이었다.

- 인구학적 정보 및 베이스라인 질병 특성

· 인구학적 정보 및 베이스라인 특성은 올리푸다제 알파군과 위약군 간에 전반적으로 균형을 잘 이루었다. 전반적으로, 남성(39%)보다 여성(61%)이 더 많았다. 올리푸다제 알파군에서는 성별 분포가 균형을 이루었고(여

성 50%, 남성 50%) 위약군에서는 성별 분포에 불균형이 있었다(여성 72%, 남성 28%). ASMD 진단 시의 평균(SD) 연령은 전체에서 18.0(18.4)세였으며, 위약군에서 14.6(16.1)세이고 올리푸다제 알파군에서 21.4(20.3)세였다.

- 베이스라인 시점에, 어느 군에서도 비장 절제술(전부 또는 일부)을 받은 환자는 없었다. 위약군 환자 3명(16.7%)과 올리푸다제 알파군 환자 5명(27.8%)에서 중증 비장비대(>15 MN)가 보고되었다.

- 노출

- 올리푸다제 알파 및 위약군 각각 18명의 환자들이 무작위배정되었고 PAP에서 투여받았다. 전체적으로, 노출의 평균 기간(SD)은 올리푸다제 군의 경우 54.2(0.70)주 및 위약군의 경우 52.7(6.71)주였다.
- 마감 일자까지, 올리푸다제 알파군 환자 18명(100%) 모두 PAP를 완료하였고 ETP에 등록되었다. 위약군 환자 1명은 불량한 순응도로 인해 PAP를 완료하지 못했다. 위약군의 다른 환자 17명은 ETP를 지속하였다.

- 유효성 결과

Category	Endpoint			Difference between Placebo and Olipudase Alfa
Primary efficacy endpoints	% Predicted Dlco	% Change from baseline	LS Mean	19.008
			SE	4.7576
			95% CI	(9.319,28.696)
			P-value	0.0004
			Adjusted significance level	0.05
	Spleen volume (MN)	% Change from baseline	LS Mean	-39.927
			SE	3.4957
			95% CI	(-47.051,-32.803)
			P-value	<.0001
			Adjusted significance level	0.05
Splenomegaly-related score		Change from baseline	LS Mean	1.618
			SE	3.3877
			95% CI	(-5.302,8.538)
			P-value	0.6364
			Adjusted significance level for USA	0.15
			Adjusted significance level for EU and the Rest of World	NA
Secondary efficacy endpoints	Liver volume (MN)	% Change from baseline	LS Mean	-26.596
			SE	3.5862
			95% CI	(-33.911,-19.281)
			P-value	<.0001
			Adjusted significance level for USA	NA
			Adjusted significance level for EU and the Rest of World	0.05
	Platelet counts	% Change from baseline	LS Mean	14.332
			SE	5.7822
			95% CI	(2.564,26.099)
			P-value	0.0185
			Adjusted significance level for USA	NA
			Adjusted significance level for EU and the Rest of World	0.05
	SAF1-BFI item 3 (Worst Fatigue)	Change from baseline	LS Mean	-0.056

		SE	0.7384
		95% CI	(-1.566,1.454)
		P-value	0.9400
		Adjusted significance level for USA	NA
		Adjusted significance level for EU and the Rest of World	0.05
SAF1-BPI-SF item 3 (Worst Pain)	Change from baseline	LS Mean	0.889
		SE	0.8318
		95% CI	(-0.804,2.583)
		P-value	0.2929
		Adjusted significance level for USA	NA
		Adjusted significance level for EU and the Rest of World	NA
FACIT1-Dyspnea Symptom Scale Score	Change from baseline	LS Mean	0.907
		SE	2.5536
		95% CI	(-4.349,6.162)
		P-value	0.7255
		Adjusted significance level for USA	NA
		Adjusted significance level for EU and the Rest of World	NA

- 일차 평가변수

• % 예측 DLco의 베이스라인 대비 변화율

- PAP

• 베이스라인에 % 예측 DLco 평균은 두 그룹간에 비슷했으며(위약군 48.45% 및 올리푸다제 알파군 49.44%) 대체로 중등증의 확산능 장애를 반영했다. mITT 집단에서 PAP 동안 MMRM을 이용한, 베이스라인부터 제 52주까지 % 예측 DLco의 LS 평균 변화율은 올리푸다제 알파군(21.97%)이 위약군(2.96%)에 비해 더 컸으며, 19.01%로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.0004).

Table 26- Analysis of the percentage change in DLco (% predicted) from baseline to 52 weeks using a mixed model for repeated measures in PAP - mITT population

Visit	Statistic	Placebo (N=18)	Olipudase alfa (N=18)	Difference
Baseline	Number of patients with value	18	18	
	Mean (SD)	48.453 (10.7699)	49.440 (10.9947)	
	Median	46.874	50.893	
	Min : Max	30.97 : 69.12	25.36 : 67.26	
Week 26	Number of patients with value	17	17	
	LS Mean	1.372	15.511	14.139
	SE	2.8820	2.8462	4.0627
	95% CI [1]	(-4.514,7.258)	(9.707,21.315)	(5.849,22.429)
	P-value for the within treatment comparison [1]	0.6375	<.0001	
	P-value for the difference between groups [1]			0.0015
	Mean (SD)	1.492 (9.4213)	15.847 (14.4009)	
Week 52	Number of patients with value	17	17	
	LS Mean	2.961	21.968	19.008
	SE	3.3832	3.3362	4.7576
	95% CI [1]	(-3.933,9.854)	(15.177,28.759)	(9.319,28.696)
	P-value for the within treatment comparison [1]	0.3881	<.0001	
	P-value for the difference between groups [1]			0.0004
	Mean (SD)	3.080 (11.2428)	22.062 (17.0130)	
	P-value for the difference between groups [2]			0.0001

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI = Confidence interval; LS = Least squares.
[1] The 95% CI and p-values are based on a mixed model for repeated measures approach with baseline Derived % Predicted DLco adj. for Hb and Pressure, baseline age, treatment group, study visit, and study visit by treatment group interaction as covariates. The variance-covariance structure used in the model is unstructured covariance.
[2] The p-value is based on a Wilcoxon-Mann-Whitney test and the missing data at Week 52 were imputed using LOCF by considering the last available post-baseline data.
Note: Mean (SD) reported at each visit are based on the available data in each treatment group.
Current data cutoff: 15MAR2021
PGM=PRODOPS/GZ402665/DFI12712/CSR_02/REPORT/PGM/mmm_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/re_mmm_i_t_dvdlacpp_i.rtf (11JUN2021 - 12:13)

- PAP + ETP

• 제52주에, 처음에 위약에 무작위배정되었던 환자들은 올리푸다제 알파로 교차되었고 이들 역시 제104주까지 52주 동안 올리푸다제 알파를 투여 받았다. 52주 동안 올리푸다제 알파를 투여 받은 후에 % 예측 DLCO의 베이스라인 대비 평균 변화율(첫 번째 올리푸다제 알파 주입 전 마지막 비결측값)은 위약/올리푸다제 알파군(n=10) 및 올리푸다제 알파/올리푸다제 알파군(n=17) 각각에서 24.74% 및 22.06% 개선되었다.

• 제156주에, 위약군 및 올리푸다제 알파군에서 LS 평균 % 예측 DLco의 베이스라인(첫 번째 올리푸다제 알파 주입 전 마지막 평가) 대비 개선은 각각 37.29%(n = 5) 및 33.35%(n = 6)였다.

- PAP에서 사전에 명시된 반응자 분석

• 임상적으로 의미 있는 결과의 해석을 돕기 위해, 베이스라인 대비 DLco의 15% 절대적 개선의 보수적 역치를 이용하여, 사전에 명시된 반응자 분석을 수행하였다. 따라서, 환자에게 제52주에 DLco(% 예측)에 대해 ≥ 15%의 베이스라인 대비 변화가 있는 경우, 이 환자는 반응자로 간주되었다. 베이스라인 대비 <15% 개선이 있거나 제52주에 결측 자료가 있는 환자들은 비반응자로 간주되었다.

• 제52주에 올리푸다제 알파군에서는 총 5명(27.8%)의 환자가 반응자였고 이에 비해 위약군에서는 반응자가 없었다.

• 제104주에, 올리푸다제 알파/올리푸다제 알파군의 환자 7명(70%, n = 10)이 DLco 반응자였고,위약/올리푸다제 알파군 환자 8명(80%, n = 10)이 DLco 반응자였음을 보여주었다.

- 하위군 분석

• 중증(베이스라인 % 예측 DLco <40%) vs. 비중증(베이스라인 % 예측 DLco ≥40%)

• 52주 시점에 중증도 하위군간 유의한 치료 효과 차이 없었다(명목상 p value = 0.6267).

• 비중증군에서(제52주에 위약군 환자 13명 및 올리푸다제 알파군 환자 14명의 자료), 베이스라인부터 제52주까지 % 예측 DLco에서 LS 평균 변화율의 차이는 17.56%였다(명목 p-값 <0.0001). 중증 범주에서(제52주에 위약군 환자 4명 및 올리푸다제 알파군 3명의 자료), 위약군 대비 올리푸다제 알파에 대해 11.73% 차이가 관찰되었다

- 비장 용적의 베이스라인 대비 변화율

• PAP

• mITT 집단에서, 베이스라인 시의 평균 비장 용적(MN)은 올리푸다제 알파군(평균 11.70MN)과 위약군(평균 11.21MN) 간에 비슷했으며, 중등증 비장 비대를 시사하였다. MMRM을 이용하여, mITT 집단에서 PAP 동안 베이스라인부터 제52주까지 비장 용적 MN의 LS 평균 변화율은 올리푸다제 알파군의 감소(39.45%)를 입증하였고 이에 비해 위약군은 증가(0.48%)하였으며, 차이는 39.93%(p <0.0001)였다. 중복도 보정 후에도 통계적으로 유의하다.

Table 29 - Analysis of the percentage change in spleen volume (MN) from baseline to 52 weeks using a mixed model for repeated measures in PAP - mITT population

Visit	Statistic	Placebo (N=18)	Olipudase alfa (N=18)	Difference
Baseline	Number of patients with value	18	18	
	Mean (SD)	11.214 (3.8407)	11.696 (4.9239)	
	Median	10.682	10.652	
	Min : Max	6.05 : 18.06	6.24 : 20.85	
Week 26	Number of patients with value	17	18	
	LS Mean	-2.366	-30.843	-28.477
	SE	2.2367	2.1732	3.1292
	95% CI [a]	(-6.927,2.195)	(-35.274,-26.411)	(-34.858,-22.096)
	P-value for the within treatment comparison [a]	0.2984	<.0001	
	P-value for the difference between groups [a]			<.0001
	Mean (SD)	-2.426 (9.8223)	-30.786 (8.4046)	
Week 52	Number of patients with value	17	18	
	LS Mean	0.481	-39.446	-39.927
	SE	2.5002	2.4294	3.4957
	95% CI [a]	(-4.615,5.577)	(-44.398,-34.495)	(-47.051,-32.803)
	P-value for the within treatment comparison [a]	0.8486	<.0001	
	P-value for the difference between groups [a]			<.0001
	Mean (SD)	0.421 (11.9939)	-39.389 (8.1197)	
	P-value for the difference between groups [b]			<.0001

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI = Confidence interval; LS = Least squares.

a The 95% CI and p-values are based on a mixed model for repeated measures approach with baseline Spleen Volume (MN), baseline age, treatment group, study visit, and study visit by treatment group interaction as covariates. The variance-covariance structure used in the model is unstructured covariance.

b The p-value is based on a Wilcoxon-Mann-Whitney test and the missing data at Week 52 were imputed using LOCF by considering the last available post-baseline data.

Note: Mean (SD) reported at each visit are based on the available data in each treatment group.

• PAP + ETP

• 처음 위약에 무작위 배정되었던 환자들은 제52주에 올리푸다제 알파로 교차되었으며 제104주까지 52주 동안

올리푸다제 알파도 투여받았다. 52주의 올리푸다제 알파 치료 후, 이 그룹의 환자들은 제104주에 비장 용적의 개선을 보였으며, 제52주에 처음 올리푸다제 알파로 무작위배정되었던 환자들과 비슷했다.

- 제104주에, 위약/올리푸다제 알파군 환자(n=11)에서 베이스라인 대비 비장 용적의 LS 평균 변화율은 35.93% 감소했으며 올리푸다제 알파/올리푸다제 알파군(n=14)에서는 46.95% 감소하였다.
- 제132주에 위약/올리푸다제 알파군(n=11)에서는 42.95% 및 올리푸다제 알파/올리푸다제 알파군(n=13)에서는 52.18%의 추가적인 감소가 나타났으며, 제156주에 위약/올리푸다제 알파군 환자(n=8)에서 베이스라인 대비 비장 용적의 LS 평균 변화율은 48.62% 감소했으며 올리푸다제 알파/올리푸다제 알파군(n=6)에서는 49.87% 감소하였다.

- 하위군 분석

- ALT 또는 AST ≥ 1ULN vs. ALT 또는 AST < 1ULN
- 총 빌리루빈 ≥ 1.5ULN vs. 총 빌리루빈 < 1.5ULN
- 중증(베이스라인 비장 용적 >15 MN) vs. 비중증 (베이스라인 비장 용적 ≤15 MN)
- 문맥 고혈압 유무
- 베이스라인 총 빌리루빈 이상 하위군 및 베이스라인 문맥 고혈압 존재 하위군의 경우, 해당 하위군 내에서 2가지 투여군 중 하나에 환자가 없었기 때문에 하위군별 치료 상호작용을 검정할 수 없었다. 나머지 하위군의 경우, 제52주에 통계적으로 유의한 하위군별 치료 상호작용은 없었으며, 이는 하위군 간에 구별되는 치료 효과가 없었음을 나타낸다. 모든 하위군에서 베이스라인부터 제52주까지 비장 용적의 변화율(감소)은 올리푸다제 알파군이 위약군보다 상당히 더 컸다.

- 복합 비장 평가변수

- 복합 비장 유효성 평가변수는 복부 MRI로 측정한 비장 용적(MN) 및 SRS로 측정한 환자의 비장 용적 관련 인식을 포함한 복합 평가변수였다.
- 위약군과 올리푸다제 알파군에서 베이스라인 시점의 평균 SRS 점수는 각각 28.05 및 24.55였으며, 이는 SRS 개별 항목 점수 5-6점 또는 중등증 비장비대 증상에 해당한다(반응 척도 0-10, 0 = 없음; 10 = 상상할 수 있는 최악).
- 두 그룹 모두 SRS 점수의 감소를 보였지만 베이스라인부터 제52주까지 SRS 점수의 LS 평균 변화는 중복도 보정 후 위약군(9.28)에 비해 올리푸다제 알파군(7.66)에서 통계적으로 차이는 없었다; p=0.6364.
- 제104주에, 위약/올리푸다제 알파군 환자(n=16)에서 베이스라인 대비 SRS의 LS 평균 변화율은 10.83 감소했으며 올리푸다제 알파/올리푸다제 알파군(n=11)에서는 13.47 감소하였다.
- 제156주에 베이스라인 대비 SRS의 LS 평균 변화율은 위약/올리푸다제 알파군(n=9)에서는 13.06 및 올리푸다제 알파/올리푸다제 알파군(n=8)에서는13.46의 감소가 나타났다.

- 이차 평가변수

[redacted]

- PAP

[redacted]

- PAP + ETP

[redacted]

[redacted]

◦ PAP

◦ DFI12712 ASCEND ,

107.18 x 109/L vs 115.58 x 109/L

◦ 52 LS (16.82%) (2.49%)

, p=0.0185

◦ PAP+BTP

◦ / /

LS 104 21.73% 24.94% 156 13.59% 27.36% ,

,

,

◦ , ,

◦ , (BFI 3),

(BPI 3), (FACIT) ,

52 104 .

- 삼차 유효성 평가변수

HRCT X-

◦ PAP

◦ " GC " , HRCT (HRCT =0.65)

(HRCT =0.53) , , 52 HRCT

GC LS (0.49) (0.18)

, -0.67 p- =0.0056 ,

◦ " ILD" , HRCT (HRCT =2.02)

(HRCT =2.13) , , 52

HRCT LS (0.36) (0.09)

(-0.45, p- =0.0474).

◦ X- (1.82) (1.78) ,

, 52 LS (0.91)

(0.28) , 1.19 p- <0.0001 .

◦ PAP+BTP

◦ 104 , " " , HRCT LS /

(n=14) 0.37 / (n=16) 0.48 , "

" HRCT 104 ,

LS / (n=14) 0.06 /

(n=16) 0.36

◦

◦

, % FVC 81.62% 83.14% ,

◦ 52 % FVC LS

(1.48% vs 6.76%, p = 0.0258) % FEV1 TLC

◦ / / % FVC ,

[redacted]

- 안전성 결과

- 노출

• PAP 동안, 올리푸다제 알파군과 위약군에서 각각 18명의 환자가 무작위배정되어 투여를 받았다. 전체적으로, 노출 기간의 중앙값은 두 군 모두에서 54주였다. 올리푸다제 알파군의 환자 1명은 시험 치료와 관련 없는 AE로 인해 PAP 동안 올리푸다제 알파의 목표 용량 3.0 mg/kg에 도달하지 못했다. 투여 누락으로 인해 용량 증량을 몇 차례 재개해야 했고 환자는 PAP 종료 시에 0.6 mg/kg을 투여 중이었다(이후 ETP 동안 목표 유지 용량인 3.0 mg/kg에 도달함).

- PAP

- 이상반응 개요

• 올리푸다제 알파군과 위약군 모두에서 모든 환자가 1건 이상의 TEAE를 경험하였다.

• SAE를 경험한 환자의 수는 올리푸다제 알파군(16.7%)과 위약군(22.2%)에서 비슷하였고, 약물과 관련 있는 것으로 간주된 SAE는 없었다. 사망은 보고되지 않았으며, 투여 중단을 초래한 SAE는 없었다.

• 올리푸다제 알파군 환자 1명(5.6%)은 용량 감량을 초래한 TEAE 1건(ALT 증가)을 경험하였다. 영구 투여 중단 또는 시험 중도탈락을 초래한 TEAE는 없었다. 일시적인 시험 치료 중지를 초래한 TEAE를 경험한 환자의 수는 각 투여군에서 동일하였다(3명, 16.7%).

- 가장 흔한 TEAE

• 두 투여군 모두에서 가장 흔한 TEAE(두 군 모두에서 >50%)는 감염 및 기생충 감염, 근골격 및 결합 조직 장애의 기관계 대분류(SOC)에서 관찰되었으며, 비인두염 및 상기도 감염 사건과 관절통이 우세하였다. 두통은 시험 집단에서 가장 빈번하게 보고된 단일 TEAE였고 가장 많은 수의 환자에서 보고되었다(올리푸다제 알파군 환자 12명[66.7%]에서 64건, 위약군 환자 8명[44.4%]에서 32건).

- 중증도별 TEAE

• 대다수의 TEAE가 경증 또는 중등증으로 보고되었다. 위약군 환자 6명(33.3%)이 중증 TEAE를 경험한 것에 비해 올리푸다제 알파군에서는 1명(5.6%)이 중증 사건을 경험하였다.

- 인과관계별 TEAE

· 올리푸다제 알파군 환자 12명(66.7%)과 위약군 환자 6명(33.3%)이 잠재적으로 시험 치료와 관련 있는 TEAE를 보고하였다. 두 투여군 모두에서, 두통은 투여와 관련 있는 것으로 보고된 주된 TEAE였다.

- 중대한 이상반응

· 올리푸다제 알파군의 경우, 16.7%의 환자에서, 위약군의 경우 22.2%의 환자에서 SAE가 보고되었다. 어느 투여군에서도 올리푸다제 알파 투여와 관련 있는 것으로 간주된 SAE는 없었다.

- 출혈 이상반응

· 올리푸다제 알파군에서 5명(27.8%)의 환자가 출혈을 보고하였고 위약군에서 6명(33.3%)의 환자가 출혈을 보고하였다.

· PAP에서 발생한 출혈 TEAE에서 군 간 유의미한 차이는 없는 것으로 보였다.

- 감염 이상반응

· 올리푸다제 알파군과 위약군 모두에서 15명(83.3%)의 환자에게 감염 및 기생충 감염 SOC에 해당하는 TEAE가 발생하였다. 대부분의 사건은 경증 또는 중등증이었다.

· 올리푸다제 알파와 관련 있는 감염은 없었다.

· PAP에서 감염 TEAE의 발생에 대한 의미 있는 군 간 차이는 없는 것으로 보였다.

- 특별 관심대상 이상반응

- 주입관련반응

· 임상시험 계획서에 정의된 IAR은 주입 시작 후 24시간 내에 발생하였고 시험자에 의해 관련 있거나 관련 가능성이 있는 것으로 간주된 모든 TEAE였다. 시험자 또는 의뢰자의 재량에 따라, 주입 시작 후 ≥24시간에 발생한 사건도 IAR로 판단될 수 있었으며 이러한 사건들도 표에 포함되어 있다.

· IAR의 수는 위약군(22건)에 비해 올리푸다제 알파군(51건)에서 더 많았다. 올리푸다제 알파군과 위약군에서 1건 이상의 IAR을 경험한 환자의 비율은 각각 44.4% 및 27.8%였다. 두통은 올리푸다제 알파군에서 5명(27.8%)의 환자가 경험한 가장 흔한 IAR(33건)이었다. 중증이거나, 중대하거나 영구 시험 중단을 초래한 IAR은 없었다

- 약물이상반응

· ADR로 확인된 TEAE는 다음의 기준에 기반하였다: 1) 올리푸다제 알파 투여군에서 발생률 10% 이상; 그리고 2) 올리푸다제 알파군에서의 발생률이 위약군보다 더 높은 경우.

· 가장 빈번하게 보고된 PT는 두통과 비인두염이였다.

- 간기능

· 올리푸다제 알파군 환자들은 위약 투여 환자와 비교하여 52주간의 평균 ALT 수치에서 임상적으로 의미 있는 감소를 나타내었다. AST 수치에서도 시간이 경과함에 따라 임상적으로 의미 있는 결과가 관찰되었다. 이러한 긍정적 결과들은 올리푸다제 알파 투여 환자에서의 간기능 개선을 시사한다.

· PAP 동안 높은 수치에서 정상 수치로 변동된 환자는 위약군보다 올리푸다제 알파군에서 더 많았으며, 이 또한 올리푸다제 투여 시의 간 기능 개선을 시사하였다.

- PCSA 간기능 검사 및 사전에 정의한 정량 가능한 용량 제한 독성

· PAP 동안 관찰되었던 사전에 정의된 간기능 관련 DLT는 드물게 보고되었으며 올리푸다제 알파군(1명이 1건을 보고함)보다 위약군에서 더 많았다(4명이 6건의 DLT2를 보고하고 1명이 1건의 DLT3을 보고함). 이 환자는 베이스라인 시점에도 ALT와 총 빌리루빈 수치가 증가되어 있었다. 기저 ASMD 외에도, 이 환자는 LFT 상승에 대한 다른 설명을 제공하는 길버트 증후군을 동반질환으로 가지고 있었다.

- 약동학

· 올리푸다제알파 0.1mg/kg 내지 3mg/kg을 투여한 이후 혈장 농도는 대개 주입 종료 시 최고치에 이르렀고

이어서 다상성 방식으로 감소하였다. 3.0mg/kg을 투여한 이후 평균 $t_{1/2z}$ 값의 범위는 31.2시간부터 37.6시간까지 이르렀다. 올리푸다제알파는 시간 및 용량 모두와 무관한 PK를 보인다고 여겨졌으며 용량 정규화된 C_{max} 및 $AUC_{0-\tau}$는 용량 수준 전반에서, 그리고 전체 치료 기간에 걸쳐 동등하였다.

- 면역원성

- PAP

・ PAP 동안 올리푸다제알파로 치료를 받은 군에서 치료 후 발생한 ADA의 전체 발생률은 22.2%(환자 18명 중 4명)였다. 지속적인 ADA를 나타낸 모든 환자의 경우 낮은 ADA 반응으로 분류되었으며 이의 중앙값 최고 역가는 50이었고 역가의 범위는 50부터 100이었다. 위약군의 환자 4명은 베이스라인 시 기존 ADA 반응성을 나타냈으며, 치료 boosted ADA는 아니었다. 이러한 교차 반응성의 특성은 알려져 있지 않지만 역가는 낮았다.

・ ADA가 발생했던 환자들은 중화 항체(NAb) 발생에 대해 더 규명되었다. 세포의 효소 흡수를 방해하는 Nab가 발생한 환자는 없었다. 4명의 환자(위약군 2명 및 올리푸다제 알파를 투여받은 2명)는 효소 촉매 활성 억제에 일시적으로 양성이었다. 모든 증례에서 환자당 단 한 가지 시점만 양성이었으며, 1가지 증례에서 시점은 베이스라인 샘플에만 해당했다. In vitro 분석에서 Nab 양성의 임상 관련성은 알려지지 않았다.

- PAP+ETP

・ 마감일(2021년 3월 15일)에 환자 35명 중 13명(37.1%)이 치료 후 발생한 ADA를 나타냈다. 환자 4명은 베이스라인 시 기존의 ADA 반응성을 나타냈지만(PAP 동안 위약으로 치료를 받은 2명과 올리푸다제알파로 치료를 받은 2명), 이러한 반응은 올리푸다제알파로 치료하고 나서 증폭되지 않았다. 치료로 유발된 ADA를 나타냈던 환자 13명(37.1%) 중 3명(8.6%)은 일시적인 ADA를 나타냈고 10명(28.6%)은 지속적인 ADA를 나타냈다. 치료로 유발된 ADA를 나타냈던 환자 6명은 ADA 반응이 낮았고(최종 평가 시 400 이하의 최고 역가 및 양성) 환자 2명은 반응이 중간 정도였으며(최종 평가 시 최고 역가는 400 초과 6,400 이하였으며 양성이었음) 환자 2명은 내성화되어 ADA에 음성으로 되돌아갔다(환자는 지속적으로 혈청검사 결과 양성이었지만 최종 평가 시에 음성이었음). 이의 중앙값 최고 역가는 50이었고 역가의 범위는 50부터 3,200까지 이르렀다. ETP에서 계속했던 환자 총 3명은 촉매 활성을 억제했던 NAb를 나타내었다. 세포의 효소 흡수를 방해하는 NAb가 발생한 환자는 없었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

[(DFI13803 Peds) ASMD를 나타내는 18세 미만의 소아환자에서 올리푸다제 알파의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학 및 및 탐색적 유효성을 평가하기 위한 제1/2상, 다기관, 공개, 상승 용량 시험]

- **결과**

- 유효성 결과

- 비장 및 간 용적

・ 올리푸다제 알파의 영향은 비장 및 간 용적 둘 모두에 대해 제26주에 첫 번째 투여 후 평가부터 모든 환자에서 관찰할 수 있었다. 52주 치료 후, 전체 그룹(즉, 통합된 모든 연령 코호트)에서, 비장 용적은 평균 MN으로 49.21% 감소했고(개별 환자 감소 범위 22.91% ~ 61.46%) 간 용적은 평균 MN으로 40.56% 감소했다(개별 환자 감소 범위 16.57% ~ 60.99%). 두 개선 모두 베이스라인 대비 통계적으로 유의한 차이가 있었다(명목 $p < 0.0001$). 변화율은 연령 하위군에서 전반적으로 비슷했다.

- 신장 Z 점수

・ 52주 치료 후 환자 15명(78.9%)은 신장 Z 점수 범주의 개선을 나타내었고 4명(21.1%)은 동일한 범주를 유지하였다. 신장 Z 점수의 개선은 소아 연령 하위군 전반에서 대체로 비슷하였다.

- 폐기능검사

- % 예측 DLco의 베이스라인 대비 변화율
  - 52주 치료 후, 헤모글로빈에 대해 조정된 % 예측 DLco는 베이스라인 대비 평균 32.94% 증가하였다(명목 p=0.0053).
- 폐기능 검사
  - 올리푸다제 알파를 투여한 소아 환자들은 베이스라인으로부터 제52주까지 폐기능 개선을 나타내었다.
- 혈소판 수
  - 베이스라인부터 제52주까지 혈소판 수의 평균 변화율은 청소년 코호트에서 45.01%, 소아 코호트에서 30.67%, 영아/초기 소아 코호트에서31.76% 및 전체 34.03%(명목 p=0.0003)였으며 올리푸다제 알파로 평균 혈소판 수의 개선을 보였다.
- HRCT에 의한 폐 영상검사
  - 베이스라인으로부터 제52주까지 HRCT 매개변수 평균 ILD(양측 폐 전체에서 0.61), 평균 GG 출현(양측 폐 전체에서 0.40), 평균 RND(양측 폐 전체에서 0.41)의 감소가 있었다.
- 사이클 측력(Cycle Ergometry)
  - 검사를 받은 소아 환자 5명에서, 사이클 측력 시에 평균 최대 작업 부하(제52주에 전체 +31.2 Watts), 평균 % 예측 최대 작업 부하(제52주에 전체 절대 변화 +3.4%), 평균 작업 시간(제52주에 전체 +2.8 min), 평균 최대 O2 섭취량(제52주에 전체 +691.8 mL/min), 평균 최대 CO2 배출량(제52주에 전체 +561.2 mL/min)의 개선 경향이 관찰되었다.
- 공복 지질 프로필
  - 올리푸다제 알파를 투여 받은 소아 환자들은 베이스라인으로부터 제52주까지 평균 총 콜레스테롤, 평균 LDL 콜레스테롤, 평균 중성지방 감소와 평균 HDL 콜레스테롤 증가를 나타내었다.
- 간기능 검사
  - 소아 환자 20명 중 대부분이 베이스라인 시에 비정상적인 ALT(16명) 및 AST(16명) 증가를 나타내었다. 올리푸다제 알파를 투여한 후에 ALT 및 AST가 정상화되었으며, 제52주에 각각 2명 및 2명 그리고 제64주에 2명 및 1명에서 비정상 수치가 관찰되었다.
- 흉부 X-선
  - 흉부 X-선(현지 규정으로 인해 선정된 기관에서 수행된 검사)이 있는 환자 14명 중, 양측 폐의 간질 특성에 대한 평균(SD) 폐 평가 점수는 52주의 올리푸다제 알파 이후에 전체군에서 0.64(0.66) 개선(즉, 감소)되었다.
- 손 X-선에 의한 골연령
  - 베이스라인 시에, 환자들은 실제 연령과 비교하여 골연령이 평균 24개월 지연되어 있었다(손 X 선으로 평가). 올리푸다제 알파를 52주간 투여한 후에, 이러한 환자들은 골연령과 실제 연령간 차이에서 어떠한 개선도 나타내지 않았다.
- 건강 결과 설문
  - 베이스라인으로부터 제52주까지 PedQL 일반 핵심 척도(Generic Core Scale) 및 다차원 피로 척도(Multidimensional Fatigue Scale) 하위검사의 대다수에 대해 유의한 개선을 나타내었다. 하지만 베이스라인에 비해 100 mm VAS에서 통증 점수의 유의한 변화는 없었다.

- 안전성 결과
  - 통합 안전성 분석 소아 참조

[(DFI13412) 성인 ASMD 환자에서 재조합 인간 산성 스핑고미엘린 분해효소(rhASM)의 내약성 및 안전성의 공개, 다기관, 용량증량 시험]

• **결과**

- 유효성 결과
- 비장 및 간 용적의 변화
  · 성인 환자 5명 모두 베이스라인 시점에 중등증 이상의 비장비대를 나타내었다. 올리푸다제 알파를 26주간 투여한 후에, 비장 용적(MN)의 베이스라인 대비 평균 감소는 29.4%였다. 26주간 투여한 후에, 간 용적(MN)의 베이스라인 대비 평균 감소는 21.9%였다.
- 혈소판
  · 환자 5명의 평균 혈소판 수는 베이스라인 대비 평균 21.2 x 10^9/L 증가하였다.
- 폐 영상검사 및 기능 검사
  · 베이스라인 시에, 모든 환자에 대한 HRCT 스캔에서 경증 내지 중증 범위의 ILD에 의해 영향을 받은 폐 실질이 나타났다. 제26주에 ILD, 폐 결절 평가, HRCT 및 흉부 X선에 의거한 RND의 베이스라인 대비 감소(개선)가 있었다.
  · 베이스라인 시에 환자들은 폐기능 평가 FVC, FEV1, TLC가 정상 범위 내에 해당하였고 전체 시험 기간 동안 정상 범위 내로 유지되었다.
  · DLco는 베이스라인 시점의 중등증 범주에서 경증 장애 범주로 개선되었다.
- 사이클 측력(Cycle Ergometry)
  · 베이스라인에, 관찰된 평균 작업부하 및 평균 산소 섭취량에 대한 자전거 측력 값은 성별, 연령 및 신장에 근거한 예측치보다 낮았고,제26주에 이뤄진 측정도 비슷하였다.
- 안전성 결과
- 전반적으로, 모든 환자는 TEAE를 보고하였고, 그 중 80%의 환자에서 치료와 관련된 TEAE가 보고되었다. 어떤 TEAE도 중대한 것(SAE)으로 보고되지 않았으며 사례의 대부분이 경증으로 평가되었다. 중증의 이상사례는 보고되지 않았으며, 사망이나, 치료 중단을 초래한 TEAE도 없었다.

[LTS13632 ASMD 환자에서 올리푸다제 알파의 지속적인 안전성과 유효성을 평가하는 장기 연장 시험]

• **결과**

- 유효성 결과
- 비장용적
  · 비장 용적(MN)이 베이스라인에 비해 감소하였다.
  · 성인 환자(5명)에서 제54개월 및 제78개월까지의 평균 비장용적은 각각 53.1%(5.31) 및 59.46%(4.67) 감소하였다.
  · 소아 환자에서 제24개월(19명), 제36개월(11명), 제48개월(7명)까지의 평균 비장용적은 60.92%(8.68), 65.99%(6.44), 69.07%(4.13) 감소하였다.
- 간 용적
  · 간 용적(MN)이 베이스라인에 비해 감소하였다
  · 성인 환자(5명)에서 제54개월 및 제78개월까지의 간 용적 각각 40.33%(14.12) 및 43.75%(16.68) 감소하였다.
  · 소아 환자에서 제24개월(19명), 제36개월(11명), 제48개월(7명)까지의 평균 간 용적은 48.99%(10.15), 53.79(11.35), 55.37%(11.05) 감소하였다.
- 혈소판 수
  · 주입 전 혈소판 수는 베이스라인에 비해 증가하였다.
  · 성인 환자 5명에서 제54개월 및 제78개월까지 평균 혈소판 수는 각각 26.77%(22.60) 및 38.49%(14.69) 증가하였다.

· 소아 환자에서 제24개월(14명), 제36개월(10명), 제48개월(5명)까지의 평균 혈소판 수는 28.71%(28.31) 25.75%(35.88), 35.83%(42.36) 감소하였다.

- 지질 검사

· 지질 검사는 성인 및 소아 환자에서 시간 경과에 따라 유리하게 개선되었다.

- % 예측 DLco

· 성인 5명에서, 제54개월까지 DLco에 대한 베이스라인 대비 평균(SD) 백분율 개선은 49.44%(48.00)였고, 제78개월까지 베이스라인 대비 평균 백분율 개선은 55.29%(48.08)였다.

· 소아 환자에서, 제24개월(9명), 36개월(6명) 및 48개월(5명)까지 베이스라인 대비 평균(SD) 백분율 개선은 각각 46.64%(25.49), 41.39%(40.70), 및 60.28%(58.49)였다.

- 폐기능 검사

· FVC, FEV_1 및 TLC의 폐 기능 검사 결과는 시간 경과에 따라 개선의 정도가 다양했다.

· 성인 환자 5명에서, % 예측 FVC(13.89%, p=0.0027), FEV_1(9.99%, p=0.0358) 및 % 예측 TLC(13.29%, p=0.0436)에 대한 베이스라인으로부터 제78개월까지의 평균 % 증가는 통계적으로 유의하였다.

· 소아 환자에서, % 예측 FVC(33.75%, 6명, p=0.0082), % 예측 FEV_1(30.97%, 6명, p=0.0069), % 예측 TLC(17.33%, 5명, p=0.0194)에 대한 베이스라인으로부터 제48개월까지의 평균 % 증가는 통계적으로 유의하였다.

- 사이클 측력 매개변수

· 시간 경과에 따라 다양한 수준의 베이스라인 대비 개선을 나타내었다.

· 성인 및 소아 환자에서 평균 작업 부하가 증가하였으며, 이는 O2 흡수와 CO2 배출의 증가를 동반했다.

- 약력학 지표

· 혈청 키토트리오시다제(Chitotriosidase), CCL 18, 및 ACE 수치의 평균 백분율은 시간 경과에 따라 개선되었다.

- 세라마이드

· 성인 5명에서, 제78개월까지 주입 전 혈장 세라마이드는 평균 75.23%(7.79) 감소하였다.

· 소아 환자 8명에서, 제48개월까지 주입 전 혈장 세라마이드는 평균 68.81%(18.20) 감소하였다.

- 리소스핑고미엘린

· 성인 5명에서, 제78개월까지 주입 전 혈장 리소스핑고미엘린 수치는 평균 80.5%(11.32) 감소하였다.

· 소아 환자 8명에서, 제48개월까지 주입 전 혈장 리소스핑고미엘린 수치는 평균 88.3%(5.71) 감소하였다.

- 간 생검에서 스핑고미엘린

· 성인 환자 5명에서, 간의 스핑고미엘린이 차지하는 면적의 베이스라인 대비 평균 변화율은 각각 제6개월까지 86.57%(4.29) 및 제36개월까지 99.66%(0.38)였다.

- 신장 Z 점수

· 각각 36개월 및 48개월 동안 올리푸다제 알파를 투여 받은 소아 환자들은 신장 Z 점수에서 +1.56 (9명) 및 +2.33 (5명)의 통계적으로 유의한 평균 개선을 나타내었다.

- 손 X-선에 의거한 골연령

· 골연령이 올리푸다제 알파를 36개월간 투여한 후에 소아 환자 11명에서 평균 11.3개월 증가하였고 48개월간 투여한 후에 소아 환자 7명에서 18.48개월 증가하여, 평가된 골연령이 이들의 실제 연령에 근접해 가고 있음을 나타내었다.

- PRO 평가

· 소아 환자 9명은 일부 추적관찰 시점에 PedQL 다차원 피로 척도 점수 및 현재 통증 점수에서 명목상 유의한 베이스라인 대비 개선을 나타내었다. 모든 추적관찰 기간에서 통계적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

· 성인 환자 5명에서 제18개월에 BPI 통증 중증도 점수의 통계적으로 유의한 개선이 있었지만 제78개월에는 피로, 통증 또는 호흡곤란의 유의한 감소가 없었다.

- 안전성 결과

· 통합 안전성 분석 참조

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

[MSC12840 니만 픽병 B형 환자의 자연 경과 자료를 수집하기 위한 다기관, 다국가, 전향적, cross-sectional 연구]

- 단일 시점에 ASMD 성인 및 소아 환자에서 자연 경과 자료를 수집하기 위한 전향적, 다기관, 다국가 단면조사연구였다. 약 60명의 환자들을 등록할 계획이었다. 60명 환자들의 자료는 측정되는 각 변수 값의 합리적인 추정 범위를 제공할 것으로 예상되었다. 환자들은 반드시 6세 이상이고 다음으로 정의되는 ASMD 진단이 있어야 했다: 1) 말초 백혈구, 배양된 섬유아세포, 및/또는 림프구의 뚜렷한 ASM 활성 결핍; 및 2) 혈소판 감소증, 빈혈, 호중구 감소증, 간비대, 비장비대, 및 폐 질환을 포함한, 2가지 이상의 특징적인 임상적 특징.
- 결과

- 9명의 환자가 연구 중에 사망했다. 가장 흔한 사망 원인은 폐렴이었다.
- 중증 비장종대(> 15 MN) 또는 이전 비장 절제술을 받은 환자는 비장 부피가 15 MN 이하인 환자보다 추적 관찰 기간 동안 사망할 가능성이 10.3배 더 높았다.
- 총상으로 사망한 경미한 비장종대가 있는 젊은 성인 남성 환자 1명을 제외하고 사망한 환자는 일반적으로 어린 나이에 사망했으며 심각한 비장종대(>15 MN)가 있거나 질병을 치료하기 위해 완전 비장절제술을 받았었다. 이 연구에서 완전히 비장 절제된 4명의 환자 중 3명이 조기 사망했다.
- 간 용적(>2.5 MN)은 사망을 예측하지 못했다.
- 베이스라인에서 평균 비장 및 간 용적는 각각 12.1 및 2.1MN이었고 연구 과정 동안 증가하지 않았다.
- Niemann-Pick B병의 첫 증상과 진단 연령은 대부분의 환자에서 18세 이전에 발생했다.
- 17세 미만의 Niemann-Pick B 환자는 베이스라인 방문 시 신장과 체중 모두 평균 이하였다. 이 베이스라인 차이는 12세에서 17세 사이의 연령 그룹에서 더 두드러졌다. 연구 첫 해에 걸쳐 소아 환자의 베이스라인 방문으로부터 키 또는 체중(즉, Z-점수)의 차이에는 거의 변화가 없었다.
- NPD B 환자는 베이스라인 방문 및 1년차 방문 시 혈소판 수치와 헤모글로빈 수치가 낮았다.
- % 예측 DLco은 베이스라인 시점에 대부분의 환자에서 비정상적으로 낮았고(평균 68.3%), 연구 과정 동안 약간 감소했다. 강제 폐활량(FVC)도 베이스라인에서 약간 감소했고(중앙값 82.2% 예측) 평가 기간 동안 안정적으로 유지되었다.
- 동형 접합 R608del 환자의 수는 적었지만 ASMD의 임상 증상은 이형 접합 R608del 환자 또는 다른 돌연변이를 가진 환자보다 동형 접합 환자에서 일반적으로 경미했다.
- 신경학적 검사에서 환자의 약 10%가 인지 장애가 있었고 10%는 1회 이상의 시점에서 말초 신경병증이 있었다.
- 키토트리오시다제 수치는 모든 시점에서 정상 상한치보다 약 5~6배 높았다.
- 대부분의 환자는 낮은 HDL 및 높은 총 콜레스테롤, 총 콜레스테롤:HDL 비율, LDL, VLDL 및 트리글리세라이드를 특징으로 하는 동맥경화성 지질 프로파일을 가졌다.
- 평균 혈장, 백혈구, DBS 스핑고미엘린 수치 및 기타 바이오마커(ACE, 심장 C-반응성 단백질, CCL18, 페리틴, IGF-1, IGF-1 결합 단백질, 철, 라이소자임, 트랜스페린, TRAP)는 임상적으로 관련된 이상을 나타내지 않았다.
- 완전 비장 절제술을 받은 환자는 비장이 온전한 환자보다 정상으로 보이는 혈액학적 값이 더 많았지만 죽상경화성 지질 프로필이 더 많았다.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

[DF13803 Peds 시험 vs 자연 경과 시험 MSC12840의 소아 자료에 대한 비교 분석]

- DFI13803 Peds 시험의 소아 환자 15명(≥5세 및 <18세의 소아 11명과 청소년 4명)에 대한 자료를 DFI13803 Peds 시험의 주요 선정 및 제외 기준에 부합한 MSC12840 시험의 소아 환자 14명(≥7세 및 <18세의 소아 4명과 청소년 10명)에 대한 자료와 비교하였다.
- 다음의 유효성 측정이 비교되었다: 비장 용적, 간 용적, 혈소판 수, 헤모글로빈에 대해 조정된 % 예측 DLco, 흉부 X-선을 통한 ILD, HRCT를 통한 ILD, 신장 Z-점수, % 예측 FVC
- 자연 경과 시험 MSC12840의 소아 환자와 비교하여, DFI13803 Peds 시험에서 올리푸다제 알파를 투여 받은 소아 환자는 비장 용적 감소(평균 46.26%), 간 용적 감소(48.22%), 혈소판 수 증가(45.78%), 신장 Z 점수 증가(0.64)와 ILD, GG, RND의 HRCT 척도 감소(개선)를 포함하여 평가한 대부분의 유효성 매개변수에서 유의한 개선을 나타내었다(명목 p 값 <0.05). 통계적으로 유의하지 않았던 매개변수는 FVC, DLco 및 흉부 X선이었다. 하지만 % 예측 DLco에 대한 MSC12840 자료의 변동성은 DFI13803 Peds군보다 훨씬 더 컸으며 (SD = 50.9 vs 29.1), 이는 자연 경과 시험에서 자료 수집의 변동성이 더 크다는 점이 반영한 것일 수 있으며, 이로 인해 차이를 확인하는 능력에 제한이 있었다. 또한 FVC에 대해 수치상 11.31%의 군간 차이가 있었다. 이러한 증가는 간질성 폐섬유증(IPF)의 역치를 능가하는 것이며, 이 질환에서 24주 시점에 5-10% 감소 시에는 1년 사망 위험이 >2배인 것으로 나타났다.
- DFI13803 Peds에서 올리푸다제 알파를 투여 받은 소아 환자는 자연 경과 시험 MSC12840에서 올리푸다제 알파를 투여 받지 않은 비슷한 소아 집단과 비교하여 주요 내부 장기 평가변수 및 폐 질환 영상 평가변수에서 베이스라인으로부터 1년까지 유의한 개선을 나타내었다.

• **통합 안전성 분석**

- 반복 투여 요법을 이용한 임상시험 4건(DFI13412, DFI13803 Peds, DFI12712 ASCEND, LTS13632)의 올리푸다제 알파 안전성 자료를 통합하여 전체 올리푸다제 알파 안전성 분석대상군을 구성하였다.

• **이상반응**

- 성인
  - 성인 환자 40명(100.0%) 모두 1건 이상의 TEAE를 경험하였으며, 13명(32.5%)이 투여 후 발생한 SAE를 1건 이상 경험하였다. 28명(70.0%)이 관련 있는 TEAE를 1건 이상 경험하였고 1명(2.5%)이 투여 후 발생한 관련 있는 SAE를 경험하였다. 7명(17.5%)이 중증 TEAE를 1건 이상 경험하였다. 4명(10.0%)이 TEAE로 인한 용량 감량을 경험하였고 TEAE로 인해 투여를 중단한 환자는 없었다.
- 소아
  - 소아 환자 20명(100%) 모두 1건 이상의 TEAE를 경험하였으며, 9명(45.0%)이 투여 후 발생한 SAE를 1건 이상 경험하였다. 15명(75.0%)이 관련 있는 TEAE를 1건 이상 경험하였고 4명(20.0%)이 투여 후 발생한 관련 있는 SAE를 경험하였다. 7명(35.0%)이 중증 TEAE를 1건 이상 경험하였고 7명(35.0%)이 TEAE로 인한 용량 감량을 경험하였다. 5명(25.0%)의 환자는 한 방문에서 TEAE로 인해 주입이 중지되었고 재개되지 않았으며, 이 환자는 이후에 계속 투여를 받았다.
- 전체
  - 60명(100.0%)의 환자 모두 1건 이상의 TEAE를 경험하였으며, 43명(71.7%)은 관련 있는 TEAE를 경험하였다. 22명(36.7%)은 투여 후 발생한 SAE를 1건 이상 경험하였고 14명(23.3%)은 중증 TEAE를 1건 이상 경험하였고 11명(18.3%)은 용량 감량을 초래한 TEAE를 경험하였다. TEAE로 인해 투여를 영구 중단한 환자는 없었으며, 통합 시험에서 보고된 사망은 없었다.
  - 소아 환자에서 SAE를 경험한 환자의 비율은 성인 환자보다 높았으며(45.0% vs 32.5%), 관련 있는 SAE(20.0% vs 2.5%) 및 중증 TEAE(35.0% vs 17.5%)도 마찬가지였다.

- 성인과 비교하여 소아 환자에서 더 높은 SAE, 용량 감량, 중증 AE의 발생률에서 관찰된 차이는 소아 집단이 올리푸다제 알파의 유지 단계 투여를 달성하는 데에 영향을 주지 않았다.
- 용량 증량 단계 동안의 용량 증가분에 대해 내약성을 평가하기 위해, TEAE가 보고된 주입의 용량별 비율을 분석하였다. 투여 용량 전반에서 일관된 양상은 나타나지 않았으며, TEAE와 관련된 주입의 비율이 다른 용량 단계보다 의미 있게 더 높았던 용량 단계는 하나도 나타나지 않았다. 용량별 주입 단계에서 보고된 TEAE(용량 증량 및 용량 유지 단계 모두 포괄)는 일관된 양상을 따르는 것으로 보이지 않았다.

- 가장 흔한 TEAE
  - 성인환자에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 다음과 같았다.
  - 두통(26명, 65.0%), 오심(17명, 42.5%), 비인두염(17명, 42.5%), 상기도 감염(16명, 40.0%), 요통 및 복통(각각 14명, 35.0%), 관절통(13명, 32.5%)
  - 소아환자에서 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 다음과 같았다
  - 발열(18명, 90.0%), 기침(16명, 80.0%), 비인두염(14명, 70.0%), 설사, 구토, 두통(각각 13명, 65.0%)
  - 가장 빈번하게 보고된 TEAE의 경우, 성인 환자와 비교하여 더 높은 비율의 소아 환자가 잠재적으로 감기를 시사하는 TEAE(예, 비인두염, 기침, 상기도 감염)를 경험하였다. 소아 환자는 또한 발열, 설사, 구토, 복통을 보고할 가능성이 더 높았다.
- 투여 관련 TEAE
  - 성인 환자(40명) 중 ≥10%의 환자에서 보고된 투여와 관련 있는 TEAE는 다음과 같았다.
  - 두통(14명, 35.0%), 오심(8명, 20.0%), 복통(7명, 17.5%), 발열, 근육통, 두드러기(각각 6명, 15.0%), 관절통, 피로, 소양증(각각 5명, 12.5%), 상복부 통증, ALT 증가, AST 증가, 설사, 근골격계 흉통(각각 4명, 10.0%)
  - 소아 환자(20명) 중 ≥10%의 환자에서 보고된 투여와 관련 있는 TEAE는 다음과 같았다.
  - 발열(9명, 45.0%), 구토 및 두드러기(각각 7명, 35.0%), 두통(5명, 25.0%), C 반응성 단백질 증가 및 오심(각각 4명, 20.0%), 발진 및 혈청 페리틴 증가(각각 3명, 15.0%), 복통, 혈액 빌리루빈 증가, 홍반, 반점(각각 2명, 10.0%)
  - 성인 환자와 비교하여 소아 환자에서 더 빈번하게 보고된 몇 가지 투여 관련 TEAE는 발열(15.0% vs 45.0%), 구토(7.5% vs 35.0%), 두드러기(15.0% vs 35.0%)였다.
- 중증도별 TEAE
- 성인
  - 40명의 환자 중 7명(17.5%)이 13건의 중증 TEAE를 경험하였다. 중증 TEAE인 의식소실은 두 번 보고되었다. 다른 중증 사건은 각 1회 보고되었고 여기에는 연조직염, 바이러스성 위염, 간세포 암종, 불안, 표재성 정맥염, 기흉, 위식도 역류질환, 급성 담낭염, 근육 경련, 신부전, ALT 증가 및 AST 증가가 포함되었다. ALT 증가만이 올리푸다제 알파와 관련 있는 것으로 평가되었다.
- 소아
  - 7명(35.0%)의 환자가 9건의 중증 TEAE를 경험하였다. 중증 사건은 한 번씩 보고되었고 여기에는 인두염, 바이러스성 감염, 마이코플라즈마 폐렴, 아나필락시스 반응, 음식 알레르기, 두통, 양호하지 못한 정맥 접근, 호흡부전 및 두개 기저골 골절이 포함되었다. 두통과 아나필락시스 반응만이 올리푸다제 알파와 관련 있는 것으로 간주되었다.
- 사망
  - 사망은 보고되지 않았다.
- 중대한 TEAE
- 성인
  - 13명(32.5%)의 환자가 23건의 투여 후 발생한 SAE를 나타냈다. 2명의 환자에서 발생한 의식소실을 제외하고,

1회를 초과하여 보고된 PT는 없었다. 두 건의 의식소실 사건 모두 DFI12712 ASCEND ETP 중에 발생하였다. 이들 두 사건에 대한 추가 평가 결과를 보면, DFI12712 ASCEND PAP의 다른 위약 환자에서도 실신 SAE가 1건 보고되었다. 의식소실 사건 2건은 올리푸다제 알파의 최종 주입 후 2일 및 7일에 발생하였고, 환자들은 각각 3 mg/kg 및 2 mg/kg을 투여 중이었으며 시험자는 둘 중 어떤 사건도 약물과 관련 있는 것으로 판단하지 않았다.

- 이전에 문서화된 심근병증이 있는 환자의 기외수축 SAE 1건은 투여와 관련 있는 것으로 평가되었다.

- 소아

- 9명(45.0%)의 환자가 20건의 투여 후 발생한 SAE를 나타냈다. 위장염은 유일하게 1명을 초과하는 환자에서 보고된 투여 후 발생한 SAE였다.
- 4명의 환자가 투여와 관련 있는 것으로 평가된 7건의 투여 후 발생한 SAE를 경험하였다. 3명의 환자에서, SAE는 IAR와 관련 있었고, 여기에는 아나필락시스 반응 SAE를 겪은 1.5세 환자; 다른 시기에 투여 후 발생한 두드러기와 발진 SAE를 경험한 5세 환자 1명; 2건의 투여 후 발생한 과민증 SAE를 경험한 5세 환자 1명이 포함되었다. 4번째 소아 환자는 3세 환자로 투여 후 발생한 ALT 상승 SAE를 3회 경험하였다(각각 10.5 ULN, 12.5 ULN 및10.3 ULN). 두 번째 ALT 상승 사례는 투여와 관련 있는 것으로 평가되었다. 이 마지막 환자에서 발생한 3건의 SAE 모두 8일 이내에 해결되었다.

- 전체

- 22명(36.7%)의 환자가 43건의 투여 후 발생한 SAE를 나타냈다. 투여 후 발생한 SAE를 경험한 환자의 비율은 성인 환자(32.5%)와 비교하여 소아 환자(45.0%)에서 수치상으로 더 높았다. 투여 후 발생한 관련 있는 SAE는 소아 환자 4명(20.0%)과 성인 환자 1명(2.5%)에서 보고되었다.
  - 아래 3건의 투여 후 발생한 SAE PT는 > 1회 보고되었다.
  - 2명의 성인 환자에서 의식소실 각 1건
  - 2명의 소아 환자에서 위장염 각 1건
  - 1명의 소아 환자에서 과민증 2건

- 영구 투여 중단으로 이어진 이상반응

- 올리푸다제 알파 임상시험에 참여한 환자 중 영구 투여 중단으로 이어진 TEAE를 경험한 환자는 없었다.

- 일시적인 투여 중지로 이어진 이상반응

- 13명의 성인 환자와 5명의 소아 환자가 일시적인 투여 중지로 이어진 TEAE를 경험하였다. > 1명 환자에서 보고된 사건은 다음과 같았다: 두드러기, COVID 19, 소양증, 발열, 편도선염, 상기도 감염, 혈관부종, 결막염, 비인두염, 기흉.

- 용량 감량으로 이어진 투여 후 발생한 이상반응

- 4명의 성인 환자와 7명의 소아 환자가 용량 감량으로 이어진 TEAE를 경험하였다. > 1명 환자에서 보고된 사건은 다음과 같았다: 발열, 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파라진산 아미노전이효소 증가, 혈청 페리틴 증가, 혈중 알칼리성 인산분해효소 증가, 혈중 빌리루빈 증가, C 반응 단백 증가 및 구토.
- 모든 환자가 사건 이후에 올리푸다제 알파 투여를 지속하였고 유지 용량 단계에 도달하였다.

- 출혈 이상반응

- 성인

- 성인 환자의 경우, 출혈 사건은 19명(47.5%)에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 출혈 사건은 비출혈(7명, 17.5%) 및 타박상(6명, 15.0%)이었다. 비출혈 및 타박상 발생은 모두 경증의 중증도였고 중대하지 않았다. 환자 1명(2.5%)은 투여와 관련 있는 것으로 간주되는 비출혈 1건을 경험하였고 다른 출혈 사건 중에서 투여와 관련 있는 것으로 간주된 것은 없었다.
- 중등증의 중증도에 해당한 출혈 사건이 3건 있었다. 성인 환자 2명(5.0%)이 각각 프로트롬빈 시간 연장의

TEAE를 경험하였다. 1명은 간 생검 후에 발생한 간 출혈을 경험했으며, 이는 투여와 관련이 없는 것으로 간주되었다. 중증 출혈 사건은 보고되지 않았다.

- 소아

  · 소아 환자의 경우, 출혈 사건은 14명(70.0%)에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 출혈 사건은 타박상(8명, 40.0%) 및 비출혈(7명, 35.0%)이었다. 투여와 관련 있는 것으로 간주된 발생은 없었다. 비출혈의 중등증 TEAE 2건이 있었고 다른 모든 출혈 사건은 경증의 중증도였으며, 모든 출혈 사건이 중대하지 않았다.

- 감염 이상반응

- 성인

  · 성인 환자에서, 감염 및 기생충 감염 SOC의 TEAE는 32명(80.0%)에게 발생하였다.

  · 가장 빈번하게 보고된 TEAE PT(>10%의 환자)는 비인두염(17명, 42.5%), 상기도 감염(16명, 40.0%), 위장염(7명, 17.5%), 인두염(5명, 12.5%), 부비동염(5명, 12.5%)이었다. 대부분의 감염 TEAE는 경증(72.5%의 환자에서 179건) 또는 중등증(30.0%의 환자에서 47건)이었고, 1명에서 중증 사건 2건이 있었다(봉와직염 및 바이러스성 위염).

  · SAE로 보고된 감염은 COVID-19, 봉와직염, 바이러스성 위염, 요로감염이었다(각각 1명, 2.5%) . 투여와 관련 있는 감염을 경험한 환자는 없었다.

- 소아

  · 20명(100%)의 소아 환자 모두에서 감염 및 기생충 감염 SOC의 TEAE가 발생하였다.

  · 가장 빈번하게 보고된 TEAE PT(>10%의 환자)는 다음과 같았다: 비인두염(14명, 70.0%), 상기도 감염 및 비염(각각 11명, 55.0%), 위장염(10명, 50.0%), 귀 감염(6명, 30.0%), 외이도염(5명, 25.0%), 인두염 및 중이염(각각 4명, 20.0%), 연쇄구균 인두염, 호흡기 감염, 결막염, 인플루엔자, 편도염, 바이러스 감염, 구강 헤르페스(각각 3명, 15.0%). 대부분의 감염 TEAE는 경증(100%의 환자에서 183건) 또는 중등증(55.0%의 환자에서 35건)이었고, 3명에서 중증 사건 3건이 있었다(인두염, 바이러스 감염, 마이코플라즈마 폐렴).

  · SAE로 보고된 감염은 위장염(2명), 인두염(1명), 마이코플라즈마 폐렴(1명)이었다. 감염으로 인해 투여를 영구 중단한 소아 환자는 없었다.

- 전체

  · 경증 감염이 일반적이었고, 감염으로 인해 투여를 영구 중단한 환자는 없었다.

- 과민증 이상반응

- 성인

  · 22명의 성인 환자(55.0%)가 146건을 경험하였다(EAIR - 100 PY당 64.4명). 가장 빈번한 두 가지 과민증 관련 TEAE는 소양증(11명의 환자에서 34건)과 두드러기(8명의 환자에서 30건)였다.

- 소아

  · 16명의 소아 환자(80.0%)가 142건을 경험하였다(EAIR - 100 PY당 55.04명). 가장 빈번한 두 가지 과민증 관련 TEAE는 두드러기(8명의 환자에서 35건)와 발진(6명의 환자에서 25건)이었다. 환자 1명에서 아나필락시스 반응이 1건 있었다.

- 전체

  · 전반적으로, 성인 및 소아 환자에서 발생한 과민증 관련 TEAE의 양상은 과민증 관련 IAR의 양상과 유사하였다.

• 특별 관심대상 이상반응

- 주입관련반응

- 성인

  · 성인 환자 22명(55.0%)이 총 233건의 IAR을 경험하였다.

- 3명 이상(7.5%)의 환자가 보고한 IAR 사건은 다음과 같았다.
- 두통(9명, 22.5%); 오심(6명, 15.0%); 두드러기(5명, 12.5%); 발열, 근육통, 관절통(각각 4명, 10.0%), 소양증, 구토, 복통(각각 3명, 7.5%).
- 용량 증량 시와 용량 증량 후에 IAR을 경험한 환자의 비율을 비교했을 때, 용량 증량 후에 IAR을 보고한 환자의 비율이 더 낮았고(각각 50.0% vs 30.0%), IAR에 대한 EAIR은 최초 용량 증량 단계 이후(100 PY당 15.49명)와 비교하여 최초 용량 증량 단계 도중(100 PY당 242.77명)에 더 높았다.
- IAR 대부분이 경증(19명[47.5%], 196건) 또는 중등증(10명[25.0%], 36건)이었다. 중증 사건은 발생하지 않았다.
- 7명(17.5%)의 환자가 21건의 과민증 관련 IAR을 보고하였다(100P당 6.35명). 가장 빈번하게 보고된 과민증 관련 IAR 사건은 두드러기(5명[12.5%], 10건), 소양증(3명[7.5%], 4건) 및 홍반(2명[5.0%], 2건)이었다.

- 소아
  - 소아 환자 13명(65.0%)이 총 122건의 IAR을 경험하였다.
  - >10%의 환자가 보고한 IAR 사건은 다음과 같았다.
  - 발열(8명, 40.0%), 두드러기(7명, 35.0%), 구토(6명, 30.0%), 두통, 오심, C-반응성 단백질 증가(각각 4명, 20.0%), 혈청 페리틴 증가 및 발진(각각 3명, 15.0%)
  - IAR을 경험한 소아 환자의 비율은 용량 증량 도중과 용량 증량 이후에 동일하였으나(50.0%), 용량 증량 도중의 EAIR이 용량 증량 이후보다 높았다(각각 100 PY당 191.83명 vs 23.26명).
  - IAR 대부분이 경증(11명[55.5%], 106건) 또는 중등증(7명[35.0%], 15건)이었다. 중증이면서 중대한 아나필락시스 반응 사건을 경험한 환자가 1명 있었다. 이 환자는 회복하였고 투여를 지속하였다.
  - 9명(45.0%)의 환자가 47건의 과민증 관련 IAR을 보고하였다(100 PY당 17.43명). 가장 빈번하게 보고된 과민증 관련 IAR 사건은 두드러기(7명[35.0%], 30건), 발진(3명[15.0%], 4건), 홍반(2명[10.0%], 3건) 및 과민증(1명[5.0%, 3건)이었다.
- 전체
  - 소아 환자와 성인 환자에서 유사한 비율이 IAR을 경험하였다(각각 65.0% 및 55.0%).
  - 가장 빈번하게 보고된 IAR 중에, 다음 항목에 대한 EAIR은 소아 환자에서 성인 환자에 비해 더 높았다: 두드러기(100 PY당 11.35 vs 4.21명), 발열(14.85 vs 3.37), 구토(10.38 vs 2.35). 두통에 대한 EAIR은 성인 환자에서 소아 환자에 비해 더 높았고(100 PY당 9.72 vs 6.00명), 오심의 경우는 성인 및 소아 환자에서 유사하였다(각각 5.61 vs 6.02명).
  - IAR을 경험한 환자의 비율은 용량 증량 후(36.7%)와 비교하여 용량 증량 도중(50.0%)에 더 높았다. 용량 증량 도중 TEAE 또는 IAR과 연관된 주입의 비율이 다른 용량 단계보다 의미 있게 더 높은 1가지 용량 단계가 존재하는 것으로 보이지 않았으며, 이는 시작 용량과 용량 증량 도중의 용량 증가분에 대한 환자들의 내약성이 우수했음을 보여주었다.
  - 전체 60명의 환자에서, 1명(1.7%)의 소아 환자가 중증 IAR인 아나필락시스 반응을 경험하였고 다른 모든 IAR은 경증(30명, 50.0%, 302건) 또는 중등증 사건(17명, 28.3%, 51건)으로 평가되었다.
- 급성기 반응(APR)
  - 개별 시험에서, 가장 최근 주입 후 72시간 내에 발생한 임상적 증상(AE로 보고) 및 실험실 수치의 복합적 근거에 따라 시험자가 잠재적 APR을 확인하였다.
  - 성인 환자 2명(DFI13412 시험)이 APR에 부합하는 IAR을 경험하였고 소아 환자 3명(DFI13803 Peds 시험)이 APR에 부합하는 IAR을 경험하였다. 중증인 경우는 없었으며, 모든 환자가 용량 증량을 재개하였고 목표 유지용량인 3 mg/kg에 도달하였다. DFI12712 ASCEND 또는 LTS13632 시험에서 보고된 APR 사건은 없었다.
  - 잠재적 APR을 확인하기 위한 스크리닝 알고리즘이 개발되었다. APR이 시험자에 의해 확인되었는지 아니면 알고리즘을 통해 확인되었는지를 불문하고, APR은 중대하거나 중증이 아니었고 후유증 없이 해결되었으며

통상적인 IAR 관리를 통해 관리되었다. 따라서 APR은 특별한 확인 또는 관리를 필요로 하지 않는 IAR의 아형으로 간주된다.

- 사이토카인 방출 증후군
  - 사이토카인 방출 증후군(CRS)은 생물학적 단백질 치료제 주입 시에 사이토카인 폭풍과 관련하여 발열 단독 발현부터 심혈관 허탈을 포함한 다기관 발현에 이르는 범위로 발생할 수 있는 광범위한 임상적 및 실험실적 이상을 말한다. ASMKO 마우스는 IL-6, IL-8, 과립구 집락 자극인자, IL-1α, IL-1β, 대식세포 염증 단백질-1α 수치 상승과 관련된 치명적인 중증 사이토카인 폭풍을 경험하였다. 임상시험에서 시험자가 보고한 CRS 에피소드는 없었다.

• 임상실험실 결과

- 혈액학
  - 베이스라인과 비교하여 최종 방문 시에 혈액학 수치가 정상인 성인 환자 및 소아 환자가 더 많았다.
- PCSA(잠재적이고 임상적으로 유의한 이상치) 혈액학
  - 전체적으로, 투여 기간 동안 가장 빈번하게 관찰된 PCSA 수치는 31명(51.7%)의 낮은 백혈구 및 19명(31.7%)의 낮은 혈소판이었다.
- 임상화학
  - 성인 및 소아 환자에서 화학 매개변수의 베이스라인 대비 변화에 대해 산발적인 일시적 변동이 관찰되었다.
- PCSA 화학
  - 투여 기간 동안 가장 빈번하게 관찰된 PCSA 수치는 20명(33.3%)의 높은 크레아티닌, 18명(30.0%)의 저혈당증, 14명(23.3%)의 BUN 증가였다. 크레아티닌 증가 및 BUN 증가는 단독으로 나타났고 산발적이었으며 어떤 AE와도 관련이 없었다.
- 간기능
  - 모든 환자에서 평균 ALT, AST, 직접 및 총 빌리루빈 감소가 관찰되어, 간기능 개선을 시사하였다.
  - 소아 환자에서 평균 ALT, AST, 직접 및 총 빌리루빈의 감소가 관찰되었고, 이는 간 기능의 개선을 의미한다. 소아 환자에서의 개선은 성인 환자에서 관찰된 개선보다 더 두드러졌다.
- PCSA 간기능 검사 및 사전에 정의한 정량 가능한 용량 제한 독성
  - 투여 기간 동안 가장 빈번하게 관찰된 PCSA 수치는 9명(15.0%)에서 높은 ALT, 12명(20.0%)에서 높은 AST, 7명(11.7%)에서 높은 ALP, 11명(18.3%)에서 높은 총 빌리루빈, 1명에서 ALT 값 >3 x ULN과 총 빌리루빈 값 >2 x ULN의 동시 발생이었다.
- 응고
  - 성인 환자 또는 소아 환자에서 응고 매개변수의 임상적으로 의미 있는 베이스라인 대비 변화는 없었다.
- 뇨분석
  - 뇨분석 매개변수의 임상적으로 의미 있는 변화는 없었다.
- ADA 상태별 이상반응
  - 전반적으로, TEAE의 발생률은 투여 후 발생한 ADA가 생긴 환자와 그렇지 않은 환자에서 유사하였다(각각 100% vs 100). 투여 후 발생한 ADA가 생긴 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해 발생률이 높았던(15% 이상 및 2명 이상의 환자) TEAE는 다음과 같았다:
    - 발열(72.4% vs 29.0%),
    - 비인두염(65.5% vs 38.7%),
    - 심(51.7% vs 35.5%),
    - 두드러기(48.3% vs 6.5%),
    - 비출혈(37.9% vs 9.7%),

- 타박상(34.5% vs 12.9%),
- 피로(31.0% vs 12.9%).
- 전반적으로, 투여 후 발생한 SAE를 경험한 환자의 비율은 투여 후 발생한 AE가 생긴 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해 수치상 더 높았다(13명[44.8%] vs 9 명 [29.0%]). 과민반응과 일치하는 대표 용어(아나필락시스 반응, 발진, 두드러기 및 음식 알레르기)는 ADA와의 명백한 관련성을 어느 정도 설명할 수 있다. 각각의 SAE PT는 단일 사건을 나타냈으며 확인할 수 있는 양상은 없었다.

- ADA 상태별 과민증 관련 IAR
  - 전체적으로, 투여 후 발생한 ADA가 있는 환자에서 그렇지 않은 환자와 비교하여 투여 후 발생한 IAR을 경험한 환자의 비율이 더 높았다(75.9% vs 41.9%). 투여 후 발생한 ADA가 있는 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해 발생률이 더 높았던(≥15%) 투여 후 발생한 IAR은 두드러기였다.
  - 투여 후 발생한 ADA가 있는 환자에서 그렇지 않은 환자와 비교하여 투여 후 발생한 과민증 관련 IAR을 경험한 환자의 비율이 더 높았다(48.3% vs 6.5%).
  - 투여 후 발생한 ADA와 관련된 몇 가지 AE(아나필락시스, 두드러기)로 인해 2명의 환자에서 투여가 일시 중단되었다(즉, 해당 방문에서 주입이 중단되어 완료되지 않았다). 영구 투여 중단으로 이어진 사례는 없었다. 단 1명의 환자에서, 아나필락시스는 IgG ADA의 가장 높은 역가와 관련이 있었고 IgE ADA 양성과도 관련이 있었다. 개인 맞춤형 탈감작 요법은 성공적이었고, 환자는 올리푸다제 알파 투여를 재개할 수 있었다. IAR은 조절 가능하였고 투여 지속을 저해하지 않았다.

- **약물-인구학적 정보 및 약물-질병 상호작용**

- 올리푸다제 알파 안전성 분석대상군에서의 내인성 인자
  - 성별에 따른, 투여 후 발생한 이상반응
  - 가장 빈번하게 보고된 TEAE 유형에 대해, 남성 환자와 여성 환자 간의 양상은 관찰되지 않았다.
  - 소아 연령군에 따른, 투여 후 발생한 이상반응
  - 다른 2가지 연령 코호트와 비교하여 SAE를 경험한 영유아 환자의 비율이 더 높았던 것과 다른 2가지 연령 코호트와 비교하여 IAR을 경험한 청소년 환자의 비율이 더 낮았던 것을 제외하고, 가장 빈번하게 보고된 TEAE 유형에 대한 연령 코호트 간의 양상은 관찰되지 않았다. 3가지 소아 연령 코호트 각각의 환자가 소수이므로, 어떠한 추론을 도출하는 능력에는 한계가 있다.
  - 인종 및 민족에 따른, 투여 후 발생한 이상반응
  - 가장 빈번하게 보고된 TEAE 유형에 대한 인종 또는 민족군 간의 양상은 관찰되지 않았다. 특정 인종 또는 민족군의 환자 수가 제한적이므로, 군 간 비교를 해석하는 데에는 어려움이 있다.
  - SMPD1 유전자형에 따른, 투여 후 발생한 이상반응
  - 투여 중지를 초래한 SAE 및 TEAE의 발생률은 다른 군들(총 55명)과 비교하여 Arg610del 이형접합군(5명)에서 더 낮았다. 하지만 Arg610del 이형접합군의 환자 수가 적다는 점을 고려하면, 결론을 도출할 수는 없다.
  - ASM 활성에 따른, 투여 후 발생한 이상반응
  - ASM 활성 수준에 근거할 때, 성인 또는 소아 환자에서 TEAE의 의미 있는 차이가 존재하는 것으로 보이지 않았다.

- 올리푸다제 알파 안전성 분석대상군에서의 외인성 인자
  - 지역에 따른, 투여 후 발생한 이상반응
  - 전체적으로, 29명(성인 17명과 소아 12명)은 EU, 15명(성인 9명과 소아 6명)은 미국, 16명(성인 14명과 소아 2명)은 기타 지역 환자였다. 가장 빈번하게 보고된 TEAE에서, TEAE의 발생은 기타 지역의 환자들에서 대체로 더 적었고 미국에서 가장 많았다. 가장 빈번한 TEAE 유형에서 관찰된 양상은 없었다.

- **약물 상호작용**

- 이용 가능한 *in vitro* 및 *in silico* 자료 발표에 근거할 때, 환자에서 몇 가지 계통의 약물(예, 플루옥세틴, 클로르프로마진, 삼환계 항우울제[예, 이미프라민 또는 데시프라민])을 동시에 복용함으로 인해 ASM 활성이 감소할 수 있다. 이러한 계통의 약물은 잠재적인 약물 간 상호작용으로 인해 올리푸다제 알파 시험에서 금지되었다.
- 로라타딘, 데스로라타딘, 아스테미졸, 에바스틴, 클레마스틴 같은 양이온성 양친매성 항히스타민은 올리푸다제 알파의 활성을 감소시킬 수 있다. 따라서 이들 약물 사용의 필요성을 신중히 고려해야 한다. 국소 항히스타민에 대한 제한은 없다.
- 올리푸다제 알파의 유효성 또는 안전성에 영향을 주는 약물 상호작용을 시사한 TEAE는 보고되지 않았다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 성인 ASMD 환자를 대상으로 한 DFI12712/ASCEND 시험에서 52주간의 일차 분석 기간 동안 위약군 대비 이 약 투여군에서 베이스라인 대비 % 예측 DLco와 비장용적의 백분율 변화의 유의한 개선을 입증하였다.
  - 베이스라인부터 제52주까지 % 예측 DLco의 LS 평균 변화율은 올리푸다제 알파군(21.97%)이 위약군(2.96%)에 비해 더 컸으며, 19.01%로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p=0.0004)
  - 베이스라인부터 제52주까지 비장 용적 MN의 LS 평균 변화율은 올리푸다제 알파군의 감소(39.45%)를 입증하였고 이에 비해 위약군은 증가(0.48%)하였으며; 차이는 39.93%(p <0.0001)였다.
  - 그 외에 간 용적, 혈소판, 폐 영상검사 자료(흉부 X-선 및 HRCT), 폐기능, 간기능 검사에서 이 약 투여 후 개선이 확인되었다.
- 소아 환자에서 이 약 투여 후 베이스라인 대비 제52주에 % 예측 DLco, 비장 및 간 용적, 혈소판 수, 그리고 (Height Z-점수로 측정한) 선형 성장 진행의 평균 백분율 변화가 개선되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 성인 환자 40명과 소아 환자 20명에서 ASMD의 비 CNS 발현을 치료하기 위해 다년간 올리푸다제 알파를 투여했을 때, 양호한 안전성 프로필이 입증되었다. 스핑고미엘린의 분해와 관련된 잠재적인 염증 촉진 산물의 생성을 최소화하기 위해 시행된 요법인 용량 증량 과정 이후에, 성인 환자 40명 중 39명과 소아 환자 20명 전원이 최대 유지 용량 3 mg/kg에 도달하였다.
- 용량 증량 기간에 보고된 TEAE 및 IAR의 수에 따르면, 이 과정은 내약성이 우수하였고 환자가 용량 유지를 달성할 수 있게 해 주었다. IAR 역시 관리 가능하였고 어떤 환자에서도 영구 투여 중단을 초래하지 않았다. 이러한 관찰은 성인 환자와 소아 환자에서 비슷하였다.
- 성인 안전성 데이터세트에서, 40명의 환자 모두 하나 이상의 TEAE를 경험하였고 TEAE 대다수가 경증 또는 중등증으로 평가되었다. 가장 빈번하게 보고된 TEAE는 두통, 오심, 비인두염, 상기도 감염, 요통, 복통 및 관절통이었다. 13명(32.5%)의 환자는 하나 이상의 투여 후 발생한 SAE를 경험하였다. 1명(2.5%)은 투여 후 발생한 관련 있는 SAE를 경험하였다.
  - 22명(55.0%)의 환자가 임상시험계획서에 규정된 IAR을 경험하였다. 가장 빈번하게 보고된 IAR 사건은 두통, 오심, 두드러기, 관절통, 근육통 및 발열이었다. 중증 IAR은 없었고 대다수 IAR은 주입 동안 및 주입 종료 후 24시간까지의 시간 동안 발생하였다. 중대한 IAR은 없었다.
  - 7명(17.5%)의 환자가 과민증 관련 IAR을 보고하였다. >1명의 환자에서 보고된 과민증 관련 IAR은 두드러기, 소양증 및 홍반이었다. 아나필락시스 반응을 경험한 성인 환자는 없었다.

- 20명의 소아 환자 모두 하나 이상의 TEAE를 경험하였고, TEAE 대다수가 경증 또는 중등증이었다. 가장 흔하게 보고된 TEAE는 타박상, 발열, 두통, 기침 및 찰과상이었다. SAE는 9명의 환자(45.0%)에서 발생하였다. 총 4명의 환자에서 약물과 관련된 SAE가 7건(과민증, ALT 증가, 아나필락시스 반응, 발진 및 두드러기) 발생하였다.
  - 13명(65.0%)의 소아 환자가 임상시험계획서에 규정된 IAR을 경험하였다. 가장 빈번하게 보고된 사건은 발열, 두드러기, 구토, 두통, 오심, C 반응 단백 증가, 혈청 페리틴 증가 및 발진이었다. 중증의 중대한 사건인 아나필락시스 반응이 1건 있었다. 대다수 IAR은 주입 동안 및 주입 종료 후 24시간까지의 시간 동안 발생하였다.
  - 9명(45.0%)의 환자가 과민증 관련 IAR을 보고하였다. >1명의 환자에서 보고된 과민증 관련 IAR은 두드러기, 홍반 및 발진이었다. 3명의 환자에서 5건의 SAE(과민증(2건), 아나필락시스 반응, 발진 및 두드러기)가 발생하였다.
- 이상반응 분석 시에 성인 환자와 소아 환자에서 공정 B와 C(48) 사이에 일관된 차이는 없었다.
- 투여 후 발생한 ADA가 TEAE의 발생률에 미치는 영향은 나타나지 않았다. 투여 후 발생한 ADA가 있는 환자에서는 그렇지 않은 환자와 비교하여 IAR 및 과민증 관련 IAR을 경험한 환자의 비율이 더 높았다. IAR은 관리 가능하였고 투여의 지속 및 완료에 지장을 주지 않았다.
- 올리푸다제 알파를 투여 받는 환자에서는 혈소판 수, 헤모글로빈 수치, 간기능 검사, 신기능 검사, 지질 검사 등을 포함하여 기저 질환을 반영하는 주요 실험실 매개변수가 개선되었다. 기타 안전성 매개변수의 분석에서는 어떤 우려도 나타나지 않았다.

6.6. 가교자료

- 희귀의약품이므로 생물학적제제 등의 품목허가 심사 규정 [별표 9] I. 2.가 에 따라 면제 가능하다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자의견 참고

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본(22.03.28), EMA(22.06.24) FDA(22.08.31.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음(유사제제 없음)

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)사노피-아벤티스코리아	허가일	2023.07.00.
제품명	젠포자임주(올리푸다제알파)	위해성관리계획 번호	1.2
주성분 및 함량	올리푸다제알파 20 밀리그램		
효능·효과	소아 및 성인 환자에서 산성 스핑고미엘린분해효소 결핍(ASMD)의 비-중추신경계(non-CNS) 증상 치료를 위한 효소 대체 요법		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
면역원성 (주입관련반응, 아나필락시스 반응을 포함하는 전신 과민성, 항-약물 항체 매개 과민반응)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 전문가용 설명서 환자 카드
2. 중요한 잠재적 위해성		
태아 독성	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안) 환자 카드
3. 중요한 부족정보		
수유부에서 사용 장기 사용시 안전성(2년 초과)	· 일반적인 의약품 감시활동 · 추가적인 의약품 감시활동	첨부문서(안)