허가 심사 검토서

(■최초, □변경)

2014년 10월 20일

담당자	연구관	과 장
송현 김진아	남경탁	최영주

① 회 사 명	(주)젠자임코리아	② 문서번호	20130206281 (2013.12.17.)
③ 제 품 명	렘트라다주(알렘투주맙) (단클론항체, 유전자재조합)	④ 구분	의약품/수입/전문, 희귀 분류번호 : 119
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1 바이알(1.2mL) 중 알렘투주맙 12밀리그램		
⑥ 성 상	무색 - 약간 황색의 투명한 정맥주사용 무균의 농축용액이 무색투명한 유리 바이알에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	임상 또는 영상적 특징으로 정의된 활성 상태의 재발-완화형 다발성 경화증 성인 환자의 치료		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 반드시 다발성 경화증 환자를 치료한 경험이 있는 신경과 의료진에 의해 치료의 시작 및 관리가 이루어져야 한다. 가장 흔한 유해사례, 특히 자가 면역 질환과 감염을 적시에 진단하고 관리할 수 있는 전문가와 장비가 필요하다. 과민반응 및/또는 아나필락시스 반응을 관리할 수 있는 자원이 갖추어져 있어야 한다. 이 약은 1일 12 mg의 추천 용량을 다음의 2회에 걸친 연속 치료 과정을 통해 정맥 주입한다. - 최초 치료 과정 : 연속 5일 동안 12 mg/일 용량으로 투여 (총 용량 60 mg) - 두 번째 치료 과정 : 최초 치료 과정이 끝나고 12개월 후 연속 3일 동안 12 mg/일 용량으로 투약 (총 용량 36 mg) 투여를 빠뜨렸다고 해서, 다음 투여가 예정되어있던 날에 중복 투여하여서는 안 된다. **추적 관찰** 이 약은 2회에 걸친 연속 치료과정 동안 치료 시작부터 마지막 투여 후 48개월		

	까지 환자의 안전성에 대한 추적관찰을 추천한다. **전처치** 환자에게 투여를 시작한 첫 3일 동안은 이 약의 투여 직전에 코르티코스테로이드로 전 처치한다. 임상시험 중 시험대상자에게 이 약이 투여되는 첫 3일 동안 메틸프레드니솔론 1,000 mg으로 전처치하였다. 추가적으로, 이 약의 투여에 앞서 항히스타민제 그리고/또는 해열제로 전처치하는 것을 고려할 수 있다. 이 약의 매 치료과정 마다 첫 투여일부터 투여가 끝난 후 최소 1개월까지 헤르페스 감염에 대한 경구 예방제를 투여한다. 임상시험 중 시험대상자에게 1일 2회 아시클로비어 200 mg 또는 이와 동등한 약제를 투여하였다. ('4. 일반적 주의' 항 '4) 전처치' 참조)
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	제조일로부터 36개월, 2-8℃에서 보관, 밀봉용기
⑩ 기원 및 개발경위	재발 완화형 다발성 경화증에 대해 기존의 치료제인 인터페론베타-1a에 대한 우월성을 보이고, 투약 편의성이 개선된 제제 개발
⑪ 약리작용기전	B림프구와 T림프구 표면의 CD52 분자를 표적으로 하여 혈중에 순환하는 T, B림프구를 고갈시킴으로써 염증반응을 억제하는 기전으로 작용하는 IG1 kappa Ab. 알렘투주맙으로 인한 급성 항염 반응은 T, B림프구의 특별한 재증식 패턴을 촉진하고, 이러한 고갈과 재증식은 면역체계의 균형을 재조정
⑫ 국내외 사용현황	유럽 허가 (희귀의약품이 아님) - 2001.7.6 Mabcampath (현재 품목 취하)/2013.9.12 Lemtrada 미국 허가 - 2001.5.7 Campath (취하) 호주, 캐나다, 멕시코, 브라질, 과테말라 - 2014.3.12 렘트라다 허가(재발성 다발성 경화증)
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 (식품의약품안전처 고시 제2013-293호, 2013.07.05.)
⑭ 검토결과	적합
<참고사항> 1) 희귀의약품 지정 승인 공문(의약품정책과-5164(2013.11.08.)) 붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약	

붙임 1. 허가심사자료 검토요약

○ **관련규정** : 생물학적제제 등의 품목·심사규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013.07.05.) 제24조 제2항 '희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성 시험자료(표적장기독성 소견 포함)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료를 갈음할 수 있으며, 특히 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황 하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험자료를 치료적 확증 임상시험자료로 갈음할 수 있다.'

○ **제출자료 목록**

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조 결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      (3) 제조방법에 관한 자료 (제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
   나. 완제의약품에 관한 자료
      (2) 제조방법에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      (1) 장기보존시험
      (2) 가속시험
   나. 완제의약품에 관한 자료
      (1) 장기보존시험
      (2) 가속시험
      (3) 가혹시험
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   마. 생식발생독성시험자료
   바. 기타독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료

다. 흡수,분포,대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

○ 제출자료 요약

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 알렘투주맙은 세포 표면에 발현하는 당단백질인 CD52를 선택적으로 인식하는, 랫드의 IgG2a 단클론 항체에서 유래하는 6개의 상보성 결정 부위들을 사람의 면역글로불린 아종인 감마 IgG1 카파 단클론 항체에 포함시킨 유전자재조합의약품임.

- 이 약은 B림프구와 T림프구 표면의 CD52 분자를 표적으로 하여 혈중에 순환하는 T, B림프구를 고갈시킴으로써 염증반응을 억제하는 기전으로 작용함. 다발성 경화증에서 치료효과를 나타내는 이 약의 작용 기전은 명확하지 않으나, B 세포와 T 세포 림프구의 고갈과 회복 과정을 통하는 면역 조절이 관련이 있을 것으로 생각됨.

- 국내에서는 '맵캠파스(성분명: 알렘투주맙)'라는 상품명으로 '알킬화제 치료를 받은 경험이 있고, 인산플루다라빈 치료를 받은 후 6개월 미만의 짧은 관해만을 보였거나 완전관해 또는 부분관해를 보이는 데 실패한 만성임파구성백혈병 환자의 치료'를 효능·효과로 하는 희귀의약품 품목허가를 받았으나, 2013.01.17.에 품목취하를 하고, 다발성 경화증에 대한 희귀의약품으로 지정(희귀의약품 지정에 관한 규정(개정) (식품의약품안전처 고시 제2013-262호, 2013.12.31.) 받았음.

- 본 신청 건은 '렘트라다'라는 상품명으로 다발성 경화증에 대한 희귀의약품 품목허가를 신청한 건임.

2. 구조결정 물리화학적 성질에 관한 자료

- 이 약의 주성분인 알렘투주맙은 사람 CD52에 결합하는 humanized IgG1 type의 단클론항체로, CHO 세포를 이용하여 생산됨
- 완제의약품은 무색~약간 황색의 투명한 정맥주사용 무균의 농축용액이 무색투명한 유리 바이알에 든 주사제임. 1회용 제품으로 1 바이알 당 12mg의 주성분이 포함되어 있음.

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품은 2~8℃ 의 권장 보관조건에서 사용기간 6개월이 신청되었으며, 적절한 장기보존시험자료가 제출되었음.
- 완제의약품은 2~8 ℃의 권장 보관조건에서 사용기간 36개월이 신청되었으며, 적절한 장기보존시험자료가 제출되었음.

4. 독성에 관한 자료

- C. monkey에 알렘투주맙을 단회 정맥(0.1~30 mg/kg) 또는 피하 투여(1~3 mg/kg) 후 독성을 연구한 결과, 일반적으로 내약성이 좋고, 예상 약리기전 대로 림프구 감소를 보였음.
- C. monkey에 알렘투주맙을 반복으로 피하(1~3 mg/kg) 또는 정맥 투여(1~30 mg/kg)한 결과 예상한 약리작용인 림프구의 감소를 확인하였고, 림프구 감소에 의한 것으로 예측되는, 약물 투여 후의 감염이 관찰되었음.
- huCD52 형질전환 마우스에서 알렘투주맙 투여와 관련된 생식발생독성시험에 대해 2건의 예비 연구와 5건의 GLP 결과를 제출하였음. 5일 연속으로 알렘투주맙 3 또는 10 mg/kg/day로 정맥 투여한 결과, 10 mg/kg/day 군에서 난자의 방출과 수정란 착상에 부정적인 영향을 주었음. 전반적으로 모체 NOAEL 및 여성 생식 NOAEL은 3mg/kg/day로 결정되었음.

  수컷에서는 3, 10 mg/kg/day, 5일간 정맥 투여에서 비정상 정자가 증가했으나, 정자형태 변화가 교미와 생식에 영향을 주지 않으므로 부계 NOAEL 및 남성 생식 NOAEL은 10 mg/kg/day로 결정되었음. 발달 NOAEL은 10 mg/kg/day으로 결정되었음. 수유 중 F1 세대의 알렘투주맙의 노출이 확인되었음.

•상세시험 요약표 첨부

시험종류	study #	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	시험결과
단회투여 독성	BPAT/90/0063	C. monkey (2M)	IV	단회	0.1/1/3 1마리는 4주 간격으로 0.1, 3mg/kg 투여 1마리는 8주 간격으로 1, 3mg/kg 투여	N	• 이상 징후는 관찰되지 않았고, 투여에 의한 조직병리학적 변화의 증거는 없었음. • 1 및 3mg/kg 군에서 투여 후 용량과 관련된 림프구 감소가 명백하게 관찰되었고, 이는 cynomolgus 원숭이가 사람 보다는 덜 민감하지만 Campath-1H의 작용 및 특성을 연구하기 위한 적합한 종이 될 수 있다는 것을 시사함. • 일시적인 호중구 증가증 및 일부 적혈구 파라미터의 변화도 관찰되었음 • 기타 확인사항 - 면역원성(sandwich radioimmunoassay) <결과 생략> - PK <결과 생략>
단회투여 독성	BPHP/92/0039	C. monkey (1~2/성/군)	IV	단회	0,3,10,30	Y	• 원숭이에 정맥내 투여한 알렘투주맙의 심혈관계 및 호흡기계에 미치는 영향 평가 • 결과 - Campath-1H(3-30mg/kg)의 정맥내 주입 결과 예상한 대로 순환 림프구 감소를 나타내었음 - 예상되는 최대 임상 용량(즉 3mg/kg)에서 심혈관계 및 호흡계에 대한 중요한 영향을 나타내지 않았음. - 더 높은 용량에서(10 및 30mg/kg) 중등도의 저혈압을 나타내었고, 최대 3.5시간 지속되었고, 약간의 빈맥을 수반하였음 - 30mg/kg을 투여한 한 마리가 명백한 2차 저혈압과 함께 빈맥 및 호흡 과다를 수반하였고, 투여 후 약 6시간에 사망. 이 사망이 Campath 투여로 인한 것인지 여부는 명백하지 않음
단회투여 독성	BPAT/90/0110	C. monkey (1M/군)	SC	단회	1,2,3 1~3mg/kg은 bacth no. 1을 사용(C1) 3mg/kg 별도군은 C2 사용	N	• 목적 - 원숭이에 알렘투주맙을 단회 피하투여하여 독성, PK, PD를 평가한 예비시험 • 결과 - 이상 징후는 관찰되지 않았고, 투여 후 53 내지 129일에 수행한 부검에서 투여에 의한 조직 병리학적 변화의 증거는 없었음. - 용량과 관련된 림프구 용해 작용이 명백하게 있었고, 이는 cynomolgus 원숭이가 Campath-1H의 작용 및 특성을 연구하기 위한 적합한 종이 될 수 있다는 것을 시사. - 일시적인 호중구 증가증 및 일부 적혈구 파라미터의 변화도 관찰되었음. • 기타 확인사항

							- 면역원성 <결과 생략> - PK <결과 생략>
반복투여 독성	TTDR/90/0036-4	C. monkey (1/성/군)	IV 또는 SC		0/1/1.5/2/3 mg/kg/day 1일 1회 14일 또는 **30일** Day1~7 : 1mg/kg/day Day8~10 : 1.5mg/kg/day Day11~14 : 2.0mg/kg/day Day 15~30 : 3.0mg/kg/day	Y	• 목적 C. monkey에 대해 정맥내 및 피하 주입에 의한 알렘투주맙의 예비독성시험 • 결과 - Campath-1H를 정맥내 또는 피하로 최대 30일간 매일 투여한 결과 순환 림프구 및 림프 조직에 대한 동등 및 가역적인 저하 작용을 나타냈음. - 14일 넘게 투여한 동물들에서 원인을 알 수 없는 가역적인 호중구 감소증이 관찰되었음. - 순환하는 Campath-1H 수준과 림프구 수 간에는 역의 관계를 나타내었음. • 기타 확인사항 - 면역원성 <결과 생략>
반복투여 독성	FFA00142	C. monkey (1~4/성/군)	IV		0, 3, 10, 30 : 모든 실험동물을 대상으로 Vehicle만 5일 연속 투여 후 휴약기를 가졌다가 저용량군, 중용량군, 고용량군으로 나누어 5일 연속 각 용량 투여	N	• 목적 C. monkey에 알렘투주맙 정맥 반복 투여 시 TK와 PD 연구 • 결과 - Campath-1H(알렘투주맙)을 5일 연속으로 3, 10, 30 mg/kg의 용량으로 정맥 투여하였을 때, 모든 시험 동물에서 림프구 고갈이 나타났음.<상세내용 중략> • 기타 확인사항 - TK <결과 생략> - 면역원성 <결과 생략> - 심혈관계 모니터링 Campath-1H의 5일 연속, 3, 10, 30 mg/kg 용량으로 180분간 정맥 투여한 후 심박수나, 혈압, 정성적 심전도 상에 유의하게 나타난 용량-연관 영향 또는 생물학적인 영향은 없었음.
수태능 및 초기배 발생시험	09-3315	huCD52 유전자도입 마우스 (10M 또는 15M/군)	IV	반복 7주	IV Q3D 또는 Q4D 0/3/10	N	• 목적 huCD52 Tg 마우스에 3일 또는 4일 간격 7주 IV 투여 시 알렘투주맙에 대한 내약성 평가 • 결과 - 13마리가 투여 후 죽거나 죽은채로 발견되었음. 3,10mg/kg에서 처음 2회 투여까지는 정상적인 임상 상태를 보였음. 그러나 3번째 투여 후 3mg/kg 군에서 과민반응 보이기 시작하여 이후 protocol 수정하여 항히스타민제 투여한 후 약물 투여

							- 림프절 분석 결과에서 대식세포에서 기원한 것으로 보이는 다핵거대세포(multinucleated giant cell)가 확인되었는데, 이 세포는 마우스의 감염에 의해 대식세포가 융합된 결과로 생각됨. 이 다핵거대세포의 존재는 7주간의 알렘투주맙에 의한 예상되는 영향, 림프구 고갈에 의한 것으로 생각됨. - huCD52 Tg 마우스는 humanized 알렘투주맙 Ab에 의한 과민반응으로 인해 반복 투여에 내성을 가질 수가 없었음. 이런 반응은 과민반응을 개선하기 위해 DPH(diphenhydramine)의 예방적 투여가 요구됨. 항히스타민제의 전처치를 하면 3~7주 투여 지속할 수 있음. • 기타 확인사항 - PD <결과 생략> - TK <결과 생략> - 면역원성 <결과 생략>
수태능 및 초기배 발생시험	09-3680	huCD52 유전자도입 마우스 **(12F**/군) 나머지 한군은 6M	IV		IV 10mg/kg 5일 연속 투여 Group1(12F) : GD6/7~GD10/11 Group2(12F) : GD11/12-GD15/16 Group3(6M) 미투여	N	• 기관 생성기 동안의 내약성을 결정하기 위해 서로 다른 임신 기간을 두고 시험하였음. • 결과 - 안전성 좋은 내약성 보였음. AE 관찰되지 않았고, 과민반응의 징후 없었음. DPH 투여도 필요하지 않았음. 모체 및 자손에 대한 독성 관찰되지 않았음. 자손에 대한 육안상의 기형은 없었음. - TK Group 1, 2 모두에서 5일간 노출 유지 - 면역원성 Group 1의 9/12마리, Group2의 5/12마리가 ADA 검출되었음. Group1의 평균 역가는 Group 2에 비해 높은 편
수태능 및 초기배 발생시험	0020000815	huCD52 유전자도입 마우스 **(암컷)** (35~47F/군)	IV	5일 연속	0/3/10 mg/kg/day	Y	• huCD52 암컷 마우스에 알렘투주맙 정맥 주입시 수태능과 일반 생식독성 시험 - 임신 추정 13일째 제왕절개 시행 - TK 사용 암컷 마우스는 교배하지 않음(10F/군) • 시험물질 관련 사망은 없었음 모체 NOAEL 3mg/kg/day 교배 전 10mg/kg/day 5일 연속 투여 시 임신성 체중 증가 감소됨. 또한 이 용량은 황체 평균 개수와 착상 감소 야기 • TK : ELISA 이용하여 알렘투주맙 농도 측정
수태능 및 초기배 발생시험	0020000816	huCD52 유전자도입	IV	5일 연속	0/3/10 mg/kg/day (교배 전 5일 연속)	Y	• 이전 연구결과에 근거 용량 선정 • 결과 - 알렘투주맙의 부계 NOAEL 10mg/kg/day

		마우스 **(수컷)**					- 시험 중 고용량인 10mg/kg/day에서 치사율, 임상증상, 체중, 장기중량 또는 조직병리학에 영향을 없었음. - 수컷 생식 NOAEL 10 mg/kg/day - 약물 투여 수컷과 교배한, 약물투여 안한 암컷 마우스를 13일(임신중기) 째 평가한 결과로는 교배나 암컷, 수컷 마우스의 수태능 또는 제왕절개와 배태자에 관한 변수에 끼치는 영향은 없었음. - 정자의 형태학적 평가 결과, 3~10mg/kg/day의 용량에서 대조군에 결과와 비교하여 정상 정자 수의 유의한 감소가 나타났음. 이러한 결과는 교배와 수태에는 영향이 없기 때문에 이상결과로 판단되지 않았음.
배태자 발생시험	0020002277	huCD52 유전자도입 마우스	IV		0/3/10 Group1: DG6~15 Group2,3: DG6~10 Group4,5: DG11~15 제왕절개 : DG18(임신 18일째) * DG : day of (presumed) gestation	Y	• 알렘투주맙을 3~10 mg/kg/day의 용량을 정맥투여하였을 때 모체에 독성(사망률, 임상증상, 체중, 체중변화)을 야기하거나 임신률에 영향을 끼치지 않았음. - 10mg/kg/dau 투여 시 외관상, 연조직상, 골격계 태자 기형은 나타나지 않았고, 태자의 골화도 다섯 개 군간 유사하였고 유의한 차이 없었음. - 통계학적으로 유의한 차이가 나타나기는 했지만 제왕절개 시 평가한 다른 추가 변수들에 관해서도 관련 영향을 나타내지 못했음 -모체 무독성량(NOAEL) 10mg/kg/day 발달독성 NOAEL : GD6~10 10 mg/kg/day GD11~15 3 mg/kg/day (10 mg/kg/day 투여 시 임신 유지력에 영향 있는 것으로 나타났음) • TK - 3,10mg/kg/day 투여 시 첫 번째 및 5번째 투여 후 용량 의존적인 약물 농도 관찰되었음. 투여기 동안 혈청 약물농도는 증가.
출생전후 발생 및 모체 기능 시험	0020002871	huCD52 유전자도입 마우스 (15~50/군)	IV		0/3/10 mg/kg/day DL8~DL12 DG6~DG10 DG6~DG15 DG11-DG15	Y	• Group 1~2 : DL8~DL12 : 생식발달연구 Group 3~7 : DG6~DG15/DG6~DG10/DG11~DG15 : 면역표현형 연구 시험군 • 모체 NOAEL 10mg/kg/day • 수유 8일부터 12일까지 알렘투주맙 노출에 대한 모체의 생식 NOAEL 10mg/kg/day. 시험약에 대한 이상 영향은 나타나지 않았고 지속된 것도 없음 • 임신과 수유기 동안 알렘투주맙 노출로 림프구 수 및 subset에 대해 F1 세대의 각 면역발달 단계 평가한 결과 변화 발생. : 모체가 DG11~15에 3,10mg/kg 노출된 경우 수컷 F1에서, 또는 모체가 DG11~15 3mg/kg 노출된 경우 암컷 F1가 B cell 감소되었으며 시험물질에 의한 것으로 간주할 수 있음.

출생전후 발생 및 모체 기능 시험	20010591	huCD52 유전자도입 마우스	IV		0/10 mg/kg/day 1) F0 Group 1 : 16/성/군 Group 2 : 8/성/군 2) F1 Group 1 : 16/성/군 Group 2 : 8/성/군	Y	• 면역학적 분석에 대한 결과 분석 1 - 수컷과 암컷 F0 세대 마우스에 노출된 알렘투주맙에 대하여 IgM 항-KLH 수치의 감소가 나타났다. 하지만 고용량군의 수컷 마우스에서 나타난 반응과 대조군의 반응은 통계학적으로 유의하지 않았음 분석 2 - 비장세포의 면역표현형 분석에서 시험약과 관련된 림프구 수의 변화가 F1 세대 마우스에서 나타나지 않았음 분석 2 -NK세포 분석결과 시험약과 관련되어 F1 세대 마우스를 대상으로 비장세포군 내의 자연살해세포의 능력에 변화가 나타나지 않았음 분석 2 - CD3 분화 세포분석에서도 시험약과 관련되어 CD3 세포의 분화능에 차이가 나타나지 않았음 ⇒ 출산 8~12일에 10mg/kg/day를 투여하는 것은 F0 모체나 F1의 마우스에게 면역기능 시스템을 포함하여 어떤 AE 유발하지 않았음. 수유기 동안 F1에 알렘투주맙 노출이 증명되었으나 면역기능계 사의 long term 영향은 없었음. 이는 수유기 동안 알렘투주맙에 노출되었던 F1이 회복되었을 수는 있음
조직교차 반응	BPAT/91/0034 외 5 건	인체 조직과 세포 표본				N	인체조직에 대한 Campath-1H의 반응성 연구
	FFA00063 외 1건	인체 및 이종 동물의 조직과 세포 표본				Y	• 생체외(Ex vivo) 상에서 이종간의 Campath-1H의 조직 교차반응성

5. 약리작용에 관한 자료

- 사람의 초기 조혈 전구세포의 repopulation에 대한 영향을 평가한 결과, 알렘투주맙은 초기 조혈 발달을 손상시키지 않았음.
- 사람 PMBC에서 CD52의 발현 및 알렘투주맙의 세포독성(cytotoxicity)을 평가한 결과, 건강한 공여자들과 다발성 경화증 환자의 CD52 발현의 절대적 수치는 변화가 컸지만, PBMC 아형에서 CD52 발현 수치가 다르게 나타나는 양상은 유사하였음. 림프구 대상으로 한 세포독성

연구결과, B, T 세포의 알렘투주맙-매개 표현 CDC 효과는 CD52가 적었던 NK세포에서는 최소의 영향을 나타냈음.

- 사람 T 세포에 대한 알렘투주맙의 영향을 평가한 결과, ADCC와 CDC 활성을 보였음.
- 알렘투주맙 투여 시 사람 T regulatoray 세포의 생존 및 기능에 미치는 영향을 평가한 결과, 알렘투주맙은 CDC 효과를 통해 일반 사람의 T 세포를 고갈 시킨 뒤, 조절 표현형인 ($FOXP3^+CD4^+$T세포)와 T세포 분율을 유의하게 증가시켜 면역 억제 기능의 잠재적 증가를 보여주었음..
  알렘투주맙 CDC-노출 T세포는 자가T세포의 유전적으로 다른 동종반응을 억제하는 능력과 동종 수지상 세포의 자극에 대한 면역반응 결핍을 보여주었음.
- 사람 CD52를 발현 시킨 형질전환 Tg 마우스(huCD52Tg) 마우스에 피하 또는 정맥으로 단회 및 반복 투여하여 T 세포 및 B 세포의 고갈을 관찰하였음. 또한 원숭이에서도 알렘투주맙을 피하 또는 정맥으로 단회, 정맥으로 반복투여 투여하여 림프구 결핍을 관찰하였음. 원숭이에게 이 약을 반복 투여 시 6마리 중 1마리에서 항 알렘투주맙 항체가 검출되었고, 혈청 알렘투주맙의 농도를 검출할 수 없었을 뿐만 아니라, 림프구 고갈과 관련된 약력학 효과의 약화를 보였음.
- 알렘투주맙을 정맥으로 반복 투여 시 혈액과 비장 세포에서 T 세포의 하위군의 고갈을 확인하였으나, 비장에서 고갈 지속 기간이 상대적으로 더 짧았음.
- huCD52 Tg 마우스에서 정맥으로 알렘투주맙을 단회 투여한 결과, 부형제 투여군에 비해 IL-6, IL-10, MCP-1, TNF-α의 분비가 일시/적으로 증가하였음. 또한 알렘투주맙 투여 48시간 후 현저한 T 세포와 B 세포의 결핍이 관찰되었음. 피하 단회 투여 시에도 알렘투주맙은 IL-6, TNFα, MCP-1의 유리를 자극하였음.
- 안전성 약리시험 자료 및 흡수, 분포, 대사, 배설시험자료는 이 약이 희귀의약품이기 때문에 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제24조 제2항에 따라 효력시험 또는 임상시험자료로 갈음함.

•상세시험 요약표

시험번호	시험제목	시험계	시험방법	시험결과
체외 약리학				
BPAT/91/0062	사람 조혈 전구체에 대한 CAMPATH-1H의 영향에 대한 보고서	인간 BMMNCs (골수단핵세포)	사람의 BMMNCs를 입수하여 포화 농도의 CAMPATH-1H 단독 또는 사람 보체와의 병용 투여 - CFU-GEMM 시험에서 잔류 전구	• CAMPATH-1 투여한 세포와 대조 세포 간에 GM-CFC, BFU-E, CFU-E, CFU-MIX(조혈전구세포)에 대한 유의한 차이는 없었음(유의수준 5% 수준). • CD34 항원 양성/음성 조혈 전구에서 CAMPATH-1H +/- 보체 투여 시의 영향 확인 시험 실시 • 조혈전구체 활성에 대한 FITC-CAMPATH-1H cell assay 실시. • in vitro 상에서 CAMPATH-1H 투여 후 조기 조혈전구세

			물질의 활성을 측정	포의 repopulation 능력 평가 - CD34 항원 양성 세포에 CAMPATH-1H cell과 보체의 투여여부와 상관없이 seeding 1~2주 내에 haemopoietic foci가 관찰되었으며 foci의 크기나 수는 차이 없었음.
10GSTR059	사람 PMBC에서 CD52 발현 및 알렘투주맙의 cytotoxicity 평가	인간 PBMCs (말초단핵세포)	Flow cytometry Complement inhibitory protein(CIP) expressiona assay CDC assay	• 목적 1) 일반 제공자와 다발성 경화증 환자의 말초 혈액 단핵세포(PBMCs)의 림프구와 골수계 세포 상 CD52 발현에 대한 정량적, 정성적 차이 평가 (Polychromatic flow cytometry 사용) 2) 정량적인 발현의 차이가 CDC(보체관련세포독성)에 의한 알렘투주맙-매개제거에 대한 PBMC의 감수성 차이를 나타내는지 조사 • 결과 - PBMC 아형에 따라 CD52 발현 레벨 차이가 나타나며, 림프구 대상으로 한 세포독성 연구결과, B, T 세포의 알렘투주맙-매개 표현 세포독성영향은 NK세포에서는 최소의 영향을 나타냈음. 이는 CD52 밀도와 연관이 있음. <결과 중략>
10GSTR079	사람 T cell에 대한 알렘투주맙의 effector function 평가	인간 PBMCs	ADCC/CDC assay	• 여러 donor에서 얻은 purified primary human T cell에서 알렘투주맙의 세포독성 평가(CDC, ADCC) • 결과 - ADCC 및 CDC 시험 ⇒ T 세포에 대한 알렘투주맙 매개(최소 250ng/ml)의 CDC, ADCC 활성을 유의하게 보였음.
10GSTR058	시험관 내 사람 T regulatory 세포의 생존 및 기능에 대한 알렘투주맙의 영향 분석	인간 PBMCs (3명 donor)	T세포 검체를 알렘투주맙 또는 사람 IgG 대조군과 보체에 노출시킨 후 T세포 마커인 FOXP3의 발현하는 CD4+T세포의 분율 비교	• 알렘투주맙의 치료로 사람 Tregs 세포의 기능과 생존에 in vitro에서 미치는 영향을 평가 • 사람 T 세포에서 알렘투주맙의 CDC 효과 분석(flow cytometry) • 알렘투주맙의 CDC 효과에 노출된 T 세포가 HLA-mismatched DC를 이용한 동종 자극에 반응할 수 있을지 평가 - 알렘투주맙 CDC에 노출된 T 세포는 동종 자극을 주더라도 증식이 background 수준과 유사하게 억제됨. • 알렘투주맙 CDC 노출 T 세포에 의한 동종 반응의 억제 ⇒ 알렘투주맙은 CDC 효과를 통해 일반 사람의 T 세포를 고갈 시킨 뒤, 조절 표현형인 ($FOXP3^+CD4^+$T세포)와 T세포 분율을 유의할만큼 증가시킴. 알렘투주맙 CDC-노출 T세포는 자가T세포의 유전적으로 다른 동종반응을 억제하는 능력과 동종 수지상 세포의 자극에 대한 면역반응 결핍을 보여주었음
1차 효력시험				
07-1727	형질전환 CD52 마우스에서	huCD52 Tg 마우스	단회 투여	• 목적 사람CD52를 발현시킨 Tg 마우스에게 알렘투주맙을 정맥 또는

	Campath 피하 또는 정맥 투여 후 PD 평가	(4/성/군) CD1 (wild type)	0.9% NaCl IV : 0.1/0.5/1.0 mg/kg SC : 0.5/1.0 mg/kg 혈액 채취 후 FACS	피하로 단회 투여한 후 T세포와 B세포의 고갈 특성을 연구 • 결과 (1) IV 투여 : IV 투여 후 빠른 순환 T cell, Th cell, cytotoxic T cell, B cell 감소를 보여주었음 <결과 중략> (2) SC 투여 : SC 투여 시에도 빠르고 지속적인 순환 T cell, Th cell, cytotoxic T cell의 감소를 확인 ⇒Campath의 약력학적 효과는 huCD552 마우스에서 0.1~1.0mg/kg 용량에서 단회 IV 또는 SC 투여 후 48시간 이상 신속하고, 지속적으로 보였음. huCD52 Tg마우스가 Campath의 약력학을 평가하는 데 적절한 동물종임
10-00373	huCD52Tg 마우스에 대한 Campath 5일 투여 후 림프구 고갈 및 재생산에 대한 평가	huCD52 Tg 마우스 (6/성/군)	IV(5일간 매일 투여) PBS 알렘투주맙 0.5mg/kg	• 목적 huCD52Tg 마우스에 대하여 5일 간 200μL의 알렘투주맙을 정맥주사한 후 24시간, 6주, 10주, 11주 지난 시점에서 전혈, 비장 및 림프절에서의 복합 면역세포들의 알렘투주맙 매개 고갈 및 잠재적 repopulation을 평가. - FACS 이용하여 각 시점에서 면역세포 수 측정, 면역세포군은 flow cytometry와 phenotyping 마커 통해 평가. • 결과 - 알렘투주맙은 비장에서의 투여 24시간 시점 데이터에서 모든 종류의 면역세포를 효과적으로 고갈시키는 것으로 확인되었음. 전혈에서도 유사한 결과가 관찰되었으나 CD8+ naive, memory T세포에 대해서는 유의한 고갈 효과가 나타나지 않았음. <결과 중략>
FFA00066	C. monkey에서 Campath-1H 정맥 및 피하 투여 후 PK/PD 평가	C. monkey (3/성/군)	단회 투여 IV 0.3/3 mg/kg SC 0.3/3 mg/kg	• C.monkey 는 사람과 다르게 1% 가 적혈구 상에 CD52항원이 발현되는 것으로 알려져 있어, 시험시작 전 적혈구 응집시험에서 CD52 음성인 경우에만 참여시켰음. • 결과 - CD52 발현이 잘 안 되는 원숭이 대상의 PK/PD 시험을 하려면 각 군별로 많은 수의 원숭이가 필요함
FFA00109	C. monkey에서 알렘투주맙 정맥 투여 후 PK/PD 평가	C. monkey (3,6/성/군)	반복투여 IV 1) Cycle 1 : 5일 연속 3mg/kg/day 40분 이상 2) Cycle 2	• 목적 알렘투주맙을 암컷과 수컷의 사이노몰거스 원숭이에 반복 정맥투여하였을 때 약력학과 약동학의 특성 평가 • 결과 - 암수 비슷하게 PK 나타났으나, 실험동수가 너무 적어 정식 통계분석은 이루어지지 않았음.

			: 3일 연속 3mg/kg/day 40분 이상 대조약물 사람 IgG1	- Cycle 1과 2를 거치면서 림프구수는 명백하게 약물 투여 전에 비해 감소하였음. 최대 림프구 고갈은 각 cycle 마지막 투여후 1시간 이내에서 1일 동안 나타났음. • 기타 확인사항 - 면역원성 <결과 중략>
2차 효력시험				
10-00283	huCD52Tg 마우스에 대한 Campath 5일 투여 후 림프구 고갈 및 재생산에 대한 평가	huCD52 Tg 마우스 (4~6/성/군)	반복투여 IV 5일간 0.5mg/kg/day PBS	• 목적 huCD52Tg 마우스에 대하여 5일 간 200μL의 알렘투주맙을 정맥주사한 후 28일 기간 이내에 전혈, 비장 및 림프절에서의 복합 면역세포들의 알렘투주맙 매개 고갈 및 잠재적 재증식 조사 • 결과 (1) 0.5mg/kg 5일간 IV 투여 시 전혈 중 면역세포 subset의 고갈 kinetics - 알렘투주맙은 각각의 면역세포에 대하여 서로 다른 효과를 나타냄. : 혈액과 비장의 총 T 세포, T 헬퍼 세포, T 세포독성 세포, T 조절 세포는 알렘투주맙에 의해 고갈되는 것으로 나타났으며, 이들 세포의 고갈은 혈액에 대해서는 투약 후 28일까지 지속되나 비장에서는 더 짧은 것으로 확인됨. : CD4+와 CD8+, 중심 기억 T 세포, CD4+ effector memory 세포는 알렘투주맙 투여 이후 14일 동안 비장에서 고갈되는 것으로 나타났으나 CD8+ effector memory 세포는 알렘투주맙 투여와 관계가 없는 것으로 확인되었음. <결과 중략>
FFA00142	C. monkey에서 알렘투주맙을 정맥내로 반복투여한 후 TK 및 PD 연구	C. monkey (1~4/성/군)	0, 3, 10, 30 : 모든 실험동물을 대상으로 Vehicle만 5일 연속 투여 후 휴약기를 가졌다가 저용량군, 중용량군, 고용량군으로 나누어 5일 연속 각 용량 투여	- Campath-1H(알렘투주맙)을 5일 연속으로 3, 10, 30 mg/kg의 용량으로 정맥 투여하였을 때, 모든 시험 동물에서 림프구 고갈이 나타났음.
10-00624	heteozyous huCD52tg 마우스에 대하여 GLD52 또는 알렘투주맙의 단회	huCD52 Tg 마우스 (5/성/군)	단회, IV TG-83 0mg/kg CH-00 0mg/kg GLD 0.5, 3 mg/kg 알렘투주맙 0.5, 3mg/kg	• 목적 heterozygous huCD52gr 마우스에 대하여 GLD52 또는 알렘투주맙 단회 IV 투여 후 생체 내 cytokine 분비 특성 확인 - IL-6, IL-10, MCP-1, TNF-α, IFN-γ, IL-12p70의 농도 - 혈중 T세포, helper T세포, cytotoxic T세포, B세포의 농도 • 결과 - GLD52와 알렘투주맙은 부형제에 비해 모두 IL-6, IL-10,

	정맥투여한 후의 사이토카인 분비			MCP-1, TNFα의 유리를 자극하였음. - GLD52와 알렘투주맙을 IV 투여 시 IL-6을 제외하고는 사이토카인 유리 자극능력에는 차이가 없음. IL-6 유리는 알렘투주맙이 2가지 용량 모두에서, 여러 시점에서 유의하게 증가시켰음. - 사이토카인 유리에 대한 용량 관련 경향성은 보임.
10-00632	**heterozygous huCD52Tg 마우스에 대하여 GLD52 또는 알렘투주맙의 단회 SC 투여 후 사이토카인 분비**	huCD52 유전자도입 마우스 (5/성/군)	단회 SC TG-83 0mg/kg CH-00 0mg/kg GLD 0.5, 3 mg/kg 알렘투주맙 0.5, 3mg/kg	• 목적 이형 huCD52gr 마우스에 대하여 GLD52 또는 alemtuzumab을 단회 피하투여한 후 생체 내 cytokine 분비의 특성을 확인 • 결과 - GLD52와 알렘투주맙은 부형제에 비해 모두 TNFα와 MCP-1의 유리를 자극하였음. 알렘투주맙은 IL-6 유리를 자극하였으나, GLD52는 IL-6에 대한 효과는 없었음. 알렘투주맙과 GLD52 모두 IL-10, IFN-γ, IL-12p70의 유리는 자극하지 않았음. - 전반적으로 GLD52에 비해 알렘투주맙은 투여 2~4시간 후 특히, 사이토카인 유리가 유의하게 증가하였음. 이는 huCD52Tg mice에 피하로 투여 시 사이토카인 유리 프로파일 면에서 GLD52보다 알렘투주맙이 더 유리할 수 있다는 점을 보임. - MCP-1과 TNFα는 용량의존적으로 유리가 증가하는 경향을 보였으나, IL-6는 그렇지 않았음. 사이토카인 타입에 따라 투여 2~4시간 후 부형제에 비해 사이토카인 레벨이 증가하였다가 투여 24시간 후에는 다시 resolve 되는 것으로 보였음. - T세포 와 B세포 고갈은 GLD52 및 알렘투주맙 투여에 따른 예상된 약리학적 반응임을 확인하였음
일반약리시험자료/흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료 **:** 이 약은 희귀의약품으로서 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제24조 제2항에 따라 약리작용에 관한 자료를 효력시험 자료 또는 임상시험자료로 갈음하고자 함.				

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집

- 임상시험 목록 요약표

임상단계	시험번호	디자인	시험목적	대상환자	투여용량	시험대상자수	투여기간
2	CAMMS 223	무작위배정, 공개라벨, rater-blinded, 3-arm study	IFNB-1a 대비 알렘투주맙 투여의 우월성 평가	early, active, relapsing-remitting MS (치료경험 없는 RRMS 환자)	1) 알렘투주맙(IV) 12, 24 mg/day M0 5일 연속 투여 M12 3일 연속 투여 M24 이후 연구자 판단에 따라 투여 2) SC IFNβ-1a 44μg, 1주일에 3회 투여	334 알렘투주맙 12mg/day 113 24mg/day 110 SC IFNB-1a 111	3년 (1차 분석)
3	CAMMS 323 (CARE-MS I)	무작위배정, 다기관, rater-blinded	IFNB-1a 대비 알렘투주맙의 안전성 및 유효성 비교	relapsing-remitting MS (치료경험 없는 RRMS 환자)	1) 알렘투주맙(IV) 12mg/day M0 5일 연속 투여 M12 3일 연속 투여 2) SC IFNβ-1a 44μg, 1주일에 3회 투여	581 알렘투주맙 12 mg 386 SC IFNB-1a 195	2년
3	CAMMS 324 (CAMMS32400507) (CARE-MS II)	무작위배정, 다기관, rater-blinded 시험	IFNB-1a 대비 알렘투주맙의 안전성 및 유효성 비교	이전 치료에 재발한 적이 있는 relapsing-remitting MS	1) 알렘투주맙(IV) 12, 24mg/day M0 5일 연속 투여 M12 3일 연속 투여 2) SC IFNβ-1a 44μg, 1주일에 3회 투여	840 알렘투주맙 12mg/day 436 24mg/day 173 SC IFNB-1a 231	2년
	CAMMS 03409	공개라벨, 평가자 눈가림, uncontrolled extension study	알렘투주맙 투여의 장기 유효성, 안전성 평가	CAMMS223, CAMMS323, CAMMS324 참여 시험대상자	이전 IFNβ-1 투여 환자 : 알렘투주맙 12mg/day for 2cycles 이전 알렘투주맙 투	798 알렘투주맙 12mg/day 426 24mg/day 170	3년

					여군 : 질병악화와 같은 경우 필요 시 12mg/day IV	SC IFNB-1a 202	

- 임상시험자료 주요내용 요약

•(CAMMS223)치료 경험이 없는 재발-완화형 다발성 경화증 환자 334명을 대상으로 IFNB-1a SC 와 알렘투주맙 12mg/day 또는 24mg/day IV 주입의 안전성 및 유효성을 비교한 2상 시험에서 공동 1차 평가 변수인 6개월간 유지된 장애 지수의 악화(time to 6-month SAD) 및 재발율을 평가한 결과, 두 평가변수 모두에서 알렘투주맙 두 용량 모두 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 결과는 보여주었음.

- 3년째 SAD event의 HR
  알렘투주맙 12mg/day : 24mg/day =0.24(p=0.0006):0.31(p=0.0021)
- 3년째 재발율 HR
  알렘투주맙 12mg/day : 24mg/day =0.33(p<0.0001):0.23(p<0.0001)
- 2년간의 확장시험에서 알렘투주맙 추가 투여 없이 이전의 8번 투여로 재발률 감소 및 장애 악화 지연 효능이 5년간 유지됨.(ARR at 5yr ;알렘투주맙 0.12(95% CI: 0.09, 0.16), 인터페론 베타-1a 0.35(95% CI: 0.29, 0.42)로 유의한 차이를 보였으며(p<0.0001), SAD 발생 위험도 69%(HR: 0.31, 95% CI: 0.16, 0.60) 낮추었음(p=0.0005).

•(CAMMS323) 치료 경험이 없는 재발-완화형 다발성 경화증 환자 581명을 대상으로 IFNB-1a SC 와 알렘투주맙 12mg/day IV 주입의 안전성 및 유효성을 비교한 2상 시험에서 공동 1차 평가 변수인 SAD까지의 시간(6개월 기준) 및 재발률을 평가한 결과, 2년간의 재발률은 알렘투주맙군이 IFNB-1a군에 비해 55% 감소했으나(HR 0.45), 2년간 관찰한 6개월간 지연된 장애 지수의 악화(time to 6-month SAD)SAD는 통계학적으로 유의하게 감소시키지는 못했음. 이는 SC IFNB-1a 투여군의 SAD 수치가 베이스라인부터 낮았던 것으로 추측됨. 베이스라인 대비 2년째 EDSS의 변화는 알렘투주맙군과 SC IFNB-1a 군의 차이가 유의하지 않았음.

• (CANNS32400507) 6개월 이상 치료받은 후 interferon beta 나 glatiramer acetate 투여 전 1회 이상의 재발 있었던 RRMS 환자 840명을 무작위배정하고, IFNB-1a SC 와 알렘투주맙 12mg/day, 24mg/day IV 주입의 안전성 및 유효성을 비교한 시험에서, 시험약을 투여 받은 무작위배정 시험대상자798명에서 분석한 결과 공동 1차 평가 변수인 6개월간 유지된 장애 지수의 악화(time to 6-month SAD) 및 재발율을 평가한 결과, 2 annual cycle 투여 시 알렘투주맙 투여 환자는 IFNB-1a 투여 환자에 비해 재발율 49% 감소(p<0.0001), SAD의 위험도는 42% 감소(p=0.0084)되었으며, 베이스라인 대비 2년째 EDSS의 변화도 IFNB-1a의 변화보다 유의하게 적었음.

• 알렘투주맙의 2상, 3상 2건 및 연장시험에서 1,200명 이상의 알렘투주맙 투여 환자의 안전성을 분석한

결과, 대체적으로 내약성은 좋은 편이었음. 주입관련 반응, 자가면역반응, 감염이 알렘투주맙 투여군에서 많이 보고된 AE였으며, 조기 발견할 경우 관리가 가능할 것으로 생각되었음.

- 3상 2건을 통한 면역원성 평가 결과, 알렘투주맙 12mg/day 로 투여한 환자에서의 ADA 양성 발생률이 85.2%(691/811)로 높은 편이었고, 중화항체도 이 중 92.2%(637/691)에서 발견되었으나, 항체의 발생이 유효성, 안전성 및 림프구수에 미치는 영향은 없었음.

- 이 약은 대표적인 다발성 경화증 치료제인 인터페론 제제와의 직접 비교하여 치료 경험이 없는 환자 및 재발한 다발성 경화증 환자들을 대상으로 임상 2상, 3상 임상시험을 통해 장애 악화 지연(Sustained Accumulation of Disability) 및 재발 발생 감소에서 우월한 효과를 보였음.
  주3회 SC 투여 vs 연 1회 5일 또는 3일 연속 IV 주입의 투약 편의성으로 인해 환자의 순응도 개선될 것으로 예상됨. 기본 치료제들은 주사제의 경우 24개월 이후 22-43% 환자가 치료중단. 알렘투주맙은 기존 치료제와 달리 2년간 단 8회 투여하며, 대부분의 환자에서 추가 투여 없이 5년간 효과 유지하였으므로, 재발 완화형 다발성 경화증에 대한 임상적 이점이 인정됨.

- 다만, 주입관련반응, 기전은 충분히 정립되지 않았으나, 알렘투주맙 투여 환자에서 갑상선 질환, ITP, 또는 신경병증(예, 항 GBM 질환)의 위험이 증가하는 것으로 보여, 신청자로부터 별도의 위해성 관리 계획을 제출받고 진행에 대하여 허가 조건을 부여함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 유럽 품목허가

Lemtrada (2013.09.12)

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

• 국내 품목허가된 다발성 경화증 치료제와의 비교표 제출