안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2012년 10월 9일

담당자	담당자	연구관	과 장
박 혜 원	김 신 영	김 종 원 정 지 원	최 영 주

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	이수앱지스(주)	② 문서번호	20120041863
③ 제 품 명	애브서틴주 200단위	④ 구분	전문, 희귀
⑤ 원료약품분량 (주성분)	212(이미글루세라제)		
⑥ 성 상	백색내지 회백색의 동결건조물을 함유한 바이알		
⑦ 신청효능·효과	다음의 적응증 중 한가지 이상의 증상을 나타내는 타입 I 고셔병으로 확진된 환자에서 장기간 효소 대체요법으로 사용한다. * 철결핍 이외의 원인으로 인한 빈혈 * 혈소판 감소 * 비타민 D결핍 이외의 원인으로 인한 골질환 * 간비대증 또는 비장비대증		
⑧ 신청용법·용량	정맥침적주사로 1-2시간에 걸쳐 투여한다. 용법 용량은 개개의 환자에 맞춰 정한다. 초기 용량은 2.5U/㎏을 1주 3회~60U/㎏ 2주 1회이다. 매 2주당 60U/㎏가 보통 사용된 용량이다. 질병의 중등도에 따라 상대적으로 고용량 또는 다빈도 투여로 치료가 실시될 수 있다. 용량 조정은 개인별로 실시되어야 하며, 환자 임상 소견에 대한 일상적이고 포괄적인 평가에 의해 평가되었을 때, 치료 목적의 달성에 근거하여 증가 또는 감소될 수 있다. 이 약은 2-8℃에 보관한다. 조제 후, 사용 전에 육안 검사를 실시한다. 이 약은 단백질 용액이기 때문에, 희석 후 소량의 응집 물질(얇은 반투명 섬유질)이 발견될 수 있다. 희석 용액은 주입 중 저단백-결합 0.2㎛ in line 필터로 여과할 수 있다. 불투명한 입자 또는 변색이 관찰된 바이알은 사용해서는 안 된다. 유효 기간이 경과한 바이알도 사용하지 않는다. 이 약 투여 직전에 주입에 필요한 바이알 수를 결정하고, 멸균 주사용수(USP)로 각각 희석한다. 최종 농도 및 투여량은 아래표와 같다.		

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>200 Unit vial</td></tr>
<tr><td>조제용 멸균 주사용수</td><td>5.1 mL</td></tr>
<tr><td>조제 후 최종 용량</td><td>5.3 mL</td></tr>
<tr><td>조제 후 농도</td><td>40 U/mL</td></tr>
<tr><td>채취 용량</td><td>5.0 mL</td></tr>
<tr><td>최종 용량 내 효소 단위</td><td>200 unit</td></tr>
</table>

200 unit 각 바이알로부터 5.0ml씩 채취한다. 각 환자에게 필요한 양을 주사용 0.9% 식염액(USP)으로 희석하여 최종 용량이 100-200ml가 되게 한다. 이 약은 정맥내로 1-2시간에 걸쳐서 점적투여한다. 희석할 때에는 무균적 방법으로 하여야 하며, 이 약은 방부제를 함유하고 있지 않으므로 용해 후에는 즉시 희석하여야 하고 나중에 사용하기 위하여 보관하지 않는다. 이 약은 조제 후에 실온(25℃) 및 2~8℃에서 12시간까지 안정하며, 희석 후에는 2~8℃에서 24시간까지 안정한 것으로 나타났다.

이 약은 독성이 낮고 반응이 오랜 기간에 걸쳐서 나타나므로 바이알에 든 약물의 일부만 사용하고 버리게 되는 일을 방지하기 위하여 용량을 약간 조정할 수 있다. 따라서 월간 투여량을 지키는 범위 내에서 각 바이알의 약물을 전부 다 사용하기 위하여 용량을 약간 증감할 수 있다.</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td>밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td>고셔병은 필수 효소인 Glucocerebrosidase(GC) 결핍에 의해 복합지방질이 장기나 세포에 축적되어 생기는 상염색체 열성유전질환으로 Glucocerebrosidase(GC)는 Glucocerebroside를 Glucose와 Ceramide로 분해하는 효소로 이 효소가 결핍되면 분해되지 않은 Glucocerebroside가 대식세포뿐만 아니라 비장, 간, 골수 등에 축적된다. 그 임상 증상은 빈혈, 혈소판 감소, 간 비장 비대, 골수침윤, 때로는 신경계 증상을 일으키는 등 매우 다양함
이번 해당되는 고셔병 제 1 형은 만성형, 성인형으로 소아에서도 발병할 수도 있지만 신경계 증상이 없는 점(Non-neuronopathic)이 특징으로 가장 흔한 임상유형임
현재 고셔병은 효소대치술(Enzyme Replaced Therapy) 치료법이 가장 대중적이며 표준대체물질로 Cerezyme(Genzyme 社)이 있음</td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>Glucocerebrosidase(GC) 효소 대치술</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외사용현황</td><td>-</td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td>“생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정” (식품의약품안전청고시 제</td></tr>
</table>

	2012-3호, 2012.2.16.)
⑭ 검토결과	**[적합]**
참고사항	

<참고사항>

붙임1. **안전성·유효성 검토요약 보고서**

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : “생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정” (식품의약품안전청고시 제2012-3호, 2012.2.16.), 제24조 제2항 - 희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있으며, 특히 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황 하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험자료를 치료적 확증 임상시험자료로 갈음할 수 있다.

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
4. 독성시험에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 일반약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
   라. 기타 약리시험자료 - 임상약리시험
6. 임상시험성적에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

1. 안정성에 관한 자료

원료의약품 및 완제의약품에 대한 장기보존시험자료 및 안정성시험계획서를 제출하였으며 희귀의약품임을 고려하여, 신청한 저장조건 및 유효기간에 대한 타당성이 인정됨

2. 독성에 관한 자료

2.1. 단회투여독성시험

랫드와 원숭이에 대한 단회투여독성시험결과 수행 시 특이한 결과 없었음. 투여용량은 인정할만한 범위임

2.2. 반복투여독성시험

랫드와 원숭이에 대한 13주 반복투여독성시험을 수행 시 특이한 결과 없었음. 투여기간, 회수, 용량은 인정됨

2.3. 유전독성시험 - 복귀돌연변이시험(Ames test)

애브서틴에 대한 복귀돌연변이시험에서 음성을 나타냄

3. 약리작용에 관한 자료

3.1. 효력시험

- 마우스 폐포유래 대식세포 시험 등 세포를 이용한 *in vitro* 효력시험에서 애브서틴은 대조약과 유사한 활성을 나타냄
- 애브서틴의 만노즈 수용체에 대한 결합능력을 확인하였음
- 고셔병 질환 마우스 모델을 이용한 *in vivo* 효력시험에서 애브서틴과 대조약의 활성을 비교한 결과 유의한 차이는 없었음

3.2. 일반약리시험 - 순환기 및 호흡기계 안전성 시험 수행

원숭이를 이용한 순환기 및 호흡기계 안전성 시험 수행결과 특이한 결과는 발견되지 않음

3.3. ADME

랫드를 이용한 약물동태시험에서 애브서틴은 대조약과 유사한 동태를 나타냈음. 마우스를 이용한 생체분포시험에서 간장, 비장, 뇌에서 글루코세레브로시다제의 활성을 확인하였음.

4. 임상시험 성적에 관한 자료

4.1. 임상약리 :

건강한 성인을 대상으로 단회 정맥 투여 후 경시적 채혈을 통한 애브서틴의 약동학적 특성 및 용량간 안전성 및 내약성 평가한 결과 60U/kg까지 내약성 및 안전성을 확인하였음.

4.2. 치료적 탐색 시험

제1형 고셔병 환자를 대상으로 애브서틴의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 다기관, 공개 제2상 임상시험을 실시함. 용법용량은 2주에 한 번씩 총 13회에 걸쳐 대조약과 교차투여하는 디자인으로 임상 수행하였을 때 유의한 차이를 나타내지 않았음.

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

제 품 명	세레자임(Cerezyme®)주	애브서틴(Abcertin®)주
개발사	젠자임(Genzyme)	이수앱지스㈜
성분 및 함량	이미글루세라제 200 U & 400 U	이미글루세라제 200
성상	백색 내지 회백색의 동결건조물을 함유한 바이알	백색 내지 회백색의 동결건조물을 함유한 바이알
효능•효과	다음의 적응증 중 한가지 이상의 증상을 나타내는 타입I의 고셔병으로 확실한 진단을 받은 환자의 장기적 효소치환요법으로 사용한다. ◆ 철결핍 이외의 원인으로 인한 빈혈 ◆ 혈소판 감소 ◆ 비타민D 결핍 이외의 원인으로 인한 골질환 ◆ 간비대증 또는 비장비대증	좌 동
용법용량	생략	세레자임과 동일, 400U 해당 내용 삭제
사용상의 주의사항	생략	세레자임과 동일, 본 제제의 약물 유해반응 추가
비 고	완제수입의약품	국내 생산