의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2019.01.03.</td><td>접수번호</td><td>20190000596</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">㈜젠자임코리아</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">젠자임세레자임주400단위(이미글루세라제)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">이미글루세라제</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 백색 내지 회백색의 동결 건조물이 무색의 투명한 바이알에 든 쓸 때 녹여 쓰는 주사제로 녹인 후 투명한 무색의 용액
함량 : 1 바이알(516 밀리그램) 중 이미글루세라제 424 유니트</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2012.12.20.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">(기허가사항과 동일)
붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">(기허가사항과 동일)
붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">(기허가사항과 동일)
밀봉용기, 2 ~ 8℃ 냉장보관, 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>이지영, 남경탁, 최영주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>강수현, 김세은, 오호정</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>해당사항 없음</td><td>GMP 담당자</td><td>해당사항 없음</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

다음의 비신경학적 증상 중 한가지 이상의 증상을 나타내는 제1형 또는 제3형 고셔병으로 확진된 환자에서 장기간 효소 대체요법으로 사용한다. * 철결핍 이외의 원인으로 인한 빈혈 * 혈소판 감소 * 비타민 D결핍 이외의 원인으로 인한 골질환 * 간비대증 또는 비장비대증

○ 용법·용량

(기허가사항과 동일)

정맥 내 점적 주입으로 1-2시간에 걸쳐 투여한다. 용법 용량은 개개의 환자에 맞춰 정한다.

초기 용량으로 2.5U/kg을 1주 3회~60U/kg을 2주 1회까지 투여할 수 있다. 매 2주당 60U/kg가 보통 사용된 용량이다. 질병의 중증도에 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. 용해 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. 사용 기간이 경과한 바이알도 사용하지 않는다.

이 약 투여 직전에 주입에 필요한 바이알 수를 결정하고, 멸균 주사용수(USP)로 각각 용해한다 .

최종 농도 및 투여량은 아래 표와 같다.

	200 Unit vial	400 Unit Vial
용해용 멸균 주사용수	5.1 mL	10.2 mL
용해 후 최종 용량	5.3 mL	10.6 mL
용해 후 농도	40 U/mL	40 U/mL
채취 용량	5.0 mL	10.0 mL

최종 용량 내 효소 단위	200 unit	400 unit

200 unit 각 바이알로부터 5.0ml씩 채취한다(400 unit 바이알에서는 10.0mL씩 채취). 각 환자에게 필요한 양을 주사용 0.9% 염화나트륨주사액(USP)으로 희석하여 최종 용량이 100-200ml가 되게 한다. 이 약은 정맥내로 1-2시간에 걸쳐서 점적 투여한다. 희석할 때에는 무균적 방법으로 하여야 하며, 이 약은 방부제를 함유하고 있지 않으므로 용해 후에는 즉시 희석하여야 하고 나중에 사용하기 위하여 보관하지 않는다. 이 약은 용해 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.

○ 사용상의 주의사항

(기허가사항과 동일)
1. 경고
과민반응
screening ELISA 분석 후 방사면역침강법으로 확인된 현재 데이터는 치료개시 후 첫 해 동안, 치료받은 환자의 약 15%에서 이미글루세라제에 대한 IgG 항체가 형성되는 것을 보여주고 있다. IgG 항체를 발현할 환자는 치료 6개월 이내에 발현할 것으로 보이며, 드물게 치료 12개월 후에 이 약에 대한 항체가 생성되기도 할 것이다.

치료에 대한 반응이 감소한 것으로 의심되는 환자는 이미글루세라제에 대한 IgG 항체 형성과 관련하여 정기적으로 모니터링 되어야 한다.

검출 가능한 IgG 항체가 생긴 환자의 약 46%가 과민증상을 경험하였다.

이 약에 대한 항체가 생성된 환자는 과민반응을 보일 위험이 크다. 반대로 과민증상이 나타나는 모든 환자가 검출 가능한 IgG 항체를 보유하고 있는 것은 아니다. 환자들은 치료 첫 해 동안 IgG항체가 생성되었는지 정기적으로 모니터링 받을 것을 권장한다.

다른 정맥주입용 단백질 제품과 마찬가지로, 중대한 알러지-형태의 과민반응이 나타나는 것이 가능하지만 흔하게 발생되지는 않는다. 만일 이 반응이 나타난다면, 이 약의 주입을 즉시 중단하고, 적절한 의료 처치를 시작해야 한다. 응급처치에 대한 현 의료기준이 준수되어야 한다.

1%미만의 환자에게서 아나필락시스 반응이 보고되었다. 이 약의 추가 투여는 주의하여 실시되어야 한다. 대부분의 환자들은 점적속도를 줄이고 항히스타민제 및/또는 코르티코스테로이드로 전처치한 후 치료를 계속할 수 있었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분 또는 부형제에 과민반응을 보인 환자

3. 이상반응
약물유해반응을 아래표에 기관계 및 빈도(흔함 : 1/100 이상 1/10 이하, 흔치 않음 : 1/1,000 이상 1/100 미만, 드물게 : 1/10,000 이상 1/1,000 이하)별로 나열하였다. 각 빈도 분류 내에서, 약물유해반응은 반응의 심각도 순으로 제시되어있다.

신경계 장애	
흔치 않음	어지러움, 두통 지각이상
심장 장애	
흔치 않음	빈맥, 청색증
혈관 장애	
흔치 않음	홍조, 저혈압
호흡기, 가슴, 세로칸 장애	
흔함	호흡기 증후군
위장관계 장애	
흔치 않음	구토, 구역, 복부경련, 설사
면역계 장애	
흔함	과민반응
드물게	아나필락시스 반응
피부 및 피하조직 장애	
흔함	두드러기/혈관부종, 가려움, 발진
근골격계 및 결합조직 장애	
흔치 않음	관절통, 요통
일반 장애 및 주입부위 상태	
흔치 않음	주입부위 불쾌감, 주입부위 작열감, 주입부위 종창, 주입부위 무균농양, 가슴불쾌감, 발열, 경직, 피로

일부 이상반응은 주입 경로와 관련이 있었으며 다음을 포함한다. : 정맥천자 부위에서의 불쾌감, 가려움, 작열감, 종창, 무균농양.

과민성으로 보이는 증상은 환자의 약 6.6%에서 나타났다. 이러한 증상들은 주사하는 동안 또는 주사 후 얼마 지나지 않아 나타났는데, 이러한 증상에는 가려움, 홍조, 두드러기, 혈관부종, 흉부불쾌감, 호흡곤란, 기침, 청색증 및 저혈압 등이 있다. 아나필락시스 반응도 보고되었다(경고참조). 이러한 부작용 각각은 전체 환자의 1.5%미만에서 발생한 것으로 나타났다. 항히스타민제 및/또는 코르티코스테로이드로 전처치하고 주입속도를 줄임으로써 대부분의 환자가 이 약을 계속 사용할 수 있었다.

이 약으로 치료한 환자 중 약 6.5%에 나타난 것으로 보고된 다른 부작용은 다음과 같다. : 구역, 복통, 구토, 설사, 발진, 피로, 두통, 발열, 어지러움, 오한, 요통 및 빈맥. 이러한 각 부작용은 전체 환자의 1.5%미만에서 나타났다.

시판 후 부작용 보고 사례 중 소아(2~12세)의 가장 흔히 보고된 부작용은 소화불량, 호흡곤란, 발열, 구역, 홍조, 구토, 기침이며 청소년(13~16세) 및 성인의 가장 흔히 보고된 부작용은 두통, 가려움, 발진이다.

이 약으로 치료한 환자에게 나타난 이상반응 이외에 동일 약효군의 약에 대한 일시적인 말초 부종이 보고되었다.

4. 일반적 주의
이 약으로 치료하는 동안 1%미만의 환자에게 폐동맥고혈압 및 폐렴이 관찰되었다. 폐동맥고혈압과 폐렴은 고셔병의 합병증으로 알려져 있으며 이 약을 투여한 환자와 투여하지 않은 환자에게서 모두 관찰되었다. 이 약이 원인인지는 밝혀지지 않았다. 열이 없으면서 호흡기 증상이 있는 환자는 폐동맥고혈압이 있는지 확인해야 한다.

이 약을 사용하는 치료는 고셔병 환자 관리에 대해 전문적 지식을 가진 의사가 담당해야 하며 이전에 세레다제®(알글루세라제 주)로 치료를 받았고 세레다제®에 대한 항체가 생겼거나 과민성 증상을 보인 환자에게 이 약을 투여할 때에는 주의해야 한다.

5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
150명의 임부에 대한 제한적인 경험(주로 자발적 보고 및 문헌 검토를 근거로 함)은 이 약의 사용이 임신 중 고셔병을 관리하는데 이점이 있다는 것을 보여주었다. 비록 통계적 근거는 적으나, 이 약에 의한 태아 기형 독성은 나타나지 않았다. 이 약의 사용과 관련이 있는지 또는 고셔병과 관련이 있는지 분명하지 않지만, 태아 사망이 드물게 보고되었다.

임부, 배아/태아 발달, 분만, 출생 후 발달에 대하여 이 약의 효과를 평가하기 위한 동물시험이 수행된 바 없다. 이 약이 태반을 통과하여 태아에 도달하는지 알려진 바 없다.

임신한 고셔병 환자 및 임신하려는 고셔병 환자는 각 환자에 대하여 위험편익 치료분석이 요구된다. 임신한 고셔병 환자는 임신 및 산후기간 동안 질환의 활성이 증가하는 시기를 경험할 수 있다. 여기에는 골격계 증상의 위험 증가, 혈구감소증의 악화, 출혈, 수혈 요구 증가가 포함된다. 임부 및 수유부는 모체 칼슘 항상성을 강화하며 골 전환을 가속화시키는 것으로 알려져 있다. 이는 고셔병에서 골격계 질환 부하의 원인이 될 수 있다.

미치료 여성들은 최상의 건강상태에 도달하기 위해 임신 전에 치료를 시작하는 것을 고려해야한다. 이 약을 투여받은 여성은 임신 내내 치료를 지속하는 것을 고려하여야 한다. 환자의 요구 및 치료 반응에 따라 투여량을 개별화하기 위하여 임신과 고셔병 임상 증상에 대한 면밀한 모니터링이 필요하다.

이 약의 활성성분이 모유로 분비되는지에 대해서는 알려진 바 없다. 그러나 효소는 어린이의 위장관계에서 소화되기 쉽다.

6. 소아에 대한 투여
2-16세 환자에서 이 약의 안전성과 유효성이 확립되었다. 이 연령층의 환자에 대한

이 약의 사용은 성인 및 소아 환자를 대상으로 이 약 및 세레다제를 투여한 시험 결과 및 임상 문헌과 장기간의 시판 후 경험에서 획득된 추가 자료를 통해 뒷받침되고 있다.

2세 미만 영아에 대한 투여 경험은 있으나, 2세 미만 영아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어있지 않다.

7. 과량투여 시 처치
과량투여한 경우에 대하여 보고된 바 없다. 매 2주마다 240U/Kg까지 용량을 높여 투여한 적이 있었다.

8. 적용상의 주의
사용 전에 부유하는 이물질이나 변색여부를 관찰하여, 입자성 물질을 함유하거나 변색된 바이알은 사용하면 안 된다. 또한 바이알에 표시된 사용기간이 경과한 것도 사용하면 안 된다.

9. 보관 및 취급상의 주의
2 ~8℃에서 냉장보관 한다.

10. 기타
동물이나 사람을 대상으로 하여 이 약의 발암성, 변이원성, 생식력의 손상에 대한 잠재성 위험성을 평가하기 위한 시험은 수행된 바 없다.

○ 저장방법 및 사용기간

(기허가사항과 동일)
밀봉용기, 2 ~ 8℃ 냉장보관, 제조일로부터 24 개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 사전검토 결과(접수번호 : 20180162906, 바이오심사조정과-2251(2018.11.28))에 따른 효능효과 변경 신청

1.7 검토이력

구 분	품목(변경) 허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'19.01.03.	'19.01.03.	-	-	-	-
보완요청일자	-	-	-	-	-	-
보완접수일자	-	-	-	-	-	-
최종처리일자	'19.02.22.	'19.01.31.	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] 에 따른 구분 Ⅱ. 자료제출 의약품 2)당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	△	x	○	x	○	○
제출여부	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○
면제사유	5. 약리작용에 관한 자료 가. 효력시험 자료- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
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]

- 4상 임상의 3형 환자에 대한 분석 자료를 1형 환자와 비교시 유사한 증상개선 및 유효성을 보였다. 고셔병 3형은 1형과 병인이 동일하며 (베타글루코시데이즈의 선천적 결핍), 1형의 연장선상에 있는 질환으로 고셔병 1형 환자도 신경병증이 나타나면 3형으로 분류될 수 있다. 비록 해당 제제는 고셔병 3형에서 나타나는 신경학적 증상에 대한 치료적 효과는 없으나 고셔병 3형에서 나타나는 1형의 증상(혈액학, 장기 비대 등) 완화를 증명하였다.
- 신청 질환은 희귀질환으로 3상 임상시험의 불가능하여, 외국 규제기관에 제출되어 승인된 임상시험 자료(8-98, 일본)를 제출하였다. 이외에 글로벌 ICGG레지스트리 자료를 제출하였고, 검토한 결과 1형과 유사한 증상 개선을 입증하였다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 젠자임세레자임주400단위(이미글루세라제)
- 작용기전 : 세레자임은 이미글루세라제, 대식세포를 표적으로 하는 인간 재조합 베타글루코세레브로세데이즈 400단위가 포함된 바이알임

고셔병은 산성 효소인 β-글루코시데이즈 (글루코세레브로시데이즈라고도 함) 결핍에 의해 발생되는 희귀한 리소좀 저장 장애이다. 세레자임의 주성분인 이미글루세라제-rch는 포유동물 세포배양액 (CHO세포)을 사용하여 재조합 디옥시리보핵산 기술을 통해 제조된 인간 효소 β-글루코세레브로시데이즈의 탄수화물 보정 유사체 (β-D-glucosyl-N-acylsphingosine glucohydrolase)이다. GD에서, 기질에 의해 탐식된 대식세포 (고셔 세포라고도 함)가 영향을 받은 장기에 축적되고 (주로 간 및 비장, 혈액과 뼈에 침범) 그에 따라 내장 비대, 혈액학적 이상,

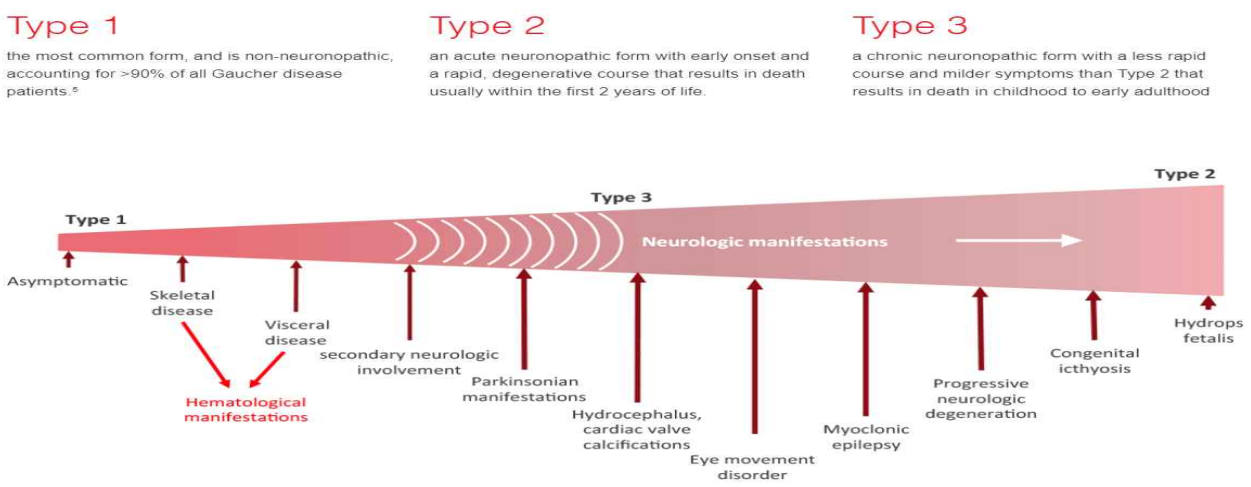
골질환 등의 증상이 흔하게 나타난다. 고셔병은 대부분의 환자들에서 시간 경과에 따라 지속적이면서 비가역적인 동반이환이 발생되는 중대하고 장기간에 걸쳐 악화되는 전신성 이질적 장애이다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 고셔병 1형에 대해 허가된 제제로 3형 적응증을 추가하고자 함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 고셔병은 라이소좀 저장 장애 (LSD)이다. LSDs는 일종의 유전질환이며 결과적으로, 라이소좀에 분해되지 않은 저장 물질이 병적으로 축적된다. 집합적으로, LSDs는 출생아 6000명 당 1명 ~ 7000명 당 1명에서 발생된다 (Grabowski et al, 2008). 모든 LSDs는 전신성 및 진행성이며 3개의 임상적 아형으로 구분된다: 제1형 (비신경병증성), 제2형 (급성 신경병증성), 제3형 (만성 신경병증성). GD에 관한 추가적인 기본 정보는 EU 2014 CTD 모듈 (2014-clinicaloverview) 2.5(섹션 1.1)에서 확인이 가능하다.
- 치료받지 않은 환자에서 임상적 발현증상으로는 혈액학적 이상 (예: 빈혈 및 혈소판감소증), 내장 비대 (예: 간비대 및 비장비대), 골질환 (예: 골통증 및 골위기, 골괴사, 병적 골절 또는 관절 허탈 및 골괴사)이 있지만, 다른 장기도 영향을 받을 수 있다. 골질환에 관한 정보는 섹션 1.3.5를 참조한다. 또한, 원발성 신경병증성 침범이 있는 환자들의 경우 급성 변이형 (GD 제2형 [GD2])에서는 진행성 경직, 심리운동 발달 제한, 조기 사망이 발생하며, 아급성 또는 만성 아형 (GD3)의 경우 안구운동 행위상실증, 치매, 발작이 추가로 발생한다. GD의 모든 아형에서 흔히 나타나는 임상적 특성은 EU 2014 CTD 모듈 2.5(섹션1.2)에 제시되어 있다 (표 1 참조).
- 제3형 고셔병은 아동기 초기에 발현되며 제1형과 전신적 특성이 비슷하며, 서서히 진행되며 종종 10대 또는 20대에 사망에 이르게 된다. 수평 단속운동 시작 실패, 수직 안운동 이행 불능, 비정상적으로 느린 물체 추적능력, 내사시(convergent squint) 등의 신경학적 징후가 아동기 초기에 발생하는 것이 일반적이지만 보다 나중에 나타날 수도 있다.
- GD3에 대한 질병 중증도 점수가 개발되었고 최소 3개 이상의 아형이 상세히 설명되었다. 3a형 환자들은 근간대증 및 치매와 함께 진행성 신경학적 질환을 가지고 있다. 3b형 환자들은 제1형과 비슷하게 유의한 내장 및 골 질환을 가지고 있고 신경학적 증상 (주로 수평적 핵상 안구운동마비)이 신체 징후 및 증상의 발현 전 또는 후에 나타날 수 있다. 3b형에서 골질환은 일반적으로 골통증 및 골위기가 없는 흉부 기형 및 중증의 후측만(kyphoscoliosis)으로 발현된다. 3c형은 다양한 신경학적 징후 (뇌수종 포함), 각막 혼탁, 심장판막 및 대동맥 석회화와 그에 따른 울혈성 심부전 및 부정맥이 특징이다 (Kaplan et al, 2013).
- 질병의 중증도 및 신경 증상의 유무로 고셔병 아형을 구분한다.



- 증상이 발현된 GD3 소아 환자에서, 초기 ERT(효소대체요법, enzyme replacement therapy)를 통해 중대하고, 장애를 유발하며, 비가역적인 신체적 (신경학적은 아님) 합병증 발생을 예방할 수 있다. 고용량의 ERT가 GD3의 신경학적 진행을 예방하거나 지연시키는지 여부를 결정하기에 근거자료가 충분하지 않다. GD3소아 환자에 대해, 중증의 내장 발현증상을 개선하기 위해 2주마다 60 U/kg의 최소 용량을 투여하는 ERT가 권장된다.

* 참고 : 고셔병의 신경계 증상 (ref: 질병관리본부)
- 제 2형과 제 3형 고셔 병에서 신경계 증상이 나타난다.
- 운동능력이 저하되는 운동실조증이 나타나며, 근육의 긴장도가 떨어진다.
- 연하곤란(Dysphagia)이 나타나 음식을 잘 삼키지 못한다.
- 아기가 목을 잘 가누지 못하고 등쪽으로 머리가 떨어진다.
- 제 3형의 경우 간대성 경련과 정신의 황폐화 현상(Mental deterioration)이 나타나기도 한다.

- 치료
  - 최근에 1차 경구용 기질감소요법제가 GD1 치료를 위해 사용하도록 허가받았으나, 효소대체요법(ERT)는 GD 환자의 치료를 위한 현재의 "황금표준"이다. 세레자임은 1-2시간 동안 IV 주입을 통해 투여된다. 용량 범위는 질병의 전신성 발현증상 가운데 일부 또는 전체에 대해 효과적인 것으로 입증되었다. 60 unit/kg 2주 1회 투여는 가장 많은 데이터를 축적된 용량이다. 질병의 중증도에 따라 치료를 상대적으로 고용량으로 또는 상대적으로 빈번하게 투여개시할 수 있다. 용량 조절은 각각의 개별 환자의 상태에 따라 결정해야 하며 환자의 임상적 발현증상에 대한 일상적인 포괄적 평가를 통한 치료목표 달성 여부에 근거하여 증가시키거나 감소시킬 수 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점
- 기 허가 적응증 (고셔병 1형)과 유사한 안전성 나타냄.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항
- 사전검토 : 20180162906

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

3. 안정성에 관한 자료 : 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3) : 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)
5.1. 약리작용시험 개요
- 기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 성적자료 : 총 2건, 4상 1건, 레지스트리자료 1건
  - 자료제출 증명서 제출 (TGA)
  - 일본 조건부 허가 임상 자료 제출
  - ICGG(International Collaborative Gaucher Group) 레지스트리 자료

6.2. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
4상	8-98	단일군 라벨공개	고셔병 2형, 3형	60U/kg 2주 간격	3년	헤모글로빈 혈소판수치 간용적 비장용적	1차 평가변수에 대한 개선률은 투여 24-144주 기간 동안 매 24주간 평가한 결과, 헤모글로빈, 혈소판수치, 간 용적, 비장 용적이 개선되었다.
registry	ICGG registry	다기관	고셔병 1형, 3형	45-90U/kg Q2W 또는 15-45U/kg Q2W	9년	헤모글로빈 혈소판수치 간용적 비장용적등	3형 환자의 치료 효과는 1형 환자에서와 유사한 치료목표 달성율을 보임

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
[8-98] 허가후 임상자료(세레자임 200U): 2형 및 3형 고셔병 환자에서의 유효성 및 안전성 평가 시판후 조사자료(세레자임 200U): 2형 및 3형 고셔병 환자에서의 유효성 및 안전성 평가				
4상	28명의 2형 및 3형 고셔병 환자	세레자임200U(주사제) 투여용량 : 60U/kg 투여기간 : 144주	약동학 약력학 유효성 안전성 기타	시판후조사에서 모집된 환자들을 포함하여 총 28명의 2형 및 3형 고셔병 환자에게 세레자임 200U을 평균 98.4주간 투여한 후 유효성 및 안전성을 평가한 결과, 효소대체요법을 종료한 후에, 증상이 다소 개선되었거나 좋아졌다고 판단한 비율은 100%(24/24명)이었으며, 해당 약물을 “거의 안전”하거나 “낫다’라고 판단한 피험자의 비율은 49-72주(93%), 73주-96주(91.73%)을 제외하고는 모든 평가시점에서 100%였다. 이에, 해당 약물은 2형 및 3형 고셔병 환자에서 효소대체요법으로 사용되었을 때 효과적이고 안전하다고 판단된다.

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 고셔병 3형은 1형에 대해서 연속적인 형태를 나타냄. 신경학적 증상을 제외한 다른 증상(혈액학, 장기)에 대해서는 3형과 1형이 유사한 양상을 보임.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 기 허가 적응증 고셔병 1형에서와 유사한 안전성을 입증함. 타당함.

6.4. 가교자료

- 해당 사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자 의견

- 효능·효과 추가시 임상시험 성적에 관한 자료는 원칙적으로 치료적 확증 임상시험 성적에 관한 자료 제출이 요구된다. 다만 해당 의약품은 희귀 질환을 적응증으로 하여 무작위 배정 대조 임상시험의 수행에 어려움이 있으며 현재 고셔병 3형에 대해서는 국내에 허가된 제제는 없는 상황이다. 기 허가적응증(고셔병 1형)과 고셔병 3형 간의 연관성, 제출 자료의 임상적 유효성을 고려할 때 적응증 추가는 타당하다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : 고셔병 1형 최초 허가 (1994.05.24.)
- 유럽 : 고셔병 1형 최초 허가 (1997.11.17.) 고셔병 3형 적응증 추가 (2002.12.11.)
- 일본 : 고셔병 최초 허가 및 조건부 임상 부여 (1998.03.06.), 조건부 임상 근거로 재평가(2010)
- 캐나다 : 고셔병 1형 최초 허가 (1997.02.12.) 고셔병 3형 적응증 추가 (2006.03.31.)
- 호주 : 고셔병 1형 최초 허가 (1999.05.17.) 고셔병 3형 적응증 추가 (2017.05.25.)
- 싱가폴 : 고셔병 1형 최초 허가 (2010.07.27.), 고셔병 3형 적응증 추가 (2015.12.14.)
- 중국 : 고셔병 1형 최초 허가 (2008.11.26.), 고셔병 3형 적응증 추가 (2017.08.24.)
- 대만 : 고셔병 1형 최초 허가 (2014.02.19.), 고셔병 3형 적응증 추가 (2017.02.07.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

품목명	회사	효능효과
세레자임주 (이미글루세라제)	㈜사노피- 아벤티스코리아	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
애브서틴주 200단위 (이미글루세라제)	㈜이수앱지스	
비프리브주 (베라글루세라제알파)	샤이어파마 코리아(유)	타입 1 고셔병 환자의 장기간 효소 대체 요법
세레델가캡슐 84밀리그램 (엘리글루스타트)	㈜젠자임코리아	CYP2D6 느린 대사자(PM), 중간 대사자(IM) 혹은 빠른 대사자(EM)로서 1형 고셔병(GD1) 성인 환자의 장기간의 치료