의약품 품목허가 보고서

접수일자		2016.12.26	접수번호	20160326281
신청구분		자료제출의약품 (■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		샤이어파마코리아(유)		
제 품 명		애디노베이트주[루리옥토코그알파페골(혈액응고인자VIII, 유전자재조합)]		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		루리옥토코그알파페골(혈액응고인자VIII, 유전자재조합)		
분류번호		339(기타의 혈액 및 체액용약)		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액용 동결건조 분말 주사 함량 : 루리옥토코그알파페골(혈액응고인자VIII, 유전자재조합) 250, 500, 1000, 2000 아이.유		
최종 허가 사항	허가일자	2018.01.31		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	유효기간 : 제조일로부터 24개월 저장방법 : 2~8℃ 보관		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		미국(2015.11.13), 일본(2016.03.28), 스위스(2016.09.06)		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	김연희, 김세은, 박윤주
심사부서		생물제제과 생물의약품연구과 화장품심사과 구강소화기기과	심사담당자	(심사) 임종미, 지승완, 백선영 (시험법) 강현경, 유시형, 김성순 (외품) 윤희성, 김정근, 최보경 (기기) 박남정, 박해대, 박인숙
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	조성혜, 정재호, 최승진

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이 약은 소아, 청소년 및 성인 혈우병 A 환자(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍)에서 다음의 경우에 사용된다.

- 출혈 시 보충요법(on-demand) 및 출혈의 억제
- 수술 전후 관리
- 출혈 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)

이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용되지 않는다.

○ 용법·용량

용해한 후 정맥 주사용으로만 사용한다.

용량

- 이 약의 바이알 라벨에는 혈액응고 제8인자(이하 제8인자)의 실제 역가가 국제단위(IU)로 표시되어 있다. 이 실제 역가는 명목 바이알 역가/함량보다 더 높을 수도 있고, 더 낮을 수도 있다. 1 국제단위는 정상 사람 혈장 1 mL에 함유된 제8인자의 활성에 해당한다.
- 이 약의 용량 및 투여기간은 제8인자의 결핍정도, 출혈부위 및 출혈정도, 환자의 임상적 상태에 따라 결정된다. 중대하거나 생명을 위협하는 출혈의 경우, 보충요법에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요하다.
- 역가는 one-stage 응고 분석법을 사용하여 측정한다. 혈장 내 제8인자 수준은 one-stage 응고 분석법을 사용하여 임상적으로 모니터링 할 수 있다.
- 이 약의 투여량을 계산하는 방법은 체중 1kg 당 이 약 1 IU가 혈장 내 제8인자의 수준을 혈장 dL당 2 IU 만큼 증가시킨다는 경험적 연구 결과를 바탕으로 한 것이다. 다음 식을 사용하여 dL 당 IU (또는 정상의 %) 로 표시된 제8인자 수준의 예상 체내 최고 증가분 및 제8인자 수준의 원하는 체내 최고 증가분을 얻기 위한 투여량을 추정한다.

$$\text{제 8인자의 예상 증가분 (IU/dL 또는 정상의 %)} = [\text{총 투여량 (IU)}/\ \text{체중 (kg)}] \times \frac{2}{\text{(IU/kg 당 IU/dL)}}$$

$$\text{투여량 (IU)} = \text{체중 (kg)} \times \text{원하는 제8인자의 상승 정도 (IU/dL 또는 정상의 %)} \times \frac{0.5}{\text{(IU/dL 당 IU/kg)}}$$

- 환자들마다 약동학(예, 청소율, 반감기, 체내 회복률) 및 임상적 반응이 각기 다르다. 이 약의 투여량과 빈도는 개개 환자의 임상적 반응을 근거로 하여 조정한다.

출혈 시 보충요법(On-demand) 및 출혈의 억제

출혈 시 보충요법 및 출혈의 억제를 위한 이 약의 투여 지침은 아래 표 1과 같다. 혈장 내 제8인자 활성 수준은 제시된 혈장 수준 이상으로 유지되어야 한다(IU/dL 또는 정상의 %).

표 1. 출혈 시 보충요법 및 출혈 억제를 위한 용량

출혈 유형	혈액응고 제 8인자 목표 수준 (IU/dL 또는 정상의 %)	투여량a (IU/kg)	투여 간격 (시간)	투여기간
경미한 출혈 초기 혈관절증, 경증 근육 출혈, 또는 경증 구강출혈	20-40	10-20	12-24	출혈이 해소될 때까지 투여함.
중등도의 출혈 근육 출혈, 구강의 중등도 출혈, 뚜렷한 혈관절증, 외상	30-60	15-30	12-24	출혈이 해소될 때까지 투여함.
중증 출혈 중대한 위장 출혈, 두개 내, 복강 내 또는 흉곽 내 출혈, 중추신경계 출혈, 인두 뒤 또는 복막 뒤 공간 또는 장요근초 내 출혈, 골절, 두부 외상	60-100	30-50	8-24	출혈이 해소될 때까지 투여함.

[a] 투여량 (IU/kg) = 원하는 제8인자의 상승 정도(IU/dL 또는 정상의 %) x 0.5(IU/dL 당 IU/kg)

수술 전후 관리

수술 전후 관리를 위한 이 약의 투여 지침은 아래 표 2와 같다. 제8인자 활성도가 목표 범위 혹은 그 이상으로 유지될 수 있도록 한다.

표 2. 수술 전후 관리를 위한 용량

수술 유형	요구되는 제8인자 수준 (IU/dL 또는 정상의 %)	투여량 (IU/kg)	투여 간격 (시간)	투여기간
소수술 (경미한 출혈) 발치 등	30-60	15-30	수술 전 1 시간 이내에 투여함. 필요 시 24시간 후에 반복 투여함.(12세 미만은 12~24 시간 후에 반복 투여함.)	출혈이 해소될 때까지 필요에 따라 단회 혹은 반복 투여함.
대수술 (중등도의 출혈) 두개 내, 복강 내 또는 개흉 수술, 관절 치환술	80-100 (수술 전후)	40-50	100% 활성에 도달하기 위해 수술 전 1 시간 이내에 투여함. 제 8인자 활성이 목표 범위 내로 유지될 수 있도록 8-24 시간마다 반복 투여함(12세 미만은 6-24 시간마다 반복 투여함)	상처가 적절히 치유될 때까지 투여함.

일상적 예방요법

12세 이상의 청소년 및 성인의 경우 체중 1kg 당 40-50 IU를 주 2회 투여한다.
12세 미만의 소아의 경우 체중 1kg 당 55 IU를 주 2회 투여하도록 하고, 체중 1kg 당 최대 70 IU 까지 투여할 수 있다.
환자의 임상적 반응에 따라 투여량을 조절한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 과민반응

이 약 투여 시 과민반응이 발생할 수 있다. 이 약의 모분자인 애드베이트를 비롯하여 다른 재조합 항혈우병 제8인자 제품에서 아나필락시스를 포함한 알레르기성 과민반응이 보고되었다. 아나필락시스로 진행될 수 있는 과민반응 초기 증상으로 혈관부종, 가슴긴장감, 호흡곤란, 쌕쌕거림, 두드러기, 가려움증이 있을 수 있다. 만약 과민반응이 발생하면 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 해야 한다.

2) 중화항체

이 약 투여 후 제8인자 중화항체(억제인자)가 생성될 수 있다. 적절한 임상적 관찰과 실험실 검사를 통하여 환자에게서 제 8인자 억제인자가 생성되는지 여부를 정기적으로 모니터링 한다. 만약 혈장 내 제 8인자의 농도가 기대한 수준으로 상승하지 않거나, 예상 용량으로 출혈이 조절되지 않으면, 제 8인자 억제인자 농도를 측정하는 분석을 실시한다.

3) 실험실 검사 모니터링

- 적정한 농도의 제8인자가 확보되고 유지되고 있는지를 확인하기 위하여, 검증된 one-stage 응고 분석을 실시하여 혈장 내 제8인자의 활성을 모니터링 한다(용법 용량 참고).
- 제8인자 억제인자의 발생 여부를 모니터링 한다. 제8인자 억제인자의 존재 여부를 판정하기 위해 Bethesda 억제인자 분석을 실시한다. 만약 기대한 혈장 내 제8인자 활성 수준이 확보되지 않거나, 이 약의 예상 투여량으로 출혈이 조절되지 않을 경우 Bethesda Units (BU)을 사용하여 억제인자의 농도를 확인한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분, 애드베이트(이 약의 모분자), 마우스 또는 햄스터 단백질, 이 약의 첨가제에 아나필락시스 반응의 병력이 있는 환자

3. 약물이상반응

임상시험에서 가장 높은 빈도로 발생한 약물이상반응(대상자의 1% 이상)은 두통과 메스꺼움이었다.

1) 임상시험

임상시험은 매우 다양한 상황에서 진행되기 때문에, 의약품의 임상시험에서 관찰된 약물이상반응의 비율은 다른 의약품의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없고, 실제 임상에서 관찰된 비율을 반영하지 않을 수 있다.

이 약의 안전성은 3건의 완료된 다기관, 전향적, 공개 임상시험과 4건의 진행 중인 임상시험에서 이 약을 최소 한번이라도 투여 받은 대상자로서, 치료 경험이 있는 중증 혈우병 A(제8인자가 정상의 1% 미만) 환자(PTP) 237명 및 치료 경험이 없는 중증 혈우병 A(제8인자가 정상의 1% 미만) 환자(PUP) 6명을 대상으로 평가하였다. 각 대상자별 시험 참가기간의 중간값은 401일(최소-최대: 3일-1034일)이었고, 각 대상자별 이 약 노출기간의 중간값은 111일(최소-최대: 1-322)이었다. 임상시험 기간 동안 보고된 이상반응은 표 1과 같다.

표 1. 이 약에 대하여 보고된 약물이상반응

신체기관 분류	**약물이상반응**	**대상자 수 (%) (N=243)**	**빈도**	
			드물게 (0.1% 미만)	**때때로 (0.1~5% 미만)**
소화기계	설사	1 (0.4%)	때때로	
	메스꺼움	2 (0.8%)	때때로	
면역계	과민증a	1 (0.4%)	때때로	
신경계	두통	5 (2.1%)	때때로	
피부 및 피하조직계	발진	1 (0.4%)	때때로	
혈관계	홍조	1 (0.4%)	때때로	

[a] 과민증 사례는 중대하지 않은 경증의 일회성 발진이었으며, 기존에 발진이 나타났었던 2세 환자 1명에서 이 약 투여 중 발생하였다.

137명의 대상자를 평가한 임상시험의 연장 시험기간 동안 성인에서 2건의 급성 췌장염이 보고되었으며, 이 중 1건은 촉발 원인이 확인되지 않았다. 이 약의 투여는 지속되었고, 이 두 건 모두 해결되었다.

2) 면역원성

3건의 완료된 임상시험과 4건의 진행 중인 임상시험에서 이 약 사용에 의한 제8인자 억제인자의 발생 위험을 평가하였다. 임상시험의 대상자는 청소년과 성인(148명, 이전 노출일: 150일 이상), 소아[6세 미만 32명(이전 노출일: 50일 이상), 6세 이상 57명(이전 노출일: 150일 이상)] 및 이전에 치료경험이 없는 소아 6명으로 구성되었다. 이 약을 최소 50노출일 동안 투여 받은 191명의 성인 및 소아 환자에서 제8인자 억제인자의 빈도는 0이었다(95% CI : 0 - 0.019). 진행 중인 임상시험에서 최소 1회 이 약을 투여 받은, 이전에 치료경험이 없었던 한 명의 대상자(PUP)에서 제8인자에 대한 중화항체가 발생하였다.

또한 검증된 ELISA 분석법을 사용하여 제8인자, 페길화된 제8인자, PEG, CHO 단백질에 결합하는 IgG 및 IgM 항체의 발생을 측정하여 면역원성을 평가하였다. 이 약을 1회 이상 주입 받은 대상자 대다수(238/243명)에서 이러한 항원에 대한 지속적 항체 결합 반응은 발생하지 않았다. 총 28명의 대상자가 이 약에 처음 노출되기 전에 이미 제8인자(n=3), 페길화된 제8인자(n=25) 및/또는 PEG(n=3)에 대한 항체를 가지고 있었던 것으로 나타났다. 스크리닝 시점에 검사 결과가 음성이었던 대상자 13명은 1회 또는 2회 연속 시험 방문 시점에 제8인자(n=6), 페길화된 제8인자(n=8)에 일시적 항체가 발생하였다. 항체는 일시적이었고, 후속 방문에서 검출되지 않았다. 5명은 시험 종료 시점이나 자료 마감 시점에 결합 항체 검사 결과가 양성으로 나타났다. 이 약에 노출되기 전에 결합 항체가 검출되었거나, 시험기간 동안 일시적으로 발생하였거나, 시험 종료 또는 자료 마감 시점에도 여전히 검출된 결합 항체는 치료 유효성의 손상이나 약동학적 파라미터의 변경과는 관련이 있을 수 없었다. 확보된 자료에 따르면 인과관계를 배제할 수 없는 대상자 1명을 제외하면, 관찰된 이상사례와 결합 항체 간에 인과관계가 없었다. 기존에 CHO 단백질에 대한 항체가 있었거나, 치료로 인해 발생한 대상자는 없었다.

제8인자에 반응하는 항체의 검출은 분석법의 민감성 및 특이성, 검체의 조작, 검체의 채취 시간, 병용 약물, 기저질환을 포함한 여러 요인에 상당히 의존적이다. 이러한 이유로, 이 약에 대한 항체의 발생률과 다른 제품에 대한 항체의 발생률을 비교하는 것은 잘못 해석될 수 있다.

4. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약을 임부에게 사용했을 때의 약물 관련 위험성을 알려주는 자료는 없다. 이 약으로 동물에 대한 생식독성시험은 수행되지 않았다. 이 약을 임부에게 투여했을 때 태아에게 해를 끼치는 지 또는 이 약을 투여했을 때 생식 능력에 영향을 미치는 지에 대해서는 알려져 있지 않다. 이 약은 명백히 필요한 경우에만 임부에게 투여해야 한다.
2) 이 약이 모유에 존재하는지, 모유 수유를 받는 유아에게 영향을 미치는지 또는 모유 생산에 영향을 미치는지에 관한 정보는 없다. 모유 수유가 유아의 발달 및 건강상에 미치는 유익성은, 이 약에 대한 수유부의 임상적 필요성과 모유 수유를 받는 유아에게 있어서 이 약 또는 수유부의 기저 상태가 초래할 수 있는 잠재적 부작용과 함께 검토되어야 한다.

5. 소아에 대한 투여

일상적 예방요법, 출혈 시 보충요법 또는 수술 전후 관리의 일환으로 이 약을 1회 이상 투여 받은 1세에서 18세 미만의 소아 환자 91 명을 대상으로 안전성 및 유효성 시험이 수행되었다. 12세에서 18세 사이의 청소년 대상자 25명이 성인 및 청소년을 대상으로 한 안전성 및 유효성 시험에 등록되었으며, 12세 미만의 소아 대상자 66명은 소아 임상

시험에 등록되었다. 일상적인 예방요법 및 출혈의 치료에서의 이 약의 안전성과 유효성은 소아, 청소년 및 성인 간에 유사했다(10. 임상시험 정보 참고).

12세 미만 소아에서의 약물동태학 연구에서는 성인과 비교하였을 때 더 높은 청소율, 짧은 반감기 및 낮은 수준의 제8인자 회복을 나타냈다.

12세 미만의 소아에서의 체중 kg 당 청소율은 더 높게 나타났으므로, 이 집단에서는 체중 kg 당 용량 조절 또는 더 잦은 투여가 필요할 수 있다(9. 약동학적 정보참고).

6. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 65세 이상의 대상자가 포함되지 않았다.

7. 적용상의 주의

1) 준비 및 투여 - BAXJECT II 기구 사용 시

준비

용해 절차가 진행되는 동안 무균 조작(청정 및 무균)하도록 하고, 바닥이 평평한 작업대를 사용한다.

용해

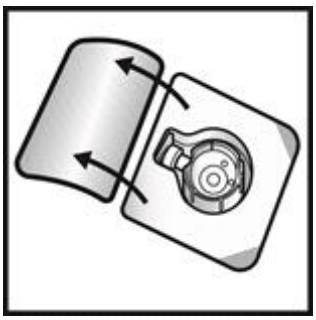
① 사용하기 전에 동결건조제 바이알과 용제 바이알은 실온이 되도록 한다.

② 동결건조제 바이알과 용제 바이알의 플라스틱 마개를 제거한다.

③ 알코올솜을 이용하여 고무마개를 닦고, 건조시킨 후 사용한다.

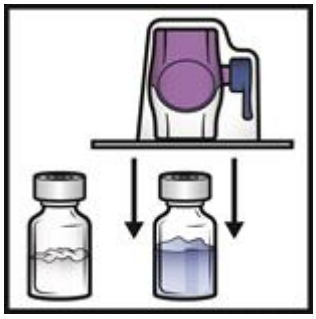
④ BAXJECT II 기구 포장의 윗면 필름을 벗겨내 개봉한다. 이 때 내용물에 손이 닿지 않도록 주의한다(그림 A). 포장에서 기구를 꺼내지 않는다.

그림 A



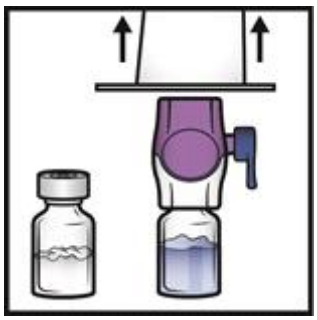
⑤ 포장 째로 뒤집어 투명한 플라스틱 스파이크를 용제 바이알 마개에 완전히 찔러 넣도록 아래로 똑바로 눌러준다(그림 B).

그림 B



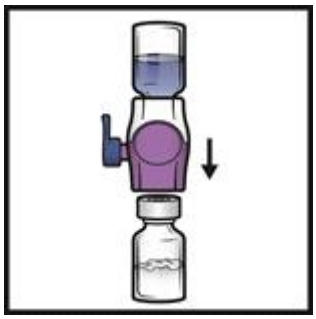
⑥ BAXJECT II 포장의 가장자리를 잡고 기구에서 포장을 벗겨 낸다(그림 C). BAXJECT II 기구의 파란색 캡은 제거하지 않는다. 노출된 보라색 플라스틱 스파이크를 만지지 않도록 한다.

그림 C



⑦ 연결된 기구를 거꾸로 뒤집어 용제 바이알이 위로 올라오도록 한다. 재빨리 보라색 플라스틱 스파이크를 동결건조제 바이알의 마개에 똑바로 눌러 완전히 찔러 넣는다(그림 D). 진공에 의해 용제가 동결건조제 바이알 속으로 들어가게 된다.

그림 D



⑧ 이 약 분말이 완전히 녹을 때까지 부드럽게 돌려준다. 용해한 이후에는 냉각시키지 않는다.
⑨ 만일 이 약을 한 바이알 이상 투여해야 하는 경우, 각각의 바이알은 상기 단계를 이용하여 용해한다. 동결건조제 바이알과 용제 바이알 용해 시, 매번 다른 BAXJECT II 기구를 사용한다.

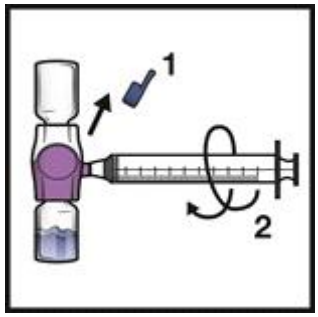
투여

용해한 용액에 이물이나 변색이 있는지 투여 전에 육안 검사로 확인한다. 이 약의 최종 용액은 무색투명하여야 한다. 이물이나 변색이 있는 경우 사용해서는 안 된다.

이 약은 용해 후 3시간 이내에 가급적 빨리 투여하도록 한다.

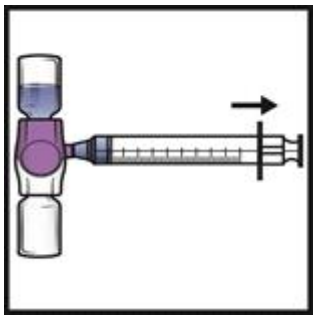
① BAXJECT II 기구의 파란색 캡을 제거한다. BAXJECT II 기구에 주사기를 연결시킨다(그림 E). 루어락 주사기의 사용을 권장한다. 공기가 주입되지 않도록 한다.

그림 E



② 연결된 기구를 거꾸로 뒤집는다(동결건조제 바이알이 위에 위치). 주사기 밀대를 천천히 뒤로 당겨 이 약 용액을 주사기로 뽑는다(그림 F).

그림 F



③ 환자가 이 약을 한 바이알 이상 투여 받을 경우, 바이알 여러 개의 내용물을 동일한 주사기에 넣을 수 있다.
④ 주사기를 분리하고, 적합한 주사바늘을 끼운다.
⑤ 이 약은 5분 이내의 시간에 걸쳐 정맥주사로 투여한다(최대 주입 속도는 분당 10 mL)

2) 준비 및 투여 - BAXJECT III 기구 사용 시

준비

동결건조제 바이알이나 용제 바이알을 BAXJECT III 기구에서 꺼내지 않는다.

이 약이 담긴 포장을 검사하여 윗면 필름에 파손이나 벗겨짐이 없는지 확인한다. 필름이 블리스터에 완전히 밀봉되어 있지 않은 경우, 사용해서는 안 된다.

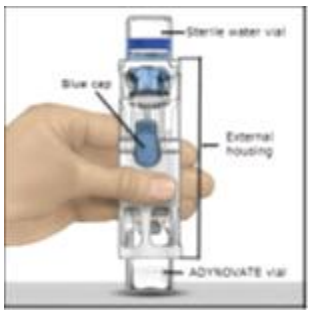
용해 절차가 진행되는 동안 무균 조작(청정 및 무균)하도록 하고, 바닥이 평평한 작업대를 사용한다.

용해

① 사용하기 전에 동결건조제 바이알과 용제 바이알은 실온이 되도록 한다.

② 기구 포장의 윗면 필름을 벗겨내 개봉한다. 이 약을 포장에서 꺼내 라벨에 표시된 유효일자가 경과되지는 않았는지, 역가 단위 숫자가 예상과 동일한지 확인한다. 정맥용 의약품은 변색과 이물 여부를 검사해야 한다. 이 약의 분말은 흰색 내지 미색이어야 하고, 용제에는 이물이 없어야 한다. 이 기준에 적합하지 않을 경우, 사용해서는 안 된다.

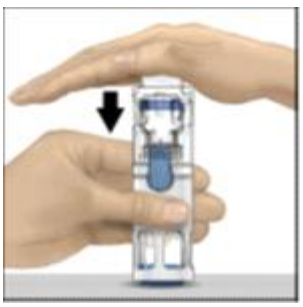
그림 A



③ 이 약은 바닥이 평평한 곳에 용제 바이알이 위에 오도록 놓는다(그림 A). 용제 바이알에는 파란색 줄이 있다. 이후 단계에서 지시가 있을 때까지 파란색 캡을 제거해서는 안 된다.

④ 한 손으로는 이 약의 기구부분을 잡고, 다른 한 손으로는 용제가 동결건조제 바이알에 흘러 들어갈 때까지 용제 바이알을 아래로 세게 눌러준다(그림 B). 용제의 이동이 완료될 때까지 기구를 기울이지 않는다.

그림 B



⑤ 용제가 전부 이동하였는지 확인한다. 이 약 분말이 완전히 녹을 때까지 살살 돌려준다(그림 C). 세게 흔들어서는 안 된다. 용해한 이후에는 냉각시키지 않는다.

그림 C



투여

용해한 용액에 이물이나 변색이 있는지 투여 전에 육안 검사로 확인한다. 이 약의 최종 용액은 무색투명하여야 한다. 이물이나 변색이 있는 경우 사용해서는 안 된다.

이 약은 용해 후 3시간 이내에 가급적 빨리 투여하도록 한다.

① 기구의 파란색 캡을 제거한다. 시스템에 주사기를 연결시킨다(그림 D). 이 약에 공기가 주입되지 않도록 한다.

그림 D



② 연결된 기구를 거꾸로 뒤집는다(동결건조제 바이알이 위에 위치). 주사기 밀대를 천천히 뒤로 당겨 이 약 용액을 주사기로 뽑는다(그림 E).

그림 E



③ 주사기를 분리하고, 적합한 주사바늘을 끼운 다음, 지시에 따라 정맥주사 한다. 만일 환자가 BAXJECT III 시스템과 조합된 이 약을 한 개 이상 투여 받거나, 또는 BAXJECT II 시스템과 조합된 이 약과 BAXJECT III 시스템과 조합된 이 약을 투여 받을 경우, 이들 내용물을 동일한 주사기에 넣을 수 있다.

④ 이 약은 5분 이내의 시간에 걸쳐 정맥주사로 투여한다(최대 주입 속도는 분당 10 mL).

8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 이 약은 분말 형태로 2°C - 8°C에서 보관한다.
- 얼리지 말 것.
- 제품 상자 또는 바이알에 인쇄된 유효기간을 경과한 제품은 사용하지 않는다.
- 바이알은 원래의 박스에 보관하고, 빛에 과도하게 노출되지 않도록 한다.

- 용해한 제품 용액은 냉각시키지 않는다. 용해한 제품 용액은 즉시 사용하고, 사용 후 남은 제품 용액은 폐기한다.

9. 약동학적 정보

1) 이 약의 약동학은 이 약을 예방적 요법으로 투여 받기 전인 26명과 이 약을 6개월 투여 받은 22명을 대상으로 한 다기관, 전향적, 공개 임상시험에서 애드베이트와 비교하여 평가하였다. 두 제품 모두 45 IU/kg 단회투여하였다. 표 2에 나타난 바와 같이, 약동학적 파라미터는 one-stage 응고분석법에 의해 측정된 혈장 혈액응고 제8인자 활성도를 근거로 하였고, 연령군(성인 및 청소년) 별로 기재하였다.

이 약과 애드베이트의 회복증가분은 서로 유사하였다. 이 약으로 6개월 예방적 투여를 하고 난 후 측정된 약동학적 파라미터는 초기 파라미터 추정치와 일치하였다.

2) 소아 약동학

표 2에 나타난 바와 같이, 18세(intent-to-treat 분석) 미만 대상자 39명에서 산출된 약동학적 파라미터는 2세에서 6세 미만 어린이 14명, 6세에서 12세 미만 어린이 17명 및 12세에서 18세 미만 청소년 8명에 대한 것이다. 12세 미만 어린이에서 이 약의 체중에 근거한 평균 청소율은 성인보다 더 높았고, 평균 반감기는 성인보다 더 낮았다. 12세 미만의 어린이에 대한 용량 조절이 필요할 수 있다.

표 2. 약동학적 파라미터 (산술평균 ± 표준편차)

약동학적 파라미터	소아		성인 및 청소년	
	6세 미만 N=14	6세–12세 미만 N=17	12세–18세 미만 N=8	18세 이상 N=18
최종 반감기 [h]	11.8 ± 2.43	12.4 ± 1.67	13.43 ± 4.05	14.69 ± 3.79
평균체류시간 [h]	17.0 ± 3.51	17.8 ± 2.40	17.96 ± 5.49	20.27 ± 5.23
청소율[mL/(kg·h)]	3.53 ± 1.29	3.11 ± 0.76	3.87 ± 3.31 (2.73 ± 0.93)b	2.27 ± 0.84
회복증가분 [(IU/dL)/(IU/kg)]	해당없음a (1.88 ± 0.49)	해당없음a (1.93 ± 0.48)	2.12 ± 0.60	2.66 ± 0.68
AUC0-Inf[IU·h/dL]	1950 ± 758	2010 ± 493	1642 ± 752	2264 ± 729
Vss [dL/kg]	0.97 ± 0.23	1.59 ± 0.34	0.56 ± 0.18	0.43 ± 0.11
Cmax[IU/dL]	해당없음a (115 ± 30)	해당없음a (115 ± 33)	95 ± 25	122 ± 29
Tmax[h]	-	-	0.26 ± 0.10	0.46 ± 0.29

약어

AUC : 혈중농도-시간곡선하면적

Vss : 체중이 보정된 정상상태의 분포용적

Cmax : 최고 혈중농도

Tmax :최고 혈중농도 도달시간

a 어린이의 경우 회복증가분 및 Cmax가 개별 약동학에 의해 측정되었으므로, 해당 없음. 개별 약동학에 의해 측정된 결과는 괄호 안에 포함되어 있다.

b 소실 추정값이 11.8 mL/(kg·h)인 대상자 1명을 포함하지 않고 계산한 평균 및 표준편차 추정치임. 전체 대상자를 포함한 중간값은 2.78 mL/(kg·h)이다.

10. 임상시험 정보

1) 출혈 시 보충요법 및 출혈의 억제 임상시험

치료 경험이 있는 중증 혈우병 A 환자 총 137명을 대상으로 한 다기관, 공개의 2/3상 임상시험으로 출혈의 예방 및 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 임상시험 계획서에 기재된 투여요건에 따라 이 약을 투여 받은 계획서 순응군(Per-Protocol 군)에서 이 약으로 치료받은 출혈은 총 518건이었다. 이 중 17명에게 나타난 361건의 출혈은 출혈 시 보충요법 군에서 발생하였고, 61명에게 나타난 157건은 예방요법 군에서 발생하였다. 계획서 순응군에서 전체 출혈 치료에 필요한 주입건당 용량의 중간값은 체중 1kg 당 29IU(Q1: 20.0IU; Q3: 39.2IU)였다. 계획서 순응군에서 경증, 중등도, 중증/중대한 출혈 치료에 필요한 주입 건 당 용량의 중간값은 각각 25.5IU/kg(Q1: 16.9IU/kg; Q3: 37.6IU/kg), 30.9IU/kg(Q1: 23.0IU/kg; Q3: 43.1IU/kg), 36.4IU/kg(Q1: 29.0IU/kg; Q3: 44.5IU/kg)였다.

치료받은 시험대상자에게 발생한 총 591건의 출혈이 이 약으로 치료받았으며, 이는 일상적 예방요법이나 출혈 시 보충요법에 배정되어 해당 제품을 1회 이상 투여 받은 안전성 분석군과 동일하게 나타났다. 이중 17명에게 나타난 361건의 출혈은 출혈 시 보충요법 군에서 발생하였고, 75명에게 나타난 230건의 출혈은 일상적 예방요법 군에서 발생하였다. 출혈 억제 유효성은 표 3에 요약되어 있다.

표 3. 출혈 억제 유효성에 대한 요약 (치료받은 시험대상자)

출혈의 원인		전체	관절	비-관절
치료한 출혈건수		591	455	136
출혈 치료에 사용된 주입횟수	1회 주입	85.4%	85.9%	83.8%
	2회 주입	10.8%	10.8%	11.0%
	전체 (1회 내지 2회 주입)	96.2%	96.7%	94.8%
출혈 치료 성공률*	'매우 우수' 내지 '우수'	95.3%	95.8%	93.4%

* '매우 우수(Excellent)'는 완전한 통증 완화 및 출혈의 객관적 징후의 중지를 의미함.
'우수(Good)'은 뚜렷한 통증 완화 및/또는 출혈 징후의 개선을 의미함.
'보통(Fair)'은 1회 주입 후 통증 완화 가능성 및/또는 통증의 경미한 완화 및 출혈 징후의 경미한 개선을 의미함. 완전한 해결을 위해 1회 이상의 추가 주입이 요구된다.
'효과없음(None)'은 개선이 없거나 상태의 악화를 의미함.

2) 일상적 예방요법 임상시험

치료 경험이 있는 중증 혈우병 A 환자 총 159명을 대상으로 한 다기관, 공개의 2/3상 임상시험으로 출혈의 예방 및 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 이 임상시험에서 주 2회 예방 투여요법의 유효성을 출혈 시 보충요법과 비교하고, 출혈 치료 시 지혈 유효성을 측정하였다. 치료 경험이 있는 남성 중증 혈우병 A 환자(PTP, 12세에서 65세) 총 137명에게 이 약을 1회 이상 주입하였다. 137명 중에서 25명은 청소년(12세에서 18세 미만)이었다.

대상자 중 120명은 주 2회 예방적 투여로 이 약을 체중 1kg 당 40-50 IU의 용량을 투여받았고, 17명은 출혈 시 보충요법으로 이 약을 체중 1kg 당 10-60 IU의 용량을 투여받았다. 예방요법의 주입 건당 평균 용량은 체중 1kg 당 44.4(표준편차: 3.9) IU였고, 투여간격의 중간값은 3.6일이었다. 등록 전에 예방적 투여를 받은 경험이 있는 대상자 98명 중 91명(93%)은 임상시험에서 일상적 예방요법을 받는 동안 투여 빈도가 감소하였으며, 감소의 중간값은 33.7%였다(투여간격이 거의 하루 더 늘어남.). 예방요법을 받는 대상자 120명 중 118명(98%)은 용량 조절 없이 시작할 때의 권고 요법을 그대로 유지하였고, 2명은 표적 관절 출혈 때문에 예방요법 기간 동안 용량을 60 IU/kg까지 증량하였다.

치료받은 시험대상자 총 120명은 일상적 예방요법 군에서 주 2회 요법으로 이 약을 투여받았고, 추가 17명은 출혈 시 보충요법 군에서 출혈이 발생했을 때 치료를 받았다. 치료받은 시험대상자에서 연간 출혈률의 중간값(평균)은 출혈 시 보충요법 군이 41.5(40.8)인데 비해, 주 2회 예방요법을 받는 동안은 1.9(4.7)였다(표 4). 계획서 순응군에서 연간 출혈률의 중간값(평균)은 출혈 시 보충요법 군이 41.5(40.8)인데 비해, 주 2회 예방 요법을 받는 동안은 1.9(3.7)였다. 음이항 모형을 사용하여 연간 출혈률을 추산했을 때, 예방요법 군의 대상자가 출혈 시 보충요법 군의 대상자에 비해 연간 출혈률이 유의하게 감소하였다($p<0.0001$).

표 4. 12세 이상에서 치료요법에 따른 연간 출혈률 (치료받은 시험대상자)

출혈의 원인	출혈 시 보충요법		일상적 예방요법	
	중간값	평균 (표준편차)	중간값	평균 (표준편차)
전체	41.5	40.8 (16.3)	1.9	4.7 (8.6)
관절	38.1	34.7 (15.1)	0.0	2.9 (8.0)
비-관절	3.7	6.1 (6.7)	0.0	1.8 (3.0)
자발적 출혈	21.6	26.0 (19.6)	0.0	2.9 (7.1)
외상성	9.3	14.9 (15.3)	0.0	1.8 (3.1)

치료받은 시험대상자 중 일상적 예방요법 군에서 이 약을 투여받은 12세에서 18세 미만의 청소년 23명의 연간 출혈률 중간값(평균)은 2.1(5.2)인데 비해, 18세 이상 97명의 연간 출혈률 중간값(평균)은 1.9(4.6)였다. 연령, 표적 관절의 유무, 임상시험 전 투여요법을

포함하여 조사된 베이스라인 하위집단에 상관없이 두 투여군 간 연간 출혈률이 감소한 것으로 관찰되었다. 예방요법 기간 동안 발생한 출혈의 대부분 (95%)은 경증/중등도였다. 예방요법 군에서는 120명 중 45명(38%)이 출혈을 경험하지 않았고, 120명 중 68명(57%)이 관절 출혈을 경험하지 않았다. 투여요법을 준수한 대상자(계획서 순응군) 101명 중 40명(40%)이 출혈이 없었다. 출혈 시 보충요법 군의 대상자는 모두 관절 출혈을 비롯한 출혈을 경험하였다.

3) 12세 미만 소아 대상자를 대상으로 한 일상적 예방요법 임상시험

치료 경험이 있는 소아 중증 혈우병 A 환자(PTP) 총 73명을 대상으로 한 전향적, 비대조, 다기관 3상 임상시험으로 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였으며, 이 중 66명은 별도의 소아 임상시험에서 이 약을 투여 받았다(6세 미만 32명, 6세에서 12세 미만 34명). 예방적 요법은 40-60 IU/kg의 이 약을 주 2회 투여하는 것으로, 평균 투여량은 51.1 IU/kg이었다. 투여 받은 시험대상자 66명에 대한 전체 연간 출혈률의 중간값은 2.0이었고, 자발적 및 관절 출혈에 대한 연간 출혈률의 중간값은 둘 다 0이었다. 예방요법을 받은 66명 중에서 25명(38%)은 출혈이 없었고, 44명(67%)은 자연 출혈이 없었으며, 48명(73%)은 관절 출혈이 없었다.

소아 임상시험 기간 동안 관찰된 출혈 70건 중 82.9%가 1회 주입으로 억제가 되었고, 91.4%는 1회 내지 2회 주입으로 억제가 되었다. 출혈의 억제는 출혈 70건 중 63건 (90%)이 '매우 우수' 내지 '우수' 로 평가되었다.

4) 수술 전후 관리 임상시험

치료 경험이 있는 중증 혈우병 A 환자 총 26명을 대상으로 한 다기관, 공개의 3상 임상시험으로 수술 또는 기타 침습수술 시, 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

21 명의 혈우병 A 환자에 대해서 21 건의 대수술 시와 5 건의 소수술 시에 이 약을 투약하였고, 수술 이전 기간에는 주요 수술의 경우 환자의 PK 파라미터, 경미한 수술의 경우 IR, 계획된 수술에 필요한 FVIII 목표 수준에 근거하여 개인별로 적절하게 조절하되, 일반적으로 주요 수술은 정상의 80-100%까지, 경미한 수술은 정상의 30-60%까지 FVIII의 혈장 농도가 상승하도록 투여량을 조정하였다. 수술 중 및 수술 후 기간 동안에는 수행된 수술의 종류 및 지혈 어려움의 강도에 따라 결정하되 주요 수술의 경우 수술 후, 주입 전 FVIII 수준은 수술 후 첫 72시간 동안 정상의 80% 이상, 수술 후 4-7일차에는 50% 이상이어야 하고, 8일차부터 퇴원 시까지 FVIII 수준은 30% 이상으로 유지하도록 하였다. 경미의 수술의 경우, 수술 후, 주입 전 FVIII 수준은 시험조사자에 의해 필요하다고 판단된 대로 첫 24시간 이상 동안 정상의 30-60%로 유지되도록 하였다. 이 약의 투여는 치유가 될 때까지 지속되어야 하고, 투여 권고사항의 지침을 따르도록 하였다.

24건의 수술(주요 수술 21건, 경미한 수술 3건)에서의 이 약의 투약 결과, 글로벌 지혈 유효성평가(GHEA)는 모두 우수(exellent)로 평가 받아 비혈우병인이 동일한 유형의 대수술 시 예상되는 출혈양과 비교동등한 수준의 출혈을 보였다.

5) 가교자료

한국인을 포함한 다국가 3상 임상시험에서 한국인과 비-한국인 피험자간에 동일한 계획서에 따라 동일한 용량기준을 적용하였으며, 안전성 및 유효성 결과 측면에서 다음과 같은 유사함을 보여주었다. 한국인 모집단에서 45±5 IU/kg (N=9) 의 용량으로 일주일에 두 번의 예방요법으로 투여한 피험자의 33.3.%는 출혈 에피소드를 경험하지 않았다. 출혈이 없는 피험자의 비율은 비-한국인 피험자의 비율(37.8%)과 유사하였다. 일주일에 두 번, 이 약을 예방요법으로 투여하는 동안 한국인과 비-한국인 피험자간의 ABRs 결과 값을 비교하였을 때 각 평균값은(95% 신뢰구간) 3.2 [1.5;7.1] 및 4.4 [3.4;5.6] 이었다. 스크리닝 시 한국인 모집단에서 비-한국인 비해 관절증 비율이 더 높았음에도 불구하고, 더 낮은 ABRs 결과를 보였다(Joint 및 Arthrophathy비: 한국인 77.8%, 88.9% / 비 - 한국인64.3%, 57.1%). 한국인 모집단에서의 출혈치료는 총 7명의 피험자에서 나타난 47 treated bleeding 에피소드에 대해 excellent or good으로 평가되었고 모든 출혈 에피소드는 한번의 투여 후 해결되었다. 3명의 한국인 피험자에서 나타난 모든 9개의 이상반응은 serious 하지 않았고 치료약과 관련이 없었다.

11. 약리작용

1) 재조합 항혈우병인자(제품명: 애드베이트주)의 페길화한 약으로 효과적인 지혈이 필요한 선천성 혈우병 A 환자에게 결손된 혈액응고 제 8인자를 일시적으로 보충해 주는 약이다. 이 약은 제 8인자 제거 수용체 (LRP1)에 대한 결합을 감소시키는 모분자인 애드베이트를 페길화함으로써 최종 반감기를 연장시킨다.
2) 혈우병 A는 혈액응고 제8인자의 결핍된 질환이며, 이 질환에 의해서 활성화부분트롬보플라스틴 시간(aPTT)에 의해 측정된 환자의 혈액 응고시간이 길어지게 된다. 이 약을 투여하면 유효 투여 기간 동안 aPTT가 정상화된다. 이 약의 투여는 제8인자의 혈장 농도를 증가시키고, 혈우병 A 환자의 응고 결함을 일시적으로 치료할 수 있다.

12. 비임상 정보

1) 안전성약리시험

토끼 및 cynomolgus 원숭이를 대상으로 한 2건의 GLP-준수 in vivo 연구에서 이 약의 혈전형성 가능성 및 체온, 심혈관, 호흡기 파라미터에 미치는 영향을 조사하였다. Wessler et al.에 의해 개발된 토끼 울혈 모형(rabbit stasis model)에서 이 약 900 IU FVIII/kg BW의 명목 용량을 투여하여 최대 예상 임상용량인 100 IU FVIII/kg에 대해 큰 안전역(safety margin)(9배)을 확보할 수 있도록 하였다. 이 약 정맥 투여 후 혈전형성 가능성에 대한 증거가 없었다.

통합 전파원격측정시스템(ITS)을 사용하여 의식이 있고, 구속되지 않은 상태의 cynomolgus 원숭이에 대해 체온, 심혈관, 호흡기 파라미터를 48시간 동안 지속적으로 모니터링하였으며, 투여 24시간 전에 시작하여 투여 후 24시간에 종료하였다. 이 약을

단회 정맥투여로 진행(150 또는 600 IU FVIII/kg)하였을 때, 투여된 두 용량 모두에서 임상 부작용, 심혈관계 또는 호흡기계 부작용을 일으키지 않았다.

2) 반복투여독성시험

이 약 350 또는 700 IU FVIII/kg를 29 일간 격일로(15회 투여) 랫드에 정맥 투여한 다음, 2 주의 회복기간을 가졌다. 1일차와 29일차에 독성동태 코호트로부터 일련의 혈액 검체를 채취하여 전신 독성동태 프로파일을 확인하였다.

최대 700 IU FVIII/kg의 고용량까지 약물-관련 임상 증상 및 체중, 사료 섭취량, 검안경검사, 임상병리검사, 소변검사, 정액검사 또는 장기 중량의 변화가 없었다. PEG에 의해 발생할 가능성이 있는 공포형성을 확인하기 위해 뇌와 척수에 대한 특별 재평가가 수행되었지만 투여받은 동물의 뇌나 척수에서 병리조직학적 변화를 나타내는 어떠한 소견도 보고되지 않았고, 이들 장기에 공포형성이 없는 것을 확인할 수 있었다. 29일차에 FVIII 활성 및 FVIII-결합 PEG의 검출 수준이 낮은 것은 중화항체의 존재와 상관관계가 있었다. 랫드에서 이 약의 NOAEL은 29 일간 격일로 15회 주사한 700 IU FVIII/kg이었다.

cynomolgus 원숭이를 대상으로 실시한 반복투여 독성시험에서 수컷 2마리와 암컷 2마리에게 총 26일 동안 5일마다 1회씩(총 6회 적용) 700 IU FVIII/kg를 정맥주사로 투여하였다. 추가로 수컷 1마리와 암컷 1마리에게 완충액을 투여하였다. 반복투여 동안 임상 징후, 혈액검사 및 임상화학검사, 체중 측정, 장기 중량 , 항체 형성의 징후가 없었고, 실험기간 내내 사망이나 시험 품목 또는 참조 품목 관련 체중 변화도 없었다. 용량 증량 단계 및 반복투여 단계 동안 aPTT가 단축되었고, thrombin-antithrombin 복합체와 D-dimer가 증가하였는데, 이것은 약리학적 특성이고, 이 약과 관련이 있는 것으로 간주되었다. 반복투여 단계 동안 aPTT가 연장되었으며, 이는 항-FVIII 중화항체 형성과 관련이 있을 가능성이 있었다.

이 약을 투여받은 반복투여 단계의 모든 동물에서 human FVIII 및 페길화된 human FVIII에 특이성을 가진 항체가 발생하였다. 또한, 4마리 중 3마리에서 PEG에 대한 항체가 발생하였다. 완충대조액을 투여받은 동물에서는 human FVIII, 페길화된 human FVIII 또는 PEG에 특이성을 가진 항체가 발생하지 않았다. 이 약을 투여받은 4마리 중 2마리에서 human FVIII 활성에 대한 중화항체가 발생하였고, 4마리 중 3마리에서 페길화된 human FVIII 활성에 대한 중화항체가 발생하였다. 다른 모든 동물은 항체 역가가 정량한계보다 낮았다. 이 약에 대한 항체의 형성은 cynomolgus 원숭이에게 이종 사람 단백질을 반복 적용하면 발생할 것으로 예상된 면역반응으로, 다른 비-페길화 FVIII 제품에서도 잘 알려진 사항이다. 항-PEG 항체 형성으로 인한 이상반응은 발생하지 않았다. 결론적으로, 이 약은 NOAEL인 700 IU FVIII/kg의 반복투여에서 내약성이 우수하였다.

cynomolgus 원숭이 대상 반복투여 독성시험에서 이 약을 150, 350 또는 700 IU FVIII/kg 용량 수준으로 4 주 기간 동안 5일마다(총 6회 적용) 동물에게 정맥 투여하였다. 모든 용량 수준에서 실험기간 내내 독성의 징후나 사망이 없었다. 이 약을 투여받은 모든 동물에서 투여 마지막 주 동안 적혈구 파라미터(RBC, HGB, HCT)의 감소와 같은 경미한 소견뿐만 아니라, 토혈(중간용량 투여군 1마리, 고용량 투여군 2마리) 또는 혈종(저용량

투여군 1마리, 중간용량 투여군 1마리, 고용량 투여군 1마리)과 함께 망상적혈구수치의 증가, aPTT의 연장이 나타났다. 이러한 관찰사항은 cynomolgus 원숭이 FVIII 활성의 부분적 감소를 초래했을 가능성이 상당한 내인성 FVIII 에 대한 교차 반응성 항-FVIII 중화항체의 형성에 의해 발생했을 수 있었다. 회복단계의 12일차까지 aPTT의 부분적 회복이 나타났다. 이 약의 영향 때문에 나타난 육안 및 현미경적 소견은 없었다. 뇌와 척수에 대한 특별 병리조직학적 재-검사 결과, 이들 장기에 공포형성이 없는 것으로 확인되었다.

이 약을 투여 받은 모든 동물에서 human FVIII, 페길화된 human FVIII, PEG에 특이성을 가진 투여-관련 결합 항체가 발생하였다. 이 약 투여군 30마리 중 28마리에서 31일차에 측정했을 때, human FVIII에 대한 결합 및 중화항체가 발생하였다. 투여 전 검체에서는 중화항체가 발견되지 않았다. 결합 및 중화항체의 형성은 이 약를 6회 투여 받은 동물의 대부분에서 TK 분석 기간 동안 관찰된 통계적으로 유의한 노출의 감소에도 반영되었다. 29일차의 FVIII 활성 및 FVIII-결합 PEG 수준은 1일차에 비해 감소하였는데, 이는 이 약에 대한 중화항체의 존재와 아주 상관관계가 높았다.

이 약에 대한 항체의 형성은 cynomolgus 원숭이에게 이종 사람 단백질을 반복하여 적용하면 발생할 것으로 예상된 면역반응으로, 비-페길화된 FVIII 제품에서도 잘 알려져 있다. 항-PEG 항체의 형성이 이상반응을 일으키지 않았다. 따라서, 이 연구에서 NOAEL은 고용량인 700 IU FVIII/kg였다.

3) 기타

이 약의 발암가능성을 평가하기 위한 장기간 동물실험은 수행되지 않았으며, 이 약이 유전독성이나 수태능에 미치는 영향을 판정하기 위한 연구는 수행되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 24개월
2~8℃ 보관

1.3 허가조건

1.「약사법」제32조제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항제1호 나목에 따른 재심사대상 품목임.
- 재심사 기간 : 2018.1.31. ~ 2024.1.30.(6년)
- 재심사 신청기간 : 재심사 기간 만료 후 3개월 이내

2.「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)를 준수할 것.

3. 최종 완제품의 실제역가를 제품의 포장에 표시기재사항으로 기재할 것

4. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 않거나 적합한 결과가 제출되지 아니할 경우에는 동 허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 : 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 : 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우) : 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련자료	기타 (의료기기)
신청일자	'16.12.26	'16.12.26	'16.12.27	'16.12.27	-	(외품)'16.12.27 (기기)'16.12.27
보완요청 일자	(보완)'17.04.24 (재보완)'18.01.10	(보완)'17.04.20 (재보완)'18.01.05	'17.07.04	(보완)'17.02.21 (재보완)'17.12.07	-	(외품) - (기기)'17.02.16
보완접수 일자	(보완)'17.10.31 (재보완)'18.01.12	(보완)'17.10.31 (재보완)'18.01.12	'17.09.26	(보완)'17.11.02 (재보완)'18.01.12	-	(외품) - (기기)'17.11.10
최종처리 일자	'18.01.31	'18.01.18	'17.10.24	'18.01.15	-	(외품)'17.02.15 (기기)'17.12.08

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사에 관한 규정(식품의약품안전처고시) 제6조, 제23조제1항, 제27조

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 1) 신규품목 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	자 료 번 호 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		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	X1)	○	○	○	X2)	○	X3)	X3)	X3)	○	○	○	○	X4)	○	○	○	○
면제사유	1) 장기 및 가속시험 자료 제출함, 완제의약품의 가혹시험자료로 원료의약품 특성 파악 가능 2) ICH M3(R2) 가이드라인 및 동물실험에 대한 3R 원칙에 따라 단회독성시험은 설치류, 비설치류(원숭이) 용량증가 반복독성시험으로 대체함 3) 주성분은 세포막을 통과하여 DNA나 염색체 성분 또는 생식세포와 직접 작용하지 않으며 반복투여독성시험 결과 생식기관에서의 독성이 관찰되지 않아 유전, 발암, 생식 독성 평가를 실시하지 않음(ICH S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, 식약처 생물의약품 비임상시험 가이드라인). 4) 혈우병 A 환자의 출혈 억제 및 예방을 위해 단독 처방하는 약물로서 PK/PD 약물상호작용에 관한 자료는 해당사항 없음																																					

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 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 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 기존 시판 중인 유전자 재조합 혈액응고8인자 제제인 에드베이트주의 주성분을 모분자로 하여 폐길화를 통해 반감기를 약 1.5배 개선함으로써 중증 혈우병 A 환자의 예방요법에 있어서 투여 간격을 주 3회에서 주 2회로 줄인 품목임
- 신청단위 중 750, 1500, 3000 의 경우 시험성적 및 안정성에 관한 자료가 미흡하여 삭제
- 식약처 및 EMA의 임상시험 가이드라인에 따라 중증 혈우병 A 환자를 대상으로 1상(약동학 평가) 및 2/3상(PTP Pivotal, Surgery, Pediatric study) 임상시험을 통해 동 제품의 높은 안전성 및 유효성을 확인하였음
- 다만, 고분자(20kDa) 폐길화된 동 제품의 장기 노출 시 안전성이 완전히 확립된 것이 아니므로 재심사 수행을 위한 시판 후 조사계획서 검토 시, 소아에서의 안전성에 대한 장기 추적 조사를 고려하여야 할 것으로 판단됨
- 재심사 부여 : 6년(「의약품 등의 안전에 대한 규칙」 제22조 제1항 제1호 나목)

[약어 및 정의]

- ABR(Annualized Bleeding Rate) : 연간 환산 출혈율
- AE(Adverse Event) : 이상사례
- aPTT(activated Partial Thromboplastin Time)
- AUC(Area Under Curve) : 곡선하면적
- BA(Bioavailability) : 생체이용률
- Cmax : 최고 혈중농도
- On-demand : 출혈 시 투약하여 지혈하는 요법(cf, Prophylaxsis)
- FVIII(coagulation factor 8) : 혈액응고8인자
- IR(Incremental recovery rate) 또는 K : 회복증가분 = (Cmax-Cbase)/Infused drug dose
- MRT(Mean Residence Time) : 평균체류시간
- PD(Pharmacodynamics) : 약력학
- Prophylaxis : 출혈과 상관없이 주기적으로 투약하여 출혈 빈도를 낮추는 요법(cf, Episodic)
- PK(Pharmacokinetics) : 약동학
- PTP(Previously Treated Patient) : 이전에 FVIII 투여 경험이 있는 혈우병 환자
- PUP(Previously Treated Patient) : 이전에 FVIII 투여 경험이 없는 혈우병 환자
- SAS(Safety Analysis Set) 안전성 분석군
- SAE(Serious Adverse Event) : 심각한 이상사례
- Tmax : Cmax도달시간
- t1/2 : 반감기
- WB(Western blot)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 애디노베이트주[루리옥토코그알파페골(혈액응고인자Ⅷ, 유전자재조합)]
- 일반명 : 루리옥토코그알파페골
- 화학명 : Pegylated recombinant Factor Ⅷ

- CAS No : 1417412-83-9
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 339 기타의 혈액 및 체액용약
- 약리작용 기전 : FVⅢ는 Von Willebrand factor에서 분리되어 FIXa 매개의 X인자(FX) 활성화를 위한 공동 인자로 사용되는데, 충분한 양의 칼슘, 인지질, 세포막이 있을 경우 활성화 속도를 도움. 활성화 FX는 FVa와 함께 프로트롬빈을 트롬빈으로 활성화시키고, 이 작용은 피브리노겐을 피브린으로 활성화 시킴으로써 혈소판을 생성하여 지혈을 가능케 함. PEG 성분은 rFVⅢ의 반감기를 증가시키는데, 이는 수용체 매개 청소작용을 둔화시키면서 나타나는 현상임.
- 기타 약물의 간단한 설명 : 애드베이트(유전자재조합 혈액응고인자Ⅷ, 옥토코그알파)에 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 공유 결합하여 제조
- 당해 의약품의 간단한 특장점(효능효과) : 소아, 청소년 및 성인 혈우병 A 환자(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍)에서 다음의 경우에 사용된다.
  - 출혈 시 보충요법(on-demand) 및 출혈의 억제
  - 수술전후 관리
  - 출혈 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)

  이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용되지 않는다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 기 허가품목인 애드베이트주(유전자재조합 혈액응고인자 Ⅷ, 옥토코그알파)에 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol, PEG)를 공유결합하여 약리학적 및 약학적 특성을 개선시킴(PEG 결합을 통해 반감기 개선)
- rFVⅢFc 분자량은 280 kDa이며, 페길화 분자량은 약 330 kDa임
- 국외 허가현황 : 미국(2015.11.13.), 일본(2016.03.28.), 스위스(2016.09.06.)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- A형 혈우병은 주로 남성에서 발생되는 X 염색체 연관 출혈 이상이며, 기능적 FVⅢ의 결핍이 특징임. 전 세계적으로 A형 혈우병 발생율은 생존 남아 5000명 당 1건으로 세계혈우병연맹(WFH)에 A형 혈우병 환자 약 142.000명이 알려져 있지만, 개발도상국에서 혈우병 환자의 대부분(75%)은 진단되지 않은 상태임
- 혈우병은 내인성인자 활성 레벨에 근거하여 중증(<1% 활성), 중등도(1~5% 활성), 경증(>5%~40%)로 범주 구분이 가능하며, 중증의 혈우병 A 환자들은 전체 혈우병 환자의 약 30~50%를 차지함. 중등도 혈우병A 환자들은 전체 혈우병 환자의 약 10~20%를 차지하며, 경증의 혈우병 A환자들은 전체 환자의 약 20~50%를 차지함
- 중증의 혈우병을 가진 사람은 경미한 외상 후 또는 자연발생적으로 빈번한 출혈 사례를 경험하며, 이러한 출혈 사례는 급성으로 생명을 위협하거나 쇠약성 장기합병증을 초래할 수 있음. 징후 및 증상에는 관절종창, 관절 및 근육 통증, 그리고 점막 및 위장관 출혈이 포함됨. 두 개내 출혈은 장애와 사망을 초래할 수 있고, 혈우병 환자들에서 출혈성 사망의 주요 원인임
- A형 혈우병에 대한 현재 치료법

  : 현재 완벽한 치료법은 없으며 현재의 치료법은 혈장유래 FVⅢ(pdVⅢ) 또는 재조합 FVⅢ(rFVⅢ) 제품에 의한 응고인자 대체요법에 초점을 맞추고 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 고분자(20kDa) 폐길화된 동 제품의 장기 노출 시 안전성이 완전히 확립된 것이 아니므로 재심사 수행을 위한 시판 후 조사계획서 검토 시, 소아에서의 안전성에 대한 장기 추적 조사를 고려하여야 할 것으로 판단됨

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 거주 한국인(9명) 대상 치료적 확증 시험자료 제출(#261201)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명: 루리옥토코그알파페골
- 화학명: Pegylated recombinant Factor Ⅷ

2.1.2. 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도시험, 순도시험, 페길화 정도 및 총 PEG, Free FVIII 서브유닛, 트롬빈 절단에 따른 PEG의 분포)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 만니톨, 트레할로스이수화물, 염화나트륨, 히스티딘, 트로메타민, 염화칼슘이수화물, 폴리소르베이트80, 글루타치온

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성) ■기타(재구성시간, 순도시험, 본 빌레브란트 인자(vWF) 결합, Free FVIII 서브유닛)

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 원료 및 완제의약품에 대한 품질 자료 검토 결과는 적합함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 원료의약품의 안정성 시험은 -80±10℃에서 24개월 동안 , 가속 조건인 -25±5℃에서 6개월 혹은 12개월 동안, -40±5℃에서 9개월~12개월 동안 수행되었음. 안정성 시험항목으로는 성상, pH, 확인(WB), 순도(응집물, Free PEG), FVIII 특이활성(비색법, 응고법), FVIII 활성(비색법, 응고법), 단백질 함량, 페길화 정도 및 총 PEG, free FVIII 서브유닛, 트롬빈 단편의 PEG의 분포, 디아미드화(deamidation, 적합성 벳치만 수행)가 설정되었음.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-80±10℃	1L PFA병	24개월 기준 내 적합
가속시험	-25±5℃	1L PFA병	2개월부터 out of spec. 확인
	-40±5℃	1L PFA병	9~12개월 기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3° C→30℃/65% RH	Type I glass vial, Stopeers(butyl rubber formulation, Teflon coated)	24개월 기준 내 적합(이 기간 내에 실온(30℃ 이하)에서 보관 가능)
가속시험	40℃/75% RH	Type I glass vial, Stopeers(butyl rubber formulation, Teflon coated)	2개월부터 out of spec. 확인

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 의약품 등의 안정성시험 기준(식약처 고시 제2016-60호, 2016.6.30.)에 적합한 원료의약품 및 완제의약품에 관한 안정성시험자료 제출하여 적합함.

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

시험종류	종	군당마리수	투여경로	투여기간	투여량(IU/Kg)	시험결과
반복투여	랫드	♂20/♀20	정맥	1회/2일, 4주(총15회)	0/350/700	-독성학적인 변화 없음 -27일째 350IU/Kg 군에서 1마리 사망하였으나 약물과 관련이 없는 것으로 판단됨
	원숭이	♂5/♀5	정맥	1회/5일, 4주(총6회)	0/150/350/700	-독성학적인 변화 없음 -모든 투약군에서 aPTT 연장(8인자 중화항체의 형성에 기인한 것으로 판단됨 → 31일째 30마리 중 2마리)
국소내성	토끼	♂2/♀2	정맥, 동맥, 부정맥	단회	정맥, 동맥 : 5 mL/마리 부정맥 : 0.5 mL/마리	-정맥, 동맥, 부정맥 투여에 대해 우수한 내성을 가짐

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- ICH M3(R2) 가이드라인 및 동물실험에 대한 3R 원칙에 따라 단회독성시험은 설치류, 비설치류(원숭이) 용량증가 반복독성시험으로 대체함

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 이 약 350 또는 700 IU FVIII/kg를 29 일간 격일로 (15회 투여) 랫드에 정맥 투여한 다음, 2 주의 회복기간을 가졌다. 1일차와 29일차에 독성동태 코호트로부터 일련의 혈액 검체를 채취하여 전신 독성동태 프로파일을 확인하였다.
- 최대 700 IU FVIII/kg의 고용량까지 약물-관련 임상 증상 및 체중, 사료 섭취량, 검안경검사, 임상병리검사, 소변검사, 정액검사 또는 장기 중량의 변화가 없었다. PEG에 의해 발생할 가능성이 있는 공포형성을 확인하기 위해 뇌와 척수에 대한 특별 재평가가 수행되었지만 투여받은 동물의 뇌나 척수에서 병리조직학적 변화를 나타내는 어떠한 소견도 보고되지 않았고, 이들 장기에 공포형성이 없는 것을 확인할 수 있었다. 29일차에 FVIII 활성 및 FVIII-결합 PEG의 검출 수준이 낮은 것은 중화항체의 존재와 상관관계가

있었다. 랫드에서 이 약의 NOAEL은 29 일간 격일로 15회 주사한 700 IU FVIII/kg이었다.

- cynomolgus 원숭이를 대상으로 실시한 반복투여 독성시험에서 수컷 2마리와 암컷 2마리에게 총 26일 동안 5일마다 1회씩(총 6회 적용) 700 IU FVIII/kg를 정맥주사로 투여하였다. 추가로 수컷 1마리와 암컷 1마리에게 완충액을 투여하였다. 반복투여 동안 임상 징후, 혈액검사 및 임상화학검사, 체중 측정, 장기 중량 , 항체 형성의 징후가 없었고, 실험기간 내내 사망이나 시험 품목 또는 참조 품목 관련 체중 변화도 없었다. 용량 증량 단계 및 반복투여 단계 동안 aPTT가 단축되었고, thrombin-antithrombin 복합체와 D-dimer가 증가하였는데, 이것은 약리학적 특성이고, 이 약과 관련이 있는 것으로 간주되었다. 반복투여 단계 동안 aPTT가 연장되었으며, 이는 항-FVIII 중화항체 형성과 관련이 있을 가능성이 있었다.
- 이 약을 투여 받은 반복투여 단계의 모든 동물에서 human FVIII 및 페길화된 human FVIII에 특이성을 가진 항체가 발생하였다. 또한, 4마리 중 3마리에서 PEG에 대한 항체가 발생하였다. 완충대조액을 투여받은 동물에서는 human FVIII, 페길화된 human FVIII 또는 PEG에 특이성을 가진 항체가 발생하지 않았다. 이 약을 투여받은 4마리 중 2마리에서 human FVIII 활성에 대한 중화항체가 발생하였고, 4마리 중 3마리에서 페길화된 human FVIII 활성에 대한 중화항체가 발생하였다. 다른 모든 동물은 항체 역가가 정량한계보다 낮았다. 이 약에 대한 항체의 형성은 cynomolgus 원숭이에게 이종 사람 단백질을 반복 적용하면 발생할 것으로 예상된 면역반응으로, 다른 비-페길화 FVIII 제품에서도 잘 알려진 사항이다. 항-PEG 항체 형성으로 인한 이상반응은 발생하지 않았다. 결론적으로, 이 약은 NOAEL인 700 IU FVIII/kg의 반복투여에서 내약성이 우수하였다.
- cynomolgus 원숭이 대상 반복투여 독성시험에서 이 약을 150, 350 또는 700 IU FVIII/kg 용량 수준으로 4 주 기간 동안 5일마다(총 6회 적용) 동물에게 정맥 투여하였다. 모든 용량 수준에서 실험기간 내내 독성의 징후나 사망이 없었다. 이 약을 투여받은 모든 동물에서 투여 마지막 주 동안 적혈구 파라미터 (RBC, HGB, HCT)의 감소와 같은 경미한 소견뿐만 아니라, 토혈 (중간용량 투여군 1마리, 고용량 투여군 2마리) 또는 혈종 (저용량 투여군 1마리, 중간용량 투여군 1마리, 고용량 투여군 1마리)과 함께 망상적혈구수치의 증가, aPTT의 연장이 나타났다. 이러한 관찰사항은 cynomolgus 원숭이 FVIII 활성의 부분적 감소를 초래했을 가능성이 상당한 내인성 FVIII 에 대한 교차-반응성 항-FVIII 중화항체의 형성에 의해 발생했을 수 있었다. 회복단계의 12일차까지 aPTT의 부분적 회복이 나타났다. 이 약의 영향 때문에 나타난 육안 및 현미경적 소견은 없었다. 뇌와 척수에 대한 특별 병리조직학적 재-검사 결과, 이들 장기에 공포형성이 없는 것으로 확인되었다.
- 이 약을 투여 받은 모든 동물에서 human FVIII, 페길화된 human FVIII, PEG에 특이성을 가진 투여-관련 결합 항체가 발생하였다. 이 약 투여군 30마리 중 28마리에서 31일차에 측정했을 때, human FVIII에 대한 결합 및 중화항체가 발생하였다. 투여 전 검체에서는 중화항체가 발견되지 않았다. 결합 및 중화항체의 형성은 이 약를 6회 투여 받은 동물의 대부분에서 TK 분석 기간 동안 관찰된 통계적으로 유의한 노출의 감소에도 반영되었다. 29일차의 FVIII 활성 및 FVIII-결합 PEG 수준은 1일차에 비해 감소하였는데, 이는 이 약에 대한 중화항체의 존재와 아주 상관관계가 높았다.
- 이 약에 대한 항체의 형성은 cynomolgus 원숭이에게 이종 사람 단백질을 반복하여 적용하면 발생할 것으로 예상된 면역반응으로, 비-페길화된 FVIII 제품에서도 잘 알려져 있다. 항-PEG 항체의 형성이 이상반응을 일으키지 않았다. 따라서, 이 연구에서 NOAEL은 고용량인 700 IU FVIII/kg였다.

4.2.3. 유전독성시험

- 주성분은 세포막을 통과하여 DNA나 염색체 성분과 직접 작용하지 않아 유전독성 평가를 실시하지 않음(ICH S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, 식약처 생물의약품 비임상시험

가이드라인).

4.2.4. 발암성시험

- 주성분은 세포막을 통과하여 DNA나 염색체 성분과 직접 작용하지 않아 발암독성 평가를 실시하지 않음(ICH S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, 식약처 생물의약품 비임상시험 가이드라인).

4.2.5. 생식발생독성시험자료

- 주성분은 세포막을 통과하여 생식세포와 직접 작용하지 않으며 반복투여독성시험 결과 생식기관에서의 독성이 관찰되지 않아 생식독성 평가를 실시하지 않음(ICH S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, 식약처 생물의약품 비임상시험 가이드라인).

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 국소내성은 랫드 및 cynomolgus 원숭이를 대상으로 한 반복투여 독성시험 기간 동안 평가되었다. 동물의 주사부위에 대한 현미경적 소견은 대조군과 동일하였고, 정맥주사 후 예상되는 정상적인 반응과 일치하였다. 2000 IU FVIII/5 mL 바이알 역가에서 BAX 855의 국소내성을 조사하기 위해 토끼에 대한 연구가 1건 추가로 수행되었다. BAX 855는 명목 역가 2000 IU FVIII/5 mL 바이알을 정맥주사(예정 임상 투여경로), 동맥주사, paravenous 투여 시, 내약성이 우수하였다.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 이 약은 랫드와 원숭이에서 시험 최고 용량 수준에서도 독성이 관찰되지 않았다. 이종 사람 단백질 약물에 대해 예상된 대로, 이 약의 반복투여 결과, 동물 모형에서 사람 FVIII 또는 PEG에 특이적인 항-약물 항체 및 FVIII 활성을 중화하는 항체가 형성되었다.

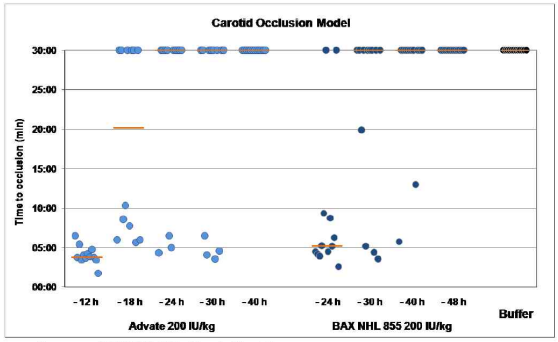
5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 약리작용에 관한 자료로 3건의 효력시험자료, 2건의 안전성약리시험자료, 4건의 ADME 자료를 제출하였으며, 관련 규정에 따른 제출자료의 요건을 충족하였음.

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

구분	제목	시험방법	시험결과
In vitro	Activated partial prohtrombin time in cynomolgus monkey and rat plasma spiked with BAX855	BAX855가 Spiking 된 원숭이, 랫드, 사람 혈장에서 aPTT 측정	BAX855 농도에 비례적으로 원숭이, 랫드, 사람 혈장에서의 aPTT(혈액응고시간) 값이 줄어들음

<table>
<tr>
<td rowspan="2">In vivo</td>
<td>Efficacy of BAX855 in the tail-tip bleeding model in FVIII ko mice</td>
<td>혈우병 생쥐에 시험약을 정맥 투여(200IU/Kg)한 다음 꼬리 끝을 절단 후 혈액 손실량 측정</td>
<td>
Table 1 – Summary of total blood loss [mg]
<table>
<tr><th>Item</th><th>N</th><th>Mean</th><th>Median</th><th>SD</th><th>Minimum</th><th>Maximum</th></tr>
<tr><td>Advate -18h</td><td>16</td><td>310.4</td><td>121.0</td><td>97.2</td><td>4.0</td><td>1053.0</td></tr>
<tr><td>Advate -24h</td><td>16</td><td>627.7</td><td>849.5</td><td>117.8</td><td>0.0</td><td>1116.0</td></tr>
<tr><td>Advate -30h</td><td>16</td><td>613.2</td><td>775.0</td><td>94.1</td><td>70.0</td><td>1033.0</td></tr>
<tr><td>Advate -40h</td><td>16</td><td>479.7</td><td>427.0</td><td>105.3</td><td>0.0</td><td>1015.0</td></tr>
<tr><td>BAX NHL 855 -30h</td><td>16</td><td>375.0</td><td>73.0</td><td>105.1</td><td>0.0</td><td>975.0</td></tr>
<tr><td>BAX NHL 855 -40h</td><td>16</td><td>445.1</td><td>436.0</td><td>95.7</td><td>1.0</td><td>910.0</td></tr>
<tr><td>BAX NHL 855 -48h</td><td>16</td><td>632.2</td><td>818.0</td><td>85.9</td><td>45.0</td><td>955.0</td></tr>
<tr><td>Buffer -5min</td><td>16</td><td>949.0</td><td>950.5</td><td>22.2</td><td>735.0</td><td>1062.0</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>Efficacy of BAX855 in the carotid occlusion model in FVIII ko mice</td>
<td>혈우병 생쥐에 시험약을 정맥 투여한 다음 좌경동맥 절단 후 혈관폐색까지 시간 측정</td>
<td>


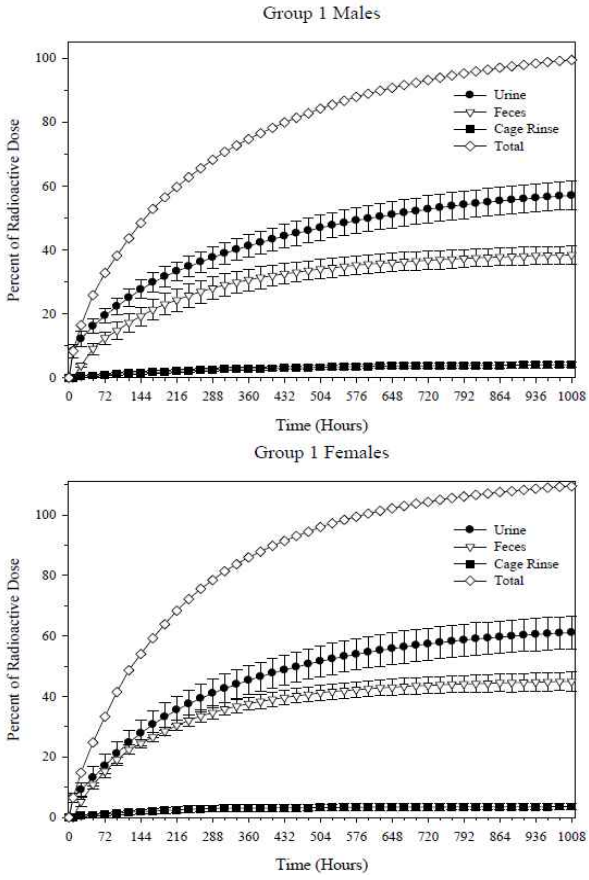
--- median; groups BAX NHL 855 -54 and -64 not shown
</td>
</tr>
</table>

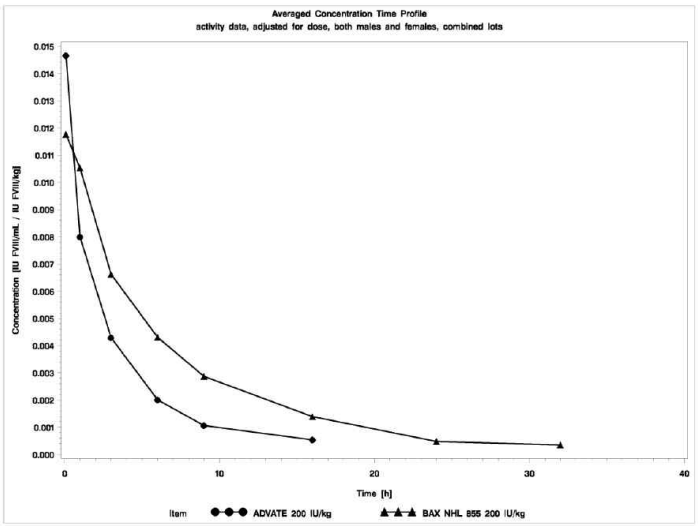
5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

시험항목	세부항목	동물종	투여경로	투여량(IU/Kg)	시험결과
심혈관계 호흡기계	임상증상, 몸무게, 체온, 호흡속도, 흉곽내압, 심전도, 혈압	원숭이	정맥	0/150/600	-심혈관계 및 호흡기계에 미치는 유해한 영향 없음
혈전생성능	혈전생성능(Wessler score)	토끼	정맥	0/900	-혈전생성이 확인되지 않음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

<table>
<tr><th rowspan="2">종</th><th rowspan="2">군당 마리수</th><th rowspan="2">투여</th><th colspan="2">투여용량(IU/Kg)</th><th rowspan="2">시험결과</th></tr>
<tr><th>BAX855</th><th>ADVATE</th></tr>
<tr>
<td>원숭이</td>
<td>♂2/♀2</td>
<td>단회, 정맥</td>
<td>350/700/ 1,500</td>
<td>350</td>
<td>
<table>
<tr><th>Treatment</th><th>Lot</th><th>Nominal dose [IU/kg]</th><th>Actual dose [IU/kg]</th><th>Study day</th><th>N</th><th>T_{max} [min]</th><th>C_{max} [IU/ml]</th><th>IVR [%]</th><th>IR [(IU/ml)/ (IU/kg)]</th><th>AUC_{0-last} [IU/ml×h]</th><th>$AUC_{0-\infty}$ [IU/ml×h]</th><th>Initial half-life [hours]</th><th>Terminal half-life [hours]</th><th>MRT [hours]</th><th>Cls [ml/h/kg]</th><th>Vss [ml/kg]</th></tr>
<tr><td>Advate rAHF-PFM</td><td>LE01J028AH</td><td>350</td><td>404</td><td>1</td><td>4</td><td>5 (5-5)</td><td>8.69 (6.61-11.4)</td><td>86 (65.4-113)</td><td>0.0215 (0.0164-0.0283)</td><td>47.2 (20.4-109)</td><td>49.7 (21.1-117)</td><td>1.61 (0.46-5.61)</td><td>5.72 (1.12-29.1)</td><td>7.46 (1.75-31.8)</td><td>8.13 (3.45-19.1)</td><td>60.6 (33.3-110)</td></tr>
<tr><td>BAX NHL 855</td><td>F8-855-09.022</td><td>350</td><td>347</td><td>1</td><td>4</td><td>5 (5-5)</td><td>7.19 (4.91-10.6)</td><td>82.9 (56.5-122)</td><td>0.0207 (0.0141-0.0304)</td><td>60.8 (44.7-82.9)</td><td>63.9 (47.2-86.6)</td><td>5.03 (3.3-7.67)</td><td>9.03 (6.67-12.2)</td><td>10.7 (9.33-12.3)</td><td>5.43 (4.01-7.35)</td><td>58.1 (45.1-75)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>700</td><td>693</td><td>1</td><td>4</td><td>5 (5-5)</td><td>14.3 (11.5-17.9)</td><td>82.8 (66.4-103)</td><td>0.0207 (0.0166-0.0258)</td><td>105 (56.7-194)</td><td>110 (62.4-195)</td><td>4.27 (1.87-9.77)</td><td>8.02 (5.08-12.7)</td><td>10.1 (6.08-16.6)</td><td>6.28 (3.55-11.1)</td><td>63.2 (49.9-80)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>1500</td><td>1457</td><td>8</td><td>4</td><td>5 (5-30)</td><td>25.5 (20.5-31.7)</td><td>70 (56.3-87.2)</td><td>0.0175 (0.0141-0.0218)</td><td>158 (99.4-250)</td><td>160 (103-248)</td><td>2.94 (1.18-7.28)</td><td>8.03 (5.5-11.7)</td><td>9.63 (8.18-11.3)</td><td>9.13 (5.86-14.2)</td><td>87.9 (52.7-147)</td></tr>
<tr><td></td><td>F8-855-09.023</td><td>350</td><td>359</td><td>8</td><td>4</td><td>5 (5-30)</td><td>8.46 (6.4-11.2)</td><td>94.3 (71.3-125)</td><td>0.0236 (0.0178-0.0311)</td><td>76.5 (37.5-156)</td><td>82.7 (40.7-168)</td><td>2.48 (0.61-9.98)</td><td>9.83 (3.94-24.5)</td><td>12.3 (5.83-26)</td><td>4.34 (2.13-8.83)</td><td>53.4 (36.2-78.7)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>700</td><td>772</td><td>1</td><td>4</td><td>5 (5-30)</td><td>15.1 (11.9-19.2)</td><td>78.3 (61.7-99.5)</td><td>0.0196 (0.0154-0.0249)</td><td>165 (84.9-321)</td><td>172 (90.7-327)</td><td>4.91 (1.26-19.1)</td><td>12.6 (4.09-38.7)</td><td>14 (6.99-28)</td><td>4.48 (2.36-8.51)</td><td>62.7 (50.8-77.6)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>1500</td><td>1540</td><td>8</td><td>4</td><td>5 (5-5)</td><td>32.8 (30.6-35.1)</td><td>85.1 (79.5-91.1)</td><td>0.0213 (0.0199-0.0228)</td><td>298 (174-509)</td><td>307 (179-525)</td><td>5.25 (2.41-11.5)</td><td>10.4 (7.57-14.2)</td><td>12.2 (8.98-16.6)</td><td>5.02 (2.93-8.61)</td><td>61.4 (44.7-84.3)</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>랫드</td>
<td>-</td>
<td>단회,
정맥</td>
<td>1mg/Kg,
방사선동
위원소로
표지</td>
<td></td>
<td>
Mean cumulative percent of radioactive dose in urine, feces, and cage rinse at specified intervals after a single intravenous administration of [^{3}H]PEG-rFVIII (USHLUFB09012PSR) to male and female rats (Group 1, 1 mg/kg)


</td>
</tr>
<tr>
<td>랫드</td>
<td>♂4/♀4</td>
<td>단회,
정맥</td>
<td>200</td>
<td>200</td>
<td>
Table 2: Summary of dose-adjusted pharmacokinetic endpoints
<table>
<tr><th rowspan="2">Item</th><th colspan="8">Pharmacokinetic Variable (dose adjusted)</th></tr>
<tr><th>dose-adjusted $AUC_{0\text{-tlast}}$ [h*IU/mL / IU/kg]</th><th>dose-adjusted $AUC_{0\text{-}\infty}$ [h*IU/mL / IU/kg]</th><th>MRT [h]</th><th>terminal half life [h]</th><th>C_{max} [IU/mL]</th><th>IVR [%]</th><th>CL [mL/h/kg]</th><th>Vss [mL/kg]</th></tr>
<tr><td>BAX NHL 855 (results pooled)</td><td>0.0797</td><td>0.0818</td><td>7.9</td><td>5.9</td><td>2.2</td><td>56.3</td><td>12.2</td><td>96.1</td></tr>
<tr><td>ADVATE</td><td>0.0421</td><td>0.0452</td><td>4.9</td><td>4.3</td><td>3.3</td><td>69.5</td><td>22.1</td><td>109.4</td></tr>
</table>
Figure 1: Average concentration time profile for FVIII


</td>
</tr>
</table>

랫드	♂4/♀4	단회, 정맥	200/350/700	200	

Table 5 Primary PK endpoints for FVIII antigen[1]

Item Lot Number	Target dose FVIII activity IU/kg BW	Actual dose FVIII antigen U/kg BW	Dose-adjusted $AUC_{0\text{-tlast}}$ (h*U /mL/U/kg)	C_{max} (U/mL)	MRT (h)	Terminal HL (h)
Advate LE01J028AH	200	156.6	0.05	2.4	6.2	5.5
BAX NHL 855 F8-855-09.022 F8-855-09.026 (pooled)	200	145.4	0.071	1.9	7.5	6.1
F8-855-09.022	350	260.3	0.084	5.4	7.9	7.5
F8-855-09.022	700	504.8	0.06	8.3	6.7	6.9

Table 6 Secondary PK endpoints for FVIII antigen[2]

Item Lot Number	Target dose FVIII activity IU/kg BW	Actual dose FVIII antigen U/kg BW	Dose-adjusted $AUC_{0\text{-}\infty}$ (h*U /mL/U/kg)	CL (mL/h/kg)	Vss (mL/kg)	IR (U/mL / U/kg)	IVR (%)	Initial HL (h)
Advate LE01J028AH	200	156.6	0.052	19.1	117.3	0.015	47.1	1.5
BAX NHL 855 F8-855-09.022 F8-855-09.026 (pooled)	200	145.4	0.075	13.3	100.1	0.013	41.7	3.0
BAX NHL 855 F8-855-09.022	350	260.3	0.086	11.6	91.6	0.021	65.1	1.5
BAX NHL 855 F8-855-09.022	700	504.8	0.061	16.3	108.9	0.016	51.4	1.4

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 이 약의 활성과 혈액응고시스템과의 상호작용은 cynomolgus 원숭이, 랫드, 사람에서 채취된 혈장에서 활성화부분트롬빈시간의 용량-의존적 감소를 입증한 in vitro 분석에서 밝혀졌다.
- 이 약은 일차 약력학 모형에서 동등한 용량의 애드베이트보다 효능이 연장된 것으로 나타난다.
- 안전성 약리시험에서 이 약은 모든 시험 용량에서 혈전형성 가능성이 없고, 호흡기 및 심혈관 기능에 미치는 부정적 영향이 없는 것으로 나타났다.
- 약동학시험에서 이 약은 마우스, 랫드, cynomolgus 원숭이에서 애드베이트에 비해 약동학적 행태가 향상된 것으로 나타났다.
- 이 약은 최대 2000 IU FVIII/5 mL 바이알의 명목 역가로 정맥주사(예상 임상 투여 경로), 동맥주사, paravenous 투여 시 내약성이 우수하였다.
- 조직 교차 반응성 연구 결과, 사람 조직에서 고친화성 항-PEG 항체의 교차- 반응 가능성이 거의 없는 것으로 확인되었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

단계	시험#	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법
1상	261101 (종료)	약동학 평가, 내약성	전향적, 공개, 교차, 용량증가	-중증, 18~60세, 남성, ED≥150 PTP -FAS : 18명 -SAS : 19명	-Cohort 1 : 애디노베이트 또는 애드베이트 30±3IU/kg, 정맥 볼루스, 단회 -Cohort 2 : 애디노베이트 또는 애드베이트 60±6IU/kg, 정맥 볼루스, 단회
2/3상 (Pivotal)	261201 (종료)	Prophylaxis와 On-demand 간의 ABR 비교	전향적, 비대조, 2개군, 공개, 다기관	-중증, ED≥150인 12~58세 PTP -FAS : 138명 -PPS : 118명 -SAS : 137명	○PK -애디노베이트 및 애드베이트 : 45±5IU/kg, 정맥 볼루스, 단회 ○안전성·유효성(BAX855) -Prophylaxis : 45±5IU/kg, 주2회, 정맥 볼루스, 단회 -On-demand : 10~60±5IU/kg, 정맥 볼루스, 단회
3b상 (Continuation)	261301 (진행중)	억제항체 생성률에 근거한 BAX855의 안전성 평가, 자연출혈의	전향적, 공개, 다기관	-계획 : 약250명 -다른 BAX855 임상시험 참가 완료자 -BAX855 투여 받은 적이 없는 경우 :	○Prophylaxis(고정) -12세 이상 : 45±5IU/kg(최대 80IU/kg까지 증량될 수 있음), 정맥 볼루스, 주2회 -12세 미만 : 50±10IU/kg(최대 80IU/kg까지 증량될 수 있음), 정맥 볼루스, 주2회

단계	시험#	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법
		ABR에 근거한 BAX855의 유효성 평가		중증, 소아 또는 75세 이하 성인, ED≥50인 6세 이하 PTP 또는 ED≥150인 6세 이상 PTP	○Prophylaxis(개인별 PK 자료에 근거한 맞춤형) -혈장 8인자농도를 3% 이상 유지, 80IU/kg 또는 8인자 피크농도의 200%를 초과해서는 안됨
3상 (Surgery)	261204 (진행중, 중간 CSR 완료('15.03))	수술전후 지혈 유효성 평가	전향적, 비대조 공개, 다기관	-계획 : 약40명 50건 수술(주요수술 5명 10건 이상 포함) -중간 CSR : 16명(경미한 수술 4건, 주요수술 11건)	-경미한 수술 : 30~60%(피험자의 PK에 근거) -주요수술 : 80~100%(피험자의 PK에 근거)
3상 (Pediatric)	261202 (종료)	억제항체의 발생률 평가	전향적, 비대조 공개, 다기관	-총66명(6~12세 32명, 6세 미만 34명)	○Prophylaxis -애디노베이트 : 50±10IU/kg, 주2회, 정맥 볼루스 ○PK -애디노베이트 및 애드베이트 : 60±5IU/kg, 정맥 볼루스
3상 (PROPEL)	261303 (진행중)	2가지 상이한 최저농도를 목표로 한 Prophylaxis에서 6개월간 ABR이 0인 피험자의 비율 비교	전향적, 무작위, 다기관	-다른 BAX855 임상시험 참가 완료자 또는 261302에서 전환 -BAX855 투여 받은 적이 없는 경우 : 중증, ED≥150인 12~65세 PTP	-PK 자료에 근거하여 최저농도를 1~3%(2회/주) 또는 8~12%(격일)로 유지
3상 (PUP)	261203 (진행중, FSI('15.11))	억제항체의 발생률 평가	전향적, 공개, 다기관	-계획 : 약120명 -중증, ED<3인 6세 미만 PUP	○Prophylaxis : 25~80IU/kg(3세미만 및 2회 이하 관절 출혈 시 개시) ○Surgery : 261204 참고 ○ITI : 100~200IU/kg, daily 또는 50IU/kg, 3회/주

※ PROPEL : PROspective, randomized, multi-center study comparing the safety and efficacy of ADYNOVATE® following PK-guided prophylaxis targeting two different factor Eight trough Levels in subjects with severe hemophilia A.

6.2. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.2.1. 성인

- 성인에서 애디노베이트(BAX855)와 애드베이트 간의 Cmax 값은 거의 유사하여 IR 값 또한 유사함
- 하지만 T1/2에 있어서 애디노베이트가 애드베이트의 약 1.37(30±3IU/kg), 1.50(60±6IU/kg) 배 늘어남으로 인해 AUC 값이 약 1.69(30±3IU/kg), 1.51(60±6IU/kg) 배 늘어남

단계	시험#	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법
1상	261101 (종료)	약동학 평가, 내약성	전향적, 공개, 교차, 용량증가	-중증, 18~60세, 남성, ED≥150 PTP -FAS : 18명 -SAS : 19명	-Cohort 1 : BAX855 또는 ADVATE 30±3IU/kg, 정맥 볼루스, 단회 -Cohort 2 : BAX855 또는 ADVATE 60±6IU/kg, 정맥 볼루스, 단회

Parameter	Cohort 1(30±3IU/kg)		Cohort 2(60±6IU/kg)	
	애디노베이트	애드베이트	애디노베이트	애드베이트
AUC0-t(IU×h/dL)	1501.87±417.069	836.04±270.744	3054.11±752.179	1910.69±560.848
AUC0-∞(IU×h/dL)	1540.64±432.443	913.04±314.282	3096.08±736.259	2055.58±597.858
AUMC0-∞(IU×h2/dL)	29548.48±12849.025	12430.25±6251.361	69664.82±26899.235	32276.94±14800.882
AUC0-120h(IU×h/dL)	1501.87±417.069	NA	3045.18±744.413	NA

$T_{1/2}$(h)	13.60±2.786	9.90±1.702	16.64±3.597	11.11±1.835
$TD_{1/2}$(h)	8.19±2.202	6.55±4.571	13.36±4.354	7.47±2.302
MRT(h)	18.41±3.875	12.88±2.894	21.86±3.791	15.14±2.882
CL(dL/(kg×h))	0.0215±0.00721	0.0377±0.01538	0.0198±0.00408	0.0315±0.00915
Mean Vss(dL/kg)	0.3760±0.06854	0.4533±0.09936	0.4223±0.04747	0.4609±0.09544
Cmax(IU/dL)	82.88±16.479	78.38±20.325	146.75±23.057	141.00±32.523
Tmax(h)	0.60±0.263	0.58±0.174	1.11±1.219	0.75±0.257
IR(IU/dL:IU/kg)	2.73±0.586	2.58±0.658	2.49±0.378	2.34±0.543

6.4.2. 소아

- 소아에서도 마찬가지로 애디노베이트와 애드베이트 간의 Cmax 및 IR은 각각 114.8 및 1.9로 동일함
- 하지만 T1/2에 있어서 애디노베이트가 애드베이트의 약 1.37(30±3IU/kg), 1.50(60±6IU/kg)배 늘어남
- 애디노베이트(BAX855)와 애드베이트 모두 소아에서 연령 별(6세 미만과 6~12세) Cmax 값 및 IR 값 차이는 거의 없으나 성인(18~60세) 간에는 차이를 보이고 있음

단계	시험#	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법
3상 (Pediatric)	261202 (종료)	억제항체의 발생률 평가	전향적, 비대조 공개, 다기관	-총66명(6~12세 32명, 6세 미만 34명), PTP	○Prophylaxis -BAX855 : 50±10IU/kg, 주2회, 정맥 볼루스 ○PK -BAX855 및 ADVATE : 60±5IU/kg, 정맥 볼루스

Parameter	애디노베이트				애드베이트			
	6세 미만	6~11세	12~17세	18~60세	6세 미만	6~12세	12~17세	18~60세
$T_{1/2}$(h)	11.8±2.43	12.4±1.67	15.1±4.08	16.4±5.37	9.2±2.74	9.8±1.83	9.5±2.45	10.8±2.08
	12.1±2.03		16.64±3.597		9.56±2.26		11.11±1.835	
C_{max}	114.8±29.99	114.8±32.59	100.3±42.27	104.5±24.54	118.6±48.75	111.9±17.37	88.9±28.64	117.1±20.39
	114.8±30.92		146.75±23.057		114.8±34.08		141.00±32.523	
IR(IU/dL:IU/kg)	1.9±0.49	1.9±0.47	2.2±0.88	2.3±0.55	1.9±0.76	1.9±0.26	1.9±0.52	2.6±0.43
	1.9±0.47		2.3±0.64		1.9±0.53		2.3±0.54	

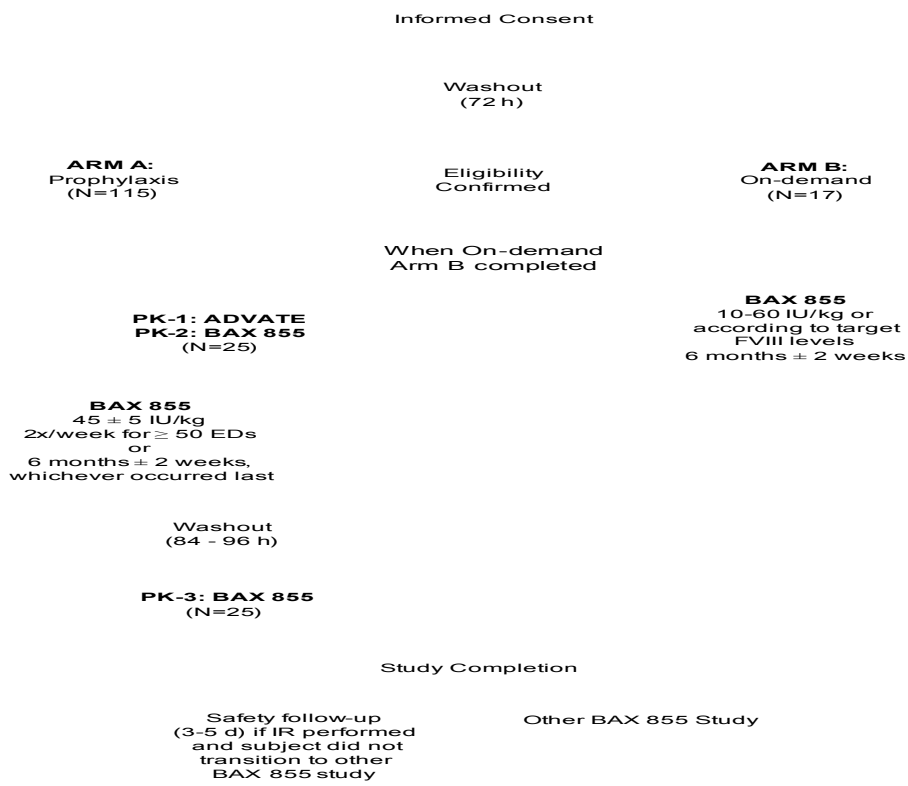
※ 18~60세 데이터는 임상시험번호 261101의 PK-1군(애드베이트 투여) 및 PK-3군(ED50 이상의 애디노베이트 투여군)에서 가져온 수치임

6.3. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.3.1. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험#	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법
2/3상 (Pivotal)	261201 (종료)	Prophylaxis와 On-demand 간의 ABR 비교	전향적, 비대조, 2개군, 공개, 다기관	-중증, ED≥150인 12~58세 PTP -FAS : 138명 -PPS : 118명 -SAS : 137명	○PK -BAX855 및 ADVATE : 45±5IU/kg, 정맥 볼루스, 단회 ○안전성・유효성(BAX855) -Prophylaxis : 45±5IU/kg, 주2회, 정맥 볼루스, 단회 -On-demand : 10~60±5IU/kg, 정맥 볼루스, 단회

시험제목	A Phase 2/3, Multi-center, Open Label Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) Administered for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in

	Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A
시험디자인	 ※ 총 159명 Enroll, FAS 138명 중 1명은 ADVATE만 투약 받아서 137명이 됨, ARM A는 최초 115명 계획이었으나 실제는 121명 Enroll됨 ※ 용법용량 설정근거 〈Prophylaxis〉 ○ 2.5일(2~3일) 마다 → 3.5일(2회/주) 마다 ○ 임상 1상 시험 결과에서 애드베이트에 비해 애디노베이트의 반감기가 1.4~1.5배 증가 〈On-demand〉 ○ Guideline on Core SmPC for human pd and rFVII product에서는 투여량을 목표수준 및 IR 값이 근거하여 투여량을 설정하도록 권고하고 있음 ○ 지난 10년간 애드베이트의 사용 경험
평가변수	〈유효성〉 ○ 1차 : ABR ○ 2차 : - Rate of success of BAX 855 for treatment of bleeding episodes - Number of BAX 855 infusions needed for the treatment of bleeding episodes - Time intervals between bleeding episodes - Weight-adjusted consumption of BAX 855 〈안전성〉 ○ Occurrence of adverse events(AEs) and serious adverse events(SAEs) ○ Changes in vital signs and clinical laboratory parameters ○ Immunogenicity : Inhibitory antibodies to FVIII, binding antibodies to FVIII, BAX 855, and polyethylene glycol(PEG), and anti-CHO antibodies 〈PK〉 ○ BAX 855 PK parameters were based on FVIII activity following an initial single dose of BAX 855 and after ≥ 50 EDs to BAX 855, and as compared to ADVATE PK: ○ Primary PK parameters include: Plasma half-life(T1/2), mean residence time(MRT), total body clearance(CL), and incremental recovery overtime(IR)

시험결과

<유효성 평가>

평가변수	구분	Prophylaxis			On-demand		
		All	12~17세	18~65세	All	12~17세	18~65세
ABR	FAS	4.3	5.0	4.1	43.4	39.9	43.9
	PPS	3.5	5.8	3.1	42.5	44.8	41.7
주입횟수	FAS	1.3±0.7	1.4±1.0	1.2±0.6	1.0±0.6	1.0±1.0	1.2±0.6
주입량(IU/kg)	FAS	29.4	54.1	41.3	26.5	27.3	34.1
지혈유효성(%)	Excellence	37.0	45.8	34.6	41.8	4.8	46.7
	Good	56.1	47.9	58.2	54.8	95.2	49.5
	Fair	3.5	6.3	2.7	2.8	0.0	3.1
	None	2.2	0.0	2.7	0.6	0.0	0.6
	Not reported	1.3	0.0	1.6	0.0	0.0	0.0

<안전성 평가>

○ 이상반응 빈도

AE				SAE			
Unrelated		Related		Unrelated		Related	
례	환자(%)	례	환자(%)	례	환자(%)	례	환자(%)
158	67(48.9)	8	7(5.1)	5	5(3.6)	0	0(0.0)

※ Unrelated SAE 5례

① Infections and infestations/Herpes zoster infection neurological(1례)

② Injury, poisoning and procedural complications/Humerus fracture(1례)

③ Musculoskeletal and connective tissue disorders/Muscle haemorrhage(1례)

④ Musculoskeletal and connective tissue disorders/Osteoarthritis(1례)

⑤ Neoplasms benign, malignant and unspecified/Neuroendocrine carcinoma(1례)

○ 활력징후 변화 및 실험실 파라미터 : 모든 환자에서 유의한 변화가 관찰되지 않았음

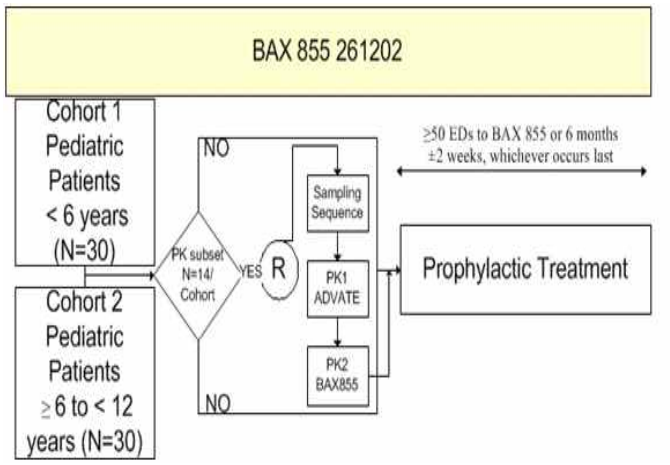
○ 항원성 : 모든 환자에서 FVIII, PEG-FVIII, PEG, CHO에 대한 항체가 생성되지 않았음

6.3.2 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)(소아)

단계	시험#	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법
3상 (Pediatric)	261202 (종료)	억제항체의 발생률 평가	전향적, 비대조 공개, 다기관	-총66명(6~12세 32명, 6세 미만 34명)	○Prophylaxis -애디노베이트 : 50±10IU/kg, 주2회, 정맥 볼루스 ○PK -애디노베이트 및 애드베이트 : 60±5IU/kg, 정맥 볼루스

시험제목	A Phase 3 prospective, uncontrolled, multicenter study evaluating pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity of BAX 855 (pegylated full-length recombinant FVIII) in previously treated pediatric patients with severe hemophilia A

시험디자인



평가변수

〈유효성〉

○ 1차 :

- The incidence of FVIII inhibitory antibodies

○ 2차 :

- ABR
- Consumption of BAX 855
- Number of infusions per bleeding episode, overall hemostatic efficacy rating
- Weight-adjusted consumption per bleeding episode

〈안전성〉

○ All AEs and serious AEs possibly or probably related to BAX855

○ Clinical significant changes in vital signs

○ Assessment of binding antibodies to FVIII, BAX 855, PEG, and CHO

〈PK〉

○ AUC, MRT, CL, IR, T1/2, and Vss of ADVATE followed by BAX855

○ IR over time

시험결과

<유효성 평가>

○ 1차(항원성) : BAX855에 대한 최소 50ED 후에 어떠한 환자에서도 FXIII에 대한 억제항체가 생성되지 않았음(N=57)

○ 2차

평가변수	구분	Prophylaxis		
		All	6세미만	6~12세
ABR	FAS	3.61	2.40	4.76
	PPS	3.67	2.40	4.90
주입횟수	PPS	1.20	1.00	1.33
주입량(IU/kg)	FAS	43.2	46.6	41.3
	PPS	44.6	45.6	46.7
지혈유효성(%)	Excellence	48.6	60.0	42.2
	Good	41.4	36.0	44.4
	Fair	5.7	4.0	6.7
	Not reported	4.3	0.0	6.7

<안전성 평가>

○ 이상반응 빈도

AE				SAE			
Unrelated		Related		Unrelated		Related	
례	환자(%)	례	환자(%)	례	환자(%)	례	환자(%)
151	42(63.7)	1	1(1.5)	4	3(4.5)	0	0(0.0)

※ Unrelated SAE 4례
① Moderate acute gastritis(1례)
② Severe abdominal pain(1례)
③ Moderate febrile neutropenia(1례)
④ Moderate pancytopenia(1례)

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

1) 출혈 시 보충요법 및 출혈의 억제 임상시험

- 치료 경험이 있는 중증 혈우병 A 환자 총 137명을 대상으로 한 다기관, 공개의 2/3상 임상시험으로 출혈의 예방 및 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 이 약을 투여 받은 계획서 순응군(Per-Protocol 군)에서 이 약으로 치료받은 출혈은 총 518건이었다. 이 중 17명에게 나타난 361건의 출혈은 출혈 시 보충요법 군에서 발생하였고, 61명에게 나타난 157건은 예방요법 군에서 발생하였다. 계획서 순응군에서 전체 출혈 치료에 필요한 주입건당 용량의 중간값은 체중 1kg 당 29IU(Q1: 20.0IU; Q3: 39.2IU)였다.
- 치료 경험이 있는 중증 혈우병 A 환자 총 159명을 대상으로 한 다기관, 공개의 2/3상 임상시험으로 출혈의 예방 및 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 이 임상시험에서 주 2회 예방 투여요법의 유효성을 출혈 시 보충요법과 비교하고, 출혈 치료 시 지혈 유효성을 측정하였다. 치료 경험이 있는 남성 중증 혈우병 A 환자(PTP, 12세에서 65세) 총 137명에게 이 약을 1회 이상 주입하였다. 137명 중에서 25명은 청소년(12세에서 18세 미만)이었다. 음이항 모형을 사용하여 연간 출혈률을 추산했을 때, 예방요법 군의 대상자가 출혈 시 보충요법 군의 대상자에 비해 연간 출혈률이 유의하게 감소하였다($p<0.0001$). 치료받은 시험대상자 중 일상적 예방요법 군에서 이 약을 투여 받은 12세에서 18세 미만의 청소년 23명의 연간 출혈률 중간값(평균)은 2.1(5.2)인데 비해, 18세 이상 97명의 연간 출혈률 중간값(평균)은 1.9(4.6)였다.

3) 12세 미만 소아 대상자를 대상으로 한 일상적 예방요법 임상시험

치료 경험이 있는 소아 중증 혈우병 A 환자(PTP) 총 73명을 대상으로 한 전향적, 비대조, 다기관 3상 임상시험으로 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였으며, 이 중 66명은 별도의 소아 임상시험에서 이 약을 투여 받았다(6세 미만 32명, 6세에서 12세 미만 34명). 예방적 요법은 40-60 IU/kg의 이 약을 주 2회 투여하는 것으로, 평균 투여량은 51.1 IU/kg이었다. 투여 받은 시험대상자 66명에 대한 전체 연간 출혈률의 중간값은 2.0이었고, 자발적 및 관절 출혈에 대한 연간 출혈률의 중간값은 둘 다 0이었다. 예방요법을 받은 66명 중에서 25명(38%)은 출혈이 없었고, 44명(67%)은 자연 출혈이 없었으며, 48명(73%)은 관절 출혈이 없었다.

소아 임상시험 기간 동안 관찰된 출혈 70건 중 82.9%가 1회 주입으로 억제가 되었고, 91.4%는 1회 내지 2회 주입으로 억제가 되었다. 출혈의 억제는 출혈 70건 중 63건 (90%)이 ‘매우 우수’ 내지 ‘우수’ 로 평가되었다.

4) 수술 전후 관리 임상시험

치료 경험이 있는 중증 혈우병 A 환자 총 26명을 대상으로 한 다기관, 공개의 3상 임상시험으로 수술 또는 기타 침습수술 시, 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다.
21 명의 혈우병 A 환자에 대해서 21 건의 대수술 시와 5 건의 소수술 시에 이 약을 투약하였고, 수술 이전 기간에는 주요 수술의 경우 환자의 PK 파라미터, 경미한 수술의 경우 IR, 계획된 수술에 필요한 FVIII 목표 수준에 근거하여 개인별로 적절하게 조절하되, 일반적으로 주요 수술은 정상의 80-100%까지, 경미한 수술은 정상의 30-60%까지 FVIII의 혈장 농도가 상승하도록 투여량을 조정하였다. 수술 중 및 수술 후 기간 동안에는 수행된 수술의 종류 및 지혈 어려움의 강도에 따라 결정하되 주요 수술의 경우 수술 후, 주입 전 FVIII 수준은 수술 후 첫 72시간

동안 정상의 80% 이상, 수술 후 4-7일차에는 50% 이상이어야 하고, 8일차부터 퇴원 시까지 FVIII 수준은 30% 이상으로 유지하도록 하였다. 경미의 수술의 경우, 수술 후, 주입 전 FVIII 수준은 시험조사자에 의해 필요하다고 판단된 대로 첫 24시간 이상 동안 정상의 30-60%로 유지되도록 하였다. 이 약의 투여는 치유가 될 때까지 지속되어야 하고, 투여 권고사항의 지침을 따르도록 하였다.
24건의 수술(주요 수술 21건, 경미한 수술 3건)에서의 이 약의 투약 결과, 글로벌 지혈 유효성평가(GHEA)는 모두 우수(exellent)로 평가 받아 비혈우병인이 동일한 유형의 대수술 시 예상되는 출혈양과 비교동등한 수준의 출혈을 보였다.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- FVIII, PEG-FVIII, PEG, CHO 단백질에 대한 항체는 발생하지 않았으며, 안전성과 관련한 어떠한 심각한 증거는 발견되지 않았음.

6.4. 가교자료

6.4.1. 제출자료

- 국내 거주 한국인(9명)을 대상으로 얻어진 안전성・유효성 치료적 확증 시험자료
- 아시아인과 비-아시아인 간의 임상약시험자료(약동학자료)

단계	시험#	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법
1상	261101 (종료)	약동학 평가, 내약성	전향적, 공개, 교차, 용량증가	-중증, 18~60세, 남성, ED≥150 PTP -FAS : 18명(가교 : 일본인 2명 포함) -SAS : 19명	-애디노베이트 : 30±3IU/kg 또는 60±6IU/kg, 정맥 볼루스, 단회 -애드베이트 : 30±3IU/kg 또는 60±6IU/kg, 정맥 볼루스, 단회
2/3상 (Pivotal)	261201 (종료)	Prophylaxis와 On-demand 간의 ABR 비교	전향적, 비대조, 2개군, 공개, 다기관	-중증, ED≥150인 12~58세 PTP -FAS : 138명(가교 : 일본인 10명, 중국인 4명, 몽골인 10명, 한국인 10명※, 말레이시아인 7명 포함) -PPS : 118명 -SAS : 137명 ※ Prophylaxis(9명), On-demand(1명)	○PK -애드베이트 및 애디노베이트 : 45±5IU/kg, 정맥 볼루스, 단회 ○안전성・유효성(BAX855) -Prophylaxis : 45±5IU/kg, 주2회, 정맥 볼루스, 단회 -On-demand : 10~60±5IU/kg, 정맥 볼루스, 단회
3상 (Surgery)	261204 (진행중, 중간CSR 완료(‘15.03))	수술전후 지혈 유효성 평가	전향적, 비대조 공개, 다기관	-계획 : 약40명 50건 수술(주요 수술 5명 10건 이상 포함) -중간 CSR : 16명(경미한 수술 4건, 주요수술 11건) -가교 : 아시아인 1명	-경미한 수술 : 30~60%(피험자의 PK에 근거) -주요수술 : 80~100%(피험자의 PK에 근거)
3상 (Pediatric)	261202 (종료)	억제항체의 발생률 평가	전향적, 비대조 공개, 다기관	-총66명(6~12세 32명, 6세 미만 34명) -가교 : 일본인 1명, 중국인 4명, 인도인 2명, 기타 10명	-애디노베이트 : 50±6IU/kg, 정맥 볼루스, 2회/주 -애디노베이트 및 애드베이트 : 360±6IU/kg, 정맥 볼루스

6.4.2. 평가항목

6.4.2.1. 민족 내적요인(유전적・생리학적 요인 등)

- 한국인과 비-한국인간의 치료적 확증 시험자료 및 아시아인과 비-아시아인간의 임상약시험자료(약동학자료)를 제출하였음. 치료적 확증 시험자료에서 전체 시험대상자 수 138명 중 한국에서 거주하는 한국인은 10명으로 약 7.2%으로 소수 포함되었으나 동 성분은 이미 허가되어 적합한 용법용량으로 국내에서 널리 사용되고 있는 애드베이트주를 모분자로 하는 것임을 고려할 때 가교자료로서 인정 가능할

것으로 판단됨

- Pivotal 임상시험(261201)에서 Prophylaxis 요법 시 한국인(n=9)의 ABR 중간값(Median)은 1.85로 한국인을 제외한 타 인종 모집단(n=111)의 ABR 중간값인 1.97과 유사하며, 한국인 ABR의 Q1~Q3(0~2.0)는 타 인종 모집단 ABR의 Q1~Q3(0~5.96) 범위 내에 들어옴
- 또한 Pivotal 임상시험(261201)에서 On-demand 요법 시 한국인(n=1)의 ABR은 62.21로 타 인종 모집단 ABR의 최소값~최대값(12.9~67.9) 범위 내에 들어옴
- 이 결과는 한국인의 인종 차이보다 개인 간의 차이가 더 크게 나타난다는 것을 의미하는 것으로 한국인과 타민족간의 차이가 없음을 입증함

Annualized Bleeding Rate of Korean Subjects from Sites in Korea by Bleeding Site and Cause by Age Group (Study 261201: Full Analysis Set)

Age Group = All

Treatment Regimen	Statistics	Units	Site		Cause		All
			Joint[a]	Non-Joint[b]	Spontaneous/ Unknown	Injury	
Prophylaxis	N	subjects	9	9	9	9	9
	Mean (SD)	bleeds/year	2.99 (4.505)	0.44 (0.868)	1.40 (2.889)	2.03 (4.756)	3.43 (4.956)
	Median	bleeds/year	1.80	0.00	0.00	0.00	1.85
	Q1; Q3	bleeds/year	0.00; 2.00	0.00; 0.00	0.00; 1.85	0.00; 1.80	0.00; 2.00
	Min; Max	bleeds/year	0.0; 12.5	0.0; 2.1	0.0; 8.8	0.0; 14.5	0.0; 14.5
On-demand	N	subjects	1	1	1	1	1
	Mean (SD)	bleeds/year	54.18 (NA)	8.03 (NA)	62.21 (NA)	0.00 (NA)	62.21 (NA)
	Median	bleeds/year	54.18	8.03	62.21	0.00	62.21
	Q1; Q3	bleeds/year	54.18; 54.18	8.03; 8.03	62.21; 62.21	0.00; 0.00	62.21; 62.21
	Min; Max	bleeds/year	54.2; 54.2	8.0; 8.0	62.2; 62.2	0.0; 0.0	62.2; 62.2

Annualized Bleeding Rate of Non-Korea Subjects by Bleeding Site and Cause by Age Group (Study 261201: Full Analysis Set)

Age Group = All

Treatment Regimen	Statistics	Units	Site		Cause		All
			Joint[a]	Non-Joint[b]	Spontaneous/ Unknown	Injury	
Prophylaxis	N	subjects	111	111	111	111	111
	Mean (SD)	bleeds/year	2.92 (8.195)	1.88 (3.095)	3.01 (7.341)	1.79 (2.998)	4.80 (8.862)
	Median	bleeds/year	0.00	0.00	0.00	0.00	1.97
	Q1; Q3	bleeds/year	0.00; 2.00	0.00; 3.48	0.00; 2.54	0.00; 2.08	0.00; 5.96
	Min; Max	bleeds/year	0.0; 59.6	0.0; 16.5	0.0; 55.9	0.0; 17.4	0.0; 59.6
On-demand	N	subjects	16	16	16	16	16
	Mean (SD)	bleeds/year	33.50 (14.736)	6.01 (6.895)	23.69 (17.819)	15.82 (15.342)	39.50 (15.806)
	Median	bleeds/year	37.99	3.58	21.42	10.17	41.45
	Q1; Q3	bleeds/year	23.41; 43.67	1.06; 10.22	9.48; 33.05	2.12; 25.66	28.07; 50.31
	Min; Max	bleeds/year	1.9; 52.7	0.0; 25.7	1.8; 67.9	0.0; 48.6	12.9; 67.9

6.4.2.2. 민족 외적요인(문화적・환경적 요인 등)

- 혈액응고인자가 결핍된 혈우병 환자에서 해당 인자를 보충해 주는 제제의 특성 상 국내와 외국과의 의료형태(병용약물, 보조치료, 진단방법, 질병의 정의, 치료관행, 순응도 등)에 있어서 차이가 있다고 보기 어려우므로 민족 외적요인에 의한 안전성・유효성 차이는 없을 것으로 판단됨

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 애디노베이트를 모분자로 하여 반감기를 개선한 애디노베이에 대해 중증 혈우병 A 환자로 1상(약동학 평가) 및 3상(PTP Pivotal, Sugery, Pediatric study)를 수행하여 안전성・유효성이 매우 우수한 의약품임을

확인하였음

- 다만, 폐길화된 제품에 대한 장기 노출 시 안전성이 완전히 확립되지 않았으므로, 향후 허가 후 국내 재심사 계획서에 이 부분에 대한 충분한 계획(유럽 EMA와 논의 중에 있는 허가 후 안전성 확인을 위한 임상시험계획서 내용 등)을 포함하여야 할 것 판단됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

Table 1. Submission and approval of ADYNOVATE in other countries

Country	Submission date	Approval / Expected approval date ( )
USA	24 Nov 2014	13 Nov 2015
Japan	16 Apr 2015	28 Mar 2016
Switzerland	19 Jun 2015	06 Sep 2016
Canada	19 Nov 2015	(17 Nov 2016)
EU	01 Mar 2016	(29 May 2017)
Australia	29 Mar 2016	(30 June 2017)
New Zealand	16 Jun 2016	(30 Oct 2017)
Argentina	30 Jun 2016	(30 Jun 2018)
Taiwan	31 Aug 2016	(31 Aug 2018)
Columbia	23 Sep 2016	(23 June 2017)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 기허가품목인 유사제품 ‘애드베이트주’와의 허가사항 비교표 제출