의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.08.06	접수번호	20150134684
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국유씨비제약㈜		
제 품 명		엘록테이트주[에프모록토코그알파(혈액응고인자VIII-Fc융합단백, 유전자재조합)]		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		에프모록토코그알파(혈액응고인자VIII-Fc융합단백, 유전자재조합)		
분류번호		339(기타의 혈액 및 체액용약)		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액용 동결건조 분말 주사 함량 : 에프모록토코그알파(혈액응고인자VIII-Fc융합단백, 유전자재조합) 250, 500, 1000, 2000, 3000 아이.유		
최종 허가 사항	허가일자	2017.08.29		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	유효기간 : 제조일로부터 24개월 저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2~8℃), 차광보관		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		미국(2014.06.06.), 호주(2014.10.17) 허가 완료		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	김연희, 김세은, 박윤주
심사부서		생물제제과 생물의약품연구과 화장품심사과 구강소화기기과	심사담당자	(심사) 임종미, 지승완, 백선영 (시험법) 최찬웅, 유시형, 김성순 (외품) 김은주, 김정근, 최보경 (기기) 박남정, 박해대, 박인숙
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	신진영, 김은주, 김기만

* 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

A형 혈우병(선천성 VIII 인자 결핍) 환자에서의 - 출혈 억제 및 예방 - 수술전후 관리(외과적 수술 시 출혈억제 및 예방) - 출혈의 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법 이 약은 본 빌레브란트 인자를 함유하고 있지 않으므로 본 빌레브란트(von Willebrands disease) 환자의 치료에는 사용하지 않는다.

○ 용법・용량

이 약은 재구성한 후 정맥주사용으로만 사용한다. 이 약은 A형 혈우병에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 투여하여야 한다. 이 약 한 바이알은 라벨에 표시된 국제단위 역가에 해당하는 재조합 VIII인자(recombinant FVIII)를 함유한다. 이 약 1 IU는 정상사람 혈장 1mL당 VIII인자의 활성과 동등하다. 이 약의 투여 용량 및 기간은 VIII인자 결핍정도, 출혈 부위 및 범위, 환자의 임상적 상태에 따라 결정된다. 생명을 위협하는 출혈이나 대수술의 경우에는 주의 깊은 대체요법의 조절이 특히 중요하다 (표1 참고). 투여용량은 아래 지침에 따라 추정할 수 있으나, VIII인자의 활성 분석과 같은 일상적인 표준 실험실적 검사를 수행할 것을 권장한다. 투여량 계산 이 약 1 IU는 체중 kg 당 VIII인자의 혈중활성도를 2 % [IU/dL]까지 증가시킬 것으로 예상한다. 이 약은 연장된 순환 반감기를 갖는 것으로 나타났다. IU/dL(또는 정상 %)로서 표현되는 VIII인자 활성에 대해 예상되는 생체 내 피크의 증가 및 필요한 용량은 다음의 식을 사용하여 계산한다. IU/dL(또는 정상 %) = [총 용량(IU)/체중(kg)] x 2 (IU/kg 당 IU/dL)

또는

용량(IU) = 체중(kg) x 필요한 VIII인자 증가치 (IU/dL 또는 정상 %)
x 0.5 (IU/dL당 IU/kg)

환자의 약동학적 반응(반감기, 회복률(in vivo) 등) 및 임상적 반응은 다양할 수 있다. 이 약의 용량 및 투여빈도는 개별 환자의 임상적 반응에 따라 조정한다.
12세 미만의 소아에서 용량 조절이 필요할 수 있다. 12세 이상의 환자의 경우 용량 조절은 대체로 필요하지 않다.

출혈의 억제 · 예방 및 수술전후 관리

이 약의 용량 및 투여빈도는 환자의 임상적 상태에 따라 결정한다. 최대 활성 시간이 연장될 것으로 예상하지 않는다.
아래 표에 나타난 출혈이 발생하는 경우, VIII인자 활성이 주어진 시간 동안 제시된 혈장 내 활성 수준 (정상의 % 또는 IU/dL) 이하로 떨어져서는 안 된다. 출혈이 발생한 경우와 수술 용량 결정에 아래 표를 참조한다.
표1: 출혈이 발생한 경우와 수술 시 용량 결정

출혈의 정도 / 수술 유형	**필요한 혈중 VIII인자 농도 (% 또는 IU/dL)**	**투여 빈도 (시간) / 치료 기간 (일)**
출혈		출혈이 해소되거나(통증을 통해 판단) 치료될 때까지 적어도 하루 동안, 매 12 ~ 24시간마다 반복투여 한다.[1]
조기 혈관절증, 근육 출혈 또는 구강 출혈	20 ~ 40	
보다 심한 혈관절증, 근육 출혈 또는 혈종	30 ~ 60	통증과 급성 기능장애가 해소될 때까지, 3 ~ 4일 또는 그 이상 동안, 매 12 ~ 24시간마다 반복투여 한다.[1]
생명을 위협하는 정도의 출혈	60 ~ 100	위협이 해소될 때까지 매 8 ~ 24시간마다 반복투여 한다.
수술		치료될 때까지 적어도 하루 동안, 매 24시간마다 반복투여 한다.
경미한 수술, 발치 포함	30 ~ 60	
대수술	80 ~ 100 (수술 전/후 모두)	어느 정도 상처가 회복될 때까지 매 8 ~ 24시간마다 반복투여하고, 그 후로는 적어도 추가 7일 동안 VIII인자 활성을 30 ~ 60 % (IU/dL)로 유지할 수 있도록 치료를 계속한다.

1 일부 환자 및 상황에서는 투여 간격을 최대 36 시간까지 연장할 수 있다.

일상적 예방요법

권장용량은 3 ~ 5일 간격으로 1회 50 IU/kg이다. 용량은 25 ~ 65 IU/kg의 범위 내에서 환자의 임상반응에 기초하여 결정한다. 12세 미만의 소아에 대해서 투여 횟수를 증가시키거나 80 IU/kg까지 증량하는 것이 필요할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 이 약의 성분에 아나필락시스를 포함한 중증 과민반응이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 아나필락시스 및 과민반응: 아나필락시스를 포함한 알레르기성 과민반응은 혈액인자의 대체치료법에서 나타날 수 있다. 이 약에서 과민반응이 보고되었다. 과민성 증상으로 병원을 방문하거나 즉각적인 응급처치가 요구될 경우, 이 약의 중단을 고려한다.

2) 중화항체(저해제): 저해제는 A형 혈우병의 치료에서 혈액인자 대체치료법으로 보고되었다. 이 약을 사용하는 환자는 적절한 임상적 관찰 및 실험실적 검사를 통해 Ⅷ인자 저해제의 형성을 모니터링 해야 한다. 이전에 치료 경험이 없는 환자를 포함한 A형 혈우병 치료 시 이 약에서 중화항체(저해제)의 형성이 보고되었다. 만약 혈장 내 Ⅷ인자의 값이 예상대로 증가하지 않거나, 이 약의 투여 후 출혈이 멈추지 않으면 저해제(중화항체)의 존재여부를 검사해야 한다('3) 실험실적 검사' 참고)

3) 실험실적 검사:

- 적절한 Ⅷ인자 농도를 확인하기 위해 1단계응고시간분석법(one-stage clotting assay)을 통한 혈장 내 Ⅷ인자의 활성농도를 확인하고 유지시킨다('용법용량' 참고)
- 혈장에서 예상된 Ⅷ 인자 활성이 나타나지 않거나 권고된 양으로 이 약의 투여 시에도 출혈이 조절되지 않을 경우 Ⅷ인자 저해제의 형성을 모니터링 한다. Ⅷ 인자 저해제를 확인하기 위해 베데스다 분석(Bethesda assay)을 수행한다.

3. 약물이상반응

임상시험에서 일반적으로 보고된 약물이상반응(발현율 ≥0.5%)은 관절통, 권태, 근육통, 두통, 발진이었다. 이 약을 투여 받은 환자에서 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.

임상적 경험:

2건의 임상연구(1상 및 2상) 및 기존 치료를 받고 있는 중증의 A형 혈우병(중증의 A형 혈우병에 해당하는 유전적변이를 갖거나 내인성 FⅧ활성이 1% 미만)환자를 대상으로 한 1건의 임상연구에서 평가하였다. 총 233명의 임상시험 대상자가 이 약을 투여 받았다. 69명(29.6%)은 12세 미만의 소아환자였고, 13명(5.6%)은 청소년(12세～18세 미만), 151명(64.8%)은 성인(18세 이상)이었다. 136명의 대상자가

최소 104주 동안 투여 받았다. 총 노출일은 34,746 일이며, 대상자 당 중앙값 129(범위: 1～326)을 갖는다. 총 주입 횟수는 35,248 회이며, 대상자 당 중앙값 136(범위: 1～328)을 갖는다.

약물이상반응(ADRs)은 일상적인 예방 또는 출혈 발생 시 치료에 따른 약물 투여를 받은 대상자 233명 중 11명(4.7%)에서 보고되었다. 약물이상반응은 이 약의 투여와 관련이 있는 것으로 평가 되었다. 약물이상반응에서 소아와 성인 대상자에 대한 나이에 따른 차이는 관찰되지 않았다. 약물이상반응은 아래 표에 요약하였다. 1명의 대상자는 약물이상반응인 발진으로 인하여 연구를 중단 하였다. 연구 중에 저해제는 검출되지 않았고 아나필락시스도 보고되지 않았다.

표 1: 이 약에 대해 보고된 약물이상반응

기관 분류(MedDRA2)	약물이상반응	임상시험 대상자 수 = 233명*	
		임상시험 대상자 수(%)	빈도 분류3
			흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100)
신경계 이상	두통	2(0.9)	흔하지 않게
	어지러움	1(0.4)	흔하지 않게
	미각이상	1(0.4)	흔하지 않게
심장 이상	서맥	1(0.4)	흔하지 않게
순환기계 이상	고혈압	1(0.4)	흔하지 않게
	얼굴홍조	1(0.4)	흔하지 않게
	혈관병증1	1(0.4)	흔하지 않게
호흡기계, 흉부, 종격 이상	기침	1(0.4)	흔하지 않게
위장계 이상	하복부통	1(0.4)	흔하지 않게
피부 및 피하조직 이상	발진	2(0.9)	흔하지 않게
근골격 및 결합조직 이상	관절통	2(0.9)	흔하지 않게
	근육통	2(0.9)	흔하지 않게
	요통	1(0.4)	흔하지 않게
	관절 부종	1(0.4)	흔하지 않게
전신이상 및 투여부위 이상	권태	2(0.9)	흔하지 않게
	흉통	1(0.4)	흔하지 않게
	한랭감	1(0.4)	흔하지 않게
	더운느낌	1(0.4)	흔하지 않게
부상, 중독 및 시술 후 합병증	시술 관련 저혈압	1(0.4)	흔하지 않게

* 이 약의 임상 프로그램은 일상적인 예방 또는 출혈 발생 시 치료법으로 치료 받은 233명의 환자를 포함한다.

1 임상 연구자 용어: 이 약의 주입 후 혈관통증

2 MedDRA version 15.0

3 이상약물반응 빈도는 다음의 등급으로 분류한다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 ～ <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 ～ <1/100); 드물게(≥1/10,000 ～ <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000)

국외 시판 후 경험

시판 후 경험에서 아래의 약물이상반응이 보고되었다.

- FVIII 저해제 형성
- 과민반응

4. 일반적 주의

1) 이 약에서 알레르기성 과민반응이 나타날 수 있다. 과민반응의 증상이 나타나면, 이 약 사용을 즉시 중단하고 병원을 방문하여야 한다. 과민반응의 증상은 두드러기, 전신적인 두드러기, 가슴 압박감, 천명, 저혈압 및 아나필락시스를 포함하며, 아나필락시스 쇼크인 경우 쇼크에 대한 표준 치료요법이 시행되어야 한다.
2) 이 약에 대한 임상반응은 매우 다양하다. 만약 권장 용량으로 출혈이 멈추지 않으면 혈장 내 Ⅷ인자 활성농도를 측정하고, 만족스러운 임상반응을 얻기 위해서 충분한 용량을 투여하여야 한다. 만약 환자의 혈장 내 Ⅷ인자가 예상대로 증가하지 않거나, 이 약의 투여 후 출혈이 멈추지 않으면 저해제(중화항체)가 존재하는지 검사해야 한다('2. 다음환자에는 신중히 투여할 것 3) 실험실적 검사의 모니터링' 참고)

5. 상호작용

이 약에 대한 약물 상호작용에 대해서는 알려진 바 없다. 약물 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약에 대해서 동물의 수태능 및 생식연구는 수행되지 않았다: 이 약은 마우스에서 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 임신 및 수유기간 동안 Ⅷ인자의 사용과 관련한 경험은 없다. 이 약을 임부에게 투여했을 때 생식능에 영향을 주거나 태아에게 해를 끼칠 수 있는지에 대해서는 알려지지 않았다. 이 약은 잠재적인 이익이 위험을 상회하는 경우에만 임산부에게 사용해야 한다.

2) 수유부

이 약은 수유에 대한 연구가 수행되지 않았다. 이 약이 모유로 분비되는지에 대해서는 알려지지 않았다. 이 약을 수유 중인 여성에게 투여하는 경우 주의하여야 하며, 반드시 필요한 경우에만 투여한다.

7. 소아에 대한 투여

이 약의 안전성, 유효성 및 약동학이 이전에 이 약을 투여 받은 12세 이상의 청소년 환자를 포함하여 평가 되었고 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 청소년 및 성인과 비교하여 12세 미만의 소아는 더 높은 제거율과 더 짧은 반감기를

보였다. 그러므로 이 약을 투여할 때에 이와 같은 차이를 고려해야 한다. 12세 미만의 소아 환자들에게는 더 빈번하고 높은 용량의 투여가 필요할 수 있다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상 고령자가 그보다 젊은 임상시험 대상자와 다르게 반응하는지를 판단하기 위한 이 약의 임상시험에서는 충분한 65세 이상의 임상시험 대상자가 포함되지 않았다. 65세 이상 고령자에 대한 용량은 개별적으로 고려되어야 한다.

9. 적용상의 주의

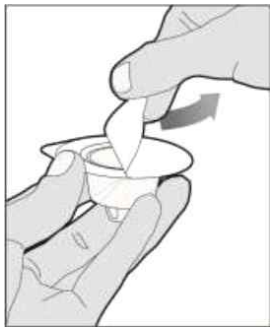
1) 주사 준비(주사액 조제)

① 주사액 조제는 무균조작으로 수행되어야 하며 평평한 작업대를 사용해야 한다.

② 사용 전에 이 약의 바이알과 첨부용제의 프리필드시린지를 상온에 방치한다.

③ 바이알의 플라스틱 캡을 제거하고 알코올로 바이알의 고무마개를 닦은 후, 고무마개가 마를 때까지 기다린다.

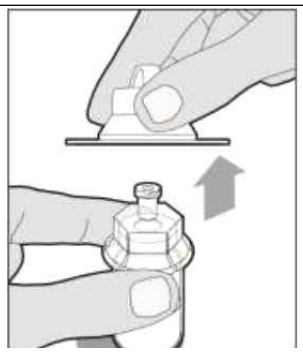
④ 바이알어댑터 포장물의 뚜껑을 완전히 제거한다. 바이알어댑터를 포장에서 꺼내거나 어댑터 포장의 안쪽을 만지지 말아야 한다.



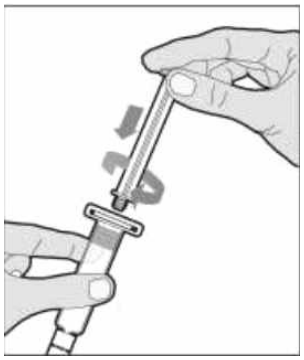
⑤ 바이알을 평평한 작업대 위에 두고 한손으로 바이알을 안정적으로 잡는다. 다른 손으로는 바이알어댑터를 바이알 위로 든다. 어댑터의 스파이크(뾰족한 부분)를 고무마개 바로위에 두고 직각으로 눌러 바이알의 마개 중심에 구멍이 나게 하여 완전히 끼워 넣는다.



⑥ 바이알어댑터로부터 포장 커버를 들어내어 제거한다.



⑦ 플런저 막대의 끝 둥근부분을 잡고, 플런저의 뾰족한 부분을 시린지 끝방향으로 시계방향으로 돌려서 완전히 장착한다. 이 약에 첨부된 주사액만 사용해야 한다.



⑧ 한쪽 손으로 볼록하게 솟은 부분이 캡 바로 아래에 오도록 용제가 든 시린지를 잡고 캡을 위로 향하게 한다. 만약 캡이 제거되었거나 완전하게 부착되어있지 않으면 사용하지 않는다.

⑨ 다른 한손으로는 캡을 잡고 90도의 각도로 구부려서 캡을 제거하면 시린지의 유리팁이 보인다. 시린지의 유리끝 또는 캡의 내부를 만지지 않는다.

⑩ 평평한 작업대위에 바이알을 두고 시린지의 끝을 첨부의 어댑터 입구에 끼운다. 시린지를 시계방향으로 어댑터에 완전히 부착될 때까지 돌린다.

⑪ 천천히 플런저 막대를 밀어 용제를 바이알에 모두 주입한다. 플런저 막대는 이 과정 이후에 약간 상승할 것이다. 이것은 일반적인 현상이다.

⑫ 시린지가 어댑터에 여전히 연결되어 있는 상태에서, 부드럽게 바이알을 빙빙 돌려 제품을 완전히 용해시킨다. 최종 용액은 투명하거나 약간 불투명한 무색의 액이어야 한다. 흔들지 말아야 하며, 미립자 등이 관찰되면 조제된 이 약을 사용하지 않는다.

⑬ 플런저 막대를 완벽하게 밀어 넣고 바이알을 거꾸로 돌려 세운다. 천천히 플런저 막대를 빼내어 용액을 시린지로 끌어당긴다. 이 때 플런저 막대가 시린지 밖으로 완전히 빠져나오지 않도록 주의한다.

⑭ 시린지를 바이알어댑터로부터 부드럽게 돌려 제거한다. 이 때 시린지 끝 또는 캡의 내부를 만지지 않는다.

⑮ 조제된 주사액은 가능한 빨리 사용하되 조제 후 3시간 이내에 투여한다. 직사광선을 피해야 하며 조제 후 냉장보관해서는 안된다.

이 약 2개 이상을 합하기 위해서는 위의 ⑫단계 후 다음 절차에 따른다.

① 빈 시린지를 반 시계 방향으로 돌려 바이알어댑터로부터 제거한다. 큰 루어락(luer lock) 시린지가 다른 바이알(바이알어댑터가 부착되어 있는 부분)에 부착될 준비가 될 때까지 용제 시린지 또는 큰 루어락 시린지를 분리하지 않는다.

② 큰 루어락 시린지 부착에 필요하므로 바이알에 부착되어 있는 바이알어댑터를 그대로 둔다.

③ 분리된 큰 루어락 시린지를 시계방향으로 완전히 안쪽에 자리잡을 때까지 돌려 부착한다.

④ 천천히 플런저 막대를 밀어 용액을 시린지로 밀어 넣는다.

⑤ 이러한 합하는 과정을 필요한 각 바이알만큼 반복하여 필요한 용량을 준비한다. 합하는 과정을 통해 필요한 용량이 준비되면, 큰 루어락 시린지를 이용하여 투여한다.

2) 주사 방법

이 약은 정맥주사용으로만 사용한다.

조제한 용액은 투여 전 육안으로 입자가 보이지 않는 무색의 용액임을 확인하고, 입자나 색상이 관찰될 경우 사용하지 않는다. 또한, 조제된 이 약은 동일한 튜브나 용기에 타약제와 함께 투여하지 않는다.

① 제자리에 고정될 때까지 시계방향으로 돌려 주입세트관의 연결부 끝에 시린지를 부착한다.

② 플런저를 모든 공기가 시린지에서 제거될 때까지 밀어 넣어 이 약의 주입세트관의 끝에 다다르게 하되, 이 약이 바늘을 통해 빠져나가지 않게 한다.

③ 주입세트 관에서 바늘 보호 커버를 제거한다.

④ 이 약을 정맥 주입한다. 투여속도는 환자가 편안한 수준에서 결정되어야 하고, 분당 10 mL보다 빨라서는 안 된다.

⑤ 이 약을 주입 후 주입세트를 제거하고 적절히 폐기한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 차광하여 2 ~ 8 ℃에 보관한다.

2) 냉동보관하지 않는다.

3) 조제된 주사액은 직사광선을 피하여 30 ℃ 이하 실온에서 6시간 이내로 보관 가능하다. 주사액 조제 후 6시간 이내에 사용되지 않은 약은 폐기해야 한다.

○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 24개월 밀봉용기, 냉장(2~8℃), 차광보관

1.3 허가조건

1.「약사법」제32조제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조 제1항제1호 나목에 따른 재심사대상 품목임. - 재심사 기간 : 2017.8.29. ~ 2023.8.28.(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	'15.08.06	'15.08.06	'15.08.07	'15.08.07	-	(외품)'15.08.07 (기기)'15.08.07
보완요청 일자	(보완)'16.04.07 (재보완)'17.07.27	(보완)'16.04.07 (재보완)'17.07.26	'16.03.11	(보완)'15.10.15 (재보완)'17.02.01	-	(외품)'15.09.21 '17.01.23 (기기)'15.09.04
보완접수 일자	(보완)'16.12.01 (재보완)'17.08.07	(보완)'16.12.01 (재보완)'17.08.07	'16.07.27	(보완)'16.12.15 (재보완)'17.08.08	-	(외품)'16.12.15 '17.08.08 (기기)'16.12.15
최종처리 일자	'17.08.29	'17.08.25	'16.12.16	'17.08.21	-	(외품)'17.08.14 (기기)'17.02.03

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사에 관한 규정(식품의약품안전처고시) 제6조, 제23조제1항, 제27조 [별표1] II. 자료제출의약품 1) 신규품목 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																					
	1	2																3						4						5				6		7	8
		가								나								가			나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X1)	X1)	X1)	○	○	X2)	○	○	○	X3)	○	○
면제사유	1) ICH S6 가이드라인 및 반복독성시험 결과에 따라 독성표적기관이 아니며, 부작용도 없었음 확인 2) 반복투여독성시험에서 관련항목 관찰 결과 이상없음 확인하고 자료 갈음 3) 민족적 요인에 차이가 없음을 입증하는 자료 등 제출																																				

○ 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
3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 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]

- 동 품목은 재조합혈액응고인자Ⅷ-Fc융합단백으로 기존 혈액응고인자의 장기지속형으로 개발한 품목임
- 혈액응고8인자에 Fc융합단백을 접합하여 이미 허가된 의약품과 유효성분의 종류가 다른 것으로 판단됨(「의약품 등의 안전에 대한 규칙」 제22조제1항제1호 나목에 따라 재심사 6년 부여)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 엘록테이트주[에프모록토코그알파(혈액응고인자Ⅷ-Fc융합단백, 유전자재조합)]
- 일반명 : 재조합 혈액응고인자Ⅸ-Fc 융합단백(rFIXFc).
- 화학명 : (1-743)-(1638-23)-Blood-coagulation factor VIII(synthetic human) fusion protein with immunogloubulin G1(synthetic human Fc domain fragment), (1444→6'), (1447→9')-bis(disulfide) with ummunogloubulin G1(synthetic human Fc domain fragment)
- CAS No : 1270012-79-7
- 분자량: 약 220 kDa
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 339 기타의 혈액 및 체액용약
- 약리작용 기전 : 내인성 혈액응고인자와 동일한 작용기전을 가지고 있으며 Fc 융합으로 인재 혈장 내 반감기가 연장됨
- 기타 약물의 간단한 설명 : 재조합 혈액응고인자 Ⅷ Fc 융합단백질(rFVIIIFc)로 B-domain이 삭제된 혈액응고제8인자(BDD)에 혈장에서 반감기를 연장할 수 있도록 면역글로불린 G1(IgG1)의 Fc부위가 공유결합된 단백질임
- 당해 의약품의 간단한 특장점(효능효과) : A형 혈우병(선천성 Ⅷ 인자 결핍) 환자에서의 출혈 억제 및 예방, 수술전후 관리(외과적 수술 시 출혈 억제 및 예방), 출혈의 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법
  * 이 약은 본 빌레브란트 인자를 함유하고 있지 않으므로 본 빌레브란트(von Willebrands disease) 환자의 치료에는 사용하지 않는다

1.2. 기원 및 개발경위

- 엘록테이트주는 혈장에서 반감기를 연장할 수 있도록 혈액응고제8인자(BDD)에 면역글로불린 G1(IgG1)의 Fc부위를 공유결합하여 제조
- rFVIIIFc 단백질은 분자량이 약 220kDa이다. rFVIIIFc는 2개의 폴리펩타이드 사슬로 합성된다. 사슬 1개는 IgG1의 Fc 부위에 융합된 BDD FVIII(면역글로불린 IgG 중쇄 불변영역 2 및 IgG 중쇄 불변영역 3)로 구성되어 있고 다른 사슬 1개는 동일한 Fc 영역만으로 구성되어 있다. 이러한 사슬들은 손상 없는 IgG1 중쇄의 고유한 연결성과 유사하게 2개의 Fc 힌지 이황화결합에 의해 그리고 최종 rFVIIIFc 분자구조를 얻기 위해 광범위한 비공유결합 상호작용을 통해 공유결합으로 연결되어있음.
- 국내외 개발현황에 관한 자료: 미국 CPP(2014.06.06.), 호주(2014.10.17.), 캐나다(2014.08.22.), 일본(2014.12.26.), EU(2015.11.19.) 등 14개국 허가

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

- 제품의 지속적인 투여 시, 항체 발생우려 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상 미실시 및 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명: 재조합 혈액응고인자IX-Fc 융합단백(rFIXFc)
- 화학명: (1-743)-(1638-23)-Blood-coagulation factor VIII(synthetic human) fusion protein with immunogloubulin G1(synthetic human Fc domain fragment), (1444→6'), (1447→9')-bis(disulfide) with ummunogloubulin G1(synthetic human Fc domain fragment)

2.1.2. 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물한도시험, 순도시험, 생물학적 활성시험 등)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘, 염화나트륨, 염화칼슘이수화물, 백당, 폴리소르베이트 20

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)

■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성)
■기타(재구성 용액 성상, 재구성시간, 순도시험, 삼투압 등)

* 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 결과 적합함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 원료의약품의 신청 사용기간 48개월에 적합함을 확인할 수 있는 안정성시험자료 제출함.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-70±10℃	병/폴리카보네이트 캡/폴리프로필렌	신청 사용기간 48개월 인정가능한 안정성시험자료
가속시험	생략		
가혹시험	생략		

3.2. 완제의약품의 안정성

- 완제의약품(250, 500, 1000, 2000, 3000IU)의 신청 사용기간 24개월에 적합함을 확인할 수 있는 안정성시험자료 제출함.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	바이알(Type I glass)	신청 사용기간 24개월 인정가능한 안정성 시험자료
중간조건시험	30±2℃/75±5% RH		
가혹시험	생략		

- 조제 후 6시간 30℃이하 보관에 적합한 용해 후 안정성 시험자료 제출함.

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 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (IU/kg)
단회투여 독성시험	사이노몰거스원숭이 (M4, F4)	정맥	단회	0, 3000, 10000, 20000
반복투여 독성시험	SD 래트 (M5, F5)	정맥	2.5주(18일)	1000
	사이노몰거스원숭이 (M6, F3)	정맥	2.5주	50, 250, 1000
	SD래트 (M110, F110)	정맥	4주	0, 50, 250, 1000

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (IU/kg)
		사이노몰거스원숭이 (M16, F16)	정맥	4주	0, 50, 250, 1000
		사이노몰거스원숭이 (M16, F16)	정맥	4주	0, 50, 250, 1000
유전독성 시험		※ rFVIIIFc가 DNA와 상호작용할 수 있는 기전으로 알려진 바 없기 때문에, ICH S6 지침(1997) 및 부록(ICH S6(R1), 2012)에 따라 rFVIIIFc로 유전독성 시험은 수행되지 않았음.			
생식· 발생 독성시험	Seg I	※ 생식 독성시험은 rFVIIIFc로 수행되지 않음. A형 혈우병 환자는 대개 남성 ※ 수컷 생식 기관(부고환, 전립선, 정낭, 고환)이 랫트 및 원숭이 4주간 독성시험에서 평가되었으며, 이 연구결과를 바탕으로 환자의 남성생식에 영향을 미칠 가능성은 보이지 않음			
	Seg II				
	Seg II				
	Seg III				
면역독성 시험 항원성 기타면역독성		HemA마우스 (M10/군, 8군)	정맥	2.5주	0, 50, 250, 1000
		HemA마우스 (M10/군, 6군)	정맥	4주	0, 50
발암성시험		※ ICH S6 지침(1997) 및 부록(ICH S6(R1), 2012)과 일관되게, Biogen Idec은 증거비중 접근법을 사용하여 DNA 염기서열, rFVIIIFc의 단백구조 및 포괄적인 발암성 위험평가를 뒷받침하는 문헌에서의 정보로 rFVIIIFc의 발암성 위험을 평가.			
의존성시험		-			
국소독성시험 (국소내성시험)		SD래트 (M110, F110)	정맥	4주	0, 50, 250, 1000
		사이노몰거스원숭이 (M16, F16)	정맥	4주	0, 50, 250, 1000
		※반복투여독성시험(래트와 원숭이)에서 정맥주사부위를 육안관찰 및 현미경검사로 평가			

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- Cynomolgus 원숭이를 이용한 단회투여독성시험(N-FR-005)에서 0, 3000, 10000, 20000 IU/kg용량으로 정맥투여(단회)결과, 시험약물 투여와 관련있는 사망 또는 이상사례는 발생하지 않았으며 부검시 육안검사를 포함한 사후평가에서, 장기중량과 특정조직의 현미경 검사결과 명백하게 시험약물과 관련된 효과는 발견되지 않음. 투여120시간째 채취된 혈액검체에서 응고표지자와 혈전형성, aPTT, PT, 피브리노겐(thrombogenecity)에서 명백하게 시험약물과 관련된 효과는 나타나지 않음. 이 시험 결과에 근거했을 때, rFVIIIFc를 수컷과 암컷 cynomolgus 원숭이에 20,000 IU/kg까지 단회 IV 투여하는 것은 독성을 나타내지 않음. 이 시험에서 사용된 최고용량은 예상되는 임상 용량인 65 IU/kg보다 약 300배 높은 용량이다. 고용량과 관련하여 추정된 임상적 안전성 요인에 근거하면, rFVIIIFc는 사람에서 이상사례를 나타내지 않을 것이라고 결론내릴 수 있음

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 3개의 GLP 반복투여독성시험이 수행되었음(SD래트, 사이노몰거스 원숭이 모두4주)
- rFVIIIFc에 대한 항체가 이 반복투여시험을 통해 래트 및 사이노몰거스원숭이에서 검출
- 반복투여독성시험기간은 랫트와 원숭이에서 이 약(rFVIIIFc)dp 대한 항체 형성의 영향을 받아 4주 이상의 지속적인 투여를 막음.

종 및 계통 /마리수(군당)	투여 방법	투여 기간	용량: 시작 (최종)	시험결과	
			NOAEL (mg/kg) M/F	시험결과/결론	
Sprague Dawley 랫트 /M5, F5	정맥 투여	2.5주	1000 IU/kg		• 혈중농도 대 시간 데이터의 약동학적 분석 결과 랫트에서 단회 투여 후 소실 반감기는 8.0 시간이었고 이는 비결합 FVIII에 대한 문헌 보고 보다 1.6~5배 긴 결과임 (참고로 Advate의 랫트에서의 반감기는 1.5시간, Kogenate는 5시간임) • 2주 이상의 FVIIIFc의 반복 투여 결과 10마리 중 9마리에서 28일째에 항-rFVIIIFc 항체 존재가 높은 역가로 확임됨. 양성이 확인된 동물의 절반이 FVIII 부분에 특이적이었으며, 양성 9마리 중 2마리는 Fc 부분에 특이적임
Cynomolgus 원숭이/M6, F3(1군-M3, 2군-M1, F2, 3군-M2, F1)	정맥 투여	2.5주	50, 250, 1000 IU/kg		• 약물동태분석 결과 rFVIIIFc의 Cmax는 용량과 거의 선형을 이루었으며, 단백질의 소실반감기 범위는 6~19hr • aPTT 측정 결과, 모든 용량의 모든 원숭이들에서 응고 활성이 베이스라인 수준 이하로 감소
Sprague Dawley 랫트 /M110, F 110 (각 군 당 30, 25, 25, 30/sex)	정맥 투여	4주	0, 50, 250, 1000 IU/kg	1000 IU/kg	• FVIIIFc 노출에 의한 비정상적 결과는 관찰되지 않았다. • 투여군 평균 Cmax와 AUC는 수컷, 암컷간에 유사하였다. • FVIIIFc 항체 생성은 성별 또는 투여량과 관련 없었다. • FVIIIFc 투여에 의한 체중, 장기중량 또는 장기중량비의 변화는 없었다.
Cynomolgus 원숭이/ M16, F16(각 군 당 5, 3, 3, 5/sex)	정맥 투여	4주	0, 50, 250, 1000 IU/kg	1000 IU/kg	• 체중, 사료섭취, 심전도 및 심박수, 육안검사, 장기중량에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. • 중간 및 고용량군에서 주목할만한 관찰 결과로 고용량군에서 빈사상태에 빠진 수컷 3마리의 계획되지 않은 종료, 사지 및/또는 몸통의 종창 및/또는 변색, aPTT 증가, 및 Day 29과 Day 57일 부검에서 급성 및/또는 만성 아급성 출혈이 확인되었다. • 면역원성 분석 결과, 투여 11일부터 용량 의존적으로 FVIIIFc 분자의 FVIII 성분에 대한 항-FVIIIFc 항체가 형성되었다. • 중간 및 고용량군의 원숭이에서 Day 20에 주목할 만한 임상 관찰결과로 사지 및/또는 몸통의 종창 및/또는 변색이 확인되었다. 부검과 조직학적 관찰결과에 근거하여, 종창 및/또는 변색은 피하 출혈에 의해 발생하였다.
Cynomolgus 원숭이/ M16, F16 (각 군 당 5, 3, 3, 5/sex)	정맥 투여	4주	0, 50, 250, 1000 IU/kg	1000 IU/kg	• 체중, 사료 섭취, 심전도 및 심박수, 육안 검사, 또는 장기중량에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 저용량군에서 FVIIIFc 투여가 임상증상, 임상병리학, 병리학에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. • 중간 및 고용량군에서 주목할 만한 관찰 결과로 사지 및/또는 몸통의 종창 및/또는 변색, aPTT 증가, 투여군 평균 aPTT 증가 및/또는 투여군 평균 투여후 FVIII 활성의 감소, 및 급성 피하 출혈이 확인되었다. • 면역원성 분석 결과, 투여 11일부터 용량 의존적으로 FVIIIFc 분자의 FVIII 성분에 대한 항-FVIIIFc 항체가 형성되었다. • 중간 및 고용량군의 여러 원숭이에서 Day 23에 주목할 만한 임상 관찰결과로 사지 및/또는 몸통의 종창 및/또는 변색이 확인되었다. 부검과 조직학적 관찰결과에 근거하여, 종창 및/또는 변색은 피하 출혈에 의해 발생하였다. • Day 29 부검 전 Days 19와 27에 대조군 대비 중간용량군과 고용량군에서 투여군 평균 aPTT의 주목할 만한 증가가 확인되었다. 또한 고용량 회복군의 수컷에서도 이전에는 관찰되지 않았지만 Day 57 투여군 평균 aPTT의 주목할 만한 증가가 나타났다.

4.2.3. 유전독성시험

- 바이오젠 아이덱(Biogen Idec)은 rFVIIIFc에 대한 유전독성 시험을 수행하지 않았음.
- rFVIIIFc DNA와 상호작용할 수 있는 기전으로 알려진 바 없으며 주성분 rFVIIIFc 구조에 rFVIII와 Fc의 접합을 위한 유기결합분자가 존재하지 않으므로, ICH S6 지침(1997) 및 부록(ICH S6(R1), 2012)에 따라 rFVIIIFc로 유전독성 시험은 수행되지 않았음.

4.2.4. 발암성시험

- ICH S6 지침(1997) 및 부록(ICH S6(R1), 2012)과 일관되게, Biogen Idec은 증거비중 접근법을 사용하여 아래 평가항목에 대하여 rFVIIIFc으로 발암성 위험을 평가.
  - rFVIIIFc의 DNA와 상호작용할 잠재력의 평가;
  - FVIII 대체 요법의 임상 경험;
  - rFVIIIFc의 대사; 그리고
  - 시노몰구스 원숭이에 대한 rFIXFc 만성 투여의 데이터
- rFVIIIFc와 같은 고분자량의 재조합 단백질이 환자에게 투여된 후에 유전적 손상을 유발할 잠재력은 무시해도 될 정도(negligible)임[Gocke 1999].
- 유전독성 시험에 대한 주요 관심사는 화합물이 DNA와 직접적인 친전자성 상호작용을 갖고 DNA 부가물을 생성할 수 있느냐 하는 가능성임. rFVIIIFc와 같은 거대 단백질의 경우, 그것이 DNA와 직접적으로 상호작용하여 DNA 부가물을 생성할 수 있는 기전으로 알려진 바가 없으며, DNA 대사의 변경 또는 세포 성장 기전의 변화와 같은 변이생성의 간접적 기전은, A형 혈우병에 대한 대체 인자이면서 세린 단백질분해효소(serine protease)로서 작용하는 rFVIIIFc에게는 일어나지 않을 것임.
- rFVIIIFc은 환자의 순환에서 FVIII 활성을 제공하기 때문에, 잠재적 암의 위험을 나타내는 방식으로 작용하지 않고, 대체 요법은 40년 넘게 활용되어 왔는데, 처음에는 사람 혈장으로부터 정제된 FVIII 농축물이 개발되었고, 나중에는 세포 배양 상층액으로부터 정제된 재조합 FVIII이 개발되었음. 환자에서 이 제품들의 발암성 또는 돌연변이 유발효과 증가는 보이지 않았고, 문헌을 통한 보고도 없었음(DNA 염기서열, rFVIIIFc의 단백구조 및 포괄적인 발암성 위험평가를 뒷받침하는 문헌보고)
- rFVIIIFc은 FVIII의 장시간 작용 형태가 되도록 고안된 융합 단백질이며; 더 긴 순환 반감기는 사람 IgG1의 Fc 부분을 사람 FVIII에 융합된 융합단백질임. FcRn과의 결합은 긴 제거 반감기에 매우 중요하며, 이는 사람을 포함하는 여러 포유류종에서 증명되었고, 이는 다른 FVIII제제와도 일치하였음. FcRn과 rFVIIIFc의 결합은 세포내 이화작용으로부터 그것을 방어함.

4.2.5. 생식발생독성시험자료

- 생식독성연구는 rFVIIIFc에서 수행되지 않음.
- A형 혈우병 환자는 대게 남성이고, 남성 생식기관(부고환, 전립선, 정낭, 고환)은 래트 및 원숭이에서의 4주 반복독성에서 평가 결과 생식에 영향을 미칠 가능성은 없었음.

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- 면역독성시험

종 및 계통 / 마리 수(군당)	투여 방법	투여 기간	용량: 시작(최종)	시험결과	
				NOAEL (mg/kg) M/F	시험결과/결론
HemA 마우스 (FVIII 결핍마우	IV	2.5주	0, 50, 250, 1000 IU/kg	-	• HemA 마우스에서 rFVIIIFc와 ReFacto에 대한 면역반응 정도와 빈도는 유사함

종 및 계통 / 마리 수(군당)	투여 방법	투여 기간	용량: 시작(최종)	시험결과	
				NOAEL (mg/kg) M/F	시험결과/결론
스)/ 수컷 10마리/군, 8군			(2번/weekly)		• rFIIIIFc와 ReFacto 에 대한 항체빈도는 용량이 증가할수록 증가하였고, chromogenic 활성자료는 항체의 발생과 함께 활성 감소를 보였음 • rFVIIIIFc 또는 ReFacto에 대한 항체가 낮은 용량군의 마우스에서는 거의 없는 반면, 중간용량군의 Day32까지 모든동물, 고용량군(1000IU/kg)의 Day16, 32까지 rFVIIIIFc 또는 ReFacto에 대한 항체가 모든 동물에서 확인되었음
HemA 마우스/ 수컷 10마리/군, 6군	IV	4주	0, 50 IU/kg	-	• VLA5 및 RVS2에서 제조한 rFVIIIIFc 제품의 면역원성 파라미터는 유사함 • HemA 마우스에 반복 투여 시 항체 반응을 유발하지 않음 • 대조군과 비교 시 상승된 항체 농도 및 빈도는 통계학적으로 유의한 차이가 없었음

- 국소독성시험(국소내성)
  - 래트 및 원숭이의 4주 반복투여 독성연구에서 정맥주사부위를 현미경검사로 평가한 결과, rFVIIIFc 투여로 인해 국소반응이 악화된 사례는 없었음
  - 대조군 또는 치료 래트 부위에서 주사부위 반응은 없었음
  - 원숭이에서는 대조군을 포함한 모든 투여군에서 주사부위출혈, 염증, 섬유증의 소견이 관찰되었음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫트, 원숭이를 통한 독성시험을 수행하였으며(GLP 3건), NOAEL은 1000 IU/kg의 명목용량으로 정의되었음. 항 rFVIIIFc 항체의 발생과 관련하여, 250, 1000 IU/kg 투여시 모든 동물에서 항체가 발생되었음. 국소독성시험결과, 주사부위출혈, 염증, 섬유증의 소견이 관찰되었음.

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- In vitro model에서 rFVIIIFc 응고 활성을 평가하고, rFVIIIFC와 FcRn 결합력을 CHO cell에 발현시킨 사람, 필리핀원숭이, 마우스, 래트의 FcRn과 FVIIIFc의 결합력이 in-vitro 모델에서 평가되었음. 또한, A형 혈우병 마우스 출혈모델에서도 응고활성이 측정됨
- rFVIIIFc의 급성 및 예방적 유효성이 평가되었으며, FVIII 결핍동물에 rFVIIIFc, Refacto 또는/및 Advate주의 정맥투여에 따른 응고활성을 측정하기 위해 여러방법이 사용되었음
- aPTT (one-stage activated partial thromboplastin time) 응고분석이 혈장에서 FVIII 활성을 측정하기 위해 사용되었음. 초기 연구에서 전혈 응고 시간(WBCT)이 rFVIIIFc 의 효과를 측정하기 위해 사용되었음. 가장 최근의 연구에서는 새로운 시험법인 ROTEM(rotation thromboelastometry)가 제조방법 변경 이후에 수행된 비교동등성 연구를 통한 A형 혈우병 마우스의 전혈에서 전반적인 지혈을 측정하기 위해 사용되었음. ROTEM은 혈우병 마우스의 출혈 모델에서 응고인자의 유효성(활성 측정)과의 훌륭한 상관관계를 나타내었음.

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 엘록테이트주의 효력시험을 in vitro 및 in vivo에서 실시하였고 그 결과는 표 1 참고
- Refacto(BDD FVIII) 및/또는 non-processed FVIIIFc와의 비교를 통한 FVIIIFc의 효력

[표 1] 알프로릭스주 효력시험성적 요약

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적
트롬빈에 의한 rFVIIIFC의 활성 역학	혈액응고 8인자	인간 α-트롬빈/ In vitro		생략	• FVIIIFC와 BDD FVIII에 트롬빈을 처리한 결과, 트롬빈에 의한 절단 프로파일이 유사함
protein C에 의한 활성화된 rFIIIFc의 불활성화	혈액응고 8인자	인간 APC/ In vitro		생략	• FVIIIaFc와 NP FVIIIFc를 활성화 C단백(APC)과 반응시킨 후 분석한 결과, BDD FVIIIFc가 APC에 절단될 때와 유사하였다.
인지질 및 혈소판에서 rFVIIIfc 및 FIX의 활성형태 사이의 복합체의 형성 및 활성	혈액응고 8인자	인간 혈소판, 인간 FIXa, 인간 FX, 인지질소포 / In vitro		생략	• FVIIIaFc와 FIXa의 결합 친화력은 BDD FVIII의 친화력과 유사함 • NP FVIIIaFc는 FVIIIa, BDD FVIIIa와 유사한 양상을 보임 • 인지질을 사용하여 계산한 Km, Vmax는 FVIII 단백질의 유형과 상관없이 유사한 수준임
rFIIIFc와 VWF의 결합	혈액응고 8인자 - 표면 플라즈몬 공명(surface plasmon resonance) 분석	인간 VWF/ in vitro		생략	• KD 값의 범위는 0.26-0.34 nM이었으며, 각 FVIII은 유사한 수준으로 VWF와 결합하였다
rFIIIFc와 VWF의 결합	혈액응고 8인자 - 표면 플라즈몬 공명(surface plasmon resonance) 분석	인간 VWF, 인간 α-트롬빈 / In vitro		생략	• rFVIIIFc 및 BDD-rFVIII는 트롬빈이 매개하는 VWF로부터의 방출 취약성 면에서 유사함. SC rFVIIIFc의 경우 취약성이 낮은 편으로 두 물질과 유사한 방출률에 도달하려면 트롬빈이 약 3배 더 필요함
VWF 존재 및 부재 시 SC rFVIIIFc의 활성	혈액응고 8인자 - 활성화 부분 트롬보 플라스틴 시간 자동 분석 (Automated a{TT assay} - 발원성 자동 분석 - 트롬빈 생성 분석	인간 VWF의 존재 및 부재 시 인간 FVIII 결핍 혈장/ In vitro		생략	• SC rFVIIIFc가 함유된 rFVIIIFC, 100% 순소 rFVIIIFc, 가공과정을 거친 rFVIIIFC에 대한 발원성 분석에서 VWF의 유무와 관계없이 모두 유사한 활성도를 가짐 • aPTT 분석에서 SC rFVIIIFc는 VWF가 존재 시 다른 rFVIIIFc에 비해 응고 활성이 혈저히 감소함
rFVIIIFc와 FcRn의 결합	CHO cell에 발현시킨 사람, 필리핀 원숭이, 마우스, 랫트의 FcRn과 FVIIIFc, CysFc - 표면 플라스몬 공명 분석	사람, 원숭이, 랫트 및 마우스의 FcRn/ In vitro		생략	• FVIIIFc의 FcRn에 대한 친화력(Kd)은 사람, 원숭이, 랫트 및 마우스에서 다양하게 나타났다(51.7, 52.1, 11.7 및 10.7 nM)

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여 기간	투여량, 농도	시험성적
	: Biacore				
전혈(whole blood)에서의 응고 활성 (rFVIIIFc와 ReFacto 비교)	혈액응고 8인자 결핍 마우스 - 전혈 응고시간 측정 - FVIII 발원성 분석(약력학적 특성)	HemA 마우스 / IV	단회	50 IU/kg	• FVIII 결핍 마우스에 rFVIIIFc를 공급 시 96시간 후 응고 활성이 회복됨 • ReFacto와 rFVIIIFc의 전혈 응고활성 비교 시, rFVIIIFc 투여군은 회복된 전혈 응고 시간이 그대로 유지되는 특성이 더 개선된 것으로 확인됨 • ReFacto, Advate, rFVIIIFc의 약력학적 특성 비교 시, rFVIIIFc는 반감기, AUC가 증가함 • 혈우병 A 마우스 모델에 rFVIIIFc를 세가지 다른 농도로 투여한 약력한 연구에서, 용량별 반감기가 유사함
전혈에서 응고 활성 (ROTEM) (rFVIIIFc와 Xyntah 및 Advate 비교)	혈액응고 8인자 결핍 마우스 - 회전성 혈전 탄성 묘사도 분석(ROTEM) 시스템을 이용한 NATEM 분석 (활성 물질을 첨가하지 않은 불활성 분석)	HemA 마우스/ IV	단회	50 IU/kg	• rFVIIIFc 액상 및 동결건조 의약품은 혈액응고 역가가 유사함 • rFVIIIFc 제품은 Xyntha, Advate와 응고 역가가 유사함 • rFVIIIFc 제품은 치료 직후 나타나는 급성 혈전 형성에서 Xyntha, Advate와 유사한 효능을 보임 • rFVIIIFc 제품은 혈전 형성 효능이 시간이 경과할수록 개선됨. HemA 마우스에 50 IU/kg 단회 정맥투여 후 Xyntha, Advate에 비해 효능이 개선됨
전혈에서 응고 활성 (ROTEM) (rFVIIIFc와 Advate 비교)	혈액응고 8인자 결핍 마우스 - 회전성 혈전 탄성 묘사도 분석(ROTEM) - FVIII 발원성 분석	HemA 마우스/ IV	단회	25 IU/kg	• 투여 24시간까지 rFVIIIFc 제품의 급성기 효능은 Advate와 유사함 • 장기 효능 (24~120 시간)은 rFVIIIFc 제품이 Advate 보다 우수함
꼬리 정맥 절단 출혈 모델을 통한 급성기 효능 (rFVIIIFc와 Advate 비교)	혈액응고 8인자 결핍 마우스 - 꼬리정맥 절단, 출혈량 정량분석 - 발원성 분석	HemA 마우스; 정상 마우스 (C57BL/6 strain)/IV	단회	0, 24, 72, 216 IU/kg	• rFVIIIFc 제품과 Advate 모두에서 출혈량을 크게 감소시키는 것으로 나타남 • rFVIIIFc 및 Advate를 투여한 결과, 효능은 유사한 수준으로 확인됨
꼬리정맥 절단 출혈 모델을 통한 급성기 효능(VLA5 및 RVS2 에서 제조한 rFVIIIFc 비교)	혈액응고 8인자 결핍 마우스 - 꼬리정맥 혈액 채취 - 발원성 분석	HemA 마우스/IV	단회	0, 25, 50, 100 IU/kg	• VLA5 및 RVS2 제조 제품 모두 혈우병 A 마우스의 급성기 효능 모델에 투여 시 출혈량은 유사함. 대조군에 비해 출혈량 크게 감소
꼬리 정맥	혈액응고 8인자	HemA	단회	0, 4,	• rFVIIIFc는 12 IU/kg의 고정된 용량 투여

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여 기간	투여량, 농도	시험성적
전단 후 재출혈 및 사 망 의 예방 효과 (rFVIIIFc와 Advate 비교)	결핍 마우스 - 꼬리정맥 절단 후 출혈 상태 및 신체활동 관찰 - 발원성 분석	마우스/IV		12, 36 IU/kg	시나 4~36 IU/kg 용량 투여시 모두 Advate에 비해 예방 효과가 2배 지속됨.
꼬 리 정 맥 전단 후 재출혈 및 사 망 의 예방 효과 (rFVIIIFc와 SC rFVIIIFc 비교)	혈액응고 8인자 결핍 마우스 - 꼬리정맥 절단 후 재출혈 관찰 - ELISA 분석	HemA 마우스/IV	단회	0.46, 1.38, 4.6 ㎍/kg for SC rFVIIIFc (4.39, 13.2, 43.9 IU/kg for rFVIIIFc 와동등)	• 꼬리절단 48시간 전 SC rFVIIIFC와 rFVIIIFC 투여한 결과, 예방 효과는 유사함

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

- 반복투여 독성시험에서 심혈관계 측정(ECGs alc 심박률)을 수행하였으며, 비정상적인 자세 또는 비정상적 행동과 같은 중추신경계 이상이나 호흡 곤란 등 호흡기계 이상을 평가하였고 이 약의 심혈관계, 중추신경계, 호흡기계에 미치는 영향이 없음을 확인함
- 5.2 효력시험 참고

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- 흡수, 분포, 대사, 배설 시험 중 흡수와 분포에 대한 시험만 수행되었음
- rFVIII의 모든 비임상 PK 평가는 혈우병을 가진 개별 동물에 대한 투여경로를 일치시켜 IV 투여를 사용하여, 마우스, 개, 원숭이를 이용하여 수행됨
- **(흡수)** (단회투여 PK) rFVIIIFc의 모든 PK 평가는 A형 혈우병을 가진 개별 동물에 대한 투여경로를 일치시켜 IV 투여로 수행되었음. rFVIIIFc의 PK 파라미터는 정상, HemA, FcRn-KO alc hFcRn-Tg 마우스에서 평가하였음: Sparague Dawley 래트, HemA 개, 사이노몰거스 원숭이. rFVIIIFc는 IV 일시주사(설치류) 또는 단시간 IV 정주(개 및 원숭이)로 투여하였음.
- **(분포)** 125I-rFVIIIFc의 생물학적 분포는 마우스에서 정량화된 전신 방사능 연구 (QWVA)에서 확인됨. HemA 마우스와 FVIII 및 vWF 결핍마우스(DKO(double knockout 마우스)모델에서의 rFVIIIFc의 생물학적 분포 평가 결과, DKO 마우스에서 좀 더 빠르게 혈액으로부터 제거되었음. rFVIIIFc는 간에서 먼저 대사됨을 확인하였으며, rFVIIIFc 제거시 간이 주요 역할을 한다는 것을 입증하였음.
- **(대사)** ICH S6 지침(1997) 및 부속서(ICH S6(R1), 2012)에 의거, 소분자 의약품에 필요한 기존의 생체내변환 시험들은 이러한 생물학적 분자에 대해 실시되지 않았다. 예상되는 대사는 작은 펩타이드 및 개별 아미노산으로의 분해이기 때문이다.
- **(배설)** ICH S6 지침(1997) 및 부속서(ICH S6(R1), 2012)에 의거, 이러한 생물학적 분자에 대해 예상되는 배설 결과는 평가되지 않음.
- **(기타)** rFVIIIFc를 이용한 PK약물 상호작용 시험은 실시되지 않았다. 일반적으로, 약물간 상호작용은 생물학적

제제에 대해 발생될 것으로 예상되지 않는다. 단백질 생물학적제제의 대사는 간 사이토크롬 P450 효소 또는 기타 간 효소에 의한 소분자 약물의 대사에 영향을 미칠 가능성이 없기 때문이다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 14건의 효력시험, 7건의 흡수, 2건의 분포시험을 통해 엘록테이트주의 생물학적 특성 및 효력을 평가하였음.
- **(효력)** in vitro 및 in vivo 시험결과, 기존의 rFVIII제품(Advate 및/또는 Refacto)보다 더 긴 반감기, AUC가 증가하였음. 급성효능은 Advate(투여 후 24시간까지)와 유사하였으나, 장기효능(24~120시간)은 rFVIIIFc가 Advate보다 우수하였음. 꼬리절단 후 재출혈 및 사망의 예방효과에 있어서, rFVIIIFc는 Advate에 비해 예방효과가 2배 지속됨.
- **(일반약리시험 또는 안전성약리시험)** 별도로 수행하지 않았으나 반복투여 독성시험에서 관련항목을 평가함

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

임상 단계	시험 번호	디자인	시험목적	대상환자	투여용량	피험자수	투여기간
1상	997H A307	무작위배정 공개라벨 교차시험	치료경험이 있는 중증의 A형 혈우병 환자에서 재조합혈액응고VIII-융합단백질(rFVIIIFc; BIIB031)의 2바이알 용량의 약동학을 평가하기 위한 시험 - 두 용량 바이알을 투여한 후 얻어지는 PK 파라미터는 유사함 - 색소 분석에서 얻어진 PK 파라미터와 1단계 분석에서 얻어진 결과는 일치함	PTP 12세 이상 남성	1000, 3000IU/vial	계획: 16명 완료: 5명	최대 6개월
1/2a상	998H A101	공개라벨 교차 용량증가 다기관	1차목적: 치료경험이 있는 12세 이상의 중증의 A형 혈우병 환자에서 rFVIIIFc 두용량(25 및 65IU/kg)을 단회투여했을 때 안전성과 내약성 평가 2차목적 - 애드베이트와 비교했을 때 rFVIIIFc 25 및 65IU/kg 단회투여 후 약동학(PK) 파라미터 결정 - 애드베이트와 비교했을 때, rFVIIIFc 두용량의 시간에 따른 약력학(PD) 파라미터를 결정	치료경험이 있는 중증의 12세 이상의 혈우병환자	25IU/kg, 65IU/kg	계획: 16명 참여: 19명 완료: 16명	단회투여, 28일간 추적관찰
3상	997H A301	공개라벨 다기관 부분적 무작위배정	일차목적 - rFVIIIFc를 예방적 주1회 요구에 따라서 및 수술치료요법으로 투여했을	중증의 A형 혈우병을 가진 남성환자(12세 이상)	대상군: 개별예방요법 용법용량 -1군: Day1 25IU/kg,	계획: 144명 완료: 164명	최대75주

			때 안전성과 내약성을 평가 - 맞춤형 예방요법의 유효성 평가 - 요구에 따라서 그리고 수술치료요법으로 rFVIIIFc를 투여했을 때 유효성 평가(간헐적 투여 및 수술전후 관리) 이차목적 - rFVIIIFc의 약동학(PK) 프로파일을 특정짓고 rFVIIIFc와 현재 시판중인 애드베이트주의 PK 비교 - 다음을 위한 투여량과 투여스케줄의 범위를 특징짓는다; 출혈을 적절히 예방하기 위한 예방적요법(개별예방 및 주1회 예방), 수술환경에서 지혈을 유지하기 위한 요법(수술전후 관리) 또는 요구에 따라, 주1회 치료, 또는 예방적 사용에서 출혈에피소드를 치료하기 위한 요법(즉, 간헐적 투여, 주1회 예방, 또는 개별예방)		Day4 50IU/kg, 25~65IU/kg용량 범위에서 매 3~5일 투여 -2군: 65IU/kg 7일마다 -3군: 50IU/kg 첫투여, 10~50IU/kg을 출혈에피소드에 따라 투여 대조군: 50IU/kg		
3상	8HA02PED	공개라벨 다기관	일차목적 치료경험이 있는 A형 혈우병 소아환자에 대한 rFVIIIFc의 유효성을 평가 이차목적 - 출혈에피소드의 예방 및 치료에 대한 rFVIIIFc의 유효성을 평가 - rFVIIIFc의 약동학 평가 - 출혈에피소드의 예방 및 치료에 대한 rFVIIIFc 투여량 평가 탐색적목적 - 피험자-보고 결과 및 건강 자원활용을 근거로 rFVIIIFc의 유효성을 평가	중증의 A형 혈우병을 가진 소아환자	주2회씩 Day 1에 25IU/kg, Day 4에 50IU/kg 투여 용량은 PK결과, FVIII 최저활성 또는 출혈패턴에 따라 최대 80IU/kg까지 투여 (투여빈도는 2일에 1회까지 조절)	계획: 68명 (6세미만: 34명, 6~12세미만: 34명) 참여: 71명 (6세미만: 36명, 6~12세미만: 35명) PK 하위그룹 피험자수: 60명 (6세미만: 25명, 6~12세미만: 35명)	투여: 26주 및 추적관찰기간 (총 28주)
3상	8HA01EXT	공개라벨 다기관	일차목적 - A형 혈우병피험자에서 인간재조합 혈액응고인자VIII 융합단백질(rFVIIIFc)의 장기 안전성 평가 이차목적 - A형혈우병 환자의 출혈 에피소드의 예방과 치료에 대한	A형 혈우병	피험자의 임상적 프로파일, PK 프로파일, 전시험의 투여요법에 따른 맞춤형 예방요법, 주1회 예방요법,	계획: 3상 임상시험(9977HA301) 및 소아임상시험(8HA02PED)에 참여했던 피험자 194명	최대 100ED(최대 4년 또는 rFVIIIFc가 시판될때까지)

			rFVIIIFc의 유효성 평가		개인화 예방요법 또는 간헐적 요법 중에서 투여	분석환자수: 211명(3상: 150명, 소아: 61명)	

6.1. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료: 총 5건, 1상 1건, I/II 1건, III상 3건
  - I/II상에서 A형 혈우병환자에 대한 단회용량 FVIIIFc의 PK 및 안전성 평가
  - 성인에서의 예방, 필요시 치료, 수술 예방관리 등 3군에 대하여 164명 평가
  - 소아에서의 출혈에피소드의 예방 및 치료에 대한 유효성, 안전성, 약동학 평가
  - 진행중인 임상시험(2건)으로 1상 및 지속임상 1건(3상 임상시험의 연장평가)이 있음

6.2. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

단계	임상시험제목 시험번호	디자인	대상 환자 (최소1가지 용량 투여한 환자 수)	남,여 평균나이 (최소, 최대) 인종	투여 용량	투여 기간	결과
1상	치료경험이 있는 중증의 A형 혈우병 환자에서 재조합 혈액응고인자 VIII 융합 단백질(rFVIIIFc; BIIB031)의 2바이알 용량의 약동학을 평가하기 위한 무작위배정, 공개라벨, 교차시험 997HA307	무작위배정, 공개라벨, 교차시험	치료경험이 있는 중증의 A형 혈우병 환자(계획 16명, 완료 5명)	12세 이상 남성	1000, 3000 IU/vial	최대 6개월	• 두 용량 바이알을 투여한 후 얻어진 PK 파라미터는 유사함 • 색소 분석에서 얻어진 PK 파라미터와 1-단계 분석에서 얻어진 결과는 일치함

6.3. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 아래 3개의 임상시험이 계획되었고, 현재 성인 및 소아를 대상으로 한 A-Long study(997HA301)는 완료, 이외 연장스터디는 진행중임

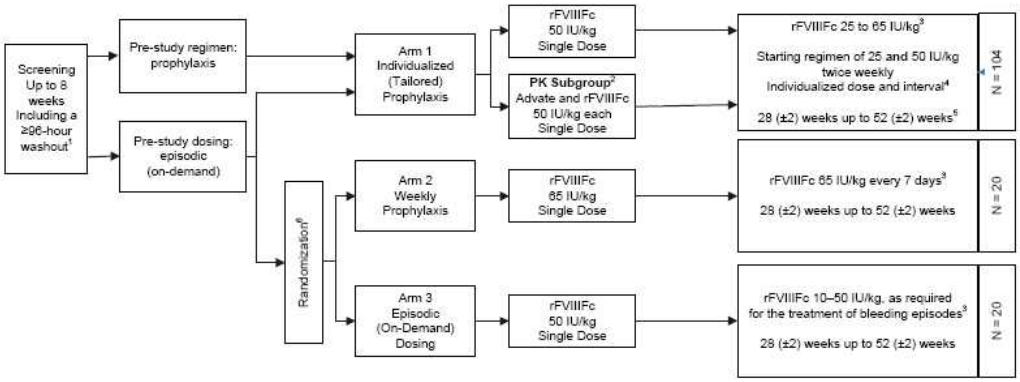
단계	임상시험제목 시험번호	디자인	대상 환자 (최소1가지 용량 투여한 환자 수)	남,여 평균나이 (최소, 최대) 인종	투여 용량	투여 기간	결과
3상	치료경험이 있는 중증의 A형 혈우병 환자의 출혈 예방과 치료에 대한 rFVIIIFc의 안전성, 약동학 및 유효성 평가를 위한 공개라벨,	공개라벨, 다기관, 부분적 무작위배정	중증의 A형 혈우병 (계획 144명, 완료 164명)	남성	250, 500, 1000 또는 2000 IU.vial	최대 75주	• 3~5일마다 투여하는 개별 요법 또는 주1회 고정요법을 사용하여 정기적인 예방 요법으로 투여했을 때 내약성이 좋았고 출혈조절 및 예방에 효과적 • 수술전후 관리기간 동안 rFVIIIFc의 유효성 확인

단계	임상시험제목 시험번호	디자인	대상 환자 (최소1가지 용량 투여한 환자 수)	남,여 평균나이 (최소, 최대) 인종	투여 용량	투여 기간	결과
	다기관 임상시험 (997HA301)						• 다른 치료요법에 비해 rFVIIIFc의 긴 반감기에서 얻어지는 유익성과 투여 횟수 감소
3상	A형 혈우병을 가진 소아 환자들의 출혈 에피소드의 예방과 치료에 대한 재조합 항응고인자 VIII Fc 융합 단백질, BIIB301의 안전성, 약동학, 및 유효성을 평가하기 위한 공개라벨, 다기관 임상시험(8HA02PED)	공개라벨, 다기관	중증의 A형 혈우병 (계획 68명, 완료 71명)	6세 미만 36 명, 6~12세 35명	250, 500, 1000 또는 2000 IU.vial	최대 28주	• rFVIIIFc를 개별 요법을 사용하여 정기적인 예방 요법으로 투여했을 때 내약성이 좋았으며, 출혈 조절 및 예방에 효과적 • 소아 환자에서 rFVIIIFc의 길어진 반감기는 연령 코호트와 상관없이 A형 혈우병 소아 환자에서 예방을 위한 투여빈도를 낮출 수 있을 것으로 기대됨
3상	치료경험이 있는 A형 혈우병 환자의 출혈 에피소드의 예방과 치료에 대한 인간 재조합 혈액응고인자 VIII 융합 단백질 (rFVIIIFc)의 장기 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 공개라벨, 다기관 임상시험(8HA01EXT)	공개라벨, 다기관	A형 혈우병 (계획 194명, 분석 211명)		250, 500, 1000, 2000 또는 3000 IU.vial	최대 4년	• rFVIIIFc를 3~5일마다 투여하는 맞춤형 요법, 주1회 요법 또는 개별 요법으로 장기간 사용 시 내약성이 좋았으며, 출혈의 치료와 예방에 효과적 • 수술전후 지혈에 대한 rFVIIIFc 유효성 확인 • rFVIIIFc는 혈우병 환자들에게 다른 치료제보다 긴 반감기에서 얻어지는 유익성과 투여 횟수 감소를 제공

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- A-Long: 치료경험이 있는 중증의 A형 혈우병 환자의 출혈 예방과 치료에 대한 재조합 혈액응고인자VIII 융합 단백질(rFVIIIFc)의 안전성, 약동학 및 유효성을 평가하기 위한 공개라벨, 다기관 임상시험(997HA301)
- **(임상시험디자인)** 임상시험은 예방요법, 필요시 치료요법, 수술 시 예방의 근거를 확인하기 위해 3개의 군으로 구성, 대조군(애드베이트주)와 비교하여 수행되었음
  - Arm 1(개별예방): rFVIIIFc를 개별 예방용량으로 투여하며, Day 1에 25IU/kg 및 Day4에 50IU/kg으로 투여를 시작함. PK평가 및 출혈에피소드 종류와 심각도에 따라 개별적으로 25IU/kg~65IU/kg 용량 범위에서 매 3~5일마다 투여하여 최저 rVIIIFc 활성을 1~3%로 유지하도록 함. 하위그룹 피험자들이 순차적 PK 하위그룹에 참여하였으며, 애드베이트와 rFVIIIFc를 Day0에 투여한 후 PK를 평가하고 Day 0 rFVIIIFc 투여 12~24주 후 rFVIIIFc의 PK를 반복 평가하였음. 최대 75주까지 투여하였고, 다른 피험자들은 최대 65주까지 투여하였음.
  - Arm 2(일상적예방): rFVIIIFc 65 IU/kg을 매주 투여
  - Arm 3(필요시 투여): 첫 투여 시 50IU/kg을 투여한 후, 출혈 에피소드의 심각도에 근거하여 10~50IU/kg용량범위에서 투여하여 출혈에피소드를 치료함

- Arm 4(수술예방관리): 주요 수술을 필요로 하는 환자가 등록되었고, 수술 전 4주이내와 최소 12 rFVIIIFc ED 후에 억제물질 검사결과가 음성이어야 함. 최소 12 EDs까지 투여하여야 함.



- **(통계적고려)** 피험자수는 통계학적 고려보다는 임상을 근거로 설정하였으며, 각 피험자에 대한 연간출혈률(ABR)을 계산하였으며, 음이항회귀분석을 이용하여 투여군1(개별예방)과 투여군 3(필요시 투여)의 연간출혈률(ABR)을 비교(95% CI). 연간출혈률(개별: 필요시)가 0.5 이하일 경우(즉, 50% 감소보다 클 경우), 개별 예방요법의 임상적 중요성이 입증됨.
- **(인구학적 정보)** 중증 hemophilia A 환자를 대표한 성인 및 12세 이상의 청소년(12~65세) 165명의 남성 환자들이 등록됨(평균 30세). 107명이 백인, 43명이 아시아인, 10명이 흑인, 그리고 5명 기타
  이중 164명이 rFVIIIFc를 투여하였고, 총 153명(92.7%)의 피험자들이 시험을 완료하였다. 사전 예방요법을 받은 피험자들 중 87.4%가 일주일에 최소 3번의 주사를 투여하였다. 예방요법은 높은 순응도를 보였음. 총 111명의 피험자들이 50EDs를 달성하였고, 이중 110명에서 50EDs이후 억제물질이 확인되어 억제물질 위험 평가조건을 만족하였음
- **(유효성 평가결과)**
  - rFVIIIFc 2회 이하의 주사로 97.8%의 출혈에피소드가 조절되었으며, 1회 주사로 87.3%의 출혈에피소드가 조절되었음. 피험자의 반응을 연구자가 전체적으로 평가한 결과, 피험자 방문의 99.3%에서 우수하거나 또는 효과적인 것으로 평가됨.
  - 에피소드 치료를 받는 피험자(Arm 3)와 비교하여 rFVIIIFc을 예방 치료로 투여한 피험자에서 예측된 연간출혈률이 92%(Arm 1), 76%(Arm 2) 감소

	Arm 1 (개별예방요법)	Arm 2 (매주예방요법)	Arm 3 (필요시 치료)
예측된 년간출혈율(중위수)	1.60	3.59	37.25
예방요법의 예방효과	92%	76%	-

  - 수술 중 지혈에 대한 연구자 평가 결과 9개의 대수술에서 우수하거나 또는 양호하였음. 피험자의 평가결과, 전체적으로 860건의 rFVIIIFc 주사 중 667건(77.6%)이 우수하거나 또는 양호한 반응을 나타낸 것으로 평가되었으며 187건(21.7%)이 보통의 반응으로 평가되었음
- **(안전성 평가결과)**
  - rFVIIIFc 노출연장은 억제물질 생성여부를 평가하기에 적절하였으며, 억제물질이 생성된 피험자는 없었음. EDs가 50일 이상인 피험자 110명에서 중화항체 값(≥0.6 BU/mL)과 유효한 억제물질 검사(개별예방요법 107명, 주 1회예방요법 1명,필요시 추여 2명)에 근거하여 추정된 확정된 억제물질 발생률은 0%(95% CI: 0%, 3.3%)이며, 억제물질의 위험 추정값은 임상시험에서 일반적으로 사용되는 표준 억제물질 발생률과 관련된 6.8%의 95% CI의 상한보다 낮았음.

- 사망을 보고되지 않았으며, 본 시험에서 관찰된 SAEs는 혈우병 환자군에서 예상된 것과 일치되었음. Arms 1, 2과 3 결합된 군의 12명(7.3%, 13/119)에서 17건의 SAE가 보고되었고, 2건의 SAEs(2명, 22.2%)가 대수술에서 수술전후 관리기간 중 보고되었음.
- 한명의 피험자에서 1건의 출혈 SAE(관절혈증; 출혈로 판단되는 엉덩이통증)이 보고되었으며, 추가적인 rFVIIIFc 치료로 회복되었음. 이 사례는 본 치료와 관련이 없는 것으로 평가되었음.
- 또한 2명의 피험자들이 AE(약물과 관련된 발진과 약물과 관련이 없는 대퇴골 골절)로 인하여 시험을 중단하였음). 그 외에 AEs의 종류와 발생률은 혈우병 환자에서 예상되는 결과와 일반적으로 비슷하였음(5% 이상); 비인두염, 관절통, 두통 및 상기도 염증.
- 아나필락시스 또는 중대한 과민반응 및 중대한 혈관 혈전증 사례는 보고되지 않았으며, rFVIIIFc가 IgG 농도 및 그 아형들에 영향을 미친다는 증거도 없었음.

6.3.2.1 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 소아임상 : A형 혈우병을 가진 소아 환자들의 출혈 에피소드의 예방과 치료에 대한 재조합 항응고인자 VIII Fc 융합 단백질, BIIB301의 안전성, 약동학, 및 유효성을 평가하기 위한 공개라벨, 다기관 임상시험(8HA02PED)
- **(임상시험디자인)** 공개라벨, 다기관 시험
  - 대상환자 : 중증의 A형 혈우병을 가진 소아 환자
  - 계획 피험자수: 68명 (6세 미만 코호트: 34명, 6~12세 미만 코호트: 34명)
  - 참여 피험자수: 71명 (6세 미만 코호트: 36명, 6~12세 미만 코호트: 35명)
  - PK 하위그룹 피험자수: 60명 (6세 미만 코호트: 25명, 6~12세 미만 코호트: 35명
  - 투여방법 : 임상시험에 참여한 피험자들은 처음에 PK 하위그룹 (6세 미만 및 6~12세 미만의 2개 연령 코호트로 구성됨)으로 배정되어 PK 프로파일을 평가한 후 PK 하위그룹의 피험자들은 rFVIIIFc 주 2회 예방요법을 시작(시작용량: Day 1에 25 IU/kg 및 Day 4에 50 IU/kg). 피험자의 FVIII 최저 활성 수준을 >1%로 유지하기 위하여 용량, 용법을 조절할 수 있음. 두 연령 코호트로부터 최소 24명 (코호트마다 최소 12명)의 PK 평가 결과를 얻은 후에는, 나머지 비-PK 하위그룹 피험자들은 바로 주2회 예방 요법을 시작할지 또는 PK 하위그룹에 참여할지 선택할 수 있음.
  - 투여기간 : 임상시험은 스크리닝, PK 평가 (PK 하위그룹), 투여 (약 26주), 및 추적관찰기간으로 이루어짐. 피험자 당 투여 및 추적관찰을 위한 시험참여기간은 약 28주. PK 하위그룹의 경우 스크리닝과 PK 평가에 필요한 기간은 약 12주. 비-PK 하위그룹의 경우 스크리닝에 소요된 기간은 약 8주.
- **(유효성 평가결과)**
  - rFVIIIFc를 투여한 피험자 연환산 출혈률의 중간값은 6세 미만에서 0.00이었고 6~12세 미만에서 2.01임.
  - 출혈 에피소드의 93.0%가 2회 이하의 rFVIIIFc 주사로 관리되었으며, 출혈 에피소드의 83.7%는 1번의 주사로 관리됨.
  - rFVIIIFc 요법에 대한 피험자의 반응을 연구자가 전체적으로 평가한 결과 피험자 방문의 99.3%에서 우수하거나 또는 효과적인 것으로 평가됨.
  - 수술 중 지혈에 대한 연구자 평가 결과 7건의 소수술에서 우수하거나 또는 양호함.
  - 피험자의 평가 결과, 전체적으로 104건의 rFVIIIFc 주사 중 93건 (89.4%)이 우수하거나 또는 양호한 반응을 나타낸 것으로 평가되었으며, 9건 (8.7%)이 보통으로, 2건 (1.9%)가 개선이 없는 것으로 평가됨.
  - 임상시험 중 피험자의 삶의 질은 계속 유지되거나 또는 경미하게 개선됨.
- **(안전성 평가결과)**
  - rFVIIIFc 억제물질이 생성된 피험자는 없었음. 중화항체 값 (0.6 BU/mL 이상)에 근거하였을 때, EDs가 50일 이상인 피험자 61명에 대하여 추정된 확정된 억제물질 발생률은 0% (95% CI: 0, 5.87).

- 임상시험 중 사망은 없었음. 일곱 건의 SAEs가 5명의 피험자들 (7.2%)에서 보고됨. 두 명 (2.9%) 이상의 피험자들에서 발생한 개별 SAE는 없었으며, 연구자에 의해 rFVIIIc 투여와 관련된 것으로 평가된 SAEs는 없었음.
- rFVIIIFc 이상반응으로 중대한 출혈 사례는 보고되지 않았음. rFVIIIFc를 투여하기 전에 1건의 중대한 출혈 사례가 보고되었으며, 이 근육 출혈은 발생 1일 후 회복됨.
- rFVIIIFc 투여 후 AE 때문에 시험을 중단하거나 철회한 피험자는 없었음. 피험자 1명이 rFVIIIFc를 투여하기 전 클레프시엘라균 패혈증의 AE 때문에 중단하였음.
- 이 시험에서 관찰된 AEs의 종류와 발생률은 소아 혈우병 환자에서 예상되는 결과와 일반적으로 비슷. 가장 흔한 AEs (5% 이상)은 하향순서로 기침, 상기도 감염, 낙상, 비인두염, 상복부 통증, 두부손상, 두통, 구토, 설사, 이염, 피로, 사지의 통증, 인두염, 계절성 알레르기, 및 편도선염 이었음.
- rFVIIIFc와 관견된 아나필락시스 또는 중대한 과민반응은 보고되지 않았음; 1건의 연구자가 rFVIIIFc와 관련되었다고 판단한 중대하지 않은 경등도의 홍반성 발진이 보고되었음. rFVIIIFc에 대한 알레르기 반응의 가능성을 배재할 수 없지만, 이 사례는 일시적이었고 회복되었으며 rFVIIIFc 투여를 계속했음에도 재발하지 않았음.
- 혈관 혈전증 사례는 발생하지 않았음. 시험기간 중 3 건의 중대하지 않은 문맥 폐색 또는 잠재적 문맥 폐색 (기기 폐색)이 2명의 피험자들에서 보고되었음; 이 사례들은 혈관 혈전증과는 관련이 없는 것으로 보고되었음.
- 혈액학적, 임상 화학적, 또는 활력 징후 이상 수치에서 패턴이나 경향성이 관찰되지 않았음.

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- (예방요법) 유효성을 확인하기 위한 평가변수인 연간출혈률을 검토한 결과, 997HA301(임상3상)에서는 2.91(1군), 8.81(2군), 37.23(3군)였다. 1군에서은 3군 대비 92%의 감소 결과를 보였으며, 통계적으로 유의함을 입증함($p<0.0001$).
- (필요시치료) 출혈에피소드의 93%이상에서 1 또는 2번의 주사로 출혈이 관리되었고, rFVIIIFc 주사를 투여받은 경우의 75~93%까지 훌륭하거나 좋은반응 평가를 보임.
- (수술) 997HA301(3상)에서 9건의 대수술이, 8HA01EXT(연장)의 성인에서 15건의 대수술 중, 총 22건의 대수술이 평가되었음. 지혈반응(4점 척도)는 대수술 100%에서 뛰어남 또는 양호함으로 평가되었음. 소아임상(8HA02PED)에서 7건의 간단한 수술이 있었고 모두 뛰어남 또는 양호함으로 평가되었음.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상3상 시작 전에, 5명의 피험자에서 항-FVIII 결합항체(ADA, anti-drug antibody)가 검출됨. 시험이 진행되는동안 감소하였으며, 최종 방문시점에 5명 중 2명에서는 해당 항체가 더 이상 검출되지 않았음. 추가로 6명의 피험자에서 임상시험을 통한 rFVIIIFc치료가 진행되는 동안 ADA가 검출됨. 이들 중 4명은 음성결과가 확인되었으나, 2명은 최종 방문시에도 검출됨.
- 소아임상(12세 미만)에서도, ADA가 검출이 되었으나 최종 방문시점에서는 음성으로 확인되었음. 그 중 한명의 피험자가 CL이 증가(5.42ml/h/kg)으로 증가한데 이어 IR 역시 정상 수준보다 약간 높은 수준인 3.44IU/dL로 나타났음. 본 데이터를 토대로, ADA가 FVIII 활성에 끼치는 전반적인 영향에 관한 확정적인 결론은 내릴 수 없다 하였음.

6.4. 가교자료

- A형 혈우병은 생명을 위협하는 중증의 질환으로 관절 부종, 관절 및 근육 통증은 물론 점막 및 위장관 출현 등이 포함되며 육체와 정신적 삶의 질과 재정적 부담에 대한 심각한 영향이 보고되고 있음.
- 동 규정 제25조제6호나목 및 가교자료 가이드라인에 따라 가교자료제출면제 근거 및 사유서 제출.

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- I/IIa상 1편 및 3상 임상시험 3편 중 핵심임상 및 소아임상시험은 완료결과 제출하였고, 연장 연구는 진행 중임. 제출한 임상시험으로 동 품목의 효능효과 및 용법용량 인정됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 CPP(2014.6.6.), 호주(2014.10.17.) 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가품목인 유사제품(애드베이트주, 코지네이트-에프에스주)과의 허가사항 비교표 제출