의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.03.27.	접수번호	20170072182
신청구분		자료제출의약품(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		샤이어파마코리아(유)		
제 품 명		릭수비스주(혈액응고인자IX, 노나코그감마(유전자재조합))		
주성분명 (원료의약품등록번호)		혈액응고인자IX,노나코그감마(유전자재조합)		
분류번호		339 (기타의 혈액 및 체액용약)		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액용 동결건조 분말 주사 함량 : 250, 500, 1000, 2000, 3000 아이.유		
최종 허가 사항	허가일자	2015.04.06		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	저장방법 : 밀봉용기, 실온보관(2~30℃), 얼리지 말 것 사용기간 : 제조일로부터 36개월		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		국내허가(2015.04.06)		
허가부서		바이오심사조정과	허가담당자	김정숙, 김재옥, 박윤주
심사부서		-	심사담당자	-
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 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

• 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방 • 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis) • 혈우병 B 환자의 수술 전후 관리 이 약은 혈우병 B 환자의 면역관용유도에 사용되지 않는다.

○ 용법·용량

• 첨부된 주사용수로 용해한 후 정맥 주사한다. • 각 바이알에 국제단위(IU)로서 재조합 혈액응고 IX인자(이하 IX인자)의 역가가 표시되어 있다. • 혈우병에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 치료를 개시하여야 한다. • 이 약의 용량 및 투여기간은 IX인자의 결핍 정도, 출혈 부위 및 범위, 환자의 임상적 상태, 나이 및 IX인자의 약동학적 변수, 예컨대 증분 회복률 및 반감기에 따라 결정된다. • 이 약의 투여 용량은 혈장유래 IX인자 제품과 다를 수 있다. IX인자 회복률(recovery rate)이 최저치로 측정된 환자에게는 용량 조정이 필요할 수 있다. • 목표하는 혈장 내 IX인자 활성 수준이 확보되었는지 확인하기 위해, IX인자 활성 분석을 하여 환자를 모니터링 한다. 필요할 경우, 투여량과 반복 투여빈도를 적절하게 조정한다. • 만일 혈장 내 IX인자 활성 수준이 기대치에 도달하지 않거나, 출혈이 적정 투여량으로 조절되지 않는다면, 환자의 IX인자 억제인자의 발생 여부를 평가한다. - 초기 투여량 계산 이 약의 초기 투여량의 계산은 체중 1kg당 이 약 1 IU가 혈장 내 IX인자의 순환 농도를 만 12세 미만 환자에서는 0.7IU/dL(정상의 0.7%)만큼, 만 12세 이상 환자에서는 0.9IU/dL(정상의 0.9%)만큼 증가시킬 것이라는 경험적 연구 결과를 바탕으로 한다. 출혈 치료에 필요한 초기 투여량을 계산하기 위한 지침은 아래와 같다.

IX인자 필요량 (IU) = 체중 (kg) × 필요한 IX인자의 증가치 (% 또는 IU/dL) × 측정된 회복률의 역수 (IU/dL당 IU/kg)

- 치료경험이 있는 환자에서의 회복증가분 (incremental recovery rate)

회복증가분의 개인 간 차이가 광범위하므로, 일련의 IX인자 활성 분석을 이용하여 개별 환자의 회복증가분을 근거로 계산할 것을 권장한다. 환자의 임상적 반응 및 개인별 약동학, 특히 회복증가분 및 반감기를 근거하여 투여량을 조정한다.

만 12세 미만 환자

평균적으로, 소아환자(만 12세 미만, n=23)의 회복률이 22% 낮은 것으로 나타났다. 회복증가분이 0.7IU/dL 혈장(정상의 0.7%)일 때, 투여량은 다음과 같이 계산한다.

IX인자 필요량 (IU) = 체중 (kg) × 필요한 IX인자의 증가치 (% 또는 IU/dL) × 1.4 dL/kg

만 12세 이상 환자

회복증가분이 0.9IU/dL 혈장(정상의 0.9%)일 때, 투여량은 다음과 같이 계산한다.

IX인자 필요량 (IU) = 체중 (kg) × 필요한 IX인자의 증가치 (% 또는 IU/dL) × 1.1 dL/kg

출혈의 억제 및 예방

출혈의 억제 및 예방을 위한 투여 지침은 아래 표와 같다. 해당 기간 동안 요구되는 IX인자 활성에 도달하고 유지되는지를 확인한다.

표 1. 출혈의 억제 및 예방을 위한 투여량

출혈 유형	요구되는 순환 IX인자 농도 (% 또는 IU/dL)	투여 간격 (시간)	투여 기간 (일)
경미한 출혈 비복합성 혈관절증, 표재성 근육 또는 연조직	20-30	12-24	최소 1일, 치료가 완료될 때까지
중등도의 출혈 근육 내 또는 연조직 박리, 점막, 혈뇨	25-50	12-24	2~7일, 출혈이 멈추고 치유가 시작될 때까지
심한 출혈 인두, 인후, 복막후, 중추신경계	50-100	12-24	7-10일, 출혈이 멈추고 치유가 시작될 때까지

표 2. 수술 전후의 관리를 위한 투여량

수술 유형	요구되는 순환 IX인자 농도(% 또는 IU/dL)	투여 간격 (시간)	투여 기간 (일)
경미한 수술 예, 발치	30~60	24	최소 1일, 치료가 완료될 때까지
주요수술 예, 두개내, 복강내, 개흉수술, 관절치환술	80~100	8-24	상처가 적절히 치유될 때까지, 그 이후 적어도 7일은 IX인자 농도를 30%-60%로 유지한다.

일상적 예방요법 (routine prophylaxis)
치료경험이 있는 환자에 대한 투여량은 만 12세 미만 환자에게는 주 2회 60-80IU/kg, 만 12세 이상 환자는 주 2회 40-60IU/kg이다. 개별 환자의 나이, 출혈 패턴, 신체 활동에 따라 투여량 조정이 필요할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분, 부형제 성분 또는 햄스터 단백질에 과민반응의 병력이 있는 환자
2) 파종성혈관내응고(Disseminated Intravascular Coagulation, DIC)가 있는 환자
3) 섬유소용해의 징후가 있는 환자

2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 아나필락시스 반응 ; IX인자를 함유한 제품에서 아나필락시스를 포함한 과민반응이 보고되었다. 치료경험이 없는 환자, 특히 고위험 유전변이를 가진 환자에게서 IX인자 제제에 처음 노출시 초기 단계에서 위험이 가장 높게 나타난다. 아나필락시스로 진행될 수 있는 알러지 반응의 초기 증상으로 혈관부종, 가슴긴장감, 저혈압, 기면, 오심, 구토, 감각이상, 불안, 쌕쌕거림, 호흡곤란이 있다. 만약 알러지 또는 아나필락시스성 반응이 발생하면 이 약의 사용을 즉시 중단하고 적절한 치료를 해야 한다. 중증의 알러지 반응이 있을 경우, 다른 대체 지혈방법을 고려해야 한다.
   IX인자 억제인자 생성과 알러지 반응 간의 연관성을 보여주는 문헌 보고가 있다. 알러지 반응이 있는 환자에 대해서는 억제인자의 존재 여부를 평가한다.
   이 약은 미량의 햄스터 단백질(Chinese hamster ovary proteins)을 함유하고 있다. 이 약으로 치료받는 환자는 이런 사람외 포유류 단백질에 대한 과민성이 생길 수 있다.
2) 신증후군 ; IX인자 억제인자를 가진 혈우병 B 환자에게 시도된 면역관용 요법 후에 신증후군이 보고되었다. 면역관용요법에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
3) 치료경험이 없는 환자(PUP)에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

3. 이상사례

임상시험에서 발생한 약물이상반응은 미각이상, 사지통증, 퓨린 항체 양성반응이었다.
1) 임상시험
임상시험은 매우 다양한 상황에서 진행되기 때문에, 의약품의 임상시험에서 관찰된 이상사례의 비율은 다른 의약품의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없고, 실제 임상에서 관찰된 비율을 반영하지 않을 수 있다.
임상 진행 과정에서 치료경험(IX인자 제제에 150일 이상 노출)이 있는 남성 환자 99명은, 다음과 같은 목적으로 이 약을 적어도 1번 투여 받았다; 출혈 에피소드의 억제를 위한 필요시(on-demand) 사용, 경미 또는 중증의 외과적, 치과적 또는 기타 침습성 수술의 전후 관리, 일상적 예방요법(routine prophylaxis), 약동학적 평가. 11명(11.1%)의 환자는 만 6세 미만, 12명(12.1%)은 만 6-12세 미만, 3명(3%)은 청소년(만 12세-16세 미만), 73명(73.7%)은 성인(만 16세 이상)이었다. 이 약을 투여받은 99명의 환자에게 이 약은 총 14,018회 주입되었으며, 주입횟수 중간값은 163회 (범위; 8회- 327회),

노출일 중간값은 156일(범위; 8일-316일)이었다.
99명 중 80명(80.8%)에서 총 337건의 이상사례가 보고되었다. 약물이상반응은 다음 표와 같다.

기관 분류	약물이상반응	발현 건수 N	발현 환자수 N=99, (%)	주입당 발현률 N=14,018
신경계 장애	미각이상	2	1 (1.01%)	0.014%
근골격계 및 연결 조직 장애	사지통증	1	1 (1.01%)	0.007%
실험실적 검사	퓨린 항체 성반응[1]	2	2 (2.02%)	0.014%

1 면역원성 참고

2) 면역원성 ; 99명 모두 스크리닝 단계, 약물동력학 시험 중 교차 연구시 이 약 및 대조약의 초회 투여 72시간 후, 이 약의 초회 투여 후 5주 및 13주, 이후 매 3개월 마다, 억제인자, IX인자에 결합하는 항체, CHO 단백질과 퓨린에 결합하는 항체를 관찰하였다. 퓨린에 대한 항체는 자사기준의 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)로 검사하였다. 1:20 또는 1:40의 역가는 확증 분석으로 검증하기에는 너무 낮은 값으로서, 상기 검증된 분석에서 판정이 불가한 것으로 간주되었다.

IX인자 중화항체가 발생한 피험자는 없었다. 21명(21.2%)에게서 한 시점 이상에서 IX인자에 대한 저역가, 비-중화항체가 관찰되었다. 이들 21명 중 3명에서 이 약 투여 전인 스크리닝 시점에 이러한 항체가 존재하는 것으로 확인되었다. 21명 중 6명이 소아 환자였다 (만 6세 미만 코호트 2명, 만 6세-12세 미만 코호트 4명). 이들 21명 중에서 임상적 이상 소견이 나타난 피험자는 없었다.

19명(19.2%)은 퓨린 항체 징후가 있었다(미확정 특이성). 이들 19명 중 5명은 이 약 투여 전인 스크리닝 시점에 항체 징후가 존재하였다. 1명은 대조약 투여 후, 이 약 투여 전에 항체 징후가 나타났다. 2명의 추가적인 피험자는 1:80의 확인된 역가가 있었으나 이후 시점에 검사했을 때 없었기 때문에 일시적인 것으로 간주되었다. 19명 중 2명은 소아였다(만 6세-12세 미만 코호트). 이 2명의 소아 피험자에서의 투여 후 항체 역가의 상승치는 2배 미만의 희석단계에서 나타났으므로, 치료와는 관련이 없는 것으로 간주되었다. 퓨링 항체 징후가 있었던 총 19명 중에서 임상적 이상 소견이 나타난 피험자는 없었다.

500명의 정상 지원자를 대상으로 한 시험에서, 임상시험에서와 동일한 분석법을 사용했을 때, 7%가 1:20 또는 1:40의 역가였고, 1.2%가 1:80-1:320 사이의 고역가 였다. 이러한 항체는 정상적인 면역계 반응의 일부로 판단된다. 현재까지 이러한 항체는 임상적 이상소견과 관련이 없었다.

항체 발생의 확인은 시험법의 민감성 및 특이성에 매우 의존적이다. 게다가 시험에서 확인된 항체(중화항체 포함)의 양성반응은 시험방법, 검체의 조작, 검체 수집 시간, 복용하는 약물, 기저질환을 포함한 여러 요인에 의해 영향을 받을 수 있다.

3) 혈전형성 ; 혈전형성 합병증이 발생한 임상적 증거는 없다. 혈전형성 지표 (thrombin-antithrombin Ⅲ, prothrombin fragment 1.2, D-dimer)의 범위를 벗어난 수치가 임상 시험의 약물동력학적 평가에서 확인되었으나, 이 약 또는 IX인자 제제 대조약의 혈전형성에 대해 임상적으로 관련있음을 시사하는 어떤 패턴도 나타나지

않았다.

4) 해외 시판 후 조사 ; 다음의 이상사례는 확실하지 않은 인구 규모에서 자발적으로 보고되었으므로, 확실하게 그 빈도를 추정하거나, 약물의 노출에 따른 인과관계를 규명하기는 어렵다.

면역계 장애: 과민성 (호흡곤란, 가려움증 등의 증상 포함)

피부 및 피하조직 장애: 두드러기, 발진

4. 일반적 주의

1) 억제인자 ; 적절한 임상적 관찰과 실험실 검사를 통하여 환자에게서 IX인자 억제인자가 발생하는지 정기적으로 평가한다. 만약 기대한 혈장 내 IX인자 활성 수준에 도달하지 않거나 예상 용량으로 출혈이 조절되지 않으면, IX인자 억제인자 농도를 측정하는 분석을 실시한다.

IX인자 억제인자를 가진 환자가 이 약에 다시 노출될 경우, 중증 과민반응이나 아나필락시스의 위험이 높아진다. 고농도 IX인자 억제인자를 가진 환자에게는 이 약의 치료가 효과를 나타내지 못할 수 있으므로 다른 치료방법을 고려해야 한다.

2) 혈전색전성 합병증 ; IX인자 제품의 사용은 혈전색전성 합병증(예, 폐색전증, 정맥혈전증, 동맥 혈전증)의 발생과 연관이 있다.

혈전색전성 합병증에 대한 잠재적 위험 때문에 간 질환이 있는 환자, 섬유소용해의 징후가 있는 환자, 수술 전후 환자, 또는 혈전색전증 사례나 파종성혈관내응고의 위험이 있는 환자에게 이 약을 투여할 때에는 혈전색전증 및 소모성 응고병증의 초기 징후에 대해 관찰해야 한다. 파종성혈관내응고 환자 또는 파종성혈관내응고나 혈전색전성 사례의 위험이 있는 환자는 이 약의 치료 상의 유익성과 이러한 합병증의 위험성을 신중히 비교해야 한다.

3) 실험실 검사 모니터링 ;

- IX인자의 적정 농도가 확보되고 유지되고 있음을 확인하기 위하여 one-stage 응고 분석법으로 혈장 내 IX인자 활성 수준을 모니터링 한다.
- 만약 기대한 혈장 내 IX인자 활성 수준이 확보되지 않거나 이 약의 권장 투여량으로 출혈이 조절되지 않을 경우, 억제인자의 발생 여부를 확인한다. IX인자 억제인자의 존재 여부를 판정하는데 사용된 분석은 Bethesda Units(BU)로 계산되어야 한다.

5. 상호작용

이 약과 다른 의약품과의 상호작용은 알려진 바 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약으로 동물을 이용한 생식시험은 아직 행해진 바 없다. 이 약을 임부에게 투여했을 때 생식 능력에 영향을 미치거나 태아에 해를 끼칠 수 있는지의 여부는 알려져 있지 않다. 이 약은 명백히 필요할 경우에만 임부에게 투여해야 한다.

2) 이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 많은 의약품이 모유로 분비되므로, 만약 이 약을 수유부에게 투여할 경우 주의해야 한다

7. 소아에 대한 투여

치료경험이 있는 소아환자(PTP) 23명에 대해 이 약의 안전성, 유효성, 약동학을 평가

하였다. 12명(52.2%)이 만 6세-12세 미만, 11명(47.8%)이 만 6세 미만이었다. 만 6세-12세 미만의 이전 치료경험이 있는 소아환자들은 혈장유래 및 재조합 IX인자 농축제제를 최소 150 노출일 동안 투여 받은 바 있다(피험자의 의료기록에 근거함). 만 6세 미만 피험자는 이전에 혈장유래 및 재조합 IX인자 농축제제를 50 노출일을 초과하여 투여 받았었다(피험자의 의료기록에 근거함).

만 12 세 미만의 소아환자에서 회복증가분이 22% 낮게 나타났으므로, 투여량의 조정이 필요하다. 최초 약동학 평가에서 두 연령 코호트의 평균 회복증가분([IU/dL]/[IU/kg])은 0.67(±0.16)이었으며, 두 개 연령 코호트 중 낮은 연령의 코호트에서 수치가 더 낮았고 (0.59±0.13), 높은 연령군에서 수치가 더 높았다(0.73±0.16). 만 6세-12세 미만 코호트의 평균 청소율은 8.7±1.2mL/(kg.hr) (중간값: 8.6, 범위: 6.9-10.8)인 것에 비해 만 6세 미만 코호트의 평균 청소율은 10.6±1.7mL/(kg.hr) (중간값: 10.5, 범위: 8.1-14.4)로 어린 연령 코호트에서 더 높았다.

만 12세 미만 환자를 대상으로 한 전향적, 공개, 비대조의 다기관 임상시험에서 26건의 출혈 에피소드(관절 7건, 근육 및 연조직 19건) 치료를 위해 총 41회의 주입이 있었다. 모든 출혈 에피소드에서 출혈이 억제되었다. 26건 중 23건(88.5%)은 1회 내지 2회의 주입으로 지혈이 이루어졌다. 만 12세 미만 소아의 연간 출혈률(ABR)은 평균 2.7건 ±3.14였으며, 중간값은 2이고, 범위는 0-10.8이었다. 예방치료요법 중 연간 출혈률의 중간값은 소아, 청소년, 성인 간 서로 유사하였다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 65세 이상 환자가 포함되지 않았다. 고령 환자가 젊은 환자와 다르게 반응하는지 여부는 알려져 있지 않다. 고령자를 위한 용량은 개인별로 맞게 선택해야 한다.

9. 적용상의 주의

1) 정맥 주사만 가능하다.
2) 이 약의 지속적 정맥주입에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
3) 주입 전 불용성 이물과 변색이 있는지 확인한다. 용해 후 이 약은 맑은 무색이어야 한다. 용액에 이물이 있거나 혼탁할 경우 이 약을 사용하지 말고 구입한 곳에 알리도록 한다.
4) 제품의 투여, 투여 세트와 주사바늘의 처리에 주의한다. 혈액으로 오염된 주사바늘로 경피적 천자를 할 경우 HIV (AIDS)와 간염 등 전염성 바이러스를 전염시킬 수 있다. 상처가 발생하면 즉시 의료 처치를 받는다. 주사바늘은 일회 사용 후 날카로운 물건을 담는 용기에 넣는다.
5) 이 약은 용해 후 실온에서 3시간 내에 투여한다. 남은 약은 폐기한다.
6) 바이알의 용해 ; 이 약의 준비 및 용해에 관한 일반적인 지침은 아래와 같다. 항상 표면이 청결한 곳에서 작업하고 아래 절차를 시작하기 전에 손을 씻는다.
   가. 용해 과정시 무균 조작하도록 한다.
   나. 동결건조제 바이알과 용제 바이알은 실온이 되도록 한다.
   다. 동결건조제 바이알과 용제 바이알의 마개를 제거한다.
   라. 살균 용액으로 고무마개를 닦고 사용 전에 건조시킨다. 바닥이 평평한 곳에 바이알을 둔다.
   마. BAXJECT Ⅱ 기구 포장의 윗면을 벗겨내 개봉하는데, 이 때 내용물에 손이 닿지

않도록 주의한다(그림 A). 포장에서 기구를 꺼내지않는다. BAXJECT Ⅱ 기구는 동결건조제 바이알과 용제 바이알에 단회 사용하도록 유의한다. 따라서 두 번째 바이알을 용해하고, 주사기에 옮기려면 두 번째 BAXJECT Ⅱ 기구가 필요하다.

바. 포장채로 뒤집어 투명한 플라스틱 스파이크를 용제 바이알 고무마개에 찔러 넣는다. 완전히 끼워지도록 똑바로 눌러준다(그림 B).

사. BAXJECT Ⅱ 포장의 가장자리를 잡고 포장을 벗겨 낸다(그림 C). BAXJECTⅡ의 마개는 제거하지 않는다. 노출된 흰색 플라스틱 스파이크를 만지지 않도록 주의한다.

아. 용제 바이알이 위로 올라오도록 연결된 기구를 거꾸로 뒤집고, 재빨리 흰색의 플라스틱 스파이크를 동결건조제 바이알의 고무마개에 똑바로 눌러 완전히 찔러 넣는다(그림 D). 진공에 의해 용제가 동결건조제 바이알 속으로 들어가게 된다.

자. 이 약이 완전히 녹을 때까지 부드럽게 흔들어 준다. 용해한 이후에는 냉각시키지 않는다.

7) 투여 (아래 그림 참조) ;

가. 투여 시 플라스틱 주사기를 사용한다.

나. BAXJECT Ⅱ 기구의 파란색 캡을 제거한다. 주사기가 고정될 때까지 시계 방향으로 돌려 주사기를 기구에 연결시킨다(그림 E). 심하게 꽉 조이지 않도록 한다. 주사기에 공기를 유입시키지 않는다.

다. 연결된 기구를 뒤집어 용해된 용액이 담긴 바이알이 위에 있도록 한다. 주사기 플런저를 천천히 뒤로 당겨 혼화액을 주사기로 뽑는다(그림 F).

라. 시계 반대방향으로 돌려 주사기를 분리한다. 적합한 주사바늘을 끼워 정맥주사한다. 환자가 이 약을 한 바이알 이상 투여 받을 경우, 바이알 여러 개의 내용물을 동일한 주사기에 넣을 수 있다.

마. 최대 주입 속도는 분당 10 mL이다.

그림 A

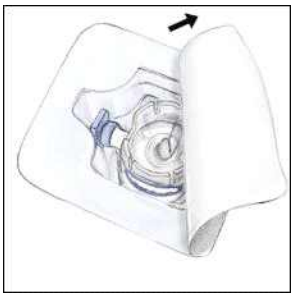


그림 B



그림 C



그림 D



그림 E

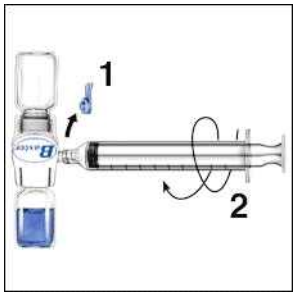


그림 F



○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 실온보관(2~30℃), 얼리지 말 것 사용기간 : 제조일로부터 36개월

1.3 허가조건

○ **(재심사)**

1. 약사법 제32조제1항 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조 제1항 제2호 나목 규정에 의한 재심사대상 품목임
   - 대상 효능.효과
     혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방, 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis), 수술 전후 관리
   - 재심사기간 : 2015. 4. 6. ~ 2019. 4. 5.(4년)
   - 재심사신청기간 : 재심사 종료일로부터 3개월 이내

※ 혈액응고인자 9인자는 혈우병 B의 치료를 위한 치료제임. 혈우병 B는 국내에 350명정도가 존재하는 희귀병으로 추가하는 효능.효과는 매우 이례적인 사례로 보임. 따라서 기존의 재심사기간에 새롭게 추가되는 효능.효과를 추가하려고 함.

○ **(시판 후 임상시험)** 해당사항 없음

○ **(위해성 관리계획)** 해당사항 없음

○ **(기타)** 해당사항 없음

최종 허가조건 부관 내용
1. 약사법 제32조제1항 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조 제1항 제2호 나목 규정에 의한 재심사대상 품목임 - 대상 효능.효과 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방, 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis), 수술 전후 관리 - 재심사기간 : 2015. 4. 6. ~ 2019. 4. 5.(4년) - 재심사신청기간 : 재심사 종료일로부터 3개월 이내 2. 신약등의 재심사기준(식품의약품안전처고시)을 준수할 것 3. 최종 완제품의 실제역가를 제품의 포장에 표시기재사항으로 기재할 것 4. 만일 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 관련규정에 의거 행정처분할 수 있다. 5. 약사법 제89조제2항에 의거, 종전에 판매된 전문의약품의 품질관리, 제반 규정 위반으로 인한 행정조치는 지위승계업자인 박스앨타(유)(대표자:김나경)에서 승계. 책임질 것.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 해당없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 해당없음

1.6 사전검토 : 사전검토 적합통지서 내용 반영(생물제제과-1139호, 2016.10.11.)

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'17.03.27	-	-	-	-	-
보완요청 일자	-	-	-	-	-	-
보완접수 일자	-	-	-	-	-	-
최종처리 일자	'17.04.21	-	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) 제6조

[별표1] Ⅱ.자료제출의약품 - 2)당해품목 허가변경 1. 새로운 효능효과

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

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 임상시험자료(Surgery, 251002) 검토 결과 릭수비스주는 혈우병 B형 환자의 수술 전후 지혈관리에 효과적인 의약품임을 확인하였음
- ADR 1건(출혈성 빈혈)은 임상시험 완료 전까지 해결이 되었으며, 혈전형성 사례나 중증 알러지 반응, FIX에 대한 억제항체나 FIX에 대한 총 결합항체 유발 사례도 관찰되지 않아 안전성 및 내약성이 우수한 것으로 판단됨

[약어 및 정의]

- ADR : Adverse Drug Reaction
- PTP : Previously Treated Patient
- FAS : Full Analysis Set
- PPS : Per Protocol Analysis Set

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 릭수비스주는 아래와 같은 적응증으로 2015년 4월 6일 국내 허가되었음

• 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방 • 혈우병 B 환자의 일상적 예방요법(routine prophylaxis) 이 약은 혈우병 B 환자의 면역관용유도에 사용되지 않는다.

- 혈우병 B 환자의 수술 전후 관리에 대한 임상시험이 완료되었으며, 완료된 보고서를 근거로 참조 국가(미국)의 허가사항이 변경됨
- 본 임상시험(Clinical study report ; 251002)의 synopsis를 포함한 임상시험자료집을 근거자료로서 제출함

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

⇒ 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

⇒ 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

⇒ 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

- 최초의 효능·효과에서 포함하는 이 약의 적응증(On-demand 및 Routine prophylaxis)이 추가되는 적응증(Surgery)과 약리작용 및 투여경로가 동일하여 추가적인 효력자료 제출이 불필요하며, 최초 품목허가 신청 시 자료로 갈음함

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

⇒ 해당사항 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 최초의 효능·효과에서 포함하는 이 약의 적응증(On-demand 및 Routine prophylaxis)이 추가되는 적응증(Surgery)과 약리작용 및 투여경로가 동일하여 추가적인 ADME 제출이 불필요하며, 최초 품목허가 신청 시

자료로 갈음함

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 약리자료(효력, ADME) 미제출에 대한 사유가 타당함 : 최초의 효능·효과에서 포함하는 이 약의 적응증(On-demand 및 Routine prophylaxis)이 추가되는 적응증(Surgery)과 약리작용 및 투여경로가 동일하여 추가적인 약리자료의 제출이 불필요함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

6.2. 임상약리시험

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험#</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>평가항목</th></tr>
<tr><td>3상</td><td>251002</td><td>혈우병 B 환자의 수술 전후 및 수술 후 상황에서 릭수비스주의 지혈 유효성 및 안전성을 평가</td><td>전향적, 공개, 단일군, 다기관</td><td>-PTP 중증 혹은 중등도 혈우병 B 환자
-FAS : 38건(대수술 21건)
-PPS : 37건(대수술 20건)
-릭수비스주의 Pivotal Study(#250901), Continuation Study(#251001), Pediatric Study(#251101)에 참여 중인 피험자</td><td>
<table>
<tr><th>수술 유형</th><th>요구되는 순환 IX인자 농도 (% 또는 IU/dL)</th><th>투여간격 (시간)</th><th>투여기간 (일)</th></tr>
<tr><td>경미한 수술 예, 발치</td><td>30~60</td><td>24</td><td>최소 1일, 치료가 완료될 때까지</td></tr>
<tr><td>주요수술 예, 두 개내, 복강내, 개흉 수술, 관절치환술</td><td>80~100</td><td>8-24</td><td>상처가 적절히 치유될 때까지. 그 후 적어도 7일은 IX인자 농도를 30%-60%로 유지</td></tr>
</table>
</td><td>-유효성 : 수술 중 지혈 유효성, 수술 후 지혈 유효성
-안전성 : 억제항체 생성, 이상반응, 혈전성 사례</td></tr>
</table>

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

⇒ 해당사항 없음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 유효성 1차 평가변수는 수술 중 및 수술 후 지혈유효성(Hemostatic efficacy)이며, 이는 일반인과의 수술 시 혈액 손실량 비교에 의한 4단계 척도(Excellent, Good, Poor, None)를 사용하고 있음. 기타 2차 평가변수로 혈액손실량, 수혈필요성, 혈액응고8인자 소비량을 제시하고 있음

지혈 유효성

1) 수술 중 지혈 유효성

① 수술 중 평가척도에 따른 평가 - “우수”, “좋음”, “그저 그럼”, “효과 없음”

② 수술 중 실제 혈액손실량과 수술 의사가 수술 전에 예상한 평균 및 최대 혈액손실량 비교

Intraoperative Efficacy Assessment Criteriaaaw

Rating	Criteria
Excellent	Intraoperative blood loss was less than or equal to that expected for the type of procedure performed in a hemostatically normal subject (≤ 100%)
Good	Intraoperative blood loss was up to 50% more than expected for the type of procedure performed in a hemostatically normal subject (101 – 150%)
Fair	Intraoperative blood loss was more than 50% of that expected for the type of procedure performed in a hemostatically normal subject (> 150%)
None	Uncontrolled hemorrhage that was the result of inadequate therapeutic response despite proper dosing, necessitating a change of FIX concentrate

2) 수술 후 지혈 유효성

① 배액관을 제거, 수술 후 3일차에서 평가척도에 따른 평가 - “우수”, “좋음”, “그저 그럼”, “효과 없음”.
② 퇴원 시점에서 평가척도에 따른 평가 - “우수”, “좋음”, “그저 그럼”, “효과 없음”
③ 배액관 제거 시점까지의 실제 혈액손실량과 수술 의사가 수술 전에 예상한 평균 및 최대 혈액손실량 비교

Postoperative Efficacy Assessment at the Time of Drain Removal

Rating	Criteria
Excellent	Volume in drain was less than or equal than that expected for the type of procedure performed in a hemostatically normal subject (≤ 100%)
Good	Volume in drain was up to 50% more than expected for the type of procedure performed in a hemostatically normal subject (101% - 150%)
Fair	Volume in drain was more than 50% of that expected for the type of procedure performed in a hemostatically normal subject (> 150%)
None	Uncontrolled bleeding that was the result of inadequate therapeutic response despite proper dosing, necessitating a change of FIX concentrate

Postoperative Efficacy Assessment 72 hours postoperatively

Rating	Criteria
Excellent	Postoperative hemostasis achieved with BAX 326 was as good or better than that expected for the type of surgical procedure performed in a hemostatically normal subject
Good	Postoperative hemostasis achieved with BAX 326 was probably as good as that expected for the type of surgical procedure performed in a hemostatically normal subject
Fair	Postoperative hemostasis with BAX 326 was clearly less than optimal for the type of procedure performed but was maintained without the need to change the FIX concentrate
None	Subject experienced uncontrolled bleeding that was the result of inadequate therapeutic response despite proper dosing, necessitating a change of FIX concentrate

- 지혈 유효성 평가(수술의 유형 및 각 시점별 지혈반응의 평가 결과)

수술(분류, 피험자 수)	반응의 평가		
	수술 중	배액관 제거 시점 또는 수술 후 3일차*	퇴원 시점
인공관절치환술(예, 고관절, 무릎, 발목) (대수술, n=10)	우수 좋음 우수 우수 우수 우수 우수 우수 우수 우수	좋음 우수 우수 우수 좋음 우수 우수 좋음 우수 우수	우수 좋음 좋음 우수 좋음 그저그럼 좋음 좋음 우수 그저그럼
우측 무릎관절 전치환술(대수술, n=1)	우수	우수	우수
골수정 제거술(대수술, n=1)	우수	좋음	우수
개방 활막절제술(대수술, n=2)	우수 우수	우수 좋음	우수 좋음
탈장성형술(대수술, n=2)	우수 우수	우수 우수	우수 좋음
신경섬유종절제술(대수술, n=1)	우수	우수	우수
복강경쓸개절제술(대수술, n=1)	우수	우수	우수
치아 임플란트(대수술, n=2)	우수 우수	우수 우수	우수 우수
발치(대수술, n=1)	우수	우수	우수
관절내 침윤(정형외과) (경미한 수술, n=4)	우수 우수 우수 우수	해당없음 해당없음 해당없음 해당없음	우수 우수 우수 우수
관절내 주사(비-정형외과)(경미한 수술, n=1)	우수	해당없음	우수
활막절제술(Synoviorthesis)(경미한 수술, n=1)	우수	해당없음	우수
발치(경미한 수술, n=10)	우수 우수 우수 우수 우수 우수	해당없음 해당없음 우수 해당없음 해당없음 해당없음	우수 우수 우수 우수 우수 우수

	우수 우수 우수 우수	해당없음 해당없음 해당없음 해당없음	우수 우수 우수 우수
치아 임플란트(경미한 수술, n=1)	우수	해당없음	우수

* 배액관 미설치의 경우, 수술 후 3일차에 반응을 평가

- 수술 중 혈액손실량(mL)
  - PPS(n=37)의 평균은 177.4(0~1400), 대수술(n=20, 327.1)이 경미한 수술(n=17, 1.2)보다 많고 정형외과수술(n=18, 356.2, 0~1400)이 가장 많음
  - 혈액손실량 비교(예상 혈액손실량(정상인)과 실제 혈액손실량(릭수비스주 투약군) 비교
    ① 평균 혈액손실량 : 대수술 대부분(16/21)이 예상보다 적거나(n=8) 동일(n=8), 17건의 경미한 수술 대부분(12건)이 예상보다 적었음.
    ② 최대 혈액손실량 : 대수술 중 1명(010003, 무릎관절치환술, 1400)만이 예상(1200)보다 많았음. 경미한 수술 중에서 예상보다 높았던 건은 한 건도 없었음
- 수술 후 혈액손실량(mL)
  - PPS(n=13)의 평균은 552.4(11~1100), 정형외과수술(n=11 642.7, 70~1100)이 비-정형외과 수술(n=2, 55.5, 11~100)보다 많음
  - 혈액손실량 비교(예상 혈액손실량(정상인)과 실제 혈액손실량(릭수비스주 투약군) 비교
    ① 평균 및 최대 혈액손실량 : 대수술 14건 중 2건만이 예상보다 적었고, 6건은 예상 평균과 최대 예상 사이에 있었고, 2건은 최대 예상과 동일하였으며, 4건은 최대 예상보다 많았음
    ② 수술 후 실제 혈액손실량이 최대 예상 혈액손실량을 초과하는 4건/14건의 대수술을 분석하면, 관절치환술을 받은 피험자 2명의 수술 후 1-3일차에서의 FIX 활성도가 하한 범위에 있었음(각각 34.3-40.2%와 40.2-56.5%)

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 약물 관련 가능성이 있는 이상반응(출혈성 빈혈)은 1건만 보고되었으며, 이 사례는 임상시험 완료 시점까지 해결이 되었음. 혈전형성 사례나 중증 알러지 반응 없었으며, FIX에 대한 억제항체나 FIX에 대한 총 결합항체 유발도 없었음

6.4. 가교자료

⇒ 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 수술 전후에서의 유전자재조합 유래의 혈액응고9인자인 릭수비스주의 안전성·유효성 평가를 위한 임상시험 자료이며, Pivotal Study(#250901), Continuation Study(#251001), Pediatric Study(#251101)에 참여 중인 혈우병 B형 환자가 수술을 받는 경우 시험대상자로 등록되었음
- 시험대상자는 "혈액응고인자 제제(재VIII인자, 제IX인자) 임상시험 가이드라인(식약처, 2013년)"에서 제시하는 다음의 기준을 따르고 있음
  ① PTP 80명 이상 대상
  ② 만12세 이상
  ③ 중증(FIX level <1%) 혹은 중등도(FIX level 1-2%) 혈우병 B 환자
  ④ ED≥150일
  ⑤ HIV 양성인 경우 CD4 수>200/μL
  ⑥ 최소 5명에서 최소 10건 이상의 Major surgery ⇒ 40명(단독은 30명), Major surgery 21건(FAS) 포함
- 정상인과의 수술 시 혈액 손실량 비교를 기반으로 디자인된 지혈 유효성 평가에서 대수술(Major surgery) 및 경미한 수술(Minor surgery)에서 수술 중 및 수술 후(3일차 혹은 배액관 제거 시점) 모두에서 우수(Excellence) 혹은 좋음(Good)으로 평가되었음. 이는 정상인의 수술에서 기대되는 혈액 손실량 대비 150%를 넘지 않는다는 것을 의미하며, 결론적으로 릭수비스주는 수술 지혈에 효과적임을 의미함
- 임상시험 중 약물에 의한 심각한 부작용이나 이상사례가 관찰되지 않아 릭수비스주의 안전성이 확인됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제조국(미국)을 허가사항 제출

INDICATIONS AND USAGE

RIXUBIS (Coagulation Factor IX [Recombinant]) is an antihemophilic factor indicated in adults and children with hemophilia B for:

- Control and prevention of bleeding episodes, perioperative management, and routine prophylaxis. (1)

RIXUBIS is not indicated for induction of immune tolerance in patients with Hemophilia B.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution only. (2)

Control and prevention of bleeding episodes and perioperative management:

- One international unit of RIXUBIS per kg of body weight increases the circulating activity of factor IX by 0.7 international units/dL for patients <12 years of age and 0.9 international units/dL for patients ≥12 years of age. (2.1)

Initial Dose:

- Required international units = body weight (kg) x desired factor IX increase (% of normal or IU/dL) x reciprocal of observed recovery (IU/kg per IU/dL). (2.1)
- The maintenance dose depends on the type of bleed or surgery, the intensity of the hemostatic challenge, and number of days until adequate wound healing is achieved. (2.2)

Routine prophylaxis:

- Patients <12 years of age: 60 to 80 international units per kg twice weekly
- Patients ≥ 12 years of age: 40 to 60 international units per kg twice weekly. (2.1)

Table 2
Dosing for Perioperative Management

Type of Surgery	Circulating Factor IX Level Required (% or IU/dL)	Dosing Interval (hours)	Duration of Therapy (days)
Minor e.g., tooth extraction	30-60	24	At least 1 day, until healing is achieved
Major e.g., intracranial, intraabdominal, intrathoracic, joint replacement	80-100	8-24	7-10 days, until bleeding stops and healing is achieved

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

⇒ 해당사항 없음