의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.6.29	**접수번호**	20150112419
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국유씨비제약㈜		
제 품 명		알프로릭스주[혈액응고인자IX-Fc융합단백(rFIXFc), 에프트레노나코그-알파(유전자재조합)]		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		재조합 혈액응고인자IX-Fc 융합단백(rFIXFc)		
분류번호		339(기타의 혈액 및 체액용약)		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		제형 : 용액용 동결건조 분말 주사 함량 : 재조합 혈액응고인자IX-Fc 융합단백(rFIXFc) 250, 500, 1000, 2000, 3000 아이.유		
최종 허가 사항	**허가일자**	2017.5.25.		
	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(2014.05.28), 호주(2014.05.01), 유럽(2016.05.12)		
허가부서		바이오심사조정과	**허가담당자**	김연희, 김재옥, 박윤주
심사부서		생물제제과 생물의약품연구과 화장품심사과 구강소화기기과	**심사담당자**	(심사) 남주선, 김종원, 정혜주 (시험법) 강현경, 김병국, 정지영 (외품) 윤희성, 김정근, 최보경 (기기) 박남정, 백성인, 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

B형 혈우병 (선천성 IX 인자 결핍증) 환자에서의 - 출혈의 억제 및 예방 - 수술전후 관리 (외과적 수술 시 출혈억제 및 예방) - 출혈의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)

○ 용법·용량

이 약은 B형 혈우병에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 투여하여야 한다.

이 약의 투여 용량 및 기간은 IX인자 결핍정도, 출혈 부위 및 범위, 환자의 임상적 상태에 따라 결정된다.

환자의 약동학적반응 (반감기, 회복률(in vivo) 등) 및 임상적 반응이 다양할 수 있다. 이 약의 용량 및 투여빈도는 개별 환자의 임상적 반응에 따라 조정한다.

이 약에 대한 임상검사에서 IX인자의 활성도는 활성화 부분트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT) 시약 또는 사용한 표준품에 따라 다르게 나타날 수 있다 (사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 4) 실험실적 검사' 항 참고).

이 약 1 IU는 체중 kg 당 IX인자 혈중활성도를 1% [IU/dL]만큼 증가시킨다. IU/dL (또는 정상대비 %)로 표시하는 IX인자의 필요 용량 또는 예상 in vitro 최고 농도 증가량은 다음의 식을 사용하여 계산한다.

필요한 IX인자 증가치

IU/dL (또는 정상 %) = [총 용량(IU) /체중(kg)] × 회복률(R) (IU/kg 당 IU/dL)

투여량 계산

용량(IU) = 체중(kg) × 필요한 IX인자 증가치(IU/dL 또는 %) × 회복률(R)의 역수 (IU/dL 당 IU/kg)

12세 이상의 환자

용량(IU) = 체중(kg) × 필요한 IX인자 증가치(IU/dL 또는 %) × 0.985 (IU/kg per IU/dL)[1]

12세 미만의 환자

용량(IU) = 체중(kg) × 필요한 IX인자 증가치(IU/dL 또는 %) × 1.424 (IU/kg per IU/dL)[2]

1 12세 이상의 환자에 대해 회복증가(incremental recovery) 값, 1.0154 IU/dL per IU/kg을 기초로 계산됨
2 12세 미만의 환자에 대해 회복증가(incremental recovery) 값, 0.7022 IU/dL per IU/kg 을 기초로 계산됨

12세 미만의 소아에서 용량 조절이 필요할 수 있다 (사용상의 주의사항 '5. 소아에 대한 투여' 항 참고). 12세 이상의 환자의 경우 용량 조절은 대체로 필요하지 않다.

출혈의 억제 및 예방 및 수술전후 관리
아래 출혈의 경우, FIX 활성도는 혈장 활성치 (% 또는 IU/dL) 이하로 떨어지면 안 된다. 출혈 억제 및 예방 및 수술 전후 관리를 위한 투여량은 다음 표1을 따른다.

표1. 출혈의 억제 및 예방 및 수술전후 관리를 위한 투여량

출혈 정도 및 수술의 유형	요구되는 순환 IX인자 농도 (IU/dL 또는 %)	투여 빈도/ 투여 기간(일)
경미한 출혈 조기 혈관절증, 근육 또는 구강 내	20-40	출혈이 치료될 때까지 48시간마다 반복 투여한다.
중등도 출혈 혈관절증, 근육 또는 혈종	30-60	치료가 완료될 때까지 24-48시간 마다 반복 투여한다.
심한 출혈 (생명을 위협하는 출혈)	60-100	치료가 완료될 때까지 8-24시간 마다 반복 투여한다.
간단한 수술 (단순 발치 포함)	30-60	치료가 완료될 때까지 필요한 경우 24시간 후에 반복 투여한다. 환자 및 상황에 따라 투여 간격을 최대 48시간까지 연장할 수 있다.
대수술	80-100 (수술 전, 후)	치료가 완료될 때까지 8-24시간마다 반복 투여한 후, 최소 7일간 반복투여 하여 30 ~ 60 % (IU/dL)의 FIX 활성도를 유지시킨다.

일상적 예방요법

- 권장초회 투여량은 주 1회 50IU/kg 또는 10-14일 간격으로 1회 100 IU/kg 이다.
- 개별 임상반응에 기초하여 약물 투여요법을 조절한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약 및 이 약의 성분에 아나필락시스를 포함한 중증의 과민반응 병력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 과민반응: 이 약에서 과민반응이 보고되었다. 아나필락시스를 포함한 기타 알레르기성 과민반응이 IX인자 제품에서 보고되었으며 이 약에서도 나타날 수 있다. 저해제의 생성은 이 약을 포함한 IX인자 제품에서 알레르기성 반응과 관련이 있으므로, 알레르기 반응을 경험한 환자들에서는 저해제의 존재여부를 평가한다. 아나필락시스로 진행할 수 있는 알레르기 반응의 초기 증상은 혈관부종, 흉부압박, 저혈압, 발진, 구역, 구토, 감각이상, 불안, 천명, 호흡곤란으로 나타난다. 과민성 증상이 일어나면 이 약 사용을 중단하고 적절한 처치를 시작한다.

2) 중화항체(저해제): 이전에 투여 경험이 없는 환자와 이 약의 투여 후에 IX인자에 중화항체(저해제)의 형성이 보고되었다. 적절한 임상적 관찰 및 실험실적 검사를 통해 모든 환자들에게서 저해제의 형성을 정기적으로 모니터링 한다. (4)항 참고). 저해제에 의한 알레르기 반응을 경험한 환자들을 평가하고, 특히 이 약의 노출 초기단계에서 급성 과민반응의 징후 및 증상을 면밀하게 관찰해야 한다. IX인자 저해제를 지닌 환자의 차후 치료(challenge)에서 아나필락시스의 위험이 증가할 수 있다.

3) 혈전색전증 합병증: IX인자 제제의 사용은 혈전색전증 합병증의 발생과 관련 있으며, 특히 중심 정맥 카테터를 통해 지속적으로 투여 받은 환자에서 발생한다. 이 약은 bolus 정맥주사로 수분에 걸쳐 투여해야 한다. 이 약의 지속적 정맥주입 투여의 안전성은 연구되지 않았다.

4) 실험실적 검사 :

- 적절한 IX인자 농도를 확인하기 위해 1단계응고시간분석법(one-stage clotting assay)을 통한 혈장 IX인자 활성농도를 측정한다. IX인자 활성농도 결과는 사용된 aPTT시약의 형태에 따라 영향을 받을 수 있다. 카올린 기반(kaolin-based)의 aPTT 시약을 사용한 1단계응고시간분석법 사용시 활성농도가 낮게 나올 수 있다.
- 혈장에서 예상된 IX인자 활성이 나타나지 않거나 권고된 양의 이 약 투여 시에도 출혈이 조절되지 않을 경우 IX인자 저해제의 발생을 모니터링 한다. IX인자 저해제 존재를 확인하기 위해 베데스다 분석(Bethesda assay) 을 수행한다.

3. 약물이상반응

임상시험에서 일반적으로 보고된 약물이상반응(발현율≥1%)은 두통, 구강감각이상 및 폐쇄요로병증이었다.

임상적 경험:

이 약은 중증의 혈우병 B (내인성 FIX 활성 2 % 이하)로 기존에 치료받은 환자 (PTPs)를 대상으로 한 2건의 완료된 임상시험 [Study 1 (998HB102) 및 Study 2 (9HB02PED)] 및

1건의 진행 중인 연장 시험 (9HB01EXT)에서 평가되었다. 총 153명의 임상시험 대상자가 투여 받았다. 30명(19.6 %)은 소아(12세 미만) 환자였고, 11명(7.2 %)은 청소년(12세 이상 18세 미만), 112명(73.2 %)은 성인(18세 이상) 이었다. 123명(80.4 %)의 임상시험 대상자가 최소 52주 동안 투여 받았고, 93명(60.8 %)의 임상시험 대상자는 최소 104주 동안 투여 받았다. 총 노출일 수 (EDs)는 17,080일로 임상시험 대상자 당 중간값 100 (범위: 1-351) EDs 이었다.

약물이상반응은 이 약을 투여 받은 임상대상자 153명 중 14명(9.2 %)에서 보고되었으며, 이 약 치료와 관련되거나 관련 가능성이 있다고 연구자에 의해 평가된 이상사례로 간주된다.

이는 아래에 요약 하였다. 약물이상반응으로 인한 임상시험의 중도탈락 임상시험 대상자는 없었다. 저해제는 검출되지 않았고 아나필락시스도 보고되지 않았다.

약물이상반응 요약

기관분류	약물이상반응	N=153*		
		임상시험 대상자 수 (%)	빈도	
			흔한 (≥1/100, <1/10)	흔하지 않은 (≥1/1,000, <1/100)
신경계 이상	두통	2 (1.3)	흔한	
	어지러움	1 (0.7)		흔하지 않은
	미각이상	1 (0.7)		흔하지 않은
위장계 이상	구강 감각이상	2 (1.3)	흔한	
	입냄새	1 (0.7)		흔하지 않은
전신이상 및 투여부위 이상	피로	1 (0.7)		흔하지 않은
	주입부위 통증	1 (0.7)		흔하지 않은
심장 이상	두근거림	1 (0.7)		흔하지 않은
신장 및 비뇨기계 이상	폐쇄요로병증	2 (1.3)	흔한	
	혈뇨	1 (0.7)		흔하지 않은
	신산통	1 (0.7)		흔하지 않은
혈관 이상	저혈압	1 (0.7)		흔하지 않은
신진대사 및 영양 이상	식욕 감소	1 (0.7)		흔하지 않은

*2건의 완료된 임상시험 및 1건의 진행 중인 연장 시험에서 이 약으로 이전에 치료 받은 153명의환자(PTPs)

시판 후 경험

시판 후 경험에서 아래의 약물이상반응이 보고되었다.

- FIX 저해제 형성
- 과민반응

4. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 동물의 생식능력에 대한 연구는 수행되지 않았다. 이 약을 임신한 여성에게 투여했을 때 태아에게 해를 끼칠 수 있는지 또는 생식능에 영향을 줄 수 있는지 또한 알려지지 않았다. 임부에게 이 약은 반드시 필요한 경우에만 투여해야 한다.

2) 진통 및 분만: IX인자 대체요법이 진통 및 분만에 끼치는 영향에 대한 이용 가능한 정보는 없다. 잠재된 이익이 위험을 상회하는 경우에만 사용한다.

3) 수유부 : 이 약이 모유로 분비되는지는 알려지지 않았다. 많은 약이 모유로 분비되므로 수유중인 여성에게 투여하는 것에 주의가 필요하다.

5. 소아에 대한 투여

1) 이 약의 안전성, 유효성, 약동학이 이전에 이 약을 투여 받은 12세 이상, 18세 미만의 청소년 및 12세 미만 소아환자에서 평가되었다. 청소년에서의 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.

2) 12세 이하의 소아에서 높은 IX인자의 체중 보정된 청소율, 낮은 회수율을 보일 수 있다. 이러한 환자에서 체중 kg 당 더 높은 용량 및 더 빈번한 투여가 필요할 수 있다.

6. 고령자에 대한 투여

고령자가 젊은 임상시험 대상자와 다르게 반응하는지를 판단하기 위한 이 약의 임상시험에는 충분한 65세 이상의 임상시험 대상자가 포함되지 않았다.

7. 적용상의 주의

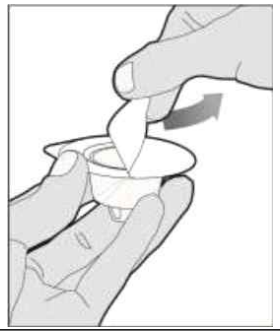
1) 주사 준비(주사액 조제)

① 주사액 조제(reconstitution)는 무균조작(aseptic technique)되어야 하며 평평한 작업대를 사용해야 한다.

② 사용 전에 이 약의 바이알과 첨부용제의 프리필드시린지를 상온에 방치한다.

③ 바이알의 플라스틱 캡을 제거하고 알코올로 바이알의 고무마개(rubber stopper)를 닦은 후, 고무마개가 마를 때까지 기다린다.

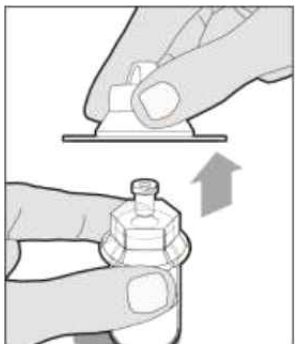
④ 바이알 어뎁터 포장물의 뚜껑을 완전히 제거한다. 바이알 어뎁터를 포장에서 꺼내거나 어뎁터 포장의 안쪽을 만지지 말아야 한다.



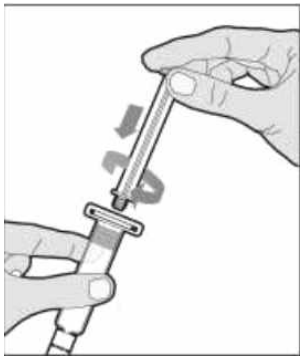
⑤ 바이알을 평평한 작업대 위에 두고 한손으로 바이알을 안정적으로 잡는다. 다른 손으로는 바이알 어뎁터를 바이알 위로 든다. 어뎁터의 스파이크(뾰족한 부분)를 고무마개 바로위에 두고 직각으로 눌러 바이알의 마개 중심에 구멍이 나게 하여 완전히 끼워 넣는다.



⑥ 바이알 어뎁터로부터 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 어뎁터 입구에 끼운다. 시린지를 시계방향으로 어뎁터에 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 어뎁터에 여전히 연결되어 있는 상태에서, 부드럽게 바이알을 빙빙돌려 제품을 완전히 용해시킨다. 최종 용액은 투명 ~ 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 바이알 어뎁터로부터 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 통합(pooling)하기 위해서는 위의 ⑫단계 후 다음 절차에 따른다.

① 빈 시린지를 반 시계 방향으로 돌려 바이알 어뎁터로부터 제거한다. 큰 루어락(luer lock) 시린지가 다른 바이알(바이알 어뎁터가 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 바이알 어뎁터를 그대로 둔다.

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

④ 천천히 플런저 막대를 밀어 용액을 시린지로 밀어 넣는다.

⑤ 이 통합 과정을 필요한 각 바이알만큼 반복하여 필요한 용량을 준비한다. 통합과정을 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 시계 방향으로 돌려 인퓨전세트 튜빙(infusion set tubing)의 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 관으로부터 바늘 보호 커버를 제거한다.

④ 이 약을 정맥주입한다. 투여속도는 환자가 편안한 수준에서 결정되어야 하고 분당 10 mL 보다 빨라서는 안 된다.

⑤ 이 약을 주입 후 주입세트를 제거하고 적절히 폐기한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 차광하여 외부포장상자에 넣어 보관한다.

2) 2℃~8℃에서 보관한다.

3) 냉동보관하지 않는다. 냉동은 용제 프리필드시린지에 손상을 준다.

4) 상자, 바이알, 시린지에 표기된 유효기간이 지난 제품이나 용제는 사용하지 않는다.

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

6) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

7) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 유의한다.

○ 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 : 2017.5.25. ~ 2023.5.24.(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	'15.06.29	'15.06.29	'15.06.30	'15.06.30	-	'15.07.31
보완요청 일자	(보완)'15.12.30 (재보완)'17.02.27	(보완)'15.12.30 (재보완)'17.02.27	'16.03.03	(보완)'15.08.28 (재보완)'16.11.29	-	(외품)'15.08.31 (기기)'15.09.04
보완접수 일자	(보완)'16.10.04 (재보완)'17.03.10	(보완)'16.10.04 (재보완)'17.03.10	'16.07.27	(보완)'16.10.06 (재보완)'17.03.10	-	(외품)'16.10.06 (기기)'16.10.06
최종처리 일자	'17.05.25	'17.04.28	'16.09.09	'17.03.17	-	(외품)'16.10.28 (기기)'16.11.22

<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 \ 자료번호	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)														
자료범위	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	△	△	O	△	△	O	△	△	△	△	△	O	△	△	△	O	△	O	O
제출여부	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	X	X	O	X	X	X[1]	O	X[2]	X[2]	X[1]	O	O	O	O	X	O	X	O	O
면제사유	1) 단독시험을 수행하지 않았으며, 반복독성투여시험으로 갈음, 2) ICH S6 "생명공학의약품의 전임상 안전성 평가(1997)" 지침에 따라 면제,																																			

○ 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
   나. 완제의약품에 관한 자료
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

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 재조합혈액응고인자IX-Fc융합단백(rFIXFc)로 기존 혈액응고인자의 장기지속형으로 개발한 품목임.
- 혈액응고9인자에 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 : 알프로릭스주(재조합혈액응고인자IX-Fc융합단백(rFIXFc))
- 장기 지속형으로, 사람 면역글로불린 G1 (IgG1)의 Fc 도메인에 공유 결합하는 사람 혈액응고인자 IX (rFIX)로 이루어진 완전 재조합 혈액응고인자 IX-Fc 융합단백질
- 일반명: 재조합 혈액응고인자IX-Fc 융합단백 (rFIXFc)
- 화학명: Blood-coagulation factor IX (synthetic human) fusion protein with immunoglobulin G1 (synthetic human Fc domain fragment), (421->6’), (424 ->9’)-bis (disulfide) with immunoglobulin G1 (synthetic human Fc domain fragment)
- 기타명: rFIXFc Powder for Injection
- CAS No.: 1270012-74-2
- 분자량: 약 98 kDa. 비환원 SDS-PAGE 분석에 기반한 분명한 분자량은 약 100 kDa

1.2. 기원 및 개발경위

- 당해 제품은 장기 지속형 유전자재조합 사람혈액응고 제 9인자으로, 사람 면역글로불린 G1 (IgG1)의 Fc 도메인에 공유 결합하는 사람 혈액응고인자 IX (rFIX)로 이루어진 완전 재조합 혈액응고인자 IX-Fc 융합단백질임.
- 이 질환은 관절, 연조직, 근육, 체강에서의 출혈을 포함하는 지속적이고 비정상적인 출혈로 이어지는 비정상적인 혈전 형성을 야기시키며, 생명을 위협하거나 유의한 사망률의 원인이 될 수 있음.
- B형 혈우병에 대해 적용가능한 완치는 없으며, 치료(treatment)는 지혈을 유지하기 위해 응고인자 9 (FIX)가 들어있는 제품으로 9인자를 대체하는 것에 초점을 두고있음.
- 현재 치료에 이용되는 FIX 제품은 빈번한 정맥내 투여가 요구되므로 어려움이 있어 이러한 요법은 현재 사용가능한 단기작용인자(short-acting factor) 대체요법으로 주2-3회투여를 하게 되어 B형 혈우병 환자을 위해 긴 반감기 및 투여 빈도를 감소시키기 위한 장기적인 지혈효과를 가진 FIX 제품에 대한 의학적 필요성은 확보되어있음.
- 2014년 미국(500, 1000, 2000, 3000 IU) 및 호주(500, 1000, 2000, 3000 IU) 허가를 득함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 동 품목은 B형 혈우병(선천성 IX 인자 결핍증) 환자에서의 출혈의 억제 및 예방, 수술전후 관리(외과적 수술 시 출혈 억제 및 예방), 출혈의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적인 예방요법을 효능·효과로 신청하였음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 임상시험에서 일반적으로 보고된 약물이상반응은 두통, 구강감각이상 및 폐쇄요로병증이며, 시판 후 경험으로는 혈액응고9인자 저해제 형성 및 과민반응이 보고되었음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상 및 사전검토 이력 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: Blood-coagulation factor IX (synthetic human) fusion protein with immunoglobulin G1 (synthetic human Fc domain fragment), (421->6'), (424 ->9')-bis (disulfide) with immunoglobulin G1 (synthetic human Fc domain fragment)

2.1.2. 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 □확인 ■기타(성상, 확인시험, 순도시험, 시알산 함량시험(TSA), 미생물한도시험)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- L-히스티딘, 만니톨, 백당, 폴리소르베이트20

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 ■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(삼투압)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성) ■기타(순도시험, 삼투압)

* 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

3.1.1. 원료의약품의 안정성 결과요약

허가 신청한 제조 scale은 15000L로, 각 용기(테프론, 폴리프로필렌)마다 pilot scale을 포함하여 3로트 안정성 시험결과, 36개월 안정함을 제시

시험 종류	시험조건	용기형태/재질	batch	batch scale	측정시기(month)
장기보존 시험	-70 ± 10 ℃	Polypropylene	LP5-10-FIX-002	15,000L	0, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 36
		Polypropylene	LP5-10-FIX-003	15,000L	0, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 36
		Polypropylene, Teflon®	LP5-10-FIX-009	15,000L	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60
		Polypropylene, Teflon®	LP5-11-FIX-006	15,000L	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48
		Polypropylene, Teflon®	LP5-11-FIX-010	15,000L	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48
		Polypropylene	NOT08-04	5000L	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
		Polypropylene	NOT09-01	5000L	0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
		Polypropylene	NOT07-01	400L	0, 1, 3, 6, 9
		Teflon®	LP5-12-FIX-001	15000L	0, 12, 24, 36
		Teflon®	LP5-13-FIX-001	15000L	0, 12, 24
		Teflon®	LP5-14-FIX-004	15000L	0, 1, 3, 6, 9, 12
		Teflon®	LP5-15-FIX-002	15000L	0
가속시험	-20 ± 5 ℃	Polypropylene	LP5-10-FIX-002	15,000L	0, 1, 3, 6
		Polypropylene	LP5-10-FIX-003	15,000L	0, 1, 3, 6
		Polypropylene, Teflon®	LP5-10-FIX-009	15,000L	0, 1, 3, 6
		Polypropylene, Teflon®	LP5-11-FIX-006	15,000L	0, 1, 3, 6
		Polypropylene, Teflon®	LP5-11-FIX-010	15,000L	0, 1, 3, 6

3.2. 완제의약품의 안정성

- 완제의약품의 경우 ICH 가이드라인 Q1D Brecketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products 에 따라 브래케팅 디자인을 적용하여 수행.
  - 최저용량(250 IU)과 최고용량(3000 IU) 각 3배치 이상의 안정성시험결과로 중간용량(500 IU, 1000 IU, 2000 IU)의 안정성을 예측하였으며, 그 결과 모든 용량에 대해 5±3℃에서 36개월간, 실온조건(30±2℃/75±5%RH)에서 6개월간 안정함을 뒷받침하였으며,
- 중간용량단위에 대한 안정성은 시판제품과 동등하다고 판단되는 여러 종류의 lot(프로세스밸리데이션 Lot 및 Clinical Lot)을 이용한 안정성시험결과로서 중간용량(500 IU, 1000 IU, 2000 IU)의 5±3℃에서 24개월 안정성을 설명함
- 용해 후 안정성 시험은 용해된 완제의약품을 이용하여 25±2° C/60±5%RH 에서 주변광에 대한 차광 없이 최소 6시간동안 안정함을 확인하기 위하여 대표 함량 lot VVJD48 (1000 IU/vial)에 대해 수행하였음.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5 ± 3 ℃	Nipro, 10 mL glass vial Schott, 10 mL glass vial	24개월 안정
중간안정성	30 ± 2℃ / 75 ± 5 % RH	Nipro, 10 mL glass vial Schott, 10 mL glass vial	
가속시험	40 ± 2℃ / 75 ± 5 % RH	Nipro, 10 mL glass vial Schott, 10 mL glass vial	

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 시판제품과 동일한 DS 규모 등은 의약품등의 안정성기준 제3조 제1호 로트의 선정 가목에 따라, 시판할 제품과 동일하여야 하나, 안정성에 영향을 미치지 않을 것이라는 것에 대하여 제조방법간의 동등성 입증을 통해 인정 가능할 것으로 판단됨
- 의약품 등의 안정성시험기준 제4조 시험의 생략(브레케팅 디자인)에 대한 기준은 '단위 중량(용량) 중 주성분과 첨가제의 농도가 동일하나 용기 충전량만 다른 세가지 이상의 제제'에 한하므로, 동 품목은 대상이 아님.

- 각 단위마다의 「의약품 등의 안정성시험기준」제3조 제1호 나목 및 제4호에 따라 3로트 이상 시험 및 시험주기를 적절하게 수행하여야 함. 따라서 2-8도에서의 24개월까지의 안정성이 확인됨(생물학적제제 등의 품목허가심사규정 제7조 제3호 다목).

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 독성 시험에서 사용된 최고 용량은 1000 IU/kg 로, 임상시험에서 사용된 100 IU/kg 의 일상적인 투여의 최고 용량과 비교하여 10 배의 안전성 마진(IU/kg basis)으로 제공하기 위해 선정
- 반복투여 독성 및 독성동태 시험이 GLP 규정과 기준에 따라 수행되었음. 반복투여 독성시험에서 안전성 생리학적 시험에 해당되는 적절한 안전성 생리학적 측정(예, ECGs)이 cynomolgus 원숭이에서의 반복투여 독성 시험의 한 부분으로 포함되었음.

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
단회투여 독성시험		- 선정된 용량 범위에서 급성 독성을 유발할 것이라는 우려가 없었기 때문에 rFIXFc을 대상으로 단회투여 독성시험은 수행되지 않았음 (대체 응고인자의 작용기전에 근거함).			
반복투여 독성시험		랫트	IV	5주 또는 7주	25, 100 IU/kg
		원숭이	IV	8주	25,100,500 IU/kg
		랫트	IV	4주	0,50,200,1000 IU/kg
		원숭이	IV	5주	0,50,200,1000 IU/kg
		원숭이	IV	27주	0,50,200,1000 IU/kg
유전독성 시험		박테리아	Plate incorporation	-	10-1000 ug/kg
		In vitro CABs	cell culture	3-27시간	0.1-500 ug/mL
		※ rFIXFc이 DNA와 상호작용할 수 있는 기전으로 알려진 바 없기 때문에, ICH S6 지침(1997) 및 부록(ICH S6(R1), 2012)에 따라 rFIXFc로 유전독성 시험은 수행되지 않았음. ※ 동일한 Fc를 가지는 알레파셉트의 유전독성시험 자료 제출			
생식· 발생 독성시험	Seg I	※ 생식 독성시험은 rFIXFc로 수행되지 않았으며, 계획되어 있지 않음. ※ 수컷 생식 기관(부고환, 전립선, 정낭, 고환)이 랫트에서의 4주간 독성시험(N102010) 및 원숭이에서의 5주간 및 27주간 독성시험(각각 N102011 및 N102015)에서 평가되었음.			
	Seg II				
	Seg II				
	Seg III				
면역독성 시험	항원성	※ 반복독성시험을 통해 면역원성(rFIXFc 의 항체), 장기무게 등에 대한 사후분석 수행			
	기타면역독성				
발암성시험		※ ICH S6 지침(1997) 및 부록(ICH S6(R1), 2012)과 일관되게, Biogen Idec은 증거비중 접근법을 사용하여 rFIXFc으로 발암성 위험을 평가.(rFIXFc이 DNA와 상호작용할 잠재력의 평가/FIX 대체 요법의 임상 경험/rFIXFc의 대사/시노몰구스 원숭이에 대한 rFIXFc 만성 투여의 데이터)			
의존성시험		-			
국소독성시험 (국소내성시험)		토끼	IV and PV	단회	0,110,198 IU/kg
기타 Thrombogenicity, Wessler Stasis Model		토끼	IV	단회	50,200,987 IU/kg
		토끼	IV	단회	50,200,1000 IU/kg

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 선정된 용량 범위에서 급성 독성을 유발할 것이라는 우려가 없었기 때문에 rFIXFc을 대상으로 단회투여 독성시험은 수행되지 않았음 (대체 응고인자의 작용기전에 근거함).

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- 3개의 GLP 반복투여 독성시험이 rFIXFc로 수행됨(랫트에서 4주시험, 원숭이 5주 및 27주시험)
  - 독성파라메터 : 일생관찰(임상적관찰, 체중, 음식섭취, 안과적시험), 실험실적 평가(지혈, 현청화학, 응고), 면역원성(rFIXFc의 항체), 사후분석(육안해부, 장기무게, 조직병리학)을 포함
- rFIXFc에 대한 항체는 랫트 및 원숭이에서 검출, 두 종 모두 항체반응은 투여량과 관련이 있었음
  - 나타난 항체는 “제거(Clearing) 항체”로 study Day1에서 처음 투여된 이후 PK 양상과 비교해서 시험에서 투여된 rFIXFc가 더 빠르게 제거되는 결과가 나타남. 이러한 항체는 연구 첫날(SD1)에 절대적인 값은 낮게 유지되나, 평균 AUC는 투여량에 의존적임.
- 장기투여에 따른 rFIXFc의 중화항체의 생성의 가능성을 평가하고 만성투여 효과를 확인하기 위하여 27주의 독성시험이 원숭이에서 수행됨.
- 시험물질이 시험동물에게는 이질 단백질 이므로, 항체발생은 예상된 사항이었으며, 대부분 항체 양성래트(40마리 중 37마리)는 융합단백질의 FIX부분이 아닌 Fc에 특이적인 항체를 가지고 이어, 중화효과에 따른 내인성 FIX와의 교차반응은 나타나지 않았음.
- NOAEL은 1000 IU/kg의 명목 용량으로 정의

종 및 계통 /마리수(군당)	투여 방법	투여 기간	용량: 시작 (최종)	GLP	시험결과	
					NOAEL (mg/kg) M/F	시험결과/결론
Sprague Dawley, 랫트	정맥 용액 (solution)	7주 (6B6 c28), 5주 (13.1 c40)	100μg/rat, 0.5, 2, 0 mg/kg	No	-	• 두 단백질은 2mg/kg 용량에 대한 항체 반응을 이끌어냈다(6B6 c28의 경우, 6/6마리, 13.1 c40경우 3/5마리). 반면 6B6 c28는 0.5mg/kg 반복 투여 후에도 3/6마리에서 항체를 생성하였다. 항체가 없었던 저용량군의 랫트는 마지막 투여 후, 정상 PK 프로파일을 나타낸 반면, 정상 PK를 나타낸 고용량군에서 생성된 항체가 단백질의 검출에 영향을 미치지 못한다는 것을 암시하면서, 항체가 생성되었다. • 13.1 c40과 6B6 c28의 약동학은 유의하게 달랐다. 13.1 c40과 비교하여 6B6 c28의 AUC는 매우 낮고, 청소율과 분포용적은 매우 높았다. 6B6 c28과 13.1 c40을 다른 약동학 시험에서 비교하였을 때(Syntonix Research Report, R-FIX-023), 이러한 차이는 나타나지 않았으므로, 약동학 파라미터는 6B6 c28으로 투여한 랫트에서 실시된 IV 투여보다 SC 투여시 부주의함이 반영된 것으로 보인다.
Cynomolgus monkey 6M/9F (1or2M/ 1~3F)	정맥 용 액 (solution)	49일	0.5, 2, 10, 2, 2	Yes	-	• FIXFc 6B6c28의 0.5 mg/kg를 투여받은 1마리(A00250)가 21일에 사망하였으나, 사망 원인은 분명하지 않았다(폐와 뇌의 출혈은 자연스럽게 사망하는 동물에서 일반적으로 수반하는 결과이다). • 항체는 본 시험의 11마리의 원숭이 중 4마리에서 검출되었고, 4마리 모두, day 49의 최종 투여 후,

종 및 계통 /마리 수(군당)	투여 방법	투여 기간	용량: 시작 (최종)	GLP	시험결과	
					NOAEL (mg/kg) M/F	시험결과/결론
						compromised pharmacokinetics였다. 그러나, 항체는 baseline 수치 이하로 내인성 clotting activity를 소멸시키지 않았다.
SD Rats 50M/50F (15M/15F, 10M/10F)	정맥 용액 (solution)	4주 (회복기간: 4주) 1회/4일	vehicle, 50, 200, 1000 IU/kg	Yes	1000 IU/kg	• 스프라드-돌리 랫트에게 4주에 걸쳐 4일마다 정맥투여했을 때, FIXFc의 전신 및 국소 독성은 없었다.
cynomolgus monkey 16M/16F (5M/5F,3M/3F)	정맥 용액 (solution)	5주 (회복기간: 4주) 주1회	vehicle, 50, 200, 1000 IU/kg	Yes	1000 IU/kg	• 내약성 양호, 임상관찰, 체중, 사료섭취량, ECGs, 안과적 소견, 혈액학, 혈청화학, 육안해부병리, 장기중량 또는 조직병리학적 면에서 전신 및 국소 독성 없었음. • 시노몰구스 원숭이에서 내약성 양호, rFIXFc의 작용으로 인한 독성학적 유해영향 없었음. NOAEL은 1000 IU/kg 용량으로 정의.
cynomolgus monkey 20M/20F (6M/6F, 4M/4F)	정맥 용액 (solution)	27주 (회복기간: 4주) 주1회	0, 50, 200, 1000 (mg/kg)	Yes	1000 IU/kg	• FIXFc과 관련된 병리학적 이상이 없고, 얼굴, 귀, 코 그리고/또는 음낭부위의 발적 임상 증상은 단지 2마리의 원숭이에서 나타났고, 자가 회복이 되었으므로, NOAEL은 1000 IU/kg으로 정의.

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- ICH S6 지침의 실행 중에, 생명공학의약품의 유전독성 연구 필요성에 관한 논의인 "생명공학의약품의 전임상 안전성 평가 (Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology - Derived Pharmaceuticals)" (1997)는 "접합 제품에서의 유기 링커 분자"로 인한 유전독성 잠재력에 대한 우려가 있어야 하는지 여부에 초점을 두었음.
- 이 분자가 중간의 링커 없이 Fc 부위에 융합되는 고유의 FIX 코딩 서열로 구성되기 때문[Peters 2010]에 동 가이드라인에서 고려하는 우려는 rFIXFc에 적용되지 않아도 될 것으로 판단.
- 아바타셉트, 알레파셉트 등 이전에 허가된 몇몇 Fc 융합 단백질들에 대한 독성학 프로그램은 유전독성 연구를 포함했었으며, 이 예전의 프로그램들에서 모든 결과는 음성이었음.[Gocke 1999].
- 바이오젠 아이덱(Biogen Idec)은 rFIXFc에 대한 유전독성 시험을 수행하지 않았음.
- rFIXFc이 DNA와 상호작용할 수 있는 기전으로 알려진 바 없기 때문에, ICH S6 지침(1997) 및 부록(ICH S6(R1), 2012)에 따라 rFIXFc로 유전독성 시험은 수행되지 않았음.
- 하지만, 또 하나의 Fc 융합 단백질인 Amevive (알레파셉트)을 대상으로 이전에 완료된 유전독성 시험 결과를 제출하였음. 알레파셉트의 Fc 부분은 rFIXFc의 Fc 부분과 동일함(두 가지 모두 경첩 부위(hinge region), CH2 및 CH3 도메인을 함유하며, 동일한 아미노산 서열을 가지고 있음)
- 알레파셉트를 대상으로 한 2개 연구의 결과는(아래에 기술되어 있음) Fc 융합 단백질이 유전독성 위험성을 제기하지 않음을 확인

**[참고]알레파셉트를 대상으로 한 연구결과

종 및 계통 / 마리 수(군당)	투여 방법	투여 기간	용량: 시작(최종)	GLP	시험결과/결론

종 및 계통 / 마리 수(군당)	투여 방법	투여 기간	용량: 시작(최종)	GLP	시험결과/결론
Salmonella typhimurium: TA98, TAIOO, TA1535, TA1537 E. coli (복귀돌연변이시험): WP2uvrA	In Vitro 용액(solution)	단회	10, 50, 100, 500, 1000 µg/plate	Yes	• 유전독성: 본 복귀돌연 변이 시험에서 음성이었다.
HPBL-사람말초혈액림프구 (염색체이상시험)	In Vitro 용액(solution)	단회	비활성계: 10, 50, 100, 500 µg/mL 활성계: 0.1, 5.0, 50, 500 µg/mL	Yes	• 유전독성: BG9273는 남성 공여자에 의한 염색체 이상시험에서 활성계 존재 또는 부재시 음성이었다.

4.2.4. 생식・발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- 생식 독성시험은 rFIXFc로 수행되지 않았으며, 계획되어 있지 않음.
- B형 혈우병 환자 모집단은 남성으로 구성되며, 수컷 생식 기관(부고환, 전립선, 정낭, 고환)이 랫트에서의 4주간 독성시험(N102010) 및 원숭이에서의 5주간 및 27주간 독성시험(각각 N102011 및 N102015)에서 평가되었음. 어떤 종에서도 이 기관들 중 어느 것에서도 시험물질 관련 소견이 없었음.

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- ICH S6 지침(1997) 및 부록(ICH S6(R1), 2012)과 일관되게, Biogen Idec은 증거비중 접근법을 사용하여 아래 평가항목에 대하여 rFIXFc으로 발암성 위험을 평가.
  - rFIXFc이 DNA와 상호작용할 잠재력의 평가;
  - FIX 대체 요법의 임상 경험;
  - rFIXFc의 대사; 그리고
  - 시노몰구스 원숭이에 대한 rFIXFc 만성 투여의 데이터
- rFIXFc와 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. rFIXFc와 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, B형 혈우병에 대한 대체 인자이면서 세린 단백질분해효소(serine protease)로서 작용하는 rFIXFc에게는 일어나지 않을 것임.
- rFIXFc은 환자의 순환에서 FIX 활성을 제공하기 때문에, 잠재적 암의 위험을 나타내는 방식으로 작용하지 않고, 대체 요법은 40년 넘게 활용되어 왔는데, 처음에는 사람 혈장으로부터 정제된 FIX 농축물이 개발되었고, 나중에는 세포 배양 상층액으로부터 정제된 재조합 FIX이 개발되었음. 환자에서 이 제품들의 발암성 또는 변이원성 영향에 대하여 어떤 우려사항도 제기되지 않았으며 공개된 문헌의 검토에서 어떤 증례보고서도 확인되지 않았음.
- rFIXFc은 FIX의 장시간 작용 형태가 되도록 고안된 융합 단백질이며; 더 긴 순환 반감기는 사람 IgG1의 Fc 부분을 사람 FIX에 융합된 융합단백질임.
- 독성시험들의 결과 중에서 rFIXFc가 종양의 유도에 영향을 미칠 잠재력을 의미하는 결과는 없었음. 시노몰구스 원숭이에서의 27주간 연구에서(N102015), rFIXFc의 영향에 기인한 어떤 조직에서의 현미경적 소견도 없었으며, 치료받은 동물에서 어떤 전암성 병변 또는 과다형성의 소견도 없었음.

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

4.2.6.1 국소내성시험

- 국소 내성은 3개의 GLP 반복투여 독성시험(N102010, N102011, N102015)에서 IV 주사 부위의 육안 및 현미경 관찰에 의해 평가. 대조군 동물 또는 대조군 주사 부위에서의 현미경 소견과 비교할 때, rFIXFc의 투여로 인해 악화된 국소 반응. 모든 투여 군이 IV 주사와 일관된 출혈 및/또는 염증소견을 보임(랫트, 원숭이).
- 뉴질랜드 화이트 토끼에서 정맥내(IV) 및 정맥인접(PV) 투여를 사용하여 단회투여 국소 내성 연구를 수행결과, 동결 건조된 rFIXFc 투여로 인한 이상 변화는 없었음.

시험 종류	종 및 계통 / 마리 수(군당)	투여 방법	투여 기간	용량: 시작(최종)	GLP	시험결과/결론
국소 내성 시험	New Zealand White Rabbits	정맥 용액 (solution)	단회	동결건조 198 IU/kg 액상 110 IU/kg	Yes	• 단회 IV 또는 PV로 투여된 566 IU/mL의 동결 건조된 rFIXFc 완제의약품은 내약성 좋았음. • 얼려진 액상 rFIXFc 완제의약품 또는 용매 또는 음성대조군의 단회 IV 또는 PV 투여와 비교하여 결과 유사 • 동결 건조된 rFIXFc 투여로 인한 이상 변화는 업었음

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫트, 원숭이와 토끼를 통한 독성시험을 수행하였으며, NOAEL은 1000 IU/kg의 용량으로 정의되었음. 순간적인, 경미한 과민성 반응이 항 rFIXFc항체의 발생과 연관하여 2마리의 고용량 투여 수컷에서 관찰되었고 투여기간 끝나기 전 2개월에 회복되었음. 랫트 원숭이, 토끼에서 국소내성반응은 없었고, 토끼 또한 악화된 혈전형성 활성도 나타나지 않았음.

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- B 형 혈우병 마우스와 개에서 rFIXFc 응고활성을 평가하고 B 형 혈우병 마우스 출혈모델에서 rFIXFc 의 급성 및 예방적 유효성을 평가하기 위해 수행되었다. FIX 결핍 동물에 rFIXFc 또는 BeneFIX 의 정맥 투여에 따른 응고 활성을 측정하기 위해 여러 방법이 사용되었음.
- aPTT (one-stage activated partial thromboplastin time) 응고분석이 혈장에서 FIX 활성을 측정하기 위해 사용되었음. 초기 연구에서 전혈 응고 시간(WBCT)이 rFIXFc 의 효과를 측정하기 위해 사용되었음. 가장 최근의 연구에서는 새로운 시험법인 ROTEM(rotation thromboelastometry)가 제조방법 변경 이후에 수행된 비교동등성 연구를 통한 B형 혈우병 마우스의 전혈에서 전반적인 지혈을 측정하기 위해 사용되었음. ROTEM은 혈우병 마우스의 출혈 모델에서 응고인자의 유효성과의 훌륭한 상관관계를 나타내었음.

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- 알프로릭스주의 효력시험을 in vitro 및 in vivo에서 실시하였음
- 생체내 연구에서 기허가된 베네픽스와 비교하여 rFIXFc에 대하여 관찰한, PK특성과 개선된 PD 프로파일을 증명함. HemB마우스 및 HemB 개모델에서 BeneFIX와 동일한 활성기준으로 rFIXFc를 투여하면 급성활성은 비슷하나, 응고결합능력은 더 지속됨을 확인
- HemB마우스에서의 급성 유효성 모델에서는 rFIXFc와 베네픽스주가 유사하나, 예방방법 출혈 모델에서는 3배 이상 지속됨을 확인.

[표 1] 알프로릭스주 효력시험성적 요약

시험항목	시험계	동물종, 투여경로	투여 기간	투여량, 농도	시험성적
rFIXFc 활성 및 인지질과 혈소판에서 rFIXFc 활성체와 FVIII (Tenase)의 복합체 형성과 역할	- 활동성 Tenase Complex 형성하는 시험 - FIXFc의 FIX 활성 동력학 - phospholipids와의 결합 - 혈소판과의 상호작용 - FVIII와의 결합 - FX의 활성도 - Antithrombin III에 의한 억제 - 활성화된 FIX의 존재를 측정하는 FIXa 활성도 분석	*In Vitro* 시험 세포주: 혈소판, 인지질 용매	In vitro	0.02 nM to 200 nM activated rFIXFc	• FIXa-특정 기질에 대한 FIXa-Fc의 활성도 연구, BeneFIXa와 유사함
rFIXFc와 FcRn의 결합 (Biacore)	- 수용성 FcRn에 대한 rFIXF의 결합력 평가	사람, cynomolgus monkey, 랫트 신생아 Fc 수용체(FcRn)	In vitro	2.0 nM to 2000 nM	• 시험된 rFIXFc의 3개 lots은 사람, 원숭이, 랫트의 FcRn에 결합에서 얻어진 각각의 EC50가 235 ± 26, 318 ± 31, 48.5 ± 0.74 nM으로 3종 모두의 FcRn에 대한 결합면 유사 • 서로 다른 종의 FcRn 에 대한 hIgG 의 상대적 결합은 rFIXFc의 것과 유사
혈장응고활성(aPTT)	- FIXFc Monomer 단회 투여시 효력시험 - BeneFIX 단회 투여시 효력시험 - FIXFc Monomer과 BeneFIX 반복 투여시 효력시험	FIX 결핍 마우스 IV	단회, 반복(3회)	단회: rFIXFc 219 IU/kg, BeneFIX 200IU/kg 반복: rFIXFc 219 IU/kg, BeneFIX 200IU/kg	• FIX 결핍된 마우스에 FIXFc 단량체 단회 투여시 clotting activity를 증명, 유전자재조합 FIX (BeneFIX)과 동등한 활성 용량과 유사 • 최대 24hr에서, BeneFIX과 FIXFc 단량체는 유사한 혈장 clotting activities를 나타냄. • 그러나 24hr후에, BeneFIX activity는 유의하게 감소한 반면, FIXFc 단량체의 활성도는 96hr의 최종 측정시 약 0.11 IU/ml로 상승된 상태로 남아있었음. 이러한 최저 활성도는 정상 clotting activity의 약 10%에 해당함. • 반복투여 시험시 FIXFc 단량체와 BeneFIX의 최대 및 최저 수치는 단회 투여 시험에서 생성된 자료와 유사
혈장응고활성 (aPTT)	- FIXFc Monomer 단회 투여시 약동학, 약력학 시험	FIX 결핍 마우스 정맥투여(IV) 24M/24F (12M/12F)	단회	약동학: 50 or 200 IU/kg 약력학: 200IU/kg	• Phase 1 DP (동결 액상)과 Phase 3 DP의 PK 파라메터는 청소율, 분포용적, 평균 체류시간 및 최종 반감기(t 1/2)면 및 PD프로파일 유사
aPTT 및 ROTEM	- ROTEM study (pilot/ comparability study) - aPTT Analysis에 의한 FIX 활성도	FIX 결핍 마우스 양성대조군: C57/BL6 마우스 정맥투여(IV)	단회	rFIXFc 5000L 동결건조 제품(VDS-VP-081053) 50 IU/kg	• HemB 마우스에서 50 IU/kg의 rFIXFc 5000 L 또는 15000 L 동결건조제품의 단회 IV 투여 후 5분~216시간 동안 clotting time (CT), clot formation time (CFT), alpha angle 의 유의한 차이는 없었음 • rFIXFc 5000 L과 15000 L 동결건조제품은 BeneFIX와 비교하여 연장된 혈전 형성을 증명하고, 이는 aPTT 측정에 의한 더 나은 rFIXFc의 지속된 혈장 반응과 일치함
aPTT 및	- 단백질 특성화	B형 혈우병	단회	2.86 or	• 개에게 투여된 FIXFc

WBCT	- FIX 결합된 개에서 투여 및 분석	개 1M/1F 정맥투여(IV)		2.90 mg/kg (135 or 137 IU/kg)	단백질은 특성분석 되었고, 사람을 위한 주사용 의약품으로 FDA 기준 이하의 엔도톡신의 낮은 수치와, 검출가능한 활성화된 Factor IX는 없었음 • 동일한 동물에서 유전자재조합 결합되지 않은 FIX에서 보고된 것 보다 2~3배가 더 긴 평균 소실 반감기로, ELISA의 경우 48시간, aPTT의 경우 38시간으로 FIXFc 단백질의 향상된 약동학과 약력학을 확증함.
급성유효성 모델-꼬리 절단 후 혈액소실	- Tail Clip 출혈 모델을 사용한 급성 출혈에 대한 효력 시험	FIX 결핍 마우스 양성대조군: C57BL 정맥투여 180 (20)	단회	rFIXFc: 40, 80, 120, 240, 360, 720 IU/kg BeneFIX: 40, 120, 360 IU/kg	• 용매로 치료한 HemB 마우스와 비교시, rFIXFc과 BeneFIX 치료 모두 혈액 손실의 유의한 감소와 예방 백분율의 유의한 증가가 나타났음. • rFIXFc가 급성 출혈을 회복하면서 BeneFIX 와 동일한 효력을 가진다는 것을 제시하면서 rFIXFc와 BeneFIX는 tail clip 손상 후, 용량 의존적 방법으로 유사하게 혈액 손실을 예방하였음
예방적 유효성 모델 - 꼬리정맥 transection 후 재출혈 및 사망 예방	- 꼬리 정맥 transection 모델을 사용한 예방 효력 시험	FIX 결핍 마우스 정맥투여(IV) 212 (24 or 34)	단회	rFIXFc: 4, 13, 40, 120 IU/kg BeneFIX: 4, 13, 40, 120	• 각 투여 용량에서, BeneFIX과 비교시 rFIXFc의 예방 효력 기간에서 3배 증가를 나타내면서 TVT 손상 24시간 전에 BeneFIX 또는 72시간 전에 rFIXFc를 투여 받은 HemB마우스에서 TVT 시술 후, 견줄만한 생존 및 재출혈 곡선이 관찰되었음. • 과도한 혈액 손실을 예방하고, 생존을 증진시키면서, 긴 예방 활성이 BeneFIX보다 3배 더 길다는 것을 증명하였음.

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

- 원숭이에서의 반복투여 독성학 연구에서 심전도 (ECG)가 수행되었으며, 수컷 뉴질랜드 화이트 토끼에서 rFIXFc의 혈전생성 잠재력을 Wessler Stasis 모델을 사용하여 평가함
- ICH S6(R1) 및 S7A, 알프로릭스의 잘 알려진 작용기전에 근거하여 별도의 안전성약리작용연구를 수행하지 않았음. 다만 원숭이에서 수행한 2건의 반복투여독성시험에서 cage-side clinical observation의 일부로써 투여 1~2시간 후에 호흡곤란 및 CNS 이상 징후를 평가하였고, 호흡 곤란 및 이상 행동 (CNS 이상을 나타내는) 은 발견되지 않았음. 심혈관계 작용은 ECG 측정을 통해 평가되었으며, 모든 결과는 정상 범위 내 이었음
- 5.2. 효력시험 참고

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

- 흡수, 분포, 대사, 배설 시험 중 흡수를 제외한 다른 시험은 수행되지 않았음
- rFIXFc의 모든 비임상 PK 평가는 혈우병을 가진 개별 동물에 대한 투여 경로를 일치시켜 IV 투여를 사용하여

마우스, 랫트, 개, 원숭이를 이용하여 PK 평가를 수행함

- rFIXFc의 모든 비임상 PK 평가는 혈우병을 가진 개별 동물에 대한 투여 경로를 일치시켜 IV 투여를 사용하여 다음 동물에서 실시하였음.
  - 마우스(정상, FIX-넉아웃 (HemB), FcRn 넉아웃, hFcRn 형질전환), 랫트(Sprague Dawley), 개(HemB), 원숭이(사이노몰구스)
- rFIXFc는 IV 일시주사 (설치류) 또는 단시간 IV 정주 (개 및 원숭이)로 투여하였음. 혈우병 B를 가진 개별 동물의 팔에서 기저 정맥 또는 두부정맥을 통해 IV 투여를 모델링을 위해 아래의 동물종에 대하여 아래의 부위에서 시험을 수행함
  - 마우스, 랫트 : 중간 꼬리정맥, HemB 개 : 앞다리의 두부정맥, 사이노몰구스 원숭이 : 뒷다리의 복재정맥
- PK 시험들에서 rFIXFc가 반감기가 연장된 것으로 입증되었음

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 8건의 효력시험을 통해 신청 의약품의 효력을 평가
  - FIX 활성도, FIXFc Monomer, BeneFix와의 단회 및 반복투여시 신청품목과의 비교, Tail 모델을 통하여 급성 출혈 및 예방효력시험을 수행하였을 때, 동 신청제제의 FIX결핍마우스에서의 지혈효과와 비교제제와의 반감기 증가에 대한부분을 확인함

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

임상단계	시험번호	디자인	시험목적	대상환자	투여용량	피험자수	투여기간
I/IIa	SYN-FIX Fc-07-001	Phase I/IIa 공개, 다기관, 다국가, 용량증량 시험	중증 이전에 치료받은 B형 혈우병 환자에서 약 10분에 걸쳐 IV로 투여된 단회 용량 FIXFc의 PK 및 안전성을 평가하기 위함	B혈 혈우병 환자	1, 5, 12.5, 25, 50, 100 IU/kg	(등록)15명 (치료)14명	
3상	998HB102	공개, 다기관, 4개의 치료군, 대조약(베네피스)	rFIXFc의 안전성과 내약성을 평가하며, 모든 치료군에서의 유효성을 평가하기 위함 1군: 매주 예방요법 2군: 개별화된 예방간격 3군: 필요시 투여 4군 수술예방관리	B혈 혈우병 환자 (출혈예방과 치료)	1, 5, 12.5, 25, 50, 100 IU/kg, 단회투여,	123명 1군: 63명, 2군: 29명, 3군: 27명, 4군: 12명	최대 52(±1)주동안 고정된 주단위 간격
3상	9HB02PED (진행중)	공개, 다기관, 안전성 평가, 약력학(PK)	이전에 치료된 hemophilia B 소아 환자에서 rFIXFc의 안전성을 평가하기 위함.	B혈 혈우병 환자(소아) (출혈예방과 치료)	초기에 한 주마다 50~60IU/kg	최소 20명 (6세 미만 10명과 6세~12세 미만 10명)	PK 평가가 완료 된 후, 약 50주 동안 매주 예방적 치료로 rFIXFc를 투여
3상	9HB01EXT (진행중)	공개, 다기관, 장기	B-LONG 주요 임상시험 (998HB102)와 소아임상시험 (9HB02PED) 연장스터디		환자의 상태에 따라 예방요법, 치료요법, 수술 등에 따라 가이드라인과 담당의사에 의해 결정	120명 (998HB102 100명, 9HB02PED 20명)	

6.1. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 4건, 1/2a상 1건, 3상 3건
  - 1/2a상상에서 B형 혈우병 환자에 단회용량 FIXFc의 PK 및 안전성 평가
  - 성인에서의 예방, 필요시 치료, 수술 예방관리 등 4군에 대하여 123명 평가
  - 진행 중인 임상시험으로 소아, 완료 및 진행되는 있는 2개의 3상 임상시험의 연장평가

6.2. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- **(목적)** 비임상시험에서 FIX의 activity를 베네픽스와 비교하였을때 2-fold이상 증가됨을 보여줌. 이를 임상적으로 확인하기 위함
  - 1, 5, 12.5, 25, 50, 100IU/kg를 DSMC의 평가후 용량 증가결정,
    1명 1 IU/kg -> 1명 5 IU/kg -> 1명 12.5 IU/kg -> 1명 25 IU/kg
    -> 3명 50IU/kg -> 3명 100IU/kg
- 1~100 IU/kg의 FIXFc 단회투여는 내약성이 우수하였고, 2건의 SAEs가 나타났으나 시험약물과 관련이 없었고 치료시 회복됨.
- FIXFc 항체와 활성은 평가된 치료용량범위에 걸쳐 직선성 PK를 나타냄.

단계	임상시험제목 시험번호	디자인	대상 환자	투여기간	결과
1/2a상	이전에 치료받은 B형 혈우병 환자에 대한 정맥투여된 FIXFc의 약동학 및 안전성 1/2a상 임상시험	공개, 다기관, 다국가, 용량증량 시험	B형 혈우병 환자 (15명-등록, 14명-치료)	단회	• 1~100 IU/kg의 FIXFc 단회투여는 내약성이 우수함 • 2건의 SAEs가 나타났으나 시험약물과 관련이 없었고 치료시 회복됨. • FIXFc 항체와 활성은 평가된 치료용량범위에 걸쳐 직선성 PK를 나타냄.

6.3. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 아래 3개의 임상시험이 계획되었고, 현재 B-Long study 및 소아임상는 완료, 이외 연장스터디는 진행 중임.

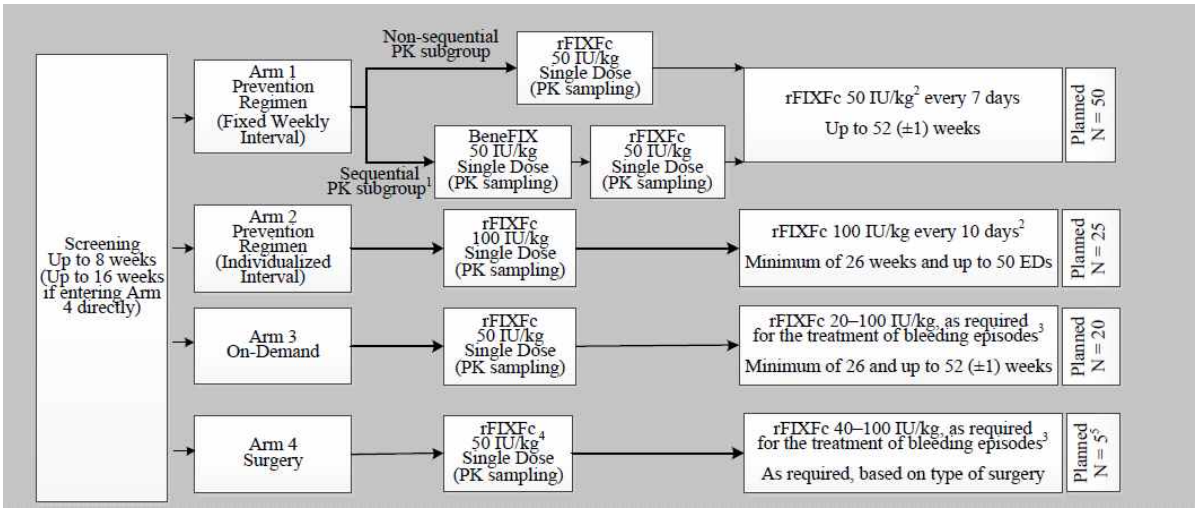
단계	임상시험제목 시험번호 디자인	대상 환자	투여용량	투여기간	결과
3상	● 유전자재조합, 장시간형 응고인자 IX Fc 융합 단백질 (rFIXFc)의 안전성, 약동학 및 유효성을 평가하기 위한 공개 및 다기관 시험 ● 998HB102 ● 공개, 다기관, 4개의 치료군	B형 혈우병 남성 환자	1, 5, 12.5, 25, 50, 100 IU/kg	단회	• rFIXFc는 내약성이 우수하였고, 일반적인 예방을 위한 출혈 예방과 관리에 효과적이었음 • 출혈에피소드의 90%이상 에서 1회투여로 지혈됨 • 피험자 평가에서 rFIXFc 투여의 82.0%가 뛰어난 또는 좋은 반응을 보임 • 에피소드 치료를 받는 피험자(Arm 3)와 비교하여 rFIXFc을 예방 치료로 투여한 피험자에서 예측된 연간 출혈률이 83%(Arm 1), 87%(Arm 2) 감소 • 또한 수술에서 예방적 지혈작용에 대한 유효성을 확증하였음
3상	● B형 혈우병 소아 환자에서 출혈 에피소드의 치료 및 예방시 유전자재조합 혈액 응고인자 IX Fc 융합 단백질 BIIB029의 안전성, 약동학, 유효성에 대한 공개, 다기관 평가 ● 9HB02PED ● 공개, 다기관, 안전성 평가, 약력학(PK)	B형 혈우병 환자	초기에 한 주마다 50~60 IU/kg		• 연간출혈빈도의 중앙값은 6세 미만의 연령 코호트군에서 1.09, 6세에서 12세미만의 연령 코호트에서 2.13 • 거의 모든 출혈에피소드(91.7%)가 rFIXFc의 1~2회 주사로 조절되었음(단회 주사로 75.0%가 치료됨)
3상	● 이전에 치료된 B형 혈우병 환자에서 출혈 에피소드 예방 및 치료시 유전자재조합	B형 혈우병 환자	예방요법: 매주 20~100	단회	• 사망은 보고되지 않았고, 4명에서 4건의 SAE가 보고되었으나 연구자에 의해 시험약물과 관련 없는 것으로 간주되었음.

단계	임상시험제목 시험번호 디자인	대상 환자	투여용량	투여 기간	결과
	혈액 응고 인자 IX Fc 융합 단백질(rFIXFc)의 장기 안전성, 유효성에 대한 공개, 다기관 평가 ● 9HB01EXT ● 공개, 다기관, 장기		IU/kg, 치료요법: 가이드라인 따라 실시		• 특정 AEs (저해제, 아낙필락시스, 중증 과민성 반응, 혈관 혈전증)은 없었음.

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.3.2.1 임상시험성적(12세 이상)

- 임상시험제목 : (B-LONG)이전에 치료된 중증 B형 혈우병 환자의 출혈 예방과 치료에서 유전자재조합, 장시간형 응고인자 IX Fc 융합 단백질(rFIXFc)의 안전성, 약동학 및 유효성을 평가하기 위한 공개 및 다기관 시험(998HB102)
- **(임상시험디자인)** 임상시험은 예방요법, 필요시 필요요법, 수술시예방의 근거를 확인하기 위한 4개의 군으로 구성되어 수행되었음.
  - Arm 1(매주 예방요법) : rFIXFc를 고정된 매단위 용량 간격으로 개별화된 예방 용량으로 투여(초기 50 IU/kg). Arm 1내에 하위그룹 피험자는 baseline의 BeneFIX와 rFIXFc, a repeat PK for rFIXFc at Week 26시 rFIXFc 에 대한 반복 PK가 있는 투여 후, PK 평가가 완료된 순차적 PK하위그룹에서 등록되었다. 다른 모든 피험자는baseline시 PK 프로파일만 완료하였다. 최대 52(±1)주동안 고정된 주단위 간격으로 투여됨.
  - Arm 2(개별화된 예방 간격) 시작시 10일 간격으로 예방 용량(100 IU/kg rFIXFc) 투여 후, PK 평가에 따라 간격이 조정되었다. 14일 PK평가 후, 최소 26주, 최대 50주의 노출시간으로 개별화된 용량 간격으로 투여됨
  - Arm 3(에피소드별(요구시) 처방) 50 IU/kg을 단회 투여로 시작한 후, 7일 PK 샘플링 실시. 최대 52(±1)주동안 필요시 출혈의 중증도에 따라 20~100 IU/kg으로 출혈 에피소드를 치료함
  - Arm 4(수술 예방 관리) 주요 수술을 필요로 하는 환자가 등록되었고, 수술 전에 최소 4회의 rFIXFc 투여를 받았음. rFIXFc의 예방 용량과 수술 예방적 관리를 위한 투여 간격은 피험자의 baseline PK평가와 계획된 수술 형태를 고려하여 이루어짐. 40~100IU/kg를 투여함.
- **(통계적고려)** 피험자수는 통계학적 고려보다는 임상을 근거로 설정하였으며, 일차유효성평가변수에 대하여 기술적 통계량을 제시. 각 군의 년간 출혈율을 비교함.



- 1차 유효성 평가 : 치료기간에 걸친 년간 피험자당 출혈 에피소드 수

- 2차 유효성 평가
  - Arms 1, 2, 3 : rFIXFc 치료에 대한 피험자의 반응 평가, 주사 횟수, 출혈 에피소드를 회복하기 위해 필요로 한 주사당 용량, 마지막 주사와 새로운 출혈 에피소드 간의 시간, 각자의 rFIXFc 처방으로 치료한 피험자 반응에 대한 전문의의 전반적인 평가, consumption.
  - Arms 1, 2 : Haem-A-QoL를 사용한 삶의 질
  - Arm 4 : 전문의/수술의의 반응 평가, 수술 기간동안 지혈유지를 위해 요구된 주사당 용량, 혈액 제제 사용(e.g., transfusions), 수술동안 예측된 혈액 손실, 수술중 FIX 수치
  - 약동학: rFIXFc 및 BeneFIX에 대한 FIX 활성. rFIXFc의 경우에만, rFIXFc 항체 농도
  - PK 파라메터 : rFIXFc 활성에 대한 시간 프로파일, 최대 활성(Cmax), 분포 반감기($t½\alpha$), 배설 반감기($t½\beta$), 청소율(CL), 항정상태의 분포용적(Vss), 곡선하 용량-정상화된 면적(DNAUC), 평균 체류시간(MRT), 회복증가분(K), baseline보다 1% 높을 때까지의 시간(Time 1%), baseline보다 3% 높을 때까지의 시간(Time 3%).
- 안전성: 중화된 항체 생성(inhibitor), AEs 빈도, SAEs, 임상 실험실적 검사결과, 생체 징후 측정

• **(인구학적 정보)** 중증 hemophilia B 환자를 대표한 12~71세의 123명의 남성 환자들이 등록됨. 모든 피험자가 FIX 활성이 ≤2%인 자. 12~17세의 하위그룹의 11명으로 등록되었으며, 투여 횟수를 보고한 이전의 예방요법에 대한 피험자의 경우, 89.1%가 주 2회 이상 주사를 투여받았음. 시험을 완료한 피험자가 93.5%로 유지는 뛰어났음. 100명 초과의 피험자가 최소 39주 치료기간으로 평가되었고, 50명 초과로 최소 1년 이상동안의 치료가 평가되었음. 최소 50일 노출일을 도달한 총 60명, 50 EDs 이후 유효한 inhibitor 검사가 있는 55명이었음.

• **(베네픽스와의 PK 비교)**

- rFIXFc의 FIX 활성프로그램 증가됨을 환자대상 PK에서 확인됨
  - 소실 반감기 기하평균(t_1/2) 2.43배
  - rFIXFc 평균 체류시간(MRT) 2.39배
  - rFIXFc의 활성도 1%까지 걸리는 시간 2.21배 연장
  - 클리어런스 50%감소

표 2: rFIXFc 및 BeneFIX 의 PK 파라미터

PK Parameters[1]	rFIXFc N=22	BeneFIX N=22	Ratio of rFIXFc to BeneFIX N=22
C_{max} (IU/dL)[2]	**40.81** (33.60, 49.58)	**43.08** (36.69, 50.59)	**0.95** (0.81, 1.11)
DNAUC (IU*h/dL per IU/kg)	**31.32** (27.88, 35.18)	**15.77** (14.02, 17.74)	**1.99** (1.82, 2.17)
$t_{1/2\alpha}$ (h)	**5.03** (3.20, 7.89)	**2.41** (1.62, 3.59)	**2.09** (1.18, 3.68)
$t_{1/2\beta}$ (h)	**82.12** (71.39, 94.46)	**33.77** (29.13, 39.15)	**2.43** (2.02, 2.92)
CL (mL/h/kg)	**3.19** (2.84, 3.59)	**6.34** (5.64, 7.13)	**0.50** (0.46, 0.55)
MRT (h)	**98.60** (88.16, 110.29)	**41.19** (35.98, 47.15)	**2.39** (2.12, 2.71)
Vss (mL/kg)	**314.8** (277.8, 356.8)	**261.1** (222.9, 305.9)	**1.21** (1.06, 1.38)
Incremental Recovery (IU/dL per IU/kg)	**0.92** (0.77, 1.10)	**0.95** (0.81, 1.10)	**0.97** (0.84, 1.12)

• **(유효성 평가결과)**
- 출혈 에피소드의 90% 초과에서 회복을 위해 단 1회 rFIXFc 투여가 필요로 하였고, 출혈 에피소드의 97.3%는 출혈을 회복하기 위해 많아야 2회 투여를 필요로 하였음.
- 피험자 평가에서 rFIXFc 투여의 82.0%가 뛰어난 또는 좋은 반응을 나타났음. rFIXFc에 대한 임상시험대상자의 반응평가로 조사되며, 훌륭함(excellent), 좋음(good), 보통(moderate), 반응없음으로 구분되며, 기준은 아래와 같음.
  - 훌륭함(excellent) : 갑자기 통증이 완화됨 그리고/또는 주사후 약 8시간 이내에 출혈증상이 개선됨
  - 좋음(good) : 확실히 통증이 완화됨 그리고/또는 첫 주사후 약 8시간 이내에 출혈증상이 완화되지만 아마도 24시간 내지 48시간 후에 한번 더 주사가 필요할 것 같음

· 보통(moderate) : 첫 주사 후 약 8시간 이내에 아마도/또는 약간의 유익한 효과가 있으며 한번이상의 주사가 필요함

- 에피소드 치료를 받는 피험자(Arm 3)와 비교하여 rFIXFc을 예방 치료로 투여한 피험자에서 예측된 연간 출혈률이 83%(Arm 1), 87%(Arm 2) 감소

표 8: 시험 등록 전 **12** 개월 이내의 출혈 에피소드 수

Pre-study FIX Regimen	Arm 1 (N=63)		Arm 2 (N=29)		Arm 3 (N=27)	
	n	Median	n	Median	n	Median
Prophylaxis	32	2.5	11	2.0	0	--
Episodic	27	23.0	12	25.0	27	18.0

Source: Study 998HB102 Clinical Study Report, Table 51

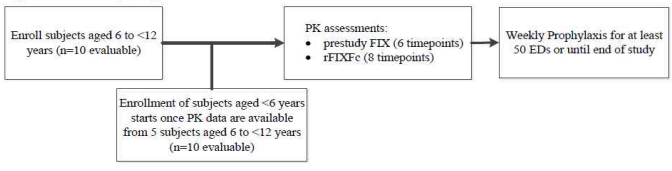
	Arm 1 (매주 예방요법)	Arm 2 (개별화된 예방 간격)	Arm 3 (필요시 치료)
예측된 년간출혈율(중위수)	3.12	2.4	18.67
예방요법의 예방효과	83%	87%	-

- **(안전성 평가결과)**
  - inhibitor 발생 평가를 위해 노출량은 적합했고, inhibitors는 어느 피험자에서도 검출되지 않았음. 유효한 inhibitor 시험에서 ≥50 EDs인 55명의 피험자에서 중화된 항체≥0.6 BU/mL를 근거로 예측된 확증된 inhibitor 빈도율 0%(95% confidence interval: 0%, 6.49%)임
  - 사망을 보고되지 않았음. Arms 1, 2과 3 결합된 군의 13명(10.9%, 13/119)에서 15건의 SAE가 보고되었고, 6건의 SAEs가 수술 및 회복기간 중 Arm 4의 3명(25%, 3/12)에서 보고되었음. 2명(1.7%)에서 나타난 봉와직염은 1명 이상에서 나타난 단일 SAE였음.

6.3.2.2 임상시험성적(12세 미만)

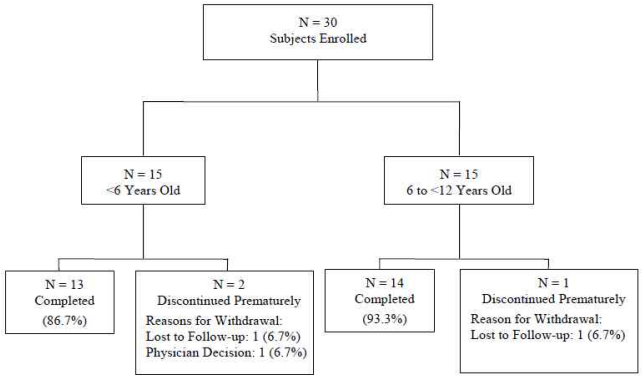
- 임상시험제목 : Hemophilia B 소아 환자에서 출혈 에피소드의 치료 및 예방시 유전자재조합 혈액 응고 인자 IX Fc 융합 단백질 BIIB029의 안전성, 약동학, 유효성에 대한 공개, 다기관 평가(9HB02PED)
- **(임상시험디자인)** 공개, 다기관, 안전성 평가, 약력학(PK)
  - (시험군) 6세 미만 코호트는 15명, 6~12세 미만에서 15명
  - (용량) · pre-study FIX 과 rFIXFc에 대한 PK 평가: 50 IU/kg.
    · 초기 예방 용량: 담당의사의 소견에 따른 결정에 따라 약 50~60 IU/kg, 환자에 따라 최대 100 IU/kg으로 증량가능, 투여횟수는 1주에 2번으로 증가될 수 있음

Figure 1: Study Design



Source: Appendix 16.1.1, Study 9HB02PED Protocol Version 3, Figure 1.
ED = exposure day; FIX = coagulation factor IX; PK = pharmacokinetic; rFIXFc = recombinant coagulation factor IX Fc fusion protein.

Figure 2: Overview of Subject Disposition



• **(유효성 평가결과)**

- 연간출혈빈도의 중앙값은 6세 미만의 연령 코호트군에서 1.09, 6세에서 12세미만의 연령 코호트에서 2.13
- 거의 모든 출혈에피소드(91.7%)가 rFIXFc의 1~2회 주사로 조절되었음(단회 주사로 75.0%가 치료됨)
- 경미한 수술동안 지혈에 대한 연구자의 평가는 3건의 경미한 수술 모두 '훌륭하다' 이었음
- 67건의 평가가능한 rFIXFc 주사 중 60건(89.6%)이 피험자에 의해 'excellent' 또는 'good response'로 6건(9.0%)은 중등도로 1(1.5%)건은 'none(개선 없음)'으로 평가되었음.

Table 14: Number of Bleeding Episodes in the Prior 12 Months

Number of bleeding episodes in the prior 12 months
Safety Analysis Set

Most recent prestudy regimen	Age cohort <6 years old (N=15)	Age cohort 6 to <12 years old (N=15)
Prophylaxis		
n	15	15
Median (min, max)	3.0 (0, 17)	2.0 (0, 72)

SOURCE: FACTOR9HB/9HB02PED/CSR/IN-T-BLD-PRIOR.SAS DATE: 03MAR2015

Table 17: Summary of Annualized Bleeding Rates

Summary of annualized bleeding rates
Full Analysis Set
Page 1 of 3

	Age cohort <6 years old (N=15)	Age cohort 6 to <12 years old (N=15)	Total (N=30)
Annualized bleeding rate (Episodes/Year)			
0	6 (40.0%)	4 (26.7%)	10 (33.3%)
>0-5	7 (46.7%)	9 (60.0%)	16 (53.3%)
>5-10	2 (13.3%)	2 (13.3%)	4 (13.3%)
>10-20	0	0	0
>20	0	0	0
Annualized bleeding rate per subject			
n	15	15	30
Mean	1.72	2.80	2.26
SD	1.933	3.172	2.639
Median	1.09	2.13	1.97
25th, 75th percentile	0.00, 2.90	0.00, 4.17	0.00, 3.13
Min, Max	0.0, 5.6	0.0, 10.0	0.0, 10.0

Footnotes are listed on the last page.

SOURCE: FACTOR9HB/9HB02PED/CSR/T-ABR.SAS DATE: 03MAR2015

• **(안전성 평가결과)**

- inhibitor 발생을 평가하는데 노출 범위는 적정하였으며(52 median EDs) 시험기간동안 어떤 환자도 inhibitor 발생을 보이지 않았음. 중화 항체 값이 0.6 BU/mL 이상을 최소 50 EDs를 보이며 inhibitor 시험이 실시된 23명의 피험자에 대한 예측된 확인된 inhibitor 발생율(estimated confirmed inhibitor incidence rate)은 0%(95 % 신뢰구간:0, 14.25)이었음
- 혈관성 혈전 이상반응 및 시험기간동안 사망례도 없었고, 약물과의 관련된 약물이상반응은 없었음

• **(약동학적 평가)**

- pre-study FIX와 비교하여, 이 약은 모든 피험자에서 반감기(t½)는 증가, CL은 감소.
- 기하 평균 반감기 값은 6세 미만의 연령 코호트군에서 66.49시간, 6세에서 12세 미만의 연령 코호트에서 70.34 시간 이었음.
- 기하 평균 CL 값은 6세 미만의 연령 코호트군에서 4.365 mL/h/kg, 6세에서 12세 미만의 연령 코호트에서 3.505 mL/h/kg이었음
- 평균 IR 값은 prestudy FIX의 값과 유사하였으며 피험자간 편차는 중등도이었음
- rFIXFc의 기하 평균 IR은 6세 미만의 연령 코호트군에서 0.5898 IU/dL per IU/kg, 6세에서 12세 미만의 연령 코호트에서 0.7170 IU/dL per IU/kg .평균 IR 값은 prestudy FIX의 값과 유사하였음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• 성인과 소아 3상 임상시험 2편(2건의 완료된 임상시험 [Study 1 (998HB102) 및 Study 2 (9HB02PED)])을 통해 출혈관리의 유효성 및 예방에 대한 유효한 효과를 확인하였음. 성인의 경우 1회 투여만으로 90.4%의 지혈효과가 나타났으며, 소아의 경우 또한 75.0%의 지혈효과를 가짐.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 2건의 완료된 임상시험 [Study 1 (998HB102) 및 Study 2 (9HB02PED)] 및 1건의 진행 중인 연장 시험(9HB01EXT)에서 평가되었음. 123명(80.4 %)의 임상대상자가 최소 52주 동안 투여 받았고, 93명(60.8

%)의 임상대상자는 최소 104주 동안 투여 받았음. 총 노출일 수 (EDs)는 17,080일로, 임상대상자 당 중간값 100 (범위: 1~351) EDs이었으며, 약물이상반응은 이 약을 투여 받은 임상대상자 153명 중 14명(9.2 %)에서 보고되었고, 저해제는 검출되지 않았고 아나필락시스도 보고되지 않았음.

6.4. 가교자료

- B형 혈우병은 생명을 위협하는 중증의 질환이며, 중증 혈우병 환자는 연부조직과 관절에 잦은 빈도의 반복적인 또는 외상성 출혈을 경험하여, 변형성 관절증, 근육 수축과 중증의 장애를 나타냄. 증상과 증후로는 관절 부종, 관절 및 근육 통증은 물론 점막 및 위장관 출현 등이 포함되며 육체와 정신적 웰빙, 삶의 질과 재정적 부담에 대한 심각한 영향이 보고되고 있음
- 동 물질은 rFIX에 Fc가 fusion된 Fusion protein으로 물질의 특성 및 제 25조 6호 나목(생명을 위협하는 질병에 대한 치료제)에 따라 가교자료 제출대상품목은 아님.

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 동 신청품목은 I/II상 1편 및 3상 임상시험 3편은 계획하였으며, 현재 3상 임상시험 중 B-Long study 및 소아임상의 경우는 완료되었고, 이외 연장스터디는 진행 중임.
- 종료된 B-Long study 및 소아임상의 결과는 신청한 동 효능효과 및 용법용량을 뒷받침되었음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(2014.05.28), 호주(2014.05.01.), 유럽(2016.05.12.) 품목허가 및 미국, 호주 제조 및 판매증명서 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 허가품목인 유사제품(베네픽스주, 릭수비스주)과의 허가사항 비교표 제출