안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2014 년 5 월 22 일

담당자	연구관	과 장
서지숙	정기경	홍성화

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국화이자제약	② 문서번호	20130046798 (접수일자: 2013.3.25)
③ 제 품 명	진타솔로퓨즈프리필드주	④ 구분	전문의약품
⑤ 원료약품분량 (주성분)	모록토코그알파(혈액응고인자VIII, 유전자재조합) 250, 500, 1000, 2000, 3000 IU		
⑥ 성 상	이 약은 앞쪽 구획에 백색의 동결건조물을 함유하며, 뒤쪽 구획은 무색 투명한 용제를 함유한 2구획으로 이루어진 프리필드시린지이다.		
⑦ 신청효능·효과	혈우병A(선천성 VIII인자 결핍증) 환자에서의 출혈의 조절 및 예방, 일상생활 및 수술 시 출혈예방 이 약은 본 빌레브란트 인자를 함유하고 있지 않으므로 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용하지 않는다.		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 혈우병 A에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 투여하여야 한다. 이 약은 신생아를 포함하여, 성인 및 소아에게 적합하다. 투여용량과 투여기간은 VIII인자 결핍정도, 출혈 부위 및 정도, 환자의 임상적 상태에 따라 결정된다. 각 환자마다 VIII인자에 대한 반응, 회복을 위해 필요한 농도 및 반감기가 다를 수 있다. 환자의 임상적 상태에 따라 용량 조절이 필요하다. 억제인자가 존재할 경우에는 더 많은 용량 또는 적절한 대체치료가 요구될 수도 있다. 신장애 또는 간장애 환자에 대한 용량 조절은 연구된 바 없다. VIII 인자의 투여되는 단위수는 VIII인자 활성에 대한 WHO 국제 기준인 International Units (IU)로 표시된다. 혈장 VIII인자 활성도는 퍼센트 (정상 사람 혈장에 비례) 또는 IU (혈장에서의 VIII인자에 대한 국제 기준에 비례)로 표시될 수 있다.		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

VIII인자 활성도 1 IU는 정상 사람 혈장 1mL의 VIII인자의 양에 해당된다.
VIII인자의 요구량 계산은 kg체중당 1IU의 VIII인자가 혈중 VIII인자 활성도를 2IU/dl로 증가시킨다는 경험적 발견에 근거한다. 필요한 용량 계산은 다음의 식에 따라 결정된다.

용량계산식

VIII인자의 요구량	=	체중 (kg)	x	요구되는 VIII인자 증가치 (IU/dL 또는 normal%)	x	0.5 (IU/dL 당

이 약의 표시역가는 유럽약전에 수재된 chromogenic substrate assay에 근거하였으며, 역가 측정에 사용되는 표준품은 one-stage clotting assay를 사용하여 보정된 자사 상용 역가표준품을 사용하였다. 이러한 역가 부여방법은 one-stage clotting assay를 사용하는 임상 모니터링과 조화시키기 위함이다.

혈장 8인자 활성 측정에 의해 대체 요법을 시행하는 경우 모니터링을 실시하여야 하며, 특히 수술 중에는 신중히 모니터링 하여야 한다.

출혈 및 수술시 투여용량

다음 표에 기록된 출혈의 경우에는 지시된 기간 동안 VIII인자 활성도가 표에 주어진 혈장활성농도(normal % 또는 IU/dL) 또는 그 이상으로 유지되도록 한다.

<여러 출혈에 대한 VIII인자 활성도 유지>

출혈 정도/수술 종류	요구되는 VIII인자 활성농도 (% 또는 I.U./dL)	투여 빈도(시간)/투여 기간(일)
출혈		필요에 따라 회복이 될 때까지 매

조기 혈관절증, 경미한 근육 출혈 또는 구강 출혈	20-40	12-24시간 마다 반복. 출혈의 중증도에 따라 적어도 1일 투여
근육으로의 출혈. 구강으로의 출 혈. 경증의 머리 외상	30-60	3-4일 동안 또는 적절한 국소 지혈이 이루어질 때까지 매 12-24시간 마다 반복
위장관 출혈. 두 개내, 복강 내 또는 흉곽내 출혈. 골절	60-100	출혈이 회복될 때까지 매 8-24시간 마다 반복
수술 경미한 수술(발치를 포함하는)	30-60	3-4일 동안 또는 적절하게 국소 지혈이 될 때까지 매 12-24시간 마다 반복. 발치의 경우는 1시간 이내에 단회 투여 및 경구용 항섬유소용해제 치료로 충분할 수 있음
중요한 수술	60-100	위협이 사라질 때까지 또는 수술의 경우에는 적절한 국소 지혈 및 상처 치유가 이루어질 때까지 매 8-24시간 마다 반복 이어서 VIII인자 활성도를 30~60%(IU/dl) 유지하도록 적어도 7일 동안 더 투여

예방시 투여용량

이 약은 중추적 임상시험에서 치료기왕력이 있는 청소년과 성인에게 30 ± 5 IU /kg의 용량을 주 3회 예방적으로 투여하였다.

억제인자

VIII인자 대체요법를 사용하는 환자들은 VIII인자 억제인자가 발생하는지 모니터링해야 한다. 만약, 기대되는 VIII인자 혈장 활성농도가 확보되지 않거나 출혈이 적절한 용량으로 조절되지 않으면, VIII인자 억제인자의 존재 여부를 확인하기 위한 분석을 실시해야 한다. VIII인자 억제인자를 가진 환자의 경우에는(특히 5 Bethesda Unit (BU)를 초과하는 높은 수준의 억제인자를 가진 경우), VIII인자 치료가 효과를 나타내지 못할 수 있으므로, 다른 요법을 고려하여야 한다. 이러한 환자는 혈우병에 대한 치료경험이 있는 의사에 의해 관리되어야 한다.

	투여 이 약은 동결건조된 약물을 용제(0.9% 염화나트륨 용액)로 재구성한 후 정맥 주입(infusion)한다. 이 약은 약물과 용제가 2구획으로 이루어진 프리필드시린지에 함께 담겨 제공된다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	저장방법: 밀봉용기, 동결을 피하여 2~8℃ 이하 냉장보관 사용기간: 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	진타솔로퓨즈프리필드주는 기 허가제품인 진타주 바이알의 동일 투여경로 새로운형태의 제제로, 기 허가제품과 동등한 안전성, 유효성 프로파일을 나타낸다. 진타 바이알의 사전 충전시린지의 0.9% 희석액과 진타 듀얼챔버시린지의 0.9% 희석액 사이의 동등함은 확인되었다. 한 챔버에는 동결건조된 약품(B-domain deleted rFVIII)이 포함되고 다른 챔버에는 0.9% NaCl 희석액을 포함하는 구성으로 시린지 피스톤을 누르면 재구성된다. 듀얼챔버시린지 형태의 moroctocog alfa(AF-CC) 약품은 단회 사용되며 보존제를 포함하지 않는다.
⑪ 약리작용기전	내인성 혈액응고인자와 동일한 작용
⑫ 국내외 사용현황	O 국내허가: 신규 O 유사제품: 진타주 O 외국허가현황: 캐나다, 뉴질랜드, 호주, 미국 등 허가
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가심사규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호, 2013. 7. 5)
⑭ 검토결과	적 합

붙임 1. **안전성·유효성 검토요약 보고서**

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-193호 (2013.7.5) 제23조 제1항 및 [별표 1] II. 자료제출의약품 중 1) 신규품목

자료번호 / 구분	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)														
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	X	X	○	△	△	△	△	△	○	X	X	X	○	X	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	○	X	X	○	○	○	X	○	○	○	X	X	X	○	X	○	○
비 고																																				

○ 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 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료
나. 완제의약품에 관한 자료
1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 생식발생독성시험자료
마. 발암성시험자료
바. 기타독성시험자료
1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
2) 의존성
3) 항원성 및 면역독성
4) 작용기전독성
5) 대사물
6) 불순물
7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수
3) 분포
4) 대사
5) 배설
라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
9. 생물학적 동등성 시험에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 진타솔로퓨즈프리필드주는 기 허가제품인 진타주, 혈장/알부민이 배제된 항혈우병인자(재조합) Xynta, 바이알의 동일투여경로, 새로운형태, 즉 듀얼챔버시린지 형태의 제제로서, 기 허가제품과 동등한 안전성, 유효성을 나타냅니다.

1.2. 약리작용기전

- 내인성 혈액응고인자와 동일한 작용기전을 가지고 있다.

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

Moroctocog alfa(IU/syringe)	Potency range (IU/ml)
Xynta	
250 IU	실제 함유역가 범위는 표시역가의 80~125%
500 IU	
1000 IU	
2000 IU	
3000 IU	

3. 안정성에 관한 자료

시험종류	시험 조건	측정시기 (month)
장기보존시험	5±3℃. 36개월	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36
가속시험	25±2℃/60±5%RH	0, 3, 6, 9, 12

4. 독성에 관한 자료

시험 종류	제 목	종 및 계통
단회독성	비글개에서의 단회독성내약성연구	Beagle dogs
국소내약성	수컷개를 대상으로 한 단회용량 정맥주사 국소 내약성 시험	Beagle dogs

5. 약리작용에 관한 자료

시험 종류	제 목	종 및 계통
약력학	같은용량을 다른 농도로 투여했을 때의 약력학적 특성을 평가하기 위해 단회 용량 정맥 주사한 수컷 SPRAGUE-DAWLEY 래트에서의 약력학 시험	SPRAGUE-DAWLEY 래트

6. 임상시험에 관한 자료

- 310 시험: “완전한길이의 재조합 VIII인자 제제(FLrFVIII, Advate)와 B-domain 탈락재조합 VIII인자(BDDrFVIII, moroctocog alfa [AF-CC])의 생동성을 확립하기 위한 무작위 방식 맹검교차 디자인 시험과 A형 혈우병을 갖는 이전에 치료된 환자에서 Moroctocog alfa(AF-CC)의 안전성과 효능개방 시험” 3,000 IU 용량으로 투여된 moroctocog alfa(AF-CC) 약품의 전신 내약성이 증명되었다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 캐나다, 뉴질랜드, 호주, 미국 등 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	신청사항	국내 유사제제		
회사명	한국화이자제약	한국화이자제약	녹십자	박스터
제품명	진타솔로퓨즈프리필드주 250IU, 500IU, 1000IU, 2000IU, 3000IU	진타주 250IU, 500IU, 1000IU, 2000IU	그린진에프주 500단위, 1000단위	애드베이트주 250IU, 500IU, 1000IU, 1500IU
주성분	모록토코그알파	모록토코그알파	베록토코그알파	혈액응고인자VIII
효능효과	혈우병 A (선천성 VIII인자 결핍증) 환자에서의 출혈의 조절 및 예방, 일상생활 및 수술 시 출혈 예방. 이 약은 본 빌레브란	혈우병 A (선천성 VIII인자 결핍증) 환자에서의 출혈의 조절 및 예방, 일상생활 및 수술 시 출혈 예방. 이 약은 본 빌레브란	혈우병 A 환자의 출혈 증상의 조절과 지혈 및 일상 생활 또는 수술 시 출혈 예방, 이 약은 von Willebrand 인자 결핍	혈우병 A 환자(혈액응고 제 8인자의 선천성 결핍)의 출혈의 치료 및 예방 본 제품은 약리적으로 유효한 양의 본 빌레

	트 인자를 함유하고 있지 않으므로 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용하지 않는다.	트 인자를 함유하고 있지 않으므로 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용하지 않는다.	증 환자에게는 사용하지 않는다.	브란트 인자를 함유하고 있지 않으므로 본 빌레브란트 환자의 치료에는 적용하지 않는다.

9. 기타

- 제조국(캐나다), 뉴질랜드, 호주 제조판매증명서(CPP) 제출