안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2015년 10월 20일

담당자	연구관	과 장
남주선	김종원	홍성화

① 회 사 명	박스터	② 문서번호	20150167151
③ 제 품 명	릭수비스주	④ 구분	전문

⑤ 원료약품분량 (주성분)

세부구성	배합 목적	원료명	규 격	분 량	비고
동결건조제 1바이알 중	주성분	혈액응고인자IX (유전자재조합)	별규	250/500/1,000/ 2,000/3,000IU	숙주 ; CHO cell, 벡터 ; EB.099-20.phACT-FIX
	완충제	L-히스티딘	USP	20mM	
	등장화제	염화나트륨	USP	60mM	
	안정제	염화칼슘수화물	USP	4mM	이수화물
	증량제	만니톨	USP	110mM	
	증량제	백당	USP	35mM	
	계면활성제	폴리소르베이트 80	USP	0.005wt.%	
용제 1바이알 중	용제	주사용수	USP	5mL	

⑥ 성 상

흰색의 동결건조물이 충진된 바이알에 든 주사제이며, 첨부용제로 용해 시 입자가 없는 맑은 용액

⑦ 신청효능·효과

- 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방
- 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)

이 약은 혈우병 B 환자의 면역관용유도에 사용되지 않는다.

⑧ 신청용법·용량

- 첨부된 주사용수로 용해한 후 정맥 주사한다.
- 각 바이알에 국제단위(IU)로서 혈액응고인자 IX(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 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 억제인자 발생 여부를 평가한다.

<table>
<tr><td></td><td>
<u>용량 지침</u>
- 초기 투여량 계산
이 약의 초기 투여량의 계산은 성인에서 체중 1kg당 이 약 1IU가 혈장 내 IX인자의 순환 농도를 0.9IU/dL(정상의 0.9%)만큼 증가시킬 것이라는 경험적 연구 결과를 바탕으로 한다.
출혈 치료에 필요한 투여량을 계산하기 위한 지침은 아래와 같다.
IX인자 필요량 = 체중 × 필요한 IX인자의 증가치 × 측정된 회복률의 역수
(IU) (kg) (% 또는 IU/dL) (IU/dL당 IU/kg)

- 치료경험이 있는 환자에서의 증분 회복률 (incremental recovery rate)
증분 회복률의 개인 간 차이가 광범위하므로, 일련의 IX인자 활성 분석을 이용하여 개별 환자의 증분 회복률을 근거로 계산할 것을 권장한다. 환자의 임상적 반응 및 개인별 약동학, 특히 증분 회복률 및 반감기를 근거하여 투여량을 조정한다.
증분 회복률이 0.9IU/dL 혈장(정상의 0.9%)일 때, 투여량은 다음과 같이 계산한다.
IX인자 필요량 = 체중 × 필요한 IX인자의 증가치 × 1.1 dL/kg
(IU) (kg) (% 또는 IU/dL)

- 예(환자의 IX인자 기저 농도가 정상의 1% 미만이라고 가정) ;
1. 70kg의 환자에게 이 약 4550IU를 투여하면, 주입 후 IX인자 최고 상승치는 4550IU × {[0.9IU/dL]/[IU/kg]} / [70kg] = 58.5IU/dL (정상의 58.5%)가 될 것으로 예상된다.
1. 60kg 환자에게 최고 70% 농도가 필요한 경우, 적정 투여량은 60kg × 70IU/dL / {[0.9IU/dL]/[IU/kg]} = 4667IU 가 될 것이다.

<u>출혈의 억제 및 예방</u>
출혈의 치료와 수술전후 관리에서의 투여 지침은 아래 표와 같다. 해당 기간 동안 요구되는 IX인자 활성에 도달하고 유지되는지를 확인한다.
표. 출혈의 억제 및 예방을 위한 투여량
<table>
<tr><th>출혈 유형</th><th>요구되는 순환 IX인자 농도 (% 또는 IU/dL)</th><th>투여 간격 (시간)</th><th>투여 기간 (일)</th></tr>
<tr><td>경미한 출혈
비복합성 혈관절증, 표재성 근육 또는 연조직</td><td>20-30</td><td>12-24</td><td>최소 1일, 치료가 완료될 때 까지</td></tr>
<tr><td>중등도의 출혈
근육 내 또는 연조직 박리, 점막, 혈뇨</td><td>25-50</td><td>12-24</td><td>2 ~ 7일, 출혈이 멈추고 치유가 시작될 때까지</td></tr>
<tr><td>심한 출혈
인두, 인후, 복막후, 중추신경계</td><td>50-100</td><td>12-24</td><td>7-10일, 출혈이 멈추고 치유가 시작될 때 까지</td></tr>
</table>

<u>일상적 예방요법 (routine prophylaxis)</u>
치료경험이 있는 환자에 대한 투여량은 주 2회 40-60IU/kg이다. 개별 환자의 나이, 출혈 패턴, 신체 활동에 따라 투여량 조정이 필요할 수 있다.
</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td>밀봉용기, 2-8℃보관, 얼리지 말 것, 제조일로부터 9개월</td></tr>
</table>

⑩ 기원 및 개발경위	- 혈우병 B의 임상적인 증상은 자연적인 출혈증상 및/또는 부상 또는 수술에 의한 심각한 출혈을 포함. - 임상 증상은 중증의 혈우병 B의 환자에게서 더욱 빈번하고 심각합니다. 적절하게 치료받지 않을 경우, 이러한 환자들은 점진적인 관절의 손상과 근육내 출혈, 및/또는 생명을 위협하는 두개내 출혈로 인한 심각한 합병증을 겪을 수 있음. - 예방요법(routine prophylaxis)의 유용성이 이미 인정되고 있으나, 현재까지 이 효능효과를 갖는 혈액응고 9인자는 허가된바 없음. - 혈우병 B는 선천적으로 혈액응고인자 IX (FIX)가 부족하거나 결핍되어 나타나는 X-linked 열성으로 유전되는 출혈성 질환 - CHO cell line을 숙주세포로 하여 재조합 기술로 제조된 정제 단백질 재조합 혈액응고 IX인자로서, 정제과정 또는 제제 조성에 사람 또는 동물 유래 단백질을 포함하지 않음.
⑪ 약리작용기전	-
⑫ 국내외 사용현황	- 미국(2013.6.26.) - EMA(2015.02.10.) - 오스트레일리아(2013.01.10.) - 스위스(2014.05.22.) - 푸에리토리코(2013.07.29.)
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처 고시 제2015-26호(2015.05.01.))
⑭ 검토결과	적합

<참고사항>
생물제제과-982(2015.09.21)호 사전검토 결과에 따름

붙임 1. 변경대비표
2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

붙임 1. 변경대비표

분류	허가변경 신청 전 허가사항	허가변경 신청 사항
효능 효과	• **성인** 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방 • **성인** 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis) **<추가>**	• **<삭제>**혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방 • **<삭제>**혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis) 이 약은 혈우병 B 환자의 면역관용유도에 사용되지 않는다.

붙임 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

관련 규정 : 생물학적제제 등의 품목허가심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-21호, 2013.04.05) 제6조 [별표1] II. 자료제출의약품, 2) 당해품목 허가변경, 1. 새로운 효능·효과 추가

제출자료 / 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)														
제출범위	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	×	×
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×	○	×	×	×

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품
      (1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      (2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      (3) 제조방법에 관한 자료(제조 중 사용물질 자료 포함)
      (4) 기준 및 시험방법
      (5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      (6) 시험성적에 관한 자료
      (7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      (8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품
      (1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      (2) 제조방법에 관한 자료
      (3) 기준 및 시험방법
      (4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      (5) 시험성적에 관한 자료
      (6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거
      (7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품
      (1) 장기보존시험
      (2) 가속시험자료
      (3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품
      (1) 장기보존시험
      (2) 가속시험자료
      (3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   다. 유전독성시험자료
   라. 발암성시험자료
   마. 생식발생독성시험자료
   바. 기타 독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
   라. 기타 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
   나. 가교자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합 검토의견]

- 임상시험자료(Surgery, 251101) 검토 결과 릭수비스주는 혈우병 B형 소아 환자에서 On-demand 및 Routine prophylaxis 요법에 효과적인 의약품임을 확인하였음
- 혈전형성 사례나 중증 알러지 반응, FIX에 대한 억제항체나 FIX에 대한 총 결합항체 유발 사례도 관찰되지 않아 안전성 및 내약성이 우수한 것으로 판단됨

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

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

• 성인 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방 • 성인 혈우병 B 환자의 일상적 예방요법(routine prophylaxis)

- 소아 혈우병 B 환자에 대한 임상시험이 완료되었으며, 완료된 임상시험 결과 보고서(Clinical study report ; 251101)를 근거자료로서 제출하여 소아에 대한 적응증을 추가함

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 최초 품목허가 신청 시 제출 자료로 갈음함

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 해당사항 없음

5.3. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

- 최초 품목허가 신청 시 제출 자료로 갈음함

5.4. 검토의견

- 효능·효과 추가를 위해 요구되는 '약리작용에 관한 자료'로서, '효력시험' 및 'ADME' 자료는 다음의 사유로 최초 품목하가 신청 시 자료로 갈음 가능
  - 최초의 효능·효과에서 포함하는 이 약의 적응증(On-demand 및 Routine prophylaxis)이 추가되는 적응증(소아 추가)과 약리작용 및 투여경로가 동일하여 추가적인 효력 및 약리자료의 제출이 불필요함

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 총 4건, 1/3상 임상자료 1건,(250901, Pivotal), 3상 임상자료 1건(251002, Surgery), 3상 (251001, On-going) 임상자료 1건, 2/3상 1건(251101, Pediatric)
- 효능효과 추가(소아 적응증 추가)와 관련하여 새롭게 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험번호</th><th>디자인</th><th>대상질환</th><th>피험자수</th><th>용법용량</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>2/3상</td><td>251101
(Pediatric)</td><td>전향적,
비맹검,
다기관</td><td>이전
치료경험이
있는 중증
또는 중등도
혈우병 B
소아환자</td><td>24 subjects
planned, all
receiving
BAX326</td><td>예방치료 :
50IU/kg(범위
40-80IU/kg)</td><td><약동학>
❍6세 미만 연령, 회복증가분의 평균 :
0.586(±0.1320)(중간값 ; 0.591, 범위 0.31-0.75)
❍6세 이상 12세 미만 연령, 회복 증가분의 평균 :
0.731(±0.1615) (중간값 ; 0.714, 범위 ; 0.51-1.00).

<유효성>
❍출혈 : 총 출현은 23명에게서 26건
- (원인)외상에 의한 출혈 24건, 자연출혈에 의한 출혈 2건
- (부위)관절 부위 7건, 비관절 부위 19건
- (중등도)중증 2건, 중등증 9건, 경증 15건
❍예방(Prophylactic chort) : 총 23명 대상
- 투여량(개월) : 평균값 5.98(±0.712), 중앙값 5.95(3.3~7.7)
- 평균 ED : 53.6(±6.11)(중앙값 : 53(35-70),
프로토콜을 완료한 22명 : ≥50ED(50-70)
❍연간출혈율(ABR) 평균(±STD)은 2.7(3.14)
- 외상에 의한 ABR(±STD) ; 2.4(2.92)(중앙값 1.9(0-10.85)
- 자연출혈에 대한 ABR : 0.2(0.66)(중앙값 0(0~2.0))
<table><tr><th>평균값(±STD)</th><th>성인</th><th>소아</th></tr><tr><td>전체 ABR</td><td>4.26(5.80)</td><td>2.7(3.14)</td></tr><tr><td>외상에 의한 ABR</td><td></td><td>2.4(2.92)</td></tr><tr><td>자연출혈에 대한 ABR</td><td>1.72(3.26)</td><td>0.2(0.66)</td></tr></table>
<안전성>
❍총 23명의 소아환자(6세이하 11명, 6-12세 12명)
❍전체 23명의 대상자 중 17명(763.9%)에게서 48건의 이상반응 발생, 약물과의 연관성이 있는 이상반응은 나타나지 않음
❍접종 후 24시간 이내 약물과 관련된 급성이상반응은 발생되지 않았음
❍indeterminate-titer binding antibodies to FIX and /or rFurin (26%), rhinitis (9%), nasopharyngitis (9%), headache (9%) and abdominal pain (9%)</td></tr>
</table>

6.1.2. 검토의견

- 소아 적응증 추가를 위한 임상시험 디자인은 식약처 가이드라인 "혈액응고인자 제제(제VIII인자, 제IX인자) 임상시험 가이드라인(2013)"에 적합하게 수행되었음

> 2.4 12세 미만 어린이를 대상으로 한 임상시험
> 요약하면, 품목허가 신청 시에는 50일의 노출기간을 거친 어린이 20명(0-12세)에 대한 약동학 데이터, 유효성 및 안전성 시험결과를 제출하여야 한다.

- 소아 용법용량 계산근거(소아임상시험 251101 결과), 소아용법용량 계산 근거 Reference, 소아 임상시험자료집 제출
  - 6세 미만 연령, 회복증가분의 평균 : 0.586(±0.1320)(중간값 ; 0.591, 범위 0.31-0.75)
  - 6세 이상 12세 미만 연령, 회복 증가분의 평균 : 0.731(±0.1615) (중간값 ; 0.714, 범위 ; 0.51-1.00).
- 동 결과는 각주 4의 문헌에서 이미 설명한 환자 연령대의 증가에 따른 회복증가분(IR)의 상승의 경향을 확인하는 것임. 또한 이 결과는 소아 환자에서 기대하는 **0.7[IU/dl]/[IU/kg]의 회복률과 일치**하며, 대조약 rFIX의 문헌과 베네픽스주의 허가사항과도 일치함(각주 4,5,6,7,8,9,10). IU/kg당 0.7 IU/dL의 회복증가분을 얻기 위하여, 소아 환자의 투여 용량은 아래와 같이 계산됨

IX인자 필요량 (IU)	**=**	**체중 (kg)**	**×**	**필요한 IX인자의 증가치 (% 또는 IU/dL)**	**×**	**1.4 dL/kg [측정된 회복률의 역수 IU/dL당 IU/kg)]**

- 다만, 소아 임상시험 251101에서 나타난 개별 회복증가분(0.31-1.01[IU/dl]/[IU/kg])의 범위가 넓은 것을 고려하여, 예상 필요량의 계산 시 환자 개별의 회복증가분에 근거할 것이 권장됨

6.2. 가교자료

- 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

9. 기타

- 해당사항 없음