안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2010년 7월 26일

담당자	연구관	과 장
남경탁	오호정	강석연

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주)녹십자	② 문서번호	20090455275 (접수일: 2009.11.30)
③ 제 품 명	그린진에프주500단위(베록토코그알파) (혈액응고인자VIII, 유전자재조합)	④ 구분	전문 의약품

⑤ 원료약품분량 (주성분)

주성분: 베록토코그알파(혈액응고인자 VIII, 유전자재조합) 500 IU

[숙주: CHO(Chinese Hamster Ovary) DG44,
발현벡터: pCMVFVIII-A, pCMVFVIII-C, pCMV/zeo-vWF]

세부구성	배합 목적	원료명	규격	분 량
1바이알 중	주성분	베록토코그알파(혈액응고인자 VIII, 유전자재조합)	별규	500 IU
	완충제	히스티딘	USP	31.0 mg
	등장화제	염화나트륨	KP	35.0 mg
	안정제	폴리에칠렌글리콜3350	USP	4.0 mg
	안정제	아르기닌염산염	EP	29.5 mg
	안정제	글루타민산	EP	33.6 mg
	안정제	이소로이신	EP	3.7 mg
	안정제	염화칼슘이수화물	KP	2.4 mg
	첨부용제	주사용수	KP	4.0 mL

⑥ 성 상	이 제제는 혈액응고 제8인자를 함유하는 백색 또는 담황색 분말이 무색 투명한 바이알에 든 주사제로 첨부된 주사용수로 용해하면 무색 또는 담황색의 액상이 된다.
⑦ 신청효능·효과	혈우병 A 환자의 출혈 증상의 조절과 지혈 및 일상 생활 또는 수술 시 출혈 예방, 이 약은 von Willebrand 인자 결핍증 환자에게는 사용하지 않는다.
⑧ 신청용법·용량	1. 용법 첨부된 용제 (주사용수) 10 mL로 용해하여 환자에 따라 수분 이상의 속도로 정맥내 주사 또는 점적주사한다. 2. 용량 혈장의 IU/dL 혹은 정상의 백분율 (%)로 표시되는 혈액응고 제8인자(이하 제8인자) 수치에 있어서의 예상되는 in vivo 최고 증가는 체중 Kg 당 투여된 용량 (IU/Kg)에 2를 배수함으로써 추정할 수 있다. (이 계산은 Abildgaard 등의 임상시험에 근거를 둔 것이며, 56명의 환자에 대해 시험한 결과 체중 Kg당 1 IU 주입 시 약 2.0 IU/dL의 투여 전 기준치 이상의 최고 회복치를 나타냈다.) 예를 들면, 70 Kg 환자에게 1,750 IU의 제8인자를 투여했을 경우, 즉 25 IU/Kg (1,750/70)은 25×2=50 IU/dL (정상치의 50%)의 최고 제8인자 농도 증가를 유발한다고 예상한다.

<table>
<tr><td></td><td>용량의 결정은 의사가 관리해야 한다. 다음의 용량 스케줄은 지침으로서 사용될 수 있다.

<table>
<tr><td colspan="3">출혈</td></tr>
<tr><td>출혈정도</td><td>혈액 중 요구되는 투여 후 최고 제8인자 활성 (정상치의 % 혹은 IU/dL)</td><td>투여빈도</td></tr>
<tr><td>초기 출혈성 관절증 또는 근출혈 혹은 경구출혈</td><td>20~40</td><td>통증으로 나타나는 출혈 에피소드가 해소되거나 유합이 이루어질 때까지 1~3일간 12~24 시간마다 투여를 반복</td></tr>
<tr><td>보다 진전된 출혈성 관절증, 근출혈 혹은 혈종</td><td>30~60</td><td>통증과 장애가 해소될 때까지 일반적으로 3일 혹은 그 이상의 기간 동안 12~24시간 마다 투여를 반복</td></tr>
<tr><td>머리손상, 인후출혈, 중증의 복통 등의 생명을 위협하는 출혈</td><td>60~100</td><td>위험이 사라질 때까지 8~24시간마다 투여를 반복</td></tr>
<tr><td colspan="3">수술</td></tr>
<tr><td>수술의 종류</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>발치 등의 간단한 수술</td><td>60~80</td><td>상처가 치료될 때까지 적어도 하루 동안 매 24시간 마다</td></tr>
<tr><td>대수술</td><td>80~100 (수술전 및 후)</td><td>유합의 상태에 따라 매 8~24시간 마다 투여를 반복</td></tr>
</table>

대수술이나 생명을 위협하는 출혈의 경우에는 특히 신중한 관리가 필요하다. 비록 용량은 위의 계산으로 추정될 수 있지만, 적절한 제8인자 농도에 도달했는지 그리고 유지되고 있는지를 확인하기 위해 적절한 간격으로 환자 혈장에 대해 일련의 제8인자 활성 분석을 포함한 적절한 실험실적 검사를 실시해야 한다.
중증의 혈우병 A 환자들에서 출혈에 대한 장기적 예방을 위해서는 보통 체중 Kg 당 20~40 IU의 제8인자를 2~3일 간격으로 투여한다. 적절한 투여 간격과 투여 용량은 개인에 따라 다를 수 있으므로 의사와 상의하여 결정한다.</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td>밀봉용기, 2~8℃ 냉장보관
사용(유효)기간: 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td>세계적인 추세에 부합하기 위하여 그린진주 제조공정에 S/D 처리 공정 및 nanofiltration 공정의 이중 바이러스 불활화 공정을 추가하였으며, 안정제로 사용되는 혈장유래 알부민 대신 3종류의 아미노산(L-arginine, L-isoleucine, L-glutamic acid)를 사용한 그린진에프주를 개발함. 그린진에프주는 기존 제품인 그린진주와 비교하였을 때 제품의 특성은 동일하되 제조과정 중 사람 또는 동물 단백질에 대한 잠재적이 위험을 제거하여 안전성 측면이 향상된 제품임.</td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>내인성 혈액응고인자와 동일한 작용</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외 사용현황</td><td>해당 사항 없음.</td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td>생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청고시 제2009-56호, 2009.7.15) 제5조제2항 및 [별표 1] II. 자료제출의약품 중 2) 당해품목 허가변경(6. 제조방법 변경)</td></tr>
<tr><td>⑭ 검토결과</td><td>적합</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
</table>