안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2010년 4월 13일

담당자	연구관	과 장
남경탁	오호정	강석연

종류: 안전성유효성심사(허가심사)

① 회 사 명	노보노디스크제약(주)	② 문서번호	접수번호: 20080092947 접수일자: 2008.8.27
③ 제 품 명	노보세븐알티주(활성형 엡타코그알파, 유전자재조합 혈액응고인자 VIIa)	④ 구분	전문, 희귀의약품
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1바이알 중 주성분 활성형 엡타코그알파(유전자재조합 혈액응고인자 VIIa)(별규) 50,100,250 KIU (숙주: BHKtk ts13, 발현벡터: c13/6-pDX)		
⑥ 성 상	백색의 동결건조 분말이 무색투명한 바이알에 든 주사제이며, 첨부 용제로 용해 시 무색 투명한 액		
⑦ 효능·효과	다음 환자의 출혈 시 치료 및 수술 또는 침습적 시술 시 출혈의 예방. 1. 혈액응고 제 VIII인자 또는 IX인자에 대한 억제제(inhibitors)가 5BU초과인 선천적 혈우병 환자 2. 혈액응고 제 VIII인자 또는 IX인자의 투여에 2차 면역학적 기억 반응이 강하게 나타날 것으로 예상되는 선천적 혈우병 환자 3. 후천적 혈우병 환자 4. 선천적 혈액응고 제 VII인자 결핍 환자 5. GP IIb-IIIa 그리고/또는 HLA에 대한 항체를 가지고, 현재 혈소판 수혈 불응증이 나타나거나 과거력이 있는 글란즈만 혈소판무력증 (Glanzmann's thrombasthenia) 환자		
⑧ 용법·용량	용법 용제와 혼합하여 액상화한 제품을 정맥주사로 2-5분 동안 주사한다. 수액제제 등과 혼합하거나 점적주사를 해서는 안 된다. 용량 **1. 혈액응고인자 억제제(inhibitors)가 있는 A형 또는 B형 혈우병** 용량 이 약은 가능하다면 출혈초기에 투여해야 한다. 권장 초회 투여량은 정맥주사로 체중 kg당 90㎍이다. 이후 초회 투여용량을 반복해서 주사할 수 있다. 치료 기간과 주사간격은 출혈의 정도와 침습		

	적 시술 또는 수술의 정도에 따라 조절 할 수 있다. 소아 용량 현재까지의 임상 경험에 의하면, 소아에서의 약물 소실이 성인보다 빠르다. 그러므로 소아와 성인간의 일반적인 용량 차이가 있다고 할 수는 없지만, 소아에게 성인 환자에서 보이는 비슷한 수준의 혈장 농도를 맞추기 위해서는 고용량이 필요할 수도 있다. 투여간격 초기에는 2-3시간 간격으로 주사한다. 지속적인 치료가 필요한 경우, 효과적인 지혈이 이루어졌다고 판단된 경우에만 투여간격을 연속적으로 증가시키되(4, 6, 8 또는 12시간 마다 순차적으로 증가), 직전 투여에서 지혈이 효과적으로 이루어졌으며 지시된 대로 처치를 했다고 판단되는 경우에만 투여간격을 증가시킨다. 경증-중등증의 출혈 시(가정내 자가 주사 포함) 경증-중등증의 출혈 시 치료에는 신속한 시술이 효과적이었다. 두 가지 용량을 사용한 치료법이 권장된다. 가정내 자가 주사를 통한 치료는 24시간을 초과해서는 안된다. 1) 체중 kg당 90㎍을 1회에서 3회, 3시간 간격으로 주사한다. 만약 추가적인 치료가 요구된다면, 체중 kg당 90㎍의 용량을 1회 추가로 주사할 수 있다. 2) 체중 kg당 270㎍을 1회 주사한다. 중증의 출혈 초회 투여량은 체중 kg당 90㎍이 권장되고 병원으로 환자를 이송하는 중에 투여할 수 있다. 이 후 주사용량은 출혈의 종류와 심각성에 따라 달라질 수 있다. 초기의 투여횟수는 환자의 상태가 호전 될 때까지 매 2시간마다 투여한다. 지속적인 치료가 필요한 경우, 투여간격은 1-2일간 3시간으로 증가될 수 있다. 이 후, 장기적인 치료가 필요하다고 판단될 경우 투여간격은 순차적으로 4, 6, 8 또는 12시간마다 증가될 수 있다. 중증의 출혈은 2-3주 동안 치료될 수 있으나 필요하다면 치료기간을 더 연장해야 한다. 침습적 시술/수술 시술직전 체중 kg당 90㎍을 초회 투여량으로 하여 즉시 주사한다. 최초투여 2시간 후 재 투여하고 환자상태와 시술법에 따라 24-48시간동안 2-3시간 간격으로 반복한다. 중요수술(major surgery)을

받는 경우 2-4시간 간격으로 6-7일 동안 주사한다. 이 후 2주 동안은 6-8시간으로 투여간격으로 증가할 수 있다. 중요 수술을 하는 환자의 경우 수술 완쾌 시까지 2-3주 동안 투약할 수 있다.

2. 후천적 혈우병

용량 및 투여간격(가정내 자가 치료 포함)

이 약은 가능하다면 출혈초기에 투여해야 한다. 권장 초회 투여량은 정맥주사로 체중 kg당 90㎍이다. 이후 초회 투여용량을 반복해서 주사할 수 있다. 치료 기간과 주사간격은 출혈의 정도와 침습적 시술 또는 수술의 정도에 따라 조절 할 수 있다.

초기에는 2-3시간 간격으로 주사한다. 지속적인 치료가 필요한 경우, 효과적인 지혈이 이루어졌다고 판단된 경우에만 투여간격을 연속적으로 증가시키되(4, 6, 8 또는 12시간 마다 순차적으로 증가), 직전 투여에서 지혈이 효과적으로 이루어졌으며 지시된 대로 처치를 했다고 판단되는 경우에만 투여간격을 증가시킨다.

3. 제7인자 결핍증(Factor VII deficiency)

용량, 용량범위, 투여 간격

출혈의 치료 및 외과적 수술 또는 침습적 시술을 받은 환자에서 4-6시간 간격으로 체중 1kg당 15-30㎍이 권장된다. 주사 용량과 간격은 개별 환자에 따라 달라져야 한다.

4. 글란즈만 혈소판무력증 (Glanzmann's thrombasthenia)

출혈의 치료 및 외과적 수술 또는 침습적 시술을 받은 환자의 출혈 예방 및 지혈을 위하여 2시간(1.5-2.5시간) 간격으로 체중 1kg당 90㎍(80-120㎍)의 용량이 권장된다. 효과적인 지혈을 보장하기 위해 적어도 3회의 주사를 해야 한다. 권장 투여법은 bolus 주사이고 점적주사는 지혈 효과가 적었다. 불응성 환자가 아니면 글란즈만 혈소판무력증의 1차 치료법은 혈소판 투여이다.

<u>모니터링</u>

이 약의 치료에 대해 모니터링 해야 할 특별한 실험실적 수치는 없다. 출혈상태의 심각도와 이 약의 투여에 따른 임상적 반응은 용량설정 시 반드시 고려되어야 한다. 이 약의 주사 후 PT(prothrombin time)와 aPTT(activated partial thrombin time)가 짧아졌으나 PT 및 aPTT와 임상적 효과의 연관성은 없다고 판단된다.

⑨ 저장방법 및 사용기간	저장방법 : 밀봉용기, 25℃이하에서 차광보관, 단, 용제 바이알은 손상 방지를 위해 얼리지 말 것 유효(사용)기간 : 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	기허가제품인 노보세븐주의 보관상의 불편함(2~8℃)을 개선하기 위해 25℃ 이하에서 보관 시에도 안정한 새로운 제형을 개발
⑪ 약리작용기전	내인성 혈액응고인자와 동일한 작용
⑫ 국내외 사용현황	덴마크 CPP 제출(1mg, 2mg, 5mg) - 국내기허가 유사제제(노보세븐주, 유전자재조합혈액응고인자 VIIa)
⑬ 관련조항	생물학적제제등 허가 및 심사에 관한 규정(식품의약품안전청고시 제2007-37호, 2007.6.12.) 제19조제1항 및 [별표 1] III. 2. 이미 허가된 의약품과 제조에 사용되는 숙주, 벡터계 또는 DNA 입수방법이 다른 재조합의약품
⑭ 검토결과	시정적합
<참고사항> 1. 시정사항	

시정사항[노보세븐알티주(활성형 유전자재조합 혈액응고인자 제7인자)]

사용상 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 혈전성 합병증 또는 진전된 죽상동맥경화증 환자
2) 패혈증 환자
3) 파종성 혈관내 응고병증(DIC)이 있는 경우
4) 쥐, 햄스터 또는 소의 단백질에 대한 과민증 환자
5) 이 약의 주성분 또는 첨가물에 대한 과민증 환자
6) 유전성 백당(fructose) 거부증을 가진 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 조직인자가 정상보다 과발현하는 병리조건에서, 이 약물 처치와 관련한 혈전 이상의 전개나 파종성혈관성응고의 유도의 소인이 있을 수도 있다.
2) 이같은 상황은 죽상경화증, 압착손상, 패혈증, DIC 등의 진행을 가진 환자를 포함할 수 있다.

3. 약물유해반응

시판후 조사를 기초로 하였을 때, 약물 유해반응은 드물게 나타났다. 중증 및 비중증을 모두 포함하여 시판후 조사 기간 동안 기관별 약물유해반응 발현율은 다음 표와 같다.

혈액 및 임파계 장애	
매우 드물게 (< 1/10,000)	D-이중체 및 소모성응고병증 등과 같은 응고장애가 일부 사례 보고되었다. '4.일반적 주의에서 언급된 파종성 혈관내 응고위험이 증가한 환자는 주의깊게 모니터링해야 한다.
심장 장애	
매우 드물게 (< 1/10,000)	심근경색증
위장 장애	
매우 드물게 (< 1/10,000)	일부 구토가 보고되었다.
전신장애 및 투여 부위	
드물게 (> 1/10,000, < 1/1,000)	효과없음(치료적 반응의 감소)이 보고되었다. 용법용량항의 권장 용량에 따라 투여하는 것이 중요하다.
매우 드물게 (< 1/10,000)	열이 있을 수 있다. 또한 드물게 주사부위에 통증이 발생할 수 있다.
검사치 영향	

매우 드물게 (< 1/10,000)	alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, prothrombin농도의 증가가 보고되었다.
신경계 장애	
매우 드물게 (< 1/10,000)	뇌경색증 및 뇌혈관 허혈 등의 뇌혈관 질환이 보고 되었다.
피부 및 피하 조직 장애	
매우 드물게 (< 1/10,000)	피부 발진이 발생할 수 있다.
혈관 장애	
매우 드물게 (< 1/10,000)	정맥혈전 이상반응이 보고되었다. 출혈이 보고되었다. 이 약은 출혈을 응괴시키지는 않는다. 그러나, 이미 발생한 출혈은 불충분한 효과 또는 최적용량 이하의 경우에 계속될 수 있다.

각 도수 그룹 이내에서 유해반응이 중증 감소에 따라 존재한다.

시판후조사 기간 동안 보고된 중증 유해반응:

- 심근 경색, 허혈성 심질환, 대뇌혈관 이상, 장경련 등의 동맥혈전증. 대부분의 환자는 질병, 연령, 죽상경화성, 현재 건강 상태 등에서 동맥 혈전 이상에 대한 소인이 있었다.

- 혈전성정맥염, 심부정맥혈전증 및 관련된 폐색전증 등의 정맥혈전증. 대부분의 환자에 있어서는 동시에 위험요인에 의해 정맥 혈전 이상에 대한 소인이 있었다. 혈전증의 기왕력, 수술 후 고정, 정맥카테터 삽입 된 환자는 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

아나필락시스성 반응을 포함하여 이 약과 별개의 과민반응이 시판후조사 기간 동안 보고되었다. 알러지 병력을 가진 환자는 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

혈우병 A나 B 환자에서 7인자에 대하여 항체가 보고되지 않았다. 이 약물과 별개의 7인자 결핍 환자에서 이 약물 투여 후 7인자에 대한 항체가 형성되는 것이 관찰되었다. 이 환자는 이전에 사람 혈장이나 7인자로부터 유도된 혈장으로 처치되었다. 두 명의 환자에서의 항체는 in vitro에서 저해 효과를 보였다. 이 약물이 처치된 7인자 결핍 환자는 7인자 항체에 대하여 모니터링 해야 한다.

이 약물 투여 후 글란즈만혈소판무력증을 가진 환자에서 혈관신경성부종 한 건의 사례가 자발적으로 보고되었다.

4. 일반적 주의

1) 재조합 혈액응고 제7인자인 이 약물이 마우스 IgG, 소 IgG, 기타 배양 단백질(햄스터, 소 혈청 단백질) 등의 표지량을 포함할 수도 있기 때문에, 이 약물로 처치된 환자에서 이 단

백질들에 대한 과민증이 발생할 가능성이 있다.

2) 중증 출혈의 경우 이 약물은 혈액응고 제8인자나 9인자 저해제를 가진 혈우병 환자의 치료를 전문으로 하는 병원이나 의사가 투여해야 한다.
3) 가정에서의 치료 기간은 24시간을 초과하지 않는다.
4) 만약 출혈이 조절되지 않으면, 반드시 병원에서 치료해야 한다. 환자/간병인은 의사에게 가장 신속한 방법으로 이 약의 사용에 대한 모든 것을 알려야 한다.
5) 혈액응고 제7인자 결핍환자의 프로트롬빈시간과 혈액응고 제7인자의 활성을 이 약의 주사 전후에 모니터링해야 한다. 제7인자의 활성이 기대 수치에 도달하지 못하거나 권장용량 투약에도 출혈이 조절되지 않거나, 항체의 생성이 의심되는 경우, 항체분석을 실시해야 한다. 이 약으로 치료한 혈액응고 제7인자 결핍환자의 혈전증의 위험성은 알려져 있지 않다.

5. 상호작용

1) 이 약과 다른 응고인자 농축물 사이의 잠재적 상호작용 위험성은 알려져 있지 않다.
2) 이 약은 활성형 또는 비활성형 프로트롬빈 복합체 농축물과 병용투여 하지 않는다.
3) 항섬유소용해제는 혈우병 환자의 수술과 관련하여 혈액 손실을 감소시킨다고 보고되어 왔다. 특히, 정형외과적 수술과 구강과 같이 섬유소용해 활동이 풍부한 신체 부분의 수술시에 더욱 그러하다. 그러나, 항섬유소용해제와 이 약과의 병용투여에 의한 치료 경험은 제한적이다.

6. 임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 생식(reporduction)에 대한 동물연구 결과, 이 약의 정맥 투여가 태아발달, 불임, 재생산 활동등에 영향을 미치지 않았다. 임부에 투여 시 태아 유해성을 미치는 지 또는, 생식능력에 영향을 주는지의 여부는 알려진바 없다. 이 약은 명확히 필요한 경우에만, 임부에게 투여해야 한다.
2) 수유기간 동안의 사용: 이 약이 유즙으로 배설되는지는 알려져 있지 않다. 이 약을 수유부에게 투여할 때는 주의사항을 알려주어야 한다.
3) 고령자에 대한 체중 kg당 270 μg을 1회 주사하는 용법에 대한 임상적 경험은 없다.

7. 과량투여시의 처치

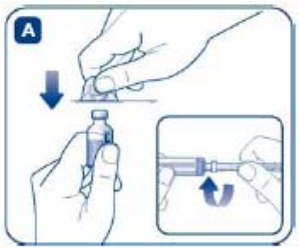
1) 7인자 결핍증이 있는 고령의(>80세) 남자환자에게 이 약을 권장용량보다 10내지 20배 처치하였을 때 혈전증이 보고되었다.
2) 상기의 혈전증 외에는 과량투여 시 보고된 혈전 합병증은 없으며 항체가 있는 A형 혈우병의 6세 남아에게 권장용량의 8내지 10배를 처치하였을 때도 혈전 합병증은 없었다.

8. 운전 및 기계작동 수행능력

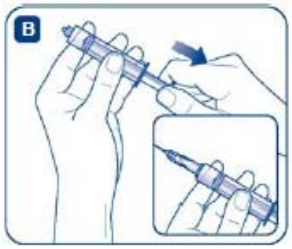
운전 및 기계작동 수행능력에 대한 영향에 대해서 연구를 수행한 바 없다.

9. 적용상의 주의

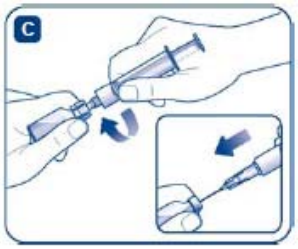
손을 깨끗이 씻는다. 조제시에 이 약의 분말 및 용제 바이알을 실온으로 가져온다. 두 바이알에서 플라스틱 캡을 제거한다. 캡이 헐겁거나 없는 경우에는 그 바이알은 사용하지 않는다. 바이알에 있는 고무마개를 알코올 스왑으로 닦고 사용 전 건조시킨다. 알맞은 용량의 일회용 주사기, 바이알 아답터, 주사바늘(20-26G)등 알맞은 크기의 것을 사용한다.



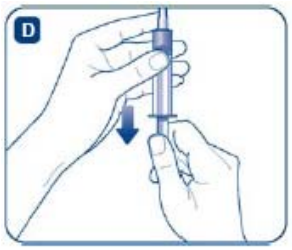
1) 보호캡을 그대로 둔 채로 보호지를 바이알 아답터에서 제거한다. 바이알 아답터를 용제 바이알에 부착한다. 한 번 부착되면 보호캡을 제거한다. 이 때 바이알 아답터의 상단 팁(스파이크 혹은 돌기)을 만지지 않도록 주의한다. 주사바늘을 사용할 경우, 보호캡을 그대로 둔 채로 포장에서 주사바늘을 꺼내 화살표와 같이 돌려 주사기에 단단하게 결합시킨다.



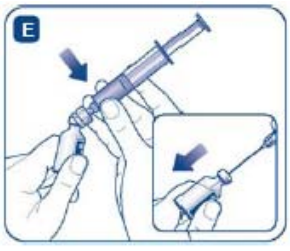
2) 용제 바이알에 있는 주사용수만큼 주사기를 당겨 공기를 유입시킨다 (주사기에 표기된 ml과 cc는 같은 양이다).



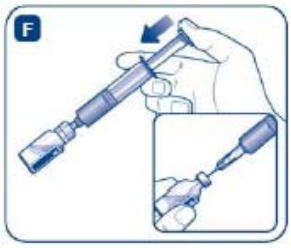
3) 용제 바이알의 바이알 아답터에 주사기를 화살표와 같이 돌려 단단하게 결합시킨다. 주사바늘을 사용할 경우, 보호캡을 제거하고 용제 바이알의 고무마개에 주입한다. 이 때 바늘 끝을 만지지 않도록 한다. 바이알에 공기를 주입하기 위해 주사기를 누르되 강력한 저항이 느껴질 때까지 한다.



4) 용제 바이알과 함께 주사기를 잡고 그림과 같이 뒤집는다. 주사바늘을 사용할 경우, 바늘 끝을 용제에 넣었는지 확인한다. 주사기를 당겨 용제를 주사기 내로 유입시킨다.



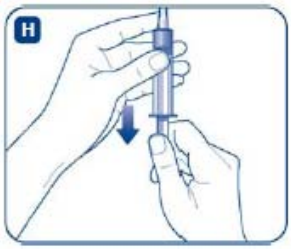
5) 용제를 주사기로 모두 옮긴다. 바이알 아답타를 사용할 경우, 바이알에서 바이알 아답터를 제거하기 위해 주사기를 꺾는다.



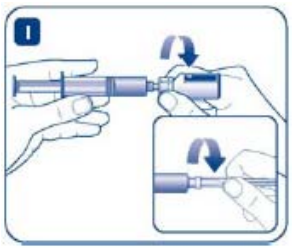
6) 분말 바이알에 바이알 아답터나 주사바늘이 있는 주사기를 부착한다. 주사바늘을 사용한다면, 고무마개 가운데에 꽂혀 있는지 확인한다. 그림과 같이 주사기를 가볍게 잡고 바이알을 아래로 향하게 한 뒤, 용제를 거품이 생기지 않도록 천천히 분말에 직접 주입한다.



7) 분말이 모두 녹을 때까지 거품이 생기지 않도록 바이알을 천천히 흔든다. 용액의 돌출 및 변색을 확인한다. 둘 중에 하나라도 발견되면, 사용하지 않는다. 조제액은 무색투명한 액이다. 바이알에 바이알 아답터나 주사바늘을 분리하지 않은 상태로 둔다.
노보세븐은 혼합 후 24시간 동안 안정하지만, 감염을 피하기 위해 한 번만 사용한다. 조제 후, 즉시 사용하지 않을 경우, 주사기는 분리하지 않은 상태로 바이알을 2-8℃에서 24시간 이내로 냉장보관 한다. 의사의 조언 없이 용액을 보관하지 않는다.



8) 주사기를 뒤집기 전에 주사기가 완전히 눌려 있는지 확인한다 (바이알내측 압력으로 주사기가 밀릴 수도 있다). 주사바늘을 사용할 경우, 주사바늘 끝이 용액에 들어가 있는지 확인한다. 바이알이 위로 오도록 주사기를 뒤집고 주사액을 모두 주사기에 채운다.



9) 바이알 아답터를 사용할 경우, 바이알 아답터와 빈 바이알을 함께 돌려 주사기와 분리한다. 주사바늘을 사용할 경우, 주사바늘을 바이알로부터 빼서 주사바늘캡으로 씌워 주사기에서 바늘을 돌려 분리한다. 주사 준비가 되면 의사의 지시에 따라 주입한다.



10) 주사기, 바이알, 미사용 제품, 기타 폐기물 등을 의사의 지시에 따라 안전하게 폐기한다.

10. 저장상의 주의

1) 소아의 손에 닿지 않도록 보관한다.
2) 이 약은 조제(액상화, reconstitution) 후 즉시 사용하거나 적어도 24시간(2~8℃) 이내에 사용해야 한다. 플라스틱 주사기 안에 조제한 주사용액을 보관해서는 안 된다. 혼합주사액에 침전물이 없는 지 육안으로 검사하고 혼탁하거나 침전물이 생성된 제품은 사용하지 않는다.
3) 분말 및 용제 모두 원칙적으로 25℃ 이하에서 보관되어야 하지만, 30℃ 미만에서 보관된다면 12개월까지 저장 가능하다.