생물의약품 허가보고서(■신규, □변경)

접수일자		2021.12.14.	접수번호	20210278945
신청구분		자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		에스케이플라즈마㈜		
제 품 명		리브감마에스앤주10%(글리신첨가사람면역글로불린(pH4.9))		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		사람면역글로불린-지		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		제형 : 용액주사제 함량 : 사람면역글로불린-지 100mg/mL		
신청 사항	효능효과	1. 저 및 무감마글로불린혈증 2. 중증감염증에 항생물질 병용 3. 특발혈소판감소자색반병(타제가 무효로서 현저한 출혈경향이 있고, 외과적 처치 또는 출산 등 일시적 지혈관리를 필요로 하는 경우) 4. 길랑바레 증후군(급성특발다발신경염) 5. 가와사키병(관상동맥합병증 예방목적)		
	용법용량	붙임 1. 참조		
최종 허가 사항	허가일자	2022.08.22.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	최선림 심사원, 남주선 연구관, 김남수 과장
심사부서		생물제제과 혈액제제검정과	심사담당자	(안유,기시) 방서영 주무관, 김영훈 연구관, 김재옥 과장 (시험법) 한기원 주무관, 심선보 연구관, 손경희 과장
GMP* 평가부서		대구청 의료제품안전과	GMP 담당자	손지영 주무관, 김효정 과장

* 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

1. 저 및 무감마글로불린혈증 2. 중증감염증에 항생물질 병용 3. 특발혈소판감소자색반병(타제가 무효로서 현저한 출혈경향이 있고, 외과적 처치 또는 출산 등 일시적 지혈관리를 필요로 하는 경우) 4. 길랑바레 증후군(급성특발다발신경염) 5. 가와사키병(관상동맥합병증 예방목적)

○ 용법·용량

1. 저 및 무감마글로불린혈증

1회 사람면역글로불린-지로서 체중 kg당 200 ~ 600mg을 3 ~ 4주 간격으로 점적정맥주사 또는 직접 정맥주사한다.

2. 중증감염증에 항생물질 병용시

1회 성인 2,500 ~ 5,000mg, 소아 체중 kg당 50 ~ 150mg을 점적정맥주사 또는 직접 정맥주사한다.

3. 특발혈소판감소자색반병

이 약으로서 1일 1,000mg/kg, 2일간 사용하여도 증상의 개선이 보이지 않으면 중지한다.

4. 길랑바레 증후군

체중 kg당 400mg을 1일 1회 5일간 투여한다.

5. 가와사키병

1일 체중 kg당 400mg을 5일간(증감) 혹은 체중 kg당 2,000mg을 1회 점적정맥주사한다(적의감량). 가와사키병에 사용하는 경우에는 발병 후 7일 이내에 투여를 개시하는 것이 바람직하다. 체중 kg당 2,000mg을 1회 투여할 경우 기본적으로 아래 투여속도를 준수하는 것으로 하지만 기준으로서는 12시간 이상에 걸쳐 점적정맥주사한다.

투여속도

초기 30분 동안은 0.01 ~ 0.02mL/kg/min으로 투여하고(예: 체중 60kg인 경우 0.6 ~ 1.2mL/min 투여) 환자의 상태에 이상이 없으면 0.06mL/kg/min까지 점차적으로 투여속도를 증가할 수 있다. 투여 후 환자의 상태를 충분히 관찰하고 만약 투여속도 증가로 인해 환자의 상태에 이상이 발생할 경우 즉시 투여속도를 줄이거나 증상이 호전될 때까지 투여를 중단한다

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 사람혈장으로부터 제조되어 현재의 과학기술 수준에서 혈액 매개 바이러스 또는 다른 종류의 감염원(이론적으로는 CJD)의 감염 위험을 완전히 배제할 수 없다. 따라서 혈우병환자 또는 면역기능이 현저히 저하된 환자는 A형간염 백신 등 적절한 백신접종이 권장되며, 동제제 투여시 의사는 정기적으로 감염여부를 모니터해야 한다. 또한 사람 혈액을 원재료로 하고 있는 것에 의한 감염증 전파의 위험을 완전히 배제할 수 없으므로 투여 시 환자에게 충분히 설명을 하고 질병 치료상의 필요성을 충분히 검토한 후에 필요한 최소한의 사용에 그치도록 한다.

2) 이 약 투여를 통한 혈전증 발생 위험은 완전히 배제할 수 없으며, 위험요인 및 투여경로에 무관하게 발생할 수 있다. 고령자 등 혈전증 발생 위험요인(고령, 장기간 부동상태, 과응고 상태, 정맥 또는 동맥 혈전증 병력, 에스트로겐 사용, 중심정맥카테터 삽입, 고점도 및 심혈관장애 위험요인)이 있는 환자의 경우, 가능한 최소농도를 최저주입속도로 신중 투여하여야 한다. 또한 투여 전 환자가 적절한 수분을 섭취할 수 있도록 하여야 하며, 투여 후 혈전증 증상 및 징후를 관찰하고 고점성 위험이 있는 환자의 혈액점성을 평가하는 등 환자의 상태를 관찰하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 성분에 대하여 과민반응의 병력이 있는 환자
2) 이 약의 성분에 대하여 쇽의 병력이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) IgA결핍증 환자(항 IgA항체를 지니고 있는 환자는 과민반응을 일으킬 수 있다.)
2) 신장애 환자 (신기능을 악화시킬 수 있다.)
3) 용혈성, 실혈성 빈혈 환자(사람 파르보바이러스 B19의 감염을 일으킬 가능성을 부정할 수 없다. 감염된 경우 발열, 급격하고 심한 빈혈을 수반한 위급한 전신 증상을 일으킬 수 있다.)
4) 면역부전 환자, 면역결핍 환자(사람 파르보바이러스 B19의 감염을 일으킬 가능성을 부정할 수 없다. 감염된 경우 지속성 빈혈이 나타날 수 있다.)
5) 뇌 · 심장혈관장애 또는 그 병력이 있는 환자(허혈성질환, 심장혈관장애, 뇌혈관장애, 혈관장애가 있는 고령자 등의 뇌 · 심장혈관 장애 또는 병력이 있는 환자는 대량투여에 의한 혈액점도의 상승 등에 의하여 뇌경색 또는 심근경색 등의 혈전 · 색전증을 일으킬 수 있다.)
6) 혈전 · 색전증의 위험성이 높은 환자(허혈성질환, 심장혈관장애, 뇌혈관장애, 혈관장애가 있는 고령자 등의 뇌 · 심장혈관 장애 또는 병력이 있는 환자는 대량투여에 의한 혈액점도의 상승 등에 의하여 뇌경색 또는 심근경색 등의 혈전 · 색전증을 일으킬 수 있다.)
7) 심기능이 저하되어 있는 환자(대량 투여에 의하여 심부전을 발증 시키거나 악

화시킬 수 있다.)

4. 약물이상반응

1) 쇼크 : 때때로 쇼크 증상이 나타날 수 있으므로 호흡곤란, 쌕쌕거림, 흉부불쾌감, 혈압저하, 맥박미약 등의 증상이 나타나면 투약을 중지하고 필요시 0.1~0.5mL 에피네프린(1:1,000), 코르티손제제 투여 등의 적절한 처치를 한다.
2) 순환기계 : 급속하게 주사하면 혈압강하를 일으킬 수 있다(저 및 무감마글로불린혈증 환자에게는 주의한다).
3) 간장 : 때때로 ALT, AST 등의 현저한 상승을 동반하는 간기능장애, 황달이 나타나는 경우가 있으므로 관찰을 충분히 실시하여 이상이 확인된 경우에는 적절한 처치를 한다.
4) 신장 : 급성 신부전이 나타난다는 보고가 있으므로 투여에 앞서 환자가 탈수상태가 아님을 확인함과 동시에 관찰을 충분히 하여 소변량감소, 크레아티닌의 상승, BUN의 상승 등이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 급성 신부전의 위험성이 높은 환자의 경우에는 투여량 및 투여 속도를 가능한 줄이는 것이 바람직하다.
5) 중추신경계 : 대량투여에 의해 무균성 수막염(항부 경직, 발열, 두통, 구역, 구토 혹은 의식혼탁 등)이 나타나는 경우가 있으므로 이와 같은 경우에는 중지하고 적절한 처치를 한다.
6) 혈액계 : 혈소판감소를 일으킬 수 있으므로, 관찰을 충분히 실시하여 이러한 경우에는 적절한 처치를 한다.
7) 기타 : 졸음, 오한, 흉통, 배부통증, 둔부통증, 불안 등이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 연용 또는 간격을 두면서 투여하는 경우 쇼크 등 심각한 이상사례가 나타날 수 있으므로 주의하여 사용하고 경과를 충분히 관찰한다. 특히 어린이 등에게 사용하는 경우에는 투여속도를 주의함과 동시에 경과를 충분히 관찰한다.
2) 이 약에 의한 특발혈소판감소자색반병의 치료는 원인요법이 아니고 대증요법임에 유의한다.
3) 소아의 급성혈소판감소자색반병은 대부분의 경우 자연 관해되는 것을 고려한다.
4) 혈장분획제제의 현재의 제조공정에서는 사람 파르보바이러스 B19 등의 바이러스를 완전하게 불활성화, 제거하는 것이 곤란하여 이 약의 투여에 있어서는 그 감염 가능성을 부정할 수 없으므로 투여후의 경과를 충분히 관찰한다.
5) 사용 시에는 질병의 치료에서 이 약의 필요성과 더불어 제조 시 감염증의 전파를 방지하기 위한 안전대책이 취해져 있으나 사람의 혈액을 원재료로 하고 있는 것에 유래하는 감염증 전파의 위험을 완전히 배제할 수 없음을 환자에게 설명하고 그 이해를 얻도록 노력한다.
6) 항A 및 항B 혈액형 항체를 가지므로 혈액형이 O형 이외의 환자에게 대량

투여했을 때 용혈성 빈혈을 일으킬 수가 있다.
7) 가와사키병 환자에 대한 추가투여는 이 약의 투여에서의 효과 불충분(발열의 지속 등)으로 증상의 개선이 나타나지 않은 등, 필요하다고 생각될 때에만 실시한다(이 약의 추가투여에 대한 유효성, 안전성은 확립되어 있지 않다).
8) 중증감염에 있어서 항생물질과의 병용에 사용하는 경우에는 적절한 항균화학요법에 의해서도 충분한 효과를 얻을 수 없는 중증 감염증을 대상으로 한다.
9) 면역글로불린 정맥주사는 신기능 장애, 신부전, 삼투압성 신증, 사망 등과 관련 있다고 보고되고 있다.
10) 이 약을 투여하는 환자는 혈전증의 위험이 있다는 것을 주지하고, 위험요인이나 우려사항에 대해서 담당의사와 상의 하여야 하며, 이 약 투여 중 또는 투여 후 혈전증 증상 또는 징후가 발현될 경우 담당의사와 상의하여야 한다. 혈전증 증상 및 징후는 온열을 동반한 팔・다리의 통증・부종, 팔・다리의 변색, 원인불명의 숨가쁨, 심호흡시 악화되는 흉부 통증 또는 불편감, 원인불명의 빠른 맥박, 흉부통증, 한쪽 몸의 무감각 또는 무력감 등이 포함될 수 있다.
11) 이 약을 처방하는 의료진은 혈전증 위험을 주지하고 환자와 혈전증에 관하여 논의하여야 하며, 투여 시 및 투여 후 혈전증 증상 및 징후를 주의 깊게 관찰하고 환자에게 증상 및 징후를 알리도록 권고하여야 한다.

6. 상호작용

이 약을 투여받은 사람은 생백신(홍역, 볼거리, 풍진, 수두 백신 등)의 효과를 보지 못할 우려가 있으므로 백신의 접종은 이 약의 투여 후 3개월 이상 연기한다. 또한 백신 접종 후 14일 이내에 이 약을 투여한 경우에는 투여 후 3개월 이상 경과한 후에 백신을 재접종하는 것이 바람직하다. 또한 특발혈소판감소자색반병, 가와사키병에 대한 대량요법(200mg/kg 이상) 후에 백신을 접종하는 경우에는 원칙적으로 생백신의 접종을 6개월 이상(홍역감염의 위험성이 낮은 경우의 홍역백신 접종은 11개월 이상) 연기한다.

7. 임부에 대한 투여

임신 중 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다. 이 약의 투여에 의해서 사람 파르보바이러스 B19의 감염 가능성을 부정할 수 없다. 감염된 경우에는 태아에 장애(유산, 태아 부종, 태아사망)가 생길 가능성을 부정할 수 없으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성의 경우에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

8. 소아에 대한 투여

저체중출생아, 신생아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 일반적으로 고령자의 경우에는 생리기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
2) 일반적으로 고령자에서 뇌·심장혈관장애 또는 그 병력이 있는 환자에는 혈전색전증을 일으킬 수 있는 우려가 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

10. 임상 검사치에의 영향

각종 감염증의 병원체 또는 그 생성물질에 대한 면역항체가 함유되어 있어 투여 후의 혈중에 그러한 면역항체가 일시 검출되는 경우가 있으므로 임상진단에는 주의한다.

11. 적용상의 주의

1) 5% 포도당 주사액, 생리식염 주사액, 솔비톨 전해질액 등의 중성에 가까운 수액, 보액제 이외의 다른 약과의 혼합주사는 피한다.
2) 급속하게 투여하면 혈압강하를 일으킬 수 있으므로 점적 정맥주사가 바람직하다. 직접 정맥주사 시에는 매우 천천히 시행한다(저 및 무감마글로불린혈증 환자에는 주의한다).
3) 불용물이 확인된 것 또는 혼탁되어 있는 것은 사용하지 않는다.
4) 개봉 후 1시간 이내에 사용하여야 한다. 일부를 사용한 잔액은 세균오염의 염려가 있으므로 사용하지 않는다(이 약은 세균증식에 적당한 단백액이며 보존제가 함유되어 있지 않기 때문이다).
5) 얼었던 액은 사용하지 않는다.
6) 용해한 액을 실리콘오일이 도포되어 있는 시린지에 채취하였을 경우 부유물이 발생할 가능성이 있다. 투여 전 용해한액 중에 부유물이 없는지 육안으로 확인하고 부유물을 확인되었을 경우 투여하지 않는다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 고무뚜껑에 바늘을 삽입할 때 기울여서 찌르거나 비틀어서 찌르면 고무 파편이 약액속에 혼입될 우려가 있으므로 고무 뚜껑에 바늘을 찌를 때는 고무 뚜껑에 수직으로, 천천히 찌른다. 고무 파편이 혼입될 경우에는 사용하지 않는다.
2) 동결을 피하여 1~25℃에서 보관한다.

13. 기타

특발혈소판감소자색반병 등에 이 약을 대량 투여한 소아에 있어서 무균성 수막염이 나타났다는 보고가 있다.

○ 저장방법 및 사용기간

유효기간 : 제조일로부터 18개월
저장방법 : 밀봉용기, 1 ~ 25 ℃의 차광하여 보관

1.3 허가조건

○ **(재심사) 4년**

*「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목

○ **(위해성 관리계획)**

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2(위해성 관리 계획의 작성)

1.4 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 : 생물제제과-4090(2021.11.24.)

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련자료	제조 및 품질관리 기준 관련자료	시험법 관련자료	RMP 관련자료	기타 (의료기기)
신청일자	'21.12.14.	'21.12.14.	'21.12.14.	'21.12.16.	'21.12.14.	-
보완요청 일자	(1차) 2022.04.29. (2차) 2022.06.30.	'22.04.28.	'22.03.04.	-	(1차) '22.02.22. (2차) '22.06.30.	-
보완접수 일자	(1차) 2022.05.20. (2차) 2022.07.11.	'22.05.20.	-	-	(1차) '22.05.20. (2차) '22.07.11.	-
최종처리 일자	'22.08.22.	'22.06.28.	'22.05.03.	'22.02.09.	'22.07.21.	-

1.8 기타 특이사항

○ 유사품목

- 동일 제조사(에스케이플라즈마(주))의 유사제제(말토즈첨가) '리브감마에스앤주5%(말토즈첨가사람면역글로불린)' → 안정화제 관련 부작용 발생 개선을 위한 안정화제를 변경(말토즈 → 글리신)하여 개발된 제품임.

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·신고·심사규정(식약처 고시 제2021-29호) 제6조 [별표1] II. 자료 제출의약품 8. 기타 따로 분류되지 않은 품목

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

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 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

9. RMP

[심사자 종합의견]

- 동 제품은 동일 제조사(에스케이플라즈마(주)) '리브감마에스앤주5%(말토즈첨가사람면역글로불린)'의 주성분인 면역글로불린-지의 농도를 높임으로써(5%→10%) 환자의 편의성을 증대시키고, 안정화제 관련 부작용 발생 개선을 위해 안정화제를 변경(말토즈 → 글리신)하여 개발된 제품임
- 기원 및 개발경위부터 품질, 안정성에 관한 자료까지 전반적으로 검토한 결과, 품질, 안전성 및 유효성에 특별한 문제가 없는 것으로 판단됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 리브감마에스앤주10%[글리신첨가사람면역글로불린(pH4.9)]
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 혈액제제류
- 신청 효능효과 :
  1. 저 및 무감마글로불린혈증
  2. 중증감염증에 항생물질 병용
  3. 특발혈소판감소자색반병(타제가 무효로서 현저한 출혈경향이 있고, 외과적 처치 또는 출산 등 일시적 지혈관리를 필요로 하는 경우)
  4. 길랑바레 증후군(급성특발다발신경염)
  5. 가와사키병(관상동맥합병증 예방목적)
- 신청 용법용량(유사제품과 동일)
  - 유사제품과 다른 신청 용법용량 : 3. 특발혈소판감소자색반병
    이 약으로서 1일 1,000mg/kg, 2일간 사용하여도 증상의 개선이 보이지 않으면 중지한다.
    (유사제품 : 리브감마에스앤주5%(말토즈첨가사람면역글로불린)) 의 경우에는,
    3. 특발혈소판감소자색반병
    : 1일 체중 kg당 200 ~ 400 mg, 5일간 사용하여도 증상의 개선이 보이지 않으면 중지한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 리브감마에스앤주(말토즈첨가사람면역글로불린[pH4.25])(최초허가 2011.4.28.)의 제조공정에서 극미세여과(nanofiltration) 이후 농축 및 조제 공정 등을 변경, 개발한 제품으로, 주성분인 면역글로불린-지의 농도를 5%에서 10%로 높임으로써 환자의 편의성을 증대 시키고, 안정화제로서 신독성 위험 등이 알려져 있는 말토즈(maltose) 대신 아미노산(amino acid)인 글리신(glycine)을 사용함으로써 제품의 안전성을 향상시키고자 하였다. 또한 안정성 시험 결과를 바탕으로 제품의 저장 온도 조건을 냉장 보관에서 상온 보관으로 변경하는 등 보관 상의 용이성도 보다 높일 수 있는 방향으로 개발한 의약품임.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 사람면역글로불린(Human Normal Immunoglobulin)

2.1.2 원료의약품 시험항목

□pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(성상, 면역글로불린-지 함량, 피브리노겐부정(응고시험, 혈청학적시험), 중합물 부정)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 글리신, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 ■pH ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제(글리신 함량시험) ■엔도톡신 □역가 □확인 ■기타(성상, 면역글로불린-지 함량, Triton X-100 잔류량, TNBP 잔류량)
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 ■발열성물질 ■보존제(글리신 함량) □엔도톡신 ■역가 ■이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(항보체성부정시험, 열안정성시험, 면역글로불린-지 함량, 중합물부정, PKA 활성측정시험, 에탄올잔류량, 사람면역결핍바이러스(HIV) 항체시험, 면역글로불린-에이 함량시험, 동종응집소시험, Anti-D antibody시험, 삼투압시험)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 원료 및 완제의약품 제조방법, 기준 및 시험방법 등에 대한 적합한 품질자료 근거가 제출되었음.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품(원획분)의 안정성

시험종류	시험조건	결과
장기보존시험	2~8℃	7일 동안 안정함
가속시험	25 ± 2 ℃ / RH 60 ± 5 %	7일 동안 안정함

※ 분획 I+II+III 및 분획 II에 대해 보관조건을 설정하고 장기안정성시험을 실시하였으며, 12개월까지의 안정성을 확인함(보관조건 : -20℃, 폴리에틸렌비닐백)

3.2. 완제의약품(10mL, 30mL, 100mL, 150mL)의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25 ± 2 ℃ / RH 60 ± 5 %	바이알/유리	18개월 시험기준에 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기보존시험 안정성시험 자료를 근거로 밀봉용기, 1 ~ 25 ℃의 차광하여 보관, 제조일로부터 18개월 타당함

4. 독성에 관한 자료 :

- 반복투여독성, 유전독성, 생식발생독성: 이종단백 투여로 인한 항체생성 등 약물과 관련성이 없는 결과가 발생할 수 있음. 또한, 기허가된 리브감마에스앤주 5%와 용법용량 및 최대 투여 용량이 동일한 제품으로 비임상 반복투여 독성, 유전독성, 생식발생독성을 수행하지 않음.
- '생물의약품 비임상가이드라인' 에 따라 단백질이나 펩티드가 세포막을 통과해서 DNA나 염색체 성분에 직접 작용할 가능성이 없어 유전독성시험을 수행하지 않음.
- 일반적으로 생물의약품은 활성대사체 등을 생성하지 않으며, 타깃에 특이적으로 작용하는 특징이

있으므로 약물 자체가 발암원성을 지니거나 종양 프로모터로 작용할 가능성이 매우 낮아 발암성 시험을 수행하지 않음.

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종(계통)	군당마리수	투여경로	투여기간	투여량(mg/kg)	GLP	시험결과
단회투여	랫드 (SD)	♂10/♀10	정맥	단회	0/1,000/2,000/ 3,000	○	독성학적으로 유해한 변화 관찰되지 않음 -(일반증상)투여부위에 부종이 있으나, 모두 회복 -(체중,안과학적)시험물질에 의한 영향 없음 -(장기중량)3000mg/kg에서 비장, 간장 중량이 음성대조군 대비 높았으나 이는 시험물질의 영향으로, 독성학적으로 유해하지 않음 -(부검)시험물질에 의한 영향 없음
국소내성	토끼 (NZW)	♂6	정맥	2회/일, 8일	0.1mL/마리/일	○	투여부위에 미약한 자극성을 나타내었으나 대조군(생리식염수)과 현저한 차이는 없었으며, 충분히 내성이 있다고 판단 -(육안적 관찰)양성대조군에서만 발적, 울혈, 부종 관찰 -(부검)양성대조군에서만 변색 및 부종 -(조직병리학적)시험물질에서는 염증세포 침윤, 내막증식 관찰되었으며 양성대조군에서는 혈전, 염증세포 침윤, 출혈, 내막증식 관찰됨

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 동 의약품은 사람 혈장 유래 의약품으로 실험동물에 투여 시 이종단백질에 의한 거부반응이 일어날 수 있으며, 내인성물질인 면역글로불린을 주성분으로 하고 있으므로 약물 자체가 발암성을 지니거나 생식발생 독성을 일으킬 가능성이 매우 낮다. 또한, ICH S6(R1)에 따르면 생물의약품은 표준 유전독성 및 발암성시험을 요구하지 않기 때문에 반복시험 등 일부 독성시험 미실시를 인정

5. 약리작용에 관한 자료 :

5.1. 효력시험

<table>
<tr><th>구분</th><th>시험제목(시험번호)</th><th>군당마리수</th><th>투여경로 및 투여량</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td rowspan="2">PID</td><td>Streptococcus pneumoniae을 이용한 SKP-0110의 마우스 감염 방어시험(17-KE-312)</td><td>♂10 (Balb/c)</td><td>• 시험물질 및 양성대조물질 (Octagam 10%)
- 정맥
- 31.25, 125, 500 (mg/kg)

• 공격용 균주
- 시험물질 및 대조물질 투여 24시간 후 복강
- 3.7×10^{0} CFU/head</td><td>- 마우스 예비실험을 통해 LD_{50} 산출(7.88×10^{-1}CFU/head) 후, 공격균 challenge 농도 설정(LD_{50}의 4.69배)
- 전신 감염시키고, 14일간 동물의 생존률 확인
- 리브감마에스앤주 10%는 양성대조물질과 동등 이상의 약효를 확인함
<table>
<tr><th>균</th><th>구분</th><th>농도</th><th>생존율(%)</th></tr>
<tr><td rowspan="7">Streptococcus pneumoniae</td><td>음성대조군</td><td>-</td><td>0</td></tr>
<tr><td rowspan="3">양성대조군</td><td>31.25</td><td>40</td></tr>
<tr><td>125</td><td>90</td></tr>
<tr><td>500</td><td>100</td></tr>
<tr><td rowspan="3">시험군</td><td>31.25</td><td>60</td></tr>
<tr><td>125</td><td>100</td></tr>
<tr><td>500</td><td>100</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Klebsiella pneumoniae을 이용한 SKP-0110의 마우스 감염방어시험 (17-KE-312-2)</td><td>♂10 (Balb/c)</td><td>• 시험물질 및 양성대조물질 (Octagam 10%)
- 정맥
- 31.25, 125, 500 (mg/kg)

• 공격용 균주</td><td>- 마우스 예비실험을 통해 LD_{50} 산출(9.619×10^{5}CFU/head) 후, 공격균 challenge 농도 설정(LD_{50}의 4.4배)
- 전신 감염시키고, 14일간 동물의 생존률 확인
- 리브감마에스앤주 10%는 양성대조물질과 동등 이상의 약효를 확인함</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>구분</th><th>시험제목(시험번호)</th><th>군당마리수</th><th>투여경로 및 투여량</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>- 시험물질 및 대조물질 투여 다음날 복강
- 4.2×10⁶ CFU/head</td><td>
<table>
<tr><th>균</th><th>구분</th><th>농도</th><th>생존율(%)</th></tr>
<tr><td rowspan="7">Klebsiella pneumoniae</td><td>음성대조군</td><td>-</td><td>0</td></tr>
<tr><td rowspan="3">양성대조군</td><td>31.25</td><td>80</td></tr>
<tr><td>125</td><td>90</td></tr>
<tr><td>500</td><td>100</td></tr>
<tr><td rowspan="3">시험군</td><td>31.25</td><td>90</td></tr>
<tr><td>125</td><td>90</td></tr>
<tr><td>500</td><td>100</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>ITP</td><td>마우스를 이용한
SKP-0110의 ITP 모델
효력시험(18-KE-097)</td><td>♂8
(Balb/c)</td><td>• 양성대조물질(Octagam)
- 정맥
- 500 (mg/kg)

• 시험물질
- 정맥
- 250, 500, 1000 (mg/kg)

• ITP 유발 항체(MWReg30)
- 복강</td><td>- 자가혈소판항체 CD41 항체(MWReg30)을 투여하여 혈소판감소증(ITP)을 유발한 후 투여 전/후 혈소판 수치 확인
- 모든 시험물질투여군에서 음성대조군 대비 용량 의존적으로 혈소판 수치 증가
<table>
<tr><th rowspan="2">구분</th><th colspan="4">혈소판 수치(%)</th></tr>
<tr><th>투여 전</th><th>3h</th><th>6h</th><th>24h</th></tr>
<tr><td>음성대조군</td><td>60.5</td><td>5.5</td><td>12.7</td><td>5.5</td></tr>
<tr><td>양성대조군</td><td>64.8</td><td>30.4</td><td>30.3</td><td>32.9</td></tr>
<tr><td>시험군 250</td><td>55.7</td><td>11.0</td><td>14.8</td><td>16.0</td></tr>
<tr><td>시험군 500</td><td>52.8</td><td>19.3</td><td>21.9</td><td>22.9</td></tr>
<tr><td>시험군 1000</td><td>44.0</td><td>28.0</td><td>26.7</td><td>32.5</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

5.2. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

시험항목	시험제목(시험번호)	군당마리수	투여경로	투여량(mg/kg)	GLP	시험결과
중추신경계	SKP-0110의 ICR 마우스를 이용한 단회 정맥 내 투여 중추신경계 안전성 약리시험(17-MS-0639)	♂10/♀10	단회정맥	0/500/1,000/2,000	○	- 일반증상, 체중, 체온, 전신행동, 부검 결과를 음성대조군과 비교 - 중추신경계에 미치는 유해한 영향 없음
호흡기계	SKP-0110의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 단회 정맥 내 투여 호흡기계 안전성 약리시험(17-RS-0640)	♂8/♀8	단회정맥	0/500/1,000/2,000	○	- 일반증상 및 호흡수/호흡량 측정 결과 이상 변화 없음 - 호흡기계에 미치는 유해한 영향 없음
순환기계	SKP-0110의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 단회 정맥 내 투여 후 혈압 및 심박수에 미치는 영향평가(17-RH-0641)	♂8/♀8	단회정맥	0/500/1,000/2,000	○	- 모든 투여군에서 투여부위의 부종이 관찰되나 이는 IVIG 투여 시 나타나는 부작용으로 알려져있음 - 순환기계에 미치는 유해한 영향 없음

5.3. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

시험항목	시험제목(시험번호)	군당마리수	투여경로	투여량(mg/kg)	GLP	시험결과
흡수	SKP-0110의 Sprague-Dawley 랫드에 Infusion pump를 이용한 단회 정맥 내 투여 독성시험 및 독성동태시험 (17-RA-0638)	♂5/♀5	단회정맥	0/1,000/2,000/3,000		- 소실반감기 : 9.0~13.3 일 - 전신노출(AUC_{0-21d} 및 C_0)은 투여용량과 비례하여 증가

5.4. 약리작용에 대한 심사자 의견

• 동 의약품은 사람 혈장 유래 의약품으로 작은 크기의 펩타이드 및 아미노산으로 분해되며 오래전부터 사용되고 있는 의약품(면역글로불린제제 국내 최초 허가 2004년부터 사용)으로 대사, 분포, 배설에 대한 연구는 비교적 잘 알려져 있음. 또한, 안전성약리시험에서 필수시험 중 심혈관계에 대한 평가로 혈압, 심박수 및 심전도검사를 실시하는데 실시한 순환기계 평가방법은 혈압의 변화, 부

정맥, 심박수를 측정할 수 있는 적합한 방법임을 확인할 수 있는 근거자료 제출하였음.

6. 임상시험성적에 관한 자료 :

6.1. 임상시험자료집

<table>
<tr><td>시험제목</td><td>특발혈소판감소자색반병(ITP) 환자에서 리브감마에스앤주 10%의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 공개, 제3상 임상시험</td></tr>
<tr><td>시험기간</td><td>2019.07.19(첫 시험대상자 첫 방문일) ~ 2021.06.03.(마지막 시험대상자 마지막 방문일)</td></tr>
<tr><td>임상단계</td><td>3상</td></tr>
<tr><td>시험목적</td><td>본 임상시험은 특발혈소판감소자색반병(ITP) 환자에서 시험약(리브감마에스앤주 10%)을 총 2 g/kg 정맥 투여 후 유효성(혈중 혈소판 수치 증가) 및 안전성을 평가하는 것을 목적으로 함</td></tr>
<tr><td>시험방법</td><td>
<table>
<tr><td>방문 1, 2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td></tr>
<tr><td>Within 14d before D1</td><td>D1 (Baseline)</td><td>D2</td><td>D3</td><td>D5 (±1)</td><td>D8 (±1)</td><td>D10 (±1)</td><td>D15 (±1)</td><td>D22 (±3)</td><td>D29 (±3)</td></tr>
<tr><td>스크리닝</td><td colspan="2">투여기</td><td colspan="7">추적관찰기</td></tr>
</table>
- 14일이내 스크리닝 검사를 실시하고, 스크리닝 기간 동안 1회 더 방문하여 혈소판 수치 측정
- D1 시험약 투여 전 스크리닝 검사 재실시, 혈소판 수치 측정하여 baseline으로 함
- 시험약을 1g/kg으로 연속 2일간(Day 1, 2) 정맥 투여함(총 용량 2g/kg)
- D1부터 D29까지 유효성 및 안전성 평가를 실시함</td></tr>
<tr><td>선정기준</td><td>- 만 19세 이상의 남·녀
- 특발혈소판감소자색반병(ITP)으로 확진 받고 12개월 이상 된 만성 환자
- 첫 투약 전 14일 이내 각각 다른 날 2회 측정한 혈소판 수와 Day 1 시험약 투여 전 1회 특정한 총 3회의 혈소판 수 평균이 $30x10^9$/L 미만이고 각각의 수치가 $35x10^9$/L를 넘지 않는 환자
- 시험자가 판단하기에 혈소판 감소증을 일으킬 만한 다른 요인이 없는 환자
- Corticosteroid, attenuated androgen, cyclophosphamide, azathioprine 또는 기타 ITP 치료를 위한 약물을 투여 받은 시험대상자의 경우, 해당 약물의 용법/용량이 스크리닝 전 최소 1개월 동안 안정적이었고, 임상시험 기간 동안 동일한 용법/용량으로 유지될 것으로 판단되는 환자
- 여성의 경우 폐경이 된지 적어도 2년 이상 되었거나 수술에 의해 불임상태이거나 이중 피임법(Dual method)으로 피임을 하고 있으며, 임상시험 기간 내내 피임을 유지할 수 있는 자로 스크리닝시 검사한 뇨 임신검사(hCG)에서 음성 판정을 받은 자
- 자발적으로 서면 동의서에 서명한 환자
- 선정기준을 만족하지 못하더라도 담당 의사의 판단에 따라 2주 기간이 지나면 본 임상시험에 참여하기 위한 재스크리닝 가능</td></tr>
<tr><td>제외기준</td><td>- 혈액, 혈액 제제, 혈액 유래 제제, IVIg, IgG 제제에 대하여 심각한 반응 또는 과민반응 병력이 있는 환자
- IgA 결핍증 환자
- 임상시험용 의약품 첫 투여 전 12개월 이내에 생바이러스 백신을 투여 받은 환자
- 임상시험용 의약품 첫 투여 전 1개월 이내에 IVIg 제제 또는 혈액, 혈액 제제, 혈액 유래 제제를 투여 받은 환자
- 임상시험용 의약품 첫 투여 전 1개월 이내에 다른 연구용 의약품을 투여 받고 있거나 투여 받았던 환자
- 임상시험용 의약품 첫 투여 전 3개월 이내에 Rituximab을 투여 받은 환자
- 스크리닝 당시 항응고제 또는 혈소판 기능에 영향을 줄 수 있는 약물(예: 아스피린 또는 다른 NSAID)을 복용 중인 환자
- 임산부 또는 수유부
- 스크리닝 시에 혈청학적 검사 결과, HIV, HBV, HCV 양성인 환자
- 스크리닝 시에 Alanine transaminase(ALT), Aspartate transaminase(AST) 수치가 정상상한치의 3배 이상인 환자
- 심각한 신장애가 있는 환자(스크리닝 시 eGFR<30mL/min/1.73㎡)
- 심부정맥혈전증(DVT)의 병력 또는 IVIg 치료에 대한 혈전합병증(thrombotic complications) 병력이 있는 환자
- 뇌, 심장혈관장애의 병력 또는 징후가 있는 환자(예: 고점도(hyperviscosity 혈증, 일과성허혈발작(TIA), 뇌졸중, 기타 혈전색전증, 불안정형 협심증 등)
- 시험자가 판단하기에 본 임상시험을 수행하는데 방해가 될 것으로 판단되는 급성 또는 만성 의학적 상태가 동반된 경우
- 2차 면역 결핍증을 일으킬 수 있는 의학적 상태(예: 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, HIV 감염, 만성 또는</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>주기성 호중구 감소증(절대 호중구 개수가 500/㎣ 미만))가 있는 환자
- 조절되지 않는 고혈압 환자(수축기 혈압>160mmHg 또는 이완기 혈압>100mmHg인 환자)
- 스크리닝 시 헤모글로빈 수치가 10g/dL 미만인 환자
- 본 임상시험계획서의 필요 요건을 지키지 못하거나 비협조적일 가능성이 있는 환자</td></tr>
<tr><td>평가기준</td><td><u>일차 유효성 평가변수</u>
- 혈소판 수가 증가(CR 또는 R)한 시험대상자의 비율

<u>이차 유효성 평가변수</u>
- 반응(R) 시험대상자의 비율
- 완전반응(CR) 시험대상자의 비율
- 반응 소요 시간(Time to Response): 치료를 시작한 날부터 CR 또는 R 도달 시점까지 소요시간
- 반응 기간(Duration of Response): CR 또는 R 도달 시점부터 CR 또는 R 상실까지의 기간(예: D2에 반응이 나타나서 D22에 반응을 상실했을 경우, 반응 지속기간은 D 2~15로 13일이 되었다)
- 출혈 평가
· 반응(Response, R): 혈소판 수 $30x10^9$/L 이상(≥$30x10^9$/L), baseline 혈소판 수치 대비 최소 2배 증가, 최소 7일 간격으로 최소 2회 확인, 출혈이 없을 것
· 완전반응(Complete response, CR): 혈소판 수 $100x10^9$/L 이상(≥$100x10^9$/L), 최소 7일 간격으로 최소 2회 확인, 출혈이 없을 것
· 반응 상실(Loss of CR or R): CR에서 혈소판 수 $100x10^9$/L 미만(<$100x10^9$/L) 또는 출혈이 있는 경우, R에서 혈소판 수 $30x10^9$/L 미만(<$30x10^9$/L) 또는 baseline 혈소판 수치 대비 두 배 미만 증가, 약 1일 간격으로 최소 2회 혈소판 수치 확인
· CR 또는 R로 나타난 경우 적어도 7일 이상 지난 후, 반응 상실의 경우 적어도 1일 이상 지난 후, 혈소판 수 재확인. 만일, CR과 R이 한 번씩 나타나는 경우, R로 평가
· 매 방문시 출혈평가기준(ITP-BAT)에 따라 출혈 여부를 조사하고, 출혈이 있는 경우 피부/점막/기관 별로 평가하여 grade를 기록함. 관찰기간동안 최대 grade 기준으로 평가

<u>안전성 평가 변수</u>
- 이상반응
- 실험실적 검사(혈액학적/혈청화학적/뇨 검사)
- 활력징후(혈압, 맥박, 체온)
- 심전도 검사</td></tr>
<tr><td>시험대상자 수</td><td><u>계획된 시험대상자</u> 수 : 30명 (목표 대상자수: 38명, 중도 탈락률 20%)
<u>분석에 포함된 시험대상자 수</u> :
<table>
<tr><th>임상시험 참여 시험대상자 현황</th><th>시험대상자 수</th><th></th></tr>
<tr><td>목표 시험대상자
(중도탈락률 20% 포함)</td><td>38</td><td></td></tr>
<tr><td>스크리닝 시험대상자</td><td>45</td><td></td></tr>
<tr><td>선정/제외기준 위반</td><td>9</td><td></td></tr>
<tr><td>임상시험 참여 동의 철회</td><td>2</td><td></td></tr>
<tr><td>임상시험에 등록된 시험대상자</td><td>34</td><td></td></tr>
<tr><td>Safety set (Safety군)</td><td>34</td><td></td></tr>
<tr><td>Full analysis set (FA군)</td><td>32</td><td>(진단 후 12개월 미만 2명 제외)</td></tr>
<tr><td>Per protocol set (PP군)</td><td>29</td><td>(금기약물 복용 및 선정/제외 기준 제외)</td></tr>
<tr><td>임상시험 완료 시험대상자</td><td>34</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>통계분석군</td><td><u>Safety군</u>
등록번호를 부여받은 후, 최소한 한 번 이라도 임상시험용 의약품을 투여받은 시험대상자를 포함한다.
<u>FA군</u>
Safety군에 포함되는 시험대상자 중 ITP 진단 후 12개월 이상이고, 임상시험용 의약품 투여 후 일차 유효성 평가변수에 대한 자료를 얻을 수 있는 시험대상자를 포함한다. 결측치가 발생되거나 임상시험이 종료되기 전에 탈락할 경우 결측치를 대체하지 않고 얻어진 결과만 이용하여 자료분석을 실시하였다.
<u>PP군</u>
FA군에 포함되는 시험대상자 중 임상시험계획서에 따라 임사시험을 완료한 시험대상자</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>유효성에 대한 자료는 원칙적으로 FA군을 주 분석군으로 하고, PP군을 추가적으로 수행.
안전성에 대한 자료는 원칙적으로 Safety군을 주 분석으로 수행.
FA군에 ITP 진단 후 3개월에서 12개월 미만 및 12개월 이상 여부를 확인할 수 없는 시험대상자를 추가하여 하위 분석군으로 분류하였으며, 안전성 및 유효성을 추가 분석</td></tr>
<tr><td>유효성 결과</td><td>
<u>1차 유효성 평가 결과</u>
• 임상시험용 의약품 투여 후 최종 반응 결과에서 혈소판 수가 증가(CR 또는 R)하는 비율은 90.63%(29/32명)이었으며, 이에 대한 97.5% 단측 신뢰구간 하한치가 74.98%로 기준인 60%를 초과하는 것으로 확인함. 참고 분석군인 PP 분석군에서도 FA 분석군과 유사함.

<u>2차 유효성 평가 결과</u>
• 반응(R) 또는 완전반응(CR) 시험대상자 비율
- 임상시험용 의약품 투여 후 반응(R) 시험대상자의 비율은 65.63%(21/32명)이며 완전반응(CR)의 시험대상자의 비율은 25%(8/32명)이었음. PP군 분석군도 FA 분석군과 유사함

• 반응 소요 시간
- 첫 투여일부터 CR 또는 R에 최초로 도달한 일까지 확인한 결과, 평균 2.75±4.87일이였으며 PP 분석군도 유사하였음

• 반응 기간
- CR 또는 R에 최초로 도달한 일부터 반응이 상실된 일까지 확인한 결과, 평균 11.97±8.01일이었으며 PP 분석군도 유사하였음

• 출혈 평가
- FA 분석군과 PP분석군에서 중증 또는 임상적으로 유의한 출혈이 나타난 시험대상자는 없었으며, 투여 전(방문 1~3, D1) 출혈 증상 중 가장 높은 grade로 평가된 출혈증상은 피부에서 Petechiae(점상출혈) 25%(8/32명), 점막에서 Gum bleeding(잇몸출혈) 3.13%(1/32명), 기관에서 Gastrointestinal bleeding(장관출혈) 3.13%(1/32명) 이었다. 투여 후(방문 4~11, D2~D29) 피부에서 Ecchymoses(자반증) 28.13%(9/32명), 점막에서 Epixtaxis(코피), Gum bleeding, Hemorrhagic bullae or blisters(출혈성 물집 또는 수포) 각 3.13%(1/32명), 기관에서 출혈증상은 없었다.
PP 분석군도 유사하였음

• 기타 평가변수 분석
<table>
<tr><th>평가 변수</th><th>정의</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>혈소판 수가 방문 7일이내에 한 번이라도 50x10^9/L 이상으로 증가한 시험대상자</td><td>D1(베이스라인)에서 혈소판 수가 20x10^9/L 미만인 시험자를 대상으로 D3~D8까지 출혈이 없고 혈소판 수가 한 번이라도 50x10^9/L 이상으로 증가한 시험대상자</td><td>78.95%
(15/19명)</td></tr>
<tr><td>혈소판 수가 50x10^9/L 이상으로 7일 이상 유지된 시험대상자</td><td>D1(베이스라인)에서 혈소판 수가 20x10^9/L 미만인 시험자를 대상으로 D3~D8 +7일까지 출혈이 없고 혈소판 수가 D8 이내 50x10^9/L 이상으로 증가한 후 7일 이상 유지된 시험대상자</td><td>63.16%
(12/19명)</td></tr>
<tr><td>혈소판 수가 한 번이라도 100x10^9/L 이상으로 증가한 시험대상자</td><td>베이스라인에서 혈소판 수와 관계없이 D3부터 임상시험 종료일까지 출혈이 없고 혈소판 수가 한 번이라도 100x10^9/L 이상으로 증가한 시험대상자</td><td>65.63%
(21/32명)</td></tr>
</table>
PP 분석군도 유사하였음

<u><소그룹 분석></u>
• ITP 진단 후 3개월에서 12개월 미만인 시험대상사 1명과 ITP 유병기간이 확인되지 않는 시험대상자 1명을 추가하여 총 34명을 하위 분석
• 임상시험용 의약품 투여 후 최종 반응 결과에서 혈소판 수가 증가(CR 또는 R)하는 비율은
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>91.98%(31/34명)이었으며, 이에 대한 97.5% 단측 신뢰구간 하한치가 76.32%로 기준인 60%를 초과하는 것으로 확인함.

• 반응(R) 또는 완전반응(CR) 시험대상자 비율
- 임상시험용 의약품 투여 후 반응(R) 시험대상자의 비율은 64.71%(22/34명)이며 완전반응(CR)의 시험대상자의 비율은 26.47%(9/34명)이었음.

• 반응 소요 시간은 평균 2.65±4.73일이였으며 반응 기간 평균 12.45±8.18일이었음

• 중증 또는 임상적으로 유의한 출혈이 나타나지 않음</td></tr>
<tr><td>안전성 결과</td><td>• 안전성 평가군 34명 중 이상반응 발현율은 82.35%(28/34명, 83건)이었으며, 이 중 임상시험용 의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 79.41%(27/34명, 69건)이었음. 중대한 이상반응 및 중대한 약물이상반응은 없었음

• 실험실적 검사
<table>
<tr><th>시험자번호</th><th>이상반응</th><th>중등도</th><th>시험약과의 인과관계</th><th>관련조치</th></tr>
<tr><td>A</td><td>방광염</td><td>중등증</td><td>관련성이 없음</td><td>약물치료</td></tr>
<tr><td>B</td><td>혈뇨</td><td>경증</td><td>관련성이 적음</td><td>없음</td></tr>
</table>
• 신체검진 결과
<table>
<tr><th>시험자번호</th><th>이상반응</th><th>중등도</th><th>시험약과의 인과관계</th><th>관련조치</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>C</td><td>구강헤르페스</td><td>중등증</td><td>관련성이 적음</td><td>약물치료</td><td>회복되었으며 후유증 없음</td></tr>
<tr><td>D</td><td>근골격 불편감</td><td>경증</td><td>관련성이 적음</td><td>없음</td><td>회복되었으며 후유증 없음</td></tr>
</table>
이 외 활력징후, 심전도 검사 결과 임상적으로 유의한 비정상적인 변화는 없음</td></tr>
</table>

6.2. 임상시험에 관한 심사자 의견

- 혈소판 수는 투여 후 8일차에 가장 높았고, 점차 감소되었으나, 투여 전 보다 수치가 높고 유지되고 있음. 또한, 두통, 오한, 발열 등 약물이상반응은 IVIG 투여 시 나타나는 증상이며, 임상시험결과 이상반응 중 경증이 가장 많았고 대부분 후유증 없이 완치되는 것을 확인함. 유효성 및 안전성 결과를 포함하여 결과에 대한 고찰 반영함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료 :

- (국내) 8번으로 갈음
- (국외) 첨가물 비교에서 제출한 10% 면역글로불린제제 반영하여 허가 현황 추가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 유사 허가품목인 ‘아이비글로불린에스엔주10%’, ‘리브감마에스앤주5%’와의 허가사항 비교표 제출

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	에스케이플라즈마㈜	**허가일**	2022.08.22.
제품명	리브감마에스앤주10% [글리신 첨가 사람면역글로불린(pH4.9)]	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.2 (2022.00.00)
주성분 및 함량	사람면역글로불린-지 100 mg/mL		
효능·효과	1. 저 및 무감마글로불린혈증 2. 중증감염증에 항생물질 병용 3. 특발혈소판감소자색반병(타제가 무효로서 현저한 출혈경향이 있고, 외과적 처치 또는 출산 등 일시적 지혈관리를 필요로 하는 경우) 4. 길랑바레 증후군(급성특발다발신경염) 5. 가와사키병(관상동맥합병증 예방목적)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 과민반응 및 아낙필락시스 반응 · 무균성 수막염 · 혈전색전증 · 신부전	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서 환자용 사용 설명서 전문가용 사용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 용혈반응 · 혈액매개 바이러스 등의 전파 감염	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서 환자용 사용 설명서 전문가용 사용 설명서
3. 부족정보		
· 임산부에서의 사용 · 유소아에서의 사용 · 간 또는 신장 기능장애를 가진 환자 · ITP 이외 허가 적응증에서의 사용	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 사용성적조사	첨부문서 환자용 사용 설명서 전문가용 사용 설명서