의약품 품목 허가보고서

접수일자		2021-08-26	접수번호	20210216787
신청구분		희귀의약품(■ 최초, □ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국다케다제약(주)		
제 품 명		오비주르주[서스옥토코그알파(돼지혈액응고VIII인자,유전자재조합)]		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		서스옥토코그알파(돼지혈액응고VIII인자,유전자재조합)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알 중 서스옥토코그알파(돼지혈액응고VIII인자,유전자재조합) 500 유니트		
최종 허가 사항	허가일자	2023.03.20.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 30개월		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		FDA(2014.10.23.)., EMA(2015.11.11.)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	조아름, 남주선, 김남수
심사부서		유전자재조합의약품과 바이오의약품품질관리과	심사담당자	최경민 진미령 장정윤 최영주 권도연 김영림 김은주
GMP* 평가부서		바이오의약품품질관리과	GMP 담당자	김해인, 이경욱, 김은주

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

성인 후천성 혈우병 A 환자의 출혈 치료 이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용하지 않는다.

○ 용법·용량

이 약은 용해한 후 정맥 주사용으로만 사용한다.
이 약은 혈우병에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 의료 전문인이 투여하여야 한다.

용량
이 약의 용량, 투여 빈도 및 치료기간은 출혈 부위, 범위 및 중증도, 혈액응고VIII인자 활성 및 환자의 임상적 상태에 따라 결정한다. 개별 환자의 약동학(예, 반감기와 회복률), 임상적 반응은 다를 수 있다. 대수술 또는 생명을 위협하는 출혈의 경우 혈액응고VIII인자 활성도 검사에 의한 보충요법의 정밀한 모니터링이 필요하다.
이 약 각 바이알의 라벨에는 재조합 돼지 혈액응고VIII인자의 역가가 Unit(U)으로 표시된다. 이는 혈액응고VIII인자 제품에 대한 현재 세계보건기구 (WHO) 표준에 따라 보정한 제조원 (in-house) 표준으로부터 유도되었다. 1 Unit (U)는 정상 사람 혈장 1 mL에 함유된 혈액응고 VIII인자의 양과 동등하다.

권장시작용량은 체중 1 kg 당 200 U이며, 정맥내 주사로 1 ~ 2 mL/분의 속도로 투여한다.
이 약의 시작용량은 다음 식을 사용하여 계산한다:

시작용량 (U/kg) ÷ 의약품 함량 (U/vial) × 체중 (kg) = 바이알 수

예: 체중 70 kg 환자의 경우, 시작용량을 위한 바이알 수는 다음과 같이 계산된다:

200 U/kg ÷ 500 U/vial × 70 kg = 28 바이알

최초 주사 후 30분 및 이 약 투여 3시간 후 혈액응고VIII인자 활성 및 임상적 상태를 모니터링 한다.
후속 투여 직전 및 후속 투여 30분 후 혈액응고VIII인자 활성을 모니터링 하며, 권장되는 혈액응고VIII인자 목표 최저수준은 아래 표를 참조한다.
혈액응고VIII인자 활성 측정은 1단계 응고시험이 권장된다. 이 방법이 이 약의 역가 및 평균 회복률 결정에 사용되었다.
투여 용량 및 빈도는 혈액응고VIII인자 활성(권장 한계 범위 내에서 유지되어야 함) 검사 결과 및 달성된 임상적 반응에 근거하여 결정해야 한다.

후천성 혈우병 환자에서 유효성 및 안전성 자료는 제한적이다.

표1. 초기 단계 투여를 위한 용량

출혈 유형	목표 혈액응고VIII인자 최저 활성(Units/dL 또는 정상치의 %)	시작용량 (Units/kg)	후속 용량	후속 치료의 빈도 및 기간
경증 및 중등증 표재성 근육 / 신경혈관 손상 및 관절 출혈 없음	> 50%	200	임상적 반응에 근거하여 후속 용량을 적정하고 혈액응고VIII인자 최저활성을 유지한다.	4-12시간마다 투여. 임상적 반응과 측정된 혈액응고VIII인자 활성 결과에 근거하여, 빈도를 조정할 수 있다.
주요 중등도 내지 중증 근육내, 후복막, 위장관, 두 개내 출혈	> 80%			

치유 단계(Healing phase)

출혈에 반응을 보이면(일반적으로 처음 24시간 이내), 출혈이 조절될 때까지 최저 혈액응고VIII인자 활성을 30-40%로 유지시키는 용량으로 이 약을 계속 투여한다. 최대 혈중 혈액응고VIII인자 활성이 200%를 초과해서는 안 된다.

치료 기간은 임상적 판단에 따라 결정한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약의 유효성분, 햄스터 단백질 또는 이 약의 첨가제에 과민반응을 보이는 환자에게는 사용하지 말아야 한다.

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것

1) 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 중화항체(억제인자)를 보유한 선천성 혈우병 A 환자

3. 약물이상반응

안전성 프로파일 요약:

과민반응 또는 알레르기 반응 (혈관 부종, 주사부위 작열감 및 따가움, 오한, 홍조, 전신 두드러기, 두통, 담마진, 저혈압, 기면, 오심, 안절부절, 빈맥, 흉부 긴장, 저림, 구토, 천명이 포함될 수 있음)이 발생할 가능성이 있으며 중증 아나필락시스 (쇼크 포함)로 진행될 수 있다.
후천성 혈우병 환자는 돼지 혈액응고VIII인자 중화항체(억제인자)가 발생할 수 있다. 면역 기억 반응(anamnestic responses)을 포함하여 중화항체가 있을 경우 이 약에 효능이 부족할 수 있다.

이상반응 요약표:

아래에 제시된 표는 MedDRA 기관계 분류 (기관계대분류(SOC) 및 대표용어 수준)에 따라 구분되어 있다.

후천성 혈우병 A

후천성 혈우병에 대한 이 약의 임상시험에서, 성인 환자 29명을 안전성에 대해 평가할 수 있었

다. 19 명의 시험대상자는 베이스라인에서 검출 가능한 항-돼지 혈액응고VIII인자 중화항체 역가가 검출되지 않았다(<0.6 BU/mL). 19 명의 시험대상자 중 12 명은 치료 후 항-돼지 혈액응고VIII인자 중화항체 역가가 검출되지 않았고, 5 명은 중화항체 역가가 증가하였고(≥ 0.6 BU/mL), 2 명의 시험대상자는 치료 후 샘플이 분석되지 않았다. 7 명의 시험대상자는 인간 혈액응고VIII인자 및/또는 재조합 돼지 혈액응고VIII인자 중화항체가 ≥ 10 BU로 상승하는 면역 기억 반응을 보였다.

빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100 to < 1/10), 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 to < 1/100), 드물게 (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), 매우 드물게 (< 1/10,000), 빈도 불명 (가용한 자료로부터 추정 불가능함)

표 2. 이 약에 대하여 보고된 약물이상반응

기관계 대분류(SOC)	이상 반응	빈도
임상 검사	돼지 혈액응고 VIII 인자 중화항체 검사 양성	흔하게
면역계 장애	면역 기억 반응	매우 흔하게

중화항체가 있는 선천성 혈우병 A

수술 중인 중화항체가 있는 선천성 혈우병 A(CHAWI) 환자들을 대상으로 한 이 약의 임상시험에서 안전성 분석을 위해 평가된 8명의 성인 환자 중 총 5명의 시험대상자가 면역 기억 반응을 경험했다('2. 다음 환자에게 투여하지 말 것'항 참조).

4. 일반적 주의

1) 용량 조절

권장 시작 용량 200 U/kg 미만 투여는 효능 부족과 관련이 있었다.

2) 과민반응

이 약을 투여 시 알레르기형 과민반응이 발생할 가능성이 있다. 이 의약품에는 햄스터 단백질이 미량 함유되어 있다. 과민반응 증상이 발생한 경우, 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다. 담마진, 전신 두드러기, 흉부 긴장, 천명, 저혈압 및 아나필락시스를 포함한 과민반응의 초기 징후에 대해 환자에게 알려야 한다.

쇼크가 발생한 경우, 쇼크에 대한 표준 치료를 실시해야 한다.

3) 중화항체(Inhibitors)

이 약의 치료를 시작하기 전에 항-돼지 혈액응고VIII인자 중화항체를 검사하는 것을 권고한다. 이 검사 결과를 받기 전에 의사의 재량에 따라 치료를 시작할 수 있다. 혈액응고VIII인자 수준 모니터링함은 치료 결정에 사용될 수 있다.

돼지 혈액응고VIII인자에 대한 중화항체(베데스다 시험법(Bethesda assay method)의 네이메헌 변형법(Nijmegen variation)을 사용하여 측정)가 이 약에 대한 노출 전/후에 검출되었다. 이 약의 효능 부족은 이 약에 대한 중화항체 때문일 수 있다. 최대 29 BU의 중화항체 역가가 베이스라인에서 기록되었으나, 환자들은 이 약에 대해 긍정적인 반응을 보였다. 만약 혈장 혈액응고VIII인자 수준이 예상한 만큼 증가하는데 실패하거나, 이 약 투여 후 출혈이 조절되지 않는다면, 항-돼지 혈액응고VIII인자 중화항체의 존재를 의심해야 한다. 베데스다 시험법에 의한 중화항체 검출 결과가 아닌 임상적 판단에 근거하여 치료가 권장된다. 이 약으로 치료받은 환자에서 인간 혈액응고VIII인자 및/또는 돼지 혈액응고VIII인자 중화항체가 상승한 면역 기억 반응도 보고되었다. 이러한 면역 기억 반응은 이 약에 대한 효능 부족을 초래할 수 있다. 이 약에 대한

중화항체가 의심되고 효능이 부족한 경우 다른 치료 옵션을 고려한다.
반복투여 후 이 약에 대한 중화항체의 발생과 관련된 임상정보는 부족하다. 따라서, 이 약은 임상적으로 필요하다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다. 광범위 피부 자반증은 반드시 치료가 필요한 것은 아니다.
이 약은 새끼 햄스터 신장세포(baby hamster kidney cell, BHK cell)에서 재조합 DNA 기술을 통해 제조된다. 새끼 햄스터 신장세포 단백질에 대한 항체는 이 약에 노출된 후 환자에서 검출되지 않았다.
4) 심혈관계 이상사례
기존에 심혈관계 위험요인이 있는 환자에서, 혈액응고VIII인자 보충요법을 실시하면 심혈관계 위험이 증가될 수 있다.
5) 혈전색전증 이상사례
높고 지속적인 혈액 내 혈액응고VIII인자 활성은 혈전색전증을 유발할 수 있다. 기존 심혈관 질환이 있는 사람과 노인이 특히 위험하다.
6) 치료 모니터링
발색시험법에 의해 결정된 혈액응고VIII인자 활성은 일반적으로 1단계 응고시험에 의해 결정된 VIII 인자 활성보다 낮다. 혈액응고VIII인자 활성의 측정은 같은 환자에는 항상 동일한 분석 방법을 사용하여 수행되어야 한다. 이 약의 역가 및 평균 회복률 측정에 1단계 응고시험이 사용되었으므로 동일 시험법 사용을 권장한다.

5. 상호작용
다른 의약품과 이 약의 상호작용은 보고되지 않았다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여
이 약을 사용하여 동물생식시험은 실시되지 않았다. 임신 및 수유 중 이 약의 투여와 관련된 경험은 없다. 따라서, 이 약은 명백히 필요한 경우에만 임신 및 수유부에 투여해야 한다.

7. 소아에 대한 투여
후천성 혈우병이 있는 18세 미만 소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 입증되지 않았다. 사용 가능한 자료가 없다.

8. 과량 투여 시의 처치
이 약의 권장용량 이상의 용량 투여 시의 반응은 규명되지 않았다.

9. 적용상의 주의
용해 후, 용액은 무색 투명하고, 입자가 없어야 한다.

준비
용해를 시작하기 전에 다음이 필요하다:
- 필요한 바이알 수 계산
- 동일한 수의 1 mL 용제가 채워진 주사기 및 멸균 바이알 어댑터(수동식의약품혼합용기구)
- 알콜솜(제공되지 않음)

- 용해된 제품의 최종 부피를 담을 수 있는 대형 멸균 주사기(제공되지 않음)

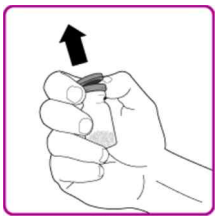
용해

용해 절차는 무균적으로 수행되어야 한다.

환자가 이 약 투여 시 한 개 이상의 바이알을 필요로 하는 경우, 다음 지침에 따라 각각의 바이알을 용해한다:

1. 이 약의 바이알과 주사용수가 채워진 프리필드시린지를 실온에 둔다.
2. 바이알에서 플라스틱 뚜껑을 제거한다(그림 A).

그림 A



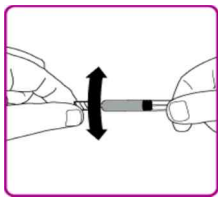
3. 고무마개를 알콜솜(제공되지 않음)으로 문지르고 사용하기 전에 건조시킨다.
4. 바이알 어댑터 포장의 껍질을 벗긴다(그림 B). 바이알 어댑터 (수동식의약품혼합용기구)의 중앙에 있는 루어록(팁)을 만지지 않도록 한다. 이 때 바이알 어댑터는 포장에서 꺼내지 않는다.

그림 B



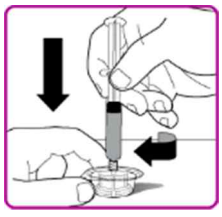
5. 루어록이 위를 향하게 하여 깨끗한 표면에 바이알 어댑터 패키지를 놓는다.
6. 프리필드시린지의 탬퍼방지 뚜껑을 손으로 제거한다(그림 C).

그림 C



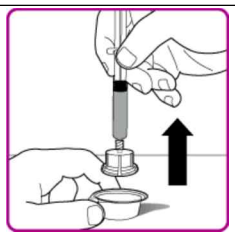
7. 바이알 어댑터 포장을 단단히 잡고, 주사기 끝을 바이알 어댑터 중앙의 루어록에 밀어 넣고 주사기가 고정될 때까지 시계방향으로 돌려서 프리필드시린지를 바이알 어댑터에 연결시킨다. 과도하게 조이지 말아야 한다(그림 D).

그림 D



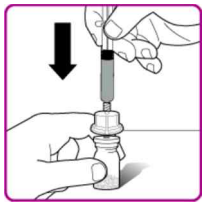
8. 바이알 어댑터의 플라스틱 포장을 제거한다(그림 E).

그림 E



9. 바이알을 깨끗하고 편평한, 단단한 표면에 놓는다. 바이알 어댑터를 이 약의 바이알 위에 놓고, 투명한 플라스틱 뚜껑이 바이알에 딸깍하고 들어갈 때까지 꽉 밀어준다(그림 F).

그림 F



10. 플런저를 아래로 밀어서 모든 용제를 주사기에서 이 약의 바이알로 천천히 주입시킨다.

11. 모든 분말이 완전히 녹을 때까지 주사기를 제거하지 말고 바이알을 천천히 (원 운동하듯이) 돌린다(그림 G). 용해된 용액은 투여 전 부유물질이 없는지 육안으로 검사해야 한다. 부유물질이나 변색이 확인되면 사용해서는 안 된다.

그림 G



12. 한 손으로 바이알과 바이알 어댑터를 잡고, 다른 한 손으로 프리필드시린지 통을 꽉 잡고 시계 반대방향으로 돌려 바이알 어댑터에서 주사기를 분리한다(그림 H).

그림 H



13. 실온에 보관 시 용해 후 3시간 내에 이 약을 사용한다.

<u>투여</u>

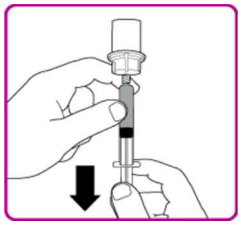
반드시 용해 후 정맥주사용으로 사용한다.

- 투여하기 전에 부유물질이나 변색이 없는지 용해된 용액을 검사한다. 용액은 외관상 투명하고 무색이어야 한다. 부유물질이나 변색이 발견되면 투여해서는 안 된다.
- 다른 주사용 의약품과 동일한 튜브나 용기에 약을 투여해서는 안 된다.

1. 모든 바이알이 용해되었으면, 대형 멸균 주사기 끝을 바이알 어댑터 중앙의 루어록에 부드럽게 밀어 넣고 주사기가 고정될 때까지 시계방향으로 돌려서 주사기를 바이알 어댑터에 연결시킨다.

2. 바이알을 뒤집고, 주사기 안의 공기를 바이알로 밀어 넣고 용해된 약을 주사기 안으로 옮긴다(그림 I).

그림 I



3. 반시계 방향으로 주사기를 돌려서 바이알 어댑터에서 분리한다. 투여할 총 용량에 도달할 때까지 모든 용해된 바이알에 대해 이 과정을 반복한다.
4. 용해된 약을 분당 1~2 mL의 속도로 정맥 내로 투여한다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

이 약은 재조합 의약품으로, B-도메인이 제거된, 돼지 염기서열의 혈액응고VIII인자(서스옥토코그알파, susoctocog alfa)이다. 이 약은 당단백질이다.

환자의 혈액에 투여된 직후, 혈액응고VIII인자는 폰빌레브란트인자(vWF)와 결합한다. 혈액응고VIII인자/폰빌레브란트인자 복합체는 생리적 기능에 차이가 있는 2개의 분자(혈액응고VIII인자와 폰빌레브란트인자)로 구성되어 있다. 활성화된 혈액응고VIII인자는 활성화된 혈액응고IX인자에 대한 보조인자(cofactor) 역할을 하며, 혈액응고X인자에서 활성화된 혈액응고X인자로의 전환을 촉진하며, 궁극적으로 프로트롬빈을 트롬빈으로 전환시킨다. 그 후, 트롬빈은 피브리노겐을 피브린으로 전환하여 응혈(clot)이 형성될 수 있다.

후천성 혈우병은 정상적인 혈액응고VIII인자 유전자를 보유한 환자에서 혈액응고VIII인자에 대해 직접 작용하는 중화 자가항체가 발생하는 희귀혈액질환이다. 이러한 자가항체는 혈중 인간 혈액응고VIII인자를 중화시켜, 사용 가능한 혈액응고VIII인자의 결핍 상태를 만든다. 인간 혈액응고VIII인자를 표적으로 하는 혈중 중화항체(억제인자)는 이 약에 대한 교차반응이 미미하거나 전혀 없다. 이 약은 효과적인 지혈을 위해 필요한 억제된 내인성 혈액응고VIII인자를 일시적으로 대체한다.

2) 약동학적 특성

후천성 혈우병 A 진단을 받은 환자에 대한 이 약의 공식 약동학 연구는 수행되지 않았다. 이 약으로 치료받은 환자에 대한 약동학 데이터가 충분하지 않다.

3) 임상시험 정보

인간 혈액응고VIII인자에 대한 자가면역성 중화항체를 보유한 후천성 혈우병 환자에서 중대한 출혈 에피소드 치료에 대한 이 약의 유효성은 환자 28명 (백인 18명, 흑인 6명, 아시아인 4명)에 대한 전향적, 비-무작위배정, 공개 시험을 통해 조사되었다. 이 시험에는 입원이 필요한 생명 및/또는 사지(limb)를 위협하는 출혈이 있는 환자가 포함되었다.

모든 초기 출혈 에피소드는 첫 투여 후 24시간에 시험책임자가 평가하였을 때 치료에 대해 긍정적인 반응을 나타냈다. 긍정적 반응은 출혈이 중단되었거나 감소되었고, 임상적 개선이 있거나 혈액응고VIII인자 활성이 사전에 정의된 목표치 이상인 상태를 나타낸 경우를 말한다.

긍정적 반응은 8시간 후 평가 시 환자의 95% (19/20)에서 그리고 16시간 후 평가 시 환자의 100% (18/18)에서 관찰되었다. 전반적인 치료 성공은 이 약의 투여 중단 또는 용량 및/또는

투여 빈도 감소 가능 여부에 근거하여 시험자가 결정하였다. 총 24/28명 (86%)에서 초기 출혈 에피소드가 성공적으로 치료되었다. 1차 치료제로 이 약을 치료받은 즉, 이 약의 투여 바로 전에 다른 지혈제를 사용한 적이 없는 환자 중, 16/17명 (94%)이 최종적으로 치료 성공으로 보고되었다. 11명은 이 약의 투여 전에 지혈제(예: rFVIIa, 활성화된 프로트롬빈-복합체 농축액, 트라넥사민산)를 투여 받은 것으로 보고되었다. 이러한 11명 중, 8명이 최종적으로 치료 성공을 나타냈다(73%).

초기 출혈을 성공적으로 치료하기 위한 1회 주입 당 용량의 중앙값은 133 U/kg이었고, 중앙값 6일 동안 투여한 총 용량의 중앙값은 1523 U/kg이었다. 환자 당 1일 주입 횟수의 중앙값은 1.76 (범위: 0.2 ~ 5.6)이었다. 임상시험에서 처음 24시간 이내에, 중앙값 3회 주입 동안 총 용량의 중앙값은 493 U/kg이었다. 24시간 이후 치료가 필요한 경우, 출혈 에피소드 관리를 위해 중앙값 10.5회 주입 (중앙값 용량 100 U/kg)으로 중앙값 총 용량 1050 U/kg이 사용되었다.

4) 비임상 정보

이 약의 발암 가능성을 평가하기 위한 동물에서의 장기 연구 또는 유전독성 및 수태능 생식독성시험은 수행되지 않았다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	한국다케다제약(주)	대한민국	서울특별시 송파구 올림픽로 300 37층(신천동, 롯데월드타워)
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Baxalta Innovations GmbH	오스트리아	Industriestrasse 67 1221 Vienna
일부공정위탁제조(제조자)	Rentschler Biopharma Inc.	미국	27 Maple Street Milford, MA 01757 (원액)
일부공정위탁제조(제조자)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG	독일	Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen (완제, 첨부용제)
일부공정위탁제조(제조자)	Takeda Manufacturing Austria AG	오스트리아	Lange Allee 24 1221 Vienna Austria (라벨링 및 2차포장)

1.3 허가조건

○ **(재심사)** 면제

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조제3항제2호

○ **(위해성 관리계획)** v1.3

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	‘21.08.26.	‘21.08.26.	‘21.08.26.	‘21.08.27.
보완요청일자	‘22.06.02.	‘22.06.01.	‘22.07.29.	‘22.02.14.
보완접수일자	‘22.12.05.	‘22.12.05.	‘22.12.20.	‘22.12.06.
재보완요청일자			‘23.01.04.	
재보완접수일자			‘23.01.16.	
최종처리일자	‘23.03.20.	‘23.03.13.	‘23.01.17.	‘23.01.19.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분
[별표1] 제2부 Ⅱ. 자료제출의약품 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																		
	1	2														3						4							5						6		7	8
		가								나							가			나																
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출범위	제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.																																		
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	○	○	○	○	x	○	x	○	○
면제사유	제6호나목(가교자료) : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제24조제2항에 따라 면제																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      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. 완제의약품에 관한 자료
      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 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 재조합의약품으로, B-도메인이 제거된, 돼지 염기서열의 혈액응고 Ⅷ인자(서스옥토코그 알파)로, 성인 후천성 혈우병 A(AHA) 환자에서 출혈 치료에 대한 품목허가를 신청하였음. 후천성 혈우병은 정상적인 혈액응고 Ⅷ인자에 대해 직접 작용하는 중화항체가 형성되는 희귀혈액질환으로, 이 약은 중화항체에 의해 억제된 내인성 혈액응고 Ⅷ인자를 일시적으로 대체하여 지혈작용을 함
- 후천성 혈우병 A 성인 환자 28명에 대한 전향적, 비-무작위배정, 공개 시험(OBI-1-301/OBI-301a)에서 이 약은 모든 환자에서 첫 투여 후 24시간 시점에 출혈 치료에 대한 양성반응을 달성하여, 임상적 유익성을 입증하였음
- 이 약은 임상시험에서 안전성과 내약성을 입증하였으며, 이 약 투여시 발생한 유익성이 위해성을 상회하였다고 판단됨.
- 후천성 혈우병 A는 매우 희귀한 질환(발병율 백만명당 약 1.5명, 국내 환자 수 약 100명)으로 생물학적제제 등의 품목허가 심사·규정 제24조제4호에 따라 치료적 탐색 임상시험자료로서 치료적 확증 임상시험자료를 갈음하는 것이 인정됨
- 희귀의약품으로 가교자료가 면제됨
- 이상의 임상결과를 종합하여 평가한 결과, 신청 적응증에 대한 타당성이 인정됨

[약어 및 정의]

약어	정의
AE	adverse event, 이상사례
AHA	acquired hemophilia A, 후천적 혈우병 A
ALP	alkaline phosphatase, 알칼리성 인산분해효소
ALT	alanine aminotransferase, 알라닌 아미노전이효소
aPCC	activated prothrombin complex concentrate, 활성화된 프로트롬빈 복합체 농축물
aPTT	activated partial thromboplastin time, 활성 부분 트롬보플라스틴 시간
AST	aspartate aminotransferase, 아스파라진산 아미노전이효소
AUC	area under the concentration-time curve, 농도-시간 곡선하면적
BHK	baby hamster kidney, 새끼 햄스터 신장
BU	Bethesda Unit, 베데스다 단위
BUN	blood urea nitrogen, 혈중 요소 질소
CBC	complete blood cell count, 전혈구 수
CHA	congenital hemophilia A, 선천적 혈우병 A
CI	confidence interval, 신뢰구간

hFVIII	human factor VIII, 인간 VIII인자
ITT	intent-to-treat, 배정된대로
NA	not applicable, 해당 없음
PK	Pharmacokinetic, 약동학
PT	prothrombin time, 프로트롬빈 시간
PTT	partial thromboplastin time, 부분 트롬보플라스틴 시간
rFVIIa	activated recombinant factor VII, 활성화된 재조합 VIII인자
SAE	serious adverse event, 중대한 이상사례
TEAE	treatment-emergent adverse event, 치료유발 이상사례

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 오비주르주[서스옥토코그알파(돼지혈액응고VIII인자,유전자재조합)]
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항혈우병 인자
- 신청한 적응증은 성인 후천성 혈우병A(AHA) 환자에서 출혈의 치료이다. 오비주르주(OBI-1) 치료는 출혈 치료에 대한 숙련된 의사의 감독 하에 실시하도록 권장된다. OBI-1의 투여 용량, 빈도 및 치료기간은 출혈 에피소드의 중증도, 목표 FVIII 레벨 및 환자의 임상적 상태에 따라 달라진다.
- 약리작용 기전

- 이 약은 재조합 의약품으로, B-도메인이 제거된, 돼지 염기서열의 혈액응고 VIII 인자 (서스옥토코그알파, susoctocog alfa)이다. 이 약은 환자의 혈액에 투여된 직후, 폰빌레브란트인자(vWF)와 결합한다. 혈액응고 VIII 인자/폰빌레브란트인자 복합체는 생리적 기능에 차이가 있는 2개의 분자(혈액응고 VIII인자와 폰빌레브란트인자)로 구성되어 있다. 활성화된 혈액응고 VIII인자는 활성화된 혈액응고 IX인자에 대한 보조인자(cofactor) 역할을 하며, 혈액응고 X인자에서 활성화된 혈액응고 X인자로의 전환을 촉진하며, 궁극적으로 프로트롬빈을 트롬빈으로 전환시킨다. 그 후, 트롬빈은 피브리노겐을 피브린으로 전환하여 응혈(clot)이 형성될 수 있다.
- 후천성 혈우병은 정상적인 혈액응고 VIII인자 유전자를 보유한 환자에서 혈액응고 VIII인자에 대해 직접 작용하는 중화항체가 형성되는 희귀혈액질환이다. 이러한 자가항체는 혈중 인간 혈액응고 VIII인자를 중화시켜, 사용 가능한 혈액응고VIII인자의 결핍 상태를 만든다. 이 약은 효과적인 지혈을 위해 필요한 억제된 내인성 혈액응고 VIII인자를 일시적으로 대체한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 오비주르주(OBI-1)는 후천성 혈우병 A환자의 출혈 에피소드를 치료하는 목적으로 개발되었다.
- 신청 효능효과는 제2/3상 공개 임상시험 OBI-1-301/OBI-1-301a에서 OBI-1로 치료받은 시험대상자 28명의 안전성 및 유효성 자료에 기반한다.
- 신청 품목은 미국 FDA에서 2014.10.23, 유럽 EMA에서 2015.11.11에 품목허가 되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 후천적 혈우병 A(AHA)는 드문(희귀한) 출혈 장애로 인간 VIII인자에 대한 억제인자(자가항체)의 발생의 결과로 나타나며, 이는 응혈 촉진성 활성의 기능적 결핍을 유발한다. 임상적 발현 시 중증이 빈번하고, 해부학적으로 다양하며, 사망률이 20%에 가깝다. 출혈은 흔히 자발적이거나 경미한 외상에 대한 반응으로 나타난다. AHA 환자 집단은 노령인 경향이 있으며, 대부분 상당한 동반이환이 있어 출혈 에피소드의 치료가 어렵다.
- AHA 환자 치료의 목적은 (1) 단기에 급성 출혈을 멈추고 (2) 자가 면역 항체를 제거하며 (3) 기저 동반이환을 치료하는 것이다. AHA 환자의 출혈 에피소드는 대개 인간 VIII인자 교체로 조절 또는 예방할 수 없다. 최근 AHA의 치료는 1) 면역억제 요법으로 인간 VIII인자 억제인자를 제거하고 2) 우회 제제로 출혈을 조절하는 것에 집중한다. OBI-1는 억제된 자연적 인간 VIII인자에 대한 대체물을 제공하고 VIII인자 의존적 응고 연속반응을 회복함으로써 우회 제제에 대안을 제공한다.
- 선천적 혈우병 A(CHA) 시험대상자에서 급성 출혈 사례의 치료에 대한 가장 효과적인 접근법은 인간 VIII인자 대체 요법이다. VIII인자 혈장 수준은 지혈 유효성과 관련이 있기 때문에 시험대상자는 치료 중에 모니터링될 수 있다. 그러나 후천적 혈우병 A(AHA)가 있는 시험대상자에서 VIII인자의 기능을 억제하는 항체(즉, 억제인자)의 발생은 인간 VIII인자로 시험대상자를 치료할 수 없게 한다. 현재 우회 제제(예: 활성화된 프로

트롬빈 복합체 농축물 또는 활성화된 VII인자)가 AHA 환자에서 출혈 에피소드를 조절하기 위한 1차 치료로 권장된다. 그러나 우회 제제의 작용기전으로 인해 이러한 제제의 치료는 치료 의사에게 표준 응고 측정(FVIII 활성 수준, aPTT, PT)을 통해 유효성 또는 안전성을 모니터링할 능력을 제공하지 못한다. 또한, 억제성 환자에서 우회요법은 억제성 항체가 없는 환자에서 Ⅷ인자를 대체하는 것만큼 일관되게 지혈을 달성하지 못한다. 따라서 Ⅷ인자를 이용한 대체 요법은 Ⅷ인자 활성 측정을 허용함으로써, AHA가 있는 시험대상자의 임상평가를 증대시키고 치료효과에 대한 우려를 완화할 수 있다. 돼지 혈장에서 유래한 돼지 VIII인자(Hyate:C)는 1980년부터 항 인간 VIII인자 억제인자의 존재 하에 지혈을 달성하기 위해 성공적으로 사용되었으며, 이는 항체의 돼지 VIII인자에 대한 면역학적 교차 반응성이 일반적으로 낮았기 때문이다. 그러나 Hyate:C의 상용 생산은 돼지 파보바이러스의 부재가 기록된 적절한 돼지 혈장을 조달하는 데 문제가 있어 2004년에 중단되었다. 따라서 인간 VIII인자에 대한 억제인자가 있는 혈우병 시험대상자에게 사용할 효과적인 지혈제의 임상적 수요가 있다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 억제인자(중화항체) 생성, 과민반응

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정(의약품정책과-3575, 2021.06.02.)

연번	성분(일반명)	대상질환
301	서스옥토코그알파	성인 후천성 혈우병 A 환자의 출혈 치료

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 서스옥토코그알파(돼지혈액응고VIII인자,유전자재조합)
- 분자식 : $C_{7427}H_{11320}N_{2016}O_{2162}S_{56}$

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 순도, 미생물한도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 폴리소르베이트80, 염화나트륨, 염화칼슘이수화물, 백당, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄수화염화물, 시트르산삼나트륨이수화물

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인
■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성)
■기타(용해시간, 순도, 부형제 농도)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -65℃ 이하, 제조일로부터 36개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	≤-65℃	PETG 병	공정밸리데이션 배치로 36개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	-20℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가속시험 자료 제출
가혹시험	5℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 가혹시험 자료 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 냉장 보관(2-8℃), 제조일로부터 30개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	유리 바이알	공정밸리데이션 배치호 36개월의 장기보존시험 결과 기준 내 적합
가속시험	25±2℃/60±5% RH		공정밸리데이션 배치에서 6개월의 가속시험자료 제출
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 배치에서 광안정성 자료 제출

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 혈우병 A 개와 사이노몰거스 원숭이에서의 단회 투여 독성 시험과 비임상시험 관리기준(GLP) 규정에 따라 수행된 사이노몰거스 원숭이에서의 90일 반복 투여 독성 시험이 수행되었다. 돼지 억제성 항체의 형성은 반복 투여 독성 시험에서 평가하였다.
- 면역원성은 재조합 인간 VIII인자에 사전 감작된 혈우병 A 마우스에서 및 사이노몰거스 원숭이에서 평가되었다.
- 미국에서 시판되었으나 2004년 6월에 중단된 혈장 유래 돼지 VIII인자 Hyate:C를 OBI-1 결과에 대한 기준을 제공하기 위해 비임상 시험에서 대조약으로 사용하였다.
- OBI-1의 한 단위는 정상 인간 혈장 1 mL 내 VIII인자의 역가와 동등하다. 이는 재조합 돼지 VIII인자 in-house 표준품으로 1단계 응고 분석(OSCA)을 사용해 측정한다. in-house 표준품은 인간 VIII인자에 대한

WHO 8차 국제 표준품에 대하여 교정된다.

- 요약표

구분	종	군 당 마릿수	투여 방법	투여기간	용량 (U/kg)	GLP 준수	Study#	시험결과
단회	혈우병 A 개	3U/kg : 3마리 25U/kg : 2마리 100U/kg: 4마리	iv	단회	3/25/100	×	PCD-101	· 최대 100 U/kg의 OB1-1 또는 Hyate:C로 치료한 어떠한 동물에서도 측정한 매개변수 중 유해한 영향 또는 변화가 관찰된 것은 없었다. · 이 시험에서 시험한 최고 용량인 100 U/kg은 이러한 종의 최소 유효 용량(25 U/kg)의 4배에 상응한다. · NOAEL : 100U/kg
	원숭이	4M	iv	단회	OBI-1 : 49.5/77 Hyate:C 100	○	PCM-104	· OBI-1의 투여와 관련된 임상적 관찰사항 또는 먹이 섭취의 변화는 없었다. · Hyate:C 치료군의 동물 한 마리가 알레르기 반응을 나타냈다. 해당 동물은 아나필락시스에 대해 치료받았으나 투여 후 약 4시간에 심장 및 호흡 정지로 사망하였다. · NOAEL : 77U/kg
반복	원숭이	1M/1F	iv	1회/일, 28일	100/300/600/1000 용량수준을 7일마다 증량	○	PCM-101	· 체중과 활력 징후에서 유해한 영향 또는 변화를 나타내는 임상적 징후는 유발되지 않았다. · OBI-1를 14일간 투여한 후에 VIII인자에 대한 억제성 항체가 발생했다. · NOAEL : 1000U/kg
	원숭이	6M/6F	iv	1회/일, 90일	vehicle OBI-1 : 82.5/247.5/825 Hyate:C 100	○	PCM-102	· 체중 변화, 심전도 이상, 안과 소견이 없었으며 시험 또는 대조 물질과 관련된 혈청 화학 변화는 없었다. · OBI-1의 장기 투여 후 관찰된 임상적 징후, 혈액학 및 응고 매개변수의 변화(aPTT의 연장, 심부 조직 출혈에 기여했을 수 있음) 및/또는 육안 부검 소견은 내인성 VIII인자와 교차반응한 외래성 VIII인자에 대한 억제성 항체의 형성에 기인하였다. 억제성 항체의 형성이 OBI-1 또는 Hyate:C로 치료한 모든 동물에서 나타났다. · 부검 시 OBI-1와 연관된 독성을 시사하는 육안 또는 조직학 소견은 없었다. OBI-1 및 Hyate:C의 투여 후 관찰된 사구체병증은 혈장 크레아티닌 및 요소의 어떠한 변화와도 관련이 없었으며 면역 복합체 침착으로 인할 가능성이 가장 높다. · 825 U/kg까지의 용량에서 OBI-1의 내약성이 양호하다는 결론을 내렸다. · NOAEL : 825U/kg
국소 내약성	원숭이	6M/6F	iv	1회/일, 90일	82.5/247.5/825	○	PCM-102	· 반복 투여 독성 시험의 일환으로 국소 내약성을 평가하였다. OBI-1을 최대 825 U/kg/day의 용량 수준으로 또는 Hyate:C를 100 U/kg/day 용량 수준으로 최대 90일간 매일 정맥 내 투여한 결과 사이노몰거스 원숭이의 국소 내약성은 양호했다.
면역원성	혈우병 A 마우스	16~17	iv	인간 Ⅷ인자 100U/kg 1회/주 5회 → 돼지Ⅷ인자 1/10/100U/kg 1회/주 4회	1/10/100	×	PCMU-102	· 돼지 VIII인자에 대한 억제성 항체는 OBI-1 및 Hyate:C를 1 또는 10 U/kg 용량으로 투여한 대부분의 마우스에서 베데스다 분석으로 검출되지 않았으나, OBI-1 또는 Hyate:C를 100 U/kg 투여한 마우스의 각각 81% 및 94%에서 식별되었다. 1, 10, 100 U/kg에서 억제성 항체의 형성은 OBI-1와 Hyate:C군 사이에 유의한 차이가 검출되지 않았다. · OBI-1군과 Hyate:C군 모두에서 ELISA 또는 베데스다 분석으로 검출한 결과 사전 감작 기간의 항 인간 VIII인자 항체 발생과 후속적인 항 돼지

구분	종	군 당 마릿수	투여 방법	투여기간	용량 (U/kg)	GLP 준수	Study#	시험결과
								VIII인자 항체 발생 사이의 관계는 없었다.
	원숭이	8M/8F	iv	1회/12시간 8회 (총4일) 주사 후 57일간 추적관찰	40/100	○	PCM-105	· OBI-1 40 U/kg군의 원숭이 중 항 돼지 VIII인자 억제성 항체가 시험 중 어떤 시점에서든 발생한 원숭이는 없었다. 따라서 OBI-1 40 U/kg군은 제43일에 시험을 중단하였다. · Hyate:C(6마리 중 2마리) 또는 OBI-1(5마리 중 2마리)를 100 Ukg 용량으로 투여한 원숭이 중 일부에서만 1.0 BU를 초과한 측정 가능한 억제성 항체가 발생했다. 어떠한 치료군에서도 시험 전반에서 20 BU 이상의 억제성 항체가 나타난 원숭이는 없었다. 시험은 제57일에 종료되었으며, 이 시점에 100 U/kg을 투여받은 각 치료군의 원숭이 2마리만이 억제성 항체를 보유하였다. Hyate:C 100 U/kg군에서 역가는 8.5 및 2.2 BU였으며 OBI-1군에서는 8.6 및 3.1 BU였다. Hyate:C 또는 OBI-1을 100 U/kg으로 투여받는 원숭이에서 발생하는 억제성 항체의 발생률 또는 기간에서 차이는 관찰되지 않았다.

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- **동물 종** : 반복독성 시험은 사이노몰거스 원숭이에서 28일 및 90일간 수행되었다. 종간 약동학 매개변수 비교결과 원숭이와 인간 사이에 혈장 청소율과 분포용적의 유의미한 차이가 발견되지 않은 것에 근거하여 사이노몰거스 원숭이를 독성시험의 종으로 선택하였다.
- **용량 및 투여기간** : 사람에서 투여경로는 IV이며 시작용량은 200U/kg이며 이 후 용량은 중증 출혈일 때 혈중 활성 80%초과, 경증~중등증 출혈에서 50% 초과하되, 최대 활성 수준은 200%(200U/dL)이 되도록 투여한다.
  90일 반복독성시험에서의 NOAEL은 825U/kg이었으며, 혈중 Ⅷ수준을 기준으로 가장 높은 혈장 노출을 달성한 투여 후 제7일에 평균 8인자 수준은 1단계 응고분석법에서 평균 3350.92U/dL, 발색분석법에서 평균 2219U/dL이었다. 임상 3상 시험에서 출혈 상태에서 일반적으로 관찰된 Ⅷ수준은 400%(U/dL)이었고 최대로 관찰된 수준은 775%(U/dL)이었다. 비출혈상태에서 약동학적 결과가 수집된 5명의 평균 최대 관찰 %활성(Amax)은 108%(108U/dL)이었다. 즉 임상시험에서 확인된 노출은 독성시험에서 확인된 최대 노출보다 적었다. 따라서 독성시험의 노출은 인간 노출의 충분한 안전성 마진을 제공하는데 적절하다.
  희귀의약품임을 고려할 때 생물학적제제 등의 품목허가심사규정 제 24조에 따라 3개월의 영장류 반복독성시험자료는 인정가능한 것으로 판단된다.
- **단회/반복 독성시험** : 이 약을 혈우병 A 개 및 사이노몰거스 원숭이에서 투여하였을 때 내약성은 양호했고, 예상하지 못한 유해한 영향은 관찰되지 않았다. 사이노몰거스 원숭이에서 반복 투여 독성 시험의 주요 소견은 내인성 VIII인자와 교차반응한 외래성 돼지 VIII인자에 대한 억제성 항체의 형성이었다. 이 약 및 돼지 혈장 유래 Ⅷ인자(Hyate:C)군 모두에서 억제성 항체의 형성은 순환 VIII인자의 유의한 감소, aPPT의 증가로 이어졌다. 이 약 및 Hyate:C를 투여한 모든 동물에서 억제성 항체를 생성하였으나, 자발적 출혈 에피소드를 동반한 '후천적 혈우병'과 유사한 징후는 4마리에서만 확인되어 임상적 징후의 발생률은 낮았다. 이 약 투여 후 관찰된 사구체병증의 징후는 면역 복합체 침착에 기인했다.
- **생식발생 독성시험** : 후천적 혈우병은 여성에서 발생하지만 여성이 가임기가 지날 가능성이 높은 노년기까지는 일반적으로 발생하지 않으므로 생식발생 독성시험이 수행되지 않았다. 다만, 사용상의 주의사항(생식발생 독성에 관한 사항)에 생식발생 독성 자료가 없음을 기재하여야 한다.
- **면역원성** : 인간 Ⅷ인자로 사전감작된 혈우병A 마우스에서 OBI-1 및 Hyate:C 투여 후 억제성 항체의 발생은 두 약물간 차이가 없었다. OBI-1과 Hyate:C를 투여한 사이노몰거스 원숭이에서 억제성 항체의 발생률은 차

이가 없었다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 생체 외 약력학 시험은 수행되지 않았다.
- 생체 내 OBI-1의 지혈 활성을 입증하기 위해 혈우병 A의 두 동물 모델을 사용하였다. OBI-1의 효과는 혈장 유래 돼지 VIII인자이며 미국에서 시판되었다가 2004년에 중단된 Hyate:C와 비교하였다.
  - 혈우병 A 마우스 모델은 VIII인자 유전자의 엑손 16을 표적화 파괴한 후 C57BL/6 배경에 역교배하여 생성되었으며, OBI-1 투여 결과 꼬리 절단 후 혈액 손실을 용량 의존적으로 예방하였다. OBI-1의 유효성은 Hyate:C와 유사하였다.
  - 혈우병 A의 개 모델은 캐나다 온타리오 킹스턴의 퀸즈 대학에 있는 집단에서 확립된 중증 혈우병 A 개를 사용하였다. 이러한 개는 순환 VIII인자 활성이 없었다. OBI-1에 대해 큐티클 출혈 시간의 단축으로 측정하였을 때 OBI-1과 Hyate:C에서 유의한 지혈 효과가 입증되었다.
- OBI-1의 안전성 약리학은 혈우병 A 개에서의 약리학 시험과 사이노몰거스 원숭이에서의 반복 투여 독성 시험의 일환으로 평가되었다. 전반적 행동, 호흡수, 심박수, 혈압, 심전도 측정, 체온에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

5.2. 효력시험

구분	제목(시험번호)	목적	결과
In vivo	유전자 제거 마우스 혈우병 A 모델 대상 OBI-1의 유효성 (Study PCMU-101A)	OBI-1과 혈장 유래 돼지 VIII인자인 Hyate:C의 비교 유효성을 확인	유효성 매개변수는 꼬리 절단 후 24시간의 생존/사망률이었다. 50% 생존을 달성하는 OBI-1 및 Hyate:C의 용량(ED50)을 추정하였다. 시험 물질 또는 용매는 꼬리를 절단한 마취된 마우스의 꼬리 정맥에 정맥 내로 투여하였고 마우스를 2시간 또는 사망 시까지 37°C 수조에 두었다. 꼬리 절단 이후 2시간 동안 10~15분마다 마우스의 생존을 모니터링했다. 2시간 후 생존 마우스를 케이지에 넣고 2, 4, 6, 24시간에 관찰하였다. ED50 값은 OBI-1와 Hyate:C에 대해 각각 89 U/kg(95% 신뢰구간: 65~120 U/kg) 및 64 U/kg(95% 신뢰구간: 34~87 U/kg)이었다. OBI-1와 Hyate:C군 사이 ED50 값의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 급성 혈액 손실은 체중 손실과 동일한 것으로 나타났다. 사망 시점에 치료하지 않은 혈우병 A 마우스는 초기 체중의 5.0 ± 0.7%(평균 ± 표준 편차)를 잃었다. 생존한 OBI-1 또는 Hyate:C으로 치료받은 마우스 또는 정상 마우스는 2시간 시점에 각각 체중의 2.9 ± 1.5%, 2.7 ± 2.1%, 3.4 ± 1.2%를 잃었으며 이는 대조 혈우병 A 마우스군에 비해 유의하게 적었다(2 표본 검정: 각각 p=0.0008, p=0.026, p=0.015). OBI-1 투여는 혈우병 A 뮤린 모델에서 혈액 손실을 용량 의존적으로 예방했다. OBI-1의 유효성은 혈장 유래 돼지 VIII인자인 Hyate:C와 유사했다.
	혈우병 A 개 모델 대상 OBI-1의 유효성(Study PCD-101)	혈우병 A 개 모델의 큐티클 출혈 시간(CBT)을 교정하는 데 대한 OBI-1의 지혈 유효성을 교차 설계에서 확인하고 이를 혈장 유래 돼지 VIII인자인 Hyate:C와 비교	동물들은 OBI-1 또는 Hyate:C를 10분에 걸쳐 단회 주사로 투여받았으며, 약 4일 후에 다른 제품을 후속적으로 주사받았다. 투여 순서는 무작위배정되었다. 이 교차 설계에서 총 6마리의 개가 각 제품을 3U/kg(3마리), 25U/kg(2마리)및 100 U/kg(4마리) 용량으로 치료받았다. 개 중 2마리는 2회 시험을 수행하였으며, 이는 100 U/kg에서의 교차 분석 횟수를 4회로 늘리기 위함이었다. CBT 시험에서 마취한 개의 절단한 큐티클을 12분간 관찰하였으며 출혈이 발생하는 1분 시점의 수를 CBT로 기록하였다. 정상 개의 CBT는 보통 5분 미만이었다. 출혈이 멈추지 않는 경우 CBT는 12분으로 기록하였다. 12분의 출혈 종료 시 큐티클을 소작했다. 25 및 100 U/kg OBI-1는 모든 치료한 개에서 CBT를 단축시키는 지혈 효과를 입증하였다. 연장된 CBT는 3~100 U/kg 용량 범위에서 OBI-1 또는 Hyate:C로 각각 평균 6.6 또는 5분 단축되었다.

5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- 안전성 약리는 혈우병 A 개에서의 약리학 시험 및 및 사이노몰거스 원숭이에서의 독성학 시험의 일부로 평가되었다.
  - OBI-1을 3, 25, 100 U/kg 용량으로 혈우병 A 개에게 주사한 후 심장 및 호흡수에 대한 영향은 관찰되지 않았다(Study Number PCD-101).
  - 사이노몰거스 원숭이에 대한 반복 투여 독성 시험에서 호흡수, 심박수, 혈압의 베이스라인 대비 유의한 변화는 28일간 매일 OBI-1의 용량 수준을 7일마다 증가시키며(매일 100, 300, 600, 1000 U/kg OBI-1) 치료한 동물에서 관찰되지 않았다(Study Number PCM-101).
  - 심혈관계에 대한 영향을 사이노몰거스 원숭이 대상 반복 투여 독성 시험에서 평가하였다. 심전도(ECG)는 외부 커프를 사용하여 모든 동물에서 시험 전 및 제7, 28, 90일의 투여 전에 기록하였다(리드 I, II, III, aVR, aVL, aVF). 82.5, 247.5 및 825 U/kg을 매일 투여하는 90일 반복 투여 독성 시험에서 사이노몰거스 원숭이에서 관찰된 심전도의 변화는 없었다(Study Number-PCM-102).
- 안전성 약리학 시험에서 OBI-1 반복 투여 후 심혈관 및 호흡기 매개변수에 대한 유해한 영향이 입증되지 않았다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

시험형태/기간	투여경로	종	군당 마릿수	용량 (U/kg)	Study No.
단회 투여 약동학	IV	혈우병 A 개	4M/2F	3, 25, 100	PCD-101, 08/PKR/019
단회 투여 약동학	IV	사이노몰거스 원숭이	4M	49.5, 77	PCM-104, 08/PKR/018
반복투여(4일) 약동학	IV	사이노몰거스 원숭이	2-3M/2-3F	40, 100	PCM-105, 08/PKR/017
반복투여 (90일) 독성동태	IV	사이노몰거스 원숭이	2-6M/2-6F	82.5, 247.5, 825	PCM-102

5.4.1. 분석방법과 밸리데이션 보고서

- 혈장 VIII인자 활성은 각 임상시험 동물 종의 혈장 내 돼지 VIII인자 수준 측정에 대하여 조정한 표준 분석을 사용하여 확인하였다.
- 항응고 활성은 OSCA 및/또는 발색분석법을 사용하여 측정하였다. 혈우병 A 개에서 두 분석의 분석 재현성을 평가하였다(Study Number PCD-101)..
  - Hyate:C 및 OBI-1의 정량화를 위하여 Hyate:C 또는 OBI-1 표준물질 각각을 측정하여 표준곡선을 나타내었다. 발색분석법을 사용할 때 변동성이 전반적으로 더 낮았다

Table. Assay Reproducibility with the One Stage Clotting Assays and Chromogenic Assay

	Assay Variability	
Compound	One stage clotting assay	Chromogenic assay
OBI-1	7-10%	2-3%
Hyate:C	8-13%	5-9%

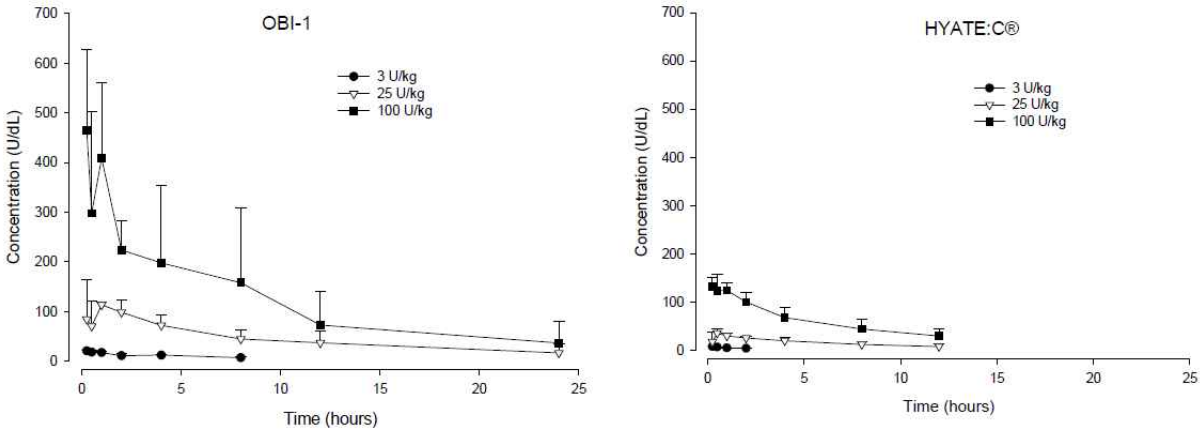
- 사이노몰거스 원숭이(Study Numbers PCM-104, PCM-105)에서 VIII인자의 혈장 농도를 발색분석법을 이용해 측정하였다. 사이노몰거스 원숭이 대상 90일 독성학 시험에서 VIII인자의 혈장 농도를 밸리데이션된 OSCA 및 발색분석법으로 혈장 내에서 평가하였다(Study Number PCM-102).

5.4.2. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

[혈우병 A 개에서 단회 정맥 내 주사 (Study Number PCD-101 & 08/PKR/019)]

- 시험목적 : 중증 혈우병 A가 있는 개를 대상으로 단회 정맥 내 주사한 후 재조합 돼지 VIII인자인 OBI-1 및 돼지 혈장 유래 VIII인자인 Hyate:C의 약동학을 비교하는 것이다
- 시험절차 :
  - OBI-1 및 Hyate:C를 혈우병 A 개에게 3가지 용량 수준(3U/kg(n=4), 25U/kg(n=2), 100 U/kg(n=4))으로 투여하였다. 각 개는 각 용량 수준 내에서 먼저 OBI-1를, 이후 Hyate:C를 투여하거나 먼저 Hyate:C를, 이후 OBI-1를 투여하도록 무작위배정되었다. 투여 간격은 약 4일이었다.
  - VIII인자의 측정을 위한 혈액 검체는 투여 전 및 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 72시간 후에 채취하였다.
  - 기능적 VIII인자 수준은 1단계 응고 분석 및 발색분석법으로 확인하였으며, OBI-1 주입 후에는 활성을 평가하는 데 OBI-1 표준을, Hyate:C 주입 후에는 활성을 평가하는 데 Hyate:C 표준을 사용하였다.
  - 혈장 VIII인자 수준의 비구획적 약동학 분석을 WinNonlin 소프트웨어 방법으로 각 개에 대해 개별적으로 수행하였다. VIII인자의 혈장 농도는 약동학 분석을 수행하기 위해 베이스라인 VIII인자 수준을 감산하여 교정하였다.
- 결과

Figure A. Plasma profiles (Mean±sd) of Factor VIII Following Single Intravenous Bolus Administration of OBI-1 and HYATE:C® at Dose Level of 3, 25 and 100 U/kg.



  - 1단계 응고분석법 또는 발색분석법으로 측정하여 OBI-1에 대해 기록된 혈장 VIII인자 값은 Hyate:C의 동등한 용량으로 획득한 수치보다 일관적으로 더 높았다. 각 세 VIII인자 용량에서 VIII인자 값의 상당한 동물 간 변동이 나타났다.

Table. Peak Values of Plasma fVIII Following Intravenous Injection of OBI-1 or Hyate:C to Hemophilia A Dogs

		One Stage Clotting Assay		Chromogenic Assay	
		Peak Values of Plasma Factor VIII (U/mL)			
Dose (U/kg)	Gender	OBI-1	Hyate:C	OBI-1	Hyate:C
3	F	0.05	0.04	0.191	0.091
	F	0.11	-	0.214	-
	M	0.21	0.14	0.223	0.082
25	F	1.08	0.60	1.413	0.427
	M	0.64	0.26	1.099	0.330
100	M	2.3	1.63	3.970	1.490
	M	5.13	2.26	6.530	1.494
	M	4.98	1.81	3.670	1.387
	F	5.24	2.11	3.740	1.328

data are corrected for baseline factor VIII

- 작은 표본 크기로 인해 OBI-1와 Hyate:C 사이 약동학 매개변수의 통계적인 비교는 수행하지 않았다. OBI-1과 Hyate:C의 AUC_{0-t} 모두 용량과 함께 증가했으나, 용량 비례보다는 적은 정도였다. OBI-1에 대한 노출은 Hyate:C에 대한 노출보다 높게 나타났다. 혈장 CL 및 V_{dss}는 Hyate:C보다 OBI-1에서 더 낮았다. 두 화합물의 반감기 사이에 유의미한 차이는 확인되지 않았다.

Table. Pharmacokinetic Parameters of fVIII after Single Intravenous Administration of OBI-1 and Hyate:C to Hemophilia A Dogs

Parameter	OBI-1 (U/kg)			Hyate:C (U/kg)		
	3	25	100	3	25	100
AUC_{0-t} (U.h/dL)	94 ±18	726, 1634	3204 ±2532	11, 60	169, 358	1152 ±511
$AUC_{0-\infty}$ (U.h/dL)	157 ± 49,97	762, 1950	3399 ±2569	22.1, 104	206, 425	1220 ± 506
C_{max} (U/dL)	20.9 ± 1.65	110, 141	466 ± 162	8.20, 9.10	33.0, 42.7	143 ± 5.64
T_{max} (h)	0.27 (0.25-0.50)	0.25, 1.0	0.25 (0.23-0.40)	0.25, 0.25	0.25, 0.50	0.38 (0.25-0.50)
CL (dL/kg)/h	0.023 ± 0.01	0.014, 0.0364	0.049 ±0.04	0.029, 0.136	0.059, 0.121	0.092 ± 0.034
Vdss (dL/kg)	0.184 ± 0.02	0.276, 0.28	0.429 ± 0.19	0.359, 0.380	0.758, 0.872	1.048 ± 0.31
$t_{1/2}$ (h)	5.874 ± 1.97	5.785, 13.58	8.409 ± 1.90	1.839, 8.677	5.077, 9.07	9.257 ± 1.28

Data represent mean ± standard deviation when n≥3; Median and range for Tmax. When n=2, individual values are shown. PK parameters were calculated from the data obtained from the chromogenic assay.

[사이노몰거스에서 단회 정맥 내 주사 (Study Number PCM-104 & 08/PKR/018)]

- 시험 절차 :

- 실험적으로 무경험이 아닌 사이노몰거스 원숭이에게 OBI-1(49.5 또는 77 U/kg)(n=4마리/군) 또는 Hyate:C(100 U/kg)(n=3마리/군)를 단회 정맥 내 주사하였다. 혈액 검체는 약동학 분석을 위해 투여 전, 투여 후 20분과 40분, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24시간 후에 채취하였다.
- VIII인자의 혈장 농도는 발색분석법을 사용하여 측정하였다. VIII인자의 혈장 농도는 모든 후속 검체에서 베이스라인 수준을 감산함으로써 베이스라인에 대해 교정되었다. 약동학 매개변수의 확인을 위해 혈장 VIII인자 수준의 비구획적 약동학 분석을 수행하였다.

- 결과 :

- OBI-1(49.5 또는 77 U/kg 용량)에 대한 혈장 노출은 OBI-1의 더 낮은 청소율로 인해 Hyate:C(100 U/kg)보다 더 높았다.

Figure A. Plasma profiles (Mean±sd) of Factor VIII, Corrected by subtracting the pre-dose value, Following Single Intravenous Bolus Administration of OBI-1 at Dose Level of 49.5 and 77 U/kg and HYATE:C® at Dose Level of 100 U/kg. Linear (left) and Logarithmic scale (right).

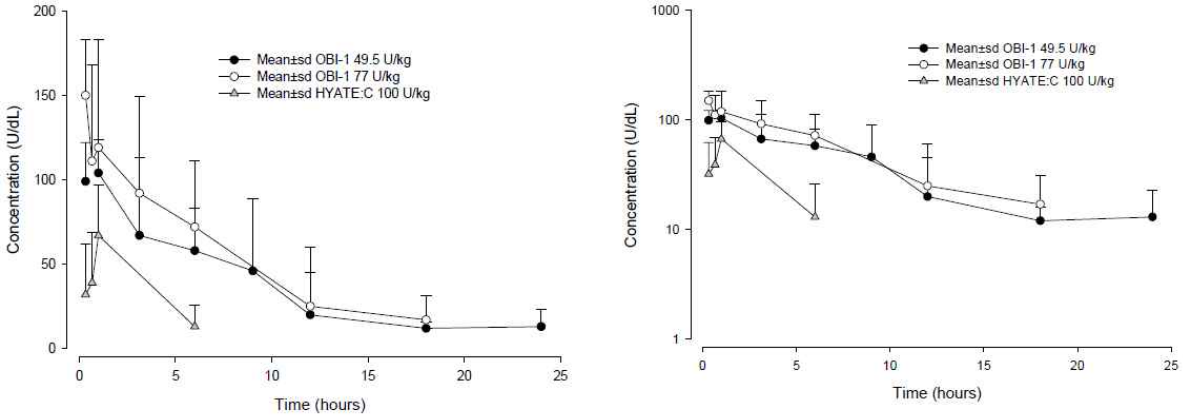


Table. Pharmacokinetic Parameters of fVIII after a Single Intravenous Administration of OBI-1 and Hyate:C to Cynomolgus Monkeys

Test Article	OBI-1 (n=4)		Hyate:C (n=3) #
Dose (U/kg)	49.5	77	100
PK Parameters for baseline-corrected fVIII			
AUC $_{0\text{-}t}$ (U.h/dL)	826 ± 298	1011 ± 710	255 ± 213
AUC$_{0\text{-}\infty}$ (U.h/dL)	944 ± 276	1433 ± 1390	91.8, 934[a]
C$_{max}$ (U/dL)	107 ± 23	169 ± 32.2	78.7 ± 20.4
T$_{max}$ (h) *	0.98 (0.33-1.00)	0.33 (0.33-0.87)	0.7 (0.33-1.20)
CL (dL/kg)/h	0.056 ± 0.02	0.085 ± 0.05	0.107, 1.09[a]
Vdss (dL/kg)	0.576 ± 0.33	0.806 ± 0.26	1.54, 3.21[a]
t$_{1/2}$ (h)	6.71 ± 3.61	8.33 ± 5.09	1.32, 18.7[a]

*: tmax is described by the median and the range of values

#: Only PK parameters can be estimated in two of the three animals because one monkey did not have sufficient concentration values (individual values are shown)

a: this monkey shows an extrapolated AUC higher than 20 %

[사이노몰거스 원숭이에서 반복 정맥 내 주사 (Study Number PCM-105 & 08/PKR/017)]

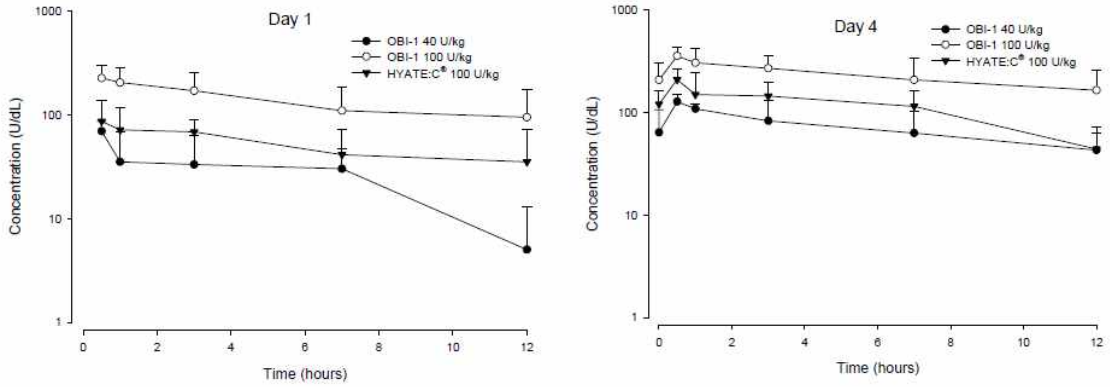
- 시험 절차:

- 이 시험은 치료 무경험이 아닌 수컷 및 암컷 사이노몰거스 원숭이에서 수행하였다. 각 원숭이는 8회의 정맥 내 주사를 받았으며 4일간 12시간마다 주사를 투여했다. OBI-1(n=5마리/군)은 40 및 100 U/kg 용량 수준으로 투여하고 Hyate:C(n=6마리)는 100 U/kg 용량 수준으로 투여하였다. VIII인자 확인을 위한 혈액 검체는 제1일과 제4일에 주사 전, 주사 30분, 1, 3, 7, 12시간 후에 채취하였다.
- VIII인자의 혈장 농도는 발색분석법을 사용하여 측정하였다. AUCτ를 잘 추정하기 위하여 제1일에 실제 시간 및 제4일에 이론적 시간을 사용하여 각 원숭이에서 혈장 VIII인자 수준의 비구획적 약동학 분석을 수행하였다. VIII인자의 혈장 농도는 베이스라인 시점의 수준을 모든 후속 수준에서 감산하여 베이스라인에 대해 교정하였다.

- 결과:

- 모든 사이노몰거스 원숭이에서 약물 혈장 수준은 주사 후 12시간까지 검출 가능했다. 제1일과 제4일 모두의 OBI-1 혈장 수준은 동등 용량의 Hyate:C보다 높았다.

Figure A. Plasma profiles (Mean±sd) of Factor VIII on Day 1 and Day 4, Corrected by subtracting the pre-dose value, Following Repeated Intravenous Bolus Administration of OBI-1 and HYATE:C® at Dose Level of 40 and 100 U/kg. (Logarithmic scale).



- OBI-1의 정맥 내 반복 투여 후 항정 상태에서 VIII인자의 혈장 청소율은 Hyate:C의 정맥 내 투여 후보다 낮았다. 결과적으로 OBI-1의 노출은 Hyate:C의 같은 용량을 투여한 후 획득한 노출보다 높았다.

Table. Pharmacokinetic Parameters at Steady State (day 4) for Baseline Corrected fVIII after Repeated Administration of OBI-1 or Hyate:C to Cynomolgus Monkeys

Test Article	OBI-1		Hyate:C
Gender (M/F)/No of Animals	M:2 /F:3	M:3 / F:2	M:3 / F:3
Dose (U/kg)	40	100	100
AUC_{τ} (U.h/dL)	835 ± 342	2743 ±1241	1372 ±507
C_{max} (U/dL)	131 ± 22.3	362 ± 90.5	210 ± 53.54
$C_{minimum}$ (U/dL)	23 ± 26.2	142 ± 95.0	40 ± 32.4
$C_{average}$	70 ± 28.5	229 ± 103	114 ± 42.3
CL (dL/kg)/h	0.067 ± 0.06	0.042 ± 0.02	0.085 ±0.04
V_{dss} (dL/kg)	0.575 ± 0.31	0.566 ± 0.09	1.038 ± 0.53
Peak trough fluctuation (%)[1]	214 ± 189	110 ±45.9	161 ± 67.6

[1]Percentage difference between the levels at peak and trough

[사이노몰거스 원숭이에서 90일간 매일 정맥 내 주사 (Study Number PCM-102)]

- 시험 절차: 각 동물은 OBI-1(82.5, 247.5, 825 U/kg) 또는 대조 물질(100 U/kg Hyate:C 또는 OBI-1 용매) 중 하나를 최대 90일간 최대 2분 기간에 걸쳐 투여한 느린 볼루스 정맥 내 주사로 매일 단회 투여받았다. 혈액 검체는 제1일 및 제7일에 투여 전에 독성동태학 분석을 위해 채취하였다. 또한 제28일과 제90일의 세 시점에 이용 가능한 동물에서도 채취하였다. VIII인자 활성은 밸리데이션된 1단계 응고분석법 및 발색분석법으로 혈장에서 측정하였다.
- 결과: 제1일 및 제7일 투여 후 1시간 시점에 VIII인자 수준의 상승이 있었다. OBI-1와 Hyate:C 치료 동물에서 제7일에 VIII인자의 베이스라인 값은 제1일보다 높았으며, 이는 VIII인자의 축적되는 혈액 수준을 입증한다. 제28일과 제90일까지 혈장 VIII인자 수준은 모든 원숭이에서 뚜렷하게 감소하였으며 이는 원숭이의 내인성 VIII인자와 교차반응한 항 돼지 VIII인자 억제성 항체의 발생 때문이다.

[혈우병 A 개, 사이노몰거스 원숭이, 인간에서의 약동학 자료 비교]

- 100 U/kg에서의 노출은 사이노몰거스 원숭이 및 인간 사이에 유사했다.

Table. Species Comparison of Pharmacokinetic Parameters following Single or Repeat Dose Intravenous Administration of OBI-1

Pharmacokinetic Parameter	Species				
	Hemophilia A Dog 100 U/kg single dose[a]	Cynomolgus Monkey			Human Subjects with Hemophilia A 100 U/kg single dose[d]
		77 U/kg single dose[b]	100 U/kg single dose[c]	100 U/kg repeat dose[c]*	
AUC_t (U.h/dL)	-	1011 ± 710	1585 ± 865	-	1817 ± 625
$AUC_{0-\infty}$ (U.h/dL)	3399 ± 2569	1433 ± 1390	-	-	1915 ± 591
AUC_τ (U.h/dL)	-	-	-	2743 ±1241	-
C_{max} (U/dL)	466 ± 162	169 ± 32.0	230 ± 66.5	362 ± 90.5	151.0 ± 31.5
T_{max} (h)	0.25 (0.23-0.40)	0.33 (0.33-0.87)	0.5 (0.50-1.00)	-	0.62 (0.30 - 0.68)
CL (dL/kg)/h	0.049 ± 0.04	0.085 ± 0.05	-	0.042 ± 0.02	0.06 ± 0.024
Vdss (dL/kg)	0.429 ± 0.19	0.806 ± 0.26	-	0.566 ± 0.09	0.9 ± 0.5
$t_{1/2}$ (h)	8.409 ± 1.90	8.33 ± 5.09	-	-	-

for all listed data: PK parameters presented were calculated from the data obtained from the chromogenic assay

* after eight intravenous injections, one injection every twelve hours for 4 days

a 08/PKR/019: Pharmacokinetic data analysis of Factor VIII plasma levels in dogs with severe congenital hemophilia A following intravenous injection of OBI-1 vs Hyate:C from Octagen study PCD-101, Page 11/20 (Pcd-101-append.pdf)

b 08/PKR/018: Pharmacokinetic data analysis of Factor VIII plasma levels in cynomolgus monkeys following intravenous injection of OBI-1 vs Hyate:C from Octagen Study PCM-104, Page 11/18, (PCM-104-append.pdf)

c 08/PKR/017: Pharmacokinetic data analysis of Factor VIII plasma levels in cynomolgus monkeys following intravenous injection of OBI-1 vs Hyate:C from Octagen study PCM-105, Page 11/19, (Pcm-105-append.pdf)

d Clinical Study Report OBI-1-101, Table 3

5.4.3. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- 별도의 분포 시험은 실시되지 않았다.

5.4.4. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- 별도의 대사 시험은 실시되지 않았다.

5.4.5. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- 별도의 배설 시험은 실시되지 않았다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험

- OBI-1은 혈우병 A 마우스 모델에서 꼬리부분 출혈 손상 후 89 U/kg에서 ED50을 달성했다.
- 혈우병 A 개 모델에서 OBI-1은 큐티클 출혈 시간을 감소시켰다.

- 안전성약리시험

- 혈우병 A 개의 일차 약력학 시험 및 사이노몰거스 원숭이의 반복 투여 독성 시험의 일부로 평가된 전반적 행동, 호흡수, 심박수, 혈압, 심전도 평가, 체온과 관련해 관찰된 유해한 영향은 없었다.

- ADME

- 단회 투여 후 OBI-1에 대한 노출은 사이노몰거스 원숭이에서 용량 비례적이었으며 혈우병 A 개에서는 용량 비례보다 약간 적었다.
- 사이노몰거스 원숭이에게 OBI-1을 다회 주사한 후 VIII인자 수준의 증가가 1일 2회 주사(8회 적용) 후 최대 제4일까지 또는 1일 1회 주사(7회 적용) 후 최대 제7일까지 확인되었다.
- OBI-1 다회 주사 후 VIII인자 억제성 항체의 발생이 나타났다. 90일 반복 투여 독성 시험에서 돼지 VIII인자 억제성 항체의 발생이 매일 투여 후 제28일 및 제90일까지 혈장 VIII인자의 활성을 유의하게 감소시켰으며, 이는 내인성 VIII인자와의 교차반응성을 나타낸다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가 후 공증된 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건

- 1상(OBI-1-101) : 비출혈 상태의 선천성 혈우병 A 환자에서 OBI-1을 혈장 유래 돼지 Ⅷ인자와 비교, 무작위배정
- 2상(OBI-1-201) : 경증 내지 중등증의 출혈이 있는 선천성 혈우병 A 환자에서 OBI-1의 안전성, 지혈 활성 및 약동학 프로파일
- 2/3상(OBI-1-301/OBI-1-301a) : 후천성 혈우병 A 환자에서 OBI-1의 유효성 및 안전성

6.3. 생물약제학시험

- 별도의 생물약제학 시험은 수행되지 않았다.
- 분석방법과 밸리데이션 보고서 : 1단계 응고 분석(OSCA) 및 발색분석법

밸리데이션 보고서	보고서 #
Validation of factor Ⅷ chromogenic activity assay I plasma with biomek 2000 * LOD 0.06IU/mL	D-VR-561-EN-004093
validation of the one-stage factor Ⅷ method on the Sysmex CA-6000 analyser * LOD 0.01 IU/mL	003286
Method Validation for the Quantitation of Antibodies to BHK Proteins in Human Serum by ELISA.	8243-687
Characterization of the Nijmegen Bethesda Assay for FⅧ inhibitors directed at OBI-1 using the One Stage Clotting Assay for FⅧ activity on the MDA-180 Analyzer performed in support of Octagen Study 201 * 시험 내 정밀성 2.7~6.3% CV, 시험 간 정밀성 6.0~7.3% CV	300256
Establishment of the precision and lower limit of quantification of the anti-human factor FⅧ Bethesda assay * 시험 내 정밀성 1.7~11.9% CV, 시험 간 정밀성 2.3~9.7% CV * LLOQ 0.004 IU/mL	D-VR-561-EN-008916
Quantification of recombinant porcine factor Ⅷ in plasma by means of the one-stage method * LPC 0.56 BU/mL에서 CV 19.8%, HPC 7.94 BU/mL에서 CV 14.8% * LLOQ 0.021 BU/mL	D-VR-561-en-009969

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	결과
[OBI-1-101] 비출혈 상태에서 FⅧ 항체가 있는 시험대상자에 단회투여하였을 때 OBI-1 대 Hyate:C의 안전성, 내약성, 약동학의 임상 1상 무작위배정, 평행군, 맹검 비교							
1상	OBI-1-101	비출혈 상태에서 OBI-1 대 HYATE:C의 안전성 및 내약성 비교 OBI-1 및 HYATE:C의 PK 프로파일 비교	무작위 배정, 평행군, 맹검, 전향적	hFⅧ에 항체가 없는 혈우병 A 환자 (비출혈 상태) 9명 등록 4명: OBI-1 5명: HYATE:C	OBI-1 또는 대조약 (HYATE:C) 100U/kg 단회 투여	1일	OBI-1은 Hyate:C와 비교하여 Cmax 증가와 Tmax 감소, AUC 증가가 나타났으나, 이는 두 약물의 농도와 주입시간의 결과일 가능성이 높다.
[OBI-201] 인간 Ⅷ인자에 대한 항체가 있는 선천성 혈우병 A 환자에서 생명을 위협하지 않고, 사지를 위협하지 않는 출혈 에피소드를 제어하기 위해 정맥 내 투여할 때 OBI-1의 지혈 활성, 약동학 및 안전성의 공개 연구							
2상	OBI-1-201	생명을 위협하지 않는/거나 사지를 위협하지 않는 출혈 에피소드를 조절하기 위한 OBI-1의 지혈 활성 평가	다기관, 공개, 전향적,	hFⅧ 항체가 있는 선천성 혈우병 A 환자 (출혈상태) 24명 등록 9명 투여	시작 용량 - anti-OBI-1 역가 >0.8 BU 일 경우 투여. 용량은 환자 항체 역가, 체중, hematocrit에 따름 치료 용량 - 1~3회 : 50U/kg - 4~6회 : 100U/kg - 7~8회 : 150U/kg 투여 간격 : 6시간 정맥 내 투여	1) 출혈 에피소드가 조절될 때까지 2) 8회 투여 3) 환자가 1000U/kg/24시간 받았을 때 4) 연구자가 OBI-1이 효과가 결정	측정 가능한 항 돼지 VIII인자 항체 역가는 PK 매개변수에 영향을 미쳤다. Cmax/D 및 AUC0-6h/D 값은 양성 OBI-1 항체 역가 결과를 나타내는 시험대상자에서 측정 가능한 항 돼지 VIII인자 항체 역가가 없는 시험대상자의 PK 매개변수와 비교하여 상당히 더 낮았다.
[OBI-1-301/301a] 자가면역 항 Ⅷ인자 억제성 항체로 인한 후천성 혈우병 A 의 치료에서 B-domain이 삭제된 재조합 돼지 Ⅷ 인자의 유효성 및 안전성							
2/3상	OBI-1-301/OBI-1-301a	- 심각한 출혈 에피소드에 대하여 OBI-1의 지혈효능 평가 - 안전성 평가 - 면역원성 평가 - 비출혈 또는 출혈 상태에서 PK 평가	다기관, 공개, 단일군, 전향적	hFⅧ 항체가 있는 후천성 혈우병 A 환자 29명 등록 및 투여	부하용량 200U/kg 후속 용량은 연구자 재량 정맥 내 투여	약 3~4개월	OBI-1의 최종 투여 후 약 26분에 OBI-1의 최대 활성(Tmax)을 나타내며, 투여 후 평균 T1/2는 3.3~3.5시간이었다.

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

[(OBI-1-101) 비출혈 상태에서 FⅧ 항체가 있는 시험대상자에 단회투여하였을 때 OBI-1 대 Hyate:C의 안전성, 내약성, 약동학의 임상 1상 무작위배정, 평행군, 맹검 비교]

- 시험 OBI-1-101은 항 돼지 VIII인자 항체 역가가 낮거나 부재하며 억제인자가 있는 비출혈 상태의 AHA 또는 CHA 시험대상자에게 투여했을 때 OBI-1의 안전성 및 내약성을 HYATE:C와 비교한 제1상 평행군 시험이었다. 낮은 역가는 항 돼지 VIII인자 항체 역가가 0.80 베데스다 단위(BU) 이하인 것으로 정의되었다. 시험대상자는 스크리닝 항 돼지 VIII인자 역가에 기반하여 층화되었으며 무작위배정되어 주입을 통해 HYATE:C 또는 위약을 100 units/kg 투여받은 후 위약 또는 OBI-1를 100 units/kg 투여받았다. 각 시험대상자는 총 1회의 위약 및 1회의 활성 약물(OBI-1 또는 HYATE:C)을 투여받았다.

- 계획된 시험대상자 24명 중 9명이 등록되어 시험 약물을 투여받았다. HYATE:C가 시장에서 철수되었을 때 등록이 조기 중단되었다.
- VIII인자 활성을 위한 베이스라인 검체는 임상시험용 의약품 투여 직전에 수집되었다. 약물 농도 측정을 위한 이후 수집은 투여 시작 시점을 0시간으로 하여 20, 40, 60, 65, 75, 85, 105, 125분, 그리고 투여 후 3, 6, 9, 24, 27, 30, 48시간에 수행하였다.
- PK 검체 분석 및 항체 역가를 분석하도록 한 곳의 전문 중앙 실험실을 지정하였다. VIII인자 활성은 1단계 응고 분석 및 발색분석법 모두로 측정하였다.
- PK 모집단은 HYATE:C군의 시험대상자 3명과 OBI-1군의 시험대상자 3명을 포함하였으며, 이들은 항 돼지 VIII인자 억제성 항체 역가가 < 0.80 BU이고 임상시험용 의약품을 100 units/kg 투여한 후 측정 가능한 VIII 인자 활성 수준이 충분하여 PK값을 계산할 수 있었다.

Table. Summary of Pharmacokinetic Values (FVIII activity) after a Single Dose of HYATE:C or OBI-1 in Subjects with Low Anti - pFVIII Titer (<0.8 BU)

Parameter[a, b]	One-Stage Clotting Assay		Chromogenic Assay	
	OBI-1	HYATE:C	OBI-1	HYATE:C
C_{max} (units/dL)	176 ±88	82.33 ±19.22	151.00 ±31.51	52.7 ±13.80
T_{max} (h)	0.64 ±0.03	1.91 ±0.18	0.53 ±0.20	1.48 ±0.38
AUC_{0-t} (h·units/mL)	2083 ±1,323	1178 ±469	1,817 ±625	708 ±420
$AUC_{0-\infty}$ (h·units/mL)	2186 ±1,393	967 ±355	1,915 ±591	771 ±480
CL (mL/h)	545.49 ±375.80	710.08 ±86.22	476.25 ±150.12	1,040.83 ±533.78
CL (mL/h/kg)	7.2 ±6.6	10.8 ±4.2	6.0 ±2.4	16.2 ±7.8
Vz (L)	8.27 ±5.58	6.97 ±1.50	9.09 ±5.27	11.61 ±2.21
Vz (L/kg)	0.10 ±0.07	0.10 ±0.0	0.09 ±0.07	0.18 ±0.02

AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from Time 0 to the last measurable concentration;
$AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from Time 0 extrapolated to infinity;
C_{max} = maximum observed concentration; BU = Bethesda unit; CL = clearance; pFVIII = porcine factor VIII;
T_{max} = time of maximum observed concentration;
Vz = volume of distribution
[a] Mean ±standard deviation, except for T_{max}, for which the median is presented.
[b] N = 3 for each product.

- 투여의 농도 및 속도 차이로 인해, HYATE:C(농도 26.75 units/mL; 주입 속도 3 mL/min) 및 OBI-1(농도 541 units/L; 주사 속도 1 mL/min) 치료는 뚜렷하게 다른 VIII인자의 시간-농도 곡선을 나타냈다.

Figure 1: Individual patient plasma concentrations of Factor VIII after intravenous administration of OBI-1 or HYATE:C — activity assay.

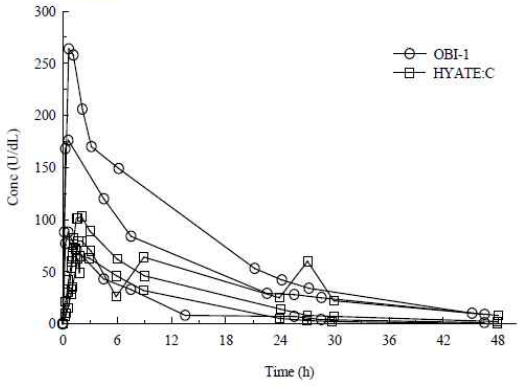
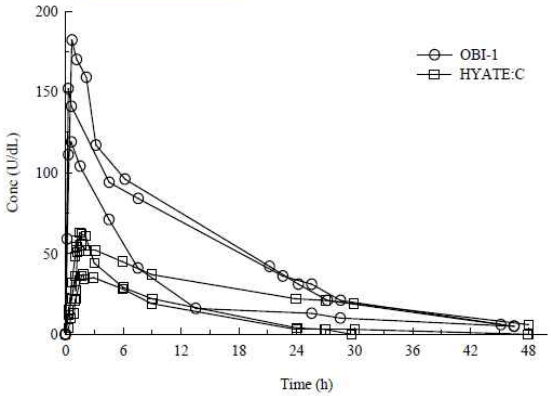


Figure 2: Individual patient plasma concentrations of Factor VIII after intravenous administration of OBI-1 or HYATE:C — chromogenic assay.



- OBI-1의 PK 매개변수를 HYATE:C와 비교했을 때 1단계 응고 및 발색분석법 모두에서 Cmax 증가와 Tmax 감소가 나타났다. 농도-시간 곡선하면적(AUC) 값 또한 HYATE:C보다 OBI-1에서 더 높았다. 그러나 이러한

결과는 2가지 임상시험용 의약품의 주입 시간 차이와 함께 고려해야 한다. HYATE:C 시험대상자의 주입 시간은 평균 107분(68~154분 범위, SD = 43) 이며 OBI-1 시험대상자의 경우 평균 주입 시간은 17분(12~25분 범위, SD = 7)이었다.

- 더 긴 기간에 걸쳐 주입한 HYATE:C는 더 짧은 기간에 걸쳐 주입한 OBI-1보다 훨씬 더 낮은 Cmax를 나타냈다. 유사하게, OBI-1의 Tmax는 HYATE의 Tmax보다 약 1/3 더 이르게 도달하였다. HYATE:C와 비교하여 뚜렷하게 증가한 OBI-1의 Cmax와 AUC값은 OBI-1보다 더 긴 HYATE:C의 주입 시간의 결과일 가능성이 높다.
- 비교에 적절한 PK 매개변수는 청소율(CL) 및 분포 용적(Vz)이며, 이들은 용량 및 주입 기간과 독립적이기 때문이다. 적은 수의 시험대상자의 변동성 내에서 주목할 만한 차이는 관찰되지 않았다.

[(OBI-1-201)]

- 시험 OBI-1-201은 VIII인자에 대한 억제인자가 있으며 생명을 위협하거나 사지를 위협하지 않는 출혈을 겪는 CHA 시험대상자에서 OBI-1의 지혈 활성, 안전성, 면역원성, PK를 평가하는 다기관, 공개, 무비교 시험이었다.
- 시험대상자는 다음과 같이 최대 1,000 units/kg/day를 투여받았다.

- 최초 투여, 2차 투여, 3차 투여: 50 units/kg
- 4차 투여, 5차 투여, 6차 투여: 100 units/kg
- 7차 투여, 8차 투여: 150 units/kg

- 또한 최초 투여 전에 항 OBI-1 항체 역가가 0.8 BU를 초과하는 시험대상자는 부하 용량(체중[kg] x 80 mL/kg × [1-적혈구용적률] × 억제인자 역가)을 지혈 유도 전에 억제성 항체를 극복할 의도로 투여하였다.
- 투여는 출혈 에피소드가 조절되었거나, OBI-1를 8회 주사했거나, 환자가 OBI-1 24시간당 1,000 units/kg을 투여받았거나 시험자가 OBI-1가 효과적이지 않다고 판단할 때까지 계속하였다. OBI-1 투여 간격은 6시간 이상이었다. 환자의 징후 및 증상에 대한 임상 평가로 출혈 에피소드가 조절되었는지 여부 또는 추가 OBI-1 용량의 투여 여부를 결정하였다.
- Ⅷ인자 활성은 발색법 및 OSCA로 측정되었다. 혈액 샘플은 첫 번째 출혈 에피소드의 첫 번째 투여 전, 투여 후 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 9, 24, 32, 48시간에 수집되었다. 두 번째 투여가 된다면, PK 평가에 대한 채혈은 중단되었다.
- 약동학 분석 결과

- 시험대상자 전반에서 입수한 PK 매개변수 추정치에는 상당한 변동성이 있어 전체 PK 프로파일을 확인할 수 없었다. 또한 1명의 시험대상자의 경우에만 모든 시점의 PK 자료를 이용할 수 있어 전체 PK 프로파일을 확인할 수 있었다. 그 외에, 스크리닝 시점에 측정 가능한 항 돼지 VIII인자 항체가 없는 3명의 시험대상자는 PK 매개변수의 계산을 위해 수집된 자료가 제한적이었다. 이 시험대상자들은 첫 OBI-1 투여 6시간 후 추가 치료를 받았다. 5명의 시험대상자가 OBI-1의 첫 번째 치료 시작 시점에 측정 가능한 항 돼지 VIII인자 항체를 나타냈다. 이 시험대상자 중 4명에 대해서는 부분적인 PK 프로파일을 이용할 수 있었다.
- 아래 표는 이 9명의 시험대상자에 대해 투여 용량으로 정상화한 최대 VIII인자 농도 Cmax, Tmax, 및 부분적 AUC0-6h을 제시한다.

Table. Summary of PK Parameters (FVIII activity) after a Single Injection of OBI-1 for Subjects with Complete and Partial PK Data

Parameter (Units)	One-Stage Clotting Assay	Chromogenic Assay
Subjects with Anti - pFVIII Antibody Titer <0.8 BU/mL (N = 4)		
C_{max}/D(units/dL)/(U/kg)	1.77 ±1.22	0.95 ±0.47
T_{maxa} (h)	0.25 (0.25-0.50)	0.50 (0.25-3.00)
AUC_{0-6h}/D	5.67 ±2.7	3.82 ±1.50
Subjects with Anti - pFVIII Antibody Titer >0.8 BU/mL (N = 4)		
C_{max}/D (units/dL)/(U/kg)	0.08 ±0.09	0.06 ±0.06
T_{maxa} (h)	0.25 (0.25-0.50)	0.63 (0.25-3.00)

AUC_{0-6h}/D	0.24 ±0.31	0.18 ±0.20

AUC_{0-6h}/D = area under the curve from time 0 to 6 hours normalized for administered dose; BU = Bethesda unit; C_{max}= maximum observed concentration; pFVIII = porcine factor VIII; PK = pharmacokinetic; T_{max} = time of maximum concentration.

[a] T_{max} is described by the mean and the range of values.

- 두 분석 결과 간에 차이가 있었다. OBI-1 투여 약 15분 및 30분 경에 OBI-1의 최대 활성을 나타낸다. 측정 가능한 항 돼지 VIII인자 항체 역가의 존재는 계산된 PK 매개변수에 영향을 미친다. C_{max}/D 및 AUC_{0-6h}/D 값은 양성 OBI-1 항체 역가 결과를 나타내는 시험대상자에서 측정 가능한 항 돼지 VIII인자 항체 역가가 없는 시험대상자의 PK 매개변수와 비교하여 상당히 더 낮다.

[(OBI-1-301/OBI-1-301a)]

- OBI-1-301는 다기관, 전향적, 공개 제2/3상 시험으로 인간 VIII인자에 자가 면역 억제성 항체가 있는 AHA 환자에서 OBI-1를 평가하는 시험이었다.
- 각 중증 출혈 사례에 대해 200 units/kg의 OBI-1 최초 용량을 주입 투여하였다. 모든 출혈 사례의 치료에서, VIII인자 활성 수준을 평가하기 위해 OBI-1 투여 후 10~20분 이내에 혈액 검체를 확보하였으며 투여 후 규정된 시점에 임상 평가를 실시했다. 추가적인 OBI-1 용량 및 OBI-1의 양에 대한 결정은 시험자가 시험대상자의 주입 전 VIII인자 활성 수준, 항 OBI-1 역가(이용 가능한 경우), 임상 상태, 목표 VIII인자 활성 수준을 기반으로 결정하였다. 임상시험계획서는 투여당 400 units/kg까지를 매 2~3시간마다 투여하여 최대 4800 units/kg/d까지 투여할 수 있다고 권장하였다. 또한 VIII인자의 혈액 내 수준은 200%를 넘어서는 안 된다. 치료에 반응하는 시험대상자의 경우, 최소한 출혈이 조절될 때까지 투여를 지속했다. 시험자는 출혈 부위의 치유를 지원하기 위해 출혈이 조절된 후에도 OBI-1를 계속 투여할 수 있었다.
- 동의한 시험대상자의 경우, 검체는 투여 전, 투여 후 15~20분, 투여 후 1, 3, 6, 12, 18, 24시간 시점에 수집하였다. PK 검체 분석 및 항체 역가를 규정된 분석에 따라 분석하도록 전문 중앙 실험실에 배정하였다.
- PK 자료는 비출혈 상태에서 검체를 수집 및 분석(N = 5)한 동의한 시험대상자에서 수집하였다. 최종 투여 PK 분석의 경우 발색분석법 및 1단계 응고 모두를 통한 VIII인자 % 상대 활성 자료를 베이스라인에 보정한 값으로 제시하였다.
- 두 분석 결과 사이에 차이가 있으나 계산된 파라미터는 유사하였다. OBI-1의 최종 투여 후 약 26분에 OBI-1의 최대 활성(Tmax)을 나타내며, 투여 후 평균 T1/2는 3.3~3.5시간이었다.

Table. Individual and Summarized Final Dose PK Parameter Values for Factor VIII Activity Baseline - Corrected Data after Administration of the final (PK) Dose of OBI-1

Chromogenic Assay									
Subject	Dose (units)	Dose (units/kg)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	A_{max} (%)	AUC_{0-t} (%·t)	$AUC_{0-\infty}$ (%·t)	CL (units/%·t)	V_{ss} (units/%)
	5,000	77	2.8	0.42	165	1,357	1,373	3.64	20.1
	2,934	30	3.6	0.42	103	418	613	4.78	24.7
	2,934	30	3.8	0.42	105	397	598	4.90	26.6
	7,540	90	3.5	0.45	107	663	668	11.29	57.4
	9720	207	3.0	0.50	60	161	213	35.41	145.7
	10000	133	7.0	1.25	222	2148	2675	1.87	21.0
Summary Parameters		N	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	3.3	0.44	108	599	691	11.80	53.8
		SD	0.4	0.04	37	459	418	13.44	52.9
One-Stage Coagulation Assay									

Subject	Dose (units)	Dose (units/kg)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	A_{max} (%)	AUC_{0-t} (%·t)	$AUC_{0-\infty}$ (%·t)	CL (units/%·t)	V_{ss} (units/%)
	5,000	77	3.8	0.42	124	1,005	1,042	4.8	30.7
	2,934	30	4.3	0.42	82	299	479	6.13	37.1
	2,934	30	4.1	0.42	74	293	460	6.38	37.3
	7,540	90	3.6	0.45	71	393	404	18.64	95.2
	9720	207	1.8	0.50	53	122	135	56.06	135.3
	10000	133	4.2	0.75	178	1583	1686	2.97	21.0
Summary Parameters		N	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	3.5	0.44	81	423	500	18.07	65.1
		SD	1.0	0.04	26	340	325	21.78	45.1

A_{max} = maximum observed % activity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from Time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from Time 0 extrapolated to infinity; CL = clearance; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = terminal half-life; T_{max} = time of maximum observed % activity; V_{ss} = volume of distribution at steady state.

- 베이스라인을 교정하지 않은 PK 결과는 아래와 같다.

Table 2. Individual and Summarized PK Parameter Values for Factor VIII Activity Data after Administration of the final (PK) dose of OBI-1 for the Chromogenic Assay Data

Subject	Dose (U)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	A_{max} (%)	AUC0-t (%·t)	AUC0-∞ (%·t)
	5000	15.4	0.42	284	4174	6330
	2934	6.3	0.42	134	1132	1216
	7540	8.8	0.45	125	1103	1294
	9720	7.3	0.50	64	366	408
	10000	7.0	1.25	222	2148	2675
	N	5	5	5	5	5
	Mean	9.0	0.61	166	1785	2385
	SD	3.7	0.36	87	1479	2351

A_{max} = maximum observed % activity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $t_{1/2}$ = terminal half-life; and T_{max} = time of maximum observed % activity.

Table 3. Individual and Summarized PK Parameter Values for Factor VIII Activity Data after Administration of the final (PK) dose of OBI-1 for the One-Stage Assay Data

Subject	Dose (U)	t1/2 (h)	Tmax (h)	Amax (%)	AUC0-t (%·t)	AUC0-∞ (%·t)
	5000	17	0.42	213	3124	4988
	2934	4.6	0.42	100	694	712
	7540	5.3	0.45	74	473	492
	9720	1.8	0.50	53	122	135
	10000	4.2	0.75	178	1583	1686
	N	5	5	5	5	5
	Mean	6.6	0.51	124	1199	1603
	SD	6.0	0.14	69	1204	1978

A_{max} = maximum observed % activity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; $t_{1/2}$ = terminal half-life; and T_{max} = time of maximum observed % activity.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 별도시험 미수행

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 별도시험 미수행

6.4.4. 집단 약동학시험

- 별도시험 미수행

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 별도시험 미수행

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
[OBI-1-301/301a] 자가면역 항 Ⅷ인자 억제성 항체로 인한 후천성 혈우병 A 의 치료에서 B-domain이 삭제된 재조합 돼지 Ⅷ인자의 유효성 및 안전성							
2/3상	OBI-1-301/ OBI-1-301a	다기관, 공개, 단일군, 전향적	hFⅧ 항체가 있는 후천성 혈우병 A 환자 29명 등록 및 투여	부하용량 200U/kg 후속 용량은 연구자 재량 정맥 내 투여	약 3~4개월	<유효성> 일차 투여 후 24시간 시점 양성반응 비율 이차 출혈 사례의 치료 성공 비율 등 <안전성> · anti-pFⅧ inhibitor titer 등	<유효성> · 투여 후 24시간 시점에 모든 시험대상자(28명)이 치료에 양성반응을 나타냄 · 출혈의 치료 성공 비율은 86%(24/28명)이었음 <안전성> 항 돼지 Ⅷ 인자 항체 29명 중 베이스라인에서 항 돼지 Ⅷ인자 항체가 있는 10명 환자 중 약물 투여 후 2명에서 항체 역가 증가가 관찰됨 베이스라인에서 항 돼지 Ⅷ 인자 항체가 없는 19명 환자 중 약물 투여 후 5명에서 검출가능한 항체가 확인되었음 면역 기억 반응 (≥10 BU) 29명 중 7명(6.9%)에서 이전 억제 인자 역가로부터 ≥10BU 의 면역 기억 반응을 나타냄
[OBI-201] 인간 Ⅷ인자에 대한 항체가 있는 선천성 혈우병 A 환자에서 생명을 위협하지 않고, 사지를 위협하지 않는 출혈 에피소드를 제어하기 위해 정맥 내 투여할 때 OBI-1의 지혈 활성, 약동학 및 안전성의 공개 연구							
2상	OBI-1-201	다기관, 공개, 전향적	hFⅧ 항체가 있는 선천성 혈우병 A 환자 9명 투여	시작 용량 - anti-OBI-1 역가 >0.8 BU - 환자 항체 역가, 체중, 지혈능에 따라 결정 치료 용량 - 1~3회 : 50U/kg - 4~6회 : 100U/kg - 7~8회 : 150U/kg 투여 간격 : 6시간 정맥 내 투여	1) 출혈 에피소드가 조절될 때까지 2) 8회 투여 3) 환자가 1000U/kg/24시간 받았을 때 4) 연구자가 OBI-1이 효과가 결정	· 출혈 제어의 성공 · 출혈제어에 필요한 치료 투여 횟수	· 모든 출혈은 8회 이하 투여로 성공적으로 조절되었음

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[(OBI-1-301/301a) 자가면역 항 Ⅷ인자 억제성 항체로 인한 후천성 혈우병 A 의 치료에서 B-domain이 삭제된 재조합 돼지 Ⅷ인자의 유효성 및 안전성]

- 시험기간 : 2010.11.10 ~ 2013.10.09
- 시험목적

- 일차목적은 AHA 시험대상자의 중대한 출혈 사례 치료에 대한 OBI-1의 유효성을 평가하는 것이었다. 일차 유효성 결과는 잘 정의된 순위 척도(ordinal scale)를 사용하여 확인한, 치료 개시 이후 24시간 시험에 OBI-1 요법에 대한 양성 반응을 보인 중대한 출혈 사례 수였다. 척도는 시험자의 평가(임상 평가) 및 달성한 VIII인자 활성 수준(객관적 평가)에 기반하였다.
- 이차 목적은 다음을 포함하였다.
  · OBI-1 요법으로 조절된 중대한 출혈 사례의 비율 확인
  · 요법 개시 후 지정된 시점에서의 OBI-1 유효성 평가(OBI-1 요법 개시 후 특정한 시점 내에서 요법에 대한 반응을 나타내는 출혈 사례의 백분율)
  · 모든 중대한 출혈 사례를 조절하는 데 필요한 OBI-1 주입의 빈도, 총 용량, 총 횟수 확인
  · 특정한 시점에서 OBI-1 요법에 대한 반응 및 중대한 출혈 사례의 궁극적인 조절 사이의 상관관계
  · 주입 전 항 OBI-1 억제인자 역가와 OBI-1의 총 용량, 24시간 시점의 결과, 출혈 사례의 궁극적 조절 사이의 상관관계
  · 주입 전, 치료 중 특정 시점, 최종 주입 후 90일 시점의 추적관찰 기간 종료 시 항 OBI-1 억제인자의 평가
  · OBI-1 안전성 평가
  · OBI-1 치료 시험대상자에서 광범위한 약물 노출(비출혈 상태) 또는 간헐적 검체 채취(출혈 상태), 모집단 약동학적 접근법(간헐적 자료) 평가
- 대상질환 및 피험자수

- 계획 : 28명
- 분석
  · 안전성 분석 데이터세트(SAD) : 29명
  · ITT군 : 29명
  · PP군 : 23명
  · 약동학 분석군 : 9명
- 주요 선정기준 : 18세 이상의 심각한 출혈 에피소드를 겪고 있는 AHA의 임상진단이 있는 시험대상자
- 주요 제외기준 : 혈역학적 불안정성, 치료 전 항-OBI-1 항체 역가 > 20BU, 출혈에 대하여 확립된 고정 불가능한 사유

<프로토콜 일탈>

- 6명의 시험대상자가 모든 적격 기준을 충족하지 못함에도 불구하고 연구 참여에 대한 면제를 받았다.
- 2명의 시험대상자가 인간 FⅧ에 대한 자가면역 억제성 항체가 있는 후천성 혈우병 진단의 선정기준을 완전히 충족하지 못하였다. 이 중 1명의 시험대상자는 후천성 혈우병 진단에 대한 선정기준을 충족하지 못하였으므로 유효성 분석군은 28명이 된다.
- 1명의 시험대상자는 첫 번째 OBI-1 치료 후 30일 이내에 다른 임상 연구에 참여하였다.
- 1명의 시험대상자는 적격한 출혈 에피소드가 연구자에 의해 중대한 것으로 문서화되지 않았다.
- 1명의 시험대상자는 OBI-1 투여 이전에 혈우병 약물(2~3시간 이내에 rFⅦa 또는 6시간 이내에 aPCC)을 사용하였다.
- 1명의 시험대상자는 항혈전제를 받고 있었으나 치료가 시작되었을 때 아직 3회의 반감기가 경과하지 않았다.
- 이 6명의 시험대상자는 PP 분석에서 제외되었다.

- 시험내용 (투여군, 투여방법(투여경로), 투여기간, 기타)

- 본 시험은 18세 이상의 AHA가 있는 총 28명의 평가 가능한 시험대상자에서 심각한 출혈 치료를 위한 OBI-1의 안전성과 효능을 조사하기 위한 2/3상, 다기관, 공개라벨, 단일 코호트, 전향적 연구이다.

치료 단계

모든 시험대상자는 초기 고정 용량으로 OBI-1 200U/kg을 1~2mL/min 속도로 정맥 내 투여받았다. 초기 투여 후 FⅧ 수준은 처음 24시간 동안 대략 2~3시간 마다 평가되었다.

추가 OBI-1 용량의 투여는 시험대상자의 FⅧ 활성 최저 수준 및 임상 상태를 기반으로 연구자가 결정하였다:

- 특별한 임상적 우려가 있는 출혈(복막 후, 위장, 두개골 내 출혈) 목표 FⅧ 활성 수준 ≥80%
- 그 외 심각한 근육내 및 관절 출혈, 목표 FⅧ 활성 수준 ≥50%

OBI-1 치료는 출혈이 성공적으로 조절될 때까지, 또는 연구자의 판단에 따라 효능 부족으로 인해 OBI-1 치료가 중단될 때까지, 또는 시험대상자가 연구를 철회할 때까지 계속되었다.

FⅧ 활성 수준이 최적이 아닐 때 반복 주입은 더 짧은 간격 및/또는 더 높은 용량으로 수행될 수 있었지만, 투여된 OBI-1 용량은 매2시간마다 400U/kg(4800U/kg/24시간) 및 FⅧ 활성의 혈액수준이 200%(U/dL)을 초과하지 않아야 했다. 연속적인 FⅧ 활성 수준이 4시간 내에 10% 이하로 감소하는 것으로 나타나면, 샘플링 간격을 4-6시간마다 늘릴 수 있었다.

만약 초기 OBI-1 주입 후 2회 이상의 추가 용량 투여 후에도 FⅧ 활성 수준이 50% 이상으로 유지되고, 관찰된 임상 반응이 양성이 아닌 경우, OBI-1 요법을 중단 및 대체 치료로의 전환이 연구자에 의해 고려되어야 했었다. 만약 FⅧ 활성 수준이 50% 이상이지만 양성 임상반응이 관찰되지 않는 경우, 획득한 항-FⅧ 억제제와 관련이 없는 조절되지 않는 출혈을 해결하기 위한 추가 중재(예, 수술)의 필요성을 고려해야 했었다. 치료에 반응하지 않는 시험대상자는 연구에서 제외(철회)되도록 계획하였다.

비출혈 부위

비표적 출혈 부위는 평가 일정에 따라 표적 출혈부위와 동시에 평가되었으나, 표적 출혈부위의 유효성 평가에는 포함되지 않았다. 연구 시작시에는 없었던 새로운 출혈 부위도 발생하였고 이는 AE로 기록되었다. OBI-1에 양성 반응을 보인 시험대상자의 경우, 이후의 심각한 출혈 에피소드(입원 환자로 치료됨)는 OBI-1 치료에 적격했지만, 일차 유효성 분석의 목적을 위한 적격한 출혈 에피소드로 간주되지는 않았다. 처음에 성공적인 지혈 후 그리고 마지막 OBI-1 투여 후 2주 이전에 적격 출혈과 동일한 부위에서 발생한 출혈은 동일한 출혈 에피소드로 간주되었다. 이들은 모든 치료, 평가 및 결과가 AE로 기록되었다.

치유단계

시험대상자의 초기 출혈이 OBI-1로 성공적으로 조절되면, 시험대상자는 OBI-1로 추가 치료를 받을 수 있다.

- 모든 출혈에서, 목표 최저 FⅧ 활성 30-40%
- 최대 혈액 FⅧ 활성 수준 < 200%(U/dL)

FⅧ 수준 및 임상 상태는 시험대상자가 결정한 대로 치유 과정이 완료될 때까지 치유 단계 동안 적어도 24시간마다 모니터링 되었다

추적단계

시험대상자는 최종 OBI-1 투여 후 90일(±7)일 동안 추적되었다. 인간 및 돼지 FⅧ 모두에 대한 억제제 역가를 각 후속 방문(치료 후 14, 28, 60, 90일)에서 수집하였다. 추적기간동안 치료가 필요한 후속 출혈 사건이 발생한 경우, 후속 출혈 사건의 치료를 위해 최종 OBI-1 투여 후 90일(±7일) 동안 추적하였다. 후속 출혈 사건은 1차 출혈이 성공적으로 치료된 것으로 간주되는 경우 OBI-1 치료에 적합하였다.

- 평가변수

<유효성 평가변수>

일차 유효성 평가변수

일차 유효성 평가변수는 치료 시작 후 24시간 시점에 OBI-1 요법에 양성 반응을 보였던 중대한 출혈 사례의 비율이었다.

평가방법

임상 판단 및 달성된 FⅧ 활성에 근거한 잘 정의된 순위 척도(ordinal scale)가 치료 시작 후 24시간에 OBI-1 요법에 반응하는 중대한 출혈 사례 수의 비율을 결정하는데 사용되었다.
임상시험계획서 개정 3.0 이전에는 연구자 평가의 3점 척도가 사용되었다.

Table. Three-Point Investigator Assessment of Response to OBI-1

Assessment of Efficacy	Control of Bleeding	Clinical Assessment	Factor VIII Levels	Response
Effective	Bleeding stopped or significantly reduced	Clinical control	≥50%	Positive
Partially effective	Bleeding reduced but continuing	Clinical stabilization or improvement or alternative reason for bleeding	≥20%	Positive
Not effective	Bleeding continuing or worsening	Not clinically stable	<20%	Negative

만약 목표 FⅧ 수준 미만에서 임상 평가가 양성이라면 임상 평가는 반응을 결정했다.

임상시험계획서 3.0 이 후 유효해졌을 때 연구자 평가의 4점 척도가 사용되었다.

Table. Four-Point Investigator Assessment of Response to OBI-1

Assessment of Efficacy	Control of Bleeding	Clinical Assessment	Factor VIII Levels	Response
Effective	Bleeding stopped	Clinical control	≥50%	Positive
Partially effective	Bleeding reduced	Clinical stabilization or improvement, or alternate reason for bleeding	≥20%	Positive
Poorly effective[a]	Bleeding slightly reduced or unchanged	Not clinically stable	<50%	Negative
Not effective	Bleeding worsening	Clinically deteriorating	<20%	Negative

만약 목표 FⅧ 수준 미만에서 임상 평가가 양성이라면 임상 평가는 반응을 결정했다.

두 척도 모두에서 양성 반응은 유효하거나 부분적으로 유효함으로서 정의되었다. 유효한 반응은 출혈이 멈추고 임상적으로 안정화되며 VIII인자 활성 수준이 50% 이상임으로 정의되었다. 부분적으로 유효함은 출혈이 개선되고 임상적으로 안정화되며 VIII인자 활성 수준이 20% 이상임으로 정의되었다. 3점 및 4점 척도 모두에서 양성 반응의 정의가 동일했기 때문에, OBI-1 요법에 대해 양성 출혈 반응을 보인 피험자 수에 대한 통계적 분석을 위해 두 척도의 데이터를 결합하였다.

이차 유효성 평가변수

- 연구자에 의해 평가된 OBI-1 요법으로 성공적으로 조절된 중대한 출혈 사례의 비율
- 연구자에 의해 평가된 OBI-1 요법 개시 후 특정한 시점 내에서 요법에 대한 반응을 나타내는 출혈 사례의 백분율
- 적격한 출혈 사례를 성공적으로 조절하는 데 필요한 OBI-1 주입의 빈도, 총 용량, 총 횟수
- 특정한 시점에서 OBI-1 요법에 대한 반응 및 중대한 출혈 사례의 궁극적인 조절 사이의 상관관계
- 주입 전 항 OBI-1 억제인자 역가와 OBI-1의 총 용량, 24시간 시점의 결과, 출혈 사례의 궁극적 조절 사이의 상관관계
- 주입 전, 치료 중 특정 시점, 최종 주입 후 90일 시점의 추적관찰 기간 종료 시 항 OBI-1 억제인자의 평가

평가방법

FⅧ 활성 수준 평가

FⅧ 활성 수준의 평가는 느린 감소가 문서화된 경우를 제외하고 OBI-1의 초기 투여 후 처음 24시간 동안 적어도 2~3시간마다 수행되었다. 처음 24시간 후에 FⅧ 활성 측정은 치료 전체에 걸쳐 OBI-1의 각 후속 투여 후에 수행되었으며, 투약이 매일보다 덜 빈번한 경우 최소 24시간마다 한 번 수행되었다. FⅧ 활성 수준은 1단계 응고 분석 및/또는 발색 분석법을 사용하여 측정되었다.

OBI-1 치료에 대한 반응 평가

OBI-1 치료에 대한 반응 평가는 OBI-1의 각 투여 후 또는 OBI-1의 초기 투여 후 처음 24시간 동안 8시간마다 잘 정의된 순위 척도를 사용하여 수행되었다. 치료 1일 및 5일 사이의 OBI-1에 대한 반응은 각 OBI-1 투여 후 또는 적어도 12시간마다 평가되었다. 후속 평가는 마지막 OBI-1 치료 투여 또는 중단 후까지 각 투여에 또는 그 후 적어도 24시간마다 수행되었다. 이러한 평가의 시기는 출혈 에피소드의 해결, 치료 실패가 종결되거나 또는 시험대상자가 철회할 때까지 OBI-1의 첫 번째 용량 투여와 관련이 있다. 시험대상자가 OBI-1 치료를 계속할지 여부는 치료에 대한 반응 및 항-OBI-1 항체 평가에 근거한 연구자의 재량에 달려있었다.

출혈 조절 평가

출혈 조절 평가하는 기준은 출혈 부위에 따라 달랐다. 평가 유형 및 결과는 CRF에 문서화되었다.

Table 4 Investigator Assessment of Control of Bleeding

Assessment results*	Muscle	Joint	Abdominal				Severe mucosal	Intra-cranial	GU		Neck	Post-operative	Traumatic	Chest		Bone fracture
			GI	Intra-peritoneal	Visceral	Retro-peritoneal			Genital	Urinary	Retro-pharyngeal			Pulmonary	Pleural	
External blood loss stopped or quantitatively reduced	Not applicable (NA)	NA	NA	NA	NA	NA		NA			NA				NA	
Blood in bodily fluids no longer present or decreased**	NA					NA	NA				NA					NA
Haematoma size decreased or stabilized				NA	NA	NA	NA			NA	NA					
Swelling and/or limb circumference decreased or stabilized				NA	NA	NA	NA	NA		NA				NA	NA	
Neurological symptoms stabilized or improved	NA	NA	NA	NA	NA		NA		NA	NA	NA			NA	NA	NA
Pain decreased or gone							NA	NA						NA		
Range of motion improved			NA	NA	NA		NA	NA	NA	NA	NA			NA		
Tenderness decreased or gone							NA	NA						NA		
Breathing stabilized or improved (spirometry)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			NA
RBC transfusions decreased or stopped																
Haemoglobin levels stabilized or improved (without transfusion)	NA	NA						NA								
Volume of bleed stabilized or reduced as assessed by imaging			NA				NA									

*Each assessment is a yes/no result. Actual values/measurements/assessments should be documented and provided with the CRF.
**For GI bleeds, endoscopy, hematemesis, hematochezia, melena; for intraperitoneal or retroperitoneal bleeds, refers to ascites.

OBI-1에 대한 노출

총 용량, OBI-1 주입 횟수 및 각 주입의 정확한 시간이 기록되었다.

<안전성 평가>

- 치료 유발 이상 사례(TEAE), 중대한 이상사례(SAE)
- 생화학, 혈액학, 뇨분석, 활력 징후
- 항-인간 Ⅷ인자 항체 역가
- 항-OBI-1 항체 역가
- 항-숙주세포단백질(BHK) 항체 역가

- 통계분석

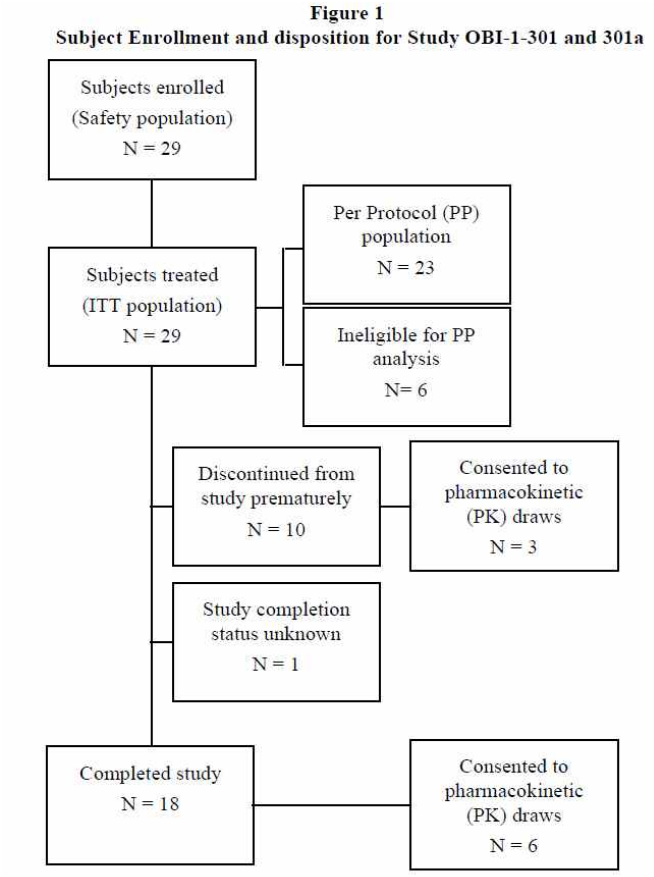
OBI-1 치료에 대한 반응률 및 양측 95% Clopper-Pearson CI가 결정되었다. 응답률이 50%라는 귀무가설(H0)은 대립가설(H1); 반응률 > 50% 에 대하여 검정되었다. p값은 표본 크기가 상대적으로 작기 때문에 정확한 접근 방식

으로 결정되었다.
유효성 분석에서 더 이른 시점에 치료를 철회한 적격한 시험대상자는 후속 시점에 무반응자로 가정되었다. 지혈반응이 있었고 출혈이 조절되었기 때문에 치료를 중단한 시험대상자는 후속 시점에 반응자로 가정되었다.

<샘플사이즈 결정>
이 연구에는 28명의 시험대상자에 대한 28개의 출혈 에피소드가 포함되었다. 연구 OBI-1-301은 단일군 연구였기 때문에 표본 크기 추정치는 이 모집단의 반응률에 대한 하위 95% 신뢰구간(CI)이 미리 지정된 한계보다 크다는 것을 보여주는 것을 기반으로 하였다. 심각하지만 생명을 위협하지 않는 출혈 에피소드에 대해 혈장 유래 돼지 FVIII, rFVIIa 및 aPCC로 치료한 후천성 혈우병이 있는 피험자를 대상으로 한 연구에 대한 문헌 검토는 치료 시작 후 24시간에서 72시간 이내에 55%에서 90%까지 다양한 효능을 보여주었다. OBI-1 치료에 대한 이익은 반응률에 대한 95% CI의 하한이 50%보다 크면 결론이 났으며, 이는 실제 샘플 반응률이 약 70%를 초과해야 한다. 28명의 코호트에서 80%의 양성 반응률(즉, 24시간에 출혈의 효과적인 또는 부분적으로 효과적인 제어로 정의된 반응), 50%의 기준선 미만 반응률, 양측 알파 를 0.05로 가정할 때, 28개의 출혈 사건은 반응률이 50%보다 크다는 대립가설(H1)에 대해 반응률이 50%라는 귀무가설(H0)을 검정하는 검정력이 90%를 초과한다.

- 인구학적 정보

Figure 1
Subject Enrollment and disposition for Study OBI-1-301 and 301a



29명의 시험대상자가 등록되었고 모두 OBI-1을 투여받았다. 29명 중 10명(34.5%)가 치료를 중단하였고 18명이 연구를 완료하였다.
치료 중단한 사유는 다음과 같다
· 4명 : 이상사례
· 1명 : 유효성 부족
· 1명 : noncompliance로 연구자가 투여중단

· 1명 : 추적관찰 실패

· 1명 : 상태가 종료

· 1명 : OBI-1에 대한 억제성 항체 형성

· 1명 : 환자 사망

시험대상자 연령 중앙값은 만 70세(범위: 만 42~90세)였다. 등록된 시험대상자 29명 중(65.5% 남성, 34.5% 여성), 18명(62.1%)이 백인/코카서스인이었으며, 6명(20.7%)이 흑인 또는 아프리카계 미국인이고 5명(17.2%)이 아시아인이었다. 시험대상자의 평균 베이스라인 키는 169.1 cm(n = 24)였으며 평균 베이스라인 체중은 72.85 kg이었다. 키 범위는 149 cm~186 cm였으며, 체중 범위는 47.0~106.1 kg이었다

모집단의 시험대상자 29명 중 14명에게 AHA 병력이 있었다. AHA 첫 진단부터의 시간 중앙값은 0.6개월(범위:0~19개월)이었다. 이 시험대상자 11명이 이 약 투여 전 지혈제(rFⅦa, aPCC, TXA)를 투여받았다.

- 유효성 결과

일차 유효성 평가변수 결과

일차 유효성 평가변수는 OBI-1의 첫 투여 이후 24시간 시점에 중대한 출혈 사례의 양성 반응 비율이다. 통계 분석의 목적으로, 임상 판단 및 달성한 VIII인자 활성 수준에 기반하여 3점 척도 또는 4점 척도 반응 평가를 이항 반응(양성 또는 음성)으로 전환하였다. 양성 반응은 OBI-1가 3점 척도 및 4점 척도 모두에서 유효하거나 부분적으로 유효했다는 연구자의 평가로 정의하였다.

- 유효한 반응 : 출혈이 멈추고 임상적으로 안정화되며 VIII인자 활성 수준이 50% 이상
- 부분적으로 유효함 : 출혈이 개선되고 임상적으로 안정화되며 VIII인자 활성 수준이 20% 이상

모든 시험대상자 29명(100%, 95% 신뢰구간: 88.1%~100%)에 대하여 연구자는 OBI-1 치료 후 24시간 시점에 치료에 양성 반응을 보였다고 판단하였다. 2.5% 수준의 통계 유의성에서 단측 정확 이항 검정을 수행하였으며, ITT 및 PP에 기반한 p값은 ≤0.001였으므로 > 50%의 반응률을 뒷받침하는 통계적으로 유의한 강력한 근거가 있었다. 초기 투여 후 24시간에 OBI-1 치료에 대해 음성 반응(효과가 좋지 않거나 효과적이지 않음)이 있는 것으로 판단된 시험대상자는 없었다.

Table 14.2.1.1
Responses of Initial Serious Bleeding Episodes at 24 Hours [1]
(ITT Population)

	Statistic	OBI-1 (N=29)
Total number of subjects with initial serious bleeding episodes	N	29
Positive response[2]	n (%)	29 (100.0)
Negative response	n (%)	0 (0.0)
	95% CI for positive response rate[3]	(88.1, 100)
	p-value[4]	<0.001

[1] Post 24 hour assessments will be used if 24 hour assessment is missing.
[2] A positive response is defined as effective or partially effective control of bleeding, as determined by the investigator by using
a 4-point rating scale. Percentages are based on the total number of subjects with all subsequent serious bleeding episodes.
[3] Clopper-Pearson confidence interval is presented.
[4] One-sided binomial exact test
Date: 13MAY2014 Data Source: adrp.sas7bdat Program Source: T_ADRP1.sas

Table 14.2.1.3
Responses of Initial Serious Bleeding Episodes at 24 Hours [1]
(Per Protocol Population)

	Statistic	OBI-1 (N=23)
Total number of subjects with initial serious bleeding episodes	N	23
Positive response[2]	n (%)	23 (100.0)
Negative response	n (%)	0 (0.0)
	95% CI for positive response rate[3]	(85.2, 100)
	p-value[4]	<0.001

[1] Post 24 hour assessments will be used if 24 hour assessment is missing.
[2] A positive response is defined as effective or partially effective control of bleeding, as determined by the investigator by using
a 4-point rating scale. Percentages are based on the total number of subjects with all subsequent serious bleeding episodes.
[3] Clopper-Pearson confidence interval is presented.
[4] One-sided binomial exact test

⇒ 1명의 시험대상자는 AHA 선정기준에 적합하지 않았으므로 24시간 시점에 28명(100%)이 치료에 양성반응을 보였음

이차 유효성 평가변수 결과

연구자의 평가에 따른 중대한 출혈 사례의 치료 성공

치료 성공은 최종 치료 투여 시점에 적격 출혈의 제어로서 평가되었다.

이 평가는 최종 치료 투여 시점 또는 치유기 투여로의 진행 시점에 시험대상자의 25/29명(86.2%)에서 성공적으로 제어된 것으로 연구자에 의해 판단되었다.

Table 14.2.2.1
Successful Control of Initial Serious Bleeding Episodes
(ITT Population)

	Statistic	OBI-1 (N=29)
Total number of subjects with initial serious bleeding episodes	N	29
Bleeding successfully controlled [1]	n (%)	25 (86.2)
Bleeding not successfully controlled [2]	n (%)	4 (13.8)
	95% CI for successful control rate[3]	(68.3, 96.1)
	p-value[4]	<0.001

eCRF = electronic case report form.
[1] A serious bleeding episode is considered as successfully controlled if the investigator checked "Completed OBI-1 therapy as treatment success" from the eCRF. Percentages are based on the total number of subjects with initial serious bleeding episodes.
[2] The subjects are 30104, 30105, 30601, and 32101 who discontinued study prematurely (see Listing 14.2.2.3).
[3] Clopper-Pearson confidence interval is presented.
[4] One-sided binomial exact test

Table 14.2.2.5
Successful Control of Initial Serious Bleeding Episodes
(Per Protocol Population)

	Statistic	OBI-1 (N=23)
Total number of subjects with initial serious bleeding episodes	N	23
Bleeding successfully controlled [1]	n (%)	20 (87.0)
Bleeding not successfully controlled [2]	n (%)	3 (13.0)
	95% CI for successful control rate[3]	(66.4, 97.2)
	p-value[4]	<0.001

eCRF = electronic case report form.
[1] A serious bleeding episode is considered as successfully controlled if the investigator checked "Completed OBI-1 therapy as treatment success" from the eCRF. Percentages are based on the total number of subjects with initial serious bleeding episodes.
[2] The subjects are 30104, 30105, and 32101 who discontinued study prematurely (see Listing 14.2.2.3).
[3] Clopper-Pearson confidence interval is presented.
[4] One-sided binomial exact test

⇒ 1명의 시험대상자는 AHA 선정기준에 적합하지 않았으므로 ITT군에서 24/28명(86%), PP군에서 18/22(82%)가 치료에 성공함

성공적인 치료 결과에 도달하기 위한 투여 빈도, 총 용량, 총 주입 횟수에는 변동성이 있었으며, 이는 OBI-1 요법에 대한 시험대상자의 반응이 환자의 임상 상태 및 출혈 유형에 개별화될 가능성이 높음을 나타낸다. 치료에 이러한 성공적인 반응을 나타내지 않은 시험대상자 4명에서, 총 용량 또는 인구통계학적 특성에서 뚜렷한 유사성은 없었다.

특정 시점에서 OBI-1 치료에 반응하는 중대한 출혈 사례

최초 OBI-1 투여 이후 특정 시점에서 OBI-1 투여에 대한 양성 및 음성 출혈 반응을 나타냈었다. 궁극적인 조절은 이차 결과 측정에 따라 정의되었다. 일부 시험대상자는 모든 시점에 평가되지 않았다. 최초 투여 후 8시간에 평가한 21명의 시험대상자 중, 20명(95.2%)이 OBI-1 치료에 양성 반응을 보였다. 19/19명의 시험대상자가 최초 주입 후 16시간 시점에 양성 반응을 보였다. 궁극적인 출혈 조절은 4명의 시험대상자에서는 달성되지 않았으나, 최초 투여 후 24시간 시점의 OBI-1 치료에 대한 반응은 모든 시험대상자에서 양성이었다.

Table 14.2.1.2
Responses of Initial Serious Bleeding Episodes by Time
(ITT Population)

Time/ Response	Statistic	OBI-1 (N=29)
Response at 8 hours (n=21)		
Positive[1]	n (%)	20 (95.2)
Negative	n (%)	1 (4.8)
	95% CI of positive response[2]	(76.2, 99.9)
Response at 16 hours (n=19)		
Positive[1]	n (%)	19 (100.0)
Negative	n (%)	0 (0.0)
	95% CI of positive response[2]	(82.4, 100)
Response at 24 hours (n=29)		
Positive[1]	n (%)	29 (100.0)
Negative	n (%)	0 (0.0)
	95% CI of positive response[2]	(88.1, 100)

Note: Report ends when there are less than 3 initial serious bleeding episodes or all subjects are responders.
[1] A positive response is defined as effective or partially effective control of bleeding, as determined by the investigator by using a 4-point rating scale. Percentages are based on the total number of subjects with initial serious bleeding episodes.
[2] Clopper-Pearson confidence interval is presented.

Table 14.2.1.4
Responses of Initial Serious Bleeding Episodes by Time
(Per Protocol Population)

Time/ Response	Statistic	OBI-1 (N=23)
Response at 8 hours (n=17)		
Positive[1]	n (%)	16 (94.1)
Negative	n (%)	1 (5.9)
	95% CI of positive response[2]	(71.3, 99.9)
Response at 16 hours (n=15)		
Positive[1]	n (%)	15 (100.0)
Negative	n (%)	0 (0.0)
	95% CI of positive response[2]	(78.2, 100)
Response at 24 hours (n=23)		
Positive[1]	n (%)	23 (100.0)
Negative	n (%)	0 (0.0)
	95% CI of positive response[2]	(85.2, 100)

Note: Report ends when there are less than 3 initial serious bleeding episodes or all subjects are responders.
[1] A positive response is defined as effective or partially effective control of bleeding, as determined by the investigator by using a 4-point rating scale. Percentages are based on the total number of subjects with initial serious bleeding episodes.
[2] Clopper-Pearson confidence interval is presented.

비표적 출혈

적격 출혈과 동시에 또는 후속적으로 발생한 출혈이나 명확히 OBI-1 치료의 표적인 적격 출혈의 일부는 아니었던

경우는 "비표적" 출혈로 간주되었다. 33건의 비표적 출혈 사례는 17명의 시험대상자에서 보고되었다. 대부분(23/23)의 출혈은 출혈 사례의 첫 평가 이후 2일 내에 해소되었다. 시험대상자 30104는 비표적 출혈 사례의 제어 전에 관련이 없는 패혈증으로 인해 사망하였다.

- 안전성

노출

안전성 데이터세트는 임상약을 1회 이상 투여 받은 모든 29명의 시험대상자로 구성되었다. 투여량과 전체 노출은 매우 다양하였다. 시험대상자 당 일일 주입 횟수 중간값은 1.76(범위 0.2~5.6)회였고, 시험기간 동안 투여받은 시험대상자 당 총 주입 횟수의 중간값은 15(범위: 2~140)회였다. 시험대상자 당 총 누적 노출 중앙값은 1,842.0U/kg(범위 150~27,659U/kg)이었다.

이상사례

총 264건의 TEAE가 29명 중 27명의 시험대상자에서 보고되었다. 대부분의 TEAE는 중증도가 경증(50.4%)이거나 중등도(37.9%)였다.

- 가장 빈번하게 보고된 TEAE : 변비(12명, 41.4%), 설사(7명, 24.1%), 저칼륨혈증(7명, 24.1%), 빈혈(6명, 20.7%), 말초 부종(6명, 20.7%)
- 경증 TEAE : 변비(2.7%), 설사(2.3%), 말초 부종(2.3%), 오심(1.5%), 불면증(1.9%)
- 중등도 TEAE : 변비(1.1%), 폐렴(1.1%), 근육 출혈(1.1%), 고혈압(1.1%), 저칼륨혈증(3.0%), 발열(1.5%)
- 중증 TEAE : 복통(0.8%), 변비(0.8%), 저칼슘혈증(0.8%), 관절 부종(0.8%)
- 생명을 위협하는 TEAE : 장 출혈(1건, 0.4%), 담관염(1건, 0.4%), 아나필락시스 반응(2건, 0.8%), 패혈증(2건, 0.8%), 전신진균증(1건, 0.4%), 뇌 부종(1건, 0.4%), 두개내출혈(2건, 0.8%), 신부전(1건, 0.4%), 호흡부전(2건, 0.8%)

연구자가 OBI-1과 관련이 있다고 간주한 TEAE 8건이 6명(6/29, 20.7%)의 시험대상자에서 보고되었다. 관련된 TEAE는 모두 중증도가 경증 또는 중증도였으며 시험 완료 시에 지속 중이었던 양성 항 돼지 억제인자의 1례를 제외하고는 모두 완전히 해소되었다.

- 시험대상자 1명이 경증 저혈압 및 변비를 보였으며 모두 완전히 해소되었다.
- 시험대상자 1명이 경증 Peripherally inserted central catheter(PICC)선 폐쇄 2건을 나타냈으며 완전히 해소되었다.
- 시험대상자 1명이 경증 저섬유소혈증을 보였으며 완전히 해소되었다.
- 시험대상자 1명이 중등도의 정신상태 변화를 경험하였다. 이 관련 AE는 완전히 해소되었으나, 시험대상자는 이후 적격 출혈의 합병증으로 사망하였다.
- 2명의 시험대상자에서 항 OBI-1 항체가 나타났으며 치료를 중단하였으나, 두 시험대상자 모두 24시간 일차 평가변수 평가에서는 치료에 양성 반응을 나타냈다.

연구자가 평가한 관련된 이상사례에 대한 의뢰자의 검토에 기반하여, 항 돼지 억제항체의 사례 2건은 OBI-1 치료와 관련이 있다고 간주되었고, 이 외에는 모두 OBI-1 치료와 관련이 없다고 간주되었다.

사망

7건의 사망이 보고되었다. 5건의 사망은 시험 OBI-1-301 중에 발생했으며, 시험대상자 2명은 시험 중단 이후 사망했다. 시험 중 또는 이후 관찰된 모든 사망은 시험대상자의 AHA 상태로 인한 결과였으며, 면역억제 요법 및 동반이환의 결과를 포함한다. 3건의 사망은 중대한 출혈로 인한 것이었으며, 2건의 사망은 감염, 1건의 사망은 감염 및 담관염, 1건의 사망은 신부전으로 인한 것이었다. 사망을 초래한 TEAE는 5건에서 임상시험용 의약품과 관련이 없다고 간주되었으며, 2명의 시험대상자에서 사망을 초래한 두개내출혈은 OBI-1와 관련 가능성이 적을 것으로/아주 약간 관련된 것으로 간주되었다.

Table. Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death

Sex	Age (y)	TEAE (Preferred Term)	Relationship	TEAE Duration (Days)
Female	74	Sepsis	Not related	7
Female	70	Intracranial haemorrhage	Probably not related/remote	1
Male	86	Renal failure	Not related	5
Female	79	Systemic mycosis	Not related	8
Female	87	Cholangitis/Sepsis	Not related	2
Female	84	Intracranial haemorrhage	Probably not related/remote	5
Male	61	Intestinal haemorrhage	Not related	2

기타 중대한 이상사례

총 33건의 TESAE(사망을 초래한 8건의 TEAE 포함)가 시험대상자 13명(44.8%)에서 보고되었다. TESAE 28건이 시험자에 의해 시험약과 관련이 없다고 판단되었으며, 5건은 관련 가능성이 적을 것으로/아주 약간 관련된 것으로 판단되었다. 1건 외에는 모두 시험 중에 해소되었다. 지속되는 TESAE를 경험한 시험대상자 1명은 심방세동을 진단받고 치료를 받았다. 시험대상자 3명(10.3%)에서 보고된 폐렴은 가장 흔히 보고된 TESAE였으며, 다음은 패혈증으로 시험대상자 2명(6.9%)에서 보고되었다.

기타 유의한 이상사례

3명(10.3%)의 시험대상자가 TEAE로 인해 투여를 중단하였다.

- 1명의 시험대상자(30105)는 TESAE를 경험하였고 조기에 중단한 시험대상자는 치명적인 두개내출혈이 발생하였다.
- 2명의 시험대상자(32101, 32102)는 양성의 항-OBI-1 항체 역가가 있었고, 시험약과 관련된 것으로 간주되었고, 조기에 시험을 중단하였다.

항 돼지 VIII인자 항체

시험에 등록한 시험대상자 29명 중, 1명의 시험대상자가 임상시험계획서로 정의된 AHA가 있을 것이라는 선정 기준을 충족하지 못하여 면역원성 위험 평가 보고서에 포함되지 않았다.

항 OBI-1 항체가 존재하고 역가가 20 BU를 초과하는 것이 시험 OBI-1-301의 제외 기준이었다. 적격한 시험대상자 28명 중 10명이 베이스라인 시점에 검출 가능한 항 OBI-1 억제인자 역가가 있었으나(기준: 역가≥0.6BU, 범위: 0.8~29 BU), 모든 시험대상자가 치료에 양성 반응을 보였다. 투여 후, 이 시험대상자 중 8명이 검출 가능한 항 돼지 억제인자 역가가 검출되지 않았고(마지막 보고 결과에서 역가 <0.6 BU), 2명의 시험대상자에서 역가 증가가 관찰되었다.

적격한 시험대상자 28명 중 18명이 베이스라인 시점에 검출 가능한 항 OBI-1 억제인자 역가가 없었다(역가 <0.6 BU). 이 시험대상자 중 12명이 투여 후 검출 가능한 항 OBI-1 역가를 보이지 않았다. 시험대상자 5명이 치료 후 새로 발생한 항 돼지 VIII인자 항체(억제인자)를 나타냈으며(범위: 0.6~108 BU) 시험대상자 1명은 치료 후 측정치가 없었다.

항 돼지 VIII인자 항체 수준이 증가한 5명의 시험대상자 중 2명에서 억제인자 발생은 관련된 중대하지 않은 AE로 평가되었으며 시험대상자는 시험을 중단하였다.

항 BHK 단백질 항체

BHK 단백질에 대한 결합 항체는 직접 결합 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA)를 사용해 측정하였다. 시험 OBI-1-301에서, 26명 시험대상자가 베이스라인에 항 BHK 항체 분석을 위한 샘플이 있었다. 1명의 시험대상자만이 치료 전에 양성 역가를 나타냈다. OBI-1으로 치료한 어떠한 시험대상자에서도 항 BHK 항체가 검출되지 않았다

임상 실험실 평가

임상적으로 유의미한 이상 실험실 값이 15명의 시험대상자에서 확인되었다. 이들 값은 시험대상자의 기저 질환과 일관성이 있었다.
이상 혈액학, 혈액 화학, 또는 요검사 실험실 결과의 특이한 양상은 없었으며, OBI-1와 관련되었다고 간주된 이상은 없었다.

혈액학
임상적으로 유의한 이상 혈액학 실험실 값은 시험대상자 15명에서 관찰되었다. 이러한 값은 시험대상자의 기저질환과 일치했으며 모두 해소되었다. 이상 혈액학 값은 10명의 시험대상자에서 AE로 보고되었고, 연구자에 의해 아마도 관련된 것으로 평가된 응고저하 상태 사례를 제외하고는 모든 OBI-1과 관련이 없는 것으로 평가되었다. 빈혈은 가장 흔하게 보고된 이상 혈액학 실험실 값이었으며 시험대상자 6명에서 보고되었다.

임상 화학
이상 임상 화학 실험실 결과는 모든 시험대상자에서 관찰되었으며, 6명의 시험대상자 결과가 임상적으로 유의미한 것으로 판단되었다. 이상 화학 결과의 특이한 양상은 없었고 이상치는 시험약과 관련이 없는 것으로 간주되었다. 이상 혈액 화학 실험실 결과는 11명의 시험대상자에서 AE로 보고되었다. 시험대상자 7명에서 보고된 저칼륨혈증은 AE로 보고된, 가장 빈번히 보고된 이상 혈액 화학 실험실 결과였다.

요검사
이상 요검사 결과는 대부분의 시험대상자에서 관찰되었고, 4명의 시험대상자의 이상 요검사 결과 값이 임상적으로 유의한 것으로 판단되었다.

활력 징후, 신체 검진 소견 및 안전성과 관련된 기타 관찰사항
활력 징후 또는 신체 평가에서 OBI-1 치료와 관련된 것으로 간주된 유의한 변화는 없었다.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)
- 해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서
- 오비주르(rpFVIII)로 치료한 환자에서 면역기억 반응 빈도를 평가했다. 면역기억 반응은 항 인간 FVIII(hFVIII) 또는 항 rpFVIII 항체의 베이스라인 대비 ≥10 베데스다 단위(약칭 BU 또는 BU/mL) 증가로 정의되었다.
- 시험 OBI-1-101(제1상): 제1상 시험의 시험대상자 9명 중 4명이 OBI-1에 노출되었다. 시험대상자 401은 OBI-1에 노출된 후 항 인간 및 항 돼지 억제인자 역가가 모두 ≥10 BU 증가했다.
- 시험 OBI-1-201(제2상): 억제인자가 있는 선천적 혈우병 A에 대한 제2상 출혈 시험에서 분석 가능한 항체 역가가 있었던 시험대상자 9명 중 시험대상자 7명이 항 hFVIII 및 항 돼지 FVIII(pFVIII)에서 이전 억제인자 역가로부터 ≥10 BU의 면역기억 반응을 나타냈다. 시험대상자 중 4명이 항 돼지 FVIII에 대해 면역기억 반응을 나타냈으며, 첫 번째 출혈 시의 역가에서 >10 BU가 증가했다. 시험대상자 6명이 항 사람 FVIII에 면역기억 반응을 나타냈으며, 모두 >10 BU가 증가하였다.
- AHA 시험대상자 대상 시험 OBI-1-301: AHA 시험대상자에 대한 제3상 임상시험의 시험대상자 29명 중, 7명의 시험대상자가 항 hFVIII 또는 pFVIII에 대하여 이전 억제인자 역가로부터 ≥10 BU의 면역기억 반응을 나타냈다. 4명의 시험대상자가 항 pFVIII에 이전 억제인자 역가로부터 ≥ 10 BU의 면역기억 반응을 나타냈으며 4명의 시험대상자가 항 hFVIII에 대해 이전 억제인자 역가로부터 ≥ 10 BU의 면역기억 반응을 보였다. 1명의 시험대상자는 항 hFVIII 및 항 pFVIII 모두에 이전 억제인자 역가로부터 ≥ 10 BU의 면역기억 반응을

보였다.

- **CHAWI 수술 시험(241502):** CHAWI 수술 시험에서 노출된 시험대상자 8명 중, 5명이 항 hFVIII 항체에 ≥ 10 BU의 면역기억 반응을 보였다. 시험대상자 3명은 또한 rpFVIII에 대해 이전 수준으로부터 ≥10 BU의 면역기억 반응을 나타냈다.

Table. Number and Percent of Subjects with Anamnestic Reaction

	OBI-1-101	OBI-1-201	OBI- I-301	Study 241502
Anamnestic reaction	**CHAWI (N= 4) (n %)**	**CHAWI (N=9) (n %)**	**AHA (N= 29) (n %)**	**CHAWI (N= 8) (n %)**
Porcine FVIII (pFVIII) (n %)	1 (25.0)	7 (77.8)	4 (13.8)	3 (37.5)
Human FVIII (hFVIII) (n %)	1 (25.0)	7 (77.8)	4 (13.8)	5 (62.5)
Overall** (n %)	1 (25.0)	7 (77.8)	7 (24.1)	5 (62.5)

CHAWI=congenital haemophilia A with inhibitors; AHA=acquired haemophilia A; FVIII=factor VIII
*Anamnestic Reaction is defined as an increase in prior anti-pFVIII titer and/or anti-hFVIII titer of ≥10 BU.
**Any Anamnestic Reaction to pFVIII or hFVIII.

- pFVIII 억제인자의 역가가 높은 환자의 적절한 치료를 선택하기 위해, 그리고 면역반응(새로운 항체 또는 면역기억 반응 발생) 검출을 위한 베이스라인을 식별하기 위해 오비주르 치료를 시작하기 전에 항 rpFVIII 항체를 검사하는 것이 권장된다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 시판 후 효과가 없었던 38건의 축적 사례를 분석한 결과 26/38(68%)건의 사례가 오비주르의 최초 용량을 권장 용량인 200 U/Kg(범위: 30~100 U/kg) 미만으로 투여받았고, 9/38건의 사례에서 최초 용량이 보고되지 않았으며, 2/38(5%)건의 사례에서 최초 용량이 200 U/Kg이었으며, 1/38(3%)건의 사례에서 최초 용량이 권장 200 U/Kg보다 높았다. 최초 용량이 권장 200 U/Kg보다 낮았던 26건의 보고에서 9/26(35%)건이 FVIII 활성 수준에서 충분한 증가를 달성하지 않았다.
- 권장 200 U/kg보다 낮은 용량(범위: 30~100 U/Kg)과 관련된 약물 효과 부재 사례의 비율이 높은 것(68%)은 용량이 기존에 존재하던 억제인자를 극복하기에 부족했음을 나타낼 수 있다. 또한 새로운 항 rpFVIII 억제인자 또는 기존에 존재하던 항 hFVIII 및/또는 항 rpFVIII의 면역기억 증가를 나타낼 수도 있다.

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험 OBI-1-301/301a에서 OBI-1은 첫 투여 후 24시간 시점에 모든 28명의 시험대상자에서 OBI-1에 대한 양성 반응을 생성하였으며, 86%(24/28명)의 시험대상자에서 궁극적으로 출혈 사례를 조절하였다. OBI-1은 후천성 혈우병 A환자에서 중대한 출혈 치료에 대한 임상적 유익성을 입증하였다.

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험 OBI-1-301/301a에서 후천성 혈우병A 환자에서 OBI-1-301의 안전성과 내약성이 입증되었다. 연구자 평가에 의한 약물이상반응 중 의뢰자가 최종적으로 약물이상반응으로 평가한 사례는 항-돼지 8인자 항체 발생 2건이었다. 혈전성 이상사례는 발생하지 않았다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 희귀의약품이므로 생물학적제제 등의 품목허가 심사 규정 [별표 9] I. 2.가 에 따라 면제 가능하다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이 약은 후천성혈우병A 환자에서 중대한 출혈 치료에 대한 임상적 유익성을 입증하였다
- 약물이상반응으로는 항 돼지8인자 중화항체 발생 및 면역 기억 반응이 확인되었다.
- 용법용량은 환자의 반응 및 표적 혈액응고8인자 활성에 따라 달라지며, OBI-301-1/301a 임상시험에서 수행한 것과 동일하게 신청되었다.
- 후천성 혈우병 A는 매우 희귀한 질환(발병율 백만명당 약 1.5명, 국내 환자 수 약 100명)으로 생물학적제제 등의 품목허가 심사·규정 제24조제4호에 따라 치료적 탐색 임상시험자료로서 치료적 확증 임상시험자료를 갈음하는 것이 인정된다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: 2014.10.23., 유럽: 2015.11.11.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다케다제약(주)	허가일	2023.03.20
제품명	오비주르주[서스옥토코그알파(돼지혈액응고VIII인자,유전자재조합)]	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver1.3
주성분 및 함량	1바이알 중 서스옥토코그알파 500 유니트		
효능·효과	성인 후천성 혈우병 A 환자의 출혈 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
오비주르주에 대한 중화 항체	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서 • 환자용 및 전문가용 설명서
면역 기억반응		
면역 기억반응, 본제에 대한 중화 항체, 본제의 권장 초회 용량보다 낮은 용량의 사용에 의한 유효성 부족		
2. 중요한 잠재적 위해성		
유효성분, 첨가제 또는 BHK(baby hamster kidney) 단백질에 대한 과민성 및 알레르기 반응	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서
혈전 색전증 사건		
3. 중요한 부족정보		
임부 및 수유부 또는 생식 능력에 관한 자료 없음	• 일반적인 의약품 감시활동 • 추가적인 의약품 감시활동	• 첨부문서
18세 미만의 대상자에 사용하는 것에 대한 불충분한 자료	• 일반적인 의약품 감시활동	

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료