안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2016년 3월 4일

담당자	연구관	과 장
이정윤	김세은	박윤주

① 회 사 명	한국베링거인겔하임(주)	② 문서번호	20150113171
③ 제 품 명	프락스바인드주사제 (이다루시주맙)	④ 구분	희귀, 전문의약품, 수입, 지혈제(분류번호 : 332)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1mL 중 이다루시주맙 50밀리그램(2500.0mg/vial)		
⑥ 성 상	투명 내지 약간 불투명하고, 무색 내지 미황색 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	이 약은 프라닥사캡슐(다비가트란에텍실레이트메실산염) 특이적 역전제로서 프라닥사캡슐 투여 환자에서 다음과 같은 항응고효과의 긴급 역전이 필요한 경우에 사용한다. ▪ 응급 수술/긴급 처치 시 ▪ 생명을 위협하거나 조절되지 않는 출혈 발생 시		
⑧ 신청용법·용량	이 약의 권장 투여량은 5 g으로, 50 mL 바이알 두 개(각 2.5 g)가 1회 용량에 해당한다. 하위 환자군에서 이 약 투여 후 24시간까지 미결합 다비가트란 혈장농도의 재발생 및 혈액 응고시간의 연장이 발생했다. 관련 응고변수는 aPTT, dTT 또는 ECT이다. 1일 최대용량에 대해서는 연구되지 않았다. 항혈전제 치료의 재개 환자가 임상적으로 안정되고 적절한 지혈이 이루어지면, 이 약 투여 24시간 후에 프라닥사캡슐(다비가트란에텍실레이트메실산염) 치료를 재개할 수 있다. 환자가 임상적으로 안정하고 적절한 지혈이 이루어지면, 이 약의 투여 후 다른 항혈전치료(예: 저분자 헤파린)를 언제든 시작할 수 있다.		

	항혈전제를 사용하지 않으면 환자가 기저질환 또는 기저상태의 혈전성 위험에 노출될 수 있다. 신장애 환자 신장애 환자에서의 용량조절은 필요하지 않다. 신장애는 이 약의 역전효과에 영향을 주지 않는다. 간장애 환자 간장애 환자에서의 용량조절은 필요하지 않다. 고령자 65세 이상의 고령자에서 용량조절은 필요하지 않다. 소아 환자 18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았고, 이용 가능한 데이터가 없다. 투여 방법 정맥투여용 이 약(2.5 g/50 mL) 바이알 두 개(5 g)를 정맥투여하며, 두 바이알 각각 5분 ~ 10분에 걸쳐 연속적으로 점적투여하거나 또는 일시투여한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기. 냉장(2~8℃) 보관
⑩ 기원 및 개발경위	프라닥사캡슐(다비가트란) 투여 환자의 응급 상황시 항응고 효과 긴급 역전을 위해 사용
⑪ 약리작용기전	트롬빈 억제제인 다비가트란에 대해 직접 작용하는 IgG1 동종형 분자로부터 유도된 인간화 Fab 분자
⑫ 국내외 사용현황	국외 품목허가 - 미국 : 2015.10.16. - 유럽 : 2015.11.20.
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처고시 제2015-26호, 2015.05.01.), 제24조제2항
⑭ 검토결과	적합
붙임 1. 안전성·유효성 검토 요약 보고서	

(붙임 1) 안전성·유효성 검토 요약 보고서 - 프락스바인드주사제, 한국베링거인겔하임(주)

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처고시 제2013-193호, 2013.7.5.), 제6조, 제23조 제1항, [별표 1] I. 신약 1. 유전자재조합의약품 및 세포배양의약품 별표1. 1. 신약

자료번호 / 구분	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		
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	X	○	○	X	X	X	○	X	X	X
면제사유	동규정 제24조 제2항 : "희귀의약품은 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함)로, 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음할 수 있으며, 특히 생명을 위협하는 희귀한 질환이나 긴박한 상황 하에서 적용되는 희귀의약품의 경우에는 동 의약품의 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험자료를 치료적 확증 임상시험자료로 갈음할 수 있다" 별표9. 희귀의약품은 가교자료를 면제할 수 있다.																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
   바. 기타 독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료자료 등)
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)○ 제출자료 목록

<안전성·유효성 검토 요약>

[심사자 종합 검토의견]

- 현재 진행중인 임상 3상 중간분석 결과로, 신청 적응증 대상 환자에 대한 유익성이 위험성을 상회하는 것으로 판단됨
- 해당 임상 시험의 완료 시 결과보고서를 제출하도록 허가조건 부여 필요

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 본 품목은 프라닥사로 치료를 받고 있는 환자를 대상으로 응급 수술/시술에서 또는 생명을 위협하거나 조절되지 않는 출혈이 발생된 경우 다비가트란의 항응고효과를 빠르게 역전시키는 효과를 확인하고자 하였음

1.2. 약리작용기전

- 신청 의약품은 다비가트란에 결합하여 성인에서 항응고효과를 역전할 수 있도록 설계된 인간화 항체 단편임

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품의 안정성 - 장기보존과 가속 및 가혹시험 결과를 제출함. 품질의 대표성이 인정되는 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험자료를 토대로, -20℃에서 제조일로부터 18개월의 사용기간을 인정함.
- 완제의약품의 안정성 - 장기보존, 가속 및 가혹과 광안정성시험 결과를 제출함. 품질의 대표성이 인정되는 파일럿 및 공정 밸리데이션 배치의 장기보존시험자료를 토대로, 2~8℃에서 제조일로부터 30개월의 사용기간을 인정함.

4. 독성에 관한 자료

- 제출자료 요약

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량(다비가트란/이다루시주맙, mg/kg)	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	랫드(Wistar)	정맥투여	-	0/0, 0/50, 0/175	X	이상반응 없음
반복투여 독성시험	랫드(Wistar)	정맥투여	4주	0/0, 0/150, 0/500	O	• NOAEL : 0/500 • 주요독성반응 :
반복투여 독성시험	원숭이(Rhesus)	정맥투여	2주 간격 3회 투여	0/0, 0/30, 0/90, 0/175, 12/30, 12/90, 12/175	X	이상반응 없음
반복투여	원숭이(Rhesus)	정맥투여	2회 투여	0/0, 12/150, 12/500,	O	• NOAEL : 0/500, 12/150

독성시험				0/500, 12/0		• 이상반응 없음
반복투여 독성시험	원숭이(Rhesus)	정맥투여	2회 투여	0/0, 12/500, 0/500	O	• NOAEL : 0/500, 12/500 • 이상반응 없음
반복투여 독성시험	원숭이(Rhesus)	정맥투여	2주	0/0, 0/500, 12/150, 12/500 다비가트란 재투여(군별로) : 0, 0, 12, 12	O	• NOAEL : 0/500, 12/500 • 이상반응 없음
국소독성 시험	토끼(New Zealand White)	혈관 옆 투여	–	0, 5mg	O	• 국소 이상반응 없음
조직교차 반응시험	사람, 원숭이 (Rhesus), 랫드 (Wistar-Han)	–	–	10, 20 ug/mL	O	• 어떤 조직에도 결합하지 않음
용혈시험	사람	–	–	10, 20 ug/mL	X	• 혈액 용혈 작용 없음

• 검토 의견
- 모든 독성시험에서 시험약 관련 이상반응 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

• 이다루시주맙의 다비가트란에 대한 in vitro 결합 친화력은 트롬빈에 비해 300배 이상 큼
• X선 결정분석법을 사용하여 이다루시주맙과 다비가트란의 결합부위 확인하였을 때 결합부위의 구조적 특성이 트롬빈 활성 부위와 유사함을 확인
• 다비가트란의 항응고작용을 억제 효과를 수정된 트롬빈 시간으로 분석한 결과 이다루시주맙 농도가 커짐에 따라 응고시간 감소
• 이다루시주맙과 다비가트란 복합체는 혈장에서 이다루시주맙과 유사한 거동을 나타내며 알부민 및 및 기타 혈장 단백질과 결합하지 않음

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

• 해당사항 없음

5.3. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

• 해당사항 없음

5.4. 검토의견

• 해당사항 없음

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

• 임상시험 성적자료 : 총 4건, 1상 3건, 3상 1건(진행 중)

- 1상 임상시험: 건강인 투여(1321.1(157명), 1321.2(46명), 1321.5(80명)
- 3상 임상시험: 출혈(A군), 수술(B군) 대상 환자에게 진행 중이며 중간분석까지 243명 결과

연번	단계	시험번호	디자인	대상 질환	시험대상자수(N)	용법용량	결과
1	1	1321.1	무작위배정, 이중맹검, 용량군내 위약대조	건강인	157	**파트 1 :** 1 시간 주입으로 20, 60, 200, 600 mg, 1.2, 2, 3, 4, 6, 8 g 이다루시주맙 또는 위약 투여(86명); 5분 주입으로 1g, 2 g, 4 g 이다루시주맙 또는 위약 투여(24명) **파트 2 :** 3.5일 동안 220 mg 다비가트란 1일 2회 투여의 사전치료와 함께 5분 주입으로 1, 2, 4 g 이다루시주맙 또는 위약(35명) **파트 3 :** 3.5일 동안 220 mg 다비가트란 1일 2회 투여의 사전치료와 함께 5분 주입으로 각각 5 g + 2.5 g 이다루시주맙 또는 위약 (1시간 간격을 두고)(12명)	· 위약과 시험약군에서 이상반응에서 임상적으로 유의미한 차이 없음. · 2g 이상의 이다루시주맙 투여 시 다비가트란 항응고 작용의 즉각적이고 완전한 역전 나타냄
2	1	1321.2	무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 2-way 교차, 단회투여	건강인 및 신장애 환자	46	**이다루시주맙 :** · 5 g 이다루시주맙을 단회투여로 (건강한 대상자 45-64세, 건강한 고령 대상자 65-80세, 경증의 신장애를 가진 대상자) 또는 1시간 간격을 두고 각각 2.5 g를 단시간 2회 주입으로 (중등도 신장애를 가진 대상자) 투여 · 2.5 g 이다루시주맙 단회투여 (건강한 대상자 45-64세); 기간 3에서 2.5 g 이다루시주맙에 재노출 · 1 g 이다루시주맙 단회투여 (건강한 고령 대상자 65- 80세 및 경증의 신장애를 가진 대상자) **다비가트란 에텍실레이트(110mg 또는 150mg 캡슐) :** · 건강한 대상자 45-64세: 1-3일째에 220 mg 1일 2회 투여, 4일째에 단회투여; 5일째와 6일째에 220 mg 1일 2회 투여, 7일째에 단회투여 · 신기능이 정상인 건강한 고령 대상자 (65-80세): 1-3일째에 220 mg 1일 2회 투여, 4일째에 단회투여 · 경증 또는 중등도 신장애를 가진 대상자: 1-3일째에 150 mg 1일 2회 투여, 4일째에 단회투여	· 모든 대상자(100%)가 다비가트란에 의해 유도된 응고시간 연장의 역전을 나타냄. · 경증 및 중등도 신장애를 가진 대상자는 건강한 대상자와 비교하여 이다루시주맙의 청소율이 감소
3	1	1321.5	무작위배정, 용량군내 이중맹검, 위약대조, 순차 용량증량	건강인 남성(일본인)	80	**파트 1 :** 5분 주입으로 1, 2, 4 g 이다루시주맙 또는 위약; 1시간 주입으로 8 g 이다루시주맙 또는 위약 **파트 2 :** 5분 주입으로 1, 2, 4g 이다루시주맙 또는 위약; 2x2.5g 이다루시주맙 또는 위약 (15분 간격을 두고). 2x3.5일 동안 220mg 다비가트란 1일 2회 투여	· 모든 투여군에 대해 다비가트란 항정상태에서 이다루시주맙 투여 후 다비가트란 역전 효과 관찰

						로 사전치료	
4	3	1321.3	공개형, 비대조, 증례군	다비가트란으로 치료받은 환자	243(중간분석 시점)	총 5g의 이다루시주맙을 15분내 주사/주입을 통해 2x2.5 g으로 투여	· 다비가트란의 항응고 효과 – ECT 및 dTT 최대 역전 중앙값 각각 100% · 5.3%의 환자에서 시험약과 관련된 이상반응 발생

6.2.1. 검토의견

- 임상 3상 시험의 중간 분석 결과, 응급 중재가 요구되는 환자로서 조절되지 않거나 생명을 위협하는 출혈이 발생된 다비가트란으로 치료받은 환자 그리고 응급수술 또는 기타 침습적 시술이 요구되는 다비가트란으로 치료받은 환자에 대해 모두 항응고효과 역전을 나타냄.

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음