의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.11.29.</td><td>접수번호</td><td>20230202591</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">씨에스엘베링코리아(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">헴제닉스주(에트라나코진데자파르보벡)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">에트라나코진데자파르보벡</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1바이알(10밀리리터) 중 에트라나코진데자파르보벡 1×10^{14} gc(게놈카피)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.9.13.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국: ’22.11.22., 유럽: ’23.2.20.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과(바이오허가TF)</td><td>허가담당자</td><td>김미애 주무관, 도희정 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>(안유기시)세포유전자치료제과
(위해성관리계획)바이오의약품정책과(첨단바이오의약품TF)</td><td>심사담당자</td><td>(안유기시) 이재린 주무관, 안난영 주무관, 강진욱 연구관, 백대현 연구관, 신인수 과장
(위해성관리계획) 차우경 실무원, 남주선 연구관, 성주희 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품정책과(첨단바이오의약품TF)</td><td>GMP
담당자</td><td>서유정 주무관, 남주선 연구관, 성주희 팀장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

혈액응고 제9인자 억제인자가 없는 성인의 중증에 가까운 중등증 및 중증 B형 혈우병(선천성 혈액응고 제9인자 결핍) 치료

○ 용법·용량

치료는 혈우병 및/또는 출혈 장애 치료 경험이 있는 의사의 감독 하에 시작 한다. 주입 관련 반응의 치료를 위해 인력 및 장비가 즉시 이용 가능한 장소에서 이 약을 투여한다. 이 약은 혈액응고 제9인자 억제인자가 없는 것이 확인된 환자에게만 투여한다. 혈액응고 제9인자 억제인자에 대한 시험 결과가 양성인 경우, 약 2주 이내에 재시험을 실시한다. 최초 검사 및 재검사 결과가 모두 양성인 경우에는 이 약을 투여하지 않는다. 이 약을 투여하기 전에 간 건강에 대한 기준선 검사 및 기존 항-AAV5 중화항체 역가 평가를 수행한다. <u>투여 용량</u> 이 약의 권장 용량은 체중 kg 당 2 x 10^{13} genome copies (gc)(2 mL)이며 1회만 투여할 수 있다. <u>투여 방법</u> 이 약은 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액으로 필요한 투여량을 희석한 후 단회 정맥 점적 주입 한다. 이 약은 급속 정맥 주입(intravenous push 또는 bolus)해서는 안 된다. 투여 전 제품 희석에 대한 방법은 ‘8. 적용상의 주의’를 참조한다. <u>주입 속도</u> 희석액은 일정한 주입 속도로 투여한다(시간당 500 mL(분당 8 mL)).

- 투여 중 주입 반응이 발생할 경우, 환자의 내약성을 확보하기 위해 주입 속도를 늦추거나 중단한다. 주입을 중단한 경우, 주입 반응이 해결되면 더 느린 속도로 주입을 다시 시작할 수 있다.
- 주입 속도를 줄였거나 주입을 중단했다가 다시 시작하는 경우, 희석액의 유효 기간(조제 후 24시간) 이내에 주입한다('8. 적용상의 주의' 참조).

이 약의 조제, 취급, 사고 노출 시 취해야 할 조치 및 폐기에 대한 자세한 지침은 '8. 적용상의 주의' 및 '9. 보관 및 취급상의 주의사항'을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
- 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 급성 또는 조절되지 않는 만성 활성 감염 환자
- 알려진 진행성 간 섬유증 또는 간경변증 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) AAV5 벡터 캡시드에 대한 기존 항체가 있는 환자
이 약 투여 전에 환자의 기존 항-AAV5 중화항체의 역가를 평가한다.
역가 1:678을 초과하는 경우 도입 유전자의 발현을 저해할 수 있어 이 약의 효능이 감소될 수 있다.
항-AAV5 중화항체가 1:678 역가를 초과하는 환자에 대한 자료는 제한적이다. 임상시험에서 기존 항-AAV5 중화항체 역가가 1:3,212인 1명의 환자에서 혈액응고 제9인자(이하 '제9인자')의 발현이 관찰되지 않았으며 외인성 제9인자 예방요법이 필요했다.
이 약의 임상시험에서, 항-AAV5 중화항체의 역가가 최대 1:678이었던 환자군을 항-AAV5 중화항체가 없었던 환자군과 비교 시, 제9인자 활성도의 평균값은 같은 범위 내에 있었으나 그 수치는 더 낮았다.
하지만, 검출 가능한 기존 항-AAV5 중화항체의 유무와 관계없이, 두 환자군 모두 이 약의 투여 후에는 제9인자 표준 예방 요법에 비해 개선된 출혈 억제 효과를 나타냈다.

3. 이상사례
1) 안전성 프로파일 요약
이 약에 대한 임상 시험에서 가장 자주 보고된 약물 이상 반응(ADR)은 두통(매우 흔하게, 환자의 31.6%), 알라닌 아미노 전이 효소(ALT) 상승(매우 흔하게, 환자의 22.8%), 아스파르트산 아미노 전이 효소(AST) 상승(매우 흔하게, 환자의 17.5%) 및 인플루엔자 유사 질병(매우 흔하게; 환자의 14%)이었다.

2) 이상 반응표
[표 1]은 57명의 환자를 대상으로 한 이 약의 임상 시험에서 얻은 약물 이상 반응의 개요이

다. 약물 이상 반응은 MedDRA 기관계 대분류 및 빈도에 따라 분류된다. 약물 이상 반응은 다음과 같은 빈도 범주 규칙에 따라 나열된다. 매우 흔하게(1/10 이상), 흔하게(1/100 이상 ~ 1/10 미만), 흔하지 않게(1/1,000 이상 ~ 1/100 미만), 드물게(1/10,000 이상 ~ < 1/1,000 미만), 매우 드물게(1/10,000 미만), 알려지지 않음(이용 가능한 자료에서 추정할 수 없음). 각 빈도 범주 내에서 이상 반응은 빈도가 감소하는 순서로 표시된다.

표1. 이 약에 대한 임상시험에서 얻은 약물 이상 반응

MedDRA 기관계 대분류(SOC)	약물이상반응(선호용어)	환자당 빈도
각종 신경계 장애	두통	매우 흔하게
	어지러움	흔하게
각종 위장관 장애	오심	흔하게
전신장애 및 투여부위 병태	인플루엔자 유사 질병	매우 흔하게
	피로, 병감(권태)	흔하게
임상검사	알라닌 아미노 전이효소(ALT) 증가, 아스파르트산 아미노 전이효소(AST) 증가, C-반응 단백질(CRP) 증가	매우 흔하게
	혈액 크레아틴 인산 활성효소(CPK) 증가, 혈액 빌리루빈 증가	흔하게
손상, 중독 및 시술 합병증	주입 관련 반응(과민성, 주입 부위 반응, 어지러움, 눈 소양증, 홍조, 상복부 통증, 두드러기, 흉부 불편감, 발열)	매우 흔하게*

*빈도는 유사한 의학적 개념의 주입 관련 반응을 통합한 결과이다. 개별 주입 반응은 1 ~ 2명의 대상자에서 흔하게(발생률 1.8 ~ 3.5%) 발생했다.

간 수치 상승

[표 2]는 이 약의 투여 후 간 실험실 검사 결과 이상을 나타낸다. ALT 증가는 제9인자 활성 감소를 동반할 수 있고 코르티코스테로이드 치료가 필요할 수 있다('4. 일반적 주의' 참조).

표 2. 임상시험에서 체중 kg당 이 약을 2 x 10^{13} gc을 투여한 환자의 간 이상(실험실 검사)

실험실 기준 척도 증가[a]	환자수(%) N=57
ALT 증가> ULN [b]	23(40.4%)
> ULN ~ 3.0 X ULN [c]	17(29.8%)
> 3.0 ~ 5.0 X ULN [d]	1(1.8%)
> 5.0 ~ 20.0 X ULN [e]	1(1.8%)
AST 증가> ULN [b]	24(42.1 %)

> ULN ~ 3.0 X ULN [c]	19(33.3%)
> 3.0 ~ 5.0 X ULN [d]	4(7.0%)
빌리루빈증가> ULN [b]	**14(24.6 %)**
> ULN ~ 1.5 X ULN [c]	12(21.1%)

ULN = 정상치 상한; CTCAE =이상사례 공통용어기준
a. 투여 후 가장 높은 CTCAE Grade 값이 표기됨.
b. ULN을 초과하는 실험실 이상이 있는 모든 환자가 기준선 수준 증가로 인해 CTCAE Grade 1에 도달한 것은 아님.
c. CTCAE Grade 1
d. CTCAE Grade 2
e. CTCAE Grade 3

주입 관련 반응
이 약에 대한 임상시험에서 경증 내지 중등도의 주입 관련 반응이 57명 중 7명(12.3%)의 환자에서 관찰되었다. 3명의 환자는 주입이 일시적으로 중단되었고 항히스타민제 및/또는 코르티코스테로이드 치료 후 느린 속도로 주입이 재개되었다. 1명의 환자에서는 주입이 중단되었고 재개되지 않았다.

면역매개성 고아미노 전이 효소 혈증
임상시험에서 ALT 증가로 인한 이상반응은 57명 중 13명(22.8%)의 환자에서 발생했다. ALT 상승의 시작은 투여 후 22일부터 787일 이내였다. ALT가 상승한 13명의 환자 중 9명은 코르티코스테로이드 감량 치료가 필요했다. 이들 환자의 평균 코르티코스테로이드 치료 기간은 81.4일이었다. ALT가 상승한 환자 13명 중 9명은 AST 상승도 경험했다. ALT 상승으로 인한 이상반응은 심각하지 않았으며 3 ~ 127일 이내에 해결되었다.

면역원성
이 약을 사용한 임상시험에서 제9인자 억제인자의 발생은 관찰되지 않았다.
이 약을 투여한 모든 환자에서 주입된 AAV5 캡시드에 대한 지속적인 체액성 면역 반응이 관찰되었다. 항-AAV5 항체 수준은 투여 후 3주까지 최대 정량 한계인 1:8,748 이상으로 상승하였고, 투여 후 24개월에 최대 정량 한계 이상으로 상승된 상태를 유지했다.

4. 일반적 주의
1) 외인성 제9인자 예방 요법의 중단
이 약의 치료 효과는 투여 후 몇 주 이내에 나타날 것으로 예상된다. 따라서, 투여 후 초기에는 충분한 제9인자의 공급을 위해, 처음 몇 주 동안 외인성 제9인자에 의한 지혈 유지가 필요할 수 있다. 이 약에 대한 환자의 반응을 추적하기 위해 투여 후 제9인자 활성을 모니터링하는 것을 권장한다(예를 들어, 3개월 동안 매주).

환자의 혈액 검체에서 제9인자 활성을 측정하기 위한 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 기반의 1단계 응고 시간 분석법은 사용된 aPTT 시약의 종류 및 표준품에 의해 영향을 받을 수 있다. 따라서 시간 경과에 따른 제9인자 활성을 모니터링하기 위해서 동일한 분석법과 시약을 사용하는 것을 권장한다.
이 약 투여 후 혈액 내 제9인자 활성 수준의 미달 또는 감소, 혹은 출혈이 조절되지 않거나 발생하는 경우, 제9인자 활성 시험과 함께 제9인자 억제인자에 대한 시험이 권장된다.

2) 치료 전 간 기능 평가
이 약의 치료에 앞서 하기 사항을 포함하여, 환자의 간 아미노 전이 효소를 평가하고 간 초음파와 탄성 영상을 수행해야 한다.

- 효소 검사(알라닌 아미노 전이 효소(ALT), 아스파르트산 아미노 전이 효소(AST), 알칼리성 포스파타아제(ALP) 및 총 빌리루빈). 투여 전 3개월 이내의 ALT 검사 결과가 있어야 하며, 환자의 ALT 기준선을 설정하기 위해 이 약의 투여 전에 최소 2회 ALT 검사를 수행한다.
- 이 약의 투여 전 6개월 이내에 간 초음파 및 탄성 영상 평가를 받는다.

방사선학적 간 이상 및/또는 지속적인 간 효소 상승의 경우, 이 약의 투여 적격성을 평가하기 위해 간 전문의와의 상담을 권장한다(하기 ‘치료 후 간 기능 및 제9인자 모니터링’ 참조).

3) 주입 관련 반응 - 이 약의 주입 중 또는 주입 직후
과민반응 및 아나필락시스를 포함한 주입 반응이 나타날 수 있다(‘3. 이상사례’ 참조).
전체 주입 기간 및 주입 종료 후 최소 3시간 동안 환자를 면밀히 모니터링한다.
환자의 내약성을 확보하기 위해 ‘용법용량’항의 권장 주입 속도를 엄격히 준수한다.
주입 반응이 의심되면 주입 속도를 늦추거나 중단해야 한다(‘용법용량’참조). 임상적 판단에 따라, 주입 반응 관리를 위해 코르티코스테로이드나 항히스타민제로 치료하는 것을 고려할 수 있다.

4) 치료 후 간 기능 및 제9인자 모니터링
이 약 투여 후 환자의 간 건강 및 출혈위험을 정기적으로 평가하기 위해 ALT 및 제9인자 활성을 [표3]에 따라 모니터링한다.
이 약을 사용한 임상시험에서 투여 후 첫 3개월 이내에 간 아미노 전이효소 상승이 관찰되었다. 일시적이고 무증상이었으며 주로 경미하였고 자연적으로 또는 코르티코스테로이드 치료로 해결되었다('3. 이상사례' 참조). 이 약 투여 후 ALT가 정상 상한선 이상 또는 환자 기준선의 두 배로 증가하는 경우 제9인자 활성검사 및 코르티코스테로이드 치료를 고려한다[표4 참조]. 간 효소가 기준치로 돌아올 때까지 아미노 전이효소에 대한 추적 관찰을 정기적으로 수행할 것을 권장한다.
실험실 간 차이에 의한 영향을 최소화하기 위해 시간 경과에 따른 모니터링은 같은 실험실에서 수행하는 것이 권장된다. 의사는 환자가 간 실험실 평가 및 제9인자 활성의 빈번한 모니터링을 따를 수 있는지 확인한다.

표3. 간기능 및 제9인자 활성 모니터링

	측정	기간	모니터링 주기[a]
투 여 전	- 간기능 검사 - 최근 섬유증 평가	- 주입 전 3개월 이내 - 주입 전 6개월 이내	기준선 측정
투 여 후	ALT[b] 및 제9인자 활성	처음 3개월	매주
		4 ~ 12개월(처음 1년)	매3개월
		처음 2년	• 제9인자 활성도가 5 IU/dL를 초과하는 환자의 경우 매6개월 마다 • 제9인자 활성도가 5 IU/dL 이하인 환자의 경우 더 자주 모니터링하는 것을 고려하고 제9인자 수준의 안정성과 출혈근거를 고려한다.
		2년 이후	• 제9인자 활성도 5 IU/dL를 초과하는 환자의 경우 매12개월 마다 • 제9인자 활성도가 5 IU/dL 이하인 환자의 경우 더 자주 모니터링하는 것을 고려하고 제9인자 수준의 안정성과 출혈근거를 고려한다.

a. 코르티코스테로이드 감량 중에는 매주 또는 임상적 지시에 따라 모니터링을 하는 것을 권장한다. 모니터링 주기의 조정은 개별 상황에 따라 지시될 수 있다.

b. ALT, AST 및 CPK 모니터링을 함께 수행하여 ALT 상승의 다른 원인(잠재적 간독성이 있는 약물이나 물질, 음주 또는 격렬한 운동 포함)을 제외한다.

환자가 제9인자 제품/지혈제의 예방적 사용으로 돌아가는 경우, 해당 제제에 대한 지침에 따라 모니터링 및 관리하는 것을 고려한다. 매년 건강 검진 시, 간기능검사를 포함한다.

표4. ALT 상승반응에 대하여 권장되는 프레드니솔론 치료

일정	**프레드니솔론 경구 투여량(mg/일) ***
1주차	60
2주차	40
3주차	30
4주차	30
ALT 수준이 기준선으로 돌아올 때까지 유지 용량	20
기준선 도달 후 감량 용량	주당 5 mg씩 일일 복용량을 감소

*프레드니솔론과 동등한 약물을 사용할 수 있다. 프레드니솔론 치료에 실패하거나 금기인 경우에는 면역억제제 병용 요법이나 다른 면역억제 요법의 사용을 고려할 수 있다('5. 상호작용' 참조). 코르티코스테로이드에 대한 대안 및 환자 개별 상태에 대한 모니터링을 조정하기 위해 간 전문의가 포함된 여러 전문 분야 협의체 구성을 권장한다.

5) 치료 후 제9인자 제품 또는 지혈제 사용
이 약 투여 후, 침습적 시술, 수술, 외상, 또는 출혈이 발생한 경우, 환자의 제9인자 활성도가 지속적으로 5 IU/dL 미만이고 환자가 재발성 자발 출혈 에피소드를 경험한 경우, 의사는 혈우병 관리를 위한 현재 치료 지침에 따라 제9인자 제품의 사용을 고려한다.

6) 혈전 색전증 사건의 위험
일반 집단에 비하여 B형 혈우병 환자는 혈액 응고 단계의 선천적 결핍으로 인해 혈전 색전증 사건(예를 들어, 폐 혈전 색전증 또는 심부 정맥 혈전증)의 가능성이 낮다. 제9인자 활성의 회복에 의해 B형 혈우병 증상이 완화된 환자는 혈전 형성의 잠재적 위험에 노출될 수 있다.
심혈관 또는 심장 대사 질환, 동맥 경화증, 고혈압, 당뇨병, 고령 등의 병력과 같은 혈전 색전증 사건의 위험 요인이 존재하는 B형 혈우병 환자의 경우에는 혈전 발생의 잠재적 위험이 더 높을 수 있다.
이 약을 사용한 임상시험에서 치료 관련 혈전 색전증 사건은 보고되지 않았다.

7) 정액 중 도입 유전자 DNA 배출과 관련된 피임 조치
남성 환자에게 자신이나 가임기 여성 파트너에 대한 피임 조치의 필요성에 대해 알려야 한다.

8) 혈액, 장기, 조직 및 세포 기증
이 약의 치료를 받는 환자는 이식을 위해 혈액, 장기, 조직, 세포를 기증해서는 안 된다.

9) 벡터 삽입으로 인한 악성 종양의 위험
임상시험에서 이 약 투여 1년 후 한 명의 환자의 간 검체에서 인간 게놈 DNA로의 벡터 삽입이 관찰되었다.
현재까지 임상적 관련성은 알려지지 않았지만, 인간 게놈으로의 벡터 삽입은 잠재적인 악성 종양의 발생과 관련이 있을 수 있다.
임상시험에서 이 약과 관련된 악성 종양은 확인되지 않았다. 악성 종양이 발생한 경우, 치료를 담당하는 의료 전문가는 품목 허가권자에게 연락하여 잠재적 벡터 통합 검사 및 통합 부위 분석을 위한 환자 검체 수집에 대한 지침을 받는다.
간세포 암종에 대한 기존 위험 요인(예를 들어, 간 섬유증, C형 또는 B형 간염 질환 또는 비알코올성 지방간 질환)이 있는 환자는 이 약의 투여 후 최소 5년 동안 정기적인 간

초음파 검사를 받고 알파-태아 단백(AFP) 증가를 정기적으로 모니터링(예를 들어, 매년)하는 것을 권장한다(‘4. 일반적 주의’ 참조).

10) 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향
이 약의 주입은 운전 및 기계 사용 능력에 미미한 영향을 미칠 수 있다. 이 약 투여 직후 일시적인 어지러움, 피로, 두통 등의 잠재적인 이상반응이 나타났으므로 환자에게 운전 및 기계 조작 시 주의하도록 권고한다(‘3. 이상사례’ 참조).

5. 상호작용
이 약을 투여하기 전 약물 상호 작용을 방지하기 위해 환자의 기존 약물 투여 이력을 검토하여 변경이 필요한지 결정한다.
환자의 병용 약물은 이 약을 투여 후, 특히 첫 1년 동안 모니터링되어야 하며, 환자의 간 건강 상태 및 위험도에 따라 병용 약물의 변경 필요성을 평가한다. 새로운 약물을 복용하기 시작할 때는 잠재적 영향을 평가하기 위해 ALT 및 제9인자 활성도를 면밀히 모니터링할 것을 권장한다(예를 들어, 첫 번째 달에는 매주 내지 2주마다).
이 약의 생체 내 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

1) 간독성 약물 또는 물질
간독성 약물을 투여받고 있거나 간독성 물질을 사용하고 있는 환자에게 이 약의 사용 경험은 제한적이다. 이러한 환경에서의 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
의사는 이 약 투여 전후 잠재적 간독성이 있는 약물 혹은 물질(알코올, 잠재적 간독성이 있는 생약 제제 및 영양 보충제 포함)의 투여가 이 약의 효능을 감소시킬 수 있고 심각한 간 반응의 위험을 증가시킬 수 있음을 고려해야 한다(’4. 일반적 주의’ 참조).

2) 코르티코스테로이드의 혈장 농도를 감소시키거나 증가시킬 수 있는 제제와의 상호작용
코르티코스테로이드의 혈장 농도를 감소시키거나 증가시킬 수 있는 물질(예를 들어, 시토크롬 P450 3A4를 유도하거나 억제하는 물질)은 코르티코스테로이드 효능을 감소시키거나 부작용을 증가시킬 수 있다(‘4. 일반적 주의’ 참조).

3) 백신
이 약의 투여 전에 환자의 예방 접종 상태가 최신인지 확인한다. 면역 조절 병용 요법을 따르기 위해서 환자의 예방 접종 일정을 조정해야 할 수도 있다(‘6. 특수 환자군에 대한 투여’ 참조). 면역 조절 요법을 받는 동안에는 생백신을 환자에게 투여하지 않는다.

6. 특수 환자군에 대한 투여
1) 면역 저하 환자

이 약 투여 전 30일 이내에 면역 억제 치료를 받은 환자를 포함하여, 면역 저하 환자는 이 약에 대한 임상시험에 등록되지 않았다. 이러한 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
면역 저하 환자에 대한 사용은 환자의 일반적인 건강 상태와 이 약 투여 후 코르티코스테로이드 치료 가능성을 고려하여 의료 전문가의 판단에 따라 결정한다.

2) 가임 여성, 임부 및 수유부
가임여성, 임부 및 수유부에 대한 동물 연구와 사용 경험은 없다. 이 약은 가임여성, 임부 및 수유부에 사용하지 않는다.

3) 남성의 투여 후 피임
임상시험에서 이 약을 투여 후 정액에서 도입 유전자 DNA가 일시적으로 검출되었다.
이 약으로 치료받은 가임 환자 및 가임 여성 파트너는 투여 후 12개월 동안 차단식 피임법을 사용하여 임신을 예방하거나 연기해야만 한다.
이 약으로 치료받은 남성은 부계 생식계열 전파의 잠재적 위험을 최소화하기 위해 정액을 기증해서는 안 된다(‘4. 일반적 주의’ 참조).

4) 생식 능력
남성 생식 능력에 대한 영향은 마우스를 대상으로 한 동물 연구에서 평가되었다. 생식 능력에 대한 부정적인 영향은 관찰되지 않았다.

7. 과량투여시의 처치
이 약의 과량투여에 관한 임상시험 자료는 없다.

8. 적용상의 주의
이 약은 하기에 언급된 의약품을 제외하고 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

<u>투여 전 준비</u>
1) 이 약의 조제 및 투여 중에는 무균 기술을 사용한다.
2) 이 약의 바이알은 한 번만 사용한다(일회용).
3) 환자의 체중을 기준으로 이 약의 필요 용량을 확인한다. 최종 제품 상자 내의 총 바이알 수는 체중을 기준으로 한 개별 환자의 필요 용량에 해당한다.
4) 이 약은 투여 전 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액으로 희석하여 주사해야만 한다.
- 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액이 담긴 500 mL 주입백에서, 계산된 이 약의 용량(mL 기준)을 빼낸다. 채취량은 환자의 체중에 따라 다르다.
  o 체중이 120 kg 미만인 환자의 경우, 500 mL 주입백 1개에서 이 약의 총 투여량(mL 기준)에 해당하는 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액을 빼낸다.

o 체중이 120 kg 이상인 환자의 경우, 두 개의 500 mL 주입백에서 이 약의 전체 용량(mL 기준)에 해당하는 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액을 각각 절반만큼 빼낸다.
- 이어서, 이 약의 투여 용량을 주입백에 추가하여 각 주입백의 전체 용량을 다시 500 mL로 만든다.

5) 이 약은 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액에 바로 추가한다. 희석하는 동안 주입백의 공기 내에 이 약을 추가하지 않는다.
6) 용액을 혼합하고 희석된 제품이 균일하게 분포되도록 주입백을 3회 이상 부드럽게 뒤집는다.
7) 거품이 발생하는 것을 방지하기 위해 이 약의 바이알 및 준비된 주입백을 흔들지 않아야 하고, 이 약을 조제하는 동안 필터 바늘을 사용하지 않는다.
8) 유출 및/또는 에어로졸 형성의 위험을 줄이기 위해, 주입백은 멸균 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액을 미리 채워 놓은 주입 튜브에 연결해 놓는다.
9) 멸균 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액이 미리 채워진 주입 튜브는 사용 전에 멸균 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액으로 관류시킨 후, 주 정맥 주입 라인에 연결한다.
10) 다른 용액 및 희석제에서는 이 약의 안정성이 확인되지 않았으므로 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액만 사용한다.
11) 이 약의 희석액을 다른 의약품과 같은 정맥 주사 라인에 주입하지 않는다.
12) 중심 정맥관이나 포트를 사용하지 않는다.

<u>투여</u>

13) 이 약의 희석액을 투여 전에 육안으로 검사한다. 희석액은 투명하고 무색의 용액이어야 한다. 주입백에 미립자, 혼탁 또는 변색이 보이는 경우, 이 약을 사용하지 않는다.
14) 제품을 희석 후 가급적 빨리 사용한다. 희석된 제품의 보관 기간을 초과해서는 안 된다.
15) 폴리에테르설폰(PES)으로 제작된 통합(인라인) 0.2 μm 필터를 사용한다.
16) 이 약의 희석액은 말초 정맥 카테터를 사용하여 별도의 정맥 주입 라인을 통해 말초 정맥으로 투여해야만 한다.
17) 이 약의 용액은 안내된 주입 속도에 따라 바르게 주입되어야 한다(‘용법용량’ 참조). 투여는 조제 후 24시간 이내에 완료되어야 한다.
18) 주입 백의 전체 내용물을 주입한 후 주입 라인을 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액으로 동일한 주입 속도로 세척하여 이 약이 모두 투입되도록 해야만 한다.

<u>희석 후</u>

주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액으로 희석한 후, 이 약은 차광 주입백에 넣어 15 ~ 25 °C에서 보관할 수 있다. 단, 환자에 대한 이 약의 투여는 조제 후 24시간 이내에 완료되어야 한다.

희석 후 안정성은 주사용 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 용액이 담긴, 폴리염화비닐(PVC)이 포함되지 않은 폴리에틸렌/폴리프로필렌(PE/PP) 공중합체 주입백에 대해 확립되었다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 2 ~ 8 ℃에서 냉장 보관하며, 얼리지 않는다.

2) 차광을 위해 바이알을 상자에 보관한다.

3) 사용 전 희석한다.

4) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

5) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

6) 이 약에는 유전자 변형 유기체(GMO)가 포함되어 있다. 이 약을 준비하고 투여하는 동안 장갑, 보안경, 보호복, 마스크 등 개인 보호 장비를 착용한다.

7) 사고로 노출된 경우 취해야 할 조치

우발적으로 노출된 경우 의약품 폐기물에 대한 관리 지침을 따라야 한다.

- o 우발적으로 눈에 노출된 경우, 즉시 최소 15분 동안 물로 눈을 씻어낸다. 알코올 용액을 사용하지 않는다.
- o 우발적으로 바늘에 찔린 경우, 상처의 출혈이 흐르도록 두고 찔린 부위를 비누와 물로 잘 씻는다.
- o 실수로 피부에 노출된 경우, 해당 부위를 비누와 물로 최소 15분 동안 철저히 닦아야 한다. 알코올 용액을 사용하지 않는다.
- o 실수로 흡입한 경우, 신선한 공기가 있는 곳으로 옮긴다.
- o 우발적으로 경구 노출된 경우, 물로 입을 충분히 헹군다.
- o 각 경우에 의사의 후속 진료를 받는다.

잠재적으로 이 약과 접촉했을 가능성이 있는 작업 표면 및 물건은 사용 후 살바이러스 활성이 있는 적절한 소독제(예를 들어, 0.1% 유효 염소(1000 ppm)를 함유한 차아염소산염과 같은 염소 방출 소독제)를 사용하여 오염을 제거해야 한다.

8) 의약품 폐기 시 주의사항

이 약(고체 및 액체 폐기물)과 접촉했을 수 있는 미사용 의약품 및 일회용 물건은 의약품 폐기물에 대한 지침에 따라 폐기해야만 한다.

간병인에게 이 약의 사용 중 오염된 의료 보조물에서 발생된 폐기물을 적절하게 처리하는 방법을 알린다.

잠재적으로 이 약과 접촉했을 가능성이 있는 작업 표면 및 물건은 사용 후 살바이러스 활성이 있는 적절한 소독제(예를 들어, 0.1% 유효 염소(1000 ppm)를 함유한 차아염소산염과 같은 염소 방출 소독제)를 사용하여 오염을 제거한 다음 가능하면 가압 멸균해야 한다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약은 B형 혈우병의 근본 원인을 해결하기 위해 인간 제9인자를 암호화하는 DNA 서열을 간세포에 도입하도록 설계된 유전자치료제이다.
이 약은 간 특이적 LP1 프로모터의 제어 하에, 비복제 재조합 아데노-연관 바이러스 혈청형 5(AAV serotype 5)에 인간 제9 인자의 Padua 변종(hFIXco-Padua)의 코돈을 최적화한 DNA 서열이 포함되어 있다.
단회 정맥 투여 후, 이 약의 벡터 DNA는 대부분 에피솜 형태로 존재하며 간 세포를 우선적으로 표적 한다. 형질도입 후, 이 약은 제9인자-Padua 단백질의 간 특이적 발현을 장기간 유도하여 B형 혈우병 환자의 순환 제9인자 응고 활성 결핍을 부분적 또는 완전히 개선한다.

2) 약동학적 정보
이 약을 단회 투여 후 1단계 응고시간 분석법(aPTT 기반)으로 측정 시, 임상적으로 유의한 제9인자 활성 증가가 관찰되었다([표 5] 참조). 제9인자 활성을 발색 분석법으로 측정 시, 투여 후 6 ~ 24개월의 제9인자 활성 평균은 1단계 응고시간 분석법 대비 0.408 ~ 0.547의 비율로 더 낮게 나타났다.

표 5. 6, 12, 18, 24개월의 오염되지 않은 제9인자 활성(모든 분석 대상자군(FAS: Full Analysis Set), 1단계 응고시간 분석법(aPTT 기반))

	기준선[1] (N=54)[2]	**투여 후 6 개월 (N=51)[2]**	**투여 후 12 개월 (N=50)[2]**	**투여 후 18 개월 (N=50)[2]**	**투여 후 24 개월[5] (N=50)[2]**
평균 % (표준편차)	1.19 (0.39)	38.95 (18.72)	41.48 (21.71)	36.90 (21.40)	36.66 (18.96)
중간값 % (최소, 최대)	1.0 (1.0, 2.0)	37.30 (8.2, 97.1)	39.90 (5.9, 113.0)	33.55 (4.5, 122.9)	33.85 (4.7, 99.2)
기준선에서 변경의 최소 제곱평균 (표준오차)[3] 95% 신뢰구간 단측 p-값[4]	해당 없음	36.18 (2.432) 31.41, 40.95 p<0.0001	38.81 (2.442) 34.01, 43.60 p<0.0001	34.31 (2.444) 29.52, 39.11 p<0.0001	34.13 (2.325) 29.57, 38.69 p<0.0001

1. 기준선: 제9인자 활성 기준선은 증례 기록서에 기록된 대상자의 과거 B형 혈우병 중증도를 기준으로 하였다. 대상자가 중증의 제9인자 결핍(제9인자 혈장 농도 1% 미만)으로 기록된 경우, 제9인자 활성도 기준선은 1%로 하였다. 대상자가 중증에 가까운 중등증 제9인자 결핍(제9인자 혈장 수준 1% 이상 2% 이하)으로 기록된 경우, 제9인자 활성도 기준선은 2%로 하였다.
2. 오염되지 않음: 외인성 제9인자 사용 후 5회의 반감기 이내에 수집된 혈액 검체는 제외되었다. 외인성 제9인자 사용 기간, 혈액 채취 모두 오염 여부를 결정하는 데 고려되었다. FIX 활성 수준은 3주 측정값을 기준으로 하였다. 치료 후 중앙 실험실

수치가 0인 오염되지 않은 환자는 분석을 위해 기준선으로부터의 변화를 0으로 지정하고 이후 수치를 기준선 수치와 동일하게 설정했다. 제9인자 기준선은 증례 기록서에 기록된 환자의 과거 B형 혈우병 중증도를 기준으로 하였다. FAS에는 계획된 용량의 10%만 투여 받은 환자 1명, 관련 없는 동반 질병으로 인해 투여 후 15개월에 사망한 환자 1명, 기존 항-AAV5 중화항체가 1:3,212 역가인 치료에 무반응 환자 1명, 외인성 제9인자에 오염된 환자 1명이 포함되었다. 따라서 집단 자료에는 50 ~ 54명의 오염되지 않은 환자가 포함되었다.

3. 최소 제곱 평균(표준오차): 방문을 범주형 공변량으로 하는 반복 측정 선형 혼합 모델의 평균
4. 기준선을 초과하는 치료 후의 단측 p-값이 0.025 이하인 경우, 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.
5. 24개월의 자료는 추가 분석(ad-hoc analysis)을 기반으로 하였고, 다중성에 대해 p-값이 조정되지 않았다.

투여 후 제9인자 단백질 발현의 시작은 3주차의 측정에서 검출되었다. 비록 변화가 있을 수 있지만, 일반적으로 치료 후 관찰기간 동안 제9인자 단백질의 역학 프로파일은 제9인자 활성과 유사한 경향을 나타냈다.

제9인자 활성의 지속성 분석에서 6개월에서 최대 24개월까지 안정적인 제9인자 활성이 확인되었다.

이는 이 약의 야생형인 인간 제9인자가 암호화된 rAAV5-hFIX 유전자 치료제의 임상시험에서 투여 후 6개월에서 최대 5년까지 안정적인 제9인자 활성을 나타낸 것과 유사하다.

기존 항-AAV5 중화항체가 있는 환자에서는 전반적으로 더 낮은 제9인자 활성 평균 수치가 관찰되었지만, 환자의 기존 항-AAV5 항체 역가와 투여 후 18개월의 제9인자 활성 사이에는 임상적으로 의미 있는 상관관계가 확인되지 않았다([표6] 참조). 스크리닝 시 기존 항-AAV5 항체 역가가 1:3,212인 1명의 환자에서는 이 약의 치료에 대한 반응이 관찰되지 않았으며 제9인자 발현 및 활성도 없었다.

표6. 이 약 투여 후 기존 항-AAV5 중화항체 유무에 따른 내인성 제9인자 활성도(FAS, 1단계 응고시간 분석(aPTT 기반))

				기준선으로부터 변화		
	환자수	**제9인자 활성 평균(%) (표준편차)**	**제9인자 활성 중간값 (%) (최소, 최대)**	**최소 제곱 평균 (표준오차) ***	**95% 신뢰 구간**	**단측 p-값**
기존항-AAV5 중화항체가 있는 경우						
기준선	21	1.24	1.00	해당 없음	해당 없음	해당 없음

		(0.44)	(1.0, 2.0)			
6개월	18	35.91 (19.02)	35.60 (8.2, 90.4)	30.79 (3.827)	23.26, 38.32	<0.0001
12개월	18	35.54 (17.84)	39.95 (8.5, 73.6)	31.59 (3.847)	24.02, 39.16	<0.0001
18개월	17	31.14 (13.75)	32.00 (10.3, 57.9)	26.83 (3.854)	19.24, 34.41	<0.0001
24개월	17	32.98 (18.51)	33.50 (9.1, 88.3)	28.35 (3.928)	20.62, 36.08	<0.0001
기존 항-AAV5 중화항체가 없는 경우						
기준선	33	1.15 (0.36)	1.00 (1.0, 2.0)	해당 없음	해당 없음	해당 없음
6개월	33	40.61 (18.64)	37.30 (8.4, 97.1)	39.46 (3.172)	33.23, 45.69	<0.0001
12개월	32	44.82 (23.21)	38.65 (5.9, 113.0)	43.07 (3.176)	36.83, 49.31	<0.0001
18개월	33	39.87 (24.08)	35.00 (4.5, 122.9)	38.72 (3.172)	32.49, 44.95	<0.0001
24개월	33	38.55 (19.19)	35.40 (4.7, 99.2)	37.40 (2.933)	31.64, 43.16	<0.0001

* 최소 제곱 평균(표준 오차): 방문을 범주형 공변량으로 하는 반복 측정 선형 혼합 모델의 평균

분포, 생체변환 및 제거

이 약에서 유래된 간에서 생성된 제9인자 단백질은 제9인자 결핍증이 없는 사람의 내인성 자연 제9인자 단백질과 유사한 분포 및 이화 경로를 거칠 것으로 예상된다.

배출의 임상 약동학

혈액 및 정액 샘플에서 각각 벡터 DNA 서열을 검출하기 위해 중합 효소 연쇄 반응(PCR)법을 사용하여 이 약 투여 후 배출의 약동학을 분석했다. 이는 DNA가 벡터 캡시드, 세포 또는 체액(예를 들어, 혈장 및 정액)에 존재 및 손상되지 않은 벡터의 존재 여부를 나타내지는 않는다.

3상 연구에서는 이 약 투여 후 최대 벡터 DNA 농도가 혈액(54명 중 53명)과 정액(54명 중 42명)에서 각각 4시간 및 42일에 관찰되었다(T_{max} 중앙값). 평균 최고 농도는 혈액과 정액에서 각각 mL당 2.2×10^{10} copy 및 3.8×10^{5} copy였다. 최대값에 도달한 후, 도입 유전자 DNA 농도는 지속적으로 감소한다. 배출에서 음성 상태는 연속된 3개의 검체에서 벡터 DNA 농도가 검출한계 미만인 경우로 정의되었다. 해당 정의를 적용 시, 24개월까지 혈액에서 총 56%의 환자(54명 중 30명)와 정액에서 총 69%의 환자(54명 중 37명)가 음성이었다. 투여 후 24개월, 배출의 소실 시점(중앙값)은 혈액에서 52.3주 및 정액에서 45.8주였다. 일부 대상자는 해당 정의에 따라 배출 상태를 평가하는 데 필요한 수의 혈액

및 정액 검체를 반납하지 않았다. 연속 2개의 검체에서 얻은 최종 배출 결과를 고려 시, 혈액에서 총 74%의 환자(54명 중 40명) 및 정액에서 총 87%의 환자(54명 중 47명)가 투여 후 24개월에 벡터 DNA가 없는 상태에 도달한 것으로 확인되었다.

신장애 환자

3상 연구에서 대다수의 환자(45명)는 정상의 신장 기능(Cockcroft-Gault 공식으로 정의된 크레아티닌 청소율(CLcr)은 90 mL/min 이상)이었고, 7명의 환자는 경증의 신장 장애(CLcr은 60 ~ 89 mL/min), 1명의 환자는 중등도의 신장 장애(CLcr은 30 ~ 59 mL/min) 였다.
이 환자들에서 임상적으로 유의한 제9인자 활성의 차이는 관찰되지 않았다.
이 약은 중증의 신장 장애(CLcr은 15 ~ 29 mL/min) 또는 말기 신장 질환(CLcr은 15mL/min 미만) 환자에 대해 연구되지 않았다.

간장애 환자

3상 연구 결과, 기준선에서 다양한 정도의 간 지방증을 가진 환자들의 제9인자 활성도 차이는 임상적으로 유의하지 않았다.
중증의 간 손상 및 진행성 섬유증이 있는 환자, 간경화를 포함한 중증 간장애 환자(예를 들어, METAVIR [바이러스성 간염의 조직학적 데이터의 메타 분석] Stage 3 또는 간 탄성영상(FibroScan) 점수 9 kPa 이상으로 추정되거나 동일함) 또는 조절되지 않는 B형 및 C형 간염 환자에서 이 약의 안전성은 연구되지 않았다.

3) 임상시험 정보

이 약의 안전성 및 유효성은 2개의 전향적, 공개, 단일 용량, 단일군 연구에서 평가되었으며, 미국에서 수행된 2b상 연구와 미국, 영국 및 유럽에서 수행된 3상 다국가 연구이다. 두 연구 모두에서 중증에 가까운 중등증 또는 중증의 B형 혈우병(제9인자 활성 2% 이하; 제2b상에서 3명, 제3상에서 54명) 성인 남성 환자(체중 58 ~ 169 kg)가 등록되었다. 이 약을 체중 kg당 2 x 10^{13} gc 용량으로 단회 정맥 투여받은 환자는 5년의 추적 관찰 연구에 포함되었다.
핵심 3상 연구에서 중증에 가까운 중등증 또는 중증 B형 혈우병 남성 환자가 총 54명 등록되었고, 등록 당시 연령은 19 ~ 75세(18세 이상 ~ 65세 미만 47명, 65세 이상 7명)였다. 환자는 일상적 표준 치료인 제9인자 예방요법과 함께 6개월간 관찰 도입 단계를 거친 후 이 약을 1회 정맥 내 투여받았다. 투여 후 추적 관찰 방문은 정기적으로 이루어졌으며, 54명 중 53명의 환자가 최소 18개월의 추적 관찰을 완료했다. 스크리닝 당시 75세였던 한 명의 환자는 투여 후 15개월에 심장성 쇼크로 사망했으며, 이 약의 투여와 관련이 없는 것으로 확인되었다.
나머지 53명의 환자는 투여 후 총 5년 동안 추적 관찰을 계속하였다. 이 중 1명의 환자는 주입 관련 반응으로 인해 이 약을 일부 용량(10%)만 투여 받았다.

모든 환자는 이 약을 투여하기 전에 예방적 제9인자 대체 요법을 받고 있었다. 기존 항-AAV5 중화항체는 기준선에서 38.9%의 환자(54명 중 21명)에 존재했다.

3상 연구의 1차 유효성 목표는 관찰 도입 기간 결과와 비교하여, 투여 후 6개월까지 안정적인 제9인자 발현 확립 후, 투여 후 7 ~ 18개월 사이의 연간 출혈율(ABR) 감소를 평가하는 것이었다. 이를 위해, 연구자 평가와 관계없이 모든 출혈 에피소드가 고려되었다. 유효성 결과는 이 약이 지속인 일상적 제9인자 예방 요법에 비해 우월함을 보여주었다([표7] 참조).

표7. 출혈 사건 및 연간 출혈율

수치	6개월 이하 관찰 도입기간 FAS (N=54)	투여 후 7~18개월 FAS (N=54)	6개월 이하 관찰 도입기간*** (N=54)	투여 후 7~18개월*** (N=54)
출혈 환자수	40(74.1%)	20(37.0%)	40(75.5%)	19(35.8%)
출혈이 전혀 없는 환자수	14(25.9%)	34(63.0%)	13(24.5%)	34(64.2%)
출혈 횟수	136	54	136	49
출혈사건의 인년(person years) 수	33.12	49.78		
모든 출혈에 대해 조정된* ABR** (95% 신뢰구간)	4.19 (3.22, 5.45)	1.51 (0.81, 2.82)	3.89 (2.93, 5.16)	1.07 (0.63, 1.82)
ABR 감소(관찰 도입기간부터 치료 후까지) 양측 95% Wald 신뢰구간 단측 p-값****	-	64% (36%, 80%) 0.0002		72% (57%, 83%) p<0.0001
중증 출혈 환자수	10(18.5%)	7(13%)	-	-
매우 중증 출혈 환자수	3(5.6%)	2(3.7%)	-	-
자연 발생 출혈에 조정된 ABR 단측 p-값	1.52	0.44 P=0.0034	-	-
관절 출혈에 조정된 ABR 단측 p-값	2.35	0.51 P<0.0001	-	-
외상성 출혈에 조정된 ABR 단측 p-값	2.09	0.62 P<0.0001	-	-

* 조정된 ABR: 조정된 ABR 비율 및 도입 기간과 치료 후 기간의 ABR 비교는 통계적 모델링에서 추정되었다.

** ABR은 이 약의 주입 후 7개월부터 18개월까지 측정되었으며, 이 기간 중에 도입 유전자의 제9인자 발현이 안정적으로 유지되었음을 나타낸다.
*** 집단 자료에는 치료에 무반응(투여 후 제9인자 발현 및 활성을 나타내지 않음)이었던 기존 항-AAV5 중화항체 역가가 1:3,212인 환자 1명을 제외하고, 투여를 받은 모든 환자가 포함된다.
**** 단측 p-값이 투여 후인 경우 0.025 이하 및 도입 기간인 경우 1 미만일 시, 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다.

임상시험에서 투여 후 18개월에 이 약이 도입 기간 중의 일상적인 외인성 제9인자 예방요법에 비해 우월함을 입증했다([표 8] 참조). 투여 후 7 ~ 18개월 동안 제9인자 치료 출혈 에피소드에 대한 ABR은 77% 감소했다.

표 8. 제9인자 치료 출혈 에피소드에 대한 연간 출혈율

	6개월 이하 도입기간 FAS(N=54)	투여 후 7 ~ 18 개월 FAS(N=54)
제9인자 치료를 받은 출혈 발생 환자수	37/54(68.5%)	15/54(27.8%)
제9인자 치료 출 혈횟수	118	30
제9인자 출혈 치료에 대한 조정된 ABR (95% 신뢰구간)	3.65 (2.82, 4.74)	0.84 (0.41, 1.73)
제9인자 치료출혈에 대한 ABR 비율(도입기간 대비 치료 후의 비) 양측 95% Wald 신뢰구간 단측 p-값	-	0.23 (0.12, 0.46) P<0.0001
제9인자로 치료한 자연출혈에 대해 조정된 ABR (95% 신뢰구간)	1.34 (0.87, 2.06)	0.45 (0.15, 1.39)
제9인자로 치료된 자연 출혈에 대한 ABR 비율 (도입기간 대비 치료 후의 비) 양측 95% Wald 신뢰구간 단측 p-값	-	0.34 (0.11, 1.00) P=0.0254
제9인자로 치료된 관절 출혈에 대한 조정된 ABR (95% 신뢰구간)	2.13 (1.58, 2.88)	0.44 (0.19, 1.00)
제9인자로 치료된 관절 출혈에 대한 ABR 비율 (도입기간 대비 치료 후의 비) 양측 95% Wald 신뢰구간 단측 p-값	-	0.20 (0.09, 0.45) P<0.0001

도입 기간 중의 일상적인 제9인자 예방 표준 요법과 이 약의 치료 후 제9인자 대체 요법의 평균 소비량을 비교하였을 때, 7 ~ 18개월에는 248,825.0 IU/년/환자(98.42%; 단측 p< 0.0001)만큼, 7 ~ 24 개월에는 248,392.6 IU/년/환자(96.52%; 단측 p< 0.0001)만큼 유의하게 감소했다. 21일부터 7~24개월까지, 치료받은 환자 54명 중 52명(96.3%)은 지속적인 일상적인 제9인자 예방 요법을 받지 않았다.

전반적으로 유사한 결과가 투여 후 24개월에 관찰되었다. 투여 후 2년 동안 이 약에서 유래한 제9인자에 대한 중화 억제인자가 발생한 환자는 없었다. 2b상 연구에 등록된 3명의 환자 또한 투여 후 3년 동안 중화 억제인자의 증거를 보이지 않았다. 3명의 환자는 임상적으로 유의한 제9인자 활성 증가를 나타냈고, 투여 후 3년 동안 일상적인 제9인자 대체 예방 요법을 중단했다.

4) 비임상 정보

일반 독성

인간 응고 제9인자 야생형(rAAV5-hFIX)을 발현하는 재조합 아데노-연관 바이러스 혈청형 5(rAAV5)를 이용한 유전자 치료제로 비임상 연구가 시작되었다. 이 약(rAAV5-hFIX-Padua)은 rAAV5-hFIX에 2개의 뉴클레오타이드를 치환 도입한 것으로 제9인자의 Padua 변이체는 현저히 증가된 제9인자 활성을 나타낸다.

무독성 용량(NOAEL)은 비인간 영장류에서 체중 kg당 9×10^{13} gc에서 관찰되었으며, 이는 사람에 대한 이 약의 용량인 체중 kg당 2×10^{13} gc 보다 약 5배 더 높다.

이 약과 제9인자 야생형 유전자 치료제의 생체 분포는 정맥 투여 후 마우스와 영장류에서 평가되었다. 간에 대한 용량 의존적 우선적인 분포는 벡터 및 도입 유전자 발현 모두에서 확인되었다.

유전 독성

rAAV5-hFIX를 사용하여 유전독성 및 생식 위험을 평가했다. 숙주 게놈 DNA의 삽입 부위 분석은 사람의 임상 용량보다 약 10배 더 높은 용량인 체중 kg당 최대 2.3×10^{14} gc의 rAAV5-hFIX를 투여한 마우스 및 비인간 영장류의 간 조직에서 수행되었다. 추출된 rAAV5-hFIX 벡터 DNA 서열은 숙주 유전체에 삽입되지 않고 대부분 에피솜 형태를 나타냈다. 나머지 낮은 수준의 삽입된 rAAV5-hFIX DNA는 인간의 종양 형성과 관련된 유전자 특이적인 삽입이 확인되지 않았고, 숙주 게놈 전체에 분포했다.

발암성

이 약에 대해서, 일반적인 발암성 연구는 수행되지 않았다.

사람에서의 이 약의 종양 형성 및 발암 가능성을 다루기 위한 적절한 동물 모델은 없지만, 독성학적 자료는 종양 형성에 대한 우려를 나타내지 않는다.

생식 및 발생 독성

이 약으로 치료받는 환자 집단의 대부분이 남성이므로 배·태자 및 수태능 평가를 포함한 일반적인 생식 및 발생 독성 연구는 수행되지 않았다. 인간에게 권장되는 용량(체중 kg당 2.3×10^{14} gc의 rAAV5-hFIX)보다 약 10배 더 높은 용량을 마우스에 투여 후 생식계 전이 위험을 평가했다. rAAV5-hFIX 투여로 수컷 동물의 생식 기관과 정자에서 검출 가능한 벡터 DNA가 생성되었다. 그러나, 투여 후 6일째에 수컷 마우스와 미투여 암컷의 교배 결과,

rAAV5-hFIX 벡터 DNA는 암컷 생식 기관이나 자손에서 검출되지 않았으며, 이는 부계 생식계 전이가 없음을 나타낸다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법: 밀봉용기, 차광하여 냉장(2℃~8℃) 보관
사용기간: 제조일로부터 24개월

○ 제조원

수입자 : 씨에스엘베링코리아(유), 대한민국, 서울특별시 중구 세종대로 136 21층
일부공정위탁제조(제조의뢰자) : CSL Behring GmbH, 독일, Emil-von-Behring-straße 76, 35041 Marburg, Germany
일부공정위탁제조(제조자) : uniQure, Inc., 미국, 113 Hartwell Avenue Lexington, MA 02421-3125

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」제27조제5항에 따라 제출된 위해성관리계획을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것
2. 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률」제30조제1항, 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 법률 시행령」 제29제1항제3호 및 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제9조제1항제2호에 따른 장기추적조사 대상 첨단바이오의약품으로 같은 법 제30조, 같은 시행령 제29조 내지 제35조, 「첨단바이오의약품 안전 및 지원에 관한 규칙」제32조 및 「첨단바이오의약품 장기추적조사 관리기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
   - 장기추적조사 기간 : 15년
3. 동 첨단바이오의약품의 취급에 필요한 훈련을 받거나 경험을 가진 의료인만이 동 첨단바이오의약품을 처방할 수 있도록 할 것
4. 활력 징후를 수시로 감시하는 등 환자에게 특정한 의료적 절차를 수행할 것
5. 만일, 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	'23.11.29.				
보완요청 일자	(1차)'24.2.23. (2차)'24.7.23.	(1차)'24.2.22. (2차)'24.7.19.	(1차)'24.2.22. (2차)'24.7.19.	'24.4.22.	(1차)'24.2.15. (2차)'24.7.4.
보완접수 일자	(1차)'24.6.21. (2차)'24.8.2.	(1차)'24.6.24. (2차)'24.8.2.	(1차)'24.6.24. (2차)'24.8.2.	'24.6.21.	(1차)'24.6.24. (2차)'24.8.2.
최종처리 일자	'24.9.13.	'24.8.20.	'24.8.20.	'24.7.29.	'24.8.20.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정: 「첨단바이오의약품의 품목허가・심사 규정」(식약처 고시 제2023-71호(2023.11.23.))

○ 제출자료 목록

제1부 신청내용 및 행정정보
제2부 국제공통기술문서의 자료 개요 및 요약
2.1 제2부에서 제5부까지의 목차
2.2 서론
2.3 품질평가자료 요약
2.4 비임상시험자료 개요
2.5 임상시험자료 개요
2.6 비임상시험자료 요약문 및 요약표
2.7 임상시험자료 요약
제3부
3.2.S 원료의약품
3.2.S.1 일반정보
3.2.S.2 제조
3.2.S.3. 특성
3.2.S.4 원료의약품의 관리
3.2.S.5. 표준품 또는 표준물질
3.2.S.6 용기 및 포장
3.2.S.7 안정성
3.2.P. 완제의약품
3.2.P.1 임상시험용 의약품의 개요와 조성
3.2.P.2 개발경위
3.2.P.3 제조
3.2.P.4 첨가제
3.2.P.5 완제의약품의 관리
3.2.P.6 표준품 또는 표준물질
3.2.P.7 용기 및 표장
3.2.P.8 안정성
3.2.A 부록
제4부 비임상시험 자료
4.1 목차
4.2 시험자료
4.2.1 약리 시험
4.2.1.1 1차 효력시험
4.2.3 독성 시험
4.2.3.1 단회투여독성
4.2.3.3 유전독성
4.2.3.7 기타 독성시험
4.3 참고문헌
제5부 임상시험 자료
5.1 목차
5.2 임상시험일람표
5.3 임상시험자료
5.3.1 생물약제학시험보고서
5.3.1.4 임상시험의 생물학적 방법과 분석법에 대한 보고서
5.3.3 인체 약동학(PK) 시험 보고서

5.3.3.5 집단 약동학 시험 보고서
5.3.5 유효성과 안전성 시험 보고서
5.3.5.2. 비비교 임상시험결과보고서
5.3.5.4. 기타 다른 임상시험 보고서
5.4 참고문헌

[심사자 종합의견]

- 신청 의약품인 헴제닉스주(에트라나코진데자파르보벡)는 혈액응고 제9인자의 자연발생 돌연변이인 R338L(hFIXco-Padua)를 탑재한 재조합 AAV5로 B형 혈우병을 적응증으로 하는 유전자치료제로서 희귀의약품으로 허가신청하였음
- 효력시험으로서 제9인자 발현 및 활성을 확인하였으며 마우스 및 원숭이 독성시험 결과는 신청품목의 허가를 뒷받침하기에 적합하였음
- 핵심임상시험인 CT-AMT-016-02(HOPE B)은 ≥18세의 중증(44명) 혹은 중증에 가까운 중등증(10명) B형 혈우병 환자 54명을 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제3상 임상시험임. 1차 유효성 평가변수로 혈액응고 제9인자 예방 요법을 받았던 ≥6개월 도입기 대비 이 약 투여 후 7~18개월의 ABR을 평가하는 비열등성 시험임.
  - 투여 후 7~18개월 ABR 비율은 0.36(95% Wald CI: 0.20, 0.64)로 64% 감소(비열등성 마진 <1.8 달성)하였고 투여 후 7~24개월에도 7~18개월 값과 유사함. 또한, AAV5 항체를 보유하고 있더라도 이 약의 효능에 미치는 영향은 크지 않은 것으로 판단됨.
  - 안전성은 CT-AMT-061-01(2b상)과 HOPE B 시험결과를 통합적으로 분석하였으며 관찰기간 동안 양호한 내약성이 확인됨. 총 57명의 대상자에서 시험약 투여 후 613건의 이상사례가 보고되었고 대부분은 경증 및 중등증으로 투여관련 주입반응, 아미노전이효소 상승 등이었음. SAE는 26.3%로 18건, 사망례는 1건 보고되었으나 이 약과 관련성이 없었음. 빈번하게 보고된 투여 관련 이상사례(≥5%)는 ALT 증가, 두통, 인플루엔자 유사 증상, AST 증가, 혈중 크레아틴 인산화효소 증가, 어지러움, 피로, 구역질, 관절통, 주입관련반응 순이었음. SAE는 2명에서 혈액 손실 빈혈이 보고되었고 그 외 뚜렷한 양상은 관찰되지 않았음. 1명에서 간세포암종이 관찰되었으나 선재적 병력, 벡터 DNA의 유전체 삽입 분석 결과 등을 토대로 관련 없음으로 판단함.
  - 이 약은 혈액응고 제9인자 예방요법에 비해 ABR, 혈액응고 제9인자 활성도 등에서 유의한 개선 및 24개월 지속성을 보였으며, 주입관련 반응, 아미노전이효소 상승의 안전성 우려가 있으나 관리 가능하였음. 또한, 반복적 투여가 필요한 기 허가 유사제품에 비해 단회 투여를 통해 혈액응고 제9인자 인자 변동성에 대한 위험 감소, 투여 순응도에 따른 환자의 삶의 질 향상을 기대할 수 있는 점에서 위해성 대비 유익성이 더 크다고 판단됨.
- 위해성관리계획의 중요한 규명된 위해성은 간독성, 주입 관련 반응(과민성 포함), 중요한 잠재적 위해성은 악성종양, 출혈, 혈전색전증, 생식세포주 전이, 제3자 전파(수평적 전파), 혈액응고 제9인자 억제인자 형성으로 설정하였으며 타당함

[약어 및 정의]

- ABR - Annualized bleeding rate, 연간 출혈율
- ALT - Alanine aminotransferase, 알라닌 아미노전이효소
- aPTT - activated partial thromboplastin time, 부분 트롬보플라스틴 시간
- AST - Aspartate aminotransferase, 아스파테이트 아미노전이효소

- BMI – Body mass index, 체질량 지수
- EQ-5D-5L - EuroQol-5 dimensions-5 levels, 건강관련 삶의 질 측정도구
- hFIX - Human factor IX, 인간 혈액응고 제9인자
- hFIXco - Codon-optimized human coagulation factor IX coding DNA, 코돈최적화 인간 혈액응고 제9인자 코딩 DNA
- hFIXco-Padua - Codon-optimized Padua variant of human coagulation factor IX coding DNA, 인간 혈액응고 제9인자 코딩 DNA의 코돈 최적화 Padua 변이체
- LP-1 - Liver-specific promoter-1, 간 특이 프로모터-1

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 기타의 혈액 및 체액용약
- 약리작용 기전: 이 약은 인간 혈액응고 제9인자(이하 '제9인자')의 R338L 변이체(hFIXco-Padua) 유전자를 탑재한 재조합 AAV5 제제임. 간 세포에 선택적으로 도입되어 거의 에피솜 형태로 유지되며, 간 특이적인 LP1 프로모터 하에서 기능성 제9인자 단백질의 생성을 유도하여 혈액응고 제9인자 결핍으로 인한 B형 혈우병을 앓고 있는 환자의 응고 능력을 회복하고 출혈 사례를 감소시킴.

1.2. 기원 및 개발경위

- 이 약은 CSL Behring(CSLB)社가 기능적 제9인자의 지속적 발현을 목적으로 제9인자 유전자를 B형 혈우병 환자의 간으로 전달하는 AAV 기반의 단회투여 유전자치료제로 중증 출혈 표현형의 성인 B형 혈우병(선천성 제9인자(FIX) 결핍증) 환자의 치료약물로 개발함. 제1/2상 임상시험 시 야생형 제9인자를 도입하였으나 이후 수행한 제2b상, 제3상 임상시험에는 야생형 대비 활성도가 6~8배 높은 제9인자 R338L 변이체를 사용함.
- CSL Behring社가 미국 FDA(2022. 11. 22.)와 EMA(2023. 2. 20.)로부터 품목 허가를 득함.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- B형 혈우병 B는 제9인자 유전자(Xq27.1-27.2)의 이상으로 발생하는 열성유전질환으로 피브린 응고 형성에 중요한 역할을 하는 혈장 내 제9인자의 활성도가 감소되는 질환임.
- 중증~중등증 혈우병의 경우, 어디에서나 내출혈이 발생할 수 있지만 관절의 출혈이 가장 일반적이며 중증의 재발성 출혈은 중증의 관절병증, 관절 구축 및 가성 종양을 초래하여, 만성 통증, 장애 및 삶의 질저하를 초래할 수 있음. 혈소판 수와 출혈시간, aPTT, 유전자 검사 등이 진단에 활용됨.
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법은 응고인자 보충요법으로 혈장 유래 제제와 유전자재조합 제제(표준반감기 제제, 반감기연장제제)을 사용한 필요시 보충요법(on-demand)과 주기적 인자 보충법, 예방요법이 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 아미노전이효소 상승(ALT, AST)으로 인한 간독성, 주입반응(과민성 포함)이 발생할 수 있으나 관리 가능함.
- 이 외 기존 항-AAV5 중화항체에 따른 효과부족으로 인한 출혈, 삽입 관련한 유전체 돌연변이 유발, 전이, 전파,

제9인자 억제인자 형성 등의 잠재적 위해성이 관리될 것임.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정(지정일: 2023. 10. 5.)
- 신속처리 대상 첨단바이오의약품 지정(지정일: 2023. 11. 23.)

- 신청 효능효과: 성인의 제9인자 억제인자가 없는 중증 및 중증의 중등도 B형 혈우병(선천성 제9인자 결핍) 치료

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭(INN): etranacogene dezaparvovec
- Recombinant adeno-associated viral vector containing a codon-optimized coding DNA sequence for human coagulation factor IX variant R338L (FIX-Padua)

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상, 삼투압, 백당, 폴리소베이트 20, 미생물한도, 순도, 함량, 감염성)
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 폴리소베이트20, 염화칼륨, 제일인산칼륨, 염화나트륨, 무수인산수소나트륨, 백당, 염산, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
완제의약품 ■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험(■불용성미립자 □불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(삼투압, 백당, 폴리소베이트 20, 함량, 순도, 감염성) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「첨단바이오의약품의 품목허가·심사 규정」 제11조, 제15조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20℃ ± 5℃	bag/LDPE	실제 생산규모를 대표할 수 있는 배치의 최대 12개월 장기보존시험 자료를 제출하였으며, 시험결과 원료의약품의 10개월 사용기간을 뒷받침함
가속시험	+5℃ ± 3℃		실제 생산규모를 대표할 수 있는 배치의 최대 12개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	+25℃ ± 2℃/60 ± 5% RH		실제 생산규모를 대표할 수 있는 배치의 최대 3개월 가혹시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	+5℃ ± 3℃	바이알/glass	실제 생산규모를 대표할 수 있는 배치의 최대 24개월 장기보존시험 자료를 제출하였으며, 완제의약품의 24개월 사용기간을 뒷받침함 (primary batch 36개월까지 ongoing 진행)
가속시험	+25℃ ± 2℃/60 ± 5% RH		실제 생산규모를 대표할 수 있는 배치의 최대 3개월 가속시험 자료를 제출하였음
강제분해시험			공정을 대표할 수 있는 배치에서 강제분해시험 자료를 제출하였음
광안정성 (ICH Q1B)			공정을 대표할 수 있는 배치에서 광안정성 자료를 제출하였음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 원료의약품 저장방법 및 사용기간: 냉동(-20±5℃) 보관, 제조일로부터 10개월
- 완제의약품 저장방법 및 사용기간: 밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 의약품 등의 안정성시험 기준(식약처 고시)에 적합한 원료의약품 및 완제의약품에 관한 안정성시험자료가 제출됨.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (gc/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험	마우스	정맥	단회	0, 5×10^{11}, 5×10^{12}, 5×10^{13}	○
	원숭이	정맥	단회	0, 5×10^{11}, 5×10^{12}, 2.5×10^{13}, 9×10^{13}	○

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (gc/kg)	GLP 준수
반복투여 독성시험		해당 없음				
유전독성 시험	바이러스 삽입위치 분석시험	마우스	정맥	단회	0, 5×10^{11}, 5×10^{13}, 2.3×10^{14}	×
		원숭이	정맥	단회	0, 5×10^{11}, 5×10^{12}, 2.5×10^{13}, 9×10^{13}	
생식· 발생 독성시험	부계 생식선 전이시험	마우스	정맥	단회	2.3×10^{14}	×
면역독성 시험		미수행				-
발암성시험		유전독성시험의 일부로 수행				-
국소독성시험 (국소내성시험)		단회투여 독성시험의 일부로 수행				-

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

4.2.1.1. 마우스에서 제9인자 야생형 및 변이체의 독성연구

- C57Bl/6 마우스에 이 약 5×10^{11} ~ 5×10^{13} gc/kg 단회 미정맥 투여 후 13주 관찰 결과, 내약성 있었으며 NOAEL은 5×10^{13} gc/kg임. 제9인자 야생형과 변이체의 안전성 프로파일은 유사함.
- 고용량군 일부 개체에서 혈전이 관찰되었으나 시험약과 무관한 것으로 판단하였고 임상시험 결과 혈전형성과 관련한 이상사례는 발생하지 않음.

4.2.1.2. 원숭이에서 제9인자 야생형 및 변이체의 독성연구

- 원숭이에 이 약 5×10^{12}~9×10^{13} gc/kg 용량을 단회 정맥 투여 후 6개월 관찰 결과, 내약성은 우수했으며 시험약과 관련된 독성학적 변화는 관찰되지 않음. NOAEL은 9×10^{13} gc/kg임. 제9인자 야생형과 변이체의 안전성 프로파일은 유사함.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 이 약은 단회 투여를 목적으로 하므로 반복투여독성시험은 실시하지 않음.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

4.2.3.1. 바이러스 벡터 삽입위치 분석시험

- 마우스와 원숭이에 제9인자 야생형을 코딩하는 재조합 AAV5 벡터 제제 투여 후 간에서 바이러스 벡터 삽입 위치 분석 결과 낮은 빈도의 무작위 삽입 양상이 관찰되었고 종양 관련 유전자에 편향되지 않음.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 부계 생식선 전이시험

- C57Bl/6 마우스 수컷에 제9인자 야생형을 코딩하는 재조합 AAV5 벡터 제제 2.3×10^{14} gc/kg 용량을 단회 정맥 투여 6일 후 투여하지 않은 암컷과 교미 결과, 투여 20일 후 수컷의 생식기관에는 벡터 DNA가 높은 수준으로 관찰되었으나 임신 17일째 암컷의 생식기관이나 태아에서는 검출되지 않음.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 바이러스 벡터 삽입위치 분석시험의 일부로 수행됨.

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

4.2.7. 국소내성(CTD 4.2.3.6)

- 단회투여독성시험에서 평가 결과, 투여부위에서 독성학적 변화가 관찰되지 않음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 마우스와 원숭이에서 제9인자의 야생형과 변이형(R338L)을 비교하기 위한 가교시험을 일반독성시험으로 수행한 결과 유사한 안전성 프로파일을 보였음. NOAEL은 마우스에서 5×10^{13} gc/kg, 원숭이에서 9×10^{13} gc/kg로 내약성은 양호하였고 신청 용량 대비 약 5배의 안전역을 확보함.
- 유전독성시험으로 바이러스 삽입위치 분석시험을 수행한 결과 이 약의 삽입과 관련한 유전독성 및 발암성의 가능성은 낮은 것으로 판단함. 부계 생식계 전이 시험을 수행한 결과 암컷의 생식기관이나 태아로 전이되지 않아 생식·발생독성의 가능성 또한 낮은 것으로 판단함. 제9인자 야생형과 변이형 제제의 유사성을 고려 시 야생형의 결과를 변이형 제제에 적용할 수 있는 것으로 판단함.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 마우스와 원숭이에서 제9인자 단백질 발현과 응고활성을 확인
- 마우스와 원숭이에서 이 약의 분포양상을 평가함

5.2. 효력시험

- B형 혈우병 마우스 모델에서 용량의존적인 제9인자 단백질 발현 및 응고활성 확인함.
- 원숭이에서도 용량의존적인 제9인자 단백질 발현 및 응고활성을 확인하고 6개월 간 지속됨 확인함. 야생형 대비 변이형의 응고활성이 약 6배 높음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 단회투여독성시험결과 호흡계, 심혈관계, 중추신경계 관련 이상 소견이 관찰되지 않아 안전성약리시험은 수행하지 않음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- 미수행

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 원숭이에서 간 특이적인 분포양상을 확인하였고 주요 비표적 조직은 부신이었음. 투여 6개월 후 혈청에서 벡터 DNA의 감소양상을 확인하였고 침, 요에서 감소 혹은 소실됨.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

- 미수행

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 미수행

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 마우스와 원숭이에서 제9인자 단백질 발현 및 응고활성을 확인하여 작용기전을 입증함. 원숭이에서 6개월 지속성을 확인하여 단회투여제제로서의 가능성을 확인하였음. 이 약은 마우스와 원숭이의 간에서 우세한 분포를 보였으며 6개월 관찰결과 혈청에서 벡터 DNA의 감소양상을 확인함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 3건, 1/2상 1건, 2b상 1건, 3상 1건
- 핵심 임상시험은 3상(HOPE-B(CT-AMT-061-02)) 1건임

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
1/2상	CSL220_1001 (CT-AMT-060-01)	안전성 및 내약성 평가	공개, 용량증량, 다기관 시험	중증 또는 중증에 가까운 중등증 B형 혈우병 환자 Cohort 1: 5명 Cohort 2: 5명	Cohort 1: 5×10^{12} gc/kg Cohort 2: 2×10^{13} gc/kg 정맥투여	단회	**<약력학>** FIX 단백질 및 응고활성의 지속성 **<약동학>** 소실 **<안전성>** 항-AAV5 중화항체, 항-FIX 항체, FIX 억제제 등	· FIX 단백질 발현 및 응고활성은 투여 후 60개월까지 유지됨 · 정액과 혈액에서 소실 확인 · 항-AAV5 중화항체는 모든 대상자에서 확인되었고 FIX 항체는 1명에서 확인, FIX 억제제는 모두 음성임
2b상	CSL222_2001		공개, 단일용량, 단일	중증 또는 중증에	2×10^{13} gc/kg 정맥투여	단회		· 투여 후 36개월까지 FIX 단백질 발현과 응고활성 유지됨.

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	(CT-AMT-061-01)		군, 다기관 시험	가까운 중등증 B형 혈우병 환자 3명				· 정액과 혈액에서 소실 확인 · 항-AAV5 중화항체는 모든 대상자에서 확인되었고 유지됨. 항-FIX 항체, 억제제는 음성
3상	CSL222_3001 (HOPE-B, CT-AMT-061-02)		공개, 단일 용량, 다기관 다국적 시험	중증 또는 중증에 가까운 중등증 B형 혈우병 환자 54명	2×10^{13} gc/kg 정맥투여 *1명은 ≒2×10^{12} gc/kg	단회		· 투여 후 24개월까지 FIX 단백질 발현과 응고활성 유지됨 · 소실 중간값은 혈액에서 52.3주(30명), 정액에서 47.3주(32명)였음. · 항-AAV5 중화항체 모든 대상자에서 24개월까지 유지 · 항-FIX 항체(51/53명)와 FIX 억제인자(54/54명)는 음성

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

- HOPE-B 시험에서 오염되지 않은 제9인자 활성도는 투여 6, 12, 18, 24개월 후 각각 38.95 ± 18.72%, 41.48 ± 21.71%, 36.90 ± 21.40%, 36.66 ± 18.96%. 제9인자 단백질 수준은 평균 19.35%~25.25%였고, 투여 6~24개월까지 제9인자 단백질에 대한 활성도 비율은 평균 7~8.5로 안정적임. 벡터 DNA의 소실 중앙값은 정액에서 47.3주, 혈액에서 52.3주였음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 연령: 대상자 수 부족으로 분석 어려움.
- 인종, 민족: 영향 없음
- BMI: 경미한 제9인자 활성도 증가 경향
- 간장애: 유의한 차이 없음
- 신장애: 경증은 정상 대비 높은 제9인자 활성(투여 6~18개월 후, ~37%) 보임. 중등증, 중증은 대상자 수 제한으로 평가하지 못함
- 제9인자 기저 활성: 유의한 차이 없음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 제9인자 대체요법 병용투여: FIX 활성도 수준 증가 추가
- ALT 상승에 의한 코르티코이드 사용: 코르티코스테로이드 치료 받은 대상자는 치료 받지 않은 대상자에 비해 제9인자 활성도가 평균 63%, 62%(18, 24개월 각각) 낮게 나타남. 치료 받은 9명의 대상자의 평균 제9인자 활성도는 정상의 >15%였고 모든 시점에서 경증 B형 혈우병 범위로 유지됨.

6.4.4. 집단 약동학시험

- CT-AMT-061-01과 HOPE-B 자료를 통합하여 분석한 결과 제9인자 활성 및 제9인자 단백질 수준은 이 약 투여 후 24개월 동안 안정적으로 유지되었음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 기존 항-AAV5 중화항체가 제9인자 활성도에 미치는 영향
  - 임상적으로 유의한 영향은 없었으며 중화항체 미보유 대상자들의 안전성 프로파일과 유사함
- AAV5에 대한 IgG 및 IgM 항체
  - 모든 대상자에서 이 약 투여 후 IgG 및 IgM 항-AAV5 항체와 함께 AAV5 캡시드 단백질에 대한 중화항체 형성이 관찰되었으나 제9인자 활성에는 영향을 미치지 않음.
- 항-FIX 항체 및 FIX 억제인자
  - 이 약을 투여한 환자 대부분에서 항-FIX 항체 및 억제제가 검출되지 않았음.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	기본요법	평가항목	결과
2b상	CT-AMT-061-01	공개 단일군	선천성 중증 및 중증에 가까운 중등증 B형 혈우병 환자 3명 (43, 47, 50세)	2×10^{13} gc/kg	단회	일상적 FIX 예방요법 (6주 도입기)	유효성 내제 FIX 활성 ≥5% 달성 안전성 전반적인 안전성 특성 규명	유효성 제6주에 평균 FIX 활성도 30.6±6.97% 안전성 양호한 내약성 확인
3상	CT-AMT-061-02	공개 단일군	선천성 중증 및 중증에 가까운 중등증 B형 혈우병 환자 54명 (중위연령 41.5세(±15.8))	2×10^{13} gc/kg	단회	일상적 FIX 예방요법 (최소 26주 도입기)	유효성 연간 출혈률 (ABR) 안전성 전반적인 안전성 특성 규명	유효성 도입기에 4.19(95% CI: 3.22, 5.45), 투여 후 7~18개월에 1.51(95% CI: 0.81, 2.82)로 64% 감소함. 투여 후 7~18개월 ABR 비율은 0.36(95% Wald CI: 0.20, 0.64)로 64% 감소. 안전성 양호한 내약성 확인

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.5.2.1. HOPE-B(CT-AMT-061-02)

- **시험설계**: 중증 또는 중증에 가까운 중등증 B형 혈우병을 앓고 있는 성인 대상자에게 투여된 인간 혈액응고 제9인자 유전자(파도바 변종)를 포함하는 AAV5-hFIXco-Pauda(AMT-061)를 조사하는 제3상, 공개, 단일용량, 다기관, 다국적 시험
- **시험대상자**: ≥18세의 중증 혹은 중증에 가까운 중등증 B형 혈우병 환자(선정기준: 정상 FIX의 ≤2%) 54명
- **용법·용량**: 2×10^{13} gc/kg, 단회 정맥투여
- **대조군**: 제9인자 예방요법을 사용하는 도입연구와 비교하는 비열등성 시험
- **인구통계 및 baseline 특징 요약**

Characteristic	Lead-in Safety Population Incl. Lead-in Discontinuers (N = 67)	Post-treatment Safety Population/FAS (N = 54)	PP Population (N = 53)
Age (years), n[1]	67	54	53
Mean (SD)	42.8 (16.2)	41.5 (15.8)	40.9 (15.5)
Median (Q1-Q3)	38.0 (31.0-55.0)	37.0 (30.0-53.0)	37.0 (30.0-50.0)
Min, Max	19, 78	19, 75	19, 75
Sex, n (%)			
Male	67 (100.0)	54 (100.0)	53 (100.0)
Race, n (%)			
White	50 (74.6)	40 (74.1)	40 (75.5)
Other	7 (10.4)	6 (11.1)	5 (9.4)
Missing	5 (7.5)	5 (9.3)	5 (9.4)
Asian	3 (4.5)	2 (3.7)	2 (3.8)
Black or African American	2 (3.0)	1 (1.9)	1 (1.9)
Ethnicity, n (%)			
Non-Hispanic or Latino	56 (83.6)	45 (83.3)	44 (83.0)
Hispanic or Latino	6 (9.0)	4 (7.4)	4 (7.5)
Missing	5 (7.5)	5 (9.3)	5 (9.4)
Height (cm), n	66	54	53
Mean (SD)	176.9 (7.9)	176.5 (8.2)	176.8 (8.0)
Median (Q1-Q3)	176.5 (172.0-182.0)	176.5 (172.0-182.0)	177.0 (172.0-182.0)
Min, Max	153, 197	153, 197	153, 197
Weight (kg), n	66	54	53
Mean (SD)	87.2 (20.0)	85.1 (19.3)	85.5 (19.3)
Median (Q1-Q3)	85.5 (74.0-96.0)	84.0 (74.0-93.0)	84.0 (75.0-93.0)
Min, Max	58, 169	58, 169	58, 169
BMI (kg/m^2), n	66	54	53
Mean (SD)	27.7 (5.4)	27.2 (5.1)	27.2 (5.1)
Median (Q1-Q3)	26.7 (23.8-30.1)	26.2 (23.8-29.1)	26.3 (23.8-29.1)
Min, Max	21, 51	21, 51	21, 51

- **유효성 평가변수**
  - (1차 평가변수) ≥6개월 도입기 일상적 제9인자 예방요법 대비 52주간 안정적 제9인자 발현(투여 후 7~18개월)을 ABR로 평가
  - (2차 평가변수) 투여 후 6, 12, 18, 24개월의 제9인자 활성도, 연간 제9인자 대체요법 소비, 연간 제9인자 대체요법 사용, 이전의 지속적인 일상적 예방요법을 받지 않는 대상자의 비율, 자연출혈 에피소드 비율, 관절출혈 에피소드, 제9인자 활성도와 항-AAV5 중화항체, 출혈 경험이 없는 대상자 비율, EQ-5D-5L VAS Scores 등
- **유효성 결과**
  - (1차 평가변수) 도입기에 4.19(95% CI: 3.22, 5.45), 투여 후 7~18개월에 1.51(95% CI: 0.81, 2.82)로 64% 감소함. 투여 후 7~18개월 ABR 비율은 0.36(95% Wald CI: 0.20, 0.64)로 64% 감소.
  - (2차 평가변수)
    - 항-AAV5 중화항체 역가가 1:3,212인 대상자 한 명을 제외하고 베이스라인 대비 제9인자 활성도는 유의하게 증가하였음.
    - 연간 제9인자 대체요법 소비 및 사용은 이 약 투여 후 유의하게 낮아졌음.
    - 52/54명(96.3%)의 대상자가 24개월까지 일상적인 제9인자 예방요법을 투여 받지 않았음.
    - 출혈 에피소드는 도입기에 비해 감소하였음.

- **안전성 결과**(CT-AMT-061-01과 HOPE-B통합 결과)

- 총 57명의 대상자에서 시험약 투여 후 613건의 이상사례가 보고되었고 대부분은 경증과 중등증으로 투여관련 주입반응, 아미노전이효소 상승 등이었음. SAE는 15%로 18건, 사망례는 1건 보고됨. 빈번하게 보고된 투여 관련 이상사례(≥5%)는 ALT 증가, 두통, 인플루엔자 유사 증상, AST 증가 순이었음. 2명에서 혈액 손실 빈혈이 SAE로 보고되었고 그 외 뚜렷한 양상은 관찰되지 않았음. 1명에서 간세포암종 발생, 1명의 심장성 쇼크에 의한 사망례가 보고되었으나 시험약과 무관한 것으로 판단함.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

6.5.3.1. CT-AMT-061-01

- **시험설계**: 중증 또는 중증에 가까운 중등증 B형 혈우병 성인 대상자에게 투여된 인간 혈액응고 제9인자 유전자(파도바 변종)를 포함하는 AAV5-hFIXco-Pauda(AMT-061)의 활성 수준을 확인하기 위한 2b상, 공개, 단일용량, 단일군, 다기관 시험
- **시험대상자**: ≥18세의 중증 혹은 중증에 가까운 중등증 B형 혈우병 남성(정상 FIX의 <1%, 1~2%) 3명
- **용법·용량**: 2×10^{13} gc/kg, 단회 정맥투여
- **인구통계 및 baseline 특징 요약**

- 43세, 47세, 50세의 남성 시험대상자 3명이 등록했다. 시험대상자 2명은 아프리카계 미국인(흑인)이었고, 1명은 백인이었으며, 모두 히스패닉계나 라틴계가 아니었음.

- **유효성 평가변수**

- (1차 평가변수) 단회 투여 6주 후 제9인자 활성 ≥5% 달성
- (2차 평가변수) 52주에 제9인자 활성, 기존의 예방용법 중단, 제9인자 대체 요법 사용, 연간 출혈률, 특수한 출혈(자연출혈, 관절출혈, 외상출혈 등)

- **유효성 결과**

- (1차 평가변수) 제6주에, 오염되지 않은 제9인자 활성도 평균 수준은 정상의 30.6 ± 6.97%.
- (2차 평가변수)
  · 제52주에, 오염되지 않은 제9인자 활성도 평균 수준은 정상의 40.8 ± 9.45%.
  · 3명 중 2명은 출혈 에피소드를 경험하지 않음. 3년 추적관찰 기간의 평균 ABR은 0.22
  · 대상자 3명 모두 시험 중 이 약 투여 후 1~4일 이내에 지속적 제9인자 예방요법 사용을 중단함. 한 명은 이 약 투여 후 필요 시(on-demand) 제9인자 대체요법이 요구됨.

- **안전성 결과**(핵심임상시험 안전성 결과 참조)

6.5.4. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- HOPE-B 시험에서 중증 또는 중증에 가까운 중등증 B형 혈우병 성인 대상자에 이 약을 단회 정맥 투여한 결과, 1차 유효성 평가변수인 ≥ 6개월 도입기 동안 일상적 제9인자 예방요법 표준치료 대비 52주 동안 안정적인 제9인자 발현을 연간 출혈률의 비열등성을 통해 입증함. 주요 2차 평가변수인 제9인자 활성도, 제9인자 대체요법 소비 및 사용, 출혈 에피소드 비율 등에 대해서도 유익성을 보임.

6.5.5. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이 약은 중증 또는 중증에 가까운 중등증 B형 혈우병 성인 남성 대상자에서 일반적으로 내약성이 양호했음. 이 약의 투여와 관련한 사망례와 SAE는 보고되지 않았음.

6.5.6. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 이 약은 제9인자 예방요법에 비해 ABR, 제9인자 활성도 등에서 유의한 개선 및 지속성을 보였으며, 주입관련 반응, 아미노전이효소 상승의 안전성 우려가 있으나 관리 가능함. 또한, 반복적 투여가 필요한 기 허가 유사제품에 비해 단회 투여를 통해 제9인자 인자 변동성에 대한 위험 감소, 투여 순응도에 따른 환자의 삶의 질 향상을 기대할 수 있는 점에서 위해성 대비 유익성이 더 크다 할 수 있음. 다만, AAV5 중화항체 보유에 따른 활성 소실, 잠재적 종양발생의 위험성은 중요하게 관리되어야 함.

6.5.7. 가교자료

- 희귀의약품으로 면제 가능

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA(2022. 11. 22.), EMA(2023. 2. 20.) 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	허가일	주성분	효능효과 (성인)	용법용량	투여경로
훼이바주	2006. 2. 3	혈액응고 8인자 항체 우회활성복합체	• 출혈 에피소드 • 수술 전후 관리 • 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법	예방요법: 85±15 U/kg	정맥투여
베네픽스주	2006. 6. 15	혈액응고인자 IX (유전자재조합)	• 출혈 에피소드의 억제 및 예방(외과적 수술시 출혈억제 및 예방 포함) • 일상적 예방요법으로서 출혈 에피소드의 빈도 감소	예방요법: 12세 이상에 대해, 출혈을 장기적으로 예방하기 위해서는 주 1회 100 IU/kg 투여요법이 권장	정맥투여
릭수비스주	2015. 4. 6	혈액응고인자 IX (유전자재조합)	• 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방 • 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법 • 혈우병 B 환자의 수술 전후 관리	예방요법: 12세 이상에 대해, 주 2회 40~60 IU/kg	정맥투여
알프로릭스주	2017. 5. 25	혈액응고인자 IX (유전자재조합)	• 출혈의 억제 및 예방 • 수술전후 관리(외과적 수술 시 출혈억제 및 예방)	예방요법: 12세 이상에 대해, 권장초회 투여량은 주 1회 50 IU/kg 또는 10~14일 간	정맥투여

			• 출혈의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법	격으로 1회 100 IU/kg	
아이델비온주	2020. 3. 5	혈액응고인자 IX (유전자재조합)	• 출혈의 억제 및 예방 • 수술 전· 후 관리(외과적 수술 시 출혈억제 및 예방) • 출혈의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법	예방요법: 12세 이상에 대해, 권장 용량은 주 1회 35~50 IU/kg. 주 1회 요법으로 잘 조절되는 환자들은 10일 또는 14일 간격으로 75 IU/kg을 투여할 수 있음. 6개월 이상 14일 요법으로 잘 조절되는 18세 이상의 환자들은 21일 간격으로 100 IU/kg을 투여받는 것을 고려할 수 있음.	정맥 투여

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	씨에스엘베링코리아(유)	**허가일**	2024.9.13.
제품명	헴제닉스주(에트라나코진데자파르보벡)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V1.0(2024.8.2.)
주성분 및 함량	1바이알(10밀리리터) 중 에트라나코진데자파르보벡 1×10^{14} gc (게놈카피)		
효능·효과	혈액응고 제9인자 억제인자가 없는 성인의 중증에 가까운 중등증 및 중증 B형 혈우병(선천성 혈액응고 제9인자 결핍) 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 중점검토	의약품 감시 계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
간독성	일반적인 의약품 감시 활동: • 간 독성 설문지(특정 약물이상반응 추적) 추가적인 의약품 감시 활동: • 임상시험 또는 연구(15년 장기 추적 관찰 연구)	• 첨부문서 • 의약사 등 전문가용 설명서 • 환자용 사용설명서 • 환자 카드
주입 반응(과민성 포함)	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시 활동: • 임상시험 또는 연구(15년 장기 추적 관찰 연구)	• 첨부문서 • 의·약사 등 전문가용 설명서 • 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
세포 DNA에 벡터삽입으로 인한 악성 종양의 위험	일반적인 의약품 감시 활동 • 헴제닉스 간 악성종양 설문지 (특정 약물이상반응 추적) 추가적인 의약품 감시 활동: • 임상시험 또는 연구(15년 장기 추적 관찰 연구)	• 첨부문서 • 의약사 등 전문가용 설명서 • 환자용 사용설명서
AAV-5 벡터 캡시드의 면역 매개 중화에 따른 효과부족으로 인한 출혈	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시 활동: • 임상시험 또는 연구(15년 장기 추적 관찰 연구)	• 첨부문서

안전성 중점검토	의약품 감시 계획	위해성 완화 조치방법*
혈전색전증 사건	일반적인 의약품 감시 활동 • 혈전색전증 설문지(특정 약물이상반응 추적) 추가적인 의약품 감시 활동: • 임상시험 또는 연구(15년 장기 추적 관찰 연구)	• 첨부문서 • 의약사 등 전문가용 설명서 • 환자용 사용설명서 • 환자 카드
생식 세포주 전이	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시 활동: • 임상시험 또는 연구(15년 장기 추적 관찰 연구)	• 첨부문서 • 의약사 등 전문가용 설명서 • 환자용 사용설명서 • 환자 카드
제3자의 전파(수평적 전파)	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시 활동: • 임상시험 또는 연구(15년 장기 추적 관찰 연구)	• 첨부문서 • 의약사 등 전문가용 설명서 • 환자용 사용설명서 • 환자 카드
제9인자 억제인자 형성	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시 활동: • 임상시험 또는 연구(15년 장기 추적 관찰 연구)	• 첨부문서 • 의약사 등 전문가용 설명서 • 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
중증 간장애 환자에 대한 사용	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시 활동: • 임상시험 또는 연구(15년 장기 추적 관찰 연구)	• 첨부문서
장기 효과	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시 활동: • 임상시험 또는 연구(15년 장기 추적 관찰 연구)	• 첨부문서 • 의약사 등 전문가용 설명서 • 환자용 사용설명서
여성 환자에 대한 사용	일반적인 의약품 감시 활동 추가적인 의약품 감시 활동: • 임상시험 또는 연구(15년 장기 추적 관찰 연구)	• 첨부문서