의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2018.09.28.</td><td>접수번호</td><td>20180203753</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신규(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">자노벡스코리아㈜</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">아이델비온주[알부트레페노나코그알파(혈액응고인자IX-알부민융합단백(rIX-FP), 유전자재조합)]</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">알부트레페노나코그알파</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사제
함량 : 알부트레페노나코그알파 250·500·1000·2000 아이.유 / 1 바이알</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2020.03.05.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">유효기간 : 제조일로부터 24개월(250IU)
제조일로부터 36개월(500IU, 1000IU, 2000IU)
저장방법 : 밀봉용기, 동결을 피하여 2~25℃ 보관, 차광보관</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(2016.03.04.), 유럽(2016.05.01.), 캐나다(2016.01.26.)등 12개국 허가</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>융복합혁신제품지원단
허가총괄팀</td><td>허가담당자</td><td>최선림, 남경탁, 오정원</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과
혈액제제검정과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유,기시) 임종미, 임재현, 백선영
(시험법) 강용석, 지승완, 김재옥
(RMP) 김광제, 채규한</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>조성혜, 유대규, 채규한</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2. 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

B형 혈우병(혈액응고 제9인자의 선천성 결핍) 환자에서 - 출혈의 억제 및 예방 - 수술전후 관리(외과적 수술 시 출혈억제 및 예방) - 출혈의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법 이 약은 혈우병 B 환자의 면역관용유도에 사용하지 않는다.

○ 용법·용량

이 약은 B형 혈우병에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 투여하여야 한다. B형 혈우병 환자의 출혈 치료 및 출혈 예방을 위한 가정 치료의 결정은 적절한 훈련을 제공하고 약의 사용을 주기적으로 평가 가능한 의사에 의해 이루어져야 한다. <u>투여 용량</u> 대체요법의 투여 용량 및 기간은 혈액응고 제 9인자의 결핍정도, 출혈 부위 및 출혈정도, 환자의 임상적 상태 및 반응에 따라 결정한다. 제 9인자의 투여 단위 수는 혈액응고 제 9인자 제품에 대한 현 WHO 표준품으로 보정한 국제단위 (IU)로 표시한다. 혈장의 제 9인자 활성은 정상인의 혈장의 상대적 백분율 또는 혈장의 제 9인자의 국제 표준품에 대한 상대적 국제단위 (IU)로 표현된다. <u>필요 시 투여</u> 필요한 제 9인자 용량의 계산은 체중 1 kg 당 1 IU의 제 9인자가 혈장의 순환 농도를 12세 이상의 환자에서는 평균 1.3 IU/dL (정상의 1.3 %), 12세 미만의 환자에서는 1.0 IU/dL (정상의 1.0 %)까지 증가시킨다는 경험적 수치를 바탕으로 한다. 필요한 용량은 다음의 식을 사용하여 계산한다. $용량(IU) = 체중(kg) \times 필요한\ 제9인자\ 증가치(정상\%\ 또는\ IU/dL) \times [회복률의\ 역수(IU/dL\ 당\ IU/kg)]$ $제9인자의\ 예상증가치(IU/dL\ 또는\ 정상\%) = 용량(IU) \times 회복률(IU/kg\ 당\ IU/dL) / 체중(kg)$ 투여용량과 투여빈도는 개별 환자의 임상적 반응에 따라 결정되어야 한다. 적절한 유지 용량을 결정하기 위해 제품의 연장된 반감기를 고려하여야 한다.

12세 미만의 환자

회복증가(incremental recovery)가 1 IU/kg 당 1 IU/dL일 때, 투여량은 다음과 같이 계산한다:

$$용량(IU) = 체중(kg) \times 필요한\ 제9인자\ 증가치(IU/dL) \times 1\,dL/kg$$

예시)

1. 정상수치에 대해 약 50%의 수치를 보이는 20kg의 중증 B형 혈우병 환자

$20kg \times 50\,IU/dL \times 1dL/kg = 1000IU$의 용량이 필요하다.

2. 이 약 1000 IU 투여 후 제9인자의 예상증가치

$1000IU \times 1.0(IU/kg\text{당}\ IU/dL) / 25\,kg = 40\,IU/dL(\text{정상수치의}\ 40\%)$의 증가가 예상된다.

12세 이상의 환자

회복증가(incremental recovery)가 1 IU/kg 당 1.3 IU/dL일 때, 투여량은 다음과 같이 계산한다:

$$용량(IU) = 체중(kg) \times 필요한\ 제9인자\ 증가치(IU/dL) \times 0.77\,dL/kg$$

예시)

3. 정상수치에 대해 약 50%의 수치를 보이는 80kg의 중증 B형 혈우병 환자

$80kg \times 50\,IU/dL \times 0.77dL/kg = 3080IU$의 용량이 필요하다.

4. 이 약 2000 IU 투여 후 제9인자의 예상증가치

$2000IU \times 1.3(IU/kg\text{당}\ IU/dL) / 80\,kg = 32.5\,IU/dL(\text{정상수치의}\ 32.5\%)$의 증가가 예상된다.

출혈 억제 및 예방 및 외과적 수술 시 투여량은 다음 표1을 따른다.

표1. 출혈의 억제 및 예방 및 외과적 수술 시 투여량

출혈의 정도 / 수술 유형	**필요한 제 9인자 농도 (% 또는 IU/dL)**	**투여 빈도 (시간) / 치료 기간 (일)**
출혈 경미하거나 중등도의 출혈, 근육 출혈 (장요근 제외) 또는 구강 출혈	30 ~ 60	대부분의 출혈은 단회투여로 충분해야 한다. 추가 출혈이 있는 경우, 24 ~ 72시간 후에 유지용량을 투여한다.
심한 출혈 생명을 위협하는 출혈, 장요근을 포함한 심부근육 출혈	60 ~ 100	첫 주에는 24 ~ 72 시간마다 반복 투여하고, 그 후에는 출혈이 멈추고 치유될 때까지 주 1회 유지용량을 투여한다.
경미한 수술 단순 발치 포함	50 ~ 80 (초기 농도)	단회투여로도 충분할 수 있다. 출혈이 멈추고 치유될 때까지 필요한 경우,

출혈의 정도 / 수술 유형	필요한 제 9인자 농도 (% 또는 IU/dL)	투여 빈도 (시간) / 치료 기간 (일)
		24 ~ 72 시간 후에 유지용량을 투여한다.
대수술	60 ~ 100 (초기 농도)	첫 주에는 24 ~ 72 시간마다 반복 투여하고, 출혈이 멈추고 치유될 때까지 주 1 ~2 회 유지용량을 투여한다.

일상적 예방요법

12세 이상의 환자 : 권장 용량은 주 1회 35 ~ 50 IU/kg이다. 주 1회 요법으로 잘 조절되는 환자들은 10일 또는 14일 간격으로 75 IU/kg을 투여받을 수 있다. 투여 요법은 환자의 개별 임상적 상태 및 반응에 따라 조정할 수 있다.

소아 환자 (12세 미만) : 권장 용량은 주 1회 35 ~ 50 IU/kg이다. 투여요법은 환자의 개별 임상적 상태 및 반응에 따라 조정되어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 이 약의 구성성분 또는 햄스터 단백질에 과민반응이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 과민반응: 알레르기성 과민반응이 나타날 수 있다. 이 약은 미량의 햄스터 단백질을 함유한다. 과민반응 증상이 일어나면 즉시 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 해야 한다. 환자들에게 두드러기, 전신성 두드러기, 가슴 압박, 천명, 저혈압 및 아나필락시스를 포함하는 과민반응을 알려야 한다. 이러한 증상이 나타날 경우, 환자는 이 약 사용을 중지하고 의사와 상담하도록 한다. 제 9인자 초기 투여는 의사의 판단에 따라 알레르기 반응에 대한 적절한 의료 조치가 제공될 수 있는 의학적 관찰 하에 수행되어야 한다.

2) 중화항체(억제인자): 제 9인자에 대한 중화항체(억제인자)의 형성은 B형 혈우병 환자의 치료에서 이 약의 제 9인자 대체요법 중 보고되었다. 적절한 생물학적 시험을 통해 베데스다 단위(BU)로 정량화 해야 하는 중화항체(억제인자)의 형성을 모니터링 해야 한다.
만약 혈장의 제 9인자 활성 농도가 기대한 수준에 못미치거나 적절한 용량으로 출혈이 조절되지 않으면 제 9인자 억제인자의 농도를 확인하여야 한다.
제 9인자 억제인자와 알레르기 반응 사이의 상관관계를 보여주는 문헌 보고가 있다. 따라서 알레르기 반응을 경험한 환자에 대해서 제 9인자 억제인자 존재 여부를 평가해야 한다. 제 9인자 억제인자를 가지고 있는 환자는 제 9인자의 지속적인 투여로 아나필락시스의 위험이 증가할 수 있다.

3) 실험실 검사 모니터링: 적절한 제 9인자 농도가 달성되고 유지되고 있는지 확인하기 위해, 1단계응고시간분석법(one-stage clotting assay)을 수행하여 혈장의 제 9인자 활성을 모니터링 한다. 제 9인자의 결과는 사용된 aPTT 시약에 따라 영향을 받을 수 있다. 카올린 기반(kaolin-based)의 aPTT 시약 또는 Actin FS aPTT 시약을 사용한 1단계응고시간분석법으로 측정 시 활성 농도가 낮게 나올 수 있다.

4) 위에서 언급한 모든 신중투여는 어른과 소아에 모두 적용된다.

5) 환자와 의약품 뱃치의 관련성을 유지하기 위해 이 약을 환자에게 투여할 때마다 제품명과 뱃치 번호를 기록하는 것을 권장한다.

6) 면역관용유도요법 : 이 약에 대한 면역관용유도요법에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

3. 약물이상반응

안전성 프로파일 요약

제 9인자 제품 사용 후 과민반응 또는 알레르기 반응 (혈관부종, 투여 부위 작열감 및 자통, 오한, 홍조, 전신성 두드러기, 두통, 두드러기, 저혈압, 기면, 구역, 불안, 빈맥, 가슴 압박, 저림, 구토, 천명 등)이 드물게 나타났다. 드문 경우지만, 이러한 반응은 아나필락시스로 진행되었으며 제 9인자 억제인자의 형성과 밀접한 관련이 있다. 107명의 환자들을 대상으로 한 이 약의 임상시험에서 아나필락시스성 반응은 관찰되지 않았다.

B형 혈우병 환자는 제 9인자 중화항체(억제인자)를 형성할 수 있다. 이런 억제인자가 발생하면, 그 상태는 그 자체가 불충분한 임상 반응으로 나타난다. 억제인자는 치료 경험이 있는 107명의 환자들을 대상으로 한 임상시험에서 관찰되지 않았다. 진행 중인 임상시험에서 치료 경험이 없는 환자들 억제인자의 형성이 보고되었다. 이 약의 시판 후 조사에서 억제인자의 형성이 관찰되었다.

CHO 세포에서 얻은 제 9인자 제품 사용 시, 햄스터 단백질에 대한 항체 형성이 매우 드물게 관찰된다. 이러한 항체는 임상시험에서 검출되지 않았다.

혈전증 또한 임상시험에서 보고되지 않았다.

약물이상반응표

이 약의 이상반응은 MedDRA 기관계 분류 (SOC 및 우선순위 용어)에 따라 아래 표1에 제시하였다.

임상시험으로부터 얻은 자료

치료 경험이 있는 107명의 환자들을 대상으로 한 완료된 대조군 없는 공개라벨 임상시험에서, 총 6480회의 투여를 받은 94/107명(87.9 %) 대상자에서 579

건의 이상반응이 보고되었다. 이 579건 중 15건이 8/107(7.5%) 대상자와 관련된 것으로 보고되었다.
이상반응의 빈도는 이 약의 임상시험과 관련된 사례의 비율에 근거한다. 이는 환자 당 및 투여 당 기준으로 추정되며, 다음과 같이 분류되었다: 매우 흔하게(≥ 1/10); 흔하게(≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ < 1/100); 드물게(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000); 매우 드물게(< 1/10,000); 알려지지 않음(평가 불가능)

표 6. 약물이상반응

MedDRA 기관계 분류	MedDRA 우선 용어	환자 당 빈도	투여 당 빈도
신경계	두통	흔하게	드물게
	어지러움	흔하지 않게	드물게
면역계	과민반응	흔하지 않게	드물게
피부 및 피하조직계	발진	흔하지 않게	드물게
	습진	흔하지 않게	드물게
검사	제9응고인자 항체 양성반응	알려지지 않음	알려지지 않음
일반적 장애와 주사부위 상태	열감	흔하지 않게	드물게
	주사부위반응	흔하게	드물게
위장장애	변비	흔하지 않게	드물게

소아에서 이 약의 이상반응 빈도, 유형, 민감도는 성인과 유사하다.

<u>의심되는 약물이상반응의 보고</u>
이 약의 시판 허가 후, 의심되는 약물이상반응의 보고는 중요하다. 이는 의약품의 유익성/위험성 균형의 지속적인 모니터링을 가능하게 한다. 의료인들은 의심되는 약물이상반응을 보고하여야 한다.

4. 일반적 주의
1) 아나필락시스를 포함한 알레르기성 과민반응은 이 약에서 나타날 수 있다. 과민반응이 발생하면 즉시 투여를 중단하고 적절한 치료를 한다. 과민반응의 증상은 두드러기, 전신성 두드러기, 가슴 압박, 천명, 저혈압 및 가려움을 포함하는 아나필락시스를 포함한다.
2) 혈장의 제 9인자 농도가 예상 수준으로 증가하지 않거나, 이 약의 투여 후 출혈이 멈추지 않으면 억제인자의 존재여부를 검사해야 한다 ('2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 2) 중화항체(억제인자)' 참고)
3) 환자와 의약품 뱃치의 관련성을 유지하기 위해 이 약을 환자에게 투여할 때마다 제품명과 뱃치 번호를 기록하는 것을 권장한다.
4) 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향은 없다.

5. 상호작용

이 약과 다른 의약품과의 약물 상호작용은 알려진 바 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약을 이용한 동물에 대한 생식 시험은 수행되지 않았다. 여성에서 B형 혈우병은 드물게 나타나므로, 임신 및 수유기간 동안 이 약의 사용 경험은 이용 가능하지 않다. 그러므로 이 약은 명백히 필요한 경우에만 임부 및 수유부에 투여해야 한다.

이 약의 모유로의 이행은 알려지지 않음. 많은 약이 모유로의 이행이 있으므로 이 약을 수유부에게 투여하는 경우 주의해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

성인과 비교했을 때, 소아에게서 이 약에 의한 회복증가분(incremental recovery)은 약간 낮게, 체중 보정 청소율은 높게 나타났다. 소아에서 높은 체중 보정 청소율, 짧은 반감기, 낮은 회복증가분이 나타날 수 있다. 따라서 체중에 따라 더 빈번하고 높은 용량의 투여가 필요할 수 있다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에 고령자(65세 이상)는 시험대상자가 포함되지 않았다.

9. 치료 경험이 없는 환자

이전 치료 경험이 없는 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

10. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량투여와 관련한 보고는 없다.

11. 적용상의 주의

- 이 약은 정맥주사용으로만 사용한다.
- 이 약은 흰색 또는 미황색의 동결건조 분말이 무색투명한 바이알에 든 주사제로, 무색투명한 첨부용제로 용해 시 부유 입자가 보이지 않는 무색투명 또는 노란색의 용액이어야 한다. 여과/회수 후 조제된 제품은 투여 전 미립자 및 변색 여부를 육안으로 검사하여야 한다.
- 혼탁하거나 침전물이 있는 용액은 사용하지 않는다.
- 조제 및 회수는 무균 상태에서 수행하여야 한다.
- 이 약의 구성성분 이외의 다른 약제와 섞거나, 희석하거나, 용해해서는 안 된다.
- 이 약을 투여할 경우, 일부 주입 장치의 내부 표면에 제 9인자가 흡착되어 치료가 실패할 수 있으므로 첨부된 주입 세트를 사용하는 것을 권장한다.
- 혈액이 시린지에서 응고되고, 피브린 응괴 (fibrin clots)가 환자에게 투여될 수 있는 위험이 있으므로 제품으로 채워진 시린지에 혈액이 들어가지 않도록 한다.
- 이 약의 용액은 희석하면 안 된다.

- 조제된 용액은 환자에게 편안한 속도로 천천히 정맥 주사로 별도의 주사/주입 라인을 통해 투여하여야 한다. 환자는 이 약 투여 후 초기반응을 관찰하여야 한다. 이 약 투여와 관련 가능성이 있는 반응이 관찰된 경우, 환자의 임상 상태에 따라 주입 속도를 줄이거나 투여를 중단하여야 한다.
- 사용하지 않은 의약품 또는 폐기물은 적절히 폐기한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 2 ~ 25 ℃ 에서 보관한다.
2) 얼리지 않는다. 차광을 위하여 제품 상자에 넣어 보관한다.
3) 생물학적 측면에서, 이 약은 즉시 사용되어야 한다. 즉시 사용할 수 없을 경우, 조제된 주사액은 4시간 이내에 사용하여야 하며 25℃ 이하의 실온에서 보관 가능하고 얼리지 않는다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

청소년 및 성인 환자(12세 이상)

이 약의 약동학(PK)은 정맥 주사로 단회 투여하여 평가되었다. 약동학적 파라미터는 1단계응고시간분석법(one-stage clotting assay)에 의해 측정된 혈장의 제 9인자 활성을 근거로 하였다(아래 표2 참조). PK 분석데이터는 이 약이 연장된 순환 반감기를 포함하여 향상된 PK 프로파일을 가지고 있음을 입증한다.

표2. 이 약 50 IU/kg의 단회 투여 후 약동학적 파라미터(산술평균, CV%)

약동학적 파라미터	성인(18~65세) (N=47)	청소년(12~18세 미만) (N=5)
IR (IU/dl)/(IU/kg)	1.30 (23.8)	1.11 (27.7)
C_{max}(IU/dL)	66.6 (26.7)	55.3 (28.1)
AUC_{0-inf}(h*IU/dL)	7482 (28.4)	5347 (48.2)
$t_{1/2}$(h)	104.2 (25.4)	87.3 (35.7)
MRT (h)	142.8 (22.7)	118.7 (31.2)
CL (mL/h/kg)	0.731 (26.8) (N=46)	1.08 (39.3)
V_{ss}(dL/kg)	1.020 (27.9)	1.16 (14.0)
1 % IX인자 활성까지의 시간 (d)[a]	23.0	21.0
3 % IX인자 활성까지의 시간 (d)[a]	16.0	14.0

a = 사전에 명시된 % 이상의 제 9인자 활성 중간값 까지의 예상시간, 집단 PK 시뮬레이션에 근거함(2001, 2004, 3001, 3002 시험)
IR = 회복증가; AUC = 제 9인자 활성 시간곡선하면적; CL = 체중 조정된 청

소율; Vss = 체중이 보정된 정상상태의 분포용적; $t_{1/2}$ = 반감기; MRT = 평균 체류시간; time to 1 % factor IX activity = 제 9인자 활성이 베이스라인보다 약 1 IU/dL 까지 감소하였을 때, 투여 후 일 수의 예상시간

PK 데이터는, 이 약은 순환 반감기가 연장되었고, 제 9인자 활성 시간곡선하 면적이 증가하며, 낮은 청소율 및 회복증가가 상승함을 보여준다. 주요 임상시험에서 이 약물의 평균 회복증가 (CV%) 는 1.30 (23.8 %)으로, 기존의 제 9인자 제품 (pdFIX 또는 rFIX) (1.00 (25.7 %)) 보다 높았다. 그러므로 이 약의 1 IU/kg은 제 9인자의 순환에서 평균 1.30 IU/dL 증가한다.
최대 30주 동안의 반복 PK 평가 시, 안정적인 약동학적 파라미터가 입증되었으며 회복증가는 시간 경과에 따라 일관되게 나타났다.
이 약 75 IU/kg의 단회 투여 후 8명의 평가 대상자로부터 PK 데이터를 얻었다. 14일째(n=8) 평균 제 9인자 활성은 6.65 % 이었다. 1 % 제 9인자 활성까지 예상되는 시간은 집단 PK 모델링 시뮬레이션에 근거하여 이 약 75 IU/kg의 단회 투여 후 약 28일이다.
이 약 25 IU/kg의 단회 투여 후 7명의 평가 대상자로부터 PK 데이터를 얻었다. 14일째(n=3) 평균 제 9인자 활성은 2.97 %였다. 1 % 제 9인자 활성까지 예상되는 시간은 집단 PK 모델링 시뮬레이션에 근거하여 이 약 25 IU/kg의 단회 투여 후 약 16.5일이다.

<u>소아 환자</u>
이 약의 약동학 (PK)은 27명의 소아(1 ~ 12세 미만)을 대상으로 50 IU/kg를 정맥주사로 단회 투여 한, 공개라벨, 다기관 임상시험에서 평가되었다. PK 샘플은 투여 전 및 투여 후 336시간(14일)까지 여러 시점에서 수집하였다. PK 파라미터는 시간 경과에 따른 혈장의 활성화된 제9인자 프로파일에 근거하여 추정하였다. (표3 참조). 표3은 1 ~ 12세 미만의 27명의 소아 데이터로부터 계산된 PK 파라미터를 요약하였다. 성인과 비교하여, 회복증가는 조금 낮게 나타났으며, 체중-조정된 청소율은 소아에서 더 높게 나타났다.

표3. 이 약 50 IU/kg의 단회 투여 후 연령별 약동학적 파라미터 비교 (산술평균, CV%)

약동학적 파라미터	1 ~ 6세 미만 (N=12)	6 ~ 12세 미만 (N=15)
IR(IU/dL)/(IU/kg)	0.951 (21.5)	1.06 (22.6)
C_{max}(IU/dL)	48.3 (19.0)	52.9 (23.2)
AUC_{0-inf}(IU*h/dL)	4583 (33.2)	5123 (31.4)
$t_{1/2}$(h)	89.6 (12.5)	92.8 (20.5)
MRT (h)	122.8 (14.2)	129.2 (19.0)
CL (mL/h/kg)	1.18 (27.8)	1.06 (28.5)
V_{ss}(mL/kg)	1.43 (24.1)	1.32 (19.7)

IR = 회복증가; AUC = IX인자 활성 시간곡선하면적; CL = 체중 조정된 청소율; Vss = 안정-상태에서 체중 조정된 분배량; $t_{1/2}$ = 반감기; MRT = 평균 체류시간

2) 약리작용 정보

작용 기전

이 약은 재조합 응고 제 9인자와 재조합 알부민이 융합된 재조합 단백질로, 지혈에 필요한 부족한 제 9인자를 효과적으로 대체하고 더 긴 투여 간격을 가능케 한다. 이 약물의 반감기 연장과 전신 노출의 강화는 긴 내인성 반감기를 갖는 재조합 알부민과의 융합에 의해 이루어진다. 알부민은 면역 방어 또는 면역 반응에 관여하지 않는 약 20일의 긴 반감기를 가진 혈장 내 천연의 비활성 운반 단백질이다. 재조합 응고 제 9인자와 알부민의 유전적 융합은 제 9인자의 반감기를 연장시킨다.

이 약은 제 9인자가 활성화될 때까지 순환에서 그대로 유지되고, 응고가 필요한 상황에서 알부민이 절단되고 활성화된 제 9인자 (FIXa)가 방출된다.

약력학 효과

B형 혈우병은 제 9인자 농도의 감소로 인한 혈액 응고의 반성유전질환이며, 자발적, 우발적 또는 외과적 외상으로 인해 관절, 근육 또는 내부 장기에 다량의 출혈을 유발한다. 대체요법으로 제 9인자의 혈장 농도를 증가시킴으로써 제 9인자 결핍을 일시적으로 교정하거나 출혈 경향을 교정할 수 있다.

제 9인자는 내인성 응고 경로에서 활성화된 제 9인자 (FIXa) 뿐만 아니라 외인성 경로에서 제 7인자/조직 인자 복합체에 의해 활성화된다. 활성화된 제 9인자는 활성화된 제 8인자와 함께 제 10인자를 활성화시킨다. 결과적으로 프로트롬빈이 트롬빈으로 전환된다. 트롬빈은 피브리노겐을 피브린으로 전환시키고 그 결과 응고가 형성될 수 있다. B형 혈우병 환자에서 제 9인자 활성은 없거나 크게 감소되어 있으며, 대체요법이 필요할 수 있다.

3) 임상시험 정보

1) 예방

① 1/2상 임상시험에서 B형 혈우병 환자 17명 (13 ~ 46세)을 대상으로 이 약의 출혈 치료 및 예방을 평가하였다. 예방군 (prophylaxis arm) 13명은 약 11개월간 이 약을 주 1회 투여하였다. 임상시험의 마지막 12주동안, 예방군은 이전 치료에 비해 33% 줄어든 FIX 소비량인 주당 평균(SD) 58.6(10.7) IU/kg을 투여받았다. 예방군의 연간자발출혈발생률 (AsBR; Annualised spontaneous Bleeding Rate) 중앙값(Q1, Q3)은 1.13(0.00, 2.27) 이었다.

② 공개, 비통제 2/3상 임상시험에서(study 3001) 중증 (FIX 농도 1 % 미만) 또는 중등도 (FIX 농도 2 % 이하)의 B형 혈우병 환자에게 안전성 및 유효성을 평가하였다. 시험대상자는 12 ~ 61세의 치료 경험이 있는 63명의 남성 환자이며, 예방 요법으로 7, 10, 14일 간격으로 1회 투여받았다.

치료 경험이 있는 40명의 환자가 예방요법으로 주 1회 35 ~ 50 IU/kg으로 투여를 시작하였다. 23명의 시험대상자는 약 26주 동안의 필요시 투여 치료 이후에 주 1회 예방 요법으로 변경하였다. 63명 시험대상자의 하위 그룹

(subgroup)은 권장 투여량 75 IU/kg 및 개별 조정된 용량으로 10일 (n=7) 또는 14일 (n=21) 에 한번씩 투여받도록 투여 간격을 연장하였다. 치료 경험이 있는 환자 21명은 연장된 14일의 예방 투여 간격을 98 ~ 575일 (중앙값(Q1, Q3) 386(259.0, 445.0)일)의 추가 치료 기간 동안 유지하였다. 이들 환자 중 8명 (38 %)은 이전의 주 1회 투여 요법에서는 출혈이 나타나지 않았으나, 14일의 예방 요법 간격 중 최소 1회의 출혈을 경험하였다. 참고로, 연간출혈발생률(ABR)은 다른 인자 농도 및 다른 임상시험과 비교할 수 없다.

표4. 12세 이상 예방요법의 연간 출혈률

	12세~61세(=63)					
	7일 예방(n=40)		10일 예방(n=7)		14일 예방(n=21)	
	중앙값 (Q1,Q3)	평균값 (SD)	중앙값 (Q1,Q3)	평균값 (SD)	중앙값 (Q1,Q3)	평균값 (SD)
모든출혈 (ABR)	0.00 (0.00, 1.87)	1.24 (1.780)	0.00 (0.00, 1.78)	0.82 (1.195)	1.08 (0.00, 2.70)	1.96 (2.653)
자발성 (AsBR)	0.00 (0.00, 0.00)	0.52 (1.116)	0.00 (0.00, 0.00)	0.13 (0.334)	0.00 (0.00, 1.00)	1.07 (2.114)
외상성	0.00 (0.00, 1.49)	0.73 (1.121)	0.00 (0.00, 1.78)	0.69 (1.232)	0.00 (0.00, 1.00)	0.60 (0.778)

* 해당 임상시험은 치료 간격 연장(10일 또는 14일) 환자에서 기준을 넘는 출혈의 증가가 보이는 경우, 이전 치료간격(7일)으로 돌아가도록 하였으므로 치료 간격 (7일, 10일, 14일) 간의 직접적인 비교는 적절하지 않음.

현재까지의 결과는 일부 환자에서의 치료 간격 연장을 뒷받침하지만, 주 1회 요법과 비교할 때 출혈 위험이 증가할 가능성이 있다.

③ 소아 환자들에서 (12세 미만) 1 ~ 10세 (중간값 6세, 6세 미만 : 12명)의 치료 경험이 있는 남성 환자 27명을 대상으로 한 3상 임상시험 (study 3002)에서 이 약의 유효성을 평가하였다.
27명의 모든 시험대상자는 평균(SD) 13.1(2.54) 개월 (9~18개월) 동안 이 약을 주 1회 예방요법으로 투여받았다.

표5. 소아(12세 미만) 예방요법의 연간출혈률

	6세 미만(n=12)		6세~12세 미만(n=15)		12세 미만(n=27)	
	중앙값 (Q1,Q3)	평균값 (SD)	중앙값 (Q1,Q3)	평균값 (SD)	중앙값 (Q1,Q3)	평균값 (SD)
모든출혈 (ABR)	2.64 (2.00, 6.48)	4.22 (3.561)	3.39 (0.76, 5.91)	3.44 (3.178)	3.12 (0.91, 5.91)	3.78 (3.311)
자발성 (AsBR)	0.00 (0.00, 0.00)	0.08 (0.287)	0.78 (0.00, 1.99)	0.96 (1.103)	0.00 (0.00, 0.91)	0.57 (0.942)

2) 출혈 치료

① 1/2상 임상시험에서 17명 ('1) 예방 '의 ①참고) 중 필요시 투여군 (on-demand arm) 4명은 출혈 시 이 약을 투여하였다. 85건의 출혈이 모두 이

약의 1회 또는 2회 투여로 성공적으로 치료되었다.

② 위 '1) 예방'의 ②에 언급된 2/3상 임상시험 (study 3001)에서 358건의 출혈이 이 약으로 치료되었다. 대부분의 관리가 필요한 출혈 353건(98.6%)이 이 약의 1회 또는 2회 투여로 성공적으로 치료되었다(1회 주입으로 지혈성공 335건(93.6%)). 출혈을 치료하기 위해 요구된 1회 주입 당 용량의 중앙값(Q1, Q3)은 46.73(37.551, 53.042) IU/kg 이었다. 이 중 94.1%는 지혈 효과가 우수(excellent) 또는 좋음 (good) 으로 평가되었다.

③ 위 '1) 예방'의 ③에 언급된 소아 대상 임상시험 (study 3002)에서, 관리가 필요한 출혈 106건 중 103건이 이 약 1회 또는 2회 주입으로 성공적으로 치료되었다 (치료 성공률 97.8% [95% 신뢰구간 : 92% ~ 99%]). 이 중, 88.7%의 출혈이 이 약 1회 투여로 치료되었다. 출혈을 치료하기 위한 이 약의 초기 투여량의 평균값(SD)은 전체 유효성 집단 (efficacy population)에서 48(11.1) IU/kg 이었다.

3) 수술 전후 관리 (외과적 예방)
수술 전후의 안전성과 유효성은 두 건의 주요 3상 임상시험 (Study 3001 및 3002) 에서 평가하였다. 유효성 분석에는 8 ~ 43세 6명의 환자에서 수행한 대수술 또는 경미한 수술, 치과적 또는 기타 외과적 수술 8건을 포함한다. 모든 수술에서 상처 봉합 및 수술 종료 14일째에 (시험 종료일) 외과적 예방에 대한 지혈 효과는 우수 (excellent) 또는 좋음 (good) 으로 평가되었다. 이 약은 정맥주입 (bolus injection)하였다.

4) 비임상 정보
비임상 정보는 안전성 약리학, 단회 및 반복투여 독성, 유전독성, 혈전 형성 및 국소 내성에 대한 기존 연구를 바탕으로 인체에 특별한 위험을 나타내지 않는다. 발암성 및 생식독성에 관한 연구는 수행되지 않았다.

(1) 안전성 약리학
랫트에게 이 약 75, 150 및 500 IU/kg을 정맥 투여한 결과 호흡 매개 변수에 통계적으로 유의한 변화가 없었다.
원숭이 (Cynomolgus monkey) 에게 이 약 75, 150, 500 IU/kg를 매일 4주동안 투여한 결과, 심장의 전기생리학, 혈압 및 맥박 측정값은 이 약의 처리에 영향을 받지 않았다.

단회투여 독성시험과 반복투여 독성시험에서 랫트와 원숭이에서 거대조직병리학적 및 조직병리학적 관점에서 중추신경계에의 잠재적 영향을 평가하였다. 위 모든 연구에서 중추신경계에 영향을 줄 수 있는 근거 및 변화는 관찰되지 않았다.

(2) 단회투여 독성시험
랫트에게 정맥을 통해 75, 150, 500 IU/kg을 단회투여 한 결과, 500 IU/kg을 투여받은 암컷 쥐에서 통계적으로 유의하게 연장된 PT 간격이 나타났고, 500 IU/kg을 투여받은 암·수컷 및 150 IU/kg을 투여받은 암컷 쥐에게서 통계적으로 유의하게 증가한 혈중 칼륨 농도가 관찰되었다. 그 외에, 이 약의 투여와 관련되었거나 독성학적으로 중요한 관찰 결과는 없었다. 500 IU/kg를 정맥투여한 다른 연구의 결과 중요한 독성학적 소견이 발견되지 않았다. 최대무독성용량(NOAEL)은 500 IU/kg 이다.
원숭이 (Cynomolgus monkey) 에게 75, 150, 500 IU/kg을 정맥투여했을 때 내약성이 양호하였으며, 독성을 보이지 않음을 확인하였다. 최대무독성용량(NOAEL)은 500 IU/kg 이다.

(3) 반복투여 독성시험
랫트에게 정맥을 통해 75, 150, 500 IU/kg/day를 최대 28일 동안 투여하였다. 그 결과 제 9인자 최대 용량인 500 IU/kg에서도 정맥 투여에 대한 내약성이 양호하였으며, 독성을 나타내는 소견이 없었다.
원숭이 (Cynomolgus monkey) 에게 정맥을 통해 75, 150, 500 IU/kg/day를 최대 28일동안 투여한 연구에서, 최대 용량인 500 IU/kg/day과 최대 투여일인 28일 동안에도 내약성이 양호하였으며, 이상반응은 관찰되지 않았다. 최대무독성용량(NOAEL)은 500 IU/kg 이다.

(4) 유전독성
복귀돌연변이시험결과, 플레이트당 이 약 0.1에서 200 IU의 농도에서 돌연변이원성이 발견되지 않았다.
In vitro 염색체 이상 시험 (In vitro Chromosomal Aberration Assay)을 통해 이 약이 염색체 이상을 유도하는 능력을 평가하였다. 시험 결과, 이 약 20 IU/mL까지 염색체 구조 이상의 빈도 증가를 보이지 않았다.

(5) 혈전 생성
이 약의 혈전 형성 가능성은 토끼의 Wessler 모델을 통해 평가되었다. 이 약 75, 150 및 500 IU/kg으로 시험했을 때 혈전 유발성을 보이지 않았다.

(6) 국소 내성
토끼에게 이 약을 정맥 혹은 동맥 내 투여하여 임상 용량 75 IU/kg 이상을 투여한 결과, 국소 또는 전신 반응 징후 없이 내약성이 좋았다. 치료와 관련한 거시적 혹은 미세한 병리 소견은 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

유효기간 : 제조일로부터 24개월(250IU)

제조일로부터 36개월(500IU, 1000IU, 2000IU) 저장방법 : 밀봉용기, 동결을 피하여 2~25℃ 보관, 차광보관

1.3 허가조건

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목의 규정에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것 - 재심사기간 : 2020.03.05. ~ 2026.03.04.(6년) - 재심사신청기간 : 2026.03.05 ~ 2026.06.04. 2. 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.0)을 이행할 것. - 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것. 3. 최종 완제품의 실제역가를 제품의 포장에 표시기재사항으로 기재할 것. 4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음. 끝.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'18.09.28	'18.09.28	'18.9.28	'18.08.27	'18.10.01	-
보완요청 일자	(1차)'19.01.23 (2차)'19.10.31	(1차)'19.01.18 (2차)'19.10.30	'19.06.04	(1차)'18.12.05 (2차)'19.09.20	'18.10.19	-

보완접수 일자	(1차)‘19.09.24 (2차)‘19.11.11	(1차)‘19.09.25 (2차)‘19.11.12	‘19.12.17	(1차)‘19.09.25 (2차)‘19.11.12	(1차)‘19.09.25 (2차)‘19.11.12	-
최종처리 일자	‘20.03.05.	‘19.12.19.	‘20.02.03.	‘19.11.18.	‘19.11.22.	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ **관련 규정 : 생물학적제제 등의 품목허가심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2018-48호, 2018.06.26) 제6조 [별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품, 1) 신규품목, 10. 기타 따로 분류되지 않은 품목**

제출자료 / 구분	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)														
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	○	○	○	×	○	×	○	○
면제사유	☞ 4.라, 마 : FIX 단백질은 세포의 증식이나 증식성 변화를 유도하는 성질의 단백질이 아니며, 반복투여독성시험에서 증식활성이 관찰되지 않음. ICH S6 및 생물의약품 비임상시험가이드라인에 따라 면제 ☞ 5.라 : 단독투여 약물로서 약물 상호작용에 관한 자료 해당사항 없음. ☞ 6.나 : 가교자료 제출 면제사유서로 갈음																																			

○ 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

다. 유전독성시험자료

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]

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따른 자료제출범위 및 요건을 만족하는 자료가 제출되었으며, 자료 검토 시 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아이델비온주[알부트레페노나코그알파(혈액응고인자IX-알부민융합단백, 유전자재조합)]
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 339 기타의 혈액 및 체액용약

1.2. 기원 및 개발경위

- 아이델비온주[알부트레페노나코그 알파 (혈액응고인자IX-알부민융합단백(rIX-FP), 유전자재조합)]는 연장된 반감기를 포함하여, 개선된 약동학적 프로필을 보이는 재조합 인간 혈액응고인자 IX 제제이다.
  - 재조합 제9인자 부분은 인간 혈장 유래 제9인자의 Thr148 대립형과 동일하다. 재조합 제9인자와 알부민 분자 간 분열성 연결은 고유의 FIX에서 내인성 "활성 펩타이드"로부터 유래된다. rIX-FP는 FIX가 활성화될 때까지 순환 시 온전히 남아 있고, 그 결과 알부민은 쪼개져, 응고를 위해 필요할 때에만 활성화된 FIX(FIXa)를 분비한다.
- 최종 완제의약품은 250, 500, 1000 또는 2000 IU의 유효성분을 함유한 일회용 유리 바이알에 동결건조 분말로 공급된다. 정맥 내 주입을 위해, 동결건조 완제의약품은 동결건조 분말이 담긴 바이알에 멸균 주입용수(WFI)를 옮기는 용도의 니들이 없는 Mix2vial를 이용하며, 2.5 mL 또는 5 mL(2000 IU용)의 WFI을 이용하여 재용해된다.
- rIX-FP 제조공정은 4가지 주요 단계로 개발되었다. 이는 초기 파일럿 규모(the Initial Pilot Scale), 정제된 파일럿 규모(the Refined Pilot Scale), 초기 상용 규모(the Initial Commercial Scale), 밸리데이션된 상용 규모(the Validated Commercial Scale)를 의미한다. 중추적 단계 시험(CSL654-3001)은 상업 용도의 제조공정과 시설을 이용하여 실시된다. 중추적 시험 CSL654_3001의 개시 이후부터 중요한 제조 변경은 없었다.
- 비임상 프로그램에는 유전독성, 국소내성, 혈전형성 가능성에 더하여 약리학적, 약동학적(PK), 독성학적 시험이 포함되었다. 비임상 프로그램은 약력학(PD) 유효성, 좋은 PK 특성, 훌륭한 안전성 프로파일을 입증하였다. 단회 및 반복 투여 독성 시험으로 500 IU/kg의 최대무독성용량(NOAEL)이 확립되었고, rIX-FP의 인간 용량의 최소 5배가 넘는 안전역을 나타내었다. 또한 42.2시간의 rIX-FP의 평균 종말 반감기($t_{1/2}$)를 나타냈고, 따라서 이는 연장된 7-14일 투여요법의 근거가 된다.
- 임상개발 프로그램에는 다음 5개 시험이 포함되었다:
  - CSL654_2001 (제I상 비-IND 시험) - 완료
  - CSL654_2004 (제I/II상 비-IND 시험) - 완료
  - CSL654_3001 (제II/III상 중추적 시험) - 완료
  - CSL654_3002 (제III상 비-IND 시험; 소아) - 완료
  - CSL654_3003 (제IIIb상 확대 시험) - 진행 중

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- B형 혈우병(제9 응고 인자[FIX] 결핍)은 드문 유전 X연관 열성 출혈 질환으로, 결함이 있는 FIX 단백질을 갖거나 FIX 결핍을 보인다. B형 혈우병은 관절, 근육 또는 내장에서 출혈이라는 임상증상을 보이는데, 이는 자발적으로 나타날 수도 있고, 수술적 외상이나 사고로 인한 외상의 결과일수도 있다. B형 혈우병 환자의 일차 치료 목표는 출혈을 방지하는 것이다. 외인성 FIX의 대체요법은 FIX 수치를 증가시켜 응고 인자 결핍을 일시적으로 교정하고, 따라서 출혈이 감소한다.
- 현재 쓰이는 대체 요법은 혈장 유래 FIX(pdFIX)와 재조합 FIX(rFIX) 둘 다 이용한다. 이 의약품들은 수술 전후의 출혈을 포함, 출혈 에피소드의 예방과 급성 치료에 적응증을 갖는다. 이 의약품들은 대체로 안전하고 효과적이지만, 상대적으로 짧은 반감기라는 한계를 보이고, 따라서 출혈 에피소드를 예방 및 조절하기 위해 빈번한 투여가 필요하다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 혈액응고인자의 경우, 혈액응고인자에 대한 항체(억제제) 형성이 잘 알려진 부작용임.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 :
  - rIX-FP : 재조합 알부민 융합 혈액응고 IX인자
  - CAS number : 1357448-54-4
  - CAS index name : Blood-coagulation factor IX(synthetic human) fusiion protein with peptide(synthetic linker) fusion protein with serum albumin(synthetic human)
  - INN : albutrepenonacog alfa(알부트레페노나코그 알파)

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

성분
시트르산나트륨수화물
폴리소르베이트80
백당
만니톨
염산
주사용수

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(재구성시간, 순도, 삼투압, 폴리소르베이트80)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 원료 및 완제의약품 제조방법, 기준 및 시험방법, 안정성 자료 등에 대한 적합한 품질 자료가 제출되었음

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-65℃	EVA 백	24개월 시험기준에 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃	유리바이알/고무마개	24개월(250IU) 및 36개월(500·1000·2000 IU) 시험기준에 적합
	25℃/60%RH		

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 의약품 등의 안정성시험 기준(식약처 고시)에 적합한 원료의약품 및 완제의약품에 관한 안정성 시험자료 제출함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 반복투여독성시험에서 낮은 용량 75 IU/kg는 원래 예상되는 최대 임상 용량을 대표. 따라서 중간(150 IU/kg) 및 고용량(500 IU/kg) 군은 이 임상 용량의 각각 2배와 6.7배로 투여. (참고: 새로운 최대 임상(3003) 용량 100 IU/kg로, 중간 및 고용량 동물군들은 이 새로운 최대 임상 용량의 각각 1.5배와 5배를 투여).
- 고용량(500 IU/kg)에 근거한 랫트에서의 추가 급성 독성 시험은 파일럿 규모 및 상업용 규모 원료의 독성학 프로필과 비교하기 위해 실시.
- 잠재적 유전독성 위험성을 평가하기 위해, 두 가지 *생체외* 시험, 즉 박테리아 복귀돌연변이 검사(에임스검사) 및 염색체이상 검사가 실시.
- 국소 내성 조사는 단회 투여 및 반복 투여 독성 시험(랫트 및 원숭이)에 포함되었고 토끼를 대상으로 별도 국소 내성 시험 실시.
- 혈전 유발 위험 가능성은 정맥 울혈-유발 혈전증 모형(Wessler 검사)에서 해결. 토끼 대상의 이 시험은 혈전형성을 조사하기 위해 잘 확립된 표준 모형임.

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (IU/kg)	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험	랫트 (군당 5M+5F/독성 동태 군당 3-9M+3-9F)	i.v. bolus	단회 (5일간 평가)	0(0.9% saline) 75 150 500	Yes	APQ0005
	랫트 (군당 5M+5F/독성 동태 군당 3-9M+3-9F)	i.v. bolus	단회 (5일간 평가)	0(0.9% saline) 500	Yes	8244656
	시노몰구스 원숭이 (군당 3M+3F)	i.v. bolus	단회 (5일 또는 10일 평가)	0(0.9% saline) 75 150 500	Yes	APQ0007
반복투여 독성시험	랫트 (군당	i.v. bolus	4주(28일) (2주 회복기간)	0(0.9% saline) 75 150	Yes	APQ0009 (첨부09097)

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (IU/kg)	GLP 준수	study #
		10M+10F, Interim kill: 5M + 5F) (3-9M + 3-9F)			500		
		시노몰구스 원숭이 (군당 4M+4F)	i.v. bolus	4주(28일) (2주 회복기간)	0(0.9% saline) 75 150 500	Yes	APQ0001 (첨부09089)
유전독성 시험	복귀돌연변이	in vitro (Sal. typhi. TA98, TA100, TA1535, TA1537, E.coli pKM101)	-	-	0(0.9% saline) 0.1~200IU/plate (0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 2.5, 5., 10, 25, 50, 100, 200)	Yes	APQ0004
	염색체 이상	in vitro (림프구)	-	-	0(0.9% saline) 0.1~20IU/mL	Yes	APQ0006
생식• 발생 독성시험		미실시 사유					
발암성시험		미실시 사유					
국소독성시험 (국소내성시험)		토끼 (군당 4F)	i.v. i.a. p.v.	단회 (72시간 평가)	1.2mL(i.v.) 1.3mL(i.v.) 0.2mL(p.v.) *임상용량 75IU/kg 초과	Yes	APQ0008
기타-혈전형성능		토끼 (군당 3M+3F)	i.v.	단회	0(0.9% saline) 75 150 500	Yes	S22456

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- rIX-FP의 CD랫트에 정맥 단회투여 독성시험(APQ0005)
  - Crl:CD 랫트에서 전신독성가능성과 독성동태학 평가
  - 임상상태, 사망률, 체중, 음식 소비량, 혈액학, 혈액화학, 독성동태학(추가 동물 : 대조군(3M+3F) 및 시험군(각 군당 9M+9F)), 요분석, 조직 무게, 육안적병리학 및 조직병리학 조사 수행
  - Cmax 및 AUC는 75 ~ 500 IU/kg 범위에서 용량 증가와 비례하여 증가, 전신 노출은 수컷과 암컷에서 유사, 용량 범위에 걸쳐, 말기 반감기($t_{1/2}$) 값은 15.7~20.7시간 범위에서 확인, 반감기, 분포 용적 및 총 혈장 청소율에 대해 용량 의존성의 조짐은 없음.
  - 사망 없음. 기타 독성학적 중요소견 없음.
  - NOAEL은 500IU/kg로 생각됨.
- rIX-FP 및 rIX-FP-B의 랫트에 정맥 단회투여 독성시험 후 5일 무치료 기간(8244656)
  - 파일럿 규모에서 상업용 규모로 생산한 rIX-FP 및 rIX-FP-B의 독성 평가 목적.
  - 독성동태 평가로서 반감기, 분포 용적 및 총 혈장 청소율에 대해 두 제형 간 차이가 없음, 반감기 16.8~20.5시간 범위에 있음. 암컷과 수컷의 결과 비슷.
  - 사망 없음. 임상 징후도 없었고 치료한 어떤 군에서도 체중, 식량 소비량, 혈액학, 혈장 화학 또는 요분석에 어떠한 영향도 없음. 생산 규모와 별도로 rIX-FP의 국소 또는 전신 영향으로 인한 육안적 소견도 없음.
  - 생산 규모의 증가에 따른 독성학적 변화 없음.
  - NOAEL은 500IU/kg로 생각됨.
- 시노몰구스원숭이에 정맥 단회투여 독성시험(APQ0007)

- 시노몰구스 원숭이에서 전신독성가능성과 독성동태학 평가
- 임상 상태, 사망률, 체중, 혈액학, 혈액화학, 독성동태학, 요분석, 기관 무게, 육안적 병리학 및 조직병리학 조사 실시.
- 용량 범위에서, 개별 $t_{1/2}$ 값은 14.2 ~ 71.2 시간 범위(평균값: 39.8 ~ 55.9 시간). 4마리 동물의 경우, 적합한 값은 투여 후 최대 240 시간에 확보되었고, 개별 $t_{1/2}$ 값은 용량 범위에서 49.7 ~ 83.4 시간 범위에 잇음. C_{max} 및 $AUC_{0-tlast}$ 는 수컷과 암컷 동물 둘 다에 대해 용량에 따라 증가하였고 반감기, 분포 용적 및 총 혈장 청소율에 대해 용량 의존성의 조짐은 없음.
- 사망 없음. 기타 독성학적 중요소견 없음.
- NOAEL은 500IU/kg로 생각됨.

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- rIX-PF의 4주간 CD 랫트에 정맥투여로 독성시험 후 2주간 회복기간(APQ0009 및 Add. 09097)
  - 임상 상태, 사망률, 체중, 음식 소비량, 검안경검사, 혈액학, 혈액화학, 독성동태학, 항약물 항체, 요분석, 기관 무게, 육안적병리학 및 조직병리학 조사 수행.
  - rIX-FP 반복투여에 따른 AUC_{τ} 및 C_{max}의 용량 선형 및 비례가 75 ~ 500 IU/kg의 용량 범위에서 확인, 말기 반감기는 이 용량 범위에서 15.7 ~ 27.7 시간(산술평균 혈장 농도 이용) 및 20.8 ~ 28.5시간 (최대 혈장 농도 이용) 에서 확인.
  - 면역반응(rIX-FP(알부민과 제9인자)에 대한 항체)은 6일까지 없었으며 16일에 3%, 28일에 26%의 동물에서 관찰.
  - 치료와 관련한 사망 없음.
  - 결론적으로, 최대 28일동안 500 IU/kg/day 용량의 rIX-FP는 이상 독성을 보이는 소견 없이 내약성이 좋음. 사람 알부민과 사람 제9 인자에 대한 항체 형성을 초래하는 면역 반응은 제16일에 3 마리 동물에서 확인된 초기 반응과 함께, 치료 후 28일에 rIX-FP로 치료한 군들 내에서 명백함, NOAEL은 500 IU/kg인 것으로 사료됨.
- rIX-PF의 4주간 시노몰구스원숭이에 정맥투여로 독성시험(APQ0001 및 Add. 09089)
  - 임상 상태, 사망률, 체중, 안과 검사, 심전도검사, 혈압, 혈액학, 혈액화학, 독성동태학, 항체 분석, 요분석, 기관 무게, 육안적병리학 및 조직병리학 조사 수행.
  - 용량 범위에 걸쳐, 개별 말기 반감기($t_{1/2}$) 값은 제1일 동안 14.0 ~ 28.9 시간(평균값: 16.6 ~ 25.2 시간) 범위, 제28일 동안 17.7 ~ 45.7 시간(평균값: 18.6 ~ 33.3 시간) 범위(증가된 전신 청소율의 결과로써 3.0 시간(제28일)의 $t_{1/2}$를 갖는 500 IU/kg 군에서 1마리 수컷은 제외되었고 사람 알부민에 대한 항체 상승의 주된 결과인 것으로 사료)
  - 사망 없음.
  - 면역반응으로 사람 제9인자에 대한 항체가 500IU/kg 용량군의 동물에서 많이 발생(14일에 17%에서 28일에 67%가 항체 생성)하였고 1마리 동물에서 사람 알부민에 대한 항체 생성(6%).
  - 결론적으로, 최대 28일 동안 500 IU/kg까지 용량으로 rIX-FP는 이상 변화 없이 시노몰구스 원숭이에서 내약성이 좋음. 사람 제9 인자에 대한 항체 및 사람 알부민에 대한 항체 생성. NOAEL은 500 IU/kg인 것으로 사료됨.

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- rIX-FP 박테리아 복귀돌연변이시험(APQ0004)

- 잠재적인 돌연변이 유발효과 평가하였으며 돌연변이 유발 활동의 증거를 보이지 않아 유전독성 나타나지 않음을 확인.

• rIX-FP 체외염색체이상시험(APQ0006)

- 사람 림프구에서 염색체 이상유도능력을 평가하였으며 구조적 염색체 이상빈도의 증가를 유발하는 증거 보이지 않아 유전독성 나타나지 않음을 확인.

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

• 국소내성시험(APQ0008)

- 정맥내(i.v.), 동맥내(i.a.), 정맥주위(p.v.) 경로를 통해 토끼에서 실시
- 투여경로와 상관없이 국소자극 명백하지 않음, 주사부위 멍 흔하고, 동맥내주사 1건 매우 약간의 홍반 있음.
- 치료와 관련된 육안적 또는 현미경적 병리학 소견 없음.

* 단회 및 반복 투여 독성시험에서 국소 내성 조사 포함되었으며 결과 국소내성 없음.

• 기타-혈전형성능 시험(S22456)

- 우측 또는 좌측 경정맥에서 혈전 형성은 각각 10분과 20분 후에 평가.
- 75, 150 및 500 IU/kg 정맥내 투여 후 혈전형성 활동을 보이지 않음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

• 랫트와 시노몰구스 원숭이를 이용하여 단회 및 반복투여 독성시험에서 독성을 나타내는 임상소견 및 이상징후 없었으며 NOAEL은 500IU/kg로 봄. 복귀돌연변이 및 체외염색체이상시험으로 유전독성이 없음을 확인. 또한 토끼를 이용하여 국소내성시험과 혈정형성능시험을 수행하여 기타 독성이 없음을 확인.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

• 초기 약력학적 조사는 관련된 검사 종을 약리학적으로 파악하기 위해 *in vitro*에서 수행, 후속 약력학적 시험은 FIX에서 결손인 두 동물 종(FIX 결손 마우스와 개)을 대상으로 실시.

• 안전성 약리학 시험에서 폐 기능에 대한 rIX-FP 투여 효과 조사.

- 랫트가 혈량측정법을 이용하여 잘 확립된 모형에서 호흡 매개변수상 잠재적 영향을 조사하기 위해 적절한 종이기 때문에 의식있는 랫트를 대상으로 실시.
- 심혈관계에서 영향의 안전성 약리학적 평가는 시노몰구스 원숭이를 대상으로 반복 투여 독성학 시험에 의해 다루어짐.

• 중추신경계에 대한 잠재적 영향은 임상적 관찰과 육안 및 조직병리학적 평가를 기반으로 랫트(APQ0005) 및 시노몰구스 원숭이(APQ0007)를 대상으로 한 단회 투여 독성시험 동안뿐만 아니라 랫트(APQ0009) 및 시노몰구스 원숭이(APQ0001)를 대상으로 한 반복 투여 독성 시험 동안 평가, 모든 시험에서, 중추신경계에서 검사 항목과 관련된 영향을 나타내는 것으로 고려된 변화는 관찰되지 않음.• 초기 약력학적 조사는 관련된 검사 종을 약리학적으로 파악하기 위해 *in vitro*에서 수행, 후속 약력학적 시험은 FIX에서 결손인 두 동물 종(FIX 결손 마우스와 개)을 대상으로 실시.

5.2. 효력시험

시험 항목	시험번호/ 시험제목	시험계	시험방법	시험결과

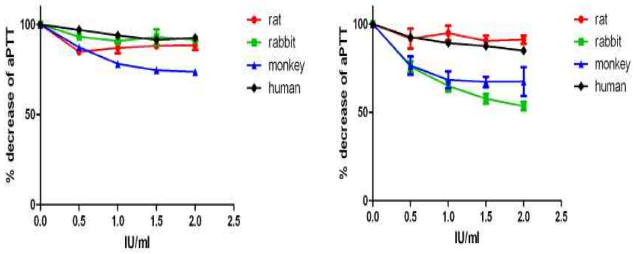
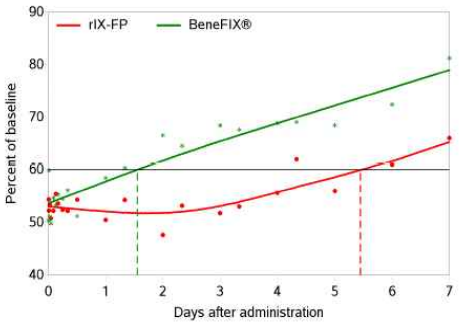
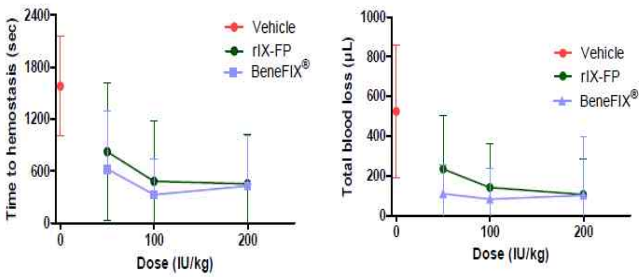
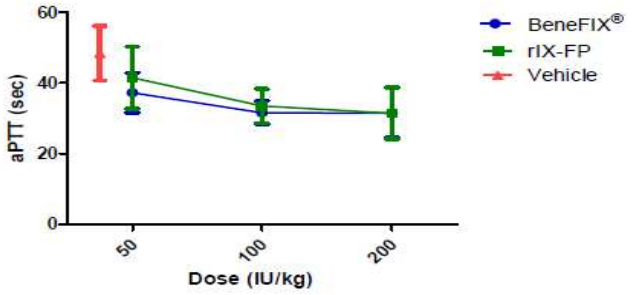
			동물종 (성별), 투여경로	투여 기간	투여량, 농도	
in vitro 혈장 응고	IVX 01/09 다양한 종의 혈장에 rIX-FP와 BeneFIX를 첨가한 응고 매개변수 aPTT에 대한 영향	aPTT	사람, 시노몰구스원숭이, 랫트, 토끼의 혈장, in vitro	-	rIX-FP 및 베네픽스주 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0IU/mL	두 제제 모두, 모든 혈장에서 용량 의존적으로 aPTT 감소 (시노몰구스원숭이(-26%)>랫트(-15%)>사람(-9%)>토끼(-8%)) rIX-FP 베네픽스주 
약리학적 효능, 약동학적 특징 면역원성	040200011 혈우병 B 개에 rIX-FP 단회 정맥투여 약동학 및 약력학 시험	PK PD(aPTT 및 WBCT) 면역원성 (Anti-human FIX, anti-human albumin)	혈우병 B 개 (2M+1F:rIX-FP, 2F:BeneFIX), i.v. bolus	단회	rIX-FP 및 베네픽스주 100IU/kg	약동학 및 약력학 특성은 시판 rFIX 제제인 베네픽스주보다 우수. Table 3: Estimates of pharmacokinetic parameters adjusted to a dose of 100 IU/kg 두 제제 모두, aPTT와 전혈응고시간(WBCT)을 감소. Figure 2.6.2-1: Average aPTT values and smoothing spline curves of hemophilia B dogs after a single i.v. treatment with 100 IU/kg of rIX-FP or BeneFIX®  rIX-FP와 베네픽스주에 대한 중화항체 생성됨.
지혈능	NBM 04/09 rIX-FP 치료 후 FIX ko 마우스에서의 지혈	절단 출혈모델의 총 출혈 손실량과 지혈까지의 시간 측정 (꼬리 끝 3mm 절제, 약물 투여 후 15분간 실시)	FIX ko 마우스(각 용량 군 당 7~8M+7~8F), i.v.	단회	rIX-FP 및 베네픽스주 50, 100, 200IU/kg 식염수 (0.9%)(대조군)	총 혈액손실과 지혈시간의 용량의존적인 감소 나타냄. 지혈시간 총 혈액손실 
in vivo 혈액 응고	NBM 05/09 rIX-FP와 BeneFIX 치료 후	aPTT	FIX ko 마우스(각 용량군 당 0~10M+5~14F), i.v.	단회	rIX-FP 및 베네픽스주 50, 100, 200IU/kg	aPTT의 용량의존적인 감소 나타남.

Table 3: Estimates of pharmacokinetic parameters adjusted to a dose of 100 IU/kg

Group	Animal	C_{max} IU/L	$AUC_{0\text{-}D7}$ h·IU/L	$AUC_{0\text{-}last}$ h·IU/L	Clearance mL/h/kg	$t_{1/2}$ * h	Days above 50 IU/L *
rIX-FP	N08	1057	37 739	39 631	2.52	49.6	7.2
	N11	993	35 605	33 839	2.96	52.4	7.1
	N12	1284	39 038	40 871	2.45	53.8	7.6
BeneFIX®	N13	740	9 744	10 625	9.41	32.2	2.1
	N15	514	9 219	10 863	9.21	35.1	2.4
rIX-FP	G.Mean	1105	37 434	37 986	2.63	51.9	7.3
	CV (%)	13.7	4.6	9.8	10.4	4.1	3.6
BeneFIX®	G.Mean	616	9 478	10 743	9.31	33.6	2.3
	CV (%)	25.5	3.9	1.6	1.6	6.3	10.0

*) Days above 50 IU/L and $t_{1/2}$ were estimated from a two-compartment model using only the plasma concentration data until Hour 168 and Hour 144 for rIX-FP and BeneFIX®, respectively. The other parameters were estimated non-parametrically.

	FIX ko 마우스에서의 응고(aPTT)				식염수(0.9%)(대조군)	

5.3. 안전성약리시험

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	시험결과	G L P 여부	study #
호흡기계	호흡계 파라미터	랫트(Crl:CD(SD)) (군당 8M)	i.v. bolus	75, 150, 500IU/kg 식염수(0.9%)(대조군) 15mg/kg Baclofen (양성대조군)	식염수 대조군과 비교시 호흡기 파라미터(호흡률, 일회호흡량, 분당호흡량)의 유의한 영향 미치지 않음	Yes	APQ0003
심혈관계	심혈관계 파라미터(시노몰구스원숭이 4주 반복투여독성시험 일부)	시노몰구스원숭이 (군당 4M+4F)	iv.	75, 150, 500IU/kg	심장, 혈압, 심박수 등에 영향을 미치지 않음.	Yes	APQ0001
중추신경계	* 랫트(APQ0005) 및 시노몰구스원숭이(APQ0007)의 단회투여독성시험, 랫트(APQ0009) 및 시노몰구스원숭이(AOQ0001)의 반복투여독성시험에서 임상적 관찰평가. -중추신경계에 영향을 미치지 않음.						

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 시노몰구스원숭이 정맥(i.v. Bolus) 단회투여 PK(APQ0002)
  - rIX-FP 50, 100IU/kg 및 베네픽스주 50, 100IU/kg(각 군당 1M+1F)
  - rIX-FP에 대한 AUC와 C_{max}값은 베네픽스 투여 후 각각의 값보다 더 높았으며 반감기는 베네픽스의 알려진 반감기(12.7시간)보다 약 3배이상 연장

-rIX-FP

Phase	Dose level (IU/kg)	C_{max} (mIU/mL)	AUC_t (mIU.h/mL)	AUC (mIU.h/mL)	$t_{½}$ (h)
A	50	1030	35700	38200	41.9
B	100	1930	72100	73400	42.4

-Benefix

Phase	Dose level (IU/kg)	C_{max} (mIU/mL)	AUC_t (mIU.h/mL)
C	50	649	14400
D	100	1800	42200

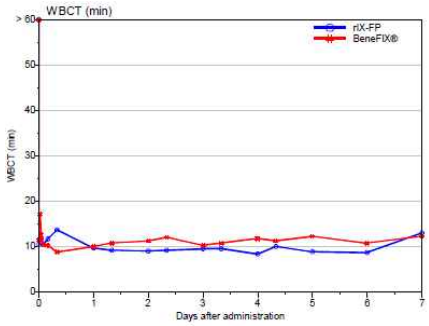
- 혈우병B 개 정맥(i.v. Bolus) 단회투여 PK 및 PD(040200011)
  - rIX-FP 100IU/kg(3마리), 베네픽스주 100IU/kg(2마리)
  - 약동학적 조사를 통해 청소율이 베네픽스주보다 3.5배 더 낮고 최소 50IU/L의 사람 제9인자 수치는 베네픽스보다 약 3배 이상 더 길게 유지됨.

-지혈효능

Table 4: Time in days and level of human factor IX plasma concentrations when aPTT returned to specified levels as estimated from the fitted curves

Group	Animal	aPTT = 60 sec		aPTT = 60 % of estimated baseline	
		Days after administration	FIX (IU/L)*	Days after administration	FIX (IU/L)*
rIX-FP	N08	5.0	92	4.5	108
	N11	7.1	44	5.6	70
	N12	5.8	77	6.3	64
BeneFIX®	N13	1.8	58	1.2	81
	N15	1.3	86	2.1	59
rIX-FP	G.Mean	5.9	67	5.4	79
BeneFIX®	G.Mean	1.5	71	1.6	69

*) The human factor IX plasma levels were estimated from the fitted curves without dose adjustment



-약동학적 조사

Table 3: Estimates of pharmacokinetic parameters adjusted to a dose of 100 IU/kg

Group	Animal	C_{max} IU/L	$AUC_{0\text{-}D7}$ h·IU/L	$AUC_{0\text{-}last}$ h·IU/L	Clearance mL/h/kg	$t_{1/2}$ * h	Days above 50 IU/L *
rIX-FP	N08	1057	37 739	39 631	2.52	49.6	7.2
	N11	993	35 605	33 839	2.96	52.4	7.1
	N12	1284	39 038	40 871	2.45	53.8	7.6
BeneFIX®	N13	740	9 744	10 625	9.41	32.2	2.1
	N15	514	9 219	10 863	9.21	35.1	2.4
rIX-FP	G.Mean	1105	37 434	37 986	2.63	51.9	7.3
	CV (%)	13.7	4.6	9.8	10.4	4.1	3.6
BeneFIX®	G.Mean	616	9 478	10 743	9.31	33.6	2.3
	CV (%)	25.5	3.9	1.6	1.6	6.3	10.0

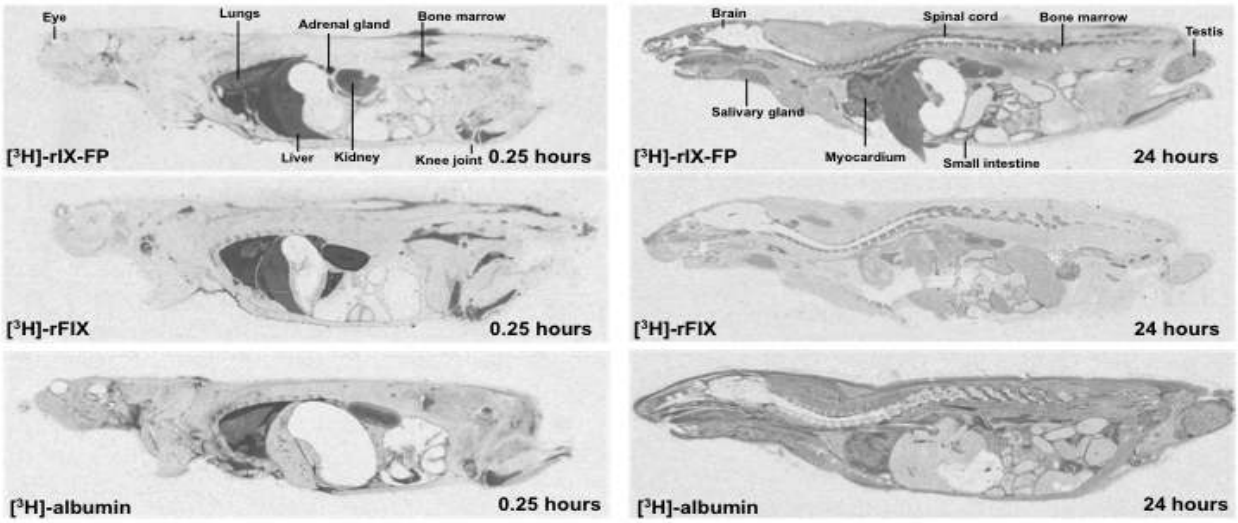
*) Days above 50 IU/L and $t_{1/2}$ were estimated from a two-compartment model using only the plasma concentration data until Hour 168 and Hour 144 for rIX-FP and BeneFIX®, respectively. The other parameters were estimated non-parametrically.

- 랫트에서 단백질 표지 및 대사 시험(CSL-01/03)
  - 사람 제9인자의 생물학적 분포(FIX)와 알부민 융합이 이에 어떻게 영향을 미치는지 확인하고자 랫트에 rIX-FP, 베네픽스주 또는 인간알부민(Recombumin)을 투여한 후 정량적 전신 자가방사선분석(QWBA) 수행.
  - N-Succinimidyl [2,3,-^{3}H] propionate(NSP) 방법을 이용하여 라벨링된 [^{3}H]-rIX-FP, [^{3}H]-BeneFIX® 또는 [^{3}H]-albumin은 약 400 μCi/kg의 단회 방사능 용량으로 수컷 랫트에 i.v. 투여, 조직 방사능은 24 ([^{3}H]- BeneFIX®) 또는 240 ([^{3}H]-rIX-FP, [^{3}H]-albumin)시간에 걸쳐 결정,
  - 결과는 [^{3}H]-rIX-FP 및 [^{3}H]-BeneFIX®의 제거가 주로 소변을 통해 생기는 것을 확인. 240시간 후, 방사능의 73%는 소변에서 회복되었고(낮은 분자 무게 성분과 관련됨), ≤5%는 대변에서 제거되었으며 약 20%는 조직에 남음.
  - [^{3}H]-rIX-FP 및 [^{3}H]-BeneFIX®의 조직 분포는 둘 다 부신, 비장, 폐, 간, 신장, 심근, 치주막, 코점막, 위벽 및 위장점막을 포함하여 혈관이 잘 발달되어 있는 조직 및/또는 배설 장기로 대부분 침투되며 이는 둘 모두 비슷함 즉, 알부민 융합에 비의존적으로 [^{3}H]-rIX-FP 및 [^{3}H]-BeneFIX®의 유사한 조직 분포 프로필을 제시.
  - [^{3}H]-알부민의 생물학적 분포는 골수와 간의 매우 낮은 초기 침투를 보이나 근육과 연결조직을 포함하여 전신에서 신속하고 균일한 분포를 보여 rIX-FP와 베네픽스주와 다름.

Table 1 ***Summary of urinary and faecal recoveries of radioactivity (%)***

Sample	Time (h)	rIX-FP	BeneFix®
Urine	0-8	13.45	11.68*
	8-24	26.44	39.31
	24-48	16.90	-
	48-240	16.07	-
	Subtotal	72.86	50.99
Faeces	0-24	0.92	8.93
	24-48	0.75	-
	48-240	2.58	-
	Subtotal	4.25	8.93
Cage wash	Subtotal	3.70	2.90
Total		80.81	62.82

*Urine collection for BeneFix® was from 0-6 hours



5.5. 약리에 대한 심사자의견

- rIX-FP는 기존 혈우병B 치료제(재조합 혈액응고9인자)와 유사하게 다양한 종의 동물(in vitro, in vivo 모두)에서 혈액응고시간을 감소시키고 지혈능이 있음을 확인함. 또한 기존 치료제보다 개선된 약동학을 확인함. 또한 심혈관계 및 호흡기계 안전성에 영향을 미치지 않음을 보였고 반복투여독성 시험을 통해 중추신경계 이상도 없음을 확인함. rIX-FP의 흡수, 분포시험을 통해 기존 치료제와 유사함을 확인.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험자료 총 5건, 1상 1건(완료), 1/2상 1건(완료), 2/3상(핵심) 1건(완료), 3상(소아) 1건(완료), 3b상 1건(진행 중) 제출

단계	시험#	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법
1상	2001 (완료)	약동학(pK), 용량증가 안전성	전향적, 공개, 다기관, 용량증가	-중증(FIX≤2%), 남성, ED≥150 PTP -25명(15~58세)	- 단회투여 - rIX-FP, IV, 25, 50, 75IU/kg - 이전 FIX(재조합 또는 혈장유래), IV, 50IU/kg * PK 50IU/kg data 분석
1/2상	2004 (완료)	안전성(AEs, 실험실검사,	전향적, 공개,	-중증(FIX≤2%) , 남성, ED≥150 PTP	* PK : rIX-FP, IV, 25IU/kg [예방]

단계	시험#	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법
		억제인자, 항체) 및 유효성, 약동학(pK),	다기관	-17명(13~46세) [PK]15명(15~46세)	- rIX-FP, IV, 15~35IU/kg(max 75IU/kg), 7일 간격 [필요시 치료] - rIX-FP, IV, ≥25IU/kg
2/3상 (Pivotal)	3001 (완료)	유효성 및 안전성(억제인자), 약동학(pK),	공개, 다기관, 수술하위그룹	-중증(FIX≤2%) , 남성, ED≥150 PTP -63명(12~61세) [PK] 57명 [수술] -4명(14~43세)	[7일 예방요법] - rIX-FP, IV, 35~50IU/kg(max 75IU/kg) [10일 예방요법] - rIX-FP, IV, 75IU/kg [14일 예방요법] - rIX-FP, IV, 75IU/kg [필요시 치료] - rIX-FP, IV, 35~50IU/kg(max 75IU/kg) * PK - rIX-FP, IV, 25, 50, 75IU/kg - 이전 FIX, IV, 50IU/kg *IMP(500,1000,2000IU)
3상 (Pediatric)	3002 (완료)	약동학(pK), 안전성(억제인자) 및 유효성	전향적, 공개, 다기관, 수술하위그룹	-중증(FIX≤2%) , 남성, ED≥50 PTP -27명(~10세 ; <6세 12명, 6~12미만 15명) [수술] -2명(8~9세)	[7일 예방요법] 또는 [필요시 치료] - rIX-FP, IV, 35~50IU/kg(max 75IU/kg) * PK - rIX-FP, IV, 50IU/kg - 이전 FIX, IV, 50IU/kg *IMP(250,500,1000,2000IU)
3b상 (Continuation)	3003 (진행중)	<주연구> 안전성(억제인자) <수술 연구> 유효성(수술 중 유효성)	전향적, 공개, 다기관, 수술하위그룹	-80명(2~63세)	[7일 예방요법] - rIX-FP, IV, 25~50IU/kg(max 50IU/kg) [10일 예방요법] - rIX-FP, IV, 50~ 75IU/kg(max 75IU/kg) [14일 예방요법] - rIX-FP, IV, 75IU/kg [21일 예방요법] - rIX-FP, IV, 100IU/kg [출혈시 치료] - rIX-FP, IV, 35IU/kg(max 75IU/kg) [수술(Surgery)] - rIX-FP, IV, 50~100IU/kg * PK - rIX-FP, IV, 50, 75, 100IU/kg

6.2. 임상약리시험

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

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
1상	2001 (완료)	약동학(pK), 용량증가 안전성	전향적, 공개, 다기관, 용량증가	-중증(FIX≤2%), 남성, ED≥150 PTP -25명(15~58세)	- 단회투여 - rIX-FP, IV, 25, 50, 75IU/kg - 이전 FIX(재조합 또는 혈장유래), IV, 50IU/kg * PK 50IU/kg data 분석	단회	**<1차 평가변수-안전성>** 이상반응 빈도, 중화항체 발생률 *접종 후 28일까지 **<2차 평가변수-PK>** PK 파라미터(IR, 반감기, AUC, CL 등) *접종 후 10일까지	• PK 파라미터요약 • 이상반응: 총 33건 -3명(12.0%) 4건의 AE는 rIX-FP와 연관있음(변비(1), 두통 및 열감(1), 주사부위홍반(1)) -가장 많은 보고 : 관절통(4명, 5건) -대부분 경증이나 복통 1건은 중등도 • 혈전형성능, 억제인자, 항체생성 없음

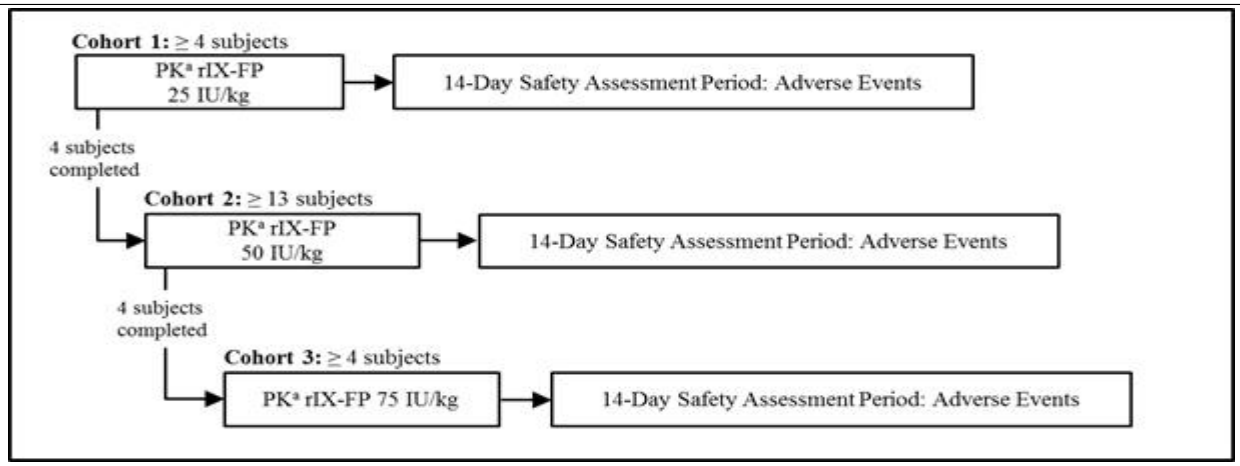
- 임상시험제목 : B형 혈우병 시험대상자들에서 재조합 제9응고인자 알부민 융합 단백질(rIX-FP)의 1/2상, 공개, 다기관, 안전성 및 유효성 시험(An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein(rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B)

- 시험목적
  - 일차 목적
    ◦rIX-FP의 정맥내(Iv) 투여의 안전성 평가
  - 이차 목적
    ◦체중 1kg당 rIX-FP 50 국제 단위(IU)의 단회 정맥내 용량을 투여한 후 약동학 파라미터 평가
  - 탐색적 목적
    ◦ 이전에 투여된 FIX의 50IU/kg을 단회 IV 투여한 후의 약동학 데이터와 rIX-FP 25 또는 75 IU/kg을 단회 IV 투여한 후의 약동학 데이터를 수집하고, rIX-FP 투여 후의 rIX-FP 항원 수준 측정

- 임상 디자인
  - 방법
    ◦용량 증량 안전성 평가 파트 (25, 50, 75IU/kg rIX-FP)
    ◦약동학 평가 파트 (25, 50, 75IU/kg rIX-FP 단회 투여)
    ◦이전에 투여된 FIX 약동학 평가 (rFIX 또는 pdFIX 50IU/kg)

  - 일차평가변수
    ◦안전성: AE, 내약성, 실험실 안전성 파라미터(혈액분석과 요분석), 활력 징후 측정치, 신체검사 소견, 바이러스 검사, rIX=FP 항체 발생 및 FIX 억제인자

  - 이차평가변수
    ◦약동학: 혈장 FIX 활성 측정치에 기초해 rIX-FP(25, 50, 75 IU/kg)와 이전 FIX 제품(50IU/kg) 정맥내 투여 후 평가



a 시험대상자의 이전 FIX 제품의 약동학도 rIX-FP 약동학 평가 전이나 후에 완료되었다. 약동학 평가 기간 사이에 최소 10일의 간격이 필요했다.

• 시험대상자수

Table 2. Subject Disposition and Analysis Populations (All Subjects)

	25 IU/kg rIX-FP n (%)	50 IU/kg rIX-FP n (%)	75 IU/kg rIX-FP n (%)	50 IU/kg FIX n (%)	Total n (%)
Subjects Enrolled	9	14	9	15	25
Analysis Populations					
Safety Population [1]	9 (100.0)	14 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)	25 (100.0)
PK Population [2]	7 (77.8)	13 (92.9)	8 (88.9)	12 (80.0)	22 (88.0)
Completed Study	9 (100.0)	14 (100.0)	9 (100.0)	15 (100.0)	25 (100.0)
Prematurely Discontinued from the Study	0	0	0	0	0
Subjects Treated Twice with rIX-FP [n (%)]	--	--	--	--	7 (28.0)
25 and 50 IU/kg	--	--	--	--	3 (12.0)
25 and 75 IU/kg	--	--	--	--	1 (4.0)
50 and 75 IU/kg	--	--	--	--	3 (12.0)

- 총 25명 등록(18세 미만은 1명(15세, 75IU/kg FIX-FP군))
- PK군 22명

• 시험결과 요약표

- 약동학 평가

◦약동학 요약

	rFIX-FP			rFIX	pdFIX
	25IU/kg (n=7)[a]	**50IU/kg (n=13)**	75IU/kg (n=8)	**50IU/kg (n=8)**	**50IU/kg (n=4)**
IR[b](IU/dL)/(IU/kg)	1.65.±0.1927	**1.376±0.2820**	1.084±0.1915	**0.945±0.2381**	**1.096±0.1977**
C_{max}IU/dL	41.1±5.3	69.3±13.0	82.0±14.3	47.3±11.9	54.8±9.9
AUC_{0-t}IU*h/dL	3534±938.4	3500±1315.7	8322±1633.2	1008±170.4	1205±277.2
AUC_{0-inf}IU*h/dL	4658±1397.5	7670±1601.2	9345±1849.2	1330±254.8	1503±396.1
CL[c], mL/h/kg	0.574±0.1897	**0.682±0.1525**	0.836±0.1610	**3.87±0.6675**	**3.56±1.1937**
Vss[c], dL/kg	0.856±0.2581	0.923±0.1517	1.20±0.2669	1.25±0.2726	0.975±1685
$t_{1/2}$, h	118.4±48.68	**100.2±19.86**	103.7±18.28	**22.4±4.03**	**19.6±2.71**
MRT, h	152.9±39.15	**138.2±21.52**	144.4±19.46	**32.8±6.17**	**28.3±4.11**

[a] AUC_{0-inf}, CL, Vss, $t_{1/2}$ 및 MRT의 경우 n=6

[b] 증분회복은 주사용량(IU/kg)당 주사후 30분 동안 나타난 최대 FIX 활성(IU/dL)이라고 정의

[c] 청소율과 Vss는 체중으로 정규화

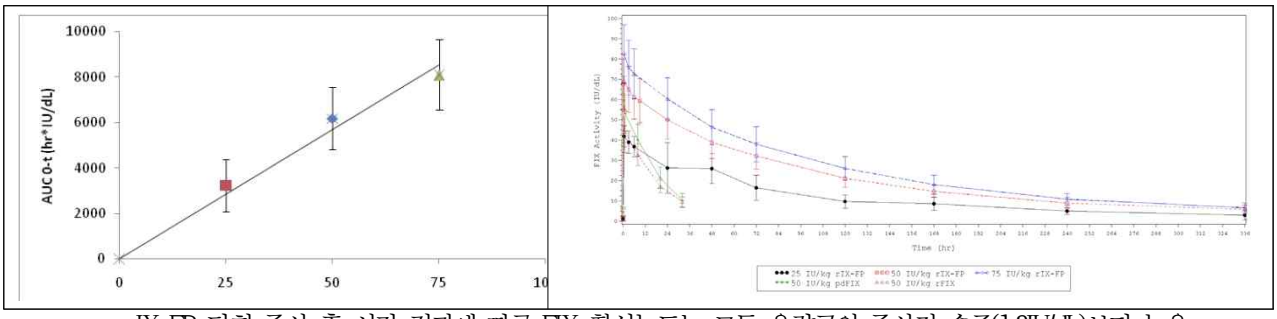
참고 : IR과 C_{max}는 보정한 값이고 그 외 값은 보정하지 않음.

rFIX(재조합 제제): Benefix(국내 허가 있음)

pdFIX(혈장유래 제제) : unknown, Immunine, Haemonine, Betafact, Mononine, Replinine,

: 50IU/kg 용량에 대한 rIX-FP와 이전 제제(rFIX, pdFIX)의 PK 비교결과 회복증분률(IR)은 1.38(IU/dL)/(IU/kg)로 rFIX보다 1.46배, pdFIX보다 1.26배 높고, 청소율(CL)은 rFIX보다 0.18배, pdFIX보다 0.19배로 현저히 감소하며 이에 따라 반감기($t_{1/2}$)는 100시간으로 rFIX보다 4.5배, pdFIX보다 5.1배 개선됨. AUC 또한 rFIX보다 5.8배, pdFIX보다 5.1배 증가.

: rIX-FP의 AUC(AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}), C_{max}는 검사된 용량 범위에서 용량에 비례하며 FIX활성-시간 프로필은 선형을 나타냄.



: rIX-FP 단회 주사 후 시간 경과에 따른 FIX 활성농도는 모든 용량군의 주사전 수준(1.3IU/dL)보다 높음

	주사 전(IU/dL)	7일(IU/dL)	10일(IU/dL)	14일(IU/dL)
25IU/kg	1.3	8.63	5.03	2.97
50IU/kg		14.7	8.89	5.86
75IU/kg		18.0	10.8	6.65

- 안전성 평가

◦9명이 25IU/kg, 14명이 50IU/kg, 9명이 75IU/kg의 rIX-FP를 투여하였으며, 25명 중 7명은 rIX-FP를 2회 투여하였음

◦treatment-related AE 3건은 변비(constipation)(25IU/kg), 경증두통 및 더운느낌(mild headache and feeling hot)(50IU/g), 주사부위 홍반(injection site erythema)(75IU/kg) 각각 1건씩이었음. 주사부위 홍반(injection site erythema) 1건은 주사부위 혈종(injection site hematoma)도 동반하였음

◦대부분의 AE의 중증도는 경증이었으며, 복통(abdominal pain) 1건만 중증이었고. 관련성은 없었음

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
1/2상	2004 (완료)	안전성(AEs, 실험실검사, 억제인자, 항체) 및 유효성, 약동학(pK),	전향적, 공개, 다기관	-중증(FIX≤2%), 남성, ED≥150 PTP -17명(13-46세) [PK]15명(15~46세)	* PK : rIX-FP, IV, 25IU/kg [예방] - rIX-FP, IV, 15~35IU/kg(max 75IU/kg), 7일 간격 [필요시 치료] - rIX-FP, IV, ≥25IU/kg	≥20주	**<1차 평가변수-안전성>** 이상반응, 실험실검사, 억제인자, 항체 **<2차 평가변수>** **-PK** AUC, 반감기, IR, 청소율, 출혈에피소드 수(PP군) **-유효성** 연간출혈률, 출혈에피소드 수(주사횟수, 지혈유효성)	• 안전성(이상반응) -총 14명(82.4%), 총 46건 -rIX-FP 관련 AE 없음 -가장 많은 보고 : 관절통(5명, 11건) -대부분 경증이나 3건(근육 연축, 관절통, 요골 골정, 2명)은 중등도 • 유효성 -연간출혈률(ABR) : 자연 출혈에 대한 예방군 ABR(중앙값[최소, 최대])은 1.1로 필요시 치료군(22.2[16.6~25.9])보다 작음. 또한 예방군 13명 중 6명(46.2%)은 자연출혈 없었음. -치료필요 출혈횟수 : 모든 출혈 에피소드의 대다수(89.4%)는 1회 주

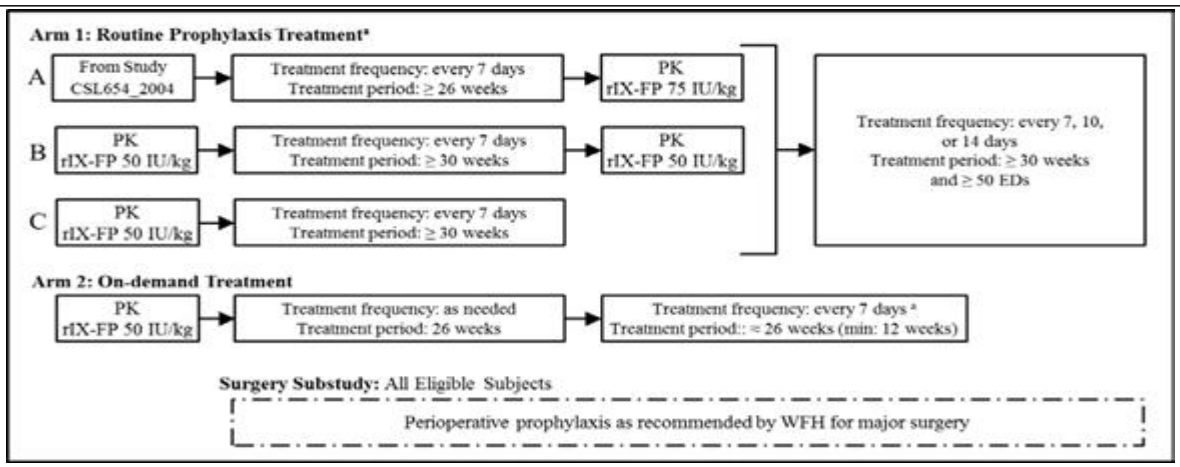
단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								사로 치료, 출혈 조절을 위해 2회 주사를 요하는 출혈 없었음. -지혈유효성 평가 : 시험자가 평가한 지혈유효성은 탁월(62.4%) 또는 우수(34.1%)이 96.5%. • pK -향상된 IR(1.45IU/dL)과 길어진 반감기(94.8시간)가 입증되어 더 긴 예방치료 간격이 가능
2/3상 (Pivotal)	3001 (완료)	유효성 및 안전성(억제인자), 약동학(pK),	공개, 다기관, 수술하위그룹	-중증(FIX≤2%), 남성, ED≥150 PTP -63명(12~61세) [PK] 57명 [수술] -4명(14~43세)	[7일 예방요법] - rIX-FP, IV, 35~50IU/kg(max 75IU/kg) [10일 예방요법] - rIX-FP, IV, 75IU/kg [14일 예방요법] - rIX-FP, IV, 75IU/kg [필요시 치료] - rIX-FP, IV, 35~50IU/kg(max 75IU/kg) * PK - rIX-FP, IV, 25, 50, 75IU/kg - 이전 FIX, IV, 50IU/kg *IMP(500,1000, 2000IU)		**<1차 평가변수-안전성>** 유효성(ABR) **<2차 평가변수>** 유효성(치료필요 출혈률, 지혈유효성) 일상예방요법의 유효성(출혈 에피소드) **<수술>** **-1차 평가변수** 수술 중 예방효과 평가 **-2차 평가변수** 혈액손실률 비교, 수혈 비교, 헤모글로빈 수치변화	• 안전성 -억제인자, 항체 없음 -이상반응 11건(모두 경증 혹은 중등도) 약물과 연관되었을 가능성 있음 • 유효성 -주 1회 예방치료와 필요시 치료 비교시 AsBr 유의한 감소 -평균 월간 소비량은 이전 FIX 제품의 소비량보다 적음 -총 358건의 출혈 에피소드 중 98.6%가 1회 또는 2회 주사로 치료 -수술 후 지혈 유효성은 탁월 또는 우수 • 약동학 -기존 제제보다 개선됨. IR은 1.3배, 반감기 4.7배 증가, 청소율 80% 감소 -25IU/kg 단회 투여후, 평균 FIX 활성은 제7일에 7.08IU/dL(주 1회 25IU/kg가 일부 시험대상자들에서는 일상 치료에 적절할 수 있음) -50IU/kg 단회 투여후, 평균 FIX 활성 수준 7일, 10일, 14일에 각각 13.76, 9.59,6.10IU/dL로 14일까지 또는 그 이상의 예방 치료 간격 가능함 보임
3상	3002	약동학(pK),	전향적,	-중증(FIX≤2	[7일		**<유효성>**	• 유효성

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
(Pediatric)	(완료)	안전성(억제인자) 및 유효성	공개, 다기관, 수술하위그룹	%), 남성, ED≥50 PTP -27명(~10세 ; <6세 12명, 6~12미만 15명) - [수술] -2명(8~9세)	예방요법] 또는 [필요시 치료] - rIX-FP, IV, 35~50IU/kg(max 75IU/kg) * PK - rIX-FP, IV, 50IU/kg - 이전 FIX, IV, 50IU/kg *IMP(250,500, 1000,2000IU)		ABR 치료필요 출혈률 지혈효과 평가 **<수술>** **-1차평가변수** 수술 중 예방효과 평가 **-2차평가변수** 혈액손실률 비교, 수혈 비교, 헤모글로빈 수치변화	-주 1회 또는 2회 주입지혈 치료 97.2% 유효성 보임. -2명, 2건의 수술에서 탁월 또는 우수로 지혈 유효성 평가 • 안전성 -SAE에 해당하는 억제인자 발생 없음. TEAE 없음.

6.3.2. 핵심임상시험

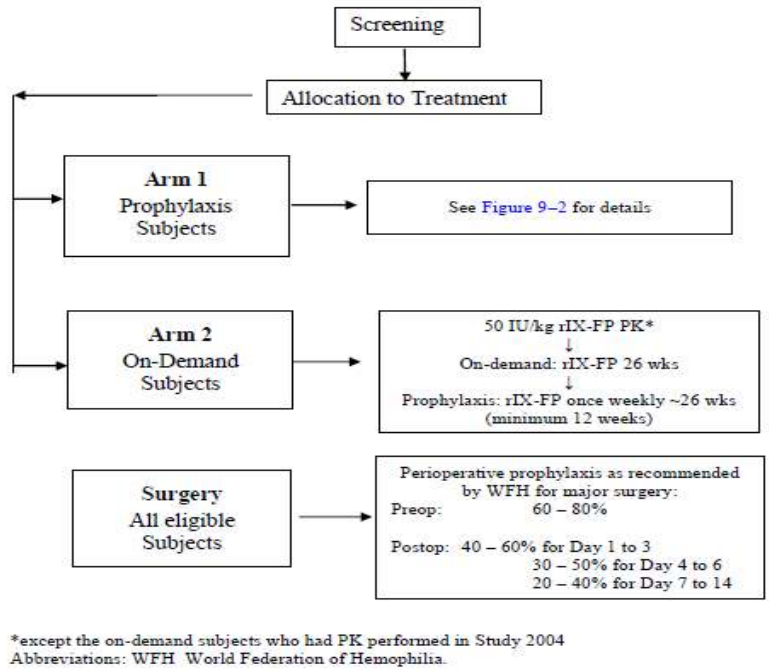
6.3.2.1. CSL654-3001 임상(12세 이상)

- 임상시험제목 : B형 혈우병 시험대상자들에서 재조합 제9응고인자 알부민 융합 단백질(rIX-FP)의 2/3상, 공개, 다기관, 안전성 및 유효성 시험(A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein(rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B)
- 시험목적
  - 일차 목적
    - ◦출혈예방(일상예방)의 유효성 평가와 FIX 억제제 생성 측면의 안전성 평가
    - ◦수술 하위군에 대해 출혈 및 예방 유효성 평가
  - 이차 목적
    - ◦rIX-FP 단회투여의 PK 평가
    - ◦출혈예방 및 치료의 임상반응 평가
    - ◦rIX-FP의 안전성 평가(이상반응과 rIX-FP의 항체 생성)
    - ◦수술예방 유효성 평가
    - ◦수술 하위군에 대해 수술 중/후의 안전성 평가
- 임상 디자인



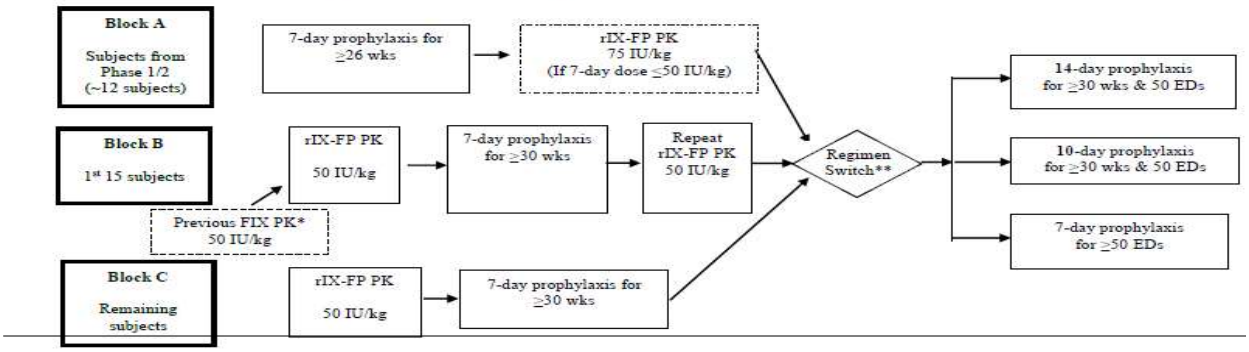
a 예방 치료 동안에 rIX-FP는 필요에 따라 출혈 에피소드를 치료하기 위한 필요시 치료로서 또는 예방 치료로서 투여될 수 있었다

Figure 9–1 Treatment Flow Diagram



*except the on-demand subjects who had PK performed in Study 2004
Abbreviations: WFH World Federation of Hemophilia.

Figure 9–2 Treatment Flow Diagram: Prophylaxis Subjects (Arm 1)



Abbreviations: ED exposure days.
* In subset of subjects who had not received rIX-FP in a previous study.
** See Section 9.4.5.1- Criteria for switching treatment regimen

- 방법
  - ◦예방치료군(치료군 1): 3개의 블록 중 하나로 층화됨; 블록A(시험 CSL654_2004를 완료한 예방 시험 대상자), 블록 B(CSL654_2004에 참여하지 않았던 처음 15명의 시험대상자), 블록 C(시험에 등록된 나머지 시험대상자)
  - ◦필요시 치료(치료군 2): 26주 동안 필요시 치료를 받았고, 그 후 약 26주(최소 12주) 동안 7일 예방 요법으로 전환하여 예방요법 동안의 ABR을 필요시 치료와 비교하였음
  - ◦약동학 평가(50IU/kg): CSL654_2004시험에서 약동학 평가를 수행했던 시험대상자를 제외한 나머지 모든 시험대상자에서 시험 시작시에 평가하였음. rIX-FP의 초기 용량 25IU/kg을 투여한 총 6명의 시험대상자에서는 rIX-FP의 25IU/kg의 약동학도 평가되었음
  - ◦수술 하위군: 시험 동안 비응급 수술을 요하는 시험대상자는 수술 하위시험에 등록
- 투여량
  - ◦예방치료군(치료군 1): 주1회 35 ~ 50IU/kg rIX-FP를 26~30주 동안 투여함. 그 후 기준을 충족하는 경우, 추가로 >30주 동안 75IU/kg rIX-FP용량의 10일 또는 14일 예방요법으로 전환할 수 있음. 28

일간의 예방 치료 기간에 자연 출혈을 최소 1회 경험한다면, 7일 치료 간격을 유지하면서 최대 용량 75IU/kg rIX-FP까지 증량 할 수 있으며, 임상 성과와 FIX 최저 수준에 기반해 용량을 감량할 수 있음. 주1회 <40IU/kg rIX-FP인 시험대상자는 14일 간격의 75IU/kg rIX-FP 용량으로 전환할 수 있음. 주1회 >40 ~ ≤50IU/kg rIX-FP인 시험대상자는 현재의 용량을 유지함. 14일 요법 또는 10일 요법을 받는 중인 시험대상자가 2개월 예방 치료 기간 동안 자연 출혈을 2회 경험했다면 치료 간격을 각각 10일, 7일로 단축할 수 있음

◦필요시 치료(치료군 2): 26주(최소 12주) 동안 필요시 치료 완료 또는 자연 출혈을 최소 12회 경험한 후, 35 ~ 50IU/kg rIX-FP의 7일 예방 요법으로 전환하여 나머지 기간 동안 7일 예방 치료 간격을 유지함. 처음 4주간의 예방 치료 동안, 7일 치료 간격을 유지하면서 용량을 최대 75IU/kg까지 증량할 수 있음

◦출혈 에피소드의 필요시 용량: 출혈 에피소드의 필요시 치료를 위해, 시험대상자의 약동학 데이터를 이용해 WHF가 권고한 출혈 에피소드 치료용 초기 용량을 계산하였고 최소 용량은 35IU/kg로 함

◦수술 용량: 수술 중 FIX 활성 수준을 60 ~ 80%로 증가시키기 위해 시험대상자의 개별 약동학 파라미터에 기초해 50 ~ 75IU/kg 범위에서 선택함. 수술 후에는 FIX활성 수준과 수술 유형에 따라 1일 ~ 14일까지 수술 후 용량이 투여됨

- 치료 지속 기간

◦28일 스크리닝 기간, 14일 약동학 기간(모든 시험대상자), 활성 치료 기간(예방 치료군 12 ~ 14개월, 필요시 치료군 12개월)

◦수술 하위시험: 약동학 기간(필요시), 1 ~ 14일 활성 치료 기간

- 유효성 평가변수

◦일차 유효성 평가변수 : 일상 예방 치료 기간과 비교해 필요시 치료 기간에 치료된 출혈 에피소드의 연간 자연출혈률(AsBR)(Arm 2)

- 안전성 평가변수

◦일차 안전성 평가변수 : FIX 억제인자 형성률

- 이차 평가변수

◦유효성 : 지혈을 달성하기 위한 주입 횟수, 출혈 에피소드 치료의 지혈 유효성에 대한 시험자의 종합 임상 평가, 배정된 예방 요법을 유지하면서 월간 소비된 rIX-FP, 치료 요법을 전환한 치료군1의 시험대상자들의 AsBR, 수술용 예방의 지혈 유효성에 대한 시험자의(또는 시험대상자의) 종합 임상 평가

◦약동학 : 50IU/kg 주입 후 30분의 IR(회복증분률(IU/mL)/(IU/kg)), 50IU/kg 단회투여의 반감기, AUC(AUC_{0-t}), CL(청소율)

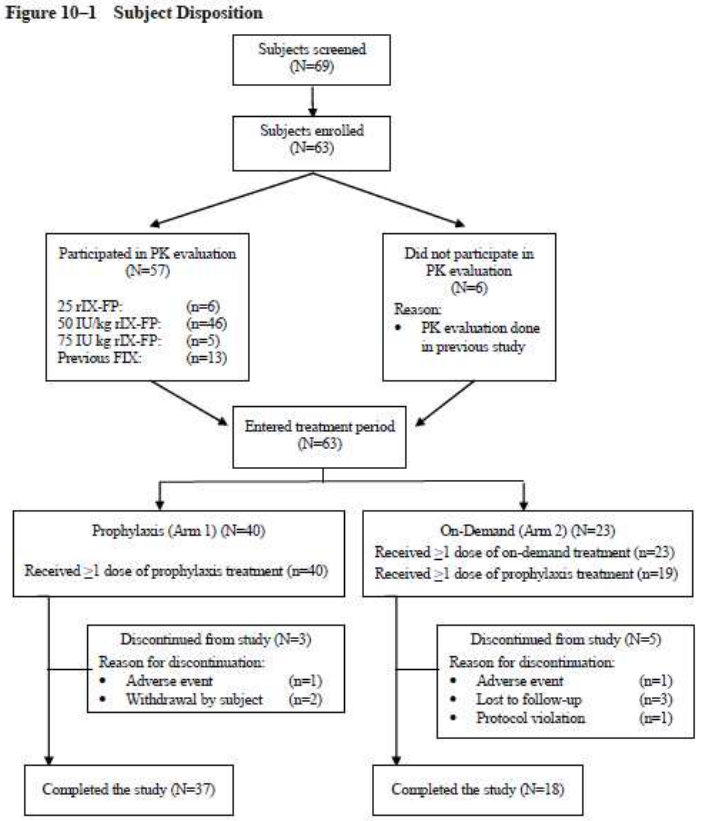
◦안전성 : rIX-FP 연관 이상반응(AE) 발생률, 항체 생성률

- 기타 평가변수

◦유효성: 마지막 투여부터 자연 출혈 에피소드 발생까지의 시간, 연간 출혈률(ABR), 이전의 FIX 치료와 비교해 일상 예방 치료의 rIX-FP의 월간 소비량

◦수술 하위시험: 수술 중 기간과 수술 후 기간에 rIX-FP와 유관한 AE 발생률, FIX 억제인자 발생률, rIX-FP 항체 발생률, 예상 실혈량과 수술 중 추정 실혈량 간의 비교, 예상 수혈 필요량과 실제 수혈 필요량 간의 비교, 베이스라인 대비 수술 중 및 수술 후 혈색소 수준의 변화

• 시험대상자수



- 총 60명(prophylaxis군 35명, on-demand 군 25명), surgical substudy 최소 5명 (undergoing 10 major surgeries) 계획
- 총 63명 등록, safety군 63명 efficacy군 63명(prophylaxis 40명, on-demand 23명)
- PP군 61명(prophylaxis 40명, on-demand 21명)
- PK군 57명(prophylaxis 34명, on-demand 23명)
- primary efficacy population 19명 (on-demand군)
- surgical substudy 4명(prophylaxis 3명, on-demand 1명)

• 인구학적 정보 및 기초 특성

- 모든 시험대상자는 남성이었고, 대다수(63명 중 52명, 82.5%)가 백인이었음. 시험대상자들의 평균 나이는 33세였음(최소, 최대: 12세, 61세). 7명은 <18세였고, 이 7명은 모두 예방 치료군(Arnm 1)에 등록.

- 본 임상시험 참여 전 시험대상자 치료 이력

예방 치료(Arm1)(n=40)		필요시 치료(Arm2)(n=23)	
일상예방	34명(85%)	일상예방	-
필요시 치료	5명(12.5%)	필요시 치료	17명(73.9%)
수술후 치료	1명(2.5%)	활동 전 예방	5명(21.7%)
시험참여 전 12개월 출혈 Mean(SD)	3.4(3.77)	시험참여 전 12개월 출혈 Mean(SD)	23.3(7.33)

• 시험결과

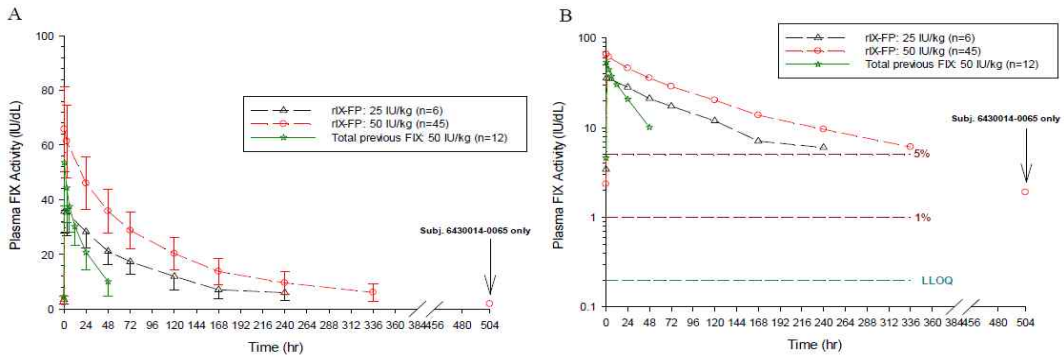
- 약동학 평가

◦25IU/kg 및 50IU/kg 단회 투여

Table 11–6 Summary of Baseline-Uncorrected FIX Activity Concentrations (IU/dL) at Selected Time Points Following a Single Infusion of 25 and 50 IU/kg rIX-FP and 50 IU/kg Previous FIX Product (PK Population)

	Day 1 (Predose)	Day 1 (30 minutes)	Day 2 (48 hours)	Day 7 (168 hours)	Day 10 (240 hours)	Day 14 (336 hours)
rIX-FP 25 IU/kg						
N	6	6	6	6	6	NA
Mean (SD)	3.43 (1.50)	35.73 (8.00)	21.12 (4.83)	7.08 (3.40)	6.02 (2.90)[a]	NA
Median	3.45	37.50	23.15	6.35	5.45	NA
Min, Max	1.5, 5.2	23.2, 46.9	12.9, 25.0	3.0, 12.1	2.2, 10.5	NA
rIX-FP 50 IU/kg						
N	45	45	40	44	38	35
Mean (SD)	2.35 (2.55)	65.81 (15.45)	35.82 (7.88)	13.76 (4.73)	9.59 (4.14)	6.10 (3.29)[a]
Median	1.80	64.30	35.90	13.45	10.20	5.30
Min, Max	0.0, 14.1	41.2, 125.4	22.1, 53.1	4.9, 24.5	3.4, 24.8	1.9, 19.7

Figure 11–2 Mean (SD) Baseline-Uncorrected Plasma FIX Activity-Time Profiles After Administration of Single Infusion of 25 and 50 IU/kg rIX-FP and 50 IU/kg Previous FIX Product (Linear and Semi-log Plots) (PK Population)



◦시간에 따른 FIX활성도

: 6개월(26주) 후 반복 PK 평가 결과, 시간에 따른 약동학 프로파일에 크게 차이 없어 PK가 시간의존적이지 않음. 또한 14일까지 FIX 활성을 5%이상 유지함.

Figure 11–3 Mean (SD) Baseline-Uncorrected Plasma FIX Activity-Time Profiles After Administration of rIX-FP at Week 26 (Linear and Semi-log Plots) (PK Population)

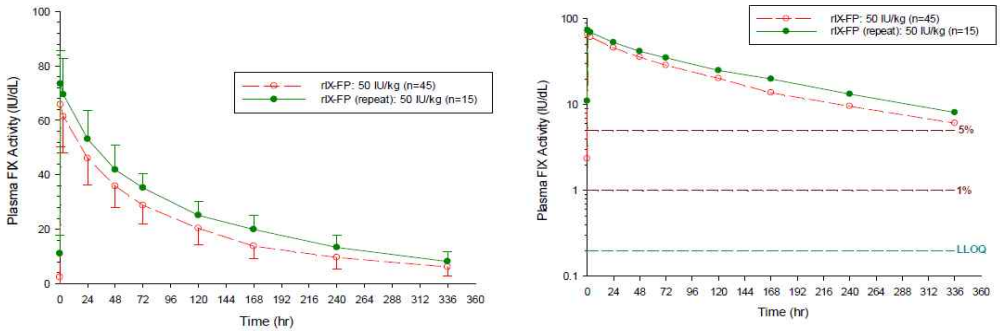


Table 2–9 Study 3001: Summary of Mean (CV%) FIX Activity PK Parameters Following Initial and Repeat Doses of 50 IU/kg rIX-FP (Adults 12 to ≤ 65 Years Old) (PK Population)

Parameter, Units	rIX-FP 50 IU/kg Initial PK (n = 14)[b]	rIX-FP 50 IU/kg Repeat PK[a] (n = 15)[c]
IR[d], (IU/dL)/(IU/kg)	1.28 (16.7)	1.40 (19.5)
C_{max}, IU/dL	64.7 (15.8)	71.0 (19.4)
AUC_{0-inf}, IU*h/dL	7904 (23)	9979 (25)
CL[e], mL/h/kg	0.666 (24.5)	NC
Vss[e], dL/kg	1.01 (17.4)	1.43 (23.8)
$t_{1/2}$, h	112 (15.1)	128 (26.8)
MRT, h	156 (15.2)	172 (25.7)
AR based on AUC	1.15 (13.1)	
LI	0.775 (12.3)	

Table 2–10 Study 3001: Summary of FIX Activity Concentrations (IU/dL) Over Time Following Initial and Repeat Doses of 50 IU/kg rIX-FP

	Day 1 (Predose)	Day 1 (30 min)	Day 2 (48 h)	Day 7 (168 h)	Day 10 (240 h)	Day 14 (336 h)
rIX-FP 50 IU/kg Initial PK						
n	14	14	14	14	14	13
Mean (SD)	3.40 (3.60)	67.5 (10.2)	36.9 (6.45)	15.9 (4.08)	10.7 (4.86)	7.62 (4.11)
Median	2.30	68.8	36.7	14.9	10.3	6.30
Min, Max	0.0, 14.1	49.0, 85.8	26.9, 48.6	10.6, 24.5	4.6, 24.8	4.0, 19.7
rIX-FP 50 IU/kg Repeat PK[a]						
n	15	15	14	15	14	14
Mean (SD)	11.1 (6.59)	73.4 (12.1)	41.9 (9.02)	19.9 (5.18)	13.3 (4.40)	8.13 (3.45)
Median	9.80	73.6	40.9	19.6	12.7	8.05
Min, Max	2.1, 27.4	53.9, 96.3	26.8, 60.6	10.8, 28.9	3.6, 22.7	2.0, 14.8

◦이전 FIX와 rIX-FP의 PK 프로파일 비교

: 이전 FIX와 비교하여 개선된 PK를 보임. 50IU/kg rIX-FP의 약동학 파라미터를 50IU/kg rFIX와 비교할 때, 평균 IR은 52% 더 높았고(1.27 vs 0.834[IU/d]/[IU/kg]), 평균반감기는 4.2배 더 길었고(102 vs 24.2시간), 평균 혈장 MRT는 4배 더 길었고(140 vs 35.3시간), 평균 혈장 AUC_{0-inf}는 5.1배 더 컸으며(7176 vs 1396IU*h/dL), 평균 CL은 81% 더 낮았다(0.769 vs 4.03 mL/h/kg)

: 50IU/kg rIX-FP의 약동학은 이전의 combined FIX(rFIX+pdFIX) 50IU/kg의 약동학에 비해 개선되었음. IR은 30% 더 높았고, 평균 혈장 FIX활성 말기 반감기는 4.7배 증가, 평균 혈장 체류 시간은 4.5배 증가 ,평균 혈장 AUC0-∞는 5.1배 증가, 혈장 청소율은 80% 감소하였음.

Table 11–7 Summary of Baseline Uncorrected FIX PK Parameters After Administration of rIX-FP and Previous FIX Product by Treatment and Dose (PK Population)

PK parameter (Unit)	rIX-FP			Previous FIX		
	25 IU/kg (N=6)	50 IU/kg [a] (N=46)	75 IU/kg[b] (N=5)	pdFIX 50 IU/kg (N=4)	rFIX 50 IU/kg (N=8)	Total (N=12)
	Mean (%CV)[c]			Mean (%CV)[c]		
IR (IU/dL)/(IU/kg)	1.43 (22.2)	1.31 (23.5)	1.20 (11.5)	1.30 (25.7)	0.961 (27.2)	1.07 (29.6)
C_{max} (IU/dL)	37.1 (23.6)	66.3 (23.0)	89.3 (11.7)	64.8 (25.7)	48.1 (27.0)	53.7 (29.5)
t_{max}[c] (h)	1.87 (0.580 - 3.08)	0.63 (0.450 - 3.20)	0.57 (0.520 – 0.580)	0.59 (0.500 - 0.670)	0.57 (0.500 – 0.700)	0.57 (0.500 – 0.700)
$AUC_{0-\infty}$ (IU*h/dL)	4253 (35.8)	7176 (29.5)	NC	1408 (27.0)	1396 (34.5)	1400 (30.5)
AUC_{last} (IU*h/dL)	3408 (28.6)	6305 (29.7)	NA	1214 (22.2)	1069 (29.1)	1118 (26.3)
AUC_{0-t} (IU*h/dL)	2942 (26.0)	4973 (22.9)	NA	1406 (26.9)	1377 (34.1)	1388 (30.2)
t½ (h)	90.0 (20.9)	101.7 (21.8)	NC	17.0 (20.3)	24.2 (19.7)	21.6 (25.5)
CL[d] (mL/h/kg)	0.665 (42.6)	0.769 (33.5)	NC	3.750 (26.4)	4.033 (38.2)	3.93 (33.5)
Vz[d] (dL/kg)	0.809 (22.9)	1.07 (24.7)	NC	0.89 (16.8)	1.33 (22.8)	1.17 (28.4)
Vss[d] (dL/kg)	0.831 (22.3)	1.03 (18.7)	NC	0.893 (17.9)	1.347 (23.0)	1.18 (29.0)
MRT (h)	133.7 (21.7)	140.4 (19.5)	NC	24.4 (16.1)	35.3 (20.6)	31.3 (26.1)

Table 11–8 Summary of Baseline Corrected FIX PK Parameters After Administration of rIX-FP and Previous FIX Product by Treatment and Dose (PK Population)

PK parameter (Unit)	rIX-FP			Previous FIX		
	25 IU/kg (N=6)	50 IU/kg[a] (N=46)	75 IU/kg[b] (N=5)	pdFIX 50 IU/kg (N=4)	rFIX 50 IU/kg (N=8)	Total (N=12)
	Mean (%CV)[c]			Mean (%CV)[c]		
IR (IU/dL)/(IU/kg)	1.29 (21.5)	1.27 (23.9)	1.04 (12.1)	1.27 (25.3)	0.834 (18.1)	0.980 (30.6)
C_{max} (IU/dL)	33.6 (22.9)	63.9 (23.4)	77.3 (12.4)	63.7 (25.3)	41.7 (18.0)	49.1 (30.5)
t_{max}[c] (h)	1.87 (0.580 - 3.08)	0.630 (0.450 - 3.20)	0.570 (0.520 – 0.580)	0.585 (0.500 – 0.670)	0.565 (0.500 – 0.700)	0.565 (0.500 – 0.700)
$AUC_{0-\infty}$ (IU*h/dL)	2854 (38.1)	6147 (28.3)	NC	1298 (24.9)	897 (24.6)	1031 (30.5)
AUC_{last} (IU*h/dL)	2564 (31.5)	5535 (28.7)	NA	1156 (22.5)	745 (20.8)	882 (31.0)
AUC_{0-t} (IU*h/dL)	2350 (27.0)	4580 (22.8)	NA	1298 (24.9)	893 (24.4)	1028 (30.5)
t½ (h)	60.2 (34.7)	85.9 (26.9)	NC	15.2 (9.2)	18.6 (31.1)	17.5 (28.3)
CL[d] (mL/h/kg)	0.990 (38.8)	0.887 (30.6)	NC	4.039 (24.9)	5.886 (24.3)	5.271 (29.4)
Vz[d] (dL/kg)	0.781 (21.8)	1.05 (27.6)	NC	0.874 (17.4)	1.551 (39.8)	1.33 (45.2)
Vss[d] (dL/kg)	0.800 (19.6)	1.01 (21.1)	NC	0.885 (18.3)	1.512 (27.2)	1.30 (35.2)
MRT (h)	88.9 (33.7)	119.3 (23.6)	NC	22.2 (8.1)	26.4 (25.8)	25.0 (23.5)

◦(종합) 50IU/kg rIX-FP는 이용 가능한 시판 FIX제품(pdFIX와 rFIX)보다 향상된 약동학 프로파일을 보였고, 최소 14일이라는 더 긴 일상 예방 치료 간격이 실현가능함을 보임.

- 유효성 평가

◦일상적 예방 : 1차 유효성 평가(Arm2에서 필요시 치료와 예방 치료의 연간 자연출혈률(AsBR) 비교)결과, 일상예방요법 전환 후 AsBR(중위수[Q1, Q]) 15.43[7.98, 17.96]에서 0.0[0.00, 0.96]으로 100% 출혈의 감소를 확인.

예방 투여 간격을 7일에서 10일이나 14일로 연장시, AsBR은 임상적으로 유의미하게 변하지 않음(AsBR 중위수[Q1, Q] : 7일 예방(0.00[0.00, 0.00]), 10일 예방(0.00[0.00, 0.00]), 14일 예방(0.00[0.00, 1.00])).

평균(SD) 월간 rIX-FP 소비량은 7일 간격에서 202.7(47.9)IU/kg에서 14일 간격에서 157.4(16.3)IU/kg로 14일 rIX-FP 치료 간격으로 일상적 예방 요법을 받은 치료군 1 시험대상자들(용량 범위 50~75IU/kg)의 월간 소비량은 그들의 이전 FIX 제품을 이용한 예방(평균[SD] 320.7[208.8]IU/kg에 비해 약 50% 감소.

Table 11–10 Annualized Spontaneous Bleeding Rate (Primary Efficacy Population)

	On-demand regimen (N=19)	Prophylaxis regimen (N=19)	Prophylaxis regimen/ on-demand regimen
Annualized spontaneous bleeding rate (bleeding episodes/year/subject)			
N	19	19	
Mean (SD)	14.57 (8.421)	0.73 (1.171)	
Median	15.43	0.00	
Q1, Q3	7.98, 17.96	0.00, 0.96	
Min, Max	2.0, 39.5	0.0, 4.2	
Percent reduction in AsBR with prophylaxis treatment (%)			
N			19
Mean (SD)			95.96 (5.539)
Median			100.00
Q1, Q3			90.53, 100.00
Min, Max			82.8, 100.0
P value[a]			<0.0001

Abbreviations: Max maximum; Min minimum; Q quartile; SD standard deviation.

[a] *P* value is based on a Wilcoxon signed-rank test of H_0: AsBR ratio (prophylaxis/on-demand) ≥0.50.

Source: Table 14.2.1.1.

Table 11–12 Annualized Spontaneous Bleeding Rate Compared Between 7-Day and >7-Day Prophylaxis Regimens (Efficacy Population)

	7-day regimen (N=26)	Extended regimen[a] (N=26)	7-day - extended regimen[a]
Annualized bleeding rate (bleeding episodes/year/subject)			
n	26	26	
Mean (SD)	0.23 (0.911)	0.85 (1.921)	
Median	0.00	0.00	
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.88	
Min, Max	0.0, 4.5	0.0, 7.3	
Mean difference (95% CI)[b]			-0.62 (-1.411, 0.163)
Number of bleeding episodes per year (95% CI)[c]	0.23 (0.054, 0.953)	0.70 (0.338, 1.435)	0.33 (0.073, 1.449)
Number of subjects with no bleeding episodes, n(%)	21 (80.8)	13 (50.0)	
Duration of treatment period (days) per subject			
n	26	26	
Mean (SD)	271.5 (93.81)	357.8 (130.53)	
Median	224.5	395.5	
Q1, Q3	210.0, 308.0	247.0, 445.0	
Min, Max	195, 521	114, 577	

Abbreviations: CI confidence interval; Max maximum; Min minimum; Q quartile; SD standard deviation.

Note: The table only includes subjects with at least 12 weeks of treatment on more than one regimen.

[a] Extended regimen refers to a 10-day or 14-day prophylaxis regimen.

[b] 95% CI is based on a t-test from matched pairs design.

[c] A Poisson distribution is assumed.

Table 11–13 Monthly consumption of rIX-FP During Routine Prophylaxis Compared to Previous FIX Product (Efficacy Population)

	Prophylaxis (Arm 1)			
	7-day regimen (N=40)	10-day regimen (N=7)	14-day regimen (N=21)	Previous FIX (N=40)
Number of subjects on routine prophylaxis treatment, n (%)	40 (100.0)	7 (100.0)	21 (100.0)	28 (70.0)
Prophylaxis dose administered per subject per month (IU/kg)				
n	40	7	21	28
Mean (SD)	202.679 (47.9217)	201.499 (42.5566)	157.439 (16.3435)	320.721 (208.7529)
Median	194.693	222.483	162.280	256.545
Q1, Q3	167.412, 215.043	149.029, 224.733	158.642, 164.214	208.714, 365.250
Min, Max	139.86, 321.52	131.57, 238.86	111.76, 179.12	65.22, 978.35

Abbreviations: FIX factor IX; Max maximum; Min minimum; Q quartile; rIX-FP recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin; SD standard deviation.

Note: Only subjects receiving rIX-FP prior to study entry are included.

Source: Table 14.2.4.5.

◦출혈 조절 및 예방 : 출혈 에피소드 98.6%는 1회 또는 2회 주입으로 성공적으로 치료되었고 지혈유효성은 94.2%가 탁월 또는 우수로 평가됨.

Table 11–15 Number of rIX-FP Infusions Required to Achieve Hemostasis (Efficacy Population)

		On-demand (Arm 2)		
	Prophylaxis (Arm 1) (N=40)	On-demand regimen (N=23)	Prophylaxis regimen (N=19)	Overall total (N=63)
Number of bleeding episodes	166	225	42	433
Number of bleeding episodes requiring treatment	101	220	37	358
Number of infusions required to achieve hemostasis, n (%)				
1 infusion	93 (92.1)	208 (94.5)	34 (91.9)	335 (93.6)
2 infusions	8 (7.9)	9 (4.1)	1 (2.7)	18 (5.0)
>2 infusions	0	3 (1.4)	2 (5.4)	5 (1.4)
1 or 2 infusions	101 (100.0)	217 (98.6)	35 (94.6)	353 (98.6)
Probability of success*	NC	98.6	94.6	98.6
95% CI for probability of success	NC	(94.3, 99.7)	(76.9, 98.9)	(96.2, 99.5)
Dose of rIX-FP used to treat bleeding episode (IU/kg)				
n	100	220	37	357
Mean (SD)	55.211 (14.2120)	44.155 (10.9805)	48.637 (15.7629)	47.717 (13.3855)
Median	51.709	38.784	48.854	46.730
Q1, Q3	48.761, 72.622	37.500, 50.500	37.500, 51.983	37.551, 53.042
Min, Max	24.40, 79.23	16.86, 82.01	13.31, 99.87	13.31, 99.87

Abbreviations: CI confidence interval; Max maximum; Min minimum; NC not calculated; Q quartile; rIX-FP recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin; SD standard deviation.

* Probability of success is derived from a repeated measures model (expressed as percentages) and is defined as the probability of achieving hemostasis with 1 or 2 infusions.

Source: Table 14.2.2.1.

Table 11–16 Investigator's Overall Clinical Assessment of Hemostatic Efficacy for the Treatment of Bleeding Episodes (Efficacy Population)

Bleeding Severity Assessment	Prophylaxis (Arm 1) (N=40) n (%)	On-demand (Arm 2) (N=23) n (%)	Total (N=63) n (%)
Minor/moderate bleeding episodes			
Number of bleeding episodes requiring treatment	101	257	358
Excellent	72 (71.3)	225 (87.5)	297 (83.0)
Good	21 (20.8)	19 (7.4)	40 (11.2)
Moderate	3 (3.0)	6 (2.3)	9 (2.5)
Poor/no response	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Missing	5 (5.0)	6 (2.3)	11 (3.1)

Source: Table 14.2.3.1.

◦수술 중 지혈유효성 : 총 4명이 총 6건의 수술을 받음, 모두 탁월 또는 우수로 지혈유효성 평가됨.

Table 11–17 Perioperative Hemostasis Response

		Assessment of Hemostasis Response					Estimated Actual Blood Loss (mL)	
Surgical Procedures	Subject Number	Wound closure (0 hr)	72 Hours/ Discharge[a]	EOS/ POD 14	Number of rIX-FP infusions Days 1-14 [b]	Blood Transfusions	Intra-operative	Post operative
Double Mastectomy Liposuction after sterile adrenalized saline solution - Under nipple incision and periareolar deepidermisation - Glandular resection and cutaneous envelope decrease	2500001-0055	Excellent	Excellent	Excellent	3 [c]	None	55	0
Installation of Left Knee total prosthesis with medial collateral ligament suture on anchor	2500001-0055	Excellent	Excellent	Excellent	7 [d]	None	500	610
Installation of Right Knee total prosthesis with medial collateral ligament suture on anchor	2500001-0055	Excellent	Excellent	Excellent	7	None	450	600
Ligature of stage IV hemorrhoidal prolapse. Hemorrhoidal ligation and rectopexy (Doppler - HAL RAR)	2500002-0063	Excellent	Excellent	Excellent	2	None	3	0
Wisdom tooth extraction (1)	3800025-0025	Excellent	Good	Excellent	4[e]	None [f]	-- [g]	-- [g]
Tooth extraction (Supernumerary #13 tooth)	7240009-0043	Excellent	-- [g]	Excellent	2	None	0	0

- 안전성 평가

◦억제인자(1차 안전성 평가변수), 항체(rIX-FP 또는 CHO 숙주세포 단백질에 대한 항체)의 발현은 보고되지 않음. 미리 정의된 성공기준(95% CI UL 10.65% 이하)이 달성됨.

◦사망자 없음. 중대이상반응(SAE)은 2명에서 2건(윤활막염과 후천성 간질 실어증) 있었으며 시험자 평가결과 rIX-FP와 관련 없음.

◦이상반응(AE) : 63명 중 55명(87.3%)가 총 364건의 AE 보고. 5명이 보고한 AE 11건(발진(5AE in same subject), 습진, 두통(2AE in same subject), 어지러움, 주사부위 혈종, 과민반응)은 rIFX-FP와 관련이 있었으며 모두 경증 또는 중등도였음. 가장 흔한 AE는 비인두염(16명, 38건), AE 의 대다수(364건 중 357건, 77명)는 경증 또는 중등도로 분류.

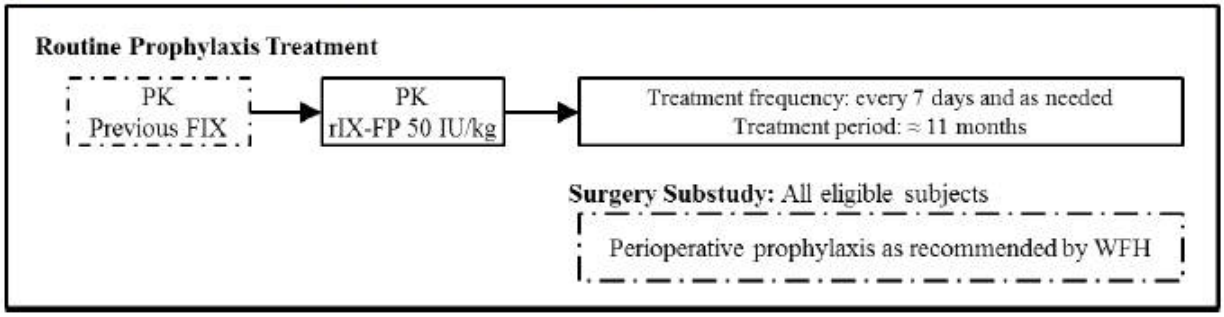
수술 하위그룹에서 4명이 AE 5건(위장관 손상, 수술적 통증, 빈혈, 치아우식(충치), 요로감염)

◦중도탈락으로 이어진 TEAE는 2명(headache, eczema / hypersensitivity)에서 있었음.

6.3.2.2. CSL654-3002 임상(12세 미만)

- 임상시험제목 : 이전에 치료받은 적 있는 B형 혈우병 소아들에서 제9응고인자를 알부민과 연결하는 재조합 융합 단백질(rIX-FP)의 3상, 개방, 다기관, 약동학, 안전성 및 유효성 시험(A Phase III Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Linking Coagulation Factor IX with Albumin Previously Treated Children with Hemophilia B)
- 시험목적
  - 일차 목적
    ◦rIX-FP 단회투여의 PK 평가
    ◦중증 혈우병B(FIX 활성 ≤2%)환자에서 FIX 억제인자 발생 측면의 안전성평가
  - 이차 목적
    ◦rIX-FP에 대한 항체 발생과 AEs 평가
    ◦출혈에피소드 예방에 대한 임상반응 평가
    ◦출혈에피소드 치료에 대한 임상반응 평가
- 임상디자인

Figure 2–3 Study 3002: Study Design



Abbreviations: PK, pharmacokinetics; rIX-FP, recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin; WFH, World Federation of Hemophilia.

-일상예방 : 35~50IU/kg(max. 75IU/kg), 주1회(7일간격)
-필요시 치료 : 35~50IU/kg(max. 75IU/kg)
* 용량의 증가 : 적어도 1회의 자발출혈 발생시 5~15IU/kg까지 용량증가가 가능(목표 최저 FIX 활성은 ~5%)

- 투여량
  ◦예방치료: 주1회 35~50IU/kg rIX-FP를 투여함. 돌발 출혈을 최소 1회 경험한다면, 7일 치료 간격을 유지하면서 투여 간격 사이의 최저 FIX 활성 수준을 >3~5%로 유지하는 것을 목표로, 최대 용량 75IU/kg rIX-FP까지 증량 할 수 있으며, 임상 성과와 FIX 최저 수준에 기반해 용량을 감량할 수 있음.
  ◦출혈 에피소드의 필요시 치료: 출혈 에피소드의 필요시 치료를 위해, 초기 용량 35~50IU/kg, 최대 75IU/kg까지 상향조정할 수 있음
  ◦수술 용량: 수술 중 FIX 활성 수준을 60~80%로 증가시키기 위해 시험대상자의 개별 약동학 파라미터에 기초해 투여함. 수술 후에는 FIX활성 수준과 수술 유형에 따라 3~7일간격의 추가 용량 처방 가능함
- 치료 지속 기간
  ◦1개월 미만의 스크리닝 기간, 14일 약동학 기간, 활성 치료 기간 11개월
- 1차 평가변수
  ◦약동학 : 50IU/kg rIX-FP의 IR, 반감기, $AUC_{0-t,}$ 청소율(CL)
  ◦안전성 : FIX 억제인자 발생률
- 2차 평가변수
  ◦안전성 : rIX-FP 관련 AEs 빈도, rIX-FP에 대한 항체 발생률
  ◦우효성 :
  ◦rIX-FP 소비량(월별 그리고 연별 주입 수 및 IU/kg, 출혈 당 IU/kg), 지혈을 달성하기 위해 rIX-FP 의 1회, 2회, 또는 >2회 주입이 필요했던 출혈 에피소드의 비율
- 기타 평가변수
  ◦출혈 에피소드 치료의 지혈 유효성에 대한 시험자의 종합 임상 평가
  ◦수술용 예방의 지혈 유효성에 대한 시험자의 종합 임상 평가(해당 시)
  ◦일상 예방 치료 기간의 연간 출혈률(ABR)
  ◦시험대상자와 그 부모/간병인이 평가한 삶의 질

- 시험대상자수
  - 총 22 ~ 24명(<6세, 6-<12세 각각 11 ~ 12명) 계획
  - 총 27명 등록(<6세 12명, 6-<12세 15명)
  - surgical substudy 2명(6-<12세) - tooth extraction

- 인구학적 정보 및 기초 특성
  - 모든시험대상자 남성, 대다수(26/27명, 96.3%)가 백인, 비히스패닉(25/27, 92.6%)평균 나이는 5.9세(1 ~ 10세). <6세는 3.2세(min, max: 1, 5), 12명, 6~<12세 8.1세(6, 10), 15명.

- target joint가 있는 시험대상자는 3명(<6세 2명, 6-<12세 1명)
- 시험시작 전 12개월 동안 출혈에피소드 평균 7.0회 경험, 두 연령군간 발생률은 비슷.

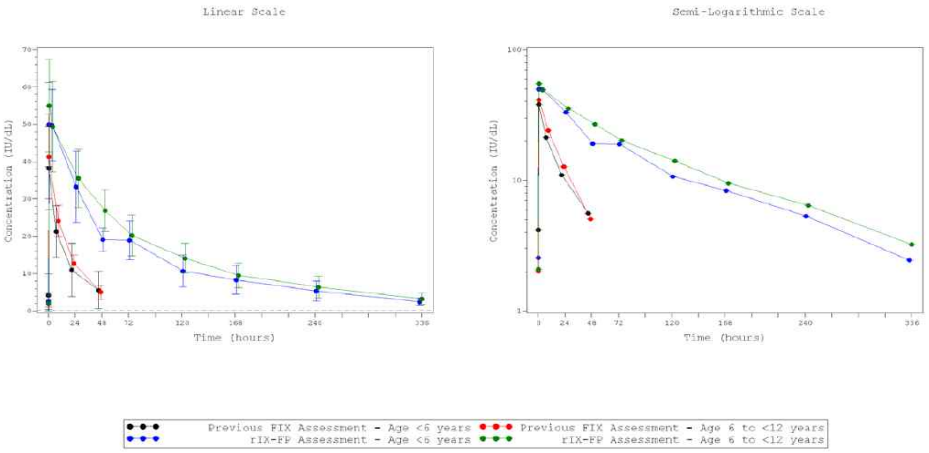
	<6세(n=12)	6~<12=15)	Total(n=27)
일상예방	11명(91.7%)	13명(86.7%)	24명(88.9%)
필요시 치료	1명(8.3%)	2명(13.3%)	3명(11.1%)

- 시험결과
  - 약동학 평가
    ◦rIX-FP(50IU/kg)의 약동학 프로파일은 이전 FIX 제품에 비해 향상됨. IR은 약 40% 더 높고, 반감기는 4.9배 더 길고, $AUC_{0\text{-}inf}$ 5.5배 더 크며, CL은 약 80% 더 낮음.

Table 2-11 **Study 3002: Summary of Mean (CV%) FIX Activity PK Parameters After 50 IU/kg Dose of rIX-FP and Previous FIX Product, Stratified by Age Group (PK Population)**

	rIX-FP 50 IU/kg			Previous FIX 50 IU/kg		
Parameter, Unit	0 to < 6 years (n = 12)[a]	6 to < 12 years (n = 15)[b]	Total (n = 27)[c]	0 to < 6 years (n = 8)[d]	6 to < 12 years (n = 9)	Total (n = 17)[e]
IR[f], (IU/dL)/(IU/kg)	0.951 (21.5)	1.06 (22.6)	1.01 (22.5)	0.676 (20.7)	0.793 (29.3)	0.738 (26.8)
C_{max}, IU/dL	48.3 (19.0)	52.9 (23.2)	50.9 (21.8)	34.0 (21.4)	39.3 (30.2)	36.8 (27.3)
$AUC_{0\text{-}inf}$, IU*h/dL	4583 (33)	5123 (31)	4894 (32)	886 (70)	890 (21)	888 (47)
CL[g], mL/h/kg	1.18 (27.8)	1.06 (28.5)	1.11 (28.2)	7.16 (39.0)	5.81 (23.7)	6.40 (33.5)
Vss[g], dL/kg	1.42 (24.1)	1.32 (19.7)	1.36 (21.8)	1.77 (24.8)	1.43 (20.5)	1.58 (24.7)
$t_{1/2}$, h	89.6 (12.5)	92.8 (20.5)	91.4 (17.5)	19.9 (40.3)	17.7 (25.6)	18.6 (33.0)
MRT, h	123 (14.2)	129 (19.0)	126 (17.1)	27.7 (40.9)	25.2 (21.2)	26.3 (31.4)

Figure 11–1 **Mean (SD) Baseline-Uncorrected Plasma FIX Activity-Time Profiles After Administration of 50 IU/kg rIX-FP and Previous FIX Product – Stratified by Age Group (Linear and Semi-Log Plot) (PK Population)**



- 유효성 평가
  ◦출혈 조절 및 예방
  : 출혈 에피소드 97.2%는 1회 또는 2회 주입으로 성공적으로 치료됨. 성공 확률 97.2%[95% CI: 92.0, 99.0%]였고, 출혈 에피소드의 88.7%는 1회 주입으로 치료되었음.
  : 3/106은 >2회 주입이 필요하였으며 모두 6-<12세 대상자였고, minor/moderate의 중증도로 joint에 발생하였으며 2명은 traumatic, 1명은 spontaneous BE였음
  : 시험자의 지혈유효성 평가는 excellent 75.0%(78/104), good 21.2%(22/104)으로 평가됨. moderate로 평가된 대상자는 1명이었고, 6-<12세군이었으며, traumatic, tongue BE였고 1회 주입으로 치료되었음.
  : major BE 2건은 1명의 대상자에서 있었으며, <6세였고 2건 모두 traumatic, hip

BE이었으며, good으로 평가되었음.

: 2 iliopsoas BE(장요근 출혈)가 2명의 대상자(<6세, 6-<12세)에서 발생하였으며, 1회 주입으로 지혈되었음

: BE 치료위해 사용된 평균 최초 용량은 48(11.1)IU/kg이었음(<6세 49(13.1)IU/kg, 6-<12세 47(9.4)IU/kg)

Table 11-9 Number of rIX-FP Infusions Required to Achieve Hemostasis (Efficacy Population)

	Age <6 years (N=12)	Age 6 to <12 years (N=15)	Total (N=27)
Number of bleeding episodes	62	64	126
Number of bleeding episodes requiring treatment	45	61	106
Number of infusions required to achieve hemostasis, n (%)			
1 infusion	40 (88.9)	54 (88.5)	94 (88.7)
2 infusions	5 (11.1)	4 (6.6)	9 (8.5)
>2 infusions	0	3 (4.9)	3 (2.8)
1 or 2 infusions[a]	45 (100.0)	58 (95.1)	103 (97.2)
Probability of success[b]	NC	95.1	97.2
95% CI for probability of success	NC	(86.7, 98.3)	(92.0, 99.0)

Abbreviations: CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; NC = not calculable; Q = quartile; rIX-FP = recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin.

[a] Success = bleeding event was successfully treated with 1 or 2 infusions; failure = more than 2 infusions were required to treat the bleed.

[b] Probability of success is derived from a repeated measures model (expressed as percentages) and is defined as the probability of achieving hemostasis with 1 or 2 infusions.

Source: Table 14.2.2.1.

Table 11-10 Investigator's Overall Clinical Assessment of Hemostatic Efficacy for the Treatment of Bleeding Episodes (Efficacy Population)

Bleeding Severity Assessment	Age <6 years (N=12)	Age 6 to <12 years (N=15)	Total (N=27)
Minor/moderate bleeding episodes			
Number of bleeding episodes requiring treatment	43	61	104
n (%)[a]			
Excellent	36 (83.7)	42 (68.9)	78 (75.0)
Good	6 (14.0)	16 (26.2)	22 (21.2)
Moderate	0	1 (1.6)	1 (1.0)
Poor/no response	0	0	0
Missing	1 (2.3)	2 (3.3)	3 (2.9)
Major bleeding episodes			
Number of bleeding episodes requiring treatment	2	0	2
n (%)[a]			
Excellent	0	0	0
Good	2 (100.0)	0	2 (100.0)
Moderate	0	0	0
Poor/no response	0	0	0
Missing	0	0	0

[a] n (%) corresponds to the number and percentage of bleeding episodes; percentages are based on the number of bleeding episodes requiring treatment.

Source: Table 14.2.4.1.

◦일상적 예방 : 일상예방요법으로 자연출혈을 경험하지 않은 시험대상자는 51.9%(14/27명). 월간 평균 예방 주사 횟수는 4.31회. 주간 소비량(평균(SD))을 시험 참여 전 일상예방과 비교시 107.1(93.3)에서 47.2(9.5)로 감소하였고 이는 주입 간격이 늘어난 것이 영향을 미친 것으로 보임.

Table 11-2 Weekly Consumption and Treatment Interval for Routine Prophylaxis Prior to Study Entry (Safety Population)

	Age <6 years (N=12)	Age 6 to <12 years (N=15)	Total (N=27)
n	11	13	24
Weekly Consumption			
Mean (SD)	138.667 (123.8274)	80.339 (47.2500)	107.073 (93.3422)
Median	100.000	60.000	86.000
Q1, Q3	60.000, 150.000	43.080, 100.000	50.500, 136.667
Min, Max	50.000, 490.00	35.00, 182.00	35.00, 490.00
Prophylaxis treatment interval			
2 times per week	8	7	15
3 times per week	0	2	2
Every 3 days	1	1	2
Every other day	1	0	1
Every week	1	3	4

Table 11-8 Consumption of rIX-FP During Routine Prophylaxis (Efficacy Population)

	Age <6 years (N=12)	Age 6 to <12 years (N=15)	Total (N=27)
Number of subjects on routine prophylaxis treatment, n (%)	12 (100.0)	15 (100.0)	27 (100.0)
Total number of prophylaxis infusions during study	571	900	1471
Number of prophylaxis infusions per month			
n	12	15	27
Mean (SD)	4.32 (0.100)	4.29 (0.127)	4.31 (0.114)
Median	4.34	4.34	4.34
Q1, Q3	4.24, 4.42	4.26, 4.34	4.25, 4.38
Min, Max	4.2, 4.4	3.9, 4.4	3.9, 4.4
Weekly prophylaxis dose (IU/kg)			
n	12	15	27
Mean (SD)	49.105 (10.2078)	45.609 (8.8703)	47.163 (9.4650)
Median	48.785	42.590	45.713
Q1, Q3	44.780, 56.215	40.398, 50.968	40.636, 55.778
Min, Max	29.07, 69.23	30.88, 60.91	29.07, 69.23
Total prophylaxis dose per month (IU/kg)			
n	12	15	27
Mean (SD)	213.517 (44.3848)	198.314 (38.5693)	205.071 (41.1550)
Median	212.123	185.188	198.767
Q1, Q3	194.710, 244.430	175.654, 221.616	176.690, 242.530
Min, Max	126.39, 301.02	134.26, 264.84	126.39, 301.02

Total prophylaxis dose per year (IU/kg)			
n	12	15	27
Mean (SD)	2562.200 (532.6176)	2379.773 (462.8311)	2460.852 (493.8598)
Median	2545.472	2222.253	2385.208
Q1, Q3	2336.523, 2933.166	2107.843, 2659.389	2120.278, 2910.356
Min, Max	1516.70, 3612.27	1611.08, 3178.11	1516.70, 3612.27
Total prophylaxis dose per infusion (IU/kg)			
n	571	900	1471
Mean (SD)	49.030 (11.1418)	45.179 (8.9768)	46.674 (10.0469)
Median	49.876	43.253	45.957
Q1, Q3	44.333, 54.205	39.895, 50.000	40.000, 51.010
Min, Max	15.06, 77.48	26.03, 66.87	15.06, 77.48

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; Q = quartile; rIX-FP = recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin; SD = standard deviation.
Source: Table 14.2.1.1.

◦수술 중 지혈유효성 : 총 2명이 총 2건의 수술을 받음(둘 다 발치), 모두 탁월 또는 우수로 지혈 유효성 평가됨. 수술과 관련한 총 소비량(중위수[Q1, Q3])은 130IU/kg(81, 180)임.

- 삶의 질 평가

◦2명에서 2건(extraction of teeth) 시행되었으며, 모두 excellent or good으로 평가됨

- 안전성 평가

◦평균(SD) 시험 지속시간은 13.1(2.54)개월(범위 9~18개월)이었으며, <6세 11.4(1.31, 9~14)개월, 6-<12세 14.4(2.54, 11~18)개월이었음. 평균(SD) 노출일(ED)은 61.9(12.63, 42~94)ED였고, <6세 55.3(8.88, 42~78)ED, 6-<12세 67.3(12.87, 51~94)ED였음. 25/27(92.6%)은 >50ED였으며, <6세 10/12(83.3%), 6-<12세 15/15(100%)였음.

◦억제인자(1차 평가변수), rIX-FP에 대한 항체, CHO숙주세포 단백질에 대한 항체의 발현은 보고되지 않음.

◦모든 TEAE는 시험자가 평가하기에 rIX-FP와 관련 없으며, 시험약 중단으로 이어진 TEAE는 없음. 사망은 없음. 혈전색전 TEAE는 없었고, 과민성 TEAE도 없음.

◦중대 이상반응(SAE) : 27명 중 4명(14.8%)이 총 6건의 SAE 보고(관절통 2건, 상완골절, 두부 손상, 사타구니 통증, 혀 손상). 경증 내지 중등도이며 시험자 평가결과 rIX-FP 관련 AE 없음.

◦이상반응(AE)

: 27명 중 26명(96.3%)이 총 152건의 AE 보고, 가장 흔한 AE는 발열(9명, 14건), AE 의 대다수(152건 중 126건, 24명)는 경증으로 분류. 중등도 AE 23건이 11명에게서, 중증 AE 3건이 2명에게서 보고.

: 수술 하위그룹에서 보고된 이상반응 없음

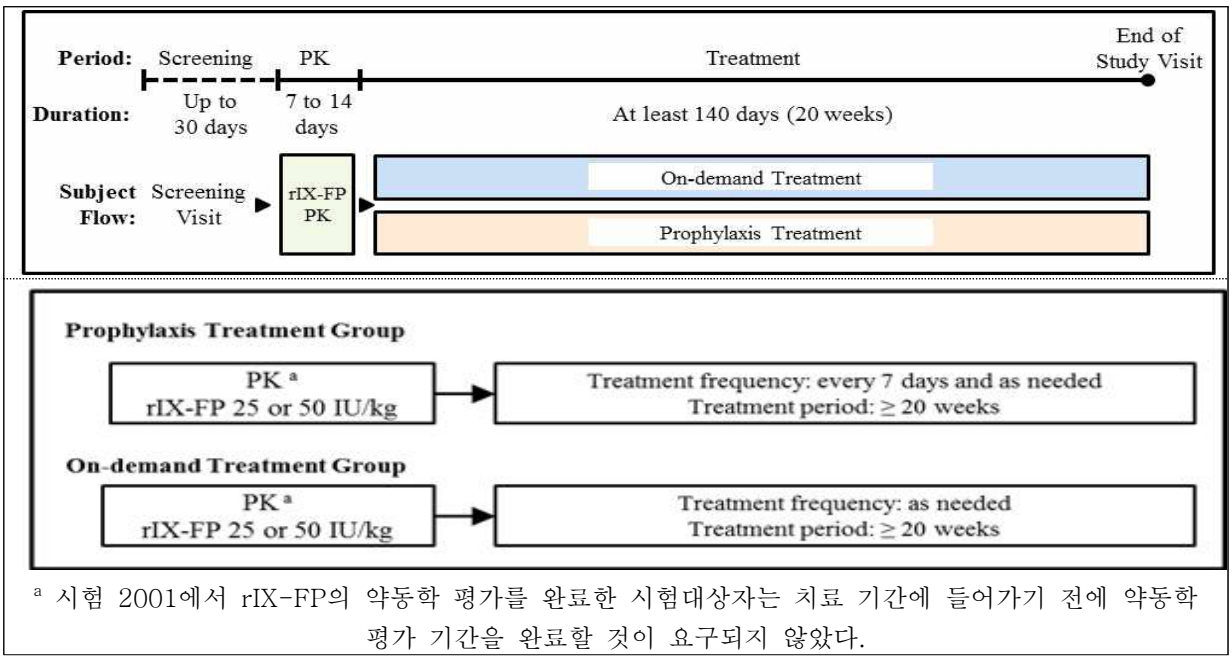
Table 12-2 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)

	Total (N=27) n (%) of subjects	Number of events
Any TEAEs	26 (96.3)	152
Any TEAEs leading to study drug withdrawal	0	0
TEAE severity		
Mild	24 (88.9)	126
Moderate	11 (40.7)	23
Severe	2 (7.4)	3
TEAE relationship to study drug		
Related	0	0
Not related	26 (96.3)	152
Any serious TEAE	4 (14.8)	6
TEAE outcome		
Not recovered or not resolved	7 (25.9)	7
Recovered or resolved	26 (96.3)	144
Recovering or resolving	1 (3.7)	1

6.3.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

6.3.3.1. CSL2004

- 임상시험제목 : B형 혈우병 시험대상자들에서 재조합 제9응고인자 알부민 융합 단백질(rIX-FP)의 1/2상, 공개, 다기관, 안전성 및 유효성 시험(A Phase 1/2 Opem-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein(rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B)
- 시험목적
  - 일차 목적
    - ◦rIX-FP의 정맥내(iv) 투여의 안전성 평가
  - 이차 목적
    - ◦rIX-FP의 약동학 평가
    - ◦출혈 에피소드 예방과 관련하여 rIX-FP를 이용한 일상 예방의 임상 반응 평가
- 임상시험 디자인



[a] 시험 2001에서 rIX-FP의 약동학 평가를 완료한 시험대상자는 치료 기간에 들어가기 전에 약동학 평가 기간을 완료할 것이 요구되지 않았다.

- PK : 25IU/kg, 단회 iv.
- 예방군 : 7일 간격, 15~35IU/kg(max. 75IU/kg, 최저 FIX 활성을 >1%이상 유지하기 위해)
- 필요시 치료군 : ≥25IU/kg

● 시험결과

- 약동학 평가

◦25IU/kg 단회 투여 후 PK

Table 11.4 Duration of FIX activity in Plasma of 25 IU/kg rIX-FP

	Day 1 (Predose)	Day 1 (30 minutes)	Day 7 (168 h)	Day 10 (240 h)	Day 14 (336 h)
N	13	13	13	13	3
Mean (SD)	1.83 (1.32)	37.95 (3.91)	5.58 (0.99)	3.88 (1.02)	2.90 (0.46)
Median	1.7	37	5.6	3.8	3
Min, Max	0.1, 4.1	32.6, 44.7	3.1, 7.2	2.1, 6.2	2.4, 3.3

Table 1 Pharmacokinetic Parameters of Baseline-uncorrected FIX Activity Following a Single Infusion of rIX-FP (25 IU/kg)

Parameter	Prophylaxis Treatment Group (n = 10)	On-demand Treatment Group (n = 3)	Overall (n = 13)
C_{max}, IU/dL			
Mean (CV, %)	39.2 (9.1)	33.9 (5.4)	37.9 (10.3)
Geometric mean	39.0	33.9	37.8
Min, Max	33.3, 44.7	32.6, 36.0	32.6, 44.7
T_{max}, h			
Mean (CV, %)	0.530 (9.5)	0.511 (3.7)	0.526 (8.4)
Median	0.517	0.5	0.517
Min, Max	0.50, 0.68	0.50, 0.53	0.50, 0.68
AUC_{0-t}, h*IU/dL			
Mean (CV, %)	2932 (11.3)	2975 (12.4)	2942 (11.1)
Geometric mean	2915	2960	2925
Min, Max	2344, 3320	2745, 3415	2344, 3415
AUC_{0-inf}, h*IU/dL			
Mean (CV, %)	3364 (13.5)	3581 (10.5)	3414 (12.8)
Geometric mean	3338	3568	3390
Min, Max	2512, 3971	3187, 3914	2512, 3971
CL, mL/h/kg			
Mean (CV, %)	0.756 (14.0)	0.702 (10.6)	0.744 (13.2)
Geometric mean	0.749	0.699	0.738
Min, Max	0.63, 1.01	0.64, 0.78	0.63, 1.01
Vz (dL/kg)			
Mean (CV, %)	0.857 (21.4)	1.46 (39.3)	0.997 (33.6)
Geometric mean	0.839	1.39	0.944
Min, Max	0.62, 1.16	0.96, 2.05	0.62, 2.05
$t_{1/2}$ (h)			
Mean (CV, %)	79.9 (25.2)	145 (37.1)	94.8 (37.5)
Geometric mean	77.7	138	88.7
Min, Max	55.3, 128	105, 207	55.3, 207
$IR_{0-30\ min}$, IU/dL/IU/kg			
Mean (CV, %)	1.57 (9.6)	1.36 (5.6)	1.52 (10.6)
Geometric mean	1.56	1.36	1.51
Min, Max	1.32, 1.79	1.30, 1.45	1.30, 1.79

- 유효성 평가

◦필요시 치료 대비 예방요법의 연간출혈율(AsBR)이 크게 감소하였으며 치료 지혈유효성 평가 결과 탁월과 우수가 96.5%임.

◦예방치료군과 필요시 치료군의 모든 시험대상자에서(n=17) 치료를 요하는 모든 출혈 에피소드는 rIX-FP의 1회 또는 2회 주입으로 성공적으로 치료되었음

◦perioperative prophylaxis를 요하는 수술은 없었음. 1건의 minor surgery(mole removal)은 post surgery로 투여되었음

평가변수		예방(n=13)	필요시 치료(n=4)
연간출혈율(AsBR) (median[min, max])	FAS	1.1[0.0, 4.5]	22.2[16.6, 25.9]
	PP	1.1[0.0, 4.5]	24.7[23.6, 25.9]
주입횟수 (mean±SD)	FAS	1.1±0.31	
		1회 주사 : 76/85(89.4%), 2회 주사 9/85(10.6%)* (*자가평가 없는 출혈에피소드 포함)	
	PP	1.1±0.32	
		1회 주사 : 60/68(88.2%), 2회 주사 8/68(11.8%)	
주입량(IU/kg) (mean±SD)	FAS	50.9±29.5	
	PP	56.1±30.4	

지혈유효성(%)	Excellence	Good	Moderate	None
	62.4%(53/85)	34.1%(29/85)	3.5%(3/85)	0%(0/85)

Table 11.5 Annualized Bleeding Rate: Total, Spontaneous and Traumatic Bleeding Episodes

	Prophylaxis Treatment Group (n = 13)	On-demand Treatment Group (n = 4)
Total bleeding episodes, bleeds/year		
Mean	4.4 (4.7)	26.8 (2.7)
Median	2.3	26.9
Min, Max	0.0, 14.0	23.6, 29.9
Spontaneous bleeding episodes, bleeds/year		
Mean (SD)	1.3 (1.5)	21.7 (4.0)
Median	1.1	22.2
Min, Max	0.0, 4.5	16.6, 25.9
Traumatic bleeding episodes, bleeds/year		
Mean	3.1 (3.9)	5.1 (6.4)
Median	2.3	3.5
Min, Max	0.0, 12.7	0.0, 13.3

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

Table 11.6 Bleeding Episodes: Prophylaxis rIX-FP Treatment versus Previous On-demand Treatment [a]

	Prophylaxis Treatment (n = 3)	Previous On-demand Treatment (n = 3)
Total bleeding episodes, bleeds/year		
Mean	7.3 (7.0)	43.3 (11.6)
Median	7.9	50.0
Min, Max	0.0, 14.0	30, 50
Spontaneous bleeding episodes, bleeds/year		
Mean (SD)	1.6 (1.7)	31.7 (15.3)
Median	1.3	35.0
Min, Max	0.0, 3.4	15, 45
Traumatic bleeding episodes, bleeds/year		
Mean	5.8 (6.5)	11.7 (5.8)
Median	4.5	15.0
Min, Max	0.0, 12.7	5, 15

Table 11.8 Investigator's Assessment of Hemostatic Efficacy for Treatment of Minor and Moderate Bleeding Episodes (Efficacy Population)

	Time after start of bleeding episode			
	< 4 hours	≥ 4 hours and < 8 hours	≥ 8 hours and < 16 hours	≥ 16 hours
Subjects assessed, n	11	6	5	2
Bleeding episodes assessed, n	58	13	9	5
Assessment, n (%) [a]				
Excellent	44 (75.9)	5 (38.5)	2 (22.2)	2 (40.0)
Good	14 (24.1)	8 (61.5)	5 (55.6)	2 (40.0)
Moderate	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)	1 (20.0)
None	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

[a] Percentages for assessments are based on the total number of bleeding episodes assessed.
Source: Table 14.2.4.4.

Table 11.9 Dose of rIX-FP Prescribed for On-demand Treatment at the Beginning and End of the Treatment Period

	Treatment Group [a]		
	Prophylaxis N = 13	On demand N = 4	Total N = 17
Initial prescribed dose			
Mean (SD)	34.3 (1.7)	30.0 (0.0)	33.3 (2.4)
Median	35.0	30.0	35.0
Min, Max	30.0, 35.0	30.0, 30.0	30.0, 35.0
Final prescribed dose			
Mean (SD)	61.9 (11.5)	28.3 (2.5)	57.4 (15.9)
Median	60.0	28.3	55.0
Min, Max	50.0, 75.0	26.5, 30.0	26.5, 75.0
Actual dose administered			
Mean (SD)	66.7 (31.0)	31.3 (8.2)	50.9 (29.5)
Median	59.2	30.0	45.5
Min, Max	30.8, 151.1	19.9, 68.6	19.9, 151.1

Max = maximum; Min = minimum; rIX-FP = recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin; SD = standard deviation

- 약동학 평가 : 향상된 IR과 길어진 반감기가 입증되었으며, 더 긴 예방 치료 간격이 가능 할 수 있음.

표 2- 4. 연구 2004: 25 IU/kg rIX-FP 의 단회 주사 후 평균(CV%) FIX 활성 약동학 파라미터의 요약 (약동학 모집단)

Parameter, Units	rIX-FP 25 IU/kg (n = 13)
IR_a,(IU/dL)/(IU/kg)	1.45(8.30)
C_{max}, IU/dL	36.1(8.02)
AUC_{0-inf}, IU*h/dL	3414(13)
CLs,mL/h/kg	0.744(13.2)
V_{ss}, dL/kg	0.923(26.1)
$t_{1/2}$, h	94.8(37.5)
MRT, h	127(30.2)

표 2- 5. 연구 2004: 25 IU/kg rIX-FP 의 단회 주사 후 시간 경과에 따른 FIX 활성 농도(IU/dL)의 요약(약동학 모집단)

	Day 1(Predose)	Day 1 (30 minutes)	Day 7 (168 h)	Day 10 (240 h)	Day 14 (336 h)
rIX-FP 25 IU/kg Overall					
n	13	13	13	13	3
Mean(SD)	1.83(1.32)	38.0(3.91)	5.58(0.993)	3.88(1.02)	2.90(0.458)
Median	1.70	37.0	5.60	3.80	3.00
Min,Max	0.1, 4.1	32.6, 44.7	3.1, 7.2	2.1, 6.2	2.4, 3.3

- 안전성 평가

◦rIX-FP항체는 투여 전 1명(1/17, 6.7%)에서 검출되었음. 이 시험대상자는 rIX-FP 최초 주입 전(제1일)과 제10일에 BeneFIX, pdFIX, rIX-FP 항체 검사에서 양성이었음. 그 후 제4주에 pdFIX 항체 검사에서만 양성이었고, 제12주에 BeneFIX항체, pdFIX항체 및 rIX-FP 항체 검사에서 음성이었음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 치료 경험이 있는 혈우병 B형 12세 이상(63명), 12세 미만(27명) 대상으로 출혈의 억제 및 예방에 대한 유효성 평가 시 각각 출혈의 98.6%와 97.2%가 1회 또는 2회로 치료되었고, 각각 94.2%, 96.2%가 치료효과에 대해 탁월 또는 우수로 평가함. 또한 일상적 예방요법(prophylaxis)이 필요시 치료(On-deman)보다 연간출혈율을 효과적으로 개선시킴을 확인함

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 치료 경험이 있는 혈우병 B형 12세 이상(63명), 12세 미만(27명) 대상으로 안전성 평가 결과, 저해제(억제인자) 생성이나 아나필락시스, 혈전증과 같은 심각한 부작용은 보고되지 않음

6.4. 가교자료

- 가교자료 면제사유서 제출

「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정(고시 제2018-78호)」[별표9] 가교시험 면제대상으로 '마. 민족적 요인에 차이가 없음을 입증하는 경우'에 해당하는 자료로서 아시아인(일본)에 대한 임상자료를 이용하여 전체 시험대상자 대비 유효성 및 안전성에 차이가 없음을 평가하였음

6.4.1. 가교평가에 대한 심사자의견

- 규정에 따른 가교시험 면제대상을 확인할 수 있는 자료를 제출함.

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 치료 경험이 있는 중증 혈우병B형 환자를 대상(12세 이상 및 12세 미만)으로 하는 임상시험결과를 제출하여 해 신청한 효능효과 및 용법용량을 뒷받침하였음. 약동학, 유효성 및 안전성 시험결과를 통해 기존의 약물보다 반감기가 개선된 제품으로, 출혈조절 및 예방에 대한 우수한 유효성을 입증하였으며, 약물에 의해 출혈이 잘 조절되는 일부 환자에 한해 7일 이상의 투여간격도 가능함을 보임. 또한 사망, 아나필락시스, 혈전색전증 등 심각한 부작용이 보고되지 않음. 다만, 치료 경험이 없는 환자에서 안전성 및 유효성이 확립되지 않았고, 진행 중인 임상시험에서 치료 경험이 없는 환자에서 저해제 형성이 보고되었으므로 주의깊은 모니터링이 필요함. 또한 위해성 관리계획을 통해 새로운 반감기 연장제품으로서 면밀한 안전성 평가가 이루어져야 함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

국가 및 지역	허가 일자	제품명
캐나다	2016년 1월 26일	Idelvion
미국	2016년 3월 4일	Idelvion
유럽연합	2016년 5월 1일	Idelvion
스위스	2016년 8월 30일	Idelvion
호주	2016년 9월 20일	Idelvion
일본	2016년 9월 28일	Idelvion I.V. injection
홍콩	2017년 5월 19일 (500, 1000, 2000 IU) 2017년 5월 22일 (250IU)	Idelvion
뉴질랜드	2017년 5월 26일	Idelvion
이스라엘	2017년 10월 2일	Idelvion
푸에르토리코	2017년 8월 11일 (250, 500, 2000 IU) 2017년 8월 14일 (1000 IU)	Idelvion
대만	2017년 10월 13일	Idelvion
말레이시아	2018년 4월 2일	Idelvion

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내유사제품(알프로릭스주, 릭수비스주, 베네픽스주) 허가사항 비교표 제출

<붙임3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	자노벡스코리아㈜	**허가일**	2020.03.05.
제품명	아이델비온주[알부트레페노나코그알파(혈액응고인자IX-알부민융합단백, 유전자재조합)]	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	RMP_Ver1.0
주성분 및 함량	알부트레페노나코그알파(혈액응고인자IX-알부민융합단백, 유전자재조합) 250/500/1000/2000 IU		
효능·효과	B형 혈우병(혈액응고 제9인자의 선천성 결핍) 환자에서 - 출혈의 억제 및 예방 - 수술전후 관리(외과적 수술 시 출혈억제 및 예방) - 출혈의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법 이 약은 혈우병 B 환자의 면역관용유도에 사용하지 않는다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 과민반응·아나필락시스반응	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 환자 등록 프로그램	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 의·약사 등 전문가용 설명자료 · 안전사용보조장치
· 중화항체(저해제) 형성		
2. 중요한 잠재적 위해성		
· CHO Host Cell Proteins에 대한 항체 형성	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 환자 등록 프로그램	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 의·약사 등 전문가용 설명자료 · 안전사용보조장치
· 혈액응고 제 9인자 활성측정을 위한 모니터링 차이에 따른 용량 설정 오류		
3. 중요한 부족정보		
· 치료 경험이 없는 환자군에 대한 정보	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 환자 등록 프로그램	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 의·약사 등 전문가용 설명자료 · 안전사용보조장치
· 임산부 및 수유부에 대한 정보		
· 노인 환자에 대한 정보(65세 이상)		
· 혈전증 위험이 있는 환자군에 대한 정보		