의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2018.08.24.</td><td>접수번호</td><td>20180084178</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">희귀, 신약 (■ 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">앱스틸라주[(로녹토코그알파(혈액응고인자VIII, 유전자재조합)]</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">로녹토코그알파</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 : 로녹토코그알파 250·500·1000·2000·3000 아이.유 / 1 바이알</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2020.01.20.</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 36개월
저장방법 : 밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2~8℃)보관</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(2016.05.25.), 유럽(2017.01.04.), 일본(2017.09.27.), 호주(2017.04..13.) 등</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) 신진영, 임재현, 백선영
(시험법) 최찬웅, 지승완, 김재옥
(RMP) 정유미, 정재호, 최승진</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

A형 혈우병(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍) 성인 및 소아 환자에서의 - 출혈 억제 및 예방 - 출혈 예방 또는 빈도 감소를 위한 일상적인 예방용법 - 수술 전후 예방(외과적 예방) 이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용되지 않는다.

○ 용법·용량

이 약은 재구성한 후 정맥주사용으로만 사용한다. 이 약은 혈우병에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 투여하여야 한다. A형 혈우병 환자의 출혈 치료 및 출혈 예방을 위한 가정 치료의 결정은 적절한 훈련을 제공하고 약의 사용을 주기적으로 평가가능한 의사에 의해 이루어져야 한다. 용량 이 약의 투여 용량 및 기간은 혈액응고 제 8인자의 결핍정도, 출혈 부위 및 출혈정도, 환자의 임상적 상태에 따라 결정한다. 제 8인자의 투여 단위 수는 혈액응고 제 8인자 제품에 대한 현 WHO 표준품으로 보정한 국제단위(IU)로 표시한다. 혈장의 제 8인자 활성은 정상인의 혈장의 상대적 백분율 또는 혈장의 제 8인자의 국제 표준품에 대한 상대적 국제단위(IU)로 표현된다. 이 약 각 바이알의 라벨에는 제 8인자의 역가가 국제단위(IU)로 표시된다. 1 IU는 정상사람 혈장 1 mL에 함유된 제 8인자의 활성과 같다. 역가는 발색기질분석법(chromogenic substrate assay)을 사용하여 측정한다. 혈장의 제 8인자 농도는 발색기질분석법 또는 1단계 응고시간분석법(one-stage clotting assay)을 사용하여 모니터링 할 수 있다(사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 3) 실험실적 검사' 항 참고). [필요 시 투여] 필요한 제 8인자 용량의 계산은 체중 1 kg 당 1 IU의 제 8인자가 혈장의 제 8인자 활성을 2 IU/dL 만큼 증가시킨다는 경험적 수치를 바탕으로 한다. IU/dL(또는 정상 %)로 표현되는 제 8인자 활성에 대해 예상되는 생체 내 피크의 증가는 다음의 식을 사용하여 계산한다. 제8인자의 예상 증가치(IU/dL 또는 정상%)=[총 용량(IU)/체중(kg)]×2(IU/dL당 IU/kg)

제 8인자의 생체 내 피크의 증가를 얻기 위해 필요한 용량은 다음의 식을 사용하여 계산한다.

용량(IU)=체중(kg)×필요한 제8인자 증가치(IU/dL 또는 정상%)×0.5(IU/dL당 IU/kg)

투여용량과 투여빈도는 개별 환자의 임상적 반응에 따라 결정되어야 한다.
출혈의 억제 및 예방을 위한 이 약의 투여 지침은 아래 표1과 같다. 제 8인자 활성은 목표 범위 또는 그 이상으로 유지되어야 한다 :

표1. 출혈의 억제 및 예방을 위한 투여량

출혈의 정도/수술유형	필요한 혈중 제8인자 농도(% 또는 IU/dL)	투여빈도(시간)/치료기간(일)
출혈		
조기 혈관절증, 근육출혈 또는 구강출혈	20~40	출혈이 해소될 때까지 매 12~24시간마다 반복투여 한다.
보다 광범위한 출혈, 근육출혈 또는 혈종	30~60	출혈이 해소될 때까지 매 12~24시간마다 반복투여 한다.
생명을 위협하는 출혈	60~100	출혈이 해소될 때까지 매 8~24시간마다 반복투여 한다.
수술		
발치를 포함하는 경미한 수술	30~60	치료될 때까지 적어도 하루 동안 매 24시간마다 반복투여 한다.
대수술	80~100 (수술 전 및 수술 후)	상처가 회복될 때까지 매 8~24시간마다 반복투여 하고, 그 후로는 적어도 추가 7일 동안 제 8인자 활성을 30~60%(IU/dL)로 유지할 수 있도록 치료를 지속한다.

[일상적 예방요법]
12세 이상의 청소년 및 성인의 경우, 초기 권장 용량은 20~50IU/kg이며 주 2~3회 투여한다.
12세 미만의 소아의 경우, 초기 권장 용량은 30~50IU/kg이며 주 2~3회 투여하고, 높은 소실값을 보이므로 체중에 따라 투여 횟수를 증가시키거나 증량하는 것이 필요할 수 있다.
투여요법은 환자의 임상반응에 따라 조정할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약 및 이 약의 구성성분 또는 햄스터 단백질에 아나필락시스를 포함한 생명을 위협하는 과민반응이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 과민반응: 아나필락시스를 포함한 알레르기성 과민반응은 이 약에서 나타날 수 있다. 환자들에게

두드러기, 전신성 두드러기, 가슴 압박, 천명, 저혈압 및 가려움을 포함하는 아나필락시스로 진행할 수 있는 과민반응을 알려야 한다. 과민반응이 발생하면 즉시 투여를 중단하고 적절한 치료를 한다. 과거 과민반응을 보인 환자에 대해 항히스타민제의 전처치를 고려할 수 있다.

2) 중화항체(억제인자): 제 8인자 제품 투여 후 제 8인자 억제인자의 형성이 보고되었다. 이전 치료 경험이 없는 환자(PUPs)는 이 약을 포함하여 모든 제 8인자 제품에 대한 억제인자 형성 위험이 크다. 환자는 적절한 임상적 관찰 및 실험실적 검사를 통해 제 8인자 억제인자의 형성을 모니터링 해야 한다. 만약 혈장의 제 8인자 농도가 예상 수준으로 증가하지 않거나, 이 약의 투여 후 출혈이 멈추지 않으면 억제인자의 존재여부를 검사해야 한다. 만약 혈장의 제 8인자 농도가 예상대로 증가하지 않거나, 출혈이 이 약의 권장된 양으로 조절되지 않으면 제 8인자 억제인자를 확인하기 위해 베데스다 억제인자 분석(Bethesda inhibitor assay)을 수행하여 베데스다 단위(BU)로 억제인자 농도를 보고한다.

3) 실험실 검사 모니터링 :이 약을 투여 받는 환자에서 혈장의 제 8인자 활성은 2가지 분석법에서 제 8인자 활성측정이 일관되며, 예측 가능한 차이를 보이므로, 발색기질분석법 (chromogenic substrate assay) 또는 1단계응고시간분석법 (one-stage clotting assay)을 사용하여 모니터링 할 수 있다. 대규모 주요 임상시험의 유효성 결과를 통해 발색기질분석법 결과가 임상적 출혈 가능성을 가장 정확하게 반영함을 확인하였다. 따라서, 제 8인자 활성을 측정하기 위해 발색기질분석법을 사용하여야 한다. 1단계응고시간분석법을 사용하여 제 8인자 활성을 측정하는 경우, 그 결과는 발색기질분석법을 사용하였을 때보다 약 45 % 낮음을 고려하여 해석하여야 한다(즉, 1단계응고시간분석법 결과는 1단계 결과에 2를 곱하여 얻어진 발색기질분석법 결과와 일치 할 수 있다).
환자와 의약품 뱃치의 관련성을 유지하기 위해 이 약을 환자에게 투여할 때마다 제품명과 뱃치 번호를 기록하는 것을 권장한다.

4) 카테터 관련 합병증: 중심정맥장치(Central Venous Access Device, CVAD)가 필요한 경우, 국소감염, 균혈증, 카테터 부위 혈전증을 포함하는 CVAD 관련 합병증의 위험을 고려해야 한다.

위에서 언급한 모든 신중투여는 어른과 소아에 모두 적용된다.

3. 약물이상반응

안전성 프로파일 요약

임상시험에서 가장 높은 빈도로 발생한 약물이상반응(대상자의 0.5% 이상)은 어지러움과 과민반응이었다. 제 8인자 제품 사용 후 과민반응 또는 알레르기 반응 (혈관부종, 주사 부위 작열감 및 자통, 오한, 홍조, 전신성 두드러기, 두통, 두드러기, 저혈압, 기면, 구역, 불안, 빈맥, 가슴 압박, 저림, 구토, 천명 등)이 드물게 나타났으며, 어떤 경우에는 중증의 아나필락시스(쇼크 포함)로 진행될 수 있다 ('2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 참고). 임상시험에서 과민반응이 관찰되었고 (표1 참고), 아나필락시스성 반응은 보고되지 않았다.

A형 혈우병 환자는 이 약을 포함한 제 8인자 억제인자를 형성할 수 있다. 이런 억제인자가 형성되면, 불충분한 임상 반응이 나타난다. 이러한 반응은 이 약으로 이전 치료 경험이 있는 환자들(PTPs)을 대상으로 한 완료된 임상시험에서는 관찰되지 않았다.

약물이상반응표

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

완료된 임상시험으로부터 얻은 정보를 기반으로 한 환자 당 빈도는 다음과 같이 정의된다 : 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 1. 약물이상반응

MedDRA 기관계 분류	약물이상반응	대상자 수 (%) (N=258)	빈도
면역계	과민증	4 (1.6)	흔하게
신경계	어지러움	2 (0.8)	흔하지 않게
	감각이상	1 (0.4)	흔하지 않게
피부 및 피하조직계	발진	1 (0.4)	흔하지 않게
	홍반	1 (0.4)	흔하지 않게
	가려움	1 (0.4)	흔하지 않게
전신이상 및 투여부위	발열	1 (0.4)	흔하지 않게
	주사부위 통증	1 (0.4)	흔하지 않게
	오한	1 (0.4)	흔하지 않게
	더운느낌	1 (0.4)	흔하지 않게

진행 중인 임상시험과 시판 후 조사에서, 이전 치료 경험이 없는 환자(PUPs)의 제 8인자 억제인자의 생성이 매우 흔하게 관찰되었다. 진행 중인 임상시험에서, 저해제의 대부분은 이 약으로 지속된 치료에 의해 해결되었다.

제 8인자 억제인자는 치료 경험이 있는 환자(PTPs)에서 흔하지 않으며, 국외 시판 후 조사에서 보고된 바 있다.

의심되는 약물이상반응의 보고

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 8인자 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) 카테터 관련 합병증: 중심정맥장치(Central Venous Access Device, CVAD)가 필요한 경우, 국소감염, 균혈증, 카테터 부위 혈전증을 포함하는 CVAD 관련 합병증의 위험을 고려해야 한다.

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. 이 약을 임부에게 투여했을 때 태아에게 해를 끼치거나 생식능에 영향을 줄 수 있는지에 대해서는 알려지지 않았다. 그러므로 이 약은 명백히 필요한 경우에만 임부 및 수유부에 투여해야 한다.

이 약이 모유로의 이행은 알려지지 않았다. 많은 약물에서 모유로의 이행이 있으므로 이 약을 수유부에게 투여하는 경우 주의하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아 (0 ~ 12세)에서의 약동학적 연구에서는 성인과 비교하였을 때 더 높은 소실 값, 짧은 반감기, 낮은 수준의 제 8인자 활성도를 나타냈다.

소아에서의 체중 kg 당 소실값이 더 높게 나타났으므로, 체중에 따라 더 빈번하고 높은 용량의 투여가 필요할 수 있다(‘전문가를 위한 정보’의 ‘1) 약동학적 정보’ 참고).

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 65세 이상의 시험대상자가 포함되지 않았다.

9. 치료 경험이 없는 환자

이전 치료 경험이 없는 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이전 치료 경험이 없는 환자에 대해서 억제인자의 생성 및 출혈률 등을 주의 깊게 모니터링해야 한다.

10. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량투여 시 보고된 증상은 없다. 한 명의 환자가 처방된 용량(35-50 IU/kg)의 두 배 이상(111.3 IU/kg)을 투여 받았지만 이와 관련한 이상사례는 보고되지 않았다.

11. 적용상의 주의

<u>일반적 지침</u>

- 이 약은 정맥주사용으로만 사용한다.
- 이 용액은 거의 무색, 투명 또는 약간 유백색이어야 한다. 여과/회수(아래 참조) 후 조제된 제품은 투여 전 미립자 및 변색 여부를 육안으로 검사하여야 한다.
- 육안으로 확인되는 혼탁한 용액 또는 박편 또는 입자가 있는 용액은 사용하지 않는다.
- 조제 및 회수는 무균 상태에서 수행하여야 한다.
- 이 약을 투여할 경우, 일부 주입 장치의 내부 표면에 제 8인자가 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) 2~8 ℃에서 보관하며, 8 ℃를 초과하여 보관하지 않는다.
2) 얼리지 않는다. 차광을 위하여 제품상자에 넣어 보관한다.
3) 이 약은 제품 상자 및 바이알 라벨에 기재된 유효기간 내에서 1회 최대 3개월 동안 25 ℃를 초과하지 않는 실온에 보관 가능하다.
4) 생물학적 측면에서, 이 약은 즉시 사용되어야 한다. 즉시 사용할 수 없을 경우, 조제된 주사액은 25 ℃ 이하 실온에서 4시간 이내로 보관 가능하다.

13. 기타

1) 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향은 없다.

8-1)사용상의주의사항(전문가)

전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보

청소년 및 성인 환자(12세 이상)

이 약의 약동학은 50 IU/kg를 정맥주사로 단회 투여한 10명의 청소년(12 ~ 18세 미만) 및 81명의 성인 환자에서 평가되었다.

약동학적 파라미터는 발색기질분석법 (chromogenic substrate assay)에 의해 측정된 혈장의 제 8인자 활성을 근거로 하였다. 초기 약동학적 평가 후 3 ~ 6개월에 측정된 약동학적 프로파일은 최초 투여 후 측정된 약동학적 프로파일과 일치하였다.

표 2. 이 약 50 IU/kg, 단회 투여 후 약동학적 파라미터(산술평균, CV%) - 발색기질분석법:

약동학적 파라미터	12 ~ 18세 미만 (N=10)	18세 ~65세 (N=81)
IR(IU/dL)/(IU/kg)	1.69 (24.8)	2.00 (20.8)
C_{max}(IU/dL)	89.7 (24.8)	106 (18.1)
AUC_{0-inf}(IU*h/dL)	1540 (36.5)	1960 (33.1)
$t_{1/2}$(h)	14.3 (33.3)	14.2 (26.0)
MRT (h)	20.0 (32.2)	20.4 (25.8)
CL (mL/h/kg)	3.80 (46.9)	2.90 (34.4)
V_{ss}(mL/kg)	68.5 (29.9)	55.2 (20.8)

IR = 투여 후 30분에 회복 증가 기록; Cmax = 최고 혈중 농도; AUC_{0-inf} = 무한대까지 외삽된 제 8인자 활성 시간곡선하면적; $t_{1/2}$ = 반감기; MRT = 평균 체류시간; CL = 체중 조정된 소실값; Vss = 체중이 보정된 정상상태의 분포용적

소아 환자(12세 미만)

이 약의 약동학은 50 IU/kg을 정맥 주사로 단회 투여 39명의 소아에서 평가되었다.

약동학적 파라미터는 발색기질분석법 (chromogenic substrate assay)에 의해 측정된 혈장 내 제 8인자 활성을 근거로 하였다.

표 3. 이 약 50 IU/kg의 단회 투여 후 연령별 약동학적 파라미터(산술평균, CV%)의 비교 - 발색기질분석법:

약동학적 파라미터	0 ~ 6세 미만 (N=20)	6 ~ 12세 미만 (N=19)
IR(IU/dL)/(IU/kg)	1.60 (21.1)	1.66 (19.7)
C_{max}(IU/dL)	80.2 (20.6)	83.5 (19.5)
AUC_{0-inf}(IU*h/dL)	1080 (31.0)	1170 (26.3)
$t_{1/2}$(h)	10.4 (28.7)	10.2 (19.4)
MRT (h)	12.4 (25.0)	12.3 (16.8)
CL (mL/h/kg)	5.07 (29.6)	4.63 (29.5)
V_{ss}(mL/kg)	71.0 (11.8)	67.1 (22.3)

IR = 12~18세 미만 대상자에게 투여 후 30분 및 1~12세 미만 대상자에게 투여 후 60분에 회복 증가 기록; Cmax = 최고 혈중 농도; AUC_{0-inf} = 무한대까지 외삽된 제 8인자 활성 시간곡선하면적; $t_{1/2}$ = 반감기; MRT = 평균 체류시간; CL = 체중 조정된 소실값 ; Vss = 체중이 보정된 정상상태의 분포용적

2) 약리작용 정보

작용 기전

이 약은 효과적인 지혈에 필요한 누락된 혈액응고 제8인자를 대체하는 재조합 단백질이다. 이 약은 야생형, 전장 (full-length) 제8인자에서 발생하는 대부분의 B-도메인이 제거된 단일 사슬 재조합 제 8인자 구조이다. 활성 후 형성된 이 약 분자는 내인성, 전장 제 8인자로부터 형성된 제 8a인자와 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 또한, 단일 사슬 디자인은 본 빌레브란트 인자 (von Willebrand Factor)에 대한 이 약의 결합 친화력을 높인다.

약력학 효과

A형 혈우병은 제 8인자 농도의 감소로 인한 혈액 응고의 X-연관 유전질환이며, 자발적, 우발적 또는 외과적 외상으로 인하여 관절, 근육 또는 내부 장기에 다량의 출혈을 유발한다. 대체요법으로 제 8인자의 혈장 농도를 증가시킴으로써 인자 결핍의 일시적 교정 및 출혈 경향을 교정할 수 있다.

3) 임상시험 정보

12 ~65세의 청소년 및 성인 환자

Study 1001 임상시험은 일상적 예방요법에서의 출혈의 예방, 출혈 억제 및 수술 전후 관리 중 지혈 효과에 대한 안전성 유효성을 평가하였다. 이 임상시험에는 치료 경험이 있는 중증의 A형 혈우병 (60세 초과의 시험 대상자 1명이 등록됨) 환자가 등록되었고, 이들의 rVIII-SC에 총 누적 노출일은 14,306일 이었다. 억제인자를 형성하거나 아나필락스 반응이 나타난 환자는 없었다.

예방

146명의 시험대상자가 예방요법에 배정되었고 (ABR 중간값 1.14 (사분범위: 0.0, 4.2)), 79명 (54 %)은 주 3회 요법, 47 명 (32 %)은 주 2회 요법으로 투여하였다. 주 2회 및 주 3회 예방요법의 환자에서 용량 중간값은 각각 35 IU/kg 및 30 IU/kg 이었고, 연간 용량 중간값은 4,283 IU/kg 이었다.

출혈 치료

Study 1001 임상시험에서 관찰된 848 건의 출혈 중 793건(93.5 %)이 2회 이하의 투여로 조절되었다. 출혈 치료의 용량 중간값은 34.7 IU/kg 이었다.

수술 전후 관리 (외과적 예방)

Study 1001 임상시험에서 총 16건의 주요 외과적 수술이 시행되었고, 13명의 대상자를 평가하였다. 외과적 예방에서 rVIII-SC의 지혈 효과는 모든 수술에서 우수(excellent) 또는 좋음(good)으로 평가되었다. 18세 미만의 소아 환자들은 수술 대상자군에 포함하지 않았다.

표 4. 1001 임상시험에서 치료요법에 따른 연간 출혈률

	12세~ 65세 (N=173)			
	필요시 투여 (N=27)		**예방 요법 (N=146)**	
출혈의 종류	중앙값 (사분 범위)	평균 (표준편차)	중앙값 (사분범위)	평균 (표준편차)
전체	19.64 (6.2-46.5)	31.14 (35.56)	1.14 (0.0-4.2)	3.11 (5.04)
자발성	11.73 (2.8-36.5)	24.84 (33.84)	0.00 (0.0-2.4)	2.10 (4.76)
외상성	3.12 (0.0-8.4)	5.46 (6.27)	0.0 (0.0-0.9)	0.72 (1.55)

12세 미만의 소아 환자

Study 3002 임상시험은 치료 경험이 있는 12세 미만의 환자 84명 (6세 미만 35명 및 6 ~ 12세 미만 49명)을 대상으로 하였다. 시험대상자의 rVIII-SC에 총 누적 노출일은 5,239일 이었다. 억제인자를 형성하거나 아나필락스 반응이 나타난 환자는 없었다.

개별적 예방

예방요법의 80명의 환자 (ABR 중간값 3.69 (사분범위: 0.00, 7.20)) 중, 43명 (54 %)은 주 2회, 24 명 (30 %)은 주 3회 요법으로 투여하였다. 주 2회 및 주 3회 예방요법의 환자에서 용량 중간값은 각각 35 IU/kg 및 32 IU/kg 이었고, 연간 용량 중간값은 4,109 IU/kg 이었다.

출혈 치료

Study 3002 임상시험에서 관찰된 347 건의 출혈 중 332건(95.7 %)이 2회 이하의 투여로 조절되었다. 출혈 치료의 용량 중간값은 27.6 IU/kg이었다.

표 5. 3002 임상시험에서 치료요법에 따른 연간 출혈률

	0~12세 소아 (N=83)			
	필요시 투여 (N=3)		**예방 요법 (N=80)**	
출혈의 종류	중앙값 (사분범위)	평균 (표준편차)	중앙값 (사분범위)	평균 (표준편차)
전체	78.56 (35.12-86.62)	66.77 (27.70)	3.69 (0.00-7.20)	5.22 (5.56)
자발성	31.76	24.83 (22.19)	0.00	1.70 (2.97)

	(0.00-42.73)		(0.00-2.20)	
외상성	35.12 (15.88-35.84)	28.95 (11.32)	1.97 (0.00-3.81)	2.28 (2.58)

4) 비임상 정보

비임상 정보는 안전성 약리학, 단회 및 반복투여 독성, 국소 내성 및 혈전 형성에 대한 기존 연구를 바탕으로 인체에 특별한 위험을 나타내지 않는다.

(1) 단회투여 독성시험

랫트에게 정맥주사(IV) 50~1,500 IU/kg을 단회투여한 결과 최고농도인 1500 IU/kg에서 이상반응 또는 독성반응, 주사 부위에 자극으로 인한 이상반응은 발견되지 않았다. 원숭이에게 정맥주사(IV) 50~1,500 IU/kg을 단회투여한 결과 1,500 IU/kg농도에 대해 내약성이 있으며 다른 영향들이 발견되지 않았다.

(2) 반복투여 독성시험

랫트에게 정맥주사(IV) 50~1,500 IU/kg을 4주간 투여한 결과 16일째 50 IU/kg/day를 투여받은 수컷 30% 와 암컷 80%, 250 또는 1,250 IU/kg/day를 투여받은 암수 랫트에서 이 약의 항체가 발견되었다. 28일째 50 IU/kg/day를 투여받은 암수 90%, 250 또는 1,250 IU/kg/day를 투여받은 암수 랫트에서 이 약의 항체가 발견되었다. 투여 후 5주차에 1250 IU/kg/day를 투여받은 랫트에서 약간 길어진 aPTT가 나타났다. 전체적으로 사망, 주사 부위 이상반응, 중추신경계에 영향을 줄 수 있는 조직병리학적 변화는 발견되지 않았다.

원숭이(cynomolgus monkeys)에게 정맥주사(IV) 50~500 IU/kg/day를 4주동안 투여한 결과, 28일 후 50 IU/kg 투여군에서는 전부, 150 IU/kg 투여군에서는 16%, 500 IU/kg 투여군에서는 50%가 정량한계 미만의 항체가 확인되었고, 나머지는 정량한계를 초과하는 항체가 관찰되었다. 항체의 생성으로 인해 150 및 500 IU/kg/day를 투여 받은 암컷에서는 2주차에, 그리고 150 및 500 IU/kg/day를 투여 받은 암컷과 수컷 모두에서 3주차 및 29일에 aPTT의 증가가 나타났다. 500 IU/kg 투여군의 대부분은 내약성이 좋았고, 150 IU/kg 투여군의 모든 암수컷, 500 IU/kg 투여군의 모든 암컷과 75%의 수컷에서 일시적인 몸떨림이 6일차에 관찰되었다.

(3) 안전성 약리학

개(beagle dogs) 또는 원숭이(cynomolgus monkeys)에 정맥주사(IV) 50 ~ 1250 IU/kg를 투여 하여 이 약의 전기생리학적, 혈액학적 그리고 호흡계의 영향을 평가하였다. 비글견에서 1250 IU/kg로 이 약의 3차 주입액을 정맥 내 투여한 후에 동맥압, 좌심실수축기혈압(LVSP), 좌심실확장기말혈압(LVEDP), 심장 박출량 및 일회 박출량이 위약 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 감소했다. 마취된 개(APQ0016연구)에서 이 약 50 IU/kg과 250 IU/kg 투여 후 ECG 간격과 심박출량이 약간 감소하였으며, 의식이 있는 개(APQ0018연구)에서 50과 250 IU/kg를 2회 주사 시 혈압과 좌심실압력이 감소하였다. 두 연구 모두 1,250 IU/kg농 3회 투여 후 동맥압, LVSP, LVEDP에 변화가 관찰되었고, APQ0016 연구에서는 심박출량, APQ0018연구에서는 PR간격(PR interval)과 QT간격(QT interval), 심박수, 최대/최소 혈압변화율의 변화가 나타났다. 이 변화들은 이 약의 희석 완충액을 주입했을 때에도 비슷한 규모와 지속시간으로 나타났기 때문에 주성분과는 원인관계가 없고, 개에게 정맥주사 시

히스타민 방출로 인해 과민반응을 일으킬 수 있는 폴리소르베이트 80이 첨가제로 포함되어있기 때문임을 알 수 있다.
원숭이를 대상으로 한 APQ0019 연구에서는 생리식염수를 투여받은 대조군과 비교 시 PR 간격, 심박수 및 혈압이 이 약을 투여 받은 시험군과 달랐으나 그 변화가 작고 투여량에 비의존적이며 산발적으로 분포한다. 따라서 이 약의 투여와는 관련이 없다. 또한, 이 약의 투여와 직접적인 영향이 있다고 생각되는 임상 징후나 행동은 관찰되지 않았다.

(4) 국소 내성
토끼를 대상으로 한 국소 내성 실험에서, 제1군은 1 mL 정맥주사, 제2군은 1 mL 동맥주사, 제3군은 0.2 mL을 정맥근처에 주사하였다. 그 결과 국소 또는 전신 징후 없이 좋은 내약성을 나타냈다.

(5) 혈전 생성
토끼를 대상으로 한 혈전 생성 실험에서, 이 약의 1000 IU/kg 투여 후 낮은 혈전 형성 강화작용(Potentiation of Thrombus Formation(PTF))을 보였고 이보다 낮은 150, 300, 500 IU/kg 에서는 유의한 변화가 나타나지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

유효기간 : 제조일로부터 36개월
저장방법 : 밀봉용기, 동결을 피하여 냉장(2~8℃)보관

1.3 허가조건

「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목의 규정에 의한 재심사대상 의약품으로 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
- 재심사기간 : 2020.01.20. ~ 2024.01.19.(4년)
- 재심사신청기간 : 2024.01.20 ~ 2024.04.19.

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	'18.08.24	'18.08.27	'18.08.27	'18.08.27	'18.08.27	-
보완요청 일자	(1차)'18.12.14 (2차)'19.09.24	(1차)'18.12.12 (2차)'19.09.23	'19.06.03	(1차)'18.11.01 (2차)'19.09.20	-	-
보완접수 일자	(1차)'19.08.16 (2차)'19.10.04	(1차)'19.08.16 (2차)'19.10.07	'19.12.17	(1차)'19.08.19 (2차)'19.10.08	-	-
최종처리 일자	'20.01.20.	'19.11.05.	'19.12.30.	'19.10.18.	'18.10.19.	-

<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**

구분 \ 제출자료	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	☞ 3. 가 (3) 완제의약품 가혹시험자료로 갈음 ☞ 4. 다, 라, 마 : 암수컷 생식기의 육안병리학 및 조직병리학 검사를 단회 투여 및 반복 투여 독성 연구(랫트와 원숭이)에 포함하여 수행하였으며, ICH S6 및 생물의약품 비임상시험가이드라인에 따라 면제 ☞ 5. 라 : FVIII는 병용투여하지 않고 단독투여로 약물과의 상호작용은 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
   나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 「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 : 앱스틸라주[로녹토코그알파(혈액응고인자VIII, 유전자재조합)]
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 339 기타의 혈액 및 체액용약

1.2. 기원 및 개발경위

- 앱스틸라주[로녹토코그알파(혈액응고인자Ⅷ, 유전자재조합)]은 A형 혈우병 환자의 치료를 위해 개발된 유전자재조합 단일연쇄 혈액응고인자Ⅷ(rⅧ-Single Chain)을 주성분으로 하며, 국제 일반명(INN)은 로녹토코그 알파(lonoctocog alfa)임
- rⅧ-Single Chain는 CHO 세포에서 생산되었음. Wild-type, full-length의 FⅧ가 생성되는 **B도메인의 대부분과 인접한 a3도메인의 4개 아미노산(full-length FⅧ의 아미노산 765~1652)이 제거된 구성**임
- 새로 형성된 FⅧ의 중경쇄 결합은 N-당화(N-glycosylation) 부위를 도입함. B도메인과 a3 도메인간 wild type FⅧ에 있는 퓨린(furin) 분열부위가 제거되었기 때문에, rⅧ-Single Chain는 단회 연쇄 FⅧ 분자로써 발현됨. 이는 다음을 가능하게 하도록 개발된 것임
  - 비활성 FⅧ의 heavy chain과 light chain의 분리 가능성 방지
  - 결합 부위에서 형성된 새로운 N-글리칸 곁사슬의 차폐효과를 이용함으로써 잠재적 신항원성 가능성 감소
  - 재조합 응고 인자 Ⅷ(rⅧ)의 높은 공정 수율 달성
  - 안정된 단일 연쇄 rⅧ 구성으로 인한 높은 공정 수율 확보
- rⅧ-Single Chain의 활성화 이후 형성된 분자는 내인성, full-length FⅧ로부터 형성된 FⅧa와 동일한 아미노산 서열을 갖음
- rⅧ-Single Chain 비임상 프로그램에는 약력학 및 PK평가, 안전성 약리학, 단회투여 독성, 반복투여 독성, 국소 내약성 및 혈전생성(thrombogenicity) 평가가 포함되어 있음
- rⅧ-Single Chain 임상 개발 프로그램은 다음 3가지 임상 시험으로 구성됨
  - 시험 1001(성인 시험대상자 및 12~18세 소아 시험대상자) : A형 혈우병이 있는 시험대상자에서 재조합 인간 항혈우병 인자 Ⅷ(rⅧ; INN: octocog alfa)와 비교하여 재조합 응고 인자 Ⅷ(rⅧ)의 제I/III상 open-label, 다기관, 교차, 안전성, 유효성, PK시험과 반복PK, 안전성 및 유효성 시험(완료)
  - 시험 3002(<12세 소아 시험대상자) : 중증 A형 혈우병이 있는 소아 집단에서 rⅧ-Single Chain의 제III상 open-label, 약동학, 유효성, 안전성 시험
  - 시험 3001: 중증 A형 혈우병이 있는 시험대상자에서 재조합 응고 인자 Ⅷ(rⅧ-Single Chain, CSL627)의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 제III상 open-label, 다기관, (모시험 1001 및 3002으로부터) 연장시험(연장시험; 진행중)
- 완료된 시험 1001, 3002의 데이터뿐만 아니라 진행 중인 연장 시험 3001에 대한 중간 안전성 데이터를 같이 제출하였음. 집단 PK분석은 시험 1001과 3002의 통합 PK데이터에 대해 실시되었음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- A형 혈우병(제 VIII 혈액응고 인자 결핍증)은 자연적이거나, 사고 또는 외과적 외상의 결과로서, FVIII의 수치가 감소되어, 관절, 근육 또는 내장기관의 출혈로 이어지는 혈액응고와 관련한 드물고 중대한 X 연관 유전 장애임. 외인성 FVIII의 대체요법은 필요에 따라서 출혈을 막거나, 출혈을 예방하기 위해서(개별적으로 정해진 투여 간격으로) FVIII 수치를 증가시킴으로써 응고 인자 결핍을 일시적으로 교정하는 것임. 예방적 목적은 최저 총 FVIII 활성을 1% 이상으로 유지하는 것인데, 즉 질병의 중등도를 중증부터 중등으로 감소시키는 것이며, 치료적 목적은 가능한 많은 관절의 출혈을 예방하여, 관절관련 질환이 심하게 손상되는 것을 지연 시키거나 또는 방지까지 하도록 하는 것임
- 국내 유사목적의 허가 제품으로서 그린진에프주(혈액응고인자VIII,유전자재조합), 진타솔로퓨즈(혈액응고인자VIII,유전자재조합) 등이 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 규명된 위해성 :
  · 과민반응 및 아나필락시스 반응
  · 중화항체(저해제) 형성
- 중요한 잠재적 위해성 :
  · 혈액응고 제 8인자 활성측정(FVIII levels) 모니터링을 위한 분석법 차이(ChS vs OS)에 따른 투여 용량 설정 오류
  · CHO host cell proteins에 대한 항체 형성

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 :
  - 국제일반명칭(INN) : 로녹토코그 알파(lonoctocog alfa)
  - 회사 또는 실험실 코드 : rVIII-SingleChain
  - CAS Registry Number : 1610943-06-0

- 구조
  · Wild-type, full-length의 FⅧ에서 대부분의 B 도메인과 인접한 a3도메인의 4개 아미노산(full-length FⅧ의 아미노산 765~1652)이 제거된 구성이다.
  · 새로 형성된 FⅧ의 중경쇄 결합은 N-당화(N-glycosylation) 부위를 도입하였다. B도메인과 a3 도메인 간 wild type FⅧ에 있는 퓨린(furin) 분열부위가 제거되었기 때문에 rⅧ-SingleChain는 단회 연쇄 FⅧ 분자로써 발현되며 이는 다음을 가능하게 하도록 개발된 것이다.
    - 비활성 FⅧ의 heavy chain과 light chain의 분리 가능성 방지
    - 결합 부위에서 형성된 새로운 N-글리칸 곁사슬의 차폐효과를 이용함으로써 잠재적인 새로운 항원성 가능성 감소
    - 안정된 단일 연쇄 rⅧ 구성으로 인한 높은 공정 수율 확보
  · 분자량은 대략 170kDa이며 1,444개의 아미노산으로 이뤄졌고 그 서열은 아래와 같다.

ATRRYYLGAV	ELSWDYMQSD	LGELPVDARF	PPRVPKSFPF	NTSVVYKKTL	50
FVEFTDHLFN	IAKPRPPWMG	LLGPTIQAEV	YDTVVITLKN	MASHPVSLHA	100
VGVSYWKASE	GAEYDDQTSQ	REKEDDKVFP	GGSHTYVWQV	LKENGPMASD	150
PLCLTYSYLS	HVDLVKDLNS	GLIGALLVCR	EGSLAKEKTQ	TLHKFILLFA	200
VFDEGKSWHS	ETKNSLMQDR	DAASARAWPK	MHTVNGYVNR	SLPGLIGCHR	250
KSVYWHVIGM	GTTPEVHSIF	LEGHTFLVRN	HRQASLEISP	ITFLTAQTLL	300
MDLGQFLLFC	HISSHQHDGM	EAYVKVDSCP	EEPQLRMKNN	EEAEDYDDDL	350
TDSEMDVVRF	DDDNSPSFIQ	IRSVAKKHPK	TWVHYIAAEE	EDWDYAPLVL	400
APDDRSYKSQ	YLNNGPQRIG	RKYKKVRFMA	YTDETFKTRE	AIQHESGILG	450
PLLYGEVGDT	LLIIFKNQAS	RPYNIYPHGI	TDVRPLYSRR	LPKGVKHLKD	500
FPILPGEIFK	YKWTVTVEDG	PTKSDPRCLT	RYYSSFVNME	RDLASGLIGP	550
LLICYKESVD	QRGNQIMSDK	RNVILFSVFD	ENRSWYLTEN	IQRFLPNPAG	600
VQLEDPEFQA	SNIMHSINGY	VFDSLQLSVC	LHEVAYWYIL	SIGAQTDFLS	650
VFFSGYTFKH	KMVYEDTLTL	FPFSGETVFM	SMENPGLWIL	GCHNSDFRNR	700
GMTALLKVSS	CDKNTGDYYE	DSYEDISAYL	LSKNNAIEPR	SFSQNSRHPS	750
TRQKQFNATT	IPENTTLQSD	QEEIDYDDTI	SVEMKKEDFD	IYDEDENQSP	800
RSFQKKTRHY	FIAAVERLWD	YGMSSSPHVL	RNRAQSGSVP	QFKKVVFQEF	850
TDGSFTQPLY	RGELNEHLGL	LGPYIRAEVE	DNIMVTFRNQ	ASRPYSFYSS	900
LISYEEDQRQ	GAEPRKNFVK	PNETKTYFWK	VQHHMAPTKD	EFDCKAWAYF	950
SDVDLEKDVH	SGLIGPLLVC	HTNTLNPAHG	RQVTVQEFAL	FFTIFDETKS	1000
WYFTENMERN	CRAPCNIQME	DPTFKENYRF	HAINGYIMDT	LPGLVMAQDQ	1050
RIRWYLLSMG	SNENIHSIHF	SGHVFTVRKK	EEYKMALYNL	YPGVFETVEM	1100
LPSKAGIWRV	ECLIGEHLHA	GMSTLFLVYS	NKCQTPLGMA	SGHIRDFQIT	1150
ASGQYGQWAP	KLARLHYSGS	INAWSTKEPF	SWIKVDLLAP	MIIHGIKTQG	1200
ARQKFSSLYI	SQFIIMYSLD	GKKWQTYRGN	STGTLMVFFG	NVDSSGIKHN	1250
IFNPPIIARY	IRLHPTHYSI	RSTLRMELMG	CDLNSCSMPL	GMESKAISDA	1300
QITASSYFTN	MFATWSPSKA	RLHLQGRSNA	WRPQVNNPKE	WLQVDFQKTM	1350
KVTGVTTQGV	KSLLTSMYVK	EFLISSSQDG	HQWTLFFQNG	KVKVFQGNQD	1400
SFTPVVNSLD	PPLLTRYLRI	HPQSWVHQIA	LRMEVLGCEA	QDLY	1444

** The heavy and light chain domains of Factor VIII are shown in black; the residual B-domain is shown in green.*

• 일반적 특성

- rVIII-SingleChain DS는 약간 노란색과 무색의 맑은 액체로 입자는 보이지 않는다.

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
L-히스티딘
폴리소르베이트80
염화칼슘
염화나트륨
백당
염산
주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 ■보존제(폴리소르베이트80) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성) ■기타(재구성시간, 순도, 삼투압)

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

- 원료의약품은 -65℃ 이하에서 36개월 동안 안정함

3.2. 완제의약품의 안정성

- 저장방법 및 사용기간 : 밀봉용기, 동결을 피하여 2~8℃, 36개월

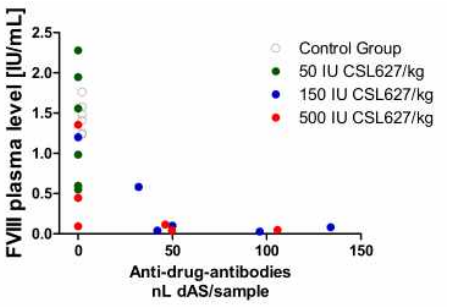
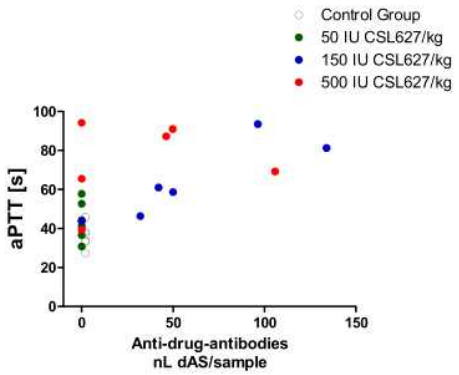
시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	바이알/유리	36개월 시험기준에 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 장기보존시험 36개월 결과가 기준에 적합하였으므로 사용기간 36개월은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

구분	종	군당마리수	투여경로	투여기간	투여량(IU/kg)	결과
단회	랫드	♂5/♀5	iv	단회	0/50/250/1,500	· 사망은 없었고 주사 부위에서 치료 관련 징후나 반응은 보이지 않았으며, 중추신경계에 대한 효과를 암시하는 임상 징후나 육안병리학적 또는 조직 병리학적 변화는 없었음
	원숭이	♂3/♀3	iv	단회	0/50/250/1,500	· 생존, 임상 조건, 체중 증가, 혈액학, 혈액 화학 또는 뇨 분석 파라미터, 또는 장기 중량 값에 대한 이 약의 효과는 없었고, 치료와 관련 있는 육안병리학 또는 현미경병리학 소견은 없었음
반복	랫드	♂10/♀10	iv	1회/일, 5일 또는 28일	0/50/250/1,250	·중추신경계에 대한 효과를 암시한다고 판단되는 임상 징후나 육안병리학적 또는 조직병리학적 변화는 없었음
	원숭이	♂4/♀4	iv	1회/일, 5일 또는 28일	0/50/150/500	  · 28일에는 모든 용량 군이 상당히 감소된 FVIII 농도를 보이고 aPTT의 증가가 나타났으나 독성의 암시이기보다는 인간 항원에 대한 면역 반응 때문인 것으로 판단됨 · 13일, 28일에 항체가 형성되었으나 이 약의 독성 평가를 막았다는 증거는 없음.
국소	토끼	♀3	iv/ia/pv	단회	1mL/1mL/0.2mL	· 독성이나 나쁜 건강의 징후는 없었음(육안병리학 또는 현미경병리학 소견은 없었음)
혈전	토끼	♂3/♀3	iv	단회	0/150/300/500/1,000	· 투여된 최고 용량에서 미미한 혈전유발 잠재력을 보였고 그보다 낮은 용량에서도 통계적으로 유의한 효과를 보이지 않음

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

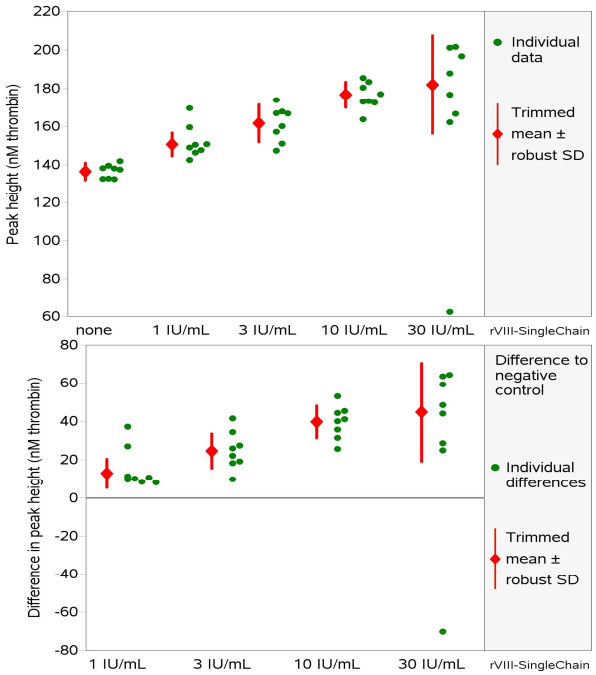
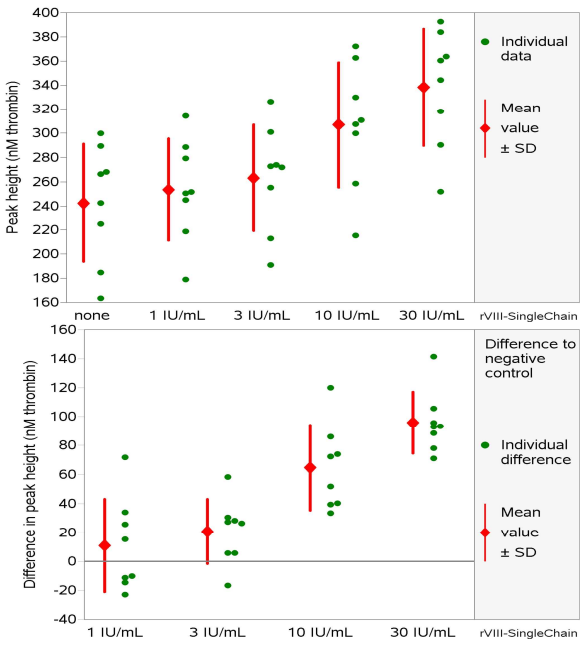
- 이 약의 단회 및 반복 투여는 유해한 전신 독성을 암시하는 소견이 없고, 안전성 약리학 우려가 없으며, 혈전형성촉진 특성이나 국소 불내성을 보이지 않았음

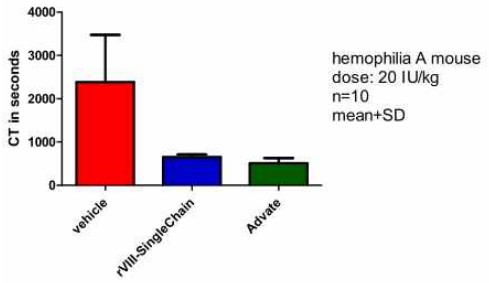
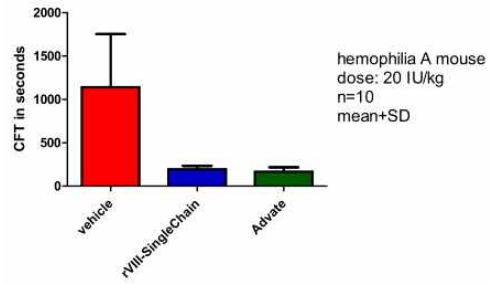
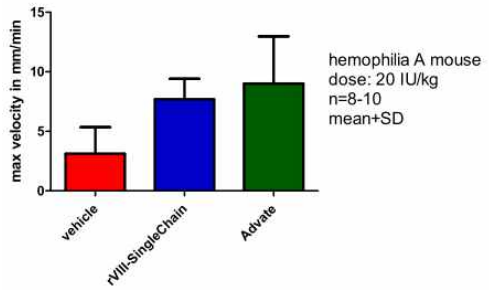
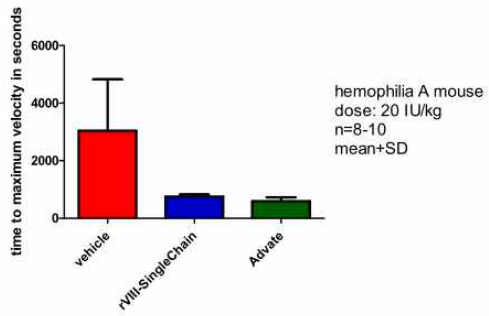
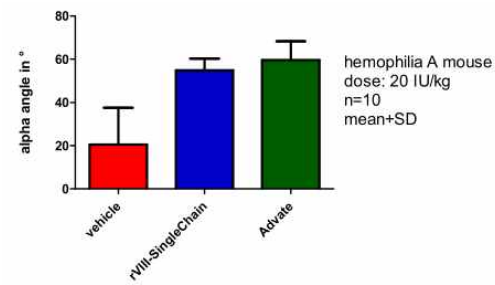
5. 약리작용에 관한 자료

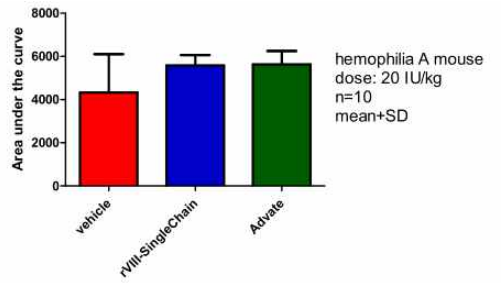
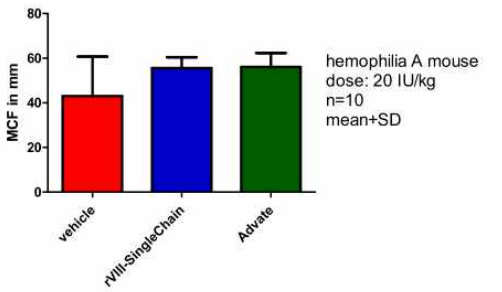
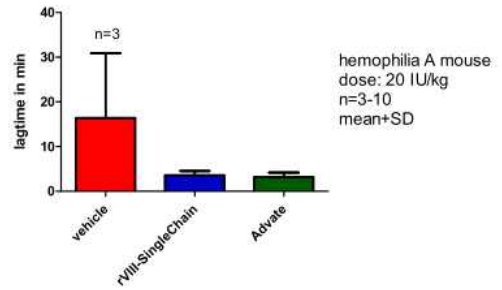
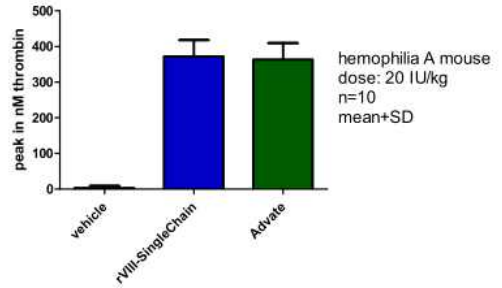
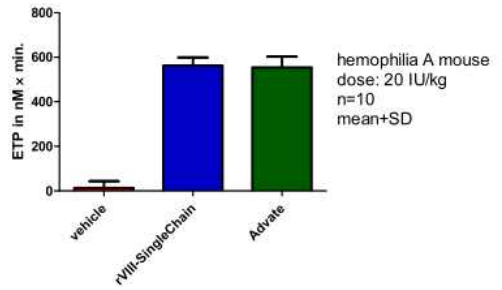
5.1. 약리작용시험 개요

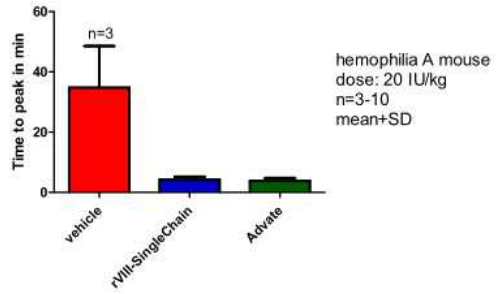
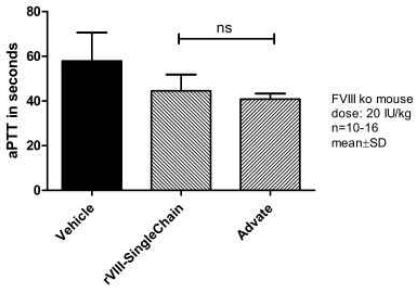
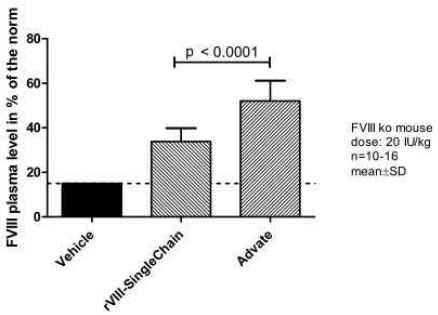
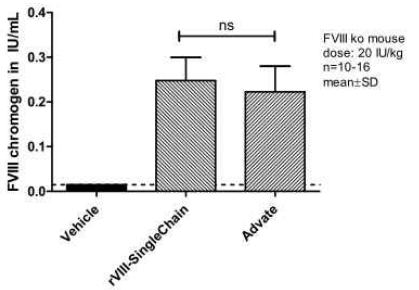
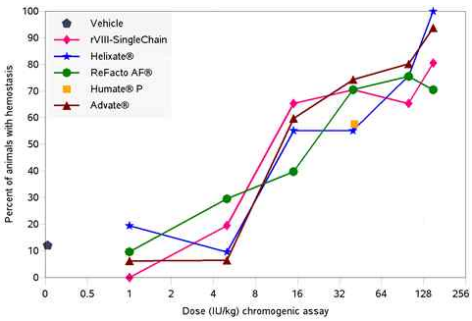
- 효력시험, 안전성약리시험, 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 수행

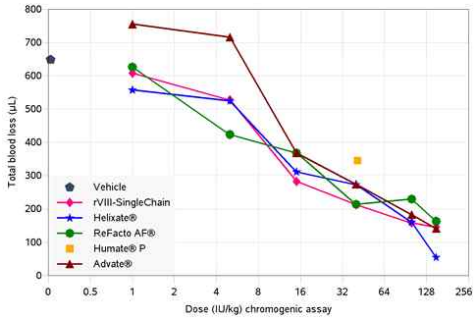
5.2. 효력시험

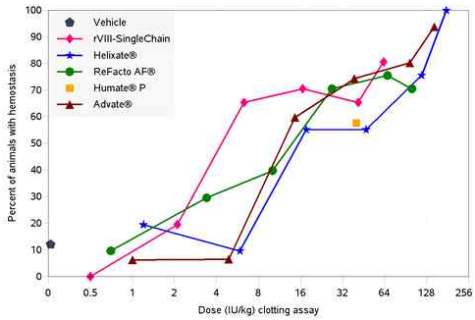
구분	제목(시험번호)	목적	디자인	결과
In vitro	트롬빈 생성을 이용한 전임상 독성 연구 동물 종에서 CSL627의 약력학적 유효성	CD 랫트의 혈장에서 rVIII-SingleChain의 약력학적 유효성을 평가. 트롬빈 생성 측정은 FVIII의 정규 농도의 10~320% 범위에서 FVIII 제품의 약리학적 활성을 변별하는데 민감한 모델인 것으로 나타났기 때문에 지혈 유효성을 판단할 잣대로서 트롬빈 생성 측정을 선택하였음.	rVIII-SingleChain은 FVIII 발색 활성에 근거한 1~30 IU/mL 농도로 CD 랫트 암컷의 혈장에 첨가하였음. 약력학적 활성은 트롬빈 생성 측정기의 교정된 자동 트롬보그램(CAT)을 사용해서 결정하였음.	rVIII-SingleChain은 음성 대조군구에 비해 트롬빈 생성에 대한 농도 의존적 약력학적 효과를 보였음 
	트롬빈 생성을 이용해 원숭이 혈장에서 rVIII-SingleChain의 약력학적 유효성 평가	IVR 14-03과 비슷하게 사이노몰구스 원숭이에서 유래한 혈장에서 rVIII-SingleChain의 약력학적 유효성을 평가	FVIII 발색 활성에 기초해 rVIII-SingleChain을 1~30IU/mL 농도로 사이노몰구스 원숭이에서 유래한 혈소판 빈약 혈장(platelet poor plasma)에 첨가	음성 대조구(완충액만 투여)와 비교해 시험된 대조구의 최고 농도 30IU/mL까지 농도 의존적이고 통계적으로 유의하게 피크 높이와 ETP는 증가하고 피크 도달시간은 감소했음. 피크 높이에 대한 유의한 효과는 3IU/mL에서 피크 도달시간과 ETP에 대한 최초의 유의한 효과는 10IU/mL에서 처음 나타났음. 지체시간에 대한 rVIII-SingleChain의 농도 의존적이고 통계적으로 유의한 영향은 없었음. 
	A형 혈우병	FVIII ko	두 rFVIII 제품,	분석된 모든 변수에 대한 두 시험 품목의 효과는 뚜렷했고

구분	제목(시험번호)	목적	디자인	결과
	마우스에게 단회 정맥 내 주사한 후 혈전탄성묘사도와 트롬빈 생성 파라미터에 관한 rVIII-SingleChain과 Advate의 약력학적 비교	마우스를 사용해 생체 외에서 FVIII 결핍 전혈(TEG/TEM) 또는 혈장(TGA)의 혈전탄성묘사도 및 트롬빈 생성 파라미터에 대한 rVIII-SingleChain과 시판 전장 rFVIII 제품 Advate의 약력학적 효과를 비교	rVIII-SingleChain과 Advate는 FVIII 발색 활성에 따른 20IU/kg 용량 수준으로 채혈 15분 전에 정맥 내 투여하였음	비슷했음. 이것은 개별 평가변수에서 나온 결과의 비교 및 통계 분석으로부터 확인되었음. 따라서 rVIII-SingleChain의 약력학적 활성은 시판되는 재조합 전장 FVIII 제품인 Advate와 유의한 차이가 없었음. 응고 시간에 대한 rVIII-SingleChain과 Advate의 영향  응괴 형성 시간에 대한 rVIII-SingleChain과 Advate의 효과  최대 속도에 대한 rVIII-SingleChain과 Advate의 효과  최대 속도 도달시간에 대한 rVIII-SingleChain과 Advate의 효과  알파각에 대한 rVIII-SingleChain과 Advate의 효과 

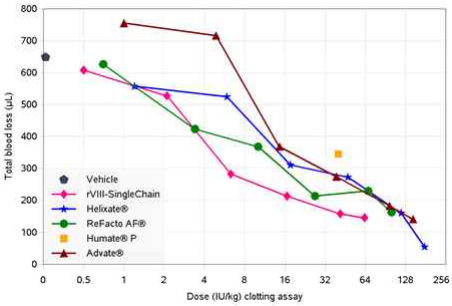
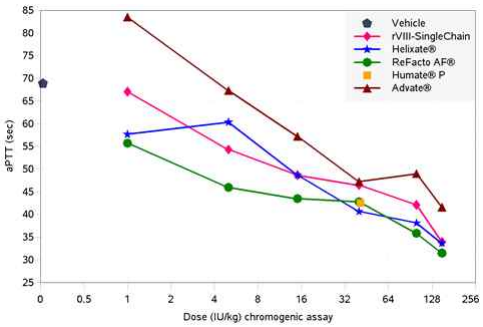
구분	제목(시험번호)	목적	디자인	결과
				곡선하면적에 대한 rVIII-SingleChain과 Advate의 효과  최대 응괴 견고성에 대한 rVIII-SingleChain과 Advate의 효과  지체시간에 대한 rVIII-SingleChain과 Advate의 효과  트롬빈 피크 높이에 대한 rVIII-SingleChain과 Advate의 효과  내인성 트롬빈 전위에 대한 rVIII-SingleChain과 Advate의 효과 

구분	제목(시험번호)	목적	디자인	결과
				트롬빈 피크 도달시간에 대한 rVIII-SingleChain과 Advate의 효과  aPTT에 대한 rVIII-SingleChain와 Advate의 효과  FVIII 활성(1단계 응고시간 측정)에 대한 rVIII-SingleChain과 Advate의 효과  FVIII 활성(발색 측정)에 대한 rVIII-SingleChain과 Advate의 효과 
In vivo	(ABM 01/11, ABM 03/10)	A형 혈우병 마우스(FVIII ko 마우스)에서 rVIII-SingleChain의 지혈 유효성에 관한 용량-반응 관계를 확립하는 것	rVIII-SingleChain의 효과를 시판 중인 임상용 rFVIII 제품들, 즉 전장 단백질 ReFacto AF와 혈장 유래 인간 응고 FVIII/폰 빌레브란트 인자 복합 농축 Humate P와 1~150IU/kg FVIII 활성 사이의 용량	FVIII ko 마우스(꼬리 클립 모델)에서 지혈에 대한 rVIII-SingleChain, Helixate, ReFacto AF, Humate P 또는 Advate의 용량 의존적 효과  FVIII ko 마우스(꼬리 클립 모델)에서 총 혈액 손실에 대한 rVIII-SingleChain, Helixate, ReFacto AF, Humate P 또는 Advate의 용량

<table>
<tr><th>구분</th><th>제목(시험번호)</th><th>목적</th><th>디자인</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>수준에서, 그리고 Humate P는 41 IU/kg 용량 수준에서 비교하였음. 관찰기간 종료 시에 모든 시험군에서 aPTT를 측정하였음.</td><td>의존적 효과


rVIII-SingleChain, Helixate, ReFacto AF 또는 Advate 치료를 받은 FVIII ko 마우스에서 로지스틱 회귀분석 모델(발색 활성에 기초한 FVIII 활성)로부터 추정된 상대적 지혈 효능
<table>
<tr><th>Treatment</th><th>Comparator</th><th>Relative potency</th><th>90% CI</th></tr>
<tr><td rowspan="3">rVIII-SingleChain</td><td>Helixate</td><td>1.00</td><td>0.46-2.17</td></tr>
<tr><td>ReFacto AF</td><td>1.17</td><td>0.53-2.65</td></tr>
<tr><td>Advate</td><td>0.87</td><td>0.45-1.70</td></tr>
</table>
rVIII-SingleChain, Helixate, ReFact AF® 또는 Advate 치료를 받은 FVIII ko 마우스에서 공분산 모델(발색 측정에 기초한 FVIII 활성) 분석으로부터 추정된 총 혈액 손실의 상대적 효능
<table>
<tr><th>Treatment</th><th>Comparator</th><th>Relative potency</th><th>90% CI</th></tr>
<tr><td rowspan="3">rVIII-SingleChain</td><td>Helixate</td><td>1.04</td><td>0.52-2.08</td></tr>
<tr><td>ReFacto AF</td><td>1.34</td><td>0.67-2.77</td></tr>
<tr><td>Advate</td><td>2.15</td><td>1.23-3.98</td></tr>
</table>
FVIII ko 마우스에서 지혈에 대한 rVIII-SingleChain, Helixate, ReFacto AF, Humate P 또는 Advate®의 용량 의존적 효과


rVIII-SingleChain, Helixate, ReFacto AF 또는 Advate로 치료된 FVIII ko 마우스에서 로지스틱 회귀 모델(1단계 응고시간 측정에 근거한 FVIII 활성)로부터 추정된 지혈의 상대적 효능
<table>
<tr><th>Treatment</th><th>Comparator</th><th>Relative potency</th><th>90% CI</th></tr>
<tr><td rowspan="3">rVIII-SingleChain</td><td>Helixate</td><td>2.80</td><td>1.30-6.03</td></tr>
<tr><td>ReFacto AF</td><td>1.87</td><td>0.85-4.18</td></tr>
<tr><td>Advate</td><td>2.02</td><td>1.05-3.92</td></tr>
</table>
FVIII ko 마우스에서 rVIII-SingleChain, Helixate, ReFacto AF, Humate P 또는 Advate의 용량 의존적 효과</td></tr>
</table>

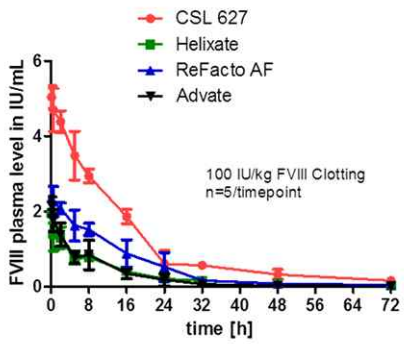
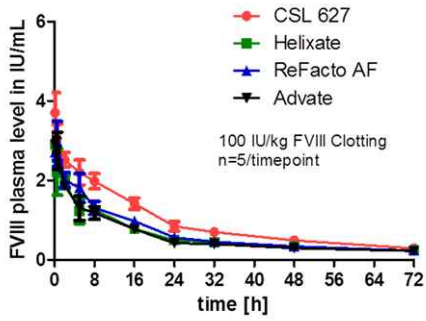
구분	제목(시험번호)	목적	디자인	결과
				 rVIII-SingleChain, Helixate, ReFacto AF 또는 Advate 치료를 받은 FVIII ko 마우스에서 공분산 모델(1단계 응고시간 측정에 기초한 FVIII 활성) 분석으로부터 추정된 총 혈액 손실의 상대적 효능 <table><tr><th>Treatment</th><th>Comparator</th><th>Relative potency</th><th>90% CI</th></tr><tr><td rowspan="3">rVIII-SingleChain</td><td>Helixate</td><td>2.89</td><td>1.46-5.72</td></tr><tr><td>ReFacto AF</td><td>2.11</td><td>1.06-4.33</td></tr><tr><td>Advate</td><td>4.74</td><td>2.76-8.63</td></tr></table> FVIII ko 마우스에서 aPTT에 대한 rVIII-SingleChain, Helixate, ReFacto AF, Humate P 또는 Advate의 용량 의존적 효과 

5.3. 안전성약리시험

시험 항목	study #	종	군당마리수	적용 경로	투여기간	투여량(IU/kg)	결과
중추 신경계	-	랫드	♂10/♀10	iv	1회/일, 4주	0/50/250/ 1,250	중추신경계 효과를 의미한다고 생각되는 현미경적 또는 조직병리학적 변화는 없었음
심혈 관계, 호흡계	-	개	♂4	iv	축척량 1,550IU/kg 도달까지	0/50/250/ 1,250	대조군과 비교 시 통계적으로 유의하고 약리학적으로 관련 있는 심혈관 파라미터 감소가 기록되었음(최고 용량 수준인 1250IU/kg에서 동맥압, LVSP, LVEDP, 심장 박출량 및 일회 박출량이 감소했고 이는 대조군에서는 나타나지 않은 현상임). 이 효과들은 rVIII-SingleChain의 원료의약품인 재조합 인간 혈액응고 제8인자 단백질과는 직접적 인과관계 가능성이 낮다고 판단되었기 때문에, 의식이 있는 개와 원숭이를 이용해 원격측정 조건 아래서 심혈관 효과에만 중점을 둔 추적 안전성 약리학 평가를 수행하였음. 호흡 파라미터에 대한 rVIII-SingleChain의 잠재적 효과를 평가하였을 때 용량 관련 변화를 도출할 만한 일관된 변화나 패턴은 없었음.
심혈 관계	-	개	♂1	iv	축척량 1,550IU/kg 도달까지	0/50/250/ 1,250	마취 상태와 관련 있을 수 있는 잠재적 원인을 배제하기 위해 의식이 있는 개로 선택하였음. 대조군에서 투여한 희석 완충액은 원료의약품인 rFVIII를 함유하지 않았음에도 시험군 및 대조군 모두 비슷한 심혈관 효과

								및 일부 행동 효과, 즉 얼굴 부위 주변의 부기, 피부의 발적이 발견되었음. rVIII-SingleChain 희석 완충액은 혈액응고8인자제제에서 흔히 사용되는 폴리소르베이트 80(PS80, 0.02% v/v)을 함유하는데 기존의 여러 연구에서 이 성분은 개에게 정맥 내 투여된 후, 급속하고 전격적인 히스타민 방출로 인해, 위알레르기성 반응과 저혈압 효과를 초래했다고 보고된 바 있음. 따라서 APC0016 및 APC0018 연구에 사용된 비글개에서 관측된 효과들은 익히 알려진 바와 같이 이 동물종이 Ps80에 과도하게 민감하기 때문일 것이라고 판단됨.
	-		원숭이	♂4/♀4	iv	1회/일, 4주	0/50/150/500	전기생리학적 파라미터(심전도)와 혈압, 심박수, 맥박수에 대한 rVIII-SingleChain의 잠재적 효과를 평가했음. 용량 관련 변화를 도출할 만한 일관된 변화나 패턴은 없었음.
	-		원숭이	♂2/♀2	iv	축척량 1,550IU/kg 도달까지	0/50/250/1,250	동 또는 심혈관 변수에 관한 관련 임상 징후가 발견되지 않았음.

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

종	군당 마리수	적용 경로	투여 기간	투여량 (IU/kg)	결과
FVII ko 마우스	♂15/♀15	iv	단회	100	FVIII 시험품목 4가지의 공칭 용량 100 IU/kg 투여 후 발색(ChS) 측정법으로 측정한 혈장의 FVIII 활성  FVIII 시험품목 4가지를 공칭 용량 100 IU/kg 투여한 후 1단계 응고시간(OS) 측정법으로 측정한 혈장 FVIII 활성 
원숭이	♂1/♀1	iv	단회	50/250	rVIII-SingleChain 또는 FVIII 농축물(Helixate 또는 ReFacto AF)의 약동학은 서로 비슷했고, 모든 제품은 내약성이 우수했으며 어떠한 이상반응도 보이지 않았음. Helixate 및 ReFacto AF와 비교해 rVIII- SingleChain의 250IU/kg 단회 정맥 내 투여 후 혈장의 FVIII 활성의 약동학 파라미터

					Parameter: rVIII-SingleChain n=2; Helixate n=2; ReFacto AF n=2; rVIII-SingleChain versus Helixate; rVIII-SingleChain versus ReFacto AF C_{max}: 10.74; 11.19; 9.92; 0.96; 1.08 AUC: 125; 74; 93; 1.69; 1.34 CL: 2; 3.39; 2.68; 0.59; 0.75 MRT: 13.3; 8.4; 12.2; 1.58; 1.09 V_{ss}: 26.6; 28.5; 32.7; 0.93; 0.81 $t_{1/2\beta}$: 9.7; 6.8; 9.6; 1.42; 1.01
원숭이	♂1/♀1	iv	단회	250	rVIII-SingleChain과 비교제품 Advate는 내약성이 좋았음. 임상 징후나 치료 반응은 발견된 바 없었고, 주사 부위에서 치료와 관련 있다고 판단되는 것도 발견된 바 없었음. 원숭이에게 rVIII-SingleChain 또는 Advate를 공칭 용량 250IU/kg(베이스라인 보정치)으로 단회 정맥 내 볼루스 주사한 후 혈장의 FVIII 활성의 약동학 파라미터 Treatment / sex / C_0 / C_{max} / t_{max} / k / t1/2β / AUC rVIII-Single Chain / M / 773 / 749 / 0.25 / 0.0698 / 10.1 / 9470 F / 826 / 788 / 0.25 / 0.0465* / 14.9 / 14300 Advate / M / 1050 / 945 / 0.25 / 0.1511 / 4.6 / 5890 F / 827 / 798 / 0.25 / 0.1456 / 4.7 / 4550

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 이 약은 음성 대조군에 비해 트롬빈 생성에 농도 의존적 약력학적 효과를 보였으며, 시판 중인 다른 재조합 혈액응고VIII인자 제품과 비교 시 약력학적 활성에서 유의한 차이가 없었고 유사한 내약성을 보였으며 다른 이상반응을 보이지 않았음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

단계	시험#	시험목적	디자인	시험대상자
I/III	1001 (다국가, 완료)	·PK ·유효성 : on-demand, Prophylaxis ·안전성 : Inhibitor 형성률	전향적, 다기관, 공개, 수술하위군 **<PK>** ·파트1 : FVIII-SingleChain 50IU/kg, iv 단회 → 4일 washout → Advate 50IU/kg, iv 단회 ·파트3 : FVIII-SingleChain 50IU/kg, iv 단회 → 3~6개월 → FVIII-SingleChain 50IU/kg, iv 단회 **<안전성 · 유효성>** ·파트2 및 파트3 - On-demand - Prophylaxis : 2일마다 20~40IU/kg 또는 주2~3회 20~50IU/kg - Surgery	·중증(FVIII<1%) 혈우병 A, PTP, EDs≥50, 12~65세, 남성 173명 ·파트1 및 2 : 18~65세, 명(PK 27명 포함) ·파트3 : 12~65세, 명(PK 64명 포함) ○수술하위권 13명 ○중앙연령(최소, 최대): 31.3(12, 64)세
III	3002 (다국가, 완료)	·PK ·유효성 : on-demand	전향적, 다기관, 공개 **<PK>** ·FVIII-SingleChain 50IU/kg, iv 단회투여 · **<안전성 · 유효성>** - On-demand : - Prophylaxis : 2일마다 15~50IU/kg 또는 주2~3회	·중증(FVIII<1%) 혈우병 A, PTP, 0~11세, 남성 83명 ·0~5세 : 35명(PK 20명 포함) ·6~11세 : 49명(PK 19명 포함)
III	3001 (다국가, 진행중)	·rVIII-SingleChain의 장기간 사용에 대한 안전성 평가	전향적, 다기관, 공개, 연장연구 ○≥200명, ≥100EDs (계획)	·154명 ○중앙연령(최소, 최대): 27.6(4, 65)세 ○0-<6세: 7명

단계	시험#	시험목적	디자인	시험대상자
				○≥6-<12세: 15명 ○≥12-<18세: 14명 ○≥18-≤65세: 118명

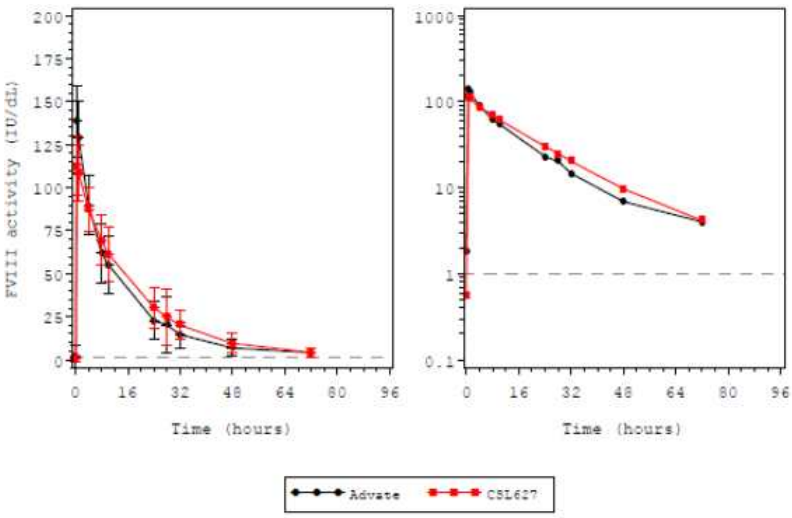
6.2. 생물약제학시험

- rVIII-SingleChain 임상 프로그램 개발 내내 역가 관련(Chromogenic assay, One-stage clotting assay), 안전성 지표 관련(ADA, CHO 숙주세포 단백질에 대한 항체)에 대한 시험법 밸리데이션 수행하였음.
- 측정법 밸리데이션에는 정확도, 재현성, 정밀도, 정량한계, 선형, 범위, 견고성이 포함되었으며 결과 요약은 아래 표와 같으며, 미리 설정된 허용기준에 적합하였음.

<table>
<tr><th>항목</th><th>시험법</th><th>밸리데이션 결과 요약</th></tr>
<tr><td rowspan="2">역가</td><td>Chromogenic assay</td><td>
<table>
<tr><th></th><th></th><th colspan="2">Results</th></tr>
<tr><th>Parameter, unit</th><th>Acceptance criteria</th><th>FVIIICoaM (normal range)</th><th>FVIIICoaML (low range)</th></tr>
<tr><td>Accuracy, %</td><td>Recovery 80 - 120%</td><td>80.3 - 88.4</td><td>81.8 - 101.1</td></tr>
<tr><td>Repeatability, %CV</td><td>CV ≤ 20% (Tester 1)</td><td>1.6 - 7.3</td><td>0.7 - 2.5</td></tr>
<tr><td>Precision, %CV</td><td>CV ≤ 20% (Tester 2)
CV_I ≤ 20%</td><td>2.1 - 5.0
3.0 - 8.7</td><td>1.0 - 7.0
1.2 - 8.1</td></tr>
<tr><td>Linearity, %CV</td><td>CV ≤ 20% / r^2 ≥ 0.98</td><td>19.6 / 0.9986
(Range:6.3 - 205.9)</td><td>13.5 / 0.9987
(Range: 0.9 - 23.0)</td></tr>
<tr><td>Range, % of normal</td><td>Meet acceptance criteria for accuracy, precision, and linearity</td><td>10 - 150</td><td>1 - 20</td></tr>
<tr><td>Robustness
(sample stability)</td><td>CV ≤ 20%</td><td colspan="2">4 freeze / thaw cycles
8 hours at room temperature</td></tr>
</table>
Abbreviations: CV, coefficient of variation; CV_I, intermediate precision; FVIIICoaM, FVIII Test Coamatic, normal range; FVIIICoaML, FVIII Test Coamatic, low range; r^2, coefficient of determination.
</td></tr>
<tr><td>One-stage clotting assay</td><td>
<table>
<tr><th></th><th></th><th colspan="2">BCS</th><th colspan="2">BCS XP</th></tr>
<tr><th>Parameter, unit</th><th>Acceptance criteria</th><th>FVIII.PSL.d</th><th>FVIII.PSL.low</th><th>FVIII.PSL.d</th><th>FVIII.PSL.low</th></tr>
<tr><td>Accuracy, %</td><td>Recovery 80 - 120%</td><td>84 - 115</td><td>82 - 97</td><td>83 - 116</td><td>87 - 114</td></tr>
<tr><td>Precision, %CV</td><td>CV ≤ 20% (Day 1)</td><td>12.4</td><td>8.9</td><td>12.8</td><td>11.9</td></tr>
<tr><td>Precision, $\%CV_I$ for BCS / BCS XP</td><td>CV_I ≤ 20%</td><td>12.6</td><td>12.5</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>Linearity, conc. range in % of normal; %CV / r^2</td><td>CV ≤ 20%
r^2 ≥ 0.98</td><td>NAV</td><td>NAV</td><td>9.3 - 192.2
10.4 / 0.9975</td><td>0.57 - 10.85
19.8 / 0.9995</td></tr>
</table>
Abbreviations: BCS, Behring Coagulation System; BCS XP, Behring Coagulation System XP; conc., concentration; CV, coefficient of variation; CV_I, intermediate precision; FVIII, Factor VIII; NA, not applicable; NAV, not available; OS, one-stage clotting; PSL.d, Pathromtin SL diluted; PSL.low, Pathromtin SL low; r^2, coefficient of determination.
</td></tr>
<tr><td>ADA</td><td>ELISA</td><td>
<table>
<tr><th>Parameter, unit</th><th>Acceptance criteria</th><th>IgA / G / M-HRP antibody (020200023r part 1)</th><th>IgM-HRP antibody (020200023r part 3)</th><th>IgG-HRP antibody (020200034r)</th></tr>
<tr><td>Repeatability, %CV</td><td>CV ≤ 20% (Tester 1 or Day 1)</td><td>5.8 - 7.6</td><td>13.5 - 15.1</td><td>3.2 - 11.5</td></tr>
<tr><td>Precision, %CV</td><td>CV ≤ 20% (Tester 2 or Day 2)</td><td>3.3 - 7.8</td><td>10.1 - 18.6</td><td>2.7 - 4.8</td></tr>
<tr><td></td><td>CV_I ≤ 20% (Tester 1 and 2 or Day 1 and Day 2)</td><td>10.1 - 16.5</td><td>12.0 - 18.1</td><td>4.0 - 8.5</td></tr>
<tr><td>Quantitation limit, OD 450 nm</td><td>Definition of threshold</td><td>0.158</td><td>0.256</td><td>1.091</td></tr>
<tr><td>Linearity, OD 450 nm / r^2</td><td>r^2 ≥ 0.95</td><td>1.474 - 0.167 / 0.9968
(1:40 - 1:560 dilution)</td><td>0.525 - 0.109 / 0.9527
(1:50 - 1:350 dilution)</td><td>2.895 - 0.028 / 0.9895
(1:8 - 1:1024 dilution)</td></tr>
<tr><td>Robustness
(sample stability)</td><td>CV ≤ 20%
Recovery 80 - 120%</td><td>-70°C: 3 freeze / thaw cycles
-20°C: 4 freeze / thaw cycles</td><td>NAV</td><td>3 freeze / thaw cycles
17 weeks at -20°C or -70°C</td></tr>
</table>
Abbreviations: ADA, non-inhibitory anti-drug antibody; CV, coefficient of variation; CV_I, intermediate precision; HRP, horseradish peroxidase; Ig(A / G / M), immunoglobulin (A / G / M); NAV, not available; OD, optical density; r^2, coefficient of determination.
</td></tr>
<tr><td>CHO 항체</td><td>ELISA</td><td>
<table>
<tr><th>Parameter, unit</th><th>Acceptance criteria</th><th>Result</th></tr>
<tr><td>Repeatability, %CV</td><td>CV ≤ 20% (Day 1 / analyst 1)</td><td>CV Day 1 / analyst 1:
Antibody 3G-0016-AF: 3.6 - 5.3
Antibody C-0016-AF: 1.6 - 2.8</td></tr>
<tr><td>Precision, %CV, $\%CV_I$</td><td>CV ≤ 20% (Day 2 / analyst 2)</td><td>CV Day 2 / analyst 2:
Antibody 3G-0016-AF: 1.5 - 4.6</td></tr>
<tr><td></td><td>CV_I ≤ 20% (Day 1 and Day 2 / analyst 1 and analyst 2)</td><td>CV_I:
Antibody 3G-0016-AF: 4.2 - 7.1</td></tr>
<tr><td>Quantitation limit, OD 450 nm</td><td>Definition of cut off</td><td>0.077</td></tr>
<tr><td>Linearity, dilution range / r^2, %CV</td><td>r^2 ≥ 0.95</td><td>1:40 - 12800 / 0.9867
1:20 - 1:25600 / 0.9761</td></tr>
<tr><td></td><td>CV within linear range: < 20%</td><td>CV: 1.5 - 16.3</td></tr>
<tr><td>Robustness (sample stability)</td><td>Recovery 80 - 120%</td><td>5 freeze / thaw cycles</td></tr>
</table>
Abbreviations: CHO, Chinese hamster ovary; CV, coefficient of variation; CV_I, intermediate precision; OD, optical density; r^2, coefficient of determination.
</td></tr>
</table>

6.3. 임상약리시험

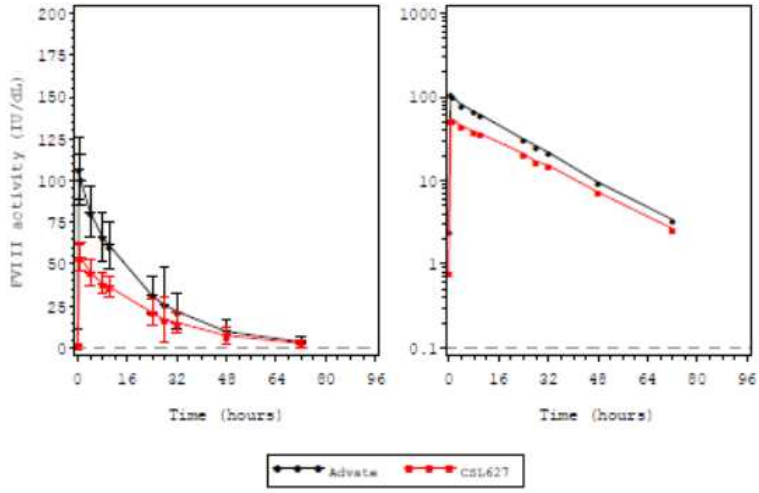
6.3.1. 1001

임상디자인	·파트1(N=27) : FVIII-SingleChain 50IU/kg, iv 단회 → 4일 washout → Advate 50IU/kg, iv 단회 ·파트3(N=64) : FVIII-SingleChain 50IU/kg, iv 단회(Initial) → 3-6개월 → FVIII-SingleChain 50IU/kg, iv 단회(Repeat)
시험대상자	·중증(FVIII<1%) 혈우병 A, PTP, 12~65세, 남성
분석방법	·용량-미조정 : 미국 라벨의 실제 역가에 근거 ·용량-조정 : CSL Behring GmbH(독일 Marburg) 임상시험 중앙연구소에서 측정된 대로 조정된 역가 ·ChS 측정법 : Chromogenic assay ·OS 측정법 : One-stage clotting assay
시험결과	**<파트1>** **·용량-미조정, ChS 측정법** Linear Scale(Mean+/-SD) Semi-Logarithmic Scale (Mean) 

Parameter, unit	Mean (CV%) Median (min, max) Advate (N = 27)	rVIII-SingleChain (N = 27)
IR[a], (IU/dL)/(IU/kg)	2.73 (16.4) 2.68 (1.64, 3.37)	2.24 (15.9) 2.18 (1.47, 2.90)
C_{max}[a], IU/dL	137 (15.5) 136 (81.8, 169)	113 (15.3) 109 (73.4, 147)
AUC_t, IU*h/dL	1750 (33.9) 1730 (804, 2990)	2000 (29.1) 1960 (1110, 3390)
AUC_{inf}, IU*h/dL	1820 (35.5) 1770 (827, 3150)	2090 (31.0) 2040 (1150, 3520)
CL, mL/h/kg	3.14 (38.2) 2.84 (1.59, 6.05)	2.64 (32.1) 2.45 (1.40, 4.83)
V_{ss}, mL/kg	48.6 (19.7) 46.3 (34.9, 80.7)	50.0 (15.0) 49.5 (32.4, 68.8)
$t_{1/2}$, h	13.3 (32.8) 13.5 (7.19, 22.2)	14.5 (26.0) 13.6 (9.13, 23.9)
MRT, h	17.1 (32.5) 16.8 (9.83, 31.1)	20.4 (26.9) 19.8 (12.8, 34.5)

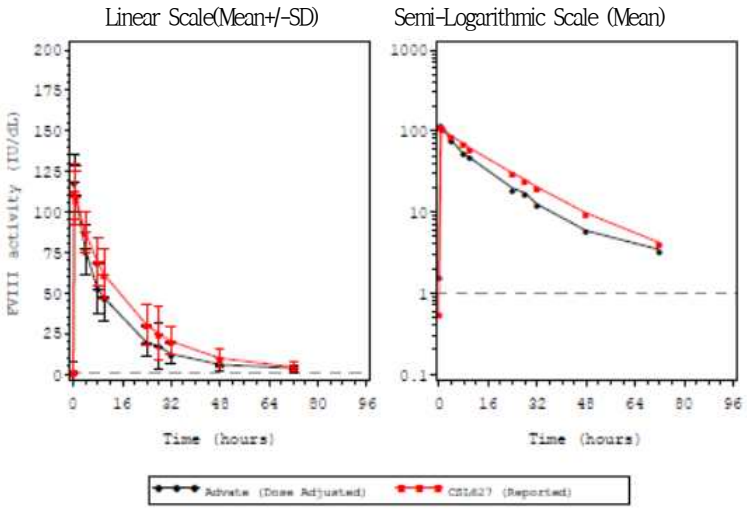
·용량-미조정, OS 측정법

Linear Scale(Mean+/-SD) Semi-Logarithmic Scale (Mean)



	Mean (CV%) Median (min, max)	
Parameter, unit	**Advate (N = 27)**	**rVIII-SingleChain (N = 27)**
IR[a], (IU/dL)/(IU/kg)	2.09 (20.2) 2.12 (1.14, 3.17)	1.06 (16.9) 1.06 (0.699, 1.42)
C_{max}[a], IU/dL	105 (19.8) 106 (56.8, 159)	54.9 (14.9) 54.4 (38.9, 71.1)
AUC_t, IU*h/dL	1980 (32.1) 1950 (886, 3370)	1240 (29.8) 1120 (668, 2010)
AUC_{inf}, IU*h/dL	2060 (35.1) 1980 (904, 3510)	1310 (34.3) 1180 (674, 2510)
CL, mL/h/kg	2.76 (38.2) 2.49 (1.43, 5.53)	4.26 (34.0) 4.23 (2.01, 7.67)
V_{ss}, mL/kg	51.1 (20.9) 51.5 (33.2, 89.4)	90.2 (15.7) 89.3 (58.8, 126)
$t_{1/2}$, h	13.9 (31.5) 12.9 (8.80, 26.4)	15.4 (31.7) 15.0 (9.41, 35.0)
MRT, h	20.2 (31.1) 19.7 (11.4, 37.9)	23.0 (32.2) 23.8 (13.2, 50.5)

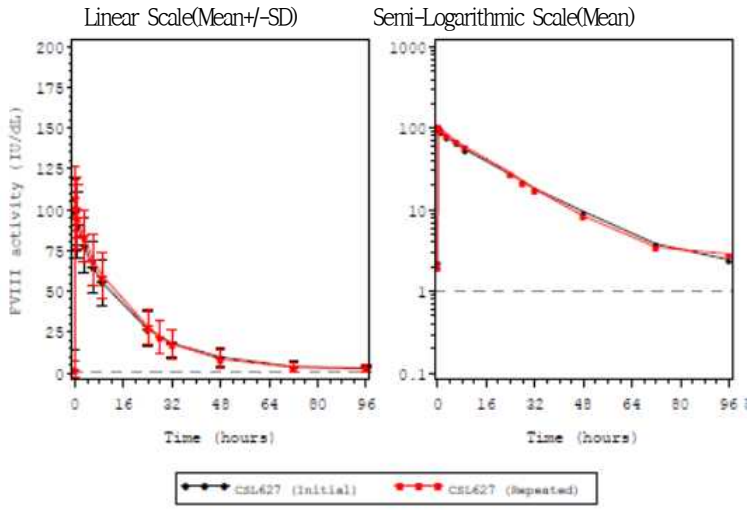
용량-조정, ChS 측정법



	Mean (CV%) Median (min, max)	
Parameter, unit	**Advate (N = 27)**	**rVIII-SingleChain (N = 27)**
IR[a], (IU/dL)/(IU/kg)	2.32 (16.4) 2.29 (1.39, 2.87)	2.24 (15.9) 2.18 (1.47, 2.90)
C_{max}[a], IU/dL	116 (15.5) 116 (69.7, 144)	113 (15.3) 109 (73.4, 147)
AUC_t, IU*h/dL	1490 (33.9) 1470 (685, 2550)	2000 (29.1) 1960 (1110, 3390)
AUC_{inf}, IU*h/dL	1550 (35.5) 1510 (705, 2690)	2090 (31.0) 2040 (1150, 3520)
CL, mL/h/kg	3.68 (38.2) 3.34 (1.86, 7.10)	2.64 (32.1) 2.45 (1.40, 4.83)
V_{ss}, mL/kg	57.1 (19.7) 54.3 (41.0, 94.7)	50.0 (15.0) 49.5 (32.4, 68.8)
$t_{1/2}$, h	13.3 (32.8) 13.5 (7.19, 22.1)	14.5 (26.0) 13.6 (9.13, 23.9)
MRT, h	17.1 (32.5) 16.8 (9.83, 31.1)	20.4 (26.9) 19.8 (12.8, 34.5)

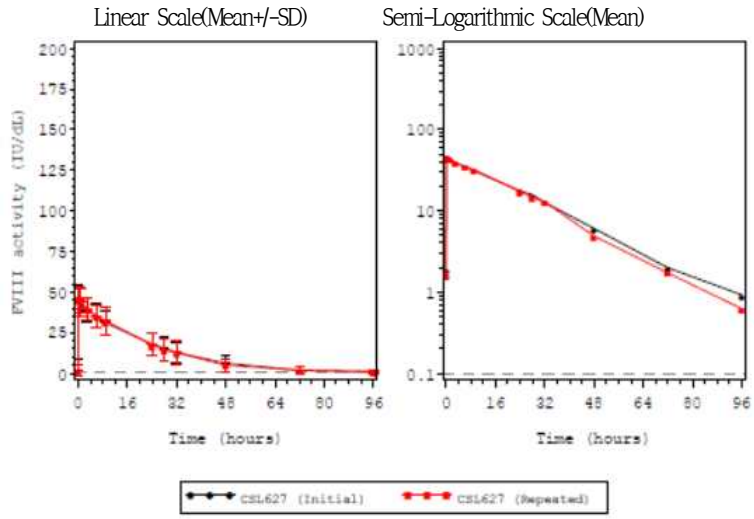
<파트3>

용량-미조정, ChS 측정법



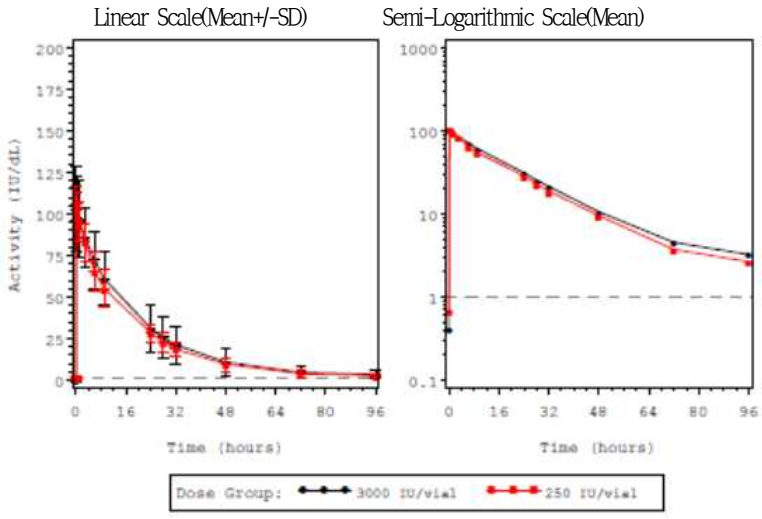
	Mean (CV%) Median (min, max)	
Parameter, unit	**Initial PK (n = 64)[a]**	**Repeat PK (n = 30)[a]**
IR[b], (IU/dL)/(IU/kg)	1.85 (21.8) 1.84 (0.868, 2.78)	1.99 (17.7) 1.92 (1.53, 3.20)
C_{max}[b], IU/dL	99.9 (19.9) 99.3 (45.5, 151)	108 (17.2) 105 (80.5, 162)
AUC_t, IU*h/dL	1780 (34.5) 1720 (642, 3840)	1830 (33.7) 1840 (915, 3860)
AUC_{inf}, IU*h/dL	1830 (34.9) 1760 (683, 4090)	1880 (34.5) 1870 (928, 4110)
CL, mL/h/kg	3.15 (38.2) 2.83 (1.26, 7.32)	3.05 (36.0) 2.71 (1.31, 5.99)
V_{ss}, mL/kg	59.5 (23.9) 57.7 (37.1, 121)	53.1 (16.4) 51.1 (31.5, 69.9)
$t_{1/2}$, h	14.1 (27.1) 13.8 (6.32, 23.8)	12.9 (29.4) 12.4 (7.60, 23.5)
MRT, h	20.3 (26.4) 19.9 (9.17, 35.1)	18.9 (28.5) 18.4 (11.7, 34.7)

-용량-미조정, OS 측정법



Parameter, unit	Mean (CV%) Median (min, max)	
	Initial PK (n = 64)[a]	Repeat PK (n = 30)[a]
IR[b], IU/dL/IU/kg	0.839 (21.9)	0.867 (20.8)
	0.826 (0.442, 1.42)	0.838 (0.585, 1.36)
C_{max}[b], IU/dL	46.3 (19.1)	47.2 (19.3)
	46.9 (26.7, 71.3)	45.6 (33.0, 70.8)
AUC_t, IU*h/dL	1070 (38.2)	1040 (35.1)
	1080 (371, 2440)	1030 (501, 2320)
AUC_{inf}, IU*h/dL	1090 (39.8)	1050 (36.1)
	1100 (372, 2580)	1030 (502, 2420)
CL, mL/h/kg	5.56 (46.0)	5.46 (35.5)
	4.90 (2.06, 13.5)	4.96 (2.23, 9.95)
V_{ss}, mL/kg	109 (22.8)	105 (17.6)
	106 (72.4, 198)	104 (61.6, 140)
$t_{1/2}$, h	14.5 (28.4)	14.1 (26.8)
	13.5 (7.69, 23.8)	12.9 (10.1, 23.4)
MRT, h	22.0 (29.1)	20.7 (27.4)
	21.0 (9.11, 37.2)	20.2 (13.0, 35.5)

rVIII-SingleChain의 제제 함량별(용량-미조정, ChS 측정법)

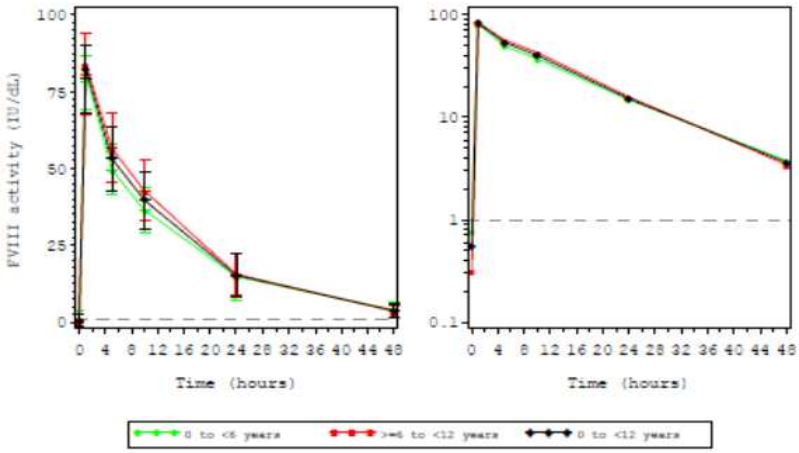


	Parameter, unit	Mean (CV%) Median (min, max) 3000 IU/vial [600 IU/mL reconstituted] (n = 9)	 250 IU/vial [100 IU/mL reconstituted] (n = 8)
	IR[a], (IU/dL)/(IU/kg)	1.95 (24.3) 1.99 (1.17, 2.46)	2.03 (10.2) 2.05 (1.76, 2.27)
	C_{max}[a], IU/dL	104 (23.1) 102 (71.2, 133)	106 (9.60) 105 (89.1, 118)
	AUC_t, IU*h/dL	1990 (40.1) 1850 (1020, 3820)	1850 (20.8) 1900 (1170, 2480)
	AUC_{inf}, IU*h/dL	2050 (41.2) 1920 (1040, 4010)	1910 (20.8) 1960 (1240, 2570)
	CL, mL/h/kg	2.76 (35.9) 2.60 (1.26, 4.81)	2.74 (23.5) 2.57 (1.95, 4.05)
	V_{ss}, mL/kg	53.9 (22.0) 53.5 (40.0, 75.0)	58.5 (19.5) 57.1 (40.7, 76.5)
	$t_{1/2}$, h	14.3 (29.0) 13.3 (9.15, 21.9)	16.0 (31.8) 15.1 (10.3, 23.8)
	MRT, h	21.0 (28.9) 19.2 (13.6, 31.8)	22.2 (27.0) 22.5 (15.5, 31.7)

6.3.2. 3002

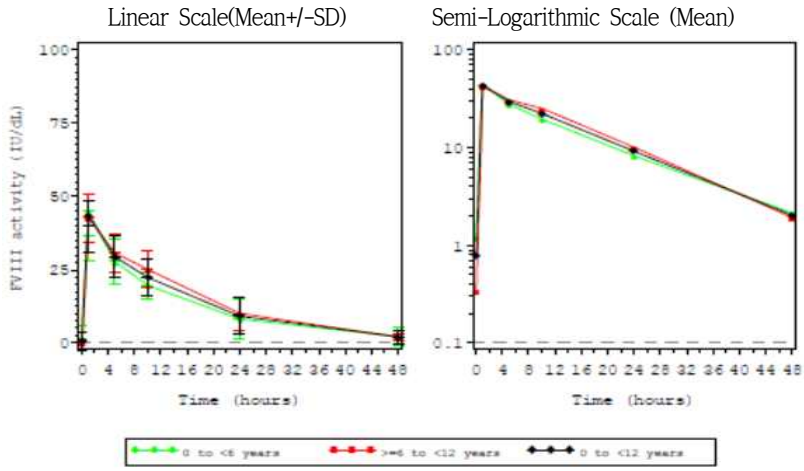
임상디자인	·FVIII-SingleChain 50IU/kg, iv 단회, N=39
시험대상자	·중증(FVIII<1%) 혈우병 A, PTP, <u>0~11세</u>, 남성
시험결과	**<u>·용량-미조정, ChS 측정법</u>**

Linear Scale(Mean+/-SD) Semi-Logarithmic Scale (Mean)



Parameter, unit	Mean (CV%) Median (min, max) 0 to < 6 years (n = 20)	 ≥ 6 to < 12 years (n = 19)	 0 to < 12 years (N = 39)
IR[a], (IU/dL)/(IU/kg)	1.60 (21.1) 1.55 (1.18, 2.76)	1.66 (19.7) 1.69 (0.920, 2.35)	1.63 (20.2) 1.63 (0.920, 2.76)
C_{max}[a], IU/dL	80.2 (20.6) 78.6 (59.3, 138)	83.5 (19.5) 84.5 (46.4, 117)	81.8 (19.9) 81.3 (46.4, 138)
AUC_t, IU*h/dL	1010 (28.4) 945 (535, 1730)	1090 (26.4) 1050 (626, 1640)	1050 (27.3) 1030 (535, 1730)
AUC_{inf}, IU*h/dL	1080 (31.0) 985 (561, 2010)	1170 (26.3) 1120 (641, 1810)	1120 (28.6) 1070 (561, 2010)
CL, mL/h/kg	5.07 (29.6) 5.08 (2.52, 8.92)	4.63 (29.5) 4.48 (2.79, 7.71)	4.86 (29.5) 4.65 (2.52, 8.92)
V_{ss}, mL/kg	71.0 (11.8) 70.7 (57.3, 88.3)	67.1 (22.3) 64.9 (44.3, 111)	69.1 (17.4) 68.3 (44.3, 111)
$t_{1/2}$, h	10.4 (28.7) 10.1 (5.19, 17.8)	10.2 (19.4) 10.0 (6.92, 14.8)	10.3 (24.4) 10.0 (5.19, 17.8)
MRT, h	12.4 (25.0) 13.0 (6.05, 17.9)	12.3 (16.8) 12.8 (8.22, 16.0)	12.4 (21.2) 12.8 (6.05, 17.9)

·용량-미조정, OS 측정법



Parameter, unit	Mean (CV%) Median (min, max) 0 to < 6 years (n = 20)	≥ 6 to < 12 years (n = 19)	0 to < 12 years (N = 39)
IR[a], (IU/dL)/(IU/kg)	0.865 (84.4)	0.841 (20.3)	0.853 (62.1)
	0.707 (0.337, 3.88)	0.872 (0.497, 1.17)	0.759 (0.337, 3.88)
C_{max}[a], IU/dL	43.7 (83.0)	42.3 (20.1)	43.0 (61.2)
	36.0 (19.0, 194)	43.6 (25.1, 58.3)	39.3 (19.0, 194)
AUC_t, IU*h/dL	545 (47.7)	635 (32.3)	588 (40.1)
	512 (180, 1350)	687 (273, 956)	599 (180, 1350)
AUC_{inf}, IU*h/dL	610 (62.1)	683 (33.2)	646 (48.4)
	539 (186, 2010)	753 (274, 1050)	664 (186, 2010)
CL, mL/h/kg	10.8 (58.6)	8.44 (42.4)	9.63 (54.3)
	9.42 (2.52, 30.4)	6.64 (4.76, 18.0)	7.53 (2.52, 30.4)
V_{ss}, mL/kg	142 (35.7)	121 (21.7)	132 (31.5)
	134 (52.4, 294)	115 (84.0, 180)	126 (52.4, 294)
$t_{1/2}$, h	10.9 (48.6)	10.3 (26.6)	10.6 (39.7)
	9.75 (6.32, 31.1)	9.92 (5.95, 17.0)	9.92 (5.95, 31.1)
MRT, h	12.2 (31.8)	12.8 (17.5)	12.5 (25.3)
	12.2 (4.14, 20.4)	13.3 (8.69, 16.3)	12.9 (4.14, 20.4)

6.3.3. 집단약동학

임상디자인	·임상시험 1001과 3002 결과 통합분석(시뮬레이션 분석)
시험대상자	·중증(FVIII<1%) 혈우병 A, PTP, 0~65세, 남성
시험결과	· 50IU/kg로 투여된 시험대상자에 대해 rVIII-SingleChain의 초기 주입 후 연령군별 시험대상자를 비교하는 FVIII 약동학적 변수 요약(ChS 측정법)

Parameter, unit	Mean (CV%) Median (min, max) Study 3002 0 to < 6 years (n = 20)	Study 3002 ≥ 6 to < 12 years (n = 19)	Study 1001 ≥ 12 to < 18 years (n = 10)[a]	Study 1001 ≥ 18 to ≤ 65 years (n = 81)[b]
IR[c, d], (IU/dL)/(IU/kg)	1.60 (21.1)	1.66 (19.7)	1.69 (24.8)	2.00 (20.8)
	1.55 (1.18, 2.76)	1.69 (0.920, 2.35)	1.76 (0.880, 2.44)	1.99 (0.868, 2.90)
C_{max}[c, d], IU/dL	80.2 (20.6)	83.5 (19.5)	89.7 (24.8)	106 (18.1)
	78.6 (59.3, 138)	84.5 (46.4, 117)	92.4 (45.5, 131)	106 (62.4, 151)
AUC_t, IU*h/dL	1010 (28.4)	1090 (26.4)	1480 (36.5)	1890 (32.0)
	945 (535, 1730)	1050 (626, 1640)	1470 (642, 2300)	1850 (895, 3840)
AUC_{inf}, IU*h/dL	1080 (31.0)	1170 (26.3)	1540 (36.5)	1960 (33.1)
	985 (561, 2010)	1120 (641, 1810)	1520 (683, 2380)	1910 (932, 4090)
CL, mL/h/kg	5.07 (29.6)	4.63 (29.5)	3.80 (46.9)	2.90 (34.4)
	5.08 (2.52, 8.92)	4.48 (2.79, 7.71)	3.31 (2.10, 7.32)	2.67 (1.26, 5.79)
V_{ss}, mL/kg	71.0 (11.8)	67.1 (22.3)	68.5 (29.9)	55.2 (20.8)
	70.7 (57.3, 88.3)	64.9 (44.3, 111)	62.0 (45.9, 121)	53.2 (32.4, 99.6)
$t_{1/2}$, h	10.4 (28.7)	10.2 (19.4)	14.3 (33.3)	14.2 (26.0)
	10.1 (5.19, 17.8)	10.0 (6.92, 14.8)	13.5 (6.32, 23.8)	13.7 (7.54, 23.9)
MRT, h	12.4 (25.0)	12.3 (16.8)	20.0 (32.2)	20.4 (25.8)
	13.0 (6.05, 17.9)	12.8 (8.22, 16.0)	18.6 (9.17, 31.7)	20.2 (10.8, 35.1)

· 50IU/kg로 투여된 시험대상자에 대해 rVIII-SingleChain의 초기 주입 후 연령군별 시험대상자를 비교하는 FVIII 약동학적 변수 요약(OS 측정법)

Parameter, unit	Mean (CV%) Median (min, max) Study 3002 0 to < 6 years (n = 20)	Study 3002 ≥ 6 to < 12 years (n = 19)	Study 1001 ≥ 12 to < 18 years (n = 10)[a]	Study 1001 ≥ 18 to ≤ 65 years (n = 81)[b]
IR[c, d], (IU/dL)/(IU/kg)	0.865 (84.4) 0.707 (0.337, 3.88)	0.841 (20.3) 0.872 (0.497, 1.17)	0.806 (25.3) 0.801 (0.470, 1.09)	0.919 (22.5) 0.909 (0.442, 1.42)
C_{max} [c, d], IU/dL	43.7 (83.0) 36.0 (19.0, 194)	42.3 (20.1) 43.6 (25.1, 58.3)	44.8 (23.8) 45.3 (30.4, 63.2)	49.3 (18.8) 49.5 (26.7, 71.3)
AUC_t, IU*h/dL	545 (47.7) 512 (180, 1350)	635 (32.3) 687 (273, 956)	911 (35.7) 918 (371, 1440)	1140 (35.4) 1110 (441, 2440)
AUC_{inf}, IU*h/dL	610 (62.1) 539 (186, 2010)	683 (33.2) 753 (274, 1050)	928 (36.7) 922 (372, 1480)	1180 (38.3) 1130 (442, 2580)
CL, mL/h/kg	10.8 (58.6) 9.42 (2.52, 30.4)	8.44 (42.4) 6.64 (4.76, 18.0)	6.27 (47.5) 5.43 (3.37, 13.5)	5.04 (44.6) 4.46 (2.01, 12.7)
V_{ss}, mL/kg	142 (35.7) 134 (52.4, 294)	121 (21.7) 115 (84.0, 180)	114 (19.4) 118 (79.0, 143)	102 (23.4) 96.7 (58.8, 198)
$t_{1/2}$, h	10.9 (48.6) 9.75 (6.32, 31.1)	10.3 (26.6) 9.92 (5.95, 17.0)	13.3 (32.5) 12.8 (7.69; 20.2)	14.9 (29.1) 14.3 (8.05, 35.0)
MRT, h	12.2 (31.8) 12.2 (4.14, 20.4)	12.8 (17.5) 13.3 (8.69, 16.3)	20.5 (34.7) 19.0 (9.11, 32.4)	22.5 (29.5) 21.7 (10.7, 50.5)

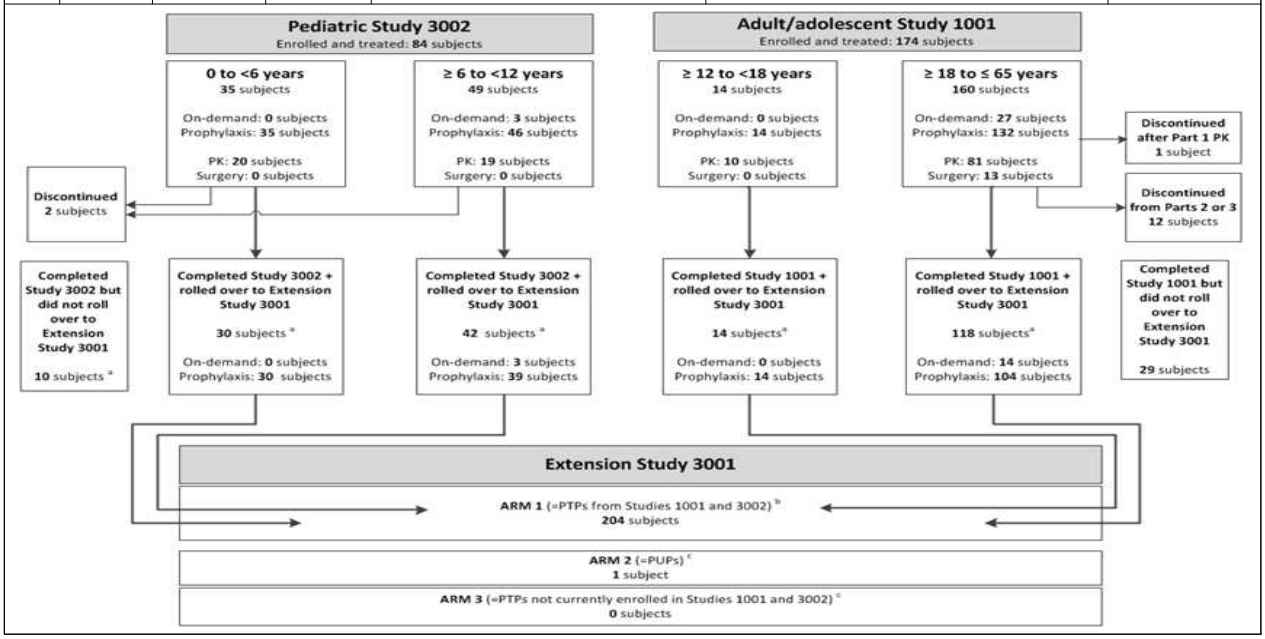
6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성 · 안전성시험 개요

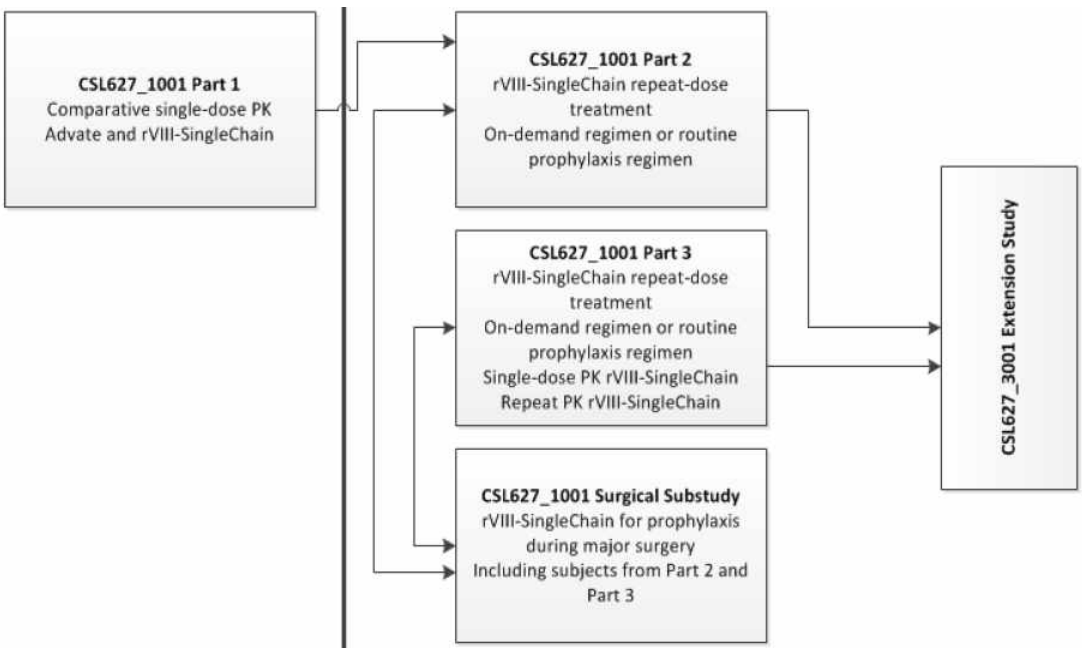
- 3개 임상시험(시험 1001(≥12세), 시험 3002(<12세), 시험 3001(시험 1001과 3002에 대한 연장시험))

단계	시험#	디자인	목적	시험대상자	투여방법	주요 평가변수
I/III	1001 (다국가)	전향적, 다기관, 공개, 수술하위군	Part 1 ·PK Part 2 ·Efficacy ·Safety Part 3 ·Efficacy ·Safety Surgery ·Efficacy ·Safety	공통 ·Hemophilia A, PTP, 남성, 증증(FVIII<1%), 175명 Enroll Part 1 ·PK만 실시, 18~65세 Part 2 ·Part 1에서 넘어온 환자, 18~65세 Part 3 ·신규 enroll 환자, 12~65세 Surgery : Part 2 및 3 중 수술 환자 13명	Part 1 ·Single dose iv crossover(Advate 50IU/kg ⇄ rVIII-SingleChain 50IU/kg) Part 2, 3 ·투여기간≥50EDs ·*On-demand* : ① 이전 사용한 FVIII 제제의 투여량 ② 연구자의 판단 ·*Prophylaxis* : ① every second day 20~40IU/kg, ② 2~3회/주 20~50IU/kg, ③ 연구자의 판단 ·*Surgery* : WHF guideline	·*On-demand* : 4-point hemostatic efficacy scale ·*Prophylaxis* : AsBR ·*Surgery* : 4-point surgical treatment scale
III	3002 (다국가)	전향적, 다기관, 공개	·PK ·Efficacy ·Safety	·Hemophilia A, PTP, 남성, 증증(FVIII<1%), 0~11세 84명 Enroll ·0~5세 35명(PK 20명) ·6~11세 49명(PK 19명)	·PK : Single dose iv, rVIII-SingleChain 50IU/kg ·*On-demand* : WHF 가이드라인에 근거하여 연구자가 판단 ·*Prophylaxis* : ① every second day 15~50IU/kg, ② 2~3회/주 15~50IU/kg, ③ 연구자의 판단	·*On-demand* : 4-point hemostatic efficacy scale ·*Prophylaxis* : AsBR
III 진행중	3001 (다국가)	전향적, 다기관, 공개 연장연구	○Efficacy : ○Safety ○rVIII-SingleChain의 장기간 사용에 대한	○154명 ○중앙연령(최소, 최대): 27.6(4, 65)세 ○0-<6세: 7명 ○≥6-<12세: 15명 ○≥12-<18세: 14명 ○≥18-≤65세: 118명	○≥200명, ≥100EDs (계획)	

단계	시험#	디자인	목적	시험대상자	투여방법	주요 평가변수
			안전성 평가			

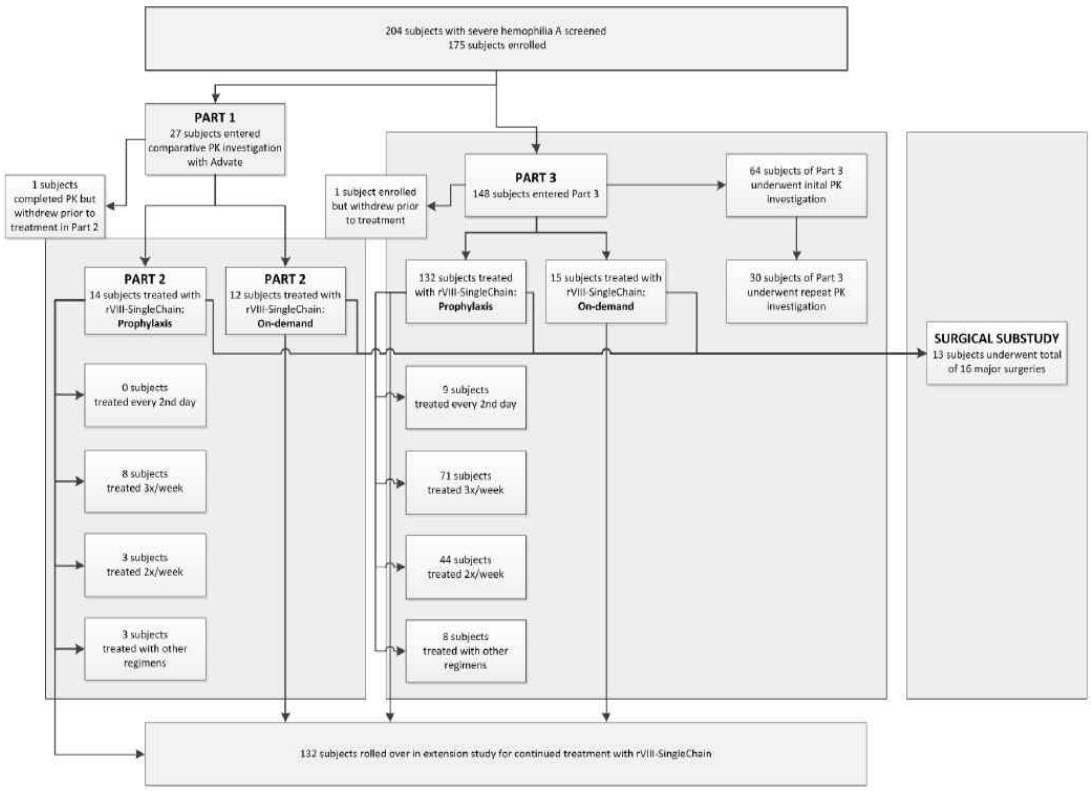


6.4.2. 핵심임상시험(1001)

시험제목	A형 혈우병 대상자에서 재조합 인간 항혈우병 인자 VIII(rVIII; INN: octocog alfa)와 비교하여 재조합 응고 인자 VIII(rFVIII)의 제 I/III상 공개, 다기관, 교차 안전성, 유효성, 약물동태학 시험 및 반복 PK, 안전성, 유효성 시험
목적	○ 일차목적 - characterizing the PK profile of rVIII-SingleChain, to demonstrate efficacy in the prevention and treatment of bleeding episodes - demonstrating the efficacy of a routine prophylaxis regimen over an on-demand regimen - demonstrating the efficacy of rVIII-SingleChain in surgical prophylaxis - characterizing the rate of inhibitor formation. ○ 이차목적 - characterizing the safety profile of rVIII-SingleChain - comparing the PK profile of rVIII-SingleChain to Advate
시험디자인	 ○ 시험군 배정

	- Part 1 :18~65세. Advate와 rVIII-SingleChain의 단일 서열 교차 PK 비교(50IU/kg Advate 단회 정맥내(IV) 투여 이후 4일간 휴식기 후 rVIII-SingleChain의 동일한 투여) - Part 2 : 18~65세. **Part 1에서부터 투여를 계속하며** rVIII-SingleChain의 유효성과 안전성을 평가함. 첫 5명의 시험대상자는 rVIII-singleChain의 지혈 가능성을 확인하기 위해 On-demand를 받아야 했던 반면, 선호와 시험자의 재량에 근거하여 On-demand 또는 Prophylaxis를 받았음 - Part 3 : 12~65세. **새로운 시험대상자**의 투여를 계속하며 rVIII-SingleChain의 안전성과 유효성을 평가하였고, 최소 13명의 시험대상자에 대해 반복 PK 평가가 포함됨. 모든 시험대상자는 PK 분석에 참여한 일본 시험기관으로부터 등록하였음. PK 평가 후, 시험대상자는 그 후 최소 50EDs 동안 On-demand 또는 Prophylaxis를 시작하였음 - 외과적 하위시험 : 모든 시험대상자는 Part 2와 3의 개시 후 외과적 하위시험에 적합하였음. 최소 10건의 응급 또는 비응급 주요 외과적 절차를 실시할 것으로 예상되는 최소 5명의 시험대상자가 등록됨 ※ Part 2와 3에서, 용량 조정은 서용되었으나, 요법・군간 전환은 허용되지 않음 ○ 용법용량 - Part 1 : 제1일에 50IU/kg Advate 단회 IV 투여. 4일 휴약기 후, 50IU/kg rVIII-SingleChain 단회 투여 - Part 2 : ・On-demand : 시험자의 임상적 결정에 따라 동일 유형의 출혈 사례에 대해 등록 전 사용된 rVIII제품과 유사한 용량의 rVIII-SingleChain ・Prophylaxis : 하루걸러 20~40IU/kg, 2~3회/주 20~50IU/kg, 또는 시험자의 재량에 따라 기타 용량과 빈도로 rVIII-SingleChain -Part 3 : ・초기 및 반복 PK 평가(시험대상자의 부분집단) : 초기 PK를 위해 50IU/kg rVIII-SingleChain의 단회 투여, 반복 PK를 위해 치료 3개월~6개월 후 50IU/kg rVIII-SingleChain의 단회 투여 ・On-demand 또는 Prophylaxis : Part 2에 대해 설명된 대로 rVIII-SingleChain 용량 -Surgery : 외과 수술에 대해 WFH의 권장대로, 외과적 기간 동안 rVIII-SingleChain의 투여요법은 수술 유형과 시험대상자의 상태에 따라 다름
평가	○ 1차 유효성 평가 변수 - On-demand : 지혈 효능 4점 척도의 시험자의 전반적 임상 평가에서 “우수” 또는 “좋음” 등급으로 정의된 BE에 대한 치료 성공률, 치료 성공률이 95% CI 하한에서 70% 이상이면 성공한 임상으로 판단함 - Prophylaxis : AsBR - Surgery : 외과적 치료 척도의 4점 효능 평가에서 “우수” 또는 “좋음”의 시험자 등급으로 정의된 수술전후 외과적 하위시험 중 치료 성공률, 치료 성공률이 95% CI 하한에서 70% 이상이면 성공한 임상으로 판단함 ○ 1차 안전성 평가 변수 : FVIII에 대한 억제제 형성 발생 ○ 2차 평가 변수 - PK : IR, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$, λz, AUMC, MRT, CL, V_{ss}, 혈장 FVIII 농도 - 유효성 : 지혈 성공을 위해 rVIII-SingleChain의 1, 2, 3 또는 3회 이상 주입이 필요한 BE 비율, 총 출혈, 외상성 출혈, 관절 출혈에 대한 ABR - 안전성 : 이상반응, CHO 숙주세포 단백질에 대한 항체 및 ADA

시험 대상자수



○ 총 175명 등록, safety군 174명, efficacy군 173명(prophylaxis 146명, on-demand 27명)
- PPS 156명, Part 1 27명, Part 2 26명, Part 3 64명, Surgical sub-study 13명

시험결과

○PK 결과 : 6.4. 임상약리시험 참고

○유효성 평가 결과

- 치료 성공률 : 92.3%(즉, "우수함" 또는 "좋음"으로 지혈 유효성에 대한 시험자의 종합 평가로 치료 받은 848건의 BE 중 783건)

	Study 1001			Study 3002		
	On-demand (N = 27)	**Prophylaxis (N = 146)**	**Overall (N = 173)**	**On-demand (N = 3)**	**Prophylaxis (N = 80)**	**Overall (N = 83)**
Number of bleeding episodes	**594**	**278**	**872**	**133**	**256**	**389**
Number of treated bleeding episodes	**590**	**258**	**848**	**132**	**215**	**347**
Assessment						
Excellent, n (%)	421 (71.4)	182 (70.5)	603 (71.1)	132 (100.0)	164 (76.3)	296 (85.3)
Good, n (%)	124 (21.0)	56 (21.7)	180 (21.2)	0	38 (17.7)	38 (11.0)
Moderate, n (%)	32 (5.4)	20 (7.8)	52 (6.1)	0	12 (5.6)	12 (3.5)
Poor or no response, n (%)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Missing, n (%)	13 (2.2)	0	13 (1.5)	0	0	0
Number of successfully treated bleeding episodes	**545**	**238**	**783**	**132**	**202**	**334**
Rate of treatment success [95% CI][a]						
Primary analysis[b]	92.4 [87.8, 95.3]	92.2 [86.3, 95.8]	92.3 [88.9, 94.8]	100.0 [NA]	94.0 [87.8, 97.1]	96.3 [91.3, 98.4]
Sensitivity analysis[c]	94.5 [90.9, 96.7]	92.2 [86.3, 95.8]	93.8 [91.0, 95.7]	100.0 [NA]	94.0 [87.8, 97.1]	96.3 [91.3, 98.4]
Sensitivity analysis[d]	94.6 [91.0, 96.8]	92.2 [86.3, 95.8]	93.9 [91.1, 95.8]	100.0 [NA]	94.0 [87.8, 97.1]	96.3 [91.3, 98.4]

Bleeding type	Study 1001		Study 3002	
	On-demand (N = 27)	**Prophylaxis (N = 146)**	**On-demand (N = 3)**	**Prophylaxis (N = 80)**
Total bleeding episodes				
Mean (SD)	31.14 (35.560)	3.11 (5.045)	66.77 (27.702)	5.22 (5.557)
Median	19.64	1.14	78.56	3.69
Min, max	0.0, 163.3	0.0, 40.6	35.1, 86.6	0.0, 23.7
Number of bleeding episodes per year [95% CI]	24.9 [23.0, 27.0]	2.6 [2.3, 2.9]	71.5 [60.3, 84.8]	5.5 [4.8, 6.3]
P-value	< 0.0001		Not calculated	
Prophylaxis / On-demand ratio [95% CI]	0.10 [0.09, 0.12]		Not calculated	
Spontaneous bleeding episodes				
Mean (SD)	24.84 (33.843)	2.10 (4.764)	24.83 (22.191)	1.70 (2.972)
Median	11.73	0.00	31.76	0.00
Min, max	0.0, 151.0	0.0, 40.6	0.0, 42.7	0.0, 14.0
Number of bleeding episodes per year [95% CI]	19.5 [17.8, 21.3]	1.6 [1.3, 1.8]	28.7 [21.9, 37.6]	1.9 [1.5, 2.4]
P-value	< 0.0001		Not calculated	
Prophylaxis / On-demand ratio [95% CI]	0.08 [0.07, 0.10]		Not calculated	

- 투여횟수, 투여량 : rVIII-SingleChain의 1회 또는 2회 주입은 지혈을 하기에 충분했다(93.5%).

	Study 1001			Study 3002		
	On-demand (N = 27)	Prophylaxis (N = 146)	Overall (N = 173)	On-demand (N = 3)	Prophylaxis (N = 80)	Overall (N = 83)
Number of bleeding episodes	594	278	872	133	256	389
Number of treated bleeding episodes	590	258	848	132	215	347
Number of subjects with ≥ 1 bleeding episode	26	85	111	3	63	66
Number of subjects with ≥ 1 treated bleeding episode	26	83	109	3	59	62
Number of injections required to achieve hemostasis, n (% of treated bleeding episodes)						
1 injection	488 (82.7)	198 (76.7)	686 (80.9)	131 (99.2)	167 (77.7)	298 (85.9)
2 injections	71 (12.0)	36 (14.0)	107 (12.6)	0	34 (15.8)	34 (9.8)
3 injections	19 (3.22)	10 (3.88)	29 (3.42)	1 (0.8)	7 (3.3)	8 (2.3)
> 3 injections	12 (2.03)	14 (5.43)	26 (3.07)	0	7 (3.3)	7 (2.0)
Total IU/kg per bleeding episode, median (min, max)	31.8 (6, 370)	41.8 (13, 1042)	34.7 (6, 1042)	25.9 (21, 78)	37.0 (16, 282)	27.6 (16, 282)
Total IU/kg per injection per bleeding episode, median (min, max)	31.3 (6, 54)	37.7 (13, 84)	31.7 (6, 84)	25.9 (21, 57)	30.0 (16, 76)	27.3 (16, 76)

- Prophylaxis에서 용량 조정

	Every 2nd day		3 times weekly		2 times weekly		Other regimen	
	Study 1001 (N = 9)	Study 3002 (N = 3)	Study 1001 (N = 79)	Study 3002 (N = 24)	Study 1001 (N = 47)	Study 3002 (N = 43)	Study 1001 (N = 11)	Study 3002 (N = 10)
Initial assigned dose, IU/kg								
Mean (SD)	31.0 (7.55)	39.0 (11.53)	31.9 (8.45)	33.8 (9.64)	35.5 (8.52)	34.7 (10.12)	33.3 (10.79)	43.0 (12.73)
Median	30.0	40.0	30.0	32.0	35.0	35.0	30.0	50.0
Min, max	20, 42	27, 50	12, 50	19, 50	17, 50	20, 57	17, 46	23, 55
Number of dose adjustments per subject, n (%)								
0	7 (77.8)	2 (66.7)	52 (65.8)	14 (58.3)	34 (72.3)	26 (60.5)	7 (63.6)	7 (70.0)
1	2 (22.2)	1 (33.3)	15 (19.0)	7 (29.2)	9 (19.1)	10 (23.3)	2 (18.2)	2 (20.0)
2	0	0	8 (10.1)	3 (12.5)	3 (6.4)	2 (4.7)	1 (9.1)	0
> 2	0	0	4 (5.1)	0	1 (2.1)	5 (11.6)	1 (9.1)	1 (10.0)
Number of subjects assigned a dose < 20 IU/kg, n (%)[b]	0	0	2 (2.5)	1 (4.6)[a]	1 (2.1)	0	2 (18.2)	0
Number of subjects assigned a dose > 50 IU/kg, n (%)[b]	0	0	1 (1.3)	0	0	4 (9.3)	0	3 (30.0)
Reason for dose adjustment, n (%)								
Bleeding	0	0	5 (6.3)	0	0	0	0	0
Physician decision	2 (22.2)	1 (33.3)	14 (17.7)	8 (33.3)	9 (19.1)	13 (30.2)	3 (27.3)	3 (30.0)
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0
Other	0	0	15 (19.0)	4 (16.7)	3 (6.4)	4 (9.3)	2 (18.2)	0

- 연령대별 on-demand 및 prophylaxis 유효성 평가 결과 요약

	Study 1001		Study 3002	
Endpoint	≥ 12 to < 18 years (N = 14)	≥ 18 to ≤ 65 years (N = 159)	0 to < 6 years (N = 35)	≥ 6 to < 12 years (N = 48)
CONTROL AND PREVENTION OF BLEEDING EPISODES[a]				
Number of treated bleeding episodes	46	802	50	297
Investigator's overall assessment of hemostatic efficacy				
Number of bleeding episodes with treatment success[b]	44	739	47	287
Rate of treatment success [95% CI][c] - Primary analysis[d]	95.7 [85.2, 98.8]	92.1 [88.5, 94.7]	94.0 [83.7, 97.9]	96.6 [90.6, 98.8]
Rate of treatment success [95% CI][c] - Sensitivity analysis[e]	95.7 [85.2, 98.8]	93.7 [90.8, 95.7]	94.0 [83.7, 97.9]	96.6 [90.6, 98.8]
Rate of treatment success [95% CI][c] - Sensitivity analysis[f]	95.7 [85.2, 98.8]	93.8 [90.9, 95.8]	94.0 [83.7, 97.9]	96.6 [90.6, 98.8]
Number of injections required to achieve hemostasis (% of treated bleeding episodes)				
1 injection	686 (80.9)		36 (72.0)	262 (88.2)
2 injections	107 (12.6)		11 (22.0)	23 (7.7)
3 injections	29 (3.4)		2 (4.0)	6 (2.0)
> 3 injections	26 (3.1)		1 (2.0)	6 (2.0)
Total IU/kg per bleeding episode, median (min, max)	34.7 (6, 1042)		37.0 (16, 204)	27.6 (18, 282)
Total IU/kg per injection per bleeding episode, median (min, max)	31.7 (6, 84)		33.5 (16, 76)	26.8 (18, 69)
ROUTINE PROPHYLAXIS[g]				
Number of subjects on routine prophylaxis	14	132	35	45
ABR [bleeds per subject per year], median (min, max)				
ABR for all bleeding episodes	5.3 (0, 41[h])	1.0 (0, 19)	2.12 (0, 17)	5.11 (0, 24)
AsBR for spontaneous bleeding episodes	2.2 (0, 41[h])	0.0 (0, 18)	0.0 (0, 5)	0.0 (0, 14)
rVIII-SingleChain consumption during routine prophylaxis [IU/kg], median (min, max)				
Prophylaxis consumption per subject per month	357 (31, 1522)		339 (71, 717)	346 (179, 656)
Prophylaxis consumption per subject per year	4283 (372, 18263)		4070 (848, 8601)	4147 (2142, 7875)

- Surgery 유효성 : 시험기간 중 16건의 수술이 있었고, 지혈유효성은 excellent 15건, good 1건으로 성공률은 100%였음. 추정된 실제 수술 중 혈액 손실과 수혈 요건은 예측 수치와 근접했음.

Assessment	Overall (N = 13)
Number of surgeries	16
Excellent, n (%)	15 (93.8)
Good, n (%)	1 (6.3)
Moderate, n (%)	0
Poor / no response, n (%)	0
Success, n (%)[a]	16 (100.0)

	Overall (N = 13)
Predicted blood loss, mL	
Number of surgeries assessed	14
Mean (SD)	259.3 (369.42)
Median	32.5
Min, max	0, 1000
Observed blood loss, mL	
Number of surgeries assessed	15
Mean (SD)	73.3 (107.18)
Median	5.0
Min, max	0, 300

○ 안전성 평가 결과

- FVIII에 대한 억제제, 비억제 ADA, CHO 단백질 항체 : rVIII-SingleChain 노출 하에 FVIII에 대한 억제제를 발달한 시험대상자는 없었음. CHO 숙주세포 단백질에 대한 항체를 위한 모든 검사는 음성이었음.

- 사망, TEE, 중도탈락으로 이어진 TEAE는 없었으며 과민반응은 1명(1.1%)이었음

Table 12-16: Non-serious Medical Events of Special Interest – Safety Population

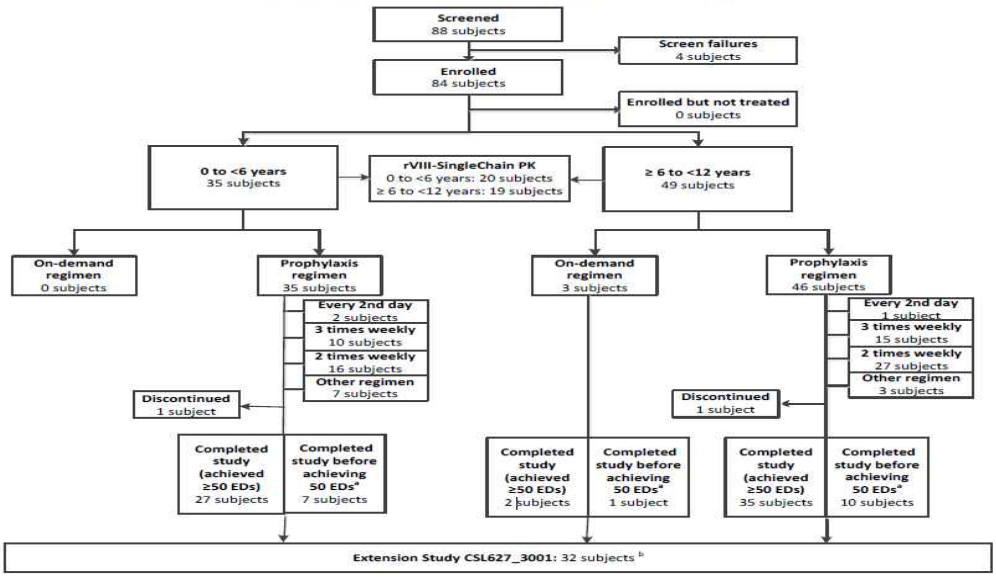
	Total (N=174) N (%) of subjects	No. of events
Non-serious medical events of special interest	8 (4.6)	10
Minor surgery	**4 (2.3)**	**5**
Toothache	2 (1.1)	2
Dental caries	1 (0.6)	1
Tooth extraction	1 (0.6)	2
Hospital admission for less than 24 h for events not considered as SAEs	**1 (0.6)**	**1**
Joint injury	1 (0.6)	1
Any AE related to rVIII-SingleChain associated with double or higher dose than prescribed	**1 (0.6)**	**1**
Adverse drug reaction	1 (0.6)	1
Hypersensitive reactions	**2 (1.1)**	**3**
Hypersensitivity	2 (1.1)	3
Thrombotic events	**0**	**0**

- 미리 정의된 성공기준(95% CI 상한 6.8% 이하)이 달성되었음

결론	치료한 출혈 에피소드 대다수의 경우, 지혈은 시험자에 의해 "우수함" 또는 "좋음"으로 순위가 매겨졌고, 92.3%의 치료 성공률로 이어졌음. 치료한 출혈 에피소드의 93.5%에서 1회 또는 2회 주입으로 지혈되었음, 80% 이상은 주 2회나 주 3회 중 하나의 예방 요법으로 배정되었고 20 및 50IU/kg 사이 용량을 처방 받았고, 1/3은 주 2회 요법을 유지할 수 있었음. 외과적 예방 환경에서 rVIII-SingleChain의 지혈 유효성은 시험자의 종합 임상 평가에 근거하여, 100% 치료 성공률을 보였음. 또한 안전성에서도 억제인자를 생성하거나 아나필락시스, 혈전색전증 등 심각한 문제점이 보고되지 않았음.

6.4.3. 비핵심임상시험(소아, 3002)

시험제목	중증 A형 혈우병이 있는 소아 집단 대상의 rFVIII-SingleChain의 제III상 공개, 약물동태학, 유효성 및 안전성 시험
목적	○ 일차목적 - 시험자의 4점 평가 척도를 근거한 주요 및 경미한 BE의 치료 상 rVIII-SingleChain의 유효성 평가 ○ 이차목적 - On-demand 및 Prophylaxis에서 ABR 평가 - 지혈을 위해 rVIII-SingleChain의 1, 2, 3 또는 >3회 주입이 필요한 BE 비율 평가

	- rVIII-SingleChain 소비량 평가 - rVIII-SingleChain의 PK 프로필 평가 - rVIII-SingleChain에 대한 억제제 형성률 평가 - AE, 실험실 변수, 신체검사, 활력징후(혈압, 심박수, 체온, 호흡수)에 대해 rVIII-SingleChain의 안전성 평가
시험디자인	○ PK 기간 - 최소 24명(0~5세 12명, 6~11세 12명)이 PK부분에 참여하여야 함 - 시험약 50IU/kg 단회 투여함 ○ 치료기간 - 최소 50명(각 연령군당 최소 25명)의 시험대상자가 50ED를 달성할 때까지 - Prophylaxis : 격일 또는 주 2~3회 15~50IU/kg rVIII-SingleChain 또는 과거 FVIII 투여와 이용 가능한 PK 데이터를 근거하여 시험자에 의해 판단된 용량 및 회수. 더 높은 강도의 요법으로 증량은 시험자에 의해 판단된 대로 허용함 - On-demand: 시험자에 의해 처방된 용량으로 rVIII-SingleChain
평가	○ 1차 평가 변수 - 치료된 모든 BE에 대한 지혈 유효성의 시험자의 종합 임상 평가에서 "우수" 또는 "좋음" 등급으로 규정된 치료 성공률 ○ 2차 평가 변수 - PK : IR, AUC_{0-t}, AUC, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$, λz, AUMC, MRT, CL, V_z, V_{ss}를 포함 - 유효성 : On-demand 및 Prophylaxis에서 ABR(외상 및 비외상/자발적), 지혈을 위해 rVIII-SingleChain의 1, 2, 3 또는 >3회 주입이 필요한 출혈(외상 및 비외상/자발적) 발생 월 및 연 주입 횟수와 IU/kg 뿐만 아니라 On-demand 및 Prophylaxis에서 사례 당 rVIII-SingleChain의 소비량 -안전성 : 첫 투여 시점부터 시험 종료 방문까지 평가된 rVIII-SingleChain에 대한 억제제 형성 발생 치료기간동안 AE, 실험실 변수, 신체검사 및 활력징후(혈압, 심박수, 체온, 호흡수)
시험대상자수	**Figure 10–1: Flowchart of Subject Disposition**  ○ 총 84명 등록(0-6세 35명, 6-12세 49명), safety군 84명, efficacy군 83명(prophylaxis 80명, on-demand 3명/1명은 스크리닝 시 FVIII에 대한 억제제가 있었음), PP군 75명, PK군 39명
시험결과	○PK 결과 : 6.4. 임상약리시험 참고 ○유효성 결과 - 치료 성공률 : On-demand와 Prophylaxis에서의 치료 성공률은 각각 100%, 94.0%임

Bleeding type assessment	On-demand regimen (N = 3)	Prophylaxis regimen (N = 80)	Overall (N = 83)
Number of bleeding episodes	133	256	389
Number of treated bleeding episodes	132	215	347
Excellent, n (%)	132 (100.0)	164 (76.3)	296 (85.3)
Good, n (%)	0	38 (17.7)	38 (11.0)
Moderate, n (%)	0	12 (5.6)	12 (3.5)
Poor / no response	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Treatment success (a)	132	202	334
Rate of treatment success	100.0	94.0	96.3
95% CI for rate	N/A	[87.8, 97.1]	[91.3, 98.4]
Treatment success (b)	132	202	334
Rate of treatment success	100.0	94.0	96.3
95% CI for rate	N/A	[87.8, 97.1]	[91.3, 98.4]
Treatment success (c)	132	202	334
Rate of treatment success	100.0	94.0	96.3
95% CI for rate	N/A	[87.8, 97.1]	[91.3, 98.4]

- 일상적 예방
  · ABR 중앙값은 3.69, AsBR 중앙값은 0.0 이었음. 0-6세의 ABR 중앙값은 2.12, AsBR은 0.00이었고, 6-12세의 ABR은 5.11, AsBR은 0.00이었음
  · 전체 정중 ABR은 주2회 요법으로 한 시험대상자에서보다 주3회 요법(2.30)으로 한 예방 시험대상자에서 더 낮았으나, 정중 AsBR은 두 요법 모두 0.0이었음

○안전성 결과
· FVIII에 대한 억제제가 발현한 시험대상자는 없었음.
· CHO숙주세포 단백질에 대한 항체 발생은 없었음
· 사망, 아나필락시스, 혈전색전성 사례는 없었음
· 1명의 시험대상자는 device occlusion이 있었음(TESAE). 합병증은 투여기기에 국한되었고 어떤 정맥내 혈전 형성과도 연관이 없었음
· 1건의 TEAE는 시험약과 관련이 있었음(과민증)
· 국소 내약성에 대한 시험자 평가에서, 99.4%(307/309)는 "없음"으로 평가되었고, 2건의 홍반 사례가 있었음. 대상자 평가에서 주입 중 99.4%(4747/4774)는 "없음"으로 평가되었고, 총 26건(0.57%)가 보고되었고, 중대하지 않았음

Table 12–3: Summary of Adverse Events (Safety Population)

	< 6 years (N = 35)		≥ 6 to < 12 years (N = 49)		Total (N = 84)	
	No. (%) of subjects	No. of events	No. (%) of subjects	No. of events	No. (%) of subjects	No. of events
AEs	28 (80.0)	85	36 (73.5)	108	64 (76.2)	193
TEAEs	28 (80.0)	79	36 (73.5)	104	64 (76.2)	183
TEAEs leading to study withdrawal	0	0	1 (2.0)	1	1 (1.2)	1
TEAE severity						
Mild	22 (62.9)	57	30 (61.2)	80	52 (61.9)	137
Moderate	11 (31.4)	19	14 (28.6)	23	25 (29.8)	42
Severe	3 (8.6)	3	1 (2.0)	1	4 (4.8)	4
TEAE related to study drug	0	0	1 (2.0)	1	1 (1.2)	1
TEAE outcome						
Death related to AE	0	0	0	0	0	0
Not recovered / Not resolved	3 (8.6)	3	3 (6.1)	6	6 (7.1)	9
Recovered / Resolved	26 (74.3)	74	35 (71.4)	94	61 (72.6)	168
Recovered / Resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0
Recovering / Resolving	1 (2.9)	1	3 (6.1)	3	4 (4.8)	4
Unknown	1 (2.9)	1	1 (2.0)	1	2 (2.4)	2
SAEs	4 (11.4)	6	5 (10.2)	6	9 (10.7)	12
TESAEs	4 (11.4)	6	5 (10.2)	5	9 (10.7)	11
TESAEs related to study drug	0	0	0	0	0	0

	Table 12–7: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population) **Total (N = 84)** **No. (%) of subjects** / **No. of events** **Any TESAEs** 9 (10.7) / 11 **Injury, poisoning and procedural complications** 3 (3.6) / 3 Hand fracture 1 (1.2) / 1 Laceration 1 (1.2) / 1 Splenic rupture 1 (1.2) / 1 **General disorders and administration site disorders** 2 (2.4) / 2 Device occlusion 1 (1.2) / 1 Systemic inflammatory response syndrome 1 (1.2) / 1 **Infections and infestations** 2 (2.4) / 2 Bacteraemia 1 (1.2) / 1 Pneumonia 1 (1.2) / 1 **Blood and lymphatic system disorders** 1 (1.2) / 3 Anaemia 1 (1.2) / 3 **Gastrointestinal disorders** 1 (1.2) / 1 Dyspepsia 1 (1.2) / 1
결론	치료한 출혈 에피소드 대다수의 경우, 지혈은 시험자에 의해 “우수함” 또는 “좋음”으로 96.3%의 치료 성공률을 보였음. 치료된 출혈 에피소드의 95.7%에서 1회 또는 2회 주입으로 지혈되었음. 80% 이상은 주 2회나 주 3회 중 하나의 예방 요법으로 배정되었고 20 및 50IU/kg 사이 용량을 처방 받았으며, 거의 반은 주 2회 요법을 유지할 수 있었음. 더 높거나 더 잦은 투여를 하지 않았음에도 불구하고, 전반적 ABR은 이 집단에서 다른 FVIII 농축액과 비슷하였음. 또한, 안전성에서도 억제인자를 생성하거나 아나필락시스, 혈전색전증 등 심각한 문제점이 보고되지 않았음.

6.4.4. 비핵심임상시험(연장시험, 3001)

시험제목	중증 A형 혈우병이 있는 시험대상자의 재조합 VIII(rFVIII-SingleChain, CSL627)의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 제III상 공개, 다기관, 연장시험
목적	일차목적 - rVIII-SingleChain의 장기간 사용에 대한 안전성 평가 이차목적 - rVIII-SingleChain에 대한 첫 노출 이후 10ED와 50ED 후 FVIII에 대한 억제제 형성 발생률 측정(이전 중추적 시험에서 노출 포함) - 출혈 사례 예방 및 치료에 대한 추가적 유효성 정보 수집 및 평가 - 수술을 한 시험대상자에 대한 rVIII-SingleChain의 지혈 유효성 평가 - rVIII-SingleChain의 안전성 프로필 특징화
시험디자인	-최소 100ED 각각으로 최소 200명의 시험대상자 달성 계획 -예방 또는 온디멘드 요법으로 배정
평가	○1차 안전성 평가 변수 -100ED넘게 FVIII에 대한 억제제 형성 발생률 ○2차 안전성 평가 변수 - 출혈증상의 치료 성공 비율 (연구자 평가시 효능 탁월 또는 좋음으로 분류) - 예방 및 온디멘드 요법에서 ASBR (Traumatic 및 non-traumatic) - 지혈을 위한 1, 2, 3 또는 3번 이상의 rVIII-SingleChain 주사가 필요한 출혈 양상 비율 - IU/kg 및 다량 주사로써 발현되는 rVIII-SingleChain 의 소모 - 월간 또는 년간 뿐만 아니라 사례당 IU/kg (예방, 온디멘드, 및 수술) - 수술환자에 대한 rVIII-SingleChain 의 지혈효능의 연구자 평가 - 비억제 ADA - CHO 단백질에 대한 항체 - AE(모든 AE, SAE, 특별관심AE, 관심의료사례) - 임상실험실값 - 신체검사 - 활력 징후
시험대상자수	- 데이터컷 시점(2015. 5. 29)에 총 154명 등록(0-12세 22명, 12-65세 132명) - 0-6세 7명, 6-12세 15명, 12-18세 14명, 18-65세 118명 - 143명이 prophylaxis, 11명이 on-demand에 배정됨. on-demand에서 prophylaxis로 6명, prophylaxis 에서 on-demand로 1명이 전환하였음
시험결과	○투여 및 노출

Table 12–1 Extent of Exposure to rVIII-SingleChain, by Treatment Modality (Enrolled Population)

	On-demand (N=11)	Prophylaxis (N=139 [a])	Total (N=154)
Cumulative exposure days in previous pivotal study AND Study 3001			
n	11	139	154 [a, b]
Mean (SD)	87.1 (48.39)	151.2 (68.27)	145.2 (68.69)
Median	72.0	140.0	135.5
Min, Max	22, 164	56, 496	22, 496
< 50 EDs (n [%])	2 (18.2)	0	2 (1.3)
≥ 50 EDs (n [%])	9 (81.8)	139 (100)	152 (98.7)
≥ 100 EDs (n [%])	4 (36.4)	103 (74.1)	109 (70.8)
Total number of EDs	958	21021	22362
Exposure days in Study 3001 alone			
n	11	138 [b]	153 [a, b]
Mean (SD)	28.4 (20.24)	61.8 (23.08)	58.0 (25.46)
Median	20.0	66.5	61.0
Min, Max	8, 63	1, 109	1, 109
< 50 EDs (n [%])	8 (72.7)	34 (24.5)	46 (30.1)
≥ 50 EDs (n [%])	3 (27.3)	104 (74.8)	107 (69.9)
≥ 100 EDs (n [%])	0	4 (2.9)	4 (2.6)
Total number of EDs	312	8527	8873
Time on Study 3001 (days)			
n	11	138 [b]	153 [a, b]
Mean (SD)	181.6 (99.61)	164.9 (47.80)	162.5 (56.97)
Median	170.0	177.0	176
Min, Max	52, 457	1, 226	1, 457

○안전성 결과
- FVIII에 대한 억제제 형성 보고는 없었음
- CHO숙주세포 단백질에 대한 항체 발생은 없었음
- 사망, 아나필락시스, 혈전색전성 사례는 없었음
- 국소 내약성에 대한 평가에서, 대상자는 99.4%에서 반응을 보고하지 않았음. 중등도 또는 중증 국소 반응은 보고된 바 없음

Table 12–2 Extent of Exposure to rVIII-SingleChain, by Age Group (Enrolled Population)

	0 to < 6 years N = 7	≥ 6 to < 12 years N = 15	≥ 12 to < 18 years N = 14	≥ 18 to ≤ 65 years N = 118	Total N = 154
Cumulative exposure days in previous pivotal study AND Study 3001					
n	7	15	14	118	154
Mean (SD)	85.6 (20.52)	100.6 (37.03)	123.4 (33.36)	157.0 (72.08)	145.2 (68.69)
Median	78.0	86.0	128.5	145.0	135.5
Min, Max	63, 125	60, 167	63, 181	22, 496	22, 496
< 50 EDs (n [%])	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.3)
≥ 50 EDs (n [%])	7 (100)	15 (100)	14 (100)	116 (98.3)	152 (98.7)
≥ 100 EDs (n [%])	1 (14.3)	6 (40.0)	9 (64.3)	93 (78.8)	109 (70.8)
Total number of EDs	599	1509	1727	18527	22362
Exposure days in Study 3001 alone					
n	7	14 [a]	14	118	153 [a]
Mean (SD)	17.0 (15.22)	15.2 (9.54)	59.3 (10.70)	65.3 (20.81)	58.0 (25.46)
Median	14.0	12.5	59.5	71.0	61.0
Min, Max	1, 46	3, 36	40, 73	8, 109	1, 109
< 50 EDs (n [%])	7 (100)	14 (93.3)	2 (14.3)	23 (19.5)	46 (30.1)
≥ 50 EDs (n [%])	0	0	12 (85.7)	95 (80.5)	107 (69.9)
≥ 100 EDs (n [%])	0	0	0	4 (3.4)	4 (2.6)
Total number of EDs	119	213	830	7711	8873
Time on Study 3001 (days)					
n	7	14 [a]	14	118	153 [a]
Mean (SD)	42.9 (34.80)	43.4 (24.52)	197.1 (75.89)	179.6 (21.37)	162.5 (56.97)
Median	46.0	45.5	179.0	179.0	176
Min, Max	1, 103	6, 82	142, 457	51, 226	1, 457

Table 12–4 Summary of Adverse Events (Enrolled Population)

Type of TEAE	0 to < 6 years N = 7		≥ 6 to < 12 years N = 15		≥ 12 to < 18 years N = 14		≥ 18 to ≤ 65 years N = 118		Total N = 154	
	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E	N (%)	E
Any AEs	**1 (14.3)**	**3**	**1 (6.7)**	**1**	**7 (50.0)**	**12**	**39 (33.1)**	**75**	**48 (31.2)**	**91**
AEs leading to study withdrawal	0	0	0	0	0	0	2 (1.7)	2	2 (1.3)	2
AE severity										
Mild	1 (14.3)	3	1 (6.7)	1	7 (50.0)	9	28 (23.7)	48	37 (24.0)	61
Moderate	0	0	0	0	2 (14.3)	3	17 (14.4)	25	19 (12.3)	28
Severe	0	0	0	0	0	0	2 (1.7)	2	2 (1.3)	2
AEs related to study drug	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
AE outcome										
Death related to AE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Not recovered/ not resolved	0	0	0	0	0	0	9 (7.6)	14	9 (5.8)	14
Recovered/Resolved	1 (14.3)	1	1 (6.7)	1	7 (50.0)	10	33 (28.0)	57	42 (27.3)	69
Recovered/Resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Recovering/Resolving	1 (14.3)	2	0	0	2 (14.3)	2	4 (3.4)	4	7 (4.5)	8
Any SAEs	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**5 (4.2)**	**6**	**5 (3.2)**	**6**
SAEs leading to study withdrawal	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
SAE severity										
Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	4 (3.4)	5	4 (2.6)	5
Severe	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1	1 (0.6)	1
SAEs related to study drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SAE outcome										
Recovered/Resolved	0	0	0	0	0	0	5 (4.2)	6	5 (3.2)	6

Table 12–8 Serious AEs by System Organ Class and Preferred Term (Enrolled Population)

	Number (%) of subjects	Number of events
Any SAEs	**5 (3.2)**	**6**
Infections and infestations	**2 (1.3)**	**2**
Appendicitis	1 (0.6)	1
Pneumonia	1 (0.6)	1
Injury, poisoning and procedural complications	**2 (1.3)**	**2**
Laceration	1 (0.6)	1
Road traffic accident	1 (0.6)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**1 (0.6)**	**1**
Musculoskeletal stiffness	1 (0.6)	1
Renal and urinary disorders	**1 (0.6)**	**1**
Nephritis	1 (0.6)	1

6.4.5. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 치료 경험이 있는 A형 혈우병 환자인 12세 이상(173명), 12세 미만(83명) 및 수술(13명) 대상으로 출혈 에피소드의 조절 및 방지에 대하여 유효성 평가 시 연간 환산 자연 출혈율(AsBR)과 연간 환산 출혈율(ABR)은 On-demand 요법과 비교하여 Prophylaxis 요법에서 현저히 낮은 비율로 감소하는 경향을 보였으며, 대다수 시험자에 의해 "우수함(excellent)" 또는 "좋음(good)" 평가되어 각각 92.3%, 96.3%, 100%에 해당하는 치료 성공률이 보고됨

6.4.6. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 치료경험이 있는 A형 혈우병 12세 이상(174명), 12세 미만(84명) 대상으로 안전성 평가 결과, 억제인자를 생성하거나 사망, 아나필락스, 혈전색전성 등 심각한 부작용은 보고되지 않았음

6.5. 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

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 중증 A형 혈우병이 있는 청소년 및 성인(12~65세) 대상으로 실시한 '제I/III상 open-label, 다기관, 교차, 안전성, 유효성, PK시험과 반복PK, 안전성 및 유효성 시험'과 12세 미만 소아를 대상으로 실시한 '제III상 open-label, 약동학, 유효성, 안전성 시험'에 대한 임상시험 결과, 우수한 유효성이 입증되었으며, 사망, 아나필락스, 혈전색전증 등 심각한 부작용이 보고되지 않았음. 다만, 이전 치료 경험이 없는 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 치료 경험이 없는 환자에게 투여 시 저해제의 생성 및 출혈률 등에 대해 주의깊은 모니터링이 필요하며, 12세 미만의 소아의 경우 성인 및 청소년에 비해 높은 소실값을 보이므로 체중에 따라 투여 횟수를 증가시키거나 증량하는 것이 필요할 수 있음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

국가	허가일	제품명	국가	허가일	제품명
미국	2016. 05. 25	Afstyla	호주	2017. 04. 13.	Afstyla
캐나다	2016. 12. 12.	Afstyla	푸에르토리코	2017. 08. 11.	Afstyla
유럽연합	2017. 01. 04.	Afstyla	일본	2017. 09. 27.	Afstyla
스위스	2017. 04. 07.	Afstyla	뉴질랜드	2018. 06. 28.	Afstyla

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내유사제품(애드베이트, 애디노베이트, 그린진에프주) 허가사항 비교표 제출

<붙임3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	자노벡스코리아㈜	**허가일**	2020.01.20.
제품명	앱스틸라주[로녹토코그알파 (혈액응고인자VIII, 유전자재조합)]	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	RMP_Ver1.0
주성분 및 함량	(주사제) 1 바이알 중 혈액응고인자VIII 250/500/1,000/2,000/3,000IU		
효능·효과	A형 혈우병(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍) 성인 및 소아 환자에서의 - 출혈 억제 및 예방 - 출혈 예방 또는 빈도 감소를 위한 일상적인 예방용법 - 수술 전후 예방(외과적 예방) 이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용되지 않는다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 과민반응·아나필락시스반응	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 사용성적조사	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 의·약사 등 전문가용 설명서 · 안전사용보조장치
· 중화항체(저해제) 형성		
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 혈액응고 제 8인자 활성측정(FVIII levels) 모니터링을 위한 분석법 차이 (ChS vs OS)에 따른 투여 용량 설정 오류	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 사용성적조사	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 의·약사 등 전문가용 설명서 · 안전사용보조장치
· CHO Host Cell Proteins에 대한 항체 형성		
3. 중요한 부족정보		
· PUPs에 대한 중화항체(저해제) 형성 정보	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 사용성적조사	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서 · 의·약사 등 전문가용 설명서 · 안전사용보조장치
· 진통과 출산을 포함한 임신 및 수유 정보		
· 노인 환자에 대한 정보(65세 이상)		
· 환자들의 ITI 사용에 대한 정보(off-label use)		