안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2015년 4월 6일

담당자	연구관	과 장
남주선	지승완	홍성화

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	박스앨타(유)	② 문서번호	20130108760
③ 제 품 명	릭수비스주(혈액응고인자IX(유전자재조합))	④ 구분	339(기타의 혈액 및 체액용약)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	혈액응고인자IX(유전자재조합)		
⑥ 성 상	흰색의 동결건조물이 충진된 바이알에 든 주사제이며, 첨부용제로 용해 시 입자가 없는 맑은 용액		
⑦ 신청효능·효과	• 성인 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 억제 및 예방 • 성인 혈우병 B 환자의 출혈 에피소드의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)		
⑧ 신청용법·용량	• 첨부된 주사용수로 용해한 후 정맥 주사한다. • 각 바이알에 국제단위(IU)로서 혈액응고인자 IX(이하 IX인자)의 역가가 표시되어 있다. • 혈우병에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 치료를 개시하여야 한다. • 이 약의 용량 및 투여기간은 IX인자의 결핍 정도, 출혈 부위 및 범위, 환자의 임상적 상태, 나이 및 약동학적 변수, 예컨대 증분 회복률 및 반감기에 따라 결정된다. • 이 약의 투여 용량은 혈장유래 IX인자 제품과 다를 수 있다. IX인자 회복률(recovery rate)이 최저치로 측정된 환자에게는 용량 조정이 필요할 수 있다. • 목표하는 혈장 내 IX인자 활성 수준이 확보되었는지 확인하기 위해, IX인자 활성 분석을 하여 환자를 모니터링 한다. 필요할 경우, 투여량과 반복 투여빈도를 적절하게 조정한다. • 만일 혈장 내 IX인자 활성 수준이 기대치에 도달하지 않거나, 출혈이 적정 투여량으로 조절되지 않는다면, 환자의 IX인자 억제인자 발생 여부를 평가한다. 용량 지침 - 초기 투여량 계산 이 약의 초기 투여량의 계산은 성인에서 체중 1kg당 이 약 1IU가 혈장 내 IX인자의 순환 농도를 0.9IU/dL(정상의 0.9%)만큼 증가시킬 것이라는 경험적 연구 결과를 바탕으로 한다. 출혈 치료에 필요한 투여량을 계산하기 위한 지침은 아래와 같다.		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

<table>
<tr><td></td><td>
IX인자 필요량 (IU) = 체중 (kg) × 필요한 IX인자의 증가치 (% 또는 IU/dL) × 측정된 회복률의 역수 (IU/dL당 IU/kg)

- 치료경험이 있는 환자에서의 증분 회복률 (incremental recovery rate)
증분 회복률의 개인 간 차이가 광범위하므로, 일련의 IX인자 활성 분석을 이용하여 개별 환자의 증분 회복률을 근거로 계산할 것을 권장한다. 환자의 임상적 반응 및 개인별 약동학, 특히 증분 회복률 및 반감기를 근거하여 투여량을 조정한다.
증분 회복률이 0.9IU/dL 혈장(정상의 0.9%)일 때, 투여량은 다음과 같이 계산한다.
IX인자 필요량 (IU) = 체중 (kg) × 필요한 IX인자의 증가치 (% 또는 IU/dL) × 1.1 dL/kg

출혈의 억제 및 예방
출혈의 치료와 수술전후 관리에서의 투여 지침은 아래 표와 같다. 해당 기간 동안 요구되는 IX인자 활성에 도달하고 유지되는지를 확인한다.
표. 출혈의 억제 및 예방을 위한 투여량
<table>
<tr><th>출혈 유형</th><th>요구되는 순환 IX인자 농도 (% 또는 IU/dL)</th><th>투여 간격 (시간)</th><th>투여 기간 (일)</th></tr>
<tr><td>경미한 출혈
비복합성 혈관절증, 표재성 근육 또는 연조직</td><td>20-30</td><td>12-24</td><td>최소 1일, 치료가 완료될 때 까지</td></tr>
<tr><td>중등도의 출혈
근육내 또는 연조직 박리, 점막 혈뇨</td><td>25-50</td><td>12-24</td><td>2 ~ 7일, 출혈이 멈추고 치유가 시작될 때까지</td></tr>
<tr><td>심한 출혈
인두, 인후, 복막후, 중추신경계</td><td>50-100</td><td>12-24</td><td>7-10일, 출혈이 멈추고 치유가 시작될 때 까지</td></tr>
</table>
일상적 예방요법 (routine prophylaxis)
치료경험이 있는 환자에 대한 투여량은 주 2회 40-60IU/kg이다. 개별 환자의 나이, 출혈 패턴, 신체 활동에 따라 투여량 조정이 필요할 수 있다.
</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td>밀봉용기, 2-8℃보관, 얼리지 말 것, 제조일로부터 9개월</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td>CHO cell line을 숙주세포로 하여 재조합 기술로 제조된 정제 단백질 재조합 혈액응고 IX인자로 예방요법(routine prophylaxis)의 유용성이 이미 인정되고 있으나, 현재까지 이 효능효과를 갖는 혈액응고 9인자는 허가된바 없음.</td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>재조합 혈액응고 IX인자</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외 사용현황</td><td>- 미국(2013.06.26.)
- EMA(2015.02.10.)</td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td>생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전청고시 제2013-21호, 2013.4.5) 제5조제2항 및 [별표 1] II. 자료제출의약품 중 1) 신규품목(9.기타 따로 분류되지 않는 품목)</td></tr>
<tr><td>⑭ 검토결과</td><td>적합</td></tr>
</table>

붙임 1. 안전성·유효성 검토요약 보고서
2. 기준 및 시험방법 검토요약 보고서

[붙임 1] 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전청 고시 제2013-21호(2013.4.5) 및 [별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품 중 1) 신규품목(9. 기타 따로 분류되지 않은 품목)

구분 / 자료번호	1	2		3		4						5				6		7	8
		가	나	가	나	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
7. 기타 따로 분류되지 않은 품목	○	○	○	○	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	○	○	○	○	○	○	×	○	○
면제사유	4)(다)유전독성 (라)발암성시험 : ICH S6(R1)dp 의거하여 유전물질과의 결합이 예상되지 않으므로 유전독성시험 미실시, 발암성시험의 경우에도 유전자재조합의약품임을 고려 ICH S6, S9에 의거하여 미실시 인정가능. 4)(마) 반복투여독성시험(Study PV2390901 및 1933-014)을 통해 판단시 실시하지 않음을 인정가능.																		

1. 기원 및 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조 결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회독성시험
   나. 반복투여독성시험
   바. 기타 독성시험(면역독성시험, 국소독성시험)
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
   라. 기타 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 국내 외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 재조합 혈액응고 IX인자로서 생물학적제제 품목허가·심사규정의 제출요건에 해당하는 자료를 검토한 결과 타당함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 혈우병 B는 선천적으로 혈액응고인자 IX(FIX)가 부족하거나 결핍되어 나타나는 X-linked 열성으로 유전되는 출혈성 질환
- CHO cell line을 숙주세포로 하여 재조합 기술로 제조된 정제 단백질 재조합 혈액응고 IX인자로서, 정제과정 또는 제제 조성에 사람 또는 동물유래 단백질을 포함하지 않음.

1.2. 약리작용기전

- 혈우병 B는 선천적으로 혈액응고인자 IX(FIX)가 부족하거나 결핍되어 나타나는 X-linked 열성으로 유전되는 출혈성 질환임

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 분자량 47054Dam 415개의 아미노산으로 구성된 단쇄의 정제단백질로서, 특성분석(일차구조분석, 고차구조분석, 당분석 등)을 수행하였음
- Process Validation을 통하여 제조방법을 확립하고, 원료 및 완제에 대한 기준 및 시험방법을 설정하였음

3. 안정성에 관한 자료

- 완제의약품의 장기보존시험, 가혹시험을 실시하였으며 저장방법과 유효기간을 냉장(2~8℃) 보관. 제조일로부터 9개월으로 설정함
- 혼화 후 24시간까지의 안정성 시험자료를 통해 6시간까지 안정함을 확인하였으나, 미생물 오염 등의 위험을 피하기 위하여 3시간 이내 사용으로 설정함

4. 독성에 관한 자료

- 단회투여독성시험은 마우스 1건, 반복투여독성시험은 원숭이와 랫트 3건, 면역독성시험은 마우스 1건, 국소독성시험은 랫트 1건을 수행하였음

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	무독성량 (NOAEL)	GLP 준수
단회투여 독성시험	마우스	정맥	단회	14.9mL/kg	7500IU/kg	○
반복투여 독성시험	원숭이	정맥	용량상승단계: 1일, 8일차 단회 반복투여단계: 격일, 14회	용량상승단계(실험군(1)) 200IU/kg: 0.4mL/kg/일 750IU/kg: 1.5mL/kg/일 반복투여단계(실험군(2)) 750IU/kg: 1.5mL/kg/일	750 IU/kg	○
	랫드	정맥	격일, 14회	5mL/kg	750 IU/kg	○
	원숭이	정맥	격일, 14회	200IU/kg: 0.6mL/kg 750IU/kg: 2.1mL/kg	750 IU/kg	○
면역독성시험	마우스	정맥	매주, 8회	2.5㎍/마리, 5㎍/마리, 10㎍/마리	-	○

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	무독성량 (NOAEL)	GLP 준수
국소독성시험	토끼	정맥	단회	투여농도 730 IU/mL 정맥: 5mL/마리 IA: 5mL/마리 PV: 0.5mL/마리 투여농도 534 IU/mL PV: 0.5mL/마리	-	○

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- FIX ko 마우스, 랫트, 의식이 있는 원숭이를 이용하여 효력시험 결과, BAX 326, Mononine, BeneFIX는 동일한 용량(목표 임상 용량 75IU/kg FIX)으로 투여했을 때, 비슷한 유효성을 보여줌. 동일한 용량의 BAX 326과 BeneFIX는 효과가 유사, buffer 대조군에 비해 더 빨리 응고되는 경향을 보였음
- FIX ko 마우스를 이용한 혈전탄성묘사도(Thrombelastogram)에 미치는 영향, FIX ko 마우스의 $FeCl_3$-유발 경동맥폐색 모델, FIX ko 마우스의 꼬리 끝 출혈 모델을 통한 유효성 확인, 원숭이와 랫트를 이용하여 투여후 aPTT 응고시간 측정

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 랫트에서 혈전형성 가능성 확인, 의식이 있는 원숭이에서 투여 후 체온, 심혈관계 및 호흡기계 영향성 확인 및 토끼에서 BAX 326의 단회 정맥(볼러스)투여 후의 혈전형성 평가한 결과, BAX 326 부작용을 일으키지 않았으며, 혈압, 호흡수, 체온 또는 심전도에 영향을 주지 않았음. 또한 BAX 326 전임상 로트 모두 예상 임상 용량의 10배인 750 FIX IU/kg의 목표 용량을 정맥(볼러스) 투여한 후 토끼에서 혈전형성 가능성이 없음을 확인하였음

5.3. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 혈우병B마우스, 랫트 및 원숭이를 이용하여 혈장검체를 이용 약물동태학적 평가를 실시하였음.

5.4. 검토의견

- 제출된 11건의 약리시험결과를 검토한 결과, BAX 326, Mononine, BeneFIX는 동일한 용량(목표 임상 용량 75IU/kg FIX)으로 투여했을 때, 비슷한 유효성 및 내약성을 보였음.

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험 목록 요약(1/3상 1개)을 수행하였으며, 추가적으로 1개의 2/3상, 2개의 3상이 진행 중임

단계	임상 시험	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
1/3	250901	1/3상 Part 1: 현재 치료와 교차시험 Part 2: 비맹검,단독군 Part 3:	치료경험이 있는 중증 또는 중등도 혈우병 B환자 (PTP)	[Part1] 75 ±5 IU/kg [Part2] prophylaxis: 50 IU/kg twice weekly for 6 months or ≥50 EDs.	Prophylactic cohort : 7-12 M On-demand cohort : 2-10 M	약물동력학 출혈에피소드의 치료 연간 출혈율	-약물동력학은 90% CI의 103%~109%로 BAX326과 BeneFIX의 PK동등성이 확인 -출혈에피소드는 1-2회 주입으로 출혈 87.7% 제어함, 출혈에피소드의 총 96.0%가 “우수” 또는 “좋음" 평가.

		비맹검, 반복약동학		on-demand: 50 IU/kg as needed and 75±5 IU/kg at each visit [Part3] 75±5 IU/kg			-예방치료를 받은 피험자 ABR이 4.26(5.80), 지혈치료(n=14)를 받은 피험자의 ABR : 33.87(17.37), 예방치료를 받는 환자의 ABR이 지혈치료를 받는 피험자들보다 더 낮은 ABR을 얻었음.

6.1.2. 검토의견

- 임상시험결과, BAX326은 BeneFIX와 동등한 PK 프로파일을 가진 안전하고 내약성이 우수한 것으로 나타났음.
- 베이스라인에서 6개월 치료 후까지 IR을 포함한 PK 평가변수에서 어떠한 변화도 없었음
- BAX326은 ABR의 면에서 출혈에피소드의 예방과 급성 출혈의 치료에 효과가 있었음. 이상반응(AEs)은 거의 없었고, 혈전형성사례 또는 알러지 반응도 없었으며, FIX 결합이나 억제 항체의 유발 또는 기타 면역원성 징후가 관찰되지 않았음.
- 동 임상시험결과 성인의 출혈에피소드 치료 및 예방에 대한 신청사항은 타당하다고 사료됨

6.2. 가교자료

- 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가제품과 비교표 제출

9. 기타

- 외국의 허가당시 제출자료증명서 등 제출자료를 기재한다.

기준 및 시험방법 심사결과

<table>
<tr><td>회 사</td><td>박스앨타(유)</td><td>제품명</td><td>릭수비스주(혈액응고인자IX(
유전자재조합))</td></tr>
<tr><td>성분명</td><td>혈액응고인자IX, 유전자재조합</td><td>제 형</td><td>주사제</td></tr>
<tr><td>구분</td><td>■ 수입 □ 제조</td><td>분류번호</td><td>339(기타의 혈액 및 체액용약)</td></tr>
<tr><td>신 청</td><td colspan="3">□ 1) 신약
■ 2) 자료제출의약품 중 신규 품목
□ 3) 자료제출의약품 중 당해품목 허가변경</td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td colspan="3">※'최초공개'의 경우 표를 작성하지 않음</td></tr>
<tr><td rowspan="2">주성분에 대한 정보</td><td colspan="3">주성분(원료명 및 분량)</td></tr>
<tr><td colspan="3">혈액응고인자IX, 유전자재조합 250,500,1000,2000,3000 Unit</td></tr>
<tr><td>주성분
시험항목</td><td colspan="3">■pH □단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인
■기타(성상,불순물 시험,N-Glycan 시험, 감마카르복시글로탐산(Gla) 시험, 펩타이드 맵핑)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">제제
시험항목</td><td colspan="3">최종원액
□pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인
□기타</td></tr>
<tr><td colspan="3">완제의약품
■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명)
■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 ■함습도 ■확인
□주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 □실용량 ■제제균일성)
□기타(용해시간, 삼투압, 주사제용 유리용기시험, 순도시험)</td></tr>
<tr><td>종합
검토의견</td><td colspan="3">적합</td></tr>
</table>