안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2015년 4월 30일

담당자	연구관	과 장
남주선	지승완	홍성화

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	에스케이케미칼(주)	② 문서번호	20140166444
③ 제 품 명	정주용 헤파불린에스앤주	④ 구분	634(혈액제제류)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	B형간염사람면역글로불린		
⑥ 성 상	무색 또는 황갈색의 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	간이식환자에서 B형 간염의 재발 방지		
⑧ 신청용법·용량	• 다음의 투여 용량대로 10,000 IU를 5% 포도당 주사액 150ml에 희석하여 점적 정맥주사 한다.		

	HBV-DNA(-), HBeAg(-)	HBV-DNA(+)또는 HBeAg(+)
수술 중	10,000 IU 1회 투여	20,000IU 1회 투여
수술 후 1주일까지	10,000 IU/day	
수술 후 1개월까지	10,000 IU/week	
수술 후 1개월 이후	10,000 IU/4weeks	

다만, 1년 이상 장기간 이 약을 투여하는 경우에는 이 약의 사용경험이 있는 의사의 감독 하에 anti-HBs의 농도를 유지하며 투여한다.

⑨ 신청저장방법 및 사용기간	제조일로부터 36개월, 밀봉용기, 2~8℃에서 냉장보관
⑩ 기원 및 개발경위	기존의 근육주사용 B형사람면역글로불린제제를 정맥용으로 투여할 수 있도록 개발
⑪ 약리작용기전	-
⑫ 국내외 사용현황	동 사의 근육주사용 B형간염사람면역글로불린 “헤파불린주”, 현재 생산중단상태임
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시 제2015-2호, 2015.1.29.) 및 [별표 1] II. 자료제출의약품 중 1) 신규품목(10.기타 따로 분류되지 않는 품목)
⑭ 검토결과	적합

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

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

[붙임 1] 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시 제2015-2호, 2015.1.29.) 및 [별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품 중 1) 신규품목(10. 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		
10.기타 따로 분류되지 않은 의약품	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	△	△	△	○	△	○	○
제출자료	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○
면제사유	** 독성 및 약리시험자료 면제사유 : 근육주사용에 대하여 신청업체의 기 허가품목 존재, 투여방법(근주->정주)을 변경한 방법으로 효력 및 약리에 대한 자료 면제. 주성분인 'B형간염사람면역글로불린'은 기존의 근육주사의 사용경험으로 이미 효력이 충분히 입증되어 추가적인 약리(효력시험)은 면제가능([정맥주사용 B형 간염 사람면역글로불린제제의 안전성·유효성 평가 가이드라인](식약처, 2008))																		

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
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]

- 기존의 근육주사용 제제를 정맥용으로 투여할 수 있도록 개발한 B형 사람면역글로불린제제로서 생물학적제제 품목허가·심사규정의 제출요건에 해당하는 자료를 검토한 결과 타당함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 면역글로불린 제제를 정맥주사할 때 유의하여야 하는 쇼크 상태의 혈관운동, 신경증상을 일으키는 감마글로불린 응집체 및 그 복합체로 인한 환자보체의 활성을 낮추기 위하여 근육 주사용 제제 제조과정에 20nm 나노필터 여과공정 등의 추가의제고공정을 추가하여 항보체 활성을 10% 내외로 낮추었고, 응집체(폴리머)의 비율도 1%로 이하로 낮춰 개발한 정맥주사용 품목임.

1.2. 약리작용기전

- 존의 근육주사용 B형사람면역글로불린제제를 정맥용으로 투여할 수 있도록 개발한 제제로 기 허가된 근육주사용 자료로 갈음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 기존의 근육주사용 B형사람면역글로불린제제를 정맥용으로 투여할 수 있도록 개발한 제제
- HPLC를 이용한 분석결과 헤파불린주(근주)와 타사 정주용 B형간염사람면역글로불린제제와 비교시 동일한 Retention Time값을 갖는 것을 확인하였고, 항보체성부정시험, 면역전기영동시험 등을 통해 근주용 면역글로불린제제 생물학적 성질이 같음을 확인하였음

3. 안정성에 관한 자료

- 완제의약품의 장기보존시험을 실시하였으며 저장방법과 유효기간을 냉장(2~8℃) 보관. 제조일로부터 36개월로 설정함
- 36개월 potency의 경향성을 파악해볼 때, 36개월까지 뚜렷이 역가의 감소추세가 보이긴 하지만, 36개월 때의 신뢰구간의 하한치 및 예측하한치의 값은 250IU/mL을 상회

4. 독성에 관한 자료

- 단회투여독성시험은 랫트 및 비글견으로 각각 1건을 수행하였음

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	치사량(ALD)	GLP 준수
단회투여 독성시험	랫트	정맥	단회	0. 2580. 5160. 10320 IU/kg	10320 IU/kg	○
	비글견	정맥	단회	0,1340IU/kg	1340IU/kg	○

5. 약리작용에 관한 자료

- 근육주사용에 대하여 기 허가품목 존재함
- 면역글로불린제제는 사람의 혈장을 에탄올로 분획, 정제하여 제조한 제품으로, 사람의 혈장구성성분으로 구성되어 있으며 사람의 생리학적 레벨 (physiological level)에서 사용됨. 또한 주성분인 'B형간염사람 면역글로불린'은 기존의 근육주사의 사용경험으로 이미 효력이 충분히 입증되어 추가적인 약리(효력시험)은 면제가능

6. 임상시.험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험 목록 요약(3상 1개)을 수행

단계	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
3	단독, 다기관, 공개	B형 간염 바이러스 감염에 의한 간경변증, 간암 등의 말기 간질환으로 간이식 수술 예정 환자	수술 중 : 10,000IU 또는 20,000IU 수술후 : 10,000IU/day(~7d) 10,000IU/week(~4w) 10,000IU/4w(~48w)	48주간 투여, 52주간 관찰	HBsAg 재발율(혈청 HBsAg가 음성에서 양성으로 재발한 시험대상자 분율)	- 52주간 관찰하였을 때, FAS 군 및 PP 군 모두 재발율 0%로 나타났음. - 52주간 발현된 이상반응은 총 876건이며, 이 중 시험의약품과 관련성이 있는 것으로 밝혀진 약물이상반응은 0건이었고, 대부분(92.58%) 경증이었음

6.1.2. 검토의견

- 임상시험계획서에 따라 FAS 군은 탈락자에 대하여 LOCF를 이용하여 결측치를 대체하여 수행하기로 계획되어 있으나, 동 평가변수에 대해서는 재발 발생의 가능성에 대한 LOCF이므로 Worst Case를 고려하여 추가 분석을 수행하는 것이 타당할 것으로 보임
- Worst Case를 고려하여 민감도 분석으로 이상반응에 따른 탈락자 6명을 '재발'로 간주하여 분석하였을 때에도 재발비율은 7.5%로, 여타 유사 연구에서 관찰된 1년 간 재발비율과 비교했을 때, 재발률이 20%이하로 나타나므로 그 유효성이 입증된 것으로 판단됨
- 동 임상시험결과 간이식환자에서 B형 간염의 재발 방지에 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>에스케이케미칼(주)</td><td>제품명</td><td>정주용
헤파불린에스앤주(정맥주사용
B형 간염 사람면역글로불린)</td></tr>
<tr><td>성분명</td><td>B형 간염 사람면역글로불린</td><td>제 형</td><td>주사제</td></tr>
<tr><td>구분</td><td>□ 수입 ■ 제조</td><td>분류번호</td><td>634(혈액제제류)</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">B형간염사람면역글로불린 2000IU</td></tr>
<tr><td>주성분
시험항목</td><td colspan="3">□pH ■단백질 □무균 □발열성물질 □엔도톡신 ■역가 □확인
■기타(면역글로불린-지 함량시험)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">제제
시험항목</td><td colspan="3">최종원액
■pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신
■역가 □확인 ■기타(면역글로불린-지 함량시험, 말토오스수화물함량시험, Triton X-100 잔류량시험,TNBP 함량시험)</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(이종단백질부정시험, 열안정성시험, 면역글로불린지 함량시험, 면역글로불린지 중합물부정시험, 말토오스수화물함량시험, PKA 활성측정시험, 항보체성부정시험, 동종응집소시험, 에탄올잔류량시험, 사람면역결핍바이러스항체시험)</td></tr>
<tr><td>종합
검토의견</td><td colspan="3">적합</td></tr>
</table>