의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2018.03.09.</td><td>접수번호</td><td>20180055219</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">제이더블유중외제약㈜</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">헴리브라피하주사(에미시주맙,유전자재조합)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">에미시주맙</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 : 에미시주맙 150·105·90·60·30 밀리그램 / 1 바이알</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2019.01.17.</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 30개월
저장방법 : 밀봉용기, 2~8℃에서 차광보관</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국허가(2017.11.16.), 유럽허가(2018.02.23.), 일본허가(2018.03.23)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>김연희, 오일웅, 최영주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과
생물의약품연구과</td><td>심사담당자</td><td>(안유,기시) 배창준, 지승완, 백선영
(시험법) 이윤정, 전형옥, 김성순</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>정유미, 정재호, 최승진</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

혈액응고 제Ⅷ인자에 대한 억제인자를 보유한 A형 혈우병(선천성 혈액응고 제Ⅷ인자 결핍) 환자에서의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법(routine prophylaxis)

○ 용법·용량

에미시주맙으로서 1회 3mg/kg(체중)을 1주 간격으로 4회 피하 투여하고, 이후에는 1회 1.5mg/kg(체중)을 1주 간격으로 1회 피하 투여한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약의 임상시험에서, 활성형 프로트롬빈 복합체(Activated Prothrombin Complex Concentrates; aPCC) 제제와 병용 투여 시 심각한 혈전성 미세혈관병증(Thrombotic Microangiopathy) 및 혈전색전증(Thromboembolism)이 발현된 사례가 확인되었다. 따라서 치료상 부득이한 경우를 제외하고, 이 약 투여 중 및 투여 중단 후 6개월간은 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제의 투여를 피해야 한다. 부득이하게 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제를 투여할 경우는, 반드시 혈우병 치료 경험이 충분히 있는 의사의 감독 하에, 필요한 혈액응고계 검사 등이 실시 가능하여 혈전성 미세혈관병증 및 혈전색전증에 대한 적절한 처치가 가능한 의료기관에서 투여하여야 한다. (‘6. 상호작용’ 항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

(1) 이 약의 주성분, 첨가제에 과민증이 있는 환자
(2) 마우스 또는 햄스터 단백질에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

(1) 혈전성 미세혈관병증의 기왕증 또는 가족력 등으로 볼 때 혈전성 미세혈관병증의 위험성이 높은 환자
(2) 혈전성 미세혈관병증을 일으킬 수 있는 위험요인으로 알려져 있는 약물(예: ciclosporin, quinine, tacrolimus)을 투여하고 있는 환자

4. 약물이상반응

(1) 임상시험

이 약의 임상시험에서 보고된 중대한 약물이상반응은 혈전성 미세혈관병증 및 혈전색전증이며, 모두 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제와의 병용에서 발생하였다('상호작용' 항 참조).

이 약을 한번이라도 투여한 환자에서, 매우 흔하게(10% 이상) 확인된 약물이상반응은 주사부위반응(19%), 두통(15%)이었다.

① 약물이상반응

A형 혈우병 환자를 대상으로 한 일본 내 제I/II상 임상시험(ACE002JP) 및 억제인자를 보유한 A형 혈우병 환자를 대상으로 한 국제공동 제Ⅲ상 임상시험(BH29884 및 BH29992)에서 이 약을 투여 받은 189명의 남성 환자를 대상으로 안전성을 평가하였다.

이 중 94명(50%)은 성인이었다. 또한 제I/II상 임상시험(ACE002JP)에 참여한 FVIII 억제인자가 없는 환자 7명(4%)이 안전성 평가의 대상에 포함되었다. 노출기간의 중앙값은 38주였으며, 그 범위는 0.8주에서 177.2주였다.

표1에 이 약에 대해 보고된 약물이상반응을 MedDRA SOC에 따라 분류하여 빈도 별로 정리하였다. 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100 to < 1/10), 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 to < 1/100), 드물게 (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), 매우 드물게 (< 1/10,000), 빈도 불명 (가용한 데이터로부터 추정 불가능함)

표1. 약물이상반응표

기관(SOC)	약물이상반응	빈도
감염	해면정맥동혈전증	흔하지 않게
혈액 및 림프계 질환	혈전성 미세혈관병증	흔하게
신경계 질환	두통	매우 흔하게
혈관 질환	표재성 혈전정맥염	흔하지 않게
위장관 질환	설사	흔하게
피부 및 피하조직 질환	피부 괴사	흔하지 않게
근골격계 및 결합조직 질환	관절통	흔하게
	근육통	흔하게
전신 질환 및 투여부위 이상	주사부위 반응	매우 흔하게
	발열	흔하게

*상기 안전성 평가 시점 이후 BH29992시험의 추가 분석을 실시하였으며, 이 약을 한번이라도 투여한 환자(88명)에서 매우 흔하게(10% 이상) 확인된 약물이상반응은 '주사부위 반응'(29.5%)이었고, 그 다음으로 빈번하게 확인된 약물이상반응은 '확정할 수 없는 ABO혈액형'(3.4%)이었다.

② 주요 약물이상반응에 관한 상세 설명

혈전성미세혈관병증(Thrombotic microangiopathy; TMA)

이 약의 임상시험에서 안전성 평가의 대상이 된 189명 중, 이 약 투여 중 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제를 한번이라도 투여했던 환자(36명)의

8.3%(3명)에서 혈전성 미세혈관병증이 보고되었다. 모두 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제가 24시간 이상 동안 평균 누적량이 100 U/Kg/24hours를 초과하였을 때 발생하였다. 환자들은 ADAMTS13 activity의 심각한 결함이 없는 혈소판 감소증, 미세혈관병증용혈빈혈, 급성 신손상을 나타냈다.

혈전색전증(Thromboembolism)

이 약의 임상시험에서 안전성 평가의 대상이 된 189명 중, 이 약 투여 중 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제를 한번이라도 투여했던 환자(36명)의 5.6%(2명)에서 중대한 혈전색전증이 보고되었다. 모두 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제가 24시간 이상 동안 평균 누적량이 100 U/Kg/24hours를 초과하였을 때 발생하였다.

활성형프로트롬빈복합체(aPCC) 제제와의 상호작용 특성

이 약의 치료를 받는 환자가 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제 투여를 받은 79례 중, 8례(10.1%)는 24시간 이상 동안 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제의 평균 누적량이 100 U/Kg/24hours 초과하였다. 이 8례 중 2례는 혈전색전증과 관련이 있었고, 8례 중 3례는 혈전성 미세혈관병증과 관련이 있었다. 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제를 투여받은 나머지는 혈전성 미세혈관병증 또는 혈전색전증이 발생하지 않았다. 모든 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제 투여 례 중 67.1%가 100 U/kg 미만의 단회 주입이었다.

표2. BH29884시험 및 BH29992시험에서 aPCC 치료의 특성

aPCC 투여기간	24시간 동안의 aPCC 평균 누적량 (U/kg/24 hours)		
	< 50	50 -100	> 100
< 24 hours	6	47	13
24 - 48 hours	0	3	1[b]
> 48 hours	1	1	7[a,a,a,b]

a. 혈전성미세혈관병증

b. 혈전색전증

주사부위반응

이 약의 임상시험에서, 주사부위 반응(Injection site reactions)은 매우 흔하게 보고되었으며, 모두 중증도가 아닌 경증에서 중등도로 확인되었다. 대부분은 치료 없이 회복되었다. 가장 흔하게 보고된 증상은 주사부위 홍반(injection site erythema)(7.4%), 주사부위 소양증(injection site pruritus)(5.3%), 주사부위 통증(injection site pain)(5.3%)이었다.

소아인구

시험 대상 소아 환자는 총 95명이었으며, 그 중 2명(2%)은 유아(1개월에서 2세 미만), 33명(58%)은 소아(2세에서 12세 미만), 38명(40%)은 청소년(12세에서 18세 미만)이었다.

이 약의 안전성 프로파일은 유아, 소아, 청소년 및 성인 간에 전반적으로 일치하였다.

(2) 면역원성

모든 치료용 단백질(therapeutic proteins)이 그렇듯이, 이 약도 면역반응을 일으킬 가능성이 있다. 상기 안전성 평가의 대상이 된 189명의 환자에서 항에미시주맙 항체의 발생을 확인하였을 때, 제I/II상 임상시험에 참여한 환자 중 4명(2.1%)에서 항에미시주맙 항체의 발생이 확인되었으며, 모두 중화항체는 아니었다.

*상기 안전성 평가 시점 이후, BH29992시험에 참여한 환자 중 4명(4.5%)에서 항에미시주맙 항체의 발생이 추가로 확인되었으며, 이 중 2명에서 중화항체 발생이 의심되었고, 그 중 1명의 환자는 유효성의 부족으로 인하여 이 약의 치료를 중단하였다. 이 환자들에서 전신과민반응과 같은 이상사례는 관찰되지 않았다.

이 데이터는 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)를 사용한 emicizumab에 대한 항체 검사 결과가 양성인 환자의 수를 나타낸다. 면역원성 시험은 분석 감도 및 특이성, 샘플 취급, 샘플 채취 시기, 병용 약물 및 기저 질환을 포함한 여러 요인에 영향을 받을 수 있다. 그러므로, 에미시주맙에 대한 항체 발생률을 다른 약물과 비교하는 것은 정확하지 않다.

약효 소실의 임상적 징후가 있는 경우에는 치료법 변경을 고려하여야 한다.

5. 일반적 주의

(1) 이 약은 장기간 예방적 치료를 목적으로 하고 있으며, 혈우병 치료 경험이 있는 의사의 감독 하에 치료를 시작해야 한다.

(2) 이 약의 치료를 시작하는 전 날까지, 우회인자제제에 의한 치료를 중단한다.

(3) 면역관용요법(Immune tolerance induction; ITI)을 받고 있는 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으며, 가용한 데이터는 없다.

(4) 이 약 투여 중 우회인자제제를 투여 시, 다음 사항에 주의한다.

① 만약 필요하다면, 의사는 모든 환자 및/또는 보호자에게 우회인자제제의 정확한 투여용량 및 투여시기를 지도해야 한다.

② 이 약은 혈액응고능력을 상승시킬 수 있으므로, 우회인자제제는 이 약에 의한 치료를 받기 전보다 적은 용량을 투여해야 할 수도 있다.

우회인자제제의 투여용량 및 기간은 출혈의 위치 및 정도와 환자의 임상적 상태에 달려있다. 이용가능한 다른 치료법이 있다면, 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제를 투여하는 것은 피해야 한다. 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제를 투여해야 한다면, 초기 투여량은 50 U/kg을 초과해서는 안 되며, 실험실적 모니터링(신장 모니터링, 혈소판 테스트, 혈전증 평가 등)이 권고된다. 만약 초기 투여량으로 출혈이 조절되지 않는 경우, TMA 또는 혈전색전증 진단 및 출혈 확인을 위한 실험실적 모니터링을 고려한 의학적 지침 또는 감독 하에서 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제를 추가 투여하여야 한다. 초기 24시간

동안 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제 총투여용량은 100U/kg을 초과해서는 안 된다. 초기 24시간 동안 최대 100U/kg을 넘는 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제를 투여를 고려하는 경우는, 반드시 의사는 출혈의 위험성과 혈전성 미세혈관병증 및 혈전색전증의 위험성을 신중하게 비교 검토하여야 한다.

③ 이 약의 임상시험에서, 혈액응고인자 VIIa(rFVIIa) 제제와 단독으로 병용 투여 시에는 혈전성 미세혈관병증 또는 혈전색전증 발현 사례가 확인되지 않았다.

④ 이 약 투여 중단 후 6개월 간은 상기 주의사항을 동일하게 따른다.

(5) 경도의 신장애 환자 또는 경도내지 중등도의 간장애 환자에 있어서 용량조절은 필요하지 않다. 이 약은 중등도 이상의 신장애 환자 또는 중증의 간장애 환자에 대한 연구가 수행되지 않았다.

6. 상호작용

(1) 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제와의 상호작용

① 혈전성 미세혈관병증(Thrombotic Microangiopathy)

이 약의 임상시험에서, 이 약을 투여 받는 환자가 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제를 24시간 이상 동안 투여 시 그 누적량의 평균이 100 U/kg/24hours 초과인 경우, 혈전성 미세혈관병증이 발생한 사례가 보고되었다. 혈전성 미세혈관병증의 치료에는 혈장 교환 및 혈액투석이 있거나/없는 보조 치료가 포함되었다.

이 약 및 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제 투여를 중단한지 1주일안에 개선의 징후가 나타났다. 이러한 빠른 개선은 비정형 용혈성 요독증후군(atypical hemolytic uremic syndrome) 및 전형적인 혈전성 미세혈관병증(예: 혈전성 혈소판감소성 자반(thrombotic thrombocytopenic purpura))에서 관찰되는 일반적인 임상 경과와 구별된다. 한 명의 환자는 혈전성 미세혈관병증에서 회복된 후 이 약의 치료를 재개하였고, 안전하게 치료를 지속하였다.

이 약의 치료를 받는 환자가 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제를 투여하는 경우, 혈전성 미세혈관병증 발생을 모니터링해야 한다. 혈전성 미세혈관병증의 발생을 의미하는 임상 증상 및/또는 실험실 검사 결과가 있을 경우, 즉시 의사는 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제 투여를 중단하고 이 약에 의한 치료를 중단한 뒤 임상적으로 권고된 대로 관리해야 한다. 의사 및 환자/보호자는 혈전성 미세혈관병증이 완전히 회복된 후 이 약의 치료를 재개할 때의 이점과 위험을 각 경우마다 고려하여야 한다.

② 혈전색전증(Thromboembolism)

이 약의 임상시험에서, 24시간 이상 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제를 투여하고 그 누적량의 평균이 100U/kg/24hours 초과인 환자가 이 약을

투여받은 경우에 혈전색전증이 발현된 사례가 보고되었다. 모든 사례는 항응고요법을 요하지 않았으며, 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제 투여를 중단하고 1개월 안에 개선 또는 회복의 징후가 나타났다.
한 명의 환자는 혈전색전증에서 회복된 후 이 약의 치료를 재개하였고, 안전하게 치료를 지속하였다.
이 약의 치료를 받는 환자가 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제를 투여하는 경우, 혈전색전증 발생을 모니터링해야 한다. 혈전색전증의 발생을 의미하는 임상 증상, 영상 및/또는 실험실 검사 결과가 있을 경우, 즉시 의사는 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제 투여를 중단하고 이 약에 의한 치료를 중단한 뒤 임상적으로 권고된 대로 관리해야 한다. 의사 및 환자/보호자는 혈전성 미세혈관병증이 완전히 회복된 후 이 약의 치료를 재개할 때의 이점과 위험을 각 경우마다 고려하여야 한다.

(2) 기타

비임상시험에서, 이 약과 혈액응고인자 VIIa(rFVIIa) 제제 또는 혈액응고 제 VIII인자 제제를 병용 시 응고항진성(hypercoagulability)이 나타날 가능성이 확인되었다.
이 약은 혈액응고 가능성을 증가시키므로, 이 약의 치료를 시작하기 전과 비교하여, 지혈에 요구되는 혈액응고인자의 용량이 감소할 수 있다.
이 약을 투여받고 있는 환자에서 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제 또는 혈액응고인자 VIIa(rFVIIa) 제제와 항섬유소용해제(anti-fibrinolytics)를 병용투여한 경험은 제한적이다. 그러나, 이 약을 투여받고 있는 환자에서 활성형 프로트롬빈 복합체(aPCC) 제제 또는 혈액응고인자 VIIa(rFVIIa) 제제와 '전신성 항섬유소용해제'를 함께 사용해야 할 경우, 혈전색전증 발생의 가능성을 고려해야 한다.

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

(1) 가임여성/피임

이 약의 치료를 받는 동안 및 이 약의 치료 중단 후 6개월 동안은 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

(2) 임부

임신 중인 여성에서 이 약을 사용한 임상시험 데이터는 없다. 이 약의 동물 생식발생독성시험은 수행되지 않았다. 이 약이 임부에게 투여되었을 때 태아에게 해를 끼치거나, 생식 능력에 영향을 미치는 지 여부는 알려져 있지 않다.
임신 중과 출산 후에는 혈전증의 위험이 증가하고 몇몇 임신 합병증은 파종성 혈관 내 응고(disseminated intravascular coagulation; DIC) 위험의 증가와 관련 있는 점을 고려하여, 이 약을 임신 중에 사용하고자 할 경우는 모체의 잠재적인 이익이 태아의 잠재적 위험 보다 큰 경우에만 사용해야 한다.

(3) 수유부

이 약의 유즙 분비 여부는 알려져 있지 않다.

이 약이 모유 생성에 미치는 영향이나 모유 중 존재 여부에 대한 평가는 수행되지 않았다. 인간 IgG는 모유로 이행하는 것으로 알려져 있다. 모유 수유를 중단하거나 또는 이 약 치료를 중단할지 여부는 모유 수유 및 모체 치료의 유익성을 고려하여 결정하여야 한다.

(4) 생식 능력

동물 시험은 생식발생독성과 관련하여 직접 또는 간접적인 유해성을 나타내지 않는다. 사람에서의 생식 능력에 관한 데이터는 없다. 그러므로, 이 약이 남성과 여성의 생식 능력에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.

8. 소아 등에 대한 투여

소아에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 12개월 미만의 환자에서 사용된 경험은 없다.

신생아 및 유아에서 지혈 시스템은 활발하게 발달 중이며, 혈전증의 잠재적 위험을 포함한(예: 중심정맥 카테터 관련 혈전증) 유익성-위해성 평가 시 응고촉진 및 항응고 단백질의 상대적인 농도가 고려되어야 한다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자(만65세 이상)에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 만75세 이상의 환자에서 사용된 경험은 없다.

10. 임상 검사치에의 영향

이 약은 활성화 혈액응고 제 VIII인자(FVIIIa)의 tenase cofactor 활성을 대체한다. 활성 응고 시간(ACT), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(예: aPTT)이 포함된 내인계 응고를 기반으로 한 실험실적 응고 검사는, 트롬빈에 의해 FVIII이 FVIIIa으로 활성화하는데 필요한 시간을 포함하여 총 응고시간을 측정한다. 이러한 내인계 경로를 기반으로 한 시험은 트롬빈에 의한 활성화를 요구하지 않는 이 약으로 인해 매우 단축된 내인계 응고 시간을 보일 것이다. 그리고 매우 단축된 내인계 응고 시간은 1 단계 FVIII 활성 분석과 같은 aPTT에 기초한 모든 단일인자 분석을 방해할 것이다.

하지만 chromogenic 또는 면역 기반의 방법을 활용한 단일인자 분석은 이 약에 의해 영향을 받지 않으며, 아래에 설명된 FVIII chromogenic 활성 시험의 특징을 고려하여, 치료 중 응고 지표를 모니터링하는 데 사용될 수 있다.

Chromogenic FVIII 활성 시험 키트는 사람 또는 소의 응고 단백질로 제조된다. 사람 응고인자를 포함하는 분석법은 이 약에 반응하지만, 이 약의 임상적 지혈 가능성을 과대평가할 수 있다. 반면, 소 응고인자를 포함하는 분석법은 이 약(활성을 측정하지 않음)에 민감하지 않으며 내인성 또는 주입된 FVIII

활성을 모니터링하거나 항FVIII 억제인자를 측정하는 데 사용할 수 있다.
이 약은 FVIII 억제인자가 있는 상태에서도 활성을 유지하므로, FVIII의 기능적 억제를 측정하는 '응고반응 기반 Bethesda 분석' 에서 위음성(false negative) 결과를 초래한다. 그 대신, 이 약에 민감하지 않은 소 기반 FVIII 분석을 활용한 'chromogenic Bethesda 분석' 이 사용될 수 있다.
이러한 두 가지 약력학적 마커들은 in vivo에서 이 약의 진정한 지혈 효과를 반영하지 않지만(aPTT는 매우 단축되고 보고된 FVIII 활성은 과대평가 될 수 있다.), 이 약의 응고 촉진 효과에 대한 상대적 지표를 제공한다.
요약하면, 이 약의 치료를 받은 환자에서 '내인계 경로의 응고반응 기반 실험실 검사' 결과는 그 활성을 모니터링하거나, 혈액응고인자 대체제제 또는 항응고제의 용량을 결정하거나, FVIII 억제인자 역가를 측정하는 데 사용되어서는 안 된다. 결과를 잘못 해석하면 출혈이 있는 환자를 불충분하게 치료하여 심각한 또는 생명을 위협할 수 있는 출혈을 초래할 가능성이 있기 때문에, '내인계 경로의 응고반응 기반 실험실 검사'를 사용할 때는 주의를 기울여야 한다.
이 약이 영향을 미치는 실험실적 검사를 아래 표 3에 기재하였다. 이 약의 긴 반감기 때문에, 마지막 투여 후 6 개월까지 응고반응 분석에 대한 영향이 지속될 수 있다.
표3. 이 약이 영향을 미치는/미치지 않는 응고검사

영향을 미치는 검사값	영향을 미치지 않는 검사값
- Activated partial thromboplastin time (aPTT) - Bethesda assays (clotting-based) for FVIII inhibitor titers - One-stage, aPTT-based, single-factor assays - aPTT-based activated protein C resistance (APC-R) - Activated clotting time (ACT)	- Bethesda assays (bovine chromogenic) for FVIII inhibitor titers - Thrombin time (TT) - One-stage, prothrombin time (PT)-based, single-factor assays - Chromogenic-based single-factor assays other than FVIII - Immuno-based assays (e.g. ELISA, turbidimetric methods) - Genetic tests of coagulation factors (e.g. Factor V Leiden, Prothrombin 20210)

11. 과량투여시의 처치

이 약을 과량투여한 경험은 제한적이다.
의도치 않게 과량투여한 경우 응고항진성을 초래할 수 있으므로, 즉시 의사에게 연락하여야 한다.

12. 적용상의 주의

(1) 이 약은 피하로만 투여하며, 복부 또는 상완부나 대퇴부에 투여한다. 동일

장소에 반복 투여하는 것은 피한다. 피부가 민감한 부위나 피부에 이상이 있는 부위(상처, 발진, 발적, 경결 등)에는 투여하지 않는다.
(2) 투여 전에 실온에 둔다.
(3) 개봉 후에는 가능한 신속하게 사용하고, 사용 후 잔액은 다시 사용하지 않는다.
(4) 외관에 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.
(5) 환자 또는 보호자가 가정에서 자가투여하는 경우, 자가투여의 위험성과 대처법에 대해 충분하게 교육을 받은 후, 의사의 관리 하에 자가투여를 실시한다. 자가투여 후 이상이 확인되는 경우(또는 자가투여일정을 놓친 경우), 즉시 의료기관에 연락하여야 한다.
(6) 다른 농도의 이 약과 혼주하여 사용하지 않는다.
(7) 다른 약물과 혼주하여 사용하지 않는다.
(8) 만약 환자가 정해진 투여일을 놓친 경우, 다음 투여예정일 전날까지 가능한 빨리 이 약을 투여한다. 그리고, 다음 차례의 투여는 정해진 예정일에 진행한다. 누락된 투여량을 보충하기 위해 이중 투여량을 투여해서는 안 된다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

(1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
(2) 2 ~ 8℃에서 냉장 보관 한다. 이 약을 가정에서 보관하는 경우, 바이알을 박스에 넣은 상태로 동결을 피해 냉장고 내에 보관한다. 부득이하게 실온(30℃ 이하)에서 보관하는 경우는, 실온 보관기간의 누적기간으로 7일 이내에 사용한다.
(3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.
(4) 이 약을 흔드는 것은 피한다.

14. 전문가를 위한 정보

(1) 약리작용 정보

이 약은 활성화 혈액응고 제 IX인자 및 혈액응고 제 X인자에 결합하여, 효과적인 지혈에 필요한 결손된 활성화 혈액응고 제 VIII인자의 기능을 회복시킨다.

이 약은 혈액응고 제 VIII인자와 구조적 관련성이나 sequence homology가 없기 때문에, 혈액응고 제 VIII인자에 대한 억제인자를 생성시키지 않는다.

(2) 약동학적 정보

이 약의 약동학은 건강한 사람에서의 비구획 분석 및 A형 혈우병 환자 141명의 데이터베이스에 대한 집단 PK 분석에 따른다.

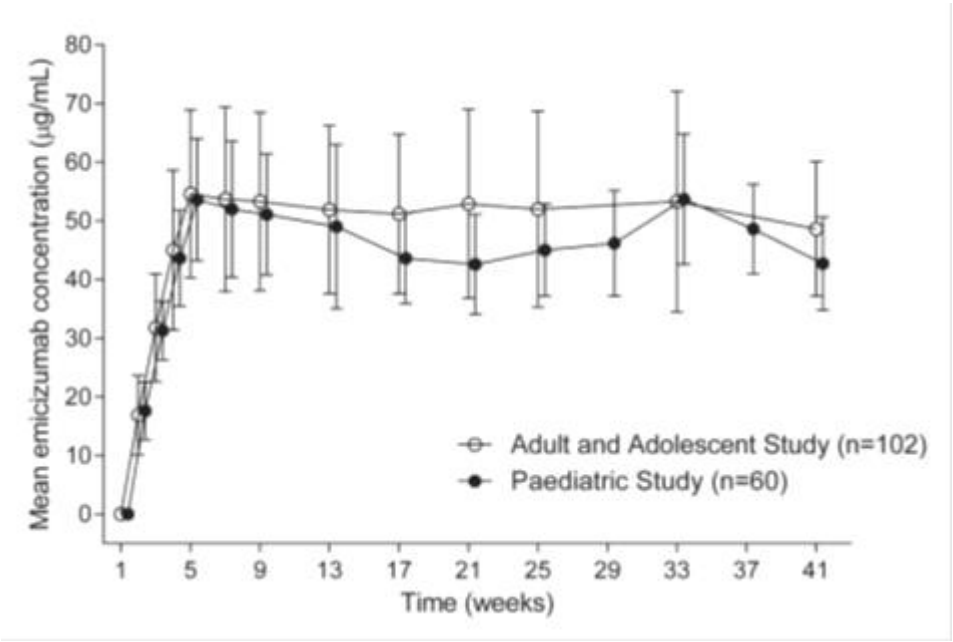
① 흡수

A형 혈우병 환자에서 피하투여 시 흡수 반감기는 1.7일이었다.

A형 혈우병 환자에서 처음 4주 동안 주 1회 3 mg/kg을 반복 피하투여한 후,

5주째에 이 약의 평균 최저혈장농도는 54.6±14.3 ㎍/mL였다. 그 후 매주 1.5 mg/kg을 투여하여 최저혈장농도가 대략 50 ㎍/mL로 유지되었다.

그림1. BH29884시험 및 BH29992시험에서, 이 약의 평균 최저혈장농도(㎍/mL)



정상 상태(steady state)에서 예측된 평균(± SD) C_{trough}및 Cmax는 각각 52.2 ± 13.5 ㎍/mL 및 56.5 ± 13.5 ㎍/mL였다. 정상 상태에서의 C_{max}/C_{trough}의 평균(± SD)비는 1.07 ± 0.03이었다.

건강한 대상자에서 1 mg/kg의 피하투여 후 절대 생체이용률은 주사 부위에 따라 80.4 %에서 93.1 % 사이였다. 복부, 상완부 및 대퇴부에 피하 투여 후 유사한 약동학적 프로파일이 관찰되었다. 이 약은 이러한 해부학적 부위에서 상호 교환적으로 투여될 수 있다.

② 분포

건강한 대상자에서 이 약 0.25 mg/kg을 정맥 내 단회 투여 한 후, 정상 상태에서의 분포 용적은 106 mL/kg이었다(예: 70 kg 성인의 경우 7.4 L).

A형 혈우병 환자에서 이 약의 다회 피하투여 후 집단 PK 분석으로부터 추정된 겉보기 분포 용적(V/F)은 11.4 L이었다.

③ 대사

이 약의 대사에 관해 수행된 연구는 없다. IgG 항체는 주로 리소좀 단백질 분해에 의해 대사된 후 신체에서 제거되거나 재사용된다.

④ 배설

건강한 대상자에서 0.25 mg/kg을 정맥 내 투여 후, 이 약의 총 클리어런스는 3.26 mL/kg/일(예: 70 kg 성인의 경우 0.228 L/d)이었고 평균 말단 반감기는 26.7 일이었다.

건강한 대상자에서 단회 피하투여했을 때 배설 반감기는 약 4-5 주였다.

A형 혈우형 환자에서 다회 피하투여한 결과, 겉보기 클리어런스는 0.244

L/day이었고, 겉보기 배설 반감기는 27.8 일이었다.

⑤ 용량 선형성

이 약은 A형 혈우병 환자에서 매주 1회 피하투여 시 0.3 ~ 3 mg/kg의 용량 범위에서 용량-비례 약물동태를 나타냈다.

⑥ 특별 집단

1) 소아

연령이 이 약의 약동학에 미치는 영향은 A형 혈우병 환자인 59명의 소아 (12 세 미만)와 38 명의 청소년 (12-17 세)을 포함하는 집단 PK 분석에서 평가되었다. BH29992시험에서 수집한 PK 자료에 대한 추가 분석이 2명의 유아(1 개월에서 2 세 미만), 55명의 소아 (2 세에서 12 세 미만), 3명의 청소년 (12 세에서 17 세)에서 실시되었다.

소아 환자에서 연령은 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

2) 고령자

연령이 이 약의 약동학에 미치는 영향을 65세 이상의 3 명의 환자 (75 세 이상의 환자는 없었음)를 포함한 집단 PK 분석에서 평가하였다. 클리어런스는 연령이 증가함에 따라 상승했지만, 이 약의 약동학은 65세 미만과 65세 이상의 환자간에 임상적으로 중요한 차이가 관찰되지 않았다.

3) 인종

A형 혈우병 환자에서의 집단 약동학 분석에 따르면, 인종은 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않는다. 이러한 인구학적 요인에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.

4) 신장애

신장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.

이 약의 안전성과 유효성은 신장애 환자에서 특히 시험되지는 않았다. 이 약의 사용에 대해, 경증의 신장애 환자에서 제한적인 데이터가 있으나, 중등도 이상의 신장애 환자에서의 데이터는 없다. 경증의 신장애는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

이 약은 단클론 항체이며 신장으로 배설되기 보다 이화작용(catabolism)을 통해 제거되고, 신장애 환자에게서 용량 조절이 필요하지 않을 것으로 예상된다.

5) 간장애

간장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.

집단 PK 분석의 대상자인 A형 혈우병 환자의 대부분은 정상적인 간 기능(bilirubin and AST ≤ ULN, n=113)을 갖고 있거나, 경증의 간장애(bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or bilirubin < 1.0 to 1.5 x ULN and any AST, n=17)가 있었다.

경증의 간장애는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 이 약의 안전성과 유효성은 간장애 환자에서 특히 시험되지는 않았다. 경증 및 중등증 간장애

환자들이 임상시험에 포함되었다. 이 약은 중증 간장애 환자에서의 가용한 데이터는 없다.
이 약은 단클론 항체이며 간장에서 대사되기 보다 이화작용(catabolism)을 통해 제거되고, 간신장애 환자에게서 용량 조절이 필요하지 않을 것으로 예상된다.

(3) 임상시험 정보

① FVIII 억제인자를 보유한 성인 및 청소년 A형 혈우병 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험(BH29884)

이 약의 예방요법은 우회인자제제의 치료를 받고 있던 FVIII 억제인자를 보유한 성인 및 청소년(12세에서 75세) A형 혈우병 환자 109 명을 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 공개 시험에서 평가되었다. 이 연구에서 환자들은 이 약의 예방요법(처음 4주간 1주 1회 3mg/kg, 그 후 매주 1.5 mg/kg)을 받은 군(A, C, D군)과 이 약의 예방요법을 받지 않은 군(B군)으로 나뉘었다.
최적 이하의 유효성(즉, 2회 이상의 자연발생적 및 임상적으로 유의한 출혈)이 나타날 경우, 이 약의 예방요법 24주 후부터 1주 1회 3mg/kg까지 용량 상향 적정이 허용되었다.
연구 기간 동안, 2 명의 환자가 유지 용량을 상향 적정하여 매주 1 회 3mg / kg을 투여 받았다.
우회인자제제의 출혈 시 치료(On-demand) 요법을 받은 53 명의 환자가 이전 24주간 출혈율(< 9 or ≥ 9)을 층화인자(stratification)로 하여, 이 약의 예방요법을 받는 A군과 받지 않는 B군으로 2:1의 비율로 무작위배정되었다. B군으로 무작위배정된 환자는 이 약의 예방요법 없이 적어도 24 주를 완료한 후에 이 약으로 전환할 수 있었다.
우회인자제제의 예방요법을 받던 49명의 환자가 이 약의 예방요법을 받기 위해 C군에 등록되었다. 등록 이전에 비 중재적 연구(NIS)에 참여했지만, A군과 B군의 등록 종료 이전에 BH29884시험에 등록할 수 없었던, 우회인자제제의 출혈 시 치료(On-demand)요법을 받고 있던 환자는 D군에 등록되어 이 약의 예방요법을 받았다. 비중재적 연구(NIS)는 중재적 시험 환경 밖에서 A형 혈우병 환자의 혈우병 치료제 사용 및 출혈 에피소드에 대한 상세한 임상 데이터를 수집하는 것을 주목적으로 하는 관찰연구이다.
이 연구의 주 목적은 우회인자제제의 출혈 시 치료(On-demand)를 받던 환자 중 매주 이 약의 예방요법을 받은 군(A군)과 받지 않은 군(B군)을 일정 기간(최소 24주 또는 중단 날짜) 동안 응고인자제제의 치료를 요한 출혈횟수를 비교하여 치료 효과를 평가하는 것이다.
A군과 B군을 무작위 비교하는 다른 부차적인 목적은, 전출혈, 특발성 출혈, 관절출혈, 표적관절출혈 빈도의 감소와 환자의 건강 상태 및 건강 관련 삶의 질(QoL)을 평가하여 이 약의 예방요법의 효과를 확인하는 것이다.
시험에 참여한 모든 환자의 평균노출시간(+SD)은 21.38주 (12.01)였다. 각

군에서 평균노출시간은 A군 28.87주 (8.37), B군 8.79(3.62), C군 21.56(11.85), D군 7.08(3.89)이었다. A군에서 1명의 환자가 이 약 투여 시작 전에 시험을 철회했다.

또한, 이 연구에서는 시험 등록(A군 및 C군 각각) 전에 비중재적 연구(NIS)에 참여한 환자들에서, 이 약의 예방요법의 효과를 우회인자제제의 출혈 시 치료(On-demand)요법 및 예방요법과 각각 비교하여 평가했다. 비중재적 연구(NIS)에 참여한 환자들만이 이 비교에 포함되었는데, 양쪽 기간 동안 동일 수준의 세분성으로 출혈 및 치료 데이터가 수집되었기 때문이다.

B29884시험에서, 모든 1차 목적 및 2차 목적이 충족되었다.

표4. BH29884시험의 유효성 요약

유효성 평가변수	**B군 (이 약 예방요법 미실시군)**	**A군 (1.5 mg/kg weekly)**
	N=18	N=35
치료를 요한 출혈		
ABR (95% CI)	23.3 (12.33; 43.89)	2.9 (1.69; 5.02)
% reduction (RR), p-value	87% (0.13), < 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	5.6 (0.1; 27.3)	62.9 (44.9; 78.5)
Median ABR (IQR)	18.8 (12.97;35.08)	0 (0; 3.73)
전출혈		
ABR (95% CI)	28.3 (16.79; 47.76)	5.5 (3.58; 8.60)
% reduction (RR), p-value	80% (0.20), < 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	5.6 (0.1; 27.3)	37.1 (21.5; 55.1)
치료를 요한 특발성 출혈		
ABR (95% CI)	16.8 (9.94; 28.30)	1.3 (0.73; 2.19)
% reduction (RR), p-value	92% (0.08), < 0.0001	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	11.1 (1.4; 34.7)	68.6 (50.7; 83.1)
치료를 요한 관절출혈		
ABR (95% CI)	6.7 (1.99; 22.42)	0.8 (0.26; 2.20)
% reduction (RR), p-value	89% (0.11), 0.0050	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	50.0 (26.0; 74.0)	85.7 (69.7; 95.2)
치료를 요한 표적관절출혈		
ABR (95% CI)	3.0 (0.96; 9.13)	0.1 (0.03; 0.58)
% reduction (RR), p-value	95% (0.05), 0.0002	
% patients with 0 bleeds (95% CI)	50.0 (26.0; 74.0)	94.3 (80.8; 99.3)

• Rate ratio(특정 군 간의 출혈횟수를 비교) 및 신뢰구간(CI)은 음이항 회귀 모형(NBR)과 층화 Wald 검정의 p-value에서 유래
• B군: 예방요법을 받지 않은 기간만 포함
• 출혈의 정의는 ISTH 기준에 따름
• 치료를 요한 출혈=우회인자제제의 투여에 이른 출혈
• 전출혈=우회인자제제의 치료를 요한 출혈 및 필요로 하지 않은 출혈

• 용량 상향적정이 있었던 환자는 용량 상향적정 이전의 데이터만 포함
• 환자들은 4주간 3 mg/kg/week의 부하용량(loading dose)으로 이 약 투여를 시작
• ABR= Annualised Bleed Rate; CI= confidence interval; RR= rate ratio; IQR= interquartile range, 25thpercentileto75thpercentile.

환자 내(intra-patient) 분석에서, 이 약의 예방요법은 등록 전에 NIS에서 수집한 우회인자제제의 예방요법과 비교하여 치료를 요한 출혈의 출혈빈도가 통계적으로 유의미하며(p = 0.0003) 임상적으로 의미있는 감소(79 %)를 보였다.

표5. BH29884시험: 치료를 요하는 출혈의 환자 내 비교

유효성 평가변수	C_{NIS}군 (우회인자제제의 예방요법을 받던 군)	C군 (1.5 mg/kg weekly)
	N=24	N=24
치료를 요한 출혈		
ABR (95% CI)	15.7 (11.08; 22.29)	3.3 (1.33; 8.08)
% patients with 0 bleeds (95% CI)	12.5 (2.7; 32.4)	70.8 (48.9; 87.4)
Median ABR (IQR)	12.0 (5.73; 24.22)	0.0 (0.00; 2.23)
% reduction (RR), p-value	79% (0.21), 0.0003	

• Rate ratio(특정 군 간의 출혈횟수를 비교) 및 신뢰구간(CI)은 음이항 회귀 모형(NBR)과 층화 Wald 검정의 p-value에서 유래
• 비중재연구(NIS)에서의 데이터와 환자 내 비교
• BH29884시험 및 비중재연구(NIS)에 참여한 환자만 포함
• 용량 상향적정이 있었던 환자는 용량 상향적정 이전의 데이터만 포함
• 치료를 요하는 출혈=우회인자제제의 투여에 이른 출혈
• 출혈의 정의는 ISTH 기준에 따름
• ABR= Annualised Bleed Rate; CI= confidence interval; RR= rate ratio; IQR=interquartile range, 25thpercentileto75thpercentile

BH29884시험에서, 18세 이상 환자의 건강 관련 삶의 질은 성인을 위한 Haem-A-QoL(*Haemophilia-specific Quality of Life*) 질문지에 근거하여 25주차에 평가되었다.

이 약의 예방요법을 받은 경우와 받지 않은 경우의 베이스라인에서 종합 점수(각각 41.14, 44.58) 및 신체 건강 척도 점수(각각 52.41, 57.19)는 유사하였다.

이 약의 예방요법을 받은 A군과 받지 않은 B군 간에 치료 시작 24주 후의 Haem-A-QoL 종합 점수 및 신체 건강 척도 점수를 비교한 결과를 표6에 요약하였다.

25주차 평가에서, 이 약의 예방요법은 사전특정된 endpoint에서 Haem-A-QoL 종합 점수 및 신체 건강 척도 점수를 예방요법을 받지 않은 경우와 비교하였을 때 통계적으로 유의미하고 임상적으로 의미있는 개선을 보였다.

표6. BH29884시험: 성인 환자에서 24주 후 Haem-A-QoL 점수

Haem-A-QoL 점수 (24주 후)	B군 (이 약 예방요법 미실시군) (n=14)	A군 1.5 mg/kg Weekly (n=25)
종합 점수		

Adjusted mean	43.21	29.2
Difference in adjusted means (95% CI)	14.01 (5.56, 22.45)	
p-value	0.0019	
신체 건강		
Adjusted mean	54.17	32.61
Difference in adjusted means (95% CI)	21.55 (7.89, 35.22)	
p-value	0.0029	
• B군: 예방요법을 받지 않은 기간만 포함 • 용량 상향적정이 있었던 환자는 용량 상향적정 이전의 데이터만 포함 • 환자들은 4주간 3 mg/kg/week의 부하용량(loading dose)으로 이 약 투여를 시작 • Haem-A-QoL 점수 범위는 0부터 100까지; 낮은 점수는 더 나은 HRQoL을 반영 • 임상적으로 의미있는 차이: 종합 점수: 7점, 신체 건강: 10점		

BH29884시험에서 환자의 건강 상태는 EQ-5D-5L(*EuroQoL Five-Dimension-Five Levels Questionnaire*) 설문지에 따라 평가되었다.

이 약의 예방요법을 받은 A군과 받지 않은 B군 간에 치료 시작 24주 후의 EQ-5D-5L 통증시각척도(VAS) 및 인덱스 효용치 점수(IUS)를 비교한 결과를 표7에 요약하였다.

25주차 평가에서, 이 약의 예방요법은 사전특정된 endpoint에서 EQ-5D-5L 통증시각척도(VAS) 및 인덱스 효용치 점수(IUS)를 예방요법을 받지 않은 경우와 비교하였을 때 통계적으로 유의미하고 임상적으로 의미있는 개선을 보였다.

표7. BH29884시험: 12세 이상 환자에서 24주 후 EQ-5D-5L 점수

EQ-5D-5L 점수 (24주 후)	**B군 (이 약 예방요법 미실시군) (n=16)**	**A군 1.5 mg/kg Weekly (n=29)**
통증시각점수(Visual Analogue Scale)		
Adjusted mean	74.36	84.08
Difference in adjusted means (95% CI)	-9.72 (-17.62, -1.82)	
p-value	0.0171	
인덱스 효용치 점수(Index Utility Score)		
Adjusted mean	0.65	0.81
Difference in adjusted means (95% CI)	-0.16 (-0.25, -0.07)	
p-value	0.0014	
• B군: 예방요법을 받지 않은 기간만 포함 • 용량 상향적정이 있었던 환자는 용량 상향적정 이전의 데이터만 포함 • 환자들은 4주간 3 mg/kg/week의 부하용량(loading dose)으로 이 약 투여를 시작 • 높은 점수는 더 나은 QoL을 반영 • 임상적으로 의미있는 차이: VAS: 7점, IUS: 0.07점		

② FVIII 억제인자를 보유한 소아 A형 혈우병 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험(BH29992)

이 약의 예방요법은 FVIII 억제인자를 보유한 소아(12세 미만 또는 체중이 40kg 미만인 12세에서 17세) A형 혈우병 환자를 대상으로 한 단일군, 다기관, 공개 임상시험에서 평가되었다. 환자들은 이 약의 예방요법으로 처음 4주간 1주 1회 3mg/kg을 투여하고, 그 후 매주 1.5mg/kg을 투여받았다(QW군). 또한 이 약의 추가적인 용법·용량을 평가하기 위해 2주1회 투여군(Q2W군)과 4주1회 투여군(Q4W군)이 추가되었다.

본 시험은 등록 이전에 비중재연구(NIS)에 참여한 환자에서 이전의 우회인자제제 치료 대비 이 약의 예방요법 효과를 포함한 유효성, 안전성, 약동학을 평가하였다(환자 내 비교).

분석 시점에서, 전체 88명의 환자가 임상시험에 등록되었으며, 2세 미만 8명, 2세에서 6세 미만 24명, 6세에서 12세 미만 53명, 12세 이상 3명이었다. 그 중 QW군에 68명의 환자가 등록되었으며, 2세 미만 8명, 2세에서 6세 미만 19명, 6세에서 12세 미만 38명, 12세 이상 3명이었고, 유효성 평가가 가능한 12세 미만의 환자는 65명이었다. QW군에서 연간출혈율(ABR)과 출혈이 없는(zero bleeds) 환자의 비율은 적어도 이 약을 12주 이상 투여 받은 12세 미만 환자 65명에서 확인하였으며, 이 환자들의 관찰 기간 중앙값은 57.57주(범위: 17.9에서 92.6주)였다.

BH29992시험에서 유효성 결과는 표8 및 표9에 요약하였다(QW군). 이 약의 예방요법을 받는 동안 전체 65명의 환자 중 50명(76.9%)에서 치료를 요한 출혈이 발생하지 않았으며, 32명(49.2%)에서 어떠한 출혈도 발생하지 않았다.

표8. BH2992시험: 유효성 요약(QW군)

유효성 평가변수	ABR (95% CI) N = 65	Median ABR (IQR) N = 65	% Zero Bleeds (95% CI) N = 65
치료를 요한 출혈	0.3 (0.17; 0.50)	0 (0; 0)	76.9 (64.8; 86.5)
전출혈	3.2 (1.94; 5.22)	0.6 (0; 2.92)	49.2 (36.6; 61.9)
치료를 요한 특발성 출혈	0 (0.01; 0.10)	0 (0; 0)	96.9 (89.3; 99.6)
치료를 요한 관절출혈	0.2 (0.08; 0.29)	0 (0; 0)	84.6 (73.5; 92.4)
치료를 요한 표적관절출혈	평가 불가*	0 (0; 0)	95.4 (87.1; 99.0)

*치료를 요한 표적관절출혈은 보고되지 않음

ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval; IQR = interquartile range, 25thpercentileto75thpercentile.

환자 내 비교 분석에서, 이 약의 예방요법은 등록 전 비중재적 연구(NIS)에서 수집된 출혈 빈도와 비교하여 12주 이상 치료 후 18명의 12세 미만 소아 환자에서 치료를 요한 출혈이 임상적으로 의미있는 감소(99%)를 보였다.

표9. BH2992시험: 12세 미만 환자에서 치료를 요하는 출혈의 환자 내 비교(QW군)

유효성 평가변수	이전 우회인자제제의 치료* (N = 18)	이 약의 예방요법 (N = 18)

치료를 요한 출혈		
ABR (95% CI)	19.9 (15.33; 25.85)	0.2 (0.11; 0.49)
% reduction RR (95% CI)	99% 0.01 (0.006; 0.023)	
% patients with zero bleeds (95% CI)	5.6 (0.1; 27.3)	72.2 (46.5; 90.3)
Median ABR (IQR)	16.2 (11.49; 25.78)	0 (0; 0.56)
ABR = annualized bleed rate; CI = confidence interval; RR = rate ratio * 이전 우회인자제제의 치료: 예방요법 15명, 출혈 시 치료(On-demand) 요법 3명		

수술 중 우회인자제제와의 사용에 대한 경험은 제한적이다. 수술 중 우회인자제제의 사용은 연구자가 결정하였다.

(4) 비임상 정보

안전성 약리 및 생식 독성 평가항목을 포함한 급성 및 반복 투여 독성 시험에서, 사람에게 특별한 위험을 나타내지 않았다.

① 생식 능력

이 약은 최고 시험용량인 30mg/kg/week(AUC 기준으로, 3mg/kg/week의 최고용량으로 인체 노출의 11배에 해당)까지 수컷 또는 암컷 게잡이 원숭이의 생식기관에 어떠한 변화도 일으키지 않았다.

② 최기형성

이 약의 배태아 발달에 미치는 잠재적 부작용에 대한 가용한 자료는 없다.

③ 주사부위 반응

동물에서 피하투여 후, 가역성 출혈, 혈관주위 단핵세포 침윤, 피하조직의 변성/괴사 및 피하조직의 종창이 관찰되었다.

15. 기타

(1) 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향은 관찰된 바 없다.

○ 저장방법 및 사용기간

유효기간 : 제조일로부터 30개월
저장방법 : 밀봉용기, 2~8℃에서 차광보관

1.3 허가조건

1.「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및「생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v2.0)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가 후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
2. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

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	'18.03.09	'18.03.09	'18.03.09	'18.03.13	'18.03.13	-
보완요청 일자	'18.07.09	'18.07.06	'18.08.10	'18.05.23	'18.04.02	-
보완접수 일자	'18.11.30	'18.11.30	'18.10.31	'18.10.31	'18.11.30	-
최종처리 일자	'19.01.17	'19.01.08	'18.12.19	'18.11.07	'18.12.19	-

1.8 기타(참고사항)

- 희귀의약품 지정
 가. 성분명(제제명) : 에미시주맙(주사제)
 나. 대상질환 : 혈액응고제Ⅷ에 대한 억제인자를 보유한 A형 혈우병(선천성 혈액응고 제Ⅷ인자 결핍) 환자에서의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법(routine prophylaxis)

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] I. 신약, 1. 유전자재조합 의약품 및 세포배양의약품

<table>
<tr><td rowspan="3">구분 \ 제출자료</td><td colspan="36">자 료 번 호 주1)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">1</td><td colspan="17">2</td><td colspan="6">3</td><td colspan="6">4</td><td colspan="6">5</td><td colspan="2">6</td><td rowspan="2">7</td><td rowspan="2">8</td></tr>
<tr><td colspan="8">가</td><td colspan="9">나</td><td colspan="3">가</td><td colspan="3">나</td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>라</td><td>마</td><td>바</td><td>가</td><td>나</td><td>다</td><td>라</td><td>가</td><td>나</td></tr>
<tr><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>8)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>4)</td><td>5)</td><td>6)</td><td>7)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td>1)</td><td>2)</td><td>3)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>제출자료</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>△</td><td>△</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>제출여부</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×1)</td><td>×1)</td><td>×1)</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>×2)</td><td>○</td><td>×3)</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>면제사유</td><td colspan="36">1) 4. 다, 라, 마 : 희귀의약품으로 각 독성시험자료를 단회투여독성 및 1~3개월 반복투여독성시험자료(표적장기독성 소견 포함)로 갈음(생허심 제24조(제출자료의 면제 등)2항)
※ 단회투여독성시험을 별도로 실시하지 않았으나 반복투여독성시험에서 초회 투여 후 7일까지 결과에서 단회투여독성을 평가함
2) 5. 라 : 희귀의약품으로 약리작용에 관한 자료를 효력시험자료 또는 임상시험자료로 갈음(생허심 제24조(제출자료의 면제 등)2항)
3) 6. 나 : 희귀의약품으로 가교자료 제출 면제(생허심 제25조(심사기준)6호나목[별표9])</td></tr>
</table>

○ 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

[약어 및 정의]

- aPCC(activated Prothrombin Complex Concentrates) : 활성형 프로트롬빈 복합체(또는 혈액응고8인자 항체우회활성복합체), 현재 국내 허가 받은 제품은 '훼이바주' 임
- Bypass : 혈액응고8인자(FVIII)제제에 대한 억제항체(Inhibitor)를 가지고 있는 혈우병 A 환자에서 FVIII를 거치지 않고 혈액응고10인자를 활성화시키는 요법으로 현재 국내 허가 받은 제품은 aPCC제제로서 훼이바주(FEIBA) 및 혈액응고7인자제제로서 노보세븐알티주(Novoseven)가 있음
- FEIBA(Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity) : Prothrombin complex factors(Prothrombin, FVII, FX)를 포함하는 칵테일 형태의 의약품으로 FVIII 없이 혈액응고를 유도할 수 있음
- FVIII(coagulation factor 8, 혈액응고8인자)
- FIX(coagulation factor 9, 혈액응고9인자)
- FIXa(active coagulation factor 9, 활성형 혈액응고9인자)
- FX(coagulation factor 10, 혈액응고10인자)
- IPC(In Process Control)
- MCB(Master Cell Bank)
- PD(Pharmacodynamics) : 약력학
- Prophylaxis : 출혈과 상관없이 주기적으로 투약하여 출혈 빈도를 낮추는 요법(cf, Episodic)
- PK(Pharmacokinetics) : 약동학
- $t_{1/2}$: 반감기
- TE(Thromboebolism) : 혈전색전증
- TMA(Thrombotic microangiopathy) : 혈전성 미세혈관병증
- WCB(Working Cell Bank)
- 한계희석법(Limiting dilution method) : 세포 또는 바이러스를 포함하는 배양액을 개체수가 한 방울에 하나 또는 그 이하가 되도록 희석하는 것. Single colony를 얻기 위해 사용됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 헴리브라피하주사(에미시주맙,유전자재조합)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 339 기타의 혈액 및 체액용약

1.2. 기원 및 개발경위

- 에미시주맙(유전자재조합)은 ㈜쥬가이제약에서 개발한 FIXa와 FX에 대한 유전자재조합 인간화 이중특이성 단일클론항체(항FIXa 및 항FX 단일클론항체)임
- 헴리브라피하주사 30/60/90/105/150mg은 에미시주맙 유전자를 도입한 CHO 세포를 사용하여 생산한 에미시주맙을 유효성분으로 하는 바이오테크놀로지 응용의약품임
- 헴리브라피하주사(이후, '이 약')는 FIXa 및 FX와 결합하는 것으로서 FVIII의 기능을 대체하는 보인자 활성을 발현한다고 생각되며, FVIII의 기능저하 또는 완전결손을 보이는 혈우병 A 환자의 출혈부위에서 FIXa에 의한 FX의 활성화를 촉진하고, 그 하류의 혈액응고반응을 촉진시킴
- 이 약은 FVIII에 대한 inhibitor를 보유한 환자에게도 빈번하게 정맥투여가 필요한 bypass제제의 정기투여와 비교하여 주 1회의 피하투여로 출혈을 예방할 수 있어 환자의 부담을 대폭 경감시킬 수 있는 신규 약제임
- 제I상 임상시험(ACE001JP 시험)에서는 우선 건강한 일본인 및 백인 성인남성 피험자를 대상으로 이 약의 내약성, 안전성, 약물동태 및 약력학적 반응을 확인했고 같은 시험에서 FVIII에 대한 inhibitor를 보유 및 보유하지 않은 일본인 혈우병 A 환자에 대해 이 약을 12주간 반복 피하투여했을 때의 내약성, 안전성, 약물동태, 약력학적 반응 및 탐색적 출혈억제효과를 확인했음
- 지속시험인 제I/II상 임상시험(ACE002JP시험)은 현재 실시 중이며 임상시험용 의약품의 제법을 변경함에 따라 제제 간의 생체이용률(Bioavailability)을 평가하는 시험(JP29574시험)을 실시했음
- 2014년 7월부터 로슈(F. Hoffmann-La Roche, Ltd.)와 공동으로 개발을 진행하고 있고 12세 이상의 inhibitor를 보유한 혈우병 A 환자를 대상으로 하여 bypass제제에 의한 출혈 시 지혈요법을 받고 있는 환자에 대해 이 약을 정기 투여한 군과 투여하지 않은 군을 비교한 국제공동 제III상 임상시험(BH29884시험)을 실시하고, 그 비교결과를 사용하여 신청하기에 이르렀음
- 또한 12세 미만의 inhibitor를 보유한 혈우병 A 소아환자(12세 이상 17세 이하에서 체중이 40kg 미만인 환자를 포함)를 대상으로 한 국제공동 제III상 단일군 임상시험(BH29992시험)도 실시 중이며 중간집계결과를 취합하고 있음
- 한편 inhibitor를 보유하지 않은 환자를 대상으로 한 국제공동 제III상 임상시험(BH30071시험) 및 inhibitor 보유환자 및 비보유환자를 대상으로 투여간격을 4주에 1회로 한 국제공동 제III상 임상시험(BO39182시험)을 실시 중이며 inhibitor를 보유하지 않은 소아환자를 대상으로 투여간격을 2주간 및 4주간에 1회로 한 일본 국내 제III상 임상시험(JO39881시험)을 실시 중임
- 또한 inhibitor 보유 혈우병 A 환자를 대상으로 하여 미국에서 확장 사용 프로그램(ML39356시험)을 2017년 5월에 개시하였고 추가 안정성 데이터 집적을 목적으로 한 국제공동시험(MO39129시험)도 2017년 후반에 개시할 예정임
- 이 약은 일본에서 2016년 8월 24일에 'inhibitor를 보유한 선천성 혈액응고 제VIII인자 결핍환자의 출혈경향 억제'를 예정된 효능·효과로 하여 희귀질환용 의약품으로 지정되었음
- 또한 FDA로부터 2014년 1월에 혈우병 A 치료에 대한 희귀의약품 지정을 취득하였고, 다시 2015년 9월에 12세 이상의 FVIII에 대한 inhibitor를 보유한 혈우병 A 환자에 대한 정기투여로서의 혁신치료제(Breakthrough Therapy)로 지정되었음. 또한 FDA로부터 2017년 4월에 수시동반심사(Rolling Review), EMA로부터 2017년 5월에 허가신속심사(Accelerated Assessment) 품목으로 지정되었음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 이 약은 혈액응고 제VIII인자에 대한 억제인자를 보유한 A형 혈우병(선천성 혈액응고 제VIII인자결핍)

환자에서의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법(routine prophylaxis)으로 사용됨

- 발생률은 생존 출생아 10,000명 중 1명임(Franchini and Mannucci 2013; CDC 2017). 환자에서 inhibitor가 발생하는 연령의 중앙값은 1.3세이며, inhibitor는 FVIII 농축물제제 노출 후 중앙값 13일 후에 검출됨
- 전 세계적으로 현재 400,000명의 환자가 혈우병을 가지고 살고 있는 것으로 추정되며, 이들 중 약 80%가 A형 혈우병을 가지고 있음(National Hemophilia Foundation; World Federation of Hemophilia [WFH] 2016).현재 inhibitor를 가지고 살고 있는 환자의 비율은 전체 A형 혈우병 환자의 2-5%임(WFH 2016; PEI 2015). 따라서 전 세계적으로 현재 6,400~16,000명의 환자가 A형 혈우병 및 inhibitor를 가지고 있음. 이러한 자료 및 총 전 세계 집단 및 성별 분포 추정치(World Bank Open Data 2015)에 기반할 때, 일반적인 남성 집단에서 inhibitor가 있는 A형 혈우병의 평생 유병률은 2.6/100,000 미만으로 추정됨.
- 국내 유사목적의 허가 제품으로서 훼이바주(혈액응고8인자항체우회활성복합체) 및 노보세븐알티주(활성형 엡타코그알파, 유전자재조합 혈액응고인자 VIIa)가 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 중요한 규명된 위해성 : 혈전색전증(TE), 혈전성 미세혈관병증(TMA)
- 중요한 잠재적 위해성 : 신뢰할 수 없는 응고 검사 결과 등으로 인하여 발생 가능한 생명을 위협하는 출혈, 아나필락시스양 반응, 전신 과민반응, 면역원성

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품지정 : 「희귀의약품 지정에 관한 규정」 제2조제1항제2호에 따라 검토한 결과, 신청대상 질환에 대해 기존 치료제 대비 유효성이 개선된 것으로 판단되어 희귀의약품으로 지정됨.

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 에미시주맙
  - 국제일반명칭(INN) : emicizumab

- 구조
  - 주성분 원료물질명은 에미시주맙이며, 에미시주맙은 FIX 또는 FXa와 FX 또는 FXa에 특이적으로 결합하는 재조합 인간단일클론항체이다.
  - FIX 또는 FIXa에 특이적으로 결합하는 444개 아미노산으로 이루어진 1개의 J heavy chain으로 이루어졌다.

- 일반적 특성
  - 분자량 : 약 146 KDa
  - 등전점(Isoelectric Point, pI) : 6.7
  - 생물학적 활성 : FIXa와 FX에 결합하므로 혈액응고 8인자(FVIII)의 기능과 유사

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
L-아스파르트산
L-아르기닌
polyoxamer 188
주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(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 -50℃ 이하에서 36개월 동안 안정함

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8℃	유리 바이알 및 고무전	30개월 시험기준에 적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 30개월까지의 장기보존시험 검토결과, 2~8℃에서 30개월 동안 안정함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종	군당마리수	투여경로	투여기간	투여량	GLP	Study#	시험결과
단회투여	원숭이	-	피하	7일	-	○	-	-
반복투여	원숭이	♂3(5)/♀3(5)	정맥	1회/주, 4주	0/10/30/100mg/kg	○	TOX-13-0021	-emicizumab 항체생성 없음
	원숭이	♂1/♀1	피하	1회/주, 4주	0/1/6/30mg/kg	×	TOX10-5089	-emicizumab 투여군 모두에서 APTT가 짧아짐

시험종류	종	군당마리수	투여경로	투여기간	투여량	GLP	Study#	시험결과
단회투여	원숭이	-	피하	7일	-	○	-	-
	원숭이	♂5/♀5	피하	1회/주, 13주	0/1/6/30mg/kg	○	TOX11-0057	-emicizumab 항체생성(6마리) -주사부위에 단핵구 infiltration
	원숭이	♂5/♀5	피하	1회/주, 26주	0/1/6/30mg/kg	○	TOX12-0007	-emicizumab 항체생성(6마리) -주사부위에 단핵구 infiltration
국소독성	원숭이	-	피하	-	0/1/6/30mg/kg	○	TOX11-0057 TOX12-0007	-
조직 교차반응성	원숭이·사람조직	-	*In vitro*	-	10/20/50/100/200μg/mL	×	20002399	-
	사람조직	-	*In vitro*	-	10/50μg/mL	○	TOX11-0072	-liver, adrenal, thyroid, bone marrow의 세포질
싸이토카인방출	사람전혈	-	*In vitro*	-	0.1/1/10/100μg/mL	○	TOX11-0083	-emicizumab과 low-risk reference antibody(panitumumab) 간에 차이 없음
독성동태	원숭이	-	피하·정맥	-	-	-	TOX-13-0021 TOX10-5089 TOX11-0057 TOX12-0007	-

※ 단회투여독성시험을 별도로 실시하지 않고 반복투여독성시험의 초회 투여 후 7일까지에서 평가함
※ 국소독성시험을 별도로 실시하지 않고 13주·26주 피하반복투여독성시험에서 평가하였음
※ 유전독성시험, 발암성시험, 생식발생독성 미실시
※ 투여량에서 NOAEL은 붉은색[밑줄]으로 표시

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 단회투여독성시험, 국소독성시험, 독성동태시험은 별도로 실시하지 않고 반복투여독성시험에서 평가하였으며, 시험결과 다른 특이사항은 없었음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

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

5.2. 효력시험

구분	제목	시험방법	시험결과
In vitro	항원에 대한 결합성	-	이 약은 인간FIX, 인간FX, 인간활성형FIX, 인간활성형FX, 게잡이원숭이FIX 및 게잡이원숭이 FX에 대해 농도의존적으로 결합했다

구분	제목	시험방법	시험결과
	FVIII 기능대체활성	-	이 약은 농도의존적으로 FIXa에 의한 FX의 활성화를 촉진시켰다 이 약은 게잡이원숭이에 교차하고 rat 및 mouse에는 교차하지 않았다. 이 약은 FVIII결핍 인간혈장에서 APTT 농도의존적 단축, 즉 혈액응고촉진활성을 나타내고 한편 FXIa에 의해 야기된 트롬빈 생성량의 경시적 변화에서 산출한 파라미터를 농도의존적으로 개선하고 트롬빈 생성을 촉진했다.
	FVIII 또는 bypass제제 공존 하에서의 작용	트롬빈생성시험	이 약은 FVIII 또는 aPCC와의 병용으로 트롬빈 생성을 더욱 촉진시킨다. 이 약은 저농도의 FVIIa 첨가 시 Lag time을 연장시킴으로써 FVIIa와의 병용으로 트롬빈생성개시시간을 연장시키는 경우가 있는 것으로 나타났으나, FVIIa 첨가시의 Peak height 및 내인성 트롬빈생산능력(ETP)을 증가시킴으로써 FVIIa와 이 약의 병용에 의해 트롬빈생성량은 더욱 증가하는 것으로 나타났다.
	FIX 및 FX 관련반응에서의 영향	-	FIX 및 FX가 관련된 각종 반응(① FXIa에 의한 FIX활성화, ② FVIIa/조직인자(TF)에 의한 FIX활성화, ③ FIXa/FVIIIa에 의한 FX활성화, ④ FVIIa/TF에 의한 FX활성화, ⑤ FXa/FVa에 의한 프로트롬빈(FII)활성화) 중 세 가지 반응(③, ④, ⑤)에서 이 약에 의한 저해작용이 보였고 한 가지 반응(①)에서 약한 저해작용이 보였다.
In vivo	피하투여에 의한 인위적 출혈에 대한 출혈경향 억제효과	게잡이원숭이 FVIII중화혈우병A/천자출혈모델	이 약의 용량 의존적으로 혈액헤모글로빈농도 저하가 억제되고 출혈흔 면적이 감소됨
	정맥 내 투여에 의한 인위적 출혈에 대한 지혈효과	게잡이원숭이 FVIII중화혈우병A/천자출혈모델	이 약의 용량 의존적으로 혈액헤모글로빈농도 저하가 억제되고 출혈흔 면적이 감소됨
	반복 피하투여에 의한 자연출혈에 대한 출혈경향 억제효과	게잡이원숭이 FVIII중화혈우병A/자연출혈모델	혈액헤모글로빈농도의 관찰기간 중 최소치 및 출혈증상(체표의 출혈흔, 혈뇨, 관절 내 출혈에 의한 관절장애를 동반하는 파행)이 보이지 않는 일수는 용매투여군과 비교하여 유의하게 증가 파행이 관찰된 일수 및 Day 56 부검 시에 관절 내 출혈로 판단되는 관절수를 용매투여군과 비교하여 유의하게 감소
	출혈에 대한 고용량 및 고농도의 영향	게잡이원숭이 FVIII중화혈우병A/천자출혈모델	출혈은 증가하지 않고 오히려 출혈경향이 유의하게 억제됨(in vitro 효소분석에서 보인 이 약에 의한 FIX 및 FX 관련 반응저해는 in vivo에서의 출혈증가를 야기 시키지 않음)
	혈전형성에 대한 영향	게잡이원숭이 FVIII 중화혈우병A/정맥울혈모델	대조(투여안함)군 및 이 약 단독투여군에서는 어느 쪽 울혈부위에서도 혈전이 보이지 않았던 것에 비해 FVIIa 또는 aPCC 단독투여군에서는 울혈부위에 혈전이 보임. 이 혈전중량은 FVIIa투여군보다도 aPCC투여군에서 증가하는 경향을 보임. 이 약과 FVIIa 또는 aPCC 병용투여군에서는 울혈부위에 혈전이 보였고 이에 대한 병용 시 혈전중량은 aPCC단독투여군의 최대치보다도 증가한 예도 있었으나 각각 FVIIa 또는 aPCC 단독투여군과 비교하여 유의한 차는 보이지 않았음.

5.3. 안전성약리시험

시험항목	세부항목	study #	GLP 여부	종 (계통)	군별 마리 수	적용 경로	투여 기간	투여량(mg/kg)	시험결과
중추신경계, 호흡기계, 심혈관계	전신상태, 심전도, 병리검사, 신경행동 기능평가(13주시험만)	1060140	예	원숭이 (Cynomolgus)	♀3 ♂3	정맥	4주	10, 30, 100	어떠한 영향도 관찰되지 않음
		1030133	예	원숭이 (Cynomolgus)	♀5 ♂5	피하	13주	1, 6, 30	
		1060134	예	원숭이 (Cynomolgus)	♀5 ♂5	피하	26주	1, 6, 30	

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

분포에 관해서는 이 약이 유전자재조합 인간화 IgG4단일클론항체인 것을 고려하여 방사성 표식체를 사용한 일반적인 분포시험은 실시하고 있지 않다. 대사 및 배설시험은 이 약이 다른 인간화 IgG 단일클론항체의약과 같은 IgG프레임을 가지고 대사 및 배설 경로는 내인성 IgG와 같다고 판단하여 실시하고 있지 않다.

단회 투여 후 약동학 매개변수

원숭이에게 에미시주맙 6mg/kg 단회 정맥투여 후의 혈중농도 추이는 그림 1과 같으며 이에 대한 약물동태 파라미터는 표 1에 나와 있다. 클리어런스는 3.69mL/d/kg이며 소실반감기(t1/2)는 19.4일이었다. 항정상태에서의 분포 용적(Vss)는 원숭이 혈장 용량(약 45mL/kg)의 약 두 배에 가까운 98.1 mL/kg이었으며 이는 낮은 조직이행성을 나타낸다. 0.06mg/kg, 0.6mg/kg, 6mg/kg의 RO5534262를 단회 피하 투여 후 혈중 농도 추이는 그림 1과 같으며 이에 대한 PK 매개변수는 표 2[3]에 나와 있다. $t_{1/2}$는 투여량 간에는 차이는 없고 23.6~26.5일 범위로 나타났다. Tmax의 범위는 3.0~5.3일이며, 6mg/kg 투여량의 생체이용률(F)은 완전한 흡수를 나타내는 102.3%였다. 투여 후 무한대 시간까지의 AUC(AUCinf) 및 Cmax는 대체로 투여량에 비례하여 증가하였다. 다양한 치료 요법에 따른 목표의 행태에 대해 다루기 위해 IX 및 X 인자가 측정되었다. RO5534262의 단회 정맥투여 또는 피하투여 후 혈액응고 FIX 및 FX의 농도에 명백한 변화가 없는 것으로 확인되었다. FIX 및 FX 농도의 변화가 미미하여 FIX 및 FX대 RO5534262의 혈장 농도 비를 명확하게 산출할 수 없었다. ADA 양성 동물에서 FIX 및 FX의 농도에 특별한 변화는 없었다.

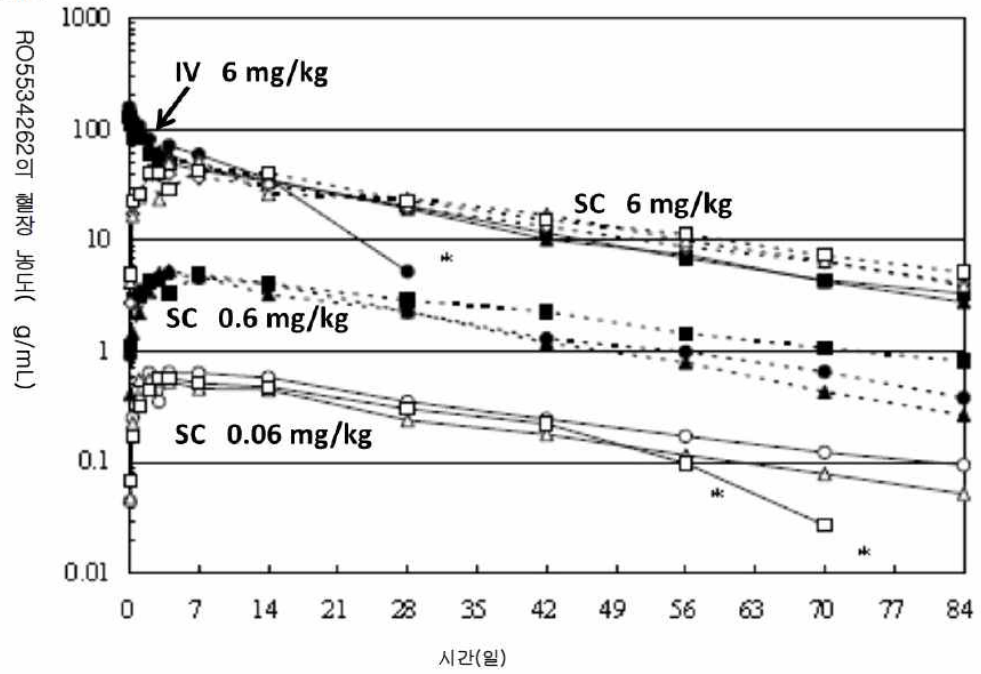
표 1 원숭이를 대상으로 단회 정맥투여 후 RO5534262의 약동학 매개변수

투여량 (mg/kg)	성별	$AUC_{0\text{-}7d}$ (μg • d/mL)	AUC_{inf} (μg • d/mL)	CL_{total} (mL/d/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (d)
6	수컷	406-468	1620-1640	3.65-3.72	93.1-103	19.1-19.7

n = 2(전체 원숭이 개체 중 1/3이 항RO5534262 항체를 보유하고 있어 더 높은 제거율을 보여 제외됨)를 기반으로 주어진 범위.

$AUC_{0\text{-}7d}$ = 0~7 일까지의 혈장 농도-시간 곡선 아래 영역, AUC_{inf} = 무한대로의 혈장 농도-시간 곡선 아래 영역, CL_{total} = 총 제거량, $t_{1/2}$ = 반감기, V_c = 분포상 중앙의 부피.

그림 **1** 원숭이를 대상으로 한 단회 정맥 및 피하투여 후 **RO5534262**의 약동학 계수



* 항CH5534262 항체 양성 동물: ● 28-84일차 양성, □ 56-84일차 양성 IV = 정맥투여, SC = 피하투여

표 **2** 원숭이를 대상으로 단회 피하투여 후 **RO5534262**의 약동학 매개변수

투여량 (mg/kg)	성별		AUC_{0-7d} (μg • d/mL)	AUC_{inf} (μg • d/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (d)	$t_{1/2}$ (d)	F (%)
0.06	수컷	평균 [a]	3.55	24.6	0.602	3.00	26.5	해당 없음
0.6	수컷	평균	28.6	189	5.10	5.00	24.7	해당 없음
		표준 편차	1.6	45	0.21	1.73	8.1	해당 없음
6	수컷	평균	249	1670	45.7	5.33	23.6	102.3
		표준 편차	17	140	5.2	2.89	3.2	해당 없음

AUC_{0-7d} = 0~7일까지의 혈장 농도-시간 곡선 아래 영역, AUC_{inf} = 무한대로의 혈장 농도-시간 곡선 아래 영역, C_{max} = 최대 혈장 농도, F = 생체이용률, $t_{1/2}$ = 반감기, T_{max} = 최대 혈장 농도까지 걸린 시간, n = 3

[a] 항 RO5534262 항체가 확인된 하나의 개체는 제외되었다.

반복 투여 후의 약동학 매개변수

게잡이 원숭이를 대상으로 10mg/kg, 30mg/kg, 100mg/kg의 RO5534262(에미시주맙)를 주 1회씩 정맥 투여한 후의 PK 매개변수가 표 3에 나와 있다. 이 데이터는 4주간의 우수실험실기준(GLP)을 준수한 독성시험과 4주간의 회복 기간을 통해 수집되었다. 첫 번째 및 네 번째 약물 투여 후, 투여 후 7일까지의 AUC(AUC_{0-7d}) 및 C_0은 모든 투여량에서 거의 비례하여 증가했다. 성별에 따른 차이는 확인되지 않았다. 모든 동물의 혈장 RO5534262의 농도는 회복 기간 동안 점차 감소했다(개별 $t_{1/2}$: 14.9~18.9일). 게잡이 원숭이에게 1mg/kg, 6mg/kg, 30mg/kg의 RO5534262를 주 1회 피하 투여한 후의 PK 매개변수가 표 4에 나와 있다. 이 데이터는 13주간의 우수실험실기준(GLP)을 준수한 독성시험과 13주간의 회복 기간을 통해 수집되었다. 첫 번째, 여섯 번째, 및 열세 번째 약물 투여 후의 C_{max} 및 AUC_{0-7d}는 대략적으로 투여량에 비례했다. T_{max}에는 투여횟수 혹은 투여량에 관계된 의미 있는 변화가 나타나지 않았다. 성별에 따른 차이는 확인되지 않았다. 각 투여 군에서 항RO5534262 항체 양성 동물의 혈장 RO5534262 농도는 항RO5534262 항체 음성 동물보다 눈에 띄게 빠르게 감소했다. 게잡이 원숭이에게 1mg/kg, 6mg/kg, 30mg/kg의 RO5534262를 주 1회 피하 투여한 후의 추가적인 PK 매개변수는 표 5에 나와 있다. 이 데이터는 26주간의 우수실험실기준(GLP)을 준수한 독성시험과 13주간의 회복 기간을 통해 수집되었다. 혈장 RO5534262 농도 및 PK 매개변수는 13주의 독성시험과 유사했다. 첫 번째, 열세 번째, 및 스물여섯 번째 투여 후의 C_{max} 및 AUC_{0-7d}는 대략적으로 투여량에 비례하여 증가했다. T_{max}는 투여 횟수 혹은 투여량에 상관없이 뚜렷한 변화를 보이지 않았다. 성별에 따른 차이는 확인되지 않았다. 안티-RO5534262 항체 음성 동물에의 노출은 15.7~30.8일의 반감기를 가지고 감소한 반면, 항RO5534262 항체 양성 동물의 RO5534262 항체 농도는 빠르게 감소했으며, 때문에 TK 파라미터 산출에서 제외되었다.

표 3 원숭이를 대상으로 주 1회 정맥 투여(4주)한 **RO5534262**의 약동학 매개변수

투여량(mg/kg)	성별		C_0 (μg/mL)		AUC_{0-7d} (μg·d/mL)	
			첫 번째 투여	네 번째 투여	첫 번째 투여	네 번째 투여
10	수컷	평균	210	406	688	1810
		표준 편차	24	56	43	250
	암컷	평균	267	453	866	1980
		표준 편차	27	37	51	210
30	수컷	평균	702	1430	2250	5140
		표준 편차	17	230	180	420
	암컷	평균	726	1270	2620	5520
		표준 편차	32	100	260	640
100	수컷	평균	2270	3550	7400	14400
		표준 편차	220	460	840	2900
	암컷	평균	2160	3560	8120	16400
		표준 편차	300	510	730	3000

AUC_{0-7d} = 0~7 일까지의 혈장 농도-시간 곡선 아래 영역, C_0 = 빠른 정맥 투여에 따른 초기 혹은 역추정 농도, F = 암컷, M = 수컷, SD = 표준 편차.

10mg/kg 및 30mg/kg 군의 경우 각각 n=3, 100mg/kg 군의 경우 n=5. 이 시험에서는 모든 동물에게서 항 RO5534262 항체가 발견되지 않았습니다.

표 4 원숭이를 대상으로 주 1회 피하투여(13주)한 RO5534262의 약동학 매개변수

투여량 (mg/kg)	성별		C_{max} (μg/mL)			T_{max} (d)			AUC_{0-7d} (μg * d/mL)		
			첫 번째 투여	여섯 번째 투여	열 세 번째 투여	첫 번째 투여	여섯 번째 투여	열 세 번째 투여	첫 번째 투여	여섯 번째 투여	열 세 번째 투여
1	M	Mean	10.2	35.3[a]	40.7[b]	3.4	2.8[a]	1.0[b]	61.2	224[a]	267[b]
		SD	0.9	3.5	2.2	2.2	1.3	0.0	7.0	15	7
	F	Mean	9.98	35.2	41.6[a]	5.3	2.8	1.7[a]	56.8	224	242[a]
		SD	1.00	5.8	5.9	2.1	1.3	1.2	7.0	29	36
6	M	Mean	55.0	208[b]	211[b]	2.2	1.7[b]	1.7[b]	333	1310[b]	1310[b]
		SD	8.0	34	42	1.1	1.2	1.2	49	140	310
	F	Mean	55.6	208[a]	264[a]	2.6	3.0[a]	2.0[a]	334	1320[a]	1690[a]
		SD	7.5	12	13	0.9	0.0	1.2	37	70	80
30	M	Mean	295	913	1200	3.0	3.4	1.6	1720	6000	7360
		SD	28	128	290	0.0	2.2	1.3	170	930	1600
	F	Mean	275	813	1070	3.2	2.6	1.4	1600	5130	6570
		SD	44	120	210	0.4	1.5	0.9	160	710	1090

AUC0-7d = 0~7일까지의 혈장 농도-시간 곡선 아래 영역, Cmax 최대 혈장 농도, F 암컷, M 수컷, SD 표준 편차, Tmax 최대 혈장 농도까지 걸린 시간

n=5, 1mg/kg 암컷 군만 n=4

항RO5534262 항체가 존재하는 동물은 제외되었다.

a 한 마리 제외

b 두 마리 제외

표 5 원숭이에게 주 1회 피하투여(26주) RO5534262의 약동학 매개변수

투여량 (mg/kg)	성별		C_{max} (μg/mL)			T_{max} (d)			AUC_{0-7d} (μg * d/mL)		
			첫 번째 투여	열세 번째 투여	스물 여섯 번째 투여	첫 번째 투여	열세 번째 투여	스물 여섯 번째 투여	첫 번째 투여	열세 번째 투여	스물 여섯 번째 투여
1	수컷	평균	10.1	44.2[a]	52.0[a]	3.6	1.0[a]	2.8[a]	58.3	280[a]	339[a]
		표준 편차	0.4	4.1	5.6	0.5	0.0	1.3	3.2	23	34
	암컷	평균	10.4	38.8[b]	48.2[b]	3.0	1.0[b]	1.0[b]	61.8	253[b]	284[b]
		표준 편차	1.0	7.0	16.4	0.0	0.0	0.0	5.8	48	78
6	수컷	평균	59.7	315[a]	358[a]	2.8	1.5[a]	2.8[a]	352	1990[a]	2360[a]
		표준 편차	12.0	43	89	1.1	1.0	1.3	62	350	650
	암컷	평균	54.4	196[a]	262[a]	3.2	1.5[a]	2.3[a]	313	1290[a]	1670[a]
		표준 편차	6.1	27	31	0.4	1.0	1.5	38	180	220
30	수컷	평균	288	1200[a]	1340[a]	1.8	1.0[a]	3.3[a]	1690	7560[a]	8680[a]
		표준 편차	40	250	240	1.1	0.0	1.5	230	1290	1540
	암컷	평균	307	1240	1370	4.2	1.8	1.6	1770	7970	8830
		표준 편차	34	190	310	1.6	1.1	1.3	170	1510	1910

AUC_{0-7d} = 0~7 일까지의 혈장 농도-시간 곡선 아래 영역, C_{max} = 최대 혈장 농도, F = 암컷, M = 수컷, SD = 표준 편차, T_{max} = 최대 혈장 농도까지 걸린 시간.

n=5, 스물 여섯 번째 6mg/kg 를 투여한 수컷 군만 n=4.

항 RO5534262 항체가 존재하는 동물은 제외되었다:

[a] 한 마리 제외.

[b] 두 마리 제외.

분포

전용 분포 시험은 수행되지 않았다. 단회 투여 PK 시험에서 도출된 분포의 부피 값(V_c)으로부터 RO5534262이 낮은 조직 투과율로 인해 주로 혈장에 분배되거나 혹은 혈류를 통해 혈관이 많은 조직에 분배된다고 추측할 수 있다.

대사

RO5534262의 대사는 조사되지 않았다. IgG 항체는 주로 리소좀 단백질 분해에 의해 이화되며 RO5534262의 경우도 이와 같이 몸에 의해 재사용 되거나 제거된다.

배설

RO5534262의 배출은 조사되지 않았다. 일반적으로, IgG 항체는 주로 리소좀 단백질 분해에 의해 이화되며, 매우 적은 양이 소변 혹은 담즙으로 배출된다. 이화 작용에 의해 생성된 작은 펩타이드 및 아미노산은 소변으로 배출되거나 내인성 아미노산 풀에 더해진다. 체내에서의 RO5534262의 배출은 다른 IgG 항체의 배출과 비슷할 것으로 예상한다.

표 2.4.5-1 게잡이원숭이 반복투여시험의 무독성량(NOAEL)에서의 노출량과 임상시험 용법·용량에서의 노출량과의 비교

동물종		게잡이원숭이	게잡이원숭이	게잡이원숭이	A 형혈우병환자 [a]
시험의 종류		13 주간 피하투여 시험의 NOAEL	26 주간 피하투여 시험의 NOAEL	4 주간 정맥내투여 시험의 NOAEL	제 III 상시험의 용법·용량
투여기간, 투여경로		13 주간, 피하	26 주간, 피하	4 주간, 정맥내	정상상태, 피하
투여빈도		주 1 회	주 1 회	주 1 회	주 1 회
투여량(mg/kg/주)		30	30	100	3(부하용량투여, 4주간), 그 후 1.5(유지투여)
자료번호(시험번호)		4.2.3.2-2 (TOX11-0057)	4.2.3.2-3 (TOX12-0007)	4.2.3.2-4 (TOX13-0021)	5.3.3.5-1 (ACE001JP Part C, ACE002JP, BH29884, BH29992)
평균 C_{max} (μg/mL)	자웅평균 (수컷평균/암컷평균)	1135 (1200/1070) [b]	1355 (1340/1370) [c]	3555 (3550/3560) [d]	56.5 [e]
	노출량비 [f]	20	23	62	
평균 AUC_{0-7d} (μg• d/mL)	자웅평균 (수컷평균/암컷평균)	6965 (7360/6570) [b]	8755 (8680/8830) [c]	15400 (14400/16400) [d]	386 [g]
	노출량비 [f]	18	22	39	

[a] inhibitor보유·비보유 및 성인·청년·소아 A형 혈우병환자 포함
[b] 괄호 안의 평균치(5사례)는 최종투여(제13회 투여) 시의 데이터를 사용
[c] 괄호 안의 평균치(5사례)는 최종투여(제26회 투여) 시의 데이터를 사용(단, 수컷 1사례에서 ADA 생산이 인정되므로 4사례가 된다)
[d] 괄호 안의 평균치(5사례)는 최종투여(제4회 투여) 시의 데이터를 사용(단, 정맥 내 투여이므로 C_{max}가 아닌 C_0로 나타냈다)
[e] 평균 $C_{max,ss}$(μg/mL)
[f] 노출량비는 게잡이원숭이에서의 노출량(암수평균)을 인간에서의 노출량으로 나눔

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- PK와 RO5534262 및 다른 약물과의 상호 작용 가능성은 조사되지 않았다. IgG의 경로 제거가 작은 분자들과 확연히 구분되기 때문에, RO5534262는 P450 효소의 대사과정에서 다른 약물과의 상호 작용을 보이지 않을 것으로 예상된다. 뿐만 아니라 RO5534262은 체내의 인터페론 혹은 시토카인 양에 영향을 끼치지 않는다(인터페론/시토카인 양의 변화는 변형된 CYP450 발현을 초래할 수 있다).

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

단계	시험#	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법
약리	JP29574 (일본)	안전성, 약물동태	단일기관, 무작위배정, 비맹검	○일본인, 건강한 성인남성 ○60명(군당 12명)	○A 군 : [a]구제제 1mg/kg, 단회복부피하 ○B 군 : [b]신제제 1mg/kg, 단회복부피하 ○C 군 : [b]신제제 1mg/kg, 단회상완피하 ○D 군 : [b]신제제 1mg/kg, 단회대퇴피하 ○E 군 : [b]신제제 0.25mg/kg, 단회정맥
1상	ACE001JP (일본)	안전성, 약물동태, 약력학, 탐색적인 출혈억제효과	무작위, 이중맹검, 위약대조, 단회투여/ C파트는 용량증가	○A 파트: 건강한 일본인(40명) ○B 파트: 건강한 백인(24명) ○C 파트: 일본인 남성 혈우병 A 환자(18명)	○A 파트 : 0/0.001/0.01/0.1/0.3/1mg/kg, 피하 ○B 파트 : 0/0.1/0.3/1mg/kg, 피하 ○C 파트 -C-1 : 1mg/kg(부하용량, 1회)→0.3mg/kg/주, 피하 -C-2 : 3mg/kg(부하용량, 1회)→1mg/kg/주, 피하 -C-3 : 3mg/kg/주(부하용량 없음), 피하
I/II	ACE002JP (일본)	안전성, 약물동태, 약력학, 탐색적인 출혈억제효과	ACE0001JP C 파트의 Continuation	○일본인 남성 혈우병 A 환자(16명)	○ACE0001JP C 파트의 Continuation ○효과가 불충분한 경우 증량 가능
III	BH29884 (다국가)	유효성, 안전성, 약물통태, 약력학,	다기관, 무작위배정, 비맹검	○Inhibitor 보유 혈우병 A 환자(109명)	○3mg/kg/주(부하용량; 4주)→1.5mg/kg/주, 피하(효과 불충분 시 24주이후 증량 가능)
III	BH29992 (다국가)	유효성, 안전성, 약물통태, 약력학,	다기관, 단일군	○Inhibitor 보유 혈우병 A 소아 환자(88명)	○QW군 : 3mg/kg/주(부하용량; 4주)→1.5mg/kg/주, 피하 ○Q2W군 : 3mg/kg/주(부하용량; 4주)→3mg/kg/2주, 피하 ○Q4W군 : 3mg/kg/주(부하용량; 4주)→6mg/kg/4주, 피하 ○효과가 불충분한 경우 증량 가능
비중재	BH29768 (다국가)	일상 진료하의 출혈빈도 추정	다기관, 비중재	○Inhibitor 보유 혈우병 A 환자(127명)	○
a, b : 제조방법의 변경(MCB 변경, API 제조공정 변경, 제제농도 변경)					

6.2. 생물약제학시험

6.2.1. BA 시험(JP29574)

- 제제 간의 PK 비교를 목적으로 BA 시험을 실시했다. 에미시주맙 초기임상개발에서는 G1제제가 사용되었으나 후기임상개발용으로 G2.1제제가 개발되었다. G1제제에서 G2.1제제로의 주요 변경 점은 마스터세포은행(MCB)의 변경(새로운 MCB 로트는 G1제제 제조에 사용하고 있었던 MCB의 Parent seed stock에서 유래함)을 포함한 API 제조공정 변경 및 제제농도(G1제제 : 80mg/mL, G2.1제제 : 150mg/mL)의 변경이다. 제제 간 주요한 PK 파라미터를 비교한 결과, C_{max} 및 AUC_{inf}를 근거로 추정된 G1제제에 대한 G2.1제제의 상대적 BA은 각각 119.9% 및 108.3%여서 PK 유사성이 확인됐다.
- 또한 다른 3가지 투여부위 간의 PK 비교 및 에미시주맙 피하투여 시의 절대적 BA 평가도 실시했다. 투여부위 간에서 주요한 PK 파라미터를 비교한 결과, C_{max} 및 AUC_{inf}를 근거로 추정된 복부에 대한 상완부 상대적 BA은 각각 82.3% 및 92.6%이고 복부에 대한 대퇴부의 상대적 BA은 각각 116.8% 및 107.3%여서 모두 PK 유사성이 확인됐다. 또한 피하투여 시와 정맥 내 투여 시에서의 용량으로 표준화된 AUC_{inf}의 기하평균치 비교에서 에미시주맙의 절대적 BA은 피하투여부위에 따라 80.4~93.1% 범위를 나타내고 양호한 피하흡수성을 나타냈다.

6.3. 임상약리시험

6.3.1. PK 특성

- JP29574시험에서는 에미시주맙 0.25mg/kg을 단회 정맥 내 투여했을 때의 V_{ss} 평균치는 106mL/kg(체중 70kg에서 7.42L)이고 인간의 혈장용량(체중 70kg에서 3L)의 약 2~3배인 점에서 조직이행성이 낮은 것이 추정된다. 에미시주맙

$t_{1/2}$는 약 4~5주이고 일반적인 면역글로불린G(IgG) 4 항체나 다수의 인간화 IgG 항체의 $t_{1/2}$(각각 21일 및 12~20일)에 비해 약간 길었다. JP29574시험에서는 에미시주맙 0.25mg/kg을 단회 정맥 내 투여했을 때의 에미시주맙 $t_{1/2}$의 평균치는 26.7일이었다. ACE001JP시험 Part A 및 Part B, 또 JP29574시험에서는 에미시주맙 0.1~1mg/kg을 단회 피하 투여했을 때의 에미시주맙 $t_{1/2}$의 각군 평균치는 25.6~34.4일이고, 복부, 상완부 및 대퇴부 투여시의 사이에서 유사했다. 혈우병 A 환자를 대상으로 한 모집단 PK 해석으로 추정된 $t_{1/2}$(평균치±표준편차)는 27.8±8.06일이었다.

- 에미시주맙은 0.01~3mg/kg 용량범위에서 선형 PK를 보였다. 건강한 성인남성을 대상으로 한 ACE001JP시험 Part A 및 Part B에서 이 약 0.01~1 mg/kg을 단회 피하 투여했을 때의 에미시주맙 C_{max} 및 AUC_{inf}는 용량비례적으로 증가했다. 또한 혈우병 A 환자를 대상으로 한 ACE001JP시험 Part C 및 ACE002JP시험에서 이 약 0.3~3mg/kg을 주 1회 반복 피하 투여했을 때의 에미시주맙 $C_{trough,ss}$는 용량비례적으로 증가했다.
- 혈우병 A 환자를 대상으로 한 ACE001JP시험, Part C 및 ACE002JP시험에서는 유지용량의 약 3배의 용량으로 부하투여를 실시한 0.3 및 1mg/kg/주군에서는 대략 투여 개시 12주 후에, 부하투여를 실시하지 않은 3 mg/kg/주군에서는 대략 투여개시 24주 후에 $C_{trough,ss}$에 도달했다. 정상상태도달시점에서의 에미시주맙의 $C_{trough,ss}$(평균치±표준편차)는 0.3mg/kg/주군에서는 10.3±4.54 μg/mL, 1mg/kg/주군에서는 29.9±6.88 μg/mL, 3mg/kg/주군에서는 120±26.8 μg/mL이고 용량 비례적으로 증가했다. 혈우병 A 환자를 대상으로 한 BH29884시험 및 BH29992시험에서는 3mg/kg 용량으로 주 1회 4주간 반복 피하투여(부하투여)하고 그 후 1.5mg/kg 용량으로 주 1회 반복 피하투여(유지투여) 했을 때, 투여개시 4주 후에 $C_{trough,ss}$에 도달하고, 그 후에는 1.5mg/kg/주의 유지투여에 의해 50 μg/mL를 약간 웃도는 평균치를 유지했다. BH29884시험에서의 투여 개시 24주 후의 최저치는 52.0±16.7 μg/mL(중앙치는 46.6 μg/mL), BH29992시험에서의 투여개시 12주 후의 최저치는 56.2±16.3 μg/mL(중앙치는 54.8 μg/mL)였다. A형 혈우병 환자를 대상으로 한 모집단 PK 분석에서 에미시주맙을 1.5mg/kg 용량으로 주 1회 반복 피하투여(유지투여)했을 때의 정상상태에서의 에미시주맙 $C_{trough,ss}$(평균치±표준편차)는 52.8±135 μg/mL, 피크/최저치는 1.07±0.0348로 추정된다.

6.3.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 건강한 성인과 A형 혈우병 환자 : 혈우병 A 환자를 대상으로 한 모집단 PK 분석으로 추정된 PK 파라미터는 건강한 성인남성을 대상으로 한 ACE001JP시험 Part A 및 Part B, 또 JP29574시험으로 관측된 PK 파라미터의 범위 내에 있고, 에미시주맙의 PK는 건강한 성인과 혈우병 A 환자에서 유사하게 나타났다.
- 체중 : 혈우병 A 환자를 대상으로 한 모집단 PK 분석에서는 체중은 CL/F 및 V/F과 현저한 플러스 상관관계를 나타냈으나, 체중환산용량으로 투여한 경우에는 체중 차에 의한 혈중 에미시주맙 농도 추이에서의 영향이 한정적으로 예측되는 점에서 체중환산용량으로 투여하는 것의 적절성이 나타났다.
- 연령 : 혈우병 A 환자를 대상으로 한 BH29884시험 및 BH29992시험에서는 성인/청년환자와 소아환자의 혈중 에미시주맙 농도 추이는 유사하게 나타나고 있었다. 혈우병 A 환자를 대상으로 한 모집단 PK 분석에서는 연령은 CL/F과 플러스 상관관계를 보이고 75세 환자에서는 22세(모집단 약물동태분석 대상 집단에서의 중앙치) 환자에 비해 $AUC_{1week,ss}$이 25.8% 낮아진다고 예측되었다. 그러나 BH29884시험에서의 유효성의 부분집단해석에서 65세 이상의 환자에서도 일관되게 치료를 요했던 출혈에 근거하여 ABR 저하가 확인된 점에서 연령에 근거한 용량조정은 불필요하다고 보여 졌다.
- 인종・민족 : A형 혈우병 환자를 대상으로 한 BH29884시험 및 BH29992시험에서는 이 약을 반복 피하투여 했을 때의 혈중 에미시주맙 농도 추이를 일본인(일본에서 임상시험에 참여한 환자)와 외국인(일본 이외의 나라에서 임상시험에 참가한 환자)으로 비교했다. 그 결과 어느 시험에서도 일본인환자와 외국인환자의 혈중 에미시주맙 농도 추이는 유사하게 나타나고 있었다.
- 알부민 : 혈우병 A 환자를 대상으로 한 모집단 PK 분석에서는 알부민은 CL/F 및 V/F와 마이너스 상관관계를 나타내고 알부민이 34g/L인 환자에서는 45g/L(모집단 약물동태분석 대상집단에서의 중앙치) 환자에 비해 $AUC_{1week,ss}$가 34.7% 낮아진다고 예측되었다. 그러나 BH29884시험 및 BH29992시험에서는 알부민 고저에 의한 유효성 차이가 인정되지 않은 점에서 알부민에 근거한 용량조정은 불필요하다고 보여 졌다.
- 에미시주맙 항체 : A형 혈우병 환자에서 4례가 항 에미시주맙 항체 양성 례로 판정되었으나 에미시주맙의 PK에 영향을 주지 않았다.

- FVIII inhibitor : 혈우병 A 환자를 대상으로 한 모집단 PK 분석에서는 FVIII inhibitor의 유무는 PK 파라미터에 통계학적으로 유의한 영향을 주는 공변량은 아니었다.

6.3.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 제제 간 및 투여부위 간의 상대적 BA을 검토했다(6.3.1. BA 시험 참고).

6.3.4. PD 특성

- 표적항원에 대한 영향/응고저해 : 에미시주맙은 혈우병 A 환자에서 3mg/kg/주까지의 용량범위에서 혈중 FIX 및 FX농도, 또 프로트롬빈시간 국제정상화비율(PT-INR)을 변화시키지 않았다. 에미시주맙이 FIX 및 FX 클리어런스 및 응고활성에 영향을 줄 가능성은 낮다고 보여 진다.
- FVIII 기능 대체 활성 : 에미시주맙은 A형 혈우병 환자에서 혈중 에미시주맙 농도 의존적인 APTT의 단축, 트롬빈생성 촉진 및 FVIII 활성의 증가, 즉 FVIII 기능 대체 활성을 보였다. APTT는 약 5 μg/mL 이상의 혈중 에미시주맙 농도 존재 하에서 기준범위에 도달하고 약 30 μg/mL 이상에서 최대효과에 도달한다고 보여 진다. 한편, BH29884시험 및 BH29992시험에서는 이들 값을 웃도는 혈중 에미시주맙 농도(평균치로 50 μg/mL 초과)를 달성하는 용법・용량에 있어서도 출혈을 발현하는 환자가 존재하고 있었다. 따라서 에미시주맙 존재 하에서 얻어지는 이들 지표 측정치는 혈우병 A 환자에게 FVIII 제제를 투여했을 때의 측정치와는 생체 내의 지혈능을 반영하는 지표로서 등가는 아니며, 겉보기 상의 정상화 및 효과의 포화를 보인 것으로 에미시주맙 지혈활성을 과대평가할 가능성이 있다고 보여 진다. 이와 같이 괴리가 생긴 메커니즘으로 에미시주맙은 FVIII과 달리 약리작용을 발현하기 위한 활성화프로세스를 필요로 하지 않는 점, 또한 FIX/FIXa 및 FX/활성형 혈액응고 제X인자(FXa)에 대한 결합특성, 또 FX 활성화에 관한 효소학적 특성이 에미시주맙과 FVIII에서 다른 점이 응고능 검사 측정치에 대해 과대하게 반영되어 있을 가능성이 보여 진다.
- 과응고경향 : 에미시주맙은 A형 혈우병환자에게 1.5mg/kg/주의 용량에서 D-dimer 및 F1+2 농도를 변화시키지 않았다. 에미시주맙이 단독으로 과응고경향을 일으킬 가능성은 낮다고 보여졌다.

6.3.5. 내인성 및 외인성 인자에 대한 PK

- 내인성 요인 : 혈우병 A 환자에서 연령, 혈중 FIX 및 FX 농도, 항 에미시주맙 항체, 또 FVIII inhibitor는 에미시주맙 FVIII 기능 대체 활성에 영향을 주지 않았다.
- 외인성 요인 : FVIII 결핍 인간혈장을 사용한 트롬빈생성시험에서 에미시주맙은 aPCC 또는 활성형 혈액응고 제VII인자(FVIIa)와의 병용에서 트롬빈생성을 더욱 촉진시켰다. 혈우병 A환자를 대상으로 한 BH29884시험에서는 이 약 투여기간 중에 출혈 시 지혈요법으로 aPCC 투여를 받았을 때, D-dimer 및 F1+2 농도가 높아지는 경향이 인정되었다. 또한 이 약 투여개시 전에 aPCC(FIX/FIXa를 함유)의 정기투여를 받고 있던 환자에서는 에미시주맙의 표적항원인 FIX 및 FX의 이 약 투여개시 전 혈중농도가 높은 경향이 인정되었다. 이들 결과에서 이 약 투여기간 중에 aPCC를 병용했을 경우, aPCC 단독에 의한 복합적인 응고능 항진작용이 가해지는 것과 더불어 aPCC 유래의 FIXa 및 FX가 FIXa-에미시주맙-FX 복합체형성량을 증가시켜 에미시주맙 FVIII기능대체 활성을 증강시킴으로써 생체 내 응고능이 항진할 가능성이 시사되었다.

6.3.6. 노출량-유효성 관계

- 혈우병 A 환자를 대상으로 한 BH29884시험 및 BH29992시험에서는 ABR에 관한 에미시주맙의 노출량-유효성 관계를 검토했다. 노출량 지표로서 이 약 투여기간 중 에미시주맙 평균혈중농도(C_{av}) 및 $C_{trough,ss}$를 유효성 지표로서 이 약 투여기간 중에 발현한 치료를 요하는 출혈에 근거한 연간출혈률을 사용하여 이들 관련성을 시각적으로 검토했다. 이 약을 3mg/kg 용량으로 주1회 4주간 반복피하투여(부하투여)하고 그 후 1.5mg/kg 용량으로 주1회 반복피하투여(유지투여)했을 때, 치료를 요한 출혈에 근거한 연간출혈률은 50% 이상의 환자에서 제로였으며 에미시주맙 노출량과 연간출혈률과의 사이에서 현저한 관련성이 인정되지 않았던 점에서 다수의 환자에서 에미시주맙이 가진 최대 또는 최대에 가까운 출혈억제효과가 얻어지고 있는 점이 시사됐다. 비중재시험(BH29768시험)에 참가한 환자에서 비중재시험기간 중에 발현한 치료를 요하는 출혈에 근거한 연간출혈률(베이스라인 연간출혈률)은 에미시주맙 노출량-유효성 관계에 영향을 주지 않았다.

6.3.7. 에미시주맙의 노출량-안전성 관계

- A형 혈우병 환자를 대상으로 한 BH29884시험 및 BH29992시험에서는 주사부위반응, 혈전 색전증 및 혈전 미세혈관병증의 발현에 대해 혈중에미시주맙농도 추이와의 관련성을 시각적으로 검토했다. 이 약의 투여경로, 에미시주맙 작용기전, 또 BH29884시험 및 BH29992시험의 임상시험성적에 근거하여 검토대상으로 하는 이상사례를 선택했다. 혈전색전증 및 혈전미세혈관병증에 대해서는 D-2합체 및 F1+2농도 추이와의 관련성도 검토했다. 이 약을 3mg/kg 용량으로 주1회 4주간 반복 피하투여(부하투여)하고 그 후 1.5 mg/kg 용량으로 주1회 반복 피하투여(유지투여)했을 때, 에미시주맙 노출량과 주사부위반응, 혈전색전증 및 혈전미세혈관병증의 발현과의 사이에 명확한 관련성은 인정되지 않았다. 혈전색전증 또는 혈전미세혈관병증 발현 예와 비발현 예에서 이 약 투여개시 후의 D-2 합체 및 F1+2 농도 추이에 명확한 차이는 인정되지 않았다.

6.3.8. 면역원성

- 항에미시주맙항체 : 혈우병 A 환자에서 항 에미시주맙 항체 양성율은 2.8%(141례중 4례)였다. 항 에미시주맙 항체 양성예로 판정된 시점의 유지용량(투여 중지 례인 경우에는 최후에 투여 받은 유지용량)은 0.3 또는 1mg/kg/주이고 1.5 또는 3mg/kg/주 투여 시에 양성으로 판정된 환자는 없었다. 어떤 양성 예에서도 에미시주맙 PK/PD에의 영향은 확인되지 않았고 치료를 요하는 출혈에 근거한 ABR은 항 에미시주맙 항체 유무에 상관없이 이 약 투여개시에 의해 저하하고 있다는 점에서, 검출된 항 에미시주맙 항체는 중화항체가 아니라고 보여 졌다. 또한 이상사례 발현상황에서의 영향도 인정되지 않았던 점에서, 검출된 항 에미시주맙 항체의 임상적인 유의는 작다고 보여 졌다.
- FVIII inhibitor : 혈우병 A 환자를 대상으로 한 BH29884시험 및 BH29992시험에서는 FVIII inhibitor 역가는 에미시주맙 투여기간을 통해 안정된 값을 유지하거나 약간 저하하는 경향을 보였다.

6.3.9. QT/QTc 간격에 대한 영향

- 에미시주맙 분자량은 약 148kDa로 크므로, 사람 전위의존성 칼륨이온채널(hERG)에서는 작용하지 않는다고 보여 진다. 비임상 독성시험에서는 심전도검사에서 에미시주맙의 영향으로 보여지는 독성은 인정되지 않고 있다. 또한 에미시주맙이 작용기전을 모방하고 있는 FVIII은 비혈우병 A 상태에서는 정상 레벨에서 혈중에 존재하는 내인성 물질이고, FVIII제제에 의한 QT/QTc 간격의 영향은 보고되지 않았다. 더욱이 A형 혈우병 환자를 대상으로 한 ACE001JP 시험 Part C 및 ACE002JP시험에서의 에미시주맙은 3mg/kg/주까지의 용량 및 노출량 범위에서 Bazett 보정식에 의한 QTc(QTcB) 및 Fridericia 보정식에 의한 QTc(QTcF)를 연장시키지 않았다. 위와같이 에미시주맙이 QT/QTc 간격을 연장시키는 리스크는 낮다고 보여 졌다.

6.3.10. 약물상호작용

- PK 약물상호작용 : 혈우병 A 환자를 대상으로 한 ACE001JP시험 Part C에서는 에미시주맙 투여개시 후 혈청 중 사이토카인 농도에 명확한 변화가 인정되지 않았다. 에미시주맙이 생체 내 사이토카인 동태 변화를 개재한 Cytochrome P450 발현량에 영향을 줄 가능성은 낮고 에미시주맙이 Cytochrome P450 기질약물과 상호작용을 일으킬 리스크는 낮다고 보여 졌다.
- 약력학적 약물상호작용 : 에미시주맙 투여기간 중에 출혈이 발현됐을 때에는 출혈 시 지혈요법으로서 bypass제제가 병용될 가능성이 있으므로 에미시주맙과 bypass 제제와의 사이의 상호작용 유무에 대해 검토했다. BH29884시험에서는 데이터 컷오프 시점까지 2례에서 TE이 발현됐고 다른 2례에서 TMA가 발현됐다. TE 또는 TMA를 발현한 4례의 혈중 에미시주맙 농도 추이는 비발현예 범위 내에 들어가 있으므로 에미시주맙 노출량은 TE 또는 TMA 발현에 관련하지 않는다고 보여 졌다. 이 약 투여기간 중 bypass제제 투여상황에 대해 상세히 검토한 결과, TE 또는 TMA가 발현한 4례는 모두 해당현상 발현 전 3일 이내에 aPCC 투여를 받고 있었고 그 누적 투여량(투여기간이 24시간 초과 및 1일 평균투여량이 100U/kg 초과)은 해당 현상을 발현시키지 않은 시기 또는 다른 환자보다도 높은 경향을 보였다. 한편 rFVIIa 제제만 투여를 받고 있던 환자에서는 TE 및 TMA가 발현되지 않았다. 이들 결과에서 에미시주맙 투여기간 중에 고 누적 투여량 aPCC를 투여하는 것이 TE 또는 TMA 발현에 관련하고 있을 가능성을 시사하고 있다. 위와 같이 aPCC와의 병용에 의해 일어나는 PD 상호작용에 기인하여 생체 내의 응고능이 항진하고 TE 또는 TMA가 발현될 리스크가 높

을 가능성을 시사하고 있다. aPCC는 FIX/FIXa 및 FX/FXa를 포함한 복수의 혈액응고인자를 함유하고 있으므로 aPCC 병용 시 리스크가 rFVIIa 제제 병용 시보다도 높다고 상정되는 메커니즘으로, rFVIIa 제제의 응고능 항진작용이 FVIIa 작용에서만 근거하는 것에 대해, aPCC는 단독으로 복합적인 응고능 항진작용을 발현하는 점, 게다가 aPCC유래 FIXa 및 FX가 FIXa-에미시주맙-FX복합체형성량을 증가시켜 에미시주맙의 FVIII 기능 대체활성을 강화시킬 가능성이 있다는 점을 들 수 있다.

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성·안전성시험 개요

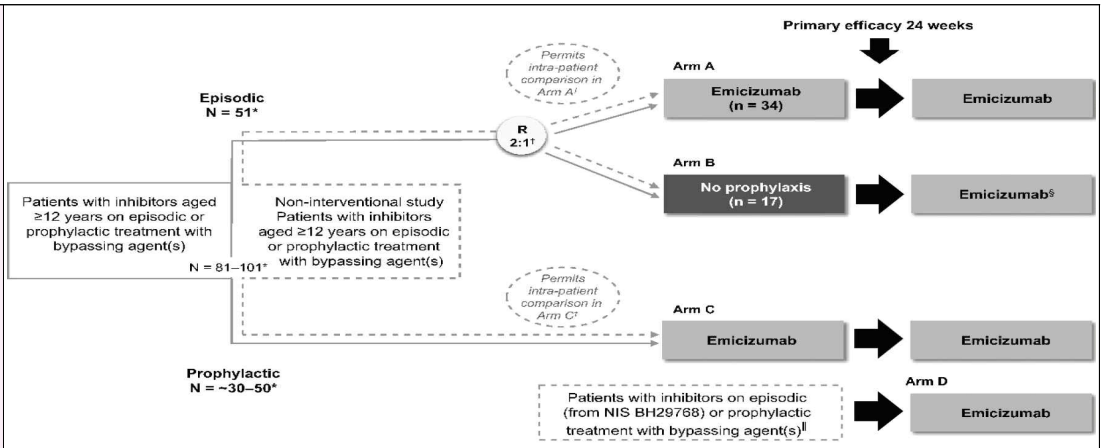
단계	시험#	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법
약리	JP29574 (일본)	안전성, PK	단일기관, 무작위배정, 비맹검	○일본인, 건강한 성인 남성 ○60명(군당 12명)	○A 군 : [a]구제제 1mg/kg, 단회복부피하 ○B 군 : [b]신제제 1mg/kg, 단회복부피하 ○C 군 : [b]신제제 1mg/kg, 단회상완피하 ○D 군 : [b]신제제 1mg/kg, 단회대퇴피하 ○E 군 : [b]신제제 0.25mg/kg, 단회정맥
I	ACE001JP (일본)	안전성, PK, 탐색적인 출혈억제효과	무작위, 이중맹검, 위약대조, 단회투여/ C파트는 용량증가	○A 파트: 건강한 일본인(40명) ○B 파트: 건강한 백인(24명) ○C 파트: 일본인 남성 혈우병 A 환자(18명)	○A 파트 : 0/0.001/0.01/0.1/0.3/1mg/kg, 피하 ○B 파트 : 0/0.1/0.3/1mg/kg, 피하 ○C 파트 -C-1 : 1mg/kg(부하용량; 1회)→0.3mg/kg/주, 피하 -C-2 : 3mg/kg(부하용량; 1회)→1mg/kg/주, 피하 -C-3 : 3mg/kg/주(부하용량 없음), 피하
I/II	ACE002JP (일본)	안전성, PK, 탐색적인 출혈억제효과	ACE001JP C 파트의 Continuation	○일본인 남성 혈우병 A 환자(16명)	○ACE001JP C 파트의 Continuation ○효과가 불충분한 경우 증량 가능
III	BH29884 (다국가) Pivotal	유효성, 안전성, PK, 비맹검	다기관, 무작위배정,	○Inhibitor 보유 혈우병 A 환자(109명)	○3mg/kg/주(부하용량; 4주)→1.5mg/kg/주, 피하(효과 불충분 시 24주 이후 증량 가능)
III	BH29992 (다국가)	유효성, 안전성, PK	다기관, 단일군	○Inhibitor 보유 혈우병 A 소아 환자(88명 이상 계획)	○QW군 : 3mg/kg/주(부하용량; 4주)→1.5mg/kg/주; 피하 ○Q2W군 : 3mg/kg/주(부하용량; 4주)→3mg/kg/2주; 피하 ○Q4W군 : 3mg/kg/주(부하용량; 4주)→6mg/kg/4주; 피하 ○효과가 불충분한 경우 증량 가능
비중재	BH29768 (다국가)	일상 진료 하의 출혈빈도 추정	다기관, 비중재	○Inhibitor 보유 혈우병 A 환자(127명)	-
a, b : 제조방법의 변경(MCB 변경, API 제조공정 변경, 제제농도 변경)					

6.4.2. 핵심임상시험(BH29884)

단계	시험#	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법
III	BH29884 (다국가)	유효성, 안전성, 약물통태, 약력학,	다기관, 무작위배정, 공개	Inhibitor 보유 혈우병 A 환자(109명), 12세 이상	3mg/kg/주(부하용량; 4주)→1.5mg/kg/주, 피하(효과 불충분 시 24주 이후 증량 가능)

시험제목	A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors

시험디자인



○시험군 배정

-Arm A : BH29884 전에 bypass 제제로 on-demand 요법을 받은 환자, 유효성컷오프(24주)동안 IP로 Prophylaxis 수행

-Arm B : BH29884 전에 bypass 제제로 on-demand 요법을 받은 환자, 유효성컷오프(24주)동안 IP로 Prophylaxis 미수행

-Arm C : BH29884 전에 bypass 제제로 Prophylaxis 요법을 받은 환자, 유효성컷오프(24주)동안 IP로 Prophylaxis 수행

-Arm D : BH29884 전에 bypass 제제로 on-demand 또는 Prophylaxis 요법을 받은 환자, 유효성컷오프(24주)동안 IP로 Prophylaxis 수행

※Arm A~C는 BH29768 비중재 임상시험에서 적합성이 확인되어 넘어온 환자 및 신규로 Enroll된 환자로 구성되며, Arm D는 BH29768 비중재 임상시험에서 적합성이 확인되어 넘어온 환자만으로 구성됨

※R 2:1 : Arm A와 B는 Enroll 전 24주간 출혈횟수(<9 또는 ≥9)를 층화인자로 하여 2:1 무작위배정

※유효성컷오프(24주) 이후 Prophylaxis로 전환

○유효성 평가

-군간 비교 : Arm A와 Arm B 간 ABR 비교

-군내 비교 1 : Arm A 내에서 Enroll 전 및 후의 ABR 비교

-군내 비교 2 : Arm C 내에서 Enroll 전 및 후의 ABR 비교

○용법용량 설정 근거

-ABR이 0에 도달할 수 있는 혈중 농도 45㎍/ml을 유지할 수 있도록, PK 시뮬레이션을 통해 용법용량을 설정하였음(4주간 3mg/kg/week(boosting), 1.5mg/kg/week(유지))

-목표노출수준의 환자 50%이상에서 1년 동안 출혈이 발생하지 않는 최소 혈장 내 에미시주맙 농도를 확인하기 위해, 추정 지속 혈장 내 에미시주맙 농도의 ABR을 RTTE(Repeated time-to event)를 사용하여 시뮬레이션을 실행함. 이때, 45㎍/ml 이상의 혈장 내 에미시주맙 농도에서 50% 이상의 환자가 1년간 출혈이 발생하지 않았음을 의미하는 평균 ABR 0이 달성될 것으로 예상함.

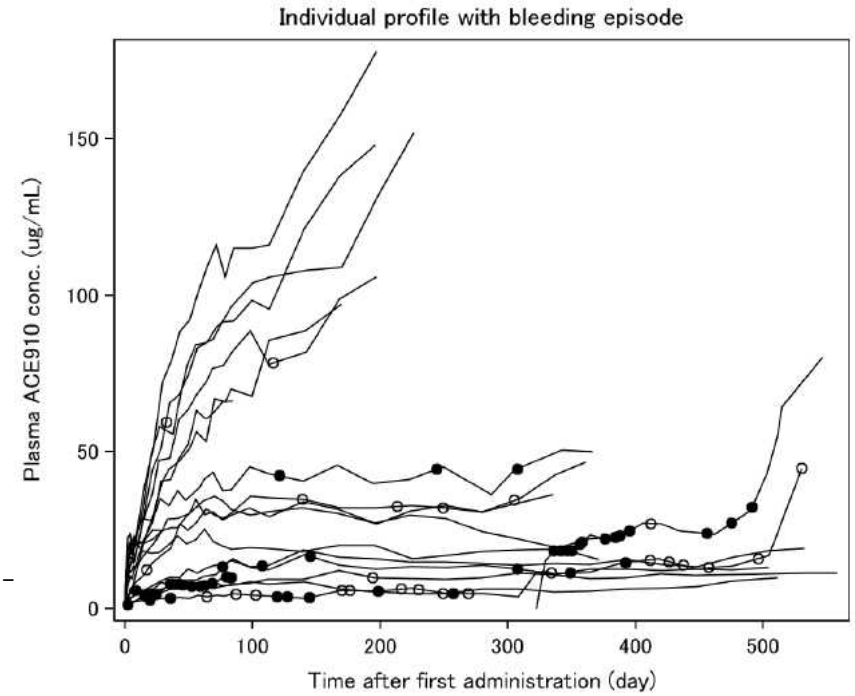
A substantial reduction in bleeding events has been observed with prophylactic emicizumab treatment, especially at doses ≥1 mg/kg weekly (see Table 1). ABR decreased in all patients, regardless of age or the presence of FVIII inhibitors.

Table 1 Mean Reduction (%) of Annualized Bleeding Rates in Inhibitor and Non-Inhibitor Patients Enrolled in Studies ACE001JP/ACE002JP

Emicizumab dose	0.3 mg/kg weekly	1 mg/kg weekly	3 mg/kg weekly
ABR reduction	74.7%	85.8%	93.0%

ABR = annualized bleeding rate.

- A median ABR of 0 was achieved with weekly maintenance doses of 1 and 3 mg/kg. The number of bleeding events decreased with increased emicizumab plasma concentrations (see Figure 2).



ACE910 = emicizumab

● Joint bleed

0 Non-joint bleed

유효성 평가

○유효성 평가 변수

-1차 : Arm A와 Arm B 간의 ABR 비교(음이항회귀모델 이용)

-2차 : HRQoL, 건강상태, Arm A와 Arm C 간의 ABR 비교 등

○유효성 평가 시점 : 마지막 환자의 24주 관찰기간 완료 또는 시험 중지 중 빠른 시점

시험대상자수

전체 109명의 대상자가 시험에 등록됨(A군 35명, B군 18명, C군 49명, D군 7명)

시험결과

○주요 유효성 평가 항목

-군간 ABR 비교 : Arm A와 Arm B 간 ABR 비교에서 에미시주맙 Prophylaxis 시 ABR이 87% 감소

구분		Arm B(N=18)	Arm A(N=35)
Treated bleeds	ABR(95% CI)	23.3(12.33;43.89)	2.9(1.69;5.02)
	0 breeding 환자비율(95% CI)	5.6(0.1;27.3)	62.9(44.9;78.5)
	Median ABR(25%;75%)	18.8(12.97;35.08)	0(0;3.73)
All bleeds	ABR(95% CI)	28.3(16.79;47.76)	5.5(3.58;8.60)
	0 breeding 환자비율(95% CI)	5.6(0.1;27.3)	37.1(21.5;55.1)
Treated spontaneous bleeds	ABR(95% CI)	16.8(9.94;28.30)	1.3(0.73;2.19)
	0 breeding 환자비율(95% CI)	11.1(1.4;34.7)	68.6(50.7;83.1)
Treated joint bleeds	ABR(95% CI)	6.7(1.99;22.42)	0.8(0.26;2.20)
	0 breeding 환자비율(95% CI)	50.0(26.0;74.0)	85.7(69.7;95.2)

※ 'Treated'는 출혈 시 Bypass 요법을 사용한 경우를 의미함

○부차적 유효성 평가 항목

-군내 ABR 비교 1 : Arm A 내에서 Enroll 전후의 ABR 비교

	Episodic bypassing agents (N=24)		A: 1.5mg/kg emicizumab QW (N=24)
Number of Patients	24		24
ABR, model based	21.6		1.7
95% CI	[15.40;30.22]		[0.71; 4.06]
ABR Ratio		0.08	
95% CI for the ratio between bleeding rates		[0.031;0.198]	
Difference in ABR		19.9	
p-Value (Non-Stratified Wald test)		<.0001	

※ABR을 알고 있는 BH29768 비중재 임상시험(NIS, Non-inventional Study)에서 넘어 온 시험대상자만 분석 대상

-군내 ABR 비교 2 : Arm C 내에서 Enroll 전후의 ABR 비교

	Prophylactic bypassing agents (N=24)		C: 1.5mg/kg emicizumab QW (N=24)
Number of Patients	24		24
ABR, model based	15.7		3.3
95% CI	[11.08;22.29]		[1.33; 8.08]
ABR Ratio		0.21	
95% CI for the ratio between bleeding rates		[0.089;0.486]	
Difference in ABR		12.4	
p-Value (Non-Stratified Wald test)		0.0003	

※ABR을 알고 있는 BH29768 비중재 임상시험(NIS, Non-inventional Study)에서 넘어 온 시험대상자만 분석 대상

-HRQoL 및 건강상태 : Arm A와 Arm B 간의 비교

	B: no prophylaxis (N=18)		A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=35)
Haem-A-QoL physical health subscale at week 25			
n	14		25
Adjusted Mean	54.17		32.61
Difference in Adjusted Means		21.55	
p-Value		0.0029	
Haem-A-QoL total score at week 25			
n	14		25
Adjusted Mean	43.21		29.20
Difference in Adjusted Means		14.01	
p-Value		0.0019	
EQ-5D-5L VAS at week 25			
n	16		29
Adjusted Mean	74.36		84.08
Difference in Adjusted Means		-9.72	
p-Value		0.0171	
EQ-5D-5L index utility score at week 25			
n	16		29
Adjusted Mean	0.65		0.81
Difference in Adjusted Means		-0.16	
p-Value		0.0014	

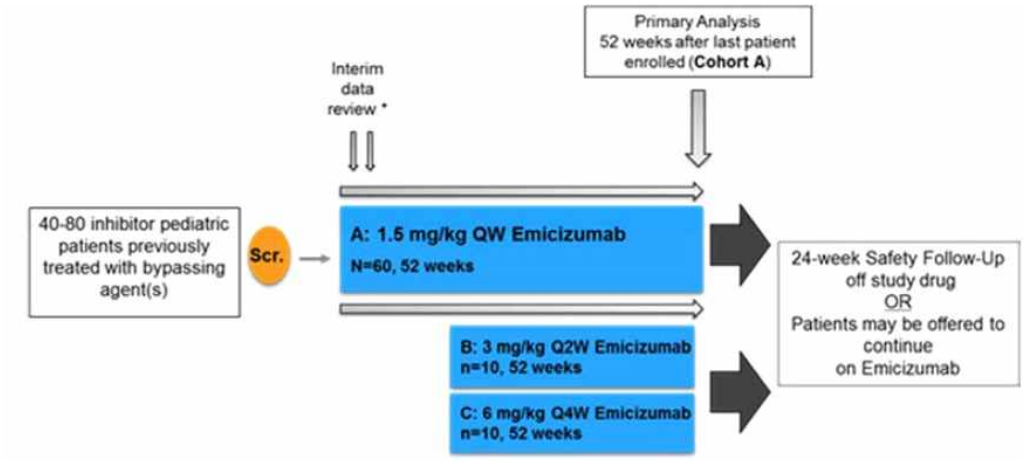
○안전성 평가

신청 시점에서 혈전색전증(Thromboembolic events) 및 혈 전성 미세혈관변증이 각각 1.4%(2/141명)에서 확인되었다. 모두 이 약과 aPCC를 병용하여 투여하고 있었으므로, 치료 이벤트의 집합해석을 실시했다. 그 결과, 이 약 투여에 고누 적투여량의 aPCC를 병용하면 혈전색전증/혈전성 미세혈관병 증의 발혐 위험이 높아지는 점이 시사되었다. 구체적으로는 혈전색전증/혈전성 미세혈관병증을 발현한 어느 환자에서도 24시간 이내에 100U/kg을 넘는 aPCC가 투여되고 있었다. 또한, 24시간 이내의 aPCC 투여량이 100U/kg 이하였던 환 자 또는 rFVIIa제제만을 투여하고 있던 환자에서는 혈전색전 증/

	혈전성 미세혈관병증이 발현되지 않았다. 신청 시점 이후 실시된 최신 안전성 분석에서 혈전성 미세혈관병증(1명)이 추가 확인되었다. 이와 관련하여 사용상의 주의사항에 aPCC와 병용시 주의사항을 기재하였다. -SAE(Grade 3 이상) : 7.8% (8/103명)

6.4.3. 비핵심임상시험(소아)

단계	시험#	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법
Ⅲ	BH29992 (다국가)	유효성, 안전성, PK	다기관,	Inhibitor 보유 혈우병 A 소아 환자(88명)	○ QW군 : 3mg/kg/주(부하용량; 4주)→1.5mg/kg/주; 피하 ○ Q2W군 : 3mg/kg/주(부하용량; 4주)→3mg/kg/2주; 피하 ○ Q4W군 : 3mg/kg/주(부하용량; 4주)→6mg/kg/4주; 피하

시험제목	A multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors
시험디자인	○ 등록 이전에 비중재연구(NIS)에 참여한 환자에서 이전의 우회인자제제 치료 대비 이 약의 예방요법 효과를 포함한 유효성, 안전성, 약동학을 평가하였다(환자 내 비교).  ※ QW=weekly; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; Scr=screening ※ Arm A, B, C 모두 초기 loading dose는 3mg/kg/week, 4 weeks이다.
시험대상자수	○ FVIII 억제인자를 보유한 12세 미만의 혈우병 A 소아 또는 동의서 작성 시 몸무게 40kg 미만의 12~17세 ○ 계획서는 최소 20명(up to 60) enroll이었으나, 전체 88명의 환자가 임상시험에 enroll 되었으며, 2세 미만 8명, 2세에서 6세 미만 24명, 6세에서 12세 미만 53명, 12세 이상 3명이었다. ○ 2018.04.30. 컷오프 기준으로 QW군의 경우 68명 enroll하고 2세 미만 8명, 2세에서 6세 미만 19명, 6세에서 12세 미만 38명, 12세 이상 3명이었고, 유효성 평가가 가능한 12세 미만의 환자는 65명이었다.
시험결과	○ 유효성 평가 결과 ·QW Arm : 연간출혈율(ABR)과 출혈이 없는(zero bleed) 환자의 비율은 적어도 이 약을 12주 이상 투여 받은 12세 미만 환자 65명에서 확인하였으며, 이 환자들의 관찰 기간 Median 57.57주(범위: 17.9에서 92.6주)였다. 이 약의 예방요법을 받는 동안 전체 65명의 환자 중 50명(76.9%)에서 치료를 요한 출혈(treated bleed)이 발생하지 않았으며, 32명(49.2%)에서 어떠한 출혈(all bleed)도 발생하지 않았다.

유효성 평가 항목	ABR(95% CI) N = 65	Median ABR(IQR) N = 65	% 0 Bleed(95% CI) N = 65
Treated bleed	0.3(0.17; 0.50)	0.0(0; 0.00)	76.9(64.8; 86.5)
All bleed	3.2(1.94; 5.22)	0.6(0; 2.92)	49.2(36.6; 61.9)
Treated spontaneous bleed	0.0(0.01; 0.10)	0.0(0; 0.00)	96.9(89.3; 99.6)
Treated joint bleed	0.2(0.08; 0.29)	0.0(0; 0.00)	84.6(73.5; 92.4)
Treated target joint bleed	Not estimated	0.0(0; 0.00)	95.4(87.1; 99.0)

·QW Arm : 환자 내 비교 분석에서, 이 약의 예방요법은 등록 전 비중재적 연구(NIS)에서 수집된 출혈 빈도와 비교하여 12주 이상 치료 후 18명의 12세 미만 소아 환자에서 치료를 요한 출혈(Treated bleed)이 임상적으로 의미 있는 감소(99%)를 보였다.

Endpoint	이전 우회인자 제제의 치료* (N = 18)	이 약의 예방요법 (N = 18)
ABR(95% CI)	19.9(15.33; 25.85)	0.2(0.11; 0.49)
% reductions, ABR ratio(95% CI for the ratio between bleeding rates)	99%, 0.01(0.006; 0.023)	
% patients with zero bleeds(95% CI)	5.6(0.1; 27.3)	72.2(46.5; 90.3)
Median ABR(IQR)	16.2(11.49; 25.78)	0(0; 0.56)

*이전 우회인자제제의 치료: 예방요법 15명, 출혈 시 치료 (On-demand) 요법 3명

·Q2W Arm : ABR 0.2, 90.0%(n=9/10) with 0 treated bleeds, 100% with 0-3 bleeds
·Q4W Arm : ABR 2.2, 60.0%(n=6/10) with 0 treated bleeds, 100% with 0-3 bleeds
·Total: ABR 0.4, 76.5%(n=65/85) with 0 treated bleeds, 100% with 0-3 bleeds
·The median ABR was 0 for all endpoints except all bleeds in arms QW and Q2W
·No patient had > 3 treated bleeds, treated joint bleeds, treated spontaneous bleeds, or treated target joint bleeds

○ 안전성 평가 결과
·82명의 환자에서 총 712 AEs가 보고되었고 사망이나 용량변경이 요구되는 AE는 없었다. Q4W arm에서 중화항체 발생으로 치료가 중단되었다.
·총 17명의 환자(19.3%)에서 21 SAEs가 보고되었다. 이 중 1건(상기의 중화항체 환자)를 제외한 모든 SAEs는 에미시주맙과 관련이 없는 것(Unrelated SAEs)로 Clinical investigator에 의해 평가되었다.
·가장 흔하게 보고된 AEs는 비인두염(nasopharyngitis, 37.5%), 주사부위반응(injection site reaction, 30.7%), 상기도감염(upper respiratory tract infection, 23.9%), 발열(pyrexia, 23.9%), 감기(cough, 23.9%), 설사(diarrhea, 15.9%), 구토(vomiting, 15.9%), 두통(headache, 14.8%), 타박상(contusion, 12.5%), 낙상(fall, 12.5%), 독감(influenza, 10.2%)이었다.

Overall, the efficacy, safety, and PK results of this primary analysis demonstrate substantial and clinically meaningful effect of emicizumab prophylaxis in the prevention of bleeding events in children, infants, and toddlers with haemophilia A with FVIII inhibitors. The primary analysis in the pediatric population of treated patients < 12 years old (n=85), showed clinically meaningful effect of emicizumab prophylaxis in the prevention of bleeding events for all three dosing regimens(QW, Q2W, and Q4W). The intra-patient analysis in patients receiving emicizumab QW showed a substantial risk reduction of 99% when comparing risk of bleed on a patient's prior treatment regimen with emicizumab prophylaxis. Emicizumab prophylaxis was safe and well tolerated in this pediatric patient population with haemophilia A with FVIII inhibitors, and no unexpected safety signals were observed. The overall safety profile is favorable and consistent across different regimens; the most common adverse events observed in the

	study are consistent with those previously reported in adults and adolescents with haemophilia A. Importantly, there were no deaths and no events of TE or TMA. This is to be expected given that no patients were treated with aPCC. A total of four patients tested positive for anti-drug antibodies(ADAs); two had ADAs with neutralizing potential, and one eventually withdrew from the study for lack of efficacy.

○ 결론적으로 QW regimen(3mg/kg/week, 4 weeks as loading dose → 1.5mg/kg/week as maintenance dose)으로 FVIII 억제인자를 보유한 12세 미만의 혈우병 A 소아 환자 65명(유효성 평가군), 68명(안전성 평가군)을 대상으로 한 소아임상시험에서 기존 우회인자제제 대비 월등히 우수한 유효성이 입증되었고 안전성에서도 특별히 심각한 문제점이 보고되지 않았다.

6.4.4. 비핵심임상시험(I, I/II)

단계	시험#	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법
I	ACE001JP (일본)	안전성, PK, 탐색적인 출혈억제효과	무작위, 이중맹검, 위약대조, 단회투여/C파트는 용량증가	○A 파트: 건강한 일본인(40명) ○B 파트: 건강한 백인(24명) ○C 파트: 일본인 남성 혈우병 A 환자(18명)	○A 파트 : 0/0.001/0.01/0.1/0.3/1mg/kg, 피하 ○B 파트 : 0/0.1/0.3/1mg/kg, 피하 ○C 파트 -C-1 : 1mg/kg(부하용량, 1회)→0.3mg/kg/주, 피하 -C-2 : 3mg/kg(부하용량, 1회)→1mg/kg/주, 피하 -C-3 : 3mg/kg/주(부하용량 없음), 피하
I/II	ACE002JP (일본)	안전성, PK, 탐색적인 출혈억제효과	ACE0001JP C 파트의 Continuation	○일본인 남성 혈우병 A 환자(16명)	○ACE0001JP C 파트의 Continuation ○효과가 불충분한 경우 증량 가능

시험결과

표 2.5.4.3-1 치료를 요하는 출혈의 연간출혈률 요약(ACE001JP시험 Part C 및 ACE002JP 시험)

	0.3 mg/kg/주	1 mg/kg/주	3 mg/kg/주
투여 전 6 개월간	32.46 (8.1 – 77.1), 6 례	18.26 (10.1 – 38.6), 6 례	15.22 (0 – 32.5), 6 례
투여 12 주간	4.35 (0 – 59.5), 6 례	0 (0 – 4.3), 6 례	0 (0 – 4.2), 6 례
전 투여기간*	1.27 (0 – 59.5), 6 례	0.68 (0 – 29.1), 9 례**	0 (0 – 10.0), 9 례**

표 안의 값은 중앙치(범위)를 나타낸다.

6.4.5. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이전에 bypass 제제로 치료를 받은 FVIII Inhibitor 보유 혈우병 A 환자를 대상으로 한 성인(BH29884, 109명) 및 소아(BH29992, 65명) 임상시험에서 기존 우회인자제제 대비 에미시주맙 투여 그룹에서 연간 환산 출혈률(ABR)이 크게 감소함을 보여 임상적으로 우수한 유효성이 입증되었음

6.4.6. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이 약의 임상시험에서 안전성 평가 대상이 된 189명에서 최소한 한번 이상 aPCC를 투여받은 환자(36명) 중 의 8.3%(3/36)에서 혈전성 미세혈관병증(TMA)이 보고되었고, 5.6%(2/36)에서 심각한 혈전색전증이 보고되었음. 모두 aPCC 제제가 24시간 이상 동안 평균 누적량이 100U/Kg/24시간을 초과하였을 때 발생하였음. 이와 관련하여 aPCC의 고 누적 투여량 병용 시 TE 또는 TMA가 발현될 가능성을 시사하고 있으며, 반면 소아임상시험에서는 특별히 심각한 문제점이 보고되지 않았음

6.5. 가교자료

가교자료 미제출, 신청한 제품은 희귀의약품으로 「생물학적제제 등의 품목허가심사 규정」[별표 9]에 따라 가교자료 및 가교시험자료 제출대상이 아님

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- BH29884 및 BH29992에서 용법용량 설정 근거는 FVIII억제인자(Inhibitor)가 없는 환자가 포함된 일본인 혈우병 A형 환자 18명을 대상으로 한 임상1상(ACE001JP Part C)의 PK 데이터를 기반으로 하고 있어 억제인자가 있는 대부분 서양인 혈우병 A 환자를 대상으로 하는 Pivotal clinical study와 다소 차이가 있으나, 설정된 용법·용량이 비임상으로 통해 확보된 Safety margin의 10배 이하이면서 동 임상시험을 통해 안전성·유효성이 확인되어 설정된 용법·용량은 타당함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국허가(2017.11.16. 제품명:HEMLIBRA®),
- 유럽허가(2018.02.23. 제품명:HEMLIBRA®),
- 일본허가(2018.03.23. 제품명:HEMLIBRA®)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내유사제품(훼이바주, 노보세븐알티주) 허가사항 비교표 제출

<붙임3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	제이더블유중외제약㈜	**허가일**	2019.1.17
제품명	헴리브라피하주사 (에미시주맙, 유전자재조합)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	RMP_HEM_Ver2.0
주성분 및 함량	1 바이알 중 에미시주맙 30mg/1.0mL, 60mg/0.4mL, 90mg/0.6mL, 105mg/0.7mL, 150mg/1.0mL		
효능·효과	혈액응고 제Ⅷ인자에 대한 억제인자를 보유한 A형 혈우병(선천성 혈액응고 제Ⅷ인자결핍) 환자에서의 출혈 빈도 감소 또는 예방을 위한 일상적인 예방요법(routine prophylaxis)		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 혈전 색전증(에미시주맙 및 aPCC 관련)	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 능동적 감시활동	· 첨부문서 · 환자알림카드
· 혈전성 미세혈관병증(에미시주맙 및 aPCC 관련)		
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 에미시주맙 투여 시, 신뢰할 수 없는 응고 검사 결과 등으로 인하여 발생 가능한 생명을 위협하는 수혈	- 일반적인 약물감시 활동	· 첨부문서 · 환자알림카드
· 아나필락시스, 아나필락시스양 반응 및 전신 과민반응		
· 면역원성		
3. 중요한 부족정보		
· 여성환자, 임부, 수유부에서의 사용	- 일반적인 약물감시 활동	· 첨부문서 · 환자알림카드
· 신생아 및 영아에서의 사용		
· 고령환자에서의 사용		