

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■최초, □변경)

2014 년 8 월 일

담당자	연구관	과 장
조일영	강주혜	최기환

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	에스케이케미칼(주)	② 문서번호	20140027088
③ 제 품 명	피라지르프리필드시린지 (이카티반트아세트레이트)	④ 구분	수입, 전문, 219(기타의 순 환계용약)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1mL 중 이카티반트아세트레이트(별규) 10.47mg(이카티반트로서 10.00mg)		
⑥ 성 상	무색 투명한 액이 든 무색 투명한 프리필드시린지		
⑦ 신청효능효과	18세 이상의 성인에서 C1-에스테라제 억제제 결핍으로 인한 유전성 혈관부 종(HAE)의 급성발작증상의 치료		
⑧ 신청용법·용량	1. 성인 통상 성인에서 이카티반트로서 30밀리그램을 복부에 1회 피하주사한다. 증 상이 개선되지 않거나 효과가 불충분할 경우 6시간 간격으로 재 투여를 실 시한다. 3회까지 투여할 수 있으며, 24시간 이내에 3회를 초과하여 투여하 지 않는다. 임상시험에서 한달 간 8회까지 투여한 경우가 있다. 2. 간장애 환자 간장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. 3. 신장애 환자 신장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다. [적용방법] - 이 약은 복부에 피하주사하여야 한다. - 이 약은 의사로부터 피하주사 방법에 대해 훈련을 받은 후에 자가 투여 될 수 있다.		

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

	- 유전성혈관부종의 진단 및 치료에 경험이 있는 의사만이 이 약의 자가 투여 시작에 대한 결정은 할 수 있다. 이 약의 시린지는 일회용으로만 사용하여야 한다. - 이 약은 투여 용량(3mL)을 고려하여 천천히 주사해야 한다.												
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 동결을 피하여 25℃ 이하에서 보관, 제조일로부터 24개월												
⑩ 기원 및 개발경위	C1-INH 유전자 돌연변이에 의해 발생하는 C-1 에스테라제 억제제 (complement 1 (C1) esterase inhibitor, C1-INH)의 양적 결핍(Type I) 또는 질적 결핍(Type II)에 의해 발생하는 유전성 희귀질환인 ‘유전성 혈관부종 (Hereditary Angioedema, HAE)’의 치료제를 개발하고자 함												
⑪ 약리작용기전	브라디키닌 Type-2 (B2) 수용체에 대한 강력하고 특이적인 길항제 * 브라디키닌: 혈관 투과성 증가를 담당하는 주요 매개물질												
⑫ 국내외 사용현황	<국외 희귀의약품지정 현황>												
	<table><tr><td></td><td colspan="2">희귀의약품 지정현황</td></tr><tr><td>허가기관</td><td>FDA</td><td>EMA</td></tr><tr><td>일자</td><td>2003.11.25.</td><td>2003.2.17.</td></tr><tr><td>효능</td><td>Treatment of acute attacks of hereditary angioedema in adults 18 years of age and older</td><td>-</td></tr></table>		희귀의약품 지정현황		허가기관	FDA	EMA	일자	2003.11.25.	2003.2.17.	효능	Treatment of acute attacks of hereditary angioedema in adults 18 years of age and older	-
		희귀의약품 지정현황											
	허가기관	FDA	EMA										
	일자	2003.11.25.	2003.2.17.										
효능	Treatment of acute attacks of hereditary angioedema in adults 18 years of age and older	-											
<국외 허가 현황>													
<table><tr><td></td><td colspan="2">희귀의약품 허가현황</td></tr><tr><td>허가기관</td><td>FDA</td><td>EMA</td></tr><tr><td>일자</td><td>2011.8.25.</td><td>2008.7.11.</td></tr><tr><td>효능</td><td>FIRAZYR® (icatibant) is indicated for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults 18 years of age and older.</td><td>symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults (with C1-esterase-inhibitor deficiency).</td></tr></table>		희귀의약품 허가현황		허가기관	FDA	EMA	일자	2011.8.25.	2008.7.11.	효능	FIRAZYR® (icatibant) is indicated for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults 18 years of age and older.	symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults (with C1-esterase-inhibitor deficiency).	
	희귀의약품 허가현황												
허가기관	FDA	EMA											
일자	2011.8.25.	2008.7.11.											
효능	FIRAZYR® (icatibant) is indicated for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults 18 years of age and older.	symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults (with C1-esterase-inhibitor deficiency).											
<국내 승인현황>													
- 동 성분의 국내 허가 품목 없음													

	<유전성 혈관부종에 대한 국내 희귀의약품 지정 현황>			
	연번	성분(일반명)	대상질환	허가 품목
	1	사람의 C1-에스테라제 억제제	1형 및 2형 유전성 혈관부종의 급성반응 치료	(주)한독, 베리너트주500아이유 (사람C1-에스테라제 억제제) 허가일: 11.11.11.
	2	코네스타트 알파(Conestat alfa) (주사제)(유전자재조합)	C-1 에스테라제 억제제 결핍으로 인한 유전성 혈관부종 성인 환자의 급성 혈관 부종 발작	-
⑬ 관련조항	의약품의 품목허가신고심사규정 제5조제2항 및 [별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의약품			
⑭ 검토결과	시정적합			
<참고사항>				
1) 희귀의약품 지정신청 검토 회신 : 적합 [의약품정책과-6229(2013.12.27)] •성분명(제제명) : 이카티반트 아세테이트 (주사제) •대상질환 : 18세 이상의 성인에서 유전성 혈관부종의 급성발작 증상의 치료				
2) 주사침(별첨규격)에 대하여 구강소화기기과에 검토의뢰 요청 •검토 결과: 적합				
붙임 1. 검토의견 2. 안전성·유효성 검토요약				

붙임 1. 검토의견- 에스케이케미칼(주), 피라지르프리펠드시린지

<시정사항>

1. 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정하였습니다.

□ 효능효과

성인에서 C1-에스테라제 억제제 결핍으로 인한 유전성 혈관부종(HAE)의 급성발작증상의 치료

□ 용법용량

이 약은 의료전문가의 지도하에 투여해야 한다.

성인에서 이 약의 권장용량은 이카티반트로서 30밀리그램을 복부에 1회 피하 주사하는 것이다. 대부분의 경우, 이 약의 1회 주사로 증상이 완화되었다. 증상이 개선되지 않거나 효과가 불충분할 경우 6시간 간격으로 투여할 수 있다. 24시간 이내에 3회를 초과하여 투여하지 않는다.

임상시험에서 한 달 동안 8회를 초과하여 투여한 경험은 없다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

후두부 급성 발작 환자는 기도 폐쇄의 위험이 있으므로 발생 즉시 적절한 의료기관에서 이 약의 투여와 더불어 치료를 받아야 한다. 후두부 급성 발작 환자는 이 약을 투여한 후에 의사가 안전하다고 판단할 때까지 적절한 의료기관에서 조치를 받아야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민반응이 있다고 알려진 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 급성 허혈성 심장질환 또는 불안정형 협심증 환자
- 2) 최근 뇌졸중을 경험한 환자

3. 이상반응

임상시험에서 총 999건의 발작에 대해 이 약 30mg을 의료전문가가 피하로 주사하였다. 건강한 성인 129명 및 유전성혈관부종 환자 236명에게 이 약 30mg을 의료전문가가 피하로 주사하였

다.

임상시험에서 이 약을 피하 주사로 투여 받은 대부분의 시험대상자에서 주사 부위 반응(피부 자극, 부기, 통증, 가려움, 홍반, 작열감)이 발생하였으며 이러한 반응은 대부분 경증에서 중등도로 일시적이었으며 별다른 조치 없이 소실되었다.

표 1에 기재된 이상반응의 빈도는 다음과 같이 정의 된다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); 매우 드물게 ($< 1/10,000$)

표 1. 이 약에 대해 보고된 이상반응

기관계	이상 반응	빈도
신경계 장애	어지러움 두통	흔하게
위장 장애	구역	흔하게
피부 및 피하 조직 장애	발진 홍반 가려움	흔하게
일반적 장애 및 주사 부위 상태	주사부위 반응* 발열	매우 흔하게 흔하게
임상검사치	아미노전이효소 증가	흔하게
* 주사부위 멍, 주사부위 혈종, 주사부위 작열감, 주사부위 홍반, 주사부위 감각저하, 주사부위 자극, 주사부위 저림, 주사부위 부종, 주사부위 통증, 주사부위 압박감, 주사부위 가려움, 주사부위 부기, 주사부위 두드러기, 주사부위 온기 등		

면역원성

통제된 3상 임상시험에서 이 약 반복 투여 시 항-이카티반트 항체에 대한 일시적인 양성 반응이 드물게 관찰되었으나, 모든 환자들에서 유효성이 유지되었다. 이 약을 투여받은 한 명의 환자에서 이 약 투여 전후에 항-이카티반트 항체에 대한 양성 반응이 나타났다. 이 환자를 5개월 동안 추적 관찰한 결과, 이후에는 항-이카티반트 항체에 대한 음성 반응이 나타났다. 이 약에 대한 과민증이나 아나필락시스 반응은 보고되지 않았다.

5. 일반적 주의

- 1) 이 약을 이전에 투여한 적이 없는 환자는 처음 투여 시 의료기관에서 투여하거나 또는 의

사의 지도 하에 투여해야 한다. 자가 투여 후 증상의 개선이 불충분하거나 증상이 재발하는 경우, 환자는 의학적 조언을 구하고 의료기관에서 적절한 용량을 투여 받을 것이 권장된다. 후두부 발작을 경험한 환자들은 항상 의학적 조언을 구해야 하고 집에서 투여한 경우에도 의료기관에서 관찰되어야 한다.

- 2) 이론적으로 허혈 상태에서는 브래디키닌 수용체 2형의 길항작용에 의해 심장 기능의 저하 및 관상 혈류의 감소가 발생할 수 있으므로 급성 허혈성 심장질환 또는 불안정형 협심증 환자에게 이 약 투여 시 주의해야 한다.
- 3) 뇌졸중 발생 후 즉시 브래디키닌 수용체 2형을 차단하는 것이 유익함을 뒷받침하는 증거들이 있으나 이론적으로 이카티반트가 브래디키닌의 긍정적인 신정보호 효과를 약화시킬 수 있다. 따라서 최근 뇌졸중을 경험한 환자에게 이 약 투여 시 주의해야 한다.
- 4) 이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 약간의 영향을 미칠 수 있다. 이 약 투여 후 피로, 무기력, 피곤, 졸림, 어지럼증이 보고되었다. 이 증상들은 유전성 혈관부종 발작의 결과로 발생할 수 있다. 환자들은 피로나 어지러움을 느끼면 운전 및 기계 조작을 피해야 한다.

6. 상호작용

- 1) CYP450이 관여하는 약동학적 약물 상호작용은 예상되지 않는다.
- 2) 안지오텐신전환효소(ACE) 저해제와 이 약의 병용투여에 대해서는 연구되지 않았다. ACE 저해제는 브래디키닌 농도를 증가시킬 가능성이 있기 때문에 유전성 혈관부종 환자에게 ACE 저해제는 병용투여하지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약을 임부에게 사용한 임상적 정보는 없다. 동물시험에서 자궁 착상 및 출산에 대한 영향이 있었으나 사람에 대한 잠재적 위험은 알려지지 않았다. 이카티반트는 랫드 또는 토끼에서 최기형성을 나타내지 않았으나 랫드에서는 분만 지연, 태자 사망, 착상 전 손실이 발생하였고 토끼에서는 조산, 유산, 태자 사망, 착상 전 손실이 발생하였다. 임부에 대한 이 약의 투여는 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에 한하여 사용한다(예: 잠재적으로 생명을 위협하는 후두부 발작의 치료).

랫드에서의 분만 지연 및 태자 사망은 각각 사람에 대한 최대권장용량(모체 용량 1, 3mg/kg의 AUC에 근거함)의 0.5, 2배에서 발생하였다. 랫드에서의 착상 전 손실의 증가는 사람에 대한 최대권장용량(모체 용량 10mg/kg의 AUC에 근거함)의 7배에서 발생하였다. 토끼에서는 조산 및 유산 비율이 사람에 대한 최대권장용량(모체 용량 0.1mg/kg의 mg/m²에 근거함)의 1/40 미만에서 증가하였다. 또한 토끼에서는 착상 전 손실 및 태자 사망의 증가가 사람에 대

한 최대권장용량(모체 용량 10mg/kg의 AUC에 근거함)의 13배 이상에서 발생하였다.

기타 영향: 랫드 새끼의 정향 반사 장애 및 털 성장 감소는 사람에 대한 최대권장용량(모체 용량 10mg/kg의 AUC에 근거함)의 7배에서 발생하였다.

2) 수유부

이 약은 수유중인 랫드의 모유에서 모체의 혈중 농도와 동일한 농도로 분비되었다. 랫드 새끼의 출생 후 발달에는 영향을 미치지 않았다.

이 약이 사람의 모유에 분비되는지 여부는 알려지지 않았지만, 수유중인 여성이 이 약을 투여하는 경우, 투여 후 12시간 동안은 수유를 해서는 안된다.

3) 수태능

랫드와 개에게 이카티반트를 반복 투여한 결과, 생식기에 영향을 미쳤다. 이카티반트는 수컷 마우스와 랫드의 생식력에는 영향을 미치지 않았다. 39명의 건강한 성인 남녀에게 이 약 30mg을 매 6시간 간격으로 1일 3회, 3일간 총 9회 투여한 임상시험에서 여성과 남성 모두 생식 호르몬의 GnRH-자극 농도가 기저치로부터 임상적으로 유의한 변화를 보이지 않았으며 여성의 황체기 프로게스테론 농도 및 황체 기능 또는 월경주기 기간에 유의한 영향을 미치지 않았다. 또한 이카티반트는 남성 정자의 수, 운동성 및 형태에 유의한 영향을 미치지 않았다. 동 임상시험의 투여 용량은 임상적으로는 사용되지 않는 용량이다.

4) 출산

이 약이 사람에서 조산 및 출산에 영향을 미치는지는 연구된 바 없으나 동물 시험 결과, 이카티반트에 의해 랫드에서는 분만 지연 및 이와 관련된 태자 사망이 발생하였고 토끼에서는 조산 및 유산이 발생하였다. 랫드에서의 분만지연은 사람에 대한 최대권장용량(모체 용량 1mg/kg의 AUC에 근거함)의 0.5배에서 발생하였다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에 대해서는 이용가능한 정보가 제한적이다. 이 약의 임상시험에 참여한 65세 이상의 환자 수는 젊은 환자들과 반응의 차이를 비교할 수 있을 만큼 충분하지 않았다.

고령자에서는 이 약의 전신 노출이 18~45세 환자에 비해 증가하였다. 이러한 사실과 이 약의

안전성과의 관련성에 대해서는 알려진 바 없으며 이 약의 안전성 및 유효성에 대해 고령 환자와 젊은 환자간의 차이가 밝혀진 임상적 경험이 보고된 바 없으므로 고령 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

이 약을 경증에서 중등증(Child Pugh scores 5~8)의 간장애 환자에게 투여한 결과, 이들 환자의 전신 노출은 변하지 않았다. 간장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다.

11. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자를 대상으로 실시한 임상시험은 없으나 37명의 환자 중 사구체여과율(GFR)이 60mL/min 미만인 간신증후군 환자 10명이 이 약을 투여 받은 경험이 있다. 이 약은 신장 배설을 하지 않으므로 신장애 환자에서 전신 노출이 변할 것으로 예상되지 않는다. 신장애 환자에서는 용량조절이 필요하지 않다.

12. 과량투여 시의 처치

과량투여에 대한 이용 가능한 임상적 정보는 없다. 임상시험에서 90mg 용량 투여 시(피하 부위 3곳에 각각 30mg씩 투여) 이상반응 프로파일은 단회로 30mg을 피하 주사했을 때와 유사하였다.

3.2mg/kg 용량(치료 용량의 약 8배)으로 건강한 시험대상자에게 정맥투여 시 일시적 홍반, 가려움 또는 저혈압이 발생하였다. 치료적 중재는 필요하지 않았다.

13. 적응상의 주의

○ 주사 방법

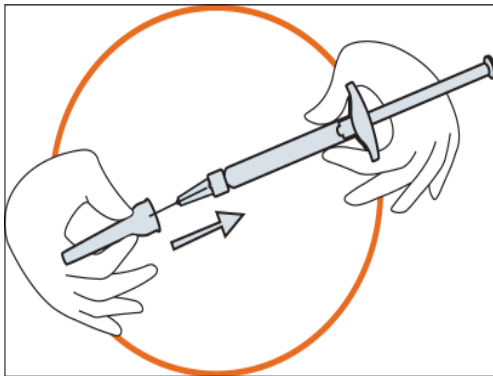
1) 일반적 사항

- 시작 전에 비누와 물로 손을 씻는다.
- 밀봉된 부분을 뒤쪽으로 벗겨 블리스터를 연다.
- 블리스터에서 프리필드시린지를 꺼낸다.
- 마개를 열어 프리필드시린지 끝에서 마개를 제거한다.
- 마개를 연 후 프리필드시린지를 내려놓는다.

2) 시린지 및 주사침 준비

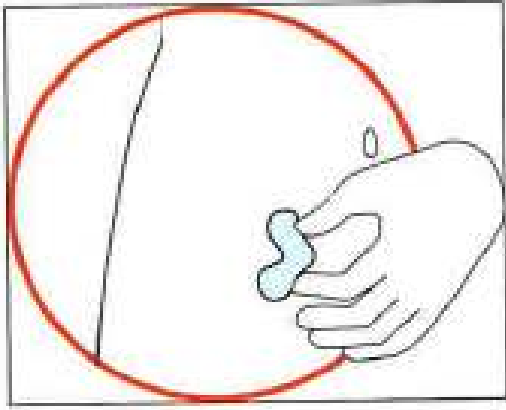


- 블리스터에서 주사침 마개를 제거한다.
- 주사침 마개에서 밀봉된 부분을 제거한다. (주사침은 주사침 마개에 남아 있어야 한다.)



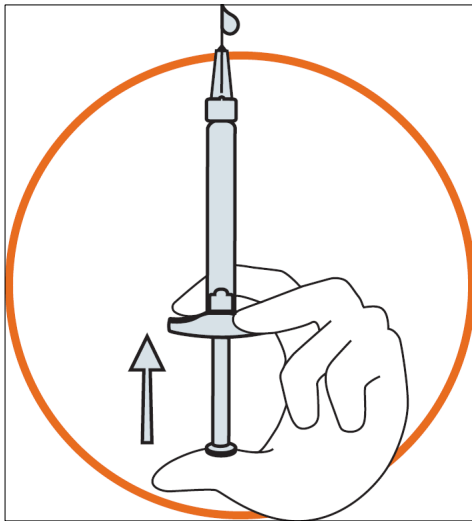
- 시린지를 단단히 잡는다. 무색의 액이 들어 있는 프리필드시린지에 주사침을 주의하여 부착한다.
- 주사침 마개에 고정된 주사침에 프리필드시린지를 돌려서 고정한다.
- 시린지를 잡아 당겨 주사침에서 주사침 마개를 제거한다. 플런저를 당기지 않는다.
- 주사를 위한 시린지가 준비되었다.

3) 주사부위 준비

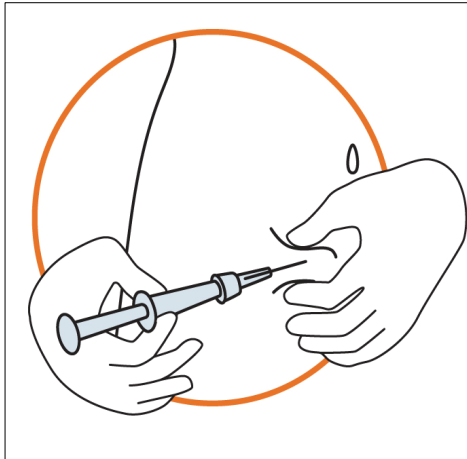


- 주사부위를 선택한다. 주사부위로는 배꼽에서 약 5-10cm (2-4인치)아래의 복부 피부를 잡는다. 이 부위는 흉터에서 5cm (2인치) 이상 떨어져야 한다. 멍들거나 부었거나 통증이 있는 부위를 선택해서는 안 된다.
- 주사부위를 알코올 솜으로 문지르고 건조시킨다.

4) 주사

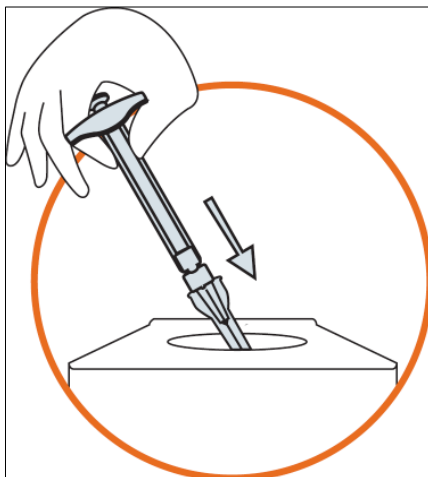


- 한 손의 두 손가락 사이에 시린지를 잡고 플런저 바닥에 엄지 손가락을 놓는다.
- 주사침 끝에 한 방울이 맺힐 때까지 플런저를 눌러 시린지에 기포가 없는지 확인한다.



- 시린지를 피부에 45-90도 각도로 잡는다.
- 한 손으로 시린지를 잡고 다른 한 손의 엄지손가락과 다른 손가락으로 소독한 주사부위의 피부를 부드럽게 잡는다.
- 피부의 접힌 부위를 잡고 시린지를 가져와 빠르게 주사침을 넣는다.
- 모든 액이 피부로 주사되어 시린지에 액이 남아 있지 않을 때까지 손을 떨지 않고 시린지의 플런저를 천천히 누른다.
- 약 30초 동안 투여되도록 천천히 누른다.
- 피부의 접힌 부위를 풀면서 부드럽게 바늘을 뺀다.

5) 주사기 폐기



- 시린지, 주사침, 주사침 마개를 적절히 폐기하지 않으면 다른 사람이 다칠 수 있으므로 지정된 용기에 폐기한다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

- 2) 25℃ 이하로 보관하고 얼리지 않는다.
- 3) 사용기간 내에는 원래의 포장 용기에 보관한다.
- 4) 투여 전 육안으로 관찰하였을 때 액은 투명하고 무색이어야 하며 눈에 보이는 입자가 없어야 한다.
- 5) 이 약의 시린지는 일회용으로만 사용해야 하고 함께 제공된 주사침 이외의 다른 주사침을 사용해서는 안된다.
- 6) 사용하지 않은 제품이나 폐기물은 관련 규정에 따라 적절하게 폐기한다. 끝.

붙임 2. 안전성 유효성 검토요약 - 에스케이케미칼(주), 피라지르프리필드시린지

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가신고심사규정(식품의약품안전처고시) 제5조제2항

[별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 제출자료		자 료 번 호																			
		개발경위	품질	안정성시험				독성시험						약리시험				임상		외국현황	국내유사
				원료		완제		단회	반복	유전독성	생식독성	발암성	기타독성	효력	약리	ADME	상호작용	임상	가교		
				장기 가속	가혹	장기 가속	가혹														
I. 신약																					
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품		○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
회귀의약품		○	해당 없음	○	○	○	○	○	해당 없음				○	해당 없음			○	해당 없음	○	○	
제출자료		○	-			○	○	○	○	-					-			○	-	○	○

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 동 품목은 C1 INH 유전자 돌연변이에 의해 발생하는 C-1 에스테라제 억제제(complement 1 (C1) esterase inhibitor, C1-INH)의 양적 결핍(Type I) 또는 질적 결핍(Type II)에 의해 발생하는 유전성 회귀질환인 ‘유전성 혈관부종(Hereditary Angioedema, HAE)’의 치료제에 해당함. 유전성 혈관부종은 급성 발작의 재발 특성에도 불구하고, 그 동안 치료법이 제한적이었음(유효성 부족, 제한적 사용, 정맥 투여 필요, 이상반응 등). 따라서 쉽고 빠르게 투여할 수 있고 증상이 빠르게 개선되며 발작 기간을 최소화 할 수 있는 새로운 치료법이 요구되어 왔음. 동 품목은 피하 주사제로 자가 투여가 가능해 증상 발생 시 신속하게 투여할 수 있으며 급성 후두부 발작을 포함하여 비후두부 발작(피부, 복부)치료에 효과적이고 기존 대체의약품과 비교하여 안전성 측면에서 성분 유래 감염의 위험성이 거의 없고 과민반응 및 아나필락시스와 관련된 약물유해반응이 발생하지 않고 내약성이 우수한 바, 기존 대체의약품보다 현저히 안전성 또는 유효성이 개선되었음을 입증하였음
- 동 품목은 회귀질환 치료제로서 독성시험자료로 단회투여독성시험과 반복투여독성시험 결과를 제출하였음. 반복투여독성시험 결과, 랫드에서는 일부 신장 독성 증상이 발생하였고 용량 비례적으로 부신의 무게가 증가하였으나 비글견에서는 이와 같은 소견이 나타나지 않은 바, 이는 랫드에서 나타난 특이적인 증상이라고 보여짐. 또한 미성숙한(6개월 미만) 비글견에게 13주 동안 피하에 반복 투여 시 또는 4주 동안 IV로 반복 투여 시 생식계 독성 증상이 발생하였으나 약물 투여를 중단한 이후 장기 무게, 병리학적 소견, 호르몬 수치가 모두 회복되어 가역적인 독성 증상으로 보여짐. 또한 성숙한 비글견에서는 생식기관의 무게 변화가 발생하지 않았으며 미미한 병리학적 변화만 관찰되었음. 따라서 성인에서는 생식기관에 직접적인 영향을 미치지 않을 것으로 예상되며 생식능과 관련된 독성의 가능성은 적어 보임

- 이카티반트 피하 주사 시 약동학적 파라미터는 청소율(CL/F)을 체중으로 보정했을 때 남성과 여성의 값은 유사하였으므로 성별은 약동학적 파라미터의 유의한 영향을 미치는 변수는 아니었음. 따라서 약동학적 파라미터는 성별이 아닌 개인의 체중에 따라 다양한 범위를 보일 것으로 예상되는 바, 성별에 따른 용량 조절은 필요하지 않을 것으로 보여짐. 다만 연령의 경우, 이에 따른 약동학적 파라미터의 차이는 보여지나 임상적으로 유의한 영향을 미치는 정도는 아니었음. 결론적으로 연령이 많을수록 또는 체중이 적을수록 노출이 증가하였으나 이로 인한 안전성 이슈가 없었으며 연령이 어릴수록 또는 체중이 많을수록 노출이 감소함에 따라 유효성이 감소하거나 유효한 기간이 감소하지 않았음. 또한 외국의 시판 후 자료에 따르면 30mg SC 투여에 대한 연령, 성별 또는 체중과 관련된 안전성 및 유효성 이슈가 없었던 바, 신청한 용법용량은 타당하다고 판단됨
- 간장애 환자와 건강한 성인의 약동학적 파라미터를 비교하고자 실시한 약동학 시험(JE049-2001) 결과, 이카티반트를 IV로 투여 시 간장애 환자의 약동학적 파라미터는 건강한 성인과 유사하였으므로 별도의 용량 조절은 필요하지 않음. 간장애 환자(간경화, 간 신장증후군)를 대상으로 실시한 약동학 시험에서 이카티반트를 IV로 투여 시 신장애 환자는 정상인과 약동학적 파라미터가 유사하였음. 또한 이카티반트가 신장 배설을 하지 않는다는 점(모체의 5~6%만 뇨배설됨)을 고려했을 때 신장애 환자에서 별도의 용량 조절은 필요하지 않음
- 건강한 성인에서의 이카티반트 약동학 임상시험결과와 유전성혈관부종 환자에서의 이카티반트 약동학 임상시험 결과를 비교했을 때 파라미터가 유사한 바, 유전성혈관부종 환자는 건강한 성인과 이카티반트 PK 프로파일이 유사하다고 보여짐. 또한 3편의 1상 및 2상 임상시험을 통해 동 품목의 용법용량(이카티반트 30밀리그램을 복부에 1회 피하주사)을 설정하였고 3편의 3상 핵심임상시험에서 성인에게 동 용법용량의 안전성 및 유효성을 입증하였음. 또한 대상 질환이 희귀 질환인 점을 고려할 때 신청한 용량의 타당성은 충분히 입증되었다고 보여짐
- 신청한 효능효과를 입증하는 핵심임상시험 3건이었으며 위약 대조 임상시험에서 이카티반트는 위약 대비 일차 유효성 평가변수의 유의적인 개선을 입증하여 신청한 효능효과의 타당성을 입증하였음. 후두부 발작 시험대상자의 경우, 위약 대조군 없이 대부분이 공개라벨로 이카티반트를 투여받았고 시험대상자 수가 매우 적다는 제한점을 가지나 이카티반트 투여 시 후두부 발작 증상이 완화되었고 피부나 복부에서 발생하는 비후두부 발작과 원인 및 작용기전이 유사한 바, 동 적응증에 대한 효능효과도 입증하였다고 보여짐
- 3건의 핵심임상시험에서 대조시험 단계 또는 공개라벨 연장시험 단계에서 이카티반트를 반복 투여한 시험대상자들에 대한 유효성 평가 변수 결과는 단회 투여한 시험대상자들과 유사하였으며 이를 통해 반복 투여 시에도 유효성 감소가 없음을 입증하였음. 또한 환자들이 이카티반트를 피하로 자가 투여 시 후두부 발작 환자를 포함한 대부분의 환자가 자가 투여를 성공하였고 안전성의 이슈 없이 증상 해소를 보인 바, 신청한 용법용량 중 투여 방법의 타당성을 입증하였다고 보여짐
- 이카티반트 투여 시 건강한 성인 및 유전성혈관부종환자에서 대부분 내약성이 좋았으며 약물로 인한 사망은 없었음. 가장 흔한 약물유해반응은 주사 부위의 반응(통증, 부종, 홍반, 부

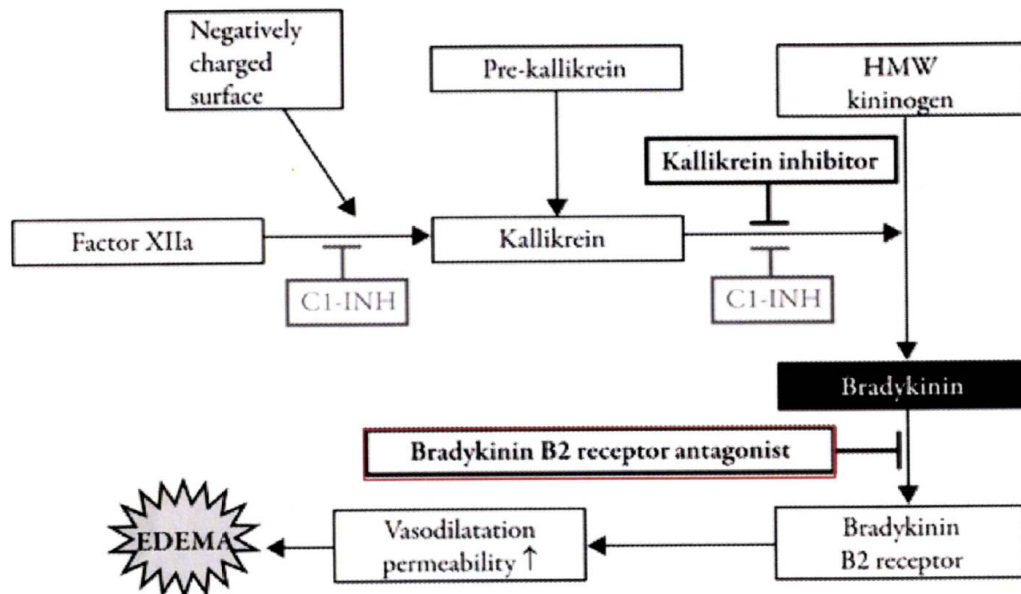
중, 화상, 통증)으로 대부분의 시험대상자에서 나타났으나 이는 4시간 이내 자연 치유된 바, 면역 반응이 아닌 자연적인 불편감으로 보여짐

- 핵심임상시험 결과, 최대 5회의 발작에 대한 이카티반트 반복 치료에서 항-이카티반트 항체가 발생하지 않았고(시험에 참여한 대부분의 시험대상자들은 항-이카티반트 IgG 또는 IgE 항체 양성을 보이지 않았음) 관련 과민반응 현상이 없었음. 따라서 이를 통해 이카티반트가 펩타이드 제제이지만 면역 반응으로 인한 과민 반응의 우려는 없어보임
- 비임상시험에서 미성숙(6개월 미만) 비글견에게 13주 동안 피하에 반복 투여한 결과, 생식계 독성 증상 및 병리학적 소견, 성호르몬 감소 등이 나타났음. 따라서 이카티반트가 생식계에 미칠 수 있는 영향을 우려하여 건강한 성인을 대상으로 이카티반트 30mg을 6시간 간격으로 1일 투여한 결과(총 90mg), 가임 여성 및 남성의 생식 관련 호르몬은 임상적으로 유의한 변화를 보이지 않았으며 남성 정액의 운동성 등에도 영향을 미치지 않았음. 또한 남성 및 여성의 혈중 코티솔 농도에도 영향을 미치지 않았음
- 이카티반트가 QT 간격 연장에 영향을 미치는지 알아보고자 건강한 성인에게 임상시험(HGT-FIR-061)을 실시한 결과, 30 또는 90mg을 단회로 피하 주사 시 QT 간격 연장은 나타나지 않은 바, 동 품목의 1일 최대 투여 용량인 90mg까지 QT 간격 연장에 미치는 영향이 없음을 입증하였음
- 브래디키닌은 심장보호, 항증식, 항비대, 항고혈압 효과를 가지는 조직호르몬으로 급성 심허혈(급성 관동맥 증후군)의 경우 브래디키닌이 빠르게 방출되어 심장보호의 역할을 함. 따라서 이론적으로는 이카티반트 투여 시 심장 보호 기능이 악화될 수 있을 것으로 예상되나 임상시험에서 중요한 심혈관계 안전성 문제는 발생하지 않았음. 그러나 급성 유전성혈관부정환자에게 이카티반트 투여 시 이와 같은 잠재적 위험성을 고려하여 급성 심허혈에 대한 위험인자를 가진 환자에게는 투여를 제한할 필요가 있어 보임
- 따라서 위와 같은 사항에 근거하여 동 품목은 제출한 독성시험자료 및 임상시험자료로 신청한 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의 사항의 타당성을 입증하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 피라지르프리필드시린지(이카티반트아세테이트)
- 개발 배경: 유전성 혈관부종의 급성 발작의 재발 특성에도 불구하고, 급성 발작 치료법은 제한적이며 유효성 부족, 제한적 사용, 정맥 투여 필요, 이상반응 등의 문제를 가짐. 따라서 쉽고 빠르게 투여 되어 증상이 빠르게 개선되고 발작 기간을 최소화 할 수 있는 새로운 치료법이 필요함. 피라지르프리필드시린지는 피하 주사제로 자가 투여가 가능해 증상 발생 시 신속하게 투여할 수 있으며 급성 발작 치료에 효과적이고 우수한 내성을 가짐
- 작용기전: Bradykinin B2 receptor antagonist로 Bradykinin 의 약리학적 작용을 억제



- 투여 방법 : 복부에 피하 주사로 자가 투여함

1.2. 기원 및 개발경위

- C1 INH 유전자 돌연변이에 의해 발생하는 C-1 에스테라제 억제제(complement 1 (C1) esterase inhibitor, C1-INH)의 양적 결핍(Type I) 또는 질적 결핍(Type II)에 의해 발생하는 유전성 희귀질환인 '유전성 혈관부종(Hereditary Angioedema, HAE)'의 치료제를 개발하고자 함

2. 구조결정 물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 단회투여 독성 시험 요약표

Table 5: Single-dose Toxicity Studies with Icatibant

Species	Route	Dose levels (mg/kg)
Mouse	s.c.	483, 614, 767
	i.v.	19.2, 30.7, 48.3, 76.7
Rat	s.c.	1227
	i.v.	12.3, 19.2
	i.v. infusion	0, 4, 20, 100
Dog	i.v.	0.4, 2, 10
	i.v. infusion	15, 30, 60

• 반복투여 독성 시험 요약표

* 랫드 또는 비글견에게 시험약을 피하로 투여한 비임상시험(JE049-0127; JE049-0128; JE049-0116; JE049-0117; JE049-0118)과 랫드 또는 비글견에게 시험약을 IV로 투여한 비임상시험 (JE049-0109, JE049-0122)이 핵심 시험에 해당함

Table 6: Repeated-dose Toxicity Studies with Icatibant

Species	Route	Duration
Rat	s.c.	14 days*
	s.c.	13 weeks*
	i.v.	1 month
	i.v.- s.c.- nasal	1 month*
	inhalation	4 weeks*
	nasal	1 month
	nasal	6 months*
	nasal	6 months
Dog	s.c.	10 days*
	s.c.	4 weeks*
	s.c.	13 weeks*
	s.c.	13 weeks*
	i.v.	7 days
	i.v.	2 weeks*
	i.v.	1 month
	i.v.	4 weeks*
	inhalation	4 weeks*
	nasal	1 month*
	nasal	6 months*

* study includes toxicokinetics

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

시험번호 / 시험의 종류 / GLP/Non-GLP	Species / System / Sex(N)	투여경로/투여범위	투여량/농도
JE049-0101 (GLP)	마우스 NMRKf (1-2 F/group)	SC 단회투여	483, 614, 767 mg/body
JE049-0103	랫드/Wiskf	SC	1227mg/kg

시험번호 / 시험의 종류 / GLP/Non-GLP	Species / System / Sex(N)	투여경로/투여범위	투여량/농도
(GLP)	(1M/1F)	단회투여	

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

시험번호 / 시험의 종류 / GLP/Non-GLP	Species / System / Sex(N)	투여경로/투여범위	투여량/농도
JE049-0127 (GLP)	랫드 SD (5/sex/group) TK (3/sex/group)	SC 14일 동안 매일 투여	0, 1, 10, 50 mg/kg/day
JE049-0128 (GLP)	랫드 SD (20M/group) TK group	SC 14일 동안 매일 투여	0, 1, 10, 50mg/kg/day
JE049-0108 (GLP)	랫드 SD (40/sex/group) TK (16M)	SC 13주 동안 매일 투여	0, 1, 3, 10mg/kg/day
JE049-0115 (non-GLP)	개/비글 (1/sex/group)	SC 3일 또는 10일 동안 매일 투여	10, 25, 75, 100, 150(중량) mg/kg
JE049-0116 (GLP)	개/비글 (5/sex/group)	SC 4주 동안 매주 2회 T.I.D.	0, 3.0, 10mg/kg/day
JE049-0117 (GLP)	개/비글 (4/sex/group) 투여시점에서 7개월령	SC 92일 이상 매일 투여	0, 10, 30, 100/200/120/60mg /kg/day
JE049-0118 (GLP)	개/비글 (5/sex/group)	SC 13주 동안 매일 1회 또는 T.I.D 투여	0, 3.0, 10mg/kg/day 또는 3.3mg/kg/injection
JE049-0159 반복투여 (GLP)	마우스/ CD-1 (10M & 10 F/group)	SC 13주 또는 5주간 투여 (100mg/kg/day)	0, 10, 25, 50, 100 mg/kg/day
JE049-0170 반복투여 (GLP)	마우스/CD-1	SC 13주 동안 주 2회 투여	0, 5.0, 15, 50 mg/kg/day
JE049-0160 반복투여 (GLP)	랫드/Han Wistar (10/sex/group) TK (10/sex/group)	SC 13주 동안 매일 투여	0, 10, 20, 30 mg/kg/day
JE049-0163 반복투여	랫드/Han Wistar (20/sex/group)	SC 26주 동안 매일 투여	0, 3.0, 10, 30 mg/kg/day

시험번호 / 시험의 종류 / GLP/Non-GLP	Species / System / Sex(N)	투여경로/투여범위	투여량/농도
(GLP)	TK (10/sex/group)		(1,5,3mL/kg)
JE049-0172 반복투여-DRF (GLP)	랫드/Han Wistar (10/sex/group)	SC 2주간 매일 투여	0, 6.25, 12.5, 25 mg/kg/day
JE049-0164 반복투여 (GLP)	개/비글 (4/sex/group)	SC 39주간 매일 투여/ 39주간 격주로 T.I.D.투여	0, 1.0, 10

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드를 대상으로 한 반복투여독성 시험 중 일부에서 신장 독성 증상이 발생하였으나 비글 견에서는 신장과 관련된 독성 증상이 나타나지 않은 바, 이는 랫드에서 나타난 특이성이라고 보여지며 사람에서는 신장 독성의 우려는 적어 보임
- 미성숙한(6개월 미만) 비글견에게 13주 동안 피하에 반복 투여 시 또는 4주 동안 IV로 반복 투여 시 생식계 독성 증상이 발생하였으나 약물 투여를 중단한 이후 장기 무게, 병리학 적 소견, 호르몬 수치가 모두 회복되어 가역적인 독성 증상으로 보여짐. 또한 성숙한 비글 견에서는 생식기관의 무게 변화가 발생하지 않았으며 미미한 병리학적 변화만 관찰되었음. 따라서 성인에서는 생식기관에 직접적인 영향을 미치지 않을 것으로 예상되며 생식능과 관련된 독성의 가능성은 적어 보임
- 랫드에게 26주 동안 피하에 반복 투여 시 용량 비례적으로 부신의 무게가 증가하였고 저 용량군과 중간 용량군은 회복기 동안 그 증상이 회복되었고 고용량군은 베이스라인 수준으로 회복되지 못하였음. 그러나 비글견에서 9개월 동안 반복 투여한 시험에서는 부신에 미치는 영향이 발견되지 않은 바, 이는 랫드에서 나타난 특이성이라고 보여지며 사합에서의 부신 독성의 우려는 적어 보임

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

- 임상시험자료로 같음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 허가 시 제출한 자료증명서(TOC) 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 신청한 효능효과를 입증하는 핵심 임상시험은 HGT-FIR-054(FAST-3), JE049-2102D(FAST-2), JE049-2103D(FAST-1)에 해당함

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 요약표

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	결과
2a상	JE049-2102	공개라벨, 다기관, 개 념입증 연구	18~65세 혈관성 부종 환자 15명	· 모든 치료 그룹에서 VAS 기록에 따르면 투여 후 4시간에 이르기까지 상당한 증상 개선이 나타났으며 증상이 거의 완화될 때까지의 시간은 모든 그룹에서 유사하였음 · Icatibant는 모든 치료군에서 평균 1.0~1.5시간의 반감기를 보였고 s.c. 투여 그룹에서 주사 부위를 통해 빠르게 흡수되어 혈장에서 빠르게 제거되었음 · 모든 치료군에서 유전성 혈관부종 환자들은 우수한 내약성을 보였음. SC 투여군에서만 일부 주사부위 반응을 보였고 모두 자연 치유되었음
3상	JE049-2103 D (FAST-1)	무작위배정, 이 중 눈 가 림, 위약대 조, 다기관	*대조시험: 피부 및/또는 복부 부종을 경험한 유전성 혈관부종 성인 환자 56명(피부 발작 27명, 복부 발작 29명), 후두부 증상을 경험한 성인 환자 8명은 공개라벨로 투여 (총 64명) *공개라벨 연장 시험: 총 72명	· 유효성 평가 결과, 1차 평가변수인 증상 완화 발생까지의 시간은 이카티반트에 유리한 임상적 치료 차이를 나타내지만, 통계적 유의성을 나타내지 못하였음 · 공개라벨 연장 기간에서 피부 및 복부 부종 증상 완화 발생까지의 시간은 1.0~2.0시간이었으며 후두부 발작 환자의 경우 대조시험 단계에서는 0.6시간, 공개라벨 연장 시험에서는 0.3시간 ~ 1.2시간이었음 · 안전성 평가 결과, 대조시험단계에서 중대한 이상반응은 발생하지 않았고 약물유해반응으로 주사부위 반응(홍반, 부종, 화상, 통증), 간기능검사 이상, 어지럼증, 비충혈이 각각 1명씩 발생하였으며 후두부 증상 환자에서는 두통이 1건 발생하였음. 임상적으로 유의한 심전도 이상, 실험실 검사 결과, 활력징후 등의 변화는 없었고 이카티반트가 면역원성에 영향을 미치는 근거도 없었음. 공개라벨 연장시험에서 가장 빈번하게 발생한 약물유해반응은 주사부위 통증과 두통이었음.
3상	JE049-2102 D (FAST-2)	무작위 배정, 이 중 눈 가 림, 대조, 평행군 다 기관 시험	*대조시험: 피부 및/또는 복부 부종을 경험한 유전성 혈관부종 성인 환자 74명(피부 발작 47명, 복부 발작 27명), 후두부 증상을 경험한 성인 환자 3명은 공개라벨로 투여 (총 77명) *공개라벨 연장 시험: 총 54명	· 유효성 평가 결과, 1차 평가변수인 증상 완화 발생까지의 시간에 대한 중앙값은 이카티반트에 유리한 통계적 유의성을 보였음 · 공개라벨 연장 기간에서 피부 및 복부 부종 증상 완화 발생까지의 시간은 2.0~2.5시간이었으며 후두부 발작 환자의 경우 대조시험 단계에서는 1.0시간, 공개라벨 연장 시험에서는 0.3시간 ~ 4.0시간이었음 · 안전성 평가 결과, 45명이 주사부위 증상(홍반, 부종, 온감, 화상, 가려움증, 통증)을 경험하였고 임상적으로 유의한 심전도 이상, 실험실 검사 결과, 활력징후 등의 변화는 없었고 이카티반트가 면역원성에 영향을 미치는 근거도 없었음. 공개라벨 연장시험의 안전성 프로파일도 대조시험과 유사하였음

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	결과
3상	HGT-FIR-054 (FAST-3)	무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 시험	*대조시험: 피부 및/또는 복부 부종을 경험한 유전성 혈관부종 성인 환자 88명, 경증~중등증의 후두부 발작 환자는 5명은 무작위 배정되었고 중증의 후두부 발작 환자 5명은 공개라벨로 투여 *공개라벨 연장 시험: 총 82명	·유효성 평가 결과, 3-증상항목 복합 VAS 스코어에 근거한 증상 완화 발생까지의 시간은 위약 치료군 과 비교하여 이카티반트 치료군에 대해 유의하게 보다 짧았고 ($p<0.001$), 일차성 증상 VAS에 근거한 일차성 증상 완화 발생까지의 시간은 위약 치료군과 비교하여 이카티반트 치료군에 대해 유의하게 보다 짧았음($p<0.001$). ·공개라벨 단계 동안 치료를 받은 발작은 435건이었고 이 가운데, 19건의 발작 (4.4%)은 이카티반트 2차 주사를 필요로 하였고 1건 (<1%)은 이카티반트 3차 주사를 필요로 하였음. 이 결과는 이중눈가림 단계에서 이카티반트 치료를 받은 시험대상자들의 구제약물의 경미한 사용과 일치함 ·후두부 발작 환자수가 적어 이카티반트 치료군과 위약 치료군간의 비교는 제한적이지만 이카티반트로 치료받은 후두부 발작에 대한 결과는 이카티반트로 치료받은 비-후두부 발작에 대한 결과와 매우 유사하였고, 복합 VAS 스코어로 평가하였을 때 증상 완화 발생까지의 시간에 대한 중앙값은 2.0시간이었고 일차성 증상 완화 발생까지의 시간에 대한 중앙값은 2.0시간이었음 ·안전성 평가 결과, 약물유해반응으로는 두통, 오심, 소화불량, 설사, ALT 증가, 주사부위 홍반이 발생하였고 중대한 이상반응은 없었음. 또한 활력징후, 실험실적 검사, 심전도에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았음. 최대 5회의 발작에 대한 이카티반트 반복 치료에서 항-이카티반트 항체의 발생이 부재하고 관련 과민반응 현상이 없다는 사실을 통해 입증된 바와 같이, 대체로 면역원성이 없었음. 시험에 참여한 대부분의 피험자들은 항-이카티반트 IgG 또는 IgE 항체 양성을 보이지 않았음
3상	JE049-3101C	공개라벨, 다기관	유전성 혈관부종 성인 환자 151명	·자가 투여 이카티반트는 평가 가능한 참가자의 95.6%에서 증상 해소를 보였으며, 후두부 발작 환자의 증상 해소에도 효과가 있었음 ·대부분의 시험대상자가 성공적으로 자가 투여를 할 수 있었고 이는 만족도 설문지 결과에서도 확인됨 ·가장 흔한 이상반응은 부종의 재발이었으며 이는 자가 투여 환자 22.7%와 병원 치료 환자 27.3%에서 발생하였고 자가 투여환자의 대부분은 경미~ 중등도 수준이었음. 대부분의 자가 투여 환자에서 주사 부위의 반응이 발생하였으나 대부분 6~8시간 이내에 소실되었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

허가 기관	EU	FDA
제품명	Firazyr 30 mg solution for injection in	FIRAZYR

The relevance of this to the safety of Firazyr is unknown (see section 5.2). <u>Hepatic impairment</u> No dose adjustment is required in patients with hepatic impairment. <u>Renal impairment</u> No dose adjustment is required in patients with renal impairment. <u>Paediatric population</u> The safety and efficacy of Firazyr in children aged 0-18 years has not been established. Method of administration Firazyr is intended for subcutaneous administration preferably in the abdominal area. Firazyr may be self-administered or administered by a caregiver only after training in subcutaneous injection technique by a healthcare professional. The decision on initiating self-administration of Firazyr should only be taken by a physician experienced in the diagnosis and treatment of hereditary angioedema (see section 4.4). Each Firazyr syringe is intended for single use only. Firazyr solution for injection should be injected slowly due to the volume to be administered (3 ml).	attack after training under the guidance of a healthcare professional [see Patient Counseling Information (17)].
--	---

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 유전성 혈관 부종의 급성 발작 증상 치료'에 대한 국내 허가 품목으로는 '(주)한독, 베리너 트주500아이유 (주성분: 사람 C1-에스테라제 억제제)'가 유일하나 현재 국내에서 시판되고 있지

없음

품목명	(주)한독, 베리너트주500아이유 (주성분: 사람 C1-에스테라제 억제제)	에스케이케미칼(주), 피라지르프리필드시린지 (주성분: 이카티반트)
투여 방법	투여 전 무균조작법으로 주사용수에 혼합하는 동결건조 분말 제제로 천천히 정맥주사해야 하며 의료 전문가에 의해서만 투여되어야 하고 자가 투여는 불가능함	이 약은 즉시 투여 가능한 프리필드시린지 형태로 복부에 피하 주사로 자가 투여함
용법 용량	간장애 및 신장애 환자에서의 용법 용량이 설정되어 있지 않음	간장애 및 신장애 환자에서의 용법 용량이 설정되어 있음(용량 조절이 필요하지 않음)
안전성	이 약은 사람 혈장으로부터 제조되어 혈액 매개 바이러스 또는 다른 종류의 감염원(이론적으로는 CJD)의 감염 위험을 완전히 배제할 수 없음. 따라서 혈우병 환자 또는 면역기능이 현저히 저하된 환자는 A형 간염 백신 등 적절한 백신 접종 및 정기적인 모니터링이 권장됨	이 약은 화학적으로 합성한 합성 펩타이드로서 사람혈장에서 유래하지 않으므로 감염원의 전파 위험이 전혀 없음
	약물유해반응으로 알레르기 또는 ана필락시스 반응(예, 빈맥, 저혈압 또는 고혈압, 홍조, 두드러기, 호흡곤란, 두통, 현기증, 구역) 이 발생할 수 있으므로 알레르기 반응 경향이 있다고 알려진 환자에서는 예방적으로 항히스타민제와 코르티코스테로이드를 투여해야 하며 알레르기 또는 ана필락시스 반응이 발생하면 즉시 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 시작해야 함	이 약의 임상시험 및 외국의 시판 후조사 결과, 과민반응 또는 ана필락시스 반응과 관련된 약물유해반응은 없었음