0751326

애디노베이트주 ADYNOVATE
(혈액응고인자VIII, 루리옥토코그알파페골(유전자재조합))

전문의약품	분류번호
정맥주사용	339

애디노베이트주 ADYNOVATE
(혈액응고인자VIII, 루리옥토코그알파페골(유전자재조합))

■원료약품 및 분량

분말주사제 1 바이알 중,

유효성분:혈액응고인자VIII, 루리옥토코그알파페골(유전자재조합)(별규)	250, 500, 1000, 1500, 2000IU
(숙주:CHO cell, 발현벡터: pRxPyVIII-1)	
부형제:만니톨(EP)	160mg
부형제:트레할로스이수화물(EP)	40mg
등장화제:염화나트륨(EP)	26.3mg
완충제:히스티딘(EP)	7.8mg
완충제:트로메타민(EP)	6.1mg
안정(화)제:염화칼슘이수화물(EP)	1.2mg
계면활성제:폴리소르베이트80(EP)	0.5mg
항산화제:글루타치온(EP)	0.4mg

■ 첨부용제 1바이알 중,

주사용수(EP)	2mL 또는 5mL

■ 첨부물

비이식형혈관접속용기구, 1회용 알콜솜(이소프로판올), 1회용 반창고, 주사기

■성 상

흰색 내지 미백색의 동결건조 분말이 무색투명한 바이알에 든 주사제로, 첨부용제로 용해 시 입자가 보이지 않는 무색투명의 용액이다.

■효능·효과

이 약은 소아, 청소년 및 성인 혈우병 A 환자(혈액응고 제8인자의 선천성 결핍)에서 다음의 경우에 사용된다.

- 출혈 시 보충요법(on-demand) 및 출혈의 억제
- 수술 전후 관리
- 출혈 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)

이 약은 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용되지 않는다.

■ 용법·용량

용해한 후 정맥 주사용으로만 사용한다.

용량

- 이 약의 바이알 라벨에는 혈액응고 제 8인자(이하 제 8인자)의 실제 역가가 국제단위(IU)로 표시되어 있다. 이 실제 역가는 명목 바이알 역가/함량보다 더 높을 수도 있고, 더 낮을 수도 있다. 1 국제단위는 정상 사람 혈장 1 mL에 함유된 제8인자의 활성에 해당한다.
- 이 약의 용량 및 투여기간은 제 8인자의 결핍정도, 출혈부위 및 출혈정도, 환자의 임상적 상태에 따라 결정된다. 중대하거나 생명을 위협하는 출혈의 경우, 보충요법에 대한 주의 깊은 모니터링이 필요하다.
- 역가는 one-stage 응고 분석법을 사용하여 측정한다. 혈장 내 제 8인자 수준은 one-stage 응고 분석법을 사용하여 임상적으로 모니터링 할 수 있다.
- 이 약의 투여량을 계산하는 방법은 체중 1kg 당 이 약 1 IU가 혈장 내 제 8인자의 수준을 혈장 dL당 2 IU 만큼 증가시킨다는 경험적 연구 결과를 바탕으로 한 것이다. 다음 식을 사용하여 dL 당 IU (또는 정상의 %) 로 표시된 제 8인자 수준의 예상 체내 최고 증가분 및 제 8인자 수준의 원하는 체내 최고 증가분을 얻기 위한 투여량을 추정한다.

$$\begin{array}{c}\text{제 8인자의 예상 증가분}\\ \text{(IU/dL 또는 정상의 \%)}\end{array} = [\text{총 투여량 (IU)/ 체중 (kg)}] \times 2(\text{IU/kg 당 IU/dL})$$

$$\text{투여량 (IU)} = \text{체중 (kg)} \times \begin{array}{c}\text{원하는 제 8인자의 상승 정도}\\ \text{(IU/dL 또는 정상의 \%)}\end{array} \times 0.5(\text{IU/dL 당 IU/kg})$$

- 환자들마다 약동학 (예, 청소율, 반감기, 체내 회복률) 및 임상적 반응이 각기 다르다. 이 약의 투여량과 빈도는 개개 환자의 임상적 반응을 근거로 하여 조정한다.

출혈 시 보충요법(On-demand) 및 출혈의 억제

출혈 시 보충요법 및 출혈의 억제를 위한 이 약의 투여 지침은 아래 표 1과 같다. 혈장 내 제8인자 활성 수준은 제시된 혈장 수준 이상으로 유지되어야 한다 (IU/dL 또는 정상의 %).

표 1. 출혈 시 보충요법 및 출혈 억제를 위한 용량

출혈 유형	혈액응고 제 8인자 목표 수준 (IU/dL 또는 정상의 %)	투여량[a] (IU/kg)	투여 간격 (시간)	투여기간
경미한 출혈 초기 혈관절증, 경증 근육 출혈, 또는 경증 구강출혈	20-40	10-20	12-24	출혈이 해소될 때까지 투여함.
중등도의 출혈 근육 출혈, 구강의 중등도 출혈, 뚜렷한 혈관절증, 외상	30-60	15-30	12-24	출혈이 해소될 때까지 투여함.
중증 출혈 중대한 위장 출혈, 두개 내, 복강 내 또는 흉곽 내 출혈, 중추신경계 출혈, 인두 뒤 또는 복막 뒤 공간 또는 장요근초 내 출혈, 골절, 두부 외상	60-100	30-50	8-24	출혈이 해소될 때까지 투여함.

[a]투여량 (IU/kg) = 원하는 제 8인자의 상승 정도 (IU/dL 또는 정상의 %) x 0.5 (IU/dL 당 IU/kg)

수술 전후 관리

수술 전후 관리를 위한 이 약의 투여 지침은 아래 표 2와 같다. 제8인자 활성도가 목표 범위 혹은 그 이상으로 유지될 수 있도록 한다.

표 2. 수술 전후 관리를 위한 용량

수술 유형	요구되는 제 8인자 수준 (IU/dL 또는 정상의 %)	투여량 (IU/kg)	투여 간격 (시간)	투여기간
소수술 (경미한 출혈) 발치 등	30-60	15-30	수술 전 1 시간 이내에 투여함. 필요 시 24시간 후에 반복 투여함. (12세 미만은 12~24 시간 후에 반복 투여함.)	출혈이 해소될 때까지 필요에 따라 단회 혹은 반복 투여함.
대수술 (중등도의 출혈) 두개 내, 복강 내 또는 개흉 수술, 관절 치환술	80-100 (수술 전후)	40-50	100% 활성에 도달하기 위해 수술 전 1 시간 이내에 투여함. 제 8인자 활성이 목표 범위 내로 유지될 수 있도록 8-24 시간마다 반복 투여함. (12세 미만은 6-24 시간마다 반복 투여함.)	상처가 적절히 치유될 때까지 투여함.

일상적 예방요법

12세 이상의 청소년 및 성인의 경우 체중 1kg 당 40-50 IU를 주 2 회 투여한다.

12세 미만의 소아의 경우 체중 1kg 당 55 IU를 주 2회 투여하도록 하고, 체중 1kg 당 최대 70 IU 까지 투여할 수 있다.

환자의 임상적 반응에 따라 투여량을 조절한다.

■사용상 주의사항

1. 경고

1) 과민반응

이 약 투여 시 과민반응이 발생할 수 있다. 이 약의 모분자인 애드베이트를 비롯하여 다른 재조합 항혈우병 제 8인자 제품에서 아나필락시스를 포함한 알레르기성 과민반응이 보고되었다. 아나필락시스로 진행될 수 있는 과민반응 초기 증상으로 혈관부종, 가슴긴장감, 호흡곤란, 쌕쌕거림, 두드러기, 가려움증이 있을 수 있다. 만약 과민반응이 발생하면 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 해야 한다.

2) 중화항체

이 약 투여 후 제 8인자 중화항체(억제인자)가 생성될 수 있다. 적절한 임상적 관찰과 실험실 검사를 통하여 환자에게서 제 8인자 억제인자가 생성되는지 여부를 정기적으로 모니터링 한다. 만약 혈장 내 제 8인자의 농도가 기대한 수준으로 상승하지 않거나, 예상 용량으로 출혈이 조절되지 않으면, 제 8인자 억제인자 농도를 측정하는 분석을 실시한다.

3) 실험실 검사 모니터링

- 적정한 농도의 제 8인자가 확보되고 유지되고 있는지를 확인하기 위하여, 검증된 one-stage 응고 분석을 실시하여 혈장 내 제 8인자의 활성을 모니터링 한다 (용법 용량 참고).

- 제 8인자 억제인자의 발생 여부를 모니터링 한다. 제 8인자 억제인자의 존재 여부를 판정하기 위해 Bethesda 억제인자 분석을 실시한다. 만약 기대한 혈장 내 제 8인자 활성 수준이 확보되지 않거나, 이 약의 예상 투여량으로 출혈이 조절되지 않을 경우 Bethesda Units (BU)을 사용하여 억제인자의 농도를 확인한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분, 애드베이트(이 약의 모분자), 마우스 또는 햄스터 단백질, 이 약의 첨가제에 아나필락시스 반응의 병력이 있는 환자

3. 약물이상반응

임상시험에서 가장 높은 빈도로 발생한 약물이상반응(대상자의 1% 이상)은 두통과 메스꺼움이었다.

1) 임상시험

임상시험은 매우 다양한 상황에서 진행되기 때문에, 의약품의 임상시험에서 관찰된 약물이상반응의 비율은 다른 의약품의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없고, 실제 임상에서 관찰된 비율을 반영하지 않을 수 있다.

이 약의 안전성은 3건의 완료된 다기관, 전향적, 공개 임상시험과 4건의 진행 중인 임상시험에서 이 약을 최소 한번이라도 투여 받은 대상자로서, 치료 경험이 있는 중증 혈우병 A (제 8인자가 정상의 1% 미만) 환자(PTP) 237명 및 치료 경험이 없는 중증 혈우병 A (제 8인자가 정상의 1% 미만) 환자(PUP) 6명을 대상으로 평가하였다. 각 대상자별 시험 참가기간의 중간값은 401일 (최소-최대: 3일-1034일)이었고, 각 대상자별 이 약 노출기간의 중간값은 111일 (최소-최대: 1-322)이었다. 임상시험 기간 동안 보고된 약물이상반응은 표 1과 같다.

표 1. 이 약에 대하여 보고된 약물이상반응

신체기관 분류	약물이상반응	대상자 수 (%) (N=243)	빈도	
			드물게 (0.1%미만)	때때로 (0.1~5%미만)
소화기계	설사	1 (0.4%)		때때로
	메스꺼움	2 (0.8%)		때때로
면역계	과민증[a]	1 (0.4%)		때때로
신경계	두통	5 (2.1%)		때때로
피부 및 피하조직계	발진	1 (0.4%)		때때로
혈관계	홍조	1 (0.4%)		때때로

[a] 과민증 사례는 중대하지 않은 경증의 일회성 발진이었으며, 기존에 발진이 나타났었던 2세 환자 1명에서 이 약 투여 중 발생하였다.

137명의 대상자를 평가한 임상시험의 연장 시험기간 동안 성인에서 2건의 급성 췌장염이 보고되었으며, 이 중 1건은 촉발 원인이 확인되지 않았다. 이 약의 투여는 지속되었고, 이 두 건 모두 해결되었다.

2) 면역원성

3건의 완료된 임상시험과 4건의 진행 중인 임상시험에서 이 약 사용에 의한 제 8인자 억제인자의 발생 위험을 평가하였다. 임상시험의 대상자는 청소년과 성인 (148명, 이전 노출일: 150일 이상), 소아 [6세 미만 32명(이전 노출일: 50일 이상), 6세 이상 57명(이전 노출일: 150일 이상)] 및 이전에 치료경험이 없는 소아 6명으로 구성되었다. 이 약을 최소 50노출일 동안 투여 받은 191명의 성인 및 소아 환자에서 제 8인자 억제인자의 빈도는 0이었다 (95% CI : 0 – 0.019). 진행 중인 임상시험에서 최소 1회 이 약을 투여 받은, 이전에 치료경험이 없었던 한 명의 대상자(PUP)에서 제 8인자에 대한 중화항체가 발생하였다.

또한 검증된 ELISA 분석법을 사용하여 제 8인자, 페길화된 제 8인자, PEG, CHO 단백질에 결합하는 IgG 및 IgM 항체의 발생을 측정하여 면역원성을 평가하였다. 이 약을 1회 이상 주입 받은 대상자 대다수(238/243명)에서 이러한 항원에 대한 지속적 항체 결합 반응은 발생하지 않았다. 총 28명의 대상자가 이 약에 처음 노출되기 전에 이미 제 8인자(n=3), 페길화된 제 8인자(n=25) 및/또는 PEG(n=3)에 대한 항체를 가지고 있었던 것으로 나타났다. 스크리닝 시점에 검사 결과가 음성이었던 대상자 13명은 1회 또는 2회 연속 시험 방문 시점에 제 8인자(n=6), 페길화된 제 8인자(n=8)에 일시적 항체가 발생하였다. 항체는 일시적이었고, 후속 방문에서 검출되지 않았다. 5명은 시험 종료 시점이나 자료 마감 시점에 결합 항체 검사 결과가 양성으로 나타났다. 이 약에 노출되기 전에 결합 항체가 검출되었거나, 시험기간 동안 일시적으로 발생하였거나, 시험 종료 또는 자료 마감 시점에도 여전히 검출된 결합 항체는 치료 유효성의 손상이나 약동학적 파라미터의 변경과는 관련이 있을 수 없었다. 확보된 자료에 따르면 인과관계를 배제할 수 없는 대상자 1명을 제외하면, 관찰된 이상사례와 결합 항체 간에 인과관계가 없었다. 기존에 CHO 단백질에 대한 항체가 있었거나, 치료로 인해 발생한 대상자는 없었다.

제 8인자에 반응하는 항체의 검출은 분석법의 민감성 및 특이성, 검체의 조작, 검체의 채취 시간, 병용 약물, 기저질환을 포함한 여러 요인에 상당히 의존적이다. 이러한 이유로, 이 약에 대한 항체의 발생률과 다른 제품에 대한 항체의 발생률을 비교하는 것은 잘못 해석될 수 있다.

4. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약을 임부에게 사용했을 때의 약물 관련 위험성을 알려주는 자료는 없다. 이 약으로 동물에 대한 생식독성시험은 수행되지 않았다. 이 약을 임부에게 투여했을 때 태아에게 해를 끼치는 지 또는 이 약을 투여했을 때 생식 능력에 영향을 미치는 지에 대해서는 알려져 있지 않다. 이 약은 명백히 필요한 경우에만 임부에게 투여해야 한다.

2) 이 약이 모유에 존재하는지, 모유 수유를 받는 유아에게 영향을 미치는지 또는 모유 생산에 영향을 미치는지에 관한 정보는 없다. 모유 수유가 유아의 발달 및 건강상에 미치는 유익성은, 이 약에 대한 수유부의 임상적 필요성과 모유 수유를 받는 유아에게 있어서 이 약 또는 수유부의 기저 상태가 초래할 수 있는 잠재적 부작용과 함께 검토되어야 한다.

5. 소아에 대한 투여

일상적 예방요법, 출혈 시 보충요법 또는 수술 전후 관리의 일환으로 이 약을 1회 이상 투여 받은 1세에서 18세 미만의 소아 환자 91 명을 대상으로 안전성 및 유효성 시험이 수행되었다. 12세에서 18세 사이의 청소년 대상자 25명이 성인 및 청소년을 대상으로 한 안전성 및 유효성 시험에 등록되었으며, 12세 미만의 소아 대상자 66명은 소아 임상 시험에 등록되었다. 일상적인 예방요법 및 출혈의 치료에서의 이 약의 안전성과 유효성은 소아, 청소년 및 성인 간에 유사했다 (10. 임상시험 정보 참고).

12세 미만 소아에서의 약물동태학 연구에서는 성인과 비교하였을 때 더 높은 청소율, 짧은 반감기 및 낮은 수준의 제 8 인자 회복을 나타냈다.

12세 미만의 소아에서의 체중 kg 당 청소율은 더 높게 나타났으므로, 이 집단에서는 체중 kg 당 용량 조절 또는 더 잦은 투여가 필요할 수 있다(9. 약동학적 정보참고).

6. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 65세 이상의 대상자가 포함되지 않았다.

7. 적용상의 주의

1) 준비 및 투여 - BAXJECT II 기구 사용 시

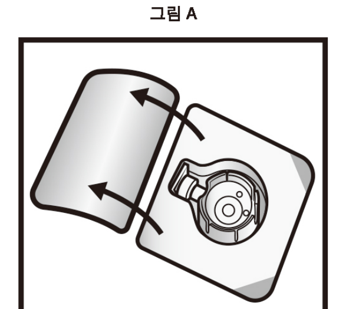
준비

용해 절차가 진행되는 동안 무균 조작(청정 및 무균)하도록 하고, 바닥이 평평한 작업대를 사용한다.

용해

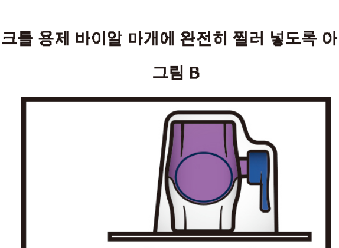
1. 사용하기 전에 동결건조제 바이알과 용제 바이알은 실온이 되도록 한다.
2. 동결건조제 바이알과 용제 바이알의 플라스틱 마개를 제거한다.
3. 알코올솜을 이용하여 고무마개를 닦고, 건조시킨 후 사용한다.
4. BAXJECT II 기구 포장의 윗면 필름을 벗겨내 개봉한다. 이 때 내용물에 손이 닿지 않도록 주의한다 (그림 A). 포장에서 기구를 꺼내지 않는다.

그림 A



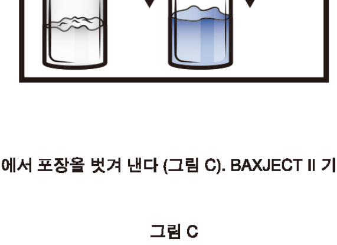
5. 포장 째로 뒤집어 투명한 플라스틱 스파이크를 용제 바이알 마개에 완전히 찔러 넣도록 아래로 똑바로 눌러준다 (그림 B).

그림 B



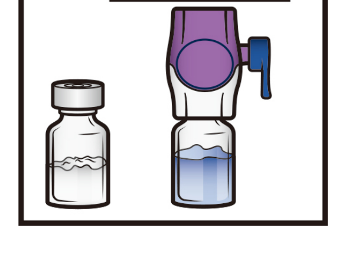
6. BAXJECT II 포장의 가장자리를 잡고 기구에서 포장을 벗겨 낸다 (그림 C). BAXJECT II 기구의 파란색 캡은 제거하지 않는다. 노출된 보라색 플라스틱 스파이크를 만지지 않도록 한다.

그림 C



7. 연결된 기구를 거꾸로 뒤집어 용제 바이알이 위로 올라오도록 한다. 재빨리 보라색 플라스틱 스파이크를 동결건조제 바이알의 마개에 똑바로 눌러 완전히 찔러 넣는다 (그림 D). 진공에 의해 용제가 동결건조제 바이알 속으로 들어가게 된다.

그림 D



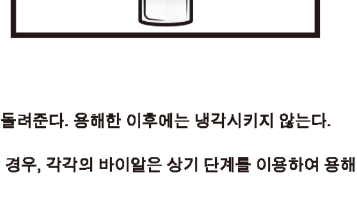
8. 이 약 분말이 완전히 녹을 때까지 부드럽게 돌려준다. 용해한 이후에는 냉각시키지 않는다.
9. 만일 이 약을 한 바이알 이상 투여해야 하는 경우, 각각의 바이알은 상기 단계를 이용하여 용해한다. 동결건조제 바이알과 용제 바이알 용해 시, 매번 다른 BAXJECT II 기구를 사용한다.

투여

- 용액에 이물이나 변색이 있는지 투여 전에 육안 검사로 확인한다. 이 약의 최종 용액은 무색투명하여야 한다. 이물이나 변색이 있는 경우 사용해서는 안 된다.
- 약은 용해 후 3시간 이내에 가급적 빨리 투여하도록 한다.

1. BAXJECT II 기구의 파란색 캡을 제거한다. BAXJECT II 기구에 주사기를 연결시킨다 (그림 E). 루어락 주사기의 사용을 권장한다. 공기가 주입되지 않도록 한다.

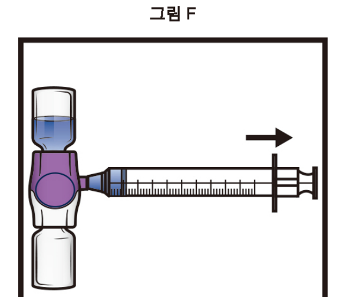
그림 E



0751326

2. 연결된 기구를 거꾸로 뒤집는다 (동결건조제 바이알이 위에 위치). 주사기 밀대를 천천히 뒤로 당겨 이 약 용액을 주사기로 뽑는다 (그림 F).

그림 F



3. 환자가 이 약을 한 바이알 이상 투여 받을 경우, 바이알 여러 개의 내용물을 동일한 주사기에 넣을 수 있다.
4. 주사기를 분리하고, 적합한 주사바늘을 끼운다.
5. 이 약은 5분 이내의 시간에 걸쳐 정맥주사로 투여한다 (최대 주입 속도는 분당 10 mL)

2) 준비 및 투여 - BAXJECT III 기구 사용 시

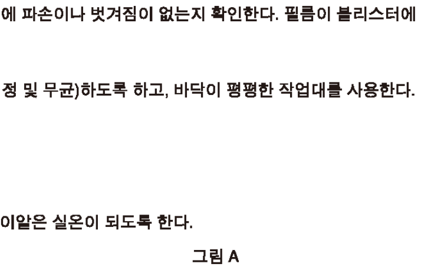
준비

- 동결건조제 바이알이나 용제 바이알을 BAXJECT III 기구에서 꺼내지 않는다.
- 이 약이 담긴 포장을 검사하여 윗면 필름에 파손이나 벗겨짐이 없는지 확인한다. 필름이 블리스터에 완전히 밀봉되어 있지 않은 경우, 사용해서는 안 된다.
- 용해 절차가 진행되는 동안 무균 조작(청정 및 무균)하도록 하고, 바닥이 평평한 작업대를 사용한다.

용해

1. 사용하기 전에 동결건조제 바이알과 용제 바이알은 실온이 되도록 한다.

그림 A

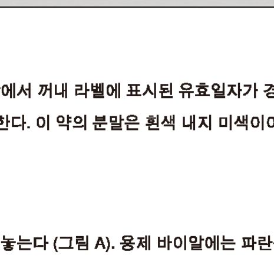


2. 기구 포장의 윗면 필름을 벗겨내 개봉한다. 이 약을 포장에서 꺼내 라벨에 표시된 유효일자가 경과되지는 않았는지, 역가 단위 숫자가 예상과 동일한지 확인한다. 정맥용 의약품은 변색과 이물 여부를 검사해야 한다. 이 약의 분말은 흰색 내지 미색이어야 하고, 용제에는 이물이 없어야 한다. 이 기준에 적합하지 않을 경우, 사용해서는 안 된다.

3. 이 약은 바닥이 평평한 곳에 용제 바이알이 위에 오도록 놓는다 (그림 A). 용제 바이알에는 파란색 줄이 있다. 이후 단계에서 지시가 있을 때까지 파란색 캡을 제거해서는 안 된다.

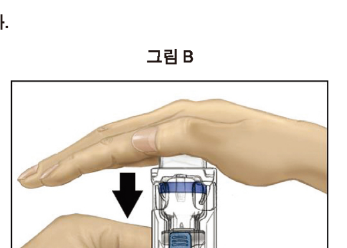
4. 한 손으로는 이 약의 기구부분을 잡고, 다른 한 손으로는 용제가 동결건조제 바이알에 흘러 들어갈 때까지 용제 바이알을 아래로 세게 눌러준다 (그림 B). 용제의 이동이 완료될 때까지 기구를 기울이지 않는다.

그림 B



5. 용제가 전부 이동하였는지 확인한다. 이 약 분말이 완전히 녹을 때까지 살살 돌려준다 (그림 C). 세게 흔들어서는 안 된다. 용해한 이후에는 냉각시키지 않는다.

그림 C



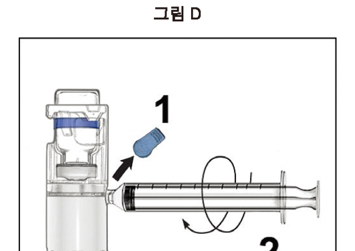
투여

- 용액에 이물이나 변색이 있는지 투여 전에 육안 검사로 확인한다. 이 약의 최종 용액은 무색투명하여야 한다. 이물이나 변색이 있는 경우 사용해서는 안 된다.
- 약은 용해 후 3시간 이내에 가급적 빨리 투여하도록 한다.

0751326

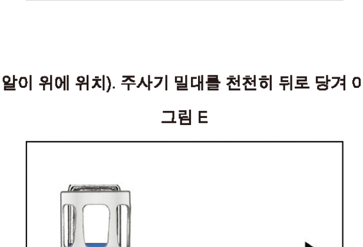
1. 기구의 파란색 캡을 제거한다. 시스템에 주사기를 연결시킨다 (그림 D). 이 약에 공기가 주입되지 않도록 한다.

그림 D



2. 연결된 기구를 거꾸로 뒤집는다(동결건조제 바이알이 위에 위치). 주사기 밀대를 천천히 뒤로 당겨 이 약 용액을 주사기로 뽑는다 (그림 E).

그림 E



3. 주사기를 분리하고, 적합한 주사바늘을 끼운 다음, 지시에 따라 정맥주사 한다. 만일 환자가 BAXJECT III 시스템과 조합된 이 약을 한 개 이상 투여 받거나, 또는 BAXJECT II 시스템과 조합된 이 약과 BAXJECT III 시스템과 조합된 이 약을 투여 받을 경우, 이들 내용물을 동일한 주사기에 넣을 수 있다.

4. 이 약은 5분 이내의 시간에 걸쳐 정맥주사로 투여한다 (최대 주입 속도는 분당 10 mL).

8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 이 약은 분말 형태로 2°C - 8°C에서 보관한다.
- 얼리지 말 것.
- 제품 상자 또는 바이알에 인쇄된 유효기간을 경과한 제품은 사용하지 않는다.
- 바이알은 원래의 박스에 보관하고, 빛에 과도하게 노출되지 않도록 한다.
- 용해한 제품 용액은 냉각시키지 않는다. 용해한 제품 용액은 즉시 사용하고, 사용 후 남은 제품 용액은 폐기한다.

9. 약동학적 정보

1) 이 약의 약동학은 이 약을 예방적 요법으로 투여 받기 전인 26명과 이 약을 6개월 투여 받은 22명을 대상으로 한 다기관, 전향적, 공개 임상시험에서 애드베이트와 비교하여 평가하였다. 두 제품 모두 45 IU/kg 단회투여하였다. 표 2에 나타낸 바와 같이, 약동학적 파라미터는 one-stage 응고분석법에 의해 측정된 혈장 혈액응고 제 8인자 활성도를 근거로 하였고, 연령군(성인 및 청소년) 별로 기재하였다.

이 약과 애드베이트의 회복증가분은 서로 유사하였다. 이 약으로 6개월 예방적 투여를 하고 난 후 측정된 약동학적 파라미터는 초기 파라미터 추정치와 일치하였다.

2) 소아 약동학

표 2에 나타낸 바와 같이, 18세 (intent-to-treat 분석) 미만 대상자 39명에서 산출된 약동학적 파라미터는 2세에서 6세 미만 어린이 14명, 6세에서 12세 미만 어린이 17명 및 12세에서 18세 미만 청소년 8명에 대한 것이다. 12세 미만 어린이에서 이 약의 체중에 근거한 평균 청소율은 성인보다 더 높았고, 평균 반감기는 성인보다 더 낮았다. 12세 미만의 어린이에 대한 용량 조절이 필요할 수 있다.

표 2. 약동학적 파라미터 (산술평균 ± 표준편차)

약동학적 파라미터	소아		성인 및 청소년	
	6세 미만 N=14	6세 – 12세 미만 N=17	12세 – 18세 미만 N=8	18세 이상 N=18
최종 반감기 [h]	11.8 ± 2.43	12.4 ± 1.67	13.43 ± 4.05	14.69 ± 3.79
평균체류시간 [h]	17.0 ± 3.51	17.8 ± 2.40	17.96 ± 5.49	20.27 ± 5.23
청소율 [mL/(kg・h)]	3.53 ± 1.29	3.11 ± 0.76	3.87 ± 3.31 (2.73 ± 0.93)[b]	2.27 ± 0.84
회복증가분 [(IU/dL)/(IU/kg)]	해당없음[a] (1.88 ± 0.49)	해당없음[a] (1.93 ± 0.48)	2.12 ± 0.60	2.66 ± 0.68
AUC0-Inf [IU・h/dL]	1950 ± 758	2010 ± 493	1642 ± 752	2264 ± 729
Vss [dL/kg]	0.97 ± 0.23	1.59 ± 0.34	0.56 ± 0.18	0.43 ± 0.11
Cmax[IU/dL]	해당없음[a] (115 ± 30)	해당없음[a] (115 ± 33)	95 ± 25	122 ± 29
Tmax[h]	-	-	0.26 ± 0.10	0.46 ± 0.29

약어

AUC: 혈중농도-시간곡선하면적

Vss: 체중이 보정된 정상상태의 분포용적

Cmax: 최고 혈중농도

Tmax:최고 혈중농도 도달시간

a 어린이의 경우 회복증가분 및 Cmax가 개별 약동학에 의해 측정되었으므로, 해당 없음. 개별 약동학에 의해 측정된 결과는 괄호 안에 포함되어 있다.

b 소실 추정값이 11.8 mL/(kg・h)인 대상자 1명을 포함하지 않고 계산한 평균 및 표준편차 추정치임. 전체 대상자를 포함한 중간값은 2.78 mL/(kg・h) 이다.

10. 임상시험 정보

1) 출혈 시 보충요법 및 출혈의 억제 임상시험

치료 경험이 있는 중증 혈우병 A 환자 총 137명을 대상으로 한 다기관, 공개의 2/3상 임상시험으로 출혈의 예방 및 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

임상시험 계획서에 기재된 투여요건에 따라 이 약을 투여 받은 계획서 순응군(Per-Protocol 군)에서 이 약으로 치료받은 출혈은 총 518건이었다. 이 중 17명에게 나타난 361건의 출혈은 출혈 시 보충요법 군에서 발생하였고, 61명에게 나타난 157건은 예방요법 군에서 발생하였다. 계획서 순응군에서 전체 출혈 치료에 필요한 주입건당 용량의 중간값은 체중 1kg 당 29IU (Q1: 20.0IU; Q3: 39.2IU)였다. 계획서 순응군에서 경증, 중등도, 중증/중대한 출혈 치료에 필요한 주입 건 당 용량의 중간값은 각각 25.5IU/kg (Q1: 16.9IU/kg; Q3: 37.6IU/kg), 30.9IU/kg (Q1: 23.0IU/kg; Q3: 43.1IU/kg), 36.4IU/kg (Q1: 29.0IU/kg; Q3: 44.5IU/kg)였다.

치료받은 시험대상자에게 발생한 총 591건의 출혈이 이 약으로 치료받았으며, 이는 일상적 예방요법이나 출혈 시 보충요법에 배정되어 해당 제품을 1회 이상 투여 받은 안전성 분석군과 동일하게 나타났다. 이중 17명에게 나타난 361건의 출혈은 출혈 시 보충요법 군에서 발생하였고, 75명에게 나타난 230건의 출혈은 일상적 예방요법 군에서 발생하였다. 출혈 억제 유효성은 표 3에 요약되어 있다.

표 3. 출혈 억제 유효성에 대한 요약 (치료받은 시험대상자)

출혈의 원인		전체	관절	비-관절
치료한 출혈건수		591	455	136
출혈 치료에 사용된 주입횟수	1회 주입	85.4%	85.9%	83.8%
	2회 주입	10.8%	10.8%	11.0%
	전체 (1회 내지 2회 주입)	96.2%	96.7%	94.8%
출혈 치료 성공률*	'매우 우수' 내지 '우수'	95.3%	95.8%	93.4%

* '매우 우수(Excellent)'는 완전한 통증 완화 및 출혈의 객관적 징후의 중지를 의미함.

'우수(Good)'은 뚜렷한 통증 완화 및/또는 출혈 징후의 개선을 의미함.

'보통(Fair)'은 1회 주입 후 통증 완화 가능성 및/또는 통증의 경미한 완화 및 출혈 징후의 경미한 개선을 의미함. 완전한 해결을 위해 1회 이상의 추가 주입이 요구된다.

'효과없음(None)'은 개선이 없거나 상태의 악화를 의미함.

2) 일상적 예방요법 임상시험

치료 경험이 있는 중증 혈우병 A 환자 총 159명을 대상으로 한 다기관, 공개의 2/3상 임상시험으로 출혈의 예방 및 치료에 대한 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 이 임상시험에서 주 2회 예방 투여요법의 유효성을 출혈 시 보충요법과 비교하고, 출혈 치료 시 지혈 유효성을 측정하였다. 치료 경험이 있는 남성 중증 혈우병 A 환자(PTP, 12세에서 65세) 총 137명에게 이 약을 1회 이상 주입하였다. 137명 중에서 25명은 청소년(12세에서 18세 미만)이었다.

대상자 중 120명은 주 2회 예방적 투여로 이 약을 체중 1kg 당 40-50 IU의 용량을 투여 받았고, 17명은 출혈 시 보충요법으로 이 약을 체중 1kg 당 10-60 IU의 용량을 투여 받았다. 예방요법의 주입 건당 평균 용량은 체중 1kg 당 44.4(표준편차: 3.9) IU였고, 투여간격의 중간값은 3.6일이었다. 등록 전에 예방적 투여를 받은 경험이 있는 대상자 98명 중 91명(93%)은 임상시험에서 일상적 예방요법을 받는 동안 투여 빈도가 감소하였으며, 감소의 중간값은 33.7%였다(투여간격이 거의 하루 더 늘어남.). 예방요법을 받는 대상자 120명 중 118명 (98%)은 용량 조절 없이 시작할 때의 권고 요법을 그대로 유지하였고, 2명은 표적 관절 출혈 때문에 예방요법 기간 동안 용량을 60 IU/kg까지 증량하였다.

치료받은 시험대상자 총 120명은 일상적 예방요법 군에서 주 2회 요법으로 이 약을 투여 받았고, 추가 17명은 출혈 시 보충요법 군에서 출혈이 발생했을 때 치료를 받았다. 치료받은 시험대상자에서 연간 출혈률의 중간값(평균)은 출혈 시 보충요법 군이

41.5(40.8)인데 비해, 주 2회 예방요법을 받는 동안은 1.9(4.7)였다 (표 4). 계획서 순응군에서 연간 출혈률의 중간값(평균)은 출혈 시 보충요법 군이 41.5(40.8)인데 비해, 주 2회 예방 요법을 받는 동안은 1.9(3.7)였다. 음이항 모형을 사용하여 연간 출혈률을 추산했을 때, 예방요법 군의 대상자가 출혈 시 보충요법 군의 대상자에 비해 연간 출혈률이 유의하게 감소하였다(p<0.0001).

표 4. 12세 이상에서 치료요법에 따른 연간 출혈률 (치료받은 시험대상자)

출혈의 원인	출혈 시 보충요법		일상적 예방요법	
	중간값	평균 (표준편차)	중간값	평균 (표준편차)
전체	41.5	40.8 (16.3)	1.9	4.7 (8.6)
관절	38.1	34.7 (15.1)	0.0	2.9 (8.0)
비-관절	3.7	6.1 (6.7)	0.0	1.8 (3.0)
자발적 출혈	21.6	26.0 (19.6)	0.0	2.9 (7.1)
외상성	9.3	14.9 (15.3)	0.0	1.8 (3.1)

치료받은 시험대상자 중 일상적 예방요법 군에서 이 약을 투여받은 12세에서 18세 미만의 청소년 23명의 연간 출혈률 중간값(평균)은 2.1(5.2)인데 비해, 18세 이상 97명의 연간 출혈률 중간값(평균)은 1.9(4.6)였다. 연령, 표적 관절의 유무, 임상시험 전 투여요법을 포함하여 조사된 베이스라인 하위집단에 상관없이 두 투여군 간 연간 출혈률이 감소한 것으로 관찰되었다. 예방요법 기간 동안 발생한 출혈의 대부분 (95%)은 경증/중등도였다. 예방요법 군에서는 120명 중 45명(38%)이 출혈을 경험하지 않았고, 120명 중 68명(57%)이 관절 출혈을 경험하지 않았다. 투여요법을 준수한 대상자(계획서 순응군) 101명 중 40명(40%)이 출혈이 없었다. 출혈 시 보충요법 군의 대상자는 모두 관절 출혈을 비롯한 출혈을 경험하였다.

3) 12세 미만 소아 대상자를 대상으로 한 일상적 예방요법 임상시험

치료 경험이 있는 소아 중증 혈우병 A환자(PTP) 총 73명을 대상으로 한 전향적, 비대조, 다기관 3상 임상시험으로 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였으며, 이 중 66명은 별도의 소아 임상시험에서 이 약을 투여 받았다(6세 미만 32명, 6세에서 12세 미만 34명). 예방적 요법은 40-60 IU/kg의 이 약을 주 2회 투여하는 것으로, 평균 투여량은 51.1 IU/kg(표준편차: 5.5)이었다. 투여 받은 시험대상자 66명에 대한 전체 연간 출혈률의 중간값은 2.0 (평균: 3.61)이었고, 자발적 및 관절 출혈에 대한 연간 출혈률의 중간값은 둘 다 0(각각 평균 1.18과 1.12)이었다. 예방요법을 받은 66명 중에서 25명(38%)은 출혈이 없었고, 44명(67%)은 자연 출혈이 없었으며, 48명(73%)은 관절 출혈이 없었다.

소아 임상시험 기간 동안 관찰된 출혈 70건 중 82.9%가 1회 주입으로 억제가 되었고, 91.4%는 1회 내지 2회 주입으로 억제가 되었다. 출혈의 억제는 출혈 70건 중 63건 (90%)이 '매우 우수' 내지 '우수' 로 평가되었다.

4) 수술 전후 관리 임상시험

치료 경험이 있는 중증 혈우병 A 환자 총 26명을 대상으로 한 다기관, 공개의 3상 임상시험으로 수술 또는 기타 침습수술 시, 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

21 명의 혈우병 A 환자에 대해서 21 건의 대수술 시와 5 건의 소수술 시에 이 약을 투약하였고, 수술 이전 기간에는 주요 수술의 경우 환자의 PK 파라미터, 경미한 수술의 경우 IR, 계획된 수술에 필요한 FVIII 목표 수준에 근거하여 개인별로 적절하게 조절하되, 일반적으로 주요 수술은 정상의 80-100%까지, 경미한 수술은 정상의 30-60%까지 FVIII의 혈장 농도가 상승하도록 투여량을 조정하였다. 수술 중 및 수술 후 기간 동안에는 수행된 수술의 종류 및 지혈 어려움의 강도에 따라 결정하되 주요 수술의 경우 수술 후, 주입 전 FVIII 수준은 수술 후 첫 72시간 동안 정상의 80% 이상, 수술 후 4-7일차에는 50% 이상이어야 하고, 8일차부터 퇴원 시까지 FVIII 수준은 30% 이상으로 유지하도록 하였다. 경미의 수술의 경우, 수술 후, 주입 전 FVIII 수준은 시험조사자에 의해 필요하다고 판단된 대로 첫 24시간 이상 동안 정상의 30-60%로 유지되도록 하였다. 이 약의 투여는 치유가 될 때까지 지속되어야 하고, 투여 권고사항의 지침을 따르도록 하였다.

24건의 수술(주요 수술 21건, 경미한 수술 3건)에서의 이 약의 투약 결과, 글로벌 지혈 유효성평가(GHEA)는 모두 우수(exellent)로 평가 받아 비혈우병인이 동일한 유형의 대수술 시 예상되는 출혈양과 비교동등한 수준의 출혈을 보였다.

5) 가교자료

한국인을 포함한 다국가 3상 임상시험에서 한국인과 비-한국인 피험자간에 동일한 계획서에 따라 동일한 용량기준을 적용하였으며, 안전성 및 유효성 결과 측면에서 다음과 같은 유사함을 보여주었다. 한국인 모집단에서 45±5 IU/kg (N=9) 의 용량으로 일주일에 두 번의 예방요법으로 투여한 피험자의 33.3.%는 출혈 에피소드를 경험하지 않았다. 출혈이 없는 피험자의 비율은 비-한국인 피험자의 비율 (37.8%)과 유사하였다. 일주일에 두 번, 이 약을 예방요법으로 투여하는 동안 한국인과 비-한국인 피험자간의ABRs결과값을 비교하였을 때 각각 평균값은 (95% 신뢰구간) 3.2 [1.5;7.1] 및 4.4 [3.4;5.6] 이었다. 스크리닝 시 한국인 모집단에서 비-한국인 비해 관절증 비율이 더 높았음에도 불구하고, 더 낮은 ABRs 결과를 보였다(Joint 및 Arthrophathy비: 한국인 77.8%, 88.9% / 비 –한국인64.3%, 57.1%).한국인 모집단에서의 출혈치료는 총 7명의 피험자에서 나타난 47 treated bleeding 에피소드에 대해 excellent or good 으로 평가되었고 모든 출혈 에피소드는 한번의 투여 후 해결되었다. 3명의 한국인 피험자에서 나타난 모든 9개의 이상반응은 serious 하지 않았고 치료약과 관련이 없었다.

11. 약리작용

1) 이 약은 재조합 항혈우병인자(제품명: 애드베이트주)의 페길화한 약으로 이 약은 효과적인 지혈이 필요한 선천성 혈우병 A 환자에게 결손된 혈액응고 제 8인자를 일시적으로 보충해 주는 약이다. 이 약은 제 8인자 제거 수용체 (LRP1)에 대한 결합을 감소시키는 모분자인 애드베이트를 페길화함으로써 최종 반감기를 연장시킨다.

2) 혈우병 A는 혈액응고 제 8인자의 결핍된 질환이며, 이 질환에 의해서 활성화부분트롬보플라스틴시간 (aPTT)에 의해 측정된 환자의 혈액 응고시간이 길어지게 된다. 이 약을 투여하면 유효 투여기간 동안 aPTT가 정상화된다. 이 약의 투여는 제 8인자의 혈장 농도를 증가시키고, 혈우병 A 환자의 응고 결함을 일시적으로 치료할 수 있다.

12. 비임상 정보

1) 안전성약리시험

토끼 및 cynomolgus 원숭이를 대상으로 한 2건의 GLP-준수 in vivo 연구에서 이 약의 혈전형성 가능성 및 체온, 심혈관, 호흡기 파라미터에 미치는 영향을 조사하였다. Wessler et al.에 의해 개발된 토끼 울혈 모형(rabbit stasis model)에서 이 약 900 IU FVIII/kg BW의 명목 용량을 투여하여 최대 예상 임상용량인 100 IU FVIII/kg에 대해 큰 안전역(safety margin) (9배)을 확보할 수 있도록 하였다. 이 약 정맥 투여 후 혈전형성 가능성에 대한 증거가 없었다.

통합 전파원격측정시스템 (ITS)을 사용하여 의식이 있고, 구속되지 않은 상태의 cynomolgus 원숭이에 대해 체온, 심혈관, 호흡기 파라미터를 48시간 동안 지속적으로 모니터링하였으며, 투여 24시간 전에 시작하여 투여 후 24시간에 종료하였다. 이 약을 단회 정맥투여로 진행(150 또는 600 IU FVIII/kg)하였을 때, 투여된 두 용량 모두에서 임상 부작용, 심혈관계 또는 호흡기계 부작용을 일으키지 않았다.

2) 반복투여독성시험

이 약 350 또는 700 IU FVIII/kg를 29 일간 격일로 (15회 투여) 랫드에 정맥 투여한 다음, 2 주의 회복기간을 가졌다. 1일차와 29일차에 독성동태 코호트로부터 일련의 혈액 검체를 채취하여 전신 독성동태 프로파일을 확인하였다.

최대 700 IU FVIII/kg의 고용량까지 약물-관련 임상 증상 및 체중, 사료 섭취량, 검안경검사, 임상병리검사, 소변검사, 정액검사 또는 장기 중량의 변화가 없었다. PEG에 의해 발생할 가능성이 있는 공포형성을 확인하기 위해 뇌와 척수에 대한 특별 재평가가 수행되었지만 투여받은 동물의 뇌나 척수에서 병리조직학적 변화를 나타내는 어떠한 소견도 보고되지 않았고, 이들 장기에 공포형성이 없는 것을 확인할 수 있었다. 29일차에 FVIII 활성 및 FVIII-결합 PEG의 검출 수준이 낮은 것은 중화항체의 존재와 상관관계가 있었다. 랫드에서 이 약의 NOAEL은 29 일간 격일로 15회 주사한 700 IU FVIII/kg이었다.

cynomolgus 원숭이를 대상으로 실시한 반복투여 독성시험에서 수컷 2마리와 암컷 2마리에게 총 26일 동안 5일마다 1회씩(총 6회 적용) 700 IU FVIII/kg를 정맥주사로 투여하였다. 추가로 수컷 1마리와 암컷 1마리에게 완충액을 투여하였다. 반복투여 동안 임상 징후, 혈액검사 및 임상화학검사, 체중 측정, 장기 중량 , 항체 형성의 징후가 없었고, 실험기간 내내 사망이나 시험 품목 또는 참조 품목 관련 체중 변화도 없었다. 용량 증량 단계 및 반복투여 단계 동안 aPTT가 단축되었고, thrombin-antithrombin 복합체와 D-dimer가 증가하였는데, 이것은 약리학적 특성이고, 이 약과 관련이 있는 것으로 간주되었다. 반복투여 단계 동안 aPTT가 연장되었으며, 이는 항-FVIII 중화항체 형성과 관련이 있을 가능성이 있었다.

이 약을 투여받은 반복투여 단계의 모든 동물에서 human FVIII 및 페길화된 human FVIII에 특이성을 가진 항체가 발생하였다. 또한, 4마리 중 3마리에서 PEG에 대한 항체가 발생하였다. 완충대조액을 투여받은 동물에서는 human FVIII, 페길화된 human FVIII 또는 PEG에 특이성을 가진 항체가 발생하지 않았다. 이 약을 투여받은 4마리 중 2마리에서 human FVIII 활성에 대한 중화항체가 발생하였고, 4마리 중 3마리에서 페길화된 human FVIII 활성에 대한 중화항체가 발생하였다. 다른 모든 동물은 항체 역가가 정량한계보다 낮았다. 이 약에 대한 항체의 형성은 cynomolgus 원숭이에게 이종 사람 단백질을 반복 적용하면 발생할 것으로 예상된 면역반응으로, 다른 비-페길화 FVIII 제품에서도 잘 알려진 사항이다. 항-PEG 항체 형성으로 인한 이상반응은 발생하지 않았다. 결론적으로, 이 약은 NOAEL인 700 IU FVIII/kg의 반복투여에서 내약성이 우수하였다.

cynomolgus 원숭이 대상 반복투여 독성시험에서 이 약을 150, 350 또는 700 IU FVIII/kg 용량 수준으로 4 주 기간 동안 5일마다 (총 6회 적용) 동물에게 정맥 투여하였다. 모든 용량 수준에서 실험기간 내내 독성의 징후나 사망이 없었다. 이 약을 투여받은 모든 동물에서 투여 마지막 주 동안 적혈구 파라미터 (RBC, HGB, HCT)의 감소와 같은 경미한 소견뿐만 아니라, 토혈 (중간용량 투여군 1마리, 고용량 투여군 2마리) 또는 혈종 (저용량 투여군 1마리, 중간용량 투여군 1마리, 고용량 투여군 1마리)과 함께 망상적혈구수치의 증가, aPTT의 연장이 나타났다. 이러한 관찰사항은 cynomolgus 원숭이 FVIII 활성의 부분적 감소를 초래했을 가능성이 상당한 내인성 FVIII 에 대한 교차-반응성 항-FVIII 중화항체의 형성에 의해 발생했을 수 있었다. 회복단계의 12일차까지 aPTT의 부분적 회복이 나타났다. 이 약의 영향 때문에 나타난 육안 및 현미경적 소견은 없었다. 뇌와 척수에 대한 특별 병리조직학적 재-검사 결과, 이들 장기에 공포형성이 없는 것으로 확인되었다.

이 약을 투여 받은 모든 동물에서 human FVIII, 페길화된 human FVIII, PEG에 특이성을 가진 투여-관련 결합 항체가 발생하였다. 이 약 투여군 30마리 중 28마리에서 31일차에 측정했을 때, human FVIII에 대한 결합 및 중화항체가 발생하였다. 투여 전 검체에서는 중화항체가 발견되지 않았다. 결합 및 중화항체의 형성은 이 약를 6회 투여 받은 동물의 대부분에서 TK 분석 기간 동안 관찰된 통계적으로 유의한 노출의 감소에도 반영되었다. 29일차의 FVIII 활성 및 FVIII-결합 PEG 수준은 1일차에 비해 감소하였는데, 이는 이 약에 대한 중화항체의 존재와 아주 상관관계가 높았다.

이 약에 대한 항체의 형성은 cynomolgus 원숭이에게 이종 사람 단백질을 반복하여 적용하면 발생할 것으로 예상된 면역반응으로, 비-페길화된 FVIII 제품에서도 잘 알려져 있다. 항-PEG 항체의 형성이 이상반응을 일으키지 않았다. 따라서, 이 연구에서 NOAEL은 고용량인 700 IU FVIII/kg였다.

3) 기타

이 약의 발암가능성을 평가하기 위한 장기간 동물실험은 수행되지 않았으며, 이 약이 유전독성이나 수태능에 미치는 영향을 판정하기 위한 연구는 수행되지 않았다.

■포장 단위 : 1바이알/상자(바이알(250IU)), 1바이알/상자(바이알(500IU)), 1바이알/상자(바이알(1000IU)), 1바이알/상자(바이알(1500IU)), 1바이알/상자(바이알(2000IU))

■저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2-8℃) 보관, 사용기한 내에서 3개월 동안은 실온(1-30℃) 보관 가능(동 보관 후 다시 냉장 보관하지 말 것)

■제조자

일부공정위탁제조

Baxalta US Inc. 1700 Rancho Conejo Road, Thousand Oaks, CA 91320 (미국)

Baxalta Manufacturing Sarl, Route de Pierre-a-Bot 111, 2000 Neuchatel(스위스)

Baxalta Belgium Manufacturing S.A. Boulevard Rene Branquart 80, 7860 Lessines(벨기에)

Baxalta US Inc. 1455 Lawrence Drive Thousand Oaks, California, 91320(미국)

Siegfried Hameln GmbH, Langes Feld 13, D-31789(독일)

■제조의뢰자

Baxalta US Inc. 300 Shire way Lexington, MA 02421

■수입자

한국다케다제약(주), 서울특별시 송파구 올림픽로 300 롯데월드타워 37층

■사용기한이 경과되었거나, 변질, 부패, 오염되었거나 손상된 의약품은 구입처 및 의약품 판매업자를 통해 교환 받을 수 있습니다.

■본의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.

■이 첨부 문서 작성일자 2020년 7월 28일 이후에 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품 통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.

■소비자상담원 또는 제품문의 전화 : 080-908-0971

■부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원 (전화 : 1644-6223)