



아이델비온주[알부트레페노나코그알파(혈액응고...

기본정보

제품명

성상

업체명

위탁제조업체

전문/일반

허가일

품목기준코드

표준코드

아이델비온주[알부트레페노나코그알파(혈액응고인자IX-알부민융합단백(rIX-FP), 유전자재조합)]

이 약은 흰색 또는 연노란색의 동결건조 분말이 무색투명한 바이알에 든 제로, 무색투명한 첨부용제로 용해 시 부유 입자가 보이지 않는 무색투명한 노란색의 용액이다.

씨에스엘코리아(유)

전문의약품

2020-03-05

202001556

8800572000307, 8800597000207, 8800597000214, 8800597000221, 8800597000238, 8800597000245

원료약품 및 분량

1바이알() 중-

순번	성분명	분량	단위	규격	성분정보	비교
1	알부트레페노나코그 알파 (혈액응고인자IX-알부민 융합단백(rIX-FP), 유전자 재조합)	250.0	아이.유	별규		숙주 : CHO(Chinese Hamster Ovary) K1SV, 발현벡터 : pEE12.4, pEE6.4

첨가제 : 만니톨,폴리소르베이트 80,염산,시트르산나트륨수화물,백당

1바이알() 중-

순번	성분명	분량	단위	규격	성분정보	비교
----	-----	----	----	----	------	----

순번	성분명	분량	단위	규격	성분정보	비교
1	알부트레페노나코그 알파 (혈액응고인자IX-알부민 융합단백(rIX-FP), 유전자 재조합)	500.0	아이.유	별규		숙주 : CHO(Chinese Hamster Ovary) K1SV, 발현벡터 : pEE12.4, pEE6.4

첨가제 : 시트르산나트륨수화물,백당,폴리소르베이트 80,염산,만니톨

1바이알() 중-

순번	성분명	분량	단위	규격	성분정보	비교
1	알부트레페노나코그 알파 (혈액응고인자IX-알부민 융합단백(rIX-FP), 유전자 재조합)	1000.0	아이.유	별규		숙주 : CHO(Chinese Hamster Ovary) K1SV, 발현벡터 : pEE12.4, pEE6.4

첨가제 : 백당,염산,시트르산나트륨수화물,만니톨,폴리소르베이트 80

1바이알() 중-

순번	성분명	분량	단위	규격	성분정보	비교
1	알부트레페노나코그 알파 (혈액응고인자IX-알부민 융합단백(rIX-FP), 유전자 재조합)	2000.0	아이.유	별규		숙주 : CHO(Chinese Hamster Ovary) K1SV, 발현벡터 : pEE12.4, pEE6.4

첨가제 : 만니톨,시트르산나트륨수화물,백당,염산,폴리소르베이트 80

첨부용제 바이알

첨가제 : 멸균주사용수,멸균주사용수

첨부물

첨가제 : 주사기,비이식형혈관접속용기구,수동식의약품혼합용기구

효능효과

- PDF다운로드
- XML다운로드
- HTML다운로드

변경이력

B형 혈우병 (혈액응고 제 9인자의 선천성 결핍) 환자에서

- 출혈의 억제 및 예방
 - 수술 전·후 관리(외과적 수술 시 출혈억제 및 예방)
 - 출혈의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법
- 이 약은 혈우병 B환자의 면역관용유도에 사용하지 않는다.

용법용량

PDF다운로드

XML다운로드

HTML다운로드

변경이력

이 약은 B형 혈우병에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 투여하여야 한다.

B형 혈우병 환자의 출혈 치료 및 출혈 예방을 위한 가정 치료의 결정은 적절한 훈련을 제공하고 약의 사용을 주기적으로 평가 가능한 의사에 의해 이루어져야 한다.

투여 용량

대체요법의 투여 용량 및 기간은 혈액응고 제 9인자의 결핍정도, 출혈 부위 및 출혈정도, 환자의 임상적 상태 및 반응에 따라 결정한다.

제 9인자의 투여 단위 수는 혈액응고 제 9인자 제품에 대한 현 WHO 표준품으로 보정한 국제단위 (IU)로 표시한다. 혈장의 제 9인자 활성은 정상인의 혈장의 상대적 백분율 또는 혈장의 제 9인자의 국제 표준품에 대한 상대적 국제단위 (IU)로 표현된다.

[필요 시 투여]

필요한 제 9인자 용량의 계산은 체중 1 kg 당 1 IU의 제 9인자가 혈장의 순환 농도를 12세 이상의 환자에서는 평균 1.3 IU/dL (정상 1.3 %), 12세 미만의 환자에서는 1.0 IU/dL (정상 1.0 %)까지 증가시킨다는 경험적 수치를 바탕으로 한다. 필요한 용량은 다음의 식을 사용하여 계산한다.

용량(IU)=체중(kg)× 필요한제9인자증가치(정상%또는 IU/dL)× [회복률의 역수 (IU/dL당 IU/kg)]

제 9인자의 예상증가치 (IU/dL 또는 정상%)=용량(IU)× 회복률 (IU/kg 당 IU/dL) /체중(kg)

투여용량과 투여빈도는 개별 환자의 임상적 반응에 따라 결정되어야 한다.

적절한 유지 용량을 결정하기 위해 제품의 연장된 반감기를 고려하여야 한다.

[12세 미만의 환자]

회복증가(incremental recovery)가 1 IU/kg 당 1 IU/dL일 때, 투여량은 다음과 같이 계산한다:

용량(IU)=체중(kg)× 필요한제9인자증가치 (IU/dL)× 1 dL/kg

예시)

1. 정상수치에 대해 약 50%의 수치를 보이는 20kg의 중증 B형 혈우병 환자 $20kg \times 50 IU/dL \times 1dL/kg = 1000IU$ 의 용량이 필요하다.

2. 이 약 1000 IU 투여 후 제9인자의 예상증가치 $1000IU \times 1.0 (IU/kg \text{ 당 } IU/dL) / 25 kg = 40 IU/dL$ (정상수치의 40%)의 증가가 예상된다.

[12세 이상의 환자]

회복증가(incremental recovery)가 1 IU/kg 당 1.3 IU/dL일 때, 투여량은 다음과 같이 계산한다:
 용량(IU) = 체중(kg) × 필요한 제9인자증가치(IU/dL) × 0.77 dL/kg

예시)

3. 정상수치에 대해 약 50%의 수치를 보이는 80kg의 중증 B형 혈우병 환자 $80kg \times 50 IU/dL \times 0.77dL/kg = 3080IU$ 의 용량이 필요하다.

4. 이 약 2000 IU 투여 후 제9인자의 예상증가치 $2000IU \times 1.3 (IU/kg \text{ 당 } IU/dL) / 80 kg = 32.5 IU/dL$ (정상수치의 32.5%)의 증가가 예상된다.

출혈 억제 및 예방 및 외과적 수술 시 투여량은 다음 표1을 따른다.

표1. 출혈의 억제 및 예방 및 외과적 수술 시 투여량

출혈의 정도 / 수술 유형	필요한 제 9인자 농도 (% 또는 IU/dL)	투여 빈도 (시간) / 치료 기간 (일)
출혈 경미하거나 중등도의 출혈, 근육 출 혈 (장요근 제외) 또는 구강 출혈	30 ~ 60	대부분의 출혈은 단회투여로 충분해야 한다. 추가 출혈이 있는 경우, 24 ~ 72시간 후에 유지 용량을 투여한다.
심한 출혈 생명을 위협하는 출혈, 장요근을 포 함한 심부근육 출혈	60 ~ 100	첫 주에는 24 ~ 72 시간마다 반복 투여하고, 그 후에는 출혈이 멈추고 치유될 때까지 주 1회 유 지용량을 투여한다.
경미한 수술 단순 발치 포함	50 ~ 80 (초기 농도)	단회투여로도 충분할 수 있다. 출혈이 멈추고 치유될 때까지 필요한 경우, 24 ~ 72 시간 후에 유지용량을 투여한다.
대수술	60 ~ 100 (초기 농도)	첫 주에는 24 ~ 72 시간마다 반복 투여하고, 출 혈이 멈추고 치유될 때까지 주 1 ~ 2 회 유지용 량을 투여한다.

[일상적 예방요법]

12세 이상의 환자 : 권장 용량은 주 1회 35 ~ 50 IU/kg이다. 주 1회 요법으로 잘 조절되는 환자들은 10일 또는 14일 간격으로 75 IU/kg을 투여받을 수 있다. 6개월 이상 14일 요법으로 잘 조절되는 18세 이상의 환자들은 21일 간격으로

100 IU/kg을 투여받는 것을 고려할 수 있다. 투여요법은 환자의 개별 임상적 상태 및 반응에 따라 조정할 수 있다.

소아 환자 (12세 미만) : 권장 용량은 주 1회 35 ~ 50 IU/kg이다. 투여요법은 환자의 개별 임상적 상태 및 반응에 따라 조정되어야 한다.

사용상의주의사항

[PDF다운로드](#)[XML다운로드](#)[HTML다운로드](#)[환자용설명서\(RMP\)](#)[전문가용설명서\(RMP\)](#)[변경이력](#)

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 ○

이 약 및 이 약의 구성성분 또는 햄스터 단백질에 과민반응이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 ○

1) 과민반응: 알레르기성 과민반응이 나타날 수 있다. 이 약은 미량의 햄스터 단백질을 함유한다. 과민반응 증상이 일어 나면 즉시 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 해야 한다. 환자들에게 두드러기, 전신성 두드러기, 가슴 압박, 천명, 저혈압 및 아나필락시스를 포함하는 과민반응을 알려야 한다. 이러한 증상이 나타날 경우, 환자는 이 약 사용을 중지하고 의사와 상담하도록 한다. 제 9인자 초기 투여는 알레르기 반응에 대한 적절한 의료 조치가 제공될 수 있는 의학적 관찰 하에 수행되어야 한다.

2) 중화항체(저해제): 제 9인자에 대한 중화항체(저해제)의 형성은 B형 혈우병 환자의 치료에서 이 약의 제 9인자 대체 요법 중 보고되었다. 적절한 생물학적 시험을 통해 베데스다 단위(BU)로 정량화 해야 하는 중화항체(저해제)의 형성을 모니터링 해야 한다.

만약 혈장의 제 9인자 활성 농도가 기대한 수준에 못미치거나 적절한 용량으로 출혈이 조절되지 않으면 제 9인자 저해제의 농도를 확인하여야 한다.

제 9인자 저해제와 알레르기 반응 사이의 상관관계를 보여주는 문헌 보고가 있다. 따라서 알레르기 반응을 경험한 환자 에 대해서 제 9인자 저해제 존재 여부를 평가해야 한다. 제 9인자 저해제를 가지고 있는 환자는 제 9인자의 지속적인 투여로 아나필락시스의 위험이 증가할 수 있다.

3) 혈전색전증: 이 약을 간 질환 환자, 수술 후 환자, 신생아, 또는 혈전성 현상이나 파종 혈관내 응고(DIC)의 위험이 있는 환자에게 투여할 경우, 혈전성 합병증의 잠재적 위험을 고려하여 혈전성 및 소모성 응고병의 초기 징후에 대한 임상적 감시와 적절한 생물학적 검사를 시작한다. 위 상황에서 이 약의 치료상 유익성을 합병증의 위험성과 신중히 비교한다.

4) 실험실 검사 모니터링: 적절한 제 9인자 농도가 달성되고 유지되고 있는지 확인하기 위해, 1단계 응고 시간 분석법 (one-stage clotting assay)을 수행하여 혈장의 제 9인자 활성을 모니터링 한다. 제 9인자의 결과는 사용된 aPTT 시약

에 따라 영향을 받을 수 있다. 카올린 기반(kaolin-based)의 aPTT 시약 또는 Actin FS aPTT 시약을 사용한 1단계 응고 시간 분석법으로 측정 시 활성 농도가 낮게 나올 수 있다.

5) 위에서 언급한 모든 신중투여는 어른과 소아에 모두 적용된다.

6) 환자와 의약품 배치의 관련성을 유지하기 위해 이 약을 환자에게 투여할 때마다 제품명과 배치 번호를 기록하는 것을 권장한다.

7) 면역관용유도요법 : 이 약에 대한 면역관용유도요법에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다

3. 약물이상반응 ○

[안전성 프로파일 요약]

제 9인자 제품 사용 후 과민반응 또는 알레르기 반응 (혈관부종, 투여 부위 작열감 및 자통, 오한, 홍조, 전신성 두드러기, 두통, 두드러기, 저혈압, 기면, 구역, 불안, 빈맥, 가슴 압박, 저림, 구토, 천명 등)이 관찰되었다. 드문 경우지만, 이러한 반응은 아나필락시스로 진행되었으며 제 9인자 저해제의 형성과 밀접한 관련이 있다. 이 약의 임상시험에서 아나필락시스 성 반응은 관찰되지 않았다.

B형 혈우병 환자는 제 9인자 중화항체(저해제)를 형성할 수 있다. 이런 저해제가 발생하면, 그 상태는 그 자체가 불충분한 임상 반응으로 나타난다. 저해제는 치료 경험이 있는 환자들을 대상으로 한 임상시험에서 관찰되지 않았다. 치료 경험이 없는 환자들을 대상으로 한 임상시험에서 저해제의 형성이 1건 보고되었다. 이 약의 시판 후 조사에서 저해제의 형성이 관찰되었다.

CHO 세포에서 얻은 제 9인자 제품들을 사용 시, 햄스터 단백질에 대한 항체 형성이 매우 드물게 관찰된다. 이러한 항체는 이 약의 임상시험에서 검출되지 않았다.

혈전증 또한 임상시험에서 보고되지 않았다.

[약물이상반응표]

이 약의 이상반응은 MedDRA 기관계 분류 (기관계 분류 및 우선 용어 기준)에 따라 아래 표1에 제시하였다.

[임상시험으로부터 얻은 자료]

114명의 치료 경험이 있는 환자들을 대상으로 한, 완료된 대조군 없는 공개라벨 임상시험에서, 총 16567회의 투여를 받은 114명 중 103 (90.4 %)의 대상자에서 1078건의 이상반응이 보고되었다. 이 중 18건은 이 약과 관련된 것으로 간주되는 것으로서, 11명 (9.6%)의 대상자에서 보고되었다.

치료 경험이 없는 환자들을 대상으로 한 완료된 임상시험에서, 12명의 치료 경험이 없는 환자 중 11명에서 총 137건의 이상반응이 발생하였고 대부분은 경증 또는 중등도였다. 2명의 환자는 이 약과 관련된 것으로 간주되는 5건의 사례가 있었다.

이상반응의 빈도는 이 약의 임상시험과 관련된 사례의 비율에 근거한다. 이는 환자 당 및 투여 당 기준으로 추정되며, 다음과 같이 분류되었다: 매우 흔하게($\geq 1/10$); 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$); 드물게($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$); 매우 드물게($< 1/10,000$); 알려지지 않음(평가 불가능)

표1. 약물이상반응

MedDRA 기관계 분류	MedDRA 우선 용어	환자 당 빈도	투여 당 빈도
혈액 및 림프계 장애	제IX인자 억제 / 억제제 발달	알려지지 않음	알려지지 않음
각종 신경계 장애	두통	흔하게	드물게
	어지러움	흔하게	드물게
각종 면역계 장애	과민성	흔하게	드물게
피부 및 피하 조직 장애	발진	흔하게	드물게
	습진	흔하지 않게	매우 드물게
임상 검사	항 IX인자 항체 양성	흔하지 않게	매우 드물게
전신 장애 및 투여 부위 병태	열감	흔하지 않게	매우 드물게
	주사 부위 반응	흔하게	드물게
각종 위장관 장애	변비	흔하지 않게	매우 드물게

소아에서 이 약의 이상반응 빈도, 유형, 민감도는 성인과 유사하다.

[의심되는 약물이상반응의 보고]

이 약의 시판 허가 후, 의심되는 약물이상반응의 보고는 중요하다. 이는 의약품의 유익성/위험성 균형의 지속적인 모니터링을 가능하게 한다. 의료인들은 의심되는 약물이상반응을 보고하여야 한다.

4. 일반적 주의

- 1) 아나필락시스를 포함한 알레르기성 과민반응은 이 약에서 나타날 수 있다. 과민반응이 발생하면 즉시 투여를 중단하고 적절한 치료를 한다. 과민반응의 증상은 두드러기, 전신성 두드러기, 가슴 압박, 천명, 저혈압 및 가려움을 포함하는 아나필락시스를 포함한다.
- 2) 혈장의 제 9인자 농도가 예상 수준으로 증가하지 않거나, 이 약의 투여 후 출혈이 멈추지 않으면 억제인자의 존재여부를 검사해야 한다 (‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 2) 중화항체(저해제)’ 참고)
- 3) 환자와 의약품 배치의 관련성을 유지하기 위해 이 약을 환자에게 투여할 때마다 제품명과 배치 번호를 기록하는 것을 권장한다.
- 4) 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향은 없다.

5. 상호작용

이 약과 다른 의약품과의 약물 상호작용은 알려진 바 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여 ○

이 약을 이용한 동물에 대한 생식 시험은 수행되지 않았다. 여성에서 B형 혈우병은 드물게 나타나므로, 임신 및 수유기간 동안 이 약의 사용 경험은 이용 가능하지 않다. 그러므로 이 약은 명백히 필요한 경우에만 임부 및 수유부에 투여해야 한다.

7. 소아에 대한 투여 ○

18세 미만의 시험대상자 34명을 포함하는 임상시험에서, 치료를 요하는 자발적 출혈은 이 약의 7일 간격 일상적 예방요법에 의해 성공적으로 예방되었다. 18세 미만의 시험대상자의 안전성 프로파일은 성인과 분명한 차이를 보이지 않았다. 성인과 비교했을 때, 소아에게서 이 약에 의한 회복증가분(incremental recovery)은 약간 낮게, 체중 보정 청소율은 높게 나타났다. 소아에서 높은 체중 보정 청소율, 짧은 반감기, 낮은 회복증가분이 나타날 수 있다. 따라서 체중에 따라 더 빈번하고 높은 용량의 투여가 필요할 수 있다.

8. 고령자에 대한 투여 ○

이 약의 임상시험에 고령자(65세 이상)는 시험대상자가 포함되지 않았다.

9. 과량투여 시의 처치 ○

이 약의 과량투여 시 보고된 증상은 없다.

10. 적응상의 주의 ○

- 이 약은 정맥주사용으로만 사용한다.
- 이 용액은 투명 또는 약간 유백색의 노란색 내지 무색이어야 한다. 여과/회수(아래 참조) 후 조제된 제품은 투여 전 미립자 및 변색 여부를 육안으로 검사하여야 한다.
- 혼탁하거나 침전물이 있는 용액은 사용하지 않는다.
- 조제 및 회수는 무균 상태에서 수행하여야 한다.

환자 또는 보호자가 가정에서 자가투여하는 경우에는 투여 방법에 대해 충분한 교육을 받은 후에 자가투여를 실시한다.

주사액 조제

첨부용제를 실온에 둔다. 의약품 및 첨부용제 바이알 뚜껑을 제거하고 알콜솜으로 마개를 닦은 후, 수동식의약품혼합용기구 포장을 열기 전에 건조시킨다.



① 뚜껑을 제거하여 수동식의약품혼합용기구 포장을 연다. 이때, 수동식의약품혼합용기구는 포장에서 꺼내지 않는다.

	② 첨부용제 바이알을 평평하고 깨끗한 작업대에 놓고 바이알을 단단히 잡는다. 포장에 들어 있는 수동식의약품혼합용기구의 파란색 어댑터 끝의 스파이크를 첨부용제 바이알 마개 위에 두고 곧게 누른다.
	③ 결합된 후 수동식의약품혼합용기구의 포장재 가장자리를 잡고 수직으로 위로 잡아 당겨 수동식의약품혼합용기구 세트에서 블리스터 포장지를 조심스럽게 제거한다. 이때, 수동식의약품혼합용기구가 아닌 블리스터 포장지만 제거해야 한다.
	④ 의약품 바이알을 평평하고 단단한 작업대에 둔다. 수동식의약품혼합용기구가 부착된 첨부용제 바이알을 뒤집고 투명한 어댑터 끝의 스파이크를 제품 바이알 마개로 곧게 누른다. 제대로 결합이 되었다면, 첨부용제는 자동으로 제품 바이알로 흐른다.
	⑤ 한쪽 손으로 수동식의약품혼합용기구의 의약품 바이알을 잡고 다른 한 손으로 첨부용제 바이알을 잡고 세트를 조심스럽게 반시계 방향으로 돌려 2개의 바이알을 분리한다. 이때, 파란색 수동식의약품혼합용기구 어댑터가 부착된 용제 바이알을 폐기한다.
	⑥ 의약품이 완전히 용해될 까지 투명 어댑터가 부착된 제품 바이알을 부드럽게 돌린다.
	⑦ 빈 멸균 주사기에 공기를 넣는다. 제품 바이알을 똑바로 세운 상태에서 시계 방향으로 돌려 수동식의약품혼합용기구의 루어락 (Luer Lock)에 연결한다. 제품 바이알에 공기를 주입한다.

	⑧ 주사기 밀대를 계속 누르면서 거꾸로 뒤집은 다음 주사기 밀대를 천천히 당겨서 용액을 주사기로 옮긴다.
	⑨ 용액이 주사기로 옮긴 후 주사기의 외통(barrel)을 단단히 잡고(주사기 밀대를 아래로 향하게 유지) 투명한 수동식의약품혼합용기구어댑터를 반시계 방향으로 돌려서 분리한다.

- 이 약의 구성성분 이외의 다른 약제와 섞거나, 희석하거나, 용해해서는 안 된다.
- 이 약을 투여할 경우, 일부 주입 장치의 내부 표면에 제 9인자가 흡착되어 치료가 실패할 수 있으므로 첨부된 주입 세트를 사용하는 것을 권장한다.
- 혈액이 시린지에서 응고되고, 피브린 응괴 (fibrin clots)가 환자에게 투여될 수 있는 위험이 있으므로 제품으로 채워진 시린지에 혈액이 들어가지 않도록 한다.
- 이 약의 용액은 희석하면 안 된다.
- 조제된 용액은 환자에게 편안한 속도로 천천히 정맥 주사로 별도의 주사/주입 라인을 통해 투여하여야 한다. 환자는 이 약 투여 후 초기반응을 관찰하여야 한다. 이 약 투여와 관련 가능성이 있는 반응이 관찰된 경우, 환자의 임상 상태에 따라 주입 속도를 줄이거나 투여를 중단하여야 한다.
- 사용하지 않은 의약품 또는 폐기물은 적절히 폐기한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항 ○

- 1) 조제 후 즉시 사용하거나, 4시간 이내에 사용한다. 조제된 주사액은 실온에서 보관하고 얼리지 않는다.
- 2) 2 ~ 25 °C 에서 보관한다.
- 3) 얼리지 않는다. 차광을 위하여 제품상자에 넣어 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보 ○

1) 약동학적 정보

[성인 환자]

이 약의 약동학(PK)은 정맥 주사로 25, 50, 75, 100 IU/kg을 단회 투여하여 평가되었다. 약동학적 파라미터는 1단계 응고 시간 분석법(one-stage clotting assay)에 의해 측정된 혈장의 제 9인자 활성을 근거로 하였다(아래 표2 참조). PK 샘플은 투여 전 및 투여 후 504시간 (21일)까지 여러 시점에서 수집하였다.

표2. 성인에서 이 약 단회 투여 후 약동학적 파라미터(산술평균, CV%)

약동학적 파라미터	25 IU/kg (N=7)	50 IU/kg (N=47)	75 IU /kg (N=8)	100 IU/kg (N=16)
IR (IU/dL)/(IU/kg)	1.65 (11.3)	1.30 (23.8)	1.08 (19.8)	1.02 (12.6)
C _{max} (IU/dL) ^a	41.1 (12.7)	66.6 (26.7)	82.0 (19.7)	102.2 (12.6)
AUC _{0-inf} (h*IU/dL)	4658 (36.2)	7482 (28.4)	9345 (19.7)	17068 (19.2)
t _{1/2} (h)	118.4 (38.0)	104.2 (25.4)	103.7 (17.7)	143.2 (26.1)
MRT (h)	152.9 (23.8)	142.8 (22.7)	144.5 (13.7)	189.2 (21.2)
CL (mL/h/kg)	0.57 (31.1)	0.731 (26.8)	0.84 (19.8)	0.61 (19.2)
V _{ss} (dL/kg)	0.86 (31.6)	1.020 (27.9)	1.20 (22.6)	1.12 (10.7)
1 % IX인자 활성까지의 시간 (d) ^b	18.0	25.5	30.0	34.0
3 % IX인자 활성까지의 시간 (d) ^b	10.5	16.5	21.0	24.5

a = 기준선 수준은 수정됨

b = 사전에 명시된 % 이상의 제 9인자 활성 중간값 까지의 예상시간

IR = 회복증가; AUC = 제 9인자 활성 시간곡선하면적; CL = 체중 조정된 청소율; Vss = 체중이 보정된 정상상태의 분포 용적; t_{1/2} = 반감기; MRT = 평균 체류시간; time to 1 % factor IX activity = 제 9인자 활성이 베이스라인보다 약 1 IU/dL 까지 감소하였을 때, 투여 후 일 수의 예상시간

PK 데이터는 속효성 제9인자 대체 제품들과 비교하여 이 약은 순환 반감기가 연장되었고, 제 9인자 활성 시간곡선하면적이 증가하며, 낮은 청소율 및 회복증가가 상승함을 보여준다. 주요 임상시험에서 이 약물의 평균 회복증가 (CV%) 는 1.30 (23.8 %)으로, 기존의 제 9인자 제품 (pdFIX 또는 rFIX) (1.00 (25.7 %)) 보다 높았다. 그러므로 이 약 1 IU/kg은 제 9인자의 순환 수준을 평균 1.30 IU/dL 증가시킨다.

최대 30주 동안의 반복 PK 평가 시, 안정적인 약동학적 파라미터가 입증되었으며 회복증가는 시간 경과에 따라 일관되게 나타났다.

이 약 100 IU/kg 을 단일 투여 후 21일째의 평균 제9인자 활성은 6.4 % 였다. 이 약 75 IU/kg을 단일 투여 후 14일째의 평균 제9인자 활성은 6.65 % 였다. 이 약 50 IU/kg 을 단일 투여 후 7일, 10일 및 14일에 평균 제9인자 활성은 각각

13.76 %, 9.59 % 및 6.1 % 였다. 이 약 25 IU/kg을 단일 투여 후 7일, 10일 및 14일에 평균 제9인자 활성은 각각 8.62 %, 5.02 % 및 2.96 % 였다.

[소아 및 청소년 (12~18세 미만) 환자]

이 약의 약동학 (PK)은 27명의 소아(1 ~ 12세 미만) 및 5명의 청소년 (12~18세 미만)을 대상으로 50 IU/kg를 정맥주사로 단회 투여한, 공개라벨, 다기관 임상시험에서 평가되었다. PK 샘플은 투여 전 및 투여 후 336시간(14일)까지 여러 시점에서 수집하였다. PK 파라미터는 시간 경과에 따른 혈장의 활성 제9인자 프로파일에 근거하여 추정하였다 (표3 참조). 표3은 1 ~ 18세 미만의 32명의 소아 및 청소년 데이터로부터 계산된 PK 파라미터를 요약하였다. 성인과 비교하여, 회복증가는 조금 낮게 나타났으며, 체중-조정된 청소율은 더 높게 나타났다.

표3. 이 약 50 IU/kg의 단회 투여 후 연령별 약동학적 파라미터 비교 (산술평균, CV%)

약동학적 파라미터	1 ~ 6세 미만 (N=12)	6 ~ 12세 미만 (N=15)	12~18세 미만 (N=5)
IR(IU/dL)/(IU/kg) ^a	0.951 (21.5)	1.06 (22.6)	1.11 (27.7)
C _{max} (IU/dL) ^a	48.3 (19.0)	52.9 (23.2)	55.3 (28.1)
AUC _{0-inf} (h*IU/dL)	4583 (33.2)	5123 (31.4)	5347 (48.2)
t _{1/2} (h)	89.6 (12.5)	92.8 (20.5)	87.3 (35.7)
MRT (h)	122.8 (14.2)	129.2 (19.0)	119 (31.2)
CL (mL/h/kg)	1.18 (27.8)	1.06 (28.5)	1.08 (39.3)
V _{ss} (dL/kg)	1.43 (24.1)	1.32 (19.7)	1.16 (14.0)

a = 기준선 수준은 수정됨

IR = 회복증가; AUC = IX인자 활성 시간곡선하면적; CL = 체중 조정된 청소율; V_{ss} = 안정-상태에서 체중 조정된 분배량; t_{1/2} = 반감기; MRT = 평균 체류시간

2) 약리작용 정보

작용 기전

이 약은 재조합 응고 제 9인자와 재조합 알부민이 융합된 재조합 단백질로, 지혈에 필요한 부족한 제 9인자를 효과적으로 대체하고 더 긴 투여 간격을 가능케 한다. 이 약물의 반감기 연장과 전신 노출의 강화는 긴 내인성 반감기를 갖는 재조합 알부민과의 융합에 의해 이루어진다. 알부민은 면역 방어 또는 면역 반응에 관여하지 않는 약 20일의 긴 반감기를 가진 혈장 내 천연의 비활성 운반 단백질이다. 재조합 응고 제 9인자와 알부민의 유전적 융합은 제 9인자의 반감기를 연장시킨다.

이 약은 제 9인자가 활성화될 때까지 순환에서 그대로 유지되고, 응고가 필요한 상황에서 알부민이 절단되고 활성화된 제 9인자 (FIXa)가 방출된다.

약력학 효과

B형 혈우병은 제 9인자 농도의 감소로 인한 혈액 응고의 반성유전질환이며, 자발적, 우발적 또는 외과적 외상으로 인해 관절, 근육 또는 내부 장기에 다량의 출혈을 유발한다. 대체요법으로 제 9인자의 혈장 농도를 증가시킴으로써 제 9인자 결핍을 일시적으로 교정하거나 출혈 경향을 교정할 수 있다.

제 9인자는 내인성 응고 경로에서 활성화된 제 9인자 (FIXa) 뿐만 아니라 외인성 경로에서 제 7인자/조직 인자 복합체에 의해 활성화된다. 활성화된 제 9인자는 활성화된 제 8인자와 함께 제 10인자를 활성화시킨다. 결과적으로 프로트롬빈이 트롬빈으로 전환된다. 트롬빈은 피브리노겐을 피브린으로 전환시키고 그 결과 응고가 형성될 수 있다. B형 혈우병 환자에서 제 9인자 활성화는 없거나 크게 감소되어 있으며, 대체요법이 필요할 수 있다.

3) 임상시험 정보

1) 예방

① 1/2상 임상시험에서 B형 혈우병 환자 17명 (13 ~ 46세)을 대상으로 이 약의 출혈 치료 및 예방을 평가하였다. 예방군 (prophylaxis arm) 13명은 약 11개월간 이 약을 주 1회 투여하였다. 임상시험의 마지막 12주동안, 예방군은 이전 치료에 비해 33% 줄어든 FIX 소비량인 주당 평균(SD) 58.6(10.7) IU/kg을 투여받았다. 예방군의 연간자발출혈발생률 (AsBR; Annualised spontaneous Bleeding Rate) 중앙값(Q1, Q3)은 1.13(0.00, 2.27) 이었다.

② 공개, 비통제 2/3상 임상시험에서(study 3001) 중증 (FIX 농도 1 % 미만) 또는 중등도 (FIX 농도 2 % 이하)의 B형 혈우병 환자에게 안전성 및 유효성을 평가하였다. 시험대상자는 12 ~ 61세의 치료 경험이 있는 63명의 남성 환자이며, 예방 요법으로 7, 10, 14일 간격으로 1회 투여받았다.

치료 경험이 있는 40명의 환자가 예방요법으로 주 1회 35 ~ 50 IU/kg으로 투여를 시작하였다. 23명의 시험대상자는 약 26주 동안의 필요시 투여 치료 이후에 주 1회 예방 요법으로 변경하였다. 63명 시험대상자의 하위 그룹 (subgroup)은 권장 투여량 75 IU/kg 및 개별 조정된 용량으로 10일 (n=7) 또는 14일 (n=21) 에 한번씩 투여받도록 투여 간격을 연장하였다. 치료 경험이 있는 환자 21명은 연장된 14일의 예방 투여 간격을 98 ~ 575일 (중앙값(Q1, Q3) 386(259.0, 445.0)일)의 추가 치료 기간 동안 유지하였다. 이들 환자 중 8명 (38 %)은 이전의 주 1회 투여 요법에서는 출혈이 나타나지 않았으나, 14일의 예방 요법 간격 중 최소 1회의 출혈을 경험하였다. 참고로, 연간출혈발생률(ABR)은 다른 인자 농도 및 다른 임상시험과 비교할 수 없다.

표4. 12세 이상 예방요법의 연간 출혈률

	12세~61세(=63)					
	7일 예방(n=40)		10일 예방(n=7)		14일 예방(n=21)	
	중앙값 (Q1,Q3)	평균값 (SD)	중앙값 (Q1,Q3)	평균값 (SD)	중앙값 (Q1,Q3)	평균값 (SD)

모든출혈 (ABR)	0.00 (0.00, 1.87)	1.24 (1.780)	0.00 (0.00, 1.78)	0.82 (1.195)	1.08 (0.00, 2.70)	1.96 (2.653)
자발성 (AsBR)	0.00 (0.00, 0.00)	0.52 (1.116)	0.00 (0.00, 0.00)	0.13 (0.334)	0.00 (0.00, 1.00)	1.07 (2.114)
외상성	0.00 (0.00, 1.49)	0.73 (1.121)	0.00 (0.00, 1.78)	0.69 (1.232)	0.00 (0.00, 1.00)	0.60 (0.778)

* 해당 임상시험은 치료 간격 연장(10일 또는 14일) 환자에서 기준을 넘는 출혈의 증가가 보이는 경우, 이전 치료간격(7일)으로 돌아가도록 하였으므로 치료 간격(7일, 10일, 14일) 간의 직접적인 비교는 적절하지 않음.

현재까지의 결과는 일부 환자에서의 치료 간격 연장을 뒷받침하지만, 주 1회 요법과 비교할 때 출혈 위험이 증가할 가능성이 있다.

③ 소아 환자들에서 (12세 미만) 1 ~ 10세 (중간값 6세, 6세 미만 : 12명)의 치료 경험이 있는 남성 환자 27명을 대상으로 한 3상 임상시험 (study 3002) 에서 이 약의 유효성을 평가하였다.

27명의 모든 시험대상자는 평균(SD) 13.1(2.54) 개월 (9~18개월) 동안 이 약을 주 1회 예방요법으로 투여받았다.

표5. 소아(12세 미만) 예방요법의 연간출혈률

	6세 미만(n=12)		6세~12세 미만(n=15)		12세 미만(n=27)	
	중앙값 (Q1,Q3)	평균값 (SD)	중앙값 (Q1,Q3)	평균값 (SD)	중앙값 (Q1,Q3)	평균값 (SD)
모든출혈 (ABR)	2.64 (2.00, 6.48)	4.22 (3.561)	3.39 (0.76, 5.91)	3.44 (3.178)	3.12 (0.91, 5.91)	3.78 (3.311)
자발성 (AsBR)	0.00 (0.00, 0.00)	0.08 (0.287)	0.78 (0.00, 1.99)	0.96 (1.103)	0.00 (0.00, 0.91)	0.57 (0.942)

2) 출혈 치료

① 1/2상 임상시험에서 17명 (‘1) 예방‘의 ①참고) 중 필요시 투여군 (on-demand arm) 4명은 출혈 시 이 약을 투여하였다. 85건의 출혈이 모두 이 약의 1회 또는 2회 투여로 성공적으로 치료되었다.

② 위 ‘1) 예방’의 ②에 언급된 2/3상 임상시험 (study 3001)에서 358건의 출혈이 이 약으로 치료되었다. 대부분의 관리가 필요한 출혈 353건(98.6%)이 이 약의 1회 또는 2회 투여로 성공적으로 치료되었다(1회 주입으로 지혈성공 335건 (93.6%)). 출혈을 치료하기 위해 요구된 1회 주입 당 용량의 중앙값(Q1, Q3)은 46.73(37.551, 53.042) IU/kg 이었다. 이 중 94.1%는 지혈 효과가 우수 (excellent) 또는 좋음 (good) 으로 평가되었다.

③ 위 ‘1) 예방’의 ③에 언급된 소아 대상 임상시험 (study 3002)에서, 관리가 필요한 출혈 106건 중 103건이 이 약 1회 또는 2회 주입으로 성공적으로 치료되었다 (치료 성공률 97.2% [95% 신뢰구간 : 92% ~ 99%]). 이 중, 88.7%의 출혈이 이 약 1회 투여로 치료되었다. 출혈을 치료하기 위한 이 약의 초기 투여량의 평균값(SD)은 전체 유효성 집단 (efficacy population)에서 48(11.1) IU/kg 이었다.

3) 수술 전후 관리 (외과적 예방)

수술 전후의 안전성과 유효성은 두 건의 주요 3상 임상시험 (Study 3001 및 3002) 에서 평가하였다. 유효성 분석에는 8 ~ 43세 6명의 환자에서 수행한 대수술 또는 경미한 수술, 치과적 또는 기타 외과적 수술 8건을 포함한다. 모든 수술에서 상처 봉합 및 수술 종료 14일째에 (시험 종료일) 외과적 예방에 대한 지혈 효과는 우수 (excellent) 또는 좋음 (good) 으로 평가되었다. 이 약은 정맥 주입 (bolus injection)하였다.

4) 비임상 정보

비임상 정보는 안전성 약리학, 단회 및 반복투여 독성, 유전독성, 혈전 형성 및 국소 내성에 대한 기존 연구를 바탕으로 인체에 특별한 위험을 나타내지 않는다. 발암성 및 생식독성에 관한 연구는 수행되지 않았다.

(1) 안전성 약리학

랫트에게 이 약 75, 150 및 500 IU/kg을 정맥 투여한 결과 호흡 매개 변수에 통계적으로 유의한 변화가 없었다.

원숭이 (Cynomolgus monkey) 에게 이 약 75, 150, 500 IU/kg를 매일 4주동안 투여한 결과, 심장의 전기생리학, 혈압 및 맥박 측정값은 이 약의 처리에 영향을 받지 않았다.

단회투여 독성시험과 반복투여 독성시험에서 랫트와 원숭이에서 거대조직병리학적 및 조직병리학적 관점에서 중추신경계에의 잠재적 영향을 평가하였다. 위 모든 연구에서 중추신경계에 영향을 줄 수 있는 근거 및 변화는 관찰되지 않았다.

(2) 단회투여 독성시험

랫트에게 정맥을 통해 75, 150, 500 IU/kg을 단회투여 한 결과, 500 IU/kg을 투여받은 암컷 쥐에서 통계적으로 유의하게 연장된 PT 간격이 나타났고, 500 IU/kg을 투여받은 암·수컷 및 150 IU/kg을 투여받은 암컷 쥐에게서 통계적으로 유의하게 증가한 혈중 칼륨 농도가 관찰되었다. 그 외에, 이 약의 투여와 관련되었거나 독성학적으로 중요한 관찰 결과는 없었다. 500 IU/kg를 정맥투여한 다른 연구의 결과 중요한 독성학적 소견이 발견되지 않았다. 최대무독성용량(NOEL)은 500 IU/kg 이다.

원숭이 (Cynomolgus monkey) 에게 75, 150, 500 IU/kg을 정맥투여했을 때 내약성이 양호하였으며, 독성을 보이지 않음을 확인하였다. 최대무독성용량(NOEL)은 500 IU/kg 이다.

(3) 반복투여 독성시험

랫트에게 정맥을 통해 75, 150, 500 IU/kg/day를 최대 28일 동안 투여하였다. 그 결과 제 9인자 최대 용량인 500 IU/kg에서도 정맥 투여에 대한 내약성이 양호하였으며, 독성을 나타내는 소견이 없었다.

원숭이 (Cynomolgus monkey) 에게 정맥을 통해 75, 150, 500 IU/kg/day를 최대 28일동안 투여한 연구에서, 최대 용량인 500 IU/kg/day과 최대 투여일인 28일 동안에도 내약성이 양호하였으며, 이상반응은 관찰되지 않았다. 최대무독성용량(NOEL)은 500 IU/kg 이다.

(4) 유전독성

복귀돌연변이시험결과, 플레이트당 이 약 0.1에서 200 IU의 농도에서 돌연변이원성이 발견되지 않았다.

In vitro 염색체 이상 시험 (In vitro Chromosomal Aberration Assay)을 통해 이 약이 염색체 이상을 유도하는 능력을 평가하였다. 시험 결과, 이 약 20 IU/mL까지 염색체 구조 이상의 빈도 증가를 보이지 않았다.

(5) 혈전 생성

이 약의 혈전 형성 가능성은 토끼의 Wessler 모델을 통해 평가되었다. 이 약 75, 150 및 500 IU/kg으로 시험했을 때 혈전 유발성을 보이지 않았다.

(6) 국소 내성

토끼에게 이 약을 정맥 혹은 동맥 내 투여하여 임상 용량 75 IU/kg 이상을 투여한 결과, 국소 또는 전신 반응 징후 없이 내약성이 좋았다. 치료와 관련한 거시적 혹은 미세한 병리 소견은 없었다.

재심사, RMP, 보험, 기타정보

- 저장방법

밀봉용기, 동결을 피하여 2~25℃ 보관, 차광보관
- 사용기간

제조일로부터 36 개월
- 재심사대상
- RMP대상

RMP대상

위해성 관리계획 요약서
- 포장정보

1 바이알/상자(바이알(250아이.유)),1 바이알/상자(바이알(500아이.유)),1 바이알/상자(바이알(1000아이.유)),1 바이알/상자(바이알(2000아이.유)) 1 첨부용제(2.5밀리리터 또는 5.0밀리리터) , 1 첨부물(수동식의약품혼합용기구), 1첨부물(주사기), 1첨부물(비이식형혈관접속용기구)
- 보험약가
- ATC코드

B02BD04 (coagulation factor IX)

수입실적 (단위 : \$) ※ 외환은행에서 제공한 년도별 평균환율 적용으로 인해 약간의 오차가 있을 수 있습니다.

수입실적 엑셀다운로드

년도	수입실적
2023	60,022
2021	891
2020	54,501
2024	571,681
2025	1,904,094

변경이력

변경이력 엑셀다운로드

관련검토서정보

순번	제목	첨부파일명	다운로드
1	아이델비온주[알부트레페노나코그알파(혈액응고인자IX-알부민융합단백(rIX-FP), 유전자재조합)]	(최종) 허가보고서-아이델비온주[알부트레페노나코그알파(혈액응고인자IX-알부민융합단백(rIX-FP), 유전자재조합)].pdf	파일다운로드

닫기