의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024-05-01	**접수번호**	20240088552
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)녹십자		
제 품 명		네오페노정48밀리그램(페노피브레이트)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		페노피브레이트(20190222-209-J-91(1))		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정 / 1정(195.85밀리그램) 중 페노피브레이트 48.00밀리그램		
최종 허가 사항	**허가일자**	2025-02-06		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		TRICOR 48mg tablet, 2004.11.05. 허가(미국)		
허가부서		의약품허가총괄과	**허가담당자**	최지연 주무관, 우나리 연구관, 김영주 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 약효동등성과 의약품허가총괄과	**심사담당자**	(안유) 김정현 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 이성원 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장 (생동) 나금경 주무관, 변정아 연구관, 홍정희 과장 (특허관계) 김해진 심사원, 이겨레 사무관, 김영주 과장
GMP* 평가부서		해당 없음	**GMP 담당자**	해당 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

원발성 고지혈증 : 고콜레스테롤혈증(IIa형), 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(IIb형, Ⅲ형), 고트리글리세라이드혈증(IV형)

○ 용법·용량

○ 성인 : 페노피브레이트로서 1일 1회 145 mg을 식사와 관계없이 경구투여하되, 반드시 식이요법을 병행한다. ○ 소아 : 소아에 대한 이 약의 사용에 관한 임상자료는 아직 없다. 페노피브레이트는 반드시 식이요법과 병행하여 투여한다. 이 약은 빈속에서는 흡수가 덜 될 수 있으므로 식후 즉시 투여한다(145 mg 및 48mg 제제 제외). ○ 고령자 : 신기능이 감소되지 않은 경우 일반적으로 용량 감량이 필요하지 않다. ○ 신장애 환자 : 경증~중등증 신장애 환자(eGFR 30 mL/min/1.73m^2 이상인 환자)의 경우, 초회 용량으로 1일 1회 48 mg을 식사와 관계없이 경구 투여한다. 이후 지질 수치와 신장 기능을 평가하여 필요시 증량한다. 이 약은 eGFR 30 mL/min/1.73m^2 미만인 환자에게 투여하지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 1) 간장애환자 2) 중증 신장애 환자(eGFR 30 mL/min/1.73m2 미만)(횡문근융해증이 나타날 수 있다.) 3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부 4) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자 5) 선재성 담낭질환 환자(담석형성이 보고되었다.) 6) 피브레이트 또는 케토프로펜으로 치료하는 동안 광알레르기 또는 광독성을 경험한 환자 7) 소아 8) 담관간경화증 환자 9) 췌장염 환자(중증 고중성지질혈증으로 인한 급성 췌장염 제외) 10) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 경증~중등증 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(eGFR 30 mL/min/1.73m^2 이상인 환자)(횡문근융해증이 나타날 수 있다.)(4. 일반적 주의 참고)
2) 간기능조사에 이상이 있는 환자 또는 그 병력이 있는 환자(간기능 검사값의 이상변동이 나타날 수 있다.)
3) 저알부민혈증(신증후군)환자
4) 담석의 병력이 있는 환자(담석형성이 보고되었다.)
5) 혈액응고저지제를 투여중인 환자
6) HMG-CoA 환원효소저해제(예,프라바스타틴, 심바스타틴 등)를 투여중인 환자
7) 고령자

3. 이상반응

1) 간담도계 : 때때로 혈청 아미노전달효소치 상승, 드물게 간종대, 매우 드물게 담즙 울체성 간염, 담석이 나타날 수 있다.
2) 피부 : 자주 발진, 가려움증 또는 광민감반응 : 태양광 또는 인공 UV광선 노출로 피부 일부분에 홍반, 소포형성 또는 피부결절을 동반한 피부 광민감반응이 나타날 수 있으며, 드물게 탈모가 나타날 수 있다.
3) 신경계 : 무력감, 고체온, 자주 어지러움, 두통, 드물게 말초신경병증이 나타날 수 있다.
4) 혈관계 : 때때로 혈전색전증(폐색전증, 심부정맥혈전증)이 나타날 수 있다.
5) 근골격계 : 때때로 크레아티닌키나아제(CK) 상승(정상치의 5배 이상), 근육통, 근경련이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 감량 또는 휴약한다. 또한 매우 드물게 관절통, 과량투여시 횡문근융해증이 나타날 수 있다. 특히 신기능장애 환자는 근육통, 무력감, 크레아티닌키아나제(CK) 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해증 및 이에 수반되는 급격한 신기능 악화가 나타날 수 있으므로 주의한다.
6) 과민반응 : 두드러기, 광과민성 습진 등의 광독성, 광민감반응이 나타날 수 있다.
7) 소화기계 : 자주 위장관 장애(복통, 구역, 구토, 설사 및 복부팽만감), 때때로 췌장염이 나타날 수 있다.
8) 호흡기계 : 매우 드물게 간질폐이상이 나타날 수 있다.
9) 혈액 : 드물게 헤모글로빈 감소, 백혈구 감소, 매우 드물게 호산구증가증이 나타날 수 있다.
10) 신장 : 드물게 혈청 크레아티닌 및 요소의 상승이 나타날 수 있다.
11) 기타 : 호산구성 폐렴, 심실성 부정맥, 자주 피로, 드물게 성기능장애, 매우 드물게 체중 증가가 나타날 수 있다.

4. 일반적 주의

1) 신장애 환자에서는 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 투여 받은 환자의 신기능을 검사하여 투여여부를 결정하고 신사구체 여과율(eGRF; estimated glomerular filtration rate)에 따라 감량 또는 투여간격 연장 등 적절한 처치를 한다.
2) 투여전에 충분한 검사를 실시하고 고지혈증임을 확인한 후에 투여를 고려한다.
3) 투여전에 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압, 흡연 등 허혈성 심질환에 대한 위험인자 경감 등도 충분히 고려한다.
4) 투여중에 혈중 지질 농도를 정기적으로 검사하고(3개월 정도 투여하여도) 치료효과가 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지한다.
5) 간기능 : 이 약 1일 96 ~ 145 mg 투여 용량이 혈청 아미노전달효소(AST 또는 ALT) 상승과 연관

이 있었다. 10개 위약대조-통제 임상시험의 통합분석에서 정상범위 상한값의 3배 초과 증가가 이 약 복용군에서는 5.3%, 위약군에서 1.1 %가 나타났다.

아미노전달효소 시험을 치료 중단 후 또는 지속치료 동안 이후에 수행하였을 때, 일반적으로 정상범위로 되돌아 왔다. 이 약 치료와 연관된 아미노전달효소 증가 발생률은 용량과 연관이 있어 보였다. 8주-용량-범위 시험에서, 이 약을 1일 96 ~ 145 mg 용량을 투여받은 환자에서 정상범위 상한값의 최소 3배의 ALT 또는 AST 상승 발병률은 13 %였고, 위약군 또는 이 약 1일 45 mg 이하를 투여한 환자에서의 발병률은 0 %였다. 이 약 치료와 연관된 간세포간염, 만성활성간염 및 담즙정체간염이 이 약 투여 수주~수년 후 보고되었다. 극도의 드문 사례에서 만성활성간염과 연관된 간경화증이 보고되었다.

AST, ALT, γ-GTP, LDH, ALP의 상승, 황달 및 간염이 나타날 수 있으므로 간기능검사는 투여 시작 3개월까지 매월, 그 후 3개월마다 시행한다. 이상이 인정되는 경우 감량 또는 중지하는 등 적절한 처치를 하고 동시에 최소한 1개월 이내에 간기능검사를 실시해야 한다.

한편, AST 또는 ALT가 계속해서 정상상한의 2.5배 또는 100 IU를 초과하였을 경우 투여를 중지한다.

6) 담석증 : 담석증을 초래할 수 있는 클로피브레이트 및 겜피브로질과 같이, 이 약은 담즙으로 콜레스테롤 배출을 증가시킬 수 있다. 담석증이 의심되는 경우, 담낭조사를 적용해야 한다. 담석이 발견되는 경우 이 약 치료는 중단되어야 한다.

7) 췌장염 : 페노피브레이트, 겜피브로질 및 클로피브레이트를 복용하는 환자에서 췌장염이 보고되었다. 이러한 발생은 직접 약물효과 또는 총담관 폐색을 동반하는 담석이나 침착물 형성을 매개하는 2차 현상으로 인한 중증 고트리글리세라이드혈증 환자에는 이 약물의 효능 실패로 볼 수 있다.

8) 과민반응 : 드물게 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군)과 독성표피괴사용해(리엘증후군)의 간헐적 보고를 포함하여 입원이 요구되고 스테로이드 치료가 필요한 피부발진을 포함한 급성 과민반응이 이 약 치료동안 매우 드물게 나타났다. 통제 임상시험에서 두드러기는 이 약 1.1 %, 위약군 0 %, 발진은 이 약 1.4 %, 위약군 0.8 %로 나타났다.

급성 과민증 : 아나필락시스 및 혈관부종이 페노피브레이트 국외 시판후 조사에서 보고되었다. 일부 사례에서, 과민반응이 생명을 위협하였으며 응급치료를 요하였다. 환자에게 급성 과민반응의 증상이나 증후가 나타날 경우 즉각 진찰을 받고 이 약의 투여를 중지한다.

지연성 과민증 : 페노피브레이트 투여 후 수일-수주 후 DRESS 중후군을 포함한 중증 피부부작용(SCAR)이 국외 시판후 조사에서 보고되었다. DRESS 사례는 피부반응(예, 탈락 피부염) 및 호산구증가증, 발열, 전신성 장기 침범(systemic organ involvement)(신장, 간, 호흡기)의 조합과 관련되었다. SCAR이 의심될 경우 이 약은 투여를 중단하여야 하며 적절한 치료가 고려되어야 한다.

9) 혈액학적 변화 : 페노피브레이트 치료를 시작한 환자에서 경도~중등도 헤모글로빈, 헤마토크리트 및 백혈구의 감소가 관찰되었다. 그러나 이러한 레벨은 장기간 투여 동안 안정화 된다. 매우 드물게 혈소판감소증과 무과립구증이 시판후 조사에서 보고되었다. 최초 이 약 투여 12개월 동안 정기적 혈구계산이 권장된다.

10) 골격근 : 이 약을 포함한 피브레이트 단독 사용은 근병증이 나타날 수 있다. 일반적으로 신장애 환자에서 피브레이트계 약물의 치료는 드물게 횡문근융해증이 나타날 수 있다. 광범위 근육통, 근육압통 또는 허약 그리고/또는 크레아틴키나아제(CK) 레벨의 현저한 상승이 있는 환자에서 근병증을 고려해야 한다. 환자에게 특히 권태감 또는 열을 동반하여 상세불명의 근육통, 압통 또는 허약이 있는 경우 즉시 의사에게 보고하도록 권장해야 한다. 이러한 증상이 나타난 환자는 크레아틴키나아제(CK) 레벨을 평가해야 하고 현저한 크레아틴키나아제(CK) 레벨 증가가 나타나거나 근병증으로 진단된 경우 이 약 치료를 중단해야 한다.

11) 정맥혈전색전성 질환 : FIELD 임상시험에서, 폐색전(PE) 및 심부정맥혈전증(DVT)이 위약군보다 이

약 치료군에서 높은 발생률로 관찰되었다.

12) 혈청 크레아티닌 : 혈청 크레아티닌 상승이 보고되었다. 이러한 상승은 이 약 치료 중단 후 기저치로 돌아간다. 이러한 관찰의 임상적 중요성은 확인되지 않았다.

5. 상호작용

1) 약동학적 상호작용 부재하에서 피브린산 유도체와 HMG-CoA 환원효소저해제와의 병용 사용은 횡문근융해증, 현저하게 상승된 크레아틴키나아제(CK) 레벨 및 급성 신부전의 높은 원인이 되는 미오글로빈뇨를 갖는 수많은 사례가 보고되었으므로 HMG-CoA 환원효소저해제(로바스타틴 등)와 병용투여시 횡문근융해증의 가능성이 증가할 수 있으므로 주의하고 가능하면 병용투여를 피하는 것이 바람직하다.
2) 경구 혈액응고저지제와 병용 : 쿠마린-형 혈액응고저지제를 증강시켜 프로트롬빈시간/INR을 연장시키므로 이 약과 경구 혈액응고저지제를 병용하는 경우 주의를 해야 한다. 혈액응고저지제의 용량은 출혈 합병증을 방지하는데 요구되는 프로트롬빈시간/INR을 유지할 수 있도록 감량해야 한다. 프로트롬빈시간/INR이 안정화 될 때까지 빈번한 프로트롬빈시간/INR 측정이 권장된다.
3) 설포닐요소계 혈당강하제(예, 글리벤클라미드, 글리메피리드 등) : 저혈당증(식은땀, 강한 공복감, 심계항진 등)이 나타났다는 보고가 있으며, 병용하는 경우 혈당치, 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
4) 이 약은 요산배설작용이 있으므로 요산치료제와 병용투여하는 경우에는 용량을 조절하는 등 신중히 투여한다.
5) 경구용 피임약(에스트로겐제제) 은 혈중 지질농도를 증가시킬 수 있으므로 이 약과 병용투여하는 경우에는 의사와 상의한다.
6) 말레인산수소퍼헥실린, MAO억제제 등 간독성의 위험이 있는 약물과 병용투여하지 않는다.
7) 시클로스포린 : 시클로스포린은 크레아티닌청소율 감소와 혈청 크레아티닌을 증가시켜 신독성이 나타날 수 있고, 이 약물을 포함한 피브레이트 약물의 1차 배설 경로가 신장이므로 상호작용이 악화되는 위험성이 있다. 이 약과 면역억제제 및 다른 잠재적 신독성 약물과의 병용은 유익성과 위험성을 신중히 고려하여야 하며 최저 유효용량을 적용해야 한다.
   면역억제요법 중인 장기이식 환자에서 이 약의 병용투여시 드물게 혈청 크레아티닌치 상승을 수반하는 가역적인 신기능 손상이 보고되어 있으므로 이러한 경우에는 신기능을 면밀히 관찰하고 실험실 검사결과 이상이 확인되면 투여를 중지한다.
8) 수지 : 담즙산 결합수지는 동시 투여한 다른 약물과 결합할 수 있으므로 흡수 방해를 피하기 위해 이 약을 담즙산 결합수지 복용 최소 1시간 전 또는 4 ~ 6시간 후에 복용해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신중(특히 임신 3개월 이후)에 투여시 태아에 축적되어 태아독성을 유발할 위험성이 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는다.
2) 모유중으로의 이행이 알려진 바 없으므로 수유중에는 투여를 피한다(랫트에서 유즙으로 이행되었다는 보고가 있다.).

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에게 투여하지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여

1) 일반적으로 고령자는 간.신기능이 저하되어 있는 경우가 많고, 체중이 적은 경향이 있는 등 이상반응

발현이 쉬우므로 투여 시 주의하여 투여한다. 특히 신기능에 대해서는 투여 중 신사구체 여과율(eGRF; estimated glomerular filtration rate)을 정기적으로 확인해야 한다.

2) 고령자에서 설포닐요소계 혈당강하제(글리벤클라미드 등)와의 병용에 의해 저혈당증(식은땀, 강한 공복감, 심계항진 등)이 나타났다는 보고가 있으므로 주의한다.

9. 과량투여시의 처치

과량 투여에 대한 사례는 보고되지 않았다. 알려진 해독제는 없다. 이 약의 과량 투여시의 증상은 불분명하다. 이 약은 단백결합률이 높으므로 혈액투석으로 제거되지 않는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

11. 기타

설치류에 장기투여시 간종양의 발생이 보고되어 있다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

페노피브레이트는 생체내 Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha(PPARα) 활성을 통해 지질 강하효과를 나타내는 피브린산 유도체이다.

2) 약동학적 정보

가. 시험약 네오페노정48밀리그램(페노피브레이트)[(주)녹십자] 3정과 대조약 페노웰정145밀리그램(페노피브레이트)[㈜유한양행] 1정을 2×2 교차시험으로 건강한 성인에게 공복 단회 경구투여하여 36명의 혈중 페노피브릭산을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
대조약	페노웰정145밀리그램(페노피브레이트)[㈜유한양행]	157869.615±52111.046	8687.778±2583.888	2.50 [1.00~5.00]	22.206±6.209
시험약	네오페노정48밀리그램(페노피브레이트)[(주)녹십자]	159544.777±46642.183	8625.278±2071.973	3.00 [2.00~6.00]	21.184±5.626
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00~125.00%)		97.65 ~ 107.28%	94.20 ~ 108.41%	-	-

(AUCt, Cmax, t1/2 ; 평균값±표준편차, Tmax ; 중앙값(범위), n=36)

AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax : 최고혈중농도

Tmax : 최고혈중농도 도달시간
t1/2 : 말단 소실 반감기

나. 건강한 성인과 신장애 환자에서 비교약동학 평가
이 약 48mg을 건강한 성인, 경증 신장애 환자, 중등증 신장애 환자에게 공복 단회 경구투여하여 혈중 페노피브릭산을 측정한 결과, 신기능 저하군에서 반감기가 길게 나타나고, AUCt의 기하평균비가 증가하였다.

분류	eGFR (mL/min/ 1.73m^2)	약동학 평가항목				기하평균비율 (90% 신뢰구간)	
		AUCt (ng*hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)	AUCt	Cmax
정상 (n=8)	90 이상	60677.43 ±17042.28	3481.25±434.89	2.00 (1.00 – 3.00)	19.56± 5.66	-	-
경증 (n=8)	60~89	84077.73 ±24827.09	3545.00±862.21	2.00 (2.00 – 4.00)	24.91± 6.39	1.3748 (1.0192 – 1.8546)	1.0017 (0.8061 – 1.2447)
중등증 1 (n=7)	45~59	91067.07 ±37877.01	3197.14±951.13	2.00 (1.00 – 4.00)	28.09± 7.06	1.4352 (1.0528 – 1.9564)	0.8847 (0.7066 – 1.1078)
중등증 2 (n=7)	30~44	109325.81 ±31737.06	4060±1022.84	3.00 (1.00 – 4.00)	26.04± 6.80	1.8019 (1.3218 – 2.4563)	1.1343 (0.9059 – 1.4202)

(AUCt, Cmax, t1/2 ; 평균값±표준편차, Tmax ; 중앙값(범위),)

AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
Cmax : 최고혈중농도
Tmax : 최고혈중농도 도달시간
t1/2 : 말단 소실 반감기

○ 저장방법 및 사용기간

- 제조일로부터 24개월
- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

○ 제조원

자사제조, ㈜녹십자, 충청북도 음성군 금왕읍 무극로65번길 26

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 페노피브레이트

○ 등록번호 : 20190222-209-J-91(1)

○ 제조소 명칭 : Alembic Pharmaceuticals Limited(API Unit-1)

○ 소재지 : AT-Panelav, Tal-Halol, City : Panelav, Dist : Panchmahal, Gujarat State, India

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 특허관계 : 3호

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 사전검토(기시)(접수번호 20230185090, 2021.11.01)

○ 사전검토(안정성)(접수번호 20230187866, 2021.11.01)

○ 사전검토(개발계획)(접수번호 20210262777, 2021.11.08)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	특허관계 관련 자료

신청일자	2024.05.01.			
보완요청일자	2024.07.08.	2024.07.08.	2024.07.08.	
보완접수일자	2024.10.28.	2024.10.28.	2024.10.28.	
최종처리일자	2025.02.06.	2025.02.06.	2025.02.06.	2025.02.06.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
가. 단회투여독성시험자료
나. 반복투여독성시험자료
다. 유전독성시험자료
라. 생식발생독성시험자료
마. 발암성시험자료
바. 기타독성시험자료
1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
2) 의존성
3) 항원성 및 면역독성
4) 작용기전독성
5) 대사물
6) 불순물
7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료
가. 효력시험자료
나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
2) 흡수
3) 분포
4) 대사
5) 배설
라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료
가. 임상시험자료집
1) 생물약제학 시험보고서
2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
3) 약동학(PK) 시험보고서
4) 약력학(PD) 시험 보고서
5) 유효성과 안전성 시험 보고서
6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
7) 증례기록서와 개별 환자 목록
나. 가교자료
다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목 '네오페노정48밀리그램'은 기허가된 '네오페노정145밀리그램'의 저함량 제제로 '신장애 환자'에 대한 투여량 감량을 위한 저함량제제임
- 비임상시험자료

- (약리) 미제출하였으며, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제28조제4항에 따라 동일 효능군 범위 내에서 특수한 환자군(신장애) 대상 용법·용량 조절을 위한 저함량 제제이므로 추가적인 효력시험자료 제출은 무의미하다고 판단됨

- 임상시험자료

- 페노피브레이트 48mg정 개발을 뒷받침하기 위하여 임상시험성적에 관한 자료로 1상 임상시험성적에 관한 자료 2건(생체이용률, 신장애 환자 대상 임상약리)이 제출되었음
  · (생체이용률) 건강한 성인에게 네오페노 48mg 3정 vs 페노웰정145밀리그램 1정 공복 단회 투여 시 페노피브릭산의 생체이용률은 통계학적으로 동등 범위 내였음
  · (임상약리) 정상, 경증~중등증* 신장애 환자 대상 페노피브레이트 48mg 공복 단회 투여 시의 약동학 및 내약성 평가 결과, 신기능 저하군에서 반감기가 길게 나타나고, AUCt의 기하평균비가 증가하였음

- 안전성

- 2건의 임상시험 결과를 이용한 집단약동학 모델 구축 후 시뮬레이션 결과를 바탕으로 중등증 신장애 환자에서의 안전성 고찰 자료를 제출하였음
- 횡문근융해증 발생 위험 관련 안전성 측면에서 국외 허가사항, 건강한 성인 대비 경증~중등증 신장애 환자에서의 페노피브릭산의 최대 노출 정도, 모델링 및 시뮬레이션 결과 고려 시 업체가 신청한 초기 용량 48mg 및 임상에서 평가되지 않은 중증 환자 금기 설정은 타당한 것으로 사료됨
- 중증 환자에 대하여 투여 금기를 유지하되, 그 기준은 임상적 관련성이 더 높은 eGFR (eGFR < 30 mL/min/1.73m^2 미만)로 설정하고 지질 수치와 신기능에 따라 필요시 증량하도록 용법용량 설정하였음(전문가 자문 결과)

[약어 및 정의]

- 해당없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용 기전 : 과산화소체 증식인자 활성화 수용체 알파 (peroxisome proliferator activated receptor alpha, PPAR α)의 활성화, 지단백 리파아제를 활성화하고 아포 지단백 CIII (지단백 리파아제 활성 저해제) 합성을 감소시킴으로써 지질분해 및 VLDL-C의 혈장으로부터의 배설을 증가시켜 Triglyceride을 감소시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 기허가된 페노피브레이트 145mg 제제의 허가사항에는 신장애 환자에게 감량 또는 투여기간을 조절하여 사용하도록 되어 있어, 미국 Tricor정의 용량이 48mg, 145mg임을 고려하여 신장애 환자 대상 저함량 제제를 개발하고자 하였음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 원발성 고지혈증 : 고콜레스테롤혈증(IIa형), 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(IIb형, Ⅲ형), 고트리글리세라이드혈증(IV형)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 횡문근융해증

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 의약품등의사전검토(개발계획)-네오페노정48밀리그램(페노피브레이트) (접수번호 : 20210262777)

- 사전검토 요청사항 : 허가 시 제출자료 요건, 임상시험계획의 타당성

- 임상시험계획 승인(승인번호 제101039호)

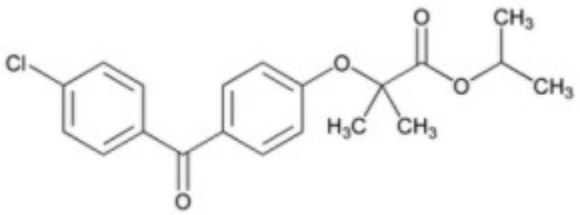
	일련번호 (승인일)	임상시험제목
1	202200780 (2022.10.05)	[AD-104BE_L] 건강한 성인 자원자를 대상으로 AD-104-A 경구 투여 시 안전성과 약동학을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차 임상시험
2	202200880 (2022.11.16)	[AD-104PK_N] 건강한 성인 자원자 및 신기능 저하 환자를 대상으로 AD-104-A의 안전성과 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 평행, 공개, 단회 투여, 제 1상 임상시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 1-Methylethyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoate
- 일반명: Fenofibrate
- 분자식: $C_{20}H_{21}ClO_4$
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 페노피브레이트(EP)

- EP 항에 따라 시험한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병 포장 (HDPE 병, LDPE 캡)	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 24개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 미제출

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 미제출

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」 제28조제4항에 따라 동일 효능군 범위 내에서 특수한 환자군(신장애)에서 체내노출 등에 따른 용법·용량 조절을 위한 저함량제제이므로 추가적인 효력시험자료제출은 무의미하다고 판단됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 안전성·유효성 입증의 근거가 되는 핵심 임상시험자료로서 제1상 임상시험자료 제출하였으므로 실태조사 대상에 해당되지 않음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 2건 (제1상 2건) 제출

단계	시험번호	시험 목적	시험 대상자	시험디자인	시험약 용량 및 투여기간	평가 항목
[AD-104BE_L] 건강한 성인 자원자를 대상으로 AD-104-A 경구투여 시 안전성과 약동학을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차 임상시험 (2022.12.11.-2023.01.08)						
1상 BE	AD-104 BE_L	건강한 성인 자원자를 대상으로 AD-104-A 경구 투여 시 안전성과 약동학을 평가하였다.	건강한 성인 남성 40명	공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차설계, 공복	- 시험약 : 1일 1회 3정, 공복 경구 투여, AD-104-A (페노피브레이트 48mg) - 대조군 : 1일 1회 1정, 공복 경구 투여, AD-1041 페노웰정145밀리그램(페노피브레이트)	[약동학] 페노피브릭산 PK parameter [안전성]
[AD-104PK_N] 건강한 성인 자원자 및 신기능 저하 환자를 대상으로 AD-104-A의 안전성과 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 평행, 공개, 단회투여, 제1상 임상시험 (2023.02.27-2024.01.23)						
1상 신장애	AD-104PK_N	건강한 성인 자원자 및 신기능 저하 환자를 대상으로 AD-104-A 단회 투여 시 안전성과 약동학적 특성을 비교•평가하였다.	건강한 성인 32명 (군당 8명) 신기능 저하 환자군	공개, 단회투여, 평행설계	- 시험약 : 1일 1회 1정, 공복 경구 투여, AD-104-A (페노피브레이트 48mg) 투여 전 최소 10시간 동안 금식, 최소 1시간 물 금지 후 오전 9시경에 시험약 AD-104-A 1정을 물 150mL와	[약동학] 페노피브릭산 PK parameter [안전성]

			(경증, 중등증, 중증), 정상군		함께 경구투여	

6.3. 생물약제학시험

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled /Treated)	투여용량	투여기간	평가항목	결과
1상	[AD-104BE_L] 건강한 성인 자원자를 대상으로 AD-104-A 경구투여 시 안전성과 약동학을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차 임상시험 (2022.12.11.-2023.01.08)						[임상설계] 공개, 무작위배정, 단회투여, 2군, 2기, 교차설계, 공복 <table><tr><td>순서군</td><td>시험대상자 수</td><td>제1기</td><td>휴약기</td><td>제2기</td></tr><tr><td>A</td><td>20명</td><td>R</td><td rowspan="2">14일</td><td>T</td></tr><tr><td>B</td><td>20명</td><td>T</td><td>R</td></tr></table> · T(시험약, AD-104-A) : 페노피브레이트 48mg. ㈜녹십자 · R(대조약, AD-1041) : 페노웰정145밀리그램(페노피브레이트), ㈜유한양행 · 투약 전 최소 10시간 동안 금식(물 제외) 후 각 기 투약일 임상시험용의약품(시험약 3정 또는 대조약 1정)을 물 150mL와 함께 경구투여 [약동학] · 1차 평가변수 : 페노피브릭산의 AUCt, Cmax · 2차 평가변수 : 페노피브릭산의 AUC∞, Tmax, t1/2, AUCt/AUC∞ 등 [약동학 평가결과] <table><tr><th rowspan="2">Variable (unit)</th><th colspan="2">Geometric LS Means</th><th rowspan="2">Ratio</th><th rowspan="2">Intra Subject CV</th><th rowspan="2">90% CI</th></tr><tr><th>Reference (N=36)</th><th>Test (N=36)</th></tr><tr><td>AUC_t (hr*ng/mL)</td><td>148178.606</td><td>151656.800</td><td>1.0235</td><td>11.8</td><td>(0.9765 ; 1.0728)</td></tr><tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>8251.110</td><td>8338.335</td><td>1.0106</td><td>17.7</td><td>(0.9420 ; 1.0841)</td></tr><tr><td>AUC_∞ (hr*ng/mL)</td><td>164157.604</td><td>166264.117</td><td>1.0128</td><td>12.6</td><td>-</td></tr><tr><td>$t_{1/2}$ (hr)</td><td>21.486</td><td>20.332</td><td>0.9463</td><td>11.9</td><td>-</td></tr><tr><td>AUC_t / AUC_∞</td><td>0.903</td><td>0.912</td><td>1.0105</td><td>3.4</td><td>-</td></tr></table> Reference : AD-1041 Test : AD-104-A LS Means : Least Squares Means N : 투여군별 약동학 평가 분석군 대상자 수 CV : Coefficient of Variation CI : Confidence Interval [안전성]

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled /Treated)	투여 용량	투여 기간	평가항목	결과

Table 23. Adverse event by system organ class (SOC) and preferred term (PT) (Safety Analysis Set)

System Organ Class / Preferred Term	Reference N=36 n (%),[case]	Test N=40 n (%),[case]	Total N=40 n (%),[case]
Total number of subjects (mentions)	**1 (2.8),[1]**	**3 (7.5),[3]**	**4 (10.0),[4]**
Investigations	**1 (2.8),[1]**	**3 (7.5),[3]**	**4 (10.0),[4]**
Blood creatine phosphokinase increased	1 (2.8),[1]	0 (0.0),[0]	1 (2.5),[1]
Influenza A virus test positive	0 (0.0),[0]	1 (2.5),[1]	1 (2.5),[1]
SARS-CoV-2 test positive	0 (0.0),[0]	1 (2.5),[1]	1 (2.5),[1]
White blood cells urine positive	0 (0.0),[0]	1 (2.5),[1]	1 (2.5),[1]

MedDRA Ver. 25.1
Reference : AD-1041
Test : AD-104-A
N : 안전성 평가 분석군 대상자 수

6.4. 임상약리시험

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled /Treated)	투여 용량	투여 기간	평가항목	결과
1상	[AD-104PK_N] 건강한 성인 자원자 및 신기능 저하 환자를 대상으로 AD-104-A의 안전성과 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 평행, 공개, 단회투여, 제1상 임상시험 (2023.02.27-2024.01.23)					[임상설계] · 공개, 단회투여, 평행설계	



- 1일 1회 AD-104-A(페노피브레이트 48mg) 1정, 공복 경구 투여
- 투여 전 최소 10시간 동안 금식, 최소 1시간 물 금지 후 오전 9시경에 시험약 AD-104-A 1정을 물 150mL와 함께 경구투여

시험군		대상자수	시험약
신기능 저하 환자군	Mild impairment (60≤eGFR<90)	8	AD-104-A
	Moderate impairment 1 (45≤eGFR<60)	8	AD-104-A
	Moderate impairment 2 (30≤eGFR<45)	8	AD-104-A
정상군	Normal (90≤eGFR)	8	AD-104-A

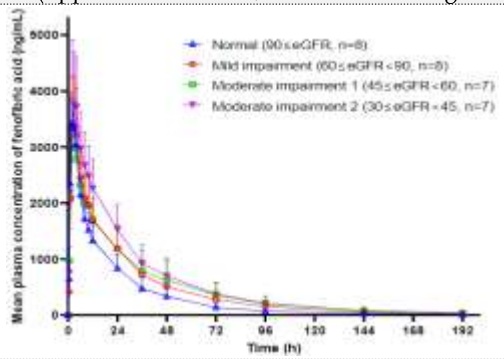
* eGFR (mL/min/1.73 m²): CKD-EPI 법으로 산출한 값을 기준으로 하였다. 신기능 저하 환자군의 모집 순서는 eGFR 값과 상관없이 진행하였다. 정상군은 신기능 저하 환자군이 모두 시험에 등록된 후에 모집하였으며, 약동학적으로 영향을 줄 수 있는 성별과 체중 등의 요소를 신기능 저하 환자군과 매칭하여 모집하였다.

[약동학]
· 1차 평가변수 : 페노피브릭산의 Cmax, AUClast
· 2차 평가변수 : 페노피브릭산의 tmax, t1/2, AUCinf, CL/F, Vz/F, Ae(48h), CLR/F

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled /Treated)	투여 용량	투여 기간	평가항목	결과

[약동학 평가결과]

Figure 2-2. Plasma Time-Concentration Profiles of Fenofibric Acid (upper: Linear Scale, Lower: Semi-Log Scale)



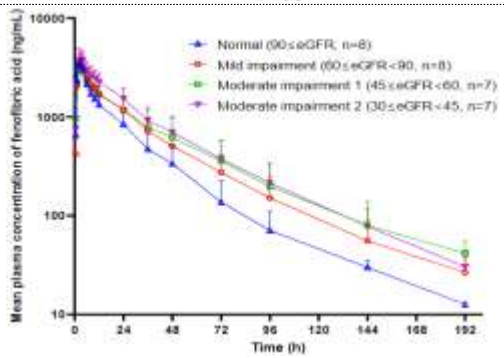


Table 2-5. Pharmacokinetic Parameters of Fenofibric Acid.

Parameter	Normal Group (N=8)	Renal Impairment Group		
		Mild Impairment (N=8)	Moderate Impairment 1 (N=7)	Moderate Impairment 2 (N=7)
T_{max} (h)*	2.00 (1.00 – 3.00)	2.00 (2.00 – 4.00)	2.00 (1.00 – 4.00)	3.00 (1.00 – 4.00)
C_{max} (ng/mL)	3481.25±434.89	3545.00±862.21	3197.14±951.13	4060±1022.84
AUC_{last} (h*ng/mL)	60677.43±17042.28	84077.73±24827.09	91067.07±37877.01	109325.81±31737.06
AUC_{inf} (h*ng/mL)	61585.27±17241.75	85083.41±24945.56	92570.57±38621.48	110420.85±32201.06
CL/F (L/h)	0.84±0.27	0.62±0.23	0.62±0.28	0.47±0.14
V_d/F (L)	22.39±4.33	20.97±3.98	22.84±6.64	16.77±4.11
$t_{1/2}$ (h)	19.56±5.66	24.91±6.39	28.09±7.06	26.04±6.80
A_{equiv} (mg)	3.26±5.99	3.26±13.67	3.69±20.46	2.97±13.82
CL_d/F (L/h)	0.06±0.02	0.04±0.03	0.05±0.05	0.03±0.02

All data are presented as the mean ± standard deviation (coefficient of variation %).

* T_{max} is presented as median (minimum – maximum)

Table 2-6. Geometric Mean Ratio of C_{max} by Renal Function.

	Geometric Mean (ng/mL)	Geometric Mean Ratio (90% Confidence Interval)*
Normal (N=8)	3457.72	
Renal failure group		
Mild impairment (N=8)	3463.55	1.0017 (0.8061 – 1.2447)
Moderate Impairment 1 (N=7)	3059.12	0.8847 (0.7066 – 1.1078)
Moderate Impairment 2 (N=7)	3921.93	1.1343 (0.9059 – 1.4202)

* Coefficient of variation, CV.

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자 (Enrolled /Treated)	투여 용량	투여 기간	평가항목	결과

Table 2-7. Geometric Mean Ratio of AUC_{last} by Renal Function.

	Geometric Mean (h*ng/mL)	Geometric Mean Ratio (90% Confidence Interval)*
Normal (N=8)	58422.02	
Renal failure group		
Mild impairment (N=8)	80320.95	1.3748 (1.0192 – 1.8546)
Moderate Impairment 1 (N=7)	83844.45	1.4352 (1.0528 – 1.9564)
Moderate Impairment 2 (N=7)	105267.98	1.8019 (1.3218 – 2.4563)

* Coefficient of variation, CV.

[이상반응]

Table 2-9. Incidence of Adverse Drug Reactions (ADRs), (Safety Set)

System Organ Class Preferred Term	Normal Group (N=8)			Renal Impairment Group											
				Mild Impairment (N=8)			Moderate Impairment 1 (N=8)			Moderate Impairment 2 (N=8)			Total (N=24)		
Subjects with at least one ADRs	0	(0.00)	[0]	0	(0.00)	[0]	1	(12.50)	[1]	0	(0.00)	[0]	1	(4.17)	[1]
Gastrointestinal disorders	0	(0.00)	[0]	0	(0.00)	[0]	1	(12.50)	[1]	0	(0.00)	[0]	1	(4.17)	[1]
Diarrhoea	0	(0.00)	[0]	0	(0.00)	[0]	1	(12.50)	[1]	0	(0.00)	[0]	1	(4.17)	[1]

All data are presented as the number of subjects (%) [the number of cases]

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 페노피브레이트 48mg정 개발을 뒷받침하기 위하여 임상시험성적에 관한 자료로 1상 임상시험성적에 관한 자료 2건(생체이용률, 신장애 환자 대상 임상약리)이 제출되었음
  · (생체이용률) 건강한 성인에게 네오페노 48mg 3정 vs 페노웰정145밀리그램 1정 공복 단회 투여 시 페노피브릭산의 생체이용률은 통계학적으로 동등 범위 내였음
  · (임상약리) 정상, 경증~중등증* 신장애 환자 대상 페노피브레이트 48mg 공복 단회 투여 시의 약동학 및 내약성 평가 결과, 신기능 저하군에서 반감기가 길게 나타나고, AUCt의 기하평균비가 증가하였음
  * 중등증 1 ($45 \leq eGFR < 60$)과 중등증 2 ($30 \leq eGFR < 45$)로 구분(eGFR: $mL/min/1.73m^2$)
- 2건의 임상시험 결과를 이용한 집단약동학 모델 구축 후 시뮬레이션 결과를 바탕으로 중등증 신장애 환자에서의 안전성 고찰 자료를 제출하였음
  - 횡문근융해증 발생 위험 관련 안전성 측면에서 국외 허가사항, 건강한 성인 대비 경증~중등증 신장애 환자에서의 페노피브릭산의 최대 노출 정도, 모델링 및 시뮬레이션 결과 고려 시 업체가 신청한 초기 용량 48mg 및 임상에서 평가되지 않은 중증 환자 금기 설정은 타당한 것으로 사료됨

- 중증 환자에 대하여 투여 금기를 유지하되, 그 기준은 임상적 관련성이 더 높은 eGFR (eGFR < 30 mL/min/1.73m^2 미만)로 설정하고 지질 수치와 신기능에 따라 필요시 증량하도록 용법용량 설정하였음(전문가 자문 결과)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 Tricor(fenofibrate) tablets 48, 145mg, film-coated tablets, Abbvie Inc., 2004.11.05. 허가, discontinued
- 일본: Tricor tablets 53.3mg, 80mg, 비아트리스제약주식회사, 2011.3.30. 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

제품명	네오페노정48밀리그램(페노피브레이트)	페노웰정145밀리그램(페노피브레이트) 네오페노정145밀리그램(페노피브레이트)
회사명	(주)녹십자	㈜유한양행 (주)녹십자
허가일	허가 예정	2020-11-05 2020-11-24
효능 효과	원발성 고지혈증 : 고콜레스테롤혈증(IIa형), 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(IIb형, Ⅲ형), 고트리글리세라이드혈증(IV형)	원발성 고지혈증 : 고콜레스테롤혈증(IIa형), 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(IIb형, Ⅲ형), 고트리글리세라이드혈증(IV형)
용법 용량	○ 성인 : 페노피브레이트로서 1일 1회 145 mg을 식사와 관계없이 경구투여하되, 반드시 식이요법을 병행한다. ○ 소아 : 소아에 대한 이 약의 사용에 관한 임상자료는 아직 없다. 페노피브레이트는 반드시 식이요법과 병행하여 투여한다. 이 약은 빈속에서는 흡수가 덜 될 수 있으므로 식후 즉시 투여한다.(145 mg 및 48 mg 제제 제외) ○ 고령자 : 신기능이 감소되지 않은 경우 일반적으로 용량 감량이 필요하지 않다. ○ 신장애 환자 : 경증~중등증 신장애 환자(eGFR 30 mL/min/1.73m2 이상인 환자)의 경우, 초회 용량으로 1일 1회 48 mg을 식사와 관계없이 경구 투여한다. 이후 지질 수치와 신장 기능을 평가하여 필요시 증량한다. 이 약은 eGFR 30 mL/min/1.73m2 미만인 환자에게 투여하지 않는다.	○ 성인 : 페노피브레이트로서 1일 1회 145 mg을 식사와 관계없이 경구투여하되, 반드시 식이요법을 병행한다. ○ 소아 : 소아에 대한 이 약의 사용에 관한 임상자료는 아직 없다. 페노피브레이트는 반드시 식이요법과 병행하여 투여한다. 이 약은 빈속에서는 흡수가 덜 될 수 있으므로 식후 즉시 투여한다(145 mg 제제 제외). ○ 고령자 : 신기능이 감소되지 않은 경우 일반적으로 용량 감량이 필요하지 않다. ○ 신장애 환자 : 중등도~중증 신장애 환자(혈청 크레아티닌치 2.5 mg/dL 이상)의 경우 이 약을 투여하지 않는다.