의약품 품목 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022-10-04</td><td>접수번호</td><td>20220176254</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국쿄와기린(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">네스프프리필드시린지주180(다베포에틴알파)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">다베포에틴알파</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1 프리필드시린지(0.5 밀리리터) 중 다베포에틴알파 180 마이크로그램</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.08.07.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">밀봉용기, 2~8℃ 차광보관, 동결시키거나 진탕하지 말 것, 제조일로부터 24개월</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">FDA(01.09.17), EMA(09.12.15), 일본(12.08.07) 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과
(바이오허가TF)</td><td>허가담당자</td><td>조아름, 도희정, 박현정</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>김효진, 임형섭, 진미령, 김호정</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>김해인, 문성은, 안광수</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 만성신부전환자의 빈혈 2. 고형암의 화학요법에 의한 빈혈

○ 용법·용량

<혈액 투석 환자> 1. 투여 초기 투여 초기에는 보통, 성인에게는 다베포에틴알파(유전자재조합)로서 1회 20 ㎍를 주 1회 정맥내 투여한다. 2. 교체 초회 용량 에리스로포이에틴(에포에틴알파(유전자재조합), 에포에틴베타(유전자재조합)) 제제를 투여받고있는 환자에서는 〈용법 및 용량에 관련된 사용상의 주의〉를 참고로 하여 교체전의 에리스로포이에틴 제제 투여량으로부터 이약의 투여량 및 투여 빈도를 결정하고 정맥내 투여한다. 3. 유지 투여기 빈혈 개선 효과가 얻어지면 보통, 성인에게는 유지량으로서 주 1회15~60㎍를 정맥내 투여한다. 주 1회 투여로 빈혈 개선이 유지되고 있는 경우에는, 그 시점에서 1회 투여량의 2 배를 개시 용량으로서 2주 1회 투여로 변경할 수가 있다. 그 경우에는, 보통, 성인에게는 2주 1회 30~120㎍를 정맥내 투여한다. 또한 빈혈 증상의 정도, 연령등에 의해 적당히 증감할 수 있지만, 최고 투여량은 1회 180㎍로 한다. 빈혈 개선 효과의 목표치는, 헤모글로빈 농도로서 11g/dL(헤마토크리트치로서 33%) 전후로 한다. <복막 투석 환자 및 투석전 만성 신장병 환자> 1. 투여 초기 투여 초기에는, 보통, 성인에게는 다베포에틴알파(유전자재조합)로서 1회 30㎍를 2주에 1회, 피하 또는 정맥내 투여한다. 2. 교체 초회 용량 에리스로포이에틴(에포에틴알파(유전자재조합), 에포에틴베타(유전자재조합)) 제제에 의해 빈혈 치료가 이루어지고 있는 환자에서는, 〈용법 및 용량에 관련된 사용상의 주의〉를 참고로 하여 교체전의 에리스로포이에틴 제제 투여량으로부터 이약의 투여량 및 투여 빈도를 결정하고 피하 또는 정맥내 투여한다. 3. 유지 투여기

빈혈 개선 효과가 얻어지면 보통, 성인에게는 유지량으로서 2주 1회 30~120 μg를 피하 또는 정맥내 투여한다. 2주 1회 투여로 빈혈 개선이 유지되고 있는 경우에는 그 시점에서의 1회 투여량의 2배를 개시 용량으로서 4주 1회 투여로 변경할 수가 있다. 그 경우에는, 보통, 성인에게는 4주에 1회 60~180μg를 피하 또는 정맥내 투여한다.
상기 효과들에 대해 빈혈 증상의 정도, 연령 등에 따라 적당히 증감할 수 있지만, 최고 투여량은 1회 180μg로 한다.
빈혈 개선 효과의 목표치는 헤모글로빈 농도로 12g/dL(헤마토크리트치로서 36%) 전후로 한다.

<만성신부전환자의 빈혈에 대한 투여>

1. 교체 초회 용량

아래 표를 참고로 하여 교체전의 에리스로포이에틴 제제 투여량으로부터 이약의 투여량 및 투여 빈도를 결정하고 교체한다.

(1) 에리스로포이에틴 제제를 주 2회 혹은 주 3회 투여받고 있는 환자

교체전 1주간의 에리스로포이에틴 제제 투여량을 합계하여 아래 표를 참고로 하여 이약의 초회 용량을 결정하고 주 1회로 투여를 개시한다.

(2) 에리스로포이에틴 제제를 주 1회 혹은 2주 1회 투여받고 있는 환자

교체전 2주간의 에리스로포이에틴 제제 투여량을 합계하여 아래 표를 참고로 하여 이약의 초회 용량을 결정하고 2주 1회로 투여를 개시한다.

교체 전 1주간 또는 2주간의 에리스로포이에틴 제제 투여량의 합계	이 약의 투여량
3,000 IU 이하	15 μg
4,500 IU	20 μg
6,000 IU	30 μg
9,000 IU	40 μg
12,000 IU	60 μg

2. 투여량 조절

투여 초기에 헤모글로빈 농도 혹은 헤마토크리트치에 적당한 상승이 보이지 않았던 경우나, 유지 투여기에 헤모글로빈 농도 혹은 헤마토크리트치가 2주 연속해 목표 범위로부터 일탈했을 경우 등, 용량 조정이 필요한 경우에는, 아래 표를 참고로 하여 투여용량을 증감한다. 또한 혈액 투석 환자에서는, 전회 투여량이 30μg이하의 경우는 2 배용량으로 증량하며, 전회 투여량이 40μg이상의 경우는 2 단계까지(예, 40μg(5단계)→60μg(7단계)) 증량한다. 복막 투석 환자 및 투석전 만성 신장병 환자에서는 1 단계씩 증량한다.

혈액 투석 환자에 있어서의 투여량 조정표

단계	이 약의 투여량
1	10 μg
2	15 μg
3	20 μg
4	30 μg
5	40 μg
6	50 μg
7	60 μg
8	80 μg

9	100 μg
10	120 μg
11	140 μg
12	160 μg
13	180 μg

복막 투석 환자 및 투석전 만성 신장병 환자에 있어서의 투여량 조정표

단계	이 약의 투여량
1	15 μg
2	30 μg
3	60 μg
4	90 μg
5	120 μg
6	180 μg

3. 투여 간격 변경 시

(1) 이 약의 투여 간격을 변경하려면, 투여 간격을 연장하기 전의 헤모글로빈 농도 또는 헤마토크리트치의 추이를 충분히 관찰하고, 동일한 투여량으로 헤모글로빈 농도 또는 헤마토크리트치가 안정된 추이를 나타내고 있는 것을 확인한 후, 주 1회에서 2주 1회 또는 2주 1회에서 4주 1회로 변경할 것. 변경 후에는 헤모글로빈 농도 또는 헤마토크리트치의 추이를 확인하고, 적절히 증감한다.

2주 1회 투여시의 이 약 투여량	4주 1회 투여로 변경 후의 이 약 투여량
30 μg	60 μg
60 μg	120 μg
90 μg	180 μg
120 μg	180 μg

(2) 복막 투석 환자 및 투석전 만성 신장병 환자에 있어 2주 1회에서 4주 1회로 투여 빈도를 변경하려면, 아래 표를 참고로 하여 투여량을 결정한다.

(3) 1회 180μg를 투여하여도 목표 헤모글로빈 농도 또는 헤마토크리트치에 도달하지 않는 경우에는, 투여량을 50% 감량하고, 투여 빈도를 2주 1회에서 주 1회 또는 4주 1회에서 2주 1회로 변경한다.

<고형암의 화학요법에 의한 빈혈>

보통, 성인에게는 암화학요법에 의해 헤모글로빈농도 8.0g/dL 이상 10.0g/dL 이하가 관찰된 시점으로부터 다베포에틴알파(유전자재조합)으로서 3주 1회 6.75μg/kg을 초기 권장용량으로 피하투여한다. 또한 2.25μg/kg을 주1회 피하투여 할 수 있다.

<암환자에 대한 투여>

1. 이 약의 사용에 있어 헤모글로빈농도가 12.0g/dL를 넘지 않도록 한다. 헤모글로빈농도가 12.0g/dL을 넘을 경우, 헤모글로빈농도가 11.0g/dL로 저하될 때까지 휴약하고 전회 투여량의 절반으로 투여를 재개한다.
2. 암화학요법의 사용이 종료되었을 때 이 약의 투여를 종료한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 적혈구 수혈이 필요하지 않은 최소의 헤모글로빈 농도를 유지할 수 있는 용량으로 투여하여야 한다.
2) 이 약 투여 시 혈중 헤모글로빈 농도가 12g/dL을 초과하는 경우 중대한 심혈관계 부작용 및 사망의 위험성을 증가시킨다. 만성신장질환자를 대상으로 동일주성분(다베포에틴알파)인 암젠의 아라네스프를 사용한 임상시험에서, 11g/dL 이상의 헤모글로빈 수치 증가를 목표로 아라네스프를 투여하는 경우, 사망, 심각한 심혈관계 부작용, 뇌졸중 발생의 위험 증가가 확인되었다.
3) 수술 전 동종 적혈구 수혈의 감소를 목적으로 에리스로포이에틴 제제를 투여 받은 환자에서 심부정맥혈전증의 빈도가 높게 나타났다.
4) 몇 개의 임상연구에서, 적혈구 생성 촉진 제제(ESAs)는 유방암, 비소세포성 폐암, 두경부암, 림프계 종양, 자궁경부암이 있는 환자에 대하여 전체 생존율을 감소시키고 종양 진행과(또는) 재발의 위험성을 증가시켰다.
5) 암환자에 대하여 적혈구 생성 촉진 제제는 골수억제성 화학요법제의 투여에 의한 빈혈의 치료에만 사용해야 한다.
6) 적혈구 생성 촉진 제제는 암의 치료를 기대 결과로 하는 골수억제성 치료요법을 받고 있는 환자에게는 사용하지 않는다.
7) 화학요법 치료가 완료된 후에는 사용을 중지해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 조절이 불가능한 고혈압 환자
2) 이 약 또는 다른 에리스로포이에틴 제제에 과민증이 알려진 환자
3) 포유동물 세포 기원 제제 또는 부형제에 과민증이 알려진 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 고혈압 환자(임상시험에서 이 약의 투여로 인한 혈압상승이 보고된 바가 있으므로, 이 약으로 치료하는 동안, 고혈압 환자는 항고혈압 치료 및 식이 제한을 준수하도록 해야 한다.)
2) 약물과민증의 병력이 있는 환자
3) 알레르기 소인이 있는 환자
4) 심근경색, 폐경색, 뇌경색 등의 환자(이 약의 투여로 인한 혈전 색전증이 보고된 바 있으므로 혈전색전증을 악화 또는 유발할 우려가 있다.)
5) 간 질환자(이 약은 간을 통해서 배설되기 때문에 활동성 간 질환자는 제외하여야 한다.)
6) 겸상적혈구 빈혈 환자
7) 간질 환자

4. 이상사례

1) 순환기계 : 때때로 혈압상승 또는 저혈압, 부정맥, 울혈성 심부전, 심근경색, 뇌혈관장애, 혈관부종, 일시적 허혈성 발작, 혈전증(혈관접근로혈전증, 정맥혈전증, 혈전정

맥염, 혈전색전증 등 포함), 폐색전증 등이 발생하였다.

2) 중추신경계 : 때때로 두통, 현기증이 보고되었다.

3) 고혈압성 뇌증 : 급격한 혈압상승에 의한 두통, 경련 등이 나타날 수 있다.

4) 피부 : 때때로 가려움, 발진이 나타날 수 있으며, 주사부위 통증이 수반될 수 있으나 대개 일시적이고 국소적이다.

5) 소화기계 : 때때로 설사, 구토, 오심, 복통, 변비 등이 유발되었다.

6) 호흡기계 : 때때로 호흡곤란, 상기도 감염, 기침, 기관지염이 관찰되었다.

7) 근골격계 : 때때로 근육통, 근경련, 관절통, 사지통, 요통이 발생되었다.

8) 쇼크 : 임상 시험 중 이 약의 투여와 관련한 심각한 알러지 반응이나 아나필락시스형 쇼크는 보고되지 않았으나, 이와 같은 반응이 유발되면 즉시 투약을 중지하고 적절한 처치를 시작해야 한다.

9) 기타 : 때때로 말초부종, 피로, 발열, 비특이적 흉통, 체액저류, 감염, 인플루엔자양 증상, 무력증 등이 보고되었다.

10) 면역반응 : 모든 치료용 단백제제는 면역원성의 가능성이 있다. 이 약을 투여받은 환자에서 순수적혈구형성부전 또는 중증의 빈혈(혈구감소증의 동반유무에 관계없이)과 관련된 에리스로포이에틴 중화 항체가 보고된 바 있다.

11) 사망률 증가와 종양 진행 또는 재발 위험성 증가 : 에리스로포이에틴은 적혈구 생성을 일차적으로 촉진하는 성장인자이다. 에리스로포이에틴 수용체는 여러 가지 종양세포의 표면에 나타날 수 있다. 모든 증식인자와 같이 에리스로포이에틴 역시 특정 악성종양의 성장을 촉진할 수 있다. 방사선 요법을 받고 있는 진행성 두경부암 환자, 전이성 유방암 또는 림프계 종양 치료를 위해 화학요법제를 투여받고 있는 환자, 화학요법이나 방사선요법을 받고 있지 않는 비소세포성 폐암 또는 여러 가지 종양이 있는 환자에 대한 몇 개의 연구에서 적혈구생성촉진제제는 국소적 암종 통제력(locoregional control)/무진행 생존과 전체생존을 감소시켰다.

<임상시험 결과에 의한 부작용>

일본에서 혈액투석환자를 대상으로 실시한 임상시험의 결과로 만성신부전환자에서 총계 838례중 293예(35.0%)에서 부작용이 확인되었다. 주된 부작용은 혈압 상승 142예(16.9%), 션트 혈전·폐색 42예(5.0%), 두통 19예(2.3%), 권태감 17예(2.0%)였다.

암환자에서 총 254례 중 97례(38.2%)에서 부작용인 확인되었다. 주된 부작용은 발진 14례(5.5%), 두통 12례(4.7%), 혈뇨 9례(3.5%), 혈압상승 8례(3.1%)이었다.

1) 중대한 부작용

(1) 뇌경색: 뇌경색이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 실시하고 이상이 확인되었을 경우에는, 투여를 중지하는 등 적절히 처치해야 한다.

(2) 뇌출혈: 뇌출혈이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 실시하고 이상이 확인되었을 경우에는, 투여를 중지하는 등 적절히 처치해야 한다.

(3) 간기능 장해, 황달: ALT(GPT), γ-GTP의 상승 등을 수반하는 간기능 장해, 황달이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 실시하고 이상이 확인되었을 경우에는, 투여를 중지하는 등 적절히 처치해야 한다.

(4) 고혈압성뇌증: 고혈압성뇌증이 나타날 수 있으므로, 혈압 등의 추이를 충분히 관찰하면서 투여해야 한다.

(5) 쇼크, 아나필락시양 증상: 쇼크, 아나필락시양 증상(두드러기, 호흡 곤란, 입술 부종, 인두 부종 등)을 일으킬 수 있으므로, 관찰을 충분히 실시하고 이상이 확인되었을 경우에는, 투여를 중지하고, 적절히 처치해야 한다.

(6) 순수적혈구형성부전증(적아구감소증): 항에리스로포이에틴 중화 항체 생성을 수반하는 순수적혈구형성부전증 (적아구감소증) 이 나타날 수 있으므로, 그 경우는 투여를 중지하고, 적절히 처치해야 한다.

(7) 심근경색, 폐경색: 심근경색, 폐경색이 나타날 수 있으므로, 충분히 관찰하여 이상이 확인되었을 경우에는, 투여를 중지하는 등 적절히 처치해야 한다.

2) 그 외의 부작용(만성신부전환자)

	부작용 빈도(%)	
	1% 이상	1% 이하
순환기	혈압 상승	부정맥, 투석시 저혈압, 동계, 협심증·심근허혈, 폐색성 동맥경화증
피부	-	소양증, 발진
간장	-	간기능 이상, Al-P 상승 γ-GTP 상승, AST(GOT) 상승, ALT(GPT) 상승, 담낭 폴립
대사	-	저장철 감소, 혈청칼륨 상승, 혈중인 상승, 뇨산 상승, 식욕 감퇴, 이차성 부갑상선 기능항진증
혈액	호산구 증가	혈소판 감소, 백혈구 증가, 임파구 감소, 백혈구 감소
소화기	-	오심·구토, 복통, 위염, 십이지장염
신장·비뇨기	-	신기능의 저하(BUN, 크레아티닌의 상승 등), 혈뇨
감각기	두통, 권태감	현훈, 감음성 난청
기타	션트 혈전·폐색, LDH 상승	투석회로내 잔혈, 흉부 불쾌감, 션트부 동통, 지혈 불량, 당뇨병성 괴저, 발열, 근골격통

3) 그 외의 부작용 (암환자)

	부작용 빈도(%)	
	1% 이상	1% 이하
순환기	혈압 상승, 안면 홍조, 동계	부정맥
피부	발진	
간장	간기능 이상	ALT 상승, γ-GTP 상승, 혈중 빌리루빈 상승
대사	식욕 부진, 혈청 칼륨 상승	혈당 상승, 뇨산 상승, 뇨중 포도당 상승, 혈청 칼슘 감소
혈액		혈소판 감소
소화기	설사, 변리, 복통, 오심·구토, 구내염	-
신장	혈뇨, 단백뇨	-
신경·감각기	두통, 현훈, 불면증	-
기타	발열, 부종, 권태감, 사지통, 배부통	주사부위 출혈, Al-P 상승, CRP 상승

<국내 시판 후 조사결과>

(1) 국내에서 4년 동안 757명(만성 신부전에 의한 빈혈 환자의 568명, 고형암의 화학요법에 의한 빈혈 환자 189명)을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 10.4%(79명/757명, 138건)로 보고되었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 2.5%(19명/757명, 65건)로 전신쇠약 8건, 오심, 열, 몸의통증 각 7건, 복통, 부종 각 4건, 가슴불편함, 코피, 기침, 호중구

감소, 간기능이상 각 2건, 복부불편감, 설사, 한랭감, 가슴통증, 다리통증, 감기, 인후통, 콧물, 어지러움, 두통, 의식저하, 가려움, 상세불명의귀감염, 뇌졸중, 심장정지, 불안, 식욕부진, 동맥협착 각 1건이 보고되었다. 중대한 유해사례 발현율은 4.1%(31명/757명, 33건)로 의식저하, 경련, 고칼륨혈증, 뇌경색 각 2건, 뇌손상(출생전후기제외), 저나트륨혈증, 당뇨합병증, 장천공, 직장출혈, 복통, 설사, 뇌졸중, 근위약, 척추골절, 심장정지, 부정맥, 심부전악화, 심인성쇼크, 만성신부전악화, 요로감염, 폐부종, 호흡저하, 감염, 호중구감소, 동맥협착, 압력궤양, 전신쇠약, 식욕부진, 피부질환 각 1건이 보고되었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응 발현율은 0.7%(5명/757명, 5건)로 의식저하, 뇌졸중, 심장정지, 동맥협착, 식욕부진 각 1건이 보고되었다.

예상하지 못한 유해사례 발현율은 4.9%(37명/757명, 45건)로 몸의통증 8건, 코피 3건, 명치불편, 의식저하 각 2건, 근위약, 다리골절, 목/어깨통증, 척추골절, 과호흡, 인후통, 콧물, 폐부종, 복부불편감, 장천공, 직장출혈, 만성신부전악화, 수신증, 신기능장애, 요로감염, 뇌손상(출생전후기제외), 대상포진, 상세불명의귀감염, 심부전악화, 심인성쇼크, 복부팽만, 한랭감, 모낭염, 피부질환, 저나트륨혈증, 심장정지, 압력궤양, 불안, 이통, 잇몸출현 각 1건이 보고되었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 1.6%(12명/757명, 17건)로 몸의통증 7건, 코피 2건, 인후통, 콧물, 복부불편감, 의식저하, 상세불명의귀감염, 한랭감, 심장정지, 불안 각 1건이 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 유해사례 발현율은 1.8%(14명/757명, 16건)이며, 의식저하 2건, 근위약, 척추골절, 폐부종, 장천공, 직장출혈, 만성신부전악화, 요로감염, 뇌손상(출생전후기제외), 심부전악화, 심인성쇼크, 피부질환, 저나트륨혈증, 심장정지, 압력궤양 각 1건이 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 0.2%(2명/757명, 2건)이며 의식저하, 심장정지 각 1건이었고, 중대하지 않았으나 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 1.3%(10명/757명, 15건) 몸의통증 7건, 코피 2건, 인후통, 콧물, 복부불편감, 상세불명의귀감염, 한랭감, 불안 각 1건이 보고되었다.

(2) 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 호흡기계 질환 : 인두염, 가래질환
- 중추 및 말초신경계 장애 : 신경병증
- 정신질환 : 불안

5. 일반적인 주의

1) 이 약은 에리스로포이에틴 제제를 투여받고 있는 신성빈혈환자에 대해서 사용한다.
2) 이 약을 투여할 때에는 신성빈혈임을 확인하고 다른 빈혈증(실혈성 빈혈, 범혈구감소증 등)에는 투여하지 않는다.
3) 효과적인 적혈구 생성을 위해서는 철 보급이 필수적이므로 치료전이나 치료기간

동안 철분 상태를 측정하여 혈청 페리친이 100㎍/ℓ미만 또는 혈청 트랜스페린 포화도가 20% 미만인 경우에는 철 보급요법을 병행하도록 한다.

4) 이 약으로 치료를 하는 동안, 특히 치료를 시작하는 시기에 모든 환자들은 혈압을 모니터링 해야 한다. 이 약을 투여받은 만성 신부전 환자에게서 고혈압성 뇌병증 및 발작이 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 혈압이 상승할 수도 있으므로 환자가 고혈압의 병력을 가지고 있는 경우 항고혈압 치료 및 식이 제한을 준수하도록 환자에게 알려주어야 한다. 적절한 치료로 초기에 혈압을 조절하기 어려운 경우 이 약의 용량을 줄이거나 중지시켜 헤모글로빈치가 감소하도록 해야 한다.
5) 만성 신부전 환자에서 유지 헤모글로빈 농도는 용법·용량 항에서 추천한 목표 헤모글로빈 농도의 상한치를 초과해서는 안된다. 임상시험에서, 목표 헤모글로빈 농도를 12g/dL(7.5mmol) 보다 높게 하여 적혈구 생성 촉진 제제를 투여했을 때 사망과 심각한 심혈관계 이상반응의 위험성이 증가한 것이 관찰되었다. 임상시험에서 헤모글로빈 농도가 빈혈증상을 치료하고 수혈을 피하기 위해 필요한 농도 이상으로 증가했을 때 에리스로포이에틴 제제의 투여로 인한 유의성 있는 이점이 나타나지 않았다. 투여 초기에 있어서의 투여 대상은 혈액 투석 환자에서는 헤모글로빈 농도로 10g/dL(적혈구 용적률치로 30%) 미만을 기준으로 하고, 활동성이 높은 비교적 청년의 혈액 투석 환자, 복막 투석 환자 및 보존기 만성 신장병 환자에서는 헤모글로빈 농도로 11g/dL(적혈구 용적률치로 33%) 미만을 기준으로 한다.
6) 이 약으로 치료를 하는 동안 혈중 칼륨 농도를 관찰해야 한다. 원인은 밝혀지지 않았지만 이 약으로 치료를 받은 일부 환자에서 혈중 칼륨 농도의 상승이 보고된 바 있다. 혈중 칼륨 농도가 증가되었거나 증가되고 있는 것이 관찰될 경우 혈중 칼륨 농도가 안정을 찾을 때까지 이 약의 투여 중지가 고려되어야 한다.
7) 용량을 조절하기 전에 이 약의 용량에 대한 환자의 반응성을 결정하기 위해 충분한 시간이 필요하다. 적혈구 생성과 적혈구 반감기에 시간이 요구되므로, 용량 조절(시작, 증가, 감소 또는 중단)의 시간과 헤모글로빈의 유의한 변화 사이에는 2주에서 6주의 간격이 발생할 수 있다.
8) 이 약의 권장 범위 내의 용량으로 충분한 헤모글로빈 농도 상승효과가 일어나지 않는다면 원인이 되는 다른 인자를 찾아 그에 적절한 치료법을 모색해야 한다. 엽산이나 비타민 B12의 결핍은 이 약의 효과를 감소시킬 수 있다. 심각한 알루미늄 독성, 병발 감염, 염증이나 외상, 잠재출혈, 혈액투석이나 골수 섬유증도 이 약의 효과를 감소시킬 수 있다. 효과가 일어나지 않는 전형적인 원인들이 제외되고, 환자에게 망상적혈구수를 평가하여 망상적혈구 감소증이 나타날 경우에는 골수에 대한 검사를 하여야 한다. 골수가 계속 순수적혈구 형성부전(적아구 감소증)을 나타내면 항에리스로포이에틴 항체 검사를 하여야 한다.
9) 아직 투석을 받지 않는 환자에 있어서 이 약의 투여로 개선된 빈혈이 외관적 경과를 좋게 하여 투석을 시작해야 하는 필요성을 모호하게 할 수도 있다. 아직 투석이 필요하지 않은 만성신부전 환자는 투석을 받는 환자보다 이 약의 더 낮은 용량 유지가 요구될 수 있다. 투석전 환자는 일반적으로 투석 환자보다 혈압과 실험실 지표의 모니터링 빈도가 낮음에도 불구하고, 이 약의 효과에 더욱 민감하게 반응할 수 있으므로, 혈압과 헤모글로빈의 적절한 검사가 필요하다. 신기능, 신장액과 전해질 평형 역시 자주 검사하여 투석의 실시 여부를 잘 판단해야 한다.

10) 이 약의 투여로 인하여 적혈구 증가 및 혈장량의 감소가 유발되어 혈액 투석의 효과를 감소시킬 수도 있다. 따라서 투석 환자의 경우 투석을 실시한 이후에 주사하는 것이 좋다.

11) 에리스로포이에틴 치료 후 항에리스로포이에틴 중화항체에 의해 순수적혈구 형성 부전(적아구 감소증)이 보고되었다. 이 항체는 모든 적혈구형성 단백질과 교차반응하는 것으로 보이므로 에리스로포이에틴 중화항체가 확인되거나 의심되는 환자에게 이 약의 치료는 중단되어야 하며 다른 재조합 에리스로포이에틴 단백으로 교체 투여해서도 안된다.

12) 고형 종양이나 림프구증식성 악성 종양 환자에 있어서 헤모글로빈 수치가 12g/dL 초과한 경우 혈액응고 발생의 잠재적인 위험성을 최소화하기 위하여 용법·용량에 기술된 용량 조정을 긴밀하게 따라야 하며, 혈소판 수 및 헤모글로빈 수치가 정기적으로 모니터 되어야 한다.

13) 어떤 임상 상황에서는 암환자의 빈혈 관리에 수혈치료가 더 선호될 수 있다. 재조합 에리스로포이에틴의 투여 결정은 환자 개개인의 참여를 포함하여 유익성-위험성 평가를 기초로 해야 하며 특별한 임상적 배경을 고려해야 한다. 이러한 평가에서 고려해야 하는 요인에는 종양의 종류와 병기, 빈혈의 정도, 수명, 환자가 처하게 될 환경, 환자의 선호도 등이 포함되어야 한다.

14) 이 약과 관련된 피부 발진과 두드러기를 포함한 매우 중증의 알러지 반응이 드물게 보고되었다. 재투여 시 증상이 재발하였고 몇몇 사례는 인과관계가 있는 것으로 나타났다. 만일 중증의 알러지성 또는 아나필락시스 반응이 일어나면, 즉시 그리고 영구적으로 이 약의 사용을 중단하여야 하고 적절한 처치가 행해져야 한다.

15) 이 약을 건강한 사람에게 오용할 경우 농축세포용적이 과도하게 증가됨으로써 심혈관계에 치명적인 합병증이 수반될 수 있다.

16) 이 약 투여에 의해 션트의 폐색이나 혈액투석 장치내의 잔혈이 확인된 경우가 있으므로, 션트나 혈액투석 장치내의 혈류량에 충분히 주의해야 한다. 이러한 경우에는 션트의 재조절, 항응고제의 증량 등의 적절한 조치를 취하여야 한다.

6. 상호 작용

1) 현재까지 임상시험 결과에서 다른 약물과 상호작용이 관찰된 바는 없다. 그러나 사이클로스포린, 타크로리무스와 같이 적혈구 결합율이 높은 약물과 함께 사용할 경우 상호작용의 가능성이 있다. 적혈구 결합율이 높은 약이 이 약과 함께 투여되는 경우 혈중 약물농도를 면밀히 조사하여 헤모글로빈 농도 상승에 따라 용량을 조절해야 한다.

2) 동물실험에서 이 약 투여 후 barbiturate에 의한 수면 유도 효과가 40~50% 연장되는 결과가 보고된 바 있으므로 이 약 투여 시 barbiturate계 약물 투여에 주의를 요한다.

7. 임부에 대한 투여

이 약물은 동물실험에서 최기형성이 나타나지 않았으나, 임신한 여성을 대상으로 한 적절한 연구가 없으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.

8. 수유부에 대한 투여

이 약을 수유부에 투여한 경험은 없으므로 수유부에 투여해서는 안된다. 이 약의 투여가 필수적인 여성의 경우 수유를 중지해야 한다.

9. 소아에 대한 투여

소아 만성신부전 환자

1년 이상의 소아 만성신부전 환자에 대한 Epoetin alfa에서 이 약으로의 교체 시험에서 성인 교체 시험에서의 결과와 유사한 안전성과 효과를 보여주었다. 소아 만성신부전 빈혈 환자의 초기치료 또는 1년 미만의 소아 만성신부전 환자에서 다른 에리스로포이에틴에서 이 약으로의 교체에 대한 안전성과 효과는 확립되어 있지 않다.

소아 암환자

소아 암환자에서의 이 약의 안전성과 효과는 확립되어 있지 않다.

10. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하되고 또한 고혈압 등 순환기계 질환이 합병되는 경우가 많으므로, 이 약의 투여시에는 혈압 및 헤모글로빈 농도 또는 헤마토크리트 수치 등을 여러 번 측정하여 투여량 및 투여 회수를 적절히 조절한다.

11. 임상 검사치에의 영향

임상에서 이 약의 투여가 생화학적 검사 수치에 영향을 미치는 경우는 관찰되지 않았고, 혈액학적 변화(적혈구 및 망상적혈구 수치의 증가)는 이 약의 약리 효과에 기인한다.

12. 과량투여시의 처치

적혈구 증가증이 나타나는 경우에는 이 약의 투여를 일시 중지해야 한다. 임상적으로 필요하면 정맥절제술을 할 수도 있다.

13. 적용상의 주의

1) 이 약은 흔들지 말아야 한다. 장시간 강하게 흔들면 단백을 변성시켜 생물학적 활성을 떨어지게 할 수도 있다.
2) 투여 전에 이물질이나 변색을 육안으로 검사하여 이물질이 발견되거나 변색된 시린지는 사용하지 않는다.
3) 다른 의약품 용액에 이 약을 희석하거나 함께 투여하지 않는다.
4) 이 약은 멸균되었으나 방부제를 함유하고 있지 않으므로 사용하고 시린지에 남아 있는 약은 버려야 한다.
5) 이 약은 광선에 노출되었을 때 활성이 현저히 떨어지므로, 포장이 벗겨진 약은 사용하지 않는다.
6) 프리필드시린지를 투여 전에 실온에 이르게 할 수 있다.
7) 주사 부위 통증을 피하기 위해 투여시 마다 주사부위를 바꾸어 투여하며 서서히 투여한다.

14. 기타

1) 투석 도입전의 만성 신부전 환자에서 적혈구 조혈 자극인자 제제로 신성빈혈 치료시 목표 헤모글로빈 농도를 13.5g/dL로 설정한 환자에서 11.3g/dL로 설정한 환자군과 비교하여 유의성있게 사망 및 심혈관계 장해의 발현빈도가 높게 나타났다는 보고가 있다.
2) 암화학요법 또는 방사선 요법에 따르는 빈혈환자에서 적혈구 조혈 자극인자 제제를 투여함으로써 생존기간의 단축이 확인되었다는 보고가 있다.
3) 임상시험에서 화학요법에 의한 빈혈환자에서 플라세보가 투여되었던 환자에 비해 적혈구 조혈 자극인자 제제의 치료를 받은 환자에서 혈전 색전증의 발현빈도가 높게 나타났다는 보고가 있다.
4) 암화학요법 또는 방사선 요법을 받지않은 빈혈이 있는 암환자에게 적혈구 자극인자 제제를 투여한 임상시험에서 플라세보를 투여한 환자에 비해 사망률이 높게 나타났다는 보고가 있다.

15. 취급상의 주의

1) 플런저 로드의 무리한 조작은 하지 않는다. 또한 백스톱은 투여 종료후까지 제거하지 않는다.
2) 가능한 한 사용직전까지 비닐포장으로부터 시린지를 꺼내지 않는다.
3) 시린지 첨단부의 필름 · 팁 캡이 제거되어 있거나 또는 시린지 파손 등의 이상이 확인된 경우에는 사용하지 않는다.

16. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 조혈전구세포에 직접 작용하여 조혈효과를 나타낸다.

(1) 에리스로포이에틴 작용

정상 마우스 및 랫트에 정맥투여시 에포에틴알파보다 지속적인 적혈구 조혈작용(헤모글로빈 농도 및 망상 적혈구 수의 증가)을 나타낸다. 또한 신성빈혈이 있는 랫드에게 정맥 또는 피하로 투여할 경우, 이 약은 현저한 빈혈 개선효과를 보였다. 부분 신장절제술 랫드에서 다베포에틴알파(유전자재조합)는 더 낮은 투여빈도에서 에포에틴알파와 동등한 빈혈개선효과를 나타냈다. 화학방사선요법에 의해 유도된 빈혈 동물모델(전신 방사선 조사 및 항암제(카보플라틴, 도세탁셀) 복강내 투여)에서 이 약을 피하투여시 빈혈 개선를 나타낸다.

(2) 작용기전

에리스로포이에틴 수용체와 결합하여 사람의 조혈전구세포에 작용하여 후기 적혈구 전구세포(CFU-E) 및 초기 적혈구 전구세포(BFU-E)의 콜로니 형성을 농도 의존적으로 촉진한다. (in vitro)

2) 약동학

혈중 농도

(1) 만성신부전 환자에 대한 반복투여

혈액투석을 받는 신성빈혈 환자에게 이 약 10~60㎍의 용량으로 28주간 반복 정맥투여한 후, 최초 투여시와 비교하였을 때 최종 투여시 약동학 변화가 발견되지 않았다. 투석을 받고 있는 신성빈혈 환자에게 이 약 10~180㎍의 용량으로 반복 정맥투여한 결과 혈청 최저 농도에는 큰 변화가 발견되지 않았다.

복막투석 환자 및 투석을 받지 않는 만성신부전 환자에게 15~180㎍의 용량으로 이 약을 반복 피하투여 하였을 때 혈청 최저 농도에는 큰 변화가 발견되지 않았다.

(2) 암환자에 대한 반복투여

암환자에게 1.0, 2.25, 4.5㎍/kg 용량으로 주 1회, 4.5, 6.75㎍/kg 용량으로 3주 1회 반복 피하투여한 결과, 혈청 최저 농도에는 큰 변화가 발견되지 않았다. 또한 축적의 증거도 관찰되지 않았다.

흡수

생체이용률

이 약 20~180㎍의 용량을 투석을 받지 않는 만성 신장 질환 환자에게 단회 피하 투여한 경우 생체이용률은47.7%이다.

분포

조직이동

정맥투여

수컷 쥐에게 0.5μg/kg의 ^{125}I-다베포에틴 알파를 단회 정맥 투여했을 때 갑상선, 혈액, 혈청, 골수, 신장, 부신 및 비장에서 더 높은 수준의 방사능이 발견되었다.

피하투여

수컷 쥐에게 0.5μg/kg의 ^{125}I-다베포에틴 알파를 단회 피하 투여했을 때 갑상선, 혈액, 혈청, 골수, 피부, 신장, 위 및 방광에서 더 높은 수준의 방사능이 발견되었습니다.

대사

수컷 쥐에게 1μg/kg의 ^{125}I-다베포에틴 알파를 단회 정맥 투여했을 때, 투여된 이 약의 일부는 골수와 신장에서 대사 및/또는 분해되었다.

배설

수컷 랫드에게 ^{125}I-다베포에틴 알파 0.5μg/kg을 단회 정맥 또는 피하 투여한 경우, 투여 경로와 상관없이 주요 방사능 배출 경로는 소변이었다.

3) 임상시험 정보

혈액투석 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림 비교 2, 3상 임상시험에서 총 121명의 환자 (이 약 61명, 에포에틴알파 60명)에게 이 약 (주 1회, 10~60μg) 또는 에포에틴알파(주 2회 또는 3회, 750~4,500IU) 적절한 용량으로 28주 동안 정맥 투여하였다. 본 연구의 일차 평가변수는 목표 헤모글로빈 농도 범위인 9.0~12.0g/dL 내에서 효력에 대한 동등성을 입증하는 것이였다. 그 결과, 유효성 분석에서 이 약과 에포에틴알파 사이의 헤모글로빈 농도의 기준 시점(이 약 또는 에포에틴알파 투여 시작 전 4주)과 평가 시점(이 약 또는 에포에틴알파 투여 시작 후 28주 중 마지막 8주)간의 차이는 0.07g/dL (95% 신뢰구간 : -0.25~0.39g/dL)였으며, 이 95% 신뢰구간은 동등성 마진 (-1.0~1.0g/dL) 범위 내였다. 따라서 이 약 주1회 투여는 에포에틴알파 주2회 또는 3회 투여와 동등한 효능을 보였다.

혈액투석 환자를 대상으로, 에포에틴알파에서 이 약으로 교체하는 장기투여 임상시험에서, 총 513명의 환자에게 이 약 10~120μg의 적정 용량을 주 1회 또는 2주 간격으로

장기간 정맥 투여하였다. 본 연구의 1차 평가변수는 치료적 혈색소 농도 범위 10.0~13.0g/dL, 목표 혈색소 농도 범위 11.0~12.0g/dL에서의 목표 혈색소 농도 유지율과 치료적 혈색소 농도 유지율이었다. 그 결과, 투여빈도와 관계없이 투여 기간 동안 헤모글로빈 농도는 11.0g/dL 내외로 유지되었다.

투석을 받지 않는 만성 신장 질환의 신성빈혈 환자를 대상으로 한 이 약과 에포에틴알파 간의 효력 동등성 3상 임상시험에서 총 100명의 환자 (이 약 및 에포에틴알파 각 50명)에게 이 약 (2주 또는 4주마다 1회 15~180μg)또는 에포에틴알파 (1~2주 마다 1회 3,000~12,000IU)를 26~28주 동안 적절한 용량으로 피하투여하였다. 본 연구의 일차 평가변수는 목표 헤모글로빈 농도 범위 10.0~12.0g/dL 내에서 효력에 대한 동등성을 입증하는 것이다. 그 결과, 유효성 분석에서 이 약과 에포에틴알파의 평가 기간 (이 약 또는 에포에틴알파의 28주 치료기간 중 마지막 검사 6주 전)동안 이 약과 에포에틴알파 간의 헤모글로빈 농도 차이는 0.09g/dL였으며 (95% 신뢰구간:-0.15~0.34g/dL) 이 95% 신뢰구간은 동등성 마진 (-0.75~0.75g/dL) 범위 내였다. 따라서, 2주 또는 4주마다 1회 투여되는 이 약은 1주 또는 2주마다 1회 투여되는 에포에틴알파와 동등한 효능을 보였다.

투석을 받지 않는 만성 신장 질환의 신성빈혈 환자를 대상으로, 에포에틴알파를 대조군으로 하는 무작위 배정, 공개라벨, 3상 임상시험에서 총 161명에게 46~48주 동안 이 약을 2주 또는 4주마다 1회 피하투여하였다. 용량은 60, 90, 120 또는 180μg으로 적절하게 조절하였다. 본 연구의 일차평가변수는 목표 헤모글로빈 농도 범위 11.0~13.0g/dL에서 헤모글로빈 농도 변동, 헤모글로빈 농도 증가율(이 약 투여군), 목표 헤모글로빈 농도 도달 비율 및 도달 시간(이 약 투여군), 목표 헤모글로빈 농도 유지 비율이였다. 그 결과, 이 약 투여 시작 후 헤모글로빈 농도는 증가하여 14주 후에도 12.0g/dL 내외를 유지하였다.

복막투석 환자를 대상으로 한 두 건의 공개라벨 3상 임상시험에서 총 146명의 환자에게 26~28주 동안 2주 또는 4주마다 이 약을 1회 정맥 또는 피하 투여하였다. 용량은 30, 60, 90, 120 또는 180μg으로 적절하게 조절하였다. 유효성 평가지표는 목표 헤모글로빈 농도 범위 11.0~13.0g/dL에서 헤모글로빈 농도 변동, 목표 헤모글로빈 농도 유지 비율, 헤모글로빈 농도 증가율, 목표 헤모글로빈 농도 도달 비율 및 도달 시간이었다. 그 결과, 이 약 투여 시작 후 헤모글로빈 농도는 증가하여 14주 후에도 12.0g/dL 내외를 유지하였다.

4) 비임상시험 정보

(1) 발암성 및 유전독성

① 이 약에 대해 표준 발암성 생물학적 검정은 평가되지 않았다. 이 약은 in vitro 또는 in vivo에서 비혈액학적 증식 반응을 변화시키지 않았다. 만성 독성 연구 결과, 어떤 조직 형태에서도 종양발생 또는 기대하지 않은 유사분열 반응도 관찰되지 않았다. 사람의 조직을 이용한 in vitro연구에서, 이 약의 조직 결합 특성은 기존의 유전자 재조합 에리스로포이에틴과 아주 동일하였다. 이 약은 에리스로포이에틴 수용체를 가진 사람 조직 외에는 분자 결합하지 않는다.

② 유전 독성 : 이 약은 in vivo시험인 마우스 골수세포를 이용한 소핵시험과 in vitro 시험인 미생물을 이용한 복귀돌연변이시험 및 포유류 동물세포를 이용한 유전자 돌연변이 시험에서 음성의 결과를 나타내었다.

(2) 수태능 및 일반 생식기능시험에서 랫트(암컷)에 0.5~10㎍/㎏투여시 용량증가에 따른 착상 후 손실이 약 4~8배가 증가하였으며 배·태자 발생시험에서는 랫트 및 토끼에 5㎍/㎏이상 투여시 태자의 체중이 7~10% 감소하였다. 또한, 출생 전·후 발생 및 모체기능시험에서 랫트에 2.5 및 10㎍/㎏투여시 신생자의 체중이 각각 18, 37% 감소하였고, 10㎍/㎏군에서는 신생자의 eye opening 및 포피 분리의 지연이 관찰되었다.

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
수입(수입자)	한국쿄와기린(주)	대한민국	서울특별시 강남구 논현로 430 11층(아세아타워빌딩)
일부공정위탁제조(제조의뢰자)	Kyowa Kirin Co., Ltd., Takasaki Plant	일본	100-1 Hagiwara-Machi, Takasaki-Shi, Gunma, Japan
일부공정위탁제조(제조자)	TERUMO CORPORATION KOFU PHARMACEUTICAL FACTORY	일본	1727-1,Tsuijiarai,showa-cho,Nakakoma-gun,Yamanashi, 409-3853

1.3 허가조건

○ 해당사항 없음

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리기준 관련 자료
신청일자	'22.10.06.	'22.10.06.	'22.10.06.
보완요청일자	'23.01.18.	'23.01.17.	'23.10.12.
보완접수일자	'24.01.30.	'24.02.01.	'24.05.31.
재보완요청일자			'24.07.22.
재보완접수일자			'24.07.30.
최종처리일자	'24.08.07.	'24.07.12.	'24.07.30.

<붙임 1> 안전성·유효성, 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1/2/3] 에 따른 구분

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 1) 신규품목 6. 유효성분의 함량만의 증감

구분 \ 제출자료	자 료 번 호 주1)																																			
	1	2																	3						4						5				6		7	8
		가								나								가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)															
제출범위	○	x	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	△	○	△	△	△	○	△	△	△	△	x	x	x	△	x	x	x	x	△	x	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○
면제사유	- 제4호 가목, 나목, 바목: 이전에 제출된 자료로 갈음																																			

○ 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
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]

- 신청 품목은 2013. 7. 19.에 국내 품목허가되었으나 취하되었다가 다시 품목허가가 신청됨. 처음 허가 시와 동일한 자료가 제출되었고 이를 근거로 품목허가가 타당함
  - 신청 품목의 효능·효과 및 용법·용량은 기허가 저함량 네스프프리필드시린지주와 동일함
  - 360 ug/1 mL 제제를 이용하여 120 ug/1 mL과의 생체이용률이 동등함을 입증하였고 이를 근거로 신청품목 허가가 타당함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 네스프프리필드시린지주180(다베포에틴알파)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 호르몬제(항호르몬제를 포함)
- 약리작용 기전 : 에리스로포이에틴 수용체와 결합하여 사람의 조혈전구세포에 작용하여 후기 적혈구 전구세포(CFU-E) 및 초기 적혈구 전구세포(BFU-E)의 콜로니 형성을 농도 의존적으로 촉진한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- KRN321(다베포에틴 알파 (유전자재조합))은 미국 Amgen Inc.에서 개발된 적혈구조혈을 자극하는 유전자재조합 제제로, 인체 에리스로포이에틴의 165개 아미노산 잔기 중, 5개의 아미노산 잔기를 변경하여, 새롭게 2개소의 N-결합형 당사슬 부가부위를 도입한 유전자재조합 당단백질이다. 재조합 인체에리스로포이에틴의 혈액 중 반감기는, 그 분자 내부에 존재하는 시알산 함량에 상관되어 연장되는 것으로 알려져 있으나, 새롭게 당사슬의 도입으로 시알산 함량이 증가된 KRN321은 rHuEPO와 비교해 긴 혈액 중 반감기를 보이며, 장기간 작용이 지속된다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청한 효능효과는 기허가된 네스프프리필드시린지주20, 30, 40, 60, 120와 동일함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 다베포에틴알파 (Darbepoetin Alfa)
- Cas No.: 209810-582
- 분자식: $C_{800}H_{1300}N_{228}O_{244}S_5$

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 ■ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인
■ 기타(성상, 순도)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 인산이수소나트륨이수화물, 인산수소나트륨수화물, 염화나트륨, 폴리소르베이트80, L-메티오닌, 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)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 5±3℃, 제조일로부터 12개월
- 기허가사항과 동일

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 2~8℃ 차광보관, 동결시키거나 진탕하지 말 것, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃, 24개월	프리필드시린지/ 완제의약품과 동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 24개월 장기보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25℃		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	37℃, 암소보관		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 4개월 가혹시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 저장방법 및 사용기간에 적합한 안정성 시험자료를 제출하여 신청사항이 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 독성시험 요약자료 제출

단회투여독성시험
Single Intravenous Dose Toxicity Study of KRN321 Injection (met) in Rats (Study No. 00203)
반복투여독성시험
13-Week Repeated Intravenous Toxicity Study and 5-Week Recovery Study of KRN321DT in Rats - Comparison of Toxicity with KRN321 (Study No. 00701)
A 4-week Toxicity Study of NM321 in the Rat via Intravenous and Subcutaneous Administration with A 2-week Interim Sacrifice and 4-Week Recovery Period (Study No. 96-2454)
4-Week Subcutaneous Toxicity Study of NM321 in Dogs (Study No. 6271-116)
기타 독성시험자료
Local Irritation Study of KRN321 Injection (Met) by Subcutaneous administration in rabbits (Study NO. 703021)

4.1. 독성에 대한 심사자 의견

- 처음 품목허가 시와 동일한 비임상시험자료가 제출되었고 이를 근거로 품목허가가 타당함

5. 약리작용에 관한 자료

- 약리시험 요약자료 제출

효력시험
Receptor Binding Assay of KRN321 (Study No. AL-3194-G)
Evaluation of Human Erythroid Colony-Forming Activities of KRN321DT and KRN321 (Study No. 321DT-2)
Evaluation of Anemia-Improving Effects of KRN321DT by repeat Intravenous Administration in Cisplatin-induced Renal Anemia Model Rats (Study No. 6004)
The effect of Once-Weekly Subcutaneous Administration of KRN321 in Mice with Anemia Induced by Repeated Chemoradiotherapy(Study No. 321-27)
일반약리시험
Comparative Study of PK in Rats Using KRN321 and KRN321DT(Study No. PK0801)
Pharmacokinetic Study of KRN321 - Single Intravenous and Subcutaneous Administration in Rats(Study No. PK006)
Pharmacokinetic Study of KRN321 in Rats after Repeated Intravenous and Subcutaneous Administration (Study No. PK0009)
Comparative Study of PK of KRN321 and rHuEPO in Rats (Study No. PK0101)
Pharmacokinetic Analysis of KRN321 Concentration in Cynomolgus Monkeys (Study No. PK0103)
Pharmacokinetic Study of KRN321(NESP) in Male Rats (Study No. PK9805)
Metabolic Profile in Bilogical Samples of Rats after Administration of 125I-KRN321 (Study No. PK0104)
안전성 약리시험
Safety Pharmacology Study of KRN321 Heat-degraded Drug Product (Functional Observational Battery of Rats)(Study No. 3607)
Safety Pharmacology Study of KRN321 Heat-degraded Drug Product (Effects on Spontaneous Motor Activity in Rats)(Study No. 3608)
Safety Pharmacology Study of KRN321 Heat-degraded Drug Product (Effects on Normal Body Temperature of Rats)(Study No. 3609)
Safety Pharmacology Study of KRN321 Heat-degraded Drug Product (Effects on Oxyhemoglobin Saturation in Rats)(Study No. 3610)
Safety Pharmacology Study of KRN321 Heat-degraded Drug Product (Effects on Cardiovascular and Respiratory Systems)(Study No. 3606)

5.1. 약리에 대한 심사자의견

- 처음 품목허가 시와 동일한 비임상시험자료가 제출되었고 이를 근거로 품목허가가 타당함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험관리기준(GCP)을 준수하여 임상시험이 수행됨

6.2. 유효성 및 안전성

6.2.1. 유효성·안전성시험 개요

- 처음 품목허가 시와 동일한 임상시험자료 제출

핵심 임상시험자료
Randomized, double-blind comparative study in hemodialysis patients (Study No. KRN321/02-A03)
Long-term study of switching from rHuEPO preparation in hemodialysis patients (Study No. KRN321/03-A08)
Randomized, open-labeled study in ND patients using rHuEPO preparation as control (Study No. KRN321-SC/05-A09)
Equivalence study with epoetin alfa preparation in ND patients (Study No KRN321-SC/07-A11)
Open-labeled, general clinical trial in PD patients (Study No. KRN321-SC/05-A10)
Open-labeled, general clinical trial in PD patients (Study No. KRN321/05-A11)
Placebo-controlled, double-blind, comparative study of KRN321, weekly repeated subcutaneous administration to chemotherapy-induced anemia in patients with solid tumors (Study No. KRN321-SC /05-A54)

6.3. 가교자료

- 해당사항 없음

6.4. 임상에 대한 심사자의견

- 심사자 종합의견 참조

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 일본('12.08.07.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목과의 허가사항 비교