의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022.12.19</td><td>접수번호</td><td>20220241769
20220244531</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">동등생물의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)팬젠</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">팬포틴프리필드시린지주6000IU(에포에틴알파)
팬포틴프리필드시린지주10000IU(에포에틴알파)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">에포에틴알파</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">용액주사제
1 프리필드시린지(0.6 밀리리터) 중 에포에틴알파 50.4 마이크로그램
1 프리필드시린지(1.0 밀리리터) 중 에포에틴알파 84.0 마이크로그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.8.25.</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">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>첨단제품허가담당관</td><td>허가담당자</td><td>김미애 주무관, 남주선 연구관, 김남수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과
(RMP) 바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김지영 심사원, 오우용 연구관, 장정윤 과장
(기시) 김효진 주무관, 오우용 연구관, 장정윤 과장
(RMP) 권도연 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>경인청 의료제품실사과</td><td>GMP
담당자</td><td>김혜정 심사원, 조철호 주무관, 김준규 과장</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 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

만성 신부전 환자에 나타나는 다음의 빈혈 1) 증후성 빈혈 2) 수혈이 필요한 빈혈

○ 용법·용량

초기 투여량은 에포에틴 알파로서 1회 50 단위/kg을 주 3회, 1 ~ 2분간에 걸쳐 정맥주사한다. 이 약은 정맥주입 시 다른 약과 혼합하여 투여해서는 안되며, 피하로 투여해서는 안된다. 이후에 용량증량은 초기반응에 따라 결정한다. 만일 필요하다면 4주간격으로 용량을 25 단위/kg씩 늘려서 투여해도 좋다. 또한, 50 단위/kg 투여 시 헤모글로빈의 증가율이 2 g/dL이상일 때는 1주일에 3회 중 1회를 생략함으로써 용량을 조절한다. 빈혈개선효과의 목표치는 헤모글로빈농도로 10 g/dL (헤마토크리트치로 30%) 전후로 한다. 빈혈개선효과가 얻어지면, 유지량으로서 통상 1회 25 ~ 50 단위/kg을 주 2 ~ 3회 투여한다. 최적헤모글로빈의 수준은 10 ~ 12 g/dL가 가장 적절한 것으로 알려져 있으며 헤모글로빈수준이 낮을 때 (6 g/dL)치료를 시작한 환자는 헤모글로빈 8 g/dL이상에서 치료를 시작한 환자에 비해 더 높은 유지용량을 필요로 하며, 나이에 따라서도 용량을 적의 증감하여야 한다. 어떠한 경우에도 최대투여용량이 1회 200 단위/kg, 주 3회를 초과해서는 안 된다.

철분 상태는 치료 전 또는 치료기간 중에 측정해야 하고 만일 필요하다면 투여해야 한다.

알루미늄 중독 혹은 감염이 된 환자의 경우에는 반응이 떨어질 수 있다. 투석을 받지 않는 환자의 경우에도 유지량은 빈혈증상의 정도나 나이에 따라 결정하여야 하나, 주당 75 ~ 150 단위/kg을 투여 시 6개월 이상 헤마토크리트치가 36 ~ 38 %로 유지됨이 보고된 바 있다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 이프렉스(에포에틴 알파)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고

1) 심장혈관 및 혈전증 발생 및 사망률 증가

에포에틴 알파 치료를 받는 환자에서 혈전성 혈관 증상 (TVE)의 발생률이 증가하였다. 이러한 증상에는 심부 정맥 혈전증, 폐색전증, 망막 혈전증, 심근 경색과 같은 정맥 및 동맥 혈전증, 색전증 (사망 포함)을 포함한다. 또한 뇌혈관 장애 (뇌경색, 뇌출혈 및 일시적인 허혈성 발작 포함)가 보고되었다.

혈전성 혈관 증상 (TVE)에 대한 기존 위험 요소가 있는 환자에게 에포에틴 알파를 치료할 경우, 혈전성 혈관 증상 (TVE)의 기보고 된 위험요소와 에포에틴 치료 시 얻을 수 있는 이점을 면밀히 비교 검토하여야 한다. 모든 환자에서 헤모글로빈 수치는 면밀히 모니터링 해야 한다. 그 이유는 효능효과에서 언급된 목표 범위 이상의 헤모글로빈 수치에서 치료받는 환자는 혈전 색전증과 사망의 위험이 증가할 수 있기 때문이다.

관리된 임상 시험에서 헤모글로빈 수치를 12 g/dL (7.5 mmol/L)로 타켓팅 한 경우, 사망을 포함한 심혈 관계 질환의 리스크가 더 높았다.

만성 신부전 환자 및 적혈구형성-자극제제 치료에 대한 순응도가 좋지 않은 환자는 다른 환자보다 심혈 관계 질환 및 사망 위험이 훨씬 더 클 수 있다.

2) 심각한 피부 부작용

적혈구형성-자극 제제와 관련된 다형홍반과 스티븐스-존슨증후군 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 및 독성 표피 괴사 용해증 (TEN)을 포함한 물집이 생기는 피부 각질 반응이 보고되었다. 처방 시 징후와 증상에 대해 알려야 하고 피부반응을 면밀히 관찰해야 한다. 이러한 반응을 암시하는 징후와 증상이 나타나면 본 제품의 투여를 즉각 철회하고 대체 치료를 고려해야 한다. 만약 SJS/TEN과 같은 심각한 약물이상반응이 의심되면 즉시 적혈구형성-자극 제제 치료를 중단하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 본제 또는 다른 에리스로포이에틴 제제에 과민증인 환자

2) 조절 불가능한 고혈압 환자

3) 에리스로포이에틴 제제 치료 후에 순수적혈구형성부전이 발생한 환자
4) 신성 빈혈 이외의 다른 빈혈증 (실혈성 빈혈, 범혈구 감소증, 알루미늄 축적증 등)인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 고혈압 환자
2) 약물과민증의 기왕력이 있는 환자
3) 알레르기 소인이 있는 환자

4. 이상사례
1) 쇼크: 드물게 쇼크를 일으킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
2) 순환기계: 혈압상승, 혈관접촉 부위의 혈전증, 때때로 심계항진이 나타나는 일이 있다.
3) 고혈압성 뇌증: 급격한 혈압상승에 의해 두통, 의식장애, 경련 등을 나타내는 고혈압성 뇌증이 관찰되고 뇌출혈에 이르는 경우가 있기 때문에 혈압, 헤마토크리트 등의 추이를 충분히 주의하면서 투여한다.
4) 뇌경색: 뇌경색이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
5) 피부: 때때로 가려움, 피부발진 등이 나타나는 일이 있다.
6) 간장: 때때로 AST・ ALT・ LDH・ ALP・ 총빌리루빈 등의 간효소 상승 등 간기능 이상이 나타나는 일이 있다.
7) 소화기계: 때때로 구역, 구토, 식욕부진, 설사가 나타나는 일이 있다. 또한 복통이 나타날 수 있다.
8) 혈액: 때때로 백혈구 증가, 호산구 증가가 나타날 수 있다. 미숙아에는 때때로 과립구 감소가 나타날 수 있다. 때때로 혈청 칼륨, BUN, 크레아티닌, 요산 상승이 나타날 수 있다. 미숙아에서 때때로 구루병이 나타날 수 있다.
9) 기타: 눈 안쪽 출혈, 코내벽 증대, 코피, 부종, 때때로 두통, 어지러움, 발열, 미열, 화끈거리는 느낌, 전신권태감, 관절통, 근육통, 입안의 쓴맛, 경련, 눈주변 붓기가 나타나는 일이 있다.
10) 본제는 일반적으로 좋은 내성을 나타낸다. 보고된 이상사례는 종종 환자 자신의 질환 후유증으로 반드시 본제 투여에 의한 것은 아니다.
11) 만성신부전 환자 300여명이 참가한 위약 대조 이중 눈가림 시험에서 에포에틴 알파 투여 환자의 5% 이상에서 보고된 이상사례는 다음 표와 같았다.

이상사례	투여군 (n=200)	대조군 (n=135)
고혈압	24.0%	18.5%
두통	16.0%	11.9%
관절통	11.0%	5.9%
구역	10.5%	8.9%

부종	9.0%	10.4%
피로	9.0%	14.1%
설사	8.5%	5.9%
구토	8.0%	5.2%
흉통	7.0%	8.8%
피부반응 (투여부위)	7.0%	11.9%
무력증	7.0%	11.9%
현기증	7.0%	12.6%
혈전	6.8%	2.3%
만성신부전환자에 대한 이중눈가림시험에서 유의성이 있는 것으로 밝혀진 이상사례		
경련	1.1%	1.1%
뇌혈관 사고 / 일과성 허혈발작	0.4%	0.6%
심근경색	0.4%	1.1%
사망	0%	1.7%

투석환자 (567명)을 대상으로 한 임상시험에서 가장 자주 보고되는 약물이상반응은 고혈압 (0.75%), 두통 (0.40%), 심계항진 (0.31%), 구역구토 (0.26%), 숨가쁨 (0.14%), 고칼륨혈증 (0.11%) 및 설사 (0.11%)였다. 보고된 다른 반응들은 환자 1명에 1년간 0.10%의 비율로 일어났다.

에포에틴 알파 투여 수 시간 안에 일어나는 반응은 드물고 미약하며 일시적이었으며 관절통 및 근육통과 같은 독감과 같은 증상도 포함되었다. 현재까지 분석된 연구에서 에포에틴 알파는 투여경로에 상관없이 일반적으로 좋은 내성을 나타내었다.

5. 일반적 주의

1) 본 제의 투여는 빈혈증에 수반하여 일상생활 지장을 초래하고 있는 신성빈혈환자에게 한정한다. 더욱이 투여대상은 헤모글로빈 농도로 10 g/dL (헤마토크리트치로 30%) 미만을 기준으로 한다.

2) 쇼크 등의 반응을 예측하기 위해 충분히 문진을 할 것. 더욱이 투여 개시 시 또는 휴약 후의 초회 투여 시에는 본제 소량을 정맥 내에 주입하여 약물이상반응이 발생하지 않음을 확인 후 전량을 투여하는 것이 바람직하다.

3) 본 제 투여 중에는 헤모글로빈 농도 또는 헤마토크리트치를 정기적 (투여초기에는 주1회, 유지 투여기에는 2주에 1회 정도)으로 관찰하며 필요 이상의 조혈 (헤모글로빈 농도로 12 g/dL 이상 또는 헤마토크리트치로 36% 이상)이 되지 않도록 충분히 주의한다. 필요이상의 조혈이 인정된 경우는 휴약 등의 적절한 처치를 해야 한다. 에포에틴 알파 치료 시, 헤마토크리트 (packed cell volume) 증가로 혈액 투석 중 헤파린 사용량이 늘어나는 경우가 있다. 최적화된 헤파린 요법이 아닌 경우 투석 시스템이 폐색될 가능성이 있다.

4) 고혈압 환자

이 약을 투여 받는 모든 환자는 혈압을 면밀히 모니터링하고 필요에 따라서는 조절을 해야 한다. 치료하지 않거나 부적절하게 치료하거나 조절하기 어려운 고혈압이 있는 환자에게 이 약 투여 시 신중히 사용해야 한다. 항고혈압 치료를 추가하거나 증가시킬 수도 있다. 혈압을 조절할 수 없는 경우에는 이 약 치료를 중단해야 한다.

정상혈압 또는 저혈압 환자에게 에포에틴 알파 치료 시 뇌증 및 발작과 함께 고혈압 위기

를 초래할 수 있으므로 의사의 주의와 집중 치료가 필요하다. 갑작스러운 편두통과 같은 두통이 발생한다면 경고 신호로 생각하고 특별한 주의가 필요하다.

5) 고칼륨혈증

인과관계는 확인되지 않았지만 고칼륨혈증이 보고되었다. 만성 신부전 환자는 혈청 전해질을 모니터링 해야 한다. 혈청 칼륨 수치가 높거나 증가하는 경우에는 고칼륨혈증을 치료하고 혈청 칼륨 수치가 교정 될 때까지 에포에틴 알파 투여를 중단해야 한다.

6) 션트혈전증은 혈액 투석 환자, 특히 저혈압이 있거나 동정맥루 합병증 (예: 협착, 동맥류 등) 환자에서 발생한다. 이러한 환자에게는 아세틸살리실산 투여로 조기 션트 교정 및 혈전증 예방을 권장한다.

7) 순수적혈구형성부전 (Pure Red Cell Aplasia(PRCA))

에리스로포이에틴을 수개월에서 수년간 치료 받은 경우에서 순수적혈구형성부전(PRCA) 사례가 보고되었다. 적혈구형성-자극제제와 연관된 PRCA는 피하주사로 에포에틴을 치료 받은 경우에서 주로 보고되었다 인터페론과 리바비린 치료를 받는 C형 간염 환자가 적혈구형성-자극제제 치료를 병용하는 경우에도 보고되었다. 에포에틴 알파는 C형 간염과 관련된 빈혈 치료에는 승인되지 않았다.

수혈이 필요하고 헤모글로빈 수치가 갑자기 감소 (1~2 g/dL/월) 하는 효과감소가 나타난 환자에게서는 망상적혈구수를 확인하고 무반응에 대한 전형적인 원인 (예를 들면 철분, 엽산 또는 비타민 B12 결핍, 알루미늄 중독, 감염 또는 염증, 실혈, 용혈, 골수섬유증) 유무를 검사하도록 한다.

원인을 알 수 없다면 골수 검사를 고려해봐야 한다. 에리스로포이에틴에 대한 항체가 검출되면, 항-에리스로포이에틴 항체가 다른 적혈구형성-자극제제와 교차 반응하므로 다른 적혈구형성-자극제제 제품으로 전환해서는 안 된다.

8) 철분보충

다른 빈혈의 원인 (철분, 엽산 또는 비타민 B12 결핍, 알루미늄 중독, 감염 또는 염증, 출혈, 용혈 및 골수 섬유증)은 에포에틴 알파 치료 전에 평가 및 치료되어야 하며, 복용량을 증가하기로 결정할 때 고려하여야 한다. 대부분의 경우, 혈청의 페리틴 수치는 압축세포용적 (in packed cell volume) 상승과 동시에 감소한다. 적혈구형성-자극제제에 대한 순응도를 높이기 위해서는 충분한 철분이 필요하고, 만일 필요하다면 철분을 투여해야 한다.

- 만성 신부전 환자의 경우 혈청 페리틴 농도가 100 ng/ml 미만인 경우 철 보충제 (성인용 경구투여 200 ~ 300 mg/day)를 권장한다.

9) 발작

적혈구형성-자극 제제를 투여 받은 환자에서 발작이 관찰되었다. 그러므로 적혈구 형성-자극제제는 간질, 발작의 병력, 또는 중추 신경계 감염 및 뇌 전이와 같은 발작의 소인이 있는 환자에게 사용 시 주의가 필요하다.

10) 과민반응

발진, 두드러기, 아나필락시반응 및 혈관 신경성 부종을 포함하는 과민 반응이 보고되었다.

6. 상호작용

임상 시험 과정에서 에포에틴과 다른 약물과의 상호작용에 대해서는 관찰되지 않았다. 그러

나 적혈구 생성을 감소시키는 약은 에포에틴 알파에 대한 반응을 감소시킬 수 있다. 사이클로스포린이 적혈구에 결합한다는 것으로 미루어 약물상호작용 가능성은 있다. 사이클로스포린과 병용 투여 시 사이클로스포린의 혈중 농도를 관찰하고 헤마토크리트 상승에 따라 사이클로스포린의 용량을 조절한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
사람의 임신 및 수유기에 에포에틴 알파를 투여한 적절한 임상경험은 없다. 임신 기간 동안 적혈구형성-자극제제는 치료 상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다. 에포에틴 알파가 유즙으로 배출되는지는 알려져 있지 않다. 모유수유를 계속 또는 중단할 것인지, 또는 에포에틴 알파로 치료를 계속 또는 중단할 것인지 결정은 모유수유의 이점과 에포에틴 알파의 치료의 유익성을 고려하여 결정하여야 한다.

8. 소아에의 투여
소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.

9. 과량투여시의 처치
이 약물에 대한 반응 투여용량에 따라 개인별로 차이가 있다. 과다용량 투여 시 고혈압증세가 나타날 수 있다. 만일 헤모글로빈 수준이 과다하게 높아지게 되면 정맥절제술을 행할 수 있다.

10. 적용상의 주의
1) 본제를 투여하는 경우에는 타제와의 혼주를 피할 것
2) 1 ~ 2분에 걸쳐 정맥으로 주사한다. 혈액투석환자의 경우에는 혈액 투석 이후에 주사하는 것이 좋다. 독감 비슷한 증세가 있는 환자에게는 5분 이상 천천히 주사하는 것이 좋다.
3) 정맥내 점적 주입해서는 안 된다.

11. 취급상의 주의사항
아래의 어느 하나라도 해당하는 제품은 사용해서는 안되며 폐기해야 한다.
- 봉인이 파손된 경우
- 액체가 착색되어 있거나 입자가 떠 다니는 경우
- 동결된 적이 있음을 알고 있거나 실수로 동결된 적이 있다고 생각되는 경우
- 냉장고 고장이 발생한 경우
이 제품은 일회용이다. 각 주사기에서 한 번만 이 약을 투여한다. 주사기의 일부분에 해당하는 용량만 필요한 경우에는 주사하기 전에 니들커버를 제거한 후 원하지 않는 내용물이 빠지도록 플런저를 원하는 눈금 표시까지 밀어 올려야 한다.
이 제품은 동결시키거나 심하게 흔들지 말아야 한다.
사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 현지의 관련 규정에 따라 폐기해야 한다.

전문가를 위한 정보

1) 비교동등성 입증 정보
(1) 이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.
(2) 이 약은 대조약과의 동등성을 증명하기 위한 임상시험에서 건강한 성인 남성지원자와 신부전 환자 총 328명을 대상으로 약물동태학 및 유효성에 대한 동등성을 평가하는 임상시험을 수행하였다.
30명의 건강한 성인 남성 지원자를 대상으로 임상약리시험을 수행하여, 일차 평가변수인 혈중농도 곡선하면적 및 최대혈청농도에서 이 약과 대조약 간의 약물동태학적 동등성을 증명하였다. 또한 혈액투석을 받고 있는 신부전 환자 총 298명을 대상으로 유지임상을 통하여 치료적 확증임상시험을 진행하였다. 일차 평가변수로 기저치 대비 평가기 (20주 ~ 24주) 평균 헤모글로빈 변화량과 평가기 (20주 ~ 24주) 평균 투여용량을 분석한 결과, 이 약은 대조약과 임상적으로 의미 있는 차이를 나타내지 않았으며, 결과적으로 이 약과 대조약 간의 유효성에 대한 동등성을 증명하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장 (2 ~8 °C) 보관
사용기간 : 제조일로부터 12개월

○ 제조원

제조의뢰자: ㈜팬젠, 경기도 수원시 영통구 신원로 306 영통이노플렉스 2동 4층 (원천동)
제조자(일부공정위탁제조): ㈜한국백신, 경기도 안산시 단원구 목내로 128

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제2호나목에 의한 재심사대상(4년 잔여)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2 해당하는 재심사대상 의약품 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획에 관한 자료
신청일자	‘22.12.19.	‘22.12.20.	‘22.12.20.	‘22.12.20.	‘22.12.20.
보완요청 일자	‘23.4.5.	‘23.3.28.	‘23.3.28.	‘23.2.28.	-
보완접수 일자	‘23.6.1.	‘23.6.1.	‘23.6.1.	‘23.4.26.	-
최종처리 일자	‘23.8.25.	‘23.6.20.	‘23.6.20.	‘23.5.3.	‘23.4.3.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가.심사규정(식약처 고시) 제6조 [별표1] II. 자료제출의약품, 3. 동등생물의약품

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																																			
	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)														
동등생물의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	X	△	X	X	X	X	○	X	△	X	○	X	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	○	X	○	X	X	X	X	○	X	○	X	○	X	○	○
면제사유	-																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 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 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 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

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내.외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 본 허가 신청 건의 경우, 기검토 이력이(적합, 허가) 있는 동일 의약품(팬포틴) 2000IU, 4000IU 제형 대비 유효성분은 동일한 새로운 함량(6000IU, 10000IU)으로 허가 받고자 신청한 건임
- 기승인 의약품 대비 증감 신청한 의약품의 경우 원료약품 및 그 분량 중 유효성분과 첨가제의 분량이 비율적으로 유사하며, 기검토된 자료들과 동일한 자료들을 통해 대조약 이프렉스와 동등한 효능 및 안전성을 가지고 있음을 확인하였음
- 더불어 용량 증감을 위한 제형 추가 허가에 대한 변경으로 위해성 관리 계획 또한 버전 1.1에서 1.2로 업데이트되었으며, 그 내용에서는 그 전과 동일함을 확인하였으며, 추가 제형(6000IU, 10000IU)에 대한 단순 추가 변경임

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

. (제품명) 팬포틴프리필드시린지주6000IU(에포에틴알파)
팬포틴프리필드시린지주10000IU(에포에틴알파)

. (효능효과) 만성 신부전 환자에 나타나는 다음의 빈혈
1) 증후성 빈혈
2) 수혈이 필요한 빈혈

- **적혈구 원시세포의 분열과 분화를 자극함**으로써 적혈구 생성을 유도하고, **골수에서 혈관으로의 망상적혈구(reticulocytes)의 유리를 유도**하여 **적혈구를 성숙**시키며, 망상적혈구(reticulocytes)의 수의 증가와 함께 헤마토크리트, 헤모글로빈의 수를 증가시키는 조혈제(Hematopoietic Agents)

1.2. 기원 및 개발경위

- PDA10 DP는 Chinese hamster ovary (CHO) 동물세포 발현 시스템을 이용하였으며, **Single Use Bioreactor**를 이용한 **무혈청 현탁배양기술**을 적용하여 제조단계에서부터 최종 약제 형태에 **동물유래 성분이 첨가되지 않은 제품**이다. PDA10 DP는 오리지널 제품인 Eprex®/Erypo® (에포에틴 알파)와 동일한 제형 (dosage form), 농도 (strength)로 개발되었으며 단백질 특성, 안전성, 안정성 시험 등에서 **오리지널 제품과의 동등성을 평가**하였다.

  유전자 재조합 인 에리스로포이에틴은 1989년 미국에서 **Amgen사에 의해 출시된 에포젠 (Epogen)이 최초**의 제품이다. 미국 및 일본을 제외한 세계의 나머지 지역의 판권을 확보한 Johnson & Johnson 자회사인 Ortho Biotech (현재 Janssen Biotech)에서는 동일한 성분의 제품명 Procrit® (미국 시판제품명), Eprex® (독일을 제외한 유럽 및 전세계 시판제품명) 또는 Erypo® (독일시판 제품명)로 판매하고 있다.

  WHO에서는 유전자 재조합 인 에리스로포이에틴을 **'에포에틴 (epoetin)' 이라는 일반명**으로 명명하였으며, 여기에 **알파 (alfa),** 베타 (beta), 감마 (gamma) 등을 붙여 제조사별 에포에틴을 구분하였다. Amgen사의 Epogen®이 최초로 허가 받았기 때문에 에포에틴 알파가 되었으며, Boehringer Mannheim사 (이후 Roche사에 합병)에서 개발한 유전자 재조합 인 에리스로포이에틴 (제품명 Recormon)은 성분명으로 에포에틴 베타가 되었다. 에포에틴 알파와 베타는 basic한 isoform의 비율에서 차이점이 있으며, 이는 carbohydrate의 구성의 차이 때문인 것으로 보고되었으며, 마우스에서 실시한 in vivo: in vitro activity 비율에서 차이가 나타나며, 사람에서의 약동학 (pharmacokinetics), 약력학 (Pharmacodynamics) 패턴의 차이가 나지만, 임상학적 효력은 동등한 것으로 보고되었다
- 에포에틴 알파와 베타와 같은 일반명으로 분류되는 오리지널 제품 외에 유전자 재조합 인 에리스로포이에틴으로 전 세계에 판매되고 있는 제품은 상당히 많은 것으로 알려져 있다. **국내에서는** CJ, 동아제약,

LG 화학, 대웅제약, TS대한제당에서 재조합 인 에리스로포이에틴을 생산하여 시판하고 있으며, 중외제약이 외국 제품 네오리코몬 (일반명 에포에틴 베타)을 수입하여 판매하고 있다. **국내 생산중인 제품은** 오리지널과 같은 에포에틴 알파 혹은 베타 등의 일반명 대신 **재조합 인 에리스로포이에틴으로 분류**되고 있다. 그 이유는 **동등생물의약품에 대한 가이드라인이 발표되기 전**에 품목허가를 받았기 때문이다.

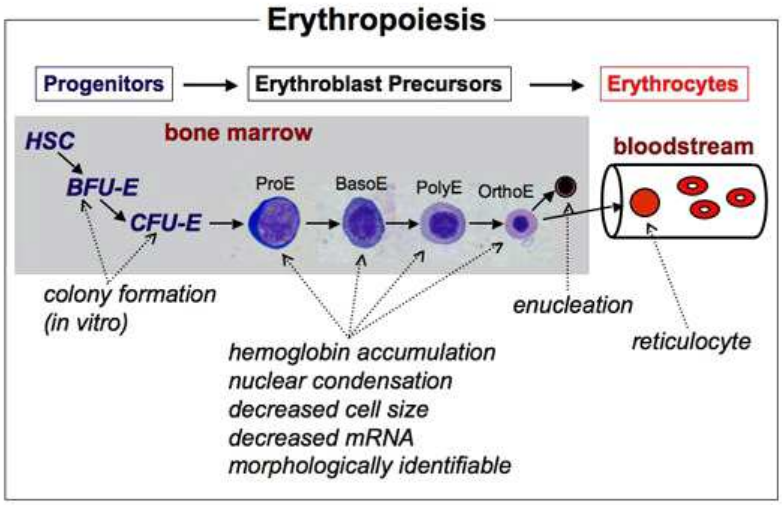
동등생물의약품에 대한 유럽의 가이드라인이 확립된 이후 2007년에 에포에틴 알파동등생물의약품으로 Sandoz의 Binocrit가 최초로 허가등록 되었으며, 동일한 제품이면서 브랜드명이 다르게 Epoetin Alfa Hexal, Abseamed로 유럽에 판매되고 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 약리기전

에리스로포이에틴 (EPO)은 **신장에서 생성되는 당단백질호르몬**으로서 적혈구생성 계통에 있어 미분화 조혈간세포로부터 성숙된 적혈구 (mature red blood cell)로 분화에 관련된 **필수적인 growth factor**이다.

적혈구로 분화되는 과정은 크게 2단계로 구분된다. Progenitors 단계, Erythroblast precursors 단계로 구분되는데, EPO는 Progenitors 단계 중 BFU-E (Burst Forming Unit-Erythroid)에 작용하여 CFU-E (Colony Forming Unit-Erythroid)으로 분화되는 것을 촉진시킨다고 알려졌다.



CFU-E는 Proerythroblast(ProE)로 분화된 후 Basophilic erythroblast(BasoE)⇒ Polychromatic erythroblast(PolyE)⇒ Orthochromatic erythroblast(OrthoE)와 같은 **분화단계를 거친 후 핵이 제거**되어 reticulocyte로 분화되면서 혈액내로 배출된다. 혈액내로 배출된 **reticulocyte는 혈액 내에서 erythrocyte로 분화**되며 이 전제 과정은 **약 2주 정도의 시간이 소요**되는 것으로 알려졌다.

- **만성신부전증 환자의 빈혈치료**

만성 신부전증 (chronic renal failure)이란 신장의 **사구체 여과기능이 영구적으로 감소**되어 **신장기능의 회복이 불가능**한 상태를 말한다. 만성 신부전증은 신장의 기능저하가 6개월 이상 지속되며, 여러 가지 증상이 나타나는 임상증후군으로 **요독증**이라고도 한다.

만성신부전 환자에서 빈발하는 신성 빈혈의 경우 **투석환자의 90%에서 발생**되며, 이들중 약 **25%는 빈혈**로 인한 증상의 치료를 위해 간헐적이거나 정기적인 **수혈을 필요**로 하는데 이로 인해 부수적으로 감염, 철중독 및 조직 적합성 항원에 대한 감작화 등의 위험이 따른다. 만성 신부전 환자에서 **빈혈이 생기는 원인은 적혈구의 수명 단축, 요독증에 의한 골수 기능 억제, 투석으로 인한 혈액 소실** 등으

로 다양한데 가장 **중요한 원인은 신장에서 에리스로포이에틴 (erythropoietin, EPO)의 불충분한 분비** 때문이며 따라서 신부전 환자의 빈혈치료에 가장 효과적인 방법은 **유전자 재조합 인 에리스로포이에틴의 투여가 가장 효과적인 방법**이다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

다른 에리스로포이에틴 제제를 사용하여 신부전 환자를 대상으로 외국에서 시행된 대규모 임상시험에서, **치료와 관련된 여러 부작용**이 발생하였다. 가장 흔하게 보고된 부작용은 **고혈압 (24.7%)**이며, 근육 경련, 상기도 감염, 두통이 20% 정도씩, 그리고 여러 종류의 감염, 혈전증 (신부전 환자에서 투석과 관련되어 발생), 설사, 고혈압, 어지러움, 쇠약감 등이 6 ~ 16% 정도의 흔한 빈도로 보고되었다. **드물지만 간질 발작도 0.6%**의 빈도로 발생하였다.

다음의 해당하는 경우는 이 약의 사용을 금한다.

- 이 약 또는 이 약의 구성성분에 **과민반응 환자.**
- 조절 불가능한 **고혈압 환자**
- **포유동물세포기원 약물**에 과민반응 환자
- **에리스로포이에틴 제제 치료 후에 순수적혈구형성부전**이 발생한 환자는 이 약이나 다른 에리스로포이에틴 제제를 투여하지 않는다.
- **수술 예정 환자** 중, 자가 혈액 저장 프로그램에 참여하지 않거나, **최근에 심근경색이나 뇌졸중 환자**이거나 심각한 관상동맥, 말초동맥, 경동맥 또는 뇌혈관 질환이 있는 환자
- **자가 혈액 저장 프로그램과 관련된 모든 금기 사항**은 적혈구형성-자극제제 치료를 받는 환자에게 동일하게 적용됨.
- **어떤 사유로든 적절한 항혈전 예방 또는 치료**를 받을 수 없는 수술 환자

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 승인 목록

- (1상) 2012.6.8. 승인
- (3상) 2012.12.21. 승인

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 에포에틴알파
- 분자식 : $C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 인산이수소나트륨이수화물, 인산일수소나트륨이수화물, 글리신, 폴리소르베이트80, 염화나트륨, 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(삼투압, 순도, 함량)

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- -65℃, 제조일로부터 60개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-65℃이하, 66개월	bag/ 원료의약품과 동일 재질	품질의 대표성이 인정되는 배치의 66개월 장기 보존시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	2~8℃		품질의 대표성이 인정되는 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음
가혹시험	25±2℃/60±5%RH		품질의 대표성이 인정되는 안정성 배치의 가혹 시험 자료를 제출하였음
광안정성	ICH Q1B		품질의 대표성이 인정되는 안정성 배치의 광안정성 시험 자료를 제출하였음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8 ℃) 보관, 제조일로부터 12개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3 ℃, 12개월	프리필드시린지/ 완제의약품과 동일 재질	상업규모를 대표하는 안정성 배치의 12개월 장기보존 시험 결과 기준 내 적합하였음
가속시험	25±2 ℃/60±5%RH		상업규모를 대표하는 안정성 배치의 6개월 가속시험 자료를 제출하였음

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효) 기간 '밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8℃) 보관, 제조일로부터 12개월'은 타당함

4. 독성에 관한 자료

<기허가 품목인 팬포틴프리필드시린지주의 2000IU와 4000IU 함량 제품과 동일함>

4.1. 독성시험자료 개요

. 반복투여 독성시험 및 국소 독성시험 수행

. 요약표

시험종류	study #	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (단위)	GLP준수	시험결과	비 고
반복투여 독성시험		비글견	IV	4주 (회복기간 2주)	시험약 및 대조약 0.100,500IU/kg / 주1회	O	아래참조	시험약 : PDA10 DP 2000IU 대조약 : Erypo , 2000IU

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수 여부	Study #
단회투여독성시험	해당사항 없음					
반복투여독성시험	비글견	정맥	28 일	0, 100 or 500 IU/kg	준수	RB10997
유전독성시험	해당사항 없음					
생식, 발생 독성시험	해당사항 없음					
발암성시험	해당사항 없음					
국소내성시험	비글견	정맥	5 일	100 IU/kg	준수	27290
	비글견	정맥	28 일	0, 100 or 500 IU/kg	준수	RB10997

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 본 신청 건은 비글견을 이용 반복투여독성시험을 하였으며(PDA10과 Erypo 100, 500IU/kg, 4주 동안 반복 정맥 투여), 이로 인한 적혈구 수의 증가 및 적혈구 크기 감소 등 본 의약품의 약리학적 작용으로 인한 증상이 관찰 되었으며, 독성으로 인한 증상으로는 사료되지 않음
- 또한, 모든 파라미터에서 시험군과 비교군의 유의적인 차이는 없었음에 독성시험에서 비교 동등성이 확인 되었다고 사료됨

5. 약리작용에 관한 자료

<기허가 품목인 팬포틴프리필드시린지주의 2000IU와 4000IU 함량 제품과 동일함>

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

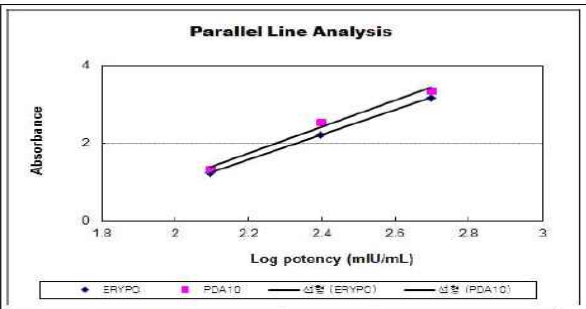
- 효력시험 자료(4건) 및 약동학적 자료(1건) 제출

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

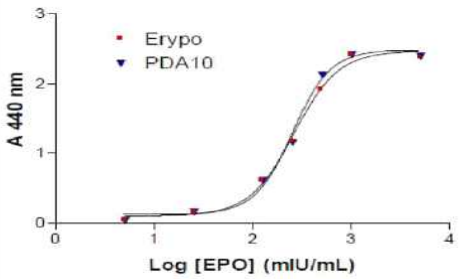
- In vitro (생체 외)
  . 세포 증식 분석과 관련된 in vitro bioassay
- In vivo (생체 내)
  . 유럽 약전에 기재된 polycythaemic 및/또는 normocythaemic mouse assay
  . 비글견에서의 비교약력학시험
  . 반복투여독성시험을 통한 적혈구생성 활성도

- ***In vitro* (생체 외)**

시험항목	시험계	시험결과
Human Leukemia F-36E 세포주 증식 효과 측정	EPO Receptor 발현 세포주 (Human Leukemia F-36E)	*측정한 흡광도 (OD)값을 각 농도 별로 6개의 값을 이용하여 parallel line assay 실행하고 ED50를 계산한다. Parallel line assay 결과 confidence limit이 64 ~ 156% 범위를 충족하고, regression, parallelism, linearity가 유효한 조건이며, 시험액의 potency가 참조표준품과 비교해 80 ~ 125% 사이의 범위일 때 두 물질을 동등하다고 판정 1) Parallel line assay Erypo 2000 IU와 PDA10 DP 2000 IU 와의 역가를 비교하였을 때, 95% 신뢰수준에서의 신뢰한계는 66.9 ~ 154.2%임. PDA10의 역가는 대조액 대비 표시역가의 107.8% 임. 2) ED_{50} value PDA10의 ED_{50} value가 Erypo의 ED_{50} value의 97.1 %임.



물질명	ED_{50} value
시험약(PDA10)	254.8 mIU/mL
대조약(Erypo)	262.3 mIU/mL

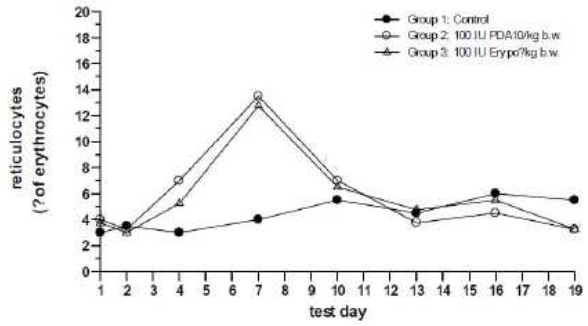


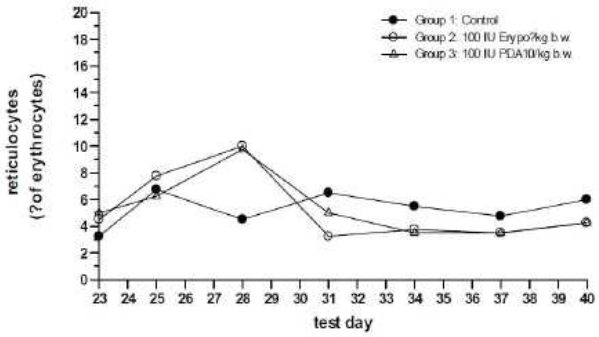
5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

. 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

1) 개요

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>임($p \leq 0.01$)




백혈구, 호중구, 과립구, 림프구, 단핵구, 호염기성 과립구 수는 각 cycle의 4일째 (cycle 1: 4일, cycle 2: 25일) Vehicle군 대비 약간 증가하였고, 두 군 모두 Vehicle군의 값이 감소하였다 (그룹 3의 4일 째 림프구 수, 그룹 3의 25일째 백혈구, 호염기성 과립구 수치는, $p \leq 0.01$로 통계적으로 유의 하였다).
특히 백혈구 수의 증가는 잦은 혈액 채혈과 관련이 있으며, 시험물질과 대조물질에 의한 것이 아니다.
헤모글로빈 수치, 적혈구 수, 호산구 과립구, 염색되지 않은 세포, 헤마토크리트 수치는 변화가 없었다</td>
</tr>
<tr>
<td>Beagle Dog에서 반복 투여에 의한 효력 비교 시험</td>
<td>비글견</td>
<td>IV</td>
<td>4주</td>
<td>저용량군: 100 IU/kg
고용량군 500 IU/kg</td>
<td>시험약과 대조약의 100IU/kg 투여 그룹에 비해 500IU/kg 투여 그룹에서 용량 의존적으로 증가하지 않았으며, 28일동안 반복적으로 투여했을 때, 최대 반응을 보임
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">RBC (X10^6 cells/μL)</th><th colspan="2">HGB (g/dL)</th><th colspan="2">HCT (%)</th></tr>
<tr><th></th><th>predose</th><th>4weeks</th><th>predose</th><th>4weeks</th><th>predose</th><th>4weeks</th></tr>
<tr><td>Control (n=5)</td><td>5.93 ± 0.40</td><td>6.42 ± 0.50</td><td>13.4 ± 0.8</td><td>14.0 ± 0.9</td><td>39.5 ± 2.0</td><td>42.9 ± 2.7</td></tr>
<tr><td>G2(PDA10, 100 IU/kg, n=3)</td><td>6.25 ± 0.25</td><td>9.04 ± 0.16</td><td>14.2 ± 0.3</td><td>19.3 ± 0.4</td><td>42.1 ± 1.5</td><td>61.1 ± 1.6</td></tr>
<tr><td>G3(PDA10, 500 IU/kg, n=5)</td><td>6.27 ± 0.43</td><td>10.19 ± 0.70</td><td>14.6 ± 0.6</td><td>19.8 ± 1.0</td><td>42.6 ± 2.8</td><td>64.5 ± 3.1</td></tr>
<tr><td>G4(Erypo, 100 IU/kg, n=3)</td><td>6.58 ± 0.59</td><td>9.36 ± 1.18</td><td>15.1 ± 1.3</td><td>19.9 ± 2.1</td><td>43.7 ± 2.7</td><td>61.0 ± 5.9</td></tr>
<tr><td>G5(Erypo, 500 IU/kg, n=5)</td><td>6.81 ± 0.13</td><td>10.72 ± 1.29</td><td>15.0 ± 0.3</td><td>20.1 ± 1.6</td><td>44.0 ± 1.2</td><td>68.8 ± 6.4</td></tr>
</table>
Female
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">RBC (X10^6 cells/μL)</th><th colspan="2">HGB (g/dL)</th><th colspan="2">HCT (%)</th></tr>
<tr><th></th><th>predose</th><th>4weeks</th><th>predose</th><th>4weeks</th><th>predose</th><th>4weeks</th></tr>
<tr><td>Control (n=5)</td><td>6.34 ±0.36</td><td>6.60 ± 0.38</td><td>14.9 ± 0.7</td><td>15.2 ± 1.0</td><td>42.2 ± 2.4</td><td>44.7 ± 2.4</td></tr>
<tr><td>G2(PDA10, 100 IU/kg, n=3)</td><td>6.39 ± 0.23</td><td>9.33 ± 0.56</td><td>14.3 ± 0.3</td><td>19.3 ± 0.3</td><td>41.3 ± 0.3</td><td>59.9 ± 0.7</td></tr>
<tr><td>G3(PDA10, 500 IU/kg, n=5)</td><td>6.70 ± 0.50</td><td>10.43 ± 0.57</td><td>14.9 ± 1.1</td><td>20.4 ± 0.6</td><td>42.9 ± 0.6</td><td>64.0 ± 2.2</td></tr>
<tr><td>G4(Erypo, 100 IU/kg, n=3)</td><td>6.19 ± 0.08</td><td>8.83 ± 0.48</td><td>14.1 ± 0.2</td><td>18.5 ± 1.0</td><td>40.6 ± 0.7</td><td>56.4 ± 2.9</td></tr>
<tr><td>G5(Erypo, 500 IU/kg, n=5)</td><td>6.74 ± 0.56</td><td>9.61 ± 0.43</td><td>15.5 ± 1.4</td><td>19.4 ± 1.4</td><td>44.7 ± 4.2</td><td>61.0 ± 4.1</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

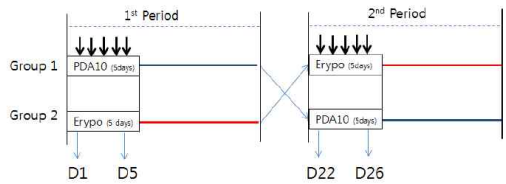
시험항목	동물종, 투여경로	투여기간	투여량, 농도	시험성적	시험기관	Study #
흡수 (PK)	비글견, 정맥	5 일	100 IU/kg	대조약과 유사한 PK 프로파일을 보임.	LPT (독일)	27290
분포	해당사항없음					
대사	해당사항없음					
배설	해당사항없음					

2) 시험 디자인

PK 시험은 크로스 오버 디자인을 사용하였고, 시험 기간은 2 period 로 나누어져 있다. **각 period는 5일간의 투여일**과 16일 또는 14일의 휴지기 (wash-out period)로 이루어져 있다. 2차 period 시작 전, 1차 투여된 시료의 이월효과 (carry-over effect)를 막기 위해서 16일간의 휴지기를 추가하였다.

12마리의 암컷 비글견을 군당 4마리씩 3군으로 구분하고, **두 군은 시험약 또는 대조약**을 투여하고 나머지 **한 군은 제형버퍼**를 투여하였다. 1st period 에서PDA10 DP또는 Erypo® DP를 **1일 1회 5일간 100 IU/kg**으로 정맥주사하였다. 16일간의 휴지기를 거친 후 **cross-over** 를 실시하여 1일 1회 5일간 100 IU/kg 정맥주사하였다(2nd period). Vehicel 군에는 동일한 양의 제형버퍼를 투여하였다. 자세한 **시험 디자인 Figure 6.3-1과 같다.**

Figure 6.3-1: The study design



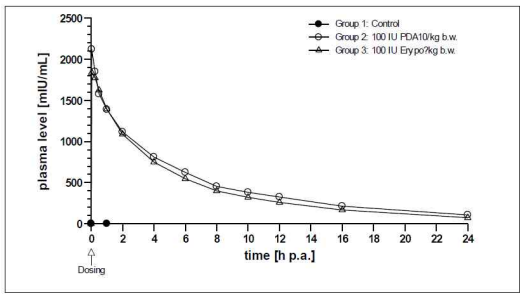
- 1st period: 21일 (5일간 투여, 16일 간 휴지기)
- 2nd period: 19일 (5일간 투여, 14일 off-dose days)

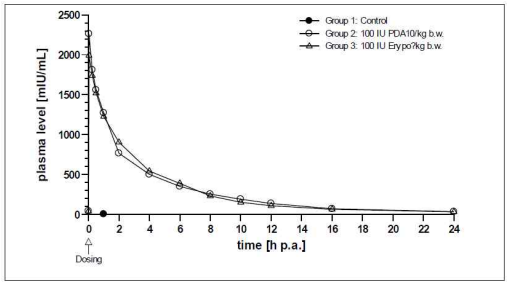
3) 시험결과

Period 1 : **PDA10과 Erypo®의 Cmax 와 AUC 값에는 차이가 없었다.** PDA10의 AUC0-t 는 Erypo® 대비 1일차 112%, 5일차 100%였다. **PDA1의 Cmax는** 1일째 2.12 IU/mL이었고, 5일째 **2.26 IU/mL**이었다. Erypo®의 Cmax는 1일째 1.87 IU/mL이었고, 5일째 **1.99 IU/mL**이었다. 시간이 경과됨에 따른 PDA10 및 Erypo®의 **누적은 발생하지 않았다. PDA10의 반감기** (elimination half-life)는 1일차 7.57 시간, 5일차 **5.57시간**이었고, Erypo®는 1일차 6.60 시간, 5일차 **6.38 시간**이었다. Period 1의 약물동력학 파라미터를 Table 6.3-3에 나타내었다.

Table 6.3-3

Dosage [IU/kg]	Non-compartment analysis of PDA10 and Erypo®					
	C_{max} # [IU/mL]	$t_{1/2}$ [h]	K_{el} [1/h]	$AUC_{0\text{-}t\ last}$ [IU*h/mL]	$AUC_{0\text{-}t\ last}$/ dose [(IU*h/mL)/(IU/kg)]	R
Cycle 1 - Test day 1						
100 PDA10	2.12	7.57	0.09	11.28	0.11	-
100 Erypo®	1.87	6.60	0.11	10.08	0.10	-
Cycle 1 - Test day 5						
100 PDA10	2.26	5.57	0.13	6.93	0.07	0.61
100 Erypo®	1.99	6.38	0.11	6.94	0.07	0.69



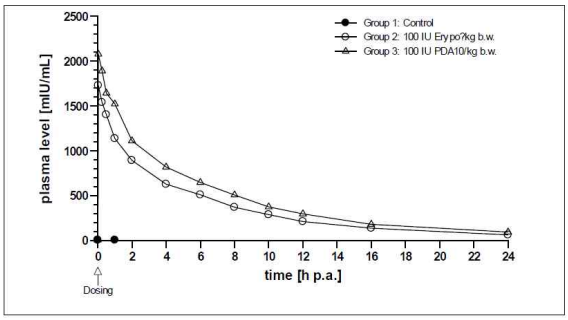


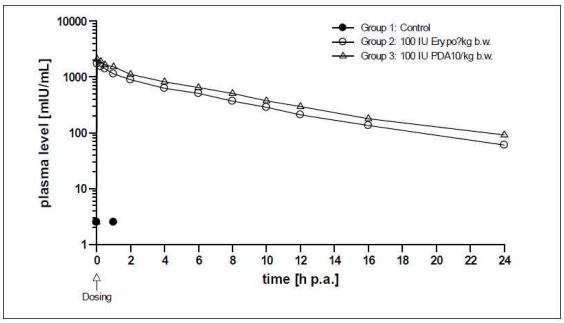
Period 2 : **PDA10과 Erypo®의 Cmax 와 AUC 값에는 차이가 없었다.** PDA10의 AUC0-t는 Erypo® 대비 1일차 130%, 5일차 127% 였다. **PDA10의 Cmax는** 1일째 2.09 IU/mL이었고, 5일째 **2.21 IU/mL** 이었다. Erypo®의 Cmax는 1일째 1.73 IU/mL이었고, 5일째 **1.99 IU/mL**이었다. 시간이 경과됨에 따른 PDA10 및 Erypo®의 **누적은 발생하지 않았다.** PDA10의 **반감기 (elimination half-life)**는 1일차 6.66 시간, 5일차 **5.46시간**이었고, Erypo®는 1일차 6.51 시간, 5일차 **5.97 시간**이었다. Period 2의 약물동력학 파라미터를 Table 6.3-4에 나타내었다.

Table 6.3-4

Dosage [IU/kg]	Non-compartment analysis of PDA10 and Erypo®					
	C_{max} # [IU/mL]	$t_{1/2}$ [h]	K_{el} [1/h]	$AUC_{0\text{-}t\ last}$ [IU*h/mL]	$AUC_{0\text{-}t\ last}$/ dose [(IU*h/mL)/(IU/kg)]	R
Cycle 2 - Test day 22						
100 Erypo®	1.73	6.66	0.11	8.57	0.08	-
100 PDA10	2.09	6.51	0.11	11.15	0.11	-
Cycle 2 - Test day 26						
100 Erypo®	1.99	5.46	0.13	5.87	0.06	0.68
100 PDA10	2.21	5.97	0.12	7.46	0.07	0.67

#: values obtained from plasma analysis of PDA10 or Erypo®, all other values calculated by pharmacokinetic analysis
R: Accumulation factor (AUC $TD26_{0\text{-}t\ last}$/AUC $TD22_{0\text{-}t\ last}$)





4) 재평가 결과

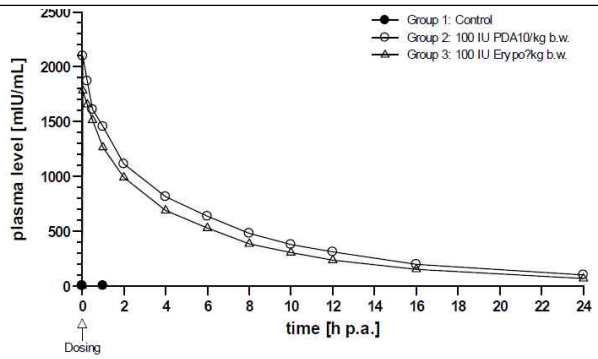
- LPT사는 각 개체에 대한 Cmax, t1/2, AUC0-t last, AUC0-∞ 와 같은 PK 매개변수를 WinNolin Software를 사용하여 계산하였고, 분석을 위해 취합하였다. 첫번째 투약일의 취합된 PK 매개변수는 보고서 Study # 27290 부록에 제시하였다. 이 데이터를 ㈜팬젠은 PDA10 DP (시험물질) 대 Erypo® (대조물질)의 **평균 PK 매개변수의 비율 (T/R 비율)로 제시**하였다. 평균매개변수의 T/R 비율은 1.06 ~ 1.22 였고, **생물학적 동등성 허용기준 (0.80 ~ 1.25) 안에 포함**되었다

<1차 투여 후 PK 변화에 대한 비교>

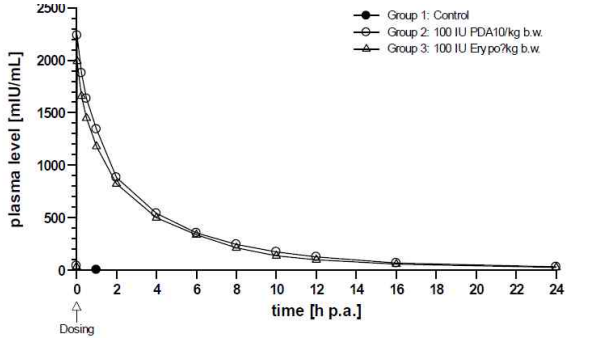
Dosage [IU/kg]	Non-compartment analysis of PDA10 and Erypo®			
	C_{max} [IU/mL]	$t_{1/2}$ [h]	$AUC_{0\text{-}t\ last}$ [IU*h/mL]	$AUC_{0\text{-}\infty}$ [IU*h/mL]
100 PDA10 (n=8)	2.10 ± 0.23	7.04 ± 0.65	11.22 ± 0.97	12.19 ± 1.05
100 Erypo® (n=8)	1.80 ± 0.24	6.63 ± 0.38	9.33 ± 1.27	9.97 ± 1.43
T/R ratio of mean (PDA10/Erypo®)	1.16	1.06	1.20	1.22

<2차 투여 후 PK 변화에 대한 비교>

Dosage [IU/kg]	Non-compartment analysis of PDA10 and Erypo®			
	C_{max} [IU/mL]	$t_{1/2}$ [h]	$AUC_{0\text{-}t\ last}$ [IU*h/mL]	$AUC_{0\text{-}\infty}$ [IU*h/mL]
100 PDA10	2.24 ± 0.21	5.77 ± 0.91	7.19 ± 0.80	7.44 ± 0.77
100 Erypo®	1.99 ± 0.28	5.92 ± 0.58	6.40 ± 0.95	6.62 ± 1.02
T/R ratio of mean (PDA10/Erypo®)	1.13	0.97	1.12	1.12



Plasma levels of erythropoietin in female animals_Period 1(test day 1) and period 2(test day 22)



Plasma levels of erythropoietin in female animals_Period 1 (test day 5) and period 2 (test day 26)

[결론]

5일차 투약일 (period 1 : 5일, period 2 : 26일)의 혈중 에리스로포이에틴 농도 데이터를 취합하여 Figure 6.3-12와 Figure 6.3-13에 제시하였다. 이는 **1일차 투약 결과와 유사**하였다. 그러나 두군 모두에서 혈액 내 **EPO 농도가 1일차 투약일 보다 5일차 투약일에 기준선까지 빠르게 감소**하였다. EPO의 약간 빠른 소실로 인해 5일차 투약일의 AUC와 t1/2값이 1일차 투약일에 비해 감소함을 보였다. 건강한 시험대상자에서 Eprex®를 정맥 주사한 PK study (Blood Vol. 76, 1713-1722: Pharmacokinetics and Effects of Recombinant Human Erythropoietin After Intravenous and Subcutaneous Injection in Healthy Volunteers)에서 반복 투여로 인해 AUC가 감소한다는 것이 문헌에 기보고되었다. 문헌에 따르면 반복 투여 후 AUC가 1차 투여일의 약 81%로 감소함을 보였다. 따라서 **반복투여 후 AUC의 감소는 약물자제의 특성으로 간주**된다.

5일차 투약일의 AUC가 감소되었지만, 5일차 투약일의 평균 PK매개변수의 T/R 비율은 1일차 투약일과 비교하여 유의한 변화를 보이진 않았다. 그 이유는 시험물질과 대조물질에 대한 PK 매개변수가 반복투여 시 동일하게 감소하였기 때문이다. 5일차 투약일의 T/R 비율은 0.97 ~ 1.13 이며, 1차 투약일의 T/R 비율은 1.06 ~ 1.22 로 유사한 결과를 보였다. 또한 5일차 투약일의 평균 PK 매개변수의 T/R 비율은 **생물학적 동등성에 대한 허용 기준인 0.80 ~ 1.25 내**에 있었다.

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험을 통하여 시험약(PDA10)과 대조약(Eprex)과 비교시 역가 및 약력학적 지표(망상적혈구수)에서 유사한 결과를 보였으며, 약동학적으로 생물학적 동등성을 입증하였음

6. 임상시험성적에 관한 자료

<기허가 품목인 팬포틴프리필드시린지주의 2000IU와 4000IU 함량 제품과 동일함>

6.1. 임상시험자료의 신뢰성

- 제출한 치료적 확증임상시험은 국내 지정한 임상시험실시기관에서 국내 GCP규정을 준수하여 수행한 임상시험 결과를 제출하였음.
  - 국내 외의 말레시아에서 수행한 임상은 국내 CRO업체 LSK에서 총괄 진행하였음. 주평가변수로 사용된 임상시험 검체관리 및 분석도 국내에서 수행됨

6.2. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 건강한 성인 남성을 대상으로 약동학 평가 결과, 정맥 단회 투여.

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
1상	PG-EPO-Ph1/1.0	제 1 상 피하투여 임상시험 (PK, 안전성)	무작위 배정, 이중 눈가림, 활성 대조, 교차 임상 시험	건강한 성인 남성 시험군 :14명 대조군 :16명	100IU/kg	단회	**약동학적평가** Cmax, $T_{1/2}$, AUC_{last} CL **약력학적 평가** T_{max} E_{max}, $AUEC_{last}$	양측 90% 신뢰구간을 계산하며, AUC의 신뢰구간은 0.8~1.25구간내에 포함되는 지의 여부를, Cmax의 신뢰구간은 0.7~1.43 구간 내에 포함되는 지의 여부를 판정 관찰 * Cmax의 경우 시료 채취 시간의 미미한 차이에 따라 측정 결과치는 차이가 많이 날 수 있기 때문에 동등성 구간을 확장

<임상시험결과>

1) 약동학적 결과

Eprex®와 PDA10를 **단회 정맥투여**한 (IV bolus, 100 IU/kg) 후 혈장 중 erythropoietin의 주요 약동학 파라미터를 산출한 결과, **최고혈장농도 도달시간 (Tmax)**은 Eprex®와 PDA10에서 모두 **0.083 시간**이었다. **최고혈장농도 (Cmax)는** Eprex®에서 2518.50 (±269.30) mIU/mL, PDA10에서 2531.21 (±272.50) mIU/mL이었으며, **혈장 농도- 시간 곡선하 면적 (AUClast)은** Eprex®에서 17094.51 (±2141.31) hr*mIU/mL, PDA10에서 16464.51 (±1872.40) hr*mIU/mL이었다. **청소율 (CL)은** Eprex®에서 0.41 (±0.06) L/hr, PDA10에서 0.42 (±0.04) L/hr로 나타났다.

Erythropoietin의 Cmax 및 AUClast에 대한 분산분석 결과 군간 또는 **이월효과, 약제효과 및 시기효과 등은 관찰되지 않았다.** Eprex®와 PDA10을 투여한 이후 erythropoietin의 Cmax 및 AUClast에 대해 자연로그 변환하여 통계처리하고 기하평균비의 점추정치와 90% 신뢰구간을 추정한 결과, Eprex®와 PDA10의 Cmax와 AUClast 모두 **약동학적으로 동등한 결과**를 보였다.

2) 안전성 결과

총 57명의 피험자 중 PDA10군 2명 (7.1%, 3건), Eprex® 4명 (13.8%, 4건)을 포함하여 총 6명 (10.5%)의 피험자에서 **7건의 이상반응 (TEAE)이 발생**하였으며, **모두 경증**이었다. 임상시험용**의약품과 관련 있는 이상반응** (TEAE)은 Eprex®군의 1명 (1.8%, 1건)의 피험자에서 **경증의 Headache가 발생**하였으며, PDA10군에서는 이상약물반응이 발생하지 않았다. 중대한 이상반응, 임상시험과 임상시험용의약품의 중단 또는 사망을 초래한 이상반응이 보고되지 않았으며, 이외의 안전성 결과에서도 **특이사항이 나타나지 않았다.**

3) 약력학적 결과

Eprex®와 PDA10을 단회 정맥투여한 (IV bolus, 100 IU/kg) 후 혈중 절대망상적혈구수의 양적 변화로부터 주요 약력학 파라미터를 산출한 결과, **최대 절대망상적혈구수 도달시간 (Tmax)**의 중앙값은 Eprex®와 PDA10에서 **모두 7일로** 나타났다. **최대 절대망상적혈구수** (Emax)는 Eprex®에서 95.4 (±21.7) * 10^3/uL, PDA10에서 93.4 (±24.2) * 10^3/uL이었으며, **효과-시간 곡선하 면적** (AUEClast)은 Eprex®에서 1773.6 (±404.0) * 10^3/uL*day, PDA10에서 1832.6 (±414.4) * 10^3/uL*day이었다.

절대망상적혈구수의 Emax 및 AUEClast에 대한 분산분석 결과 군간 또는 **이월효과, 약제효과 및 시기효과 등은 관찰되지 않았다.** Eprex®와 PDA10을 투여한 이후 절대망상적혈구수의 Emax 및 AUEClast에 대해 자연로그 변환하여 통계처리하고, 기하평균비의 점추정치와 90% 신뢰구간을 추정한 결과, Eprex®와 PDA10의 Emax와 AUEClast 모두 **약력학적으로 동등한 결과**를 보였다.

6.3. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

. 제3상 1건

. 요약표

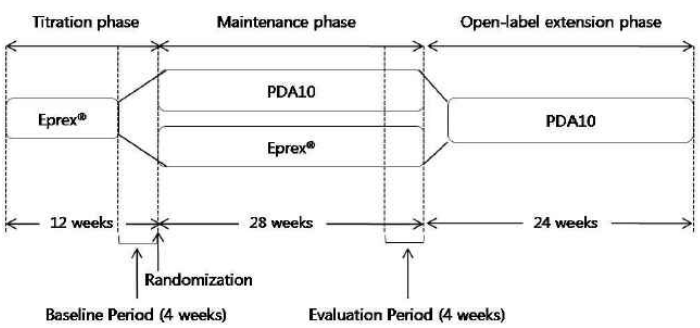
단계	임상시험 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
3상	PG -EPO -Ph3	다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 치료적 확증 임상시험	만성 신부전 환자의 빈혈 치료 298명 (시험군 : 157 명 대조군 : 147 명)	PDA10 또는 Eprex, 2000IU/0.5mL, IV, 주1~3회	약64주	1차 평가변수 - Hb 변화량 - kg당 주당 용량의 평균 변화량율	1) 기저치 대비 유효성 평가기(20~24주)의 평균 헤모글로빈 변화량 - 동등성 마진(±0.5 g/dL)에 들어옴 2) 유효성 평가기 평균 투여용량 95% 신뢰구간이 ± 45IU 내에 포함되어 **동등성을 입증**

6.3.1. 핵심임상시험

- 만성 신부전 환자의 빈혈에 대한 PDA10의 안전성과 유효성을 Eprex와 비교 평가하기 위한 다기관,

다국가, 이중눈가림, 무작위배정, 활성 대조, 병행설계 임상시험

- 임상시험 기간 : 2013.10.23.~2017.4.4.
- 국내 임상시험기관 (총 5개기관) 전체 등록 시험대상자수 289명
  - 서울 보라매 병원, 중앙대학교 병원, 순천향대학교 서울병원, 가천대 길병원, 한림대학교 평촌성심병원
- 헤모글로빈 및 기타 평가변수(혈액학적 수치) 측정
  - GC녹십자랩셀에서 수행, CAP(the College fo Patholocgy) 인증기관임
- 면역원성 시험 수행
  - 팬젠에서 수행
- 임상시험목적
  - 혈액투석을 받는 말기 신부전 환자에서 PDA10의 Eprex에 대한 치료적 동등성을 입증하기 위함. 에포에틴 용량 차이를 감안하여, 베이스라인 대비 헤모글로빈 수치의 변화에 대한 치료군 사이의 차이를 평가
  - 안전성 내약성 평가



피험자별 시험기간 : **약 64 주**

- **적정단계 (Titration phase) : 12 주** (타당한 이유가 존재할 경우, 적정단계를 최대 20 주까지 연장할 수 있도록 허용하며 적정단계의 마지막 4 주가 Baseline period [Observation period]에 해당된다.)
- **유지단계** (Maintenance phase) : 4 주의 평가기간을 포함하여 **28 주** (maintenance phase 의 마지막 4 주가 Evaluation period에 해당된다.)
- **공개연장임상시험 단계** (Open-label extension phase) : **24 주**

- **동등성 평가 마진**

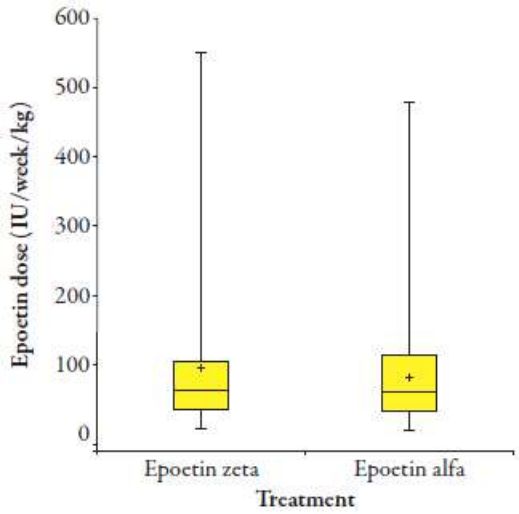
Co-primary endpoint 1. Hemoglobin level

M. Haag-Weber et al. Scientific discussion EMEA : 1-26, (2007) (첨부 10) **기존 연구 결과에 따라 표준편차 SD=1.1로 가정하여 피험자 수를 산출**하고자 합니다. 그리고 헤모글로빈 수치에 대한 동등성 한계를 가이드라인에 따라 ±0.5 g/dL로 설정하고, 유의수준 5%, 검정력 90%를 보이기 위한 피험자 수는 **최소 군당 126명이 필요**합니다.

Reference	Treatment	Endpoint	Difference	95% CI	Inferred SD
Epoetin Alfa [M. Haag-Weber et al. Scientific discussion EMEA:1-26, 2007]	HX575 (N=207)	Mean Hb change	0.08	(-0.17, 0.34)	1.1
	Eprex (N=118)				

Co-primary endpoint 2. Mean weekly epoetin dosage

dosage에 있어서는 본 연구와 유사한 연구인 Krivoshiev S. et al. Advances in Therapy(2010)(첨부 11)의 결과를 이용하여 **SD=86.5을 가정**하였습니다. Dosage의 equivalence margin인 δ 를 **±45 IU/Kg/week**로 설정



* The mean weekly epoetin dosage per kg body weight during the last 4 weeks of treatment was 97.0±94.3 IU/kg/week (epoetin zeta) and 86.0±78.0 IU/kg/week (epoetin alfa) (Figure 3). The 95% CI of the difference (test reference) of the mean weekly epoetin dosage per kg body weight during the last 4 weeks of treatment (level 2 of the hierarchic test strategy) was between **-8.06 IU/kg/week and 29.96 IU/kg/week** and was thus also within the predefined equivalence range of **±45 IU/kg/week.**

- **인구학적 특성**

PPS에 포함된 시험대상자 256명 중 말레이시아인은 194명 (75.78%)이었고 한국인은 62명 (24.22%)이었다. 대부분의 시험대상자는 비흡연자 (75.00%)였고, 음주력에서는 비음주자 (82.81%)였다. 만성 신부전 상태에서 **평균 빈혈기간은 총 61.23개월 (중앙값 44개월)**이었다.

흡연력의 경우, 평균 흡연기간은 238.77개월 (PDA10군 286.40개월, Eprex® 군196.74개월)이었고, 치료군 간에 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다 (pvalue=0.0046). **치료군 간에 통계적으로 유의한 차이를 나타내었지만, 결과에 주요한 영향을 미칠 요인으로 간주되지는 않는다.** 흡연기간을 제외하고 인구학적 및 베이스라인 변수들 중 치료군간에 통계적으로 **유의한 차이를 나타낸 경우는 없었다.**

임상시험계획서의 선정 제외기준

7. 스크리닝 방문 시점에 또는 무작위배정 전에 아래에 해당되어 베이스라인 기간(관찰기간)을 거친 환자:

- 스크리닝 **전에 에리스로포이에틴 (EPO) 치료**를 받은 환자
  주 : 본 임상시험 전에 Eprex 치료를 받고 있었던 환자의 Hb 수치가 베이스라인 기간(또는 관찰기간) 동안 10 g/dL 미만인 경우, 해당 피험자는 Titration phase에 반드시 참여해야 한다.
- 무작위배정 전에 수혈을 받지 않고 Hb 수치가 10 -12 g/dL 범위에 해당되며 **안정된 IV 용량으로 Eprex를 투여받고 있는 환자** (안정된 IV 용량은 베이스라인 기간 [관찰기간] 동안 매주 투여용량의 증량 또는 감량이 25% 이내이며 투여 횟수의 변화가 없음으로 정의한다)
- 적어도 12주 이상 **Eprex 치료**를 받은 환자 무작위배정 전 최근 6개월 동안 안정적이며 적절한 혈액투석을 **주 3회 이상 받고 있고,** URR > 65%의 기록이 있거나 전달된 투석량 KT/V B 1.2인 자 (피험자가 본 기준에 해당되는 경우에는 Titration phase를 참여하지 않고 무작위 배정된다)
- 무작위배정 전에 **serum ferritin이 최소 100 ng/mL이며 transferrin saturation (TSAT)가 최소 20%인 경우**

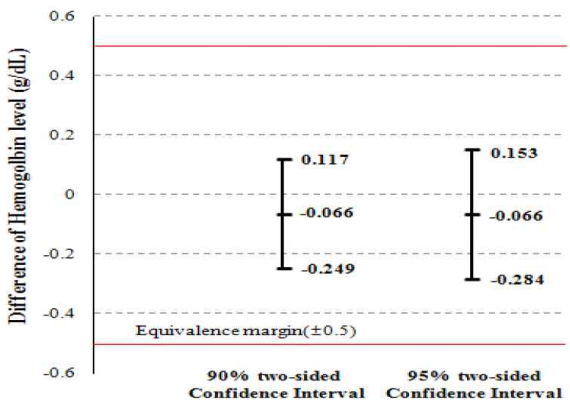
- **1차 평가변수**

1) 베이스라인 기간과 평가 기간 간의 **Hb 수치의 평균 변화량**

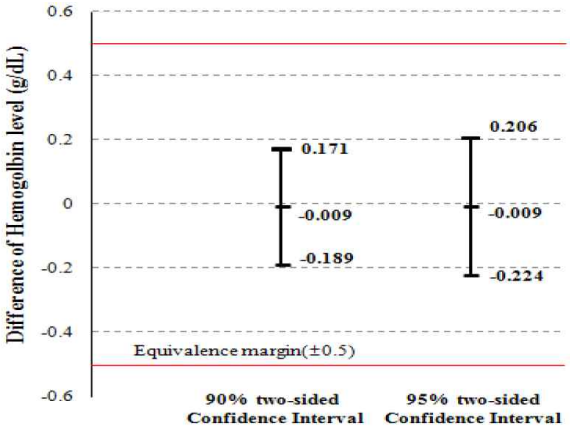
- **PPS 분석 결과,** 베이스라인 기간 대비 평가기간 동안의 Hb 수치의 절대 변화량 평균에 대한 최소제곱평균 (± SE)은 PDA군에서 -0.259 (± 0.088) mg/dL, Eprex®군에서 -0.194 (± 0.089) mg/dL이었다.
- **두 치료군 간의 절대 변화량 평균에 대한 최소제곱평균 차이의 단측 95% CI의 하한은 -0.249 g/dL로,** 사전 정의된 임상적 허용치 (-0.5)보다 크고, 상한은 0.117 g/dL로, 임상적 허용치 (0.5)보다 작다. 두 치료군 간의 절대 평균 변화량에 대한 최소제곱평균 차이의 단측 97.5% CI의 상한 및 하한은 각각 -0.284 g/dL과 0.153 g/dL로, **임상적 동등성 한계 (-0.5, 0.5) 내에 있다.** 이 결과로 시험약과 대조약 간의 치료적 **동등성을 입증**하였다.

	PDA10 (N=136)	Eprex® (N=120)
Baseline period (g/dL)		
N	136	120
Mean(SD)	11.011(0.577)	11.001(0.587)
Median	11.000	11.000
Min, Max	10.000, 12.033	10.000, 12.033
Evaluation period (g/dL)		
N	136	120
Mean(SD)	10.835(0.811)	10.883(0.985)
Median	10.850	10.883
Min, Max	8.033, 12.800	7.367, 13.300
LS Mean Difference of 'PDA10 - Eprex®'		
LS mean (SE)	-0.259(0.088)	-0.194(0.089)
LS mean for difference (SE)		-0.066(0.111)
95% one-sided lower limit(≥-0.5) (P-value)(a)		-0.249(<.0001)
95% one-sided upper limit(≤+0.5) (P-value)(a)		0.117(<.0001)
Equivalent?		Yes
97.5% one-sided lower limit(≥-0.5) (P-value)(a)		-0.284(<.0001)
97.5% one-sided upper limit(≤+0.5) (P-value)(a)		0.153(<.0001)

PP



FAS

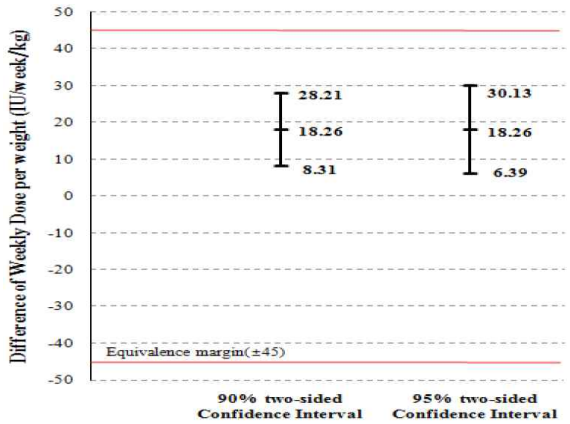


2) 베이스라인 기간과 평가기간 간의 **체중 kg 당 주당 용량의 평균 변화량**

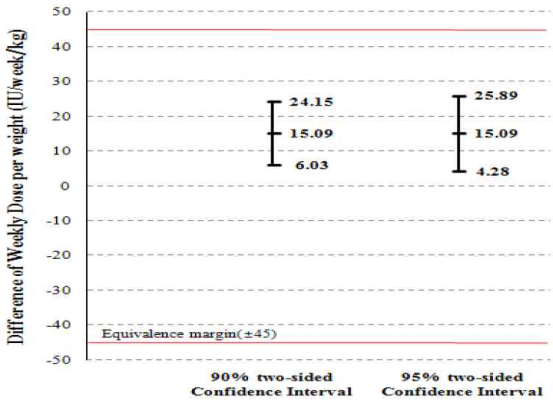
- **PPS 분석 결과,** 베이스라인 기간 대비 평가기간 동안의 체중 **kg당 주당 용량의 절대 변화량 평균**에 대한 최소제곱평균 (± SE)은 PDA군에서 9.55 (± 4.81) IU/kg/week이었고, Eprex®군에서 -8.71 (± 4.82) IU/kg/week이었다.

	PDA10 (N=136)	Eprex® (N=120)
Baseline period (IU/kg/week)		
N	136	120
Mean(SD)	107.52(69.18)	114.58(73.86)
Median	92.49	96.01
Min, Max	12.05, 329.67	12.74, 375.00
Evaluation period (IU/kg/week)		
N	136	120
Mean(SD)	117.53(81.35)	104.28(65.87)
Median	99.18	91.96
Min, Max	0.00, 400.00	0.00, 300.00
LS Mean Difference of 'PDA10 - Eprex®'		
LS mean (SE)	9.55(4.81)	-8.71(4.82)
LS mean for difference (SE)		18.26(6.02)
95% one-sided lower limit(≥-45) (P-value)(a)		8.31(<.0001)
95% one-sided upper limit(≤+45) (P-value)(a)		28.21(<.0001)
Equivalent?		Yes
97.5% one-sided lower limit(≥-45) (P-value)(a)		6.39(<.0001)
97.5% one-sided upper limit(≤+45) (P-value)(a)		30.13(<.0001)
Equivalent?		Yes

PP



FAS



- 두 치료군 간의 절대 변화량 평균에 대한 최소제곱평균 차이의 단측 95% CI의 하한은 8.31 IU/kg/week으로, 사전 **정의된 임상적 허용치 (-45)보다 더 크고, 상한은 28.21 IU/kg/week으로, 임상적 허용치 (45)보다 작다.** 두 치료군 간의 절대 변화량 평균에 대한 최소제곱평균 차이의 단측 97.5% CI의 상한 및 하한은 각각 6.39 IU/kg/week과 30.13 IU/kg/week으로, **임상적 동등성 한계 (-45, 45) 내에 있다.** 이 결과로 **시험약과 대조약 간의 치료적 동등성을 입증하였다.**

• 2차 평가변수

1) 베이스라인 기간과 평가기간 간의 **헤마토크릿 (Hct) 수치의 평균 변화량**

- 베이스라인 기간 대비 평가기간의 Hct 수치의 평균 (± SD) 변화량은 PDA10군에서 -0.171 (± 2.944)%, Eprex® 군에서0.007 (± 3.498)%로, 두 치료군 모두에서 통계적 유의성을 나타내지 않았다. 또한, 두 치료군 간의 평균 변화량 차이는 **통계적으로 유의하지 않았다.**

	PDA10 (N=136)	Eprex® (N=120)
Baseline period (%)		
N	136	120
Mean(SD)	34.264(2.247)	34.194(2.211)
Median	34.200	34.250
Min, Max	30.033, 41.967	28.400, 38.633
Evaluation period (%)		
N	136	120
Mean(SD)	34.093(3.029)	34.201(3.366)
Median	34.167	34.183
Min, Max	25.567, 43.867	23.267, 42.800
Mean Change from Baseline Period to Evaluation Period (%)		
N	136	120
Mean(SD)	-0.171(2.944)	0.007(3.498)
Median	-0.333	-0.233
Min, Max	-9.833, 10.600	-12.133, 8.300
P-value [1]	0.5515 (W)	0.6080 (W)
P-value [2]		0.4430 (W)

2) 유지단계 동안 **Hb 수치가 목표범위를 벗어난 시험대상자**의 비율

- PDA10군 111명 (81.62%)과 Eprex® 군 108명 (90.00%)의 시험대상자가 유지단계 동안에 목표범위를 벗어났다. 두 치료군 간의 차이는 **통계적으로 유의하지 않았다.**

	PDA10 (N=136)	Eprex® (N=120)
Number of the subjects with Hemoglobin level out of the target range	111(81.62)	108(90.00)
95% Confidence Interval	(75.11, 88.13)	(84.63, 95.37)
P-value [1]		0.0570 (C)

3) 평가기간 동안 **Hb 수치가 목표범위 이내인 시험대상자의 비율**

- PDA10군 85명 (62.50%)과 Eprex® 군 61명 (50.83%)의 시험대상자는 평가기간 동안에 목표범위 이내에 속했다. 두 치료군 간의 차이는 **통계적으로 유의하지 않았다.**

	PDA10 (N=136)	Eprex® (N=120)
Number of the subjects with Hemoglobin level within the target range	85(62.50)	61(50.83)
95% Confidence Interval	(54.36, 70.64)	(41.89, 59.78)
P-value [1]		0.0599 (C)

4) **체중 kg 당 용량이 변경**된 시험대상자 수

- PDA10군의 시험대상자 1명을 제외한, 두 치료군의 모든 시험대상자에서 체중 kg 당 용량 변경이 있었다. 두 치료군 간 차이는 **통계적으로 유의하지 않았다.**

5) **수혈**이 발생한 비율

- 혈액 또는 혈액제품을 수혈받은 경우는 PDA10군에서는 없었으며 (0.00%), Eprex®군에서는 1명 (0.83%, 5건)이 있었다. 두 치료간 차이는 **통계적으로 유의하지 않았다.**

- **안전성 평가 결과**

유지단계 (이중 눈가림 단계)에서 본 임상시험의 안전성 분석군은 임상시험에 무작위배정된 후 적어도 **1회 용량의 IP를 투여받은 모든 시험대상자**로 정의하였다. 안전성 분석군의 정의에 부합한 시험대상자 **총 296명** (PDA10군 150명 및 Eprex®군 146명)이 안전성 분석군에 포함되었다.

시험대상자 296명 중 **186명 (62.84%)에서 504건의** [PDA10군 98명 (65.33%, 273건), Eprex® 군 88명

(60.27%, 231건)] 이상반응 (TEAE)이 발생하였다. 치료군 간의 TEAE 발생률 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 대부분 TEAE의 **중증도는 경증 (374/504건,약74%)**이었고, **24건은 중증**이었다.

	PDA10 (N=150)	Eprex® (N=146)	Total (N=296)
Subjects with TEAEs	98(65.33) [273]	88(60.27) [231]	186(62.84) [504]
95% Confidence Interval	(57.72, 72.95)	(52.34, 68.21)	(57.33, 68.34)
P-value [1]			0.3678 (C)

IP와 인과관계가 있는 것으로 판단된 이상반응, 즉 **약물이상반응 (ADRs)은 5명 (1.69%)에서 10건** [PDA10군3명 (2.00%, 6건), Eprex® 군 2 명 (1.37%, 4건)]이 보고되었다. 치료군 간의 ADR 발생률 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

PT 기준으로, **가장 빈번하게 발생한 ADR은 'Hypertension'으로 3명 (1.01%)에서 8건** [PDA10군 1명 (0.67%, 4건), Eprex®군 2명 (1.37%, 4건)]이었다. 이 외에, PDA10군에서는 각 1명 (0.67%)의 시험대상자에서 2건의 'Blood pressure inadequately controlled'와 'Rash'가 보고되었으나, Eprex®군에서는 더 이상 보고된 ADR이 없었다.

중대한 이상반응 (SAEs)은 총 50명 (16.89%)에서 75건 [PDA10군 21명 (14.00%, 29건), Eprex®군29명 (19.86%, 46건)]이 보고되었다. 치료군 간의 SAE 발생률 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. **중대한 약물이상반응은 두 치료군에서 모두 발생하지 않았다.**

본 임상시험에서 유지단계 동안에 **사망을 초래한 이상반응은 총 10명 (3.38%)에서 14건이 보고**되었지만, 임상시험용 **의약품과 관련성은 없는 것으로 보고**되었다. 하지만, 사망을 초래한 이상반응의 발생률은 PDA10군 (0.67%)보다 Eprex® 군 (6.16%)에서 더 높았고, 치료군 간에 사망을 초래한 이상반응의 발생률 차이는 통계적으로 유의했다 (p-value=0.0096).

	PDA10 (N=150)	Eprex® (N=146)	Total (N=296)
Subjects with TEAEs leading to Death	1(0.67) [1]	9(6.16) [13]	10(3.38) [14]
Exact 95% Confidence Interval	(0.02, 3.66)	(2.86, 11.38)	(1.63, 6.13)
P-value [1]			0.0096 (F)

영구적 치료 중단을 초래한 이상반응은 총 8명 (2.70%)에서 8건 [PDA10군 2명 (1.33%), Eprex®군 6명 (4.11%)]이 보고되었다.

Table 5.3.5-11: Incidences of TEAEs leading to Permanent Discontinuation by SOC and PT – Safety Set

	PDA10 (N=150)	Eprex® (N=146)	Total (N=296)
Subjects with TEAEs leading to Permanent Discontinuation	1(0.67) [1]	4(2.74) [4]	5(1.69) [5]
Exact 95% Confidence Interval	(0.02, 3.66)	(0.75, 6.87)	(0.55, 3.90)
P-value [1]			0.2094 (F)
Surgical and medical procedures	0	3(2.05) [3]	3(1.01) [3]
Renal transplant	0	3(2.05) [3]	3(1.01) [3]
General disorders and administration site conditions	0	1(0.68) [1]	1(0.34) [1]
Sudden cardiac death	0	1(0.68) [1]	1(0.34) [1]
Renal and urinary disorders	1(0.67) [1]	0	1(0.34) [1]
End stage renal disease	1(0.67) [1]	0	1(0.34) [1]

혈액투석 중인 ESRD 환자의 특징을 감안하면, EPO 치료제의 투여 여부에 관계없이 혈액학 검사, 생화학 검사 및 철분 지표에 대한 수치는 흔히 변하기 쉽다. 따라서, **실험실 검사 지표의 이상치는 예상**된 것이었다. 본 임상시험에서, 임상적으로 유의한 비정상적인 **실험실 검사 소견은 모두 IP와 관련되지 않았다.**

혈압의 경우, 'Hypertension (PT 기준)' 이 22명의 시험대상자에서 33건 보고되었고, **3명의 시험대상자에서 나타난 8건** [PDA10군 1명 (4건), Eprex® 군 2명 (4건)]이 임상시험용 의약품과 관련이 있었다. 이 외에, **1건의 'Blood pressure inadequately controlled' 이 PDA10군에서 보고**되었고, 임상시험용 의약품과 인과관계가 있는
것으로 보고되었다. 이는 Eprex® 의 처방정보에 명시된 것처럼, Eprex® 에 관한 연구에서 **기 보고된 예상되는 이상반응**이었다.

'Hypotension' 이 4명에서 5건이 보고되었지만, 임상시험용 의약품과 관련된 경우는 없었다. 흉부X-선 검사와 신체검사 소견에서 특별한 주의를 요하는 다른 특정 변화는 보고되지 않았다.

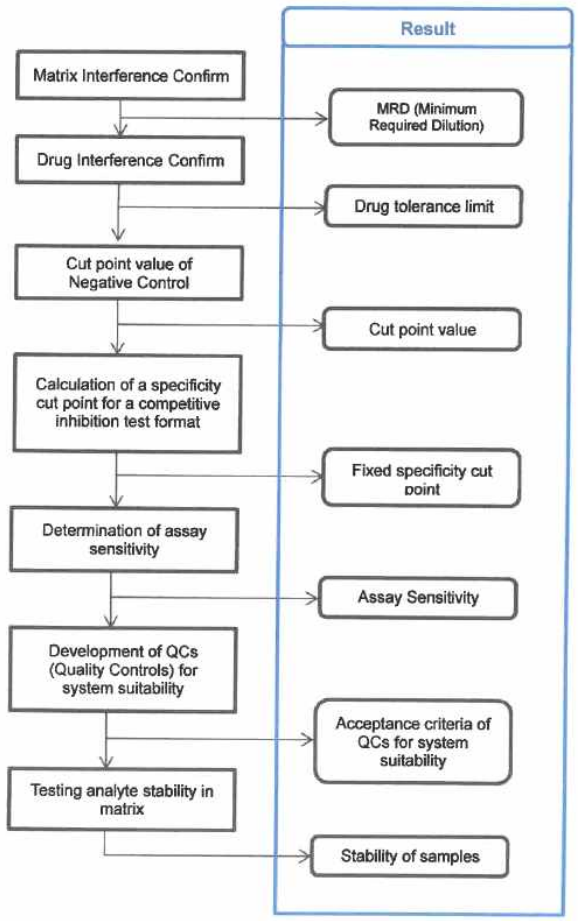
장기 안전성 측면에서, PDA10은 274명의 시험대상자에게 투여되었고 190.1 노출-년 (exposure year)에 해당하였다. Eprex®군에는 146명이 포함되었고 70.5 노출-년에 해당하였다. **노출-년 당 이상반응의 발생률은 PDA10 (환자-년 당 3.22건)과 Eprex® (환자-년 당 3.28건) 군 간에 유사**했다. 가장 빈번하게 보고된 ADR과 SAE도 치료군 간에 **유사하였다.** 실험실 검사 지표 및 활력징후, 흉부 X-선 검사 및 신체검사를 포함한 다른 안전성 지표들에서는 임상적으로 유의한 경향 또는 예상하지 못한 소견이 관찰되지 않았다. 이 외에, 전체 시험기간 동안 **항-에포에틴 항체, 또는 순적혈구무형성증 (PRCA)이 발생한 시험대상자는 없었다.**

● **면역원성 결과**

	PDA10 (N=150)	Eprex® (N=146)
Baseline, n(%)		
Positive	0(0.00)	0(0.00)
Negative	150(100.00)	146(100.00)
P-value [1]		NC
Week 28, n(%)		
Positive	0(0.00)	0(0.00)
Negative	142(94.67)	127(86.99)
P-value [1]		NC
Week 52, n(%)		
Positive	0(0.00)	0(0.00)
Negative	132(88.00)	118(80.82)
P-value [1]		NC

(시험법 밸리데이션 요약)

1) 밸리데이션 계획



MRD 기준
- 표준액 검량선의 상관계수 ≥ 0.980
- 표준액 농도 별 정밀성 ≤ 15%
- 표준액 농도별 정확성 85~115%

Drug tolerance limit
최저 농도의 QC 시료의 흡광도가 80%이상 저해된 EPO첨가 농도 중 최저 농도

Screening Cut point
- Negative control로 설정한 임상시험자 30명의 혈청, 총 6회 반복시험 결과 cut point value 설정
- 95%의 data만 포함되는 1.645 x SD

Specificity cut point
- 임상시험에 참여한 피험자 30명 혈청에 과량의 EPO를 첨가한 후 흡광도의 inhibition 정도를 확인하는 시험 총 6회 반복

Specificity cut point value = 100 x [1 - antilog (mean - 3.09 x SD)]

*음성대조군 : 임상 1상에 참여한 피험자 30명으로부터 약물 투여 10분전에 채혈한 혈청

*양성대조군 :
- Rabbit anti-EPO polyclonal antibody(Santa Cruz Biotechnologytk Cat No, SC7956, Lot L1511)
- 사람 혈청 공시료(Human Sera Blank): Sigma, Frozen human sera(Cat No, S7023)

2) 밸리데이션 결과

Neutralization assay & 반복성 (Repeatability)	%NT > 25% (Positive)	AH	1X	54.6%	KMK	2014.07.16 ~ 2014.08.16	PASS
			2X	31.8%			PASS
		AM	1X	53.4%			PASS
			2X	39.6%			PASS
		AL	1X	58.6%			PASS
			2X	44.5%			PASS
		AH, AM, AL 시료에서 1X, 2X 희석 검체는 모두 Positive로 판정되어 반복성이 있음을 확인함. For AH, AM and AL test solutions, 1X and 2X dilution samples were judged as positive; thus, repeatability was confirmed.					
실험실내정밀성 (Intermediate precision)	%NT > 25% (Positive)	AH	1X	57.9%	KMK/ LJS	2014.07.16 ~ 2014.08.16	PASS
			2X	36.9%			PASS
		AM	1X	58.9%			PASS
			2X	44.6%			PASS
		AL	1X	63.6%			PASS
			2X	48.2%			PASS
		AH, AM, AL 시료에서 1X, 2X 희석 검체는 모두 Positive로 판정되어 분석자간 정밀성이 있음을 확인함. For AH, AM and AL test solutions, 1X, 2X dilution samples were judged as positive; thus, precision between analysts was confirmed.					
생체시료효과 (Matrix effect)	분석자 별 AH, AM, AL의 %RSD 시험결과 AH, AM and AL % RSD test results between analysts	Analyst I		9.3%	KMK LJS	2014.07.16 ~ 2014.08.16	PASS
		Analyst II		7.5%			PASS
		AH, AM, AL의 %RSD는 10% 이하이므로 생체시료효과는 크게 영향을 미치지 않음. The %RSD of AH, AM and AL is not more than 10%; therefore, the matrix effect does not have a marked influence.					
생체시료효과 (Matrix effect)	분석자 별 AH, AM, AL의 %RSD 시험결과 AH, AM and AL % RSD test results between analysts	Analyst I		9.3%	KMK LJS	2014.07.16 ~ 2014.08.16	PASS
		Analyst II		7.5%			PASS
		AH, AM, AL의 %RSD는 10% 이하이므로 생체시료효과는 크게 영향을 미치지 않음. The %RSD of AH, AM and AL is not more than 10%; therefore, the matrix effect does not have a marked influence.					
희석의 타당성 (dilution integrity)	1X, 2X, 4X 희석 검체의 시험결과 (AL) Test results of the 1X, 2X and 4X dilution samples (AL)	1X		58.6%	KMK/ LJS	2014.07.16 ~ 2014.08.16	PASS
		2X		44.5%			
		4X		25.9%			
		8X		1.9%			
		16X		-8.4%			
		32X		-5.5%			
		검체가 희석됨에 따라 %NT가 급격히 감소하므로 희석하지 않은 검체도 반드시 함께 분석하여야 함. As the sample is more diluted, the %NT rapidly declines; therefore, a non-diluted sample must also be analyzed.					
중화결 확인 (%NT limit confirmation)	≤ 25%	Normal Human Sera		14.017%	KMK	2014.07.16 ~ 2014.11.16	PASS
		Patient Sera		14.908%			
		Total		14.69%			
		중화결 (%NT limit)은 '25% 이하'임을 확인함. The %NT limit was confirmed to be 'not more than 25%'.					
검출한계 (Detection Limit)	중화결 이하로만 검출되는 anti-EPO 농도의 상위 농도로 함. Set as the concentration higher than the anti-EPO concentration only detectable under the NT percent limit.	50 ng/mL		51.9%	KMK	2014.08.21 ~ 2014.09.03	PASS
		20 ng/mL		31.1%			
		10 ng/mL		13.7%			
		5 ng/mL		4.2%			
		검출한계는 mAb 20 ng/mL임. The detection limit is 20 ng/mL mAb.					

- 평가변수에 대한 측정 기기에 대한 밸리데이션

Hemoglobin g/dL SYSMEX XE-2100,2100D/L PRIMARY MODE	FH9-06	5.9	5.80	0.08	487	+1.3	5.3	6.3 Acceptable
	FH9-07	18.9	18.85	0.23	484	+0.2	17.5	20.2 Acceptable
	FH9-08	6.3	6.20	0.08	482	+1.2	5.7	6.7 Acceptable
	FH9-09	12.9	12.66	0.15	485	+1.6	11.7	13.6 Acceptable
	FH9-10	16.7	16.42	0.20	486	+1.4	15.2	17.6 Acceptable
Hematocrit % SYSMEX XE-2100,2100D/L PRIMARY MODE	FH9-06	17.20	17.212	0.439	485	0.0	16.17	18.25 Acceptable
	FH9-07	53.20	52.549	0.768	486	+0.8	49.39	55.71 Acceptable
	FH9-08	18.20	18.097	0.342	483	+0.3	17.01	19.19 Acceptable
	FH9-09	36.70	36.364	0.558	483	+0.6	34.18	38.55 Acceptable
	FH9-10	46.30	46.064	0.723	485	+0.3	43.30	48.83 Acceptable

• **임상시험결과의 고찰**

대조약이 Eprex였던 유럽에서 허가된 Binocrit과 Retacrit의 임상시험 결과는 다음과 같음.

1) Binocrit

- 두 군의 주간 투여 용량의 absolute change의 Least square 평균과 그 차이에 대한 신뢰구간을 구하였음. 단단위가 IU/week이며, **2차 평가변수이기 때문에 동등성 평가기준이 없음**. 단위차이로 본 임상 결과와 비교하기가 어려움. 또한 Least square mean과 standard error로 표시되어 **standard deviation을 알 수 없음.**

		HX575	EPREX/ERYPO
		Least square means (IU/week) **± standard error**	
Mean absolute change in epoetin dose	PP	-469.9 ± 148.8 (N=207)	-642.2 ± 181.5 (N=118)
	ITT	-213.2 ± 261.0 (N=304)	-401.4 ± 330.0 (N=161)
		Point estimate of difference (IU/week) and 90% CI	
Difference between groups	PP	172.26	(-243.30, 580.82)
	ITT	188.19	(-562.65, 939.03)

2) Retacrit

- 두 군의 투여기간 중 마지막 4주의 주간 투여용량 평균 차이에 대한 95% CI를 보여 주었으며, **ITT 또는FAS에 대한 자료가 없음.** 단위는 IU/kg/week임. **동등성 평가 기준 ±45 IU/kg/week**이 었음.

		Epoetin zeta	EPREX
		Mean weekly dose (IU/kg/week) during 4 weeks **± standard deviation**	
Mean weekly dose at last 4 weeks	PP	97.0 ± 94.3 (N=154)	86.0 ± 78.0 (N=165)
		Difference (IU/kg/week) and 95% CI	
Difference between groups	PP	자료에 없음	(- 8.06, 29.96)

6.3.2. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

• 해당사항 없음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

. 임상시험 1상 결과, 건강한 성인 남성을 대상으로 약동학적 평가 결과, 대조약(Eprex)와 Cmax와 AUClast비교결과 Cmax 100.45 (90%CI 96.28, 104.69), AUClast 96.45 (90%CI 92.68, 100.37)로 동등성 마진 80~125%이내에 포함되었음

. 임상시험 3상 시험결과, 1차 평가변수 베이스라인 기간 대비 평가기간 동안의 Hb 수치의 절대 변화량 평균은 PDA군에서 -0.259 (± 0.088) mg/dL, Eprex®군에서 -0.194 (± 0.089) mg/dL이었다. 두 군간 차이가 0.066(95%CI .0.249, 0.117)으로 동등성 마진 ±0.5 이내로 동등성을 입증하였다. 공동 1차 평가변수인 베이스라인 기간과 평가기간 간의 체중 kg 당 주당 용량의 평균 변화량은 PDA군에서 9.55 (± 4.81) IU/kg/week이었고, Eprex®군에서 -8.71 (± 4.82) IU/kg/week이었다. 두 군간 차이가 18.26 (95%CI6.39, 30.13)으로 동등성 마진 ±45 이내로 동등성을 입증하였다.

. 임상시험결과 헤모글로빈 수치는 유효성 평가기에 베이스라인대비 두 군 모두 감소한 결과를 보였음

. 임상통계 검토의견 적합

- 1차 유효성 평가변수 분석 결과, 주 분석군인 PP군에서 베이스라인 기간과 평가 기간 간의 'Hb 수치의 평균 변화량'과 '체중 kg당 주당 용량의 평균 변화량'은 PDA10군과 Eprex® 군간 차이가 모두 동등성 한계에 포함됨. 따라서 시험약과 조약 간의 약효 동등성을 확인하였음.

. 유럽에서 허가된 Eprex의 동등생물의약품 Binocirt의 임상결과
- 헤모글로빈수치 및 반응률을 1차 평가변수로 설정하였고 두 제제의 동등성을 입증하였다.
- 주당 투여용량의 비교 결과 다음과 같다. 두 제제의 투여용량의 절대용량의 차이는 크게 차이가 나지만, 공변량 보정한 값은 두 제제의 투여량이 크게 차이를 보이지 않았음
- Eprex를 대조약으로 허가받은 제품과 임상결과를 비교하였을 때 헤모글로빈의 차이 및 투여용량간의 차이는 크게 없었다고 판단함. Binocrit/Eprex와 PDA10/Eprex의 편차 비교시 Binocrit과 Eprex간의 투여용량간의 편차가 더 적은 것으로 나타남

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

. 두 군간의 이상반응 발생비률이 유사하였으며, 중대한 이상반응의 발생에서도 큰 차이를 보이지 않았다.

. 면역원성 결과 항체가 형성되지 않았으나, 유사한 임상시험에서도 항체의 발생 및 순수아적혈구형성(PRCA)의 결과는 보이지 않았다.

. 유럽에 제출된 동등생물의약품임상결과(에포에틴알파 시밀러, bincrit, 대조약 Eperx) 시험약투여 314명에서 1차 항체검사(RIP assay)에서 6명(시험군 2명, 대조군 4명)에서 양성을 보였지만, 1명을 제외한 나머지에서는 중화항체가 검출(NAB assay)되지 않았으며, 관련 이상증세를 보이지 않았다. RIP assay에서 양성인 결과를 보였던 1명은 투여 후 3~4개월 후 사망하여 중화항체검사를 실시하지 못하였다.

6.3.5. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

PDA10 DP 2000 IU와 PDA10 DP 4000 IU는 2019년 11월 28일 식품의약품안전처로부터 품목허가를 획득하였다. ㈜팬젠은 약물감시를 위해 지속적인 유익성-위해성 평가를 목적으로 안전성연차보고(Periodic Safety Update Report) 를 진행중에 있다.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 본 제제의 동등성을 입증하기 위해 1상 및 3상을 수행하였으며, 건강한 성인을 대상으로 약동학적 평가를 한 결과 두 제제의 동등함을 입증하였다. 또한 임상 3상을 통하여 대조군(Eprex)과 시험군(팬포틴)의 동등성을 입증하기 위해 만성신부전환자(투석환자)에서의 치료적 동등성(통계적)을 입증하였다.
- EPO제제의 동등성을 평가하기에는 신성 빈혈환자를 대상으로 하는 것이 더 적합하나, 본 제제의 대조약의 효능효과가 만성신부전환자를 대상으로 하고 있으므로 대조군의 설정은 적합하다고 판단한다.
- 본 제제의 임상시험은 GCP하에 수행되었으며, 혈액학적 결과 및 면역원성 결과는 밸리데이션 된 방법으로 central lab에서 수행하였다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 유럽 등 주요국 국외 허가 현황 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 이 약은 이프렉스(에포에틴 알파)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)팬젠	**허가일**	2023.8.25.
제품명	팬포틴프리필드시린지주6000IU (에포에틴알파) 팬포틴프리필드시린지주10000IU (에포에틴알파)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	v1.2(2023.8.21.)
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(0.6 밀리리터) 중 에포에틴알파 50.4 마이크로그램 1 프리필드시린지(1.0 밀리리터) 중 에포에틴알파 84.0 마이크로그램		
효능·효과	만성 신부전 환자에 나타나는 다음의 빈혈 1) 증후성 빈혈 2) 수혈이 필요한 빈혈		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
혈전성혈관 증상	• 일반적 약물감시 • 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	• 첨부문서(안) • 환자용 설명서 • 의사용 설명서
고혈압성 뇌증을 포함한 고혈압		
뇌경색		
두 개내 출혈		
2. 중요한 잠재적 위해성		
순수적혈구무형성증	• 일반적 약물감시 • 추가적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	• 첨부문서(안) • 환자용 설명서 • 의사용 설명서
허가사항 외 피하주사 사용으로 인한 PRCA	• 일반적 약물감시	
3. 부족 정보		
장기투여시 안전성	• 일반적 약물감시	• 첨부문서(안)
소아에의 사용		• 첨부문서(안) • 의사용 설명서
임부 및 수유부에서의 사용		