# 안전성·유효성 심사결과

**(□최초, ■변경)**

2012년 3월 21일

| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
|---|---|---|
| 김 기 완 | 김 종 원 | 최 영 주 |

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

| | | | |
|---|---|---|---|
| ① 회 사 명 | 대한제당(주) | ② 문서번호 | 20110139189,<br>20110139192 |
| ③ 제 품 명 | 아로포틴프리필드주<br>2000IU, 4000IU | ④ 구분 | 전문의약품 |
| ⑤ 원료약품분량<br>(주성분) | 사람 에리스로포이에틴 | | |
| ⑥ 성 상 | 무색투명하거나 엷은 황색을 띠는 액 | | |
| ⑦ 신청효능·효과 | 만성 신부전증 환자에게 나타나는 다음과 같은 빈혈<br>1. 증후성 빈혈<br>2. 수혈이 필요한 빈혈 | | |
| ⑧ 신청용법·용량 | 만성 신부전증 환자<br>초기투여량은 재조합 인 에리스로포이에틴으로서 1 회 50 단위/kg을 주 3 회, 1~2분간에 걸쳐 정맥주사하거나 혹은 서서히 피하주사한다. 투여 이후에 용량 증가는 초기 반응에 따라 결정된다. 만일 필요하다면 4주 간격으로 용량을 25 단위/kg씩 늘려 투여해도 좋다. 또한 50 단위/kg 투여시 헤모글로빈의 증가율이 2g/dl 이상일 때는 1주일에 3회 중 1회를 생략함으로써 용량을 조절 한다. 빈혈 개선효과의 목표치는 헤모글로빈 농도로 10g/이(헤마토크릿트치로 30%) 전후로 한다. 빈혈 개선효과가 얻어지면, 유지량으로서 통상 1회 25~50단위/kg을 주 2~3회 투여한다. 최적 헤모글로빈의 수준은 10~12g/dl가 가장 적절한 것으로 알려져 있으며 헤모글로빈 수준이 낮을 때(6g/dl) 치료를 시작한 환자는 헤모글로빈 8g/dl 이상에서 치료를 시작한 환자에 비해 더 높은 유지용량을 필요로 하며, 나이에 따라서도 용량을 적의 증감하여야 한다. 어떠한 경우에도 최대투여용량이 1회 200단위/kg, 주 3회를 초과해서는 안된다. 철분 상태는 치료전 또는 치료기간 중에 측정해야하고 만일 필요하다면 철분을 투여해야 한다. 알루미늄 중독 혹은 감염된 환자의 경우에는 반응이 떨어질 수 있다. 투석받지 않는 환자의 경우에도 유지량은 빈혈 증상의 정도나 나이에 따라 결정하여야 하나, 주당 70~150단위/kg을 투여시 6개월 이상 헤마토크릿트치가 36~38%로 유지됨이 보고된 바 있다. | | |

| | |
|---|---|
| ⑨ 신청저장방법 및 사용기간 | 밀봉용기, 2~8℃, 제조일로부터 24개월 |
| ⑩ 기원 및 개발경위 | • 만성신부전은 신장의 기능이 지속적으로 저하되는 만성 신장 질환으로, 환자는 생존을 위해 혈액 투석이나 신장이식을 필요로 하는데, 장기간 투석에 의지해야 하는 환자는 만성 신부전으로 인한 빈혈로 인해 생활에 많은 불편을 겪게 됨.<br>• 빈혈이 생기는 원인은 적혈구의 수명단축, 뇨독증에 의한 골수 기능 억제, 투석으로 인한 혈액 소실 등으로 다양하지만, 주요원인은 에리스로포이에틴의 생성 부족에서 기인함.<br>• 신부전 환자는 신장에서의 EPO 생산이 감소함에 따라 빈혈 증상이 수반되게 되고, 이러한 증상의 치료에는 EPO가 가장 효과적인 방법임.<br>• 본 허가변경은 EPO의 허가된 정맥투여 외 다른 투여방법인 피하투여를 용법에 추가하기 위하여 신청되었으며, 이에 적합한 임상시험결과를 첨부하였음. |
| ⑪ 약리작용기전 | EPO는 성인 신장에서 생성되는 당단백질로서 주로 적혈구 생성을 조절하는 것으로 알려져 있으며, 골수에서 적혈구의 전구물질들에 작용하여 이들이 생존, 분열, 분화할 수 있도록 하는 역할을 함. |
| ⑫ 국내외 사용현황 | 2007.01.10. 아로포틴 최종원액 2000IU, 4000IU<br>2007.12.26. 아로포틴프리필드주 2000IU, 4000IU<br>2008.12.31. 아로포틴주 2000IU, 4000IU<br>2011.12.08. 아로포틴프리필드주 3000IU, 5000IU, 10000IU |
| ⑬ 관련조항 | “생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정”(식품의약품안전청고시 제2011-52호, 2011.9.19) 제5조제2항제3호 |
| ⑭ 검토결과 | [적합] |
| <참고사항><br>붙임 1. 안전성·유효성 검토요약 보고서 | |

# <붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

## <안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가심사 규정(식품의약품안전청고시 제2011-52호, 2011.9. 19), [별표1] Ⅱ.자료제출의약품, 2) 당해품목 허가변경, 5. 새로운 투여방법

| 자료번호 / 구분 | 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) | | | | | | | | | | | | | | |
| 제출자료 | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | △ | △ | × | △ | △ | × | ○ | △ | ○ | × | ○ | × | ○ | ○ |
| 제출여부 | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | ○ | × | ○ | × | ○ | ○ |
| 면제사유 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
   다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## <안전성 유효성 검토 요약>

## 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 기원 및 개발경위

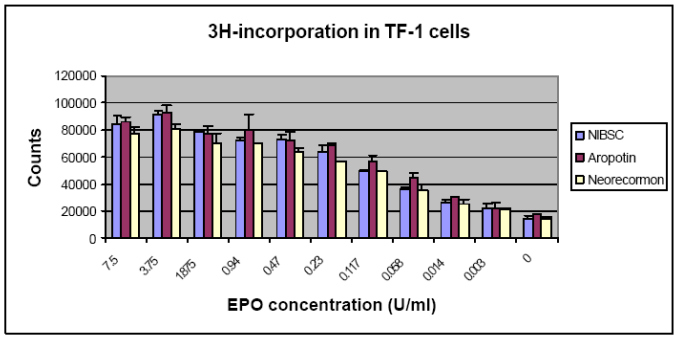
- 아로포틴은 2007년 12월 26일 시판허가를 받은 유전자 재조합 사람 에리스로포이에틴임.
- 현재 아로포틴의 허가된 용법은 정맥투여이며, 이와 관련한 비임상시험과 임상시험을 수행한바 있음.
- 본 허가변경은 EPO의 다른 투여방법인 피하투여를 용법에 추가하기 위하여 신청되었으며, 이에 적합한 임상시험결과를 첨부하였음.

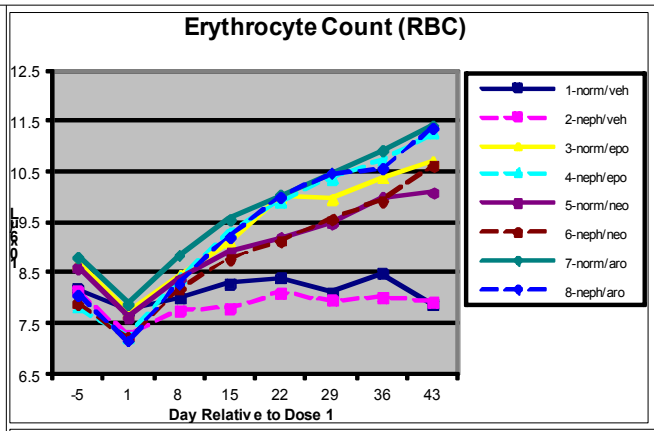
### 1.2. 약리작용기전

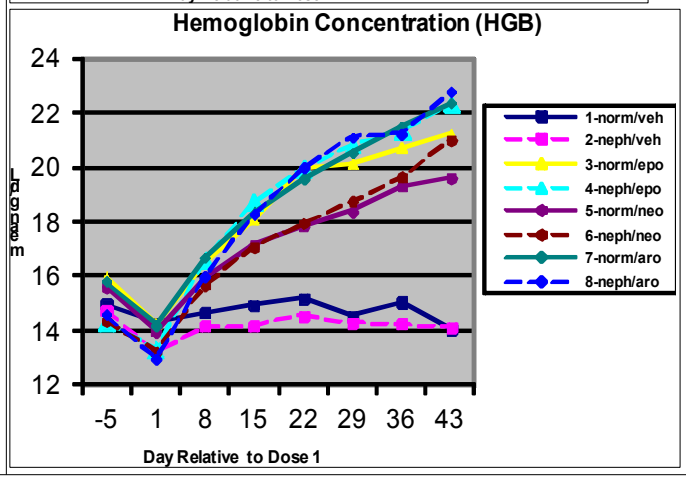
- 만성신부전은 신장의 기능이 지속적으로 저하되는 만성 신장 질환으로, 환자는 생존을 위해 혈액 투석이나 신장이식을 필요로 하는데, 장기간 투석에 의지해야 하는 환자는 만성 신부전으로 인한 빈혈로 인해 생활에 많은 불편을 겪게 됨.
- 빈혈이 생기는 원인은 적혈구의 수명단축, 뇨독증에 의한 골수 기능 억제, 투석으로 인한 혈액 소실 등으로 다양하지만, 주요원인은 에리스로포이에틴의 생성 부족에서 기인함.
- EPO는 성인 신장에서 생성되는 당단백질로서 주로 적혈구 생성을 조절하는 것으로 알려져 있으며, 골수에서 적혈구의 전구물질들에 작용하여 이들이 생존, 분열, 분화할 수 있도록 하는 역할을 함.
- 신부전 환자는 신장에서의 EPO 생산이 감소함에 따라 빈혈 증상이 수반되게 되고, 이러한 증상의 치료에는 EPO가 가장 효과적인 방법임.

## 2. (비임상 중) 약리작용에 관한 자료

1) 비임상 효력시험에서의 타 EPO제제와의 동등성 증명

| 시험항목 | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 투여량 (단위) | 시험결과 | 비 고 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TF-1 세포 증식효과 | in vitro | | | 0,0.0036,0.014,0.058 ,0.117,0.23,0.47,0.9, 1.875,3.75,7.5 (U/mL) | • 아로포틴, 네오리코몬, NIBSC EPO 표준품의 TF-1 세포 증식에 대한 효과는 용량에 비례하여 증가하는 경향을 보였으며, 아로포틴과 네오리코몬 모두 NIBSC 표준품과 의미있는 차이를 보이지 않았음.<br><br><br>**Figure 4.** Incorporation of [$^3$H]-thymidine into the DNA of TF-1 cells exposed to different concentrations of Aropotin, NeoRecormon and NIBSC standard EPO. | 아로포틴, 네오리코몬, NIBSC EPO 표준품 비교 |
| 5/6 신절제 랫트에서의 적혈구생성 촉진 효과 | SD rat | 정맥 | 주3회, 6주간 | 0, 200 (IU/kg) | • 아로포틴, 네오리코몬, 에포젠 모두 정상 랫트와 신절제된 랫트에서 적혈구생성 촉진 효과를 보였으며, 아로포틴, 에포젠과 비교하여 네오리코몬보다 더 나은 효력을 보였음. | 아로포틴, 네오리코몬, 에포젠 비교 |




2) 임상 1상 시험에서 타 EPO제제의 약동학 프로파일과의 동등성 증명

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 시 험 명 | 건강한 성인 남성에서 아로포틴주의 약동학적 특성을 평가하기 위한 공개, 무작위 배정, 3-way 교차 임상시험 | | | |
| 임상단계 | 1상 | | | |
| 자료의 적합성 | ■ 허가당시제출자료 □ 전문학회지 □ 국내외기관 | | | |
| | 임상시험기관 | 서울아산병원 | vol | |
| | | | 페이지 | |
| | | | 년도 | |
| 시험목적 | 아로포틴주 단회 정맥주사 시의 약동학적 특성을 타 rhEPO (recombinant human erythropoietin) 제제와 비교하고자 한다. | | | |
| 대상질환 및 피험자수 | 건강한 한국인 남성 지원자 12명 (50IU/㎏ 6명, 100IU/㎏ 6명) | | | |
| 시험약물 | 시험약 | 아로포틴 프리필드주 | | |
| | 대조약 | 에스포젠 프리필드주, 리코몬 프리필드주 | | |
| 시험내용 | 투여방법 및 투여기간 | 각 약물을 용량군 (50IU/㎏ 또는 100IU/㎏)별로 2주 간격으로 정맥 투약, 각 시기별로, 아포포틴 프리필드주, 에스포젠 프리필드주, 리코몬 프리필드주 투여의 3가지 제제를 crossover 형태로 투여 (제1기, 제2기, 제3기로 나누어 각각 2주간 진행됨). | | |
| 평가변수 | 약동학 평가 | 투약후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 32시간에 채혈 | | |
| | 안전성 평가 | 활력징후, 12-lead 심전도, 신체검진, 유해사례 (이상반응) 모니터링 | | |
| 결과 (도표화 자료 등) | 약동학 평가 | • 세 제품은 매우 유사한 약동학적 특성을 보였음.<br>• rhEPO를 50IU/㎏로 투여시, $AUC_{last}$ [0-36hr]는 약 3900hr•IU/L 이었고, $C_{max}$는 약 630-650IU/L, 소실반감기는 약 5시간 정도였으며, MRT last는 6시간을 조금 넘었음. 청소율 (CL)은 0.9L/hr 정도였으며, 항정상태 분포용적 ($Vd_{ss}$)는 약 6L로 rhEPO는 정맥투여시 혈액내에 대부분 분포함을 알수 있음. | | |

Summary of Pharmacokinetic Parameters and Values

| Dose | 50 IU/kg | | | 100 IU/kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Product | Aropotin | Espogen | Ricomon | Aropotin | Espogen | Ricomon |
| AUClast (hr*IU/L) | 3986.4±923.1 (23.2%) | 3890.6±1142.8 (29.4%) | 3941.0± 842.1 (21.4%) | 10374.7±597.0 (5.8%) | 10585.4± 1271.7 (12.0%) | 10673.4± 2115.8 (19.8%) |
| Dose normalized AUClast | 1.23±0.37 (30.0%) | 1.16±0.29 (24.9% ) | 1.20±0.27 (22.3% ) | 1.56±0.11 (7.3% ) | 1.59±0.14 (9.0% ) | 1.59±0.23 (14.7% ) |
| AUCinf (hr*IU/L) | 4066.2±934.4 (23.0%) | 3967.4±1154.4 (29.1%) | 4050.3±872.5 (21.5%) | 10526.7±619.0 (5.9%) | 10735.5±1286.3 (12.0%) | 10813.6± 2130.7 (19.7%) |
| Dose normalized AUCinf | 1.26±0.37 (29.8% ) | 1.19±0.29 (24.8%) | 1.24±0.28 (22.7%) | 1.58±0.12 (7.3% ) | 1.61±0.14 (8.9%) | 1.61±0.23 (14.5% ) |
| Cmax (IU/L) | 645.1±132.0 (20.5%) | 636.7±149.7 (23.5%) | 630.2±102.0 (16.2%) | 1582.4±83.7 (5.3%) | 1598.8±188.1 (11.8%) | 1672.9±328.3 (19.6%) |
| Dose normalized Cmax | 0.20±0.05 (26.0%) | 0.19±0.03 (17.5%) | 0.19±0.04 (19.8%) | 0.24±0.02 (8.3%) | 0.24±0.03 (10.4%) | 0.25±0.04 (14.8%) |
| Tmax (ht) | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 5.03±0.18 (3.6%) | 5.05±0.19 (3.7%) | 5.29±0.47 (8.9%) | 4.99±0.37 (7.4%) | 4.90±0.27 (5.6%) | 4.84±0.35 (7.2%) |
| MRTlast (/hr) | 6.14±0.23 (3.7%) | 6.14±0.29 (4.7%) | 6.34±0.41 (6.5%) | 6.42±0.28 (4.3%) | 6.34±0.28 (4.4%) | 6.27±0.23 (3.6%) |
| CL (L/hr) | 0.88±0.34 (38.4%) | 0.89±0.23 (25.5%) | 0.86±0.27 (31.0%) | 0.63±0.05 (7.6%) | 0.63±0.05 (8.6%) | 0.63±0.09 (13.6%) |
| $Vd_{SS}$ (L) | 5.93±2.15 (36.3%) | 6.02±1.41 (23.3%) | 6.10±1.45 (23.8%) | 4.37±0.39 (8.9%) | 4.26±0.49 (11.6%) | 4.22±0.65 (15.4%) |

*: mean ± SD (CV %)

- 세 제품의 Cmax, AUClast, AUCinf에 대한 기하평균의 비의 점추정치와의 90% 신뢰군간을 표로 나타내면 다음과 같으며, 세 제품의 기하평균의 비가 모두 0.96~1.04 범위에 있으며, 그 신뢰구간도 모두 0.80~1.25 내에 포함되어 있으므로, 일반적인 의미의 생물학적 동등성을 충실히 만족시킨다고 할 수 있음.

Ratio of Geometric Means and its Confidence Interval

| Dose Group | Product | Cmax | AUClast | AUCinf |
|---|---|---|---|---|
| 50 IU/kg | Aropotin / Ricomon | 1.01 (0.89-1.16) | 1.01 (0.88-1.15) | 1.00 (0.88-1.14) |
| | Aropotin / Espogen | 1.02 (0.89-1.17) | 1.04 (0.91-1.19) | 1.04 (0.91-1.18) |
| | Ricomon / Espogen | 1.00 (0.88-1.15) | 1.04(0.91-1.18) | 1.04 (0.92-1.18) |
| 100 IU/kg | Aropotin / Ricomon | 0.96 (0.84-1.10) | 0.99 (0.86-1.14) | 0.99 (0.86-1.14) |
| | Aropotin / Espogen | 0.99 (0.87-1.13) | 0.98 (0.86-1.13) | 1.02 (0.86-1.13) |
| | Ricomon / Espogen | 1.04 (0.91-1.18) | 1.00 (0.87-1.15) | 1.00 (0.87-1.15) |

안전성 평가

- 혈압 및 맥박수로 측정한 안전성 검사에서는 모든 피험자에서 임상적으로 유의한 변화 없었음.
- 실험실적 검사에서는 LDH 상승 (8명), AST 상승 (3명), 헤모글로빈 수치 하강 (1명), 소변 백혈구 검사 양성 (1명)이 나타났음.
- 기관별로는 호흡기계 증상 (3명), 두통 (2명), 소화기계 증상 (2명), 전신무력감 (2명), 허리의 통증 (1명), 다리저림 (1명), 열감 (1명), 코피 (1명), 윗입술 부종 (1명)이 나타났으며, 두통, 소화기계 증상, 전신무력감이 중증도로 나타난 것 이외에는 모두 경증이었음.
- 시험약과의 인과관계가 판정된 이상반응으로는 1명의 피험자에서 에스포젠 투약후 나타난 두통으로 '거의 확실함(probable)'로 판정하였고, 다른 1명의 피험자에서 나타난 다리저림 증상은 '가능성 있음(possible)'로 판정되었음. 그 외에는 모두 '상관관계가

| | | |
|---|---|---|
| | | 거의없음 (unlikely)'로 판정되었음.<br>• 각 제제별로 나타난 이상반응은 다음과 같음. |

| Relationship & Intensity | Number of Subjects | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 아로포틴 | | 에스포젠 | | 리코몬 | |
| | 50 IU/kg | 100IU/kg | 50 IU/kg | 100IU/kg | 50 IU/kg | 100IU/kg |
| Definite | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Probable | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Possible | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Unlikely | 7 | 7 | 13 | 9 | 12 | 8 |
| Definitely not | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Unknown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild | 7 | 8 | 10 | 9 | 12 | 8 |
| Moderate | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| Severe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Not applicable | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total number of AEs Reported | 7 | 8 | 14 | 9 | 12 | 8 |
| Number of Subjectss with AEs | 5 | 5 | 4 | 5 | 4 | 3 |
| Number of Subjects Studied | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |

| | |
|---|---|
| 결론 | 아로포틴, 에스포젠, 리코몬은 매우 유사한 약동학적 특성을 가졌으며, 일반적인 의미의 생물학적 동등성 기준도 만족시킴을 알 수 있음. |
| 검토자의 의견 | 건강한 성인에서 세 제품의 약동학적 특성은 매우 유사하다고 판단됨. |

## 3. 임상시험에 관한 자료

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 시 험 명 | 국내 말기 신부전 환자의 빈혈 치료에 있어서 아로포틴의 정맥주사 방법과 비교하여 피하주사 방법의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 공개, 제3상 임상시험 | | | |
| 임상단계 | 3상 | | | |
| 자료의 적합성 | ■ 허가당시제출자료 □ 전문학회지 □ 국내외기관 | | | |
| | 임상시험기관 | 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원, 건국대학교 병원, 경희의료원, 경북대학교병원, 고려대의과대학부속 안산병원, 국민건강보험공단, 연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 | vol | |
| | | | 페이지 | |
| | | | 년도 | |
| 시험목적 | 1차적 목적은 투석을 받고 있는 국내 말기 신부전 환자를 대상으로 헤모글로빈의 혈중 농도를 유지하는데 있어서 아로포틴의 정맥주사 방법과 비교하여 피하주사 방법으로도 동등한 효과가 있음을 증명하는 것이다.<br>2차적 목적은 아로포틴의 정맥주사방법과 비교하여 피하주사 방법의 안전성과 내약성을 평가하는 것이다. | | | |
| 대상질환 및 피험자수 | | 혈액투석을 받고 있는 말기 신부전 환자, 118명<br>- ITT 분석 대상자수 :115명 (시험군 56명, 대조군 59명)<br>- PP 분석 대상자수: 101명 (시험군 50명, 대조군 51명) | | |
| 시험약물 | 시험군 | 아로포틴 피하투여 | | |
| | 대조군 | 아로포틴 정맥투여 | | |
| 시험내용 | 투여방법 및 투여기간 | 기존 (임상시험시작 전)의 방법과 동일한 용량, 횟수로 정맥주사 또는 피하주사하였으며, 이후 헤모글로빈 수치에 따라 용량과 투여횟수를 조절하였음. 단, 1회 투여용량이 200단위/㎏를 초과하지 않도록 하였음.<br>주 1~3회로 15주간 투여하였으며, 16주까지 평가 | | |
| 평가변수 | 유효성 평가 | 1) 1차 유효성 평가변수: 스크리닝/baseline 기관과 평가기간 (13~16주) 사이의 헤모글로빈치의 변화<br>2) 2차 유효성 평가변수 | | |

| | | |
|---|---|---|
| | | ① 평가기간 (13~16주) 동안의 헤모글로빈치의 불안정성<br>② 평가기간 동안의 투여된 약물의 용량 |
| | 안전성 평가 | 이상반응, 활력징후, 이학적 검사, 임상실험실적 검사 |
| 결과<br>(도표화 자료 등) | 유효성 평가 | 1) 1차 유효성 평가<br>- PP군에서 기저치 대비 평가기간의 헤모글로빈 변화량은 시험군 1.11±1.02g/dL, 대조군 0.75±1.02g/dL로 시험군의 개선량이 더 높았으나, 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음 (p=0.0773).<br>- 두 군의 평균 헤모글로빈치의 차이에 대한 95% 단측 신뢰구간의 하한치는 0.0253g/dL로 비열등성 하한치인 -0.75g/dL 이상이므로, 시험군은 대조군과 비교하여 열등하지 않다는 것을 확인하였음. |

| Primary efficacy (단위: g/dL) | | 시험군 (N=50) | 대조군 (N=51) | Total (N=101) | p-value |
|---|---|---|---|---|---|
| 기저치 (Screen/bseline) | n | 50 | 51 | 101 | 0.8063 |
| | Mean±SD | 10.27±0.75 | 10.30±0.72 | 10.28±0.73 | t-test |
| | CI 95% | (10.06,10.47) | (10.10,10.50) | (10.14,10.43) | (-0.2788,0.2069) |
| | Median | 10.39 | 10.18 | 10.33 | |
| | Min~Max | 8.53~11.68 | 8.95~12.10 | 8.53~12.10 | |
| 용량조절기간 (1주~12주) | n | 50 | 51 | 101 | 0.6506 |
| | Mean±SD | 10.93±0.95 | 10.85±0.73 | 10.89±0.84 | t-test |
| | CI 95% | (10.66,11.19) | (10.95,11.05) | (10.72,11.05) | (-0.2029,0.3557) |
| | Median | 10.89 | 10.88 | 10.88 | |
| | Min~Max | 8.88~12.42 | 9.16~13.15 | 8.88~13.15 | |
| 평가기간 (13~16주) | n | 50 | 51 | 101 | 0.0704 |
| | Mean±SD | 11.38±0.91 | 11.05±0.89 | 11.21±0.91 | t-test |
| | CI 95% | (11.13,11.63) | (10.81,11.29) | (11.03,11.39) | (0.0300,0.6220) |
| | Median | 11.29 | 10.98 | 11.20 | |
| | Min~Max | 8.55~13.03 | 9.08~13.58 | 8.55~13.58 | |
| 평가기간-기저치 | n | 50 | 51 | 101 | 0.0773 |
| | Mean±SD | 1.11±1.02 | 0.75±1.02 | 0.93±1.03 | t-test |
| | CI 95% | (0.83,1.39) | (0.47,1.03) | (0.73,1.13) | (0.0253,0.6987) |
| | Median | 1.16 | 0.63 | 0.85 | |
| | Min~Max | -1.18~4.25 | -1.20~3.33 | -1.20~4.25 | |
| | Paired t-test | <0.001 | <0.001 | <0.001 | |

-ITT군에서 기저치 대비 평가기간의 헤모글로빈치 변화량은 시험군 1.15±1.06g/dL, 대조군 0.70±1.04g/dL로 시험군의 개선량이 더 높았으며, 군간 통계학적으로 유의한 차이가 있었음 (p=0.0252).

- 두 군의 평균 헤모글로빈치의 차이에 대한 95% 단측 신뢰구간의 하한치는 0.1196g/dL로 비열등성 하한치인 -0.75g/dL 이상이므로, ITT군에서도 시험군은 대조군과 비교하여 열등하지 않다는 것을 확인하였음.

2) 2차 유효성 평가

① 평기가간 동안의 헤모글로빈치의 불안정성

- 임상시험계획서의 시험기간 동안 목표 헤모글로빈 수치였던 8.0~13.0g/dL에서 벗어난 수

치를 헤모글로빈치의 불안정성으로 정의하여 분석하였음.

- PP군에서 시험군에서 평가기간동안 헤모글로빈치가 불안정했던 피험자는 5명 (10.00%), 대조군 3명 (5.88%)였고, 군간 통계학적인 유의한 차이는 없었음 (p=0.4874), ITT군의 결과도 PP군과 동일하였음 (p=0.3137).

| secondary efficacy | | 시험군(N=50) | 대조군(N=51) | Total(N=101) | p-value |
|---|---|---|---|---|---|
| 불안정 | 안정 | 45(90.00%) | 48(94.12%) | 93(92.08%) | 0.4877 |
| | 불안정 | 5(10.00%) | 3(5.88%) | 8(7.92%) | Exact test |

② 평가기간 동안의 주당 투여된 약물의 용량

- 평가기간동안 평균 주당 투여된 약물 총용량은 시험군 7245.00±5730.00IU, 대조군 8446.08±5719.99IU로, 시험군의 평균 투여용량이 대조군보다 다소 낮았지만, 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음.

| | | 시험군(n=50) | 대조군(n=51) | Total (n=101) | p=0.2944 |
|---|---|---|---|---|---|
| 평가기간 평균 (13~16주) | Mean±SD | 7245.00±5730.00 | 8446.08±5719.99 | 7851.49±5728.13 | t-test |
| | CI 95% | (5656.75,8833.25) | (6876.23,10015.93) | (6734.36,8968.61) | |
| | Median | 6000.00 | 6000.00 | 6000.00 | |
| | Min~Max | 1000.00~30000.00 | 1000.00~30000.00 | 1000.00~30000.00 | |

- PP 군에서 평가기간 동안 용량이 변경된 피험자 수는 시험군에서 4명 (8.00%), 대조군에서 7명 (13.73%)였으며, 군간 통계적인 유의한 차이는 없었음 (p=0.3558).

안전성 평가

- 본 임상시험 기간동안 이상반응은 ITT군 115명 가운데서 103명에서 474건 발생하여 발현 증례율 89.57%, 발현빈도율 412.2%로 조사되었음.
- 시험군 53명에서 249건, 대조군 50명에서 225건의 이상반응이 발생한 것으로 나타났으며, 군간 통계학적으로 유의한 차이는 없었음 (p=0.1262).

| | | 발현증례율 | 95% 신뢰구간 | 발현빈도율 | Total | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 이상반응 | 시험군 | 53(94.64%) | (88.75,100.0) | 249(444.6%) | 56 | 0.1262 |
| | 대조군 | 50(84.75%) | (75.57,93.92) | 225(381.4%) | 59 | Exact test |
| | 합계 | 103(89.75%) | (83.98,95.15) | 474(412.2%) | 115 | |

- 이상반응의 중증도는 474건 중 407건이 경증, 61건이 중등증, 6건이 중증으로 평가되었으며, 임상시험기간동안 **중대한 이상반응은 24건(5.06%)**였음.
- 본 임상시험 기간동안 중대한 이상반응은 대조군 8명에서 13건, 시험군 8명에서 11건 발생하였으며, 이상반응 결과는 '치유(후유증있음)' 또는 '완전치유(후유증없음)'가 20건이고, '사망'이 2건이었음.
- 중대한 이상반응의 시험약과의 인과관계는 모두 '관련이 없다고 생각됨' 또는 '명확히 관련이 없다고 생각됨'으로 조사되었음.
- 임상시험 종료시 결과가 '사망'으로 조사된 이상반응은 대조군 1명에서 1건, 시험군 1명에서 7건이었으며, 임상약과의 인과관계는 모두 '명확히 관련이 없다고 생각됨'으로 조사되었음.
- 임상약과의 인과관계가 '관련이 있을 가능성이 있음' 이상으로 평가된 이상반응은 시험군 1명에서 1건, 대조군 1명에서 2건 발생하였으며, 군간 통계학적으로 유의한 차이는 없었음 (p=1.0000)

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>이상반응</th><th></th><th>시험군(N=56)</th><th>대조군(N=59)</th><th>Total(N=115)</th></tr>
<tr><td rowspan="3">중증도</td><td>경증</td><td>221(88.76%)</td><td>186(82.67%)</td><td>407(85.86%)</td></tr>
<tr><td>중등증</td><td>25(10.04%)</td><td>36(16.00%)</td><td>61(12.87%)</td></tr>
<tr><td>중증</td><td>3(1.20%)</td><td>3(1.33%)</td><td>6(1.27%)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">중대한 이상반응여부</td><td>아니오</td><td>238(95.58%)</td><td>212(94.22%)</td><td>450(94.94%)</td></tr>
<tr><td>예</td><td>11(4.42%)</td><td>13(5.78%)</td><td>24(5.06%)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">시험약과의 인과관계</td><td>명확히 관련이 있음</td><td>1(0.40%)</td><td>0(0.0%)</td><td>1(0.21%)</td></tr>
<tr><td>관련이 있을 가능성이 있음</td><td>0(0.0%)</td><td>2(0.89%)</td><td>2(0.42%)</td></tr>
<tr><td>관련이 없다고 생각됨</td><td>29(11.65%)</td><td>42(18.67%)</td><td>71(14.98%)</td></tr>
<tr><td>명확히 관련이 있다고 생각됨</td><td>219(87.95%)</td><td>181(80.44%)</td><td>400(84.39%)</td></tr>
</table>
- 기타 안전성 평가항목으로 활력징후의 변화, 실험실적 검사 수치의 변화, 이학적 검사 등이 평가되었으며, 군간 통계학적으로 유의한 변화가 없었거나, 임상적으로 유의할만한 변화량은 아니었음.
</td></tr>
<tr><td>결론</td><td colspan="2">말기 신부전 환자에서 아로포틴의 피하주사 방법을 정맥주사 방법과 비교해 보았을 때, 피하주사 방법이 정맥주사 방법 대비 유효성이 열등하지 않음을 확인하였고, 임상적으로 유의할만한 이상반응은 관찰되지 않았음. 따라서, 본 연구결과를 토대로 대상질환에서 아로포틴의 피하주사 방법에 대한 안전성 및 유효성을 확증하는데 충분하다고 판단하였음.</td></tr>
<tr><td>검토자의 의견</td><td colspan="2">아로포틴의 피하주사와 정맥주사의 두가지 투여경로를 비교하였을 때, 유효성에서 비열등함을 확인할 수 있었으며, 안전성 측면에서 큰 차이가 없음을 확인할 수 있었음. 따라서 아로포틴의 정맥주사 방법과 동일한 투여방법으로 피하주사를 하였을 때, 유사한 효능을 얻을 수 있을 것이라 생각됨.</td></tr>
</table>

## 4. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 1989년 재조합 인 에리스로포이에틴은 만성 신부전에 따른 빈혈의 치료용으로 FDA에서 승인되었으며, 서유럽과 일본에서도 승인되어 사용되고 있음.

## 5. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

| | 엘지생명과학, 에스포젠 | 씨제이제일제당, 에포카인 | 대웅제약, 에포시스 | 대한제당, 아로포틴 |
|---|---|---|---|---|
| **용법용량 (만성신부전 환자)** | 재조합 인에리스로포이에틴으로서 **주3회, 1회 50단위/kg을 서서히 피하 주사 또는 1~2분에 걸쳐 정맥 주사하거나 주 1회 150 단위/kg을 서서히 피하주사 또는 1~2분에 걸쳐 정맥 주사한다.** 이후에 용량 증감은 초기 반응에 따라 결정된다. 2~4주내에 0.3~0.5g/dl/week의 헤모글로빈 증가가 없다면, 용량을 25~50%씩 늘려 투여하고 만일 목표치를 초과했거나 과다상승 (3g/dl/month) 하면 25% 감량한다. 또한 주 3회 1회당 50단위/kg투여 4주 후 헤모글로빈의 증가율이 2g/dl 이상일 때는 1주일에 3회 중 1회를 생략함으로써 용량을 조절할 수 있다. 빈혈 개선효과가 얻어지면, 주 2~3회 투여를 유지시키거나, 주당 2~3회 투여량을 합친 용량을 주 1회로 투여할 수 있다. 빈혈 개선효과의 목표치는 헤모글로빈 농도로 10g/dl(헤마토크리트로 30%) 전후로 한다. 최적 헤모글로빈의 수준은 10~12g/dl가 가장 적절한 것으로 알려져 있으며, 12g/dl를 넘지 않도록 한다. 12g/dl에 다다르거나 이상이 되면 용량을 25% 감량하여 투여한다. 헤모글로빈 수준이 낮을 때(6g/dl) 치료를 시작한 환자는 헤모글로빈 8g/dl 이상에서 치료를 시작한 환자에 비해 더 높은 유지용량을 필요로 하며, 나이에 따라서도 용량을 적의 증감하여야 한다. 어떠한 경우에도 최대투여용량이 주 3회시 1회당 200단위/kg, 주 1회시 1회당 600단위/kg 초과해서는 안 된다. 철분 상태는 치료전 또는 치료기간 중에 측정해야 하고 만일 필요하다면 철분을 투여해야 한다. 알루미늄 중독 혹은 감염된 환자의 경우에는 반응이 떨 | 초기투여량은 재조합인에리스로포이에틴으로서 **1회 50단위/kg을 주 3회, 1~2 분간에 걸쳐 정맥주사한다. 투석받지 않는 환자의 경우 피하주사할 수도 있다.**<br>이후에 용량 증가는 초기 반응에 따라 결정된다. 만일 필요하다면 4주 간격으로 용량을 25단위/kg씩 늘려 투여해도 좋다. 또한 50단위/kg 투여시 헤모글로빈의 증가율이 2g/dl 이상일 때는 1주일에 3회중 1회를 생략함으로써 용량을 조절한다. 빈혈 개선효과의 목표치는 헤모글로빈 농도로 10g/dl(헤마토크릿트로 30%) 전후로 한다. 빈혈 개선효과가 얻어지면, 유지량으로서 통상 1회 25~50단위/kg을 주 2~3회 투여한다. 최적 헤모글로빈의 수준은 10~12g/dl가 가장 적절한 것으로 알려져 있으며 헤모글로빈 수준이 낮을 때(6g/dl) 치료를 시작한 환자는 헤모글로빈 8 g/dl 이상에서 치료를 시작한 환자에 비해 더 높은 유지용량을 필요로 하며, 나이에 따라서도 용량을 적의 증감하여야 한다. 어떠한 경우에도 최대 투여용량이 1회 200단위/kg, 주 3회를 초과해서는 안된다. 철분 상태는 치료전 또는 치료기간 중에 측정해야 하고 만일 필요하다면 철분을 투여해야 한다. 알루미늄 중독 혹은 감염이 된 환자의 경우에는 반응이 떨어질 수 있다. 투석받지 않는 환자의 경우에도 유지량은 빈혈 증상의 정도나 나이에 따라 결정하여야 하나, 주당 70~150 단위/ kg을 투여시 6개월 이상 헤마토크리트치가 36~38%로 유지됨이 보고된 바 있다. | 초기투여량은 재조합 인 에리스로포이에틴으로서 **1회 50 단위/kg을 주 3회, 서서히 피하주사하거나 또는 1~2분간에 걸쳐 정맥주사한다.** 이후에 용량증가는 초기반응에 따라 결정된다. 만일 필요하다면 4주 간격으로 용량을 25 단위/kg씩 늘려 투여해도 좋다. 또한 50 단위/kg 투여시 헤모글로빈의 증가율이 2 g/dL 이상일 때는 1주일에 3회 중 1회를 생략함으로써 용량을 조절한다.<br>빈혈 개선효과의 목표치는 헤모글로빈 농도로 10 g/dL(헤마토크리트치 30%) 전후로 한다. 빈혈 개선효과가 얻어지면, 유지량으로서 통상 1회 25 ~ 50 단위/kg을 주 2 ~ 3회 투여한다. 최적 헤모글로빈의 수준은 10 ~ 12 g/dL가 가장 적절한 것으로 알려져 있으며 헤모글로빈 수준이 낮을 때(6 g/dL) 치료를 시작하는 환자는 헤모글로빈 8 g/dL 이상에서 치료를 시작한 환자에 비해 더 높은 유지용량을 필요로 하며, 나이에 따라서도 용량을 적의 증감하여야 한다. 어떠한 경우에도 최대 투여용량이 1회 200 단위/kg, 주 3회를 초과해서는 안 된다. 철분상태는 치료 전 또는 치료기간 중에 측정해야 하고 만일 필요하다면 철분을 투여해야 한다. 알루미늄 중독 혹은 감염된 환자의 경우에는 반응이 떨어질 수 있다. 투석받지 않은 환자의 경우에도 유지량은 빈혈 증상의 정도나 나이에 따라 결정하여야 하나, 주당 70 ~ 150 단위/kg을 투여시 6개월 이상 헤마토크리트치가 36 ~ 38%로 유지됨이 보고된 바 있다. | 초기투여량은 재조합 인 에리스로포이에틴으로서 **1 회 50 단위/kg을 주 3 회, 1~2분간에 걸쳐 정맥주사하거나 혹은 서서히 피하주사한다.** 투여 이후에 용량 증가는 초기 반응에 따라 결정된다. 만일 필요하다면 4주 간격으로 용량을 25 단위/kg씩 늘려 투여해도 좋다. 또한 50 단위/kg 투여시 헤모글로빈의 증가율이 2g/이 이상일 때는 1주일에 3회 중 1회를 생략함으로써 용량을 조절 한다. 빈혈 개선효과의 목표치는 헤모글로빈 농도로 10g/이(헤마토크릿트치로 30%) 전후로 한다. 빈혈 개선효과가 얻어지면, 유지량으로서 통상 1회 25~50단위/kg을 주 2~3회 투여한다. 최적 헤모글로빈의 수준은 10~12g/dl가 가장 적절한 것으로 알려져 있으며 헤모글로빈 수준이 낮을 때(6g/dl) 치료를 시작한 환자는 헤모글로빈 8g/dl 이상에서 치료를 시작한 환자에 비해 더 높은 유지용량을 필요로 하며, 나이에 따라서도 용량을 적의 증감하여야 한다. 어떠한 경우에도 최대투여용량이 1회 200단위/kg, 주 3회를 초과해서는 안된다. 철분 상태는 치료전 또는 치료기간 중에 측정해야하고 만일 필요하다면 철분을 투여해야 한다. 알루미늄 중독 혹은 감염된 환자의 경우에는 반응이 떨어질 수 있다. 투석받지 않는 환자의 경우에도 유지량은 빈혈 증상의 정도나 나이에 따라 결정하여야 하나, 주당 70~150단위/kg을 투여시 6개월 이상 헤마토크릿트치가 36~38%로 유지됨이 보고된 바 있다. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 어질 수 있다. 투석받지 않는 환자의 경우에도 유지량은 빈혈 증상의 정도나 나이에 따라 결정하여야 하나, 주당 70~150단위/kg을 투여 시 6개월 이상 헤마토크리트가 36~38%로 유지됨이 보고된 바 있다. | | | |