의약품 품목허가 보고서

접수일자		2017.12.20.	접수번호	20170277058
신청구분		동등생물의약품		
신 청 인 (회사명)		㈜종근당		
제 품 명		네스벨프리필드시린지주40(다베포에틴알파,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		다베포에틴알파		
제조/수입 품목		제조		
제형/함량		제형 : 용액 주사 함량 : 1 프리필드시린지(0.5mL) 중 다베포에틴알파 40 마이크로그램		
최종 허가 사항	허가일자	2018.11.29.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	(저장방법) 밀봉용기, 2~8℃ 차광보관, 동결시키거나 진탕하지 말 것 (사용기간) 제조일로부터 24개월		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		바이오심사조정과	심사담당자	김미애, 남경탁, 최영주
심사부서		(안유·기시)유전자재조합의약품과 (시험법)첨단바이오제품과	심사담당자	(안유) 권도연, 김세은, 오호정 (기시) 김진아, 김세은, 오호정 (시험법) 백정희, 엄준호, 안치영
GMP* 평가부서		대전청 의료제품실사과	GMP 담당자	이현경, 이종필

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 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 이 약의 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 이 약의 투여량 및 투여 빈도를 결정하고 피하 또는 정맥내 투여한다.

3. 유지 투여기

빈혈 개선 효과가 얻어지면 보통, 성인에게는 유지량으로서 2주 1회 30～120 ㎍를 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 60～180㎍를 피하 또는 정맥내 투여한다.

상기 효과들에 대해 빈혈 증상의 정도, 연령 등에 따라 적당히 증감할 수 있지만, 최고 투여량은 1회 180㎍로 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 이 약의 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 이 약의 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 이 약의 초회 용량을 결정하고 2주 1회로 투여를 개시한다.

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

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 30㎍이하의 경

우는 2배 용량으로 증량하며, 전회 투여량이 40㎍이상의 경우는 2 단계까지(예, 40㎍(5단계)→60㎍(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 ㎍
2	15 ㎍
3	20 ㎍
4	30 ㎍
5	40 ㎍
6	50 ㎍
7	60 ㎍
8	80 ㎍
9	100 ㎍
10	120 ㎍
11	140 ㎍
12	160 ㎍
13	180 ㎍

복막 투석 환자 및 투석전 만성 신장병 환자에 있어서의 투여량 조정표

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

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.

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

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

(3) 1회 180㎍를 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 6.75㎍/kg을 초기 권장 용량으로 피하투여한다. 또한 2.25㎍/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 종료되었을때 이 약의 투여를 종료한다.

○ 사용상의 주의사항

이 약은 네스프프리필드시린지주(다베포에틴알파)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고
   1) 적혈구 수혈이 필요하지 않은 최소의 헤모글로빈 농도를 유지할 수 있는 용량으로 투여하여야 한다.
   2) 다베포에틴알파 투여 시 혈중 헤모글로빈 농도가 12g/dL을 초과하는 경우 중대한 심혈관계 이상사례 및 사망의 위험성을 증가시킨다. 만성신장질환자를 대상으로 동일주성분인 암젠의 아라네스프(다베포에틴알파)를 사용한 임상시험에서, 11g/dL 이상의 헤모글로빈 수치 증가를 목표로 아라네스프를 투여하는 경우, 사망, 심각한 심혈관계 이상사례, 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 진

행과(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) 다베포에틴알파 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 다베포에틴알파 투여로 인한 혈압상승이 보고된 바가 있으므로, 다베포에틴알파로 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(다베포에틴알파의 투여로 인한 혈전 색전증이 보고된 바 있으므로 혈전색전증을 악화 또는 유발할 우려가 있다.)
5) 간 질환자(다베포에틴알파는 간을 통해서 배설되기 때문에 활동성 간 질환자는 제외하여야 한다.)
6) 겸상적혈구 빈혈 환자
7) 간질 환자

4. 약물이상반응
1) 순환기계 : 때때로 혈압상승 또는 저혈압, 부정맥, 울혈성 심부전, 심근경색, 뇌혈관 장애, 혈관부종, 일시적 허혈성 발작, 혈전증(혈관접근로혈전증, 정맥혈전증, 혈전정맥염, 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 다베포에틴알파의 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. 다베포에틴알파를 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 방사선 요법을 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.

<다베포에틴알파 임상시험 결과에 의한 이상사례>

일본에서 혈액투석환자를 대상으로 실시한 임상시험의 결과로 만성신부전환자에서 총계 838례중 293예(35.0%)에서 이상사례가 확인되었다. 주된 이상사례는 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 이상사례가 확인되었다. 주된 이상사례는 발진 14례(5.5%), 두통 12례(4.7%), 혈뇨 9례(3.5%), 혈압상승 8례(3.1%)이었다.

1) 중대한 이상사례

(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, 인두부종 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 이상사례(만성신부전환자)

	이상사례 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 이상사례(암환자)

	이상사례 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(네스프프리필드시린지주(다베포에틴알파))>

(1) 국내에서 4년 동안 757명(만성 신부전에 의한 빈혈 환자의 568명, 고형암의 화학요법에 의한 빈혈 환자 189명)을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 10.4%(79명/757명, 138건)로 보고되었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약

물이상반응 발현율은 2.5%(19명/757명, 65건)로 전신쇠약 8건, 오심, 열, 몸의 통증 각 7건, 복통, 부종 각 4건, 가슴불편함, 코피, 기침, 호중구감소, 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 이상사례 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 약물이상반응 발현율은 0.7%(5명/757명, 5건)로 의식저하, 뇌졸중, 심장정지, 동맥협착, 식욕부진 각 1건이 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 4.9%(37명/757명, 45건)로 몸의 통증 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 약물이상반응 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 이상사례 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 약물이상반응 발현율은 0.2%(2명/757명, 2건)이며 의식저하, 심장정지 각 1건이었고, 중대하지 않았으나 예상하지 못한 약물이상반응 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 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

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

5. 일반적인 주의

1) 다베포에틴알파는 에리스로포이에틴 제제를 투여받고 있는 신성빈혈환자에 대해서 사용한다.

2) 다베포에틴알파를 투여할 때에는 신성빈혈임을 확인하고 다른 빈혈증(실혈성 빈혈, 범혈구 감소증 등)에는 투여하지 않는다.

3) 효과적인 적혈구 생성을 위해서는 철 보급이 필수적이므로 치료전이나 치료기간 동안 철분 상태를 측정하여 혈청 페리친이 100㎍/ l 미만 또는 혈청 트랜스페린 포화도가 20% 미만인 경우에는 철 보급요법을 병행하도록 한다.

4) 다베포에틴알파로 치료를 하는 동안, 특히 치료를 시작하는 시기에 모든 환자들은 혈압을 모니터링 해야 한다. 다베포에틴알파를 투여받은 만성 신부전 환자에게서 고혈압성 뇌병증 및 발작이 보고되었다. 다베포에틴알파로 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 다베포에틴알파의 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) 다베포에틴알파로 치료를 하는 동안 혈중 칼륨 농도를 관찰해야 한다. 원인은 밝혀지지 않았지만 다베포에틴알파로 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 다베포에틴알파의 투여 중지가 고려되어야 한다.

7) 용량을 조절하기 전에 다베포에틴알파의 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) 다베포에틴알파의 권장 범위 내의 용량으로 충분한 헤모글로빈 농도 상승효과가 일어나지 않는다면 원인이 되는 다른 인자를 찾아 그에 적절한 치료법을 모색해야 한다. 엽산이나 비타민 B12의 결핍은 다베포에틴알파의 효과를 감소시킬 수 있다. 심각한 알루미늄 독성, 병발 감염, 염증이나 외상, 잠재출혈, 혈액투석이나 골수 섬유증도 다베포에틴알파의 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 다베포에틴알파의 투여로 개선된 빈혈이 외관적 경과를 좋게 하여 투석을 시작해야 하는 필요성을 모호하게 할 수도 있다. 아직 투석이 필요하지 않은 만성신부전 환자는 투석을 받는 환자보다 다베포에틴알파의 더 낮은 용량 유지가 요구될 수 있다. 투석전 환자는 일반적으로 투석 환자보다 혈압과 실험실 지표의 모니터링 빈도가 낮음에도 불구하고, 다베포에틴알파의 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) 다베포에틴알파의 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 형성부전(적아구 감소증)이 보고되었다. 이 항체는 모든 적혈구형성 단백질과 교차반응하는 것으로 보이므로 에리스로포이에틴 중화항체가 확인되거나 의심되는 환자에게 다베포에틴알파의 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 모니터되어야 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) 다베포에틴알파와 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 다베포에틴알파의 사용을 중단하여야 하고 적절한 처치가 행해져야 한다.

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

16) 다베포에틴알파 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 다베포에틴알파와 함께 투여되는 경우 혈중 약물농도를 면밀히 조사하여 헤모글로빈 농도 상승에 따라 용량을 조절해야 한다.

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

7. 임부에 대한 투여

다베포에틴알파는 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

다베포에틴알파를 수유부에 투여한 경험은 없으므로 수유부에 투여해서는 안된다. 다베포에틴알파의 투여가 필수적인 여성의 경우 수유를 중지해야 한다.

9. 소아에 대한 투여

소아 만성신부전 환자

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

소아 암환자

소아 암환자에서의 다베포에틴알파의 안전성과 효과는 확립되어 있지 않다.

10. 고령자에 대한 투여

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

11. 임상 검사치에의 영향

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

12. 과량투여시의 처치

적혈구 증가증이 나타나는 경우에는 다베포에틴알파의 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 주의
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 블리스터포장으로부터 시린지를 꺼내지 않는다.
3) 시린지 첨단부의 팁 캡이 제거되거나 개봉한 흔적이 있거나 또는 시린지 파손 등의 이상이 확인된 경우에는 사용하지 않는다.

16. 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 711명을 대상으로 약물동태학 및 유효성에 대한 동등성을 평가하는 임상시험을 수행하였다.
63명의 건강한 성인 남성 지원자를 대상으로 임상약리시험을 수행하여, 일차 평가변수인 혈중농도 곡선하면적 및 최대혈청농도에서 이 약과 대조약 간의 약물동태학적 동등성을 증명하였다. 또한 신부전 환자 총 648명을 대상으로 치료적 확증임상시험을 진행하였다. 혈액투석을 받고 있는 401명의 신부전 환자를 대상으로 한 유지임상시험(IV)과 투석을 받고 있지 않은 247명의 신부전 환자를 대상으로 한 치료

임상시험(SC)에서, 기저치 대비 평가기(20주~24주) 평균 헤모글로빈 변화량과 평가기(20주~24주) 평균 투여용량을 분석한 결과, 이 약은 대조약과 임상적으로 의미있는 차이를 나타내지 않았으며, 결과적으로 이 약과 대조약 간의 유효성에 대한 동등성을 증명하였다.

17. 기타

1) 발암성 및 유전독성

① 다베포에틴알파에 대해 표준 발암성 생물학적 검정은 평가되지 않았다. 다베포에틴알파는 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, 다베포에틴알파의 조직 결합 특성은 기존의 유전자 재조합 에리스로포이에틴과 아주 동일하였다. 다베포에틴알파는 에리스로포이에틴 수용체를 가진 사람 조직 외에는 분자 결합하지 않는다.

② 유전 독성 : 다베포에틴알파는 in vivo시험인 마우스 골수세포를 이용한 소핵시험과 in vitro시험인 미생물을 이용한 복귀돌연변이시험 및 포유류 동물세포를 이용한 유전자 돌연변이 시험에서 음성의 결과를 나타내었다.

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

1.3 허가조건

1.「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제2호나목에 의한 재심사 대상 의약품으로 「신약등의 재심사 기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것.
- 재심사기간 : 2018.11.29. ~ 2022.11.28.
- 재심사신청기간: 2022.11.29. ~ 2023.2.28.

2.「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2에 따라 제출된 위해성관리계획(v1.2)을 이행할 것. 위해성관리계획의 평가결과를 포함하여 이행실적을 허가후 2년까지는 매6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

3. 만일, 정당한 사유없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	'17.12.20					-
보완요청 일자	'18.7.17	'18.7.12	'18.4.18	'18.3.21	'18.4.18	-
보완접수 일자	'18.11.15	'18.11.15	'18.7.17	'18.11.16	'18.11.20	-
최종처리 일자	'18.11.29	'18.11.26	'18.7.17	'18.11.26	'18.11.26	-

<붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시)

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 8. 동등생물의약품

제출자료 / 구분	자료번호																																							
	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	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	×	△	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	×	×	○	×	○	×	○	×	○	○

면제여부 :

○ 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

3) 가혹시험자료

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 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이 약은 국내 허가되어 판매 중인 '네스프프리필드시린지주(한국쿄와하코기린)'의 바이오시밀러로 개발된 제품으로, 대조약과 제형, 투여경로, 효능효과 및 용법용량이 동일하며 유사한 CHO 세포를 숙주세포로 사용하였으나, 조성 및 용기 재질에서 차이가 존재함
- 특성분석, 안정성 프로파일 및 분해 프로파일의 광범위한 분석적 비교동등성 평가를 통해 대조약과의 동등성을 입증하였음
- 랫드에서 반복독성시험결과, 시험약과 대조약과 유사한 결과를 보였으며, 1.5 및 30 ug/kg 용량에서 병리학적 조직학적 변화를 보였으며, 이는 정상적인 상태에서 다베보틴알파의 투여에 의한 약력학적 작용 및 이로 인한 변화로 판단됨. 해당 약제에 의한 독성을 보이지 않았음
- 약리학적 시험결과, 세포막에 발현된 EPO receptor를 통한 신호전달 메커니즘, 약력학적 작용(적혈구수, HCT, 망상적혈구수, 헤모글로빈/적혈구용적 비율과 망상적혈구 성숙도), 실험실내 및 실험실외에서 생물학적 활성을 비교한 결과 두 약제가 동등함(80~125% 내)을 확인하였음. 또한 수컷 랫드에서 피하투여 및 정맥투여를 통하여 약동학적 비교 결과를 제출하였으며 유사한 결과를 보였음
- 건강한 성인 남성을 대상으로 피하투여 및 정맥투여를 통하여 약동학적 평가 결과(C_{max}, AUC_{last}) 대조약 네스프와의 동등성범위 0.80-1.25 내로 동등함을 입증하였음. 또한 약력학적 지표를 통하여 약동학적 결과도 대조군과 유사한 증가(망상적혈구수, 헤모글로빈 농도, 헤마토크릿 수 등)를 보이면서 일관적인 결과를 보였음
- 만성신부전 환자를 대상으로 유지임상 및 치료임상을 통하여 헤모글로빈수치 및 1회 투여량(유효성 평가기 1회/2주)을 동등성 평가결과 두 제제의 사전에 정의된 동등성을 통계적 임상적으로 입증하였음. 안전성 결과도 유사한 결과를 보였으며, 면역원성 시험결과 항체가 검출되지 않았음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 네스벨프리필드시린지주40(다베포에틴알파,유전자재조합)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 호르몬제(항호르몬제를 포함)(249)
- 효능효과, 용법용량 : 대조약(네스프프리필드시린지)과 동일
  1. 만성신부전환자의 빈혈
  2. 고형암의 화학요법에 의한 빈혈
- 기타 약물의 간단한 설명
  - 네스프프리필드시린지주(다베포에틴알파)의 동등생물의약품
  - 적혈구 원시세포의 분열과 분화를 자극함으로써 적혈구 생성을 유도하고, 골수에서 혈관으로의 망상적혈구(reticulocytes)의 유리를 유도하여 적혈구를 성숙시키며, 망상적혈구(reticulocytes)의 수의 증가와 함께 헤마토크리트, 헤모글로빈의 수를 증가시키는 조혈제(Hematopoietic Agents)

1.2. 기원 및 개발경위

- 본 품목은 네스프프리필드시린지주(한국쿄와하코기린)의 동등생물의약품으로 종근당에서 개발
  ※ 대조약 : 네스프 프리필드시린지주(다베포에틴알파)
- EPO(erythropoietin)는 고등생물에서 적혈구 형성을 촉진하는 호르몬으로서 165개의 아미노산과 당으로 구성되어 있는 당당백질(glyco-protein)이다.. 1980년대 후반 미국 암젠(Amgen)사에서 유전자 클로닝 기술과 동물세포 배양기술을 이용하여 Human recombinant EPO를 개발하였으며, Epogen이라는 제품명으로 발매하여 신성 빈혈 환자의 치료에 사용하였다.
- EPO는 당단백질로서 N-당사슬 3개와 O-당사슬 1개를 가지고 있다. 이러한 당사슬의 말단에는 시알산이 위치하고 있는데, 이 시알산의 개수가 혈액 내 반감기와 생물학적 활성에 영향을 미친다. 시알산이 제거된 EPO는 간에 존재하는 mannose receptor에 결합하여 간에서 분해된다.
  이러한 시알산에 의한 체내 메커니즘이 밝혀지고 당수식 기술이 발전함에 따라 암젠사는 2세대 적혈구 생성 촉진 단백질인 Darbepoetin alfa(제품명:네스프(쿄와하코기린), 아라네스프(암젠))를 개발하였다. 다베포에틴 알파는 기존의 EPO 당단백질 구조에 2개의 N-당사슬을 추가하여 시알산이 증가되어 체내 반감기를 증가시킨 제제이다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 네스프프리필드시린지주(다베포에틴알파) 동등생물의약품으로 개발
- 신성 빈혈
  과거의 신성 빈혈의 치료는 여러 번의 수혈을 실시하였지만, 헤모크로마토시스 (hemochromatosis)나 바이러스성 간염의 발병 리스크가 문제였다. 또, 단백동화 호르몬제제도 사용되었지만, 약한 효과와 부작용으로 사용이 중단된 예가 많다. 이러한 상황에서 1990년 유전자 재조합 기술의 EPO제제 등장은 신성 빈혈의 치료를 비약적으로 향상시켰다. 정상색소 정상적혈구 빈혈의 양상을 보이는 만성 신부전 환자에서 유전자재조합형 조혈자극 호르몬 제제와 Darbepoietin과 같은 변형 ESA는 빈혈 치료

의 가장 중요한 약제이다.

- ESA(Erythropoiesis-Stimulating Agents, 적혈구 조혈 자극제)

  ESA는 적혈구 전구세포의 EPO 수용체에 결합하여 성숙한 적혈구로의 분화를 자극한다. 신장의 fibroblast-like peritubular interstitial cell에서 만들어지는 EPO는 165개의 아미노산으로 구성된 당단백으로 신장 섬유화가 진행되면 pericyte-myofibroblast transition이 일어나면서 적절한 EPO의 분비가 감소된다. 요독물질에 의해 EPO 유전자의 DNA methylation이 일어나는 epigenetic mechanism이 관여한다는 보고도 있으며 최근에는 EPO 합성의 감소보다 hypoxic signaling의 장애가 만성 신부전 환자의 빈혈 발생에 관여한다는 설명도 있다.

  Epoetin α와 β는 1세대 EPO이고, 이후 투여간격을 늘일 수 있는 2세대 EPO로 Epoetin α의 hyperglycated form인 Darbepoietin α와 epoietin β의 pegylated form인 CERA가 개발되었다. Darbepoietin α와 CERA는 각각 2주 간격, 한달 간격으로 투여가 가능하다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 에리스로포이에틴의 경우 적혈구를 일차적으로 촉진하는 성장인자로 에리스로포이에틴 수용체는 여러 가지 종양세포의 표면에 나타날 수 있어 특정 악성종양의 성장을 촉진할 수 있다.
- 혈압상승 및 고혈압성 뇌병증이 나타날 수 있으므로 혈압, 헤마토크리트치, 헤모글로빈 농도 등의 변화에 대해 관찰을 충분히 한 후 투여하며, 특히 헤마토크리트치, 헤모글로빈 농도는 천천히 상승하도록 주의한다. 또한 투여 중지 이후에도 헤마토크리트치가 상승하는 경우가 있으므로 관찰을 충분히 한다. 따라서 이 약을 투여받는 환자 특히, 심혈관계 질환 환자 또는 고혈압이 발생될 소지가 있는 환자의 경우에는 혈압을 주의깊게 모니터링이 필요하다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토
  - 임상3상 IND 신청 구비자료 준비를 위한 사전검토(유전자재조합의약품과-438, 2014.06.20.)
  - 품목 허가자료 준비를 위한 사전검토(유전자재조합의약품-909, 2016.07.29.)
  - 기준 및 시험방법에 대한 사전검토(바이오심사조정과-2059, 2017.11.23.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 다베포에틴알파
- 일반명 : 다베포에틴알파
- 분자식 C800H1300N228O244S5

2.1.2 원료의약품 시험항목

■pH ■단백질 □무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인 ■기타(성상, 미생물 한도, 순도, 시알산 함량, WAX-UPLC) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류

- 인산이수소나트륨일수화물, 인산일수소나트륨이수화물, 염화나트륨, 폴리소르베이트80, 주사용수

※ (첨부물) 주사침

2.2.2. 완제의약품 시험항목

최종원액 <해당 없음> □pH □단백질 □무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인 □기타(각 제제별 설정된 시험항목을 기재하고 표시) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
완제의약품 ■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 □주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, 삼투압, Polysorbate 80 함량) *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 이 약은 국내에서 허가되어 판매 중인 ‘네스프프리필드시린지주(한국쿄와하코기린)’의 바이오시밀러로 개발된 제품으로, 대조약과 제형, 투여경로, 효능효과 및 용법용량이 동일하며 유사한 CHO 세포를 숙주세포로 사용하였으나, 조성 및 용기 재질에서 차이가 존재함.
- 대조약과의 비교동등성 평가는 아래의 표와 같이 수행되었으며, 산화, Deamidation, N/O-당 프로파일, 크기 프로파일 및 전하 프로파일, 소수성 프로파일에서 약간의 차이가 관찰되고, 특히 (조성의 차이로 예측 가능한) 분해유도조건에서 산화 발생률의 차이가 관찰되었으나, 구조-활성 연구, 추가 배치 분석 결과 및 최신의 상호보완적 분석법을 이용하여 품질 및 안전성·유효성에 미치는 영향을 평가하여 이러한 차이가 임상적으로 유의하지 않음을 입증함. 종합적으로 합리적인 동등성 평가 기준의 설정과 함께 단백질의 구조, 물리화학적 특성, 생물학적 활성 및 분해 특성에 대한 최신의 광범위한 분석 결과를 토대로 대조약과의 동등성이 입증되었다고 판단함.

	대조약과의 비교동등성 평가 : 사용한 분석법
구조	Amino acid composition, Amino acid sequencing, N-terminal/C-terminal sequencing & peptide mapping (HPLC, LC-MS/MS), Molecular weight (LC-MS), Deamidation/Oxidation (LC-MS), N-linked glycosylation site (LC-MS/MS), disulphide bonds confirmation, UV spectroscopy, fluorescence spectroscopy, CD, DSC, SEC-MALLS, DLS, MFI
물리화학적 성질	Native PAGE, R/NR SDS-PAGE, SE-HPLC, RP-HPLC, CE-SDS (intact/deglycosylated), IEF, CZE, Monosaccharide composition, Sialic acid content, Oligosaccharide profiling (NP-UPLC with FLD, LC-MS, WAX-UPLC), N-glycan structure & site-specific glycan profiling (LC-MS/MS), Glycosylation site occupancy (LC-MS/MS), Absorption coefficient,
생물학적 활성	EPO receptor binding (ELISA, SPR), Cell-based potency assay, in vivo potency assay (Normocythaemic mice method)
완제의약품 특성	Protein concentration (RP-HPLC), fill volume
분해 특성	Temperature stresses (40℃), Photostability, Oxidation induction, High pH

- 원료의약품 및 완제의약품의 순도 및 다양한 유연물질의 분석 능력 및 규격을 강화하였음.
- 그 외 주성분 및 완제의약품의 특성, 제조공정 관리, 안정성 프로파일에 대한 규명이 적절히 이루어짐.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 보관조건/사용기간 : 상업용 공정으로 제조된 3배치의 장기보존시험자료(-20±5℃) 36개월, 가속시험(5±3℃) 6개월, 가혹시험(25±2℃/60±5%RH) 3개월 자료를 토대로, 신청사항인 '보관조건 -20±5℃'에서 '제조일로부터 36개월'의 사용기간을 인정함.

3.2. 완제의약품의 안정성

- 장기보존시험, 온도 가속시험, 온도 가혹시험, 광안정성, 사용 중 안정성시험 결과 제출됨.
- 시판용 3배치에 대해 수행되었으며, 평가 기간 동안 품질의 안정성 확보가 입증되므로, 신청사항인 '보관조건 밀봉용기/2~8℃'에서 '제조일로부터 18개월'의 사용기간을 인정함.
- 사용 중 안정성시험으로 시뮬레이션 된 조건에서 품질의 유지가 확인되었으며, 동 조건은 사용상의 주의사항에 반영되었음.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	시판용 제품과 동일	각 농도별 시판용 규모 3배치의 24개월 자료 : 모두 규격 이내 적합 및 유의한 변화 없음
가속시험	25±2℃/60±5% RH		브라케팅을 적용하여 20/40/120 ug 용량에 대해 각 3/1/3배치의 6개월 자료 : 모두 규격 이내 적합 및 유의한 변화 없음
가혹시험	40±2℃/75±5% RH		브라케팅을 적용하여 20/40/120 ug 용량에 대해 각 3/1/3배치의 3개월 자료 : 동등한 변화 프로파일 확인
광안정성시험	1,200,000 lux·hour 이상		상업용 1배치 자료(120 μg) : 분해 프로파일 관찰되나, 2차 포장 상태에서는 안정함
사용 중 안정성시험	투여 상황 시뮬레이션		상업용 2배치 자료 : 대조약과 함께 평가하였으며, 상온에서 1주일 동안 물리화학적 안정성 유지됨

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- ICH Q5C 및 생물의약품 안정성시험 가이드라인(2015, MFDS) 등 관련 가이드라인를 따른 안정성 시험 수행을 통해, 원료의약품 및 완제의약품이 의도된 보관조건 및 사용기간 동안 안정성이 확보되어 있는 것으로 판단함.
- 완제의약품의 권장 보관조건 '밀봉용기, 2~8℃ 차광보관, 동결시키거나 진탕하지 말 것' 및 사용기간 '제조일로부터 24개월'의 신청사항을 인정함.
- 완제의약품의 대조약과의 품질 동등성, 광안정성 시험 및 사용 중 안정성 시험 결과를 토대로 사용상의 주의사항 중, '13. 적용상의 주의' 항의 대조약과 동일 기재를 인정함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
반복투여 독성시험	랫드	IV QW	13주 (회복기간 4주)	시험약 및 대조약 1.5, 30㎍/kg	Y	S33504

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험

- 해당사항 없음

4.2.2. 반복투여독성시험

- CKD-11101(시험약)과 NESP 1.5 및 30 ug/kg 용량을 13주 동안 주 1회 정맥 내 반복투여한 결과 30ug/kg 투여군에서 각각 15 % 와 21 %의 사망률을 나타냈으며 운동성 감소, 자세이상, 보행이상, 창백, 호흡곤란, 피모거침 등의 이상증상이 관찰되었다.
- 수컷의 경우 CKD-11101과 NESP 30 ug/kg 투여군에서 증체량이 유의적으로 감소하였다.
- 시험물질의 약력학적 작용에 의한 RBC 파라미터(RBC, Hb, HCT, Reticulcotye 등)의 증가와 전신발적이 1.5 ug/kg 이상 투여군에서 관찰되었다.
- 조직병리학적 검사 결과, 30 ug/kg 투여군에서 골수의 적혈구조혈 증가, 골수섬유화, 비장의 골수외조혈 증가, 심장의 혈전증, 심근변성 및 비대, 신장의 세뇨관 호염기성, 원주 증가, 색소침착, 유두괴사, 확장, 혈전증, 경색, 동맥염/동맥주위염, 간의 혈전증, 간세포비대 및 위 장관의 염증세포침윤 증가, 점막하조직 부종, 미란, 궤양 등이 관찰되었다.
- 1.5 ug/kg 투여군에서 골수의 적혈구조혈 증가, 심근의 비대, 신장의 세뇨관 호염기성, 원주증가, 피막하경색 및 위장의 염증세포침윤 증가, 미란이 고용량 대비 경감된 정도로 관찰되었다.
- 이러한 조직학적 소견들은 약력학적 작용 및 이에 따른 이차적인 작용의 결과로 판단되며 CKD-11101과 NESP 동일용량 투여군에서 유사한 수준으로 관찰되었다.

4.2.3. 유전독성시험

- 해당사항 없음

4.2.4. 생식・발생독성시험

- 해당사항 없음

4.2.5. 발암성시험

- 해당사항 없음

4.2.6. 기타독성시험

- 해당사항 없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성동태시험 결과, CKD-11101과 NESP의 반복투여에 따른 축적은 관찰되지 않았으며 각 물질의 동일용량에서 AUC0~t와 Cmax ratio는 0.6~1.3 범위에 속하였다.
- CKD-11101과 NESP는 항체생성 및 면역독성에 미치는 영향은 없는 것으로 나타났다.
- 따라서 CKD-11101과 NESP는 반복투여에 따른 독성증상과 독성동태 및 항체생성과 면역독성에 미치는 영향은 유사한 것으로 보인다.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 약리시험자료는 효력시험 및 약동학(흡수)시험이 수행 제출되었다.

5.2. 효력시험

시험항목	시험결과
human leukemia F-36E cell (Riken Cell Bank RCB0776, Japan)을 사용하여 세포주의 세포막에 발현된 EPO receptor를 통한 신호전달 메커니즘에 의한 증식능력을 비교 평가	CKD-11101 3로트와 네스프 3로트를 0.01~1000 ng/mL 농도 범위에서 평가함.
Normocythemtic mice (EP)	대조약 3 lot와 CKD-11101 3 lot (전임상 원료 1 lot, 임상 원료 2 lot)의 비교함.(NESP2를 100%로 정리함)
단회투여에 따른 약력학적 작용에 미치는 영향 평가	랫트에 CKD-11101 3, 10, 30 μg/kg 및 NESP 10, 30 μg/kg 단회 정맥 투여 : 투여5일전과 투여7일후에 적혈구 (RBC), 헤모글로빈(Hb), 적혈구용적 (HCT), 망상적혈구 (Retic.), 망상적혈구 성숙도 (Reticulocyte maturity index- LFR, MFR, HFR) 및 헤모글로빈/적혈구용적 비율 (Hb/HCT ratio)을 측정하였다. - CKD-11101과 NESP 10 μg/kg (group C vs. E) 간, CKD-11101과 NESP 30 μg/kg(group D vs. F) 간 비교 시, 10 μg/kg 투여군에서 RBC와 HCT 수치에 있어 통계학적으로 차이가 있는 것으로 나타났으나 ($p < 0.05$) 그 수치가 유사하고 용량의존성 또한 없기 때문에 의미는 없는 것으로 판단된다. - 망상적혈구의 경우 CKD-11101 및 NESP: 10 μg/kg 투여군에서 약 3배, CKD-11101 및 NESP: 30 μg/kg 투여군에서 약 4배로 용량의존적이며 유사한 증가를 보였다. - 적혈구의 산소운반능력을 측정하는 헤모글로빈/적혈구용적 비율과 망상적혈구 성숙도에 있어 미성숙망상적혈구 분획을 측정하는 MFR + HFR 분획은 시험물질 단회투여 시 영향이 없는 것으로 나타났다.
in vitro, in vivo 비교활성시험 보고서	CKD11101 3배치와 NESP 3배치에서 비교동등성을 평가함. <in vitro biological activity> 0.01~1000 μg/mL 농도 범위에서 F36-E cell의 proliferation 증가를

	측정 - pararell line assay, EC50 <in vivo biological activity> 생물학적 활성 시험법(SOP.BP-0016003)에 따라 시험 - pararell line assay 및 비율계산

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

- 해당사항 없음

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 피하투여(SC) 시 흡수(Absorption)

: 수컷 랫드에 NESP와 CKD-11101 3 ug/kg와 30 ug/kg을 단회 피하 투여

: 혈청 내 AUClast는 두 용량 모두에서 CKD-11101가 NESP보다 다소 높았지만, 투여용량에 비례하여 용량의존성을 나타내었다.

- 정맥투여(IV) 시 흡수(Absorption)

: 수컷 랫드에 NESP 10, 30 ug/kg와 CKD-11101 3, 10, 30 ug/kg을 단회 정맥 투여

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 비임상시험에서의 약력학
  - B6D2F1 마우스를 이용한 생물학적 활성 평가는 3 배치의 CKD-11101과 3 배치의 NESP를 피하투여한 후 4일 째에 말초혈에서의 망상적혈구 비율을 측정한 후 Wilcoxon rank sum test로 동등성을 분석하였다. CKD-11101 또는 NESP에 의한 망상적혈구 비율 변화를 분석한 결과, CKD-11101은 NESP 대비 95 % 효능을 보이는 것으로 확인되어, 두 물질이 약력학적으로 동등함을 확인할 수 있었다.
  - CKD-11101 또는 NESP를 단회 정맥투여 하였을 때의 약력학적 동등성을 평가하기 위하여, SD 랫드에 각 물질을 단회 정맥 투여하고, 7일째 말초혈을 채취하여 적혈구, 망상적혈구, 망상적혈구 성숙도, 헤모글로빈, 헤마토크리트에 대한 물질의 영향을 비교 평가하였다. 통계학적 분석(one-way ANOVA)을 통해 주요 약력학적 지표인 적혈구, 망상적혈구, 망상적혈구 성숙도, 헤모글로빈, 헤마토크리트에 미치는 영향을 평가한 결과, CKD-11101에 의한 영향과 NESP에 의한 영향은 통계학적으로 유의적 차이를 보이지 않았다. 따라서, CKD-11101과 NESP는 약력학적으로 동등함을 확인함
  - SC 투여시 3, 30 μg/kg 두 용량 모두에서 시험약은 Cmax가 낮고 반감기가 긴 경향을 나타냄
    IV 투여시 30 μg/kg 용량에서 시험약은 반감기가 긴 경향을 나타냄. 채혈 시점당 마리수가 적어 경향만 판단가능
- 비임상시험에서의 약동학
  - 약동학 시험은 SD 수컷 랫드에 CKD-11101을 3, 10 및 30mcg/kg과 NESP 10 및 30 mcg/kg을 단회 정맥 투여하여 96시간까지 혈중농도를 측정하여 비교하였다. 두 약물 모두 투여용량에 비례하여 Cmax 와 AUCinf가 용량의존적으로 증가하였고, NESP 대비 CKD-11101의 동일용량에서 AUCinf의

비율이 각각 0.93 및 1.05로 계산되어 두 약물이 동등함을 확인할 수 있었다. 또한 NESP와 CKD-11101를 3mcg/kg와 30mcg/kg을 단회 피하 투여하여 72시간까지 혈중농도를 측정한 결과 용량과 상관없이 최고농도는 투여 후 18시간에 측정되었다. 투여용량에 비례하여 Cmax와 AUCinf는 용량의존적으로 증가하였고, 동일용량에서 NESP 대비 CKD-11101의 비율이 Cmax는 각각 0.94 및 0.93, AUCinf는 각각 1.06 및 1.04로 나타나 두 약물간의 동등성을 확인할 수 있었다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 4건, 1상 2건(SC 및 IV), 3상 2건(SC 및 IV)
- 제1상 임상시험{[P1(SC), P1(IV)]}의 임상시험용의약품 투여 용량은 CKD-11101 60mcg/human(시험약), NESP 60 mcg/human(대조약)이었다.
- Fixed based dosing 중에서 60mcg으로 선정한 사유는 오리지날 약물인 NESP의 허가용량이 20, 30, 40, 60, 120mcg/PFS로 대조약에서 권장되는 치료 용량 범위내의 중간용량에 해당하며, 전체 용량 중 현재 국내에서 가장 많이 사용되고 있는 용량이었기 때문이다(IMS data 결과, 2011년 NESP 매출 기준 60mcg이 전체 매출액 대비 34% 이상으로 가장 많았음). 또한 NESP 임상시험 1상 사례에서 1 mcg/kg로 건강한 지원자에 SC로 단회 투여시 안전성에 문제가 없었음을 고려하여, 1 mcg/kg의 용량을 체중 60kg로 가정 시 60mcg/human이 적절하다고 판단하였다. 위와 같은 사유로 제1상 임상시험의 임상시험용의약품의 투여 용량은 CKD-11101 60mcg/human(시험약), NESP 60mcg/human (대조약)으로 설정하였다.

6.2. 임상약리시험

- 건강한 성인 남성을 대상으로 약동학 평가 결과(피하 투여 및 정맥 투여)

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
1상	P1(SC) 136HP S 12C	제 1 상 피하투여 임상시험 (PK, 안전성)	무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 교차 임상시험	건강한 성 인 남성	♦ 60 mcg 교차, 단회 투여	단회	약동학적평가 Cmax, AUClast 약력학적 평가 Reticulocyte count (%), Hemoglobin, Hematocrit, RBC count	<약동학> 대조약(NESP) 투여 시에 대한 시험약(CKD-11101) 투여시의 Cmax, AUClast 의 geometric mean ratio 와 90% CI 는 1.06 (0.97 -1.16), 1.09 (1.03 -1.15)로 통상적인 equivalence limit 인 0.80 -1.25 범위 내로 관찰되었음 <약력학> - Maximum delta reticulocyte count(p-value=0.435)와 AUEC

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								(p-value=0.199) 모두 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었음 - Hemoglobin, Hematocrit, RBC count의 변화는 모두 두 군간 유사한 경향을 보임
1상	P1(IV) 136HP S 12D	제 1 상 정맥투여 임상시험 (PK, 안전성)	무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 단회 정맥투여 교차 임상시험	건강한 성 인 남성	♦ 60 mcg 교차, 단회 투여	단회		NESP 투여 시에 대한 CKD-11101 투여 시 의 Cmax, AUClast 그리고 AUCinf 의 geometric mean ratio와 90% CI 는 1.05 (1.03 . 1.07), 1.07 (1.04 . 1.11) 그리고 1.03 (0.96 . 1.10)로 통상적인 equivalence limit인 0.80 - 1.25 범위 내로 관찰

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1. 유효성·안전성시험 개요

- 국내 만성 신부전 환자에 대한 유효성은 2개의 임상시험{제3상 피하투여 치료 임상시험[P3(SC)], 제3상 정맥투여 유지 임상시험[P3(IV)]}을 실시
- 임상시험에 사용한 대조약: 네스프(일본에서 유통하는 제품 사용)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
3상	P3(SC) 136Ane 14005	다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 치료적 확증 임상시험	만성 신부전 환자의 빈혈 치료 248명 치료기 및 유효성 평가기 : 총 247 명 (CKD-11101 군: 118 명 네스프군: 129 명)	♦ 1 회 투여용량: 20mcg~120mcg2) ♦ 치료기 및 유효성 평가기(0 주~24 주) - 2 주 1 회 반복 SC 투여 ♦ 안전성 평가기(24 주~52 주) - 28 주까지 2 주 1 회, 반복 SC 투여 - 52 주까지 4 주 1 회, 반복 SC 투여 피하투여	24주		1) 기저치 대비 유효성 평가기(20~24주)의 평균 헤모글로빈 변화량 주 분석군인 PP set에서 기저치 대비 유효성 평가기(20주~24주)의 평균 헤모글로빈 변화량을 투여 군간 비교한 결과, CKD-11101 투여군과 NESP 투여군의 차이에 대한 95% 신뢰 구간이 ± 0.5g/dL 내에 포함되어 동등성을 입증 2) 유효성 평가기(20~24주)의 평균 투여용량 유효성 평가기(20주~24주)의 평균 투여 용량을 투여 군간 비교한

			안전성 평가기 : 총 190 명 (CKD-11101 군: 86 명 교차투여군: 104 명)				결과에서도 CKD-11101 투여군과 NESP 투여군의 차이에 대한 95% 신뢰구간이 ± 36mcg 내에 포함되어 동등성을 입증
3상	P3(IV) 136Ane 14004	무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 치료적 확증 임상시험	총 401 명 (CKD-11101 군: 202 명 네스프군: 199 명)	♦ 1 회 투여용량: 20mcg~ 180mcg ♦ 유지기 및 유효성 평가기(0 주~24 주) - 주 1 회 또는 2 주 1 회, 반복 IV 투여			핵심임상 결과 참고

6.3.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[136Ane14005]

; 만성 신부전 환자를 대상으로 수행한 임상(혈액투석 받지 않는 환자, 피하투여)

1) 유효성 평가 결과

- 일차 유효성 평가 결과

- 기저치 대비 유효성 평가기(20~24주)의 평균 헤모글로빈 변화량

: CKD-11101 투여군에서 2.13± 0.09g/dL가 증가하였고, NESP 투여군은 2.12± 0.08g/dL가 증가 투여 군간의 변화량의 차이는 0.01g/dL였고, 95% 신뢰구간(-0.2135, 0.2420)이 임상시험계획서에서 정의한 동등성 한계인 ± 0.5g/dL 내에 포함(공변량 보정한 수치임, 임상시험계획 승인사항)

- 유효성 평가기(20~24주)의 평균 투여용량

: CKD-11101 투여군에서 29.63± 16.45mcg, NESP 투여군은 31.03± 20.13mcg로, 투여 군간 평균 투여용량의 차이는 -1.40mcg였고, 95% 신뢰구간(-6.8591, 4.0595)이 임상시험계획서에서 정의한 동등성 한계인 ± 36mcg 내에 포함

- 2차 유효성 평가 결과

*통계적으로 모든 시점에서 유의한 차이는 없음

- 유효성 평가기(20~24주) 동안 목표 헤모글로빈 달성(10~12g/dL) 시험대상자의 비율
- 목표 헤모글로빈 달성 소요 시간
- 각 시점 별 평균 헤모글로빈(g/dL)(4, 8, 12, 16, 20, 24 및 52주)
- 20주, 24주 및 52주 시점의 기저치 대비 평균 헤모글로빈 변화량
- 치료기 및 유효성 평가기(0~24주) 동안 적혈구 수혈 받은 시험대상자 비율

: FA set에서는 NESP 투여군에서만 1.60%(2명)가 적혈구 수혈을 받은 것으로 확인되었고, 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음(p=0.5005)

2) 안전성 평가 결과

- 이상반응(TEAE): 임상시험 기간 동안 Safety set 247명 중, 치료기 및 유효성 평가기(0~24주) 동안 한 건 이상의 이상반응을 경험한 시험대상자는 총 165명(66.80%, 474건)으로 확인되었다. 발현한 이상반응은 CKD-11101 투여군에서 73명 (61.86%, 226건), NESP 투여군에서 92명(71.32%, 248건)이었으며, 이상반응 발현율에 있어 투여 군간 유의한 차이는 없었다(p=0.1151). 가장 많이 발생한 이상반응은 'Infections and infestations'으로 53명(21.46%)에서 69건으로 보고되었고, 다음으로 'Gastrointestinal disorders' 48명(19.43%)에서 73건 등의 순으로 보고되었다.
- 약물이상반응(ADR): 임상시험용의약품과 관련성을 배제할 수 없다고 판단한 약물이상반응은 12명(4.86%)에서 15건으로 확인되었다. CKD-11101 투여군 3명(2.54%,3건), NESP 투여군 9명(6.98%, 12건)이었으며, 약물이상반응 발현율에 있어 투여군간 유의한 차이는 없었다(p=0.1054). 약물이상반응은 'Investigations' 계열이 3명(1.21%)에서 4건이 보고되어 가장 많았고, 다음으로 'Vascular disorders'가 3명(1.21%)에서 3건, 'Musculoskeletal and connective tissue disorders'가 2명(0.81%)에서 2건 등의 순으로 보고되었다. 보고된 이상반응은 대부분이 기허가된 ESA 제제에서 이미 알려진 이상반응이었다.
- 중대한 이상반응(SAE): 치료기 및 유효성 평가기(0~24주) 동안 발현한 중대한 이상반응은 33명(13.36%)에서 43건이 확인되었다. CKD-11101 투여군에서 17명(14.41%, 24건), NESP 투여군에서 16명(12.40%, 19건)으로 확인되었고, 투여 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.6438). 중대한 이상반응은 'Renal and urinary disorders' 계열이 10명(4.05%)에서 10건으로 가장 많이 발현하였고, 'Infections and infestations' 및 'Respiratory, thoracic and mediastinal disorders' 계열이 각각 4명(1.62%, 4건) 등의 순으로 발현하였다.
- 중대한 약물이상반응(SADR): 치료기 및 유효성 평가기(0~24주) 동안 발현한 중대한 약물이상반응(SADR)은 전체 1명(0.40%, 1건)으로 CKD-11101 투여군에서 발현되었으나, 투여 군간 통계적인 유의성은 없었다(p=0.4777). CKD-11101 투여군에서 발현한 중대한 약물이상반응은 'Respiratory, thoracic and mediastinal disorders' 계열의 'Dyspnoea'였고, 기 허가된 ESA 제제에서 이미 알려진 이상반응이었으며, 최종 '회복됨/ 해결됨'으로 확인되었다.
- 사망: 본 임상시험 기간 동안 총 2건의 사망이 발생하였고, 그 중 1건(NESP 투여군의 사망 원인: 자살)은 치료기 및 유효성 평가기 동안 발생하였다. 또 다른 1건의 사망은 치료기 및 유효성 평가기 완료 후 중대한 이상반응(Brain mass, Lung cancer) 발생으로 중도 탈락한 이후 추적 관찰기간 동안 발생하였다. 해당 사망 건 모두 임상시험용의약품과의 관련성이 적음 또는 없음으로 판단되었다.
- 임상시험용의약품 투여 52주 후 실시한 혈액학 검사 결과, 교차 투여군에서만 임상적으로 의미 있는 비정상 항목('RBC', 'Hb', 'Hct' 및 'Platelet')이 각각 1명씩으로 확인되었고, 임상시험용의약품 투여 52주 후 실시한 혈액화학 검사 결과에서는 임상적으로 의미 있는 비정상 항목으로 'Serum Creatinine'이 8명, 'BUN'이 4명, 그 밖에 'P (Phosphorus)', 'Glucose', 'AST', 'ALT', 'Gamma-GTP', 'CPK', 'K (potassium)', 'Total CO2' 및 'CRP'가 각각 1명씩으로 확인되었다. 안전성 평가기에 참여한 대상자 중 기저치 대비 임상시험용의약품 투여 52주 후 실시한 철분 검사 결과에서 두 투여군 모두 임상적으로 의미 있는 비정상(CS)은 없었고, 면역원성 탐색을 위한 투약 후 항체 생성 여부를 확인한 결과, 두 투여군 모두 음성으로 항체 생성이 관찰되지 않았다.

[136Ane14004]

; 만성 신부전 환자를 대상으로 수행한 임상(혈액투석 받는 환자, 정맥투여)

1) 유효성 평가 결과

• 일차 유효성 평가 결과

- 기저치 대비 유효성 평가기(20~24주)의 평균 헤모글로빈 변화량

: PP set 에 해당하는 292 명을 대상으로 분석한 결과, 공분산분석에 따른 기저치 대비 평가기의 평균 헤모글로빈 변화량은 CKD-11101 투여군에서 -0.01g/dl (± 0.06), NESP 투여군에서 0.03g/dl(± 0.05)로, 투여군간의 차이는 -0.04g/dl 이었으며, 투여군간 차이에 대한 95% 신뢰구간의 하한치는 -0.19로 -0.5 보다 크고, 상한치는 0.12 로 0.5 보다 작아 임상시험계획서에서 미리 정한 동등성 한계인 ± 0.5g/dl 내에 포함되어, 기저치 대비 평가기 평균 헤모글로빈 변화량에 대한 CKD-11101의 효과가 NESP와 동등함을 확인하였다.

- 유효성 평가기(20~24주)의 평균 투여용량

: 평가기(20주~24주) 동안의 임상시험용의약품 평균 투여용량을 확인한 결과, CKD-11101 투여군의 평균 투여용량은 74.90mcg(± 56.85), NESP 투여군의 평균 투여용량은 61.96mcg(± 43.51)로 확인되었고, 공분산분석에 따른 투여군별 평균 투여용량을 확인하여 군간 차이를 확인한 결과, 군간의 차이는 6.58mcg로 확인되었다. 투여군간 차이에 대한 95% 신뢰구간은 -2.92, 16.07로, 임상시험계획서에서 미리 정한 동등성 한계인 ± 27mcg 내에 포함되어, 평가기 평균 투여용량에서도 CKD-11101와 NESP가 동등함을 확인하였다.

• 2차 유효성 평가 결과

*통계적으로 모든 시점에서 유의한 차이는 없음

- 유효성 평가기(20~24주) 동안 목표 헤모글로빈 유지(10~12g/dL) 시험대상자의 비율

- 20주, 24주 시점의 평균 헤모글로빈

- 유지기 및 평가기 동안 헤모글로빈(10이상) 유지한 시험대상자 비율

: 10g/dl 이상을 유지한 시험대상자의 비율을 확인한 결과, CKD-11101 투여군은 51.39%(74/144명), NESP 투여군은 64.86%(96/148명)으로 확인되어 투여군간 유의한 차이를 보였으며(p=0.0196), FA set 분석 결과에서도 유지기 및 평가기 동안 헤모글로빈 10g/dl 이상을 유지한 시험대상자 비율은 투여군간 유의한 차이를 보였다(p=0.0064).

: 유지기 및 평가기 동안 목표 헤모글로빈(10-12g/dl)을 유지한 시험 대상자 비율에 대하여 추가 분석을 실시하였으며, 분석 결과, CKD-1101 투여군 19.44%(28/144명), NESP 투여군 20.95%(31/148명)로, 투여군간 유의한 차이가 없었음을 확인하였다(p=0.7494).

- 유지기 및 평가기 동안 용량 변경한 시험대상자 비율

: 유지기 및 평가기에 용량 변경을 한 시험대상자 비율을 확인한 결과, CKD-11101 투여군에서 95.83%(138/144명), NESP 투여군에서 93.24%(138/148명)로 확인되었으며, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었고(p=0.3309), 이러한 결과는 FA set 분석결과에서도 동일(투여일시 중단 포함).

: 유지기 및 평가기에 용량 변경을 한 시험대상자 비율은 CKD-11101 투여군에서 90.28%(130/144명), NESP 투여군에서 83.78%(124/148명)로, 마찬가지로 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었고(p=0.0992), 이러한 결과는 FA set 분석결과에서도 동일(투여일시 중단 제외).

- 유지기 및 평가기 동안 적혈구 수혈을 받은 시험대상자의 비율 및 횟수

: CKD-11101 투여군에서 0.51%(1/197명, 1건), NESP 투여군에서 0.53%(1/188명, 1건)로 확인됨.

2) 안전성 평가 결과

• Safety set에 해당하는 401명 중 354명(88.28%, 1,650건)에서 한 가지 이상의 이상반응이 발현하였다. 전체 이상반응은 CKD-11101 투여군에서 183명(90.59%)에서 863건, NESP 투여군에서 171명(85.93%)에서 787건이 보고되었으며, 이상반응 발생 유무에 대한 투여군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.1465). 임상시험용 의약품과 관련성이 있다고 평가된 약물이상반응은 전체 시험대상자 중

10명(2.49%)에서 14건이 확인되었으나, 투여군간 약물이상반응 발현율의 유의한 차이는 없었다(p=0.5411). 중대한 이상반응은 62명(15.46%)에서 76건, 중대한 약물이상반응은 2명(0.50%)에서 2건 발현하였으며, 모두 투여군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.4444, p=1.0000).

- Safety Set 401명 중 354명(88.28%)에서 총 1,650건의 이상반응이 보고되었다. 투여군 별로 살펴보면 CKD-11101 투여군에서 183명(90.59%, 863건), NESP 투여군에서 171명(85.93%, 787건)이 이상반응을 경험한 것으로 조사되었으며, 전체 이상반응 발현율에 있어 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.1465). SOC 기준으로, ‘Infections and infestations’ 계열이 182명(45.39%, 294건)으로 가장 많았고, 다음으로 ‘Gastrointestinal disorders’ 계열 154명(38.40%, 284건), ‘Respiratory,thoracic and mediastinal disorders’ 계열 105명(26.18%, 156건), ‘Injury, poisoning and procedural complications’ 계열 100명(24.94%, 143건) 등의 순으로 보고되었다. 그 중 ‘Ear and labyrinth disorders’ 계열의 경우, CKD-11101 투여군에서는 1명(0.50%, 1건)에서 이상반응이 발현한 반면에 NESP 투여군에서는 7명(3.52%, 7명)이 발현하여, 투여군 간 통계적으로 유의한 발현율의 차이를 보였다(p=0.0361). PT 기준으로는 ‘Viral upper respiratory tract infection’이 86명(21.45%, 118건)에서 발현하여 가장 많았고, 다음으로 ‘Upper respiratory tract infection’ 71명(17.71%, 98건), ‘Cough’ 55명(13.72%, 67건), ‘Diarrhoea’ 45명(11.22%, 57건) 등의 순으로 보고되었다.
- 전체 이상반응을 중증도 별로 분석한 결과, CKD-11101 투여군에서 경증은 78.22%(158/202명, 659건), 중등증은 35.64%(72/202명, 188건), 중증은 7.43%(15/202명, 16건)로 확인되었으며, NESP 투여군에서 경증은 73.87%(147/199명, 573건), 중등증은 33.17%(66/199명, 201건), 중증은 5.53%(11/199명, 13건)로 확인되었다.
- 본 임상시험에서 발현한 임상시험용의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 Safety set 401명 중 10명(2.49%)에서 14건으로 보고되었다. 투여군 별로 는 CKD-11101 투여군에서 4명(1.98%, 5건), NESP 투여군에서 6명(3.02%, 9건)이 보고되었으며, 약물이상반응 발현율에 있어 투여군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.5411).
- SOC 기준으로, ‘Investigations’ 계열이 3명(0.75%)에서 5건 발현하여 가장 많았으며, ‘Vascular disorders’ 계열 3명(0.75%)에서 3건, ‘Gastrointestinal disorders’ 계열 1명(0.25%)에서 2건, ‘Cardiac disorders’ 계열, ‘Ear and labyrinth disorders’ 계열, ‘General disorders and administration site conditions’ 계열, ‘Musculoskeletal and connective tissue disorders’ 계열이 각각 1명 (0.25%)에서 1건의 순으로 보고되었다. PT 기준으로는 ‘Blood pressure increased’가 3명(0.75%)에서 5건으로 가장 많이 발현하였고, ‘Hypertension’이 3명(0.75%)에서 3건, ‘Epigastric discomfort’, ‘Nausea’, ‘Palpitations’ ‘Deafness neurosensory’, ‘Chest pain’, ‘Myalgia’가 각각 1명(0.25%)에서 1건씩 발현하였다. 보고된 약물이상반응은 ‘Hypertension’을 제외하고 모두 기 허가된 ESA 제제에서 이미 보고되고 알려진 이상반응이었으며, ‘Deafness neurosensory’을 제외한 나머지 약물이상반응은 모두 중등증 이하의 이상반응으로 확인되었다.
- 임상시험용의약품 투여 이후 발생한 중대한 이상반응은 62명(15.46%)에서 76건으로 확인되었다. CKD-11101 투여군에서는 34명(16.83%)에서 42건, NESP 투여군에서 는 28명(14.07%)에서 34건이 보고되었고, 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.
- 중대한 이상반응을 SOC 기준으로 확인해본 결과, ‘Infections and infestations’ 계열이 16명(3.99%)에서 19건 발현하여 가장 많았으며, 다음으로 ‘Injury, poisoning and procedural complications’ 계열 9명(2.24%)에서 9건, ‘Nervous system disorders’ 계열 8명(2.00%)에 10건, ‘Gastrointestinal disorders’ 계열 6명(1.50%)에서 7건 등의 순으로 발현하였다. PT 기준으로는 ‘Pneumonia’가 6명(1.50%)에서 6건으로 가장 많이 발현하였으며, 다음으로 ‘Appendicitis’, ‘Arteriovenous fistula

occlusion', 'Vascular graft occlusion', 'Vascular pseudoaneurysm', 'Cerebral infarction', 'Pulmonary oedema'가 각각 2명(0.50%)에서 2건 등의 순으로 보고되었다.

- 사망

- 임상시험 대상자 3명 사망

: 관련성이 적음(chronic renal failure), 관련성 없음(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pneumonia aspiration 1건, Cerebral haemorrhage 1건)

- 중대한 이상반응

- 임상시험용의약품 투여 이후 발생한 중대한 약물이상반응은 2명(0.50%)에서 2건으로, CKD-11101 투여군과 NESP 투여군에서 각각 1명(0.50%)에서 1건씩 보고되었으며, 발현율에 대한 투여군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음

6.3.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- CKD-11101은 만성 신부전 환자의 빈혈 치료에서, 기저치 대비 평가기 평균헤모글로빈 변화량과 평가기 평균 투여 용량 모두 NESP와 비교하여 동등성을 입증하였다. 또한 평가기 동안 목표 헤모글로빈을 달성한 시험대상자 비율을 비롯하여, 목표 헤모글로빈 달성 평균 소요 시간, 각 시점 별 헤모글로빈, 20주, 24주 및 52주 시점의 기저치 대비 평균 헤모글로빈 변화량, 치료기 및 유효성 평가기 동안 적혈구 수혈을 받은 시험대상자의 비율에서도 투여 군간 유의한 차이가 없음을 확인

- 만성 신부전 환자에서 헤모글로빈 수치를 10g/dl 이상 12g/dl 이하 범위 이내에서 효과적으로 유지시켰으며, 헤모글로빈 변동 폭 또한 좁게 나타나 빈혈 교정에 효과적인 치료제임을 입증하였다. 더불어 만성 신부전 환자에서 빈혈 치료 효과가 NESP 와 동등함을 입증

6.3.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 안전성 측면에서는, NESP 허가사항의 중대한 부작용(뇌경색, 뇌출혈, 간기능 장애,황달, 고혈압성뇌증, 쇼크, 아나필락시양 증상, 순수적혈구형성부전증 및 심근경색・폐경색)에 해당하는 이상반응은 나타나지 않았으며, 기타 특이적인 이상반응은 보고되지 않았다.
  뿐만 아니라, 장기 안전성 평가기(24~52주) 동안 발현한 이상반응은 대부분이 기 허가된 NESP의 이상반응 발현 경향과 유사하였고, CKD-11101을 52주간 장기 투여 또는 NESP에서 CKD-11101로 교차 투여시에도 기타 특이적인 안전성 변화는 없었다.

6.4. 가교자료

- 해당사항 없음

6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 건강한 성인 남성을 대상으로 피하투여 및 정맥투여를 통하여 약동학적 평가 결과(C_{max}, AUC_{last}) 대조약 네스프와의 동등성범위 0.80-1.25내로 동등함을 입증하였음. 또한 약력학적 지표를 통하여 약동학적 결과도 대조군과 유사한 증가(망상적혈구수, 헤모글로빈 농도, 헤마토크릿 수 등)를 보이면서 일관적인 결과를 보였음.

- 만성신부전 환자 총 648명을 대상으로 치료적 확증임상시험을 진행하였음. 혈액투석을 받고 있는 401명의 만성신부전환자를 대상으로 한 유지임상시험(IV)에서 치료 후, 기저치 대비 24주차의 헤모글로빈의 변화량이 이 약을 투여한 군(144명 환자 평균 헤모글로빈 변화량: -0.01 g/dl)과 대조군(148명

환자 평균 헤모글로빈 변화량: 0.03 g/dl)에서 통계학적으로 동등함을 입증하였음.

- 투석을 받고 있지 않은 247명의 만성신부전환자를 대상으로 한 치료임상시험(SC)에서 치료 후, 기저치 대비 24주차의 헤모글로빈의 변화량이 이 약을 투여한 군(81명 환자 평균 헤모글로빈 변화량: 2.13 g/dl)과 대조군(102명 환자 평균 헤모글로빈 변화량: 2.12 g/dl)에서 통계학적으로 동등함을 입증하였음
- 임상시험 주평가변수로 사용한 헤모글로빈수치를 기관별 비교 결과 유의한 차이를 보이지 않았음. 임상시험기관 24개 기관 중 피험자수가 많은 기관 OO기관의 편차비교 결과 헤모글로빈수치 0.01에서 차이를 보였으나 영향을 미치지 않음을 확인함.
- 면역원성 분석 결과, 임상 1상과 3상에서 항체가 발견되지 않음. 임상 3상에서는 민감도 16.0 ng/mL(NESP가 7.3 ng/mL)로 더 민감한 시험법을 검사하였음. 1차 스크리닝 cut point는 위음성을 스크리닝하기 위해 시험에서 결정된 cut point에서 O% 높게 설정하여 시험하였으며, 2차 시험에서는 inhibition test를 통하여 항체검출을 함.
  - 면역원성 밸리데이션 결과, 민감도. 특이성, 정확성, 정밀도에 대한 결과를 제출하였으며, 양성시료(commercial EPO항체) 및 음성검체(EPO에 노출되지 않은 사람의 혈청)을 통하여 실험하였음.
  - 가이드라인에서 제시한 기준에 적합하게 실험이 되었다고 판단함.
    문헌적으로 만성신부전 환자에서 항 EPO 항체에 의한 PRCA는 ESA를 투여 중인 환자의 극히 일부에서만 발생하는데, 대부분의 증례는 2004년 이전에 Eprex를 피하주사로 투여한 환자에서 보고되었으며, 피하주사 대신 정맥으로 투여하고 1회용 실린지에 코팅 처리된 고무마개를 사용한 이후로는 그 발생 빈도가 현저하게 감소하여 2005년에는 10,000환자-년당 0.02-0.03례 밖에 발생하지 않았음. 본 임상시험에서 항체가 생성되지 않은 것이 문제가 없다고 판단됨.
- 이상반응, 약물이상반응 발현 비율이 대조군과 유사함. 발생한 중대한 약물이상반응은 이미 알려진 중대한 약물이상반응임. 안전성 프로파일이 대조군과 유사함을 보였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 대조약 네스프프리필드시린지와의 비교자료 제출

<붙임 3> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜종근당	허가일	2018.11.29
제품명	네스벨프리필드시린지주20 (다베포에틴알파,유전자재조합) 네스벨프리필드시린지주30 (다베포에틴알파,유전자재조합) 네스벨프리필드시린지주40 (다베포에틴알파,유전자재조합) 네스벨프리필드시린지주60 (다베포에틴알파,유전자재조합) 네스벨프리필드시린지주120 (다베포에틴알파,유전자재조합)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.2(2018.11.28)
주성분 및 함량	1 프리필드시린지(0.5mL) 중 다베포에틴알파 20 마이크로그램 1 프리필드시린지(0.5mL) 중 다베포에틴알파 30 마이크로그램 1 프리필드시린지(0.5mL) 중 다베포에틴알파 40 마이크로그램 1 프리필드시린지(0.5mL) 중 다베포에틴알파 60 마이크로그램 1 프리필드시린지(0.5mL) 중 다베포에틴알파 120 마이크로그램		
효능·효과	1. 만성신부전환자의 빈혈 2. 고형암의 화학요법에 의한 빈혈		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
뇌경색	・일반적인 의약품 감시 활동 ・능동적 감시방법(시판 후 사용성적조사)	・일반적 완화 조치 : 첨부문서 중 사용상의 주의사항 ・추가적 완화 조치 : 환자용 사용설명서, 전문가 정보제공서
뇌출혈		
간기능장애, 황달		
고혈압성 뇌증		

쇼크, 아나필락시양 증상		
순수적혈구형성부전증(적아구감소증)		
심근경색, 폐경색		
2. 중요한 잠재적 위해성		
정맥혈전증	・일반적인 의약품 감시 활동 ・능동적 감시방법(시판 후 사용성적조사)	・일반적 완화 조치 : 첨부문서 중 사용상의 주의사항 ・추가적 완화 조치 : 환자용 사용설명서, 전문가 정보제공서
심부전		
고형암을 앓았거나 합병증 환자에서의 생존기간 단축, 암의 진행 및 재발 위험 상승, 사망률 상승		
3. 중요한 부족정보		
임부에 대한 투여	・일반적인 의약품 감시 활동	・일반적 완화 조치 : 첨부문서 중 사용상의 주의사항 ・추가적 완화 조치 : 환자용 사용설명서, 전문가 정보제공서
수유부에 대한 투여		
1세 미만 소아의 만성신부전 환자에 대한 투여		
소아 암환자에 대한 투여		
고령자에 대한 투여		