생물학적동등성시험 심사결과

2017년 3월 28일

담당자	연구관	과 장
배수영	변정아	박상애

① 신청자	(주)한국팜비오
② 접수번호	20160235377(2016.9.19.), 20170019185(2017.1.26.), 20170020247(2017.1.26.)
③ 제품명	헤모시록스확산정500밀리그램(데페라시록스) **헤모시록스확산정250밀리그램(데페라시록스)** **헤모시록스확산정125밀리그램(데페라시록스)**
④ 원료약품 분량	1정(1,000 mg) 중 데페라시록스(별규) 500.0 mg **1정(500 mg) 중 데페라시록스(별규) 250.0 mg** **1정(250 mg) 중 데페라시록스(별규) 125.0 mg**
⑤ 효능・효과	수혈의존성 헤모시데린침착증의 치료
⑥ 용법・용량	1. 용량 정기적으로 수혈을 받는 환자에서, 이 약으로의 치료는 농축적혈구 약 20unit(100mL/kg과 동등) 수혈이후 또는 임상모니터링결과 만성 철분축적의 임상증거가 있을 때(혈청페리틴 > 1000㎍/L 또는 간내 철분농도 > 2mg Fe/g dry weight) 시작하는 것을 추천한다. 용량을 mg/kg으로 계산하여 이와 가장 근접한 함량의 정제를 통째로 사용하여야 한다. 1) 개시 용량 이 약의 추천개시용량은 1일 1회, 1회 20mg/kg이다. 30mg/kg/일의 개시용량은 농축 적혈구 14mL/kg/개월을 초과하여 수혈받고 있고(성인에서 매달 4unit 초과), 철분 과부하의 감소가 필요한 환자에서 고려될 수 있다. 10mg/kg/일의 개시용량은 농축 적혈구 7mL/kg/개월 미만을 받고 있고(성인에서 매달 2unit 미만), 철분 농도를 유지하여야 하는 환자에서 고려될 수 있다. 데페록사민치료에 이미 잘 반응하는 환자에서, 이 약의 개시용량은 데페록사민 용량의 절반에 해당하는 용량으로 고려되어야 한다. (예를 들면, 1주일마다 5일동안 데페록사민 40mg/kg/일 또는 동등한 용량을

	투여받던 환자는 이 약 20mg/kg/일 용량으로 투여가 시작될 수 있다.) 2) 유지 용량 혈청페리틴은 매달마다 모니터되며, 이 약의 용량은 필요시 혈청 페리틴의 변동에 따라 3-6개월마다 조정할 것을 추천한다. 용량은 5-10mg/kg씩 단계적으로 조정될 수 있으며, 이는 환자의 반응 및 치료 목표 (철 부하의 유지 또는 감소)에 따라 개별적으로 이루어져야 한다. 30mg/kg의 용량으로 충분히 조절되지 않는 환자 (예를 들면, 혈청 페리틴 수치가 지속적으로 2500㎍/L를 초과하며, 시간에 따른 감소 경향이 보이지 않는 경우)에서는, 40mg/kg까지 용량 증량이 고려될 수 있다. 1일 40mg/kg을 초과하는 용량의 사용경험이 제한적이므로, 1일 40mg/kg을 초과하는 용량은 추천되지 않는다. 혈청페리틴이 수차례 연속측정에서 500㎍/L미만이면 이 약의 투여는 중단되어야 한다. 요중 철분배설은 투여 모니터링을 위한 적절한 파라미터는 아니다. 3) 신장애 환자 이 약은 연령에 따른 적절한 정상범위의 상한치 보다 높은 혈청 크레아티닌 수치를 보이는 환자에게는 주의하여야 한다. 병용약 투여, 탈수 또는 중증 감염 등 신기능을 손상시킬 수 있는 부가적인 위험요소를 가진 환자에서는 특히 주의하여야 한다. 신장애 환자에 대한 추천 개시용량은 일반적인 성인 환자에서와 동일하다. 혈청 크레아티닌은 모든 환자에 대해 매달마다 모니터되어야 하며 필요한 경우 1일 용량을 10mg/kg까지 감소시킬 수 있다. 4) 간장애 환자 중등도 간장애 환자 (Child-Pugh B)의 개시용량은 약 50%까지 감소시키며, 중증 간장애 환자 (Child-Pugh C)에는 투여하지 않는다. 경증(Child-Pugh A) 또는 중등도 간장애 환자(Child-Pugh B)에서는 용량 조절이 필요할 수 있는 유효성과 이상반응 발현을 면밀히 모니터링해야 한다. 모든 환자에서의 간기능은 치료 개시 전, 투약 첫 달에는 2주마다, 그 이후에는 매달마다 모니터되어야 한다. 5) 소아 및 청소년 환자 2세에서 6세미만의 소아에서의 노출은 성인에서보다 더 낮다. 따라서 성인에서의 필요량보다 더 고용량이 요구될 수 있다. 하지만 개시용량은 성인에서와 동일해야 하며 이후에는 개인별로 조절되어야 한다. 용량을

	계산할 때, 시간에 따른 소아 환자의 체중변화를 고려하여야 한다. 이 약은 2세 미만의 소아에서의 효능 및 안전성에 대한 자료가 불충분하기 때문에 이에 해당하는 소아에게는 투여가 추천되지 않는다. 6) 고령 환자 고령 환자에 대한 추천 용량은 성인 환자에서와 동일하다. 임상시험에서, 고령의 환자는 젊은 환자보다 이상반응의 빈도가 더 높게 나타났으므로, 용량 조정이 요구될 수 있는 이상반응에 대하여 면밀하게 모니터하여야 한다. 2. 용법 이 약은 가능하면 매일 동일한 시간에, 음식물섭취 적어도 30분 이전에 공복상태에서 1일 1회 복용해야 한다. 이 약은 균일한 현탁액이 될 때까지 물, 사과쥬스 또는 오렌지쥬스(100-200mL)에 잘 섞어 확산시킨다. 현탁액을 복용한 후, 남은 잔류약물은 소량의 물, 사과쥬스 또는 오렌지쥬스를 넣어 재현탁시켜 복용해야 한다. 이 약은 씹거나 정제를 통째로 삼켜서 복용해서는 안된다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 30℃ 이하에서 습기를 피해 보관/ 제조일로부터 36개월
⑧ 관련조항	·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-120호, 2016.10.28.) ·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2016-135호, 2016.12.8.) ·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2016-137호, 2016.12.8.)
⑩ 제출자료	생물학적동등성시험 결과보고서 (대조약: 한국노바티스(주), 엑스자이드확산정500밀리그램(데페라시록스)) 비교용출시험자료 (대조약: (주)한국팜비오, 헤모시록스확산정500밀리그램(데페라시록스))
⑪ 검토결과	적합
※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가신청 - 데페라시록스: 1989년 1월 1일 이후 제조판매·수입 품목허가를 받은 전문의약품으로서 신약에 해당하는 의약품 ※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서	

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

·의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-120호, 2016.10.28.)
·의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2016-135호, 2016.12.8.)
- 제17조제3항
·생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2016-137호, 2016.12.8.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료 (의약품동등성시험기준 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

· 신청품목 (주)한국팜비오 헤모시록스확산정500밀리그램(데페라시록스)은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항제3호가목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국노바티스(주) 엑스자이드확산정500밀리그램(데페라시록스)과 생물학적동등성을 입증하였고, 헤모시록스확산정250밀리그램(데페라시록스) 및 헤모시록스확산정125밀리그램(데페라시록스)은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 고함량 제제인 헤모시록스확산정500밀리그램(데페라시록스)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 헤모시록스확산정500밀리그램((주)한국팜비오)과 대조약 엑스자이드확산정500밀리그램(한국노바티스(주))을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 44명의 혈중 데페라시록스를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	엑스자이드확산정 500밀리그램 (한국노바티스(주))	193.5±50.2	13.41±3.70	3.25(1.50~6.00)	16.88±10.27
시험약	헤모시록스확산정 500밀리그램 ((주)한국팜비오)	217.7±55.8	15.18±4.69	3.00(1.50~6.00)	14.53±6.40
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0761~ 1.1760	log 1.0479~ 1.1930	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=44)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2. 비교용출시험에 관한 자료

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

· 해당없음

2) 비교용출시험자료

· 시험약 헤모시록스확산정250밀리그램(데페라시록스) 및 헤모시록스확산정125밀리그램(데페라시록스)((주)한국팜비오)은 대조약 헤모시록스확산정500밀리그램(데페라시록스)((주)한국팜비오)과의 의약품동등성시험기준 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.