의약품 품목허가 보고서

접수일자		2026-01-26	접수번호	20260022271
신청구분		자료제출의약품 3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제)		
신 청 인 (회사명)		에스케이플라즈마(주)		
제 품 명		레볼팍정75밀리그램(엘트롬보팍올라민)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		엘트롬보팍올라민		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		(필름코팅정) 1정 중 엘트롬보팍올라민 95.70mg(엘트롬보팍으로서 75mg)		
최종 허가 사항	허가일자	2026-06-30		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		• 미국: PROMACTA 12.5, 25, 50, 75, 100mg, Novartis, 2008.11.20. 허가 • 유럽: Revolade 12.5, 25, 50, 75mg, Novartis, 2010.03.11. 허가 • 유럽: Revolade 12.5, 25mg, Novartis, 2010.12 허가		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	이원희 주무관, 이근아 사무관, 김남수 과장
심사부서		순환신경계약품과 약효동등성과 첨단의약품품질심사2과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 조혜영 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (동등성) 이주현 주무관, 윤나영 연구관, 도원임 과장 (기시) 류정임 주무관, 정수양 연구관, 고용석 과장 (RMP) 김보라 심사원, 주진영 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	해당사항 없음

* 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

1. 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 환자에서의 저혈소판증 치료. 이 약은 출혈의 위험이 증가하는 임상적 상태의 저혈소판증을 갖는 환자에서만 사용한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 사용하지 않는다.
2. 만성 C형 간염 환자에서 인터페론 기반 요법의 시작 및 유지를 위한 저혈소판증(투여 시작시 혈소판 수치가 75×109/L 미만) 치료. 이 약은 출혈의 위험이 증가하는 임상적 상태의 저혈소판증을 갖는 환자 또는 저혈소판증으로 인해 인터페론 기반 요법을 시작하지 못하거나 인터페론 기반 요법을 유지하는데 어려움이 있는 만성 C형 간염 환자에서만 사용한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 사용하지 않는다.
3. 면역억제요법과 병용하여, 2세 이상 소아 및 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자의 1차 치료 또는 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증 재생불량성 빈혈의 치료

○ 용법·용량

이 약의 투여 개시 전 및 투여 기간 동안 간 기능검사(ALT, AST 및 빌리루빈)를 모니터링하고 빌리루빈이 상승하는 경우에는, 분획 검사를 실시한다. 또한 혈소판 수를 포함한 전 혈구 수를 모니터링하며, 모니터링 결과에 따라, 아래와 같이 용량 조절 또는 투약 중단을 결정한다. 이 약의 투여 중단 이후에는 최소 4주 동안 혈소판 수를 포함한 전혈구수를 모니터링한다.

이 약과 다른 약제(예, 제산제), 칼슘이 풍부한 음식(예, 유제품 및 칼슘 보강 쥬스), 또는 철분, 칼슘, 알루미늄, 마그네슘, 셀레늄, 아연과 같은 다가 양이온을 포함한 보충제를 복용하기 최소 2시간 전 또는 복용하고 최소 4시간 후에 이 약을 투여한다. 이 약은 낮은 칼슘 함량(< 50 mg) 또는 칼슘을 포함하지 않는 식사와 함께 복용할 수 있다.

1. 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증

출혈 위험을 감소시키기 위해 필수적인 혈소판 수($\geq 50\times10^9$/L)에 도달 및 유지를 위한 이 약의 가장 낮은 용량을 투여한다. 혈소판 수 반응에 따라 용량을 조절해야 한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 이 약을 사용해서는 안 된다. 임상시험에서, 일반적으로 이 약의 투여 개시 이후 1-2주 내에 혈소판 수가 상승하였고, 이 약의 투여 중단 후 1-2주 내에 감소하였다.

초기 용량

이 약 25mg을 1일 1회 투여한다.

용량 조절

이 약의 투여 개시 후, 출혈 위험을 감소시키기 위해 필수적인 혈소판 수($\geq 50\times10^9$/L)에 도달 및 유지를 위한 용량을 조절해야 한다.

1일 50mg을 초과해서는 안 된다. 이 약으로 치료하는 기간 동안 정기적으로 임상적 혈액 및 간 기능 검사를 모니터링 해야 한다. 아래 표 1.에 제시된 바와 같이, 혈소판 수를 기준으로 용량 증감량 또는 투여 중단을 결정한다.

이 약으로 치료하는 동안, 안정된 혈소판 수(최소한 4주 동안, 50×10^9/L이상)가 얻어질 때까지 매주 혈소판 수를 포함한 전혈구수를 평가해야 한다. 이후 매월 혈소판 수를 포함한 전혈구수를 측정해야 한다.

표 1. 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 성인에서의 용량 조절

혈소판 수 결과	용량 조절 또는 대책
이 약으로 최소 2주 동안 투여 후 50×10^9/L 미만인 경우	25mg씩 최대 50mg/일로 1일 용량을 증가 ※ 25mg 격일 투여로 감량했던 환자의 경우, 25mg/일 용법으로 증가하여 투여하는 것을 고려한다.
200×10^9/L 이상 ~ 400×10^9/L 이하인 경우	25mg씩 1일 용량을 감소시킨다. 2주 후에 재평가를 실시 한 후, 결과에 따라 용량을 조절한다. ※ 25mg/일 용법으로 투여 받던 환자의 경우, 25mg 격일 투여로 감량하는 것을 고려한다.
400×10^9/L 초과인 경우	이 약의 투여를 중단한다. 1주에 2회로 혈소판 수 모니터링 횟수를 증가시킨다. 혈소판 수가 150×10^9/L미만이 되면, 투여를 재시작하며, 25mg 투여 또는 25mg 격일 투여로 투여를 재시작하는 것을 고려한다.
이 약의 최저 용량으로 2주 투여 후 400×10^9/L 초과인 경우	이 약의 투여를 중단

이 약으로의 치료 기간 동안, 혈소판 수의 과도한 증가를 막기 위하여 병용하는 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 치료제의 용량을 임상적으로 적절히 조절해야 한다. 24시간 내에 이 약의 1회 용량 보다 많은 용량을 투여해서는 안 된다.

이 약의 증량 또는 감량을 위한 표준용량조절법은 1일 1회 25mg씩 증감하는 것이다. 하지만 일부 환자에게는 다른 날 서로 다른 용량을 조합하거나 덜 빈번하게 투여하는 것이 필요할 수 있다. 용량조절 이후, 2~3주 동안은 적어도 1주일에 한번씩은 혈소판 수를 모니터링해야 한다. 추가적인 용량 증량을 고려하기 전에 환자의 혈소판 반응에 대한 용량조절의 효과를 보기위해서 최소한 2주 동안 기다려야 한다. 간경화 환자(즉, 간장애)의 경우, 용량을 증량하기 전에 3주 동안 기다려야 한다.

만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 환자에서의 투여 중단

이 약의 1일 최대 용량 50mg으로 4주간 투여 후, 혈소판 수가 임상적으로 유의한 출혈을 막기 위한 충분한 수치로 증가되지 않는다면, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 표 1.에 제시된 대로 혈소판 수의 과도한 증가 또는 중요한 간기능 검사 이상 시, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

간장애 환자

간장애(Child-Pugh 등급 A, B, C)가 있는 특발성 혈소판 감소증 환자의 경우, 이 약의 기대되는 이익이 문맥혈전증의 알려진 위험을 상회하는 경우에만 이 약을 투여한다. 간장애 환자(Child-Pugh 등급 A, B, C)의 경우 초기용량으로 25mg을 격일 투여한다. 간장애 환자(Child-Pugh 등급 A, B, C)의 경우 초기용량 또는 이후 용량 증가 후에는 3주 후부터 다음 용량으로 증가하는 것을 권장한다.

2. 만성 C형 간염과 연관된 저혈소판증

이 약을 항바이러스 요법과 병행시, 투여에 대한 상세한 이해를 위해서 각각의 병용하는 약의 처방정보를 참조하여야 한다.

페그인터페론 및 리바비린 항바이러스 요법을 시작 및 유지하기 위해 필요한 혈소판 수에 도달 및 유

지를 위한 이 약의 가장 낮은 용량을 투여한다. 혈소판 수 반응에 따라 용량을 조절한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 이 약을 사용해서는 안 된다. 임상시험에서, 일반적으로 이 약의 투여 개시 이후 1주 내에 혈소판 수가 상승하였다.

초기 용량
이 약 25mg을 1일 1회 투여한다.

용량 조절
항바이러스 요법을 시작하기 위한 목표 혈소판 수에 도달하기 위해 2주마다 25mg씩 용량을 조절한다. 항바이러스 요법을 시작하기에 앞서 매주 혈소판 수를 모니터링한다.

항바이러스 요법 중에, 페그인터페론을 감량하지 않도록 이 약의 용량을 조절한다. 이 약으로 치료하는 동안, 안정된 혈소판 수가 얻어질 때까지 매주 혈소판 수를 포함한 전혈구수를 평가해야 한다. 이후 매월 혈소판 수를 측정해야 한다. 1일 75mg을 초과해서는 안 된다. 이 약으로 치료하는 동안 정기적으로 임상적 혈액 및 간 기능 검사를 모니터링 해야 한다.

페그인터페론 또는 리바비린의 용량조절과 관련해서는 해당 제품의 처방정보를 참고한다.

표 2. 만성 C형 간염 성인에서의 용량 조절

혈소판 수 결과	용량 조절 또는 대책
이 약으로 최소 2주 동안 투여 후 50×10^9/L미만인 경우	25mg씩 최대 75mg/일로 1일 용량을 증가.
200×10^9/L이상 ~ 400×10^9/L 이하인 경우	25mg씩 1일 용량을 감소시킨다. 2주 후에 재평가를 실시 한 후, 결과에 따라 용량을 조절한다. 1일 1회 25mg을 투여 받은 환자의 경우, 25mg 격일 투여로 감량하는 것을 고려한다.
400×10^9/L초과인 경우	이 약의 투여를 중단한다. 1주에 2회로 혈소판 수 모니터링 횟수를 증가시킨다. 혈소판 수가 150×10^9/L미만이 되면, 1일 용량을 25mg 감량하여 투여를 재시작한다. 1일 1회 25mg을 투여 받은 환자의 경우, 25mg 격일 투여로 투여를 재시작한다.
이 약의 최저 용량으로 2주 투여 후 400×109/L초과인 경우	이 약의 투여를 중단

이 약의 투여 중단
치료가 무익할 경우, 항바이러스 요법을 중단하는 것에 대한 권고사항이 페그인터페론과 리바비린의 처방정보에 기재되어 있으므로 이를 참고하도록 한다.

항바이러스 요법을 중단하면, 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 표 2 에 제시한 대로 혈소판 수의 과도한 증가 또는 중요한 간기능 검사 이상 시, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

3. 중증 재생불량성 빈혈
[면역억제요법과 병용하여, 2세 이상 소아 및 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자의 1차 치료]
면역억제요법과 병용하여 이 약의 투여를 시작한다. 이 약의 초기 용량을 초과해서는 안 된다.

초기 용량

성인 및 만 12-17세 청소년 : 이 약 75 mg 을 6개월 동안 1일 1회 투여한다.

만 6-11세 소아 : 이 약 37.5 mg을 6개월 동안 1일 1회 투여한다. 이 약 37.5 mg을 1일 1회 투여하기 위해, 이 약 25 mg과 이 약 50 mg을 격일로 투여할 수 있다.

만 2-5세 소아 : 이 약 1.25mg/kg 용량으로 6개월 동안 1일 1회 투여한다.

용량 조절

이 약으로 치료하는 기간 동안 임상 혈액 검사 및 간 검사를 정기적으로 수행해야 한다. 아래 표 3에 제시된 바와 같이, 혈소판 수를 기준으로 이 약의 용량을 조절한다. 간기능 검사 이상 및 혈전성/혈전색전성 사건의 관리에 있어 이 약의 투여 중지, 용량 감량 또는 투약 중단에 대한 권장 사항은 표4에 제시되어 있다.

표 3. 중증 재생불량성 빈혈의 1차치료에서의 용량 조절

혈소판 수 결과	용량 조절 또는 대책
200×10^9/L초과 ~ 400×10^9/L이하인 경우	혈소판 수가 50×10^9/L 이상을 유지하는 최저 용량 까지 1일 용량을 매 2주마다 25mg씩 감량한다. 1일 1회 25mg을 투여받은 환자의 경우, 25mg 격일 투여하여 용량을 감량한다. 만 12세 미만의 소아는 25mg 격일 투여까지 용량을 감량한다.
400×10^9/L초과인 경우	1주간 이 약의 투여를 중단한다. 혈소판 수가 200×10^9/L미만이 되면, 투여를 재시작하며, 25mg씩 감량된 용량으로 투여를 재시작하는 것을 고려한다 (만 12세 미만 소아에서는 25mg 격일 투여하는 용량으로 투여를 재시작하는 것을 고려한다.)

표 4. 간기능 검사 이상 및 혈전증/혈전색전증과 관련된 용량용법 고려사항

이상 반응	권장 사항
간기능 검사 이상	ALT가 정상 상한치의 6배를 초과하여 증가하는 경우: 이 약의 투여를 중단한다. ALT가 정상 상한치의 5배 미만인 경우, 이 약을 동일한 용량으로 재개한다. 이 약의 투여를 재개한 후에, ALT가 정상 상한치의 6배를 초과하여 증가한 경우 (그리고 혈청 질환, 패혈증, 또는 아졸계 항진균제 등의 다른 자극 인자에서 기인하지 않은 경우): 이 약의 투여를 중단하고, 적어도 3 ~ 4일 마다 ALT를 모니터링한다. ALT가 정상 상한치의 5배 미만인 경우, 이전 용량 대비 25mg씩 감량한 1일 용량으로 이 약의 1일 1회 투여를 재개한다. 감량한 용량 투여 시 ALT가 다시 정상 상한치의 6배를 초과하여 증가한 경우: ALT가 정상 상한치의 5배 미만이 될 때까지 이 약의 1일 용량을 25mg씩 감량한다.

	소아 환자에서 간기능 이상으로 인한 용량 조절에 대한 자료는 없다. 임상적 판단에 근거하여 성인에서의 용량 조절에 비례한 용량 조절을 고려해야 한다.
혈전증/혈전 색전증	이 약 복용 중 언제든지 심부 정맥 혈전증, 폐색전증, 일과성 허혈 발작 또는 뇌졸중, 심근 경색이 발생하는 경우: 이 약의 투여를 중단하지만, 항흉선면역글로부린 및 사이클로스포린은 계속 투여한다.

이 약의 투여 중단
이 약의 전체 치료 기간은 6개월이다. 혈소판 수의 과도한 반응 (표 3 참고) 또는 특정 이상반응(표 4 참고) 발생 시, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

[면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증 재생불량성 빈혈의 치료]
초기 용량
이 약 25mg을 1일 1회 투여한다.

용량 조절
혈액 반응은 일반적으로 100mg까지 용량 적정이 필요하고 복용시작 후 16주까지 소요될 수 있다.

필수적인 혈소판 수(50×10^9/L 이상)에 도달 및 유지하기 위해 2주마다 25mg씩 용량을 조절한다. 1일 100mg을 초과해서는 안 된다.

이 약으로 치료하는 기간 동안 정기적으로 임상적 혈액 및 간 검사를 모니터링 해야 한다. 아래 표 3. 에 제시된 바와 같이, 혈소판 수를 기준으로 용량을 조절한다.

표 5. 중증 재생불량성 빈혈 성인에서의 용량 조절

혈소판 수 결과	용량 조절 또는 대책
이 약으로 최소 2주 동안 투여 후 50×10^9/L 미만인 경우	25mg씩 최대 100mg/일로 1일 용량을 증가
200×10^9/L 이상 ~ 400×10^9/L 이하인 경우	25mg씩 1일 용량을 감소시킨다. 2주 후에 재평가를 실시 한 후, 결과에 따라 용량을 조절한다.
400×10^9/L 초과인 경우	1주간 이 약의 투여를 중단한다. 혈소판 수가 150×10^9/L미만이 되면, 투여를 재시작하며, 25mg 씩 감량된 용량으로 투여를 재시작하는 것을 고려한다.
이 약의 최저 용량으로 2주 투여 후 400×10^9/L초과인 경우	이 약의 투여를 중단

혈액세포(Tri-lineage; 백혈구, 적혈구, 혈소판)반응자에 대한 점진적 감량(Tapering)
혈소판 수가 50×10^9/L를 초과하고, 적혈구 수혈 없이 헤모글로빈 수치가 10 g/dL를 초과하며 절대호중구수(ANC)가 8주 이상 1×10^9/L를 초과하는 환자의 경우, 이 약의 용량은 50%까지 감량 조절해야 한다. 감량된 용량에서 8주 이후에도 혈소판 수가 안정적으로 유지된다면, 이 약의 투여를 중단하고 혈구 수치를 모니터링해야 한다.

혈소판 수가 30×10^9/L 미만 또는 헤모글로빈 수치가 9g/dL 미만 또는 절대호중구수(ANC)가 0.5×109/L 미만으로 떨어지면, 이 약은 이전의 용량으로 재투여할 수 있다.
이 약의 투여 중단
이 약으로 투여 16주 후에도 혈액학적 반응이 일어나지 않는다면, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 새

로운 세포유전적 이상이 관찰되면, 이 약의 투여 중지를 고려해야 한다. 혈소판 수의 과도한 반응(표 3 참고) 또는 중요한 간 검사 이상 시, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 간독성: 이 약은 간담도 검사 이상, 중증 간독성 및 잠재적으로 치명적인 간손상을 유발할 수 있다. 다국가2상 및3상 임상시험에서 나타난 간담즙성 장애에 대한 보고율을 통합 분석한 결과, 백인보다 동아시아인에서 더 높게 발생하는 경향이 관찰되었다.

만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증, 만성C형 간염과 연관된 저혈소판증, 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증재생불량성 빈혈환자의 경우, 이 약의 투여 개시 전, 용량 조절 기간동안2주마다 그리고, 고정 용량이 확립된 후에는 매달 혈청ALT, AST 및 빌리루빈을 측정해야 한다. 빌리루빈이 상승하는 경우에는 분획 검사를 실시한다. 비정상적인 간 기능이 관찰될 경우, 3일에서5일안에 혈청 간 기능 검사를 반복하여 평가한다. 간기능 이상이 재확인되면, 증상이 소실되고 수치가 안정화되거나, 이전 수준으로 회복될 때까지 매주 혈청 간 기능 검사를 모니터링한다.

정상 간기능 환자에서ALT수치가 정상치상한의3배 이상으로 증가하거나, 약물 복용 전 아미노전이효소 상승 환자에서ALT 수치가 기저치의3배 이상 또는 정상치상한의5배 초과(어느 것이든 낮은 경우)로 증가하는 경우, 그리고 다음과 같은 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다:

.진행성 또는

.4주 이상 지속성 또는

.직접형(direct) 빌리루빈의 증가를 동반 또는

.간손상의 임상적 증상 또는 대상부전 간질환의 증거를 동반

면역억제요법과 병용하여, 2세이상 소아 및 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자의1차 치료의 경우, 이 약의 투여 개시 전, 항흉선글로부린 투여를 위한 입원중 격일, 그리고 이 약의 치료2주마다, ALT, AST 및 빌리루빈을 측정해야 한다. 치료기간 동안, ALT의 상승은 간기능 검사 이상에 대한 권장 용량 조절의 표에 권고된 바에 따라 조절 되어야 한다.

간독성으로 인한 투약 중단 이후, 이약의 재투여는 권장되지 않는다. 이 약 재투여의 유익성이 간독성의 위험을 상회한다고 간주되는 경우에 한하여 이 약을 주의하여 재투여하고 용량 조절 기간동안 매주 혈청 간기능검사를 실시한다. 만약 간기능 검사결과, 이상이 지속되거나, 악화 또는 재발하는 경우에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단하여야 한다.

임상시험에서 중증 간손상 사례가 확인되었다. 간 수치의 상승은 이 약을 투여중지 또는 중단 한 이후에 개선되거나 해결되었다. 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증 재생불량성 빈혈환자 또는 면역억제요법과 병용하여, 2세 이상 소아 및 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자의1차 치료로서 이약을 투여한 임상시험에서는 중증 간손상 사례가 확인된바 없지만, 이 약을 투여받은 중증 재생불량성 빈혈 환자의 수가 많지 않은 점을 고려해야 한다.

2) 만성C형 간염 환자에서의 간 대상부전: 만성C형 간염 환자에서 이 약과 인터페론/리바비린과 병용 시 간 대상부전의 위험을 증가시킬 수 있다. 간경변이 있는 만성C형 간염 환자는 인터페론 알파 투여 시, 간 대상부전 및 사망 위험이 있다. 만성C형 간염과 저혈소판증을 동반한 환자를 대상으로 한2건의 대조임상시험에서 이 약 투여군(7%)이 위약군(4%)보다 복수와 뇌병증 발생이 빈번하게 보고되었다. 혈소판 수 도달에 이 약의 사용이 필요하며 항바이러스요법을 시행할 수 있는 만성C형간염과 저혈소판증을 동반한 환자를 대상으로 한2건의 대조임상에서 간 대상부전을 암시하는 안전성결과가 위약군(7%)보다 이 약 투여군(13%)에서 빈번하게 보고되었다. 낮은 알부민 수치(3.5g/dL미만) 또는 베이스라인에서 MELD(Model for End-Stage Liver Disease) score가10 이상인 환자에게서 간 대상부전의 위험성이 더 크게 나타났다. 이러한 환자들은 간 대상부전의 징후나 증상에 대해 면밀히 모니터링 되어야 한다. 투여 중단과 관련해서는 인터페론 알파의 처방정보를 참고한다. 간 대상부전과 관련하여 항바이러스

요법을 중단한 경우, 이 약의 투여는 중단되어야 한다.
3) 골수 그물체 및 골수 섬유화의 위험: 이 약은 트롬보포이에틴 수용체 작용제이며 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 골수 내에서 그물섬유 축적의 발생 또는 진행의 위험을 증가시킨다. 만성ITP 연장 시험에서, 151명의 환자가 골수 생검을 받았고 그물체 증가 및 콜라겐섬유 축적에 대해 평가되었다. 치료1년 후 실시된 골수 생검에서151명의 환자 중140명(93%)에서 등급1 또는 미만의 골수섬유증이 현저하게 나타났다. 등급2의 골수섬유증 환자는151명 중11명(7%)이었다. 4명의 환자에서 콜라겐축적이 보고되었다. 기존에 등급1 골수섬유증을 가진1명의 환자에서 등급2의 골수섬유증이 발생하였으며, 이 후 이 약 투여를 중단하였다. 임상시험은 현재까지는 임상적 결과를 입증하지 않았다. 환자에서 형태학적 이상이 새로 나타나거나 악화되는 경우, 또는 혈구감소증이 발생한다면, 섬유화 염색을 포함한 골수 생검을 고려해야 한다.
4) 혈전성/혈전색전성 합병증: 혈소판 수가 정상 수치 이상일 경우, 혈전성/혈전색전성 합병증에 대한 이론적 위험이 있을 수 있다. 이 약의 임상시험에서 혈전색전성 이상반응은 혈소판 수가 정상 또는 정상보다 낮은 수치에서 나타났다. 특발성 혈소판 감소증에 대한 임상시험에서446명중17명(3.8%)에서21건의 혈전성/혈전색전성 이상반응이 나타났다. 이 때 혈전성/혈전색전성 이상반응에는 폐색전증을 포함한 색전증, 깊은정맥혈전증, 일과성허혈발작, 심근경색, 허혈성 뇌졸중, PRIND(지속적 가역성 허혈성 신경 결함) 의심 증상이 포함되었다. 또한 혈전색전증의 위험인자(예: Factor V Leiden, ATⅢ 결핍, antiphospholipid 증후군, 만성간질환)가 있는 것으로 알려져 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 주의해야 한다. 혈소판 수는 주의깊게 모니터 되어야 하며 혈소판 수가 목표 수준을 초과하였을 때는 이 약의 감량 및 중단이 고려되어야 한다. 간장애(Child-Pugh 등급A, B, C)가 있는 환자의 경우, 이 약의 기대되는 이익이 문맥혈전증의 알려진 위험을 상회하는 경우에만 이 약을 투여한다. 이 약 투여가 적절하다고 판단되는 경우, 간장애 환자에게 이 약 투여 시 주의를 기울여야 한다.
인터페론 기반 요법을 받는 만성C 형 간염 혈소판 감소증 환자를 대상으로 하는2 건의 대조 임상시험에서, 이 약으로 치료받은955 명 중31 명(3%)과 위약군484 명 중5 명(1%)이 혈전성/혈전색전성 이상반응을 경험하였다. 간문맥 혈전증이 두 치료군 모두에서 가장 흔한 혈전성/혈전색전성 이상반응이었다(이 약으로 치료받은 환자의1%, 위약으로 치료받은 환자의<1%). 치료 시작과 혈전성/혈전색전성 이상반응 발생 사이에 특정한 시간적 상관관계는 관찰되지 않았다. 혈전성/혈전색전성 이상반응은 대부분 해결되었고, 항바이러스요법의 중단으로 이어지지 않았다.
선택적 침습 시술을 받는 만성 간질환 혈소판 감소증 환자를 대상으로 한 대조임상시험(n=288, 안전성 모집단)에서, 이 약을1일1회75mg씩14일 동안 투여 받은 환자 군에서 문맥혈전증의 위험이 증가하였다. 이 약 복용 중인 만성간질환 성인 환자143명 중6명(4%)이 혈전색전증 이상반응을 경험하였고(모두 문맥계), 위약군 환자145명 중2명(1%)이 혈전색전증 이상반응을 경험하였다(1명은 문맥계, 1명은 심근경색증). 혈전색전증을 나타낸 이 약 투여 환자 중5명은 이 약 투여 완료 기간인14일 이내에 본 이상반응을 경험하였고 혈소판 수치는200,000㎕를 초과하였다. 이 약은 침습적 시술을 받는 만성 간질환 환자의 혈소판감소증 치료제로 사용하지 않는다.
5) 사망 위험성 및 골수 이형성 증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)에서 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행 위험성 증가:
저혈소판증이 있는IPSS(International prognostic scoring system, 국제예후점수체계) 중위험군-1,2 또는 고위험군의 골수 이형성 증후군(MDS)환자를 대상으로 하는 엘트롬보팍(n=179) 또는 위약(n=177)과 아자시티딘을 병용투여하는 무작위, 이중맹검, 위약-대조, 다기관 시험이 유효성의 부족 및 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행 증가를 포함한 안전성의 이유로 종결되었다. 환자들은 적어도6주기 동안 이 약 또는 위약을 시작용량200mg 1일1회에서 최고용량300mg 1일1회를 아자시티딘과 병용요법으로 투여받았다. 사망 발생은 엘트롬보팍 투여군(32%, 57/179)이었으며, 위약 투여군(29%, 51/177)이었다.(HR [95% CI] = 1.42 [0.97, 2.08], 엘트롬보팍 투여군에서 사망 위험 상대적으로42% 증가함을 보

임) 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행은 엘트롬보팍 투여군(12%, 12/179), 위약 투여군(6%, 10/177)이었다. (HR [95% CI] = 2.66 [1.31, 5.41], 엘트롬보팍 투여군에서 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 진행이 상대적으로166% 증가함을 보임)
6) 혈청검사에 대한 영향:
엘트롬보팍은 짙은색을 함유하기 때문에, 일부 실험실 검사를 방해할 우려가 있다. 이 약을 복용 한 환자들로부터 혈청 변색과 총 빌리루빈 및 크레아티닌 검사 방해가 보고되었다. 실험실 검사와 임상적 관찰 소견이 불일치 하는 경우, 임상적 황달소견이 있을 때 낮은 총 빌리루빈 수치의 유효성을 결정하는데 아미노산 전이 효소 수치를 동시에 측정하는 것이 도움될 수 있으며, 혈청 크레아티닌 수치가 예상보다 높을 경우에는 혈중 요소 수치도 함께 측정해야 한다. 다른 방법을 이용한 재검사 또한 검사 결과의 유효성을 확인하는데 도움이 될 수 있다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.
이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 간장애 환자: 중등증 및 중증 간질환 환자에서는 이 약의 낮은 초기 용량을 투여해야 하고, 면밀히 모니터링 해야 한다. 특히 동아시아 간장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로 임상의의 판단에 따라 신중히 투여해야 한다.
2) 골수 섬유화 등 혈구의 형태학적 이상 발생의 위험이 있는 환자
3) 혈전색전증의 위험요소(예, 혈액응고인자Factor V Leiden, ATⅢ 결핍, antiphospholipid 신드롬, 만성 간질환 등)가 있는 것으로 알려진 환자
4) 신장애 환자

4. 이상반응
<임상시험>
임상시험은 매우 다양한 조건하에서 수행되기 때문에, 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발현율은 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 발현율과 직접적으로 비교할 수 없고 실제로 관찰되는 발현율을 반영하지 않을 수 있다.
만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증:
이 약의 안전성은 이 약(N=403)과 위약(N=179)에 노출된 환자에서 수행된 이중 눈가림, 위약 대조 시험TRA100773A 및B, TRA102537 (RAISE), TRA113765의 자료와 추가적으로 완료된 공개 라벨 시험 TRA108057, TRA105325 (EXTEND), TRA112940로부터의 자료(N=360)를 통합하여 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 환자(N=763)에서 평가되었다. 환자들은 이 약을 최대8년까지EXTEND 연구에서 투여받았다.
만성C형 간염과 연관된 저혈소판증:
2건의 위약-대조 시험에서 항바이러스 치료 전단계에서 이 약을 초기에 투여받은 환자와 추후 위약 군으로 무작위 배정된 환자들에서의 자료를 포함(N=1520)하여 이 약의 안전성이 평가되었다. ENABLE 1 (TPL103922, n = 716) 및ENABLE 2 (TPL108390, n = 805)는 항바이러스 요법을 개시하기에 적합한 HCV 감염을 동반한 혈소판 감소증 환자를 대상으로 이 약의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 시험이었다. 본HCV 시험에서, 안전성 집단은ENABLE 1 (이 약 치료군n = 449, 위약 치료군n = 232) 및ENABLE 2 (이 약 치료군n = 506, 위약 치료군n = 253)의2

부(part 2) 기간 동안 이중눈가림 시험약을 투여 받은 무작위배정된 모든 환자로 구성되었다. 환자들은 투여 받은 치료에 따라 분석된다(전체 안전성 이중눈가림 집단, 이 약n = 955 및 위약n = 484)
중증 재생불량성 빈혈:
[중증 재생불량성 빈혈의1차 치료]
이전의 면역 억제 요법(즉, ATG 요법, 알렘투주맙 또는 고용량 사이클로포스파미드)을 받지 않은 중증 재생불량성 빈혈 환자에게 말의 항흉선 세포 글로불린(h-ATG) 및 사이클로스포린과 병용 투여 시, 이 약의 안전성은 단일 투여군, 연속 코호트 시험을 통해 평가되었다. 총154 명의 환자가 등록되었고, 이 시험에서153명이 시험약을 투여 받았으며, 그 중92명의 환자가 이 약을h-ATG 및 사이클로스포린을 권장 용량 및 일정으로 병용 투여 개시한 코호트로 등록되었다(코호트3 요법): 이 약을1일1회 최대 150mg까지의 용량으로 제1일부터 제6개월(D1-M6) 시점까지 투여하였고, 제1일부터4일까지는h-ATG와6개월 동안은 사이클로스포린과 병용 투여하였다. 이후6개월째에 혈액학적 반응에 도달한 환자에게 추가18개월 동안 저용량 사이클로스포린(유지 용량)을 투여하였다. 본 코호트에서 이 약에 대한 노출 기간 중앙값은183일이었으며83.7%의 환자가12주를 초과하여 노출되었다.
[면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증 재생불량성 빈혈]
중증 재생불량성 빈혈 환자대상, 단일, 공개라벨시험에서, 43명이 이 약을 투여 받았고, 이 중11명의 환자(26%)는6개월 이상 치료받았고7명의 환자(16%)는1년 이상 치료받았다.
이 약과 관련된 약물 이상 반응의 중증도는 경도에서 중등도 수준이었고, 초기에 발현하였고, 치료를 거의 제한하지 않았다.
임상시험 이상반응 요약표
임상시험의 약물이상반응은MeDRA 신체 기관계 분류 및 빈도 별로 아래 표에 제시되어 있다. 각 기관계 분류 내에서 약물이상반응은 빈도에 따라 순위를 매기며, 가장 빈번한 반응이 먼저 제시된다. 각 약물이상반응에 대한 해당 빈도 범주는 다음 규칙에 기반한다(CIOMS III): 매우 흔함(≥1/10); 흔함(≥1 / 100 ~ <1/10); 흔하지 않음(≥1 / 1,000 ~ <1/100); 드물게 나타남(≥1 / 10,000 ~ <1 / 1,000); 매우 드물게 나타남(1 / 10,000 미만).
표1. 성인ITP 에서의 약물이상반응(N=763)

약물이상반응	레볼레이드(%)	빈도 범주
감염(Infections and infestations)		
인두염	4.2	흔함
안과적 장애		
백내장	5.0	흔함
혈관 장애		
혈전색전성 사건	5.5	흔함
급성 신부전을 동반한 혈전성 미세혈관병증	1.2	흔함
위장관계 장애		
설사	12.6	매우 흔함
오심	11.1	매우 흔함
구토	7.3	흔함
구강 건조	0.9	흔하지 않음
간담도 장애		
알라닌 아미노전이효소 증가	10.5	매우 흔함
아스파르트산 아미노전이효소 증가	9.7	흔함
고빌리루빈혈증	1.8	흔함
약물 유발성 간손상	0.1	흔하지 않음
피부 및 피하조직 장애		
발진	7.5	흔함

탈모	3.0	흔함
근골격계 및 결합 조직 장애		
등의 통증	10.5	매우 흔함
근육통	4.2	흔함
근골격계 통증 (근골격계 흉통 포함)	3.7	흔함

표2. 만성C형 간염 성인에서 인터페론 항 바이러스 요법과 이 약을 병용 투여하였을 때의 약물이상반응(N=1520)

약물이상반응	레볼레이드(%)	빈도 범주
혈액 및 림프계 장애		
빈혈	30.6	매우 흔함
대사 및 영양 장애		
식욕 감퇴	14.4	매우 흔함
신경계 장애		
두통	22.2	매우 흔함
안과 장애		
백내장	2.4	흔함
혈관 장애		
혈전색전성 사건(문맥혈전증 포함)	2.1	흔함
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
기침	11.8	매우 흔함
위장관계 장애		
오심	17.7	매우 흔함
설사	15.5	매우 흔함
간담도 장애		
고빌리루빈혈증	6.4	흔함
약물 유발성 간손상	2.1	흔함
간부전	0.7	흔하지 않음
피부 및 피하조직 장애		
가려움증	12.2	매우 흔함
발진	7.3	흔함
탈모	7.0	흔함
근골격계 및 결합 조직 장애		
근육통	11.2	매우 흔함
전신 장애 및 투여 부위 상태		
발열	26.1	매우 흔함
피로	25.0	매우 흔함
인플루엔자 유사 질환	16.4	매우 흔함
무력증	13.2	매우 흔함
오한	11.8	매우 흔함
부종	1.3	흔함

표3. 면역억제요법과 병용하여 중증 재생불량성 빈혈의1차 치료를 받은 환자에서의 약물 이상반응(N=92)

약물이상반응	레볼레이드(%)	빈도 범주
위장관계 장애		
오심	4.3	흔함
설사	3.3	흔함
복통	3.3	흔함

피부 및 피하조직 장애		
발진	7.6	흔함
피부 과색소 침착을 포함하는 피부 변색	5.4	흔함
실험실적 수치 이상		
알라닌 아미노전이효소 증가	29.3	매우 흔함
아스파르트산 아미노전이효소 증가	17.4	매우 흔함
안구황달을 포함하는 혈중 빌리루빈의 증가	17.4	매우 흔함

이약의 코호트3과 연장 코호트에서 간기능 검사의 신규 이상 또는 악화(CTCAE 등급3 및 등급4)는 AST에 대해15.2% 및2.2%, ALT에 대해26.4% 및4.3%, 빌리루빈에 대해12.1% 및1.1%에서 발생하였다.

소아 환자

이전에 면역억제요법 치료를 받지 않은 만2~17세 소아 환자에서 이 약의 안전성 평가는 단일 투여군 연속 코호트 시험에 등록된37명의 환자에 근거하였다: 만2-5 세 환자2 명, 만6-11 세 환자12 명, 만12-17 세 환자23 명이었다. 소아 환자의 안전성 프로파일은 전체 집단에서 관찰된 안전성 프로파일과 일치하였다.

세포유전학적 이상

면역억제요법을 받은 적이 없는 중증 재생불량성 빈혈 환자에 대한 단일 투여군 시험에서 환자들은 세포유전학적 이상을 평가하기 위해 골수 흡인을 수행하였다. 모든 코호트에 대한 전체 임상 시험에 걸쳐, 153 명 중15명(10%)의 환자에서 클론 세포유전학적 진화가 발생했다. 세포 유전학적 이상을 경험한15명의 환자 중: 7 명의 환자는 염색체7의 소실을 보였으며, 그 중6명에서6.1개월 이내에 발생했다. 4명의 환자가 염색체 이상을 보였으나 그 유의성이 불명확했다. 3명의 환자는 재생불량성 빈혈에서 양호한 예후 인자로 여겨지는13번 염색체의 결실을 보였고, 1명의 환자는5년 째에 추적 골수 검사를 받았고, MDS의 잠재적 발달과 관련된 고세포충실성을 동반한 과증식 형성의 특징을 보였다. 이 약의 코호트3과 연장 코호트에서는7 명의 환자에서 새로운 세포 유전학적 이상이 보고되었으며 그 중4명이 염색체7의 소실을 보였으며6.1 개월 이내에 발생했다. 이러한 결과가 기저 질병, 면역 억제 요법 및/또는 이 약의 치료 인해 발생했는지 여부는 분명하지 않다.

표4. 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은SAA 환자에서의 약물이상반응

약물이상반응	레볼레이드(%)	빈도 범주
신경계 장애		
두통	20.9	매우 흔함
어지러움	14.0	매우 흔함
안과 장애		
백내장	2.3	흔함
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
기침	23.3	매우 흔함
구강인두 통증	14.0	매우 흔함
콧물	11.6	매우 흔함
위장관계 장애		
오심	32.6	매우 흔함
설사	20.9	매우 흔함
복통	11.6	매우 흔함
간담도 장애		
아미노전이효소 상승	11.6	매우 흔함
고빌리루빈혈증	4.7	흔함

피부 및 피하조직 장애		
발진	7.0	흔함
근골격계 및 결합 조직 장애		
사지 통증	18.6	매우 흔함
관절통	11.6	매우 흔함
근경련	11.6	매우 흔함
전신 장애 및 투여 부위 상태		
피로	30.2	매우 흔함
발열	14.0	매우 흔함

이연구에서 세포유전학적 이상을 평가하기 위해 골수천자를 수행했고, 염색체7번의 복합적 변화를 가진5명을 포함한8명의 환자에서 치료 중 새로운 세포유전학적 이상을 보였다.

일본의 단일, 공개라벨 임상시험에서 중증 재생불량성 빈혈 환자(6명)의 안전성(52주차까지)정보 중 이상반응(AE)은100%(6/6명)에게서, 약물관련 이상반응(ADR)은66.7%(4/6명)에게서 확인되었다. 2명 이상의 시험대상자에게서 보고된 이상반응을 표5에 나타내었다.

사망 사례는 확인되지 않았다. 중대한 이상반응은16.7%(1명: 통증)에서 확인되었으나 시험약과의 관련성은 없었다.

투여 중지로 이어진 이상반응은16.7%(1명: 간 기능 이상)에서 확인되었으며, 시험약과의 관련성을 부정할 수 없으며 시험 약 투여 중지 후 회복되었다.

표5. 일본 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자대상 공개라벨 시험에서 최소2명 이상에서 보고된 이상 반응

	이 약 n=6
간 기능 이상	2
AST 증가	2
자반병	2
두드러기	2
설사	2

<자발보고 및 문헌 사례에서의 약물이상반응>

이 약의 시판후 조사에서 다음의 이상반응이 보고되었다. 이러한 이상반응은 불확실한 크기의 인구집단에서 자발적으로 보고가 되기 때문에 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나, 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

-피부 및 피하조직: 과민성색소침착 및 피부 황변을 포함한 피부 변색

5. 일반적 주의

1) 전혈구수 모니터링: 이 약의 용량 조절 기간 동안 매주 혈소판 수를 포함한 전혈구수를 측정해야 하며 이 약의 고정 용량이 확립된 후에는 매달 측정해야 한다. 이 약의 투여 중지 이후, 대부분의 환자에서2주 이내에 혈소판의 수는 출혈의 위험이 증가하고 몇몇의 경우에는 출혈로 이어질 수 있는 기저치로 회복되었다. 이 약의 투여 중단 이후 최소4주간 매주 혈소판 수를 포함한 전혈구수를 측정해야 한다.

2) 간기능검사: 이 약 투여 개시 전, 용량 조절 기간 동안 매2주 마다, 그리고 고정 용량이 확립된 후에는 매달 혈청 간 기능 검사(ALT, AST 및 빌리루빈)를 모니터링해야 한다. 이 약은UGT1A1와 OATP1B1을 저해하며, 이는 간접고빌리루빈혈증을 일으킬 수 있다. 만약, 빌리루빈이 상승하면 분획검사를 실시한다. 비정상적인 간 기능이 관찰될 경우, 3일에서5일안에 혈청 간기능 검사를 반복하여 평가한다. 간기능 이상이 재확인되면, 증상이 소실되고 수치가 안정화되거나, 기저치 수준으로 되돌아갈 때 까지 매주 혈청 간 기능 검사를 모니터링해야 한다. 중요한 간 기능 검사의 이상이 발생한 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

3) 백내장: 3건의 만성ITP 대조임상시험에서, 이 약을 매일50mg 투여받은15명 환자(7%)와 위약군의8명(7%)에서 백내장이 발생 또는 악화되었다. 연장 시험에서, 이 약의 투여 개시 전에 안검사를 받은 환자 중4%에서 백내장이 발생하거나 악화되었다. 만성C형 간염과 저혈소판증을 동반한 환자에 대한2건의 대조임상시험에서 이 약을 투여받은 환자8%와 위약군의5%에서 백내장이 발생 또는 악화되었다. 설치류를 대상으로 한 엘트롬보팍의 독성 시험에서 백내장이 관찰되었다. 이 약의 투여 전에 기초적인 안검사를 실시하고, 투여 기간 동안 백내장의 징후와 증상에 대하여 환자들을 정기적으로 모니터링 한다.
4) 혈전증/혈전 색전증: 중증 재생불량성 빈혈의1차 치료에 이 약 복용 중 혈전증이 발생하고 혈소판 수치가50×109/L를 초과하는 경우, 에녹사파린 또는 다른 적절한 항응고제 치료를 임상적으로 혈소판 수치가20×109/L미만으로 떨어질 때까지 또는3-6개월간의 항응고제 치료를 완료할 때까지 유지하는 것이 권장된다.

6. 상호작용
1) 사이토크롬P450 : In-vitro 시험에서CYP1A2와CYP2C8이 엘트롬보팍의 산화적 대사와 관련되어 있음이 입증되었다. 이 약을CYP1A2 또는CYP2C8의 중등도 또는 강력한 제해제와 병용 투여할 시에는 과도한 엘트롬보팍 노출의 징후 및 증상에 대해 환자들을 모니터링 해야 한다. 이 약과 ①CYP1A2의 중등도 또는 강력한 저해제(예, 시프로플록사신, 플루복사민) 및CYP2C8의 중등도 또는 강력한 저해제(예, 겜피브로질, 트리메토프림) 또는 ②CYP1A2 유도제(예, 담배, 오메프라졸) 및CYP2C8의 유도제(예, 리팜피신) 또는 ③ 이러한CYP 효소의 다른 기질과 병용투여시 이 약의 전신노출에 미치는 유의성은 임상시험에서 확립되지 않았다. 이 약을CYP1A2 또는CYP2C8의 중등도 또는 강력한 저해제와 병용 투여시 이 약의 과도한 노출에 따른 증상 및 징후에 대해 환자를 모니터링해야 한다.
In-vitro 시험에서, 프로브 기질로 파클리탁셀 및 디클로페낙을 사용시 이 약은CYP2C8 및CYP2C9의 저해제이다. 24명의 건강한 남성 지원자를 대상으로 이 약75mg을7일간1일1회 투여한 임상시험에서, 인체에서CYP1A2(카페인), CYP2C19(오메프라졸), CYP2C9(플루비프로펜), 또는CYP3A4(미다졸람)에 대한 프로브 기질 복합제의 대사 억제 또는 유도를 나타내지 않았다. 이 약을CYP450의 기질, 유도제 또는 억제제와 함께 병용 투여시 임상적으로 유의한 상호작용은 예상되지 않는다.
2) 수송체: In-vitro 시험에서 엘트롬보팍이 유기음이온수송 폴리펩타이드OATP1B1 및 유방암 저항성 단백질(BCRP)의 저해제이며, 이러한 수송체들의 기질인 다른 약물(예, 벤질페니실린, 아트로바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 메토트렉세이트, 나테글리니드, 레파글리니드, 리팜피신, 독소루비신)의 전신 노출을 증가시킬 수 있다는 것이 입증되었다. 39명의 건강한 성인 지원자를 대상으로5일간 이 약75mg 1일1회 투여와OATP1B1 및BCRP 기질인 로수바스타틴10mg 단회 병용투여하였을 때, 로수바스타틴의AUC0-∞를55%까지Cmax를103%까지 증가시켰다. 이 약과OATP1B1 또는BCRP의 기질인 약물을 병용 투여할 때에는 주의해야 한다. 해당되는 경우, OATP1B1 또는BCRP의 기질인 약물들의 과도한 노출에 따른 증상 및 징후에 대해 환자를 면밀히 모니터링해야 하며, 이들 약물의 용량 감소를 고려해야 한다. 이 약에 대한 임상시험에서, 로수바스타틴의 용량은 이 약과 병용투여시50%까지 용량 감소가 권장되었다.
3) UDP-gluguronosyl 전이효소(UGTs) : 엘트롬보팍이UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 및USG2B15, 아세트아미노펜, 마약, 비스테로이드성 소염제와 같은 다양한 약물의 대사에 관계하는 효소들의 저해제임이in-vitro 시험에서 입증되었다. 이러한 억제가 이 약과의 병용투여에 따른 이러한UGT 기질 약물의 전신 노출 증가 가능성에 미치는 유의성은 임상시험에서 평가되지 않았다. 이 약과 병용 투여시 이러한 약물들의 과도한 노출의 징후 및 증상에 대해 환자들을 면밀히 모니터링 해야 한다. In-vitro 시험에서UGT1A1과UGT1A3이 이 약의 클루쿠론산 포합을 담당하는 것으로 입증되었다. 중등도 또는 강력한 저해제 또는 유도제와 이 약의 병용투여가 이 약의 전신 노출에

미치는 유의성은 임상시험에서 평가되지 않았다. UGT1A1 또는UGT1A3의 중등도 또는 강력한 저해제와 병용 투여시 이 약의 과도한 노출의 징후 및 증상에 대해 환자들을 면밀히 모니터링 해야 한다.
4) 다가 양이온(킬레이트화): 엘트롬보팍은 음식물, 미네랄 보충제 및 제산제 내의 철분, 칼슘, 알루미늄, 마그네슘, 셀레늄, 아연과 같은 다가 양이온을 킬레이트화한다. 임상시험에서, 다가 양이온 함유 제산제(1,524mg 수산화알루미늄, 1,425mg 탄산마그네슘 및 알긴산 나트륨)와 이 약의 병용투여가 혈장 엘트롬보팍 전신 노출을 약70%까지 감소시켰다. 이러한 상호작용에 알긴산나트륨이 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 킬레이트화에 의한 이 약 흡수의 유의한 감소를 피하기 위하여 제산제나 유제품, 미네랄 보충제와 같은 다가 양이온 함유 제품이나 약물을 복용하기 최소2시간 전 또는 복용하고 최소4시간 후에 이 약을 투여한다.
5) 로피나비어/리토나비어: 약물 상호작용 시험에서, 이 약과 로피나비어/리토나비어(LPV/RTV)의 병용 투여가 혈장 엘트롬보팍 전신 노출을17%까지 감소시켰다. 이 약과LPV/RTV를 병용 투여시, 용량 조절은 권고되지 않는다. 그러나LPV/RTV의 치료를 시작하거나 중단하는 경우에는 이 약 용량을 의학적으로 적절히 관리하기 위해2~3주 동안 최소1주일에 한 번 혈소판 수치를 면밀하게 모니터링해야 한다. 다른HIV 단백분해효소 억제제와의 상호작용은 아직 평가되지 않았다.
6) 페그인터페론 알파2a/b 요법: 만성C형 간염 성인 환자를 대상으로 한, 2건의 무작위, 이중맹검, 위약-대조 시험에서, 페그인터페론 알파2a 또는2b와의 병용 투여는 엘트롬보팍 노출에 영향을 미치지 않았다.
7) 사이클로스포린: In vitro연구에서 엘트롬보팍이 유방암 저항성 단백질(BCRP)의 기질이자 억제제임을 입증되었다. BCRP 저해제인 사이클로스포린200mg 및600mg를 이 약과 병용투여했을 때, 엘트롬보팍의 노출감소가 관찰되었다. 이 약50mg를 사이클로스포린200mg과 함께 단회투여하였을 때, 엘트롬보팍의Cmax는25%, AUC0-∞는18% 감소하였으며 사이클로스포린600mg과 함께 투여하였을 때에는 엘트롬보팍의Cmax는39%, AUC0-∞는24% 감소하였다. 이 노출의 감소는 임상적으로 의미 있는 것으로 고려되지 않는다. 치료 중 환자의 혈소판 수에 따라 엘트롬보팍 용량 조절은 허용된다. 엘트롬보팍과 사이클로스포린을 병용투여시, 2-3주 동안 최소1주일에 한 번 혈소판 수를 모니터링 해야한다. 엘트롬보팍 용량은 혈소판 수에 기초하여 증량이 필요할 수 있다.
8) HCV 단백질 분해효소 억제제: 이 약200mg 단회투여와 보세프레비르800mg 또는 텔라프레비르750mg을8시간 간격으로 반복 병용투여한 결과, 혈중 엘트롬보팍 노출은 임상적으로 유의한 정도로 변화하지 않았다. 텔라프레비르의 혈장노출은 변함없었고, 보세프레비르의AUCtau에는 변함이 없었으나 Cmax는19% 증가하고Cmin은32% 감소하였다. 이 약을 텔라프레비르 또는 보세프레비르와 병용 투여할 시 용량 조절은 필요하지 않다.
9) 약물-음식 상호작용: 이 약50mg 단회투여와 유제품을 포함한 고열량, 고지방 식이를 병용한 결과, 혈중 엘트롬보팍AUCinf가59%, Cmax는65% 감소하였다. 칼슘 함량이 적은 식사(칼슘 함량<50mg)의 경우 열량 및 지방 함량에 관계없이 혈중 엘트롬보팍 노출에 미치는 영향은 크지 않다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
(1)위험성 요약: 임부에서의 엘트롬보팍 사용에 대한 적절한 대조 임상 시험은 없다. 동물에서의 생식 및 발생 독성 시험에서, 모체 독성 용량에서 배아치사와 태아 체중 감소의 증거가 있었다. 이 약은 임부에서 모체에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 사용되어야 한다.
(2)동물시험: 초기배 발생시험에서, 암컷 랫트에게10, 20, 60mg/kg/day 용량(75mg/day를 투여받는 ITP 환자의AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각0.8배, 2배, 6배 그리고, 100mg/day를 투여받는 만성C형 간염 환자의AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각0.3배, 1배, 3배)의 엘트롬보팍을 경구 투여하였다. 모체 독성을 야기한 최고농도에서 착상 전, 후 손실 증가 및 태아 체중 감소가 관찰되었

다. 수태한 랫트에게10, 20, 60mg/kg/day 용량(75mg/day를 투여받는ITP 환자의AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각0.8배, 2배, 6배 그리고, 100mg/day를 투여받는 만성C형 간염 환자의AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각0.3배, 1배, 3배)의 엘트롬보팍을 경구 투여하였다. 태아 체중 감소(6%~7%) 및 목갈비뼈 생성의 경미한 증가가 모체 독성을 야기한 최고농도에서 관찰되었다. 그러나, 주요 구조적 기형의 증거는 관찰되지 않았다. 수태한 토끼에게30, 80, 150mg/kg/일 용량(75mg/day를 투여받는ITP 환자의AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각0.04배, 0.3배, 0.5배 그리고, 100mg/day를 투여받는 만성C형 간염 환자의AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의 각각0.02배, 0.1배, 0.3배)의 엘트롬보팍을 경구 투여하였다. 태아독성, 배아치사 또는 최기형성의 증거는 관찰되지 않았다. 수태한 랫트(F0)를 대상으로 한 출생 전.후 발생 독성 시험에서, 최대20mg/kg/일(75mg/day를 투여받는ITP 환자의AUC에 근거하여 사람 임상 노출량의2배 그리고, 100mg/day를 투여받는 만성C형 간염 환자의AUC에 근거하여 사람 임상 노출량과 유사) 용량에서 모체의 생식능 또는 자손(F1) 발생에 미치는 이상반응은 관찰되지 않았다. 엘트롬보팍은 자손(F1)의 혈장에서 검출되었다. 새끼에서의 혈장 농도가 어미(F0)에게 투여한 약물 용량에 따라 증가하였다.

2) 수유부

엘트롬보팍이 모유로 분비되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 하지만 엘트롬보팍은 산후10일간 수유중인 랫트의 자손에게서 검출되었으므로, 잠재적인 모유 이행 가능성을 시사 한다. 많은 약물들이 모유로 분비되고, 모유를 수유 받는 영아에서 이 약으로 인한 심각한 이상 반응이 나타날 가능성이 있으므로, 모체에 대한 이 약 투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할지를 결정해야 한다.

3) 가임여성 및 남성

(1) 피임: 동물 생식시험 결과에 따르면, 이 약은 임부에게 투여 시 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약의 투여기간 및 투여 종료 후 최소7일간 효과적인 피임법(임신율1% 미만의 방법)을 사용하여야 한다.

(2) 수태능: 동물시험 결과에 따르면, 이 약은 생식 능력에 영향을 미치지 않는다. 암컷 랫트의 경우 20mg/kg/day[AUC 기준으로ITP 환자 용량(75mg/day)의2배, 만성C형 간염 환자 용량(100mg/day)과 동등한 노출에 해당]로 투여했을 때, 수컷 랫트의 경우40mg/kg/day[AUC 기준으로ITP 환자 용량(75mg/day)의3배, 만성C형 간염 환자 용량(100mg/day)의2배 노출에 해당]로 투여했을 때 이 약은 수태능에 영향을 미치지 않았다.

8. 소아에의 투여

만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증, 만성C형 간염과 연관된 저혈소판증, 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증재생불량성 빈혈의 소아환자 및 면역억제요법과 병용하여 이전에 치료된적이 없는 중증 재생불량성 빈혈의2세 미만의 소아환자에서, 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약50mg 용량에 대한2건의 무작위 배정 만성ITP 임상시험에서의106명의 환자 중22%는65세 이상이었고, 9%는75세 이상이었다. 만성C형 간염 및 저혈소판증 환자에 대한2건의 무작위 배정 임상시험에서7%는65세 이상이었고, 1% 미만은75세 이상이었다. 위약-대조 시험에서 안전성 및 유효성 면에서 노인 환자군과 젊은 환자군간에 전반적인 차이는 관찰되지 않았으나, 일부 노인에서 감수성이 더 클 수 있음은 배제할 수 없다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증, 중증 간장애 환자와 정상 간 기능 피험자에서50mg 단회 투여에 따른 이 약의 특성이

비교되었다. 간장애의 정도는Child-Pugh 점수에 근거하였다. 엘트롬보팍 혈장AUC0-∞는정상간기능피험자에비해경증간장애(Child-Pugh 등급A) 환자에서41% 더 높았고, 중등증(Child-Pugh 등급B) 및 중증 간장애 환자(Child-Pugh 등급C)에서 약2배 더 높았다. 이러한 환자들에서 이 약의 반감기가2배 연장되었다. 이 임상시험에서는 단백 결합 영향을 평가하지 않았다.
만성 간질환 혈소판감소증 환자에서의 엘트롬보팍 반복투여에 따른 집단 약동학 분석에서 유사한 결과가 관찰되었다. 그러나, 집단 약동학 분석에서 엘트롬보팍 혈장AUC0-∞가건강한지원자들에비해경증간장애환자에서87%-110% 더 높게 나타났고, 중등증 간장애 환자에서는 약141%-240% 더 높게 나타난 것으로 입증되었다. 이 약의 반감기가 경증 간장애 환자에서3배 연장되었고, 중등증 간장애 환자에서4배 연장되었다. 이 임상시험에서는 단백 결합 영향을 평가하지 않았다.
간장애(Child-Pugh 등급A, B, C)가 있는 만성ITP 환자에 대해서 이 약의 초기 용량 감소가 권장되며 이 약 투여시 주의를 기울여야 하고, 면밀히 모니터링해야 한다. 환자의 혈소판 수치를 계속 모니터링해야 하고, 추가적인 용량 조절에 대한 표준 지침을 따른다. 간장애가 있는HCV 환자에 대해서는 용량 조절이 필요하지 않다. 면역억제요법을 받은 적이 없는 중증 재생불량성 빈혈 환자에 대한 치료시 간장애가 있는 환자에서 이 약의 초기 용량은 임상적 판단, 내약성 및 면밀한 간기능 모니터링에 근거하여 요구되는 바에 따라 결정해야 한다.

11. 신장애 환자에 대한 투여
경증, 중등증, 중증 신장애 환자에서의 이 약50mg 단회 투여에 따른 이 약의 특성이 정상 신기능 피험자들과 비교되었다. 엘트롬보팍의 평균 총 혈장AUC0-∞는건강한피험자들에비해경증~중등증 신장애 환자에서32%~36% 더 낮았고, 중증 신장애 환자에서60% 더 낮았다. 미결합(활성) 엘트롬보팍 노출에 대하여 신장애가 미치는 영향은 평가되지 않았다. 신장애 환자에서의 이 약 초기 용량의 조절은 필요하지 않다. 그러나 신장애 환자에서의 임상적 경험이 제한적이므로 이 약 투여 시 면밀히 모니터링해야 한다.

12. 과량 투여
1) 과량투여시, 혈소판 수가 과도하게 증가할 수 있으며 혈전성/혈전색전성 합병증을 초래할 수 있다. 과량투여의 경우, 이 약을 킬레이트화 하여 흡수를 제한하기 위해 칼슘, 알루미늄, 또는 마그네슘 제제와 같은 금속 양이온 함유 제제의 경구 투여를 고려해야 한다. 혈소판 수를 면밀히 모니터링해야 한다. 권고되는 용법 용량에 따라 이 약 투여를 재시작해야 한다. 이 약은 주로 신배설되는 약은 아니며, 주로 혈장 단백에 결합하므로, 혈액투석은 이 약의 제거를 향상시키는데 효과적인 방법은 아니다.
2) 이 약5,000mg을 섭취한 한 피험자에서 섭취 후13일 째에 혈소판 수치가 최대929×109/L로 상승한 사례가 보고된 바 있다. 또한 환자는 발진, 서맥, ALT/AST 상승, 피로를 경험하였다. 간효소는 섭취 후2~18일 사이에AST는 정상치상한의1.6배, ALT는 정상치상한의3.9배, 총빌리루빈은 정상치상한의2.4배로 측정되었다. 이 환자는 위세척, 락툴로오스 경구 투여, 정맥용 수액, 오메프라졸, 아트로핀, 푸로세미드, 칼슘, 덱사메타손, 혈장분리교환술을 처치받았다. 그러나, 비정상적인 혈소판 수와 간기능검사 이상은3주 동안 지속되었다. 추적 조사2 개월 후, 모든 증상은 후유증없이 회복되었다.

13. 의약품동등성시험 정보
가. 시험약 레볼팍정50밀리그램(엘트롬보팍올라민)[에스케이플라즈마(주)]과 대조약 레볼레이드정50밀리그램(엘트롬보팍올라민)[한국노바티스㈜]을2×2 교차시험으로 각1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 49명의 혈중Eltrombopag 농도를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt,Cmax)를 로그 변환하여 통계처리 하였을 때, 기하평균비율의90% 신뢰구간이80.00% ~ 125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-96hr} (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	레볼레이드정50밀리그램 (엘트롬보팍올라민) [한국노바티스㈜]	108.7±40.7	7.053±2.064	3.50 (1.50~6.00)	31.81±13.25
시험약	레볼팍정50밀리그램 (엘트롬보팍올라민) [에스케이플라즈마(주)]	116.2±35.7	7.563±1.764	3.50 (1.50~6.00)	30.72±8.52
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준: 80.00 ~ 125.00%)		103.19 ~ 115.99%	102.51 ~ 117.31%	-	-

(AUC_t,C_{max},$t_{1/2}$;평균값±표준편차, T_{max};중앙값(범위), n=49)

AUC_t :투약시간부터 최종혈중농도 정량시간t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} :최고혈중농도
T_{max} :최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$:말단 소실 반감기

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 레볼팍정25밀리그램(엘트롬보팍올라민)[에스케이플라즈마㈜]은 대조약 레볼팍정50밀리그램(엘트롬보팍올라민)[에스케이플라즈마㈜]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1～30℃)보관
제조일로부터 18개월

○ 제조원

전공정위탁제조(제조의뢰자), 에스케이플라즈마(주), 경상북도 안동시 풍산읍 산업단지길 157
전공정위탁제조(제조자), 에스케이케미칼(주), 충청북도 청주시 흥덕구 산단로 149

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 등록대상 원료의약품 아님

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 희귀의약품
2. 이 의약품은 등재의약품 '레볼레이드정50밀리그램(엘트롬보팍올라민)'에 관한 특허 제1475971호, 제1537200호 및 제1632851호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임
3. 위해성관리계획을 승인 받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것

4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 않을 경우 본 품목 허가를 취소할수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 의약품등의사전검토-안유에 관한 자료(접수번호 20250191639, 2025.11.04.)

- 레볼팍정75밀리그램(엘트롬보팍올라민)의 선형소실 약물동태 자료의 적절성 등

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2026-01-26		
보완요청일자	2026-04-27	2026-04-13	2026-04-13
보완접수일자	2026-05-19	2026-05-19	2026-05-19
최종처리일자	2026-06-30	2026-06-18	2026-06-22

[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 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호																																						
	1	2																		3				4						5			6		7	8	비고
		가								나								가		나																		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나				
3. 유효성분의 함량만의 증감(단일제→단일제)		×	×	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	○	×	×	○	×	○	○	주4
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	

주 4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성제제 등 제형의 특수성이 인정되는 제제 중 방출기전이 동일하지 않은 제제 제외) 중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사하고 제조방법이 동일한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료의약품의 분량이 유사하지 않거나 제조방법이 동일하지 않은 경우는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」별표 4 의약품 임상시험 관리기준에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있다. 다만, 기허가품목보다 고함량 제제인 경우는 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 유효성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한한다. (예 : 100㎎정제의 허가사항이 1회 2정 복용으로 되어 있어 복약 순응도를 높이기 위하여 200㎎정제 1회 1정 복용으로 허가받고자 하는 경우 등)

○ 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 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목(레볼팍정75mg)은 ‘엘트롬보팍올라민 정제’의 허가된 용법·용량 범위내(25~100mg) 단위제형당 주성분의 함량을 증가하여 개발하는 품목으로,
  - 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 유사하고, 치료용량 범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태가 입증되는 경우에 해당하여, ‘의약품의 품목허가가·신고·심사규정(식약처 고시)’ 제2조제8호 및 [별표1] 주4에 따라 자사 레볼팍정50mg을 대조로 수행한 비교용출시험자료로 생물학적동등성시험을 갈음하여 동등성을 입증함
- 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항은 공고 대조약인 ‘레볼레이드정’의 허가사항을 준용하여 신청함
- 신청품목은 위해성관리계획 대상품목으로 RMP 및 시판 후 조사계획 개요를 제출하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 레볼팍정75밀리그램(엘트롬보팍올라민)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : [339] 기타의 혈액 및 체액용약
- 약리작용 기전 : 트롬보포이에틴 수용체 작용제(Thrombopoietvin receptor agonist)

1.2. 기원 및 개발경위

- 레볼팍정75밀리그램 개발
  - 기 허가된 ‘엘트롬보팍올라민 정제’의 용법·용량 범위내(25mg~100mg)에서 단위제형당 주성분의 함량을 증가하여 개발

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기 허가된 ‘레볼레이드정’과 동일

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 간독성, 혈전색전증, 간 대상부전 위험성 있으며, 첨부문서 및 환자용 사용설명서에 안전성 정보 반영되어 있음

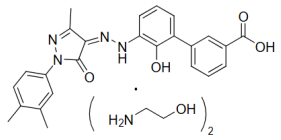
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 의약품등의사전검토-안유에 관한 자료(접수번호 20250191639, 2025.11.04.)
  - 레볼팍정75밀리그램(엘트롬보팍올라민)의 선형소실 약물동태 자료의 적절성 등

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
엘트롬보팍올라민	Eltrombopag Olamine	$C_{29}H_{36}N_6O_6$	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치는 신청품목과 원료약품 및 그분량, 제조규모가 동일함

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	Alu-Alu(PTP)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH	Alu-Alu(PTP)	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과 시간 경과에 따른 유의적인 변화없이 기준에 적합하므로 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 해당사항 없음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 의약품동등성시험(비교용출시험) 자료 제출

6.3. 생물약제학시험

- 의약품동등성시험(비교용출시험) : 적합

(제출수준)
- 원료약품 및 분량 : 생동입증제제(대조약)와 단위제형 총 중량 중 첨가제 함유율이 동일한 경우(착색제 제외)
- 제조방법 : 품질에 영향이 없는 변경(정제 크기 차이에 따른 불가피한 변경)
- 제조소 : 대조약과 동일

⇒ 의동기준 제7조제2항에 따라 비교용출자료로 생동 갈음 가능함

(제출자료) 비교용출시험결과보고서(의약품동등성시험 고시 조건)

(대조약) 에스케이플라즈마(주), 레볼팍정50밀리그램(엘트롬보팍올라민) [자사 생동입증 제제]

* 공고 대조약 : 레볼레이드정50밀리그램(엘트롬보팍올라민), 한국노바티스(주)

(시험약) 에스케이플라즈마(주), 레볼팍정75밀리그램(엘트롬보팍올라민)

(결과)

[redacted]

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 ‘엘트롬보팍올라민 정제’의 용법·용량 범위내(25mg~100mg)에서 단위제형당 주성분의 함량을 증가하여 개발하는 품목으로, 안전성·유효성 제출자료로서 공고대조약인 레볼레이드정50mg(한국노바티스)과 BE를 입증한 자사 50mg 제제(레볼팍정 50mg)를 대조로 [별표1] 주4를 적용하여 선형소실 약물동태 입증자료와 함량고저 비교용출시험자료를 제출하여 동등성을 입증함
- 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항은 공고 대조약인 ‘레볼레이드정’의 허가사항을 준용하여 신청함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(2008.11.20), 유럽(2010.3.11), 일본(10.12) 허가됨

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 레볼레이드정(한국노바티스), 엘팍정(한국팜비오)과 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	에스케이플라즈마(주)	**허가일**	2026-06-30
제품명	레볼팍정75밀리그램(엘트롬보팍올라민)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	(Ver 3.0, 2026.01.23.)
주성분 및 함량	(필름코팅정) 1정 중 엘트롬보팍올라민 95.70mg(엘트롬보팍으로서 75mg)		
효능·효과	1. 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 환자에서의 저혈소판증 치료. 이 약은 출혈의 위험이 증가하는 임상적 상태의 저혈소판증을 갖는 환자에서만 사용한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 사용하지 않는다. 2. 만성 C형 간염 환자에서 인터페론 기반 요법의 시작 및 유지를 위한 저혈소판증(투여 시작시 혈소판 수치가 75×109/L 미만) 치료. 이 약은 출혈의 위험이 증가하는 임상적 상태의 저혈소판증을 갖는 환자 또는 저혈소판증으로 인해 인터페론 기반 요법을 시작하지 못하거나 인터페론 기반 요법을 유지하는데 어려움이 있는 만성 C형 간염 환자에서만 사용한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 사용하지 않는다. 3. 면역억제요법과 병용하여, 2세 이상 소아 및 성인 중증 재생불량성 빈혈 환자의 1차 치료 또는 면역억제요법에 충분한 반응을 보이지 않은 중증 재생불량성 빈혈의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 간독성 - 혈전 색전증 - 간 대상 부전(만성 C형 간염과 연관된 혈소판 감소증)	- 일반적인 약물감시 활동 - 추가적인 약물감시 활동 ・사용성적조사	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 골수 레티큘린 형성 증가	- 일반적인 약물감시 활동	- 첨부문서(안)

- 혈액암 - 중증 재생 불량성 빈혈에서의 세포 유전학적 이상	- 추가적인 약물감시 활동 · 사용성적조사	- 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
- 간 장애 환자 - 소아 중증 재생 불량성 빈혈에서의 사용	- 일반적인 약물감시 활동 - 추가적인 약물감시 활동 · 사용성적조사	- 첨부문서(안)

* **첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**