안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2012년 4월 일

담당자	연구관	과 장

종류: 안전성유효성심사(품목허가)

① 회 사 명	비엘엔에이치(주)	② 문서번호	20110103228(11.09.05.)
③ 제 품 명	메토젝트주50mg/ml (메토트렉세이트)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 114
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1mL 중 주성분 메토트렉세이트(EP) 50mg		
⑥ 성 상	투명한 황갈색의 액이 주사침이 부착된 프리필드시린지에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	1. 중증의 활동성 류마티스성 관절염 2. 다른 약물로 효과가 없는 중증의 불응성 건선		
⑧ 신청용법·용량	성인 : (1) 중증의 활동성 류마티스성 관절염 초기투여용량으로 메토트렉세이트로서 7.5mg을 1주일에 1회 피하주사 또는 근육주사하는 것이 권장된다. 환자의 내약성 및 질병의 진행 정도에 따라 1주일에 2.5mg씩 점차적으로 증량해도 좋다. 총 투여용량이 1주일에 25mg을 초과하지 않도록 한다. 그러나 투여용량이 1주일에 20㎎을 초과하는 경우 골수 억제와 같은 이상반응이 유의하게 증가할 수 있다. 치료효과는 약 4-8주에 나타난다. 치료효과가 나타나면 최소 유효 유지용량까지 점차적으로 감량한다. (2) 다른 약물로 효과가 없는 중증의 불응성 건선 치료 1주일 전 1회 메토트렉세이트로서 5~10 mg의 시험용량을 경구투여 하여 특이체질의 이상반응 시험을 권장한다. 기존의 요법에 불응성인, 심하고 통제 불가능한 건선에 대한 투여는 일반적으로 1주 1회 10~25 ㎎을 경구 투여하나, 피하주사, 근육주사 또는 정맥주사하기도 한다. 주사로 투여할 경우 환자의 반응에 따라 용량을 조절한다. 환자에게는 건선에 대한 이 약의 치료와 관련된 모든 위험을 알려주어야 하고, 임상의사는 이 약 치료를 하기 전 간기능검사를 함으로써 간독성 발현에 주의를 기울여야 하며, 치료 동안 2~4개월 간격으로 간기능검사를 반복한다. 간기능시험 또는 간생검결과 이상이 있으면 처지를 중단해야 한다. 이 치료의 목적은 가장 긴 휴약기간과 함께 가능한 최소 용량으로 감량하는데 있다. 이 약의 사용이 권장 치료법인 재래국소치료로의 전환을 가능하게 할 수 있다. 신장 손상 환자에게는 용량을 감량해야 한다. 백혈구, 혈소판 수가 임상학적으로 현저하게 떨어지면, 이 약의 사용은 즉시 중지하여야 한다. 이 약은 특히 고용량 또는 장기간 사용에서 간독성이 있을 수 있고, 간위축		

<table>
<tr><td></td><td>증, 괴사, 간경화증, 지방변성, 문맥주위섬유증 등의 변화가 보고되었다. 이러한 변화는 위장관 독성 또는 혈액학적 독성이 사전 징후 없이도 일어날 수 있으므로 치료 전 간기능 검사와 치료 동안 지속적인 모니터링이 필수적이다.
(3) 신장애 환자
신장 기능 장애를 가진 환자에게는 신중히 투여해야 한다. 투여용량은 다음과 같이 감량한다.
<table><tr><td>크레아티닌 클리어런스(mL/min)</td><td>투여량</td></tr><tr><td>50 초과</td><td>100%</td></tr><tr><td>20-50</td><td>50%</td></tr><tr><td>20 미만</td><td>투여금지</td></tr></table>(4) 간장애 환자
특히 과거에 알콜로 인한 중증 간질환이 있거나 현재 명백한 간질환이 있는 환자의 경우 매우 신중히 투여한다. 빌리루빈수치가 5mg/L(85.5μmol/L)이상인 경우 투여를 금한다.
(5) 고령자 투여
고령자의 경우 엽산 저장 감소 및 간 및 신기능의 감소로 인해 투여용량 감소를 신중히 고려한다.
(6) 경구투여에서 주사제로 전환 시 : 경구투여에서 비경구용투여로 전환할 때 경구투여 후 메토트렉세이트의 생체이용률이 개인간에 다를 수 있으므로 투여용량의 감소를 고려해야 한다. 최근 치료지침에 따르면 엽산보충을 고려해야 한다.</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td>밀봉용기, 실온보관(1~30℃이하), 제조일로부터 24 개월
- 10mg/ml주: 실온보관(25℃이하)</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td>메토젝트주10mg/ml의 고함량 메토트렉세이트 프리필드 주사제</td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>DMARD(disease-mdifying anti-rheumatic drug)</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외 사용현황</td><td>○국내
- 메토젝트주10mg/ml, 비엘엔에이치(주), 06.06.23.

○외국
<methotrexate disodium>
- 독일 : Metex® 50mg/ml solution for injection pre-filled syringe(Medac)
- 영국 : Metoject® 50mg/ml solution for injection (Medac)
- 스위스 : Metoject® 50mg/ml solution for injection (Medac)</td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td>의약품등의 품목허가・신고・심사규정 제25조제2항제7호
함량증감, 새로운 용법용량</td></tr>
<tr><td>⑭ 검토결과</td><td>시정적합</td></tr>
<tr><td colspan="2">붙임 1. 시정사항
붙임 2. 안전성유효성검토요약서</td></tr>
</table>

<붙임 1> 시정사항

1. 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음.

- 다 음 -

1. 경고

이 약은 1주일에 1회씩 투여하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 주성분 및 다른 부형제에 과민증이 있는 환자
2) 간부전 환자 (빌리루빈수치가 5mg/L(85.5μmol/L)이상인 경우)
3) 알콜중독, 알콜성 간질환, 만성적 간질환 상태
4) 신부전환자(크레아티닌 클리어런스가 20mL/min 이하)
5) 골수형성부전, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 심한 빈혈과 같은 기존의 혈액질환 환자
6) 중증의 급성 또는 만성 감염자(예. 결핵, HIV 등)
7) 구강궤양 및 활동성 위장관 궤양 환자
8) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
9) 생백신 접종을 병행한 자
10) 흉수, 복수 등이 있는 환자(흉수, 복수 등의 장기간 저류 시 독성이 증강될 수 있음.)
11) 면역결핍증의 명백한 또는 실험실적 증거가 있는 상태
12) 아시트레틴을 투여중인 환자(「6.상호작용」항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여 할 것.

1) 신장애 환자
2) 간장애 환자
3) 설사 또는 궤양성 구내염이 나타나는 환자(장천공으로 인한 출혈성 장염과 사망을 초래할 수 있음.)
4) 위궤양 또는 궤양성 대장염이 있는 환자
5) 혈액학적 이상, 악성 또는 기존의 조혈 손상 환자
6) 골수기능 억제 환자
7) 수두환자(치명적인 전신장애가 나타날 수 있음.)
8) 감염증의 합병증이 있는 환자
9) 정신적 장애가 있는 환자
10) 고령자

4. 이상반응

1) 가장 일반적인 이상반응은 조혈계 억제 및 위장관계 장애이다.
2) 다음은 이상반응 발생 빈도순으로 정렬한 것이다.
매우 흔하게(1/10 이상), 흔하게(1/100 이상 1/10미만), 흔하지 않게(1/1,000이상 1/100미만),
드물게(1/10,000이상 1/,000미만), 매우 드물게(1/10,000미만), 빈도불명

(1) 위장관 장애
매우 흔하게 : 구내염, 소화불량, 오심, 식욕저하
흔하게 : 구궤양, 설사
흔하지 않게 : 인두염, 장염, 구토
드물게 : 위장관 궤양, 흡수장애
매우 드물게 : 토혈, 대출혈, 독성거대결장증

(2) 피부 장애

매우 흔하게 : 수포, 홍반, 소양
흔하게 : 광감작, 탈모, 류마티스성 소결절증가, 대상포진, 혈관염, 포진성 피부발진, 두드러기
드물게 : 색소침착증가, 여드름, 반상출혈
매우 드물게 : 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피괴사 (리엘증후군), 손톱색소변화 증가, 급성조갑주위염, 종기증, 모세혈관확장증

(3) 전신 및 투여부위 장애
매우 흔하게 : 피하주사 또는 근육주사 부위의 국소피부반응(작열감, 발적)
드물게: 알러지반응, 아나필락스쇼크 : 알러지성 혈관염, 발열, 결막염, 감염, 패혈증, 상처치유장애, 늑막삼출, 심막삼출, 급성 심막압박(탐폰 상비시 급성 심장 압박), 저감마글로블린빈혈증
매우 드물게 : 피하주사 또는 근유주사부위의 국소손상(무균의 종기형태, 지방조직 파괴)

(4) 대사 및 영양장애
흔하지 않게 : 당뇨병 유발

(5) 신경계 장애
흔하게 : 두통, 피로, 졸음
흔하지 않게 : 현기증, 혼미, 우울, 인지기능 이상
매우 드물게 : 시각이상, 통증, 근무력증 또는 사지 말초 감각이상, 미각변화 (금속맛), 발작, 수막증, 마비

(6) 시각장애
드물게 : 시력장애
매우 드물게 : 망막병증

(7) 간담도계 장애
매우 흔하게 : 트랜스아미나아제 증가
흔하지 않게 : 간경변, 간위축, 간섬유화, 지방성 퇴행 , 혈중 알부민 감소
드물게 : 급성 간염
매우 드물게 : 간부전

(8) 심장 장애
드물게: 심장막염, 심낭삼출, 심막압전, 저혈압, 혈전색전증

(9) 혈관계 장애
드물게: 저혈압, 혈전색전등

(10) 호흡기계 장애
흔하게 : 간질성 폐포염/폐렴, 잠재적 여러 폐손상을 나타내는 징후 : 건조, 가래 없는 기침, 짧은 호흡, 발열
드물게 : 폐섬유증, 페포자충폐폄, 호흡곤란, 기관지 천식, 흉막삼출

(11) 혈액 및 림프계 장애
흔하게 : 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증
흔하지 않게 : 범혈구감소증
매우 드물게 : 무과립구증, 중증 골수기능 저하

(12) 신장, 비뇨기계 장애
흔하지 않게 : 방광 및 질의 염증과 궤양, 신장애, 배뇨장애
드물게 : 신부전, 핍뇨, 무뇨, 전해질장애

(13) 생식기계 및 유방장애
흔하지 않게: 질염, 질궤양
매우 드물게 : 성욕감퇴, 발기부전, 정자감소증, 난자형성 결핍, 정자형성 결핍, 불임증, 월경장애, 질분비물

(14) 근골격 및 연결조직 장애
흔하지 않게 : 관절통, 근육통, 골다공증

(15) 종양

매우 드물게 : 메토트렉세이트 치료 중단 환자 중 림프종에 대해 몇 건의 개별보고가 있었다. 최근 연구에 의하면 메토트렉세이트 치료가 림프종 발생을 증가시킨다는 보고는 없었다.

3) 중증 부작용의 정도와 발현은 투여용량 및 투여빈도에 의존적이었다. 그러나 중증 이상반응은 저용량에서도 발생할 수 있으므로 환자를 짧은 간격으로 규칙적 관찰하는 것이 필요하다.
4) 메토트렉세이트를 근육주사 시, 주사 부위에 국소 부작용(따끔거림)이나 손상(무균의 종기형태, 지방조직이 파괴된 형태)이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 환자에게 치료는 매일이 아닌 일주일에 한번임을 명확하게 공지해야 한다.
2) 치료중인 환자는 가능성 있는 독성 작용이나 부작용 징후가 감지 및 발현 되면 최소한 치료를 지연하는 등 적절한 관리를 받아야 한다. 따라서 메토트렉세이트는 반드시 대사길항제 치료시술을 포함하는 전문지식 및 경험 있는 의사가 투여하거나 관리해야 한다. 다양한 부작용 가능성 및 치명적인 독성반응 때문에 의사는 반드시 환자에게 관련된 위험성과 권장되는 안전성 측정에 관한 충분한 정보를 주어야만 한다.
3) 1주 당 20mg 초과용량은 독성(특히 골수저해) 이 유의하게 증가하는 것과 관련있다.
4) 권장검사 및 안전성 측정법 :
   (1) 치료 전 또는 휴지기 후 메토트렉세이트 재치료하기 전에 실시하는 검사 : 다른 혈구수 및 혈소판수를 포함하는 전혈구수, 간효소, 빌리루빈, 혈청 알부민, 흉부 엑스레이와 신장기능 검사. 임상적 징후가 있을시, 결핵과 간염은 제외한다.
   (2) 치료중에 실시하는 검사(초기 6개월간 최소 한달에 한번 그리고 이후 매 3개월에 한번) : 용량이 증가될 때, 모니터링 회수 증가를 고려해야한다.
      ① 구강 및 인후의 점막변화 검사
      ② 다른 혈구수 및 혈소판수를 포함하는 전혈구수(CBC: Complete blood count). 메토트렉세이트에 의해 야기되는 조혈억제는 갑자기 그리고 외형상 안전한 용량에서 발생할 수도 있다. 백혈구수치나 혈소판수치의 현저한 저하가 나타나는 즉시 의약품 사용 중지하고 적절한 보조요법을 실시한다. 환자는 감염으로 의심되는 모든 징후 및 증상을 보고하도록 한다. 혈액독성이 있는 의약품(예: 레플루노마이드)을 동시에 복용하는 환자는 혈구수 및 혈소판수를 면밀히 모니터해야한다.
      ③ 간기능 검사 : 간독성이 나타날 수 있으므로 특별한 주의를 가져야한다. 치료중에 간기능 검사나 간생검에서 어떠한 이상이 나타나거나 진행되면 치료는 실시하지 말거나 중단해야 한다. 이러한 이상증상은 치료중단 후 2주 이내에 정상으로 회복된다. 류마티스학적 적용에서 간독성을 모니터하기 위하여 간생검을 활용한 증거는 없다. 건선환자에 있어서 치료중 간생검의 필요성은 최근 과학적 지식따라 평가해야 한다. 평가에 있어서 예전에 과량의 알콜 섭취, 지속적인 간효소 증가, 간 질환력, 유전적 간질환의 가족력, 당뇨, 비만과 간독성 약물이나 화학물에 심각하게 노출된 적이 있는 위험인자를 가진 환자와 위험인자가 없는 환자사이에는 큰 차이가 있다.
      ④ 혈청에서 간관련 효소의 검사 : 정상범위 상한값의 2~3배 트랜스아미나아제가 일시적으로 상승하는 환자는 13~20% 빈도로 보고된바 있다. 간관련 효소가 증가되는 경우, 약물을 감소하거나 치료 중단을 신중히 고려해야 한다. 잠재적인 간독성으로 인해, 반드시 필요한 경우가 아니라면 메토트렉세이트 치료중 간독성약물의 복용을 금하고 알콜 섭취는 피하거나 아주 줄여야 한다. 다른 간독성약물(예: 레플루노마이드)을 병용하는 환자의 경우 간효소를 면밀히 모니터링 해야 한다. 혈액독성 의약품(예: 레플루노마이드)을 병용투여하는 경우도 면밀히 모니터링 해야 한다.
      ⑤ 신장기능은 신기능 검사 및 소변 검사를 통해 모니터해야 한다. 메토트렉세이트는 주로 신장경로로 배설되므로 증가된 혈청농도는 신부전의 경우 중증이상 반응을 유발할 수 있다. 신기능이 떨어졌을 때(예:고령자), 좀 더 자주 모니터링을 해야 한다, 특히 메토트렉세이트 배설에 영향을 주는 약물을 병용 투여하는 경우, 신장손상(NSAIDs)을 유발하거나 조혈작용 장애를

잠재적으로 유발할 수 있다. 탈수증 또한 메토트렉세이트의 독성을 증대시킨다.

⑥ 호흡기계의 평가 : 폐기능 장애 증상에 유의하고 만약 필요하다면 폐기능 검사를 실시한다. 폐질환은 신속히 진단해야하고 메토트렉세이트 투약을 중지 해야한다. 메토트렉세이트 치료 중 폐의 징후(특히 건조, 건기침) 또는 비특이성 간질성 폐렴은 잠재적으로 위험한 손상이 나타날 수 있어 치료 중지를 해야 하고 신중히 조사해야 한다. 임상적으로는 다양하지만, 메토트렉세이트-유도성 폐질환을 앓는 전형적인 환자는 열, 기침, 호흡곤란, 저산소증과 흉부 엑스레이상 침윤병소가 나타난다. 감염은 제외시킬 필요가 있다. 이러한 손상은 모든 용량에서 나타날 수 있다.

⑦ 면역계에 영향을 주는 메토트렉세이트는 예방접종 결과의 반응에 이상을 초래할 수 있고 면역검사 결과에 영향을 줄 수 있다. 불활성, 만성감염(대상포진, 결핵, B형 및 C형 간염)이 있을시 급작스런 활성화로 특별한 주의가 필요하다. 생백신을 사용한 예방접종과 병용해서 투여해서는 안된다.

5) 메토젝트 투여전에 임신이 아님을 확인해야한다. 메토트렉세이트는 인간의 배아독성, 유산 및 최기형성를 유발한다. 메토트렉세이트 투여기간동안 정자형성 및 난자형성에 영향을 주어 생식력 저하가 나타날 수 있다. 이러한 영향은 치료를 중단하면 회복된다. 치료기간 및 치료 후 최소 6개월 동안 남녀 모두에 효과적인 피임을 해야 한다. 생식력에 영향을 주는 위험성을 가임기 환자와 상담해야하고 배우자에게 충분히 권고하도록 한다. 따라서 생식가능한 연령의 환자에게 투여하는 경우에는 성선에 대한 영향을 고려한다.
6) 감염증, 출혈경향 등의 발현 또는 악화에 주의해야 한다.
7) 저용량에서도 조혈소(Haemopoietin)억제가 갑자기 나타날 수 있다.

6. 상호작용

1) 알콜, 간독성, 혈액독성 약물 : 정기적인 알콜섭취와 다른 간독성유발 약물의 동시 복용할 때 메토트렉세이트는 간독성작용을 증가 시킨다. 다른 간독성 유발약물(예:레플루노마이드)을 병용하여 복용하는 환자는 특별 관리와 함께 모니터링을 해야 한다. 혈액독성유발약물(예:레플루노마이드)을 동시 투여하는 환자도 동일하다. 레플루노마이드와 메토트렉세이트를 동시에 투여할 경우 범혈구감소증 및 간독성은 동반 증가한다.
2) 경구용 항생제 : 테트라싸이클린, 클로람페니콜 같은 경구용 항생제와 비흡수성 광범위 항생제는 장내세균총 저해 또는 박테리아대사를 억제함으로서 장간순환을 방해할 수 있다.
3) 항생제 : 페니실린류, 글리코펩타이드류, 설폰아마이드류, 시프로플록사신과 세팔로틴 같은 항생제는 메토트렉세이트 신장 클리어런스를 감소시켜서 혈액 및 위장관 독성을 유발할 수 있는 메토트렉세이트의 혈청 농도를 증가시킬 수 있다.
4) 혈장단백결합율이 높은 약물 : 메토트렉세이트는 혈장단백결합율이 높은 약물과 병용투여시 이상반응이 증가할 수 있다. (예: 살리실레이트, 당뇨병약, 이뇨제, 설폰아미드계, 디페닐히단토인, 테트라사이클린, 클로람페니콜, p-아미노벤조산 등)
5) 프로베네시드, 약산, 파이라졸과 비스테로이드성 항염증제 : 약산 같은 루프이뇨제, 프로베네시드와 파이라졸류(페닐뷰타존)은 메토트렉세이트 배설을 감소시키고 높은 혈청농도로 혈액독성이 더 크게 나타날 수 있다. 저용량의 메토트렉세이트와 비스테로이드성 항염증약 또는 살리실산과 병용투여시 독성은 증가될 수 있다.
6) 골수에 이상반응을 나타내는 약물 : 골수에 이상반응을 나타내는 약물로 약물치료(예 : 설폰아마이드, 트리메토프린-설파메토사졸, 클로람페니콜, 피리메타민)를 할 경우 심각한 조혈 장애가 나타날 수 있으므로 주의를 기울여야 한다.
7) 엽산결핍을 초래하는 약물 : 엽산결핍을 초래하는 약물(예 : 설폰아마이드, 트리메토프린-설파메토사졸)과 병용투여시 메토트렉세이트 독성은 증가된다. 엽산결핍증이 발생하는 경우 특별한 관리가 필요하다.
8) 엽산 또는 폴린산 포함하는 약물 : 엽산, 폴린산 또는 그 유도체들을 포함한 비타민제제 등의 약물은 메토트렉세이트 효과를 감소시킬 수 있다.

9) 다른 항류마티스 약물 : 일반적으로 메토젝트와 다른 항류마티스 약물(예: 금화합물, 페니실라민, 하이드록시클로로퀴닌, 설파살라진, 아자티오프린, 사이클로스포린)과 병용투여해도 일반적으로 메토트렉세이트 독성작용의 증가는 예측되지 않는다.
10) 설파살라진 : 메토트렉세이트와 설파살라진의 병용은 메토트렉세이트의 효력을 증가시키고 그 결과 설파살라진을 통한 엽산의 합성을 저해하는 이상반응을 야기하지만, 그러한 이상반응은 여러 연구 중 드물게 개별적으로 보고 되었다.
11) 메르캅토퓨린 : 메토트렉세이트는 메르캅토퓨린의 혈중농도를 증가시키므로 병용투여시 용량조절이 필요할 수 있다.
12) 프로톤 펌프 저해제 : 오메프라졸이나 판토프라졸같은 프로톤 펌프 저해제와 병용투여는 약물의 상호작용은 나타낼 수 있다: 오메프라졸과 메토트렉세이트의 병용투여는 메토트렉세이트 신장배설을 지연시킨다. 판토프라졸과 병용투여시, 근육통과 진전과 함께 대사체 7-하이드록시메토트렉세이트의 신배설을 저해한다는 단 1건의 보고가 있었다.
13) 테오필린 : 메토트렉세이트는 테오필린 클리어런스를 감소시킬 수있으므로 병용투여시 테오필린 수치를 모니터링해야한다.
14) 카페인 또는 테오필린 함유 음료 : 과량의 카페인 또는 테오필린함유 음료(커피, 카페인 함유 음료, 홍차) 복용은 메토트렉세이트 치료기간 동안 금지해야한다.
15) 이 약과 acitretin 대사체(etretinate)의 병용이 간염의 위험을 증가시킨다고 보고되었으므로 이 약과 acitretin을 병용투여하지 않는다.

7. 임부, 가임여성(남성)에 대한 투여
1) 최기형이 의심되는 증례보고가 있고, 동물실험에서 최기형 작용이 보고되어 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 투여해서는 안된다.
2) 동물시험에서, 메토트렉세이트는 처음 3개월간 생식독성이 나타났다. 메토트렉세이트는 인간에서 최기형성을 나타내며 선천적 기형 및 태아사망을 야기한다고 보고되었다.
3) 제한된 수의 임산부(42명)에 노출되었을 때 기형(두개골, 심혈관, 사지) 발생율이(1:14)이 증가했다. 착상전 메토트렉세이트 투여를 중단하면 정상임신이 유지된다고 보고되었다.
4) 여성 환자들은 메토트렉세이트 치료기간 동안 임신하지 않도록 한다. 치료기간중 임신한 여성의 경우 메토트렉세이트 치료와 관련하여 태아의 부작용 위험성에 관한 의학자문을 구해야한다. 무엇보다도, 가임 성인 환자(남,여)는 메토젝트 치료기간 및 치료 후 최소 6개월간은 효과적인 피임을 해야만 한다.

8. 수유부에 대한 투여
유아에 영향을 줄 수 있는 농도의 메토트렉세이트가 유즙으로 분비되므로 투여 전 또는 투여 중에는 수유를 중단한다.

9. 소아에 대한 투여
소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

10. 운동 및 기계조작의 영향
치료기간 중 피로 및 현기증과 같은 중추신경증이 나타날 수 있다. 메토젝트는 운전 및 기계조작에 미약 내지 중등도의 영향을 미친다.

11. 임상검사치에의 영향
1) 면역계에 영향을 주는 메토트렉세이트는 예방접종 결과의 반응에 이상을 초래할 수 있고 면역검사 결과에 영향을 줄 수 있다. 불활성, 만성감염(대상포진, 결핵, B형 및 C형 간염)이 있을시 급작스런 활성화로 특별한 주의가 필요하다. 생백신을 사용한 예방접종과 병용해서 투여해서는 안된다.
2) 설파메톡사졸·트리메토프림 복합제를 병용 투여할 경우 디히드로엽산환원효소(dihydrofolate

reductase, DHFR)를 이용한 메토트렉세이트 농도 측정시 높은 수치를 나타낼 수 있으므로 주의해야 한다.

12. 과량투여시의 처치
1) 메토트렉세이트 독성은 주로 조혈계에 영향을 준다.
2) 과량복용의 치료법
칼슘 폴리네이트(Calcium folinate)는 메토트렉세이트의 독성부작용을 중화시키는 특수한 해독제이다. 우발적으로 과량 복용한 경우, 메토트렉세이트의 용량과 동량 또는 그이상의 칼슘 폴리네이트를 1시간이내에 정맥 또는 근육주사 하고 메토트렉세이트 혈청치가 107mol/l이하가 될 때까지 지속적으로 투약해야 한다. 과다한 용량을 투여할 경우, 메토트렉세이트나 그 대사물이 신세뇨관에 침작되는 것을 사전예방하기위해 수화 및 뇨의 알칼리화가 필요하다. 혈액투석이나 복강투석은 메토트렉세이트 배설을 개선시키지 않는다고 보고되었다. 메토트렉세이트의 효과적인 배설(클리어런스)은 고유량 투석기을 활용한 급성, 간헐성 혈액투석이라고 보고되었다.

13. 적용상의 주의
1) 취급 및 처리방법은 기타의 세포독성물(항암제) 조제에 적합하도록 한다.
2) 임신한 의료인은 메토젝트를 투여하거나 조작하면 안된다.
3) 메토트렉세이트는 피부나 점막에 접촉해서는 안된다. 오염이 되었을 경우, 오염부위는 충분한 양의 물로 즉시 헹구어준다.
4) 일회용으로만 사용한다. 사용하지 않은 액은 버린다.
5) 다른 비경구용 약품과의 배합금기는 연구된 바 없다. 이 약을 다른 의약품이나 용매와 혼합하지 않는다.

14. 저장상의 주의사항
1) 어린이 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 25℃이상에서 보관하지 말 것. 차광을 위해 외포장내에 용기를 보관한다.
3) 포장에 적힌 유효기간이 지나면 사용해서는 안된다.
끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약

<제출자료의 범위; [별표1] Ⅱ.자료제출의약품 3.유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(복합제→함량증감복합제), 5. 새로운 용법용량>

자료번호	기원	물리화학적 성질	안정성			독성								약리			임상		외국현황	국내현황
			장기	가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성			효력	일반약리	ADME	임상	가교		
											국소	의존성	항원성							
3	○	○	○	○	×	△	×	×	×	×	△	×	×	○	×	※	○	×	○	○
5	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○
제출여부[1]	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

* 동규정 제28조 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호 자료 면제해당 - 독일(개발국), 영국, 스위스 등 허가

<제출자료>

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 기준 및 시험방법
3. 안정성시험에 관한 자료
   - 가속시험, 중간조건, 장기보존시험 제출
   - 시험결과 : 가속시험중 기준 초과 발생
4. 독성에 관한 자료
5. 약리작용에 관한 자료

→ 허가심사규정 제28조 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호 자료 면제해당

6. 임상시험성적에 관한 자료 : 제출
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
   - 독일 : Metex® 50mg/ml solution for injection pre-filled syringe(Medac)
   - 영국 : Metoject® 50mg/ml solution for injection (Medac)
   - 스위스 : Metoject® 50mg/ml solution for injection (Medac)
8. 국내 유사품목과의 비교검토

1) 신청회사에서 제출한 자료 목록을 ○, ×로 기재한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 환자의 순응도 개선 목적으로 메토젝트주10mg/ml의 고함량제제를 개발함.
  (첨가제 및 1회 주사량이 감소하여 주사시 통증 등의 이상반응 감소)

2. 기준 및 시험방법

3. 안정성에 관한 자료

- 제출자료 : 장기보존, 중간조건, 가속시험
- 시험결과 : 가속시험 중 기준초과 발생 및 장기보존, 중간조건 시험 모든 시험항목 기준내 적합

4. 독성에 관한 자료

→ 동규정 제28조 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호 자료 면제해당 - 독일(개발국), 영국, 스위스 등 허가

5. 약리에 관한 자료

→ 동규정 제28조 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호 자료 면제해당 - 독일(개발국), 영국, 스위스 등 허가

6. 임상시험성적에 관한 자료 : 독일 허가당시제출자료 증명서 제출

- (MC-MTX.9/PH) 건강한 성인 남성 대상 methotrexate 50mg/mL와 대조약 10mg/ml에 대한 피하 또는 근육주사시 생물학적동등성시험. 공개, 단회투여, 무작위배정, 교차시험

시험번호	디자인	선정기준	투여기간	피험자수(N)	용법용량	결과
MC-MTX.9/PH	공개, 단회투여, 무작위배정, 교차	건강한 성인 남성 18~45세	단회	총○명	* **시험약**(50mg/ml): 단회, SC, IM * **대조약** (10mg/ml): 단회, SC, IM - 국내허가품목과 동일함 확인 (독일허가품목명공증)	- 결과 . **메토트렉세이트:** SC/IM 투여시 AUC에서 생물학적동등성 입증, Cmax는 대조약 대비 시험약이 더 높았음 . **메토트렉세이트 대사체 :** SC/IM 투여시 AUC, Cmax 모두 생물학적동등성 입증 ○ 안전성 - 이상반응 - 시험약 SC: 두통, 위장관염, 설사 대조약SC: 구역 시험약 IM: 두통, 구역, 대조약 IM: 두통 - 주사부위 독성: 주사직후 경증 통증, 경증 발적

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

- 독일 : Metex® 50mg/ml solution for injection pre-filled syringe(Medac)
- 영국 : Metoject® 50mg/ml solution for injection (Medac)
- 스위스 : Metoject® 50mg/ml solution for injection (Medac)

8. 국내 유사품목과의 비교검토