의약품 품목허가 보고서

접수일자		2019.5.22	접수번호	20190085878
신청구분		'의약품의 품목허가·신고·심고 규정'(식약처 고시) 제2조제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		(주)에이스파마		
제 품 명		메그발주50밀리그램(멜팔란염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		멜팔란염산염 [DMF 신고번호 : 20191107-210-J-469]		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		주성분 바이알 (멜팔란염산염 56.0 mg (멜팔란으로서 50 mg)), 첨부용제 바이알 (10 mL)		
신청 사항	효능효과	1. 다발성골수종 2. 난소선암 3. 진행성유방암 4. 진성적혈구증가증		
	용법용량	○ 성인 보통 멜팔란으로서 체중 kg 당 0.4 mg(16 mg/㎡)을 15~20 분에 걸쳐 정맥주사한다. 2주 간격으로 4 회 투여한 후 독성으로부터 적절히 회복되면 4주 간격으로 투여한다. 치료효과는 수개월에 거쳐 천천히 나타날 수 있으므로 반복투여할 필요가 있다. 이 약의 장기투여 시 혈구수 측정 결과에 따른 용량조절이 요구된다. ○ 신장애 환자(BUN>30 mg/dL) 1/2 용량으로 감량투여한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2020.01.23		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		

<table>
<tr><td></td><td>허가조건</td><td colspan="5">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="6">국외 허가현황</td><td></td><td colspan="2">미국 주사제</td><td>영국 주사제</td><td>일본 주사제</td></tr>
<tr><td>상표명</td><td>ALKERAN</td><td>EVOMELA</td><td>Melphalan 50 mg</td><td>アルケラン
靜注用50mg</td></tr>
<tr><td>주성분명</td><td>멜팔란염산염</td><td>멜팔란염산염</td><td>멜팔란</td><td>멜팔란</td></tr>
<tr><td>허가일</td><td>1992-11-18</td><td>2016-03-10</td><td>2004-01-18</td><td>2001.6</td></tr>
<tr><td>업체명</td><td>APOTEX INC</td><td>SPECTRUM PHARMS</td><td>Aspen</td><td>Aspen</td></tr>
<tr><td>비고</td><td>PRIORITY; Orphan(현재 판매중단)</td><td>STANDARD; Orphan</td><td>전문의약품</td><td>전문의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td colspan="2">융복합혁신제품지원단 허가총괄팀</td><td>허가담당자</td><td>박인혜, 도희정, 오정원</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td colspan="2">종양약품과, 소화계약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 전설희, 정명아, 박창원
(기시) 서지희, 김정현, 김영림</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td colspan="2">의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>이영재, 한혜진, 최희정, 이수정</td></tr>
</table>

* 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

다발성골수종

○ 용법·용량

○ 성인 보통 멜팔란으로서 체중 kg 당 0.4 mg(16 mg/㎡)을 15~20 분에 걸쳐 정맥주사한다. 2주 간격으로 4 회 투여한 후 독성으로부터 적절히 회복되면 4주 간격으로 투여한다. 치료효과는 수개월에 거쳐 천천히 나타날 수 있으므로 반복투여할 필요가 있다. 이 약의 장기투여 시 혈구수 측정 결과에 따른 용량조절이 요구된다. ○ 신장애 환자(BUN>30 mg/dL) 1/2 용량으로 감량투여한다

○ 사용상의 주의사항

1. 경고 1) 이 약은 활성 세포독성제이므로 이러한 제제의 투여경험이 있는 의사의 지시하에서만 사용되어야 한다. 2) 이 약은 강력한 골수억제제이므로 과도한 골수억제의 가능성 및 비가역적인 골수무형성의 위험성을 피하기 위해 혈구수를 주의 깊게 모니터링해야 한다. 3) 이 약의 투여중지 후 지속적인 혈구수 감소가 있을 수 있으므로 백혈구 또는 혈소판수가 비정상적으로 크게 감소하는 최초 징후가 나타나는 경우 일시적으로 투여를 중지해야 한다. **2. 다음 환자에는 투여하지 말 것** 1) 이 약에 대해 내성을 나타냈던 질환이 있는 환자 2) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염증 환자

2) 신장애 및 요독증 환자 : 신청소율의 감소로 이 약의 독성이 증가될 수 있으므로 관찰을 충분히 하여 적절히 감량한다. 중등증 및 중증 신부전 환자에서는 초기 투여용량을 감량한다. 요독성 골수억제를 동반한 신장애 환자의 경우에도 이 약의 청소율이 감소될 수 있으므로 감량이 필요하며 면밀한 관찰이 요구된다.

3) 최근에 방사선요법이나 화학요법을 실시한 환자 : 이러한 환자들은 골수독성이 증가되어 있으므로 신중히 투여해야 한다.

4. 이상반응

이 약에 의한 이상반응의 발현빈도를 뒷받침할 수 있는 비교적 최근의 임상 자료는 없으나, 다음의 용어를 사용하여 발현빈도를 구분하였다. ; 매우 자주(≥10%), 자주(≥1%, <10%), 때때로(≥0.1%, <1%), 드물게(≥0.01%, <0.1%), 매우 드물게(<0.01%)

1) 혈액계 매우 자주 백혈구감소증, 혈소판감소증, 빈혈 등을 유발하는 골수억제, 드물게 용혈성빈혈이 나타나는 경우가 있으므로, 이러한 경우에는 혈구수가 회복되면 재투여한다. 백혈구수와 혈소판수는 보통 치료 2~3주 후에 최저치로 되었다가 4~5주 이내에 회복된다. 비가역적인 골수부전도 보고되었다.

2) 소화기계식욕부진, 매우 자주 구역, 구토, 설사, 구내염(고용량), 드물게 위장염, 구내염(상용량) 등이 나타나는 경우가 있으므로 증상에 따라 감량 또는 휴약한다.조혈모세포 이식과 관련하여 이 약을 고용량으로 정맥투여 시 설사, 구토 및 구내염의 발생이 이 약의 용량을 제한하는 독성으로 나타났다. 시클로포스파미드 전처치는 이 약의 고용량 투여로 인한 위장관 손상 정도를 감소시키는 것으로 나타났다.

3) 간 및 담도계간기능검사 이상(트랜스아미나제 상승)에서부터 간염, 황달과 같은 임상증상을 나타내는 간장애가 발생할 수 있으며, 드물게 고용량 정맥투여 시 정맥폐쇄병 등 간독성이 보고되었으므로 증상에 따라 감량 또는 휴약한다.

4) 피부피부과민반응, 주사부위의 궤양, 조직이식을 필요로 하는 피부괴사, 혈관염, 매우 자주 탈모(고용량), 자주 탈모(상용량), 때때로 가려움, 드물게 반구진성발진 등이 나타나는 경우가 있으므로 증상에 따라 감량 또는 휴약한다.매우 자주 자각적이고 일시적인 주사부위의 온감 및/또는 저림이 나타날 수 있다.

5) 근골격계 및 결합조직매우 자주 근위축증, 근섬유증, 근육통, 혈중 크레아틴포스포키나아제 상승, 자주 구획증후군이 나타날 수 있다. 근괴사증, 횡문근융해증이 나타날 수 있으나

빈도는 알려져 있지 않다.

6) 호흡기계드물게 간질성폐렴, 폐섬유증(치명적인 사례 포함)이 나타나는 경우가 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.

7) 면역계이 약의 초회 또는 그 다음 정맥투여 후 때때로 두드러기, 부종, 피부발진 및 아나필락시 쇽 등의 알레르기 반응이 보고되었으며, 이러한 증상들과 관련되어 드물게 심정지가 보고되었다. 이러한 과민반응이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.드물게 빈맥, 기관지경련, 호흡곤란, 저혈압 등이 나타날 수 있다.대개 반복투여 환자에서 아나필락시성 과민반응이 보고되었는데 이러한 경우에는 투여를 즉시 중지하고, 의사의 지시하에 증상에 따라 혈량증량제, 혈압상승제, 코르티코스테로이드, 항히스타민제 등을 투여한다.때때로 감염유발이 나타날 수 있으므로 증상에 따라 감량 또는 휴약한다.

8) 신장신장애가 있는 골수종 환자에게 투여 시 치료 초기단계에서 일시적인 혈중 요소의 유의적인 상승이 자주 관찰되었다.

9) 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석·평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 감염 : 폐렴

5. 일반적 주의

1) 골수억제가 나타나므로 투여 시 혈소판, 헤모글로빈, 백혈구수 등의 혈액검사를 충분히 한다. 또한 혈액검사를 바탕으로 용량을 조절하며, 특히 백혈구수가 3,000/㎣ 이하 또는 혈소판수가 100,000/㎣ 이하로 감소된 경우에는 골수기능이 회복될 때까지 감량 또는 휴약한다.

2) 이 약의 사용을 고려하는 경우 치료상의 유익성과 백혈병 유발의 위험성을 우선 비교 평가해야 한다.다른 알킬화제와 마찬가지로 이 약은 사람에서 백혈병을 유발하는 것으로 보고되었다. 아밀로이드, 악성 멜라닌세포종, 악성흑색종, 다발성골수종, 마크로글로불린혈증, 냉응집소증후군 및 난소암의 치료에 이 약의 장기투여 후 골수형성이상증후군(MDS), 급성백혈병의 발생이 보고되었다.또한 이 약을 포함한 알킬화제를 투여 받은 암환자에서 급성비림프성백혈병, 골수증식증후군, 암 등의 2차성 악성종양이 보고되었다.이 약을 포함한 알킬화제를 투여 받은 난소암 환자와 알킬화제를 투여 받지 않은 난소암 환자를 비교하였을 때, 알킬화제를 투여한 환자에서 급성백혈병의 발현율이 유의하게 증가하였다.

3) 이 약으로 치료받은 환자에서 염색분체 또는 염색체 손상이 관찰되었다. 랫트에 이 약 6 ㎎/㎡과 60 ㎎/㎡을 근육주사했을 때 골수 세포에 있는 염색분체와 염색체에서 구조 이상

이 발견되었다.

4) 고용량을 투여받는 환자에 있어서는 예방적으로 항감염제 또는 혈액제제를 투여하는 경우 그리고 수분공급 또는 이뇨제를 사용하여 다량의 신배설을 유지하는 경우 주의를 기울여야 한다.

5) 고용량투여 전에 환자가 적절한 상태인지, 기관들의 기능이 정상인지를 확인해야 한다.

6) 이 약은 폐경전 여성의 난소기능을 억제하며 상당수의 환자에서 무월경을 초래한다.

7) 동물실험 결과 이 약이 정자형성에 부정적인 영향을 미칠 수 있다는 근거가 있으므로, 남성 환자들에서 이 약이 일시적인 또는 영구적인 불임을 유발할 수 있다. 가역적 또는 비가역적인 고환억제가 보고되었다.

6. 상호작용

1) 날리딕스산과 이 약 고용량의 정맥투여로 소아에서 출혈성 소장결장염으로 인한 사망례가 보고되었으므로 이 약을 날리딕스산과 동시 투여하는 것은 피해야 한다.

2) 이 약 고용량과 사이클로스포린의 병용은 신기능장애를 일으키며 매우 위험할 수 있다. 이 약 고용량을 정맥투여하고, 이식대숙주병(graft-versus-host disease)의 예방을 위해 사이클로스포린을 연속하여 투여한 조혈모세포이식 환자들에서 신장애가 나타났다.

3) 면역손상 환자에게 생백신 예방접종은 감염을 일으킬 가능성이 있으므로 권장되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 이 약의 기형유발 가능성은 아직 연구되지 않았지만, 이 약의 변이원성 및 알려진 기형유발 화합물과의 구조적 유사성 측면에서 볼 때 이 약으로 치료받은 환자의 자손들에서 선천성 결함이 유발될 가능성이 있다. 다른 알킬화제(시클로포스파미드)로 기형유발을 의심케 하는 증례가 보고되고 있으며, 이 약을 랫트에 경구투여(6~18 mg/㎡/day, 10일간 투여) 및 복강내투여(18 mg/㎡, 1회 투여)시 태자치사 및 기형유발이 보고되었다. 뇌의 변형(발육부전, 기형, 수막탈출증, 뇌탈출증) 및 눈의 변형(무안구증, 소안구증), 하악골과 꼬리축소, 간낭종 등의 기형도 보고되었다.

2) 임신기간 내내, 특히 초기 3개월 동안에는 이 약의 투여를 피하는 것을 원칙으로 하고, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 태아 및 임부에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

3) 다른 세포독성 화학요법제와 마찬가지로 본인이나 배우자가 이 약을 복용 중인 경우 적절한 피임상의 예방조치가 이루어져야 한다.

4) 이 약이 모유로 분비되는지는 밝혀지지 않았으나 수유부에게 투여할 경우에는 수유를 중지시킨다.

8. 소아에 대한 투여 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여 임상 사용례에서 젊은 환자와 노인 환자 간에 뚜렷한 유효성 차이는 없었다. 일반적으로 고령자는 간장, 신장 또는 심장기능저하 및 동반질환 또는 병용약물을 고려하여 용량선택을 신중히 하고, 보통은 용량범위의 하한에서부터 투여를 시작한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 증상급성 과량정맥투여시 즉각적인 반응으로 구역, 구토가 나타날 수 있다. 뒤이어 위장관 점막손상이 나타날 수 있고, 과량투여 후 설사, 때때로 출혈이 보고되었다. 이 약의 주요 독성은 백혈구감소증, 혈소판감소증 및 빈혈을 초래하는 골수억제이다.290 mg/㎡까지 과량투여시 중증 구역, 구토, 의식손실, 경련, 근마비, 콜린유사작용 등이 나타났으며, 100 mg/㎡ 초과의 고용량투여시 점막염, 구내염, 대장염, 설사, 위장관출혈이 나타났다. 드물게 간 효소의 상승과 정맥폐쇄병, 신독성과 성인에 있어서의 호흡곤란이 보고되었다. 저나트륨혈증도 관찰되었다.

2) 처치특별한 해독제는 없다. 이 약은 혈액투석이나 혈액주입으로도 유의성 있게 제거되지 않는다. 과량투여 후 회복의 징후가 나타날 때까지 최소 4주 동안 혈액상태를 주의 깊게 모니터링하고, 적절한 혈액 및 혈소판 수혈과 함께 일반적인 보조요법을 실시한다. 항생제 투여나 혈액학적 성장 인자의 사용이 필요한 경우 입원 등을 고려한다.

11. 적용상의 주의

1) 조제시

(1) 이 약은 실온에서 조제한다.

(2) 이 약 1 바이알 당 희석용제 10 mL를 가하여 완전히 녹을 때까지 세게 흔들어 준다. 조제된 용액의 pH는 약 6.5이며, 무수 멜팔란으로서 5 mg/mL를 함유한다.

(3) 이 약을 용해시킬 때에는 포도당을 함유한 주입용액에 용해시키면 안되므로 생리식염주사액만을 사용해야 한다.

(4) 이 약은 안정성이 제한되어 있으므로 사용 직전에 조제하도록 한다.

2) 투여 시

(1) 정맥투여 시 국소조직에 손상을 일으키는 혈관밖유출이 발생할 수 있으므로 주의하고,

말초정맥으로 직접 주입하지 않는다. Swabbed 주입구 또는 중심정맥을 통하여 fast-running 주입법으로 천천히 주사하여야 한다. Fast-running 주입법으로 직접 주입이 적절하지 않을 때에는 희석하여 infusion bag으로 투여할 수도 있다.
(2) 자가골수이식 여부에 관계없이 이 약을 고용량으로 투여할 경우에는 중심정맥으로 투여한다.
(3) 주입용액으로 과도하게 희석하면 이 약의 안정성이 감소될 수 있으며, 온도가 상승하면 분해속도가 급속하게 증가한다. 약 25℃의 실온에서 이 약을 주입할 때, 주사용액 조제시부터 주입이 끝날 때까지의 시간이 1.5시간을 초과해서는 안된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 실온에서 차광하여 보관한다.

3) 사용하고 남은 용액은 폐기한다.

4) 조제한 주사액이 혼탁해지거나 결정이 생기면 폐기한다.

5) 조제한 주사액을 냉장보관 시 침전이 생길 수 있으므로 냉장보관하지 않는다.

6) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

13. 기타

1) 토끼에서 장기투여 후 급성백혈병이 나타났다는 보고가 있다. 마우스에 의한 실험(1회 0.75~1.5 mg/kg을 주 3회, 6개월간 복강내투여)에서 폐부종, 림프부종, 랫트에 의한 실험(1회 0.9~1.8 mg/kg을 주 3회, 6개월간 복강내투여)에서 복막육종이 보고되었다.

2) 동물실험(랫트 1례)에서 정자형성억제작용이 보고되었다.

3) 시클로포스파미드를 투여한 암컷 랫트를 시클로포스파미드를 투여하지 않은 수컷 랫트와 교배한 경우, 태자의 사망증가 및 기형이 보고되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 멜팔란염산염

* 주성분 제조원 : Emcure Pharmaceuticals Limited

- 주소 : Plot No. D-24, Kurkumbh M.I.D.C., Taluka Daund, Pune, 413 802 Maharashtra State, India

- DMF 등록번호 : 20191107-210-J-469

1.4 허가조건

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당없음

1.7 사전검토

○ 그 밖에 의약품등의 허가·신고, 임상시험계획의 승인 등에 필요한 자료

• 접수번호 : 20180307112 (접수일: 2018.12.5.)

결과 : 보완 [관련; 의약품심사조정과-3118호(2019.01.31.)]

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2019.05.22				2019.02.19
보완요청 일자		2019.07.30. 2020.01.02	2019.07.30. 2020.01.02	2019.10.11	2019.05.23
보완접수 일자		2019.11.27. 2020.01.03	2019.11.27. 2020.01.03	2019.12.06	2019.10.28
최종처리 일자	2020.01.23				2019.11.07

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

[별표1] II. 자료제출의약품 1. 새로운 염 (무염 → 염산염)

제출자료 / 구분	자 료 번 호 주1)																																								비고
	1	2															3				4									5			6		7	8	
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)								
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	x	△	△	○	○	○	○	x	x	x	○	x	△	x	x	x	x	△	△	△	△	△	△	○	x	○	○	주3,4
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	x	○	○	
면제사유																																								

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 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

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 사전검토 결과, 신청품목은 염변경에 해당하며 이화학적동등성시험자료를 제출하여야 함

 - 이화학적동등성자료 : 해외에서 수입한 동일 제조원의 대조약을 사용가능함(사전검토 사항), 동등함을 입증함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 메그발주50밀리그램(멜팔란염산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제
- 약리작용 기전 : 알킬화제

1.2. 기원 및 개발경위

- 동 신청품목은 멜팔란을 주성분으로 하는 주사제로 국가필수의약품지정공고(식약처 공고 제2018-247호, 2018.6.12.)에서 지정한 국가필수의약품에 해당합니다. 국내에서는 삼일제약의 알케란주가 1999.12.30.에 신고되었으며, 현재는 수입을 중단하여 한국희귀·필수의약품센터에서만이 신청자에 한해 재고품을 국내 미허가의약품으로 공급하고 있는 실정입니다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

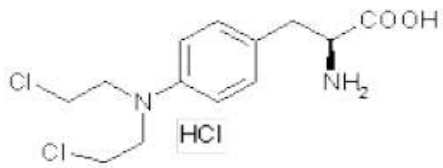
- 사전검토(그 밖에 의약품등의 허가·신고, 임상시험계획의 승인 등에 필요한 자료)
  - 접수번호 : 20180307112 (2018.12.5.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 멜팔란염산염
- 일반명 : (S)-2-Amino-3-(4-(bis(2-chloroethyl)amino)phenyl) propanoic acid hydrochloride
- 분자식 : $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2.HCl$ (MW = 341.67)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목(별규)

■ 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)

- 해당사항 없음

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

- 해당사항 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30/75% RH	유리바이알, 고무마개	기준에 적합
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 - 밀봉용기, 차광, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 24개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 해당사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

<table>
<tr><td colspan="7">신청품목과 국내 기허가 품목</td></tr>
<tr><td>제품명</td><td colspan="2">업체명</td><td>주성분</td><td>주성분양</td><td>제형</td><td>제조/수입</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청품목</td><td colspan="2">(주)에이스파마
(제조: Emcure, 인도)</td><td>멜팔란염산염</td><td>멜팔란 50mg 해당량/vial</td><td>주사용 동결건조 바이알</td><td>수입</td></tr>
<tr><td colspan="5">*주성분 바이알: 멜팔란염산염, 포비돈, 염산
*첨부용제: 시트르산나트륨, 프로필렌글리콜, 에탄올, 주사용수</td></tr>
<tr><td rowspan="2">알 케 란 주
(멜팔란)</td><td colspan="2">삼일제약(주)
(*제조: GSK, 이탈리아)</td><td>멜팔란</td><td>멜팔란 50mg/vial</td><td>주사용 동결건조 바이알</td><td>수입</td></tr>
<tr><td colspan="5">*주성분 바이알: 멜팔란, 포비돈, 염산
☞ 멜팔란과 첨가제 염산으로 인해 주성분은 멜팔란염산염으로 존재
*첨부용제: 시트르산나트륨, 프로필렌글리콜, 에탄올, 주사용수</td></tr>
<tr><td colspan="7">국외</td></tr>
<tr><td>국가</td><td>제품명</td><td colspan="2">업체명</td><td>주성분</td><td>주성분양</td><td>제형</td></tr>
<tr><td rowspan="6">영국</td><td rowspan="2">Melphalan for inj.</td><td colspan="2">Aspen Pharma
(*제조: GSK, 이탈리아)</td><td>멜팔란</td><td>멜팔란 50mg/vial</td><td>주사용 동결건조바이알</td></tr>
<tr><td colspan="5">*주성분 바이알: 멜팔란, 포비돈, 염산
☞ 멜팔란과 첨가제 염산으로 인해 주성분은 멜팔란염산염으로 존재
*첨부용제: 시트르산나트륨, 프로필렌글리콜, 에탄올, 주사용수</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Melphalan for inj.</td><td colspan="2">TEVA UK
(제조: S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L., 루마니아)</td><td>멜팔란염산염</td><td>멜팔란 50mg 해당량/vial</td><td>주사용 동결건조바이알</td></tr>
<tr><td colspan="5">*주성분 바이알: 멜팔란염산염, 포비돈, 염산
*첨부용제: 시트르산나트륨, 프로필렌글리콜, 에탄올, 주사용수</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Melphalan for inj.</td><td colspan="2">Sun Pharma. Ind.
(네덜란드)</td><td>멜팔란염산염</td><td>멜팔란 50mg 해당량/vial</td><td>주사용 동결건조바이알</td></tr>
<tr><td colspan="5">*주성분 바이알: 멜팔란염산염, 포비돈, 염산
*첨부용제: 시트르산나트륨, 프로필렌글리콜, 에탄올, 주사용수</td></tr>
<tr><td>미국</td><td>ALKERAN for</td><td colspan="2">ApoPharma
(제조: GSK, 미국)</td><td>멜팔란염산염</td><td>멜팔란 50mg 해당량/vial</td><td>주사용 동결건조바이알</td></tr>
<tr><td colspan="6">*주성분 바이알: 멜팔란염산염, 포비돈</td></tr>
</table>

	Inj.	*첨부용제: 시트르산나트륨, 프로필렌글리콜, 에탄올, 주사용수
	*기타 멜팔린염산염을 주성분으로 하는 제네릭품목 다수 존재	

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

항목	신청품목	알케란주	영국 SmPC
효능효과	1. 다발성골수종 2. 난소선암 3. 진행성유방암 4. 진성적혈구증가증 (주사제) 다발성골수종	1. 다발성골수종 2. 난소선암 3. 진행성유방암 4. 진성적혈구증가증 (주사제) 다발성골수종	Melphalan Injection, at conventional intravenous dosage, is indicated in the treatment of multiple myeloma and ovarian cancer. Melphalan Injection, at high intravenous dosage, is indicated, with or without haematopoietic stem cell transplantation, for the treatment of multiple myeloma and childhood neuroblastoma. Melphalan Injection, administered by regional arterial perfusion, is indicated in the treatment of localised malignant melanoma of the extremities and localised soft tissue sarcoma of the extremities. In the above indications, Melphalan may be used alone or in combination with other cytotoxic drugs.
용법용량	○ 성인 보통 멜팔란으로서 체중 kg 당 0.4 mg(16 mg/㎡)을 15~20 분에 걸쳐 정맥주사한다. 2주 간격으로 4 회 투여한 후 독성으로부터 적절히 회복되면 4주 간격으로 투여한다. 치료효과는 수개월에 거쳐 천천히 나타날 수 있으므로 반복투여할 필요가 있다. 이 약의 장기투여 시 혈구수 측정 결과에 따른 용량조절이 요구된다. ○ 신장애 환자(BUN>30 mg/dL) 1/2 용량으로 감량투여한다.	○ 성인 보통 멜팔란으로서 체중 kg 당 0.4 mg(16 mg/㎡)을 15~20 분에 걸쳐 정맥주사한다. 2주 간격으로 4 회 투여한 후 독성으로부터 적절히 회복되면 4주 간격으로 투여한다. 치료효과는 수개월에 거쳐 천천히 나타날 수 있으므로 반복투여할 필요가 있다. 이 약의 장기투여 시 혈구수 측정 결과에 따른 용량조절이 요구된다. ○ 신장애 환자(BUN>30 mg/dL) 1/2 용량으로 감량투여한다.	Multiple myeloma: Melphalan Injection is administered on an intermittent basis alone, or in combination with other cytotoxic drugs. Administration of prednisone has also been included in a number of regimens. When used as a single agent, a typical intravenous Melphalan dosage schedule is 0.4 mg/kg body weight (16 mg/m2 body surface area) repeated at appropriate intervals (e.g. once every 4 weeks), provided there has been recovery of the peripheral blood count during this per

항목	신청품목	알케란주	영국 SmPC
			iod. For high intravenous doses of Melphalan (100 to 240 mg/m2 body surface area), the need fo r dose reduction depends upon the degree of renal impairmen t, whether haematopoietic stem cells are re-infused, and therap eutic need. Melphalan Injection should not be given without haematopoieti c stem cell rescue at doses of above 140 mg/m2.