의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.12.14. (엑스페리드산1000mg) 2016.12.16 (엑스페리드산500,250, 125mg)	**접수번호**	20160311949(엑스페리드산1000mg) 20160319451(엑스페리드산500mg) 20160319526(엑스페리드산250mg) 20160319596(엑스페리드산125mg)
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	건일제약(주)		
제 품 명	엑스페리드산1000,500,250,125밀리그램(데페라시록스)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	데페라시록스 [DMF등록번호 : 수2816-7-ND]		
제조/수입 품목	■ 제조 □ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	이 약 1포(2650mg)중 데페라시록스(별규) 1000.0mg 이 약 1포(1325.1mg)중 데페라시록스(별규) 500.0mg 이 약 1포(662.5mg)중 데페라시록스(별규) 250.0mg 이 약 1포(331.2mg)중 데페라시록스(별규) 125.0mg		
신청 사항	**효능효과**	수혈의존성 헤모시데린침착증의 치료	
	용법용량	. 용량 정기적으로 수혈을 받는 환자에서, 이 약으로의 치료는 농축적혈구 약 20unit(100mL/kg과 동등) 수혈이후 또는 임상모니터링결과 만성철분축적의 임상증거가 있을 때(혈청페리틴 > 1000μg/L 또는 간내철분농도 > 2mg Fe/g dry weight) 시작하는 것을 추천한다. 용량을 mg/kg으로 계산하여 이와 가장 근접한 함량의 포를 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 농도	

		를 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 2500μg/L를 초과하며, 시간에 따른 감소 경향이 보이지않는 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 500μg/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 위험 요소를 가진 환자에서는 특히 주의하여야 한다. 신장애 환자에 대한 추천 개시용량은 일반적인 성인 환자에서와 동일하다. 혈청 크레아티닌은 모든 환자에 대해 매달마다 모니터 되어야 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 모니터링해

		야 한다. 모든 환자에서의 간기능은 치료 개시 전, 투약 첫 달에는 2주마다, 그 이후에는 매달마다 모니터 되어야 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, 용량조정이 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 물(100-200mL)와 함께 삼킨 후, 소량의 물로 헹구어 입안의 잔여물을 삼킨다.
최종 허가 사항	**허가일자**	2016.04.13
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		·필름코팅정 : (미국) JADENU 2015.03.30, (캐나다) JADENU 2016.02.24., (유럽) Exjade® 2006.08.28. ·확산정 : (미국) Exjade® 2005.11.02, (유럽) Exjade® 2006.08.28.

허가부서	의약품심사조정과	**허가담당자**	조철호, 백대현, 고용석, 최영주
심사부서	소화계약품과	**심사담당자**	(안유) 홍정희, 안미령 (기시) 김정현, 홍정희, 최돈웅 (약동) 백지영, 이경신, 박상애
GMP* 평가부서	해당없음	**GMP 담당자**	*「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

* 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**

수혈의존성 헤모시데린침착증의 치료

○ **용법·용량**

1. 용량 정기적으로 수혈을 받는 환자에서, 이 약으로의 치료는 농축적혈구 약 20unit(100mL/kg과 동등) 수혈이후 또는 임상모니터링결과 만성철분축적의 임상증거가 있을 때(혈청페리틴 > 1000μg/L 또는 간내철분농도 > 2mg Fe/g dry weight) 시작하는 것을 추천한다. 용량을 mg/kg으로 계산하여 이와 가장 근접한 함량의 포를 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 2500μg/L를 초과하며, 시간에 따른 감소 경향이 보이지않는 경우)에서는, 40mg/kg까지 용량 증량이 고려될 수 있다. 1일 40mg/kg을 초과하는 용량의 사용경험이 제한적이

므로, 1일 40mg/kg을 초과하는 용량은 추천되지 않는다.
혈청페리틴이 수차례 연속측정에서 500μg/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 위험 요소를 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 모니터 되어야 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 물(100-200mL)과 함께 삼킨 후, 소량의 물로 헹구어 입안의 잔여물을 삼킨다. 이 약은 물 없이 그대로 복용해서는 안된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 신부전을 포함한 신기능장애, 간부전을 포함한 간기능장애 및 위장관 출혈을 야기할 수 있다. 몇몇 경우에서는 치명적인 것으로 보고되었고, 이러한 반응은 나이가 많고, 고위험의 골수형성이상증후군(Myelodysplastic syndrome, MDS), 신장 또는 간 기능장애의 기저질환이 있는 환자, 또는 혈소판 수치가 낮은(50×10^9/L 미만) 환자에서 더 빈번히 관찰되었다. 이 약을 투여할 때에는 다음과 같은 면밀한 모니터링이 필요하다.

▪ 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율 : 치료 개시 전과 이후 매달 측정하고, 신기능 장애 또는 신기능 장애의 위험이 높은 환자의 경우에는 투여개시 이후 첫 번째 달에는 매주, 이후에는 매달 측정한다.

▪ 혈청 트랜스아미나제, 빌리루빈, 알칼리성 포스파타제 : 치료 개시 전, 투약 첫 달에는 2주마다, 그 이후에는 매달 측정한다.

2) 신기능 장애 : 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율은 치료 개시 전에 2번 측정하고 이후에는 매달마다 모니터하는 것이 추천된다. 이 약을 투여받은 몇 명의 환자에서 혈청크레아티닌의 비 진행적 상승이 관찰된 적이 있었으나 일반적으로 정상범위이내의 값이었다. 데페라시록스의 시판 후 사용에서 급성 신부전이 보고되었는데, 일부 환자에서는 치명적이었고, 일부 환자에서는 투석을 필요로 하였다. 치명적 결과의 대부분은 여러 수반된 질환이 있고 진행된 단계의 혈액학적 장애가 있는 환자에서 발생했다. 이 약 투여 전 및 투여 후 매달 혈청 크레아티닌을 평가할 것을 추천한다. 신장질환 병력이 있거나 신기능 억제 가능성이 있는 약물을 투여받고 있는 환자, 고령자, 수반된 다른 질환이 있거나 합병증의 위험이 증가되어 있는 환자는 투여개시 또는 치료법 변경 이후 첫 번째 달에는 매주, 이후에는 매달 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율을 모니터 할 것이 추천된다. 특히 병용약 투여나, 탈수 또는 중증 감염과 같이 신기능을 손상시킬 수 있는 부가적 위험 요소가 있는 환자의 신기능을 면밀히 모니터링한다. 이 약을 투여 받은 환자들 중에서 신세관병증이 보고되었다. 이러한 환자 중 대부분은 베타 지중해빈혈이 있고 혈청 페리틴이 1,500 μg/L 미만인 소아 또는 청소년이었다. 매달 단백뇨 검사가 이루어져야 한다. 설사 또는 구토가 발생한 환자는 적절한 수화가 유지되도록 관리되어야 한다. 성인 환자에서, 두 번의 연속방문시 혈청크레아티닌의 비 진행적 상승치가 투여전 측정치 평균값의 33%를 초과하고 이러한 상승이 다른 원인에 의한 것이 될 수 없다면, 이 약의 1일 용량은 10mg/kg으로 감소시킬 수 있다. 소아환자에 대해서는 두 번의 연속 방문시 혈청크레아티닌이 연령에 따른 적절한 정상범위의 상한치를 초과하여 상승하면 용량을 10mg/kg으로 감소시킬 수 있다. 혈청크레아티닌이 정상 상한치이상의 진행적 상승을 보인다면 이 약의 투여는 중지되어야 한다. 개인의 임상상황에 따라 이 약의 투여는 재개될 수 있다. 또한, 단백뇨에 대한 검사는 매달 측정하는 것이 추천된다.

3) 간기능 장애 : 이 약은 중증의 간장애 환자(Child-Pugh C)에게 투여하지 않는다. 간장애 환자를 대상으로 한 연구결과, 중등도 간장애 환자(Child-Pugh B)의 개시용량은 약 50%까지 감소시키는 것이 권장된다. 경증(Child-Pugh A) 또는 중등도 간장애 환자(Child-Pugh B)에서는 용량 조절이 필요할 수 있는 유효성과 이상반응 발현을 면밀히 모니터링해야 한다. 간 트랜스아미나제 기저치가 정상범위 상한치 5배인 환자에서만 투여가 개시되었었다. 데페라시록스의 약물동력학은 이러한 트랜스아미나제 수치에 의해 영향을 받지 않았다. 데페라시록스는 주로 글루쿠로니데이션(glucuronidation)에 의해 제거되며, 산화적 CYP450 효소에 의해 최소량 (약 8%)이 대사된다. 이 약은 선천성 글루쿠로니데이션 장애가 있는 환자에게는 주의하여야 한다. 임상시험에서 비록 흔하지 않았으나 (0.3%), 트랜스아미나제의 정상 범위 상한치보다 10배 이상 상승과 암시적 간염이 관찰되었다. 시판
후 보고에서 이 약을 투여한 환자에게 간부전이 발생하였다. 간부전이 보고된 대부분이 간경화 및 다기관 기능부전을 포함한 유의한 동반질환이 있는 환자들이었으며, 이 중 일부 환자에서 치명적 결과가 보고되었다. 혈청 트랜스아미나제, 빌리루빈 및 알칼리성 포스파타제는 치료 개시 전, 투약 첫 달에는 2주마다, 그 이후에는 매달 모니터하는 것이 추천된다. 다른 원인에 의한 것이 될 수 없는 혈청트랜스아미나제치의 지속적이고 점진적인 증가가 나타나면 이 약의 투여는 중지되어야 한다. 일단 간기능시험에서의 이상수치의 원인이 명백하게 밝혀지거나 정상치로 되돌아간 이후라면 이 약의 투여는 저용량에서 신중하게 재개하고 점차 증량시키는 것이 고려될 수 있다.

4) 위장관 장애 : 이 약 투여 중 위장관 자극이 나타날 수 있다. 치명적 위장관 출혈이 드물게 보고되었으며, 이는 특히 진행성 혈액학적 종양 또는 낮은 혈소판 수를 보이는 고령의 환자들에서 나타났다. 소아와 청소년을 포함하여 이 약을 투여한 환자들에서 치명적이지 않은 상부 위장관 자극, 궤양 및 출혈이 보고되었다. 일부 환자들에서 다발성 궤양이 관찰되었다. 의사와 환자는 이 약을 투여하는 도중 위장관 궤양 및 출혈의 징후와 증상이 나타나는지 주의를 기울여야 하며, 중증의 위장관계 이상반응이 의심될 경우 즉시 추가적인 평가와 치료를 시작하여야 한다. 이 약을 투여한 환자들에서 위장관 천공(치명적인 결과 포함)을 동반하는 궤양이 보고되었다. 비스테로이드성 진통소염제, 코르티코스테로이드 또는 경구 비스포스포네이트와 같이 궤양을 유발할 가능성이 있는 약물을 이 약과 병용 투여하는 환자, 항응고제를 복용하는 환자 및 50×10^{9}/L 미만 혈소판 수치의 환자에게 이 약을 투여시 주의하여야 한다.

5) 혈구감소증 : 이 약을 투여 받은 환자에서 무과립구증, 호중구감소증 및 혈소판감소증을 포함한 혈구감소증이 발생되었다는 시판 후 보고(자발보고 및 임상시험으로부터)가 있었으며 이들 중 대부분은 사망하였다. 이들 환자의 대부분은 빈번하게 골수기능부전과 관련된 혈액학적 장애의 병력을 가지고 있었으며 이 약 투여와 발생한 이상반응의 관련성은 확실하지 않다. 이러한 혈액학적 장애의 표준 임상관리를 위해 혈구수는 정기적으로 모니터 되어야한다. 원인불명의 혈구감소증이 발생한 환자에서는 이 약의 투여중단이 고려되어야 하

며, 혈구감소증의 원인이 밝혀진 경우에만 이 약의 투여 재개가 고려될 수 있다.

6) 과민반응 : 이 약을 투여받은 환자에서 드물게 심각한 과민반응(아나필락시스 및 혈관부종)이 보고되었으며 이들 대부분은 투여 첫 달 이내에 발병하였다. 이들 반응이 중증인 경우에는 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료가 시작되어야 한다. 이 약은 이전에 데페라시록스에 과민반응을 나타낸 경험이있는 환자들에게는 아나필락시스 쇼크의 위험이 있으므로 재투여하지 않아야 한다.

7) 이 약은 알루미늄축적환자에서 시험된 적은 없으며 이의 치료에 사용되어서는 안 된다.

8) 이 약은 다른 철킬레이트요법과의 병용에 대한 안전성이 확립되어 있지 않기 때문에 함께 병용투여 되어서는 안 된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 주성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민증인 환자
2) 크레아티닌 청소율 60 mL/min 미만이거나 또는 혈청 크레아티닌 수치가 연령에 따른 적절한 정상범위 상한치의 2배를 초과하는 환자
3) 고위험의 골수형성이상증후군 또는 진행성 악성종양 환자
4) 혈소판 수치가 50×10^9/L 미만인 골수형성이상증후군 환자
5) 2세 미만의 소아
6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(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) 신장애 환자
신장애 환자에 대한 자료는 없으므로 이들 환자에게는 주의하여 사용하여야 한다.
2) 간장애 환자[‘1.경고’ 중 3)항 참조]
3) 선천성글루쿠로니데이션 장애가 있는 환자
데페라시록스는 신장을 통해 최소량(용량의 8%)만이 배설되며 주로 글루쿠로니데이션에 의해 제거되므로 선천성 글루쿠로니데이션 장애가 있는 환자에는 주의하여 사용하여야 한다.
4) 혈소판 수치가 50×10^9/L 미만 또는 호중구 수치가 1×10^9/L 미만인 환자
5) 임부 및 수유부
6) 고령자 (65세 이상)

4. 이상반응
1) 이 약의 장기투여동안 성인 및 소아환자에서 보고된 가장 빈번한 이상반응은 약 26% 환

자에서 나타난 위장관장애(주로 구역, 구토, 설사 또는 복통)와 7% 환자에서 나타난 피부발진이었다. 이들 반응은 용량의존적이며, 대부분 경증에서 중등도였고, 일반적으로 일시적이었으며 투여를 지속할 때조차도 대부분 소실되었다.

2) 36% 환자에서 경증이며 대부분 정상범위 이내의 비 진행성 혈청 크레아티닌 증가가 발생하였다. 이들은 용량의존적이고 종종 자연적으로 소실되었으며 때로는 용량을 감소함으로써 경감될 수 있는 것이었다.

3) 약 2% 환자에서 간 트랜스아미나제의 상승이 보고되었다. 이들은 용량 의존적이지 않았으며 이들 대부분의 환자들은 이 약 투여 전에 상승된 수치를 가지고 있었다. 간염을 암시하는 정상범위 상한치의 10배가 넘는 트랜스아미나제 상승은 흔하지 않았다.(0.3%) 이 약의 시판 후 약물 이상반응 보고에서 간부전이 보고되었다. 간부전이 보고된 대부분이 간경화 및 다기관 기능부전을 포함한 유의한 동반질환이 있는 환자들이었으며, 이 중 일부 환자에서 치명적 결과가 보고되었다.

4) 다른 철킬레이트요법에서와 마찬가지로 이 약을 투여받은 환자에서 고주파 청각상실 및 수정체혼탁(조기 백내장)의 보고는 흔하지 않았다.

5) 임상시험에서 보고된 이상반응은 다음과 같은 빈도정의에 따라 분리 나열되었다. : 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000). 각각 빈도가 같은 군 내에서는 중증의 증상이 먼저 기재되었다.

정신장애	
흔하지 않게	불안, 수면장애
신경장애	
흔하게	두통
흔하지 않게	어지러움
눈장애	
흔하지 않게	조기 백내장, 황반장애
드물게	시각신경염
귀 및 미로장애	
흔하지 않게	청각소실
호흡기, 흉부 및 종격 장애	
흔하지 않게	인후통
위장관장애	
흔하게	설사, 변비, 구토, 구역, 복통, 복부팽만, 소화불량
흔하지 않게	위장관출혈, 위장관궤양(다발성궤양 포함), 십이지장궤양, 위염
드물게	식도염
간담도장애	
흔하게	트렌스아미나제 증가
흔하지 않게	간염, 담석증
피부 및 피하조직장애	
흔하게	발진, 가려움증

흔하지 않게	색소침착장애
드물게	다형홍반
신장 및 요로장애	
매우 흔하게	혈중크레아티닌 증가(>ULN이나 <2xULN)
흔하게	단백뇨
흔하지 않게	신세뇨관병증(판코니 증후군)
전신장애 및 투여부위상태	
흔하지 않게	발열, 부종, 피로

6) 자발 보고된 이상약물반응(빈도 불명)은 아래 표와 같으며 이들은 빈도나 약물노출과의 인과관계를 확실하게 입증하기가 항상 가능하지 않다.

신장 및 요로장애
신장세뇨관괴사, 급성신부전(대부분 혈청 크레아티닌 증가≥2x 정상값의 상한치, 일반적으로 투여중단 후 소실), 요세관간질신장염
위장관장애
위장관 천공, 급성췌장염
간담도장애
간부전
피부 및 피하조직 장애
스티븐스-존슨증후군, 백혈구파괴혈관염, 두드러기, 탈모증, 독성표피괴사용해(TEN)
면역계장애
과민반응(아나필락시스 및 혈관부종포함)

* 기저 담도 질환과 관계없이 중증의 급성 췌장염이 보고됨

7) 이 약을 투여받은 환자에서 무과립구증, 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈 악화를 포함하여 혈구감소증이 발생되었다는 시판 후 보고(자발보고 및 임상시험으로부터)가 있었다. 이들 환자의 대부분은 빈번하게 골수기능부전과 관련된 혈액학적 장애의 병력을 가지고 있었으며 이 약 투여와 발생한 이상반응의 관련성은 확실하지 않다. 이 약의 시판 후 약물 이상반응 보고에서 간부전이 보고되었고 일부는 치명적이었다. 보고된 환자들의 대부분이 55세 이상이었고 간경화 및 다기관 기능부전 등의 유의한 동반질환이 있는 환자들이었다.

8) 이 약을 투여받은 환자들 중에서 신세관병증이 보고되었다. 이러한 환자 중 대부분은 베타 지중해빈혈이 있고 혈청 페리틴이 1,500 μg/L 미만인 소아 또는 청소년이었다.

9) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1,530명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 44.25%(677/1,530명)[1,449건]으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 21.24%(325/1,530명) [461건]이었다.

- 보고된 약물유해반응은 혈중크레아티닌증가 2.94%(45/1,530명)[48건], 오심 2.75%(42/1,530명)[42건], 발진 2.61%(40/1,530명)[41건], ALT증가 2.55%(39/1,530명)[41건], AST증

가 2.22%(34/1,530명)[35건], 설사 2.16%(33/1,530명)[33건], 구토 1.57%(24/1,530명)[24건], 복통 0.65%(10/1,530명)[11건], 소화불량, 가려움증 각 0.65%(10/1,530명)[10건], 위장장애, 질소혈증 각 0.59%(9/1,530명)[9건], 상복부통, 식욕부진 각 0.52%(8/1,530명)[8건], 혈액요소질소증가 0.46%(7/1,530명)[7건], 위궤양, 간기능이상, 두통 각 0.39%(6/1,530명)[6건], 요단백/크레아티닌비 증가, 발열 각 0.33%(5/1,530명)[5건], 두드러기 0.26%(4/1,530명)[5건], 복부불편감, 위염, 간기능검사이상, 트랜스아미나제증가, 연하저하 각 0.26%(4/1,530명)[4건], 기침, 혈중빌리루빈증가, 무력증, 단백뇨, 어지러움 각 0.20%(3/1,530명)[3건], 입인두통증 0.13%(2/1,530명)[3건], 상기도감염, 호흡곤란, 고빌리루빈혈증, ALP증가, 구진, 피부장애, 감각이상, 통증, 난청, 신기능장애 각 0.13%(2/1,530명)[2건], 상복부불쾌감, 구강건조, 구강점막벗겨짐, 위식도역류, 연하곤란, 위출혈, 췌장염, 간질환, 호중구감소증, 모낭염, 여드름, 여드름성 피부염, 색소침착장애, 홍반, 사구체여과율 감소, 부종, 피로, 팔다리통증, 얼굴부종, 전신부종, 불면증, 저칼륨혈증, 저칼슘혈증, 고칼륨혈증, 대사성산증, 체중감소, 단순포진, 중이염, 혈소판감소증, 멍 경향 증가, 비장질환, 이식편대숙주질환, 결막염, 편도비대 각 0.07%(1/1,530명)[1건]으로 보고되었다.

- 중대한 약물유해반응은 혈중크레아티닌증가, 중이염 각 0.07%(1/1,530명)[1건]으로 보고되었다.
- 예상하지 못한 약물유해반응은 질소혈증 0.59%(9/1,530명)[9건], 식욕부진 0.52%(8/1,530명)[8건], 혈액요소질소증가 0.46%(7/1,530명)[7건], 연하저하 0.26%(4/1,530명)[4건], 기침, 혈중빌리루빈증가, 무력증 각 0.20%(3/1,530명)[3건], 상기도감염, 호흡곤란, 고빌리루빈혈증, ALP증가, 구진, 피부장애, 감각이상, 통증 각 0.13%(2/1,530명)[2건], 구강건조, 구강점막벗겨짐, 위식도역류, 연하곤란, 췌장염, 간질환, 모낭염, 여드름, 여드름성피부염, 홍반, 팔다리통증, 저칼륨혈증, 저칼슘혈증, 고칼륨혈증, 대사성산증, 체중감소, 단순포진, 중이염, 멍 경향 증가, 비장질환, 이식편대숙주질환, 결막염, 편도비대 각 0.07%(1/1,530명)[1건]으로 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 철 킬레이션 치료의 목적은 수혈을 통하여 투여된 철을 제거하고 필요시 현재의 철 부하를 감소시키는 것이다. 축적된 철을 제거하고자 하는 결정은 이 약의 예상되는 임상적 이익과 위험에 따라 개별적으로 이루어져야 한다.

2) 치료에 대한 환자의 반응을 평가하기 위하여 혈청 페리틴을 매달 측정하는 것이 권장된다. 혈청페리틴이 연속적으로 500μg/L미만일 경우 이 약의 투여 중지를 고려하여야 한다. 철 부하가 낮거나 혈청페리틴 수치가 약간 상승한 환자에게 이 약을 부적합하게 고용량 투여할 경우, 다른 이온 킬레이트제 투여와 마찬가지로 독성의 위험이 증가할 수 있다.

3) 시판 후 조사에서 스티븐스-존슨증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS)과 독성표피괴사용해(Toxic epidermal necrolysis, TEN)가 보고되었다. 드레스(DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) 증후군을 포함하는 다른 피부 반응의 위험이 배제될

수 없다. 만일 중증의 피부 반응이 의심되면 이 약의 치료를 중단하고 재 투약하지 않는다. 이 약 투여 중에 다형홍반이 나타난 사례가 드물게 보고되었다. 이 약의 투여동안 피부발진이 나타날 수 있다. 경증에서 중등도의 발진에 대해서는, 발진이 종종 자연적으로 소실되기 때문에 용량조정없이 이 약의 투여를 지속할 수 있다. 약물중단이 필요할 수 있는 중증의 발진의 경우, 발진 소실 후 저 용량에서 시작하여 점차 증량하는 식으로 이 약의 투여를 재개할 수 있다.

4) 이 약 투여에 의한 청각(청력소실, 청각감소) 및 시력 장애(수정체혼탁, 백내장, 안압 상승, 망막 이상)가 임상시험에서 보고되었다(< 1%). 이 약 투여개시 전과 이후 정기적인(12개월마다) 청각 및 안과적(안저검사 포함) 검진이 추천된다. 장애가 발생하면 용량감소 또는 투여중단을 고려한다.

5) 이 약은 임상시험에서 5년까지 추적 관찰하였을 때, 소아의 성장 지연과 관련성이 없었다. 그러나 일반적 예방책으로서 소아환자에서의 체중 및 신장은 정기적(12개월마다)으로 모니터 되어야 한다.

6) 이 약은 고령자에게 투여 시 이상반응의 빈도가 더 높게 나타났으므로, 사용시 주의하여야 한다.

7) 겸상적혈구빈혈에서의 수혈의존성 철분축적에 대한 이 약의 효과는 아직까지 충분히 장기간 동안 추적조사 되어 입증되지 않았다. 현재 킬레이트요법을 받지 않은 환자와 비교할 때 겸상적혈구 위기상황(sickle cell crises)의 발생빈도에 대한 경험은 없다.

8) 동반 질환 : 생존률을 증가시키고 임상적 이익을 확증하는 임상시험은 아직 완료되지 않았다. 이 약은 임상시험에서 혈청 페리틴과 간 내 철분 농도를 감소키는 것으로 나타났다. 이 약을 투여하기 이전에 환자 개인 특성 및 기저질환과 관련된 예후 등을 고려한다. 시판 후 보고에서 몇몇은 치명적인 중대한 이상반응이 보고되었는데, 주로 나이가 많고 동반 질환 또는 매우 진행된 질병으로부터의 합병증이 있는 환자에서였다. 사망 건의 대부분은 이 약 투여 개시 후 6개월 이내에 발생하였고, 일반적으로 동반 질환의 악화가 수반되었다. 이러한 보고는 사망에 이 약이 영향을 미쳤을 가능성을 배제하지 않는다.

9) 이 약이 운전능력 및 기계조작에 대해 영향을 미치는지에 대한 시험은 수행된 적이 없다. 어지러움과 같은 흔하지 않은 이상반응을 경험한 환자들은 운전 또는 기계조작 시에 주의하여야 한다.

6. 상호작용

1) 건강인 지원자를 대상으로 한 시험에서, 이 약 (30mg/kg 단회투여)을 강력한 UDP-글루쿠론산전이효소 (UDP-glucuronosyltransferase, UGT) 유도제인 리팜피신(600mg/day 반복투여)과 병용 투여했을 때 데페라시록스의 노출이 44% 감소하였다. 이에 따라 강력한 UGT 유도제(예: 리팜피신, 페니토인, 페노바르비탈, 리토나비어)와의 병용 투여는 이 약의 효능을 저하시킬 수 있다. 이 약과 강력한 UGT 유도제와 병용 투여를 피하고, 병용투여가 필요할 경우에는 치료에 대한 임상반응에 근거하여 이 약의 증량을 고려하여야 한다.

2) 데페라시록스의 생체이용율은 음식물과 함께 투여될 때 일정치 않은 범위로 증가되었다.

따라서 이 약은 매일 동일한 시간대에 음식섭취 적어도 30분전에 공복상태에서 투여되어야 한다.
3) 건강한 지원자를 대상으로 한 시험에서, 이 약을 미다졸람(CYP3A4 기질)과 병용시 미다졸람의 노출이 17% 감소하였다. 임상적 환경에서 이러한 효과는 더욱 크게 나타날 수 있다. 따라서 효능의 감소가 나타날 가능성이 있으므로, CYP3A4를 통해 대사되는 기질(예 : 사이클로스포린, 심바스타틴, 호르몬성 피임제)을 데페라시록스와 병용 투여시에는 주의하여야 한다.
4) 건강한 지원자를 대상으로 한 시험에서, 이 약 (30mg/kg/day 반복투여)을 레파글리니드(CYP2C8기질, 0.5mg 단회투여)와 병용시, 레파글리니드의 AUC와 Cmax가 각각 131%와 62% 증가하였다. 이 약과 레파글리니드와 병용 투여시, 레파글리니드의 감량을 고려하고 혈당 수치를 주의깊게 모니터하여야 한다. 이 약과 다른 CYP2C8 기질 (예: 파클리탁셀) 간의 상호작용 역시 배제될 수 없다.
5) 건강한 지원자를 대상으로 한 시험에서, 이 약(30mg/kg/day 반복투여)과 테오필린(CYP1A2 기질,120mg 단회투여) 병용시 테오필린의 AUC가 84% 증가하였다. 단회투여 시 테오필린의 Cmax에는 영향이 없었으나, 지속적으로 병용투여 시에는 테오필린의 Cmax가 증가될 것으로 예측된다. 이 약과 테오필린의 병용투여 시, 테오필린 농도 모니터링과 가능한 테오필린의 용량 감소를 고려해야한다. 이 약과 다른 CYP1A2 기질간의 상호작용이 나타날 수 있다.
6) 건강한 지원자에서 이 약과 디곡신간의 상호작용은 관찰되지 않았다.
7) 이 약과 비타민 C와의 병용투여는 공식적으로 시험된 적은 없다. 1일 200mg까지의 비타민 C의 용량은 부정적 결과를 일으키지 않았다.
8) 이 약과 알루미늄 함유 제산제의 병용투여는 공식적으로 시험된 적이 없다. 데페라시록스가 철에 대해서보다 알루미늄에 대해 더 낮은 결합친화력을 가지고 있음에도 불구하고 이 약은 알루미늄 함유 제산제와 함께 복용해서는 안된다.
9) 이 약과 궤양을 유발할 가능성이 있는 약물(비스테로이드성 진통소염제, 코르티코스테로이드 또는 경구 비스포스포네이트)의 병용 투여 또는 항응고제를 복용하는 환자에게 이 약을 투여시 위장관 자극의 위험이 증가할 수 있다.
10) 이 약과 갈륨 contrast media와의 상호작용은 시험된 적 없다. 철분킬레이터인 데페록사민에 의해 갈륨 67이 킬레이션되어 갈륨 67 영상결과가 왜곡될 수 있다고 알려져 있다. 따라서 갈륨 67 신티그래피이전 적어도 5일내에는 이 약의 투여가 중단될 것이 추천된다.
11) 이 약과 콜레스티라민의 병용투여는 이 약의 효능을 저하시킬 수 있다. 건강한 지원자를 대상으로 한 시험에서, 이 약 단회 투여 후 데페라시록스의 노출이 45% 감소되었다. 이 약과 콜레스티라민의 병용 투여를 피하고, 병용투여가 필요할 경우에는 치료에 대한 임상반응에 근거하여 이 약의 증량을 고려하여야 한다.

7. 임부, 가임여성 및 수유부에 대한 투여
1) 임부 및 가임여성

데페라시록스가 임부에 노출된 임상자료는 없다. 동물시험결과 모체의 독성용량에서 일부 생식독성을 보였다. 사람에 대한 잠재적 위험은 알려져 있지 않다. 따라서 이 약이 명백하게 필요한 경우가 아니라면 임부에게 투여하지 말 것을 추천한다. 랫트와 토끼를 이용한 동물시험에서 데페라시록스로 인한 최기형성은 나타나지 않았으나, 랫트에 비-철분축적 모체에 중증의 독성을 일으키는 고용량을 투여했을 때 골격변이와 사산의 발생 빈도 수가 증가되었다. 데페라시록스는 수태능 또는 생식능에 다른 영향을 일으키지 않았다.
CYP3A4에 의한 대사로 인해 호르몬성 피임제의 효능이 감소할 수 있으므로, 데페라시록스를 호르몬성 피임제와 병용 투여할 때는 주의하여야 한다.
2) 수유부
동물시험에서 데페라시록스는 모유로 신속하고 광범위하게 배설되는 것으로 밝혀졌다. 모체의 비-독성 데페라시록스 용량에서 자손에 대한 영향은 나타나지 않았다. 데페라시록스가 사람의 모유로 배설되는지는 알려진 바 없다. 많은 약물이 사람의 모유로 배설되고, 젖먹이 유아에 대한 데페라시록스와 그 대사체의 중대한 이상반응의 가능성이 있기 때문에, 수유부에게 이 약을 투여할 때, 약물의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 약물 투여를 중단할지를 결정하도록 한다.
8. 소아에 대한 투여
데페시록스 확산정을 투여하는 2세부터 6세 미만(등록 당시)의 수혈의존성 헤모시데린침착증 소아 267명을 대상으로 한 5년간의 관찰 연구에서, 예상되지 않은 안전성 결과(이상반응 또는 비정상적인 실험실적 검사 수치 등)는 없었다. 이 소아에서 성장 및 발달에는 영향이 없었다. 하지만 수혈에 의한 철분과잉의 소아에 대한 일반적 주의사항으로 체중, 신장 및 성적발달을 주기적으로(12개월마다) 관찰하여야 한다.

9. 과량투여시의 처치
1) 과량 복용한(수 주일동안 처방용량의 2-3배) 몇몇 환자가 보고되었다. 1명 환자에서 잠재성 간염이 발생하였으며 이는 이 약의 투여중단 후 장기적 영향없이 치유되었다. 철분축적된 지중해성 빈혈환자에서 80mg/kg의 단회투여용량은 내약성이 있었으며 경미한 구역 및 설사만이 발생하였다. 건강한피험자에서 40mg/kg까지의 용량은 좋은 내약성을 보였다.
2) 과량복용의 급성 임상신호는 구역, 구토, 두통 및 설사가 포함될 수 있다. 과량투여는 구토유도 또는 위세척 및 대증치료에 의해 치료될 수 있다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 30℃이하에서 습기로부터 보호하기 위해 원포장 상태로 보관한다.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

11. 기타
1) 장기치료에서의 주요 발견으로는 신장독성, 담관변화 및 수정체 혼탁(백내장)이었다. 이와 유사한 발견은 신생 및 어린 동물에서도 관찰되었다. In vitro 유전독성시험은 음성

(Ames test, 인간 임프구세포에서 염색체변이 시험) 또는 양성(V79 스크린)이었다. In vivo 치사용량에서 데페라시록스투여로 비-철분축적된 랫트의 골수에서 소핵형성이 발생했다. 하지만 철분축적된 랫트에서는 이러한 세포독성효과가 간 또는 골수에서 관찰되지 않았다. 데페라시록스는 2년동안 랫트에 투여되었을 때와 6개월동안 이형 유전자이식성 p53+/ 마우스에 투여되었을 때 발암성은 아니었다.

2) 약동학적 정보

시험약 데페라시록스산 1000mg(건일제약㈜)과 대조약 엑스자이드확산정500밀리그램(한국노바티스㈜)을 2×2 교차시험으로 시험약 1포, 대조약 2정을 건강한 성인 53명에게 공복시 단회 경구투여하여 혈중 데페라시록스를 측정한 결과 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0-48hr (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax(hr)	t1/2(hr)
대조약	엑스자이드확산정500밀리그램(한국노바티스㈜)	307.4 ± 88.8	22.4 ± 5.8	3.00 (1.50~6.00)	14.0 ± 6.4
시험약	데페라시록스산 1000밀리그램(건일제약㈜)	284.6 ± 86.5	19.3 ± 5.4	3.50 (1.50~6.00)	16.5 ± 7.5
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8712 ~0.9658	log0.8093 ~0.9127	-	-

(AUC0-48h, Cmax, t1/2 : 평균값 ± 표준편차, Tmax : 중앙값(범위), n=53)

AUCt:투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax:최고혈중농도

Tmax:최고혈중농도 도달시간

t1/2:말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

11. 의약품동등성시험 정보

“의약품의 품목허가·신고·심사 규정” (식품의약품안전처 고시 제2015-105호, 2015. 12. 24), “의약품동등성시험기준” (식품의약품안전처 고시 제2014-188호, 2014. 11. 24)) 및 “생물학적 동등성시험 관리기준” (식품의약품안전처 고시 제2014-49호, 2014. 02. 12)에 따라, 건일제약㈜ “데페라시록스 산 1000mg”을 시험약으로 하였고, 한국노바티스㈜ “엑스자이드확산정500밀리그램(데페라시록스)”을 대조약으로 하여 2×2 교차 시험법에 따라 건강한 시험대상자 60명을 대상으로 생물학적 동등성시험을 실시하였다. 이 중 53명이 시험을 완료하였으며, 시험을 완료한 53명의 혈중약물농도 데이터로부터 구한 혈중농도-시간곡선하면적(AUCt)과 최고혈중농도 (Cmax) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰하여 두 제제간의 생물학적동등성을 평가하였다.

생물학적 동등성시험의 판단 기준인 두 항목 (AUCt 및 Cmax)에 대하여 로그변환하여 통계처리하였을 때 Deferasirox 평가를 위한 비교평가항목인 AUCt 및 Cmax의 통계 값을 아래

와 같이 구하였으며, 두 항목 모두 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내이어야 한다는 의약품동등성시험기준을 충족시켰다.

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 데페라시록스

* 주성분 제조원 : Farmak, a.s. / 체코공화국

- 주소 : Na Vlcinci 16/3 Klasterni Hradisko 779 00 olomuc
- DMF 등록번호 : 수2816-7-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(기타)** 관련조항 및 해당 사유

1. 이 의약품은 등재의약품 '엑스자이드확산정(데페라시록스)'에 관한 특허 제0568044호, 제0616378호의 존속기간이 만료된 후에 판매하겠다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임 - 상기 존속기간이 만료되기 전에 이 의약품을 판매한 경우 약사법 제76조에 따라 품목허가가 취소될 수 있음 2. 이 의약품은 등재의약품 '엑스자이드확산정(데페라시록스)'에 관한 특허 제0765580호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.12.14(1000) 2016.12.16 (500,250,125)				2016.09.07
보완요청 일자		2017.02.06 2017.03.24			2017.01.10
보완접수 일자		2017.02.24 2017.03.27			2017.03.13
최종처리 일자	2016.04.13				2017.04.03

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | |

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 건일제약(주) 엑스페리드산(1000, 500, 250, 125mg)은 한국노바티스(주) 엑스자이드확산정(데페라시록스 500, 250, 125mg)을 환자의 복약순응도를 높일 목적으로 유효성분의 함량 증가 및 새로운 제형(확산정→ 산제)으로 개발한 제형임

  * 한국노바티스(주) 엑스자이드확산정 125, 250, 500mg (데페라시록스) (2006.3.31. 신약허가)

- 동일투여경로의 새로운 제형으로 현탁액 및 필름코팅정, 제네릭이 개발되어 허가받음

  * 한국노바티스(주) 엑스자이드필름코팅정 90, 180, 360mg(데페라시록스) (2016.12.16. 자료제출의약품), 대원제약(주) 페듀로우현탁액(2016.7.26.), (주)한국팜비오 헤모시록스확산정 500mg (2017.1.4. 제네릭)

- 신청품목은 의약품의 품목허가신고심사규정 별표 1 주4 및 제25조제2항제3호에 따라 독성, 약리, 임상시험성적에 관한 자료 대신 생물학적동등성시험자료 제출하여 검토한 결과,

- 신청품목은 한국노바티스(주) 엑스자이드확산정과 생물학적으로 동등함을 입증함

- 시험약 데페라시록스산 1000mg(건일제약㈜)과 대조약 엑스자이드확산정500밀리그램(한국노바티스㈜)을 2×2 교차시험으로 시험약 1포, 대조약 2정을 건강한 성인 53명에게 공복시 단회 경구투여하여 혈중 데페라시록스를 측정한 결과 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다

- 엑스페리드산 500, 250, 125mg은 1000mg 제제와 주성분과 첨가제의 원료약품 및 그 분량의 비율이 동일하며 산제의 포장단위만 상이한 것으로 비교용출시험 실시하는 것이 불필요하다고 인정됨에 따라 비교용출시험자료를 면제함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 엑스페리드산1000, 500, 250, 125밀리그램(데페라시록스)
- 약리작용 기전 : 철분(III)에 대한 선택성이 높은 킬레이트제. 데페라시록스는 철분을 2:1 비율로 결합하여 제거함

1.2. 기원 및 개발경위

- 건일제약(주) 엑스페리드산은 한국노바티스(주) 엑스자이드확산정을 산제로 개발한 제형이며, 이미 동일투여경로의 새로운 제형으로 현탁액 및 필름코팅정이 개발되어 허가받음
- 엑스자이드확산정(데페라시록스)은 수혈의존성 헤모시데린침착증의 치료제로 허가받음(2006.03.31)
  - 엑스자이드는 물, 사과쥬스 또는 오렌지에 확산시켜 복용하는 확산정(dispersible tablet, DT)으로 현재 125, 250, 500 mg의 함량이 허가됨
- 엑스자이드확산정은 공복상태에 복용해야 하고, 현탁액이 백악질의 질감(chalky texture)을 가질 뿐 아니라, 투여 용량이 100 ~ 250 mL에 해당하여 일부 환자는 불편할 수 있음. 또한 현재 시판 제형은 부형제로 유당수화물 및 라우릴황산나트륨을 함유하여 위장관 내약성에 영향을 미칠 수도 있어 환자 순응도를 향상시키기 위해 데페라시록스의 새로운 제형으로 필름코팅정을 개발함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 수혈성 헤모시데린 침착증(transfusional haemosiderosis)은 수혈로 인한 철분 과부하를 초래되는 경우 철의 배설 기전이 없어 철이 축적되어 을 발생시켜 페리틴이 상승하고 장기의 섬유화 및 기능부전을 일으킴(헤리슨내과 16판)

* 헤모시데린 : 철 저장 복합체로 페리틴(철 저장 단백질), 변성 페리틴 등으로 구성

- 혈청페리틴(정상참고: 남자 30~400ng/mL , 여자 13~150ng/mL) 조직검사, MRI 등으로 진단
- 치료없이 방치된 철분과다는 간의 이상은 물론 심장, 대사성 및 내분비 장애와 같은 심각한 합병증을 초래할 수 있어 철 킬레이트화 요법으로 철분을 제거함
- 데페라시록스의 경우 혈청페리틴 > 1000μg/L 또는 간내철분농도 > 2mg Fe/g dry weight) 시작하는 것을 추천

- 철 킬레이트화 요법은 데페록사민(deferoxamine)을 시작(미국 FDA 1968년 노바티스 데스훼랄주사)으로 이후 데페라시록스가 미국에서 2005년에 허가되어 1일 1회 경구요법으로서 비경구적 deferoxamine 요법에 비해 개선됨

제품명	한국노바티스(주) 데스훼랄주사 허가(1998)
성분 및 분량	데페록사민메실레이트500mg/1바이알
효능효과	1. 치료요법 1) 다음과 같은 만성 철분 축적 - 수혈성 헤모시데린증(transfusional haemosiderosis), 특히 중증 지중해빈혈증(thalassaemia major), 철적모구빈혈, 자가면역용혈빈혈, 기타 만성빈혈 - 정맥절개술을 방해하는 합병증(중증 빈혈, 심질환, 저단백혈증 등)이 있는 환자의 특발성 혈색소침착증 - 정맥절개술을 받을 수 없는 환자의 지연성 피부포르피린증(porphyria cutanea tarda)과 관련된 철분축적 2) 급성 철분 중독 3) 다음과 같은 증상을 나타내는, 지속적인 혈액투석을 받는 말기 신부전증 환자의 만성 알루미늄 축적 - 알루미늄으로 인한 골 질환 - 투석 뇌병증 - 알루미늄으로 인한 빈혈 2. 진단요법 : 철분이나 알루미늄 축적여부에 대한 진단
용법용량	이 약은 주사용수 5mL를 바이알에 넣어 잘 흔든 후 95mg/mL 용액의 형태로 사용한다. 1. 만성 철분축적 대부분 1일 체중 ㎏당 20-40㎎, 피하 또는 근육주사 2. 급성 철분 중독 1~2그램 경구투여 3. 말기 신부전증 환자에서 알루미늄 축적 1주일에 1회 5mg/kg을 투여 점적 정맥투여

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 간장애, 신장애, 위장관 출혈 야기할 수 있어 정기적 모니터링 실시

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

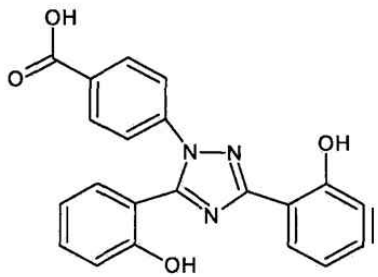
- 생동계획서 최초 승인(2015.11)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 데페라시록스
- 일반명 : 4-[3,5-bis(2-hydroxyphenyl)-[1,2,4]-triazol-1-yl]benzoic acid
- 분자식 : $C_{21}H_{15}N_3O_4$ (MW 373.36)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목 : 데페라시록스(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

- DMF 기검토

3.2. 완제의약품의 안정성

- 브레케팅디자인에 따라 최고용량인 1000mg 품목과 최저용량인 125mg 품목의 안정성시험자료로 중간용량인 250mg, 500mg 품목의 사용기간을 설정

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	Al 파우치포장	125mg : 9개월간 기준 내 적합 1000mg : 12개월간 기준 내 적합
가속시험	40±2℃/75±5% RH		125mg, 1000mg : 6개월간 유의한 변화 없음, 기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월
- 데페라시록스필름코팅정 : (미국) JADENU 2015.03.30, (유럽) Exjade® 2006.08.28., (캐나다) JADENU 2016.02.24.
- 데페라시록스확산정: (미국) Exjade® 2005.11.02., (유럽) Exjade® 2006.08.28., (일본) Exjade현탁용정 125, 500mg 2008.6, (캐나다) Exjade® 2006.10.18.

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 1000mg 제제의 경우 가속 6개월 동안 유의적인 변화가 없고, 장기보존 12개월과 가속 6개월 동안 시간에 따른 변화 또는 변동이 없어 외삽하여 24개월까지 인정 가능
- 125mg 제제의 경우 가속 6개월 동안 유의적인 변화가 없고, 최초 신청 시 장기보존 6개월과 가속 6개월 동안 시간에 따른 변화 또는 변동이 없어 외삽하여 12개월까지 신청 가능, 이후 추가로 장기보존 9개월 추가 제출하여 시간에 따른 변화 또는 변동 없어 외삽하여 18개월까지 인정 가능
- 브래케팅디자인에 의해 사용기간 등을 정할 때, 주성분의 최고 분량을 함유한 제제와 최저 분량을 함유한 제제의 시험결과가 차이가 있을 때에는 안정성이 낮은 제제의 시험결과에 따라 사용기간을 정하므로 125mg 제

제의 사용기간인 제조일로부터 18개월까지 인정 가능

- 125mg 제제의 장기보존 9개월 결과 시간에 따른 변화 또는 변동이 없어 외삽하여 18개월까지 인정 가능

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 생물학적동등성시험 관리기준 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 해당사항 없음

6.3. 생물약제학시험

- 생물학적동등성시험자료 : 1건

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
1상		A의 대사체인 B의 정맥 투여시의 안전성 및 예비 약동학과 초기 뇨 대사체 생성에 관한 연구	공개, 단일군	건강한 남성 6명	B를 10mg, 2hr IV inf.	단회	**<약동학>** A의 혈중농도 뇨 중 B 대사체 분석 **<안전성>** 이상반응, 실험실적 검사 콜레스티라민 투여	·B를 IV 투여시 A의 경구투여와 유사한 PK 양상을 보임

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
							시 혈중농도	

6.5. 유효성 및 안전성

- 해당사항 없음

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 의약품의 품목허가신고심사규정 별표 1 주4 및 제25조제2항제3호에 따라 독성, 약리, 임상시험성적에 관한 자료 대신 생물학적동등성시험자료 제출하여 검토한 결과,

- 신청품목은 한국노바티스(주) 엑스자이드확산정과 생물학적으로 동등함을 입증함
- 시험약 데페라시록스 산 1000mg(건일제약㈜)과 대조약 엑스자이드확산정500밀리그램(한국노바티스㈜)을 2×2 교차시험으로 시험약 1포, 대조약 2정을 건강한 성인 53명에게 공복시 단회 경구투여하여 혈중 데페라시록스를 측정한 결과 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0-48hr (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax(hr)	t1/2(hr)
대조약	엑스자이드확산정500밀리그램(한국노바티스㈜)	307.4 ± 88.8	22.4 ± 5.8	3.3 ± 1.0	14.0 ± 6.4
시험약	데페라시록스산 1000밀리그램(건일제약㈜)	284.6 ± 86.5	19.3 ± 5.4	3.4 ± 0.9	16.5 ± 7.5
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.87~0.97	log0.81~0.91	-	-

(평균값 ± 표준편차, n=53)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 데페라시록스 필름코팅정

(미국) JADENU 2015.03.30.

(유럽) Exjade® 2006.08.28.

(캐나다) JADENU 2016.02.24.

• 데페라시록스 확산정

(미국) Exjade® 2005.11.02.

(유럽) Exjade® 2006.08.28.
(일본) Exjade현탁용정 125, 500mg 2008.6
(캐나다) Exjade® 2006.10.18.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

구분	기허가 품목	허가신고품목
제품명	엑스자이드확산정 125, 250, 500밀리그램(데페라시록스)	엑스페리드산1000,500,250,125밀리그램(데페라시록스)
허가일	2006.03.31.	2017.04.13
원료성분	데페라시록스	데페라시록스
성상	흰색 내지 엷은 황백색의 한쪽면에는 'J 250', 다른 한쪽면에는 'NVR'이라고 새겨진 평평한 원형 정제	흰색 또는 미황색의 산제
효능효과	수혈의존성 헤모시데린침착증의 치료	수혈의존성 헤모시데린침착증의 치료