

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2017-07-21	접수번호	20170139634
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	한국유나이티드제약		
제 품 명	아자프린정25밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	아자티오프린		
제 조/수입 품목	☒ 제조 ☐ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제 형/함량	이 약 1정(75밀리그램)중 아자티오프린 25밀리그램		
신 청 사 항	효능 효과	(경구 : 정제) 신장이식 후 거부반응억제, 자가 면역 질환	
	용법 용량	(경구 : 정제) 신장이식 후 : 아자티오프린으로서 초기에는 1일 체중 kg당 3-5mg, 유지량으로는 체중kg당 0.5-2mg을 경구투여한다. 크레아티닌 청소율 20mL/min 이하의 경우 1일 체중 kg당 1.5mg을 초과해선 안된다. 자가면역질환 : 만성 활동성 관절염을 제외한 질환 치료에 1일 체중 kg당 2.0-2.5mg을 투여한다. 만성 활동성 관절염 치료에는 1일 체중 kg당 1.0-1.5mg을 투여한다. 내약량 및 유효량은 환자에 따라 다르므로 최적의 치료 효과를 얻기 위해서는 용량에 주의해서 증감할 필요가 있다. 12주 후에도 상태가 개선되지 않는 경우 투여 중지를 고려한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.	
최 종 허 가 사 항	허가일자	2017-12-21	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	외국의약품집, 관련 CPP 등을 통하여 공식적으로 허가사항이 확인된 경우에만 기재		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 이윤숙, 최영주

심사부서	종양약품과 약효동등성과	심사담당자	(안유) 전설희, 김소희, 오호정 (기시) 하성진, 윤경은, 오호정 (동등성) 한희선, 변정아, 박상애
GMP* 평가부서		GMP 담당자	

* 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

신장이식 후 거부반응억제, 자가 면역 질환

○ 용법·용량

신장이식 후 : 아자티오프린으로서 초기에는 1일 체중 kg당 3-5mg, 유지량으로는 체중 kg당 0.5-2mg을 경구투여한다. 크레아티닌 청소율 20mL/min 이하의 경우 1일 체중 kg당 1.5mg을 초과해선 안된다.

자가면역질환 : 만성 활동성 관절염을 제외한 질환 치료에 1일 체중 kg당 2.0-2.5mg을 투여한다.

만성 활동성 관절염 치료에는 1일 체중 kg당 1.0-1.5mg을 투여한다. 내약량 및 유효량은 환자에 따라 다르므로 최적의 치료 효과를 얻기 위해서는 용량에 주의해서 증감할 필요가 있다.

12주 후에도 상태가 개선되지 않는 경우 투여 중지를 고려한다.

연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 및 6-메르캅토프린에 과민증 및 그 병력이 있는 환자
- 2) 알킬화제(시클로포스파미드, 클로람부실, 멜파란 등)를 복용한 적이 있는 류마티스성 관절염 환자
- 3) 중증의 간 및 신장, 골수 질환 환자
- 4) 중증의 전염성 질병, 궤양 환자

- 5) 백혈구수가 3,000/ mm^3 이하인 환자 (백혈구수를 급격히 감소시킬 수 있다)
- 6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
- 7) 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.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 골수기능 억제 환자
- 2) 감염증을 합병하고 있는 환자
- 3) 출혈성 소인이 있는 환자(면역능을 저하시켜 감염증을 악화시킬 수 있다)
- 4) 간장애 또는 간염의 병력이 있는 환자(용량 감소를 고려한다)
- 5) 신장애 환자(용량 감소를 고려한다)
- 6) 수두 환자(치명적인 전신 증상이 나타날 수 있다)
- 7) 알로푸리놀을 투여중인 환자(골수 억제가 나타날 수 있다)

3. 이상반응

- 1) 감염 : 아자티오프린 단독, 또는 코르티코스테로이드와 같은 다른 면역억제제와 병용 투여한 환자 들은 수두대상포진바이러스(VZV), B형 간염 등 심각한 혹은 비전형적인 감염을 포함하여 기타 감염체 (바이러스, 진균 및 세균성 감염)에 더욱 민감하다.
- 2) 종양 (낭종 및 폴립 포함) : 면역억제제를 투여받는 환자에게 진행성 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphomas)과 다른 악성종양, 특히 피부암(흑색종(melanoma), 비흑색종(non-melanoma)), 육종(카포시(Kaposi's), 비카포시(non-Kaposi's), 자궁경부암의 위험성이 증가 되는데 이는 면역억제제의 사용기간과 강도에 관련된다. 면역억제제의 감량 또는 중지시 비호지킨림프종과 카포시 육종의 경감 또는 회복된 것이 보고되어 있다. 이 약의 단독, 항TNF 제제 또는 다른 면역억제제와 함께 사용된 경우 간비장 T-cell 림프종에 대한 보고가 있다. 대부분의 발생이 염증성장질환(IBD) 집단에서 보고되었다.
- 3) 혈액계 : 골수 기능 저하 및 백혈구 및 혈소판 감소증, 빈혈이 나타날 수 있다. 드물게 과립구감소, 범혈구감소, 재생불량성 빈혈, 거대적아구성 빈혈, 적혈구 형성 부전이 나타날 수 있다.
- 4) 소화기계 : 구토를 수반한 구역 및 식욕부진, 설사, 이식수술환자 또는 육아종 성장질환 환자에서 췌장염이 용량과 관련되어 나타나는 경우도 있으므로 단기간 투여를 중지한 후 저용량으로 재투여할 수 있다. 심각한 이상반응으로 이식수술을 받은 환자에서 대장염, 게실염, 장천공이 나타날 수 있다.
- 5) 면역계 : 드물게 과민반응, 스티븐슨-존슨증후군, 독성표피괴사증후군(TEN)가 발생할 수 있다.
- 6) 피부 : 약물발열, 피부발진 등의 다양한 알레르기의 발현이 보고되었다. 드물게 탈모가 나타날 수 있지만 아자티오프린과 탈모에 대한 상관관계는 명확하지 않다.
- 7) 간장 : 때때로 담즙울체, 간기능 악화가 나타날 수 있으나 투여를 중지하면 대개 회복된다. 간효소 증가, 간장애, 황달이 나타날 수 있다.
- 8) 호흡기계 : 드물게 기침, 호흡곤란, 염발(捻髮), 흉부 X선 이상, 동맥혈 산소분압저하 등을 수

반하는 간질성 폐렴이 나타날 수 있으며 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고, 부신피질 호르몬제 투여 등 적절한 처치를 한다.

9) 드물게 오한, 전율, 혈압강하 등의 속양증상, 때때로 감염증이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 하는 등 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

10) 기타 : 근육통이나 관절통, 급성 신부전, 급성 폐질환 및 밝혀지지 않는 뇌막염, 권태감, 어지러움, 탈모, 구내염, 설염, 심계항진, 경직, 저혈압, 스위트증후군(급성 유열 호중구성 피부증)이 나타날 수 있다.

4. 일반적주의

1) 이 약의 투여는 잠재적 위험이 있으므로 치료기간 동안 독성작용에 대한 적절한 관찰이 가능한 경우에만 투여한다. 혈액학적 반응 관찰이 수반되어야하고 임상 반응에 필요한 최소 수준으로 투여량을 줄이기 위해 주의를 기울여야한다.

2) 이 약 요법의 처음 8주간은 혈소판수를 포함한 적혈구수를 최소한 매주(고용량 투여하나 신
•간기능이 나쁜 경우는 더욱 자주) 측정하고 이후는 측정빈도를 줄일 수 있으나 매달 또는 최소한 3개월 이하의 간격으로 측정한다.

3) 이 약은 내성이 생기지 않는 한 장기 투여할 수 있으나 장기 투여할 경우 이상반응이 강해질 수 있으므로 신중히 투여한다.

4) 류마티스성 관절염 또는 혈액장애의 경우 일정 기간 투여후 중지한 경우에는 이상반응이 없으나 신장염을 수반하는 전신성홍반성루푸스의 경우 투여 중지로 심각한 재발을 야기할 수 있으므로 투여를 중지할 경우에는 세심한 관찰하에 천천히 한다.

5) 특정 미생물에 의한 2차 감염은 면역억제요법의 위험사항이며 이식 수술 환자에서 더욱 빈번하다.

6) 염색체 비정상은 아자티오프린 치료를 받고 있는 남성 여성 환자 모두에게서 발견되었다.

이 약을 투여받는 환자에게 자외선(UV)은 염색체이상유발을 더욱 증가시킬 수 있다.

7) 감염, 비정상적인 출혈이나 타박상 또는 골수 억제의 표시가 나타날 경우 즉시 의사와 상의한다.

8) 아자티오프린은 간독성이 있어, 치료받는 동안 정기적으로 간기능 검사를 시행해야한다. 기존의 간 질환 또는 간독성 요법을 받는 환자들은 보다 빈번한 관찰이 요구된다. 환자가 만약 황달이 나타나면 즉시 이 약의 투여를 중지하라는 지시를 받아야 한다.

9) 중증의 백혈구 감소 및 혈소판 감소 또는 대적혈구성 빈혈 및 중증의 골수 억제가 나타날 수 있다. 이러한 혈액학적 독성은 투여 용량에 관계되며 신장 이식 거부 반응 환자에게는 훨씬 심각할 수 있다. 또한 간기능장애 등의 심각한 이상반응이 나타날 수 있으므로, 수회의 임상검사 (혈액 검사 (혈구 계산 등), 간기능검사, 신기능검사 등)를 하고, 환자의 상태를 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우 즉시 감량하거나 투여를 일시적으로 중지한다.

10) 중증의 감염은 만성 면역억제제를 투여 받는 환자에게 매우 해로울 수 있으며 특히 장기 이식 환자에서 심하다. 진균, 바이러스, 박테리아, 원생류에 의한 감염은 치명적일 수 있다. 이러한 경우에는 용량을 줄이거나 다른 약으로의 대체를 고려한다.

11) 장기적인 면역억제는 종양 발생률을 증가시키므로, 이 약을 투여하는 동안 종양 형성의 위험이 있음을 환자에게 충분히 설명해 주어야 한다.

12) 이식후 림프종의 위험성을 증가시키는데 면역억제제의 수는 상관없다. 그러나 자가 면역억

제제를 투여받는 이식 환자는 과도한 면역억제 요법은 최저 효과 수준으로 한다.

13) 이식 수술을 받은 환자에서 임파성 망막과 상피에서의 악성 종양 증가가 관찰된다. 이식 환자에서 발생하는 피부 종양은 햇빛에 노출된 피부에서 1차적으로 나타나므로 햇빛에 노출되지 않도록 유의하고 규칙적으로 피부 검사를 받는다.

14) 선천적으로 thiopurine methyltransferase (TPMT) 효소가 결핍된 사람들은 이 약의 골수 억제 효과에 비정상적으로 민감할 수 있으며 이 약의 투여 초기에 급속한 골수 억제를 증가시키는 경향이 있다. 이는 올살라진, 메살라진, 또는 설파살라진과 같이 TPMP를 억제하는 약물과 병용투여시 더욱 증가될 수 있다.

15) 간중심정맥폐쇄증, 결절성재생성과형성 등이 나타난다는 보고가 있다.)

16)이 약이 hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase 결핍(Lesch-Nyhan 증후군)된 환자에게 투여시 이득이 없다는 제한된 사례가 있으므로 이 약의 투여는 바람직하지 않다.

17) 신장 이식후 이 약을 투여받는 남녀환자 모두에게 불임이 증가될 수 있다.

18) 이 약 투여중에 수두 또는 대상포진에 감염되면 치명적일 수 있으므로 , 다음 주의가 필요하다.

① 이 약 투여전에 수두 또는 대상포진의 병력의 유무를 확인한다.

② 수두 또는 대상포진의 감염의 병력이 없는 환자에 대해서는 수두 또는 대상포진에의 감염을 방지하고 충분한 배려와 관찰을 해야 하며 예방접종이 고려될 수 있다.

③ 감염된 경우에는 적절한 조치를 취해야 한다.

19) 기타 면역억제제와 함께 이 약을 투여 받는 환자에서 JC 바이러스에 의해 발생하는 기회 감염성인 진행성 다발성 백질뇌증 (PML)이 보고되었다. 진행성 다발성 백질뇌증로 의심되는 증상이나 징조가 최초 나타나면 면역억제 치료를 중단하고 진단을 위해 적합한 평가를 수행해야 한다.

20) B형 간염 보균자 (6개월 이상 B형 간염 표면항원 [HBsAg]에 양성인 환자로 정의) 또는 과거 HBV 감염내역이 있는 환자로서 면역억제제를 투여 받고 있는 환자들은 HBV 복제의 재활성화 위험에 노출되어 있으며, 혈청 HBV DNA 및 ALT수치가 자각증상 없이 증가한다.

5. 상호작용

1) 사이클로스포린 병용투여 시 주의하고, 이 약을 투여받은 환자에 있어서 생균백신 예방접종을 금한다.

2) 이 약과 코르티코스테로이드를 병용투여받는 환자에게 사백신과 B형 간염백신의 투여시 그 효과가 감소된 경우가 있다는 보고가 있다.

3) 리바비린과의 병용투여는 권장되지 않는다. 리바비린과의 병용투여에서 심한 골수형성억제가 보고되었다.

4) 세포독성제제 또는 골수 억제 작용을 갖는 약(페니실라민 등)과는 병용투여하지 않는다. 백혈구 형성에 영향을 미칠 수 있는 약(트리목사졸류)과 병용투여시 특히 신장이식 환자에게 백혈구감소증이 나타날 수 있다.

5) 이 약을 투여중인 환자의 고혈압에 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제를 투여했을 때 빈혈, 중증의 백혈구 감소증이 보고되었다.

- 6) 시메티딘, 인도메타신과 병용투여시 골수 억제 효과가 증강될 수 있다.
- 7) 알로푸리놀, 옥시푸리놀, 치오푸리놀은 이 약의 대사를 억제하므로 병용투여시 상용량의 1/4로 감량한다.
- 8) 트리메토프림 및 설파메톡사졸과 병용투여시 항균 능력이 강화되어 생리프액 점종이 불가능해진다.
- 9) *in vitro* 시험에서 아미노살리실레이트 유도체(올살라진, 메살라진, 설파살라진 등)는 TPMT 저해작용이 보고되어 있으므로 이 약들과의 병용투여 시 주의한다.
- 10) 이 약을 고함량의 메토폰렉세이트와 병용 투여할 때, 적정 백혈구 수를 유지하기 위해 백혈구수를 정기적으로 모니터 하고, 필요한 경우 용량을 조절 한다.
- 11) 이 약은 와파린과 아세노쿠마롤의 항응고 효과를 감소시키므로, 이약의 치료가 시작되거나 종료, 또는 용량이 조절될 때 응고 검사가 면밀하게 모니터링 되어야 한다. 필요시 항응고제의 용량을 늘릴 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 동물실험에서 1일 체중 당 이 약 5~15mg/kg 투여했을 때 골격기형, 내장이상 등의 기형발생이 나타났다.
- 2) 이 약 150mg과 프레드니손 30mg을 투여했을 때 태아에게 림프구감소증, IgG 및 IgM의 감소, CMV 감염, 흉선 음영의 감소가 나타났다. 이 약 125mg과 프레드니손 12.5mg을 임부에게 매일 투여했을 때 범혈구 감소증과 중증의 면역결핍이 보고되었다. 이 약 200mg과 프레드니손 20mg을 격일로 임신기간 내내 투여했을 때 축전방에 정형 이상이 있는 기형아가 태어났다.
- 3) 부친이 장기간 이 약을 투여한 경우, 자녀가 상요부에 거대한 척수수막류, 엉덩이 위치이상, 양측 만족(彎足) 첨내반족으로 태어났다.
- 4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.
- 5) 이 약 또는 대사물이 소량 태반이나 유즙으로 이행되므로 수유중에는 이 약의 투여를 중지하고, 부득이하게 투여할 경우에는 수유를 중단한다(수유부의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다).

7. 소아에 대한 투여

- 1) 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.
- 2) 과체중 소아의 경우 권장 용량 범위 내의 최고 용량을 고려할 수 있다. 또한 치료 경과에 대한 면밀한 모니터링이 요구된다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자의 생리기능이 저하되어 있으므로 신장 및 간기능 부전을 관찰하고, 이러한 증상이 발생할 경우 용량 축소를 고려할 것을 권장한다

9. 과량투여시의 처치

- 1) 과량투여 시 주된 증상은 골수 억제(9-14일 이후에 최대)가 원인이 되는 감염, 인후폐양, 타박상, 출혈이며, 가장 즉각적으로 나타나는 증상은 구역, 구토, 설사, 경미한 백혈구 감소 및

경미한 간기능 이상이다.

- 2) 이 약을 만성적으로 소량씩 과잉복용하는 것이 급성으로 과다복용하는 것보다 독성이 크다.
- 3) 이 약 7.5g을 우발적으로 투여한 경우, 흡수한지 6-8시간후 구토, 설사, 백혈구 감소증, AST, ALT 및 빌리루빈의 경미한 상승, 신기능 이상이 나타날 수 있다.
- 4) 과량투여에 대한 효과가 천천히 나타나기는 하나 일반적으로 처치동안 과량투여하지 않으면 12일후부터 증상이 개선되기 시작한다.
- 5) 혈액상태와 간기능을 특히 주의하여 관찰하며, 위세척으로 치료하되 중증의 경우에는 투석한다. 해독제가 없으므로, 혈액수치를 주의깊게 관찰하고, 필요시 적합한 수혈과 함께 일반적인 지지요법을 시작해야 한다. 적극적인 조치(활성탄 사용 등)를 취하지 않으면, 아자티오프린 과량투여의 경우, 효과가 없을 수 있다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

11. 기타

- 1) 이 약은 사람과 동물에게 변이원성, 동물에게 발암성, 종양형성의 위험을 증가시킨다. 특히 신장이식 환자들은 악성종양, 피부암, 세망조직 또는 림프종 종양의 위험성이 증가된다고 알려져 있다. 면역억제제를 투여하는 환자들에게는 이식후 림프종이 발생할 위험성이 증가된다.
- 2) 쥐실험에서 사람용량의 10배를 투여했을 때 정자형성의 억제, 정자의 생활력 및 수의 감소가 보고된 바 있다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 건조한 곳에 실온(1~30 ℃) 차광보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- 해당 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과(해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	'17.07.20				
보완요청 일자	'17.09.18. 자료 보완 요청(1차) '17.12.05. 자료 보완 요청(2차)				
보완접수 일자	'17.11.03. 보완 접수				
최종처리 일자	'17.12.19. 검토 회신 (시정적합)				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정 별표 II.자료제출의

3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(함량증감단일제)

제출자료 구분		자 료 번 호 주1)																					
		1	2		3				4							5			6		7	8	비고
			가	나	가	나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
						(1)	(2)						(3)										
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감		○	품질	×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	×	×	○	※	※	○	×	○	○	
제출자료		○	품질	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - (1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - (1) 국소독성시험(국소내성시험 포함)
5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 일반사항
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<심사자 종합적 검토의견>

- 신청품목은 , 유효성분의 함량만의 증감(50mg → 25mg)에 해당하며 비교용출시험한 결과를 약효동등성과에 검토의뢰함
- 약효동등성과 심사자의 최종 검토의견 : 적합

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 142, 자격요법제(비특이성 면역억제제를 포함)
- 약리작용 기전: 항대사 물질인 6-mercaptopurine의 유도체로서 DNA와 RNA의 합성을 억제하여 감작된 helper-T cell 및 cytotoxic T-cell의 증식을 억제한다. 퓨린(purine) 합성 시 우회 경로(salvage pathway)를 방해하여 퓨린의 신생합성 억제한다. 또한 thio-GMP(guanosine monophosphate)형태로 삼입되어서 DNA 골격을 손상한다
- 기타 약물의 간단한 설명: 신장이식 후 거부반응 억제, 자가면역질환에 사용된다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 자료제출의약품(유효성분의 함량만의 증감, 단일제→단일제) 제조판매품목 허가
*동 품목 접수(2017.07.20.) 후, ‘아자티오프린’ 정제 25mg 허가
[아자비오정25밀리그램(아자티오프린), (주)한국팜비오, 2017-10-31]

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 백혈구 감소증(leukopenia)이 있으며 그 외에 혈소판 감소증(thrombocytopenia), 소화기계 독성(gastrointestinal toxicity), 황달, 빈혈, 간독성, 림프종의 발생빈도도 증가한다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

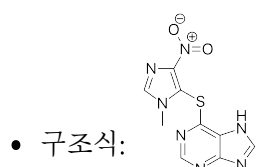
- 해당 사항 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 아자티오프린
- 화학명: 6-(1-Methyl-4-nitroimidazol-5-yl)thiopurine
- 분자식: $C_9H_7N_7O_2S$



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)

- 해당 사항 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 ☒ 봉해/용출시험 ☒ 제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험 ☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ☐ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험 ☐ 알코올수시험 ☐ 엔도독신/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 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	병: HDPE, 캡: LDPE	적합
가속시험	40±2℃/75±5% RH	병: HDPE, 캡: LDPE	적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항: 기밀용기, 건조한 곳에 실온(1~30 ℃) 차광보관, 제조일로부터 24개월
- USP, JP, BP 수재

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 1차 보완사항에 대한 타당한 자료가 제출되어 적합함

4. 독성에 관한 자료

- 해당 사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 해당 사항 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료 : 아래 표 참조

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료 : 아래 표 참조

	신청품목	아자프린정(아자티오프린)	이뮤란정(아자티오프린)
회사명	한국유나이티드제약(주)	한국유나이티드제약(주)	삼일제약(주)
허가 일자	-	2000.11.17.	1992.08.25
효능 효과	신장이식 후 거부반응억제, 자가 면역 질환	신장이식 후 거부반응억제, 자가 면역 질환	신장이식 후 거부반응억제, 자가 면역 질환
용법 용량	신장이식 후 : 아자치오프린으로서 초기에는 1일 체중 kg당 3-5mg, 유지량으로는 체중 kg당 0.5-2mg을 경구투여한다. 크레아티닌 청소율 20mL/min 이하의 경우 1일 체중 kg당 1.5mg을 초과해선 안된다. 자가면역질환 : 만성 활동성 관절염을 제외한 질환 치료에 1일 체중 kg당 2.0-2.5mg을 투여한다. 만성 활동성 관절염 치료에는 1일 체중 kg당 1.0-1.5mg을 투여한다. 내약량 및 유효량은 환자에 따라 다르므로 최적의 치료 효과를 얻기 위해서는 용량에 주의해서 증감할 필요가 있다. 12주 후에도 상태가 개선되지 않는 경우 투여 중지를 고려한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.	신장이식 후 : 아자치오프린으로서 초기에는 1일 체중 kg당 3-5mg, 유지량으로는 체중 kg당 0.5-2mg을 경구투여한다. 크레아티닌 청소율 20mL/min 이하의 경우 1일 체중 kg당 1.5mg을 초과해선 안된다. 자가면역질환 : 만성 활동성 관절염을 제외한 질환 치료에 1일 체중 kg당 2.0-2.5mg을 투여한다. 만성 활동성 관절염 치료에는 1일 체중 kg당 1.0-1.5mg을 투여한다. 내약량 및 유효량은 환자에 따라 다르므로 최적의 치료 효과를 얻기 위해서는 용량에 주의해서 증감할 필요가 있다. 12주 후에도 상태가 개선되지 않는 경우 투여 중지를 고려한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.	신장이식 후 : 아자치오프린으로서 초기에는 1일 체중 kg당 3-5 mg, 유지량으로는 체중 kg당 0.5-2 mg을 경구투여한다. 크레아티닌 청소율 20 mL/min 이하의 경우 1일 체중 kg당 1.5mg을 초과해선 안된다. 자가면역질환 : 만성 활동성 관절염을 제외한 질환 치료에 1일 체중 kg당 2.0-2.5 mg을 투여한다. 만성 활동성 관절염 치료에는 1일 체중 kg당 1.0-1.5mg을 투여한다. 내약량 및 유효량은 환자에 따라 다르므로 최적의 치료 효과를 얻기 위해서는 용량에 주의해서 증감할 필요가 있다. 12주 후에도 상태가 개선되지 않는 경우 투여 중지를 고려한다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.