

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2014년 3월 28일

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

담당자	연구관	과 장
승호선	오우용	박인숙

① 회 사 명	(주)한국팜비오	② 문서번호	20130085440(2013.05.21)
③ 제 품 명	모노퍼주	④ 구분	■ 의약품 □ 의약외품 ■ 수입 □ 제조 □ 일반 ■ 전문 ■ 322(무기질제제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1mL 중 철이소말토시드(별규) 417mg (철로서 100mg)		
⑥ 성 상	진한 적갈색의 용액이 든 무색투명한 앰플		
⑦ 신청효능·효과	1. 경구투여로 효과가 불만족하거나, 경구투여가 불가능한 철 결핍증 환자 2. 임상적으로 빠른 철 보충이 필요한 환자		
⑧ 신청용법·용량	<p>◎ 용 법</p> <p>정맥으로만 투여되어야 한다. 이 약은 피하 또는 근육주사 할 수 없다.</p> <p>정맥직접주사 또는 정맥점적주사로 투여할 수 있으며, 정맥직접주사시 혈액투석 동안에는 투석기의 정맥측 가지에 회석하지 않고 바로 투여할 수 있다.</p> <p>1. 정맥직접주사 : 이 약은 철로서 50mg/분의 투여 속도로 최대 500 mg의 용량을 주당 3회까지 정맥 주사할 수 있다. 0.9% 멸균 생리식염주사액 10-20ml에 회석하여 투여할 수 있다.</p> <p>2. 정맥점적주사</p> <p>이 약은 최대 체중 kg 당 철로서 20 mg의 용량을 정맥점적주사로 단회 투여할 수 있다.</p> <p>체중 kg 당 철로서 1000 mg 까지의 용량은 30분간 투여한다.</p> <p>체중 kg 당 철로서 1000 mg을 초과하는 용량은 60분간 투여한다.</p> <p>만약 필요한 총 철 용량이 체중 kg 당 20mg을 초과할 경우, 최소 1주일의 간격을 두고 2번에 나눠 투여해야 한다.</p> <p>이 약의 전체 용량 투여 시에는 0.9% 멸균 생리식염주사액 최대 500mL에 회석하여 사용한다.</p>		

3. 투석기 주사

정맥직접주사와 같은 방식으로 투석기의 정맥측 가지에 직접 투여할 수 있다.

◎ 용 량

이 약의 총 투여량은 헤모글로빈 수치 및 체중에 따라 개인별로 결정되며, 과량 투여해서는 안된다.

용량의 계산

(1) 철 결핍성 빈혈 환자의 철 보충

필요한 총 투여량은 아래 Ganzoni 계산식(1) 또는 용량표(2)에 따라 개인별로 적절하게 적용한다. 신경성 식욕부진증, 약액질, 비만, 임신부 또는 출혈로 인한 빈혈 환자와 같이 비-표준 용량을 필요로 하는 환자에서는 Ganzoni 계산식을 사용하는 것이 추천된다.

(1) Ganzoni 계산식

총 투여량(mg 철) : = 체중(kg)^(A) × (목표 헤모글로빈 수치 - 환자의 헤모글로빈 수치)(g/dl)^(B) × 2.4^(C) + 철저장소를 보충하기 위한 철의 양(mg)^(D)

(A) : 환자의 실제 체중 또는 임신 전 체중 사용 권고

(B) : Hb(mM)을 Hb(g/dl)로 환산 : Hb(mM) × 1.61145

(C) : 계수 2.4 = 0.0034 × 0.07 × 10000

- 0.0034: 헤모글로빈중의 철 함량 약 0.34%

- 0.07 : 혈액 부피 ≒ 체중의 7%

- 10000 : 환산계수, 1g/dl = 10000mg/l

(D) : 체중 35킬로그램 이상의 환자에서 저장철은 약 500 mg

(2) 용량표

Hb (g/dl)	체중 35kg 이상 70kg 미만	체중 70kg 이상
>= 10	1000 mg	1500 mg
<10	1500 mg	2000 mg

총 철 결핍이 보정된 후에, 이 약으로 지속적인 치료가 필요한 환자는 헤모글로빈 목표 수치를 유지하기 위해 필요한 최소량을 투여하도록 한다.

(2) 혈액 손실 시 철 보충요법

혈액이 부족한 환자에서 철 보충요법은 혈액이 손실될 때 빠져나간 철분의 양과

	<p>동일한 양의 철분의 양을 보충시켜야 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> Hb 수치가 감소된 경우 : 저장철은 복구될 필요가 없다는 것을 고려하여 앞의 식을 사용하여 계산한다. <p>총 투여량(mg 철) = 체중(kg) × (목표 헤모글로빈 수치 - 환자의 헤모글로빈 수치)(g/dl) × 2.4</p> <ul style="list-style-type: none"> 손실된 혈액량을 모르는 경우 : 이 약 200mg의 투여는 1 unit blood에 해당하는 헤모글로빈의 증가를 가져온다. <p>총 투여량(mg 철) = 손실된 혈액 unit 수 × 200</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	기존 철분 주사제에 비해 고용량을 투여가 가능하며, 아낙필락시스 반응 등의 부작용을 감소시킨 효과적이며 안전한 제제
⑪ 약리작용기전	-
⑫ 국내외 사용현황	독일허가(독일의약품집수제), 덴마크허가
⑬ 관련조항	의약품의품목허가·신고·심사규정 (식품의약품안전처고시 제2013-145호, 2013.04.05) 제2조제8호 [별표1]Ⅱ 1. 새로운염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품, 5. 새로운 용법·용량의약품
⑭ 보완사항 및 검토의견	
⑮ 검토결과	시정적합
<p><참고사항></p> <p>붙임 1. 시정사항 1부</p> <p>2. 안전성·유효성 검토요약</p>	

<붙임 1> 시정사항 - 모노퍼주, (주)한국팜비오

<안전성·유효성 심사>

1. 사용기간을 “제조일로부터 36개월”에서 “제조일로부터 30개월”으로 시정하였습니다.
2. 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

☐ 효능·효과

1. 경구투여로 효과가 불만족하거나, 경구투여가 불가능한 철 결핍증 환자
2. 임상적으로 빠른 철 보충이 필요한 철 결핍증 환자

☐ 용법·용량

◎ 용 법

이 약의 매번 투여 중과 투여 후에 과민반응의 징후와 증상이 나타나는지 환자를 면밀히 관찰해야 한다.

이 약은 심폐소생술이 가능한 장소(예를 들면, 해당 의료기기를 갖춘 장소 및/또는 긴급한 상황에 필수적인 의약품 투여가 가능한 장소)에서 아나필락시스 반응을 즉시 인지 및 치료할 수 있도록 교육받은 전문인력(의사 및/또는 간호사)이 준비되었을 때 투여되어야 한다. 환자는 이 약의 주입 후 최소 30분 동안 이상반응이 나타나는지 관찰되어야 한다.

정맥으로만 투여되어야 한다. 이 약은 피하 또는 근육주사 할 수 없다.

정맥직접주사 또는 정맥점적주사로 투여할 수 있으며, 정맥직접주사시 혈액투석 동안에는 투석기의 정맥측 가지에 회석하지 않고 바로 투여할 수 있다.

1. 정맥직접주사 : 이 약은 철로써 50mg/분의 투여 속도로 최대 500 mg의 용량을 주당 3회까지 정맥주사할 수 있다. 회석하지 않거나 0.9% 멸균 생리식염주사액 최대 20ml에 회석하여 투여할 수 있다.

2. 정맥점적주사

이 약은 최대 체중 kg 당 철로서 20 mg의 용량을 정맥점적주사로 단회 투여할 수 있다.

만약 필요한 총 철 용량이 체중 kg 당 20mg을 초과할 경우, 최소 1주일의 간격을 두고 2번에 나눠 투여해야 한다.

철로서 1000 mg 까지의 용량은 30분간 투여한다.

철로서 1000 mg을 초과하는 용량은 60분간 투여한다.

이 약의 전체 용량 투여 시에는 0.9% 멸균 생리식염주사액 최대 500mL에 회석하여 사용한다.

3. 투석기 주사

정맥직접주사와 같은 방식으로 투석기의 정맥측 가지에 직접 투여할 수 있다.

◎ 용 량

이 약의 총 투여량은 헤모글로빈 수치 및 체중에 따라 개인별로 결정되며, 과량 투여해서는 안 된다.

용량의 계산

1. 철 결핍성 빈혈 환자의 철 보충

필요한 총 투여량은 아래 (1) Ganzoni 계산식 또는 (2) 용량표에 따라 개인별로 적절하게 적용한다. 신경성 식욕부진증, 약액질, 비만, 임신부 또는 출혈로 인한 빈혈 환자와 같이 비-표준 용량을 필요로 하는 환자에서는 Ganzoni 계산식을 사용하는 것이 추천된다.

(1) Ganzoni 계산식

총 투여량(mg 철) : = 체중(kg)^(A) × (목표 헤모글로빈 수치 - 환자의 헤모글로빈 수치)(g/dl)^(B) × 2.4^(C) + 철 저장소를 보충하기 위한 철의 양(mg)^(D)

(A) : 환자의 실제 체중 또는 임신 전 체중 사용 권고

(B) : Hb(mM)을 Hb(g/dl)로 환산 : Hb(mM) × 1.61145

(C) : 계수 2.4 = 0.0034 × 0.07 × 10000

- 0.0034: 헤모글로빈중의 철 함량 약 0.34%

- 0.07 : 혈액 부피 ≒ 체중의 7%

- 10000 : 환산계수, 1g/dl = 10000mg/l

(D) : 체중 35킬로그램 이상의 환자에서 저장철은 약 500 mg

(2) 용량표

Hb (g/dl)	체중 35kg 이상 70kg 미만	체중 70kg 이상
>= 10	1000 mg	1500 mg
<10	1500 mg	2000 mg

총 철 결핍이 보정된 후에, 이 약으로 지속적인 치료가 필요한 환자는 헤모글로빈 목표 수치를 유지하기 위해 필요한 최소량을 투여하도록 한다.

2. 혈액 손실 시 철 보충요법

혈액이 부족한 환자에서 철 보충요법은 혈액이 손실될 때 빠져나간 철분의 양과 동일한 양의 철분의 양을 보충시켜야 한다.

• Hb 수치가 감소된 경우 : 저장철은 복구될 필요가 없다는 것을 고려하여 앞의 식을 사용하여 계산한다.

총 투여량(mg 철) = 체중(kg) × (목표 헤모글로빈 수치 - 환자의 헤모글로빈 수치)(g/dl) × 2.4

• 손실된 혈액량을 모르는 경우 : 철 200mg의 투여는 1 unit blood에 해당하는 헤모글로빈의 증가를 가져온다.

총 투여량(mg 철) = 손실된 혈액 unit 수 × 200

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 철 제제의 비경구적 투여는 치명적일 수 있는 아나필락시양 반응을 포함한 과민반응을 유발할 수 있으며, 알레르기 증상이 있는 환자에게 더 위험하다. 따라서, 심폐소생술을 위한 설비를 갖춘 기관에서 수행되어야 한다. 투여 중 과민반응의 증상이 나타날 경우 즉시 투여를 중단한다. 특히, 면역 또는 염증 상태 환자 (예: 전신성 홍반성 루푸스, 류마티스성 관절염)에 대한 비경구 철-복합체의 투여는 알레르기 반응의 위험이 더 높다.

2) 앰플주사제는 용기절단시 유리파편이 혼입되어, 부작용을 초래할 수 있으므로 사용시 유리파편 혼입이 최소화될 수 있도록 신중하게 절단 사용하되, 특히 어린이, 노약자에는 각별히 주의할 것

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 비철결핍성 빈혈 환자 (예: 용혈성 빈혈)

2) 철이 과량으로 축적되거나 또는 철의 이용에 장애가 있는 환자 (예 : 철색증, 헤모시데린침착증)

3) 천식, 알러지성 습진 또는 아토피성 알레르기 병력의 환자

4) 이 약 및 이 약 구성성분에 과민반응 환자

5) 비보상성 간경변증 또는 간염 환자

6) 활성 류마티스 관절염 환자

7) 진행형 세균혈증 환자

8) 급성 또는 만성 감염 환자(비경구적인 철의 투여가 박테리아 또는 바이러스의 감염을 악화시킬 수 있다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 심장질환의 병력이 있는 환자(심장질환 합병증이 심화될 수 있다.)

4. 이상반응

아래 언급된 이상반응은 다른 비경구 철분 주사제의 안전성 자료를 바탕으로 하였다.

투여 환자의 1% 이상에서 이상반응이 나타날 것으로 예상된다.

1) 급성/치사 증상

- (1) 비경구 철 제제의 투여로 인해 때때로 급성의 아나필락시양 반응이 나타날 수 있다. 투여 초기 수분 내에 일어나는 이러한 증상은 호흡 곤란과 심장마비의 증상으로 구분된다. 이러한 증상으로 사망에 이를 수도 있다.
- (2) 두드러기, 발진, 가려움, 구역, 전율과 같은 다른 급성 과민반응이 일어날 수 있으며 이러한 아나필락시양 반응이 관찰되면 즉시 투여를 중지한다.

2) 기타

- (1) 때때로 심각할 수 있는 지연된 반응(관절통, 요통, 오한, 현기증, 발열, 두통, 권태, 근육통, 구역, 구토)이 발생한다. 발현 시기는 투여 후 몇 시간에서 며칠에 이르기까지 다양하며 2~4 일 동안 지속될 수 있다. 이러한 반응은 저철로 또는 진통제 복용 후 진정될 수 있다.
- (2) 류마티스성 관절염 환자에서 관절통의 급격한 악화가 나타날 수 있다.
- (3) 다음과 같은 이상 반응이 발생할 수 있다.
 - 빈도
 - 매우 흔하게 ($\geq 1/10$)
 - 흔하게 ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
 - 때때로 ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
 - 드물게 ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
 - 매우 드물게 ($< 1/10,000$)
 - 빈도 불명

① 심혈관계 이상

- 드물게 : 부정맥, 빈맥
- 매우 드물게 : 태아서맥, 심계항진

② 혈액 및 림프계 이상

- 매우 드물게 : 용혈

③ 신경계 이상

- 때때로 : 시야 흐림, 저림
- 드물게 : 의식 소실, 발작, 현기증, 불안, 떨림, 피로, 의식 상태 변화
- 매우 드물게: 두통, 감각이상

④ 귀 및 내이 기관 장애

- 매우 드물게 : 일시적인 난청

⑤ 호흡기계, 흉부 및 종격동 장애

- 때때로 : 호흡곤란
- 드물게: 흉통

⑥ 위장관 장애

- 때때로 : 구역, 구토, 복통, 변비
- 드물게 : 설사

⑦ 피부 및 피하조직 장애

- 때때로 : 홍조, 소양증, 발진
- 드물게 : 혈관성 부종, 발한

⑧ 골격근계 및 연결조직 장애

- 때때로 : 경련
- 드물게 : 근육통, 관절통

⑨ 혈관계 장애

- 드물게 : 저혈압
- 매우 드물게 : 고혈압

⑩ 일반적 장애 및 투여 부위 증상

- 때때로 : 아나필락시양 반응, 열감, 열, 통증, 주사 부위의 염증, 국소정맥염
- 드물게 : 피로
- 매우 드물게: 급성의 중증 아나필락시스 반응

5. 일반적 주의

- 1) 철 결핍의 진단은 적절한 실험실적 방법에 의하여야 한다(예: 혈청 페리틴, 혈청 내의 철, 트랜스페린 포화도, 저색소 적혈구).
- 2) 정맥주사시 너무 빠른 속도로 투여하면 혈압강하가 발생할 수 있다.

6. 상호작용

모든 비경구 철분 제제는 경구용 철분제제와 함께 투여하는 경우 경구용 철분제제의 흡수가 저해된다. 따라서, 경구용 철분제의 투여가 필요한 경우 이 약 마지막 투여 후 적어도 5일이 지난 다음 경구용 철분제제를 복용한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부에 대한 이 약 사용에 관한 임상자료가 없다. 그러므로 이 약을 임신 중에 사용하기 전에 신중한 유익성/위해성 평가가 필요하며, 반드시 필요한 경우에만 사용해야 한다.
- 2) 임신초기 3개월에 나타나는 철분 부족의 경우 대부분 경구철분제제의 투여로 치료될 수 있다. 이 약의 치료는 모체와 태아 모두에게 유익성이 잠재적 위해성을 상회한다고 판단되는 경우에 임신 2기 및 3기로 제한되어야 한다.
- 3) 이 약이 모유로 분비되는지에 대한 자료는 없다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에서 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 임상검사치에의 영향

- 1) 5 mL 또는 그 이상의 투여량으로 비경구 철을 투여한 환자에서 투여 후 4시간째 혈액을 채취하였을 때 혈액은 갈색을 띤다고 보고되었다.
- 2) 이 약의 투여로 혈청 빌리루빈치의 상승과 혈청 칼슘치가 감소된 것처럼 측정될 수 있다.
- 3) 혈중 페리틴 수치는 정맥으로 이 약을 투여한 후 약 7~9일에 최고치에 도달하며 약 3주 후에 다시 최저치를 보인다.

10. 과량투여

- 1) 이 약의 주성분인 철이소말토시드는 매우 독성이 낮다. 이 제제는 내약성이 좋으며, 사고로 과량 투여될 위험이 낮다.
- 2) 필요한 양을 초과한 양으로 이 약 투여시, 저장부위의 철분 축적을 일으켜 헤모시테린 침착증을 일으킬 수 있다.
- 3) 혈청 페리틴과 같은 철 파라미터의 측정은 철 축적을 알아내는데 도움을 준다. 철 축적이 발생하였다면, 철환제(iron chelator)의 사용과 같은 표준의료요법에 따라 처치한다.

11. 적용상의 주의

- 1) 사용하기 전에 침전물 유무나 손상 여부를 살펴보아야 한다. 침전물이 없고, 균질한 용액만을 사용하여야 한다.
- 2) 이 약은 1회 사용하고 남은 용액은 버려야 한다.
- 3) 이 약은 0.9% 멸균 생리식염액과만 혼합하여야 한다. 다른 정맥용 희석액이나 치료제와 혼합해서 사용하여서는 안된다.
- 4) 이 약은 0.9% 멸균 생리식염액으로 1:250배까지 희석하여 30℃에서 48시간동안 안정하나, 미생물학적 측면에서 앰플은 개봉 즉시 사용해야 하며, 멸균 생리식염액과 혼합 후에는 24시간 내에 사용하여야 한다. 혼합액은 2~8℃에서 보관하여야 한다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 모노퍼주, (주)한국팜비오

○ 관련규정 : 의약품의품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시 제2013-145호, 2013.04.05)

제2조제8호 별표1의 1. 새로운염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품, 5. 새로운 용법·용량의약품

자료 번호	1. 기원	2. 물리·화학적 성질		3. 안정성		4. 독성										5. 약리			6. 임상		7. 외국 현황	8. 국내 현황	
		가. 원료	나. 완제	가. 원료 1) 장기 가속	나. 완제 1) 장기 가속	2)가 속	가. 단회	나. 반복	다. 유전	라. 생식	마. 유전	바. 기타			가. 효력	나. 일반 약리	다. AD ME	라 상호 작용	가. 임상	나. 가교			
												국소	의존	항원 면역									
자료 범위	○	○	○	×	×	○	×	×	×	×	×	△	×	×	○	△	△	×	○	×	○	○	
제출 여부	○	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제 사유																							

○ 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
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 철이소말토시드착염(iron(III) isomaltoside) : 내핵(core)의 철(iron)을 탄화수소인 이소말토시드(isomaltoside)가 둘러싸고 있는 형태로 부착되어 있는 복합체임. 이소말토시드(isomaltoside)는 oligosaccharide로써 약 3~5개의 glucose가 가지(branch) 구조없이 선형으로 연결되어 있는 구조(α 1-6 linked glucopyranose residue)이며 분자량은 약 1000 달톤임.
- 모노퍼에 사용된 isomaltoside가 아나필락시스 반응을 거의 나타내지 않는다는 것은 분자량 40,000 ~ 70,000의 고분자의 dextran을 사용하기 전 아나필락시스 반응을 예방하기 위해 Dextran 1 주사제 (Isomaltoligosaccharides이 혼합되어 있는 저분자량의 텍스트란,

- 평균분자량: 약 1,000 (외국 제품명: Promit[®]))가 일반적으로 사용되고 있다는 사실에 의해서도 확인할 수 있음
- 모노퍼주는 기존 철분 주사제에 비해 고용량을 투여가 가능하며, 아낙필락시스반응 등의 부작용을 감소시킨 효과적이며 안전한 제제

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 :

2.1. 구조결정·물리화학적 성질

- 일반명 : 철이소말토시드 (Iron isomaltoside)

3. 안정성에 관한 자료

3.2. 제품의 안정성시험

- 제출자료 : 제품의 장기보존시험, 가속시험, 가혹시험

시험종류	시험조건
장기보존시험	25℃/60% RH
가속시험	40℃/75% RH
가혹시험	70℃

- 시판 후 안정성시험자료

시험종류	시험조건
장기보존시험	30℃/60% RH
가속시험	40℃/75% RH

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 :

[저장방법]	밀봉용기, 실온(1~30℃)보관
[사용(유효)기간]	제조일로부터 3년
포장단위 : 1ml, 2ml, 5ml, 10ml/앰플	
<ul style="list-style-type: none"> 외국사항 : 	
[사용(유효)기간]	제조일로부터 3년

4. 독성시험자료

4.1. 요약표

4.2. 개요

4.3. 검토의견

- 개발국(덴마크) 이외 사용국(독일, 영국, 스페인)
- 독일의약품집수제(품목명 : Monofer)
- 의약품등의 품목허가신고심사 규정 제28조 제2항에 따라 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조 제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목임
- ☞ 동규정 제5조 제1항 제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있음 (독성, 약리자료 면제 가능)

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

5.2. 일반약리시험

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

5.4. 검토의견

- 개발국(덴마크) 이외 사용국(독일, 영국, 스페인)
- 독일의약품집수제(품목명 : Monofer)
- 의약품등의 품목허가신고심사 규정 제28조 제2항에 따라 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조 제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목임
- ☞ 동규정 제5조 제1항 제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있음 (독성, 약리자료 면제 가능)

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 :

- 경구투여로 효과가 불만족하거나, 경구투여가 불가능한 철 결핍증 환자
- 임상적으로 빠른 철 보충이 필요한 환자

- 신청 용법·용량 :

◎ 용 법

정맥으로만 투여되어야 한다. 이 약은 피하 또는 근육주사 할 수 없다.

정맥직접주사 또는 정맥점적주사로 투여할 수 있으며, 정맥직접주사시 혈액투석 동안에는 투석기의 정맥측 가지에 회석하지 않고 바로 투여할 수 있다.

- 정맥직접주사 : 이 약은 철로써 50mg/분의 투여 속도로 최대 500 mg의 용량을 주당 3회까지 정맥 주사할 수 있다. 0.9% 멸균 생리식염주사액 10-20ml에 회석하여 투여할 수 있다.

2. 정맥접적주사

이 약은 최대 체중 kg 당 철로서 20 mg의 용량을 정맥접적주사로 단회 투여할 수 있다.

체중 kg 당 철로서 1000 mg 까지의 용량은 30분간 투여한다.

체중 kg 당 철로서 1000 mg을 초과하는 용량은 60분간 투여한다.

만약 필요한 총 철 용량이 체중 kg 당 20mg을 초과할 경우, 최소 1주일의 간격을 두고 2회에 나눠 투여해야 한다.

이 약의 전체 용량 투여 시에는 0.9% 멸균 생리식염주사액 최대 500mL에 희석하여 사용한다.

3. 투석기 주사

정맥접적주사와 같은 방식으로 투석기의 정맥측 가지에 직접 투여할 수 있다.

◎ 용 량

이 약의 총 투여량은 헤모글로빈 수치 및 체중에 따라 개인별로 결정되며, 과량 투여해서는 안된다.

용량의 계산

(1) 철 결핍성 빈혈 환자의 철 보충

필요한 총 투여량은 아래 Ganzoni 계산식(1) 또는 용량표(2)에 따라 개인별로 적절하게 적용한다. 신장성 식욕부진증, 약액질, 비만, 임신부 또는 출혈로 인한 빈혈 환자와 같이 비-표준 용량을 필요로 하는 환자에서는 Ganzoni 계산식을 사용하는 것이 추천된다.

(1) Ganzoni 계산식

총 투여량(mg 철) : = 체중(kg)^(A) × (목표 헤모글로빈 수치 - 환자의 헤모글로빈 수치)(g/dl)^(B) × 2.4^(C) + 철저장소를 보충하기 위한 철의 양(mg)^(D)

(A) : 환자의 실제 체중 또는 임신 전 체중 사용 권고

(B) : Hb(mM)을 Hb(g/dl)로 환산 : Hb(mM) × 1.61145

(C) : 계수 2.4 = 0.0034 × 0.07 × 10000

- 0.0034: 헤모글로빈중의 철 함량 약 0.34%

- 0.07 : 혈액 부피 ≒ 체중의 7%

- 10000 : 환산계수, 1g/dl = 10000mg/l

(D) : 체중 35킬로그램 이상의 환자에서 저장철은 약 500 mg

(2) 용량표

Hb (g/dl)	체중 35kg 이상 70kg 미만	체중 70kg 이상
>= 10	1000 mg	1500 mg

<10	1500 mg	2000 mg
총 철 결핍이 보정된 후에, 이 약으로 지속적인 치료가 필요한 환자는 헤모글로빈 목표 수치를 유지하기 위해 필요한 최소량을 투여하도록 한다.		
(2) 혈액 손실 시 철 보충요법		
혈액이 부족한 환자에서 철 보충요법은 혈액이 손실될 때 빠져나간 철분의 양과 동일한 양의 철분의 양을 보충시켜야 한다.		
<ul style="list-style-type: none"> Hb 수치가 감소된 경우 : 저장철은 복구될 필요가 없다는 것을 고려하여 앞의 식을 사용하여 계산한다. 		
총 투여량(mg 철) = 체중(kg) × (목표 헤모글로빈 수치 - 환자의 헤모글로빈 수치)(g/dl) × 2.4		
<ul style="list-style-type: none"> 손실된 혈액량을 모르는 경우 : 이 약 200mg의 투여는 1 unit blood에 해당하는 헤모글로빈의 증가를 가져온다. 		
총 투여량(mg 철) = 손실된 혈액 unit 수 × 200		

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 3상 임상자료 2건
- 자료제출증명 : 덴마크

단계	임상시험 제목 (번호/제 명)	디자인	대상환자(선 정기준)	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목 결과
§ Clinical Pharmacology							
3상	P-CKD-01/P-C HF-01		P-CKD-01 : 182명 P-CHF-01 : 20명	하단참조	4주	총 4회 투여 (baseline, 1주, 2주, 4주째 주사)	1. 안전성 평가변수 : <ul style="list-style-type: none"> 유해사례 평가 (심각하지 않은 유해사례 & 심각한 유해사례) Physical examination, Vital signs, Clinical laboratory analyses 2. 유효성 평가변수 : <ul style="list-style-type: none"> 헤모글로빈(Hb), 헤마토크리트(Hct), 트랜스페린 포화도 (TSAT), s-iron 및 s-ferritin 수치 비교
<ul style="list-style-type: none"> 시험명 : 비경구 철의 투여가 필요한 만성 신질환 또는 올혈성 심부전 환자에서의 모노페의 비-비교 개방 시험 시험목적 <ul style="list-style-type: none"> 1차 목적 : 완전 또는 기능적 철 결핍성 빈혈로 비경구 철이 필요한 만성 신 질환(chronic kidney disease, CKD) 또는 만성 심부전 (Chronic heart failure, CHF) 환자에서 빈혈의 보정 및 유지 요법에 대한 반복적 IV 볼루스 또는 total dose infusion (TDI) 용법으로써의 모노페 사용의 안전성 평가 2차 목적 : 치료 시작으로부터 1, 2, 4 및 8주 후의 헤모글로빈(Hb), 헤마토크리트(Hct), 							

		트랜스페린 포화도 (TSAT), s-iron 및 s-ferritin 수치의 비교															
		<ul style="list-style-type: none"> 투여방법 															
		<table> <tr> <th colspan="2">혈액투석 CHF 및 CKD 환자</th><th colspan="2">투석전 또는 복막투석 CKD 환자</th></tr> <tr> <th>Induction/loading dose</th><th>Maintenance dose</th><th>Full replacement</th><th>Maintenance dose</th></tr> <tr> <td>전체 iron replacement 용량을 TDI 또는 IV bolus 로 100~200 mg/dose 주사</td><td>IV bolus injection으로 100mg iron/dose (2주, 4주째)</td><td>TDI로 주사</td><td>IV bolus injection으로 100mg iron/dose (2주, 4주째)</td></tr> </table>		혈액투석 CHF 및 CKD 환자		투석전 또는 복막투석 CKD 환자		Induction/loading dose	Maintenance dose	Full replacement	Maintenance dose	전체 iron replacement 용량을 TDI 또는 IV bolus 로 100~200 mg/dose 주사	IV bolus injection으로 100mg iron/dose (2주, 4주째)	TDI로 주사	IV bolus injection으로 100mg iron/dose (2주, 4주째)		
혈액투석 CHF 및 CKD 환자		투석전 또는 복막투석 CKD 환자															
Induction/loading dose	Maintenance dose	Full replacement	Maintenance dose														
전체 iron replacement 용량을 TDI 또는 IV bolus 로 100~200 mg/dose 주사	IV bolus injection으로 100mg iron/dose (2주, 4주째)	TDI로 주사	IV bolus injection으로 100mg iron/dose (2주, 4주째)														
		<ul style="list-style-type: none"> 선정기준 															
		<ol style="list-style-type: none"> P-CKD-01 <ul style="list-style-type: none"> 만성 신질환 환자 중 빈혈 환자 최근 비경구 철로 치료받은 환자 (치료약제의 전환) P-CHF-01 : <ul style="list-style-type: none"> 만성 심부전 환자 중 빈혈 환자 															
		<ul style="list-style-type: none"> 결과 															
		<ol style="list-style-type: none"> P-CKD-01 : 모든 유효성 평가 변수가 baseline과 비교하여 증가되었으며, 대부분은 통계적으로 유의하였다. S-ferritin과 TSAT는 visit 전체에서 유의하게 증가되었다. Hct는 visit 4와 6에서 유의하였다. Hb는 visit 3과 4에서는 유의하지 않았으나, visit 5, 6에서는 유의하였다. Hb의 경우, baseline과 가장 큰 차이는 visit 6 (투여 8주후)에서 나타났으며 (3.9 g/L (0.245 mmol/L)), S-iron은 visit 3, 5에서 유의하게 증가하였으나, visit 6에서는 유의성이 확인되지 않았다. P-CHF-01 : 모든 유효성 평가 변수가 baseline과 비교하여 증가되었으나, 유의성이 확인되지 않은 항목들이 있었다. 이유는 환자수가 적기 때문으로 생각된다. 삶의 질 측정 결과 유의한 개선이 나타났다. 															
		<ul style="list-style-type: none"> 이상반응 															
		<ul style="list-style-type: none"> CKD-01 : 244건의 이상반응이 발생하였다 (192건의 non-serious AEs, 52건의 SAEs). 이중 17건이 모노페와 관련된 이상반응이라고 판단되었다 (5건은 경미한 이상반응, 10건은 중증도의 이상반응, 2건은 심각한 이상반응). 심각한 이상반응은 중증의 두통 및 출혈성 낭 (haemorrhagic cyst)이었다. CHF-01 : 25건의 이상반응이 발생하였고, 18건은 심각하지 않은 이상반응이었으며, 7건은 심각한 이상반응이었다. 이들 중 모노페와 관련된 이상반응이라고 보고된 것은 없었다. 아나필락시스/아나필락시양 반응 또는 지연된 알레르기 반응은 나타나지 않았다. 															
		<ul style="list-style-type: none"> 예상되지 않은 이상반응은 나타나지 않았으며, 이 약물은 내약성이 좋았다. CKD 및 CHF 환자에서 모두 급성 아나필락시스/아나필락시양 반응 또는 지연된 알레르기 반응은 나타나지 않았다. 2차 평가변수 (유효성 수치-헤모글로빈(Hb), 헤마토크리트(Hct), 트랜스페린 포화도 (TSAT), s-iron 및 s-ferritin 수치) 역시 증가하였다. 															

3상	P-Monof er-IBD-01	무작위 배정 개방	철분 결핍성 빈혈 증상의 주 임증성 장 질환 (Inflammatory Bowel Disease)	시험약 : 모노페 대조약 : Ferr o Durett er®	<ol style="list-style-type: none"> 1차 평가변수 : 투여전과 비교한 투여 8주 후 헤모글로빈 (Hb) 농도의 변화 2차 평가변수 : <ul style="list-style-type: none"> 투여전과 비교하여 투여 2, 4, 8주 후 목표 헤모글로빈 수치 (남성: 13-15 g/dL, 여성: 12-14 g/dL)
----	-------------------	-----------	---	-----------------------------------	---

	ry bowel diseases, IBD 환자 338명	((prolonged-release tablets)			g/dL 여성: 12-16 g/dL), serum (s)-ferritin (100 - 800 μ g/L), 트랜스페린 포화도 (TfS) (20 - 50%)에 도달하고, 투여전에 비해 헤모글로빈 수치가 1.0 g/dL 이상 변화한 환자 수
	<p>▪ 시험명 : 철분 결핍성 빈혈 증상의 염증성장질환(Inflammatory bowel diseases, IBD) 환자에서 경구 황산철과 비교한 정맥적접주입 또는 반복적 정맥적접주입에 의한 비경구 iron oligosaccharide 제제(Monofer)의 무작위, 비교, 개방 3상 시험</p> <p>▪ 시험목적</p> <p>1) 1차 목적 : IBD로 인한 철 결핍성 빈혈의 감소에 있어 경구 황산철제제와 비교한 정맥 철 이소말토시드 1000의 비-열등함 확인 (헤모글로빈(Hb)의 증가로 평가)</p> <p>2) 2차 목적</p> <ul style="list-style-type: none"> - 기타의 관련된 혈액 및 생화학적 변수 (s-ferritin, s-iron, TfS)의 평가 - 삶의질(QoL) 평가 - 하지불안 증후군 (Restless Legs Syndrome, RLS)의 평가 및 이러한 증상의 변화 평가 <p>▪ 투여방법</p>				

시험군 (Group A)		대조군 (Group B)
모노페투어, 정맥적접주입 (Group A1) (n=108)	모노페투어, 정맥적접주사 (Group A2) (n=111)	경구제 투여군 (n=108)
1회 최대 철로써 1000mg을 15분 에 걸쳐 주입 필요한 용량을 투여하기 위해 1회 또는 1주일의 간격을 두고 총 2회 투여	1회 철로써 500mg을 2분간 주사함. 필요한 총 철의 양을 투여할 때까지 주 1회 주사	1회 황산철 100mg(1정), 1일 2회
투여기간: 1회 또는 2회 투여	투여기간: 필요한 총 철의 양에 따라 총 1~4회 투여	투여기간: 8주
총 투여량: (평균) 885 mg (range: 195; 1500)	총 투여량: (평균) 883 mg (range: 350; 2500)	총투여량 11200 mg

- 선정기준
 - 경도~중등도 활성의 진단된 염증성장질환 환자

- 결과

Table 9 Average change in haemoglobin concentration from baseline to week 8 (Full Analysis Set)

Statistics	Treatment Group			
	Group A1 (n = 108)	Group A2 (n = 111)	Group A (n = 219)	Group B (n = 108)
Hb concentration at baseline (g/dL)				
n	108	111	219	108
Mean ± SD	9.74 ± 1.74	9.54 ± 1.57	9.64 ± 1.65	9.61 ± 1.82
Median	9.90	9.90	9.90	9.90
Range (Min.; Max.)	(4.0; 14.3)	(5.1; 12.5)	(4.0; 14.3)	(4.6; 12.6)
Hb concentration at week 8 (g/dL)				
n	97	101	198	94

Statistics	Treatment Group			
	Group A1 (n = 108)	Group A2 (n = 111)	Group A (n = 219)	Group B (n = 108)
Mean ± SD	12.19 ± 1.41	12.27 ± 1.25	12.23 ± 1.33	12.59 ± 1.91
Median	12.40	12.40	12.40	12.70
Range (Min.; Max.)	(7.8; 16.5)	(8.9; 15.0)	(7.8; 16.5)	(5.1; 18.8)
Change in Hb concentration from baseline to week 8 (g/dL)				
n	97	101	198	94
Mean ± SD	2.43 ± 1.72	2.73 ± 1.69	2.58 ± 1.71	3.04 ± 2.28
Median	2.30	2.60	2.50	2.75
Range (Min.; Max.)	(-2.4; 7.1)	(-1.0; 7.2)	(-2.4; 7.2)	(-3.8; 8.3)
LS Mean Estimate	2.26	2.48	2.37	2.73
Difference Estimate ⁽¹⁾	-0.48	-0.26	-0.37	
SE ⁽²⁾	0.24	0.24	0.22	
95 % CI (L; U)	(-0.95; -0.00)	(-0.72; 0.21)	(-0.80; 0.06)	
p-value ⁽³⁾	0.0480	0.2802	0.0945	
Testing non-inferiority ⁽⁴⁾				
p-value	0.9205	0.3044	0.5428	
Reference: Table 14.2.1.1, 14.2.2.1; Listing 16.2.6				
Notes:				
⁽¹⁾ Difference estimate for A1, A2 and A indicates (A1-B), (A2-B) and (A-B), respectively.				
⁽²⁾ SE of A1, A2 and A indicates Standard Error of Differences (A1-B), (A2-B) and (A-B), respectively.				
⁽³⁾ p-value for A1, A2, and A indicated significance of treatment differences between (A1-B), (A2-B), and (A-B), respectively.				
⁽⁴⁾ Non-inferiority was tested by shifting the distribution of difference estimate by a non-inferiority margin 0.5 and 0.5 and testing the equality between treatment groups by deriving p-value.				

• 이상반응

Table 25 Number and percentage of subjects with adverse events categorised by system organ class

SOC, n (%) ^a	Preferred Term	Treatment Group			
		Group A1 (n = 110)	Group A2 (n = 113)	Group A (n = 223)	Group B (n = 109)
Total number of subjects with at least one AE		46 (41.8 %)	42 (37.2 %)	88 (39.5 %)	38 (34.9 %)
Total number of AE		78	74	152	60
Gastrointestinal disorders					
	Diarhoea	3 (2.7 %) [3]	5 (4.4 %) [5]	8 (3.6 %) [8]	6 (5.5 %) [6]
	Colitis ulcerative*	3 (2.7 %) [3]	3 (2.7 %) [3]	6 (2.7 %) [6]	1 (0.9 %) [1]
	Crohn's disease*	1 (0.9 %) [1]	4 (3.5 %) [4]	5 (2.2 %) [5]	4 (3.7 %) [4]
	Abdominal pain	1 (0.9 %) [1]	3 (2.7 %) [3]	4 (1.8 %) [4]	5 (4.6 %) [5]
	Nausea	2 (1.8 %) [2]	2 (1.8 %) [2]	4 (1.8 %) [4]	3 (2.8 %) [3]
General disorders and administration site conditions					
	Prueria	3 (2.7 %) [3]	3 (2.7 %) [3]	6 (2.7 %) [6]	-
Immune system disorders					
	Hypersensitivity/Drug hypersensitivity	1 (0.9 %) [1]	3 (2.7 %) [3]	4 (1.8 %) [4]	-
Infections and infestations					
	Nasopharyngitis	11 (10.0 %) [11]	5 (4.4 %) [5]	16 (7.2 %) [17]	7 (6.4 %) [7]
	Upper respiratory tract infection	3 (2.7 %) [3]	2 (1.8 %) [2]	5 (2.2 %) [5]	1 (0.9 %) [1]
	Viral infection	2 (1.8 %) [2]	1 (0.9 %) [1]	3 (1.3 %) [3]	3 (2.8 %) [3]
Investigations					
	Hepatic enzyme increased	3 (2.7 %) [3]	1 (0.9 %) [1]	4 (1.8 %) [4]	-
Nervous system disorders					
	Headache	1 (0.9 %) [1]	3 (2.7 %) [3]	4 (1.8 %) [4]	1 (0.9 %) [1]
Vascular disorders					
	Flushing	3 (2.7 %) [3]	3 (2.7 %) [3]	6 (2.7 %) [6]	-
	Hypotension	3 (2.7 %) [3]	-	3 (1.3 %) [3]	-
Reference: Table 14.3.1.3 Listing 16.2.7					
Note:					
^a Percentage is calculated by taking count of corresponding treatment group as denominator					
[*] Exacerbation of underlying disease, therefore considered an AE					
General Note:					
All AEs are presented as: number of subjects (percent of subjects) [number of events]					

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 덴마크 허가
- 독일의약품집 수재
- 덴마크 외 해외허가 : 독일, 영국 등