

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2017.06.27	접수번호	20180137218
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	(주)한국팜비오		
제품명	아나리드캡슐1밀리그램(아나그렐리드염산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	아나그렐리드염산염		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/합량	1캡슐(324밀리그램) 중 아나그렐리드염산염 1.22밀리그램(아나그렐리드로서 1밀리그램)		
신청 사항	효능효과	골수증식성질환 (본태성 혈소판증가증, 진성다혈구증, 만성골수성백혈병, 기타 골수증식성질환)으로 인한 혈소판증가증 환자의 증상을 다음과 같이 개선하기 위해 사용한다.: 증가된 혈소판수치 감소, 혈전증의 위험 감소, 혈전-출혈경향 등의 관련증상 개선	
	용법용량	<p>성인에게 시작 용량은 0.5mg을 1일 4회 또는 1.0mg을 1일 2회 면밀히 관찰하면서 투여하고 최소 1주일동안 유지한다.</p> <p>소아의 시작 용량은 1일 0.5mg에서 0.5mg 1일 4회의 범위로 하며, 제한적인 데이터를 근거로 할 때 소아의 초회량은 1일 0.5mg이 권장된다.</p> <p>성인 및 소아 모두 혈소판수를 감소시켜 60만/μL이하로 유지하는데 필요한 최저 유효량을 투여량으로 하되, 혈소판수는 가능한 한 정상범위 내로 유지되게 한다. 투여량을 증가시킬 경우, 증량해야 할 양은 0.5mg/일 이하로 하고 이렇게 증량한 투여량은 1주일 내에 추가 증량을 해서는 안된다. 유지용량은 성인 및 소아환자에서 다르지 않다.</p> <p>단회투여로서 2.5mg을 초과해서는 안되며 1일 복용량으로서 10mg을 초과해서는 안된다.</p> <p>이 약의 효과를 관찰하고 혈소판감소증의 발현을 방지하기 위해서 투여 첫주 동안은 2일마다, 유지량에 도달한 후에는 최소 주 1회 혈소판수를 관찰한다.</p> <p>일반적으로 적정용량에서 7-14일이내 혈소판수가 감소하기 시작한다. 혈소판수가 60만/μL이하로 되는 것을 완전히 반응한 것으로 볼 때 그때까지 걸리는 시간은 4-12주이다.</p> <p>대다수의 환자는 1일 1.5-3.0mg투여시 적절한 반응을 나타낼 것이다.</p> <p>심질환, 신부전, 간기능장애의 기왕력이 있거나, 그 질환이 의심되는 환자는 신중히 관찰한다.</p>	

최종 허가 사항	허가일자	2018.08.31		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		해당없음		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 도원입, 오정원	
심사부서	종양약품과	심사담당자	(안유) 박소라, 김소희, 박창원 (기시) 김동환, 김소희, 박창원	
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조 의2에 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

골수증식성질환 (본태성 혈소판증가증, 진성다혈구증, 만성골수성백혈병, 기타 골수증식성질환)으로 인한 혈소판증가증 환자의 증상을 다음과 같이 개선하기 위해 사용한다.: 증가된 혈소판수치 감소, 혈전증의 위험 감소, 혈전-출혈경향 등의 관련증상 개선

○ 용법·용량

성인에게 시작 용량은 0.5mg을 1일 4회 또는 1.0mg을 1일 2회 면밀히 관찰하면서 투여하고 최소 1주일동안 유지한다.
소아의 시작 용량은 1일 0.5mg에서 0.5mg 1일 4회의 범위로 하며, 제한적인 데이터를 근거로 할 때 소아의 초회량은 1일 0.5mg이 권장된다.
성인 및 소아 모두 혈소판수를 감소시켜 60만/ μ L이하로 유지하는데 필요한 최저유효량을 투여량으로 하되, 혈소판수는 가능한 한 정상범위 내로 유지되게 한다.
투여량을 증가시킬 경우, 증량해야 할 양은 0.5mg/일 이하로 하고 이렇게 증량한 투여량은 1주일 내에 추가 증량을 해서는 안된다. 유지용량은 성인 및 소아환자에서 다르지 않다.
단회투여로서 2.5mg을 초과해서는 안되며 1일 복용량으로서 10mg을 초과해서는 안된다.
이 약의 효과를 관찰하고 혈소판감소증의 발현을 방지하기 위해서 투여 첫주 동안은 2일마다, 유지량에 도달한 후에는 최소 주 1회 혈소판수를 관찰한다.
일반적으로 적정용량에서 7-14일 이내 혈소판수가 감소하기 시작한다. 혈소판수가 60만/ μ L이하로 되는 것을 완전히 반응한 것으로 볼 때 그때까지 걸리는 시간은 4-12주이다. 대다수의 환자는 1일 1.5-3.0mg투여시 적절한 반응을 나타낼 것이다.
심질환, 신부전, 간기능장애의 기왕력이 있거나, 그 질환이 의심되는 환자는 신중히 관찰한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약을 중증 간장애가 있는 환자에게 투여해서는 안된다. 중증 간장애가 있는 환자에서 이 약의 사용에 대한 연구는 수행되지 않았으며, 중등도의 간장애가 있는 환자에서 이 약의 노출량(AUC)은 8배 증가된다.
2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소결핍증(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) 심혈관계 : 심근장애, 심장비대, 울혈성심부전 및 심부정맥 사례를 포함하는 심각한 심혈관계 이상반응이 보고된 바 있다(3. 이상반응 항 참조). 이 약은 심장질환이 있거나 심장질환이 의심되는 환자에 있어서는 주의하여 사용한다. 그뿐 아니라, 심장질환이 의심되지 않으며 치료전 심혈관계 검사에서 정상을 나타낸 환자들에게서도 심각한 심혈관계 이상반응이 나타났다. 그러므로 이 약은 치료의 유익성이 위험성보다 높을 경우에만 주의하여 사용한다. 이 약은 고리형 AMP 인산디에스테르가수분해효소 III의 억제제이며 이 약의 투여에 의해 수축력 촉진 효과와 이상반응이 나타날 수 있으므로 모든 환자에게서 투여전 심장초음파, 심전도와 같은 추가 검사를 포함한 심혈관계 검사의 선행이 권장되며 투여중에도 심혈관계효과에 대한 세심한 관찰이 필요하며 필요에 따라 추가 검사가 수행되어야 한다. 치료용량에서도 혈관확장, 빈맥, 심계항진 또는 울혈성 심부전 등과 같은 심혈관계 증상을 일으킬 수 있다.

아나그렐리드는 건강한 지원자에서 심박수를 증가시켜 결과적으로 심전도상의 QTc간격의 길보기 증가를 일으키는 것이 관찰되었다. 이 효과의 임상적 영향은 알려지지 않았다 (12.기타 1)심박수와 QTc간격에 미치는 영향 참조)

아나그렐리드를 선천적적 QT연장증후군, 후천적인 QTc연장의 기왕력, QTc간격을 연장시킬수 있는 약물, 저칼륨혈증과 같은 QT간격 연장의 알려진 위험요소를 가진 환자들에게 아나그렐리드를 사용할 때에는 주의가 필요하다.

아나그렐리드 또는 그 활성대사산물인 3-hydroxy-anagrelide의 최대혈장농도(Cmax)가 더 높게 나타날 수 있는 환자군에서, 예를 들어 간장애 또는 CYP1A2 저해제와의 병용시에는 주의가 필요하다 (5.상호작용 참조)

2) 간 : 중등도의 간장애가 있는 환자에서 이 약의 노출량(AUC)은 8배 증가된다. 간의 기능부전(빌리루빈, AST 등 간기능검사수치가 정상치보다 1.5배 높은 경우) 등 경증 및 중등도의 간기능 장애가 있는 환자에 있어서는 이 약의 투여 시작 전에 치료의 유익성과 위험성을 평가하여야 한다. 중등도의 간장애가 있는 환자에 있어서는 용량 감소가 필요하며, 심혈관계 증상에 대해 주의 깊게 관찰하여야 한다. 중증 간장애가 있는 환자에서의 이 약의 사용에 대한 연구는 수행되지 않았다.

3) 간질성 폐질환 : 간질성폐질환(알러지성 폐포염, 호산구성폐렴 및 간질성 폐렴을 포함함)이 아나그렐리드의 사용과 관련이 있다는 시판 후 조사 결과가 보고되었다. 대부분의 경우는 폐침윤을 동반하는 진행성 호흡곤란을 나타내었다. 증상을 나타내는 시점은 아나그렐리드의 치료를 개시한 후 1주에서 수년에 이르기까지 다양하였다. 대부분의 경우는 아

나그렐리드를 중단하고 나서 증상이 개선되었다.

3. 이상반응

- 1) 골수증식성 질환으로 진단된 942명의 환자군(본태성 혈소판증가증(ET) : 551명, 진성다혈구증(PV) : 117명, 기타 골수증식성질환(OMPD) : 274명)에서 확인된 이상반응을 분석한 결과 각각의 그룹에서 유사한 양상이 나타났다. 이 약으로 치료하는 동안 보고된 대부분의 이상반응은 경미하였고 치료가 계속될수록 빈도는 감소하였지만, 심각한 이상반응도 이들 환자들에게 나타났다. 이러한 이상반응은 다음과 같은 것을 포함한다. : 울혈성 심부전, 심근경색, 심근장애, 심비대, 완전심블록, 심방세동, 뇌혈관발작, 심막염, 심막삼출, 흉막삼출, 폐침윤, 폐섬유증, 폐성고혈압, 췌장염, 위/십이지장궤양, 발작
- 2) 942명의 환자가 평균 65주 동안 이 약으로 치료받았고 161(17%)명이 이상반응 혹은 실험실적 검사결과 비정상적으로 인해 연구에서 제외되었다. 치료중단에 이르게 한 가장 흔한 이상반응은 두통, 설사, 부종, 심계항진, 복통이었다. 전체적으로 이상반응은 1,000 치료일 중 17.9일 동안 나타났고, 이 약의 용량이 높을수록 이상반응 발현율도 증가했다.
- 3) 임상실험에서 가장 흔하게 발생한 이상반응(942명 환자를 대상으로 했을 때 5%이상 발생)은 다음과 같다.
두통 43.5%, 심계항진 26.1%, 설사 25.7%, 무력증 23.1%, 부종 등 20.6%, 오심 17.1%, 복통 16.4%, 현기증 15.4%, 기타의 통증 15.0%, 호흡곤란 11.9%, 고창(방귀) 10.2%, 구토 9.7%, 발열 8.9%, 말초부종 8.5%, 담마진을 포함한 발진 8.3%, 흉통 7.8%, 식욕부진 7.7%, 빈맥 7.5%, 인두염 6.8%, 권태감 6.4%, 기침 6.3%, 감각이상 5.9%, 등통 5.9%, 소양증 5.5%, 소화불량 5.2%
- 4) 1% 이상 5% 미만의 발현율을 나타낸 이상반응은 아래와 같다.
 - ① 전신증상 : 독감증상, 오한, 광과민성
 - ② 순환기계 : 부정맥, 출혈, 고혈압, 심혈관계질환, 협심증, 심부전, 체위저혈압, 혈전증, 혈관확장, 편두통, 기절
 - ③ 소화기계 : 변비, 위장장애, 위장관출혈, 위염, 혈변, 아프타 구내염, 트림
 - ④ 혈액 및 림프계 : 빈혈, 혈소판감소증, 반상출혈, 림프절질환
이 약으로 치료하는 중 84명의 환자(ET : 35명, PV: 9명, OMPD : 40명)에게서 혈소판수가 100,000/ μ L이하로 감소되었고 44명의 환자(ET : 7명, PV : 6명, OMPD : 31명)에게서 혈소판수가 50,000/ μ L이하로 감소되었다. 혈소판 감소증은 이 약의 투여 중단시 회복되었다.
 - ⑤ 간장계 : 간효소 수치 상승
이 약으로 치료하는 중 3명의 환자(ET : 2명, OMPD : 1명)에게서 간효소 상승이 나타났다.
 - ⑥ 골근육계 : 관절통, 근육통, 하지경련
 - ⑦ 신경계 : 우울, 졸림, 착란, 불면, 신경과민증, 건망증, 지각감퇴
 - ⑧ 영양장 : 탈수
 - ⑨ 호흡기계 : 비염, 코피, 호흡기질환, 부비강염, 폐렴, 기관지염, 천식

⑩ 피부 : 피부질환, 탈모증

⑪ 감각계 : 약시, 시력이상, 시야이상, 복시, 이명

⑫ 비뇨생식기계 : 배뇨곤란, 혈뇨

이 약으로 치료하는 중 15명의 환자(ET : 10명, PV : 4명, OMPD : 1명)에게서 신장이상이 발생하였고 11명의 환자(ET : 6명, PV : 4명, OMPD : 1명)에게서 신부전이 나타났다. 4명의 경우 신부전이 이 약과 관련이 있을 가능성이 있었으며, 나머지 11명은 치료 전 이미 신장장애 있었다. 치료용량은 1.5~6.0mg/day였고 치료기간은 2개월~12개월이었다. 신장이상으로 인한 용량조절은 필요치 않았다.

5) 기타 1% 미만의 빈도로 보고된 이상반응

심장장애 : 심실성빈맥, 심실상성빈맥

6) 시판 후 조사결과 :torsades de pointes, 심실성빈맥, 간질성폐질환(알러지성 폐포염, 호산구성폐렴 및 간질성폐렴을 포함함), 세노관간질성신염과 임상적으로 유의한 간독성이 시판 후 조사에서 아나그렐리드로 치료받은 환자들에게서 보고되었다.

※ 국내 시판후조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 684명의 환자를 대상으로 실시한 시판후조사 결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 18.0%(123명/684명, 192건)로 보고되었다.이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 11.8%(81명/684명, 119건)이었으며, 두통 4.7%(32명/684명, 35건), 심계항진 1.9%(13명/684명, 13건), 어지러움 0.9%(6명/684명, 6건), 설사, 부종 각각 0.7%(5명/684명, 5건), 식욕부진, ALT 증가 각각 0.6%(4명/684명, 4건), 위장장애, AST 증가, 호흡곤란, 빈혈, 말초부종 각각 0.4%(3명/684명, 3건), 가려움증 0.3%(2명/684명, 3건), 출혈, 혈소판감소증, 권태감, 통증 각각 0.3%(2명/684명, 2건), 코피 0.1%(1명/684명, 2건), 발진, 관절통, 근육통, 감각이상, 신경병증, 구토, 소화불량, 복통, 항문출혈, ALP 증가, 급성신부전, 고혈압, 혈구감소증, 반상출혈, 피로, 전신쇠약, 가슴불편함, 오른쪽 귀 통증, 시각장애 각각 0.1%(1명/684명, 1건)로 조사되었다. 국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.7%(5명/684명, 11건)이었으며, 호흡곤란 0.3%(2명/684명, 2건), 요로감염 증상, 가슴불편함, 두통, 오심, 우상복부통, 구토, 가슴통증, 혈전증, 출혈 각각 0.1%(1명/684명, 1건)이었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응은 출혈이었다.

국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.8%(12명/684명, 15건)이었으며, 가슴불편함 0.6%(4명/684명, 4건), 전신쇠약 0.4%(3명/684명, 3건), 코피 0.1%(1명/684명, 2건), 요로감염증상, ALP 증가, 오른쪽 귀 통증, 항문출혈, 혈구감소증, 손톱변화 각각 0.1%(1명/684명, 1건)이었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응은 코피 0.1%(1명/684명, 2건), 항문출혈, ALP 증가, 전신쇠약, 가슴불편함, 혈구감소증 각각 0.1%(1명/684명, 1건)로 보고되었다.

4. 일반적 주의

- 1) 이 약의 투약을 중단하면, 혈소판수의 반등은 가변적이다. 일반적으로 4일 이내에 혈소판수가 증가하기 시작하여 1~2주 후에 기저치 수준으로 돌아오는데, 기저치 수준 이상으로 반등할 수도 있다. 혈소판 수치를 자주 모니터링 한다.
- 2) 이 약 투여시 혈구수(헤모글로빈, 백혈구 및 혈소판), 간기능(AST, ALT), 신기능(serum creatinine, BUN) 및 전해질(칼륨, 마그네슘, 칼슘)에 대한 검사를 포함하여 환자에 대한 철저한 임상적인 감독이 필요하다. 임상적으로 유의한 여러 건의 간독성(증후성 ALT, AST 상승 및 ULN 3배 이상 더 큰 상승을 포함)이 시판 후 조사에서 보고되었다.
- 3) 이 약 5mg을 1회 투여받은 9명에게서 평균 22/15mmHg 정도의 혈압저하가 현기증과 함께 나타났다. 2mg 투여후에는 약간의 혈압변화가 관찰되었다.
- 4) 시판후 조사결과에서, 이 약과 아스피린의 병용 사용은 주요한 출혈성 사례를 증가시켰다. 특히 출혈 위험 가능성이 높은 환자에서는, 이 약과 아스피린의 병용 사용시의 위험성과 이익성을 평가해야 한다.

5. 상호작용

이 약과 다른 약물사이의 발생할 수 있는 상호작용에 대한 약물동태학(PK) 및/또는 약력학(PD) 연구가 제한적으로 수행되었다.

- 1) 사람에 대한 in vivo 상호작용 연구에서 디곡신과 와파린은 이 약의 약물동태학(PK)적 특성에 영향을 미치지 않으며, 이 약 또한 디곡신과 와파린의 약물동태학(PK)적 특성에 영향을 미치지 않는다는 것이 증명되었다.
- 2) 임상시험에서 통상적으로 이 약과 병용 투여된 약물인 아세트아미노펜, 푸로세미드, 철, 라니티딘, 하이드록시우레아, 알로푸리놀과의 약물상호작용 연구는 수행되지 않았다.
- 3) 건강한 사람에 대한 2개의 임상 상호작용 연구에서 단회투여의 이 약 1mg과 아스피린 900mg의 병용 또는 이 약 1일 1회 1mg과 아스피린75mg 반복 투여시 아스피린 단독 투여보다 더 큰 ex vivo 항혈소판 응집효과를 보였다. 병용 투여된 이 약 1mg과 아스피린 900mg 단회투여는 출혈시간(BT), 프로트롬빈시간(PT) 또는 활성화부분트롬보플라스틴시간(aPTT)에 영향이 없었다.

본태성혈소판 증가증 환자에 대한 진행중인 관찰연구 분석 결과에서, 주요한 출혈성 증상의 발생률이 다른 중양치료를 받은 환자에서 보다 이 약으로 치료받은 환자에서 더 높았다. 주요한 출혈성 사례의 대부분은 항-응집치료제(주로 아스피린)도 또한 함께 투여받는 환자에서 발생하였다. 그러므로 특히 출혈 가능성이 높은 환자에서는 치료 시작 전에 이 약과 아스피린의 병용 사용시의 위험성이 평가되어야 한다.

- 4) 적어도 이 약의 일부분은 CYP1A2에 의해 대사된다. CYP1A2는 플루복사민 등과 같은 몇몇 약물에 의해 억제된다고 알려져 있으며, 이러한 약물들은 이론적으로 이 약의 클리어런스를 감소시킬 수 있다. 이 약 또한 CYP1A2에 대해 일부 제한된 억제작용을 나타

내며, 이는 이러한 클리어런스 기전을 공유하는 다른 병용 약물(예 : 테오필린)과의 상호 작용에 대한 이론적인 가능성을 보여준다. CYP1A2 유도제는 이 약에의 노출을 감소시킬 수 있다. CYP1A2 유도제(예: 오메프라졸)를 함께 복용하는 환자는 이 약에의 노출 감소를 보상하기 위해 투여량을 적정(titration)하여야 할 필요가 있을 수 있다.

- 5) 이 약은 cyclic AMP PDE III 억제제로서, 심근수축력 강화제(밀리논, 에녹시몬, 암리논, 올프리논) 및 실로스타졸과 같은 유사한 성질이 있는 약물의 작용을 증가시킨다.
- 6) 수크랄페이트가 이 약의 흡수를 방해할 수 있음을 시사하는 한 건의 보고가 있었다.
- 7) 음식이 이 약의 생체이용율에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는다.

6. 임부에 대한 투여

- 1) 이 약은 임신하였거나 임신가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. 만약 임신 중에 이 약이 투여되었거나 혹은 이 약 투여 중에 임신이 된 경우에는 태아에게 잠재된 위험이 있을 수 있다는 사실을 환자에게 알려야 한다. 임신 가능성이 있는 여성에게는 이 약을 투여하는 동안에는 피임하여 임신을 피하도록 주의시킨다. 이 약을 임신한 여성에게 투여시 태아에게 해를 끼칠 수 있다.
- 2) 임신한 여성을 대상으로 한 적절한, 잘 관리된 연구는 없다. 이 약은 임신기간 중에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단할 때만 사용한다. 이 약 1~4mg/day를 투여받는 중에 5명의 여자가 임신하였다. 임신을 확인한 후 즉시 투여를 중지하였으며, 신생아는 건강하였다.
- 3) 이 약을 경구로 임신한 랫트에 900mg/kg/day(5,400mg/m²/day, 체표면적에 근거한 최대 사람용량의 730배)까지 그리고 임신한 토끼에 20mg/kg/day(240mg/m²/day, 체표면적에 근거한 최대 사람용량의 32배)까지 경구 투여한 최기형성 시험에서 이 약으로 인한 생식능력의 손상 또는 태자로의 유해성에 대한 증거는 보이지 않았다.
- 4) 암컷 랫트로 실시한 수태능 및 생식·발생독성시험에서 이 약을 경구로 60mg/kg/day (360mg /m²/day, 체표면적에 근거한 최대 사람용량의 49배) 또는 그 이상 투여하였을 때 착상을 억제하였으며, 배/태자의 생존에 유해한 영향을 미쳤다.
- 5) 암컷 랫트로 실시한 출생 전·후 발생독성시험에서 이 약을 경구로 60mg/kg/day (360mg/m²/day, 체표면적에 근거한 최대 사람용량의 49배) 또는 그 이상 투여하였을 때 분만을 지연시키거나 억제하였고, 분만하지 않은 임신한 모체와 발달된 태자가 사망하였으며, 분만된 새끼의 사망률을 증가시켰다.

7. 수유부에 대한 투여

이 약이 유즙으로 분비되는지는 알려지지 않았다. 하지만 많은 약물들이 유즙으로 분비되고, 이 약은 수유기의 아기에게 해를 끼칠 수 있으므로 수유부의 상태를 고려하여 약물 투여를 중단하거나 혹은 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

- 1) 골수증식성질환은 소아에서는 흔히 나타나지 않으며, 소아에 있어서의 자료는 제한적이다.
- 2) 성인 환자 18명(평균 63세/남성 9명, 여성 9명)과 비교하여, ET로 인하여 이차적인 혈소판증가증이 있는 7~14세의 소아 환자 17명(7~11세 8명, 11~14세 9명 / 남성 8명, 여성 9명)에 대한 안전성(open-label) 및 약물동태학(PK)/약력학(PD) 연구가 수행되었다. 동 연구에 참여하기 전 소아 환자 17명 중 16명, 성인 환자 18명 중 13명이 이 약을 평균 2년간 투여받았다. 이 약을 투여받은 경험이 있는 환자에 있어서의 1일 초회량의 중간값은 3개의 연령 그룹(7~11세, 11~14세, 성인)에서 각각 1mg이었는데, 이는 차트의 사후평가를 통하여 결정되었다. 그 외 동 연구에서 이 약을 처음 투여받은 환자 6명의 초회량은 1일 1회 0.5mg이었다. 연구 종료시, 1일 유지량의 중간값은 7~11세 1.75mg, 11~14세 2mg, 성인 1.5mg으로 연령 그룹에 상관없이 유사하였다. 동 연구에서는 혈소판수를 포함한 이 약의 약물동태학(PK) 및 약력학(PD)적 특성을 평가하였다.
- 3) 소아 환자에서 관찰된 이상반응의 빈도는 성인 환자와 유사하였다. 이 약을 3개월간 투여하는 동안 소아 환자에서 가장 흔하게 관찰된 이상반응은 발열, 비출혈, 두통, 피로였다. 이들 소아 환자에게서 연구 전에 보고되었고 과거 차트로부터 이 약 투여과 연관이 있다고 판단된 이상반응은 심계항진, 두통, 오심, 구토, 복통, 등통, 식욕부진, 피로, 근육경련이었다. 몇몇 환자에서 임상 징후는 없으나 정상 범위를 벗어나는 맥박수의 증가, 수축기 또는 이완기 혈압의 감소가 관찰되었다. 보고된 이상반응들은 이 약의 이미 알려진 약물학적 특성 및 원질환과 일관성이 있었다. 성인 환자와 비교하여 소아 환자에게서 관찰된 이상반응의 유형에는 명백한 경향성 또는 차이점은 없었다. 소아와 성인 환자 간의 용량 및 안전성에 있어서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.
- 4) 또 다른 연구(open-label)에서 이 약은 12명의 소아 환자 12명(6.8~17.4세/남성 6명, 여성 6명 /ET 8명, CML(만성골수백혈병) 2명, PV 1명, OMPD 1명)에게 성공적으로 투여되었다. 초회량 0.5mg 1일 4회로 이 약의 투여를 시작하였고, 1일 최대 투여량은 10mg이었다. 투여기간의 중간값은 18.1개월(3.1~92개월)이었고, 3명의 환자는 3년 이상 투여받았다.

자발적인 이상반응 보고 및 문헌 검토로부터 빈혈, 피부 광과민증, 백혈구수 증가와 같은 이상반응도 보고되었다.

9. 노인에 대한 투여

임상시험에 참여한 피험자의 총 수 중에서 42.1%가 65세 이상 이었다. 이런 피험자들과 좀 더 젊은 피험자들 사이에 안전성과 유효성 측면에서 종합적인 차이는 없었으며 보고된 다른 임상경험에서도 노인 환자와 젊은 환자 사이에 차이점이 확인되지 않았다. 그러나 몇몇 노인들에게서 감수성이 더 크다는 것을 배제할 수는 없다.

10. 과량투여시의 처치

- 1) 이 약으로 인한 혈소판 감소는 용량의존적이므로 과량투여시 출혈을 야기할 수 있는 혈

소판감소증이 나타날 수 있다. 또한 과량투여로 인한 심혈관계 및 중추신경계의 독성반응이 나타날 수 있다.

- 2) 과량투여시 환자에 대한 철저한 임상적인 감독이 필요하며, 특히 혈소판감소증 발생에 대비해 혈소판수를 모니터링 해야 한다. 혈소판수가 적정수준이 될 때까지 감량하거나 투여중단한다.
- 3) 마우스, 랫트, 원숭이에 각각 이 약 2,500, 1,500과 200mg/kg을 1회 경구투여시 치사량은 아니었다. 급성독성의 증상은 다음과 같다. 마우스와 랫트에서는 운동성이 감소하였고 묽은 변이 나타났으며, 원숭이에서는 식욕부진이 나타났다.
- 4) 이 약물을 과량 투여하였을때의 시판 후 조사증례 보고가 있다. 보고된 증상으로는 동성빈맥과 구토가 있으며 이러한 증상은 보존적 요법으로 치료되었다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

12. 기타

1) 심박동수와 QTc간격에 미치는 영향

2가지 용량의 아나그렐리드(0.5mg과 2.5mg 단회투여)가 심박동수와 QTc간격에 미치는 영향이 건강한 성인 남성과 여성을 대상으로한 이중맹검, 무작위배정, 위약 및 활성대조, 교차 임상시험에서 평가되었다.

초기 12시간동안 투여용량과 관련된 심박동수의 증가가 관찰되었는데, 최대 증가는 최고혈중농도 시간 근처에서 발생하였다. 평균 심박동수의 최대 변화는 투여후 2시간에 나타났으며 0.5mg에서는 분당 +7.8회(bpm) 및 2.5mg에서는 +29.1 bpm 이었다.

두 용량 모두에서 심박동수가 증가된 기간동안 평균 QTc상의 일시적인 겹보기 증가가 관찰되었고 평균 QTcF(Fridericia correction)상의 최대 변화는 0.5mg 에서는 2시간째에 +5.0msec 및 2.5mg에서는 1시간째에 +10.0msec 였다.

2) 발암성

2년간 랫트에서의 발암성시험 결과. 30mg/kg/day(사람에게 하루에 1mg씩 두 번 투여 후 AUC의 최소 174배)를 투여받은 암컷에서 자궁선암의 발병률이 대조군에 비해서 높은 것이 관찰되었다. 3mg/kg/day 이상을 투여받은 수컷 랫트와 10mg/kg/day 이상(이는 사람에게서 1mg씩 하루 2번 투여 후의 AUC의 적어도 10배와 18배에 해당한다) 받은 암컷랫트에서의 부신 갈색세포종이 대조군에 비하여 증가하였다.

3) 생식능장애

수컷 랫트에 이 약 240mg/kg/day(1,440mg/m²/day, 체표면적에 근거한 최대 사람용량의 195배)까지 경구투여하여도 수태능 및 생식능에 영향을 미치지 않았다. 그러나, 암컷

랫트에 60mg/kg/day (360mg/m²/day, 체표면적에 근거한 최대 사람용량의 49배) 또는 그 이상 경구 투여시 임신 초기 투여시엔 착상을 방해하고 임신 후기 투여시엔 분만을 지연시키거나 억제하였다.

4) 기타 비임상 독성연구

2년간 랫트에서의 연구에 있어서 아나그렐리드를 투여받은 암컷과 수컷에게서 부신(수질 증식증), 심장(심근비대와 심방·심실확장증), 신장(수신증, 세뇨관확장증, 요로상피증식증) 및 뼈(대퇴골내골증)에서 유의적인 비종양성 병변의 증가가 관찰되었다. 아나그렐리드를 투여받은 수컷에게서 췌장조직(동맥염/동맥주위염, 내막증식 및 중막비대), 신장(동맥염/동맥주위염, 내막 증식 및 중막비대), 좌골신경(혈관의 무기질침착), 고환(혈관위축 및 혈관경색)의 조직에서 혈관에 미치는 효과가 관찰되었다.

5) 작용기전 : 이 약이 혈소판 수를 줄이는 정확한 기전은 알려져 있지 않다. 세포배양 연구에서, 이 약은 거핵구형성에 요구되는 GATA-1 및 FOG-1을 포함하는 전사인자의 발현을 억제하여 궁극적으로 혈소판 생성을 감소시켰다.

13. 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 아나그렐리드염산염캡슐1밀리그램[(주)한국팜비오]과 대조약 아그릴린캡슐0.5밀리그램(아나그렐리드염산염)[샤이어파마코리아(유)]을 2×2 교차시험으로 시험약 1캡슐 및 대조약 2캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 40명의 혈중 아나그렐리드를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0-12hr (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax(hr)	t1/2(hr)
대조약	아그릴린캡슐0.5밀리그램 (아나그렐리드염산염) (샤이어파마코리아(유))	18.21±7.85	8.607±3.914	0.75 (0.50-2.00)	1.33±0.34
시험약	아나그렐리드염산염캡슐 1밀리그램 (주)한국팜비오)	17.84±10.02	8.329±4.393	0.75 (0.50-4.00)	1.45±0.37
90% 신뢰구간* (기준 : log0.8~log1.25)		log 0.8462 ~ 1.0222	log 0.8038 ~ 1.0470	-	-

(AUCt, Cmax, t1/2, Tmax ; 평균값±표준편차, n=40)

AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax : 최고혈중농도

Tmax : 최고혈중농도 도달시간

t1/2 : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

- 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 차광, 실온(1~30℃)보관

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 아나그렐리드염산염 : [DMF 공고번호 : 수4838-7-ND]
Cipla Limited
(Virgonagar Post, Old Madras Road, Bangalore-560 049, INDIA)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- 해당없음

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	2018.06.27				2009.07.24
보완요청 일자					2009.09.09. 2010.03.26.(GMP)
보완접수 일자					2009.10.30. 2010.05.17.(GMP)
최종처리 일자	2018.08.31.				2010.05.28

<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) 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품
- 3. 유효성분의 함량만의 증감 (함량 저→고)

구분	제출자료	자료 번호 ^{주1)}																								비고									
		2								3				4				5				6		7	8										
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라				가	나							
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나					
제출자료	○	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	△	×	×	×	△	○	×	×	-	○	×	○	○	주3,4
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○
면제사유	<p>주 4. 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목(서방성 제제등 제형의 특수성이 인정되는 제제는 제외)중 분말주사제는 4, 5 및 6의 자료를 면제할 수 있으며, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」(식약청 고시)에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있고, 주성분과 첨가제의 원료의약품의 분량이 유사하지 않은 경우는 “생물학적동등성시험기준”에 따른 생물학적동등성시험자료 혹은 비교임상시험성적에 관한 자료로 4, 5, 및 6의 자료를 갈음할 수 있다. 다만, 기허가품목보다 고함량 제제인 경우는 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 유효성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한한다.</p>																																		

○ 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
 - 7) 용기 및 포장에 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]

- 신청 의약품은 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호 [별표1] II.자료제출의약품 3.유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(0.5mg→1mg)에 해당하는 품목으로 기허가품목 아그릴린캡슐 0.5mg과 신청품목인 아나리드캡슐 1mg과의 1상 임상시험으로 의약품동등성을 입증하였음.

[약어 및 정의]

- 해당 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 해당 없음

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내 anagrelide 제제는 샐리어파마코리아(유) “아그릴린캡슐0.5밀리그램 (아나그렐리드 염산염)”가 사용되고 있는데, (주)한국팜비오에서는 복약순응도를 높일 목적으로 이미 허가된 용법용량 범위 내에서 단위 제형당 주성분의 함량을 증가하여 1.0 mg을 개발 하고자 한다.
- 이 제제의 개발을 위해, 본 시험에서는 (주)한국팜비오 “한국팜비오아나그렐리드 염산염캡슐1밀리그램” 1캡슐 (Anagrelide 1.0 mg)과 샐리어파마코리아(유) “아그릴린캡슐0.5밀리그램(아나그렐리드염산염)” 2캡슐 (Anagrelide 1.0 mg)을 복용하여 동일 용량을 복용하였을 때 “한국팜비오아나그렐리드염산염캡슐1밀리그램”이 대조약인 “아그릴린캡슐0.5 밀리그램(아나그렐리드염산염)”과 생물학적으로 동등하다는 것을 입증하고자 한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 해당 없음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

<아나그렐리드염산염>

- 제조원: Cipla Limited / Virgonagar Post, Old Madras Road, Bangalore-560 049, INDIA

- DMF등록번호: 수4838-7-ND
- 원료 규격: USP

2.1.2 원료의약품 시험항목

<아나그렐리드염산염>

- 'USP'에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

- 'USP'에 따름

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병포장 (HDPE/LDPE)	0, 3, 6, 9, 12개월 적합
가속시험	40℃/75% RH		0, 3, 6개월 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항: 기밀용기, 차광, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
- * 용기: 병(HDPE), 마개(LDPE)

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월간 가속시험과 12개월간 장기보존시험에서 유의적인 변화(5% 이상의 함량변화, 분해생성물 기준 초과 등)를 보이지 않았음. 유연물질시험에서 변동성이 확인되어 선형회귀분석법으로 확인할 결과 사용기간을 24개월로 설정함이 적합함을 확인함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 신청 의약품은 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호 [별표1] II.자료제출의약품 3.유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(0.5mg→1mg)에 해당하는 품목으로 기허가품목 아그릴린캡슐 0.5mg과 신청품목인 아나리드캡슐 1mg과의 1상 임상시험으로 의약품동등성을 입증하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

제품명	신청 품목	아그릴린캡슐 0.5mg
주성분	아나그렐리드염산염 1mg	아나그렐리드염산염 0.5mg
회사	한국팜비오	샤이어파마코리아(유)
효능효과	골수증식성질환 (본태성 혈소판증가증, 진성다혈구증, 만성골수성백혈병, 기타 골수증식성질환)으로 인한 혈소판증가증 환자의 증상을 다음과 같이 개선하기 위해 사용한다.: 증가된 혈소판수치 감소, 혈전증의 위험 감소, 혈전-출혈경향 등의 관련증상 개선	골수증식성질환 (본태성 혈소판증가증, 진성다혈구증, 만성골수성백혈병, 기타 골수증식성질환)으로 인한 혈소판증가증 환자의 증상을 다음과 같이 개선하기 위해 사용한다.: 증가된 혈소판수치 감소, 혈전증의 위험 감소, 혈전-출혈경향 등의 관련증상 개선
용법용량	성인에게 시작 용량은 0.5mg을 1일 4회 또는 1.0mg을 1일 2회 면밀히 관찰하면서 투여하고 최소 1주일동안 유지한다. 소아의 시작 용량은 1일 0.5mg에서 0.5mg 1일 4회의 범위로 하며, 제한적인 데이터를 근거로 할 때 소아의 초회량은 1일 0.5mg이 권장된다. 성인 및 소아 모두 혈소판수를 감소시켜 60만/ μ L이하로 유지하는데 필요한 최저유효량을 투여량으로 하되, 혈소판수는 가능한 한 정상범위 내로 유지되게 한다. 투여량을 증가시킬 경우, 증량해야 할 양은 0.5mg/일 이하로 하고 이렇게 증량한 투여량은 1주일 내에 추가 증량을 해서는 안된다. 유지용량은 성인 및 소아환자에서 다르지 않다. 단회투여로서 2.5mg을 초과해서는 안되며 1일 복용량으로서 10mg을 초과해서는 안된다.	성인에게 시작 용량은 0.5mg을 1일 4회 또는 1.0mg을 1일 2회 면밀히 관찰하면서 투여하고 최소 1주일동안 유지한다. 소아의 시작 용량은 1일 0.5mg에서 0.5mg 1일 4회의 범위로 하며, 제한적인 데이터를 근거로 할 때 소아의 초회량은 1일 0.5mg이 권장된다. 성인 및 소아 모두 혈소판수를 감소시켜 60만/ μ L이하로 유지하는데 필요한 최저유효량을 투여량으로 하되, 혈소판수는 가능한 한 정상범위 내로 유지되게 한다. 투여량을 증가시킬 경우, 증량해야 할 양은 0.5mg/일 이하로 하고 이렇게 증량한 투여량은 1주일 내에 추가 증량을 해서는 안된다. 유지용량은 성인 및 소아환자에서 다르지 않다. 단회투여로서 2.5mg을 초과해서는 안되며 1일 복용량으로서 10mg을 초과해서는 안된다.

<p>이 약의 효과를 관찰하고 혈소판감소증의 발현을 방지하기 위해서 투여 첫주 동안은 2일마다, 유지량에 도달한 후에는 최소 주 1회 혈소판수를 관찰한다.</p> <p>일반적으로 적정용량에서 7-14일 이내 혈소판수가 감소하기 시작한다. 혈소판수가 60만/μL이하로 되는 것을 완전히 반응한 것으로 볼 때 그때까지 걸리는 시간은 4-12주이다.</p> <p>대다수의 환자는 1일 1.5-3.0mg투여시 적절한 반응을 나타낼 것이다.</p> <p>심질환, 신부전, 간기능장애의 기왕력이 있거나, 그 질환이 의심되는 환자는 신중히 관찰한다.</p>	<p>이 약의 효과를 관찰하고 혈소판감소증의 발현을 방지하기 위해서 투여 첫주 동안은 2일마다, 유지량에 도달한 후에는 최소 주 1회 혈소판수를 관찰한다.</p> <p>일반적으로 적정용량에서 7-14일 이내 혈소판수가 감소하기 시작한다. 혈소판수가 60만/μL이하로 되는 것을 완전히 반응한 것으로 볼 때 그때까지 걸리는 시간은 4-12주이다.</p> <p>대다수의 환자는 1일 1.5-3.0mg투여시 적절한 반응을 나타낼 것이다.</p> <p>심질환, 신부전, 간기능장애의 기왕력이 있거나, 그 질환이 의심되는 환자는 신중히 관찰한다.</p>
---	---