안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2008년 12월 4일

담당자	연구관	과 장
정명아	박창원	서경원

종류[1]: 안전성유효성 단독심사

① 회 사 명	(주)한국얀센	② 문서번호	20080102761 (2008.9.26.)
③ 제 품 명	다코젠주 (데시타빈)	④ 분류번호	421, 전문 (희귀해제)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1바이알(10.130g) 중 데시타빈 50.0mg		
⑥ 성 상	흰색 또는 거의 흰색의 무균 동결건조 분말이 들어있는 투명한 무색 유리 바이알의 주사제		
⑦ 신청효능·효과	일차성 및 이차성 골수이형성증후군		
⑧ 신청용법·용량	**치료 1주기** 15mg/m^2 을 8시간마다 정맥 점적주입(3시간 동안)으로 3일 동안 투여하는 것이 권장된다. 표준 항구토제를 예방적으로 투여 받아야 한다. **이후의 치료주기** 위의 치료주기는 매 6주 간격으로 반복되어야 한다. 환자가 최소한 4주기 동안 치료받는 것이 권장되나 완전 또는 부분반응은 4주기 이상 걸릴 수 있다. 치료는 환자가 이익을 얻는 한 지속되어야 한다. **혈액학적 검사 수치에 근거한 용량조절 또는 투여지연** 만약 이전의 다코젠 투여로부터의 혈액학적 회복(ANC≥ 1,000/μL, 혈소판≥ 50,000/μL)이 6주 이상 걸리게 되면, 다음 주기의 다코젠 치료는 지연되어야 하며 다음에 따라 용량이 감소되어야 한다: • 회복기간이 6주이상 8주 이하인 경우- 다코젠 투여는 최대 2주까지 지연시키고 재 투여 시 용량은 일시적으로 11mg/m^2으로		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	매 8시간마다(33mg/m^2/day, 99mg/m^2/주기) 투여한다. • 회복기간이 8주이상 10주 이하인 경우- 환자의 질환 진행여부를 평가해야 한다(골수천자를 통해); 진행되지 않은 경우 다코젠 투여는 2주 이상까지 지연 시켜야 하며 재투여 시 용량은 11mg/m^2으로 매 8시간마다(33mg/m^2/day, 99mg/m^2/주기) 투여하며 임상적 판단에 따라 다음주기에 용량을 유지하거나 증가시킨다. 만약 다음의 비혈액학적 독성중 어느하나가 발생하면 다코젠은 해당 독성이 해결될 때까지 재투여 되어서는 안된다: 1) 혈청 크레아티닌≥2mg/dL 2) SGPT, 총 빌리루빈≥정상범위 상한치의 2배 3) 활성 감염 또는 조절되지 않은 감염 **조제방법** 다코젠은 주사용 멸균수 10mL로 무균상태에서 조제되어야 한다; 이는 pH 6.7- 7.3에서 mL당 약 5.0mg의 데시타빈을 함유한다. 이 용액을 0.9% 염화나트륨 주사액, 5% 덱스트로스 주사액 또는 유당을 가한 링거액으로 희석하여 최종 약물 농도가 0.1- 1.0 mg/mL이 되도록 한다. 조제 후 15분 이내에 사용되지 않는다면 희석액은 차가운(2-8°C) 점적주입액을 사용하여 조제하고 투여 전 최대 7시간 까지 2-8°C에서 보관되어야 한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 25℃보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	골수 이형성증후군, 희귀의약품
⑪ 약리작용기전	싸이토신 유사체 DNA hypomethylation을 유도하여 tumor suppressor gene을 활성화
⑫ 국내외 사용현황	**국내 : 희귀의약품허가 : 2007.6.27** ※ 희귀지정고시 (식약청고시 제2007-5호, 2007.2.1) 데시타빈 : 일차성 및 이차성 골수이형성증후군 미국 : 2006.5.2. 허가
⑬ 관련조항	**제2조제7호 신약** **제25조제2항제6호 : 희귀의약품지정 해제 품목**

	제28조제2항 독성, 약리작용 자료 면제 (PDR 수재, 말레이시아 사용국 증명) 제7조제6호[별표6] 가교면제 가: 희귀의약품 또는 희귀의약품지정 해제된 품목
⑭ 검토결과	시정적합 [붙임] 시정사항
<참고사항>	

[붙임] 시정사항

□ 효능·효과

다음과 같은 골수 이형성 증후군의 치료

- 이전 치료 경험 여부에 상관없이, 원발성 또는 속발성 골수 이형성 증후군으로서 French-American-British(FAB) 분류에 따른 불응성빈혈(RA), 불응성 철아구성 빈혈(RARS), 골수아구 과잉불응성빈혈 (RAEB), 형질 전환중인 골수아구 과잉 불응성빈혈 (RAEBT), 만성골수단핵구성 백혈병 (CMML) 및 International Prognostic Scoring System (IPSS) 분류에 따른 intermediate-1, 2 및 고위험군

□ 용법·용량

치료 1주기

15mg/m^2 을 8시간마다 정맥 점적주입(3시간 동안)으로 3일 동안 투여하는 것이 권장된다. 표준 항구토제를 예방적으로 투여 받아야 한다.

이후의 치료주기

위의 치료주기는 매 6주 간격으로 반복되어야 한다. 환자가 최소한 4주기 동안 치료받는 것이 권장되나 완전 또는 부분반응은 4주기 이상 걸릴 수 있다. 치료는 환자가 이익을 얻는 한 지속되어야 한다.

혈액학적 검사 수치에 근거한 용량조절 또는 투여지연

만약 이전의 다코젠 투여로부터의 혈액학적 회복(ANC≥ 1,000/μL, 혈소판≥ 50,000/μL)이 6주 이상 걸리게 되면, 다음 주기의 다코젠 치료는 지연되어야 하며 다음에 따라 용량이 감소되어야 한다:

- 회복기간이 6주 이상 8주 이하인 경우- 다코젠 투여는 최대 2주 까지 지연시키고 재 투여 시 용량은 일시적으로 11mg/m^2으로 매 8시간마다(33mg/m^2/day, 99mg/m^2/주기) 투여한다.
- 회복기간이 8주 이상 10주 이하인 경우- 환자의 질환 진행여부를 평가해야 한다(골수천자를 통해); 진행되지 않은 경우 다코젠 투여는 2주 이상까지 지연 시켜야 하며 재투여 시 용량은 11mg/m^2으로 매 8시간마다(33mg/m^2/day, 99mg/m^2/주기) 투여하며 임상적 판단에 따라 다음주기에 용량을 유지하거나 증가시킨다.

만약 다음의 비혈액학적 독성 중 어느 하나가 발생하면 다코젠은 해당 독성이 해결될 때까지 재투여 되어서는 안된다:

1) 혈청 크레아티닌≥2mg/dL
2) SGPT, 총 빌리루빈≥정상범위 상한치의 2배
3) 활성 감염 또는 조절되지 않은 감염

투여 전의 제품 희석에 대한 사항은 “13. 적용상의 주의사항을” 참조한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 다코젠은 임부에게 투여 시 태아에 최기형성을 유발할 수 있다. 다코젠을 투여 받은 임부에서의 적절한

비교연구는 수행된 바 없으므로 가임기 여성의 경우 다코젠으로 치료 받는 동안에는 임신하지 않도록 한다. 만약 이 약이 임신 중 사용하게 되거나 이약을 투여하는 동안 임신하게 되는 경우 환자는 반드시 태아에게 미치는 잠재적인 위험성을 숙지하고 있어야 한다. ('8. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참고)
2) 남성은 다코젠을 투여 받는 동안 및 투여 후 2개월까지 아이를 갖지 않도록 한다.

2. 다음의 환자에게는 투여하지 말 것

데시타빈에 과민성이 있는 것으로 알려진 환자

3. 다음의 환자에게는 신중히 투여할 것.

1) 간장애 환자

간 기능부전환자에서의 다코젠 사용에 관한 자료는 없다. 따라서 다코젠은 이러한 환자에게 주의하여 투여하여야 한다. 대사는 광범위하지만, 사이토크롬 P450계는 관련되어 있지 않을것으로 보인다. 임상연구에서, 다코젠은 아미노산전이효소가 정상치의 2배 이상 또는 혈청 빌리루빈>1.5 mg/dL인 환자들에게는 투여되지 않았다.

2) 신장애 환자

신기능부전환자에서의 다코젠 사용에 관한 자료는 없다. 따라서 다코젠은 이러한 환자에게 주의하여 투여하여야 한다. 임상연구에서, 다코젠은 혈청 크레아티닌 >2.0mg/dL인 환자들에게는 투여되지 않았다.

4. 이상반응

1) 가장 흔하게 발생하는 이상반응: 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 피로, 발열, 오심, 기침, 점상출혈, 변비, 설사 및 고혈당증

2) 3상 연구에서 다코젠 군에서 가장 빈번하게(1%이상) 임상적 치료를 필요로 한 이상반응:

치료중단: 혈소판감소증, 호중구감소증, 폐렴, 비결핵성균 감염(mycobacterium avium complex 감염), 심장-순환 정지, 혈액 빌리루빈 증가, 두개내 출혈, 간기능 검사 수치 이상

투여 지연: 호중구 감소증, 폐부종, 심방세동, 대정맥관(central line) 감염, 열성 호중구감소증

투여용량 감소: 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 졸음(lethargy), 부종, 빈맥, 우울, 인두염

3) 이상반응에 대한 구체적 사항

다코젠은 2개의 단일군 2상연구(n=66, n=98)와 하나의 3상 비교연구(다코젠 투여 환자 n=83)에서 연구되었다. 다음에 기술된 자료는 3상 연구에서 다코젠을 투여받은 83명에 대한 것이다. 이 3상 연구에서 환자는 15mg/m^2을 정맥내 투여로 매 8시간마다 3일간 6주마다 투여받았다. 다코젠 투여 주기의 중간값은 3주기였다.(0주기~9주기)

다음의 표는 약물과의 인과관계와 무관하게 다코젠 투여 환자 중 최소 5%에서 발생하였고 supportive care군보다 더 높은 발생율을 보인 모든 이상반응을 기술하였다.

표. 3상 연구에서 다코젠 투여 환자 중 최소 5%에서 발생하였고 supportive care군보다 더 높은 발생율을 보인 모든 이

상반응

혈액 및 림프계 장애	다코젠 N=83(%)	Supportive care N=81(%)
호중구감소증	75(90)	58(72)
혈소판감소증	74(89)	64(79)
빈혈 NOS	68(82)	60(74)
열성 호중구감소증	24(29)	5(6)
백혈구감소증NOS	23(28)	11(14)
림프절종대	10(12)	6(7)
고혈소판증	4(5)	1(1)
심장 장애		
폐부종NOS	5(6)	0(0)
눈의 장애		
시야흐림	5(6)	0(0)
위장관 장애		
오심	35(42)	13(16)
변비	29(35)	11(14)
설사 NOS	28(34)	13(16)
구토NOS	21(25)	7(9)
복통 NOS	12(14)	5(6)
구강점막 점상출혈	11(13)	4(5)
위염	10(12)	5(6)
소화불량	10(12)	1(1)
복수	8(10)	2(2)
치주출혈	7(8)	5(6)
치질	7(8)	3(4)
무른변	6(7)	3(4)
혀의 궤양	6(7)	2(2)
연하곤란	5(6)	2(2)
구강 연조직 장애NOS	5(6)	1(1)
입술 궤양	4(5)	3(4)
복부 팽만	4(5)	1(1)
상복부 통증	4(5)	1(1)
위식도역류질환	4(5)	0(0)
혀통증	4(5)	0(0)
일반적 장애 및 투여부위 장애		
발열	44(53)	23(28)
말초부종	21(25)	13(16)
경직	18(22)	14(17)
부종NOS	15(18)	5(6)
통증NOS	11(13)	5(6)
졸음(lethargy)	10(12)	3(4)
압통 NOS	9(11)	0(0)
쓰러짐	7(8)	3(4)
흉부불쾌감	6(7)	3(4)
간헐적 발열	5(6)	3(4)
권태	4(5)	1(1)
비빔소리(crepitations)NOS	4(5)	1(1)
카테터 부위 홍반	4(5)	1(1)
카테터 부위 통증	4(5)	0(0)

주사 부위 팽창	4(5)	0(0)
간 담도 장애		
고빌리루빈혈증	12(14)	4(5)
감염		
폐렴 NOS	18(22)	11(14)
연조직염	10(12)	6(7)
칸디다균 감염 NOS	8(10)	1(1)
카테터 관련 감염	7(8)	0(0)
요로 감염 NOS	6(7)	1(1)
포도상구균 감염	6(7)	0(0)
구강 칸디다증	5(6)	2(2)
부비동염 NOS	4(5)	2(2)
세균혈증	4(5)	0(0)
외상, 중독 및 시술합병증		
수혈 반응	6(7)	3(4)
찰과상NOS	4(5)	1(1)
검사		
심장잡음NOS	13(16)	9(11)
혈액 알칼리성 인산분해효소 NOS증가	9(11)	7(9)
아스파라진산 아미노전이효소 증가	8(10)	7(9)
혈액 요소 증가	8(10)	1(1)
혈액 유당 탈수소화효소 증가	7(8)	5(6)
혈액 알부민 감소	6(7)	0(0)
혈액 중탄산염 증가	5(6)	1(1)
혈액 염소 감소	5(6)	1(1)
총 단백 감소	4(5)	3(4)
혈액 중탄산염 감소	4(5)	1(1)
혈액 빌리루빈 감소	4(5)	1(1)
대사 및 영양장애		
고혈당증NOS	27(33)	16(20)
고알부민혈증	20(24)	14(17)
저마그네슘혈증	20(24)	6(7)
저칼륨혈증	18(22)	10(12)
저나트륨혈증	16(19)	13(16)
식욕저하NOS	13(16)	12(15)
식욕부진	13(16)	8(10)
고칼륨혈증	11(13)	3(4)
탈수	5(6)	4(5)
근골격 및 결합조직 장애		
관절통	17(20)	8(10)
다리 통증	16(19)	8(10)
요통	14(17)	5(6)
흉벽 통증	6(7)	1(1)
근골격 불편감	5(6)	0(0)
근육통	4(5)	1(1)
신경계 장애		
두통	23(28)	11(14)
어지러움	15(18)	10(12)
감각저하	9(11)	1(1)
정신 장애		

불면	23(28)	11(14)
혼돈상태	10(12)	3(4)
불안	9(11)	8(10)
신장 및 요로 장애		
배뇨장애	5(6)	3(4)
빈뇨	4(5)	1(1)
호흡, 흉부 및 종격 장애		
기침	33(40)	25(31)
인두염	13(16)	6(7)
폐마찰음	12(14)	1(1)
호흡음 감소	8(10)	7(9)
저산소증	8(10)	4(5)
수포음	7(8)	2(2)
후비루	4(5)	2(2)
피부 및 피하 조직 장애		
반상출혈	18(22)	12(15)
발진 NOS	16(19)	7(9)
홍반	12(14)	5(6)
피부병변NOS	9(11)	3(4)
소양증	9(11)	2(2)
탈모	7(8)	1(1)
두드러기NOS	5(6)	1(1)
얼굴 팽창	5(6)	0(0)
혈관 장애		
점상출혈	32(39)	13(16)
창백	19(23)	10(12)
저혈압NOS	5(6)	4(5)
혈종NOS	4(5)	3(4)

4) 임상적으로 중요한 이상반응 :

3상 연구에서 다코젠 군에서 가장 높은 발생율의 3또는 4등급 이상반응은 호중구감소증(87%), 혈소판감소증(85%), 열성 호중구감소증(23%) 및 백혈구감소증(22%)였다. 골수억제는 용량 감소, 투여지연 및 중단의 가장 흔한 원인이었다. 여섯명의 환자가 기저질환과, 약물 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 여겨진 골수억제(빈혈, 호중구감소증, 혈소판감소증)와 관련된 치명적인 이상반응을 경험하였다. 83명의 다코젠을 투여받은 환자 중 8명이 이상반응으로 치료를 영구 중단하였고supportive care군은 81명 중 1명이 영구 중단하였다.

5) 표 에 정리되지 않은 인과관계와 무관하게 다코젠을 투여받은 환자에서 발생한 중대한 이상반응

- 혈액 및 림프계 장애: 골수억제, 비장비대
- 심장 장애: 심근경색, 울혈성 심부전, 심장-호흡 정지, 심근병증, 심방세동, 심실위 빈맥
- 위장관 장애: 치주통, 위장관 상부 출혈
- 일반 장애 및 투여부위상태: 흉통, 무력증, 점막 염증, 카테터 부위 출혈

- 간담도 장애: 수종성담낭염
- 감염: 진균감염, 패혈증, 상기도감염, 폐기관지 아스페르길루스증, 게실주위 농양, 호흡기 감염, 녹농균 폐감염, 비결핵성균 감염(mycobacterium avium complex 감염)
- 외상, 중독 및 시술 부작용: 시술 후 통증, 시술 후 출혈
- 신경계 장애: 두개 내 출혈
- 정신장애: 정신상태 변화
- 신장 및 간 장애: 신부전, 요도출혈
- 호흡, 흉부 및 종격 장애: 무호흡, 객혈, 폐 침윤, 폐색전증, 호흡 정지, 폐 종괴
- 알러지 반응: 2상연구에서 다코젠에 대한 과민성(아나필락시스반응)이 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 전혈구수 및 혈소판 수치 측정

다코젠의 투여는 호중구감소증 및 혈소판감소증과 관련되어 있다. 전혈구수 및 혈소판 수치는 반응과 독성을 모니터 하기 위해 필요시 그러나 적어도 매 투여 주기 이전에 측정되어야 한다. 첫 주기 권장 용량 투여 후 다음 주기 용량은 용법용량에 기술된 대로 조정되어야 한다. 담당의는 환자에서 감염의 예방 또는 치료를 위한 성장인자 그리고/또는 항균제의 조기 투여의 필요성을 고려해 보아야 한다. 골수억제 및 호중구감소증의 악화가 첫째 또는 두번째 치료주기에서 더 빈번하게 발생할 수 있고 이는 반드시 기저 질환의 진행을 나타내는 것은 아니다.

6. 약물상호작용

데시타빈에 대한 약물상호작용연구는 수행되지 않았다. 사람의 간 마이크로좀을 사용한 in vitro 연구결과 데시타빈은 사이토크롬 P450효소를 저해하거나 유도하지 않을 것임을 시사하였다. In vitro 대사연구결과 데시타빈은 사람의 간 사이토크롬 P450 효소의 기질이 아님을 보였다. 데시타빈의 혈장 단백 결합은 미미하여(1%미만), 더욱 강하게 혈장 단백 결합하는 약물로의 치환으로 인한 상호작용은 예상되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

다코젠은 임부에게 투여 시 태아에 위험을 유발할 수 있다. 데시타빈이 임신 8,9,10 또는 11일에 단회 복강내 투여(0,0.9 및 3.0mg/m^2, 각각 임상적으로 일일 권장 용량의 약 2% 및 7%)된 마우스에서 발육독성이 관찰되었다. 모체에 독성은 관찰되지 않았으나 3mg/m^2용량에서 태자 생존이 감소되었고, 모든 용량에서 태자의 체중감소가 관찰되었다. 3mg/m^2 용량은 매 치료에 대해 과잉늑골(두 군 모두), 척추와 늑골의 융합, 구개열, 척추기형, 뒷다리기형, 앞 또는 뒷 발가락 기형을 포함한 특징적 태자 기형을 유발하였다. 랫트에서 데시타빈을 임신 9-12일에 2.4, 3.6또는 6mg/m^2 (각각 임상적 권장 일일 용량의 약 5, 8, 13%)을 단 회 복강투여 한 경우에서 모체독성은 관찰되지 않았다. 임신 9일에 데시타빈 투여 시에는 모든 용량에서 살아있는 태자가 관찰되지 않았다. 태자 생존의 유의한 감소 및 태자 체중감소가 3.6mg/m^2 이상의 용량에서 데시타빈이 임신 10일째 투여 되었을 때 관찰되었다. 척추 및 늑골 이상 빈도의 증가가 모든 용량군에서

관찰되었고, 안구돌출증, 바깥뇌증, 구개열 발생 증가가 6.0mg/m^2용량에서 관찰되었다. 태자의 앞발가락 기형 발생의 증가가 3.6mg/m^2이상의 용량에서 관찰되었다. 앞다리 및 뒷다리 장골의 크기감소 및 골화가 6.0mg/m^2의 용량에서 관찰되었다.

2) 수유부

데시타빈 또는 그 대사체가 사람의 모유로 분비되는지 알려져 있지 않다. 많은 약물들이 모유로 분비되고 유아에 대한 다코젠의 잠재적 중대한 이상반응 때문에 모체에 대한 이 약의 중요성을 고려하여 이 약을 중단할 지에 대한 결정을 내려야 한다.

8. 소아에서의 사용

소아에서의 안전성과 유효성은 확립되어있지 않다.

9. 노인에서의 사용:

노인환자는 일반적으로 성인 환자와 같은 용량으로 투여된다. 독성으로 인한 용량 조정은 일반환자에 대해 규정된 대로 수행되어야 한다. 노인과 젊은 환자간 반응 차이는 발견되지 않았으나 몇몇 노인환자에서 더 큰 감수성이 나타났다.

10. 임상검사치에의 영향

전혈구수 및 혈소판 수치는 반응과 독성을 모니터 하기 위해 필요 시 그러나 적어도 매 투여 주기 이전에는 측정되어야 한다. 간 효소수치 및 혈청 크레아티닌 수치는 치료 시작 이전에 측정되어야 한다.

11. 과량투여

다코젠 과량투여에 대한 해독제는 알려진 바 없다. 과량의 용량은 지속되는 호중구감소증과 혈소판감소증을 포함한 골수억제의 증가와 관련되어 있다. 과량투여의 경우 표준 보조 수단이 취해져야 한다.

13. 적용상의 주의

1) 다코젠은 주사용 멸균수 10mL로 무균상태에서 조제되어야 한다; 이는 pH 6.7- 7.3에서 mL당 약 5.0mg의 데시타빈을 함유한다. 이 용액을 0.9% 염화나트륨 주사액, 5% 덱스트로스 주사액 또는 유당을 가한 링거액으로 희석하여 최종 약물 농도가 0.1- 1.0 mg/mL이 되도록 한다.

2) 조제 후 15분 이내에 사용되지 않는다면 희석액은 차가운(2-8°C) 점적주입액을 사용하여 조제하고 투여 전 최대 7시간 까지 2-8°C에서 보관되어야 한다. 끝.