# 안전성 유효성 검토서

## (■ 최초, □ 변경)

2016년 2월 3일

| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
|---|---|---|
| 장윤지 | 김진호 | 박주영 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ① 회 사 명 | (주)메디팁 | ② 문서번호 | 20150113472 (2015.06.30)<br>20150113474 (2015.06.30)<br>20150113478 (2015.06.30)<br>20150113477 (2015.06.30)<br>20150113476 (2015.06.30) |
| ③ 제 품 명 | 이스카도큐0.01밀리그램주사액[비스쿰알붐(아종:쿠에르쿠스)수용성추출물(1→5)로써 0.05밀리그램]<br><br>등 5개 품목 | ④ 구분 | ■의약품(전문, 희귀)<br>■수입 □ 제조판매<br>■분류번호 (421)항악성종양제 |
| ⑤ 원료약품분량 | 1앰플 중 1ml | | |

| | 배합목적 | 원료명 | 활성물질용량 | 규 격 | 분 량 | 단 위 | 제조원 | 반제여부 | 비고 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.01밀리그램 주사액 | 주성분 | 비스쿰알붐(아종:쿠에르쿠스)수용성추출물(1→5) | | 별규 | 0.05 | 밀리그램 | | × | |
| 0.1밀리그램 주사액 | 주성분 | 비스쿰알붐(아종:쿠에르쿠스)수용성추출물(1→5) | | 별규 | 0.5 | 밀리그램 | | | |
| 1밀리그램 주사액 | 주성분 | 비스쿰알붐(아종:쿠에르쿠스)수용성추출물(1→5) | | 별규 | 5.0 | 밀리그램 | | | |
| 10밀리그램 주사액 | 주성분 | 비스쿰알붐(아종:쿠에르쿠스)수용성추출물(1→5) | | 별규 | 50.0 | 밀리그램 | | | |
| 20밀리그램 주사액 | 주성분 | 비스쿰알붐(아종:쿠에르쿠스)수용성추출물(1→5) | | 별규 | 100 | 밀리그램 | | | |

| | |
|---|---|
| ⑥ 신청 성상 | 황색의 투명한 액이 들어있는 투명한 앰플 |
| ⑦ 신청효능효과 | 종양의 치료, 종양수술후 재발의 예방, 전암증 병소 조혈기관의 악성질환, 골수기능의 자극 |
| ⑧ 신청용법용량 | <6. 임상시험성적에 관한 자료> 참고 |
| ⑨ 신청저장방법 및 사용기간 | 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관, 제조일로부터 36개월 |

| | |
|---|---|
| ⑩ 기원 및 개발경위 | -겨우살이(미슬토)는 고대부터 다양한 질환의 치료제로 사용되어 왔음.<br>-약 90여년 간 유럽에서 암환자의 대체, 보완 의학적 치료 요법으로 가장 많이 사용되고 있음.<br>-현재 독일에서는 암 환자의 70%에게 처방되고 있음. 스위스와 오스트리아에서도 일반적인 암치료 보완요법으로 인정받고 있음.<br>-임상적 연구와 동물시험 결과, 면역 조절 및 세포독성 활성을 통해 항종양 활성에 기여함. |
| ⑪ 약리작용기전 | 종양세포의 세포독성 활성 및 면역세포의 활성 증가 |
| ⑫ 국내외 사용현황 | 국내 개발 현황에 관한 자료 : 유사제제<br>-(주)한국아브노바 “압노바비스쿰큐20mg주사액 [비스쿰알붐(숙주목:쿠에르쿠스)20mg에서추출한15mg압축액”(2001.04.03)<br><br>국외 사용현황<br>-스위스 (2001년 허가)<br>-오스트리아 (1959년 허가)<br>-독일 (1997년 허가)<br>-스웨덴 (2013년 허가)<br>-독일의약품집 수재 (2014) |
| ⑬ 관련조항 | - 한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정<br>- 희귀의약품지정에관한규정 |
| ⑭ 검토결과 | 시정적합 |
| 붙임 1.시정사항<br>2.안전성·유효성검토요약보고서 | |

# <붙임 1> 시정사항

□ 용법·용량

다음과 같은 용량에 따라 피하 주사한다.

1. 초기 단계:

별도로 처방된 경우를 제외하고는, 치료 시작 시 이약의 과민반응을 피하기 위하여 시리즈0에서부터 단계적인 용량증가가 추천된다. 이전의 다른 비스쿰알붐 제제의 치료가 있었더라도 이 약의 시리즈0에서부터 다시  치료를 시작한다.

이 약 1ml를 제품 시리즈 구성에 따라서 주 2~3회 피하주사한다. 시리즈 0단계가 순응되면 개개 환자가 반응 용량에 도달할 때까지 시리즈I 또는 II 단계로 진행이 가능하다.

최적 용량 또는 투여량은 개별적으로 결정되어야 한다. 현재 단일제 또는 병용투여 시 발생할 수 있는 반응에 기초하여 결정한다.

1) 환자 상태의 변화

투약 당일 탈진가능성, 오한, 전신권태, 두통, 단기간의 현기증은 이 약의 불내성의 증상이 아니며, 오히려 충분한 고용량의 유효농도임을 나타내는 것이다. 이러한 현상이 다음날에도 감소하지 않거나 순응하지 않으면 용량 또는 투여량을 줄인다.

신체상태(식욕, 체중의 증가, 수면의 정상화, 온감 및 수행능력) 및 정신적 상태(가벼운 느낌, 긍정적, 주도적)의 증진과 통증의 경감은 적절한 범위의 용량임이 확인된다.

2) 체온변화에 영향

주사 후 수시간 이내에 체온이 평균이상 상승된 형태로, 치료과정에서 오전/오후의 생리학적인 온도차이(0.5℃)의 재확립 또는 평균 체온에서의 증가이다. 반면, 종양발열의 경우 중심부 체온의 정상화 및 리듬화를 얻는 것을 목표로 하여 낮은 용량을 사용한다.

3) 면역반응

예를 들면 백혈구의 증가(ALC(absolute lymphocyte count) 및 ANC(absolute eosinophil count)), recall 항원 시험 또는 림프구의 하위군의 측정에서 세포면역 상태의 개선

4) 국소 염증 반응

직경 5cm 까지의 국소 주사 부위 반응

2일에 한번(또는 매일) 1앰플 20mg 최대용량 치료에서 위에서 나열된 반응이 아닌 경우는 1주간 치료를 중단하고, 이후 다른 숙주나무로 추출한 약으로 초기단계에서 새로 치료를 시작하는 것을 추천된다.

2. 유지 단계:

별도로 처방된 경우를 제외하고는 개별적으로 결정된 최적 용법용량으로 치료를 지속한다. 유지기간 동안 시리즈의 치료는 가장 높은 강도를 나타내는 용량, 또는 해당 종류의 묶음을 사용하는 것으로 지속한다.(1가지 용량의 앰플 묶음). 습관화 영향을 피하기 위한 규칙적인 투약이 요구된다:

- 높은 용량에서 낮은 용량으로 변경 또는 낮은 용량의 시리즈로 변경
- 주사 주기의 규칙화 (예, 매주 1, 2, 5일에 주사)
- 일시적 중단 사용 (예, 4주 치료 후에 1~2주간.  치료가 더 길어지면, 치료 시작 3년 이후 중단기간도 더 길어진다.)

치료중단을 4주 또는 그 이상 중단하고 다시 재개하면, 알려진 초기 반응이 증가할 수 있다. 따라서 다음의 더 낮은 시리즈로 시작하는 것이 추천된다 (예, 시리즈II  중단 전의 치료, 중단 이후 이 약의 시

리즈I 의 1팩으로 재개, 이후 시리즈II 로 지속). 진행성 질병의 경우 또는 환자가 이 약의 휴지기에 환자가 만족스럽지 않게 느낀다면 중단 없이 매일 1mL 를 주사 할 수 있다.
3~6개월 간격으로 환자의 반응 및 종양작용에 기초하여 용량/투여 레벨이 검토되어야 한다.

3. 투약 간격

별도로 처방된 경우를 제외하고는 1주 2~3회 피하주사한다.

4. 신장애 환자

신기능 장애 환자의 경우 용량 결정을 위한 데이터가 불충분하다. 현재까지 일반적으로 용량조절의 필요성이 밝혀져 있지 않다.

5. 투여 방법

1) 가능하면 종양 및 전이부위에 근접하여 피하주사한다. 또는 신체 주사부위를 변경한다(예, 복부피부, 상완, 허벅지). 염증이 생긴 피부나 방사능조사 부위에 주사하지 않는다. 주사는 반드시 정확하게 피하로 한다.
2) 이 약은 동일 주사기내에 다른 성분의 약물과 함께 투여하지 않도록 한다.
3) 사용 후 개봉한 앰플을 보관하지 않는다(잔류물은 버린다).

6. 투여 기간

주치의가 투여기간을 결정한다. 투여기간은 원칙적으로 제한되지 않는다. 의사는 환자 개인의 상태와 재발의 위험성에 기초하여 결정한다. 투약은 수년간 지속해야 하며, 일반적으로 간격을 두고 중단한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

앰플주사제는 용기 절단시 유리파편이 혼입되어 부작용이 초래할 수 있으므로 사용 시 유리 파편 혼입이 최소화될 수 있도록 신중하게 절단 사용하되, 특히 어린이, 노약자 사용 시에는 각별히 주의할 것

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 주성분이나 부형제에 과민반응이 있는 환자
2) 급성 염증 또는 높은 열성질환(38℃ 이상) 치료는 염증 증상이 가라앉을 때까지 중단한다.

3. 다음의 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 1차 뇌척수 종양 또는 증가된 두개내압의 위험이 있는 두개내 전이 환자 : 이러한 경우 엄격한 지시 및 면밀한 임상모니터링 하에서 투약되어야 한다.
2) 빈맥이 있는 갑상선기능항진자의 경우 신중 투여한다.

4. 이상사례

1) 약간의 체온 상승과 피하주사부위에서의 국소반응이 있을 수 있으나 치료 시작 시, 거의 일반적으로 발생하고 환자의 반응상태의 징후로 여겨진다.
2) 일시적인 국소적 림프절의 약한 부종은 무해하다.
3) 38℃ 이상의 열(피로, 춥고 떨리는 증상, 권태감, 두통, 단기간의 현기증을 수반) 또는 직경 5cm 를 초과하는 범위의 국소 반응의 경우, 이러한 증상들이 약해질 때까지 다음 주사는 투약해서는 안되며, 용량 및 투여량이 감소되어야 한다.
4) 이 약의 주사로 인한 열은 해열제로 낮춰서는 안된다. 만일 열이 3일 이상 지속된다면, 감염의 진

행 또는 종양의 발열 가능성이 고려되어야 한다.

5) 제제의 용량/투여량을 줄여서 과도한 국소 반응을 피할 수 있다. 이 경우 1ml 주사기로 이 약 0.1~0.5ml 을 사용을 권고한다.

6) 국소 또는 전신 알러지 또는 변성알러지 반응(일반적으로 가려움증, 두드러기, 발진, 가끔 퀸케 부종(Quincke's oedema), 춥고 떨리는 증상, 호흡곤란, 기관지경련, 드물게 쇼크, 여러모양의 삼출성 붉은 반점의 형태로)이 발생할 수 있다. 이 경우 약의 중단 및 의학적 치료의 시작을 요한다.

7) 기존 염증의 활성 및 주사부위의 정맥 표면에 염증 자극이 있을 수 있다. 이때, 염증 반응이 감소할 때까지 일시적인 치료중단이 필요하다.

8) 비스쿰알붐의 치료 기간 동안 만성 육아종성염증(유육종증, 결절 붉은 반점) 및 자가면역질환(피부근염) 의 발생이 보고되었다.

5. 상호작용

이 약에 의한 다른 약물대사의 변화에 대한 근거자료가 없다. 미슬토추출물과 사이토크롬 P450간의 상호작용은 없다고 확인되었다. 이와 같이, 실험실적으로 CYP3A4 와 관련된 임상적으로 유의한 상호작용이 관찰되지 않았다.

6. 임산부, 수유부, 가임여성

임신, 출산, 생후발달의 영향에 대한 충분한 동물연구가 수행되지 않았다. 사람에 대한 잠재적인 위험은 알려져 있지 않다. 임신기간 또는 수유기에는 주의를 요한다.

7. 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향

특별한 주의가 요구되지 않는다.

8. 과량투여

이상사례로 관찰된 증상은 대증요법 치료가 필요할 수 있다. 임상적 증상에 따라 과민성 쇼크의 응급치료를 수행하고 모든 응급 치료 조치를 포함한다.

9. 기타

1) 만일 설명서에 기재되어있지 않은 부작용의 발견시 의사나 약사에게 알린다.

2) 미슬토액의 정맥주사 이후 한랭응집소의 형성이 설명되었기에 앰플을 손으로 잠시 가온한다.

3) 이 약은 앰플 당 1mmol 의 나트륨을 함유한다.

# <붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

**<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>**

○ 관련규정 : 한약(생약)제제 등의 품목허가·신고에 관한 규정
[별표 1] II. 자료제출의약품 1.다. 기원생약등의 사용례가 있으나 규격이 새로운 생약(추출물 등)의 단일제 또는 복합제

| 제출자료 / 구분 | | 자료번호[주1] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | 3 | | | | 4 | | | | | | | | | | | 5 | | | 6 | | 7 | 8 | 비고 |
| | | | 품질에 관한 자료 | | | | | | | | | | | | 가 | | 나 | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | | | 가 | 나 | 다 | 가 | 나 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 1) | 2) | 1) | 2) | | | | | | 1) | 2) | 3) | | | | | | | | | |
| **Ⅱ.자료제출의약품** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 자료범위 | I.3 | ○ | △ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | × | △ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | × | × | × | ○ | × | ○ | △ | × | × | × | △ | × | × | ○ | △ | × | △ | × | ○ | ○ | |
| 제출여부[3] | | ○ | 해당사항 없음 | | | | | | | | | | | | × | × | ○ | × | ○ | - | × | × | × | × | × | × | ○ | × | × | ○ | × | ○ | ○ | |

- : 면제 사유서 제출.

○제출자료 목록
1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 안정성에 관한자료
 가) 완제의약품에 관한자료
  1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
3. 약리작용에 관한자료
 가) 효력시험자료
4. 임상시험성적에 관한 자료
 가) 임상시험자료집
5. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
6. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

## <심사자 종합적 검토내용>

- 본 신청품목은 한약(생약)제제 등의 품목허가·신고·심사규정 제2조 제4호 및 제27조에 의거, 희귀의약품으로 지정되어 검토.
- 희귀의약품 지정에 관한 규정 [별표 1] 14번 비스쿰알붐(아종:쿠에르쿠스)추출엑스에 해당되어 검토.
- 용법용량, 사용상의 주의사항을 시정하였음.

## 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 겨우살이(미슬토)는 고대부터 다양한 질환의 치료제로 사용되어 왔음.
- 암환자에게 쓰이는 겨우살이 요법은 1920년대 인지학의 창시자인 Rudolf Steiner(1891-1925)와 내과의사인 Ita Wegman 박사와 함께 만든 Iscar를 기초하여 발달되었으며 그 이후로 약 90여년 간 유럽에서 암환자의 대체, 보완 의학적 치료 요법으로 가장 많이 사용되고 있음.
- 현재 독일에서는 암 환자의 70%에게 처방되고 있음. 스위스와 오스트리아에서도 일반적인 암치료

보완요법으로 인정받고 있음.
- 항암화학요법 시 암세포보다는 덜하지만 정상세포도 손상을 받게 되어 부작용이 발생할 수 있음. 현재까지 발표된 많은 임상시험 문헌에서 겨우살이 보조요법은 이러한 항암제 투여에 따른 부작용을 완화시키는 효과가 있는 것으로 나타남.
- 임상적 연구와 동물시험 결과, 면역 조절 및 세포독성 활성을 통해 항종양활성에 기여함.
- 암환자의 삶의 질을 향상시킬 것을 기대하고 있음.

## 2. 구조결정·물리화학적 성질에 관한 자료
- 희귀의약품이므로 해당사항 없음.

## 3. 안정성에 관한 자료
- 원료의 안정성시험 : 해당사항 없음.
- 완제의 안정성시험
  - 0.01밀리그램 주사 : 장기보존시험 자료(18개월)
  - 0.1밀리그램 주사 : 장기보존시험 자료(18개월)
  - 1밀리그램 주사 : 장기보존시험 자료(36개월)
  - 10밀리그램 주사 : 장기보존시험 자료(24개월)
  - 20밀리그램 주사 : 장기보존시험 자료(15개월)

## 4. 독성에 관한 자료
### 4.1 개요
- 제출면제 사유서 제출.

### 4.2. 검토의견
- 허가 규정 제27조제2항에 따라 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해 연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제5조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 독성에 관한자료를 면제할 수 있음.
- 독일 의약품집(2014), 스위스 의약품집(2013) 수재 확인.

## 5. 약리작용에 관한 자료
### 5.1. 효력시험
- 동물모델에서의 항종양 효과, Immunological investigations (1999) 28, Immunological investigations (2000) 29, Carcinogenesis (1996) 17, Anti Cancer Drugs (1997) 8
- 면역능력 조절, Laboratory investigation (1981) 44(1)

### 5.2. 검토의견
- 허가 규정 제27조제2항에 따라 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해 연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제5조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 약리작용에 관한자료를 면제할 수 있음.
- 독일 의약품집(2014), 스위스 의약품집(2013) 수재 확인.
- 해당 사항은 없으나, 제출한 자료는 '5.1 효력시험'과 같음.

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 종양의 치료, 종양수술 후 재발의 예방, 전암증 병소 조혈기관의 악성질환, 골수기능의 자극
- 신청 용법·용량 :

다음과 같은 용량에 따라 피하 주사한다.

1. 초기 단계:

별도로 처방된 경우를 제외하고는 치료 시작시 이약의 과민반응을 피하기 위하여 시리즈0에서 단계적인 용량증가가 추천된다. 다른 비스쿰알붐 제제의 치료가 있었더라도 이 약의 시리즈0에서 다시 치료를 시작한다.

이 약 1ml를 제품 시리즈 구성에 따라서 주 2~3회 피하주사한다. 시리즈 0단계가 순응되면 개개 환자가 반응 용량에 도달할 때까지 시리즈I 또는 II 단계로 진행이 가능하다.

최적 용량 또는 투여량은 개별적으로 결정되어야 한다. 현재 단일제 또는 병용투여 시 발생할 수 있는 반응에 기초하여 결정한다.

1) 환자 상태의 변화

투약 당일 탈진가능성, 오한, 전신권태, 두통, 단기간의 현기증은 이 약의 불내성의 증상이 아니며, 오히려 충분한 고용량의 유효농도임을 나타내는 것이다. 이러한 현상이 다음날에도 감소하지 않거나 순응하지 않으면 함량 또는 투여량을 줄인다.

신체상태(식욕, 체중의 증가, 수면의 정상화, 온감 및 수행능력) 및 정신적 상태(가벼운 느낌, 긍정적, 주도적)의 증진과 통증의 경감은 적절한 범위의 용량임이 확인된다.

2) 체온변화에 영향

주사 후 수시간 이내에 체온이 평균이상 상승된 형태로, 치료과정에서 오전/오후의 생리학적인 온도차이(0.5℃)의 재확립 또는 평균 체온에서의 증가이다. 반면, 종양발열의 경우 중심부 체온의 정상화 및 리듬화를 얻는 것으로 목표로 하여 낮은 용량을 사용한다.

3) 면역반응

ALC(absolute lymphocyte count) 및 ANC(absolute eosinophil count)에서 백혈구의 증가, recall 항원 시험 또는 림프구의 하위군의 측정에서 세포면역 상태의 개선

4) 국소 염증 반응

직경 5cm 까지의 국소 주사 부위 반응

2일에 한번(또는 매일) 1앰플 20mg 최대용량 치료에서 위에서 나열된 반응이 아닌 경우는 1주간 치료를 중단하고, 이후 다른 숙주나무로 추출한 약을 초기단계에서 새로 시작하는 것이 추천된다.

2. 유지 단계:

별도로 처방된 경우를 제외하고는 개별적으로 결정된 최적 용법용량을 치료를 지속한다. 유지기간 동안 시리즈의 치료는 가장 높은 강도를 나타내는 용량, 또는 해당 종류의 묶음을 사용하는 것으로 지속한다.(1가지 용량의 앰플 묶음). 습관화 영향을 피하기 위한 규칙적인 투약이 요구된다:

- 높은 용량에서 낮은 용량으로 변경 또는 낮은 용량의 시리즈로 변경
- 주사 주기의 규칙화 예, 주중 1, 2, 5일에 주사
- 일시적 중단 사용 예, 4주 치료 후에 1~2주간 : 치료가 더 길어지면, 치료 시작 3년 이후 중단 기간도 더 길어진다.

치료중단을 4주 또는 그 이상 중단하고 다시 재개하면, 알려진 초기 반응이 증가할 수 있다. 따라서 다음의 더 낮은 시리즈로 시작하는 것이 추천된다 (예, 시리즈II 의 중단 전의 치료, 중단 이후 이 약의 시리즈I 의 1팩으로 재개, 이후 시리즈II 로 지속). 진행성 질병의 경우 또는 환자가 이 약의 휴지기에 환자가 만족스럽지 않게 느낀다면 중단 없이 매일 1mL 를 주사하는 것으로 할 수 있다. 3~6개월 간격으로 환자의 반응 및 종양작용에 기초하여 용량수준이 검토되어야 한다.

3. 투약 간격

별도로 처방된 경우를 제외하고는 1주 2~3회 피하주사한다.

4. 신장애 환자

신기능 장애 환자의 경우 용량 결정을 위한 데이터가 불충분하다. 현재까지 일반적으로 용량조절의 필요성이 밝혀져 있지 않다.

5. 투여 방법

1) 가능하면 종양 및 전이부위에 근접하여 피하주하한다. 또는 신체 주사부위를 변경한다(예, 복부 피부, 상완, 허벅지). 염증이 생긴 피부나 방사능조사 부위에 주사하지 않는다. 주사는 반드시 피하주사로 한다.
2) 이 약은 동일 주사기내에 다른 성분의 약물과 함께 투여하지 않도록 한다.
3) 사용 후 개봉한 앰플을 보관하지 않는다(잔류물은 버린다).

6. 투여 기간

주치의가 투여기간을 결정한다. 투여기간의 원칙적으로 제한되지 않는다. 의사는 각 상태나 개인에 따라서 재발의 위험성에 기초하여 결정한다. 투약은 수년간 지속해야 하며, 일반적으로 간격을 두고 중단한다.

## 6.1.임상시험자료집(ClinicalDataPackage,CDP)

### 6.1.1.개요

- 임상시험성적자료 : 외국 임상시험결과보고서 8편 제출
  - 비전이성 유방암 환자에서 유효성 및 안전성 연구, Bock et al. (2004)
  - 직장, 대장, 위, 유방, 기관지암 환자에서 viscum album 추출물에 대한 연구, Grossarth-Maticek et al. (2001)

◦ 미슬토 추출물의 근종, 자궁내막증, 자궁경부 이형성증 환자에서 암 예방 연구, Ziegler & Grossarth-Maticek (2007)
◦ 자궁암 환자에서 미슬토 추출물의 장기 치료 연구, Grossarth-Maticek & Ziegler (2007)
◦ 국소적 진행 또는 전이된 췌장암 환자에서 viscum album 추출물 치료, Troger et al. (2013)
◦ 진행성비소세포폐 (1989)

### 6.1.2. 검토의견

• 제출된 개발사(Iscador AG사)의 SPC 및 임상결과보고서에 근거하여, 적절한 용법·용량 및 사용상의 주의사항에 대하여 다음과 같이 시정함.

**<용법·용량>**

다음과 같은 용량에 따라 피하 주사한다.

1. 초기 단계:
별도로 처방된 경우를 제외하고는, 치료 시작 시 이약의 과민반응을 피하기 위하여 시리즈0에서부터 단계적인 용량증가가 추천된다. 이전의 다른 비스쿰알붐 제제의 치료가 있었더라도 이 약의 시리즈0에서부터 다시 치료를 시작한다.

이 약 1ml를 제품 시리즈 구성에 따라서 주 2~3회 피하주사한다. 시리즈 0단계가 순응되면 개개 환자가 반응 용량에 도달할 때까지 시리즈I 또는 II 단계로 진행이 가능하다.

최적 용량 또는 투여량은 개별적으로 결정되어야 한다. 현재 단일제 또는 병용투여 시 발생할 수 있는 반응에 기초하여 결정한다.

1) 환자 상태의 변화
투약 당일 탈진가능성, 오한, 전신권태, 두통, 단기간의 현기증은 이 약의 불내성의 증상이 아니며, 오히려 충분한 고용량의 유효농도임을 나타내는 것이다. 이러한 현상이 다음날에도 감소하지 않거나 순응하지 않으면 용량 또는 투여량을 줄인다.
신체상태(식욕, 체중의 증가, 수면의 정상화, 온감 및 수행능력) 및 정신적 상태(가벼운 느낌, 긍정적, 주도적)의 증진과 통증의 경감은 적절한 범위의 용량임이 확인된다.

2) 체온변화에 영향
주사 후 수시간 이내에 체온이 평균이상 상승된 형태로, 치료과정에서 오전/오후의 생리학적인 온도차이(0.5℃)의 재확립 또는 평균 체온에서의 증가이다. 반면, 종양발열의 경우 중심부 체온의 정상화 및 리듬화를 얻는 것을 목표로 하여 낮은 용량을 사용한다.

3) 면역반응
예를 들면 백혈구의 증가(ALC(absolute lymphocyte count) 및 ANC(absolute eosinophil count)), recall 항원 시험 또는 림프구의 하위군의 측정에서 세포면역 상태의 개선

4) 국소 염증 반응
직경 5cm 까지의 국소 주사 부위 반응

2일에 한번(또는 매일) 1앰플 20mg 최대용량 치료에서 위에서 나열된 반응이 아닌 경우는 1주간 치료를 중단하고, 이후 다른 숙주나무로 추출한 약으로 초기단계에서 새로 치료를 시작하는 것을 추천된다.

2. 유지 단계:
별도로 처방된 경우를 제외하고는 개별적으로 결정된 최적 용법용량으로 치료를 지속한다. 유지기간 동안 시리즈의 치료는 가장 높은 강도를 나타내는 용량, 또는 해당 종류의 묶음을 사용하는 것으로 지속한다.(1가지 용량의 앰플 묶음). 습관화 영향을 피하기 위한 규칙적인 투약이 요구된다:

- 높은 용량에서 낮은 용량으로 변경 또는 낮은 용량의 시리즈로 변경
- 주사 주기의 규칙화 (예, 매주 1, 2, 5일에 주사)
- 일시적 중단 사용 (예, 4주 치료 후에 1~2주간. 치료가 더 길어지면, 치료 시작 3년 이후 중단기간도 더 길어진다.)

치료중단을 4주 또는 그 이상 중단하고 다시 재개하면, 알려진 초기 반응이 증가할 수 있다. 따라서 다음의 더 낮은 시리즈로 시작하는 것이 추천된다 (예, 시리즈II 중단 전의 치료, 중단 이후 이 약의 시리즈I 의 1팩으로 재개, 이후 시리즈II 로 지속). 진행성 질병의 경우 또는 환자가 이 약의 휴지기에 환자가 만족스럽지 않게 느낀다면 중단 없이 매일 1mL 를 주사 할 수 있다.
3~6개월 간격으로 환자의 반응 및 종양작용에 기초하여 용량/투여 레벨이 검토되어야 한다.

3. 투약 간격
별도로 처방된 경우를 제외하고는 1주 2~3회 피하주사한다.

4. 신장애 환자
신기능 장애 환자의 경우 용량 결정을 위한 데이터가 불충분하다. 현재까지 일반적으로 용량조절의 필요성이 밝혀져 있지 않다.

5. 투여 방법
1) 가능하면 종양 및 전이부위에 근접하여 피하주사한다. 또는 신체 주사부위를 변경한다(예, 복부피부, 상완, 허벅지). 염증이 생긴 피부나 방사능조사 부위에 주사하지 않는다. 주사는 반드시 정확하게 피하로 한다.
2) 이 약은 동일 주사기내에 다른 성분의 약물과 함께 투여하지 않도록 한다.
3) 사용 후 개봉한 앰플을 보관하지 않는다(잔류물은 버린다).

6. 투여 기간
주치의가 투여기간을 결정한다. 투여기간은 원칙적으로 제한되지 않는다. 의사는 환자 개인의 상태

와 재발의 위험성에 기초하여 결정한다. 투약은 수년간 지속해야 하며, 일반적으로 간격을 두고 중단한다.

**<사용상의 주의사항>**

1. 경고

앰플주사제는 용기 절단시 유리파편이 혼입되어 부작용이 초래할 수 있으므로 사용 시 유리 파편 혼입이 최소화될 수 있도록 신중하게 절단 사용하되, 특히 어린이, 노약자 사용 시에는 각별히 주의할 것

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 주성분이나 부형제에 과민반응이 있는 환자
2) 급성 염증 또는 높은 열성질환(38℃ 이상) 치료는 염증 증상이 가라앉을 때까지 중단한다.

3. 다음의 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 1차 뇌척수 종양 또는 증가된 두개내압의 위험이 있는 두개내 전이 환자 : 이러한 경우 엄격한 지시 및 면밀한 임상모니터링 하에서 투약되어야 한다.
2) 빈맥이 있는 갑상선기능항진자의 경우 신중 투여한다.

4. 이상사례

1) 약간의 체온 상승과 피하주사부위에서의 국소반응이 있을 수 있으나 치료 시작 시, 거의 일반적으로 발생하고 환자의 반응상태의 징후로 여겨진다.
2) 일시적인 국소적 림프절의 약한 부종은 무해하다.
3) 38℃ 이상의 열(피로, 춥고 떨리는 증상, 권태감, 두통, 단기간의 현기증을 수반) 또는 직경 5cm 를 초과하는 범위의 국소 반응의 경우, 이러한 증상들이 약해질 때까지 다음 주사는 투약해서는 안되며, 용량 및 투여량이 감소되어야 한다.
4) 이 약의 주사로 인한 열은 해열제로 낮춰서는 안된다. 만일 열이 3일 이상 지속된다면, 감염의 진행 또는 종양의 발열 가능성이 고려되어야 한다.
5) 제제의 용량/투여량을 줄여서 과도한 국소 반응을 피할 수 있다. 이 경우 1ml 주사기로 이 약 0.1~0.5ml 을 사용을 권고한다.
6) 국소 또는 전신 알러지 또는 변성알러지 반응(일반적으로 가려움증, 두드러기, 발진, 가끔 퀸케부종(Quincke's oedema), 춥고 떨리는 증상, 호흡곤란, 기관지경련, 드물게 쇼크, 여러모양의 삼출성 붉은 반점의 형태로)이 발생할 수 있다. 이 경우 약의 중단 및 의학적 치료의 시작을 요한다.
7) 기존 염증의 활성 및 주사부위의 정맥 표면에 염증 자극이 있을 수 있다. 이때, 염증 반응이 감소할 때까지 일시적인 치료중단이 필요하다.
8) 비스쿰알붐의 치료 기간 동안 만성 육아종성염증(유육종증, 결절 붉은 반점) 및 자가면역질환(피부근염) 의 발생이 보고되었다.

5. 상호작용

이 약에 의한 다른 약물대사의 변화에 대한 근거자료가 없다. 미슬토추출물과 사이토크롬 P450간

의 상호작용은 없다고 확인되었다. 이와 같이, 실험실적으로 CYP3A4 와 관련된 임상적으로 유의한 상호작용이 관찰되지 않았다.

6. 임산부, 수유부, 가임여성
임신, 출산, 생후발달의 영향에 대한 충분한 동물연구가 수행되지 않았다. 사람에 대한 잠재적인 위험은 알려져 있지 않다. 임신기간 또는 수유기에는 주의를 요한다.

7. 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향
특별한 주의가 요구되지 않는다.

8. 과량투여
이상사례로 관찰된 증상은 대증요법 치료가 필요할 수 있다. 임상적 증상에 따라 과민성 쇼크의 응급 치료를 수행하고 모든 응급 치료 조치를 포함한다.

9. 기타
1) 만일 설명서에 기재되어있지 않은 부작용의 발견시 의사나 약사에게 알린다.
2) 미슬토액의 정맥주사 이후 한랭응집소의 형성이 설명되었기에 앰플을 손으로 잠시 가온한다.
3) 이 약은 앰플 당 1mmol 의 나트륨을 함유한다.

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 개발사(Iscador AG사)의 SPC 제출.
- 오스트리아 허가(1959년), 독일 허가(1997년), 스위스 허가(2001년), 스웨덴 허가(2013년)

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 압노바비스쿰알붐주사액, 아이소렐에이