안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2011 년 4월 11일

담당자	연구관	과 장
오우용	김영림	정혜주

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	젠자임코리아	② 문서번호	20100125657 2010.12.1
③ 제 품 명	에볼트라주	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 희귀 421
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1ml 중 클로파라빈 (별규) 1.0 mg		
⑥ 성 상	무색투명한 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	이전에 실시된 두 가지 이상의 타 치료법에 반응하지 않거나 재발한 경우로서 지속적인 관해를 유도할 다른 치료법이 없는 소아 환자의 급성 림프구성 백혈병의 치료. 처음 진단 당시 21세 이하인 환자들을 대상으로 안전성, 유효성이 평가되었다.		
⑧ 신청용법·용량	이 약은 급성 백혈병 치료에 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여해야 한다. 1. 투여용량 및 투여방법 추천용량은 체표면적 m^2당 52mg으로 5일간 연속으로 2시간에 걸쳐 정맥주입한다. 투여용량은 매 주기 치료 시작 전 환자의 실제 키와 체중을 측정하여 계산된 체표면적에 근거하여 계산한다. 체중 20kg 미만의 소아는 이 약이 고농도로 주입되는 것을 막고 불안증이나 과민증상을 줄이기 위해 주입시간을 2시간 초과하여 설정하도록 한다. 치료주기는 정상 조혈기능이 회복되고(절대호중구수가 0.75×10^9/L 이상), 장기 기능이 투여전 상태로 돌아간 후 전 치료 주기 시작일로부터 2~6주 간격으로 반복한다. 유의한 독성을 경험한 환자에게는 용량을 25% 감소시킨다(아래 참조). 3회 초과 주기의 치료를 경험한 환자는 아직 제한적이다. 대부분의 환자들이 1~2회 주기의 치료로 반응을 나타내므로, 2회 주기의 치료 이후에도 혈액학적, 임상적 개선이 없는 경우 잠재적인 유익성과 위험성을 평가하여 치료 지속 여부를 결정한다.		

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

2. 용량 조정 및 치료의 재개

1) 혈액독성이 발생한 환자:
절대호중구수가 치료주기 시작일로 부터 6주 후 까지 회복되지 않을 경우, 불응성 질환인지를 확인하기 위해 골수 흡인/생검을 실시한다. 백혈병 지속의 증거가 없으면, 절대호중구수가 0.75×10^9/L 이상이 된 후 용량을 25% 감소시켜 다음 주기의 치료를 재개한다. 마지막 치료 주기 시작일로 부터 4주 이상 절대호중구수가 0.5×10^9/L 미만인 환자는 다음 치료주기의 용량을 25% 감소시킬 것을 권장한다.

2) 비-혈액독성이 발생한 환자:
- 감염 반응: 임상적으로 유의한 감염이 발생한 경우, 감염이 임상적으로 통제될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 치료를 재개할 경우 용량의 감소 없이 투여한다. 임상적으로 유의한 감염이 2차로 발생한 경우, 감염이 임상적으로 통제될 때까지 이 약의 치료를 중단하고 용량을 25% 감소시켜 치료를 다시 시작한다.
- 비-감염 반응: 1가지 이상의 중증 독성(구역, 구토를 제외한 미국 국립암연구소(NCI) 일반독성기준(CTC)의 grade 3 독성)이 발생한 경우 독성이 투여전 상태로 회복되거나, 더 이상 중증 상태가 아니며 치료를 지속할 경우의 잠재적 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 때까지 이 약의 투여를 지연시킨다. 이후 치료를 재개할 때 용량을 25% 감소시킬 것을 권장한다.
  동일한 중증 독성이 2차로 발생한 경우 독성이 투여전 상태로 회복되거나, 더 이상 중증 상태가 아니며 치료를 지속할 경우의 잠재적 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 때까지 이 약의 투여를 지연시킨다. 이후 치료를 재개할 때 용량을 25% 더 감소시킬 것을 권장한다.
  중증 독성이 3차로 발생한 경우 그것이 14일 이내 회복되지 않는 중증 독성이거나 생명을 위협하거나 불구를 초래하는 독성(NCI CTC grade 4 독성)이라면 이 약의 치료를 중단해야 한다.

3. 희석용액의 조제

이 약은 1mg/mL 농축 용액이며 투여전에 이 약을 희석한다. 이 약을 0.2 마이크로미터 필터주사기로 여과시켜 총 용량이 아래 표와 같이 되도록 정맥주입용 0.9% 염화나트륨액으로 희석한다. 그러나 환자의 임상상태와 의사의 결정에 따라 최종 희석용액 용량을 조정할 수 있다. (0.2 마이크로미터 필터주사기의 적용이 어려울 경우 주사용액을 5 마이크로미터 필터로 먼저 여과한 후, 희석시킨 용액을 0.22 마이크로미터 in-line 필터를 사용하여 투여한다.)

추천용량 52mg/m^2/day에 근거한 최종 희석용액 용량		
체표면적(m^2)	주사용액 채취량(ml)*	최종 희석용액 용량
≤1.44	≤74.9	100ml
1.45 ~ 2.40	75.4 ~ 124.8	150ml
2.41 ~ 2.50	125.3 ~ 130.0	200ml
*농축 주사용액 1ml 중 클로파라빈 1mg을 함유하며, 1 바이알(20ml)은 클로파		

	라빈 20mg을 함유한다. 그러므로 체표면적 0.38m^2 이하의 환자는 클로파라빈의 1일 권장량이 1 바이알 미만이다. 그러나 체표면적이 0.38m^2 초과되는 환자는 1일 권장량을 조제하는데 1~7 바이알이 필요하다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	밀봉용기, 실온(15℃~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	플루다라빈과 클라드리빈의 구조를 변경시켜 항암효과는 증진시키고 부작용은 감소시킨 뉴클로에시드 유사체
⑪ 약리작용기전	clofarabine 2세대 퓨린 뉴클레오시드 유사체 암세포에 필요한 DNA 합성을 억제
⑫ 국내외 사용현황	유럽연합(2006.5.29.), 미국(2004.12.28) 허가 미국 의약품집
⑬ 관련조항	신약, 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품
⑭ 검토결과	시정적합 붙임 1 제28조제1항에 의거 “효능·효과”에 대하여 동 의약품의 특성에 적합한 치료적확증임상시험자료 제출을 조건으로 함.

<참고사항>

○ 희귀의약품지정

연번	성분(일반명)	대상질환
116	클로파라빈	이전에 실시된 두가지 이상의 타 치료법에 반응하지 않거나 재발한 21세 이하 환자의 급성 림프구성 백혈병의 치료

※ 품목허가일 : 2011.04. 22.

붙임 1. 시정사항
2. 안전성·유효성 검토 요약 보고서

<붙임 1> 시정사항

효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정

○ 효능·효과
이전에 실시된 두 가지 이상의 타 치료법에 반응하지 않거나 재발한 경우로서 지속적인 관해를 유도할 다른 치료법이 없는 소아 환자의 급성 림프구성 백혈병의 치료
처음 진단 당시 21세 이하인 환자들을 대상으로 안전성, 유효성이 평가되었다. 이는 완전 관해 유도에 근거한 것으로, 생존율 증가나 다른 임상적 유익성을 입증하는 무작위 임상시험은 수행되지 않았다.

○ 용법·용량
이 약은 급성 백혈병 치료에 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여해야 한다.

1. 투여용량 및 투여방법
소아: 추천 용량은 체표면적 m^2당 52mg으로 5일간 연속으로 2시간에 걸쳐 정맥주입한다. 매 주기 치료 시작 전 환자의 실제 신장과 체중을 측정하여 체표면적을 계산한다. 치료주기는 정상 조혈기능(절대호중구수 0.75×10^9/L 이상)과 장기 기능이 투여전 상태로 회복된 후 전 치료 주기 시작일로부터 2~6주 간격으로 반복한다. 유의한 독성을 경험한 환자에게는 용량을 25% 감소시킨다(아래 참조). 3회 초과 주기의 치료를 경험한 환자는 아직 제한적이다.

대부분의 환자들이 1~2회 주기의 치료로 반응을 나타내므로, 2회 주기의 치료 이후에도 혈액학적, 임상적 개선이 없는 경우 잠재적인 유익성과 위험성을 평가하여 치료 지속 여부를 결정한다.

체중 20kg 미만의 소아: 이 약이 고농도로 주입되는 것을 막고 불안증이나 과민증상을 줄이기 위해 주입 시간을 2시간 초과하여 설정하도록 한다.

2. 용량 조정 및 치료의 재개

1) 혈액독성이 발생한 환자:
절대호중구수가 치료주기 시작일로 부터 6주 후 까지 회복되지 않을 경우, 불응성 질환인지를 확인하기 위해 골수 흡인/생검을 실시한다. 백혈병 지속의 증거가 없으면, 절대호중구수가 0.75×10^9/L 이상이 된 후 용량을 25% 감소시켜 다음 주기의 치료를 재개한다. 마지막 치료 주기 시작일로 부터 4주 이상 절대호중구수가 0.5×10^9/L 미만인 환자는 다음 치료주기의 용량을 25% 감소시킬 것을 권장한다.

2) 비-혈액독성이 발생한 환자:
- 감염 반응: 임상적으로 유의한 감염이 발생한 경우, 감염이 임상적으로 통제될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 치료를 재개할 경우 용량의 감소 없이 투여한다. 임상적으로 유의한 감염이 2차로 발생한 경우, 감염이 임상적으로 통제될 때까지 이 약의 치료를 중단하고 용량을 25% 감소시켜 치료를 다시 시작한다.
- 비-감염 반응: 1가지 이상의 중증 독성(구역, 구토를 제외한 미국 국립암연구소(NCI) 일반독성기준(CTC)의 grade 3 독성)이 발생한 경우 독성이 투여전 상태로 회복되거나, 더 이상 중증 상태가 아니며 치료를 지속할 경우의 잠재적 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 때까지 이 약의 투여를 지연시킨다. 이후 치료를 재개할때 용량을 25% 감소시킬 것을 권장한다.

동일한 중증 독성이 2차로 발생한 경우 독성이 투여전 상태로 회복되거나, 더 이상 중증 상태가 아니며 치료를 지속할 경우의 잠재적 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 때까지 이 약의 투여를 지연시킨다. 이후 치료를 재개할 때 용량을 25% 더 감소시킬 것을 권장한다.
중증 독성이 3차로 발생한 경우 그것이 14일 이내 회복되지 않는 중증 독성이거나 생명을 위협하거나 불구를 초래하는 독성(NCI CTC grade 4 독성)이라면 이 약의 치료를 중단해야 한다.

3. 희석용액의 조제
이 약은 1mg/mL 농축 용액이며 투여전에 이 약을 희석한다. 이 약을 0.2 마이크로미터 필터주사기로 여과시켜 총 용량이 아래 표와 같이 되도록 정맥주입용 0.9% 염화나트륨액으로 희석한다. 그러나 환자의 임상상태와 의사의 결정에 따라 최종 희석용액 용량을 조정할 수 있다. (0.2 마이크로미터 필터주사기의 적용이 어려울 경우 주사용액을 5 마이크로미터 필터로 먼저 여과한 후, 희석시킨 용액을 0.22 마이크로미터 in-line 필터를 사용하여 투여한다.)

추천용량 52mg/m^2/day에 근거한 최종 희석용액 용량		
체표면적(m^2)	주사용액 채취량(ml)*	최종 희석용액 용량
≤1.44	≤74.9	100ml
1.45 ~ 2.40	75.4 ~ 124.8	150ml
2.41 ~ 2.50	125.3 ~ 130.0	200ml
*농축 주사용액 1ml 중 클로파라빈 1mg을 함유하며, 1 바이알(20ml)은 클로파라빈 20mg을 함유한다. 그러므로 체표면적 0.38m^2 이하의 환자는 클로파라빈의 1일 권장량이 1 바이알 미만이다. 그러나 체표면적이 0.38m^2 초과되는 환자는 1일 권장량을 조제하는데 1~7 바이알이 필요하다.		

○ 사용상의 주의사항
1. 경고
이 약은 잠재적으로 유의한 혈액학적 이상반응과 비-혈액학적 이상반응이 일어날 수 있는 강력한 항암제이다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증의 기왕력이 있는 환자
2) 중증 신장애 또는 중증 간장애 환자
3) 임부 및 수유부 ('7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여' 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 경증-중등도 신장애 또는 경증-중등도 간장애 환자
2) 심장질환이 있는 환자와 심장기능이나 혈압에 영향을 주는 것으로 알려진 약물을 복용하는 환자

4. 이상반응
아래 정보는 1세 초과 21세 미만의 급성 림프구성 백혈병 또는 급성 골수성 백혈병 환자를 대상으로 이 약을 5일간 52mg/m^2/day의 추천용량으로 최소 1회 이상 투여받은 115명(87%)의 임상시험 자료에 근거한 것이다. 시판후조사 동안 보고된 이상반응도 아래 표에 포함되어 있다(빈도 미확인으로 표시).

후기의 급성 림프구성 백혈병 또는 급성 골수성 백혈병 환자는 다양한 약제와의 병용투여와 질환과 관련된 다양한 증상 때문에 이상반응의 인과관계를 평가하는 것이 어려울 수 있다.

대부분의 환자(98%)가 이 약과 관련있다고 평가된 최소 1예 이상의 이상반응을 경험하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 구역(61%), 구토(59%), 발열성 호중구감소증(35%), 두통(24%), 발진(21%), 설사(20%), 가려움(20%), 발열(19%), 손발바닥 홍반성 감각부전(15%), 피로(14%), 불안(12%), 점막염(11%), 홍조(11%) 이었다. 68명(59%)의 환자가 이 약과 관련하여 최소 1개의 중대한 이상반응을 경험하였다. 1명은 이 약을 52mg/m^2/day 투여한 후 이 약과 관련한 grade 4의 고빌리루빈혈증으로 치료를 중단하였다. 3명이 이 약과 관련하여 사망하였다: 1명은 호흡곤란, 간세포 손상, 모세혈관 누출 증후군; 다른 1명은 VRE(Vancomycin-Resistant Enterococci) 패혈증과 다장기 기능부전증; 나머지 1명은 패혈증성 쇽, 다장기 기능부전증으로 사망하였다.

임상시험에서 1% 이상의 빈도로 발생한, 이 약과 관련 있다고 평가된 이상반응 (매우 흔함: 10% 이상, 흔함: 1% 이상 10% 미만, 시판후 조사는 빈도 미확인으로 표시)	
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함: 열성 호중구감소증 흔함: 호중구감소증
심장 이상	흔함: 심장막 삼출*, 빈맥*
귀 및 미로 이상	매우 흔함: 청력저하
위장관계 이상	매우 흔함: 구역, 구토, 설사 흔함: 토혈, 구강출혈, 복통, 상복부통, 잇몸출혈, 구강 궤양, 직장통, 위염 빈도 미확인: 췌장염, 혈청 아밀라제/리파제 상승, 소장결장염, 호중구감소성 대장염
전신 및 투여부위 이상	매우 흔함: 발열, 점막염, 피로 흔함: 다장기 기능부전, 통증, 부종, 말초부종, 열감, 비정상 감각, 오한, 전신 염증반응 증후군*, 과민성
간담도계 이상	흔함: 황달, 정맥폐색질환, ALT 및 AST 상승*, 고빌리루빈혈증
면역계 이상	흔함: 과민증
감염 및 기생충 감염	흔함: 패혈증성 쇽*, 패혈증, 균혈증, 폐렴, 대상포진, 단순포진, 경구 칸디다증 빈도 미확인: C. difficile 대장염
손상, 중독, 시술 관련 합병증	흔함: 좌상
검사 이상	흔함: 체중감소
대사 및 영양 이상	흔함: 탈수, 식욕부진, 식욕감퇴
근골격계, 결합조직 및 뼈 이상	흔합: 흉벽통, 뼈의 통증, 목과 등의 통증, 사지 통증, 근육통, 관절통
양성 및 악성종양 (낭종, 폴립 포함)	흔함: 종양 용해 증후군*
신경계 이상	매우 흔함: 두통 흔함: 말초신경증, 감각이상, 졸음, 어지러움, 떨림
정신적 이상	매우 흔함: 불안 흔함: 초조, 안절부절, 정신 상태 변화
신장 및 비뇨기계 이상	흔함: 혈뇨*
호흡기, 흉부, 종격동 이상	흔함: 빠른 호흡, 코피, 호흡곤란, 기침, 호흡 저하

피부 및 피하조직 이상	매우 흔함: 가려움, 손발바닥 홍반성 감각부전 흔함: 점출혈, 전신 발진, 홍반, 소양성 발진, 탈모, 반구진성 발진, 피부과다색소침착, 피부건조, 다한증, 피부 탈락 빈도 미확인: 스티븐스-존슨증후군, 중독성표피박리
혈관계 이상	매우 흔함: 홍조* 흔함: 저혈압*, 혈종, 모세혈관누출증후군

* 아래 참조

** 2예 이상 보고된 이상반응만 포함

혈액 및 림프계 이상: 가장 빈번히 보고된 혈액검사치 이상은 빈혈(83.3%; 95/114), 백혈구감소(87.7%; 100/114), 림프구감소증 (82.3%; 93/113), 호중구감소증(63.7%; 72/113), 혈소판감소증(80.7%; 92/114)이었으며, 대부분 grade 3 이상이었다.

혈관계 이상: 115명중 64명(55.7%)이 최소 1예 이상의 혈관계 이상반응을 경험하였다. 이 약과 관련있다고 평가된 혈관계 이상반응은 23명에서 발생하였으며, 가장 빈번히 보고된 이상반응은 홍조(13예, 중대하지 않음)와 저혈압(5예, 모두 중대한 이상반응)이었다. 그러나 대부분의 저혈압 증상은 교란성 중증 감염이 있는 환자에게서 보고되었다.

심장 이상: 40%의 환자가 1예 이상의 심장 이상반응을 경험하였다. 이 약과 관련있다고 평가된 이상반응은 115명 중 11명에서 발생하였으나, 이 중 중대한 이상반응은 없었다. 가장 빈번히 보고된 이상반응은 빈맥(35%)이었으며, 6.1%(7/115)의 빈맥이 이 약과 관련있다고 평가되었다. 심장 장애 반응의 대부분은 처음 2회 치료주기에서 보고되었다.
심장막 삼출과 심막염이 환자의 9%(10/115)에서 보고되었으며, 이중 3예(심장막 삼출 2예(1예는 중대한 이상반응), 심막염 1예)가 이 약과 관련있다고 평가되었다. 대부분(8/10)에서 심장막 삼출과 심막염은 자각증상이 없었으며 심장초음파검사에서도 임상적 유의성이 거의 없는 것으로 평가되었다. 그러나 나머지 2명에서 나타난 심장막 삼출은 일부 혈류역학적 약화와 연관되어 임상적으로 유의하였다.

감염 및 기생충감염: 환자의 48%가 이 약을 투여하기 전에 1가지 이상의 진행중인 감염이 있었다. 총 83%의 환자가 이 약 투여 후 최소 1예 이상의 감염(진균, 바이러스, 세균 감염)을 경험하였다. 21예(18.3%)는 이 약과 관련이 있다고 평가 되었으며 이 중 카테터 관련 감염(1예), 패혈증(1예), 패혈증성 쇽(2예; 1명은 사망)은 중대한 이상반응이었다.

신장 및 비뇨기계 이상: 115명중 41명(35.7%)이 최소 1예 이상의 신장 및 비뇨기계 이상반응을 경험하였다. 소아 환자에서 가장 흔한 신독성은 크레아티닌 상승이었다. 8%에서 Grade 3, 4의 크레아티닌 상승이 나타났다. 신독성 약물, 종양 용해, 고요산혈증을 동반한 종양 용해가 신독성 발생을 유발시켰을 수 있다. 13%에서 혈뇨가 관찰되었다. 115명 중 4예(혈뇨 3예, 급성신부전 1예)가 이 약과 관련이 있다고 평가되었으며, 이 중 중대한 이상반응은 없었다.

간담도계 이상: 간은 이 약의 잠재적 독성 표적장기이며 25.2%의 환자가 최소 1예 이상의 간담도계 이상반응을 경험하였다. 이 약과 관련 있다고 평가된 이상반응은 6예로, 정맥폐색질환 2예 및 중대한 이상반응으로 평가된 급성 담낭염(1예), 담석증(1예), 간세포손상(1예: 환자 사망), 고빌리루빈혈증(1예: 치료 중단)이 포함된다.
또한 50/113명에서 중증(미국 NCI CTC Grade 3 이상)의 ALT 상승, 36/100명에서 AST 상승, 15/114명에서 빌리루빈 상승이 관찰되었다. ALT 및 AST 상승의 대부분이 이 약 투여후 10일 이내 발생하였고 15

일 이내에 grade 2 이하로 회복되었다. 추적 조사가 가능한 환자들에서 빌리루빈 상승의 대부분도 10일 이내에 grade 2 이하로 회복되었다.

전신 염증반응 증후군 또는 모세혈관 누출 증후군: 소아 환자의 5%(6/115; 급성 림프구성 백혈병 환자에서 5예, 급성 골수성 백혈병 환자에서 1예)에서 전신 염증반응 증후군, 모세혈관 누출 증후군(빠른 호흡, 빈맥, 저혈압, 폐부종 등의 사이토카인 방출의 증상 및 징후)이 보고되었다. 종양 용해 증후군, 모세혈관 누출 증후군 또는 전신 염증반응 증후군은 13예 발생하였다; 전신 염증반응 증후군 2예(모두 중대한 이상반응), 모세혈관 누출 증후군 4예(이중 3예는 중대하며 시험약과 관련이 있음), 종양 용해 증후군 7예(이중 6예는 시험약과 관련있다고 평가되었고, 3예는 중대한 이상반응).

5. 일반적 주의

1) 이 약을 투여받는 환자에 대해 아래 사항을 주의하여 관찰한다.
   - 정기적으로 전혈구수 및 혈소판수를 확인한다. 혈구감소증이 발생한 환자는 더 자주 점검한다.
   - 이 약의 치료 전후 및 도중에 신장과 간장의 기능을 확인한다. 크레아티닌이나 빌리루빈의 실질적 증가가 관찰되면 이 약의 투여를 즉시 중단한다.
   - 5일간 이 약을 투여받는 동안과 치료종료 직후 호흡상태, 혈압, 수분균형, 체중을 확인한다.
2) 골수 억제가 예상된다. 이는 가역적이며, 용량 의존적이다. 호중구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증을 포함한 중증 골수억제가 이 약의 치료를 받은 환자들에서 관찰되었다. 또한 치료 시작시 임상시험의 대부분의 환자들은 백혈병의 증상으로서 혈액학적 장애가 있었다. 이 환자들은 기존 면역억제 상태와 이 약의 투여에 기인할 수 있는 장기간 호중구감소증 때문에 잠재적으로 치명적일 수 있는 중증 패혈증 등 중증 기회감염의 위험이 높다. 환자들의 감염 증상과 징후를 점검하고 신속히 치료해야 한다.
3) 이 약 투여 중 호중구감소성 대장염과 C. difficile 대장염 등 소장결장염이 보고되었다. 이는 주로 치료 30일 이내 및 복합 화학요법 중에 더 자주 발생했다.
4) 이 약 투여후 말초 백혈병 세포의 급속한 감소가 나타났다. 이 약을 투여하고 있는 환자들은 전신 염증성 반응 증후군과 모세혈관 누출 증후군, 장기 부전으로 발전할 수 있는 종양 용해 증후군과 사이토카인 방출(빠른 호흡, 빈맥, 저혈압, 폐부종)의 증상 및 징후를 점검해야 한다.
   - 고요산혈증(종양 용해)이 예상되는 경우 알로푸리놀의 예방적 투여를 고려해야 한다.
   - 종양 용해 및 다른 이상반응을 감소시키기 위해 5일간의 이 약 치료 동안 정맥 수액을 투여한다.
   - 전신 염증반응 증후군이나 모세혈관 누출의 증상, 징후를 예방하기 위해 스테로이드(히드로코르티손 100mg/m^2 1~3일 투여)를 투여하면 도움이 될 수 있다.
5) 전신 염증반응 증후군, 모세혈관 누출 증후군, 실질적인 장기 부전의 초기 증상이나 징후가 관찰되면 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 실시한다. 또한 환자가 5일 간의 치료 중 어떤 이유로든 저혈압을 보이면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이후의 치료는 환자가 안정되고 장기 기능이 투여전 상태로 돌아올 때 용량을 감소시켜 치료를 재개할 수 있다.
6) 대부분의 환자들이 1~2회 주기의 치료로 반응을 나타내므로, 2회 주기의 치료 이후에도 혈액학적, 임상적 개선이 없는 경우 잠재적인 유익성과 위험성을 평가하여 치료 지속 여부를 결정한다.
7) 심장질환이 있는 환자와 심장기능이나 혈압에 영향을 주는 것으로 알려진 약물을 복용하는 환자는 이 약을 투여하는 동안 주의하여 관찰한다.
8) 신장애(혈청크레아티닌이 정상상한치의 2배 이상) 환자에 대한 임상 경험은 없다. 이 약이 신장으로 주로 배설되므로 중증 신장애 환자에게는 사용 금기이며, 경증-중등도 신장애 환자들은 주의하여 사용한다. 크레아티닌청소율이 감소한 환자들에 대한 이 약의 용량 감소를 조언할 만한 약동학 자료는 아직 불충분하다. 그러나 제한된 자료들에 의하면 이 약이 크레아티닌 청소율이 감소된 환자들에서 축적될 수도 있다.

이 약을 투여하는 5일 동안 신독성과 관련된 약물과 세뇨관 분비로 배설되는 약물(비스테로이드성 진통제, 암포테리신B, 메토트렉세이트, 아미노사이드계, 오르가노플라틴계, 포스카르네트, 펜타미딘, 사이클

로스포린, 타크로리무스, 아시클로버, 발간시클로버)과의 병용을 피한다. 우선적으로 신독성이 알려지지 않은 약물을 주어야 한다.

9) 이 약을 투여받은 환자들에서 구토나 설사가 나타날 수 있으므로, 탈수를 피하기 위해 적절한 조치가 필요하다. 어지러움, 기절 또는 소변량의 감소 증상을 보인 환자는 의료진의 지시를 받아야 한다. 예방적 항구토제의 투여를 고려해야 한다.
10) 간장애(혈청 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배를 초과하고 AST, ALT가 정상 상한치의 5배를 초과) 환자들에 대한 임상 경험은 없으며 간이 잠재적 독성 표적 장기이므로 경증-중등도 간장애 환자들에게 주의하여 사용한다. 가능하면 간독성과 관련된 약물과의 병용을 피해야 한다.
11) 4주 이상 grade 4 호중구감소증의 혈액독성(ANC가 0.5×10^9/L 미만)이 발생한 환자는 다음 치료주기의 용량을 25% 감소시켜야 한다.
12) 중증의 비-혈액독성(구역, 구토를 제외한 NCI CTC grade 3 독성)이 3차로 발생하거나 14일 이내 회복되지 않는 중증 독성이 발생하거나 생명을 위협하거나 불구를 초래하는 독성(NCI CTC grade 4 독성)이 발생한 환자는 이 약의 치료를 중단하여야 한다.
13) 과거에 조혈모세포이식을 받은 환자는 이 약($40mg/m^2$)을 에토포시드($100mg/m^2$), 사이클로포스파미드($440mg/m^2$)와 병용투여한 후 정맥폐색질환을 유발하는 간독성의 발생 위험이 높다. 재발성 또는 불응성 급성 백혈병 소아 환자들에 대한 이 약의 진행중인 1/2상 임상시험에서 중증의 간독성이 보고되었다.
14) 3회 초과 주기의 치료에 대한 안전성, 유효성에 대한 자료는 없다.
15) 이 약은 염화나트륨 180mg을 함유하며 이는 나트륨 70.77mg(3.08 mmol)에 해당하므로, 나트륨 식이조절 환자는 이를 고려하여야 한다.
16) 이 약의 운전 및 기계 조작에 대한 연구는 수행되지 않았다. 그러나 이 약을 투여하는 중에 어지러움, 몽롱함, 기절 등의 이상반응이 있을 수 있으므로 그러한 상태에서 운전이나 기계를 조작하지 않도록 한다.

6. 상호작용

1) 이 약과 관련하여 정식 상호작용 연구는 수행되지 않았으나 다른 약물이나 임상검사치 검사와 임상적으로 유의하다고 알려진 상호작용은 없다.
2) 이 약은 사이토크롬 P450 효소계에 의해 대사되지 않으므로, 사이토크롬 P450 효소를 유도하거나 저해하는 약물과 상호작용하지 않을 것으로 보인다. 또한 이 약을 $52mg/m^2$/day 용량으로 정맥투여할 때 사람의 5가지 주요 사이토크롬 P450 아형(1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4)을 저해하거나 2가지 아형(1A2, 3A4)를 유도하지 않을 것으로 보인다. 결과적으로 이러한 효소의 기질로 알려진 활성성분의 대사에는 영향을 주지 않을 것으로 예상된다.
3) 이 약은 신장으로 주로 배설되므로, 이 약을 투여하는 5일 동안 신독성과 관련된 약물과 세뇨관 분비로 배설되는 약물(비스테로이드성 진통제, 암포테리신B, 메토트렉세이트, 아미노사이드계, 오르가노플라틴계, 포스카르네트, 펜타미딘, 사이클로스포린, 타크로리무스, 아시클로버, 발간시클로버)과의 병용을 피한다.
4) 간이 잠재적 독성 표적 장기이므로 가능하면 간독성과 관련된 약물과의 병용을 피해야 한다.
5) 심장기능이나 혈압에 영향을 주는 것으로 알려진 약물을 복용하는 환자는 이 약을 투여하는 동안 주의하여 관찰한다.

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부에 대한 사용 경험은 없다. 동물시험에서 최기형성을 포함한 생식독성이 확인되었다. 이 약은 임신기간 동안 복용시 심각한 선천성 기형을 유발할 수 있다. 그러므로 이 약이 명백히 필요한 경우(임부 환자에 대한 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우)가 아니라면 임신기간 동안, 특히 임신초기 3개월간 사용하지 말아야 한다. 이 약의 치료 중 임신된 경우, 환자에게 태아에 미칠 잠재적인 위험을

알려 주어야 한다.

2) 이 약 또는 그 대사체가 사람의 모유에 분비되는지는 알려지지 않았다. 동물에서 이 약이 모유로 분비되는지 연구되지 않았다. 그러나 수유중 이 약으로 인한 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로 이 약을 투여받기 전후와 투여받는 동안 수유를 중단해야 한다.

3) 가임여성이나 성기능이 있는 남성 환자는 이 약을 투여하는 동안 피임해야 한다. 마우스, 랫드, 개의 수컷 생식기관과 마우스의 암컷 생식기관에서 용량비례적 독성이 관찰되었다. 이 약이 사람의 생식능력에 영향을 주는지는 확인되지 않았으므로 환자와 임신계획에 대해 적절히 협의한다.

8. 신생아, 유아, 소아에 대한 투여

1세 미만의 영유아에 대한 약동학, 안전성, 유효성의 자료가 없으므로, 이 환자들에 대한 안전하며 효과적인 추천용량은 아직 확립되지 않았다.

9. 성인 및 고령자에 대한 투여

성인 및 65세 이상의 고령자에 대한 이 약의 안전성, 유효성은 확립되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

1) 이 약을 과량 투여한 사례는 보고된 바 없다. 그러나, 과량투여시 발생 가능한 증상으로 구역, 구토, 설사, 중증 골수기능억제가 있다. 현재까지 사람에 대한 최대 1일 투여량은 70mg/m^2/day으로 5일 연속 투여한 경우이다(급성 림프구성 백혈병 소아 환자 2명). 이 환자들에서 구토, 고빌리루빈혈증, 트랜스아미나제 증가, 반구진성 발진과 같은 독성이 관찰되었다.

2) 과량 투여시의 특별한 해독제는 없으며, 치료를 즉시 중단하고 주의깊게 관찰하며 적절한 보조요법을 시작할 것을 권장한다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약은 1mg/mL 농축 용액이며 투여전에 이 약을 희석한다.

2) 희석된 용액은 무색투명하여야 한다. 투여 전 희석용액을 육안으로 관찰하여 변색, 입자 유무를 확인한다.

3) 임상시험에서는 중심정맥카테터를 통해 투여했지만 정맥주입으로 추천 용량을 투여한다.

4) 이 약을 다른 약물과 혼합하거나 동일한 정맥주입선을 통해 다른 약물과 동시에 투여하지 않는다.

5) 이 약은 1회용이며, 사용하고 남은 제품은 버린다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약을 얼리지 말 것

2) 희석된 용액은 실온과 2~8℃에서 3일간 물리화학적으로 안정하나 미생물학적 관점에서 희석 후 즉시 사용하도록 한다. 즉시 사용하지 않을 경우 검증된 무균 환경에서 2~8℃에서 최대 24시간 보관 가능하다.

3) 사용하지 않은 제품이나 폐기물은 국가 규정에 따라 처리해야 한다.

4) 항암제 취급시 적합한 절차를 따른다. 세포독성 의약품은 주의하여 다루어야 한다.

5) 이 약 취급시 1회용 장갑과 보호복을 착용할 것을 권장한다. 이 약이 눈, 피부, 점막에 접촉 시 즉시 다량의 물로 세척한다.

6) 임산부는 이 약을 취급하지 않아야 한다.

끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정 [별표 1]1.신약 1.화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호																			
	1	3				4※								5※			6		7	8
		가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나		
		1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)							
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×[1)]	○	○

※ 면제사유 : 제28조제2항에 따른 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료 면제
1) 희귀의약품

1.

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies

1) Clofarabine, a novel nucleoside analog, is active in pediatric patients with advanced leukemia (ID99-383)(*Blood,* 103(3):784-789, 2004)

Reports of Efficacy and Safety Studies

2) Phase II study of Clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed Acute Myeloid Leukemia (CLO-212)(*Journal of Clinical Oncology*, 2006; 24(12):1917-1923)

3) Phase II study of Clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed Acute Myeloid Leukemia (CLO-222)(*Journal of Clinical Oncology*, 2009; 27(26):4392-4397)

4) A phase II, open-label study of clofarabine in paediatric patients with refractory/relapsed acute lymphoblastic leukaemia (BIOV-11)

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

• 미국의약품집, 유럽, 독일의약품집

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 클라드리빈(cladribine), 플루다라빈포스페이트(fludarabine phosphate)

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

• 시정적합

붙임. 시정사항참조

2. 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

• 에볼트라주의 주성분인 clofarabine은 fludarabine, cladribine, gemcitabine와 같은 계열의 2세대 퓨린 핵산 대사 길항제

• **대상질환**: 불응성 또는 재발성 급성 림프구성 백혈병(ALL)

• **외국 허가현황**: 미국(2004.12.28), EU(2006.05.29.)

clofarabine은 미국과 유럽에서 급성 림프구성 백혈병(ALL)과 급성 골수성 백혈병(AML)에 대해 희귀의약품으로 지정되어 있으며, 유럽에서는 "Evoltra"라는 상품명으로, 미국에서는 “Clolar"라는 상품명으로 발매 중

• **의약품집 수재현황**: 미국의약품집(PDR) 2010, 이태리의약품집 2010, 독일의약품집(Rote Liste) 2010

1.2. 약리작용기전

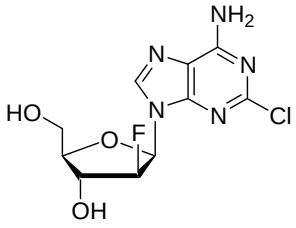
• 2세대 퓨린 핵산 대사 길항제

3. 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

2.1. 구조결정·물리화학적 성질

• Clofarabine(2-chloro-2'-fluoro-2'-deoxy-9-β-D-arabinofuranosyladenine

• **분자식**: $C_{10}H_{11}ClFN_5O_3$ (분자량: 303.68)



Clofarabine

2.2. 기준 및 시험방법

2.3. 기타

해당사항 없음 (희귀의약품)

4. 3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의 안정성시험

DMF 해당사항 없음 (희귀의약품)

3.2. 제품의 안정성시험

• 바이알 20ml (1.0 mg/ml 용액)

<table>
<tr><th></th><th>보존조건</th><th>포장형태</th><th>로트번호</th><th>보존기간</th><th>결과</th></tr>
<tr><td rowspan="4">장기보존</td><td rowspan="4">25°C/60%RH</td><td rowspan="4">유리바이알</td><td>A429164</td><td>0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 개월</td><td rowspan="4">시험항목에서 기준에 적합함</td></tr>
<tr><td>A430761</td><td rowspan="2">0, 3, 6, 9, 12, 18, 24개월</td></tr>
<tr><td>A430762</td></tr>
<tr><td>A443331</td><td>0, 3, 6, 9, 12개월</td></tr>
<tr><td>가속</td><td>40°C/75%RH</td><td>유리바이알</td><td>A429164
A430761
A430762
A443331</td><td>0, 1, 3, 6 개월</td><td>시험항목에서 기준에 적합함</td></tr>
<tr><td>가혹 /빛</td><td></td><td>유리바이알</td><td>ICJ001</td><td><table><tr><td>1.2 million lux hour</td><td>2.4 million lux hour</td><td>3.6 million lux hour</td><td>4.8 million lux hour</td></tr><tr><td>7.1 시간</td><td>14.2 시간</td><td>21.3 시간</td><td>28.4시간</td></tr></table></td><td>에볼트라주 완제의약품은 빛에 의한 영향을 받지 않으므로 차광이 필요하지 않다.</td></tr>
</table>

• 희석용액 (조제 : 0.9% saline) : clofarabine IV bag solution stability study

<table>
<tr><th></th><th>보존조건</th><th>포장형태</th><th>로트번호</th><th>보존기간</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>In-use 안정성 시험</td><td>2-8°C
room temperature</td><td>IV bag</td><td><u>Samples and Standards:</u>
EP Particle size calibration standard - 10 µm Lot:25049
EP Particle size calibration standard - 25 µm Lot:25270
Sterile water for injection (Particle free) Lot: 04K02B27
Clofarabine 1mg/ml, 5ml injection Lot N12008F
0.9 % w/v Sodium Chloride in a 100 ml bag Lot 05J31A
0.9 % w/v Sodium Chloride in a 250 ml bag Lot 05J13I</td><td>0, 1, 2, 3 일</td><td>기준에 적합</td></tr>
</table>

※ 이 약을 얼리지 말 것. 희석된 용액은 실온과 2~8℃에서 3일간 물리화학적으로 안정하나 미생물학적 관점에서 희석 후 즉시 사용하도록 한다. 즉시 사용하지 않을 경우 검증된 무균 환경에서 2~8℃에서 최대 24시간 보관 가능하다.

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

• 신청사항 : 밀봉용기, 실온(15℃~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

• 외국허가사항(EMEA) : 3년

The diluted sterile concentrate is chemically and physically stable for 3 day at 2 -8 ℃ and at room temperature. From a microbiological point of view, it should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 -8℃ unless dilution has taken place under
controlled and validated aseptic conditions.

3.4. 검토의견 : 적합

5. 4. 약리작용에 관한 자료
제28조제2항 (독일의약품집, 영국, 스위스)
6.
7.
8. 5. 독성에 관한 자료
제28조제2항 (독일의약품집, 영국, 스위스)

9. 6. 임상시험에 관한 자료 (보완자료)

- **신청 효능·효과 :** 이전에 실시된 두 가지 이상의 타 치료법에 반응하지 않거나 재발한 경우로서 지속적인 관해를 유도할 다른 치료법이 없는 소아 환자의 급성 림프구성 백혈병의 치료.
  처음 진단 당시 21세 이하인 환자들을 대상으로 안전성, 유효성이 평가되었다.
- **신청 용법·용량 :** 추천용량은 체표면적 m^2당 52mg으로 5일간 연속으로 2시간에 걸쳐 정맥주입한다.

6.1.개요

단계	시험코드 / 수재지	시험 설계	대상환자	투여용량	시험 기간	평가항목	결과
1상	ID99-383 Blood, 103(3):784-789, 2004	공개, 비비교, 용량증가	21세 이하의 재발성 또는 불응성 급성 림프구성 백혈병 환자 25명	11.25~70 mg/㎡/day(6가지 용량)을 5일간 1시간에 걸쳐 정맥주입. 2~6주 간격 반복	22개월, 최대 12 cycles (실제 2~8 cycles)	*1차 변수: 최대내성용량, 독성 프로필, *2차 변수: 관해율, 약물동태, 순환 백혈구 내 clofarabine의 대사, DNA 합성 저해	*최대내성용량(MTD): 52 mg/㎡/day x 5일 *용량제한독성: 가역적인 간독성과 피부발진 (70mg/㎡/day군) *주입완료후 최대혈장농도 도달. 혈중 clofarabine 농도는 투여용량에 비례 *백혈병 모세포내의 clofarabine triphosphate 농도는 투여용량에 비례 *clofarabine 주입 후 백혈병 모세포 내의 DNA 합성능력이 급속히 감소했다가 24시간 후 10%~50% 정도 회복(회복 추세는 용량에 반비례). 최대내성용량 또는 그 이상의 용량 투여시 치료하는 동안 DNA 합성 억제가 지속됨.
2상	CLO-212 J Clinl Onc. 2006; 24(12):1917-1923	공개, 비비교, 다기관	21세 이하의 재발성 또는 불응성 급성 림프구성 백혈병 환자 61명	52mg/㎡/day을 5일간 2시간에 걸쳐 정맥 주입, 2~6주 간격 반복	27개월, 최대 12 cycles(실제 1~11 cycles)	*1차 유효성: 전체 완전관해율 (CR+CRp) *2차 유효성: 관해기간, 부분관해율, 전체관해율, 전체 생존기간. *안전성	전체 완전관해: 20% 부분관해: 10% 전체관해율(CR+CRp+PR) : 30% 관해기간: 29주 전체 생존기간: 13주 (1~89주) 불응성환자의 완전관해율 : 17%
2상	CLO-222	공개, 비비교,	21세 이하의	52mg/㎡/day을 5	26개월, 최대 12	*1차 유효성: 전체	전체 완전관해: 2% 부분관해: 24%

	J Clin Onc. 2009; 27(26):4392-4397	다기관	재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 환자 42명	일간 2시간에 걸쳐 정맥 주입, 2~6주 간격 반복	cycles(실제 1~5 cycles)	완전관해율 *2차 유효성: 관해기간, 부분관해율, 전체관해율, 전체 생존기간. *안전성	전체관해율(CR+ CRp+ PR) : 26% 관해기간:20주 (2주~≥156주) 전체 생존기간:32주 (8주~≥160주) 불응성환자의 완전관해율 :21%

A phase II, open-label study of clofarabine in paediatric patients with refractory/relapsed acute lymphoblastic leukaemia BIOV-111 (보완자료)

21세 이하의 재발성 또는 불응성 급성림프구성백혈병(ALL) 환자 (65명)

1) 1차 유효성 평가변수: 전체 관해율(OR)

Table 19: Best overall response and overall response rate (C1EE population)

Response category	IRRP assessment (N=65)			Investigator assessment (N=65)		
	n	%	95% CI	n	%	95% CI
Complete response (CR)	3	4.6	1.0–12.9	8	12.3	5.5–22.8
Complete response without complete platelet recovery (CRp)	12	18.5	9.9–30.0	6	9.2	3.5–19.0
Partial response (PR)	1	1.5	–	1	1.5	–
Treatment failure	31	47.7	–	44	67.7	–
Not evaluable	18	27.7	–	6	9.2	–
Overall response rate	15	23.1	13.5–35.2	14	21.5	12.3–33.5
Modified overall response rate	16	24.6	14.8–36.9	15	23.1	13.5–35.2

2) 2차 유효성 평가변수

- 관해도달시간: OR 또는 MOR을 보인 환자군에서 중앙값 50일이었음. 전체 환자군에서는 68일이었음.
- 관해기간: C1EE군에서 OR 환자의 관해기간의 중앙값은 191일, MOR 환자는 108일이었음
- 생존기간: C1EE군에서 CR을 보인 3명 모두 생존해 있으며, 마직막 추적조사 당시 생존기간은 각각 358일, 941일, 954일임. OR 또는 MOR을 보인 환자군의 생존기간 중앙값은 211일이었음.

§ 허가당시 제출자료 (자료제출증명서 미제출)(FDA 2010.12.17제출 심사중)

6.2. 가교자료

가교자료제출면제 사유서

에볼트라주(클로파라빈)은 희귀의약품으로서 “의약품등의 품목허가·신고·심사 규정” [별표6]의 I-2 가교시험 제외대상 가항에 의거 가교자료 및 가교시험이 면제됨.

6.2.3. 검토의견 : 제28조제1항에 따라 동의약품 특성에 적합한 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험자료를 치료적 확증임상시험자료로 갈음

10.7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽연합(2006.5.29.), 미국(2004.12.28)에 허가
- 미국의약품집(PDR) 2010, 이태리의약품집(L'Informatore Farmaceutico) 2010, 독일의약품집(Rote

Liste) 2010에 수재

	유럽	미국
	Evoltra 1mg/ml 20ml vial	Clolar
효능 효과	Treatment of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in paediatric patients who have relapsed or are refractory after receiving at least two prior regimens and where there is no other treatment option anticipated to result in a durable response. Safety and efficacy have been assessed in studies of patients ≤ 21 years old at initial diagnosis	Clolar injection is a purine nucleoside metabolic inhibitor indicated for the treatment of pediatric patients 1 to 21 years old with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemnia after at leat two prior regimens. Randomized trials demonstrating increased survival or other clinical benefit have not been conducted
용법 용량	Paediatric patients: The recommended dose is 52 mg/m^2 of body surface area administered by intravenous infusion over 2 hours daily for 5 consecutive days. Treatment cycles should be repeated every 2 to 6 weeks	Administer the recommended pediatric dose of 52 mg/m2 as an intravenous infusion over 2 hours daily for 5 consecutive days of a 28day cycle. Repeat cycles every 2-6 weeks.

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

제품명	에볼트라주	류스타틴주사액	플루다라주
성분명	클로파라빈(clofarabine)	클라드리빈(cladribine)	플루다라빈포스페이트(fludarabine phosphate)
회사명	(주)젠자임코리아	(주)한국얀센	(주)젠자임코리아
분류번호	421 (항악성종양제)	421 (항악성종양제)	421 (항악성종양제)
효능효과	이전에 실시된 두 가지 이상의 타 치료법에 반응하지 않거나 재발한 경우로서 지속적인 관해를 유도할 다른 치료법이 없는 소아 환자의 급성 림프구성 백혈병의 치료. 처음 진단 당시 21세 이하인 환자들을 대상으로 안전성, 유효성이 평가되었다.	활동성 모상세포백혈병(Hairy Cell Leukemia)의 치료	이 약은 골수 보유가 충분한 환자로서 B-세포 만성 임파구성 백혈병의 일차적인 치료나 이차적인 치료법으로 사용된다. 1차적인 치료법으로 사용시에는 다음과 같은 경우에 한한다: 진전된 질병, 즉 Rai stage Ⅲ/Ⅳ(Binet stage C) 환자나 다음과 같은 증상을 나타내는 Rai stage Ⅰ/Ⅱ(Binet stage A/B) 환자 • 골수 부전의 악화 • 체중 감소, 극도의 피곤함, 야간 발한이나 발열 등과 같은 증상을 나타내는 환자 • 거대 또는 진행성 간비종대 또는 림프절증 환자 • 2개월 동안 말초 혈액 림프구가 50%이상 증가하거나 12개월 이내에 말초 혈액 림프구가 2배로 증가되는 환자 이 약은 다른 전통적인 치료법에 실패한 저등급 비호치킨 림프종(Lg-NHL)의 이차적인 치료법으로 사용된다.
용법용량	이 약은 급성 백혈병 치료에 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여해야 한다. 1. 투여용량 및 투여방법 추천용량은 체표면적 m^2당 52mg으로 5일간 연속으로 2시간에 걸쳐 정맥주입한다. 투여용량은 매 주기 치료 시작 전 환자의 실제 키와 체중을 측정하여 계산된 체표면적에 근거하여 계산한다. 체중 20kg 미만의 소아는 이 약이 고농도로 주입되는 것을 막고 불안증이나 과민증상을 줄이기 위해 주입시간을 2시간 초과하여 설정하도록 한다. 치료주기는 정상 조혈기능이 회복되고(절대호중구수가 0.75×10^9/L 이상), 장기 기능이 투여전 상태로 돌아간 후 전 치료 주기 시작일로부터 2~6주 간격으로 반복한다. 유의한 독성을 경험한 환자에게는 용량을 25% 감소시킨다(아래 참조). 3회 초과 주기의 치료를 경험한 환자는 아직 제한적이다.	<투여량> 활동성 모상세포백혈병에 대해 1일 클라드리빈으로서 0.09mg/kg을 7일간 연속해서 정맥주입한다. (1주 단일치료과장). 이 투여량은 변경시키지 않는 것이 바람직하다. 신경독성이나 신독성이 발생하면 투약을 연기하거나 중단할 것을 고려하여야 한다. <정맥주입용액의 조제 및 투약> 이 약은 투약전에 추천된 희석제로 희석해야 된다. 이 약에는 항균성 보존제나 정균제가 들어있지 않으므로 주입용액 조제시 무균조작 및 적절한 주의가 필요하다. 1일 용량의 조제 - 500ml의 0.9% 생리식염주사액이 든 주입용기에 계산된 양(0.09mg/kg 또는 0.09ml/kg)의 약물을 가하고 이 희석용액을 24시간에 걸쳐 연속적으로 정맥주입한다. 이	**<u>성인:</u>** 이 약은 항종양요법제의 사용에 경험이 있고 자격을 갖춘 의사의 감독하에 투여되어야 한다. 이 약은 정맥내로만 투여되어야 한다. 이 약을 정맥외로 투여시 심각한 국소 부작용을 일으킨다는 보고는 없었다. 그러나, 의도하지 않은 정맥외 투여는 피해야 한다. 권장되는 용량은 25mg/m2(체표면적)/day 의 플루다라빈포스페이트를 정맥내로 28일마다 5일 연속으로 투여한다. 이 약 바이알 1개를 주사용매 2 mL에 용해시켜 주사용 용액을 조제한다. 조제된 용액은 mL당 25mg의 플루다라빈포스페이트를 포함하고 있다. 조제 용액은 항균 보존제를 포함하지 않으므로 조제 후 8시간 이내에 사용하여야 하며 무균상태를 유지하여야 한다. 환자의 체표면적에 기초하여 필요한 용량을 주사기에 취한 후 0.9% 염화나트륨 10mL에 희석하여 1회 정맥내 일시주사한

	대부분의 환자들이 1~2회 주기의 치료로 반응을 나타내므로, 2회 주기의 치료 이후에도 혈액학적, 임상적 개선이 없는 경우 잠재적인 유익성과 위험성을 평가하여 치료 지속 여부를 결정한다. 2. 용량 조정 및 치료의 재개 1) 혈액독성이 발생한 환자: 절대호중구수가 치료주기 시작일로 부터 6주 후 까지 회복되지 않을 경우, 불응성 질환인지를 확인하기 위해 골수 흡인/생검을 실시한다. 백혈병 지속의 증거가 없으면, 절대호중구수가 0.75×10^9/L 이상이 된 후 용량을 25% 감소시켜 다음 주기의 치료를 재개한다. 마지막 치료 주기 시작일로 부터 4주 이상 절대호중구수가 0.5×10^9/L 미만인 환자는 다음 치료주기의 용량을 25% 감소시킬 것을 권장한다. 2) 비-혈액독성이 발생한 환자: • 감염 반응: 임상적으로 유의한 감염이 발생한 경우, 감염이 임상적으로 통제될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 치료를 재개할 경우 용량의 감소 없이 투여한다. 임상적으로 유의한 감염이 2차로 발생한 경우, 감염이 임상적으로 통제될 때까지 이 약의 치료를 중단하고 용량을 25% 감소시켜 치료를 다시 시작한다. • 비-감염 반응: 1가지 이상의 중증 독성(구역, 구토를 제외한 미국 국립암연구소(NCI) 일반독성기준(CTC)의 grade 3 독성)이 발생한 경우 독성이 투여전 상태로 회복되거나, 더 이상 중증 상태가 아니며 치료를 지속할 경우의 잠재적 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 때까지 이 약의 투여를 지연시킨다. 이후 치료를 재개할 때 용량을 25% 감소시킬 것을 권장한다. 동일한 중증 독성이 2차로 발생한 경우 독성이 투여전 상태로 회복되거나, 더 이상 중증 상태가 아니며 치료를 지속할 경우의 잠재적 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 때까지 이 약의 투여를 지연시킨다. 이후 치료를 재개할 때 용량을 25% 더 감소시킬 것을 권장한다. 중증 독성이 3차로 발생한 경우 그것이 14일 이내 회복되지 않는 중증 독성이거나 생명을 위협하거나 불구를 초래하는 독성(NCI CTC grade 4 독성)이라면 이 약의 치료를	작업을 총7일간 매일 반복한다. - 5% 포도당 용액은 클라드리빈의 파괴를 증가시키므로 희석제로 사용하지 않는다. - 이 약의 희석용액은 Baxter Viaflex PVC 주입용기에서 보통의 실내 형광빛하, 실온에서 적어도 24시간동안 물리,화학적으로 안정하다. - 배합성에 대한 자료가 제한되어 있으므로 추천된 희석제와 주입방법을 지키는 것이 바람직하다.	다. 또 다른 방법으로는 주사기에 취해진 필요한 용량을 0.9% 염화나트륨 100mL에 희석하여 약 30분 동안 점적주입할 수 있다. 용량은 혈액학적 또는 비혈액학적 독성에 근거하여 감소될 수 있다. 신장애 환자: 신기능이 감소한 환자(크레아티닌 클리어런스 30-70 mL/min)의 경우 용량을 50 % 까지 감소하여야 한다. 크레아티닌 클리어런스가 30 mL/min 미만인 경우는 이 약을 금기한다. 치료의 적정기간은 확립되어 있지 않지만 치료기간은 치료의 성공여부와 내약성에 따라 다르다. 만성 임파구성 백혈병 환자에서는 치료 효과(보통 6회 치료주기)를 볼 때까지 투여한 후 투약을 중지한다. 저등급 비호치킨 림프종 환자의 경우에는 최대효과(완전한 또는 부분적인 회복) 이후에 이 약을 부가적으로 2회 치료주기 동안 더 치료한 후 투약을 중단한다. 저등급 비호치킨 림프종의 임상시험에서 대부분의 환자들은 최대 8회 치료주기 동안 투약을 받았다.

중단해야 한다.

3. 희석용액의 조제

이 약은 1mg/mL 농축 용액이며 투여전에 이 약을 희석한다. 이 약을 0.2 마이크로미터 필터주사기로 여과시켜 총 용량이 아래 표와 같이 되도록 정맥주입용 0.9% 염화나트륨액으로 희석한다. 그러나 환자의 임상상태와 의사의 결정에 따라 최종 희석용액 용량을 조정할 수 있다. (0.2 마이크로미터 필터 주사기의 적용이 어려울 경우 주사용액을 5 마이크로미터 필터로 먼저 여과한 후, 희석시킨 용액을 0.22 마이크로미터 in-line 필터를 사용하여 투여한다.)

추천용량 52mg/m^2/day에 근거한 최종 희석용액 용량		
체표면적(m^2)	주사용액 채취량 (ml)*	최종 희석용액 용량
≤1.44	≤74.9	100ml
1.45 ~ 2.40	75.4 ~ 124.8	150ml
2.41 ~ 2.50	125.3 ~ 130.0	200ml
*농축 주사용액 1ml 중 클로파라빈 1mg을 함유하며, 1 바이알(20ml)은 클로파라빈 20mg을 함유한다. 그러므로 체표면적 0.38m^2 이하의 환자는 클로파라빈의 1일 권장량이 1 바이알 미만이다. 그러나 체표면적이 0.38m^2 초과되는 환자는 1일 권장량을 조제하는데 1~7 바이알이 필요하다.		

2.

3.

4.

5. 9. 기타

•