의약품 품목허가 보고서

접수일자		2023.7.4.	접수번호	20230115363
신청구분		희귀의약품, 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		싸이젠코리아(주)		
제 품 명		테파디나주400밀리그램(티오테파)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		티오테파		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		용액용동결건조분말주사제 / 1개(400밀리그램) 중 티오테파 400밀리그램		
최종 허가 사항	허가일자	2025.3.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		유럽(2010.3.)		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 서정원 주무관, 박소라 연구관, 홍정희 과장 (기시) 박한나 주무관, 권혁진 심사원, 권오석 연구관, 박상애 과장, 고용석 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	김종민 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 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

다른 화학요법과 병용하여 다음의 경우에 사용 : - 전신 방사선조사의 병행 여부와 상관없이 성인, 소아 환자의 혈액학적 질환에서 동종 또는 자가 조혈모세포이식(HPCT) 이전에 전처치요법(conditioning treatment) - 성인 및 소아 환자의 고형암 치료를 위하여 조혈모세포이식과 함께 고용량의 화학요법이 적절한 경우

○ 용법·용량

티오테파 투여는 조혈모세포이식 전 전처치에 경험이 있는 의사의 감독 하에 이루어져야 한다. ○ 용량 이 약은 조혈모세포이식 전 혈액학적 질환 또는 고형암을 가진 환자에게 다른 화학요법 의약품과 병용하여, 상이한 용량으로 투여된다. 이 약의 용량은 성인 및 소아 환자에서 조혈모세포이식의 유형(자가 또는 동종)과 질환에 따라 구분된다. 성인 1. 자가조혈모세포이식 1) 혈액학적 질환 혈액학적 질환에서 이 약의 권장 용량 범위는 125 mg/m^2/일(3.38 mg/kg/일)에서 300 mg/m^2/일(8.10 mg/kg/일)로 1일 1회 점적 정맥주사하며, 투여기간은 자가조혈모세포이식 전 다른 화학요법의약품과의 병용투여를 고려하여 2~4일 동안 연속적으로 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 900 mg/m^2(24.32 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다. (1) 림프종 림프종에서 이 약의 권장 용량 범위는 125 mg/m^2/일(3.38 mg/kg/일)에서 300 mg/m^2/일(8.10mg/kg/일)로 1일 1회 점적 정맥주사하며, 투여기간은 자가조혈모세포이식 전 다른 화학요법의약품과의 병용투여를 고려하여 2~4일 동안 연속적으로 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 900 mg/m^2(24.32 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다. (2) 중추신경계 림프종 중추신경계 림프종에서 이 약의 권장 용량 범위는 185 mg/m^2/일(5 mg/kg/일)로 1일 1회 점적 정맥주사하며, 투여기간은 자가조혈모세포이식 전 2일 동안 연속적으로 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 370 mg/m^2(10 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다. (3) 다발성 골수종 다발성 골수종에서 이 약의 권장 용량 범위는 150 mg/m^2/일(4.05 mg/kg/일)~250 mg/m^2/일(6.76mg/kg/일)로 1일 1회 점적 정맥주사하며, 투여기간은 자가조혈모세포이식 전 다른 화학요법의약품과의 병용투여를 고려하여 3일 동안 연속적으로 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 750

mg/m^2(20.27 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

2) 고형암

고형암에서 이 약의 권장 용량 범위는 120 mg/m^2/일(3.24 mg/kg/일)~250 mg/m^2/일(6.76 mg/kg/일)로 1일 1회 또는 2회에 나누어 점적 정맥주사하며, 투여기간은 자가조혈모세포이식 전 다른 화학요법의 약품과의 병용투여를 고려하여 2~5일 동안 연속적으로 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 800 mg/m^2(21.62 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

(1) 유방암

유방암에서 이 약의 권장 용량 범위는 120 mg/m^2/일(3.24 mg/kg/일)~250 mg/m^2/일(6.76 mg/kg/일)로 1일 1회 점적 정맥주사하며, 투여기간은 자가조혈모세포이식 전 다른 화학요법의약품과의 병용투여를 고려하여 3~5일 동안 연속적으로 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 800 mg/m^2(21.62 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

(2) 중추신경계종양

중추신경계종양에서 이 약의 권장 용량 범위는 125 mg/m^2/일(3.38 mg/kg/일)~250 mg/m^2/일(6.76 mg/kg/일)로 1일 1회 또는 2회에 나누어 점적 정맥주사하며, 투여기간은 자가조혈모세포이식 전 다른 화학요법의약품과의 병용투여를 고려하여 3~4일 동안 연속적으로 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 750 mg/m^2(20.27 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

(3) 난소암

난소암에서 이 약의 권장 용량은 250 mg/m^2/일(6.76 mg/kg/일)로 1일 1회 점적 정맥주사하며, 투여기간은 자가조혈모세포이식 전 2일 동안 연속적으로 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 500 mg/m^2(13.51 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

(4) 생식세포종

생식세포종에서 이 약의 권장 용량 범위는 150 mg/m^2/일(4.05 mg/kg/일)~250 mg/m^2/일(6.76 mg/kg/일)로 1일 1회 점적 정맥주사하며, 투여기간은 자가조혈모세포이식 전 다른 화학요법의약품과의 병용투여를 고려하여 3일 동안 연속적으로 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 750 mg/m^2(20.27 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

2. 동종조혈모세포이식

1) 혈액학적 질환

혈액학적 질환에서 이 약의 권장 용량 범위는 185 mg/m^2/일(5 mg/kg/일)~481 mg/m^2/일(13 mg/kg/일)로 1일 1회 또는 2회에 나누어 점적 정맥주사하며, 투여기간은 동종조혈모세포이식 전 다른 화학요법의약품과의 병용투여를 고려하여 1~3일 동안 연속적으로 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 555 mg/m^2(15 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

(1) 림프종

림프종에서 이 약의 권장 용량은 370 mg/m^2/일(10 mg/kg/일)로 1일 2회에 나누어 점적 정맥주사하며, 동종조혈모세포이식 전 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 370 mg/m^2(10 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

(2) 다발성 골수종

다발성 골수종에서 이 약의 권장 용량은 185 mg/m^2/일(5 mg/kg/일)로 1일 1회 점적 정맥주사하며, 동종조혈모세포이식 전 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 185 mg/m^2(5 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

(3) 백혈병

백혈병에서 이 약의 권장 용량 범위는 185 mg/m^2/일(5 mg/kg/일)~481 mg/m^2/일(13 mg/kg/일)로 1일 1회 또는 2회에 나누어 점적 정맥주사하며, 투여기간은 동종조혈모세포이식 전 다른 화학요법의약품과의 병용투여를 고려하여 1~2일 동안 연속적으로 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은

555 mg/m^2(15 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

(4) 지중해 빈혈

지중해 빈혈에 이 약의 권장 용량은 370 mg/m^2/일(10 mg/kg/일)로 1일 2회에 나누어 점적 정맥주사하며, 동종조혈모세포이식 전 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 370 mg/m^2(10 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

소아

1. 자가조혈모세포이식

1) 고형암

고형암에서 이 약의 권장 용량 범위는 150 mg/m^2/일(6 mg/kg/일)~350 mg/m^2/일(14 mg/kg/일)로 1일 1회 점적 정맥주사하며, 투여기간은 자가조혈모세포이식 전 다른 화학요법의약품과의 병용투여를 고려하여 2~3일 동안 연속적으로 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 1050 mg/m^2(42 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

(1) 중추신경계종양

중추신경계 종양에서 이 약의 권장 용량 범위는 250 mg/m^2/일(10 mg/kg/일)~350 mg/m^2/일(14 mg/kg/일)로 1일 1회 점적 정맥주사하며, 투여 기간은 자가조혈모세포이식 전 다른 화학요법의약품과의 병용투여를 고려하여 3일 동안 연속적으로 투여한다. 전체 전처치 기간 동안 최대 누적용량은 1050 mg/m^2(42 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

2. 동종조혈모세포이식

1) 혈액학적 질환

혈액학적 질환에서 이 약의 권장 용량 범위는 125 mg/m^2/일(5 mg/kg/일)~250 mg/m^2/일(10 mg/kg/일)로 1일 1회 또는 2회에 나누어 점적 정맥주사하며, 투여기간은 동종조혈모세포이식 전 다른 화학요법의약품과의 병용투여를 고려하여 1~3일 동안 연속적으로 투여한다. 전체 전처치 기간 동안 최대 누적용량은 375 mg/m^2(15 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

(1) 백혈병

백혈병에서 이 약의 권장 용량은 250 mg/m^2/일(10 mg/kg/일)로 1일 2회에 나누어 점적 정맥주사하며, 동종조혈모세포이식 전 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 250 mg/m^2(10 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

(2) 지중해 빈혈

지중해 빈혈에서 이 약의 권장 용량 범위는 200 mg/m^2/일(8 mg/kg/일)~250 mg/m^2/일(10 mg/kg/일)로 1일 2회에 나누어 점적 정맥주사하며, 동종조혈모세포이식 전 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 250 mg/m^2(10 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

(3) 불응성 혈구감소증

불응성 혈구감소증에서 이 약의 권장 용량은 125 mg/m^2/일(5 mg/kg/일)로 1일 1회 점적 정맥주사하며, 동종조혈모세포이식 전 3일 동안 연속적으로 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 375 mg/m^2(15 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

(4) 유전성 질환

유전성 질환에서 이 약의 권장 용량은 125 mg/m^2/일(5 mg/kg/일)로 1일 1회 점적 정맥주사하며, 동종조혈모세포이식 전 2일 동안 연속적으로 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 250 mg/m^2(10 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

(5) 겸상적혈구빈혈

겸상적혈구빈혈에서 이 약의 권장 용량은 250 mg/m^2/일(10 mg/kg/일)로 1일 2회에 나누어 점적 정맥주사하며, 동종조혈모세포이식 전 투여한다. 전체 전처치기간 동안 최대 누적용량은 250 mg/m^2(10 mg/kg)을 초과하지 않도록 한다.

○ 용법

티오테파는 자격을 갖춘 의료 전문가가 중심 정맥 카테터를 통해 2~4시간 동안 정맥주입으로 투여해야 한다.

해당 백(bag)은 사용 직전에만 알루미늄 포장지에서 제거해야 한다.

티오테파 400mg은 생리식염 주사액(0.9%) 400mL로 용해해야 한다. 이중 소실 백(dual chamber bag)의 격벽(peal seal)을 뜯고 티오테파 분말이 완전히 용해될 때까지 내용물(분말 및 용제)을 혼합하여 최종 티오테파 농도 1mg/mL로 용해된 주사용 용액을 얻는다.

계산된 필요 용량이 400mg보다 적은 경우 완전히 용해된 1mg/mL 용액에서 불필요한 양(부피)만큼을 계산하여 제거하거나 주입 펌프를 사용하는 경우에는 주입량을 투여용량(mL 단위)으로 설정하도록 한다.

투여 전 미립자가 있는지 육안으로 확인하고 변색이 있는지 관찰한다. 이 약 희석액은 눈에 보이는 미립자가 없는 경우에만 사용해야 한다. 투여 전 0.2 마이크로 필터로 여과한다. (여과는 용액의 효능에 영향을 미치지 않음)

의약품 취급 또는 투여 전 주의사항

티오테파에 대한 우발적인 노출과 관련된 국소적인 반응이 일어날 수 있다.

따라서 주입을 위한 용액을 준비할 때는 장갑을 사용하는 것이 좋다. 티오테파 용액이 실수로 피부에 닿은 경우 즉시 비누와 물로 피부를 철저히 씻어야 한다. 티오테파가 실수로 점막에 닿은 경우 물로 완전히 씻어내야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

티오테파의 투여 결과 모든 환자에서 심각한 골수 억제가 나타나므로 치료 및 회복할 때 까지 백혈구 감별 검사 및 혈소판 검사를 포함하여 전혈구 검사를 자주 수행하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약에 과민반응이 있는 경우

2) 임부 및 수유부

3) 황열병 백신 및 생백신(바이러스, 세균)을 접종한 경우

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 티오테파는 간장애 환자에서 연구되지 않았다. 티오테파는 주로 간에서 대사되기 때문에 기존에 간 기능 장애가 있는 환자, 특히 중증 간 장애가 있는 환자에게 이 약을 사용할 경우 주의가 필요하다. 간독성의 조기 발견을 위해 이식 후 혈청 트랜스아미나제, 알칼리인산분해효소 및 빌리루빈을 정기적으로 모니터링 하는 것이 권장된다.

2) 이전에 방사선 요법, 3주기 이상의 화학요법 또는 모세포 이식을 받은 환자는 간 정맥폐쇄성 질환의 위험이 증가할 수 있다.

3) 심장 질환 병력이 있는 환자는 주의해야 하며, 이 약을 투여받는 동안 심장 기능을 주기적으로 모니터링 해야 한다.

4) 신장 질환 병력이 있는 환자는 주의해야 하며, 이 약을 투여받는 동안 신장 기능을 주기적으로 모니터링해야 한다.

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

티오테파의 안전성은 출판된 문헌의 임상시험 데이터에서 보고된 이상반응의 검토를 통해 확인되었다. 이 연구에서 총 6,588명의 성인 환자와 902명의 소아 환자가 조혈모세포이식 전 전처치 치료를 위해 티오테파를 투여받았다. 혈액학적, 간 및 호흡기계를 포함하는 심각한 독성은 전처치 요법과 이식 과정의 예상 결과로 간주되었다. 여기에는 직접적으로 관련되지는 않았지만 특히 동종 자가조혈모세포이식을 받은 환자의 이환율 및 사망률의 주요 원인인 감염 및 이식편대숙주질환(GvHD)이 포함되었다. 티오테파를 포함한 다양한 전처치 치료에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 감염, 혈구감소증, 급성 및 만성 이식편대숙주질환, 위장장애, 출혈성 방광염, 점막 염증이었다.

백색질 뇌병증

이전에 메토트렉세이트와 방사선 요법을 포함한 여러 화학요법을 받은 성인 및 소아 환자에게 티오테파로 치료한 후 백색질 뇌병증 사례가 관찰되었다. 일부 사례는 치명적인 결과가 있었다.

2) 이상반응의 표 목록

성인

성인 환자에서 티오테파를 포함한 전처치 치료와 최소한 관련 있음(possibly related)으로 간주되는 이상반응을 아래에 나열하였다. 빈도는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100에서 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000에서 <1/100), 드물게(≥1/10,000에서 <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도 불명(이용가능한 자료에서 빈도 추정 불가)으로 정의된다.

구분	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	빈도불명
감염 및 기생충 감염	감염 감수성 증가 패혈증		독성 쇼크 증후군	
양성, 악성 및 불특정 종양(낭종 및 용종 포함)		치료로 인한 이차 악성종양		
혈액 및 림프계 장애	백혈구감소증 혈소판감소증 발열성호중구 감소증 빈혈 범혈구감소증 과립구감소증			
면역계 장애	급성 이식편대숙주질환 만성 이식편대숙주질환	과민증		
내분비 장애		뇌하수체 기능저하증		
대사 및 영양장애	식욕 부진 식욕 감소 고혈당증			
정신 장애	혼돈 상태 정신 상태 변화	불안	섬망 신경과민	

			환각 초조	
신경계 장애	어지러움 두통 시야흐림 뇌병증 경련 지각이상	두개내동맥류 추체외로장애 인지장애 뇌출혈		백색질 뇌병증
눈장애	결막염	백내장		
귀 및 미로 장애	청력손상 내이독성 이명			
심장 장애	부정맥	빈맥 심부전	심근병증 심근염	
혈관장애	림프부종 고혈압	출혈 색전증		
호흡기, 흉부 및 종격 장애	특발성 폐렴 증후군 비출혈	폐부종 기침 폐염증	저산소증	
위장장애	오심 구내염 식도염 구토 설사 소화불량 복통 장염 대장염	변비 위장천공 장폐색	위장궤양	
간담도 장애	정맥폐쇄성 간질환 간비대증 황달			
피부 및 피하장애	발진 소양증 탈모	홍반	색소침착 장애 홍색피부건선	스티븐스-존슨 증후군 및 독성 표피 괴사 용해를 포함한 심각한 독성 피부 반응
근골격 및 결합조직 장애	등허리 통증 근육통 관절통			
신장 및 비뇨기 장애	출혈성 방광염	배뇨곤란 소변 감소증 신부전 방광염 혈뇨		
생식기관 및 유방 장애	무정자증 무월경증 질 출혈	폐경기 증상 여성 불임 남성 불임		
일반장애 및 투여부위 상태	발열 무력증 오한	다발성 장기부전 통증		

	전신부종 주사부위 염증 주사부위 통증 점막 염증			
임상실험실 검사	체중증가 혈액 빌리루빈 증가 아미노전이효소 증가 혈액 아밀라아제 증가	혈액 크레아티닌 증가 혈액 요소 증가 감마글루타밀전이효소 증가 혈액 알칼리인산분해효소 증가 아스파르트산 아미노 전이효소 증가		

소아

소아 환자에서 티오테파를 포함한 전처치 치료와 최소한 관련 있음(possibly related)으로 간주되는 이상반응을 아래에 나열하였다. 빈도는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100에서 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000에서 <1/100), 드물게(≥1/10,000에서 <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도 불명(이용가능한 자료에서 빈도 추정 불가)으로 정의된다.

구분	매우 흔하게	흔하게	빈도불명
감염 및 기생충 감염	감염 감수성 증가 패혈증	혈소판 감소성 자색반	
양성, 악성 및 불특정 종양(낭종 및 용종 포함)		치료로 인한 이차 악성종양	
혈액 및 림프계 장애	혈소판감소증 발열성호중구 감소증 빈혈 범혈구감소증 과립구감소증		
면역계 장애	급성 이식편대숙주질환 만성 이식편대숙주질환		
내분비 장애	뇌하수체 기능저하증 성선 기능 저하증 갑상선 저하증		
대사 및 영양장애	식욕 부진 고혈당증		
정신 장애	정신 상태 변화	일반적인 의학적 상태로 인한 정신장애	
신경계 장애	두통 뇌병증 경련 뇌출혈	운동실조	백색질 뇌병증

구분	매우 흔하게	흔하게	빈도불명
	기억이상 불완전마비		
귀 및 미로 장애	청력손상		
심장 장애	심정지	심혈관 기능 부전 심부전	
혈관장애	출혈	고혈압	
호흡기, 흉부 및 종격 장애	폐염증	특발성 폐렴 증후군 폐출혈 폐부종 비출혈 저산소증 호흡정지	폐동맥고혈압
위장장애	오심 구내염 구토 설사 복통	장염 장폐색	
간담도 장애	정맥폐쇄성 간질환	간부전	
피부 및 피하장애	발진 홍반 표피 탈락 색소침착장애		스티븐스-존슨 증후군 및 독성 표피 괴사 용해를 포함한 심각한 독성 피부 반응
근골격 및 결합조직 장애	성장 지연		
신장 및 비뇨기 장애	방광 장애	신부전 출혈성 방광염	
일반장애 및 투여부위 상태	발열 점막 염증 통증 다발성 장기부전		
임상실험실 검사	혈액 빌리루빈 증가 아미노전이효소 증가 혈액 크레아티닌 증가 아스파르트산 아미노 전이효소 증가 알라닌 아미노 전이효소 증가	혈액 요소 증가 혈액 전해질 이상 프로트롬빈 시간 비 증가	

5. 일반적 주의

1) 권장 투여용량 및 투여일정에 따른 티오테파 치료의 결과 심각한 골수억제가 모든 환자에게서 발생한다. 중증의 과립구감소증, 혈소판감소증, 빈혈 또는 이러한 질환이 복합적으로 같이 나타날 수 있다. 치료 중 그리고 회복할 때까지 백혈구 감별 계수 및 혈소판 수치 검사를 포함하여 전체혈구수(complete blood count) 검사를 자주 실시하여야 한다. 임상적 필요에 따라 과립구집락자극인자(Granulocytecolony stimulating factor, G-CSF)와 같은 성장인자의 사용뿐 아니라 혈소판 및 적혈구에 대한 지지요법도 시행되어야 한다. 백혈구검사 및 혈소판 검사는 티오테파 치료기간 및 이식 후 30일 이상 매일 실시하는 것이 권고된다.

2) 호중구감소 기간 동안 감염을 예방 및 관리하기 위하여 항생제(세균, 진균, 바이러스)의 예방적 또는 경험적 사용이 고려되어야 한다.

3) 티오테파는 폐독성을 유발할 수 있으며, 이는 다른 세포독성 항암제(부설판, 플루다라빈, 시클로포스파미드)의 효과에 추가될 수 있다.

4) 이전에 뇌 또는 뇌척수 방사선 조사를 받은 환자는 중증의 독성 반응을 나타낼 수 있다(예: 뇌병증).

5) 티오테파는 인체에 대한 알려진 발암물질이므로 이 약을 사용할 때 환자에게 이차적인 악성 종양 발생의 위험이 증가함을 설명해야 한다.
6) 황열병 백신을 제외한 약독화 생백신, 페니토인, 포스페니토인과 병용투여는 권장하지 않는다.
7) 티오테파를 시클로포스파미드와 함께 전처리 요법에 사용하는 경우에는 시클로포스파미드와 동시에 투여되어서는 안된다. 티오테파는 시클로포스파미드의 주입이 완료된 후 투여해야 한다.
8) 티오테파와 CYP2B6 또는 CYP3A4의 억제제를 병용투여 하는 동안에는 환자를 임상적으로 주의 깊게 관찰해야 한다.
9) 대부분의 알킬화제와 같이 티오테파는 남성 또는 여성의 생식능력을 손상시킬 수 있다. 남성 환자는 치료 시작 전에 정자 냉동 보관을 염두에 두어야 하고 치료 기간 동안 및 치료 중단 후 1년 동안 아이를 가지면 안된다.
10) 티오테파는 운전 및 기계 사용 능력에 큰 영향을 미칠 수 있다. 어지러움, 두통 및 시야흐림과 같은 티오테파의 특정 부작용이 이러한 기능에 영향을 미칠 수 있다.

6. 상호작용

1) 티오테파에 특이적인 상호작용

(1) 면역억제 화학요법 치료제를 투여받는 환자는 생백신을 접종해서는 안 되며, 치료 중단과 백신 접종 사이에 최소 3개월이 경과해야 한다.

(2) 티오테파는 CYP2B6와 CYP3A4를 통해 대사되는 것으로 보인다. CYP2B6 억제제(예: 클로피도그렐, 티클로피딘) 또는 CYP3A4 억제제(예: 아졸계 항진균제, 에리트로마이신, 클래리트로마이신, 텔리트로마이신과 같은 마크로라이드 항생제, 프로테아제 억제제)와 티오테파를 병용투여 하는 경우, 티오테파의 혈중 농도를 증가시키고 활성대사체인 테파의 농도를 감소시킬 가능성이 있다.

(3) 사이토크롬 P450 유도제(리팜피신, 카르바마제핀, 페노바르비탈 등)의 병용 투여는 티오테파의 대사를 증가시켜 활성대사체의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 따라서 티오테파와 사이토크롬 P450 유도제를 병용투여하는 동안 환자를 임상적으로 주의 깊게 관찰해야 한다.

(4) 티오테파는 약한 CYP2B6 억제제로 이포스파미드, 타목시펜, 부프로피온, 에파비렌즈 및 시클로포스파미드와 같은 CYP2B6을 통해 대사되는 물질의 혈중 농도를 증가시킬 가능성이 있다. CYP2B6은 시클로포스파미드를 활성대사체인 4-히드록시시클로포스파미드(4-OHCP)로의 전환을 촉매하므로 티오테파와 병용투여 시 4-히드록시시클로포스파미드의 농도를 감소시킬 수 있다. 따라서 이들 약물과 티오테파의 병용투여 시 임상 모니터링을 실시해야 한다.

2) 병용투여 금기

(1) 황열병 백신: 백신에 의한 치명적인 질환을 유발할 위험이 있다. 일반적으로 면역억제 화학요법 치료제를 투여받는 환자는 생백신을 접종해서는 안 되며, 치료 중단과 백신 접종 사이에 최소 3개월이 경과해야 한다.

3) 권장되지 않는 병용투여

(1) 황열병 백신을 제외한 약독화 생백신: 치명적일 수 있는 전신 질환을 유발할 위험이 있다. 이는 기저 질환으로 면역이 억제된 환자에게서 위험이 증가한다. 가능하면 불활화 바이러스 백신을 대신 사용해야 한다(회색질 척수염).

(2) 페니토인: 세포독성 치료제에 의한 페니토인의 소화흡수 감소로 인해 경련 악화의 위험 또는 페니토인에 의한 간 대사 증가로 인해 세포독성 치료제 효과 감소 및 독성 증가 위험이 있다.

4) 병용투여 주의

(1) 시클로스포린, 타크로리무스: 림프 세포 증식 위험이 있는 과도한 면역억제가 일어날 수 있다.
(2) 숙시닐콜린(숙사메토늄염화물): 티오테파를 포함한 알킬화제는 혈장의 가성 콜린에스테라제(pseudocholinesterase)를 35~70% 억제한다. 숙시닐콜린의 작용이 5~15분 연장될 수 있다.
(3) 골수이식 전처치 요법에 티오테파와 시클로포스파미드가 같이 처방되는 경우, 티오테파는 시클로포스파미드와 동시에 투여되어서는 안된다. 티오테파는 시클로포스파미드의 주입이 완료된 후 투여해야 한다.
(4) 티오테파를 다른 골수억제제 또는 골수독성 약물(예: 시클로포스파미드, 멜팔란, 부설판, 플루다라빈, 트레오설판)과 병용 투여 시, 이 약물들의 독성 프로파일이 중복되므로 혈액학적 부작용의 위험이 증가될 수 있다.
5) 세포독성 물질에 공통적인 상호작용

악성종양질환의 경우 혈전 위험이 증가되기 때문에 항응고제를 사용하는 경우가 많다. 악성종양에서의 응고 작용의 개인차가 매우 다양하고 경구용 항응고제와 항암 화학요법 사이의 잠재적인 상호작용이 존재하므로, 경구용 항응고제를 투여하게 되는 경우 INR(International Normalized Ratio) 모니터링 빈도를 높여야 한다.

7. 임부, 수유부 및 가임기 여성에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여
임신 기간 동안 티오테파 사용에 대한 데이터는 없다. 비임상 연구에서 대부분의 알킬화제와 같이 티오테파는 배태자 치사율 및 최기형성을 유발하는 것으로 나타났다. 따라서 이 약은 임신 중에 금기이다.
2) 수유부에 대한 투여
티오테파가 모유를 통해 분비되는지 여부에 대해서는 알려지지 않았다. 티오테파의 약물학적 특성과 모유 수유를 받는 신생아/유아에 대한 잠재적인 독성으로 인해 이 약의 치료기간 동안 모유 수유는 금기이다.
3) 수태능
대부분의 알킬화제와 같이 티오테파는 남성과 여성의 생식 능력을 손상시킬 수 있다. 남성 환자는 치료 시작 전에 정자 냉동 보존을 고려해야 하며, 치료 기간 동안 및 치료 중단 후 1년 동안 아이를 가지면 안 된다.
4) 가임기 여성에 대한 투여
가임기 여성은 치료기간 동안 효과적인 피임 방법을 사용해야 하며, 치료를 시작하기 전 임신 확인 검사를 해야 한다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약은 고령의 환자들에게 특별히 연구되지 않았다. 그러나 임상 연구에서 65세 이상의 환자 중 일부는 다른 성인 환자와 동일한 누적 용량을 투여받았다. 용량 조정이 필요하지 않은 것으로 간주되었다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

신장장애가 있는 환자에 대한 연구는 수행되지 않았다. 티오테파와 티오테파의 대사물은 소변으로 잘 배출되지 않으므로, 경증 또는 중등증의 신부전을 가진 환자에게는 용량 조절이 권장되지 않는다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에게는 연구되지 않았다. 티오테파는 주로 간을 통해 대사되기 때문에 기존에 간기능 장애가 있는 환자, 특히 간기능 장애가 심한 환자에게 티오테파를 사용할 때는 주의가 필요하다. 간 수치의 일시적인 변동에는 용량 조절이 권장되지 않는다.

11. 과량투여시의 처치

티오테파를 과량 투여한 경험은 없다. 과량투여 시 예상되는 가장 중요한 이상반응은 골수억제와 범혈구감소증이다. 티오테파에 대해 알려진 해독제는 없다. 혈액학적 상태를 면밀히 관찰하고 의사의 지시에 따라 강력한 지지요법을 실시해야 한다.

12. 적용상의 주의

1) 조제

항암의약품의 적절한 취급 및 폐기 절차를 고려해야 한다. 모든 이송 절차는 무균 기술을 엄격하게 준수해야 하며, 바람직하게는 수직 층류 안전 후드를 사용한다. 다른 세포독성 화합물과 마찬가지로 티오테파 용액을 취급하고 조제할 때 피부나 점막에 우발적으로 접촉하지 않도록 주의해야 한다. 티오테파의 우발적 노출과 관련된 국소 반응이 발생할 수 있다. 주입용 용액을 준비할 때 장갑을 사용하는 것이 권장된다. 실수로 티오테파 용액이 피부에 닿은 경우, 해당 부위를 물과 비누를 이용해 깨끗이 닦아내야 한다. 실수로 티오테파 용액이 점막에 닿은 경우, 해당 부위를 곧바로 물로 씻어내야 한다.

2) 활성화 및 용해

티오테파 400 mg은 생리식염 주사액(0.9%) 400 mL로 용해해야 한다. 이중 소실 백(dual chamber bag)의 격벽(peal seal)을 뜯고 티오테파 분말이 완전히 용해될 때까지 내용물(분말 및 용제)을 혼합하여 최종 티오테파 농도 1mg/mL인 주사용 용액을 얻는다. 주사용 용액은 불용성 이물이 없는 무색 용액이어야 한다.

* 티오테파는 산성 매질에서 불안정하며, 언급된 것을 제외하고 다른 의약품과 혼합되어서는 안 된다.

3) 용량 조절(투여용량이 400mg 미만인 경우)

투여용량이 400mg 미만인 경우, 눈금이 매겨진 주사기로 루어 포트(luer port)를 사용하여 적절한 양(부피)의 주사용 용액을 덜어내야 한다. 주입펌프를 사용하는 경우에는 계산된 투여용량(mL 단위)으로 주입 펌프를 설정해야 한다.

4) 투여

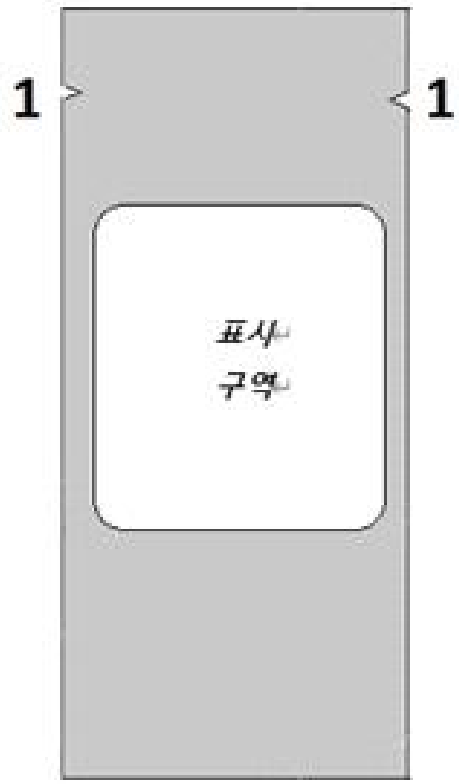
티오테파 주사용 용액은 투여 전에 불용성 이물에 대해 육안으로 검사해야 한다. 침전물이 포함된 용액은 폐기해야 한다. 각 주입 전후에 유치 카테터 라인은 생리식염 주사액(0.9%) 약 5 mL로 관류(flushing) 시킨다. 주사용 용액은 0.2 μm 인라인 필터가 장착된 주입 세트를 사용하여 환자에게 투여해야 한다. 필터링은 용액 효능을 변경시키지 않는다.

5) 폐기

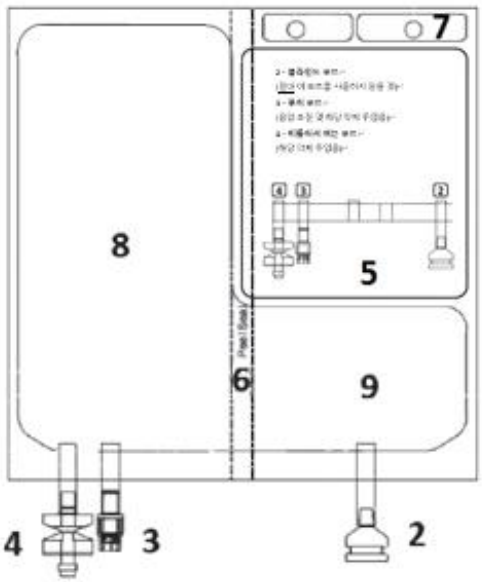
티오테파는 일회용이다. 사용하지 않은 제품이나 폐기물은 항암의약품의 폐기 절차에 따라 폐기한다.

6) 이중 소실 백(dual chamber bag) 사용 방법

그림A	그림B
1 -파우치 절개선(Notch)	2 - 블라인드 포트(Blind Port) : 절대 이 포트를 사용하지 않을 것 3 - 루어 포트(Luer Port) 4 - 비틀어서 여는 포트(Twist off Port) 5 - 표시 구역(Label Area)



6 - 격벽(Peel Seal)
: 활성화하기 위해 반드시 뜯을 것
7 - 구멍(Hole)
: 해당 백(bag)을 걸기 위함
8 - 용제 소실(Solvent chamber)
9 - 분말 소실(Powder chamber)



1 - 파우치 개봉하기

a) 개봉하기 전 백(bag)을 깨끗하고 흔들리지 않는 표면에 둔다.
b) 포트(port)와 가까운 곳에 위치한 파우치 상단의 절개선(notch)을 찢어낸다(그림A)
c) 그림 C대로 안쪽 백(bag)을 꺼내기 위해 짧은 쪽을 뜯는다.
d) 알루미늄 2차 포장에서 이중 소실 신축성 백(dual chamber flexible bag)을 꺼내어 펼친다(그림D).

그림C

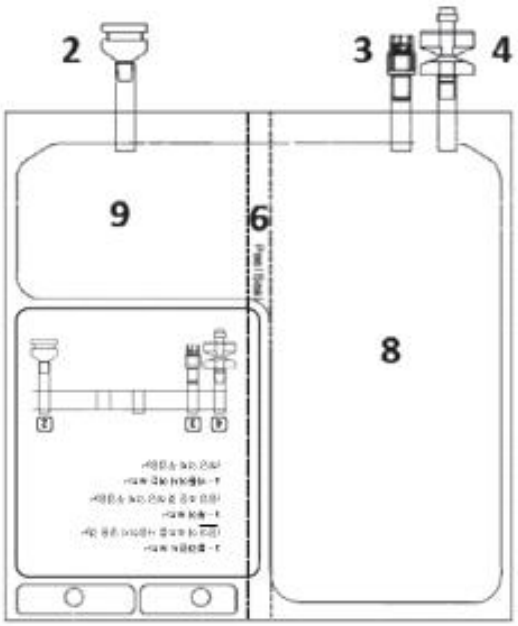


그림D



2 - 활성화하기 전에 백(bag)을 검사하기

그림 E대로 글씨 쪽을 가깝게 두고 포트(port)를 멀리 향하게 한 채 백(bag)을 깨끗하고 흔들리지 않는 표면에 둔다.
연결 포트(port)인 2, 3, 4와 소실(chamber)인 8, 9에서 액체나 제품 누출이 없음을 확인한다.
소실(chamber) 9에 액체가 없음을 확인하여 격벽(peel seal) 6의 완전성을 확인한다.

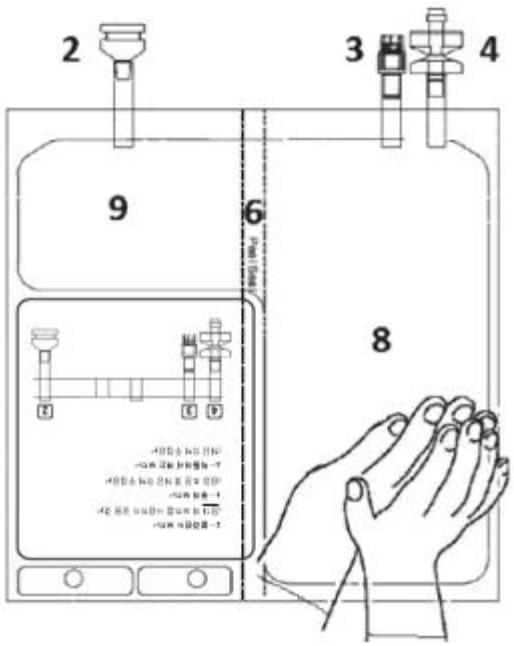


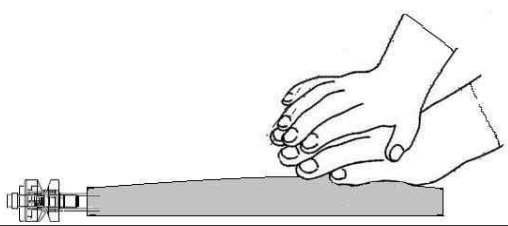
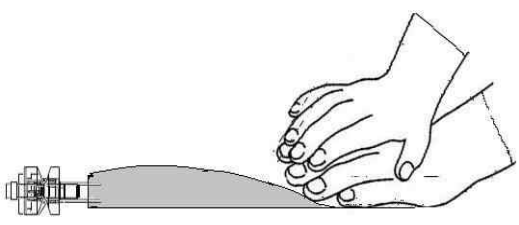
그림E

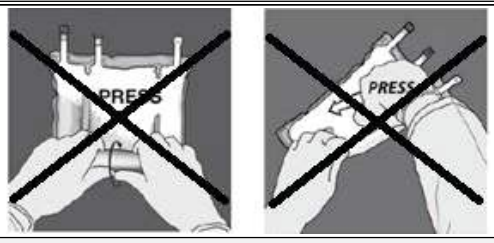
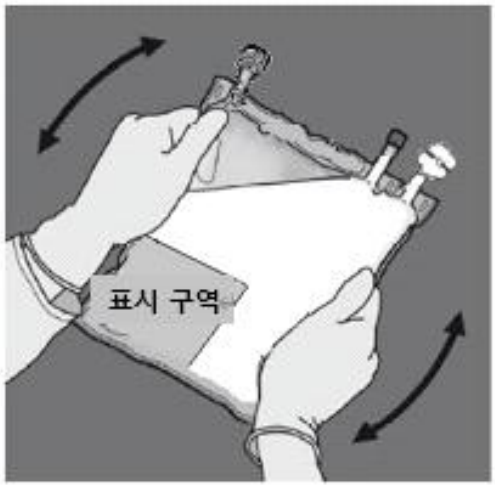
3 -해당 백(bag)을 활성화하기

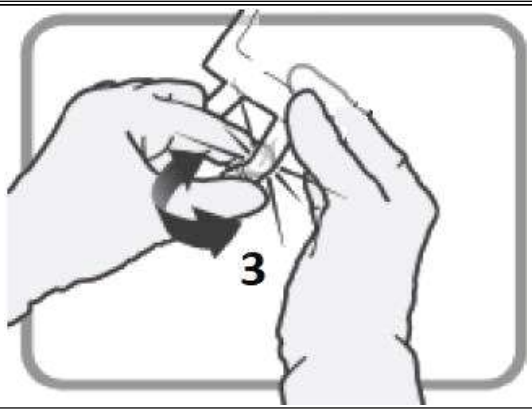
그림 F대로 소실(chamber) 8의 아래쪽 부분에 손을 겹친다.
격벽(peel seal) 6이 완전히 활성화될 때까지 균일한 압력을 가하기 위해 꽉 누른다(격벽(peel seal) 6을 뜯기 위해 최장5초간의 지속적인 압력이 필요할 수 있음).

그림F



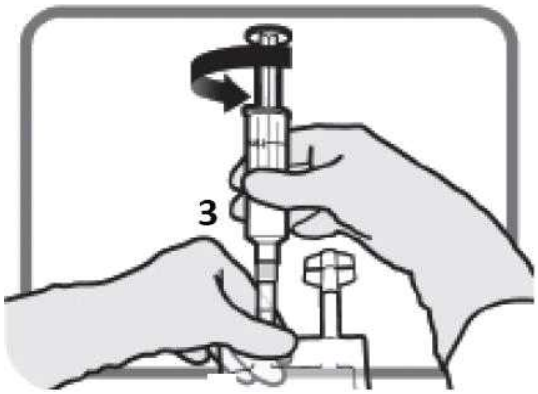
활성화되기 전의 백(bag)	활성화된 후의 백(bag)
그림G	그림H
	
	그림I

짜거나 강하게 누르지 말 것	
4 -활성화를 확인하기 위해 백(bag)을 검사하기	
격벽(peel seal) 6이 이제 완전히 활성화되어 있음을 확인한다. 소실(chamber) 8과 9가 합쳐져 있다.	그림J 
제품이 완전히 용해될 때까지 부드럽게 혼합한다.	그림K 
5 -용량 조절(필요 용량이 400mg 미만인 경우)	
a) 필요 용량이 400mg 미만인 경우 루어 포트(Luer Port) 3에서 플라스틱 뚜껑을 제거한다.	그림L



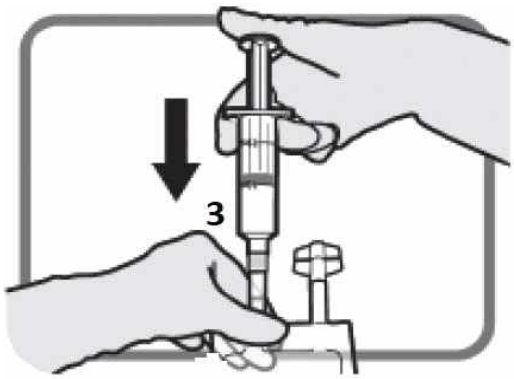
b) 그림 M 대로 루어락 장치를 돌려서 조인다.
포트(port) 3에 루어락이 아닌 부적절한 장치를 사용하지 않는다.
반드시 연결부가 완전히 고정되어 있고 조여져 있도록 한다.

그림M



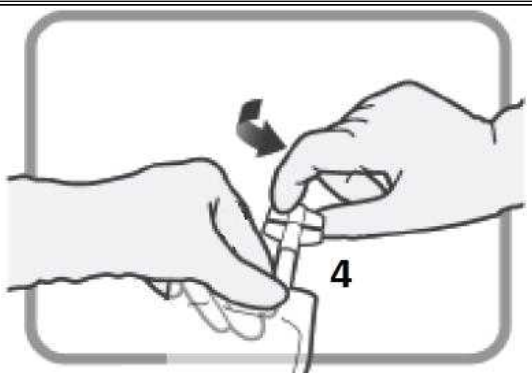
c) 용해된 1mg/mL 용액에서 적절한 부피를 덜어내거나 mL 단위인 투여할 의약품의 양으로 주입 펌프를 설정한다.
완료되고 나면 해당 장치를 돌려서 연다.
주입을 진행하기 전에 루어 포트(Luer Port) 3의 플라스틱 뚜껑을 닫는다.

그림N

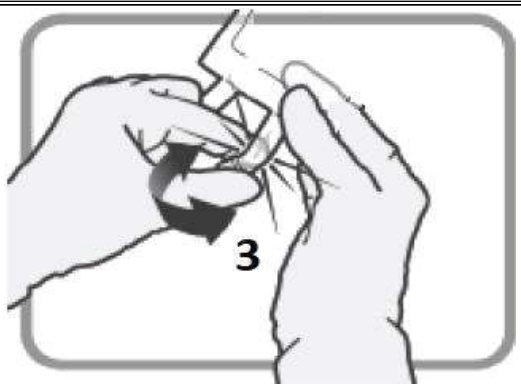


6 -연결: 해당 주입세트의 경우 루어 커넥터나 스파이크 커넥터를 통해 백(bag)에 연결할 수 있다.

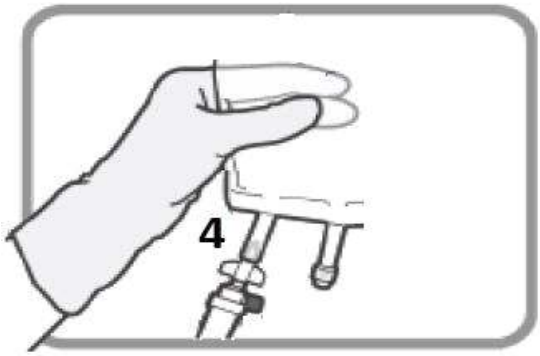
선택지A -스파이크(Spike) 연결	선택지B-루어(Luer) 연결
스파이크 주입세트인 경우 비틀어서 여는 포트(Twist off Port) 4를 찾는다. 해당 스파이크를 삽입하기 전에 플라스틱 뚜껑을 비틀어서 연다. 그림O 해당 스파이크 커넥터를 삽입한다.	루어 커넥터 주입세트인 경우 루어 포트(Luer Port) 3을 찾는다. 해당 루어 커넥터를 연결하기 전에 루어 포트 3에서 플라스틱 뚜껑을 제거한다. 그림Q 해당 루어 커넥터를 삽입한다.

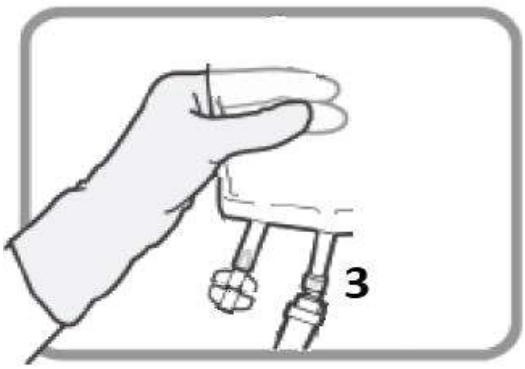


그림P



그림R





반드시 연결부가 완전히 고정되어 있고 조여져 있도록 한다.

7- 해당 백(bag)을 걸기

구멍(hole) 7로 해당 백(bag)을 건다.

그림S



13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 이 약은 냉장(2 ~8℃)에서 보관 및 운송해야 하며 얼리지 않도록 한다.

3) 용해된 주사 용액은 냉장(2 ~8℃)에서 48시간 동안 안정하고 실온(20 ~25℃)에서 6시간 동안 안

정하다. 미생물학적 관점에서 이 약은 활성화하고 재구성한 후 즉시 사용해야 한다.
4) 파우치 개봉 전 해당 백(bag)을 알루미늄 포장지에 보관해야 한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

티오테파는 질소 머스타드와 화학 및 약리학적으로 관련이 있는 다기능성 세포독성 제제이다. 티오테파의 방사성 유사 작용은 에틸렌 이민 라디칼의 방출에 의해 일어나는 것으로 여겨진다. 이것은 방사선 요법의 경우처럼 DNA의 결합을 파괴하여(예. N-7에서 구아닌의 알킬화) 퓨린 염기와 당 사이의 연결을 끊고 알킬화된 구아닌을 유리시킨다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

티오테파는 위장관에서 안정적으로 흡수되지 않고 산에서 불안정하여 경구 투여는 고려되지 않았다.

(2) 분포

티오테파는 친유성이 높은 화합물이다. 정맥 투여 후 활성물질의 혈중 농도는 빠른 분포를 보이는 2구획 모델을 따른다. 티오테파의 분포용적은 커서 40.8 L/m^2 ~ 75 L/m^2 범위로 보고되었으며, 이는 전체 체내 수분에 분포함을 나타낸다. 티오테파의 겉보기 분포용적은 투여량과 무관한 것으로 보인다. 혈장에서 단백질에 결합되지 않은 약물 비율은 70%~90%이다. 감마 글로불린에 대한 티오테파의 결합은 미미하였고, 최소한의 알부민 결합(10%~30%)이 보고되었다.

정맥 투여 후 뇌척수액(CSF)에서의 약물 노출은 혈장에서의 노출과 거의 동일하였다. 혈장에 대한 뇌척수액에서의 AUC 평균 비율은 0.93이다. 티오테파의 활성 대사체로 처음 보고된 테파의 뇌척수액 및 혈중 농도는 모 화합물의 농도를 초과한다.

(3) 생체내 변화

티오테파는 빠르고 광범위한 간 대사를 겪으며 대사체는 주입 후 1시간 이내에 소변에서 검출될 수 있다. 대사체는 활성 알킬화제이지만 티오테파의 항종양 활성에서 그들이 하는 역할은 아직 밝혀지지 않았다. 티오테파는 사이토크롬 P450 CYP2B 및 CYP3A 동종효소 계열을 통해 산화성 탈황화를 거쳐 주요 활성 대사산물인 테파(트리에틸렌포스포아미드)로 변환된다. 티오테파와 그 확인된 대사체의 총 배설량은 총 알킬화 활성의 54%～100%를 차지하며, 이는 다른 알킬화 대사체의 존재를 나타낸다. 글루타티온 포합체가 N-아세틸시스테인 포합체로 전환되는 동안 글루타티온, 시스테이닐글리신 및 시스테인 접합체가 생성된다. 이러한 대사체는 소변에서 발견되지 않으며, 생성될 경우 담즙으로 배설되거나 티오테파 머캅투레이트로 빠르게 전환되는 중간 대사체로 배설될 수 있다.

(4) 배설

티오테파의 총 청소율은 11.4 ~ 23.2 L/h/m^2이고 소실 반감기는 1.5 ~ 4.1시간까지 다양하다. 확인된 대사체인 테파, 모노클로로테파 및 티오테파 머캅투레이트는 모두 소변으로 배설된다. 티오테파와 테파의 소변 배설은 각각 6시간과 8시간 후에 거의 완료된다. 티오테파 및 그 대사체의 평균 요 회수율은 변화되지 않은 약물과 모노클로로테파에 대해 0.5%, 테파와 티오테파 머캅투레이트의 경우 11%이다.

(5) 선형성/비선형성

고용량의 티오테파에서 대사 기전의 포화에 대한 명확한 증거는 없다.

3) 임상시험 정보

전처치 요법은 효과적으로 골수세포를 감소시켜야 하며, 이상적으로는 질병을 치료해야 한다. 티오테파는 용량제한 독성으로 골수 억제 기능을 가지고 있어 자가조혈모세포이식에서 상당한 용량을 증량하여 투여할 수 있다.

동종조혈모세포이식에서 전처치 요법은 이식편의 숙주 거부 반응을 극복할 수 있을 만큼 충분히 면역억제 및 골수 파괴적이어야 한다. 높은 골수 파괴 특성으로 인해 티오테파는 수용자의 면역 억제 및 골수 제거를 높여 생착을 강화한다. 이것은 이식편대숙주질환 관련 이식편대백혈병 효과의 상실을 보상한다. 다른 알킬화제와 마찬가지로 티오테파는 시험관 내에서 가장 적은 약물농도에서 가장 강하게 종양 세포 성장을 억제한다. 티오테파는 골수독성 용량 이상으로 용량을 증량하더라도 골수외 독성이 없기 때문에 수십 년 동안 자가 및 동종 조혈모세포이식 이전에 다른 화학요법 의약품과 함께 사용되어왔다. 티오테파의 효능을 뒷받침하는 발표된 임상연구 결과는 다음과 같이 요약된다.

○ 성인

(1) 자가조혈모세포이식

① 혈액 질환

생착: 티오테파를 포함한 전처치 요법은 골수를 파괴하는 것으로 확인되었다.

무병생존율(DFS): 5년의 기간에서 약 43%의 추정치가 보고되었으며, 자가조혈모세포이식 시 티오테파를 함유하는 전처치 치료가 혈액 질환 환자를 치료하는 효과적인 치료 전략임을 입증하였다.

재발: 티오테파를 함유한 모든 전처치 요법 후 1년 이상에서의 재발률은 60% 이하로 보고되었으며, 이러한 수치는 의사가 효능을 평가하는 임계값으로 간주된다. 평가된 일부 전처치 요법에서 5년 후에 60% 미만의 재발률도 보고되었다.

전체생존율(OS): 22개월~63개월의 추적기간 동안 전체생존율 범위는 29%~87%이었다.

요법 관련 사망률(RRM)과 이식 관련 사망률(TRM): 요법 관련 사망률은 2.5%~29%로 보고되었다. 이식 관련 사망률은 1년차에 0%~21% 범위로 확인되었으며, 혈액 질환이 있는 성인 환자의 자가조혈모세포이식에 티오테파를 포함한 전처치 요법의 안전성이 확인되었다.

② 고형 종양

생착: 티오테파를 포함한 전처치 요법은 골수를 파괴하는 것으로 확인되었다.

무병생존율(DFS): 1년 이상의 추적 기간 동안 보고된 비율은 자가조혈모세포이식에 티오테파를 포함한 전처치 요법이 고형 종양 환자를 치료하는 효과적인 선택임을 보여준다.

재발: 티오테파를 함유한 모든 전처치 요법 후 1년 이후 시점에서의 재발률은 60% 미만으로 보고되었으며, 이러한 수치는 의사가 효능을 평가하는 임계값으로 간주된다. 일부 사례에서는 5년차와 6년차에 각각 35% 및 45%의 재발률이 보고되었다.

전체생존율(OS): 11.7~87개월의 추적기간 동안 전체생존율 범위는 30%~87%이었다.

요법 관련 사망률(RRM)과 이식 관련 사망률(TRM): 요법 관련 사망률은 0%~2% 범위의 값이 보고되었다. 이식 관련 사망률은 0%~7.4% 범위로 확인되었으며, 고형암 성인 환자의 자가조혈모세포이식에 티오테파를 포함한 전처치 요법의 안전성이 확인되었다.

(2) 동종조혈모세포이식

① 혈액 질환

생착: 보고된 모든 전처치 요법에서 생착률은 92%~100%를 달성하였고, 예상된 시간에 발생하는 것으로 간주되었다. 그러므로 티오테파를 포함한 전처치 요법이 골수제거에 효과적임을 입증하였다.

이식편대숙주질환(GvHD): 평가된 모든 전처치 요법에서 급성 이식편대숙주질환 등급 Ⅲ ~ Ⅳ 발병률이 낮게 확인되었다(4%~24%).

무병생존율(DFS): 1년에서 최대 5년의 추적 기간 동안 보고된 비율은 동종조혈모세포이식에서 티오테파를 함유한 전처치 치료가 혈액 질환 환자를 치료하기 위한 효과적인 선택임을 보여준다.

재발: 티오테파를 함유한 모든 전처치 요법 후 1년 이후 시점에서의 재발률은 40% 미만으로 보고되었으며, 이러한 수치는 의사가 효능을 평가하는 임계값으로 간주된다. 일부 사례에서 5년차와 10년차에 40% 미만의 재발

률이 보고되었다.
전체생존율(OS): 7.3개월~120개월의 추적조사 범위에서 전체생존율 범위는 31%~81%이었다.
요법 관련 사망률(RRM)과 이식 관련 사망률(TRM): 혈액 질환이 있는 성인 환자의 자가조혈모세포이식 시 티오테파를 포함한 전처치 치료에서 낮은 값이 보고되었다.

○ 소아
(1) 자가조혈모세포이식
① 고형 종양
생착: 티오테파를 포함한 전처치 요법에서 모두 달성되었다.
무병생존율(DFS): 36개월~57개월의 추척 관찰에서 46%~70% 범위로 확인되었다. 모든 환자가 고위험 고형 종양에 대해 치료를 받았다는 점을 고려하면 무병생존율 결과는 티오테파를 포함한 전처치 요법 후 자가조혈모세포이식이 소아 고형암 환자를 치료하기 위한 효과적인 치료 전략임을 입증하였다.
재발: 티오테파를 포함한 보고된 모든 전처치 요법 후 12개월~57개월 사이의 재발률은 33%~57%이었다. 모든 환자가 재발하거나 예후가 좋지 않은 고형 종양을 앓고 있음을 고려하면 이러한 비율은 티오테파를 기반으로 하는 전처치 요법의 효능을 뒷받침한다.
전체생존율(OS): 12.3개월~99.6개월의 추적조사 범위에서 전체생존율 범위는 17%~84%이었다.
요법 관련 사망률(RRM)과 이식 관련 사망률(TRM): 고형 종양이 있는 소아 환자의 자가조혈모세포이식 시 티오테파를 포함한 전처치 요법에서 치료요법 관련 사망률은 0%~26.7%, 이식 관련 사망률은 0%~18%로 보고되었다.
(2) 동종조혈모세포이식
① 혈액학적 질환
생착: 티오테파를 포함한 전처치 요법에서 96%~100%의 성공률을 달성하였다. 혈액학적 회복은 예상 시간 내에 이루어졌다.
무병생존율(DFS): 1년 이상의 추적 관찰 시 40%~75%의 비율로 확인되었다. 무병생존율 결과는 티오테파를 포함하는 전처치 요법 후 동종조혈모세포이식 시 혈액 질환이 있는 소아 환자를 치료하는 효과적인 치료 전략임을 입증하였다.
재발: 티오테파를 포함한 보고된 모든 전처치 요법에서 재발률은 15%~44% 이었다. 이러한 데이터는 모든 혈액학적 질환에서 티오테파를 기반으로 하는 전처치 요법의 효능을 뒷받침한다.
전체생존율(OS): 9.4개월~121개월의 추적조사 범위에서 전체생존율 범위는 50%~100%이었다.
요법 관련 사망률(RRM)과 이식 관련 사망률(TRM): 혈액 질환이 있는 소아 환자의 동종조혈모세포이식 시 티오테파를 포함한 전처치 요법에서 치료요법 관련 사망률은 0%~2.5%, 이식 관련 사망률은 0%~30%로 보고되었다.

4) 독성시험 정보
급성 및 반복 투여 독성 연구는 수행되지 않았다. 티오테파는 시험관 내 및 생체 내에서 유전독성이 있으며 마우스와 쥐에서 발암성이 있는 것으로 나타났다. 티오테파는 수컷 마우스의 생식 능력을 손상시키고 정자 생성을 방해하고 암컷 마우스의 난소 기능을 손상시키는 것으로 나타났다. 마우스와 랫트에서 기형을 유발했으며 토끼에서는 태아에게 치명적이었다. 이러한 효과는 사람에게 사용된 것보다 낮은 용량에서 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃), 제조일로부터 24개월

○ 제조원

수입(수입자), 싸이젠코리아(주), 서울특별시 강남구 남부순환로377길 6 3층(도곡동,협승빌딩)
전공정위탁제조(제조의뢰자), ADIENNE S.A., Via Zurigo 46, 6900 Lugano, Switzerland
일부공정위탁제조(제조자), ADIENNE S.r.l., Via Galileo Galilei 19, 20867, Caponago(MB), Italy (제조~1차포장)
일부공정위탁제조(제조자), NerPharMa S.r.l., Viale Pasteur, 10, 20014 NERVIANO(MILANO), Italy (제조~1차포장)
일부공정위탁제조(제조자), CIT S.r.l., Via Primo Villa 17, 20875, Burago di Molgora(MB), Italy (2차 포장)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2제1항제2호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상에 해당함<붙임 2 참조>

○ **(기타)** 희귀의약품

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 기준 및 시험방법 사전검토(접수번호 20240124897)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료
신청일자	2023.7.4.	-	-	-
보완요청 일자	2023.10.10.	2023.10.10.	2023.10.10.	2024.8.7.
보완접수 일자	2024.4.8.	2024.4.8.	2024.4.8.	2025.2.4.
최종처리 일자	2025.	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 주1) | | |

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 동일성분의 기허가 품목과 함량 및 제형이 다른 품목으로, [별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분 함량증감 의약품, 7. 새로운 제형(동일투여경로)에 해당하며, [별표1]의 3.의 주4에 따라 분말주사제이므로 4, 5 및 6호의 자료는 면제 가능함.

- 신청품목의 경우, 사용시 용법용량에 따라 생리식염주사액 부분이 포함된 ready-to-use 제형으로 개발된 제품으로, 기허가 품목과 투여방법 중 일부 내용(바이알의 재구성 등)을 제외하고 동일 효능·효과 및 용법·용량으로 신청되었음. 이화학적동등성 시험자료를 제출하였으며 신청사항 인정 가능함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 테파디나주400밀리그램(티오테파)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 421, 항악성종양제
- 약리작용 기전: Akylating agent. DNA phosphate 그룹과 반응하여 DNA strand와 cross-linkage를 형성함. DNA, RNA, 단백질 합성을 억제함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목은 이미 허가된 티오테파 주사제(동결건조주사분말)를 생리식염수에 바로 희석하여 사용할 수 있는 ready-to-use 제품으로 개발한 것으로, 이미 허가된 동일성분의 함량과 제형이 다른 의약품에 해당함.
- 미국: ADIENNE SA, 1959. 최초 승인, 2017.1.26. 승인, 15mg, 100mg
- 유럽: ADIENNE S.r.l, 2010.3.15. 승인, 15mg, 100mg, **400mg**

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 알킬화제인 티오테파는 약물 농도를 가장 적게 증가시키면서 시험관내에서 종양 세포 성장을 가장 크게 억제시키며, 골수독성 용량을 초과하는 용량 증량에도 불구하고 골수 외 독성이 없기 때문에 다른 화학요법 약물과 함께 지난 수십 년 동안 사용되어 왔음.
- 국내에서는 조혈모세포이식(HPCT) 이전 전처치요법으로 부설판을 시클로포스파미드와 병용하여 사용할 수 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

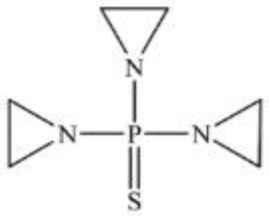
- 티오테파의 대표적인 독성은 골수독성으로, 피부, 위장관계(구역, 구토), 중추신경계, 골수 손상을 일으킴

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 희귀의약품 지정

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

2.1.1. 일반정보

명칭	화학명	구조식, 분자식	구조식
티오테파 (Thiotepa)	1,1',1''-Phosphorothioyltriaziridine	$C_6H_{12}N_3PS$ (MW 189.22)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 티오테파 (별규)

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 염화나트륨(EP), 주사용수(EP)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 ■ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 □ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 ■ 기타시험(재용해 용액, 용해시간) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃ ±3℃	amber glass 병 + PP 마개	기준 내 적합
가속시험	25℃ ±2℃/60±5%RH		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃ ±3℃	Multilayer Polyolefin/styrene bag (with peel seal membrane)	기준 내 적합
가속시험	25℃ ±2℃/60±5%RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 해당없음

- [별표1]의 3.의 주4에 따라 이화학적동등성 시험자료 제출

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 이미 허가된 티오테파 주사제(동결건조주사분말)를 생리식염수에 바로 희석하여 사용할 수 있도록 개발된 제품으로 동일 성분의 기허가품목과 함량과 제형이 다른 의약품으로 이화학적동등성시험자료를 제출하였음. 효능효과 및 용법용량은 기허가 품목과 투여방법 중 일부 내용(바이알의 재구성 등)을 제외하고 동일하며 신청사항 인정 가능함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: ADIENNE SA, 1959. 최초 승인, 2017.1.26. 승인, 15mg, 100mg
- 유럽: ADIENNE S.r.l, 2010.3.15. 승인, 15mg, 100mg, **400mg**

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

	티오테파	부설판	플루다라빈	사이클로포스파미드
효능효과	다른 화학요법과 병용하여 다음의 경우에 사용 : - 전신 방사선조사의 병행 여부와 상관없이 성인, 소아 환자의 혈액학적 질환에서 동종 또는 자가 조혈모세포이식(HPCT) 이전에 전처치요법(conditioning treatment) - 성인 및 소아 환자의 고형암 치료를 위하여 조혈모세포이식과 함께 고용량의 화학요법이 적절한 경우	다음 질환에 대하여 시클로포스파미드 와 병용하여 조혈모세포 이식시 전처치요법으로 사용한다 : 급성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 림프종, 골수 이형성증후군	이 약은 골수 보유가 충분한 환자로서 B-세포 만성 임파구성 백혈병의 일차적인 치료나 이차적인 치료법으로 사용된다. 일차적인 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.	1. 악성림프종 2. 다발성골수종 3. 백혈병 4. 신경모세포종 5. 난소암 6. 망막아종 7. 유방암

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	싸이젠코리아(주)	**허가일**	2025.3.
제품명	테파디나주400밀리그램(티오테파)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	SGKR-TPD-RMP_Ver 1.1_28JUN2023
주성분 및 함량	티오테파, 400mg		
효능·효과	다른 화학요법과 병용하여 다음의 경우에 사용 : - 전신 방사선조사의 병행 여부와 상관없이 성인, 소아 환자의 혈액학적 질환에서 동종 또는 자가 조혈모세포이식(HPCT) 이전에 전처치요법(conditioning treatment) - 성인 및 소아 환자의 고형암 치료를 위하여 조혈모세포이식과 함께 고용량의 화학요법이 적절한 경우		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
1. 골수억제 2. 심부전 3. 점막 염증 4. 소아 간부전 5. 정맥폐색성 간질환 6. 과민반응 7. 이식편대숙주질환 8. 감염 9. 치료로 인한 이차 악성종양 10. 신경계 장애 11. 혼돈·섬망·환각 12. 신부전 13. 불임증 14. 폐독성 15. 색전증·출혈 (뇌출혈 포함)	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		

1. 폐 고혈압 2. 독성 피부 반응 (스티븐스 존슨 증후군 및 독성 표피괴사 용해를 포함) 3. 백색질 뇌병증	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서 · 환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
1. 임부 및 수유부 2. 고령자 (치료 환자 수를 알 수 없음) 3. 임상적으로 유의한 신장 질환이 있는 환자 4. 임상적으로 유의한 간 질환이 있는 환자 5. 심기능 장애가 있는 환자 (제한된 경험) 6. 폐기능 장애가 있는 환자 7. 이전에 뇌 또는 뇌척수 방사선 조사 환자 8. 민족/인종에 대한 자료	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 시판 후 조사	· 첨부문서

* **첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**