의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023. 4. 24.</td><td>접수번호</td><td>20230069895</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">리퓨어헬스케어(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">인퓨젬주10밀리그램/밀리리터(젬시타빈염산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">젬시타빈염산염 (20210711-86-D-159-24)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">주사제
이 약 1㎖중 젬시타빈염산염 11.384밀리그램 (젬시타빈으로서 10밀리그램)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.8.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(2018.7), 영국(2015.10.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>신나예 주무관, 이근아 사무관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
첨단의약품품질심사과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김경아 주무관, 서정원 주무관(협조), 백주현 연구관, 홍정희 과장
(기시) 박한나 주무관, 권오석 연구관, 박상애 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>김종민 심사원, 정수경 주무관, 정명훈 사무관, 김정연 과장</td></tr>
</table>

* 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

1. 비소세포폐암
1) 시스플라틴과 병용하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료
2) 단독 투여하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 고식적 치료

2. 췌장암
국소 진행성 또는 전이성 췌장암의 1차 치료

3. 방광암
국소 진행성 또는 전이성 방광암에 시스플라틴과 병용

4. 유방암
임상적으로 금기가 아닌 이상 이전의 안트라사이클린계 약물을 포함한 보조화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암에 파클리탁셀과 병용

5. 난소암
백금화합물 요법을 완료하고 최소 6개월 후 재발된 전이성 난소암 환자들의 치료를 목적으로 카보플라틴과 병용

6. 담도암
화학요법 치료를 받은 경험이 없는 수술이 불가능한 국소진행성 또는 전이성 담도암에 시스플라틴과 병용

○ 용법·용량

○ 권장용량
1. 비소세포폐암
1) 병용요법
성인 : 젬시타빈을 시스플라틴과 병용하는 경우 2가지 투여요법(dosing regimens)에 대하여 연구되었다. 한 가지 요법은 3주 일정을 사용했고 다른 하나는 4주 일정을 사용했다.
(1) 3주 일정에서는 각 21일 주기에서 1일, 8일째에 젬시타빈 1,250mg/m2을 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하였다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다.
(2) 4주 일정에서는 각 28일 주기에서 1일, 8일, 15일째에 젬시타빈 1,000mg/m2을 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하였다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다. 시스플라틴은 3주 또는 4주마다 75~100 mg/m2을 사용한다.

2) 단독요법
성인 : 젬시타빈의 권장용량은 1,000 mg/m2으로 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여한다. 3주 동안 1주일에 1회

반복 투여해야 하며 그 다음 1주는 쉬어야 한다. 본 4주 주기는 반복될 수 있다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다.

2. 췌장암
단독요법
성인 : 젬시타빈의 권장용량은 1,000 mg/m2으로 30분에 걸쳐 정맥내 주입하되, 연속 7주 동안 주 1회씩 투여한 후, 다음 1주일은 쉰다. 뒤이은 주기에는 연속 3주 동안 주 1회씩 투여한 후 다음 1주는 쉬는 것으로 구성되어 있다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다.

3. 방광암
병용요법
성인 : 시스플라틴과 병행하여 치료하는 경우 젬시타빈의 권장용량은 1,000 mg/m2으로 28일 주기에서 1일, 8일, 15일째에 30분에 걸쳐 정맥내 주입하고 다음 1주일은 쉰다. 시스플라틴은 28일 주기에서 1일째에 이 약 투여 후 또는 2일째에 70 mg/m2의 권장용량을 투여한다. 본 4주 주기는 반복될 수 있다. 각 화학요법 투여 전, 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량의 감소나 처방의 연기를 고려하여야 한다. 임상시험 결과 시스플라틴 100 mg/m2을 병용투여한 경우 더 현저한 골수억제가 나타났다.

4. 유방암
병용요법
성인 : 각 21일 주기에서 1일, 8일째에 젬시타빈(1,250 mg/m2)을 30분간 정맥내 주입으로 투여하고, 매 주기 제1일의 젬시타빈 투여는 파클리탁셀 투여 후에 시작된다. 파클리탁셀은 1일째에 175 mg/ m2을 3시간 동안 정맥내 주입하여 투여한다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 감량하거나 처방을 연기할 수 있다. 이 약과 파클리탁셀 병용요법을 시행하기 전에 혈구수를 포함한 혈액검사를 모니터링 해야 한다. 매 주기 전 환자의 절대 과립구수는 1,500x106/L 이상, 혈소판수는 100,000x106/L 이상이어야 한다.

5. 난소암
병용요법
성인 : 각 21일 주기에서 제1일, 8일째에 젬시타빈 1,000mg/m2을 30분 이상 정맥주사로 투여한다. 카보플라틴은 제1일에 이 약을 투여한 후 4.0mg/mL • min AUC의 용량을 정맥 주사로 투여한다. 환자의 용량을 투여하기 전에 반드시 타입별 혈구 수치를 포함하는 전 혈구 수치를 관찰해야 한다. 매 주기 전 환자의 절대 과립구수는 1,500x106/L 이상, 혈소판수는 100,000x106/L 이상이어야 한다.

6. 담도암
병용요법
성인: 시스플라틴과 병행하여 치료하는 경우, 이 약의 권장 용량은 1,000 mg/m2으로 21일 주기에서 1일, 8일째 30분간 정맥내 주입으로 투여하고, 매 주기 제1일, 8일의 이 약 투여는 시스플라틴 투여 후에 시작된다. 시스플라틴은 1일, 8일째 권장 용량 25 mg/m2을 정맥내 주입하여 투여한다. 본 3주 주기는 반복될 수 있다. 각 화학요법 투여 전, 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량의 감소나 처방의 연기를 고려하여야 한다.

○ 모니터링, 용량조정 또는 적정, 치료의 종결법
이 약을 투여 받는 환자는 투여 전에 매번 혈소판수, 백혈구수 및 과립구수 측정을 포함하는 혈액검사를 받아야 한다. 혈액학적 독성이 나타나면 필요한 경우 이 약의 용량을 다음과 같이 조정할 수 있다:

절대과립구수 (× 106/l)	혈소판수 (× 106/l)	전체용량에 대한 퍼센트
≥1,000 그리고	≥100,000	100%
500 ~ 999 혹은	50,000 ~ 99,999	75%
<500 혹은	<50,000	연기

이 약을 투여받는 환자는 아미노전달효소와 혈청크레아티닌 정량을 포함한 간 기능과 신장 기능에 대한 정기적인 검사를 받도록 권장된다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 각 투여주기마다 또는 투여주기 내에서 용량을 줄일 수 있다.
의사의 소견으로 독성이 없어질 때까지 투여를 보류해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
1) 투여 시간의 연장과 투여 횟수의 증가에 따라 독성이 증가된다(정맥내 주입시간이 60분 이상 걸리거나, 주 1회 이상 투여 시 독성이 증가된다.).

2) 다른 세포독성 물질처럼 젬시타빈은 골수기능 억제를 초래하여 그 결과로 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증을 유발할 수 있다. 골수억제는 일시적이나 환자가 이 약으로 치료받는 동안 주의하여 관찰해야 한다. 고도의 골수억제가 있는 환자에는 투여하지 않는다.

3) 혈소판감소증을 수반한 헤모글로빈의 급속한 감소, 혈청빌리루빈, 혈청크레아티닌, 혈중요소의 질소화합물(BUN), 또는 LDH의 증가 등의 미세 혈관 병증성 용혈성 빈혈의 첫 징후가 나타나면 이 약의 투여를 중지해야 한다.

4) 이 약의 사용으로 인한 폐독성이 보고된 바 있다. 중증의 폐독성이 나타나는 경우 투여를 즉시 중단하고 적절한 보조 치료법으로 대체해야 한다. 흉부단순X선 사진에서 분명하고, 또한 임상증상이 있는 간질성 폐렴 또는 폐섬유증이 있는 환자에는 투여하지 않는다.

5) 이 약을 1회 또는 그 이상의 용량 투여 시 용혈성 요독증후군 그리고/또는 신부전이 보고된 바 있다. 치료중단 시에도 사망을 야기하는 신부전이 나타나거나 투석이 필요한 경우가 드물게 보고되었다. 신부전으로 인하여 사망하는 경우의 주된 원인은 용혈성 요독증후군이다.

6) 이 약을 단독 투여 받거나 간 독성을 일으키는 다른 약물과 병용 투여한 경우 환자에게서 간 부전이나 사망 등 심각한 간 독성이 야기된 경우가 매우 드물게 보고되었다.

7) 동물 자료와 작용기전에 근거하면 이 약은 임부에게 투여했을 때 태아에게 위해성을 유발한다. 이 약은 마우스와 토끼에서 최기형성, 태아독성, 배아 독성이 있다. 태아에 대한 잠재적 위해성을 임신한 여성에게 조언해야 한다. 가임여성에게 이 약 투여 중 그리고 최종 투여 후 6개월까지 효과적인 피임법을 사용하도록 해야 한다. 가임여성을 배우자로 둔 남성에게 이 약 투여 중 그리고 최종 투여 후 3개월까지 효과적인 피임법을 사용하도록 해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응(아나필락시스 반응 포함)환자

2) 중증신부전환자에게 이 약과 시스플라틴의 병용은 금기

3) 아직까지 중등도 내지 중증의 간기능 및 중증의 신장기능 저하(사구체여과율<30mL/min) 환자에 대해 이 약을 투여하고 연구된 바 없기 때문에 이러한 환자에게 투여하지 않는다.

4) 고도의 골수억제가 있는 환자(골수억제가 악화되어 치명적일 수 있다.)

5) 중증 감염증을 합병하고 있는 환자(감염영증이 악화되어 치명적이 될 수 있다)

6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성(동물 실험에서 기형발생 및 태자 치사작용이 보고되었다.)

7) 수유부

8) 흉부 단순 X선 사진으로 분명하고, 임상증상이 있는 간질성폐렴 또는 폐섬유증이 있는 환자(증상이 악화되어 치명적으로 될 수 있다.)

9) 흉부에 방사선요법을 시행하고 있는 환자(외국의 임상시험으로 이 약과 흉부에 근치적 방사선요법과의 병용에 의해 중증 식도염, 폐렴이 발현하여 사망한 사례가 보고되었다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 골수억제가 있는 환자(일반적 주의 참고)

2) 간질성폐렴 또는 폐섬유증의 병력 또는 합병증이 있는 환자(중대한 폐독성을 일으킬 수 있다.)

3) 간장애환자(간전이, 간염, 간경변 등), 알코올 중독의 병력 또는 합병증이 있는 환자(간기능의 악화를 일으킬 수 있다.)

4) 신장애 환자(신장기능이 저하되고 있으므로 이상반응이 발현되기 쉬워질 수 있다.)

5) 심근경색의 병력이 있는 환자(심근경색이 나타날 수 있다.)

6) 고령자 (고령자에 대한 투여항 참고)

4. 이상반응
1) 혈액 및 림프계: 이 약은 주로 용량 의존적인 골수 기능 억제를 초래하여 때때로 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판감소증을 유발할 수 있지만, 이로 인해 치료를 중단하는 환자는 전체의 1% 미만이다. 환자의 19%에서 적혈수의 수혈이 필요하며, 1% 정도에서 패혈증이 나타날 수 있다. 16%에서 점상출혈이나 약한 출혈이 관찰되었으며, 혈소판감소증은 자주 보고되는 편이나 혈소판의 수혈이 필요한 경우는 1% 이하이다.

2) 간장: 이 약을 투여한 환자의 2/3정도에서 간의 아미노전달효소의 상승이 관찰되나 그 정도는 그리 심하진 않고 일시적이며 대개의 경우 약의 사용을 중단할 필요는 없다. 그러나 간기능이 저하된 환자의 경우는 각별한 주의가 필요하다. 시판후 조사에서 AST, ALT, ALP, 빌리루빈 수치의 증가와 같은 간기능장애, 황달이 보고되었으며, 매우 드물게 이 약의 단독투여 또는 잠재적인 간독성이 있는 약과 병용 투여 시 간부전과 사망을 포함하

는 중대한 간독성이 보고되었다.

3) 위장관계: 구토를 동반한 구역질이 이 약을 투여받은 환자의 69%에서 보고되었다. 이러한 이상반응은 이러한 증세를 나타내는 환자의 약 20%의 경우 조치를 필요로 하지만 용량의 감소를 요하는 경우는 매우 드물고 일반적인 구토 방지약에 의해 없어진다. 이 약의 투여로 설사, 구강의 궤양형성과 구내염, 변비가 흔히 보고되었다.

4) 호흡기계: 이 약의 투여 후 몇 시간 동안, 단시간에 걸쳐 약하게 호흡곤란을 겪을 수 있다. 그렇다고 해서 용량을 감소해야하는 경우는 매우 드물며, 대개는 증상이 저절로 사라진다. 호흡곤란이 나타나는 기전은 분명하지 않으나 폐암, 다른 암으로 인한 폐증상으로 나타날 수 있으며, 기관지경련을 수반하기도 한다. 이 약에 대한 과민반응이 알려진 환자에게 이 약을 투여하면 안 된다. 원인불명의 위중한 폐부종, 성인호흡부전증(adult respiratory distress syndrome, ARDS)이 이 약의 투여와 관련하여 드물게 보고되었다. 만약 이러한 반응이 발생하면 이 약의 투여중단을 고려해야 한다. 조기에 보조치료를 함으로써 환자의 상태를 완화시킬 수 있다. 때때로 폐침윤물과 함께 간질성폐렴(interstitial pneumonitis)이 보고되기도 하는데 이때는 이 약의 투여를 중지해야하며, 스테로이드가 증상을 완화시킬 수 있다. 저산소혈증, 고탄산가스혈증, 폐 호산구 침윤(PIE) 증후군, 쌕쌕거림, 객담, 숨참 증상이 나타날 수 있다.

5) 신장: 환자의 절반 가까이에서 중등도의 단백뇨와 혈뇨가 보고되었으나 임상적인 중요성을 갖는 경우는 드물었다. 이러한 현상은 대부분 혈청크레아티닌 또는 혈중요소의 질소화합물의 변화와 무관하였다. 그렇지만 드물게 원인불명의 신부전증의 예가 보고된 바 있다. 임상시험에서 이 약을 투여받은 2,429명의 환자 중 6명의 환자에게서(0.25%) 용혈성 요독증후군(hemolytic uremic syndrome, HUS)이 나타났다. 용혈성 빈혈의 증거가 되는 빈혈, 혈청 빌리루빈, 또는 LDH의 상승, 중증의 혈소판감소증, 망상 적혈구증가증 그리고/또는 신부전의 징후(혈청 크레아티닌 또는 BUN 상승)가 나타나는 경우 이 약의 투여를 중지해야 한다. 신부전증은 치료를 중단해도 회복되지 않을 수 있으며 투석이 필요할 수도 있다. 총단백저하, 전해질 이상(10%이상 또는 빈도불명), 알부민 저하, BUN 상승, 크레아티닌 상승, 핍뇨가 나타날 수 있다.

6) 알레르기/과민반응: 이 약의 투여로 발진이 생길 수 있고 때로는 가려움을 동반할 수 있다. 발진은 대개 심하지 않아 용량의 감소가 필요 없고 국부적으로 대처할 수 있다. 간혹 때때로 피부박리, 소포 및 궤양이 형성될 수 있다. 드물게 아나필락시 모양 증상이 보고되었다. 호흡곤란 등의 아나필락시스 유사증상이 나타나는 경우가 있으므로, 이러한 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 이 약을 투여받은 환자의 1% 미만에서 한 건의 기관지 경련의 보고가 있다. 증상은 약하고 일시적이나 비경구용 치료를 필요로 할 수 있다. 이 약의 성분에 민감한 사람에게 처방을 하여서는 안 된다.

7) 심혈관계: 임상시험 도중 환자의 2%에서 심근경색, 심혈관 발작, 부정맥, 고혈압 등과 같은 심혈관계 질환으로 치료를 중단하였으나, 대부분의 심혈관계 질환의 병력이 있었던 환자들이었다. 심근경색, 울혈심부전과 부정맥 등의 이상반응도 나타나지만 이 약과의 상관관계는 아직 정립되지 않았다. 저혈압이 몇 번 보고되었다. 빈맥, 협심통, 심계항진, 심실성 조기수축, 발작성 상실빈박, 심전도 이상(ST 상승)이 나타날 수 있다.

8) 모세혈관 누출 증후군(Capillary Leak Syndrome)
단일요법으로 또는 다른 화학요법 제제와 함께 이 약을 투여받은 환자에서 중증 결과를 동반한 모세혈관 누출 증후군(Capillary leak syndrome, CLS)이 보고되었다. 치료 중 모세혈관 누출 증후군(CLS)이 발생하는 경우 이 약을 중단하여야 한다.

9) 가역성 후두부 뇌병증 증후군(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

단일요법으로 또는 다른 화학요법 제제와 함께 이 약을 투여 받은 화자에서 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES)이 보고되었다. 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES)은 두통, 발작, 기면, 고혈압, 혼란, 실명, 및 기타 시작 및 신경학적 장애와 함께 나타날 수 있다. 자기공명영상(MRI)으로 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES)의 진단을 확증하며, 치료 중 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES)이 발생하는 경우 이 약을 중단하여야 한다.

10) 기타

(1) 전신: 대개는 가벼운 인플루엔자 유사 증상(19%)이 올 수 있다. 그러나 오래가지 않으며, 용량을 줄일 필요는 거의 없다. 발열, 두통 등의 동통, 오한, 근육통, 기능쇠약과 식욕부진이 가장 흔한 증상이다. 게다가 기침, 비염, 권태감, 땀과 불면증 등도 자주 일어난다. 한편 발열과 기능쇠약은 별개의 증상으로 나타나기도 한다. 이 약의 투여로 인한 발열은 임상적 감염 없이도 나타날 수 있다. 아세트아미노펜이 이러한 증상을 완화시킬 수 있다.

(2) 부종, 말초부종이 매우 흔히 보고되었고 드물게 얼굴 부종이 보고되었다. 부종은 경미하여 용량을 감소하지 않아도 되지만 고통스러울 수 있다. 이 약의 사용을 중지하면 대개 그러한 증상은 사라진다. 이러한 독성을 일으키는 기전은 알려지지 않았다. 심부전, 간부전 혹은 신부전 징후와의 연관성은 확인되지 않았다.

(3) 감염: 면역기능 저하로 인하여 16%의 환자에게서 감염이 보고되었고 패혈증은 1% 미만에서 보고되었다.

(4) 다음과 같은 이상반응이 자주 보고되었다.: 탈모증(대개 경미한 정도), 졸음

(5) 피부 및 주사부위: 이 약을 투여 받은 환자의 4%에서 주사부위의 관외 침출사례가 보고 되었다. 주사부위 괴사는 보고되지 않았다. 드물게 봉소염과 혈관 외 출혈을 동반하지 않는 중대하지 않은 주사부위 반응이 보고되었다. 매우 드물게 박리와 수포성 피부발진을 포함하는 중증의 피부반응이 보고되었다. 두드러기, 주사부위반응(정맥염, 통증, 홍반), 심각한 피부장애(홍반, 수포 등), 가성 봉와직염이 보고되었다.

(6) 혈관계 이상: 말초 혈관염과 괴저 및 모세혈관 누출 증후군이 보고되었다.

(7) 신경계 이상: 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES)이 보고되었다.

(8) 신경독성: 경미한 감각이상(10%) 및 심한 감각이상(1% 미만)이 보고되었으나 이 약과의 인과관계는 성립되지 않았다.

11) 다음 아래표는 난소암 환자의 10% 이상에서 보고된 이상반응들(모든 등급)을 나타낸 것이다. 다음은 각각의 그룹에서 임상적으로 관련되어 환자 수의 1%와 10% 사이에서(모든등급) 나타나는 증상이다. 괄호 안의 숫자는 3, 4등급의 이상발현 정도의 빈도수를 나타낸 것이다.(이 약과 카보플라틴 병용 시와 카보플라틴 단독 투여 비교 시). : AST 또는 ALT 상승(0% vs. 1.2%), 호흡곤란(3.4% vs. 2.9%), 열성 호중구감소증(1.1% vs. 0%), 출혈(2.3% vs. 1.1%), 과민반응(2.3% vs. 2.9%), 운동성신경장애(1.1% vs. 0.6%), 발진/박리(0.6% vs. 0%).

65세 이상의 환자들과 65세 이하의 환자들을 비교했을 때 실험적인 항목과 비실험적인 항목에서의 발현 빈도수 차이는 발견되지 않았다.

* 표: 난소암 환자에 대한 젬시타빈과 카보플라틴 병용 시와 카보플라틴 단독 투여 시에서 관찰되는 이상반응 CTC 단계 (% 발생 빈도)[a]

	이 약과 카보플라틴 병용 시(n=175)			카보플라틴(n=174)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
임상검사[b] 혈액학						
호중구감소증	90	42	29	58	11	1
빈혈	86	22	6	75	9	2
백혈구감소증	86	48	5	70	6	<1
혈소판감소증	78	30	5	57	10	1
RBC 수혈[c]	38			15		
혈소판 수혈[c]	9			3		

비-임상 검사[b]						
구역	69	6	0	61	3	0
탈모	49	0	0	17	0	0
구토	46	6	0	36	2	<1
변비	42	6	1	37	3	0
피로	40	3	<1	32	5	0
신경병증-감각	29	1	0	27	2	0
설사	25	3	0	14	<1	0
구내염/인두염	22	<1	0	13	0	0
식욕부진	16	1	0	13	0	0

a CTC Version 2의 일반적 독성항목에 대해 매겨진 등급(모든 등급 10 %이상의 빈도를 나타냄)

b 인과 관계를 고려하지 않음.

c 수혈을 받은 환자 수의 백분율이며 이는 CTC 등급과는 다르다.

12) 국내에서 4년 동안 췌장암 환자 621명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 다음과 같으며, 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.

(1) 백혈구 및 세망내피계: 호중구감소증(52건), 과립구감소증(27건), 범혈구감소증(7건)

(2) 위장관계: 복통(30건), 연하곤란(5건), 소화불량증(3건), 위장관출혈(3건), 흑색변(2건), 속쓰림(2건)

(3) 피부 및 부속기계: Hand- FootSyndrome(3건)

(4) 호흡기계: 상기도감염(2건)

(5) 중추 및 말초신경계: 어지럼(9건)

(6) 방어기전이상: 감염(6건)

(7) 요로계: 배뇨곤란(3건)

13) 국내에서 6년 동안 비소세포성 폐암 및 방광암 환자 4,643명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현 빈도율은 인과관계와 상관없이 47.6 %(2,210례, 6,101건/4,643례)로 보고되었다. 이중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 주요 이상반응은 다음과 같다.

(1) 혈액 및 림프계: 백혈구증가증(2건)

(2) 위장관계: 위염(38건), 딸꾹질(23건), 점막염(28건), 치은비후(3건), 구갈(2건)

(3) 호흡기계: 객담증가(32건), 객혈(17건), 흉막유출(4건), 천식(2건). 기저질환에 의한 것인지 약에 의한 것인지 확실하지 않음.

(4) 심혈관계: 혈전성정맥염(11건), 뇌혈관장애(2건), 색전증(2건)

(5) 전신이상: 흉부동통(49건), 견갑부통(4건), 안면홍조(4건), 서혜부통증(2건)

(6) 피부 및 부속기계, 투여부위: 홍반(11건), 피부건조(2건), 봉소염(2건)

(7) 중추 및 말초신경계: 신경병증(85건), 음성장애(6건), 척수염(6건), 경련(6건), 언어장애(3건)

(8) 골격근계: 관절통(21건), 요통(14건), 관절증(10건), 골격동통(9건)

(9) 감각기관: 이명(2건), 시야장애(2건)

(10) 요로계: 신독성(3건), 다뇨증(2건)

(11) 기타: 악성종양(15건), 인후통(8건), 과칼륨혈증(4건), 우울증(3건), 불안(3건), 저칼륨혈증(2건), 대상포진(2건)

14) 국내에서 유방암환자 375명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사결과 나타난 이상반응을 약과의 인과관계에 상관없이 신체기관별로 분류하면 다음과 같다.

(1) 혈액 및 림프계 : 호중구감소증, 과립구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 혈구감소증, 골수기능억제, 범혈구감소증, 빈혈, 빈혈(용혈성), 치은출혈, 정맥염

(2) 위장관계 : 구역, 구토, 변비, 복통, 설사, 소화불량, 위염, 구내염, 위궤양, 점막염

(3) 전신이상 : 발열, 두통, 무력, 악액질, 통증, 피로, 상태(악화성), 경직, 부종(안와골), 인플루엔자성 증후군, 흉부동통, 부종(말초성), 얼굴부종, 가슴통증, 감염, 대상포진
(4) 호흡기계 : 호흡곤란, 기침, 흉막유출, 상기도감염, 인두염, 객담 증가, 비염, 호흡부전, 인두편도염
(5) 심혈관계 : 심계항진, 저혈압, 경막하혈종
(6) 간 및 담도계 : 간기능 이상, 간효소 증가, AST 상승, 간종, 빌리루빈혈증
(7) 근골격계 : 근육통, 관절통, 요통, 족부통증, 관절염
(8) 정신신경계 : 식욕부진, 수면장애, 우울증, 불면, 불안(흥분), 정신분열
(9) 중추 및 말초신경계 : 어지럼, 신경병증, 감각장애, 경련, 지각이상, 국소발작, 뇌수막염, 발저림, 하지운동장애, 혼미
(10) 피부 및 부속기계 : 가려움, 발진, 피부궤양, 홍반, 감모증, 탈모증
(11) 요로생식기계 : 배뇨곤란, 신독성, 월경과다, 질출혈
(12) 대사 및 영양 : ALP 증가, 과칼슘혈증, 저혈당증, 체중증가
(13) 투여부위 : 주사부위 통증, 봉소염, 접촉피부염, 주사부위반응
(14) 기타 : 안통, 악성종양(악화성)

15) 의약품 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2017년6월)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 혈액 및 림프계-파종혈관내응고(미세혈관혈전증)

5. 일반적 주의

1) 이 약은 위급 시에 충분히 대응할 수 있는 의료시설에서 암 화학요법에 충분한 지식과 경험을 가진 의사가 투여해야 하며 이 약의 투여가 적절하다고 판단되는 증례에 대해서만 실시한다. 또한, 치료를 시작하기 전에, 환자 또는 그 가족에게 유효성 및 위험성을 충분히 설명하고 동의를 구한 후에 투여한다.

2) 치료를 받은 환자는 전문의에 의해 면밀하게 모니터링 되어야 한다. 대부분의 이상 반응은 가역적이며 투여보류와 용량감소를 고려할 수는 있지만 약물 투여를 중지할 필요는 없다. 여성 특히 연령이 높은 여성의 경우에서 다음 치료 주기 단계로 넘어 가지 않으려는 경향이 더 크게 나타난다.

3) 이 약은 정맥내 주입으로만 투여하여야 한다. 이 약의 주사는 거부반응을 야기하지 않으며 일반적으로 그 투여가 용이하다. 주사부위의 거부반응은 드물며 피부조직의 괴사의 예는 아직 보고된바 없다.

4) 이 약을 사용하는 환자는 그 경과를 주시하여야 하며 임상검사실에 의한 기본생리검사를 받아야 한다. 약의 사용에 의한 독성을 해독할 필요가 있을 수 있다.

5) 골수기능이 떨어지는 환자에 대한 이 약의 투여는 주의해야 한다. 다른 종양세포 붕괴성 물질과 마찬가지로 복합화학요법이나 연속전인 화학요법의 경우 골수형성 부전의 누적위험을 염두에 두어야한다.

6) 이 약의 사용환자는 처방을 받기 전에 매번 백혈구 분율과 혈소판 수를 포함한 전혈구수 검사(CBC)를 실시해야 한다. 약물주입에 의한 골수 내 독성이 발견되면(용법·용량 항 참고)약의 사용을 중단하거나 처방을 변경하는 것이 좋다. 치료 중지 이후에도 혈구의 수는 계속 감소될 수 있다.

7) 경증의 간기능 부전 환자나 경증~중등증의 신기능 환자에 대한 이 약의 명확한 용량의 임상시험 증거가 아

직 불충분하므로 이러한 환자에게는 신중하게 투여한다. 간으로의 전이가 나타나거나 간염, 알코올 중독, 간경변 등의 병력이 있는 환자는 이 약의 사용으로 간기능 저하가 더욱 악화될 수 있다. 경증~중등증의 신기능부전증(GFR30~80mL/분)은 이 약 약동학에 일관되게 유의성 있는 영향을 전혀 미치지 않았다. 정기적으로 신장 및 간장기능에 대한 임상검사를 해야한다.

8) 골수억제, 간질성폐렴 등의 심각한 이상반응이 일어나기도 하고, 때때로 치명적인 결과를 나타내는 경우도 있으므로 투여를 할 때 에는 임상증상을 충분히 관찰하고, 자주 임상검사(혈액학적 검사, 간기능검사, 신기능검사 등)을 하고, 또 정기적으로 흉부X선 검사를 실시하여 이상반응이 나타나는 경우 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다.

9) 간질성폐렴, 폐독성: 이 약을 투여한 후에는 임상증상(호흡상태, 기침 및 발열 등의 유무)를 충분히 관찰하고, 정기적으로 흉부X선 검사를 실시한다. 또 필요에 따라서 흉부 CT검사, 동맥혈산소분압, 폐포기 동맥혈 산소분압 교차, 폐확산 능력 등의 검사를 하고 이상이 확인된 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다.

10) 이 약은 졸음을 유발하므로 이 약을 사용하는 환자는 이러한 위험이 조금이라도 존재하는 한 운전을 하거나 기계 사용을 자제하여야 한다.

11) 생식능력
(1) 생식능력 실험에서 이 약은 수컷마우스에서 정자형성저하의 원인이 되었으므로 이 약으로 남성을 치료할 경우 치료 후 6개월까지 임신을 계획하지 않도록 권고하고 이 약에 의한 치료로 인해 생식불능을 초래할 수 있으므로 치료 이후에 임신을 계획하는 남성에 대해서는 치료 이전에 정자의 냉동 보존 필요성의 충고를 받을 수 있도록 한다.
(2) 생식 가능한 연령의 환자에게 투여할 경우 성선에 대한 영향을 고려한다.

12) 감염증의 발현 또는 악화에 충분히 주의해야 한다.

13) 과민반응이 나타나는 경우 즉시 투여를 중지하고 적절한 처리를 한다.

6. 상호작용
1) 방사선 요법: 방사선 요법을 동시에 수반했을 경우(병행하거나 7일 이내의 간격을 두고 행함) 나타날 수 있는 독성은 이 약의 용량, 투여 빈도, 방사선의 양, 방사선 요법 계획 기술, 치료 대상 조직의 종류나 그 양 등 다양한 요인에 기인한다. 전임상 시험이나 임상시험 결과 이 약은 방사선에 감작성이 있는 것이 확인되었다. 단독 임상 시험 결과 비소세포폐암 환자에 연속 6주까지 치료용 흉부 방사선 요법과 병행하여 이 약 1,000 mg/m2을 투여하였을 때 특히 다량의 방사선요법(투여용적 중앙값: 4.795 cm3)을 받은 환자에서 치명적인 폐렴과 식도염이 발생하였다. 낮은 용량의 이 약 투여와 방사선 요법을 실행했을 경우엔 나타나는 독성을 예상할 수 있다. 방사선 치료와 병행하여 환자에게 무리가 없게 사용할 수 있는 최적 용량은 아직 정립되지 않았다.
방사선 요법을 동시에 수반하지 않았을 경우(7일 이상의 간격을 두고 실시)-자료 분석 결과 방사선 요법 전후로 7일 이상 간격으로 이 약을 투여한 경우 radiation recall을 제외하고 어떠한 독성의 증가도 나타나지 않았다. 이 약은 방사선요법과 병행하여 투여하지 않고 방사선 요법 이후 신속히 나타날 수 있는 징후를 해결한 후에 혹은 적어도 일주일이 지난 후에 투여한다. 이 약과 병용하거나 병용 수반하지 않은 경우라도 방사선 요법으로 인해 대상 조직에 대한 손상(식도염, 대장염, 폐렴)이 보고된 바 있다.

2) 기타: 특히 면역 억제된 환자에서 전신적이고 치명적일 수 있는 질환 위험으로 인해 황열 백신 또는 다른 생

약독화백신은 사용이 권장되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
임부에 대한 안전성이 입증되지 않았으며 이 약 또는 이 약의 대사물이 모유를 통해 이행되는지는 알려지지 않았다. 그러나 이 약은 동물실험에서 수정란, 태자에 독성이 있으며 기형유발, 태자생존율 저하, 발달지연 등을 초래한다는 것이 증명되었으므로, 임신과 수유 중에는 태아나 영아에 대한 위험성 때문에 사용하지 않아야 한다. 이 약 투여 중 그리고 마지막 투여 후 적어도 1주일까지 수유하지 않도록 해야 한다. 가임여성에게 사용하기 전에 임신 상태인지 확인해야 한다. 가임여성에게 이 약 투여 중 그리고 최종 투여 후 6개월까지 효과적인 피임법을 사용하도록 해야 한다. 가임여성을 배우자로 둔 남성에게 이 약 투여 중 그리고 최종 투여 후 3개월까지 효과적인 피임법을 사용하도록 해야 한다.

8. 소아에 대한 투여
소아 환자에 대한 이 약의 효과는 알려진 바 없다. 1상 임상 시험에서 불응성 백혈병 소아 환자에 대해 이 약을 투여하고 평가한 결과 최대 내성량은 1주 1회 3번 투약하며 다음 주는 휴약을 하고 10 mg/m2/분 투여 속도로 360분 투여하는 양이다. 또한 임상 2상 실험에서 22명의 재발된 림프 모구 백혈병 환자와 10명의 급성 골수 백혈병 환자에 대해 이 약을 1주 1회 3번 투약하며 다음 주는 휴약을 하고 10 mg/m2/분 투여 속도로 360분 투여하고 평가했다.
관찰된 독성으로는 골수 억제, 열성 호중구감소증, 혈장 아미노전달효소 농도 상승, 구역, 발진/표피 탈락 등으로 성인에게서 관찰된 것과 비슷하였다. 2상 임상 시험에서는 어떤 의미 있는 임상 활성도 발견되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 환자들도 이 약에 잘 견딘다. 나이가 이 약의 청소율과 반감기에 영향을 미치지만 고령 환자에 대하여 용량을 조정해야 한다는 증거는 없다. 일반적으로 이 약의 단독요법 임상시험에서 나타난 이상반응률은 남성과 여성에서 유사하였으나, 특히 고령의 여성이 이 약 투여 후 3, 4등급의 호중구성 백혈구감소증과 혈소판감소증이 발생하여 다음 주기의 치료를 시행하지 못하게 될 가능성이 더 컸다.

10. 과량투여 시의 처치
이 약의 해독제는 알려진 것이 없다. 5.7 g/m2까지 단독으로 투여할 때 2주마다 30분에 걸쳐 정맥내 주입하는 경우 독성은 임상적으로 무리가 없었다. 만일 과용이 의심스러우면 환자는 혈액내의 혈구 수 검사 및 필요한 검사를 받고 필요한 경우 보조치료(supportive therapy)를 받는다.

11. 적용상의 주의
이 약은 바로 사용할 수 있으며 다른 약과 혼합해서는 안 된다.
주입백에 첨가제를 넣어서는 안 된다.
투여량을 계산하고 필요한 주입백의 크기를 선택한다. 해당 용량으로 필요한 투여량에 도달할 수 없는 경우, 젬시타빈 농축액 또는 주사액용 분말을 포함한 젬시타빈 대체품의 사용을 권장한다.
약물을 주입하기 전에 가능한 한 육안으로 용액이나 용기 내의 입자성 물질이나 변색에 대한 검사를 시행해야 한다.
만약 육안으로 입자나 변색이 관찰되면 사용하지 않아야 하며, 사용하고 남은 액은 버린다.
이 약을 다룰 때는 안전한 밀폐된 조제대, 보호복, 장갑을 사용하여야 한다. 안전한 밀폐된 조제대가 갖추어지지 않은 경우엔 마스크와 보호용 안경을 착용해야 한다. 만약 피부나 점막에 닿았을 때는 즉시 비누와 물로 씻고 충분한 물로 헹구어 낸다. 동물실험에서 이 약의 접촉으로 급성피부자극은 나타나지 않았으나 피부 흡수를 통한 전신독성이 나타날 수 있다.

항암제의 적절한 취급과 처분 과정을 고려해야 한다. 이와 관련하여 몇몇 지침이 간행되었으나 지침에 나온 모든 권장 절차가 필요하거나 적당하다고 일반적으로 합의된 바 없다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보
1) 이 약은 in vitro 유전독성시험인 장티푸스균, 대장균을 이용한 복귀돌연변이 실험과 쥐 간세포를 이용한 DNA Repair Synthesis, Chinese hamster ovary cell을 이용한 염색체이상시험, in vivo 자매 염색분체 교환시험에서 유전독성을 나타내지 않았으나, in vitro 마우스 림프종 세포의 TK forward mutation test, in vivo 마우스를 이용한 소핵실험에서 유전독성을 나타내어 치료상의 유익성이 사람에 미치는 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 주의 깊게 투여하도록 한다.

2) 마우스를 이용한 생식독성실험에서 고용량(0.5 mg/kg) 투여 시 수컷의 고환 무게 감소, 정자형성 저하, 암컷의 착상률이 감소되고 태자 흡수율이 증가되었으며, 마우스를 이용한 기형발생 실험에서 F1의 체중이 감소하고 난소, 뇌의 무게가 감소하였으며 구개열 등 여러 기형의 빈도가 증가하였다. 토끼를 이용한 실험에서도 태자의 흡수, 체중 감소가 관찰되었고 늑골 등 골격의 기형 및 변이와 내장기형이 관찰되었다. 마우스를 이용한 주산수유기실험에서 F1의 발육(치아붕출, 이개개전, 정소하강) 지연 및 활동성이 감소되었다.

3) 동물을 이용한 장기간 발암성 실험은 시행되지 않았다.

4) 다른 약물과의 배합적합성(compatibility)에 대하여 연구된 바 없다.

5) 약력학 성질
(1) 세포배양 모델에서 세포독성활성: 이 약은 cell phase 특이성을 나타내며, 1차적으로 DNA합성(S phase) 단계의 세포를 죽이며, 일정조건에 G1/S phase 경계에서의 세포진행을 차단한다.
(2) 세포대사 및 작용기전: 이 약(dFdC)은 세포 내에서 뉴클레오사이드 카이네이스에 의해 active diphosphate (dFdCDP) 및 triphosphate (dFdCTP) nucleoside로 대사된다. 이 약의 세포독성 작용은 dFdCDP와 dFdCTP의 두 작용에 의한 DNA 합성 저해에 기인한 것으로 보인다.
첫째, dFdCDP는 DNA 합성용 deoxynucleoside triphosphates를 만드는 반응의 촉매작용을 유일하게 맡고 있는 ribonucleotide reductase를 저해한다. dFdCDP가 이 효소를 저해함으로써, 일반적으로 deoxynucleoside 농도와 특히 dCTP 농도가 감소한다.
둘째, dFdCTP가 DNA incorporation 단계에서 dCTP와 경쟁한다(self-potentiation). 따라서, 세포 내 dCTP 농도의 감소로 dFdCTP의 DNA incorporation이 가능해진다. 본질적으로 DNA polymerase epsilon이 젬시타빈을 제거할 수 없으며 성장하는 DNA 가닥을 복구하지 못한다. 이 약이 DNA 속에 결합한 후 성장하는 DNA 가닥에 nucleotide 하나가 추가적으로 부착된다. 그 후 이후의 DNA 합성이 본질적으로 완전히 종료된다(masked chain termination). 이 약이 DNA 속에 결합한 후 apoptosis로 알려진 programmed cellular death를 유도하는 것으로 보인다.

6) 약동학 성질: 이 약은 주로 불활성 대사물질인 2′-deoxy-2′, 2′-difluorouridine(dFdU)로 대사되어 혈장으로부터 신속히 제거된다. 정맥투여량의 10% 미만이 소변에서 불변 젬시타빈으로 발견된다. 이 약과 dFdU가 혈장에

서 발견되는 유일한 화합물이며, 소변에서 발견된 약물관련 물질의 99%를 차지한다. 이 약의 혈장단백결합은 무시해도 좋다.
단회 투여 및 반복 투여 연구에 대한 population pharmacokinetic analyses 결과 분포용적은 유의성 있게 성별의 영향을 받는 것으로 나타났다. 전신성청소율은 연령과 성별의 영향을 받는다. 이러한 영향은 혈장 젬시타빈 농도 및 체순환에서 제거율(반감기)의 차이를 가져온다. 전신성 청소율은 약 30~90 L/hr/m2의 범위에 있다. 권장 주입시간에 따라 반감기는 연령 및 성별 의존적으로 32~94분의 범위에 있다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 실온보관(1-30℃) / 제조일로부터 24개월

○ 제조원

수입(수입자), 리퓨어헬스케어(주), 서울특별시 금천구 가산디지털1로 25 대륭테크노타운 17차 1806-9호

전공정위탁제조(제조자) Sun Pharmaceutical Industries Ltd., Halol-Baroda Highway, Dist. - Panchmahal, Halol - 389350 Gujarat, India(인도)

전공정위탁제조(제조의뢰자) Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V., Polarisavenue 87, 2132 JH Hoofddorp, 네덜란드

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 젬시타빈염산염

○ 등록번호 : 20210711-86-D-159-24

○ 제조소 명칭 및 소재지 : Sun Pharmaceutical Industries Ltd., A-7/A-8, M.I.D.C. Industrial Area, Ahmednagar 414111, Maharashtra State, 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	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.4.24.	-	-	-	2023.4.24.
보완요청 일자	2023.7.17.	2023.7.10.	2023.7.14.	2024.5.30.	2023.7.10.
보완접수 일자	2024.1.15.	2024.1.16.	2024.1.16.	2024.7.29.	2024.1.16.
최종처리 일자	2024.8.	-	-	-	-

[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·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 주1) | | |

4. 독성에 관한 자료

5. 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 젬시타빈염산염을 주성분으로 하는 주사제로 유효성분의 함량을 증감한 자료제출의약품임. 젬시타빈염산염은 '89.1.1. 이후 신약 젬자주의 주성분이며, 신청품목은 대조약과 동일한 효능효과, 용법용량을 신청하였음.

- 신청품목은 희석 없이 바로 주입할 수 있도록 개발된 제품으로 기허가품목과 비교 시 주성분의 함량을 낮췄으며, 사용 시 주성분의 농도 및 양은 기허가품목 범위 내임.
- 이화학적동등성시험 결과, 고찰자료 및 제출 자료 검토 시 안전성·유효성에 영향을 미치지 않을 것으로 판단됨.

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 인퓨젬주10밀리그램/밀리리터(젬시타빈염산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 421 항악성종양제

1.2. 기원 및 개발경위

- 인퓨젬은 Gemcitabine 10mg/mL(120mL, 140mL, 160mL, 170mL, 180mL, 200mL, 220mL) 주입액으로 Eli Lilly and Company Limited의 Gemzar® 주입액용 분말 브랜드의 하이브리드 제품으로 Sun Pharmaceutical Ind. Ltd가 개발했음.
- 인퓨젬은 국내 기허가 품목과 다르게 재구성 및 사용 전 희석이 필요 없는 제품임.
- 국내·외 개발현황에 관한 자료(제출자료): 국내 유사품목(젬자주200밀리그램), 국외(영국 SPC, 미국 허가현황)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

1. 비소세포폐암 1) 시스플라틴과 병용하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료 2) 단독 투여하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 고식적 치료 2. 췌장암 국소 진행성 또는 전이성 췌장암의 1차 치료 3. 방광암 국소 진행성 또는 전이성 방광암에 시스플라틴과 병용

4. 유방암

임상적으로 금기가 아닌 이상 이전의 안트라사이클린계 약물을 포함한 보조화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암에 파클리탁셀과 병용

5. 난소암

백금화합물 요법을 완료하고 최소 6개월 후 재발된 전이성 난소암 환자들의 치료를 목적으로 카보플라틴과 병용

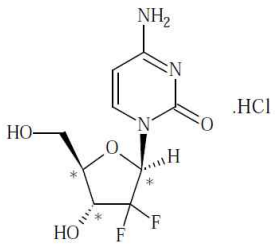
6. 담도암

화학요법 치료를 받은 경험이 없는 수술이 불가능한 국소진행성 또는 전이성 담도암에 시스플라틴과 병용

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

화학명	일반명(INN)	분자식	구조식
젬시타빈염산염	Gemcitabine Hydrochloride	$C_9H_{11}F_2N_3O_4 \cdot HCl$ (MW 299.66)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 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)

- 등장화제(염화나트륨), pH 조절제(수산화나트륨, 염산), 용제(주사용수)

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
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/40% RH	Polyolefin 수액백/ 고무가 포함된 폴리카보 네이트 마개	기준 내 적합
가속시험	40℃/25% RH		기준 내 적합
가혹시험	1,200,000 lux		분해생성물 증가경향 없으며 안정함.

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존 및 가속시험 결과, 신청 저장방법 및 사용기간 '밀봉용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월' 인정 가능함.

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 임상시험성적에 관한 자료를 이화학적동등성시험자료로 갈음하였음.
  - 이화학적동등성시험결과 및 고찰자료 제출됨.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 희석 없이 바로 주입할 수 있도록 개발된 제품으로 기허가품목과 비교시 주성분의 함량을 낮췄으며, 사용 시 주성분의 농도 및 양은 기허가품목 범위 내임.

- 이화학적동등성시험 결과, 고찰자료 및 제출자료를 검토 시 안전성·유효성에 영향을 미치지 않을 것으로 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국허가사항(2018.7.16., update 2020.1.8.), 영국허가사항(2015.10.28., update 2019.2.6.), 네덜란드 CPP(2021.1.14.) 제출하였음.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

구분	기허가품목 1	기허가품목 2	신청품목
제품명	화이자젬시타빈액상주 (젬시타빈염산염)	젬자주200밀리그램 (젬시타빈염산염)	인퓨젬주10밀리그램/밀리리터 (젬시타빈염산염)
효능효과	○비소세포폐암 - 시스플라틴과 병용하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료 - 단독 투여하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 고식적 치료 ○췌장암 - 국소 진행성 또는 전이성 췌장암의 1차 치료 (first-line treatment) ○방광암 -방광암(Bladder Cancer) ○유방암 -임상적으로 금기가 아닌 이상 이전의 anthracycline계 약물을 포함한 보조 화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암에 파클리탁셀과 병용으로 사용 ○난소암 -백금화합물 요법을 완료하고 최소 6개월 후 재발된 전이성 난소암 환자들의 치료를 목적으로 카보플라틴과 병용으로 사용 ○담도암 -화학요법 치료를 받은 경험이 없는 수술이 불가능한 국소진행성 또는 전이성 담도암에 시스플라틴과 병용으로 사용	1. 비소세포폐암 1)시스플라틴과 병용하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료 2) 단독 투여하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 고식적 치료 2. 췌장암 국소진행성 또는 전이성췌장암의 1차 치료 3. 방광암 시스플라틴과 병용하여 국소 진행성 또는 전이성 방광암 4. 유방암 임상적으로 금기가 아닌 이상 이전의 안트라사이클린계 약물을 포함한 보조 화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암에 파클리탁셀과 병용 5. 난소암 백금화합물 요법을 완료하고 최소 6개월 후 재발된 전이성 난소암 환자들의 치료를 목적으로 카보플라틴과 병용 6. 담도암 화학요법 치료를 받은 경험이 없는 수술이 불가능한 국소진행성 또는 전이성 담도암에 시스플라틴과 병용	1. 비소세포폐암 1) 시스플라틴과 병용하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료 2) 단독 투여하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 고식적 치료 2. 췌장암 국소 진행성 또는 전이성 췌장암의 1차 치료 3. 방광암 국소 진행성 또는 전이성 방광암에 시스플라틴과 병용 4. 유방암 임상적으로 금기가 아닌 이상 이전의 안트라사이클린계 약물을 포함한 보조 화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암에 파클리탁셀과 병용 5. 난소암 백금화합물 요법을 완료하고 최소 6개월 후 재발된 전이성 난소암 환자들의 치료를 목적으로 카보플라틴과 병용 6. 담도암 화학요법 치료를 받은 경험이 없는 수술이 불가능한 국소진행성 또는 전이성 담도암에 시스플라틴과 병용
용법용량	○ 권장용량 1. 비소세포폐암 1) 병용요법 성인 : 젬시타빈을 시스플라틴과 병용	○ 권장용량 1. 비소세포폐암 1) 병용요법 성인 : 젬시타빈을 시스플라틴과 병용	○ 권장용량 1. 비소세포폐암 1) 병용요법 성인 : 젬시타빈을 시스플라틴과 병용

구분	기허가품목 1	기허가품목 2	신청품목
제품명	화이자젬시타빈액상주 (젬시타빈염산염)	젬자주200밀리그램 (젬시타빈염산염)	인퓨젬주10밀리그램/밀리리터 (젬시타빈염산염)
	하는 경우 2가지 투여요법(dosing regimens)에 대하여 연구되었다. 한 가지 요법은 3주 일정을 사용했고 다른 하나는 4주 일정을 사용했다. (1)3주 일정에서는 각 21일 주기에서 1일, 8일째에 젬시타빈 1,250 mg/m^2을 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하였다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다. (2) 4주 일정에서는 각 28일 주기에서 1일, 8일, 15일째에 젬시타빈 1,000 mg/m^2을 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하였다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다. 시스플라틴은 3주 또는 4주마다 75 ~ 100 mg/m^2을 사용한다. 2) 단독요법 성인 : 젬시타빈의 권장용량은 1,000 mg/m^2 으로 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여한다. 3주동안 1주일에 1회 반복 투여해야 하며 그 다음 1주는 쉬어야 한다. 본 4주 주기는 반복될 수 있다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다. 2. 췌장암 단독요법 성인 : 젬시타빈의 권장용량은 1,000 mg/m^2으로 30분에 걸쳐 정맥내 주입하되, 연속 7주 동안 주 1회 씩 투여한 후, 다음 1주일은 쉰다. 뒤 이은 주기에는 연속 3주 동안 주1회씩 투여한 후 다음 1주는 쉬는 것으로 구성되어 있다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다. 3. 방광암 병용요법 성인 : 시스플라틴과 병행하여 치료하는 경우 젬시타빈의 권장용량은 1,000 mg/m^2으로 28일 주기에서 1일, 8일, 15일째에 30분에 걸쳐 정맥내 주입하고 다음 1주일은 쉰다. 시스플라틴은 28일 주기에서 1일째에 이 약 투여 후 또는 2일째에 70 mg/m^2의 권장용량을 투여한다. 본 4주	하는 경우 2가지 투여요법(dosing regimens)에 대하여 연구되었다. 한 가지 요법은 3주 일정을 사용했고 다른 하나는 4주 일정을 사용했다. (1)3주 일정에서는 각 21일 주기에서 1일, 8일째에 젬시타빈 1,250 mg/m^2을 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하였다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다. (2) 4주 일정에서는 각 28일 주기에서 1일, 8일, 15일째에 젬시타빈 1,000 mg/m^2을 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하였다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다. 시스플라틴은 3주 또는 4주마다 75 ~ 100 mg/m^2을 사용한다. 2) 단독요법 성인 : 젬시타빈의 권장용량은 1,000 mg/m^2 으로 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여한다. 3주동안 1주일에 1회 반복 투여해야 하며 그 다음 1주는 쉬어야 한다. 본 4주 주기는 반복될 수 있다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다. 2. 췌장암 단독요법 성인 : 젬시타빈의 권장용량은 1,000 mg/m^2으로 30분에 걸쳐 정맥내 주입하되, 연속 7주 동안 주 1회 씩 투여한 후, 다음 1주일은 쉰다. 뒤 이은 주기에는 연속 3주 동안 주1회씩 투여한 후 다음 1주는 쉬는 것으로 구성되어 있다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다. 3. 방광암 병용요법 성인 : 시스플라틴과 병행하여 치료하는 경우 젬시타빈의 권장용량은 1,000 mg/m^2으로 28일 주기에서 1일, 8일, 15일째에 30분에 걸쳐 정맥내 주입하고 다음 1주일은 쉰다. 시스플라틴은 28일 주기에서 1일째에 이 약 투여 후 또는	하는 경우 2가지 투여요법(dosing regimens)에 대하여 연구되었다. 한 가지 요법은 3주 일정을 사용했고 다른 하나는 4주 일정을 사용했다. (1) 3주 일정에서는 각 21일 주기에서 1일, 8일째에 젬시타빈 1,250mg/m^2을 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하였다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다. (2) 4주 일정에서는 각 28일 주기에서 1일, 8일, 15일째에 젬시타빈 1,000mg/m^2을 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하였다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다. 시스플라틴은 3주 또는 4주마다 75~100 mg/m^2을 사용한다. 2) 단독요법 성인 : 젬시타빈의 권장용량은 1,000 mg/m^2으로 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여한다. 3주 동안 1주일에 1회 반복 투여해야 하며 그 다음 1주는 쉬어야 한다. 본 4주 주기는 반복될 수 있다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다. 2. 췌장암 단독요법 성인 : 젬시타빈의 권장용량은 1,000 mg/m^2으로 30분에 걸쳐 정맥내 주입하되, 연속 7주 동안 주 1회씩 투여한 후, 다음 1주일은 쉰다. 뒤이은 주기에는 연속 3주 동안 주 1회씩 투여한 후 다음 1주는 쉬는 것으로 구성되어 있다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다. 3. 방광암 병용요법 성인 : 시스플라틴과 병행하여 치료하는 경우 젬시타빈의 권장용량은 1,000 mg/m^2으로 28일 주기에서 1일, 8일, 15일째에 30분에 걸쳐 정맥내 주입하고 다음 1주일은 쉰다. 시스플라틴은 28일 주기에서 1일째에 이 약 투여 후

구분	기허가품목 1	기허가품목 2	신청품목
제품명	화이자젬시타빈액상주 (젬시타빈염산염)	젬자주200밀리그램 (젬시타빈염산염)	인퓨젬주10밀리그램/밀리리터 (젬시타빈염산염)
	주기는 반복될 수 있다. 각 화학요법 투여 전, 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량의 감소나 처방의 연기를 고려하여야 한다. 임상시험 결과 시스플라틴 100 mg/m^{2}을 병용투여한 경우 더 현저한 골수억제가 나타났다.	2일째에 70 mg/m^{2}의 권장용량을 투여한다. 본 4주 주기는 반복될 수 있다. 각 화학요법 투여 전, 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량의 감소나 처방의 연기를 고려하여야 한다. 임상시험 결과 시스플라틴 100 mg/m^{2}을 병용투여한 경우 더 현저한 골수억제가 나타났다.	또는 2일째에 70 mg/m^{2}의 권장용량을 투여한다. 본 4주 주기는 반복될 수 있다. 각 화학요법 투여 전, 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량의 감소나 처방의 연기를 고려하여야 한다. 임상시험 결과 시스플라틴 100 mg/m^{2}을 병용투여한 경우 더 현저한 골수억제가 나타났다.
	4. 유방암 병용요법 성인 : 각 21일 주기에서 1일, 8일째에 젬시타빈(1,250 mg/m^2)을 30분간 정맥내 주입으로 투여하고, 매 주기 제1일의 젬시타빈 투여는 파클리탁셀 투여 후에 시작된다. 파클리탁셀은 1일째에 175 mg/m^{2}을 3시간동안 정맥내 주입하여 투여한다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 감량하거나 처방을 연기할 수 있다. 이 약과 파클리탁셀 병용요법을 시행하기 전에 혈구수를 포함한 혈액검사를 모니터링 해야 한다. 매 주기전 환자의 절대 과립구수는 1,500×10^6/L 이상, 혈소판수는 100,000×10^6/L 이상이어야 한다.	4. 유방암 병용요법 성인 : 각 21일 주기에서 1일, 8일째에 젬시타빈(1,250 mg/m^2)을 30분간 정맥내 주입으로 투여하고, 매 주기 제1일의 젬시타빈 투여는 파클리탁셀 투여 후에 시작된다. 파클리탁셀은 1일째에 175 mg/m^{2}을 3시간동안 정맥내 주입하여 투여한다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 감량하거나 처방을 연기할 수 있다. 이 약과 파클리탁셀 병용요법을 시행하기 전에 혈구수를 포함한 혈액검사를 모니터링 해야 한다. 매 주기전 환자의 절대 과립구수는 1,500×10^6/L 이상, 혈소판수는 100,000×10^6/L 이상이어야 한다.	4. 유방암 병용요법 성인 : 각 21일 주기에서 1일, 8일째에 젬시타빈(1,250 mg/m^2)을 30분간 정맥내 주입으로 투여하고, 매 주기 제 1일의 젬시타빈 투여는 파클리탁셀 투여 후에 시작된다. 파클리탁셀은 1일째에 175 mg/ m^{2}을 3시간 동안 정맥내 주입하여 투여한다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 감량하거나 처방을 연기할 수 있다. 이 약과 파클리탁셀 병용요법을 시행하기 전에 혈구수를 포함한 혈액검사를 모니터링 해야 한다. 매 주기 전 환자의 절대 과립구수는 1,500x10^6/L 이상, 혈소판수는 100,000x10^6/L 이상이어야 한다.
	5. 난소암 병용요법 성인 : 각 21일 주기에서 제 1일, 8일째에 젬시타빈 1,000 mg/m^{2}을 30분 이상 정맥주사로 투여한다. 카보플라틴은 제1일에 이 약을 투여한 후 4.0 mg/mL·min AUC의 용량을 정맥 주사로 투여한다. 환자의 용량을 투여하기 전에 반드시 타입별 혈구 수치를 포함하는 전 혈구수치를 관찰해야 한다. 매 주기전 환자의 절대 과립구수는 1,500×10^6/L 이상, 혈소판수는 100,000×10^6/L 이상이어야 한다.	5. 난소암 병용요법 성인 : 각 21일 주기에서 제 1일, 8일째에 젬시타빈 1,000 mg/m^{2}을 30분 이상 정맥주사로 투여한다. 카보플라틴은 제1일에 이 약을 투여한 후 4.0 mg/mL·min AUC의 용량을 정맥 주사로 투여한다. 환자의 용량을 투여하기 전에 반드시 타입별 혈구 수치를 포함하는 전 혈구수치를 관찰해야 한다. 매 주기 전 환자의 절대 과립구수는 1,500×106/L 이상, 혈소판수는 100,000×10^6/L 이상이어야 한다.	5. 난소암 병용요법 성인 : 각 21일 주기에서 제1일, 8일째에 젬시타빈 1,000mg/m^{2}을 30분 이상 정맥주사로 투여한다. 카보플라틴은 제1일에 이 약을 투여한 후 4.0mg/mL•min AUC의 용량을 정맥 주사로 투여한다. 환자의 용량을 투여하기 전에 반드시 타입별 혈구 수치를 포함하는 전 혈구 수치를 관찰해야 한다. 매 주기 전 환자의 절대 과립구수는 1,500x10^6/L 이상, 혈소판수는 100,000x10^6/L 이상이어야 한다.
	6. 담도암 병용요법 성인 : 시스플라틴과 병행하여 치료하는 경우, 이 약의 권장 용량은 1,000 mg/m^{2}으로 21일 주기에서 1일, 8일째 30분간 정맥내 주입으로 투여하고, 매 주기 제 1일, 8일의 이 약 투여는 시스플라틴 투여 후에 시작된다. 시스플라틴은 1일, 8일째 권장 용량 25 mg/m^{2}을 정맥내 주입하여 투여한다. 본 3주 주기는 반복될 수 있다. 각 화학요법 투여 전, 환자 개개인	6. 담도암 병용요법 성인 : 시스플라틴과 병행하여 치료하는 경우, 이 약의 권장 용량은 1,000 mg/m^{2}으로 21일 주기에서 1일, 8일째 30분간 정맥내 주입으로 투여하고, 매 주기 제 1일, 8일의 이 약 투여는 시스플라틴 투여 후에 시작된다. 시스플라틴은 1일, 8일째 권장 용량 25 mg/m^{2}을 정맥내 주입하여 투여한다.	6. 담도암 병용요법 성인: 시스플라틴과 병행하여 치료하는 경우, 이 약의 권장 용량은 1,000 mg/m^{2}으로 21일 주기에서 1일, 8일째 30분간 정맥내 주입으로 투여하고, 매 주기 제1일, 8일의 이 약 투여는 시스플라틴 투여 후에 시작된다. 시스플라틴은 1일, 8일째 권장 용량 25 mg/m^{2}을 정맥내 주입하여 투여한다. 본 3주 주기는 반복될 수 있다. 각 화학요법

<table>
<tr><th>구분</th><th>기허가품목 1</th><th>기허가품목 2</th><th>신청품목</th></tr>
<tr><td>제품명</td><td>화이자젬시타빈액상주
(젬시타빈염산염)</td><td>젬자주200밀리그램
(젬시타빈염산염)</td><td>인퓨젬주10밀리그램/밀리리터
(젬시타빈염산염)</td></tr>
<tr><td></td><td>의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량의 감소나 처방의 연기를 고려하여야 한다.

○ 모니터링, 용량조정 또는 적정, 치료의 종결법

이 약을 투여 받는 환자는 투여 전에 매번 혈소판수, 백혈구수 및 과립구수 측정을 포함하는 혈액검사를 받아야 한다. 혈액학적 독성이 나타나면 필요한 경우 이 약의 용량을 다음과 같이 조정할 수 있다:
<table>
<tr><th>절대 과립구수 (x10^6/L)</th><th>혈소판 수 (x10^6/L)</th><th>전체용량에 대한 퍼센트</th></tr>
<tr><td>≥ 1,000 그리고</td><td>≥100,000</td><td>100 %</td></tr>
<tr><td>500~999 혹은</td><td>50,000~ 99,999</td><td>75 %</td></tr>
<tr><td><500 혹은</td><td><50,000</td><td>연기</td></tr>
</table>
이 약을 투여 받는 환자는 아미노전달효소와 혈청크레아티닌 정량을 포함한 간 기능과 신장 기능에 대한 정기적인 검사를 받도록 권장된다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 각 투여주기마다 또는 투여주기 내에서 용량을 줄일 수 있다.
의사의 소견으로 독성이 없어질 때까지 투여를 보류해야 한다.</td><td>본 3주 주기는 반복될 수 있다. 각 화학요법 투여 전, 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량의 감소나 처방의 연기를 고려하여야 한다.

○ 모니터링, 용량조정 또는 적정, 치료의 종결법

이 약을 투여 받는 환자는 투여 전에 매번 혈소판수, 백혈구수 및 과립구수 측정을 포함하는 혈액검사를 받아야 한다. 혈액학적 독성이 나타나면 필요한 경우 이 약의 용량을 다음과 같이 조정할 수 있다:
<table>
<tr><th>절대 과립구수 (x10^6/L)</th><th>혈소판 수 (x10^6/L)</th><th>전체용량에 대한 퍼센트</th></tr>
<tr><td>≥ 1,000 그리고</td><td>≥100,000</td><td>100 %</td></tr>
<tr><td>500 ~ 999 혹은</td><td>50,000 ~ 99,999</td><td>75 %</td></tr>
<tr><td><500 혹은</td><td><50,000</td><td>연기</td></tr>
</table>
이 약을 투여 받는 환자는 아미노전달효소와 혈청크레아티닌 정량을 포함한 간 기능과 신장 기능에 대한 정기적인 검사를 받도록 권장된다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 각 투여주기마다 또는 투여주기 내에서 용량을 줄일 수 있다.
의사의 소견으로 독성이 없어질 때까지 투여를 보류해야 한다.</td><td>투여 전, 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 용량의 감소나 처방의 연기를 고려하여야 한다.

○ 모니터링, 용량조정 또는 적정, 치료의 종결법

이 약을 투여 받는 환자는 투여 전에 매번 혈소판수, 백혈구수 및 과립구수 측정을 포함하는 혈액검사를 받아야 한다. 혈액학적 독성이 나타나면 필요한 경우 이 약의 용량을 다음과 같이 조정할 수 있다:
<table>
<tr><th>절대 과립구수 (x10^6/L)</th><th>혈소판 수 (x10^6/L)</th><th>전체용량에 대한 퍼센트</th></tr>
<tr><td>≥ 1,000 그리고</td><td>≥100,000</td><td>100 %</td></tr>
<tr><td>500~999 혹은</td><td>50,000~ 99,999</td><td>75 %</td></tr>
<tr><td><500 혹은</td><td><50,000</td><td>연기</td></tr>
</table>
이 약을 투여받는 환자는 아미노전달효소와 혈청크레아티닌 정량을 포함한 간 기능과 신장 기능에 대한 정기적인 검사를 받도록 권장된다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 각 투여주기마다 또는 투여주기 내에서 용량을 줄일 수 있다.
의사의 소견으로 독성이 없어질 때까지 투여를 보류해야 한다.</td></tr>
</table>