안 전 성 유 효 성 검 토 서

(□최초, ■변경)

2010 년 4 월 28일

담당자	연구관	과 장
승호선	박창원	정혜주

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	(주)한국비엠에스제약	② 문서번호	20100022533 20100022533 20100022599(10.03.03)
③ 제 품 명	스프라이셀정20밀리그램(다사티닙) 스프라이셀정50밀리그램(다사티닙) 스프라이셀정70밀리그램(다사티닙)	④ 구분	수입, 전문
⑤ 원료약품분량 (주성분)	스프라이셀정20밀리그램(다사티닙) 1정 (83.2mg) 중 주성분 다사티닙(별규) 20mg 스프라이셀정50밀리그램(다사티닙) 1정 (207.0mg) 중 주성분 다사티닙(별규) 50mg 스프라이셀정70밀리그램(다사티닙) 1정 (288.4mg) 중 주성분 다사티닙(별규) 70mg		
⑥ 성 상	20mg: 백색-회백색의'BMS'와'527'이 한면에 새겨져 있는 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정 50mg: 백색-회백색의'BMS'와'528'이 한면에 새겨져 양면이 볼록한 타원형의 필름코팅정 70mg: 백색-회백색의'BMS'와'524'이 한면에 새겨져 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	<기허가 동일> 1) 이매티닙을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기, 가속기, 또는 골수성이나 림프구성 모구성발증기의 만성골수성백혈병 성인환자의 치료 2) 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 성인환자의 치료		
⑧ 신청용법·용량	<기허가 동일> 이 약의 만성기 만성골수성백혈병에 대한 권고초회용량은 1일 1회 100mg을 경구 투여하는 것이다. 이 약의 가속기, 또는 골수성이나 림프구성 모구성발증기의 만성골수성백혈병, 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(Ph+ ALL)에 대한 권고 초회용량은 1일 1회 140mg을 경구 투여하는 것이다. 이 약은 복용 시 잘게 부수거나 자르지 않고, 그대로 삼켜 복용하여야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 아침이나 저녁에 복용할 수 있다.		

	임상연구에서 이 약의 처치는 환자에게서 질환이 진행되거나 불내성이 생길 때까지 지속되었다. 완전한 세포유전학적 반응(a complete cytogenetic response)이 얻어진 후 처치를 중단한 효과는 조사된 바 없다. **1. 용량변경** 1) 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여: 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여는 다사티닙의 혈장 농도를 감소시킬 수 있으므로 피하여야 한다.(덱사메타손, 페니토인, 카르바마제핀, 리팜핀, 리파부틴, 페노바비탈) 세이트존스웰트(St. John's Wort)는 다사티닙의 예기치 않게 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로 피하여야 한다. 만약 환자가 강력한 CYP3A4 유도제를 함께 투여 받아야 한다면 약동학적 연구를 근거로 이 약의 용량 증가가 고려되어야 한다. 이 약의 용량을 증가시켜야 할 경우, 환자는 독성에 관해 면밀히 관찰되어야 한다. 2) 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여: 강력한 CYP3A4 저해제(케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리스로마이신, 아타자나비어, 인디나비어, 네파조돈, 넬피나비어, 리토나비어, 사퀴나비르, 텔리스로마이신, 보리코나졸)는 다사티닙의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 자몽주스 또한 다사티닙의 혈장농도를 증가시킬 수 있으므로 피하여야 한다. 가능하다면 효소저해 가능성이 없거나 최소화된 대체병용약제의 선정이 권고된다. 만일 이 약이 강력한 CYP3A4 저해제와 함께 투여되어야 한다면 용량감소를 고려해야만 한다. 약동학 연구에 근거하여, 이 약 1일 100mg을 투여받는 환자에게는 20mg까지 용량 감소가 고려되어야 한다. 이 약 1일 140mg을 투여받는 환자에게는 1일 40mg까지 용량감소가 고려되어야 한다. 이와 같은 용량감소는 이 약의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)을 CYP3A4 저해제와 병용하지 않았을 때 관찰된 범위까지 조절할 것으로 예상된다. 그러나, 강력한 CYP3A4 저해제를 투여받는 환자들에게서 용량 조절과 관련된 임상연구는 없다. 만약 용량감소 후에 이 약이 내약성이 없다면(not tolerated), 강력한 CYP3A4 저해제가 중단되거나, 저해제 치료가 끝날 때까지 이 약이 중단되어야 한다. 강력한 저해제가 중단될 때, 이 약의 용량을 증가시키기 전에 약 1주간의 약효세척기간이 허용되어야 한다. **2. 용량증가** 성인 만성골수성 백혈병(CML)환자와 필라델피아 염색체양성 급성림프구성백혈병(Ph+ ALL) 환자에 대한 임상연구에서, 권고초회용량에서 혈액학적 및 세포유전학적 반응을 얻지 못한 환자들의 경우 140mg 1일 1회 (만성기 만성골수성백혈병 환자), 또는 180mg 1일 1회 (진행된 만성골수성 백혈병 환자 및 필라델피아 염색체양성 급성림프구성 백혈병 환자)까지 증량하는 것이 허용되었다. **3. 이상반응으로 인한 용량조절** 1) 골수억제 임상연구에서 골수억제는 투여 일시 중지(dose interruption), 용량 감소, 또는 연

<table>
<tr><td></td><td>구요법의 중단으로 관리하였다. 조혈모세포 성장인자는 골수억제내성 환자에서 사용되었다. 용량조절은 아래 표와같이 권고한다.

표1. 호중구 감소증과 혈소판 감소증에 대한 용량조절
<table>
<tr><th>질환의 단계</th><th>혈액학적 상태</th><th>용량조절 법</th></tr>
<tr><td>만성기 만성골수성 백혈병(chronic phase CML)
:1회 100mg 1일 1회 용량으로 투여시작</td><td>0.5 x 10^9/L 미만의 절대 호중구 수 또는 50 x 10^9/L 미만의 혈소판 수</td><td>1. 절대 호중구 수 1.0 x 10^9/L 이상 및 혈소판 수 50 x 10^9/L 이상이 될 때까지 이 약 투약을 중단
2. 만약 7 일 이하의 기간내에 회복이 되면 시작용량으로 이 약 처치를 재개
3. 혈소판 수가 25 x 10^9/L 미만 또는 7일 넘게 절대 호중구 수가 0.5 x 10^9/L 미만인 경우가 재발되면, 1단계를 반복하고, 2회째 반복시에는 80mg 1일 1회의 감소 용량으로 재개하고 3회째 반복시에는 중단한다.</td></tr>
<tr><td>가속기(accelerated phase), 모구성 발증기(blast phase)
만성골수성 백혈병 및 필라델피아 염색체양성 급성림프구성 백혈병:
1회 140mg 1일 1회 용량으로 투여시작</td><td>0.5 x 10^9/L 미만의 절대 호중구 수 또는 10 x 10^9/L 미만의 혈소판 수</td><td>1. 혈구감소증이 백혈병과 연관되어 있는지 확인한다(골수흡입 또는 생검).
2. 만일 혈구감소증이 백혈병과 관련이 없는 경우, 이 약의 투여를 절대호중구수 1.0 x 10^9/L 이상 및 혈소판 수 20 x 10^9/L 이상이 될 때까지 중지하고, 시작용량으로 투여를 재개한다.
3. 혈구감소증이 재발한 경우, 1단계를 반복하고 2회째 반복시에는 1회 100mg 1일 1회, 3회째 반복시에는 1회 80mg 1일 1회의 감소용량으로 이 약 처치를 재개한다.
4. 혈구감소증이 백혈병과 관련 있으면 180mg 1일 1회 투여로 증량한다.</td></tr>
</table>
2) 비혈액학적 이상반응
이 약 투여로 심각한 비혈액학적 이상반응이 발생된 경우, 이 반응이 사라지거나 개선될 때까지는 처치를 보류하여야한다. 이후 적절한 상황이 되면 반응의 초기 증세에 따라 감소된 용량으로 처치를 재개할 수 있다.</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td><기허가 동일>
밀폐용기, 15-30℃ 보관, 제조일로부터 36개월</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td></td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>BCR-ABL kinase, SRC family kinase를 비롯한 cephrin (EPH) receptor kinase, PDGFβ receptor 등을 포함한 발암성 kinase 의 활동성 저해</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외 사용현황</td><td>▶ 국내 희귀의약품 허가 2007.01.25
▶ FDA 승인 2006.06.28 (최종변경 2009.05.21)</td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td>의약품등의품목허가·신고·심사규정
(식품의약품안전청고시 제2009-222호, 2009.12.31)
제25조제2항제6호 희귀의약품지정이 해제된 품목의 경우
* 제2조제7호 별표1의 I. 신약 1. 화확구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의약품
* 제7조제6호 가목 [별표6] I. 2호. 가목. 희귀의약품지정이 해제된 품목</td></tr>
</table>

	*** 제28조제2항 : 개발국외의 사용국이 있는 품목으로 의약품집 수재 4호및5호 자료 면제**
⑭ 보완사항 및 검토의견	
⑮검토결과	시정적합 [붙임] 시정사항
<참고사항> ◎ 희귀의약품 해제 예정에 따라 신약으로서 허가 변경 ◎ 희귀의약품 지정해제 후 신약 변경허가 시 처리 방안(2009.04.17)에 따라 검토 - (안전성·유효성) 희귀의약품 최초 허가 시 검토된 바 있어 변경에 따른 규정 적용시 추가 검토되는 자료 없음 붙임 1. 시정사항 1부.	

<붙임 1> 시정사항 - (주)한국비엠에스제약, 스프라이셀정 20mg,50mg, 70mg(다사티닙)

Ⅰ. 사용상의 주의사항 중 "2. 다음 환자에는 투여하지 말 것"을 다음과 같이 시정하였습니다.

"2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분들에 대한 과민증 환자
2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다." 끝.