안전성·유효성 검토서

(■최초, □변경)

2006년 12월 5일

담당자	연구관	팀 장
김민강	박창원	김인규

종류[3]: 안전성유효성( )

① 신청자	(유)한국비엠에스제약	② 문서번호	172766 (2006.8.4.)
③ 제품명	스프라이셀정 50밀리그람	④ 분류번호	전문, 희귀, 421
⑤원료약품분량 (주성분)	이 약 1정 중 주성분 다사티닙(별규) 50mg		
⑥ 성상	백색-회백색의 'BNS'와 '528'이 한면에 새겨져 양면이 볼록한 타원형의 필름코팅정		
⑦ 효능·효과	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. 이 약의 유효성은 혈액학적, 세포유전학적 반응율을 근거로 하고 있다. 질병과 관련된 증상 개선이나 생존율 증가와 같은 임상적 유익성을 나타낸 임상시험은 없다.		
⑧ 용법·용량	스프라이셀(다사티닙)의 권고용량은 1일 140mg, 1회 70mg씩 1일 2회 아침과 저녁에 투여하는 것이다. 이 약은 복용 시 잘게 부수거나 자르지 않고, 그대로 삼켜 복용하여야 한다. 임상연구에서 스프라이셀 처치는 환자에게서 질환이 진행되거나 불내성이 생길 때까지 지속되었다. 완전한 세포유전학적 반응(a complete cytogenetic response)가 얻어진 후 처치를 중단한 효과는 조사된 바 없다. 1. 용량변경 용량 증가 또는 감소는 개인별 안전성과 내약성을 근거로 하며, 매 투여 시 20mg 단위로 실시할 것을 권고한다. 리팜핀(rifampin)과 같은 CYP3A4 유도제들은 스프라이셀의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜핀과 스프라이셀을 병용투여하는 것은 다사티닙의 Cmax와 AUC를 각각 81%와 82%씩 감소시키는 결과(스프라이셀의 혈		

	장 농도를 5배 감소시킴)를 초래하였다. 효소유도 가능성이 없거나 최소화된 대체병용약제의 선정이 권고된다. 만일 스프라이셀이 CYP3A4 유도제와 함께 투여되어야 한다면, 용량증가를 고려해야만 한다. 스프라이셀의 용량을 증가시켜야 할 경우, 환자는 독성에 관해 면밀히 관찰되어야 한다. 세인트 존스 워트 (St. John's Wort, Hypericum perforatum)는 예기치 않게 스프라이셀의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 스프라이셀을 복용하고 있는 환자는 세인트 존스워트를 병용하지 말아야 한다. 케토코나졸과 같은 CYP3A4 저해제들은 스프라이셀 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 효소유도 가능성이 없거나 최소화된 대체병용약제의 선정이 권고된다. 만일 스프라이셀이 CYP3A4 저해제와 함께 투여되어야 한다면, 1일 20-40mg 으로 용량감소를 고려해야만 한다. 2. 용량증가 성인 만성골수성 백혈병(CML)환자와 필라델피아 염색체양성 급성림프구성백혈병 (Ph+ ALL) 환자에 대한 임상연구에서, 권고용량에서 혈액학적 및 세포유전학적 반응을 얻지 못한 환자들의 경우 1회 90mg 1일 2회 (만성기 만성골수성 백혈병 환자), 또는 1회 100mg 1일 2회 (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 연구요법의 중단으로 관리하였다. 조혈모세포 성장인자는 골수억제내성 환자에서 사용되었다. 용량조절은 아래 표와 같이 권고한다. 표1. 호중구 감소증과 혈소판 감소증에 대한 용량조절(생략) 2) 비혈액학적 이상반응 스프라이셀 투여로 심각한 비혈액학적 이상반응이 발생된 경우, 이 반응이 사라지거나 개선될 때까지는 처치를 보류하여야 한다. 이후 적절한 상황이 되면 반응의 초기 증세에 따라 감소된 용량으로 처치를 재개할 수 있다.
⑨ 저장방법 및 유효기간	밀폐용기, 실온(15-30℃)보관, 사용기간: 12개월
⑪ 기원 및 개발경위	한국 BMS에서 “만성골수성 백혈병의 치료”에 대한 적응증으로 개발되었음
⑪ 약리작용 기전	BCR-ABL kinase, SRC family kinase를 비롯한 cephrin (EPH) receptor kinase, PDGFβ receptor 등을 포함한 발암성 kinase 의

	활동성 저해
⑫ 국내외 사용현황	○ 외국의 허가현황: 미국 (2006.6.28) ○ 외국의 희귀지정현황; 미국, 유럽 ○ 국내 희귀의약품 지정 (2006.10.31) - 대상질환: 1.이매티닙을 포함한 치료요법에 저항성이나 불내성을 나타낸 만성기, 가속기, 모구성 발증기(급성기)의 만성골수성백혈병 성인 환자의 치료 2. 필라델피아 염색체양성인 급성림프구성백혈병과 선행치료에 저항성이나 불내성을 가진 림프구성 만성골수성백혈병
⑬ 관련조항	제2조제1항제1호 신약, 제7조제2항 희귀의약품
⑭검토의견	**시정적합**

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① '안전성유효성( )" , ② '안전성유효성 심사제외( )" , ③ "안전성유효성( )" 안전성유 효성심사의뢰서만 접수시

[붙임] 시정사항

사용상의 주의사항 중

- 4.이상반응 중 1)의 “표4”를 “표2”로 시정하고,
- 7.임부, 수유부, 또는 가임여성을 아래와 같이 시정할 것

1)스프라이셀(다사티닙)은 임부 또는 피임을 하지 않은 가임여성에 대한 임상 연구가 없다. (“경고” 항 참조)

2)수유부: 스프라이셀이 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 스프라이셀을 투여받고 있는 여성은 모유수유를 하지 말아야 한다.

- 13.기타를 아래와 같이 시정할 것.

1)발암성, 유전독성, 수태능력의 손상

①발암성: 다사티닙에 대한 발암성 연구는 실시되지 않았다.

②유전독성: 다사티닙은 중국햄스터 난소세포에서 대사계 활성과 관계 없이, 염색체변이독성을 나타내었다. 다사티닙은 복귀돌연변이시험(Ames 검사)에서 유전독성을 보이지 않았고, 생체내 래드 소핵시험에서 유전독성을 보이지 않았다.

③수태능력의 손상: 다사티닙의 수컷 및 암컷의 수태능력에 대한 영향은 연구되지 않았다. 그러나, 반복독성 연구결과는 다사티닙이 생식기능과 수태능력을 손상시킬 잠재성을 지적하고 있다. 수컷 동물에서 나타난 손상은 정낭의 크기감소와 분비감소, 미숙전립선, 미숙정낭, 그리고 미숙고환을 포함하고 있다. 다사티닙의 투여는 원숭이에서 자궁염증, 자궁담석화, 그리고 설치류에서 낭종성 난소 및 난소비대증을 초래하였다. 끝.